20ª edición

HARRISON

PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

JAMESON

FAUCI

KASPER

HAUSER

LONGO

LOSCALZO

Mc Graw Hill Education

20ª edición

HARRISON
PRINCIPIOS DE
MEDICINA INTERNA

Editores

J. Larry Jameson, MD, PhD
Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, Raymond and Ruth Perelman School of Medicine; Executive Vice President, University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania

Dennis L. Kasper, MD
William Ellery Channing Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Immunobiology, Division of Immunology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Dan L. Longo, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, *New England Journal of Medicine,* Boston, Massachusetts

Anthony S. Fauci, MD
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Stephen L. Hauser, MD
Robert A. Fishman Distinguished Professor, Department of Neurology; Director, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco, California

Joseph Loscalzo, MD, PhD
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

VOLUMEN 2

Mc Graw Hill Education

MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • GUATEMALA • LONDRES
MADRID • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • SAN FRANCISCO
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

NOTA: Los trabajos del Dr. Fauci como autor y editor se realizaron fuera del ámbito de sus funciones como empleado del gobierno estadounidense. Estos trabajos representan sus puntos de vista.

Vice President and Group Publisher Professional: James Shanahan
Director General para Latinoamérica: Martín Chueco
Director Editorial: Hans Serrano
Gerente de Portafolio de Salud: Víctor López Suero
Editora Salud: Jahel Merediz
Sr. Product Lead: Margarita Valdez
Editora de desarrollo: Cristina Sánchez
Supervisión de Producción: Zeferino García
Desarrollo editorial y traducción: M&N Medical Solutrad, S.A. de C.V

20ª edición
HARRISON
PRINCIPIOS DE
MEDICINA
INTERNA
VOLUMEN 2

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A,
Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, Ciudad de México
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. Núm. 736

ISBN Volumen 1: 978-1-4562-6487-1
ISBN Volumen 2: 978-1-4562-6488-8
ISBN Volúmenes 1 y 2: 978-1-4562-6486-4
ISBN: 978-1-4562-6310-2 (de la versión digital)

Traducido de la 20a. edición en inglés de
Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 XXX 23 22 21 20 19

Two Volume Set ISBN 978-1-259-64403-0; MHID 1-259-64403-0
Volume 1 ISBN 978-1-259-64399-6; MHID 1-259-64399-9
Volume 2 ISBN 978-1-259-64401-6; MHID 1-259-64401-4
eBook Two Volume Set ISBN 978-1-259-64404-7; MHID 1-259-64404-9
Volume 1 eBook ISBN 978-1-259-64400-9; MHID 1-259-64400-6
Volume 2 eBook ISBN 978-1-259-64402-3; MHID 1-259-64402-2

Sección 1 Introducción a los trastornos cardiovasculares

231 Estudio del paciente con posible enfermedad cardiovascular

Joseph Loscalzo

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares (CVD, *cardiovascular diseases*) constituyen los trastornos graves de mayor prevalencia en los países industrializados y representan un problema de crecimiento rápido en los países en vías de desarrollo **(cap. 233)**. Las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria ajustadas para la edad han disminuido en dos tercios en las últimas cuatro décadas en Estados Unidos; esto refleja la identificación y reducción de factores de riesgo, así como de mejores tratamientos e intervenciones para el manejo de la arteriopatía coronaria, arritmias e insuficiencia cardiaca. No obstante, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la causa más común de muerte, responsables del 35% de todas las muertes, casi 1 millón cada año. Alrededor del 25% de estas muertes son repentinas. Además, tales enfermedades tienen una prevalencia muy alta, están diagnosticadas en 80 millones de adultos, casi 35% de dicha población. La prevalencia creciente de trastornos como obesidad **(cap. 395)**, diabetes mellitus tipo 2 **(cap. 396)** y síndrome metabólico **(cap. 401)**, que son factores de riesgo importantes para la aterosclerosis, en la actualidad amenazan con revertir los avances que se han logrado en la reducción de la mortalidad por CAD ajustada para la edad.

Por muchos años se consideró que las enfermedades cardiovasculares eran más frecuentes en varones que en mujeres. De hecho, los decesos por dichas causas son más elevados en mujeres (43%) que en varones (37%) **(cap. 391)**. Además, si bien el número absoluto de decesos secundarios a dichas enfermedades disminuyó en las últimas décadas en los varones, esta cifra ha aumentado en las mujeres. La inflamación, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico al parecer son más importantes en la patogenia de la aterosclerosis coronaria en mujeres que en varones. La arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) se acompaña más a menudo de disfunción de la microcirculación coronaria en las mujeres que en los varones. La prueba de esfuerzo tiene una menor precisión diagnóstica para predecir la obstrucción de arterias coronarias en las mujeres.

EVOLUCIÓN NATURAL

Los trastornos cardiovasculares a menudo se presentan de forma aguda, como en el caso de una persona previamente asintomática con un infarto agudo del miocardio **(cap. 269)** o el paciente previamente asintomático con miocardiopatía hipertrófica **(cap. 254)** o un intervalo QT largo **(cap. 247)** cuya primera manifestación clínica es el síncope o incluso la muerte súbita. Sin embargo, el médico puede reconocer al paciente con riesgo de estas complicaciones mucho antes de que se presenten y a menudo tomará las medidas para evitar su presentación. Por ejemplo, el individuo con infarto agudo del miocardio a menudo tiene factores de riesgo para la aterosclerosis durante muchos años. Si éstos se hubiesen detectado, su eliminación o reducción podría haber retardado o incluso evitado el infarto. Asimismo, el individuo con miocardiopatía hipertrófica puede haber tenido un soplo cardiaco durante años o un antecedente familiar de este trastorno. Tales datos podrían haber sido motivo para llevar a cabo un estudio ecocardiográfico para el reconocimiento del trastorno y para su tratamiento apropiado mucho antes de que se presentara una manifestación aguda importante.

Por otra parte, los pacientes con valvulopatía cardiaca o miocardiopatía dilatada idiopática tienen una evolución prolongada caracterizada por disnea de aumento gradual y otras manifestaciones de insuficiencia cardiaca crónica que culminan en episodios de deterioro agudo sólo en las etapas avanzadas de la enfermedad. Es muy importante comprender la evolución natural de diversos trastornos cardiacos de manera que se puedan aplicar medidas diagnósticas y terapéuticas que sean apropiadas a cada etapa del padecimiento y brindar al paciente y a su familia un mejor pronóstico.

SÍNTOMAS CARDIACOS

Por lo general, los síntomas causados por las cardiopatías se relacionan con isquemia del miocardio, alteraciones de la contracción o relajación del mismo, obstrucción del flujo sanguíneo o alteraciones del ritmo o de la frecuencia. La isquemia, causada por un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del corazón, se manifiesta más a menudo como malestar torácico **(cap. 11)**, en tanto que la reducción en la capacidad de bombeo del corazón suele desencadenar fatiga y aumento de la presión intravascular retrógrada del ventrículo insuficiente. Esto último produce una acumulación anormal de líquido manifestada por edema periférico **(cap. 37)** o congestión pulmonar y disnea **(cap. 33)**. La obstrucción al flujo sanguíneo, como la que ocurre en la estenosis valvular, ocasiona síntomas similares a los que produce la insuficiencia miocárdica **(cap. 252)**. Por lo regular, las arritmias cardiacas aparecen de manera súbita; los síntomas y signos resultantes incluyen palpitaciones **(cap. 39)**, disnea, hipotensión y síncope **(cap. 18)**. Con frecuencia se presentan y desaparecen de forma rápida.

Si bien la disnea, el malestar torácico, el edema y el síncope son manifestaciones fundamentales de las enfermedades cardiacas, también se presentan en otros trastornos. Así, se observa disnea en circunstancias tan diversas como neumopatías, obesidad marcada y ansiedad **(cap. 33)**. El dolor torácico también puede deberse a diversas causas extracardiacas y cardiacas diferentes a la isquemia miocárdica **(cap. 11)**. El edema, dato importante en la insuficiencia cardiaca no tratada o atendida en forma inadecuada, también se presenta en casos de nefropatía primaria y de cirrosis hepática **(cap. 37)**. El síncope ocurre no sólo con las arritmias cardiacas importantes sino también en diversos trastornos neurológicos **(cap. 18)**. A menudo es posible determinar si la cardiopatía es o no la causa de estos síntomas simplemente con una exploración clínica cuidadosa **(cap. 234)**, complementada con estudios no invasivos como electrocardiografía en reposo y durante el ejercicio **(cap. 235)**, ecocardiografía, radiografías y otros estudios de imágenes del miocardio **(cap. 236)**.

Aunque la función miocárdica o coronaria sea adecuada en reposo, puede resultar insuficiente durante el esfuerzo. Por eso, el dolor torácico o disnea producidos sólo durante la actividad es característica de las cardiopatías, mientras que, por el contrario, la aparición de síntomas en reposo y su remisión con el esfuerzo raramente ocurren en los enfermos con cardiopatía orgánica. Por tanto, es importante realizar una historia clínica cuidadosa respecto a la relación de los síntomas con el esfuerzo.

Muchos enfermos con CVD también pueden estar asintomáticos, tanto en reposo como durante el ejercicio, pero suelen manifestar algún signo patológico en la exploración física, como un soplo cardiaco, aumento de la presión arterial sistémica o una anomalía del electrocardiograma (ECG) o prueba de imagen. En individuos asintomáticos se debe valorar el riesgo total de CAD con la valoración clínica y la determinación de las concentraciones de colesterol y sus fracciones, al igual que otros biomarcadores, como la proteína C reactiva en algunos pacientes. Como la primera manifestación clínica de la CAD puede ser letal (muerte súbita cardiaca, infarto agudo de miocardio o apoplejía en personas asintomáticas con anterioridad) es indispensable identificar a los pacientes con riesgo elevado de tales complicaciones y llevar a cabo otros estudios adicionales y medidas preventivas.

DIAGNÓSTICO

Como lo ha señalado la *New York Heart Association* (NYHA), los elementos para efectuar un diagnóstico cardiaco completo comprenden:

1. *La causa subyacente.* La enfermedad, ¿tiene un origen congénito, hipertensivo, isquémico o inflamatorio?
2. *Las anomalías anatómicas.* ¿Cuáles son las cavidades cardiacas afectadas? ¿Se encuentran hipertróficas, dilatadas o ambas? ¿Cuáles son las válvulas afectadas? ¿Son insuficientes o presentan estenosis? ¿Existe afectación del pericardio? ¿Se ha producido un infarto del miocardio?

CUADRO 231-1 Clasificación funcional de la *New York Heart Association*

Clase I	Clase III
No existe limitación de la actividad física	Notable limitación de la actividad física
Ausencia de síntomas con la actividad habitual	Una actividad inferior a la habitual provoca síntomas
Clase II	Ausencia de síntomas en reposo
Ligera limitación de la actividad física	**Clase IV**
La actividad habitual provoca síntomas	Imposibilidad de realizar cualquier actividad física sin sufrir molestias
	Presencia de síntomas en reposo

Fuente: Modificado de *The Criteria Committee of the New York Heart Association*.

3. *Las alteraciones fisiológicas.* ¿Se observa alguna arritmia? ¿Existen signos de insuficiencia cardiaca congestiva o de isquemia miocárdica?
4. *La discapacidad funcional*. ¿Qué intensidad tiene la actividad física necesaria para que surjan los síntomas? La clasificación propuesta por la NYHA es útil para describir la discapacidad funcional **(cuadro 231-1)**.

Un ejemplo puede ilustrar la importancia de hacer un diagnóstico completo. En el caso de una persona que acude al médico por dolor precordial originado por el ejercicio, tiene gran importancia clínica identificar que la causa es isquemia del miocardio. Sin embargo, esta simple identificación no basta para planificar la estrategia terapéutica ni el pronóstico. Es necesario identificar las anomalías anatómicas primarias que la originan (p. ej., aterosclerosis coronaria o estenosis aórtica) y valorar si contribuyen otros factores, como algún trastorno funcional que cause desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por el miocardio (anemia acentuada, tirotoxicosis o taquicardia supraventricular). Por último, la gravedad de la discapacidad condiciona la extensión y el momento de los estudios diagnósticos e influye en la estrategia terapéutica que se escoja.

La confirmación del diagnóstico cardiaco correcto y completo a menudo se inicia con la anamnesis y la exploración física **(cap. 234)**. De hecho, aún constituyen la base del diagnóstico de una amplia gama de trastornos. El examen clínico puede complementarse con cinco tipos de pruebas: 1) electrocardiograma **(cap. 235)**, 2) estudios de imagen no invasivos (radiografía de tórax, ecocardiograma, gammagrafías, tomografía computarizada [CT, *computed tomography*], CT por emisión de positrones e imágenes por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*]) **(cap. 236)**, 3) análisis de sangre para valorar el riesgo (p. ej., mediciones de lípidos, proteína C reactiva) o pruebas de función cardiaca (p. ej., péptido natriurético cerebral [BNP, *brain natriuretic peptide*] **[cap. 252]**), 4) en ocasiones exámenes especializados invasivos (p. ej., cateterismo cardiaco y arteriografía coronaria **[cap. 237]**) y 5) pruebas genéticas para identificar cardiopatías monogénicas (p. ej., miocardiopatía hipertrófica **[cap. 254]**, síndrome de Marfan **[cap. 406]** y anomalías en los conductos iónicos cardiacos que ocasionan prolongación del intervalo QT e incremento del riesgo de muerte súbita **[cap. 241]**). Estas pruebas se encuentran disponibles cada vez con mayor facilidad.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Cuando se documenta la historia clínica de un paciente con CVD conocida o presunta, se debe prestar especial atención a los antecedentes familiares. La agregación familiar es frecuente en muchas cardiopatías. Se ha descrito la transmisión mendeliana de algunos defectos monogénicos, como sucede en la miocardiopatía hipertrófica **(cap. 254)**, el síndrome de Marfan **(cap. 406)** y la muerte súbita relacionada con el síndrome de QT largo **(cap. 247)**. La CAD precoz, la hipertensión esencial, la diabetes mellitus tipo 2 y las hiperlipidemias (los factores de riesgo más importantes para la aparición de CAD) suelen ser trastornos poligénicos. Si bien la transmisión familiar resulta menos evidente que en los trastornos monogénicos, también resulta útil valorar el riesgo y el pronóstico en los trastornos poligénicos. Las CVD familiares no sólo obedecen a una base genética, sino también a hábitos dietéticos o de comportamiento de la familia, como el consumo excesivo de sal o de alimentos, o el tabaquismo.

VALORACIÓN DE LA ALTERACIÓN FUNCIONAL

Para valorar la gravedad del trastorno funcional en un enfermo con cardiopatía se debe conocer con la mayor precisión posible su actividad y grado de esfuerzo antes de aparecer los síntomas. Por eso, no basta con establecer que el paciente se queja de disnea. Si la disnea se produce después de subir dos tramos largos de escaleras, la alteración funcional es bastante menor que cuando estos mismos síntomas sobrevienen tras dar unos cuantos pasos sobre el suelo plano. Por otro lado, se valora el grado de actividad física habitual en el trabajo o durante el tiempo libre. La aparición de disnea al subir dos pisos en un corredor de maratón posee mucho mayor importancia que la disnea al subir un piso que presenta una persona sedentaria. Es necesario incluir en la anamnesis el tratamiento que sigue el enfermo. Por ejemplo, la persistencia o aparición de edema, disnea y otras manifestaciones de insuficiencia cardiaca en un paciente cuya dieta está rígidamente restringida en contenido de sodio y que toma dosis óptimas de diuréticos y otros medicamentos para la insuficiencia cardiaca **(cap. 252)** son mucho más graves que las manifestaciones similares cuando no se han aplicado estas medidas. Asimismo, la presentación de angina de pecho pese al tratamiento con dosis óptimas de múltiples fármacos antianginosos **(cap. 267)** es más importante que en un paciente sin tratamiento. Para tratar de confirmar el avance de los síntomas y, de esta manera la gravedad de la enfermedad subyacente, es útil verificar qué tareas específicas, si existiera alguna, podía realizar el paciente seis meses o un año antes y que en el presente no puede llevar a cabo.

ELECTROCARDIOGRAMA

(Cap. 235) Aunque se recomienda realizar un ECG a todos los pacientes con cardiopatía posible o confirmada, esta prueba rara vez permite confirmar un diagnóstico específico, salvo la identificación de arritmias, anomalía de la conducción, hipertrofia ventricular e infarto agudo del miocardio. La posibilidad de obtener un trazado electrocardiográfico normal es muy amplia; el trazo se modifica de forma significativa por factores no cardiacos, como la edad, la constitución corporal y las concentraciones séricas de electrólitos. En general, los cambios en el trazo electrocardiográfico se deben interpretar en el contexto de otros signos de anomalías cardiovasculares.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON UN SOPLO CARDIACO

(Fig. 231-1) A menudo se puede dilucidar la causa de un soplo cardiaco mediante una valoración sistemática de sus principales características: momento de aparición durante el ciclo cardiaco, duración, intensidad, calidad, frecuencia, configuración, ubicación e irradiación, tomando en cuen-

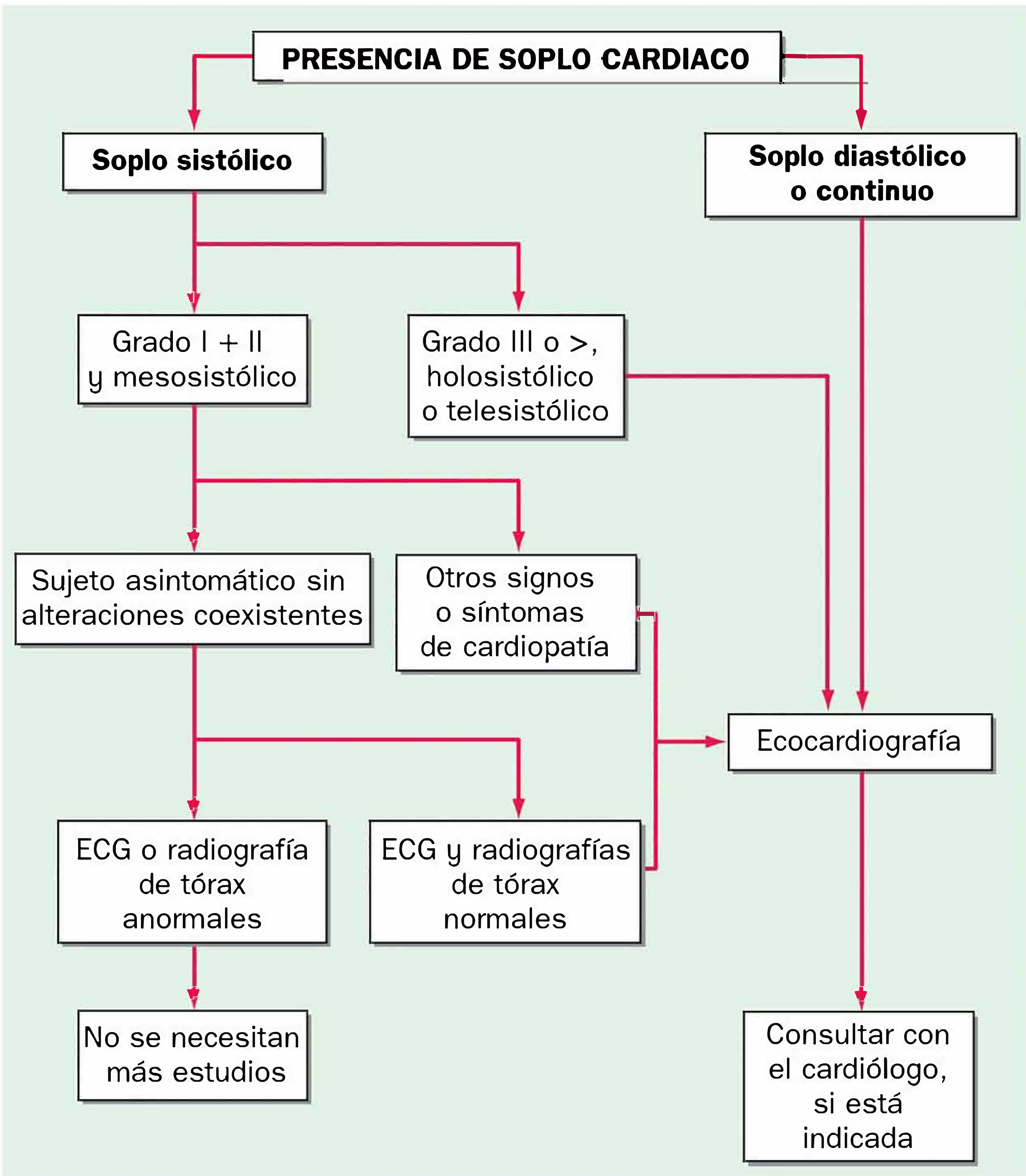


FIGURA 231-1 Método para la valoración de un soplo cardiaco. ECG, electrocardiograma. *(Reproducida con autorización de Primary Cardiology, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman [eds]. Philadelphia, Saunders, 2003.)*

ta los antecedentes, la exploración física general y otras características del examen cardiaco, según se describe en el **capítulo 234**.

Casi todos los soplos cardiacos son mesosistólicos y suaves (grados I a II/VI). Cuando estos soplos se presentan en un niño o adulto joven asintomático *sin* otros datos de cardiopatía en el examen clínico, por lo general son benignos y casi nunca se requiere la ecocardiografía. Por otra parte, la ecocardiografía bidimensional Doppler **(cap. 236)** está indicada en pacientes con soplos sistólicos intensos (grados ≥III/VI), sobre todo en los holosistólicos o telesistólicos, y en la mayoría de los enfermos con soplos diastólicos o continuos.

DIFICULTADES LATENTES EN MEDICINA CARDIOVASCULAR

La subespecialización creciente de la medicina interna y el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas avanzadas en cardiología pueden traer consigo diversas consecuencias adversas o desfavorables. Algunos ejemplos son:

1. La imposibilidad del *médico no cardiólogo* de reconocer manifestaciones cardiacas importantes de enfermedades multiorgánicas, por ejemplo, la presentación de estenosis mitral, agujero oval permeable o arritmia auricular transitoria, o los tres problemas a la vez, en un paciente con apoplejía, o la presentación de hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar en un enfermo con esclerodermia o síndrome de Raynaud. Se debe realizar un examen cardiovascular para identificar y valorar la gravedad del compromiso cardiovascular que acompaña a muchos trastornos no cardiacos.
2. La imposibilidad del *cardiólogo* de reconocer trastornos multiorgánicos subyacentes en pacientes con cardiopatías. Por ejemplo, en un paciente de edad avanzada con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca inexplicable deben realizarse estudios para detectar hipertiroidismo. Asimismo, en un paciente con bloqueo auriculoventricular fluctuante sin causa identificable se debe considerar la enfermedad de Lyme (borreliosis). Una anomalía cardiovascular proporciona el dato clave decisivo para el reconocimiento de algunos trastornos generales. Por ejemplo, un derrame pericárdico inexplicable puede ser un dato inicial clave para el diagnóstico de tuberculosis o neoplasia.
3. La dependencia excesiva de las pruebas complementarias, sobre todo de técnicas invasivas para el examen del aparato cardiovascular. El cateterismo cardiaco y la arteriografía coronaria **(cap. 237)** brindan información diagnóstica precisa que es decisiva para la valoración clínica y crucial para formular un plan terapéutico en pacientes con CAD documentada o sospechada. Si bien se ha prestado mucha atención a estos exámenes, es importante reconocer que sirven para *complementar*, no para *sustituir*, una exploración clínica exhaustiva mediante técnicas clínicas no invasivas. En pacientes con dolor torácico y sospecha de CAD no se debe realizar una arteriografía coronaria en vez de una anamnesis clínica cuidadosa. Si bien la arteriografía coronaria permite confirmar si hay obstrucción de las arterias coronarias y la gravedad de la misma, los resultados del procedimiento en sí, a menudo no proporcionan una respuesta definida de si una manifestación de dolor torácico de un paciente se debe a arteriosclerosis coronaria y si está o no indicada una revascularización.

Pese a la enorme utilidad de las pruebas invasivas en determinadas circunstancias, no hay que olvidar que también entrañan riesgos para el enfermo, producen molestias, se acompañan de un considerable gasto económico y provocan una sobrecarga de las instalaciones médicas. Por consiguiente, deben realizarse sólo cuando los resultados puedan modificar el tratamiento del paciente.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES

La prevención de las enfermedades cardiovasculares, sobre todo la CAD, es una de las tareas más importantes de quienes brindan atención primaria y también de los cardiólogos. La prevención comienza con la valoración del riesgo seguida de la intervención para modificar el estilo de vida, como lograr un peso óptimo, actividad física y suspender el tabaquismo y el tratamiento intensivo de todos los factores de riesgo anormales, como son la hipertensión, la hiperlipidemia y la diabetes mellitus **(cap. 396)**.

Una vez confirmado el diagnóstico completo, por lo general se dispone de diversos tratamientos. A continuación se enumeran algunos ejemplos para mostrar las modalidades terapéuticas de estos trastornos:

1. Cuando no se encuentra cardiopatía se comunicará al paciente de forma clara y definitiva y *no* se le citará para revisión en el futuro. Si no existe enfermedad, una atención continuada puede causar ansiedad y preocupación del enfermo sobre la posibilidad de una cardiopatía.
2. Si no se detecta enfermedad cardiovascular, pero el enfermo tiene uno o varios factores de riesgo que favorecen la CAD **(cap. 267)**, conviene diseñar un plan para reducirlos y valorar de forma periódica al enfermo a fin de comprobar si cumple el tratamiento y si se han reducido los factores de riesgo.
3. En pacientes con valvulopatía que se encuentran asintomáticos o tienen síntomas leves, es necesaria una revisión periódica cada seis o 12 meses, mediante exploración clínica no invasiva. De esta manera se pueden reconocer los primeros signos de deterioro de la función ventricular y efectuar, en los casos indicados, una intervención quirúrgica antes de que aparezcan los síntomas incapacitantes, una lesión irreversible del miocardio o se eleve el riesgo de la intervención quirúrgica **(cap. 256)**.
4. En pacientes con CAD **(cap. 267)** se considerarán las guías de práctica clínica vigentes para decidir el tipo de tratamiento (farmacológico, intervención coronaria percutánea o revascularización quirúrgica). La revascularización mecánica tal vez se emplea con demasiada frecuencia en Estados Unidos y quizá con muy poca frecuencia en Europa oriental y en los países en vías de desarrollo. La simple presencia de angina de pecho o la demostración de una estenosis crítica de la arteria coronaria, o ambas a la vez, no debe ser motivo automático para tomar la decisión de tratar al paciente mediante revascularización. Más bien, estos procedimientos deben limitarse a enfermos con CAD cuya angina de pecho no ha respondido de forma adecuada al tratamiento farmacológico o en quienes se ha demostrado que la revascularización mejora la evolución natural (p. ej., síndrome coronario agudo o arteriopatía coronaria de múltiples vasos con disfunción del ventrículo izquierdo).

232 Biología básica del aparato cardiovascular

Joseph Loscalzo, Peter Libby, Calum A. MacRae

BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DEL APARATO CARDIOVASCULAR

El corazón se forma en las primeras etapas de la embriogénesis **(fig. 232-1)**, distribuyendo sangre, nutrimentos y oxígeno a otros órganos en desarrollo mientras continúa su crecimiento y experimenta complejos cambios morfogenéticos. Los primeros progenitores cardiacos surgen dentro de zonas con forma de semilunas del mesodermo esplácnico lateral bajo la influencia de múltiples señales y migran a la línea media para formar el tubo cardiaco primitivo: una sola capa de endocardio y otra de precursores de cardiomiocitos.

El tubo cardiaco lineal experimenta una flexión asimétrica que se coordina con la especificación de la cavidad y el crecimiento multicapa de diferentes regiones del tubo cardiaco para producir las presuntas aurículas y ventrículos. Las células continúan migrando hacia el corazón en ambos extremos desde los campos cardiacos tardíos o secundarios del mesodermo faríngeo a medida que se producen la flexión y el crecimiento. Estas células muestran una expresión génica distintiva (p. ej., Islote-1) y una fisiología particular (p. ej., el manejo del calcio), que contribuyen en algunas áreas distintivas del corazón adulto, incluidos la aurícula derecha y el ventrículo derecho. Los diferentes orígenes embrionarios de las células de los ventrículos derecho e izquierdo podrían ayudar a explicar por qué algunas formas de cardiopatías congénitas y del adulto afectan a estas regiones del corazón en distintos grados.

Después de la flexión y la formación de las cavidades, una serie de fenómenos morfogenéticos dividen los lados izquierdo y derecho del corazón; separan las aurículas de los ventrículos y forman la aorta y la arteria pulmonar a partir del tronco arterioso. Las válvulas cardiacas se forman entre las aurículas y los ventrículos y entre los ventrículos y los vasos de salida. Al principio del desarrollo, la capa única de células miocárdicas secreta una matriz extracelular rica en ácido hialurónico, o "jalea cardiaca", que se acumula dentro de los cojines endocárdicos, precursores de las válvulas cardiacas. Las señales de las células miocárdicas que lo recubren

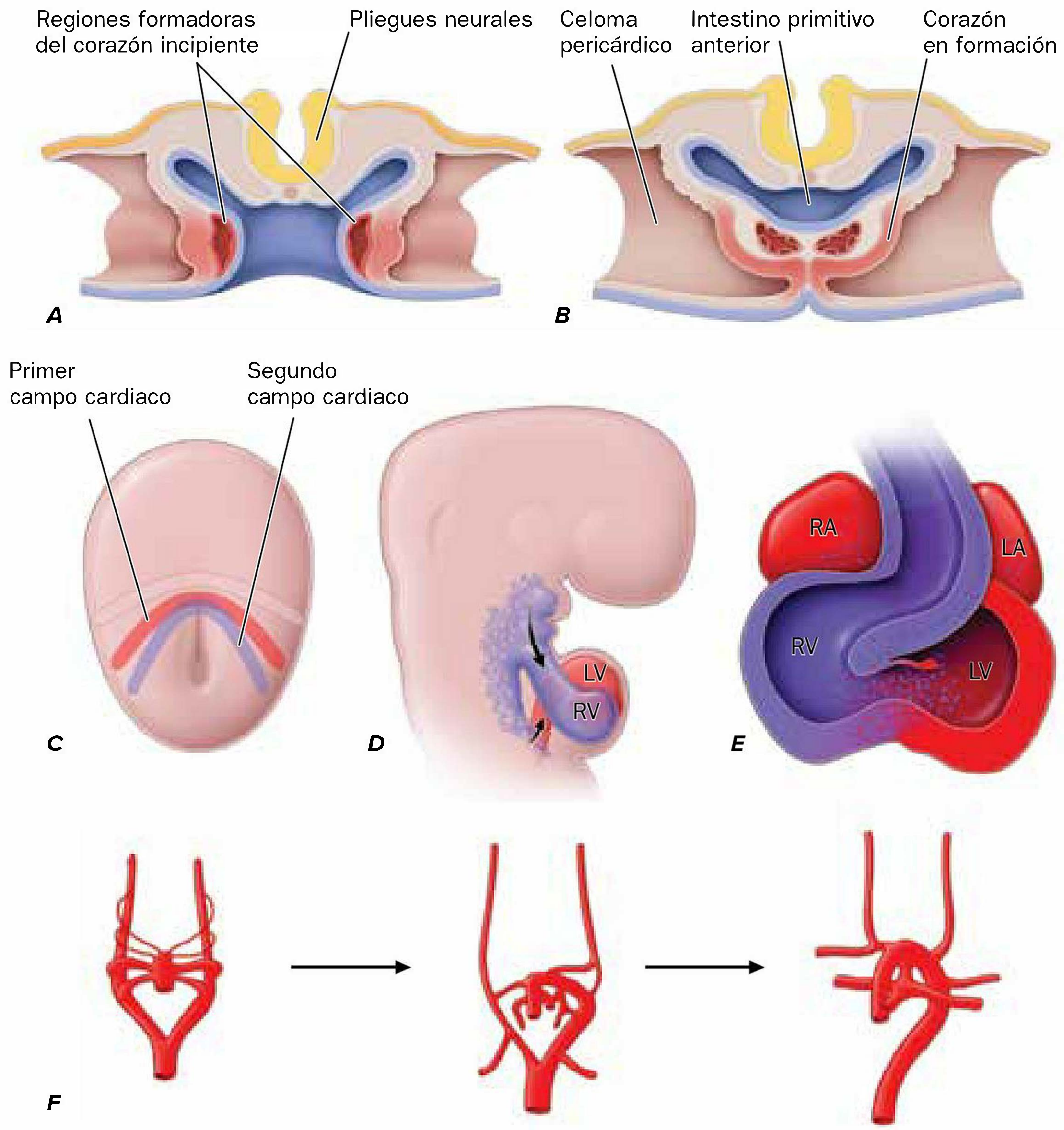


FIGURA 232-1 ***A.*** Esquema de un corte transversal a través de un embrión temprano que muestra las regiones bilaterales en las que se forman los tubos cardiacos tempranos. ***B.*** Más tarde, los tubos cardiacos bilaterales migran a la línea media y se fusionan para formar el tubo cardiaco lineal. ***C.*** En la etapa semilunar temprana cardiaca del desarrollo embrionario, los precursores cardiacos incluyen un campo cardiaco primario destinado a formar el tubo cardiaco lineal y un segundo campo cardiaco destinado a agregar miocardio a los polos de entrada y salida del corazón. ***D.*** Las células del segundo campo cardiaco ocupan la región faríngea antes de migrar luego al corazón en maduración. ***E.*** Grandes porciones del ventrículo derecho y la vía de salida y algunas células dentro de las aurículas provienen del segundo campo cardiaco. ***F.*** Las arterias del cayado aórtico se forman como conjuntos simétricos de vasos que luego se remodelan bajo la influencia de la cresta neural para formar la vasculatura madura asimétrica. LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho.

activan la migración, invasión y cambios fenotípicos en las células endocárdicas subyacentes, que experimentan una transformación epitelial-mesenquimatosa para invadir y poblar con células la matriz del cojín endocárdico. Los componentes mesenquimatosos proliferan y se remodelan para formar las valvas maduras.

Los grandes vasos forman una serie de arcos arteriales bilateraes y simétricos que experimentan una remodelación asimétrica para formar la vasculatura central madura. Las células migratorias de la cresta neural, originadas en la parte dorsal del tubo neural, coordinan este proceso y son necesarias para la remodelación del cayado aórtico y la tabicación del tronco arterial. Las células de músculo liso dentro de la túnica media del cayado aórtico, el conducto arterioso y las arterias carótidas derivan de la cresta neural. En cambio, el músculo liso de la aorta descendente surge del mesodermo de la placa lateral, y el músculo liso de la parte proximal se origina en el segundo campo cardiaco. Las células de la cresta neural son sensibles a la vitamina A y al ácido fólico; las cardiopatías congénitas que implican una remodelación anormal del arco aórtico se ha asociado con deficiencias maternas de estas vitaminas. Los orígenes embrionarios compartidos de diferentes tipos de células cardiovasculares generan asociaciones sindrómicas entre diversas cardiopatías congénitas y anomalías no cardiacas.

La formación de las arterias coronarias requiere la adición de otra población celular más al corazón embrionario. Las células epicárdicas se originan del órgano proepicárdico, un derivado del tabique transverso, que también contribuye en la formación de la porción fibrosa del diafragma y al hígado. Las células proepicárdicas forman el músculo liso de las arterias coronarias y son necesarias para un adecuado patrón de distribución. Otros tipos de células dentro del corazón (p. ej., fibroblastos) también pueden originarse en el proepicardio.

El sistema de conducción cardiaca, que genera y propaga los impulsos eléctricos, se diferencia a partir de los precursores de los miocardiocitos. El sistema de conducción está constituido por componentes de conducción lenta (proximales), como los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), así como componentes de conducción rápida (distales), incluido el haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje. Los precursores dentro del seno venoso dan origen al nódulo SA, mientras que los que están dentro del conducto AV maduran en tipos celulares heterogéneos que componen el nódulo AV. La llamada conducción decremental a través del nódulo AV retrasa los impulsos eléctricos entre las aurículas y los ventrículos, mientras que el sistema de conducción distal conduce rápidamente el impulso por los ventrículos. Cada compartimiento del sistema de conducción expresa distintas proteínas de unión gap y conductos iónicos que caracterizan los destinos distintivos de las células y sus propiedades eléctricas. Los defectos en el desarrollo del sistema de conducción pueden generar trastornos electrofisiológicos clínicos, como bloqueo cardiaco congénito o síndrome de preexcitación (síndrome de Wolff-Parkinson-White) **(cap. 241)**.

ORIGEN DE LAS CÉLULAS VASCULARES

Como se indicó antes, las células del músculo liso de varios tipos de arterias provienen de diferentes fuentes. Algunas células musculares lisas arteriales de la parte superior del cuerpo derivan de la cresta neural, mientras que las arterias de la parte inferior del cuerpo generalmente reclutan células de las estructuras mesodérmicas vecinas durante el desarrollo. Las células precursoras endoteliales derivadas de la médula ósea pueden ayudar a la reparación de las arterias dañadas o envejecidas. Además, las células madre vasculares multipotentes, presentes en las paredes de los vasos, pueden originar células musculares lisas que se acumulan en las arterias dañadas o ateromatosas **(caps. 92 y 473)**.

VASOS SANGUÍNEOS

ULTRAESTRUCTURA VASCULAR

Los vasos sanguíneos participan en la actividad fisiológica y desempeñan funciones en la biología de la enfermedad en prácticamente todos los sistemas orgánicos. Los vasos sanguíneos más pequeños (capilares) presentan una monocapa de células endoteliales sobre una membrana basal, adyacente a una capa discontinua de células similares al músculo liso conocidas como *pericitos* **(fig. 232-2*A*)**. Las arterias suelen tener una estructura trilaminar **(fig. 232-2*B-E*)**. La *íntima* consta de una sola capa de células endoteliales que se continúa con los capilares. La capa media o *túnica media*, consta de capas de células de músculo liso; en las venas, esta capa puede contener sólo algunas láminas de células de músculo liso (fig. 232-2*B*). La capa externa (*adventicia*) está formada por una matriz extracelular más laxa que tiene interpuestos fibroblastos, mastocitos y terminaciones nerviosas. Las arterias de mayor calibre tienen su propia vasculatura, el *vasa vasorum*, que nutre la superficie externa de la túnica media.

El tono muscular arteriolar regula la presión arterial y el flujo a través de los lechos arteriales (fig. 232-2*C*). Las arterias musculares medianas también contienen capas prominentes de músculo liso (fig. 232-2*D*) que participan en la aterosclerosis. Las arterias elásticas de mayor tamaño tienen una túnica media mucho más estructurada formada por bandas concéntricas de células de músculo liso interpuestas con extractos de matriz extracelular rica en elastina (fig. 232-2*E*). Las arterias más grandes forman una lámina elástica interna entre la íntima y la media, mientras que una lámina elástica externa separa la media de la adventicia que la rodea.

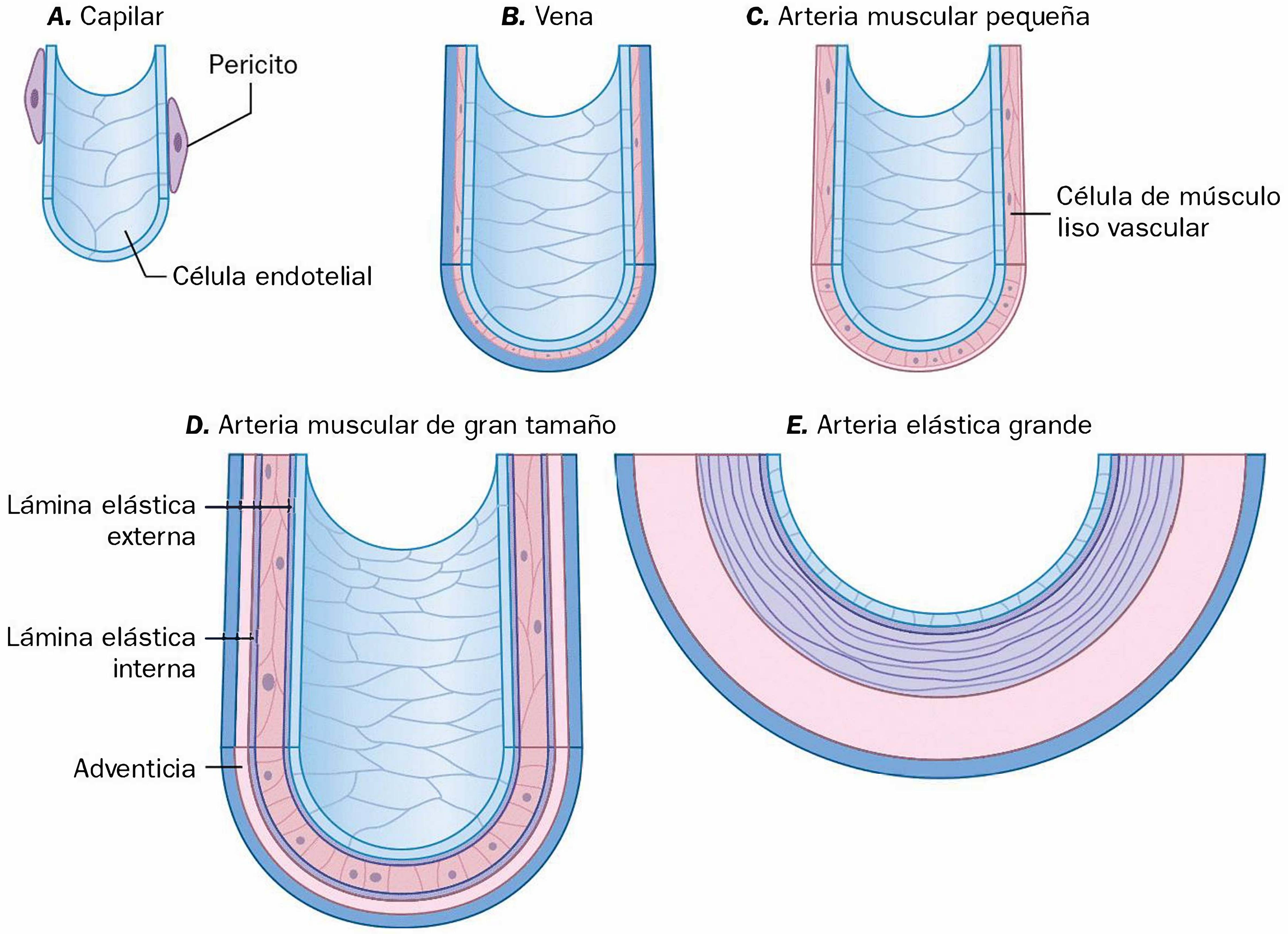


FIGURA 232-2 Esquemas de las estructuras de diversos tipos de vasos sanguíneos. ***A.*** Los capilares constan de un tubo endotelial en contacto con una población discontinua de pericitos. ***B.*** Es típico que las venas tengan capas medias delgadas y adventicias más gruesas. ***C.*** Una arteria muscular pequeña consta de una túnica media prominente. ***D.*** Las arterias musculares de mayor tamaño tienen una capa media prominente con células de músculo liso embebidas en una matriz extracelular compleja. ***E.*** Las arterias elásticas más grandes cuentan con capas circulares de tejido elástico que alternan con anillos concéntricos de células de músculo liso.

BIOLOGÍA DE LA CÉLULA VASCULAR

Célula endotelial El endotelio forma la interfaz entre los tejidos y el compartimiento sanguíneo; regula el paso de moléculas y células. La capacidad de las células endoteliales para servir como una barrera selectivamente permeable falla en las enfermedades vasculares, incluidas la aterosclerosis, la hipertensión y la nefropatía, así como en el edema pulmonar, septicemia y otras situaciones con "fuga capilar".

El endotelio también participa en la regulación local del flujo sanguíneo y tono vascular. Las sustancias endógenas producidas por las células endoteliales, como la prostaciclina, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, el óxido nítrico (NO) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), proporcionan estímulos vasodilatadores tónicos bajo condiciones fisiológicas *in vivo* **(cuadro 232-1)**. La alteración en la producción o un catabolismo excesivo del NO afectan a la función vasodilatadora dependiente del endotelio y contribuye a una vasoconstricción excesiva y patológica. Las mediciones en la dilatación mediada por el flujo pueden valorar la función vasodilatadora endotelial en humanos **(fig. 232-3)**. Las células endoteliales también producen potentes sustancias vasoconstrictoras como la endotelina. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, como el anión superóxido (O_2^-), por las células endoteliales o de músculo liso en condiciones patológicas (p. ej., exposición excesiva a angiotensina II) puede promover la tensión oxidativa local e inactivar el óxido nítrico.

El endotelio normal presenta una interacción limitada con los leucocitos sanguíneos circulantes; sin embargo, cuando es activado por productos bacterianos, como endotoxinas o citocinas proinflamatorias liberadas durante la infección o lesión, las células endoteliales expresan una serie de moléculas de adhesión leucocítica que fija diversas clases de leucocitos en diferentes condiciones patológicas. Las moléculas de adhesión y quimiocinas generadas durante la infección bacteriana aguda tienden a reclutar granulocitos, mientras que en las enfermedades inflamatorias crónicas, como la tuberculosis o la aterosclerosis, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión que favorecen el reclutamiento de monocitos. Las células endoteliales participan en la fisiopatología de muchas enfermedades inmunitarias. La lisis de células endoteliales mediada por complemento representa un ejemplo de lesión de los tejidos mediada por factores inmunitarios. La presentación de antígenos del complejo de histocompatibilidad ajenos por parte de las células endoteliales en los aloinjertos de órganos sólidos, favorecen la arteriopatía en el aloinjerto, mientras que la lesión endotelial mediada por mecanismos inmunitarios también participa en la púrpura trombocitopénica trombótica o en el síndrome hemolítico-urémico.

El endotelio también regula el equilibrio entre la trombosis y la hemostasia mediante un conjunto de vías reguladoras. Cuando se activan por citocinas inflamatorias, endotoxinas bacterianas o angiotensina II, por ejemplo, las células endoteliales pueden producir cantidades sustanciales del principal inhibidor de la fibrinólisis, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*). Por tanto, en circunstancias patológicas, la célula endotelial puede favorecer la acumulación local de trombo, en lugar de combatirlo. Los estímulos inflamatorios también inducen la expresión del factor tisular procoagulante potente, que contribuye a la coagulación intravascular diseminada en la septicemia.

Las células endoteliales regulan la proliferación de las células de músculo liso subyacente. Por ejemplo, el glucosaminoglicano de heparán sulfato elaborado por las células endoteliales inhibe la proliferación del músculo liso; en presencia de lesión, las células endoteliales generan factores de crecimiento y compuestos quimiotácticos, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que induce la migración y proliferación de células de músculo liso vascular. La alteración de la regulación de estas moléculas estimuladoras del crecimiento puede favorecer la acumulación de músculo liso en las lesiones ateroscleróticas.

CUADRO 232-1 Funciones endoteliales en los estados de salud y enfermedad

FENOTIPO HOMEOSTÁTICO	FENOTIPO DISFUNCIONAL
Optimizar el equilibrio entre la vasodilatación y la vasoconstricción	Alteraciones en la dilatación, vasoconstricción
Antitrombótico, profibrinolítico	Protrombótico, antifibrinolítico
Antiinflamatorio	Proinflamatorio
Antiproliferativo	Proproliferativo
Antioxidante	Prooxidante
Selectividad de la permeabilidad	Función de barrera alterada

Célula de músculo liso vascular La contracción y relajación de las células de músculo liso vascular en las arterias musculares determina la presión arterial y, por tanto, el flujo sanguíneo y la poscarga experimentada por el ventrículo izquierdo (véase adelante). El tono vasomotor de las venas regula la capacitancia del árbol venoso e influye en la precarga ventricular. Las células de músculo liso en los vasos adultos pocas veces se replican en ausencia de una lesión arterial o activación inflamatoria, pero la proliferación y migración de células de músculo liso arterial contribuye a la estenosis arterial en la aterosclerosis, a la remodelación arteriolar en la hipertensión y a la respuesta hiperplásica de las arterias lesionadas por una intervención percutánea. En la circulación pulmonar, la migración y

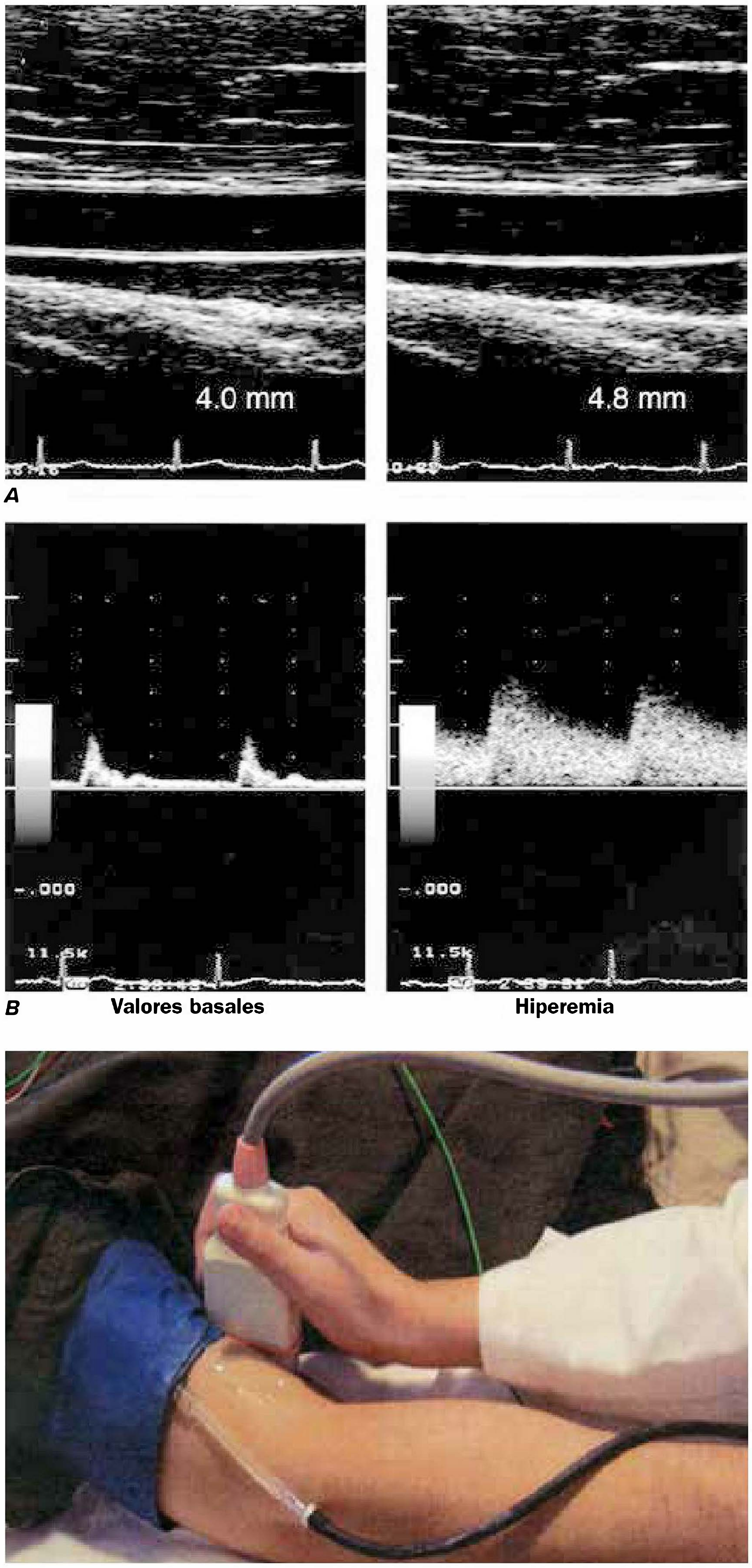


FIGURA 232-3 Valoración de la función endotelial *in vivo* utilizando oclusión con un manguito para medición de la presión arterial por insuflación y desinflado. Al desinflar el manguito, el transductor de la ecografía vigila los cambios en el diámetro (***A***) y el flujo sanguíneo (***B***) en la arteria humeral (***C***). *(Reproducida con autorización de J. Vita MD.)*

proliferación del músculo liso es un fenómeno subyacente a la enfermedad vascular que ocurre en los estados con flujo alto, como los cortocircuitos de izquierda a derecha en la cardiopatía congénita.

Las células de músculo liso secretan la mayor parte de la matriz extracelular vascular. La producción excesiva de colágeno y glucosaminoglicanos contribuye al remodelamiento y a la alteración de la biomecánica y la fisiología de las arterias afectadas por la hipertensión o la aterosclerosis. En arterias elásticas más grandes, como la aorta, la capacidad para almacenar energía cinética de la sístole favorece la perfusión tisular durante la diástole. La rigidez arterial que conlleva el envejecimiento o las enfermedades, manifestada por una mayor presión diferencial, incrementa la poscarga del ventrículo izquierdo y es señal de un pronóstico desfavorable.

Al igual que las células endoteliales, las células de músculo liso vascular no sólo responden a estímulos vasomotores o inflamatorios producidos por otros tipos de células sino que ellas mismas pueden generar estos estímulos. Por ejemplo, cuando se exponen a estímulos proinflamatorios, las células de músculo liso producen citocinas y otros mediadores que impulsan la trombosis y la fibrinólisis, además de la proliferación.

Contracción de la célula muscular lisa vascular Las células de músculo liso vascular se contraen cuando la concentración citoplásmica de calcio aumenta debido a la entrada a través de la membrana y a la liberación activada de las reservas intracelulares de calcio **(fig. 232-4)**. En las células vasculares de músculo liso, los conductos de calcio tipo L dependiente de voltaje se abren con la despolarización de la membrana. Los cambios locales en la concentración intracelular de calcio, llamados *chispas de calcio*, pueden desencadenar la liberación de las reservas intracelulares, lo que genera una mayor contracción y un mayor tono vascular (véase adelante). Las corrientes opuestas contrarrestan los efectos de los flujos iónicos individuales, lo que favorece la homeostasis, estrechamente regulada por influencias neurales y metabólicas.

Los agonistas bioquímicos también incrementan la concentración intracelular de calcio mediante la activación de la fosfolipasa C dependiente de receptor con hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-difosfato y generación de diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3,*inositol 1,4,5-triphosphate*). Estos derivados de lípido de membrana, a su vez, activan la proteína cinasa C e incrementan la concentración intracelular de calcio. Además, el IP_3 se une a su receptor específico que se encuentra en la membrana del retículo sarcoplásmico e incrementa la salida de calcio hacia el citoplasma.

La contracción de las células de músculo liso vascular depende sobre todo de la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina, que en estado de reposo, reflejan el equilibrio entre las acciones de las cinasas y fosfatasas. El calcio activa la cinasa de la cadena ligera de miosina a través de la calmodulina, lo que incrementa la actividad de la ATP-asa de la miosina e intensifica la contracción. Por el contrario, la fosfatasa de la cadena ligera de miosina reduce la actividad de la ATP-asa de miosina y la fuerza contráctil. Otras combinaciones cinasa/fosforilasa producen una red reguladora compleja que refina el tono vascular y lo relaciona con los requerimientos fisiológicos.

Control del tono de la célula de músculo liso vascular El sistema nervioso autónomo y las células endoteliales modulan las células del músculo liso vascular a través de vías convergentes similares. Las neuronas del sistema nervioso autónomo entran en la capa media de los vasos sanguíneos desde la adventicia y modulan el tono de la célula de músculo liso vascular en respuesta a barorreceptores y quimiorreceptores dentro del arco aórtico o los cuerpos carotídeos y en respuesta a los termorreceptores presentes en la piel. Los arcos reflejos de acción rápida modulados por señales centrales responden a múltiples estímulos sensitivos, así como a estímulos emocionales a través de tres clases de neuronas: *simpáticas*, cuyos principales neurotransmisores son la adrenalina y noradrenalina; *parasimpáticas*, cuyo neurotransmisor principal es la acetilcolina, y *no adrenérgicas/no colinérgicas*, que incluyen dos subgrupos: las nitrérgicas, cuyo principal neurotransmisor es el NO, y peptidérgicas, cuyos principales neurotransmisores son la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y una molécula no peptídica, el trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*).

Cada uno de estos neurotransmisores actúa a través receptores específicos en la célula de músculo liso vascular para modular el calcio intracelular y, en consecuencia, el tono contráctil. La noradrenalina activa los α-receptores y la adrenalina activa los α- y β-receptores; en la mayor parte de los vasos sanguíneos, la noradrenalina activa los α_1-receptores que se encuentran distales a la unión en las arterias grandes y los α_2-receptores en las arterias pequeñas y las arteriolas, lo que desencadena vasoconstricción. La mayor parte de los vasos sanguíneos expresan receptores β_2-adrenérgicos en sus células de músculo liso vascular y responden a los β-agonistas mediante la relajación dependiente de AMP cíclico. La acetilcolina liberada por las neuronas parasimpáticas se une a los receptores muscarínicos en las células de músculo liso vascular para producir relajación de los vasos. Las neuronas nitrérgicas liberan NO, que relaja la célula muscular lisa vascular a través de los mecanismos dependientes e independientes de GMP cíclico mencionados y de otras señales peptidérgicas que regulan el tono vascular. **En el capítulo 432 se describe la fisiología molecular del sistema nervioso autónomo.**

La liberación de efectores endoteliales del tono de las células musculares lisas vasculares (figs. 232-2 y 232-3) integra estímulos mecánicos (fuerza en cizalla, tensión cíclica, etc.) y bioquímicos (agonistas purinérgicos, muscarínicos y peptidérgicos). Además de estos moduladores paracrinos loca-

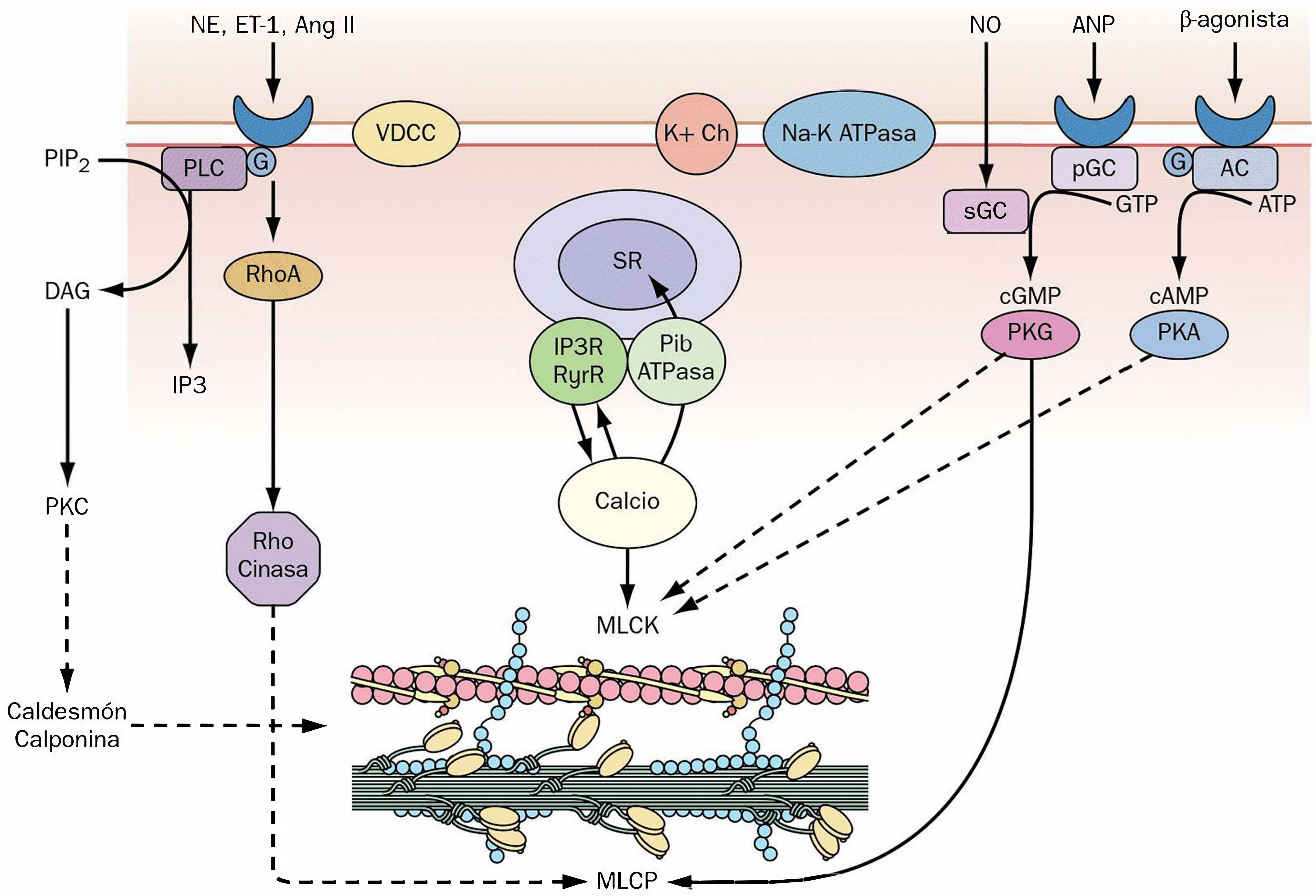


FIGURA 232-4 Regulación de la concentración de calcio en la célula de músculo liso vascular y contracción dependiente de la ATPasa de la actomiosina. AC, adenilil ciclasa; Ang II, angiotensina II; ANP, péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*); DAG, diacilglicerol; G, proteína G; IP3, inositol, 1,4,5-trifosfato; ET-1, endotelina 1; MLCK, cinasa de la cadena ligera de la miosina (*myosin light chainkinase*); MLCP,fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (*myosin light chainphosphatase*); NE, noradrenalina (*norepinephrine*); NO, óxido nítrico; pGC, guanilil ciclasa particular (*particular guanylyl cyclase*); PIP2,fosfatidilinositol 4,5-difosfato (*phosphatidylinositol 4,5-biphosphate*); PKA, proteína cinasa A (*proteinkinase A*); PKC, proteína cinasa C; PKG, proteína cinasa G (*proteinkinase G*); PLC, fosfolipasa C (*phospholipase C*); sGC, guanilil ciclasa soluble (*soluble guanylyl cyclase*); SR, retículo sarcoplásmico; VDCC, conducto del calcio dependientede voltaje (*voltage-dependent calcium channel*). *(Conmodificaciones, de B Berk, en Vascular Medicine, 3rd ed, p 23. Philadelphia, Saunders, Elsevier, 2006; reproducida con autorización.)*

les, un complejo sistema de moduladores circulantes, que van desde noradrenalina hasta los péptidos natriuréticos, también modulan el tono de las células musculares lisas vasculares.

REGENERACIÓN VASCULAR

El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos puede ocurrir en respuesta a trastornos como hipoxia crónica o isquemia de los tejidos. Los factores del crecimiento, entre los que se incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*) y formas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*), activan una cascada de señales que estimula la proliferación endotelial y la formación de estructuras tubulares, definida como *angiogénesis.* Las moléculas guía, que incluyen moléculas de la familia de péptidos secretados por semaforina, dirigen el patrón de los vasos sanguíneos al atraer o repeler las células endoteliales nuevas. El desarrollo de redes vasculares colaterales en el miocardio isquémico, un ejemplo de angiogénesis, puede deberse a la activación selectiva de células progenitoras endoteliales locales o circulantes. En condiciones normales, la arteriogénesis verdadera, o el desarrollo de un nuevo vaso sanguíneo que incluya las tres capas celulares, no ocurre en los mamíferos adultos, aunque los avances científicos recientes podrían ayudar a obviar tales limitaciones **(caps. 92 y 473)**.

FUNDAMENTOS CELULARES DE LA CONTRACCIÓN CARDIACA

ULTRAESTRUCTURA CARDIACA

La mayor parte de la masa ventricular está compuesta por miocardiocitos, que suelen medir 60-140 μg de largo y 17-25 μg de ancho **(fig. 232-5*A*)**. Cada célula contiene múltiples miofibrillas que discurren a lo largo de la célula y están compuestas por una serie de sarcómeros repetidos. El citoplasma entre las miofibrillas contiene otros elementos celulares, como un núcleo situado en el centro, mitocondrias y el sistema de membranas intracelular, el SR.

La *sarcómera*, unidad estructural y funcional de la contracción, se encuentra entre dos líneas Z adyacentes, que son bandas oscuras de repetición, aparentes en el microscopio electrónico de transmisión. La distancia entre las líneas Z varía según el grado de contracción o estiramiento del músculo y fluctúa entre 1.6 y 2.2 μg. En el centro de la sarcómera se encuentra una banda oscura de longitud constante (1.5 μg), la banda A, que es flanqueada por dos bandas claras, las bandas I, las cuales tienen una longitud variable. La sarcómera del músculo cardiaco, como la del músculo esquelético, consiste en miofilamentos gruesos y delgados intercalados. Los filamentos más gruesos, compuestos principalmente por miosina, atraviesan la banda A; tienen un diámetro de casi 10 nm (100 Å), con extremos convergentes. Los filamentos más delgados, que constan principalmente de actina, transcurren desde la línea Z a través de la banda I hacia la banda A; tienen un diámetro aproximado de 5 nm (50 Å) y una longitud de 1.0 μg. Por consiguiente, los filamentos gruesos y los delgados se superponen sólo dentro de la banda A (oscura), mientras que la banda I (clara) sólo contiene filamentos delgados. En el examen con microscopio electrónico pueden observarse puentes que se extienden entre los filamentos gruesos y delgados dentro de la banda A; éstas son cabezas de miosina (véase adelante) unidas a filamentos de actina.

PROCESO CONTRÁCTIL

El modelo de filamento deslizante de la contracción muscular se basa en la observación fundamental de que tanto los filamentos gruesos como los delgados tienen una longitud global constante durante la contracción y la relajación. Con la activación, los filamentos de actina son impulsados hacia la banda A. En el proceso, la banda A permanece con una longitud constante, mientras que la banda I se acorta y las líneas Z se desplazan entre sí.

La molécula de *miosina* es una proteína fibrosa compleja y asimétrica con un peso molecular de casi 500 000 Da; tiene una porción en forma de bastón con una longitud de unos 150 nm (1 500 Å) y una porción globular (cabeza) en su extremo. Estas porciones globulares de la miosina forman los puentes entre las moléculas de miosina y actina y son el sitio de la actividad de la ATPasa. Al formar el miofilamento grueso, que consta de casi 300 moléculas de miosina dispuestas en forma longitudinal, los segmentos en forma de bastón de la molécula de miosina se depositan de modo ordenado, de manera polarizada, dejando las porciones globulares proyectadas hacia fuera de manera que pueden interaccionar con la actina para generar fuerza y acortamiento **(fig. 232-5*B*)**.

La *actina* tiene un peso molecular de casi 47 000 Da. El filamento delgado consta de una hélice doble de dos cadenas de moléculas de actina envueltas entre sí en una molécula más grande, la tropomiosina. Un grupo de proteínas reguladoras (troponinas C, I y T) están espaciadas a intervalos

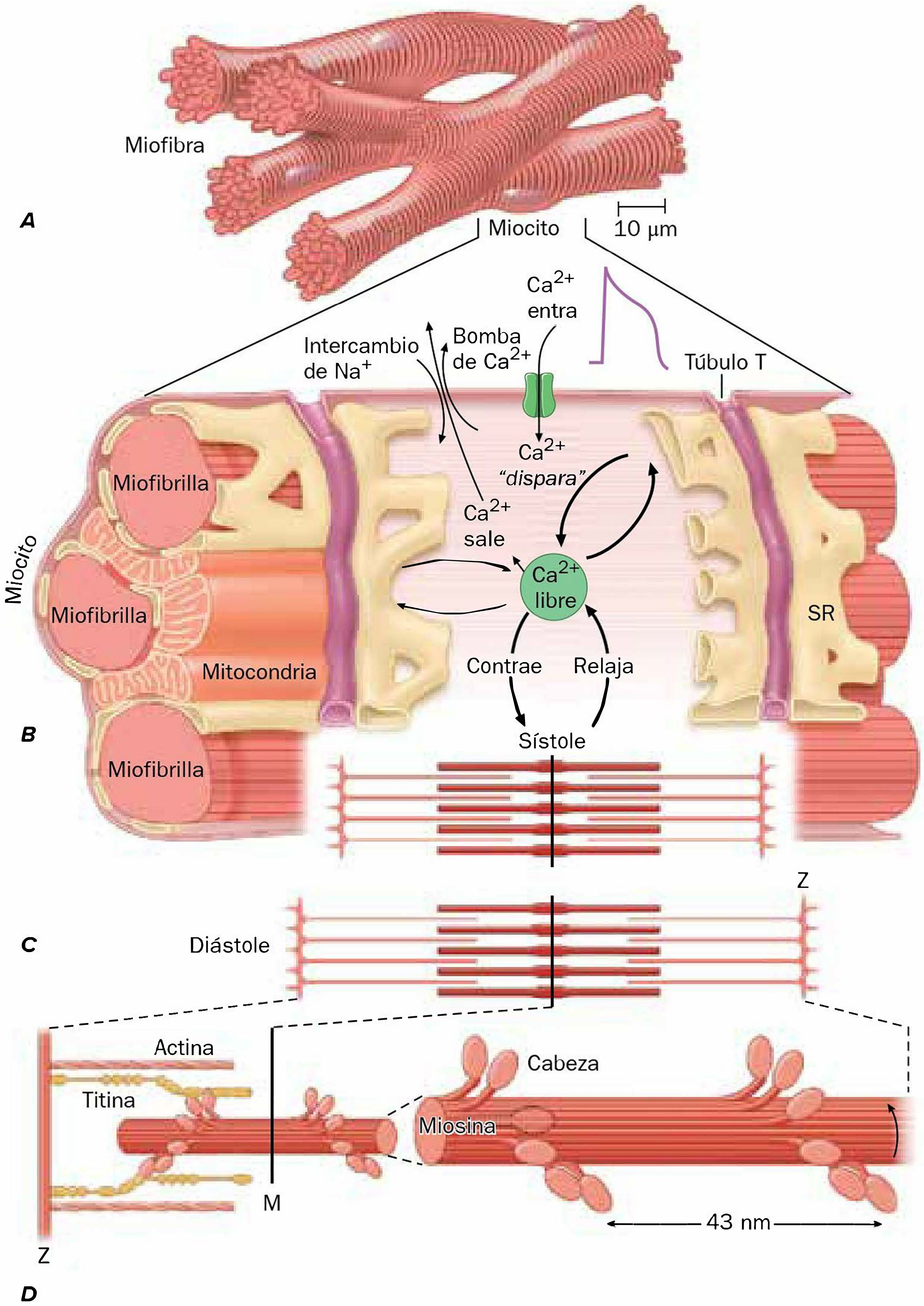


FIGURA 232-5 ***A*** muestra los miocitos ramificados que constituyen las miofibrillas cardiacas. ***B*** ilustra la participación decisiva de la concentración de ion de calcio (Ca^{2+}) cambiante en el citosol miocárdico. Se muestran de forma esquemática los iones de Ca^{2+} mientras entran a través del conducto del calcio que se abre en respuesta a la onda de despolarización que viaja por el sarcolema. Estos iones de calcio "detonan" la liberación de mayor cantidad de calcio por el retículo sarcoplasmático (SR) y de esta manera inician un ciclo de contracción y relajación. Tarde o temprano, la pequeña cantidad de Ca^{2+} que entra en la célula la abandona sobre todo a través de un intercambiador de Na^+/Ca^{2+}, participando en menor grado la bomba sarcolémica de Ca^{2+}. Se muestra la superposición variable de actina-miosina durante la (***B***) sístole, cuando la concentración de Ca^{2+} es máxima y (***C***) en la diástole, cuando la concentración de Ca^{2+} es mínima. ***D.*** Las cabezas de miosina, adheridas a los filamentos gruesos, interaccionan con los filamentos de actina delgados. *(Reproducida de: LH Opie, Heart Physiology: From Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Reimpresa con autorización. Copyright LH Opie, 2004.)*

regulares en este filamento **(fig. 232-6)**. A diferencia de la miosina, la actina carece de actividad enzimática intrínseca, pero se combina de forma reversible con la miosina en presencia de iones de calcio (Ca^{2+}) y ATP. Éste activa la ATPasa de la miosina, que a su vez desdobla ATP, la fuente de energía para la contracción (fig. 232-6). La actividad de la ATPasa de la miosina determina la rapidez de formación y desdoblamiento de los puentes cruzados de actomiosina y finalmente, la velocidad de la contracción muscular. En el músculo relajado, la tropomiosina inhibe esta interacción. La *titina* (fig. 232-5*D*) es una proteína miofibrilar flexible de gran tamaño que conecta a la miosina con la línea Z; su estiramiento contribuye a la elasticidad del corazón. La distrofina es una proteína larga del citoesqueleto que se fija al complejo distroglicano en las uniones adherentes de la membrana celular, une la sarcómera a la membrana celular en regiones acopladas con los miocitos adyacentes que se contraen. Las mutaciones en múltiples proteínas sarcoméricas y citoesqueléticas causan distintas formas de enfermedades hereditarias que afectan al músculo cardiaco y al esquelético.

Durante la activación del miocito cardiaco, el Ca^{2+} se une con el heterotrímero troponina C, lo que induce cambios en la conformación de la proteína reguladora tropomiosina y expone los sitios de interacción en los puentes de actina (fig. 232-6). La interacción repetitiva entre las cabezas de miosina y los filamentos de actina se denomina *ciclo de formación de puentes*, lo cual origina deslizamiento de la actina a lo largo de los filamentos de miosina, ocasionando por último un acortamiento muscular o generación de tensión o ambos fenómenos a la vez. La separación del ATP disocia luego el puente de miosina de la actina. En presencia de ATP (fig. 232-6), los filamentos de actina y miosina se unen y separan de forma cíclica si existe suficiente Ca^{2+}; estas relaciones cesan cuando el ion de calcio cae por debajo de una concentración crítica y el complejo troponina-tropomiosina inhibe una vez más las interacciones entre actina y miosina **(fig. 232-7)**.

El calcio intracitoplásmico es el mediador principal del estado inotrópico del corazón. La mayoría de los fármacos que estimulan la contractilidad miocárdica (estímulos inotrópicos positivos), incluidos los glucósidos digitálicos y los agonistas β-adrenérgicos, aumentan el ion de calcio citoplásmico, lo que activa los ciclos en los puentes cruzados. El aumento en la actividad neuronal adrenérgica estimula la contractilidad miocárdica mediante la liberación de noradrenalina, la activación de los receptores β-adrenérgicos y a través de las proteínas de unión con nucleótido de guanina estimulada por G_s, por la activación de la adenilil ciclasa, que conduce a la formación del segundo mensajero intracelular AMP cíclico a partir del ATP

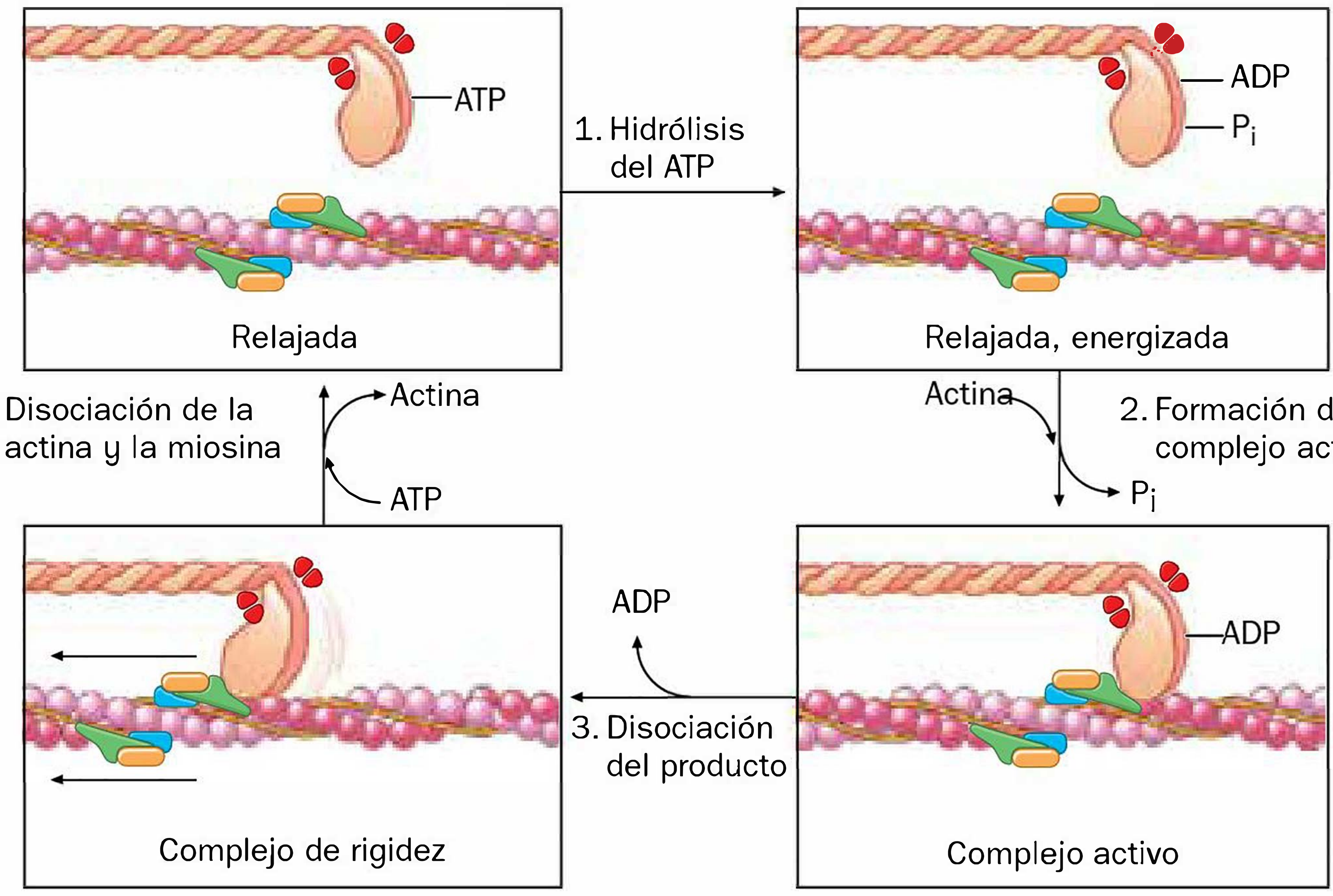


FIGURA 232-6 Cuatro pasos en la contracción y relajación del músculo cardiaco. En el músculo relajado (*arriba a la izquierda*), el ATP unido al enlace cruzado de miosina disocia los filamentos gruesos y delgados. ***Paso 1***: la hidrólisis del ATP unido a la miosina por el sitio de ATPasa en la cabeza de la miosina transfiere la energía química del nucleótido al enlace cruzado activado (*arriba a la derecha*). Cuando es baja la concentración citosólica de Ca^{2+}, como en el músculo relajado, la reacción no puede proceder porque la tropomiosina y el complejo de troponina en el filamento delgado no permiten que los sitios activos en la actina interaccionen con los enlaces cruzados. Por tanto, aun cuando estén energizados los enlaces cruzados, no pueden interaccionar con la actina. ***Paso 2***: cuando la unión de Ca^{2+} a la troponina C ha expuesto los sitios activos en el filamento delgado, la actina interacciona con los enlaces cruzados de miosina para formar un complejo activo (*abajo a la derecha*) en el cual la energía derivada del ATP es retenida en el enlace cruzado unido a la actina, cuya orientación aún no se ha desviado. ***Paso 3***: el músculo se contrae cuando el ADP se disocia del enlace cruzado. Este paso lleva a la formación de un complejo de rigor de baja energía (*abajo a la izquierda*) en el cual la energía química derivada de la hidrólisis del ATP se ha consumido para realizar el trabajo mecánico (el movimiento de "remado" del enlace cruzado). ***Paso 4***: el músculo vuelve a su estado de reposo y el ciclo termina cuando una nueva molécula de ATP se une al complejo de rigor y disocia el enlace cruzado del filamento delgado. Este ciclo continúa hasta que el calcio se disocia de la troponina C en el filamento delgado, lo cual hace que las proteínas contráctiles regresen al estado de reposo con el enlace cruzado en el estado energizado. ATP, trifosfato de adenosina; ATPasa, adenosina trifosfatasa; ADP, difosfato de adenosina. ***(De AM Katz: Heart failure: Cardiac functionand dysfunction, en Atlas of Heart Diseases, 3rd ed, WS Colucci [ed]. Philadelphia, Current Medicine, 2002. Reproducida con autorización.)***

(fig. 232-7). El AMP cíclico, a su vez, activa la proteína cinasa A (PKA, *proteinkinase A*), la cual fosforila el conducto de Ca^{2+} en el sarcolema miocárdico, intensificando de esta manera la afluencia de calcio hacia el miocito.

El *retículo sarcoplásmico* (SR,*sarcoplasmic reticulum*) **(fig. 232-8)** es una red compleja de conductos intracelulares que se anastomosan y que revisten las miofibrillas. Los túbulos transversales, o sistema T, tienen una relación estructural y funcional estrecha con el SR; ambos surgen de las invaginaciones del sarcolema que se extienden al interior de la fibra miocárdica a lo largo de las líneas Z, es decir, los extremos de las sarcómeras.

ACTIVACIÓN CARDIACA

En el estado inactivo, la célula cardiaca se encuentra eléctricamente polarizada, es decir, el interior tiene una carga negativa con relación al exterior de la célula, con un potencial transmembrana de −80 a −100 mV **(cap. 238)**. El sarcolema, que en estado de reposo es casi impermeable al ion de sodio (Na^+), y una bomba de Na^+ y potasio (K^+) energizada por ATP expulsan al Na^+ de la célula, manteniendo así el potencial de reposo. En estado de reposo, el K^+ intracelular es relativamente alto y el Na^+ es mucho menor; por el contrario, el Na^+ extracelular es alto y el K^+ es bajo. Al mismo tiempo, en estado de reposo, el ion de calcio (Ca^{2+}) extracelular excede en gran medida al intracelular.

El potencial de acción tiene cuatro fases **(fig. 238-1*B*)**. Durante la meseta del potencial de acción (fase 2) hay una corriente lenta hacia dentro a través de los conductos de Ca^{2+} tipo L del sarcolema (fig. 232-8). La corriente de despolarización no sólo se extiende a través de la superficie de la célula sino que penetra en la parte profunda a través del sistema tubular T ramificado. La cantidad absoluta de Ca^{2+} que atraviesa el sarcolema y el sistema T es relativamente pequeña y por sí misma es insuficiente para desencadenar la activación completa del aparato contráctil. Sin embargo, esta corriente de Ca^{2+}, a través de *liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}*, desencadena una liberación sustancial de Ca^{2+} del SR, lo que induce la contracción.

El ion de calcio es liberado del retículo sarcoplásmico a través de un conducto de liberación de Ca^{2+}, una isoforma cardiaca del receptor de rianodina (RyR2, *ryanodine receptor*). Una serie de proteínas reguladoras, entre las que se incluyen la *calstabina 2*, inhiben al receptor RyR2, y por tanto la liberación de Ca^{2+} en el SR. Los trastornos hereditarios o factores exógenos que afectan a la eficiencia o estabilidad del manejo de Ca^{2+} en el SR pueden alterar la contracción, causando insuficiencia cardiaca o arritmias ventriculares.

El Ca^{2+} liberado del SR difunde e interactúa con la troponina C miofibrilar (fig. 232-7), lo que reprime la inhibición de la contracción de esta proteína y, de este modo, activa los miofilamentos acortándose. Durante la repolarización, la actividad de la Ca^{2+} ATP-asa del SR ($SERCA_{2A}$) induce la captación de Ca^{2+} contra un gradiente de concentración al interior del SR, donde forma complejos con otra proteína especializada, la *calsecuestrina*. El consumo de Ca^{2+} es un proceso que requiere energía (ATP) y que reduce el Ca^{2+} citoplásmico a un nivel que inhibe las interacciones de actomiosina y produciendo la relajación miocárdica. Asimismo, hay un intercambio de Ca^{2+} por Na^+ en el sarcolema (fig. 232-8), que reduce los niveles de Ca^{2+} citoplasmático. El control adicional de la compartimentalización del Ca^{2+} proviene de la fosforilación de PKA dependiente del AMP cíclico de la proteína del SR *fosfolambano*, lo que permite la activación de $SERCA_{2A}$ que aumenta la captación de Ca^{2+} en el SR y acelera la relajación, así como la carga del SR con Ca^{2+} para una liberación posterior y finalmente la contracción.

Así, la combinación de la membrana celular, los túbulos transversales y el retículo sarcoplasmático, con su capacidad para transmitir el potencial de acción y para liberar y luego volver a acumular Ca^{2+}, desempeñan una función importante en la contracción y relajación rítmica del músculo cardiaco. Las alteraciones genéticas o farmacológicas de cualquier componente, sin importar la causa, puede alterar cualquiera de las funciones de este adecuado sistema.

CONTROL DEL FUNCIONAMIENTO Y EL GASTO CARDIACOS

El grado de acortamiento del músculo cardiaco y, por tanto, del volumen sistólico ventricular en un corazón intacto, depende de tres influencias importantes: 1) la longitud del músculo al inicio de la contracción, es decir, la precarga; 2) la tensión que debe generar el músculo durante la contracción, es decir, la poscarga, y 3) la contractilidad del músculo, es decir, la magnitud y la velocidad de acortamiento a una determinada precarga y poscarga. Los principales factores que determinan la precarga, la poscarga y la contractilidad se muestran en el **cuadro 232-2**.

IMPORTANCIA DE LA LONGITUD MUSCULAR (PRECARGA)

La precarga determina la longitud de las sarcómeras al inicio de la contracción. La fuerza contráctil es óptima en longitudes específicas de la sarcómera (~2.2 μg), en las que la sensibilidad del miofilmento al Ca^{2+} es la óptima,

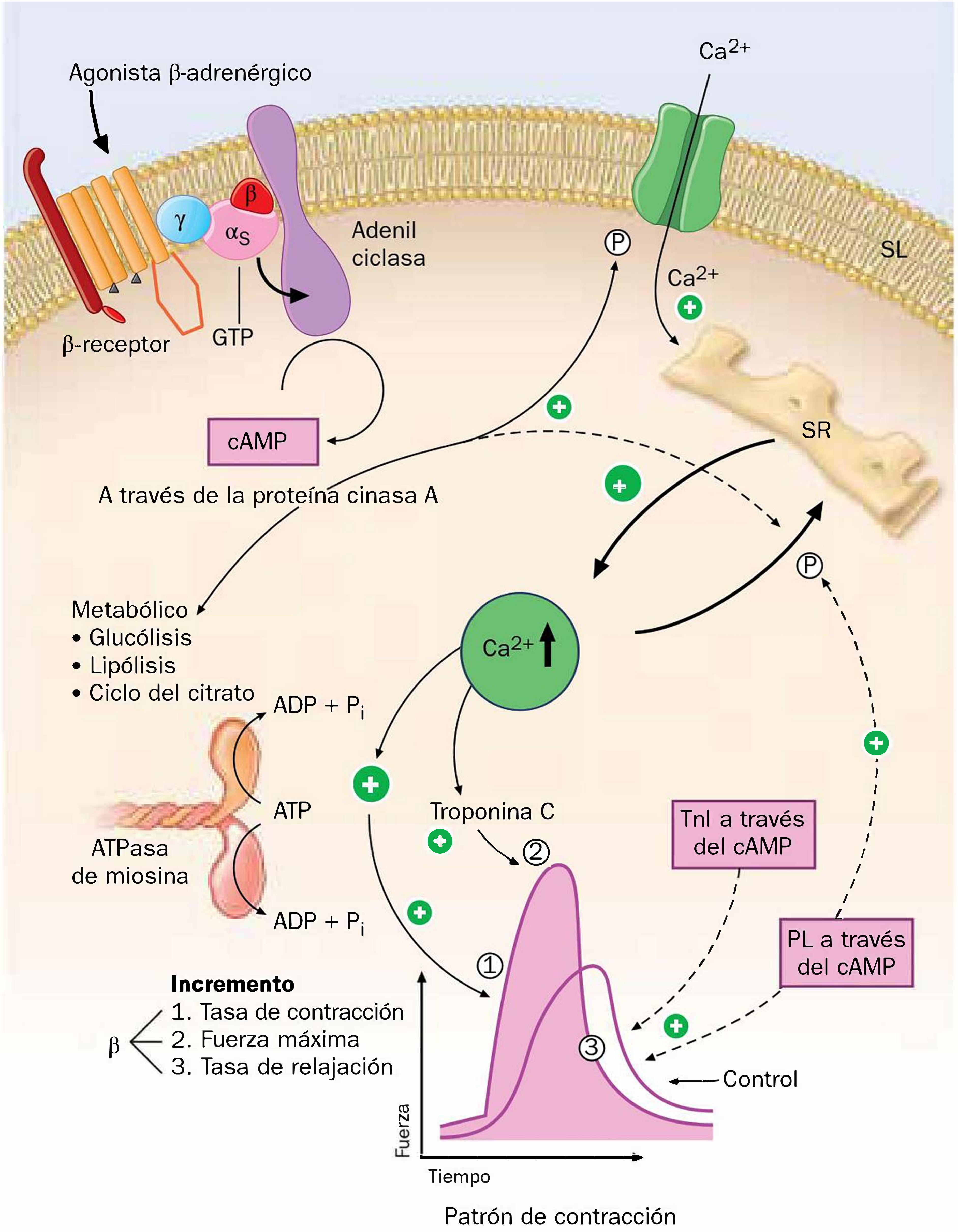


FIGURA 232-7 Sistemas de señales que intervienen en los efectos positivos inotrópicos y lusítropos (de relajación acentuada) de la estimulación β-adrenérgica. Cuando el agonista β-adrenérgico interacciona con el β-receptor, una serie de cambios mediados por la proteína G lleva a la activación de la adenilil ciclasa y la formación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Este último actúa a través de la proteína cinasa A para estimular el metabolismo (*izquierda*) y para fosforilar la proteína del conducto del calcio (*derecha*). El resultado es una mayor probabilidad de abertura del conducto del calcio, incrementando de esta manera el desplazamiento de iones de calcio hacia el interior a través del túbulo T del sarcolema (SL). Estos iones de calcio liberan más calcio del retículo sarcoplásmico (SR) e incrementan el Ca^{2+} citosólico y activan a la troponina C. Los iones de calcio también aumentan la tasa de degradación de trifosfato de adenosina (ATP) en difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (Pi, *inorganic phosphate*). La mayor actividad de la ATPasa de miosina explica la mayor frecuencia de contracción, con un incremento en la activación de troponina C que explica el aumento en el desarrollo de la fuerza máxima. El incremento de la tasa de relajación es consecuencia de la capacidad de cAMP para activar a la proteína fosfolambano, situada en la membrana del retículo sarcoplásmico y que controla la tasa de captación de calcio en el retículo sarcoplásmico. Este último efecto explica la relajación acentuada (efecto lusítropo). P, fosforilación (*phosphorylation*); PL, fosfolambano (*phospholamban*); TnI, troponinal. *(Con modificaciones de LH Opie, Heart Physiology: From Cell to Circulation, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004. Reimpresa con autorización. Copyright LH Opie, 2004.)*

y en la que las interacciones entre los miofilamentos y la activación de la contracción son más eficientes. La relación entre la longitud inicial de las fibras musculares y la fuerza desarrollada constituye la base de la ley de Starling del corazón, la cual establece que, dentro de ciertos límites, la fuerza de la contracción ventricular depende de la longitud telediastólica del músculo cardiaco, que *in vivo* se relaciona íntimamente con el volumen telediastólico ventricular.

FUNCIONAMIENTO CARDIACO

La presión telediastólica o "de llenado" ventricular a veces se utiliza como un sustituto del volumen telediastólico. En los preparados de corazón y cardiopulmonares, el volumen sistólico varía de forma directa de acuerdo con la longitud telediastólica de la fibra (precarga) e inversamente con la resistencia arterial (poscarga); y a medida que el corazón falla, es decir, conforme disminuye su contractilidad, descarga un volumen sistólico progresivamente más pequeño a partir de un volumen telediastólico normal o incluso elevado. La relación entre la presión telediastólica ventricular y el trabajo sistólico del ventrículo (la curva de función ventricular) proporciona una definición útil del nivel de contractilidad cardiaca en el organismo intacto. Un incremento en la contractilidad se acompaña de un desplazamiento en la curva de la función ventricular hacia arriba y a la izquierda (mayor trabajo sistólico a cualquier nivel de presión telediastólica ventricular o menor volumen telediastólico a cualquier nivel de trabajo sistólico), mientras que un desplazamiento hacia abajo y a la derecha caracteriza a la depresión de la contractilidad **(fig. 232-9)**.

POSCARGA VENTRICULAR

En el corazón intacto, al igual que en el músculo cardiaco *ex vivo*, la magnitud y velocidad de acortamiento de las fibras del músculo ventricular a cualquier nivel de precarga y de contractilidad miocárdica guardan una relación inversa con la poscarga, es decir, la carga que se opone al acortamiento. En el corazón intacto, la poscarga se define como la tensión desarrollada en la pared ventricular durante la eyección. La poscarga está determinada por la presión aórtica y así como por el volumen y el espesor de la cavidad ventricular. La ley de Laplace establece que la tensión de la fibra miocárdica es el producto de la presión ventricular intracavitaria y el radio ventricular dividido entre el espesor de la pared. Por tanto, a un determinado nivel de presión aórtica, la poscarga ejercida sobre un ventrículo izquierdo dilatado es más alta que en un ventrículo de tamaño normal. En cambio, a la misma presión aórtica y el mismo volumen diastólico ventricular, la poscarga en un ventrículo hipertrófico es menor que la de una cavidad normal. La presión aórtica, a su vez, depende de la resistencia vascular periférica, de las características físicas del árbol arterial y del volumen de sangre que contiene al inicio de la eyección.

La poscarga ventricular regula finamente el rendimiento cardiovascular **(fig. 232-10)**. Como ya se ha mencionado anteriormente, las elevaciones

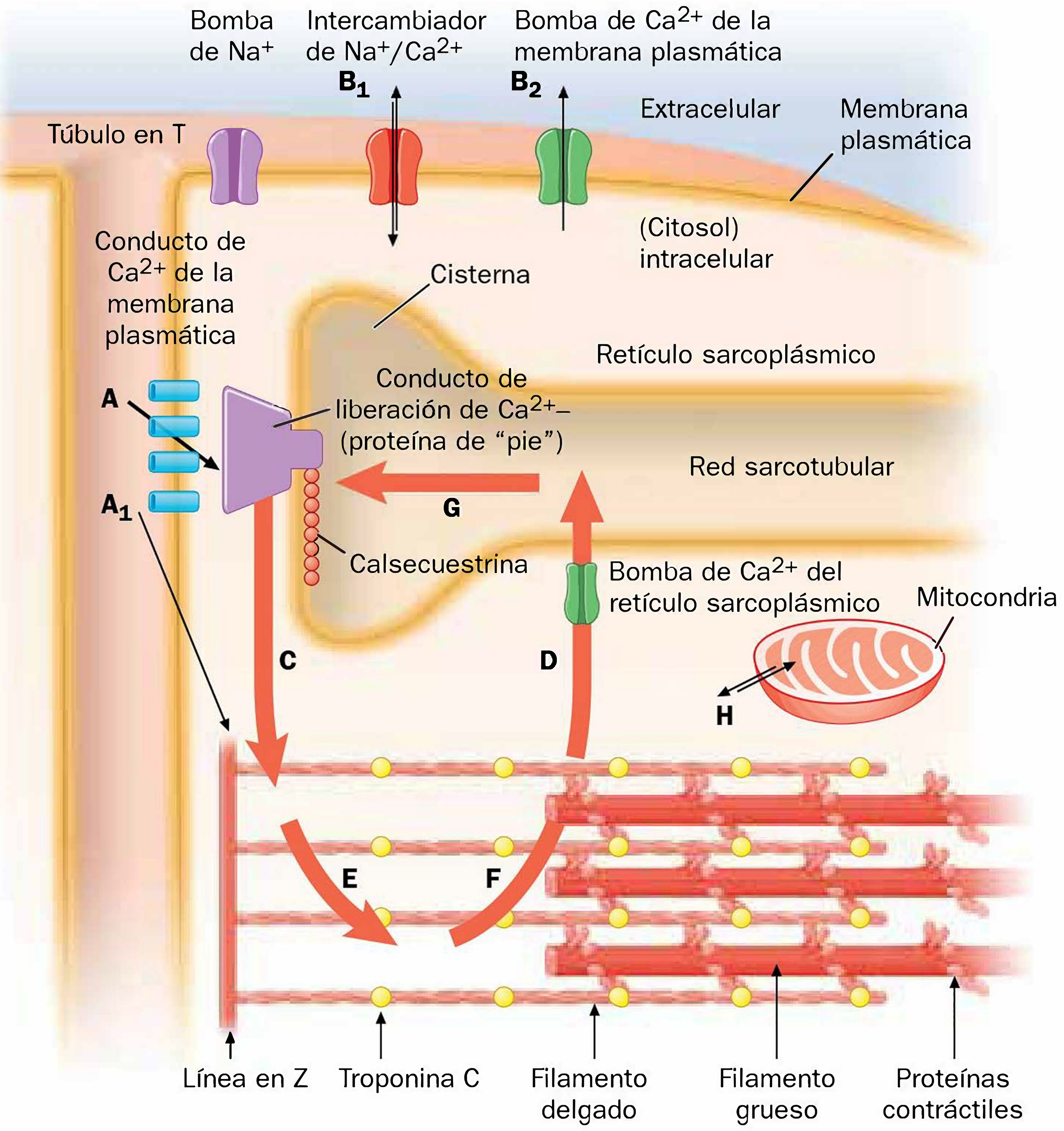


FIGURA 232-8 Los flujos de Ca^{2+} y estructuras fundamentales que intervienen en el acoplamiento de la excitación y la contracción cardiaca. Las *flechas* denotan la dirección de los flujos de Ca^{2+}. El grosor de cada flecha indica la magnitud del flujo de calcio. Dos ciclos de calcio regulan el acoplamiento de la excitación y la contracción al igual que la relajación. El ciclo más grande ocurre completamente dentro de la célula e implica la entrada y salida de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, al igual que la fijación de calcio a la troponina C y su liberación. El ciclo de calcio extracelular más pequeño ocurre cuando este catión se desplaza hacia dentro y hacia fuera de la célula. El potencial de acción abre los conductos de calcio de la membrana plasmática y permite la entrada pasiva del calcio hacia la célula desde el líquido extracelular (*flecha A*). Sólo una pequeña porción del calcio que entra en la célula activa directamente las proteínas contráctiles (*flecha A_1*). El ciclo extracelular se concluye cuando Ca^{2+} es transportado de forma activa de nuevo al líquido extracelular a través de dos flujos en la membrana plasmática mediados por el intercambiador de sodio y calcio (*flecha B_1*) y la bomba de calcio de la membrana plasmática (*flecha B_2*). En el ciclo de Ca^{2+} intracelular, la liberación pasiva de calcio ocurre a través de los conductos en las cisternas (*flecha C*) e inicia la contracción; la captación activa de Ca^{2+} por la bomba de calcio de la red sarcotubular (*flecha D*) relaja al corazón. La difusión de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico (*flecha G*) regresa este catión activador a las cisternas, donde es almacenado en un complejo con calsecuestrina y otras proteínas fijadoras de calcio. El Ca^{2+} liberado del retículo sarcoplasmático inicia la sístole cuando se une a la troponina C (*flecha E*). La disminución de la concentración citosólica de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico (SR) hace que este ion se disocie de la troponina (*flecha F*) y relaje al corazón. El Ca^{2+} también puede desplazarse entre las mitocondrias y el citoplasma (H). *(Con adaptaciones, de AM Katz: Physiology of the Heart, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005. Reproducida con autorización.)*

tanto en la precarga como en la contractilidad aumentan el acortamiento de la fibra miocárdica, mientras que los incrementos en la poscarga lo reducen. La magnitud del acortamiento de la fibra miocárdica y el tamaño del ventrículo izquierdo son los factores que determinan el volumen sistólico. Un incremento en la presión arterial desencadenado por la vasoconstricción, por ejemplo, aumenta la poscarga, lo cual se opone al acortamiento de la fibra miocárdica y reduce el volumen sistólico.

Cuando se altera la contractilidad miocárdica y se dilata el ventrículo, la poscarga aumenta (ley de Laplace) y limita el gasto cardiaco. El incremento en la poscarga también se debe a estímulos neuronales y humorales que ocurren en respuesta a un descenso en el gasto cardiaco. Este aumento en la poscarga puede reducir aún más el gasto cardiaco aumentando así el volumen sistólico ventricular e iniciando así un círculo vicioso, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica y un limitado aporte de oxígeno al miocardio. El tratamiento con vasodilatadores ejerce el efecto opuesto: al disminuir la poscarga, aumenta el gasto cardiaco **(cap. 252)**.

En circunstancias normales, las diversas influencias que actúan sobre el funcionamiento cardiaco interaccionan de una manera compleja para mantener el gasto cardiaco a un nivel apropiado para las demandas metabólicas tisulares (fig. 232-10). Es probable que la interferencia con un solo mecanismo no influya en el gasto cardiaco debido a los ajustes homeostáticos. Por ejemplo, una reducción moderada del volumen sanguíneo o la pérdida de la contribución de las aurículas a la contracción ventricular de manera ordinaria puede mantenerse sin una disminución en el gasto cardiaco en reposo. En estas circunstancias, otros factores, como los incrementos en la frecuencia de los impulsos de los nervios adrenérgicos al corazón, en la frecuencia cardiaca y en el tono venoso, servirán de mecanismos de compensación y mantendrán el gasto cardiaco en un individuo sano. Al final, la comprensión de las complejas interacciones entre las diferentes variables requiere modelos rigurosos para predecir los resultados relevantes y conduce a la aplicación temprana de los principios de la ingeniería de sistemas a la medicina.

EJERCICIO

La respuesta integrada al ejercicio muestra las interacciones entre los tres factores que determinan el volumen sistólico, es decir, la precarga, la poscarga y la contractilidad (fig. 232-9). La hiperventilación, la acción de bombeo de los músculos durante el ejercicio y la venoconstricción durante el ejercicio aumentan el retorno venoso y por consiguiente el llenado ventricular y la precarga (cuadro 232-2). De forma simultánea, el incremento en el tránsito de impulsos nerviosos adrenérgicos al miocardio, la mayor concentración de catecolaminas en la circulación sanguínea y la taquicardia durante el ejercicio, se combinan para aumentar la contractilidad del miocardio (fig. 232-9, curvas 1 y 2); en conjunto elevan el volumen sistólico y el trabajo sistólico, sin modificar o incluso reduciendo la presión y en el volumen telediastólico (fig. 232-9, puntos A y B). Durante el ejercicio se produce vasodilatación en los músculos, lo que limita el aumento de la poscarga y el incremento en la presión arterial, que de otra manera ocurriría a medida que el gasto cardiaco se elevase a niveles hasta cinco veces mayor que los valores basales durante el ejercicio máximo. Esta vasodilatación finalmente permite alcanzar un gasto cardiaco muy elevado durante el ejercicio, a una presión arterial sólo moderadamente más elevada que en el estado en reposo.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA

Diversas técnicas pueden definir las alteraciones de la función cardiaca en la práctica. El gasto cardiaco y el volumen por latido pueden disminuir en presencia de insuficiencia cardiaca, pero estas variables a menudo están en límites normales, en especial en reposo. Un índice un poco más sensible del funcionamiento cardiaco es la fracción de expulsión, es decir, el cociente de volumen sistólico a volumen telediastólico (valor normal = 67 ± 8%), el cual a menudo está reducido en la insuficiencia cardiaca sistólica, aun cuando el volumen sistólico en sí es normal. Como alternativa, la elevación anormal en el volumen telediastólico ventricular (valor normal = 75 ± 20 mL/m²) o el volumen telesistólico (valor normal = 25 ± 7 mL/m²) reflejan alteración en la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Las técnicas no invasivas, en particular la ecocardiografía, la gammagrafía y la RM cardiaca **(cap. 236)**, son de gran utilidad en la valoración clínica de la función miocárdica. Permiten determinar los volúmenes telesistólico y telediastólico, la fracción de expulsión y la tasa de acortamiento sistólico y también valorar el llenado ventricular (véase adelante), al igual que la contracción y relajación segmentarias. Estas últimas determinaciones son muy importantes en la cardiopatía isquémica, ya que el infarto de miocardio puede producir lesión miocárdica regional.

La marcada dependencia de las condiciones de la carga ventricular influye en las mediciones del gasto cardiaco, fracción de expulsión y volúmenes ventriculares como índices de la función cardiaca. Así, en pacientes con función ventricular normal pero disminución de la precarga puede ocurrir una disminución de la fracción de expulsión y del gasto cardiaco, como ocurre en casos de hipovolemia, o con incremento de la poscarga, como ocurre en la elevación aguda de la presión arterial.

CUADRO 232-2 Factores determinantes del volumen sistólico

I. Precarga ventricular

A. Volumen sanguíneo
B. Distribución del volumen sanguíneo
  1. Posición del cuerpo
  2. Presión intratorácica
  3. Presión intrapericárdica
  4. Tono venoso
  5. Acción de bombeo de músculos estriados
C. Contracción auricular

II. Poscarga ventricular

A. Resistencia vascular periférica
B. Elasticidad del árbol arterial
C. Volumen sanguíneo arterial
D. Tensión de la pared ventricular
  1. Radio ventricular
  2. Espesor de la pared ventricular

III. Contractilidad miocárdica[a]

A. Ion de calcio [Ca^{2+}] intramiocárdico ↑↓
B. Actividad de los nervios adrenérgicos cardiacos ↑↓[b]
C. Catecolaminas en la circulación ↑↓[b]
D. Frecuencia cardiaca ↑↓[b]
E. Fármacos inotrópicos exógenos ↑
F. Isquemia miocárdica ↓
G. Muerte celular miocárdica (necrosis, apoptosis, autofagia) ↓
H. Alteraciones en las proteínas sarcoméricas y citoesqueléticas ↓
  1. Genéticas
  2. Sobrecarga hemodinámica
I. Fibrosis miocárdica ↓
J. Sobrexpresión crónica de neurohormonas ↓
K. Remodelación ventricular ↓
L. Hipertrofia miocárdica crónica, excesiva ↓ o ambas

[a] Las flechas indican efectos direccionales de los factores que determinan la contractilidad. [b] La contractilidad aumenta al principio, pero más tarde disminuye.

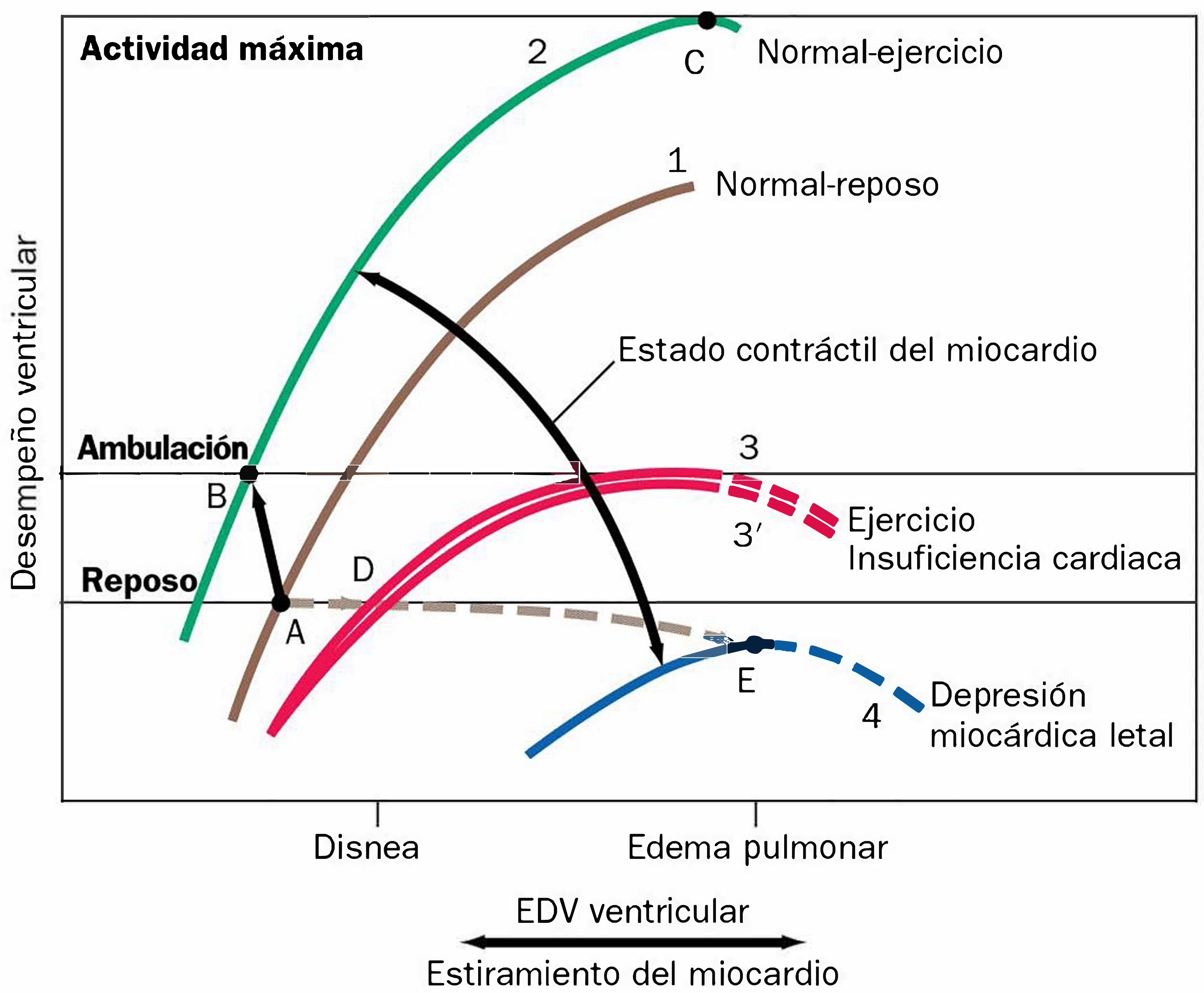


FIGURA 232-9 Las interrelaciones entre las influencias sobre el volumen telediastólico ventricular (EDV) a través de la distensión del miocardio y el estado contráctil del mismo. Los niveles del volumen telediastólico ventricular (EDV, *end diastolic volume*) asociados a las presiones diastólicas que originan disnea y edema pulmonar se muestran en el eje de las abscisas. En el eje de las ordenadas se muestran los niveles de rendimiento ventricular que se requieren cuando el sujeto está en reposo, mientras camina y durante una actividad máxima. Las *líneas discontinuas* son las ramas descendentes de las curvas de desempeño ventricular, que raras veces se observan durante la vida pero muestran el nivel de desempeño ventricular si se pudiera elevar el volumen telediastólico a niveles muy altos. Véase en el texto una explicación más detallada. *(Con modificaciones, de WS Colucci y E Braunwald: Pathophysiologyof Heart Failure, en Braunwald´s Heart Disease, 7th, ed, DP Zipes et al. (eds). Philadelphia: Elsevier, 2005, pp 509-538.)*

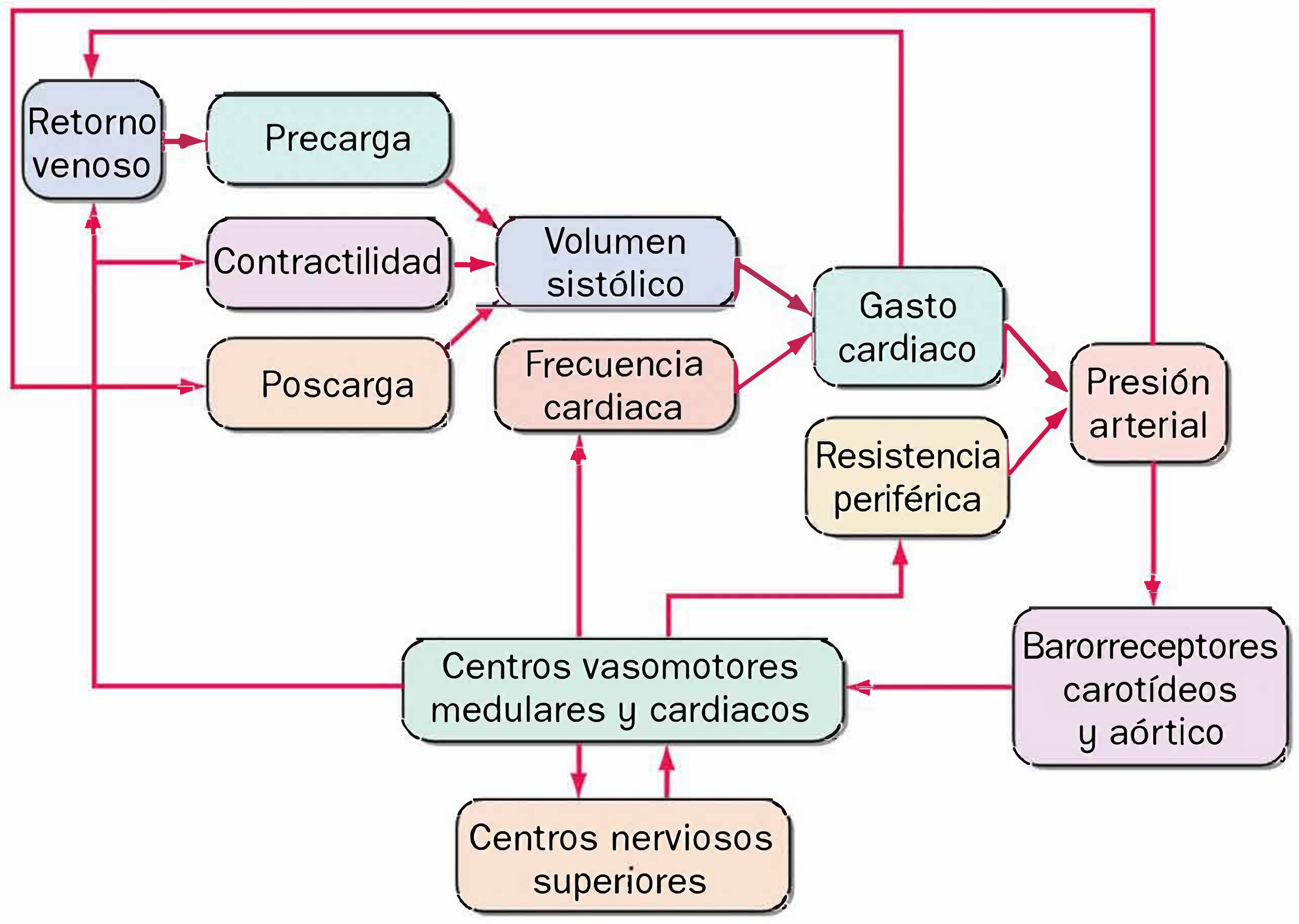


FIGURA 232-10 Interacciones en la circulación intacta de la precarga, la contractilidad y la poscarga para generar el volumen sistólico. El volumen sistólico en combinación con la frecuencia cardiaca determinan el gasto cardiaco, el cual, cuando se aúna a la resistencia vascular periférica, determina la presión arterial para la irrigación de los tejidos. Las características del sistema arterial también contribuyen a la poscarga, un incremento de la cual reduce el volumen sistólico. La interacción de estos componentes con los barorreceptores carotídeo y del arco aórtico representa un mecanismo de realimentación a los centros cardiacos medulares altos y vasomotores y a los niveles más superiores en el sistema nervioso central para ejercer una influencia moduladora en la frecuencia cardiaca, la resistencia vascular periférica, el retorno venoso y la contractilidad. *(Reproducida de MR Starling: Physiology of myocardial contraction, en Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction, 3rd ed, WS Colucci y E Braunwald (eds). Philadelphia: Current Medicine, 2002, pp 19-35.)*

La relación de la presión y el volumen telesistólicos del ventrículo izquierdo es un índice de gran utilidad para valorar el rendimiento ventricular ya que no depende de la precarga ni la poscarga **(fig. 232-11)**. A cualquier nivel de contractilidad miocárdica, el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo varía inversamente con la presión telesistólica; a medida que disminuye la contractilidad, aumenta el volumen telesistólico (a cualquier nivel de presión telesistólica). La medición de las curvas de presión-volumen telesistólicas del ventrículo izquierdo aporta rigor a los estudios que investigan la función ventricular izquierda, pero no ha sustituido a los índices más fáciles de medir en la práctica clínica, como los volúmenes ventriculares y la fracción de expulsión.

FUNCIÓN DIASTÓLICA

El llenado ventricular está condicionado por la extensión y la velocidad de la relajación miocárdica, lo cual a su vez está determinado por la tasa de captación de calcio por el retículo sarcoplásmico; esto último es potenciado por la activación adrenérgica y reducido con la isquemia, lo cual disminuye el ATP disponible para el bombeo de Ca^{2+} hacia el retículo sarcoplásmico (véase antes). La rigidez de la pared ventricular también impide el llenado. La rigidez ventricular aumenta con la hipertrofia y con trastornos que infiltran el ventrículo, como la sustancia amiloide o por una limitación extrínseca (p. ej., compresión pericárdica) **(fig. 232-12)**.

El llenado ventricular se puede valorar mediante la determinación continua de la velocidad del flujo a través de la válvula mitral utilizando la ecografía Doppler. En condiciones normales, la velocidad de la afluencia es más rápida en la protodiástole que durante la sístole auricular; en caso de alteraciones leves a moderadas en la relajación, disminuye la tasa de llenado protodiastólico, en tanto que aumenta la tasa de llenado presistólico. Conforme se altera más el llenado, sobreviene un patrón de "pseudonormalidad" y el llenado ventricular incipiente se vuelve más rápido a medida que aumenta la presión de la aurícula izquierda.

METABOLISMO CARDIACO

El corazón requiere un suministro constante de energía (ATP), no sólo para mantener la contracción mecánica, sino también para conservar la homeostasis iónica y bioquímica. El desarrollo de la tensión, la frecuencia de contracción y el nivel de contractilidad miocárdica son los principales factores que determinan las necesidades energéticas sustanciales del corazón y hacen que sus requerimientos de oxígeno asciendan a aproximadamente el 15% de los de todo el organismo.

La mayor parte de la producción de ATP depende de la oxidación de los sustratos de glucosa y ácidos grasos libres (FFA, *free fattyacids*). Los FFA

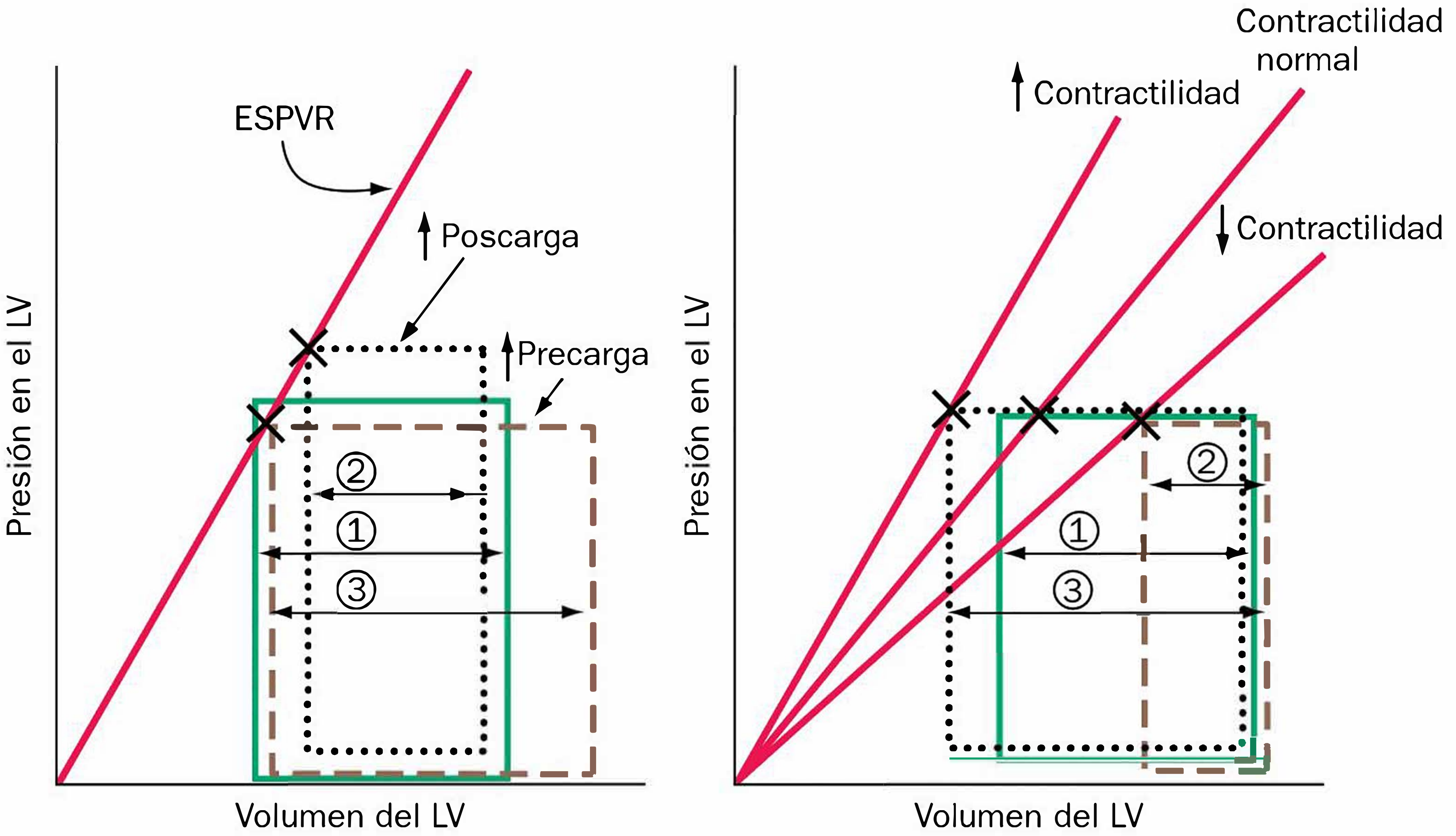


FIGURA 232-11 Las respuestas del ventrículo izquierdo al aumento en la poscarga, la precarga y el incremento, además de la reducción en la contractilidad según se muestran en el plano de la presión-volumen. ***Izquierda***. Efectos de los incrementos en la precarga y la poscarga sobre la relación de presión-volumen. Puesto que no han habido cambio en la contractilidad, no se modifica la relación de presión-volumen telesistólico (ESPVR, *end-systolic pressure-volume relationship*). Con un incremento en la poscarga, el volumen sistólico desciende (1 → 2); con un incremento en la precarga, el volumen sistólico aumenta (1 → 3). ***Derecha***. Con un incremento en la contractilidad miocárdica y un volumen telediastólico del ventrículo izquierdo constante, la ESPVR se desplaza a la izquierda de la línea normal (volumen telediastólico inferior a cualquier presión telesistólica) y el volumen sistólico aumenta (1 → 3). Con la reducción en la contractilidad miocárdica, la ESPVR se desplaza a la derecha; el volumen telesistólico aumenta y el volumen sistólico desciende (1 → 2).

del miocardio derivan de los que se encuentran en la circulación sanguínea, los cuales se generan sobre todo por la lipólisis del tejido adiposo, mientras que la glucosa del miocito se obtiene del plasma y de la degradación de las reservas de glucógeno de la célula (glucogenólisis). Estas dos fuentes principales de acetil coenzima A en el músculo cardiaco varían de forma recíproca. La glucosa se degrada en el citoplasma hasta un producto de tres carbonos, el piruvato, que pasa a las mitocondrias, donde se metaboliza hasta un fragmento de dos carbonos, la acetil-CoA, y se oxida. Los ácidos grasos libres se convierten a acil-CoA en el citoplasma y acetil coenzima A (CoA) en la mitocondria. La acetil coenzima A entra en el ciclo del ácido cítrico (de Krebs) para producir ATP mediante fosforilación oxidativa dentro de la mitocondria; el ATP entra luego en el citoplasma desde el compartimiento mitocondrial. El difosfato de adenosina (ADP, *adenosine-diphosphate*) intracelular, que se produce por la degradación de ATP, intensifica la producción mitocondrial de trifosfato de adenosina.

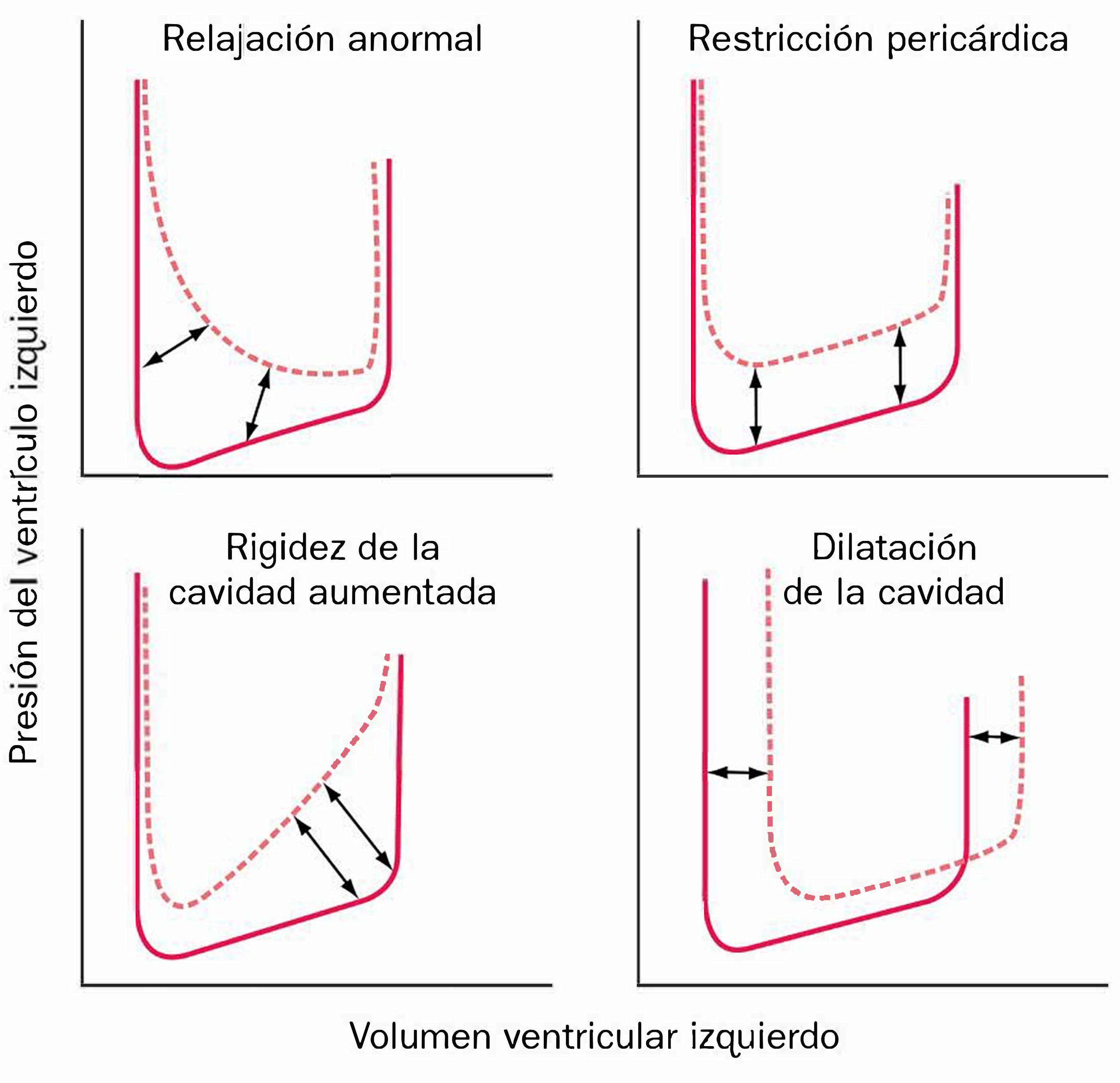


FIGURA 232-12 Mecanismos que hacen que la disfunción diastólica se refleje en la relación presión-volumen. Se muestra la mitad inferior del asa de presión-volumen. Las *líneas continuas* representan sujetos sanos; las *líneas discontinuas* representan pacientes con disfunción diastólica. *(Tomada con autorización a partir de JD Carroll et al.: The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation 74:815, 1986.)*

En estado de ayuno, en reposo, las concentraciones de FFA en la circulación sanguínea y su captación por el miocardio son elevadas y constituyen la principal fuente de acetil CoA (cerca de 70%). En el estado de alimentación, con elevación de la glucemia y la insulina, aumenta la oxidación de la glucosa y disminuye la oxidación de FFA. El aumento del trabajo cardiaco, la administración de medicamentos inotrópicos, la hipoxia y la isquemia leve son factores que intensifican la captación de glucosa por el miocardio, la producción de glucosa como resultado de la glucogenólisis y el metabolismo de glucosa en piruvato (glucólisis). En cambio, la estimulación β-adrenérgica, como ocurre durante el estrés, aumenta las concentraciones circulantes y el metabolismo de los ácidos grasos libres a favor de la glucosa. La isquemia grave inhibe la enzima citoplasmática piruvato deshidrogenasa y, a pesar de la degradación del glucógeno y la glucosa, esta última es metabolizada de forma incompleta a ácido láctico (glucólisis anaerobia), el cual no entra en el ciclo del ácido cítrico. La glucólisis anaerobia produce mucho menos ATP que el metabolismo aeróbico de la glucosa. Las elevadas concentraciones de FFA en la circulación sanguínea, que pueden presentarse cuando la estimulación adrenérgica se superpone a la isquemia grave, disminuyen la fosforilación oxidativa y también producen pérdida de ATP; el contenido miocárdico de ATP disminuye y se altera la contracción miocárdica. Además, los productos de degradación de los FFA ejercen efectos tóxicos en las membranas celulares cardiacas y pueden ser arritmógenos.

La energía miocárdica se almacena en forma de fosfato de creatina (CP, *creatine phosphate*), que se encuentra en equilibrio con ATP, la fuente inmediata de energía. En estados de disminución de disponibilidad de la energía, disminuyen primero las reservas de fosfato de creatina. La hipertrofia cardiaca, la fibrosis, la taquicardia, el aumento en la tensión de la pared como resultado de la dilatación ventricular y el incremento en los iones de calcio intracitoplasmáticos contribuyen al aumento de las necesidades energéticas del miocardio. Cuando se combina una disminución en la reserva del flujo coronario, como en el caso de una obstrucción de las arterias coronarias o anomalías de la microcirculación coronaria, ocurre un desequilibrio en la producción de ATP por el miocardio en relación con la demanda y la isquemia resultante puede empeorar o causar insuficiencia cardiaca.

TEJIDO CARDIACO EN REGENERACIÓN

Hasta hace muy poco, las células miocárdicas de los mamíferos adultos se consideraban completamente diferenciadas y sin potencial de regeneración. La evidencia actual respalda la existencia de un potencial regenerativo limitado del corazón maduro. Se han realizado esfuerzos considerables para valorar la utilidad de esta población de células madre y para lograr métodos de regeneración para incrementar la reparación cardiaca tras una lesión. El éxito de tales métodos ofrecería posibilidades fascinantes para la reconstrucción de un ventrículo infartado o con insuficiencia **(cap. 473)**.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Jonathan Epstein por su contribución a la versión anterior de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Bautch VL, Caron KM: Blood and lymphatic vessel formation. Cold Spring Harb Perspect Biol 7(3):a008268, 2015.

Dejana E *et al.*: The molecular basis of endothelial cell plasticity. Nat Commun 8:14361, 2017.

Green DJ *et al.*: Vascular adaptation to exercise in humans: Role of hemodynamic stimuli. Physiol Rev 97:495, 2017.

Macleod KT: Recent advances in understanding cardiac contractility in health and disease. F1000Res 5(F1000 Faculty Rev):1770, 2016.

Mann D, *et al.* (eds): *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier, 2015.

Page E *et al.* (eds): *Handbook of Physiology: A Critical Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts. Section 2: The Cardiovascular System, Volume I: The Heart.* New York, Oxford University Press, 2002.

Spinale FG: Assessment of cardiac function—Basic principles and approaches. Compr Physiol 5:1911, 2015.

Srivastava D: Making or breaking the heart: From lineage determination to morphogenesis. Cell 126:1037, 2006.

233 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

A nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares (CVD, *cardiovascular diseases*) constituyen la causa más frecuente de muerte. Antes de 1900, lo eran las enfermedades infecciosas y la desnutrición y, en esa época, las CVD originaban <10% de todas las muertes. En 2015, las CVD causaron cerca de 17.9 millones de muertes en todo el mundo (32%), incluidas casi 34% de las muertes en países con ingresos altos (HIC, *high-incomecountries*) y alrededor del 32% en los de ingresos bajos y medios (LMIC, *low-and middle-income countries*).

TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El aumento global de las CVD ha sido resultado de la transformación sin precedentes de las causas de morbilidad y mortalidad durante el siglo XX. Conocida como la transición epidemiológica, este cambio está impulsado por la industrialización, urbanización y cambios relacionados en el estilo de vida; ocurre en todas partes del mundo, en todas las razas, grupos étnicos y culturas. Dicha transición está divida en cuatro etapas básicas: peste y hambre; recesión de pandemias; enfermedades degenerativas y causadas por el ser humano, y enfermedades degenerativas tardías. En algunos países ha comenzado ya la quinta etapa, caracterizada por una epidemia de inactividad y obesidad **(cuadro 233-1)**.

La *etapa de peste y hambre* se caracteriza por desnutrición, enfermedades infecciosas y gran mortalidad infantil, la cual se compensa con fecundidad alta. La tuberculosis, la disentería, el cólera y la gripe (influenza) suelen ser mortales, de modo que la esperanza media de vida se acerca a los 30 años. Las CVD que originan <10% de los fallecimientos son las cardiopatías reumáticas y miocardiopatías por infecciones y desnutrición. Así, casi el 10% de la población mundial actual sigue en esta etapa.

La mejoría en el ingreso *per cápita* y la esperanza de vida durante la *etapa de recesión de pandemias,* resultado de la aparición de los sistemas de salud pública, suministros de agua más limpios y una mejoría en la nutrición; la combinación de estos factores disminuye significativamente el número de muertes causadas por infecciones y por desnutrición. También hubo un descenso en las tasas de mortalidad infantil, aunque las muertes por CVD aumentaron hasta llegar a causar el 10-35% de todas las muertes. Las formas predominantes de CVD son la valvulopatía reumática, la hipertensión, la cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*) y la apoplejía. Prácticamente el 40% de la población mundial se encuentra actualmente en esta fase.

La *etapa de las enfermedades degenerativas y las causadas por el ser humano* se caracteriza por una mortalidad debida a enfermedades no transmisibles, principalmente CVD, superando la mortalidad por desnutrición y enfermedades infecciosas. Se observa un incremento de la ingestión calórica, en particular de grasa animal. Las CHD y la apoplejía prevalecen; es posible atribuir a las CVD 35 a 65% de todas las muertes. De forma típica, la mortalidad por CHD excede la de la apoplejía en 2:1 a 3:1. En este periodo, el promedio de esperanza de vida supera los 50 años. Aproximadamente el 35% de la población mundial todavía se encuentra en esta categoría.

En la *etapa de las enfermedades degenerativas tardías,* las CVD y el cáncer siguen siendo las causas principales de morbilidad y mortalidad; el 40% de todas las muertes se deben a CVD. Sin embargo, ha disminuido la mortalidad por CVD ajustada a edades gracias a estrategias preventivas (p. ej., programas de erradicación del tabaquismo y control eficaz de la presión arterial); manejo agudo dentro de los hospitales y progresos tecnológicos, como la disponibilidad de cirugías de derivación. Las principales formas de CVD han sido CHD, apoplejías e insuficiencia cardiaca congestiva. Alrededor del 15% de la población mundial se encuentra en la etapa de las enfermedades degenerativas tardías o en fase de salida de tal periodo, que conduce ahora a la quinta etapa de la transición epidemiológica.

En países industrializados, la actividad física de la población continúa disminuyendo mientras que la ingesta calórica total aumenta. La epidemia de obesidad y sobrepeso puede indicar el comienzo de la *era de la inactividad y la obesidad*. Las tasas de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipemias, situación que se manifiesta en especial en niños. De continuar las tendencias en tal factor de riesgo en los siguientes años, quizás aumenten las mortalidades por CVD ajustadas a la edad.

CARACTERÍSTICAS DE LA TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Las características locales propias de cada región han modificado aspectos de la transición en diversas zonas del mundo. En los últimos 60 años, los HIC mostraron disminución en la mortalidad por CVD incluso de 50-60%, en tanto que, en ese mismo rubro, en los últimos 20 años aumentaron 15% en las clases de ingresos bajos y medios. No obstante, la gran cantidad de datos publicados en Estados Unidos constituyen una referencia útil para comparaciones. La etapa de la peste y el hambre se produjo antes de 1900, cuando había en gran medida una economía y una población agrarias. Las enfermedades infecciosas causaban más muertes que cualquier otro padecimiento. En la década de 1930, el país pasó por la edad de recesión de pandemias. El establecimiento de las infraestructuras de salud pública consiguió disminuir de manera significativa las muertes por enfermedades infecciosas. Los cambios del estilo de vida gracias a la rápida urbanización incrementaron de manera simultánea la mortalidad por CVD que alcanzó cerca de 390 muertes por 100 000 habitantes. Entre 1930 y 1965, el país entró en la etapa de enfermedades degenerativas y causadas por el ser humano. La mortalidad por enfermedades infecciosas disminuyó a menos de 50 muertes por 100 000 habitantes al año, mientras que las

CUADRO 233-1 Cinco etapas de la transición epidemiológica

ETAPA	DESCRIPCIÓN	MUERTES POR CVD, %	TIPO PREDOMINANTE DE CVD
Peste y hambre	Predominio de desnutrición y de enfermedades infecciosas como causa de muerte; cifras elevadas de mortalidad de lactantes y niños; baja esperanza media de vida	<10	Cardiopatía reumática, miocardiopatías causadas por infección y desnutrición
Recesión de pandemias	La mejoría en la nutrición y la salud pública permitió que disminuyeran las muertes por desnutrición e infección; hubo un decremento acelerado en la mortalidad de lactantes y niños	10-35	Valvulopatía reumática, hipertensión, CHD y apoplejías (de modo predominante hemorrágicas)
Enfermedades degenerativas y causadas por el ser humano	Incremento de la ingestión de grasas y calorías y disminución de la actividad física, lo cual permitió que surgiera hipertensión y aterosclerosis, y la mejoría en la esperanza de vida; la mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles rebasó la proveniente de desnutrición y enfermedades infecciosas	35-65	CHD y apoplejías (isquémica y hemorrágica)
Enfermedades degenerativas tardías	CVD y cáncer constituyen las causas principales de mortalidad y morbilidad; los mejores tratamientos e intentos de prevención fueron útiles para evitar muertes entre personas con enfermedades y retrasar los cuadros clínicos primarios; disminución de la mortalidad por CVD ajustada a edades; CVD que afecta a personas cada vez más ancianas	40-50	CHD, apoplejía e insuficiencia cardiaca congestiva
Inactividad y obesidad	El sobrepeso y la obesidad aumentan con rapidez alarmante; incrementan la frecuencia de diabetes e hipertensión; disminución del tabaquismo con cifras que se mantienen estables; una minoría de la población sigue las recomendaciones de actividad física	38	CHD, apoplejía e insuficiencia cardiaca, congestiva, vasculopatía periférica

CHD, cardiopatía coronaria; CVD, enfermedad cardiovascular.

Fuente: Adaptado de AR Omran: The epidemiology transition: a theory of epidemiology of population change. Milbank Mem Fund Q 49:509, 1971 y SJ Olshansky, AB Ault: The fourth stage of epidemiology transition. The age of delayed degenerative diseases. Milbank Q.64:355, 1986.

tasas de mortalidad por CVD alcanzaron niveles máximos con el aumento de la urbanización y los cambios del estilo de vida, como alimentación, actividad física y tabaquismo. Entre 1965 y 2000 se produjo la época de las enfermedades degenerativas tardías. Nuevas estrategias terapéuticas, medidas profilácticas y el contacto con campañas de salud pública que promovieron modificaciones en el estilo de vida contribuyendo a disminuir sustancialmente la mortalidad ajustada por edad, y una edad cada vez mayor para la aparición de primer episodio de CVD.

En la actualidad, Estados Unidos ha entrado en la quinta fase. La disminución de la tasa de mortalidad por CVD ajustado por edad, que llegó hasta el 3% al año en las décadas de 1970 y 1980, comenzó a reducirse más en la década de 1990 (hasta un 2%). A pesar de ello, la mortalidad por CVD ha disminuido 3-5% al año en los primeros 10 años del nuevo milenio. Al parecer, intervienen tendencias contradictorias. Por una parte, el incremento de la prevalencia de diabetes y obesidad, la paulatina disminución del tabaquismo y el equilibrio en la detección y tratamiento de la hipertensión, están en el lado negativo. Por otra parte, las concentraciones de colesterol siguen reduciéndose ante el consumo cada vez mayor de estatínicos.

Muchos países con alto ingresos, que en conjunto comprenden el 15% de la población mundial, han atravesado las cuatro etapas de la transición epidemiológica casi de la misma forma en que lo hizo Estados Unidos. En dichas naciones, la forma predominante de CVD es la CHD, con tasas que tienden a ser de dos a cinco veces mayores que las de la apoplejía. Sin embargo, hay variaciones. Mientras que Estados Unidos, Australia y la zona noroccidental central de Europa experimentaron aumentos significativos y después reducciones de CVD, las naciones meridionales y del centro de Europa presentaron un aumento y disminución más graduales en ese sentido. Concretamente en países del centro de Europa (como Austria, Bélgica y Alemania), el descenso fue más lento, en comparación con sus equivalentes del norte (como Finlandia, Suecia, Dinamarca y Noruega). Países como Portugal, España y Japón nunca alcanzaron la mortalidad tan alta observada en Estados Unidos y otros países, y las muertes por CHD correspondieron a 200 por 100 000 o menos. Los países de Europa Occidental también tienen una clara diferencia entre norte y sur en cuanto a las cifras absolutas de CVD; las más altas se han detectado en los países del norte (como Finlandia, Irlanda y Escocia) y las más bajas en países mediterráneos (como Francia, España e Italia). Entre los HIC, Japón ocupa un sitio particular por las características alimentarias distintivas de su población. A pesar del aumento importante de las apoplejías, las tasas de CHD no han aumentado tanto en Japón. No obstante, los hábitos alimenticios de los japoneses están experimentando cambios sustanciales, reflejados en un aumento de los niveles de colesterol.

Las pautas en los LMIC (con un ingreso nacional bruto *per cápita* <$12 736 dólares anuales) dependen en parte de las diferencias culturales, tendencias seculares y respuestas en el ámbito nacional en cuanto a infraestructura de salud pública y tratamiento. Las enfermedades transmisibles siguen siendo una causa importante de mortalidad, pero las CVD han surgido como un problema de salud notable en los LMIC. Con el 85% de la población mundial, los LMIC impulsan las tasas de cambio en la carga mundial de CVD **(fig. 233-1)**. En casi todas las naciones de esa categoría, ha surgido una diferencia urbana/rural en trastornos como CHD, apoplejía e hipertensión, con tasas más altas en los centros urbanos.

Sin embargo, a pesar de que las CVD están en fase de rápido aumento, hay enormes diferencias entre regiones y países e incluso dentro de ellos mismos **(fig. 233-2)**. Al parecer las regiones de Asia Oriental y del Pacífico están en la segunda y la tercera etapas de transición epidemiológica. Las CVD constituyen la causa principal de muerte en China, pero, al igual que Japón, la apoplejía origina más muertes que la CHD, en una proporción cercana a 3:1. Vietnam y Camboya, por otro lado, están saliendo de la transición de la peste y el hambre. Las regiones del Oriente Medio y el norte de África también han iniciado la tercera etapa de la transición epidemiológica con un aumento en la esperanza de vida; asimismo, las muertes por CVD se encuentran justo por debajo de las observadas en los HIC. En general, los países de América Latina parecen estar en la tercera etapa de la transición aunque se observa una enorme heterogeneidad en las distintas regiones, coexistiendo algunas áreas en la segunda etapa y otras en la cuarta. Sin embargo, en las regiones de Europa Oriental y Asia Central se observa el punto máximo de la tercera etapa, con las tasas de mortalidad más alta por CVD en el mundo (alrededor del 66%). Es importante destacar que, en esta región, las muertes por CHD no se limitan a los ancianos y ejercen un efecto notable en la población en edad laboral. El sur de Asia y de manera más específica India, que comprende la máxima proporción de población de tal región, están en fase de aumento alarmante de cardiopatías. La transición al parecer sigue el estilo del mundo occidental en que la forma predominante de CVD es la CHD. Sin embargo, las cardiopatías reumáticas continúan siendo la causa principal de morbilidad y mortalidad. Al igual que en el sur de Asia, las cardiopatías reumáticas son también una fuente importante de morbilidad y mortalidad por CVD en países subsaharianos, que en gran medida persisten en la primera etapa de la transición epidemiológica.

Innumerables factores contribuyen a dicha heterogeneidad entre los LMIC. En primer lugar, dichas regiones están en las etapas de transición epidemiológica; en segundo lugar, hay enormes diferencias en el estilo de vida y factores de riesgo conductuales; en tercer lugar, las diferencias raciales y étnicas pueden alterar la susceptibilidad a diversas formas de CVD. Además, debe tenerse en cuenta que, en muchos países de esas regiones, no se disponen de datos nacionales completos ni precisos en cuanto a mortalidad por causas específicas.

TENDENCIAS GLOBALES EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las CVD ocasionan el 32% de las muertes en el mundo, cifra que según se prevé, aumentará. En 2015, las CHD fueron causantes del 16.7% de todas las muertes a escala mundial y de la mayor parte (10%) de los años de vida perdidos (YLL, *years of life lost*) globales y los años de vida ajustados en función de la discapacidad (DALY, *disability-adjustedlife-years)* (7%). La tercera causa de muerte fue la apoplejía (11.9% de todos los fallecimientos), que se situó en el tercer sitio como principal contribuyente a los YLL y DALY globales. Juntas, CHD y apoplejías ocasionaron cerca del 25% de todas las muertes a escala mundial. La carga de apoplejías constituye una preocupación cada vez más grande en los LMIC. El impacto de estas últimas en los DALY y las tasas de mortalidad es más de tres veces mayor en los LMIC que en los HIC.

Con casi el 81% de la población mundial, los LMIC impulsan las tasas y tendencias de CVD mundial. Hubo más de 14 millones (14.2) de muertes en los LMIC en 2015, en comparación con 3.7 millones en los HIC. A nivel mundial, hay evidencia de retrasos significativos en la edad de aparición y/o mejoras en la tasa de mortalidad; entre 1990 y 2015, las muertes por CVD aumentaron un 42%, pero en ese mismo periodo disminuyó un 27.3% la tasa de mortalidad ajustada por edad. Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad han disminuido con más rapidez en los HIC que en los LMIC **(fig. 233-3)**. El crecimiento poblacional ha sido mayor en estos últimos que en los HIC. Como resultado de las tasas más bajas de crecimiento en los HIC, las muertes totales por CVD se mantuvieron estables. No obstante, en los LMIC, el envejecimiento y el crecimiento de la población superaron las ganancias en la disminución de la

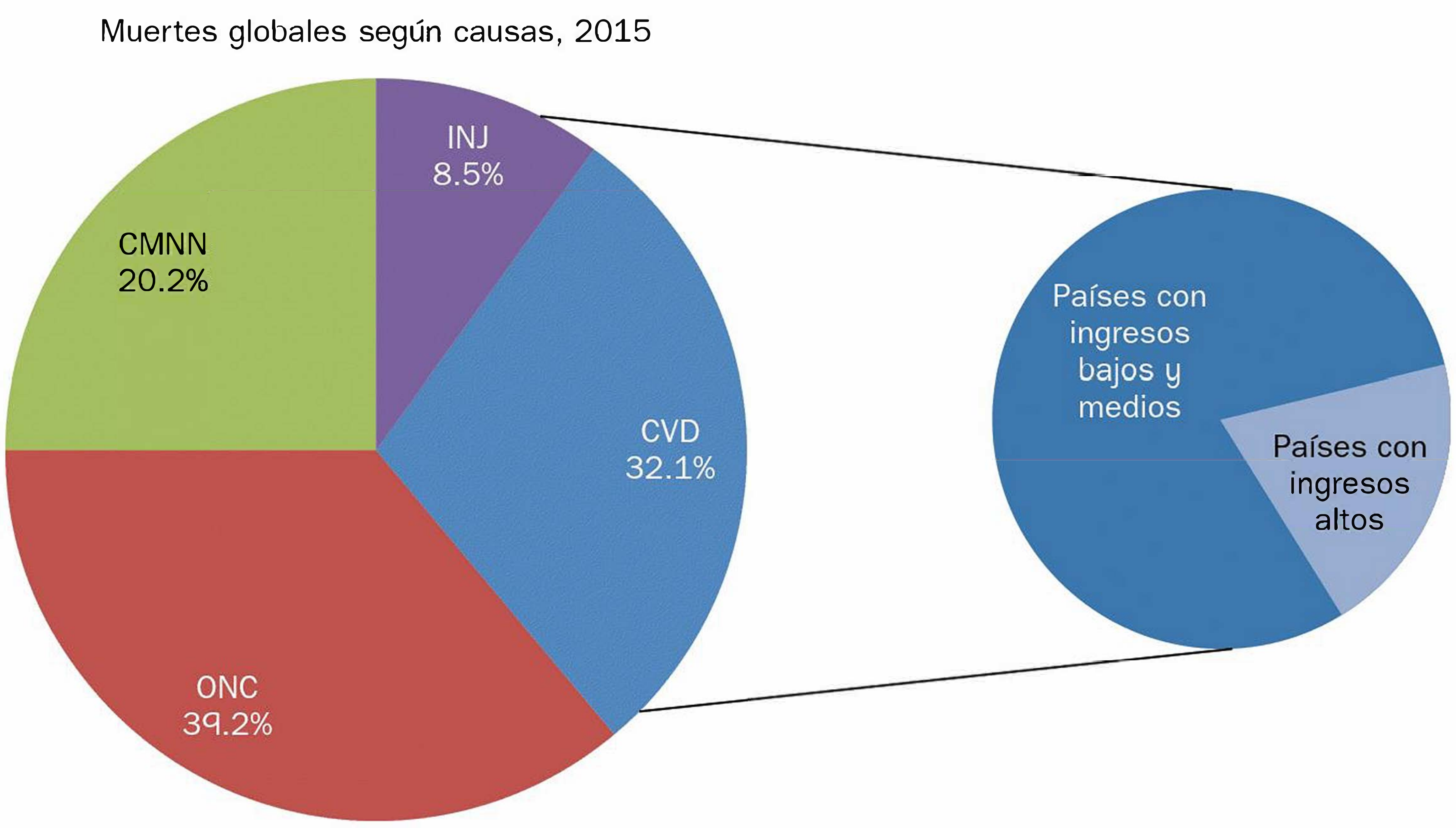


FIGURA 233-1 Muertes globales según sus causas, 2015. CMMN, trastornos transmisibles, maternos, neonatales y nutricionales; CVD, enfermedades cardiovasculares; INJ (*injuries*), lesiones; ONC (*other noncommunicable diseases*), otras enfermedades no transmisibles. *(Con base endatos de Global Burden of Disease Study 2015. Global Burden of Disease Study 2015 [GBD 2015] Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation [HME], 2016.)*

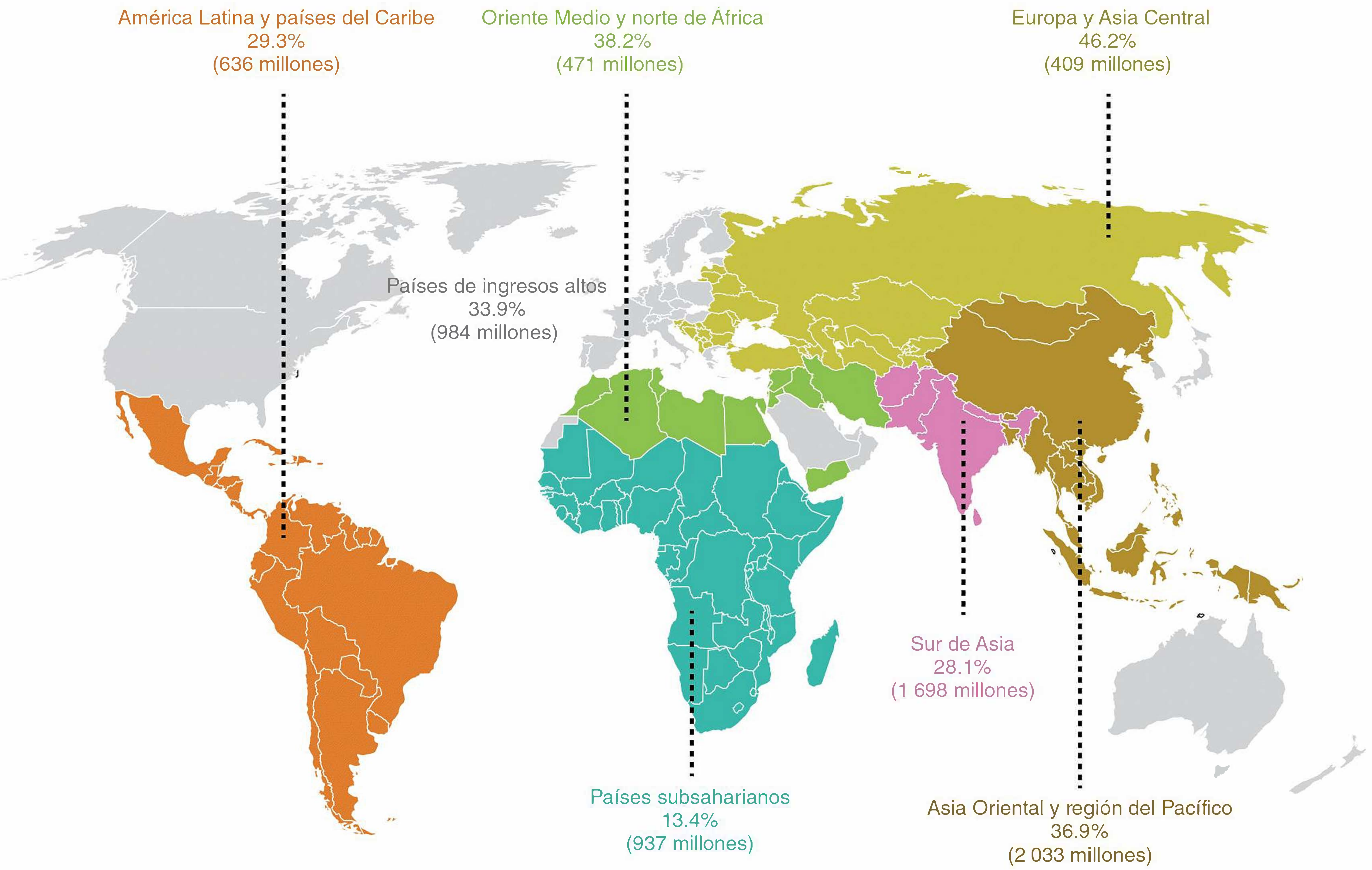


FIGURA 233-2 Muertes por enfermedades cardiovasculares como porcentaje del total de muertes y población total en siete regiones económicas del mundo, definidas por el Banco Mundial. *(Con base en datos de Global Burden of Disease Study 2015. Global Burden of Disease Study 2015 [GBD 2015] Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation [HME], 2016.)*

mortalidad ajustada por edad, por lo que el total de muertes por CVD continuó en ascenso durante los últimos 25 años **(fig. 233-4)**.

El crecimiento poblacional de HIC seguirá en aumento, por la migración de personas desde LMIC, pero las poblaciones de los HIC disminuirán en proporción con la población mundial. Continuará el decremento pequeño de muertes por CVD que comenzó en los HIC en los últimos 30 años del siglo XX, pero al parecer el ritmo de disminución es cada vez más lento. A pesar de ello, se calcula que en estos países se presentará un aumento en la prevalencia de CVD y también en la mortalidad absoluta conforme envejezca la población.

Partes importantes de la población que vive en LMIC se han incorporado ya a la tercera etapa de transición epidemiológica e incluso algunos a la cuarta. Los cambios demográficos intervienen de modo importante en las predicciones futuras de CVD en todo el mundo. Por ejemplo, el crecimiento poblacional en Europa Oriental y Asia Central fue de del 0.7% en 2014, mientras que en el sur de Asia fue del 1.4%.

Los índices de CVD también ejercen una influencia económica. Incluso si no aumentaran los factores de riesgo de tales enfermedades, muchos países, en particular India y Sudáfrica, tendrán muchos habitantes de 35 a 64 años que fallecerán por CVD en los próximos 30 años, así como cada vez mayores complicaciones en sujetos de edad media vinculadas con cardiopatías y apoplejía. En China, se ha calculado que, en el año 2030, 9 millones de personas fallecerán por CVD (mucho más que los 2.4 millones en 2002); el 50% de ellos en personas de entre 35 y 64 años de edad.

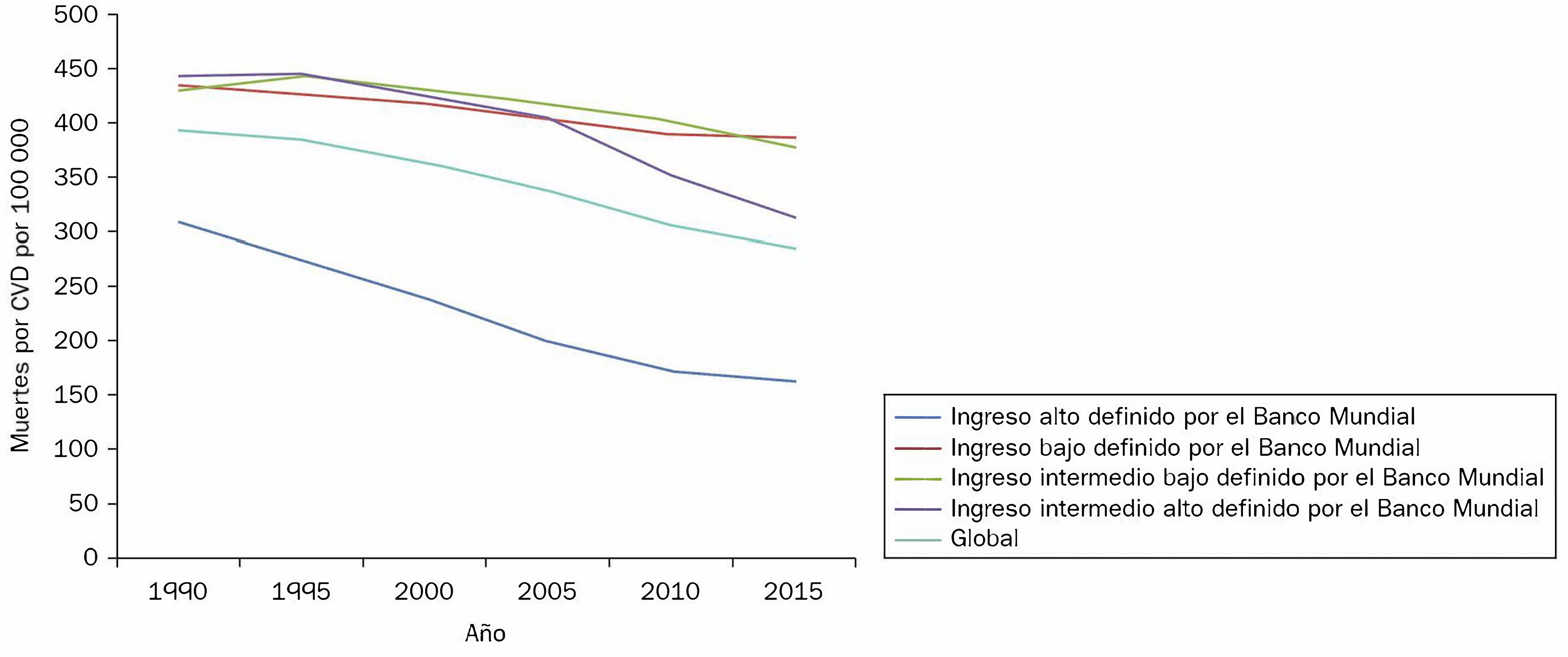


FIGURA 233-3 Tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (CVD) estandarizada por edad por cada 100 000 habitantes de 1990 a 2005, de acuerdo con el ingreso económico informado al Banco Mundial. *(Con base en datos del Global Burden of Disease Study 2015. Global Burden of Disease Study 2015 [GBD 2015] Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME], 2016.)*

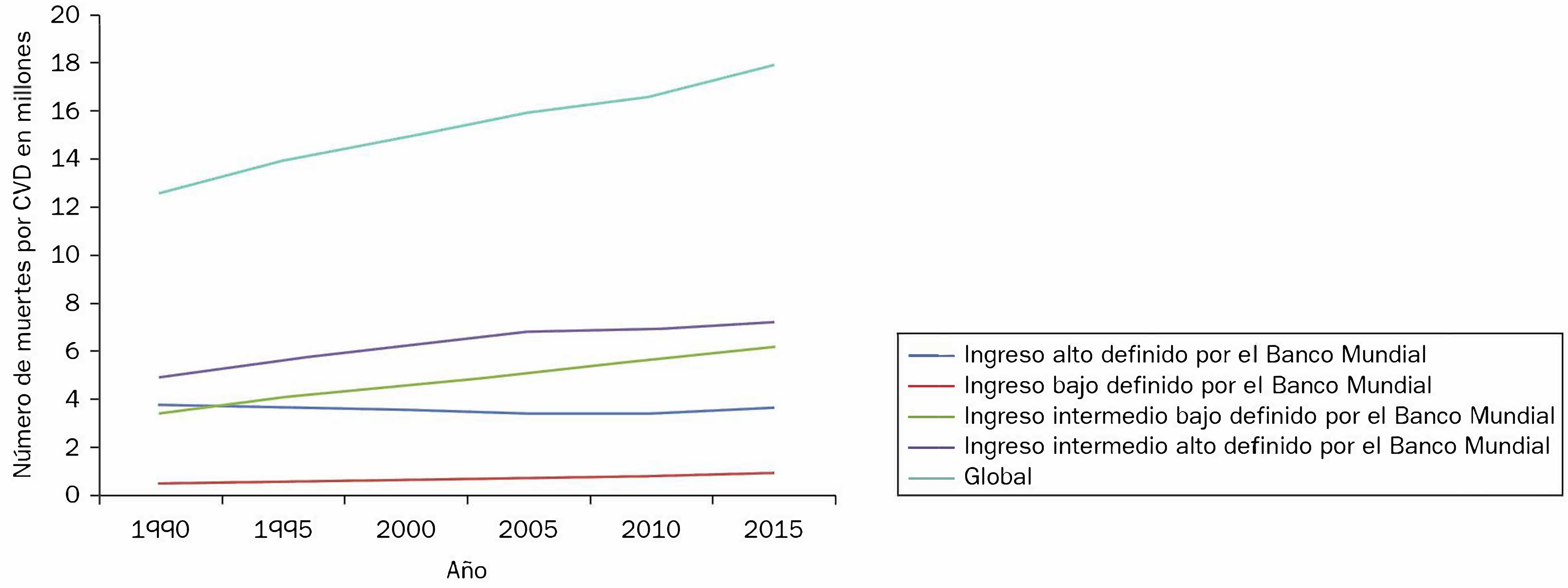


FIGURA 233-4 Número de muertes atribuibles a enfermedades cardiovasculares (CVD) de 1990 a 2015, de acuerdo con el ingreso económico informado al Banco Mundial. *(Con base en los datos del Global Burden of Disease Study 2015. Global Burden of Disease Study 2015 [GBD 2015] Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME], 2016.)*

FACTORES DE RIESGO

La variación global en las tasas de CVD depende de cambios cronológicos y regionales en los comportamientos y los factores de riesgo. Los análisis ecológicos de los principales factores de riesgo de CVD y muerte muestran gran correlación entre la mortalidad calculada y la observada respecto de los tres principales factores de riesgo (tabaquismo, colesterolemia e hipertensión); se postula que muchas de las variaciones regionales provienen de las diferencias en los factores de riesgo convencionales.

Factores de riesgo conductuales • TABAQUISMO A escala mundial >1 300 millones de personas son fumadores, cifra que, según cálculos, aumentará a 1 600 millones en el año 2030. El tabaquismo origina, en promedio, 6.4 millones de muertes cada año (11.5%); de ellas, cerca de 2.4 millones se generan a causa de CVD. De continuar los patrones actuales del tabaquismo, la carga mundial de enfermedad atribuible a éste generará 10 millones de muertes en el 2030. Desde siempre, el tabaquismo ha sido muy alto en los HIC, pero esto ha cambiado de manera notable hacia los LMIC en décadas recientes. Gran parte del tabaquismo máximo ocurre ahora en Asia Oriental y la región del Pacífico. En las primeras etapas de la transición epidemiológica, un signo peculiar de los LMIC es la facilidad con que la población obtiene tabaco, porque puede conseguir con relativa facilidad productos económicos del mismo. En el sur de Asia, el control del consumo se torna más difícil por la gran cantidad de otras formas de tabaco producidas en la localidad, además de cigarrillos manufacturados. El tabaquismo pasivo es otra fuente perfectamente definida de CHD; en 2015 causó 886 000 muertes entre personas no fumadoras. Aunque las prohibiciones para fumar han generado beneficios inmediatos y a largo plazo, su práctica varía enormemente de un país a otro.

DIETA La ingesta calórica total *per cápita* aumenta a medida que los países se desarrollan. En lo que respecta a CVD, un elemento fundamental de cambio en la dieta es el aumento del consumo de grasas animales saturadas y grasas vegetales hidrogenadas que contienen ácidos grasos *trans* aterógenos, junto con la disminución a la ingestión de alimentos de origen vegetal y un aumento en la cantidad de carbohidratos sencillos. La grasa contribuye con <20% de las calorías en las zonas rurales de China e India; <30% de Japón y mucho mayor de esas cifras en Estados Unidos. Las contribuciones calóricas de las grasas al parecer están disminuyendo en los HIC. En Estados Unidos, de 1971 a 2010 el porcentaje de calorías derivadas de grasas saturadas se redujo del 13 al 11%.

INACTIVIDAD FÍSICA La mayor industrialización que acompaña a la transición económica ha favorecido el cambio de las labores agrícolas físicamente exigentes, a otro esquema laboral en gran medida sedentario, el de industrias y oficinas. En Estados Unidos, alrededor del 25% de la población no realiza ninguna actividad física en sus horas de descanso, y sólo 51.6% de los adultos señala tener ese tipo de actividad tres veces o más a la semana. De forma similar, hay gran inactividad física en otras regiones del mundo y esto va en aumento en naciones con urbanización rápida como parte de su transición económica. Por ejemplo, en las zonas urbanas de China ha disminuido notablemente la proporción de adultos que realizan alguna actividad física moderada o alta, mientras que la proporción de aquellos que realizan actividad de bajo nivel ha aumentado.

FACTORES DE RIESGO METABÓLICO

El análisis de las tendencias de los factores de riesgo metabólico proporciona una idea de los cambios en la carga global de CVD. En este apartado se describen cuatro factores de riesgo metabólico: niveles de lípidos, hipertensión, obesidad y diabetes mellitus, mediante datos del *Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD, 2015). El proyecto GBD identificó y reunió datos de mortalidad y morbilidad de 187 países de 1990 a 2015.

Concentraciones de lípidos A nivel mundial, se ha calculado que la hipercolesterolemia interviene en el 56% de las cardiopatías isquémicas y en el 18% de las apoplejías, lo cual equivale cada año a 4.3 millones de muertes. A pesar de que los valores medios poblacionales de colesterolemia aumentan conforme los países avanzan por las etapas de transición epidemiológica, entre 1980 y 2008 las concentraciones medias del colesterol sérico total disminuyeron de forma global en 0.08 mM/L por década en varones y 0.07 mM/L por década en mujeres. En 2008, el colesterol total medio normalizado de acuerdo con la edad fue de 4.64 mM/L (179.4 mg/100 mL) en varones, y de 4.76 mM/L (184.2 mg/100 mL) en mujeres. Se produjo gran descenso de los niveles de colesterol en Australasia, Estados Unidos y Europa Occidental (0.19-0.21 mM/L). Los países de la región oriental de Asia y del Pacífico presentaron incrementos >0.08 mM/L en varones y mujeres. Los cambios sociales e individuales que acompañan a la urbanización de manera indudable intervienen en esta situación, porque la colesterolemia tendió a ser mayor en residentes urbanos que en quienes viven en zonas rurales; dicho cambio fue impulsado en gran medida por el consumo de grasas de los alimentos (de modo predominante productos animales y aceites vegetales procesados) y disminución de la actividad física. En los HIC, en general, los niveles medios de colesterol están disminuyendo, mientras que se observa una gran variación en los LMIC.

Hipertensión El aumento de la presión arterial es un indicador temprano de la transición epidemiológica. A escala mundial, cerca de 62% de las apoplejías y 49% de las CHD pueden atribuirse a la presión arterial subóptima (>115 mm Hg para la sistólica) que, según se piensa, causan más de 7 millones de muertes cada año. Es llamativo que casi el 50% de esta carga se produce en personas con presión sistólica <140 mm Hg, incluso cuando este nivel se utiliza como límite arbitrario para definir la hipertensión en muchas guías nacionales. Entre 1980 y 2008, la prevalencia de hipertensión no controlada, normalizada de acuerdo con la edad, disminuyó, incluso aumentando el número de individuos con hipertensión no controlada; dicha tendencia fue consecuencia en gran parte del crecimiento y el envejecimiento de la población. También se observa aumento de la media de presión arterial en la población conforme esta última se industrializa y cambia del medio rural al urbano. Por ejemplo, la prevalencia de hipertensión en la zona urbana de India es de 25%, pero varía de 10-15% en comunidades rurales. Otro aspecto importante de preocupación en los LMIC es la gran cantidad de casos de hipertensión no detectada y, como consecuencia, no tratada; ello quizás explique, por lo menos en parte, las frecuencias mayores de apoplejías en tales países en relación con las cifras de CHD durante las fases tempranas de la transición. Las altas tasas de hipertensión en toda Asia, y en particular la no diagnosticada, quizá contribuyan a

la alta prevalencia de apoplejía hemorrágica en dicha región. En general, no obstante, la presión sistólica media ha disminuido en varones y mujeres (0.8 mm Hg por década en varones; 1.0 mm Hg por década en mujeres).

Obesidad Hay una relación neta con un mayor riesgo de CHD, pero gran parte del riesgo que impone la obesidad quizá sea mediada por otros factores de CVD, como hipertensión, diabetes mellitus y dislipemias. De acuerdo con los últimos datos de GBD se calcula que 1 460 millones de adultos tuvieron sobrepeso [(índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) ≥25 kg/m^2 en 2008) y alrededor de 508 millones eran obesos (BMI ≥30 kg m^2)]. La obesidad está aumentando en todo el mundo, en particular en países en fase de desarrollo en que las trayectorias son más inmediatas e intensas que las observadas en países desarrollados. En muchos de los LMIC, al parecer la obesidad coexiste con desnutrición y malnutrición. Los adolescentes están expuestos de modo particular al riesgo. En la actualidad se calcula que uno de cada 10 niños tiene sobrepeso, cifra que va en aumento a escala mundial. Las mujeres son las más afectadas en comparación con los varones, con una tasa de sobrepeso que excede a las mujeres con peso normal con base en datos de 36 LMIC.

Diabetes mellitus Como resultado del incremento del BMI o además de él y de los menores niveles de actividad física, está aumentando la diabetes en todo el mundo (de modo predominante la de tipo 2). Según los datos más recientes del proyecto GBD, entre 1980 y 2008 se produjo un incremento global en las concentraciones medias de glucosa plasmática en ayuno. Se calcula que 346 millones de personas a nivel mundial tienen diabetes. La *International Diabetes Foundation* predice que esta cifra llegará a 522 millones en 2030, un índice anual de crecimiento mayor que el de la población de adultos a escala mundial. Prácticamente el 50% de los individuos con diabetes no están diagnosticados y el 80% viven en LMIC. La mayor prevalencia regional de diabetes se produjo en países centrales del oriente y norte de África; se calculó que en ellos un 12.5% de la población tenía la enfermedad. El incremento futuro en la tasa de la diabetes también se producirá en gran medida en esa región junto con otros LMIC del sur de Asia y países subsaharianos. Parece que intervienen susceptibilidades genéticas en la diabetes mellitus según diversos grupos raciales y étnicos. Por ejemplo, los estudios de migración sugieren que las personas del sur de Asia y de India tienden a mostrar un mayor riesgo que aquellas de descendencia europea.

RESUMEN

Los índices de CVD están en fase de disminución en los HIC, pero aumentan prácticamente en todas las regiones del mundo. Las consecuencias de esta epidemia evitable serán sustanciales en muchos niveles, que incluyen los de mortalidad y morbilidad individuales, sufrimiento para la familia y costos económicos muy elevados.

Cabe utilizar tres estrategias complementarias para disminuir el impacto. En primer lugar, es posible reducir la carga global de factores de riesgo de CVD a través de medidas de salud pública poblacionales, como las campañas nacionales contra tabaquismo, las dietas poco saludables y la inactividad física. En segundo lugar, es importante identificar los subgrupos de mayor riesgo en la población, que pueden beneficiarse con las intervenciones de prevención más específicas y con menor costo, como la detección y el tratamiento de la hipertensión e hipercolesterolemia. Es necesario explorar intervenciones económicas y sencillas como la llamada "polipíldora", régimen a base de ácido acetilsalicílico, un estatínico y un antihipertensivo. En tercer lugar, hay que asignar recursos a intervenciones preventivas primarias y secundarias. En el caso de países con recursos escasos, un primer paso decisivo para generar un plan integral es la mejor valoración de mortalidad y morbilidad con especificidad de causas, así como la prevalencia de los principales factores de riesgo evitables.

Mientras tanto, los HIC tendrán que soportar la carga de la investigación y la creación de medios orientados a la prevención y el tratamiento, siendo conscientes de las limitaciones económicas de muchos países. El concepto de la transición epidemiológica permite tener idea de la forma de modificar la evolución de la epidemia de CVD. La transferencia de estrategias preventivas eficaces y tratamientos de bajo costo pueden modificar el ciclo natural de la epidemia y con ello disminuir la carga global excesiva respecto de las CVD evitables.

LECTURAS ADICIONALES

DANAEI G *et al.*: National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. Lancet 377:568, 2011.

GAZIANO T, GAZIANO JM: Global burden of cardiovascular disease, in *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 11th ed, Braunwald E (ed). Philadelphia, Elsevier, 2018; en prensa.

LOZANO R *et al.*: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380:2095, 2012.

ROTH G *et al.*: Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. Circulation 132:1667, 2015.

Sección 2 Diagnóstico de enfermedades cardiovasculares

234 Exploración física del aparato cardiovascular

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

La valoración clínica del paciente con enfermedad cardiovascular confirmada o sospechada, inicia con los métodos clásicos de anamnesis y exploración física dirigida; el enfoque de éstos depende del contexto médico al momento de presentación, que van desde la visita de seguimiento de tipo ambulatorio hasta una revisión más dirigida en el servicio de urgencias. En los últimos 20 años han decaído poco a poco las habilidades y la cabalidad con que se realiza una exploración física, en todos los niveles, desde el estudiante hasta el especialista; esto ha causado gran preocupación por parte del profesorado clínico. Hoy en día, sólo un pequeño número de residentes en medicina interna y medicina familiar identifican las manifestaciones clínicas clásicas de las cardiopatías. A pesar de las percepciones difundidas, el desempeño profesional no mejora, como algo predecible, con la acumulación de experiencia, sino que, por lo contrario, para un médico muy ocupado será más difícil adquirir y asimilar nuevas técnicas de exploración. En la actualidad se dedica menos tiempo a exploraciones cardiovasculares con la orientación de un tutor durante la preparación de los estudiantes y los residentes. Un resultado reconocido de tales tendencias es el uso excesivo y progresivo de estudios de imagen no invasivos para establecer la presencia y gravedad de enfermedades cardiovasculares, incluso si los datos de la exploración orientan a una probabilidad pequeña de que existan anomalías notables, antes de practicar otros estudios. Los partidarios del empleo de aparatos manuales de ecografía para identificar y definir cardiopatías estructurales han planteado su incorporación en los programas de enseñanza. Las técnicas educativas para mejorar los procedimientos y capacidades en el enfermo directamente incluyen repetición, conferencias de enseñanza con revisión de pacientes, retroalimentación de medios visuales que abarcan fenómenos auscultatorios con ecocardiografía Doppler y entrenamiento basado en simulación.

La base de pruebas que vinculan los datos obtenidos en la anamnesis y la exploración física con la presencia, intensidad y pronóstico de enfermedades cardiovasculares se ha establecido más rigurosamente en lo que se refiere a enfermedades de arterias coronarias, insuficiencia cardiaca y valvulopatías cardiacas. Por ejemplo, las observaciones de fenómenos como la frecuencia cardiaca, la presión arterial, signos de congestión pulmonar y la presencia de insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*), contribuyen de manera importante a la valoración directa de riesgos en sujetos con síndromes coronarios agudos. Las observaciones obtenidas de la exploración física en tales situaciones pueden aportar las bases de decisiones clínicas antes de que se sepan los resultados de métodos que valoran los biomarcadores cardiacos. Es posible anticipar el pronóstico de personas en insuficiencia cardiaca sistólica, con base en los datos de la presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*) y la presencia o ausencia de un tercer ruido cardiaco (S_3). La identificación precisa de los soplos cardiacos permite contar con conocimientos importantes de la evolución natural de muchas valvulopatías y lesiones congénitas del corazón. Por último, nunca se insistirá demasiado en la importancia de la exploración física para reforzar la relación entre el médico y su paciente.

EXPLORACIÓN FÍSICA GENERAL

Cualquier exploración comienza con la valoración del aspecto general de la persona; el médico se percatará de su edad, postura, conducta y estado

general de salud. ¿El paciente tiene dolor o está sentado de manera tranquila, muestra disnea, tiene diaforesis importante? ¿El paciente evita algunas posiciones corporales para aplacar o eliminar el dolor, como en el caso de que se sospeche pericarditis aguda? ¿Se advierten signos que denotan que la disnea pudiera provenir de los pulmones, como en los casos de deformidad del tórax en tonel con incremento del diámetro anteroposterior, taquipnea y respiración con los labios entrecerrados? Es posible advertir con facilidad la presencia de palidez, cianosis o ictericia en la piel y ello aporta datos adicionales. El sujeto caquéctico, con mal aspecto con un cuadro crónico puede sugerir la presencia de insuficiencia cardiaca de larga evolución u otros cuadros de índole general como un cáncer. El médico puede identificar sin problemas algunos síndromes genéticos, a menudo con afectación del aparato cardiovascular como trisomía 21, síndrome de Marfan o de Holt-Oram. De forma sistemática se miden la talla y el peso, además de calcularse el índice de masa y el área de superficie corporal. Los datos de la circunferencia abdominal y el índice cintura-cadera se utilizan para anticipar el riesgo cardiovascular a largo plazo. A lo largo de la entrevista y la exploración se valorarán elementos como el estado psíquico, el nivel de vigilia y el estado de ánimo.

Piel La cianosis central aparece en caso de cortocircuitos intensos de derecha a izquierda a nivel del corazón o los pulmones, en los cuales la sangre desoxigenada pasa a la circulación general. A diferencia de ello, la cianosis periférica o acrocianosis suele provenir de la disminución del flujo sanguíneo a una extremidad por constricción de vasos finos, como se advierte en sujetos con insuficiencia cardiaca grave, en choque o con enfermedad vascular periférica; puede ser agravada por el consumo de bloqueadores β-adrenérgicos con vasoconstricción sin oposición mediada por α-receptores. La cianosis diferencial denota la de tipo aislado que afecta las extremidades inferiores, pero no las superiores en una persona con un conducto arterioso persistente de gran tamaño (PDA, *patent ductus arteriosus*) e hipertensión pulmonar secundaria con un cortocircuito de derecha a izquierda a nivel de un vaso sanguíneo de grueso calibre. Las telangiectasias hereditarias en los labios, la lengua y las mucosas, como parte del síndrome de Osler-Weber-Rendu (telangiectasia hemorrágica hereditaria) se asemejan a los nevos o telangiectasias aracniformes y pueden originar cortocircuitos de derecha a izquierda cuando también aparecen en los pulmones. También aparecen telangiectasias en la región malar en sujetos con estenosis mitral y esclerodermia avanzada. El color bronceado excesivo de la piel puede sugerir hemocromatosis como causa de la insuficiencia cardiaca coexistente. En lo que se refiere a la ictericia que se aprecia en primer lugar en las escleróticas, hay que incorporar muchas entidades en el diagnóstico diferencial, pero el marco que presenta el enfermo pudiera ser compatible con insuficiencia cardiaca avanzada de las cavidades derechas del corazón y hepatomegalia congestiva o anticoagulantes o antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico y los antagonistas del receptor P2Y12. Varios trastornos de los lípidos a veces se acompañan de xantomas subcutáneos, en particular en las vainas tendinosas o en las superficies extensoras de las extremidades. La hipertrigliceridemia intensa se acompaña de xantomatosis eruptiva y lipemia retiniana. Los xantomas en los pliegues palmares son específicos de la hiperlipoproteinemia de tipo III. El pseudoxantoma elástico, una enfermedad que acompaña a la aterosclerosis prematura se manifiesta por piel coriácea a manera de empedrado en la axila y pliegues del cuello y por estrías angioides en el estudio fundoscópico. Se han descrito lentiginosis extensas en diversos síndromes cardiovasculares de aparición tardía, como el de Carney, que comprende múltiples mixomas auriculares. Las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis como el lupus pernio y el eritema nudoso pueden sugerir dicha enfermedad como causa de la miocardiopatía dilatada coexistente, en particular en casos de bloqueo cardiaco, retardo de la conducción intraventricular o taquicardia ventricular.

Cabeza y cuello Debe valorarse en todos los pacientes la dentadura y la higiene de la boca, para detectar cualquier punto de origen de posibles infecciones y como un reflejo de la salud, en términos generales. El paladar ojival es parte del síndrome de Marfan y de otras colagenopatías. Se ha descrito la úvula bífida en sujetos con síndrome de Loeys-Dietz y las amígdalas de color anaranjado son características de la enfermedad de Tangier. También se han descrito en detalle las manifestaciones oculares del hipertiroidismo. Muchos sujetos con cardiopatías congénitas tienen también hipertelorismo, orejas de implantación baja o micrognatia. Las escleróticas azules son manifestación de la osteogénesis imperfecta. El arco senil no es específico para servir de reflejo del riesgo de cardiopatía coronaria. El estudio del fondo de ojo a menudo no se utiliza con la frecuencia debida, para valorar los vasos finos del interior de los ojos, en particular en individuos con aterosclerosis, hipertensión o diabetes mellitus corroboradas. Se necesita a veces un midriático para la visualización del fondo de ojo, el cual debe realizarse sistemáticamente al valorar a todo individuo con endocarditis sospechada o en los que tienen el antecedente de cambios visuales agudos. La oclusión de una rama de la arteria retiniana o la visualización de una placa de Hollenhorst puede disminuir el número de entidades que se planteen en el diagnóstico diferencial, de forma rápida y en la situación apropiada. La policondritis recidivante se manifiesta por la inflamación del pabellón auditivo o, en sus etapas finales, en la deformidad parecida a una silla de montar en la nariz, por destrucción del cartílago nasal; también se observa esto en la granulomatosis con poliangitis (de Wegener).

Tórax Es importante identificar con gran detenimiento cicatrices de esternotomía media, toracotomía posterolateral izquierda o en la zona intraclavicular en el sitio de colocación de un generador marcapasos/desfibrilador y pueden aportar la primera pista en cuanto a un trastorno cardiovascular primario en individuos incapaces de aportar datos importantes en la anamnesis. La distribución notable de venas colaterales puede sugerir obstrucción de la vena subclavia o cava. Si la cabeza y el cuello tienen un aspecto moderadamente cianótico y hay incremento extraordinario de la presión venosa sin pulsaciones visibles, habrá que plantear la posibilidad del síndrome de vena cava superior. Se han descrito en detalle anomalías de la caja torácica en sujetos con colagenopatías; éstas incluyen tórax en quilla ("pecho de pichón") o en embudo ("pecho excavado"). La deformidad del tórax en tonel sugiere enfermedad pulmonar obstructiva, en particular cuando se acompaña de taquipnea, respiración con labios entrecerrados y el uso de músculos accesorios de la respiración. La presencia de la cifosis intensa característica y la flexión lumbar, pélvica y de rodilla compensatoria observada en la espondilitis anquilosante, debe obligar a la auscultación cuidadosa e inmediata en busca del soplo de la insuficiencia aórtica (AR, *aortic regurgitation*). El síndrome del dorso recto denota la pérdida de la cifosis normal de la columna torácica y se ha descrito en sujetos con prolapso de la válvula mitral (MVP, *mitral valve prolapse*) y sus variantes. En algunos individuos con cardiopatía congénita cianótica la pared del tórax tiene un aspecto asimétrico, con desplazamiento anterior del hemitórax izquierdo. El médico debe percatarse de la frecuencia y característica de las respiraciones durante la ventilación espontánea y prestar atención adicional a la búsqueda de las sibilancias audibles y al estridor. En la exploración de los campos pulmonares se pueden identificar ruidos adventicios que denoten edema pulmonar, neumonía o pleuritis.

Abdomen En algunos individuos con enfermedad pulmonar obstructiva en fase avanzada, el punto del impulso cardiaco máximo puede estar situado en el epigastrio. A menudo el hígado está agrandado (hepatomegalia) y doloroso a la palpación en sujetos con insuficiencia cardiaca crónica. Las pulsaciones sistólicas en el hígado denotan insuficiencia tricuspídea intensa (TR, *tricuspid regurgitation*). La esplenomegalia puede ser componente del cuadro de endocarditis infecciosa, en particular si los síntomas han persistido semanas o meses. La ascitis es una manifestación inespecífica, pero puede aparecer en la fase avanzada de la insuficiencia cardiaca crónica de las cavidades derechas del corazón, pericarditis constrictiva, cirrosis hepática o cánceres intraperitoneales. El incremento de la presión venosa yugular denota que tiene un origen cardiovascular. En sujetos no obesos de forma típica se puede palpar la aorta entre el epigastrio y la cicatriz umbilical. La sensibilidad de la palpación para detectar un aneurisma de la aorta abdominal (masa pulsátil y en expansión) disminuye conforme aumenta la talla corporal. La sola palpación no es lo suficientemente precisa para corroborar el diagnóstico y por ello se recomienda la exploración ecográfica como método de detección. La presencia de un soplo arterial en el abdomen sugiere enfermedad aterosclerótica grave, aunque es difícil su localización precisa.

Extremidades Se pone atención a la temperatura y el color de las extremidades, presencia de hipocratismo digital, aracnodactilia y signos pertinentes en las uñas. El hipocratismo digital denota la presencia de un cortocircuito central de derecha a izquierda, aunque también se ha descrito en sujetos con endocarditis. Su aspecto varía desde la cianosis y el reblandecimiento de la base del lecho ungueal hasta la clásica pérdida del ángulo normal entre la base de la uña y la piel, hasta cambios del esqueleto y periostio propios de la osteoartropatía hipertrófica que rara vez se advierten en sujetos en la fase avanzada de neumopatías o hepatopatías. Los individuos con el síndrome de Holt-Oram tienen un pulgar no oponente ("digitalizado") que comparte características con los demás dedos, en tanto que las personas con el síndrome de Marfan pueden tener aracnodactilia y un signo positivo de las "muñecas" (superposición del pulgar y el meñique alrededor de la muñeca) o el signo del "pulgar" (protrusión del pulgar más allá de la cara cubital de la mano cuando se contraen los dedos sobre el pulgar como ocurre al apretar el puño). Las lesiones de Janeway propias

de la endocarditis incluyen hemorragias levemente abultadas no dolorosas en palmas y plantas, en tanto que en los nódulos de Osler son prominencias que duelen al tocarlas, en la yema de los dedos de la mano o de los pies. Las hemorragias en astilla se identifican clásicamente en la forma de petequias lineales en la posición media del lecho ungueal y hay que diferenciarlas de las petequias traumáticas más comunes, que están más cerca del borde distal.

El edema en las extremidades inferiores o en la zona presacra, en el marco de incremento de la JVP, define la sobrecarga volumétrica y pudiera ser una manifestación de insuficiencia cardiaca crónica o de pericarditis constrictiva. El edema de las extremidades inferiores en caso de no haber aumento de la JVP puede provenir de la hipoalbuminemia profunda como se observa en el síndrome nefrótico o la insuficiencia hepática. Otras causas incluyen obstrucción linfática o venosa o, con mayor frecuencia, de insuficiencia venosa como lo sugiere, todavía más, la aparición de várices, úlceras venosas (de forma típica situadas en la línea media) y zonas cutáneas parduscas por depósito de hemosiderina (pierna ocre). El edema blando también aparece en sujetos en tratamiento con antagonistas del calcio dihidropiridínicos. El signo de Homan (dolor en la porción posterior de la pantorrilla con la dorsiflexión activa del pie contra resistencia) no es específico ni tiene sensibilidad para identificar la trombosis venosa profunda. La atrofia muscular o la desaparición de vello en la extremidad concuerda con la insuficiencia arterial grave o un trastorno neuromuscular primario.

EXPLORACIÓN CARDIOVASCULAR

Presión venosa yugular y trazo yugular La JVP es la medición más importante realizada de forma directa en el enfermo a partir de la cual se puede conocer el estado volumétrico de la circulación. Se prefiere a la vena yugular interna, porque la externa tiene válvulas y no está directamente alineada con la vena cava superior ni con la aurícula derecha. Sin embargo, los estudiantes de medicina, residentes y médicos utilizan la valoración de la vena yugular externa para diferenciar entre las presiones venosas centrales altas y bajas (CVP, *central venous pressure*). Es difícil la valoración precisa de la presión venosa central o la auricular derecha a partir de las mediciones directas de la onda venosa yugular. Por costumbre, la presión venosa se ha medido en la forma de la distancia vertical entre el punto más alto de la pulsación venosa yugular y el punto de inflexión esternal (ángulo de Louis). Se considera anormal una distancia >4.5 cm con la elevación de 30° del lecho. No obstante, la distancia real entre la zona media de la aurícula derecha y el ángulo de Louis varía de forma considerable en función de la talla corporal y del ángulo del cuerpo del paciente en la cual se hace la cuantificación (30, 45 o 60°). El uso del ángulo esternal como punto de referencia ocasiona cálculos sistemáticamente menores de las reales, que la CVP; dicho método debe usarse más para una semicuantificación, que para diferenciar entre el incremento anormal de CVP y las cifras normales. La clavícula puede constituir un punto de referencia más fácil para la estandarización. Las pulsaciones venosas por arriba de su nivel con el sujeto sentado claramente son anormales, dado que la distancia entre la clavícula y la aurícula derecha es de 10 cm, como mínimo. Es importante que el paciente esté siempre en posición sedente de modo que las piernas estén flexionadas y colgando por debajo del nivel de la cama, cuando se sospecha que hay incremento de la presión en la posición de decúbito intermedio. También hay que destacar que las mediciones directas de CVP se hacen en centímetros de agua, pero es necesario convertirlas en milímetros de mercurio para que exista correlación con las normas hemodinámicas detectadas (1.36 cm H_2O = 1.0 mm Hg).

A veces es difícil diferenciar la onda venosa, de la del pulso carotídeo, en particular durante la inspección sistemática. Sin embargo, dicha onda tiene algunas características propias y en muchos pacientes es posible identificar sus componentes individuales **(fig. 234-1)**. El pulso arterial no se obstruye con facilidad con la palpación; el trazo de la onda venosa en pacientes con ritmo sinusal suele ser bifásico, mientras que el pulso carotídeo es monofásico y el pulso venoso yugular debe modificarse con cambios en la postura o la inspiración (a menos que la presión venosa sea bastante elevada).

La onda venosa se divide en varias espigas peculiares. La onda *a* refleja la contracción presistólica de la aurícula derecha y se produce exactamente después de la onda P electrocardiográfica y antecede al primer ruido cardiaco (S_1). Una onda *a* prominente se identifica en individuos con menor distensibilidad del ventrículo derecho; la onda *a* en cañón aparece con la disociación auriculoventricular (AV) y con la contracción de la aurícula derecha contra la válvula tricúspide cerrada. En el sujeto con una taquicardia de complejos amplios, la detección de las ondas *a* en cañón en la onda venosa yugular identifica que el ritmo proviene del ventrículo. La onda *a* no aparece con la fibrilación auricular. El descenso *x* define la disminución de la presión auricular derecha después de la inscripción de la onda *a*. La onda *c*, que surge conforme la válvula tricúspide cerrada es desplazada al interior de la aurícula derecha durante el comienzo de la sístole ventricular temprana, interrumpe dicho descenso *x* y es seguida de un descenso adicional. La onda *v* representa el llenado auricular (diástole auricular) y se realiza durante la sístole ventricular. El punto más alto de la onda *v* depende de la distensibilidad de la aurícula derecha y también el volumen de sangre que retorna a dicha cavidad, en sentido anterógrado desde

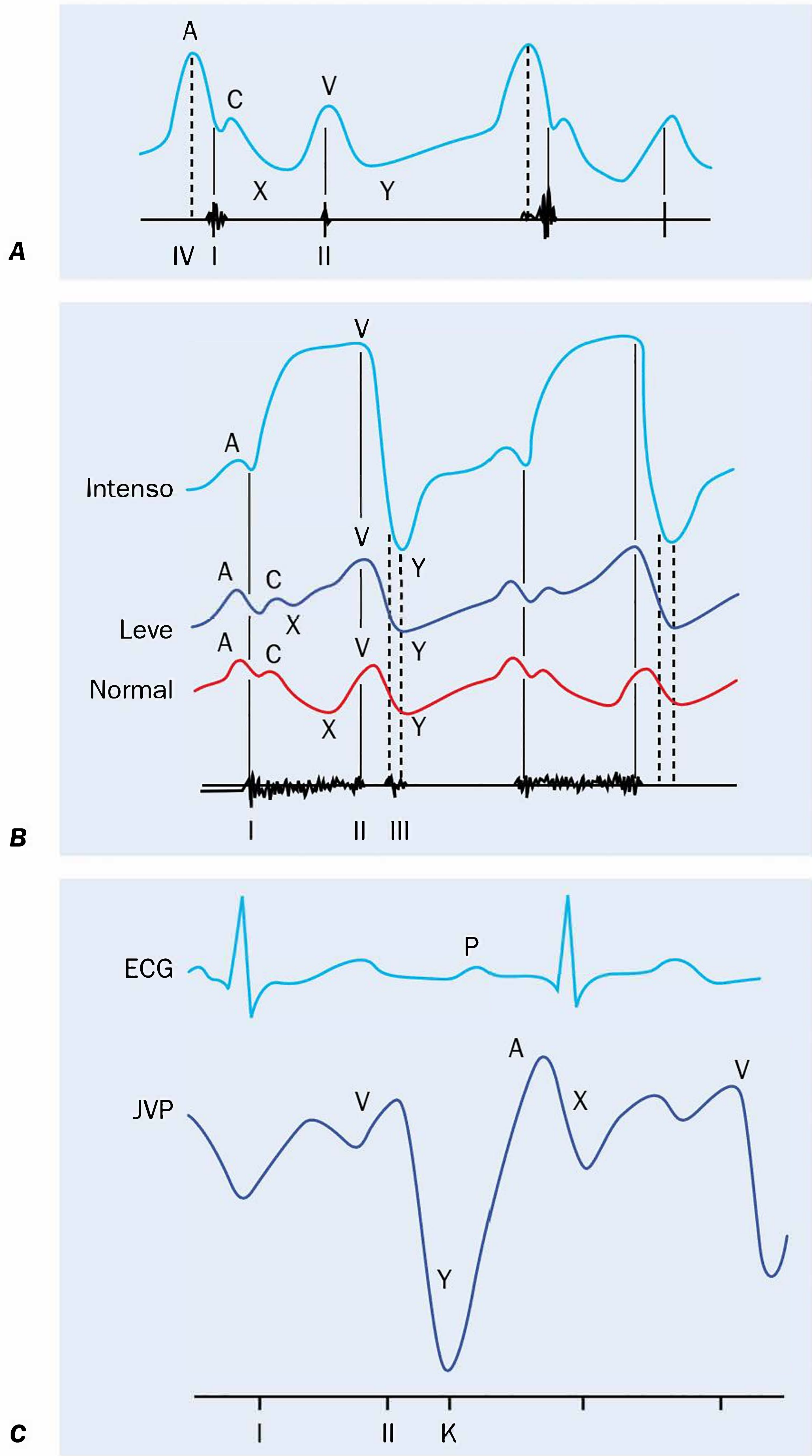


FIGURA 234-1 ***A.*** Ondas del pulso venoso yugular (*esquema superior*) y correspondencia con los ruidos cardiacos (*línea inferior*). La onda A representa la contracción presistólica de aurícula derecha y se produce exactamente después de la onda P electrocardiográfica y antes del primer ruido cardiaco (I). En este ejemplo, la onda A es más alta y más larga de lo normal, por disminución de la distensibilidad del ventrículo derecho, tal como lo sugiere también el ruido S_4 de las cavidades derechas del corazón (IV). La onda C puede reflejar la pulsación carotídea en el cuello, el incremento protosistólico de la presión de la aurícula derecha o ambos factores, conforme el ventrículo derecho comprime la sangre contra la válvula tricúspide cerrada, para hacerla pasar a la aurícula derecha. El descenso ***x*** aparece después de la onda A exactamente en el momento en que la presión auricular sigue descendiendo. La onda V representa el llenado auricular durante la sístole ventricular y alcanza su punto máximo en el segundo ruido cardiaco (II). El descenso ***y*** corresponde a la disminución de la aurícula derecha después de abrirse la válvula tricúspide. ***B.*** Ondas venosas yugulares en la insuficiencia tricúspide leve (*trazo medio*) e intenso (*trazo superior*), en comparación con lo normal, con una representación fonocardiográfica de los ruidos cardiacos correspondientes (*zona inferior*). Al aumentar la intensidad de la insuficiencia tricuspídea la onda adquiere características de los ventrículos. ***C.*** ECG (*trazo superior*), onda venosa yugular (*trazo medio*) y ruidos cardiacos (*línea inferior*), en la constricción pericárdica. Se advierte el descenso notable y rápido de *y*, que corresponde en el ciclo cronológico al golpe pericárdico (K). *(Con autorización de J. Abrahams: Sinopsis of Cardiac Physical Diagnosis. 2nd ed. Boston, Butterworth Heinemann, 2001, pp 25-35.)*

las venas cavas, o retrógrado a través de una válvula tricúspide insuficiente. En sujetos con insuficiencia tricuspídea (TR) la onda *v* se intensifica y hay disminución rápida posterior de la presión (descenso *y*). Con grados progresivos de TR, la onda *v* se fusiona con la onda *c* y las ondas de aurícula derecha y vena yugular adquieren características ventriculares. El descenso *y* que sigue al punto más alto de la onda *v* puede prolongarse o disminuir con la obstrucción del flujo de llegada al ventrículo derecho, como puede observarse en la estenosis tricuspídea (TS, *tricuspid stenosis*) o el taponamiento pericárdico. En circunstancias normales, la presión venosa debe disminuir como mínimo 3 mm Hg con la inspiración. El signo de Kussmaul se define por el incremento o por el hecho de que no disminuye la JVP con la inspiración; clásicamente surge en la pericarditis constrictiva, aunque se le ha señalado en individuos con miocardiopatía restrictiva, embolia pulmonar masiva, infarto del ventrículo derecho e insuficiencia ventricular izquierda sistólica grave. También es común el signo aislado en pacientes después de cirugía cardiaca sin otra anomalía hemodinámica.

En ocasiones puede desencadenarse elevación de la presión venosa por la inducción del reflejo hepatoyugular o por elevación pasiva de las piernas. Si los signos en cuestión son positivos, existe un estado de sobrecarga volumétrica con distensibilidad limitada del sistema venoso distendido o constreñido en exceso. El reflejo hepatoyugular es inducido al aplicar presión firme y constante en la mitad superior del abdomen, de preferencia en el cuadrante superior derecho, durante >15 s. La respuesta positiva se define por un incremento sostenido de >3 cm en la presión venosa yugular (JVP) durante la aplicación firme de presión en el abdomen. La respuesta debe realizarse después de aplicar presión firme durante 10 s, para permitir que desaparezcan artefactos respiratorios y la tensión de los músculos abdominales. Es importante desde antes señalar al paciente que se abstenga de retener el aliento o hacer alguna maniobra similar a la de Valsalva durante la realización de tal método. El reflejo hepatoyugular es útil para conocer de forma anticipada si la presión capilar en la arteria pulmonar rebasará los 15 mm Hg en la insuficiencia cardiaca.

Por medio de la valoración de la JVP se conoce la presión de llenado del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*), pero posee una relación predecible con la presión capilar (presión de enclavamiento) en la arteria pulmonar. En un gran estudio de individuos en fase avanzada de su insuficiencia cardiaca, el hecho de que la presión de aurícula derecha fuera >10 mm Hg (como era factible anticipar por datos de la exploración física) tuvo un valor positivo de 88% para prever que la presión capilar de arteria pulmonar rebasaría >22 mm Hg. Además, el incremento en la JVP tuvo importancia pronóstica en individuos con insuficiencia cardiaca sintomática y en la disfunción sistólica asintomática del LV. La presencia del incremento de JVP conlleva un mayor peligro de hospitalización posterior por insuficiencia cardiaca, fallecimiento por esa causa o ambas situaciones.

Valoración de la presión arterial La medición de la presión arterial por lo común se delega a las enfermeras, pero el médico debe repetirla. La cuantificación precisa depende de la posición corporal, circunferencia del brazo, momento y sitio de la medición, tipo y tamaño del aparato medidor, técnica y características del operador. En general, la presión arterial registrada por médicos arroja cifras mayores que la medida por enfermeras y mediciones del propio paciente en casa. La presión arterial se mide mejor con el sujeto sentado, con su brazo al nivel del corazón y el pie en el suelo con la espalda apoyada, con el empleo de un manguito de tamaño apropiado, después de 5-10 min de relajación. Si se mide con el sujeto en decúbito dorsal habrá que elevar el brazo para llevarlo al nivel de la zona media de la aurícula derecha. La longitud y anchura del depósito de caucho del manguito del aparato deben abarcar 80 y 40% de la circunferencia del brazo, de forma respectiva. Un error frecuente en la práctica es utilizar un manguito inadecuadamente pequeño con lo cual se obtienen cifras excesivas de la presión verdadera o bien un manguito demasiado grande lo cual origina el resultado contrario (cálculo menor del real). El manguito debe inflarse para que llegue a 30 mm Hg por arriba de la presión sistólica esperada; la presión se libera con un ritmo de 2-3 mm Hg/s. Las presiones sistólica y diastólica se definen por la aparición y desaparición del primero y quinto ruidos de Korotkoff, de forma respectiva. En individuos con insuficiencia aórtica crónica y grave o una gran fístula arteriovenosa por incremento de la "desviación" diastólica de sangre, se pueden registrar presiones diastólicas muy pequeñas (incluso 0 mm Hg). En tales circunstancias, habrá que registrar los ruidos de Korotkoff en fases IV y V. La presión arterial se valora mejor al nivel de la arteria humeral, aunque se le mide a veces al nivel de los pulsos radial, poplíteo o pedio. En general, cuanto más distales sean las arterias, habrá incremento de la presión sistólica y decremento de la diastólica. La presión arterial debe medirse en ambas extremidades superiores y la diferencia debe ser <10 mm Hg. La presión arterial diferencial que rebase dicho límite puede aparecer en la arteriopatía subclavia aterosclerótica o inflamatoria, en la estenosis aórtica supravalvular y en la coartación o en la disección de la aorta. Las presiones sistólicas en las extremidades inferiores por lo común son 20 mm Hg mayores (o más) que las presiones sistólicas en los brazos. Diferencias de mayor magnitud en las cifras de presiones de piernas/brazos se observan en individuos con insuficiencia aórtica grave y crónica, y también en personas con arteriopatía periférica de miembros inferiores extensa y con calcificaciones. El índice tobillo-brazo (presión sistólica en la arteria dorsal del pie o la arteria tibial posterior dividida entre la más alta de las cifras de las presiones de las dos arterias humerales) es un elemento potente que permite anticipar a largo plazo la mortalidad cardiovascular.

La presión arterial medida en el consultorio o en el hospital posiblemente no refleje con exactitud la presión en otras circunstancias. Se ha definido a la "hipertensión ficticia o de bata blanca" por la obtención de tres mediciones separadas hechas por personal médico >140/90 mm Hg (cuando menos) y como mínimo dos mediciones hechas en un entorno no clínico <140/90 mm Hg, sin que exista prueba de daño en órganos efectores. Los individuos con dicha hipertensión quizá no se beneficien de la farmacoterapia, aunque muy probablemente terminen por presentar hipertensión sostenida con el paso del tiempo. Es importante sospechar hipertensión oculta cuando se registran cifras normales o incluso menores de presión en individuos con enfermedad aterosclerótica avanzada, en particular cuando aparecen signos de daño de órgano efector o si se perciben soplos. Las cifras altas de presión sistólica medidas a 24 h con un esfigmomanómetro ambulatorio conllevan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de muerte por todas las causas, sin importar la presión arterial medida en entornos extrahospitalarios.

La hipotensión ortostática se define por la disminución de la presión sistólica >20 mm Hg o de la diastólica >10 mm Hg como una reacción cuando el sujeto asume la postura erecta, desde el decúbito dorsal, en término de 3 min. A veces también se observa la ausencia de taquicardia compensadora, una respuesta anormal que sugiere insuficiencia del sistema autónomo y puede hallarse en individuos con diabetes o enfermedad de Parkinson. La hipotensión ortostática es causa frecuente de obnubilación postural/síncope y hay que detectarla sistemáticamente en individuos en quienes se sospeche tal trastorno. Puede ser exacerbada por la senectud, la deshidratación, algunos medicamentos, alimentos, mala condición física, temperatura y humedad ambientales.

Pulso arterial El pulso de la arteria carótida surge exactamente después del pulso aórtico ascendente. Este último pulso se advierte mejor en el epigastrio, exactamente por arriba de la cicatriz umbilical. El operador debe valorar de forma habitual los pulsos de arterias periféricas que incluyen la subclavia, humeral, radial, cubital, femoral, poplítea, dorsal del pie y la tibial posterior. En individuos en quienes se sospecha la presencia de arteritis temporal o polimialgia reumática, también hay que examinar las arterias temporales. Es posible que incluso en 10% de sujetos sanos no se palpen dos de los pulsos pedios, pero el par de valoraciones deben ser simétricas. La integridad del sistema de los arcos palmares se valora con la prueba de Allen que se practica de modo sistemático antes de valorar instrumentalmente la arteria radial. El operador debe buscar al explorar los pulsos, su simetría, volumen, momento del ciclo cardiaco en que ocurren, contorno, amplitud y duración. Si es necesario, la auscultación simultánea del corazón permitirá identificar un retraso en la llegada de un pulso arterial. La palpación simultánea de los pulsos radial y femoral puede señalar un retraso femoral en un sujeto con hipertensión y sospecha de coartación aórtica. Es importante no explorar de modo simultáneo ambos pulsos carotídeos o cuando se percibe un soplo. Siempre se utilizará presión leve para no desencadenar un síndrome y síncope por hipersensibilidad carotídea en ancianos susceptibles. El pulso arterial por lo común se acelera más y alcanza un máximo en función de su distancia desde el corazón, fenómeno que traduce el estado muscular de las arterias más periféricas y la suma de las ondas incidente y reflejada. En general, las características y el contorno del pulso arterial dependen del volumen sistólico, la velocidad de expulsión, la distensibilidad vascular y la resistencia vascular sistémica. El estudio del pulso puede generar resultados desorientadores en individuos con disminución del gasto cardiaco y en personas con esclerosis de arterias por envejecimiento, hipertensión crónica o arteriopatía periférica.

Las características del pulso se aprecian mejor al nivel de la carótida (fig. 234-2). La detección de un pulso débil y tardío (*pulsus parvus et tardus*) es característico de la estenosis aórtica grave (AS, *aortic stenosis*). Algunas personas con AS también pueden presentar un impulso lento, con muescas o interrumpido (pulso anacrótico) con un frémito o retumbo. A

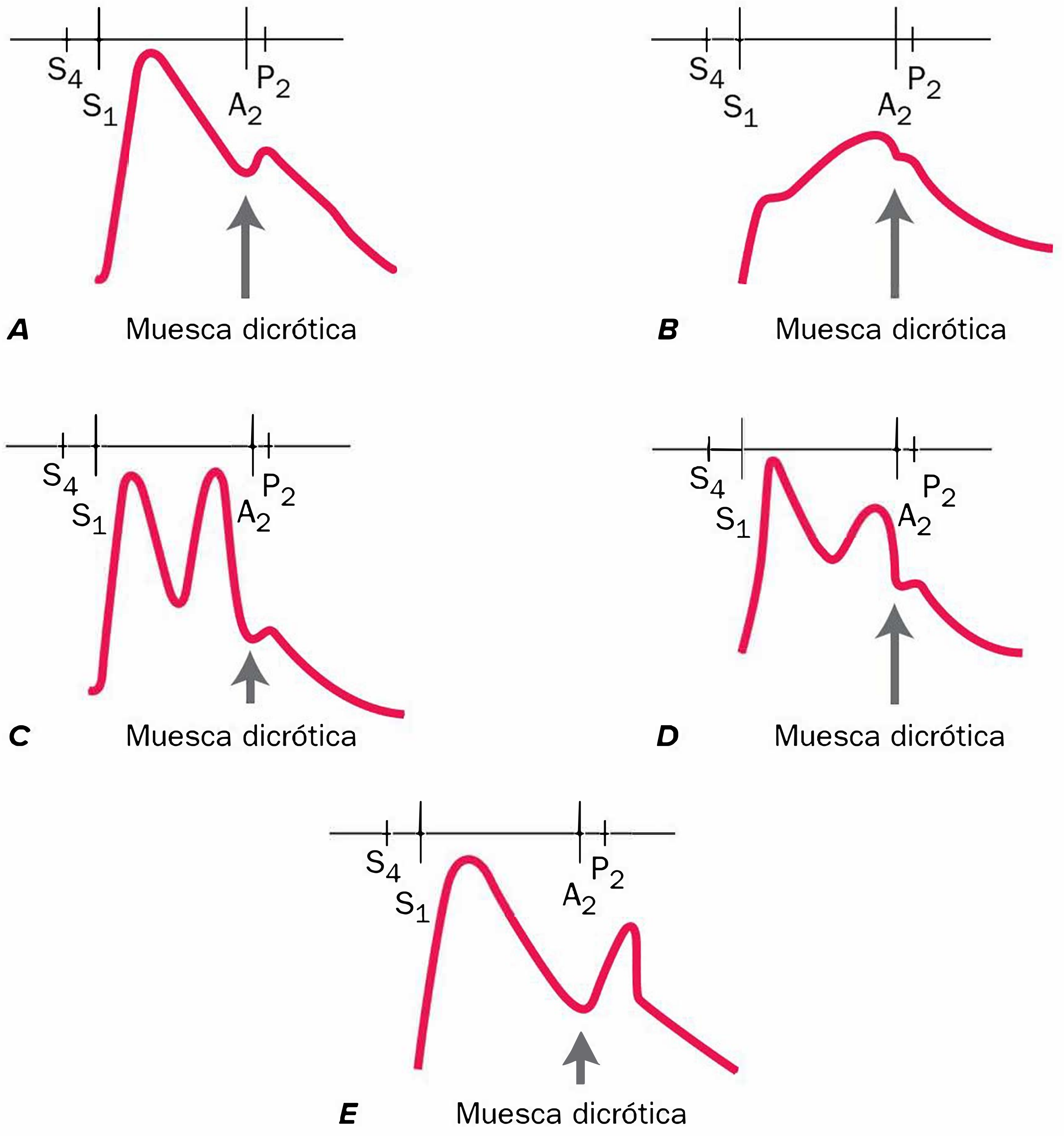


FIGURA 234-2 Esquemas en los cambios de configuración del pulso carotídeo y sus diagnósticos diferenciales. Se ilustran los ruidos cardiacos. ***A.*** Normal. S_4, cuarto ruido cardiaco; S_1, primer ruido cardiaco; A_2, componente aórtico del segundo ruido; P_2, componente de la válvula pulmonar del segundo ruido. ***B.*** Estenosis aórtica. Pulso anacrótico con impulso lento hasta una espiga corta. ***C.*** Pulso *bisferiens* con dos "espigas" en la sístole; dicho pulso rara vez se identifica en individuos con insuficiencia aórtica intensa. ***D.*** Pulso *bisferiens* en la miocardiopatía obstructiva hipertrófica. Se advierte un impulso ascendente rápido, hasta la primera espiga (onda de percusión) y otro incremento más lento hasta la segunda espiga (onda ventilatoria). ***E.*** Pulso dicrótico con espigas en sístole y diástole. La onda de este tipo aparece a veces en sujetos con septicemia o durante el funcionamiento de un globo intraórtico de contrapulsación, que se infla exactamente después de la muesca dicrótica. *(Con autorización de K Chatterjee, W Parmley (eds); Cardiology: An Illustrated Text/Reference. Philadelphia JB Lippincott, 1991.)*

diferencia de ello, en la insuficiencia aórtica grave y crónica, el impulso carotídeo muestra un aumento rápido y neto, además de una disminución rápida (pulso de Corrigan o de martillo de agua). Algunas personas con AR avanzada pueden tener un pulso bífido o *bisferiens*, en el cual se identifican dos picos sistólicos. También se describe la aparición del pulso bífido en individuos con miocardiopatía obstructiva hipertrófica (HOCM, *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*) con inscripción de ondas de percusión y de ventilación. El pulso bífido se identifica mejor en individuos que tienen un globo de contrapulsación aórtica (IABP, *intraaortic balloon counterpulsation*) en que el segundo pulso es diastólico dentro del ciclo cronológico.

El término *pulso paradójico* denota la disminución de la presión arterial sistólica en >10 mm Hg con la inspiración; se observa en individuos con taponamiento pericárdico, aunque también se le ha descrito en casos de embolia pulmonar masiva, choque hemorrágico, enfermedad pulmonar obstructiva grave y neumotórax a presión. El pulso paradójico se mide al detectar la diferencia entre la presión arterial sistólica en que se perciben por primera vez los ruidos de Korotkoff (durante la espiración) y la presión sistólica en que se perciben dichos ruidos con cada latido, independientemente de la fase de la respiración. Entre una y otra tensiones se perciben sólo de manera intermitente los ruidos mencionados y durante la espiración. Se debe disminuir lentamente la presión del manguito para identificar dichos signos. Es difícil a veces medir el pulso paradójico en personas con taquicardia, fibrilación auricular o taquipnea. En la arteria humeral o la femoral se palpa a veces el pulso paradójico si la diferencia tensional excede de 15 mm Hg; dicha disminución inspiratoria de la presión sistólica es una consecuencia demasiado intensa de la dependencia interventricular.

En cambio, el llamado *pulso alternante* se define como la variación de la amplitud del pulso, de un latido a otro. Aparece sólo con cada ruido de Korotkoff en fase I y se le capta cuando se disminuye de modo lenta la cifra de presión en el manguito, por lo general, en el individuo con ritmo cardiaco regular e independiente del ciclo respiratorio. El pulso alternante se observa en individuos con insuficiencia sistólica grave del LV; según se piensa, proviene de cambios cíclicos en las concentraciones de calcio intracelular y la duración del potencial de acción. Si al aparecer el pulso alternante hay un fenómeno similar en la onda T del electrocardiograma, al parecer es mayor el riesgo de una arritmia grave.

En raras ocasiones se perciben los aneurismas de la aorta ascendente en forma de una masa pulsátil en la zona paraesternal derecha. La identificación de un pulso amplio en la aorta abdominal debe obligar a la práctica expedita de estudios de imágenes no invasivos como la ecografía o la CT para una mejor definición del problema. Se buscan aneurismas de arterias femoral, poplítea o de ambos vasos, en individuos con aneurismas de la aorta abdominal.

El nivel de obstrucción arterial que genera claudicación se puede identificar en la exploración física **(fig. 234-3)**. Por ejemplo, en la persona con claudicación de los gemelos de la pantorrilla, la disminución de la amplitud del pulso entre la arteria femoral común y las poplíteas permitirá localizar la obstrucción al nivel de la arteria femoral superficial, aunque puede coexistir con la obstrucción del flujo de entrada por arriba del nivel de la arteria femoral común. Es importante auscultar de forma sistemática en busca de soplos carotídeo, subclavio, de aorta abdominal y femoral. No obstante, la correlación entre la presencia de un soplo y el grado de obstrucción vascular no es grande. El soplo cervical es un indicador débil del grado de estenosis de la arteria carótida; en caso de no aparecer, no se descartará la presencia de obstrucción luminal considerable. Si el soplo abarca parte de la diástole o se detecta un frémito, por lo común la obstrucción es intensa. Otras causas de soplos arteriales comprenden la fístula arteriovenosa con incremento en el flujo sanguíneo.

La posibilidad de que exista enfermedad grave de arterias periféricas en miembros inferiores aumenta con la aparición de manifestaciones típicas como claudicación, frialdad cutánea, anormalidades en la exploración del pulso o la presencia de un soplo vascular. Cabe utilizar la oximetría de pulsos, ante algún dato anormal (como una diferencia >2% entre la saturación de oxígeno de los dedos de la mano y el pie) para detectar arteriopatía periférica de extremidades inferiores es similar, en sus características funcionales, al índice tobillo-brazo.

Inspección y palpación del corazón El choque de punta del LV puede ser visible en la línea mesoclavicular al nivel del quinto espacio intercostal en adultos delgados y con tórax angosto. Son anormales las pulsaciones visibles en cualquier otro sitio que no sea el mencionado. En la mitad izquierda de la pared anterior del tórax puede percibirse el latido en individuos cuyos ventrículos izquierdo o derecho se han agrandado o son hiperdinámicos. Como se destacó, la visibilidad de la pulsación en la mitad superior de la zona paraesternal derecha puede sugerir un aneurisma en la aorta ascendente. En sujetos delgados y altos, y en individuos con la forma avanzada de la enfermedad obstructiva pulmonar y aplanamiento de los hemidiafragmas, puede ser visible el impulso cardiaco en el epigastrio y hay que diferenciarlo de la pulsación del borde hepático.

La palpación del corazón comienza con el individuo en decúbito dorsal, con un ángulo de 30° respecto al lecho y se puede intensificar si se le coloca en decúbito lateral izquierdo. El impulso normal del LV tiene un diámetro <2 cm y se desplaza rápidamente alejándose de los dedos; se le advierte mejor al final de la espiración cuando el corazón está más cerca de la pared anterior del tórax. Es importante percibir sus características como tamaño, amplitud y rapidez con que se genera fuerza.

El agrandamiento de la cavidad del LV se manifiesta por un desplazamiento a la izquierda y hacia abajo del latido de la punta agrandada. El latido sostenido de la punta es un signo de sobrecarga de presión, como la que aparece en individuos con estenosis aórtica o hipertensión crónica. El impulso presistólico palpable corresponde al cuarto ruido cardiaco (S_4) y denota disminución de la distensibilidad del LV y la contribución muy potente de la contracción auricular al llenado ventricular. El tercer ruido palpable (S_3) que denota la onda de llenado temprano y rápido en individuos con insuficiencia cardiaca puede aparecer incluso si no se oye el propio ritmo de galope. A veces se palpa un gran aneurisma de LV en la forma de un impulso ectópico y perfectamente diferente del latido en la punta. En raras ocasiones, la HOCM origina un latido de triple cadencia en la punta, con contribuciones que recibe de S_4 palpable y los dos componentes del pulso sistólico *bisferiens*.

La presión o la sobrecarga volumétrica del ventrículo derecho puede generar un desplazamiento esternal. Tienen carácter confirmatorio los signos de insuficiencia tricuspídea (ondas *cv* en el pulso venoso yugular), la hipertensión arterial pulmonar (P_2 sonoro, solo o palpable) o ambos signos. El ventrículo derecho puede agrandarse al grado de que no se perciban los ruidos de las cavidades izquierdas del corazón. A veces se advierte

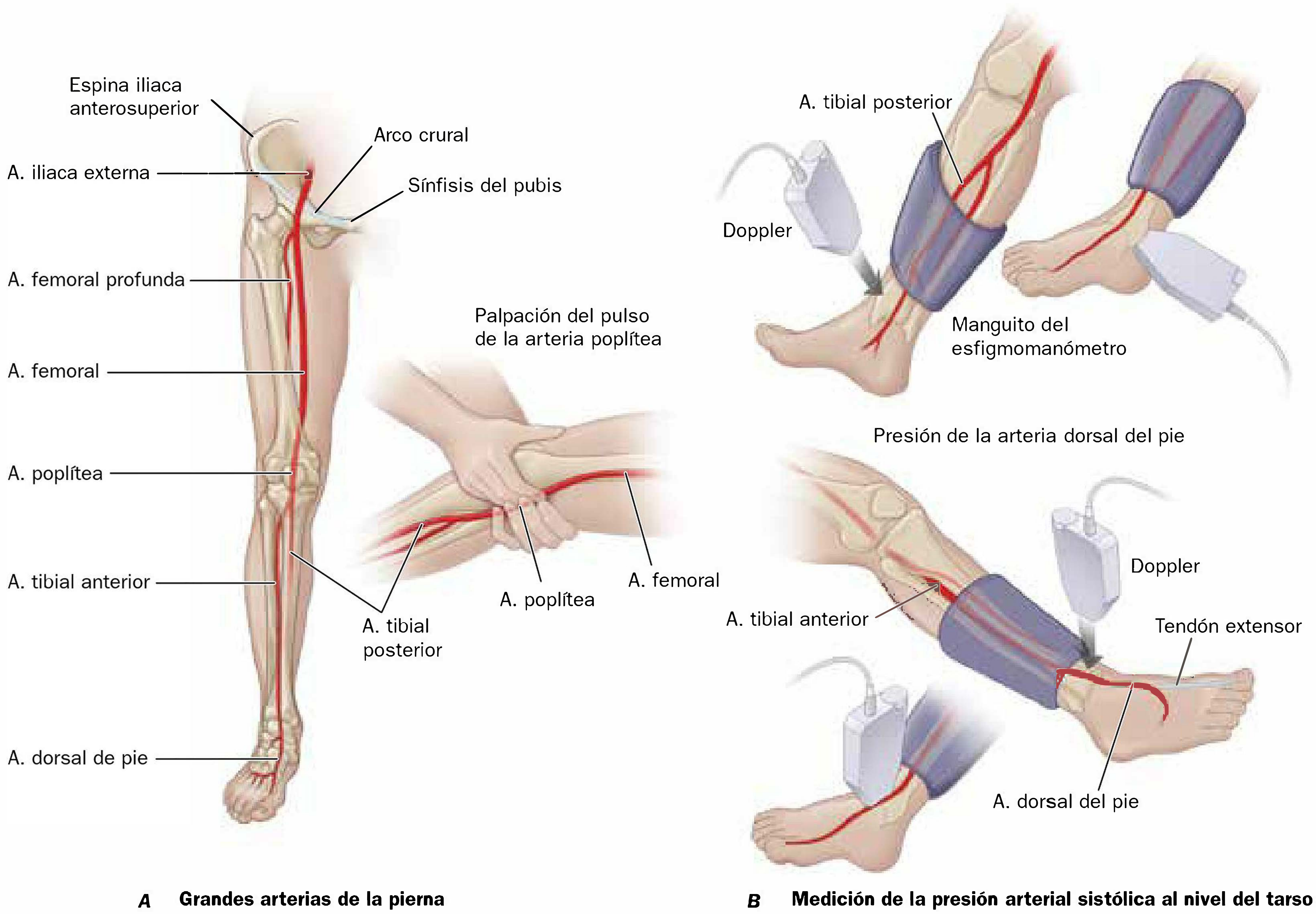


FIGURA 234-3 ***A.*** Anatomía de las grandes arterias de las piernas. ***B.*** Medición de la presión arterial sistólica en el tobillo. *(Con autorización de NA Khan et al.; JAMA 295-536, 2006.)*

en individuos con sobrecarga volumétrica o de presión del ventrículo derecho, una zona de retracción entre los impulsos de los ventrículos derecho e izquierdo cuando se coloca a la persona en decúbito lateral izquierdo. Los frémitos sistólico y diastólico denotan flujo turbulento y alta velocidad. Los sitios en que aparecen permitirán identificar el origen de los soplos en el corazón.

AUSCULTACIÓN DEL CORAZÓN

Ruidos cardiacos La sístole ventricular se define gracias al intervalo que media entre el primer ruido (S_1) y segundo ruido (S_2) cardiacos **(fig. 234-4)**. El primer ruido (S_1) engloba el choque del cierre de las válvulas mitral y tricúspide. En sujetos jóvenes y en quienes tienen bloqueo de la rama derecha del haz de His se advierte desdoblamiento normal, pues en ellos el cierre de la válvula tricúspide puede sufrir un retraso relativo. La intensidad de S_1 depende de la distancia que debe recorrer la valva anterior de la válvula mitral para volver al plano anular, de la movilidad de la valva, la contractilidad del LV y del intervalo PR. Por lo regular, S_1 es sonoro en las fases tempranas de la estenosis mitral de origen reumático (MS, *mitral stenosis*) y en sujetos con estados hipercinéticos de la circulación o intervalos PR breves. El ruido S_1 se torna más apagado en las etapas ulteriores de la estenosis mitral en que las valvas son rígidas y calcificadas, después de exposición a bloqueadores de receptores β-adrenérgicos, con intervalos PR largos y con disfunción contráctil del LV. Sin embargo, la intensidad de cualquier ruido cardiaco puede disminuir con cualquier cuadro que incremente la distancia entre el estetoscopio y el fenómeno cardiaco del cual proviene, que incluyen ventilación mecánica, enfermedad pulmonar obstructiva, obesidad, neumotórax y derrame pericárdico.

El cierre de las válvulas aórtica y pulmonar dan origen al segundo ruido cardiaco (S_2). Con desdoblamiento normal o fisiológico, el intervalo A_2-P_2 aumenta con la inspiración y se acorta durante la espiración; dicho intervalo fisiológico se ampliará en caso de bloqueo de rama derecha del haz de His por el retraso ulterior en el cierre de la válvula de la pulmonar y en individuos con insuficiencia mitral intensa por el cierre prematuro de la válvula aórtica. Signos de la hipertensión de arteria pulmonar son el desdoblamiento extraordinariamente angosto o incluso S_2 peculiar. El desdoblamiento fijo de S_2 en el cual es amplio el intervalo A_2-P_2 y no cambia durante el ciclo respiratorio, se observa en sujetos con comunicación interauricular (ASD, *atrial septal defect*) de tipo *secundum*. El desdoblamiento inverso paradójico denota el retraso patológico en el cierre de la válvula aórtica, como el observado en individuos con bloqueo de la rama izquierda del haz de His, estimulación apical del ventrículo derecho, AS grave, HOCM e isquemia aguda del miocardio. Con el desplazamiento inverso paradójico se captan al final de la espiración los componentes individuales de S_2 y el intervalo en cuestión se angosta durante la inspiración, que es la situación contraria a la que cabría esperar en una situación fisiológica normal. Se considera que P_2 es sonoro o intenso cuando su intensidad rebasa la de A_2 en la base, cuando se le palpa en el área de la porción proximal de la arteria pulmonar (segundo espacio intercostal izquierdo), o cuando es posible detectar ambos componentes de S_2 en la mitral inferior del borde esternal izquierdo o en la punta del corazón. La intensidad de A_2 y P_2 disminuye con la estenosis de las válvulas aórtica y pulmonar, de forma respectiva. En tales situaciones, puede surgir un solo segundo ruido.

Ruidos sistólicos El ruido de expulsión es un sonido sistólico temprano de tono alto cuya situación cronológica corresponde al impulso del pulso carotídeo. Por lo común, surge en casos de enfermedades congénitas de válvulas aórtica o pulmonar bicúspide; sin embargo, también se captan ruidos de expulsión en individuos con dilatación aislada de la base de la aorta o de la pulmonar y válvulas semilunares normales. El ruido de expulsión que acompaña a la valvulopatía aórtica bicúspide disminuye de intensidad y se torna casi inaudible conforme la válvula se calcifica y se torna más rígida. El ruido de expulsión que acompaña a la estenosis de la pulmonar (PS, *pulmonic stenosis*) se acerca al primer ruido cardiaco conforme se agrava la estenosis. Además, el ruido de expulsión de la pulmonar es solamente un hecho acústico del lado derecho, que disminuye de intensidad con la inspiración. Los ruidos de expulsión a menudo se perciben con más facilidad en la mitad inferior del borde esternal izquierdo, que en la base. Los chasquidos o ruidos que no corresponden a la expulsión y que aparecen después de que comienza el impulso carotídeo, provienen de prolapso de la válvula mitral y pueden ser solos o múltiples. Dicho chasquido también puede anteceder a un soplo. Este complejo de soplo-chasquido

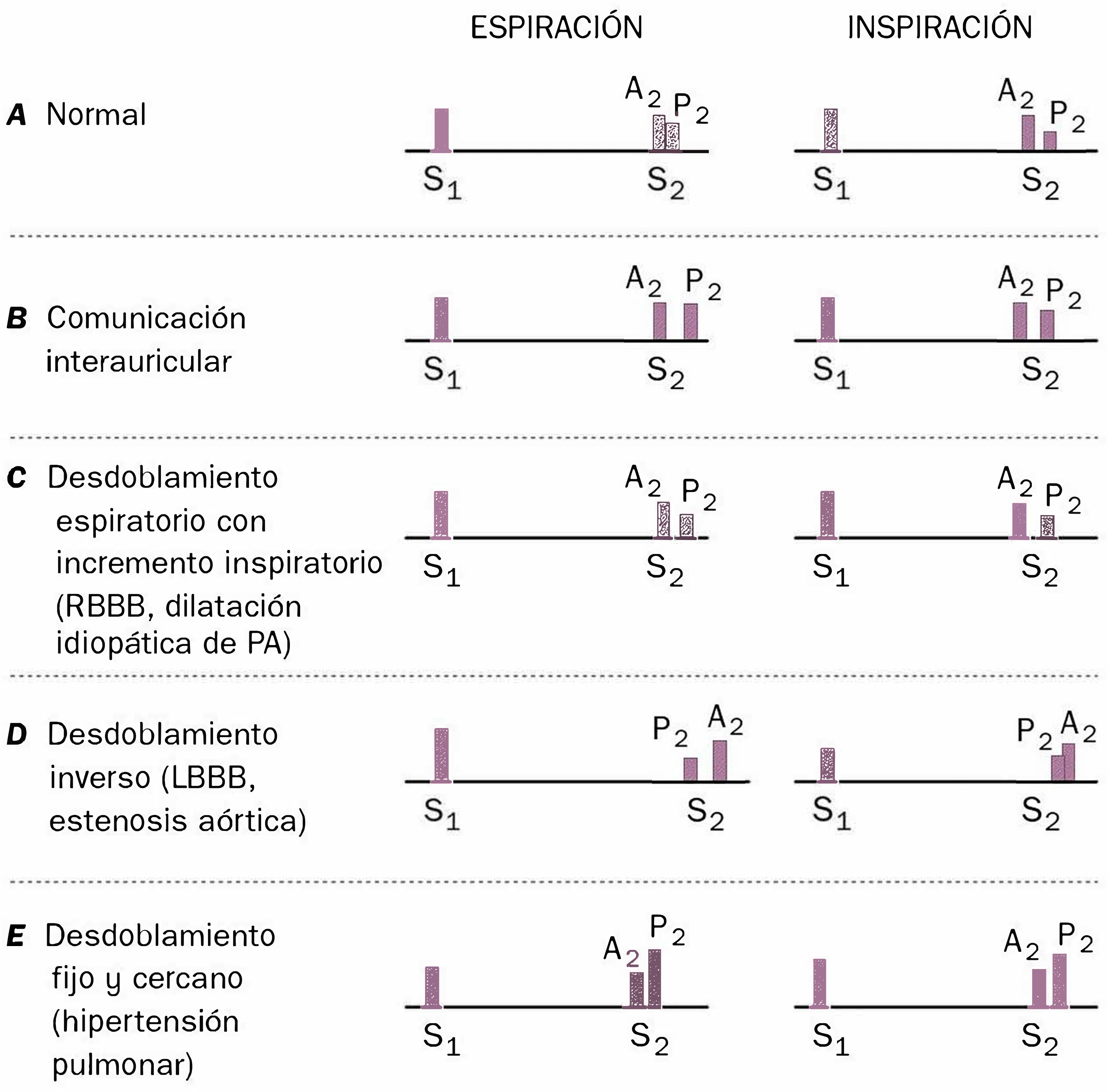


FIGURA 234-4 **Ruidos cardiacos. *A.*** Normal. S_1, primer ruido; S_2 segundo ruido; A_2, componente aórtico del segundo ruido; P_2, componente de la válvula pulmonar del segundo ruido. ***B.*** Comunicación interauricular con desdoblamiento fijo de S_2. ***C.*** Desdoblamiento fisiológico pero amplio de S_2, con el bloqueo de rama derecha del haz de His (RBBB). PA, arteria pulmonar. ***D.*** Desdoblamiento inverso o paradójico de S_2 con bloqueo de la rama izquierda del haz de His (LBBB). ***E.*** Desdoblamiento estrecho de S_2 con hipertensión de la pulmonar. *(Con autorización de NO Fowler; Diagnosis of Heart Disease, New York, Springer-Verlag, 1991, p 31.)*

puede desplazarse del primer ruido con maniobras que incrementan la precarga ventricular, como la posición de cuclillas. Con el sujeto de pie, el chasquido y el soplo se desplazan y se acercan a S_1.

Ruidos diastólicos El chasquido de tono alto de la apertura (OS, *opening snap*) de la estenosis mitral aparece después de un intervalo muy corto luego del segundo ruido cardiaco. El intervalo A_2-OS es inversamente proporcional al gradiente tensional diastólico entre la aurícula y el LV. La intensidad de S_1 y OS de la estenosis mitral disminuye con la calcificación progresiva y rigidez de la valva anterior de la mitral. El choque pericárdico (PK, *pericardial knock*) también es de tono alto y aparece un poco después el chasquido de apertura; en la escala cronológica corresponde a la interrupción repentina de la expansión ventricular después de abrirse la válvula tricúspide y también hay un descenso γ exagerado como aparece en la onda venosa yugular en individuos con pericarditis constrictiva. El ruido de tono bajo que origina al caer un tumor apenas se percibe en sujetos con mixoma auricular; se le advierte sólo en algunas posiciones y surge por el prolapso diastólico del tumor, a través de la válvula mitral.

El tercer ruido cardiaco (S_3) aparece durante la fase de llenado rápido de la diástole ventricular. Constituye un signo normal en niños, adolescentes y adultos jóvenes; no obstante, en adultos mayores y ancianos denota insuficiencia cardiaca. Un tercer ruido del lado izquierdo tiene tono bajo y se percibe mejor en la punta del LV. Un tercer ruido del lado derecho se escucha mejor en la mitad inferior del borde esternal izquierdo y se torna más intenso con la inspiración. El tercer ruido del lado izquierdo en sujetos con insuficiencia cardiaca crónica pronostica problemas de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular. Como dato interesante, el tercer ruido es igualmente frecuente en sujetos con insuficiencia cardiaca, con disfunción sistólica del LV o sin ella.

El cuarto ruido cardiaco (S_4) aparece durante la fase de llenado auricular de la diástole ventricular y denota expansión presistólica del LV. Tal ruido es más frecuente en personas que obtienen beneficio importante de la contribución auricular al llenado ventricular, como aquellas que tienen hipertrofia crónica de LV o isquemia activa del miocardio. El cuarto ruido no aparece con la fibrilación auricular.

Soplos cardiacos Los soplos cardiacos son resultado de vibraciones audibles que aparecen por la mayor turbulencia del flujo sanguíneo y que se les define por el punto que ocupan en la escala cronológica dentro del ciclo cardiaco. No todos ellos denotan algún trastorno estructural del corazón y la identificación precisa entre soplos sistólicos benignos o funcionales a menudo evita la necesidad de practicar más estudios en personas sanas. La duración, frecuencia, configuración e intensidad de un soplo dependen de la magnitud, variabilidad y duración del gradiente de presión entre las dos cavidades del corazón, los dos ventrículos o los ventrículos y sus grandes arterias respectivas. La intensidad de un soplo se clasifica en una escala de 1 a 6; en los soplos de 4 grados de intensidad hay un frémito. Otros atributos del soplo que son útiles para su identificación precisa incluyen el sitio en que aparece, su radiación y su respuesta a maniobras directas en el paciente. Los médicos detectan e identifican de forma correcta los soplos con sólo moderada fiabilidad, pero con la exploración cuidadosa y completa del individuo es posible identificar a aquellos con valvulopatía cardiaca, en quienes está indicada la práctica de ecocardiografía transtorácica y vigilancia clínica; de esta forma se identifica a individuos que no requieren estudios adicionales.

Los soplos sistólicos en la escala cronológica pueden estar situados en el comienzo, la zona media, tardía o de toda la sístole (fig. 234-5). La insuficiencia mitral aguda y grave origina un soplo protosistólico en decrescendo y sus características dependen de la disminución progresiva del gradiente de presión de ventrículo o aurícula izquierdos durante la sístole, por la disminución e incremento rápidos de la presión de la aurícula izquierda en dicho contexto clínico. La insuficiencia mitral grave que acompaña al prolapso de la valva posterior o fláccida, irradia en sentido anterior y a la base, donde se le confunde con el soplo de la estenosis aórtica. La insuficiencia mitral por afectación de la valva anterior produce un soplo que se irradia hacia atrás y a la axila. En el caso de insuficiencia tricuspídea aguda en individuos con presión normal de la arteria pulmonar (PA), la intensidad del soplo protosistólico puede aumentar con la inspiración y percibirse en la mitad inferior del borde esternal izquierdo; en el pulso venoso yugular se identifican ondas *cv* por reflujo.

El soplo mesosistólico comienza después de S_1 y termina antes de S_2; su configuración típica es de *crescendo-decrescendo*. La causa más común de dicho soplo en el adulto es la estenosis de la válvula aórtica. Suele ser difícil valorar la gravedad de la lesión valvular con base en los datos de la exploración física, sobre todo en ancianos hipertensos con rigidez de arte-

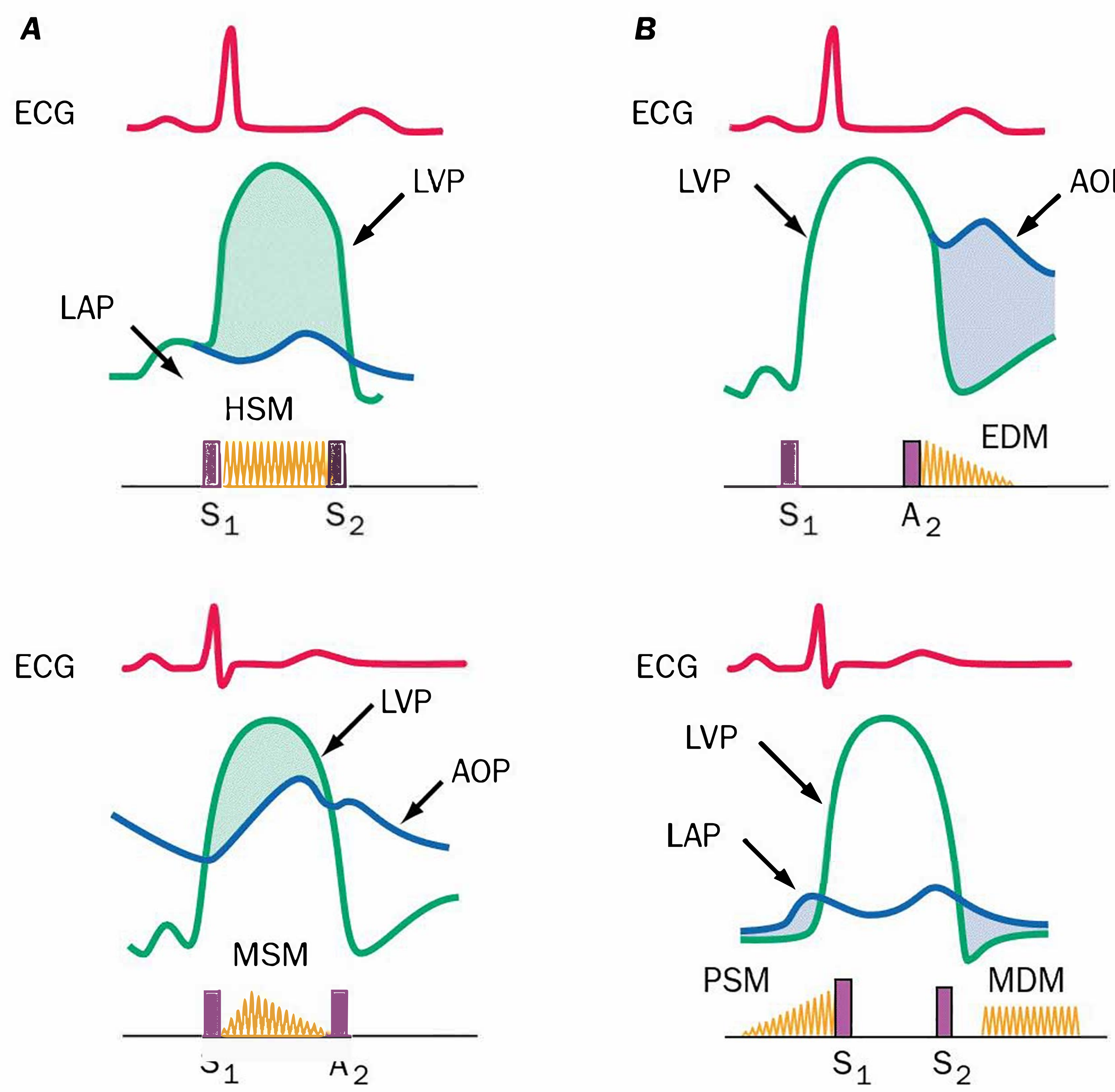


FIGURA 234-5 ***A. Gráfica superior***. Gráfica del gradiente de presión arterial sistólica (*zona sombreada en verde*), entre el ventrículo y la aurícula izquierdos, con registro fonocardiográfico de un soplo holosistólico (HSM) que denota insuficiencia mitral. ECG, trazo electrocardiográfico; LAP, presión auricular izquierda; LVP, presión ventricular izquierda; S_1, primer ruido; S_2, segundo ruido. ***Gráfico inferior.*** Gráfica del gradiente de presión sistólica (*zona sombreada verde*) entre el LV y la aorta en una persona con estenosis aórtica. Se registra un soplo mesosistólico (MSM) con una configuración de *crescendo-decrescendo*. AOP, presión aórtica. ***B. Gráfico superior***. Gráfico del gradiente diastólico de presiones entre la aorta y el LV (*zona sombreada azul*) en un individuo con insuficiencia aórtica que originó un soplo protodiastólico en decrescendo (EDM) que comenzó con A_2. ***Gráfico inferior.*** Gráfico del gradiente diastólico entre la aurícula y el ventrículo izquierdo (*zonas azules*) en un individuo con estenosis mitral y un soplo mesodiastólico (MDM) y otro presistólico tardío (PSM).

rias carótidas o en pacientes con bajo gasto cardiaco en quienes la intensidad del soplo sistólico puede ser muy bajo, lo que causa confusión. Entre los signos de la exploración que son compatibles con estenosis aórtica grave están el pulso *parvus et tardus* de carótida, un soplo mesosistólico que alcanza tardíamente su mayor intensidad, de grado ≥3, ruido A_2 suave, choque de punta sostenido del LV y un ruido S_4. A veces es difícil diferenciar la esclerosis aórtica de los grados más avanzados de estenosis valvular. La primera se define por el engrosamiento y calcificación focales de las valvas de la válvula aórtica que no alcanzan intensidad suficiente para causar obstrucción. Dichos cambios valvulares surgen junto con una velocidad de flujo a través de la válvula aórtica, medida con Doppler, de ≤2.5 m/s. Los individuos con esclerosis aórtica suelen tener soplos mesosistólicos de grado 2 o 3, idénticos en sus características acústicas a los soplos que se perciben en individuos con grados más avanzados de estenosis aórtica. Otras causas de soplo mesosistólico incluyen estenosis de la válvula pulmonar (con ruido de expulsión o sin él), HOCM, mayor flujo sanguíneo pulmonar en individuos con grandes comunicaciones interauriculares y cortocircuito de izquierda a derecha y algunos estados en que se acelera el flujo sanguíneo sin que exista alguna cardiopatía estructural, como fiebre, tirotoxicosis, embarazo, anemia y en el niño/adolescente sano.

El soplo de la HOCM posee características de obstrucción del flujo a través del infundíbulo ventricular izquierdo y de insuficiencia mitral, como cabría esperar de los conocimientos sobre la fisiopatología de sus trastornos. Es posible diferenciar el soplo sistólico propio de HOCM, del de otras causas, con base en su reacción a maniobras directas en el enfermo como son la de Valsalva, la elevación pasiva de las piernas y alternar la posición de pie con la de cuclillas. En general, el soplo se intensifica con maniobras que disminuyan la precarga de LV (o que incrementen la contractilidad de éste), en tanto que las maniobras que aumenten la precarga o la poscarga de tal ventrículo harán que disminuya la intensidad del soplo. Sobre tal base, el soplo sistólico de HOCM se torna más ruidoso o intenso durante la maniobra de Valsalva y después de asumir con rapidez la posición de bipedestación después de estar en cuclillas. El soplo disminuye de intensidad con la elevación pasiva de las piernas y cuando el paciente adopta la posición de cuclillas. De manera típica, el soplo de la estenosis aórtica es más intenso en el segundo espacio intercostal con irradiación a las carótidas, en tanto que el soplo de HOCM se percibe mejor entre la mitad inferior del borde esternal izquierdo y la punta del corazón. El soplo de PS se capta mejor en el segundo espacio intercostal izquierdo. El soplo mesosistólico, que surge con la intensificación del flujo a la pulmonar en el marco de una gran comunicación interauricular, por lo común es más intenso en la zona media del borde esternal izquierdo.

El soplo telesistólico que se percibe mejor en la punta, denota prolapso de la válvula mitral (MVP). Como se comentó antes, el soplo podría anteceder a un chasquido de expulsión, aunque no siempre ocurre. La irradiación diferencial del soplo, como se describió antes, identifica la valva específica afectada por el proceso mixomatoso. El complejo de chasquido-soplo se comporta de manera direccional, tal como lo hace el soplo de HOCM durante la maniobra de Valsalva y las de estar de pie y pasar a la de cuclillas **(fig. 234-6)**. El soplo de MVP se identifica por el chasquido acompañante que no corresponde a la expulsión.

Los soplos holosistólicos tienen una configuración en meseta y reflejan un gradiente de presión continuo y amplio del ventrículo y la aurícula izquierdos, en el caso de una insuficiencia mitral crónica, los ventrículos izquierdo y derecho con comunicación interventricular (VSD, *ventricular septal defect*) y el ventrículo y la aurícula derechos con insuficiencia tricuspídea. A diferencia de la insuficiencia mitral aguda, en su forma crónica hay agrandamiento de la aurícula izquierda, en tanto que su distensibilidad es normal o mayor, al grado de que cualquier incremento en la presión de aurícula izquierda (por pequeño que sea), podrá incrementar el volumen de reflujo. El soplo por insuficiencia mitral se capta mejor en la punta del corazón. La intensidad del soplo aumenta con maniobras que incrementan la poscarga del LV, como la prensión manual sostenida. El soplo de la VSD sin hipertensión notable de la arteria pulmonar es holosistólico y alcanza su máxima intensidad en la zona media del borde esternal izquierdo, donde suele aparecer un frémito. El soplo de insuficiencia tricuspídea, el más sonoro en la mitad inferior del borde esternal izquierdo, incrementa de intensidad con la inspiración (signo de Carvallo) y se acompaña de ondas *cv* visibles en el trazo venoso yugular y en ocasiones, de hepatomegalia pulsátil.

Soplos diastólicos A diferencia de algunos soplos sistólicos, los diastólicos siempre denotan la presencia de alguna cardiopatía estructural (fig. 234-5). El soplo que aparece en el reflujo aórtico grave y agudo es relativamente suave y corto, por el incremento rápido de la presión diastólica del LV y la disminución progresiva del gradiente de presión entre el LV y la aorta. A diferencia de ello, el soplo del reflujo aórtico grave y crónico se percibe clásicamente como un fenómeno de expulsión (soplante) en decrescendo en todo el borde esternal izquierdo en individuos con alteraciones valvulares primarias y a veces en el borde esternal derecho en personas con alteraciones primarias de la base de la aorta. En el caso de insuficiencia aórtica crónica, la diferencia de presiones es amplia y los pulsos arteriales son saltones. Los dos signos de desviación diastólica notable no se observan en la fase aguda. El soplo de insuficiencia pulmonar (PR, *pulmonic regurgitation*) también se percibe en el borde esternal izquierdo. Proviene más a menudo de hipertensión de la pulmonar y agrandamiento del anillo de la válvula homónima. El segundo ruido es único e intenso y a veces se palpa. Se advierte un impulso ascendente ventricular derecho/paraesternal que denota sobrecarga crónica de presión del ventrículo derecho. Aparece un soplo de PR menos impresionante después de reparar la tetralogía de Fallot o la atresia de la válvula pulmonar. Después de la cirugía, el soplo es más suave y de tono más bajo; por ello a veces se subestima de forma notable la intensidad del reflujo a través de la válvula pulmonar.

La estenosis mitral es la causa clásica del soplo mesodiastólico o telediastólico, que se capta mejor sobre la punta en el individuo en decúbito lateral izquierdo; tiene tono bajo o de retumbo y antes de él hay un chasquido de apertura en las etapas tempranas de cuadros reumáticos. La intensificación presistólica denota un incremento en la intensidad del soplo exactamente antes del primer ruido; se observa en individuos con ritmo sinusal y no se le detecta en personas con fibrilación auricular. De forma típica, los signos auscultatorios en individuos con estenosis de la tricúspide de tipo reumático son disimulados por trastornos del lado izquierdo, aunque su naturaleza es similar a la de los descritos en individuos con estenosis mitral. La llamada estenosis mitral o tricuspídea "funcional" denota

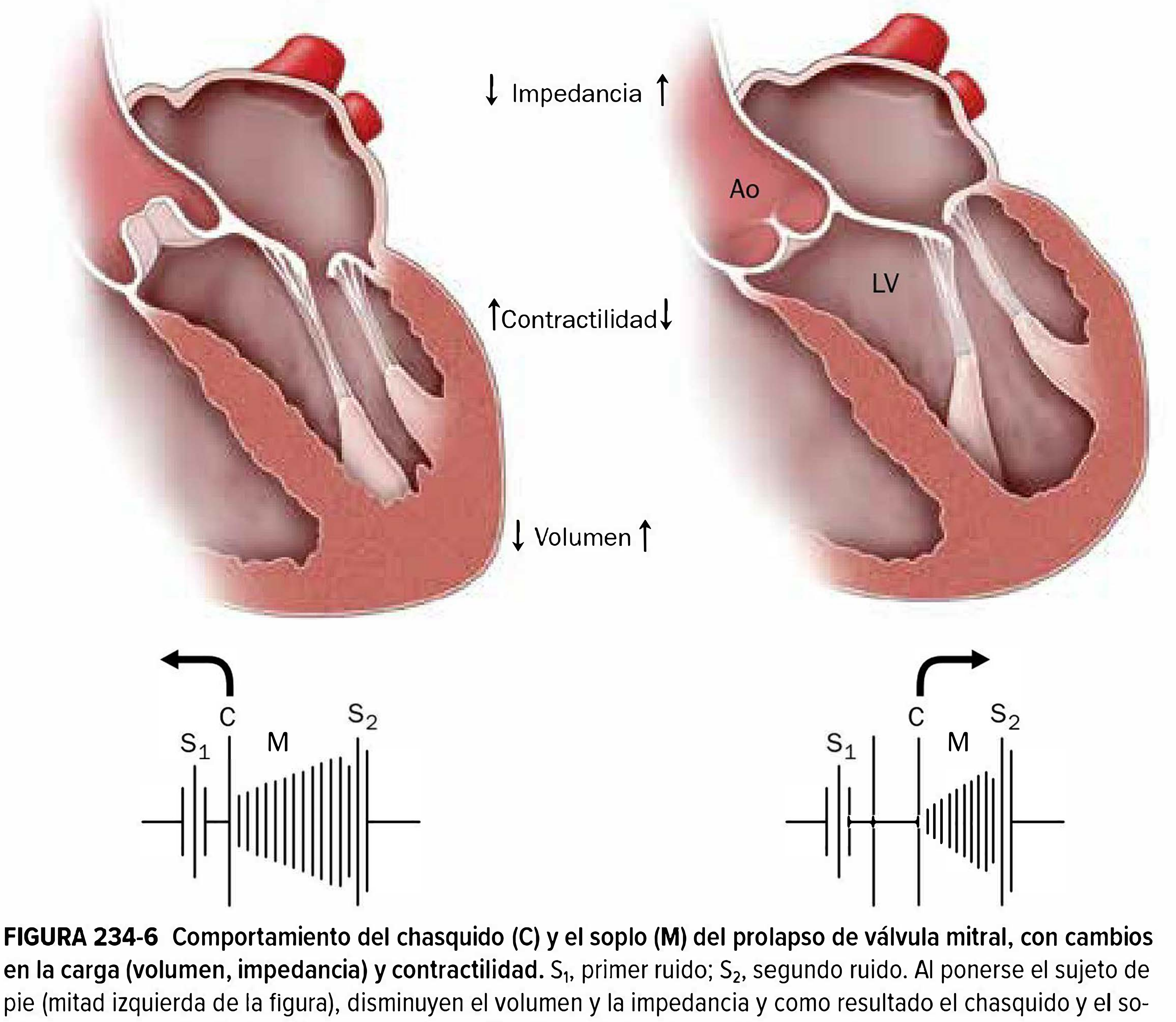


FIGURA 234-6 Comportamiento del chasquido (C) y el soplo (M) del prolapso de válvula mitral, con cambios en la carga (volumen, impedancia) y contractilidad. S_1, primer ruido; S_2, segundo ruido. Al ponerse el sujeto de pie (mitad izquierda de la figura), disminuyen el volumen y la impedancia y como resultado el chasquido y el soplo se acercan a S_1. Si el sujeto se pone de cuclillas (derecha) el chasquido y el soplo se alejarán de S_1 a causa de los incrementos en el volumen en la impedancia ventriculares (poscarga). Ao, aorta; LV, ventrículo izquierdo. *(Adaptado de RA O'Rourke, MH Crawford; Curr Prob Cardiol 1:9, 1976.)*

la generación de soplos mesodiastólicos, que surgen por incremento y aceleración del flujo diastólico transvalvular, incluso sin que haya obstrucción de válvulas, en el marco de insuficiencia mitral o tricuspídea grave o una gran comunicación interauricular con cortocircuito de izquierda a derecha. El soplo de Austin Flint de la insuficiencia aórtica grave y crónica tiene tono bajo, es mesodiastólico o telediastólico apical y a veces se confunde con el soplo de estenosis mitral. Dicho soplo por lo regular muestra menor intensidad después que el individuo se expone a los vasodilatadores, en tanto que el soplo de estenosis mitral puede acompañarse de un chasquido de apertura y también se intensifica después del uso de vasodilatadores, porque en este caso aumenta el gasto cardiaco. Entre las causas poco usuales del soplo mesodiastólico están el mixoma auricular, el bloqueo cardiaco completo y la valvulitis reumática aguda de la mitral.

Soplo continuo El soplo continuo surge por la persistencia del gradiente de presiones entre las dos cavidades cardiacas o vasos sanguíneos que abarcan sístole y diástole. El fenómeno en cuestión comienza de manera característica en la sístole, se continúa con el segundo ruido (S_2) y termina por abarcar una fracción de la diástole. Suele ser difícil diferenciarlo de soplos sistólicos y diastólicos individuales en personas con valvulopatía cardiaca mixta. El ejemplo de un soplo continuo es el que se ausculta en caso de persistencia del conducto arterioso, que por lo común se percibe en el segundo o tercer espacio intercostal a una distancia mínima desde el borde esternal. Otras causas del soplo continuo comprenden la rotura del aneurisma del seno de Valsalva, con aparición de una fístula entre la aorta y la aurícula o el ventrículo derecho, una fístula arteriovenosa coronaria o de un gran vaso y otra fístula arteriovenosa elaborada para acceso para procedimientos de hemodiálisis. Se conocen dos tipos de soplos continuos benignos. El soplo venoso cervical se percibe en niños o adolescentes en el hueco supraclavicular. Puede ser obliterado con la presión firme sobre el diafragma del estetoscopio, en particular cuando la persona gira la cabeza hacia el médico. El soplo mamario del embarazo depende del incremento del flujo arterial por las mamas ingurgitadas. El componente diastólico del soplo se puede obliterar con la presión firme aplicada al estetoscopio.

Auscultación dinámica La precisión diagnóstica mejora si se practican maniobras sencillas directas para identificar soplos cardiacos y definir su importancia (cuadro 234-1). Salvo el ruido de expulsión de la pulmonar, los fenómenos del lado derecho muestran una mayor intensidad con la inspiración y disminuyen con la espiración; los fenómenos del lado izquierdo son contrarios en este sentido (sensibilidad de 100% y especificidad de 88%). Como se comentó, la intensidad de los soplos que surgen en insuficiencias mitral, aórtica y comunicación interventricular se acrecentarán en respuesta a maniobras que incrementan la poscarga del LV, como la presión manual y el uso de vasopresores. La intensidad de los soplos disminuirá después de administrar fármacos vasodilatadores. La posición de cuclillas se acompaña de un incremento repentino en la precarga y la poscarga del LV, en tanto que la adopción rápida de la bipedestación hace que disminuya inmediatamente la precarga. En personas con MVP, el chasquido y el soplo se alejan del primer ruido cardiaco cuando el sujeto se coloca en cuclillas, por el retraso en el comienzo del prolapso de la valva con mayores volúmenes ventriculares. Sin embargo, si la persona se pone de pie con rapidez, el chasquido y el soplo se acercarán al primer ruido, porque el prolapso se produce más tempranamente en la sístole, con una dimensión menor de la cavidad cardiaca. Es similar el comportamiento del soplo de HOCM que disminuye de intensidad y de duración si la persona se coloca en cuclillas (sensibilidad de 95% y especificidad de 85%) y cuando el individuo se pone de pie con rapidez se torna más intenso y rápido (sensibilidad de 95% y especificidad de 84%). El cambio de intensidad del soplo sistólico en el primer latido después de una extrasístole o en el latido después de un largo ciclo en individuos con fibrilación auricular sugieren estenosis de la válvula aórtica (AS) y no insuficiencia mitral, en particular ancianos en quienes el soplo de AS puede ser trasmitido con claridad hacia la punta (efecto de Gallavardin). A pesar de ello, hay que destacar que el soplo sistólico en HOCM también aumenta de intensidad en el latido anterior a la extrasístole. Dicho incremento de la intensidad en cualquier soplo del infundíbulo del LV en el latido siguiente a una extrasístole depende de los efectos de un mayor llenado del LV (por el periodo diastólico más largo) y la potenciación posextrasistólica de la función contráctil del LV, todo en combinación. En ambos casos se acelera el flujo anterógrado, lo cual hará que aumente el gradiente a través del infundíbulo del LV (dinámico o fijo) con un soplo sistólico más intenso. Al contrario, la intensidad del soplo de insuficiencia mitral no cambia en el latido siguiente a una extrasístole, porque hay muy poco cambio en el gradiente de presión casi constante en el LV con la presión de la aurícula izquierda o existe alteración adicional en el flujo a través de la válvula mitral. Los ejercicios hechos en la cabecera del enfermo a veces se realizan para incrementar el gasto cardiaco y, como aspecto secundario, para intensificar los soplos sistólico y diastólico. Muchos de los soplos del lado izquierdo disminuyen de intensidad y duración durante la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva. Los soplos que surgen con MVP y HOCM constituyen las dos excepciones notables. La maniobra de Valsalva también se utiliza para valorar la integridad del corazón y los vasos en la insuficiencia cardiaca avanzada.

CUADRO 234-1 Efecto de las intervenciones fisiológicas y farmacológicas en la intensidad de los soplos y ruidos cardiacos

Respiración
Los soplos y los ruidos del lado derecho del corazón por lo común se intensifican con la inspiración, salvo PES. Los soplos y los ruidos del lado izquierdo por lo común son más intensos durante la espiración.
Maniobra de Valsalva
Casi todos los soplos son más cortos y menos intensos. Dos excepciones son el soplo sistólico de la HOCM, que por lo común se intensifica mucho y el de MVP, que se prolonga y a menudo se intensifica. Una vez que termina la maniobra de Valsalva los soplos de las cavidades derechas del corazón tienden a ser más intensos, predominando sobre los soplos de las cavidades izquierdas.
Después de extrasístole ventricular o AF
Los soplos que provienen de válvulas semilunares normales o estenóticas se intensifican en el ciclo cardiaco después de una extrasístole ventricular o cuando el ciclo cardiaco ha durado mucho, en casos de AF. Al contrario, los soplos sistólicos por reflujo en la válvula AV no cambian, disminuyen (disfunción de músculos papilares) o se acortan (MVP).
Cambios de posición
Cuando el sujeto se *pone de pie*, muchos soplos disminuyen; las dos excepciones son el de HOCM, que se intensifica y el de MVP, que se prolonga y a menudo se intensifica. Al asumir la postura *de cuclillas* muchos soplos se intensifican, pero los de HOCM o MVP por lo común disminuyen de intensidad y pueden desaparecer. Por lo común, se obtienen los mismos resultados con la elevación pasiva de extremidades inferiores.
Ejercicio
Los soplos por el paso de sangre a través de las válvulas normales u obstruidas (como el caso de PS o MS), se intensifican con el ejercicio isotónico e isométrico submáximo (prensión manual). Los soplos de MR, VSD y AR también se intensifican con la fuerza de la prensión manual. Sin embargo, el soplo de HOCM suele disminuir con la contracción casi máxima del puño. Los ruidos S_4 y S_3 del lado izquierdo por lo común se intensifican con el ejercicio, en particular si provienen de cardiopatía isquémica.

AF, fibrilación auricular; AR, insuficiencia aórtica; HOCM, miocardiopatía obstructiva hipertrófica; MR, insuficiencia mitral; MS, estenosis mitral; MVP, prolapso de válvula mitral; PES, ruido de expulsión de la pulmonar; PS, estenosis pulmonar; VSD, comunicación interventricular.

Prótesis valvulares Con frecuencia, el primer dato de que la disfunción valvular puede contribuir a la reaparición de síntomas es el cambio en las características en los ruidos cardiacos o la aparición de un nuevo soplo. Los ruidos cardiacos con una válvula bioprotésica se asemejan a los generados por las válvulas originales, propias del paciente. La bioprótesis mitral por lo común se acompaña de un soplo mesosistólico de intensidad 2 o 3 en el borde esternal izquierdo (surge por el flujo turbulento a través de soportes de la válvula, en el sitio en que sobresalen al interior del infundíbulo del LV) y también por el soplo mesodiastólico suave que se observa con el llenado normal del LV; dicho soplo diastólico a menudo se percibe sólo con el sujeto en decúbito lateral izquierdo y después de ejercicio. El soplo de tono alto apical u holosistólico denota fuga paravalvular o reflujo a través de la válvula bioprotésica; en esta situación están indicados los estudios de imágenes adicionales. El estado del sujeto puede deteriorarse con rapidez después de que se manifiesta por primera vez la falla de la válvula bioprotésica. La válvula biológica en la posición aórtica siempre se acompaña de un soplo mesosistólico de grado 2 a 3 en la base y por debajo de la escotadura suprasternal. El soplo diastólico de AR es anormal en cualquier circunstancia. La disfunción mecánica de la válvula puede ser sugerida por primera vez por la disminución de la intensidad del ruido de abertura o de cierre. El soplo sistólico apical de tono alto en individuos con una prótesis mitral mecánica y un soplo diastólico en decrescendo en personas con la prótesis aórtica mecánica denota reflujo paravalvular. El cuadro clínico inicial de individuos con trombosis en la prótesis valvular pueden ser signos de choque, amortiguamiento de ruidos cardiacos y soplos suaves.

Enfermedad pericárdica La presencia de un frote pericárdico tiene una especificidad cercana al 100% para confirmar el diagnóstico de pericarditis aguda, aunque no tiene el mismo nivel la sensibilidad de tal signo

porque el frote puede variar a lo largo de la evolución de una enfermedad aguda o ser muy difícil inducirlo. El frote se percibe como un ruido correoso o de raspado con dos o tres componentes, aunque puede ser monofásico. De forma clásica, los tres componentes son sístole ventricular, llenado protodiastólico rápido y también presistólico tardío después de contracción auricular en sujetos con ritmo sinusal. Es importante que el explorador cambie los puntos de auscultación, a diversas posiciones. Pueden obtenerse datos adicionales de la anamnesis y del electrocardiograma de 12 derivaciones. De forma típica el frote desaparece conforme aumenta el volumen de cualquier derrame pericárdico. El taponamiento pericárdico se diagnostica con sensibilidad de 98%, especificidad de 83% y razón de posibilidades positivas, de 5.9 (intervalos de confianza de 95%, de 2.4 a 14), por un pulso paradójico que rebasa los 12 mm Hg en una persona con un gran derrame pericárdico.

Los signos de la exploración física se integran con los síntomas obtenidos con la anamnesis cuidadosa, para elaborar un diagnóstico diferencial apropiado y seguir con las valoraciones imagenológicas y de laboratorio indicados. La exploración física es un componente indispensable del algoritmo diagnóstico y en casos especiales inclusive puede orientar en el pronóstico. Los intentos de entrenamiento para mejorar la competencia clínica al final crearán un ahorro de costos, en particular si los datos de la exploración física influyen en las indicaciones para realizar estudios de imágenes.

LECTURAS ADICIONALES

Drazner MH *et al.*: Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: The ESCAPE trial. Circ Heart Fail 1:170, 2008.

Fanaroff AC *et al.*: Does this patient with chest pain have acute coronary syndrome? The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA 314:1955, 2015.

Fang JC, O'Gara PT: The history and physical examination. An evidence-based approach, En *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 10th ed, DL Mann *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2015, pp 95–113.

Marcus GM *et al.*: Association between phonocardiographic third and fourth heart sounds and objective measures of left ventricular function. JAMA 293:2238, 2005.

235 Electrocardiografía

Ary L. Goldberger

El *electrocardiograma* (ECG o EKG) es el registro gráfico de los potenciales eléctricos generados por el corazón. Las señales se reciben a través de electrodos metálicos adheridos a las extremidades y a la pared torácica y posteriormente se amplifican y registran con el *electrocardiógrafo*. Las derivaciones del ECG reciben, en realidad, las *diferencias* de potencial entre estos electrodos. La utilidad clínica del ECG se deriva de su disponibilidad inmediata como técnica no invasiva, económica y sumamente versátil. Además de identificar arritmias e isquemia miocárdica, la electrocardiografía revela datos de alteraciones metabólicas potencialmente mortales o que aumenten la predisposición a la muerte cardiaca súbita (caps. 299 y 401).

ANTECEDENTES ELECTROFISIOLÓGICOS

La despolarización cardiaca inicia la contracción. Las corrientes eléctricas que viajan por el corazón se originan en tres elementos diferentes: las células cardiacas con función de marcapasos, el tejido especializado de la conducción y el propio miocardio. El ECG sólo registra los potenciales de despolarización (estimulación) y repolarización (recuperación) generados por el "trabajo" del miocardio auricular y ventricular (caps. 239 y 241).

El estímulo que inicia el latido cardiaco normal se origina en el *nódulo sinoauricular* (SA) (fig. 235-1), que tiene automatismo espontáneo. La propagación de la onda de despolarización por las aurículas derecha e izquierda induce la contracción de estas cavidades. A continuación, el impulso estimula a los tejidos especializados de la conducción del nódulo auriculoventricular (AV) y del haz de His; juntas, estas dos regiones conforman la unión AV. El haz de His se bifurca y forma dos ramas principales, derecha e izquierda, que transmiten rápidamente la onda de despolarización hacia el miocardio de los ventrículos derecho e izquierdo a través de las fibras de Purkinje. La rama izquierda del haz de His se divide, a su vez, en dos:

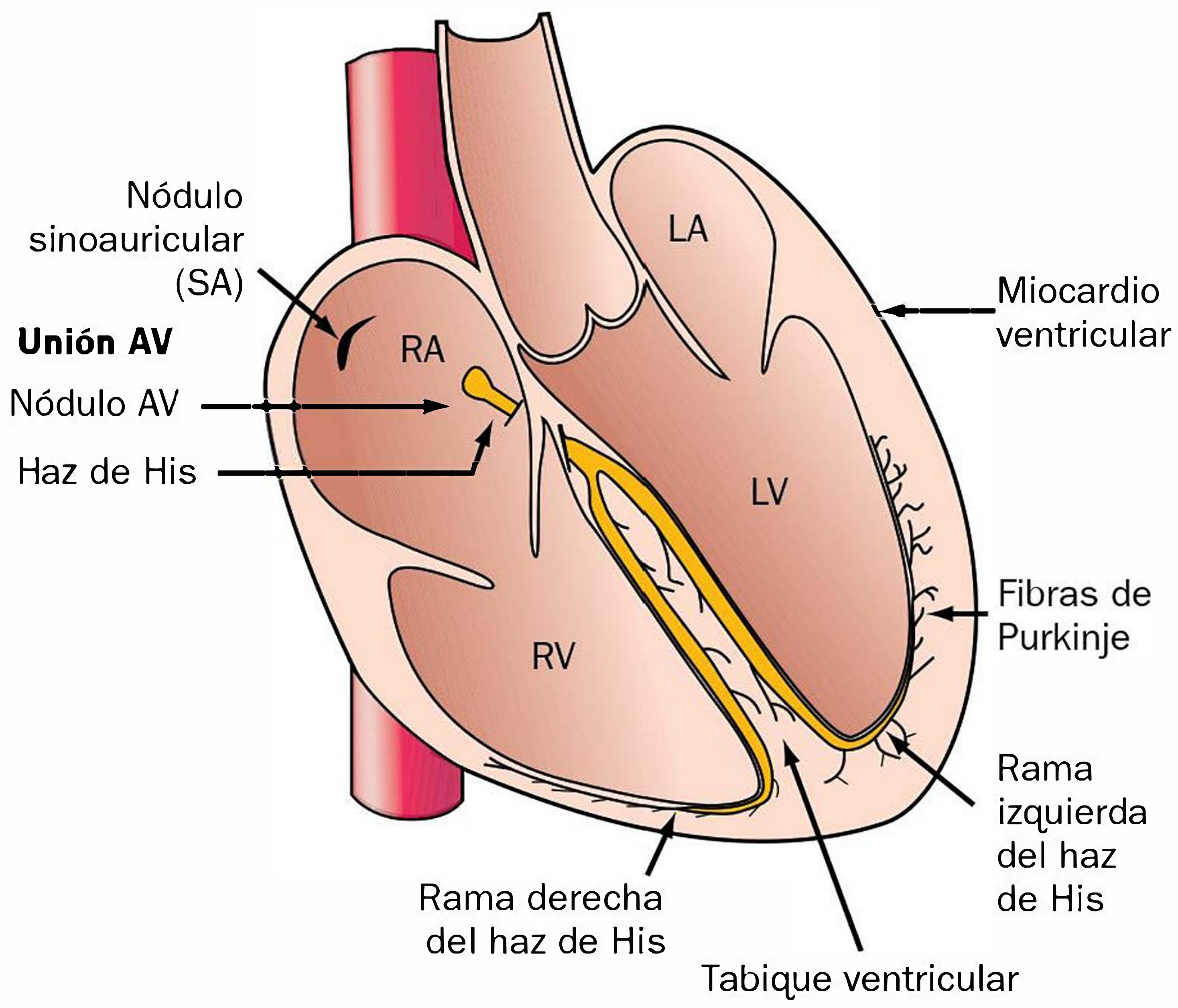


FIGURA 235-1 Esquema del sistema de conducción cardiaca.

un fascículo anterior y otro posterior. Los frentes de despolarización se extienden a través de la pared ventricular, desde el endocardio hacia el epicardio, lo que desencadena la contracción ventricular. Puesto que las ondas de despolarización y repolarización cardiaca tienen una dirección y una magnitud determinadas, es posible representarlas por medio de vectores.

FORMAS DE LAS ONDAS E INTERVALOS DEL ECG

Las ondas del ECG se designan con las letras del alfabeto, comenzando por la letra P, que representa la despolarización auricular (fig. 235-2). El complejo QRS representa la despolarización ventricular y el complejo ST-T-U (segmento ST, onda T y onda U), la repolarización ventricular. El punto J es la unión entre el extremo final del complejo QRS y el inicio del segmento ST. Las ondas de repolarización auricular (ST-T_a) suelen tener una amplitud demasiado baja para ser detectadas; sin embargo, pueden aparecer en la pericarditis aguda, infarto auricular o en el bloqueo AV.

Las ondas QRS-T en el ECG de superficie corresponden en general a las distintas fases de los *potenciales de acción* ventriculares obtenidos simultáneamente en los registros intracelulares de fibras miocárdicas individuales (cap. 239). El ascenso brusco (fase 0) del potencial de acción corresponde al comienzo de QRS. La meseta (fase 2) representa al segmento ST isoeléctrico y la repolarización activa (fase 3) está representada por la a onda T. Los factores que disminuyen la pendiente de la fase 0 al alterar la corriente de entrada de Na^+ (p. ej., hiperpotasemia o fármacos como flecainida) tienden a prolongar la duración del complejo QRS. Los factores que prolongan la fase 2 o 3 (amiodarona, hipocalcemia) prolongan el intervalo QT.

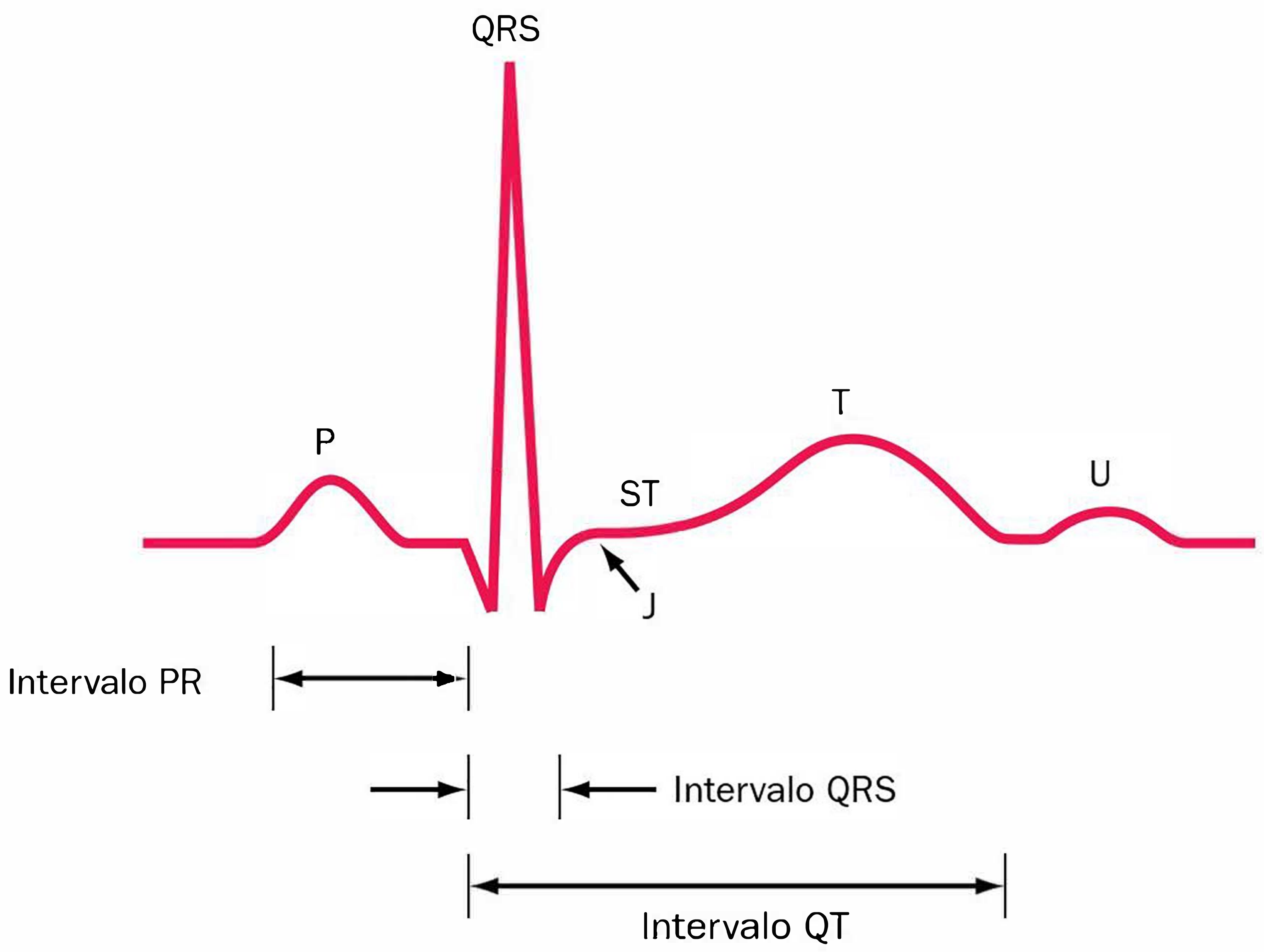


FIGURA 235-2 Ondas e intervalos básicos del trazo electrocardiográfico. No se muestra el intervalo RR, o el tiempo transcurrido entre dos complejos QRS consecutivos.

En cambio, los factores relacionados con acortamiento de la repolarización ventricular (p. ej., hipercalcemia, digoxina) acortan el intervalo QT.

El electrocardiograma suele registrarse en papel milimétrico especial dividido en cuadros de 1 mm^2. La velocidad de registro de dicho trazo suele ser de 25 mm/s, por lo que la división horizontal más pequeña (1 mm) corresponde a 0.04 (40 ms), mientras que las líneas más gruesas equivalen a 0.20 s (200 ms). En la vertical, la gráfica del ECG mide la amplitud de determinada onda o deflexión (1 mV = 10 mm con la calibración normalizada; los criterios de voltaje que se aplican a la hipertrofia se indican en milímetros). Existen cuatro intervalos ECG básicos: RR, PR, QRS y QT/QTc (fig. 235-2). La frecuencia cardiaca (lpm) se calcula con facilidad al medir el intervalo entre latidos (RR) y dividir el número de las unidades de tiempo mayores (0.20 s) comprendidas entre las ondas R consecutivas entre 300 o bien el número de unidades pequeñas (0.04 s) entre 1 500. El intervalo PR (normal: 120 a 200 ms) indica el tiempo transcurrido entre las despolarizaciones auricular y ventricular, lo que incluye el retraso fisiológico derivado del estímulo de las células de la unión AV. El intervalo QRS (normal: 100 a 110 ms o menos) refleja la duración de la despolarización ventricular. El intervalo QT comprende tanto a la despolarización como a la repolarización ventriculares y varía de manera inversamente proporcional a la frecuencia cardiaca. El intervalo QT ajustado a la frecuencia ("corregido") (o QT_c) se calcula con la fórmula $QT/\sqrt{RR}$ y suele medir $\leq$0.44 s, no obstante algunas fuentes bibliográficas establecen un límite superior normal para QT_c del orden de 0.45 s en los varones y de 0.46 s en mujeres También se han planteado diferentes fórmulas, sin consenso, para calcular QT ajustado a la frecuencia.

DERIVACIONES DEL ECG

Las 12 derivaciones clásicas del ECG se dividen en dos grupos: seis derivaciones de las extremidades y seis precordiales o torácicas. Las derivaciones de las extremidades registran los potenciales que se transmiten al *plano frontal* **(fig. 235-3*A*)**, mientras que las precordiales recogen los potenciales del *plano horizontal* **(fig. 235-3*B*)**.

En el esquema de seis ejes está representada la orientación espacial y la polaridad de las seis derivaciones planares frontales **(fig. 235-4)**. Las seis derivaciones torácicas se obtienen mediante electrodos exploradores, como se muestra en la **figura 235-5**.

Cada derivación se puede comparar con una cámara que "explora" los mismos fenómenos (despolarización y repolarización de las aurículas y ventrículos) desde distintas orientaciones espaciales. El ECG clásico de 12 derivaciones se puede complementar con derivaciones adicionales en circunstancias especiales. Por ejemplo, las derivaciones precordiales derechas V_3R a V_6R resultan útiles para reconocer la isquemia aguda del ventrículo derecho (RV, *right ventricle*). Los registros de los monitores anexos a la cama del paciente y el ECG ambulatorio (Holter y por eventos) casi siempre usan sólo una o dos derivaciones modificadas. La configuración de las derivaciones ECG es tal que las deflexiones positivas (hacia arriba) aparecen cuando la onda de despolarización se dirige hacia el polo positivo de dicha derivación, mientras que las negativas lo hacen cuando la onda se propaga hacia el polo negativo. Si la orientación *media* del vector de despolarización es perpendicular al eje de la derivación, se registra una deflexión bifásica (negativa y positiva).

ORIGEN DEL ECG NORMAL

ONDA P

El vector normal de despolarización de la aurícula se orienta hacia abajo y hacia la izquierda de la persona, lo que indica que la despolarización se di-

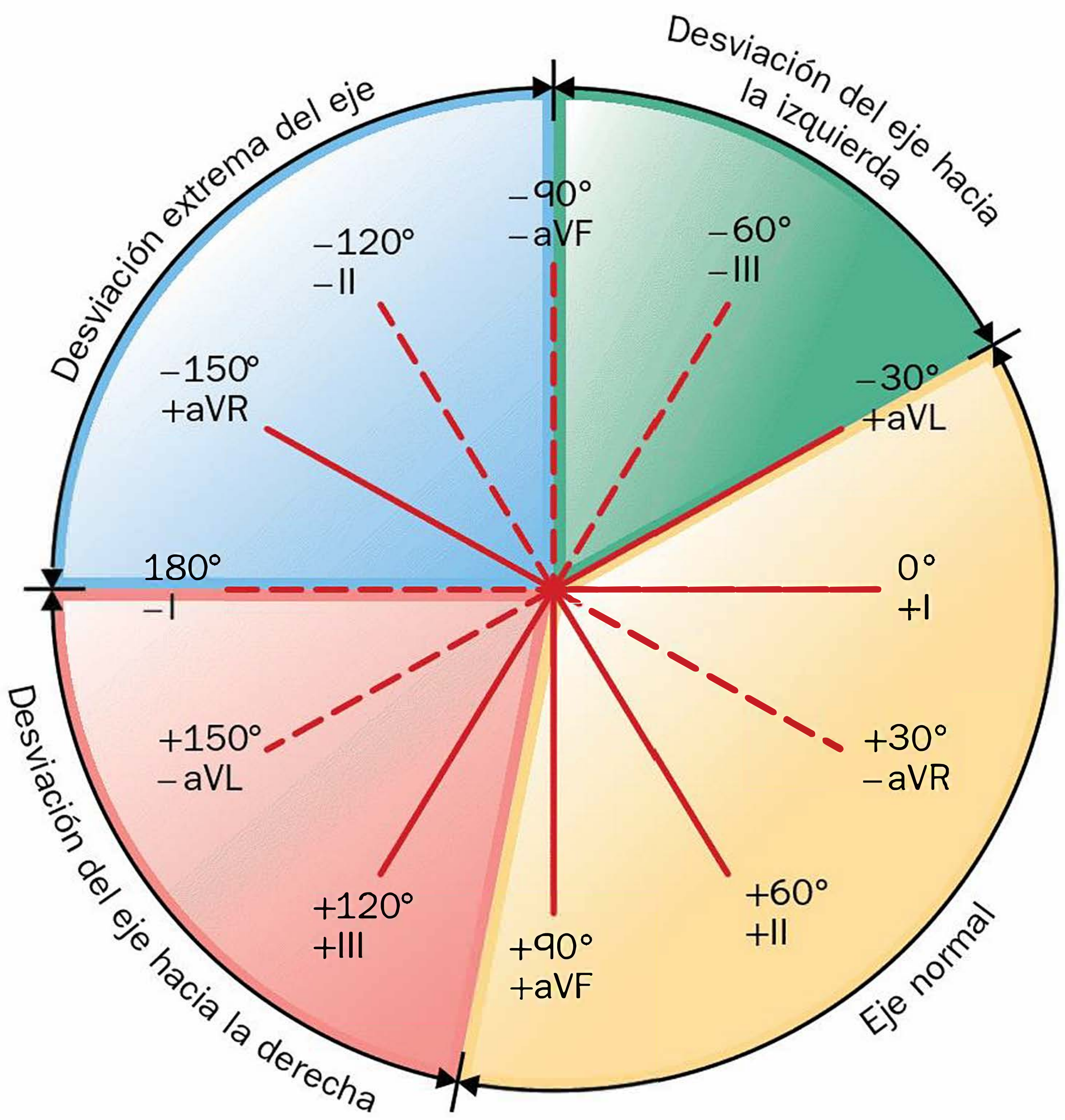


FIGURA 235-4 Las derivaciones del plano frontal (de las extremidades) se representan en un diagrama hexaxial. Cada derivación del ECG tiene una orientación espacial y una polaridad específicas. El polo positivo de cada eje de la derivación (*línea continua*) y el polo negativo (*línea de trazos*) se designan según su posición angular con relación al polo positivo de la derivación I (0°). El eje eléctrico medio del complejo QRS se mide con respecto a este esquema.

rige desde el nódulo sinusal hacia la aurícula derecha y luego al miocardio de la aurícula izquierda. Puesto que el vector apunta hacia el polo positivo de la derivación II y hacia el negativo de aVR, la onda P normal es positiva en la derivación II y negativa en aVR. En cambio, la activación de la aurícula desde un marcapasos ectópico situado en la porción inferior de una de las aurículas o en la unión AV produce ondas P retrógradas (negativas en II y positivas en aVR). La onda P normal en V_1 puede ser bifásica con un componente positivo, lo que refleja la despolarización de la aurícula derecha seguida de un componente negativo pequeño (<1 mm^2) que refleja la despolarización de la aurícula izquierda.

COMPLEJO QRS

La despolarización normal del ventrículo traduce la propagación rápida y continua de los frentes de activación. Este proceso complejo se divide en dos grandes fases sucesivas/consecutivas, cada una representada por un vector medio **(fig. 235-6)**. La primera fase consiste en la despolarización del tabique interventricular de izquierda a derecha y en sentido anterior (vector 1). La segunda obedece a la despolarización simultánea de los ventrículos derecho e izquierdo; por lo general, dominada por el ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) de mayor masa, por lo que el vector 2 se dirige hacia la izquierda y atrás. Por eso, la derivación precordial derecha (V_1) registra esta despolarización bifásica en forma de una pequeña deflexión positiva (onda r del tabique) seguida de una gran deflexión negativa (onda S). Por ejemplo, una derivación precordial izquierda, V_6, registrará la misma secuencia con una pequeña deflexión negativa (onda q del tabique) seguida por una deflexión positiva relativamente alta (onda R). Las derivaciones intermedias muestran un aumento relativo de la amplitud de la onda R (propagación/progresión normal de la onda R) y una reducción progresiva de la amplitud de la onda S al desplazarse en el tórax de derecha a izquierda. La derivación precordial donde las ondas S y R tienen cerca de la misma amplitud se conoce como *zona de transición* (normalmente V_3 o V_4) **(fig. 235-7)**.

El patrón de QRS de las derivaciones de las extremidades varía de forma considerable de una persona sana a otra, lo cual depende del *eje eléctrico* de QRS, que describe la orientación media del vector QRS frente a las seis derivaciones del plano frontal. Normalmente el eje de QRS oscila entre −30 y +100° (fig. 235-4). Si el eje es más negativo que −30° se habla de *desviación hacia la izquierda*; si es más positivo que +90 a +100° se denomina de *desviación hacia la derecha.* La desviación del eje hacia la izquierda puede ser una variación normal, pero suele reflejar hipertrofia del LV,

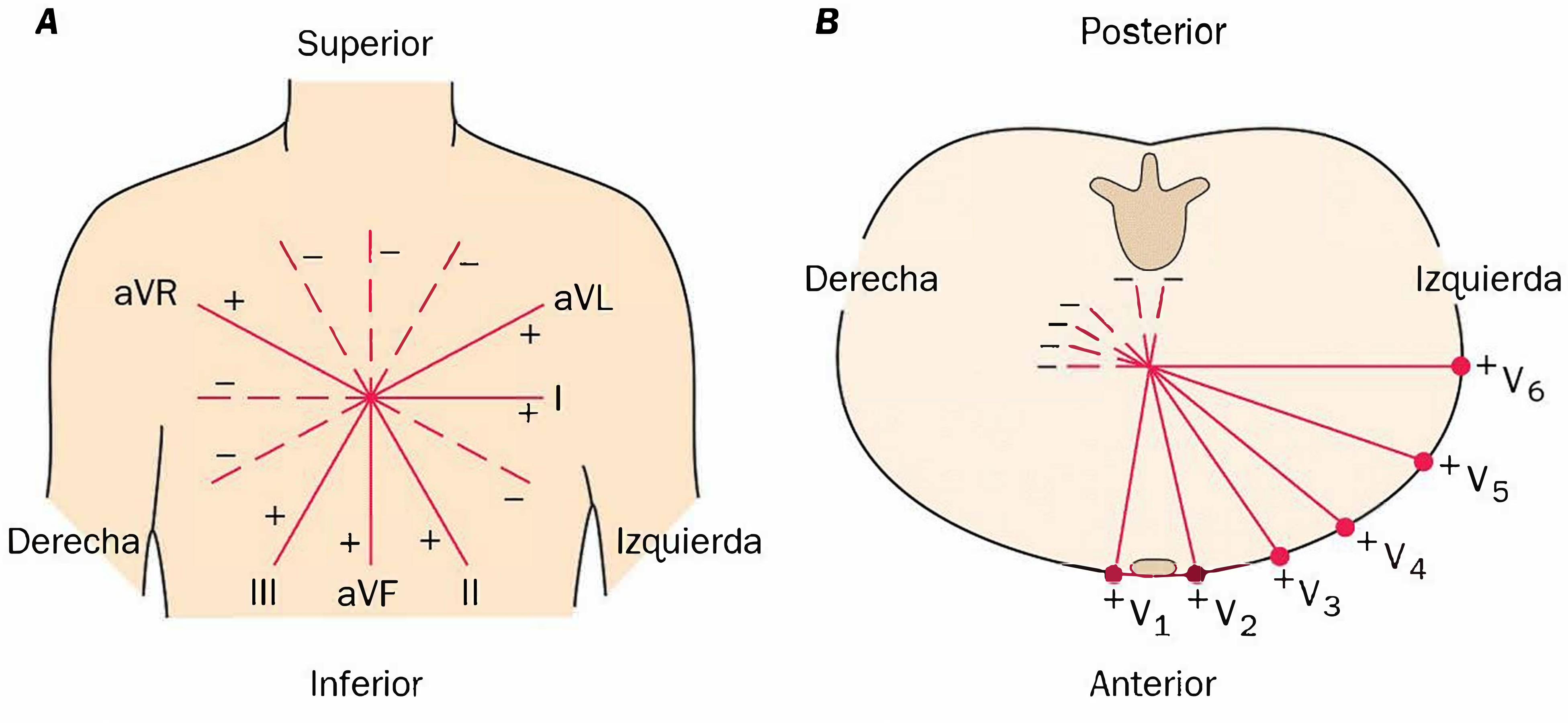


FIGURA 235-3 Las seis derivaciones del plano frontal (*A*) y las seis del plano horizontal (*B*) proporcionan una representación tridimensional de la actividad eléctrica del corazón.

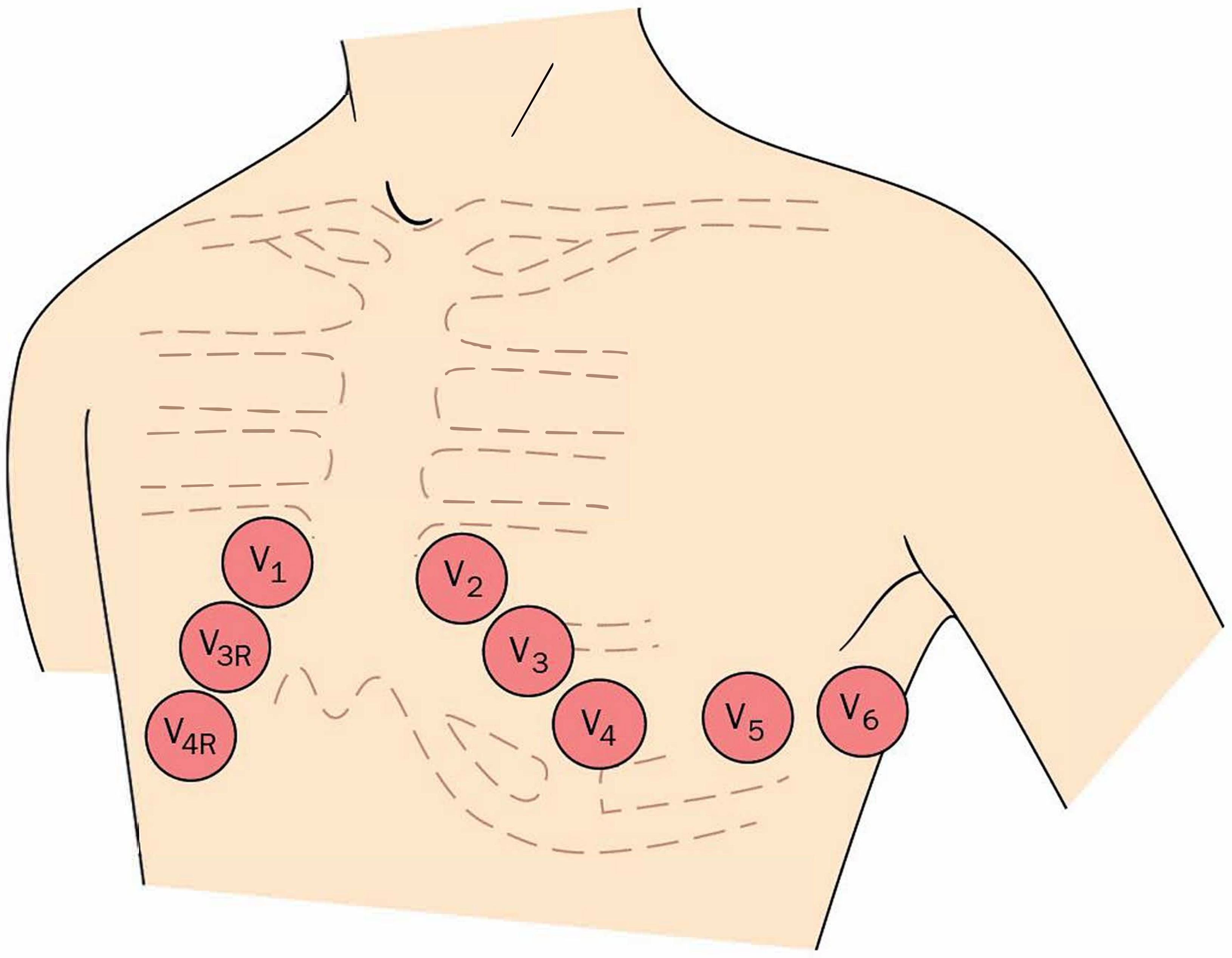


FIGURA 235-5 Las derivaciones del plano horizontal (torácicas o precordiales) se obtienen colocando los electrodos en la posición indicada. A veces se colocan derivaciones posteriores adicionales en el mismo plano horizontal que V_4 para facilitar la detección del infarto agudo posterolateral (V_7, línea media axilar; V_8, línea axilar posterior, y V_9, línea escapular posterior). Las derivaciones torácicas derechas (V_3R-V_6R) pueden mejorar la detección del compromiso ventricular derecho en el contexto de un infarto inferior.

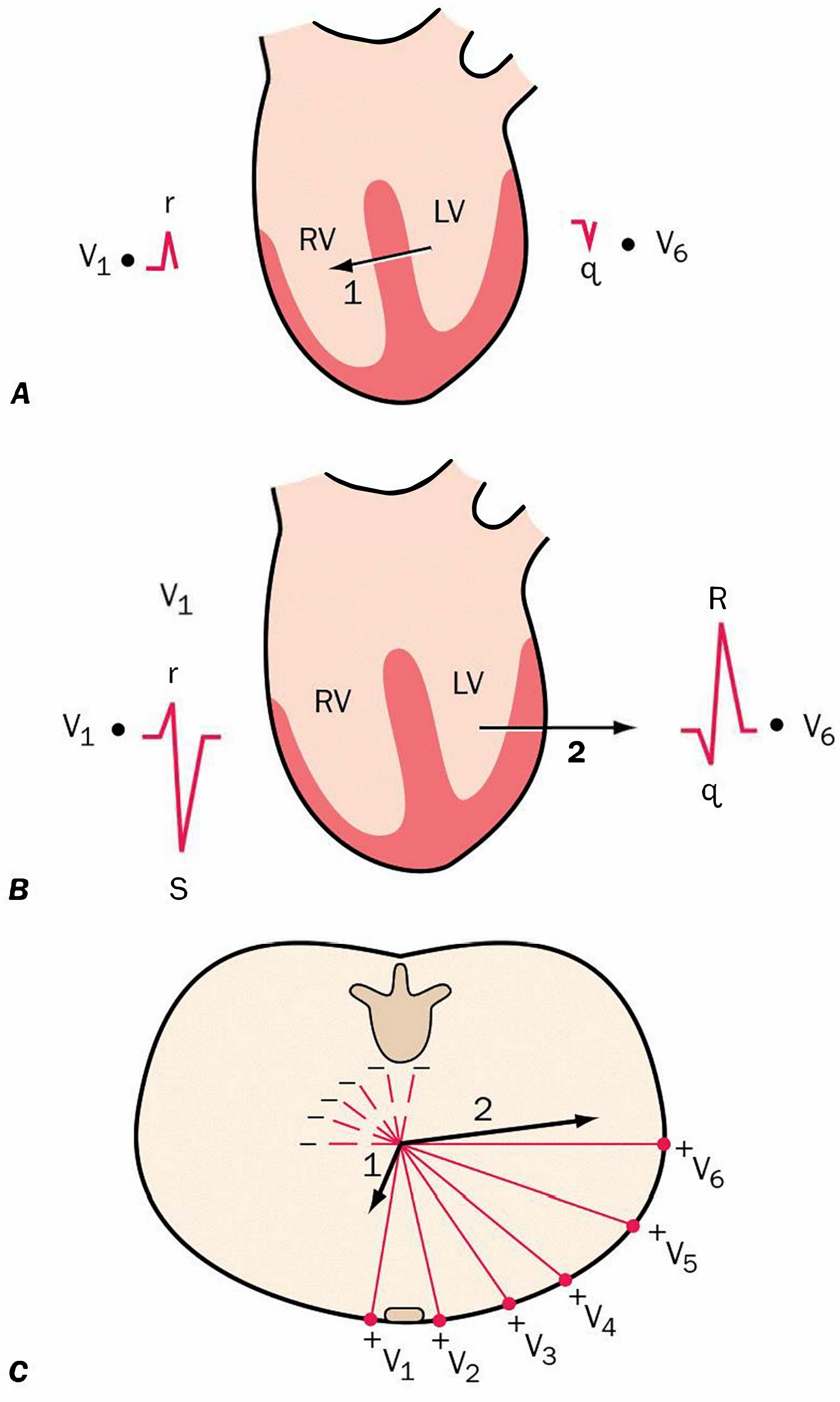


FIGURA 235-6 La despolarización ventricular se divide en dos fases fundamentales, que se representan por el vector correspondiente. *A.* La primera fase (*flecha 1*) indica la despolarización del tabique ventricular, que comienza por la izquierda y se extiende hacia la derecha. Este proceso se representa por la onda r pequeña "del tabique" de la derivación V_1 y la pequeña onda q del tabique de V_6. ***B.*** La despolarización simultánea de los ventrículos izquierdo (LV) y derecho (RV) constituye la segunda fase. El segundo vector se orienta hacia la izquierda y hacia atrás, lo que refleja el predominio eléctrico del LV. ***C.*** Los vectores (*flechas*) que representan estas dos fases se ilustran en relación con las derivaciones precordiales. *(Tomada de Goldberger et al.: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 9th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2017.)*

bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda (bloqueo o hemibloqueo fascicular anterior izquierdo) o infarto de miocardio de la cara inferior. La desviación del eje hacia la derecha también puede suponer una variación normal (sobre todo en niños y adultos jóvenes) o un signo falso por la colocación invertida de los electrodos en las extremidades superiores. También suele observarse en estados de sobrecarga ventricular derecha (aguda o crónica), infarto de la pared lateral del LV, dextrocardia, neumotórax izquierdo o bloqueo fascicular posterior izquierdo.

ONDAS T Y U

En condiciones normales, el vector medio de la onda T se orienta más o menos de manera análoga al vector medio de QRS (dentro de un ángulo de 45° en el plano frontal). Puesto que la despolarización y la repolarización son procesos eléctricos opuestos, esta concordancia entre los vectores de las ondas QRS-T indica que la repolarización debe ocurrir en dirección inversa a la despolarización (es decir, del epicardio al endocardio ventricular). La onda U normal es una pequeña deflexión redondeada (≤1 mm) que sigue a la onda T y muestra en general su misma polaridad. El aumento patológico de la amplitud de la onda U suele deberse a determinados fármacos (p. ej., dofetilida, amiodarona, sotalol, quinidina) o a hipopotasemia. Las ondas U más prominentes tienen mayor susceptibilidad a la taquicardia ventricular en entorchado (*torsade des pointes*) **(cap. 241)**.

PRINCIPALES ANOMALÍAS ECG

DILATACIÓN E HIPERTROFIA CARDIACAS

La sobrecarga de la aurícula derecha (aguda o crónica) aumenta la amplitud de la onda P (≥2.5 mm) **(fig. 235-8)**, previamente conocida como "P pulmonar". La sobrecarga de la aurícula izquierda por lo regular se acompaña de una onda P bifásica en V_1 con un componente negativo ancho o bien una onda P mellada y ancha (≥120 ms) en una o más derivaciones de las extremidades (fig. 235-8). Este patrón, antes conocido como "P mitral", también se observa en los retrasos de la conducción de la aurícula izquierda en ausencia de dilatación auricular, por lo que se habla más bien de *anomalía auricular izquierda.*

La hipertrofia ventricular derecha por incremento sostenido e intenso de la presión (p. ej., por estenosis grave de la válvula pulmonar o ciertos síndromes de hipertensión arterial pulmonar) se caracteriza por ondas R relativamente elevadas en V_1 (onda R ≥ S), generalmente por desviación del eje hacia la derecha **(fig. 235-9)**; otra posibilidad es un patrón qR en V_1 o V_3R. También es frecuente observar depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones derechas o precordiales medias. Este patrón, antes llamado "carga" del RV, se atribuye a anomalías de la repolarización muscular por sobrecarga aguda o crónica. En las derivaciones precordiales del lado izquierdo aparecen ondas S prominentes. La hipertrofia del RV secundaria a una comunicación interauricular tipo *ostium secundum,* que se acompaña de sobrecarga de volumen, suele acompañarse de un bloqueo completo o incompleto de la rama derecha del haz de His con desviación del eje QRS hacia la derecha.

La *cardiopatía pulmonar* (cor pulmonale) *aguda* secundaria a embolia pulmonar **(cap. 273)** se acompaña de un ECG normal o con diversas anomalías. La taquicardia sinusal es la arritmia más frecuente en estos casos, si bien pueden sobrevenir otras taquiarritmias como fibrilación o aleteo auricular. El eje de QRS se desvía hacia la derecha; esto produce un patrón $S_1Q_3T_3$ (prominencia de la onda S en la derivación I y de la onda Q en la derivación III acompañadas de inversión de la onda T en la derivación III). La dilatación aguda del RV también se acompaña de una propagación deficiente de la onda R y de anormalidades de ST-T en V_1 a V_4 que simula un infarto agudo de la cara anterior. A veces se observa un defecto de la conducción por el RV.

La *cardiopatía pulmonar crónica* secundaria a una neumopatía obstructiva **(cap. 252)** no suele acompañarse de los patrones ECG clásicos de la hipertrofia ventricular derecha expuestos antes. En lugar de ondas R altas en las derivaciones precordiales derechas, la neumopatía crónica suele producir ondas R pequeñas en las derivaciones precordiales derechas o intermedias (propagación lenta de la onda R), en parte por el desplazamiento del diafragma y el corazón hacia abajo. Los complejos de bajo voltaje son frecuentes a causa de la hiperinsuflación pulmonar.

Se han propuesto diferentes criterios de voltaje para la *hipertrofia ventricular izquierda* (fig. 235-9) basados en la presencia de ondas R altas en las derivaciones precordiales izquierdas y ondas S profundas en las derechas (p. ej., SV_1 + ([RV_5 o RV_6] >35 mm). Asimismo, en las derivaciones con ondas R prominentes se observan alteraciones de la repolarización (depresión de ST e inversión de la onda T, antes conocidas como patrón de "carga" del LV). Sin embargo, algunas veces un incremento de la amplitud de

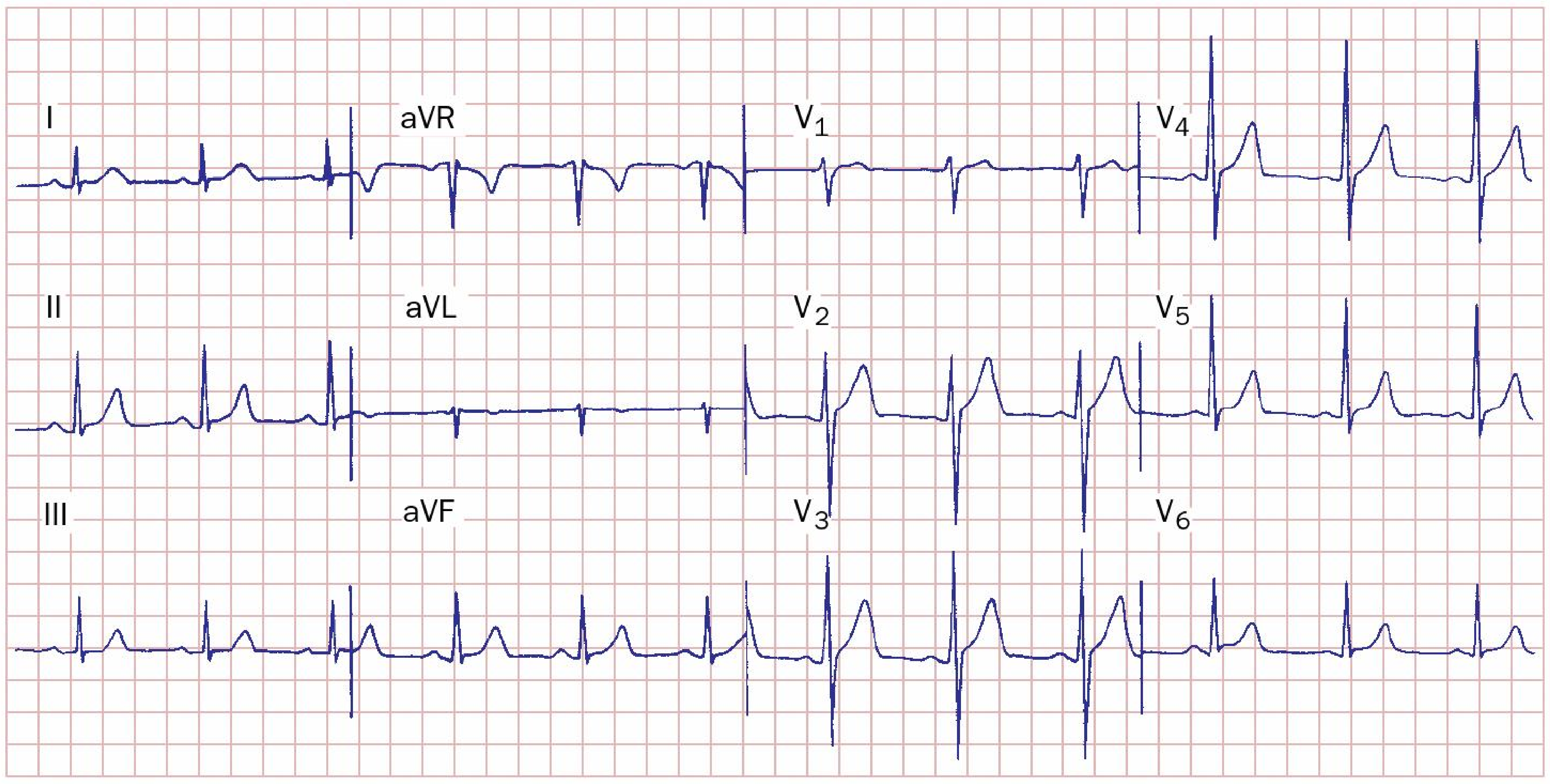


FIGURA 235-7 Electrocardiograma normal de una persona sana. Se aprecia un ritmo sinusal con frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto (lpm). El intervalo PR mide 0.16 s; el intervalo QRS (duración), 0.08 s; el intervalo QT, 0.36 s; QT_c es de 0.40 s; el eje medio QRS es aproximadamente +70°. Las derivaciones precordiales muestran una propagación normal de la onda R con la zona de transición (onda R = onda S) en la derivación V_3.

los voltajes precordiales representa una variación normal, sobre todo en los deportistas o individuos jóvenes. La hipertrofia ventricular izquierda aumenta el voltaje de las derivaciones de las extremidades con o sin un incremento en el voltaje precordial (p. ej., RaVL + SV_3 >20 mm en las mujeres y >28 mm en los varones). La presencia de una anomalía en la aurícula izquierda aumenta la probabilidad de hipertrofia ventricular izquierda de fondo en los pacientes con voltaje limítrofe. La hipertrofia del LV a menudo progresa a bloqueo completo o incompleto de la rama izquierda del haz de His. La sensibilidad de los criterios tradicionales de voltaje en la hipertrofia ventricular izquierda disminuye en los sujetos obesos y en los fumadores. Los datos ECG de hipertrofia del LV constituyen un marcador no invasivo, de aumento en el riesgo de morbimortalidad cardiaca, incluso de muerte súbita. No obstante, la utilidad de esta técnica para el diagnóstico de la dilatación auricular o ventricular es limitada. La ecocardiografía proporciona mayor información **(cap. 236)**.

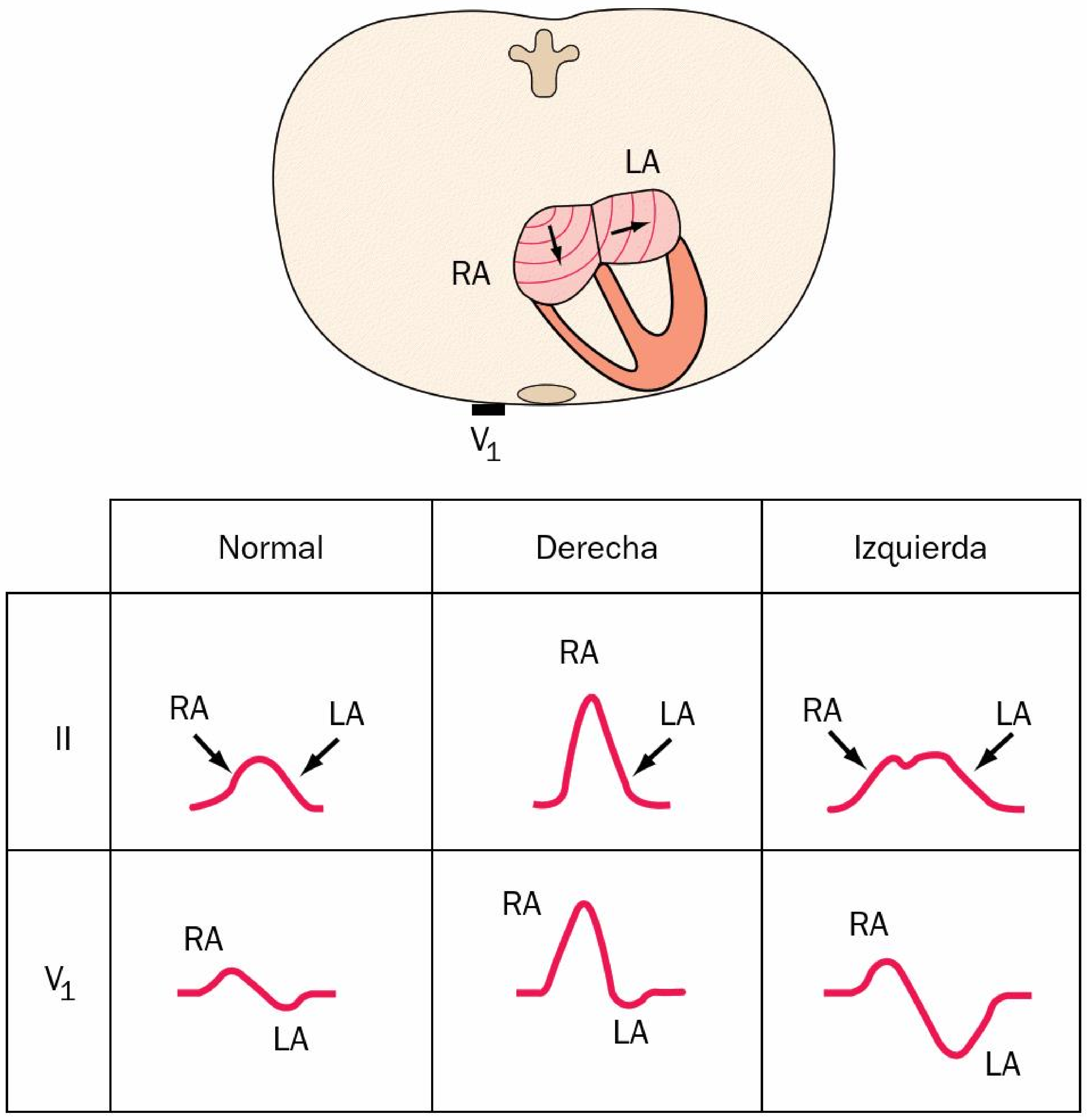


FIGURA 235-8 La sobrecarga de la aurícula derecha (RA) produce ondas P altas y acuminadas en las derivaciones de las extremidades o en las precordiales. La anomalía de la aurícula izquierda (LA) produce ondas P anchas y, a menudo, con muescas en las derivaciones de las extremidades, y una onda P bifásica en V_1 con un componente negativo importante que indica despolarización tardía de la LA. *(De MK Park, WG Guntheroth: How to Read Pediatric ECGs. 4th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.)*

BLOQUEOS DE RAMA DEL HAZ DE HIS Y PATRONES RELACIONADOS

La deficiencia intrínseca de la conducción por las ramas izquierda o derecha (anomalías de la conducción intraventricular) provoca una prolongación del intervalo QRS. Cuando existe un bloqueo completo de rama, el intervalo QRS mide ≥120 ms; si el bloqueo es incompleto, varía entre 100 y 120 ms. El vector QRS suele orientarse en la dirección de la región miocárdica donde se retrasa la despolarización **(fig. 235-10)**. Por consiguiente, cuando se produce un bloqueo de rama derecha, el vector terminal QRS

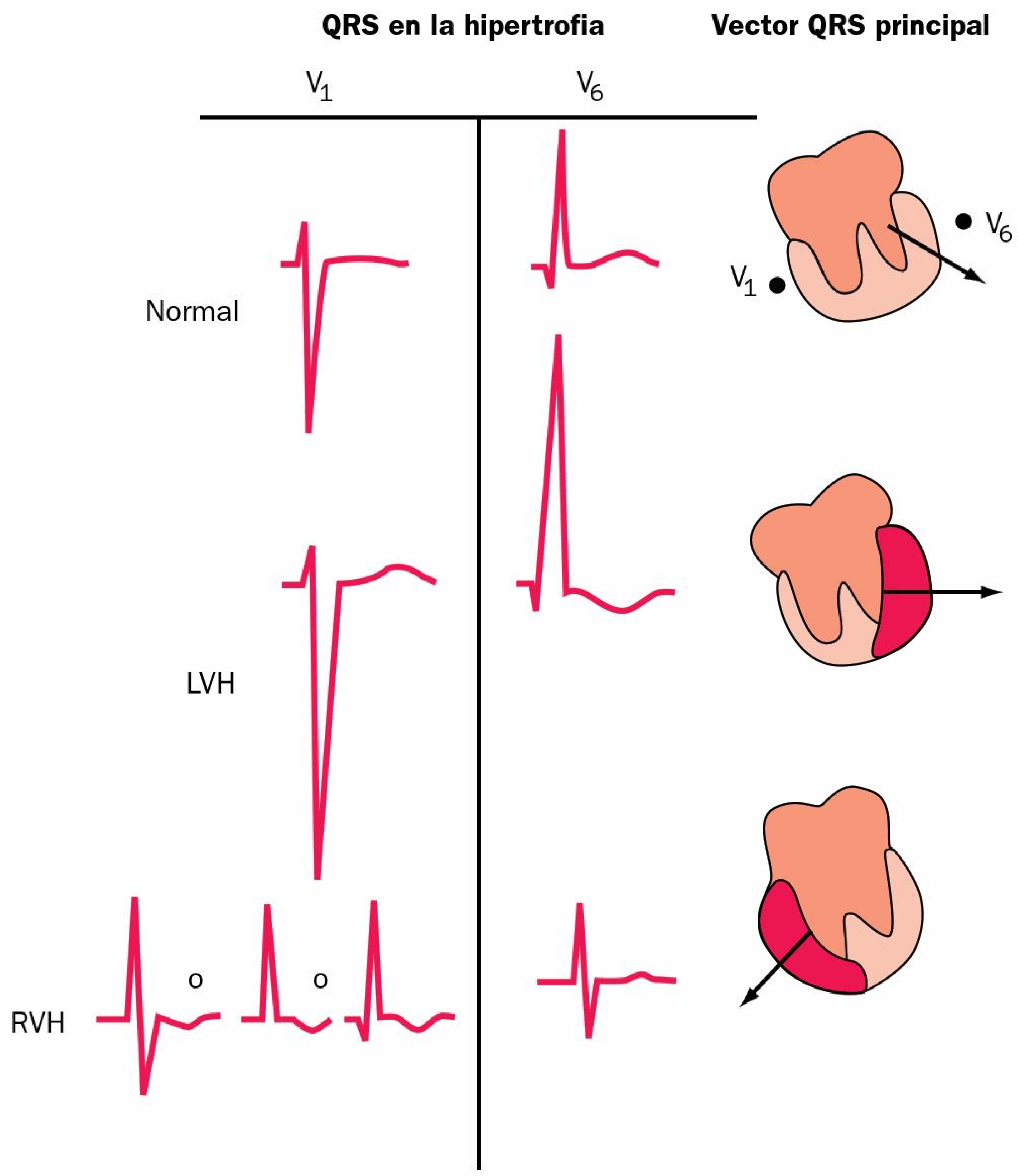


FIGURA 235-9 La hipertrofia ventricular izquierda aumenta la amplitud de las fuerzas eléctricas que se dirigen hacia el plano izquierdo y posterior. Además, las anomalías de la repolarización producen una depresión del segmento ST y una inversión de la onda T en las derivaciones con una onda R prominente. La hipertrofia ventricular derecha (RVH, *right ventricular hypertrophy*) desplaza el vector QRS hacia la derecha, efecto que suele relacionarse con un complejo R, RS o qR en la derivación V_1. Las derivaciones precordiales derechas muestran, a veces, una inversión de la onda T.

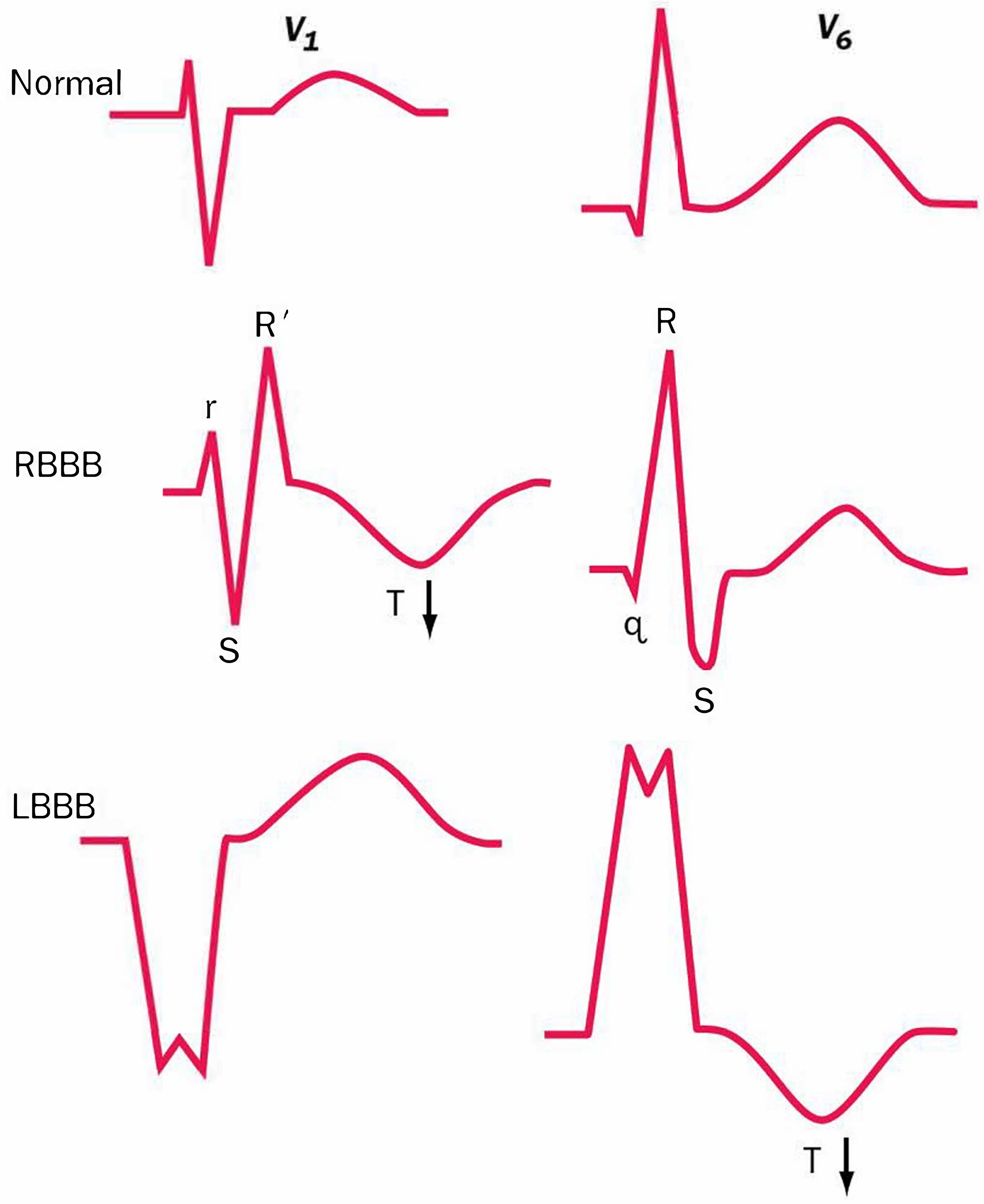


FIGURA 235-10 Comparación del patrón QRS-T característico del bloqueo de la rama derecha del haz de His (RBBB, *right bundle branch block*) y bloqueo de la rama izquierda del haz de His (LBBB, *left bundle branch block*) en comparación con un trazado normal en las derivaciones V_1 y V_6. Obsérvese la inversión secundaria de la onda T (*flechas*) en las derivaciones con complejo rSR' con RBBB y en las derivaciones con una onda R ancha con bloqueo de LBBB.

se orienta hacia la derecha y adelante (rSR′ en V_1 y qRS en V_6, en un caso típico). El bloqueo de rama izquierda altera tanto la fase precoz como la tardía de la despolarización ventricular. El vector QRS principal se dirige hacia la izquierda y atrás. Además, en estos pacientes se altera el patrón de activación precoz del tabique de izquierda a derecha, de manera que la despolarización del tabique se lleva a cabo de derecha a izquierda. En consecuencia, el bloqueo de rama izquierda causa complejos anchos y predominantemente negativos (QS) en V_1 y positivos (R) en V_6. En casi todos los pacientes que portan un marcapasos electrónico en el RV se observa un patrón idéntico al del bloqueo de rama izquierda precedido de una espiga marcada por el retraso relativo de la activación del LV.

En diversas situaciones puede ocurrir un bloqueo de rama del haz de His. En individuos sin una lesión cardiaca estructural resulta más frecuente el bloqueo de rama derecha del haz de His . El bloqueo de rama derecha se produce también en ciertas cardiopatías congénitas (p. ej., comunicación interauricular) y adquiridas (p. ej., valvulares, isquémicas). El bloqueo de rama izquierda indica a menudo una de cuatro enfermedades de fondo que aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular: coronariopatía (frecuentemente con alteraciones de la función ventricular izquierda), hipertensión cardiaca, valvulopatía aórtica o miocardiopatía. Los bloqueos de rama del haz de His pueden ser crónicos o intermitentes; algunas veces se relacionan con la frecuencia cardiaca: por ejemplo, a menudo aparecen cuando la frecuencia cardiaca supera cierto valor crítico.

Los bloqueos de rama del haz de His y las alteraciones de la despolarización secundarias a marcapasos artificiales no sólo afectan a la despolarización ventricular (QRS), sino que también se acompañan, de manera característica, de alteraciones *secundarias de la repolarización* (ST-T). En el bloqueo de rama del haz de His, la polaridad de la onda T por lo general es opuesta a la última desviación del QRS (fig. 235-10). Esta discordancia de los vectores de la onda QRS-T es causada por la alteración de la secuencia de repolarización secundaria a la modificación de la despolarización. Por el contrario, las anomalías *primarias de la repolarización* son independientes de las variaciones del QRS y se deben a alteraciones reales en las propiedades eléctricas de las propias fibras miocárdicas (p. ej., el potencial de membrana de reposo o la duración del potencial de acción) no sólo a los cambios en la secuencia de repolarización. La isquemia, el desequilibrio electrolítico y ciertos fármacos como los digitálicos provocan cambios primarios de la onda ST-T. En algunas ocasiones coexisten cambios primarios y secundarios de la onda T. Por ejemplo, la inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas con bloqueo de rama izquierda del haz de His o en las derivaciones precordiales izquierdas con bloqueo de rama derecha del haz de His constituye un indicador importante de isquemia subyacente o de otras alteraciones. En el patrón de Brugada se observa una anomalía distintiva que simula un bloqueo de rama derecha del haz de His con elevación del segmento ST en las derivaciones torácicas del lado derecho **(cap. 250)**.

Los bloqueos parciales (fasciculares o "hemibloqueos") de la rama izquierda del haz de His (bloqueo fascicular izquierdo anterior o posterior) no suelen prolongar demasiado el intervalo QRS, pero se acompañan de desviación del eje en el plano frontal (hacia la izquierda o derecha, respectivamente). El bloqueo de fascículo anterior izquierdo (eje QRS más negativo que −45°) es probablemente la causa más común de desviación notable del eje eléctrico hacia la izquierda en adultos. Por el contrario, el bloqueo de fascículo posterior izquierdo (QRS con eje eléctrico más hacia la derecha que + 110 a 120°) es extremadamente poco común como dato aislado y requiere descartar otros factores que causan desviación del eje a la derecha y que se mencionaron antes. El retraso en la conducción intraventricular puede resultar de factores extrínsecos (tóxicos) que hacen más lenta la conducción ventricular, en particular la hiperpotasemia o fármacos (p. ej., antiarrítmicos de clase 1, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas). La prolongación del complejo QRS no siempre implica un retraso de la conducción; algunas veces obedece a la *preexcitación* de los ventrículos por una vía anómala, como sucede con el síndrome de Wolff -Parkinson-White (WPW) **(cap. 244)** y sus variaciones.

ISQUEMIA E INFARTO DEL MIOCARDIO

(Cap. 269) El ECG representa la base para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica aguda y crónica. La isquemia ejerce un efecto complejo y dependiente del tiempo sobre las propiedades eléctricas de las células miocárdicas. La isquemia aguda y grave reduce el potencial de reposo de la membrana y reduce la duración del potencial de acción. Estos cambios establecen un gradiente de voltaje entre las zonas normal e isquémica. En consecuencia, la corriente fluye entre estas regiones. Las corrientes denominadas de lesión aparecen en el ECG superficial como una desviación del segmento ST **(fig. 235-11)**. Si la isquemia aguda es *transmural*, el vector ST suele desviarse en la dirección de las capas externas (epicárdicas), lo que provoca elevación del segmento ST y, a veces en las primeras fases de la isquemia, ondas T agudas y positivas sobre la zona isquémica. Si la isquemia queda confinada principalmente al *subendocardio*, el vector ST se desvía de forma característica hacia el tejido subendocárdico y la cavidad ventricular, de modo que las derivaciones situadas por encima (p. ej., precordiales anteriores) muestran depresión del segmento ST (con elevación de ST en aVR). Existen múltiples factores que modifican la amplitud de las desviaciones isquémicas agudas del segmento ST. La elevación o depresión profunda del ST en varias derivaciones suele indicar una isquemia muy grave. Desde el punto de vista clínico, la división del infarto agudo del miocardio en dos tipos (con o sin elevación del segmento ST) resulta de gran utilidad, ya que el tratamiento basado en la reperfusión inmediata

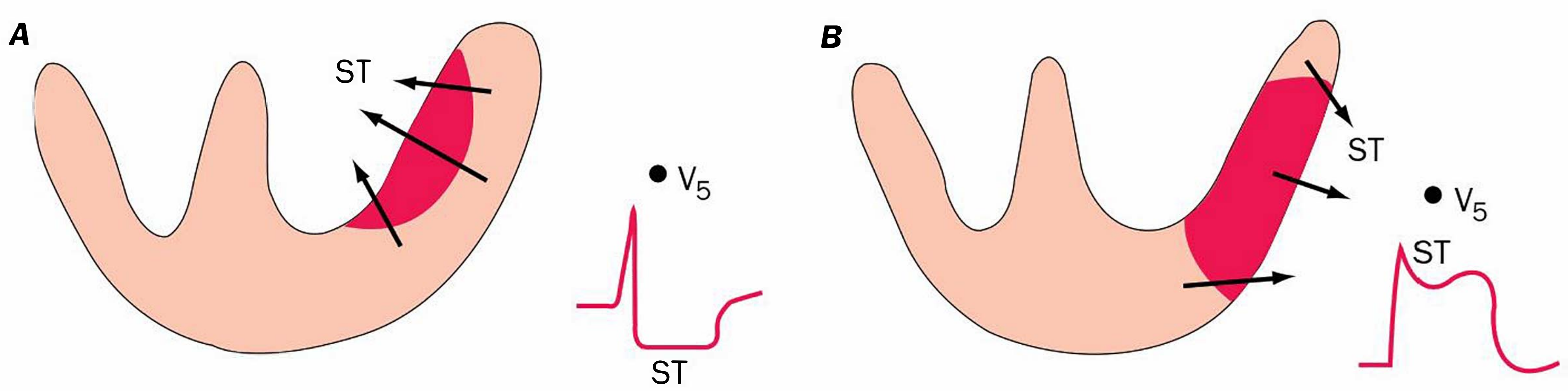


FIGURA 235-11 La isquemia aguda produce una corriente de lesión. Cuando predomina la isquemia subendocárdica ***(A)*** el vector ST resultante se dirige hacia la cara interna del ventrículo afectado y la cavidad ventricular. Por eso, las derivaciones situadas por encima registran una depresión de ST. Cuando la isquemia afecta a la capa ventricular externa ***(B)*** (lesión transmural o epicárdica), el vector ST se dirige hacia fuera. Las derivaciones situadas por encima registran una elevación de ST.

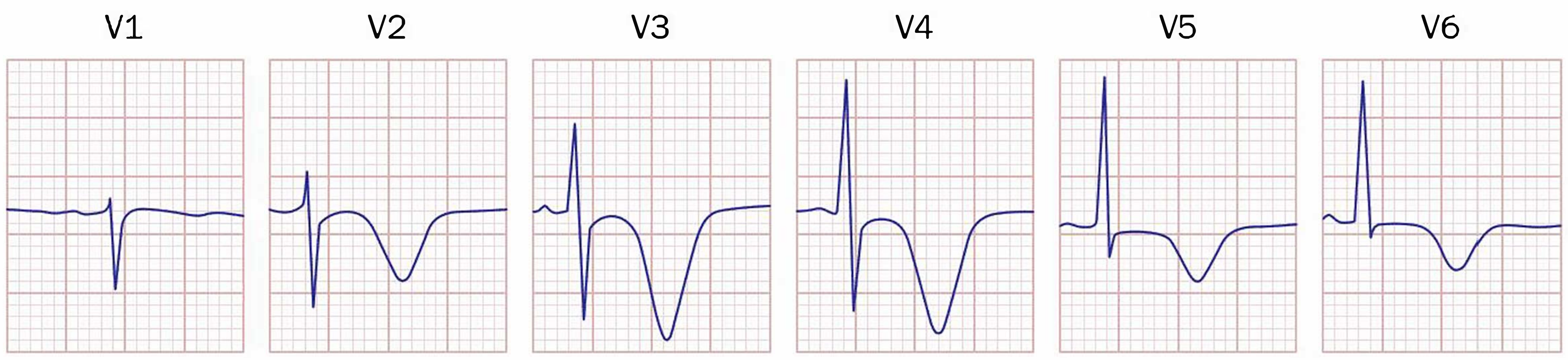


FIGURA 235-12 La isquemia grave de la pared anterior (con o sin infarto) puede causar inversiones considerables de la onda T en las derivaciones precordiales y las derivaciones I y aVL. Este patrón (a veces llamado ondas T de Wellens) casi siempre se relaciona con estenosis pronunciada de la arteria coronaria descendente izquierda anterior.

sólo resulta eficaz en el primer caso; las indicaciones para la terapia de reperfusión aguda en el infarto del miocardio sin elevación de ST son tema de investigación intensa **(cap. 268)**. El síndrome takostubo puede mostrar patrones iguales a los del STEMI o infarto del miocardio sin elevación de ST **(cap. 266)**.

Las derivaciones ECG son de mayor utilidad para ubicar las regiones de isquemia con elevación de ST que sin elevación de ST. Por ejemplo, la isquemia transmural aguda de la pared anterior (incluso la apical y lateral) se refleja en elevación del segmento ST o aumento de la positividad de las ondas T en una o varias derivaciones precordiales (V_1 a V_6) y en las derivaciones I y aVL. La isquemia de la cara inferior induce cambios en las derivaciones II, III y aVF. La isquemia de la pared "posterior" (que suele acompañar a la afectación lateral o inferior) puede identificarse de manera indirecta por depresiones *especulares* de ST en las derivaciones V_1 a V_3 (y por ello, constituye una elevación de ST que "equivale" a un síndrome coronario agudo). La isquemia del RV suele producir elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (fig. 235–5). Cuando el primer signo de infarto agudo es la elevación isquémica del segmento ST, al cabo de unas horas o días esta anomalía se acompaña de inversión de la onda T y a menudo de ondas Q en las mismas derivaciones. La isquemia transmural reversible por vasoespasmo coronario (angina de Prinzmetal) pueden provocar elevación transitoria del segmento ST sin ondas Q. Otras veces, las elevaciones del segmento ST desaparecen por completo en cuestión de minutos o bien son seguidas por inversión de la onda T que persiste durante horas o incluso días, dependiendo de la gravedad y duración de la isquemia. Los individuos con dolor precordial de origen isquémico que se acompaña de inversión profunda de la onda T en varias derivaciones precordiales (p. ej., V_1 a V_4, I y aVL), con o sin elevación de las enzimas cardiacas, normalmente presentan una obstrucción del territorio coronario de la rama descendente anterior **(fig. 235-12)**.

En el infarto, a menudo aparecen cambios de despolarización (QRS) con anormalidades de la repolarización (ST-T). La necrosis de suficiente tejido miocárdico puede hacer que disminuya la amplitud de la onda R o que aparezcan ondas Q anormales (incluso sin que se produzca ataque transmural) en las derivaciones anteriores o inferiores **(fig. 235-13)**. En el pasado, las ondas Q anormales se consideraban signos de infarto transmural y se creía que los infartos subendocárdicos no producían ondas Q. Sin embargo, varios estudios de correlación ECG detallada indican que los infartos transmurales pueden cursar sin onda Q y que los subendocárdicos (no transmurales) algunas veces se acompañan de ondas Q. Por consiguiente, es preferible clasificar a los infartos como lesiones "con onda Q" o "sin onda Q" **(cap. A7)**. La pérdida de las fuerzas de despolarización por un infarto posterior o lateral ocasiona un aumento recíproco en la amplitud de la onda R en las derivaciones V_1 y V_2, sin ondas Q diagnósticas en ninguna de las derivaciones tradicionales. (Las derivaciones adicionales V_7-V_9 pueden mostrar cambios agudos.) En las semanas o meses que siguen al infarto estos cambios ECG persisten o empiezan a resolverse. La normalización completa del ECG después de un infarto con onda Q es poco frecuente, pero puede ocurrir, sobre todo con los infartos más pequeños. En cambio, la elevación del segmento ST que persiste por varias semanas o meses después del infarto con onda Q suele corresponderse con una alteración grave de la movilidad parietal, aunque no siempre se trata de un aneurisma ventricular manifiesto.

El ECG tiene una serie de limitaciones importantes, tanto de sensibilidad como de especificidad, para confirmar el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Aunque un ECG normal aislado no descarta la posibilidad de isquemia ni de infarto agudo, un ECG normal *durante* un infarto agudo es un acontecimiento muy poco frecuente. El dolor precordial prolongado sin alteraciones ECG diagnósticas obliga a considerar otras causas de dolor de origen no coronario **(cap. 11)**. Además, los cambios diagnósticos de

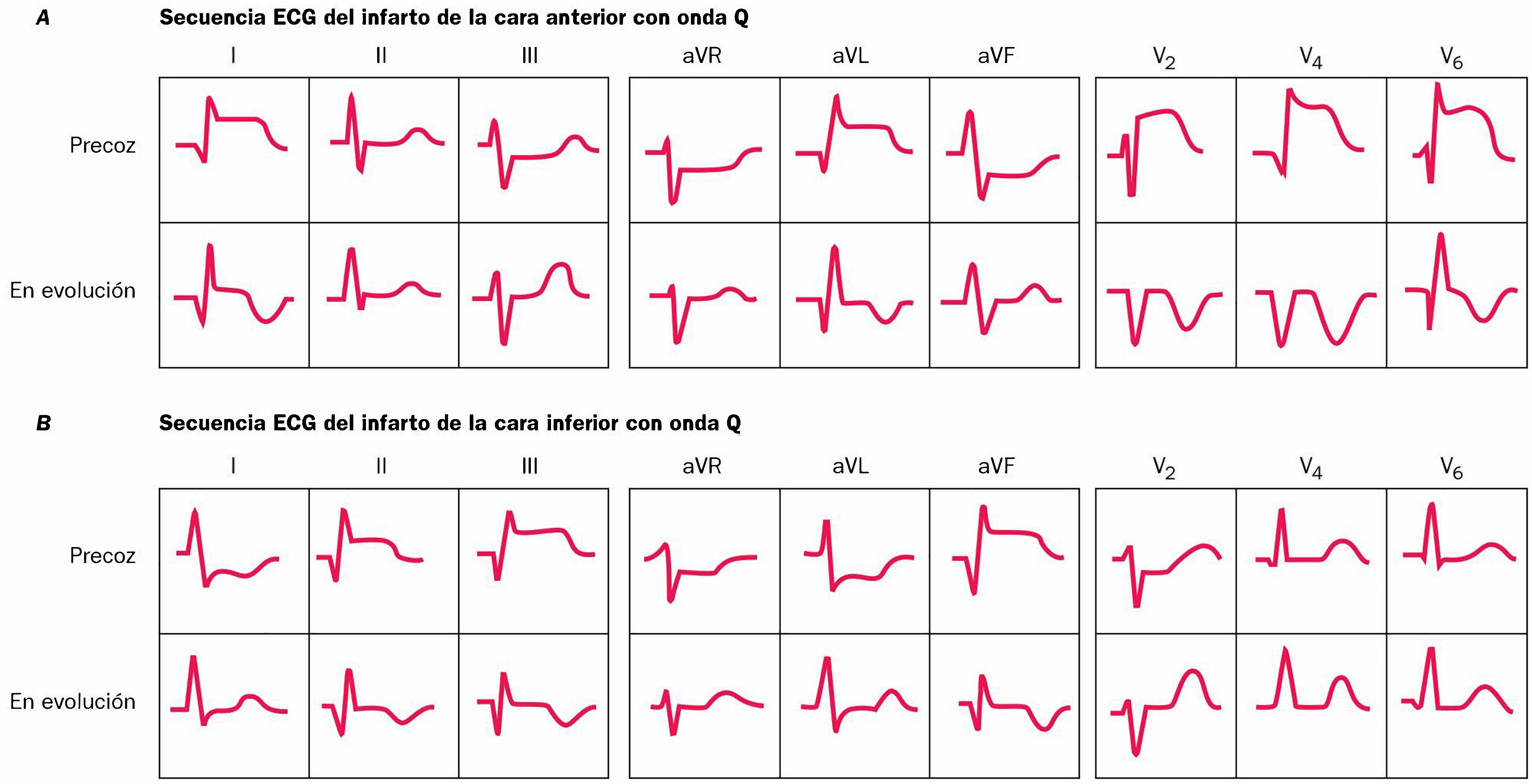


FIGURA 235-13 Secuencia de los cambios de despolarización y repolarización en (***A***) el infarto agudo de la cara anterior con onda Q y (***B***) de la cara inferior con onda Q. En los infartos de la pared anterior, la elevación de ST en las derivaciones I, aVL y precordiales se acompaña de una depresión recíproca de ST en las derivaciones II, III y aVF. Por el contrario, el infarto agudo de la cara inferior (o posterolateral) se relaciona con depresión recíproca del ST en las derivaciones V_1 a V_3. *(Tomada de AL Goldberger et al.: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 9th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2017.)*

CUADRO 235-1 Diagnóstico diferencial de la elevación del segmento ST

Isquemia/infarto del miocardio
- Isquemia transmural que no constituye infarto (angina de Prinzmetal y probablemente síndrome de takotsubo, que simulan con toda exactitud el infarto agudo clásico)
- Infarto agudo del miocardio
- Estado posterior al infarto miocárdico (perfil de aneurisma ventricular)

Pericarditis aguda

Variante normal (patrón de "repolarización temprana")

Hipertrofia ventricular izquierda/bloqueo de la rama izquierda del haz de His[a]

Otras (raras)
- Embolismo pulmonar agudo[a]
- Patrón de Brugada (perfil similar a bloqueo de la rama derecha del haz de His con elevaciones ST en las derivaciones precordiales derechas)[a]
- Antiarrítmicos de clase 1C[a]
- Cardioversión con DC
- Hipercalcemia[a]
- Hiperpotasemia[a]
- Hipotermia (onda J/onda de Osborn)
- Lesión del miocardio, no isquémica
  - Miocarditis
  - Tumor que invade el LV
  - Traumatismo ventricular

[a] Por lo común se localiza en V_1-V_2 o V_3.
Fuente: Modificado de AL Goldberger *et al.*: *Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, 9th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2017.

isquemia aguda o en evolución suelen enmascararse por la presencia de bloqueo de rama izquierda del has de His, patrones de marcapasos electrónicos ventriculares o preexcitación Wolff-Parkinson-White. No obstante, los médicos siguen diagnosticando en exceso la isquemia o el infarto, con base en la presencia de elevaciones o depresiones del segmento ST; de inversiones de la onda T; de la presencia de ondas T positivas y altas, o de ondas Q *sin* relación con cardiopatía isquémica (trazos de pseudoinfarto). Así, por ejemplo, se observan elevaciones del segmento ST que simulan una isquemia en la pericarditis aguda o la miocarditis aguda y como variación normal (patrón de "repolarización precoz") o en otras diversas condiciones **(cuadro 235-1)**. De forma similar, las ondas T altas y positivas no siempre indican una alteración isquémica hiperaguda, sino que a veces representan una variación normal, hiperpotasemia, enfermedad cerebrovascular, entre otras causas.

Los pacientes con bloqueo de rama izquierda del has de His o hipertrofia del LV a menudo exhiben elevación del segmento ST y ondas T acuminadas y positivas en las derivaciones V_1 y V_2 en ausencia de isquemia. El diagnóstico diferencial de las ondas Q comprende variaciones fisiológicas o posturales, hipertrofia ventricular, lesión miocárdica aguda o crónica de origen no coronario, miocardiopatía hipertrófica y trastornos de la conducción ventricular. La digoxina, hipertrofia ventricular, hipopotasemia y otros factores pueden causar una depresión del segmento ST que simula una isquemia subendocárdica. La inversión prominente de la onda T acompaña también a la hipertrofia ventricular, miocardiopatía, miocarditis y apoplejías (en especial hemorragia intracraneal), entre otros trastornos.

FACTORES METABÓLICOS Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Diversas alteraciones metabólicas y ciertos fármacos modifican el ECG y producen cambios en particular en la repolarización (ST-T-U) y, en ocasiones, prolongación de QRS. Algunas alteraciones electrolíticas muy graves se diagnostican y vigilan a través del ECG. La *hiperpotasemia* desencadena una secuencia de cambios **(fig. 235-14)** que comienza con ondas T estrechas y acuminadas (picudas) (en tienda de campaña). Si la concentración extracelular de K^+ aumenta, aparecen alteraciones de la conducción AV, disminución de la amplitud de la onda P y aumento del intervalo QRS. La hiperpotasemia grave provoca paro cardiaco con un mecanismo sinusoidal lento (patrón de "onda sinusal"), seguido de asistolia. La *hipopotasemia* **(fig. 235-15)** prolonga la repolarización ventricular; a menudo se acompaña de ondas U prominentes. El intervalo QT se prolonga también con los fármacos que aumentan la duración del potencial de acción ventricular: antiarrítmicos tipo 1A y similares (p. ej., quinidina, disopiramida, procainamida, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas) y tipo III (amiodarona [fig. 235-15], dofetilida, sotalol, ibutilida). La *hipotermia* sistémica (fig. 235-15) también prolonga la repolarización, generalmente con elevación convexa del punto J que es distintiva (onda de Osborn). Puede haber prolongación marcada de QT, a veces con inversiones profundas de una onda T ancha, en la hemorragia intracraneal, sobre todo con la hemorragia subaracnoidea (patrón "CVA-T") (fig. 235-15). La *hipocalcemia* prolonga el intervalo QT (porción ST), mientras que la *hipercalcemia* lo acorta **(fig. 235-16)**. Los glucósidos digitálicos también acortan el intervalo QT y suelen producir una deformación característica en cubeta del complejo ST-T (*cubeta digitálica*).

CAMBIOS ST-T INESPECÍFICOS Y VOLTAJE BAJO DE QRS

Existen muchos otros factores que provocan cambios ECG, en especial alteraciones de la repolarización ventricular. Puede haber aplanamiento de la onda T, inversiones mínimas de la onda T o ligera depresión del segmento ST ("cambios inespecíficos en la onda ST-T") con diversos trastornos electrolíticos y acidobásicos, procesos infecciosos o inflamatorios, trastornos del sistema nervioso central, alteraciones endocrinas, muchos fárma-

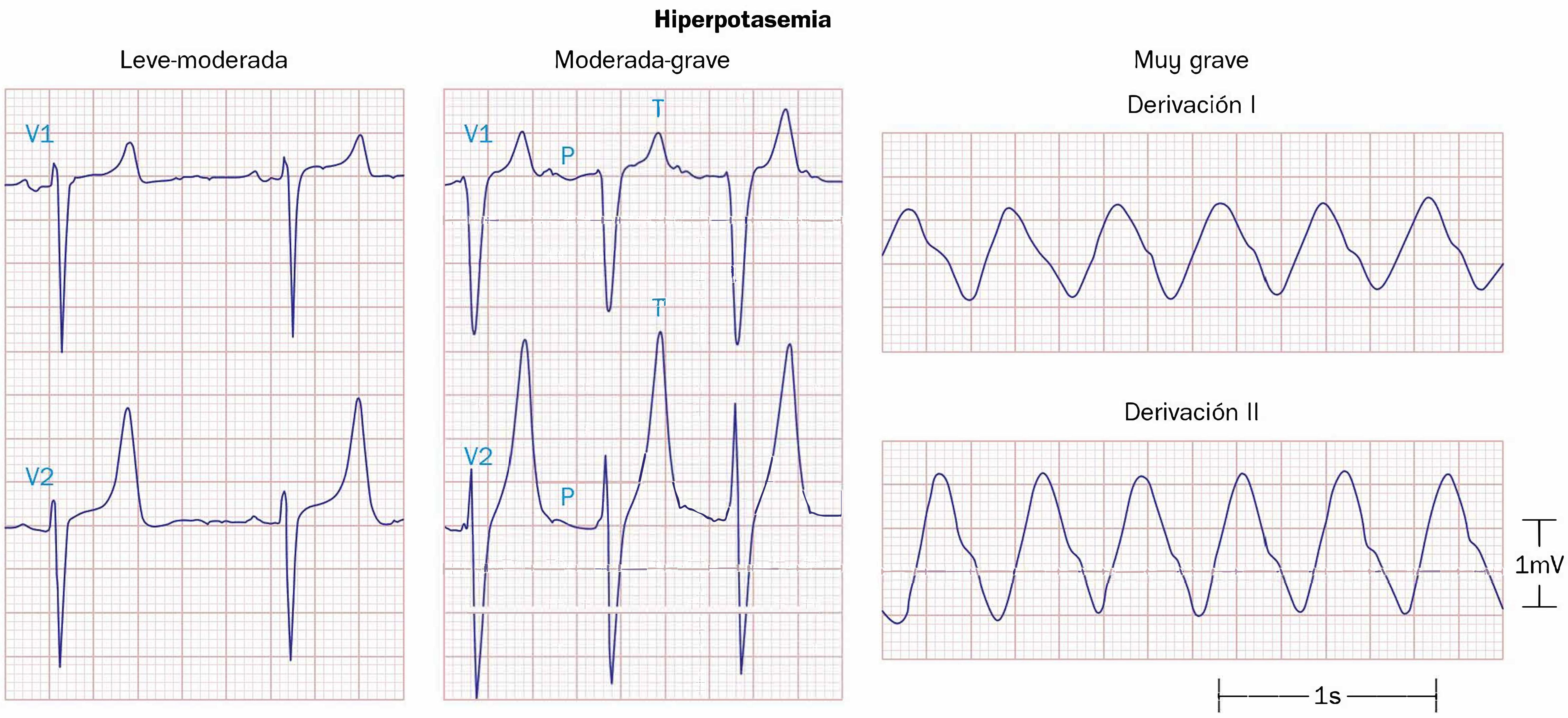


FIGURA 235-14 El cambio electrocardiográfico inicial en la hiperpotasemia suele ser la presencia de ondas T acuminadas. A medida que aumenta la concentración sérica de potasio, los complejos QRS se ensanchan, la amplitud de las ondas P disminuye e incluso pueden desaparecer; por último aparece un patrón sin ondas que desencadena asistolia a menos que se administre tratamiento de urgencia. *(Tomada de AL Goldberger et al.: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 9th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2017.)*

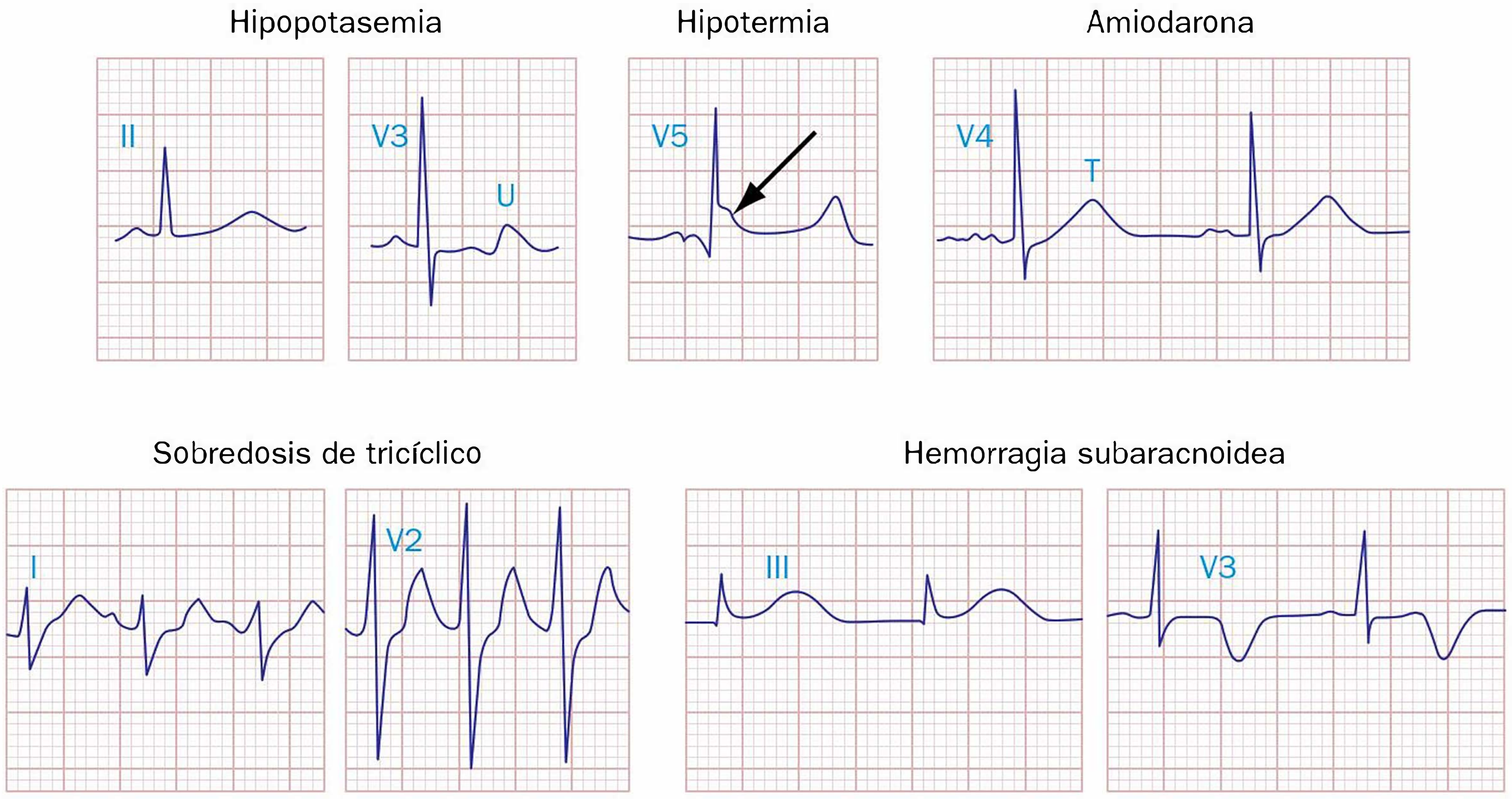


FIGURA 235-15 Diversos trastornos metabólicos, efectos de fármacos y otros factores prolongan la repolarización ventricular con prolongación de QT y ondas U prominentes. La prolongación excesiva de la repolarización, en particular por hipopotasemia, "canalopatía" hereditaria o determinados fármacos, indica una mayor susceptibilidad a taquicardia ventricular en entorchado (*torsade des pointes*) **(cap. 249)**. La hipotermia general pronunciada se acompaña de una giba distintiva en el punto J (onda de Osborn, *flecha*) por alteraciones en el potencial de acción ventricular. Adviértase la prolongación de QRS y QT junto con la taquicardia sinusal en caso de sobredosis de un antidepresivo tricíclico.

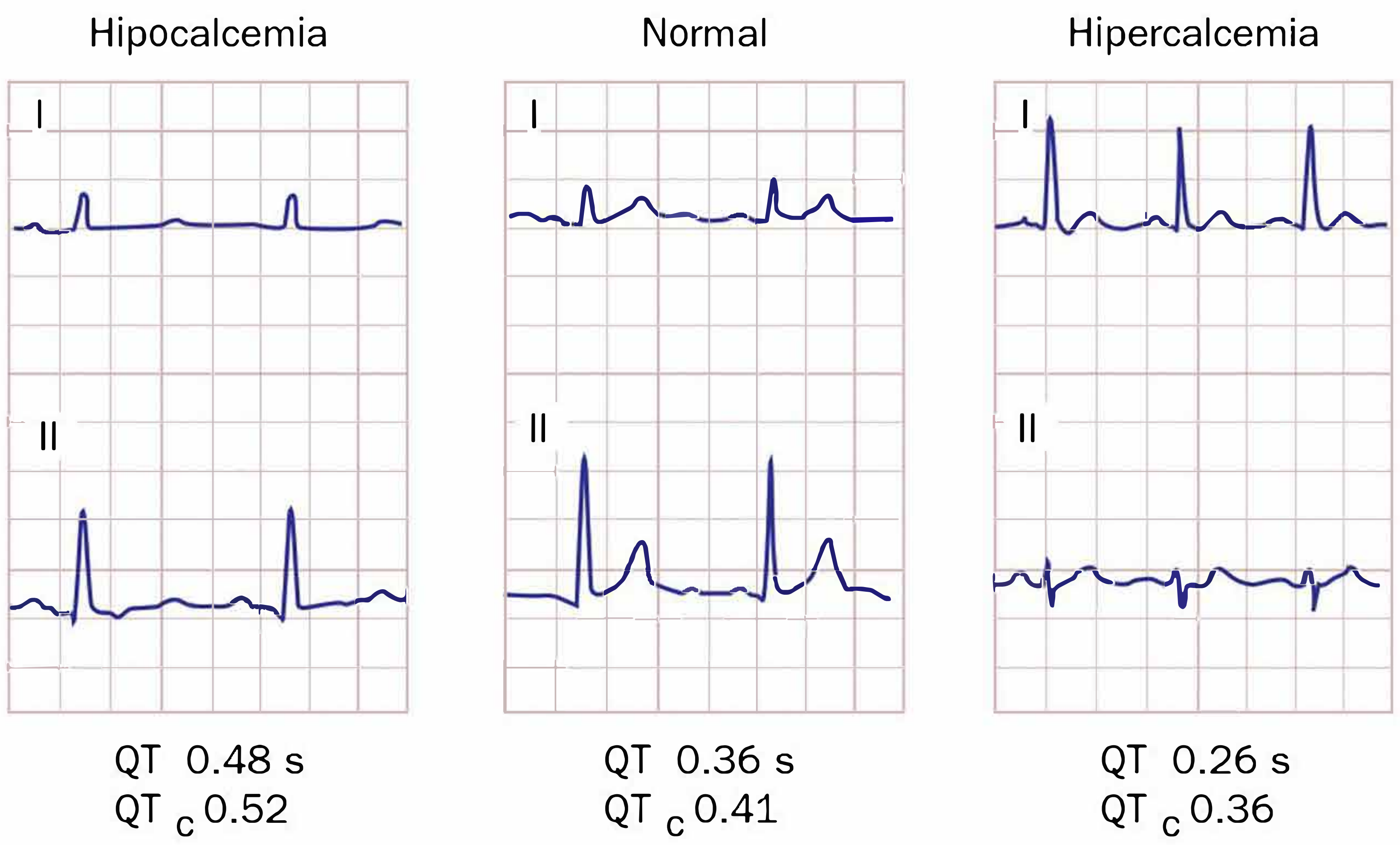


FIGURA 235-16 Prolongación del intervalo Q-T (porción del segmento ST), característica de la hipocalcemia. La hipercalcemia acorta el segmento ST y el intervalo QT.

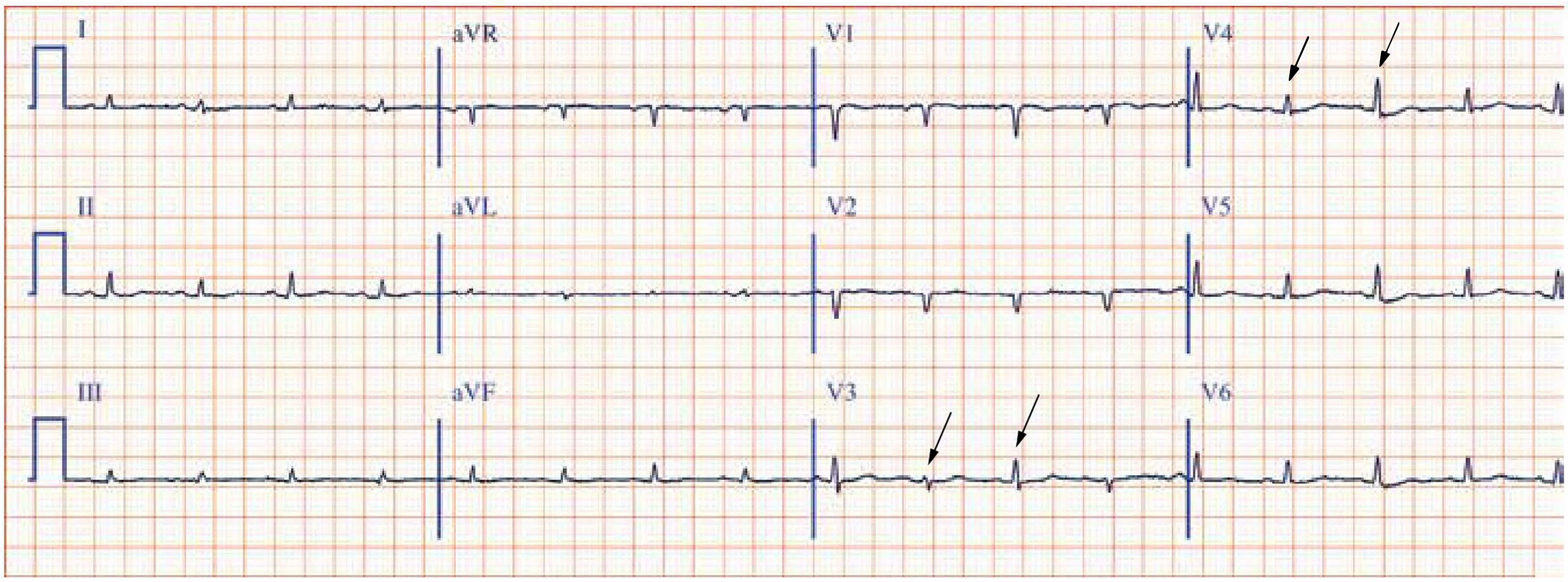


FIGURA 235-17 Tríada de signos en el derrame pericárdico con taponamiento cardiaco: 1) taquicardia sinusal; 2) voltajes de QRS bajos, y 3) alternancia eléctrica (se observa mejor en las derivaciones V_3 y V_4 en este caso; *flechas*). Esta tríada es específica del derrame pericárdico, por lo general con taponamiento, pero tiene una sensibilidad baja. *(Adaptado de LA Nathanson et al.: ECG Wave-Maven. http://ecg.bidmc.harvard.edu.)*

cos, isquemia, hipoxia y cualquier tipo de alteración cardiopulmonar, además de cambios fisiológicos (p. ej., con la postura o las comidas). El voltaje bajo del complejo QRS se define de manera arbitraria como amplitudes del complejo ≤ 5 mm en las seis derivaciones de las extremidades, ≤ 10 mm en las derivaciones torácicas o ambas. La causa involucra múltiples factores. Entre las más graves se incluyen derrame pericárdico **(fig. 235-17)** o derrame pleural, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, miocardiopatías infiltrativas y anasarca.

■ ALTERNANCIA ELÉCTRICA

La alternancia eléctrica, un cambio en uno o más de los componentes de la señal ECG que ocurre de un latido a otro, es un tipo frecuente de respuesta cardiovascular no lineal ante diversas alteraciones hemodinámicas y electrofisiológicas. La alternancia eléctrica completa (P-QRS-T) con taquicardia sinusal es un signo relativamente específico de derrame pericárdico por lo general acompañado de taponamiento cardiaco (fig. 235-17). En cambio, la alternancia de la repolarización pura (onda ST-T o U) es un signo de inestabilidad eléctrica y puede preceder a las taquiarritmias ventriculares.

■ INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL ECG

El análisis exacto del ECG requiere meticulosidad y cuidado. Se debe tener en cuenta la edad, género y la situación clínica del paciente. Muchos de los errores en la interpretación del trazo electrocardiográfico son errores de omisión, por lo que es esencial una interpretación sistematizada, que analice de forma cuidadosa los siguientes 14 apartados en cada ECG: 1) estandarización (calibración) y aspectos técnicos, lo que comprende la colocación de los electrodos y los artefactos; 2) ritmo; 3) frecuencia cardiaca; 4)intervalo PR/conducción AV; 5) intervalo QRS; 6)intervalo QT/QT_c; 7) media del eje eléctrico de QRS; 8) ondas P; 9) voltajes QRS; 10) recorrido de la onda R precordial; 11) ondas Q anormales; 12) segmentos ST; 13) ondas T, y 14) ondas U. Es sumamente útil la comparación con cualquier ECG previo.

■ ELECTROCARDIOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Los sistemas ECG computarizados se utilizan ampliamente para la recuperación inmediata de miles de trazos ECG. La interpretación computarizada de dichos trazos aún tiene importantes limitaciones. Por eso, no se debe aceptar la interpretación computarizada sin que el médico revise cuidadosamente el electrocardiograma.

■ LECTURAS ADICIONALES

Goldberger AL, Goldberger ZD, Shvilkin A: *Goldberger's Clinical Electrocardiography: Simplified Approach*, 9th ed. Philadelphia, Elsevier, 2017.

Kligfield P *et al.*: Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part I: The Electrocardiogram and Its Technology A Scientific Statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol 49:1109, 2007.

Mirvis DM, Goldberger AL: Electrocardiography, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 11th ed, JL Jameson *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017.

Nathanson LA *et al.*: ECG Wave-Maven. Self-Assessment Program for Students and Physicians. *https://ecg.bidmc.harvard.edu/maven/mavenmain.asp.* Last accessed May 8, 2017.

Rautaharju PM *et al.*: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part IV: The ST segment, T and U waves. J Am Coll Cardiol 53:982, 2009.

Surawicz B, Knilans T: *Chou's Electrocardiography in Clinical Practice: Adult and Pediatric*, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.

Surawicz B *et al.*: Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part III: Intraventricular conduction disturbances. Circulation 119:e235, 2009.

Wagner GS *et al.* AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part VI: Acute Ischemia/Infarction: A Scientific Statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. J Am Coll Cardiol 53:1003, 2009.

Zimetbaum PJ, Josephson ME: Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med 348:933, 2003.

236 Imágenes cardiacas no invasivas: ecocardiografía, cardiología nuclear, resonancia magnética nuclear/tomografía computarizada

Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

La capacidad de obtener imágenes no invasivas del corazón y vasos sanguíneos ha sido uno de los grandes avances de la medicina cardiovascular desde el desarrollo del electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*). Las imágenes cardiacas complementan la anamnesis y exploración física, exámenes de sangre y de laboratorio y pruebas de esfuerzo en el diagnóstico y tratamiento de la mayor parte de las enfermedades del aparato cardiovascular. Las técnicas modernas de imagen cardiovascular incluyen ecocardiografía (ecografía cardiaca), gammagrafía nuclear, incluida la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*), imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y tomografía computarizada (CT, *computed tomography*). Estos estudios a menudo se utilizan en combinación con la prueba de esfuerzo, que puede utilizarse de manera independiente o en combinación de acuerdo con las necesidades diagnósticas específicas. En este capítulo se revisan los principios de cada una de estas modalidades y su utilidad y beneficios relativos para las enfermedades cardiovasculares más comunes.

PRINCIPIOS DE LAS IMÁGENES CARDIACAS DE VARIAS MODALIDADES

■ ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía utiliza ondas sonoras de alta frecuencia (ultrasonido) para penetrar en el cuerpo, reflejarse en estructuras relevantes y producir una imagen. Los principios físicos básicos de la ecocardiografía son idénticos a los de otros tipos de imágenes ecográficas, aunque el equipo y programas de cómputo utilizados están optimizados para la valoración de estructuras y función cardiacas. Los primeros dispositivos de ecocardiografía mostraban ecocardiograma en "modo M" en el cual un haz ecográfico se mostraba a lo largo del tiempo en una hoja de papel móvil **(fig. 236-1, *imagen de la izquierda*)**. Los equipos modernos de ecocardiografía utilizan transductores de matriz múltiple que contienen hasta 512 elementos que emiten ultrasonido en secuencia. El ultrasonido reflejado es percibido por elementos receptores. Un "convertidor de imágenes" utiliza la información sobre el tiempo y magnitud de la onda ultrasonográfica generada para producir una imagen **(fig. 236-1, *imagen de la derecha*)**. Esta secuencia ocurre de manera repetida "en tiempo real" para producir imágenes en movimiento con otras que por lo general son de más de 30 cuadros por segundo, pero que pueden ser incluso de 100 cuadros por segundo. La escala de grises de las imágenes indica la intensidad de la onda ecográfica reflejada; el líquido o sangre tiene un aspecto negruzco y las estructuras muy refrinjentes, como las calcificaciones de las válvulas cardiacas por el pericardio adquieren un color blanquecino. Los tejidos como el miocardio tienen un aspecto más grisáceo y los tejidos como el músculo muestran un patrón punteado singular. Aunque la ecocardiografía de modo M se ha sustituido en gran medida por la ecocardiografía bidimensional, aún se utiliza por su elevada resolución temporal y precisión para realizar mediciones lineales.

La resolución espacial de la ecografía depende de la longitud de onda: mientras más corta sea ésta y más elevada sea la frecuencia del haz ultrasónico, mayor será la resolución espacial y la capacidad para diferenciar estructuras pequeñas. El incremento de las frecuencias de ultrasonido aumenta la resolución a expensas de una menor penetración. En niños, pueden utilizarse frecuencias más elevadas en imágenes o en la ecocardiografía transesofágica (TE, *transesophageal echocardiography*) donde el transductor puede estar mucho más cercano de las estructuras analizadas; ésta es la base para utilizar la TE para obtener imágenes de alta calidad.

Los transductores ecográficos tridimensionales utilizan transductores de matriz en forma de panel y reciben datos sectoriales piramidales. La ecocardiografía tridimensional se está utilizando cada vez más para valorar

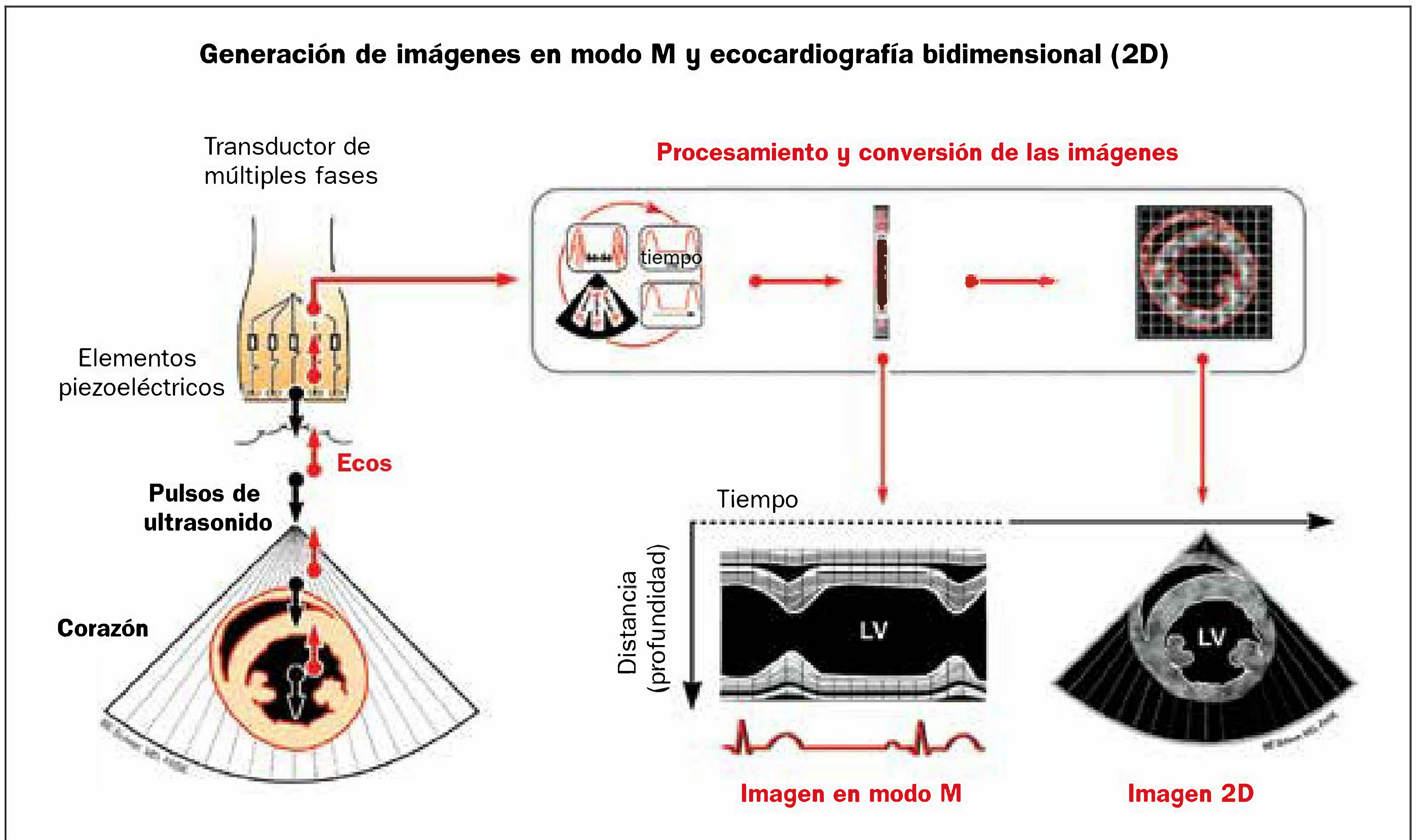


FIGURA 236-1 Principios de la generación de imágenes en la ecocardiografía bidimensional (2D). Un transductor electrónico dirigible, de múltiples fases emite ultrasonido desde un elemento piezoeléctrico; regresan ecos que son utilizados para generar imágenes 2D (*imagen de la derecha*) utilizando un convertidor de señales. Las primeras máquinas de ecocardiografía utilizaban un solo haz de ultrasonido para generar un ecocardiograma en "modo M" (véase texto), aunque los equipos modernos generan digitalmente ecocardiografías en modo M a partir de datos 2D. LV, ventrículo izquierdo.

cardiopatías congénitas y valvulopatías, aunque las imágenes actuales se encuentran muy por debajo de la calidad de la ecografía bidimensional (fig. 236-2).

Además de la generación de imágenes bidimensionales que proporcionan información sobre la estructura y función cardiacas, la ecocardiografía es útil para valorar el flujo sanguíneo en el corazón y vasos sanguíneos al utilizar el principio Doppler para cuantificar la velocidad del flujo sanguíneo. Cuando el ultrasonido emitido por un transductor se refleja en los eritrocitos desplazados hacia el transductor, el ultrasonido reflejado regresará con una frecuencia ligeramente más elevada en comparación con la emitida; y a la inversa cuando el flujo se aleja del transductor. La diferencia de frecuencias, conocida como desplazamiento Doppler, tiene relación directa con la velocidad del flujo de los eritrocitos. La velocidad de flujo sanguíneo entre las cavidades tendrá relación directa con el gradiente de presión entre tales cavidades. A continuación se presenta una forma modificada de la ecuación de Bernoulli,

$$p = 4v^2$$

donde p = gradiente de presión y v = velocidad del flujo sanguíneo en metros por segundo, que puede utilizarse para calcular el gradiente de presión en la mayor parte de las circunstancias clínicas. Este principio es útil para cuantificar el gradiente de presión entre las cavidades y entre las válvulas y se ha vuelto central en la valoración cuantitativa de la enfermedad de las válvulas cardiacas.

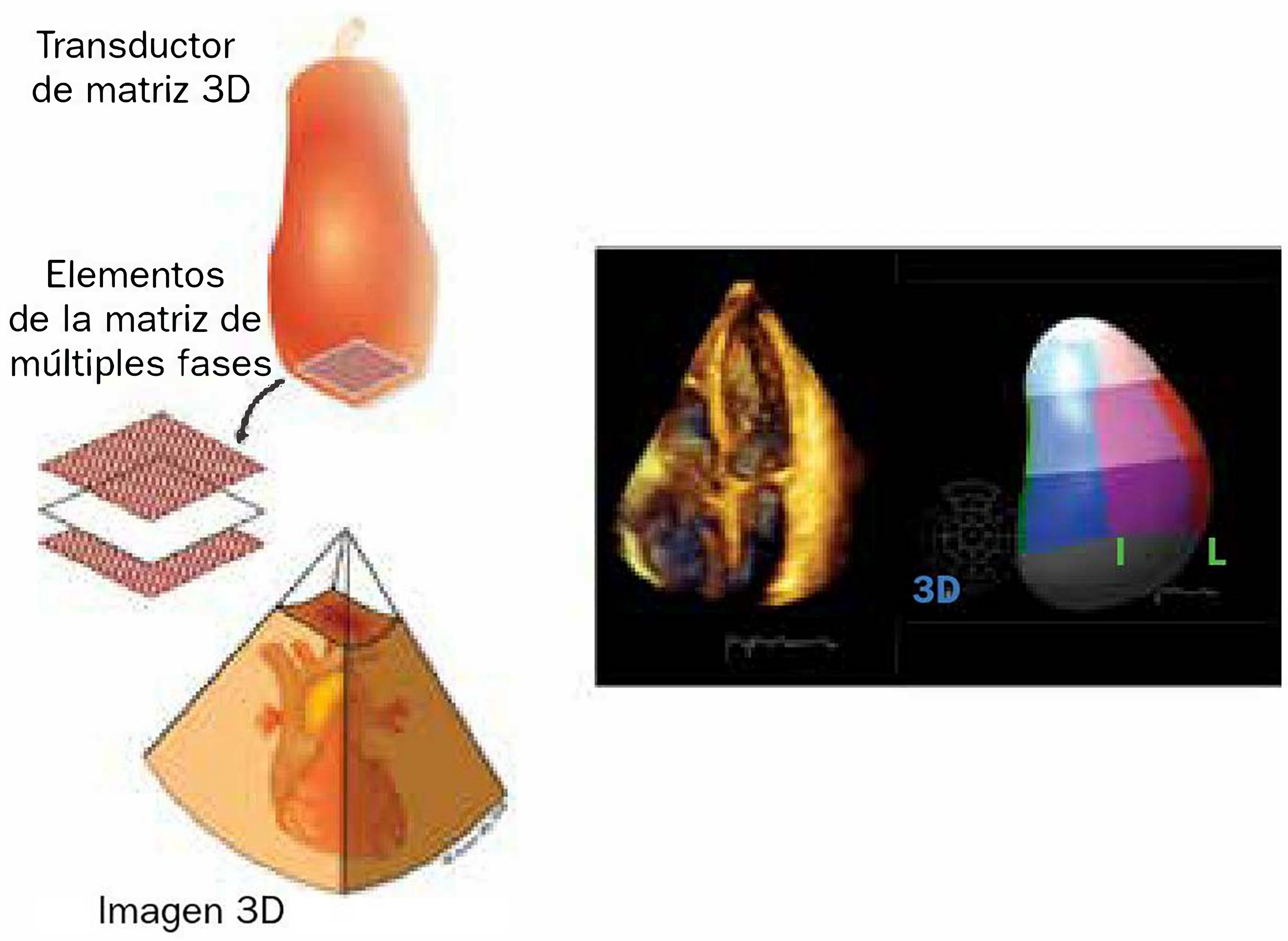


FIGURA 236-2 Transductor tridimensional (3D) e imagen tridimensional.

Hay tres tipos de ecografía Doppler que por lo general se utilizan en los estudios ecocardiográficos estándar: Doppler espectral, que consiste en ondas Doppler pulsadas, ondas Doppler continuas y Doppler del flujo a color. Las dos primeras muestran trazos de onda que representan la velocidad del flujo sanguíneo, con un tiempo sobre el eje horizontal y velocidad en el eje vertical. Las ondas Doppler pulsadas se utilizan para valorar la velocidad relativamente baja de flujo y tienen la capacidad de cuantificar la velocidad del flujo sanguíneo en una ubicación particular en el corazón. Las ondas Doppler continuas se utilizan para valorar flujos de alta velocidad, pero sólo pueden identificar las velocidades más elevadas en una dirección particular y no suelen cuantificar la velocidad en un punto específico. Ambas técnicas pueden valorar con precisión la velocidad que se encuentra en la dirección de la línea ecográfica, mientras que las velocidades que se encuentran en ángulo con respecto a la dirección del haz ultrasónico serán subestimadas. El Doppler de flujo a color es una forma de ondas Doppler pulsadas en la cual la velocidad del flujo sanguíneo se codifica por colores de acuerdo con una escala y una imagen en escala de grises bidimensional superpuesta en tiempo real, dando el aspecto de flujo en tiempo real en el corazón. También puede utilizarse el principio de Doppler para valorar la velocidad del movimiento del miocardio, que es una forma sensible de valorar la función miocárdica (fig. 236-3). Un estudio ecocardiográfico transtorácico estándar comprende proyecciones bidimensionales tomadas de diferentes planos de imagen a partir de diferentes ubicaciones con valoración espectral y de flujo Doppler a color.

La TE es una forma de ecocardiografía en la cual se ubica el transductor en la punta de un endoscopio que puede introducirse en el interior del esófago. Este procedimiento permite una visión más cercana y sin obstrucción de las estructuras cardiacas, sin tener que penetrar la pared torácica a través de la pared torácica, músculos y costillas. Como se requiere menor penetración, pueden utilizarse sondas con mayor frecuencia; por lo general se obtienen imágenes con mayor calidad y resolución espacial que con las imágenes transtorácicas estándar, en particular para estructuras ubicadas en una posición más posterior. La TE se ha vuelto la prueba de elección para valorar lesiones pequeñas en el corazón como vegetaciones valvulares, sobre todo en casos de enfermedad de válvulas protésicas y trombos intracardiacos, incluida la valoración de la orejuela de la aurícula izquierda, que es difícil de visualizar con las imágenes transtorácicas habituales, así como para la valoración de anomalías congénitas. La TE requiere anestesia local y sistémica, por lo general con sedación consciente; se acompaña de riesgos adicionales como posible lesión del esófago, incluidos casos

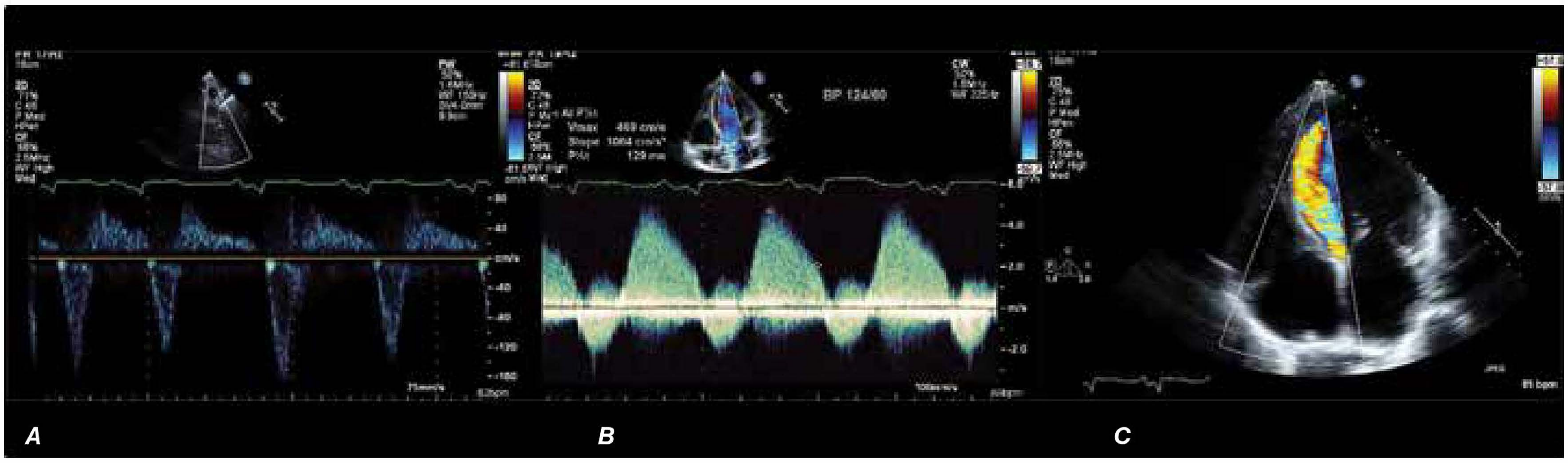


FIGURA 236-3 **Tres tipos de ecografía Doppler. *A* y *B*.** Onda Doppler pulsada y continua con el tiempo en el eje horizontal y la velocidad de flujo sanguíneo en el eje vertical. ***C***. Doppler de flujo a color, en la cual las velocidades se codifican por colores con base en la escala en el lado derecho de la pantalla y con superposición de imágenes bidimensionales en escala de grises.

poco comunes de perforación, broncoaspiración y complicaciones relacionadas con la anestesia. Es necesario que se obtenga consentimiento informado para la TE y los pacientes deben ser sometidos a vigilancia estrecha durante y después del procedimiento. La TE puede realizarse en pacientes intubados; se utiliza de manera sistemática para la vigilancia intraoperatoria durante la cirugía cardiaca.

La ecocardiografía de esfuerzo se utiliza de manera sistemática para valorar la función cardiaca durante el ejercicio; es útil para identificar isquemia miocárdica o para valorar la función valvular en condiciones de esfuerzo. Por lo general, la ecocardiografía de esfuerzo se realiza en combinación con pruebas de esfuerzo en banda sin fin o en bicicleta estática; también puede utilizarse en combinación con pruebas de esfuerzo farmacológico, la más frecuente con administración intravenosa en goteo de dobutamina (véase más adelante la sección de imágenes durante el esfuerzo).

Mientras que el equipo típico de ecocardiografía es grande, voluminoso y costoso, en la última década se han desarrollado equipos portátiles de ecografía que ofrecen imágenes de calidad diagnóstica con equipos lo suficientemente pequeños para ser llevados durante las visitas hospitalarias **(fig. 236-4)**. Estos dispositivos relativamente poco costosos para su uso en el punto de atención carecen de las capacidades diagnósticas plenas, pero representan una excelente herramienta de detección si los emplean operadores experimentados. Conforme las unidades se vuelven más pequeñas y menos costosas, se está incrementando su uso no sólo por cardiólogos, sino también por médicos de urgencia, médicos intensivistas, anestesiólogos e internistas.

GAMMAGRAFÍA

Las técnicas de imagen con radioisótopos se utilizan a menudo para la valoración de pacientes con coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) conocida o sospechada, lo que incluye su empleo para el diagnóstico inicial y estratificación del riesgo, así como para la valoración de la viabilidad del miocardio. Estas técnicas utilizan pequeñas cantidades de radiofármacos **(cuadro 236-1)**, que se inyectan por vía intravenosa (IV) y se fijan en las células cardiacas, células vasculares o en ambas. La radiactividad en el corazón y la vasculatura se descompone mediante la emisión de rayos gamma. La interacción entre tales rayos gamma y los detectores en equipos especializados (CT por emisión de fotón único [SPECT, *single-photon emission computed tomography*] y PET) crea un centelleo o producción de luz que puede capturarse por equipos de registro digital para formar una imagen del corazón y los vasos sanguíneos. Al igual que la CT y MRI, la gammagrafía permite generar imágenes tomográficas (tridimensionales).

Radiofármacos utilizados para la obtención de imágenes clínicas El cuadro 236–1 resume los radiofármacos utilizados más a menudo para la obtención de imágenes clínicas de SPECT y PET.

Protocolos para las imágenes de perfusión miocárdica de esfuerzo Las pruebas de esfuerzo farmacológicas y durante el ejercicio pueden utilizarse para obtener imágenes de perfusión miocárdica. Por lo general se prefieren estas pruebas porque son fisiológicas y proporcionan información clínica adicional importante (p. ej., las respuestas clínicas y hemodinámicas, cambios en el segmento ST, duración del ejercicio y estado funcional). Sin embargo, el esfuerzo submáximo reduce la sensibilidad de las pruebas y debe evitarse, en especial si la prueba se solicitó por el diagnóstico inicial de CAD. En pacientes incapaces de realizar ejercicio o ejercicio submáximo, las pruebas de esfuerzo farmacológicas ofrecen una alternativa adecuada a las pruebas de esfuerzo con ejercicio. Las pruebas de esfuerzo farmacológicas pueden realizarse con vasodilatadores coronarios como adenosina, dipiridamol o regadenoson o bien, con agonistas de los β_1-receptores, como dobutamina. En pacientes incapaces de realizar ejercicio se utilizan con frecuencia los vasodilatadores en combinación con imágenes de perfusión miocárdica. La dobutamina es un agonista potente de los β_1-receptores que incrementa el consumo miocárdico de oxígeno al aumentar la contractilidad, frecuencia cardiaca y presión arterial de una forma similar al ejercicio. En general se utiliza como alternativa al tratamiento con vasodilatadores para pacientes con neumopatía crónica, en quienes están contraindicados los vasodilatadores. La dobutamina también se utiliza a menudo como alternativa farmacológica a las pruebas de esfuerzo durante la ecocardiografía de esfuerzo.

FIGURA 236-4 **Dos ejemplos de equipos ecográficos portátiles:** V-Scan (General Electric, *izquierda*) y Sonosite (*derecha*).

Protocolos de perfusión miocárdica y de imágenes de viabilidad Los protocolos de imagen se ajustan al paciente individual con base en aspectos clínicos, riesgo del paciente, capacidad para realizar ejercicio, índice de masa corporal y otros factores.

Para las imágenes SPECT, los marcadores con tecnecio-99m (^{99m}Tc) se utilizan más a menudo para la creación de imágenes porque se asocian con la mejor calidad de imágenes y las dosis más bajas de radiación al paciente **(fig. 236-5)**. La selección del protocolo (solo de esfuerzo, de un solo día o de dos días) depende del paciente y los aspectos clínicos. Después de la inyección IV, la captación miocárdica de marcadores radiactivos con ^{99m}Tc es rápida (1-2 min). Posteriormente, estos marcadores se fijan a nivel intracelular en las mitocondrias y muestran cambios mínimos con el paso del tiempo. Por ello, los trazadores con ^{99m}Tc pueden ser útiles en pacientes con dolor torácico que ocurre en reposo

CUADRO 236-1 Radiofármacos para la cardiología nuclear clínica

RADIOFÁRMACO	TÉCNICAS DE IMAGEN	SEMIVIDA FÍSICA	APLICACIÓN
Tecnecio-99m sestamibi	SPECT	6 h	Imágenes de perfusión miocárdica
Tecnecio-99m tetrofosmina	SPECT	6 h	Imágenes de perfusión miocárdica
Talio 201	SPECT	72 h	Imágenes de perfusión miocárdica
123_I metaiodobenzilguanidina (MIBG)	SPECT	13 h	Inervación simpática cardiaca
Rubidio-82	PET	76 s	Imágenes de perfusión miocárdica
^{13}N-amoniaco	PET	10 min	Imágenes de perfusión miocárdica
^{18}*F*-fluorodesoxiglucosa	PET	110 min	Imágenes de viabilidad e inflamación miocárdicas

PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada por emisión de positrones.

de causa poco clara, porque pueden ser inyectados mientras tienen dicho dolor y las imágenes se obtienen poco tiempo después una vez que los síntomas han cedido. Además, un estudio de perfusión miocárdica normal después de una inyección en reposo en un paciente con dolor torácico activo descarta isquemia miocárdica como causa del dolor torácico (elevado valor predictivo negativo). Aunque en el pasado se utilizaron a menudo los protocolos con talio-201 para imágenes de perfusión, hoy en día rara vez se utilizan porque típicamente se asocian con dosis más elevadas de radiación para el paciente.

Los estudios de imagen de perfusión miocárdica con PET son una alternativa al SPECT; se asocian con mayor precisión diagnóstica y menor dosis de radiación al paciente (cuadro 236-1). La semivida ultracorta de algunos radiofármacos para PET utilizados en la práctica clínica (p. ej., rubidio-82) es la principal razón por la que las imágenes casi siempre se combinan con esfuerzo inducido por fármacos, no por ejercicio. No obstante, es posible realizar ejercicio con radiofármacos de vida relativamente más prolongada (p. ej., ^{13}N-amoniaco). Por lo general, los protocolos de imagen son más rápidos que el SPECT, pero más costosos. En comparación con SPECT, la PET tiene mejor resolución espacial y de contraste, además de proporcionar mediciones absolutas de la perfusión miocárdica (en mL/min/g de tejido), con lo que proporciona información sobre la reserva regional del paciente y el flujo coronario global. Esto último ayuda a mejorar la precisión diagnóstica y estratifica el riesgo, en especial en pacientes obesos, en mujeres y en individuos con alto riesgo (p. ej., diabetes mellitus) (**fig. 236-6**). Los equipos actuales para PET y SPECT se combinan con un equipo para CT (conocido como *equipo híbrido PET/CT* y *SPECT/CT*). La CT se utiliza sobre todo para guiar la posición del paciente en el campo de visión y corregir la falta de homogeneidad en la distribución del radiofármaco por atenuación por acción de los tejidos blandos (conocido como *corrección de la atenuación*). Sin embargo, también es utilizado para obtener datos diagnósticos, lo que incluye cuantificación de depósitos de calcio en las arterias coronarias, angiografía coronaria por CT o ambas (véase más adelante).

Para la valoración de la viabilidad miocárdica en pacientes con miocardiopatía isquémica, los estudios de imagen de perfusión miocárdica (con SPECT o PET) por lo general se combinan con imágenes metabólicas (p. ej., PET con fluorodesoxiglucosa [FDG]). En hospitales sin acceso a estudio PET, las imágenes SPECT con talio-201 son una alternativa excelente.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CARDIACA

La CT obtiene imágenes al hacer pasar haces delgados de rayos X a través del cuerpo en varios ángulos para generar una imagen transversal. Las mediciones de la transmisión de los rayos X se reúnen por detectores y se digitalizan en pixeles para formar una imagen. La información en escala de

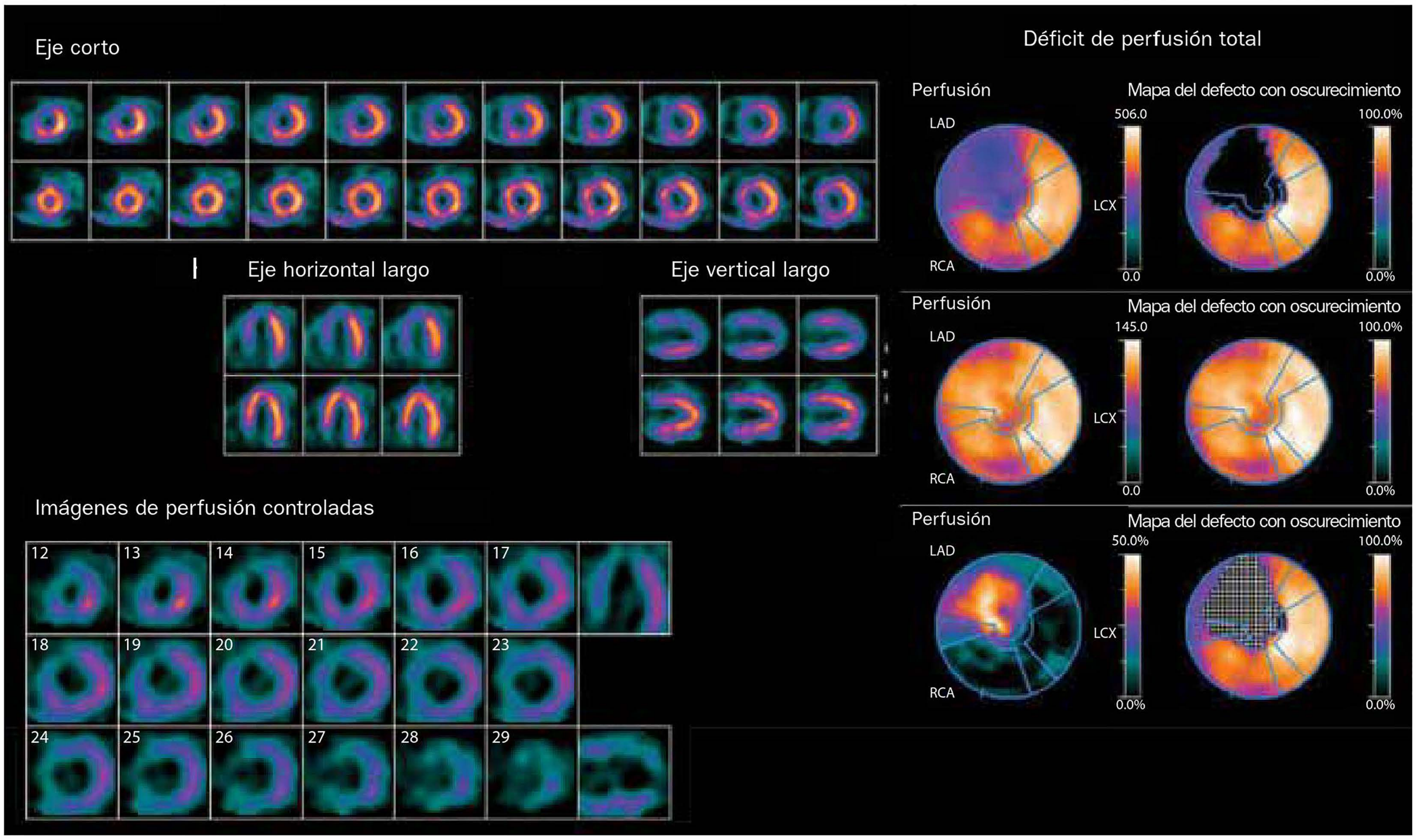


FIGURA 236-5 Imágenes tomográficas de esfuerzo (imagen superior de cada par) e imágenes de perfusión miocárdica en reposo con tomografía computarizada con emisión de fotón único con tecnecio-99m sestamibi que demuestran un gran defecto de perfusión a través de las paredes anterior y anteroseptal. Las imágenes del *lado derecho* demuestran la extensión cuantitativa de la anomalía de perfusión con esfuerzo (*imagen en ojo de buey, superior*), en reposo (*imagen en ojo de buey, centro*) y la extensión de la reversibilidad del defecto (*imagen en ojo de buey, inferior*). Las imágenes del *lado izquierdo inferior* muestran la perfusión miocárdica con electrocardiograma, a partir de las cuales puede determinarse la presencia de anomalías regionales en la cinética parietal y calcular los volúmenes del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección.

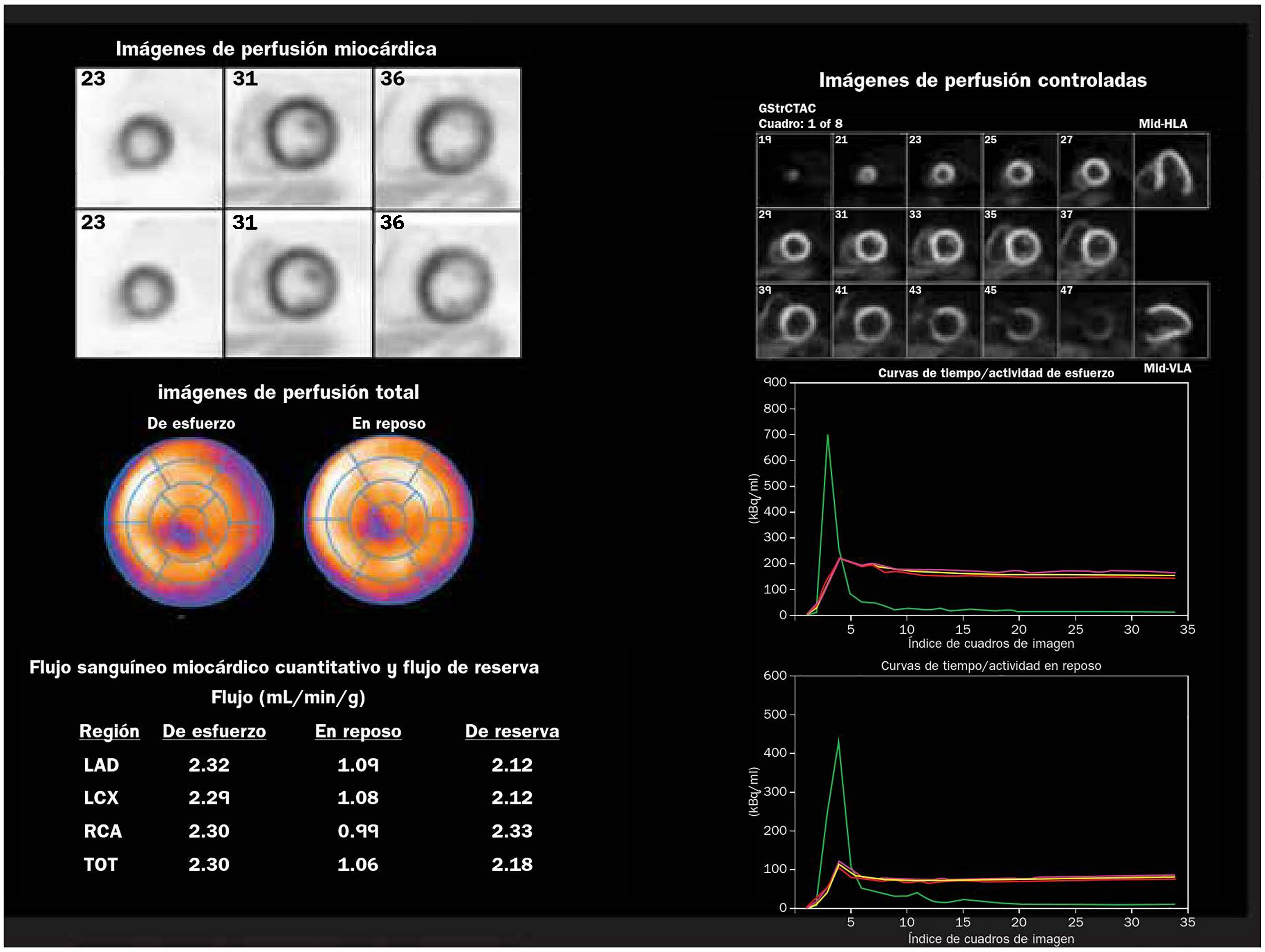


FIGURA 236-6 Protocolo de imágenes cardiacas multidimensionales con tomografía por emisión de positrones. Las imágenes publicadas *arriba a la izquierda* muestran imágenes de eje corto en esfuerzo y reposo del ventrículo derecho e izquierdo que muestran perfusión miocárdica normal. Las imágenes del *centro* muestran proyecciones en ojo de buey cuantitativas para valorar la extensión y gravedad de los defectos de perfusión. Las imágenes publicadas *abajo y a la derecha* ilustran las curvas de tiempo/actividad para la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico. Las imágenes del *lado superior derecho* muestran imágenes de perfusión miocárdica controladas con electrocardiograma con el cual se puede determinar la presencia de anomalías de la cinética parietal regional y calcular los volúmenes del LV y la fracción de eyección. LAD, arteria descendente anterior izquierda; LCX, arteria circunfleja izquierda; RCA, arteria coronaria derecha; TOT, LV total.

grises en pixeles individuales se determina mediante la atenuación de los rayos X a lo largo de su trayecto a través de tejidos de diferentes densidades, referenciados como valor para unidades de agua conocidas como unidades Hounsfield. En las imágenes de CT resultantes el hueso adquiere un color blanco brillante, el aire es negro, y la sangre y el músculo muestran grados variables de grises. No obstante, por el limitado contraste entre las cavidades cardiacas y las estructuras vasculares, se necesitan fármacos con yodo para la mayor parte de las indicaciones cardiovasculares. La CT cardiaca produce imágenes tomográficas del corazón y de las estructuras circundantes. Con equipos modernos de CT pueden obtenerse datos tridimensionales del corazón en 5 a 15 s con resolución espacial inferior a milímetros.

Puntuación de calcio por CT Ésta es una aplicación simple de la CT cardiaca y no requiere la administración de medio de contraste yodado. La presencia de calcificación en las arterias coronarias se ha relacionado con incremento de la carga de aterosclerosis y mortalidad de causa cardiovascular. El calcio coronario se cuantifica (p. ej., puntuación de Agatston) y se clasifica como mínimo (0-10), leve (10-100), moderado (100-400) o grave (>400) **(fig. 236-7)**. La puntuación de calcio en arterias coronarias (CAC, *coronary artery calcium*) se normaliza con base en la edad y género; se indica como percentiles. Los estudios demográficos en grupos de individuos asintomáticos han informado un valor pronóstico elevado de la cuantificación de calcio por CT. Con técnicas apropiadas, la dosis de radiación asociada con CAC es muy baja (cerca de casi 1-2 mSv).

Angiografía coronaria por CT La angiografía por CT (CTA) surge como una alternativa viable a la angiografía coro-

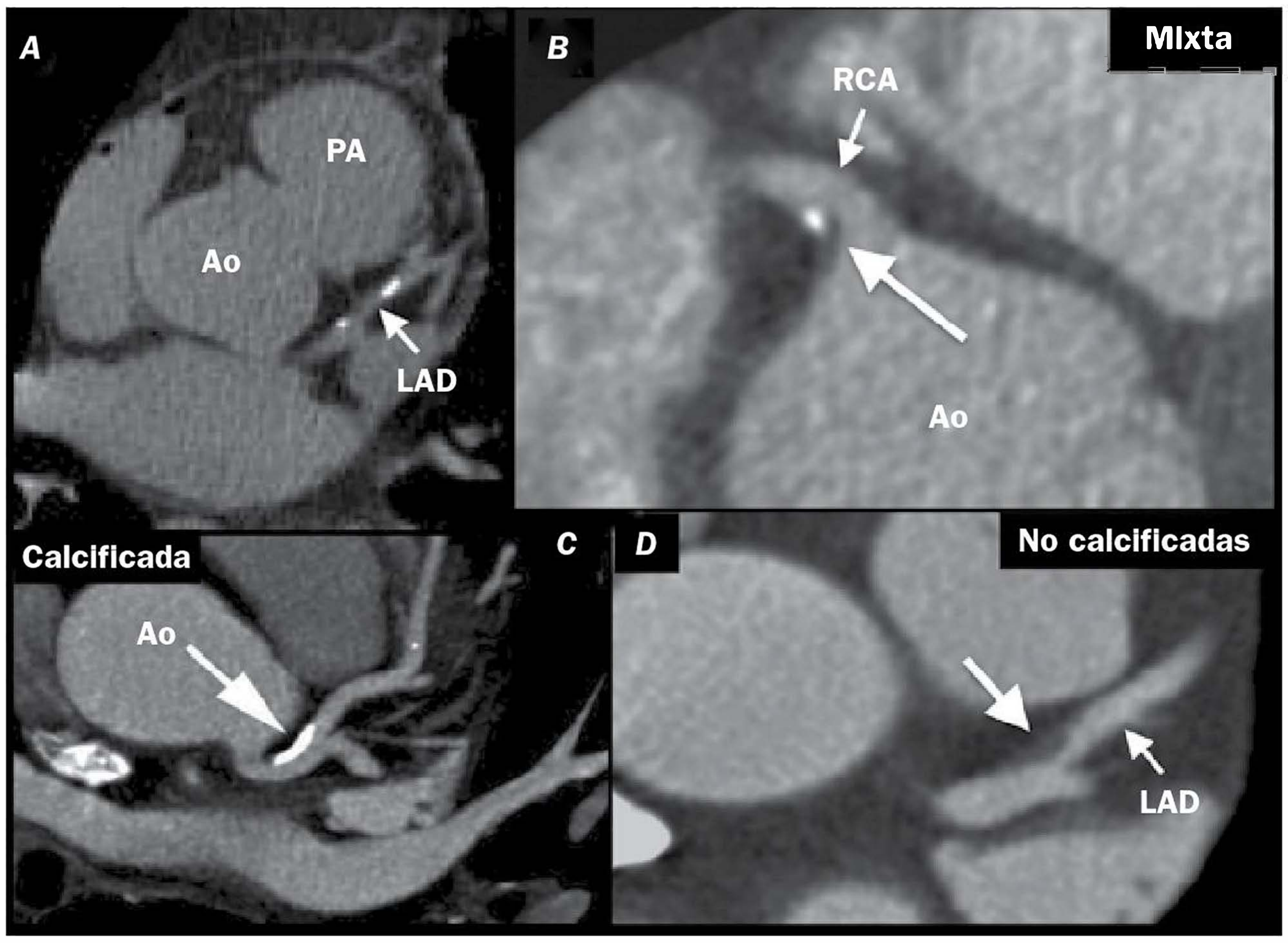


FIGURA 236-7 Ejemplos de imágenes coronarias con y sin medio de contraste por tomografía computarizada (CT). ***A.*** Placas coronarias calcificadas en la porción distal de la arteria principal izquierda en la arteria coronaria descendente anterior izquierda, en su porción proximal (LAD) en una CT cardiaca sin medio de contraste. Los depósitos de calcio son densos y están presentes como estructuras blanquecinas brillantes en la CT, incluso sin reforzamiento con el medio de contraste. ***B***, ***C*** y ***D***. Diferentes tipos de placas ateroscleróticas en la CT con medio de contraste. Las placas no calcificadas son evidentes solo con la CT con medio de contraste. Ao, aorta; PA, arteria pulmonar; RCA, arteria coronaria derecha.

naria con penetración corporal en algunos pacientes. Las imágenes de las arterias coronarias por CT son difíciles por el tamaño pequeño de la luz y por el movimiento cardiaco respiratorio. El movimiento respiratorio puede reducirse al pedir al paciente que no respire; el movimiento cardiaco se reduce al disminuir la frecuencia cardiaca del paciente, de manera ideal a cifras <60 latidos por minuto (lpm) utilizando β-bloqueadores orales u otros fármacos para reducir la frecuencia cardiaca. Cuando se realiza CTA coronaria, la calidad de la imagen se incrementa aún más utilizando nitroglicerina sublingual para aumentar la luz coronaria justo antes de la inyección del medio de contraste. Las imágenes de la totalidad del volumen cardiaco se sincronizan con la administración oportuna de medio de contraste intravenoso y de acuerdo con el peso corporal. La obtención de la imagen se vincula con el ciclo cardiaco mediante la activación del ECG. Las imágenes resultantes se procesan con una computadora para crear imágenes tridimensionales, lo que facilita la interpretación de la anatomía coronaria y permite el cálculo de la gravedad de la aterosclerosis (fig. 236-7).

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

La CMR (*cardiac magnetic resonance*) se basa en las imágenes de los protones del hidrógeno; esto es una ventaja dada la abundancia de agua en el cuerpo humano. Cuando el cuerpo se coloca dentro de la MRI, los protones de distintos tejidos, ya sean los de líquidos simples o de macromoléculas complejas como la grasa o las proteínas, interactúan con el campo magnético en sus frecuencias particulares. Un conjunto de espirales con gradiente ortogonal en el escáner está diseñado para hacer la localización espacial de los protones, de manera que puedan aplicarse pulsos de energía de radiofrecuencia (RF) para obtener imágenes de planos de interés seleccionados. Una vez que los pulsos de RF se detienen, la energía absorbida se libera y es captada por las espirales receptoras dispuestas por fases situadas en la superficie corporal del paciente, se registran en formato digital en una matriz de datos conocida como espacio K y luego se reconstruyen en una imagen por resonancia magnética. Los grandes despliegues de métodos de programas informáticos para emitir pulsos de RF se conocen como secuencias de pulsos y se enfocan en extraer diferentes tipos de información sobre la estructura o función cardiaca. En la CMR, las secuencias de pulsos T1 son las más frecuentes; valoran la estructura y función cardiacas, el flujo sanguíneo y la perfusión cardiaca. Por otra parte, las secuencias de pulsos T2 y T2* analizan de forma respectiva el edema miocárdico y la infiltración miocárdica de hierro. Típicamente, la activación por vector ECG y las pausas respiratorias repetitivas del paciente se usan para suprimir los movimientos cardiacos y respiratorios, respectivamente. No obstante, con el avance técnico, el algoritmo para recopilación rápida de datos y la activación por posición diafragmática eliminaron la necesidad de activación por el ECG y la pausa respiratoria en situaciones complicadas. En el cuadro 236-2 se muestra una lista común de secuencias de pulsos utilizados en CMR.

CUADRO 236-2 Resonancia magnética cardiaca clínica con secuencia de pulsos y su aplicación

SECUENCIA DE PULSOS	IMAGEN DE INTERÉS
Morfología cardiaca	
Imágenes fijas (sangre de color oscuro o de colores brillantes)	Estructuras cardiacas
Función cardiaca	
Imágenes con movimiento	Volumen en función del ventrículo izquierdo
Imágenes miocárdicas con etiquetas	Deformación del ventrículo izquierdo (sobrecarga)
Imágenes de flujo sanguíneo	
Fase de contraste codificada por velocidad	Flujo cardiaco y de grandes vasos
Pruebas de esfuerzo	
Imágenes de perfusión miocárdica	Flujo sanguíneo miocárdico regional
Imágenes con movimiento	Movimiento parietal regional
Identificación del tejido miocárdico	
Reforzamiento tardío con gadolinio	Infarto miocárdico y enfermedades infiltrativas
Imagen T2	Edema miocárdico
Imagen con contenido de hierro	Infiltración miocárdica con hierro
Angiografía por resonancia	
Aorta, arterias periféricas y coronarias	Estenosis luminal y remodelamiento de la pared vascular

VALORACIÓN DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CARDIACAS

La ecocardiografía, CMR y CT cardiaca son capaces de valorar la estructura y función cardiacas. En general, la primera de ellas se considera el método primario de imagen para estas valoraciones. Los estudios de imagen por radioisótopo también pueden utilizarse para valorar la función del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) al nivel regional y la función sistólica global. Más a menudo se utiliza la ecocardiografía para valorar el tamaño de las cuatro cavidades y el grosor de las paredes ventriculares, las cuales se ven afectadas por enfermedades cardiacas y sistémicas.

En general, la estructura del LV se valora al cuantificar su volumen y masa. Es fácil calcular los volúmenes ventriculares izquierdos a partir de la ecocardiografía bidimensional si se usan métodos que incorporan cálculos geométricos. La precisión de estos métodos por ecocardiografía es limitada porque la perspectiva del plano de la imagen puede ocasionar subestimación del volumen. Además, casi todos estos métodos requieren identificación precisa del borde endocárdico. Al respecto, las técnicas tomográficas de alta resolución como la CMR o la CT cardiaca se consideran más precisas para la valoración volumétrica. La ecocardiografía tridimensional tiene varias ventajas sobre la ecocardiografía bidimensional puesto que no requiere suposiciones geométricas sobre el LV para la cuantificación del volumen y de la fracción de expulsión. Sin embargo, las imágenes de ecocardiografía tridimensional requieren experiencia; en la práctica clínica todas estas técnicas no se utilizan de forma amplia.

La dilatación del LV es común en varias cardiopatías. Por ejemplo, la disfunción regional secundaria e infarto miocárdico finalmente resulta en dilatación ventricular progresiva por remodelamiento. Aunque la dilatación a menudo inicia en la región afectada por el infarto, puede ocurrir dilatación compensadora subsiguiente en regiones miocárdicas distantes. La presencia de anomalías regionales en la cinética parietal asociadas con adelgazamiento ventricular (que indica la presencia de cicatriz) en la distribución coronaria, sugiere fuertemente una causa isquémica. La valoración directa del miocardio infartado es posible con CMR (evidente como área de reforzamiento tardío con gadolinio [LGE, *late gadolinium enhancement*]) e imágenes de gammagrafía (valorada por perfusión regional o defectos metabólicos en reposo). La CMR puede ser en particular útil para determinar la causa de dilatación y disfunción ventriculares, con el uso de LGE en el trayecto de las arterias coronarias lo que es casi patognomónico para infarto **(video 236-1)**.

Se observa una dilatación ventricular más general en la miocardiopatía y en la dilatación por valvulopatía cardiaca. Las miocardiopatías idiopáticas no isquémicas por lo general resultan de la dilatación y disfunción ventriculares globales con adelgazamiento de las paredes. Los pacientes con pérdida sustancial de la sincronía ventricular por anomalías de la conducción tienen un patrón de contracción típico (p. ej., retraso de la contracción de la pared lateral en el bloqueo de rama izquierda del haz de His). Como se explica más adelante, las lesiones con insuficiencia de las válvulas mitral o aórtica pueden causar dilatación ventricular sustancial; la valoración del tamaño ventricular es primordial en la valoración y programación de la corrección quirúrgica. Como los cambios en el tamaño ventricular se utilizan en la práctica clínica para determinar qué pacientes deben someterse a cirugía valvular es esencial la valoración precisa de los cambios en el tamaño ventricular. Aunque la ecocardiografía seriada puede proporcionar estos datos, la valoración seriada por CMR puede ser más precisa cuando es importante apreciar cambios sutiles con el paso del tiempo.

El grosor de la pared ventricular izquierda y su masa son también mediciones importantes de enfermedades cardiacas y sistémicas. El LV presenta hipertrofia bajo cualquier condición en la cual se incremente la poscarga, lo que incluye enfermedades que obstruyen el infundíbulo ventricular, como estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica y membranas subaórticas; en la obstrucción aórtica poscardiaca observada en la coartación o en enfermedades sistémicas caracterizadas por incremento de la poscarga como la hipertensión. El patrón de hipertrofia ventricular puede cambiar dependiendo de la causa. La estenosis aórtica y la hipertensión se caracterizan por hipertrofia concéntrica, en la cual ocurre engrosamiento "concéntrico" de las paredes ventriculares; el tamaño de la cavidad suele ser pequeño. En alteraciones con sobrecarga de volumen como la insuficiencia mitral o aórtica suele haber incremento mínimo en el grosor de la pared ventricu-

lar, pero la dilatación ventricular sustancial ocasiona incremento notable en la masa ventricular izquierda.

El grosor de la pared ventricular se mide y la masa ventricular puede calcularse por ecocardiografía o CMR. Aunque las imágenes por radioisótopos y la CT cardiaca también proporcionan mediciones de la masa ventricular izquierda, por lo general no se utilizan para este propósito. Aunque las mediciones del grosor de la pared con ecocardiografía son relativamente sencillas y precisas, para determinar la masa ventricular izquierda por ecocardiografía es necesario utilizar una de varias fórmulas que consideren el grosor de la pared y las dimensiones de la cavidad ventricular. La valoración de la masa ventricular izquierda por CMR tiene la ventaja de no requerir suposiciones geométricas, por tanto, es más precisa que la ecocardiografía.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La valoración de la fracción de expulsión o el porcentaje de sangre expulsada con cada latido ha sido el método primario para valorar la función sistólica; en general, se calcula al restar el volumen telesistólico del volumen telediastólico y dividirlo entre el volumen telediastólico. Todas las modalidades de imagen cardiaca proporcionan mediciones directas de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Como se revisó antes, las técnicas tomográficas (CMR, CT e imágenes con radioisótopos) por lo general son más precisas y más reproducibles que la ecocardiografía porque no se realizan suposiciones geométricas. Una LVEF ≥55% en general se considera normal; una LVEF de 50 a 55% se considera en el intervalo normal bajo.

Las nuevas técnicas para valorar la función sistólica, como las imágenes de tensión o deformación miocárdicas, utilizan métodos de rastreo de puntos en la ecocardiografía o etiquetado miocárdico en CMR, lo que puede proporcionar un método más sensible para la detección de la disfunción sistólica. Valoraciones adicionales con base en estos métodos novedosos incluyen análisis de la torsión miocárdica. Aunque dichas técnicas no se utilizan de manera sistemática, pueden ser de particular utilidad en ciertos trastornos como valvulopatías cardiacas y detección temprana de cardiotoxicidad después de quimioterapia, radioterapia o ambas. Además de calcular la fracción de expulsión, el volumen por latido puede valorarse con cualquiera de los métodos de imágenes si se resta el volumen telesistólico del volumen telediastólico, o si se cuantifican los flujos anterógrados con métodos Doppler ecocardiográficos o imágenes por CMR con contraste de fase. Permiten mediciones de la función sistólica, además de la LVEF.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La ecocardiografía es el principal método para la valoración clínica de la función diastólica. Avances recientes en imágenes de tejidos Doppler permiten la valoración precisa de la velocidad del movimiento de la pared miocárdica al estudiar el desplazamiento del anillo mitral durante la diástole. La velocidad de relajación del anillo mitral o E′ es inversamente proporcional a la constante de tiempo de relajación, tau; ha demostrado tener importancia pronóstica. Al dividir la velocidad máxima del flujo estándar a través de la válvula mitral, E, entre la velocidad de relajación del anillo mitral se obtiene E/E′, que se ha demostrado tiene relación con las presiones de llenado del LV. La utilidad de las razones estándar de ondas E y A para la valoración de la función diastólica se ha puesto en duda. El tiempo de desaceleración mitral puede ser una medición de utilidad si es muy corta (<150 ms), lo que sugiere una fisiología restrictiva y disfunción diastólica graves. Se han propuesto varios métodos de gradación para la función diastólica que consideran diversos parámetros históricos, incluidas las velocidades de relajación de los tejidos con Doppler, Doppler venoso pulmonar y tamaño de la aurícula izquierda **(fig. 236-8)**. La función diastólica se deteriora con la edad, por lo que la mayor parte de los parámetros deben ajustarse a este factor.

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO

Se ha observado que el tamaño y la función del ventrículo derecho tienen importancia pronóstica en diversas enfermedades. Éstos pueden valorarse por ecocardiografía, CMR o métodos de imágenes con radioisótopos. La CMR se considera la técnica más precisa sin penetración corporal para valorar la estructura y fracción de expulsión del ventrículo derecho **(video 236-2)**. Por lo general, la valoración del ventrículo derecho por ecocardiografía ha sido cualitativa, en parte por la geometría inusual del ventrículo derecho. No obstante, se dispone de varios métodos cuantitativos para valorar la función de éste, incluido el cambio en el área fraccional (FAC = [área diastólica − área sistólica]/área diastólica), que se ha relacionado con los resultados en la insuficiencia cardiaca y después de infarto de miocardio. El desplazamiento del anillo tricuspídeo (desplazamiento en el plano sistólico del anillo tricuspídeo [TAPSE, *tricuspid anular plane systolic excursion*]) es otro método utilizado ampliamente para la valoración de la función del ventrículo derecho, aunque se utiliza sobre todo en ámbitos de investigación.

Las anomalías en la función y tamaño de este ventrículo suelen ser secundarias a enfermedades que lo afectan intrínsecamente por trastornos en los cuales dicho ventrículo responde a anomalías en otras partes del corazón o de la vasculatura pulmonar. Las enfermedades intrínsecas que afectan el ventrículo derecho incluyen anomalías congénitas, como hipoplasia del mismo y displasia arritmógena del ventrículo derecho, así como enfermedades adquiridas como el infarto del ventrículo derecho y enfermedades infiltrativas que afectan dicho ventrículo. La dilatación ventricular derecha puede originarse por procesos crónicos y agudos. La hipertensión pulmonar de larga evolución o la obstrucción del infundíbulo ventricular pulmonar ocasiona hipertrofia ventricular derecha y por último dilatación. Una de las alteraciones agudas que causan dilatación y disfunción graves de este ventrículo es la embolia pulmonar aguda. En el caso de obstrucción aguda de la arteria pulmonar o de sus ramas, un incremento súbito en la resistencia vascular pulmonar causa que un ventrículo derecho previamente normal se dilate y presente insuficiencia por incremento de la poscarga. En la embolia pulmonar aguda, la dilatación y disfunción del ventrículo derecho son signos de compromiso hemodinámico sustancial y se relacionan con incremento notable en la probabilidad de muerte. Además de la dilatación ventricular derecha, la embolia pulmonar aguda a menudo se asocia con un patrón específico de disfunción regional del ventrículo derecho, a menudo conocida como signo de McConnell, caracterizado por conservación del movimiento de la pared del ventrículo derecho en las regiones basal y apical, y disgenesia en la región en la porción media de la pared libre del ventrículo derecho. Esta anomalía es muy específica para embolia pulmonar aguda y probablemente es secundaria a incremento agudo en la carga ventricular derecha.

Cualquier enfermedad que incremente la resistencia vascular pulmonar puede ocasionar dilatación y disfunción del ventrículo derecho. Por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de larga evolución aumenta la resistencia vascular pulmonar y causa cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*). La neumonía aguda puede causar datos similares a la embolia pulmonar aguda. En pacientes con dilatación del ventrículo derecho sin neumopatía evidente, se considera la presencia de cortocircuitos intracardiacos. Con el paso del tiempo el incremento del flujo a través de la vasculatura pulmonar como consecuencia de comunicaciones interauriculares o interventriculares puede causar incremento en la resistencia pulmonar con dilatación subsiguiente e hipertrofia del ventrículo derecho. La dilatación y disfunción de este último también tienen importancia pronóstica en las enfermedades de las cavidades izquierdas del corazón; también se ha demostrado que son factores pronósticos importantes de los resultados en pacientes con insuficiencia cardiaca o infarto agudo del miocardio.

Además de la valoración de la estructura y función de los ventrículos izquierdo y derecho, la valoración de otras cavidades cardiacas también aporta indicios importantes sobre enfermedades intracardiacas y sistémicas. El aumento de tamaño de la aurícula izquierda es común en pacientes con hipertensión y también sugiere incremento de las presiones de llenado del LV; el tamaño de la aurícula izquierda a menudo se conoce como la "hemoglobina A_{1c}" de la función diastólica, porque refleja incrementos de larga evolución en las presiones de llenado de las cavidades izquierdas del corazón. La dilatación de la aurícula derecha y la dilatación de la vena cava inferior son comunes en enfermedades en las cuales se eleva la presión venosa central.

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD DEL PACIENTE

EXPOSICIÓN A RADIACIÓN

Las imágenes cardiacas con CT y radioisótopos exponen al paciente a radiación ionizante. Varias publicaciones han expresado preocupaciones con respecto a los posibles efectos nocivos de la radiación ionizante asociada con los estudios de imagen cardiaca. La *dosis efectiva* es una medición utilizada para valorar los efectos biológicos de la radiación, expresada como milisieverts (mSv). Sin embargo, la medición de la dosis efectiva de radiación asociada con estudios de imágenes diagnósticas es compleja e imprecisa; a menudo ocasiona cálculos variables incluso entre expertos. Las dosis efectivas de una SPECT típica de perfusión miocárdica varían entre 4 y 11 mSv, dependiendo del protocolo y del tipo de equipo utilizado. La dosis efectiva de una PET típica de perfusión miocárdica es cercana a 2.5

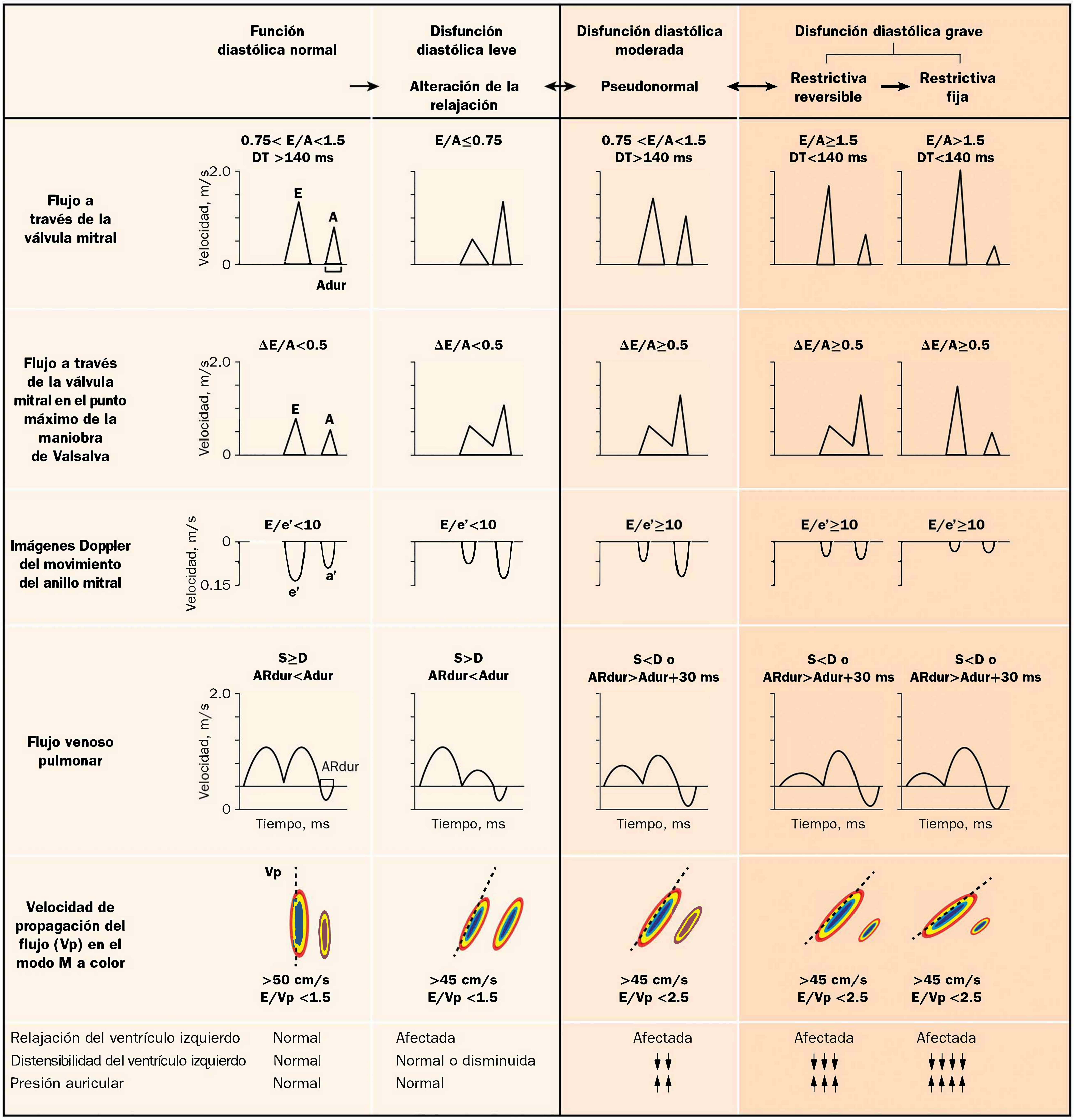


FIGURA 236-8 Etapas de la función diastólica con base en varios parámetros, lo que incluye el flujo a través de la válvula mitral (con y sin maniobra de Valsalva), imágenes hísticas con Doppler, flujo venoso pulmonar y propagación del flujo. *(Adaptada con autorización de MM Redfield et al.: JAMA 289:194, 2003.)*

a 4 mSv. La exposición a la radiación asociada con CT cardiaca es variable y, al igual que con los estudios de imagen con radioisótopos, también depende del protocolo de imagen y del equipo utilizado. Aunque las dosis históricas de radiación por CT cardiaca han sido bastante elevadas, la introducción de nuevas tecnologías (p. ej., modulación del tubo de rayos X, estudios prospectivos con control con ECG) han ocasionado reducciones importantes de las dosis. Las dosis de radiación promedio actuales para la CTA coronaria varían de 5-15 mSv y, en casos selectos, pueden ser de cifras tan bajas como 1 mSv. Los laboratorios de imagen siguen el principio ALARA (tan bajo como sea razonablemente posible) cuando se equilibran las necesidades clínicas con la obtención de imágenes. En comparación, la dosis promedio para la angiografía coronaria invasiva es cercana a 7 mSv, mientras que la exposición a la radiación por fuentes naturales en Estados Unidos es cercana a 3 mSv por año.

El riesgo de cáncer mortal por radiación relacionado con obtención de imágenes médicas es difícil de calcular con precisión, pero probablemente sea pequeño y difícil de diferenciar de los riesgos naturales de cáncer. El riesgo bajo pero potencial por la obtención de imágenes obliga a una valoración de la proporción de riesgo/beneficio en cada paciente. En este contexto, deben considerarse los riesgos de ignorar información importante al no realizar algunas pruebas (que podrían influir en el tratamiento a corto plazo y en los resultados) por la preocupación teórica de riesgo bajo de cáncer a largo plazo. Antes de indicar cualquier estudio clínico, en especial aquellos asociados con radiación ionizante, debe asegurarse que el estudio es apropiado y que los beneficios potenciales sobrepasan a los riesgos. La probabilidad de que un estudio afecte el tratamiento clínico de un paciente debe considerarse antes de realizar la prueba. Es importante evitar que individuos asintomáticos sean sometidos a estudios "programados".

MEDIOS DE CONTRASTE

Los medios de contraste se utilizan a menudo en CT cardiaca, CMR y ecocardiografía. Su uso incrementa de manera significativa la información diagnóstica de cada una de estas pruebas, pero su administración implica riesgos potenciales que deben considerarse.

El riesgo de reacciones secundarias por medios de contraste yodados, utilizados en CT cardiaca, es bien conocido. Se desconoce la patogenia precisa de las reacciones después de la administración de medios de contraste yodados por vía intravenosa. La incidencia general de reacciones al medio de contraste es de 0.4-3% con formulaciones no iónicas y más elevada para formulaciones iónicas. La mayor parte de reacciones adversas al medio de contraste son leves y ceden de forma espontánea. El riesgo de nefropatía inducida por medio de contraste (CIN, *contrast-induced nephropathy*) en pacientes con función renal relativamente normal (tasa de filtración glomerular [GFR, *glomerular filtration rate*] >60 mL/min) es bajo. En la mayoría de los pacientes, la CIN se autolimita de forma espontánea; por lo general se restablece la función renal a cifras basales en siete a 10 días, sin progresar a la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, este riesgo se incrementa en pacientes con GFR <60 mL/min, en especial en ancianos con diabetes. En tales pacientes, es necesaria la detección apropiada y la hidratación antes y después del estudio.

El uso de medios de contraste con gadolinio (GBCA) en imágenes de CMR resalta la versatilidad de esta técnica. Aunque existen varios GBCA disponibles en Estados Unidos, la FDA no ha autorizado su uso en técnicas de imagen cardiaca. En casi 1% de los pacientes ocurren reacciones leves a GBCA, pero son poco frecuentes las reacciones anafilácticas graves. Todos los GBCA son quelados para producir compuestos no tóxicos y permitir la excreción renal. Esta quelación es menos estable con algunas marcas de GBCA con estructura molecular lineal. Como resultado, la forma libre no quelada de gadolinio causa un trastorno raro, pero grave, llamado fibrosis sistémica nefrógena (NSF, *nephrogenic systemic fibrosis*), que es una reacción inflamatoria intersticial manifestada como fibrosis de los tejidos o de los órganos, causando incluso la muerte. Los factores de riesgo para desarrollar NSF incluyen dosis altas de GBCA en presencia de disfunción renal grave (GFR calculada [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] <30 mL/min por 1.73 m^2), necesidad de hemodiálisis, eGFR <15 mL/min por 1.73 m^2, insuficiencia renal aguda y presencia de eventos proinflamatorios simultáneos. Con la detección habitual difundida anterior a la prueba y la posología basada en el peso, en los últimos 10 años se informó una incidencia de NSF cercana a cero. La mayoría de los centros CMR usan los GBCA macrocíclicos nuevos, más estables, que además reducen el riesgo de NSF.

Los medios de contraste también pueden utilizarse en ecocardiografía. La inyección de solución salina agitada se utiliza de manera sistemática para valorar los cortocircuitos cardiacos, porque las "burbujas" son demasiado grandes para atravesar la circulación pulmonar. Después de la inyección de solución salina, la presencia de burbujas en el lado izquierdo del corazón indica un cortocircuito, aunque en ocasiones puede ser difícil determinar su ubicación. El uso aprobado por la FDA de agentes de contraste ecocardiográfico es para opacificación de las cavidades izquierdas y para mejorar el delineado del margen endocárdico del LV en pacientes con ecocardiogramas subóptimos. Tales fármacos consisten en albúmina o microesferas de lípidos llenas de gases inertes, por lo regular perfluorocarburos. Se consideran extremadamente seguros; en casos muy poco comunes, se han asociado con reacciones alérgicas y eventos neurológicos.

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD DE CMR EN PACIENTES CON MARCAPASOS Y DESFIBRILADORES

La presencia de un marcapasos o desfibrilador es una contraindicación para la MRI; los riesgos para el paciente incluyen generación de una corriente eléctrica por el material metálico (sobre todo si hay asas de alambre), movimiento del dispositivo causado por el campo magnético, control y captación inadecuados del ritmo, y generación de calor por el "efecto antena". Por el contrario, los centros experimentados informan del éxito de la CMR en pacientes bien seleccionados y en una instalación clínica con vigilancia cuidadosa. En los últimos años se han diseñado varios modelos de marcapasos permanentes y desfibriladores cardioversores implantables automáticos (AICD, *automatic implantable cardioverter defibrillator*) que se aprobaron para uso clínico a fin de permitir la obtención de imágenes por CMR en condiciones estrictas; obtuvieron la aprobación de la FDA.

APLICACIONES DE IMAGEN CARDIACA CENTRADAS EN EL PACIENTE

CORONARIOPATÍA

Las bases para la aplicación diagnóstica de pruebas de imagen en pacientes con CAD conocida o sospechada deben considerarse teniendo en cuenta la probabilidad de la enfermedad antes de la realización de pruebas, así como de las características específicas de las pruebas de imagen (sensibilidad y especificidad). En pacientes sintomáticos, la prevalencia de probabilidad de CAD antes de la prueba difiere en base al tipo de síntoma (angina típica, angina atípica, dolor torácico de origen no cardiaco) así como de la edad, sexo y factores de riesgo coronario. En un paciente individual, los resultados de las pruebas iniciales informan de la probabilidad de CAD después de la realización de pruebas. En pacientes sometidos a pruebas secuenciales (p. ej., ECG en tapiz rodante seguida de estudios de imagen con esfuerzo), la probabilidad de la enfermedad después de la realización de la primera prueba se transforma en la probabilidad de la enfermedad antes de la prueba para la segunda prueba. Sin importar la secuencia se esperaría obtener suficiente información para confirmar o descartar el diagnóstico de CAD; tal información permitirá una estratificación precisa del riesgo para guiar las decisiones terapéuticas.

En el **cuadro 236-3** se resumen las precisiones diagnósticas relativas de las modalidades de imagen cardiaca para el diagnóstico de CAD.

Es importante resaltar que la gran mayoría de estudios, incluidos metaanálisis de precisión diagnóstica de modalidades de imagen cardiaca para el diagnóstico de CAD, fueron estudios pequeños, retrospectivos, realizados sólo en un centro hospitalario, que incluye predominantemente pacientes varones con prevalencia elevada de CAD (>50-60%). Estudios en múltiples centros hospitalarios que han valorado el desempeño de las modalidades individuales o que han comparado las diferentes modalidades han producido precisiones diagnósticas más modestas, lo que corresponde más estrechamente a la forma en que estas pruebas se desempeñan en la práctica.

Ecocardiografía de esfuerzo La característica distintiva de la isquemia miocárdica durante la ecocardiografía de esfuerzo es el desarrollo de nuevas anomalías en el movimiento parietal regional y disminución del grosor sistólico de la pared **(video 236-3)**. La ecocardiografía de esfuerzo puede realizarse en conjunto con ejercicio o administración de dobutamina; esta técnica es mejor para identificar anomalías inducibles en el

CUADRO 236-3 Precisión diagnóstica comparativa de los métodos de imagen cardiaca para la coronariopatía

MODALIDAD DE IMAGEN	DATOS PUBLICADOS	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Ecocardiografía de esfuerzo	15 estudios (n = 1 849 pacientes)	84%	82%
Ecocardiografía con dobutamina	28 estudios (n = 2 246 pacientes)	80%	84%
SPECT MPI	113 estudios (n = 11 212 pacientes)	88%	76%
Perfusión miocárdica con PET	9 estudios (n = 650 pacientes)	93%	81%
Perfusión con CMR	37 estudios (n = 2 841 pacientes)	91%	81%
Movimiento parietal con CMR	14 estudios (n = 754 pacientes)	83%	86%
CTA coronaria	18 estudios (n = 1 286 pacientes)	99%	89%

Nota: En estos estudios, el diagnóstico de coronariopatía se basa en la presencia de >50 o >70% de estenosis en la angiografía coronaria con penetración corporal.

CMR, resonancia magnética cardiaca; CTA, angiografía por tomografía computarizada; MPI, imágenes de perfusión miocárdica; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada con emisión de fotón único.

movimiento parietal en segmentos con contractilidad previamente normal. En un paciente con anomalías de la cinética parietal en reposo, la especificidad de la ecocardiografía de esfuerzo se reduce y el deterioro de la función regional de un segmento previamente anormal podría reflejar deterioro de la función contráctil en casos de incremento de la tensión parietal más que nueva evidencia de isquemia inducible.

Las ventajas de la ecocardiografía de esfuerzo sobre otras técnicas de imagen con esfuerzo incluyen su relativa buena precisión diagnóstica, la disponibilidad amplia, que no se utiliza radiación ionizante y un costo relativamente bajo. Las limitaciones de la ecocardiografía de esfuerzo incluyen: 1) las dificultades técnicas relacionadas con la obtención de imágenes en el esfuerzo máximo, por la hiperpnea durante el ejercicio y por el movimiento cardiaco, 2) el hecho de que puede observarse una recuperación rápida de la cinética parietal en casos de isquemia leve (en especial con enfermedad de un vaso, lo que limita su sensibilidad), 3) la dificultad para detectar isquemia residual en zonas infartadas por las anomalías de la cinética parietal en reposo, 4) una gran dependencia del operador para la obtención de datos ecocardiográfico y para el análisis de las imágenes y 5) el hecho de que las imágenes de alta calidad en que se observan todos los segmentos miocárdicos ocurre sólo en el 85% de los pacientes. Nuevas técnicas incluyen una segunda imagen armónica y el uso de medios de contraste intravenosos para mejorar la calidad de la imagen, pero sus efectos sobre la precisión diagnóstica no están bien documentados.

Al igual que con las imágenes de perfusión nuclear, la ecocardiografía de esfuerzo a menudo se utiliza para estratificar el riesgo en pacientes con CAD conocida o sospechada. Una ecocardiografía de esfuerzo negativa se asocia con un excelente pronóstico y permite la identificación de pacientes con bajo riesgo. Por el contrario, el riesgo de eventos adversos se incrementa con la extensión y gravedad de las anomalías de la cinética parietal en la ecocardiografía de esfuerzo.

Imágenes de esfuerzo con radioisótopos Los estudios de imagen de perfusión miocárdica con SPECT son la forma más común de pruebas de imagen de esfuerzo para la valoración de CAD. La presencia de un defecto reversible en la perfusión miocárdica es indicativa de isquemia **(fig. 236-9, *imagen de la izquierda*)**, mientras que un defecto fijo de la perfusión por lo general refleja un infarto miocárdico previo **(fig. 236-9, *imagen de la derecha*)**. Como se mencionó antes, la PET tiene ventajas en comparación con SPECT, pero es más costosa y no se encuentra ampliamente disponible, por tanto, se considera una tecnología emergente en la práctica clínica.

Las imágenes de perfusión nuclear son otro método muy útil para el diagnóstico de CAD obstructiva, cuantificación de la magnitud de la isquemia miocárdica inducible, valoración de la extensión de la viabilidad de tejido y para guiar las opciones terapéuticas (selección de pacientes para revascularización). Una de las aplicaciones más útiles en la práctica clínica de las imágenes de perfusión con radioisótopos es para estratificación del riesgo. Está bien confirmado que los pacientes con SPECT o PET normal muestran una mediana de eventos cardiacos mayores de <1% al año. El riesgo de muerte e infarto miocárdico se incrementa de manera lineal con el incremento en la magnitud de las anomalías de perfusión, lo que refleja la extensión y gravedad de CAD.

Pese al uso amplio y la aceptación clínica de las imágenes con radioisótopos en la valoración de CAD, una limitación reconocida de este método es que a menudo se detectan sólo territorios coronarios irrigados por arterias con las estenosis más graves. En consecuencia, es relativamente insensible para delinear con precisión la extensión de la CAD obstructiva detectada por medios angiográficos, en especial en casos de enfermedad de múltiples vasos. El uso de flujo sanguíneo miocárdico cuantitativo y la reserva de flujo coronario con PET pueden ayudar a mitigar estas limitaciones. En pacientes con isquemia "equilibrada" o carga difusa, las mediciones de reserva de flujo coronario descubren áreas del miocardio en riesgo que podrían pasarse por alto mediante la realización sólo de valoración relativa de perfusión miocárdica **(fig. 236-10)**. En cambio, una reserva de flujo coronario normal se asocia con un valor predictivo negativo muy elevado para descartar CAD angiográfica de alto riesgo. Estas mediciones de reserva de flujo coronario también contribuyen a la estratificación del riesgo a través del espectro de cambios isquémicos, incluidos pacientes con perfusión miocárdica visualmente normal.

IMÁGENES DE PERFUSIÓN HÍBRIDAS, CT Y NUCLEARES Como muchos de los equipos de medicina nuclear de generación más reciente integran CT y cámara gamma en el mismo portal de adquisición, es posible obtener y cuantificar el miocardio cicatrizado y obtener una cuantificación CAC a partir de un estudio de modalidad dual (SPECT/CT o PET/CT) **(fig. 236-11)**. La razón para este método integrado se basa en el hecho de que el método para obtener imágenes de perfusión se diseñó para descubrir sólo la aterosclerosis que causa obstrucción. Por el contrario, la cuantificación CAC proporciona una medición cuantitativa de la extensión anatómica de la aterosclerosis. Esto proporciona una oportunidad para mejorar los modelos tradicionales para la valoración del riesgo utilizando sólo imágenes nucleares, en especial en pacientes sin CAD conocida.

CT cardiaca Las placas voluminosas son más propensas a calcificación; las lesiones estenóticas con frecuencia contienen grandes cantidades de calcio. Existe evidencia de que cuantificaciones altas de CAC por lo general pronostican una elevada probabilidad de CAD obstructiva; los datos disponibles apoyan el concepto de un fenómeno de umbral que controla estas relaciones (cuantificación de Agatston >400). A pesar de esto, dado el hecho de que las cuantificaciones de CAC son marcadores inespecíficos de CAD obstructiva, se debe tener precaución al utilizar esta información con base para la referencia de pacientes a angiografía coronaria, sobre todo en pacientes asintomáticos con pruebas de esfuerzo con riesgo bajo. Por el contrario, cuantificaciones CAC <400, en especial en pacientes asintomáticos con probabilidad intermedia a elevada de CAD y en aquellos individuos con angina típica podría ser menos eficaz para descartar CAD, en especial en varones sintomáticos jóvenes y mujeres que tienen aterosclerosis principalmente no calcificada **(fig. 236-12)**.

Como se revisó antes, la mejoría en la resolución temporal y espacial de los equipos de CT modernos con múltiples detectores ofrece un método singular sin penetración corporal para delinear la extensión y gravedad de la aterosclerosis coronaria. La sensibilidad extremadamente elevada de este método lo hace muy eficaz para descartar la presencia de CAD (valor predictivo negativo elevado) (cuadro 236-3). En casos de cuantificaciones elevadas de calcio coronario (p. ej., >400), la especificidad se reduce por el surgimiento de artefactos por el calcio que no permiten la valoración de la luz vascular con precisión. Dado el elevado valor predictivo negativo de la CTA, un estudio normal descarta de manera eficaz una CAD obstructiva y evita la necesidad de estudios adicionales. Como se comenta más adelante, esto puede ser bastante útil en pacientes con riesgo clínico bajo e intermedio que acuden al servicio de urgencias con dolor torácico. Sin embargo, la capacidad limitada de esta técnica para determinar la gravedad de la estenosis y predecir qué obstrucción limita el flujo puede hacer que un resultado anormal del estudio sea más difícil de interpretar, sobre todo en tér-

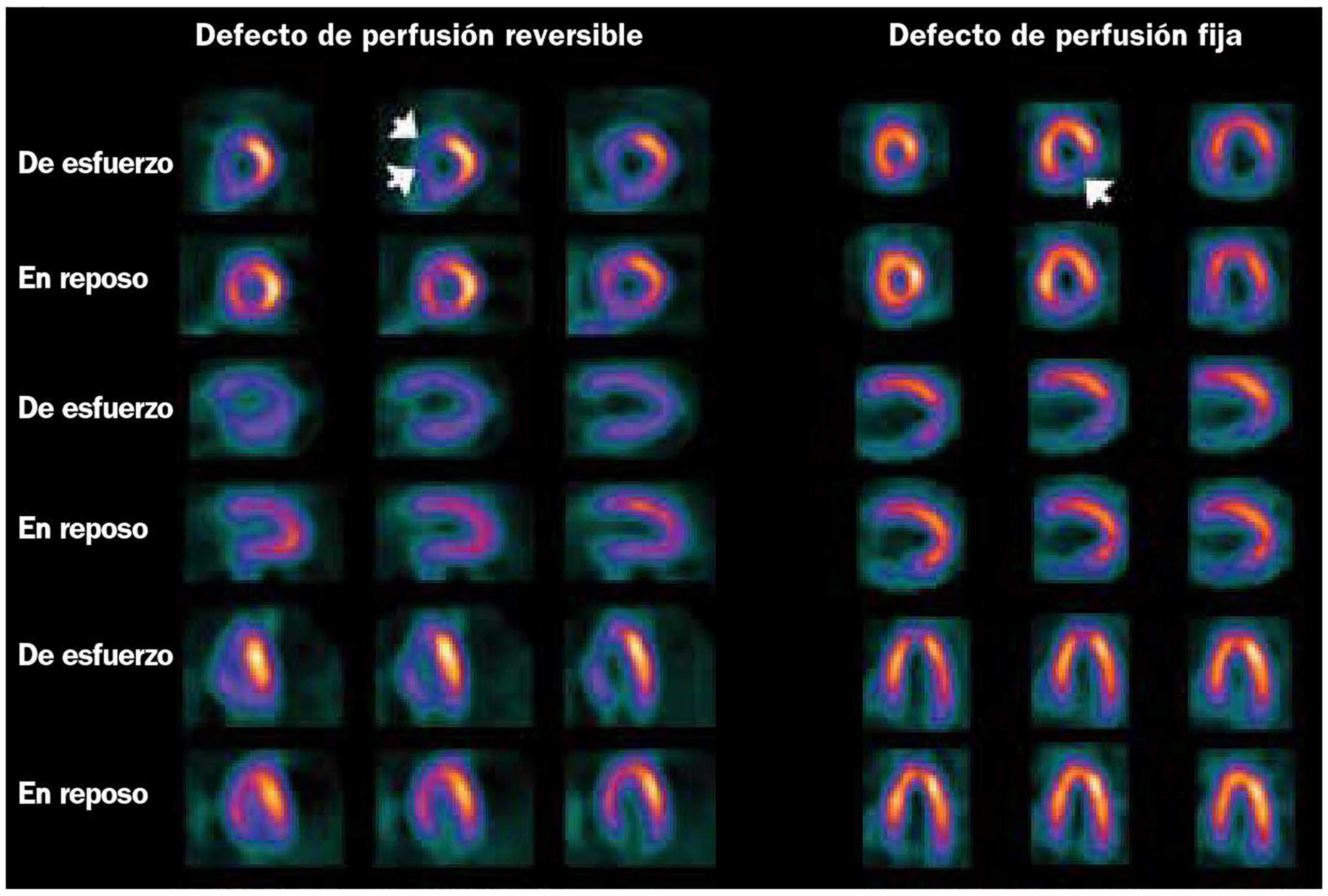


FIGURA 236-9 Selección de imágenes de CT por emisión de fotón único, de perfusión miocárdica con tecnecio-99m sestamibi de dos pacientes diferentes que demuestran un defecto de perfusión reversible que afecta la pared ventricular septal izquierda y la pared anterior; reflejan isquemia en el territorio de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (*flechas en las imágenes de lado izquierdo*) y un defecto fijo de perfusión que afectaba las paredes inferior e inferior lateral consistente con una cicatriz miocárdica en el territorio de la arteria coronaria derecha (*flecha en las imágenes de lado derecho*).

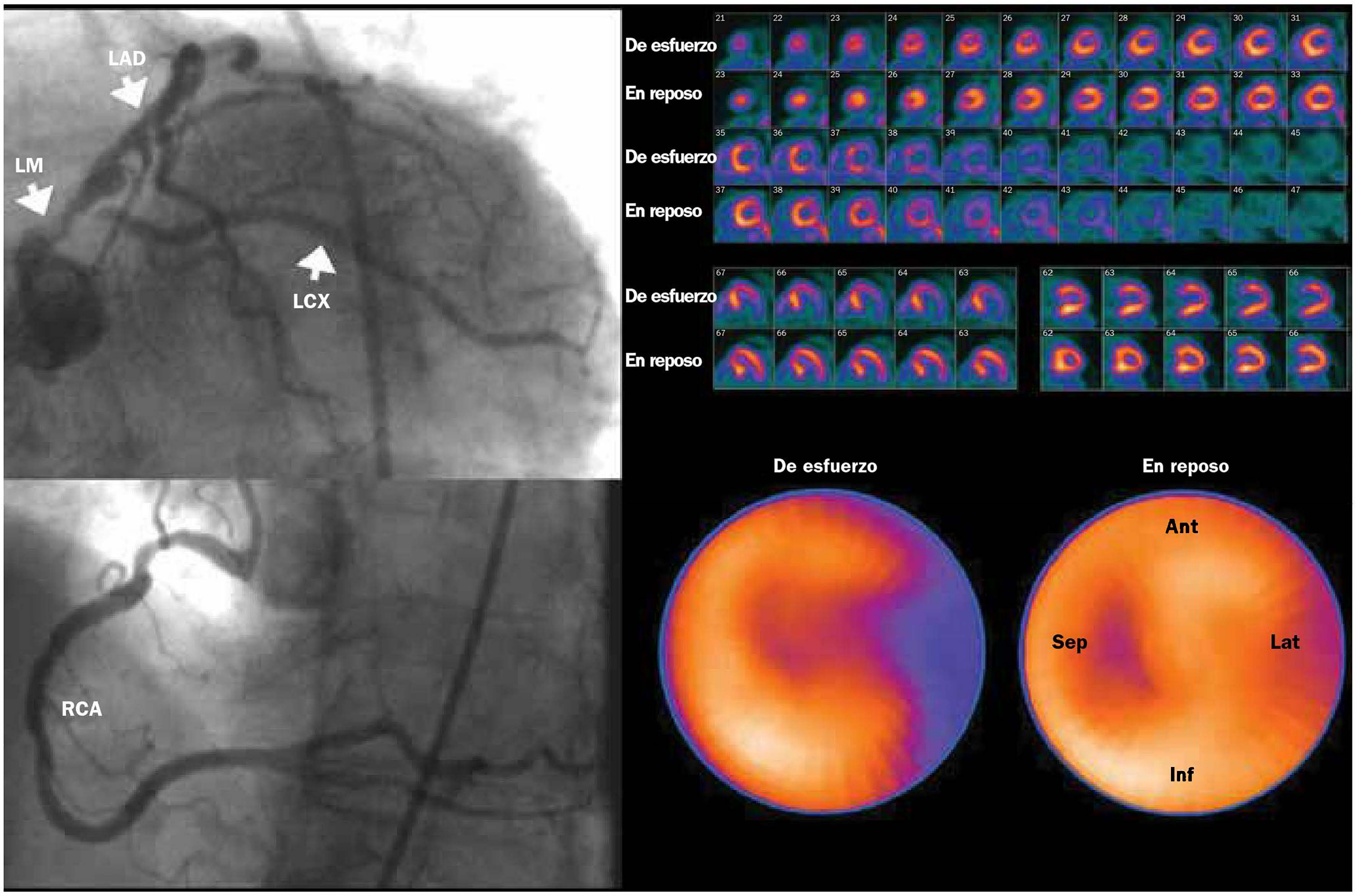


FIGURA 236-10 **Imágenes de angiografía coronaria (*imagen de la izquierda*) y CT por emisión de positrones con perfusión miocárdica con rubidio-82 (*imágenes de la derecha*) en una mujer de 85 años de edad con diabetes que acudió con dolor torácico.** La angiografía coronaria muestra estenosis importante de las arterias coronarias principal izquierda y circunfleja. Sin embargo, las imágenes de perfusión muestran sólo defectos irreversibles en la pared lateral. La cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico durante el esfuerzo y reposo demostraron una reducción global significativa de la reserva de flujo coronario (calculada en 1.2, cifra normal >2.0) lo que refleja una extensa cantidad de miocardio en riesgo que se subestimó por las pruebas semicuantitativas de perfusión miocárdica. LAD, arteria descendente anterior izquierda; LCX, arteria circunfleja izquierda; LM, arteria principal izquierda; RCA, arteria coronaria derecha.

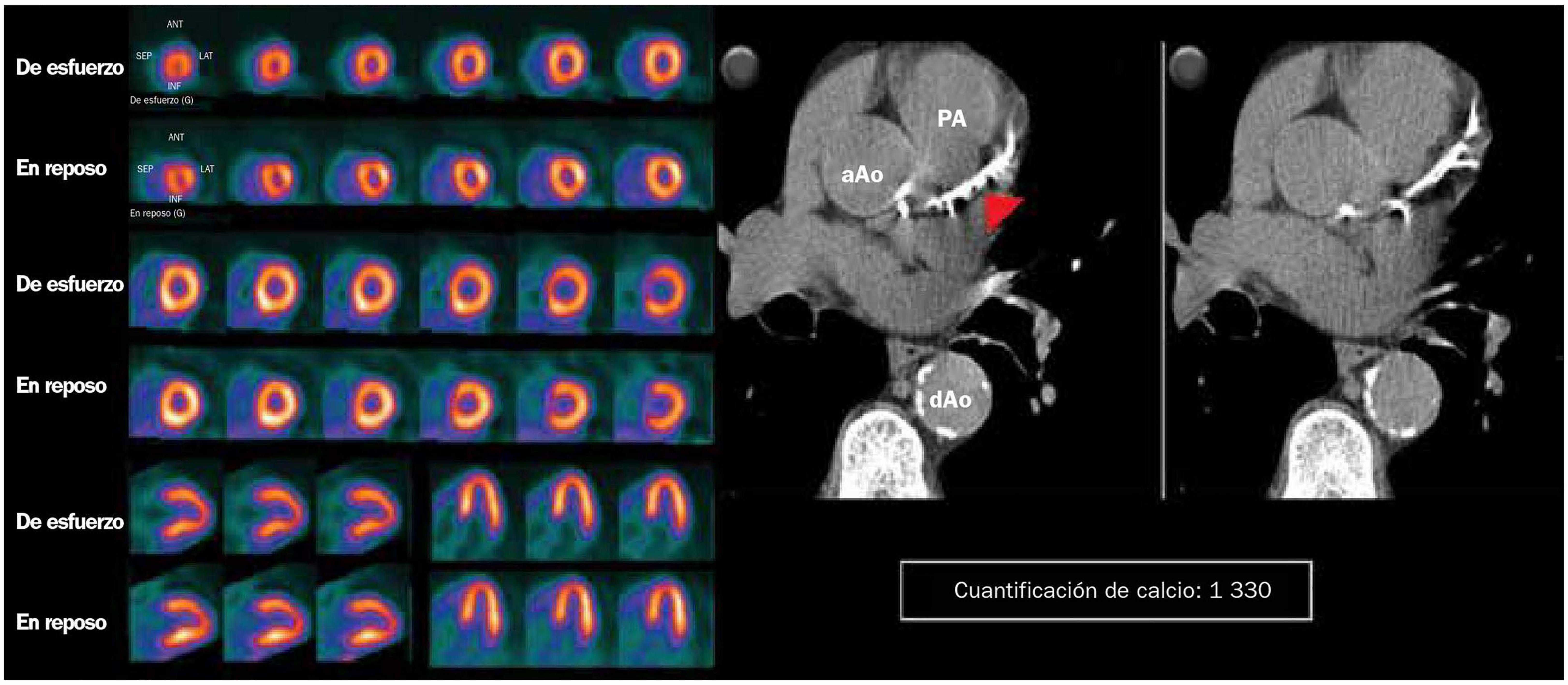


FIGURA 236-11 **Imágenes de CT por emisión de positrones (PET) de perfusión miocárdica, de esfuerzo y reposo con rubidio-82 (*izquierda*) y con CT con tomas controladas, sin medio de contraste (*derecha*)** que delinea la extensión y gravedad de las calcificaciones arteriales coronarias obtenidas con imágenes integradas de PET/CT. Las imágenes muestran aterosclerosis extensa (cuantificación de calcio coronario de Agatston = 1 330) sin enfermedad que limite el flujo con base en un estudio de perfusión normal. aAo, aorta ascendente; dAo, aorta descendente; PA, arteria pulmonar.

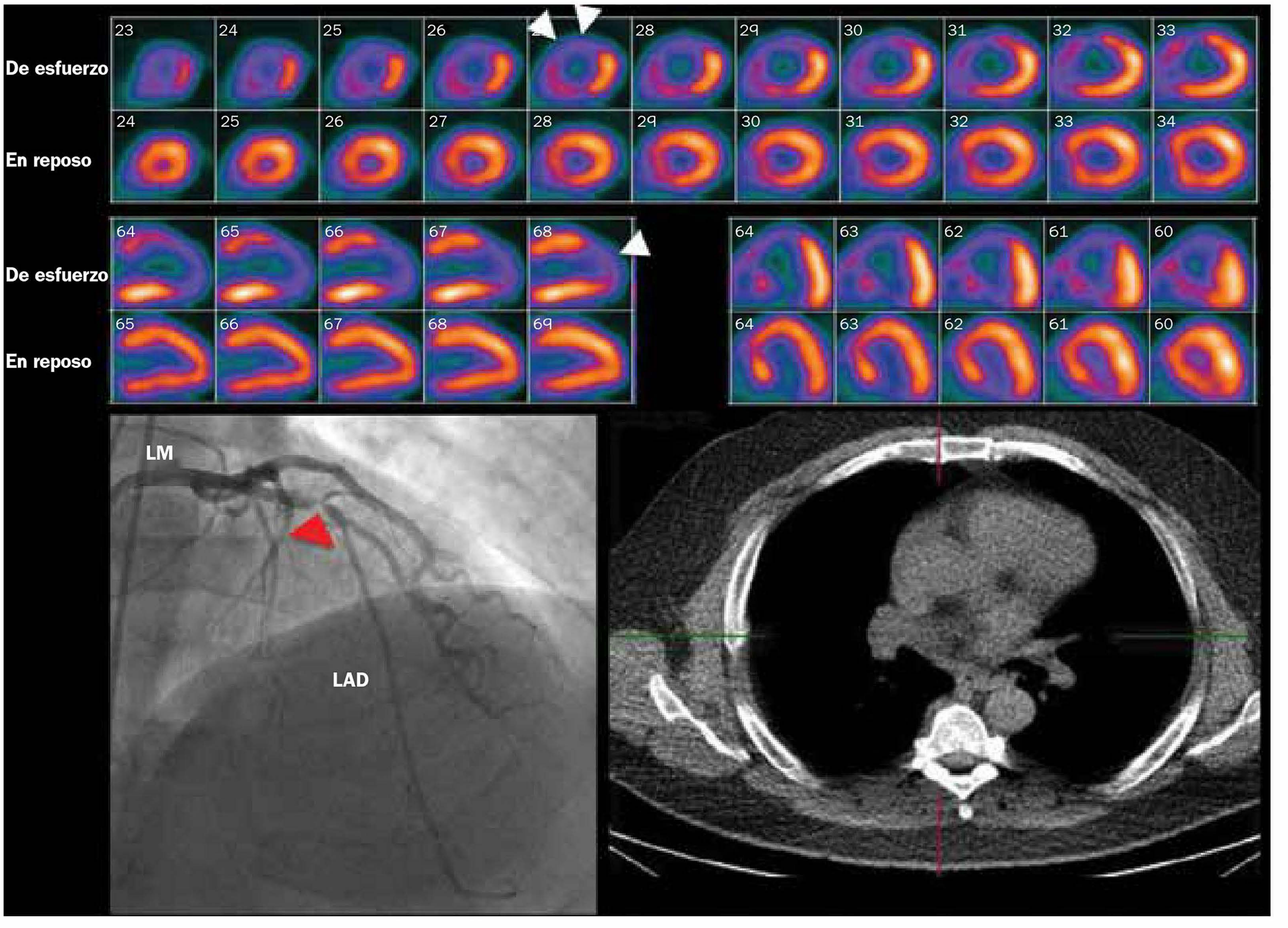


FIGURA 236-12 **CT por emisión de positrones de perfusión miocárdica, de esfuerzo y reposo con rubidio-82 (*arriba*), CT con tomas controladas sin medio de contraste (*abajo a la derecha*) e imágenes selectas de angiografía coronaria obtenidas en un varón de 59 años de edad con angina atípica.** Pese a la ausencia de calcificaciones coronarias significativas (cuantificación de calcio de Agatston = 0), las imágenes de perfusión demostraron un defecto de perfusión denso y reversible que afecta las paredes anterior y anteroseptal (*flecha*), lo que refleja enfermedad obstructiva significativa en la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) confirmada por angiografía. LM, arteria coronaria principal izquierda.

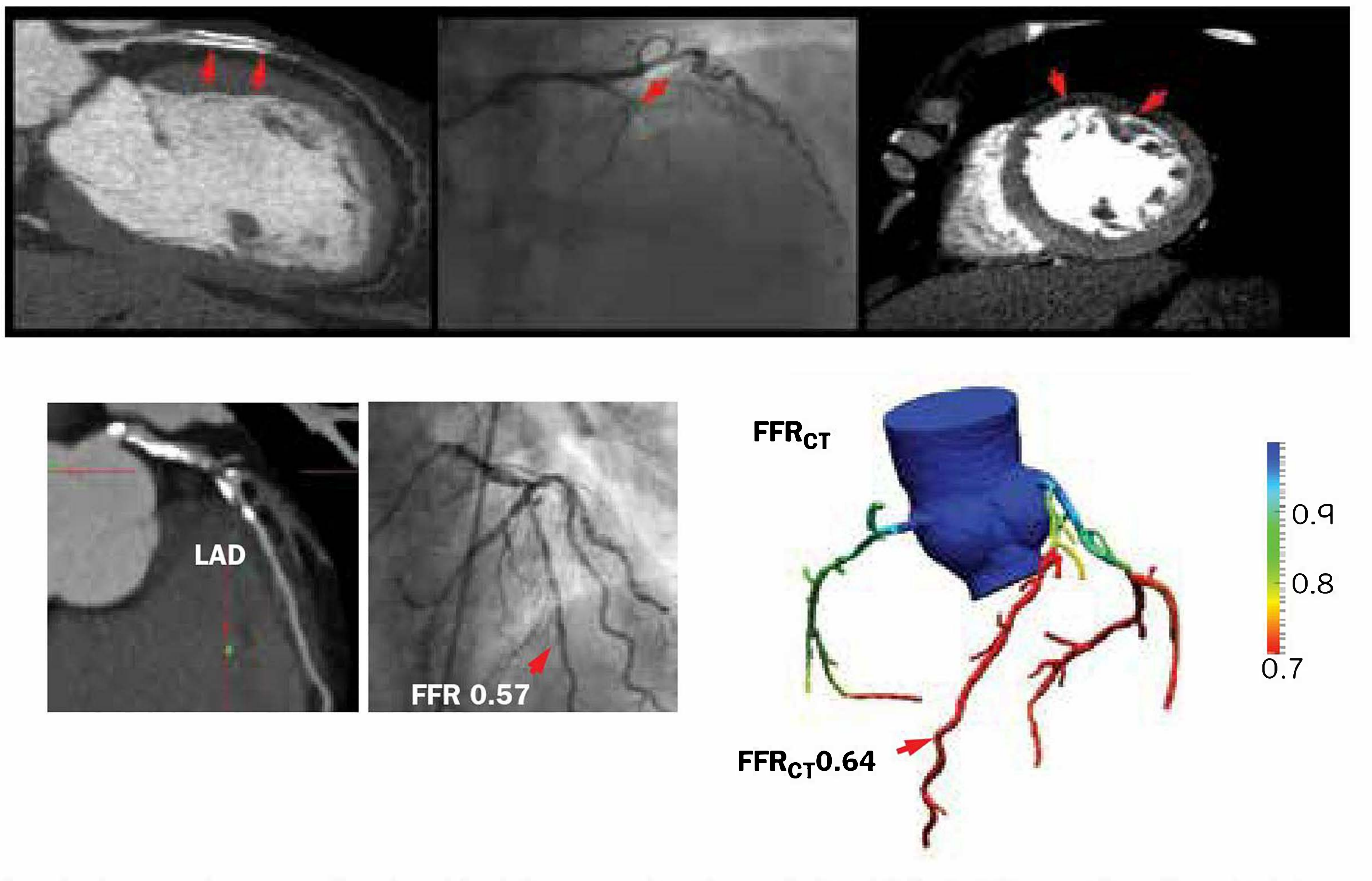


FIGURA 236-13 **Ejemplos de métodos novedosos para la valoración de la coronariopatía que limita el flujo de CAD con CT cardiaca.** En la imagen superior se presentan las proyecciones de una angiografía coronaria por CT (CTA; *izquierda*), angiografía coronaria (*en medio*) y CT de perfusión miocárdica de esfuerzo (*derecha*) en un paciente con cáncer y antecedente de endoprótesis en la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD). En la CTA, la endoprótesis (*flecha*) está ocluida totalmente como se hace evidente por la ausencia de medio de contraste distal a la endoprótesis. La angiografía coronaria muestra una conclusión total concordante en la LAD. En la CT de perfusión, hay un borde negruzco (*flecha*) que incluye las paredes anterior y lateral, lo que indica la falta de opacificación del medio de contraste durante la prueba de esfuerzo compatible con isquemia miocárdica. (*Imágenes cortesía de CORE 320 investigators.*) Las imágenes presentadas *abajo* ilustran un ejemplo de flujo de reserva fraccional (FFR) calculado con CTA coronaria (*izquierda*) comparado con los estándares de referencia de FFR con penetración corporal. La FFR refleja la presión diferencial entre el segmento coronario distal a la estenosis y la aorta. En las arterias coronarias normales no hay gradiente y FFR es igual a 1. Un valor de FFR <0.8 es compatible con estenosis de importancia hemodinámica. *(Imágenes cortesía del Dr. James Min, Cornell University, New York.)*

minos de la posible necesidad de una revascularización coronaria. Hay datos emergentes que sugieren que agregar valoraciones por CT de perfusión miocárdica de esfuerzo (similar a las pruebas de perfusión miocárdica de esfuerzo con CMR) **(fig. 236-13, *imagen superior*)** o el cálculo de la reserva de flujo fraccionada (denominada FFR_{CT}) **(fig. 236-13, *imagen inferior*)** son útiles para definir la importancia hemodinámica de la estenosis anatómica. Sin embargo, no hay un uso clínico sistemático y continúa como una tecnología emergente.

Al igual que con angiografía coronaria con penetración corporal, la valoración de la extensión de CAD por CTA puede proporcionar información útil para el pronóstico. En pacientes sin CAD obstructiva en la CTA se ha informado una tasa baja de eventos cardiacos a un año. Para pacientes con CAD obstructiva, el riesgo de eventos cardiacos adversos se incrementa de manera proporcional con la extensión de la CAD obstructiva detectada por angiografía. Hay nueva evidencia de que incluso la presencia de aterosclerosis no obstructiva aumenta el riesgo de incidentes cardiacos adversos.

Aunque la CTA es útil en la valoración de la permeabilidad de los injertos de derivación, la valoración de las endoprótesis es un poco más difícil por la limitada resolución espacial de la CT y el diámetro de la endoprótesis (diámetros <3 mm se asocian con mayor número de visualización parcial de la luz vascular y estudios no diagnósticos); ambos factores contribuyen a los resultados clínicos limitados.

Imagen por CMR La CMR valora la isquemia por CAD mediante la valoración de la perfusión miocárdica regional o el movimiento regional de la pared en reposo y durante el esfuerzo; esto último es análogo a la ecocardiografía con dobutamina. Los estudios de CMR con esfuerzo usan fármacos vasodilatadores o dobutamina. La perfusión miocárdica se valora al inyectar un bolo de GBCA seguido de la adquisición continua de datos conforme el medio de contraste pasa través de las cavidades cardiacas y hacia el miocardio. El déficit relativo de la perfusión se reconoce como regiones de señal de baja intensidad (color negro) en el miocardio **(video 236-4)**. Varios minutos después de la inyección de GBCA, la imagen LGE permite detectar áreas brillantes de cicatriz miocárdica (blanca); esto compara las regiones con hipoperfusión e infarto para cuantificar la isquemia miocárdica **(fig. 236-14)**.

Con la mejor delineación de los márgenes endocárdicos, la CMR con dobutamina tiene mayor exactitud diagnóstica que la ecocardiografía con dobutamina para detectar la CAD, sobre todo en pacientes con una ventana acústica deficiente (cuadro 236-3). Las dosis altas de dobutamina conllevan el riesgo de arritmias ventriculares graves (casi 1%), aunque la mayoría de los casos puede prevenirse con la monitorización apropiada de los signos vitales y la función cinética regional. Las ventajas de la CMR de perfusión con esfuerzo sobre la SPECT incluyen su mayor resolución espacial, lo que permite detectar isquemia o infarto subendocárdicos que pueden pasar inadvertidos en la SPECT. Como con otras modalidades de imágenes, los estudios de CMR con esfuerzo pueden tener un valor pronóstico sólido. Un estudio CMR normal en pacientes con dolor torácico y riesgo intermedio anterior a la prueba se relaciona con una tasa anual <1% de muerte o infarto miocárdico.

FIGURA 236-14 La imagen muestra una resonancia magnética con gadolinio en una proyección de eje corto. No hay evidencia de infarto en la pared anterior, lo que se observaría como un área de color blanco brillante, que muestra un defecto primario en la perfusión durante el esfuerzo y que indica isquemia miocárdica. El paciente ya tenía estenosis significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda.

Selección de las estrategias de pruebas en pacientes sin CAD conocida Como se comentó antes, existen muchas opciones para la valoración de pacientes con sospecha de CAD que acuden con dolor torácico. Los aspectos críticos a responderse con la estrategia de pruebas incluyen: 1) ¿el dolor torácico refleja CAD obstructiva?; 2) ¿cuáles son los riesgos a corto y largo plazos?; 3) ¿cuáles son las necesidades del paciente a considerar para la revascularización?

Para pacientes sintomáticos sin antecedente de CAD y con ECG normal o casi normal en reposo, que pueden realizar ejercicio, las guías de la *American College of Cardiology/American Heart Association* recomiendan una estrategia de pruebas de esfuerzo en banda sin fin (ETT, *excersice treadmill testing*) estándar, como la estrategia inicial de pruebas. Las guías sugieren que los pacientes clasificados con ETT de riesgo bajo (aquellos que logran más de 10 equivalentes metabólicos [MET] sin dolor torácico o cambios ECG) reciben al inicio tratamiento médico; aquellos con ETT de alto riesgo (p. ej., angina típica con depresión del segmento ST >2 mm en varias derivaciones, elevación del segmento ST durante el ejercicio, disminución de la presión arterial o arritmias ventriculares sostenidas) son enviados para angiografía coronaria.

El uso de pruebas de esfuerzo en mujeres presenta dificultades que no se observan en varones, lo que refleja la diferencia en la baja prevalencia de CAD obstructiva en mujeres y la precisión diferente de las pruebas de esfuerzo en varones y mujeres. En comparación con los varones, la baja probabilidad de enfermedad antes de la prueba significa que más resultados serán positivos falsos. En algunos de estos pacientes, una ETT positiva puede reflejar la verdadera isquemia miocárdica causada por disfunción microvascular de las arterias coronarias (conocida como *enfermedad microvascular*). Además, la incapacidad de las mujeres para ejercitarse a la capacidad aeróbica máxima, la mayor prevalencia de prolapso de la válvula mitral y de enfermedad microvascular y otras razones más pueden contribuir a las diferencias con los varones. Las dificultades para utilizar pruebas de esfuerzo para el diagnóstico de CAD obstructiva en mujeres han llevado a especulaciones de que serían preferibles las imágenes de esfuerzo en comparación con las pruebas estándar de esfuerzo. Sin embargo, datos recientes del estudio clínico WOMEN sugieren que, en mujeres sintomáticas, de bajo riesgo, que pueden realizar ejercicio, la ETT estándar es muy eficaz como estrategia diagnóstica inicial en comparación con los estudios con radioisótopos de esfuerzo. De hecho, los resultados a dos años fueron similares con ambas estrategias diagnósticas; la opción con ETT primero generó costos 48% menores que las imágenes con radioisótopos durante el ejercicio.

Los pacientes con riesgo intermedio a elevado después de ETT (p. ej., baja duración del ejercicio, dolor torácico, depresión del segmento ST o combinaciones de estos datos sin características de alto riesgo) a menudo necesitarán pruebas adicionales, ya sea en estudios de imagen con esfuerzo o angiografía coronaria por CT sin penetración corporal, para identificar con mayor precisión el riesgo clínico. Las estrategias más comunes de imagen con esfuerzo en pacientes con riesgo intermedio incluyen ecocardiografía de esfuerzo e imágenes con radioisótopos. En estos pacientes, las imágenes de esfuerzo con SPECT o con ecocardiografía han demostrado reclasificar con precisión a los pacientes que al inicio se clasificaron por ETT como riesgo bajo o alto **(fig. 236-15)**. Siguiendo dicha estrategia en etapas de aplicación de ETT de bajo costo al inicio y reservar los estudios de imagen más costosos para refinar la estratificación del riesgo de pacientes inicialmente clasificados como riesgo intermedio por ETT es más rentable que aplicar imágenes anatómicas o de esfuerzo como prueba inicial de manera habitual.

Se recomienda una estrategia de imágenes de esfuerzo como primer paso para pacientes incapaces de realizar ejercicio a una carga de trabajo adecuada o aquellos con ECG anormales en reposo (p. ej., hipertrofia ventricular izquierda con esfuerzo, bloqueo de rama izquierda del haz de His). Los documentos más recientes con respecto al uso apropiado de radioisótopos e imágenes por ecocardiografía también consideran que la estrategia de imagen puede ser un primer paso apropiado en pacientes con probabilidad intermedia a elevada de CAD (p. ej., diabéticos, alteración de la función renal) por incremento de la sensibilidad general para el diagnós-

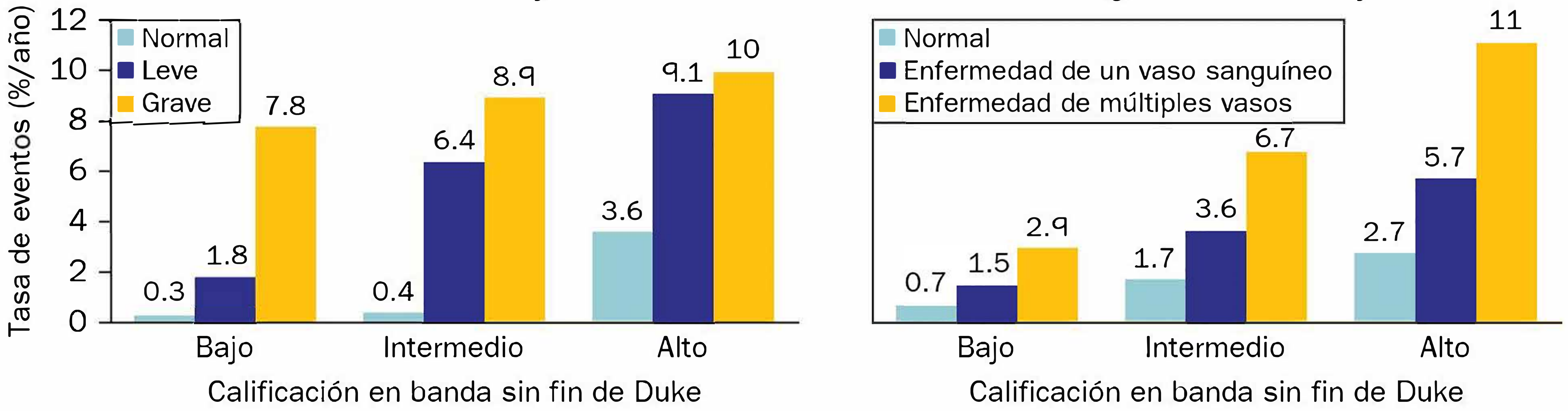


FIGURA 236-15 Incremento de la estratificación de riesgo de las imágenes de esfuerzo sobre la puntuación en tapiz rodante de Duke en pacientes con sospecha de coronariopatía. Las imágenes de esfuerzo son más útiles en el grupo de riesgo intermedio. SPECT, tomografía computarizada de emisión de fotón único; VD, angiopatía. *(Reproducida con autorización de R Hachamovitch et al.: Circulation 93:905, 1996; y TH Marwick et al.: Circulation 103:2566, 2001.)*

tico de CAD y mejoría en la estratificación del riesgo. Si se consideran las aplicaciones clínicas potenciales de las modalidades de imagen, debe considerarse la evidencia que apoya la utilidad de la valoración de la isquemia en comparación con la anatomía. A partir de dicho análisis, una CTA normal es útil porque descarta de manera eficaz la presencia de CAD obstructiva y la necesidad de pruebas adicionales, define un riesgo clínico bajo y facilita la toma de decisiones terapéuticas con respecto al envío a angiografía coronaria. Por su precisión limitada para definir la gravedad de la estenosis y predecir la isquemia, los resultados de una CTA anormal son más difíciles de interpretar y de utilizar como base para definir la necesidad potencial de angiografía coronaria con penetración corporal y revascularización. En tales pacientes suelen ser necesarias las pruebas de esfuerzo con vigilancia para determinar la posible necesidad de revascularización **(fig. 236-16)**.

La justificación de las imágenes de esfuerzo en las estrategias de análisis se ha basado en la identificación de los pacientes que podrían beneficiarse de la revascularización por medio de estimaciones del miocardio en riesgo sin penetración corporal, más que de estenosis anatómicas identificadas por angiografía. Existe evidencia de que la sola presencia de isquemia moderada a grave identifica a pacientes con mejoría aparente de la supervivencia con revascularización. Los pacientes con isquemia leve o sin isquemia son elegibles para tratamiento médico óptimo. Las ventajas de este método incluyen evitar el cateterismo excesivo con los costos y riesgos relacionados y la posibilidad de realizar intervenciones innecesarias. La precisión diagnóstica aceptable de las pruebas de esfuerzo junto con su estratificación del riesgo y la capacidad de brindar información sobre la isquemia para identificar a pacientes que podrían beneficiarse de la revascularización sugiere la participación potencial como estrategia primaria de imagen en pacientes con probabilidad intermedia a elevada de CAD. Aunque los datos disponibles sugieren una exactitud diagnóstica similar con SPECT y ecocardiografía, pero mayor con PET y CMR, la elección de la estrategia depende de la disponibilidad y la experiencia locales.

Selección de las pruebas en pacientes con CAD conocida El uso y selección de estrategias de análisis en pacientes sintomáticos con CAD confirmada (p. ej., antes de la angiografía, del infarto miocárdico y de la revascularización) difieren de la de los pacientes sin CAD previa. Aunque la ETT estándar es útil para diferenciar el dolor torácico de origen cardiaco o no cardiaco, el ECG durante el ejercicio tiene numerosas limitaciones después de infarto del miocardio y la revascularización (en especial después del injerto de derivación arterial coronaria). Estos pacientes con frecuencia tienen anomalías ECG en reposo. Además, existe la necesidad clínica de documentar la magnitud y localización de la isquemia para dirigir el tratamiento, en especial la posible necesidad de revascularización dirigida. En consecuencia, las pruebas de imagen se prefieren para la valoración de pacientes con CAD conocida.

Existen diferencias importantes en la eficacia de las pruebas de imagen en estos pacientes. Como se mencionó antes, la CTA coronaria tiene limitaciones en pacientes con antecedente de revascularización. La CTA proporciona visualización excelente del injerto de derivación, aunque la circulación original tiende a presentar calcificación intensa y en general no es buen objetivo para los estudios de imagen con CTA. De la misma forma, los artefactos por endoprótesis metálicas también limitan la aplicación de la CTA coronaria en pacientes con antecedente de intervención coronaria percutánea. Si está indicada una estrategia anatómica se prefiere el envío directo a angiografía con penetración corporal.

Los métodos de imagen con esfuerzo son especialmente útiles y se prefieren en pacientes con síntomas de CAD corroborada. Al igual que en pacientes sin antecedentes de CAD, los estudios de imagen normales en pacientes con síntomas y CAD confirmada también identifican a un grupo de bajo riesgo. En aquellos con estudios de imagen de esfuerzo anormales, el grado de anormalidad se relaciona con el riesgo después de la realización de la prueba. Además, los métodos de imagen con esfuerzo pueden localizar y cuantificar la magnitud de la isquemia, con lo que se colabora a la planificación de los procedimientos de revascularización. Al igual que los pacientes con antecedente de CAD, la elección de las estrategias de imagen de esfuerzo depende de la disponibilidad y de la experiencia local.

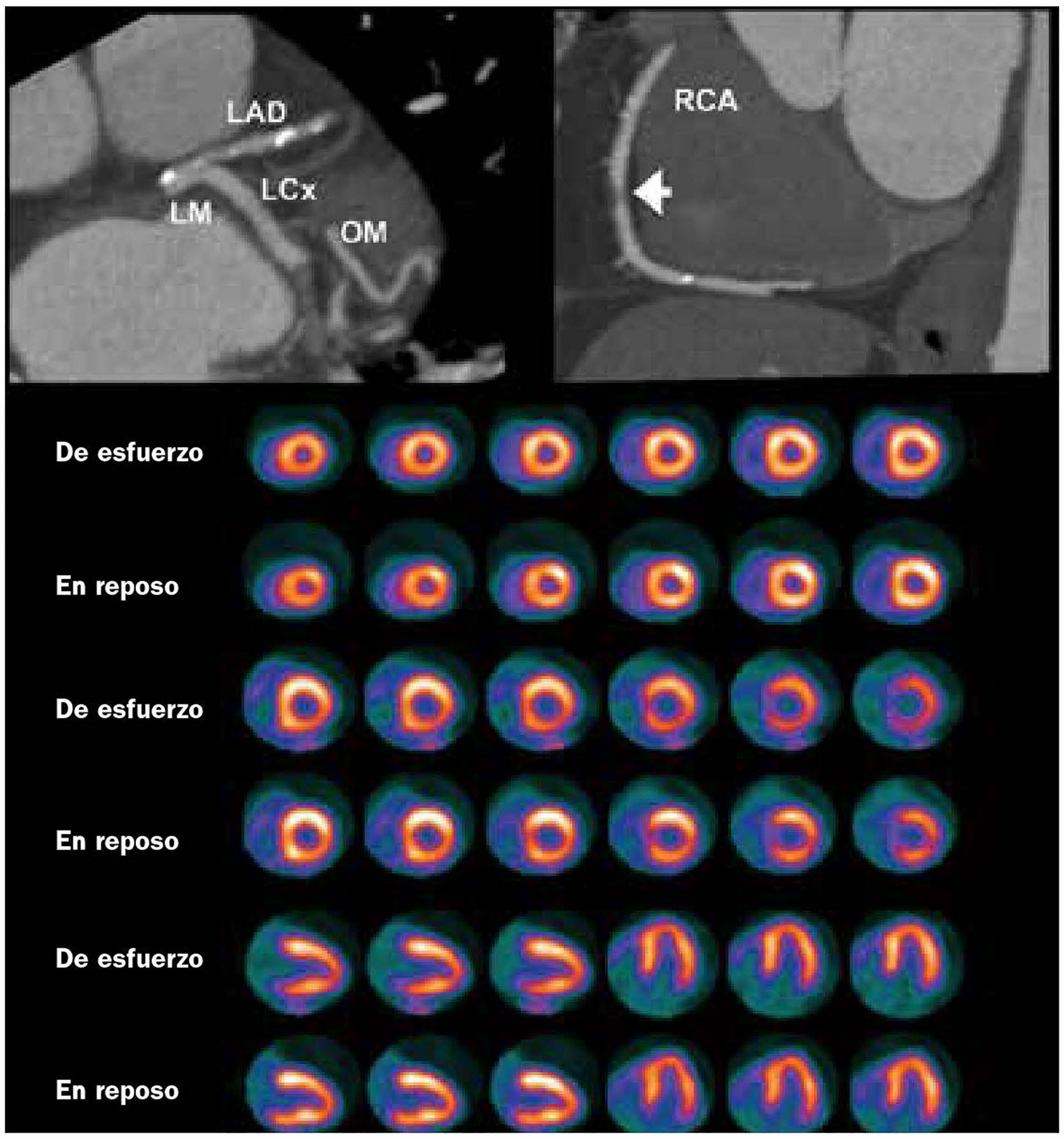


FIGURA 236-16 Selección de proyecciones de la angiografía por tomografía coronaria (CTA) (*panel superior*) y prueba de esfuerzo y CT por emisión de positrones de perfusión miocárdica con rubidio-82 en reposo (*panel inferior*) obtenidos en un varón de 64 años de edad con angina atípica. La CTA demuestra calcificaciones focales densas en la arteria coronaria principal izquierda (LM) y la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) y una placa no calcificada significativa en la arteria coronaria media derecha (RCA, *flecha*). Las imágenes de perfusión miocárdica demostraron falta de evidencia de estenosis que limita el flujo. LCx, arteria circunfleja izquierda; OM, rama marginal obtusa.

Consideraciones sobre las estrategias de pruebas en pacientes que acuden con dolor torácico al servicio de urgencias Aunque el dolor torácico agudo es una razón frecuente para acudir al servicio de urgencias, sólo pocos pacientes tienen síndrome coronario agudo (ACS, *acute coronary syndrome*). Las

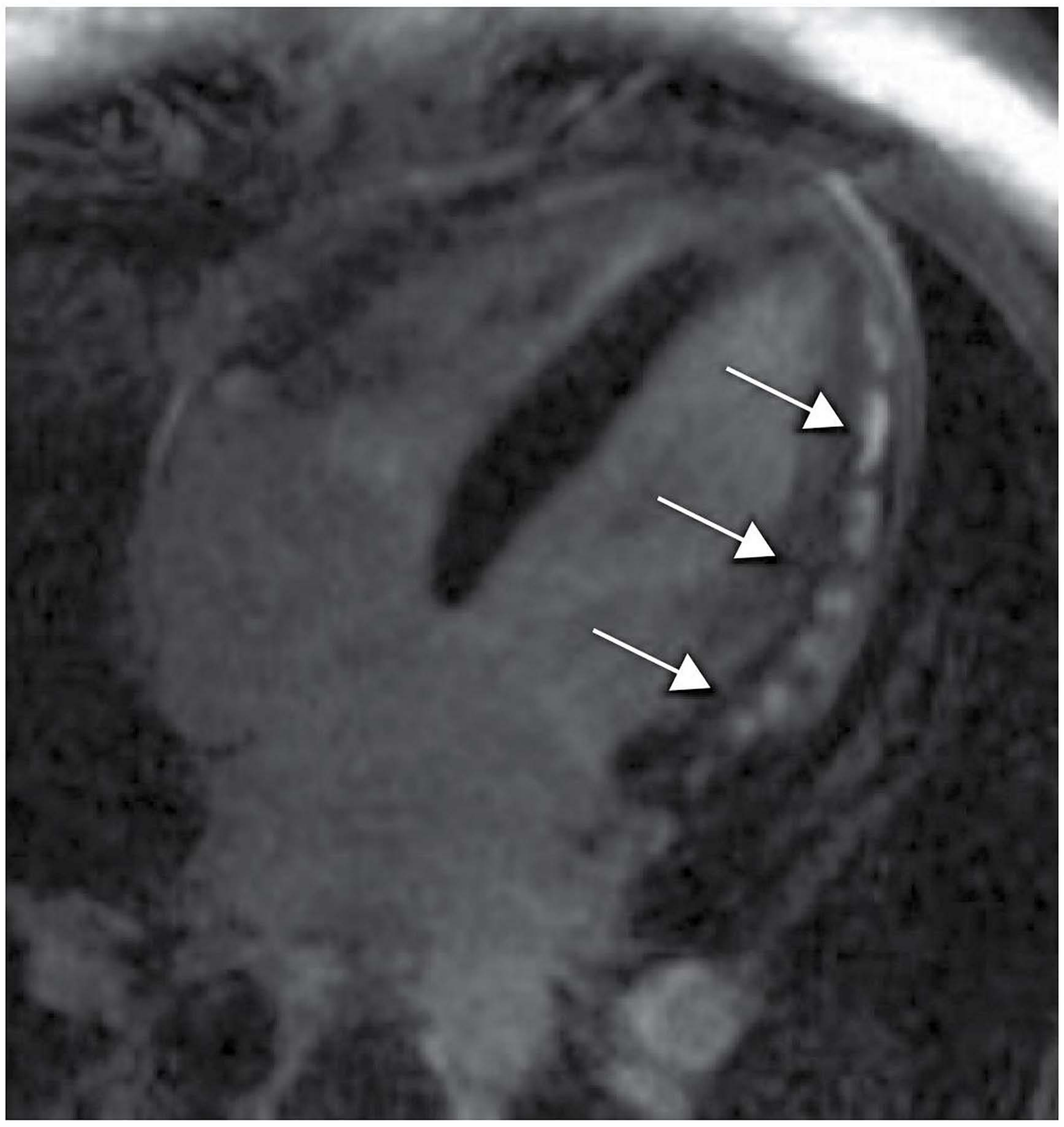


FIGURA 236-17 Imagen con reforzamiento tardío con gadolinio (LGE) en eje largo de cuatro cavidades en un paciente con miocarditis aguda. Observe que la LGE afecta sobre todo la cara epicárdica del miocardio (*flechas*), respetando el endocardio, lo cual es una característica que diferencia la miocarditis del infarto miocárdico, el cual afecta al endocardio. También se observan múltiples focos de LGE que en este caso afectan las paredes laterales del LV. La miocarditis viral a menudo se presenta con este patrón.

estrategias utilizadas en la valoración de estos pacientes incluyen biomarcadores cardiacos novedosos (p. ej., troponina sérica), pruebas tradicionales de esfuerzo (ETT) y estudios de imagen cardiaca sin penetración corporal. En general se acepta que el objetivo primario de esta valoración es descartar ACS y otras enfermedades graves más que la detección de CAD.

La valoración sistemática del dolor torácico agudo en la mayor parte de los centros en Estados Unidos incluye la hospitalización en unidades de dolor torácico a fin de descartar ACS con el uso de ECG seriado y medición de biomarcadores cardiacos. En pacientes selectos pueden utilizarse pruebas de esfuerzo con o sin imagen para la estratificación adicional del riesgo. La ecocardiografía de esfuerzo y las imágenes con radioisótopos son los estudios de imagen utilizados más a menudo en estos pacientes. Los estudios de imagen de CMR de múltiples parámetros se han utilizado con éxito en pacientes con dolor torácico agudo **(video 236-5)**. Por su capacidad para probar múltiples aspectos de la fisiología miocárdica, anatomía cardiaca e identificación de tejidos con imágenes de LGE, la CMR también es útil para diagnosticar enfermedades que simulan ACS (p. ej., miocarditis aguda, miocardiopatía de takotsubo, pericarditis) **(fig. 236-17)**.

Como se comentó antes, la CTA coronaria es una técnica de imagen rápida y precisa para descartar la presencia de CAD y también es apropiada para la valoración de pacientes con dolor torácico agudo **(fig. 236-18)**. Cuatro estudios clínicos con asignación al azar demostraron la factibilidad, seguridad y exactitud de la CTA coronaria en el servicio de urgencias, comparada con la atención usual (que casi siempre incluye imágenes con esfuerzo). Los pacientes en estos estudios clínicos tuvieron riesgo clínico muy bajo. En general, no se informaron muertes y hubo muy pocos infartos del miocardio sin diferencias entre los grupos. No hubo diferencias en las visitas a los servicios de urgencias después del alta o en nuevas hospitalizaciones. Tales estudios demostraron disminución de la estancia hospitalaria con la CTA coronaria; la mayor parte de los casos, aunque no en todos, informó disminución del costo. Una observación de un metaanálisis reciente fue que, en comparación con la atención habitual, la mayoría de los pacientes asignados a CTA coronaria fueron sometidos a cateterismo cardiaco (6.3 en comparación con 8.4%, respectivamente) y revascularización (2.6 en comparación con 4.6%, respectivamente). El incremento relativo de la frecuencia en los envíos a cateterismo cardiaco y revascularización después de la CTA coronaria comparó las estrategias de imagen con esfuerzo que también se observan en pacientes con síndromes de dolor torácico estable.

En conjunto, los datos disponibles sugieren claramente que no todos los pacientes que acuden con dolor torácico agudo requieren estudios de imagen especializados. Los pacientes con riesgo clínico muy bajo y resultados negativos en la medición de biomarcadores (en especial los análisis de troponina de alta sensibilidad) pueden ser clasificados con seguridad. El uso de estudios de imágenes en pacientes con riesgo intermedio debe considerarse con cuidado, sobre todo por los costos descritos antes.

VALVULOPATÍA CARDIACA

Las anomalías de cualquiera de las cuatro estructuras valvulares en el corazón pueden causar disfunción cardiaca importante, insuficiencia cardiaca o incluso la muerte. Se han utilizado ecocardiografía, CMR y CT cardiaca para valorar la valvulopatía cardiaca, aunque en general la ecocardiografía se considera la prueba de imagen a realizarse en primer lugar para dicha valoración. Además, la ecocardiografía es el método de detección más rentable para las valvulopatías cardiacas. En algunos casos, la CMR puede complementar la ecocardiografía cuando la ventana acústica ecocardiográfica es inadecuada, si es necesario cuantificar los datos del flujo sanguíneo con mayor precisión o proporcionar una valoración complementaria de las estructuras vasculares adyacentes que son relevantes para la valvulopatía.

La ecocardiografía puede utilizarse para valorar lesiones de insuficiencia y de estenosis de cualquiera de las válvulas cardiacas. Las indicaciones típicas de ecocardiografía para valorar las valvulopatías cardiacas incluyen soplos cardiacos identificados en la exploración física, síntomas de disnea que podrían representar valvulopatía cardiaca, síncope o presíncope y exámenes preoperatorios en pacientes que se someterán a derivación cardiaca. Un estudio estándar de ecocardiografía debe incluir la valoración cuantitativa y cualitativa de todas las válvulas sin importar la indicación y debe servir como una prueba de detección adecuada para la valvulopatía significativa.

Valoración de la estenosis aórtica Este trastorno es una de las formas más comunes de valvulopatía cardiaca; ocurre más a menudo por progresión gradual de la calcificación valvular en válvulas normales y con

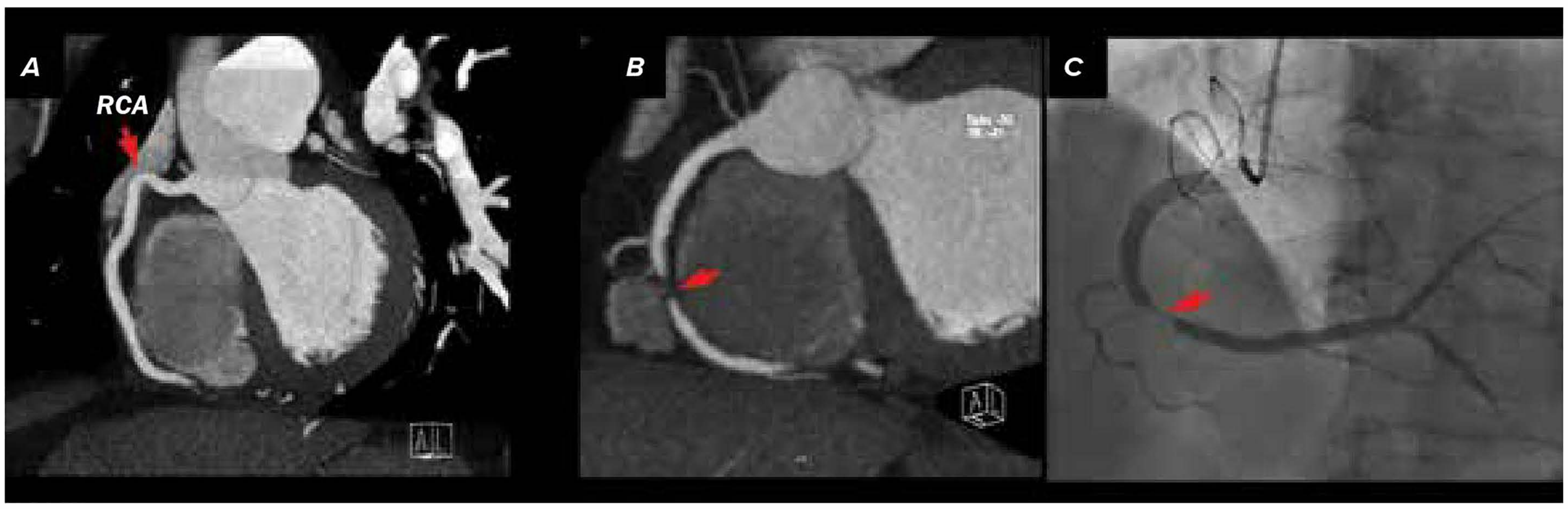


FIGURA 236-18 Imágenes angiográficas por tomografía computarizada coronaria (CTA) representativas, de dos pacientes que acudieron al servicio de urgencias con dolor torácico y biomarcadores negativos. El paciente de la imagen ***A*** tenía arterias coronarias normales desde el punto de vista angiográfico; se observan imágenes representativas de la arteria coronaria derecha (RCA). ***B*** y ***C*** muestran estenosis significativa correspondiente en la porción media de la RCA tanto en la CTA (***B***) como en la proyección angiográfica con penetración corporal (***C***). *(Imágenes cortesía del Dr. Quynh Truong, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)*

FIGURA 236-19 **Válvula aórtica normal** en una proyección paraesternal de eje largo (***A***) y una proyección de eje corto (***B***); se observa una válvula aórtica bicúspide típica con orientación de las valvas a las 10 y a las 4 de acuerdo con las manecillas del reloj (***C***).

anomalías congénitas. La valoración de la estenosis aórtica se realiza más a menudo con ecocardiografía, aunque se han desarrollado técnicas para valoración cuantitativa de la estenosis aórtica con CMR; desde la década pasada cada vez se utilizan más a menudo. En general, la valoración ecocardiográfica inicia con la inspección visual de la válvula. Esto permite la valoración de la morfología valvular ya sea tricúspide, bicúspide o de otra variante, el grado de calcificación de las valvas y el desplazamiento de las mismas.

La válvula aórtica normal consiste en tres valvas: la coronaria derecha, coronaria izquierda y la valva no coronaria. Las anomalías del desarrollo de las valvas son de las anomalías cardiacas congénitas más comunes, de las cuales la más frecuente es la válvula aórtica bicúspide, con dos valvas en lugar de tres **(fig. 236-19)**. La válvula aórtica puede visualizarse en la ecocardiografía, aunque en ocasiones puede ser difícil de diferenciar una válvula aórtica bicúspide de sus variantes, incluida la presencia de una comisura vestigial (rafe). La válvula aórtica bicúspide, una de las anomalías congénitas más comunes, predispone a la estenosis y a la insuficiencia aórticas.

El grado de estenosis aórtica se valora por el cálculo del gradiente de presión a través de la válvula y el área valvular. Los pacientes con estenosis aórtica moderada o grave por lo general tienen velocidades máximas instantáneas de 3.0 m/s y más elevadas; a menudo tienen más de 4.0 m/s, lo que corresponde a gradientes de presión de 36 y 64 mm Hg, de forma respectiva. Como los gradientes de presión a través de la válvula aórtica pueden subestimarse en pacientes con disfunción grave del LV, el cálculo del área valvular por el principio de continuidad es la técnica más precisa para valorar la gravedad de la estenosis. Sin embargo, la valoración de pacientes con estenosis aórtica de bajo flujo o bajo gradiente puede ser difícil y en ocasiones requiere pruebas de provocación como ecocardiografía con dobutamina. En tales casos es importante diferenciar si la válvula es capaz de abrirse aún más o si se comporta simplemente como una válvula estenótica por un bajo gradiente de presión.

Áreas de válvula aórtica <1.0 cm^2 se consideran lesiones graves, y áreas valvulares <0.6 cm^2 se consideran críticas. Los pacientes con buena función ventricular izquierda a menudo pueden tolerar la estenosis aórtica grave por un periodo considerable, pero no deben utilizarse las áreas o gradientes valvulares solos si un paciente será sometido a cirugía de válvula aórtica, ya que ésta continúa como una decisión crítica.

Algunos pacientes con estenosis aórtica aparente en realidad tienen obstrucción subvalvular o incluso supravalvular. La miocardiopatía hipertrófica representa la forma clásica de estenosis aórtica subvalvular, pero ésta suele diferenciarse con facilidad de la estenosis aórtica en la ecocardiografía, ya que puede observarse la abertura de las valvas durante la sístole. Las membranas subaórticas pueden comportarse de manera muy similar a la estenosis de las valvas aórticas; las membranas por sí mismas pueden ser muy delgadas y difíciles de observar, aunque la presencia de un soplo, un gradiente transvalvular en las valvas aórticas que parecen abrirse normalmente es muy sugestivo de la presencia de una membrana. La estenosis aórtica supravalvular también ocurre, aunque es extremadamente poco común.

La aparición de la intervención de las válvulas aórticas a través de un catéter como opción terapéutica para pacientes con estenosis aórtica grave que no son elegibles para sustitución quirúrgica ha resultado una función clínica muy importante para las imágenes de múltiples modalidades. Las imágenes desempeñan una función crítica en la planificación antes del procedimiento, para la optimización de la implantación durante el procedimiento y para la vigilancia de estos pacientes. La CT desempeña una función importante para definir la elegibilidad para el sitio de acceso propuesto (CTA de la aorta y de las arterias iliacas) y para definir las relaciones anatómicas entre la válvula aórtica y la raíz aórtica, el LV y los orificios coronarios. La CT cardiaca y la TE también se han utilizado para definir el tamaño del dispositivo. Se utiliza la TE durante la implantación del dispositivo para asegurar la mejor compatibilidad entre la prótesis y el paciente, para valorar la posición y la función de la prótesis después de la implantación e identificar complicaciones inmediatas (p. ej., insuficiencia aórtica, fuga paravalvular por incompatibilidad entre el paciente y la prótesis). La ecocardiografía es la modalidad de imagen preferida para la vigilancia a largo plazo.

Valoración de la insuficiencia aórtica La valoración de la insuficiencia aórtica requiere valoración cualitativa de la estructura de la válvula aórtica. La insuficiencia aórtica es una anomalía congénita común de dicha válvula, que más a menudo corresponde a una válvula aórtica bicúspide. La insuficiencia aórtica a menudo coexiste con estenosis aórtica; es común en pacientes con estenosis e insuficiencia aórtica grave. Las anomalías congénitas de las valvas aórticas, como la válvula aórtica bicúspide, son causas comunes de insuficiencia aórtica. La dilatación de la raíz aórtica, como ocurre en pacientes con hipertensión y otros trastornos en los cuales ocurre dilatación cardiaca, también puede ocasionar insuficiencia aórtica incluso cuando las valvas son intrínsecamente normales por coaptación inadecuada de las valvas. La dilatación de la raíz aórtica es común en pacientes con insuficiencia aórtica, como causa o como lesión coexistente; en estos pacientes deben medirse y vigilarse la raíz aórtica y aorta ascendente **(fig. 236-20)**.

Como la insuficiencia aórtica puede ocasionar dilatación del LV con el tiempo con reducción final de la función ventricular, la atención de pacientes con insuficiencia aórtica requiere valoración seriada del tamaño y función ventriculares. Los pacientes cuyos ventrículos se dilatan más allá de un diámetro telesistólico de 5.5 cm o aquellos con disminución de la LVEF por debajo de cifras normales, se encuentran en riesgo significativamente más alto de muerte o de insuficiencia cardiaca; estas mediciones a menudo se utilizan para decidir la necesidad de cirugía valvular. La cuantificación de la insuficiencia misma puede realizarse con varios métodos. La valoración visual semicuantitativa del ancho de un chorro de regurgitación y su profundidad con Doppler de flujo a color es el método más utilizado. El diámetro del chorro como razón del diámetro del infundíbulo ventricular izquierdo proximal a la válvula representa uno de los índices más fiables de gravedad; se correlaciona bien con la valoración angiográfica. De la misma forma, la vena contracta, que representa el diámetro más

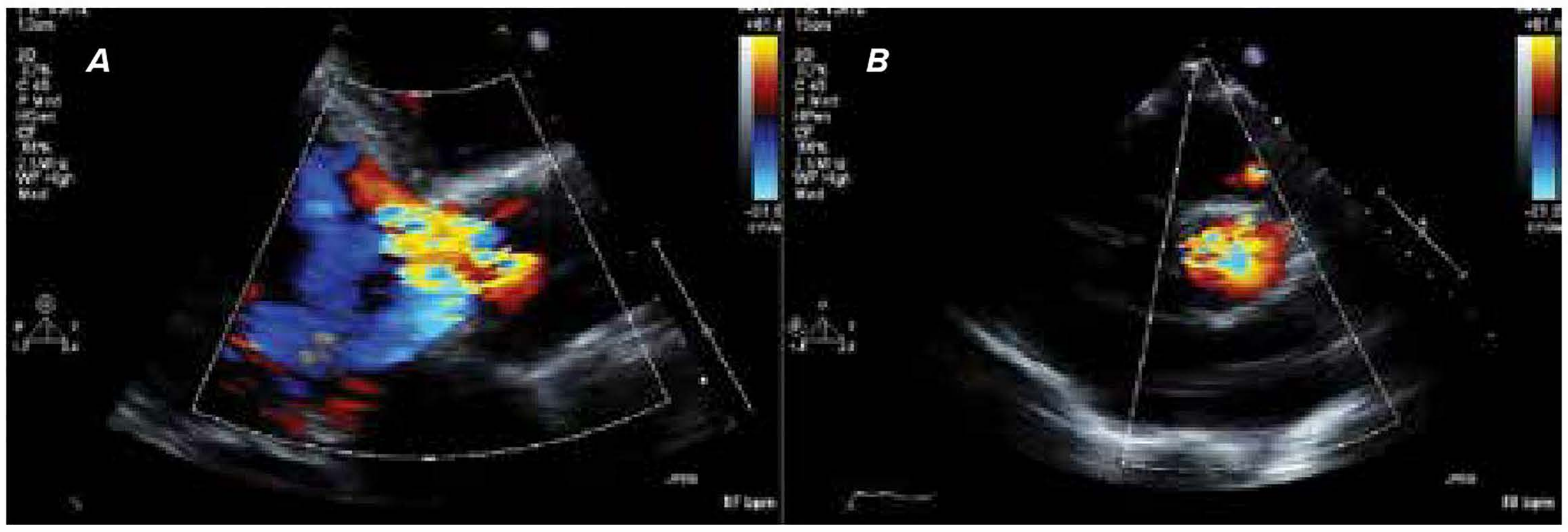


FIGURA 236-20 **Insuficiencia aórtica visualizada por ecografía Doppler de flujo a color** en una proyección en el eje paraesternal largo (***A***) y en una proyección paraesternal de eje corto (***B***).

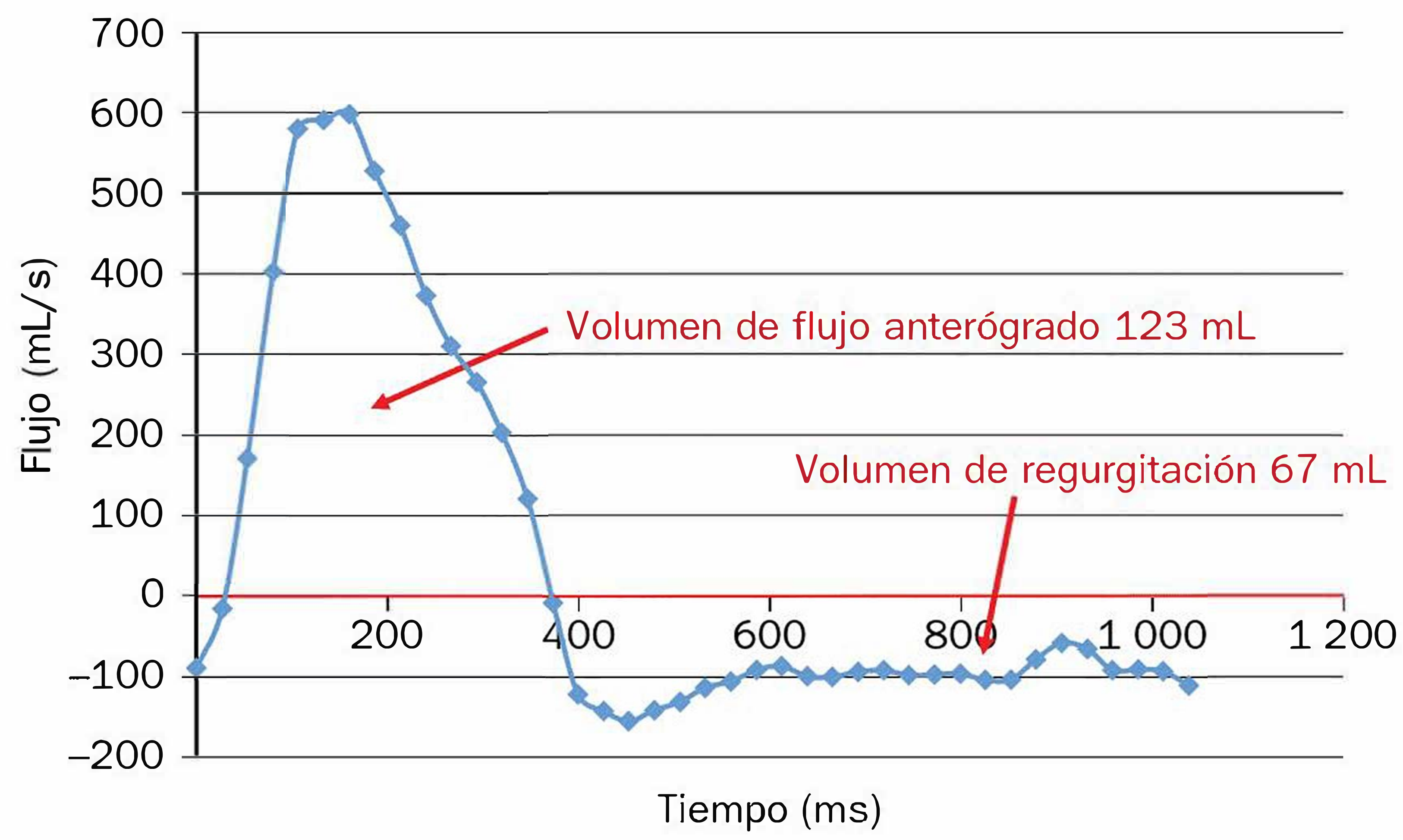


FIGURA 236-21 Curva de flujo resultante generada por imágenes en fase de contraste que demuestra flujo anterógrado de 123 mL y un volumen de regurgitación de 67 mL, lo que origina una fracción de regurgitación de 54%, que indica insuficiencia aórtica grave.

pequeño de flujo regurgitante al nivel de la válvula, puede utilizarse para valorar la gravedad de la insuficiencia aórtica. Otros métodos con Doppler incluyen la valoración de la semivida de presión con la tasa de reducción del gradiente de presiones entre la aorta y el LV, una medición de la gravedad de la insuficiencia aórtica, así como la valoración del flujo aórtico invertido en la aorta descendente. El volumen regurgitante puede calcularse al comparar el flujo a través de las válvulas aórtica y pulmonar, asumiendo que la válvula pulmonar sea suficiente.

La CMR ofrece varias ventajas sobre la ecocardiografía en la valoración de la insuficiencia aórtica; puede ser más precisa que la ecocardiografía para valorar pequeños cambios en el tamaño con función cardiaca que ocurre con el tiempo en pacientes con insuficiencia aórtica. Además, las técnicas de CMR pueden ser muy precisas para cuantificar el volumen de regurgitación en pacientes con insuficiencia aórtica, una limitación conocida de la ecocardiografía; también pueden capturar imágenes tridimensionales del tamaño aórtico que en ocasiones son útiles para establecer la causa de la insuficiencia aórtica o para vigilar al paciente **(fig. 236-21 y video 236-6)**.

Valoración de la insuficiencia mitral La válvula mitral normal se compone de valvas anterior y posterior en una configuración en silla de montar **(fig. 236-22)**. Las valvas están unidas a los músculos papilares a través de las cuerdas tendinosas insertadas en el lado ventricular de las valvas. La insuficiencia mitral puede ocurrir por anomalías en las valvas, en las estructuras de las cuerdas o de los ventrículos o en cualquier combinación de éstas **(fig. 236-23)**.

El prolapso de la válvula mitral, en el cual una de las valvas se desplaza por detrás del plano de la otra valva, puede ser causada por degeneración mixomatosa de las válvulas y redundancia de las valvas, rotura de las estructuras de las cuerdas por enfermedades degenerativas o bien, rotura o disfunción de los músculos papilares por infarto miocárdico. El chorro de insuficiencia puede visualizarse con Doppler de flujo a color. La velocidad del chorro de regurgitación depende del gradiente de presión entre las dos cavidades. Esta velocidad tiende a ser muy elevada en caso de lesiones con insuficiencia de lado izquierdo, lo que incluye las insuficiencias mitral y aórtica; esto ocasiona flujo turbulento en el estudio Doppler de flujo a color (fig. 236-23). El cálculo visual del Doppler de flujo a color suele ser suficiente para la valoración cualitativa de la gravedad del chorro de regurgitación, pero puede subestimar o sobreestimar de manera espectacular la gravedad del reflujo, en particular cuando el chorro de regurgitación es bastante excéntrico. Por tal razón, en general se recomienda la valoración cuantitativa, en especial cuando se toman decisiones clínicas con respecto a la intervención quirúrgica. El método del área de superficie de isovelocidad (PISA, *isovelocity surface area*) general se utiliza para la valoración cuantitativa de la gravedad de la insuficiencia mitral. Este método se basa en el cálculo de la velocidad de aceleración de flujo a una distancia específica proximal a la válvula con la suposición de que el flujo se acelera en hemiesferas concéntricas.

Al igual que con la insuficiencia aórtica, la valoración de la estructura y función ventriculares también son parte integral de la valoración de la insuficiencia mitral. Aunque algunos pacientes tienen insuficiencia mitral por anomalías intrínsecas de la válvula misma, en otros la válvula puede estar relativamente normal pero la insuficiencia mitral puede ser secundaria a dilatación y remodelamiento del LV. La insuficiencia mitral denominada funcional en general es secundaria al desplazamiento apical de los músculos papilares en el ventrículo dilatado, lo que da origen a desplazamiento de las valvas de la válvula mitral hacia el vértice del corazón, lo que ocasiona mala coaptación durante la sístole con la insuficiencia mitral central relativa resultante. Este tipo de insuficiencia mitral puede diferenciarse de la valvulopatía mitral intrínseca; el procedimiento o tratamiento quirúrgico de estas alteraciones puede ser bastante diferente. El conocimiento de la causa de la insuficiencia mitral puede ser importante para la planificación de la cirugía de la válvula mitral. Además, los nuevos procedimientos para la valvulopatía mitral pueden diferir dependiendo de la causa.

La dilatación ventricular es un factor pronóstico importante de los resultados en pacientes con insuficiencia mitral de cualquier causa. Es importante notar que, en un paciente con insuficiencia mitral significativa, una gran proporción de la sangre que se expulsa del LV con cada latido presentará regurgitación, con lo que se incrementa de forma artificial la fracción de expulsión. Así, una fracción de expulsión de 55% en un individuo con insuficiencia mitral grave en general representa una reducción sustancial de la función sistólica del miocardio.

La CMR puede ser útil para valorar la insuficiencia mitral en un subgrupo de pacientes cuando es inadecuada la valoración ecocardiográfica. La CMR puede cuantificar de manera directa el volumen de regurgitación de una insuficiencia mitral o cuantificar de manera indirecta el volumen de regurgitación al medir la diferencia del volumen sistólico del LV y el flujo aórtico anterógrado.

Valoración de la estenosis mitral La enfermedad mitral reumática es la causa más común de estenosis mitral, aunque ésta puede ser consecuencia de calcificaciones graves de las valvas mitrales; tiene un aspecto distinto caracterizado por fijación de la punta de las valvas y la flexibilidad relativa de las mismas, lo que ocasiona una deformación similar a un palo de hockey, en particular de la valva anterior **(fig. 236-24)**. El estrechamiento del orificio mitral impide el flujo desde la aurícula izquierda hasta el LV, dando origen a incremento de la presión en la aurícula izquierda, que se transmite en sentido retrógrado hacia la vasculatura pulmonar y hacia las cavidades derechas del corazón. Cuando se sospecha estenosis mitral, la ecocardiografía es útil para determinar la causa (específicamente si es de origen traumático o no), para el cálculo de áreas valvulares y gradientes a través de la válvula, para valorar la aurícula izquierda, así como el tamaño y función del ventrículo derecho. La valoración del tamaño de la aurícula izquierda y del tamaño en función del ventrículo derecho es útil para establecer la gravedad de la estenosis mitral.

INFARTO DEL MIOCARDIO E INSUFICIENCIA CARDIACA

Utilidad de los estudios de imagen después de infarto miocárdico Tales estudios pueden ser en particular útiles en la vigilancia inmediata y a largo plazo de pacientes con infarto del miocardio. Como se explicó antes, las imágenes LGE por CMR son la mejor técnica para valorar la presencia o la magnitud de miocardio infartado. En un estudio multicéntrico reciente, las imágenes LGE con CMR identificaron con precisión la ubicación del infarto; detectaron infartos agudos y crónicos con una sensibilidad de 99 y 94%, respectivamente. Además, las regiones de obstrucción microvascular (no de reflujo) pueden observarse como áreas hipodensas con un centro de región brillante del infarto **(fig. 236-25)**. La presencia de LGE y la obstrucción microvascular son marcadores de incremento del riesgo clínico.

La ecocardiografía a menudo se utiliza para valorar la función miocárdica inmediatamente después de un infarto miocárdico, pero el aturdimiento miocárdico es común en etapas tempranas después del infarto del miocardio, sobre todo en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión. En estos pacientes, es común una recuperación parcial o completa de la función ventricular en varios días, de forma que el cálculo de la fracción de expulsión puede ser confuso. En pacientes con infarto del miocardio no complicado, los estudios de imagen en general pueden diferirse por varios días para que pueda realizarse una valoración más precisa de la función cardiaca, incluido el movimiento parietal regional **(fig. 236-26)**.

La ecocardiografía es el mejor método para la valoración de pacientes con sospecha de complicaciones mecánicas después del infarto del miocardio. Esto incluye la insuficiencia mitral como resultado de la disfunción con rotura de los músculos papilares, defectos del tabique ventricular o incluso rotura cardiaca. Un soplo sistólico intenso nuevo debe hacer surgir la sospecha de insuficiencia mitral grave o una comunicación interventricular. La rotura cardiaca a menudo es catastrófica, pero también pueden ocurrir roturas contenidas, conocidas como pseudoaneurismas; el diagnóstico y el tratamiento crítico inmediatos son la mejor forma para maximizar la supervivencia. La presencia de trombos en el espacio pericárdico

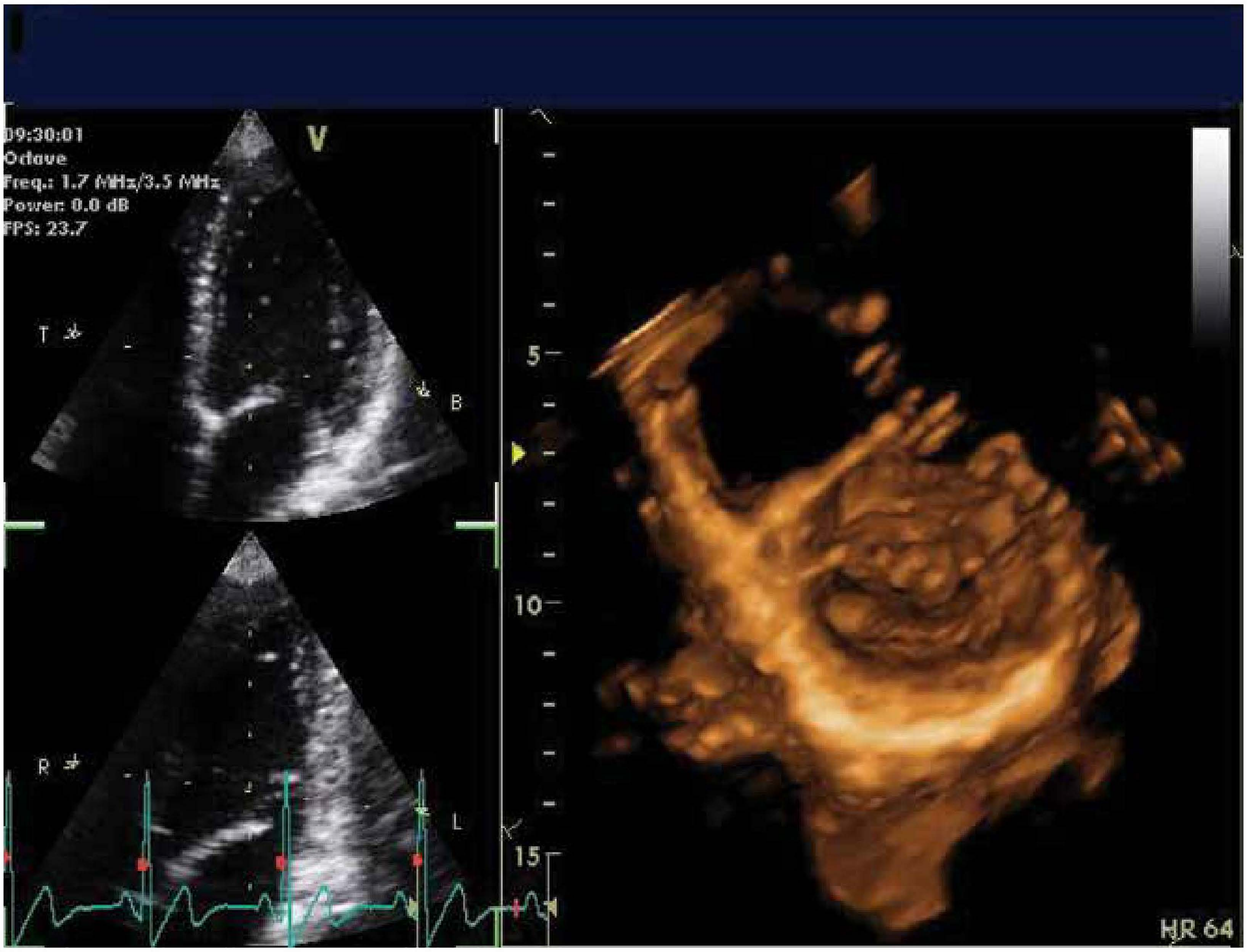


FIGURA 236-22 Válvula mitral normal en imágenes bidimensionales (*izquierda*) y tridimensionales (*derecha*).

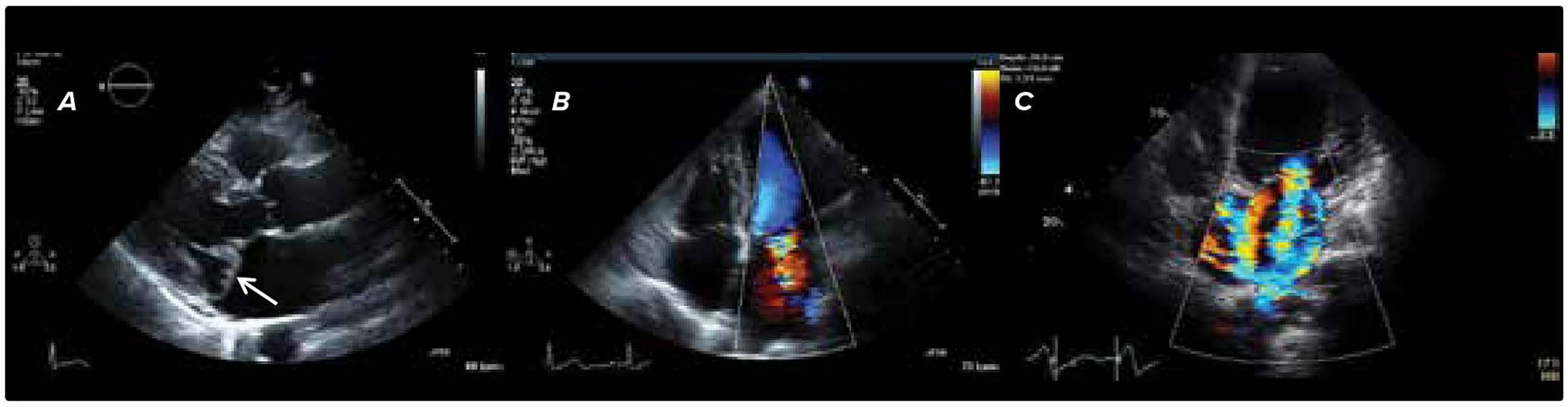


FIGURA 236-23 ***A.*** Prolapso de la válvula mitral con visualización de la valva posterior colapsada por detrás del plano de la valva anterior (*flecha*). ***B.*** Doppler de flujo a color que muestra insuficiencia mitral en un paciente con prolapso de la válvula mitral. ***C.*** Insuficiencia mitral funcional grave en un paciente con dilatación del LV.

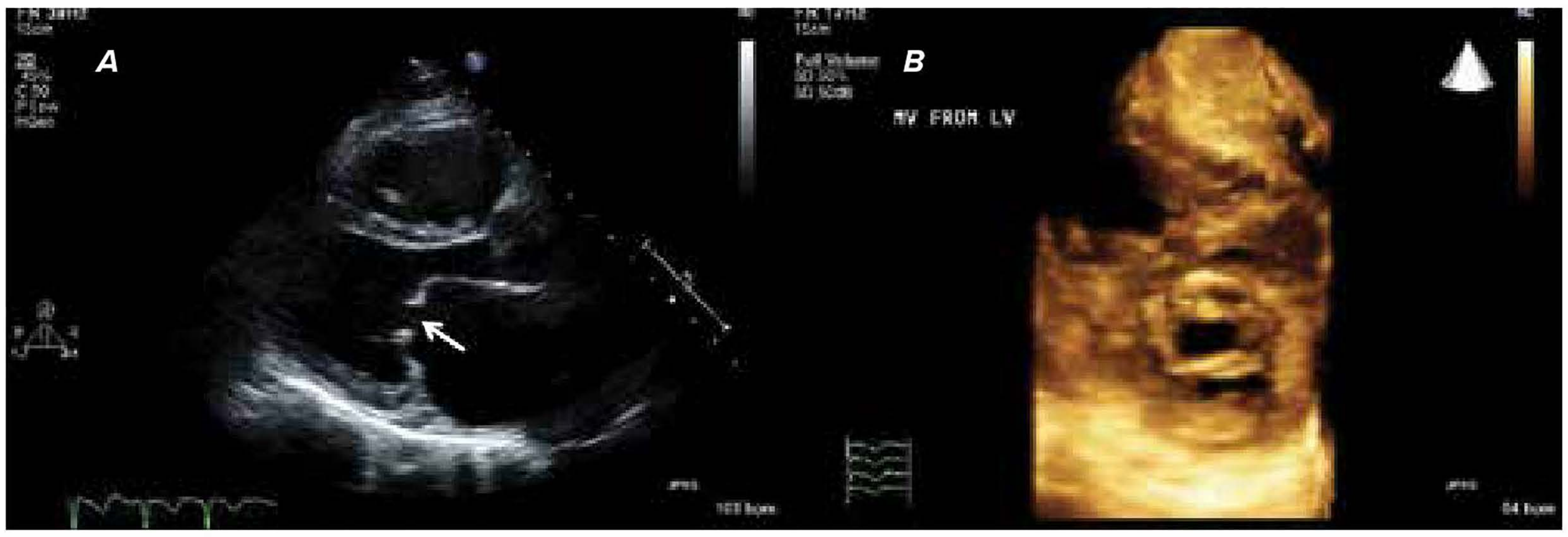


FIGURA 236-24 ***A.*** Estenosis reumática de la válvula mitral que muestra valvas flexibles fijas en la punta (*flecha*). Obsérvese el aumento de tamaño característico de la aurícula izquierda. ***B.*** Estenosis mitral visualizada en una ecocardiografía tridimensional.

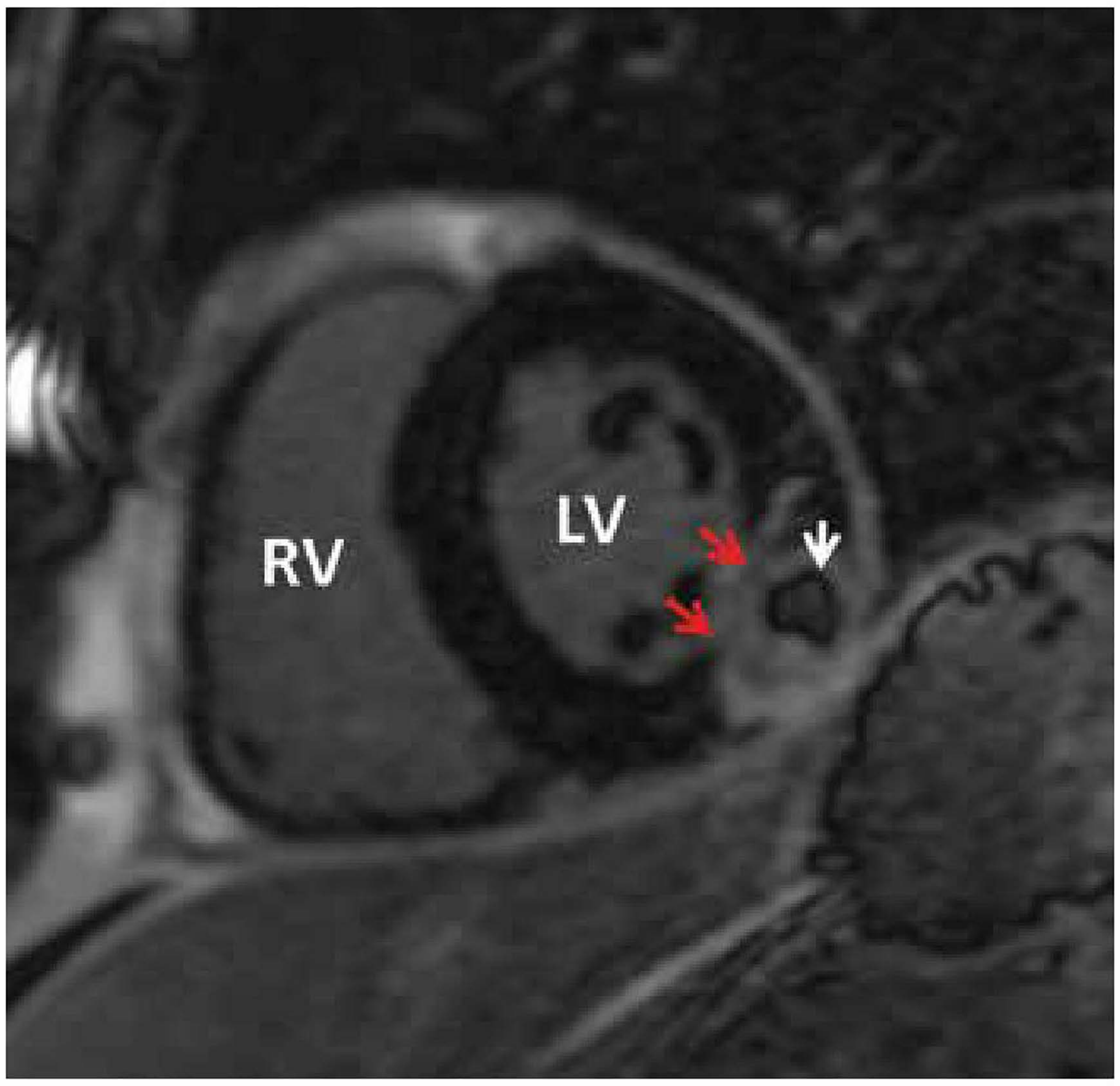


FIGURA 236-25 Ejemplo de un paciente con infarto del miocardio con elevación del segmento ST inferior después de varios días de dolor precordial intermitente. La MRI confirmó un infarto miocárdico inferior por la localización de LGE (*flechas rojas*). Además había una zona central de obstrucción microvascular (región oscura rodeada por el LGE brillante, flecha blanca). RV, ventrículo derecho; LV, ventrículo izquierdo.

después de infarto del miocardio debe hacer surgir la sospecha de rotura miocárdica, lo que representa una urgencia quirúrgica.

Algunos pacientes muestran dilatación y disfunción progresiva del LV, conocida como remodelamiento cardiaco, después de infarto del miocardio. La valoración de la función cardiaca y el movimiento regional de la pared es útil en el periodo de vigilancia, por lo general entre uno y seis meses después del infarto. La persistencia de la disfunción sistólica del LV después del infarto se utiliza para determinar el tipo de tratamiento (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina, que típicamente se utilizan en pacientes con disfunción sistólica después de infarto del miocardio).

En pacientes con infarto miocárdico agudo o subagudo, la investigación de la isquemia residual, de la viabilidad o de ambas en ocasiones es una cuestión clínica importante, sobre todo entre aquellos con síntomas recidivantes después de infarto miocárdico **(fig. 236-27)**. Todas las técnicas de imagen cardiaca proporcionan información con respecto a la viabilidad miocárdica y la isquemia. Los datos disponibles sugieren que las imágenes por radioisótopos, en particular la PET, son muy sensibles, con un valor predictivo negativo más alto que la ecocardiografía con dobutamina. Por el contrario, la ecocardiografía con dobutamina tiende a asociarse con mayor especificidad y precisión predictiva positiva que los métodos de imagen con radioisótopos. La experiencia con CMR sugiere que ofrece precisión predictiva similar a la observada con la ecocardiografía con dobutamina.

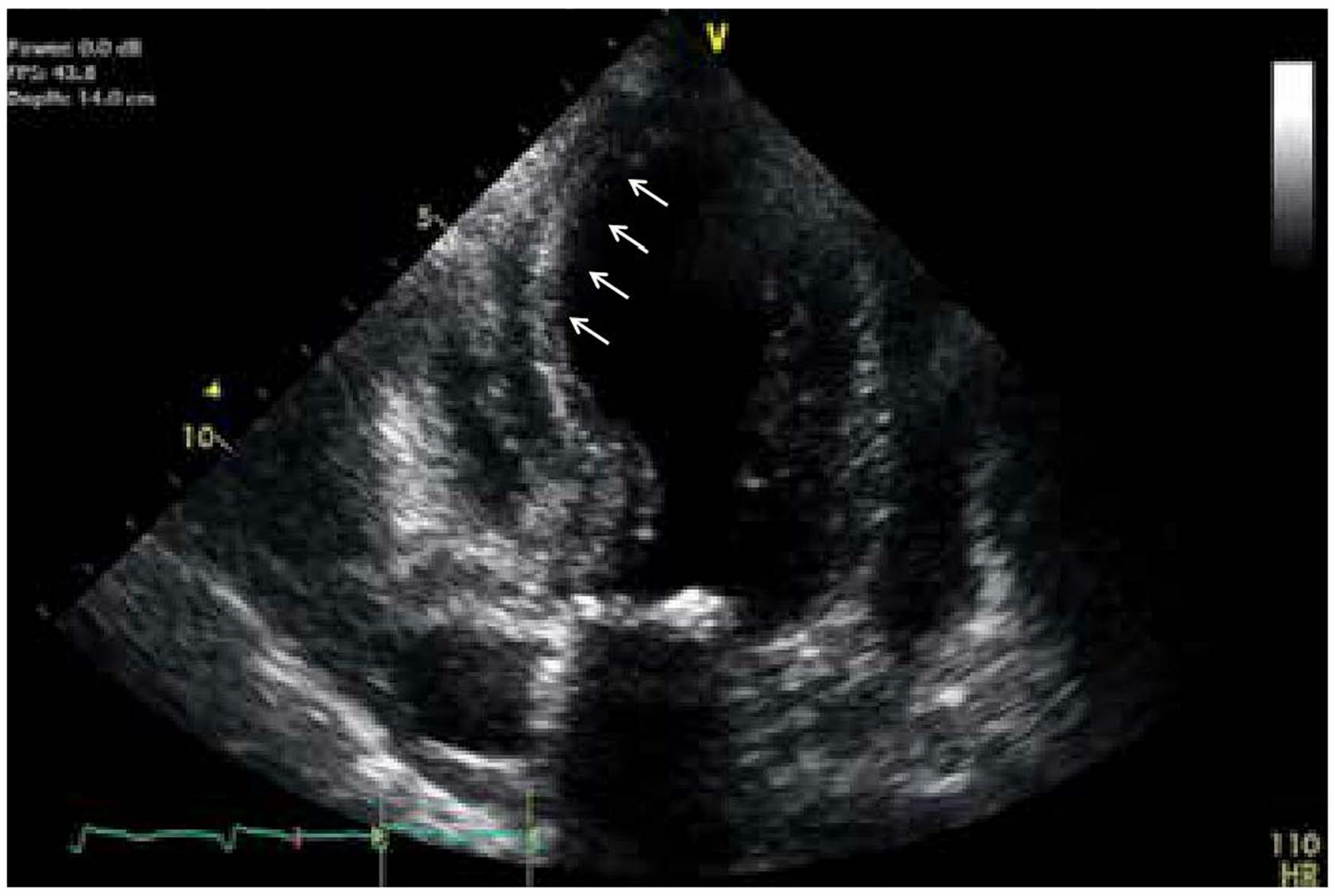


FIGURA 236-26 Infarto miocárdico agudo en la distribución de la arteria descendente anterior izquierda en una imagen telesistólica que muestra acinecia regional (*flechas*).

Utilidad de los estudios de imagen en la insuficiencia cardiaca de inicio reciente La ecocardiografía suele ser la prueba de primera línea en pacientes con insuficiencia cardiaca de inicio reciente. Como se revisó antes, esta prueba proporciona una valoración directa de la función ventricular y es útil en la diferenciación de pacientes con disminución de la fracción de expulsión de aquellos con conservación de la fracción de expulsión. Además, proporciona información estructural adicional lo que incluye la valoración de las válvulas, del miocardio y del pericardio.

Aunque la angiografía coronaria se realiza a menudo en pacientes con disminución de la fracción de expulsión, la determinación de la causa de la insuficiencia cardiaca en un paciente individual puede ser difícil, incluso si hay CAD obstructiva en el estudio angiográfico. Además, los pacientes con insuficiencia cardiaca y sin CAD angiográfica pueden tener angina típica o anomalías de la cinética parietal regional en los estudios de imagen sin penetración corporal, mientras que los pacientes con CAD obstructiva angiográfica podrían no tener síntomas de angina o antecedente de infarto miocárdico. Así, la clasificación apropiada para cualquier paciente no siempre es clara; a menudo se requiere información complementaria de angiografía coronaria e imágenes sin penetración corporal. Los estudios de esfuerzo, ya sea con imágenes con radioisótopos o por ecocardiografía puede ser de utilidad para delimitar la extensión y gravedad de la isquemia miocárdica inducible y la viabilidad del miocardio. La CMR multiparamétrica puede ser bastante útil en el diagnóstico diferencial de las causas de insuficiencia cardiaca. Además de cuantificar el volumen y la función de los ventrículos derecho e izquierdo, la CMR puede proporcionar información con respecto a la isquemia y cicatrices miocárdicas. El patrón de LGE ayuda a diferenciar el infarto (que con frecuencia inicia en el subendocardio y afecta el territorio coronario) de otras formas de miocardiopatías infiltrativas o inflamatorias (que por lo general involucran las capas subepicárdicas y mesoepicárdicas sin seguir una distribución coronaria) **(fig. 236-28)**. Además, puede valorar la presencia de edema miocárdico (p. ej., miocarditis) y cuantificar el depósito miocárdico de hierro que puede llevar a toxicidad cardiaca. La miocardiopatía infiltrativa como la amiloidosis por lo general tiene un patrón de miocardiopatía restrictiva (crecimiento auricular bilateral y engrosamiento de la pared biventricular). La CMR de pacientes con amiloidosis cardiaca a menudo también muestra un patrón característico de infiltración endocárdica difusa del ventrículo y aurícula izquierdos (fig. 236-28). La miocardiopatía hipertrófica tiene grados variables de incremento del grosor ventricular; a menudo se observa con obstrucción del infundíbulo ventricular y LGE intensa en regiones con hipertrofia notable **(fig. 236-29)**. La CMR también puede cuantificar el contenido de hierro miocárdico en pacientes con riesgo de miocardiopatía por sobrecarga de hierro **(video 236-7)**.

Las imágenes metabólicas por PET tienen una función complementaria en la valoración de las miocardiopatías inflamatorias, sobre todo en la sarcoidosis, en la que la presencia de captación focal o difusa de glucosa ayuda a identificar regiones con inflamación activa. Además, en pacientes sometidos a tratamiento de inmunodepresión, a menudo se utiliza la PET para vigilar la respuesta al tratamiento **(fig. 236-30)**. En pacientes con miocardiopatía isquémica, las imágenes con radioisótopos en general, y con PET en particular, se utilizan a menudo para cuantificar la presencia y extensión de la isquemia miocárdica y su viabilidad para colaborar en la toma de decisiones clínicas relacionadas con la revascularización miocárdica (fig. 236-26).

VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO POR CÁNCER

Los tratamientos utilizados para el cáncer pueden tener efectos adversos en el aparato cardiovascular. Conforme la eficacia del tratamiento del cáncer y la supervivencia mejoran, muchos pacientes se presentan con efectos adversos tardíos por la quimioterapia, por la radioterapia o por ambas en la función cardiovascular. Así, la morbimortalidad por complicaciones cardiovasculares tardías pone en riesgo la mejoría inicial de la supervivencia del cáncer, sobre todo en niños y adultos jóvenes. La identificación y tratamiento oportunos de la lesión de las células miocárdicas son críticas para la aplicación exitosa de tratamientos preventivos, pero esto es difícil porque los efectos secundarios sobre la función cardiaca son manifestaciones relativamente tardías después de la exposición a antineoplásicos.

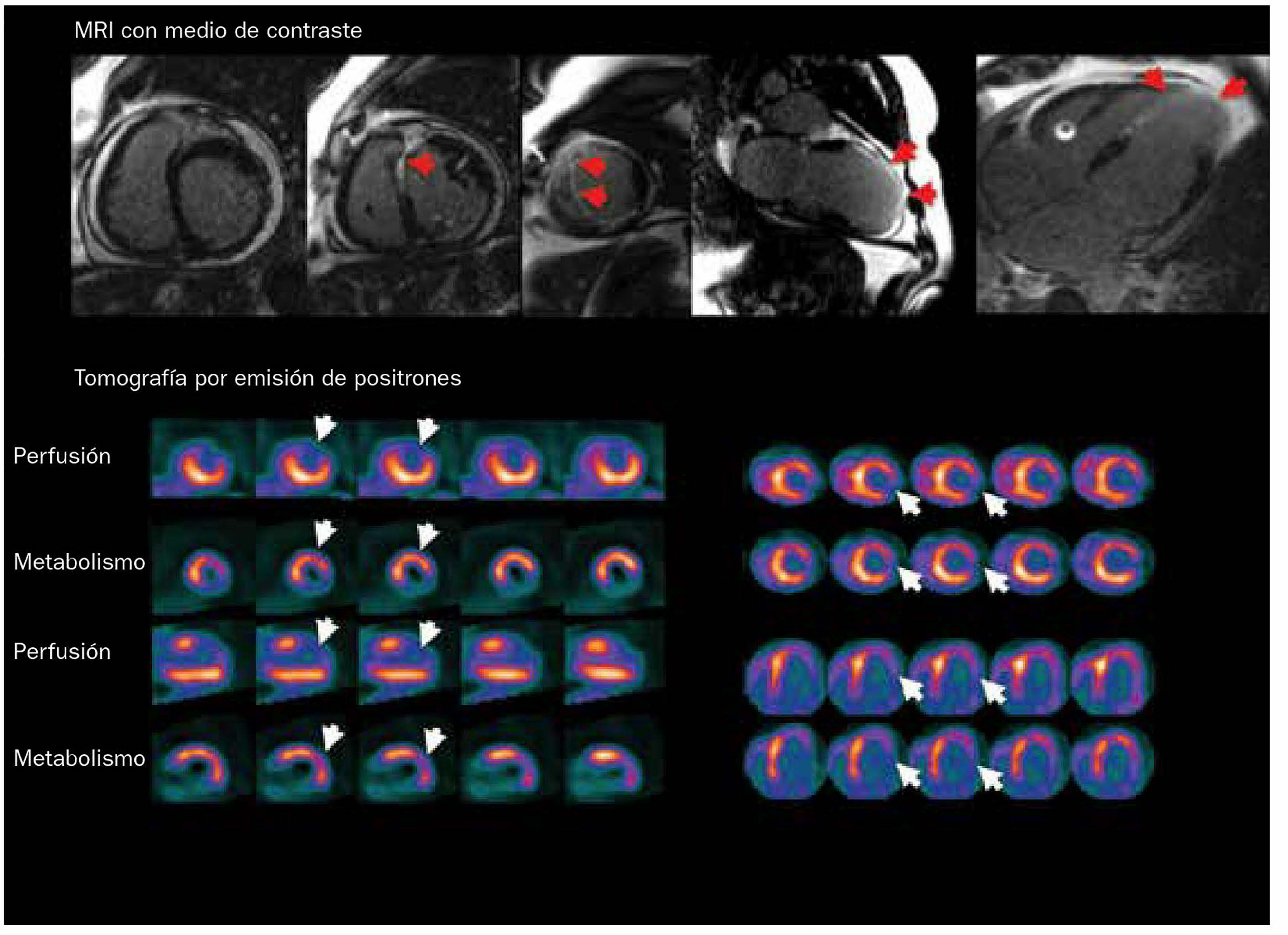


FIGURA 236-27 Ejemplos de patrones de viabilidad miocárdica obtenidos con imágenes por resonancia magnética cardiaca (MRI) y tomografía por emisión de positrones (PET) en tres pacientes diferentes con coronariopatía. Las imágenes de *arriba* muestran un reforzamiento intenso tardío con gadolinio (áreas de color blanco brillante) que afectan las paredes anterior, anteroseptal y apical del ventrículo izquierdo (*flechas*), compatible con cicatriz miocárdica y miocardio viable. Las imágenes de *abajo a la izquierda* demuestran imágenes de perfusión miocárdica con rubidio-82 y ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG) que muestran un defecto de perfusión grande e intenso en las paredes anterior, anterolateral y apical, indicando conservación del metabolismo de la glucosa (conocido también como pérdida de la relación perfusión/metabólica) compatible con miocardio viable. En el panel de *abajo a la derecha* se muestran imágenes similares con reducción en la concordancia en la perfusión metabolismo (lo que también se conoce como conservación de la relación de perfusión/metabólica) en la pared lateral, compatible con miocardio no viable.

El estándar aceptado para el diagnóstico clínico de la cardiotoxicidad se define como una reducción de >5% en la LVEF a <55% con síntomas de insuficiencia cardiaca o una disminución >10% en la LVEF <55% en pacientes asintomáticos. Así, las imágenes sin penetración corporal desempeñan una función importante en el diagnóstico y vigilancia de la toxicidad cardiaca en pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico. La angiografía con radioisótopos ha sido la técnica de elección durante bastante tiempo. Sin embargo, en la actualidad la ecocardiografía desempeña una función importante en esta aplicación.

Recientemente se han recomendado métodos de imagen más novedosos, incluyendo deformación de imágenes con ecocardiografía y fibrosis en las imágenes obtenidas con CMR. Estas técnicas han mostrado resultados promisorios en modelos experimentales en animales y seres humanos. Además, existen estudios de prueba de concepto en modelos en animales; éstos utilizan métodos de imagen molecular dirigidos a los mecanismos de toxicidad cardiaca (p. ej., apoptosis y tensión oxidativa), lo que en teoría podría proporcionar los signos más tempranos de los efectos fuera del objetivo de estos tratamientos. No obstante, a la fecha todas estas técnicas se consideran experimentales.

ENFERMEDAD PERICÁRDICA

El saco pericárdico fibroelástico que rodea el corazón está formado por una capa visceral o epicárdica y una capa parietal, con una cantidad por lo general pequeña de líquido pericárdico entre ambas capas. El pericardio suele ser bastante flexible, se desplaza con facilidad con el corazón durante la contracción y relajación. Las anomalías del pericardio pueden afectar la función cardiaca principalmente al afectar la capacidad de llenado cardiaco. La inflamación del pericardio puede ocasionar acumulación de líquido entre las dos capas o *derrame pericárdico*, que puede observarse por ecocardiografía, CMR o CT. Otras razones para la acumulación de líquido pericárdico incluyen infección, cáncer y hemorragia hacia el pericardio. Este último puede ser el resultado de una enfermedad incapacitante como traumatismos, rotura cardiaca, perforación durante un procedimiento cardiaco, cirugía cardiaca o disección de aorta con extensión al pericardio.

La ecocardiografía sigue siendo la prueba inicial de elección para valorar las enfermedades pericárdicas, en especial los derrames **(fig. 236-31)**. Además, la ecocardiografía es útil para valorar la fisiología constrictiva pericárdica, en la que un pericardio no distensible afecta el llenado cardiaco. La ubicación, tamaño y consecuencias fisiológicas de los derrames pericárdicos acumulados por lo general pueden determinarse con facilidad por ecocardiografía. Ocurre taponamiento pericárdico cuando se acumula suficiente líquido pericárdico, de forma tal que la presión intrapericárdica excede las presiones de llenado del corazón, por lo general del ventrículo derecho. El equilibrio entre la presión intrapericárdica y las presiones ventriculares es más importante que la cantidad de líquido acumulado. Las enfermedades en las cuales se acumula líquido pericárdico a lo largo de periodos prolongados, como se observa en el caso de derrames malignos, pueden ocasionar acumulaciones de grandes cantidades de líquido pericárdico sin los datos hemodinámicos clásicos relacionados con el taponamiento cardiaco. Por el contrario, la acumulación rápida, como la que ocurre por rotura o perforación cardiaca, puede ocasionar taponamiento fisiológico con derrames pequeños. En pacientes con sospecha de derrame pericárdico o taponamiento, por lo general puede realizarse ecocardiografía rápidamente, en la cabecera del paciente, incluso si el operador es inexperto. Puede medirse la distancia desde la capa visceral a la parietal del pericardio; cuando ésta es cercana a 1 cm se considera un derrame significativo. Los datos ecocardiográficos sugestivos de taponamiento incluyen colapso diastólico de la pared libre del ventrículo derecho, sugestiva de presiones pericárdicas que exceden las presiones de llenado del ventrículo derecho, así como la evidencia de variación en el flujo respiratorio con Doppler, que es el equivalente del estudio Doppler del pulso paradójico. Pese a los beneficios de la ecocardiografía en la sospecha de taponamiento pericárdico, el diagnóstico del mismo permanece como un diagnóstico clínico; otras características importantes, como la presión arterial del paciente en presencia de pulso paradójico, deben tomarse en consideración para elegir las opciones terapéuticas.

La inflamación crónica del pericardio puede ocasionar engrosamiento y calcificación potencial del pericardio parietal, lo que ocasiona constric-

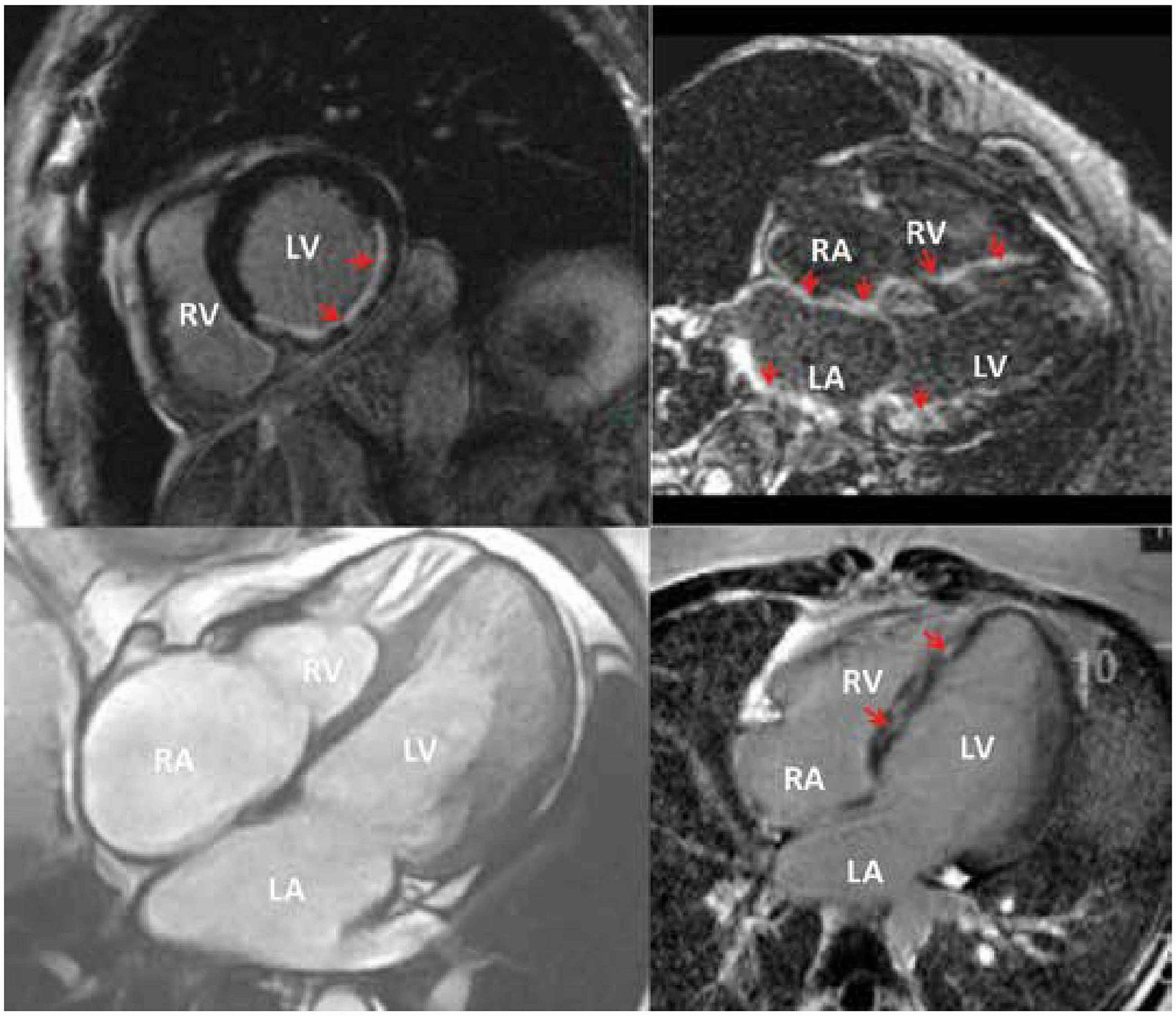


FIGURA 236-28 Diferenciación de varias miocardiopatías por CMR. El panel superior izquierdo muestra la imagen con intensificación tardía por gadolinio (LGE) en el eje menor de un paciente que sufrió un infarto miocárdico agudo. Nótese la LGE en el miocardio subendocárdico en la pared inferior que se extiende desde el tabique hasta la pared lateral, relacionada con adelgazamiento miocárdico (*flechas*). El panel superior derecho muestra la imagen con LGE en el eje largo de un paciente con amiloidosis cardiaca. Nótese la LGE difusa en todo el miocardio del LV, aurícula izquierda y el tabique interauricular (*flechas*). Además, la acumulación de sangre tiene una señal característica oscura, indicativa del secuestro del contraste de gadolinio fuera de la acumulación de sangre después de la inyección debido a la amiloidosis intensa en otros órganos. El panel inferior izquierdo muestra una imagen de movimiento diastólico en el eje largo de un paciente con miocardiopatía dilatada no isquémica. Nótese el extenso miocardio no compacto semejante a una esponja en el LV, además de dilatación de las cuatro cavidades cardiacas. Este paciente tiene miocardiopatía dilatada no isquémica secundaria a la falta de compactación del LV. El panel inferior derecho muestra a una paciente de 22 años de edad con un episodio reciente de dolor precordial agudo y aumento de troponinas. Nótense los múltiples focos de LGE en la pared intermedia, sugestivos de miocarditis aguda (*flechas*). LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho.

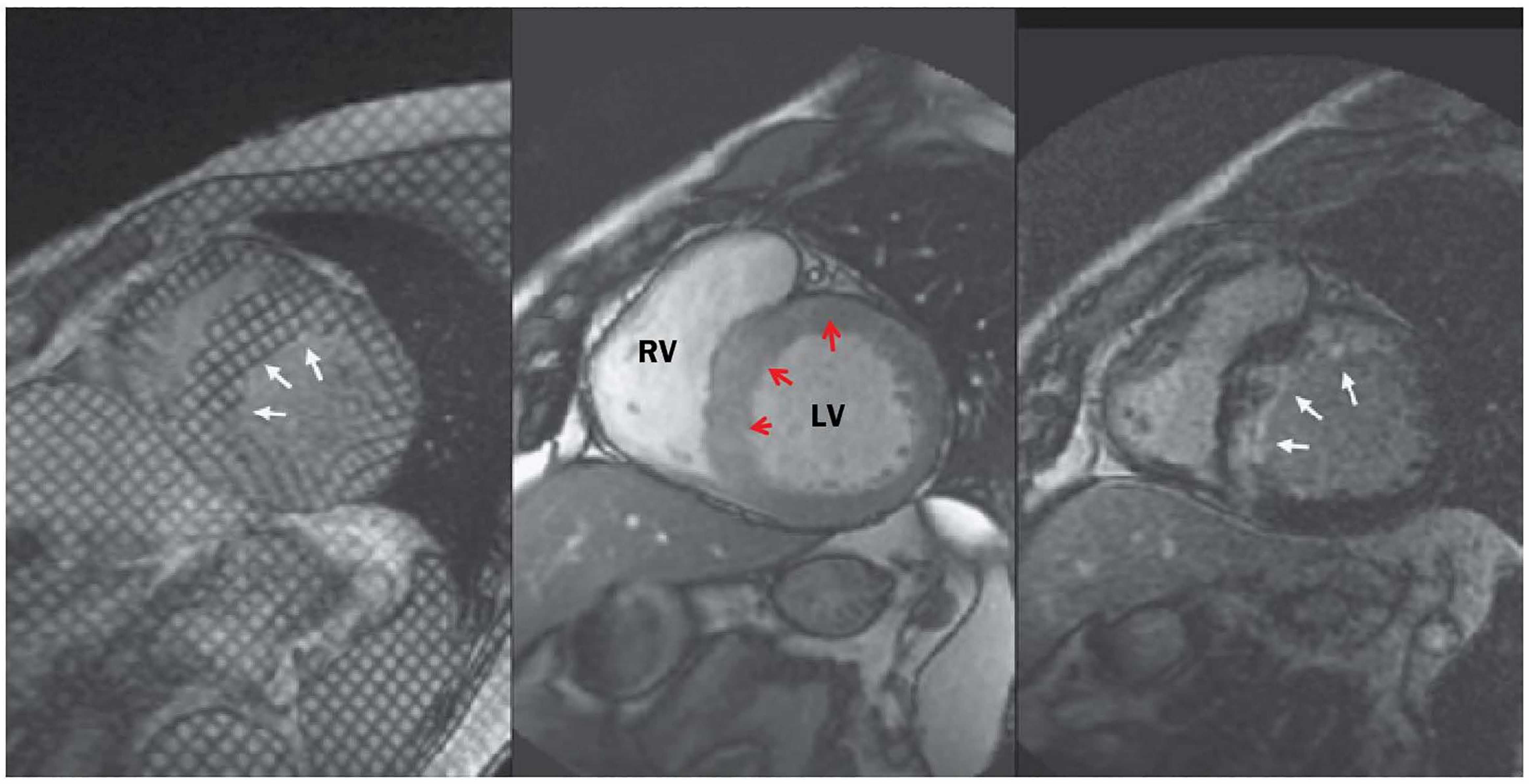


FIGURA 236-29 Esta figura muestra una técnica de secuencia en tres pulsos por resonancia magnética cardiaca, técnica utilizada a menudo para valorar pacientes con miocardiopatía hipertrófica; todas las imágenes se muestran en un plano en el eje corto. La imagen *central* demuestra que la pared del LV se engrosó notablemente al nivel de la pared, en especial en el tabique del LV (*flechas rojas*). Este signo fue compatible con reforzamiento tardío con gadolinio (LGE) en dichas regiones, lo que era compatible con fibrosis en estos segmentos (*imagen de la derecha, flechas blancas*). La *imagen del panel izquierdo* con imágenes miocárdicas fue etiquetado en movimiento en el mismo plano de corte. El etiquetado miocárdico se utiliza para valorar la tinción normal intramiocárdica al valorar la distorsión de las rejillas miocárdicas durante la sístole. En este caso, pese al engrosamiento parietal radial sistólico aparentemente normal, la tensión miocárdica, que se valoró por la distorsión de las rejillas miocárdicas, se redujo notablemente (*imagen de la izquierda, flechas blancas*). Este signo fue compatible con pérdida sustancial de la disposición de las miofibrillas en los segmentos anterior y anteroseptal de este paciente. RV, ventrículo derecho.

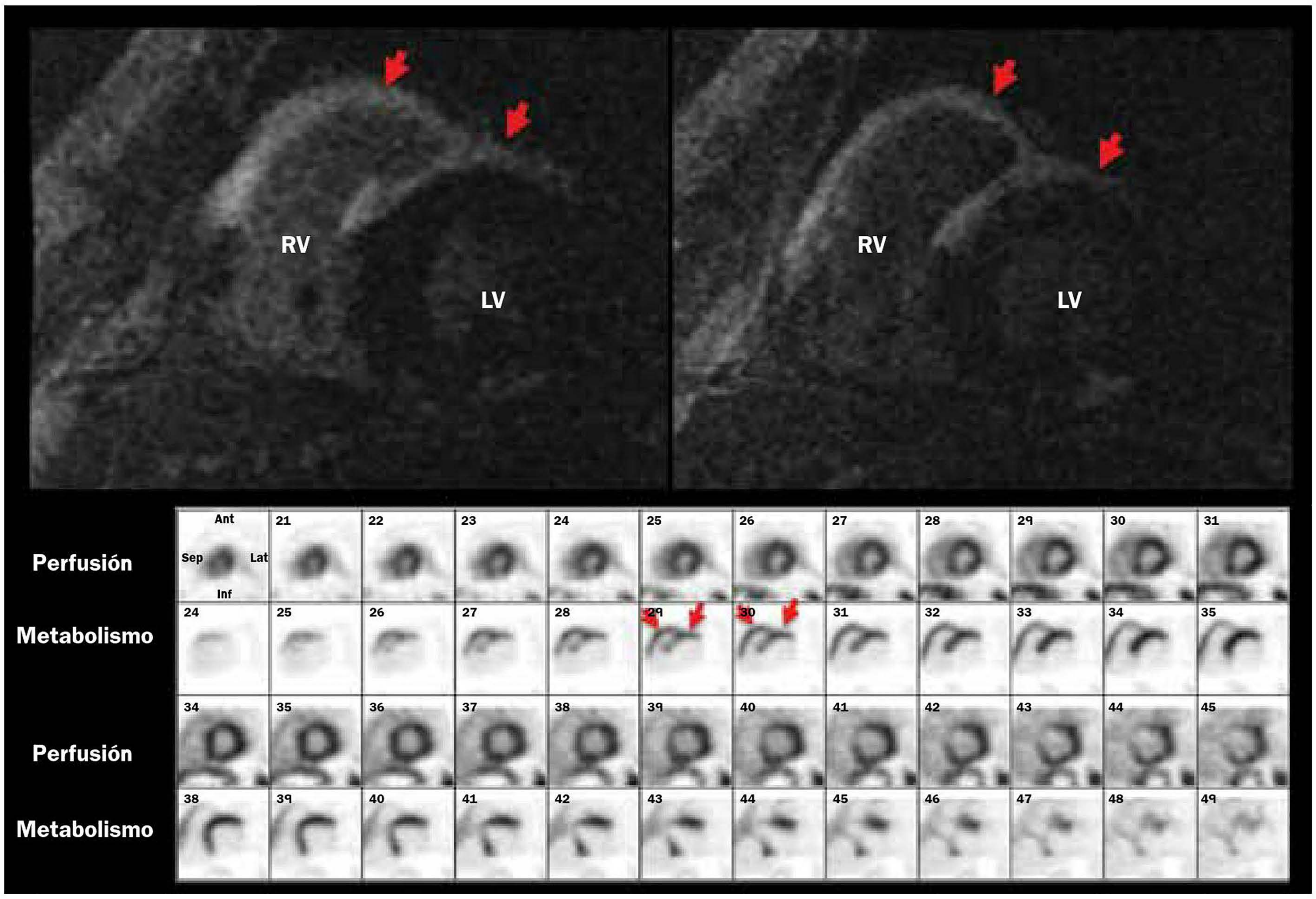


FIGURA 236-30 Resonancia magnética cardiaca (CMR) representativa (imágenes superiores) y tomografía por emisión de positrones (PET; imágenes inferiores) en un varón de 45 años de edad que acudió con bloqueo cardiaco completo. La CMR mostró reforzamiento extenso tardío con gadolinio en el epicardio del LV en las paredes anterior y anteroseptal, y también en la pared libre del ventrículo derecho (*flechas*). Las imágenes de PET demostraron captación extensa de fluorodesoxiglucosa en las mismas áreas, lo que es compatible con inflamación por sarcoidosis.

ción pericárdica en la que puede haber afección grave de llenado diastólico. En tales casos, el llenado de los ventrículos se interrumpe súbitamente cuando el volumen de llenado ventricular se afecta por la constricción pericárdica. La valoración del grosor pericárdico en estos pacientes es significativa, pero es importante notar que casi uno de cada cinco pacientes con constricción pericárdica grave no tiene engrosamiento considerable del pericardio por estudios de imagen o al momento de la intervención quirúrgica. Así, la falta de engrosamiento del pericardio no descarta constricción pericárdica y los signos y síntomas del paciente, así como la evidencia fisiológica de constricción deben valorarse de forma independiente. La constricción pericárdica por lo general muestra cambios respiratorios notables en el flujo diastólico en la ecocardiografía Doppler, a diferencia de la miocardiopatía restrictiva, pero existe una superposición sustancial. La CT y CMR ofrecen una valoración tomográfica de la totalidad del corazón sobre el engrosamiento pericárdico y de otras anomalías en la constricción pericárdica (aumento de tamaño de las aurículas, venas cavas, derrame pleural pericárdico) **(fig. 236-32 y video 236-8)**. La CMR ofrece información adicional de fibrosis pericárdica e inflamación mediante imágenes de LGE, así como evidencia de fisiología constrictiva (p. ej., concordancia de la relajación regional por adherencias miocárdicas, movimiento paradójico del tabique durante la maniobra de Valsalva).

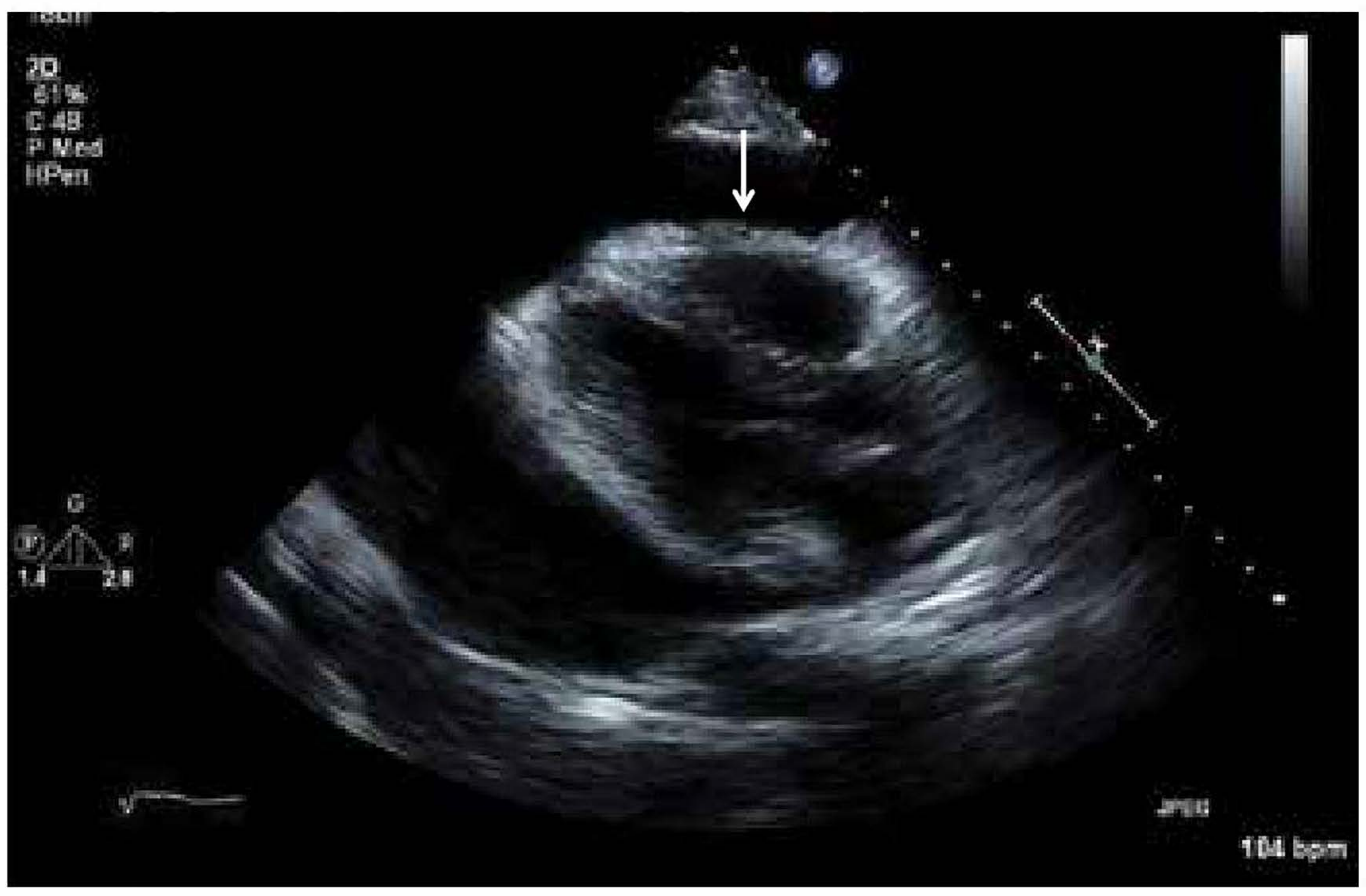


FIGURA 236-31 Derrame pericárdico con taponamiento fisiológico. El ventrículo derecho (*flecha*) es pequeño y se colapsa al final de la diástole por incremento de la presión pericárdica.

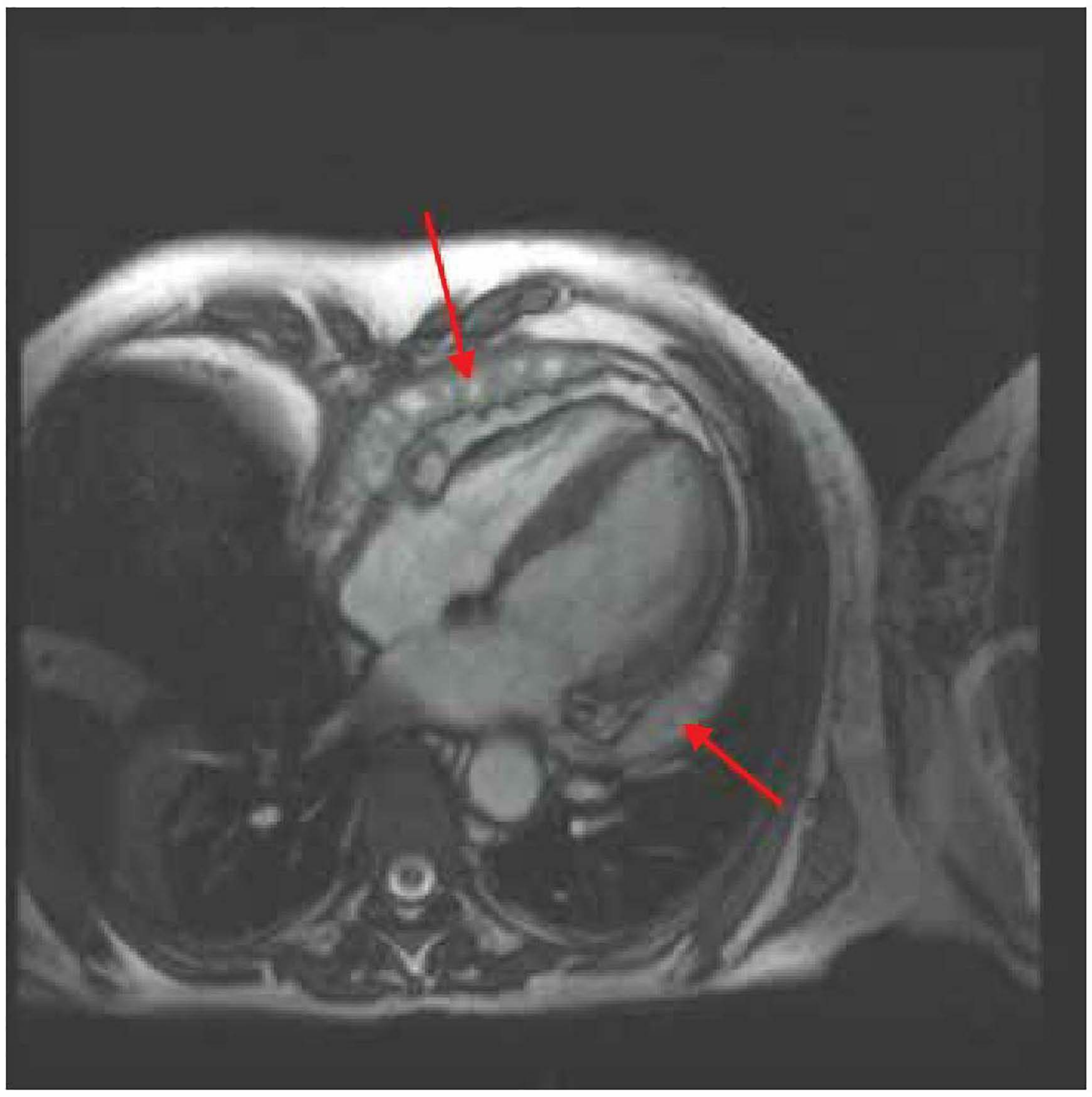


FIGURA 236-32 Mujer que desarrolló constricción pericárdica e insuficiencia cardiaca derecha, como consecuencia de radioterapia por cáncer mamario. Obsérvense las múltiples adherencias pericárdicas (*flechas rojas*).

TUMORACIONES Y TROMBOS CARDIACOS

Por lo general, la ecocardiografía es la modalidad que primero detecta una tumoración cardiaca, cuyo diagnóstico diferencial incluye trombos, tumores y vegetaciones. Dadas las proyecciones tomográficas irrestrictas y las imágenes tridimensionales en múltiples planos, la CMR y CT pueden complementar a la ecocardiografía mediante la identificación de las características físicas de la tumoración cardiaca. A diferencia de la CT, la CMR tiene la ventaja de mayor diferenciación y contraste entre los tejidos, imágenes en movimiento más adecuadas y el uso de técnicas de múltiples facetas en la misma sesión de imagen para determinar las características fisiológicas de la tumoración. La administración de gadolinio como medio de contraste refuerza los patrones de perfusión capilar y puede ayudar a confirmar la presencia y extensión de la vascularidad en la tumoración, relevante para diferenciar un tumor de un trombo. Las estructuras que se sabe simulan una tumoración cardiaca incluyen: 1) variantes anatómicas como la válvula de Eustaquio, red de Chiari, cresta sagital o cresta terminal y la banda moderadora del ventrículo derecho y 2) "pseudotumores" como el aneurisma del tabique interauricular, aneurisma coronario o aórtico, hipertrofia lipomatosa del tabique interauricular, hernia hiatal o un catéter o derivación de marcapaso. Las anormalidades coexistentes que elevan la probabilidad de un trombo cardiaco **(fig. 236-33)** incluyen alteraciones en el movimiento regional de la pared por un infarto o aneurisma ventricular, fibrilación auricular que causa flujo lento en la orejuela auricular izquierda y presencia de catéteres venosos o lesión endovascular reciente. La CMR tiene la ventaja de permitir la valoración de la cinética parietal regional y el infarto o aneurisma ventricular en planos de imagen similares, adyacentes al trombo cardiaco, utilizando imágenes con movimiento y LGE, respectivamente. Para el trombo ventricular, las imágenes de LGE con gadolinio pueden detectar trombos con mayor sensibilidad que la ecocardiografía al mostrar diferencia de alto contraste entre el trombo de color oscuro y las estructuras adyacentes y mediante la obtención de imágenes tridimensionales. Además, los trombos murales no se hacen más aparentes con la perfusión de primer paso y a menudo tienen un aspecto característico en "realzado" (borde oscuro que rodea a un centro brillante) en las imágenes LGE, con lo que se proporciona mayor especificidad diagnóstica que la simple información anatómica **(fig. 236-34)**. Al comparar las intensidades de las señales de la tumoración antes y después de la inyección de medio de contraste puede confirmarse la falta de vascularidad hística (trombo) por la falta de reforzamiento de la señal después de la administración del medio de contraste. Al igual que el trombo intracardiaco, las regiones de obstrucción microvascular también adquieren un color oscuro, pero la obstrucción microvascular se confina al miocardio y está rodeada por tejido de infarto, por lo que puede diferenciarse de un trombo intracardiaco. Las imágenes por CT cardiaca son ideales para trombos pequeños en la orejuela auricular izquierda, sobre todo en casos en los que la TE no es óptima o factible.

La mayor parte de los casos de cáncer cardiaco son metastásicos; este tipo de cáncer es más común que las tumoraciones cardiacas primarias. Esta afección metastásica del corazón es consecuencia de invasión directa (p. ej., pulmón y mama), germinación linfática (linfomas y melanoma) o diseminación hematógena (adenocarcinoma renal). Los tumores cardiacos benignos primarios se observan sobre todo en niños y adultos jóvenes; incluyen el mixoma auricular, rabdomioma, fibroma y fibroelastoma endocárdico **(fig. 236-35)**. Los mixomas auriculares a menudo se observan como tumoraciones redondeadas, multilobulares en la aurícula izquierda (75%), aurícula derecha (20%) o en los ventrículos o en distribución mixta en las cavidades cardiacas (5%). Por lo general tienen una brillantez poco homogénea en el centro en una serie de imágenes en movimiento por su contenido gelatinoso y pueden tener inserciones pedunculadas a la fosa oval. Los tumores cardiacos malignos primarios son extremadamente poco comunes e incluyen angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y liposarcoma.

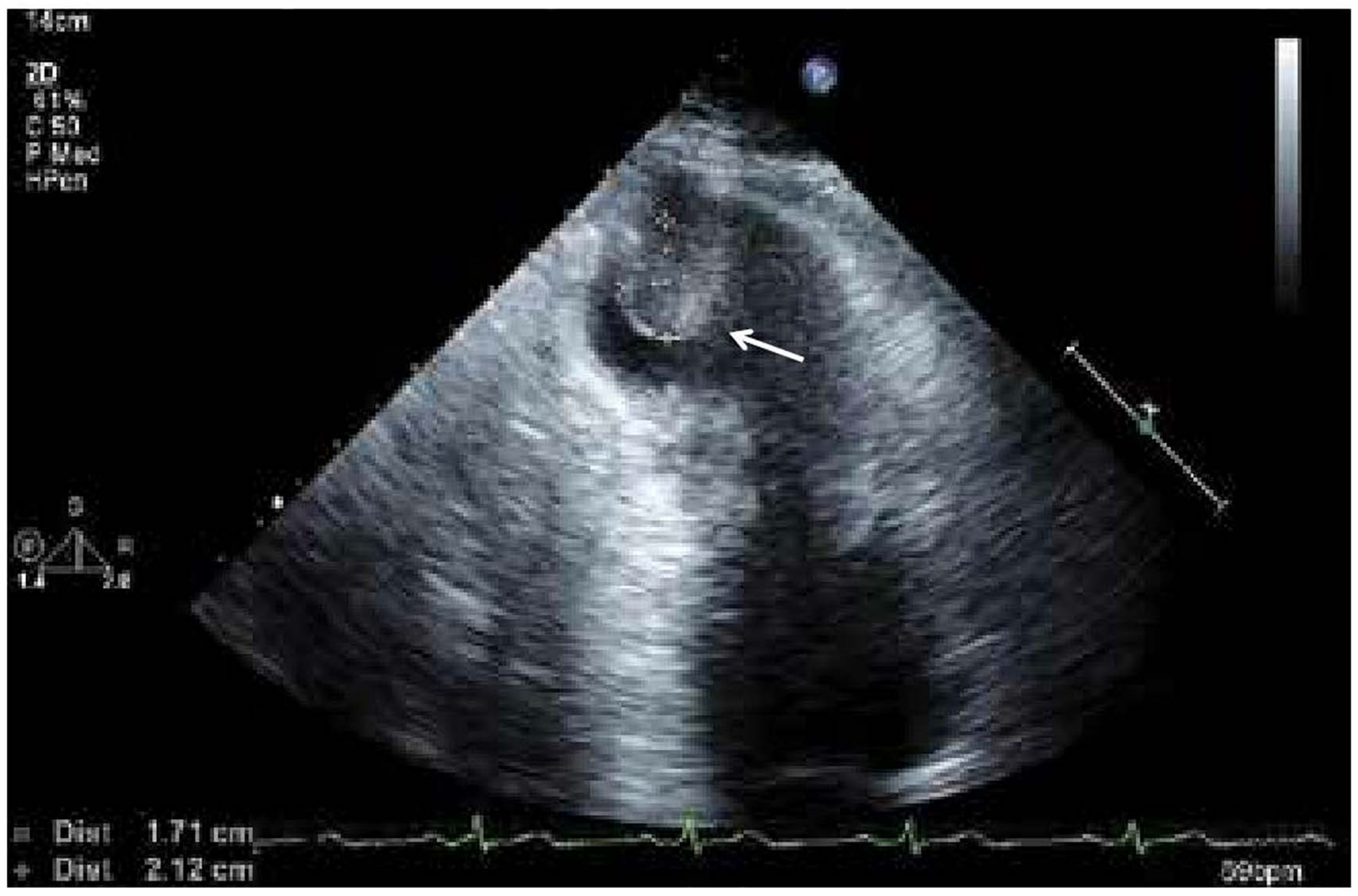


FIGURA 236-33 Trombo cardiaco (*flecha*) en la región de un aneurisma apical después de infarto agudo del miocardio.

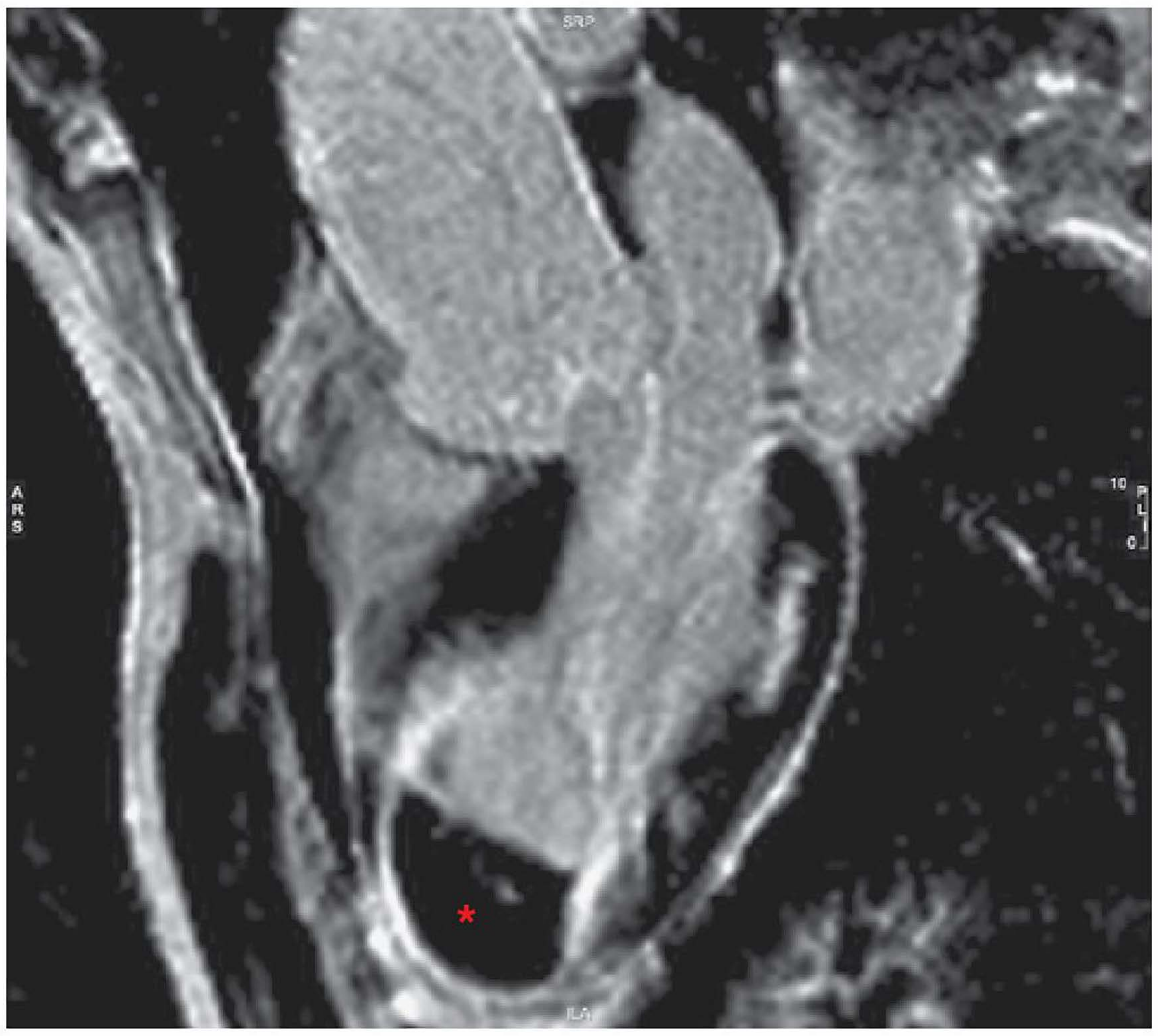


FIGURA 236-34 Imagen con reforzamiento tardío con gadolinio de un infarto anterior masivo complicado con disgenesia ventricular izquierda, aneurisma del LV y trombo intracavitario (*asterisco rojo*).

PARTICIPACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS INFLAMATORIAS

Los pacientes con sospecha de endocarditis a menudo son sometidos a ecocardiografía para identificar vegetaciones o abscesos intramiocárdicos. En general, las vegetaciones son estructuras muy móviles que más a menudo se unen a las válvulas o se presentan en áreas con flujo cardiaco turbulento. La ausencia de vegetaciones en la ecocardiografía no descarta la endocarditis, porque puede haber vegetaciones pequeñas por debajo de la resolución de las técnicas de imagen. La ecocardiografía es la mejor técnica para valorar vegetaciones porque su elevada resolución temporal permite la visualización del movimiento oscilatorio típico, aunque pueden observarse grandes vegetaciones con otras técnicas **(fig. 236-36)**. El tamaño y ubicación de las vegetaciones no necesariamente proporciona información específica sobre el tipo de infección. Los abscesos, en particular alrededor del anillo aórtico y mitral, son motivo de preocupación en pacientes con endocarditis y deben sospecharse en pacientes con prolongación de los intervalos cardiacos en casos de endocarditis. La visualización de las vegetaciones y de posibles abscesos se realiza mejor por ecocardiografía transesofágica, en particular en pacientes con válvulas protésicas. La TE es la primera prueba de elección en pacientes con válvulas aórtica o mitral mecánicas y sospecha de endocarditis (fig. 236-36). Las vegetaciones deben medirse porque su tamaño tiene importancia pronóstica que puede utilizarse para decidir la intervención quirúrgica.

Las imágenes metabólicas con PET están surgiendo como imágenes potencialmente útiles para identificar la fuente de la infección en pacientes con válvulas protésicas, injertos vasculares y marcapasos/desfibriladores implantables, sobre todo en pacientes en quienes son negativos la ecocardiografía, los hemocultivos o ambos. Hay publicaciones que documentan la utilidad potencial de las imágenes metabólicas dirigidas a los macrófagos con PET con la administración de ^{18}F-FDG **(fig. 236-37)**. De la misma forma, la PET con FDG también es útil para identificar inflamación vascular y vigilar la respuesta al tratamiento inmunodepresor **(fig. 236-38)**.

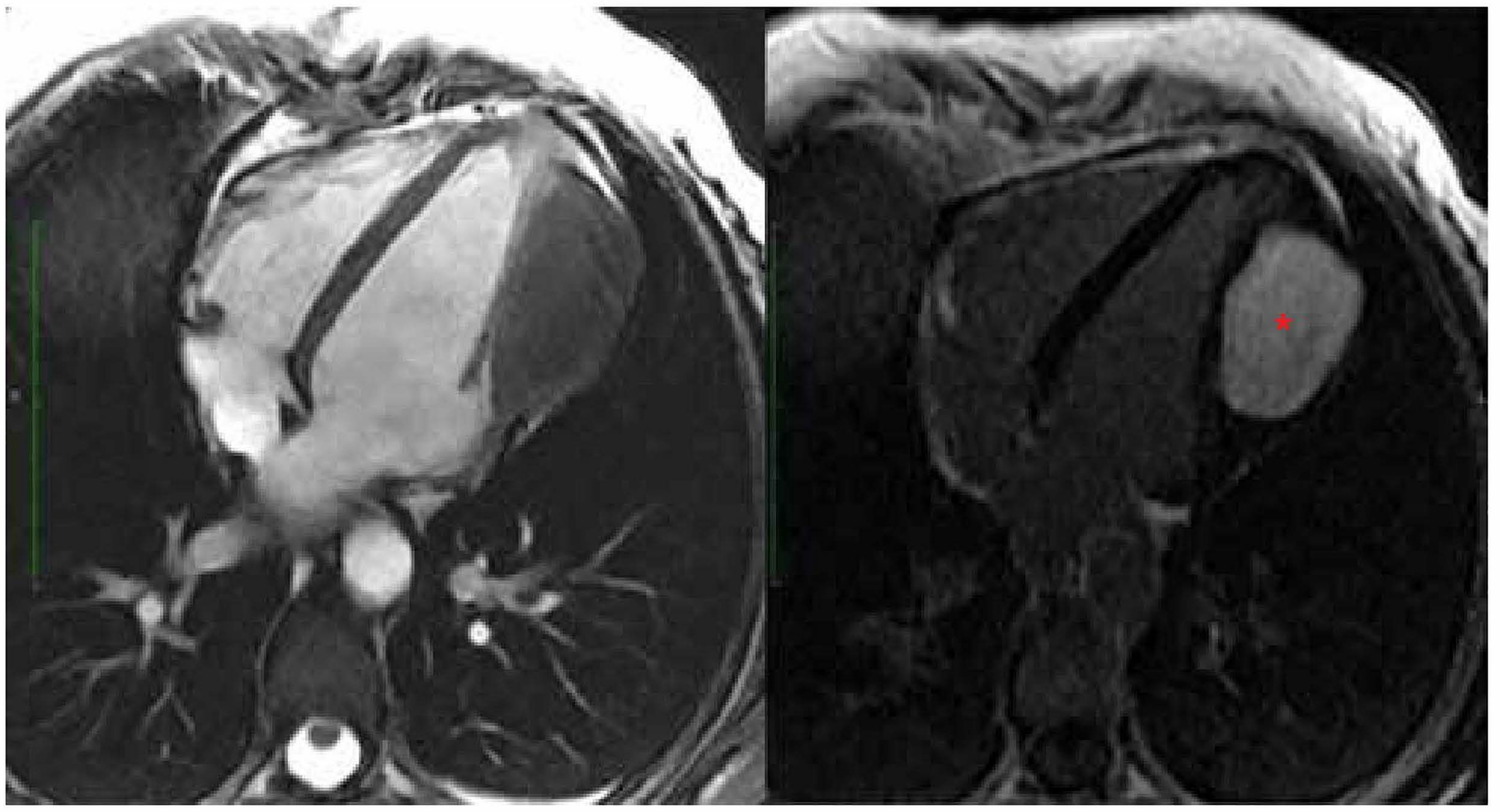


FIGURA 236-35 Caso de fibroma cardiaco. Un paciente acudió con disnea y se encontró que tenía una tumoración miocárdica grande en la ecocardiografía. La CRM con movimiento confirmó una tumoración miocárdica grande que afectaba la pared anterolateral. Poco después se administró gadolinio como medio de contraste y la tumoración miocárdica demostró una acumulación intensa del medio de contraste en imágenes LGE (*imagen de la derecha, asterisco*). Éste es un caso de un fibroma cardiaco. El paciente también presentó hiperplasia gingival y costillas torácicas rígidas, parte de un síndrome de Gorlin, poco común.

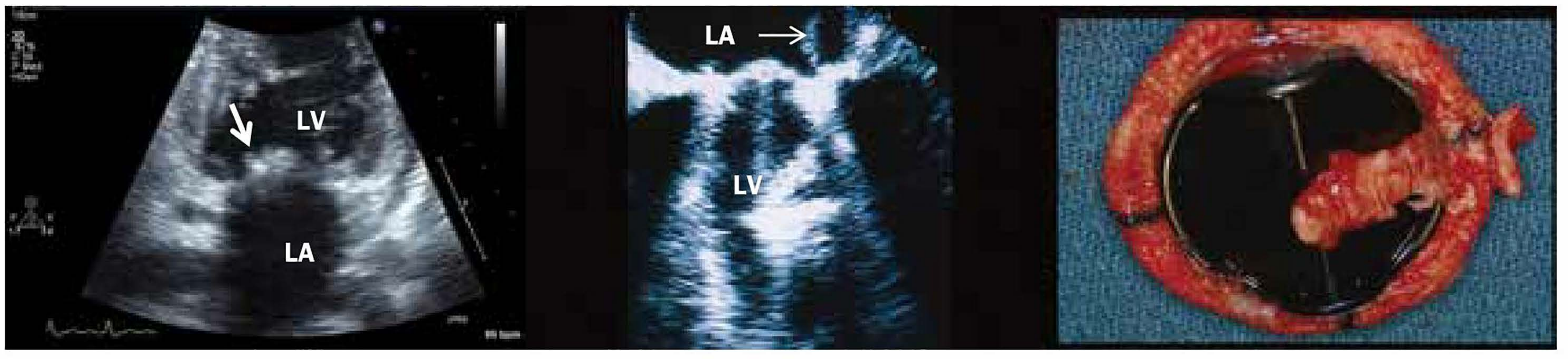


FIGURA 236-36 Vegetaciones en la válvula mitral original (*imagen de la izquierda, flecha*). Se señalan la aurícula izquierda (LA) y el ventrículo izquierdo (LV). La *imagen del centro* muestra una vegetación en una prótesis mecánica (St. Jude), señalada con una *flecha*; la *imagen de la derecha* muestra vegetaciones en la prótesis después de la ablación.

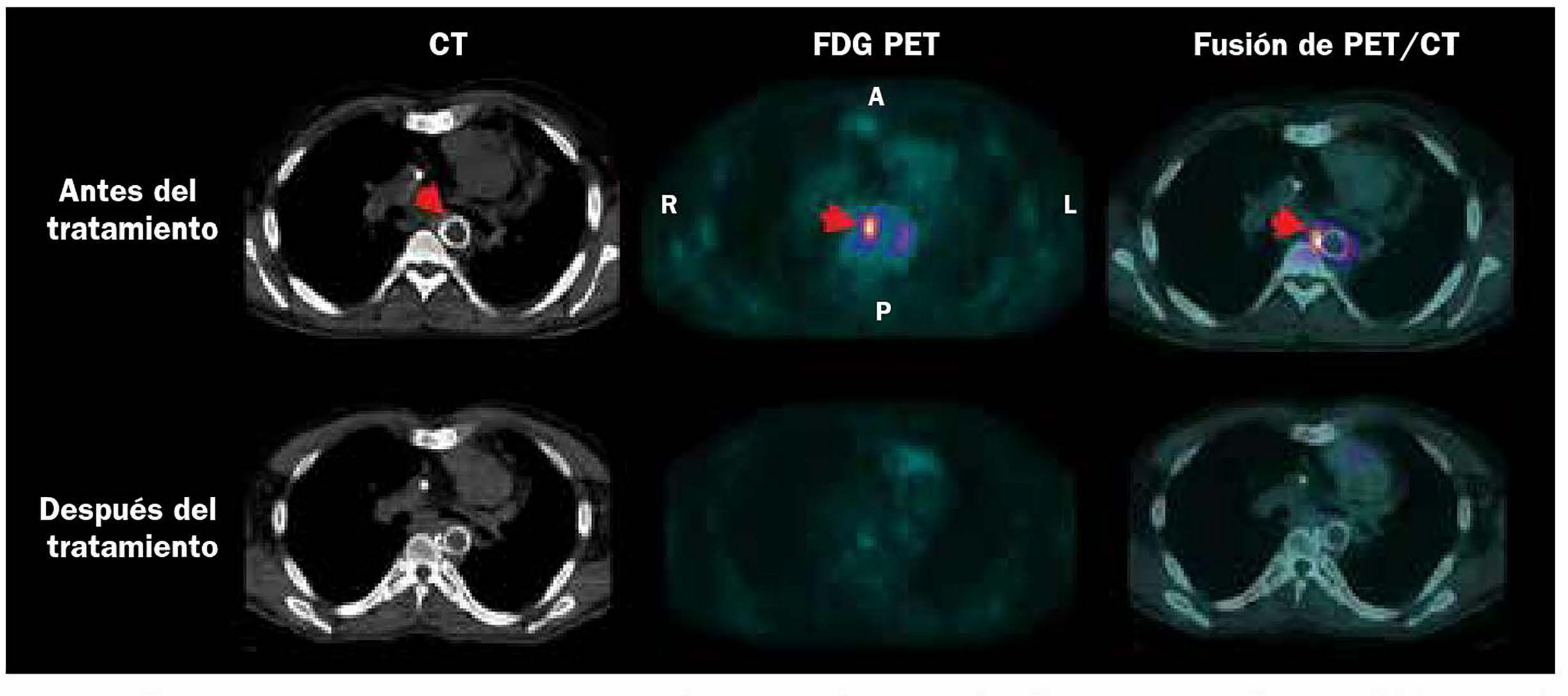


FIGURA 236-37 Imagen representativa de un corte transversal por tomografía computarizada (CT; *izquierda*), tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG) y función de las imágenes de CT Y PET (*derecha*) antes y después del tratamiento con antibióticos en un paciente con fiebre en quien se sospechaba infección de la endoprótesis colocada en la porción descendente del arco aórtico (*flecha*) para el tratamiento de la coartación aórtica. Las imágenes con FDG antes del tratamiento demostraron captación intensa de glucosa en la endoprótesis, compatible con inflamación/infección. Las *imágenes inferiores* muestran una atenuación significativa de la señal de FDG después del tratamiento. *(Imagen cortesía del Dr. Sharmila Dorbala, Brigham and Women's Hospital.)*

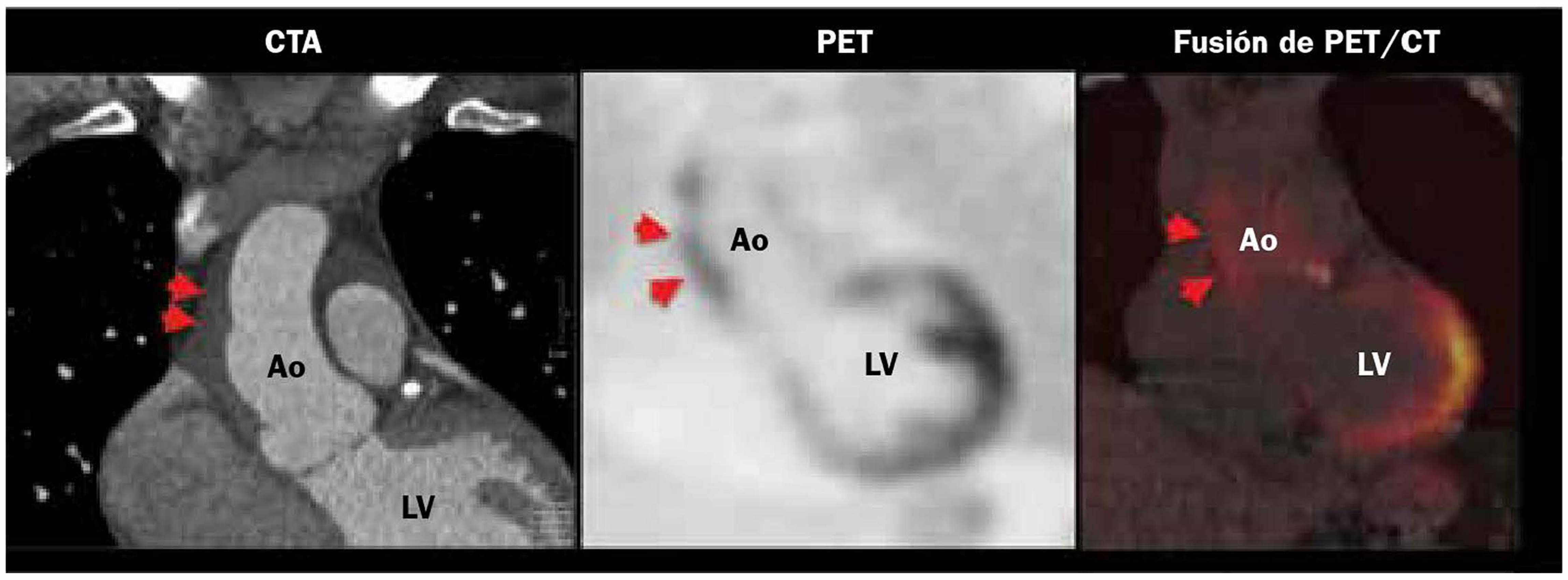


FIGURA 236-38 Imágenes representativas de angiografía por tomografía computarizada (CTA) coronaria (*imagen de la izquierda*), tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG) (PTE; *imagen del centro*) y fusión de CT competa (*imagen de la derecha*) en un paciente con sospecha de aortitis. Las imágenes de CTA demostraron engrosamiento de la aorta ascendente (Ao) que se correlaciona con la captación intensa focal de FDG compatible con inflamación. LV, ventrículo izquierdo.

VALORACIÓN DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS COMUNES EN EL ADULTO

La revisión de las cardiopatías congénitas complejas rebasa los objetivos de este capítulo, si bien varias anomalías congénitas comunes se presentan en los adultos y las imágenes cardiacas son esenciales para el diagnóstico y tratamiento de estas alteraciones. Las anomalías del tabique interauricular representan la anomalía cardiaca congénita más común en adultos. La persistencia del agujero oval (PFO, *patent foramen ovale*) puede identificarse en casi 25% de los pacientes. Por lo regular, en esos pacientes se mantiene un colgajo de flujo unidireccional en la región de la fosa oval, que se mantiene cerrada por acción de la presión en la aurícula izquierda, que suele ser más elevada que la presión en la aurícula derecha durante la mayor parte del ciclo cardiaco. Sin embargo, puede ocurrir PFO con cortocircuito de derecha a izquierda en cualquier momento en que la presión auricular derecha exceda la presión en la aurícula izquierda, lo que incluye las maniobras o enfermedades en las cuales la presión intratorácica se incrementa. La presencia de PFO puede incrementar la probabilidad de embolia paradójica y, por tanto, la presencia de PFO debe determinarse en pacientes con apoplejía o embolia sistémica de causa desconocida. Como la PFO de flujo unidireccional permanece cerrada durante la mayor parte del ciclo cardiaco, el Doppler de flujo a color por lo general no revela PFO. La mejor forma de valorar PFO o comunicación interauricular es el estudio con solución salina agitada (estudio de burbujas). La solución salina se agita y se inyecta por vía periférica hasta alcanzar la aurícula derecha. Si no existe cortocircuito, sólo las cavidades derechas del corazón se opacifican, porque las burbujas de aire son muy pequeñas para atravesar los pulmones. Como la PFO es un colgajo de flujo unidireccional, deben utilizarse maniobras para incrementar de manera transitoria la presión en la aurícula derecha. La maniobra de Valsalva y el estornudo pueden ser eficaces.

Las comunicaciones interauriculares más a menudo ocurren en la región de la fosa oval, lo que se conoce como defectos de tipo *ostium secundum* **(fig. 236-39)**. Defectos adicionales del tabique auricular incluyen defectos del seno venoso y *atrium primum*. La ecocardiografía Doppler con flujo a color suele ser suficiente para el diagnóstico de comunicaciones interauriculares del tipo del *ostium secundum*, pero suele ser necesaria la administración de solución salina agitada para el diagnóstico de otros tipos de comunicaciones interauriculares.

Por lo general, las comunicaciones interventriculares se observan en el Doppler con flujo a color como chorros turbulentos de alta velocidad del LV al derecho. En casos en que es poco claro el origen del chorro, el Doppler de onda continua puede calcular las velocidades. Sería de esperar que velocidades extremadamente elevadas reflejen un gradiente de presión entre los ventrículos izquierdo y derecho. Pueden ocurrir defectos en las porciones muscular y membranosa del tabique ventricular.

En pacientes con comunicaciones interauriculares o interventriculares, el cálculo de la gravedad del cortocircuito de izquierda a derecha es esencial y puede ser importante para confirmar las decisiones terapéuticas. Los cortocircuitos por lo general se valoran por ecocardiografía al considerar la relación entre el flujo pulmonar y aórtico, la razón Qp/Qs. Los cortocircuitos y la anatomía cardiaca de la mayor parte de las cardiopatías congénitas también pueden valorarse con precisión con CMR **(fig. 236-40)**.

LECTURAS ADICIONALES

Di Carli MF *et al.*: The future of cardiovascular imaging. Circulation 133: 2640, 2016.

Johnson NP *et al.*: Invasive FFR and noninvasive CFR in the evaluation of ischemia: What is the future? J Am Coll Cardiol 67:2772, 2016.

Naoum C *et al.*: Cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of mitral and tricuspid valve disease: Implications for transcatheter interventions. Circ Cardiovasc Imaging 10:pii: e005331, 2017.

Solomon SD *et al.*: *Essential Echocardiography, a Companion to Braunwald's Heart Disease*, Elsevier, 2018.

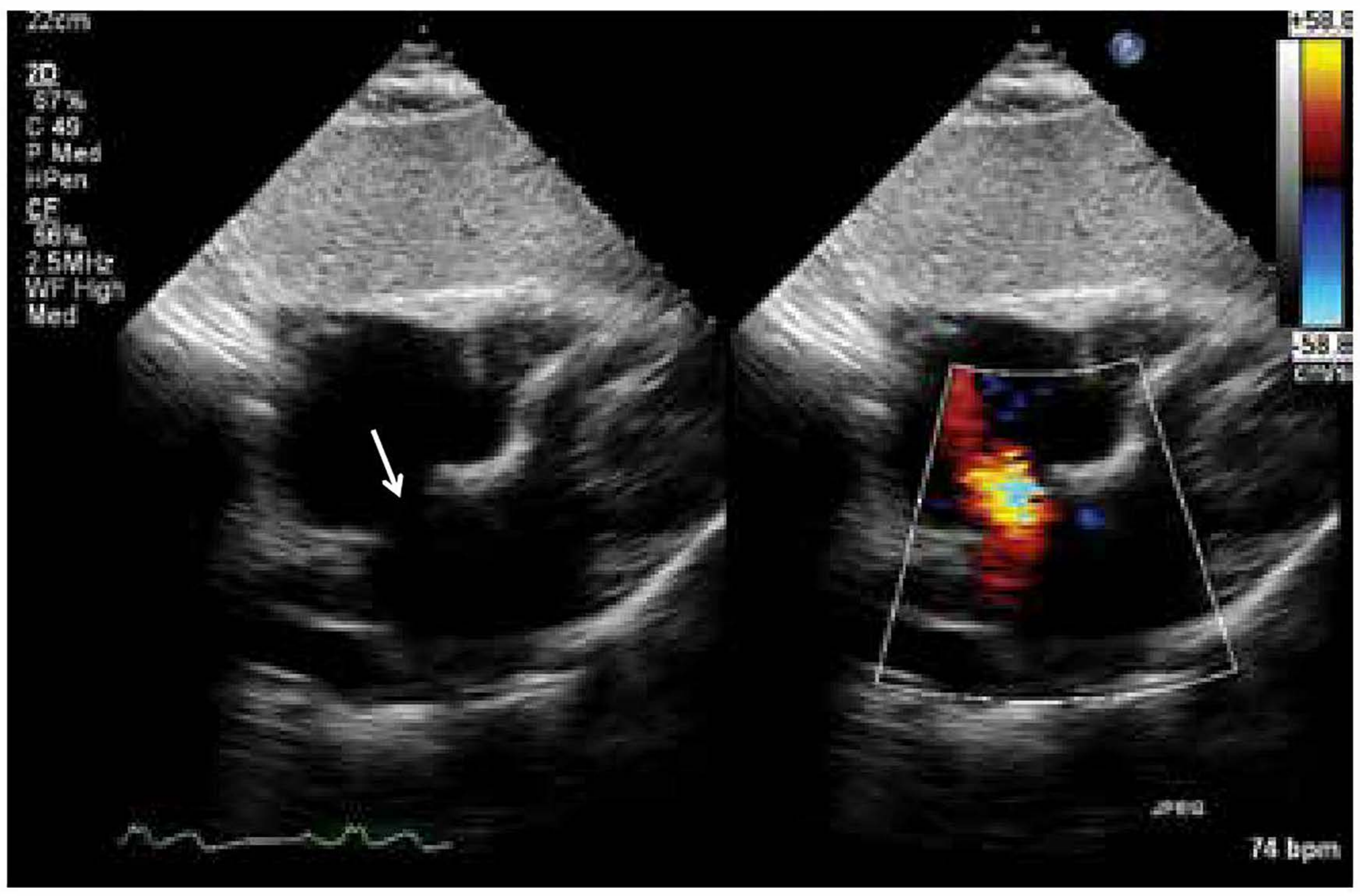


FIGURA 236-39 Comunicación interauricular de tipo *ostium secundum* grande (*flecha*); detectada en una proyección subcostal con Doppler de flujo a color que muestra el flujo a través del defecto (*imagen de la derecha*).

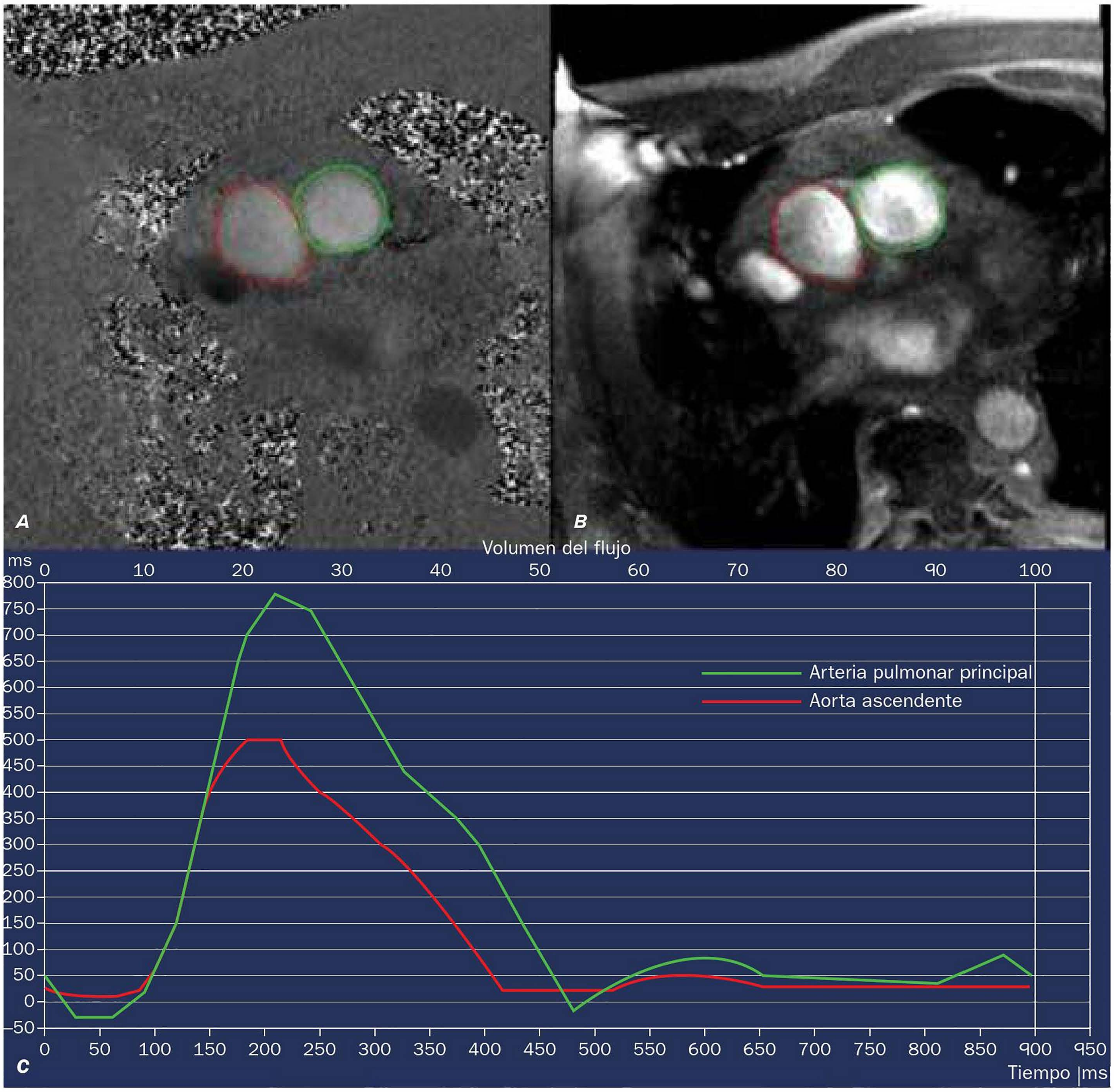


FIGURA 236-40 En ***A*** y ***B*** se muestran imágenes con contraste de fase que muestran el flujo sanguíneo (imágenes de fase en ***A***) y la anatomía (imágenes estructurales en ***B***) de la aorta (*color rojo*) y de la arteria pulmonar (*verde*). En ***C*** se demuestran las curvas de flujo de la aorta (*rojo*) y la arteria pulmonar (*verde*). Obsérvese que el flujo total (área bajo la curva) fue sustancialmente más elevada en la arteria pulmonar que en la aorta, lo que indica una razón elevada de cortocircuito pulmonar/sistémico, como consecuencia de un retorno venoso pulmonar anómalo parcial que retornaba hacia la vena cava superior.

Steel KE, Kwong RY: Application of cardiac magnetic resonance imaging in cardiomyopathy. Curr Heart Fail Rep 5:128, 2008.
Vandoorne K, Nahrendorf M: Multiparametric imaging of organ system interfaces. Circ Cardiovasc Imaging 10:pii: e005613, 2017.

VIDEO 236-1 Imagen en movimiento por precesión libre en estado estable (SSFP, *steady-state free precession*) (*izquierda*) en el eje corto de un paciente que tuvo un extenso infarto del miocardio anterior. Sólo se muestra un corte de una pila del eje corto. Este método permite cuantificar los volúmenes del ventrículo izquierdo (LV) y el ventrículo derecho (RV) en la diástole y la sístole, y calcular la fracción de eyección LV, el volumen por latido y el gasto cardiaco (producto del volumen por latido LV y la frecuencia cardiaca). Nótese que en este caso hay acinesia anterior y anteroseptal (falta de engrosamiento sistólico de la pared, como se muestra en el video de la izquierda, *flechas rojas*) que concuerda con un infarto miocárdico casi transmural observada en la imagen equiparada con intensificación tardía por gadolinio (LGE) (*imagen derecha, flechas blancas*).

VIDEO 236-2 Imágenes en movimiento de resonancia magnética cardiaca (CMR) de un paciente con proyección de cuatro cavidades en el eje largo. Obsérvese que la cara basal de la pared libre del ventrículo derecho se encuentra engrosada, aneurismática y acinética (*flechas rojas*). La función sistólica global del ventrículo derecho se encuentra reducida levemente; el ventrículo derecho está dilatado. La CMR del ventrículo derecho utiliza proyecciones tomográficas para cuantificar los volúmenes del ventrículo derecho y la fracción de eyección del mismo. Éste es un paciente con síncope y taquicardia ventricular inducible en el estudio diagnóstico. Más tarde se diagnosticó displasia ventricular derecha arritmógena.

VIDEO 236-3 Ecocardiograma de esfuerzo que muestra imágenes en reposo en el lado izquierdo e imágenes después del esfuerzo en el lado derecho con imágenes en el eje largo paraesternal en las imágenes superiores y apicales de las cuatro cavidades en las imágenes inferiores, al final de la sístole. Después del esfuerzo, la región distal septal/apical se torna acinética A = superior izquierda (UL); B = superior derecha (UR); C = inferior izquierda (LL); D = inferior derecha (LR).

VIDEO 236-4 El video muestra imágenes de resonancia magnética cardiaca (CMR) con perfusión miocárdica durante una prueba de esfuerzo con vasodilatadores en tres proyecciones paralelas de eje corto. Se inyectó una dosis de gadolinio como medio de contraste por vía intravenosa mientras se obtenían imágenes rápidamente. El medio de contraste reforzó en primer lugar el ventrículo derecho, después avanzó hacia la circulación pulmonar, alcanzó el ventrículo izquierdo (LV) y después perfundió el miocardio del ventrículo izquierdo. Los defectos en la perfusión miocárdica con esta técnica muestran bordes endocárdicos de color negruzco, lo que refleja la falta de acumulación de medio de contraste por la isquemia, por la presencia de cicatriz o por ambas. En este caso, la pared anterior tuvo un defecto grave en la perfusión (*flecha roja*). La figura 236-14 demostró reforzamiento tardío con gadolinio (LGE) en una proyección media de eje corto. No hubo evidencia de infarto en la pared anterior, lo que se observaría como áreas de color blanco brillante, que indican que el defecto primario de perfusión representa principalmente isquemia miocárdica. El paciente tuvo estenosis considerable en la arteria coronaria descendente anterior izquierda.

VIDEO 236-5 Una mujer de 60 años de edad acudió con dolor torácico intermitente de tres días de evolución, pero se encontraba sin dolor al momento de la valoración en el servicio de urgencias. Al momento de la hospitalización el electrocar-

diagrama (ECG) demostró inversión de la onda T en las derivaciones precordiales anteriores, pero las enzimas cardiacas eran normales. La resonancia magnética cardiaca en reposo reveló un área grande de hipocinesia anteroseptal (*imagen de la izquierda*, la región con hipocinesia se muestra con una *flecha roja*), que es compatible con un defecto de perfusión grande en reposo (*imagen central*, el defecto de perfusión se muestra con *flechas de color azul*). Las imágenes de reforzamiento tardío con gadolinio (LGE) (*imagen de la derecha*) no mostraron reforzamiento que indicara infarto en la pared anteroseptal, lo que sugiere que esta pared, con hipoperfusión y reducción de la contractilidad, se encontraba viable. La angiografía coronaria de urgencia demostró un trombo agudo en la arteria coronaria descendente anterior izquierda, en su porción media, para lo cual se realizó colocación de endoprótesis coronaria. Este caso representa un ejemplo de síndrome coronario agudo con miocardio en hibernación, pero viable en la pared anteroseptal. Se recuperó la disfunción contráctil de la pared anteroseptal cuando la paciente se revaloró seis meses más tarde.

VIDEO 236-6 Un paciente con insuficiencia aórtica grave cuantificada con resonancia magnética nuclear (CMR). Obsérvese el chorro de flujo de color oscuro durante la diástole a través de la válvula aórtica. Para la cuantificación de la gravedad de la insuficiencia aórtica se realizó un corte transversal justo por debajo de la válvula aórtica, perpendicular al chorro de insuficiencia aórtica, con imágenes de flujo de contraste. Además de la fracción de regurgitación aórtica y el volumen de la misma, la CMR también realizó cuantificación volumétrica de las dimensiones ventriculares de la aorta, lo cual es útil para vigilar a los pacientes con valvulopatía aórtica.

VIDEO 236-7 Imágenes con ponderación T2* del corazón (*imágenes de lado izquierdo*) y del hígado (*imágenes de lado derecho*) de un paciente con hemocromatosis. Obsérvese que el hierro en el hígado se oscurece notablemente en estas animaciones, lo que indica la gran carga de hierro en el músculo cardiaco y en el hígado. La reducción en la tasa de señales en el miocardio e hígado pueden calcularse como el valor T2* expresados en milisegundos (ms). En este caso, el T2* fue de 10 ms. Se ha demostrado que en pacientes con miocardiopatía T2* <20 ms indica toxicidad por hierro como causa de la miocardiopatía y es de utilidad pronostica para pacientes con riesgo de toxicidad cardiaca por hierro.

VIDEO 236-8 El video muestra el corazón en los ejes largo y corto. Obsérvense la aurícula aumentada de tamaño, el engrosamiento del pericardio y las adherencias pericárdicas extensas. Dadas las extensas adherencias pericárdicas, existe poco movimiento de los ventrículos con el pericardio parietal.

237 Cateterismo cardiaco y angiografía coronaria diagnósticos

Jane A. Leopold, David P. Faxon

El cateterismo cardiaco y la angiografía coronaria se consideran el "estándar de oro" en la valoración de la anatomía y la fisiología del corazón y sus vasos. En 1929, Forssmann demostró la posibilidad de realizar el cateterismo cardiaco en seres humanos cuando introdujo una sonda vesical en una vena de su propio brazo y de ahí a la aurícula derecha, corroborando su posición en el corazón por una radiografía. En la década de 1940, Cournand y Richards aplicaron dicha técnica a pacientes con enfermedad cardiovascular para valorar la función cardiaca. En 1956 estos tres médicos mencionados recibieron el Premio Nobel. En 1958, Sones practicó de manera inadvertida la primera angiografía coronaria selectiva cuando un catéter en el ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) se desplazó a través de la válvula aórtica hasta situarse en la arteria coronaria derecha e inyectaron 40 mL de medio de contraste por dicho vaso. El angiograma resultante permitió destacar los detalles anatómicos de la arteria no conocidos hasta la fecha, y sin producirse efectos adversos en el paciente. Sones siguió su trabajo y pasó a desarrollar catéteres coronarios selectivos que fueron modificados por Judkins, quien elaboró catéteres preformados y permitió que la angiografía de arteria coronaria tuviera una aceptación amplia como método diagnóstico. En Estados Unidos el cateterismo cardiaco es el segundo procedimiento quirúrgico más realizado, siendo un país con más de 1.5 millones de operaciones al año.

CATETERISMO CARDIACO

INDICACIONES, RIESGOS Y MEDIDAS ANTES DE SU REALIZACIÓN

El cateterismo cardiaco y la angiografía coronaria están indicados para valorar la extensión y gravedad de la cardiopatía en sujetos sintomáticos y para determinar si están justificadas las intervenciones de tipo médico, quirúrgico o a través de un catéter (**cuadro 237-1**). También se utiliza para descartar enfermedad grave en pacientes sintomáticos con hallazgos ambiguos en estudios no invasivos y en pacientes con dolor torácico de origen indeterminado en quienes se necesita un diagnóstico definitivo para el tratamiento. El cateterismo cardiaco no es obligatorio antes de la cirugía cardiaca en algunos pacientes más jóvenes que tienen cardiopatía congénita o valvulopatía, cuyas características estén perfectamente definidas por

CUADRO 237-1 Indicaciones para practicar cateterismo cardiaco y angiografía coronaria

ARTERIOPATÍA CORONARIA
Asintomática o sintomática
Riesgo elevado de resultados adversos, con base en estudios sin penetración corporal
Muerte cardiaca súbita
Taquicardia ventricular monomorfa sostenida (>30 s)
Taquicardia ventricular polimorfa no sostenida (<30 s)
Sintomática
Angina estable clases II, III o IV de la *Canadian Cardiology Society*, con tratamiento médico
Síndrome coronario agudo (angina inestable y sin elevación del segmento ST)
Síndrome de dolor de tórax de origen no claro y signos equívocos en estudios sin penetracióin corporal
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
Reperfusión con intervención coronaria percutánea primaria
Isquemia persistente o recurrente
Edema pulmonar o fracción de expulsión reducida
Estado de choque cardiógeno o inestabilidad hemodinámica
Estratificación del riesgo o prueba de esfuerzo positiva después de infarto agudo del miocardio
Complicaciones mecánicas: insuficiencia mitral, comunicación interventricular
Valvulopatía cardiaca
Sospecha de valvulopatía en sujetos sintomáticos: disnea, angina, insuficiencia cardiaca, síncope
Endocarditis infecciosa con necesidad de cirugía cardiaca
Sujetos asintomáticos con reflujo aórtico y cardiomegalia o disminución de la fracción de expulsión
Antes de cirugía valvular en pacientes con sospecha de factores de riesgo de arteriopatía coronaria
Insuficiencia cardiaca congestiva
De inicio reciente, con angina, o sospecha de arteriopatía coronaria no diagnosticada
Miocardiopatía de nuevo inicio de causa desconocida o sospecha de ser causada por coronariopatía
Cardiopatías congénitas
Antes de la corrección quirúrgica, si los síntomas o datos de estudios no penetrantes sugieren enfermedades de coronarias
Sospecha de anomalías coronarias congénitas
Enfermedad pericárdica
Pacientes sintomáticos en quienes se sospecha taponamiento o pericarditis constrictiva
Trasplante de corazón
Valoración preoperatoria o posoperatoria
Otros trastornos
Miocardiopatía hipertrófica con angina
Enfermedades de la aorta cuando es necesario conocer la afectación de arterias coronarias para indicar el tratamiento

métodos de imagen no invasivos, y que no poseen los síntomas ni los factores de riesgo que sugieran arteriopatía coronaria concomitante.

Los riesgos asociados con el cateterismo cardiaco programado son relativamente pequeños: <0.1% de infarto de miocardio, 0.01% de accidente cerebrovascular y 0.1% de muerte. Estos riesgos aumentan de forma sustancial si el cateterismo es urgente durante un infarto agudo de miocardio o en sujetos hemodinámicamente inestables. Otros riesgos asociados al cateterismo son la aparición de taquiarritmias o bradiarritmias que necesitan cardioversión o farmacoterapia; insuficiencia renal aguda por el contraste empleado, que en ocasiones obliga a practicar diálisis transitoria o permanente; complicaciones vasculares que exigen reparación quirúrgica o intervención percutánea, y hemorragia significativa en el punto de acceso. De todos los riesgos mencionados, la hemorragia es la complicación más frecuente y se observa en un 1.5-2.0% de los pacientes, y las complicaciones hemorrágicas graves conllevan un peor pronóstico a corto y largo plazos.

En pacientes que comprenden y aceptan los riesgos que conlleva el cateterismo cardiaco, no existen contraindicaciones absolutas cuando la técnica se realiza en anticipación de una intervención que salvará la vida. Sin embargo, existen contraindicaciones relativas que como la insuficiencia cardiaca congestiva descompensada, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica grave (salvo que se planifique la realización de diálisis), bacteriemia, accidente cerebrovascular agudo, hemorragia activa de tubo digestivo; anticoagulación excesiva, administración reciente de líticos, alteraciones electrolíticas graves no corregidas, antecedente de reacción anafiláctica/anafilactoide a medios de contraste yodados, y el antecedente de alergia/anafilaxia/broncospasmo al ácido acetilsalicílico en sujetos en quienes es esperable la necesidad de una intervención coronaria percutánea y no se haya desensibilizado previamente al ácido acetilsalicílico.

Es importante tener en cuenta la alergia al contraste y la insuficiencia renal inducida por éste, ya que son fenómenos adversos que pueden surgir en sujetos por lo demás sanos, y se dispone de medidas profilácticas para aminorar el riesgo. Las reacciones alérgicas a los medios de contraste aparecen en <5% de los casos con reacciones anafilactoides graves (clínicamente indistinguible de la anafilaxia, pero sin estar mediada por IgE), que afectan a un 0.1-0.2% de los pacientes. Las reacciones leves se manifiestan como náuseas, vómitos y urticaria, mientras que las reacciones anafilactoides graves culminan en choque por hipotensión, edema pulmonar y paro cardiorrespiratorio. Los pacientes con antecedente de alergia significativa al contraste deben recibir premedicación con corticoides y antihistamínicos (bloqueadores H_1 y H_2) al menos durante 24 h antes de la angiografía coronaria programada, y los estudios deben realizarse con medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad que tengan una menor tasa de reacciones alérgicas documentadas.

La nefropatía aguda inducida por contraste, definida como el incremento en el aclaramiento de creatinina >0.5 mg/100 mL o 25% por encima del valor inicial, que ocurre en las 48 a 72 h después de la administración del contraste, se observa en aproximadamente un 2-7% de pacientes, con tasas 20-30% en pacientes de riesgo, incluidos aquellos con diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, nefropatía crónica, anemia y edad avanzada. La diálisis es necesaria en 0.3-0.7% de los pacientes y está asociada con un aumento de cinco veces la tasa de mortalidad hospitalaria. En lo que se refiere a todos los pacientes, el riesgo de nefropatía inducida por medios de contraste disminuye con una adecuada expansión de volumen intravascular a base de solución salina intravenosa al 0.9% (1.0 a 1.5 mL/kg/h), por 3-12 h antes del procedimiento, y que se continúa de 6-24 h después de éste. La premedicación con *N*-acetilcisteína no reduce de manera consistente el riesgo de lesión renal aguda inducida por el contraste, por lo que no se recomienda de forma rutinaria. Los pacientes con diabetes tratados con metformina deben suspender el fármaco 24 h antes del procedimiento y no deben reiniciarlo hasta 48 h después de la administración del medio de contraste para reducir el riesgo de acidosis láctica. Otras estrategias destinadas a reducir el riesgo son: administrar bicarbonato sódico (3 mL/kg/h) 1 h antes y 6 h después del procedimiento; utilizar medios de contraste hipoosmolares o isoosmolares y limitar el volumen del medio de contraste a <50 mL por procedimiento.

Antes de realizar el cateterismo cardiaco es preferible que el paciente haya ayunado las 6 h previas y haya recibido por vía IV sedación consciente, para que permanezca despierto pero sedado durante el procedimiento. En los sujetos en quienes se sospecha arteriopatía coronaria, se utilizan 325 mg de ácido acetilsalicílico como tratamiento previo. En pacientes en quienes posiblemente el procedimiento progrese a una intervención coronaria percutánea, se debe iniciar otro antiagregante plaquetario: clopidogrel (600 mg como dosis de carga y 75 mg diarios), prasugrel (60 mg como dosis de carga y 10 mg diarios) o ticagrelor (180 mg como dosis de carga y 90 mg c/12 h). El prasugrel no se utiliza en individuos que han padecido una apoplejía o una crisis de isquemia transitoria previa. La warfarina se suspende hasta dos a tres días antes del cateterismo para permitir que el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) descienda por debajo de 1.7 y evitar complicaciones hemorrágicas en el punto de acceso. Los nuevos anticoagulantes orales deben suspenderse 24-48 h antes de la prueba. El cateterismo cardiaco es un procedimiento estéril, por lo que no es necesario administrar profilaxis antimicrobiana.

TÉCNICA

El cateterismo cardiaco y la angiografía coronaria son procedimientos que permiten una valoración hemodinámica y anatómica detallada del corazón y de las arterias coronarias. La selección de uno u otro método depende de los síntomas y el estado clínico del paciente, aunque los estudios no invasivos aportan datos que pueden orientar en el diagnóstico.

Acceso vascular Los procedimientos de cateterismo cardiaco se realizan con una técnica percutánea para entrar a la arteria femoral o radial y a la vena femoral, braquial o yugular interna como sitios de acceso para el cateterismo cardiaco izquierdo y derecho, respectivamente. En el interior del vaso se introduce una vaina flexible sobre una guía de alambre que permite la introducción del catéter en el vaso (con fin diagnóstico) y se avanza hacia el corazón bajo guía fluoroscópica. También pueden utilizarse como acceso vascular la arteria radial (o en raras ocasiones la braquial), sobre todo en individuos con arteriopatía periférica que involucra la aorta abdominal, la iliaca o los vasos femorales; en caso de arterias iliacas muy tortuosas, obesidad mórbida o preferencia para que el sujeto recupere la deambulación temprana tras el procedimiento. El acceso por la arteria radial está teniendo cada vez más aceptación, debido a que la tasa de complicaciones hemorrágicas en este punto es menor. Se recomienda una prueba de Allen modificada con resultado normal o una prueba de Barbeau que confirme el suministro sanguíneo doble hacia la mano por las arterias radial y cubital antes de establecer el acceso en este sitio. Las venas yugular interna o antecubitales son los sitios de acceso preferido hacia el lado derecho del corazón cuando el paciente tiene colocado un filtro en la vena cava inferior o cuando se requiere vigilancia hemodinámica prolongada.

Cateterismo de las cavidades derechas En este procedimiento se miden las presiones del corazón derecho y la arteria pulmonar. El cateterismo cardiaco derecho ya no es una parte rutinaria del cateterismo cardiaco diagnóstico, pero es razonable en pacientes con disnea inexplicable, hipertensión pulmonar, cardiopatía valvular, enfermedad pericárdica, disfunción ventricular derecha o izquierda, cardiopatía congénita y sospecha de cortocircuitos intracardiacos. Para el cateterismo de las cavidades derechas se utiliza un catéter con globo en la punta, que se hace avanzar el catéter en forma seriada hasta llegar a la aurícula y el ventrículo derechos, la arteria pulmonar y el sitio donde se medirá la presión de enclavamiento (como un elemento "sustitutivo" de la presión auricular izquierda) mediante guía fluoroscópica; en cada cavidad se mide la presión y se obtienen muestras de sangre para medir la saturación de oxígeno para detectar derivaciones intracardiacas y calcular el gasto cardiaco.

Cateterismo de las cavidades izquierdas Esta técnica mide las presiones en las cavidades izquierdas del corazón como un factor determinante de la capacidad funcional del LV. Con la ayuda de la fluoroscopia se introduce un catéter y se guía hasta la aorta ascendente y, a través de la válvula aórtica, se introduce al LV para medir directamente la presión en su interior. En sujetos con una prótesis valvular aórtica por un disco "móvil" o inclinado, está contraindicada la penetración de la válvula con un catéter y se puede llegar a la cavidad izquierda del corazón por vía transeptal desde la aurícula derecha por medio de un catéter con punta aguda para perforar el tabique interauricular a nivel de la fosa oval. Una vez que el catéter cruza de la aurícula derecha a la izquierda se progresa a través de la válvula mitral y de ahí al LV; dicha técnica también se usa para la valvuloplastia mitral. La heparina se administra en caso de procedimientos prolongados para disminuir el peligro de apoplejía, causada por émbolos de coágulos que pudieran formarse en el catéter. Para los pacientes con trombocitopenia por heparina se pueden utilizar inhibidores directos de la trombina como bivalirudina (0.75 mg/kg en bolo, 1.75 mg/kg/h durante todo el procedimiento) o argatrobán (350 μg/kg en bolo, 15 μg/kg/min durante todo el procedimiento).

HEMODINÁMICA

La valoración hemodinámica integral comprende la medición de las presiones en las cavidades derechas e izquierdas del corazón y del sistema arterial periférico, así como la cuantificación del gasto cardiaco **(cuadro 237-2)**.

CUADRO 237-2 Valores normales en mediciones hemodinámicas

Presiones (mm Hg)	
Aurícula derecha	
Media	0-5
Onda *a*	1-7
Onda *v*	1-7
Ventrículo derecho	
Sistólica máxima/telediastólica	17-32/1-7
Arteria pulmonar	
Sistólica máxima/telediastólica	17-32/1-7
Media	9-19
Capilar pulmonar cuneiforme (media)	4-12
Aurícula izquierda	
Media	4-12
Onda *a*	4-15
Onda *v*	4-15
Ventrículo izquierdo	
Sistólica máxima/telediastólica	90-130/5-12
Aorta	
Sistólica máxima/telediastólica	90-130/60-85
Media	70-100
(Resistencias(din-s)/cm^5)	
Resistencia vascular sistémica	900-1 400
Resistencia vascular pulmonar	40-120
Índice de consumo de oxígeno [(L-min)/m^2]	**115-140**
Diferencia de oxígeno arteriovenosa (vol%)	3.5-4.8
Índice cardiaco [(L-min)/m^2]	2.8-4.2

La forma y magnitud de las ondas de presión proporcionan información importante para el diagnóstico; en la **figura 237-1** se incluyen trazos normales de presión. En ausencia de valvulopatía cardiaca, las aurículas y ventrículos constituyen "una sola cavidad" durante la diástole, momento en que se abren las válvulas tricúspide y mitral, mientras que en la sístole, momento en el que se abren las válvulas pulmonar y aórtica, se considera que los ventrículos y sus infundíbulos constituyen "una sola cavidad". Estos conceptos constituyen la base para el uso de las mediciones hemodinámicas para valorar la estenosis valvular. En presencia de estenosis aórtica se advierte un gradiente de presión sistólica entre el LV y la aorta. Cuando hay estenosis mitral, surge un gradiente tensional diastólico entre la presión capilar pulmonar de enclavamiento (aurícula izquierda) y el LV **(fig. 237-2)**. Las mediciones hemodinámicas también permiten diferenciar entre la estenosis aórtica y la miocardiopatía obstructiva hipertrófica, situación en la que el tabique hipertrófico con asimetría genera un gradiente tensional intraventricular dinámico durante la sístole ventricular. La magnitud de la obstrucción se mide con un catéter con orificio terminal, colocado en el vértice del LV, que se retrae mientras se registra la presión; una vez que el catéter pase la obstrucción septal y esté en la punta del LV, se mide el gradiente entre la punta de este ventrículo y la aorta. La presencia de miocardiopatía obstructiva hipertrófica se confirma por medio del signo de Brockenbrough-Braunwald: después de una contracción ventricular prematura aumenta el gradiente tensional entre el LV y la aorta, con una disminución simultánea en la presión diferencial aórtica. Estos hallazgos no se observan en la estenosis aórtica.

La insuficiencia valvular aumenta el volumen y la presión en la cavidad cardiaca "receptora". En la insuficiencia mitral y tricuspídea graves el incremento del flujo sanguíneo a las aurículas se produce durante la sístole ventricular, lo cual hace que haya un incremento en la onda *v* (dos veces mayor que la presión media). La insuficiencia aórtica grave provoca una disminución de la presión diastólica aórtica y al mismo tiempo un incremento de la presión telediastólica del LV, lo que resulta en un equilibrio de presiones entre las dos cavidades al final de la diástole.

Las mediciones hemodinámicas también se usan para diferenciar entre el taponamiento cardiaco, la pericarditis obstructiva y la miocardiopatía restrictiva **(cuadro 237-3)**. En el taponamiento cardiaco, aumenta la presión en la aurícula derecha con disminución del descenso en "y", lo cual indica disminución del vaciamiento auricular derecho en la diástole e igualdad de las presiones diastólicas en las demás cavidades cardiacas. En la pericarditis constrictiva aumenta la presión auricular derecha y con un prominente descenso en "y" lo cual indica llenado rápido del ventrículo derecho al inicio de la diástole. Se observan una depresión y una "meseta" diastólica, el llamado "signo de la raíz cuadrada" en las ondas ventriculares, causado por la interrupción repentina del llenado ventricular durante la diástole; incremento de las presiones del ventrículo derecho y arteria pulmonar, y cambios discordantes en las presiones en los ventrículos derecho e izquierdo con la inspiración (aumenta la presión sistólica del ventrículo derecho mientras que disminuye la presión sistólica en el LV). Este último fenómeno hemodinámico es el que indica con mayor especificidad la constricción. La miocardiopatía restrictiva puede diferenciarse de la pericarditis constrictiva por un marcado aumento de las presiones sistólicas del ventrículo derecho y arteria pulmonar, por lo general >60 mm Hg; una separación de las presiones diastólicas de ventrículos izquierdo y derecho >5 mm Hg (a nivel basal o con carga volumétrica aguda), y cambios que concuerdan en las presiones de llenado diastólico de ventrículos izquierdo y derecho junto con la inspiración (en ambos hay incrementos).

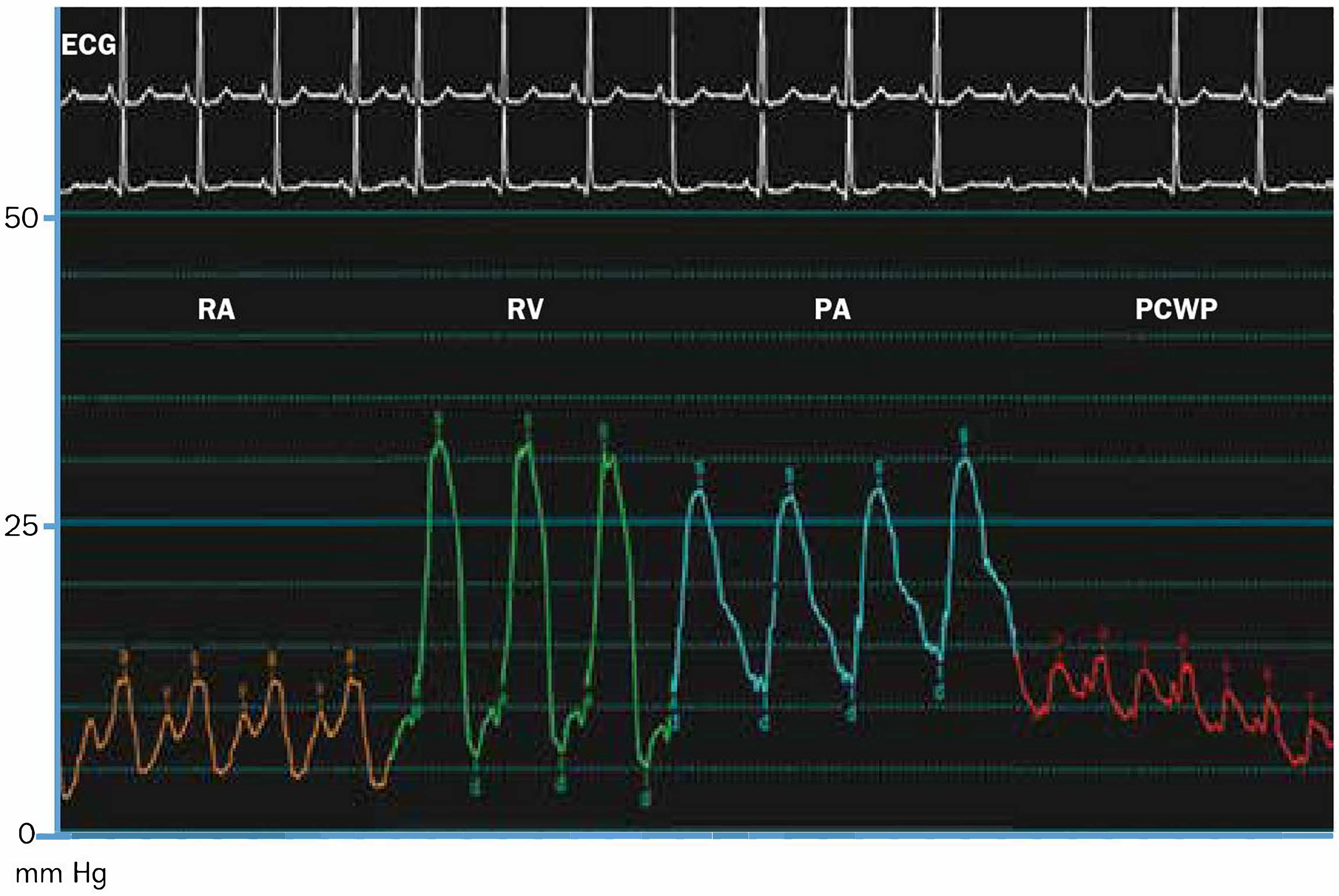


FIGURA 237-1 Ondas hemodinámicas normales registradas durante el cateterismo de las cavidades derechas del corazón. Los trazos tensionales auriculares tienen una onda "*a*" que refleja la contracción auricular y otra onda "*v*" que refleja los cambios tensionales en la aurícula durante la sístole ventricular. Los trazos de presión ventricular tienen un periodo de llenado bajo de presión diastólica y otro incremento neto en la presión que se manifiesta durante la sístole ventricular. RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; PA, arteria pulmonar; PCWP, tensión capilar pulmonar (cuneiforme); s, sístole; d, diástole.

Gasto cardiaco El gasto cardiaco se mide con el método de Fick o la técnica de termodilución. Típicamente durante el cateterismo cardiaco se realizan el método de Fick y la técnica de termodilución, pero según expertos, el primer método es más fiable en presencia de insuficiencia tricuspídea y estado de bajo gasto; este método utiliza el oxígeno como sustancia indicadora y se basa en el principio de que la cantidad de sustancia captada o liberada por cualquier órgano (consumo de oxígeno) es igual al producto del flujo sanguíneo (gasto cardiaco) multiplicado por la diferencia en la concentración de la sustancia en la circulación arterial y venosa (diferencia arteriovenosa de oxígeno). Por tanto, la fórmula para calcular el gasto cardiaco con base en el principio de Fick es:

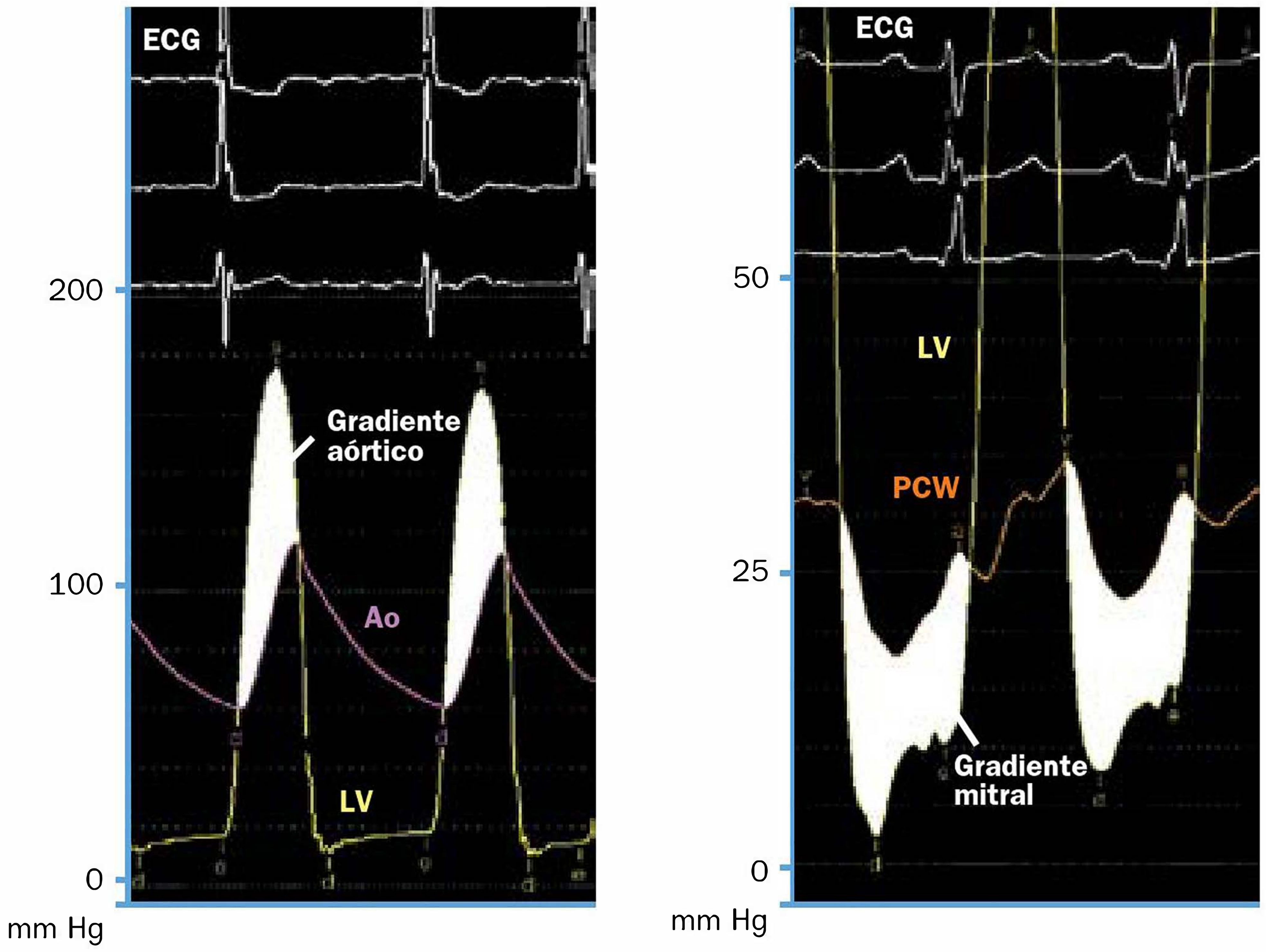


FIGURA 237-2 Estenosis aórtica y mitral intensas. El registro simultáneo de los trazos tensionales del ventrículo izquierdo (LV) y aorta (Ao) señalan un gradiente sistólico medio de 62 mm Hg (*zona sombreada*), que corresponde a un área de la válvula aórtica de 0.6 cm^2 (*izquierda*). El registro simultáneo de los trazos de presión de LV y capilar pulmonar de enclavamiento (PCW), indican un gradiente diastólico medio de 14 mm Hg (*área sombreada*), compatible con estenosis crítica de tipo mitral (área de válvula mitral = 0.5 cm^2). s, sístole; d, diástole; e, final de la diástole (telediástole).

Gasto cardiaco (L/min) = [consumo de oxígeno (mL/min)]/
[diferencia de oxígeno arteriovenosa (mL/L)]

Se estima que el consumo de oxígeno es de 125 mL de oxígeno/min × área de superficie corporal y la diferencia arteriovenosa de oxígeno se determina calculando primero la capacidad de transporte del mismo por la sangre [(hemoglobina (g/100 mL) × 1.36 (oxígeno en mL/g de hemoglobina) × 10] y multiplicando dicho producto por la saturación de oxígeno fraccionada. El método de termodilución mide una sustancia inyectada en la sangre donde se mezcla adecuadamente con ella. En la práctica actual el gasto cardiaco medido por termodilución utiliza la temperatura como indicador. Las mediciones se realizan con un catéter que dispone de un termistor en la punta, que detecta desviaciones térmicas en la arteria pulmonar después de inyectar 10 mL de solución salina normal a la temperatura ambiente en la aurícula derecha.

Resistencia vascular La resistencia entre las circulaciones sistémica y pulmonar se calcula extrapolándola a la ley de resistencia eléctrica de Ohm y es igual al valor de la media de los gradientes de presiones dividido entre la media del flujo (gasto cardiaco). En consecuencia, la resistencia vascular sistémica es [(presión aórtica media – presión media de aurícula derecha)/gasto cardiaco] multiplicado por 80 hasta obtener una resistencia en unidades Woods, en din-s-cm^{-5}. Del mismo modo, la resistencia vascular pulmonar equivale a [(arteria pulmonar media – presión pulmonar capilar media)/gasto cardiaco] × 80. La resistencia vascular pulmonar disminuye con oxígeno, nitroprusiato, antagonistas de conductos de calcio, infusiones intravenosas de prostaciclina y óxido nítrico inhalado. Estos tratamientos pueden administrarse durante el cateterismo para determinar si el aumento de la resistencia vascular pulmonar es fijo o reversible.

Área valvular Los datos hemodinámicos también son útiles para calcular el área valvular utilizando la fórmula de Gorlin que iguala el área al flujo a través de la válvula, dividida entre el gradiente tensional entre las cavidades cardiacas que rodean la válvula. La fórmula para medir el área valvular es: área = [gasto cardiaco (cm^3/min)/periodo de expulsión sistólica o periodo de llenado diastólico) (frecuencia cardiaca)]/ 44.3 C × raíz cuadrada del gradiente tensional, donde C es igual a 1 para la válvula aórtica y 0.85 para la válvula mitral. El área valvular <1.0 cm^2 y la media del gradiente >40 mm Hg denotan estenosis grave de la válvula aórtica, mientras que el área valvular de <1.5 cm^2 y media del gradiente >5 a 10 mm Hg son compatibles con estenosis mitral moderada o grave; en pacientes sintomáticos con un área valvular mitral >1.5 cm^2, una media de gradiente >15 mm Hg y una presión de la arteria pulmonar >60 mm Hg o una presión capilar en la cuña de la de arteria pulmonar >25 mm Hg después del ejercicio, también se considera como un dato importante y puede justificar la intervención. La fórmula de Hakki modificada también es útil para cuantificar el área de la válvula aórtica; dicha fórmula calcula el área valvular como el gasto cardiaco (L/min) dividido entre la raíz cuadrada del gradiente tensional. Los cálculos del área de la válvula aórtica basados en la fórmula de Gorlin dependen del flujo y, en consecuencia, en pacientes con bajo gasto, es indispensable saber si un área valvular de menor magnitud refleja en la realidad estenosis fija o se calculó excesivamente por un bajo gasto y un volumen sistólico insuficiente para abrir completamente las valvas. En estos casos, puede ser necesaria la manipulación hemodinámica cauta con dobutamina para mejorar el gasto cardiaco y calcular de nuevo el área de la válvula aórtica.

CUADRO 237-3 Hallazgos hemodinámicos en el taponamiento, pericarditis constrictiva y miocardiopatía restrictiva

	TAPONAMIENTO PERICÁRDICO	PERICARDITIS CONSTRICTIVA	PERICARDITIS CONSTRICTIVA CON DERRAME	MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA
Presión pericárdica	↑	↑	↑	Normal
Presión auricular derecha	↑	↑	↑ (no disminuye en 50% o <10 mm Hg después de la pericardiocentesis)	↑
Onda de presión auricular derecha	Descenso “x” prominente Disminución o ausencia del descenso “y”	Descenso “x” prominente Descenso “y” prominente	Descenso “x” prominente Descenso “y” menos prominente de lo esperado	Descenso “y” prominente
Presión sistólica ventricular derecha	<50 mm Hg	<50 mm Hg	<50 mm Hg	>60 mm Hg
Presión telediastólica ventricular derecha	Diferencia de 5 mm Hg o menos con la presión telediastólica ventricular izquierda	>1/3 de la presión sistólica ventricular derecha Diferencia de 5 mm Hg o menos con la presión telediastólica ventricular izquierda	>1/3 de la presión sistólica ventricular derecha Diferencia de 5 mm Hg o menos con la presión telediastólica ventricular izquierda	<1/3 de la presión sistólica ventricular derecha Menor que la presión telediastólica ventricular izquierda por ≥5 mm Hg
Onda de presión ventricular derecha		Caída y meseta o signo de la “raíz cuadrada”	Caída y meseta o signo de la “raíz cuadrada”	Caída y meseta o signo de la “raíz cuadrada”
Relación con la inspiración de la presión sistólica del ventrículo derecho-LV	Discordante	Discordante	Discordante	Concordante

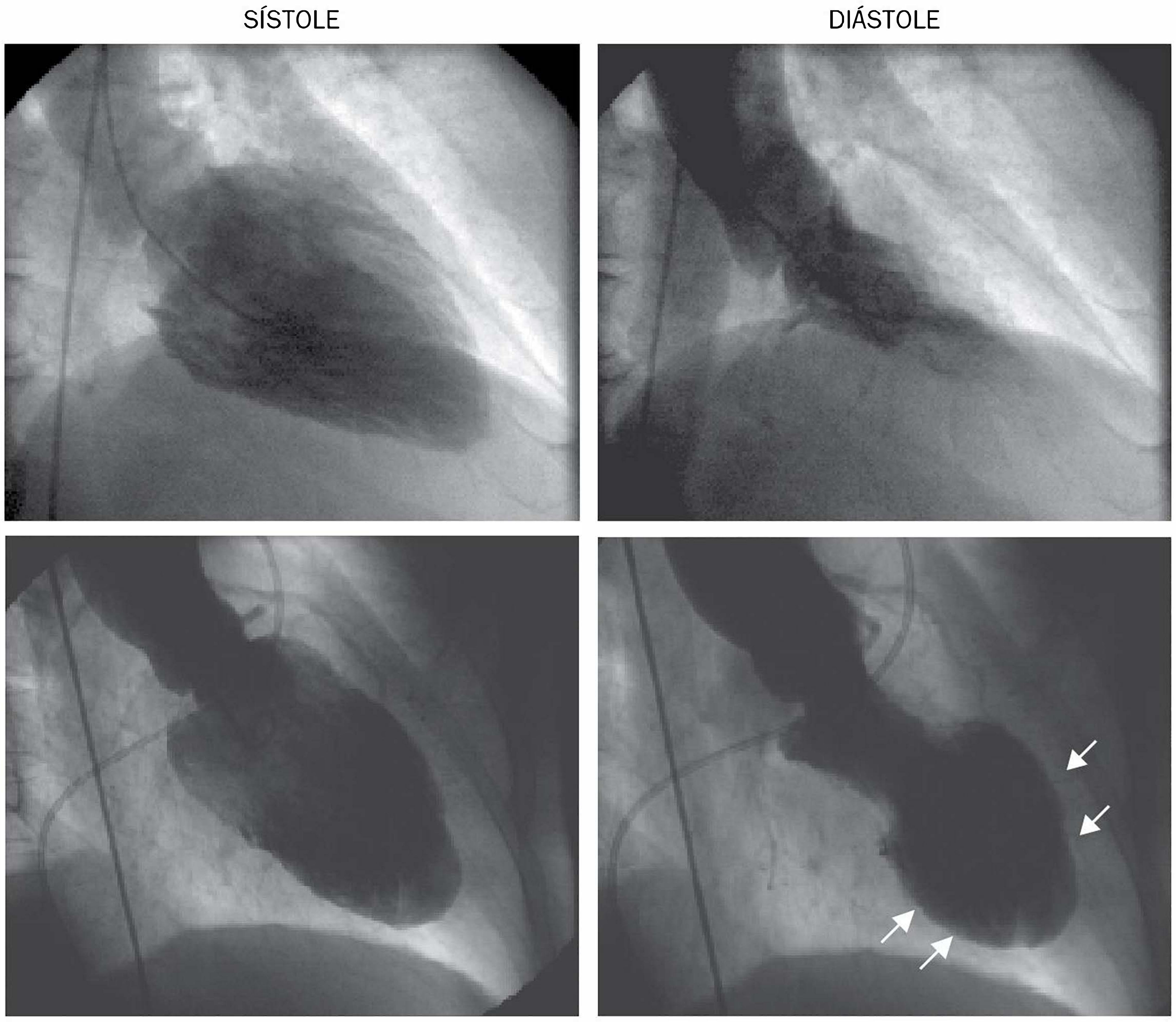


FIGURA 237-3 Ventriculograma izquierdo al final de la diástole (*izquierda*) y al final de la sístole (*derecha*). En sujetos con función normal del LV, el ventriculograma indica contracción simétrica de todas las paredes (*imágenes superiores*). En individuos con arteriopatía coronaria, pueden surgir anomalías de la cinética parietal en la ventriculografía, tal como se identifica en este varón de 60 años después de un gran infarto en la cara anterior del miocardio. En la sístole, muestran acinesia (*flechas blancas*) las paredes anterior, apical e inferior (*imágenes inferiores*).

Cortocircuitos intracardiacos En pacientes con cardiopatías congénitas son necesarias la detección, ubicación y valoración cuantitativa del "cortocircuito" intracardiaco. Es importante sospechar la presencia de dicho cortocircuito cuando existe una desaturación arterial inexplicable o cuando aumenta la saturación de oxígeno en la sangre venosa. El incremento en el contenido de oxígeno indica la presencia de un cortocircuito de izquierda a derecha, mientras que la "disminución" es característica de los cortocircuitos de derecha a izquierda. El cortocircuito se localiza al detectar la diferencia de niveles de saturación de oxígeno de 5-7% entre las cavidades cardiacas adyacentes. La gravedad del cortocircuito se determina por la proporción del flujo sanguíneo pulmonar (Q_p), con el flujo sistémico (Q_s), o Q_p/Q_s = [(contenido de oxígeno en sangre arterial sistémica – contenido de oxígeno en sangre venosa mixta)/contenido de oxígeno en sangre de vena pulmonar – contenido de oxígeno en arteria pulmonar]. En caso de que haya comunicación auricular se considera importante una proporción de cortocircuito de 1.5 y se incluye con otras variables clínicas para decidir si es necesaria una intervención. Cuando existe comunicación interventricular congénita, la proporción de cortocircuito ≥2.0, con manifestaciones clínicas de sobrecarga de volumen del LV, constituye una indicación de clase I para su corrección quirúrgica.

VENTRICULOGRAFÍA Y AORTOGRAFÍA

La ventriculografía para valorar la función del LV se puede realizar durante el cateterismo cardiaco. Se introduce en sentido retrógrado un catéter "en cola de cerdo" (*pigtail*) por la válvula aórtica hacia el LV y se inyectan de 30-45 mL de medio de contraste para visualizar la cavidad ventricular izquierda durante el ciclo cardiaco. El ventriculograma generalmente se realiza en la proyección oblicua anterior derecha para explorar la cinética parietal y la función de la válvula mitral. El movimiento normal de la pared (cinética parietal normal) se observa en la forma de contracción simétrica de todos los segmentos; los segmentos hipocinéticos tienen menor contracción; los segmentos acinéticos no se contraen y los discinéticos al parecer aumentan de volumen paradójicamente durante la sístole **(fig. 237-3)**. En la ventriculografía también se identifican alteraciones como aneurisma, pseudoaneurisma o divertículo del LV; asimismo se utiliza para valorar el prolapso de la válvula mitral y la gravedad de la insuficiencia mitral. El grado de insuficiencia mitral se calcula comparando la densidad de la opacificación por medio de contraste en la aurícula izquierda, con la del LV. El reflujo mínimo de medio de contraste hacia la aurícula izquierda se considera como insuficiencia mitral 1+; cuando la densidad del medio de contraste en la aurícula izquierda es mayor que en el LV con reflujo del medio de contraste hacia las venas pulmonares durante tres latidos, se define como insuficiencia mitral 4+. Para identificar una comunicación interventricular se puede realizar una ventriculografía en proyección oblicua izquierda anterior. Si se calculan los volúmenes ventriculares durante la sístole y diástole es posible calcular el volumen por latido y el gasto cardiaco.

La aortografía en el laboratorio del cateterismo cardiaco permite visualizar anomalías de la aorta ascendente, incluidas dilataciones aneurismáticas y afectación de grandes vasos, así como la disección vascular con disminución del calibre de la luz verdadera, por un colgajo de íntima que lo separa de la falsa luz. La aortografía también se utiliza para identificar el injerto de vena safena con mejor flujo que evite la canulación selectiva; identificar cortocircuitos que involucren la aorta como el ductus arterioso persistente, y permitir una valoración cualitativa de la insuficiencia aórtica con una escala del 1+ al 4+ similar a la usada en la insuficiencia mitral.

CINEFLUOROSCOPIA DE LAS VÁLVULAS MECÁNICAS PROSTÉTICAS

La disfunción de la valva de una válvula protésica puede deberse a un trombo o a una obstrucción por un pannus **(fig. 237-4)**. La incidencia de trombosis en válvulas protésicas situadas en el lado izquierdo es de 0.1-6.0% por año-paciente; las diferencias en las tasas se atribuyen al tipo de válvula, su posición, el estado de anticoagulación y la función ventricular izquierda. Debe sospecharse disfunción de una válvula protésica en pacientes con anticoagulación en rango infraterapéutico [Índice Normalizado Internacional (INR, *International Normalized Ratio*) bajo], un estado protrombótico, una insuficiencia cardiaca de inicio reciente, choque cardiógeno, paro cardiaco, fenómeno tromboembólico o en los pacientes asintomáticos, con un aumento del gradiente a través de la válvula. La cinefluoroscopia permite visualizar el movimiento de las valvas de la prótesis mecánica, no es una técnica invasiva, está disponible en la mayoría de los centros y puede realizarse con rapidez y mínima exposición a radiación. Las imágenes de las válvulas protésicas mecánicas deben obtenerse *de frente* y en ángulo de 90° durante varios ciclos cardiacos para documentar la apertura y cierre de las valvas, además del movimiento del anillo basal. Cada tipo de válvula protésica tiene ángulos de apertura y cierre indicados por el fabricante y pueden usarse para determinar si el movimiento o cierre de las valvas está limitado sugiriendo una obstrucción mecánica.

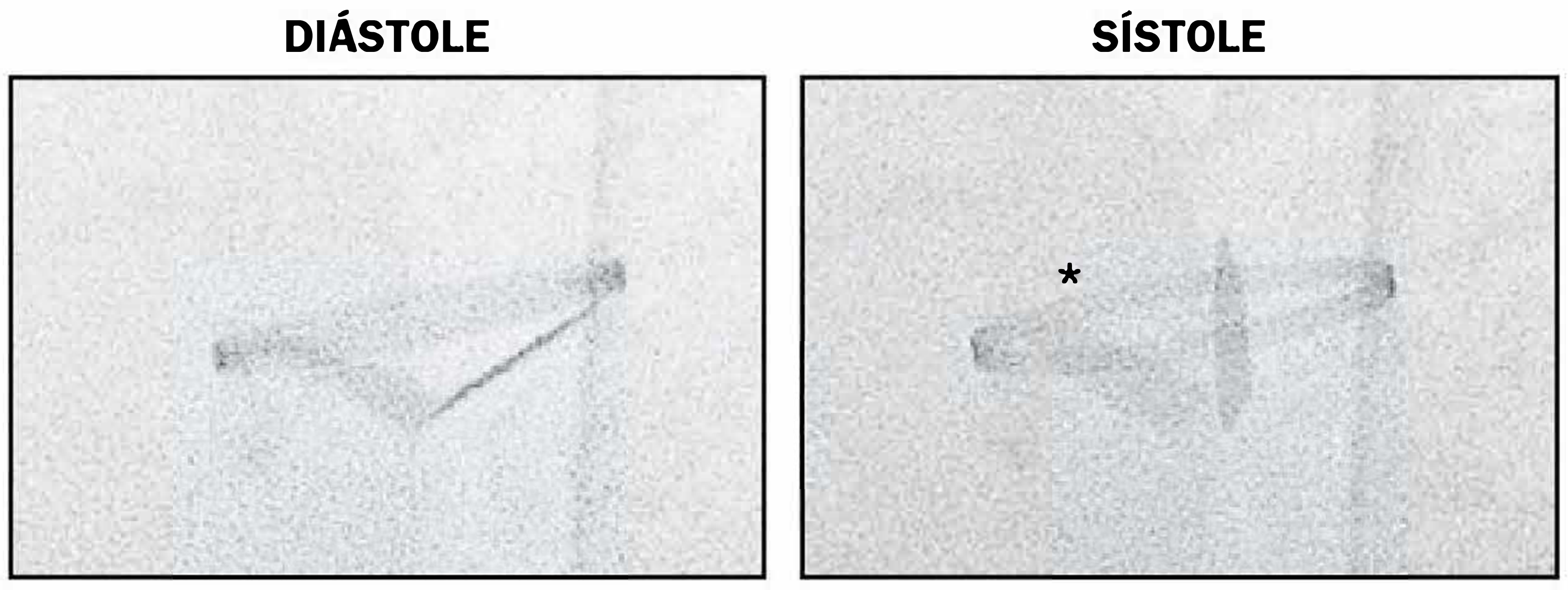


FIGURA 237-4 Detección cinefluoroscópica de la disfunción de una valva en la válvula mecánica. Imágenes de una válvula mecánica bivalva en posición aórtica obtenida durante la diástole (*izquierda*) y la sístole (*derecha*), que muestran que una valva se abre en forma normal durante la sístole, mientras la otra valva (debajo del asterisco) permanece inmóvil y fija, consistente con trombosis de la valva.

ANGIOGRAFÍA CORONARIA

La angiografía coronaria selectiva casi siempre se realiza durante el cateterismo cardiaco y se utiliza para definir la anatomía coronaria y valorar la magnitud y extensión de la arteria coronaria epicárdica y la enfermedad del injerto por derivación en dicha arteria. Los catéteres coronarios con formas especiales se utilizan para abarcar los orificios coronarios de izquierda y derecha. La inyección manual del medio de contraste radiopaco genera un "luminograma" coronario que se registra en las imágenes radiográficas (cineangiografía). Las arterias coronarias son estructuras tridimensionales que están en movimiento con el ciclo cardiaco, razón por la cual se hacen angiogramas de dichos vasos en diferentes proyecciones ortogonales para visualizarlas mejor sin superposición o acortamiento ficticio.

La anatomía coronaria normal es muy variable de una persona a otra, pero, en términos generales, existen dos orificios coronarios y tres grandes vasos coronarios que son la arteria descendente anterior izquierda, circunfleja izquierda (ambas derivan de la coronaria izquierda) y coronaria derecha **(fig. 237-5)**. Si la rama del nódulo A-V, la arteria descendente posterior y los vasos laterales posteriores, nacen de la arteria coronaria derecha, se define a la circulación como dominante derecha, que es la situación que prevalece en casi el 85% de las personas. Cuando las tres ramas mencionadas nacen de la arteria circunfleja izquierda, como se observa en el 5% de la población, la circulación se define como dominante izquierda. Alrededor del 10% de los enfermos restantes tienen una circulación "codominante" en la que los vasos nacen de la circulación coronaria derecha e izquierda. En algunos pacientes, una rama intermedia nace directamente de la arteria coronaria izquierda, lo cual constituye una variante normal. Las anomalías de las arterias coronarias se observan en un 1-2% de los pacientes y las más comunes son los *ostium* (orificios) separados para las arterias descendente anterior y circunfleja izquierdas (0.41%).

Por medio de la angiografía coronaria se visualizan las estenosis de las arterias coronarias en forma de estrechamiento luminal en la cineangiografía. La magnitud del estrechamiento se conoce como la estenosis porcentual y se identifica visualmente al comparar el segmento afectado con mayor intensidad, con un segmento "normal" proximal o distal; la estenosis que afecta >50% de diámetro interno se considera como significativa **(fig. 237-6)**. Por medio de la angiografía coronaria cuantitativa en línea ("online") se tiene una valoración más exacta del porcentaje de estenosis y disminuir la tendencia a sobreestimar visualmente la gravedad de la lesión. La presencia de un puente miocárdico que muy a menudo involucra a la arteria descendente anterior izquierda, puede confundirse con una estenosis significativa; esto ocurre cuando una porción del vaso se sumerge por debajo de la superficie epicárdica y el miocardio se somete a fuerzas compresivas durante la sístole ventricular. El aspecto básico para diferenciar el puente del miocardio y la estenosis fija es que la zona "estenótica" del vaso vuelve a la normalidad durante la diástole. También se pueden observan calcificaciones coronarias durante la angiografía, antes de inyectar el medio de contraste. Se pueden identifican vasos colaterales atravesando desde una zona proximal de un vaso gravemente estenosado u ocluido, hasta su región distal. La trombólisis en casos de infarto del miocardio de bajo grado (TIMI, *thrombolysis in myocardial infarction*), una medida de la duración relativa del tiempo que necesita el contraste para opacificar totalmente la arteria coronaria, puede aportar información complementaria respecto al grado de la lesión y la presencia de TIMI grado 1 (llenado mínimo) o 2 (llenado tardío) del flujo, lo que sugiere una estenosis significativa de la arteria coronaria.

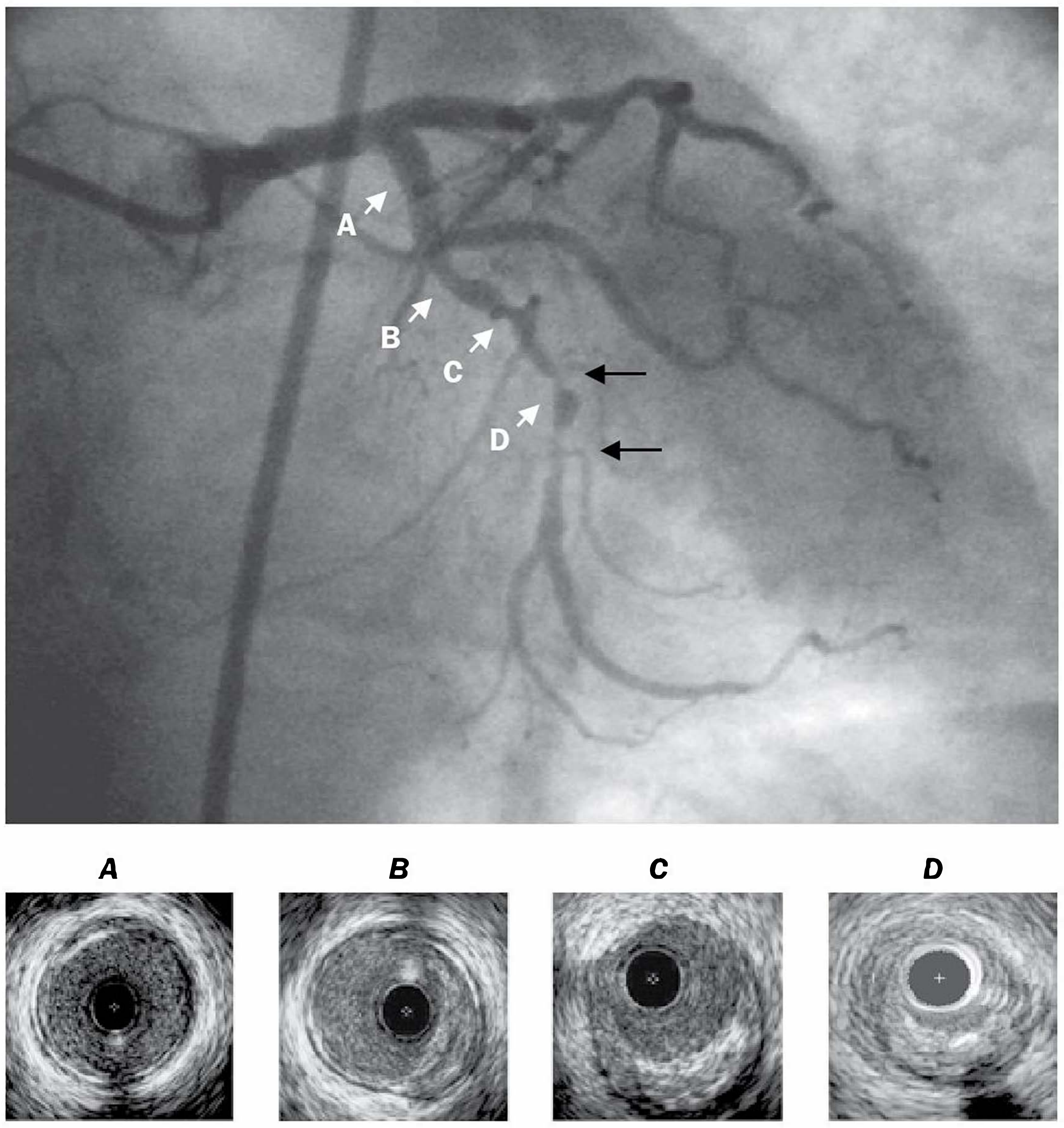
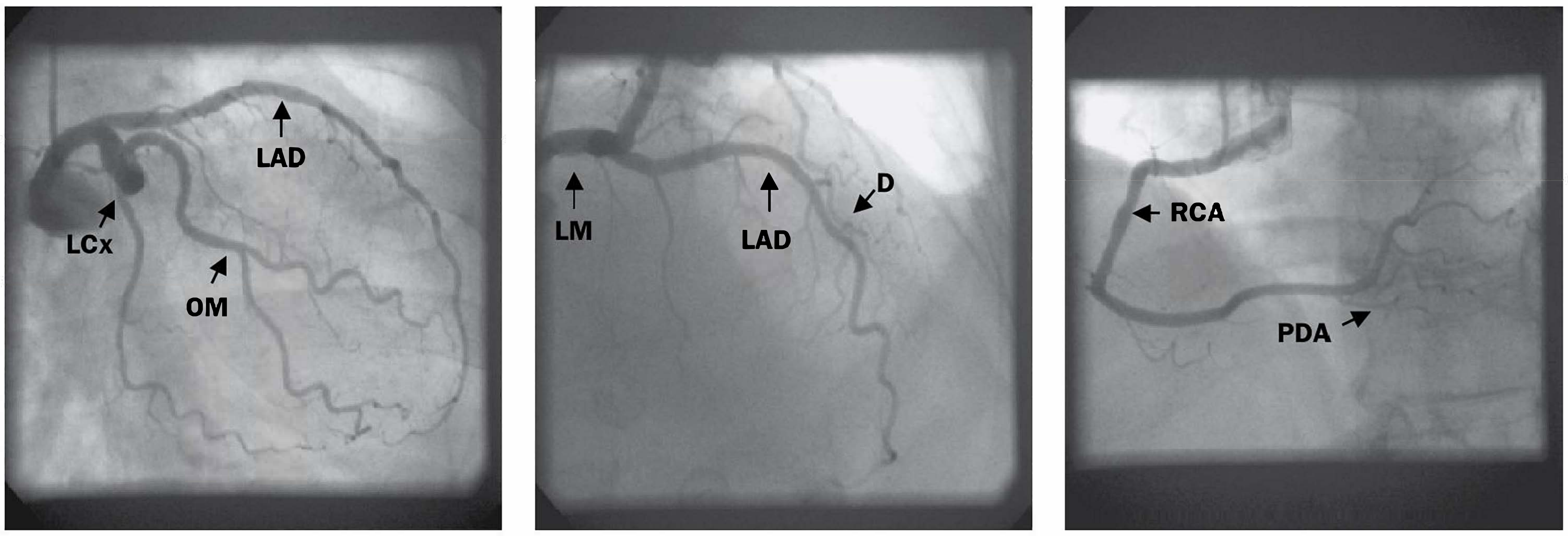


FIGURA 237-6 Estenosis coronarias en cineangiograma y ecografía intravascular. Se identifican las estenosis notables en arteria coronaria en la forma de estrechamientos (*flechas negras*) de dicho vaso. La ecografía intravascular indica un segmento normal de la arteria (***A***), áreas con una placa excéntrica (***B, C***) y obliteración casi total del diámetro anterior en el sitio de estenosis notable (***D***). Se advierte que en las imágenes, el catéter intravascular de ecografía asume la forma de un círculo negro.

ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR, TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA Y RESERVA DEL FLUJO CORONARIO

Durante la angiografía coronaria, a veces se necesitan estudios más detallados en el caso de estenosis intermedias (40-70%), hallazgos indeterminados o manifestaciones anatómicas incongruentes con los síntomas del enfermo. En tales casos, se obtiene una valoración anatómica más precisa de la arteria coronaria y el grado de aterosclerosis por medio de la ecografía intravascular (IVUS, *intravascular ultrasound*) (fig. 237-6). Dicha técnica se realiza con un fino catéter flexible, que incorpora un transductor de 40-mHz en su punta, el cual se introduce al interior de la arteria coronaria con una guía de alambre. Los datos obtenidos de estudios de ecografía



A *B* *C*

FIGURA 237-5 Anatomía normal de arterias coronarias. *A.* Angiograma coronario en que se observa la arteria circunfleja izquierda (LCx) y sus ramas marginales obtusas (OM); también se identifica la arteria descendente anterior izquierda (LAD), pero en esta proyección puede tener un efecto de acortamiento. ***B.*** LAD y sus ramas diagonales (D) se identifican mejor en las proyecciones craneales. En este angiograma también se observa a la arteria coronaria izquierda (LM). ***C.*** La arteria coronaria derecha (RCA) emite la rama que es la arteria descendente posterior (PDA), por lo que la circulación es dominante derecha.

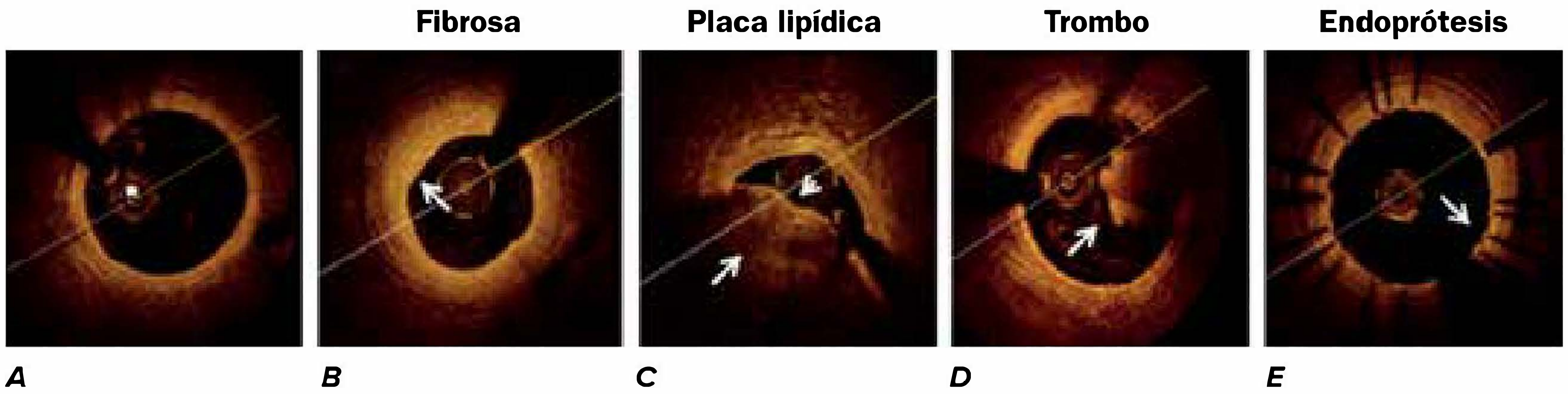


FIGURA. 237-7 Tomografía de coherencia óptica. ***A.*** Catéter de la tomografía de coherencia óptica (OCT) (*) en la luz de una coronaria con formación limitada de neoíntima. La íntima se observa con gran definición, pero a diferencia de la ecografía intravascular, las capas media y adventicia vasculares no se ven bien. ***B.*** La placa fibrosa (*flecha*) se caracteriza por una señal brillante. ***C.*** Una placa excéntrica grande con grasa abundante que oculta parte de la pared vascular. Puesto que la grasa de la placa absorbe luz, la placa adiposa aparece como área oscura con bordes irregulares (*flecha*). La placa está cubierta de un tapón fibroso (*cabeza de flecha*) típico de una placa vulnerable. ***D.*** Trombo (*flecha*) adherido a una placa rota que sale hacia la luz vascular. ***E.*** Endoprótesis coronaria contrapuesta a la pared vascular. Los postes de la endoprótesis parecen líneas brillantes cortas con ausencias detrás de los postes (*flecha*).

intravascular se pueden utilizar para definir la imagen de una placa aterosclerótica con mayor precisión; conocer el área transversal luminal y medir el calibre del vaso; también es útil durante la intervención coronaria percutánea o después la misma, para valorar la estenosis y establecer la idoneidad de la colocación de una endoprótesis. La tomografía de coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*) es una técnica de imagen basada en un catéter que utiliza luz infrarroja para generar imágenes con mejor resolución espacial que el IVUS (12-18 micras *frente a* 150-200 micras); sin embargo, la profundidad del campo es menor. La ventaja de la OCT frente a la IVUS es su capacidad para obtener imágenes de las características de la placa aterosclerótica (lípido, cápsula fibrosa) con gran resolución, y para valorar la colocación de un stent coronario, su afluencia y la permeabilidad **(fig. 237-7)**.

La medición de la reserva de flujo fraccional ofrece una evaluación funcional de la estenosis y es más precisa que las técnicas de imagen para predecir el pronóstico clínico a largo plazo. La reserva de flujo fraccional es la proporción entre la presión en la coronaria distal a la estenosis dividida entre la presión de la arteria proximal a la estenosis a una vasodilatación máxima. Esta reserva se mide con un alambre guía en la coronaria que tiene un sensor de presión durante el reposo y en la hiperemia máxima después de inyectar adenosina **(fig. 237-8)**. La reserva fraccional de flujo <0.80 indica una estenosis importante desde el punto de vista hemodinámico que se beneficiaría de intervención. Usando tanto la presión como la velocidad, también puede calcularse un índice de resistencia miocárdica. Los estudios demuestran que éste también es un factor predictivo importante del resultado.

CUIDADOS DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO

Una vez realizado el procedimiento se retiran las vainas de acceso vascular. Si se utilizó la guía de acceso femoral, se realiza en forma directa la compresión manual o dispositivos de cierre vascular que obturan inmediatamente el sitio de la arteriotomía con una grapa/clip, un tapón de colágeno o una sutura para lograr la hemostasia. Tales dispositivos acortan la duración del reposo absoluto en cama (de 6 h a 2-4 h) y mejoran la satisfacción del paciente, pero no se ha demostrado definitivamente que sean mejores que la compresión manual, en lo referente a las complicaciones en el punto de acceso. Con un acceso en la arteria radial es necesario el reposo en cama por sólo 2 h. Cuando el cateterismo cardiaco se realiza como un procedimiento ambulatorio electivo, el paciente completa el reposo en cama después del procedimiento en un entorno monitorizado y se da de alta con instrucciones domiciliarias para asegurar una adecuada ingesta de líquidos de manera abundante, la que los medios de contraste estimulan la diuresis osmótica; asimismo se recomienda evitar la actividad física excesiva y observar el sitio de acceso vascular en busca de signos de complicaciones. En el caso de enfermos de alto riesgo con enfermedades intercurrentes notables, en sujetos con complicaciones que surgieron durante el cateterismo o en pacientes a quienes se practicó intervención coronaria percutánea, puede ser necesaria la hospitalización por una noche. La

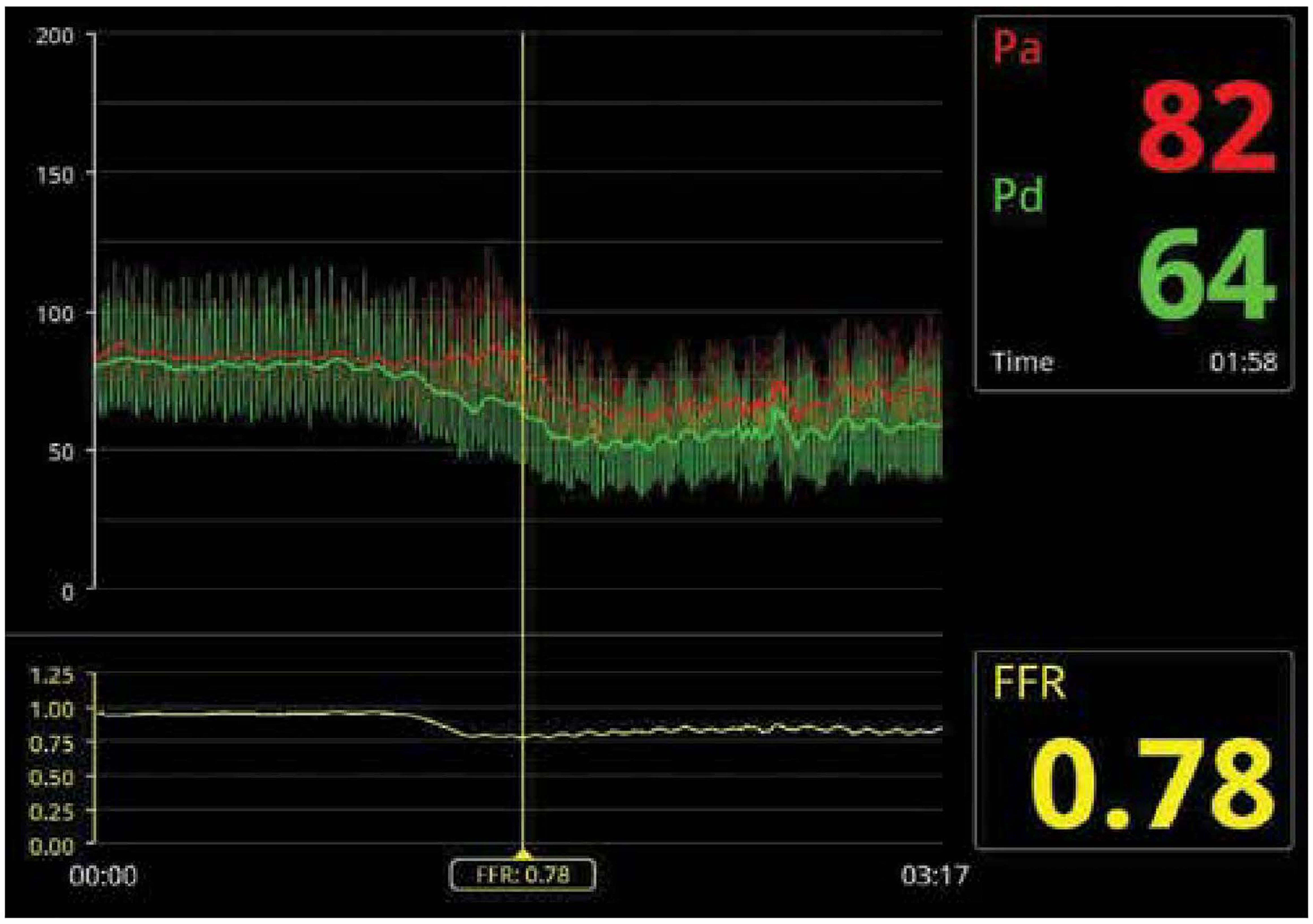


FIGURA 237-8. Reserva de flujo fraccional. La reserva de flujo fraccional se mide con un alambre guía sensor de presión coronaria que mide el cociente de presión en la arteria coronaria distal a la estenosis (Pd, *verde*) dividida entre la presión en la arteria proximal a la estenosis (Pa, *rojo*) en la hiperemia máxima después de la inyección de adenosina. Una reserva de flujo fraccional <0.80 indica que la revascularización sería provechosa.

hipotensión precoz después del procedimiento puede deberse a la inadecuada reposición de líquidos o a una hemorragia retroperitoneal desde el sitio de acceso. Los pacientes que recibieron una radiación >2 Gy durante el procedimiento se deben examinar para detectar signos de eritema. En los que recibieron dosis mayores (>5 Gy) se recomienda un seguimiento clínico hasta de un mes para valorar las lesiones cutáneas.

LECTURAS ADICIONALES

Bashore TM *et al.*: 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards update: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus documents developed in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. J Am Coll Cardiol 59:2221, 2012.

Berry C *et al.*: Fractional flow reserve-guided management in stable coronary disease and acute myocardial infarction: Recent developments. Eur Heart J 36:3155, 2015.

Bezerra HG *et al.*: Intracoronary optical coherence tomography: A comprehensive review. JACC Cardiovasc Interv 2:1035, 2009.

Lim MJ *et al.* (eds): *Hemodynamic Rounds: Interpretation of Cardiac Pathophysiology from Pressure Waveform Analysis*, 3rd ed. Hoboken, John Wiley and Sons, 2009.

Maehara A *et al.*: Advances in intravascular imaging: Circulation: Cardiovasc Interv 2:482, 2009.

Moscucci M (ed): *Grossman &Baim's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention,* 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

Sección 3 Trastornos del ritmo

238 Principios de electrofisiología

David D. Spragg, Gordon F. Tomasell

HISTORIA E INTRODUCCIÓN

La primera incursión en el campo de la electrofisiología cardiaca correspondió al desarrollo del electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*) por Einthoven a finales del siglo xx. El registro subsecuente de las corrientes de la membrana celular demostró que el ECG de la superficie corporal es la suma cronometrada de los potenciales de acción celular en las aurículas y en los ventrículos. A finales de la década de 1960, el desarrollo del registro intracavitario y en particular electrogramas del haz de His marcó el principio de la electrofisiología clínica contemporánea. La adopción de las técnicas de radiofrecuencia para producir ablación del tejido cardiaco a principios del decenio de 1990 fue el preludio del surgimiento de la electrofisiología cardiaca intervencionista.

El problema clínico de la muerte súbita causada por arritmias ventriculares, por lo general en el contexto de una obstrucción coronaria, se reconoció desde finales del siglo xix. El problema era complejo y dio lugar al desarrollo de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, como los desfibriladores transtorácicos, el masaje cardiaco y en tiempos más recientes, desfibriladores implantables. Con el tiempo, las limitaciones de la farmacoterapia antiarrítmica una y otra vez se han resaltado en los estudios clínicos, de manera que la ablación y los dispositivos constituyen el tratamiento de primera opción en diversas arritmias cardiacas.

En las últimas dos décadas se ha dilucidado el fundamento genético de diversas arritmias hereditarias, al revelar importantes conceptos sobre los mecanismos no sólo de estas arritmias raras, sino también de trastornos del ritmo que son similares y que se observan en formas de cardiopatías más comunes.

FISIOLOGÍA DESCRIPTIVA

El impulso cardiaco normal es generado por las células de marcapasos en el nódulo sinoauricular situado en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior **(fig. 235-1)**. Este impulso se transmite con lentitud a través del tejido nodal hacia las aurículas anatómicamente complejas, donde se conduce con más rapidez al nódulo auriculoventricular (AVN, *atrioventricular node*) que inscribe la onda P del ECG **(fig. 235-2)**. Hay un retardo perceptible en la conducción a través del AVN anatómico y funcionalmente heterogéneo. El tiempo necesario para la activación de las aurículas y el AVN se retarda y se representa como el intervalo PR del ECG. El AVN es la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos en el corazón sano. El impulso eléctrico surge del AVN y se transmite al sistema de His-Purkinje, de manera específica el haz de His común, luego a las ramas izquierda y derecha y de ahí a la red de Purkinje, lo que facilita la activación del músculo ventricular. En circunstancias normales, los ventrículos se activan con rapidez de una forma bien definida que está determinada por el trayecto de la red de Purkinje e inscribe el complejo QRS **(fig. 235-2)**. La recuperación de la excitabilidad eléctrica ocurre con más lentitud y está regida por el tiempo de activación y la duración de los potenciales de acción regionales. La brevedad relativa de los potenciales de acción epicárdicos en el ventrículo causa una repolarización que se presenta al principio en la superficie epicárdica y que luego prosigue al endocardio, lo que inscribe una onda T normalmente de la misma polaridad que el complejo QRS. La duración de la activación ventricular y la recuperación está determinada por la duración del potencial de acción representado en el electrocardiograma obtenido en la superficie del cuerpo por el intervalo QT **(fig. 235-2)**.

Los miocitos cardiacos muestran un potencial de acción característicamente prolongado (200-400 ms) en comparación con las neuronas o las células del músculo esquelético (1-5 ms). El perfil del potencial de acción es esculpido por la actividad coordinada de múltiples corrientes de iones dependientes de tiempo y voltaje distintivas **(fig. 238-1*A*)**. Las corrientes se conducen por las proteínas transmembrana complejas que de manera pasiva conducen iones a lo largo de sus gradientes electroquímicos a través de poros selectivos (conductos iónicos), transportan de manera activa iones contra su gradiente electroquímico (bomba, transportadores) o intercambian por acción electrógena especies iónicas (intercambiadores).

Los potenciales de acción en el corazón son distintivos en cada región. La variabilidad regional en los potenciales de acción cardiacos es resultado de diferencias en el número y los tipos de proteínas de los conductos de iones expresados por diferentes tipos de células en el corazón. Asimismo, series singulares de corrientes iónicas son activas en las células marcapasos y miocitos; las contribuciones relativas de estas corrientes varían en el mismo tipo de célula en diferentes regiones del corazón **(fig. 238-1*A*)**.

Los conductos iónicos son glucoproteínas transmembrana de múltiples subunidades, complejas, que se abren y cierran en respuesta a diversos estímulos biológicos, como un cambio en el voltaje de membrana, la unión a ligando (directamente a las proteínas del conducto o a un receptor acoplado a proteína G) y la deformación mecánica **(fig. 238-2)**. Otras proteínas transmembrana con motivos iónicos como los intercambiadores y los transportadores, contribuyen en grado importante a la excitabilidad celular en el corazón. Las bombas de iones establecen y mantienen los gradientes iónicos a través de la membrana celular que sirven de fuerza impulsora para el flujo de la corriente a través de los conductos iónicos. Los transportadores o intercambiadores que no desplazan iones de una manera eléctricamente neutral (p. ej., el intercambiador de sodio y calcio transporta tres iones Na^+ por un ion Ca^{2+}) se denominan *electrógenos* y contribuyen directamente al perfil del potencial de acción.

La superfamilia más abundante de conductos de iones que se expresa en el corazón depende del voltaje. Diversos temas estructurales son comunes a todos los conductos iónicos dependientes de voltaje. En primer lugar, la estructura es modular y consiste en cuatro subunidades homólogas (p. ej., conductos de K) o de cuatro dominios internamente homólogos (p. ej., conductos de Na y de Ca). En segundo lugar, las proteínas se pliegan alrededor de un poro central revestido por aminoácidos que muestran una conservación delicada en una determinada familia de conductos de selectividad similar (p. ej., todos los conductos del Na tienen segmentos P muy similares). En tercer lugar, la estrategia general para coordinar la activación (abertura y cierre en respuestas a cambios en el voltaje de membrana) está conservada en alto grado: el cuarto segmento transmembrana (S4), salpicado de residuos de carga positiva, yace dentro del campo de membrana y se mueve en respuesta a la despolarización, abriendo el conducto. En cuarto lugar, la mayor parte de los complejos de conductos iónicos incluye no sólo las proteínas formadoras de poro (subunidades α) sino también subunidades auxiliares (p. ej., subunidades β) que modifican la función de conducto (fig. 238-2).

Los conductos de Na y de Ca son los principales portadores de corriente despolarizante tanto en la aurícula como en los ventrículos; la inactivación de estas corrientes y la activación de las corrientes repolarizantes de K hiperpolarizan la célula cardiaca, lo que restablece el potencial de membrana en reposo negativo **(fig. 238-1*B*)**. La *fase de meseta* es un periodo en el que fluye escasa corriente y cambios relativamente menores en las co-

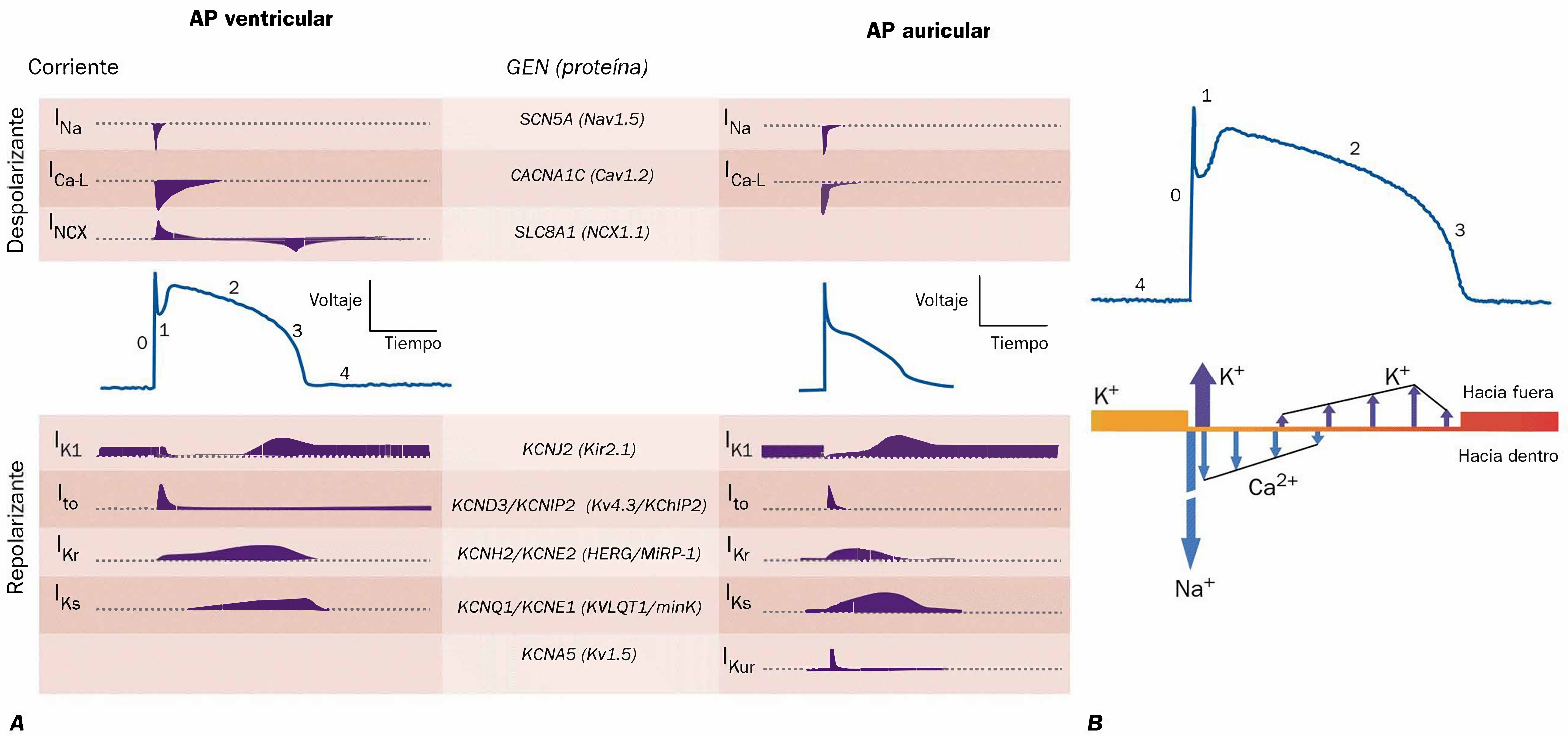


FIGURA 238-1 ***A.*** Potenciales de acción celulares de aurículas y ventrículos. Las fases 0-4 son inscripción rápida ascendente, repolarización incipiente, meseta, repolarización tardía y diástole, de manera respectiva. Las corrientes iónicas y sus respectivos genes se muestran en la parte superior y por debajo de los potenciales de acción. Las corrientes activas y sus densidades varían en los miocitos auriculares y ventriculares. ***B.*** Un potencial de acción ventricular con un esquema de las corrientes iónicas que fluyen durante las fases del potencial de acción. La corriente del potasio (I_{K1}) es la principal corriente durante la fase 4 y determina el potencial de membrana en reposo del miocito. La corriente de sodio genera la inscripción ascendente del potencial de acción (fase 0), la activación de I_{to} con inactivación de la corriente de Na inscribe la repolarización incipiente (fase 1). La fase de meseta (fase 2) se genera por un equilibrio de las corrientes de potasio repolarizantes y la corriente de calcio despolarizante. La inactivación de la corriente de calcio con la activación persistente de las corrientes de potasio (predominantemente I_{Kr} e I_{Ks}) produce la repolarización de la fase 3.

rrientes de despolarización o repolarización pueden tener notables efectos en la forma y la duración del potencial de acción. Las mutaciones en las subunidades de estas proteínas del conducto producen alteraciones arritmógenas en los potenciales de acción que ocasionan un síndrome de QT prolongado y corto, síndrome de Brugada, fibrilación ventricular idiopática, fibrilación auricular familiar y algunas formas de enfermedad del sistema de conducción.

MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS

Las arritmias cardiacas se deben a anomalías en la generación de impulsos eléctricos, la conducción, o ambas a la vez. Las bradiarritmias de manera característica derivan de trastornos de la generación del impulso en el nódulo sinoauricular o por alteraciones de la propagación del mismo en cualquier nivel, entre las que se encuentran el bloqueo de salida en el nódulo sinoauricular, el bloqueo de conducción en el nódulo AV y la alteración de la conducción en el sistema His-Purkinje. Las taquiarritmias pueden clasificarse con base en su mecanismo, lo que incluye aumento de la automaticidad (despolarización espontánea del marcapasos auricular, de la unión o ventricular), arritmias desencadenadas (que se inician a partir de posdespolarizaciones que ocurren durante o inmediatamente después de la repolarización cardiaca, durante las fases 3 o 4 del potencial de acción) o reentrada (propagación cíclica de un frente de onda de despolarización). Una variedad de maniobras para mapeo y marcapaso que se lleva a cabo de manera característica durante las pruebas electrofisiológicas con penetración corporal permite determinar en muchas ocasiones el mecanismo que subyace a la taquiarritmia **(cuadro 238-1)**.

Alteraciones en el inicio del impulso: automatismo La despolarización diastólica espontánea (fase 4) subyace a la propiedad de automatismo que caracteriza a las células en los nódulos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), el sistema de His-Purkinje, el seno coronario y las venas pulmonares. La despolarización de la fase 4 se debe a la acción concertada de varias corrientes iónicas, incluidas las corrientes de K^+, corrientes de Ca^{2+}, Na-K ATP-asa electrogénica, el intercambiador de Na-Ca y la llamada corriente rara, o marcapaso (I_f); sin embargo, aún hay controversia sobre la importancia relativa de estas corrientes.

La frecuencia de despolarización de la fase 4 y, por tanto, la frecuencia de descarga de las células marcapasos se regulan de manera dinámica. En la modulación de la fase 4 destaca el tono del sistema nervioso autónomo. El efecto cronotrópico negativo de la activación del sistema nervioso parasimpático es el resultado de la liberación de acetilcolina que se une a los receptores muscarínicos, liberando subunidades βγ de la proteína G que activan corrientes de potasio (I_{KACh}) en las células nodales y auriculares. El incremento resultante en la conductancia de K^+ se opone a la despolarización de membrana, ralentizando la rapidez de elevación en la fase 4 del potencial de acción. Por el contrario, el aumento del tono del sistema nervioso simpático incrementa las concentraciones de catecolaminas en el miocardio, lo cual activa los receptores α y β adrenérgicos. El efecto de la estimulación $β_1$ adrenérgica predomina en las células marcapasos, aumentando la corriente de Ca tipo L (I_{Ca-L}) e I_f e incrementa de esta manera el declive de la fase 4. La intensificación en la actividad del sistema nervioso simpático aumenta de forma espectacular la velocidad de descarga de las células del nódulo sinoauricular, lo que produce taquicardia sinusal con frecuencia >200 latidos por minuto (lpm). En cambio, la mayor frecuencia de descarga de las células de Purkinje es más limitada, y raras veces produce taquiarritmias ventriculares >120 lpm.

El automatismo normal puede afectarse por otra serie de factores relacionados con cardiopatía. La hipopotasemia y la isquemia reducen la actividad de la Na, K-ATPasa, y reducen así la corriente de repolarización de fondo e intensifican la despolarización diastólica de la fase 4. El resultado final sería un incremento en la tasa de descarga espontánea de las células marcapasos. Los incrementos moderados en el potasio extracelular vuelven más positivo el potencial diastólico máximo y de esta manera también incrementan la velocidad de descarga de las células marcapasos. Sin embargo, un incremento más significativo en $[K^+]_o$ vuelve al corazón inexcitable al despolarizar el potencial de membrana.

El automatismo normal o intensificado de los marcapasos latentes auxiliares produce ritmos de escape en caso de deficiencia de marcapasos más dominantes. La supresión de una célula marcapasos por un ritmo más rápido lleva a un incremento intracelular en la carga de Na^+ ($[Na^+]_i$), y la extrusión de Na^+ de la célula por la Na, K-ATPasa produce un aumento en la corriente de repolarización de fondo que ralentiza la despolarización diastólica de la fase 4. A velocidades más lentas, disminuye el $[Na^+]_i$, lo mismo que la actividad de la Na, K-APTasa, lo cual produce una despolarización diastólica progresivamente más rápida y aumento de la frecuencia de taquicardia. La supresión superpuesta y el aumento son característicos, pero no se observan en todas las taquicardias automáticas. La conducción anormal hacia el tejido con un mayor automatismo (*bloqueo de entrada*) retarda o elimina los fenómenos de supresión superpuesta y calentamiento del tejido automático.

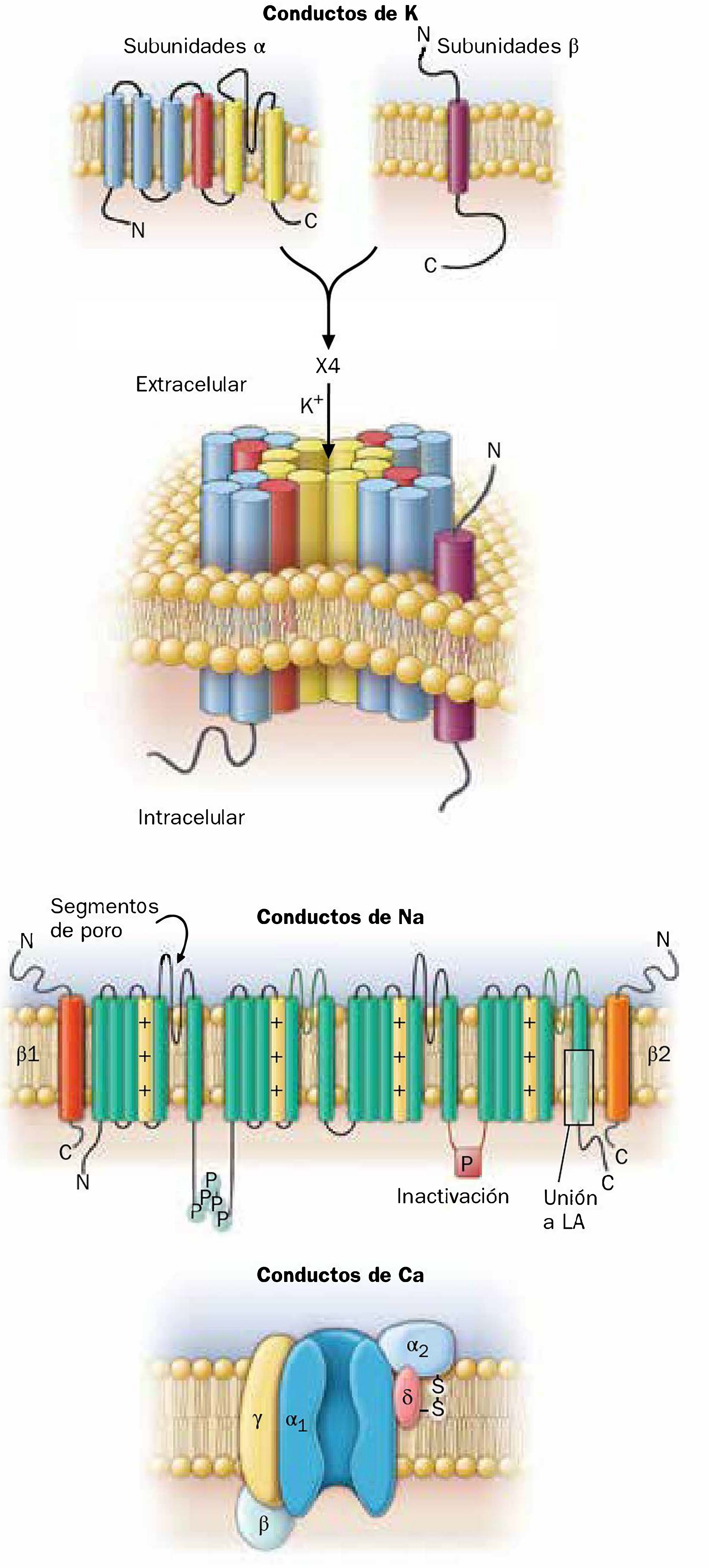


FIGURA 238-2 Topología y composición de las subunidades de los conductos iónicos dependientes de voltaje. Los conductos de potasio se forman por la tetramerización de subunidades α o formadoras de poro y en una o más subunidades β; por claridad sólo se muestran subunidades β simples. Los conductos de sodio y de calcio constan de subunidades α con cuatro dominios homólogos y una o más subunidades auxiliares. En todos los tipos de conductos el asa de proteína entre la quinta y la sexta repetición de la extensión de la membrana en cada subunidad o dominio forma el poro selectivo de ion. En el caso del conducto de calcio, el conducto es un objetivo para la fosforilación, el vinculador entre el tercero y el cuarto dominios homólogos es decisivo para la inactivación, y la sexta repetición en la extensión de la membrana en el cuarto dominio es importante para la fijación de fármacos antiarrítmicos anestésicos locales. El conducto de calcio es un complejo proteínico de múltiples unidades con una subunidad α_1 que contiene el poro y un dominio mayor al que se une el fármaco.

El automatismo anormal subyace a problemas como taquicardia auricular, ritmos idioventriculares acelerados y taquicardia ventricular, en particular la relacionada con isquemia y restablecimiento de la perfusión. Asimismo, se ha sugerido que las corrientes de lesión en los bordes del miocardio isquémico despolarizan tejido adyacente no isquémico y predisponen a la taquicardia ventricular automática.

Posdespolarizaciones y automatismo detonado El automatismo o actividad detonados aluden al inicio del impulso que depende de posdespolarizaciones (fig. 238-3). Las posdespolarizaciones son oscilaciones de voltaje de membrana que ocurren durante (posdespolarizaciones precoces [EAD, *early after depolarizations*]) o después (posdespolarizaciones tardías [DAD, *delayed after depolarizations*]) de un potencial de acción.

La característica celular común a la inducción de las DAD es la presencia de aumento en la carga de Ca^{2+} en el citosol y el retículo sarcoplásmico. La toxicidad por el glucósido digital, las catecolaminas y la isquemia pueden incrementar la carga de Ca^{2+} en grado suficiente para generar DAD. Se ha sugerido la acumulación de lisofosfolípidos en el miocardio isquémico con la sobrecarga consecutiva en Na^+ y Ca^{2+} como un mecanismo para las DAD y el automatismo detonado. Las células de zonas lesionadas o que sobreviven a un infarto del miocardio despliegan la liberación espontánea de calcio del retículo sarcoplásmico y esto genera "ondas" de elevación del calcio intracelular y arritmias.

Las EAD se presentan durante el potencial de acción e interrumpen la repolarización ordenada del miocito. De manera tradicional se pensaba que las EAD derivaban de la prolongación del potencial de acción y la reactivación de las corrientes de despolarización, sin embargo, pruebas experimentales más recientes sugieren una interrelación previamente no apreciada entre la carga de calcio intracelular y las EAD. El calcio citosólico puede aumentar cuando los potenciales de acción están prolongados. Esto, a su vez, parece intensificar la corriente de Ca tipo L, prolongando más la duración del potencial de acción y proporcionando la corriente hacia el interior de la célula que impulsa las EAD. La carga de calcio intracelular por la prolongación del potencial de acción también intensifica la probabilidad de DAD. La interrelación entre el calcio intracelular, las EAD y las DAD es una explicación de la susceptibilidad de los corazones que tienen carga de calcio (p. ej., en la isquemia o en la insuficiencia cardiaca congestiva) para presentar arritmias, sobre todo tras la administración de fármacos que prolongan el potencial de acción.

Las arritmias detonadas por las EAD muestran una dependencia de la frecuencia. En general, la amplitud de una EAD aumenta a frecuencias lentas cuando los potenciales de acción son más prolongados. Un trastorno fundamental que subyace a la aparición de las EAD es el potencial de acción y la prolongación de QT. La hipopotasemia, la hipomagnesemia, la bradicardia y lo que es más común, los fármacos predisponen a la generación de EAD, de manera invariable en el contexto de prolongación del potencial de acción. Los antiarrítmicos con acción clases IA y III (véase más adelante) producen prolongación del potencial de acción y de QT que pretende ser terapéutica, pero que a menudo genera arritmias. Fármacos no cardiacos, como las fenotiazinas, los antihistamínicos no sedantes y algunos antibióticos también prolongan la duración del potencial de acción y predisponen a las arritmias detonadas mediadas por EAD. La disminución en el $[K^+]_o$ paradójicamente reduce las corrientes de potasio en la membrana (sobre todo la corriente tardía de rectificación del potasio, I_{Kr}) en el miocito ventricular, lo cual explica por qué la hipopotasemia produce prolongación del potencial de acción y EAD. De hecho, las infusiones de potasio en pacientes con el síndrome de QT prolongado congénito (LQTS, *long QT syndrome*) y en aquellos con prolongación de QT adquirida provocada por fármacos, acortan el intervalo QT.

La actividad detonada mediada por EAD probablemente subyace al inicio de la taquicardia ventricular polimorfa característica, taquicardia ventricular en entorchado (*torsade des pointes*), que se observa en pacientes con formas congénitas y adquiridas de LQTS. La cardiopatía estructural, como la hipertrofia y la insuficiencia cardiacas, también retardan la repolarización ventricular (la llamada remodelación eléctrica) y predisponen a arritmias relacionadas con anomalías de la repolarización. Las anomalías de la repolarización en la hipertrofia y la insuficiencia a menudo se magnifican por la farmacoterapia o los trastornos electrolíticos concomitantes.

Impulso de conducción anormal: reentrada El mecanismo de arritmia más común es la reentrada, consecuencia de la conducción anómala de impulsos eléctricos y que se define como la circulación de una onda de activación alrededor de un obstáculo no susceptible de excitación. Los requerimientos para el mecanismo de reentrada es la presencia de dos vías electrofisiológicas diferentes para la propagación del impulso alrededor de una región no susceptible de excitación (fig. 238-4). El mecanismo de reentrada puede ocurrir alrededor de una estructura anatómica fija (p. ej., cicatriz del miocardio) con un patrón estable de despolarización cardiaco

CUADRO 238-1 Mecanismos de las arritmias

PROPIEDADES ELECTROFISIOLÓGICAS	COMPONENTES MOLECULARES	MECANISMO	ARRITMIAS PROTOTÍPICAS
Celulares			
Inicio del impulso			
Automatismo	I_f, $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$, I_K, I_{K1}	Supresión/aceleración de fase 4	Bradicardia sinusal, taquicardia sinusal
Automatismo detonado	Sobrecarga de calcio, I_{TI}	DAD	Toxicidad digitálica, VT por reperfusión
	$I_{Ca\text{-}L}$, I_K, I_{Na}	EAD	Taquicardia ventricular en entorchado (*torsade des pointes*), congénita y adquirida
Excitación	I_{Na}	Supresión de fase 0	VF isquémica
	$I_{K\text{-}ATP}$	Acortamiento de AP, inexcitabilidad	
	$I_{Ca\text{-}L}$	Supresión	Bloqueo AV
Repolarización	I_{Na}, $I_{Ca\text{-}L}$, I_K, I_{K1}, homeostasis del Ca^{2+}	Prolongación de AP, EAD, DAD	VT polimorfa (HF, LVH)
	$I_{Ca\text{-}L}$, conductos de K, homeostasis de Ca^{2+}	Acortamiento de AP	Fibrilación auricular
Multicelular			
Acoplamiento celular	Conexinas (Cx43), I_{Na}, $I_{K\text{-}ATP}$	Disminución del acoplamiento	VT/VF isquémicas
Estructura de tejidos	Matriz extracelular, colágeno	Brecha excitable y reentrada funcional	VT monomorfa, fibrilación auricular

AP, potencial de acción (*action potential*); AV, auriculoventricular; DAD, posdespolarización tardía; EAD, posdespolarización precoz; HF, insuficiencia cardiaca (*heart failure*); LVH, hipertrofia ventricular izquierda (*left ventricular hypertrophy*); VF, fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*); VT, taquiarritmia ventricular (*ventricular tachyarrhythmia*).

que se desplaza sobre ramas anterógrada y retrógrada del circuito. Esta forma de reentrada, conocida como *reentrada anatómica* o *reentrada de brecha excitable* (véase más adelante), se inicia con una onda de despolarización que se encuentra en un área de bloqueo unidireccional de la conducción en la rama retrógrada del circuito. La conducción a través de la rama anterógrada ocurre con retraso que, si tiene la duración suficiente, permite la recuperación de la conducción en la rama retrógrada con reentrada de la onda de despolarización en la rama retrógrada del circuito. La reentrada sostenida requiere que la dimensión funcional del tejido despolarizado con la longitud de onda que la taquicardia (λ = velocidad de conducción × periodo de resistencia) se ajuste con la longitud anatómica total del circuito, lo que se conoce como longitud de la vía. Cuando la longitud de la vía del circuito excede la λ de la taquicardia, la región entre la cabeza de la onda de activación y la cola del periodo de resistencia se conoce como intervalo excitable. Determinado anatómicamente, el intervalo excitable de reentrada puede explicar varias taquicardias de importancia clínica, como la reentrada grave, el flúter auricular, la taquicardia ventricular de reentrada de rama y la taquicardia ventricular en el miocardio cicatrizado.

Las arritmias de reentrada pueden existir en el corazón en ausencia de un intervalo excitable y con longitud de onda de la taquicardia cercana al mismo tamaño de la longitud de la vía. En este caso, el frente de la onda se propaga a través de tejido parcialmente resistente sin un obstáculo anatómico fijo y sin un intervalo excitable pleno; esto se conoce como *circuito de reentrada principal*, una forma de reentrada funcional (reentrada que depende de las propiedades funcionales del equipo). A diferencia de la reentrada por un intervalo excitable, no existe un circuito anatómico fijo en el circuito de reentrada principal y, por tanto, podría no ser posible modificar la taquicardia con marcapasos o destrucción de parte del circuito. Además, el circuito en la reentrada principal tiende a ser menos estable que en las arritmias por intervalo de reentrada con variaciones notables en la longitud del circuito y una predilección por la terminación. Existe evidencia fuerte que sugiere que las arritmias menos organizadas, como la fibrilación auricular y ventricular se asocian con activación más compleja del corazón y se debe a reentrada funcional.

Los tratamientos farmacológicos con catéter para las arritmias por reentrada se diseñan para interrumpir el circuito anatómico o para alterar la relación entre la longitud de onda y la longitud de la vía del circuito de arritmia, con lo que se elimina la conducción patológica. Por ejemplo, los fármacos antiarrítmicos que prolongan el potencial de acción (clase III) son eficaces si prolongan lo suficiente el valor de λ de forma tal que ya no corresponda con el circuito anatómico. La ablación con catéter a menudo se lleva a cabo con el objetivo de identificar y destruir una rama crítica del circuito de reentrada (ablación del istmo cavotricuspídeo en el tratamiento típico del flúter auricular derecho). A causa de las vías menos definidas de activación del miocardio que se observan en la reentrada funcional, la ablación de estos ritmos tiende a dirigirse a los desencadenantes de inicio (p. ej., potenciales en la vena pulmonar en el tratamiento de la fibrilación auricular con ablación con catéter) más que a los circuitos anatómicos.

La cardiopatía estructural se asocia a cambios en la conducción y refractariedad que incrementan el riesgo de arritmias por reentrada. El miocardio con isquemia crónica muestra una regulación por descenso de la proteína del conducto de la unión de la brecha (conexina 43) que transporta la corriente de iones intercelulares. Las zonas límite de miocardio ventricular infartado e insuficiente muestran no sólo alteraciones funcionales

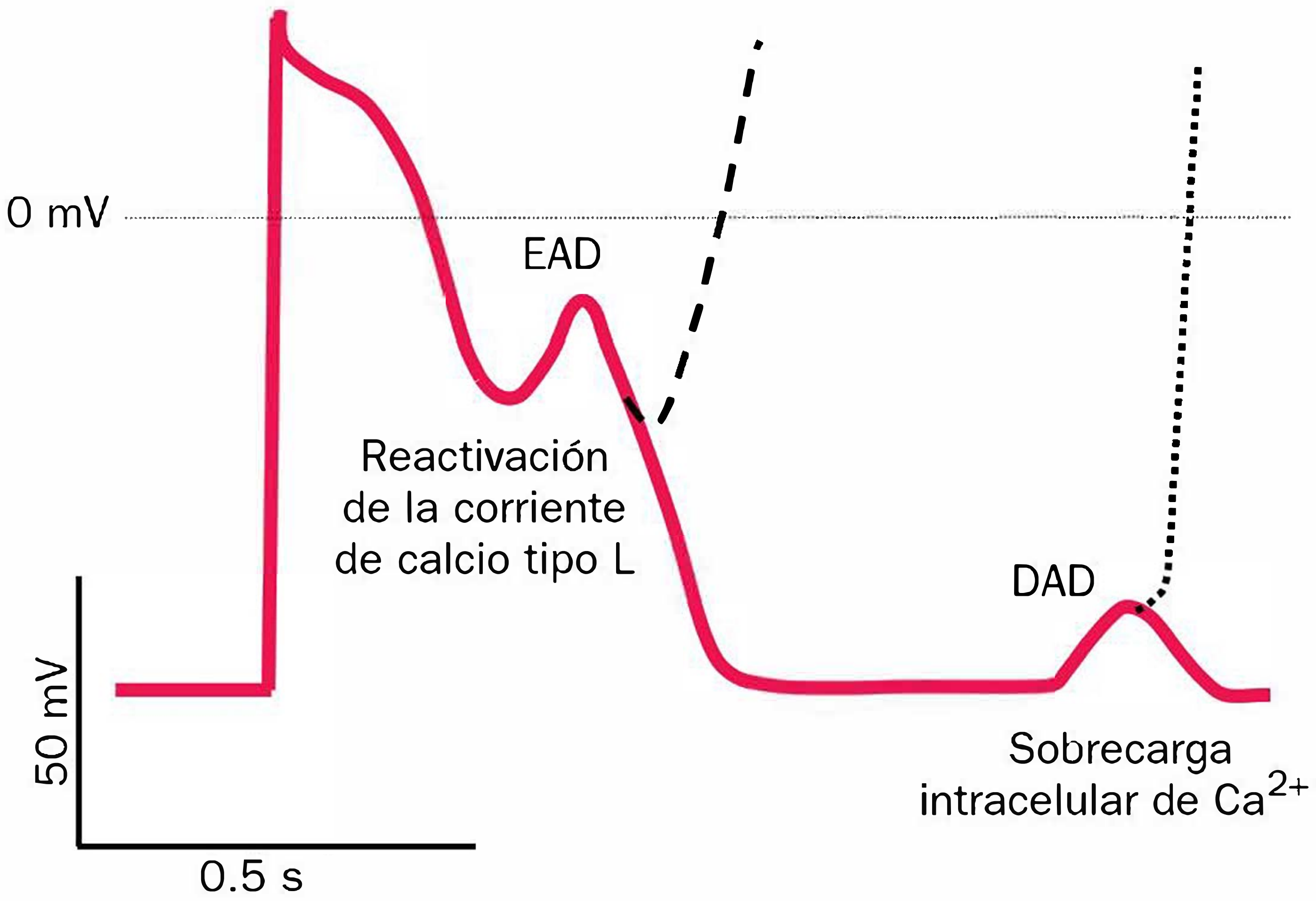


FIGURA 238-3 Potenciales de acción esquemáticos con posdespolarizaciones precoces (EAD) y tardías (DAD). Éstas son despolarizaciones espontáneas en los miocitos cardiacos. Las EAD se presentan antes del término del potencial de acción (fases 2 y 3) e interrumpen la repolarización. Las DAD ocurren durante la fase 4 del potencial de acción después que concluye la repolarización. Son diferentes los mecanismos celulares de las EAD y las DAD (véase texto).

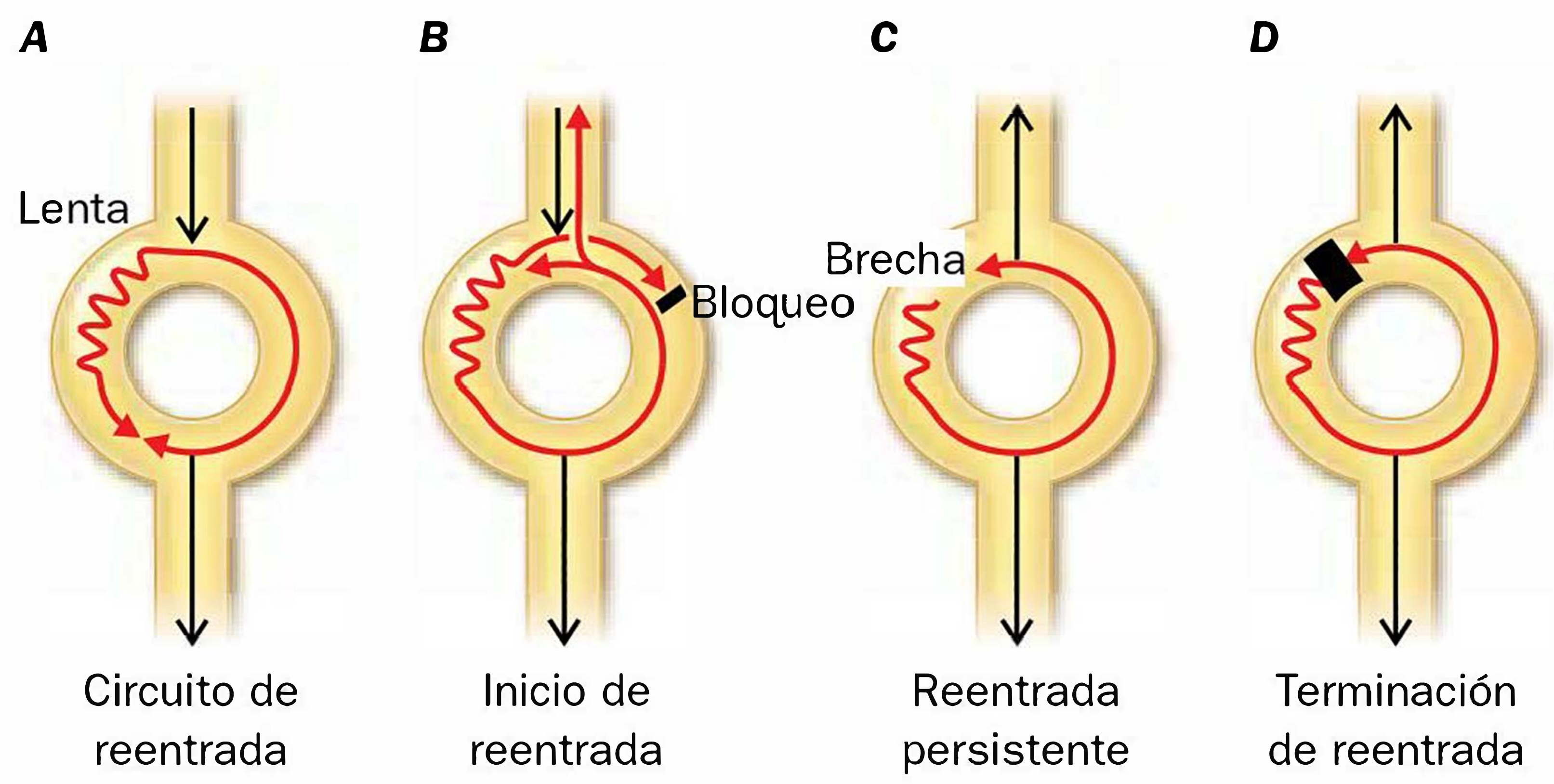


FIGURA 238-4 Diagrama esquemático de la reentrada. *A.* El circuito comprende dos extremidades, una con conducción lenta. ***B.*** Un impulso prematuro bloquea la vía rápida y se conduce sobre la vía lenta, lo que permite la recuperación de la vía rápida de manera que la onda de activación pueda reentrar en la vía rápida desde la dirección retrógrada. ***C.*** Durante la reentrada persistente que utiliza este circuito existe una brecha (brecha excitable) entre el frente activador de la onda y la cola de recuperación. ***D.*** Un mecanismo de terminación de la reentrada ocurre cuando se modifican las características de conducción y recuperación del circuito, y el frente de activación de la onda choca con la cola, lo que termina la taquicardia.

de las corrientes iónicas sino también remodelación de tejidos y alteraciones en la distribución de las uniones de brecha. Los cambios en la expresión y en la distribución de los conductos de la unión de brecha, en combinación con las alteraciones macroscópicas en el tejido, respaldan la intervención en una conducción lenta en las arritmias por reentrada que complican la coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) crónica. El miocardio auricular humano envejecido muestra alteraciones en la conducción, que se manifiestan como electrogramas auriculares muy fraccionados, las cuales representan un sustrato ideal para la reentrada que puede subyacer al desarrollo muy común de fibrilación auricular en los ancianos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Arritmias cardiacas

La valoración de los pacientes con sospecha de arritmias cardiacas es muy individualizada; sin embargo, dos aspectos fundamentales, los antecedentes y el ECG, son primordiales como guía para el estudio diagnóstico y el tratamiento. Los pacientes con arritmias cardiacas muestran una amplia gama de cuadros clínicos que van desde las anomalías electrocardiográficas asintomáticas hasta la supervivencia tras un paro cardiaco. En general, cuanto más graves sean los síntomas que se presentan, tanto más intensiva es la valoración y el tratamiento. La pérdida de conocimiento que se considera de origen cardiaco típicamente obliga a una búsqueda exhaustiva de las causas y a menudo requiere tratamiento con penetración corporal basado en el empleo de dispositivos. La presentación de cardiopatía estructural y de infarto del miocardio previo obligan a cambiar el enfoque terapéutico del síncope o de las arritmias ventriculares. Un antecedente familiar de arritmias ventriculares importantes o de muerte súbita prematura influirá en la valoración de supuestas arritmias hereditarias.

La exploración física se enfoca a determinar si existe una enfermedad cardiopulmonar relacionada con arritmias cardiacas específicas. La ausencia de enfermedades cardiopulmonares importantes a menudo, pero no siempre, sugiere benignidad en el trastorno del ritmo. En cambio, las palpitaciones, el síncope o el síncope inminente en el contexto de cardiopatías o neumopatías importantes tienen implicaciones más perjudiciales. Además, la exploración física puede evidenciar la existencia de una arritmia persistente como fibrilación auricular.

El uso razonable de estudios diagnósticos no invasivos es un elemento de importancia para valorar a los pacientes con arritmia y no hay alguno más importante que el ECG, sobre todo si se obtiene al momento de los síntomas. Los signos raros, pero con importancia diagnóstica de trastornos electrofisiológicos, pueden detectarse en el ECG en reposo. Por ejemplo, ondas delta en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), prolongación o acortamiento del intervalo QT, anomalías en el segmento ST en las derivaciones precordiales derechas en el síndrome de Brugada y ondas épsilon en la displasia ventricular derecha arritmógena. Las variantes en el registro electrocardiográfico en la superficie del cuerpo brindan información importante sobre sustratos y factores detonantes de arritmias. El registro Holter y el de episodios, de manera constante o intermitente, registra el ECG en la superficie corporal por periodos más prolongados, lo que aumenta la posibilidad de observar el ritmo cardiaco durante la presentación de los síntomas. El registro Holter es de particular utilidad para la valoración de los síntomas diarios posiblemente atribuibles a arritmias o para la cuantificación de un fenómeno particular de arritmia (p. ej., extrasístoles ventriculares complejas). Está indicada la vigilancia ambulatoria de eventos cuando los síntomas probablemente causados por arritmias ocurren con menos frecuencia (p. ej., varios episodios por mes) y porque los monitores por lo general se activan, por lo que son adecuados para la correlación de los síntomas con trastornos del ritmo. Los monitores implantables a largo plazo permiten la vigilancia telemétrica prolongada, tanto para el diagnóstico como para la valoración de la eficacia del tratamiento. Por lo general, los monitores implantables se usan para evaluar síntomas graves que ocurren con poca frecuencia y no pueden provocarse en el estudio de electrofisiología diagnóstica, y se usan cada vez más para valorar la presencia o magnitud de la fibrilación auricular en pacientes con complicaciones de esta arritmia, como una apoplejía.

La electrocardiografía de ejercicio es importante para determinar si existe isquemia por demanda miocárdica; en tiempos recientes se ha utilizado el análisis de la morfología del intervalo QT con ejercicio para valorar el riesgo de arritmias ventriculares graves. El ECG de ejercicio puede ser útil en particular en pacientes con síntomas que se presentan durante la actividad. Los estudios de imagen cardiacos desempeñan una función importante en la detección y la caracterización de las anomalías estructurales del miocardio, que pudieran hacer al corazón más susceptible a una arritmia. Las taquiarritmias ventriculares, por ejemplo, ocurren con más frecuencia en pacientes con disfunción ventricular sistólica y dilatación de cavidades, en la cardiomiopatía hipertrófica y en las enfermedades infiltrativas, como la sarcoidosis. Las arritmias supraventriculares pueden relacionarse con afecciones congénitas específicas, lo que incluye a la reentrada AV en el caso de la anomalía de Ebstein. Es frecuente que se utilice ecocardiografía como técnica de imagen para la detección de trastornos de la estructura y la función cardiacas. En un número creciente de casos se utilizan las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance,*) del miocardio para identificar la carga cicatrizal, la infiltración fibroadiposa del miocardio como la que se detecta en la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, y otros cambios estructurales que modifican la susceptibilidad a las arritmias.

La prueba de la mesa oscilante (HUT, *head-up tilt*) es útil para valorar a algunos pacientes con síncope en quienes se sospecha que el tono vagal pronunciado o la vasodepresión tienen una función causal. La respuesta fisiológica a la HUT no se ha dilucidado bien; sin embargo, siempre ocurre una redistribución del volumen sanguíneo y un aumento en la contractilidad vascular. La activación acentuada de un reflejo central en respuesta a la HUT produce una respuesta estereotípica que consiste en un incremento inicial en la frecuencia cardiaca, luego un descenso en la presión arterial que se acompaña de una disminución de la frecuencia cardiaca característica de la hipertensión mediada por factores neurales. Otras respuestas a la HUT se observan en pacientes con hipotensión ortostática e insuficiencia autónoma. La HUT a menudo se utiliza en pacientes con síncope recidivante, aunque es útil en enfermos con episodios de síncope únicos con lesiones concomitantes, sobre todo cuando no hay una cardiopatía estructural. En los pacientes con cardiopatía estructural, la HUT está indicada en caso de síncope, cuando se han descartado otras causas (p. ej., asistolia, taquiarritmias ventriculares). Se ha sugerido la HUT como una herramienta de utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de vértigo idiopático recidivante, síndrome de fatiga crónica, ataques recidivantes de isquemia transitoria y caídas repetidas de causas desconocidas en los ancianos. Es importante señalar que la HUT está relativamente contraindicada en pacientes con CAD grave con estenosis coronarias proximales, apoplejía grave documentada, estenosis mitral grave y obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo (p. ej., estenosis aórtica).

Las pruebas electrofisiológicas son fundamentales para comprender y tratar muchas arritmias cardiacas. Más a menudo estas pruebas son intervencionistas, y de utilidad para el diagnóstico y tratamiento. La indicación de dichas pruebas se incluye en varias categorías: para definir el mecanismo de una arritmia; proporcionar tratamiento de ablación con catéter, y para determinar la causa de los síntomas que pueden originarse por arritmias (p. ej., síncope, palpitaciones). Los componentes de las pruebas electrofisiológicas son mediciones basales de conducción en condiciones y maniobras de reposo y con esfuerzo (farmacológica o por incremento de la frecuencia), para inducir arritmias. Varias técnicas refinadas de mapeo eléctrico y con catéter se han desarrollado para facilitar los tratamientos con catéter en el laboratorio de electrofisiología.

TRATAMIENTO

Arritmias cardiacas

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

La interacción de fármacos antiarrítmicos con tejidos cardiacos y con los cambios electrofisiológicos resultantes es compleja. La comprensión incompleta de los efectos de estos fármacos ha producido errores graves que se han acompañado de efectos secundarios en los resultados de los pacientes y en el desarrollo de nuevos fármacos. A la fecha, los antiarrítmicos se han relegado a una función auxiliar en el tratamiento de la mayor parte de las arritmias.

Existen varias explicaciones para la complejidad de la acción de los antiarrítmicos: similitud estructural de los conductos iónicos en que ejercen sus efectos; diferencias regionales en los niveles de expresión de los conductos y transportadores, los cuales cambian con la enferme-

CUADRO 238-2 Acciones de fármacos antiarrítmicos

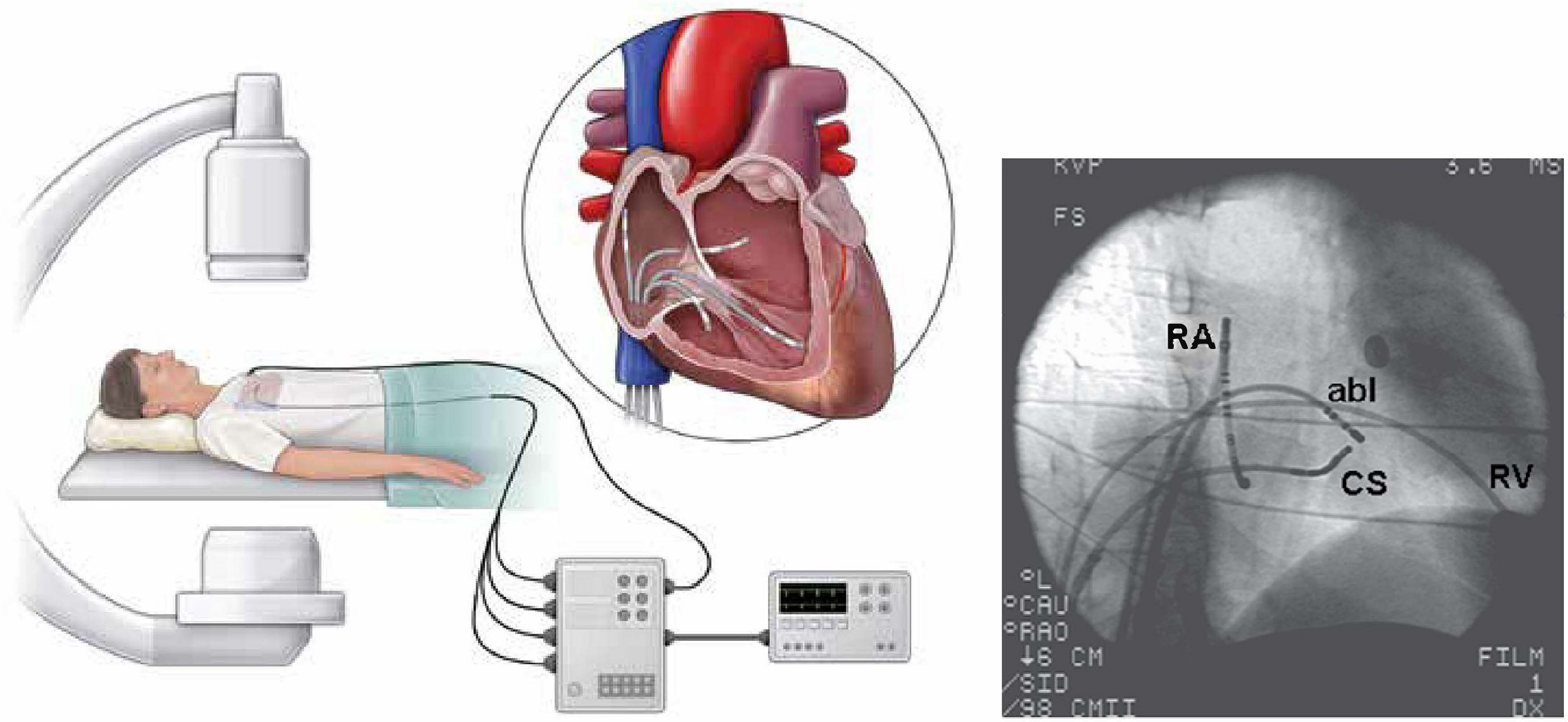
FÁRMACOS	CLASE DE ACCIONES I	II	III	IV	ACCIÓN DIVERSA
Quinidina	++		++		Bloqueo α adrenérgico
Procainamida	++		++		Bloqueo ganglionar
Flecainida	+++		+		
Propafenona	++	+			
Ranolazina	++		++		Bloqueo de la corriente tardía de Na^+
Eleclazina	++				Bloqueo de la corriente tardía de Na^+
Sotalol		++	+++		
Dofetilida			+++		
Amiodarona	++	++	+++	+	Bloqueo α adrenérgico
Dronedarona	++	+	+++	++	Bloqueo HCN4
Ibutilida			+++		Activador de los conductos de Na^+

dad; dependencia del tiempo y el voltaje para la acción del fármaco, y los efectos de estos fármacos en otros sitios efectores diferentes a los conductos iónicos. Por las limitaciones de cualquier esquema para clasificar los antiarrítmicos, un método simple y útil consiste en describir los principales mecanismos de acción, lo que tiene cierta utilidad. En 1970, Vaughan y Williams propusieron un esquema de clasificación, el cual más tarde modificaron Singh y Harrison. Las clases de la acción de los antiarrítmicos son de clase I, efecto anestésico local por antagonismo de la corriente de Na^+; clase II, interferencia con la acción de catecolaminas en el receptor β adrenérgico; clase III, retraso del haz de polarización por inhibición de la corriente de K^+ o la activación de la corriente de despolarización, y la clase IV, interferencia con la conductancia de calcio **(cuadro 238-2)**. Los antiarrítmicos de clase I se subdividen con base en la cinética y potencial de unión a los conductos de Na^+; los fármacos de clase Ia (quinidina, procainamida) tienen potencia moderada y cinética intermedia; los fármacos de clase Ib (lidocaína, mexiletina) son aquellos con baja potencia y cinética rápida; los fármacos de clase Ic (flecainida, propafenona) son aquellos con elevada potencia y cinética más lenta. Las limitaciones del esquema de clasificación de Vaughan y Williams incluyen múltiples acciones de la mayor parte de los fármacos, consideraciones abrumadoras del antagonismo como mecanismo de acción y el hecho de que varios fármacos no corresponden a ninguna de las cuatro clases de acción mencionadas en el esquema.

ABLACIÓN CON CATÉTER

El empleo de la ablación con catéter se basa en el principio de que hay una región anatómica crítica de generación o propagación del impulso que se requiere para iniciar y mantener las arritmias cardiacas. La destrucción de esta región crítica da por resultado la eliminación de la arritmia. El empleo de energía de radiofrecuencia (RF) en medicina clínica, tiene casi un siglo de antigüedad. La primera ablación con catéter en la que se utilizó una fuente de energía de corriente directa se realizó a principios del decenio de 1980 por Scheinman *et al*. Hacia principios del decenio de 1990, la radiofrecuencia se había adaptado para utilizarse en la ablación basada en catéter en el corazón **(fig. 238-5)**.

La banda de frecuencia de RF (300-30 000 kHz) se utiliza para generar energía para varias aplicaciones biomédicas, como la coagulación y cauterización de los tejidos. La energía de esta frecuencia no estimula el músculo esquelético o el corazón y calienta el tejido mediante un mecanismo de resistencia, en el que la intensidad del calentamiento es proporcional a la energía que se descarga. Algunas fuentes de energía alternativas que se utilizan con menos frecuencia para la ablación de las arritmias cardiacas con catéter, son las microondas (915 o 2 450 MHz), el láser, la ecografía o el congelamiento (crioablación). De estas técnicas de ablación alternativas, la crioablación se está utilizando con mayor frecuencia, en especial la ablación en la región del AVN. A temperaturas por debajo de 32 °C se altera el transporte de iones a través de la membrana, lo que produce la despolarización de las células, disminución en la amplitud y la duración del potencial de acción y una



A B

FIGURA 238-5 Ablación de arritmias cardiacas con catéter. *A.* Un esquema del sistema directriz y generador en un paciente sometido a ablación mediante catéter de radiofrecuencia (RFCA, *radiofrequency catheter ablation*); el circuito incluye el electrodo en el corazón y una placa dispersiva colocada en la superficie del cuerpo (por lo general el dorso). El recuadro muestra un esquema del corazón con un catéter situado en el anillo de la válvula AV para la ablación de una vía accesoria. ***B.*** Una imagen fluoroscópica en posición oblicua anterior derecha de la posición del catéter para la ablación de una vía accesoria en el lado izquierdo. Se coloca un catéter en el lado auricular del anillo de la válvula mitral (abl) a través de una punción transeptal. Se colocan otros catéteres en el seno coronario (CS, *coronary sinus*) para registrar electrogramas intracardiacos alrededor del anillo mitral: un catéter circunferencial en la aurícula derecha (RA, *right atrium*) y un catéter en la punta del ventrículo derecho (RV, *right ventricular*). ***C.*** Registros (trazo) electrocardiográficos en la superficie del cuerpo (I, II, V_1) y electrogramas endocárdicos (HRA, *high right atrium* [aurícula derecha alta]; HISp, electrograma proximal del haz de His; CS 7,8 registros de los polos 7 y 8 de un catéter decapolar colocado en el seno coronario [*coronary sinus*]) durante la RFCA de una vía accesoria en el lado izquierdo en un paciente con el síndrome de Wolff-Parkinson-White. El QRS se estrecha en el cuarto complejo, la *flecha* muestra el electrograma del haz de His, que se vuelve evidente con la eliminación de la preexcitación ventricular sobre la vía accesoria.

C

FIGURA 238-5 (*Continuación*.)

ralentización en la velocidad de conducción (lo que produce un bloqueo en la conducción local), todo lo cual es reversible, si se recalienta el tejido de forma oportuna. El enfriamiento del tejido puede utilizarse para mapeo y ablación. El criomapeo es útil para confirmar la ubicación de un objetivo de ablación conveniente, como una vía accesoria en el síndrome de WPW, o se puede utilizar para determinar la seguridad de la ablación alrededor del AVN mediante la vigilancia de la conducción AV utilizando el enfriamiento. Otra ventaja de la crioablación es que una vez que se enfría la punta del catéter por debajo del punto de congelamiento se adhiere al tejido, lo que aumenta la estabilidad del catéter independientemente del ritmo o de la marcación.

TRATAMIENTO CON DISPOSITIVOS

Las bradiarritmias secundarias ya sea a disfunción primaria del nódulo sinusal o a defectos de la conducción auriculoventricular pueden tratarse con rapidez mediante la implantación de un marcapasos permanente. Las indicaciones clínicas para la implantación de este dispositivo muchas veces dependen de la presencia ya sea de bradicardia sintomática o algún ritmo de escape endógeno poco confiable, situaciones que se analizan con más detalle en los **capítulos 239 y 240**.

Las taquiarritmias ventriculares, en particular las que se presentan en el contexto de las enfermedades cardiacas estructurales progresivas como la miocardiopatía isquémica o la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, pueden recurrir no obstante la farmacoterapia antiarrítmica o la ablación mediante catéter. En pacientes elegibles, la implantación de un desfibrilador cardioversor interno (ICD, *internal cardioverter-defibrillator*) puede reducir las tasas de mortalidad por muerte súbita de origen cardiaco. En un subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) y asincronía mecánica ventricular, puede recurrirse a las plataformas con ICD o marcapaso para proveer un tratamiento de resincronización, de manera característica por medio de la implantación de un cable para marcapaso en el ventrículo izquierdo. En pacientes con CHF con asincronía se demostró que esta opción mejora tanto las tasas de morbilidad como las de mortalidad. El uso de un ICD subcutáneo puede ser más apropiado en pacientes con riesgo de muerte súbita arrítmica que no requieren control del ritmo.

LECTURAS ADICIONALES

Josephson ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 5th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2016.

Priori SG, Napolitano C: Genetics of channelopathies and clinical implications, in *Hurst's The Heart*, 13th ed, V Fuster *et al*. (eds). New York, McGraw-Hill, 2011.

Saksena S, Camm AJ (eds): *Electrophysiological Disorders of the Heart*, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier, 2014.

239 Las bradiarritmias: trastornos del nódulo sinoauricular

David D. Spragg,
Gordon F. Tomaselli

La activación eléctrica del corazón normal se origina en el nódulo sinoauricular (SA), el marcapasos predominante. Otros marcapasos accesorios en el nódulo auriculoventricular (AV), el sistema de conducción especializado y el músculo pueden iniciar la activación eléctrica si el nódulo SA es disfuncional o está suprimido. Por lo general, los marcapasos secundarios emiten descargas a un menor ritmo y en ausencia de un aumento adecuado en el volumen por latido, pueden causar hipoperfusión de los tejidos.

La activación y contracción espontánea del corazón son consecuencias del tejido marcapasos especializado de estos puntos anatómicos. Como se describe en el **capítulo 238**, los potenciales de acción del corazón tienen heterogeneidad regional; los de las células aisladas del tejido nodal son distintos de los registrados en los miocitos auriculares y ventriculares **(fig. 239-1)**. Las corrientes iónicas complementarias presentes en las células nodales generan un potencial de membrana en reposo menos negativo que el de los miocitos auriculares o ventriculares. La diástole eléctrica de las células nodales se caracteriza por despolarización diastólica lenta (fase 4), que genera un potencial de acción cuando el voltaje de la membrana llega al umbral. Los ascensos del potencial de acción (fase 0) son lentos en comparación con los de los miocitos auriculares o ventriculares y están mediados por calcio, no por la corriente de sodio. Las células con propiedades del tejido nodal SA y AV tienen conexión eléctrica con el resto del miocardio a través de células con fenotipo electrofisiológico intermedio, entre el de las células nodales y el de los miocitos auriculares o ventriculares. Las células del nódulo SA tienen la fase 4 de despolarización más rápida, por lo que son los marcapasos dominantes en un corazón normal.

La bradicardia resulta de un fallo en el inicio del impulso o en la conducción del mismo. La falla en la generación del impulso puede causarse por la depresión del automatismo, lo que enlentece o anula la despolarización diastólica de la fase 4 **(fig. 239-2)**, y es consecuencia de un trastorno o exposición a fármacos. El sistema nervioso autónomo modula el ritmo de despolarización diastólica fase 4 y, por tanto, el ritmo de impulsos de los marcapasos primarios (nódulo SA) y secundarios. La falla en la conducción de un impulso del tejido nodal al miocardio auricular o ventricular puede producir bradicardia por el bloqueo de salida. Los trastornos que alteran la activación y conectividad de las células (p. ej., fibrosis) en el corazón pueden producir una falla en la conducción de impulsos.

La disfunción del nódulo SA y el bloqueo de la conducción AV son las causas más frecuentes de bradicardia patológica. La disfunción del nódulo SA puede ser difícil de distinguir de la bradicardia sinusal fisiológica, sobre todo en personas jóvenes. La frecuencia de la disfunción del nódulo SA aumenta entre la quinta y sexta décadas de la vida y debe considerarse en pacientes con fatiga, intolerancia al ejercicio o síncope y bradicardia sinusal.

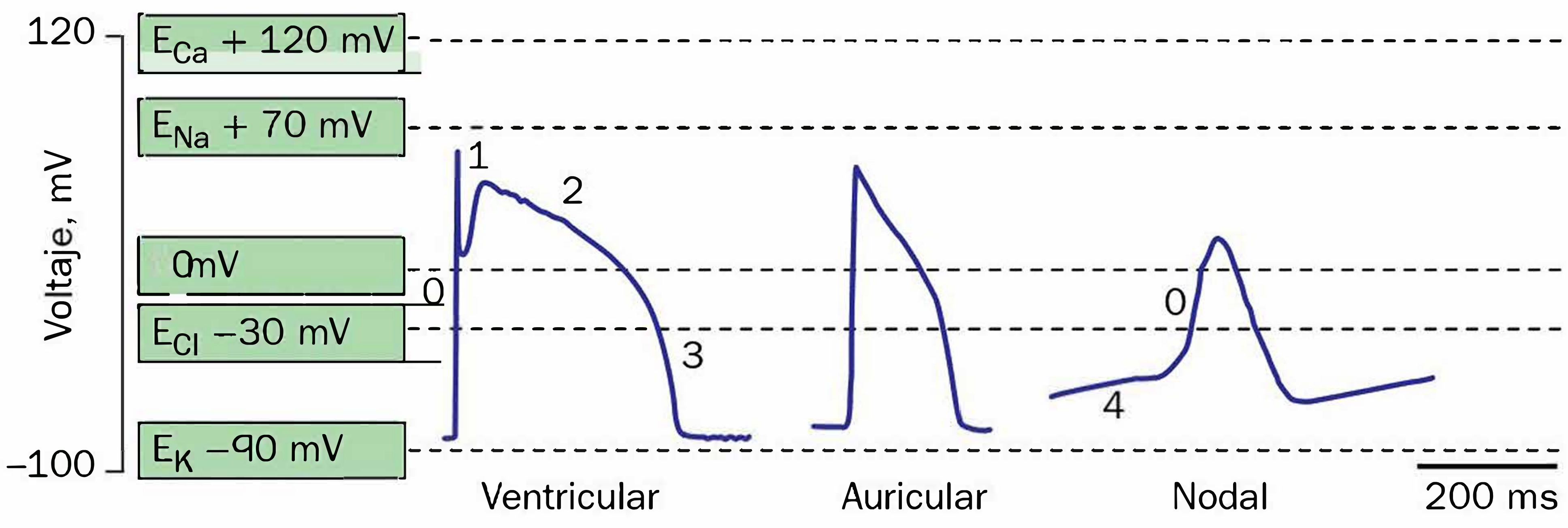


FIGURA 239-1 Perfiles del potencial de acción registrados en células aisladas de los nódulos sinoauricular o auriculoventricular en comparación con las células del miocardio auricular o ventricular. Los potenciales de acción de las células nodales tienen potenciales de membrana en reposo más despolarizados, ascensos de fase 0 más lentos y despolarización diastólica fase 4 más lenta.

El control permanente del ritmo es el único tratamiento fiable para la bradicardia sintomática en ausencia de causas extrínsecas y reversibles, como el aumento del tono vagal, hipoxia, hipotermia y fármacos **(cuadro 239-1)**. Cerca de 50% de los 160 000 marcapasos permanentes que se implantan en Estados Unidos y 20-30% de los colocados en Europa se instalan por enfermedad del nódulo SA.

ESTRUCTURA Y FISIOLOGÍA DEL NÓDULO SA

El nódulo SA se compone de un cúmulo de pequeñas células fusiformes en el surco terminal de la superficie epicárdica, en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior, donde envuelven a la arteria nodal SA. El nódulo SA tiene estructura heterogénea, pero las células nodales prototípicas centrales tienen menos miofibrillas distintivas que el miocardio auricular circundante, no tiene discos intercalados visibles al microscopio óptico y el retículo sarcoplásmico está poco desarrollado, sin túbulos T. Las células de las regiones periféricas del nódulo SA tienen estructura y función transicionales. La arteria nodal SA se origina en la arteria coronaria derecha en 55-60% de las personas y en la arteria circunfleja izquierda en otro 40-45%. El nódulo SA tiene inervación abundante proveniente de nervios y ganglios simpáticos y parasimpáticos.

La propagación lenta e irregular de los impulsos del nódulo SA puede explicarse por la electrofisiología de las células nodales y la estructura del nódulo SA mismo. Los potenciales de acción de las células del nódulo SA se caracterizan por un potencial de membrana relativamente despolarizado (fig. 239-1) de −40 a −60 mV, ascenso lento en la fase 0 y una despolarización diastólica en la fase 4 rápida en comparación con los potenciales de acción registrados en las células musculares cardiacas. La ausencia relativa de corriente de entrada rectificadora de potasio (I_{K1}) explica el potencial de membrana despolarizado; el ascenso lento de las fase 0 se debe a la ausencia de corriente rápida de sodio disponible (I_{Na}) y está mediado por la corriente de calcio tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$), y la despolarización de la fase 4 es resultado de la actividad agregada de varias corrientes iónicas. Ambas corrientes de calcio, tipos L y T ($I_{Ca\text{-}T}$), la corriente marcapaso (llamada *funny current* o I_f), generada por los conductos abiertos por nucleótido cíclico activado por la hiperpolarización, y el intercambiador electrógeno de sodio-calcio producen la corriente despolarizadora que se contrarresta por la corriente rectificadora tardía (I_{Kr}) y la corriente de potasio activada por acetilcolina (I_{KACh}). $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$ e I_f están moduladas por la estimulación β adrenérgica y la I_{KACh} por la estimulación vagal, lo que explica la extrema sensibilidad de la despolarización diastólica a la actividad del sistema nervioso autónomo. La conducción lenta en el nódulo SA se explica por la ausencia de I_{Na} y por el deficiente acoplamiento eléctrico de las células en el nódulo, resultado de cantidades considerables de tejido intersticial y la escasez de uniones comunicantes. El acoplamiento deficiente permite las propiedades electrofisiológicas graduadas en el nódulo, las células transicionales periféricas se inactivan con el acoplamiento electrotónico con el miocardio auricular.

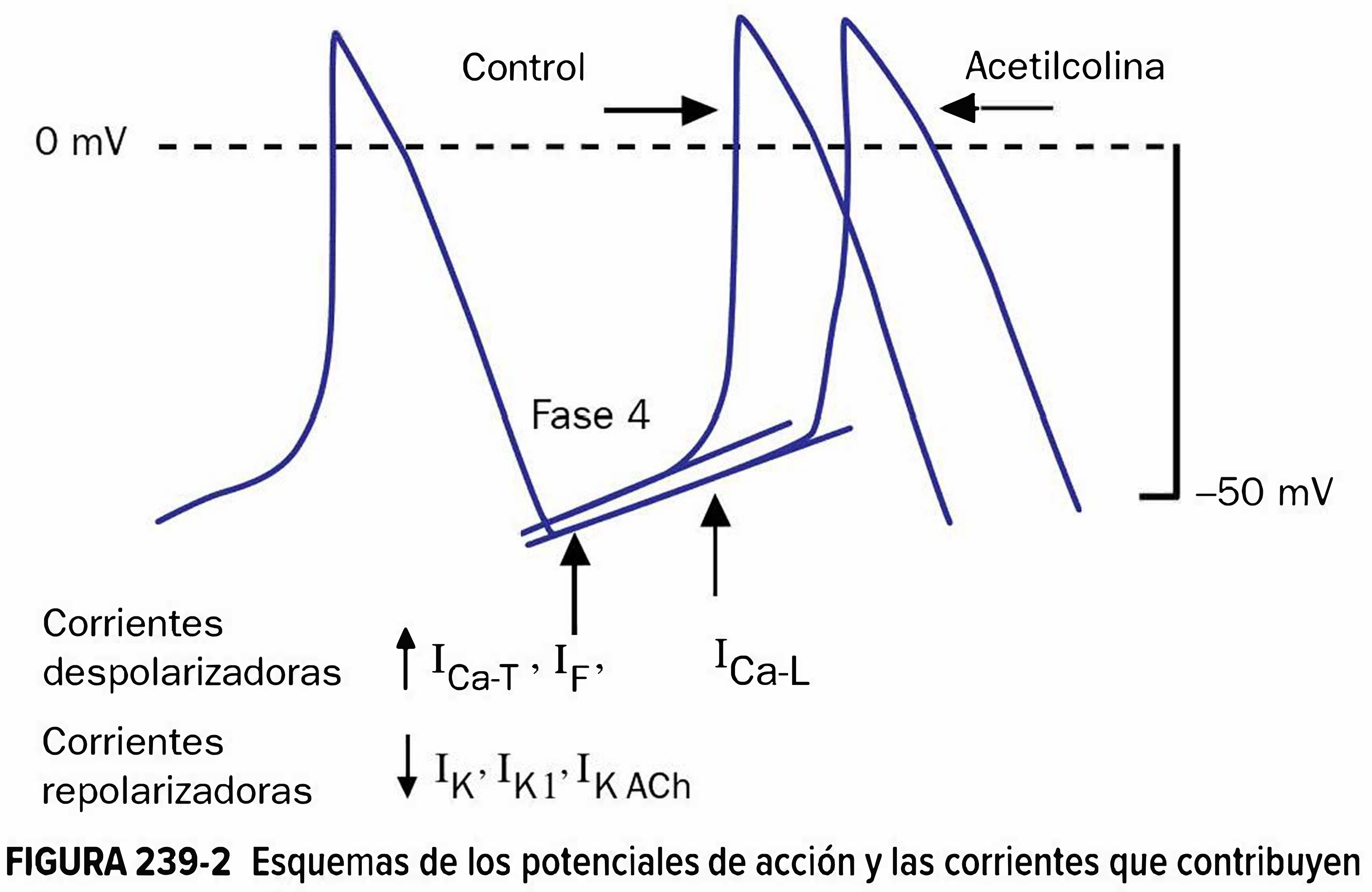


FIGURA 239-2 Esquemas de los potenciales de acción y las corrientes que contribuyen a la despolarización de la fase 4. Los aumentos relativos en las corrientes de calcio tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$) y T ($I_{Ca\text{-}T}$) y marcapasos (I_f), junto con un decremento en las corrientes de repolarización interna rectificadora (I_{K1}) y rectificadora tardía (I_K) de potasio producen la despolarización. La activación de la corriente de potasio activada por ACh (I_{KACh}) y el bloqueo β disminuyen la velocidad de la fase 4 y reducen la frecuencia de control. *(Modificada de J Jalife et al.: Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician, Blackwell Publishing, 1999.)*

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NODAL SA

La disfunción nodal SA se clasifica en intrínseca y extrínseca. La distinción es importante porque la disfunción extrínseca a menudo es reversible y por lo general debe corregirse antes de considerar el uso de un marcapasos (cuadro 239-1). Las causas más frecuentes de disfunción extrínseca del nódulo SA son los fármacos e influencias del sistema nervioso autónomo que suprimen el automatismo o comprometen la conducción. Otras causas extrínsecas incluyen hipotiroidismo, apnea del sueño y alteraciones habituales en pacientes críticos, como hipotermia, hipoxia, aumento de la presión intracraneal (respuesta de Cushing) y aspiración endotraqueal por la activación del nervio vago.

La disfunción intrínseca del nódulo sinusal es degenerativa y a menudo se caracteriza en el examen patológico por reemplazo fibroso del nódulo SA o sus conexiones con la aurícula. La arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) aguda o crónica puede acompañarse de disfunción del nódulo SA, aunque en presencia de infarto de miocardio (MI, *myocardial infarction*; típicamente inferior), las alteraciones son transitorias. Los

CUADRO 239-1 Causas de la disfunción del nódulo SA

EXTRÍNSECA	INTRÍNSECA
Autonómica	Síndrome del seno enfermo (SSS)
Hipersensibilidad del seno carotídeo	Arteriopatía coronaria (MI crónico y agudo)
Estimulación vasovagal (inhibidora cardiaca)	Inflamatoria
Fármacos	Pericarditis
β bloqueadores	Miocarditis (incluida la viral)
Antagonistas del calcio	Cardiopatía reumática
Digoxina	Enfermedades vasculares del colágeno
Ivabradina	Enfermedad de Lyme
Antiarrítmicos (clase I y clase III)	Amiloidosis senil
Adenosina	Cardiopatía congénita
Clonidina (otros simpaticolíticos)	TGA/reparaciones de Mustard y Fontan
Carbonato de litio	Yatrógena
Cimetidina	Radioterapia
Amitriptilina	Posoperatoria
Fenotiazinas	Traumatismo torácico
Narcóticos (metadona)	Familiar
Pentamidina	SSS2, AD, OMIM #163800 (15q24-25)
Hipotiroidismo	SSS1, AR OMIM #608567 (3p21)
Apnea del sueño	SSS3, AD, OMIM #614090 (14q11.2)
Hipoxia	Enfermedad del nódulo SA con miopía, OMIM #182190
Aspiración endotraqueal (maniobras vagales)	Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000
Hipotermia	Distrofia miotónica
Aumento de presión intracraneal	Tipo 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3)
	Tipo 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)
	Ataxia de Friedreich, OMIM #229300 (9q13, 9p23-p11)

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; MI, infarto miocárdico; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (base de datos); TGA, trasposición de grandes arterias.

procesos inflamatorios pueden alterar la función del nódulo SA, lo que al final produce la sustitución fibrosa. La pericarditis, miocarditis y cardiopatía reumática se relacionan con compromiso del nódulo SA con bradicardia sinusal, paro sinusal y bloqueo de salida. La carditis relacionada con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*) y los trastornos mixtos del tejido conjuntivo (MCTD, *mixed connective tissue disorders*) también pueden afectar la estructura y función del nódulo SA. La amiloidosis senil es un trastorno infiltrativo que por lo general se desarrolla en la novena década de la vida; el depósito de proteína amiloide en el miocardio auricular puede afectar la función del nódulo SA. Algunos casos de enfermedad nodal SA son yatrógenos y se deben a la lesión directa del nódulo durante la cirugía cardiotorácica.

Se han descrito formas hereditarias raras de enfermedad del nódulo sinusal y ya se describieron los rasgos genéticos de varias. La disfunción nodal sinusal autosómica dominante junto con taquicardia supraventricular (o sea, la variante taquicardia-bradicardia del síndrome del seno enfermo [SSS2, *sick-sinus syndrome*]) se relaciona con mutaciones en el gen *HCN4* de la subunidad de corriente (I_f) del marcapasos en el cromosoma 15. Una forma autosómica recesiva de SSS1 con el rasgo prominente de falta de excitabilidad auricular y ausencia de ondas P en el electrocardiograma (ECG) se debe a mutaciones en el gen del conducto de sodio cardiaco, *SCN5A*, en el cromosoma 3. Las variantes en la cadena pesada 6 de la miosina (*MYH6*) aumentan la susceptibilidad al SSS (SSS3). Se ha descrito una disfunción del nódulo SA relacionada con la miopía, pero aún no se conocen sus características genéticas. Existen varias enfermedades neuromusculares, incluido el síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina y miocardiopatía) y distrofia miotónica, con compromiso predominante del sistema de conducción y el nódulo SA.

El SSS en jóvenes y ancianos se relaciona con un aumento del tejido fibroso en el nódulo SA. El inicio del SSS puede acelerarse por alguna enfermedad concomitante, como CAD, diabetes mellitus, hipertensión, valvulopatías y miocardiopatías.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD NODAL SA

La disfunción del nódulo SA puede ser asintomática y manifestarse sólo en una anomalía ECG, como bradicardia sinusal, paro sinusal y bloqueo de salida; o como taquicardia supraventricular, casi siempre fibrilación auricular y bradicardia. Los síntomas relacionados con la disfunción del nódulo SA, en particular el síndrome de taquicardia-bradicardia, se relacionan con frecuencias cardiacas lentas y rápidas. Por ejemplo, la taquicardia puede acompañarse de palpitaciones, angina de pecho e insuficiencia cardiaca, y la bradicardia con hipotensión, síncope, presíncope, fatiga y debilidad. En caso de SSS, la supresión por sobreestimulación del nódulo SA a veces causa pausas prolongadas y síncope al terminar la taquicardia. En muchos casos, los síntomas de la disfunción del nódulo SA son resultado de la enfermedad cardiovascular concomitante. Una minoría significativa de pacientes con SSS tiene signos y síntomas de insuficiencia cardiaca relacionada con frecuencias cardiacas bajas o altas.

De un tercio a la mitad de los pacientes con disfunción del nódulo SA desarrollan taquicardia supraventricular, casi siempre fibrilación o flutter auricular. La incidencia de la fibrilación auricular persistente en pacientes con disfunción del nódulo SA aumenta con la edad, hipertensión, diabetes mellitus, dilatación ventricular izquierda, valvulopatía y control del ritmo ventricular. Un dato notable es que en algunos pacientes sus síntomas mejoran cuando se desarrolla fibrilación auricular, quizá por un aumento en la frecuencia cardiaca promedio. Los sujetos con la variante con taquicardia-bradicardia del SSS, como ocurre con los que tienen fibrilación auricular, tienen un mayor riesgo tromboembólico, y *los que tienen riesgo más alto*, incluidos los pacientes ≥65 años y los que tienen antecedente de accidente cerebrovascular, cardiopatía valvular, disfunción ventricular izquierda o crecimiento auricular, deben tratarse con anticoagulantes. Hasta un cuarto de las personas con enfermedad del nódulo SA tiene alteraciones concurrentes en la conducción AV, aunque sólo una minoría requiere tratamiento específico del bloqueo AV de grado alto.

La evolución natural de la disfunción del nódulo SA incluye síntomas de intensidad variable, incluso en enfermos que se presentan con síncope. Los síntomas de la disfunción nodal SA pueden ser significativos, pero la mortalidad general casi nunca se modifica en ausencia de otras enfermedades concomitantes significativas. Estas características de la evolución natural deben tomarse en cuenta para decidir el tratamiento de estos pacientes.

ELECTROCARDIOGRAFÍA DE LA ENFERMEDAD NODAL SA

Las manifestaciones electrocardiográficas de la disfunción del nódulo SA incluyen bradicardia sinusal, pausas sinusales, paro sinusal, bloqueo de salida sinusal, taquicardia (en el SSS) e incompetencia cronotrópica. A menudo es difícil distinguir la bradicardia sinusal patológica de la fisiológica. Por definición, la bradicardia sinusal es un ritmo controlado por el nódulo SA con una frecuencia <60 lpm; la bradicardia sinusal es muy frecuente y casi siempre benigna. Las frecuencias cardiacas en reposo <60 lpm son muy frecuentes en personas jóvenes sanas y sujetos con buena condición física. Una frecuencia sinusal <40 lpm en un individuo despierto sin acondicionamiento físico casi siempre se considera anormal. Las pausas sinusales y el paro sinusal se deben a la falta de descarga del nódulo SA, lo que genera una pausa sin ondas P visibles en el ECG **(fig. 239-3)**. Las pausas sinusales de hasta 3 s son frecuentes en los atletas despiertos, y es posible encontrar las pausas de esta duración o mayor en ancianos asintomáticos. La falla intermitente en la conducción del nódulo SA produce bloqueo de salida nodal. La gravedad de éste varía de manera similar a la del bloqueo AV **(cap. 240)**. La prolongación de la conducción desde el nódulo sinusal no es evidente en el ECG; en el bloqueo SA de segundo grado hay conducción intermitente del nódulo SA y ritmo auricular regularmente irregular.

El bloqueo SA de segundo grado tipo I se debe a la prolongación progresiva de la conducción del nódulo SA con falta intermitente de los impulsos originados en el nódulo sinusal hacia el tejido auricular circundante. El bloqueo SA de segundo grado se ve en el ECG como ausencia intermitente de ondas P **(fig. 239-4)**. En el bloqueo SA de segundo grado tipo II no hay cambio en la conducción nodal SA antes de la pausa. En el bloqueo SA completo o de tercer grado no hay ondas P en el ECG. El síndrome de taquicardia-bradicardia se manifiesta como bradicardia sinusal alternada con taquiarritmias auriculares. Aunque puede haber taquicardia auricular, flúter auricular y fibrilación auricular, esta última es la taquicardia más frecuente. La incompetencia cronotrópica es la incapacidad para aumentar la frecuencia cardiaca como respuesta adecuada al ejercicio u otra forma de estrés, se describe más adelante con más detalle.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Por lo general, la disfunción nodal SA es un diagnóstico clínico o electrocardiográfico. La bradicardia o las pausas sinusales en el ECG en reposo rara vez son suficientes para diagnosticar la enfermedad del nódulo SA, se requieren el registro prolongado y la correlación sintomática. Los síntomas

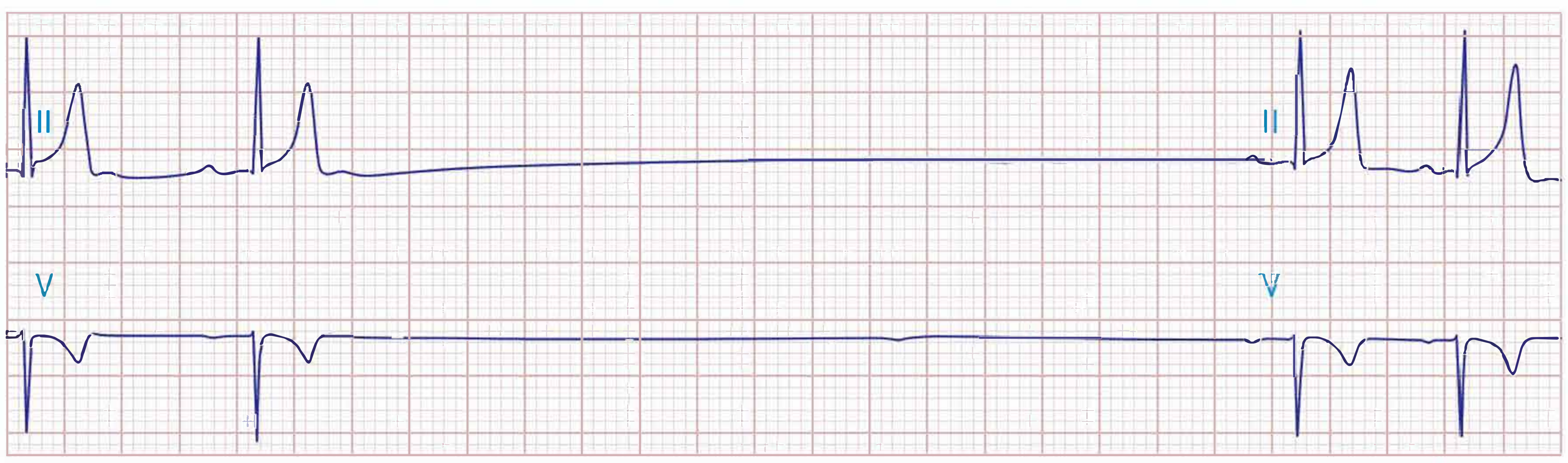


FIGURA 239-3 Enlentecimiento sinusal y pausas en el electrocardiograma (ECG). ECG registrado durante el sueño en un paciente joven sin enfermedad cardiaca. La frecuencia cardiaca antes de la pausa es baja y el intervalo PR es prolongado, consistente con un aumento en el tono vagal. Las ondas P tienen morfología consistente con ritmo sinusal. El registro se hizo con un sistema de telemetría de dos derivaciones en el que el trazo etiquetado como II simula la derivación frontal II y V es la derivación central modificada 1, que simula la derivación V_1 del ECG estándar de 12 derivaciones.

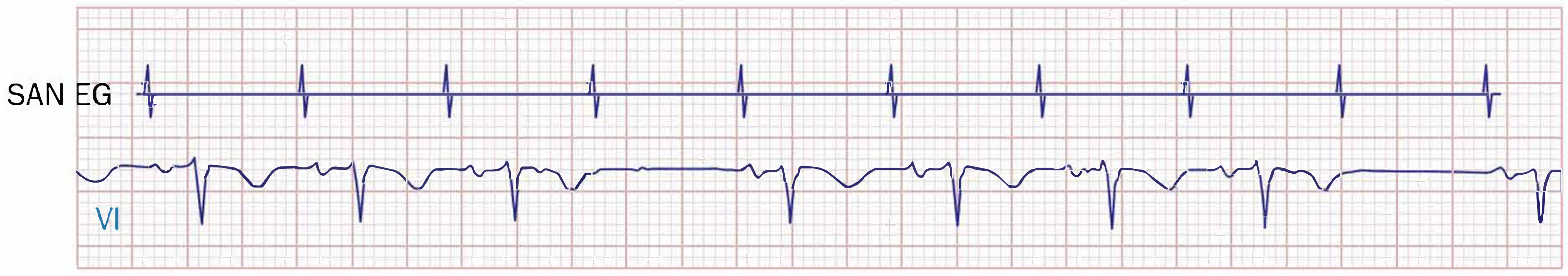


FIGURA 239-4 Bloqueo de salida nodal SA Mobitz tipo I. Se muestra un electrograma nodal SA teórico (SAN EG). Nótese que hay latidos agrupados que producen un ritmo cardiaco regularmente irregular. La frecuencia EG del nódulo SA es constante, con retraso progresivo en la salida del nódulo y la activación de las aurículas, lo que inscribe la onda P. Esto produce un descenso sutil en los intervalos P-P antes de la pausa, y la pausa es menor al doble de la duración del ciclo del último intervalo sinusal.

en ausencia de bradiarritmias sinusales pueden ser suficientes para descartar el diagnóstico de disfunción nodal SA.

El registro electrocardiográfico tiene una función central en el diagnóstico y tratamiento de la disfunción nodal SA. A pesar de las limitaciones del ECG en reposo, el registro prolongado con un dispositivo Holter o con monitores permiten la correlación de los síntomas con el ritmo cardiaco. Muchos monitores modernos se activan de manera automática para registrar el ECG cuando se cumplen ciertos criterios de frecuencia cardiaca programados. Los monitores ECG implantables permiten el registro a largo plazo (12-18 meses) en pacientes con diagnóstico muy difícil.

La falta de aumento de la frecuencia cardiaca con el ejercicio se conoce como *incompetencia cronotrópica*. Se define como la incapacidad para llegar al 85% de la frecuencia cardiaca máxima anticipada con el ejercicio máximo, o la incapacidad para alcanzar una frecuencia cardiaca >100 lpm con ejercicio o una frecuencia cardiaca máxima con ejercicio menos de dos desviaciones estándar por debajo de la de una población de control de la misma edad. La prueba de ejercicio puede ser útil para distinguir entre la incompetencia cronotrópica de la bradicardia en reposo, y ayuda a identificar el mecanismo de la intolerancia al ejercicio.

Las pruebas del sistema nervioso autónomo ayudan a diagnosticar la hipersensibilidad del seno carotídeo; las pausas >3 s son compatibles con el diagnóstico, pero pueden encontrarse en ancianos asintomáticos. La determinación de la frecuencia cardiaca intrínseca (IHR, *intrinsic heart rate*) permite distinguir la disfunción del nódulo SA de las frecuencias cardiacas bajas causadas por un tono vagal alto. La IHR normal después de administrar 0.2 mg/kg de propranolol y 0.04 mg/kg de atropina es 117.2 – (0.53 por edad) en lpm; una IHR baja indica enfermedad nodal SA.

Las pruebas electrofisiológicas pueden incluirse en la valoración de pacientes con supuesta disfunción del nódulo SA y en la evaluación del síncope, sobre todo en presencia de cardiopatía estructural. En esta circunstancia, la prueba electrofisiológica se usa para descartar causas más graves de síncope, como taquiarritmias ventriculares y bloqueo en la conducción AV. Hay varias maneras invasivas de valorar la función del nódulo SA. Como el tiempo de recuperación del nódulo sinusal (SNRT, *sinus node recovery time*), definido como la pausa más larga después del cese de sobreestimulación eléctrica de la aurícula derecha cerca del nódulo SA (normal: <1 500 ms o corregida para la longitud del ciclo sinusal, <550 ms), y el tiempo de conducción sinoauricular (SACT, *sinoatrial conduction time*), definido como la mitad de la diferencia entre la longitud del ciclo sinusal intrínseco y una pausa no compensatoria después de un estímulo auricular prematuro (normal <125 ms). La combinación de un SNRT anormal, un SACT anormal y una IHR baja es un indicador sensible y específico de enfermedad intrínseca del nódulo SA.

TRATAMIENTO

Disfunción del nódulo sinoauricular

Esta disfunción no se relaciona con aumento en la mortalidad; el objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas. La exclusión de causas extrínsecas de la disfunción nodal SA y la correlación del ritmo cardiaco con los síntomas son partes esenciales del tratamiento. La implantación de un marcapaso es la principal medida terapéutica en pacientes con disfunción nodal SA sintomática. Las consideraciones farmacológicas son importantes en la evaluación y tratamiento de pacientes con estos trastornos. Varios fármacos modulan la función del nódulo SA y son causas extrínsecas de disfunción (cuadro 239-1). Los β bloqueadores y los antagonistas del conducto de calcio aumentan el SNRT en personas con disfunción del nódulo SA, y los antiarrítmicos con acción clase I y III pueden inducir bloqueo de salida del nódulo SA. En general, estos compuestos deben suspenderse antes de tomar decisiones sobre la necesidad de control permanente del ritmo en personas con enfermedad nodal SA. El tratamiento farmacológico crónico para la bradiarritmia sinusal es limitado. Algunos medicamentos mejoran la función nodal; por ejemplo, la digital acorta el SNRT en pacientes con disfunción del nódulo SA. El isoproterenol o la atropina por vía intravenosa produce un aumento agudo en la frecuencia sinusal. La teofilina se ha usado en forma aguda y crónica para elevar la frecuencia cardiaca, pero tiene desventajas cuando se usa en pacientes con síndrome de taquicardia-bradicardia, aumenta la frecuencia de taquiarritmias supraventriculares, y en sujetos con cardiopatía estructural aumenta el riesgo de arritmias ventriculares graves. Por ahora, sólo hay un estudio aleatorizado del tratamiento para la disfunción del nódulo SA. En pacientes con frecuencia cardiaca en reposo <50 y >30 lpm con un monitor Holter, a los que se les implantó marcapasos bicameral experimentaron muchos menos episodios de síncope y tuvieron mejoría sintomática, en comparación con los pacientes asignados al azar para recibir teofilina o ningún tratamiento.

En ciertas circunstancias, la bradicardia sinusal no requiere tratamiento específico o sólo apoyo transitorio de la frecuencia. La bradicardia sinusal es frecuente en pacientes con MI agudo inferior o posterior y puede exacerbarse con la activación vagal que induce el dolor, o con fármacos como la morfina. Es probable que haya isquemia de la arteria nodal SA en los síndromes coronarios agudos, casi siempre cuando hay compromiso de la arteria coronaria derecha; incluso con infarto, el efecto en la función nodal SA casi siempre es transitorio.

La bradicardia sinusal es un rasgo notable de la hipersensibilidad del seno carotídeo y la hipotensión mediada por mecanismos neurales relacionada con el síncope vasovagal, que responde a la colocación de un marcapasos. La hipersensibilidad carotídea con síncope recurrente o presíncope relacionado con un componente inhibidor cardiaco predominante responde a la implantación de un marcapasos. Varios estudios aleatorizados investigaron la eficacia del control permanente del ritmo en pacientes con síncope vasovagal resistente al tratamiento, con resultados dispares. Aunque los estudios iniciales sugirieron que los sujetos en los que se implantó un marcapasos tienen menos recurrencias y un tiempo más prolongado hasta la recurrencia sintomática, al menos un estudio de seguimiento no confirmó estos resultados.

MARCAPASOS PERMANENTES

Nomenclatura y complicaciones La principal intervención terapéutica en la disfunción del nódulo SA es el control permanente del ritmo. Desde la primera implantación de un sistema del control permanente del ritmo en la década de 1950, muchos avances tecnológicos han permitido la miniaturización, aumento de la longevidad de los generadores de pulsos, mejora de las derivaciones y mayor funcionalidad. Para comprender mejor el tratamiento de las bradiarritmias con marcapasos, es importante familiarizarse con los principios básicos del control del ritmo. Los modos y función de los marcapasos se nombran con un código de cinco letras. La primera letra indica la(s) cámara(s) estimulada (O, ninguna; A, aurícula; V, ventrículo; D, doble; S, única), la segunda es la(s) cámara(s) cuya actividad se percibe (O, ninguna; A, aurícula; V, ventrículo; D, doble; S, única), la tercera es la respuesta a un fenómeno percibido (O, ninguna; I, inhibición; T, activación; D, inhibición + activación), la cuarta se refiere a la capacidad de programación o respuesta a la frecuencia (R, respuesta a la frecuencia) y la quinta se refiere a la existencia de funciones antitaquicardia, si existen (O, ninguna; P, control antitaquicárdico; S, choque; D, control + choque). Casi todos los marcapasos modernos son multiprogamables y tienen la capacidad de responder a la frecuencia con uno de varios sensores de frecuencia: actividad o movimiento, ventilación por minuto o intervalo QT. Los modos programados más frecuentes de los marcapasos implantados de una o dos cámaras son VVIR y DDDR, respectivamente, aunque en los marcapasos modernos pueden programarse varios modos.

Aunque los marcapasos son muy fiables, están sujetos a varias complicaciones relacionadas con la implantación y función electrónica. En los adultos, los marcapasos permanentes por lo general se implantan mediante el acceso al corazón a través del sistema venoso de la subclavia-vena cava superior. Las complicaciones agudas raras, pero posibles, de la implantación transvenosa de un marcapasos comprenden infección, hematoma, neumotórax, perforación cardiaca, estimulación diafragmática/nervio frénico y desplazamiento del electrodo. Las limitaciones del tratamiento crónico con marcapasos incluyen infección, erosión, fallo del electrodo y alteraciones derivadas de la programación inadecuada o de la interacción con la función cardiaca eléctrica natural del paciente. La rotación del generador de pulsos del marcapasos en su saco subcutáneo, ya sea intencional o inadvertida, a menudo conocido como "síndrome del twiddler", puede enredar las derivaciones alrededor del generador y separarlos, con falla en la percepción o control del ritmo cardiaco. El tamaño pequeño y el peso ligero de los marcapasos contemporáneos hacen que ésta sea una complicación rara. Los electrodos transvenosos se consideran el "talón de Aquiles" de los marcapasos permanentes. Las mejoras en la tecnología de las baterías y el diseño de componentes han derivado en un sistema marcapasos lo bastante pequeño como para implantarlo en el corazón sin necesidad de un electrodo transvenoso. Estos marcapasos "sin electrodo" son apropiados para pacientes con indicaciones para control del ritmo de una sola cámara ventricular (ventrículo derecho) **(cap. 240)**.

Las complicaciones derivadas del control crónico del ritmo cardiaco también se deben a alteraciones en la sincronía auriculoventricular o la sincronía mecánica ventricular. Los modos de control del ritmo que interrumpen o no restauran la sincronía auriculoventricular pueden producir un conjunto de signos y síntomas, en conjunto llamados síndrome del marcapasos, que incluyen pulsación cervical, fatiga, palpitaciones, tos, confusión, disnea de esfuerzo, mareo, síncope, aumento de la presión venosa yugular, ondas A en cañón y estigmas de insuficiencia cardiaca congestiva, como edema, estertores y tercer ruido cardiaco. El control del ritmo apical ventricular derecho puede inducir activación no sincrónica del ventrículo izquierdo, lo que afecta la función sistólica de éste, insuficiencia valvular mitral y los estigmas mencionados de la insuficiencia cardiaca congestiva. El mantenimiento de la sincronía AV permite minimizar las secuelas del síndrome del marcapasos. La selección de los modos de control del ritmo que minimizan el control ventricular innecesario o la implantación de un dispositivo capaz de controlar los ventrículos derecho e izquierdo (control del ritmo biventricular) ayuda a minimizar las consecuencias adversas ventriculares de la falta de sincronía mecánica inducida por el control del ritmo.

Tratamiento de la disfunción del nódulo SA con marcapasos El control del ritmo en la enfermedad del nódulo SA está indicado para aliviar los síntomas de la bradicardia. Las guías de consenso publicadas por la *American Heart Association* (AHA)/*American College of Cardiology/Heart Rhythm Society* (ACC/HRS) describen las indicaciones para el uso de marcapasos y las clasifican según los niveles de evidencia. Los trastornos clase I son aquellos en los que hay evidencia o consenso de opinión de que el tratamiento es útil y efectivo. En los trastornos de clase II existe evidencia contradictoria o diferencias en la opinión sobre la eficacia de un procedimiento o tratamiento; en los trastornos clase IIa, el peso de la evidencia u opinión favorecen el tratamiento; en los de clase IIb, la eficacia está menos establecida por la evidencia o la opinión de los expertos. En los trastornos clase III, la evidencia o peso de la opinión indica que el tratamiento no es eficaz ni útil, y que puede ser nocivo.

Las indicaciones clase I para el control del ritmo en la disfunción nodal SA incluyen la bradicardia sintomática documentada, disfunción del nódulo sinusal relacionada con tratamiento farmacológico crónico para el que no hay alternativa e incompetencia cronotrópica sintomática. Las indicaciones clase IIa incluyen las descritas antes en las que se sospecha la disfunción del nódulo sinusal, pero no está documentada, y para el síncope de origen desconocido en presencia de rasgos mayores de disfunción nodal SA. Los individuos con síntomas leves y frecuencia cardiaca persistente <40 lpm constituyen la indicación clase IIb para el control del ritmo. El control del ritmo no está indicado en pacientes con disfunción nodal SA que no tienen síntomas y en los que la bradicardia se relaciona con el uso de fármacos no esenciales **(cuadro 239-2)**.

Existe cierta controversia sobre el modo de control del ritmo que debe usarse en la enfermedad nodal SA. Se han realizado varios estudios aleatorizados de carácter ciego simple sobre el modo de control del ritmo. No hay estudios que demuestren una mejora en la mortalidad con el control AV sincrónico en comparación con el control del ritmo de una sola cámara en la enfermedad nodal SA. En algunos de estos estudios, la incidencia de fibrilación auricular y fenómenos tromboembólicos se redujo con el control sincrónico del ritmo AV. En estudios de pacientes con marcapasos bicamerales diseñados para comparar el control del ritmo de una cámara con el de dos cámaras mediante un diseño cruzado, fue frecuente la necesidad de control AV sincrónico debido al síndrome del marcapasos. Los modos de control que conservan la sincronía AV parecen relacionarse con un descenso en la incidencia de fibrilación auricular y una mejoría en la calidad de vida. Debido a la incidencia baja, pero definitiva, de trastorno en la conducción AV, en los pacientes con disfunción del nódulo SA casi siempre se implanta un marcapasos de doble cámara.

CUADRO 239-2 Resumen de lineamientos para implantación de marcapasos en la disfunción del nódulo SA

Clase I
1. Disfunción del nódulo SA con bradicardia sintomática o pausa sinusal.
2. Disfunción sintomática del nódulo SA como resultado de tratamiento farmacológico prolongado sin alternativas razonables.
3. Incompetencia cronotrópica sintomática.
4. Fibrilación auricular con bradicardia y pausas >5 s.
Clase IIa
1. Disfunción del nódulo SA con frecuencia cardiaca <40 lpm sin una relación clara y consistente entre la bradicardia y los síntomas.
2. Disfunción del nódulo SA con frecuencia cardiaca <40 lpm con tratamiento farmacológico prolongado sin alternativas aceptables, sin una relación clara o consistente entre bradicardia y síntomas.
3. Síncope de origen desconocido cuando se descubren alteraciones mayores en la función del nódulo SA o se provocan en la prueba electrofisiológica.
Clase IIb
1. Pacientes con síntomas leves y frecuencia cardiaca <40 lpm mientras están despiertos.
Clase III
1. Disfunción del nódulo SA en pacientes asintomáticos, incluso en aquellos con frecuencia cardiaca <40 lpm.
2. Disfunción del nódulo SA en la que los síntomas sugestivos de bradicardia no se relacionan con frecuencia cardiaca baja.
3. Disfunción del nódulo SA con bradicardia sintomática por tratamiento farmacológico no esencial.

Fuente: Modificado a partir de AE Epstein *et al.*: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008 y CM Tracy *et al.*: J Am Coll Cardiol 61:e6, 2013.

Tratamiento con marcapasos en la hipersensibilidad del seno carotídeo y síncope vasovagal Si la hipersensibilidad del seno carotídeo se acompaña de un componente inhibidor cardiaco significativo, responde bien al control del ritmo. En esta circunstancia, el control del ritmo es necesario sólo de manera intermitente y a menudo es suficiente con el control ventricular de una sola cámara. El mecanismo del síncope vasovagal no se comprende del todo, pero parece que implica la activación de mecanorreceptores cardiacos con la consecuente activación de centros neurales que median la activación vagal y la eliminación del tono del sistema nervioso simpático. Se han realizado varios estudios clínicos aleatorizados en pacientes con síncope vasovagal resistente a fármacos; algunos sugieren un descenso en la frecuencia y prolongación del tiempo hasta el síncope recurrente en pacientes con control del ritmo, en comparación con los que no tenían marcapasos. Sin embargo, un estudio de seguimiento reciente de uno de los estudios iniciales encontró resultados menos convincentes, lo que arroja cierta duda sobre la utilidad del control del ritmo en el síncope mediado por mecanismos vagales.

LECTURAS ADICIONALES

Epstein AE *et al.*: ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the ACC/AHA/ NASPE 2002 Gui-

deline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 51:el, 2008.

Epstein AE *et al.*: ACC/AHA/NASPE 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. J Am Coll Cardiol 51:21, 2008.

Epstein AE *et al.*: 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 61:e6, 2013.

Goldschlager N *et al.*: Sinus node dysfunction, in *Electrophysiological Disorders of the Heart*, 2nd ed, S Saksena, AJ Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

Josephson ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 5th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2016.

Vijayaraman P, Ellenbogen KA: Bradyarrhythmias and pacemakers, in *Hurst's The Heart*, 13th ed, V Fuster *et al.* (eds). New York, McGraw-Hill, 2011.

240 Bradiarritmias: trastornos del nódulo auriculoventricular

David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

Los impulsos generados en el nódulo sinoauricular (SA, *sinoatrial*) o en puntos auriculares ectópicos se conducen a los ventrículos a través de un complejo eléctrico y anatómico que es el nódulo auriculoventricular (AV). Como se describió en el **capítulo 239**, las propiedades electrofisiológicas del tejido nodular son diferentes de las del miocardio auricular y ventricular. Las células del nódulo AV poseen un potencial de membrana en reposo relativamente mayor que el de los miocitos auriculares y ventriculares vecinos, presentan despolarización espontánea durante la fase 4 del potencial de acción y su despolarización de fase 0 (mediada por la penetración de calcio en el tejido nodular) es más lenta que la observada en el tejido ventricular (mediada por el ingreso de sodio).

La bradicardia a veces aparece cuando se ve comprometida la conducción a través del nódulo AV, con lo cual la frecuencia ventricular se enlentece y pueden aparecer síntomas como fatiga, síncope e incluso la muerte (si la actividad subsidiaria del marcapasos no es suficiente). Es importante advertir que en la conducción AV alterada, la activación SA y la sístole auricular pueden suceder con velocidad normal o incluso acelerada, en tanto la activación ventricular se lentifica o deja de existir. El bloqueo transitorio de la conducción AV es frecuente en jóvenes y muy a menudo surge como consecuencia de hipertonía vagal que se observa en hasta el 10% de los adultos jóvenes. Sumamente rara en adultos sanos es la insuficiencia de la conducción AV adquirida y persistente y se calcula que su incidencia es de 200 casos por un millón de personas por año. A pesar de ello, en caso de isquemia del miocardio, envejecimiento y fibrosis o cardiopatías por infiltración, es mucho más frecuente el bloqueo AV persistente.

Como se observa en la bradicardia sintomática que surge por disfunción del nódulo SA, el único tratamiento fiable de los síntomas por bloqueo de la conducción AV es la estimulación permanente con marcapasos. Alrededor del 50% de los 160 000 marcapasos permanentes implantados en Estados Unidos y de 70-80% de los colocados en Europa se utilizan contra trastornos de la conducción AV.

ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DEL NÓDULO AV

La estructura del eje de conducción AV es compleja y abarca aurículas y ventrículos, así como el nódulo AV. A diferencia del nódulo SA, el AV es una estructura subendocárdica que se origina en la zona de transición y se compone de agregados de células en la región posteroinferior de la aurícula derecha. Los haces auriculonodulares transicionales superior, interno y posterior convergen en el nódulo AV compacto (casi 1 × 3 × 5 mm), situado en el vértice del triángulo de Koch, delimitado, por detrás, por el orificio del seno coronario; por delante, por la porción septal del anillo de la válvula tricúspide y, por arriba, por el tendón de Todaro. El nódulo AV compacto continúa en la forma de haz AV penetrante y de inmediato atraviesa el núcleo fibroso central y queda muy cerca de los anillos de las válvulas aórtica, mitral y tricúspide. De este modo, es vulnerable en caso de cardiopatía valvular o de su tratamiento quirúrgico. El haz AV penetrante continúa su trayectoria por el anillo fibroso y emerge a lo largo del tabique interventricular adyacente al tabique membranoso en la forma del haz de His. La rama derecha del haz (RBB, *right bundle branch*) sale de la porción distal del haz AV en una banda que atraviesa el ventrículo derecho (banda moderadora). A diferencia de ello, la rama izquierda del haz (LBB, *left bundle branch*) es una amplia lámina subendocárdica de tejido en la porción septal del ventrículo izquierdo. La red de Purkinje surge de RBB y LBB y se ramifica de forma extensa en las superficies endocárdicas de los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente.

La irrigación del haz AV penetrante proviene de la arteria nodal AV y de la primera rama perforante septal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Las ramas del haz también tienen doble irrigación que proviene de las perforantes septales de la coronaria descendente anterior izquierda y de ramas de la coronaria descendente posterior. El nódulo AV está muy inervado por nervios simpáticos y parasimpáticos posganglionares. El haz de His y el sistema de conducción distal reciben influencia mínima del tono autonómico.

Las células que constituyen el complejo del nódulo AV son heterogéneas y tienen diversos potenciales de acción. En las zonas transicionales, dichas células muestran un fenotipo eléctrico entre el de los miocitos auriculares y la de las células del nódulo compacto **(fig. 239-1)**. Las conexiones auriculonodales transicionales pueden presentar *conducción en decremento* que se define como la lentificación de la conducción a medida que se acelera la estimulación. Se han descrito vías nodales AV rápidas y lentas, pero no hay certeza de que los dos tipos de vías sean anatómicamente diferentes o expresen heterogeneidades funcionales en distintas regiones del complejo nodal AV. Los miocitos que constituyen el nódulo compacto están despolarizados (potencial de membrana en reposo de alrededor de 60 mV) y presentan potenciales de acción con baja amplitud, incrementos lentos de fase 0 (<10 V/s) y despolarización diastólica de fase 4; resistencia de gran entrada e insensibilidad relativa al $[K^+]$ externo. El fenotipo del potencial de acción se explica por el complemento de corrientes iónicas expresadas. Las células nodales AV no poseen una corriente robusta del potasio con rectificador interógrado (I_{Ki}), y tampoco corrientes rápidas de sodio (I_{Na}); la corriente de calcio de tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$) es responsable de la fase 0 y la despolarización de fase 4 expresa la actividad compuesta de las corrientes de despolarización [corriente de marcapasos (I_f), $I_{Ca\text{-}L}$, corriente de calcio de tipo T ($I_{Ca\text{-}T}$) y corriente del intercambiador de calcio-sodio (I_{NCX})] y las corrientes de repolarización [corrientes del rectificador tardío (I_{Kr}) y de potasio regulada por acetilcolina (K_{KACh})]. El acoplamiento eléctrico entre las células del nódulo AV es mínimo, por la expresión relativamente escasa de los conductos de unión de comunicante (de manera predominante conexina-40) y el mayor volumen extracelular.

El haz de His y las ramas del haz están aislados del miocardio ventricular. La conducción más rápida en el corazón se observa en tales tejidos. Los potenciales de acción muestran incrementos rapidísimos (fase 0), componentes estabilizados duraderos (fase 2) y automatismo pequeño (despolarización de fase 4). Abundan las uniones de tipo comunicante compuestas en gran medida por la conexina-40, pero los haces están poco conectados, en sentido transversal, al miocardio ventricular.

CAUSAS DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN AV

Puede surgir el bloqueo de conducción desde la aurícula hasta el ventrículo por diversas razones en algunas situaciones clínicas y el bloqueo de conducción AV se clasifica también de varias formas. Las causas pueden ser funcionales o estructurales, en parte análogas a los orígenes extrínsecos e intrínsecos de la disfunción nodal SA. El bloqueo puede clasificarse según su intensidad, en primer a tercer grado o en bloqueo AV completo, o según el sitio en que ocurre dentro del sistema de conducción AV. En el **cuadro 240-1** se resumen las causas del bloqueo de conducción AV; las funcionales (del sistema autónomo, metabólicas-endocrinas y farmacológicas) tienden a ser reversibles, y otras muchas causas ocasionan cambios estructurales, de manera típica fibrosis, en segmentos del eje de conducción AV

CUADRO 240-1 Causas del bloqueo auriculoventricular

Sistema autonómico	
Hipersensibilidad en seno carotídeo	Vasovagal
Metabólicas y endocrinas	
Hiperpotasemia	Hipotiroidismo
Hipermagnesemia	Insuficiencia suprarrenal
De origen farmacológico	
Antagonistas β	Adenosina
Antagonistas de los conductos del calcio	Antiarrítmicos (clases I y III)
Digitálicos	Litio
Infecciones	
Endocarditis	Tuberculosis
Enfermedad de Lyme	Difteria
Enfermedad de Chagas	Toxoplasmosis
Sífilis	
Hereditarias y congénitas	
Cardiopatía congénita	MD facioescapulohumeral, OMIM #158900 (4q35)
SLE de la madre	
Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000	MD Emery Dreifuss, OMIM #310300 (Xq28)
Distrofia miotónica	Bloqueo cardiaco familiar progresivo tipo IA, OMIM #113900 (3p21)
Tipo 1 OMIM # 160900 (19q13.2-13.3)	
Tipo 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)	Bloqueo cardiaco familiar progresivo tipo IB, OMIM #604559 (19q13.32)
	Bloqueo familiar progresivo tipo II, OMIM %140400 (1q32)
Inflamatorias	
SLE	MCTD
Artritis reumatoide	Esclerodermia
Infiltrantes	
Amiloidosis	Hemocromatosis
Sarcoidosis	
Neoplásicas y traumáticas	
Linfoma	Radiación
Mesotelioma	Ablación transcatéter
Melanoma	
Degenerativas	
Enfermedad de Lev	Enfermedad de Lenègre
Coronariopatía	
MI agudo	

MCTD (*mixed connective tissue disease*), enfermedad mixta del tejido conjuntivo; MI, infarto del miocardio; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (base de datos; designaciones: #, descripción fenotípica, con bases moleculares conocidas; %, descripción de fenotipo); SLE, lupus eritematoso sistémico.

que casi siempre son permanentes. La hipertonía vagal durante el sueño o en individuos que están en forma puede asociarse con todos los grados de bloqueo AV. La hipersensibilidad del seno carotídeo, el síncope vasovagal y los síncopes tusígeno y miccional quizá dependan de la lentificación del nódulo SA y del bloqueo de la conducción AV. Anomalías metabólicas y endocrinas transitorias y también diversos fármacos pueden ocasionar también bloqueo reversible de la conducción AV.

Algunas enfermedades infecciosas muestran predilección por el sistema de conducción. La enfermedad de Lyme puede afectar al corazón hasta en el 50% de los casos; el 10% de personas con carditis de Lyme padece bloqueo de conducción AV que por lo común es reversible, pero que a veces necesita estimulación temporal externa (marcapasos). La enfermedad de Chagas, frecuente en América Latina, y la sífilis pueden producir alteraciones más persistentes de la conducción AV. Algunos trastornos autoinmunitarios e infiltrantes, como lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerodermia, amiloidosis (primaria y secundaria), sarcoidosis y hemocromatosis, pueden ocasionar bloqueo de la conducción AV; algunos cánceres también pueden alterar la conducción AV.

La fibrosis progresiva idiopática del sistema de conducción constituye una de las causas más comunes y degenerativas del bloqueo de conducción AV. El envejecimiento se acompaña de cambios degenerativos en la parte más alta del tabique interventricular, el cuerpo fibroso central y los anillos aórtico y mitral, y se le ha descrito como "esclerosis del esqueleto cardiaco izquierdo". Dicho proceso comienza de manera característica en el cuarto decenio de la vida y la aterosclerosis, la hipertensión y la diabetes mellitus pueden acelerarlo. Se han identificado formas aceleradas de bloqueo cardiaco progresivo de tipo familiar en grupos con mutaciones del gen del conducto de sodio del corazón (*SCN5A*) y otros *loci* que se han cartografiado en los cromosomas 1 y 19.

El bloqueo de conducción AV se ha asociado con enfermedades neuromusculares hereditarias que incluyen la distrofia miotónica de la enfermedad por repetición de nucleótidos, el síndrome de Kearns-Sayre con miopatía mitocóndrica **(cap. 441)** y algunas de las distrofias musculares monogénicas. Se puede observar bloqueo AV congénito en cardiopatías congénitas complejas **(cap. 264)**, como transposición de grandes arterias, comunicación interauricular (ASD, *atrial septal defects*) de tipo *ostium primum*; comunicación interventricular (VSD, *ventricular septal defects*), anomalías de la almohadilla endocárdica y algunas malformaciones de ventrículo único. En hijos de madres con SLE, se ha observado bloqueo AV congénito en un corazón con características estructurales normales. Es posible observar bloqueo AV yatrógeno en la cirugía de válvulas mitral o aórtica, rara vez en casos de radiación del tórax y como consecuencia de ablación con catéter. El bloqueo AV es una complicación rara de la reparación quirúrgica de VSD o ASD, pero puede complicar la reparación de la transposición de las grandes arterias.

La coronariopatía puede ocasionar bloqueo AV transitorio o persistente. En el espasmo coronario, la isquemia, en particular del territorio de la arteria coronaria derecha, puede ocasionar bloqueo AV transitorio. En el infarto de miocardio (MI, *myocardial infarction*) agudo, el bloqueo AV surge de manera transitoria en 10-25% de los pacientes; muy a menudo se trata de un bloqueo de primer o segundo grado, pero también puede ser un bloqueo cardiaco completo (CHB, *complete heart block*). El bloqueo AV de segundo grado o de grados más altos tiende a aparecer más a menudo en el MI agudo inferior que en el anterior; sin embargo, el nivel del bloqueo en el MI inferior tiende a situarse en el nódulo AV con ritmos de escape más estables y estrechos. A diferencia de ello, el MI anterior agudo se asocia con bloqueo del complejo nodal AV distal, del haz de His y bloqueo de rama y ocasiona ritmos de escape inestables, de complejo ancho, y un peor pronóstico con gran mortalidad.

ASPECTOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS Y ELECTROFISIOLÓGICOS DEL BLOQUEO DE CONDUCCIÓN AV

De forma típica, el bloqueo de conducción AV se diagnostica por electrocardiografía, la cual define la gravedad del trastorno de conducción y permite al clínico extraer deducciones en cuanto al sitio del bloqueo. El bloqueo de conducción AV se manifiesta por conducción lenta en sus formas más leves y por el fallo de la conducción, intermitente o persistente, en las variedades más graves. El bloqueo AV de primer grado (intervalo PR >200 ms) es la lentificación de la conducción a través de la unión AV **(fig. 240-1)**. El sitio en que ocurre el retraso de forma típica se sitúa en el nódulo AV, pero puede estar en las aurículas, el haz de His o el sistema de His-Purkinje. Un QRS ancho sugiere retraso en el sistema de conducción distal en tanto que un QRS estrecho indica retraso en el nódulo AV propiamente dicho o, con menor frecuencia, en el haz de His. En el bloqueo de segundo grado se advierte insuficiencia intermitente de la conducción del impulso eléctrico desde la aurícula hasta el ventrículo. El bloqueo de segundo grado se clasifica en tipo I de Mobitz (Wenckebach) o tipo II de Mobitz. La falla de conducción periódica del bloqueo tipo I de Mobitz se caracteriza por una prolongación progresiva del intervalo PR, con acortamiento del intervalo RR y una pausa menor de dos veces el intervalo RR que le antecedió inmediatamente, en el electrocardiograma (ECG). El complejo ECG después de la pausa tiene un intervalo PR más breve que el inmediatamente anterior a la pausa **(fig. 240-2)**. Estos datos ECG muy a menudo surgen por disminución de la conducción de los impulsos eléctricos en el nódulo AV.

Es importante diferenciar entre los bloqueos de segundo grado tipo I y tipo II, porque estos últimos tienen consecuencias más graves en el pronóstico. El bloqueo de segundo grado tipo II se caracteriza por ineficacia intermitente de la conducción de la onda P, sin cambios en los intervalos PR o RR anteriores. Si el bloqueo AV es 2:1 quizá sea difícil diferenciar entre el bloqueo tipo I y el II. El bloqueo de segundo grado tipo II suele producirse en la zona distal o infra-His del sistema de conducción, a me-

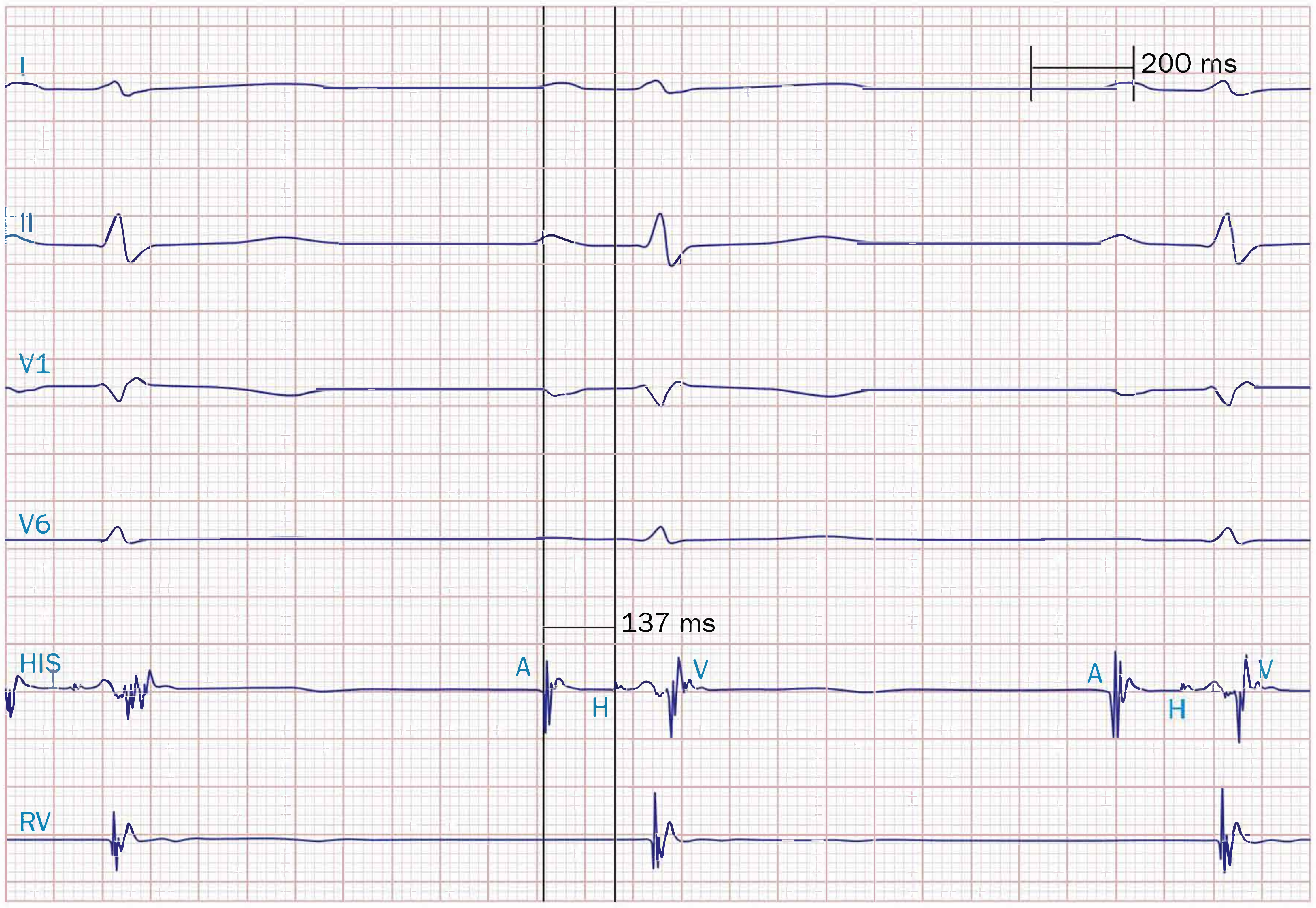


FIGURA 240-1 Bloqueo AV de primer grado con lentificación de la conducción en el nódulo AV, según lo indica en el electrograma el intervalo prolongado entre el haz de His y la aurícula (AH), en este caso, 157 ms. El intervalo entre el haz de His y la primera activación ventricular (HV) en el electrocardiograma (ECG) de superficie es normal. El intervalo HV normal indica una conducción normal por debajo del nódulo AV hasta el ventrículo. I y V_1 son electrodos ECG de superficie y HIS es el registro del electrograma endocavitario en la posición del haz de His. A, H y V son las etiquetas para los electrogramas auricular, del haz de His y del ventrículo derecho, respectivamente.

nudo se acompaña de retrasos de la conducción intraventricular (como el bloqueo de rama del haz) y la probabilidad de evolucionar a grados más altos de bloqueo AV es mayor que en el bloqueo de segundo grado tipo I. El bloqueo de segundo grado (en particular el tipo II) puede acompañarse de varias ondas P no conducidas, situación llamada *bloqueo AV paroxístico* **(fig. 240-3)**, y denota notable afectación del sistema de conducción y constituye una indicación para colocar un marcapasos permanente. La falla completa de la conducción de aurícula a ventrículo se conoce como bloqueo AV completo o de tercer grado. El bloqueo AV intermedio entre el de segundo y tercer grados se conoce como bloqueo AV de grado alto y, al igual que ocurre con CHB, significa una anomalía avanzada del sistema de conducción AV. En ambos casos, el bloqueo casi siempre es distal al nódulo AV y la duración del complejo QRS puede ser útil para determinar el nivel del bloqueo. En ausencia de un bloqueo de rama preexistente, la presencia de un ritmo de escape de QRS ancho **(fig. 240-4*B*)** significa que hay un bloqueo en la parte distal del haz de His o en las ramas del haz; en cambio, un ritmo con QRS estrecho denota un bloqueo en el nódulo AV o la parte proximal del haz de His y un ritmo de escape que nace en la unión AV **(fig. 240-4*A*)**. En general, los ritmos de escape con QRS estrecho son más rápidos y más estables que los ritmos de escape con QRS ancho y nacen en un lugar más proximal del sistema de conducción AV.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

En la valoración del bloqueo AV, estos métodos se orientan a determinar el nivel del bloqueo de conducción, sobre todo cuando no hay síntomas, porque el pronóstico y el tratamiento dependen de que tal obstrucción esté dentro del nódulo AV o por debajo del mismo. Las maniobras vagales, el masaje del seno carotídeo, el ejercicio y la administración de fármacos, como atropina e isoproterenol, pueden aportar información que ayude al diagnóstico. Debido a la diferente inervación del nódulo AV y del sistema de conducción infranodal, la estimulación vagal y el masaje del seno carotídeo lentifican la conducción en el nódulo AV, pero su efecto sobre el tejido infranodal es menor, e incluso puede mejorar la conducción por la reducida frecuencia de activación de tejidos distales. En cambio, la atropina, el isoproterenol y el ejercicio mejoran la conducción por el nódulo AV y alteran la conducción infranodal. En individuos con CHB congénito y un complejo QRS estrecho, es característico que el ejercicio acelere la frecuencia cardiaca; a diferencia de ello, las personas con CHB adquirido, y en particular si tienen QRS ancho, no reaccionan con aceleración de la frecuencia cardiaca al hacer ejercicio.

Valoraciones diagnósticas adicionales que incluyen métodos electrofisiológicos pueden estar indicadas en individuos con síncope y sospecha de bloqueo AV de grado alto; esta situación puede ser importante sobre todo si los métodos no penetrantes no revelan la causa del síncope o si hay alguna cardiopatía estructural con taquiarritmias ventriculares como causa del cuadro clínico. Con los métodos electrofisiológicos se obtiene información más precisa respecto del sitio de bloqueo de conducción AV y es posible hacer estudios de conducción AV en situaciones de provocación farmacológica y ejercicio. El registro del electrograma del haz de His con un catéter colocado en el borde superior del anillo de la válvula tricúspide aporta información de la conducción en todos los niveles del eje de conducción AV. El electrograma del haz de His registrado de forma apropiada indica actividad local de la aurícula, el electrograma de His y la activación ventricular local; si se le mide de modo simultáneo con registros electrocardiográficos de la superficie corporal, pueden cuantificarse los tiempos de conducción intraauriculares, del nódulo AV y los infranodales (fig. 240-1). El lapso que media desde la deflexión más rápida del electrograma auricular en el haz de His hasta el electrograma de His (*intervalo AH*) representa la conducción a través del nódulo AV y es normalmente <130 ms. El tiempo que media del electrograma de His a la aparición más temprana de

FIGURA 240-2 Bloqueo AV de segundo grado del tipo I de Mobitz. El intervalo PR se prolonga antes de la pausa, como se muestra en el diagrama "escalonado". El trazo electrocardiográfico es consecuencia de la lentificación de la conducción en el nódulo AV.

FIGURA 240-3 Bloqueo AV paroxístico. Múltiples ondas P no conducidas después de un periodo de bradicardia sinusal con intervalo PR normal. Ello denota una notable afectación del sistema de conducción que obliga a la colocación de un marcapasos permanente.

QRS en el ECG de superficie (*intervalo HV)* significa el tiempo de conducción a través del sistema de His-Purkinje y normalmente es ≤55 ms.

Los ritmos de provocación generados por la estimulación eléctrica pueden "desenmascarar" anomalías de la conducción AV. La respuesta normal sería un bloqueo AV de segundo grado Mobitz I, con longitudes breves del ciclo auricular "estimulado". Sin embargo, hay anomalía cuando ocurre con duraciones del ciclo auricular >500 ms (<120 lpm) en ausencia de hipertonía vagal. De manera característica, el bloqueo AV de segundo grado tipo I se acompaña de prolongación del intervalo AH, lo cual significa que la conducción es lenta y que hay bloqueo en el nódulo AV. En ocasiones, la prolongación de AH proviene del efecto de fármacos (β antagonistas, antagonistas de los conductos de calcio, digitálicos) o de intensificación del tono vagal. Se puede utilizar atropina para revertir la hipertonía vagal; sin embargo, si persiste la prolongación de AH y el bloqueo AV con duraciones largas del ciclo de estimulación eléctrica, es probable que haya una enfermedad intrínseca del nódulo AV. Casi siempre el bloqueo de segundo grado tipo II es infranodal, a menudo en el sistema de His-Purkinje. El bloqueo por debajo del nódulo con prolongación del intervalo HV o el electrograma del haz de His sin activación ventricular **(fig. 240-5)** son anormales, salvo que se desencadenen por ritmos rápidos de estimulación eléctrica o intervalos de acoplamiento breves con estimulación adicional. Suele ser difícil determinar el tipo de bloqueo AV de segundo grado cuando existe conducción 2:1; sin embargo, el dato de un electrograma del haz de His después de cada electrograma auricular denota que el bloqueo se encuentra en la porción distal del sistema de conducción.

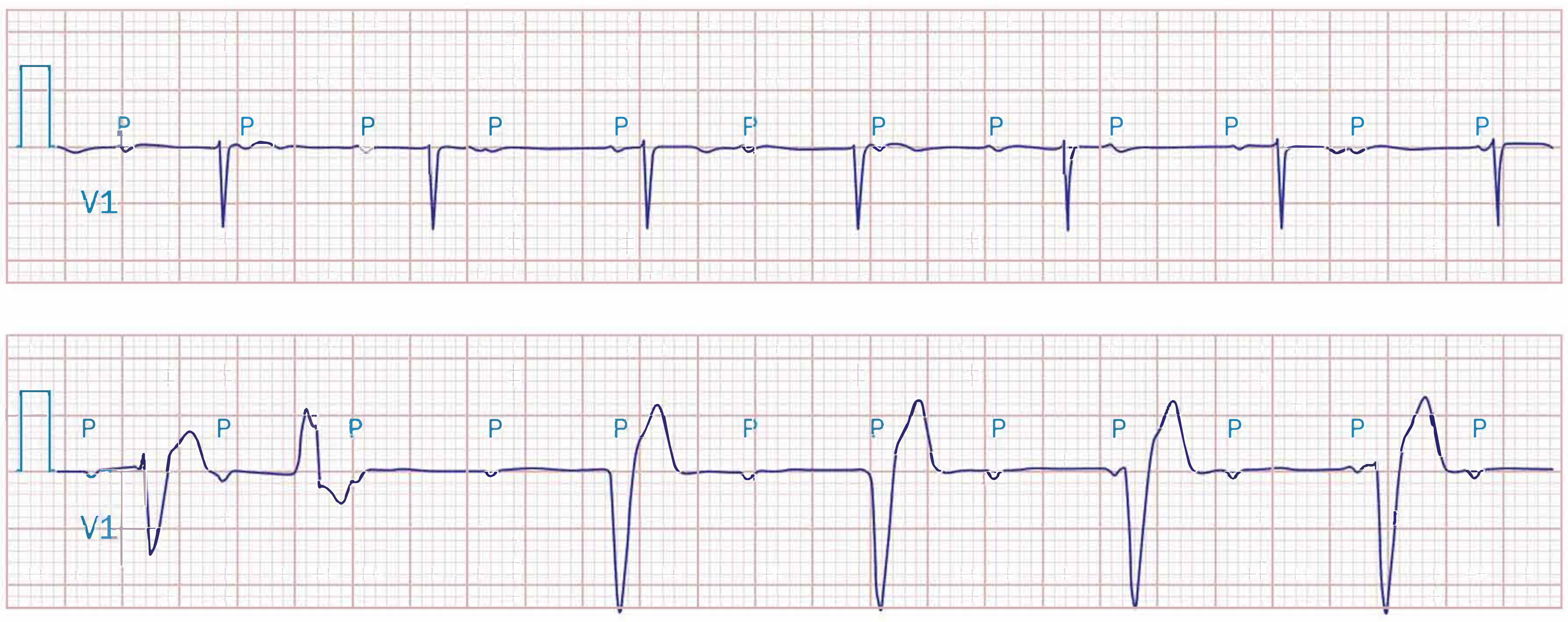
El registro intracardiaco en el estudio electrofisiológico que revela prolongación de la conducción a través del sistema de His-Purkinje (p. ej., intervalo HV largo) se acompaña de un mayor riesgo de evolución a grados más altos de bloqueo y por lo común es una indicación para colocar marcapasos. En el bloqueo de rama del haz de His, el intervalo HV puede revelar el estado del haz no bloqueado y el pronóstico de que aparecerá un bloqueo de conducción AV más avanzado. La prolongación del intervalo HV en individuos con bloqueo de rama asintomático se acompaña de mayor riesgo de que surja bloqueo AV de grado más alto. El riesgo aumenta con la prolongación del intervalo HV de manera que, en personas con un intervalo HV >100 ms, la incidencia anual de bloqueo AV completo se acerca al 10% y ello denota la necesidad de marcapasos. En pacientes con CHB adquirido, incluso si es intermitente, el estudio electrofisiológico es poco útil y casi siempre está indicada la implantación del marcapasos.

TRATAMIENTO

Bloqueo de conducción AV

La estimulación artificial temporal o permanente con marcapasos es la medida terapéutica más fiable en individuos con síntomas de la enfermedad del sistema de conducción AV. No obstante, consideraciones esenciales en cada paciente incluyen la exclusión de causas reversibles de bloqueo AV y la necesidad de apoyo temporal de la frecuencia cardiaca según el estado hemodinámico del enfermo. La corrección de las alteraciones electrolíticas y de la isquemia, la inhibición del tono vagal excesivo y el hecho de no administrar fármacos con propiedades de bloqueo del nódulo AV pueden acelerar la frecuencia cardiaca. El tratamiento farmacológico coadyuvante con atropina o isoproterenol tal vez sea útil si el bloqueo se sitúa en el nódulo AV. Casi todas las farmacoterapias pueden necesitar algún tiempo para comenzar su acción y ser eficaces, razón por la cual a veces se requiere la estimulación temporal con marcapasos. La técnica más expedita es el uso de estimulación transcutánea, en la cual el operador coloca los parches de estimulación en sentido anterior sobre el vértice del corazón (cátodo) y en sentido posterior, entre la columna vertebral y el omóplato por arriba del pezón derecho (ánodo). La estimulación transcutánea en la fase aguda es muy eficaz, pero su duración es frenada por las molestias del paciente y la ineficacia a largo plazo para capturar al ventrículo a causa de los cambios de la impedancia de los electrodos. Si el paciente necesita más de algunos minutos de apoyo con el marcapasos, habrá que emprender la

A



B

FIGURA 240-4 Bloqueo AV de grado alto. *A*. Múltiples ondas P no conducidas con un ritmo de escape con complejo QRS estrecho regular probablemente nacido de la unión AV. ***B***. Escape con complejo QRS ancho y un solo extrasístole ventricular. En ambos casos, no hay una relación temporal congruente entre las ondas P y los complejos QRS.

FIGURA 240-5 Bloqueo AV de grado alto debajo del haz de His. El intervalo AH es normal y no cambia antes del bloqueo. Los electrogramas auricular y del haz de His se registran en forma congruente con el bloqueo por debajo de la unión AV distal. I, II, III y V son electrodos del electrocardiograma (ECG) superficial. HISp, HISd y RVA son los registros eléctricos HIS proximal, HIS distal y apical de ventrículo derecho, respectivamente. A, H y V representan los electrogramas auricular, de His y ventricular en el registro del haz de His, respectivamente. *(ECG por cortesía y autorización del Dr. Joseph Marine.)*

estimulación transvenosa. Los electrodos para la estimulación temporal pueden colocarse desde el sistema venoso yugular o subclavio y ser llevados hasta el ventrículo derecho, lo que permite la estimulación temporal estable durante varios días, si es necesario. En casi todas las circunstancias, cuando no se resuelve pronto, se necesitará estimulación permanente del bloqueo de conducción distal al nódulo AV.

MARCAPASOS EN LA ENFERMEDAD DE LA CONDUCCIÓN AV

No se han efectuado investigaciones con asignación al azar que valoren la eficacia de la estimulación eléctrica en pacientes con bloqueo AV ya que no hay alternativas terapéuticas fiables para el bloqueo AV y el bloqueo AV de alto grado sin tratamiento es potencialmente letal. Las guías de consenso para aplicar estimulación eléctrica en el bloqueo de conducción AV adquirido en adultos aportan un esquema general de uso cuando esté indicada la estimulación externa **(cuadro 240-2)**. Se debe implantar un marcapasos a todo sujeto con bradicardia sintomática y bloqueo AV irreversible de segundo o tercer grado, de manera independiente de la causa o de la localización en el sistema de conducción. Los síntomas pueden ser los que dependen directamente de la bradicardia y la disminución del gasto cardiaco o del empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, la angina o la intolerancia a algún fármaco esencial. La estimulación externa en individuos con bloqueo AV asintomático debe individualizarse; entre las situaciones en que debe considerarse la aplicación de estimulación eléctrica externa está la de los pacientes con CHB adquirido, en particular en caso de cardiomegalia; la disfunción ventricular izquierda y una frecuencia cardiaca al despertar ≤40 lpm. Hay que analizar la situación de pacientes con bloqueo AV de segundo grado asintomático de cualquier tipo para la aplicación de marcapasos si se demuestra que el bloqueo se sitúa dentro del haz de His o por debajo del mismo o si se acompaña de un complejo QRS ancho. La estimulación eléctrica puede estar indicada en sujetos asintomáticos en circunstancias especiales, en aquéllos con bloqueo AV profundo de primer grado y disfunción ventricular izquierda en quienes un intervalo AV más breve genera mejoría hemodinámica y, en formas menos graves de retraso de la conducción AV (bloqueo AV de primer grado, retraso de la conducción intraventricular), en pacientes con enfermedades neuromusculares con predilección por el sistema de conducción, como la distrofia miotónica y otras distrofias musculares, y el síndrome de Kearns-Sayre.

ELECTROESTIMULACIÓN CON MARCAPASOS PARA TRATAR EL INFARTO DEL MIOCARDIO

El bloqueo AV en el MI agudo suele ser transitorio, sobre todo en el infarto inferior. Las circunstancias en que está indicada la estimulación externa con marcapasos en casos de MI agudo abarcan el bloqueo AV persistente de segundo o tercer grado, en particular si es sintomático, y el bloqueo AV transitorio de segundo o tercer grado que se acompaña de bloqueo de rama **(cuadro 240-3)**. En general, la estimulación eléctrica no está indicada en el bloqueo AV transitorio si no hay retrasos de la conducción intraventricular o en presencia de bloqueo fascicular o de bloqueo AV de primer grado que surge de un bloqueo de rama preexistente. Los bloqueos fasciculares que aparecen en el MI agudo tampoco necesitan estimulación eléctrica cuando no se observan otras formas de bloqueo AV (cuadros 240-3 y **240-4**).

ELECTROESTIMULACIÓN CON MARCAPASOS COMO TRATAMIENTO DEL BLOQUEO BIFASCICULAR Y TRIFASCICULAR

Las formas distales del bloqueo de conducción AV a veces necesitan la colocación de un marcapasos en algunas situaciones clínicas. Se debe implantar un marcapasos a pacientes con bloqueo bifascicular o trifascicular y síntomas, en particular síncope no atribuible a otras causas. El marcapasos está indicado en sujetos asintomáticos con bloqueo bifascicular o trifascicular que presentan bloqueo de tercer grado intermitente, bloqueo AV de segundo grado tipo II o bloqueo de rama alternante. En personas con bloqueo fascicular a quienes se está realizando un estudio electrofisiológico, una prolongación notable del intervalo HV o el bloqueo por debajo del haz de His en duraciones largas de ciclo también constituyen indicación para la colocación permanente de un marcapasos. Los individuos con bloqueo fascicular y las enfermedades neuromusculares descritas también serán sujetos para la colocación de un marcapasos (cuadro 240-4).

CUADRO 240-2 Resumen de guías para colocación de marcapasos en casos de bloqueo AV adquirido

Clase I

1. Bloqueo AV de tercer grado o mayor en cualquier nivel anatómico que se acompañe de:
   a. Bradicardia sintomática
   b. Farmacoterapia esencial que ocasiona bradicardia sintomática
   c. Periodos de asistolia >3 s o cualquier ritmo de escape <40 lpm mientras se está despierto, o ritmo de escape que se origina por debajo del nódulo AV
   d. Bloqueo AV posoperatorio sin esperanza de involución
   e. Ablación transcatéter en la unión AV
   f. Enfermedades neuromusculares, como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea independientemente de la presencia de síntomas
2. Bloqueo AV de segundo grado con bradicardia sintomática
3. Bloqueo AV de segundo grado tipo II con un complejo QRS ancho con síntomas o sin ellos
4. Bloqueo AV de segundo o tercer grado inducido por el ejercicio en ausencia de isquemia
5. Fibrilación auricular con bradicardia y pausas >5 s

Clase IIa

1. Bloqueo AV de tercer grado asintomático, independientemente de su nivel
2. Bloqueo AV de segundo grado tipo II asintomático con un complejo QRS estrecho
3. Bloqueo AV de segundo grado tipo II asintomático con bloqueo dentro del haz de His o por debajo del mismo en el estudio electrofisiológico
4. Bloqueos AV de primero o segundo grado con síntomas similares a los del síndrome por marcapasos

Clase IIb

1. Bloqueo AV en el marco del uso y efectos tóxicos de fármacos, cuando se espera que el bloqueo reaparecerá incluso con la interrupción del medicamento
2. Enfermedades neuromusculares, como la distrofia miotónica, el síndrome de Kearns-Sayre, la distrofia de Erb o la atrofia de músculos peroneos, con cualquier grado de bloqueo AV con o sin síntomas

Clase III

1. Bloqueo AV de primer grado asintomático
2. Bloqueo AV de segundo grado tipo I asintomático a nivel del nódulo AV
3. Bloqueo AV que se espera su resolución o que es poco probable que reaparezca (enfermedad de Lyme, efectos tóxicos de fármacos)

Fuente: Modificado a partir de AE Epstein *et al.*: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008.

CUADRO 240-3 Resumen de guías para colocación de marcapasos en el bloqueo por conducción AV en el infarto agudo del miocardio (AMI)

Clase I

1. Bloqueo AV de segundo grado persistente en el sistema de His-Purkinje con bloqueo bilateral de rama o bloqueo de tercer grado dentro del haz de His o debajo del mismo después de AMI
2. Bloqueo AV infranodal avanzado (segundo o tercer grado) y transitorio acompañado de bloqueo de rama. Si no hay certeza del sitio del bloqueo quizá sea necesario un estudio electrofisiológico
3. Bloqueo AV de segundo o tercer grado sintomático y persistente

Clase IIb

1. Bloqueo AV de segundo o tercer grado persistente a nivel del nódulo AV

Clase III

1. Bloqueo AV transitorio sin defectos de conducción intraventricular
2. Bloqueo AV transitorio en presencia de bloqueo fascicular anterior izquierdo aislado
3. Bloqueo fascicular anterior izquierdo adquirido en ausencia de bloqueo AV
4. Bloqueo AV de primer grado persistente en presencia de bloqueo de rama antiguo o sin edad determinada

Fuente: Modificado a partir de AE Epstein *et al.*: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008.

CUADRO 240-4 Indicaciones para colocación de marcapasos en bloqueo bifascicular y trifascicular crónico

Clase I

1. Bloqueo AV de tercer grado intermitente
2. Bloqueo AV de segundo grado tipo II
3. Bloqueo de rama alternante

Clase IIa

1. Síncope que no se ha demostrado que se deba a un bloqueo AV cuando se han descartado otras causas posibles (como taquicardia ventricular)
2. Hallazgo casual en un estudio electrofisiológico de un intervalo HV notablemente prolongado (>100 ms) en pacientes asintomáticos
3. Hallazgo casual en un estudio electrofisiológico de bloqueo inducido por marcapasos por debajo del haz de His que no sea fisiológico

Clase IIb

1. Enfermedad neuromuscular como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea con cualquier grado de bloqueo fascicular, independientemente de que haya o no síntomas, porque puede ocurrir evolución impredecible de la enfermedad de conducción AV

Clase III

1. Bloqueo fascicular sin bloqueo AV ni síntomas
2. Bloqueo fascicular con bloqueo AV de primer grado sin síntomas

Fuente: Modificado a partir de AE Epstein *et al.*: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008.

SELECCIÓN DE LA MODALIDAD DEL MARCAPASOS

En general, la modalidad de estimulación con marcapasos que conserve la sincronía AV aminora las complicaciones de esta técnica conocidas como síndrome del marcapasos y taquicardia mediada por éste; la situación es particularmente válida en pacientes jóvenes; no obstante, no se ha definido la importancia de la estimulación de dos cavidades en el anciano. La disponibilidad de sistemas de electroestimulación miniaturizados sin electrodos puede ser apropiada para pacientes con indicaciones de electroestimulación ventricular de una sola cavidad, como aquellos con fibrilación auricular o bloqueo de la conducción AV. Algunos estudios no han demostrado diferencia alguna en la mortalidad de ancianos con bloqueo AV tratados con una modalidad de marcapasos única (VVI) en comparación con la de dos cavidades (DDD). En algunos de los estudios en los que se aleatorizó la modalidad del marcapasos, el riesgo de fibrilación auricular crónica y de ictus disminuyó con la electroestimulación fisiológica. En pacientes con ritmo sinusal y bloqueo AV, el incremento pequeñísimo del riesgo con la implantación de un marcapasos de dos cavidades parece justificado para evitar las posibles complicaciones de la estimulación de una sola cavidad.

LECTURAS ADICIONALES

Epstein AE *et al.*: ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 51:el, 2008.

Epstein AE *et al.*: 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 61:e6, 2013.

Goldschlager N *et al.*: Atrioventricular block, in *Electrophysiological Disorders of the Heart*, 2nd ed, S Saksena, AJ Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2012.

241 Valoración de las taquiarritmias supraventriculares

Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

Las taquiarritmias supraventriculares se originan o dependen de la conducción a través de la aurícula o el nódulo auriculoventricular (AV) hacia los ventrículos. Casi todas ocasionan taquicardia con complejo QRS estrecho (QRS <120 ms de duración), dato característico de la activación ventricular a través del sistema de Purkinje. El bloqueo de conducción en la rama izquierda o derecha del haz de His o la activación de los ventrículos a partir de una vía accesoria originan un complejo QRS ancho durante la taquicardia supraventricular, que es necesario diferenciar de la taquicardia ventricular **(cap. 249)**. Los mecanismos de taquiarritmia supraventricular se dividen en taquicardia sinusal fisiológica y taquicardia patológica **(cuadro 241-1)**. La taquicardia patológica puede subclasificarse además según el mecanismo en arritmias por reentrada que dependen de la conducción nodal AV (p. ej., reentrada AV), circuitos de reentrada grandes dentro del tejido auricular (p. ej., flúter auricular) o taquicardias auriculares focales que pueden deberse al automatismo o a pequeños circuitos de reentrada **(figs. 243-3 y 245-1)**. El pronóstico y tratamiento es variable según el mecanismo y la cardiopatía subyacente.

La taquicardia supraventricular puede ser corta, denominada *no sostenida*, o bien ser sostenida hasta el punto de necesitar una intervención como la cardioversión o la administración de un fármaco para yugularla. Se conocen como paroxísticos los episodios que comienzan y terminan de forma repentina. El término *taquicardia supraventricular paroxística* (PSVT, *paroxysmal supraventricular tachycardia*) se aplica a la familia de taquicardias que incluyen la reentrada del nódulo AV, la reentrada AV por medio de una vía accesoria y la taquicardia auricular.

CUADRO INICIAL

Los síntomas de la arritmia supraventricular varían con la frecuencia, duración, cardiopatías coexistentes y cuadros intercurrentes; incluyen palpitaciones, dolor torácico, disnea, disminución de la capacidad de esfuerzo y, en ocasiones, síncope. En pocos casos, una arritmia supraventricular desencadena paro cardiaco en personas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White o bien por medio de una cardiopatía grave como la miocardiopatía hipertrófica.

Valoración inicial Para corroborar el diagnóstico es indispensable un electrocardiograma (ECG) en el momento en que se manifiesten los síntomas. Cuando la arritmia continúa, el electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*) casi siempre confirma o sugiere el diagnóstico (**figs.** 241-1 a **241-3** y **cuadro 241-2**). El tratamiento depende del tipo de arritmia y su efecto hemodinámico. En el caso de la arritmia transitoria, está justificado el registro ECG ambulatorio. Las pruebas de esfuerzo permiten valorar los síntomas vinculados con el ejercicio. En ocasiones es conveniente un estudio electrofisiológico con penetración corporal para inducir la arritmia con estímulos externos, confirmar el mecanismo y, a menudo, realizar ablación mediante catéter.

La taquicardia supraventricular paroxística se encuentra más a menudo en pacientes sin cardiopatía estructural. Otras arritmias supraventriculares, en particular la fibrilación auricular, se relacionan con diversas cardiopatías. En la valoración inicial, la anamnesis y la exploración física deben valorar la posibilidad de una enfermedad cardiaca subyacente. Cualquier signo anormal requiere una valoración cardiaca adicional.

La taquicardia supraventricular más frecuente es la taquicardia sinusal como respuesta a la tensión fisiológica, como el ejercicio, pero también puede ser una manifestación de enfermedad aguda. El primer paso en el diagnóstico de la taquicardia supraventricular es considerar la posibilidad de taquicardia sinusal **(cap. 242)**. El tratamiento se determina, entonces, en base a los hallazgos clínicos. Si la arritmia continúa y no se debe a taquicardia sinusal, la valoración inicial determina si es necesario un tratamiento inmediato para terminar la arritmia o reducir la frecuencia cardiaca. Las arritmias que causan hipotensión, alteración del nivel de consciencia, angina o insuficiencia cardiaca requieren tratamiento inmediato guiado por el tipo de arritmia.

CUADRO 241-1 Taquicardia supraventricular

I. Taquicardia sinusal fisiológica

Signo definitorio: mecanismo sinusal normal desencadenado por el ejercicio, el estrés y enfermedades coexistentes (cuadro 242-1)

II. Taquicardia supraventricular patológica

A. Taquicardia que nace de la aurícula

Signo definitorio: la taquicardia puede continuar a pesar de que algunos latidos no son conducidos a los ventrículos, lo cual denota que el nodo AV no participa en el circuito de la taquicardia

1. ***Taquicardia sinusal inapropiada***

Signo definitorio: taquicardia que proviene del área del nodo sinusal normal y que surge sin un factor desencadenante identificable, como consecuencia de regulación autonómica disfuncional

2. ***Taquicardia auricular focal (AT)***

Signo definitorio: taquicardia auricular común con onda p definida; puede ser sostenida, no sostenida, paroxística o incesante. Entre los sitios frecuentes de su nacimiento están los anillos valvulares de las aurículas izquierda o derecha; venas pulmonares, músculos del seno coronario, vena cava superior

3. ***Flúter auricular:*** taquicardia auricular de macrorreentrada

Signo definitorio: la reentrada organizada genera actividad auricular organizada, que suele observarse como ondas de aleteo en sierra con frecuencias típicamente >200 lpm

a. Flutter auricular común

i. Reentrada auricular derecha paralela al anillo tricuspídeo; depende de la conducción a través del istmo entre la vena cava inferior y el anillo tricuspídeo

1. Sentido contrario a las agujas del reloj (si se le considera desde la cara ventricular)

2. En el sentido de las agujas del reloj

b. Flúter auricular atípico

i. Por lo común proviene de la reentrada en las aurículas izquierda o derecha, vinculados con cicatrices de una cirugía anterior o ablación por catéter contra la fibrilación auricular, pero puede ser un cuadro idiopático

4. ***Fibrilación auricular (FA)***

Signo definitorio: actividad eléctrica auricular rápida y caótica con frecuencia ventricular variable; es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en ancianos

5. ***Taquicardia auricular multifocal (TAM)***

Signo definitorio: ondas p múltiples y aisladas, con frecuencia en sujetos con alguna neumopatía durante exacerbaciones agudas de la insuficiencia pulmonar

B. Taquicardia de reentrada de nódulo AV (AVNRT)

Signo definitorio: taquicardia regular paroxística con ondas P visibles al final del complejo QRS o no visibles en absoluto; la taquicardia paroxística sostenida es muy común en adultos jóvenes sanos; es más común en mujeres

C. Taquicardias que transcurren por vías auriculoventriculares accesorias

1. ***Taquicardia de reentrada AV ortodrómica (AVRT)***

Signo definitorio: taquicardia paroxística sostenida similar a la reentrada de nódulo AV; durante el ritmo sinusal pueden surgir manifestaciones de preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White) o no aparecer (vía accesoria oculta)

2. ***Taquicardia preexcitada***

Signo definitorio: taquicardia con QRS ancho y morfología de QRS similar a TV

a. Reentrada AV antidrómica-taquicardia paroxística regular

b. Fibrilación auricular con preexcitación-complejo irregular amplio o taquicardia de complejo amplio intermitente, algunas con frecuencias peligrosamente rápidas que rebasan los 250 lpm

c. Taquicardia auricular o flúter con preexcitación

AV, auriculoventricular; TV, taquicardia ventricular.

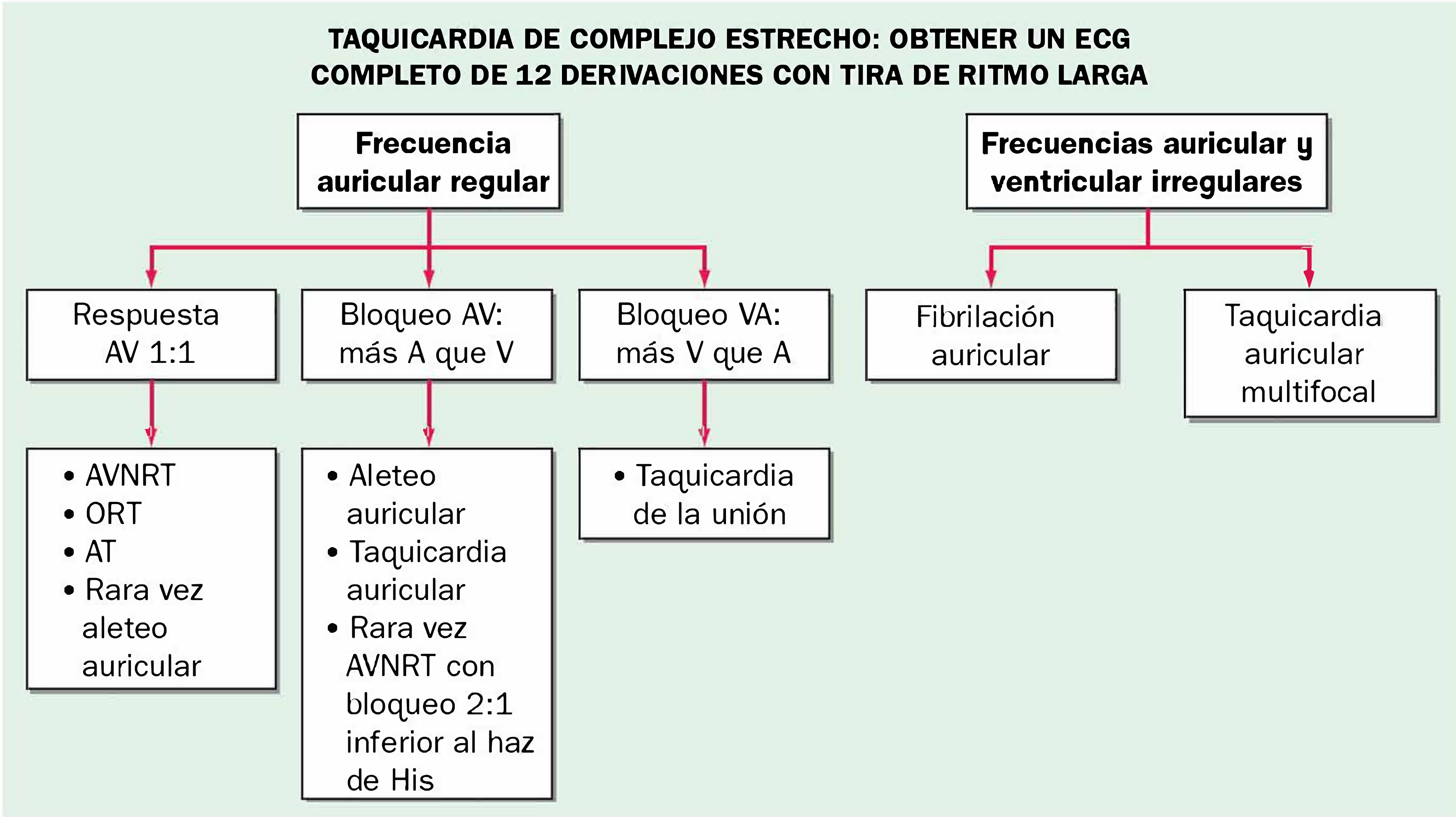


FIGURA 241-1 Posibilidades diagnósticas basadas en la apariencia del ECG de 12 derivaciones durante un episodio de SVT. AVNRT, taquicardia por reentrada nodal AV; ORT, taquicardia por reentrada AV ortodrómica; AT, taquicardia auricular focal.

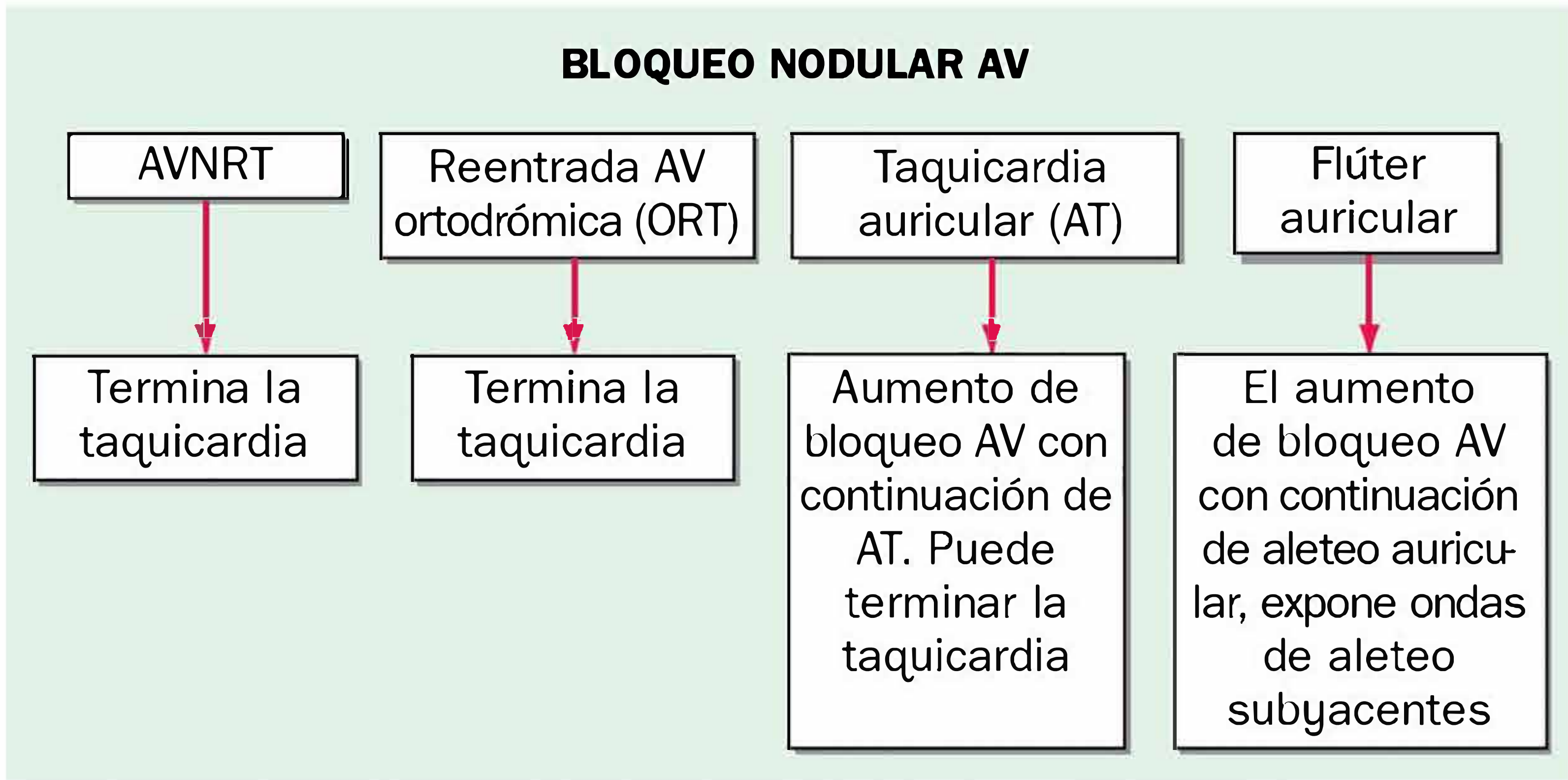


FIGURA 241-2 Efecto diagnóstico del aumento del bloqueo en el nódulo AV con maniobras vagales, adenosina, verapamilo o β-bloqueadores.

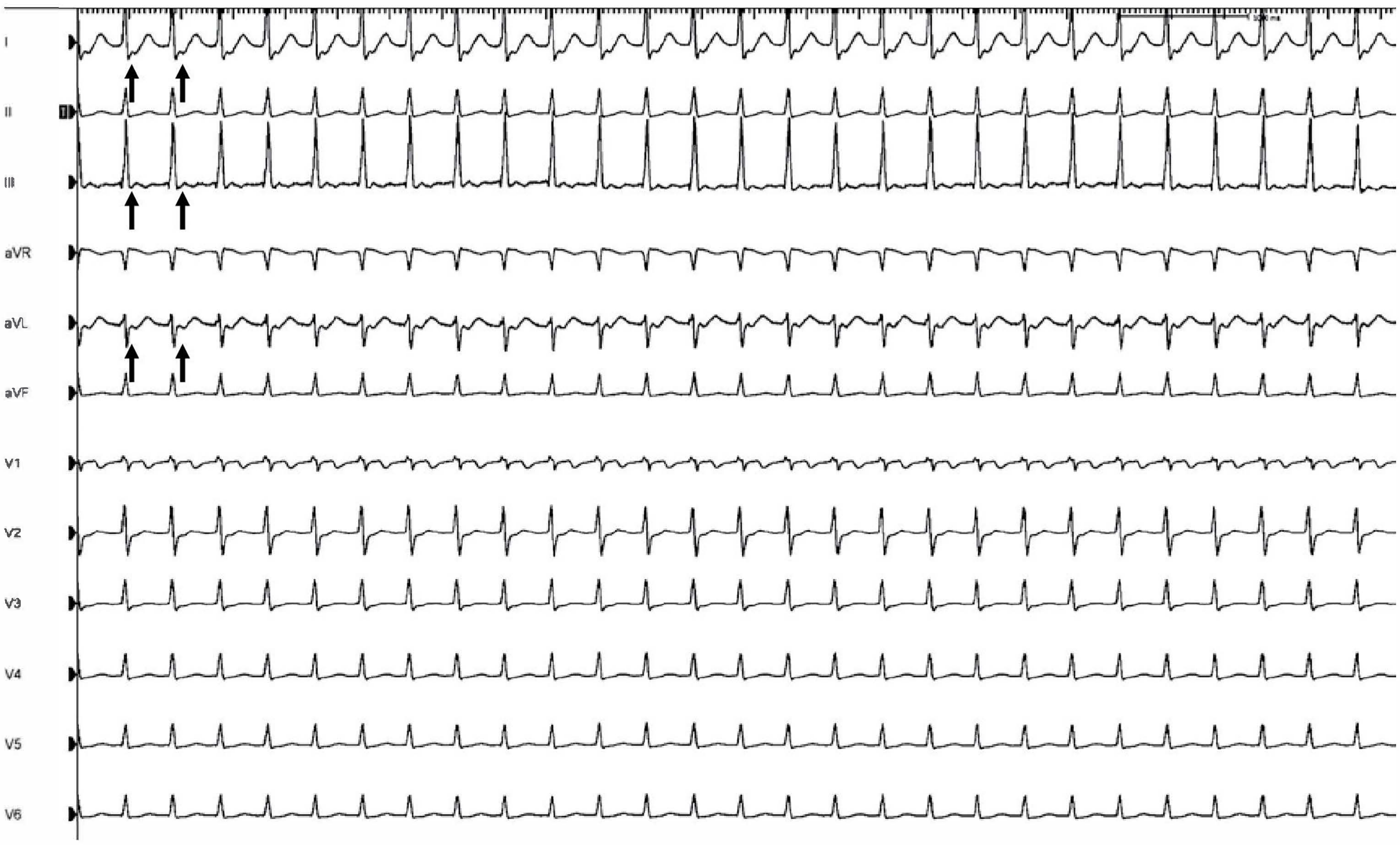


FIGURA 241-3 ECG de 12 derivaciones de ORT debida a una vía accesoria entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda. El ECG es de una mujer joven sana que tenía episodios recurrentes de taquicardia, a veces terminada con maniobras vagales y siempre finalizada con la administración de adenosina. La terminación con fármacos bloqueadores del nódulo AV hacen improbables el aleteo auricular y la taquicardia auricular; es consistente con mecanismos dependientes de la conducción nodular AV, como ORT o AVNRT. El ECG de 12 derivaciones muestra taquicardia de complejo angosto con frecuencia auricular regular y respuesta auriculoventricular 1:1. Si se usa el algoritmo mostrado en la figura 241-2, los mecanismos más probables son AVNRT o ORT. La onda P puede verse en el segmento ST (*flechas*) y parece positiva en la derivación III y negativa en las derivaciones I y aVL, lo que sugiere un origen en la pared libre izquierda. La ablación de la vía accesoria en la pared libre izquierda eliminó los episodios de SVT. **(Véase cap. 244 para obtener una descripción adicional de la ORT y las vías accesorias.)**

CUADRO 241-2 Relación común de la onda p con QRS en las taquicardias supraventriculares paroxísticas

Taquicardia regular con conducción AV 1:1:

- AVNRT no tiene ondas p discernibles porque son asincrónicas con QRS o las ondas p son negativas en II, III, aVF justo después del QRS (referida como taquicardia de R-P corta). Las formas atípicas pueden tener un intervalo R-P más largo.
- Taquicardia por reentrada ortodrómica (ORT) que tiene ondas p después del QRS, aunque pueden ser difíciles de definir cuando son simultáneas a la onda T. (Véase ejemplo en la figura 241-3.)
- La taquicardia auricular (AT) casi siempre tiene ondas p anteriores a QRS, el intervalo (R-P) mayor al intervalo P-R. La morfología de la onda p depende de la localización del foco y es distinta al ritmo sinusal, a menos que el foco esté cerca del nódulo sinusal.

Nota: El análisis adicional de la taquicardia supraventricular (SVT) con frecuencia regular puede permitir la discriminación entre las tres formas más frecuentes: taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular (AVNRT), taquicardia por reentrada ortodrómica (ORT) o taquicardia auricular (AT).

LECTURAS ADICIONALES

Appelboam A *et al.*: Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): A randomized controlled trial. Lancet. 386:1747, 2015.

Page RL *et al.*: 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients with Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 133:e506, 2016.

242 Taquicardia sinusal fisiológica y no fisiológica

Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

Taquicardia sinusal fisiológica El nódulo sinusal está compuesto por un grupo de células distribuidas en la cara superior de la gruesa capa muscular conocida como cresta o surco terminal, en la que la pared auricular posterior lisa proveniente del seno venoso entra en contacto con la porción anterior trabeculada de la aurícula derecha **(fig. 242-1)**. Las ondas p sinusales se caracterizan por mostrar un eje en el plano frontal dirigido hacia abajo y a la izquierda, y las ondas p positivas en derivaciones II, III y aVF; una onda p negativa en aVR y una onda p bifásica inicialmente positiva en V1. El ritmo sinusal normal es de 60-100 latidos por minuto (lpm). La taquicardia sinusal (>100 lpm) normalmente responde a la estimulación simpática e inhibición vagal, con lo cual se acelera la velocidad de despolarización espontánea del nódulo sinusal y el foco de activación del nódulo queda desplazado a un punto más próximo a la región septal superior de la cresta terminal, originando ondas p más altas en las derivaciones de extremidades inferiores del enfermo, en comparación con lo observado en el ritmo sinusal normal. La bradicardia sinusal se define como frecuencias cardiacas <60 latidos por minuto; sin embargo, la bradicardia puede ser normal durante el sueño y en individuos con buena condición física.

Se considera que la taquicardia sinusal es fisiológica cuando constituye una reacción apropiada al ejercicio, el estrés o a enfermedades. Es difícil diferenciar dicho tipo de taquicardia, de la auricular focal (véase adelante) que nace de un foco cerca del nódulo sinusal. Un factor causal (como el esfuerzo) y un incremento y decremento graduales en la frecuencia facilitan la aparición de taquicardia sinusal, en tanto que el comienzo y la terminación repentinos facilitan la taquicardia auricular. La diferenciación es difícil y a veces requiere monitorización ECG continua e incluso la práctica de estudios electrofisiológicos invasivos. El tratamiento de la taquicardia sinusal fisiológica está en relación con la causa desencadenante **(cuadro 242-1)**, pero con frecuencia no resulta necesario.

CUADRO 242-1 Causas comunes de taquicardia sinusal fisiológica

1. Ejercicio
2. Enfermedad aguda con fiebre, infección, dolor
3. Hipovolemia, anemia
4. Hipertiroidismo
5. Insuficiencia pulmonar
6. Fármacos con propiedades simpaticomiméticas, vagolíticas o vasodilatadoras, p. ej., salbutamol, teofilina, antidepresivos tricíclicos, nifedipina, hidralazina
7. Feocromocitoma

Taquicardia sinusal no fisiológica La *taquicardia sinusal inapropiada* es un cuadro poco común en que la frecuencia sinusal se acelera de forma espontánea en reposo, o desproporcionada al estrés o el esfuerzo fisiológico, dentro de un espectro poco definido de trastornos asociados con la disregulación autonómica. Las personas afectadas por lo común son mujeres en el tercero o cuarto decenio de vida. La fatiga, el mareo e incluso el síncope pueden acompañar a las palpitaciones, que a veces son incapacitan-

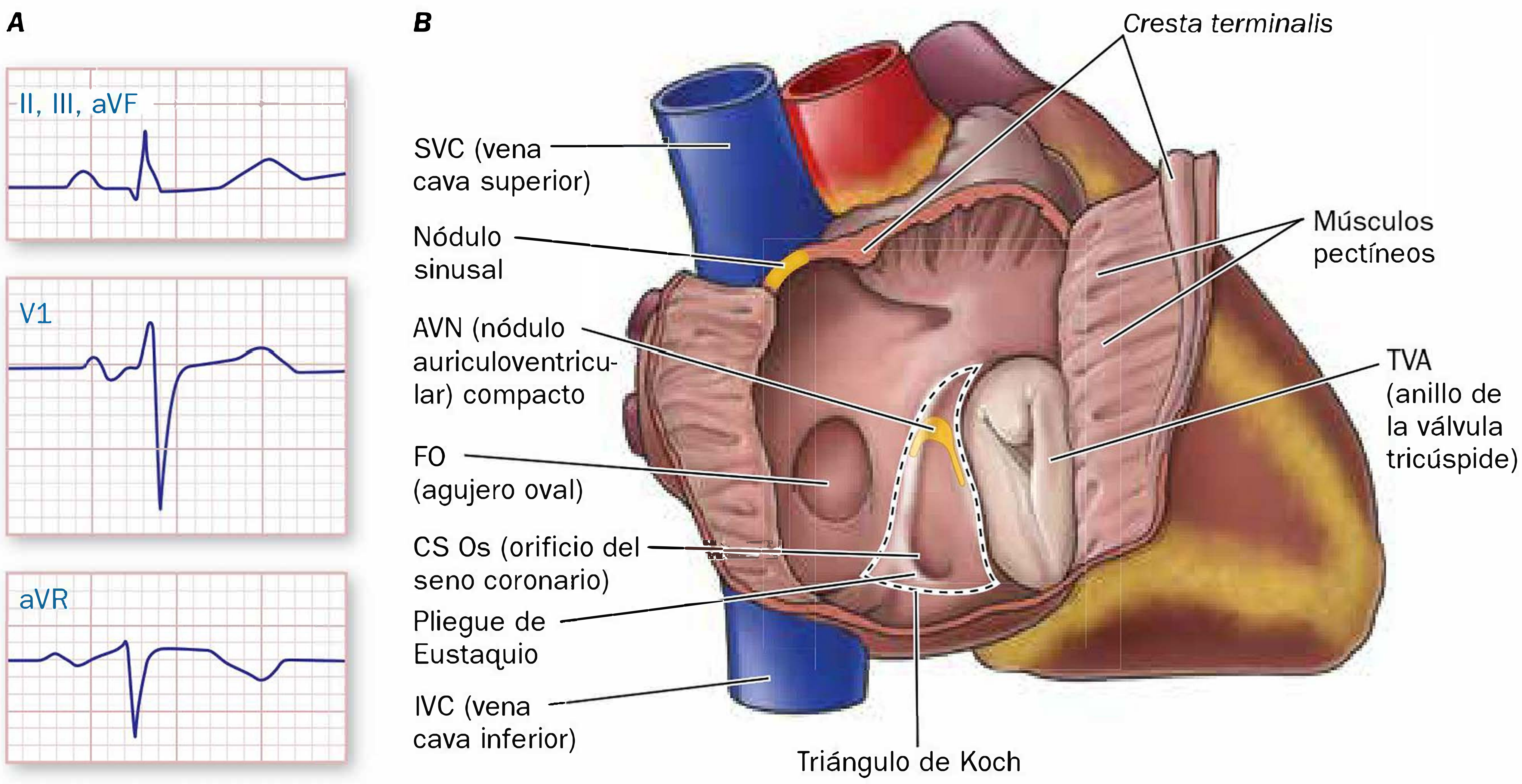


FIGURA 242-1 Anatomía de la aurícula derecha pertinente para el ritmo sinusal normal y la taquicardia supraventricular. ***A.*** Morfología típica de onda P durante el ritmo sinusal normal basado en un electrocardiograma habitual de 12 derivaciones. Se identifica una onda P positiva en las derivaciones II, III y aVF; onda P positiva inicialmente y bifásica en V_1, y onda P negativa en aVR. ***B.*** Anatomía de la aurícula derecha vista desde la perspectiva lateral derecha, después de abrir la pared lateral para poder identificar el tabique.

tes. Suelen observarse con frecuencia más síntomas, como dolor torácico, cefaleas y malestar gastrointestinal. Este cuadro tiene que diferenciarse de la taquicardia sinusal y de la taquicardia auricular focal. La distinción entre taquicardia sinusal fisiológica a causa de un trastorno de ansiedad y taquicardia sinusal inapropiada, puede ser difícil. El tratamiento por lo común no es eficaz o no es tolerado. El uso cuidadoso de bloqueadores de los conductos del calcio pueden reducirse/aplacar los síntomas. También se han utilizado clonidina e inhibidores de la recaptación de serotonina. La ivabradina, fármaco que bloquea la corriente I_f y origina despolarización del nódulo sinusal, ha sido aprobada en Estados Unidos para su uso en la insuficiencia cardiaca, pero ha sido eficaz también en el tratamiento de la taquicardia sinusal inapropiada. Asimismo, se ha realizado la ablación del nódulo sinusal por medio de un catéter pero el control sintomático a largo plazo no es satisfactorio y como consecuencia personas jóvenes terminan por depender de un marcapasos permanente.

El *síndrome de taquicardia postural ortostática* (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome)* se caracteriza por taquicardia sinusal postural sintomática que surge con el cambio de la posición de decúbito supino, a la bipedestación. La frecuencia sinusal aumenta 30 lpm, y con el ortostatismo llega a 120 latidos/min transcurridos 10 min de bipestación, en ausencia de hipotensión.

Sus manifestaciones suelen ser semejantes a las observadas en pacientes con taquicardia sinusal inapropiada. El POTS a veces proviene de disfunción del sistema autónomo después de alguna enfermedad viral y puede mostrar resolución espontánea en un lapso de tres a 12 meses. Pueden ser útiles en estos casos la expansión volumétrica con suplementos de sal, la fludrocortisona oral, medias de compresión y la midodrina, un agonista α a menudo en combinación. Se ha planteado la posibilidad de adiestramiento con ejercicios para mejorar los síntomas.

LECTURAS ADICIONALES

George SA *et al.*: The international POTS registry: Evaluating the efficacy of an exercise training intervention in a community setting. Heart Rhythm 13:943, 2016.

Nwazue VC *et al.*: Postural tachycardia syndrome and inappropriate sinus tachycardia: Role of autonomic modulation and sinus node automaticity. J Am Heart Assoc 3:e000700, 2014.

Salazar Adum JP, Arora R: Treatment for inappropriate sinus tachycardia. Am J Ther 24:e574, 2017.

Sheldon RS *et al.*: 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. Heart Rhythm 12: e41–63, 2015.

243 Taquicardia auricular focal

Gregory F. Michaud,
William G. Stevenson

La taquicardia auricular (AT, *atrial tachycardia*) focal puede deberse al automatismo anormal, automatismo inducido o un pequeño circuito de reentrada circunscrito a la aurícula o tejido auricular que se extiende a la vena pulmonar, el seno coronario o la vena cava. Puede ser sostenido, no sostenido, paroxístico o incesante. La AT focal compone cerca del 10% de PSVT en que se practicará ablación por catéter. La AT no sostenida suele observarse en registros ECG ambulatorios que duran 24 h y su prevalencia aumenta con el envejecimiento. De hecho, la ectopia auricular frecuente y la AT no sostenida suelen ser precursoras de arritmias más graves como la fibrilación y el flúter auriculares. A pesar de que es un fenómeno no sostenido, la ectopia auricular frecuente o las andanadas leves de AT pueden ser sintomáticas y obligar a iniciar tratamiento similar al que se sigue contra AT focal.

La AT a veces aparece sin que exista alguna cardiopatía estructural, o puede asociarse a cualquier cuadro que origine fibrosis auricular, incluida la ablación previa con catéter. Las zonas de fibrosis pueden ser nidos de automatismo anormal que nace de células dañadas o de microrreentrada dentro de zonas de poca conducción y en el interior de áreas fibróticas y sus bordes. La estimulación simpática constituye un factor inductor y la aparición de AT podría ser un signo de enfermedad subyacente. Como parte de la intoxicación digitálica a veces aparece AT con bloqueo AV. Los síntomas provenientes de AT son muy variables, pero similares a los de otras taquicardias supraventriculares (SVT). La AT incesante originará una miocardiopatía inducida por taquicardia.

En general, la manifestación inicial de AT es de SVT, con conducción AV 1:1 o un bloqueo AV que puede ser de conducción tipo Wenckebach o fijo (p. ej., 2:1 o 3:1). La AT, por no depender de la conducción del nódulo AV, no terminará con el bloqueo AV y la frecuencia auricular tampoco se modificará, lo cual diferencia a AV de casi todos los SVT que dependen del nódulo AV, como la reentrada del nódulo AV y la reentrada AV que utiliza una vía accesoria (véase adelante). La fase acelerada de "calentamiento" después del comienzo o fase de "enfriamiento" antes de que termine, también favorece la AT en lugar de la SVT que depende del nódulo AV. Las ondas P suelen ser aisladas, con un segmento isoeléctrico intermedio, a diferencia de lo observado en el flúter auricular y AT de macroentrada (véase adelante) porque la activación atrial a partir de un origen focal ocurre a través de una pequeña parte del ciclo de taquicardia. Si existe una conducción 1:1 a los ventrículos, la arritmia se asemejará a la taquicardia sinusal típicamente con un intervalo P-R más breve que el intervalo R-P **(fig. 243-1)**, *en particular cuando el tono simpático origina conducción* rápida del *nódulo AV*. Se diferencia de la taquicardia sinusal por la morfología de la onda P, que por lo común difiere de las ondas p sinusales, según el sitio del foco. La AT focal tiene a nacer en áreas de anatomía auricular compleja como la cresta terminal, anillos valvulares, tabique interauricular y músculo auricular que se extiende a lo largo de las venas cardiotorácicas (vena cava superior, seno coronario y venas pulmonares) **(fig. 243-2)** y es posible estimar el sitio por medio de la morfología de la onda p. La AT proveniente de la aurícula derecha muestra una morfología positiva de onda i en la derivación I y bifásica de la misma onda en la derivación V_1. A menudo, AT proveniente del tabique interauricular tiene una duración de onda p menor que el ritmo sinusal. La AT de la aurícula izquierda por lo común muestra una onda p positiva monofásica en la derivación V_1 y ondas p negativas en I y aVL indicando que se aleja de la pared libre auricular izquierda. La AT que nace de sitios supraauriculares, como la vena cava superior o las venas pulmonares superiores, mostrará positividad en las derivaciones II, III y aVF de extremidades inferiores, en tanto que AT que proviene de un sitio más inferior, como el orificio del seno coronario, inscribirá ondas p negativas en las mismas derivaciones. Sin embargo, cuando el foco se sitúa en la cara superior de la cresta terminal cerca del nódulo sinusal, la onda p se asemejará a la de la taquicardia sinusal. En estos casos el comienzo y terminación repentinos se inclinan por AT y no por taquicardia sinusal. Según la frecuencia auricular, la onda p se situará en el extremo de la onda T o, durante la conducción 2:1, puede coincidir con QRS. Las maniobras que incrementan el bloqueo AV, como el masaje del seno carotídeo, la maniobra de Valsalva o la administración de agentes de bloqueo del nódulo AV, como la adenosina, son útiles para lograr bloqueo AV que expondrá la onda p **(fig. 243-3)**.

El tratamiento urgente de AT repentina y sostenida es el mismo que para otras formas de PSVT **(caps. 241 y 244)**, pero la reacción a la farmacoterapia es variable, lo cual tal vez dependa del mecanismo que interviene. En el caso de AT por reentrada, la administración de adenosina o las maniobras vagales intensificarán en forma transitoria el bloqueo AV sin terminar la taquicardia. Algunas AT quedan anuladas con una dosis suficiente de adenosina, lo cual es congruente con la actividad desencadenante como mecanismo. La cardioversión es eficaz en algunos casos, pero no en otros, lo cual sugiere que el mecanismo es el automatismo. Los β antagonistas y los de los conductos del calcio pueden hacer más lenta la frecuencia ventricular al intensificar el bloqueo AV, y ello mejorará la tolerancia de las arritmias. Es necesario buscar y corregir posibles factores desencadenantes y enfermedades intercurrentes. También se considerará la posibilidad de alguna cardiopatía subyacente oculta y se descartará su presencia.

En el caso de episodios repetitivos, son eficaces los antagonistas β y los de los conductos del calcio como diltiazem o verapamilo y los antiarrítmicos flecainida, propafenona, disopiramida, sotalol y amiodarona, pero casi nunca se les utiliza por sus posibles efectos tóxicos y adversos **(cuadros 243-1, 243-2 y 243-3)**. La ablación por catéter para eliminar el foco AT es eficaz en >80% de los pacientes y es recomendable en caso de AT sintomática y recurrente cuando no son eficaces los fármacos o no es deseable su uso o cuando la AT incesante origina miocardiopatía inducida por taquicardia.

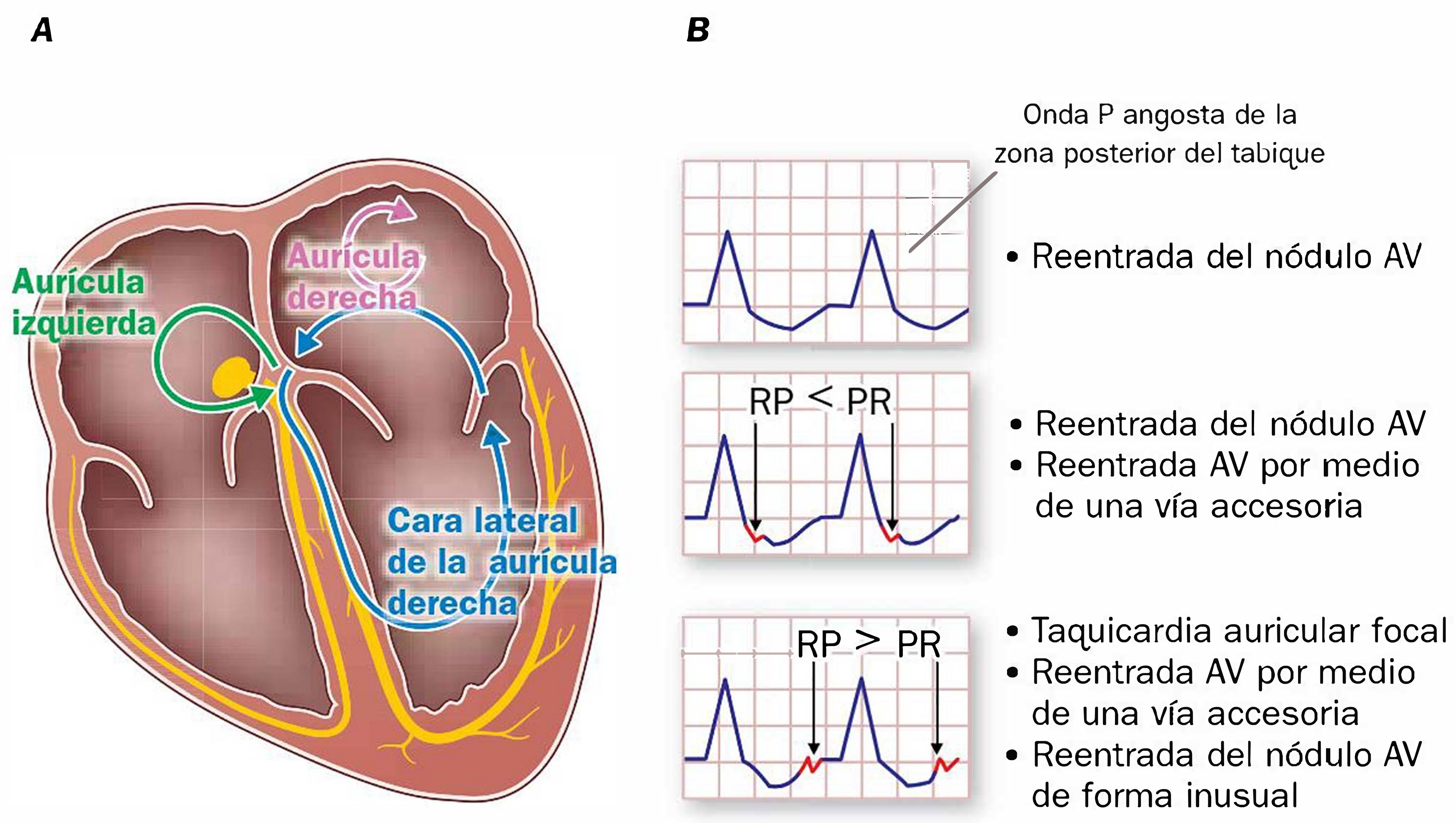


FIGURA 243-1 Mecanismos comunes que constituyen la base de la taquicardia supraventricular paroxística con las relaciones típicas R-P. *A.* Esquema de una proyección tetracameral del corazón en que se señala en *verde* el nódulo auriculoventricular y una vía accesoria en *azul*, entre la aurícula y el ventrículo izquierdos. La taquicardia auricular (AT) (círculo *rojo*) se circunscribe totalmente al tejido auricular. La taquicardia de reentrada del nódulo auriculoventricular (ANRVT) (círculo *azul*) usa tejido auriculoventricular nodal (AV) y auricular perinodal. La taquicardia de reentrada auriculoventricular (AVRT) (círculo *negro*) utiliza tejidos auriculares y ventriculares, vías accesorias, el nódulo AV y fibras de conducción especializadas (His-Purkinje) como parte del circuito de reentrada. ***B.*** Relación de la onda T típica con QRS descrita comúnmente como la relación R-P/PR para diferentes mecanismos de taquicardia.

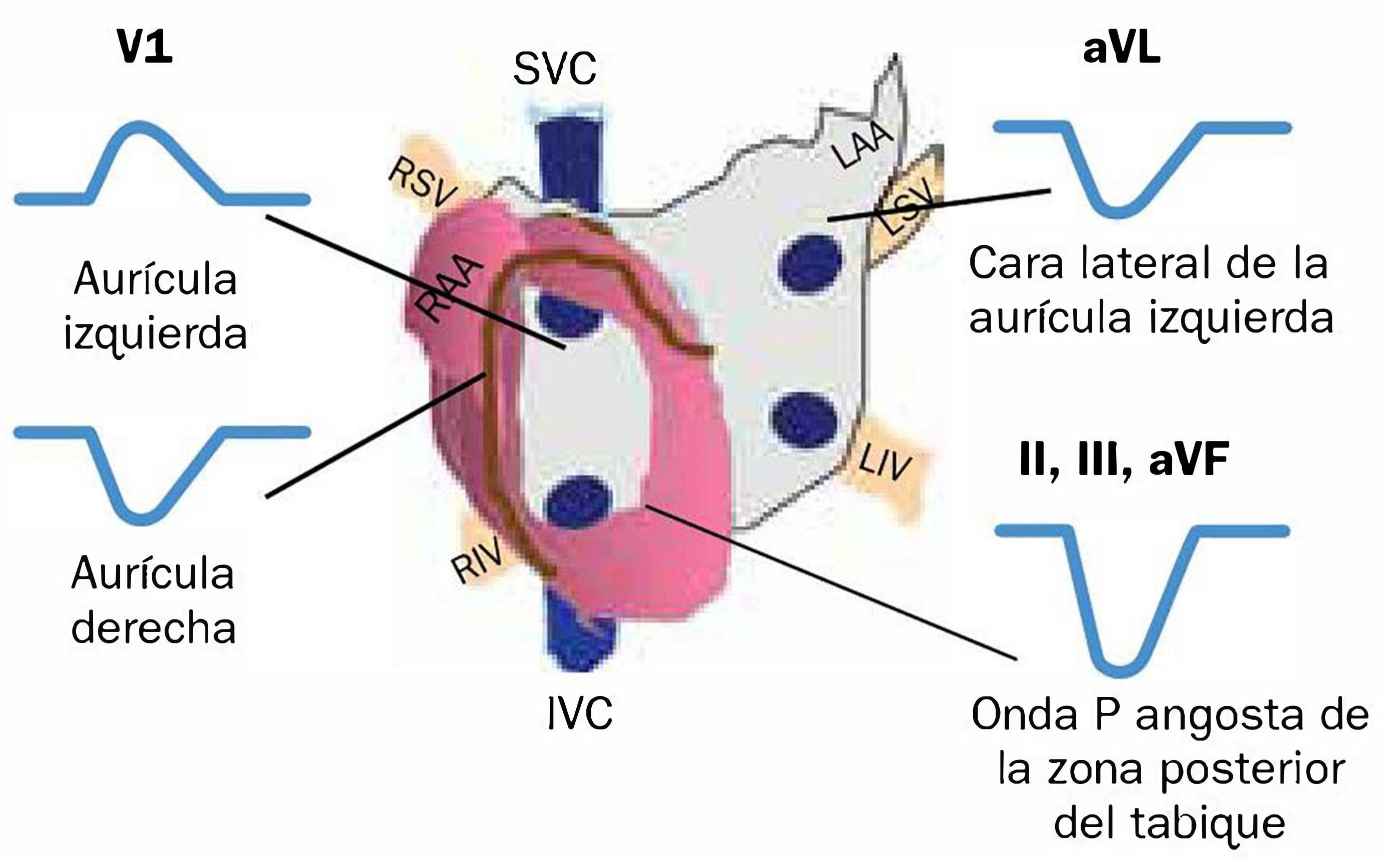


FIGURA 243-2 Sitio de los focos de la taquicardia auricular focal estimados por la morfología de la onda P. LAA, orejuela auricular izquierda; LIV, vena pulmonar inferior izquierda; LSV, vena pulmonar superior izquierda; RAA, orejuela auricular derecha; RIV, vena pulmonar inferior derecha; RSV, vena pulmonar superior derecha; SVC, vena cava superior.

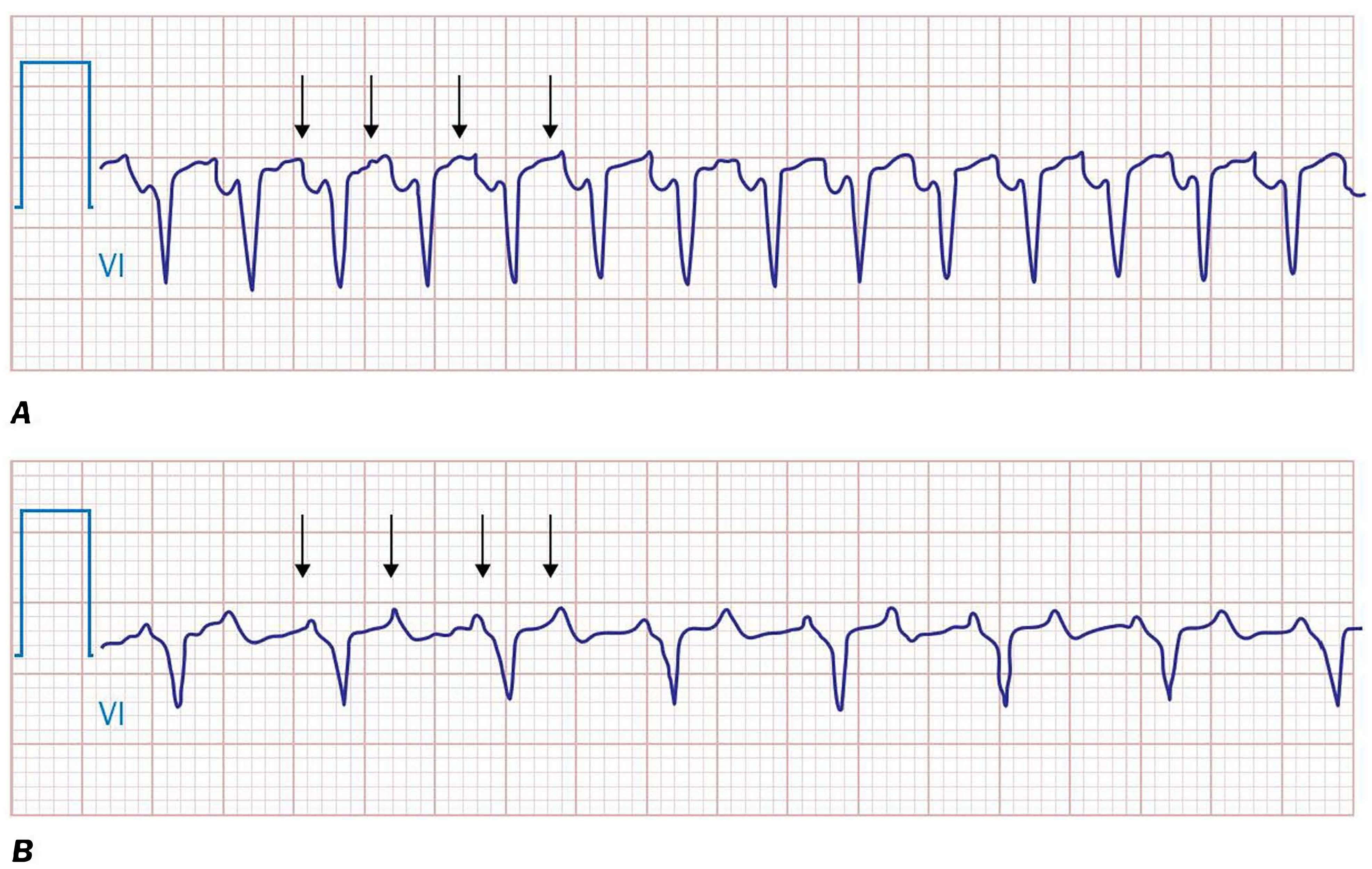


FIGURA 243-3 Taquicardia auricular (AT) con conducción auriculoventricular (AV) de 1:1 y 2:1. Las *flechas* señalan las ondas P. ***A.*** AT con relación AV 1:1 y R-P >P-R. ***B.*** La misma AT con relación 2:1 después de administrar un agente de bloqueo nodal AV. *(Adaptada de F Marchlinski: The tachyarrytmias. En Longo DL et al. (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, pp 1878-1900.)*

CUADRO 243-1 Antiarrítmicos más usados: límites de dosis intravenosas/indicación primaria

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS DE SOSTÉN	INDICACIÓN PRIMARIA	CLASE[a]
Adenosina	6-18 mg (bolo rápido)	N/A	Terminación de SVT de reentrada que afecta el nódulo AV	—
Amiodarona	15 mg/min durante 10 min, 1 mg/min por 6 h	0.5-1 mg/min	AF, AFL, SVT, VT/VF	III
Digoxina	0.25 mg c/2 h hasta un total de 1 mg	0.125-0.25 mg/día	Control de frecuencia AF/AFL	—
Diltiazem	0.25 mg/kg en un lapso de 3 a 5 min (máx: 20 mg)	5-15 mg/h	SVT, control de frecuencia AF/AFL	IV
Esmolol	500 μg/kg en un lapso de 1 min	50 μg/kg por min	Control de frecuencia de AF/AFL	II
Ibutilida	1 mg durante 10 min, si la persona pesa >60 kg	N/A	Termina AF/AFL	III
Lidocaína	1-3 mg/kg a razón de 20-50 mg/min	1-4 mg/min	VT	IB
Metoprolol	5 mg en un lapso de 3-5 min × 3 dosis	1.25-5 mg c6h	SVT, control de frecuencia de AF; VT inducida por ejercicio; QT largo	II
Procainamida	15 mg/kg en un lapso de 60 min	1-4 mg/min	Convertir/prevenir AF/VT	IA
Quinidina	6-10 mg/kg a razón de 0.3-0.5 mg/kg por min	N/A	Convertir/prevenir AF/VT	IA
Verapamilo	5-10 mg en un lapso de 3-5 min	2.5-10 mg/h	SVT, control de frecuencia de AF	IV

[a] Clasificación de antiarrítmicos: clase I: bloquean predominantemente la corriente de sodio interógrada; los fármacos de clase IA también prolongan la duración del potencial de acción; clase II: productos antisimpáticos; clase III: fármacos que predominantemente prolongan la duración del potencial de acción; clase IV: antagonistas de los conductos del calcio.

AF, fibrilación auricular; AFL, flúter auricular; AV, auriculoventricular; SVT, taquicardia supraventricular; VF, fibrilación ventricular; VT, taquicardia ventricular.

CUADRO 243-2 Antiarrítmicos de uso común: dosis orales a largo plazo/indicaciones primarias

FÁRMACO	DOSIS ORALES DE SOSTÉN, EN mg	SEMIVIDA EN h	VÍAS PRIMARIAS DEL METABOLISMO/ELIMINACIÓN	INDICACIÓN MÁS COMÚN	CLASE[a]
Acebutolol	200-400 c/12 h	6-7	Renal / hepática	Control de la frecuencia AF/SVT QT larga/RVOT VT	II
Amiodarona	100-400 c/día	40-55 por día	Hepática	Prevención de AF/VT	III[b]
Atenolol	25-100 por día	6-9	Renal	Control de frecuencia AF/SVT QT larga/VT de RVOT	II
Digoxina	0.125-0.25 c/día	38-48	Renal	Control de frecuencia AF	—
Diltiazem	30-60 c/6 h	3-4.5	Hepática	Control de frecuencia AF/SVT	IV
Disopiramida	100-300 c/6 a 8 h	4-10	Renal 50%/hepática	Prevención de AF/SVT	Ia
Dofetilida	0.125-0.5 c/12 h	10	Renal	Prevención de AF	III
Dronedarona	400 c/12 h	13-19	Hepática	Prevención de AF	IIIb
Flecainida	50-200 c/12 h	7-22	Hepática 75%/renal	Prevención de AF/SVT/VT	Ic
Metoprolol	25-100 c/6 h	3-8	Hepática	Control de frecuencia AF/SVT QT largo/VT de RVOT	II
Mexiletina	150-300 c/8-12 h	10-14	Hepática	Prevención de VT	Ib
Nadolol	40-240 por día	10-24	Renal	Igual que el metoprolol	II
Propafenona	150-300 c/8 h	2-8	Hepática	Prevención de AF/SVT/VT	Ic
Quinidina	300-600 c/6 h	6-8	Hepática 75%/renal	Prevención de AF/SVT/VT	Ia
Sotalol	80-160 c/12 h	12	Hepática	Prevención de AF/VT	III
Verapamilo	80-120 c/6-8 h	4.5-12	Hepática/renal	Control de frecuencia AF/VT de RVOT LVVT idiopática	IV

[a] Clasificación de antiarrítmicos: clase I: fármacos que bloquean predominantemente la corriente de sodio interógrada; clase II: antisimpáticos; clase III: fármacos que predominantemente prolongan la duración del potencial de acción; clase IV: antagonistas de los conductos del calcio. [b] La amiodarona y la dronedarona se agrupan dentro de la clase III, pero también tienen propiedades de las clases I, II y IV.

AF, fibrilación auricular; LV, ventrículo izquierdo; RVOT, porción del flujo de salida del ventrículo derecho; SVT, taquicardia supraventricular; VT, taquicardia ventricular.

CUADRO 243-3 Toxicidades frecuentes y proarrítmicas de los fármacos antiarrítmicos

FÁRMACO	POSIBLES TOXICIDADES PROARRÍTMICAS	TOXICIDADES COMUNES
Amiodarona	Bradicardia sinusal, bloqueo AV, aumento del umbral de desfibrilación. Situaciones raras: QT larga y taquicardia polimorfa en entorchado; VT lenta incesante en cardiopatías	Temblores, neuropatía periférica, fibrosis o inflamación pulmonares, hipotiroidismo e hipertiroidismo, hepatitis, fotosensibilidad
Adenosina	Pausas profundas transitorias, fibrilación auricular	Tos, rubefacción, dolor torácico, ansiedad
Digoxina	Bloqueo AV, taquicardia fascicular, ritmo acelerado de unión, taquicardia auricular con bloqueo AV	Anorexia, náusea, vómito, cambios visuales
Disopiramida	QT larga y taquicardia polimorfa en entorchado; respuesta ventricular 1:1 al flúter auricular	Efectos anticolinérgicos; retención aguda de orina (varones), inotropismo negativo
Dofetilida	QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado	Náusea
Dronedarona	Bradiarritmias y bloqueo AV; QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado (rara)	Intolerancia gastrointestinal, exacerbación de la insuficiencia cardiaca
Flecainida	Respuesta ventricular 1:1 al flúter auricular; mayor riesgo de taquicardias ventriculares en personas con cardiopatías estructurales; bradicardia sinusal	Mareos, náusea, cefalea, menor contractilidad del miocardio
Ibutilida	QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado	Náusea
Lidocaína	VT lenta en algunos pacientes de cardiopatía estructural	Mareos, confusión, delirio, convulsiones, coma
Mexiletina	VT lenta en pacientes con cardiopatía estructural	Ataxia, temblor, alteraciones de la marcha, exantema, náusea
Procainamida	QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado, aceleración de la frecuencia ventricular en AF o flúter	Síndrome similar al lupus eritematoso (más común en acetiladores lentos), anorexia, náusea, neutropenia
Propafenona	Respuesta ventricular 1:1 al flúter auricular; mayor riesgo de taquicardias ventriculares en personas con cardiopatía estructural; bradicardia sinusal	Disgeusia, dispepsia, náusea, vómito
Quinidina	QT larga y taquicardia polimorfa en entorchado, frecuencia ventricular acelerada de AF o flúter	Diarrea, náusea, vómito, sinconismo, trombocitopenia
Sotalol	QT larga y taquicardia polimorfa en entorchado	Hipotensión, broncospasmo por su efecto de bloqueador β

AF, fibrilación auricular; AV, auriculoventricular; VT, taquicardia ventricular.

LECTURAS ADICIONALES

Link MS: Clinical practice. Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. N Engl J Med 367:1438, 2012.

Liu CF *et al.*: Unifying algorithm for mechanistic diagnosis of atrial tachycardia. Circ Arrhythm Electrophysiol 9: pii: e004028, 2016.

Page RL *et al.*: 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients with Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 133:e506, 2016.

244 Taquicardia paroxística supraventricular

Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

Taquicardia auriculoventricular por reentrada nodal (AVNRT)

La AVNRT (*atrioventricular nodal reentry tachycardia*) es la forma de taquicardia más común entre las taquicardias paroxísticas ventriculares (PSVT, *paroxysmal supraventricular tachycardia*) y representa ~60% de los casos referidos para ablación con catéter. Se manifiesta con mayor frecuencia entre la segunda y cuarta décadas de la vida, y es más frecuente en mujeres. A menudo se tolera bien, pero la taquicardia rápida, sobre todo en ancianos, puede causar angina, edema pulmonar, hipotensión o síncope; por lo general, no se asocia con enfermedad cardiaca estructural.

El mecanismo es la reentrada que involucra el nódulo auriculoventricular (AV) y la aurícula perinodal, permitiendo la existencia de múltiples vías de conducción desde la aurícula al nódulo AV que son capaces de conducir en dos direcciones **(fig. 244-1)**. La mayoría de las formas de AVNRT utiliza una vía de conducción lenta del nódulo AV (extensión inferior derecha) que se extiende desde el nódulo AV compacto cerca del haz de His y por la parte inferior a lo largo del anillo de la válvula tricúspide hasta el piso del seno coronario. La onda de reentrada se propaga por esta vía de conducción lenta al nódulo AV compacto y luego sale por la vía rápida en la parte superior del nódulo AV. Es probable que el trayecto de regreso a la vía lenta involucre el tabique auricular izquierdo, que tiene conexiones con la musculatura del seno coronario. Las formas más inusuales de AVNRT utilizan una extensión inferior izquierda que se conecta al nódulo AV compacto a través del techo del seno coronario o, en casos muy raros, directamente desde el anillo de la válvula mitral para evitar por completo la musculatura del seno coronario. En las formas típicas, el tiempo de conducción desde la región compacta del nódulo AV hasta la aurícula es similar al del nódulo compacto al haz de His y los ventrículos, de modo que la activación auricular ocurre aproximadamente al mismo tiempo que la activación ventricular. Por tanto, la onda P se inscribe durante, poco antes o poco después del complejo QRS y quizá sea difícil de identificar. A menudo, la onda P se ve al final del complejo QRS como una pseudo-r′ en la derivación V_1 y ondas pseudo-S en las derivaciones II, III y aVF **(fig. 244-1*A*)**. Las formas más inusuales de AVNRT tienen ondas P que aparecen más tarde, en cualquier lugar entre los complejos QRS, en cuyo caso se observa una onda P invertida en las derivaciones del miembro inferior como se observa en la **figura 244-2**, donde se ve la onda P invertida en la onda T. La frecuencia puede variar con el tono simpático. La contracción simultánea de la aurícula y el ventrículo da como resultado una contracción auricular contra una válvula tricúspide cerrada que produce una onda a cañón visible en el pulso venoso yugular, a menudo percibida como una sensación de aleteo en el cuello. Las presiones venosas elevadas también pueden conducir a la liberación de péptidos natriuréticos que causan diuresis postaquicardia. A diferencia de las AT, las maniobras o medicamentos que producen bloqueo nodal AV terminan la arritmia.

El tratamiento agudo es el mismo que para otras formas de PSVT (véase a continuación). La continuación del tratamiento depende de la gravedad de los síntomas y la frecuencia de los episodios. Tranquilizar e instruir sobre cómo llevar a cabo la maniobra de Valsalva para interrumpir los episodios es suficiente para muchos pacientes. La administración de un β bloqueador oral, verapamilo o diltiazem, al inicio de un episodio se ha utilizado para facilitar la resolución. El tratamiento crónico con estos medicamentos o flecainida es una opción si se necesita profilaxis. Se recomienda la ablación con catéter de la vía lenta del nódulo AV para pacientes con episodios recurrentes o graves o cuando el tratamiento farmacológico es ineficaz, no tolerado o no deseado por el paciente. La ablación del catéter es curativa en >95% de los pacientes. El principal riesgo es el bloqueo AV, que requiere el implante de un marcapasos permanente y ocurre en <1% de los pacientes.

Taquicardia de la unión La taquicardia ectópica de unión (JET, *junctional ectopic tachycardia*) se debe al automatismo dentro del nódulo AV. Es rara en adultos y se presenta con más frecuencia como taquicardia incesante en niños, a menudo en el periodo perioperatorio de las cardiopatías congénitas. Se presenta como una taquicardia con complejo QRS estrecho, a menudo con bloqueo ventriculoauricular (VA), de modo que la disociación AV está presente. La JET suele ocurrir como una manifestación de aumento del tono adrenérgico y puede observarse después de la administración de isoproterenol, particularmente después de la ablación con catéter en la región perinodal; también puede ocurrir durante un corto periodo después de la ablación para AVNRT.

El *ritmo de unión acelerado* es un ritmo de unión automático entre 50 y 100 latidos/min. El inicio puede ocurrir con aceleración gradual en la frecuencia, que sugiere un foco de automatismo, o después de una contracción ventricular prematura, lo que sugiere un foco de automaticidad. Por lo general, la conducción AV está presente con la morfología y el tiempo de la onda P, de tal modo que se asemeja a AVNRT a una frecuencia más lenta. Se le ha relacionado con tono simpático incrementado y puede producir palpitaciones; por lo general, no requiere tratamiento específico.

VÍAS ACCESORIAS Y SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

Las vías accesorias (AP, *accessory pathways*) se producen en 1 de cada 1 500-2 000 personas y se asocian con una variedad de arritmias que incluyen PSVT de complejos estrechos, taquicardias de complejos anchos y, en raras ocasiones, muerte súbita. En la mayoría de los pacientes el corazón es estructuralmente normal, pero las AP están vinculadas con la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide y formas de miocardiopatía hipertrófica, incluidas las mutaciones *PRKAG2* y las enfermedades de Danon y de Fabry.

Las AP son conexiones anormales que permiten la conducción entre la aurícula y los ventrículos a través del anillo AV **(fig. 244-3)**; están

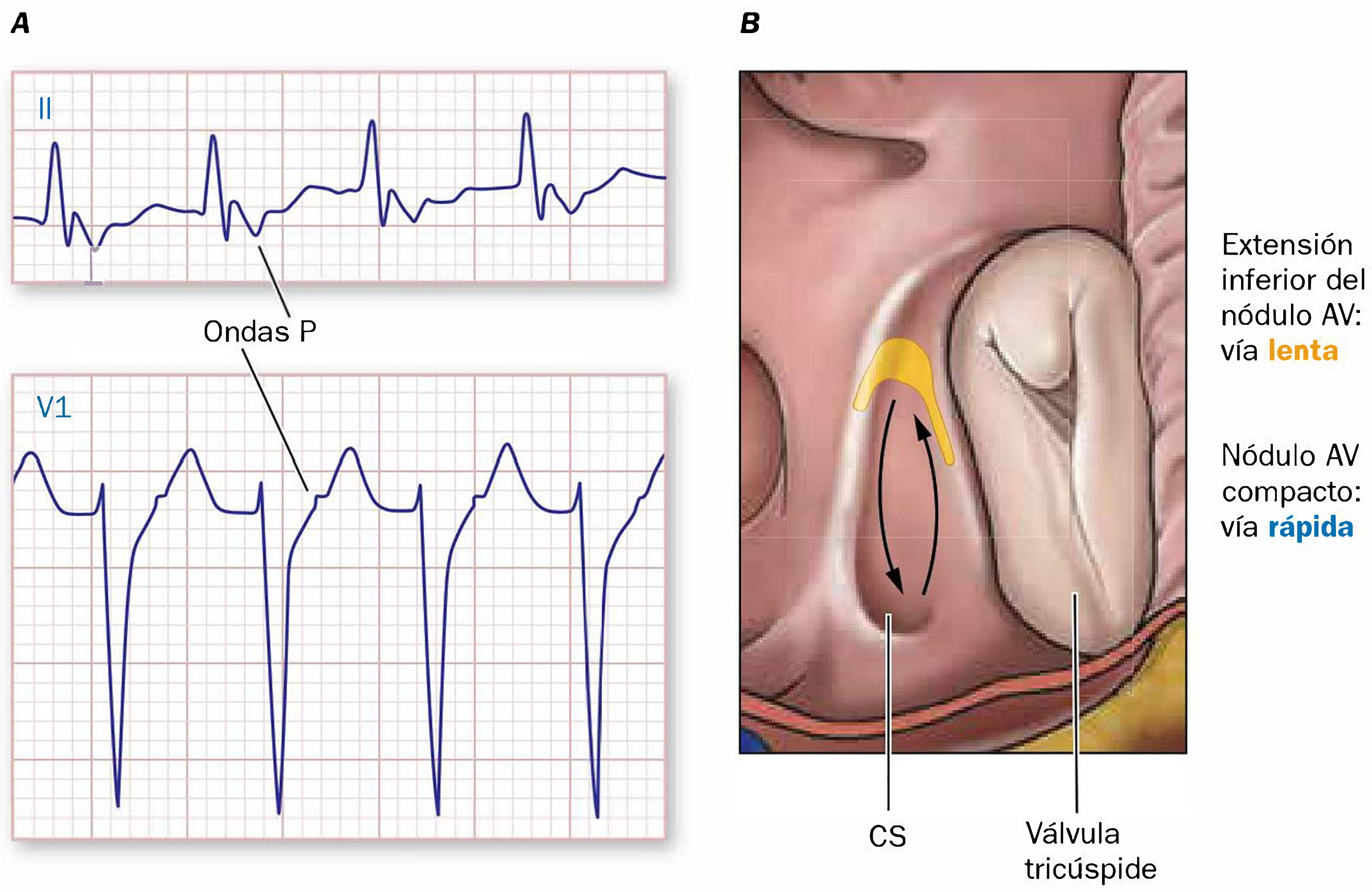


FIGURA 244-1 Reentrada del nódulo auriculoventricular (AV). ***A.*** Se muestran las derivaciones II y V_1. Las ondas P son visibles al final del complejo QRS y son negativas en la derivación II, y pueden dar la impresión de ondas S en las derivaciones inferiores II, III y aVF y una R' en la derivación V_1. ***B.*** Versión estilizada del circuito de reentrada del nódulo AV dentro del triángulo de Koch **(véase fig. 242-1)** que incluye al nódulo AV y sus extensiones junto con el tejido auricular perinodal.

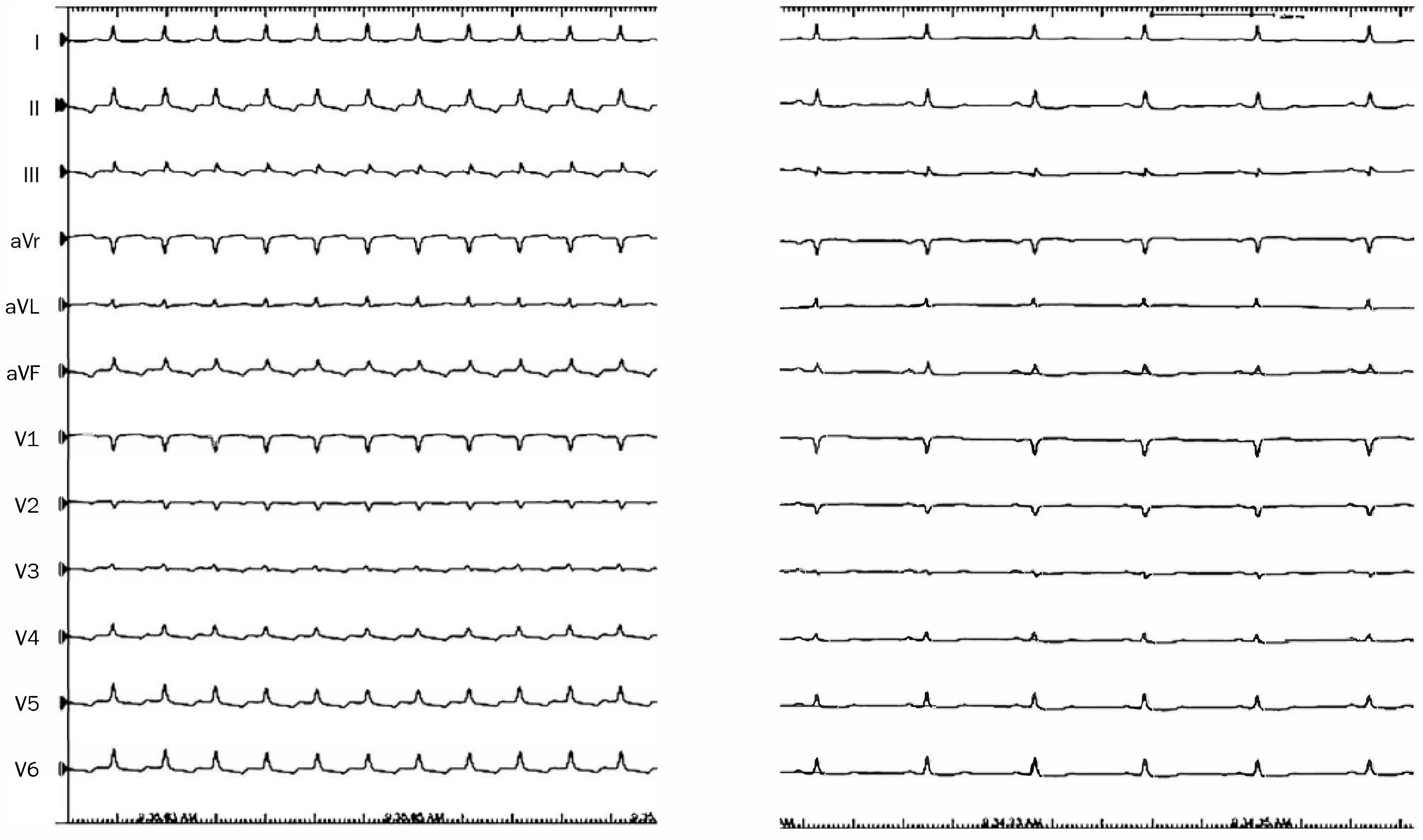


FIGURA 244-2 Comparación de trazos del ECG de 12 derivaciones que muestran SVT (panel *A*) y ritmo sinusal normal (panel *B*). Se observa la onda P al final de la onda T y puede inferirse la morfología al compararla con el ritmo sinusal. Las ondas P están invertidas en las derivaciones inferiores (II, III y aVF), positivas en V_1, I y aVL consistentes con conducción retrógrada a través de la unión AV. En las formas típicas de AVNRT, la onda P no es visible o se ve al final del complejo QRS. AVRT, taquicardia auriculoventricular de reentrada (*atrioventricular reentry tachycardia*).

presentes desde el nacimiento y se deben a la partición incompleta de la aurícula y el ventrículo por los anillos fibrosos AV. Ocurren a través de un anillo de válvula AV o del tabique, con mayor frecuencia entre la aurícula izquierda y la pared libre del ventrículo izquierdo, seguidas de las localizaciones posteroseptal, pared libre derecha y anteroseptal. Si el impulso del nódulo sinusal se conduce a través de la AP al ventrículo (anterógrado) antes que se conduzca a través del nódulo AV y el haz de His, entonces los ventrículos se preexcitan durante el ritmo sinusal, y el electrocardiograma (ECG) muestra el intervalo PR corto (<0.12 s), empastamiento en la porción inicial del QRS (onda δ) y una prolongación del QRS producida por la conducción lenta a través de la activación directa del miocardio ventricular sobre la AP **(fig. 244-3*A*)**. La morfología tanto del complejo QRS como de la onda δ está determinada por la localización de la AP **(fig. 244-4)** y por el grado de fusión entre las ondas de excitación desde la conducción sobre el nódulo AV y sobre la AP. Las vías de la derecha preexcitan el ventrículo derecho, lo cual produce una configuración similar a un bloqueo de rama izquierda en la derivación V_1, y crean a menudo preexcitación marcada debido a la proximidad relativamente cercana de la AP respecto del nódulo sinusal (fig. 244-4). Las vías de la izquierda preexcitan el ventrículo izquierdo y llegan a producir una configuración similar a la rama derecha en la derivación V_1 y una onda δ negativa en aVL, lo que indica despolarización inicial de la porción lateral del ventrículo izquierdo que puede imitar las ondas q del infarto de la pared lateral (fig. 244-4). Debido a la distancia relativamente amplia entre el nódulo sinusal y las AP de la pared libre izquierda, la preexcitación puede ser mínima o ausente en el ECG de 12 derivaciones. La preexcitación producida por una AP en la cara diafragmática del corazón, típicamente en la región paraseptal, produce ondas delta que son negativas en las derivaciones III y aVF, imitando las ondas q del infarto de cara inferior (fig. 244-4). La preexcitación puede ser intermitente y desaparecer durante el ejercicio, debido a que la conducción sobre el nódulo AV se acelera y toma por completo el control de la activación ventricular.

Se define al síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) como un QRS preexcitado durante el ritmo sinusal y episodios de PSVT. Hay una serie de variaciones de las AP que quizá no causen preexcitación, arritmias, o ninguno de los dos fenómenos. Las AP ocultas sólo permiten la conducción retrógrada, desde el ventrículo hasta la aurícula, por lo que no hay preexcitación durante el ritmo sinusal, pero puede producirse SVT; existen otras formas inusuales de AP. Las conexiones fasciculoventriculares entre el haz de His y el tabique ventricular producen preexcitación pero no causan arritmia, probablemente porque el circuito es demasiado corto para promover la reentrada. Las vías auriculofasciculares, también conocidas como fibras de Mahaim, representan probablemente un nódulo AV duplicado y un sistema His-Purkinje que conectan la aurícula derecha con los fascículos de la rama del haz derecho y producen taquicardia compleja amplia que tiene configuración de bloqueo de rama izquierda.

Taquicardia por reentrada AV La taquicardia más común causada por una AP es la PSVT designada *reentrada AV ortodrómica*. La onda de reentrada circulante se propaga desde la aurícula en sentido anterógrado sobre el nódulo AV y el sistema His-Purkinje hacia los ventrículos, y luego vuelve a entrar en las aurículas mediante conducción retrógrada sobre la AP **(fig. 244-3*B*)**. El complejo QRS es estrecho o quizá tenga la forma típica de bloqueo de rama derecha o izquierda, pero sin preexcitación durante la taquicardia. Debido a que la excitación del nódulo AV y la AP es necesaria, el bloqueo AV o VA da como resultado la terminación de la taquicardia. Durante el ritmo sinusal se observa preexcitación si la vía también permite la conducción anterógrada (fig. 244-3*A*). De manera más frecuente, durante la taquicardia el intervalo R-P es más corto que el P-R y puede parecerse a AVNRT **(véase fig. 242-1)**. A diferencia de la AVNRT típica, las ondas P siempre siguen al QRS y nunca son simultáneas con un complejo QRS estrecho porque los ventrículos deben activarse antes que la onda de reentrada llegue a la AP y se conduzca de regreso a la aurícula. La morfología de la onda P está determinada por la localización de la vía, pero puede ser difícil de evaluar porque por lo general se inscribe durante el segmento ST. La onda P en las AP posteroseptales es negativa en las derivaciones II, III y aVF, similar a la de la reentrada nodal, pero la morfología de la onda P difiere de la reentrada nodal AV por las vías en otras localizaciones (fig. 244-4). La **figura 241-3** es un ejemplo de una vía que tiene claras ondas P negativas en las derivaciones I y aVL debidas a una AP localizada en la región lateral de la aurícula izquierda.

En ocasiones, una AP conduce de forma muy lenta en dirección retrógrada, lo que produce taquicardia con intervalo R-P largo, similar a la mayoría de las AT. Tales vías por lo general se localizan en la región septal y tienen ondas negativas P en las derivaciones II, III y aVF. La conducción

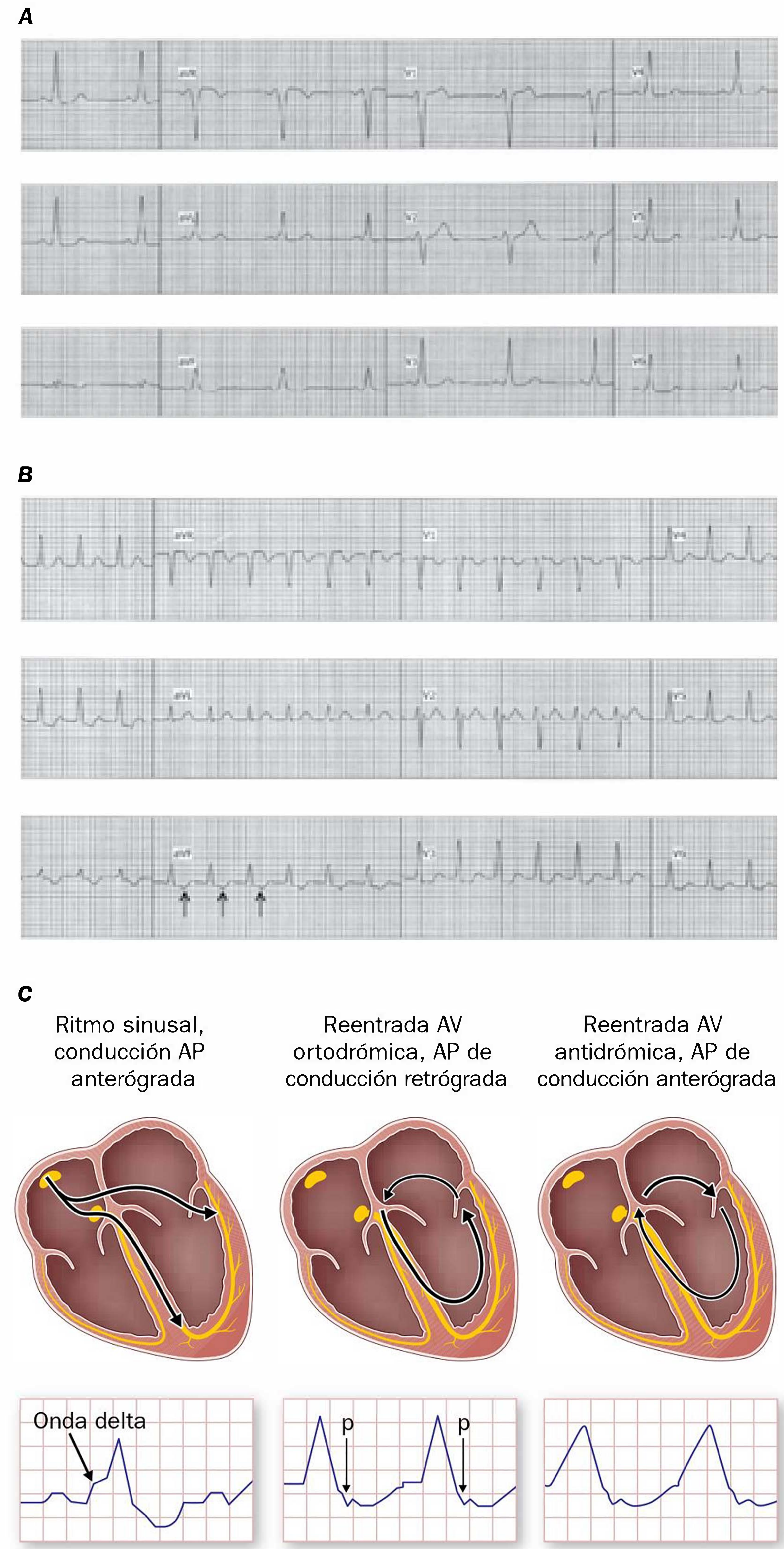


FIGURA 244-3 Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). ***A.*** Electrocardiograma de 12 derivaciones en ritmo sinusal (SR, *sinus rhythm*) de un paciente con WPW que demuestra intervalo P-R corto, ondas δ y complejos QRS ensanchados; este paciente tenía una AP de ubicación anteroseptal. ***B.*** Reentrada AV ortodrómica en un paciente con síndrome de WPW usando una AP posteroseptal. Note las ondas P en el segmento ST (*flechas*) que se observan en la derivación III y la apariencia normal del complejo QRS. ***C.*** Los tres ritmos más comunes vinculados con el síndrome de WPW: sinusal, que demuestra la conducción anterógrada sobre la AP y el nódulo AV; AVRT ortodrómica, que usa conducción retrógrada sobre la AP y conducción anterógrada sobre el nódulo AV, y AVRT antidrómica, que usa conducción retrógrada sobre el nódulo AV y conducción anterógrada sobre la AP. AP, vía accesoria (*accessory pathway*); AV, auriculoventricular; AVRT, taquicardia auriculoventricular de reentrada (*atrioventricular reentry tachycardia*).

lenta AP facilita la reentrada, que propicia taquicardia casi incesante, la *taquicardia recíproca permanente de unión* (PJRT, *permanent junctional reciprocating tachicardia*); quizá ocurra miocardiopatía inducida por la taquicardia. Sin un estudio electrofisiológico invasivo quizá sea difícil distinguir esta forma de reentrada ortodrómica AV de la reentrada nodal AV atípica o AT.

Taquicardias por preexcitación Ocurre cuando los ventrículos se activan por conducción anterógrada sobre la AP **(fig. 244-3*C*)**. El mecanismo más común es la *reentrada antidrómica AV*, en la cual la activación se propaga desde la aurícula al ventrículo mediante la AP y luego se conduce en sentido retrógrado a la aurícula a través del sistema His-Purkinje y el nódulo AV (o de forma infrecuente, una segunda AP). El complejo QRS ancho se produce por completo a través de la excitación ventricular sobre la AP porque no hay contribución de la activación ventricular sobre las fibras especializadas de conducción más rápida de His-Purkinje. A menudo esta taquicardia es indistinguible de la taquicardia ventricular monomórfica. La presencia de preexcitación en el ritmo sinusal sugiere el diagnóstico.

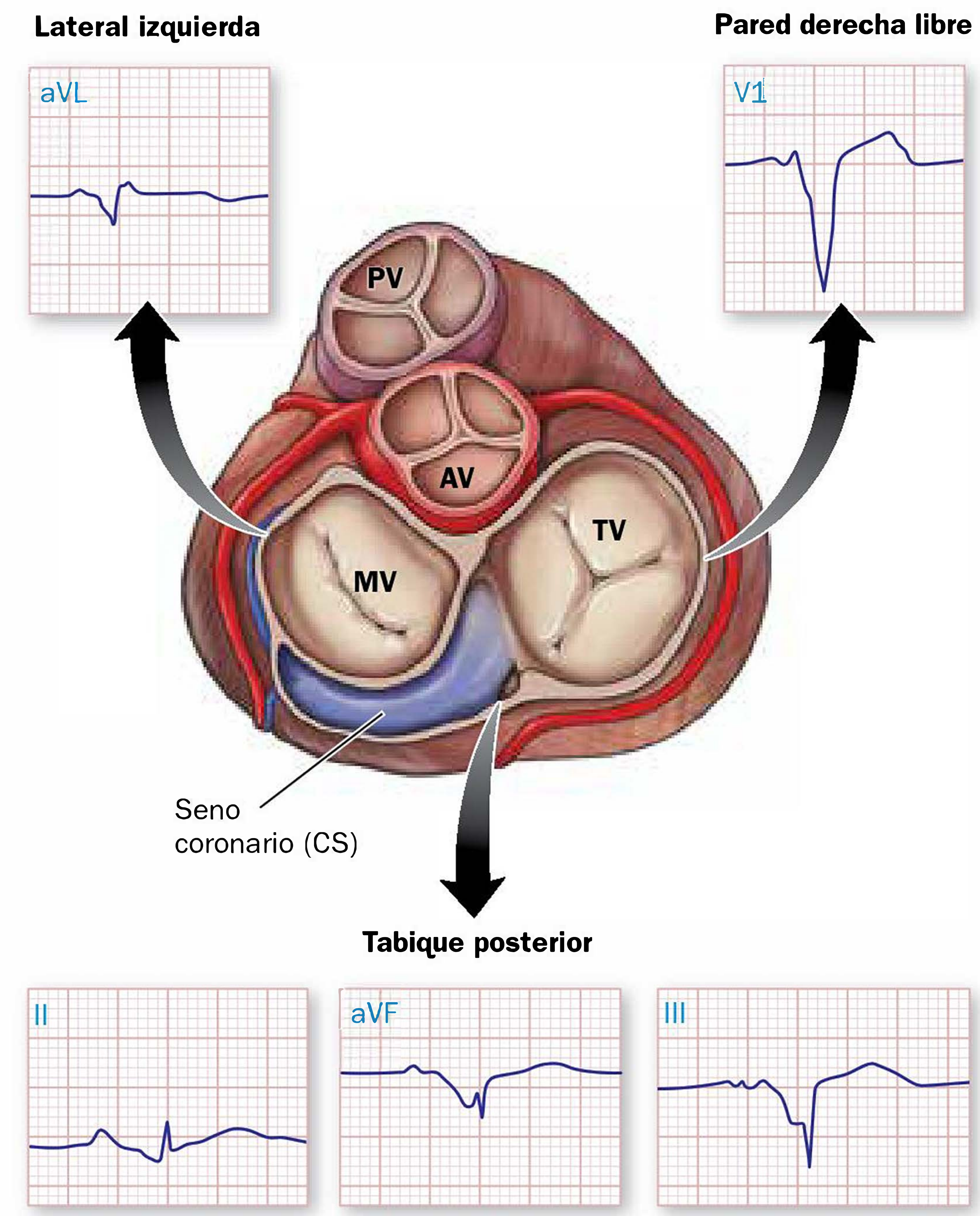
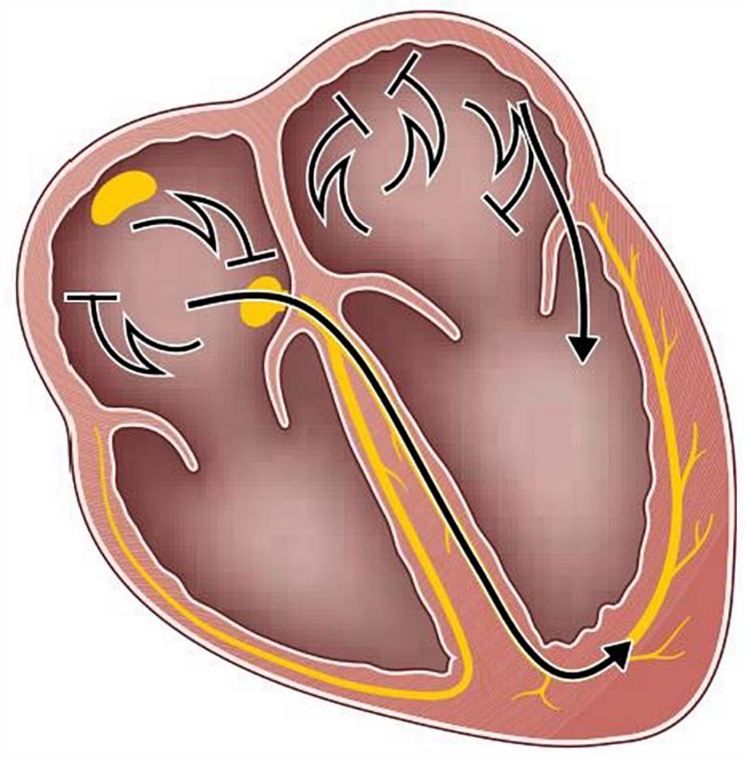


FIGURA 244-4 Posibles ubicaciones de las vías accesorias en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y apariencia típica del QRS con ondas δ que pueden simular una cardiopatía estructural subyacente, como infarto de miocardio con bloqueo de rama. AV, válvula aórtica (*aortic valve*); MV, válvula mitral (*mitral valve*); PV, válvula pulmonar (*pulmonary valve*); TV, válvula tricúspide (*tricuspid valve*).

La taquicardia por preexcitación también ocurre si una AP permite la conducción anterógrada a los ventrículos durante la AT, aleteo (flúter) auricular, la fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation*) **(fig. 244-5)** o la reentrada del nódulo AV, conocida como conducción AP inactiva. La AF y el aleteo auricular son potencialmente mortales si la AP permite la conducción repetitiva muy rápida. Un 25% de las AP que causan preexcitación permiten intervalos mínimos R-R <250 ms durante la AF y se vinculan con mayor riesgo de inducir fibrilación ventricular y muerte súbita. La AF preexcitada se presenta como un ritmo de complejos anchos y muy irregular. Durante la AF la frecuencia ventricular está determinada por las propiedades de conducción de la AP y del nódulo AV. El complejo QRS quizá adopte una forma extraña y cambie de un latido a otro debido a la variabilidad en el grado de fusión de la activación sobre el nodo AV y la AP, o todos los latidos se deban a la conducción sobre la AP (fig. 244-5). La activación ventricular del sistema de Purkinje podría despolarizar el extremo ventricular de la AP y prevenir la onda de conducción auricular sobre ésta. La disminución de la conducción del nódulo AV sin ralentizar la conducción AP facilita la conducción de ésta y acelera de manera peligrosa la frecuencia ventricular. La administración de fármacos bloqueadores del nódulo AV, que incluyen verapamilo o diltiazem orales o intravenosos, β bloqueadores, adenosina intravenosa y amiodarona intravenosa está contraindicada durante la AF de preexcitación. La taquicardia de preexcitación rápida debe tratarse con cardioversión eléctrica o procainamida o ibutilida por vía intravenosa, que en ocasiones termina con la arritmia o disminuye la frecuencia ventricular.

Manejo de los pacientes con AP El tratamiento agudo de la reentrada AV ortodrómica se discute a continuación para la PSVT. Los pacientes



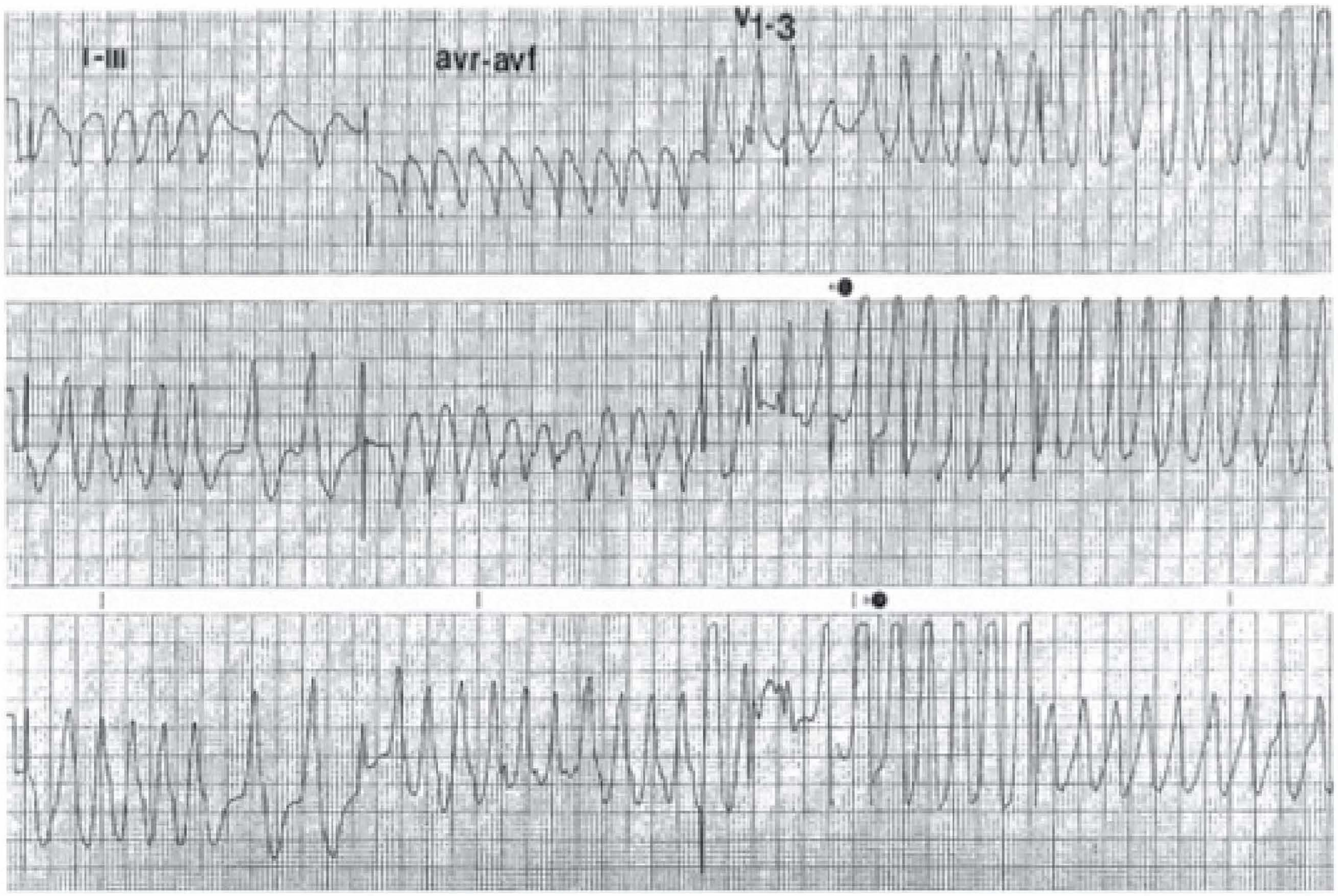


FIGURA 244-5 Fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation*) por preexcitación debida a conducción sobre la vía accesoria (AP, *accessory pathway*) en la pared izquierda libre. El electrocardiograma muestra complejos QRS rápidos e irregulares que representan la fusión entre la conducción sobre el nódulo auriculoventricular y la AP de la pared izquierda libre. Los intervalos R-R más cortos entre los complejos QRS preexcitados <250 ms, como en este caso, indican riesgo de muerte súbita con esta arritmia.

con síndrome de WPW pueden tener taquicardia de complejos anchos debido a la reentrada AV antidrómica, AV ortodrómica con bloqueo de rama o taquicardia de preexcitación, cuyo tratamiento depende del ritmo subyacente.

La evaluación inicial del paciente debe incluir valoración de los factores agravantes, incluidas las enfermedades intercurrentes, y factores que aumentan el tono simpático. El examen debe enfocarse en excluir la enfermedad cardiaca subyacente. El ecocardiograma es razonable para excluir la anomalía de Ebstein y las formas de miocardiopatía hipertrófica que pueden vincularse con las AP.

Los pacientes con preexcitación con síntomas de arritmia corren el riesgo de desarrollar AF y muerte súbita si tienen una AP que permita la conducción anterógrada rápida. El riesgo de paro cardiaco está en el rango de 2 por 1 000 pacientes en adultos, pero es probable que sea mayor en niños. Se recomienda el estudio de electrofisiología invasiva para evaluar si la vía soporta frecuencias cardiacas peligrosamente rápidas si se produce AF y por lo general se combina con ablación con catéter potencialmente curativa. Se indica la ablación con catéter para arritmias recurrentes cuando los medicamentos son ineficaces, no son tolerados o deseados por el paciente (fig. 244-5). La eficacia está en el rango de 95% dependiendo de la ubicación de la AP. Se dan complicaciones graves en <3% de los pacientes, incluyendo bloqueo AV, taponamiento cardiaco, tromboembolia, lesión de la arteria coronaria y complicaciones de acceso vascular. La mortalidad del procedimiento es <1 en 1 000 pacientes. Otras alternativas para asegurar que la AP no es de alto riesgo son monitorización ambulatoria o pruebas de esfuerzo; la pérdida brusca de conducción (preexcitación) a frecuencias cardiacas fisiológicas es consistente con una vía de bajo riesgo, pero no es del todo confiable. La pérdida gradual de la conducción AP con tono simpático incrementado no indica de manera confiable que el riesgo sea bajo, ya que esto ocurriría a medida que se reduce el tiempo de conducción del nódulo AV.

Para pacientes con AP ocultas o AP conocidas de bajo riesgo que causan reentrada AV ortodrómica, la terapia crónica se guía por los síntomas y la frecuencia de los eventos. Las maniobras vagales pueden terminar con los episodios, al igual que una dosis de β bloqueadores, verapamilo o diltiazem tomada al inicio de un episodio. En algunos pacientes el tratamiento crónico con estos fármacos o flecainida reduce la frecuencia de los episodios.

Los adultos que tienen preexcitación pero sin síntomas de arritmia tienen riesgo de muerte súbita estimado en 1 por cada 1 000 pacientes cada año. Se recomienda por lo general el estudio de electrofisiología para personas en ocupaciones para la cual un episodio de arritmia pondría a otros en riesgo, como policías, militares y pilotos o para personas que desean valoración del riesgo. El seguimiento de rutina sin tratamiento es razonable en otros. Los niños corren mayor riesgo de muerte súbita, ~2 por 1 000 pacientes-año.

TRATAMIENTO

Taquicardia supraventricular paroxística

El manejo agudo de la PSVT con complejo QRS estrecho se guía por la presentación clínica; debe implementarse monitorización con ECG continua y obtenerse un ECG de 12 derivaciones, que suele servir para determinar el mecanismo. En presencia de hipotensión con pérdida de conciencia o dificultad respiratoria se justifica la cardioversión con corriente continua sincronizada con el QRS, aunque esto rara vez es necesario porque la adenosina intravenosa funciona con rapidez en la mayoría de las situaciones (véase más adelante). En individuos estables el tratamiento inicial aprovecha el hecho de que la mayoría de las PSVT depende de la conducción del nódulo AV (reentrada nodal AV o reentrada AV ortodrómica) y, por tanto, es probable que responda a maniobras y fármacos simpaticolíticos y vagotónicos **(fig. 244-6)**. Mientras se administran, el ECG debe registrarse continuamente, porque la respuesta permite establecer el diagnóstico. El bloqueo AV con ralentización transitoria de la taquicardia expone las ondas P en curso, lo que indica si el mecanismo es AT o aleteo auricular.

El masaje del seno carotídeo es razonable siempre que el riesgo de enfermedad vascular carotídea sea bajo, como lo indica la ausencia de soplos carotídeos y sin antecedentes de accidente cerebrovascular. Debe intentarse la maniobra de Valsalva en individuos cooperadores y, si ésta es efectiva, cabe enseñar al paciente a realizarla según sea necesario. Si fallan las maniobras vagales o no es posible llevarlas a cabo, la adenosina intravenosa terminará la gran mayoría de los episodios de PSVT, bloqueando de forma transitoria la conducción en el nódulo AV. La adenosina puede producir dolor torácico transitorio, disnea y ansie-

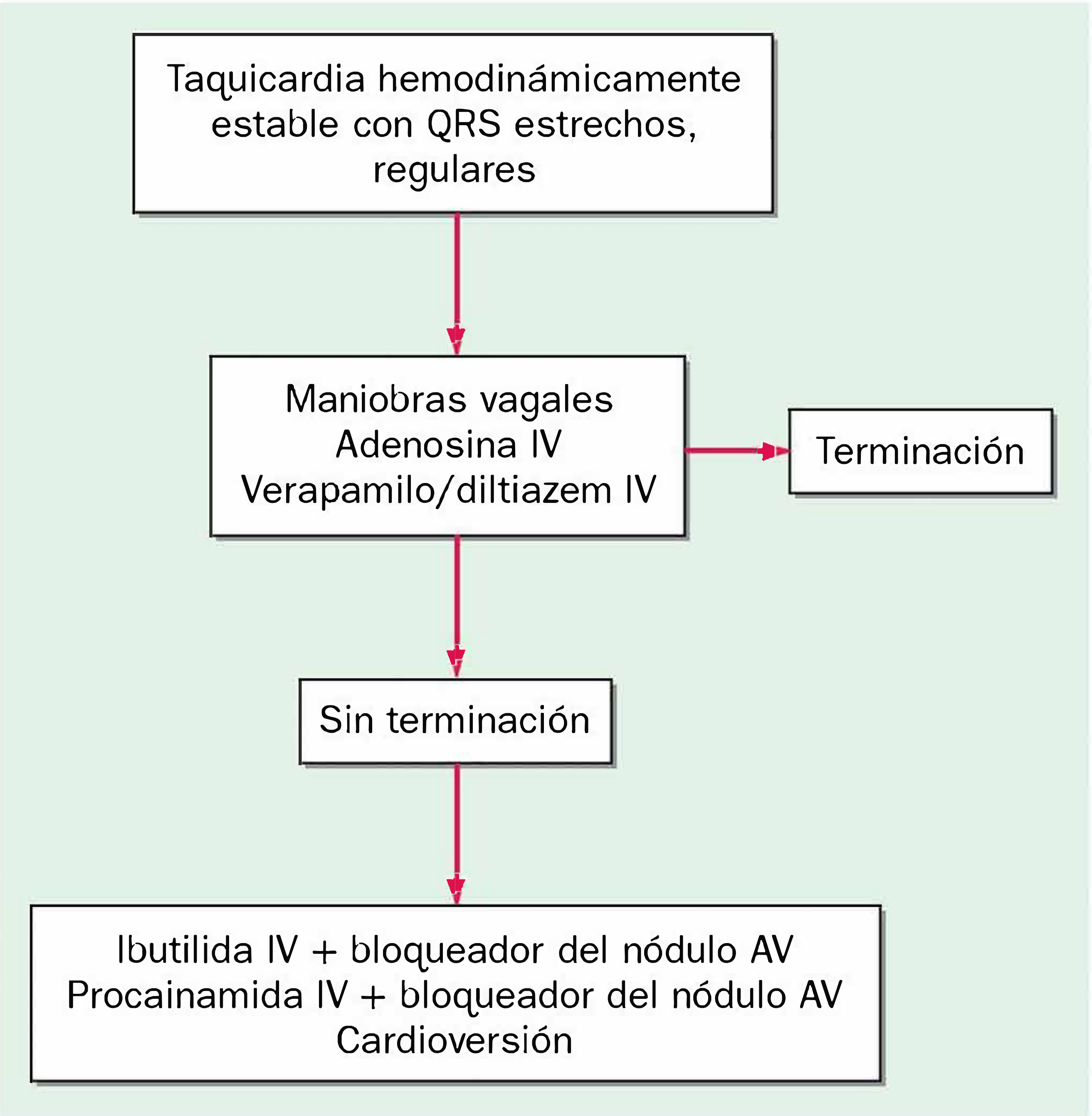


FIGURA 244-6 Algoritmo de tratamiento para pacientes que se presentan con taquicardia supraventricular paroxística hemodinámicamente estable. AV, auriculoventricular.

dad; está contraindicada en pacientes con trasplante cardiaco previo debido a hipersensibilidad potencial. En teoría agrava el broncospasmo. La adenosina precipita la AF, que suele ser breve, hasta en 15% de los pacientes, por lo que debe usarse con precaución en individuos con síndrome de WPW en quienes la AF propicia inestabilidad hemodinámica. Los β bloqueadores intravenosos y los bloqueadores de los canales de calcio (verapamilo o diltiazem) también son efectivos, pero podrían producir hipotensión antes y después de la terminación de la arritmia y su duración de acción es más prolongada. Estos fármacos también se administran por vía oral y el paciente puede tomarlos según necesite para disminuir la frecuencia ventricular, y facilitar la terminación del episodio con la maniobra de Valsalva.

El diagnóstico diferencial de la taquicardia de complejos anchos incluye la taquicardia ventricular **(cap. 247)**, PSVT con aberrancia por bloqueo de rama y taquicardia por preexcitación (véase antes). En general, éstos deben tratarse como taquicardia ventricular hasta que se demuestre lo contrario. Si la taquicardia es regular y el paciente permanece estable, es razonable hacer una prueba con adenosina intravenosa. La taquicardia de complejos anchos muy irregular es probablemente AF o aleteo de preexcitación (véase antes) y debe tratarse con cardioversión, procainamida intravenosa o ibutilida. Si el diagnóstico de PSVT con aberrancia es inequívoco, como puede ser el caso en pacientes con episodios previos, es razonable el tratamiento con maniobras vagales y adenosina. En todos los casos debe implementarse vigilancia continua del ECG, y estar disponibles la cardioversión y desfibrilación de urgencia.

LECTURAS ADICIONALES

Al-Khatib SM *et al.*: Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: A systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients with Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 133:e575, 2016.

Appelboam A *et al.*: Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): A randomized controlled trial. Lancet 386:1747, 2015.

Gupta S, Figueredo VM: Tachycardia mediated cardiomyopathy: Pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. Int J Cardiol 172:40, 2014.

Link MS: Clinical practice. Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. N Engl J Med 367:1438, 2012.

Page RL *et al.*: 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients with Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 133:e506, 2016.

245 Flúter auricular común, taquicardia auricular de macrorreentrada y taquicardias auriculares multifocales

Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

La *taquicardia auricular de macrorreentrada* se debe a un circuito de reentrada grande, a menudo asociado con áreas de tejido cicatricial en las aurículas. El *flúter común o típico de la aurícula derecha* se debe a un circuito que gira alrededor del anillo de la válvula tricúspide, limitado en posición anterior por el anillo y en posición posterior por un bloqueo de la conducción funcional en la cresta terminal. El frente de onda pasa entre la vena cava inferior y el anillo de la válvula tricúspide, conocido como istmo subeustaquiano o cavotricúspide, donde es susceptible a interrupción mediante ablación con catéter. De este modo, el flúter auricular común también se conoce como *flúter auricular dependiente del istmo cavotricúspide*. Lo más frecuente es que este circuito rote en dirección contraria a la de las manecillas del reloj (como se observa al mirar hacia el anillo tricúspide desde el vértice ventricular), que produce las ondas de flúter en dientes de sierra negativas características en las derivaciones II, III y aVF, y ondas P positivas en la derivación V_1 **(fig. 245-1)**. Cuando se revierte la dirección, la rotación en la dirección de las manecillas del reloj produce el vector de onda P opuesto en esas derivaciones. La frecuencia auricular típica es de 240-300 latidos/min, pero puede ser más lenta en presencia de enfermedad auricular o fármacos antiarrítmicos. A menudo se conduce hacia los ventrículos con bloqueo auriculoventricular (AV) 2:1, lo cual crea una taquicardia regular a 150 latidos/min, con ondas P que pueden ser difíciles de discernir. Las maniobras que aumentan el bloqueo del nodo AV por lo general expondrán ondas de flúter, lo que permite el diagnóstico.

El flúter común de la aurícula derecha suele ocurrir junto con fibrilación auricular, y a menudo con tejido cicatricial auricular por senescencia o por intervención quirúrgica cardiaca previa. Algunos pacientes con fibrilación auricular tratados con un fármaco antiarrítmico, en particular flecainida, propafenona o amiodarona, se presentarán con flúter más que con fibrilación auricular, porque estos fármacos ralentizan la conducción auricular y pueden promover la reentrada.

Las taquicardias auriculares (AT, *atrial tachycardias*) de macrorreentrada que no dependen de conducción a través del istmo cavotricúspide se denominan *flúteres auriculares atípicos*, los cuales pueden ocurrir en una u otra aurícula, y se asocian de manera casi universal con áreas de tejido cicatricial auricular. El flúter de la aurícula izquierda y el de la aurícula izquierda perimitral suelen observarse después de ablación extensa de la aurícula izquierda por fibrilación auricular o de intervención quirúrgica auricular. La presentación clínica es similar a la del flúter auricular común, pero con morfologías de la onda P diferentes **(fig. 245-2)**. Quizá sea difícil distinguirlas de la AT focal y el mecanismo casi siempre se confirma con un estudio electrofisiológico.

TRATAMIENTO

Flúter auricular

El manejo inicial del flúter auricular es similar al que se utiliza para fibrilación auricular (véase más adelante). En presencia de inestabilidad hemodinámica o de síntomas graves está justificada la cardioversión eléctrica. De otro modo, el control de la frecuencia puede lograrse con la administración de bloqueadores del nodo AV, aunque esto suele ser más complicado que para la fibrilación auricular. Se considera que el riesgo de eventos tromboembólicos es similar al que se asocia con fibrilación auricular. Está justificada la anticoagulación antes de la cardioversión para episodios >48 h de duración, y de manera crónica para pacientes que tienen riesgo aumentado de accidente cerebrovascular tromboembólico con base en el sistema de puntaje CHA_2DS_2-VASc **(cuadro 245-1)**.

En el caso de un primer episodio de flúter auricular es razonable efectuar la conversión a ritmo sinusal sin farmacoterapia antiarrítmica. Para episodios recurrentes, cabe considerar farmacoterapia antiarrítmica con sotalol, dofetilida, disopiramida y amiodarona, pero >70% de

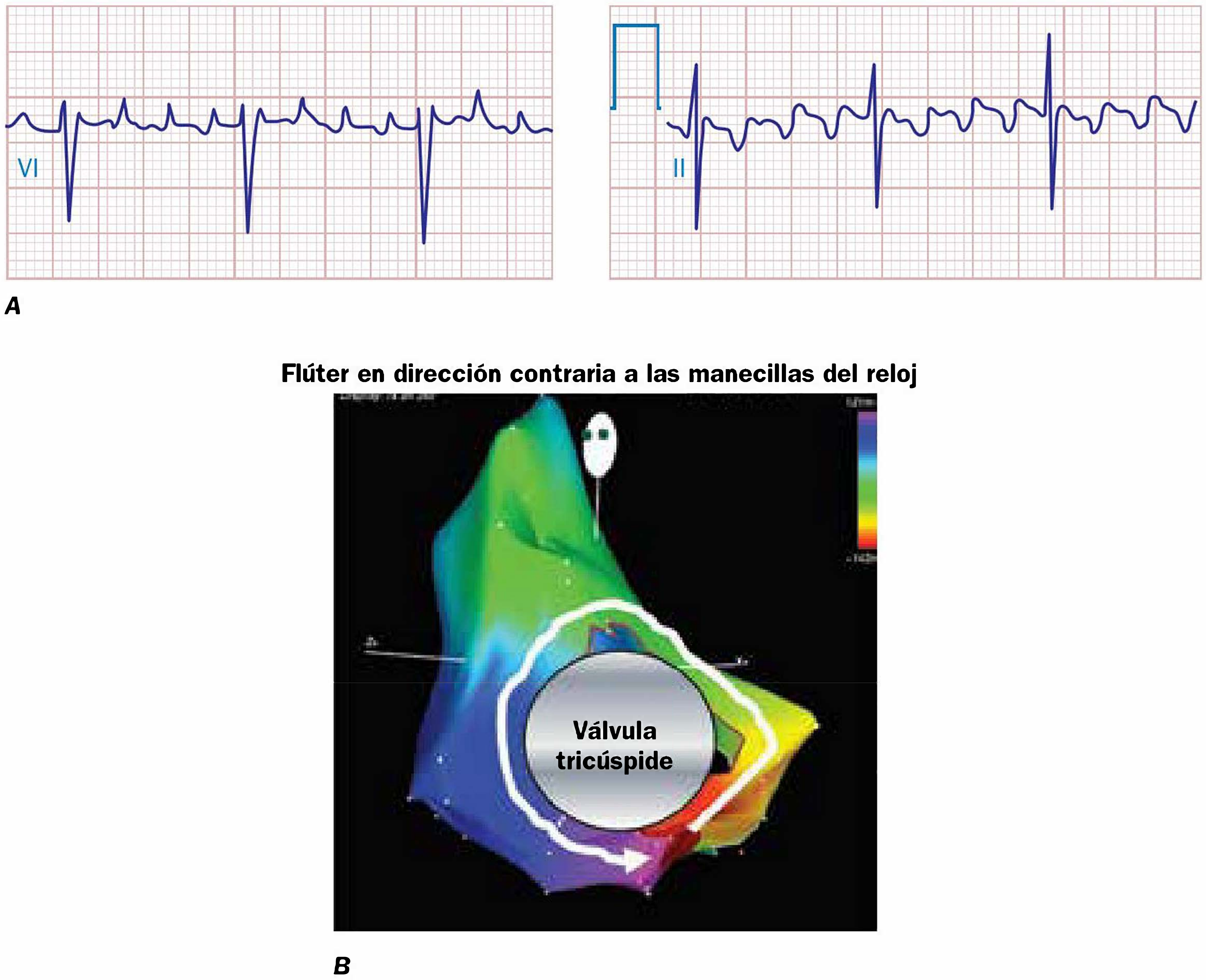


FIGURA 245-1 ***A.*** Flúter común de la aurícula derecha, también conocido como flúter del istmo cavotricúspide, que muestra ondas P positivas en la derivación V_1, y patrón "en dientes de sierra" negativo en la derivación II, característico de rotación en dirección contraria a las manecillas del reloj respecto al anillo de la válvula tricúspide. *(Adaptada de Marchlinski F: The tachyarrhythmias. In Longo DL et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, pp 1878–1900.)*
B. Mapa de la aurícula derecha de flúter común en dirección contraria a las manecillas del reloj. Los colores indican el tiempo de activación, que progresa de rojo a amarillo, verde, azul y púrpura. La vía de reentrada es paralela al anillo tricúspide.

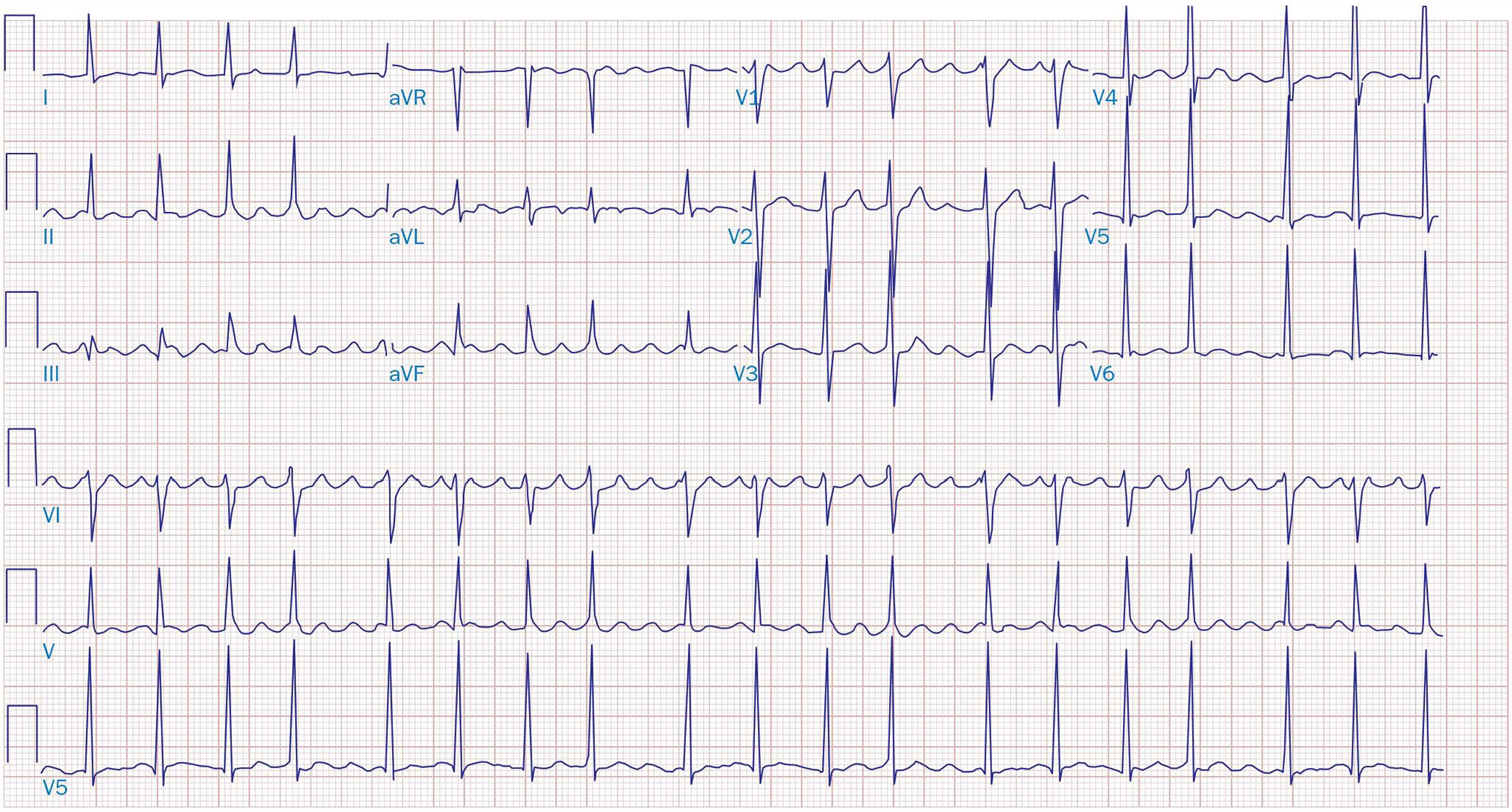


FIGURA 245-2 Flúter auricular en un varón de 52 años de edad, que ocurrió un año después de ablación extensa de la aurícula izquierda por fibrilación auricular persistente. En contraste con el flúter común, las ondas P en las derivaciones V_1 y de la extremidad inferior (II, III y aVF) tienen la misma polaridad (en este caso positiva). Asimismo, la derivación AVL muestra una onda P negativa predominante, congruente con un foco en la aurícula izquierda; sin embargo, la morfología de la onda P usada para diagnosticar el mecanismo de la arritmia y su ubicación es poco fiable en el entorno de fibrosis auricular avanzada, como después de ablación extensa con catéter.

CUADRO 245-1 Valoración de riesgo CHA_2DS_2-VASc y anticoagulantes orales

FACTORES DE RIESGO	PUNTOS		PUNTAJE CHA_2DS_2-VASc	TASA ANUAL ESTIMADA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR[a]
C: insuficiencia cardiaca congestiva	1		0	0
H: hipertensión arterial	1		1	1.3%
A: edad (*age*) ≥75 años	2		2	2.2%
D: diabetes mellitus	1		3	3.2%
S: accidente cerebrovascular (*stroke*) o TIA, embolia	2		4	4.0%
V: enfermedad vascular	1		5	6.7%
A: edad (*age*) 65-75 años	1		6-9	>9%
Sexo: femenino	1			
ANTICOAGULANTES	**MECANISMO**	**EXCRECIÓN**	**CONSIDERACIONES DE DOSIFICACIÓN**	**RIESGO/BENEFICIO**
Warfarina	Antagonista de la vitamina K	Hígado	Se ajusta a INR 2-3 Días hasta alcanzar el efecto terapéutico Múltiples interacciones farmacológicas/alimentarias (p. ej., amiodarona)	Hemorragia importante: 1% por año Hemorragia intracraneal: 0.1-0.6% por año El riesgo de sangrado aumenta con INR >3.5 Es económica
Dabigatrán[b]	Inhibidor de la trombina	Riñón CCr >30 mL/min CCr 15-30 mL/min	 150 mg 2 veces al día 75 mg 2 veces al día Sustrato glucoproteína P (inductores: rifampina, reduce la concentración) (Inhibidores: amiodarona, verapamilo, dronedarona, quinidina) Los inhibidores de la bomba de protones pueden reducir la absorción	 Inicio de acción en horas No hay un fármaco para reversión en presencia de sangrado
Rivaroxabán	Inhibidor de Xa	Riñón CCr ≥50 mL/min CCr 15-50 mL/min	Sustrato glucoproteína P 20 mg al día 15 mg al día	No hay un fármaco para reversión en presencia de sangrado
Apixabán	Inhibidor de Xa	Riñón e hígado Cualesquier dos de: Cr >1.5 mg/100 mL, edad >80 años o peso <60 kg	Sustrato glucoproteína P 5 mg 2 veces al día 2.5 mg 2 veces al día	No hay un fármaco para reversión en presencia de sangrado

[a] Modificado de Lip GY *et al.*: Lancet 379:648, 2012.
Dosificación recomendada por la *U.S. Food and Drug Administration*; otros regímenes se encuentran disponibles fuera de Estados Unidos.
CCr, aclaramiento de creatinina (*creatinine clearance*); Cr, creatinina; INR, índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*); TIA, ataque isquémico transitorio (*transient ischemic attack*).

los pacientes experimentan recurrencias. Para episodios recurrentes de flúter auricular común, la ablación con catéter del istmo cavotricúspide suprime la arritmia en >90% de los pacientes, con un riesgo bajo de complicaciones que se relacionan en su mayor parte con el acceso vascular, y rara vez con bloqueo cardiaco. Alrededor de 50% de los pacientes que se presentan con flúter auricular presentan fibrilación auricular en el transcurso de cinco años después del diagnóstico, lo cual es una consideración importante en sujetos con un perfil de alto riesgo para tromboembolia.

TAQUICARDIA AURICULAR MULTIFOCAL

La AT multifocal (MAT, *multifocal AT*) se caracteriza por un ritmo con al menos tres morfologías de onda P distintas, con frecuencias por lo general de 100-150 latidos/min. A diferencia de la fibrilación auricular, hay intervalos isoeléctricos evidentes entre las ondas P (fig. 245-3) y la frecuencia auricular es más lenta. Es probable que el mecanismo sea una automaticidad desencadenada a partir de múltiples focos auriculares; por lo general se encuentra en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y enfermedad aguda.

La terapia para MAT se dirige a tratar la enfermedad subyacente y corregir cualquier anormalidad metabólica presente. La cardioversión eléctrica es ineficaz. El uso de bloqueadores de los canales de calcio, verapamilo o diltiazem puede ralentizar las frecuencias auricular y ventricular. Los pacientes con enfermedad pulmonar grave a menudo no toleran la terapia con β bloqueadores. La MAT puede mostrar respuesta a la amiodarona, pero por lo general se evita la terapia a largo plazo con este fármaco debido a la toxicidad que provoca, en particular fibrosis pulmonar.

FIGURA 245-3 Taquicardia auricular multifocal. Tira de ritmo obtenida a partir de un paciente con enfermedad pulmonar grave durante una enfermedad aguda. Las *flechas* indican tres morfologías de onda P distintas.

LECTURAS ADICIONALES

Page RL *et al.*: 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 133:e506, 2016.

Rahman F *et al.*: Atrial flutter: clinical risk factors and adverse outcomes in the Framingham Heart Study. Heart Rhythm 13:233, 2016.

246 Fibrilación auricular

Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

La fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation*) se caracteriza por activación auricular desorganizada, rápida e irregular, con pérdida de la contracción auricular, y por una frecuencia ventricular irregular determinada por la conducción del nódulo auriculoventricular (AV) **(fig. 246-1)**. En un paciente no tratado, la frecuencia ventricular tiende a ser rápida y variable, de 120-160 latidos/min (lpm), pero en algunos pacientes excede 200 lpm. Los pacientes con hipertonía vagal o con enfermedad de conducción del nódulo AV quizá tengan frecuencias ventriculares más lentas.

La AF es la arritmia sostenida más común, y es un problema de salud pública importante. La prevalencia aumenta con la edad, y >95% de los pacientes con AF tienen >60 años. La prevalencia a los 80 años de edad se acerca al 10%. El riesgo, a lo largo de la vida, de presentar AF para varones de 40 años de edad, es ~25%. La AF es un poco más común en varones que en mujeres y más frecuente en sujetos caucásicos que en los de raza negra. Los factores de riesgo para aparición de la AF, además de la edad y enfermedad cardiaca subyacente, son hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatía, obesidad y apnea del sueño. La AF se asocia con un incremento de 1.5-1.9 veces del riesgo de mortalidad después de estabilizar la cardiopatía subyacente. La AF también se asocia a un mayor riesgo de presentar insuficiencia cardiaca y viceversa –los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen un mayor riesgo de presentar AF–. La AF quintuplica el riesgo de accidentes cerebrovasculares y se estima que es la causa de 25% de estos. También incrementa el riesgo de demencia y de accidentes cerebrovasculares silentes detectados mediante MRI. Aunque la AF es un marcador para otros factores predictivos de mortalidad y morbilidad, como la gravedad de la enfermedad cardiaca, es difícil determinar el grado que se le puede atribuir a la AF en el aumento de la mortalidad y morbilidad en sí.

La AF, en ocasiones, se asocia con factores precipitantes agudos como hipertiroidismo, intoxicación aguda por alcohol, o con cuadros agudos, como infarto de miocardio o embolia pulmonar. La AF aparece hasta en un 30% de los pacientes en recuperación de alguna intervención quirúrgica cardiaca, asociada con pericarditis inflamatoria.

El patrón clínico de la AF sugiere los aspectos fisiopatológicos subyacentes (fig. 246-1). La AF paroxística se define por episodios que comienzan de manera espontánea y cesan en el transcurso de los primeros siete días. Esta entidad a menudo comienza por pequeños focos de reentrada o de estimulación rápida que activan las vainas del músculo auricular que se extienden hacia las venas pulmonares (PV, *pulmonary veins*). La ablación con catéter neutraliza dichos focos, y por lo general suprime la AF paroxística, aunque algunos pacientes también tienen focos iniciadores en otros sitios. Esto suele ocurrir en pacientes de edad más avanzada y en quienes tienen alguna cardiopatía subyacente más grave. La AF persistente tiene una duración más prolongada (>7 días) y, en muchos casos, continuará por tiempo indefinido a menos que se realice cardioversión; ésta puede ir seguida por periodos prolongados de ritmo sinusal. Al igual que con la AF paroxística, los episodios se suelen iniciar por activación rápida de focos dentro de las PV, pero otros sitios que no son la PV, como las vainas de miocardio en torno a la vena cava superior (SVC, *superior vena cava*) o el seno coronario se encuentran más a menudo que cuando la AF es paroxística. Además, es probable que la persistencia de la AF se vea facilitada por anomalías estructurales y electrofisiológicas auriculares, en particular la fibrosis que desacopla las fibras auriculares, lo cual promueve la reentrada y la automaticidad focal. En pacientes con AF persistente de larga evolución (mayor de un año) por lo general hay fibrosis importante, y es difícil restituir el ritmo sinusal y mantenerlo. Algunos pacientes progresan con los años desde AF paroxística hacia AF persistente. Si bien la fibrosis que aparece con el envejecimiento y la hipertrofia auricular en respuesta a hipertensión y otras cardiopatías, parecen ser factores promotores importantes, el remodelado electrofisiológico que afecta la conducción y la refractariedad también aparece en respuesta a la taquicardia crónica; así, la AF promueve AF.

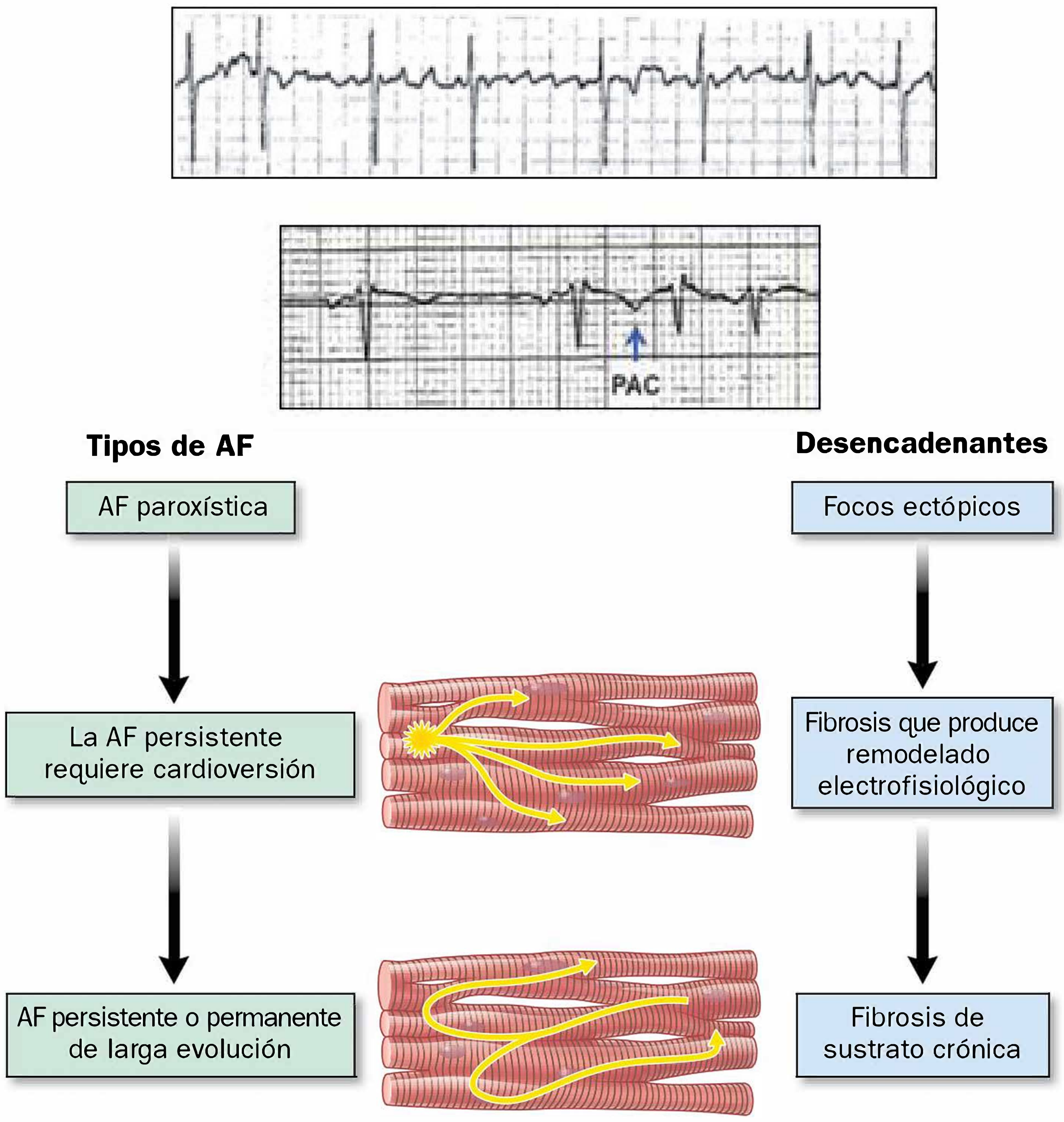


FIGURA 246-1 Tira de ritmo de fibrilación auricular (AF) que muestra ausencia de ondas P bien definidas y una respuesta ventricular irregular. El diagrama describe tipos de fibrilación auricular. La AF paroxística se inicia por latidos prematuros, como se muestra en la tira de ritmo (*flecha*) después de dos latidos sinusales. Los focos desencadenantes suelen ser causa importante de esta arritmia. En muchos pacientes la AF persistente se asocia con remodelado estructural y electrofisiológico auricular, así como con focos desencadenantes. La AF persistente de larga evolución se asocia con mayor remodelado estructural con fibrosis auricular y remodelado electrofisiológico.

Las consecuencias clínicas de la AF se relacionan con las frecuencias ventriculares rápidas, la pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular y la predisposición a la formación de trombos en la orejuela de la aurícula izquierda, con potencial embolización. Las manifestaciones varían con la frecuencia ventricular y la cardiopatía y comorbilidades subyacentes. Las frecuencias rápidas pueden causar colapso hemodinámico o exacerbación de insuficiencia cardiaca, sobre todo en pacientes con función cardiaca alterada, miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada. La intolerancia al ejercicio y una fácil fatigabilidad son comunes, a pesar de la ausencia de palpitaciones en muchos pacientes. En ocasiones se describen mareos o síncopes debido a las pausas, cuando la AF anula el ritmo sinusal **(fig. 246-2)**. La función ventricular deprimida asociada con miocardiopatía se puede desarrollar en respuesta a la taquicardia crónica (frecuencias mantenidas de >100-110 lpm), es probablemente más común en pacientes que no perciben palpitaciones, por lo que no suelen buscar atención médica hasta que aparecen síntomas de insuficiencia cardiaca. Las miocardiopatías relacionadas con la taquicardia, por lo general, son reversibles con el control de la frecuencia ventricular.

El tratamiento para AF depende principalmente por los síntomas del paciente, el efecto hemodinámico de la AF, la duración de ésta, el riesgo de accidente cerebrovascular y la enfermedad cardiaca subyacente. La *AF de comienzo reciente* que produce hipotensión, edema pulmonar o angina graves debe ser tratada con cardioversión eléctrica, empezando con un choque eléctrico sincronizado del QRS de 200 J, en circunstancias ideales, después de que se logre sedar o anestesiar al paciente. Si con esto no se elimina la AF puede probarse una descarga de mayor intensi-

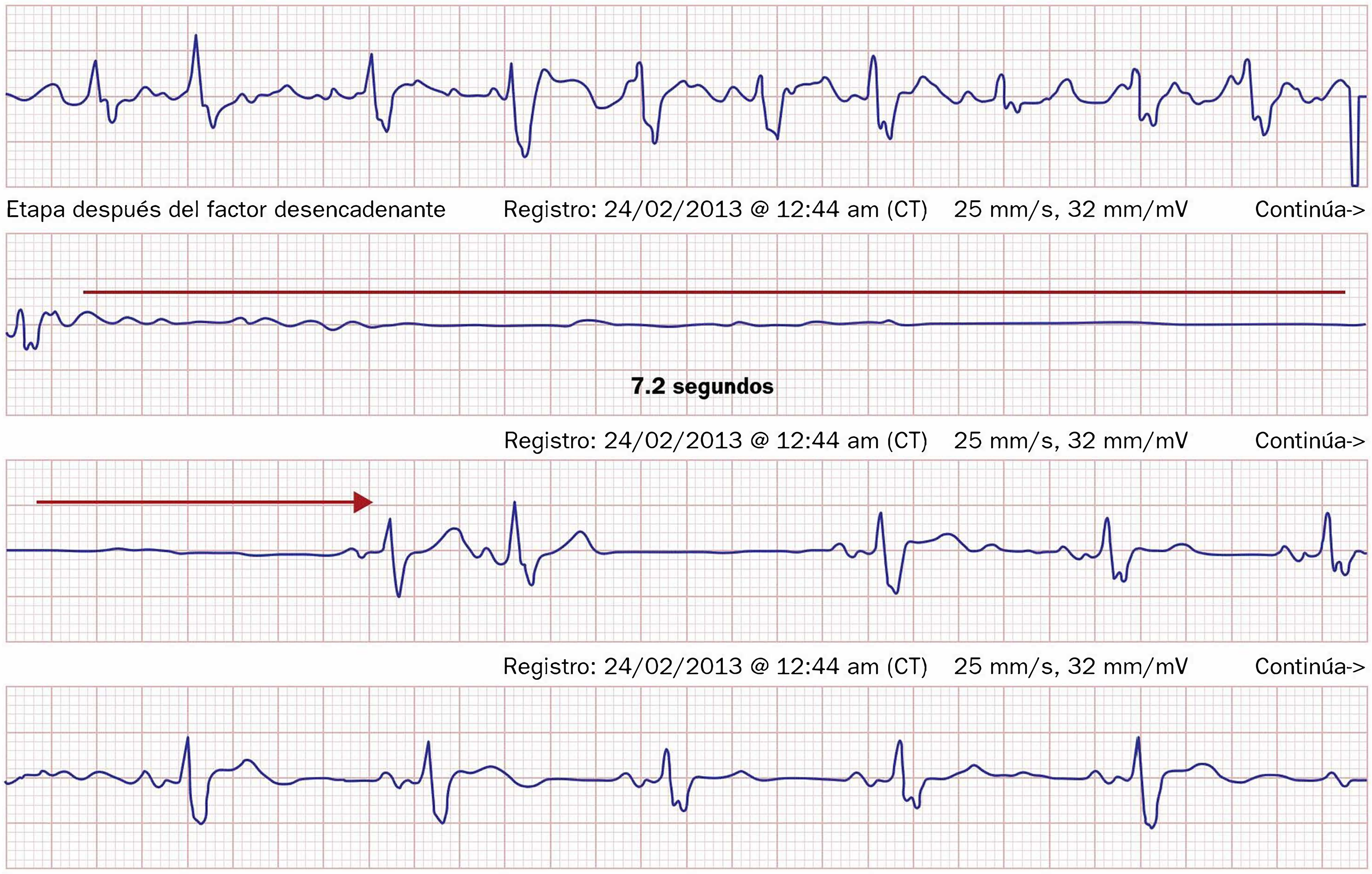


FIGURA 246-2 Tira de ritmo continua de un paciente con síndrome de taquicardia-bradicardia. Aparece fibrilación auricular en la parte superior y termina de manera súbita en el segundo trazo, con paro auricular y ventricular durante 7.2 s hasta la reanudación del ritmo sinusal. El paciente experimentó síncope.

dad y colocar en sitios diferentes los electrodos. La administración de ibutilida por vía intravenosa (IV) disminuye el requerimiento de energía para desfibrilación auricular, y quizá puede ser útil para la AF que termina y reaparece, pero no debe usarse en pacientes con un intervalo QT prolongado o disfunción grave del ventrículo izquierdo, por riesgo elevado de desarrollar taquicardia ventricular polimorfa de *torsade des pointes*. Si el paciente se encuentra estable, el manejo inmediato comprende control de la frecuencia para aliviar síntomas o prevenirlos, y valorar si se justifica la anticoagulación para disminuir el riesgo de ataque cerebrovascular. A continuación, debe considerarse si es factible administrar tratamiento para restituir el ritmo sinusal y mantenerlo o si se permitirá que el paciente continúe en AF y se manejará con control de la frecuencia y medidas para prevenir el accidente cerebrovascular. Cuando se intenta restituir el ritmo sinusal es crucial considerar el riesgo de ataque cerebrovascular. Si la duración de la AF no está clara o se sabe que es >48 h, debe comenzarse anticoagulación antes de la cardioversión. Hay debate respecto a las estrategias de anticoagulación para AF de nuevo inicio. En ausencia de contraindicaciones, por lo general es apropiado iniciar de inmediato anticoagulación sistémica con heparina o con un anticoagulante oral cuyo inicio de acción sea rápido, mientras se evalúa y valoran otras terapias.

CARDIOVERSIÓN Y ANTICOAGULACIÓN

La principal fuente de tromboembolia y ataque cerebrovascular en la AF es la formación de trombo en la orejuela de la aurícula izquierda, donde el flujo está relativamente estancado, aunque en ocasiones el trombo puede formarse en otros lugares. Tras la conversión de una AF prolongada hacia el ritmo sinusal, la recuperación de la función mecánica auricular puede retrasarse semanas, de modo que pueden formarse trombos incluso durante ritmo sinusal. Cuando la AF es mayor de 48 h y en pacientes con alto riesgo de tromboembolia, como son aquellos pacientes con estenosis mitral o miocardiopatía hipertrófica, la conversión a ritmo sinusal se asocia con un riesgo aumentado de tromboembolia, la cual puede aparecer precozmente o varios días después de la restitución del ritmo sinusal, si no se ponen en marcha medidas de anticoagulación apropiadas.

La cardioversión *en el transcurso de las primeras 48 h del inicio de la AF* es una práctica habitual en pacientes que no han sido anticoagulados, siempre y cuando no tengan riesgo alto de accidente cerebrovascular, como ocurre en pacientes con antecedentes de eventos embólicos, estenosis mitral reumática o miocardiopatía hipertrófica con agrandamiento notorio de la aurícula izquierda. Tales pacientes de bajo riesgo con episodios recurrentes de AF deben ser instruidos para que notifiquen a su médico el inicio de la AF, con el fin de realizar la cardioversión en el transcurso de las primeras 48 horas.

Si la duración de la AF excede 48 h o se desconoce su duración, debe preocupar una posible tromboembolia posterior a la cardioversión, incluso en pacientes que se consideran de bajo riesgo (CHA_2DS_2-VASc de 0 o 1 [véase más adelante]) para accidentes cerebrovasculares. Hay dos estrategias para mitigar el riesgo relacionado con la cardioversión. Una opción es administrar anticoagulación de manera continua durante tres semanas antes de la cardioversión, y mantenerla un mínimo de cuatro semanas después de ésta. La segunda opción es empezar la anticoagulación y realizar un ecocardiograma transesofágico con la finalidad de determinar si hay trombo en la orejuela de la aurícula izquierda. Si no lo hay, puede realizarse la cardioversión y continuar la anticoagulación durante un mínimo de cuatro semanas para permitir tiempo a la recuperación de la función mecánica auricular. En uno u otro caso, la cardioversión de AF se asocia con un riesgo considerable de recurrencia, que en ocasiones es asintomática. El mantenimiento de anticoagulación a más largo plazo se considera según el riesgo individual del paciente para eventos isquémicos cerebrovasculares, que puede estimarse a través de la escala CHA_2DS_2-VASc.

CONTROL DE LA FRECUENCIA

El control inmediato de la frecuencia se logra con β bloqueadores, con los bloqueadores de los canales de calcio, como son verapamilo y diltiazem, o con ambos, administrados por vía intravenosa u oral, según lo justifique la urgencia de la situación clínica. Puede añadirse digoxina, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardiaca, si los efectos inotrópicos negativos y otros efectos adversos de los β bloqueadores y los bloqueadores de los canales de calcio limitan su uso. La digoxina carece de efectos inotrópicos negativos, pero es menos eficaz para ralentizar la frecuencia ventricular en la AF, en particular cuando el tono simpático es alto. Muestra sinérgica con otros fármacos bloqueadores del nódulo AV. En algunos estudios, su uso se ha asociado con incremento de la mortalidad. De manera general, el objetivo es el control precoz de la frecuencia cardiaca, disminuyendo la frecuencia ventricular a <100/min, pero para ello es necesario valorar la situación clínica del paciente y los efectos adversos de los medicamentos para el control de la frecuencia.

CONTROL A LARGO PLAZO DE LA FRECUENCIA

En pacientes que permanecen en AF crónica, el objetivo del control de la frecuencia es aliviar y prevenir el deterioro de la función ventricular por frecuencias excesivas. Los bloqueadores β adrenérgicos y los bloqueadores de los canales de calcio a menudo se usan en combinación. Cuando estos fármacos resultan insuficientes se añade digoxina de manera selectiva. Los síntomas relacionados con el esfuerzo suelen indicar control inadecuado de la frecuencia, que debe evaluarse en situación de esfuerzo y ajustar el tratamiento en consecuencia. El objetivo inicial es una frecuencia

cardiaca en reposo <80 lpm, que aumenta a <100 lpm con esfuerzo leve, como caminar. Si se dificulta ralentizar la frecuencia ventricular hasta ese grado, es aceptable permitir una frecuencia en reposo de hasta 110 lpm, siempre y cuando no cause síntomas y la función ventricular sea normal. Está justificada la evaluación periódica de la función ventricular porque algunos pacientes presentan miocardiopatía inducida por taquicardia. Si es difícil alcanzar un control adecuado de la frecuencia en pacientes con AF, debe considerar con mayor fuerza la idea de restituir el ritmo sinusal (véase más adelante). La ablación con catéter de la unión AV para generar un bloqueo cardiaco y el implante de un marcapasos permanente, permitirán alcanzar de manera fiable el control de la frecuencia sin la necesidad de fármacos bloqueadores del nódulo AV, pero hará indispensable el uso de marcapasos de por vida. La estimulación apical del ventrículo derecho induce una activación ventricular disincrónica que puede deprimir la función ventricular en algunos pacientes. Es factible utilizar un marcapasos biventricular o marcapasos directo del haz de His para minimizar el grado de disincronía ventricular.

PREVENCIÓN DE ACCIDENTES CEREBROVASCULARES EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

En la mayoría de los pacientes está justificada la anticoagulación crónica, pero la elección de la terapia debe personalizarse con base, tanto en el perfil del paciente, como en los riesgos y beneficios de cada fármaco. La anticoagulación está justificada en pacientes con estenosis mitral, miocardiopatía hipertrófica y en quienes presentan un antecedente de evento isquémico cerebrovascular. A menudo se considera que los pacientes sin estenosis mitral tienen AF no valvular. El puntaje en la CHA_2DS_2-VASc **(cuadro 246-1)** se emplea para estimar el riesgo de accidente cerebrovascular en estos pacientes. Se recomienda anticoagulación para un puntaje ≥2 y debe tenerse en cuenta su empleo en pacientes con una puntuación de 1. La estrategia en enfermos con AF paroxística es la misma que se sigue en aquéllos con AF persistente. Muchos pacientes que parecen tener episodios de AF poco frecuentes, a menudo tienen episodios asintomáticos, que los ponen en riesgo. La ausencia de AF durante la vigilancia periódica no basta para considerar que el riesgo es bajo. El papel de la monitorización continua con registradores o marcapasos implantados aún no está claro para orientar la anticoagulación en pacientes con un perfil de riesgo incierto.

Las principales opciones para anticoagulación son dabigatrán, un inhibidor de la antitrombina, los inhibidores del factor Xa rivaroxabán, apixabán y edoxabán, y warfarina, un antagonista de la vitamina K. Los fármacos antiplaquetarios solos, por lo general, no bastan. En la AF no valvular, la warfarina disminuye 64% el riesgo anual de ataque cerebrovascular, en comparación con el placebo, y 37% en comparación con la terapia antiplaquetaria. Los pacientes con AF que tienen riesgo aumentado de accidente cerebrovascular también tienen riesgo aumentado de tromboembolia venosa, que parece ser más bajo con anticoagulación por vía oral. Los anticoagulantes de acción directa dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán no fueron inferiores a la warfarina en estudios individuales, y un análisis de datos combinados sugiere superioridad para la warfarina por márgenes absolutos pequeños de 0.4-0.7% en la reducción de mortalidad, ataque cerebrovascular, sangrado importante y hemorragia intracraneal. La warfarina es el fármaco que se recomienda para pacientes con estenosis mitral reumática o válvulas cardiacas mecánicas. Los nuevos anticoagulantes de acción directa no se han probado en cardiopatía reumática, y un inhibidor directo de la trombina no previene de eventos tromboembólicos en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas. Entre los inconvenientes de la warfarina está el que requiere varios días para alcanzar un efecto terapéutico (tiempo de protrombina [PT, *prothrombin time*]/índice internacional

CUADRO 246-1 Valoración de riesgo CHA_2DS_2-VASc y anticoagulantes orales

FACTORES DE RIESGO	PUNTOS		PUNTAJE CHA_2DS_2-VASc	TASA ANUAL ESTIMADA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR[a]
C: insuficiencia cardiaca congestiva	1		0	0
H: hipertensión	1		1	1.3%
A: edad (*age*) ≥75 años	2		2	2.2%
D: diabetes mellitus	1		3	3.2%
S: accidente cerebrovascular (*stroke*) o TIA, embolia	2		4	4.0%
V: enfermedad vascular	1		5	6.7%
A: edad (*age*) 65-75 años	1		6-9	>9%
Sexo: femenino	1			
ANTICOAGULANTES	**MECANISMO**	**EXCRECIÓN**	**CONSIDERACIONES DE DOSIFICACIÓN**	**RIESGO/BENEFICIO**
Warfarina	Antagonista de la vitamina K	Hígado	Se ajusta a INR 2-3 Días hasta alcanzar el efecto terapéutico Múltiples interacciones farmacológicas/alimentarias (p. ej., amiodarona)	Hemorragia importante: 1% por año Hemorragia intracraneal: 0.1-0.6% por año El riesgo de sangrado aumenta con INR >3.5 Es económica
Dabigatrán[b]	Inhibidor de la trombina	Riñón CCr >30 mL/min CCr 15-30 mL/min	150 mg dos veces al día 75 mg dos veces al día Sustrato P-glucoproteína (inductores: rifampina, reduce la concentración) (Inhibidores: amiodarona, verapamil, dronedarona, quinidina) Los inhibidores de la bomba de protones pueden reducir la absorción	Inicio de acción en horas Agente reversor de hemorragia disponible
Rivaroxabán	Inhibidor de Xa	Riñón CCr ≥50 mL/min CCr 15-50 mL/min	Sustrato P-glucoproteína 20 mg al día 15 mg al día	Está en desarrollo un fármaco para reversión en presencia de sangrado
Apixabán	Inhibidor de Xa	Riñón e hígado Al menos 2 de: Cr >1.5 mg/100 mL, edad >80 años o peso <60 kg	Sustrato glucoproteína P 5 mg dos veces al día 2.5 mg dos veces al día	Está en desarrollo un fármaco para reversión en presencia de sangrado
Edoxabán	Inhibidor de Xa	Riñón e hígado CCr >60 <95 mL/min CCr 15-60 mL/min	Sustrato glucoproteína P 60 mg 30 mg	

[a] Modificado de GY Lip *et al*.: Lancet 379:648, 2012. [b] Dosificación recomendada por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; fuera de dicho país hay otros regímenes.
CCr, aclaramiento de creatinina (*creatinine clearance*); Cr, creatinina; INR, índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*); TIA, ataque isquémico transitorio (*transient ischemic attack*).

normalizado [INR, *International Normalized Ratio* >2), requiere monitorización del PT/INR para ajustar la dosis, y tiene innumerables interacciones farmacológicas y con alimentos que pueden disminuir la colaboración del paciente. Los fármacos de acción directa son más fáciles de usar y alcanzan anticoagulación fiable en muy corto plazo, sin requerir ajuste de la dosis con pruebas sanguíneas. Dabigatrán, rivaroxabán y apixabán tienen excreción renal, por lo que no pueden usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <15 mL/min) y requieren ajustes de la dosis en presencia de deterioro renal moderado, lo cual es motivo de preocupación en particular en pacientes ancianos, quienes tienen mayor riesgo de hemorragia. La excreción también puede ser influida por inductores e inhibidores de la glucoproteína-P. La anticoagulación con warfarina puede revertirse mediante la administración de plasma fresco congelado y vitamina K. El idarucizumab se usa para revertir el dabigatrán, y están en fase de desarrollo fármacos para revertir los inhibidores de Xa (andexanet α y ciraparantag). Por ahora, el sangrado que ocurre durante el uso de inhibidor de Xa debe manejarse con cuidados de soporte, con la expectativa de que la coagulación mejore al cabo de 12 h a medida que se excreta y elimina el anticoagulante.

Los fármacos antiplaquetarios, ácido acetilsalicílico y clopidogrel, son inferiores a la warfarina para la prevención de accidentes cerebrovasculares en presencia de AF y no presentan menor riesgo de sangrado. La combinación de clopidogrel con aspirina es mejor que este último solo para la prevención de ataque cerebrovascular, pero es inferior a la warfarina y plantea un mayor riesgo de sangrado que el ácido acetilsalicílico solo.

El principal riesgo de la anticoagulación es la hemorragia. El sangrado grave que requiere transfusión o el sangrado intracraneal ocurre en ~1% de los pacientes por año en tratamiento con warfarina. Los anticoagulantes de acción directa parecen plantear un riesgo más bajo de sangrado intracraneal en comparación con la warfarina, sin afectar su acción anticoagulante. Entre los factores de riesgo de hemorragia están la edad >65-75 años, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, sangrado previo y uso excesivo de alcohol o de antiinflamatorios no esteroideos. En pacientes que requieren terapia antiplaquetaria doble (p. ej., aspirina y clopidogrel) después de la implantación de endoprótesis en una arteria coronaria o en una arteria periférica, hay incremento considerable del riesgo de sangrado cuando se agrega anticoagulación VO estándar con warfarina o un anticoagulante de acción directa. No está clara la combinación de fármacos óptima para pacientes con AF que también requieren terapia antiplaquetaria.

La anticoagulación crónica está contraindicada en algunos pacientes debido a riesgos de sangrado. Ya que casi todos los trombos auriculares se originan en la orejuela auricular izquierda, cabe considerar la extirpación quirúrgica de la orejuela combinada con la técnica del laberinto auricular, para dichos pacientes, aunque no se ha mostrado de manera inequívoca que la extirpación de la orejuela disminuya el riesgo de tromboembolia. También hay dispositivos que se colocan por vía percutánea que ligan u ocluyen la orejuela auricular izquierda. Parecen no ser inferiores a la warfarina con respecto a la disminución del riesgo de accidente cerebrovascular y se consideran en pacientes que tienen alto riesgo de tromboembolia asociado a alto riesgo de sangrado por anticoagulación oral crónica.

CONTROL DEL RITMO

La AF se asocia con obesidad, hipertensión, consumo excesivo de alcohol y apnea del sueño. El control de estos factores de riesgo suele reducir de forma considerable los episodios de AF y es útil para todos los pacientes.

La decisión de administrar fármacos antiarrítmicos o de efectuar ablación con catéter para intentar mantener el ritmo sinusal (lo que suele denominarse "estrategia de control del ritmo") depende fundamentalmente de los síntomas del paciente y sus preferencias respecto a los beneficios y riesgos de los tratamientos. En general, en los pacientes que mantienen ritmo sinusal la supervivencia es mayor que en quienes siguen presentando AF, esto quizá se deba a que la AF persistente es un marcador de gravedad de la enfermedad. En estudios aleatorizados, la administración de medicamentos antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal no mejoró la supervivencia o disminuyó los síntomas en comparación con una estrategia de control de la frecuencia, y el grupo que recibió farmacoterapia tuvo un mayor número de hospitalizaciones. La eficacia y la toxicidad desalentadoras producidas por los antiarrítmicos disponibles, así como el sesgo de selección de pacientes, quizá influyeron sobre los resultados de estos estudios. Se desconocen el impacto de la ablación con catéter sobre la mortalidad, pero se encuentra en proceso de estudio con estudios aleatorizados, controlados. Por lo general se selecciona una estrategia de control del ritmo para pacientes con AF paroxística sintomática, episodios recurrentes de AF persistente sintomática, AF con control difícil de la frecuencia, y AF que ha dado lugar a función ventricular deprimida o que agrava insuficiencia cardiaca. En pacientes más jóvenes es más probable que se favorezca una estrategia de control del ritmo que en pacientes sedentarios o ancianos en quienes el control de la frecuencia se alcanza con mayor facilidad. Incluso si al parecer se mantiene ritmo sinusal, se recomienda anticoagulación de acuerdo con el perfil de riesgo de eventos isquémicos cerebrovascular según la puntuación de la escala CHA_2DS_2-VASc, porque son frecuentes los episodios asintomáticos de AF. Después de un primer episodio de AF persistente es razonable usar una estrategia en la que se usen fármacos bloqueadores del nódulo AV, cardioversión y anticoagulación, además de abordar posibles factores agravantes. Si las recurrencias son poco frecuentes es razonable pensar en la cardioversión periódica.

Farmacoterapia para mantener el ritmo sinusal El objetivo de la terapia farmacológica es mantener el ritmo sinusal o disminuir episodios de AF. Los riesgos y efectos secundarios de fármacos antiarrítmicos constituyen una consideración importante en la selección del tratamiento. La farmacoterapia puede instaurarse una vez se haya establecido el ritmo sinusal o previo a la cardioversión. Los bloqueadores β adrenérgicos y los bloqueadores de los canales de calcio ayudan a controlar la frecuencia ventricular, mejoran los síntomas y poseen un perfil de riesgo bajo, pero son poco eficaces para prevenir episodios de AF. Los bloqueadores de los canales de sodio clase I (flecainida, propafenona, disopiramida, entre otros) son opciones para sujetos sin cardiopatía estructural significativa, pero por sus efectos inotrópicos negativos y proarrítmicos justifican su contraindicación en pacientes con coronariopatía o insuficiencia cardiaca. Se han administrado fármacos de clase III, sotalol y dofetilida, a pacientes con enfermedad coronaria o enfermedad cardiaca estructural, pero conlleva un riesgo de ~3% de inducir prolongación excesiva de QT y taquicardia ventricular polimorfa de *torsade des pointes*. La dofetilida sólo debe emplearse en medio hospitalario, con vigilancia electrocardiográfica; muchos médicos recomiendan también estas medidas en el uso del sotalol. La dronedarona aumenta la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Estos fármacos tienen eficacia moderada en sujetos con AF paroxística, de los cuales sólo el 30-50% se verán beneficiados. La amiodarona es más eficaz, manteniendo el ritmo sinusal, alrededor de dos terceras partes de los pacientes. Se puede administrar a personas con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria. De igual forma, >40% de los pacientes en tratamiento con amiodarona a largo plazo experimentarán toxicidad por este fármaco.

ABLACIÓN CON CATÉTER Y QUIRÚRGICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La ablación mediante catéter evita toxicidades de fármacos antiarrítmicos, pero los riesgos y la eficacia del procedimiento dependen de la experiencia del médico. En pacientes con AF paroxística sin tratamiento previo pero recurrente, la ablación con catéter tiene eficacia levemente mejor en comparación con la farmacoterapia antiarrítmica y es superior a los fármacos antiarrítmicos para pacientes que tienen AF recurrente a pesar de farmacoterapia. El control a largo plazo de AF es más difícil de alcanzar en pacientes con AF persistente, quizá porque en ellos la anormalidad auricular es más extensa y tienen comorbilidades mayores asociadas.

La ablación con catéter comprende cateterismo cardiaco, punción a través del tabique interauricular y ablación con radiofrecuencia o crioablación para aislar eléctricamente las regiones de la aurícula izquierda alrededor de la PV, lo que suprime la capacidad de focos desencadenantes en estas regiones para iniciar AF, lo que también puede tener repercusiones sobre el sustrato para reentrada en la aurícula izquierda. Se requieren áreas extensas de ablación y los huecos en áreas de ablación ya cicatrizadas o la aparición de nuevos sitios desencadenantes fuera de la PV hacen necesario repetir el procedimiento en 20-50% de los pacientes.

En pacientes con AF paroxística, el ritmo sinusal se mantiene durante más de un año después de un procedimiento de ablación en ~60% de los pacientes, y se alcanza en 70-80% de los pacientes después de procedimientos múltiples. En muchos individuos aumenta la capacidad de respuesta a fármacos antiarrítmicos después del procedimiento. La ablación es menos eficaz en pacientes con AF persistente, y en particular AF persistente de larga evolución cuando se asocia con enfermedad cardiaca y comorbilidades más extensas. A menudo se requiere ablación más extensa dirigida a áreas que probablemente apoyan la reentrada en regiones fuera del antro venoso pulmonar pero adyacentes a él. No hay una estrategia aprobada para seleccionar blancos de ablación fuera de las regiones antrales de la PV, y se han seguido diversos métodos para ello. La ablación de áreas de actividad rápida durante AF o la creación de líneas de ablación para bloquear la conducción a través de regiones de las aurículas no mejoró los resultados en algunos estudios. Otros objetivos de ablación son focos que se activan en respuesta al isoproterenol, áreas de fibrosis auricular y regiones con activación congruente con rotores de reentrada durante la AF. A menudo

se requiere más de un procedimiento de ablación para mantener el ritmo sinusal en pacientes con AF persistente y AF persistente de larga evolución.

La ablación con catéter plantea un riesgo de 2-7% de complicaciones graves relacionadas con el procedimiento, entre ellas accidente cerebrovascular (0.5-1%), taponamiento cardiaco (1%), parálisis del nervio frénico, sangrado en zona de punción de acceso femoral y sobrecarga de líquido con insuficiencia cardiaca, que pueden aparecer 1-3 días después del procedimiento. Es importante reconocer la posibilidad de presentación tardía de algunas complicaciones. La ablación dentro de la PV en ocasiones lleva a estenosis de la PV, que se presenta semanas a meses después del procedimiento, con disnea o hemoptisis. El esófago colinda con la pared posterior de la aurícula izquierda, donde queda sujeto a lesión, y quizá se formen úlceras esofágicas justo después del procedimiento que rara vez producen una fístula entre la aurícula izquierda y el esófago (la incidencia estimada es <0.1%), la cual se presenta como endocarditis y accidente cerebrovascular entre 10 días a tres semanas después del procedimiento. El diagnóstico temprano de fístula auriculoesofágica es importante, porque si el diagnóstico es tardío lleva a la muerte. El diagnóstico se realiza mediante tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax con contraste por vía oral e intravenosa. En pacientes con sospecha de fístula debe evitarse practicar endoscopia debido al riesgo de émbolo de aire/líquido esofágico. Se requiere reparación definitiva de la fístula auriculoesofágica mediante intervención quirúrgica cardiotorácica urgente.

La ablación quirúrgica de la AF se efectúa con frecuencia al mismo tiempo que la intervención quirúrgica de válvula cardiaca o de arteria coronaria, y menos frecuentemente como un procedimiento único. Sin embargo, para pacientes con AF persistente, los procedimientos quirúrgicos o híbridos parecen tener una eficacia única más alta que la ablación con catéter. Los riesgos comprenden lesión del nódulo sinusal que requiere implantación de marcapasos. La extirpación quirúrgica de la orejuela de la aurícula izquierda quizá disminuya el riesgo de accidente cerebrovascular, aunque llegan a formarse trombos en el remanente de la orejuela o si la ligadura de ésta es incompleta.

LECTURAS ADICIONALES

Calkins H *et al.*: 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Heart Rhythm 9:632.e21, 2012.

Cox JL: Effective practical management of patients with atrial fibrillation when using new oral anticoagulants. Ann Med 47:278, 2015.

Douketis JD *et al.*: Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 373:823, 2015.

Freedman B *et al.*: Stroke prevention in atrial fibrillation. Lancet 388:806, 2016.

January CT *et al.*: 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 130:2071, 2014.

Kirchhof P *et al.*: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 37:2893, 2016.

Masoudi FA *et al.*: 2015 ACC/HRS/SCAI left atrial appendage occlusion device societal overview. Heart Rhythm 12:e122, 2015.

Nair KK *et al.*: Atrioesophageal fistula: A review. J Atr Fibrillation 8:1331, 2015.

Nyong J *et al.*: Efficacy and safety of ablation for people with nonparoxysmal atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 11:CD012088, 2016.

Voskoboinik A *et al.*: Alcohol and atrial fibrillation: A sobering review. J Am Coll Cardiol 68:2567, 2016.

247 Arritmias ventriculares

Roy M. John, William G. Stevenson

TIPOS DE ARRITMIAS VENTRICULARES

Las arritmias ventriculares se originan a partir de un foco de células miocárdicas o de Purkinje capaces de generar automatismos, desencadenar automaticidad, o por reentrada a través de las áreas de una cicatriz o un sistema de Purkinje dañado. Se caracterizan por su apariencia y duración electrocardiográfica. La conducción a distancia del foco ventricular a través del miocardio ventricular es más lenta que la activación de los ventrículos a través del sistema de Purkinje; por tanto, durante las arritmias ventriculares el complejo QRS será ancho, casi siempre >0.12 s.

Las *extrasístoles ventriculares* (conocidas también como *contracciones ventriculares prematuras* [PVC, *premature ventricular contractions*]) son latidos ventriculares únicos que surgen antes del siguiente latido supraventricular previsto **(fig. 247-1)**. Las PVC que nacen del mismo foco presentarán la misma morfología de QRS y por eso se les conoce como unifocales **(fig. 247-1*A*)**; las que nacen de sitios ventriculares diferentes tendrán morfologías del QRS distintas y se les conoce como multifocales **(fig. 247-1*B*)**. Dos latidos ventriculares consecutivos reciben el nombre de dobletes ventriculares.

La *taquicardia ventricular* (VT, *ventricular tachycardia*) es la presencia de tres latidos consecutivos o más con un ritmo >100 latidos/min. Tres latidos consecutivos o más, con ritmo más lento, reciben el nombre de *ritmo idioventricular* **(fig. 247-1*C*)**. La VT que se autolimita a 30 s se denomina *no sostenida* **(fig. 247-2)**, en tanto que la VT *sostenida* persiste >30 s o finaliza por alguna intervención activa como la administración de un fármaco endovenoso, cardioversión externa o estimulación eléctrica por un desfibrilador cardioversor implantable (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*).

La *VT monomorfa* posee el mismo complejo QRS de un latido a otro, lo cual denota que la secuencia de activación es igual en cada latido y que cada uno posiblemente provenga del mismo origen **(fig. 247-3*A*)**. El sitio inicial de activación ventricular es el factor que determina en mayor medida la secuencia de activación ventricular. En consecuencia, la morfología del QRS de la PVC y la VT monomorfa proporciona información e indica el punto de origen intraventricular **(fig. 247-4)**. El origen posible suele sugerir si la arritmia es idiopática o acompaña a alguna enfermedad estructural. Las arritmias que nacen del ventrículo derecho o del tabique interventricular causan activación tardía de gran parte del ventrículo izquierdo, y así producen una onda S prominente en V_1, de configuración similar a la del bloqueo de rama izquierda del haz. Las arritmias que provienen de la pared libre del ventrículo izquierdo muestran una deflexión positiva notable en V_1 y así surge una morfología similar a la del bloqueo de rama derecha del haz en V_1. También es útil el eje del plano frontal del QRS. Un eje dirigido en sentido inferior, tal como indican las ondas R dominantes en las derivaciones II, III y AVF, sugiere activación inicial del segmento craneal del ventrículo, en tanto que un eje del plano frontal dirigido en sentido superior (ondas S dominantes en II, III y AVF) sugiere activación inicial de la pared inferior.

La VT monomorfa muy rápida tiene un aspecto sinusoidal, y recibe el nombre de *flúter (o aleteo) ventricular* porque es imposible diferenciar el complejo QRS de la onda T **(fig. 247-3*B*)**. VT *sinusoidales* relativamente lentas tienen complejo QRS ancho que denota ralentización de la conducción ventricular **(fig. 247-3*C*)**; algunas causas de tal ralentización incluyen hiperpotasemia, toxicidad por efectos excesivos de fármacos que bloquean los canales de sodio (como flecainida, propafenona o antidepresivos tricíclicos) e isquemia miocárdica global grave.

La *VT polimorfa* muestra una morfología de QRS siempre cambiante, lo que indica una secuencia alternante en la activación ventricular. La VT polimorfa que se presenta en el contexto de la prolongación congénita o adquirida del intervalo QT suele tener una amplitud creciente y decreciente del QRS con una imagen típica de "torsión cerca de los puntos" que caracteriza a la VT polimorfa en entorchado (*torsade des pointes*) **(fig. 247-3*D*)**.

La *fibrilación ventricular* (VF, *ventricular fibrillation*) muestra una activación irregular continua sin complejos QRS aislados **(fig. 247-3*E*)**. Una VT monomorfa o polimorfa puede pasar a VF en pacientes susceptibles.

El término *arritmias ventriculares idiopáticas* por lo general se refiere a una PVC o una VT que aparece en pacientes sin cardiopatía estructural, y que no se vincula con un síndrome genético o riesgo de muerte súbita.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones más frecuentes de las arritmias ventriculares están palpitaciones, mareo, intolerancia al ejercicio, episodios de obnubilación leve, síncope o ataque cardiaco repentino que conduce a muerte súbita. Estas arritmias también pueden ser asintomáticas y surgir de forma inesperada como una irregularidad del pulso o de los ruidos cardiacos en la exploración, o detectarse en el electrocardiograma (ECG) rutinario, en una prueba de esfuerzo o en la monitorización ECG del corazón.

El síncope es un síntoma preocupante que puede deberse a un episodio de VT con hipotensión grave, el cual suele denotar un riesgo significativo de que más adelante acaezca paro cardiaco y muerte súbita por reaparición de la arritmia. Pese a que son más habituales las causas benignas del síncope, como el síncope neurocardiógeno mediado por reflejos (vasovagal) y la hipotensión ortostática, es importante considerar la posibilidad

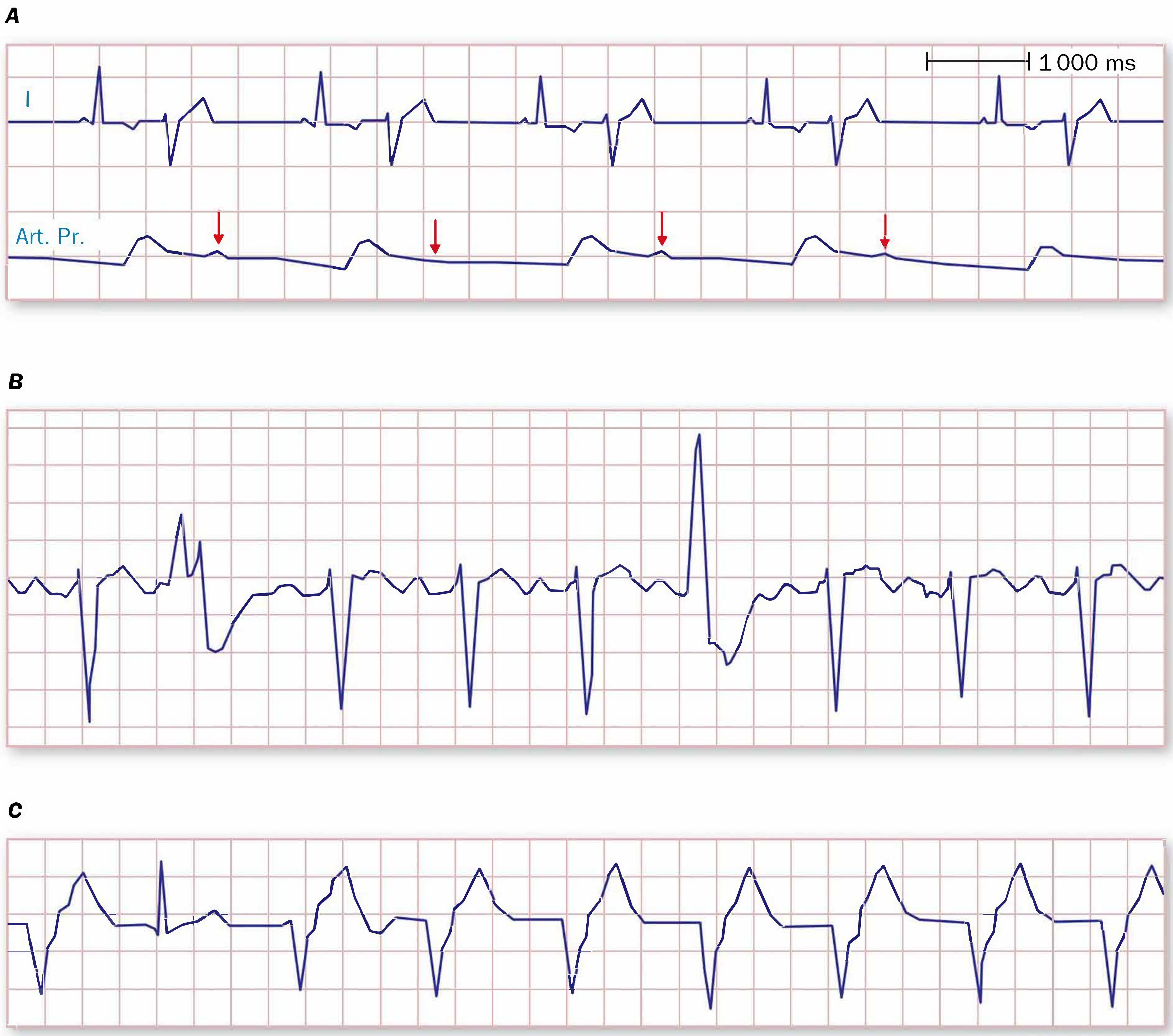


FIGURA 247-1 ***A.*** Contracciones ventriculares prematuras (PVC, *premature ventricular contractions*) unifocales con frecuencia bigeminal. El trazo muestra la derivación 1 del ECG y la presión arterial (Art. Pr.). Los latidos del ritmo sinusal son seguidos por la forma de onda arterial normal. La presión arterial después de latidos prematuros se observa atenuada (*flechas*) e imperceptible a la palpación. El pulso en este paciente se registra a la mitad de la frecuencia cardiaca. ***B.*** PVC multifocales. Las dos PVC que se muestran tienen diferentes características morfológicas. ***C.*** Ejemplo de ritmo idioventricular acelerado (véanse más detalles en el texto).

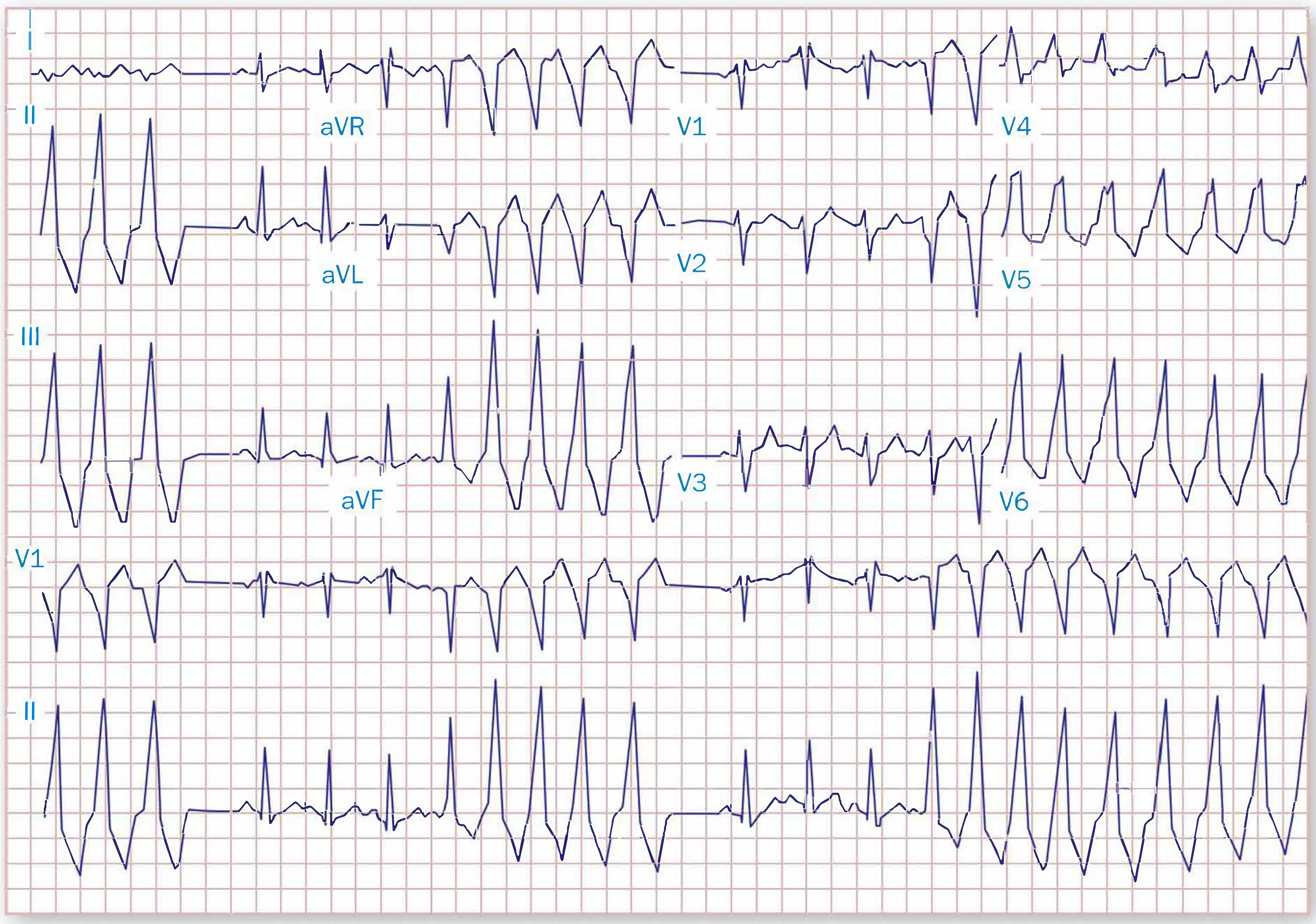


FIGURA 247-2 Taquicardia ventricular (VT) no sostenida monomorfa y recidivante nacida en el infundíbulo de salida del ventrículo derecho. La VT tiene un perfil de bloqueo de la rama izquierda del haz con eje inferior y complejos QRS altos en las derivaciones inferiores.

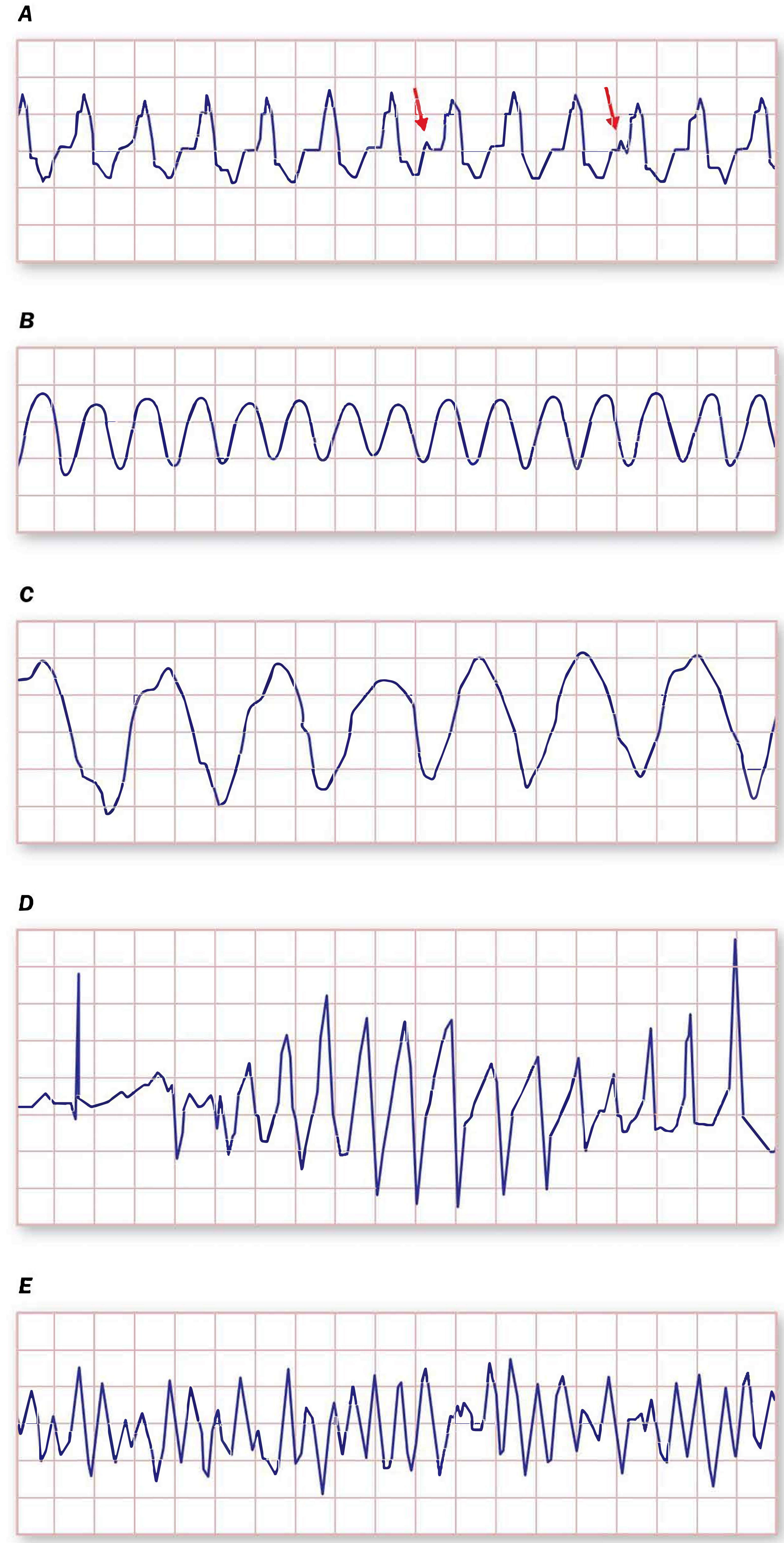


FIGURA 247-3 ***A.*** Taquicardia ventricular (VT) monomorfa con ondas P disociadas (*flechas*). ***B.*** Aleteo ventricular. ***C.*** VT sinusoidal por perturbaciones de electrólitos o efectos farmacológicos. ***D.*** VT polimorfa que es consecuencia de prolongación del intervalo QT (VT en entorchado). ***E.*** Fibrilación ventricular (véanse detalles en el texto).

de cardiopatías o un síndrome genético como causa de la VT. Ante las sospechas anteriores, suele ser adecuada la hospitalización del paciente para su valoración exhaustiva.

La VT sostenida puede presentarse como una taquicardia con complejo QRS ancho que debe distinguirse de la taquicardia supraventricular aberrante **(véase cap. 241)** y causar síntomas que varían desde un déficil leve hasta una hipotensión grave con síncope y paro cardiaco inminente. La VT sostenida puede derivar en VF, particularmente si es rápida y polimorfa. Muchos pacientes con riesgo de VT tienen cardiopatía conocida y portan un ICD. En personas con un ICD los episodios de VT pueden originar aturdimiento transitorio, palpitaciones o síncope que pueden ir seguidos por una descarga del ICD (véase más adelante).

VALORACIÓN DE PACIENTES CON ARRITMIAS VENTRICULARES DOCUMENTADAS O SOSPECHADAS

Hay varias consideraciones importantes que guían la valoración de pacientes con arritmias cardiacas documentadas o sospechadas. Primero, se debe establecer si una arritmia ventricular es la causa de los síntomas o la presentación clínica. En segundo lugar, es necesario determinar si la arritmia se asocia a una cardiopatía y establecer la importancia pronóstica de ésta, en particular si se relaciona con un riesgo de muerte súbita cardiaca. Por último, debe definirse la probabilidad de recurrencia de la arritmia, y los síntomas y riesgos que conlleva tal recurrencia. El riesgo de paro cardiaco y muerte súbita cardiaca está determinado en gran parte por la causa de la arritmia y la cardiopatía subyacente.

El diagnóstico de arritmias ventriculares se establece mediante el registro de la arritmia en un ECG, mediante un dispositivo implantado de control del ritmo como un marcapasos o un ICD o, en algunos casos, el diagnóstico inicial se realiza durante un estudio electrofisiológico **(cuadro 247-1)**. Se debe obtener un ECG de 12 derivaciones cuando sea posible, ya que a menudo proporciona indicios sobre el lugar de origen y la presencia de cardiopatía subyacente (véase antes). Para los enfermos con taquicardia de complejo ancho sostenida, el tratamiento inicial se guía por la estabilidad hemodinámica de la persona. El manejo de la taquicardia de complejo ancho sostenida se analiza en el **capítulo 249**, en tanto que el tratamiento de la VT que causa paro cardiaco se describe en el **capítulo 299**. Una vez que se restablece la estabilidad hemodinámica, las medidas terapéuticas adicionales se guían por la posibilidad de una recurrencia y el riesgo impuesto por esta.

Valoración del paciente con síntomas de arritmia Cuando los síntomas son intermitentes, la valoración inicial tiene como objetivo establecer la gravedad de los síntomas, los factores que los causan y la presencia de una cardiopatía subyacente. El síncope o presíncope debe alertar de que una arritmia esté generando episodios de hipotensión y, si persiste, puede conllevar el riesgo de paro cardiaco. Los síntomas producidos con el esfuerzo indican arritmias provocadas por la estimulación simpática, pero también se relacionan con isquemia de esfuerzo en sujetos con arteriopatía coronaria, y también se deben considerar las causas no arrítmicas. Un antecedente de cualquier tipo de cardiopatía es importante, al igual que la revisión de todos los medicamentos. Los fármacos que prolongan el intervalo QT predisponen a la VT polimorfa en entorchado **(cap. 250)**. Los estimulantes adrenérgicos pueden producir contracciones ventriculares prematuras.

Es necesario determinar si existen antecedentes familiares de coronariopatía prematura, miocardiopatía o arritmias cardiacas, en particular un antecedente de muerte súbita. La historia clínica familiar también puede sugerir una causa genética de arritmia y merece una consideración cuidadosa. Los detalles de las muertes prematuras son relevantes. Se dice que las víctimas de muerte súbita a menudo han fallecido de un "infarto cardiaco masivo" a pesar de la ausencia de confirmación definitiva de infarto de miocardio trombótico y cuando hubo otras causas posibles, como la arritmia.

La exploración física se centra en los indicios de cardiopatía estructural con valoración del pulso, la presión venosa yugular y auscultación del corazón y los campos pulmonares. Los estigmas de la enfermedad neuromuscular o las características dismórficas pueden sugerir un síndrome de arritmia genética.

Se debe obtener un ECG de 12 derivaciones incluso si el paciente no manifiesta síntomas en el momento de la valoración. En ocasiones se detectan latidos ventriculares prematuros. Los pacientes con arritmias idiopáticas benignas por lo regular tienen un ECG por completo normal en ritmo sinusal. Cualquier alteración electrocardiográfica requiere una valoración adicional. Los hallazgos particularmente relevantes incluyen ondas Q que indican un infarto de miocardio previo (que pudo ser silente) e hipertrofia ventricular, que pueden indicar una miocardiopatía hipertrófica u otra enfermedad ventricular. Un signo en el ECG es la principal manifestación diagnóstica de varios síndromes de arritmias genéticas en personas sin cardiopatía estructural, incluidos los síndromes de QT largo, de Brugada y de QT corto **(véase el cap. 250)**.

Si existe sospecha de cardiopatía estructural es razonable obtener imágenes cardiacas para valorar la función y la estructura ventricular. La ecocardiografía transtorácica se emplea con frecuencia para la valoración inicial. La función ventricular deprimida aumenta el riesgo de muerte súbita y hace indispensable un análisis más a fondo para establecer la causa, que puede ser miocardiopatía, arteriopatía coronaria o valvulopatía cardiaca. El engrosamiento ventricular quizá signifique la presencia de una miocardiopatía hipertrófica o enfermedades infiltrativas, como la amiloidosis. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) cardiaca con contraste de gadolinio proporciona una valoración similar, pero también puede detectar áreas de cicatriz ventricular como regiones de gran intensidad retardada, que casi siempre se encuentran en pacientes con VT

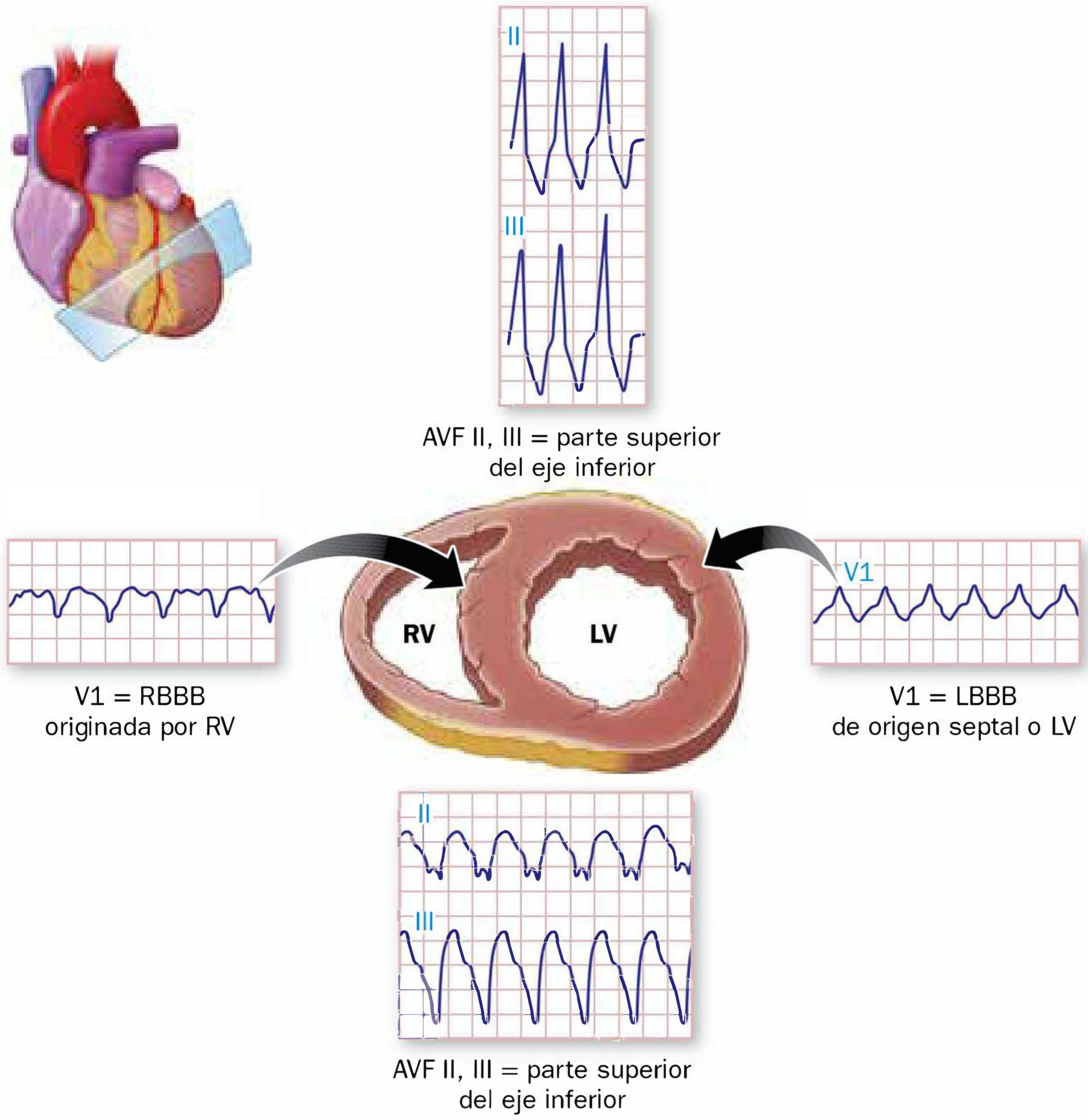


FIGURA 247-4 Sitio de origen de taquicardia ventricular (VT) con base en la morfología QRS. AVF, fibrilación auriculoventricular; LBBB, bloqueo de rama izquierda del haz de His; LV, ventrículo izquierdo; RBBB, bloqueo de rama derecha del haz de His; RV, ventrículo derecho.

CUADRO 247-1 Pruebas de diagnóstico para arritmias ventriculares

ECG de 12 derivaciones

Registrador de acontecimientos

Registrador activado por el paciente, sin asas

- Registra sólo cuando la persona coloca el dispositivo en contacto con la pared torácica y lo activa
- Útil para episodios que son infrecuentes, pero duran varios minutos

Registradores de acontecimientos con asas

- Grabación continua, con almacenamiento sólo de los segmentos activados por el individuo o por una frecuencia cardiaca fuera de los parámetros establecidos
- Útil para arritmias intermitentes, infrecuentes, sintomáticas y asintomáticas

Registradores ambulatorios continuos

Monitor Holter: de modo normal se utiliza durante 24-48 h

- Registra todas las arritmias durante el periodo de grabación
- Útil para arritmias muy frecuentes (a diario) o cuando se necesita la medición de una arritmia [p. ej., cuantificación de la contracción ventricular prematura (PVC) que tiene la posibilidad de contribuir a la función ventricular deprimida]

Registradores con asas implantados

- Permiten el registro continuo durante un lapso >1 año
- Útiles para captar acontecimientos raros, como episodios infrecuentes de síncope

Prueba de ejercicio

- Útil para valorar los síntomas generados por el ejercicio; las arritmias casi siempre surgen durante la fase de recuperación temprana después del ejercicio
- La respuesta del intervalo QT al ejercicio puede ser anormal en el síndrome de QT largo

Estudio electrofisiológico

- Prueba con penetración corporal que intenta iniciar arritmias ventriculares en una situación controlada
- Eficaz para valorar el riesgo de arritmia cuando existe preocupación por la posibilidad de muerte súbita, pero no se ha logrado un diagnóstico suficiente para orientar el tratamiento
- Útil para distinguir entre taquicardia con complejos anchos debida a taquicardia ventricular (VT) en oposición con taquicardia supraventricular con aberración

monomorfa sostenida (fig. 247-5). La naturaleza y ubicación de las anomalías es útil para valorar el tipo de cardiopatía. La valoración para excluir arteriopatía coronaria aterosclerótica se debe llevar a cabo en pacientes de riesgo por la edad y otros factores condicionantes.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA LAS ARRITMIAS VENTRICULARES

La gravedad y frecuencia de los síntomas dirigen el tratamiento de las arritmias ventriculares. Para algunos individuos lo único que se necesita es tranquilidad y la eliminación de factores agravantes (p. ej., cafeína). Para las arritmias relacionadas con un riesgo de muerte súbita, por lo general está indicada la colocación de un ICD y proporcionará un "mecanismo de protección" para interrumpir una VT o VF potencialmente letales, al evitar la muerte súbita, pero sin prevenir la arritmia. Cuando se requiere la supresión de esta última, la farmacoterapia antiarrítmica o la ablación con catéter son procedimientos que se deben considerar.

Medicamentos antiarrítmicos El uso de fármacos antiarrítmicos se basa en la consideración de los riesgos y el beneficio posible para cada paciente. La eficacia y los efectos adversos no son predecibles y se evalúan mediante una prueba terapéutica individual. La mayoría de los efectos adversos son no cardiacos y menores, pero a veces pueden ser lo suficientemente graves como para limitar su uso. Los efectos adversos cardiacos, sin embargo, incluyen la posibilidad de que surja "proarritmia", por lo cual es posible que un medicamento aumente la frecuencia de la arritmia existente o genere una nueva. La exacerbación de la gravedad de las bradiarritmias también es un problema frecuente. Aunque los fármacos antiarrítmicos se clasifican en función de sus actividades en los receptores o conductos iónicos, en su mayoría tienen efectos múltiples que afectan a más de un conducto.

Antagonistas β adrenérgicos Muchas arritmias ventriculares son sensibles a la estimulación simpática, en tanto la estimulación de los β adrenérgicos también disminuye los efectos electrofisiológicos de muchos antiarrítmicos de membrana activa. La inocuidad de los fármacos β bloqueadores hace que constituyan la primera línea del tratamiento de casi todas las arritmias ventriculares. Son particularmente útiles contra las arritmias inducidas por ejercicio y las idiopáticas, pero su eficacia es limitada en casi todas las arritmias que provienen de alguna cardiopatía. Las bradiarritmias y los efectos inotrópicos son los efectos adversos más importantes.

Antagonistas de los conductos de calcio El diltiazem y el verapamilo, bloqueadores no dihidropiridínicos de los conductos de calcio, son eficaces contra algunas VT idiopáticas. El riesgo proarrítmico es pequeño pero tiene efectos inotrópicos y vasodilatadores negativos que en ocasiones agravan la hipotensión.

Antagonistas de los conductos de sodio Los fármacos cuyo principal efecto es mediado por el bloqueo de conductos de sodio incluyen mexiletina, quinidina, disopiramida, flecainida y propafenona, que están disponibles para terapia crónica por vía oral. El bloqueo de la corriente rápida de sodio hacia el interior se ha denominado efecto farmacológico antiarrítmico de clase I. Las actividades antiarrítmicas son el resultado de la depresión de la conducción cardiaca y de la excitabilidad de membrana. La desaceleración de la conducción puede manifestarse como una prolongación de la duración del complejo QRS. La lidocaína, la quinidina y la procainamida están disponibles como formulaciones intravenosas. La quinidina, la disopiramida y la procainamida también tienen efectos bloqueadores del conducto de potasio que prolongan el intervalo QT (actividad antiarrítmica de clase III), lo cual contribuye a su efecto antiarrítmico. Estos medicamentos tienen posibles efectos proarrítmicos y, con la probable excepción de la quinidina, también tienen efectos inotrópicos negativos que pueden contribuir a un aumento de la mortalidad, lo que se observó en algunos de estos fármacos cuando se administraron a largo plazo en pacientes con infarto de miocardio previo. En general, se evita el tratamiento a largo plazo en personas con cardiopatía estructural, pero se ha empleado para reducir las arritmias sintomáticas en sujetos con ICD.

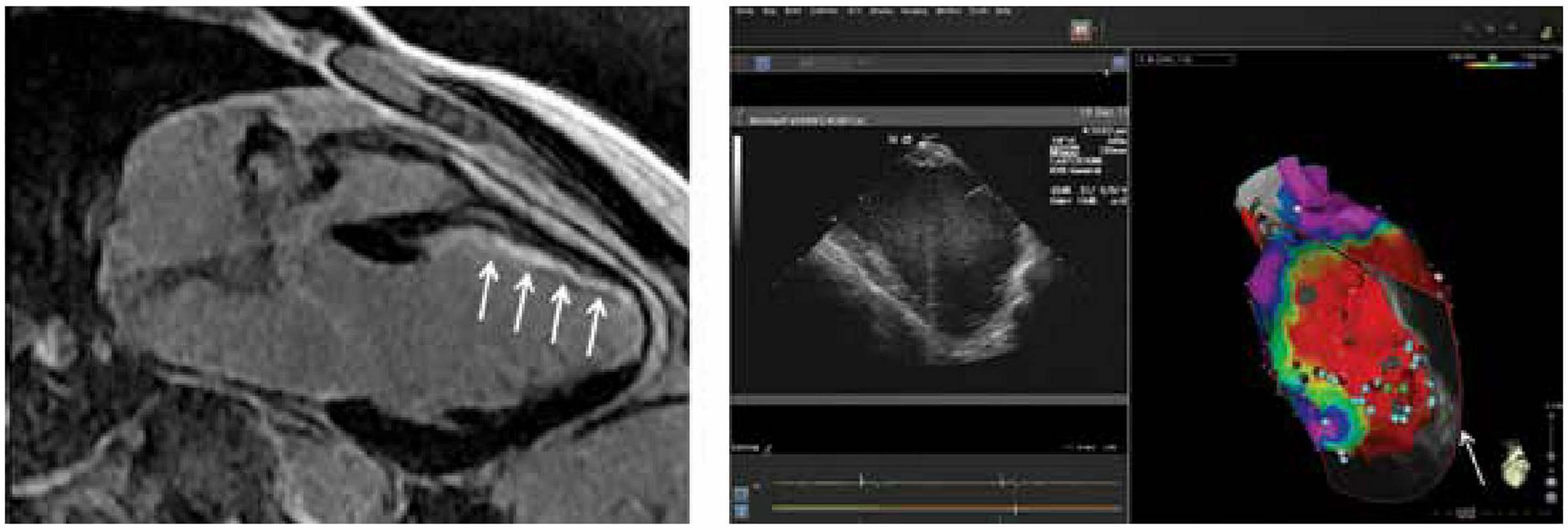


FIGURA 247-5 Estudios de imagen del ventrículo izquierdo (LV) usados para asistir en la ablación por taquicardia ventricular. La imagen de la izquierda es de una resonancia magnética de corte longitudinal en la que se observa adelgazamiento de la pared anterior y contraste tardío con gadolinio en una cicatriz subendocárdica (*flechas blancas*). La imagen bidimensional del centro fue captada del LV en el eje longitudinal, que corresponde al sector a través de la zona media de LV (*flecha, imagen de la derecha*) obtenida con una sonda ecográfica intracardiaca colocada en el ventrículo derecho. La imagen de la derecha incluye una cartografía tridimensional electroanatómica de LV en proyección oblicua anterior izquierda. El color violeta señala áreas con voltaje normal (>1.5 mV). Los colores azul, verde y amarillo representan voltajes progresivamente menores, y las áreas rojas señalan cicatriz (<0.5 mV). Los conductos de miocardio viable con conducción lenta dentro de la cicatriz se identifican con puntos azul claro. Los puntos marrón indican áreas de ablación que se efectúa en regiones que intervienen en VT de reentrada.

Bloqueadores del conducto de potasio El sotalol y la dofetilida bloquean al canal de potasio rectificador potasio (IKr, *rectified potassium current*) tardío, con lo cual se prolonga la duración del potencial de acción (intervalo QT) y el periodo refractario cardiaco, conocido como efecto antiarrítmico de clase III. El sotalol también tiene actividad β antagonista adrenérgica no selectiva; se ha demostrado que tiene un efecto moderado en la reducción de las descargas de los ICD debidos a arritmias ventriculares y auriculares. La proarritmia causada por la VT polimorfa en entorchado, que se relaciona con la prolongación del intervalo QT, se produce en 3-5% de los pacientes. Tanto el sotalol como la dofetilida se excretan a través de los riñones, por lo cual es necesario ajustar la dosis o evitarlos en la insuficiencia renal. Estos medicamentos también deben evitarse en pacientes con otros factores de riesgo de VT polimorfa en entorchado, como prolongación del intervalo QT, hipopotasemia y bradicardia importante.

Amiodarona y dronedarona La amiodarona bloquea múltiples canales **iónic**os cardiacos y tiene actividad simpaticolítica; es el fármaco antiarrítmico más eficaz para suprimir las arritmias ventriculares. Se administra por vía intravenosa para arritmias potencialmente letales. Durante el tratamiento oral prolongado, los efectos electrofisiológicos se presentan en el curso de varios días. Es más eficaz que el sotalol en la reducción de las descargas del ICD y es el fármaco de elección para tratar las arritmias ventriculares en pacientes con cardiopatía que no son elegibles para la colocación de un ICD. Las bradiarritmias constituyen el más importante efecto adverso cardiaco. Es posible que se produzca una arritmia ventricular, pero la TV polimorfa en entorchado es infrecuente. Las toxicidades no cardiacas son un problema importante y, durante el tratamiento a largo plazo, contribuyen a la suspensión del medicamento en alrededor de un tercio de los pacientes. El hipertiroidismo o el hipotiroidismo se relaciona con el contenido de yodo del fármaco. La neumonitis o la fibrosis pulmonar se presenta en ~1% de los enfermos. La fotosensibilidad es frecuente y pueden aparecer neuropatía y toxicidad ocular. Se recomienda la vigilancia sistemática durante el tratamiento a largo plazo, incluida la valoración de la toxicidad tiroidea, hepática y pulmonar. La administración intravenosa de amiodarona a través de una vena periférica durante >24 h puede causar tromboflebitis periférica grave. La dronedarona tiene similitudes estructurales con la amiodarona, pero sin la fracción de yodo. La eficacia para las arritmias ventriculares es baja y aumenta la tasa de mortalidad entre los pacientes con insuficiencia cardiaca.

ICD Los ICD detectan una VT sostenida, basándose principalmente en la frecuencia cardiaca y después ponen fin a la arritmia. La VF se interrumpe mediante una descarga eléctrica aplicada entre un electrodo en el ventrículo derecho (RV, *right ventricule*) y el generador de impulsos del ICD. La VT monomorfa a menudo puede terminar con una ráfaga de electroestimulación cardiaca rápida, más veloz que la VT, conocida como electroestimulación cardiaca antitaquicardia (ATP, *anti-tachycardia pacing*) **(fig. 247-6*A*)**. Si la ATP falla o no es un tratamiento programado, como suele ser el caso de la VT rápida o la VF, se administra una descarga eléctrica **(fig. 247-6*B*)**. Las descargas son dolorosas si el paciente está consciente. Los ICD son sumamente eficaces para interrumpir la VT y la VF y también proporcionan electroestimulación para la bradicardia. La complicación más frecuente del ICD es la administración de un tratamiento innecesario (ya sea ATP o descargas eléctricas) en respuesta a una taquicardia supraventricular rápida o ruido eléctrico como resultado de una rotura de los electrodos del ICD. Los ICD registran y almacenan gráficas eléctricas de los episodios de arritmia que pueden recuperarse mediante la memoria del ICD, lo cual se puede llevar a cabo de forma remota y con comunicación vía Internet. Esta valoración es crucial después de una descarga del ICD para determinar el diagnóstico de arritmia y excluir un tratamiento innecesario. La infección del dispositivo ocurre en ~1% de los pacientes.

Los ICD disminuyen la mortalidad de personas con riesgo de muerte súbita debido a cardiopatías estructurales. En todos los casos, estos dispositivos se recomiendan sólo si también se espera una supervivencia de al menos un año con capacidad funcional aceptable. La excepción abarca los casos de pacientes extrahospitalarios con cardiopatía en etapa terminal que esperan un trasplante cardiaco o que tienen bloqueo de rama izquierda con prolongación del complejo QRS, de manera que quizá tengan una mejoría en la función ventricular con tratamiento de resincronización cardiaca mediante un ICD biventricular **(fig. 247-6*C*)**.

A pesar de que la VT o VF se limita de forma inmediata por medio de un ICD, el desarrollo de tales arritmias anticipa el aumento ulterior de la mortalidad y el riesgo de insuficiencia cardiaca. En consecuencia, la presencia de VT o VF obligará a buscar las causas posibles que incluyen empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, anomalías electrolíticas e isquemia. Las descargas repetidas, incluso si son apropiadas, a menudo inducen trastorno de estrés postraumático. A pesar del tratamiento antiarrítmico, en la mayor parte de los casos con amiodarona, para suprimir las arritmias recurrentes se requiere la ablación transcatéter. La administración de antiarrítmicos altera la frecuencia de VT y la energía necesaria para la desfibrilación, lo que exige programar cambios en los algoritmos de detección y tratamiento del ICD.

El sistema de ICD más utilizado consiste en electrodos intracardiacos que se colocan en las cavidades cardiacas derechas con un generador de impulsos implantado en el área prepectoral (fig. 247-6*C*). Esta modalidad transvenosa de ICD tiene la desventaja de que pueden generarse oclusión vascular, endocarditis en caso de infección, y dificultad para la extracción. Un sistema de ICD por completo subcutáneo ya está disponible. Si bien tiene la ventaja de evitar complicaciones endovasculares, la versión actual carece de la capacidad de estimular el corazón para la interrupción de la taquicardia o para la electroestimulación cardiaca a largo plazo. También se encuentra disponible un sistema de ICD portátil con electrodos incorporados en un chaleco y un paquete de batería externo para uso a corto plazo en enfermos que se encuentran en espera de la decisión de implantarles o no un sistema permanente.

Ablación con catéter para la taquicardia ventricular La ablación con catéter por lo general se realiza aplicando una corriente de radiofrecuencia (RF) para causar daño térmico por calentamiento con resistencias del tejido cardiaco que origina la arritmia. Se utiliza un catéter con electrodo para mapear la actividad eléctrica local con el propósito de identificar el miocardio ventricular que está generando la arritmia, denominado sustrato de arritmia. El tamaño y la ubicación de esta última determina la facilidad y posible eficacia del procedimiento, así como las complicaciones probables.

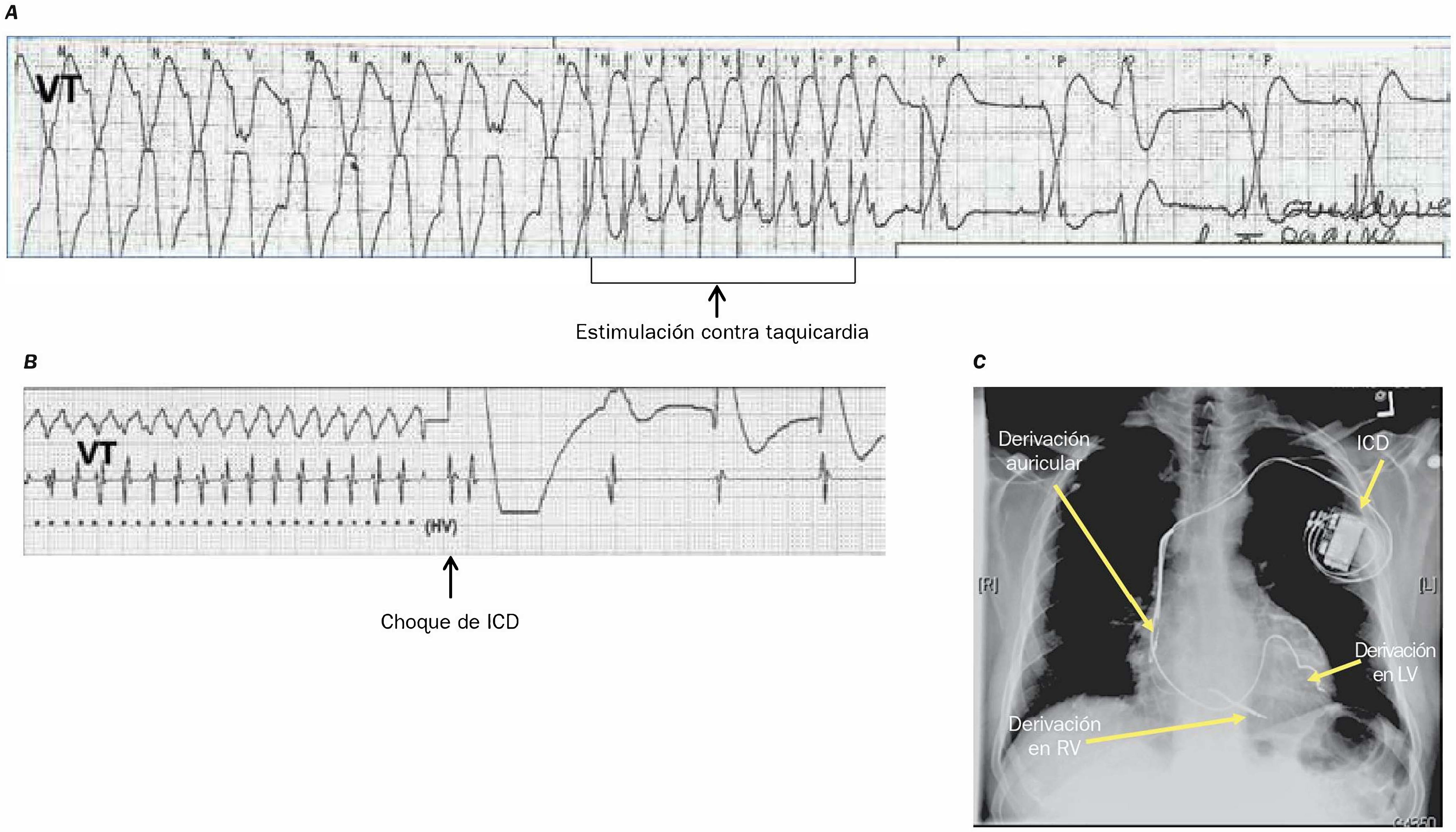


FIGURA 247-6 ICD y tratamientos de arritmias ventriculares. ***A.*** Taquicardia ventricular (VT) monomorfa interrumpida por una ráfaga de impulsos externos con un ritmo más rápido que la VT (aplicación de estímulos externos contra taquicardia). ***B.*** Una VT rápida se transforma con una descarga de alto voltaje (*flecha*). La radiografía de tórax en la imagen ***C*** muestra los componentes de un ICD capaz de estimulación eléctrica biventricular: generador de ICD en el tejido subcutáneo de la mitad del hemitórax izquierdo; derivaciones de estimulación en la aurícula derecha y la rama de ventrículo izquierdo (LV) del seno coronario (derivación LV), y una derivación de estimulación/desfibrilamiento en el ventrículo derecho (derivación RV).

Cuando la arritmia se origina en el endocardio, como suele ser el caso, puede llegarse a éste desde un acceso endovascular a través de una vena o arteria femoral. Con menor frecuencia, las arritmias se originan en el subepicardio y se requiere una punción pericárdica percutánea, similar a la pericardiocentesis, para introducir un catéter en el espacio pericárdico que permita efectuar el mapeo y la ablación. En pacientes con VT causada por cicatrices de un infarto previo o miocardiopatía la ablación se dirige a regiones afectadas en la cicatriz. Debido a que estas cicatrices a menudo contienen múltiples circuitos de reentrada en regiones relativamente grandes, se necesitan áreas de ablación extensas y éstas a menudo se identifican como regiones de bajo voltaje que se muestran en las reconstrucciones anatómicas del ventrículo (fig. 247-5).

La ablación con catéter a menudo se realiza en personas con arritmias ventriculares recurrentes originadas por una función cardiaca deficiente, y la mortalidad relacionada con el procedimiento en esta situación es de 0.5-3%. Los resultados son mejores en los pacientes con infarto previo y VT que para aquellos con miocardiopatías no isquémicas en quienes las ubicaciones de la cicatriz son más variables y con frecuencia intramurales o subepicárdicas. La ablación puede salvar vidas en los casos con una VT muy frecuente o incesante.

Las VT y las PVC idiopáticas que se observan en ausencia de cardiopatía estructural casi siempre se originan a partir de un foco pequeño, en cuyo caso la ablación con catéter tiene una mayor tasa de éxito para prevenir la arritmia recurrente **(véanse caps. 248 y 249)**.

CIRUGÍA EN CASO DE ARRITMIAS

Si los antiarrítmicos y la ablación con catéter son ineficaces o no constituyen opciones viables, puede ser eficaz la crioablación quirúrgica, combinada con aneurismectomía en caso de VT recidivante por infarto de miocardio previo, y también se han obtenido buenos resultados en unos cuantos pacientes con cardiopatía no isquémica. Empero, hoy son pocos los centros con experiencia en este tratamiento.

LECTURAS ADICIONALES

Pedersen CT *et al.*: EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. Europace 16:1257, 2014.

Priori SG *et al.*: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 36:2793, 2015.

248 Latidos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular no sostenida y ritmo idioventricular

Roy M. John, William G. Stevenson

CONTRACCIONES VENTRICULARES PREMATURAS Y TAQUICARDIA VENTRICULAR NO SOSTENIDA

Las contracciones ventriculares prematuras (PVC, *premature ventricular contractions*) **(véase fig. 247-1*A*)** pueden deberse a automaticidad o a reentrada **(cap. A9)**. A menudo éstas son sensibles a la estimulación simpática y pueden ser un signo de aumento del tono simpático, isquemia miocárdica, hipoxia, anomalías electrolíticas (en especial hipopotasemia) o cardiopatía subyacente. Durante la isquemia del miocardio o cuando hay otras cardiopatías, las PVC pueden ser un presagio de taquicardia ventricular (VT, *ventricular tachycardia*) o fibrilación ventricular (VF, *ventricular fibrillation*) sostenidas.

Las características de la arritmia en el electrocardiograma (ECG) a menudo sugieren si hay una cardiopatía estructural. Las PVC con contornos lisos e ininterrumpidos y las formas puntiagudas del complejo QRS sugieren un foco ectópico en el miocardio normal, mientras que las muescas amplias y las desviaciones del complejo QRS indefinidas sugieren un sustrato miocárdico enfermo. La morfología del QRS también sugiere el origen probable dentro del ventrículo **(véase fig. 247-4)**. Las PVC que tienen una onda S dominante en V_1, denominada configuración de bloqueo de

rama izquierda, se originan en el ventrículo derecho o en el tabique interventricular. Las PVC con una onda R dominante en V_1 se originan en el ventrículo izquierdo. Un eje superior del plano frontal (negativo en II, III, AVF) indica una despolarización inicial de la pared inferior (cara diafragmática del corazón), mientras que un eje inferior del plano frontal (positivo en II, III, AVF) indica un origen en la región craneal del corazón. La ubicación del origen de la arritmia a menudo sugiere la naturaleza de la cardiopatía subyacente. La mayoría de las arritmias ventriculares que no se relacionan con cardiopatía estructural tiene una configuración similar a un bloqueo de rama izquierda. Es más probable que las PVC con configuración de bloqueo de rama derecha se vinculen con cardiopatía estructural. Existen características morfológicas de las PVC (PVC multifocales) que también indican cardiopatía estructural **(véase fig. 247-1*B*)**. En pacientes con enfermedad cardiaca, cuanto mayor sea la frecuencia y complejidad de estas arritmias (ritmo bigeminado y VT no sostenida), mayor será la gravedad de la patología.

PVC Y VT NO SOSTENIDA DURANTE LA ENFERMEDAD AGUDA

Estas arritmias a menudo se encuentran en pacientes que son valorados en el servicio de urgencias o han sido hospitalizados y están conectados a un monitor cardiaco. Cuando la arritmia se detecta en el curso de una enfermedad aguda o como un nuevo hallazgo, la valoración debe centrarse en la detección y corrección de posibles factores agravantes y sus causas, en concreto isquemia miocárdica, disfunción ventricular y anomalías electrolíticas, con mayor frecuencia hipopotasemia. Es indispensable definir la presencia de cardiopatía subyacente.

PVC Y VT NO SOSTENIDA SIN CARDIOPATÍA

El origen más frecuente de las arritmias ventriculares idiopáticas es el infundíbulo ventricular derecho, que da lugar a PVC o VT con una configuración de bloqueo de rama izquierda, y con un eje en el plano frontal dirigido hacia abajo como se explica a continuación **(véase fig. 247-2)**. Sin embargo, la morfología del QRS por sí sola no indica enfermedad o riesgo posterior. La VT no sostenida suele ser monomórfica con frecuencias <200 latidos/min y por lo general dura menos de ocho latidos **(véase fig. 247-2)**. La VT no sostenida que es muy rápida, polimórfica o con un primer latido que ocurre antes del punto máximo de la onda T ("bigeminismo corto") es poco frecuente y su hallazgo debe conducir a una valoración cuidadosa de la enfermedad de base o a la búsqueda de los síndromes genéticos que generan muerte súbita.

Los antecedentes familiares de muerte súbita deben impulsar una valoración orientada a buscar síndromes genéticos que pueden causarla, como la miocardiopatía, el síndrome del QT largo y la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) (véase más adelante). Cualquier alteración en el ECG de 12 derivaciones requiere una valoración adicional **(fig. 248-1)**. Las anomalías de la repolarización se observan en diversos síndromes genéticos relacionados con la muerte súbita, entre los cuales se incluyen los síndromes del QT largo y de Brugada, la ARVC y la miocardiopatía hipertrófica (fig. 248-1). Con frecuencia es necesario realizar un ecocardiograma para evaluar la función ventricular, las alteraciones del movimiento de la pared y las valvulopatías cardiacas. La resonancia magnética cardiaca mejorada con medio de contraste también es útil para este propósito y para la detección de cicatrices ventriculares, que son el sustrato para la VT sostenida **(véase fig. 247-5)**. Las pruebas de esfuerzo físico se deben llevar a cabo en pacientes con síntomas relacionados con el esfuerzo y en aquellos con riesgo de arteriopatía coronaria.

TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS IDIOPÁTICAS

La PVC y la VT no sostenida, en ausencia de cardiopatía estructural o síndrome de muerte súbita genético, no necesitan tratamiento específico a menos que haya síntomas importantes o indicios de que las PVC frecuentes deprimen la función ventricular (véase más adelante). Asegurar que la arritmia es benigna a menudo es suficiente para permitir al enfermo lidiar con los síntomas, cuya frecuencia a menudo aumentará y disminuirá con los años. Evitar los estimulantes, como la cafeína y el alcohol, ayuda a algunos pacientes. Si los síntomas requieren tratamiento, los antagonistas β adrenérgicos y los bloqueadores de los conductos de calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) a veces son útiles. Si estas medidas terapéuticas fallan, otras alternativas son la adición de más medicamentos antiarrítmicos con actividad en la membrana o la ablación con catéter. Los fármacos antiarrítmicos, como flecainida, propafenona, mexiletina y amiodarona pueden ser efectivos, pero la posibilidad de efectos adversos merece una consideración cuidadosa. La ablación con catéter es eficaz para eliminar esta arritmia en alrededor de 80% de los pacientes. Cuando la ablación es ineficaz, por lo general se debe a la imposibilidad de provocar la arritmia para el mapeo en el laboratorio de electrofisiología o porque el origen de la arritmia es inaccesible, como sería en la parte más profunda del miocardio.

PVC Y VT NO SOSTENIDA RELACIONADAS CON SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Durante y poco después del infarto de miocardio (MI, *myocardial infarction*) agudo, las PVC y la VT no sostenida son frecuentes y pueden ser una manifestación temprana de isquemia y un presagio de VF posterior. El tratamiento con antagonistas β adrenérgicos y la corrección de la hipopotasemia y la hipomagnesemia reducen el riesgo de VF. La administración sistemática de fármacos antiarrítmicos, como la lidocaína, no reduce la mortalidad y no está indicada para la supresión de las PVC o la VT no sostenida asintomática, pero puede implementarse de manera transitoria si se produce un episodio de VT o VF sostenida, con el objetivo de disminuir la probabilidad de un episodio subsiguiente.

Después de la recuperación del MI agudo, las PVC frecuentes (casi siempre >10 PVC/h), las PVC repetitivas con bigeminismo y la VT no sostenida son marcadores de función ventricular deprimida y aumento de la mortalidad, pero el tratamiento farmacológico antiarrítmico sistemático para suprimir estas arritmias no mejora la mortalidad e, incluso, el tratamiento con flecainida, un antagonista de los conductos de sodio, la incrementa. El tratamiento con amiodarona disminuye las muertes súbitas, pero no mejora la tasa de mortalidad total. Por consiguiente, la amiodarona es una alternativa para el régimen terapéutico de las arritmias sintomáticas en esta población cuando el beneficio potencial supera sus posibles efectos tóxicos. Los antagonistas β adrenérgicos reducen las muertes súbitas, pero tienen un efecto limitado sobre las arritmias espontáneas.

Para los supervivientes de un IM agudo, un desfibrilador cardioversor implantable (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) reduce la mortalidad en ciertos grupos de alto riesgo: pacientes que han sobrevivido >40 días después del MI agudo y tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤0.30 o que poseen una fracción de eyección <0.35 y padecen insuficiencia cardiaca sintomática (clase funcional II o III), y las personas con >5 días después del MI que muestran una fracción de eyección

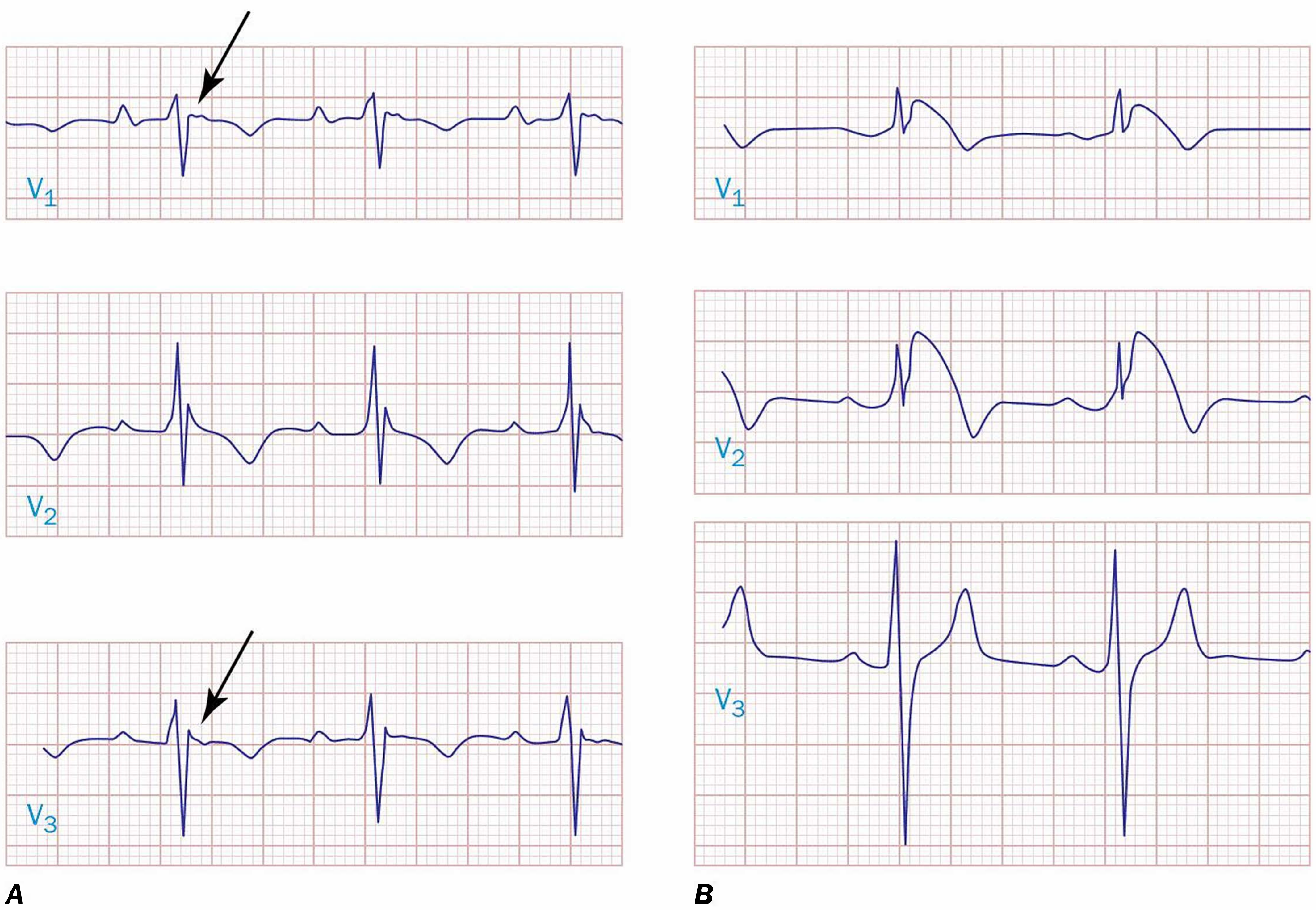


FIGURA 248-1 Las derivaciones precordiales del tórax V_1-V_3 muestran anomalías clásicas de la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (ARVC) (*A*) y el síndrome de Brugada (*B*). En la ARVC hay inversión de la onda T y la activación ventricular retrasada se manifiesta como ondas épsilon (*flechas*). El panel B muestra la elevación del segmento ST en V_1 y V_2, dato típico del síndrome de Brugada.

del ventrículo izquierdo reducida, VT no sostenida y VT o VF sostenida inducible en las pruebas electrofisiológicas. Los ICD no reducen la tasa de mortalidad cuando se implantan de forma sistemática poco después del MI y no se ha demostrado que mejoren la tasa de mortalidad cuando se implantan poco después de la revascularización de la arteria coronaria.

PVC Y VT NO SOSTENIDA CAUSANTES DE FUNCIÓN VENTRICULAR DEPRIMIDA E INSUFICIENCIA CARDIACA

Los latidos ventriculares prematuros y la VT no sostenida son frecuentes en pacientes con función ventricular deprimida e insuficiencia cardiaca, y son indicadores de la gravedad de la enfermedad y el aumento de la tasa de mortalidad, pero no se ha demostrado que el tratamiento antiarrítmico con fármacos para suprimir estas arritmias mejore la supervivencia. En pacientes con cardiopatía estructural debe evitarse la administración de fármacos antiarrítmicos cuya acción principal es el bloqueo de los conductos de sodio cardiacos (flecainida, propafenona, mexiletina, quinidina y disopiramida) debido al riesgo de proarritmia, efectos inotrópicos negativos y aumento de la mortalidad. El tratamiento con dofetilida, un antagonista de los conductos de potasio, no disminuye la tasa de mortalidad. La amiodarona suprime la ectopia ventricular y reduce la muerte súbita, pero no mejora la supervivencia general. Los ICD constituyen la medida terapéutica más importante para proteger contra la muerte súbita en enfermos de alto riesgo y se recomiendan en aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo <0.35 e insuficiencia cardiaca de clases II y III, de acuerdo con la *New York Heart Association* (NYHA), en quienes tales dispositivos disminuyen la tasa de mortalidad de 36 a 29% en cinco años.

PVC Y VT NO SOSTENIDA RELACIONADAS CON OTRAS CARDIOPATÍAS

La ectopia ventricular genera mayor tasa de mortalidad en pacientes con *miocardiopatía hipertrófica* **(cap. 254)** o con una cardiopatía congénita que origina disfunción del ventrículo derecho o izquierdo. En ellos el tratamiento es similar al de quienes tienen disfunción ventricular. La supresión farmacológica de la arritmia no ha demostrado que mejore la tasa de mortalidad. Los ICD están indicados en personas con riesgo alto de muerte súbita cardiaca.

PVC CAUSANTES DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR

La ectopia ventricular muy frecuente y VT no sostenida repetitiva **(véase fig. 247-2)** puede deprimir la función ventricular, posiblemente a través de un efecto similar a la taquicardia crónica o al producir una asincronía ventricular. La depresión de la función ventricular casi nunca aparece a menos que las PVC constituyan de >15-20% de los latidos totales durante un periodo de 24 h. A menudo las PVC son idiopáticas y unifocales, y con frecuencia se originan en los músculos papilares del ventrículo izquierdo o en el infundíbulo, donde pueden seleccionarse para la ablación. La distinción entre disfunción ventricular causada por las PVC en relación con un proceso miocardiopático primario que causa disfunción ventricular y arritmia es difícil y, en algunos casos, sólo puede llevarse a cabo de manera retrospectiva al observar una mejoría en la función ventricular después de suprimir la arritmia con un fármaco antiarrítmico, como amiodarona, o mediante ablación con catéter.

RITMOS IDIOVENTRICULARES

La presencia de tres o más latidos ventriculares a una frecuencia <100 latidos/min se denomina ritmo idioventricular **(véase fig. 247-1*C*)**. La automaticidad es el mecanismo más probable. Los ritmos idioventriculares son frecuentes durante el MI agudo y pueden surgir durante la bradicardia sinusal. Casi nunca generan síntomas, pero puede presentarse afectación hemodinámica con la pérdida de sincronía ventricular en pacientes susceptibles. Se puede administrar atropina para aumentar la frecuencia sinusal si esto es una preocupación. Este ritmo también es común en personas con miocardiopatías o apnea del sueño; también puede ser idiopático, y a menudo aparece cuando la frecuencia sinusal disminuye durante el sueño. El tratamiento debe dirigirse a cualquier causa subyacente y a la corrección de la bradicardia. El plan terapéutico antiarrítmico específico para el ritmo idioventricular asintomático no es necesario.

LECTURAS ADICIONALES

Katritsis DG *et al.*: Non-sustained ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 60:1993, 2012.

Pedersen CT *et al.*: EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. Europace 16:1257, 2014.

249 Taquicardia ventricular sostenida

Roy M. John, William G. Stevenson

La taquicardia ventricular (VT, *ventricular tachycardia*) monomórfica sostenida se presenta como una taquicardia con QRS amplio que tiene la misma configuración del QRS latido a latido, lo cual indica una secuencia idéntica de despolarización ventricular para cada latido **(véase fig. 247-3A)**. La VT se origina en un foco estable o circuito de reentrada. En la cardiopatía estructural, el sustrato suele ser un área irregular de fibrosis debido a infarto, inflamación o cirugía cardiaca previa que crea vías de reentrada anatómica o funcional **(véase fig. 247-5)**. Con menos frecuencia, la VT se relaciona con reentrada o automaticidad en un sistema de Purkinje enfermo. La VT idiopática surge en ausencia de cardiopatía estructural y se debe a una región focal de automaticidad o reentrada que afecta a una parte del sistema de Purkinje.

El cuadro clínico inicial varía según la frecuencia de la arritmia, la función cardiaca subyacente y la adaptación autonómica en respuesta a la arritmia. Mientras que la VT rápida, >200 lpm, por lo general causa hipotensión que puede presentarse como síncope, los pacientes con función cardiaca normal pueden tolerar la VT rápida, y aquellos con disfunción del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) grave quizás experimenten síntomas de hipotensión, incluso si la VT es más lenta de 150 lpm. La VT monomórfica que es rápida o se asocia con una cardiopatía estructural puede derivar en fibrilación ventricular (VF, *ventricular fibrillation*), y llegar a ser el ritmo cardiaco inicial registrado en el momento de la reanimación de un paro cardiaco.

DIAGNÓSTICO

La VT monomórfica sostenida debe distinguirse de otras causas de taquicardia de QRS amplio y uniforme, entre las que se cuentan taquicardia supraventricular con conducción aberrante de bloqueo de rama izquierda o derecha, taquicardias supraventriculares conducidas a los ventrículos sobre una vía accesoria **(cap. 241)** y estimulación cardiaca rápida en un paciente con marcapasos o desfibrilador. En presencia de cardiopatía conocida, la VT es el diagnóstico más probable de una taquicardia con QRS amplio. La estabilidad hemodinámica durante la arritmia no excluye la VT. Se valoraron varios criterios electrocardiográficos para distinguir la taquicardia supraventricular con la aberración de la VT. La presencia de disociación AV por lo regular es un indicador confiable de VT **(fig. 249-1)**, pero las ondas P pueden ser difíciles de definir. Una onda P después de cada QRS no excluye la VT porque es posible que surja una conducción 1:1 desde el ventrículo hacia la aurícula. Una onda R monofásica o complejo Rs en AVR o concordancia de V1 a V6 de las ondas monofásicas R o S también son relativamente específicas de VT (fig. 249-1). Asimismo se han descrito

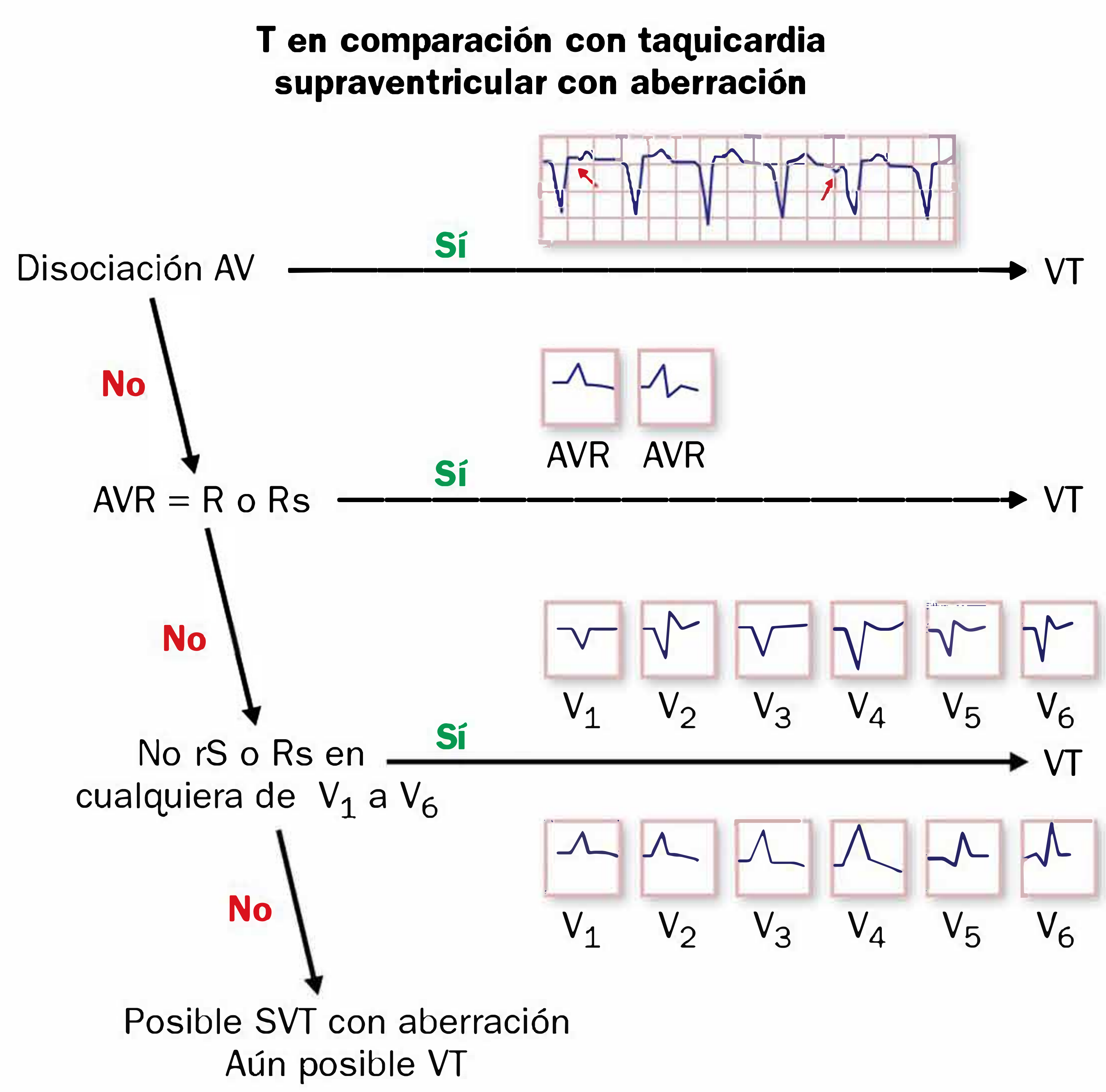


FIGURA 249-1 Algoritmo para la diferenciación entre la taquicardia ventricular (VT) y la taquicardia supraventricular con aberración (SVT).

otros criterios morfológicos para el QRS, pero todos tienen limitaciones y no son muy fiables en personas con cardiopatía grave. En pacientes con bloqueo de rama conocido, las mismas características morfológicas del QRS durante la taquicardia que durante el ritmo sinusal sugieren una taquicardia supraventricular en lugar de una VT, pero esto no es del todo fiable. En ocasiones se requiere un estudio electrofisiológico para el diagnóstico definitivo. A veces, las distorsiones por ruido y movimiento en las grabaciones de telemetría pueden simular una VT; su reconocimiento rápido puede evitar pruebas e intervenciones innecesarias.

Cuando la función del LV está deprimida o hay indicios de enfermedad estructural del miocardio, la reentrada relacionada con una cicatriz es la causa más probable de la VT monomórfica sostenida. Las cicatrices se sospechan en el ECG por ondas Q patológicas; en el ecocardiograma o en imágenes nucleares, por anomalías segmentarias del movimiento de la pared ventricular izquierda o derecha, y durante la MR, por las áreas de realce tardío de gadolinio **(véase fig. 247-5)**.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las medidas terapéuticas iniciales siguen las pautas de apoyo cardiaco vital avanzado (ACLS, *Advanced Life Cardiac Life Support*) **(cap. 299)**. Si hay hipotensión, alteración del estado de consciencia o edema pulmonar, se debe realizar una cardioversión eléctrica sincrónica del QRS, de manera idónea tras sedación si el paciente está consciente. Para la taquicardia estable es razonable una prueba con adenosina, ya que puede revelar una taquicardia supraventricular con aberración **(cap. 241)**. La amiodarona intravenosa es el fármaco de elección si hay una cardiopatía. Después de la restauración del ritmo sinusal, se requiere hospitalización y valoración para detectar una cardiopatía subyacente. La valoración con biomarcadores cardiacos para confirmar un infarto de miocardio (MI, *myocardial infarction*) es apropiada, pero el MI agudo rara vez es causa de VT monomórfica sostenida, y los incrementos de la troponina o CK-MB son indicadores más confiables de daño miocárdico secundario a la hipotensión y la isquemia de la VT. El tratamiento posterior está determinado por la cardiopatía subyacente y la frecuencia de la VT; si esta última recurre con frecuencia o es incesante, quizá sea necesaria la administración de medicamentos antiarrítmicos o la ablación con catéter para restaurar la estabilidad. La VT monomórfica sostenida aparece con mayor frecuencia como un episodio aislado, pero con riesgo de recurrencia. Los desfibriladores cardioversores implantables (ICD, *implantable cardioverter defibrillators*) suelen estar indicados para una VT sostenida relacionada con una cardiopatía estructural.

TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMÓRFICA SOSTENIDA EN ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

Arteriopatía coronaria Por lo general, los pacientes que padecen una VT monomórfica sostenida vinculada a arteriopatía coronaria tienen antecedentes de MI extenso y, años después, presentan un infarto agudo con un ventrículo remodelado y una función ventricular izquierda notablemente deprimida. Incluso cuando los biomarcadores generan indicios de MI agudo, una cicatriz preexistente de un infarto de miocardio previo debe sospecharse como la causa de la VT. Las cicatrices de infarto proporcionan un sustrato duradero para la VT sostenida y hasta 70% de las personas tienen una recurrencia de la arritmia dentro de los dos años siguientes. La reentrada relacionada con la cicatriz no depende de la isquemia miocárdica aguda recurrente, por lo cual es imposible anticipar que la revascularización coronaria prevenga la VT recurrente, incluso cuando quizá sea apropiada para el tratamiento de la angina de pecho u otras indicaciones. La función ventricular deprimida, que es un factor de riesgo de muerte súbita, casi siempre está presente. La colocación de un ICD está indicada para la mayoría de los pacientes, siempre que haya una expectativa razonable de supervivencia con un estado funcional aceptable para el siguiente año después de la recuperación del episodio de VT. En comparación con el tratamiento farmacológico antiarrítmico, los ICD reducen la tasa de mortalidad anual de 12.3-8.8% y generan las tasas de fallecimientos por arritmias más bajas (50%) en enfermos con VT sostenida, con importancia hemodinámica, o con antecedentes de un paro cardiaco. El tratamiento prolongado con amiodarona se puede considerar en pacientes que no son elegibles para, o que rechazan, la colocación de un ICD.

Después de la colocación de un ICD, los enfermos siguen en riesgo de padecer insuficiencia cardiaca, episodios isquémicos recurrentes y VT de repetición, con una mortalidad a cinco años que excede el 30%. Es importante prestar atención a las medidas terapéuticas que benefician a las personas con función ventricular deprimida, que incluyen los antagonistas β adrenérgicos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y las estatinas. Los pacientes con recurrencias sintomáticas frecuentes de VT se tratan con fármacos antiarrítmicos o ablación con catéter.

CUADRO 249-1 Arritmias ventriculares relacionadas con diferentes modalidades de cardiopatías

1. Taquicardia ventricular (VT) idiopática sin cardiopatía estructural
   A. Origen en el infundíbulo
      a. Infundíbulo del ventrículo derecho (RV): patrón de bloqueo de rama izquierda con eje inferior (QRS alto en derivaciones inferiores) y transición tardía en derivaciones precordiales
      b. Infundíbulo del LV: "r" prominente en V1
   B. VT fascicular posterior izquierda
      Patrón de bloqueo de rama derecha con desviación del eje a la izquierda (más frecuente)
2. Miocardiopatía isquémica
   - La VT monomórfica es común con un infarto de miocardio grande previo
   - La VT polimórfica y la fibrilación ventricular (VF) son datos que deben impulsar la valoración de la isquemia
3. Miocardiopatía no isquémica
   - La VT polimórfica y la VF son más comunes, pero las cicatrices fibróticas pueden causar VT monomórfica, en especial con sarcoidosis, enfermedad de Chagas, miocardiopatía genética de Lamin A/C
4. Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho
   - La VT monomórfica por lo general se origina en el ventrículo derecho (características morfológicas de la rama izquierda del haz)
   - La VT polimórfica y la VF pueden aparecer de manera independiente o por degeneración de la VT monomórfica
5. Tetralogía de Fallot reparada
   - La VT monomórfica que se origina en el ventrículo derecho (casi siempre con características morfológicas de la rama izquierda del haz)
6. Miocardiopatía hipertrófica
   - VT polimórfica o fibrilación ventricular
   - De modo menos frecuente, VT monomórfica causada por cicatrices en el miocardio
7. Síndromes de arritmias genéticas
   A. Síndrome de QT largo
      - VT polimórfica en entorchado (VT *torsade des pointes*)
   B. Síndrome de Brugada
      - Fibrilación ventricular
   C. VT polimórfica catecolaminérgica
      - VT polimórfica o VT bidireccional
   D. Síndrome de QT corto
      - Fibrilación ventricular
   E. Síndrome de repolarización temprana
8. VT o VF polimórfica

Miocardiopatía dilatada no isquémica La VT monomórfica sostenida relacionada con miocardiopatía no isquémica casi siempre se debe a una reentrada causada por una cicatriz. La etiología de la cicatriz no suele estar clara, pero el origen probable es la fibrosis sustitutiva progresiva. En la imagen por MR cardiaca, las cicatrices se detectan como áreas de realce retrasado de gadolinio y con mayor frecuencia su localización es intramural o subepicárdica en comparación con los pacientes con MI previo. Las cicatrices que causan VT a menudo se localizan adyacentes al anillo valvular y pueden aparecer en cualquier ventrículo. Todo proceso miocardiopático puede producir cicatrices y VT, pero la sarcoidosis cardiaca, la enfermedad de Chagas y la miocardiopatía debida a mutaciones de lámina A/C se vinculan de manera particular con la VT monomórfica **(cuadro 249-1)**. Por lo regular, está indicado un ICD con tratamiento médico adicional o ablación mediante catéter para controlar la VT recurrente.

TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMÓRFICA EN LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMÓGENA DEL VENTRÍCULO DERECHO

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*) **(cap. 254)** es un trastorno genético infrecuente que casi siempre se debe a mutaciones en genes que codifican proteínas cardiacas desmosómicas. Alrededor de 50% tiene una transmisión familiar con herencia autosómica dominante. La forma autosómica recesiva es menos común y se asocia a síndromes cardiocutáneos que incluyen la enfermedad de Naxos y el síndrome de Carvajal. Por lo general, los pacientes se presentan entre la segunda y la quinta décadas de la vida con palpitaciones, síncope o paro cardiaco debido a la VT monomórfica sostenida, aunque también se puede producir VT polimórfica. La fibrosis

y el reemplazo fibrograso afectan con mayor frecuencia al miocardio del ventrículo derecho y proporcionan el sustrato para la VT de reentrada que casi siempre tiene características similares a las de un bloqueo de rama izquierda, en concordancia con el origen del ventrículo derecho y que puede asemejarse a la VT idiopática. En el ECG se observa ritmo sinusal, lo cual indica la enfermedad en >85% de los enfermos, y con mayor frecuencia se ven inversiones de onda T en V1-V3 **(véase fig. 248-1)**. La activación tardía del ventrículo derecho puede provocar un QRS ancho (>110 ms) en las derivaciones precordiales derechas y un trazo ascendente de la onda S prolongada en esas derivaciones; a veces hay una desviación al final del QRS conocida como onda "épsilon" **(véase fig. 248-1)**. Las imágenes del corazón pueden mostrar un agrandamiento del ventrículo derecho o áreas de movimiento anómalo, o revelar regiones con cicatriz en una MRI con contraste mejorado.

Quizá surja afectación del LV, que en ocasiones precede a la enfermedad manifiesta del ventrículo derecho. La insuficiencia cardiaca es poco frecuente, excepto en las últimas etapas, y es posible anticipar la supervivencia hasta la edad avanzada siempre que se pueda controlar la VT. Se recomienda la colocación de un ICD. Cuando la VT es causada por ejercicio, quizá responda a los antagonistas β adrenérgicos y se limita el ejercicio. Se han utilizado sotalol y amiodarona para disminuir las recurrencias. La ablación con catéter previene o reduce los episodios de VT en 70% de los pacientes, pero a menudo se necesita el mapeo epicárdico y la ablación.

Tetralogía de Fallot La taquicardia ventricular aparece en 3-14% de las personas de forma tardía, después de la reparación de la tetralogía de Fallot y contribuye a un riesgo de muerte súbita de 2% por década. La VT monomórfica se debe a la reentrada alrededor de áreas de la cicatriz creada de manera quirúrgica en el RV (cuadro 249-1). Los factores relacionados con el riesgo de VT incluyen edad >5 años en el momento de la reparación, ectopia ventricular de grado alto, VT estimulada en una prueba electrofisiológica, hemodinámica anómala del RV y duración del QRS de ritmo sinusal >180 ms. En general, está indicada la colocación de un ICD en los enfermos que tienen un episodio espontáneo de VT, pero no se han establecido los criterios para un ICD profiláctico en otros pacientes. La ablación con catéter o el tratamiento con medicamentos antiarrítmicos se utilizan para controlar los episodios recurrentes.

TAQUICARDIA VENTRICULAR POR REENTRADA VÍA LA RAMA DEL HAZ

La reentrada a través del sistema de Purkinje ocurre en ~5% de los pacientes con VT monomórfica en presencia de cardiopatía estructural. El circuito de reentrada de modo normal gira en sentido retrógrado a través del haz izquierdo y en sentido anterógrado por el haz derecho, lo cual produce VT que tiene una configuración de bloqueo de rama izquierda. La ablación con catéter de la rama del haz derecho anula esta VT. La reentrada por la rama del haz casi siempre se vincula con una cardiopatía subyacente grave. Otras VT causadas por cicatrices a menudo están presentes y casi siempre requieren tratamiento adicional o colocación de un ICD.

TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMÓRFICA IDIOPÁTICA

En personas sin cardiopatía estructural, por lo general la VT idiopática aparece con palpitaciones, aturdimiento y, en ocasiones, síncope, a menudo provocado por estimulación simpática durante el ejercicio o malestar emocional. Las características morfológicas del QRS de la arritmia sugieren el diagnóstico (ver más adelante). El ritmo sinusal en el ECG es normal. Las imágenes del corazón muestran función ventricular normal y no hay indicios de cicatriz ventricular. En ocasiones, una persona con cardiopatía estructural tiene una VT idiopática concomitante, sin relación con la enfermedad estructural. La muerte súbita es inusual.

Las **VT del infundíbulo** se originan a partir de un foco, por lo general con características que coinciden con la automaticidad desencadenada. La arritmia puede presentarse con VT sostenida, VT no sostenida o PVC a menudo causadas por el ejercicio o malestar emocional. Las andanadas repetidas de VT no sostenida, que pueden ocurrir de forma incesante, se conocen como VT monomórfica repetitiva y propician miocardiopatía por taquicardia con función ventricular deprimida que involuciona después de la supresión de la arritmia. La mayoría de los casos se origina en el infundíbulo del ventrículo derecho, lo cual da lugar a una VT cuyas características corresponden a un bloqueo de rama izquierda en V1 y un eje que se dirige hacia abajo, con ondas R grandes en las derivaciones II, III y AVF **(véase fig. 247-2)**. La VT idiopática también puede surgir en el infundíbulo del LV o en las capas profundas del miocardio que se extienden a lo largo de la raíz aórtica. Se sospecha el origen en el LV cuando las derivaciones V1 o V2 tienen ondas R prominentes (cuadro 249-1). Aunque esta morfología típica del QRS en el infundíbulo favorece la VT idiopática, algunas miocardiopatías, en especial las ARVC, pueden causar PVC o VT de esta región. Excluir estas enfermedades es una estrategia inicial de valoración.

La **VT intrafascicular del ventrículo izquierdo** presenta una VT sostenida que tiene características similares a un bloqueo de rama derecha. A menudo su causa es el ejercicio y se observa con mayor frecuencia en varones que en mujeres. El mecanismo es la reentrada en las ramificaciones septales del sistema de Purkinje del LV o cerca del mismo.

TRATAMIENTO DE LA TAQUICARDIA VENTRICULAR IDIOPÁTICA

Se requiere tratamiento para los síntomas o cuando las arritmias, frecuentes o incesantes, deprimen la función ventricular. Los antagonistas β adrenérgicos son el plan terapéutico de primera elección. A veces son eficaces los bloqueadores de los conductos del calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo). La ablación con catéter está indicada para los síntomas graves o cuando los antagonistas o los β bloqueadores de los conductos del calcio no son eficaces o no se desea su uso. La eficacia y los riesgos de la ablación con catéter varían según el sitio de origen específico de la VT, pero es la más favorable para las arritmias que se originan en el infundíbulo del ventrículo derecho. El fracaso de la ablación a menudo se debe a la incapacidad de iniciar la arritmia para el mapeo en el laboratorio de electrofisiología.

La VT interfascicular del LV puede finalizarse con la administración intravenosa de verapamilo, aunque el tratamiento prolongado con este medicamento por vía oral no siempre es eficaz. Se recomienda la ablación con catéter si los antagonistas β adrenérgicos o los bloqueadores de los conductos del calcio son ineficaces o no se desea su uso.

LECTURAS ADICIONALES

Alzand BS, Crijns HJ: Diagnostic criteria for broad QRS complex tachycardia: Decades of evolution. Europace 13:465, 2011.

John RM, Stevenson WG: Outflow tract premature ventricular contractions and ventricular tachycardia: The typical and the challenging. Card Electrophysiol Clin 8:545, 2016.

Pedersen CT *et al.*: EHRA/HRS/APHRS Expert consensus on ventricular arrhythmias. Europace 16:1257, 2014.

250 Taquicardia ventricular polimorfa y fibrilación ventricular

Roy M. John, William G. Stevenson

TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMORFA (VT, *VENTRICULAR TACHYCARDIA*)

La VT polimorfa sostenida se ha observado en cualquier forma de enfermedad cardiaca estructural, sin embargo, a diferencia de la forma monomorfa sostenida, la polimorfa no siempre indica una anomalía estructural o foco de automaticidad. La reentrada con trayectos continuamente cambiantes, la reentrada de ondas espirales y los focos automáticos múltiples son mecanismos potenciales **(cap. A9)**. La VT polimorfa sostenida degenera por lo general en fibrilación ventricular (VF, *ventricular fibrillation*). La VT polimorfa se observa típicamente vinculada con el infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*) agudo o isquemia, hipertrofia ventricular, y una serie de mutaciones genéticas que afectan los canales iónicos cardiacos **(véase cuadro 249-1)**.

VT polimorfa vinculada con infarto agudo del miocardio/isquemia El MI agudo o isquemia es una causa común de VT polimorfa y debe ser la consideración inicial en el tratamiento. Un 10% de los pacientes con éste desarrolla VT que degenera en VF, probablemente relacionada con la reentrada a través del borde de la zona de infarto. El riesgo es mayor en la primera hora del MI agudo. Después de la desfibrilación y de acuerdo con las pautas del soporte vital cardiaco avanzado (ACLS, *advanced cardiac life support*), el tratamiento es similar al del infarto agudo de miocardio **(cap. 269)**. Se requieren bloqueadores beta-adrenérgicos, corrección de anormalidades electrolíticas y reperfusión miocárdica inmediata. Los episodios repetidos de VT polimorfa sugieren MI inminente y requieren la evaluación de la reperfusión miocárdica. La VT y la VF polimórficas que ocurren dentro

de las primeras 48 h del MI agudo se vinculan con mayor mortalidad intrahospitalaria, pero los que sobreviven no presentan un riesgo aumentado de muerte súbita por arritmia. El tratamiento a largo plazo para la arritmia ventricular después del infarto está determinado por la función residual ventricular izquierda (LV, *left ventricular*) con un desfibrilador cardioversor implantable (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*) que está indicado para la disfunción LV persistente grave (fracción de eyección LV <0.35).

Trastornos de la repolarización y síndromes de arritmia genética • **QT LARGO ADQUIRIDO** La prolongación anormal del intervalo QT se vincula con la VT polimorfa de la *torsade des pointes* **(fig. 250-1)**. La VT tiene a menudo una secuencia de inicio característica de un latido ventricular prematuro que induce una pausa, seguida de un latido sinusal que tiene un intervalo QT más prolongado; hay interrupción de la onda T por la contracción ventricular prematura (PVC, *premature ventricular contraction*) que es el primer latido de la VT polimorfa. Este inicio característico se denomina "dependiente de la pausa" (fig. 250-1). Las causas de la prolongación del QT incluyen anomalías electrolíticas, bradicardia y una serie de medicamentos que bloquean las corrientes repolarizadoras del potasio, en especial los fármacos antiarrítmicos sotalol, dofetilida e ibutilida, y también otros medicamentos utilizados para enfermedades no cardiacas, incluidos eritromicina, pentamidina, haloperidol, fenotiazinas y metadona **(cuadro 250-1)**. La susceptibilidad individual puede estar relacionada con polimorfismos genéticos o mutaciones que influyen en la repolarización.

Los pacientes se presentan típicamente con presíncope, síncope o paro cardiaco. Los episodios sostenidos degeneran en VF que requieren desfibrilación. Las PVC y la VT no sostenida preceden a menudo a los episodios de VT sostenida. La administración intravenosa de 1-2 g de sulfato de magnesio suprime por lo general los episodios recurrentes. Si el magnesio solo es ineficaz, el aumento de la frecuencia cardiaca con isoproterenol en infusión o con un marcapasos, a una velocidad de 100-120 despolarizaciones/min según se requiera para suprimir las PVC, suprime por lo general la VT recurrente. Tales maniobras dan tiempo para corregir la alteración electrolítica vinculada (hipocalemia e hipocalcemia) y la bradicardia, y eliminar cualquier fármaco causante (cuadro 250-1). Las interacciones medicamentosas que elevan los niveles del agente ofensor son a menudo un factor desencadenante. Se debe considerar que los pacientes que experimentan VT polimorfa inducida por prolongación del QT son susceptibles a la arritmia, y deben evitar toda exposición futura a medicamentos que prolongan el intervalo QT.

SÍNDROME CONGÉNITO DEL QT LARGO Este síndrome (LQTS, *long QT syndrome*) es causado por mutaciones en los genes que codifican los canales de iones cardiacos responsables de la repolarización ventricular. El QT corregido (QTc) se prolonga típicamente a >440 ms en varones y 460 ms en mujeres. Los síntomas se deben a la VT de *torsade des pointes* (fig. 250-1). Se han identificado varias formas de LQTS congénito, pero tres grupos de mutaciones que conducen a los síndromes LQT-1, LQT-2 y LQT-3 representan 90% de los casos. Las mutaciones encontradas con mayor frecuencia, LQTS 1 y 2, se deben a anomalías de los canales del potasio, pero también se han descrito mutaciones que afectan al canal del sodio (LQTS-3) y a los canales del calcio (cuadro 250-1).

La presentación típica es con síncope o paro cardiaco, por lo general durante la infancia. En LQTS-1, los episodios tienden a ocurrir durante el esfuerzo, especialmente la natación. En LQTS-2, los estímulos auditivos súbitos o el malestar emocional predisponen a los eventos. En LQTS-3, la muerte súbita tiende a ocurrir durante el sueño. Los pacientes asintomáticos pueden descubrirse en el curso de un estudio familiar o en un ECG de rutina. La tipificación genética puede ser útil para la revisión familiar y para proporcionar tranquilidad con respecto al diagnóstico. Están empezando a surgir correlaciones entre genotipo con riesgo y respuesta al tratamiento. En la mayoría de los pacientes con LQT-1 o LQT-2, las dosis adecuadas con tratamiento a base de β bloqueadores (los fármacos no selectivos nadolol o propranolol son los preferidos) son protección suficiente contra los episodios de arritmia. Los marcadores de mayor riesgo incluyen intervalo QTc superior a 0.5 s, sexo femenino y antecedentes de síncope o paro cardiaco. El síncope recurrente a pesar del tratamiento con β bloqueadores o un perfil de alto riesgo merece consideración de un ICD. Es crítico evitar la administración de medicamentos que prolonguen el QT para todos los pacientes con LQTS, incluidos los que tienen genotipo positivo, pero con intervalos QT normales.

SÍNDROME DEL QT CORTO Este síndrome es muy raro en comparación con el LQTS. El QTc es más corto que 0.36, y por lo general menor de 0.3 s. La anomalía genética causa ganancia de la función del canal del potasio (I_{Kr}) o reduce las corrientes de despolarización hacia el interior. La anomalía se vincula con fibrilación auricular, VT polimorfa y muerte súbita.

SÍNDROME DE BRUGADA Es un síndrome raro caracterizado por elevación y arqueado del segmento ST >0.2 mV, y onda T negativa en más de una derivación precordial anterior (V1-V3) **(véase fig. 248-1)** y episodios de síncope

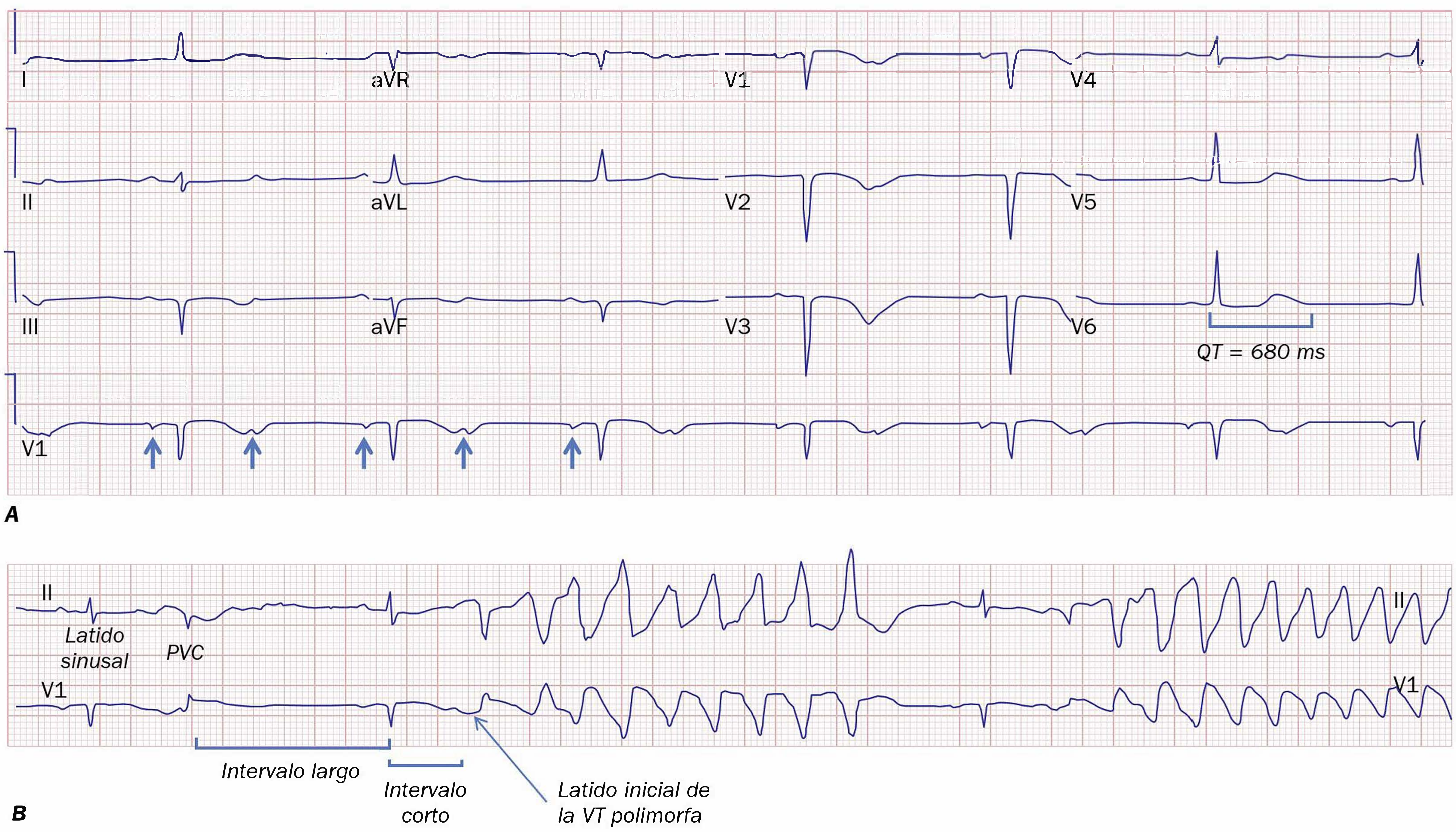


FIGURA 250-1 VT de *torsade des pointes* en un paciente con bradicardia y prolongación marcada del QT. *A.* ECG de 12 derivaciones que muestra bloqueo AV 2:1 (*ondas P marcadas con flechas azules*) con frecuencia cardiaca de 40 bpm e intervalo QT de 680 ms y QT corregido de 550 ms. ***B.*** El panel inferior muestra una tira con ritmo de telemetría con periodos autolimitantes de VT polimorfa de *torsade des pointes*. Después de un latido sinusal realizado normalmente, una contracción ventricular prematura (PVC) causa una pausa compensatoria que conduce a un intervalo RR largo. Una PVC después del siguiente latido sinusal inicia la VT. Éste es el modo clásico "pausa dependiente" de inicio de la VT de *torsade des pointes* con intervalos largo-corto. VT, taquicardia ventricular.

CUADRO 250-1 Causas de prolongación del QT y taquicardia ventricular (VT) de la *torsade des pointes*

1. Síndromes congénitos de QT largo (véase texto para más detalles)
    - Síndrome de QT largo tipo 1: Corriente I_{Ks} de repolarización reducida debido a la mutación en el gen *KCNQ1*
    - Síndrome de QT largo tipo 2: corriente I_{Kr} de repolarización reducida debido a la mutación en el gen *KCNH2*
    - Síndrome de QT largo tipo 3: inactivación retardada del I_{Na} debido a mutaciones en el gen *SCN5A*
    - Otros: se han descrito otros tipos de síndromes de QT largo; los QT largos tipos 1, 2 y 3 representan el 80-90% de los casos
2. Prolongación adquirida del intervalo QT
    - Anomalías electrolíticas:
        - Hipopotasemia
        - Hipomagnesemia
        - Hipocalcemia
    - Fármacos:
    - *Antiarrítmicos*
        - Clase IA: quinidina, disopiramida, procainamida
        - Clase III: sotalol, amiodarona (prolongación común del QT, pero es rara la VT de la *torsade*), ibutilida, dofetilida, almokalant
    - *Antibióticos*
        - Macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina
        - Fluroquinolonas: levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina
        - Trimetoprim-sulfametoxazol
        - Clindamicina
        - Pentamidina
        - Cloroquina
        - Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol
        - Antivirales: amantadina
    - *Antipsicóticos*
        - Haloperidol, fenotiazinas, tioridazina, trifluoperazina, sertindol, zimeldina, ziprasidona
        - Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos
    - *Antihistamínicos (antagonistas de los receptores-1 de la histamina)*
        - Terfenadina, astemizol, difenhidramina, hidroxicina
    - *Antagonistas colinérgicos:* cisaprida, organofosfatos
    - *Citrato* (transfusiones sanguíneas masivas)
    - *Cocaína*
    - *Metadona*
    - *Fluoxetina* (en conjunto con otros fármacos que prolongan el QT)
    - *Trastornos cardiacos*
        - Isquemia e infarto del miocardio
        - Miocarditis
        - Bradicardia marcada
        - Miocardiopatía por estrés
    - *Trastornos endocrinos*
        - Hipotiroidismo
        - Hiperparatiroidismo
        - Feocromocitoma
        - Hiperaldosteronismo
    - *Trastornos intracraneales*
        - Hemorragia subaracnoidea
        - Hematoma del tálamo
        - Accidente cerebrovascular
        - Encefalitis
        - Lesión de la cabeza
    - *Trastornos nutricionales*
        - Anorexia nerviosa
        - Inanición
        - Dietas líquidas con proteínas
        - Gastroplastia y derivación ileoyeyunal
        - Enfermedad celiaca

o paro cardiaco debidos a VT polimorfa en ausencia de enfermedad estructural cardiaca. El paro cardiaco puede ocurrir durante el sueño o ser provocado por una enfermedad febril. Los varones se ven más comúnmente afectados que las mujeres. Se identifican mutaciones que involucran los canales del sodio cardiacos en ~25% de los casos. Es difícil a menudo la distinción de pacientes con elevaciones similares del segmento ST debido a hipertrofia ventricular izquierda, pericarditis, isquemia miocárdica o hipercaliemia por MI, hipotermia, bloqueo de rama derecha y ARVC. Además, la elevación característica del segmento ST puede aumentar y disminuir con el tiempo y volverse pronunciada durante la enfermedad aguda y la fiebre. La administración de los fármacos bloqueadores del canal de sodio flecainida, ajmalina o procainamida puede aumentar o desenmascarar la elevación del ST. Un ICD está indicado para personas que han tenido un síncope inexplicado o que han sido reanimadas por un paro cardiaco. La quinidina y la ablación con catéter de regiones anormales en el epicardio del ventrículo derecho (RV, *right ventricular*) se han utilizado con éxito para suprimir episodios frecuentes de VT.

SÍNDROME DE REPOLARIZACIÓN TEMPRANA Los pacientes que han sido reanimados por VF pero sin enfermedad cardiaca estructural u otra anomalía identificada tienen una mayor prevalencia de elevación del punto J con muescas en el QRS terminal. En algunos hay antecedentes familiares de muerte súbita, lo que sugiere una posible base genética. La elevación del punto J también se observa en algunos enfermos con síndrome de Brugada y se vincula con mayor riesgo de arritmias. Se recomienda un ICD para aquellos que han tenido un paro cardiaco previo. Cabe señalar que la elevación del punto J suele considerarse como una variante normal en pacientes sin arritmias y, en ausencia de síntomas específicos, se desconoce la relevancia clínica.

VT POLIMORFA CATECOLAMINÉRGICA Este raro síndrome familiar se debe a mutaciones en el receptor de rianodina cardiaca y, con menor frecuencia, a la proteína unidora de calcio sarcoplasmático, calsequestina 2. Esas mutaciones dan como resultado manejo anormal del calcio sarcoplásmico y arritmias ventriculares polimórficas que se parecen a las observadas con la toxicidad digitálica. La VT es polimorfa o tiene una morfología QRS alterna característica que se denomina VT bidireccional. Los pacientes se presentan por lo general durante la infancia con palpitaciones, síncope o paro cardiaco inducidos por el ejercicio o la emoción. Por lo general se recomiendan bloqueadores β adrenérgicos (p. ej., nadolol y propranolol) y un desfibrilador implantable. En algunos, el verapamilo y flecainida o la denervación simpática cardiaca izquierda quirúrgica reducen o previenen la VT recurrente.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (HCM) La HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) es el trastorno genético cardiovascular más común que ocurre en una de cada 500 personas y es una causa importante de muerte súbita antes de los 35 años de edad **(cap. 254)**. La muerte súbita puede deberse a VT/VF polimórficas. En raras ocasiones se produce VT monomórfica sostenida relacionada con áreas de cicatrización ventricular. Los factores de riesgo de muerte súbita en esta enfermedad incluyen: edad joven, VT no sostenida, insuficiencia de la presión arterial para aumentar durante el ejercicio, síncope reciente (dentro de los seis meses), grosor de la pared ventricular >3 cm y posiblemente la gravedad de la obstrucción del flujo LV. Por lo general se indica un ICD en sujetos de alto riesgo, pero el perfil que lo justifica continúa debatiéndose. La miectomía quirúrgica, realizada para aliviar la obstrucción del flujo de salida, se vincula con muerte súbita <1% por año. La tasa anual reportada de VT sostenida o muerte súbita después de la ablación septal transcoronaria con etanol para aliviar la obstrucción del flujo de salida oscila entre 1 y 5%.

MIOCARDIOPATÍAS GENÉTICAS CON DILATACIÓN Estas miocardiopatías representan 30-40% de los casos no isquémicos. Algunas se vinculan con distrofia muscular. Se reconocen patrones de herencia autosómica dominante, recesiva, ligada a X y mitocondrial. Las mutaciones en los genes que codifican proteínas estructurales de la lámina nuclear ((lámina A/C)) y el gen SCN5A están particularmente vinculados con la enfermedad del sistema de conducción y arritmias ventriculares. Quizá experimenten VT polimorfa y paro cardiaco o desarrollen áreas de cicatrización que causan VT monomorfa sostenida. Se recomiendan los ICD para aquellos que han tenido VT sostenida o que están en alto riesgo debido a la función ventricular significativamente deprimida (fracción de eyección ≤0.35 e insuficiencia cardiaca relacionada) o antecedentes familiares de muerte súbita.

FIBRILACIÓN VENTRICULAR

La VF se caracteriza por activación ventricular eléctrica desordenada sin complejos QRS identificables **(véase fig. 247-3*E*)**. Los mecanismos posibles son reentrada de ondas helicoidales y múltiples frentes de onda de reentrada circulantes. Las VT polimorfa o monomófica sostenidas que degeneran en VF son una causa común de paro cardiaco extrahospitalario. El tratamiento sigue las normas de la ACLS con desfibrilación para restaurar el ritmo sinusal. Si la reanimación es exitosa, deben hacerse evaluaciones posteriores para identificar y tratar la enfermedad cardiaca subyacente y las causas potenciales de la arritmia, incluyendo la posibilidad de que la VT monomófica y la polimorfa pudieran haber iniciado la VF. La imposibilidad de identificar una causa transitoria y reversible como un MI agudo merece a menudo la colocación de un ICD para reducir el riesgo de muerte súbita. Cabe considerar el tratamiento crónico con amiodarona para quienes no son candidatos para recibir un ICD.

LECTURAS ADICIONALES

Adler A, Gollob M: A practical guide to early repolarization. Curr Opin Cardiol 30:8, 2015.

Priori SG *et al.*: HRS/EHRA/APHRS Expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm 10:1932, 2013.

251 Tormenta eléctrica y VT incesante

Roy M. John,
William G. Stevenson

TORMENTA ELÉCTRICA

Tormenta eléctrica o tormenta de taquicardia ventricular (VT, *ventricular tachycardia*) se refiere a la aparición de tres o más episodios de VT o fibrilación ventricular (VF, *ventricular fibrillation*) en 24 h. Esa intensidad de la inestabilidad eléctrica se vincula con alta mortalidad y requiere intervención terapéutica rápida. Las tormentas eléctricas se dan en 4% de los pacientes con un desfibrilador cardioversor implantado (ICD, *implantable cardioverter defrillator*) como prevención primaria, pero hasta en 20% de los enfermos con antecedentes de VT o reanimación por muerte súbita.

MANEJO DEL PACIENTE CON TORMENTA ELÉCTRICA

Los enfermos deben ser sedados adecuadamente para aliviar la ansiedad. La VT/VF recurrentes se tratan usando guías estándar avanzadas de soporte vital cardiaco e incluyen el uso de medicamentos como bloqueadores beta, amiodarona, lidocaína con corrección de cualquier anomalía metabólica. Las grabaciones de monitorización del ECG o un ICD implantado son importantes para evaluar si la VT es monomorfa o polimorfa, lo que sugiere posibles factores desencadenantes o agravantes. La isquemia debe considerarse en especial si la VT polimorfa o la VF se identifica como la arritmia primaria. Si hay prolongación del QT que cause *torsade des pointes*, se debe administrar magnesio intravenoso y tratar la bradicardia. Si el intervalo QT no está prolongado y es compatible con el síndrome de Brugada, la administración de quinidina o isoproterenol o de ambos puede abolir los episodios recurrentes de VT polimorfa/VF. Si las medidas anteriores fallan, debe considerarse la anestesia general para lograr la supresión de la arritmia ventricular recurrente hemodinámicamente inestable. El bloqueo del ganglio estrellado izquierdo y la anestesia epidural torácica superior pueden reducir el flujo de salida cardiaco simpático, y se han usado para restaurar la estabilidad en algunos pacientes. Quizá sea efectiva la ablación con el catéter de las PVC que inician repetidamente la arritmia. En raras ocasiones es necesario considerar el soporte ventricular mecánico o el trasplante.

Una vez controlado el episodio agudo, deben considerarse estrategias para evitar la recurrencia de la VT o VF (véase después).

VT INCESANTE

La VT se denomina así cuando continúa recurriendo poco después de la conversión eléctrica, farmacológica o espontánea al ritmo sinusal **(fig. 251-1)**. Típicamente, la VT es monomorfa. En raras ocasiones, la VT monomorfa lenta e incesante falla a la detección por el ICD porque no cumple con los parámetros de detección programados. Si la arritmia es hemodinámicamente estable, los pacientes pueden presentarse con síntomas de descompensación cardiaca gradual. La VT puede volverse incesante debido al efecto proarrítmico de un fármaco antiarrítmico como la amiodarona o un bloqueador de los canales del sodio como la flecainida. Quizá se requiera soporte hemodinámico hasta que logren corregirse los factores precipitantes. La ablación urgente por catéter a menudo está justificada.

MANEJO DE LOS PACIENTES QUE SE PRESENTAN CON DESCARGAS DEL ICD

Cabe esperar que un número considerable de pacientes que recibe un ICD tengan una arritmia que sea terminada por el ICD, ya sea mediante estimulación por descarga o ritmo antitaquicardia. Aunque éste es un evento esperado, puede ser un signo de inestabilidad inminente, deterioro de la función cardiaca, aparición de una nueva arritmia o mal funcionamiento del ICD y por tanto requiere evaluación. Es crucial el interrogatorio sobre el ICD después de que un paciente informa de una descarga o síntomas de arritmia para confirmar que el tratamiento realmente fue administrado para una arritmia ventricular y no debido a mal funcionamiento o arritmia auricular. Después de una descarga única o dos sucesivas en pocos segundos, y en ausencia de otros síntomas que sugieran arritmia o isquemia, los pacientes tienen la opción de esperar hasta el siguiente día hábil o utilizar la monitorización remota para transmitir los datos de interrogación del dispositivo a su médico. Sin embargo, la ocurrencia de múltiples descargas del ICD constituye una emergencia médica y amerita atención especializada inmediata, por lo general con personal de urgencias.

Las arritmias espontáneas, en especial las que se convierten con una descarga, se vinculan con aumento de hospitalización en pacientes con función ventricular deprimida y riesgo de muerte. La aparición de una arritmia, por tanto, amerita reevaluación por posible disminución de la función cardiaca, aparición de isquemia o enfermedad intercurrente.

Si el tratamiento con ICD es apropiado para VT o VF, se considera si está justificado para reducir episodios adicionales con el uso de fármacos antiarrítmicos o ablación con catéter. Los pacientes que tienen un episodio raro de VT que se termina de manera apropiada y que no tienen otra evidencia de inestabilidad pueden no necesitar ningún tratamiento adicional, particularmente si la VT termina con una estimulación antitaquicardia en lugar de una descarga **(véase fig. 247-6)**. Las descargas reducen la calidad de vida y pueden conducir al trastorno de estrés postraumático. En muchos pacientes logra reducirse la probabilidad de una descarga con la programación apropiada del ICD. Los estudios han demostrado que la estimulación antitaquicardia termina eficazmente >70% de los episodios de VT, incluso cuando ésta es muy rápida. La mayoría de los ICD permiten ser

FIGURA 251-1 Ejemplo de VT monomorfa incesante. En la porción inicial de este ECG, la VT monomorfa está presente. La estimulación antitaquicardia (*área entre corchetes*) que se inicia en el cuarto complejo de VT da como resultado la captura ventricular con fusión por el octavo latido y la terminación de la VT al cesar la estimulación. El paciente tiene fibrilación auricular subyacente. Están presentes los PVC multifocales. La VT similar en morfología a la inicial se reinicia de manera espontánea hacia la última parte del trazo (*flecha*). VT, taquicardia ventricular.

programados para intentar superponerse a un ritmo determinado durante la carga del condensador (capacitor). Si termina la arritmia se cancela la descarga. La programación apropiada de la estimulación antitaquicardia es, por tanto, fundamental para reducir las descargas. Para los pacientes a los que se ha implantado un ICD como prevención primaria, la programación de zonas de detección de VF >220 latidos/min reduce significativamente las descargas innecesarias e inapropiadas. Los tiempos de detección largos también ayudan a evitar los tratamientos innecesarios para los episodios de VT que pueden terminar espontáneamente.

Los episodios sintomáticos recurrentes de VT o VF ameritan tratamiento específico con fármacos antiarrítmicos o ablación, como se discutió para la arritmia específica en los **capítulos 247-250**. Los β bloqueadores sotalol y amiodarona son las opciones farmacológicas más comunes. La amiodarona combinada con β bloqueadores es más efectiva que el sotalol o los β bloqueadores solos. Es importante reconocer que, aunque los episodios de VT/VF pueden representar un deterioro del estado clínico en estos pacientes, las intervenciones para controlar la arritmia en sí pueden tener efectos adversos sobre el resultado. La mayoría de los fármacos antiarrítmicos tiene el potencial de inducir bradicardia hasta el punto de requerir estimulación del ICD que, en sí misma, puede tener efectos nocivos sobre la función ventricular. La ablación con catéter es una opción importante para pacientes con VT monomorfa.

LECTURAS ADICIONALES

Deneke T *et al.*: Catheter ablation of electrical storm. Expert Rev Cardiovasc Ther 9:1051, 2011.

John RM, Stevenson WG: Ventricular arrhythmias in patients with implanted cardioverter defibrillators. Trends Cardiovasc Med 22:169, 2012.

Sección 4 Enfermedades del corazón

252 Insuficiencia cardiaca: fisiopatología y diagnóstico

Douglas L. Mann, Murali Chakinala

INSUFICIENCIA CARDIACA

DEFINICIÓN

Pese a los intentos repetidos por desarrollar una definición mecanicista que abarque la heterogeneidad y complejidad de la insuficiencia cardiaca (HF, *heart failure*), ningún modelo conceptual ha resistido la prueba del tiempo. Las guías actuales de la American College of Cardiology Foundation (ACCF) y la American Heart Association (AHA) definen a la HF como un síndrome clínico complejo resultado de alteración estructural o funcional del llenado ventricular o de la expulsión de sangre, lo que a su vez ocasiona síntomas clínicos cardinales de disnea, fatiga y signos de HF como edema y estertores. Muchos pacientes se presentan sin signos o síntomas de sobrecarga de volumen, por lo que se prefiere el término "insuficiencia cardiaca" sobre la denominación antigua "insuficiencia cardiaca congestiva".

EPIDEMIOLOGÍA

La HF es un problema mundial, con más de 20 millones de personas afectadas. La prevalencia general de HF en la población adulta en países industrializados es de 2%. Su prevalencia sigue un modelo exponencial, se incrementa con la edad y afecta a 6-10% de la población >65 años de edad. Aunque la incidencia relativa de HF es más baja en mujeres que en varones, las mujeres representan casi 50% de los casos de HF por su mayor esperanza de vida. En Norteamérica y Europa el riesgo de por vida para desarrollar HF es de casi uno en cinco a los 40 años de edad. La prevalencia general de HF parece incrementarse, en parte por los tratamientos disponibles a la fecha para las cardiopatías, como infarto de miocardio (MI, *myocardial infarction*), valvulopatías cardiacas y arritmias, lo que permite que los pacientes sobrevivan por periodos más prolongados. Muy poco se sabe respecto a la prevalencia o al riesgo de desarrollar HF en las naciones pobres, por la falta de estudios poblacionales en dichos países. Durante algún tiempo se creyó que la HF se originaba sobre todo por disminución de la fracción de eyección (EF, *ejection fraction*) del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*), pero estudios epidemiológicos han demostrado que casi 50% de los pacientes que desarrollan HF tienen EF normal o conservada (≥50%). En consecuencia, los términos históricos HF "sistólica" y "diastólica" se han dejado de usar y los pacientes con HF se clasifican en términos amplios en HF con reducción de la fracción de eyección (HFrEF, *HF with reduced EF*, antes conocida como *insuficiencia sistólica*) o HF con conservación de la fracción de eyección (HRpEF, *HF with preserved EF*; antes conocida como *insuficiencia diastólica*). Se considera que entre 40-50% de los pacientes con EF del LV tienen una EF límite o de rango medio. Hasta el momento, las características epidemiológicas de estos pacientes no están claras.

ETIOLOGÍA

Como se muestra en el **cuadro 252-1**, todo trastorno que conduce a alteración en la estructura del LV o de su función puede predisponer al paciente a desarrollar HF. Aunque la causa de HF en individuos con conservación de la EF difiere de la que se observa en casos de disminución de la EF, existe una superposición considerable entre las causas de estos dos trastornos. En países industrializados, la coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) se ha tornado la causa predominante en mujeres y varones, y explica casi 60-75% de los casos de HF. La hipertensión también contribuye al desarrollo de insuficiencia cardiaca en 75% de los pacientes, lo que incluye a la mayoría de los sujetos con CAD. Tanto la CAD como la hipertensión interactúan para incrementar el riesgo de HF, al igual que la diabetes mellitus.

En 20-30% de los casos de HF con disminución de la EF se desconoce la causa exacta. En tal caso, se dice que estos pacientes tienen miocardiopatía no isquémica, dilatada o idiopática **(cap. 254)**. El antecedente de infecciones víricas o de exposición a toxinas (p. ej., alcohólicos o individuos que recibieron quimioterapia) también puede ocasionar miocardiopatía dilatada. Además, cada vez es más claro que hay un mayor número de casos de miocardiopatía dilatada secundaria a defectos genéticos específicos, de forma más notable en el citoesqueleto. La mayoría de las formas de miocardiopatía dilatada familiar son hereditarias con patrón autosómico dominante. También se han identificado mutaciones en los genes que codifican las proteínas del citoesqueleto (desmina, miosina cardiaca, vinculina) y proteínas de membrana nuclear (laminina). La miocardiopatía dilatada tam-

CUADRO 252-1 Causas de insuficiencia cardiaca

Disminución de la fracción de eyección (<40%)	
Coronariopatía	Miocardiopatía dilatada no isquémica
Infarto de miocardio[a]	Trastornos familiares/genéticos
Isquemia miocárdica[a]	Trastornos infiltrativos[a]
Sobrecarga crónica de presión	Daño inducido por tóxicos/fármacos
Hipertensión[a]	Trastornos metabólicos[a]
Valvulopatía obstructiva[a]	Vírica
Sobrecarga crónica de volumen	Enfermedad de Chagas
Valvulopatía con insuficiencia	Trastornos del ritmo y la frecuencia
Derivación intracardiaca (de izquierda a derecha)	Bradiarritmias crónicas
Derivación extracardiaca	Taquiarritmias crónicas
Neumopatía crónica	
Cardiopatía pulmonar	
Trastornos vasculares pulmonares	
Conservación de la fracción de eyección (>40-50%)	
Hipertrofia patológica	Miocardiopatía restrictiva
Primaria (miocardiopatia hipertrófica)	Trastornos infiltrativos (amiloidosis, sarcoidosis)
Secundaria (hipertensión)	Enfermedades por almacenamiento (hemocromatosis)
Envejecimiento	Fibrosis
Trastornos endomiocárdicos	
Estados de alto gasto cardiaco	
Trastornos metabólicos	Requerimientos excesivos de flujo sanguíneo
Tirotoxicosis	Derivación arteriovenosa sistémica
Trastornos nutricionales (beriberi)	Anemia crónica

[a] Indica trastornos que pueden producir insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de eyección.

bién se relaciona con distrofias musculares de Duchenne, de Becker y de la cintura escapular. Los trastornos que ocasionan gasto cardiaco elevado (p. ej., fístula arteriovenosa, anemia) rara vez causan el desarrollo de insuficiencia cardiaca en un corazón sano; no obstante, en presencia de cardiopatía estructural subyacente estos trastornos pueden ocasionar HF evidente.

GENERALIDADES

La cardiopatía reumática es la principal causa de HF en África y Asia, en especial en individuos jóvenes. La hipertensión es una causa importante de HF en la población africana y en estadounidenses de raza negra. La enfermedad de Chagas es la principal causa de HF en Sudamérica. No sorprende que la anemia sea un factor concomitante frecuente en la insuficiencia cardiaca en muchos países en vías de desarrollo. Conforme las naciones subdesarrolladas presenten cambios en el desarrollo socioeconómico, la epidemiología de la HF será similar a la de Europa Occidental y Estados Unidos, con la CAD como la causa más común. No se comprende bien la participación de la diabetes mellitus en la HF, pero acelera la aterosclerosis y a menudo se acompaña de hipertensión.

PRONÓSTICO

Pese a los avances recientes en la valoración y tratamiento de HF, el desarrollo de HF sintomática tiene mal pronóstico. Estudios poblacionales indican que 30-40% de los pacientes fallecen en menos de un año a partir del diagnóstico, en tanto que 60-70% mueren en los primeros cinco años, sobre todo por empeoramiento de la HF o por un episodio súbito (tal vez por arritmia ventricular). Es difícil predecir el pronóstico de pacientes individuales, pero la presencia de síntomas en reposo (clase IV de la New York Heart Association [NYHA]) se acompaña de tasas de mortalidad anual de 30-70%, en tanto que pacientes con síntomas y actividad moderada (clase II de la NYHA) tienen tasas de mortalidad anual de 5-10%. Así, el estado funcional es un factor pronóstico importante para el desenlace clínico del paciente **(cuadro 252-2)**.

PATOGENIA

En la **figura 252-1** se muestra un marco conceptual general del desarrollo y progresión de HFrEF. Como se indica, la HF puede percibirse como un trastorno progresivo que comienza después de un *caso inicial* con daño al músculo cardiaco y pérdida resultante de los miocitos cardiacos funcionales, o también podría existir alteración de la capacidad del miocardio para generar fuerza, lo que evitaría que el corazón se contrajera de forma normal. El caso inicial puede tener aparición súbita, como un infarto de miocardio, o bien ser de inicio gradual o insidioso, como una sobrecarga hemodinámica de presión o volumen; podría ser también un trastorno hereditario, como ocurre en muchas miocardiopatías genéticas. Sin importar la naturaleza del episodio desencadenante, la característica común a cada uno de estos casos iniciales es que, de alguna manera, todos producen reducción en la capacidad de bombeo del corazón. En la mayor parte

CUADRO 252-2 Clasificación de la New York Heart Association

CAPACIDAD FUNCIONAL	VALORACIÓN OBJETIVA
Clase I	Pacientes con enfermedad cardiaca pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa de forma indebida fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
Clase II	Pacientes con enfermedad cardiaca que produce ligera limitación de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo pero la actividad física ordinaria produce fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
Clase III	Pacientes con enfermedad cardiaca que produce limitación notable de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. Actividades menores a las ordinarias causan fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
Clase IV	Pacientes con cardiopatía que produce incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física se incrementa la molestia

Fuente: Adaptado de New York Heart Association, Inc. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*, 6th ed. Boston, Little Brown, 1964, p. 114.

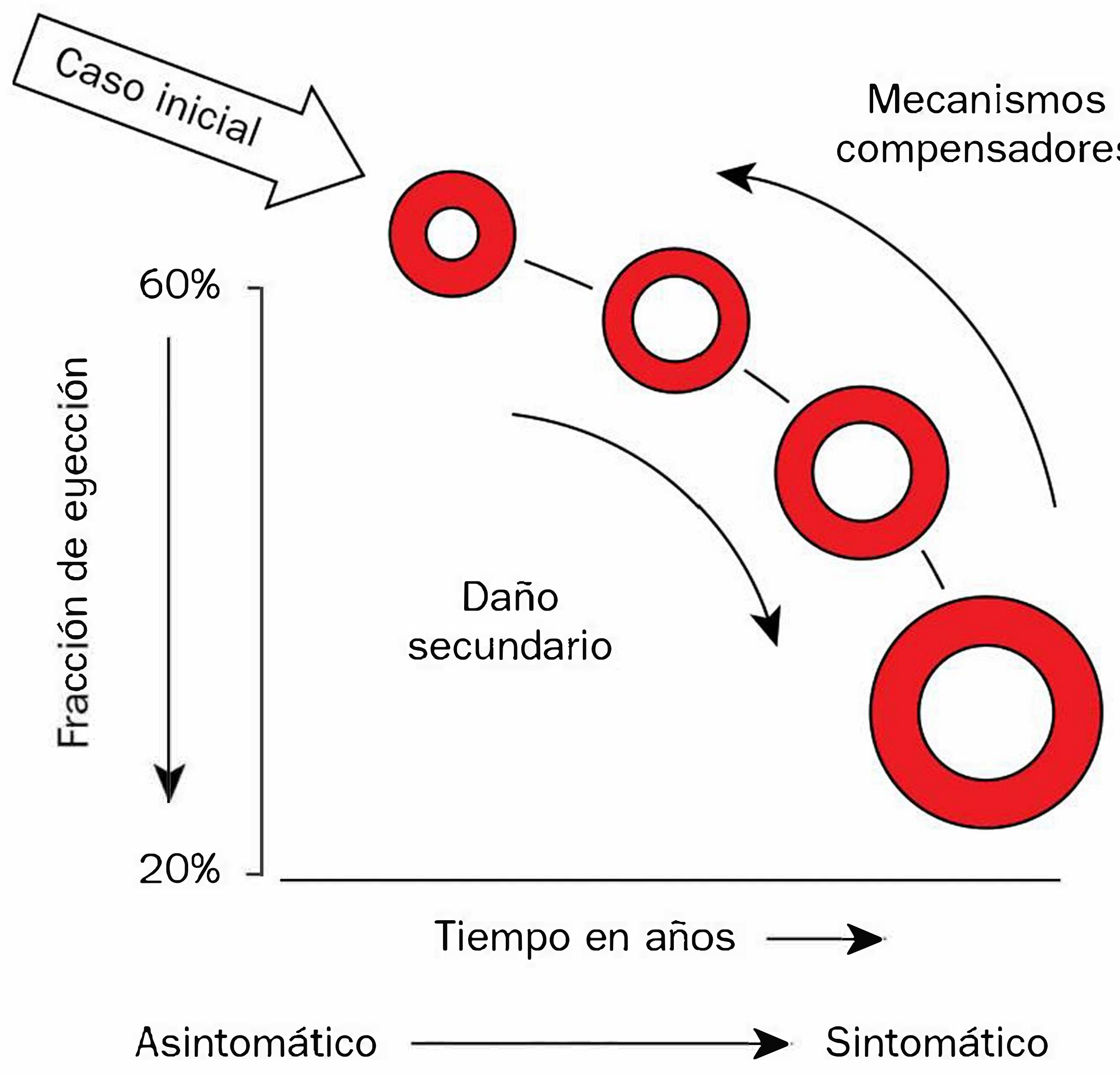


FIGURA 252-1 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de eyección. La insuficiencia cardiaca se inicia después de un caso inicial que produce una primera reducción en la capacidad de bombeo del corazón. Después de esta disminución inicial en la capacidad de bombeo se activan diversos mecanismos compensadores, lo que incluye al sistema nervioso adrenérgico, sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema de citocinas. A corto plazo, estos sistemas son capaces de restablecer la función cardiovascular a un nivel normal de homeostasis, lo que ocasiona que el paciente permanezca asintomático. Sin embargo, con la activación sostenida de estos sistemas se produce daño de órgano terminal en el ventrículo, con empeoramiento de la remodelación del ventrículo izquierdo y descompensación cardiaca subsiguiente. *(Tomada de D Mann: Circulation 100:999, 1999.)*

de los casos, los pacientes permanecen asintomáticos o con pocos síntomas después de una reducción inicial en la capacidad de bombeo del corazón o desarrollan síntomas sólo después de que se ha presentado disfunción por algún tiempo.

Aunque no se conocen con certeza las razones exactas por las que los pacientes con disfunción del LV a veces permanecen asintomáticos, una posible explicación es que se activan varios mecanismos compensadores en presencia de lesión cardiaca, disfunción de LV o ambos, lo que permite que los pacientes mantengan y modulen la función del LV durante meses o años. La lista de mecanismos compensadores se ha descrito desde hace mucho tiempo e incluye: 1) la activación de los sistemas de renina-angiotensina-aldosterona (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) y del sistema nervioso adrenérgico, que participan en el mantenimiento del gasto cardiaco a través del incremento en la retención de sal y agua **(fig. 252-2)**, y 2) incremento de la contractilidad miocárdica. Además, hay activación de la familia de vasodilatadores, lo que incluye a los péptidos natriuréticos auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*) y encefálico (BNP, *brain natriuretic peptide*), bradicininas, prostaglandinas (PGE_2 y PGI_2) y óxido nítrico (NO, *nitric oxide*), que evitan la vasoconstricción periférica excesiva. Muchos de estos péptidos vasodilatadores, incluidos la bradicinina y los péptidos natriuréticos, se degradan con una neprilisina, que es una peptidasa unida a la membrana. Estos mecanismos compensadores pueden modular la función del LV dentro de un rango fisiológico-homeostático, de modo que la capacidad funcional del paciente se preserve o se reduzca de forma mínima. Así, un paciente quizá permanezca asintomático o con síntomas leves por periodos de años; no obstante, en algún momento los pacientes manifiestan síntomas evidentes con un incremento notable en la morbilidad y mortalidad. Como se comenta más adelante, no se han dilucidado los mecanismos exactos que causan la transición, pero la transición a HF sintomática se acompaña de incremento en la activación de los sistemas neurohormonales, adrenérgicos y de citocinas que conducen a una serie de cambios adaptativos en el miocardio, que en conjunto se conocen como *remodelación del LV*.

Los conocimientos sobre la fisiopatología de la HF con disminución de la EF han mejorado, a diferencia de la comprensión que se tiene sobre el desarrollo de HF con conservación de la EF, que continúa en investigación. Aunque se pensaba que la disfunción diastólica era el único mecanismo causal de la HF con fracción de expulsión conservada (véase más adelante), los estudios poblacionales sugieren que podría haber mecanismos no cardiacos adicionales importantes, como el aumento de la rigidez vascular y la alteración de la función renal.

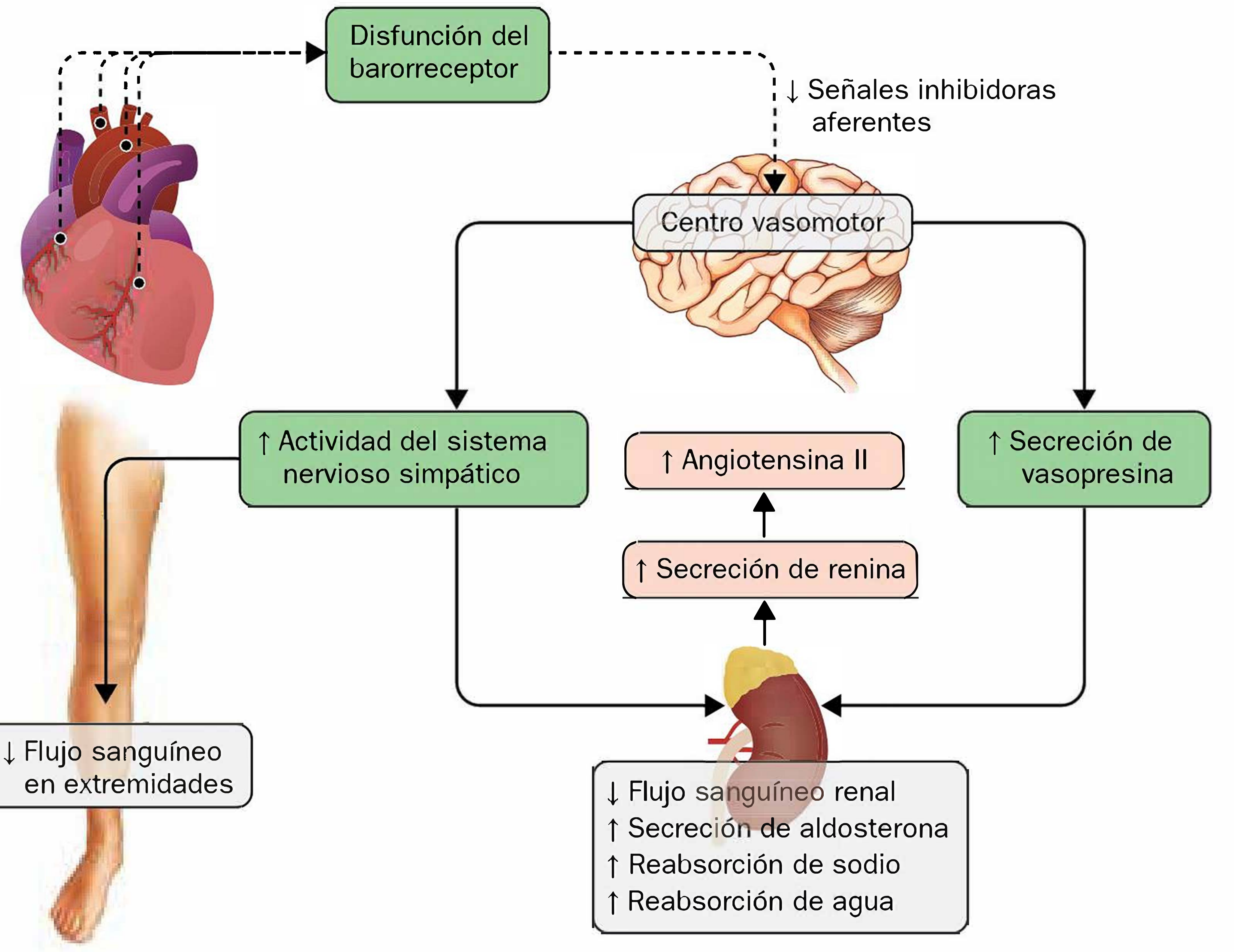


FIGURA 252-2 Activación de los sistemas neurohormonales en la insuficiencia cardiaca. La disminución del gasto cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca produce "disminución de la carga" de los barorreceptores de alta presión (*círculos*) en el LV, seno carotídeo y arco aórtico. Esta descarga de los barorreceptores periféricos conduce a la pérdida del tono parasimpático en el sistema nervioso central (SNC), con el resultado de un aumento generalizado en el tono simpático eferente y liberación no osmótica de arginina vasopresina (AVP) de la hipófisis. La AVP (u hormona antidiurética [ADH, *antidiuretic hormone*]) es un vasoconstrictor potente que incrementa la permeabilidad de los túbulos colectores renales, lo que favorece la reabsorción de agua libre. Tales señales aferentes al SNC también activan las vías eferentes del sistema nervioso simpático que inerva corazón, riñones, vasos periféricos y músculo estriado. La estimulación simpática de los riñones produce la liberación de renina, con incremento resultante en las concentraciones circulantes de angiotensina II y aldosterona. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona favorece la retención de sal y agua, y produce vasoconstricción de la vasculatura periférica, hipertrofia de los miocitos, muerte celular de los mismos y fibrosis miocárdica. Aunque estos mecanismos neurohormonales facilitan la adaptación a corto plazo al mantener la presión arterial, también producen cambios en los órganos terminales del corazón y la circulación, así como retención excesiva de sal y agua en la insuficiencia cardiaca avanzada. *(Modificada de A Nohria et al.: Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction, 4th ed, WS Colucci [ed]. Philadelphia, Current Medicine Group, 2002, p. 104 y J Hartupee, DL Mann: Nat Rev Cardiol 14:30, 2017.)*

MECANISMOS BÁSICOS DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida La remodelación del LV se desarrolla en respuesta a una serie de sucesos complejos que ocurren a los niveles celular y molecular (cuadro 252-3). Estos cambios incluyen: 1) hipertrofia de los miocitos; 2) alteraciones en las propiedades contráctiles del miocito; 3) pérdida progresiva de los miocitos a través de necrosis, apoptosis y muerte celular autofágica; 4) desensibilización de los receptores β adrenérgicos; 5) anomalías en la producción de energía y en el metabolismo del miocardio, y 6) reorganización de la matriz extracelular con disolución del colágeno estructural organizado que rodea a los miocitos con sustitución subsiguiente por una matriz de colágeno intersticial que no proporciona apoyo estructural a los miocitos. El estímulo biológico para estos cambios profundos incluye presión mecánica del miocito, neurohormonas circulantes (p. ej., noradrenalina, angiotensina II), citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF, *tumor necrosis factor*]), otros péptidos y factores de crecimiento (p. ej., endotelina) y radicales de oxígeno (p. ej., superóxido). Se cree que la expresión excesiva sostenida de estas moléculas con actividad biológica contribuye a la progresión de la HF por los efectos nocivos que tiene en el corazón y la circulación. Esta información es la justificación clínica para usar fármacos antagonistas de estos sistemas (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE], receptor de la angiotensina-inhibidor de la neprilisina [ARNI, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitors*] y β bloqueadores) en el tratamiento de pacientes con HF (cap. 253).

A fin de comprender cómo contribuyen los cambios miocárdicos a la disminución de la función sistólica del LV en la HF, es útil revisar primero la biología de la célula muscular cardiaca (cap. 232). La activación neurohormonal sostenida y la sobrecarga mecánica producen cambios durante la transcripción y posteriores a ésta en los genes y proteínas que regulan el acoplamiento excitación-contracción y la interacción en los puentes transversales (véanse figs. 232-6 y 232-7). Los cambios que regulan la excitación-contracción incluyen disminución en la función de la trifosfatasa de adenosina de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SERCA2A), lo que disminuye la captación de calcio en el retículo sarcoplásmico (SR, *sarcoplasmic reticulum*) y produce hiperfosforilación del receptor para rianodina, lo que permite la fuga de calcio del SR. Los cambios en los puentes transversales incluyen menor expresión de la cadena pesada de α miosina y aumento en la expresión de la cadena pesada de β miosina, miocitólisis e interrupción de las uniones citoesqueléticas entre los sarcómeros y la matriz extracelular. En conjunto, estos cambios afectan la capacidad del miocito para contraerse y por tanto, contribuyen a la disminución de la función sistólica del LV que se observa en pacientes con insuficiencia cardiaca.

La relajación miocárdica es un proceso dependiente del trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) que está regulado por la captación de calcio citoplásmico en el SR por acción de SERCA2A y por la salida de calcio intracelular por acción de las bombas del sarcolema (véase fig. 232-7). En consecuencia, la reducción en las concentraciones de ATP, como ocurre en casos de isquemia, puede interferir con este proceso, lo que conduce a disminución de la relajación miocárdica. También puede ocurrir retraso en el llenado del LV por disminución de la distensibilidad de dicho ventrículo (p. ej., por hipertrofia o fibrosis), con un incremento similar en las presiones de llenado o al final de la diástole (véase fig. 232-11). Un incremento en la frecuencia cardiaca acorta de forma desproporcionada el tiempo para el llenado diastólico, lo que propicia incremento en las presiones de llenado del LV, en particular en ventrículos no distensibles. La elevación de las presiones de llenado telediastólicas ocasiona incremento en las presiones capilares pulmonares, que puede contribuir a la disnea que experimentan los pacientes con disfunción diastólica. Además de la relajación miocárdica alterada, el aumento de la rigidez miocárdica secundaria a la hipertrofia cardiaca y el incremento del contenido de colágena

CUADRO 252-3 Generalidades de la remodelación ventricular izquierda

Alteraciones en la biología del miocito
Acoplamiento excitación-contracción
Expresión génica de la cadena pesada de la miosina (fetal)
Desensibilización β adrenérgica
Hipertrofia
Miocitólisis
Proteínas citoesqueléticas
Cambios miocárdicos
Pérdida de miocitos
Necrosis
Apoptosis
Autofagia
Alteraciones en la matriz extracelular
Degradación de la matriz
Fibrosis miocárdica
Alteraciones en la geometría del ventrículo izquierdo (LV)
Dilatación ventricular izquierda (LV)
Aumento de la esfericidad LV
Adelgazamiento de la pared del LV
Insuficiencia de la válvula mitral

Fuente: Adaptado de D Mann: Pathophysiology of heart failure. En *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, PL Libby *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2008, p. 550.

miocárdica podrían contribuir a la insuficiencia diastólica. Un hecho importante es que la disfunción diastólica puede ocurrir sola o combinada con disfunción sistólica en personas con HF.

Remodelación del ventrículo izquierdo El término *remodelación ventricular* se refiere a los cambios en la masa, volumen, forma y composición del ventrículo izquierdo que ocurren después de una lesión cardiaca, de enfermedades que ocasionan cargas hemodinámicas irregulares o de ambas. La remodelación del LV contribuye a la progresión de la HF, en virtud de la carga mecánica que se origina por los cambios en la geometría del LV remodelado. Además de incrementar el volumen telediastólico del LV, también ocurre adelgazamiento de la pared ventricular izquierda conforme inicia la dilatación del LV. El incremento en el adelgazamiento parietal junto con el incremento en la poscarga creada por la dilatación del LV conduce a un *desequilibrio funcional de la poscarga* que puede contribuir aún más a la disminución en el volumen sistólico. Además, es de esperarse que el incremento de la presión parietal telediastólica ocasione: 1) hipoperfusión del subendocardio con el deterioro resultante de la función ventricular izquierda; 2) incremento de la tensión oxidativa con la activación resultante de la familia de genes que son sensibles a la producción de radicales libres de oxígeno (p. ej., TNF e interleucina 1β), y 3) expresión sostenida de genes activados por la activación de las vías de señalización de la hipertrofia por distensión. La dilatación creciente del LV produce inmovilización de los músculos papilares, con la insuficiencia consecuente del aparato valvular mitral e insuficiencia mitral funcional lo que, a su vez, causa mayor sobrecarga hemodinámica al ventrículo. Consideradas en conjunto, las cargas mecánicas que se generan por la remodelación del LV contribuyen al avance de la HF. Estudios recientes han demostrado que la remodelación del LV puede corregirse después del tratamiento médico y con dispositivos, y que esta corrección se relaciona con mejores resultados clínicos en pacientes con HFrEF. De hecho, uno de los objetivos del tratamiento de la HF es evitar o revertir la remodelación del LV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas Los síntomas cardinales de HF son fatiga y disnea. La fatiga por lo común se atribuye a la disminución del gasto cardiaco en los casos de HF, pero es probable que otras anomalías del músculo estriado y otras enfermedades no cardiacas (p. ej., anemia) también contribuyan a este síntoma. En etapas iniciales de HF la disnea se observa sólo durante el esfuerzo; no obstante, conforme progresa la enfermedad, la disnea ocurre con actividades menos extenuantes y por último ocurre incluso en reposo. El origen de la disnea en la HF probablemente sea de tipo multifactorial (cap. 33). El mecanismo más importante es la congestión pulmonar con acumulación de líquido intersticial o en el espacio alveolar, lo que activa a los receptores J yuxtacapilares que, a su vez, estimulan la respiración rápida y superficial que caracteriza a la disnea cardiaca. Otros factores que contribuyen a la disnea de esfuerzo incluyen la reducción en la distensibilidad pulmonar, incremento de la resistencia de las vías respiratorias, fatiga de los músculos respiratorios, del diafragma o de ambos, así como anemia. La disnea se hace menos frecuente con el inicio de insuficiencia ventricular derecha (RV, *right ventricular*) e insuficiencia tricuspídea.

ORTOPNEA Cabe definirla como la disnea que ocurre en decúbito y suele ser una manifestación más tardía de HF en comparación con la disnea de esfuerzo. Resulta de la redistribución de líquido de la circulación esplácnica y de las extremidades inferiores hacia la circulación central durante el decúbito, con el incremento resultante en la presión capilar pulmonar. La tos nocturna es una manifestación frecuente de este proceso y es un síntoma de HF que suele pasarse por alto. La ortopnea suele aliviarse con la posición sedente o al dormir con almohadas adicionales. La ortopnea es un síntoma relativamente específico de HF, pero puede ocurrir en pacientes con obesidad abdominal o ascitis y en sujetos con neumopatías cuya mecánica pulmonar favorece una postura erecta.

DISNEA PAROXÍSTICA NOCTURNA El término se refiere a los episodios agudos de disnea grave y tos que suelen ocurrir por la noche y que despiertan al paciente, por lo general 1 a 3 h después de acostarse. La disnea paroxística nocturna (PND, *paroxysmal nocturnal dyspnea*) puede manifestarse por tos o sibilancias, tal vez por incremento de la presión en las arterias bronquiales que ocasiona compresión de la vía respiratoria, junto con el edema pulmonar intersticial, lo que incrementa la resistencia de las vías respiratorias. La ortopnea puede aliviarse con la posición sedente al lado de la cama, con las piernas en posición declive, pero los pacientes con PND a menudo tienen tos persistente con sibilancias incluso después de haber asumido la posición erecta. El *asma cardiaca* tiene relación estrecha con la PND, se caracteriza por sibilancias secundarias a broncospasmo y debe diferenciarse del asma primaria y de las causas pulmonares de sibilancias.

RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES También conocida como respiración episódica o respiración cíclica, la respiración de Cheyne-Stokes se observa en 40% de los pacientes con HF avanzada y casi siempre se relaciona con gasto cardiaco bajo. La respiración de Cheyne-Stokes se origina por aumento de la sensibilidad de los centros respiratorios a la P_{CO_2} arterial y un periodo circulatorio alargado. Hay una fase de apnea durante la cual la P_{O_2} arterial disminuye y la P_{CO_2} arterial se incrementa. Estos cambios en el contenido de la gasometría arterial estimulan el centro respiratorio que se encuentra deprimido, lo que da origen a hiperventilación e hipocapnia, seguida a su vez de recurrencia de la apnea.

EDEMA PULMONAR AGUDO Véase capítulo 298.

Otros síntomas Los pacientes con HF pueden presentar síntomas del tubo digestivo. Síntomas frecuentes incluyen anorexia, náusea y saciedad precoz relacionada con dolor abdominal y sensación de plenitud abdominal, y tal vez están relacionadas con edema de la pared intestinal, con congestión hepática o ambas. La congestión hepática y la distensión de su cápsula pueden conducir a dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. En pacientes con HF grave se han observado síntomas cerebrales como confusión, desorientación y trastornos del sueño y del estado de ánimo, en particular en individuos de edad avanzada con arteriosclerosis cerebral y disminución de la perfusión cerebral. La nicturia es común en personas con HF y puede contribuir al insomnio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física cuidadosa siempre está indicada al valorar pacientes con HF, con el fin de establecer la causa de la insuficiencia y valorar la gravedad del síndrome.

Apariencia general y signos vitales En la HF leve o moderadamente grave el paciente no presenta angustia en reposo, excepto por una sensación de incomodidad cuando permanece en decúbito por más de unos cuantos minutos. En la HF grave, el paciente debe permanecer sentado, la respiración quizá sea difícil y tal vez no sea capaz de finalizar una oración a causa de la disnea. La presión arterial sistólica puede estar normal o encontrarse elevada en etapas iniciales de la HF, pero en general se encuentra reducida en HF avanzada por la disfunción grave del LV. Quizá haya reducción de la presión del pulso, lo que refleja disminución del volumen sistólico. La taquicardia sinusal es un signo inespecífico causado por incremento de la actividad adrenérgica. La vasoconstricción periférica ocasiona frialdad de las extremidades y cianosis en los labios y lechos ungueales, como consecuencia de la excesiva actividad adrenérgica.

Venas yugulares (véase cap. 234) Su exploración permite estimar la presión auricular derecha. La presión venosa yugular se aprecia mejor con el paciente en decúbito, con inclinación de la cabeza a 45°. La presión venosa yugular debe cuantificarse en centímetros de agua (normal ≤ 8 cm) al estimar la altura de la columna venosa de sangre por arriba del ángulo del esternón en centímetros y después añadirle 5 cm. En etapas iniciales de HF, la presión venosa puede encontrarse normal en reposo, pero elevarse de forma anormal con el incremento sostenido de la presión abdominal (~15 s) (reflujo abdominoyugular positivo). Las ondas *v* gigantes indican la presencia de insuficiencia tricuspídea.

Exploración de los campos pulmonares La presencia de estertores (crepitantes o subcrepitantes) es consecuencia de la trasudación de líquido del espacio intravascular hacia los alvéolos. En pacientes con edema pulmonar pueden auscultarse estertores en ambos campos pulmonares y acompañarse de sibilancias respiratorias (asma cardiaca). Cuando se presenta en pacientes sin neumopatía concomitante, los estertores son específicos de HF. Los estertores con frecuencia no se detectan en pacientes con HF crónica, incluso con presiones de llenado del LV elevadas, por el incremento de la eliminación del líquido alveolar a través del drenaje linfático. El derrame pleural sobreviene por la elevación de la presión capilar pleural y la trasudación resultante de líquido hacia las cavidades pleurales. Las venas pleurales drenan hacia las venas pulmonares y sistémicas, y por tanto los derrames pleurales ocurren más a menudo con la insuficiencia biventricular. Los derrames pleurales a menudo son bilaterales en la HF, pero cuando son unilaterales ocurren con mayor frecuencia en la cavidad pleural derecha.

Exploración del área cardiaca Aunque esta exploración es esencial, a menudo no proporciona información útil respecto a la gravedad de la HF. Si hay cardiomegalia, el punto de impulso máximo (PMI, *point of maximal impulse*) por lo general se desplaza por debajo del quinto espacio intercostal y por fuera de la línea mesoclavicular y el impulso se palpa en más de dos espacios intercostales. La hipertrofia grave del LV ocasiona PMI sostenida. En algunos pacientes se ausculta un tercer ruido cardiaco (S_3), el cual también se palpa en el vértice del corazón. Los pacientes con aumento de tamaño o hipertrofia del ventrículo derecho (RV, *right ventricule*) pueden tener un impulso paraesternal izquierdo prolongado durante toda la sístole. Un ruido S_3 (o *galope protodiastólico*) con frecuencia se detecta en pacientes con sobrecarga de volumen con taquicardia y taquipnea, y a menudo indica compromiso hemodinámico grave. Un cuarto ruido cardiaco (S_4) no es un indicador específico de HF, sino que está presente sólo en pacientes con disfunción diastólica. En pacientes con HF avanzada a menudo se auscultan soplos de insuficiencias mitral y tricuspídea.

Abdomen y extremidades La hepatomegalia es un signo importante en pacientes con HF. Cuando está presente, la hepatomegalia con frecuencia es dolorosa y puede pulsar durante la sístole en casos de insuficiencia tricuspídea. La ascitis es un signo tardío que ocurre como consecuencia de incremento de la presión en las venas hepáticas y en las venas que drenan el peritoneo. La ictericia es una manifestación tardía en individuos con HF y es consecuencia de la alteración de la función hepática por la congestión de la glándula e hipoxia hepatocelular; se relaciona con elevación de las bilirrubinas directa e indirecta.

El edema periférico es una manifestación cardinal de HF, pero suele ser inespecífico y a menudo está ausente en pacientes que han recibido tratamiento adecuado con diuréticos. El edema periférico suele ser simétrico, se observa en regiones declive y en la HF ocurre sobre todo en tobillos y zonas pretibiales en pacientes ambulatorios. En enfermos encamados puede encontrarse edema en el área del sacro (*edema presacro*) y en el escroto. El edema de larga evolución puede asociarse con induración y pigmentación de la piel.

Caquexia cardiaca En casos de HF crónica grave puede haber pérdida notable de peso y caquexia. El mecanismo de la caquexia no se comprende por completo, pero tal vez sea multifactorial. Cuando está presente, la caquexia indica un mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HF es relativamente sencillo cuando el paciente presenta los signos y síntomas clásicos; sin embargo, éstos no son específicos ni sensibles. En consecuencia, la clave para hacer el diagnóstico es tener un alto índice de sospecha, en particular para pacientes con alto riesgo. Cuando estos sujetos presentan signos o síntomas de HF deben realizarse pruebas de laboratorio adicionales.

Exámenes de laboratorio habituales Los pacientes con HF de inicio reciente y aquéllos con HF crónica y descompensación aguda deben someterse a estudios de biometría hemática completa, electrólitos en sangre, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, enzimas hepáticas y análisis de orina. En pacientes selectos se realiza la valoración de diabetes mellitus (glucosa sérica en ayuno o prueba de tolerancia a la glucosa oral), dislipidemia (perfil de lípidos en ayuno) y anomalías tiroideas (concentración de hormona estimulante de la tiroides).

Electrocardiograma (ECG) Se recomienda la realización sistemática de un ECG de 12 derivaciones. La mayor importancia de este estudio es valorar el ritmo cardiaco, establecer la presencia de hipertrofia de LV o el antecedente de MI (presencia o ausencia de ondas Q), así como medir la duración del complejo QRS para establecer si el paciente podría beneficiarse del tratamiento de resincronización (véase más adelante). Un ECG normal prácticamente excluye disfunción sistólica del LV.

Radiografía torácica Proporciona información útil respecto al tamaño y forma del corazón, y permite valorar el estado de la vasculatura pulmonar, además de identificar causas no cardiacas de los síntomas del paciente. Los pacientes con HF aguda tienen evidencia de hipertensión pulmonar, edema intersticial, edema pulmonar o combinación de éstos, pero la mayoría de los sujetos con HF crónica no presentan estas manifestaciones. La ausencia de estos datos en pacientes con HF crónica refleja el incremento de la capacidad de los linfáticos para eliminar líquido pulmonar e intersticial.

Valoración de la función de LV Los estudios no invasivos de imagen cardiaca **(cap. 236)** son esenciales para el diagnóstico, valoración y tratamiento de la HF. La prueba más útil es la ecocardiografía bidimensional con Doppler, que proporciona una valoración semicuantitativa del tamaño del LV y de su función, así como de la presencia o ausencia de anomalías valvulares o del movimiento parietal regional (lo que sugiere MI previo). La presencia de dilatación auricular izquierda e hipertrofia del LV, junto con anomalías del llenado diastólico del LV detectados por pulso de ondas y Doppler hístico son útiles para valorar HF con conservación de la EF. La ecocardiografía bidimensional con Doppler también es de gran utilidad para valorar el tamaño del RV y las presiones pulmonares, las cuales son fundamentales en la valoración y tratamiento de la cardiopatía pulmonar (véase más adelante). Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) también proporcionan un análisis amplio de la anatomía y función cardiacas y hoy en día es el método ideal para valorar la masa y volumen del LV. La MRI también es un estudio de imagen cada vez más útil y preciso en la valoración de pacientes con HF, tanto para valorar la estructura del LV como para identificar la causa del problema (p. ej., amiloidosis, miocardiopatía isquémica, hemocromatosis).

El índice más útil de la función del LV es la fracción de eyección (volumen sistólico dividido entre el volumen telediastólico). La EF es fácil tanto de medir con pruebas no invasivas como de comprender, por lo que ha ganado amplia aceptación entre los médicos. Por desgracia, la EF tiene diversas limitaciones, como una verdadera medición de la contractilidad, porque se ve influida por alteraciones en la precarga y en la poscarga. No obstante, con las excepciones que se indicaron, cuando la EF es normal (≥50%) la función sistólica suele ser adecuada, y cuando la EF presenta disminución significativa (<30-40%) suele haber disminución de la contractilidad. Se ha demostrado que la obtención de imágenes de la velocidad de deformación miocárdica mediante el rastreo de manchas ha demostrado un valor añadido a las mediciones estándar de la EF del LV y tiene importancia pronóstica.

Biomarcadores Las concentraciones circulantes de péptidos natriuréticos son auxiliares útiles e importantes en el diagnóstico de pacientes con HF. Tanto el péptido natriurético tipo B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) como el pro-BNP (NT-proBNP) aminoterminal se liberan en el corazón con insuficiencia y son marcadores relativamente sensibles para la presencia de HF con disminución de EF; también se encuentran elevados en pacientes con HF leve, aunque en menor grado. En pacientes ambulatorios con disnea, la medición de BNP o NT-proBNP es útil para apoyar la toma de decisiones clínicas respecto al diagnóstico de HF, en especial en el caso de falta de certeza clínica. Además, la medición de BNP o NT-proBNP es útil para establecer el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en la HF crónica que puede ser de utilidad para lograr un tratamiento médico óptimo en pacientes con euvolemia clínica. Sin embargo, es importante reconocer que las concentraciones de péptido natriurético se incrementan con la edad y con el daño renal, que son más elevados en mujeres y que pueden incrementarse en la HF derecha por cualquier causa. Los niveles de BNP pueden elevarse en pacientes en tratamiento con ARNI. En pacientes obesos tales concentraciones quizá sean falsamente bajas. Otros nuevos biomarcadores como ST-2 soluble y galectina-3 permiten determinar el pronóstico de pacientes con HF.

Prueba de esfuerzo En pacientes con HF no se recomiendan en forma habitual las pruebas de esfuerzo en banda sin fin o en bicicleta fija, pero pueden ser útiles para valorar la necesidad de trasplante cardiaco en casos de HF avanzada **(cap. 255)**. Una captación máxima de oxígeno (VO_2) <14 mL/kg/min se relaciona con un pronóstico relativamente malo. Los pacientes con VO_2 <14 mL/kg/min han mostrado, en términos generales, mejor supervivencia si se someten a trasplante en comparación a cuando reciben tratamiento médico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la HF incluye: 1) trastornos con congestión circulatoria por retención anormal de sal y agua pero en los cuales no hay alteración de la estructura o función cardiaca (p. ej., insuficiencia renal) y 2) causas no cardiacas de edema pulmonar (p. ej., síndrome de insuficiencia respiratoria aguda). En la mayoría de los pacientes con signos y síntomas clásicos de HF el diagnóstico es relativamente sencillo. No obstante, incluso los médicos expertos quizá tengan dificultades para diferenciar la disnea que se origina de causas cardiacas y pulmonares **(cap. 33)**. En ese sentido, los estudios de imagen cardiaca sin penetración corporal, biomarcadores, pruebas de función pulmonar y radiografía torácica pueden ser de utilidad. Concentraciones muy bajas de BNP o de NT-proBNP suelen ser útiles para excluir una causa cardiaca de disnea. El edema de tobillos quizá sea consecuencia de venas varicosas, obesidad, nefropatía o por efecto de la gravedad. Cuando se desarrolla HF en pacientes con conservación

de la EF tal vez sea difícil establecer la contribución relativa de HF a la disnea que ocurre en la neumopatía crónica y obesidad o ambas.

CARDIOPATÍA PULMONAR

DEFINICIÓN

La cardiopatía pulmonar, a la que se suele referir como *cor pulmonale*, se ha definido de manera amplia como la alteración de la estructura, la función o ambas del RV alterado en el contexto de neumopatía crónica, la cual se desencadena por la presencia de hipertensión pulmonar. Aunque la disfunción del RV es una secuela importante de HFpEF y HFrEF, esto no se considera como cardiopatía pulmonar.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La cardiopatía pulmonar crónica se desarrolla en respuesta a la hipertensión pulmonar crónica, como resultado de trastornos del parénquima pulmonar, vasculopatías pulmonares primarias o entidades patológicas que conducen a la hipoxia alveolar **(cuadro 252-4)**. La verdadera prevalencia de la cardiopatía pulmonar es difícil de determinar. Primero, no todos los sujetos con enfermedad pulmonar crónica desarrollan cardiopatía pulmonar, la cual puede ser subclínica en individuos compensados. En segundo lugar, la exploración física sistemática y las pruebas de laboratorio son relativamente ineficaces para detectar hipertensión y cardiopatía pulmonares. Sin embargo, los avances en la ecografía Doppler bidimensional y los biomarcadores (BNP) pueden facilitar su identificación.

Una vez que los individuos susceptibles desarrollan cardiopatía pulmonar, su pronóstico empeora, sin importar la causa subyacente. Aunque la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la bronquitis crónica generan ~50% de los casos de cardiopatía pulmonar en América del Norte **(cap. 286)**, cualquier enfermedad que afecte a la vasculatura **(cap. 277)** o el parénquima pulmonares puede conducir a cardiopatía pulmonar (cuadro 252-4). Los trastornos vasculares pulmonares primarios, como la hipertensión arterial pulmonar o la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, son causas relativamente infrecuentes de cardiopatía pulmonar, pero esta última es en extremo frecuente en estas entidades patológicas, dada la magnitud aumentada de las presiones arteriales pulmonares y la resistencia vascular pulmonar.

CUADRO 252-4 Causas de la cardiopatía pulmonar crónica

Enfermedades del parénquima pulmonar
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Enfisema
Bronquitis crónica
Enfermedades pulmonares intersticiales
Neumonías intersticiales idiopáticas (p. ej., IPF, UIP)
Enfermedades intersticiales secundarias
Sarcoidosis
Fibrosis pulmonar y enfisema combinados
Bronquiectasia
Fibrosis quística
Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
Linfangioleiomiomatosis
Trastornos pulmonares del desarrollo
Trastornos de hipoxia crónica (alveolares)
Síndromes de hipoventilación alveolar
Síndrome de hipoventilación en la obesidad
Síndrome de hipoventilación central
Insuficiencia respiratoria neuromuscular
Trastornos de la pared torácica
Cifoescoliosis
Exposición crónica a grandes alturas
Vasculopatías pulmonares
Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
PAH idiopática
PAH hereditaria
Causada por fármacos y toxinas
Generada por PAH
Enfermedad venooclusiva
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar
Mediastinopatías que afectan la vasculatura pulmonar central

IPF, fibrosis pulmonar idiopática; UIP, neumonitis intersticial habitual.

FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS BÁSICOS

Muchos trastornos pueden producir cardiopatía pulmonar, pero el mecanismo fisiopatológico frecuente es la hipertensión pulmonar y la poscarga aumentada del RV, suficiente para alterar la estructura del RV (p. ej., dilatación con o sin hipertrofia) y su función. En condiciones normales, las presiones de la arteria pulmonar son de sólo ~15 mm Hg y no se incrementan de forma importante incluso con múltiplos del gasto cardiaco, por la vasodilatación y el reclutamiento de vasos sanguíneos en el lecho circulatorio pulmonar. Pero en el contexto de neumopatías parenquimatosas, trastornos vasculares pulmonares primarios o hipoxia crónica (alveolar), el lecho circulatorio se somete a remodelamiento vascular, vasoconstricción y destrucción vascular. Como resultado, se incrementan las presiones de la arteria pulmonar y la poscarga del RV, lo que establece las bases para la cardiopatía pulmonar (cuadro 252-4). Las consecuencias sistémicas de la cardiopatía pulmonar se relacionan con las alteraciones del gasto cardiaco y la homeostasis de líquidos y electrólitos. Desde el punto de vista anatómico, el RV es una cavidad distensible, de pared delgada, que se adapta mejor a la sobrecarga de volumen que a la sobrecarga de presión. Por consiguiente, la sobrecarga de presión sostenida conduce a la disfunción e insuficiencia del RV.

La respuesta del RV a la hipertensión pulmonar depende de la agudeza y gravedad de la sobrecarga de la presión. La cardiopatía pulmonar aguda a menudo ocurre después de un estímulo súbito y grave (p. ej., embolia pulmonar masiva), con dilatación e insuficiencia del RV pero sin hipertrofia de este último **(cap. 273)**. Sin embargo, la cardiopatía pulmonar crónica evoluciona con lentitud y en conjunción con una hipertrofia moderada y compensadora del RV que disminuye la tensión de la pared y preserva la función del RV. Con el tiempo, se produce una dilatación de dicho ventrículo que genera un aumento de la tensión de la pared del RV y una disfunción manifiesta. La descompensación aguda de la cardiopatía pulmonar crónica compensada es un hallazgo clínico frecuente. Los factores desencadenantes incluyen empeoramiento de la hipoxia por cualquier causa (p. ej., neumonía), acidemia (p. ej., exacerbación de la EPOC), embolia pulmonar aguda, taquiarritmia auricular, hipervolemia y ventilación mecánica que comprime los vasos sanguíneos relacionados con los alvéolos y que aumenta aún más la poscarga del RV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas Los síntomas de la cardiopatía pulmonar crónica casi siempre se vinculan con el trastorno pulmonar subyacente. El síntoma más frecuente es la disnea, por lo general como resultado del aumento del trabajo respiratorio consecutivo a los cambios causados por la disminución de la distensibilidad del pulmón (fibrosis pulmonar), la mecánica respiratoria alterada (p. ej., inflación excesiva en la EPOC) o la ventilación ineficaz (como en la vasculopatía pulmonar primaria). La disnea también puede deberse a limitaciones cardiovasculares con disminución del suministro de oxígeno debido a la reducción del gasto cardiaco. El edema de las extremidades inferiores e incluso el aumento de la circunferencia abdominal a causa de la formación de ascitis se producen por activación neurohormonal, incremento del llenado del RV y de las presiones auriculares derechas, o el aumento de las concentraciones de dióxido de carbono e hipoxemia, que pueden generar vasodilatación periférica y formación de edema.

Signos La auscultación del corazón revela los datos de la hipertensión pulmonar **(cap. 33)**, mientras que la auscultación de los pulmones puede resaltar el trastorno del parénquima pulmonar subyacente. En la cardiopatía pulmonar crónica es posible apreciar el soplo de la insuficiencia tricuspídea, un ritmo de galope S_3 y un tirón del RV palpable a lo largo del borde esternal izquierdo. Sin embargo, los hallazgos más evidentes manifiestan las altas presiones de llenado del lado derecho y la hipervolemia, como las presiones venosas yugulares altas con ondas *v* prominentes que indican regurgitación tricuspídea, hepatomegalia, hígado pulsátil, ascitis y en especial, edema de las extremidades inferiores. La cianosis es un signo tardío de cardiopatía pulmonar y se debe a un gasto cardiaco bajo (p. ej., choque cardiógeno), vasoconstricción sistémica e hipoxemia.

DIAGNÓSTICO

Es importante valorar al paciente en busca de disfunción sistólica y diastólica del LV como causa de HF derecha. El ECG en la hipertensión pulmonar grave muestra una P pulmonar, desviación del eje a la derecha e hipertrofia del RV. La radiografía de tórax quizá muestre agrandamiento de las principales arterias pulmonares centrales y de los vasos hiliares. La espirometría y los volúmenes pulmonares pueden identificar alteraciones

obstructivas, restrictivas o ambas, que manifiestan enfermedades del parénquima pulmonar y una capacidad de difusión reducida; por lo regular, la gasometría arterial revela hipoxemia con o sin hipercapnia. Una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de alta resolución del tórax puede identificar la enfermedad pulmonar intersticial y la extensión del enfisema. El angiograma por CT de tórax es útil en el diagnóstico de émbolos pulmonares agudos; sin embargo, el estudio de la ventilación-perfusión sigue siendo el más adecuado para diagnosticar la *enfermedad tromboembólica crónica* **(cap. 273)**.

La ecocardiografía bidimensional se usa para medir las dimensiones de la cavidad y el espesor de la pared del RV. El tabique interventricular puede moverse de manera paradójica durante la sístole cuando hay sobrecarga en la presión del RV, lo cual destaca una interacción perjudicial entre el RV y el LV. Es posible utilizar la ecocardiografía Doppler para valorar las presiones de la arteria pulmonar. La ubicación del RV detrás del esternón y su aspecto crecido puede desafiar la valoración de la función del RV mediante ecocardiografía, en especial cuando hay enfermedad pulmonar parenquimatosa. Las mediciones calculadas de la función del RV (p. ej., movimiento sistólico del plano anular tricuspídeo [TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*], la velocidad sistólica de la pared libre del RV, la deformación de la pared libre del RV o índice de Tei) complementan las valoraciones más subjetivas. La MRI también es útil para analizar la estructura y función del RV, en particular cuando es difícil obtener imágenes con ecocardiografía bidimensional debido a una enfermedad pulmonar grave en los pacientes. El cateterismo cardiaco confirma el diagnóstico de hipertensión pulmonar y puede excluir las presiones altas del lado izquierdo (medidas como la presión de enclavamiento capilar pulmonar o la presión diastólica final del LV) como causa de la insuficiencia cardiaca derecha. Las concentraciones de BNP y BNP N-terminal están aumentadas en personas con cardiopatía pulmonar secundaria al estrechamiento miocárdico del RV.

LECTURAS ADICIONALES

Braunwald E: Heart failure. JACC Heart Fail 1:1, 2013.

Hartupee J, Mann DL: Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol 14:30, 2017.

Pengo V *et al.*: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 350:2257, 2004.

Reddy YN, Borlaug BA: Heart failure with preserved ejection fraction. Curr Probl Cardiol 41:145, 2016.

253 Insuficiencia cardiaca: tratamiento

Mandeep R. Mehra

Los distintos fenotipos de presentación con diversos objetivos terapéuticos ejemplifican el amplio síndrome de insuficiencia cardiaca (HF, *heart failure*). Este rango de HF crónica va desde la HF con disminución de la fracción de eyección (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) o la HF con conservación de la fracción eyección (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), la HF descompensada aguda (ADHF, *acute decompensated heart failure*) y la HF avanzada. El tratamiento temprano implica desde aquél para control de los síntomas o para modificar la enfermedad en la HFrEF con el advenimiento de tratamiento dirigido al sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*), antagonistas de los β receptores, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, tratamiento de resincronización cardiaca y desfibriladores cardiacos implantables. Sin embargo, no se han logrado avances similares en los síndromes HFpEF y ADHF, los cuales han carecido de avances terapéuticos convincentes para modificar la evolución de la enfermedad. En la HF avanzada, en una etapa de la enfermedad que típicamente se encuentra en la HFrEF, el paciente permanece sintomático con resistencia al tratamiento o incapacidad para tolerar dosis plenas de antagonistas neurohormonales, lo que a menudo requiere incrementar la dosis de diurético con hiponatremia persistente e insuficiencia renal con episodios frecuentes de descompensación de la HF que requiere hospitalizaciones recurrentes. Tales individuos se encuentran en mayor riesgo de muerte relacionada con insuficiencia progresiva de la bomba o muerte súbita **(cap. 255)**. En cambio, la disfunción ventricular izquierda asintomática en etapas iniciales es susceptible de tratamiento preventivo y su evolución natural es modificable por el uso de antagonistas neurohormonales (que no se revisan en este capítulo).

INSUFICIENCIA CARDIACA CON CONSERVACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN

PRINCIPIOS GENERALES

Los objetivos terapéuticos en HFpEF incluyen el control de la congestión, estabilización de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial, así como esfuerzos para mejorar la tolerancia al ejercicio. La atención de objetivos secundarios, como la regresión de la hipertrofia ventricular en cardiopatía hipertensiva y el uso de fármacos lusitrópicos, como los antagonistas de los canales de calcio y antagonistas de los β receptores, han sido desalentadores. La experiencia ha demostrado que reducir la presión arterial alivia los síntomas de manera más eficaz que el tratamiento dirigido con fármacos específicos.

ESTUDIOS CLÍNICOS EN HFpEF

El estudio clínico *The Candesartan in Heart Failure–Assessment of Mortality and Morbidity* (CHARM) *Preserved* demostró una reducción estadísticamente significativa en hospitalizaciones, pero sin diferencia en la mortalidad por todas las causas en pacientes con HFpEF que recibieron tratamiento con el antagonista de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blocker*) candesartán. De la misma forma, el estudio clínico *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function* (I-PRESERVE) demostró que no existieron diferencias significativas en los puntos de valoración de pacientes tratados con irbesartán. El análisis inicial de subgrupos del estudio clínico *Digitalis Investigation Group* (DIG) no encontró utilidad en el uso de digoxina para el tratamiento de HFpEF. El estudio *Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure* (SENIORS) se basó en nebivolol, un β bloqueador vasodilatador con el cual el subgrupo de pacientes con edad avanzada con hospitalizaciones previas y HFpEF no pareció beneficiarse en términos de mortalidad por todas las causas de origen cardiovascular. Estudios mucho más pequeños en individuos de edad avanzada con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) enalapril, no mostraron efecto sobre el consumo máximo de oxígeno durante el esfuerzo, al caminar por 6 min, en la distensibilidad aórtica, en la masa del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) o en la expresión periférica de neurohormonas.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS NOVEDOSOS

Un estudio clínico pequeño demostró que el *sildenafilo*, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, mejoraba las presiones de llenado y la función del ventrículo derecho en un grupo de pacientes con HFpEF con hipertensión venosa pulmonar. Tal hallazgo llevó a un estudio clínico de fase II, *Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure* (RELAX) en pacientes con HFpEF (fracción de eyección del LV [LVEF, *left ventricular ejection fraction*] >50%) con síntomas de clase funcional II o III de la New York Heart Association (NYHA), quienes recibieron sildenafilo en dosis de 20 mg c/8 h por tres meses, seguida de 60 mg tres veces al día por otros tres meses y comparados con individuos que recibieron placebo. No hubo mejoría en la capacidad funcional, en la calidad de vida o en otros parámetros clínicos y secundarios. Se completó el estudio clínico que tenía por objeto valorar la fibrosis miocárdica en individuos con HFpEF, en un estudio clínico a gran escala denominado *Aldosterone Antagonist Therapy in Adults with Preserved Ejection Fraction Congestive Heart Failure* (TOPCAT). Ese estudio clínico demostró que no había mejoría en los puntos de valoración primarios compuestos, pero demostró un beneficio secundario en hospitalizaciones por HF, lo que contrastaba, sin embargo, con el incremento en los efectos secundarios, en particular la hiperpotasemia. Sin embargo, empezó a generarse pesimismo por los resultados negativos del estudio clínico *Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure* (ALDO-DHF) donde la *espironolactona* mejoró los índices ecocardiográficos de disfunción diastólica pero no mostró mejoría en la capacidad durante el ejercicio, en los síntomas o en las mediciones de la calidad de vida. Bajo la premisa de que los nitratos, que son donadores de óxido nítrico, podrían mejorar tanto la precarga y la perfusión coronaria, como la función endotelial y la tolerancia al ejercicio, se efectuó el estudio *Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (NEAT-HFpEF). El mononitrato de isosorbide no mejoró la calidad de vida o la capacidad submáxima de ejercicio, y disminuyó los niveles generales de actividad en los pacientes tratados. Una molécula singular, LCZ696, la cual representa un híbrido de un ARB *con un inhibidor de la endopeptidasa*, incrementó la producción de monofosfato cíclico del 3′,5′ guanosina, con aumento en la relajación miocárdica y reducción de la hipertrofia ventricular. Se ha demostrado que este antagonista dual reduce los péptidos natriuréticos circulantes y disminuye el tamaño de la aurícula izquierda en forma más significativa que el valsartán sólo en pacientes con

HFpEF. Las pruebas para esta molécula se llevan a cabo en un estudio clínico importante (PARAGON-HF).

INFORMACIÓN CLÍNICA DE UTILIDAD

Aunque los esfuerzos para controlar la hipertensión en HFpEF son críticos, suele ser beneficiosa la valoración de la corrección de la isquemia subyacente. Debe considerarse la identificación y el tratamiento apropiados de los trastornos de la respiración durante el sueño. La disminución excesiva en la precarga con vasodilatadores propicia llenado insuficiente de los ventrículos con hipotensión y síncopes subsiguientes. Algunos investigadores han sugerido que la intolerancia al ejercicio en HFpEF es una manifestación de insuficiencia cronotrópica y que tales aberraciones deben corregirse con el uso de marcapasos de respuesta a la frecuencia cardiaca, pero esto continúa como una contención que ha sido investigada de manera inadecuada **(fig. 253-1)**.

INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

La ADHF es un síndrome clínico heterogéneo que a menudo requiere de hospitalizaciones por la confluencia de anomalías interrelacionadas de disminución del funcionamiento cardiaco, insuficiencia renal y alteración en la distensibilidad vascular. La hospitalización con diagnóstico de ADHF se asocia con morbilidad y mortalidad excesivas y casi 50% de estos pacientes requieren rehospitalización para tratamiento en los seis meses siguientes e incremento de la mortalidad cardiovascular a corto plazo (5% de muertes hospitalarias) y a largo plazo (20% a un año). Los resultados agregados a largo plazo aún son malos con una incidencia combinada de muertes de origen cardiovascular, hospitalizaciones por HF, infarto miocárdico, apoplejía o muerte cardiaca súbita que alcanza 50% a los 12 meses después de la hospitalización. El tratamiento de estos pacientes ha sido difícil y principalmente se refiere al control del volumen y la disminución de la resistencia vascular al tiempo que se pone atención a la perfusión de los órganos (circulación coronaria y renal).

El primer principio de tratamiento de estos pacientes es identificar y corregir los factores desencadenantes de la descompensación. Es necesaria la identificación y el manejo de la no adherencia al tratamiento, y el uso de fármacos tales como los antiinflamatorios no esteroideos, preparaciones antigripales con estimulantes cardiacos y preparaciones herbolarias, que incluye regaliz, ginseng y formas herbolarias de efedrina (las cuales están prohibidas en muchos lugares). Debe buscarse, identificarse y tratarse infección activa y tromboembolia pulmonar evidente o inadvertida cuando las manifestaciones clínicas apuntan a tal diagnóstico. Cuando sea posible, deben corregirse las arritmias al controlar la frecuencia cardiaca o al establecer el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular rápida mal tolerada mediante la corrección de la isquemia con revascularización coronaria o a través de la corrección de factores como la hemorragia activa en una isquemia relacionada con la demanda. Una medida simultánea en el tratamiento incluye la estabilización de los parámetros hemodinámicos en individuos con inestabilidad. No se recomienda el uso sistemático de catéteres en la arteria pulmonar y tal medida debe restringirse a individuos que responden mal a la diuresis o que experimentan hipotensión o signos y síntomas que sugieren gasto cardiaco bajo cuando los objetivos terapéuticos son poco claros. El análisis de los registros hospitalarios ha identificado parámetros relacionados con malos resultados: concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo >43 mg/100 mL (para convertir a mM/L, multiplicar por 0.357), presión sistólica <115 mm Hg, concentraciones séricas de creatinina >2.75 mg/100 mL (para convertir a μmol/L, multiplicar por 88.4) e incremento de las concentraciones de troponina I. Un esquema de utilidad clínica consiste en identificar los objetivos terapéuticos para varias presentaciones fenotípicas y objetivos terapéuticos en ADHF como se ilustra en la **figura 253-2**.

TRATAMIENTO DEL VOLUMEN

Diuréticos intravenosos Alivian con rapidez y eficacia los síntomas de congestión y son esenciales cuando hay afectación de la absorción de fármacos por vía oral. Cuando se necesitan dosis elevadas de diuréticos o cuando el efecto es subóptimo podría ser necesaria la administración en goteo continuo para reducir los efectos tóxicos y conservar concentraciones séricas estables del fármaco. Estudios clínicos con asignación al azar de dosis elevadas en comparación con dosis bajas o administración en bolo en comparación con goteo continuo de diuréticos no han proporcionado justificaciones claras para la mejor estrategia en el empleo de diuréticos en ADHF y como tal, el uso de tales regímenes continúa más como un arte que como ciencia. La adición de un diurético tiazídico como la metolazona

HF con conservación de la fracción de eyección: tratamiento

Patología		Factores de riesgo
Hipertrofia	⟷	Hipertensión
Fibrosis/alteración del colágeno		Envejecimiento
Infarto/isquemia		Aterosclerosis
		Diabetes

Principios terapéuticos generales

- **Reducción del estado congestivo**
  – Precaución para no reducir de manera excesiva la precarga
- **Control de la presión arterial**
  – Puede ser más relevante el control de la presión sanguínea aórtica central
- **Conservar la contracción auricular y evitar la taquicardia**
  – Los esfuerzos para mantener el ritmo sinusal en casos de fibrilación auricular pueden ser beneficiosos
- **Tratar y prevenir la isquemia miocárdica**
  – Puede simular la HF como un "equivalente de angina"
- **Detectar y tratar la apnea del sueño**
  – Comorbilidades frecuentes que causan hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar y disfunción de las cavidades derechas del corazón

Tratamiento específico dirigido (además del tratamiento general)

- **Tratamiento dirigido al eje renina-angiotensina-aldosterona**
  – Son ineficaces los ACEI y los antagonistas de los receptores de angiotensina (excepto con fines de "prevención")
  – Falta de certeza sobre el uso de antagonistas del aldosterona
- **Digoxina**
  – Ineficaz (puede reducir las hospitalizaciones)
- **β bloqueadores y antagonistas de los canales del calcio**
  – Ineficaces (útiles en la prevención de la taquicardia)
- **Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa**
  – El sildenafilo es ineficaz
- **Terapias novedosas**
  – Los ARNI han mostrado resultados promisorios
  – El mononitrato de isosorbide es ineficaz (reduce la tolerancia a la actividad)
- **Insuficiencia cronotrópica**
  – Marcapasos dirigido (no demostrado) (?)

FIGURA 253-1 Correlaciones fisiopatológicas, principios terapéuticos generales y resultados del tratamiento "dirigido" específicamente en caso de insuficiencia cardiaca (HF) con conservación de la fracción de eyección. ACEI, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARNI, receptor de la angiotensina-inhibidor de la neprilisina.

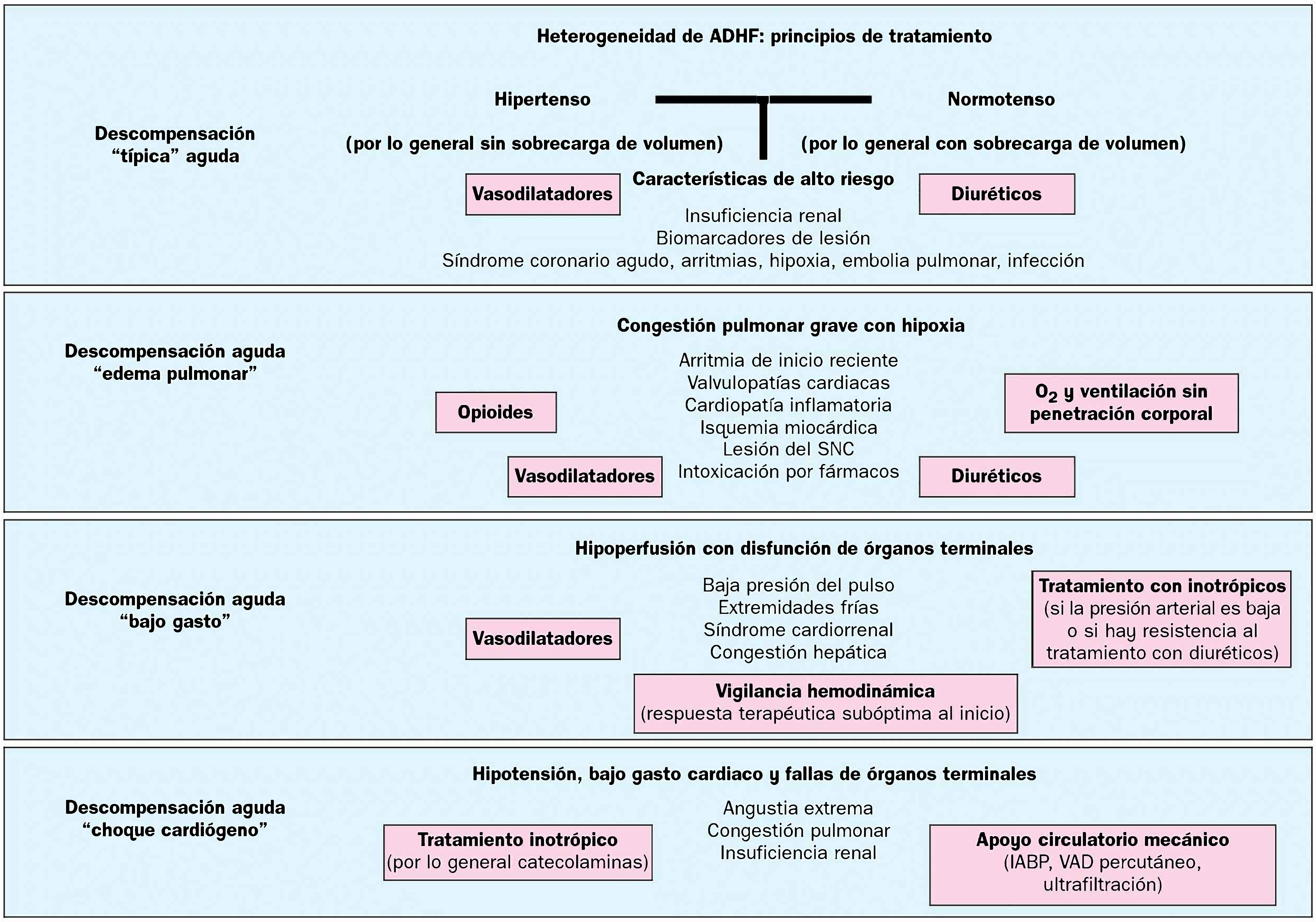


FIGURA 253-2 Fenotipos distintivos de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ADHF), su presentación y vías terapéuticas sugeridas. (No se revisan causas singulares de ADHF, como la insuficiencia cardiaca aislada de cavidades derechas y enfermedad pericárdica, ni causas poco comunes como disección aórtica y coronaria por rotura de estructuras valvulares o del seno de Valsalva, que se revisan en otra parte de esta obra.) IABP, bomba con globo intraaórtico; SNC, sistema nervioso central; VAD, dispositivo de asistencia ventricular.

en combinación proporciona un efecto sinérgico que a menudo es necesario en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con diuréticos de asa. Los cambios en el peso a menudo se utilizan como medida para lograr una diuresis adecuada, pero la medición objetiva del estado del volumen puede ser sorprendentemente difícil de interpretar y la pérdida de peso durante la hospitalización no necesariamente se correlaciona con los resultados. En términos generales, es recomendable continuar con la diuresis hasta que se logre la euvolemia. Los datos en la exploración física, en específico la presión en la vena yugular aunada a las tendencias de los biomarcadores, son útiles para la planificación del alta hospitalaria.

Síndrome cardiorrenal Cada vez se identifica más a menudo como complicación de ADHF. Se han propuesto múltiples definiciones para dicho síndrome, pero la más simple podría ser considerarlo como un reflejo de la interacción entre las anomalías de las funciones cardiaca y renal, con deterioro de la función de un órgano mientras se administra tratamiento para conservar la función del otro. Casi 30% de los pacientes hospitalizados con ADHF muestran al inicio anomalías de la función renal, lo que se asocia con mayor estancia hospitalaria e incremento de la mortalidad. Sin embargo, los estudios clínicos han sido incapaces en gran medida de encontrar una correlación entre el deterioro de la función renal, el gasto cardiaco, las presiones de llenado de las cavidades izquierdas del corazón y la disminución de la perfusión renal; la mayoría de los pacientes con síndrome cardiorrenal muestran conservación del gasto cardiaco. Se ha postulado que en los pacientes con HF establecida este síndrome representa una interacción compleja de factores neurohormonales, lo que podría verse exacerbado por la "HF retrógrada" que es consecuencia del incremento de la presión intraabdominal y la alteración del retorno venoso renal. El uso continuo de tratamiento con diuréticos puede acompañarse de reducción en la tasa de filtración glomerular y un empeoramiento del síndrome cardiorrenal cuando las presiones de llenado de las cavidades derechas del corazón permanecen elevadas. En pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad, que se caracterizan por reducción notable del gasto cardiaco, el tratamiento con inotrópicos o el apoyo circulatorio mecánico conserva o mejora la función renal en individuos selectos a corto plazo, hasta que se implanta un tratamiento más definitivo como la circulación asistida o el trasplante cardiaco.

Ultrafiltración (UF) Es una técnica invasiva para la extracción de líquido que puede ser un complemento al tratamiento con diuréticos. Los beneficios propuestos de la UF incluyen el control de la tasa de eliminación de líquidos, efectos neutros en los electrólitos séricos y disminución de la actividad neurohormonal. Esta técnica también se conoce como acuaféresis, reconociendo sus efectos de conservación de electrólitos. En un estudio que valoró la UF en comparación con el tratamiento convencional, la extracción de líquido mejoró y se redujeron las hospitalizaciones subsiguientes por HF y las visitas de urgencia a los hospitales con el empleo de la UF; sin embargo, no hubo mejorías en la función renal y tampoco diferencias objetivas en la calificación de la disnea ni en los efectos secundarios. En fecha más reciente, el estudio clínico *Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure* (CARRESS-HF), que incluyó a 188 pacientes con ADHF y con deterioro de la función renal, los cuales fueron asignados al azar para recibir tratamiento farmacológico escalonado o UF. El objetivo de valoración primario fue un cambio en las concentraciones séricas de creatinina y cambios en el peso (lo que reflejaba la eliminación de líquidos) durante 96 h. Aunque ocurrió una pérdida de peso similar en ambos grupos (~5.5 kg) hubo deterioro en las concentraciones de creatinina en el grupo que recibió UF. Las muertes y hospitalizaciones por HF no fueron diferentes entre ambos grupos pero hubo efectos secundarios más graves en el grupo de UF, sobre todo relacionados con insuficiencia renal, complicaciones hemorrágicas y alteraciones relacionadas con los catéteres intravenosos. Esta investigación brindó argumentos contra el uso de UF como estrategia primaria en pacientes con ADHF que no respondieron al tratamiento con diuréticos. El uso de la UF en estados de falta de respuesta a los diuréticos aún es motivo de controversia y en estas situaciones tal estrategia debe emplearse de manera juiciosa.

TRATAMIENTO VASCULAR

Los vasodilatadores, que incluyen los *nitratos intravenosos, nitroprusiato* y *nesiritida* (un péptido natriurético recombinante de tipo encefálico) se han recomendado para el tratamiento en un esfuerzo para estabilizar ADHF. El último de estos fármacos se introdujo en dosis fijas para tratamiento después de que la comparación con nitratos intravenosos sugirió una reducción más rápida y más intensa en la presión de enclavamiento en los capilares pulmonares. El entusiasmo por la nesiritida disminuyó por preocupaciones en un estudio clínico para el desarrollo de insuficiencia renal e incremento en la mortalidad. Para atender estas preocupaciones, en el año 2011 se realizó el estudio clínico *Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure* (ASCEND-HF), que incluyó a 7 141 pacientes con ADHF, asignados al azar, para recibir la nesiritida o el placebo por 24-168 h, además de la atención médica habitual. La nesiritida no se asoció con incremento o disminución en las tasas de muerte y la hospitalización y tuvo beneficio clínico insignificante en la disnea. No empeoró la función renal, pero se incrementaron las tasas de hipotensión. Aunque el estudio estableció la seguridad de este fármaco, no puede recomendarse su uso sistemático por la falta de eficacia significativa. La *relaxina-2 humana recombinante* o serelaxina, es un péptido con regulación ascendente durante el embarazo y que se valoró en pacientes con ADHF con presión arterial normal o elevada. En el estudio clínico *Relaxin in Acute Heart Failure* (RELAX-AHF) se añadió serelaxina o placebo al régimen terapéutico estándar en 1 161 pacientes hospitalizados con ADHF, con manifestaciones de congestión y presión sistólica >125 mm Hg. La serelaxina mejoró la disnea, disminuyó los signos y síntomas de congestión y se asoció con menor deterioro precoz de la HF. Los puntos de valoración de los resultados primarios a seis meses sugirieron señales positivas en favor de reducción de la mortalidad. Un estudio posterior más grande no demostró beneficios. De forma reciente, el péptido natriurético urodilatina se probó en un estudio grande (TRUE-AHF) en pacientes con ADHF, y aunque se presentaron pruebas de descongestión junto con reducción en la expresión neta endógena de péptidos natriuréticos, no hubo mejoría en los resultados clínicos a seis meses. La urodilatina se vinculó con mayor tasa de hipotensión y empeoramiento de la creatinina sérica.

TRATAMIENTO CON INOTRÓPICOS

La afectación de la contractilidad miocárdica a menudo se acompaña de ADHF y los fármacos que incrementan la concentración intracelular de monofosfato cíclico de adenosina por vías directas o indirectas, como las aminas simpaticomiméticas (dobutamina) y los inhibidores de la fosfodiesterasa-3 (milrinona), respectivamente, actúan como fármacos inotrópicos positivos. Su actividad ocasiona incremento del calcio citoplásmico. El tratamiento inotrópico en individuos con estado de bajo gasto incrementa el gasto cardiaco, mejora la perfusión y alivia la congestión aguda. Aunque la milrinona y la dobutamina tienen perfiles hemodinámico similares, la milrinona actúa con mayor lentitud y se excreta por vía renal y, por tanto, se requieren ajustes de la dosis en casos de insuficiencia renal. Como la milrinona actúa después de la unión al receptor β_1 adrenérgico, puede proporcionar ventajas en pacientes que reciben β bloqueadores cuando son hospitalizados. En los estudios hay un acuerdo universal de que el tratamiento a largo plazo con inotrópicos incrementa la mortalidad. Sin embargo, el uso a corto plazo de fármacos inotrópicos en casos de ADHF también se asocia con incremento en las arritmias, hipotensión y ausencia de efectos beneficiosos en los resultados primarios. Los fármacos inotrópicos a la fecha están indicados como tratamiento transitorio (ya sea con el dispositivo de apoyo a la función del LV, o el trasplante) o como paliación selectiva aplicada en la HF en etapa terminal.

Se han introducido fármacos inotrópicos novedosos que se apoyan en el concepto de sensibilización de los miofilamentos al calcio más que del incremento de las concentraciones de calcio intracelular. El *levosimendan* es un sensibilizador al calcio que proporciona actividad inotrópica, pero también posee propiedades de inhibición de la fosfodiesterasa-3 que tienen acciones vasodilatadoras. Esto hace que dicho fármaco sea inapropiado en estados de bajo gasto en casos de hipotensión. Dos estudios clínicos, *Second Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy* (REVIVE II) y *Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support* (SURVIVE), valoraron el fármaco en ADHF. El estudio SURVIVE comparó el levosimendan con dobutamina y pese a una reducción inicial en las concentraciones circulantes de péptido natriurético tipo B en el grupo de levosimendan en comparación con el grupo de dobutamina, el fármaco no redujo la mortalidad por todas las causas a 180 días ni afectó alguno de los resultados clínicos secundarios. El segundo estudio clínico comparó el levosimendan contra el tratamiento tradicional sin inotrópicos y encontró una mejoría leve en los síntomas con empeoramiento en la mortalidad a corto plazo y arritmias ventriculares. Otro fármaco que funciona como activador selectivo de la miosina, *omecamtiv mecarbil*, prolonga el periodo de eyección e incrementa la fracción de acortamiento. De forma muy particular, no se incrementa la fuerza de contracción y como tal, este fármaco no aumenta el consumo miocárdico de oxígeno. Como seguimiento de los primeros datos alentadores, en el estudio *Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure* (COSMIC-HF) se evaluó a 448 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y disfunción sistólica ventricular izquierda durante 20 semanas de tratamiento, y se observaron mejoras con este medicamento en la función cardiaca, los índices de remodelación del LV y la expresión del péptido natriurético. Se están desarrollando otros fármacos inotrópicos que incrementan la sensibilidad miocárdica al calcio a través de mecanismos que reducen la fosforilación de cTnI porque inhiben la proteína cinasa A (en el **cuadro 253-1** se ilustran los fármacos inotrópicos, vasodilatadores y diuréticos utilizados en ADHF).

ANTAGONISTAS NEUROHORMONALES

Otros estudios clínicos han valorado fármacos singulares que han tenido resultados desalentadores en situaciones de ADHF. El *Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function* (PROTECT), un estudio clínico de antagonismo selectivo de la adenosina, y el estudio clínico *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* (EVEREST) que analizó a un antagonista selectivo de la vasopresina-2 de administración oral en casos de ADHF, ambos fueron negativos con respecto a resultados concretos.

En pacientes que no responden de manera adecuada al tratamiento médico podría ser necesario el empleo de dispositivos de apoyo mecánico. Esto se revisa con mayor detalle en el capítulo 255.

INSUFICIENCIA CARDIACA CON REDUCCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN

En los últimos 50 años se han atestiguado grandes avances en el tratamiento de HFrEF. El tratamiento de la HF sintomática evolucionó de un modelo terapéutico renocéntrico (diuréticos) y hemodinámico (digoxina, tratamiento inotrópico) a un tratamiento guiado en la era de las terapias modificadoras de la enfermedad con antagonismo neurohormonal. En este sentido, los bloqueadores de RAAS y los β bloqueadores son la piedra angular de la farmacoterapia y ocasionan atenuación de la reducción y mejoría en la estructura y función cardiacas con la consecuente reducción en los síntomas, mejoría en la calidad de vida, disminución en los costos relacionados con las hospitalizaciones y descenso de la mortalidad tanto por fallo de la bomba como por muertes por arritmias **(fig. 253-3)**.

ANTAGONISMO NEUROHORMONAL

Los metaanálisis sugieren que los pacientes tratados con ACEI tienen una reducción de 23% en la mortalidad y disminución de 35% en los puntos de valoración combinados para mortalidad y hospitalizaciones en casos de HF. Los pacientes tratados con β bloqueadores tienen reducciones adicionales de 35% en la mortalidad con el beneficio máximo proporcionado por los ACEI solos. El incremento en la experiencia con ambos fármacos en una amplia variedad de pacientes con HFrEF demostró la seguridad de los ACEI en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal leve y la tolerabilidad de los β bloqueadores en pacientes con diabetes moderadamente controlada, asma y enfermedad pulmonar obstructiva. Los beneficios de los ACEI y los β bloqueadores se extienden al avance de los síntomas de la enfermedad (clases funcionales IIIb-IV de la NYHA); sin embargo, un número sustancial de pacientes con HF avanzada no sería capaz de alcanzar dosis óptimas de inhibidores neurohormonales y podrían requerir reducciones cuidadosas de las dosis para conservar la estabilidad clínica. Tales individuos con baja exposición a los ACEI y a los β bloqueadores representan un grupo de alto riesgo con mal pronóstico.

Clases de efectos y secuencia de administración Los ACEI ejercen sus efectos beneficiosos como clase en la HFrEF; sin embargo, los efectos beneficiosos de los β bloqueadores parecen limitarse a fármacos específicos. Los β bloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca (xamoterol) y otros fármacos, incluido el bucindolol, no han demostrado beneficios en la supervivencia. Con base en las investigaciones, el uso de β bloqueadores en HFrEF debe restringirse al carvedilol, bisoprolol y succinato de metoprolol, fármacos estudiados de los cuales se ha demostrado que producen beneficios en la supervivencia. El estudio clínico *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS) III debería responder la pregunta si de-

CUADRO 253-1 Tratamiento intravenoso en insuficiencia cardiaca aguda descompensada

CLASE FARMACOLÓGICA	FÁRMACO GENÉRICO	DOSIFICACIÓN HABITUAL	PRECAUCIONES ESPECIALES	COMENTARIOS
Tratamiento inotrópico				Utilizarse en hipotensión, hipoperfusión de órganos terminales o estado de choque
	Dobutamina	2-20 μg/kg/min	Incremento del consumo miocárdico de oxígeno, arritmia	Acción corta, lo que representa una ventaja; eficacia variable en presencia de β bloqueadores (se requieren dosis más elevadas); tolerancia clínica con la administración prolongada; preocupaciones por carditis por hipersensibilidad (poco frecuente)
	Milrinona	0.375-0.75 μg/kg/min	Hipotensión, arritmia	Disminución de la dosis en casos de insuficiencia renal; evitar la administración de la dosis inicial en bolo; se conserva su eficacia en presencia de β bloqueadores
	Levosimendan	0.1 μg/kg/min, con intervalos de 0.05-0.2 μg/kg/min	Hipotensión, arritmia	Acción prolongada; no debe utilizarse en presencia de hipotensión; eficacia similar a la de dobutamina, pero se conserva la eficacia en presencia de β bloqueadores
	Omecamtiv Mecarbilo	N/A	En estudios clínicos	Incrementa la contractilidad sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno; se encuentra en estudios clínicos de confirmación
Vasodilatadores				En presencia de congestión pulmonar para el alivio rápido de la disnea, en presencia de mantenimiento de la presión arterial
	Nitroglicerina	10-20 μg/min, con incrementos hasta 200 μg/min	Cefalea, rubor cutáneo, tolerancia	El vasodilatador utilizado más a menudo, pero con dosis subóptimas; eficaz en dosis elevadas
	Nesiritida	Administración en bolo de 2 μg/kg y goteo continuo a dosis de 0.01 μg/kg/min	Hipotensión	La disminución de la presión arterial puede reducir la presión de perfusión renal; debe evitarse la administración en bolo porque incrementa la tendencia a la hipotensión
	Nitroprusiato	0.3 μg/kg/min con ajuste de la dosis hasta 5 μg/kg/min	Toxicidad por tiocianato en insuficiencia renal (>72 h)	Requiere la colocación de un catéter arterial para tratamiento preciso de la presión arterial y para la prevención de la hipotensión
	Serelaxina	N/A (estudiado en dosis de 30 μg/kg/día)	La presión arterial inicial debe encontrarse >125 mm Hg	No se encuentra ampliamente disponible; en espera de estudios de confirmación
	Ularitida	15 ng/kg/min (48 h)	Presión sanguínea basal >116 mm Hg	Hipotensión excesiva y aumento de la creatinina sérica
Diuréticos				Tratamiento de primera línea en congestión con sobrecarga de volumen; puede utilizarse en bolos o en dosificación continua; dosis inicial baja (1 × dosis domiciliaria) o elevadas (2.5 × dosis domiciliaria) con eficacia similar con mayor riesgo de deterioro de la función renal con dosis más elevadas
	Furosemida	20-240 mg/día	Vigilar la pérdida de electrólitos	En casos de congestión grave, utilizar la vía intravenosa y considerar el goteo continuo (no hay estudios clínicos que lo apoyen)
	Torasemida	10-100 mg/día	Vigilar la pérdida de electrólitos	Elevada biodisponibilidad, puede administrarse por vía oral; existen reportes anecdóticos de mayor eficacia en estados de insuficiencia cardiaca avanzada si la furosemida tiene menor biodisponibilidad (por congestión intestinal)
	Bumetanida	0.5-5 mg/día	Vigilar la pérdida de electrólitos	Puede utilizarse por vía oral; biodisponibilidad intermedia
	Diuréticos que incrementan el efecto	N/A	Metolazona, clortalidona, espironolactona, acetazolamida	La acetazolamida es útil en presencia de alcalosis; la metolazona se administra en dosis de 2.5-10 mg; causa desequilibrio electrolítico grave; la espironolactona es útil en presencia de hipopotasemia grave y función renal normal

ben iniciarse primero los β bloqueadores o los ACEI, aunque los resultados no variaron cuando cualquiera de estos fármacos se inició en primer lugar. Así, importa poco cuál fármaco se inició primero; lo importante es si se ajustaron las dosis de manera óptima y si tanto los ACEI como los β bloqueadores se iniciaron de manera oportuna.

Dosis y resultados Un estudio clínico indicó que la dosis más elevada de ACEI tolerada logra una mayor reducción en las hospitalizaciones sin mejoría en la supervivencia. Los β bloqueadores demostraron mejoría dependiente de la dosis en la función cardiaca y disminución en la mortalidad y en las hospitalizaciones. La experiencia clínica sugiere que, en ausencia de síntomas que sugieran hipotensión (fatiga y mareos), el tratamiento farmacológico debe ajustarse al alza cada dos semanas en pacientes con estabilidad hemodinámica y euvolemia, según sea tolerado.

ANTAGONISTAS DE LOS MINERALOCORTICOIDES

El antagonismo de la aldosterona se asocia con reducción en la mortalidad en todas las etapas sintomáticas con clases funcionales II-IV de la NYHA para HFrEF. El incremento de las concentraciones de aldosterona en HFrEF favorece la retención de sodio, el desequilibrio de electrólitos y la disfunción endotelial y puede contribuir de manera directa a la fibrosis miocárdica. La eplerenona, un fármaco selectivo (valorado en individuos con clase funcional de la NYHA II e HF después de infarto miocárdico), y el antagonista no selectivo, la espironolactona (valorado en HF clases III y IV de la NYHA) redujeron la mortalidad y las hospitalizaciones, con disminuciones significativas en la muerte súbita de origen cardiaco (SCD, *sudden cardiac death*). Son motivo de preocupación la hiperpotasemia y el deterioro de la función renal, en especial en pacientes con nefropatía crónica subyacente, y debe realizarse vigilancia estrecha de la función renal y de las concentraciones séricas de potasio.

TRATAMIENTO DEL RAAS Y "ESCAPE" NEUROHORMONAL

En pacientes con HFrEF se ha observado "escape" neurohormonal al encontrar concentraciones circulantes de angiotensina II a las cifras que se encontraban antes del tratamiento a largo plazo con ACEI. Los ARB aplacan este fenómeno al unirse de manera competitiva a los receptores AT_1. Un metaanálisis grande que incluyó 24 estudios clínicos con asignación al azar demostró la superioridad de los ARB en comparación con placebo en pacientes con efectos secundarios intolerables con los ACEI y que no eran inferiores en lo referente a todas las causas de mortalidad u hospitalizaciones cuando se compararon con los ACEI. El estudio clínico *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) sugirió que la adición de valsartán en pacientes que ya recibían tratamiento con ACEI y β bloqueadores se acompañó de una tendencia hacia peores resultados. La misma forma, la adición de valsartán al captopril en pacientes con HF después de infarto miocárdico que recibían tratamiento con β bloqueadores se acompañó de incremento en la incidencia de efectos secundarios sin beneficios adicionales en comparación con la monoterapia para cualquiera de los grupos. Así, la estrategia clínica inicial debe consistir en utilizar una combinación de dos fármacos en primer lugar (ACEI y β bloqueadores; si el paciente es intolerante a los β bloqueadores, entonces ACEI y ARB; si existe intolerancia a los ACEI, entonces ARB y β bloqueadores). En pacientes sintomáticos (clases II-IV de la NYHA), debe considerarse fuertemente el uso de antagonistas de la aldosterona, pero evitarse el tratamiento con cuatro fármacos.

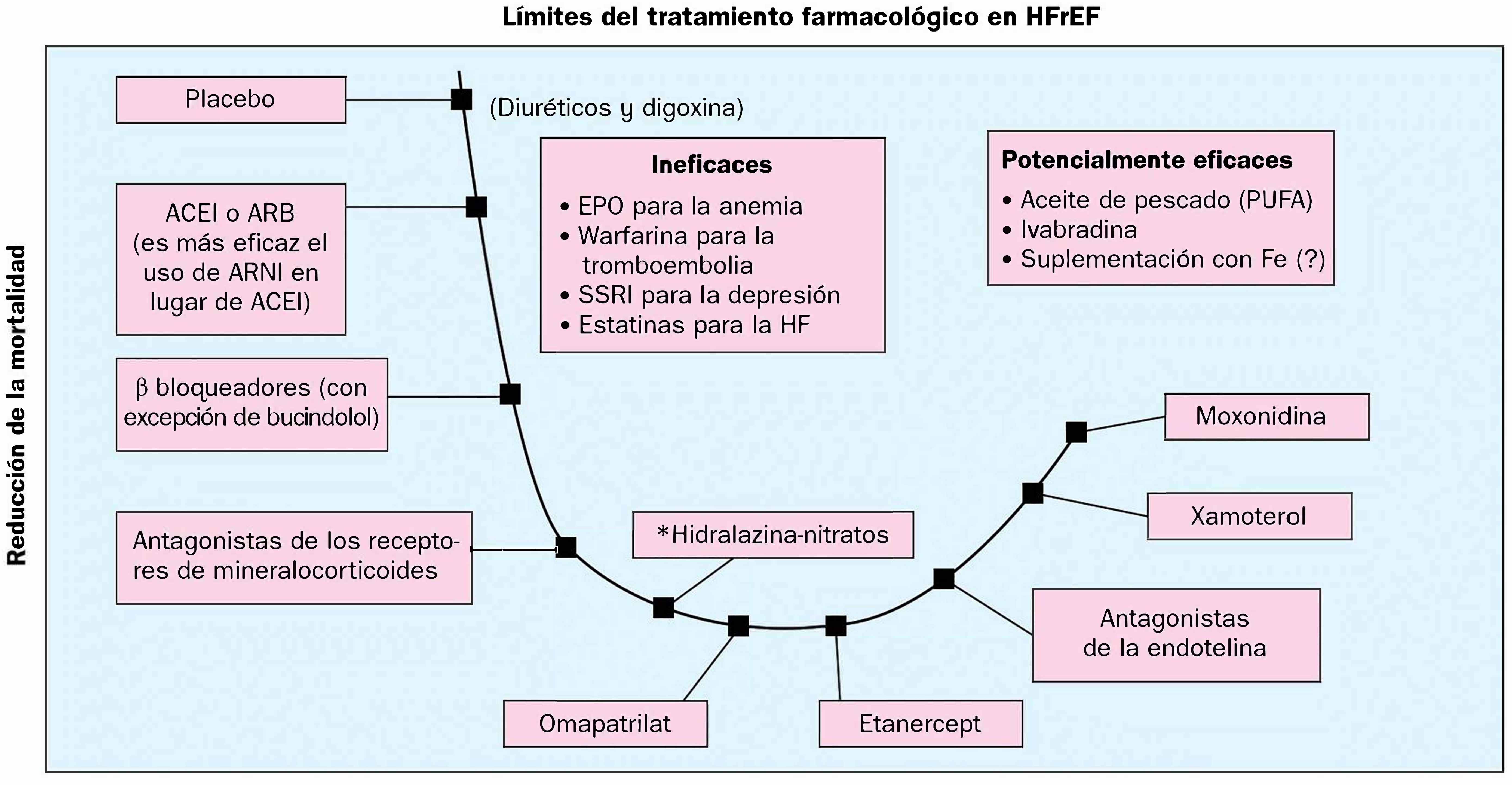


FIGURA 253-3 **Disminución progresiva en la mortalidad** con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB), β bloqueadores, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y vasodilatadores equilibrados (*poblaciones selectas, como estadounidenses de raza negra); el tratamiento neurohormonal adicional es ineficaz o produce peores resultados; el tratamiento de las enfermedades asociadas es de utilidad poco clara. ARNI, receptor de la angiotensina-inhibidor de la neprilisina; EPO, eritropoyetina; HF, insuficiencia cardiaca; HFrEF, insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Un estudio clínico reciente denominado *Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes* (ASTRONAUT) valoró el uso de un inhibidor directo de la renina, aliskireno, añadido a otros fármacos para HF, en la semana siguiente al alta de hospitalización por HFrEF descompensada. No se observó diferencia significativa en las muertes de causa cardiovascular u hospitalizaciones a los 6 o 12 meses. El aliskireno se asoció con reducción en los péptidos natriuréticos circulantes, pero cualquier efecto modificador de la enfermedad fue superado por los eventos secundarios excesivos, lo que incluye hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal. Estos estudios señalan hacia los límites alcanzados con la modulación de RAAS en este síndrome clínico.

VASODILATACIÓN ARTERIOVENOSA

Se ha demostrado que la combinación de hidralazina y nitratos mejora la supervivencia en individuos con HFrEF. La hidralazina reduce la resistencia vascular sistémica e induce vasodilatación arterial al afectar la cinética intracelular del calcio; los nitratos se transforman en las células de músculo liso en óxido nítrico, el cual estimula la producción de monofosfato cíclico de guanosina con la consecuente vasodilatación arterial y venosa. Esa combinación mejora la supervivencia, pero no en la magnitud demostrada para ACEI o ARB; sin embargo, en individuos con HFrEF incapaces de tolerar el tratamiento basado en RAAS por causas como la insuficiencia renal o la hiperpotasemia, esta combinación se prefiere como un método modificador de la enfermedad. Un estudio clínico realizado en estadounidenses de raza negra, el *African-American Heart Failure Trial* (A-Heft), estudió el uso de dosis fijas de dinitrato de isosorbida con hidralazina en pacientes con síntomas avanzados de HFrEF que recibieron un tratamiento de fondo estándar. El estudio demostró beneficios en la supervivencia y la recurrencia de hospitalizaciones en el grupo de tratamiento. La adherencia a este régimen es limitada con el esquema de dosificación tres veces al día.

ANTAGONISMO NEUROHORMONAL CON FÁRMACOS NOVEDOSOS

Pese a la abundancia de datos clínicos y en animales que demuestran los efectos nocivos de las vías neurohormonales activadas más allá de RAAS y del sistema nervioso simpático, el dirigir los esfuerzos terapéuticos a tales vías con antagonismo gradualmente más intenso ha carecido de un grado de éxito aceptable. Como ejemplo, el bosentán es un antagonista de la endotelina que se asocia con deterioro de la HF en HFrEF pese a demostrar beneficios en la HF de cavidades derechas por hipertensión arterial pulmonar. De la misma forma, la moxonidina, un fármaco simpaticolítico de acción central, empeora los resultados en la HF izquierda. El fármaco combinado omapatrilat combina un ACEI con un inhibidor neutral de la endopeptidasa, y fue valorado en el estudio clínico *Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events* (OVERTURE). Dicho fármaco no influyó de manera favorable en la medición de los resultados primarios del riesgo combinado de muerte u hospitalizaciones por HF que requirió tratamiento intravenoso. El riesgo de angioedema fue mucho más elevado con omapatrilat que con ACEI solo.

De forma más reciente, la introducción del LCZ696, un ARB (valsartán) con un inhibidor de la endopeptidasa (sacubitril) en un estudio grande contra ARB solo demostró beneficios en la supervivencia. El fármaco, clasificado como receptor de la angiotensina-inhibidor de la neprilisina (ARNI, *angiotensin receptor–neprilysin inhibitor*) (denominado Entresto), se probó en el estudio PARADIGM-HF como una alternativa a los ACEI administrados de forma óptima y demostró mejoría en la supervivencia en comparación con ACEI solo. La mayoría de las guías actuales recomiendan cambiar ACEI a este medicamento como estándar en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica leve a moderada cuando permanecen sintomáticos a pesar de las dosis plenas toleradas del tratamiento convencional.

El **cuadro 253-2** muestra los tratamientos neurohormonales y vasodilatadores más frecuentes para HFrEF.

MODIFICACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA

La ivabradina es un inhibidor de la corriente I_f en el nódulo sinoauricular que reduce la frecuencia cardiaca sin efectos inotrópicos negativos. El estudio clínico *Systolic Heart Failure Treatment with Ivabradine Compared with Placebo Trial* (SHIFT) se realizó en pacientes con HFrEF de clase funcional II o III, frecuencia cardiaca >70 latidos/min y antecedentes de hospitalizaciones por HF durante el año previo. La ivabradina redujo las hospitalizaciones y los puntos de valoración combinados de muerte por causas cardiovasculares, así como las hospitalizaciones por HF. La población estudiada no fue necesariamente representativa de los pacientes estadounidenses con HFrEF porque, con unas cuantas excepciones, la mayor parte de ellos no recibió tratamiento con desfibrilador-cardiovertor interno o tratamiento de resincronización cardiaca, y 40% de ellos no recibieron antagonistas de receptores de mineralocorticoides. Aunque 90% de los pacientes recibieron β bloqueadores, sólo 25% recibieron dosis plenas. Permanece en duda si este fármaco tendría efectos beneficiosos en pacientes que reciben un tratamiento recomendado por las guías clínicas para HF. En el año 2012, las guías publicadas por la European Society of Cardiology para el tratamiento de la HF sugirieron el empleo de ivabradina en pacientes que permanecían sintomáticos después del tratamiento basado en las guías de práctica clínica, con ACEI, β bloqueadores y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y con frecuencia cardiaca >70 latidos/min. Otro

CUADRO 253-2 Tratamiento farmacológico y dosis ideales en insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión

CLASE FARMACOLÓGICA	FÁRMACO GENÉRICO	PROMEDIO DE DOSIS DIARIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS (mg)	INICIO (mg)	DOSIS IDEAL (mg)
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina				
	Lisinopril	4.5-33	2.5-5 c/24 h	20-35 c/24 h
	Enalapril	17	2.5 c/12 h	10-20 c/12 h
	Captopril	123	6.25 c/8 h	50 c/8 h
	Trandolapril	N/A	0.5-1 c/24 h	4 c/24 h
Antagonista de los receptores de angiotensina				
	Losartán	129	50 c/24 h	150 c/24 h
	Valsartán	254	40 c/12 h	160 c/12 h
	Candesartán	24	4-8 c/24 h	32 c/24 h
Antagonistas de la aldosterona				
	Eplerenona	42.6	25 c/24 h	50 c/24 h
	Espironolactona	26	12.5-25 c/24 h	25-50 c/24 h
β bloqueadores				
	Succinato de metoprolol CR/XL	159	12.5-25 c/24 h	200 c/24 h
	Carvedilol	37	3.125 c/12 h	25-50 c/12 h
	Bisoprolol	8.6	1.25 c/24 h	10 c/24 h
Vasodilatadores arteriovenosos				
	Hidralazina, dinitrato de isosorbida	270/136	37.5/20 c/8 h	75/40 c/8 h
	Hidralazina/dinitrato de isosorbida en dosis fijas	143/76	37.5/20 c/6 h	75/40 c/6 h
Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor				
	Sacubitril-valsartán	375	100 c/12 h	200 c/12 h

grupo en el cual podría esperarse beneficios potenciales incluye sujetos incapaces de tolerar la administración de β bloqueadores.

DIGOXINA

Los digitálicos son glucósidos que ejercen un efecto inotrópico leve, atenúan la actividad de los barorreceptores del seno carotídeo e inhiben el sistema nervioso simpático. Tales efectos disminuyen las concentraciones de noradrenalina, de renina plasmática y tal vez las de aldosterona. El estudio clínico DIG demostró una reducción en las hospitalizaciones por HF en el grupo de tratamiento (pacientes con HF y ritmo sinusal), pero sin reducciones en la mortalidad ni mejoría en la calidad de vida. El tratamiento con digoxina ocasionó una tasa más elevada de mortalidad y de hospitalizaciones en mujeres que en varones. Cabe destacar que dosis bajas de digoxina son suficientes para para producir resultados potencialmente beneficiosos y dosis más altas afectan el índice de seguridad terapéutica. Aunque deben verificarse las concentraciones de digoxina para reducir los efectos tóxicos y aunque las reducciones de las dosis están indicadas para concentraciones elevadas, no se realizan ajustes para las bajas concentraciones. En términos generales, la digoxina hoy en día se ha relegado como tratamiento para pacientes que persisten con síntomas graves pese al antagonismo neurohormonal óptimo y un adecuado control del volumen.

DIURÉTICOS ORALES

La activación neurohormonal ocasiona una retención intensa de sal y agua. A menudo se requieren diuréticos de asa por su mayor potencia y podrían requerirse ajustes frecuentes en la dosis por las variaciones en la absorción oral y fluctuaciones en la función renal. Los datos clínicos que confirman su eficacia son limitados y no hay datos que sugieran que estos fármacos mejoren la supervivencia. Así, los diuréticos deben utilizarse de manera ideal en esquemas de dosificación ajustados a cada paciente para evitar la exposición excesiva. Los diuréticos son esenciales desde el inicio para lograr el control del volumen antes de que sea probable que se tolere el tratamiento neurohormonal o bien, que se realice el ajuste de las dosis.

ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DEL CALCIO

El amlodipino y felodipino son antagonistas de los canales del calcio de segunda generación que reducen la presión arterial de manera eficaz y segura en pacientes con HFrEF, pero que no afectan la morbilidad, mortalidad o calidad de vida. Los fármacos de primera generación, que incluyen el verapamilo y diltiazem, ejercen efectos inotrópicos negativos y desestabilizar a pacientes previamente asintomáticos. No debe aprobarse su uso.

INFLAMACIÓN

No se ha obtenido éxito con fármacos dirigidos a citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) al utilizar fármacos anticitocinas como infliximab y etanercept, han sido ineficaces y se han asociado con empeoramiento de la HF. El uso de inmunoglobulinas intravenosas como tratamiento en casos de HF de causa no isquémica, no ha mostrado efectos benéficos. La inmunomodulación inespecífica se valoró en el estudio clínico *Advanced Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modulation Therapy* (ACCLAIM-HF), donde la exposición *ex vivo* de una muestra de sangre, de pacientes con HF sistólica, al estrés oxidativo controlado, planteó la hipótesis del inicio de la apoptosis de los leucocitos poco después de la inyección intramuscular en la región de la nalga en una muestra de individuos tratados. La respuesta fisiológica a las células apoptóticas ocasiona reducción de la producción de citocinas inflamatorias y regulación ascendente de las citocinas antiinflamatorias. No se ha demostrado esta hipótesis prometedora, aunque ciertos subgrupos (aquéllos sin antecedente de infarto miocárdico previo y aquéllos con HF leve) mostraron signos a favor de la inmunomodulación.

ESTATINAS

Los potentes efectos pleiotrópicos y modificadores de lípidos de las estatinas reducen los eventos cardiovasculares mayores y mejoran la supervivencia en individuos sin HF. Una vez que se ha establecido la HF, este tratamiento podría no ser tan beneficioso como sería de esperar en la teoría, e incluso puede ser nocivo al agotar la ubiquinona en la cadena de transporte de electrones. Dos estudios clínicos, el *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure* (CORONA) y el *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiac* (GISSI-HF), valoraron el uso de dosis bajas de rosuvastatina en pacientes con HFrEF y demostraron que no había mejoría en los resultados clínicos agregados. Si se requerían estatinas para tratar la enfermedad arterial coronaria progresiva en casos de HF, entonces debían emplearse; sin embargo, parece que no hay bases racionales para el tratamiento sistemático con estatinas en la HF no isquémica.

ANTICOAGULACIÓN Y TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO

La HFrEF se acompaña de un estado de hipercoagulabilidad y por tanto se incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos, lo que incluye apoplejía, embolia pulmonar y embolia arterial periférica. Aunque la anticoagulación oral a largo plazo se ha establecido en ciertos grupos, lo que incluye

pacientes con fibrilación auricular, los datos son insuficientes para apoyar el uso de warfarina en sujetos con ritmo sinusal normal sin antecedente de eventos tromboembólicos o evidencia ecocardiográfica de trombos en el LV. En el estudio clínico grande *Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction* (WARCEF), se probó ácido acetilsalicílico en dosis plenas o warfarina controlada con el índice internacional normalizado y con seguimiento por seis años. Entre los pacientes con LVEF reducida que se encontraban en ritmo sinusal, no hubo diferencia global significativa en los resultados primarios entre el tratamiento con warfarina y el de ácido acetilsalicílico. La reducción en el riesgo de apoplejía isquémica con warfarina fue superada por el incremento en el riesgo de hemorragia mayor. El ácido acetilsalicílico disminuye la síntesis de prostaglandinas mediada por ACEI, pero la importancia clínica de este dato permanece incierta. Las guías clínicas actuales apoyan el uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con miocardiopatía isquémica.

ACEITE DE PESCADO

El tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) omega 3 (ω-3) de cadena larga ha demostrado relacionarse con mejoría leve en los resultados clínicos en pacientes con HFrEF. Esta observación obtenida del estudio clínico GISSI-HF se extendió a las mediciones de los PUFA ω-3 en los fosfolípidos plasmáticos en cifras basales y después de tres meses. Se administró tratamiento por tres meses con PUFA ω-3 enriquecidos con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Las bajas concentraciones de EPA tuvieron relación inversamente proporcional con la mortalidad total en pacientes con HFrEF.

MICRONUTRIENTES

Evidencia creciente sugiere una asociación entre la HF y el estado de los micronutrientes. Se ha descrito HF reversible como consecuencia de deficiencias graves de tiamina y selenio. La deficiencia de tiamina ha recibido atención en la HF por el hecho de que la desnutrición y los diuréticos son los principales factores para la pérdida de tiamina. Pequeños estudios clínicos sugieren los beneficios de la complementación con tiamina en individuos con HFrEF, con evidencia de mejoría de la función cardiaca. Ese resultado se encuentra restringido a los estados de HF crónica y no parece ser beneficioso en el fenotipo de ADHF. Por la naturaleza preliminar de estos datos, no pueden establecerse recomendaciones para la suplementación rutinaria o medición en busca de deficiencia de tiamina.

APOYO CON CONTRAPULSACIÓN EXTERNA (EECP)

El tratamiento periférico en las extremidades inferiores utilizando dispositivos de compresión neumática externa graduada con presiones elevadas se administra en sesiones de 1 h por 35 tratamientos (siete semanas) y se ha propuesto para reducir los síntomas de angina y prolongar el tiempo de isquemia inducida por ejercicio en pacientes con arteriopatía coronaria. El estudio clínico *The Prospective Evaluation of Enhanced External Counterpulsation in Congestive Heart Failure* (PEECH) valoró los beneficios del apoyo con contrapulsación externa (EECP, *enhanced external counterpulsation*) en el tratamiento de pacientes con HF leve a moderada. Este estudio clínico con asignación al azar mejoró la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la clasificación funcional de la NYHA, pero sin incremento acompañante en el consumo máximo de oxígeno. No puede descartarse el efecto placebo por la naturaleza de esta intervención.

EJERCICIO

El estudio clínico *Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training* (HF-ACTION) investigó los efectos a corto y largo plazos (3 y 12 meses, respectivamente) de un programa de ejercicios supervisado en pacientes con HFrEF moderada. El ejercicio fue seguro y mejoró el sentido de bienestar del paciente, además de correlacionarse con una tendencia a la reducción de la mortalidad. Los cambios máximos en la capacidad del paciente de efectuar una caminata durante seis minutos fueron evidentes a los tres meses con mejoría significativa en el tiempo de ejercicio cardiopulmonar y el consumo máximo de oxígeno, los cuales persistieron a los 12 meses; por tanto, se recomienda un programa de ejercicios como tratamiento auxiliar en pacientes con HF.

MANEJO DE LA COMORBILIDAD ASOCIADA

Los **trastornos de la respiración durante el sueño** son frecuentes en casos de HF y en particular en la HFrEF. Se ha observado una amplia variedad de presentaciones ejemplificadas por la apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño y una forma extrema de respiración de Cheyne-Stokes. Periodos frecuentes de hipoxia y repetidos microdespertares y microdespertares desencadenan descargas adrenérgicas, que pueden empeorar la hipertensión y alterar las funciones sistólica y diastólica. Se necesita un elevado índice de sospecha, en especial en pacientes con hipertensión de difícil control o con síntomas predominantes de fatiga pese a la corrección de la remodelación en respuesta al tratamiento médico óptimo. El empeoramiento de la función de las cavidades derechas del corazón con mejoría en la función del LV con el tratamiento médico debe desencadenar de inmediato la búsqueda de un trastorno de la respiración durante el sueño o complicaciones pulmonares como embolia o hipertensión pulmonar no detectadas. El tratamiento con la presión positiva nocturna en las vías respiratorias mejora la oxigenación, la LVEF y la distancia que se camina por 6 min; sin embargo, no existen datos concluyentes para apoyar este tratamiento como método modificado de la enfermedad con reducción en la mortalidad. Un estudio reciente en el cual se utilizó servoventilación adaptativa en pacientes con HFrEF y apnea central del sueño, incrementó la mortalidad por todas las causas, incluso la cardiovascular.

La **anemia** es habitual en pacientes con HF, reduce el estado funcional y la calidad de vida, y se asocia con incremento en la tendencia a las hospitalizaciones y mortalidad. En cuanto a pacientes con HF, la anemia es más común en individuos de edad avanzada, en aquéllos con etapas avanzadas de HFrEF, en presencia de insuficiencia renal y en mujeres y estadounidenses de raza negra. Los mecanismos incluyen deficiencia de hierro, alteración del metabolismo del hierro y hemorragia gastrointestinal oculta. El hierro intravenoso, ya sea que se administre en forma de sacarosa férrica o carboximaltosa (según el estudio clínico *Ferric Carboxymaltose Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure* [FAIR-HF]) ha demostrado corregir la anemia y mejorar la capacidad funcional. En otro estudio, CONFIRM-HF, se incluyeron pacientes similares con deficiencia de hierro (ferritina <100 ng/mL o 100-300 ng/mL si la saturación de transferrina es <20%) y se demostró que el uso de carboximaltosa férrica en un esquema simplificado de dosis altas resultó en mejoría en la capacidad funcional, síntomas y calidad de vida. La suplementación con hierro oral no parece ser efectiva para tratar la deficiencia de hierro en la insuficiencia cardiaca. Los fármacos reguladores de la eritropoyesis, como los análogos de la eritropoyetina, se han estudiado con resultados desalentadores. El estudio clínico *Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure* (RED-HF) demostró que el tratamiento con α darbepoyetina no mejoró los resultados clínicos en pacientes con HF sistólica.

La **depresión** es frecuente en individuos con HFrEF, con una prevalencia reportada de un caso en cada cinco pacientes y se asocia con mala calidad de vida, limitación del estado funcional e incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad en esta población. Sin embargo, el más grande estudio clínico con asignación al azar de depresión en HFrEF, titulado *Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure* (SADHART-CHF), demostró que si bien la sertralina era segura, no proporcionaba reducción adicional en la depresión ni mejoraba el estado cardiovascular en pacientes con HF y depresión, en comparación con el tratamiento multidisciplinario supervisado por una enfermera.

Las **arritmias auriculares**, en especial la fibrilación auricular, son comunes y sirven como indicadores de un mal pronóstico en pacientes con HF. Cuando la tasa de control es inadecuada o persisten los síntomas, una estrategia razonable es controlar el ritmo. El control del ritmo puede lograrse con tratamiento farmacológico o con técnicas percutáneas o quirúrgicas, en cuyo caso se recomienda el envío a médicos o centros con experiencia en estas modalidades terapéuticas. El tratamiento con fármacos antiarrítmicos debe restringirse a la amiodarona y dofetilida, que han demostrado ser seguros y eficaces pero no alteran la evolución de la enfermedad subyacente. El estudio clínico *Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease* (ANDROMEDA) estudió los efectos del antiarrítmico novedoso dronedarona, y encontró incremento de la mortalidad por deterioro de la HF. La ablación con catéter y el aislamiento de la vena pulmonar parecen ser seguros y eficaces en este grupo de pacientes de alto riesgo y se compara favorablemente con las prácticas más establecidas de ablación del nódulo auriculoventricular y la colocación de marcapasos biventricular.

La **diabetes mellitus** es una comorbilidad frecuente en la insuficiencia cardiaca. Estudios previos que utilizaron tiazolidinedionas (activadores de receptores activados por el proliferador de peroxisoma) se vinculan con empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. También se han probado agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), como la liraglutida, los cuales no conducen a mayor estabilidad clínica posterior a la hospitalización ni a empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. De manera reciente, el fármaco empagloflozina se probó en el estudio EMPA-REG y demostró disminución tanto de la mortalidad cardiovascular como de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Ese medicamento, un co-

transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2, *sodium–glucose cotransporter 2*), induce diuresis osmótica y cetosis; esta clase de medicamentos quizá represente una vía terapéutica viable en diabéticos con insuficiencia cardiaca.

TERAPIA DE NEUROMODULACIÓN CON DISPOSITIVO

La disfunción autónoma es común en la insuficiencia cardiaca y se han realizado intentos de utilizar dispositivos para modular los sistemas simpático y parasimpático. En términos generales, se han empleado dispositivos que logran la estimulación del nervio vago, activación barorrefleja, denervación simpática renal, estimulación de la médula espinal o denervación simpática cardiaca izquierda. Si bien en estudios pequeños preclínicos y clínicos se han demostrado beneficios, los estudios de gran tamaño con asignación al azar realizados han fallado. El estudio INOVATE-HF probó la estimulación del nervio vago contra el tratamiento médico óptimo entre individuos con HF estable. La estimulación del nervio vago no redujo la tasa de muerte u hospitalización por HF. Sin embargo, la capacidad funcional y la calidad de vida se vieron afectadas de manera favorable.

TRATAMIENTO DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

La contracción asincrónica entre las paredes del LV (intraventricular) o entre las cavidades ventriculares (interventricular) altera la función sistólica, disminuye la eficiencia mecánica de la contracción y afecta de manera adversa el llenado ventricular. La pérdida de la sincronía mecánica produce un aumento en la tensión parietal y empeora la insuficiencia mitral funcional. La asociación aislada más importante de la extensión de la pérdida de la sincronía es el ensanchamiento del intervalo QRS en el electrocardiograma (ECG) de superficie, en particular en presencia de bloqueo de rama izquierda. Con la colocación de un marcapasos a través del seno coronario a la pared lateral del ventrículo, el tratamiento de resincronización cardiaca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) permite una contracción ventricular más sincrónica al alinear el tiempo de activación de la pared opuesta. Estudios iniciales demostraron mejoría de la capacidad de ejercicio, reducción de los síntomas y evidencia de corrección del remodelamiento cardiaco. El *Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study* (CARE-HF) fue el primer estudio clínico en demostrar una reducción de la mortalidad por todas las causas con la colocación de CRT en pacientes con HFrEF bajo tratamiento óptimo con síntomas residuales moderados a intensos de HF de clase funcional III o IV de la NYHA. Estudios clínicos más recientes han demostrado las propiedades modificadas de la CRT sobre la enfermedad en pacientes incluso con síntomas mínimos con HFrEF, lo que incluye los estudios clínicos *Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT) y *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy* (MADIT-CRT), en los cuales se buscó utilizar CRT en combinación con un desfibrilador implantable. La mayor parte de los beneficios en pacientes con HFrEF con síntomas leves son consecuencia de la aplicación de este tratamiento en individuos con ensanchamiento del intervalo QRS >149 ms y con patrón de bloqueo de rama izquierda. Los intentos para optimizar aún más el riesgo de estratificación y ampliar las indicaciones para CRT que utilizan modalidades diferentes a la electrocardiografía han sido desalentadores. En particular, las mediciones obtenidas por ecocardiografía de las alteraciones de la sincronía varían de manera notable y no se ha demostrado que la pérdida de la sincronía con complejos QRS estrechos sea un buen objetivo terapéutico. Existen dudas con respecto a los beneficios de la CRT en individuos con ADHF, con patrón predominante de bloqueo de rama derecha, fibrilación auricular y datos de cicatriz en la pared lateral, que es la ubicación precisa donde se coloca el electrodo de CRT.

PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA CARDIACA EN INSUFICIENCIA CARDIACA

La muerte súbita de origen cardiaco por arritmias ventriculares es el modo de defunción en casi 50% de los pacientes con HF, y es en particular prevalente en forma proporcional en individuos con HFrEF en etapas tempranas de la enfermedad. Los pacientes que sobreviven un episodio de SCD deben considerarse en riesgo muy elevado y tienen indicación para la colocación de un desfibrilador-cardioversor implantable (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*). Aunque es difícil la prevención primaria, el grado de disfunción residual del LV pese al tratamiento médico óptimo (≤35%) para permitir una remodelación adecuada y la causa subyacente (después de infarto miocárdico o miocardiopatía isquémica) son los dos marcadores de riesgo más importantes para la estratificación de las necesidades y beneficios. A la fecha, los pacientes con síntomas de HF clase II o III de la NYHA y LVEF <35%, sin tomar en consideración la causa de la HF, son candidatos apropiados para el tratamiento profiláctico con ICD. En pacientes con infarto miocárdico y tratamiento médico óptimo con LVEF residual ≤30%

CUADRO 253-3 Principios de la implantación de ICD para la prevención primaria de muerte súbita

PRINCIPIO	COMENTARIO
Falta de correlación entre la arritmia y la muerte súbita	La muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardiaca por lo general se debe a enfermedad progresiva del LV, no a arritmia focal (excepto en sujetos con insuficiencia cardiaca después de infarto miocárdico)
Disminución del retorno con el avance de la enfermedad	La intervención en etapas tempranas de la insuficiencia cardiaca tiene más éxito porque disminuye la muerte súbita como causa de muerte en individuos con insuficiencia cardiaca avanzada
Tiempo de beneficios	Debe valorarse la LVEF con tratamiento médico óptimo o después de revascularización antes de utilizar tratamiento con ICD; no se observan beneficios con el implante de ICD en los 40 días siguientes a un infarto miocárdico (a menos que sea para prevención secundaria)
Estimación de los beneficios y del pronóstico	Los pacientes y los médicos a menudo sobreestiman los beneficios del ICD; una descarga de ICD no equivale a un episodio de muerte súbita (algunas arritmias ventriculares terminan de manera espontánea); las descargas apropiadas de ICD se asocian con un peor pronóstico a corto plazo

ICD, desfibrilador-cardiovertor implantable; LVEF, fracción de eyección del LV.

(incluso si son asintomáticos), es apropiada la colocación de un marcapasos o un ICD. En un estudio reciente efectuado en Dinamarca se sugirió que el implante profiláctico de ICD en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica sintomática no causada por enfermedad arterial coronaria no se vinculó con una tasa de muerte a largo plazo significativamente menor por cualquier causa que no fuera la atención clínica habitual. En este estudio se observaron beneficios en sujetos <60 años de edad. En pacientes con enfermedad terminal y con esperanza de vida <6 meses o bien, en individuos con síntomas de clase IV de la NYHA resistentes al tratamiento médico y que no son elegibles para trasplante, el riesgo de los múltiples choques eléctricos del ICD debe sopesarse con cuidado contra los beneficios en la supervivencia. Si un paciente satisface los criterios de QRS para CRT, a menudo se emplea tratamiento combinado de CRT con ICD **(cuadro 253-3)**.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La **cirugía de derivación arterial coronaria con injerto** (**CABG**, *coronary artery bypass grafting*) se considera en pacientes con miocardiopatía isquémica con enfermedad de las arterias coronarias de múltiples vasos. La identificación del miocardio en hibernación, definido como tejido miocárdico con función anormal pero que conserva la función celular, podría recuperarse después de la revascularización, lo que lleva a la noción de que la revascularización con CABG debería ser de utilidad en sujetos con miocardio vivo. La revascularización se apoya con mayor intensidad en pacientes con angina continua y con insuficiencia de LV. La revascularización en individuos con insuficiencia ventricular izquierda en ausencia de angina es motivo de controversia. El estudio clínico *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STICH), efectuado en pacientes con fracción de expulsión ≤35% y arteriopatía coronaria susceptible de CABG no mostró un beneficio inicial significativo, en comparación con el tratamiento médico. Aun así, las tasas de muerte tanto por causa cardiovascular como por cualquier otro motivo, u hospitalización por causa cardiovascular hasta por 10 años, fueron menores en los pacientes asignados a CABG que en quienes sólo recibieron tratamiento médico. Un estudio complementario a STICH también determinó que la detección de hibernación antes de la revascularización no influyó en la eficacia de este método ni ayudó a definir la población que tendría pocas probabilidades de obtener beneficios si no se detectaba la hibernación.

Se ha propuesto el **restablecimiento ventricular quirúrgico** (**SVR**, *surgical ventricular restoration*), una técnica que se caracteriza por eliminación del tejido infartado para remodelar el LV y dar nueva forma por medios quirúrgicos al ventrículo en pacientes con miocardiopatía isquémica y disfunción de predominio en la cara anterior del LV. Sin embargo, en un estudio clínico que incluyó a 1 000 pacientes con HFrEF sometidos a CABG sola o a CABG más SVR, la adición de SVR a CABG no tuvo un efecto modificador de la enfermedad. Pese a ello, aún se recomendó la cirugía de aneurisma ventricular izquierdo en individuos con HF resistente al trata-

miento, arritmias ventriculares o tromboembolia ocasionada por un segmento aneurismático acinético del ventrículo. Otros procedimientos de remodelación, como aquellos que utilizan un dispositivo externo similar a una malla alrededor del corazón para limitar su crecimiento adicional, no han demostrado proporcionar beneficios clínicos significativos, aunque se ha observado una remodelación cardiaca favorable.

Ocurre **insuficiencia mitral** (**MR**, *mitral regurgitation*) en grados variables en pacientes con HFrEF y dilatación ventricular. La dilatación anular y la falta de coaptación de las valvas en caso de normalidad anatómica de los músculos papilares, estructuras de las cuerdas tendinosas y de las valvas identifican a la insuficiencia mitral funcional. En pacientes que no son elegibles para revascularización coronaria quirúrgica, la reparación valvular permanece como motivo de controversia. La insuficiencia mitral isquémica (o insuficiencia mitral relacionada con infarto) típicamente se asocia con fijación de las valvas y desplazamiento con respecto al movimiento anormal de la pared ventricular izquierda y su geometría. No hay datos que apoyen el uso de corrección valvular percutánea o quirúrgica cuando existe insuficiencia mitral funcional, como tratamiento modificador de la enfermedad incluso aunque pueda corregirse la MR.

TRATAMIENTO CON BASE CELULAR Y GENÉTICA

La célula muscular cardiaca posee capacidad regenerativa y dicha renovación se acelera en condiciones de estrés y lesión, como un evento isquémico o insuficiencia cardiaca. Si bien las investigaciones que utilizan células precursoras derivadas de la médula ósea o células autólogas derivadas del corazón han ganado seguidores, en general no han mejorado los resultados clínicos de manera convincente; sin embargo, son más prometedoras las células progenitoras derivadas del corazón. Se han realizado dos reportes de estudios clínicos preliminares en los que se administraron células a través de un acceso intracoronario. En uno, se cultivaron células autólogas positivas para c-kit de la aurícula, obtenidas de pacientes sometidos a CABG, las cuales se administraron posteriormente. En otro estudio se utilizaron células derivadas de la cardiosfera, obtenidas de muestras de biopsia endomiocárdica. Estos estudios clínicos pequeños demostraron mejoría en la función ventricular izquierda, pero se requiere más trabajo para presentarlos como un éxito clínico terapéutico. La vía apropiada de administración, la cantidad de células a aplicar como umbral terapéutico mínimo, la constitución de estas células (de un solo origen o mixto), los mecanismos por los cuales se obtienen los beneficios y los aspectos de seguridad a corto y largo plazos aún son aspectos que deben dilucidarse.

En la HFrEF se probó tomar como objetivo las aberraciones moleculares mediante la terapia de transferencia genética, principalmente con un vector adenoviral. Un objetivo celular incluye proteínas cicladoras de calcio como los inhibidores de fosfolambano, por ejemplo SERCA2a, que es deficiente en pacientes con HFrEF. Al ser el principal responsable de la reincorporación de calcio en el retículo sarcoplásmico durante la diástole, este objetivo se probó en el *Efficacy and Safety Study of Genetically Targeted Enzyme Replacement Therapy for Advanced Heart Failure* (CUPID), estudio en el cual se utilizó la infusión arterial coronaria del virus adenoasociado tipo 1 que porta el gen para SERCA2a; inicialmente se demostró que los péptidos natriuréticos se redujeron, se observó remodelación inversa y se presentaron mejoras sintomáticas. Sin embargo, un estudio confirmatorio falló en el cumplimiento del punto final primario de eficacia.

Tratamientos más avanzados para la HF en etapas tardías, como los dispositivos de apoyo ventricular y el trasplante cardiaco se revisan con detalle en el capítulo 255.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD Y CUIDADOS DE SOSTÉN

Pese a los resultados notables con el tratamiento médico, las tasas de nuevas hospitalizaciones después del alta por HF permanecen elevadas, ya que casi 50% de los pacientes son hospitalizados nuevamente en los seis meses siguientes al alta. La HF recurrente y las enfermedades cardiovasculares relacionadas explican casi 50% de las nuevas hospitalizaciones en pacientes con HF, mientras que otras enfermedades representan el resto. La clave para lograr mejores resultados inicia con la atención a los cuidados en la transición durante la hospitalización índice, lo que facilita el alta a través de un plan de alta exhaustivo, educación del paciente y de los cuidadores, uso apropiado de las visitas a enfermería y planificación del seguimiento. La vigilancia después del alta, ya sea por vía telefónica o en clínicas, es fundamental para asegurar la estabilidad, porque la mayoría de las nuevas hospitalizaciones por HF tienden a ocurrir en las primeras dos semanas después del alta. Aunque suele recomendarse de manera sistemática, la vigilancia intensiva (a distancia) del peso y los signos vitales no han disminuido las hospitalizaciones. Las mediciones de impedancia intratorácica se han recomendado para identificar elevaciones tempranas en las presiones de llenado y deterioro del estado hemodinámico, de forma que pueden emplearse como tratamiento preventivo. Sin embargo, este método no ha tenido éxito y, por el contrario, puede empeorar los resultados en el corto plazo. Los sistemas de vigilancia de presión implantables tienden a proporcionar señales de descompensación temprana, además de que en pacientes con síntomas moderadamente avanzados han mostrado proporcionar información que permite la implementación de tratamiento a fin de evitar hospitalizaciones hasta en 39% de los casos (en el estudio clínico *CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients* [CHAMPION]).

Una vez que se llegue a HF avanzada se recomienda efectuar revisiones regulares, programadas para vigilar la evolución de la enfermedad y las opciones terapéuticas con el paciente y con la familia, lo que incluye analizar las preferencias al final de la vida cuando los pacientes se encuentren cómodos durante el tratamiento ambulatorio. Conforme el estado de la enfermedad avanza, se integran a la atención a los trabajadores sociales, farmacéuticos y enfermeras, lo que puede ser crítico para mejorar la satisfacción del paciente con el tratamiento, mejorar la calidad de vida y evitar hospitalizaciones por HF. De igual importancia es la atención a la vacunación periódica contra influenza estacional y neumococos, que pueden evitar hospitalizaciones por causas diferentes a la HF en estos pacientes. Cuando se llega a una etapa cercana al final de la vida es fundamental facilitar la atención en las prioridades hacia los tratamientos ambulatorio y paliativo para la población en asilos, así como la revisión sobre modalidades terapéuticas avanzadas y uso profiláctico de dispositivos de desfibrilación-cardioversión, lo cual puede empeorar la calidad de vida y prolongar el proceso de muerte.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Existen diferencias sustanciales en el tratamiento de la HF y sus resultados con base en la ubicación geográfica. El uso de CRT e ICD es más alta en Estados Unidos que en Europa. En cambio, en el continente europeo se cuenta con tratamientos que en Estados Unidos no están disponibles, como el levosimendán. Diferencias en los beneficios de los β bloqueadores según diferentes regiones del mundo, es un tema controvertido. En estudios clínicos de HFrEF con tratamientos vía oral, los pacientes del suroeste de Europa muestran menor incidencia de miocardiopatía isquémica, en tanto que pacientes estadounidenses tienden a manifestar diabetes y revascularización coronaria previa. Hay variaciones regionales en los medicamentos utilizados, incluso tomando en consideración la indicación. En los estudios sobre insuficiencia cardiaca se observan efectos dispares en las poblaciones. Como ejemplo reciente, en TOPCAT, el uso de espironolactona fue efectivo en población estadounidense, mientras que los pacientes reclutados de Rusia y territorios contiguos no mostraron diferencias. Queda por investigar si esto representa variaciones en cuanto a población o disparidad del estudio. En estudios clínicos de ADHF, los pacientes de Europa oriental tienden a ser más jóvenes, con fracciones de expulsión más elevadas y menores concentraciones de péptido natriurético. Los pacientes de Sudamérica suelen tener tasas más bajas de enfermedades asociadas, revascularización y uso de dispositivos. Por el contrario, los pacientes de Estados Unidos tienen mayor carga de enfermedades asociadas, con tasas más elevadas de revascularización y de uso de dispositivos. Dadas las diferencias geográficas en las características iniciales en los resultados clínicos, podría ser necesario verificar la posibilidad de generalizar los resultados terapéuticos en pacientes estadounidenses y de Europa occidental.

LECTURAS ADICIONALES

Braunwald E: Heart failure. JACC Heart Fail 1:1, 2013.

Braunwald E: The war against heart failure: The Lancet lecture. Lancet 385:812, 2015.

Cowie MR *et al.*: Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. N Engl J Med 373:1095, 2015.

Kusumoto FM *et al.*: HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. Circulation 130:94, 2014.

McMurray JJ *et al.*: PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 371:993, 2014.

Ramani GV *et al.*: Chronic heart failure: Contemporary diagnosis and management. Mayo Clin Proc 85:180, 2010.

Redfield MM *et al.*: NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 373:2314, 2015.

Shah SJ *et al.*: Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: A multiorgan roadmap. Circulation 134:73, 2016.

Velazquez EJ *et al.*: STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. N Engl J Med 374:1511, 2016.

Zinman B *et al.*: EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 373:2117, 2015.

254 Miocardiopatía y miocarditis

Neal K. Lakdawala, Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La miocardiopatía es una enfermedad del músculo cardiaco; se calcula que representa 5-10% de los casos de insuficiencia cardiaca (HF, *heart failure*) y que la padecen 5-6 millones de pacientes en Estados Unidos. El término tiene por objeto excluir la disfunción cardiaca originada por otra cardiopatía estructural, como la arteriopatía coronaria, enfermedades valvulares primarias o hipertensión grave; sin embargo, en el uso general, el término *miocardiopatía isquémica* en ocasiones se aplica para describir la disfunción difusa atribuida a arteriopatía coronaria de múltiples vasos, y *miocardiopatía no isquémica* para describir la miocardiopatía por otras causas. A partir de 2013, las miocardiopatías se definen como "trastornos caracterizados por miocardio morfológica y funcionalmente anormal en ausencia de cualquier otra enfermedad que sea suficiente, por sí misma, para causar el fenotipo observado". *Se especificó además que muchas cardiomiopatías pueden atribuirse a una enfermedad genética.*[1]

La clasificación tradicional de las miocardiopatías en las variantes dilatada, restrictiva e hipertrófica se basó inicialmente en estudios de autopsia y, más tarde, en datos electrocardiográficos. La miocardiopatía dilatada e hipertrófica puede diferenciarse con base en el grosor de la pared ventricular izquierda y en el tamaño de las cavidades; sin embargo, la miocardiopatía restrictiva puede tener incremento variable en el grosor de la pared y en las dimensiones de las cavidades cardiacas, que varían desde reducidas a ligeramente incrementadas, con aumento notable de tamaño de las aurículas. La miocardiopatía restrictiva se define más a menudo con base en una función diastólica anormal, que también está presente pero que al inicio es menos prominente en la miocardiopatía dilatada e hipertrófica. La miocardiopatía restrictiva en ocasiones se superpone, en manifestaciones clínicas, morfología macroscópica y causas con las miocardiopatías hipertrófica y dilatada **(cuadro 254-1)**.

La información creciente ha llevado a que esta clasificación basada en el fenotipo sea cada vez más inadecuada para definir la enfermedad o el tratamiento. La identificación de más determinantes genéticos de la miocardiopatía sugirió un esquema de clasificación con cuatro variantes de la causa, como primaria (que afecta principalmente al corazón) y secundaria a otras enfermedades sistémicas. Las causas primarias se dividen en genéticas; mixtas (genéticas y adquiridas) y adquiridas; sin embargo, la información genética a menudo no se encuentra disponible al momento de la presentación inicial, la expresión fenotípica de una mutación dada varía ampliamente y la predisposición genética influye en el fenotipo clínico de las miocardiopatías adquiridas. Aunque la clasificación genética propuesta no proporciona muchas guías para las estrategias clínicas actuales, quizá se torne más relevante conforme la clasificación de las enfermedades se modifique más allá de aspectos anatomopatológicos de un órgano individual a métodos más integrados.

PRESENTACIÓN GENERAL

Para todas las miocardiopatías, los síntomas iniciales a menudo se relacionan con intolerancia al ejercicio, disnea o fatiga, por lo general por reserva cardiaca inadecuada durante el ejercicio. Tales síntomas al inicio suelen pasarse por alto; pueden atribuirse a otras causas, como neumopatías o limitación del ejercicio dependiente de la edad. Conforme la retención de líquidos causa elevación de las presiones de llenado en reposo, puede ocurrir disnea durante las actividades cotidianas como vestirse o cuando el paciente se coloca en decúbito por las noches, acompañada de tos. Aunque a menudo se considera como un dato distintivo de congestión, el edema periférico puede estar ausente pese a retención intensa de líquidos, en particular en pacientes jóvenes en quienes pueden predominar la ascitis y molestias abdominales. El término inespecífico *insuficiencia cardiaca congestiva* describe sólo el síndrome resultante de la retención de líquidos, que es común para los tres tipos de miocardiopatía y también para las enfermedades cardiacas estructurales relacionadas con elevación de las presiones de llenado. Los tres tipos de miocardiopatía pueden relacionarse con regurgitación de las válvulas auriculoventriculares, dolor torácico típico y atípico, taquiarritmias ventriculares y eventos embólicos (cuadro 254-1). La valoración inicial comienza con una historia clínica y exploración física detalladas, en busca de datos de enfermedades cardiacas, no cardiacas y familiares **(cuadro 254-2)**.

ETIOLOGÍA GENÉTICA DE LA MIOCARDIOPATÍA

La estimación sobre la prevalencia de las causas genéticas de miocardiopatía está en aumento y se ha puesto mayor atención a los antecedentes familiares y existe mayor disponibilidad de pruebas genéticas. En al menos el 30% de las miocardiopatías dilatadas sin otras causas claras se reconocen factores hereditarios bien identificados en la miocardiopatía hipertrófica. La anamnesis cuidadosa sobre los antecedentes familiares debe buscar miocardiopatía e HF, además de otros miembros de la familia que hayan presentado cuadros de muerte súbita, que a menudo se atribuyen de manera incorrecta a "ataque cardiaco masivo" y que tuvieron fibrilación auricular o implantación de marcapasos en la edad madura o que padecieron distrofia muscular.

La mayor parte de las miocardiopatías familiares son hereditarias con un patrón autosómico dominante, con patrones de herencia ocasionalmente de tipo autosómico recesivo y relacionado con el cromosoma X **(cuadro 254-3)**. Las mutaciones no codificantes con sustitución de aminoácidos son las más comunes en casos de miocardiopatía. Las mutaciones de proteínas expresadas pueden interferir con la función del alelo normal a través de mecanismos negativos dominantes. Las mutaciones que introducen un cordón prematuro de detención (no codificante) o desplazan el marco de lectura (desplazamiento del marco de lectura) pueden crear la falta de proteínas truncadas o inestables, lo cual causa miocardiopatía (haploinsuficiencia). Las deleciones o duplicaciones de todo un exón o gen son causas poco comunes de miocardiopatía, con excepción de las distrofinopatías.

Se han implicado muchos genes diferentes en la miocardiopatía humana (heterogeneidad de *locus*) y muchas mutaciones en dichos genes se han relacionado con enfermedad (heterogeneidad alélica). Aunque la mayor parte de las mutaciones identificadas son propias de familias individuales, varias mutaciones específicas se encuentran de manera repetida, ya sea como un efecto inicial o por mutaciones recurrentes en un residuo común.

La miocardiopatía genética se caracteriza por la dependencia de la edad y penetrancia incompleta. El fenotipo que define la miocardiopatía rara vez está presente al momento del nacimiento y en algunos individuos podría no manifestarse jamás. Los individuos relacionados que portan la *misma* mutación pueden diferir en la gravedad y progresión de la miocardiopatía y de trastornos del ritmo asociados, lo que indica la función importante de otros modificadores genéticos, epigenéticos y ambientales en la expresión de la enfermedad. El género parece ser un factor, ya que la penetrancia y la gravedad clínica pueden ser mayores en varones para la mayor parte de miocardiopatías. La expresión de la enfermedad clínica por lo general es más grave en 3-5% de los individuos que portan dos o más de las mutaciones relacionadas con la miocardiopatía. Sin embargo, por lo general no es factible pronosticar la evolución clínica del paciente con base en la mutación presente; así, el tratamiento actual se basa en el fenotipo más que en el defecto genético. Hasta la fecha, la mayor utilidad de las pruebas genéticas para miocardiopatía es informar de dichas valoraciones a los familiares; pero en ocasiones permiten la detección de la enfermedad para la cual está indicado un tratamiento específico, como la reposición de enzimas metabólicas defectuosas en las enfermedades de Fabry y de Gaucher.

GENES Y VÍAS EN LAS MIOCARDIOPATÍAS

Las mutaciones en los genes sarcoméricos, que codifican a las proteínas miofilamentosas gruesas y delgadas son las mejor identificadas. Mientras que la mayor parte se asocia con miocardiopatía hipertrófica, un número creciente de mutaciones sarcoméricas se ha implicado hoy en día en la

[1] De E Arbustini *et al.* J Am Coll Cardiol 62:2406, 2013.

CUADRO 254-1 Presentación con miocardiopatía sintomática

	DILATADA	RESTRICTIVA	HIPERTRÓFICA
Fracción de eyección (normal >55%)	Por lo general <30% cuando los síntomas son graves	25-50%	>60%
Dimensión diastólica del LV (normal <55 mm)	≥60 mm	<60 mm (puede estar disminuida)	A menudo disminuida
Grosor de la pared del LV	Normal o disminuida	Normal o incrementada	Incremento notable
Tamaño de las aurículas	Incrementada, también puede ocurrir afección primaria	Incrementada; puede ser masiva	Incrementada, relacionada con elevación de las presiones de llenado
Insuficiencia valvular	Relacionada con dilatación anular; la válvula mitral se afecta en etapas más tempranas durante la descompensación; insuficiencia tricuspídea con la disfunción ventricular derecha	Relacionada con afección miocárdica; es frecuente la insuficiencia mitral y tricuspídea, que rara vez es grave	Relacionada con la interacción entre la válvula y el tabique; insuficiencia mitral
Síntomas iniciales de presentación	Intolerancia al esfuerzo	Intolerancia al esfuerzo, retención de líquidos en etapas tempranas, puede haber síntomas de predominio de las cavidades derechas del corazón	Intolerancia al esfuerzo; puede haber dolor torácico
Síntomas de congestión[a]	Del lado izquierdo antes que el derecho, con excepción de afección prominente del lado derecho en adultos jóvenes	A menudo predominan en el lado derecho	Congestión de las cavidades izquierdas del corazón en reposo, que puede desarrollarse en etapas tardías
Arritmias	Taquiarritmia ventricular; bloqueo de conducción en la enfermedad de Chagas y en algunas familias. Fibrilación auricular	Son poco comunes las arritmias ventriculares con excepción de la sarcoidosis, bloqueo de conducción en la sarcoidosis y amiloidosis. Fibrilación auricular	Taquiarritmias ventriculares; fibrilación auricular

[a] Síntomas de congestión pulmonar por afección de las cavidades izquierdas del corazón: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna. Síntomas de congestión pulmonar por afección de las cavidades derechas del corazón: distensión abdominal, congestión abdominal y hepática, dolor durante la flexión del tronco, edema periférico.

CUADRO 254-2 Valoración inicial de la miocardiopatía

Valoración clínica
Anamnesis y exploración física meticulosas para identificar afecciones cardiacas y no cardiacas[a]
Antecedentes familiares detallados de insuficiencia cardiaca, miocardiopatía, miopatía de músculo estriado, trastornos de conducción, taquiarritmias y muerte súbita
Antecedente de consumo de alcohol, drogas ilegales, quimioterapia o radioterapia[a]
Valoración de la capacidad para realizar actividades cotidianas y deseadas[a]
Valoración del estado del volumen circulante, presión arterial ortostática e índice de masa corporal[a]
Exámenes de laboratorio y gabinete
Electrocardiograma[a]
Radiografía torácica[a]
Ecocardiograma Doppler y bidimensional[a]
Resonancia magnética nuclear en busca de inflamación miocárdica y fibrosis
Química sanguínea:
Sodio sérico,[a] potasio,[a] calcio,[a] magnesio[a]
Glucosa en ayuno (hemoglobina glucosilada en diabetes mellitus)
Creatinina,[a] nitrógeno ureico sanguíneo[a]
Albúmina,[a] proteínas totales,[a] pruebas de función hepática[a]
Perfil de lípidos
Hormona estimulante de la tiroides[a]
Hierro sérico, saturación de transferrina
Examen general de orina
Isoformas de creatina cinasa
Concentraciones de troponina cardiaca
Hematología:
Hemoglobina/hematócrito[a]
Recuento leucocítico con diferencial,[a] incluidos eosinófilos
Tasa de eritrosedimentación
Valoración inicial cuando se sospechan diagnósticos específicos
Secuenciación de DNA para enfermedad genética, selección de panel basada en fenotipo
Títulos para infecciones en caso de sospecha clínica:
Infección viral aguda (Coxsackie, echovirus, influenza)
Virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*), enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), toxoplasmosis
Cateterismo con angiografía coronaria en pacientes con angina que son elegibles para intervención[a]
Estudios serológicos para enfermedad reumatológica activa
Biopsia endomiocárdica que incluye muestras para microscopia electrónica cuando se sospecha un diagnóstico específico con implicaciones terapéuticas
Detección de trastornos de la respiración durante el sueño

[a] Nivel I de recomendaciones en las ACC/AHA Practice Guidelines for Chronic Heart Failure in the Adult.

miocardiopatía dilatada y en algunos casos de miocardiopatía espongiforme del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricule*). Las causas genéticas mejor identificadas de miocardiopatía dilatada son mutaciones estructurales de la proteína gigante titina, codificada por *TTN*, que mantiene la estructura de la sarcómera y actúa como molécula de señalización.

Las proteínas del citoesqueleto desempeñan una función crucial en la estructura, conexión e inestabilidad del miocito, por lo que múltiples defectos en estas proteínas pueden ocasionar miocardiopatía, por lo general con el fenotipo dilatado **(fig. 254-1)**. Por ejemplo, la desmina forma filamentos intermedios que conectan la membrana plasmática con la membrana nuclear, líneas Z y discos intercalados entre las células musculares. Las mutaciones de desmina afectan la transmisión de la fuerza y de la señalización para el músculo cardiaco y estriado y puede causar miopatía cardiaca y de músculos estriados combinadas.

Los defectos de la proteína de membrana del sarcolema se asocian con miocardiopatía dilatada. La mejor conocida es la distrofina, codificada por el gen *DMD* del cromosoma X, anomalías que causan la distrofia muscular de Duchenne y de Becker. (Cabe señalar que puede adquirirse una distrofina anormal cuando el virus Coxsackie desdobla la distrofina durante la miocarditis viral.) Esta proteína proporciona una red que da sostén al sarcolema y también establece conexiones con la sarcómera. El defecto funcional progresivo en el músculo cardiaco y estriado refleja la vulnerabilidad a la tensión mecánica. La distrofina se asocia en la membrana con un complejo de otras proteínas, como metavinculina, anomalías que también causan miocardiopatía dilatada. Los defectos en las proteínas de conductos del sarcolema (*conductopatías*) por lo general se asocian con arritmias primarias, pero las mutaciones en *SCN5A*, diferentes a las que causan los síndromes de Brugada o de QT largo también se han implicado en la miocardiopatía dilatada con enfermedad de la conducción.

Los defectos de la proteína de membrana nuclear en el músculo cardiaco y estriado ocurren en patrones autosómico (lámina A/C) o ligado al cromosoma X (emerina). Estos defectos se asocian con alta prevalencia de arritmias auriculares y enfermedades del sistema de conducción, que llegan a ocurrir en algunos miembros de la familia sin miocardiopatía o sin antecedente de detección previa de la enfermedad.

Los discos intercalados contribuyen a las conexiones intracelulares, permitiendo el acoplamiento mecánico y eléctrico entre las células y también conexiones con filamentos de desmina en la célula. Las mutaciones en proteínas del complejo desmosómico comprometen la fijación de los miocitos, que pueden desconectarse y morir, siendo sustituidos por grasa y tejido fibroso; dichas áreas son muy arritmógenas y llegan a dilatarse para formar aneurismas. Aunque más a menudo se notan en el ventrículo derecho (displasia arritmógena del ventrículo derecho), tal alteración afecta ambos ventrículos y también se conoce como "miocardiopatía arritmógena".

A causa de la conservación de las vías de señalización en múltiples sistemas, es de esperarse que se descubran más manifestaciones extracardiacas de anomalías genéticas de lo que inicialmente se esperaba que se manifestarán de manera exclusiva en el corazón. En cambio, se ha identificado

CUADRO 254-3 Defectos genéticos selectos relacionados con miocardiopatía

	PRODUCTO GÉNICO	HERENCIA	FENOTIPO CARDIACO	FENOTIPO CARDIACO AISLADO[a]	MANIFESTACIONES EXTRACARDIACAS
Sarcómera	*MYH7* (β cadena pesada de miosina)	AD	HCM, DCM, LVNC	Sí	Miopatía de músculo estriado
	MYBPC3 (proteína transportadora de miosina C)	AD	HCM	Sí	
	TNNT2 (troponina cardiaca T)	AD	HCM, DCM, LVNC	Sí	
	TNNI3 (troponina cardiaca I)	AD, AR	HCM, DCM, RCM	Sí	
	TTN (titina)	AD	DCM	Sí	
	TPM1 (α-tropomiosina)	AD	HCM, DCM	Sí	
	TNNC1 (troponina cardiaca C)	AD	DCM	Sí	
	MYL2 (cadena ligera reguladora de miosina)	AD	HCM	Sí	Miopatía de músculo estriado
	MYL3 (cadena ligera esencial de miosina)	AD	HCM	Sí	
Disco Z y citoesqueleto	*DES* (desmina)	AD	DCM, RCM	Sí	Miopatía de músculo estriado
	ANKRD1 (CARP)	AD	HCM, (DCM)	Sí	
	CSRP3 (MLP)	AD	DCM, (HCM)	Sí	
	ACTN2 (α-actina-2)	AD	DCM	Sí	
	CRYAB (αβ-cristalina)	AD	DCM	Sí	
	FLNC (filamina C)	AD	DCM	Sí	Miopatía de músculo estriado
Membrana nuclear	*LMNA* (lámina A/C)	AD, AR	CDDC	Sí	Miopatía de músculo estriado
	EMD (emerina)	Vinculado con el cromosoma X	CDDC	No	Miopatía de músculo estriado, contracturas
Acoplamiento de excitación-contracción	*PLN* (fosfolambano)	AD	DCM	Sí	
	SCN5A (NAV 1.5)	AD	CDDC	Sí	Buscar otras mutaciones asociadas con síndrome de Brugada
	RYR2 (receptor cardiaco de rianodina)	AD	ARVC	Sí	
	CASQ2 (calsecuestrina 2)	AR	ARVC	Sí	
Metabolismo celular	*PRKAG2* (subunidad γ de AMP cinasa)	AD	HCM+	Sí	
	LAMP2 (proteína de membrana asociada con los lisosomas)	Vinculado con cromosoma X	HCM+	No[a]	Enfermedad de Danon: miopatía de músculo estriado, afección cognitiva
	TAZ (tafazzina)	Vinculado con cromosoma X	DCM, LVNC	No	Síndrome de Barth: miopatía de músculo estriado, afección cognitiva, neutropenia
	FXN (frataxina)	AR	HCM	No	Ataxia de Friedreich: ataxia, diabetes mellitus tipo 2
	TMEM43 (proteína transmembrana 43)	AD	ARVC	Sí	
	GLA (α-galactosidasa-A)	Vinculado con cromosoma X	HCM+	Sí	Enfermedad de Fabry: insuficiencia renal, angioqueratomas y neuropatía dolorosa
Mitocondria	DNA mitocondrial	Transmisión materna	DCM, HCM	No	MELAS, MERRF, síndrome de Kearns-Sayre, miopatía ocular
Membrana del sarcolema	*DMD* (distrofina)	Vinculado con cromosoma X	DCM	No[a]	Distrofia muscular de Duchenne y de Becker
	DMPK (proteína cinasa miotónica distrófica)	AD	DCM	No	Distrofia miotónica tipo 1
	SGCD (sarcoglucano δ)	AD	DCM	Sí	
Desmosoma	*DSP* (desmoplaquina) *JUP* (placoglobina)	AD, AR	ARVC	Sí	Síndrome de Carvajal (AR), síndrome de Naxos (AR), "cabello lanoso" e hiperqueratosis de palmas y plantas
	DSG2 (desmogleína 2) *DSC2* (desmocolina 2) *PKP2* (placofilina 2)	AD	ARVC	Sí	
Otros ejemplos	*RBM20* (motivo transportador de DNA 20)	AD	DCM	Sí	
	PSEN1 (presenilina-1,2)	AD	DCM	Sí	Demencia
	BAG3 (atanógeno 3 asociado con BCL2)	AD	DCM	Sí	
	ALPK3 (alfa cinasa 3)	AR	HCM	Sí	

[a] Indica que puede ocurrir el fenotipo cardiaco aislado en mujeres con defectos vinculados al cromosoma X.

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; ARVC, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; CDDC, miocardiopatía dilatada con trastornos de la conducción; DCM, miocardiopatía dilatada; HCM, miocardiopatía hipertrófica; HCM+, HCM con preexcitación; HCMc, HCM con trastornos de la conducción; LVNC, miocardiopatía espongiforme de ventrículo izquierdo; MELAS, (mitocondrial) miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y síndrome de episodios similares a apoplejía; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas desgarradas; RCM, miocardiopatía restrictiva.

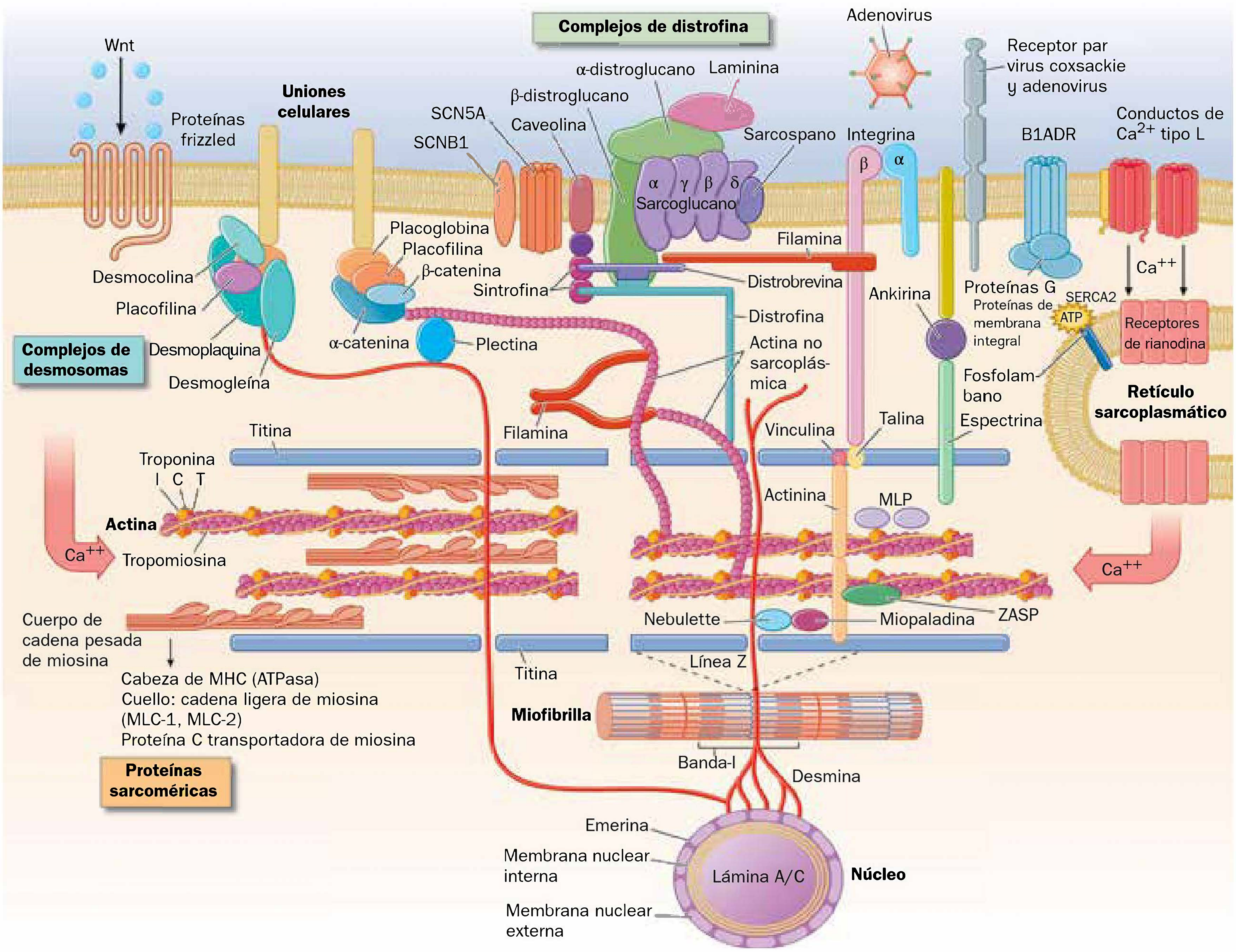


FIGURA 254-1 Esquema de un miocito que indica múltiples sitios de productos génicos anormales asociados con miocardiopatía. Los principales grupos funcionales incluyen proteínas sarcoméricas (actina, miosina, tropomiosina y proteínas reguladoras asociadas), complejo de distrofina que estabiliza y conecta la membrana celular con estructuras intracelulares, complejos desmosómicos relacionados con conexiones intercelulares y estabilidad de las mismas y múltiples proteínas citoesqueléticas que integran y estabilizan el miocito. ATP, trifosfato de adenosina. *(Figura adaptada de Jeffrey A. Towbin, MD, University of Cincinnati, con autorización.)*

claramente que los trastornos monógenos del metabolismo que afectan al corazón dañan a múltiples aparatos y sistemas. Hasta la fecha, es más importante diagnosticar enzimas defectuosas para el tratamiento de sustitución enzimático específico porque pueden disminuir la evolución de la enfermedad, como la deficiencia de alfa-galactosidasa A (enfermedad de Fabry). Las anomalías del DNA mitocondrial (de transmisión materna) afectan la producción de energía con múltiples manifestaciones clínicas, lo que incluye alteración de la función cognitiva y miopatía de músculos estriados. La expresión fenotípica es muy variable dependiendo de la distribución de las mitocondrias maternas durante el desarrollo embrionario. Las enfermedades sistémicas hereditarias, como la amiloidosis familiar y hemocromatosis, pueden afectar el corazón sin mutación de genes expresados en el corazón.

Se considera la valoración en forma longitudinal de todos los miembros de la familia de cualquier paciente con enfermedad genética sospechada o demostrada. Los estudios de detección incluyen ecocardiograma y electrocardiograma (ECG). Las indicaciones e implicaciones para las pruebas genéticas confirmatorias específicas varían dependiendo de la mutación específica. Las dudas surgidas a los miembros de la familia sobre las enfermedades compartidas y transmitidas a la descendencia requieren un análisis serio y sensible, idealmente proporcionado por un asesor genético capacitado.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

La miocardiopatía dilatada se caracteriza por aumento de tamaño del LV con disminución de la función sistólica medida por la fracción de eyección ventricular izquierda **(figs. 254-2, 254-3 y 254-4)**. La *insuficiencia sistólica* es más notable que la disfunción diastólica. Aunque el síndrome de miocardiopatía dilatada tiene múltiples causas **(cuadro 254-4)**, parece existir una vía común de respuesta secundaria y progresión de la enfermedad. Cuando se adquiere una lesión miocárdica, algunos miocitos pueden morir inicialmente, mientras que otros sobreviven sólo hasta que ocurre la muerte celular programada (apoptosis) y el resto de los miocitos sufre hipertrofia en respuesta al incremento de la tensión parietal. Los factores locales y circulantes estimulan las respuestas secundarias nocivas que contribuyen a la progresión de la enfermedad. El remodelamiento dinámico del andamiaje intersticial afecta la función diastólica y la intensidad de la dilatación ventricular. A menudo se desarrolla insuficiencia mitral conforme el aparato valvular se distorsiona y ésta suele ser sustancial al momento en que la HF es grave. Muchos casos que se presentan de manera "aguda" han progresado de forma sintomática a lo largo de estas etapas por meses o años. La dilatación y la función disminuida del ventrículo derecho pueden ser consecuencia directa de la lesión inicial, pero se desarrollan con mayor frecuencia en respuesta a la poscarga elevada que presenta la hipertensión pulmonar secundaria y en relación con las interacciones mecánicas con el LV desfalleciente.

Al margen del grado y naturaleza de la lesión celular directa, la afectación funcional resultante a menudo incluye alguna contribución a las respuestas secundarias que podrían ser modificables o reversibles. Casi 50% de los pacientes con miocardiopatía de inicio reciente muestra recuperación sustancial espontánea. Incluso con enfermedad de larga evolución, algunos pacientes presentan mejoría espectacular hasta cifras cercanas a la fracción de eyección normal durante el tratamiento farmacológico, que es en particular notable con los agonistas β adrenérgicos asociados con inhibidores del sistema renina-angiotensina. Para pacientes en los cuales el bloqueo de rama izquierda del haz de His precede a la HF por varios años, el mar-

FIGURA 254-2 Miocardiopatía dilatada. La pieza quirúrgica de un corazón extirpado al momento del trasplante muestra dilatación masiva del LV con dilatación moderada del ventrículo derecho. Aunque la pared ventricular izquierda en particular parece adelgazada, hay hipertrofia significativa del corazón, cuyo peso es >800 g (límite superior normal, 360 g). Se observa el paso de un electrodo de desfibrilador atravesando la válvula tricúspide en el vértice ventricular derecho. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

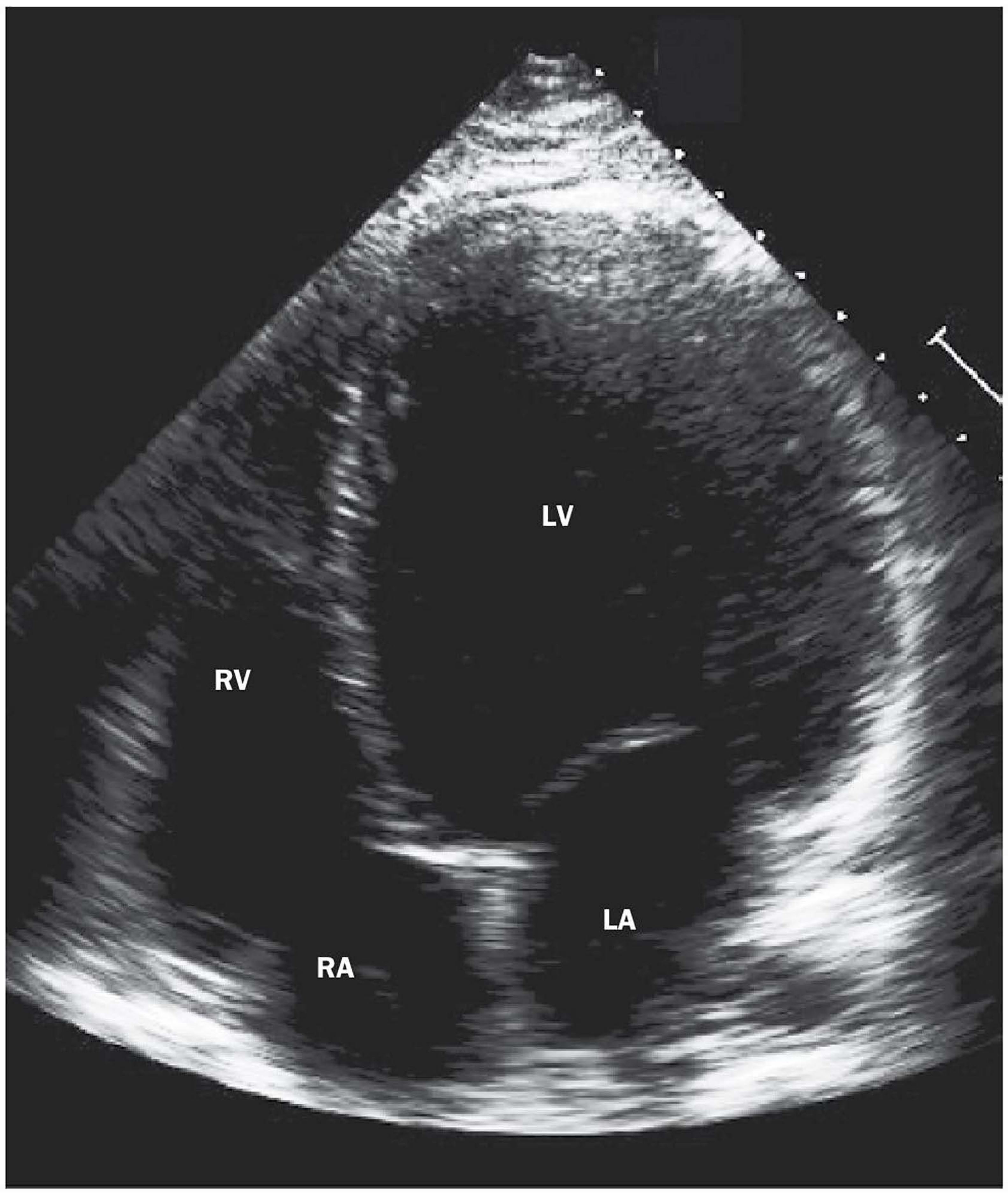


FIGURA 254-3 Miocardiopatía dilatada. Este ecocardiograma de un varón joven con miocardiopatía dilatada muestra dilatación global masiva y adelgazamiento de las paredes del ventrículo izquierdo (LV). La aurícula izquierda (LA) también se encuentra aumentada de tamaño. Observe las imágenes ecocardiográficas patológicas que están opuestas en sentido vertical, de forma tal que el LV por convención se ubica en el lado superior derecho en la imagen ecocardiográfica y abajo a la derecha en la imagen anormal. RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho. *(Imagen cortesía de Justina Wu, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

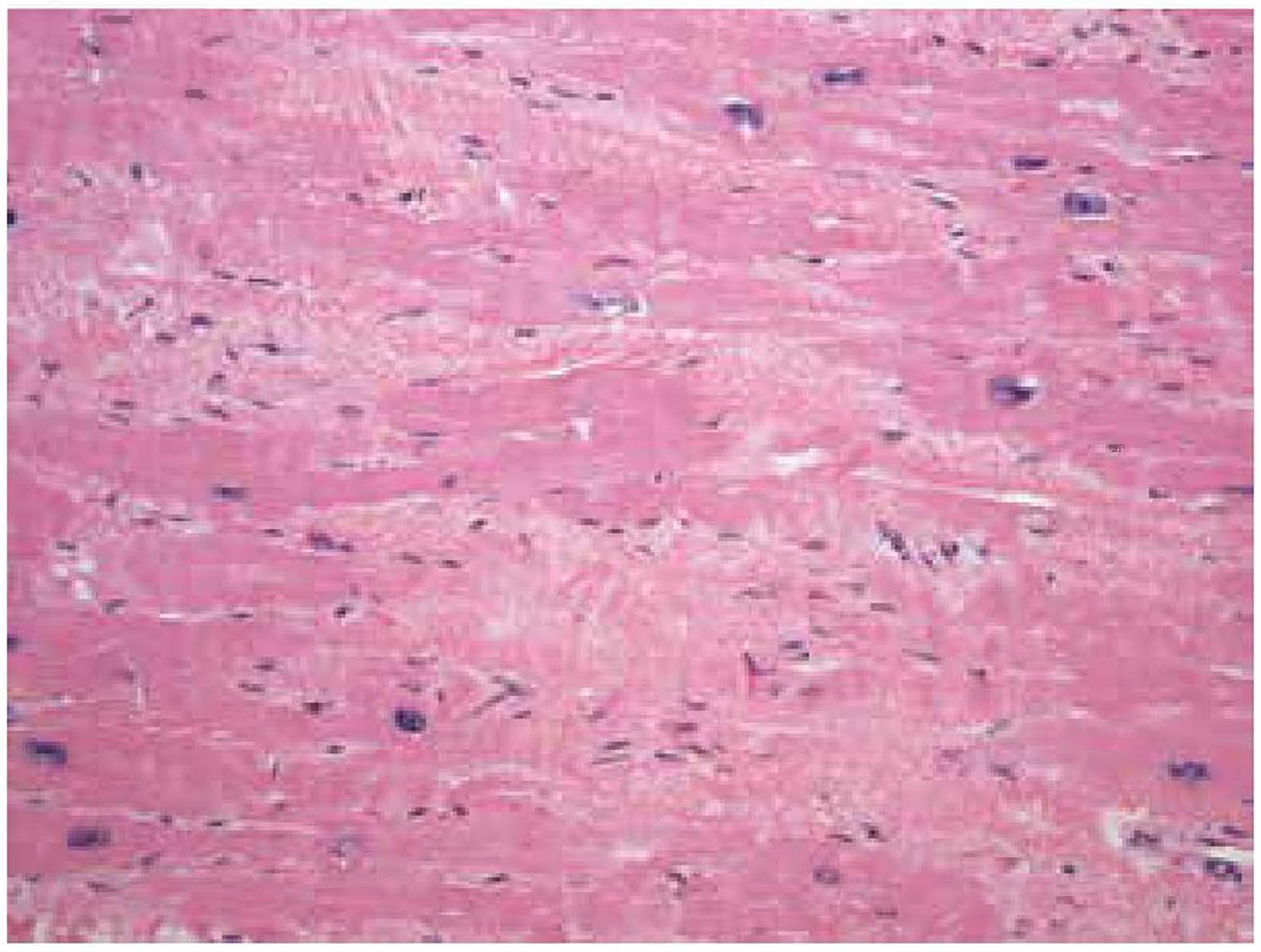


FIGURA 254-4 Miocardiopatía dilatada. Una muestra microscópica de miocardiopatía dilatada muestra cambios inespecíficos de fibrosis intersticial e hipertrofia de miocitos que se caracteriza por incremento en el tamaño de los miocitos y núcleos irregulares, aumentados de tamaño. Corte con tinción con hematoxilina y eosina, 100× aumento original. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

capasos de resincronización cardiaca puede mejorar la fracción de eyección y disminuir el tamaño ventricular. El interés en el potencial para la recuperación de la miocardiopatía se ha visto estimulado aún más por la "recuperación" ocasional en la función del LV después de apoyo circulatorio mecánico prolongado. El diagnóstico y tratamiento para la miocardiopatía dilatada suelen ser dictados por la etapa de la HF **(cap. 252)**, con aspectos específicos analizados en las causas relevantes más adelante.

MIOCARDITIS

La miocarditis (inflamación del corazón) puede ocurrir por múltiples causas, pero más a menudo se atribuye a agentes infecciosos que pueden lesionar el miocardio a través de invasión directa, producción de sustancias cardiotóxicas o por inflamación crónica con o sin infección persistente. No puede asumirse que existe miocarditis por la presentación de disminución de la función sistólica en casos de infección aguda, ya que cualquier infección grave que causa liberación sistémica de citocinas puede deprimir de manera transitoria la función cardiaca. La miocarditis infecciosa se ha reportado con casi todos los tipos de agentes infecciosos, pero más a menudo se asocia con virus y con el protozoario *Trypanosoma cruzi*.

MIOCARDITIS INFECCIOSA

La patogenia de la miocarditis viral se ha estudiado ampliamente en modelos de ratones. Después de que los virus penetran a través del aparato respiratorio o tubo digestivo, pueden infectar órganos que poseen receptores específicos, como el de Coxsackie-adenovirus en el corazón. La infección y replicación virales pueden causar lesión miocárdica y lisis; por ejemplo, la proteasa enteroviral 2A facilita la replicación viral y la infección a través de la degradación de la proteína distrofina del miocito, que es crucial para la estabilidad del miocito. La activación de proteínas receptoras virales también puede activar las tirosincinasas del hospedador, que modifican el citoesqueleto para facilitar aún más la entrada de virus.

La primera respuesta del hospedador ante la infección es una respuesta inmunitaria innata inespecífica, que depende en gran medida de receptores tipo Toll que reconocen los patrones antigénicos comunes. La liberación de citocinas es rápida, seguida por la activación y expansión de poblaciones específicas de linfocitos T y B. Esa respuesta inicial parece ser crucial, pues la inmunodepresión temprana en modelos animales puede incrementar la replicación viral y empeorar la lesión cardiaca. Sin embargo, la recuperación exitosa de infecciones virales depende no sólo de la eficacia de la respuesta inmunitaria para limitar la infección viral, sino también de la regulación descendente oportuna para evitar la reacción excesiva y la lesión autoinmunitaria al hospedador.

La respuesta inmunitaria secundaria adquirida se dirige de manera más específica contra las proteínas virales y puede incluir infiltración de linfocitos T y anticuerpos hacia las proteínas virales. Si no se interrumpe, la respuesta inmunitaria adquirida puede perpetuar el daño cardiaco secundario. La liberación continua de citocinas activa las metaloproteinasas de matriz que pueden alterar el andamiaje de colágeno y elastina del corazón, potenciando la dilatación ventricular. La estimulación de los factores pro-

CUADRO 254-4 Principales causas de miocardiopatía dilatada (con ejemplos comunes)

Miocarditis inflamatoria
Infecciosas
Virales (virus Coxsackie,[a] adenovirus,[a] VIH, hepatitis C)
Parasitarias (*T. cruzi*, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis, toxoplasmosis)
Bacteriana (difteria)
Por espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*; enfermedad de Lyme)
Rickettsias (fiebre Q)
Micótica (con infección sistémica)
No infecciosas
Enfermedades inflamatorias granulomatosas
Sarcoidosis
Miocarditis de células gigantes
Miocarditis eosinofílica
Polimiositis, dermatomiositis
Colagenopatías
Miocardiopatía durante el embarazo y el puerperio
Rechazo de trasplante
Tóxicas
Alcohol
Catecolaminas: anfetaminas, cocaína
Fármacos quimioterapéuticos (antraciclina, trastuzumab)
Interferón
Otros fármacos terapéuticos (hidroxicloroquina, cloroquina)
Uso inadecuado de fármacos (en medicina, esteroides anabólicos)
Metales pesados: plomo, mercurio
Exposición ocupacional: hidrocarburos, arsénico
Metabólicas[a]
Deficiencias nutricionales: tiamina, selenio, carnitina
Deficiencias de electrólitos: calcio, fosfato, magnesio
Endocrinopatías
Enfermedades tiroideas
Feocromocitoma
Diabetes
Obesidad
Hemocromatosis
Defectos hereditarios de las vías metabólicas[a]
Familiares[a] (véase cuadro 254-3)
Miopatía cardiaca y de músculo estriado
Distrofia relacionada con la distrofina (distrofia de Duchenne y de Becker)
Miopatías mitocondriales (p. ej., síndrome de Kearns-Sayre)
Displasia ventricular arritmógena
Hemocromatosis
Asociada con otras enfermedades sistémicas
Susceptibilidad a la miocarditis inmunitaria
Superposición con miocardiopatía no dilatada
"Miocardiopatía con mínima dilatación"
Hemocromatosis[a]
Amiloidosis[a]
Miocardiopatía hipertrófica[a] ("agotamiento")
"Idiopática"[a]
Causas diversas (elementos compartidos de las causas antes mencionadas)
Miocardiopatía durante el embarazo y el puerperio
Miocardiopatía espongiforme de ventrículo izquierdo[a]
Miocardiopatía relacionada con taquicardia
Arritmias supraventriculares con frecuencia cardiaca descontrolada
Taquicardia ventricular no sostenida muy frecuente o carga elevada de extrasístoles ventriculares

[a] Algunos casos específicos pueden estar vinculados con mutaciones genéticas específicas en una miocardiopatía familiar; otras con fenotipos similares que parecen ser adquiridas o idiopáticas pueden representar factores genéticos no identificados.

fibróticos causa fibrosis intersticial patológica. Algunos de los anticuerpos dirigidos a través de la coestimulación o simulación molecular también reconocen objetivos en los miocitos del hospedador, como los receptores β adrenérgicos, troponina y Na^+/K^+ ATPasa, pero aún no se aclara si estos anticuerpos contribuyen activamente a la disfunción cardiaca en humanos o sirven como marcadores para la lesión cardiaca.

Se desconoce el tiempo que persisten los virus en el corazón humano, si la persistencia tardía del genoma viral continúa siendo nociva, o cuán a menudo los virus inactivos pueden volverse patógenos. En pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis o miocardiopatía dilatada se han detectado a menudo genomas de virus comunes, pero existe poca información sobre su presencia en pacientes sin cardiopatía (véase más adelante). Se requiere información adicional para comprender el momento relativo y la contribución de la infección, las respuestas inmunitarias y las adaptaciones secundarias en la progresión de la HF después de miocarditis viral **(fig. 254-5)**.

Presentación clínica de la miocarditis viral La *miocarditis viral aguda* a menudo se manifiesta con signos y síntomas de HF. Algunos pacientes presentan dolor torácico sugestivo de pericarditis o infarto agudo del miocardio. En ocasiones, la presentación predominante son taquiarritmias auriculares y ventriculares, o bien embolia pulmonar o sistémica por trombos intracardiacos. Las anomalías electrocardiográficas o ecográficas también pueden detectarse de manera incidental durante la valoración por otros diagnósticos. El paciente típico con supuesta miocarditis viral es un adulto joven o de edad madura que desarrolla disnea progresiva y debilidad en unos cuantos días a semanas después del síndrome viral, que se acompaña por fiebre y mialgias.

Un pequeño número de pacientes se presenta con necrosis fulminante, con progresión rápida desde un síndrome respiratorio febril grave a choque cardiógeno que puede afectar a múltiples aparatos y sistemas, ocasionando insuficiencia renal, hepática y coagulopatía. Estos pacientes típicamente son adultos jóvenes que fueron atendidos de modo reciente en urgencias y dados de alta con antibióticos para bronquitis, o bien, oseltamivir para síndromes virales, regresando después de unos días con choque cardiógeno rápidamente progresivo. Es fundamental la detección rápida para proporcionar apoyo intensivo con catecolaminas intravenosas en dosis elevadas y en ocasiones con apoyo circulatorio mecánico transitorio. El reconocimiento de pacientes con esta presentación fulminante podría salvarles la vida al 50%, con mejoría demostrable en unas cuantas semanas. La fracción de eyección de estos pacientes a menudo se recupera a cifras casi normales, aunque la disfunción diastólica residual puede limitar el ejercicio intenso para algunos sobrevivientes.

La *miocarditis viral crónica* se invoca a menudo, pero rara vez se prueba, como una entidad diagnóstica cuando no se puede identificar otra causa de miocardiopatía dilatada. Sin embargo, muchos casos que se supone son el resultado de miocarditis "silenciosa" se reconocen más tarde como debidos a causas genéticas o al consumo excesivo de alcohol o drogas estimulantes ilícitas. El porcentaje de miocardiopatía dilatada crónica debida a infección viral sigue siendo un tema de controversia.

Valoración por laboratorio de la miocarditis La valoración inicial para posible miocarditis incluye ECG, ecocardiograma y concentraciones séricas de troponina y fracciones de creatina fosfocinasa. Cada vez se utiliza más la MRI para el diagnóstico de miocarditis, que se apoya en la evidencia de incremento del edema hístico y reforzamiento con gadolinio **(fig. 254-6)**, en particular en la porción media de la pared (que es distinta de los territorios habituales de las arterias coronarias).

La *biopsia endomiocárdica* a menudo no está indicada para la valoración inicial de probable miocarditis viral a menos que las taquiarritmias ventriculares sugieran posibles causas de miocarditis de células gigantes o por sarcoidosis. Las indicaciones y beneficios de la biopsia endomiocárdica para la valoración de miocarditis o miocardiopatía de inicio reciente son motivo de controversia. Los criterios de Dallas para la miocarditis en la biopsia endomiocárdica incluyen infiltrado linfocítico con evidencia de necrosis de miocitos **(fig. 254-7)** y son negativos en 80-90% de los pacientes con miocarditis clínica. Los criterios negativos de Dallas pueden reflejar errores de la muestra o resolución temprana de infiltrado linfocítico, pero también reflejan la insensibilidad de la prueba cuando ocurre inflamación por citocinas y lesión mediada por anticuerpos. El examen histológico de la biopsia endomiocárdica revela causas infecciosas específicas, como toxoplasmosis o citomegalovirus. Los estudios inmunohistoquímicos de las muestras de biopsia miocárdica se utilizan a menudo para identificar subtipos de linfocitos activos y también detectan regulación ascendente de antígenos HLA y la presencia de componentes del complemento

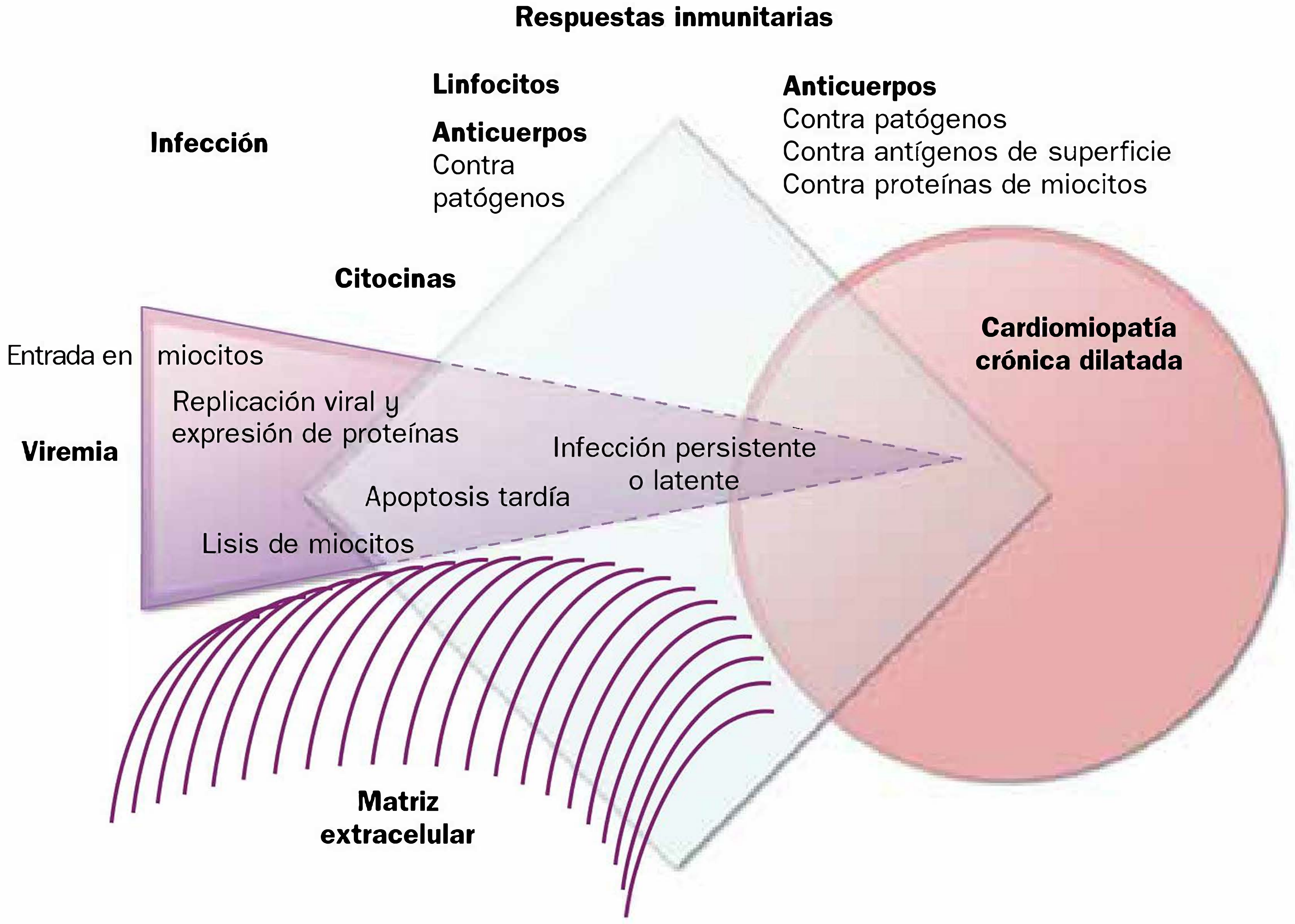


FIGURA 254-5 **Esquema que demuestra la posible progresión** de la infección a través de respuestas directas, secundarias y autoinmunitarias para la miocardiopatía dilatada. La mayor parte de la evidencia de estas secuencias se deriva de modelos en animales. No se sabe hasta qué punto la infección persistente, la respuesta inmunitaria continua o ambas contribuyen a la lesión mecánica continua en la fase crónica.

atribuidos a la inflamación, pero se desconoce la especificidad e importancia de estos hallazgos.

Un incremento en los títulos circulantes de virus entre muestras de sangre en las etapas aguda y de convalecencia apoya el diagnóstico de miocarditis viral aguda con mejoría potencial espontánea. No existe una utilidad establecida para la medición de los anticuerpos circulantes anticardiacos, que pueden ser consecuencia, más que causa, de lesión miocárdica y que también se han encontrado en pacientes con arteriopatía coronaria y miocardiopatía genética.

Los pacientes con síndromes virales recientes pueden clasificarse en tres niveles de diagnóstico de miocarditis: 1) La *posible miocarditis aguda subclínica* se diagnostica cuando se produce un síndrome viral típico sin síntomas cardiacos, pero con biomarcadores de lesión cardiaca elevados, ECG sugestivo de lesión aguda, fracción de eyección del LV reducida o anomalías del movimiento de la pared regional. 2) Se diagnostica *probable miocarditis aguda* cuando los criterios mencionados se satisfacen y se acompañan también de síntomas cardiacos, como disnea o dolor torácico, que pueden ser consecuencia de pericarditis o miocarditis. Cuando las manifestaciones clínicas de pericarditis se acompañan de elevación de la troponina o de CK-MB o anomalías de la cinética parietal cardiaca, se usan a veces los términos perimiocarditis o miopericarditis. 3) Se establece el diagnóstico de *precisión de miocarditis* cuando hay evidencia histológica o inmunohistológica de inflamación en la biopsia endomiocárdica (véase más adelante) y no se necesitan otros estudios de laboratorio o clínicos. Éstos no han sido revisados para incluir hallazgos de la MRI.

VIRUS ESPECÍFICOS IMPLICADOS EN LA MIOCARDITIS

En seres humanos, a menudo se sospecha que los virus son la causa directa de miocarditis clínica, pero rara vez se demuestra. El primer implicado fue la familia de picornavirus o virus DNA, principalmente los enterovirus, virus Coxsackie, echovirus y poliovirus. El virus de la gripe (influenza),

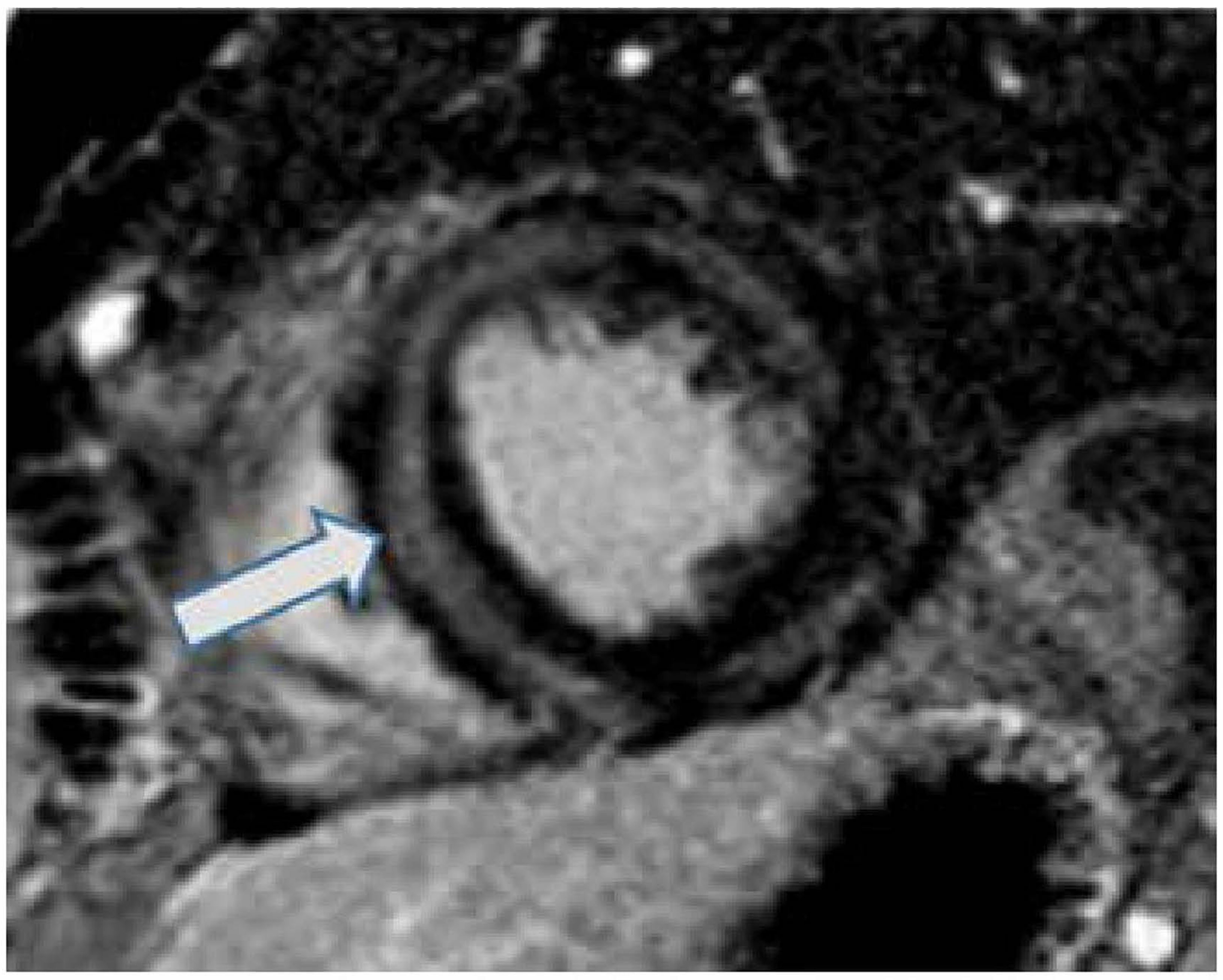


FIGURA 254-6 **Resonancia magnética nuclear de un individuo con miocarditis** que muestra la ubicación típica mesoparietal (*flecha*) para el reforzamiento tardío con gadolinio por inflamación cardiaca y cicatrización. *(Imagen cortesía de Ron Blankstein, MD, y Marcelo Di Carli, MD, Division of Nuclear Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

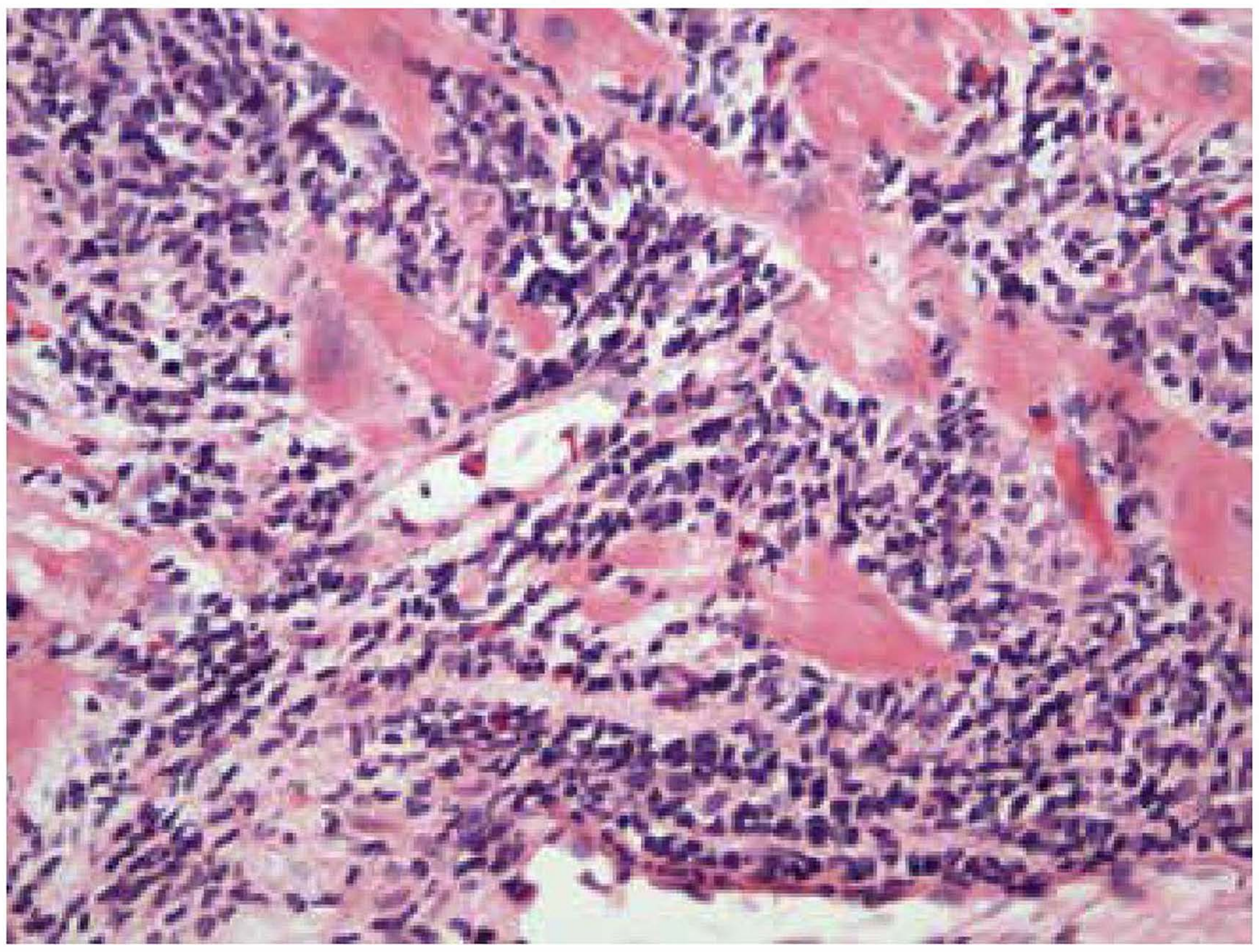


FIGURA 254-7 **Miocarditis aguda.** Imagen microscópica de biopsia endomiocárdica que muestra infiltración masiva con células mononucleares y eosinófilos ocasionales asociados con daño claro de los miocitos. El núcleo de los miocitos se encuentra aumentado de tamaño y reactivo. La afección tan extensa del miocardio podría ocasionar fibrosis de sustitución extensa, incluso si se pudiera suprimir la respuesta inflamatoria. Corte teñido con hematoxilina y eosina, 200× aumento original. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

otro DNA-virus, está implicado con frecuencia variable en temporadas de invierno y primavera conforme cambian los epítopos. De los virus DNA se ha reconocido que los adenovirus, vaccinia (vacuna de la varicela) y el herpesvirus (varicela-zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano 6 [HHV6]) causan miocarditis, pero también ocurre de manera común en población sana. La reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) detecta genomas virales en la mayoría de los pacientes con miocardiopatía dilatada, pero también en individuos "control" con corazón sano. Más a menudo se detectan parvovirus B19 y HHV6, que pueden afectar el aparato cardiovascular, en parte, a través de la infección de las células del endotelio vascular. Sin embargo, se desconoce su participación en casos de miocardiopatía crónica, ya que existe evidencia serológica de exposición en muchos niños y en la mayoría de los adultos.

El *virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH) se asocia con incidencia de miocardiopatía dilatada de 1-2%; sin embargo, con el advenimiento de tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART), la infección por VIH se ha asociado con una incidencia significativamente menor de enfermedad cardiaca. La miocardiopatía en VIH puede ser consecuencia de la afección cardiaca con otros virus asociados, como citomegalovirus y virus de la hepatitis C, así como directamente por VIH. Los fármacos antivirales para el tratamiento de la infección crónica por VIH pueden causar miocardiopatía, tanto de manera directa como a través de hipersensibilidad farmacológica. Las manifestaciones clínicas pueden complicarse por derrames pericárdicos e hipertensión pulmonar. Existe una frecuencia elevada de miocarditis linfocítica en la autopsia y se ha demostrado la presencia de partículas virales en el miocardio en algunos casos, compatible con una causa directa.

La *hepatitis C* se ha implicado de manera repetida en la miocardiopatía, en particular en Alemania y Asia. La disfunción cardiaca puede mejorar después del tratamiento con interferón. Como esta citocina por sí misma a menudo causa depresión de la función cardiaca de manera transitoria, la coordinación cuidadosa de la administración y la valoración clínica continua son fundamentales. *Aún no se han estudiado bien los efectos de los nuevos tratamientos para la hepatitis C sobre la función cardiaca*. La afección del corazón por hepatitis B es poco común, pero puede observarse cuando se asocia con vasculitis sistémica (poliarteritis nudosa).

Virus adicionales implicados específicamente en la miocarditis incluyen *virus de parotiditis, virus sincitial respiratorio, arbovirus (dengue y fiebre amarilla)* y *adenovirus (fiebre Lassa)*. Sin embargo, para cualquier infección grave, la respuesta inflamatoria sistémica puede causar depresión inespecífica de la función cardiaca que por lo general se corrige si el paciente sobrevive.

TRATAMIENTO

A la fecha no se recomienda ningún tratamiento específico durante ninguna etapa de la miocarditis viral. Durante la infección aguda se evita el tratamiento con fármacos antiinflamatorios o inmunodepresores, ya que su uso incrementa la replicación viral y la lesión miocárdica en modelos animales. El tratamiento con fármacos antivirales específicos (como oseltamivir) no se ha estudiado en relación con la afección cardiaca. Existe investigación continua sobre el impacto del tratamiento antiviral para el tratamiento de la persistencia viral crónica identificada mediante la biopsia endomiocárdica. Grandes estudios clínicos de tratamiento inmunodepresor para miocarditis con criterios de Dallas positivos han reportado resultados negativos. Existen algunos resultados iniciales alentadores e investigaciones continuas con el tratamiento con inmunodepresores para la miocarditis mediada por mecanismos inmunitarios definida por criterios inmunohistológicos en la biopsia o por la presencia de anticuerpos anticardiacos circulantes en ausencia de genomas virales miocárdicos. Sin embargo, a la fecha no se recomiendan tratamientos antivirales o antiinflamatorios. Hasta que se comprendan mejor las fases de la miocarditis viral y los efectos de los tratamientos dirigidos, el manejo continuará guiándose por recomendaciones generales para miocardiopatía dilatada.

Miocarditis parasitaria La *enfermedad de Chagas* es la tercera infección parasitaria más común en el mundo y es la causa infecciosa de miocardiopatía. El protozo *T. cruzi* se transmite por la picadura de un insecto redúvido, que es endémico en regiones rurales de Sudamérica y Centroamérica. La transmisión también ocurre a través de hemotransfusión, donación de órganos, de la madre al feto y en ocasiones por vía bucal. Los programas para erradicar el insecto vector han disminuido la prevalencia de casi 16 millones a menos de 10 millones en Sudamérica, pero los casos identificados se han incrementado en países occidentales desarrollados (*véase "Perspectivas globales"*).

Se han implicado varios mecanismos patógenos. El parásito mismo puede causar destrucción de los miocitos y daño neuronal primario y las respuestas inmunitarias específicas pueden reconocer los parásitos por los antígenos relacionados y ocasionar activación inmunitaria crónica en ausencia de parásitos detectables. Las técnicas moleculares han revelado fragmentos persistentes de DNA del parásito en individuos infectados. La evidencia adicional para la infección persistente es la erupción de lesiones cutáneas parasitarias durante la inmunodepresión después del trasplante cardiaco. Al igual que la miocarditis viral, la participación relativa de la infección persistente de lesión autoinmunitaria secundaria no se ha resuelto (fig. 254-5). Un factor adicional en la población de la enfermedad de Chagas es la disfunción autonómica y el daño microvascular que puede contribuir a la enfermedad cardiaca y gastrointestinal.

La fase aguda de la enfermedad de Chagas con parasitemia suele pasar inadvertida, pero en <5% de los casos se presenta clínicamente en unas cuantas semanas después de la infección, con síntomas inespecíficos o en ocasiones con miocarditis aguda y meningoencefalitis. En ausencia de tratamiento antiparasitario, la etapa asintomática progresa con lentitud a lo largo de 10-30 años en casi 50% de los pacientes para manifestarse en el aparato gastrointestinal y cardiaco en la etapa crónica. Las características típicas de la enfermedad de Chagas son anomalías en el sistema de conducción, en particular la disfunción de los nódulos sinoauricular y auriculoventricular (AV) y bloqueo de rama derecha del haz de His. También pueden ocurrir fibrilación auricular y taquiarritmias ventriculares. Son comunes los aneurismas ventriculares pequeños, en particular en el vértice ventricular; estos ventrículos dilatados son particularmente trombógenos, dando origen a embolia pulmonar y sistémica. El xenodiagnóstico, la detección del parásito mismo, rara vez se realiza. Las pruebas serológicas para anticuerpos IgG específicos contra *Trypanosoma* carecen de suficiente especificidad y sensibilidad, por lo que se requieren dos pruebas positivas separadas para establecer el diagnóstico.

El tratamiento en etapas avanzadas se dirige a las manifestaciones clínicas de la enfermedad e incluye fármacos para la HF, marcapasos-desfibriladores y anticoagulación. Los tratamientos antiparasitarios más comunes son benznidazol y nifurtimox, que han sido eficaces en niños con infección crónica por *T. cruzi*. Ambos medicamentos se vinculan con múltiples reacciones graves, que incluyen dermatitis, malestar gastrointestinal y neuropatía. Además, en un estudio grande de adultos con miocardiopatía de Chagas establecida, el benznidazol no previno la progresión de la enfermedad, dejando el papel de tratamiento antiparasitario sin claridad. La supervivencia es <30% a los cinco años después del inicio de la HF clínica manifiesta. Los pacientes sin enfermedad extracardiaca importante en ocasiones se han sometido a un trasplante, después de lo cual requieren pruebas de vigilancia y tratamiento antiparasitario recurrente para suprimir la reactivación de la infección.

La *tripanosomiasis africana* es ocasionada por la picadura de la mosca tsetsé y puede ocurrir en viajeros a África. La forma africana occidental es causada por *Trypanosoma brucei gambiense* y progresa de forma asintomática a lo largo de varios años. La forma africana oriental es causada por *T. brucei rhodesiense* y puede progresar con rapidez a través de la infiltración perivascular a miocarditis e HF, con arritmias frecuentes. El diagnóstico se establece por la identificación de *Trypanosoma* en sangre, cambios linfáticos u otros sitios afectados. El tratamiento antiparasitario tiene eficacia limitada que depende del tipo específico y la etapa de la infección (hemolinfática o neurológica).

La *toxoplasmosis* se contrae a través de carne infectada mal cocida de res o cerdo, heces de gato, trasplante de órganos, transfusión o transmisión materno-fetal. Los hospedadores con inmunodepresión tienen más probabilidades de experimentar reactivación de la infección latente a partir de quistes. Se han encontrado quistes en hasta 40% de pacientes de autopsia que fallecen por infección por VIH. La toxoplasmosis suele presentarse con encefalitis o coriorretinitis y, en el corazón, puede causar miocarditis, derrame pericárdico, pericarditis constrictiva e HF. El diagnóstico en pacientes con buena respuesta inmunitaria se establece cuando la IgM es positiva y la IgG se torna positiva más tarde. La toxoplasmosis activa puede sospecharse en pacientes con inmunodepresión con miocarditis y títulos positivos para IgG para toxoplasmosis, en particular cuando las pruebas de avidez identifican gran especificidad de los anticuerpos. Las muestras aleatorias en ocasiones revelan quistes en el miocardio. El tratamiento combinado puede incluir pirimetamina y sulfadiazina o clindamicina.

La *triquinosis* es causada por la ingestión de larvas de *Trichinella spiralis* con carne mal cocida. Las larvas migran al músculo estriado causando mialgias, debilidad y fiebre. También se han observado edema facial y periorbitario así como conjuntivitis y hemorragia retiniana. Aunque la larva en ocasiones puede invadir el miocardio, rara vez ocurre HF clínica y, cuan-

do se observa, se atribuye a la respuesta inflamatoria eosinofílica. El diagnóstico se establece por anticuerpos séricos específicos que se apoya por la presencia de eosinófilos. El tratamiento incluye fármacos antihelmínticos (albendazol, mebendazol) y glucocorticoides si la inflamación es grave.

La afección cardiaca con equinococosis es poco común, pero llegan a formarse quistes y ocasionar rotura en el miocardio y pericardio.

Infecciones bacterianas La mayor parte de las infecciones bacterianas pueden afectar el corazón a través de invasión directa y formación de abscesos, pero rara vez lo hacen. Más a menudo, la respuesta inflamatoria sistémica deprime la contractilidad en infecciones graves y septicemia. La *difteria* afecta específicamente el corazón en casi 50% de los casos, y la afección cardiaca es la causa más común de muerte en pacientes con esta infección. La prevalencia de vacunas ha modificado la incidencia de la difteria de una enfermedad mundial infantil a países en los que no se realiza la inmunización sistemática y poblaciones de mayor edad que han perdido su inmunidad. El bacilo libera una toxina que afecta la síntesis de proteínas y que puede afectar de manera particular el sistema de conducción. Deben administrarse antitoxinas específicas tan pronto como sea posible, como una prioridad mayor que la antibioticoterapia. Otras infecciones bacterianas sistémicas que afectan el corazón incluyen *brucelosis, chlamydophila, legionella, meningococos, micoplasma, psitacosis* y *salmonelosis,* para las cuales el tratamiento específico se dirige a la infección sistémica.

Las *infecciones por clostridios* causan daño miocárdico por la liberación de toxinas. Deben detectarse burbujas de gas en el miocardio y en ocasiones pueden formarse abscesos en el miocardio y pericardio. La *infección estreptocócica* con estreptococos β hemolíticos a menudo se asocia con fiebre reumática aguda y se caracteriza por inflamación y fibrosis de las válvulas cardiacas y del tejido conjuntivo sistémico, pero también ocasiona miocarditis con infiltrados focales o difusos de células mononucleares.

La *tuberculosis* puede afectar el miocardio directamente y a través de pericarditis tuberculosa, pero rara vez lo hace cuando la enfermedad se trata con antibióticos. La *enfermedad de Whipple* es causada por *Tropheryma whipplei*. Las manifestaciones habituales ocurren en el aparato digestivo, pero también pueden ocurrir pericarditis, arteritis coronaria, lesiones valvulares y en ocasiones HF clínica. Los regímenes antituberculosos con múltiples fármacos son eficaces, pero la enfermedad tiende a recaer incluso con el tratamiento apropiado.

Otras infecciones La **miocarditis por espiroquetas** se ha diagnosticado de biopsias miocárdicas que contienen *Borrelia burgdorferi*, microorganismo que causa la *enfermedad de Lyme*. La carditis de Lyme más a menudo se manifiesta con artritis y enfermedades del sistema de conducción que se resuelven en una a dos semanas con antibioticoterapia y que sólo rara vez esté implicada en la HF crónica. La **miocarditis micótica** puede ocurrir por diseminación hematógena o directa de la infección de otros sitios, la cual se ha descrito para la aspergilosis, actinomicosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis y mucormicosis. Sin embargo, la afección cardiaca rara vez es la característica clínica dominante de estas infecciones. Las **infecciones por rickettsias**, *fiebre Q, fiebre manchada de las Montañas Rocosas, fiebre de los matorrales,* a menudo se acompañan de cambios electrocardiográficos, pero la mayor parte de las manifestaciones clínicas se relaciona con afección vascular sistémica.

MIOCARDITIS NO INFECCIOSA

La inflamación miocárdica puede ocurrir sin infección aparente previa. El modelo de miocarditis inflamatoria no infecciosa es el rechazo del trasplante cardiaco, del cual se ha aprendido que puede desarrollarse depresión miocárdica y corregirse con rapidez, que los mediadores no celulares como los anticuerpos y citocinas desempeñan funciones importantes además de los linfocitos y que los antígenos miocárdicos se expresan por lesiones físicas previas e infecciones virales.

La inflamación no infecciosa diagnosticada más a menudo es la miocarditis granulomatosa, lo que incluye la sarcoidosis y la miocarditis de células gigantes. La sarcoidosis, que se revisa en el **capítulo 360**, es una enfermedad multisistémica que a menudo afecta a los pulmones. Aunque clásicamente se manifiesta con una elevada prevalencia en varones jóvenes estadounidenses de raza negra, la epidemiología parece estar cambiando, con incremento del reconocimiento de sarcoidosis en individuos caucásicos en regiones no urbanas. Los pacientes con sarcoidosis pulmonar se encuentran en alto riesgo de afección cardiaca, pero la sarcoidosis cardiaca también ocurre sin enfermedad pulmonar clínica. El agrupamiento regional de la enfermedad apoya la sospecha de que la reacción granulomatosa es desencadenada por un agente infeccioso o alergeno ambiental que aún no se ha identificado.

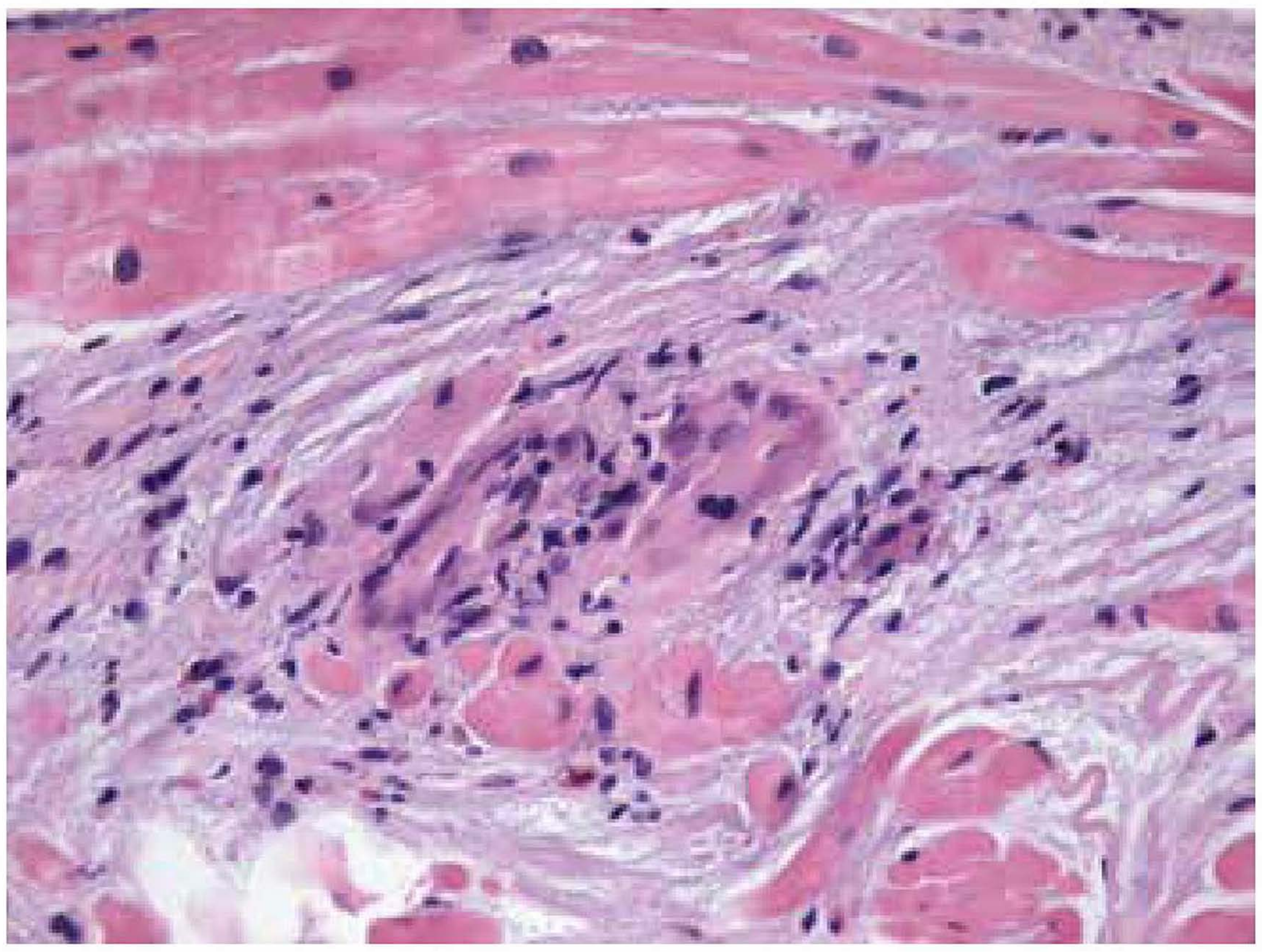


FIGURA 254-8 Sarcoidosis. Imagen microscópica de biopsia endomiocárdica que muestra granuloma no caseificante y fibrosis intersticial asociada típica de sarcoidosis. No se observaron microorganismos en las tinciones especiales y no se identificaron materiales extraños. Corte teñido con hematoxilina y eosina, 200× aumento original. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

Los sitios y densidad de los granulomas cardiacos, el tiempo de evolución y el grado de afección extracardiaca son notablemente variables. Los pacientes se presentan con HF de inicio rápido y taquiarritmias ventriculares, bloqueo de conducción, síndromes de dolor torácico o manifestaciones cardiacas menores en el caso de afección ocular, exantema cutáneo infiltrativo o enfermedad febril inespecífica. También puede estar presente en etapas menos agudas después de meses o años de síntomas cardiacos fluctuantes. Cuando la taquicardia ventricular por el bloqueo de conducción domina la presentación inicial de la HF sin arteriopatía coronaria, debe existir una elevada sospecha de enfermedad miocárdica granulomatosa.

Dependiendo del tiempo de evolución, los ventrículos parecen presentar restricción o dilatación. A menudo hay predominio ventricular derecho de la dilatación y arritmias ventriculares, que en ocasiones se atribuyen inicialmente a displasia arritmógena del ventrículo derecho. Los aneurismas ventriculares pequeños son comunes. La CT de tórax a menudo revela linfadenopatía pulmonar incluso en ausencia de enfermedad pulmonar clínica. Las imágenes metabólicas (CT por emisión de positrones [PET]) de la totalidad del tórax pueden resaltar las lesiones activas de sarcoidosis, que presentan avidez por la glucosa. La MRI nuclear del corazón puede identificar áreas probablemente inflamatorias. Para descartar infecciones crónicas, como tuberculosis o histoplasmosis como causa de adenopatía, el diagnóstico suele requerir estudio histopatológico para confirmación. La biopsia de ganglios linfáticos mediastínicos aumentados de tamaño puede proporcionar altas tasas de resultados. Los granulomas dispersos de la sarcoidosis pueden pasarse por alto con facilidad en la biopsia cardiaca **(fig. 254-8)**.

El tratamiento de inmunodepresión para sarcoidosis se inicia con glucocorticoides en dosis elevadas, los cuales a menudo son más eficaces para las arritmias que para la HF. Los pacientes con lesiones de sarcoidosis que persiste o recurre al reducir la dosis de corticosteroides se consideran elegibles para otros tratamientos de inmunodepresión, a menudo con fármacos utilizados para el trasplante cardiaco. Los marcapasos y los desfibriladores implantables suelen estar indicados para evitar el bloqueo cardiaco que pone en riesgo la vida por la taquicardia ventricular, respectivamente. Como la inflamación a menudo se resuelve con fibrosis extensa que afecta la función cardiaca y proporciona vías para arritmias con mecanismo de reentrada, el pronóstico para la mejoría es mejor cuando los granulomas no son extensos y la fracción de eyección no se ha reducido gravemente.

La *miocarditis de células gigantes* es menos común que la sarcoidosis, pero representa 10-20% de los casos de biopsias positivas de miocarditis. La miocarditis de células gigantes típicamente se manifiesta con HF rápidamente progresiva y taquiarritmias. Las lesiones granulomatosas difusas están rodeadas por infiltrado inflamatorio extenso que difícilmente podrían ser pasadas por alto en la biopsia endomiocárdica, en la que a menudo se encuentra infiltración extensa por eosinófilos. Las enfermedades asociadas son timomas, tiroiditis, anemia perniciosa y otras enfermeda-

des autoinmunitarias y en ocasiones infecciones recientes. El tratamiento con glucocorticoides es menos eficaz que para sarcoidosis y en ocasiones se combina con otros fármacos inmunodepresores. La evolución suele ser el deterioro rápido que requiere soporte mecánico o trasplante urgente. Aunque la gravedad de la presentación y la histología miocárdica son más fulminantes que con la sarcoidosis, el hallazgo ocasional de miocarditis de células gigantes después de sarcoidosis sugiere que en algunos casos podrían representar diferentes etapas del mismo espectro de la enfermedad.

La *miocarditis eosinofílica* puede ser una manifestación importante del síndrome de hipereosinofilia, que en países occidentales a menudo es idiopática, aunque en países del Mediterráneo y África probablemente sea consecuencia del antecedente de una infección. También puede observarse con síndromes de eosinofilia sistémica como síndrome de Churg-Strauss o cánceres. La *miocarditis por hipersensibilidad* a menudo es un diagnóstico inesperado, establecido cuando la biopsia reveló infiltración con linfocitos y células mononucleares con una elevada proporción de eosinófilos. Más a menudo, la reacción se atribuye a antibióticos, en particular aquellos que se toman de manera crónica, pero también se han implicado a fármacos como tiazidas, anticonvulsivos, indometacina y metildopa. Se han reportado asociaciones ocasionales con vacuna de la varicela. Aunque el recuento de eosinófilos circulantes puede encontrarse ligeramente elevado en la miocarditis por hipersensibilidad, no alcanza los elevados niveles del síndrome de hipereosinofilia. Dosis elevadas de glucocorticoides y la interrupción del fármaco desencadenante pueden ser curativas para la miocarditis por hipersensibilidad. Se ha observado miocarditis linfocítica grave con la combinación de inhibidores del punto de control inmunitario (véase más adelante "Miocardiopatía tóxica").

La miocarditis a menudo se asocia con enfermedad inflamatoria sistémica como *polimiositis* y *dermatomiositis*, trastornos que afectan los músculos cardiaco y estriado. Aunque la miocarditis inflamatoria no infecciosa en ocasiones se incluye en el diagnóstico diferencial de manifestaciones cardiacas en pacientes con colagenopatías, como lupus eritematoso sistémico, pericarditis, vasculitis, hipertensión pulmonar y enfermedad arterial coronaria acelerada, son las manifestaciones cardiacas más comunes en las colagenopatías.

MIOCARDIOPATÍA PERIPARTO

Este tipo de miocardiopatía (PPCM, *peripartum cardiomyopathy*) se desarrolla durante el último trimestre o dentro de los primeros seis meses después del embarazo, afecta entre 1:2 000 y 1:4 000 partos en Estados Unidos. Los factores de riesgo son aumento de la edad materna, multiparidad, embarazo gemelar, desnutrición, uso del tacto vaginal para el trabajo de parto prematuro y preeclampsia o toxemia del embarazo. Varios de estos factores de riesgo contribuyen a la señalización antiangiogénica para los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) secretado, como el FLT1 soluble (sFLT1). Estudios recientes efectuados en animales y humanos confirmaron el papel de la disminución de la reserva angiogénica en la patogénesis de la PPCM, que puede ser rescatada mediante la corrección del desequilibrio angiogénico. Otro mecanismo propuesto recientemente invoca un fragmento anormal de la escisión de prolactina, que se induce por estrés oxidativo y también afecta la angiogénesis; esta observación ha llevado a la investigación preliminar de la bromocriptina como posible tratamiento.

Sin embargo, otros procesos también contribuyen a PPCM. La HF temprana después del parto era común en Nigeria, cuando la costumbre para las madres primerizas incluía la ingestión de sal mientras descansaban en una cama caliente, lo que probablemente alteraba la movilización del exceso de volumen circulante después del parto. En el mundo occidental, la miocarditis linfocítica se ha encontrado a veces en la biopsia del miocardio. Se formuló la hipótesis de que esta inflamación refleja una mayor susceptibilidad a la miocarditis viral o a miocarditis autoinmune debido a la reactividad cruzada de los anticuerpos antiuterinos contra el músculo cardiaco.

Como la mayor demanda circulatoria del embarazo puede agravar otras enfermedades cardiacas que no se reconocieron clínicamente, es crucial para el diagnóstico de PPCM que no haya evidencia de un trastorno cardiaco preexistente. Por el contrario, la HF que se presenta temprano en el embarazo se ha denominado miocardiopatía vinculada con el embarazo (PACM, *pregnancy-associated cardiomyopathy*). Tanto PPCM como PACM se han encontrado en algunas familias con otras presentaciones de DCM. Al igual que en DCM familiar y esporádica, las mutaciones truncadoras en la *TTN* están presentes en el 15% de los pacientes con PPCM y se vinculan con disfunción sistólica persistente. El embarazo puede, por tanto, representar un desencadenante ambiental para la expresión fenotípica acelerada de miocardiopatías genéticas y otras.

MIOCARDIOPATÍA TÓXICA

Se ha reportado cardiotoxicidad con múltiples factores ambientales y farmacológicos. A menudo estas asociaciones se observan sólo con elevados niveles de exposición o sobredosis agudas, donde las anomalías electrocardiográficas y hemodinámicas agudas pueden reflejar el efecto farmacológico directo y la toxicidad sistémica.

El **alcohol** es la toxina implicada más a menudo en la miocardiopatía dilatada crónica. El consumo excesivo puede contribuir a >10% de los casos de HF, lo que incluye la exacerbación de casos con otras causas primarias como valvulopatías o infarto previo. La toxicidad se atribuye al alcohol y a su metabolito primario, acetaldehído. Los polimorfismos de los genes que codifican la deshidrogenasa de alcohol y la enzima convertidora de angiotensina incrementan la probabilidad de miocardiopatía alcohólica en un individuo con consumo excesivo de alcohol. Las deficiencias añadidas de vitaminas y los aditivos tóxicos del alcohol rara vez están implicados. El consumo de alcohol necesario para producir miocardiopatía en un corazón por lo demás sano se ha calculado en 5-6 bebidas (casi 120 mL de etanol puro) diarias por 5-10 años, pero en ocasiones puede ser suficiente un periodo de consumo excesivo de alcohol. Muchos pacientes con miocardiopatía alcohólica son completamente funcionales en su vida cotidiana sin estigmas aparentes de alcoholismo. La afección cardiaca en la miocardiopatía alcohólica grave es la suma del daño permanente y de un componente sustancial que es reversible después de interrumpir el consumo de alcohol. A menudo ocurre fibrilación auricular en etapas tempranas de la enfermedad ("corazón de fiesta") y en etapas avanzadas. El tratamiento médico incluye antagonistas neurohormonales y los diuréticos necesarios para el control de la sobrecarga de líquidos. Debe vigilarse una probable abstinencia para evitar las exacerbaciones de la HF o arritmias y organizar el tratamiento continuo. Incluso con enfermedad grave, puede ocurrir mejoría notable en 3-6 meses de abstinencia. Los desfibriladores implantables por lo general se aplazan hasta que ocurra un periodo adecuado de abstinencia, después de lo cual podrían no ser necesarios si la fracción de eyección ha mejorado. Con el consumo continuo, el pronóstico es sombrío.

La *cocaína, anfetaminas* y estimulantes catecolaminérgicos relacionados pueden producir miocardiopatía crónica e isquemia aguda y taquiarritmias. Los estudios histopatológicos revelan microinfartos compatibles con isquemia de pequeños vasos, similar a la de casos de feocromocitoma.

Los fármacos **quimioterapéuticos** son los implicados más a menudo en la miocardiopatía tóxica. El uso juicioso de estos fármacos requiere equilibrar los riesgos del cáncer con aquéllos de la cardiotoxicidad, ya que muchos cánceres tienen evolución crónica con mejor pronóstico que la HF.

Las *antraciclinas* (como la doxorrubicina) causan cambios histológicos característicos de degeneración vacuolar y pérdida de miofibrillas. La generación de moléculas reactivas de oxígeno que afecta los compuestos de la molécula hemo es la explicación más favorecida de la lesión de miocitos y fibrosis. El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con dosis más elevadas, enfermedad cardiaca preexistente, extremos de la edad, quimioterapia concomitante o radiación del tórax y en mujeres. Aunque a menudo se ha considerado que la miocardiopatía ocurre tardíamente después de la exposición, un estudio reciente muestra que la disfunción sistólica suele ser evidente al año de la exposición a antraciclinas en pacientes adultos que desarrollan miocardiopatía. La cardiotoxicidad por doxorrubicina suele dar como resultado dilatación ventricular mínima, tal vez debido a fibrosis acompañante. Por tanto, el volumen sistólico puede reducirse de manera intensa con fracción de eyección de 30-40%, en contraste con la compensación hemodinámica posible en un ventrículo dilatado típico de otra HF con fracción de eyección reducida. El tratamiento incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores β adrenérgicos, con supresión cuidadosa de la taquicardia sinusal "inapropiada" y atención a la hipotensión postural que llega a ocurrir en estos pacientes. Antes se creía que tenían un curso descendente inexorable, pero muchos pacientes con cardiotoxicidad por doxorrubicina mejoran con manejo cuidadoso hasta una función clínica casi normal, en especial si es posible evitar trastornos adicionales tales como la hipertensión o taquicardias supraventriculares. La evolución difiere para los pacientes que reciben estos medicamentos antes de la pubertad, en los que el crecimiento inadecuado del corazón puede provocar HF inexorable cuando el paciente llegue a los primeros años de su tercera década de vida.

El *trastuzumab* (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal que interfiere con el receptor 2 del crecimiento epidérmico humano (HER2), crucial para el crecimiento de algunos tumores y la adaptación cardiaca. La incidencia de cardiotoxicidad es menor que para las antraciclinas, pero se ve reforzada por la administración concomitante. Aunque se considera que es reversible con mayor frecuencia, la cardiotoxicidad por trastuzumab no siempre se resuelve, y algunos pacientes progresan a HF clínica y muerte.

Al igual que con la cardiotoxicidad por antraciclina, el tratamiento es el habitual para la HF, pero no está claro si la tasa de mejoría espontánea aumenta con los antagonistas neurohormonales. Los efectos cardiotóxicos de otros tratamientos anti-HER2 introducidos recientemente (p. ej., pertuzumab) son similares a los causados por trastuzumab.

La cardiotoxicidad con *ciclofosfamida* e *ifosfamida*, por lo general ocurre de manera aguda con dosis muy elevadas. El 5-fluorouracilo, cisplatino y algunos fármacos alquilantes pueden causar espasmo coronario recurrente que en ocasiones produce reducción de la contractilidad. La administración aguda de *interferón-α* puede causar hipotensión y arritmias. La HF clínica que ocurre durante la administración crónica repetida por lo general se resuelve después de interrumpir el fármaco.

Muchos *inhibidores de la tirosincinasa* de molécula pequeña que afectan al VEGF están siendo utilizados para diferentes enfermedades malignas. Aunque estos fármacos están "dirigidos" a receptores o vías tumorales específicos, la conservación biológica de las vías de señalización puede causar que estos inhibidores tengan efectos "fuera del objetivo" que incluyen el sistema cardiovascular y como grupo se vinculan con ~2.7 veces de aumento del riesgo de HF. El reconocimiento de la cardiotoxicidad durante el tratamiento con estos fármacos se complica porque en ocasiones causan acumulación de líquido periférico (edema de tobillos, hinchazón periorbitaria, derrame pleural) por factores locales más que por incremento de la presión venosa central. Los métodos terapéuticos incluyen interrupción de los inhibidores de la tirosincinasa (cuando sea posible) y sustitución con un fármaco del mismo grupo (cuando esté disponible), así como tratamiento convencional para la HF.

Los *inhibidores del proteasoma* utilizados para tratar el mieloma múltiple se vinculan con mayor riesgo de HF. El agente más potente, carfilzomib, parece más cardiotóxico que el bortezomib.

Los *inhibidores del punto de control* inmunitario, tales como ipilimumab y nivolumab, están vinculados con toxicidades inflamatorias autoinmunitarias multisistémicas (por ejemplo, tiroiditis, hipofisitis, pancreatitis y neumonitis) y raramente miocarditis. Sin embargo, el tratamiento de combinación con dos inhibidores del punto de control puede causar miocarditis fulminante con disfunción sistólica vinculada, bloqueo AV y taquicardia ventricular dentro de las semanas posteriores a la quimioterapia inicial. Esta presentación se ha acompañado de miocarditis esquelética aguda y progresión rápida a la muerte.

Otros fármacos terapéuticos que causan cardiotoxicidad durante su uso crónico incluyen hidroxicloroquina, cloroquina, emetina y tratamientos antirretrovirales.

La **exposición a tóxicos** puede causar arritmias o lesión respiratoria aguda durante accidentes. La exposición crónica implicada en cardiotoxicidad incluye hidrocarburos, fluorocarbonos, arsénico, plomo y mercurio.

CAUSAS METABÓLICAS DE MIOCARDIOPATÍA

Los **trastornos endocrinos** afectan múltiples aparatos y sistemas, incluido el corazón. El *hipertiroidismo e hipotiroidismo* no causan a menudo HF clínica en un corazón por lo demás sano, pero a menudo exacerban una HF. Los signos clínicos de enfermedad tiroidea pueden permanecer ocultos, de forma que las pruebas de función tiroidea son parte de la valoración sistemática de la miocardiopatía. Siempre debe considerarse hipertiroidismo en la fibrilación auricular de inicio reciente o taquicardia ventricular, o bien, fibrilación auricular en la cual la respuesta ventricular rápida es difícil de controlar. A la fecha, la razón más común para las anomalías tiroideas en la población cardiópata es el tratamiento de las taquiarritmias con amiodarona, un fármaco con elevado contenido de yodo. El hipotiroidismo debe tratarse con incremento muy lento de la dosis de complementos tiroideos para evitar la exacerbación de taquiarritmias e HF. El hipertiroidismo y la HF son una combinación peligrosa que requiere vigilancia estrecha, a menudo hospitalización, durante el ajuste de los fármacos antitiroideos, durante el cual puede ocurrir descompensación rápida y letal de la HF.

Es muy poco común la aparición de *feocromocitoma*, pero debe considerarse cuando un paciente tiene HF y la debilidad notable de la presión arterial y frecuencia cardiaca, en ocasiones con palpitaciones episódicas **(cap. 380)**. Los pacientes con feocromocitoma a menudo tienen hipotensión postural. Además de los antagonistas de receptores α-adrenérgicos, el tratamiento definitivo requiere extirpación quirúrgica. Los estados de hiperrenina, como aquellos causados por estenosis de la arteria renal, pueden ocasionar disminución leve de la fracción de eyección con poca o ninguna dilatación ventricular y síntomas lábiles notables con edema pulmonar de rápida instauración, relacionada con modificaciones súbitas en el tono vascular y el volumen intravascular.

Persiste la controversia sobre si la *diabetes* y la *obesidad* son suficientes para causar miocardiopatía. La mayor parte de la HF en diabéticos es consecuencia de enfermedad coronaria epicárdica con incremento adicional en el riesgo arterial coronario por hipertensión acompañante y disfunción renal. La miocardiopatía puede ser consecuencia de resistencia a la insulina e incremento de los productos de glucosilación avanzada, lo que afecta la función sistólica y diastólica. Sin embargo, gran parte de la disfunción se atribuye a isquemia focal dispersa por arteriopatía coronaria distal con reducción del calibre y perfusión microvascular limitada, incluso sin estenosis focal proximal. La diabetes es un factor crítico en la HF con fracción de eyección "preservada" junto con hipertensión, edad avanzada y género femenino.

Por lo general se acepta la existencia de miocardiopatía por *obesidad*. Además de la afección cardiaca por la diabetes asociada, hipertensión e inflamación vascular del síndrome metabólico, la obesidad por sí misma se asocia con alteración de la expresión del exceso de volumen, lo que con el paso del tiempo puede ocasionar incremento de la tensión parietal y respuestas neurohumorales adaptativas secundarias. La retención de líquidos puede agravarse por el consumo de grandes cantidades de líquido y por la eliminación rápida de péptidos natriuréticos por el tejido adiposo. En ausencia de otra causa obvia de miocardiopatía en un paciente con obesidad con disfunción sistólica sin dilatación ventricular notable, la reducción de peso a menudo se acompaña de mejoría notable en la fracción de eyección y la función química. Se ha descrito mejoría de la función cardiaca después de cirugía bariátrica exitosa, aunque todo tratamiento quirúrgico mayor supone mayor riesgo para pacientes con HF. La malabsorción postoperatoria y las deficiencias nutricionales, como las deficiencias de calcio y fosfato, pueden ser en particular nocivas en pacientes con miocardiopatía.

Las **deficiencias nutricionales** en ocasiones pueden causar miocardiopatía dilatada, pero no son una causa común en los países occidentales desarrollados. La *cardiopatía por beriberi* por deficiencia de tiamina puede ser consecuencia de desnutrición en poblaciones desnutridas y en pacientes que obtienen la mayor parte de sus calorías del consumo de alcohol y se ha reportado en adolescentes que subsisten sólo con alimentos procesados. Esta enfermedad al inicio consiste en un estado de vasodilatación con HF de alto gasto que más tarde progresa a un estado de bajo gasto; la reposición de tiamina puede llevar a una recuperación rápida de la función cardiovascular. Las anomalías en el metabolismo de *carnitina* propician miocardiopatía dilatada restrictiva, por lo general en niños. La deficiencia de oligoelementos como *selenio* puede causar miocardiopatía (enfermedad de Keshan).

El *calcio* es esencial para el acoplamiento de excitación-contracción. Las deficiencias crónicas de calcio, como las que ocurren con el hipoparatiroidismo (en particular en el postoperatorio) o por la disfunción intestinal (síndromes diarreicos y resección intestinal extensa) pueden causar HF crónica grave que responde a lo largo de días o semanas de tratamiento intensivo de reposición de calcio. El *fosfato* es un componente de los compuestos ricos en energía necesarios para la transferencia eficaz de energía y de múltiples vías de señalización. Puede desarrollarse *hipofosfatemia* durante la inanición y al inicio de la realimentación tras un ayuno prolongado, y ocasionalmente durante la hiperalimentación. El *magnesio* es un cofactor para las reacciones dependientes de tiamina y para la sodio-potasio adenosina trifosfatasa (ATPasa), pero la hipomagnesemia rara vez es suficiente para causar miocardiopatía clínica.

La ***hemocromatosis*** se clasifica de manera variable como una enfermedad metabólica o por almacenamiento **(cap. 407)**. Se incluye entre las causas de miocardiopatía restrictiva, pero la presentación clínica a menudo es de miocardiopatía dilatada. La forma autosómica recesiva está relacionada con el gen *HFE*. Con hasta 10% de población heterocigota para una mutación, la prevalencia clínica podría ser de hasta 1 en 500. Las bajas tasas observadas resaltan la limitada penetrancia de la enfermedad, lo que sugiere la participación de factores adicionales genéticos y ambientales como el alcoholismo para la expresión clínica. La hemocromatosis también puede adquirirse por sobrecarga de hierro por anemia hemolítica y transfusiones. El exceso de hierro se deposita en el compartimiento perinuclear de las células miocárdicas, con la resultante alteración de la estructura intracelular y de la función mitocondrial. El diagnóstico se establece con facilidad por la medición del hierro sérico y la saturación de transferrina, con un umbral >60% para varones y >45-50% para mujeres. La MRI puede cuantificar las reservas de hierro en el hígado y en el corazón, y la biopsia endomiocárdica puede teñirse en busca de hierro **(fig. 254-9)**, lo cual es en particular importante si el paciente tiene otra causa de miocardiopatía. Si se diagnostica en etapas tempranas, la hemocromatosis a menudo puede tratarse con flebotomía repetida para eliminar el hierro. Para la sobrecarga de hierro más grave, el tratamiento de quelación de hierro con deferoxamina o deferasirox puede ayudar a mejorar la función cardiaca si la pérdida de miocitos y la sustitución fibrosa no son demasiado graves.

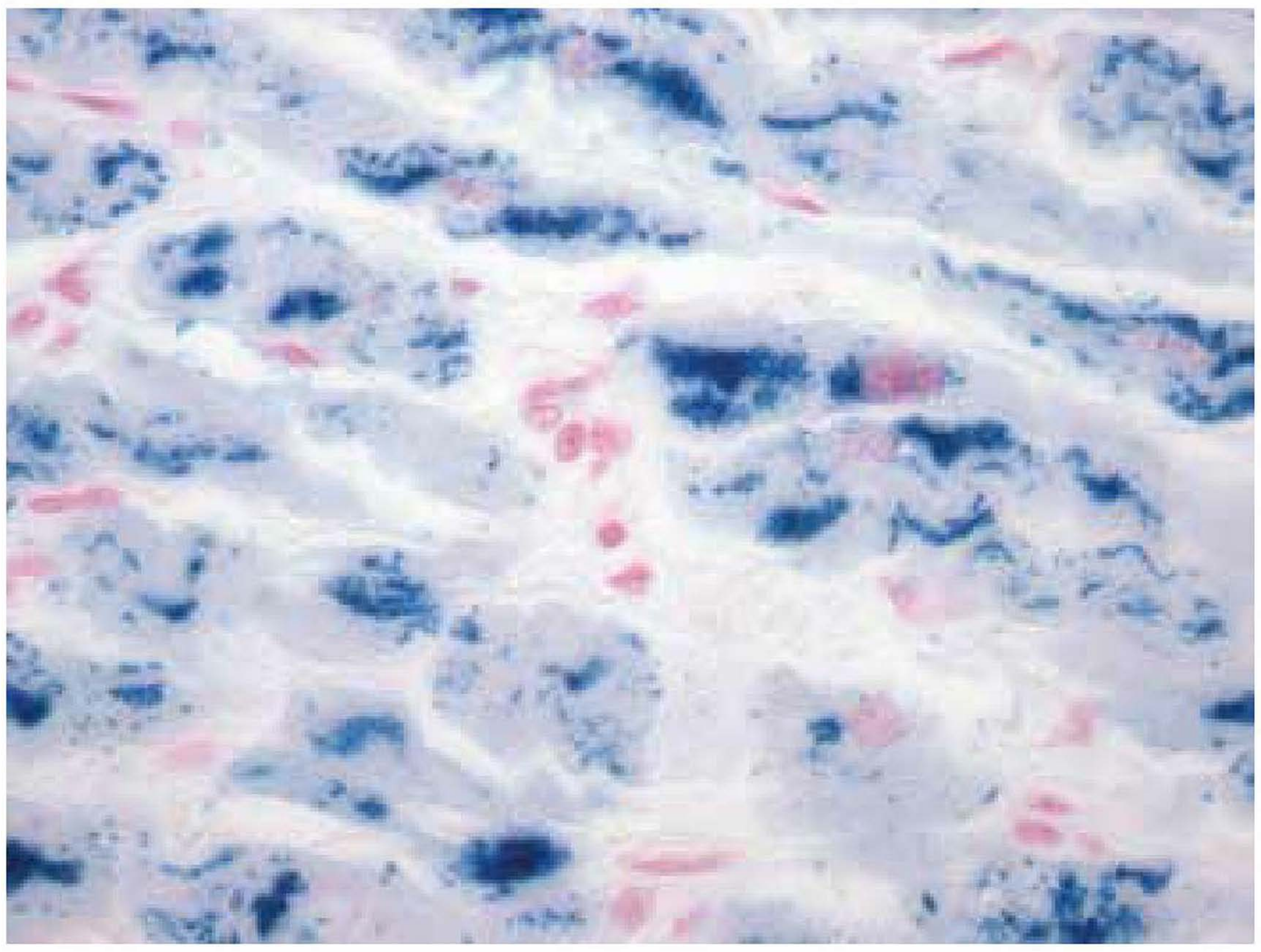


FIGURA 254-9 Hemocromatosis. Imagen microscópica de una biopsia endomiocárdica que muestra depósitos extensos de hierro en los miocitos cardiacos con la tinción con azul de Prusia (400× aumento original). *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

Las metabolopatías congénitas en ocasiones se manifiestan con miocardiopatía dilatada, aunque más a menudo se relacionan con miocardiopatía restrictiva (cuadro 254-4).

MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR

Las bases genéticas para la miocardiopatía se revisan en la sección "Etiología genética de la miocardiopatía". La frecuencia reconocida de afección familiar en la miocardiopatía dilatada se ha incrementado a >30%. Las mutaciones en *TTN*, que codifican la proteína gigante sarcomérica titina, son la causa más común de miocardiopatía dilatada; representan hasta 25% de los casos de enfermedad familiar. En promedio, un varón con mutación *TTN* desarrolla miocardiopatía una década antes que las mujeres, sin características clínicas distintivas. Las mutaciones en los genes de los filamentos gruesos y delgados representan casi el 8% de los casos de miocardiopatía dilatada que pueden manifestarse en etapas tempranas de la infancia.

Los síndromes de miocardiopatía familiar más reconocibles con manifestaciones extracardiacas son las *distrofias musculares*. La distrofia de Duchenne y la de Becker (que es más leve) son consecuencia de anomalías en el gen de distrofina relacionado con el cromosoma X de la membrana del sarcolema. La neuropatía de los músculos estriados se manifiesta en muchas otras miocardiopatías genéticas (cuadro 254-3), algunas de las cuales se relacionan con elevaciones de creatina cinasa.

Las familias con antecedentes de arritmias auriculares o enfermedades del sistema de conducción que preceden a la miocardiopatía pueden tener anomalías de las proteínas laminares de la membrana nuclear. Todas las miocardiopatías dilatadas se acompañan de riesgo de muerte súbita, por lo que un antecedente familiar de miocardiopatía con muerte súbita hace surgir la sospecha de una mutación arritmógena particular; los miembros afectados de la familia pueden considerarse para la aplicación de desfibriladores implantables antes de satisfacer la reducción del umbral de fracción de eyección para la prevención primaria de muerte súbita.

Un antecedente familiar prominente de muerte súbita o taquicardia ventricular antes de miocardiopatía clínica sugiere un defecto genético en las proteínas desmosómicas **(fig. 254-10)**. Este trastorno, que originalmente se describió como afección del ventrículo derecho (miocardiopatía del ventrículo derecho [ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*]), puede afectar a cualquiera de los ventrículos o a ambos (miocardiopatía arritmógena). Los pacientes a menudo presentan como primera manifestación taquicardia ventricular. Los defectos genéticos en las proteínas del complejo desmosómico alteran la unión y adherencia de los miocitos, ocasionando sustitución del miocardio con depósitos de grasa. En la ecocardiografía pueden reconocerse paredes ventriculares delgadas, pero esto se observa mejor en la MRI. Como los desmosomas son importantes para la elasticidad del cabello y la piel, algunas proteínas desmosómicas defectuosas se asocian con "pelo lanoso" y engrosamiento de la piel en palmas y plantas. Los desfibriladores implantables suelen estar indicados para evitar la muerte súbita. Existe una progresión variable de insuficiencia derecha, izquierda o biventricular.

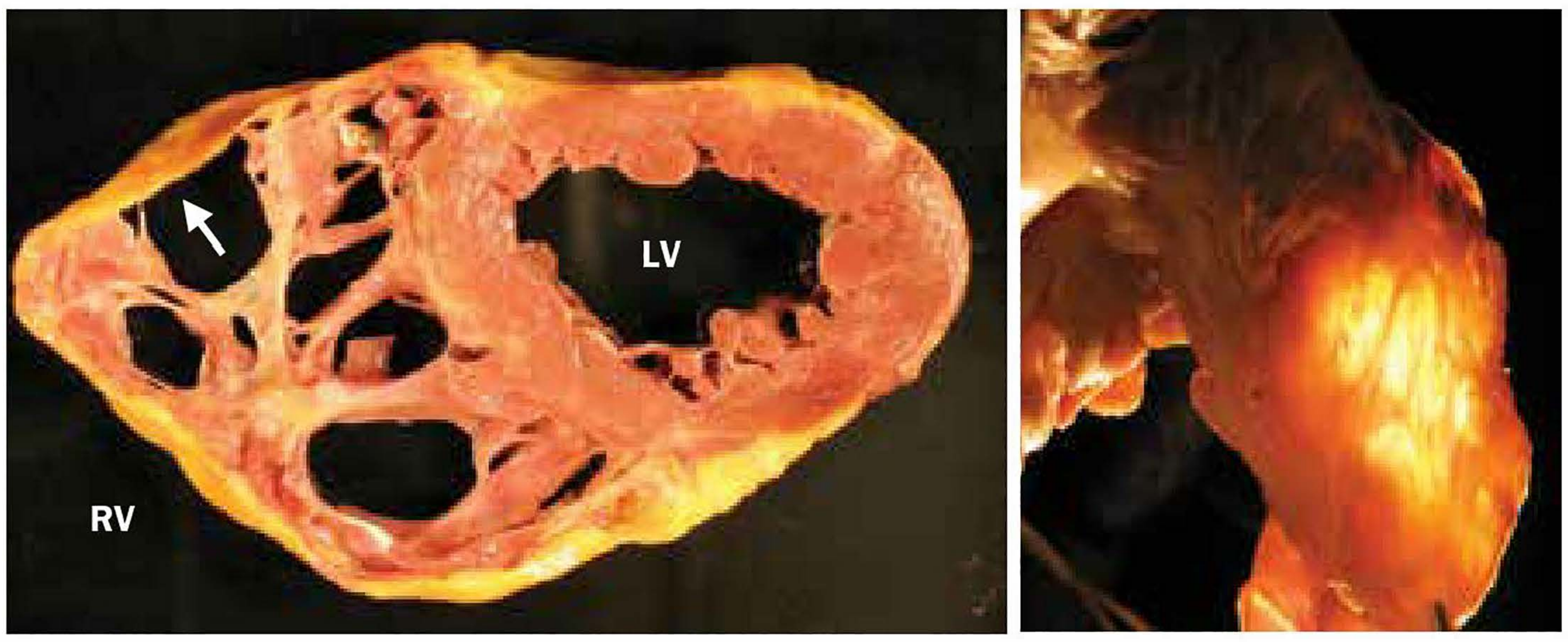
La *miocardiopatía espongiforme del LV* es una enfermedad de prevalencia desconocida que se revela cada vez más a menudo con el refinamiento de las técnicas de imagen. Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de trabeculaciones múltiples en el LV distal a los músculos papilares, que crean apariencia "esponjosa" del ápex, reconociéndose cada vez más como hallazgos inespecíficos en otras enfermedades cardiacas. La no compactación se vincula con múltiples variantes genéticas en el sarcomérico y otros genes, como *TAZ* (codificación de tafazzin). El diagnóstico puede hacerse de manera incidental o en pacientes previamente diagnosticados con miocardiopatía, en quienes los criterios de no compactación pueden aparecer y resolverse con el cambio de tamaño y función del LV. Las tres características clínicas cardinales de las arritmias ventriculares, eventos embólicos e HF se limitan en gran medida a los pacientes con disfunción sistólica concomitante. El tratamiento por lo general incluye anticoagulación y la consideración temprana de colocación de desfibrilador implantable, además de antagonistas neurohormonales según esté indicado por la etapa de la enfermedad.

Algunas familias heredan la susceptibilidad para la miocarditis inducida por virus; esa propensión puede relacionarse con anomalías en los receptores de superficie celular, como el receptor para coxsackie-adenovirus, que se une a las proteínas virales. Algunos quizá tengan homología parcial con proteínas virales de manera que se desencadena una respuesta autoinmunitaria contra el miocardio.

El pronóstico y tratamiento de la miocardiopatía dilatada familiar dependen principalmente de la etapa clínica de la enfermedad y del riesgo de muerte cardiaca súbita. En algunos casos, la causa familiar facilita las decisiones pronósticas, en particular con respecto a la probabilidad de recuperación después de nuevo diagnóstico, lo cual es poco probable para la enfermedad familiar. La tasa de progresión de la enfermedad, una vez que se manifiesta, es en cierta medida hereditaria, aunque pueden observarse variaciones notables. No obstante, ha habido casos de remisión clínica después de la presentación aguda, tal vez después de lesiones adicionales reversibles, como taquicardia prolongada o miocarditis infecciosa.

MIOCARDIOPATÍA DE TAKOTSUBO

El síndrome de dilatación apical o miocardiopatía inducida por estrés ocurre típicamente en mujeres de edad avanzada que se someten a estrés emocional o físico intenso súbito. El ventrículo muestra dilatación ventricular global con contracción basal, adquiriendo la forma de un recipiente de cuello estrecho (*takotsubo*) que se utilizaba en Japón para atrapar pulpos. Originalmente descrito en Japón, se ha reconocido cada vez más a menudo durante el cateterismo cardiaco de urgencia y las hospitalizaciones en la unidad de cuidados intensivos por enfermedades no cardiacas. La presentación incluye edema pulmonar, hipotensión y dolor torácico con cambios electrocardiográficos similares a los de infarto agudo. La disfunción del LV se extiende más allá de la distribución específica de las arterias coronarias y por lo general se resuelve en términos de días a semanas. Los modelos en animales y las biopsias ventriculares sugieren que esta miocardiopatía



A *B*

FIGURA 254-10 Displasia arritmógena del ventrículo derecho. *A.* Corte transversal de una pieza histopatológica extirpada durante un trasplante, que muestra displasia grave del ventrículo derecho (RV) con sustitución grasa extensa del miocardio ventricular derecho. ***B.*** La pared libre del ventrículo derecho se encuentra notablemente delgada y puede observarse a través de transiluminación. LV, ventrículo izquierdo. *(Imágenes cortesía de Gayle Winters, MD, y Richard Mitchell, MD, PhD, Division of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

aguda puede ser consecuencia de activación simpática intensa con heterogeneidad de la inervación miocárdica por el sistema nervioso autónomo, espasmo microvascular difuso, toxicidad directa por catecolaminas o combinaciones de éstas. Quizá sea necesaria la angiografía coronaria para descartar oclusión coronaria aguda. Ningún tratamiento ha demostrado ser beneficioso, pero estrategias razonables incluyen el uso de nitratos para el edema pulmonar, globos intraaórticos si son necesarios para la corrección del gasto cardiaco bajo, la combinación de α y β bloqueadores más que el bloqueo beta selectivo si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable y magnesio para las arritmias relacionadas con prolongación del intervalo QT; por lo general se evita la anticoagulación por la aparición ocasional de rotura ventricular. El pronóstico suele ser bueno, aunque se han descrito recurrencias hasta en 10% de los pacientes.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA

La **miocardiopatía dilatada idiopática** es un diagnóstico de exclusión, cuando se han descartado todos los demás factores conocidos. Casi dos terceras partes de las miocardiopatías dilatadas aún se etiquetan como idiopáticas; sin embargo, una proporción sustancial de éstas reflejan enfermedades genéticas no identificadas. La búsqueda continua de la causa durante el tratamiento de la HF crónica a menudo revela causas específicas en etapas avanzadas de la evolución del paciente.

SUPERPOSICIÓN DE TIPOS DE MIOCARDIOPATÍA

Las limitaciones de la clasificación fenotípica han revelado múltiples superposiciones entre las causas y presentaciones de los tres tipos. La miocardiopatía con disminución de la función sistólica pero sin dilatación grave puede representar una miocardiopatía dilatada en etapas tempranas, "miocardiopatía con dilatación mínima" o enfermedades restrictivas, sin incremento notable en el grosor de la pared ventricular. Por ejemplo, la sarcoidosis y hemocromatosis pueden manifestarse como enfermedad dilatada o restrictiva. Las etapas tempranas de la amiloidosis a menudo se confunden con miocardiopatía hipertrófica; quizá ocurra progresión de la miocardiopatía hipertrófica a la fase de "agotamiento", en ocasiones con disminución de la contractilidad y dilatación ventricular leve. Las superposiciones son en particular comunes con las metabolopatías congénitas hereditarias, que se pueden presentar como cualesquiera de los tres fenotipos principales (fig. 254-4).

TRASTORNOS DE LAS VÍAS METABÓLICAS

Múltiples trastornos genéticos de las vías metabólicas pueden causar enfermedad miocárdica, por infiltración de productos anormales o de células que los contengan entre los miocitos y enfermedades por almacenamiento, por la acumulación en el interior de las células (véanse cuadros 254-3 y 254-4). La miocardiopatía hipertrófica puede ser imitada por el miocardio engrosado con estos productos anormales que causa "pseudohipertrofia", por lo general con intervalo PR anormalmente corto. El fenotipo pseudohipertrófico es más común, pero quizá haya restricción y miocardiopatía dilatada. La mayoría de estas enfermedades se diagnostica durante la infancia.

La *enfermedad de Fabry* resulta por deficiencia de la enzima lisosomal galactosidasa-alfa A causada por una de >160 mutaciones en *GLA*. Este trastorno del metabolismo del glucoesfingolípido es un trastorno ligado a X que también puede causar enfermedad clínica en portadores femeninos. La acumulación de glucolípidos puede estar limitada a los tejidos cardiacos, pero por lo general también afecta a la piel, nervios periféricos y riñones. La microscopia electrónica del tejido de la biopsia endomiocárdica muestra vesículas que contienen figuras concéntricas lamelares **(fig. 254-11)**. El diagnóstico puede realizarse por la evaluación de la actividad enzimática y/o secuenciación de *GLA* y es crucial porque el reemplazo enzimático puede reducir los depósitos anormales y mejorar la función cardiaca y clínica. La magnitud del impacto clínico no se ha establecido bien para este tratamiento, el cual requiere administraciones frecuentes de la enzima con un costo de $100 000 dólares (EUA) por año. La sustitución enzimática también puede mejorar la evolución de la enfermedad de Gaucher, en la que se acumulan células ricas en cerebrósido en múltiples órganos por deficiencia de la enzima β glucosidasa. Las células ricas en cerebrósido infiltran el corazón, lo que puede ocasionar derrame pericárdico hemorrágico y valvulopatía.

Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno ocasionan la acumulación de productos de almacenamiento lisosómico y la acumulación de glucógeno intracelular, en particular en la *glucogenosis tipo III* por un defecto en la enzima desramificadora. Existen más de 10 tipos de *mucopolisacaridosis*, en los cuales trastornos autosómicos dominantes o relacionados con el cromosoma X ocasionan deficiencias en enzimas lisosómicas que llevan a la acumulación de glucosaminoglucanos en el esqueleto, sistema

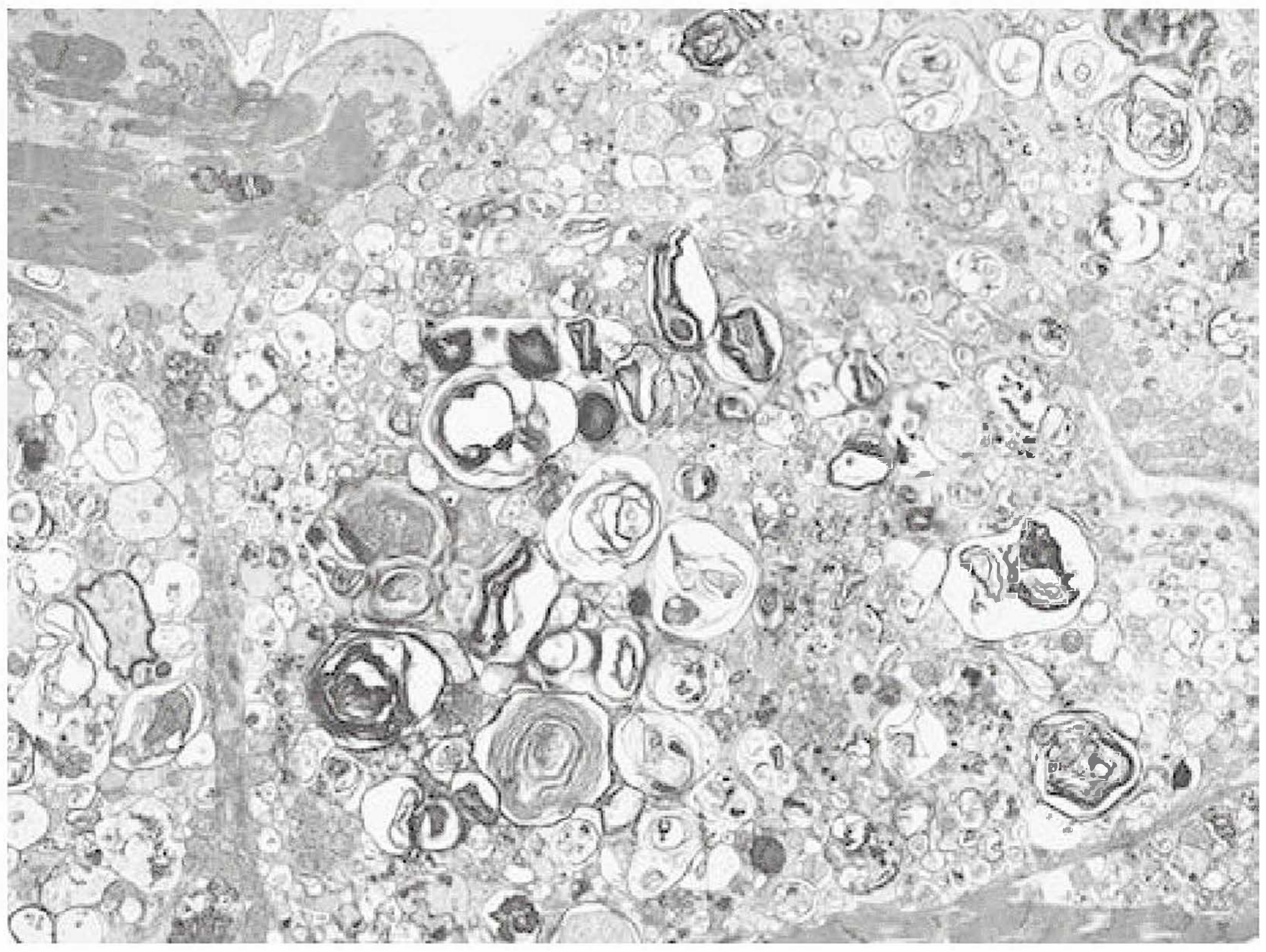


FIGURA 254-11 Enfermedad de Fabry. Micrografía electrónica de transmisión de una muestra de biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho con gran aumento que muestra las inclusiones laminares concéntricas características de la acumulación de glucoesfingolípidos como consecuencia de la deficiencia de la enzima lisosómica alfa-galactosidasa A. Imagen tomada con aumento original 15 000×. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

nervioso y en ocasiones en el corazón. Con la facies característica, talla corta y afección cognitiva frecuente, la mayoría de los individuos se diagnostica en etapas tempranas de la infancia y fallece antes de llegar a la edad adulta.

La carnitina es un cofactor esencial en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga. Se han descrito múltiples defectos que ocasionan deficiencia de carnitina, lo que causa inclusiones intracelulares de lípidos y miocardiopatía restrictiva o dilatada, que a menudo se manifiesta en niños. La oxidación de ácidos grasos requiere muchos pasos metabólicos con enzimas específicas que pueden presentar deficiencia, con interacciones complejas con la carnitina. Dependiendo del defecto, la miopatía cardiaca o de músculo estriado puede aminorarse con la sustitución de productos intermedios de ácidos grasos y carnitina.

En fecha reciente se han descrito dos miocardiopatías metabólicas monógenas como causa de incremento del grosor de la pared ventricular sin incremento de las unidades musculares o incremento en la contractilidad. Las mutaciones en la subunidad reguladora gamma-2 de la proteína cinasa activada de monofosfato de adenosina (AMP) importante para el metabolismo de la glucosa (*PRKAG2*) se ha asociado con alta prevalencia de anomalías de la conducción como bloqueo AV y preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White). Se han reportado varios defectos en las proteínas de membrana relacionadas con el lisosoma (*LAMP2*) relacionados con el cromosoma X. Este defecto puede transmitirse por vía materna o de forma esporádica y en ocasiones puede aislarse al corazón, aunque a menudo ocasiona un síndrome de miopatía de músculos estriados, retraso mental y disfunción hepática conocida como *enfermedad de Danon*. La hipertrofia ventricular izquierda extrema aparece en etapas tempranas, a menudo en la infancia y puede progresar con rapidez a HF en etapa terminal con baja fracción de eyección. La microscopia electrónica de estos trastornos metabólicos muestra que los miocitos se encuentran aumentados de tamaño por múltiples vacuolas intracelulares de los productos metabólicos secundarios.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

La menos común de la tríada fisiológica de miocardiopatías es la miocardiopatía restrictiva, en la que predomina la función diastólica anormal, a menudo con disminución leve de la contractilidad y de la fracción de eyección (por lo general >30-50%). Ambas aurículas se encuentran incrementadas de tamaño, en ocasiones en forma masiva. Puede haber dilatación leve del LV, por lo general con dimensiones telediastólicas <6 cm. Se elevan las presiones telediastólicas en ambos ventrículos con conservación del gasto cardiaco hasta etapas avanzadas de la enfermedad. El primer síntoma suele ser la intolerancia leve al ejercicio, pero a menudo no se identifica hasta después de la presentación clínica con síntomas de congestión. Las enfermedades restrictivas a menudo se presentan con relativamente más síntomas de las cavidades derechas del corazón, como edema, molestias

CUADRO 254-5 Causas de miocardiopatía restrictiva

Causas
Infiltrativas (entre los miocitos)
Amiloidosis
Primaria (amiloide de cadena ligera)
Familiar (transtiretina anormal)[a]
Senil (transtiretina, péptidos auriculares normales)
Efectos metabólicos hereditarios[a]
Enfermedades por almacenamiento (en los miocitos)
Hemocromatosis (hierro)[a]
Defectos metabólicos hereditarios[a]
Enfermedad de Fabry
Glucogenosis (II, III)
Fibrosis
Radiación
Esclerodermia
Endomiocárdica
Posiblemente relacionada con enfermedades fibrosas
Fibrosis endomiocárdica tropical
Síndrome hipereosinofílico (endocarditis de Löffler)
Síndrome carcinoide
Radiación
Fármacos: por ejemplo, serotonina, ergotamina
Superposición con otras miocardiopatías
Miocardiopatía hipertrófica/"pseudohipertrófica"[a]
Miocardiopatía "con dilatación mínima"
Miocardiopatía dilatada en etapas tempranas
Miocardiopatía dilatada por recuperación parcial
Sarcoidosis
Idiopática[a]

[a] Puede ser familiar.

abdominales y ascitis, aunque hay elevación de las presiones de llenado en ambos ventrículos. El choque de punta del corazón se encuentra menos desplazado que en la miocardiopatía dilatada y es menos dinámico que en la miocardiopatía hipertrófica. Es más común la aparición de un cuarto ruido cardiaco que de un tercer ruido cardiaco en el ritmo sinusal, pero es común la fibrilación auricular. La presión venosa yugular a menudo muestra un descenso Y rápido que puede incrementarse durante la inspiración (signo de Kussmaul positivo). La mayor parte de las miocardiopatías restrictivas se debe a infiltración de sustancias anormales entre los miocitos, almacenamiento de productos metabólicos anormales en los miocitos o por lesión fibrótica (cuadro 254-5). El diagnóstico diferencial debe incluir enfermedad pericárdica constrictiva, en la cual puede predominar la HF derecha.

ENFERMEDAD INFILTRATIVA

La *amiloidosis* es la principal causa de miocardiopatía restrictiva (figs. 254-12, 254-13 y 254-14). Varias proteínas pueden ensamblarse para formar hojas beta de proteína amiloide, que se deposita con consecuencias diferentes dependiendo del tipo de proteína. Las amiloidosis sistémicas se revisan en el capítulo 108. Además de la infiltración cardiaca, ocurre afección neurológica a menudo con la amiloidosis primaria (cadenas ligeras de inmunoglobulinas) y con amiloidosis familiar (anomalías genéticas de la transtiretina). Hay >100 mutaciones identificadas en la transtiretina en el cromosoma 13, entre las cuales se identificó la mutación transtiretina V122I en ~4% de los afroamericanos en quienes se vincula con aumento del 50% en el riesgo de HF. Sin embargo, la penetrancia de la mutación V122I es incompleta en la mayoría de los portadores de la mutación sin HF a los 70 años de edad.

La disfunción orgánica con anterioridad se atribuía sólo a la alteración física por la infiltración de fibrillas de amiloide, pero nueva información sugiere un efecto tóxico adicional directo de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas y de los agregados anormales de proteína transtiretina. En la amiloidosis senil, existe acumulación anormal de transtiretina normal o plegamiento de péptido natriurético detectado en 10% de las personas >80 años de edad y en 50% de aquellos >90 años de edad a menudo sin enfermedad clínica aparente. Los varones muestran una mayor carga de depósito de amiloide y una probabilidad >20 veces de enfermedad clínica con amiloidosis senil. Con el envejecimiento de la población pronto la amiloidosis senil será la más común de las amiloidosis.

FIGURA 254-12 Miocardiopatía restrictiva, amiloidosis. Muestra macroscópica de un corazón con amiloidosis. El corazón se encuentra endurecido, con consistencia gomosa con una superficie de corte cérea. Las aurículas se encuentran notablemente dilatadas y el endocardio auricular izquierdo, que suele ser liso, presenta depósitos amarillentos-pardusco de amiloide que le dan textura a la superficie. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

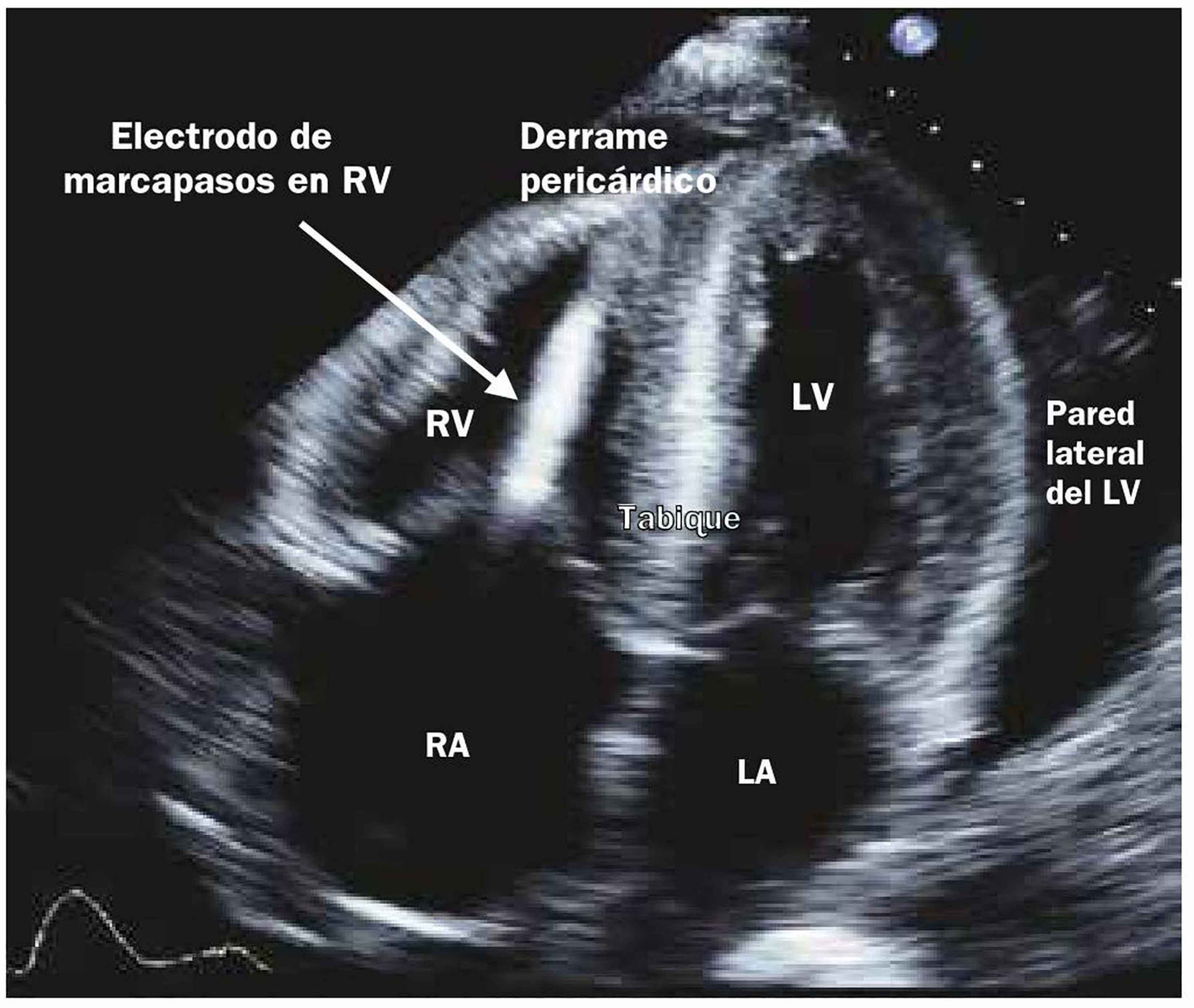


FIGURA 254-13 Miocardiopatía restrictiva, amiloidosis. La ecocardiografía muestra engrosamiento de las paredes de ambos ventrículos sin dilatación de las cavidades mayores. Las aurículas presentan dilatación notable, compatible con elevación crónica de las presiones de llenado. En este ejemplo, existe un "brillo" característico de hiperbirrefringencia del miocardio, que es típico de la infiltración amiloide, que es un hallazgo no específico con la ecocardiografía contemporánea. Hay engrosamiento de las válvulas mitral y tricúspide. El electrodo del marcapasos es visible en el ventrículo derecho (RV) y existe derrame pericárdico evidente. Nótese que las imágenes ecocardiográficas y patológicas se encuentran opuestas en sentido vertical, de forma tal que el ventrículo izquierdo (LV) por convención se muestra en el cuadrante superior derecho, en la imagen patológica se observa abajo a la derecha. LA, aurícula izquierda; RA, aurícula derecha. *(Imagen cortesía de Justina Wu, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

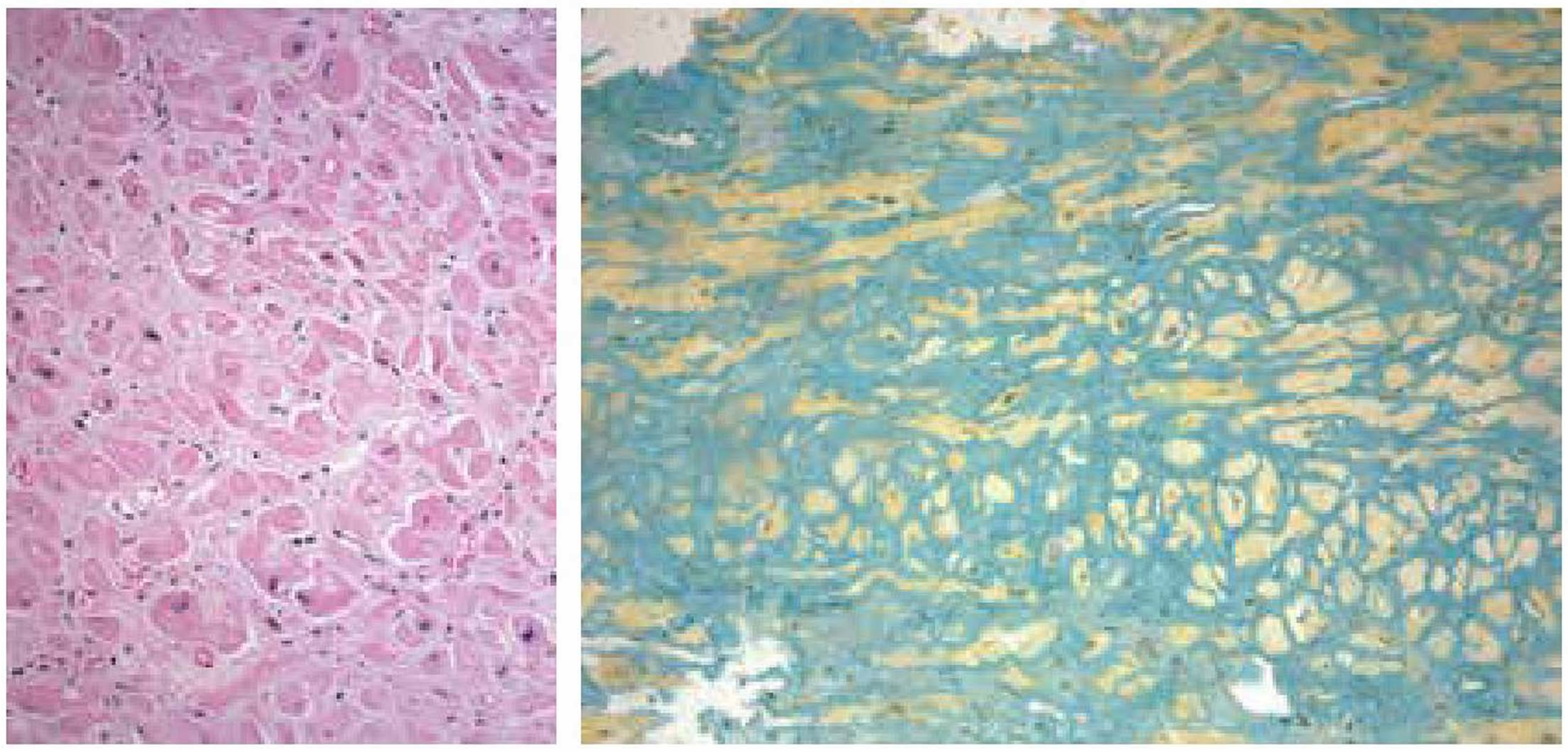


FIGURA 254-14 Amiloidosis; imágenes microscópicas de amiloide que afecta el miocardio. En la *imagen de la izquierda* (tinción con hematoxilina-eosina) se muestra material amorfo, cristalino de color grisáceo y rosado que infiltra entre las células musculares cardiacas, que se tiñe de color rosa oscuro. En la *imagen del lado derecho* se muestra una tinción azul sulfatada que resalta el amiloide en color verdoso y tiñe los depósitos cardiacos de color amarillo (también puede utilizarse el colorante rojo Congo para resaltar el amiloide; bajo la luz polarizada, el amiloide presentará birrefringencia amarillenta y verdosa cuando se tiñe con rojo Congo). Imágenes con aumento 100× del original. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

La amiloidosis cardiaca clásicamente se sospecha por el engrosamiento de la pared ventricular con electrocardiograma que muestra voltajes bajos. Sin embargo, el voltaje bajo no siempre está presente y es menos común en la amiloidosis familiar o senil que en la amiloidosis AL primaria. La brillantez refringente característica en el tabique durante la ecocardiografía sugiere el diagnóstico, pero este dato no es sensible y específico. Ambas aurículas se encuentran dilatadas, a menudo de manera espectacular y la disfunción diastólica puede ser más evidente que la hipertrofia ventricular izquierda por otras causas. La infiltración amiloide puede detectarse en la MRI con gadolinio. Las imágenes con pirofosfato de tecnecio son sensibles y específicas para la amiloidosis *TTR* en oposición a la amiloidosis AL. En ocasiones puede establecerse el diagnóstico de amiloidosis primaria familiar por biopsias de grasa abdominal o rectal, pero la amiloidosis cardiaca se identifica con mayor fiabilidad de la biopsia cardiaca, en la cual las fibrillas de amiloide infiltran de manera difusa el miocardio, en particular alrededor del sistema de conducción y de los vasos coronarios (fig. 254-14). El diagnóstico del tipo de proteína amiloide requiere inmunohistoquímica del tejido biopsiado, más que la electroforesis del suero o de la orina, lo que puede llevar a clasificaciones incorrectas.

El tratamiento para todos los tipos de amiloide es predominantemente para síntomas de retención de líquidos, los cuales a menudo requieren dosis elevadas de diuréticos de asa. La digoxina que se une a las fibrillas de amiloide puede alcanzar concentraciones tóxicas y, por tanto, debe utilizarse sólo en dosis muy bajas, si es que se utiliza. No existe evidencia con respecto al uso de antagonistas neurohormonales en la cardiopatía amiloide, donde los beneficios teóricos posibles deben equilibrarse contra la posibilidad de agravar la hipotensión postural y reducir la reserva crucial de la frecuencia cardiaca. El riesgo de trombos intracardiacos puede ser indicación para anticoagulación crónica.

El pronóstico es peor para el amiloide primario, con supervivencia media de 6-12 meses después de la presentación, pero que ha mejorado sustancialmente con el uso del inhibidor del proteasoma bortezomib. Si está presente, el mieloma múltiple se trata con quimioterapia, cuyo grado a menudo se limita por el deterioro potencial de la disfunción cardiaca. La amiloidosis asociada con inmunoglobulinas en ocasiones se ha tratado con trasplante cardiaco secuencial y trasplante tardío de médula ósea, con recurrencia frecuente de la amiloidosis en el corazón trasplantado. El amiloide cardiaco relacionado con transtiretina anormal tiene un pronóstico un poco mejor que puede tratarse en pacientes selectos con trasplante cardiaco y hepático. La amiloidosis cardiaca senil tiene la progresión más lenta y el mejor pronóstico general. Se están estudiando nuevos tratamientos que incluyen la interferencia del DNA y de moléculas pequeñas en la amiloidosis *TTR*.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA FIBROSA

La fibrosis progresiva puede causar enfermedad miocárdica restrictiva y dilatación ventricular. La radiación torácica, común para el cáncer mamario y pulmonar o para linfoma mediastínico, puede producir miocardiopatía restrictiva temprana o tardía. Los pacientes con *miocardiopatía por radiación* pueden presentarse con un posible diagnóstico de pericarditis constrictiva, ya que las dos enfermedades a menudo coexisten. La valoración hemodinámica cuidadosa y, a menudo, la biopsia endomiocárdica deben realizarse si se considera una pericardiectomía, que con poca probabilidad será exitosa en presencia de miocardiopatía restrictiva subyacente. La *esclerodermia* causa espasmo de los vasos de pequeño calibre e isquemia que puede ocasionar un corazón pequeño y rígido con disminución de la fracción de eyección sin dilatación. La hipertensión pulmonar asociada con esclerodermia puede ocasionar HF derecha más evidente en la clínica por enfermedad fibrosa concomitante del ventrículo derecho.

ENFERMEDAD ENDOMIOCÁRDICA

El cuadro fisiológico de aumento de las presiones de llenado con crecimiento auricular y conservación de la contractilidad ventricular con volúmenes ventriculares normales o reducidos puede ocasionar fibrosis extensa del endocardio sin enfermedad miocárdica transmural. Para pacientes que no viven en regiones ecuatorianas, tales manifestaciones son poco comunes y se observan a menudo en relación con antecedente de síndrome de hipereosinofilia crónica (*endocarditis de Löffler*), que es más común en varones que en mujeres. En esta enfermedad, la hipereosinofilia persistente >1 500 eosinófilos/mm^3 por al menos seis meses puede causar lesión eosinofílica de fase aguda en el endocardio (véase antes la revisión de la miocarditis eosinofílica), con enfermedad sistémica y lesión a otros órganos. Por lo general no existe una causa obvia, pero la hipereosinofilia podría explicarse por enfermedades alérgicas, parasitarias o malignas. Se ha propuesto que esto se continúa con un periodo en el cual la inflamación cardiaca es sustituida por fibrosis con trombosis añadida. En la enfermedad grave, una capa fibrosa tensa puede obliterar los vértices ventriculares y extenderse para engrosar y fijar las valvas de las válvulas auriculoventriculares. La enfermedad clínica puede manifestarse con HF, eventos embólicos y arritmias auriculares. Mientras que esto es factible, la secuencia de la transición de miocarditis eosinofílica o endocarditis de Löffler a fibrosis endomiocárdica no se ha demostrado con claridad.

En países tropicales hasta 25% de la HF se debe a *fibrosis endomiocárdica* que afecta a uno o ambos ventrículos. Esta enfermedad comparte con la alteración previa la obliteración parcial del vértice ventricular con fibrosis que se extiende hacia el infundíbulo ventricular al nivel de las valvas y las válvulas; sin embargo, no está claro si la causa es la misma para todos los casos. Los derrames pericárdicos a menudo acompañan a la fibrosis endomiocárdica pero no son comunes en la endocarditis de Löffler. Para la fibrosis endomiocárdica no existe diferencia de género, pero la prevalencia es mayor en población estadounidense de raza negra. Mientras que la fibrosis endomiocárdica tropical quizá represente la etapa terminal de enfermedades de hipereosinofilia previa desencadenadas por parásitos endémicos, por lo general no se comenta ninguna infección parasitaria previa ni hipereosinofilia. Las deficiencias nutricionales geográficas también se han propuesto como causa.

El tratamiento médico se centra en glucocorticoides y quimioterapia para suprimir la hipereosinofilia, cuando está presente. La retención de líquidos puede volverse cada vez más resistente al tratamiento con diuréticos. Se recomienda la anticoagulación. La fibrilación auricular se asocia con deterioro de los síntomas y con peor pronóstico, pero puede ser difícil de suprimir. La resección quirúrgica de los vértices y la sustitución de las válvulas fibrosas puede mejorar los síntomas, pero la morbilidad y mortalidad quirúrgicas y las tasas tardías de recurrencia son elevadas.

La serotonina secretada por los tumores *carcinoides* puede producir placas fibrosas en el endocardio y en las válvulas de las cavidades derechas del corazón, con afección ocasional de las válvulas de las cavidades izquierdas. Las lesiones valvulares pueden ser por estenosis o por insuficiencia. Los síntomas generales incluyen rubor cutáneo y diarrea. Las enfermedades hepáticas por metástasis a dicho órgano quizá limiten la función hepática, por lo que permiten que más serotonina alcance la circulación venosa.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Se define como hipertrofia ventricular izquierda que se desarrolla en ausencia de factores hemodinámicos causales, como hipertensión, valvulopatía aórtica o enfermedades sistémicas por almacenamiento o por infiltración **(figs. 254-15 y 254-16)**. Previamente se habían denominado

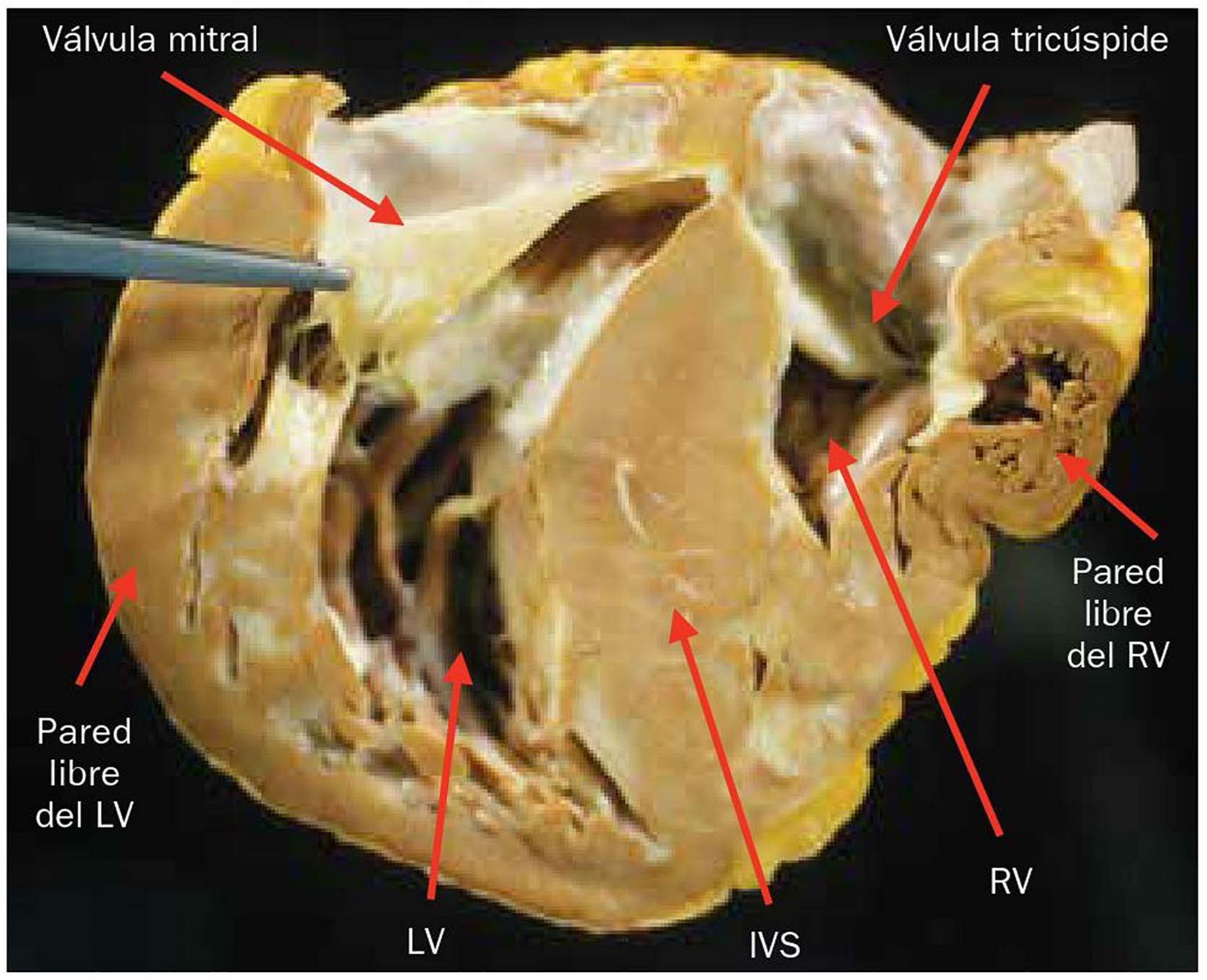


FIGURA 254-15 Miocardiopatía hipertrófica. Corazón con miocardiopatía hipertrófica extirpado al momento del trasplante, que muestra hipertrofia asimétrica del tabique (el tabique es mucho más delgado que la pared libre del LV) con protrusión del tabique hacia el infundíbulo ventricular izquierdo, que causa obstrucción. Las pinzas desplazan la valva anterior de la válvula mitral, demostrando las placas características de movimiento anterior sistólico, que se manifiesta como fibrosis endocárdica en el tabique interventricular en un patrón de imagen en espejo con la valva. Existe sustitución en placas con tejido fibroso y arteriolas pequeñas de pared gruesa que pueden apreciarse macroscópicamente, en especial en el tabique interventricular. IVS, tabique interventricular; LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

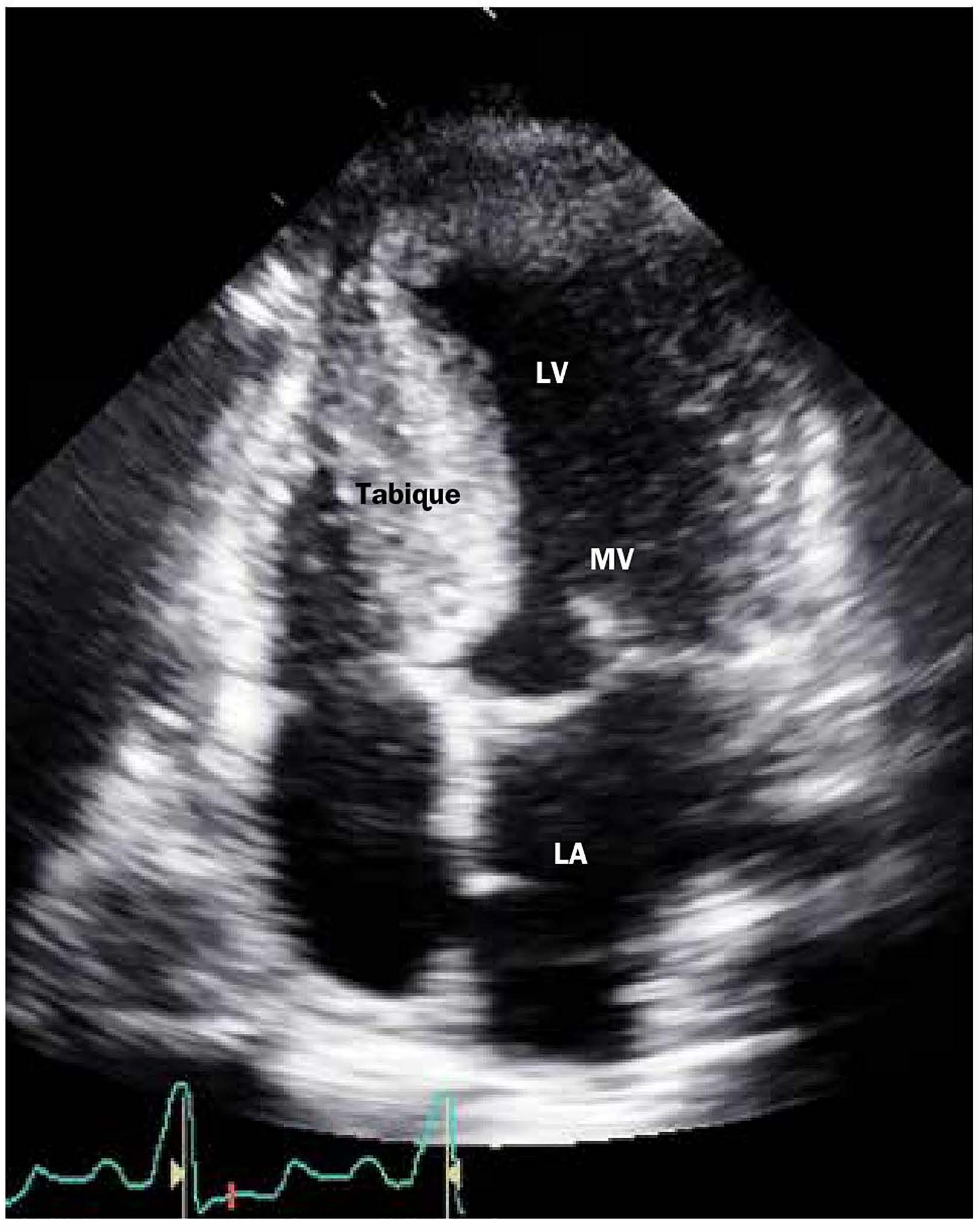


FIGURA 254-16 Miocardiopatía hipertrófica. Ecocardiograma de un individuo con miocardiopatía hipertrófica que muestra hipertrofia simétrica del tabique en comparación con la pared lateral del LV. La válvula mitral (MV) se desplaza en sentido anterior hacia el tabique hipertrofiado durante la sístole. Hay aumento de tamaño de la aurícula izquierda (LA). Obsérvese que las imágenes ecocardiográficas y patológicas se presentan en dirección opuesta, ya que el LV por convención se muestra en el lado superior derecho en la imagen ecocardiográfica y las imágenes patológicas se presentan abajo a la derecha. *(Imagen cortesía de Justina Wu, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

miocardiopatía obstructiva hipertrófica (HOCM, *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*), *hipertrofia asimétrica del tabique* (ASH, *asymmetric septal hypertrophy*) y *estenosis aórtica hipertrófica idiopática* (IHSS, *idiopathic hypertrophic subaortic stenosis*). Sin embargo, la terminología aceptada hoy en día es miocardiopatía hipertrófica con o sin obstrucción. La prevalencia en Estados Unidos, Japón y China es de casi 1:500. Es la principal causa de muerte súbita en individuos jóvenes y es una causa importante de HF. Aunque la presentación en edad pediátrica se asocia con incremento de la morbilidad y mortalidad tempranas, el pronóstico para pacientes diagnosticados en la edad adulta suele ser favorable.

La agregación familiar de la miocardiopatía hipertrófica se ha observado desde la identificación de la enfermedad hace casi 55 años. La detección ecocardiográfica de las familias revela patrón de herencia autosómico dominante. Los estudios genéticos iniciales utilizando análisis de vinculación en grandes familias identificaron la mutación causante de la enfermedad en los genes sarcoméricos. La mutación sarcomérica está presente en casi 60% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y es más común en aquellos con enfermedad familiar e hipertrofia característica asimétrica del tabique. Se ha implicado a más de nueve diferentes genes de las sarcómeras con más de 1 400 mutaciones, aunque casi 80% de los pacientes tiene mutaciones en *MYH7* o *MYBPC3* (cuadro 254-3).

La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por penetrancia incompleta dependiente de la edad. El fenotipo definitorio de hipertrofia ventricular izquierda rara vez está presente al nacimiento y por lo general se desarrolla en etapas avanzadas de la vida. En consecuencia, la detección de miembros de la familia debe iniciarse en la adolescencia y prolongarse hasta la edad adulta. En portadores de la mutación *MYBPC3*, la edad promedio de desarrollo de la enfermedad es a los 40 años, mientras que 30% permanece sin hipertrofia hasta después de los 70 años de edad. Los individuos relacionados que portan *la misma* mutación tienen una extensión y patrón diferentes de hipertrofia (p. ej., asimétrica en lugar de concéntrica), aparición de obstrucción del infundíbulo ventricular y resultados clínicos asociados (p. ej., muerte súbita, fibrilación auricular).

Al nivel de la sarcómera, las mutaciones de miocardiopatía hipertrófica ocasionan incremento de la sensibilidad al calcio, generación de fuerza máxima y actividad de ATPasa. La manipulación del calcio se afecta a través de la modificación de proteínas reguladoras. Las mutaciones de la sarcómera causan producción anormal de energía y alteración de la relajación, ambas de manera directa y como resultado de la hipertrofia. La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por mala alineación y desorden de las miofibrillas aumentadas de tamaño y de los miocitos **(fig. 254-17)**, lo cual también puede ocurrir en menor grado en otras cardiopatías. Aunque la hipertrofia es la característica definitoria de la miocardiopatía hipertrófica, también están presentes la fibrosis y la enfermedad microvascular. La fibrosis intersticial es detectable antes de que se desarrolle hipertrofia evidente y tal vez es consecuencia de la activación temprana de las vías profilácticas. En la mayoría de los pacientes con miocardiopatía evidente,

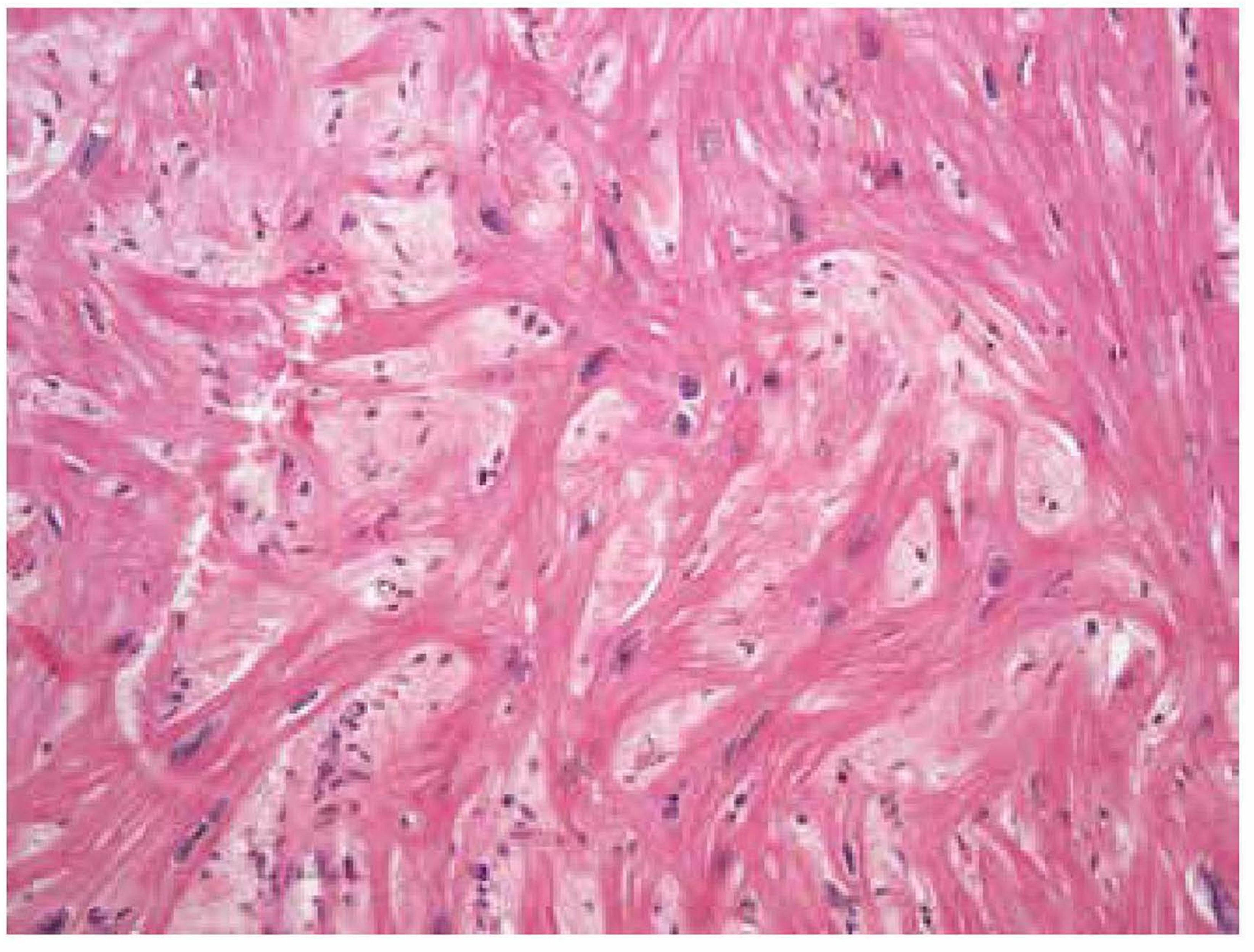


FIGURA 254-17 Miocardiopatía hipertrófica. Imagen microscópica de miocardiopatía hipertrófica que muestra la estructura característica desordenada de los miocitos con formación de espirales y ramificación en lugar de la disposición habitual en paralelo de los miocitos. Los núcleos de los miocitos varían en gran medida en tamaño y hay fibrosis intersticial. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

pueden detectarse en la MRI áreas focales de sustitución fibrosa. Estas áreas de "cicatrización" pueden representar el sustrato para el desarrollo de arritmias ventriculares. El incremento del grosor y la disminución de la terminal de los vasos intramurales en el miocardio hipertrófico contribuyen a la isquemia microvascular y angina. El microinfarto del miocardio hipertrofiado podría ser el mecanismo para la sustitución de formación de cicatrices.

Desde el punto de vista macroscópico, la hipertrofia por lo general se manifiesta como engrosamiento ventricular no uniforme (fig. 254-15). El tabique interventricular es la ubicación típica de la hipertrofia máxima, aunque otros patrones de remodelación hipertrófica incluyen la concéntrica y la mesoventricular. La hipertrofia confinada al vértice ventricular (miocardiopatía hipertrófica apical) es menos común que la variante familiar que tiene un sustrato genético diferente, con mutaciones de las sarcómeras presentes en sólo casi 15% de los casos. La obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo representa el centro más común del diagnóstico e intervención, aunque la disfunción diastólica, la fibrosis miocárdica y la isquemia microvascular también contribuyen a la disfunción contráctil y al incremento de las presiones intracardiacas. La obstrucción está presente en casi 30% de los pacientes en reposo y puede ser causada por el ejercicio en otro 30%. La función sistólica se inicia con fuerzas de arrastre, que desplazan la válvula mitral anterior, desplazada en dirección anterógrada y aumentada de tamaño, para ponerse en contacto con el tabique ventricular hipertrófico. Quizá ocurra coaptación de la válvula mitral, lo que ocasiona insuficiencia mitral posterior. Con el fin de conservar el volumen sistólico a través de la obstrucción del infundíbulo ventricular, el ventrículo genera una mayor presión, lo que ocasiona incremento de la tensión parietal y aumento de la demanda de oxígeno miocárdico. El tamaño pequeño de la cavidad y el incremento de la contractilidad exacerba la gravedad de la obstrucción. Las enfermedades con precarga baja, como la deshidratación y la poscarga baja, como ocurre en la vasodilatación arterial, pueden ocasionar hipotensión transitoria y casi síncope. El soplo de eyección sistólica de obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo es áspero y alcanza su punto máximo en etapas tardías y puede incrementarse por maniobras al lado de la cama que disminuyen el volumen ventricular y que empeoran de manera transitoria la obstrucción, como mantenerse en posición de cuclillas o realizar la maniobra de Valsalva.

DIAGNÓSTICO

La variabilidad sustancial de la patología de la miocardiopatía hipertrófica se refleja en la diversidad de presentaciones clínicas. Los pacientes pueden diagnosticarse después de haber realizado valoraciones dirigidas por datos físicos anormales (soplo) o síntomas de disnea de esfuerzo, angina o síncope. El diagnóstico también se establece después de valoraciones para la detección de la enfermedad en miembros de la familia. Los estudios de imagen cardiaca (fig. 254-16) son centrales para el diagnóstico por la insensibilidad de la exploración física y el electrocardiograma y la necesidad de descartar otras causas de hipertrofia. La identificación de mutaciones que causan la enfermedad en un individuo afectado puede centrar las valoraciones familiares a los portadores de la mutación, pero esta estrategia requiere un elevado grado de certeza de que la mutación es verdaderamente patógena y no corresponde a una variante benigna de DNA. No es necesaria la biopsia para diagnosticar miocardiopatía hipertrófica, pero puede utilizarse para descartar enfermedades infiltrativas y metabólicas. El ejercicio intenso (corazón de atleta) puede causar grados intermedios de hipertrofia fisiológica difícil de diferenciar de la miocardiopatía hipertrófica leve. A diferencia de la miocardiopatía hipertrófica, la hipertrofia en el corazón del deportista tiende a desaparecer con la interrupción del entrenamiento y se acompaña de una capacidad para el esfuerzo superior a la normal ($VO_{2máx}$ >50 mL/kg/min), dilatación ventricular leve y función diastólica normal.

TRATAMIENTO

Miocardiopatía hipertrófica

El tratamiento se dirige a mejorar los síntomas y evitar la muerte súbita y apoplejía **(fig. 254-18)**. La obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo puede controlarse con tratamiento médico en la mayoría de los pacientes. Los antagonistas β adrenérgicos y los antagonistas de los

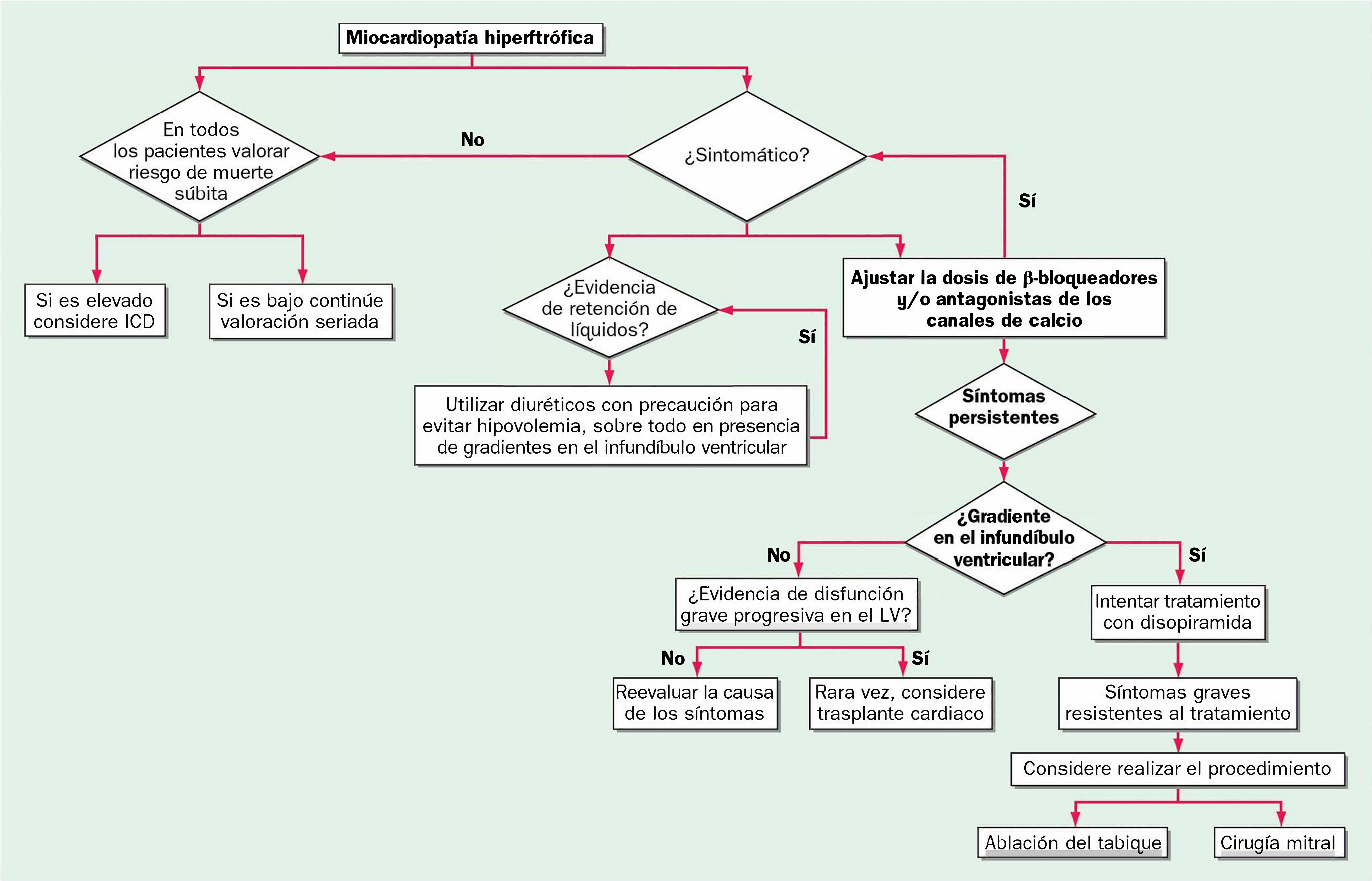


FIGURA 254-18 Algoritmo para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica dependiendo de la presencia y gravedad de los síntomas y de la presencia de un gradiente intraventricular con obstrucción al nivel del infundíbulo ventricular. Obsérvese que todos los pacientes con miocardiopatía hipertrófica deben valorarse en busca de fibrilación auricular y riesgo de muerte súbita, ya sea que requieran o no tratamiento de los síntomas. ICD, cardioversor y desfibrilador implantable; LV, ventrículo izquierdo.

conductos del calcio tipo L (p. ej., verapamilo) son los fármacos de primera línea para reducir la gravedad de la obstrucción al disminuir la frecuencia cardiaca, incrementar el llenado diastólico y reducir la contractilidad. Los síntomas persistentes de disnea de esfuerzo o dolor torácico en ocasiones pueden controlarse con la adición de disopiramida, un antiarrítmico con propiedades inotrópicas negativas potentes.

Los pacientes con o sin obstrucción pueden desarrollar síntomas de HF por retención de líquidos y requerir tratamiento dietético para la congestión venosa. Casi 5% de los pacientes desarrolla síntomas graves resistentes al tratamiento médico, para los cuales la miomectomía quirúrgica o la ablación del tabique con alcohol pueden ser métodos eficaces. La miomectomía es un procedimiento desarrollado hace más de 50 años, alivia la obstrucción del infundíbulo ventricular al extirpar parte del miocardio del tabique que participa en la obstrucción dinámica. En pacientes selectos, la mortalidad perioperatoria es extremadamente baja con excelente supervivencia a largo plazo sin recurrencia de la obstrucción o de los síntomas. La reparación de la válvula mitral o su sustitución suele ser innecesaria ya que la insuficiencia mitral excéntrica asociada se resuelve con la miomectomía sola. La ablación del tabique con alcohol en pacientes con anatomía coronaria apropiada puede aliviar la obstrucción del infundíbulo ventricular a través de un infarto controlado del tabique proximal, lo que produce resultados similares al procedimiento con reducción del gradiente similar a la miomectomía quirúrgica. Hasta que se demuestren resultados a largo plazo para este procedimiento, se relega principalmente a pacientes que deseen evitar la cirugía o que tienen enfermedades asociadas que limitan la realización del procedimiento. Ningún procedimiento ha demostrado resultados diferentes a la mejoría de los síntomas. Con ambos procedimientos la complicación más común es el desarrollo de bloqueo cardiaco completo que requiere de marcapasos permanente. Sin embargo, la colocación de marcapasos ventricular como tratamiento primario para la obstrucción del infundíbulo ventricular es ineficaz y en términos generales no se recomienda.

Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica tienen mayor riesgo de muerte cardiaca súbita por taquiarritmias ventriculares. La actividad física enérgica y las actividades deportivas de competencia deben prohibirse. Los factores que incrementan el riesgo de muerte súbita desde cifras basales de 0.5% por año se muestran en el **cuadro 254-6**. Como no se ha observado reducción de la muerte súbita por intervenciones médicas o quirúrgicas, se recomienda la colocación de un cardioversor-desfibrilador para pacientes con dos o más factores de riesgo y se recomienda que se elija con base en los factores de riesgo individuales para cada paciente. No obstante, el valor predictivo positivo de la mayor parte de los factores de riesgo es bajo y muchos pacientes que reciben un desfibrilador nunca recibirán un tratamiento apropiado. El uso a largo plazo de desfibriladores puede asociarse con complicaciones graves relacionadas con el dispositivo, en particular en pacientes jóvenes y activos. Se está realizando refinamiento de los factores de riesgo para muerte súbita a través de tecnologías modernas, como la MRI cardiaca.

La fibrilación auricular es común en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y puede ocasionar deterioro hemodinámico y apoplejía embólica. La respuesta ventricular rápida se tolera mal y puede empeorar la obstrucción del infundíbulo ventricular. Los antagonistas β adrenérgicos y los antagonistas de conductos del calcio tipo L reducen la conducción auriculoventricular y mejoran los síntomas; se evita el empleo de glucósidos cardiacos, ya que pueden incrementar la contractilidad y empeorar la obstrucción. Los síntomas exacerbados por la fibrilación auricular pueden persistir pese a un control adecuado de la frecuencia cardiaca por pérdida de la sincronía AV y pueden requerir el restablecimiento del ritmo sinusal. La disopiramida y la amiodarona son los antiarrítmicos preferidos, considerando el empleo de ablación por radiofrecuencia para los casos resistentes al tratamiento médico. Se recomienda la anticoagulación para evitar la apoplejía embólica en pacientes con fibrilación auricular.

CUADRO 254-6 Factores de riesgo para muerte súbita en miocardiopatía hipertrófica

PRINCIPAL FACTOR DE RIESGO		TÉCNICA DE DETECCIÓN
Antecedente de paro cardiaco o taquicardia ventricular espontánea sostenida[a]		Anamnesis
Síncope	No vagal, a menudo con aparición con el esfuerzo o después del mismo	Anamnesis
Antecedentes familiares de muerte súbita de origen cardiaco		Antecedentes familiares
Taquicardia ventricular espontánea no sostenida[b]	>3 latidos a una frecuencia >120	Registros durante el ejercicio o bien registros ambulatorios por 24-48 h
Grosor del LV >30 mm	Se presenta <10% de los pacientes	Ecocardiografía
Respuesta anormal de la presión arterial al esfuerzo[b]	Presión arterial sistólica baja o incapacidad para incrementarla durante el esfuerzo máximo	Prueba de esfuerzo máximo en posición erecta

[a] Se recomienda el empleo de cardioversor-desfibrilador implantable para pacientes con antecedente de paro cardiaco o taquicardia ventricular sostenida sin importar otros factores de riesgo.

[b] Valor pronóstico más aplicable a pacientes <40 años de edad.

LV, ventrículo izquierdo.

PRONÓSTICO

El pronóstico general para la miocardiopatía hipertrófica es mejor que en estudios iniciales de poblaciones enviadas a valoración. Para pacientes diagnosticados en la edad adulta, la supervivencia es comparable con poblaciones de edad similar sin miocardiopatía. El riesgo de muerte cardiaca súbita es <1% por año; sin embargo, hasta uno de cada 20 pacientes progresa a disfunción sistólica evidente con disminución de la fracción de eyección con o sin remodelación con dilatación ("agotamiento cardiaco" o miocardiopatía hipertrófica en etapa terminal). Estos pacientes sufrirán de bajo gasto cardiaco y tendrán elevado riesgo de muerte por HF progresiva y muerte súbita, a menos que se sometan a trasplante cardiaco.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La comparación de las enfermedades del miocardio en diferentes épocas y países se complica por las diferencias en las técnicas para el diagnóstico, como la biopsia endomiocárdica, las pruebas de los genomas virales y los anticuerpos específicos. Las muertes atribuidas a miocardiopatía/miocarditis según el estudio *Global Burden of Disease* aumentaron 51% entre 1990 y 2013, mientras que las tasas de mortalidad ajustadas por edad disminuyeron 12.6% y los años de vida perdidos por discapacidad disminuyeron un 4%. A modo de comparación, las tasas de mortalidad actuales son comparables a las de la enfermedad cardiaca reumática, que disminuyó en general 26.5 y 55% después del ajuste por edad. Las muertes por miocardiopatía de Chagas en todo el mundo disminuyeron de 12 700 a 10 600, con reducción de 51.7% en las tasas ajustadas por edad por 100 000 habitantes a 0.2, atribuibles en gran parte a las mejores condiciones de salud en las áreas rurales de América del Sur y Central. Por el contrario, ha habido un aumento en la prevalencia de la enfermedad de Chagas a cerca de 300 000 en Estados Unidos, detectado principalmente a través de la donación de sangre. Ya no se limita a pacientes de áreas endémicas conocidas, ya que la infección *de novo* se reconoce cada vez más en las regiones más cálidas del país.

La atención médica para otras enfermedades afecta la miocarditis y la miocardiopatía. Las naciones desarrolladas ven mayor prevalencia de cardiomiopatía debido a la quimioterapia. Sin embargo, la vacunación ha reducido las muertes por miocarditis diftérica a <50 por cada 100 millones de habitantes, actualmente más común en Rusia. Las regiones del mundo que proporcionan tratamiento antiviral altamente activo para el VIH han reducido varias veces la transmisión y también la tasa de miocardiopatía vinculada. Se espera que el aumento de la disponibilidad de pruebas clínicas genéticas desvíe la aparente epidemiología de la cardiomiopatía de las causas adquiridas hacia factores genéticos causantes y facilitadores. Por ejemplo, se reconoce cada vez más que la HF con fracción de eyección preservada atribuida a la hipertensión y diabetes representa la amiloidosis de la transtiretina mutante, con distintas mutaciones reconocidas en Portugal, Japón y la población afrocaribeña.

LECTURAS ADICIONALES

Arbustini E *et al.*: The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. J Am Coll Cardiol 62:2046, 2013.

Bozkurt BJ *et al.*: Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 134:e579, 2016.

Cooper LT *et al.*: The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. Circulation 116:2216, 2007.

Gilmore JD *et al.*: Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation 133:2404, 2016.

Ho CY: Genetic considerations in hypertrophic cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis 54:456, 2012.

Morillo CA *et al.*: Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. N Engl J Med 373:1295, 2015.

Sagar S *et al.*: Myocarditis. Lancet 379:738, 2011.

Ware JS *et al.*: Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. N Engl J Med 374:233, 2016.

Zamorano JL *et al.*: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 37:2768, 2016.

255 Trasplante cardiaco y circulación asistida prolongada

Mandeep R. Mehra

La insuficiencia cardiaca (HF, *heart failure*) avanzada, un síndrome bien definido, se caracteriza por refractariedad a la terapia convencional y representa un dilema clínico problemático que se asocia con una carga de síntomas aumentada, hospitalización frecuente, mala calidad de vida y riesgo alto de muerte. Estos individuos no toleran antagonistas neurohormonales en las dosis recomendadas, muestran síndrome cardiorrenal, mantienen una reserva cardiaca notoriamente inadecuada en pruebas de estrés cardiopulmonar, y por lo regular muestran un estado de gasto cardiaco bajo con presiones pulmonares altas. En general, los blancos terapéuticos pasan desde terapia neurohormonal modificadora de enfermedad hacia opciones quirúrgicas que atienden de modo directo la relación entre estrés y distensión miocárdicos. Más a menudo se requiere asistencia circulatoria con bombas mecánicas, o trasplante cardiaco, para mejorar de manera fiable la calidad de vida y la supervivencia a largo plazo.

TRASPLANTE CARDIACO

Una década después de que Norman Shumway había logrado la técnica de trasplante cardiaco exitoso en perros, Christiaan Barnard realizó con éxito el primer trasplante de un humano a otro el 3 de diciembre de 1967. Ahora, cinco décadas más tarde, esta intervención quirúrgica se ha afianzado en el arsenal estándar para tratar a pacientes que presentan HF avanzada, que por lo demás están lo bastante sanos como para recibir un tratamiento que altera la vida. En todo el mundo, >150 000 pacientes han recibido un trasplante cardiaco, con supervivencia a un año >80%, y supervivencia media de cerca de 11 años. Tales logros se han introducido debido a avances en la inmunosupresión y la identificación y el manejo de rechazo de aloinjerto, así como una detección integral de complicaciones tardías, incluso arteriopatía coronaria acelerada, enfermedad maligna e insuficiencia renal.

CANDIDATOS A TRASPLANTE CARDIACO

La demanda de trasplante cardiaco supera la disponibilidad de órganos donados. Por ello, la atención a la utilidad óptima, la asignación equitativa y la autonomía del paciente deben dominar las decisiones para identificar candidatos a trasplante, e incluirlos en la lista de espera. Al mismo tiempo, se han hecho intentos por ampliar la lista de donantes; sin embargo, la evaluación de candidatos que es más probable que tengan éxito con el trasplante tiene prioridad. En 2006, la International Society for Heart and Lung Transplantation identificó un grupo de criterios para guiar la introducción de pacientes a la lista de espera. Estos criterios se actualizaron en 2016, e incluyen atención adicional a los datos epidemiológicos crecientes de candidatos que sufren cardiopatía congénita, miocardiopatía restrictiva e infiltrativa (como amiloidosis), e infecciones crónicas en los receptores (como enfermedad de Chagas, tuberculosis y hepatitis). En el **cuadro 255-1** se muestran los principios generales para introducir candidatos a la lista de espera para trasplante cardiaco.

CUADRO 255-1 Criterios de inclusión en la lista de espera para trasplante cardiaco

PRINCIPIO	COMENTARIOS
Gravedad de la enfermedad avanzada	La HF resistente a tratamiento, con VO_2 de <14 mL/kg/minuto (<12, si el paciente está recibiendo β bloqueadores) o VO_2 calculado <50%; combinación de intolerancia a la terapia modificadora de enfermedad, síndrome cardiorrenal, uso de terapia inotrópica para mantener la estabilidad, o necesidad de un sistema de asistencia del LV.
Comorbilidad	La edad no es una contraindicación absoluta, pero la fragilidad debe considerarse una contraindicación relativa; un BMI >35 kg/m^2 debe requerir pérdida de peso; el cáncer se debe abordar de manera individual (p. ej., el cáncer de próstata de bajo grado puede no ser una contraindicación); la diabetes mellitus mal controlada o el daño de órgano diana puede ser una contraindicación; la eGFR <30 mL/minuto/1.73 m^2 es una contraindicación relativa; la enfermedad cerebrovascular, o la vasculopatía periférica grave (que limita la rehabilitación o la función) también es una contraindicación relativa.
Compatibilidad entre el donante y el receptor	Los individuos sensibilizados con anticuerpos circulantes deben ser objeto de pruebas de compatibilidad cruzadas potenciales o virtuales; la resistencia vascular pulmonar con un gradiente transpulmonar >15, la PVR >3 unidades Wood, y la presión sistólica absoluta en la PA >50 mm Hg siempre y cuando la BP sistólica sea >85 mm Hg, son contraindicaciones relativas a menos que sean reactivas.
Temas psicosociales	El consumo de tabaco en cualquier forma limita la supervivencia después del trasplante, y debe suspenderse durante al menos seis meses; el abuso de drogas, incluso marihuana, debe ser una contraindicación si el individuo no puede demostrar control y cese del consumo; los pacientes con discapacidades cognitivas-conductuales o demencia graves (incapacidad para entender el cuidado médico y cooperar con él) tienen riesgo para sí mismos, y no deben recibir un trasplante.

BMI, índice de masa corporal (*body mass index*); eGFR, tasa de filtración glomerular estimada (*estimated glomerular filtration rate*); PA, arteria pulmonar (*pulmonary artery*); PVR, resistencia vascular pulmonar (*pulmonary vascular resistance*); VO_2, consumo máximo de oxígeno.

PRINCIPIOS DE LA RECUPERACIÓN Y LA ASIGNACIÓN DE DONANTE

Aunque la inclusión en la lista de espera se adjudica según los criterios de cada centro, en la mayoría de los países la asignación de órganos se maneja vía procesos reguladores nacionales. La asignación de corazones donados se basa en: *a*) la urgencia de la situación clínica, *b*) el tiempo transcurrido en la lista de espera y *c*) la distancia desde el centro receptor. De este modo, se otorga el estado de urgencia más alto a los candidatos que están hospitalizados y requieren dispositivos de apoyo cardiaco mecánico temporal o evaluación hemodinámica invasiva diaria y terapia inotrópica por vía intravenosa para mantener la estabilidad, mientras que los que viven en su casa reciben un estado de urgencia más bajo. El alcance regional geográfico para la asignación no sólo se basa en consideraciones territoriales, sino también en el tiempo que un corazón donado estaría en tránsito y, por ende, en "tiempo de isquemia fría" fuera del cuerpo, que regularmente se limita a cuatro horas. El dato clave final que se incluye en la oferta de asignación se relaciona con el grupo sanguíneo ABO. Los órganos donados se ofrecen con base en estas características iniciales, y después se realiza una evaluación más detallada del donante, lo que resulta en la aceptación o rechazo de cualquier corazón donado. Cabe destacar que las restricciones de tiempo impuestas sobre el proceso de recuperación hacen difícil realizar pruebas de compatibilidad de HLA del donante y el receptor. Cuando hay una probabilidad alta de sensibilización en el receptor (anticuerpos circulatorios preformados contra antígenos del donante), se contemplan pruebas de compatibilidad cruzadas prospectivas o virtuales antes de la aceptación. Otros criterios clínicos que se emplean en la decisión de aceptar un donante ofrecido son la coincidencia de tamaño entre el donante y el receptor, la edad del donante (que por lo regular se restringe a menos de 55 años), y la presencia o ausencia de enfermedad concomitante, como arteriopatía coronaria, hipertrofia del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*),

o lesión grave del aloinjerto manifiesta por elevación excesiva de marcadores de lesión (troponinas) o contracción inadecuada. En muchos casos, el aloinjerto cardiaco se puede reacondicionar mediante terapia hormonal (incluso suplementación de hormona tiroidea) y usar para trasplante incluso si la evaluación inicial sugiere función inadecuada. En un esfuerzo por aumentar la lista de donantes se están desarrollando sistemas que permiten perfusión normotérmica *ex vivo* para evaluar y reanimar órganos con un tiempo prolongado fuera del cuerpo. El corazón donado clásico proviene de un donante con muerte cerebral, aunque donantes con muerte circulatoria se están evaluando cada vez más como candidatos para reanimación cardiaca con el uso de diversas técnicas, incluso reanimación *ex vivo* y trasplante subsiguiente.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA PARA TRASPLANTE CARDIACO

La cirugía más común en la actualidad es el trasplante cardiaco ortotópico "bicava" que imita la posición anatómica natural. En esta operación, las venas cavas superior e inferior del donante y el receptor se conectan, al igual que los grandes vasos aórticos y pulmonares. La aurícula izquierda del receptor conserva su techo, incluido el drenaje de las venas pulmonares y a continuación la aurícula izquierda del donante se sutura al tejido auricular conservado. Esa técnica mantiene la función de la aurícula derecha del donante, importante para regular el gasto postoperatorio temprano del hemicardio derecho, y puede prevenir arritmias auriculares. El receptor se deja con una denervación quirúrgica y el aloinjerto carece de capacidad de respuesta a cualquier estímulo simpático o parasimpático directo. Por consiguiente, en etapas tempranas de la fase postoperatoria adaptativa, se requieren catecolaminas en dosis altas para mantener una función adecuada. Debido a la denervación, la bradicardia en un aloinjerto cardiaco no puede tratarse con atropina y el mejor fármaco es el isoproterenol. Una vez que el aloinjerto cardiaco se adapta a la circulación de su huésped, la función por lo general es adecuada tanto en reposo como con ejercicio para proporcionar actividad física normal.

RECHAZO DE ALOINJERTO CARDIACO E INMUNOSUPRESIÓN

La capacidad para obtener biopsias endomiocárdicas, evaluar el rechazo con estudio anatomopatológico, y la introducción del fármaco inmunosupresor ciclosporina, fueron factores que hicieron contemplar el trasplante cardiaco como una terapia clínica viable. La inmunosupresión con tres fármacos, que incluye un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús), corticosteroides e inmunosupresión antiproliferativa (azatioprina, micofenolato de mofetilo, sirolimús o everolimús) es ahora el coctel estándar. La combinación que se usa más comúnmente y alcanza los mejores resultados comprende la combinación de tacrolimús, micofenolato de mofetilo y prednisona. En quienes tienen alto riesgo de rechazo (mujeres multíparas, individuos sensibilizados), o en situaciones en las cuales el uso de inhibidores de la calcineurina se retrasa (disfunción renal), se usa la terapia de inducción con anticuerpos monoclonales (basiliximab) o policlonales (globulina antitimocito) para proporcionar inmunosupresión aumentada. La estrategia de manejo característica comprende suspensión gradual de esteroides con el tiempo a medida que se realizan biopsias endomiocárdicas de vigilancia, y se establece correlación anatomopatológica clínica y subclínica. En el **cuadro 255-2** se describen los fármacos para inmunosupresión más comunes.

El rechazo celular agudo (ACR, *acute cellular rejection*) y el rechazo mediado por anticuerpos (AMR, *antibody-mediated rejection*) son dos formas separadas de rechazo de aloinjerto cardiaco que se reconocen y a veces coexisten. El ACR ocurre en etapas tempranas después del trasplante y su incidencia declina después de seis meses; esto ocurre debido a un ataque mediado por células T contra el tejido donado y en el estudio histológico se caracteriza por infiltrados linfocíticos. En casos leves, estos infiltrados están situados en las regiones perivenulares, y en casos graves progresan de manera difusa hacia el intersticio cardiaco. En etapas tardías de ACR grave, más a menudo asociadas con alteración hemodinámica, se observan células multiclonales, como macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, con hemorragia intramiocárdica, lesión de miocitos y necrosis. El ACR subclínico por lo general se trata con dosis altas intermitentes de corticosteroide, aunque en algunos centros se elige sólo observar las formas leves de infiltración porque se sabe que éstas muestran recuperación longitudinal. Si ocurre alteración hemodinámica se usan anticuerpos policlonales de rescate junto con los corticosteroides. Por el contrario, el AMR se describe desde el punto de vista inmunitario como un fenómeno no celular, impulsado por anticuerpos, que se asocia con un patrón de datos inmunopatológicos de depósito de inmunoglobulina y fijación de complemento en el estudio de inmunofluorescencia, junto con datos histopatológicos de tumefacción endotelial y edema intersticial, y vasculitis arteriolar del aloinjerto. El AMR se caracteriza por la aparición de anticuerpos circulantes específicos para donante, que se cree que fijan complemento y se unen al aloinjerto. Por lo común el AMR lleva a disfunción aguda del aloinjerto cardiaco, y aumenta el riesgo de vasculopatía en este último, lo que da por resultado empeoramiento de la supervivencia del aloinjerto, en comparación con el ACR. En esta forma de rechazo, la terapia se dirige hacia la supresión y eliminación de anticuerpos circulantes al usar plasmaféresis y fármacos como el rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20) o, en casos resistentes a tratamiento, bortezomib (un inhibidor de proteasoma) o eculizumab (un inhibidor del complemento terminal). El tratamiento con inmunosupresión requiere profilaxis para infecciones oportunistas, vigilancia continua y experiencia en el reconocimiento de las presentaciones clínicas más comunes de infecciones causadas por citomegalovirus (CMV), *Aspergillus* y otros agentes oportunistas como *Nocardia* y *Toxoplasma.*

CUADRO 255-2 Fármacos para inmunoprofilaxis en trasplante cardiaco

CLASE DE FÁRMACO	FÁRMACO GENÉRICO	BLANCO CELULAR	EFECTOS SECUNDARIOS IMPORTANTES
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina	Se une a la ciclofilina, y por tanto inhibe la calcineurina	Hipertensión, dislipidemia, hipertrofia de las encías, hipertricosis
	Tacrolimús	Se une a la inmunofilina proteína de unión a FK506, que inhibe la calcineurina	Hipertensión, dislipidemia, alopecia, diabetes mellitus
Globulina antitimocito (ATG)	ATG de conejo	Disminución de células T en la sangre y en tejidos linfoides periféricos por medio de lisis dependiente de complemento y activación y apoptosis de células T	Síndrome de liberación de citocina, leucopenia, trombocitopenia, enfermedad del suero
	ATG de caballo	Igual que la anterior	Igual que la anterior
Antagonistas del receptor de interleucina-2	Basiliximab	Inhibición de CD-25 del receptor de IL-2	Se tolera bien; hipersensibilidad rara; riesgo de infección aumentado
Antimetabolitos	Azatioprina	Derivado imidazolil y profármaco de la 6-mercaptopurina (inhibidor del ciclo celular)	Supresión de la médula ósea, pancreatitis, hepatitis
	Micofenolato de mofetilo	Inhibe la inosín monofosfato deshidrogenasa, que controla el monofosfato de guanina en la vía *de novo* de la síntesis de purina (inhibe la proliferación de células T y B)	Leucopenia, toxicidad gastrointestinal
Inhibidores de señal de proliferación	Sirolimús	Se une con FKBP12, y el complejo inhibe el blanco de rapamicina mecánico (mTOR, *mechanistic Target of Rapamycin*)	Retraso de la cicatrización de heridas, neumonía inespecífica, derrame pleural, hiperlipidemia (hipertrigliceridemia)
	Everolimús	Se une a FKBP12, lo que inhibe mTORC1 (y no mTORC2)	Dislipidemia, estomatitis, derrames pericárdicos y pancitopenia

COMPLICACIONES TARDÍAS DESPUÉS DE TRASPLANTE CARDIACO

Las consecuencias a largo plazo de la exposición a inmunosupresión crónica dan lugar a diversos efectos cardiometabólicos no inmunitarios, como hipertensión e hiperlipidemia, así como trastornos sistémicos de pérdida de hueso y disfunción renal. Una complicación agresiva que limita la supervivencia tardía de aloinjertos cardiacos es la aparición de una forma acelerada de arteriopatía coronaria, llamada vasculopatía de aloinjerto cardiaco (CAV, *cardiac allograft vasculopathy*), que se caracteriza por un engrosamiento proliferativo de la íntima de los vasos, que se inicia como una endotelitis difusa como consecuencia de la muerte cerebral, lesión por isquemia-reperfusión durante el proceso de trasplante, y fenómenos adversos inmunitarios tempranos. En la etapa crónica, las consecuencias metabólicas de hipertensión, hiperlipidemia y alteración de la regulación de glucosa tienen como consecuencia un empeoramiento adicional de lesiones vasculares, que son difusas y se aprecian en todo el árbol coronario. El diagnóstico temprano y la terapia preventiva son cruciales porque la génesis comúnmente es silenciosa. Se ha demostrado que las estatinas, los fármacos antihipertensivos y los fármacos contra CMV son beneficiosos en la reducción de CAV. La terapia inmunosupresora antiproliferativa, como el micofenolato de mofetilo y el sirolimús o everolimús, evita engrosamiento de la íntima vascular en comparación con protocolos basados en azatioprina. No obstante, el único tratamiento definitivo de CAV avanzada es la repetición del trasplante **(fig. 255-1)**.

Otro problema asociado con el trasplante cardiaco es la aparición de enfermedad maligna con frecuencia mayor que en la población normal, lo que sugiere que la inmunosupresión desempeña un papel centinela en su generación. Los trastornos linfoproliferativos después del trasplante, generalmente impulsados por virus de Epstein-Barr, ocurren con mayor frecuencia, y exigen disminuir la inmunosupresión, administrar fármacos antivirales y la quimioterapia y radioterapia tradicionales. La terapia antilinfocito específica (dirigida contra CD20) también se ha mostrado prometedora. Los cánceres sólidos más frecuentes son los cutáneos (carcinomas tanto de células basales como de células escamosas), por lo que se recomienda el uso de protectores solares. Se requiere mayor investigación con el fin de definir estrategias para la modulación inmunitaria, la inmunosupresión, y la prevención de enfermedad maligna; sin embargo, no están claras las repercusiones de disminuir la inmunosupresión en el tratamiento de estos cánceres.

CIRCULACIÓN ASISTIDA PROLONGADA

La búsqueda de un dispositivo de apoyo circulatorio mecánico implantable y prolongado, ha llevado al desarrollo de sistemas de asistencia del LV (*left ventricular assist systems* [LVAS]) de flujo continuo. Inicialmente diseñados para apoyo a corto plazo como un puente hasta la recuperación o hasta el trasplante cardiaco, el uso actual más frecuente comprende apoyo permanente como terapia de por vida ("terapia destino"). La decisión de implantar LVAS de manera dicotómica como un puente hasta el trasplante o como terapia de destino no siempre está clara y, en varias circunstancias, estos dispositivos se usan como un "puente hasta tomar una decisión" (en los pacientes con contraindicaciones relativas subyacentes potencialmente reversibles, como insuficiencia renal o hipertensión pulmonar, que en el futuro pueden hacerse candidatos a trasplante).

DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y ESTUDIOS CLÍNICOS

Un estudio esencial, REMATCH, publicado en 2001, fue el primer estudio en demostrar de manera fiable que la implantación de un LVAS mejora la supervivencia de pacientes no candidatos a trasplante, resistentes a tratamiento, con HF apoyada con terapia predominantemente inotrópica. En este estudio se usó un dispositivo de flujo pulsátil de generación temprana y demostró una disminución del 48% del riesgo de muerte. No obstante, la durabilidad del LVAS fue limitada y la supervivencia media "fuera del hospital" solo se prolongó cinco meses. Además las complicaciones, ataques cerebrovasculares, insuficiencia multisistémica e infecciones, redujeron el entusiasmo por la adopción difundida. Con el tiempo, se introdujeron sistemas de flujo continuo que eran turbobombas pequeñas con partes en movimiento mínimas y sin válvulas, lo que llevó a una expansión más generalizada en todo el mundo. En un estudio que sirve como punto de referencia se comparó el LVAS pulsátil voluminoso más antiguo con el LVEF de nueva generación, de flujo continuo axial, el HeartMate II, y demostró una notoria mejoría de la supervivencia a corto y largo plazo, junto con una mejoría de la capacidad funcional y aumento significativo de la calidad de vida. También se usa un LVAS de flujo continuo centrífugo, el HeartWare HVAD. Ahora se encuentra disponible un dispositivo centrífugo más nuevo, con un sistema por completo magnético, el HeartMate 3 LVAS. A diferencia del LVAS HeartMate II, que requiere un bolsillo abdominal, este dispositivo más pequeño se implanta por completo en el espacio pericárdico en la cavidad torácica **(fig. 255-2)**. Los análisis de registro han señalado una

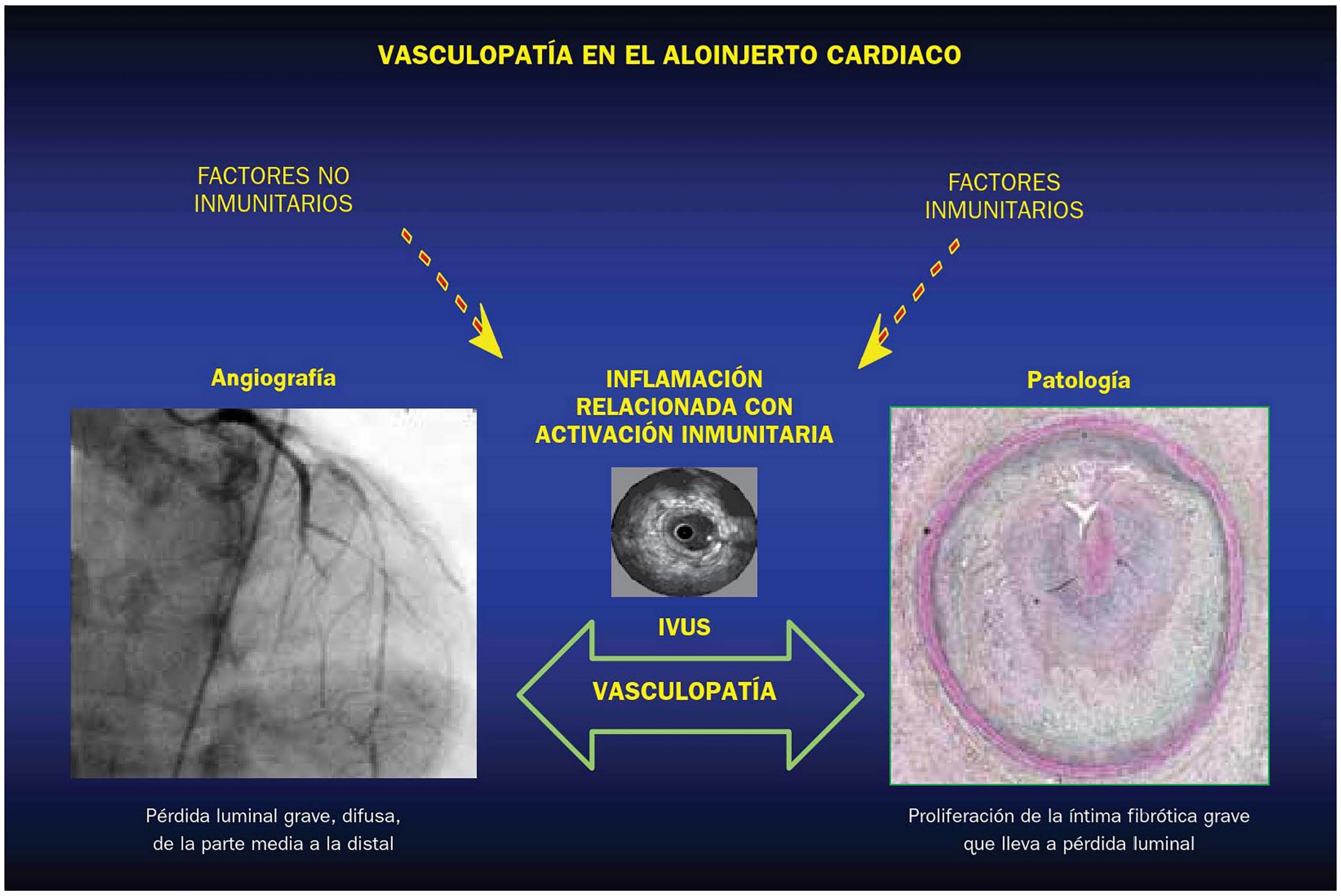


FIGURA 255-1 La vasculopatía en el aloinjerto cardiaco se inicia y propaga por la influencia combinada de fenómenos adversos inmunitarios y no inmunitarios sobre la vasculatura del aloinjerto. Un medio inflamatorio determina la aparición de bloqueos luminales difusos y agresivos que en sus formas tempranas muestran engrosamiento y fibrosis de la íntima. IVUS, ecografía intravascular (puede usarse para diagnosticar formas tempranas de engrosamiento de la íntima).

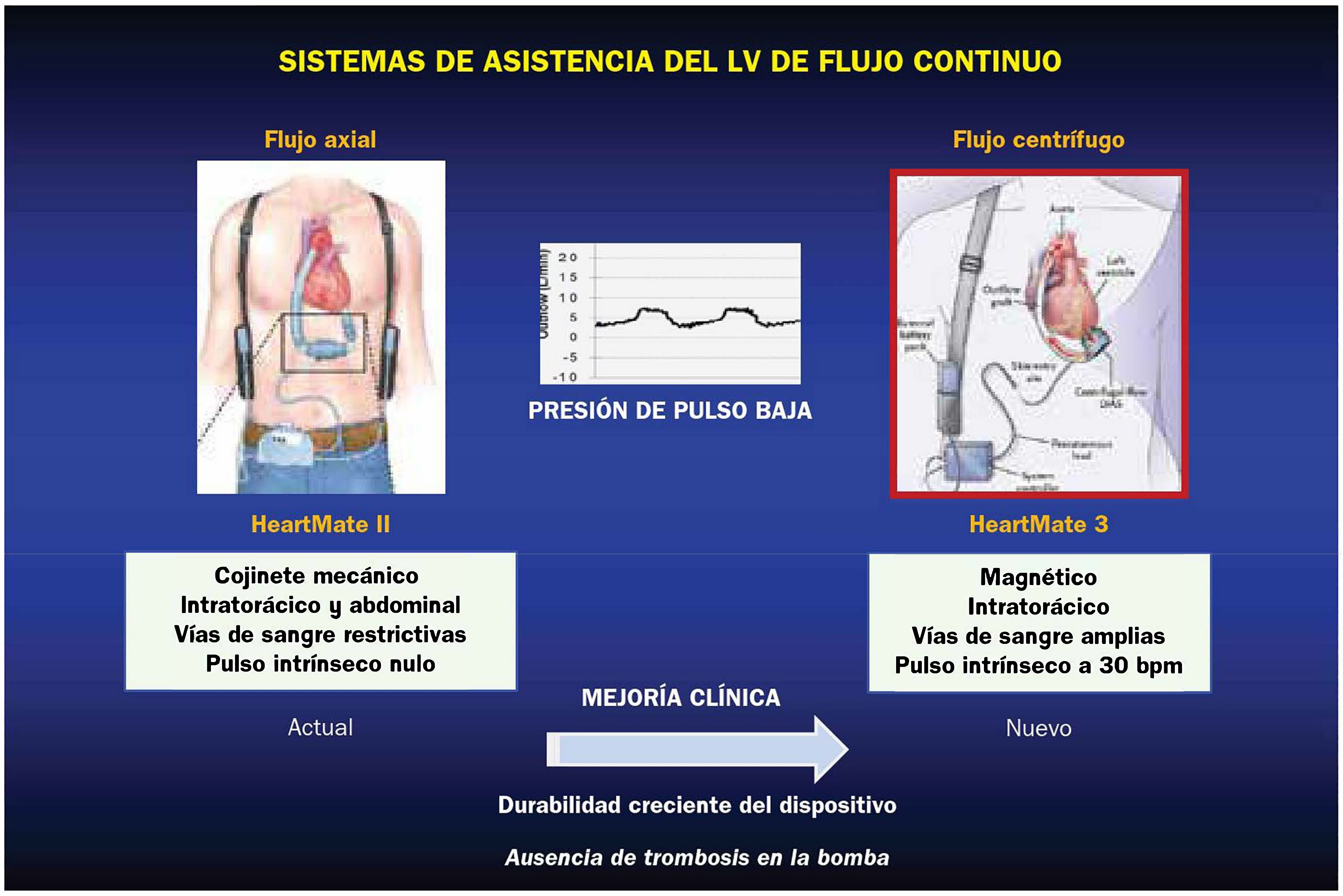


FIGURA 255-2 Sistemas de asistencia del LV (LVAS) de flujo continuo, sus tipos y mecanismos. La bomba HeartMate II de flujo axial, con cojinete mecánico, es propensa a trombosis, mientras que el HeartMate 3 de flujo centrífugo magnético, sin fricción, no induce hemólisis ni trombosis en la bomba.

supervivencia a dos años >70% con los LVAS disponibles en la actualidad, que se acerca mucho a los resultados que se alcanzan con el trasplante; no obstante, aún es una interrogante la durabilidad a largo plazo, más allá de 5-10 años. Es en los pacientes con síntomas de HF sistólica persistentes graves y que no han mostrado respuesta al manejo médico óptimo, en quienes bajo circunstancias ideales debe emplearse el LVAS. Por lo general estos pacientes tienen limitación funcional significativa indicada por un consumo máximo de oxígeno de <12 mL/kg/min; o bien, el paciente tiene que recibir terapia inotrópica intravenosa continua debido a hipotensión sintomática, función renal decreciente, o congestión en empeoramiento. En la actualidad no se defiende el papel del LVAS en pacientes "menos enfermos" (aquellos con síntomas moderados) porque no existe suficiente beneficio con respecto al riesgo de complicaciones relacionadas con el dispositivo.

MANEJO DE LVAS Y SUS COMPLICACIONES

El LVAS de flujo continuo se fundamenta en gradientes de presión entre la cavidad del LV y la aorta, por consiguiente, el flujo anterógrado depende de manera crítica del manejo de la presión arterial sistémica. Debido a la naturaleza no pulsátil del flujo sanguíneo, la presión arterial se mide con el uso de ecografía Doppler (presión arterial media o de apertura, que es menor que la presión arterial sistólica) porque por lo general un pulso periférico no es detectable. La presión arterial media ideal debe mantenerse <90 mm Hg y prescribir farmacoterapia antihipertensiva usando fármacos que actúan sobre el RAAS, u otros vasodilatadores. Una complicación común es la anemia, a menudo debida a deficiencia de hierro. La vía de flujo sanguíneo a través de los dispositivos actuales da por resultado tensión de corte aumentada, que se manifiesta en forma de hemólisis de bajo grado y la aparición de una enfermedad de von Willebrand adquirida debido a pérdida de multímeros de alto peso molecular. Esa aberración hematológica se ha asociado con un riesgo de sangrado gastrointestinal, que es el resultado en particular de malformaciones arteriovenosas en los intestinos.

El ventrículo derecho no apoyado a menudo muestra insuficiencia, y da por resultado congestión que requiere terapia con diurético. Mientras que la descarga del LV disminuye la poscarga del lado derecho, el flujo aumentado por el dispositivo da lugar a mayor precarga del hemicardio derecho, y los efectos del LVAS sobre el tabique reducen la eficiencia contráctil del ventrículo derecho, lo que conduce a su dilatación y mala adaptación entre este último ventrículo y el circuito pulmonar. Las arritmias cardiacas son comunes en pacientes apoyados con LVAS, y a menudo requieren terapia antiarrítmica, porque esos sucesos pueden desencadenar flujo bajo a través del dispositivo.

Los resultados adversos relacionados con la hemocompatibilidad son eventos neurológicos (ataques cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), trombosis relacionada con el dispositivo que da pie a función inadecuada de la bomba y complicaciones de sangrado no quirúrgico **(fig. 255-3)**. Para los LVAS actuales se requiere terapia antiplaquetaria con el uso de aspirina en dosis de 81-325 mg al día, junto con warfarina con un objetivo de INR de 2-3, con el fin de evitar la morbilidad de eventos adversos relacionados con hemocompatibilidad. Por un lado, esta terapia protege de complicaciones trombóticas, mientras que por el otro predispone al paciente a complicaciones de sangrado. Los ataques cerebrovasculares ocurren con una frecuencia que varía de 8% con el LVAS HeartMate II hasta 29% con el dispositivo HeartWare HVAD, hacia los dos años de tratamiento. El control óptimo de la presión arterial se asocia con disminución de las tasas de accidentes cerebrovasculares; sin embargo, esta complicación es una razón crucial para no emplear el dispositivo en población menos enferma. Otra causa de morbilidad es la trombosis en la bomba, que requiere una nueva intervención por función inadecuada del dispositivo. Esta complicación ocurre en 6-12% de los implantes de LVAS, aparece en etapas tempranas (en los primeros seis meses) y es más común con el dispositivo HeartMate II que con otros LVAS. La fase subclínica de la trombosis en el LVAS se caracteriza por hemólisis creciente y aumento de la potencia del dispositivo. Progresivamente, se manifiesta incapacidad para "descargar" el LV, lo cual lleva a HF descompensada y posiblemente a alteración hemodinámica. La lactato deshidrogenasa (LDH) es un biomarcador excelente (aunque inespecífico) de hemólisis y, por ende, de trombosis inminente o establecida en la bomba. Los pacientes con sospecha de trombosis en el dispositivo de asistencia del LV (LVAD, *left ventricular assist device*) y que no son objeto de intercambio del LVAS o de trasplante cardiaco, tienen una tasa de mortalidad de 48% en seis meses, lo que hace inferir que la terapia médica para trombosis en el VAD puede ser insuficiente (o causar daño en el caso de uso de trombolítico). La reintervención (intercambio de bomba) conlleva un riesgo modesto de mortalidad perioperatoria de 6.5%, y una supervivencia del 65% a dos años después del intercambio.

La infección es común; afecta más a menudo el conducto de impulsión (el conducto que conecta el dispositivo al controlador externo y las pilas), y ocurre en uno de cada cinco pacientes después de implantación de LVAS. Ese tipo de infección se trata con exploración interna local, y requiere antibióticos supresores a largo plazo a menos que se practique trasplante cardiaco o se cambie el dispositivo. La infección y sus secuelas inflamatorias predisponen a trombosis y aumentan el riesgo de complicaciones neurológicas, que predispone a un empeoramiento de la hemocompatibilidad.

FIGURA 255-3 **Los eventos adversos relacionados con hemocompatibilidad** con LVAS a menudo se correlacionan y es característico que den lugar a eventos cerebrovasculares, gastrointestinales, o de función inadecuada de la bomba.

DISPOSITIVOS NUEVOS

El HeartMate 3 es una bomba de flujo continuo, centrífuga, que se coloca en el tórax, y su diseño hace que sea un LVAS más hemocompatible. Ese dispositivo está construido con un motor por completo magnético, ofrece vías de flujo sanguíneo más amplias e incluso muestra un impulso intrínseco fijo (por el motor que aumenta su velocidad y la disminuye a intervalos de dos segundos). Esta bomba se ha probado en el gran estudio MOMENTUM 3, cuyos resultados preliminares, a seis meses, sugieren que este LVAS mejora de manera creciente el resultado en comparación con el dispositivo HeartMate II. Es importante destacar que esta bomba no muestra hemólisis ni produce cizallamiento de multímeros de alto peso molecular del antígeno de von Willebrand como sucede con otros dispositivos y no se asocia con trombosis en la bomba. La experiencia a largo plazo con este LVAS tendrá importancia para discernir si estos datos a corto plazo dan lugar a una reducción de los eventos adversos relacionados con hemocompatibilidad, mejoría de la calidad de vida y aumento de la supervivencia.

CORAZÓN ARTIFICIAL TOTAL

No todos los pacientes son candidatos para un LVAS, en particular aquellos con insuficiencia grave del hemicardio derecho, o enfermedades que no permiten la colocación de un LVAS (miocardiopatía restrictiva, infarto de miocardio anterior masivo, cardiopatía congénita compleja). En esos pacientes cabe considerar un método con dispositivo de asistencia biventricular o una bomba de corazón artificial total. El corazón artificial total SynCardia es una bomba implantable, pulsátil, que consta de dos ventrículos de poliuretano con diafragmas impulsados neumáticamente y cuatro válvulas de disco basculante. Esto requiere escisión de los ventrículos naturales y, por ello, no puede emplearse como una estrategia para recuperación miocárdica. Hay problemas clínicos específicos que son singulares para el manejo con corazón artificial total; ese dispositivo opera en una curva fisiológica pronunciada y tiene poca adaptabilidad para tolerar alteraciones de la presión arterial sistémica o grandes cambios del volumen sanguíneo. Puesto que se extirpan los ventrículos, la mayoría de los pacientes muestran una declinación aguda de la función renal debido a la pérdida de la expresión de péptido natriurético por el miocardio. La hemólisis grave es común debido a la presencia de cuatro válvulas mecánicas y se aprecia eritropoyesis aberrante que da pie a una anemia grave resistente a tratamiento. Se están desarrollando corazones artificiales más nuevos en los que se utilizan superficies biocompatibles y otros en los que se usa tecnología de flujo continuo.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Mientras que los LVAS se encuentran disponibles en todo el mundo, su uso e indicaciones varían de un país a otro. En Estados Unidos, los pagadores exigen discriminación de la indicación como puente hasta el trasplante o como terapia de destino, mientras que en la mayoría de países europeos esto no ocurre. Los estudios de costo-eficacia sugieren mejora con los dispositivos más nuevos, pero en algunos países sólo se permite el uso de esta tecnología como puente hasta el trasplante (Reino Unido) en espera de estudios a largo plazo más definitivos para el uso de por vida. En la actualidad, el empleo en pacientes ambulatorios moderadamente sintomáticos con HF sistólica crónica se desaconseja en todo el mundo, a la espera de la disponibilidad de un LVAS más hemocompatible.

LECTURAS ADICIONALES

Mehra MR: Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. Am J Transplant 6:1248, 2006.

Mehra MR *et al.*: International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. J Heart Lung Transplant 29:717, 2010.

Mehra MR *et al.*: The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant 35:1, 2016.

Mehra MR *et al.*: MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. N Engl J Med 376:440, 2017.

Nair N *et al.*: Current and future challenges in therapy for antibody-mediated rejection. J Heart Lung Transplant 30:612, 2011.

Nair N *et al.*: Long-term immunosuppression and malignancy in thoracic transplantation: Where is the balance? J Heart Lung Transplant 33:461, 2014.

Rogers JG *et al.*: Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. N Engl J Med 376:451, 2017.

Shah SP, Mehra MR: Durable left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: Patient selection and clinical outcomes. Indian Heart J 68:S45, 2016.

Stehlik J *et al.*: Organ allocation around the world: Insights from the ISHLT International Registry for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 33:975, 2014.

Stewart GC, Mehra MR: A history of devices as an alternative to heart transplantation. Heart Fail Clin 10:S1, 2014.

256 Valvulopatía aórtica

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

CARGA GLOBAL DE LAS VALVULOPATÍAS CARDIACAS

Las valvulopatías cardiacas primarias se sitúan, en grado de importancia, por detrás de las coronariopatías, la enfermedad cerebrovascular, la hipertensión, la obesidad y la diabetes como amenaza grave a la salud pública. Sin embargo, causan cifras elevadas de morbilidad y mortalidad. La fiebre reumática **(véase cap. 352)** es la principal causa de valvulopatía cardiaca en países en desarrollo y con bajos ingresos. Se ha estimado su prevalencia desde 1 por cada 100 000 niños en edad escolar en Costa Rica, hasta 150 por 100 000 en China **(fig. 256-1)**. La cardiopatía reumática supone el 12-65% de las hospitalizaciones causadas por enfermedad cardiovascular y 2-10% de altas hospitalarias en algunos países en desarrollo. Las cifras de prevalencia y mortalidad varían entre comunidades, incluso dentro del mismo país, y están en función del hacinamiento humano, la disponibilidad de recursos médicos y los programas poblacionales para la detección y el tratamiento de faringitis por estreptococos del grupo A. En zonas con economías precarias, climas tropicales y subtropicales (en particular en el subcontinente indio), América Central y el Medio Oriente, la valvulopatía reumática evoluciona con mayor rapidez que lo observado en naciones más desarrolladas, y es causa frecuente de síntomas graves en personas <20 años de edad. Esta aceleración de la evolución natural pudiera provenir de infecciones repetidas por cepas más virulentas de estreptococos reumatógenos. Se sabe que a nivel mundial 15-20 millones de personas viven con una cardiopatía reumática, prevalencia estimada de 300 000 casos nuevos y 233 000 muertes por año, y las cifras más grandes de mortalidad han sido notificadas en el sureste asiático (~7.6 por 100 000 personas). En Estados Unidos, la enfermedad cardiaca reumática representó 20 000 ingresos hospitalarios en 2010 y 3 281 muertes en 2014.

Aunque se han notificado recientes brotes aislados de infecciones por estreptococos en Estados Unidos, la valvulopatía en los países de altos ingresos está dominada por procesos degenerativos o inflamatorios que culminan en engrosamiento, calcificación y disfunción de las válvulas. La prevalencia de cardiopatía valvular aumenta de forma significativa con la edad, tanto en varones como en mujeres. La valvulopatía izquierda importante puede afectar a 12-13% de adultos >75 años **(fig. 256-2)**. Se estima que la estenosis aórtica (AS, *aortic stenosis*) grave afecta a 3.5% de la población >75 años. En Estados Unidos se produjeron 85 000 altas hospitalarias por valvulopatía cardiaca en 2010, y la mayor parte de dicha cohorte provenía de procedimientos quirúrgicos para su tratamiento (en su mayor parte practicados en las válvulas aórtica y mitral).

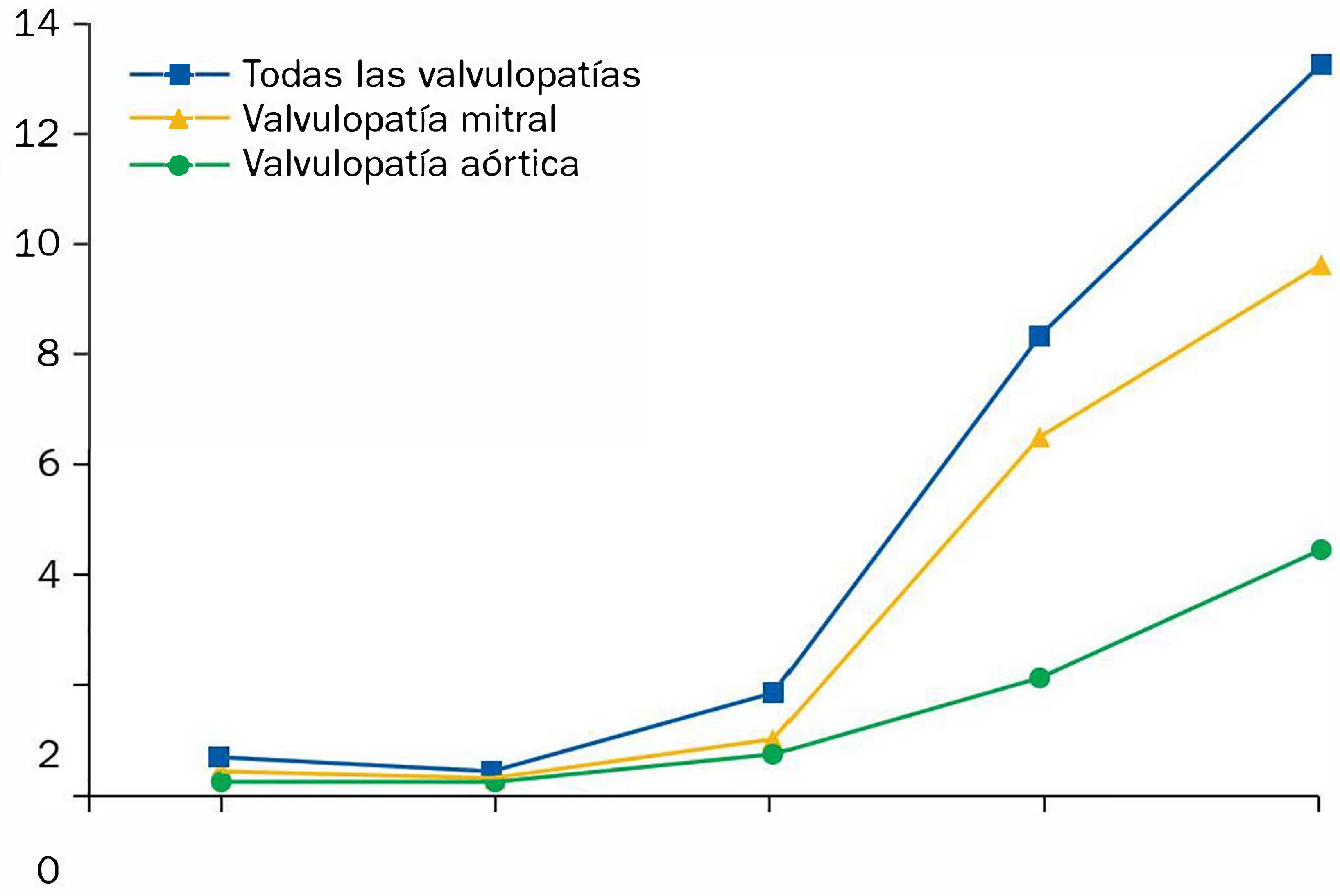


FIGURA 256-2 Carga de la valvulopatía mitral y aórtica moderada o grave en Estados Unidos. Las estimaciones de la prevalencia se derivan de tres estudios basados en la población que comprenden un total de 11 911 individuos: *The Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), *The Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) y *Cardiovascular Health Study* (CHS). *(De VT Nkomo et al.: Lancet 368: 1005, 2006.)*

La incidencia de endocarditis infecciosa **(véase cap. 123)** ha aumentado con el envejecimiento de la población, la prevalencia cada vez mayor con que se colocan injertos vasculares y dispositivos intracardiacos, la aparición de microorganismos más virulentos resistentes a múltiples fármacos, y la epidemia cada vez mayor de diabetes. El uso más restringido de la profilaxis antibiótica desde 2007 hasta la fecha no se ha relacionado de manera convincente con el aumento en las tasas de incidencia de casos de endocarditis infecciosa atribuibles a patógenos orofaríngeos. La endocarditis infecciosa se ha convertido en una causa relativamente más frecuente de regurgitación valvular aguda. Las tasas de cirugía valvular durante la fase aguda de la endocarditis infecciosa aumentaron en forma significativa en los hospitales de Estados Unidos durante el decenio 2000-2010.

La valvulopatía aórtica bicuspídea afecta a 0.5-1.4% de la población general, con una incidencia acompañante de aortopatía que afecta a la raíz o la porción ascendente de la aorta con enfermedad aneurismática o coarta-

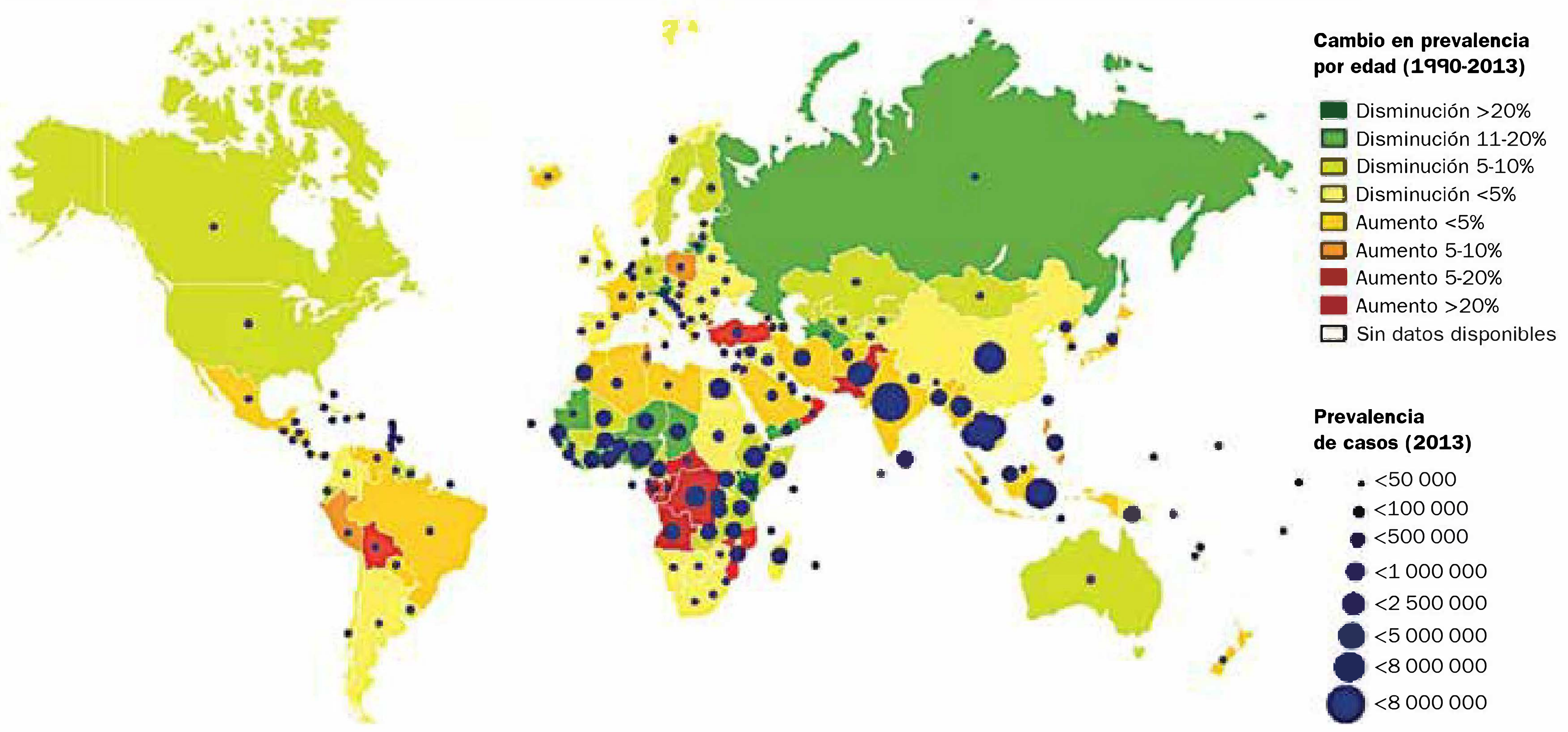


FIGURA 256-1 Carga global de la enfermedad cardiaca reumática. Este mapa proporciona una instantánea del cambio en la prevalencia mundial de casos de cardiopatía reumática entre 1990 y 2013 y el número estimado de casos de cardiopatía reumática por país. Las regiones en las que la enfermedad tiene alta prevalencia incluyen África subsahariana, India, China y el sureste asiático. *(De JR Carapetis et al.: Nat Rev Dis Primers 2:15084, 2016.)*

ción de dicho vaso. Cada vez es mayor el número de niños que sobreviven a cardiopatías congénitas y se presentan más adelante a los servicios asistenciales por disfunción valvular. Se espera que la carga global de cardiopatía valvular seguirá en aumento.

Al igual que para muchos otros trastornos crónicos, las disparidades en el acceso y la calidad de la atención para los pacientes con cardiopatía valvular han sido bien documentadas, en especial para individuos con cardiopatía reumática en países de ingresos bajos y medianos. Las decisiones terapéuticas y las diferencias de resultados dependiendo de la edad, el género, la raza y la geografía exigen intentos educativos a todos los niveles de proveedores, así como priorizar los recursos disponibles.

La importancia de la exploración física en la evaluación de pacientes con valvulopatía cardiaca también se analiza en los **capítulos 38 y 234**; de la electrocardiografía (ECG) en el **capítulo 235**; de la ecocardiografía y otras técnicas de imagen no invasivas en el **capítulo 236**, y del cateterismo cardiaco y la angiografía en el **capítulo 237**.

ESTENOSIS AÓRTICA

La AS afecta, en promedio, a 25% de todos los pacientes de valvulopatía cardiaca crónica; ~80% de los pacientes adultos con AS valvular sintomática son varones.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

(Cuadro 256-1) La AS en adultos generalmente se debe a la calcificación degenerativa de las valvas aórticas y aparece más a menudo sobre un sustrato de afectación congénita (válvula aórtica bicúspide [BAV, *bicuspid aortic valve*]); deterioro crónico (tricúspide) o inflamación reumática previa. Los datos de un estudio patológico de muestras obtenidas en el momento de reemplazo de la válvula aórtica a causa de AS indicó que 53% de ellas eran bicúspides y 4% unicúspides. El proceso de deterioro y calcificación de la válvula aórtica no es pasivo, sino más bien comparte muchas características con la aterosclerosis vascular, que incluye disfunción endotelial, acumulación de lípidos, activación de células de inflamación, liberación de citocinas e incremento de algunas vías de señalización **(fig. 256-3)**. Al final los miofibroblastos valvulares se diferencian fenotípicamente en osteoblastos y producen de manera activa proteínas de la matriz ósea que permiten el depósito de los cristales de hidroxiapatita cálcica. Los polimorfismos genéticos que abarcan al receptor de vitamina D, el receptor de estrógeno en posmenopáusicas, interleucina 10 y apolipoproteína E4, han sido vinculados con la aparición y evolución de AS calcificada, y en la porción occidental de Francia se ha notificado un importante agrupamiento familiar de casos. Algunos factores tradicionales de riesgo de aterosclerosis se han vinculado con la aparición y evolución de AS calcificada que incluyen colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*), lipoproteína a (Lp[a]), diabetes mellitus, tabaquismo, nefropatía crónica y síndrome metabólico. La presencia de esclerosis de la válvula aórtica (engrosamiento focal y calcificación de las valvas que no alcanza la intensidad como para originar obstrucción) se vincula con el riesgo excesivo de muerte de origen cardiovascular e infarto de miocardio (MI) en personas >65 años de edad. Cerca del 30% de personas >65 años de edad muestran algunos niveles de esclerosis de la válvula aórtica. La tasa y el grado de progresión a la obstrucción valvular (estenosis) varían entre los pacientes.

La *enfermedad reumática de las valvas aórticas* produce fusión comisural que origina en ocasiones un aspecto bicúspide de la válvula; esto, a su vez, hace que las valvas sean más susceptibles a cualquier traumatismo y al final originará fibrosis, calcificación y mayor estrechez. Para cuando la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricular*) causa discapacidad clínica grave, la válvula por lo común es una masa calcificada y rígida, y su exploración cuidadosa torna difícil o incluso imposible identificar la causa del cuadro primario o subyacente. La AS reumática casi siempre se acompaña de afectación de la válvula mitral y de insuficiencia aórtica. La radiación del mediastino también puede causar cicatrices, fibrosis y calcificación tardías de las válvulas con AS.

VALVULOPATÍA AÓRTICA BICÚSPIDE

La BAV es el defecto valvular congénito más frecuente del corazón, que afecta a 0.5-1.4% de la población con un predominio de varones:mujeres de 2-4:1. El patrón de herencia parece ser autosómico dominante con penetrancia incompleta, aunque algunas autoridades han cuestionado un componente ligado al cromosoma X, tal como sugiere la prevalencia de enfermedad de BAV en personas con el síndrome de Turner. La prevalencia de enfermedad de BAV en parientes de primer grado de una persona afectada es ~10%. No se ha identificado un único defecto genético para explicar la mayor parte de los casos, aunque en algunas familias se ha descrito la mutación del gen *NOTCH1*. Se ha dicho que también intervienen anormalidades en la sintasa de óxido nítrico endotelial y NKX2.5. La degeneración de la capa media con formación de un aneurisma en la porción ascendente de la aorta aparece más a menudo en pacientes con enfermedad BAV; la coartación aórtica aparece con menor frecuencia. Las personas con enfermedad BAV tienen aorta de mayor tamaño que aquellos con valvulopatía aórtica tricúspide similar. La aortopatía se desarrolla independientemente de la gravedad hemodinámica de la lesión valvular, pero las fuerzas direccionales dictadas por la configuración anatómica de la válvula pueden influir en su expresión. Por ejemplo, el agrandamiento de la aorta ascendente a lo largo de su curvatura mayor se vincula más a menudo con la fusión de la cúspide derecha-izquierda, la variante bicúspide más común. Los pacientes con enfermedad BAV están en riesgo de formación o disección de aneurisma, o ambas. La BAV puede ser componente de una cardiopatía congénita más compleja con lesiones obstructivas de la mitad izquierda del corazón o sin ellas, como se observa en el complejo de Shone.

CUADRO 256-1 Causas principales de valvulopatía aórtica	
LESIÓN VALVULAR	**CAUSAS**
Estenosis aórtica	Congénitas (bicúspide, unicúspide) Calcificada degenerativa Fiebre reumática Radiación

OTRAS FORMAS DE OBSTRUCCIÓN DEL INFUNDÍBULO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Además de la AS valvular se conocen otras lesiones que pueden obstruir el infundíbulo de salida del LV: *miocardiopatía obstructiva hipertrófica* **(cap. 254)**; *estenosis subaórtica fibromuscular/membranosa discreta* y *AS supravalvular* **(cap. 264)**. Es importante diferenciar las causas de la obstrucción del infundíbulo de salida del LV con base en los datos de la exploración del corazón y los hallazgos ecocardiográficos Doppler.

FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción del flujo de salida del LV genera un gradiente tensional sistólico entre dicha cámara y la aorta. Si de forma experimental se produce repentinamente una obstrucción grave, el LV reacciona con dilatación y disminución del volumen sistólico. Sin embargo, en algunos pacientes la obstrucción puede estar presente desde el nacimiento, aumentar poco a poco en el transcurso de varios años o seguir ambas pautas, y la función contráctil del LV se conserva gracias a la hipertrofia concéntrica de dicha cámara. Inicialmente, tal mecanismo es de adaptación porque disminuye hacia un grado normal la sobrecarga sistólica creada por el miocardio, como puede anticiparse por la relación de Laplace ($S = Pr/h$, donde S = sobretensión de la pared sistólica; P = presión; r = radio, y h = espesor de la pared). Puede haber un gran gradiente de tensión valvular transaórtica durante muchos años sin que disminuya el gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) o sin que haya dilatación del LV. Sin embargo, al final, la hipertrofia excesiva se transforma en un mecanismo inadecuado, disminuye la función sistólica del LV a causa de desigualdad de la poscarga, evolucionan las anormalidades de la función diastólica y surge fibrosis irreversible del miocardio.

En términos generales, se considera que representa obstrucción importante al flujo de salida del LV un gradiente medio de tensión sistólica >40 mm Hg con CO normal o un área efectiva del orificio aórtico ~<1 cm^2 (o ~<0.6 cm^2/m^2 de superficie corporal en un adulto de talla normal); es decir, aproximadamente menos de un tercio del área del orificio normal. El incremento de la tensión telediastólica del LV observado en muchos pacientes con AS grave con conservación de la fracción de expulsión (EF, *ejection fraction*) denota la presencia de menor distensibilidad de LV hipertrófico. El CO en reposo está dentro de límites normales en casi todos los pacientes de AS intensa, pero por lo común deja de aumentar de manera normal durante el ejercicio. La desaparición de la contracción auricular vigorosa cronometrada de manera apropiada, como se observa en la fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation*), o la disociación auriculoventricular, puede causar evolución rápida de los síntomas. Al final, se deteriora la función contráctil por el exceso de poscarga, disminuye el gradiente de tensión LV/aorta y CO, y aumentan las tensiones medias de la aurícula izquierda (LA, *left atrial*), de la arteria pulmonar (PA, *pulmonary artery*) y del ventrículo derecho (RV, *right ventricular*). El rendimiento y la función del LV pueden disminuir todavía más por la coronariopatía sobreañadida (CAD, *coronary artery disease*) epicárdica. También disminuirá el volumen sistólico (y con ello el CO) en pacientes con hipertrofia importante y una cavidad LV pequeña a pesar de EF normal. La AS con flujo y gradiente bajos (con

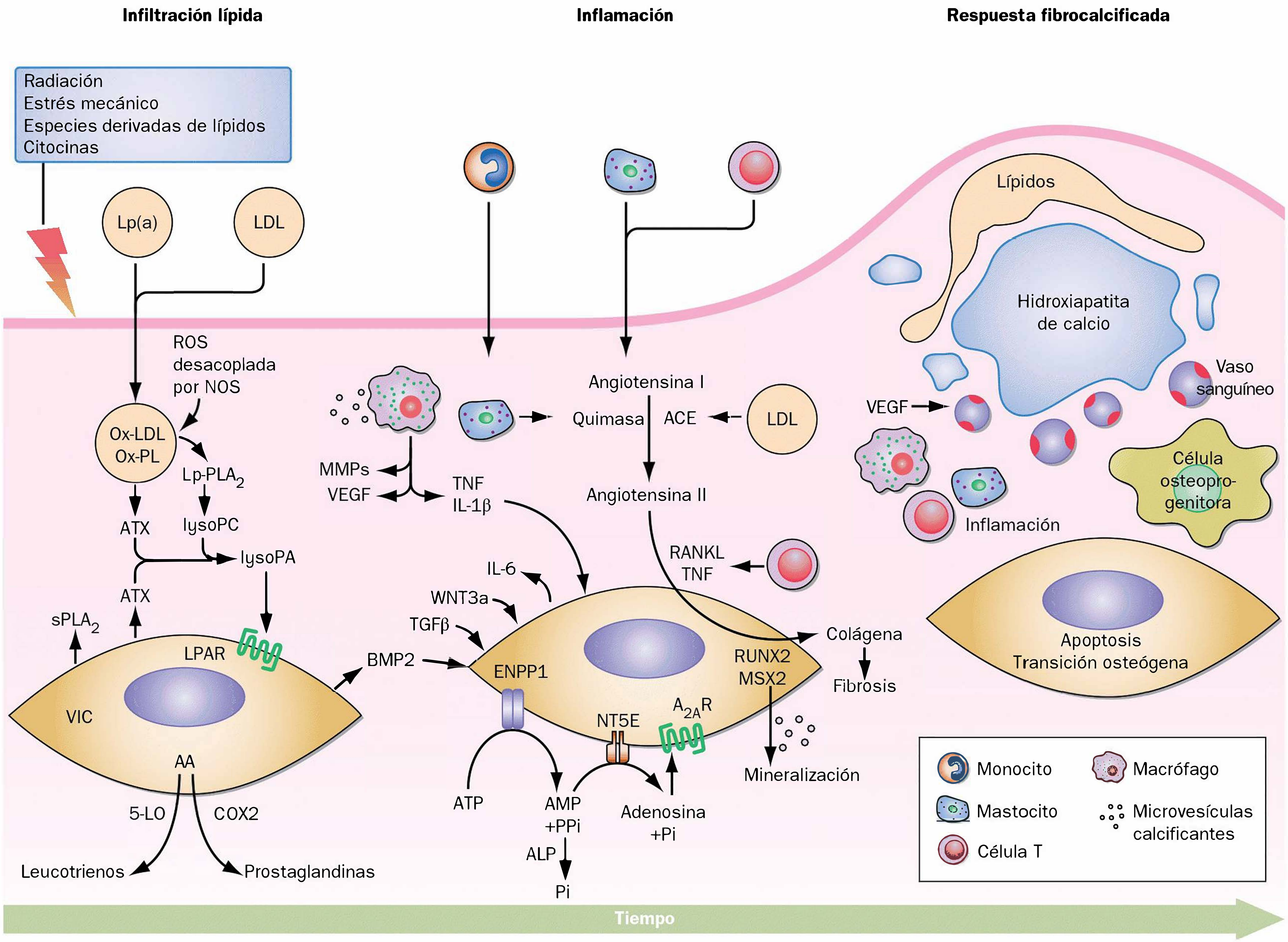


FIGURA 256-3 **Patogenia de la estenosis aórtica calcificada.** La infiltración de lípidos y células inflamatorias ocurre en el endotelio dañado. Sigue una cascada de eventos que finalmente conduce a la formación de colágena desorganizada (fibrosis) y depósito de hidroxiapatita cálcica (hueso). Las células intersticiales valvulares (VIC, *valvular interstitial cells*) tienen participación fundamental en este proceso activo. AA, ácido araquidónico; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ALP, fosfatasa alcalina; AMP, monofosfato de adenosina; ApoB, apolipoproteína B; ATP, trifosfato de adenosina; ATX, autotaxina; A2AR, receptor A2A de adenosina; BMP, proteína morfogenética ósea; COX2, ciclooxigenasa 2; ENPP, ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa; IL, interleucina; 5-LO, 5-lipooxigenasa; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína(a); LPAR, receptor de ácido lisofosfatídico; Lp-PLA2, fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína; lysoPA, ácido lisofosfatídico; lysoPC, lisofosfatidilcolina; MMP, metaloproteinasa de matriz; NOS, óxido nítrico sintasa; Ox-PL, fosfolípido oxidado; Ox-LDL, LDL oxidada; RANKL, activador del receptor del ligando factor nuclear-κB; ROS, especies reactivas de oxígeno; RUNX2, factor de transcripción relacionado con runt 2; sPLA2, PLA2 secretado; TGFβ, factor β transformador de crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VIC, célula intersticial valvular. *(De B Lindman et. al.: Nat Rev Dis Primers 2:16006, 2016.)*

disminución o carácter normal de la función sistólica de LV) supone un reto diagnóstico y terapéutico.

El LV hipertrófico hace que aumenten las necesidades de oxígeno por el miocardio. Además, incluso en caso de no haber CAD obstructiva, disminuye el flujo coronario al grado de que se desencadena isquemia en situaciones de necesidad excesiva. La densidad capilar disminuye en relación con el espesor de la pared, aumentan las fuerzas de compresión y la mayor tensión telediastólica del LV aminora la tensión de impulso coronario. El subendocardio es especialmente vulnerable a la isquemia por dicho mecanismo.

SÍNTOMAS

La AS rara vez tiene importancia clínica hasta que la estenosis valvular alcanza ~1 cm^2. Incluso, la AS intensa puede persistir por años sin generar síntoma alguno, por la capacidad del LV hipertrófico de generar el incremento de tensiones intraventriculares necesario para conservar el volumen sistólico normal. Una vez que aparecen los síntomas está indicada la sustitución de la válvula.

Con el curso de los años la mayoría de los pacientes con AS pura o predominante muestra obstrucción cada vez mayor, pero no presenta síntomas hasta el sexto u octavo decenios de la vida. Sin embargo, los adultos con enfermedad con BAV terminan por mostrar notable disfunción valvular y síntomas 10-20 años antes. Las tres manifestaciones fundamentales son disnea con el esfuerzo, angina de pecho y síncope. A menudo, existe el antecedente de progresión insidiosa de la fatiga y la disnea, acompañadas de disminución gradual de las actividades y una menor tolerancia al esfuerzo. La *disnea* es consecuencia fundamentalmente del incremento de la tensión capilar pulmonar causada por elevaciones de las tensiones diastólicas de LV, como resultado de la menor relajación y disminución de la distensibilidad del LV. Por lo común, la *angina de pecho* surge en una etapa poco más tardía y refleja el desequilibrio entre las mayores necesidades de oxígeno del miocardio y la menor disponibilidad de oxígeno. Puede haber CAD o no, aunque su coexistencia es común en pacientes con AS >65 años de edad. El *síncope por ejercicio o esfuerzo* puede ser consecuencia de la disminución de la tensión arterial causada por vasodilatación en los músculos que se ejercitan y vasoconstricción inadecuada en los que no lo hacen, ante un CO fijo o por disminución repentina en dicho gasto generado por una arritmia.

Por lo común el CO en reposo se conserva de forma satisfactoria hasta estadios avanzados, por lo que fatiga notable, debilidad, cianosis periférica, caquexia y otras manifestaciones clínicas de disminución de CO no son intensas hasta fases avanzadas de degeneración valvular. La ortopnea, la disnea nocturna paroxística y el edema pulmonar, es decir, manifestaciones de insuficiencia de LV, también aparecen sólo en fases avanzadas de la enfermedad. Por lo regular, son hallazgos tardíos en pacientes con AS intensa y aislada: hipertensión pulmonar grave que culmina en insuficiencia de RV e hipertensión venosa sistémica, hepatomegalia, AF y reflujo tricúspide (TR, *tricuspid regurgitation*).

Cuando coexisten AS y estenosis mitral (MS, *mitral stenosis*), la disminución del flujo (CO) inducida por MS disminuye el gradiente tensional a uno y otro lados de la válvula aórtica y, en consecuencia, enmascara muchos de los hallazgos clínicos producidos por AS. El gradiente de presiones transaórticas aumenta en sujetos que también tienen AR provocada por mayores velocidades de flujo a través de la válvula aórtica.

SIGNOS FÍSICOS

El ritmo por lo común es regular hasta finales de la evolución; en otros momentos, la AS debe sugerir la posibilidad de que haya también valvulopatía mitral. La tensión arterial sistémica por lo común está en límites normales. Sin embargo, en etapas ulteriores en que disminuye el volumen sistólico, la tensión sistólica puede disminuir, y estrecharse la tensión diferencial. El pulso arterial carotídeo se acelera poco a poco hasta llegar a un pico tardío (*pulsus parvus et tardus*). Puede palparse un estremecimiento (*thrill*) en el trayecto de las arterias carótidas, más a menudo la izquierda. En el anciano, el endurecimiento de la pared arterial puede disimular este signo físico importante. En muchos pacientes se intensifica la onda *a* en el pulso venoso yugular; ello es consecuencia de la menor distensibilidad de la cavidad del RV causada por el tabique interventricular hipertrófico que sobresale en ese espacio.

El impulso del LV a veces se desplaza en sentido lateral en etapas ulteriores de la enfermedad. Se puede identificar un doble impulso apical (con S_4 palpable), particularmente con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Puede detectarse un estremecimiento sistólico en la base del corazón a la derecha del esternón cuando la persona flexiona la cintura hacia adelante, o en la escotadura supraesternal.

Auscultación Por lo común se percibe un ruido de expulsión protosistólico en niños, adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad BAV congénita, ruido que suele desaparecer cuando la válvula se calcifica y se torna rígida. Conforme la AS se vuelve más intensa puede prolongarse la sístole LV, de modo que el ruido de cierre de la válvula aórtica no antecede al ruido de cierre de la válvula pulmonar, y los dos componentes se pueden tornar sincrónicos, o el cierre de la válvula aórtica puede aparecer después del cierre de la válvula pulmonar, lo cual causa desdoblamiento paradójico de S_2 **(cap. 234)**. El ruido del cierre de la válvula aórtica se percibe muy a menudo en pacientes con AS que muestran valvas flexibles, y la calcificación disminuye la intensidad de ese sonido. A menudo, S_4 es audible en el vértice y refleja la presencia de hipertrofia del LV e incremento de la tensión telediastólica del LV; por lo regular surge S_3 en fase tardía de la evolución, en que el LV se dilata y hay disminución muy grave de su función sistólica.

El soplo de la AS es, de manera característica, sistólico de expulsión (mesosistólico) que comienza poco después de S_1, se intensifica hasta llegar a un máximo hacia el punto medio de la expulsión, y termina poco antes del cierre de la válvula aórtica. De modo peculiar tiene tono bajo, es áspero o raspante y más intenso en la base del corazón, más a menudo en el segundo espacio intercostal derecho. Es transmitido en sentido ascendente por las arterias carótidas. En ocasiones se le transmite en sentido descendente y de ahí al vértice, donde puede confundirse con el soplo sistólico del MR (efecto Gallavardin). En casi todos los sujetos con obstrucción intensa y conservación de CO, el soplo, como mínimo, tiene el grado III/VI. En sujetos con grados leves de obstrucción o en aquellos con estenosis intensa e insuficiencia cardiaca y CO bajo en el que hay disminución del volumen sistólico, y en consecuencia, de la velocidad de flujo transvalvular, el soplo quizá sea relativamente suave y breve.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ECG En casi todos los pacientes con AS intensa se advierte hipertrofia del LV. En casos avanzados se observa netamente depresión del segmento ST e inversión de la onda T ("sobrecarga" de LV) en las derivaciones I y aVL y en las precordiales izquierdas. Sin embargo, no se identifica una correlación nítida entre ECG y la intensidad hemodinámica de la obstrucción, y la ausencia de los signos ECG de hipertrofia de LV no descarta la obstrucción intensa. Muchos pacientes con AS tienen hipertensión sistémica que también contribuye a la aparición de hipertrofia.

Ecocardiograma Los signos fundamentales del ECG transtorácico (TTE) son engrosamiento, calcificación y disminución de la abertura sistólica de las valvas e hipertrofia del LV. El cierre excéntrico de las valvas de la válvula aórtica es un signo característico de válvulas congénitamente bicúspides. En las imágenes de ECG transesofágico (TEE) se observa con bastante nitidez el orificio obstruido, pero no se necesita sistemáticamente dicho signo para la definición precisa de AS. Es posible estimar el gradiente valvular y el área de la válvula aórtica por medición Doppler de la velocidad transaórtica. La AS grave se define por un área valvular <1 cm², en tanto que la AS moderada se define como el área valvular de 1-1.5 cm², y la AS leve como el área valvular de 1.5-2 cm². Por lo contrario, la esclerosis de la válvula aórtica se acompaña de una velocidad de chorro <2.5 m/s (gradiente máximo <25 mm Hg). La dilatación de LV y el menor acortamiento sistólico reflejan deterioro de la función del LV. Se ha acumulado experiencia cada vez mayor con el uso del esfuerzo longitudinal y la velocidad tensional para caracterizar los cambios más tempranos de la función sistólica de LV mucho antes de que se aprecie la disminución de EF. A menudo se detectan índices Doppler de disminución de la función diastólica.

La ecocardiografía es útil para identificar anormalidades valvulares coexistentes, diferenciar la AS valvular de otras formas de obstrucción del flujo de salida del LV, y para medir las dimensiones de la base de la aorta y la aorta ascendente proximal. Las mediciones de la aorta son particularmente importantes en pacientes con enfermedad BAV. La ecocardiografía de estrés con dobutamina es útil para evaluar a pacientes con AS y disfunción sistólica intensa del LV (AS intensa de flujo bajo y gradiente pequeño con disminución de EF) en quienes suele ser difícil juzgar la intensidad de la AS. Los sujetos con AS grave (p. ej., área valvular <1 cm²) con un gradiente medio relativamente bajo (<40 mm Hg) a pesar de EF normal (AS grave de bajo flujo y gradiente pequeño con EF normal) suelen ser hipertensos, y hay que optimizar los intentos de controlar su tensión sistémica antes de repetir la ecocardiografía Doppler. El uso de ecocardiografía con provocación de dobutamina en esta situación está en fase de investigación. En el caso de que persista la incertidumbre sobre la intensidad de la AS en personas con disminución de CO, puede ser útil el análisis cuantitativo de la cantidad de calcio en la válvula aórtica, por medio de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax. Existe un uso creciente de este mismo método para evaluar la morfología y función de la válvula aórtica. Incluso, se ha convertido en el método de imagen de elección para planificar el reemplazo valvular aórtico transcatéter (TAVR, *transcatheter aortic valve replacement*).

Radiografías de tórax Se puede advertir mínimo o nulo agrandamiento cardiaco durante muchos años. La hipertrofia sin dilatación puede causar una redondez moderada del vértice del corazón en la proyección frontal y leve desplazamiento retrógrado en la proyección lateral. En la proyección frontal se observa a veces una dilatación de la zona proximal de la aorta ascendente en la mitad superior del borde derecho del corazón. La calcificación de la válvula aórtica puede ser discernible en la proyección lateral, pero por lo común se advierte con facilidad en el estudio fluoroscópico o por ecocardiografía; el hecho de que no se detecte calcificación valvular en la fluoroscopia en el adulto sugiere que *no* existe AS valvular grave. En etapas ulteriores de la enfermedad, conforme se dilata el LV se observan signos radiográficos cada vez más intensos de ventriculomegalia izquierda, congestión pulmonar y agrandamiento de LA, PA y cámaras derechas del corazón.

Cateterismo El cateterismo de las mitades derecha e izquierda del corazón para la valoración de la AS se practica pocas veces, pero es útil cuando surge alguna diferencia entre los hallazgos clínicos y los métodos no invasivos. Se han planteado dudas de que los intentos de cruzar la válvula aórtica para medir las tensiones del LV se acompañan de riesgo de embolización cerebral. El cateterismo también es útil en tres categorías diferentes de pacientes: 1) *pacientes con enfermedad multivalvular* en quienes se debe definir la participación de cada deformidad valvular, para facilitar la planificación del tratamiento quirúrgico; 2) *pacientes jóvenes, asintomáticos con AS congénita no calcificada*, para definir la gravedad de la obstrucción al flujo de salida del LV, porque pudieran estar indicados en ellos la operación o la valvuloplastia percutánea con globo aórtico (PABV, *percutaneous aortic balloon valvuloplasty*) si existe AS, incluso asintomática, y 3) *pacientes en quienes se sospecha que la obstrucción del flujo de salida del LV tal vez no esté a nivel de la válvula aórtica*, sino más bien a nivel subvalvular o supravalvular.

La angiografía coronaria está indicada para la detección inicial sistemática de CAD en pacientes apropiados con AS grave, a quienes se piensa operar. La incidencia de CAD importante en situaciones en que está indicado el injerto por derivación en el momento del reemplazo quirúrgico de válvula aórtica (SAVR, *surgical aortic valve replacement*) es >50% en pacientes adultos.

EVOLUCIÓN NATURAL

Los pacientes con AS grave suelen morir entre el séptimo y octavo decenios de la vida. Con base en los datos obtenidos en estudios *post mórtem*

CUADRO 256-2 Índices de mortalidad después de cirugía de válvula aórtica[a]

OPERACIÓN	NÚMERO	MORTALIDAD OPERATORIA NO AJUSTADA (%)
AVR (aislada)	21 921	2.2
AVR + CAB	13 000	4.0
AVR + MVR	1 349	8.0

[a] Los datos corresponden a los primeros tres trimestres del año 2015, durante el cual 1 033 sitios reportaron un total de 210 421 procedimientos. Esta información (consultada el 9 de marzo de 2017) está disponible en la página web de la Society of Thoracic Surgeons: http://www.sts.org/sites/default/files/documents/2015Harvest4_ExecutiveSummary.pdf.
AVR, reemplazo de válvula aórtica; CAB, derivación de arteria coronaria; MVR, reemplazo de válvula mitral.

en individuos antes de disponer ampliamente de tratamiento quirúrgico, el lapso promedio hasta el fallecimiento después del inicio de los síntomas era el siguiente: angina de pecho, tres años; síncope, tres años; disnea, dos años; insuficiencia congestiva cardiaca, 1.5-2 años. Aún más, en >80% de pacientes que fallecían por AS los síntomas habían persistido <4 años.

En el caso de adultos que fallecieron por AS valvular, en 10-20% la muerte fue súbita y posiblemente consecuencia de una arritmia; sin embargo, casi todas las muertes repentinas aparecieron en sujetos que habían estado sintomáticos. La muerte súbita como primera manifestación de AS grave es muy poco frecuente (~1% al año) en adultos asintomáticos. La AS calcificada es una enfermedad progresiva caracterizada por una disminución anual en el área valvular de 0.1 cm^2, en promedio, e incrementos anuales en la velocidad de chorro máximo y el gradiente medio transvalvular de 0.3 m/s y 7 mm Hg, en promedio, respectivamente **(cuadro 256-2)**.

TRATAMIENTO

Estenosis aórtica (fig. 256-4)

TRATAMIENTO MÉDICO

En pacientes con AS grave (área valvular <1 cm^2) es importante evitar la actividad física agotadora y deportes de competencia, incluso en la etapa asintomática. Se tendrá gran cuidado de evitar la deshidratación y la hipovolemia, para impedir la disminución significativa del CO. Los medicamentos utilizados para tratar la hipertensión o CAD, incluidos β bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensi-

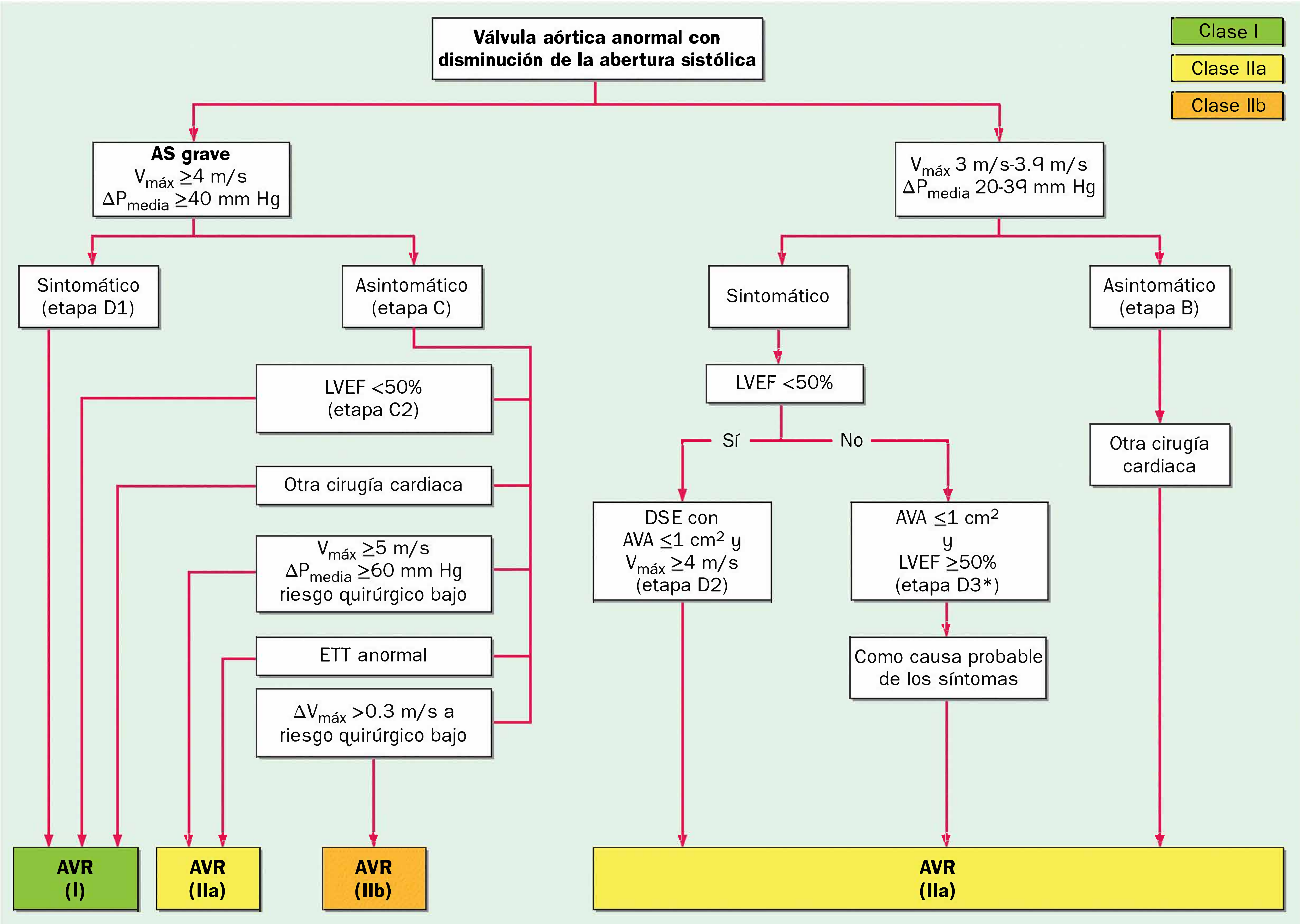


FIGURA 256-4 Estrategia de tratamiento y asistencia de pacientes con estenosis aórtica. Es importante realizar sistemáticamente la angiografía coronaria en el preoperatorio, según lo dicten la edad y los síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiacos pueden ser útiles también si hay diferencias entre los hallazgos clínicos y los obtenidos por métodos no invasivos. Los pacientes que no cumplen los criterios de intervención deben ser vigilados de forma periódica con medidas clínicas y ecocardiográficas. Las designaciones de clase denotan la metodología de recomendaciones terapéuticas del American College of Cardiology/American Heart Association. En cuanto a las recomendaciones de clase I, deben emprenderse o están indicadas; las de clase IIa se pueden realizar en forma razonada, y debe considerarse las recomendaciones de clase IIb. Las etapas denotan las fases de progresión de la enfermedad. En la etapa A los factores de riesgo están presentes para que surja disfunción valvular; la etapa B denota la valvulopatía asintomática, leve o moderada pero progresiva; la enfermedad en etapa C es grave, pero clínicamente asintomática; la etapa C1 caracteriza a los pacientes asintomáticos con valvulopatía grave, pero con función ventricular compensada; la etapa C2 denota la enfermedad grave asintomática con descompensación ventricular; la etapa D indica valvulopatía sintomática grave. En el caso de la estenosis aórtica, la etapa D1 se refiere a pacientes sintomáticos con estenosis aórtica intensa y un gradiente valvular elevado (media >40 mm Hg); la etapa D2 comprende pacientes con estenosis aórtica de flujo y gradiente bajos, pero grave y sintomática, y fracción baja de expulsión del LV; la etapa D3 caracteriza a los pacientes con estenosis aórtica de flujo y gradiente bajos, pero grave y sintomática, y conservación de la fracción de expulsión ventricular izquierda (estenosis aórtica paradójica, grave, pero de flujo y gradiente bajos). AS, estenosis aórtica; AVA, área de válvula aórtica; AVR, reemplazo de válvula aórtica por cirugía o transcatéter; BP, tensión arterial; DSE, ecocardiografía con provocación de dobutamina; ETT, prueba de esfuerzo en banda sin fin; LVEF, fracción de expulsión del LV; $ΔP_{media}$, gradiente tensional medio; $V_{máx}$, velocidad máxima. *(Adaptada de RA Nishimura et al.: J Am Cardiol 70:252, 2017.)*

na (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), por lo común son inocuos en sujetos asintomáticos que conservan la función sistólica del LV. La nitroglicerina es útil para calmar la angina de pecho en individuos con CAD. Datos de estudios retrospectivos han indicado que los pacientes con AS calcificada y degenerativa que reciben inhibidores de la reductasa de HMG-CoA ("estatinas") muestran una evolución más lenta de la calcificación de valvas y disminución del área valvular aórtica, que aquellos que no tienen dichas alteraciones. Sin embargo, datos de estudios prospectivos con asignación al azar, en que los pacientes recibieron atorvastatina en dosis grandes o una combinación de simvastatina/ezetimibe, no señalaron un efecto cuantificable en los resultados vinculados con las válvulas. El empleo de estatinas debe continuar y tendrá como justificación consideraciones sobre la prevención primaria y secundaria de problemas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*). Los inhibidores de ACE no han sido estudiados en forma prospectiva en relación con puntos finales propios de AS. La necesidad de profilaxis contra endocarditis se circunscribe a pacientes con AS con antecedentes de endocarditis.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los pacientes asintomáticos con AS calcificada y obstrucción grave deben ser vigilados con gran cuidado en busca de la aparición de síntomas y mediante ecocardiogramas seriados, en busca de deterioro de la función del LV. La cirugía está indicada en personas asintomáticas con AS grave (área valvular <1 cm^2 o 0.6 cm^2/m^2 de área de superficie corporal); aquéllas con disfunción sistólica del LV (EF <50%), y las que tienen enfermedad BAV y aneurisma de la raíz o de la aorta ascendente (dimensión máxima >5.5 cm). La cirugía contra la enfermedad aneurismática es recomendable cuando los diámetros aórticos son menores (4.5-5.0 cm) en sujetos con el antecedente familiar de una catástrofe aórtica y para otros que presentan crecimiento rápido del aneurisma (>0.5 cm/año). Los individuos con AS moderada o grave asintomática y que son referidos para la colocación de un injerto por derivación de arterias coronarias también deben ser sometidos a AVR. En personas sin insuficiencia cardiaca, el riesgo quirúrgico de SAVR (incluidos pacientes con AS o AR) es ~2% (cuadro 256-2), pero aumenta en función de la edad y la necesidad de realizar simultáneamente cirugía aórtica o de revascularización coronaria por derivación. Las indicaciones para SAVR en el sujeto asintomático han sido tema de intenso debate conforme han mejorado los resultados quirúrgicos en pacientes escogidos. Entre las indicaciones relativas en las cuales se puede considerar la cirugía, están la respuesta anormal al esfuerzo en banda sin fin; la evolución rápida de AS, en particular cuando quede obstaculizado el acceso urgente a la atención médica; AS muy grave definida por una velocidad de chorro en válvula aórtica >5 m/s o un gradiente medio >60 mm Hg y bajo riesgo operatorio, e hipertrofia de LV excesiva en caso de no haber hipertensión sistémica. Las pruebas de esfuerzo se realizan en forma segura en el paciente asintomático porque incluso un tercio de ellos presentarán signos de deficiencia funcional. Un estudio clínico controlado con asignación al azar (RCT, *randomized controlled trial*) de SAVR contra vigilancia activa en pacientes con AS grave asintomática se encuentra en las etapas de planificación.

La intervención debe realizarse a muy breve plazo (1-3 meses) después del inicio de los síntomas. En personas con AS grave de gradiente y flujo bajo con disminución de LVEF, el riesgo de mortalidad perioperatoria es grande (15-20%) y las manifestaciones de enfermedad del miocardio pueden persistir incluso cuando la cirugía sea exitosa. La supervivencia a largo plazo después de la intervención guarda relación con la función del LV en el preoperatorio. El pronóstico general del tratamiento médico para estos pacientes es malo y por lo general son pocas las opciones terapéuticas, salvo recomendar el reemplazo valvular, sobre todo en quienes por medio de ecocardiografía de estrés con dobutamina se demuestra reserva contráctil (definida como un incremento ≥20% del volumen sistólico después de la administración de dicho fármaco). Los individuos en este grupo de alto riesgo quirúrgico pueden beneficiarse de la TAVR (véase más adelante), pero los datos de ensayos clínicos aleatorizados no son concluyentes. También es difícil el tratamiento de personas con AS grave de flujo y gradientes bajos y con LVEF normal. Los resultados al parecer son mejores con la cirugía, en comparación con las medidas médicas conservadoras, en el caso de sujetos sintomáticos con este tipo de AS de bajo flujo "paradójico", pero se necesitan más investigaciones para orientar las decisiones terapéuticas. En pacientes en que coexisten AS y CAD graves, el alivio de la AS y la revascularización a veces logran mejoría hemodinámica y clínica notables (cuadro 256-2).

Muchos sujetos con AS calcificada son ancianos y, por ello, hay que corroborar que las funciones hepática, renal y pulmonar son adecuadas antes de recomendar AVR. La edad no constituye por sí misma una contraindicación para SAVR en caso de AS. La cifra de mortalidad perioperatoria depende en gran medida del estado clínico y hemodinámico del paciente antes de la intervención. La valoración de la fragilidad es un componente crítico de la evaluación previa al procedimiento. Las decisiones de tratamiento para pacientes con AS cuyo riesgo operatorio no sea bajo deben ser tomadas por un equipo multidisciplinario con representación de cardiología general, cardiología intervencionista, imagenología, cirugía cardiaca y otras especialidades relacionadas, según sea necesario, incluso geriatría. La tasa de supervivencia a 10 años de los pacientes adultos mayores con AVR es ~60%. Las recomendaciones con respecto al tipo de prótesis valvular (biológica o mecánica) deben sopesar durabilidad, el riesgo de tromboembolia/hemorragia y se ven influidas por la edad y las preferencias del paciente. Las bioprótesis son preferidas para pacientes >65 años. La toma de decisiones compartida con pacientes más jóvenes debe ser individualizada. Alrededor de 30% de las valvas de bioprótesis muestran insuficiencia primaria en el lapso de 10 años, lo que obliga a su nueva colocación, y un porcentaje casi igual de pacientes con prótesis mecánicas termina por mostrar complicaciones hemorrágicas graves como consecuencia de la administración de antagonistas de vitamina K. La AVR con homoinjerto por lo común se reserva para sujetos con endocarditis de válvula aórtica.

El método de Ross incluye la sustitución de la válvula aórtica afectada por una válvula de la pulmonar autóloga e implantación de homoinjerto en la posición nativa de la pulmonar. Su empleo ha disminuido de manera considerable en Estados Unidos debido a su complejidad técnica y la incidencia de dilatación posoperatoria tardía de la raíz de la aorta, y por la ineficacia del autoinjerto con AR. También se asocia con una pequeña incidencia de estenosis del homoinjerto pulmonar.

VALVULOPLASTIA PERCUTÁNEA CON GLOBO AÓRTICO (PABV)

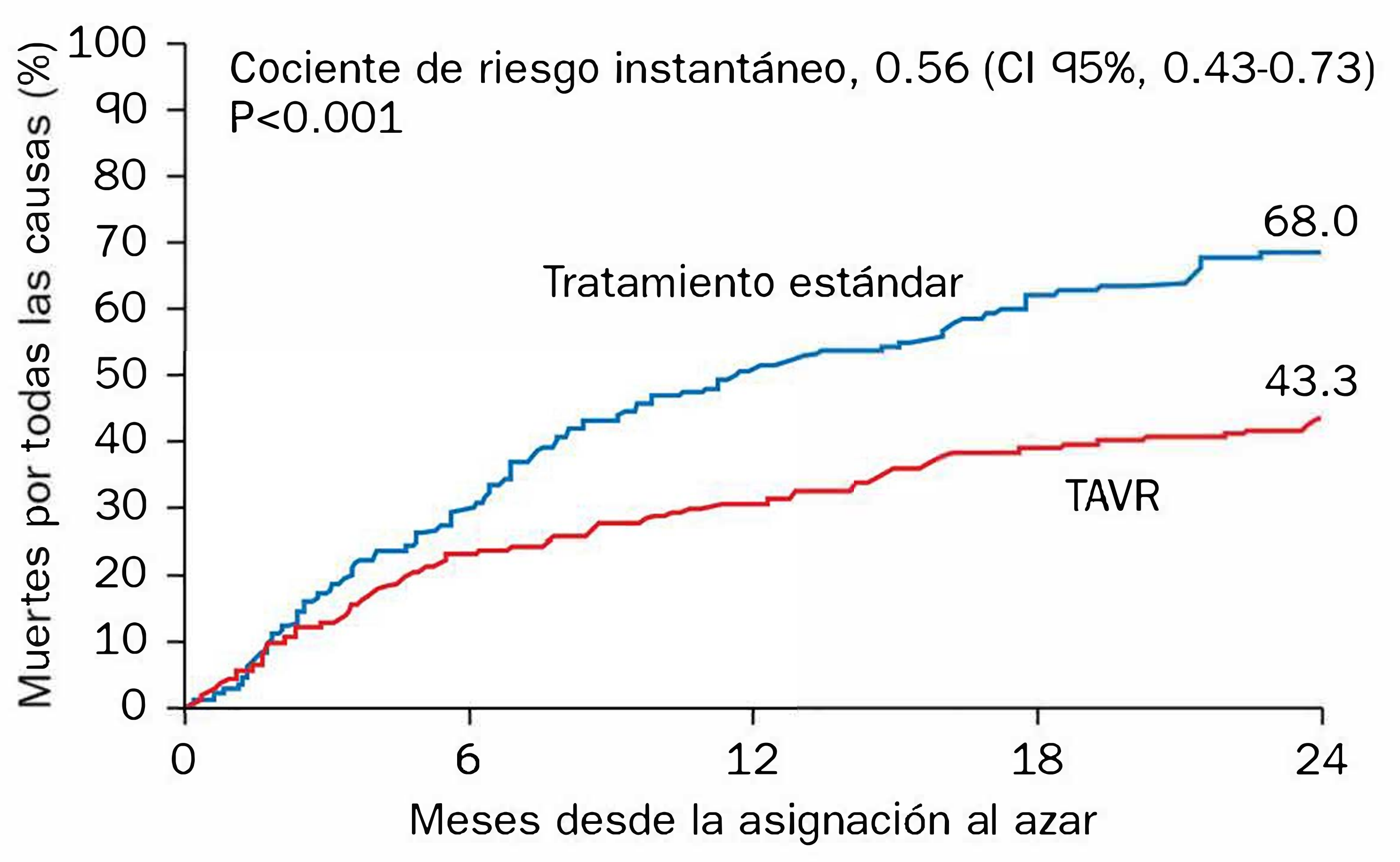
En muchos niños y adultos jóvenes con AS congénita no calcificada (cap. 264) es preferible este método y no una cirugía. No suele utilizarse como tratamiento definitivo en adultos con AS calcificada grave, por la elevada cifra de nueva estenosis (80% en término de un año) y el riesgo de complicaciones del propio método, pero en ocasiones se han obtenido buenos resultados como "puente " en pacientes con disfunción grave del LV y choque que están demasiado graves como para tolerar la cirugía. Se practica sistemáticamente como parte del procedimiento TAVR (véase adelante).

REEMPLAZO TRANSCATÉTER DE VÁLVULA AÓRTICA

El TAVR para el tratamiento de AS se ha llevado a cabo en todo el mundo, con mayor frecuencia en pacientes adultos con elevado riesgo quirúrgico usando uno de los dos sistemas disponibles: una válvula expansible con globo o una autoexpandible; ambas incorporan una prótesis pericárdica **(fig. 256-5)**. Válvulas y procedimientos nuevos están bajo investigación. En Estados Unidos, cerca de 25 000 pacientes se sometieron a TAVR en 2015 en >415 centros hospitalarios. El TAVR se realiza más a menudo a través de la vía transfemoral, aunque también se han utilizado vías transapical del LV, subclavia, carotídea y aórtica ascendente. La valvuloplastia con globo aórtico ejecutada bajo estimulación eléctrica rápida del RV se practica como primera etapa para crear un orificio lo suficientemente amplio para acomodar la prótesis. Los buenos resultados con esta técnica rebasan 90%. En ancianos con AS grave considerados como inoperables (riesgo quirúrgico prohibitivo), los índices de supervivencia anual y bienal son esencialmente iguales a los de pacientes de alto riesgo quirúrgico tratados con TAVR o AVR quirúrgico (SAVR) **(fig. 256-6)**. Las tasas de supervivencia a 1 y 2 años son esencialmente iguales para los pacientes con riesgo quirúrgico alto tratados con TAVR o SAVR **(fig. 256-7)**. Por último, la tasa de muerte o accidente cerebrovascular incapacitante a los dos años es menor en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio que se someten a TAVR transfemoral, en comparación con SAVR **(fig. 256-8)**. La TAVR se vincula con riesgo temprano de accidente cerebrovascular y mayor incidencia de AR paravalvular posterior a la intervención, que es un factor de riesgo de mortalidad en los próximos dos años. La tasa de bloqueo cardiaco posterior al procedimiento que requiere marcapasos permanente (~10%) es significativamente más frecuente después de TAVR. El rendimiento de la válvula es excelente a >5 años; también está en marcha la valoración de la durabilidad a largo plazo, pero los resultados a cinco años son aceptables. Los resultados globales con esta tecnología

FIGURA 256-5 Válvulas con globo expansible (***A***) y autoexpansible (***B***) para valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR). B, globo inflado; N, nariz cónica; V, válvula. *(Parte A, cortesía de Edwards Lifesciences, Irvine, CA; con permiso. Novaflex+ es marca registrada de Edwards Lifesciences Corporation. Parte B, © Medtronic, Inc. 2015. Medtronic CoreValve Transcatheter Aortic Valve. CoreValve es marca registrada de Medtronic, Inc.)*

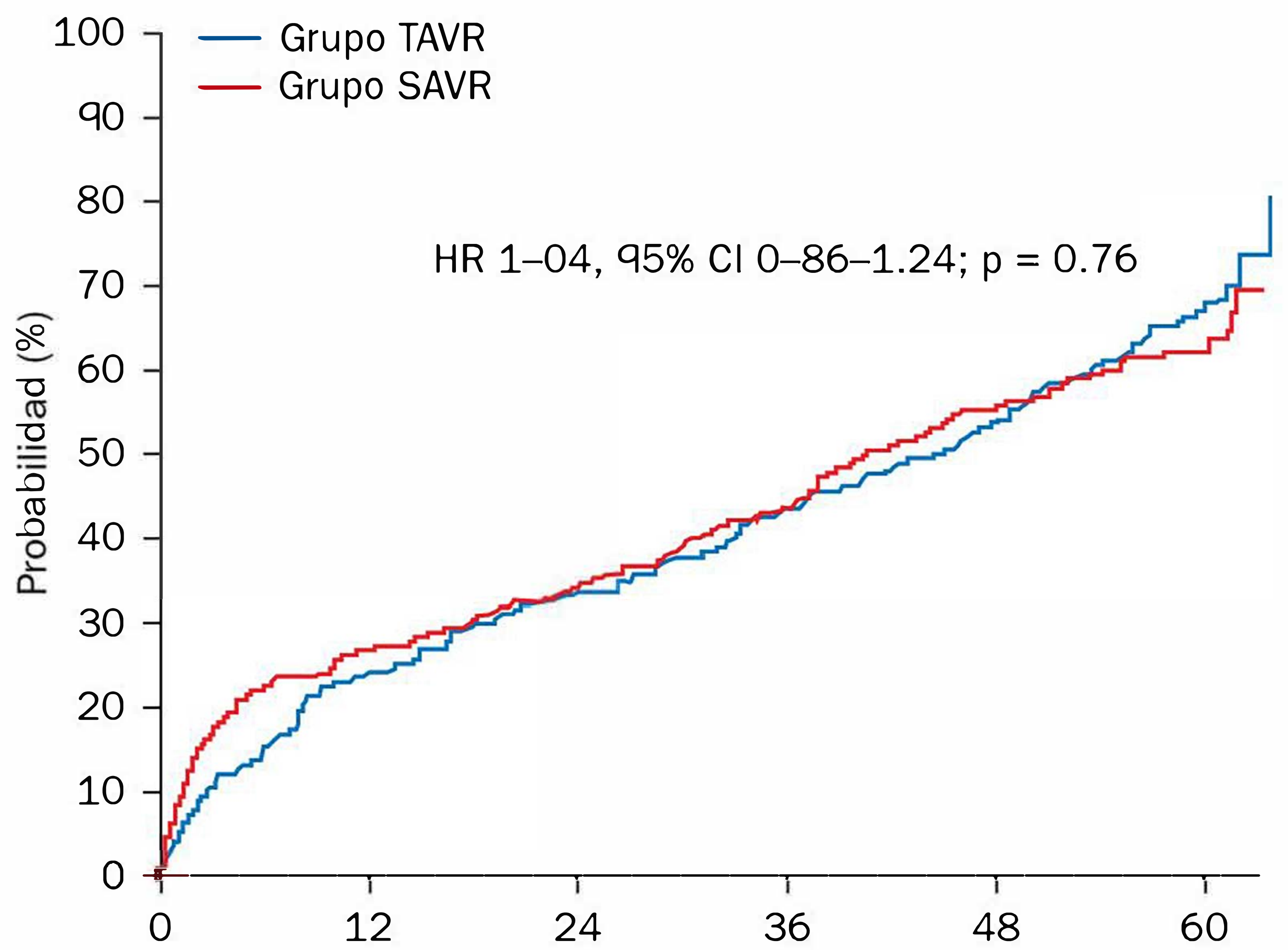
han sido muy favorables y han permitido la extensión de AVR a grupos de enfermos considerados en épocas pasadas de riesgo alto o prohibitivo para la cirugía convencional. Sin embargo, algunos pacientes no son elegibles para dicho método, porque otros trastornos coexistentes, incluyendo la debilidad general, tornarían inapropiada la práctica de dicha técnica. El grupo cardiológico tiene la difícil tarea de tomar las muy delicadas decisiones de esta naturaleza. El uso de estos dispositivos para el tratamiento de pacientes con deterioro estructural de las válvulas aórticas bioprotésicas ("válvula en válvula") se aprobó como alternativa al reemplazo valvular en la reoperación. En la actualidad, los pacientes con BAV no son candidatos para TAVR.



Núm. de pacientes de riesgo

	0	6	12	18	24
TAVR	179	138	124	110	83
Tratamiento estándar	179	121	85	62	42

FIGURA 256-6 Puntos finales a los 24 meses después de valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR) en pacientes inoperables en la investigación PARTNER I (cohorte B). CI, intervalo de confianza. *(Adaptada con permiso de RR Makkar et al.: N Engl J Med 366:1696, 2012.)*



Cantidad en riesgo

	0	12	24	36	48	60
Grupo TAVR	348	262	228	191	154	61
Grupo SAVR	351	236	210	174	131	62

FIGURA 256-7 Tasas de mortalidad a cinco años después de valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR) o de reemplazo valvular aórtico con cirugía (SAVR) para pacientes con alto riesgo quirúrgico (cohorte A) en el estudio PARTNER I. CI, intervalo de confianza; HR, cociente de riesgo. Las tasas de mortalidad en esta cohorte de pacientes con AS son similares para TAVR y SAVR. *(Adaptada con permiso de MJ Mack et al.: Lancet 385:2477-2484, 2015.)*

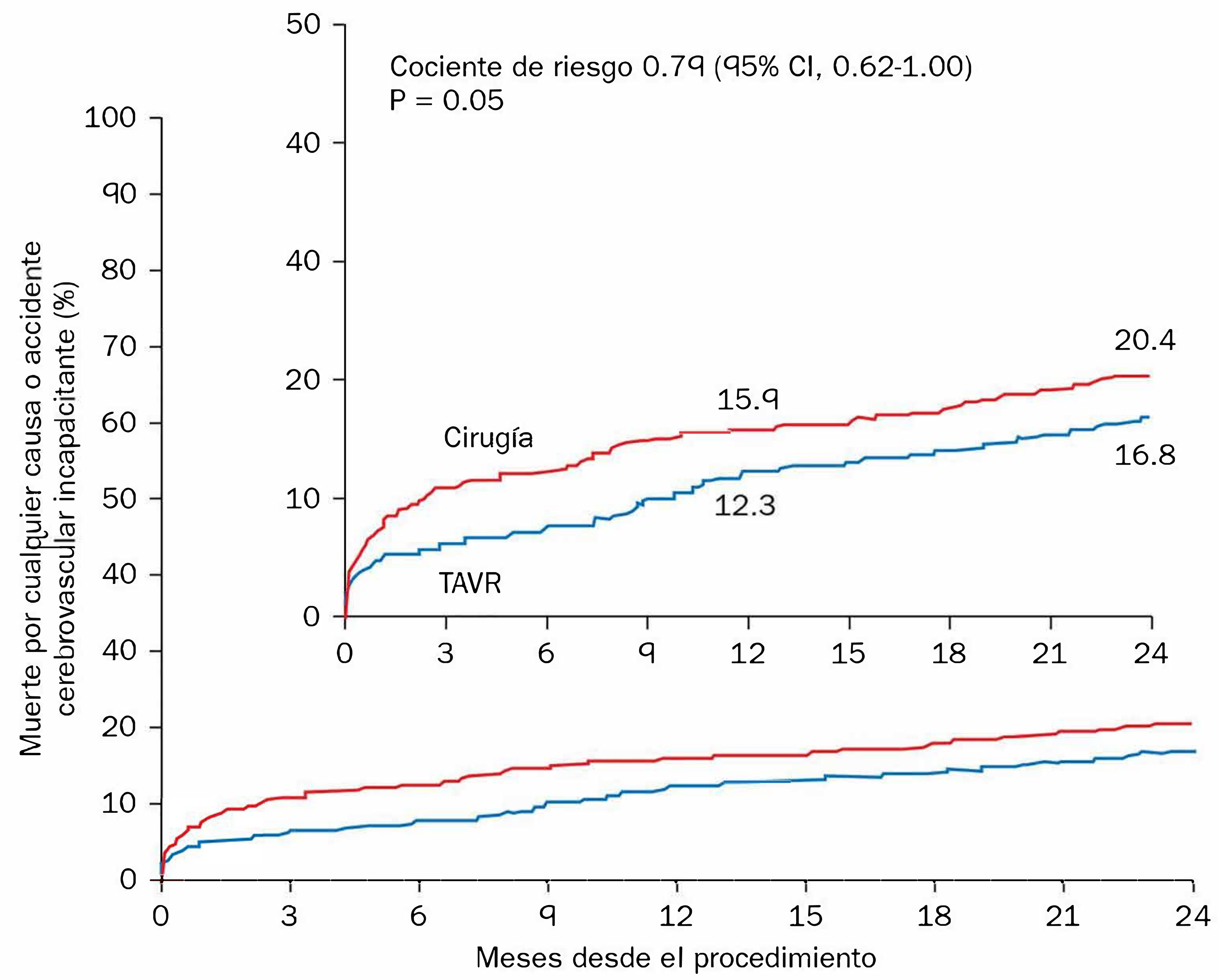


FIGURA 256-8 Tasas de mortalidad por cualquier causa o accidente cerebrovascular incapacitante para riesgo quirúrgico intermedio como pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico con cirugía (SAVR) o valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR). En este análisis por intención de tratar, la TAVR transfemoral demostró ser superior a SAVR. *(Adaptada de MB Leon et al.: N Engl J Med 374:1609, 2016.)*

LECTURAS ADICIONALES

Carapetis JR *et al.*: Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nat Rev Dis Primers 2:15084, 2016.

Lindman B *et al.*: Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers 2:16006, 2016.

Nishimura RA *et al.*: 2014 AHA/ACC Guideline for management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 63:e57, 2014.

Nishimura RA *et al.*: 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 70:252, 2017.

257 Insuficiencia aórtica

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

ETIOLOGÍA

(Cuadro 257-1) La insuficiencia aórtica (AR, *aortic regurgitation*) puede ser causada por valvulopatía primaria, enfermedad de la raíz de la aorta o una combinación de ambas.

Valvulopatía primaria La enfermedad reumática resulta en engrosamiento, deformidad y acortamiento de las valvas individuales de la válvula aórtica, cambios que impiden que se produzca adecuadamente su abertura durante la sístole y su cierre durante la diástole. El origen reumático es menos común en individuos con AR aislada que no tienen al mismo tiempo valvulopatía mitral reumática. Los pacientes con enfermedad por BAV (válvula aórtica bicúspide, *bicuspid aortic valve*) congénita a veces terminan por desarrollar una AR predominante, y ~20% de ellos necesitarán cirugía de la válvula aórtica entre los 10 y 40 años de edad. Las fenestraciones congénitas de la válvula aórtica pueden producir una AR leve. La estenosis subaórtica membranosa produce un chorro sistólico de alta velocidad que a menudo causa engrosamiento y cicatrización de las valvas aórticas con AR secundaria. El prolapso de una valva aórtica, que origina una AR crónica progresiva, se observa en 15%, aproximadamente, de pacientes con comunicación interventricular **(cap. 264)**, pero también puede aparecer como un fenómeno aislado o como consecuencia de la degeneración mixomatosa que ocasionalmente se asocia con afectación de las válvulas mitral, tricúspide o ambas.

La AR puede ser consecuencia de endocarditis infecciosa que se puede desarrollar en una válvula afectada previamente por enfermedad reumática, en una válvula con deformidad congénita o en una válvula aórtica normal y puede causar perforación o erosión de una o más valvas. Las valvas aórticas pueden mostrar cicatrices y retraerse durante el curso de la sífilis o de la espondilitis anquilosante y agravar todavía más la AR, que proviene más bien de la afectación acompañante de la raíz de la aorta. La rotura o la avulsión traumática de una valva aórtica es una causa rara de AR aguda, pero es la lesión grave más frecuente en individuos que sobreviven a

CUADRO 257-1 Causas principales de valvulopatía aórtica

LESIÓN VALVULAR	CAUSAS
Reflujo aórtico	**Valvular**
	Congénita (bicúspide)
	Endocarditis
	Fiebre reumática
	Mixomatosa (prolapso)
	Traumática
	Sífilis
	Espondilitis anquilosante
	Enfermedad de la raíz
	Disección aórtica
	Degeneración quística de la capa media
	Síndrome de Marfan
	Válvula aórtica bicúspide
	Aneurisma familiar no sindrómico
	Aortitis
	Hipertensión

lesiones cardiacas no penetrante. La coexistencia de AS hemodinámicamente significativa y AR suele descartar todas las formas más raras de AR, porque aparece casi exclusivamente en pacientes con AR reumática o congénita. En personas con AR causada por valvulopatía primaria puede surgir secundariamente dilatación del anillo aórtico y empeorar la insuficiencia.

Afectación primaria de la raíz aórtica La AR también puede provenir por completo de la dilatación marcada del anillo aórtico, es decir, afectación de la raíz de la aorta, sin afectación primaria de las valvas; el ensanchamiento del anillo aórtico y la pérdida de la coaptación diastólica de las valvas aórticas pueden causar AR **(cap. 274)**. La degeneración de la capa media de la aorta ascendente (que puede o no acompañarse de otras manifestaciones del síndrome de Marfan); la dilatación idiopática de la aorta; la ectasia anuloaórtica; la osteogénesis imperfecta, y la hipertensión crónica grave, pueden ensanchar el anillo aórtico y ocasionar AR progresiva. A veces la AR es causada por disección retrógrada de la aorta, que afecta al anillo aórtico. La sífilis y la espondilitis anquilosante también pueden afectar a las valvas aórticas y pueden acompañarse de infiltración celular y cicatrización de la capa media de la aorta torácica, ocasionando dilatación aórtica, formación de aneurismas e insuficiencia grave. En la sífilis aórtica **(cap. 177)**, que en la actualidad es un trastorno muy raro, la afectación de la íntima puede estrechar los orificios coronarios, lo cual a su vez suele ocasionar isquemia del miocardio. La aortitis de Takayasu y la de células gigantes también pueden provocar la formación de aneurismas y AR secundaria.

FISIOPATOLOGÍA

El volumen sistólico total expulsado por el ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) (es decir, la suma del volumen sistólico anterógrado efectivo y el volumen de sangre que refluye al LV) está aumentado en sujetos con AR. En pacientes con AR grave el volumen del reflujo puede ser igual al volumen sistólico anterógrado efectivo. A diferencia de la MR, en que una parte del volumen sistólico del LV es expulsado y pasa a la aurícula izquierda (LA, *left atrium*) de baja tensión, en la AR todo el volumen sistólico del LV es expulsado a una zona de alta presión, que es la aorta. La principal compensación hemodinámica de la AR es el incremento del volumen telediastólico del LV (aumento de la precarga). La dilatación y la hipertrofia excéntrica del LV permiten que dicha cámara expulse un volumen sistólico de mayor magnitud sin que sea necesario incremento alguno del acortamiento relativo de cada miofibrilla. En consecuencia, puede existir una AR grave con un volumen sistólico anterógrado efectivo normal y una LVEF (volumen sistólico [anterógrado más regurgitante]/volumen telediastólico) normal, junto con una presión y un volumen telediastólicos del LV aumentados. Sin embargo, por la intervención de la ley de Laplace, la dilatación del LV incrementa la tensión sistólica del LV necesaria para desarrollar cualquier nivel dado de presión sistólica. Por todo lo expuesto, la AR crónica es un estado en el cual están aumentadas la precarga y la poscarga del LV. Al final, son ineficaces tales mecanismos de adaptación. Conforme se deteriora la función del LV aumenta todavía más el volumen telediastólico y disminuyen el volumen sistólico anterógrado y la EF. El deterioro de la función del LV suele anteceder a la aparición de los síntomas. Con la AR crónica también se observa un engrosamiento notable de la pared del LV y, en la necropsia, el corazón de estos pacientes es uno de los de mayor peso, tanto que a veces alcanza >1 000 g.

El gradiente de presión inverso entre la aorta y el LV, que causa el reflujo en la AR, disminuye progresivamente durante la diástole y ello explica la naturaleza decreciente del soplo diastólico. En pacientes con AR crónica grave se puede producir un equilibrio entre las tensiones aórtica y del LV hacia el final de la diástole, particularmente cuando la frecuencia cardiaca es lenta. En individuos con AR aguda grave, el LV no está preparado para la sobrecarga del reflujo. La distensibilidad del LV es normal o está reducida, y las presiones diastólicas del LV aumentan rápidamente, llegando a veces a niveles >40 mm Hg. La presión del LV puede rebasar la presión de la LA a finales de la diástole, y esta inversión del gradiente de presión cierra prematuramente la válvula mitral.

En pacientes con AR crónica grave, el gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) efectivo anterógrado en reposo suele ser normal o ligeremente disminuido, pero a menudo no aumenta en forma normal durante el ejercicio. Un signo temprano de disfunción del LV es la disminución de la EF. En etapas avanzadas puede haber un incremento considerable de las presiones de la LA, en cuña de la arteria pulmonar (PA, *pulmonar artery*), de la PA y del ventrículo derecho (RV, *right ventricle*) y disminución del CO anterógrado en reposo.

Las personas con AR pueden presentar *isquemia miocárdica* porque las necesidades de oxígeno del miocardio están aumentadas por la dilatación del LV, la hipertrofia y la mayor presión sistólica del LV, y puede estar comprometido el flujo sanguíneo coronario. Una gran parte del flujo coronario se produce durante la diástole, cuando la tensión arterial es baja, y con ello disminuye la presión de perfusión coronaria. Dicha combinación de mayor demanda y menor aporte de oxígeno puede causar isquemia miocárdica, particularmente subendocárdica, incluso sin que exista coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) epicárdica.

ANAMNESIS

En promedio, 75% de personas con AR valvular pura o predominante son varones; las mujeres predominan entre los pacientes con AR valvular primaria asociada con valvulopatía mitral reumática. En ocasiones se obtiene un antecedente compatible con endocarditis infecciosa en sujetos con afectación reumática o congénita de la válvula aórtica y la infección suele desencadenar la aparición de síntomas o agravar mucho los preexistentes.

En individuos con *AR aguda grave*, como sucede a veces en endocarditis infecciosa, disección aórtica o traumatismo, el LV no se dilata lo suficiente para conservar el volumen sistólico, y la presión diastólica de la misma cámara aumenta rápidamente, acompañada de incrementos marcados de las presiones en cuña de LA y PA. Pueden surgir rápidamente edema pulmonar, choque cardiógeno o ambos.

La *AR crónica grave* puede tener un largo periodo de latencia y las personas estar relativamente asintomáticas incluso 10-15 años. Sin embargo, una percepción incómoda del latido cardiaco, en particular en decúbito, puede ser un síntoma temprano. La taquicardia sinusal, durante el esfuerzo o con emociones, o las extrasístoles ventriculares pueden causar palpitaciones particularmente incómodas, así como martilleo de la cabeza. Esas molestias pueden persistir durante años antes de que surja disnea de esfuerzo, por lo común el primer síntoma de disminución de la reserva cardiaca. Después de la disnea surgen ortopnea, disnea nocturna paroxística y diaforesis excesiva. En personas con AR grave, incluso en las de menor edad, puede observarse dolor torácico anginoso incluso en ausencia de CAD. El dolor anginoso puede surgir en reposo y durante el esfuerzo. La angina nocturna suele ser una manifestación particularmente molesta y acompañarse de diaforesis intensa. Los episodios anginosos pueden ser prolongados y a menudo no mejoran satisfactoriamente con nitroglicerina sublingual. En fases avanzadas a veces surge acumulación de líquido a nivel sistémico, que incluye hepatomegalia congestiva y edema maleolar.

SIGNOS FÍSICOS

En la AR crónica grave se advierte el sacudimiento de todo el cuerpo y la inclinación de la cabeza con cada sístole, y también se identifican fácilmente la distensión y el colapso repentinos de las arterias más grandes. La exploración debe orientarse a detectar entidades que predispongan a la AR, como válvula bicúspide, endocarditis infecciosa, síndrome de Marfan y espondilitis anquilosante.

Pulso arterial Entre las características de la AR crónica grave están el pulso en "martillo de agua" que aumenta en forma rápida y que se colapsa de modo repentino conforme la tensión arterial disminuye rápidamente en los finales de la sístole y la diástole (pulso de Corrigan), y pulsaciones capilares, alternancia de hiperemia y palidez de la piel en la base de la uña en tanto se aplica tensión al extremo de ella (pulso de Quincke). En las arterias femorales se percibe un ruido en "pistoletazo" en estampida (signo de Traube) y un soplo oscilatorio (signo de Duroziez) si se comprime suavemente dicha arteria con un estetoscopio.

La presión arterial diferencial se ensancha como resultado de la hipertensión sistólica y de la disminución de la presión diastólica. La medición de la tensión arterial diastólica con un esfigmomanómetro puede ser complicada porque los ruidos sistólicos a menudo se perciben con el manguito totalmente desinflado. A pesar de ello, el nivel de tensión del manguito en el momento de apagamiento de los ruidos de Korotkoff (fase IV) suele corresponder con bastante precisión a la presión diastólica intraarterial verdadera. Conforme evoluciona la enfermedad y aumenta la presión telediastólica del LV, en realidad puede aumentar también la presión diastólica arterial porque la presión diastólica aórtica no puede caer por debajo de la presión telediastólica del LV. Por la misma causa, la AR aguda grave también puede acompañarse solamente de un ligero ensanchamiento de la tensión diferencial. Los pacientes con tales características son invariablemente taquicárdicos, conforme aumenta la frecuencia cardiaca en un intento de conservar el gasto cardiaco.

Palpación En personas con AR crónica grave, el impulso del LV es pesante y desplazado de forma lateral y hacia abajo. Son notables la expansión sistólica y la retracción diastólica del vértice. Se palpa a veces frémito diastólico en el borde esternal izquierdo en sujetos delgados, y otro frémi-

to sistólico notable en la escotadura supraesternal, que se transmite en sentido ascendente por las arterias carótidas. Dicho frémito sistólico y el soplo acompañante no denotan necesariamente la coexistencia de estenosis aórtica (AS, *aortic stenesis*). En algunos pacientes con AR o una combinación de AS y AR, el pulso arterial carotídeo puede ser bifásico, es decir, tener dos ondas sistólicas separadas por una depresión **(fig. 234-2*D*)**.

Auscultación En personas con AR grave por lo común falta el ruido de cierre de la válvula aórtica (A_2). En sujetos con enfermedad BAV se percibe un ruido de expulsión sistólica y a veces un cuarto ruido (S_4) es audible. Típicamente el soplo de la AR crónica es de tono alto, soplante, decreciente diastólico, y se percibe mejor en el tercer espacio intercostal a lo largo del borde esternal izquierdo **(fig. 234-5*B*)**. En pacientes con AR poco intensa, el soplo es breve, pero conforme se agrava el trastorno se vuelve más intenso y duradero, de hecho holodiastólico. Si el soplo es suave, se percibe mejor con el diafragma del estetoscopio y con la persona sentada, inclinada hacia adelante y con apnea en espiración forzada. En personas en quienes la AR proviene de alguna valvulopatía primaria, el soplo diastólico suele ser más intenso en el borde esternal izquierdo que en el derecho. Sin embargo, cuando se percibe mejor en el borde esternal derecho sugiere que la AR es causada por una dilatación aneurismática de la raíz de la aorta. La presencia de "arrullos" o soplos diastólicos musicales indica eversión de una valva aórtica que vibra con la corriente de reflujo.

En la AR aislada, a menudo se percibe un soplo de expulsión mesosistólico y por lo regular se oye mejor en la base del corazón y es transmitido a las arterias carótidas. El soplo puede ser muy intenso sin que denote obstrucción aórtica. El tercer soplo que a veces se percibe en individuos con AR intensa es el de *Austin Flint*, que es suave, de tono bajo, rodante, mesodiastólico o telediastólico. Probablemente nace del desplazamiento diastólico de la valva anterior de la válvula mitral por la corriente del AR y no se asocia con obstrucción mitral hemodinámicamente importante. Las características auscultatorias de la AR se intensifican con la prensión manual agotadora y sostenida, que aumenta la resistencia vascular sistémica.

En la AR aguda grave, la elevación de la presión telediastólica del LV puede originar el cierre temprano de la válvula mitral, un S_1 suave, una tensión diferencial que no es particularmente amplia y un soplo protodiastólico breve y suave de AR.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ECG En sujetos con AR crónica grave son frecuentes los signos ECG de hipertrofia del LV **(cap. 235)**. Además, los pacientes suelen mostrar depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones I, aVL, V_5 y V_6 ("esfuerzo de LV"). La desviación del eje eléctrico a la izquierda, la prolongación de QRS o ambos signos, denotan afectación difusa del miocardio que, por lo común, se asocia a fibrosis irregular y conlleva un mal pronóstico.

Ecocardiograma El tamaño del LV aumenta en la AR crónica y la función sistólica es normal o incluso supranormal hasta que disminuye la contractilidad miocárdica como lo demuestra la disminución de la fracción de eyección (EF, *ejection fraction*) o el incremento en la dimensión telesistólica. Un signo característico es el aleteo diastólico de alta frecuencia y rápido de la valva anterior mitral, producido por el impacto del chorro de reflujo. El ecocardiograma también es útil para identificar la causa de la AR, al detectar dilatación del anillo y de la raíz de la aorta, disección de ese gran vaso **(fig. 236-5)**, o alteraciones primarias de las valvas. En el caso de la AR grave, el ancho del chorro central valorado por Doppler de color rebasa 65% del infundíbulo de salida del LV, el volumen del reflujo es ≥60 mL/latido, la fracción de reflujo es ≥50% y hay una inversión diastólica de flujo en la zona proximal de la aorta torácica descendente. El perfil de onda continua Doppler del chorro de AR indica un lapso de desaceleración rápida en sujetos con AR aguda grave por el incremento rápido de la presión diastólica del LV. La vigilancia longitudinal se basa definitivamente en la ecocardiografía transtorácica (TTE) seriada y permite la detección temprana de cambios del tamaño, la función del LV o ambos elementos. En el caso de personas en quienes está limitada la TTE por ventanas acústicas deficientes o por una valoración semicuantitativa inadecuada de la función LV o de la intensidad del reflujo, cabe recurrir a la MRI cardiaca. La ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) también permite la valoración anatómica detallada de la válvula, la raíz y los segmentos de la aorta. Se ha acumulado experiencia cada vez más amplia con el uso de la ecocardiografía 3D para medir los volúmenes del LV.

Radiografía de tórax En la AR crónica grave, el vértice se desplaza hacia abajo y a la izquierda en la proyección frontal. En las proyecciones oblicua anterior y lateral izquierdas, el LV se desplaza hacia atrás y llega hasta la columna. Si la AR es causada por una enfermedad primaria de la raíz de la aorta, se puede observar dilatación aneurismática de este vaso, que puede llenar el espacio retroesternal en la proyección lateral. La ecocardiografía, la MRI de corazón y la angiografía CT de tórax son más sensibles que la radiografía de tórax para detectar el agrandamiento de la raíz y de la aorta ascendente.

Cateterismo y angiografía cardiacos Cuando es necesario, por medio del cateterismo de las mitades derecha e izquierda del corazón, con aortografía con medio de contraste, se puede obtener confirmación de la magnitud del reflujo y el estado de la función del LV. La angiografía coronaria se practica sistemáticamente en pacientes apropiados antes de la cirugía.

TRATAMIENTO

Insuficiencia aórtica

INSUFICIENCIA AÓRTICA AGUDA **(FIG. 257-1)**

Los pacientes con AR aguda grave pueden mejorar con diuréticos y vasodilatadores intravenosos (como el nitroprusiato sódico), pero la estabilización suele durar poco tiempo y la operación está indicada con carácter de urgencia. Está contraindicada la contrapulsación con globo intraaórtico. También es mejor no usar los β antagonistas para no disminuir todavía más el gasto cardiaco o lentificar la frecuencia del corazón, y de este modo, contar con más tiempo para el llenado diastólico del LV. La cirugía es el tratamiento de elección y suele ser necesaria en las 24 h siguientes a la confirmación del diagnóstico.

INSUFICIENCIA AÓRTICA CRÓNICA

Los síntomas incipientes como disnea e intolerancia al esfuerzo mejoran con la administración de diuréticos; también pueden ser útiles los vasodilatadores (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE, *angiotensin converting enzyme*], antagonistas dihidropiridínicos de los conductos de calcio, o hidralazina). En una situación más controlada podrá emprenderse la cirugía. Persiste controversia en cuanto al uso de vasodilatadores para prolongar la fase compensada de la AR crónica grave antes de comenzar los síntomas o de que surja disfunción del LV, y es una estrategia menos establecida. Se necesita controlar la tensión arterial sistólica (cifra objetivo <140 mm Hg) en personas con AR crónica, y los vasodilatadores constituyen los fármacos más adecuados de primera línea como antihipertensores. Suele ser difícil el control adecuado, por el incremento del volumen sistólico que acompaña a la AR grave. Las arritmias cardiacas y las infecciones generalizadas son mal toleradas por pacientes con AR grave y es necesario tratarlas inmediatamente y con vigor. La nitroglicerina y los nitratos de acción prolongada no son tan útiles para aliviar el dolor anginoso como los son en individuos con cardiopatía isquémica, pero está justificado un lapso de prueba. En el caso de las personas con aortitis sifilítica se emprenderá un ciclo completo de penicilinoterapia **(cap. 177)**. Los β antagonistas y el losartán, un antagonista del receptor de angiotensina, pueden ser útiles para lentificar la rapidez del agrandamiento de la raíz de la aorta en personas jóvenes con síndrome de Marfan y dilatación de la raíz aórtica. En un estudio comparativo con asignación al azar no se detectó diferencia alguna en la eficacia entre el atenolol y el losartán para esa indicación. No se ha demostrado si un antagonista beta o un ARB son útiles para lentificar el crecimiento de aneurismas aórticos en otros subgrupos de pacientes (los que tienen enfermedad BAV con aortopatía, enfermedad de Takayasu). En épocas pasadas se pensaba que el uso de antagonistas beta en personas con AR valvular estaba contraindicado relativamente, por dudas sobre la lentificación resultante de la frecuencia cardiaca que permitiría contar con mayor tiempo para el reflujo diastólico. Sin embargo, señalamientos más recientes por observación sugieren que los antagonistas beta pudieran brindar beneficio funcional en personas con AR crónica. A veces, con los antagonistas mencionados, se obtiene disminución cada vez más intensa de la tensión arterial en sujetos con AR crónica e hipertensión y también se puede disminuir la sensación de acción cardiaca forzada tan incómoda en opinión de muchos pacientes. Es importante que los pacientes con AR grave, en particular los que también tienen aortopatía, eviten los ejercicios isométricos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Al decidir la conveniencia y la fecha apropiada del tratamiento quirúrgico se tomarán en consideración: 1) los sujetos con AR crónica grave

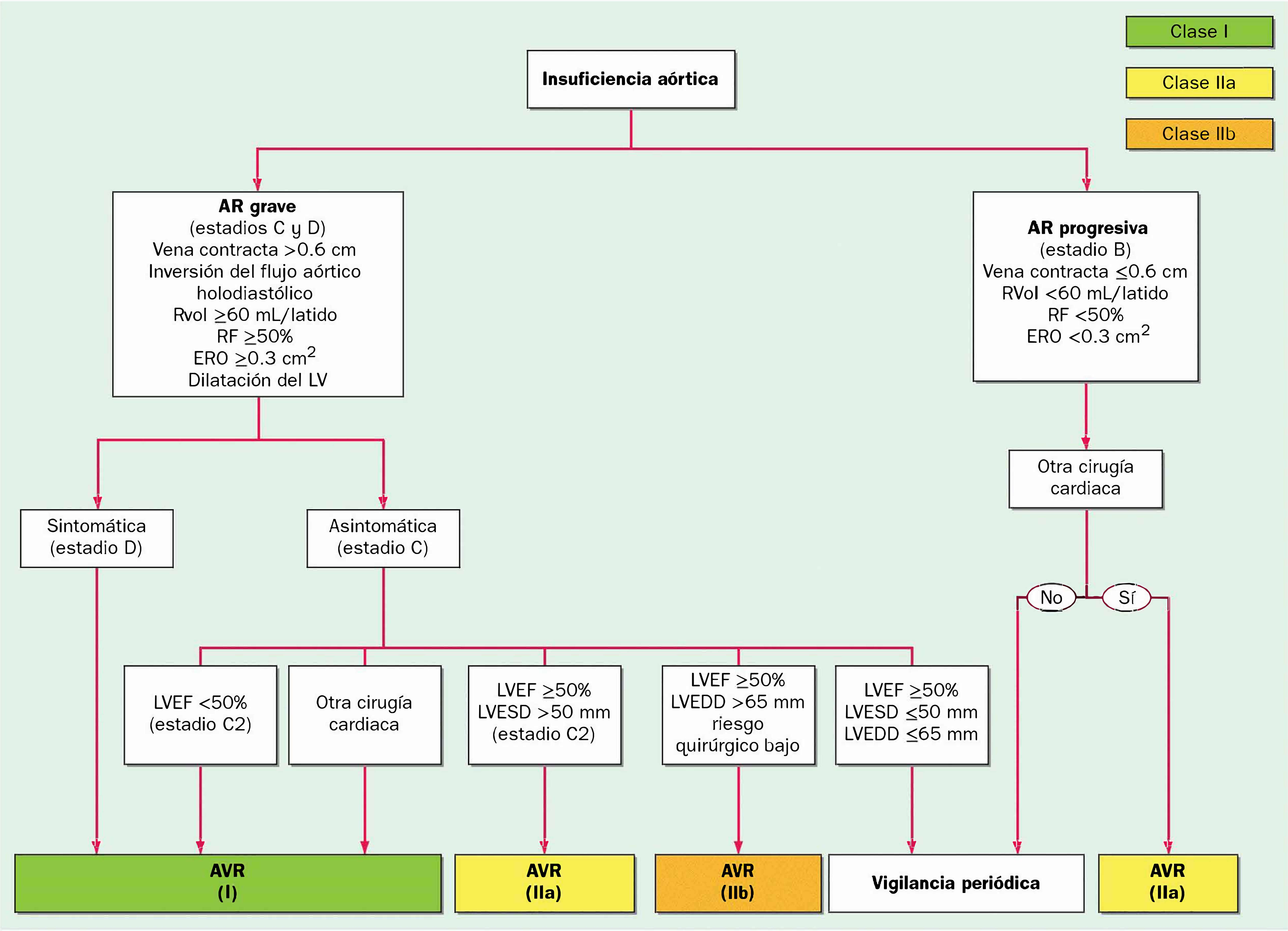


FIGURA 257-1 Tratamiento de los pacientes con insuficiencia aórtica. Consúltense las leyendas de la **figura 256-4** para explicación de las recomendaciones terapéuticas (clases I, IIa y IIb) y estadios de la enfermedad (B, C1, C2 y D). Es necesario practicar sistemáticamente angiografía coronaria en el preoperatorio, según lo dicten la edad, los síntomas y los factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiacos también pueden ser útiles si hay discrepancia entre los hallazgos clínicos y los obtenidos por medios no penetrantes. Los pacientes que no cumplan los criterios de la intervención deben ser vigilados periódicamente con seguimiento clínico y ecocardiográfico. AR, Insuficiencia aórtica; AVR, sustitución de válvula aórtica (la reparación valvular puede ser apropiada en pacientes escogidos); ERO, orificio de reflujo efectivo; LV, ventrículo izquierdo; LVEDD, dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo; LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; LVESD, dimensión telesistólica de ventrículo izquierdo; RF, fracción de reflujo; RVol, volumen de reflujo. *(Adaptada con autorización de RA Nishimura et al.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 63:e57-185, 2014.)*

por lo común no se tornan sintomáticos hasta *después* de la aparición de disfunción del miocardio, y 2) si el tratamiento quirúrgico se retrasa demasiado (>1 año desde el comienzo de los síntomas o de la disfunción del LV), con frecuencia no se restauran la función ni el tamaño normales del LV. En consecuencia, en personas con AR crónica grave, se necesita una vigilancia clínica cuidadosa y la realización de pruebas no invasivas con ecocardiografía a intervalos aproximados de seis a 12 meses, para así emprender la operación en la fecha óptima, es decir, *después* del comienzo de la disfunción del LV pero *antes* de que surjan síntomas graves. Las pruebas de esfuerzo pueden ser útiles para valorar la tolerancia al ejercicio, en forma más objetiva. Es posible diferir la operación mientras el paciente esté asintomático y conserve su función LV normal sin dilatación grave o progresiva de la cavidad.

El reemplazo valvular aórtico (AVR, *aortic valvular replacement*) está indicado para tratar la AR grave en pacientes sintomáticos, sea cual sea la función del LV. En términos generales, la operación se practicará en pacientes asintomáticos con AR grave y disfunción progresiva del LV definida por una LVEF <50%, una dimensión telesistólica del LV >50 mm o una dimensión diastólica de la misma cámara >65 mm. Las dimensiones menores pueden constituir puntos límite apropiados en individuos de estatura menor o si hay signos evidentes de disminución progresiva de la función del ventrículo izquierdo o de incremento del tamaño de dicha cavidad en estudios seriados. Las personas con AR grave sin indicaciones para ser operados deben ser vigiladas por medio de exploraciones clínicas y ecocardiográficas cada 6-12 meses.

En los últimos 10 años se ha observado una expansión considerable en las opciones quirúrgicas para tratar las enfermedades de la válvula aórtica y de la raíz de la aorta. La AVR con una prótesis mecánica o hística idóneas suele ser necesaria en pacientes con AR reumática y en muchos enfermos con otras formas de reflujo. En contadas ocasiones, si ha habido perforación de una valva durante una endocarditis infecciosa o se desprendió de sus puntos de fijación al anillo aórtico por traumatismos torácicos, tal vez sea factible la reparación quirúrgica primaria. Cuando la AR proviene de dilatación aneurismática de la raíz o de la porción proximal de la aorta ascendente y no de afectación valvular primaria, es posible disminuir o eliminar el reflujo estrechando el anillo o extirpando parte de la raíz de la aorta sin sustituir la válvula. En términos generales, la reconstrucción electiva de la raíz de la aorta con conservación de la válvula consiste en reimplantar la válvula en un injerto adaptado reinsertando los botones de la arteria coronaria en el lado del injerto, y es mejor realizarla en centros quirúrgicos especializados **(fig. 257-2)**. En casi la mitad de los pacientes con AR aguda en el marco de una disección aórtica de tipo A es posible la nueva suspensión de las valvas originales de la válvula aórtica. Sin embargo, en otras situaciones es posible eliminar con eficacia el reflujo simplemente sustituyendo la válvula aórtica y la aorta ascendente dilatada o aneurismática de la que depende el reflujo e implantando un conducto válvula/injerto compuesto. Este formidable procedimiento conlleva un riesgo mayor que la AVR aislada.

Al igual que se observa en pacientes con otras anormalidades valvulares, el riesgo operatorio y la cifra de mortalidad tardía dependen en gran medida del estadio de la enfermedad y de la función del miocardio en el momento de la operación. La mortalidad operatoria global en el caso de AVR aislada (realizada por AS, AR o ambas) es de alrede-

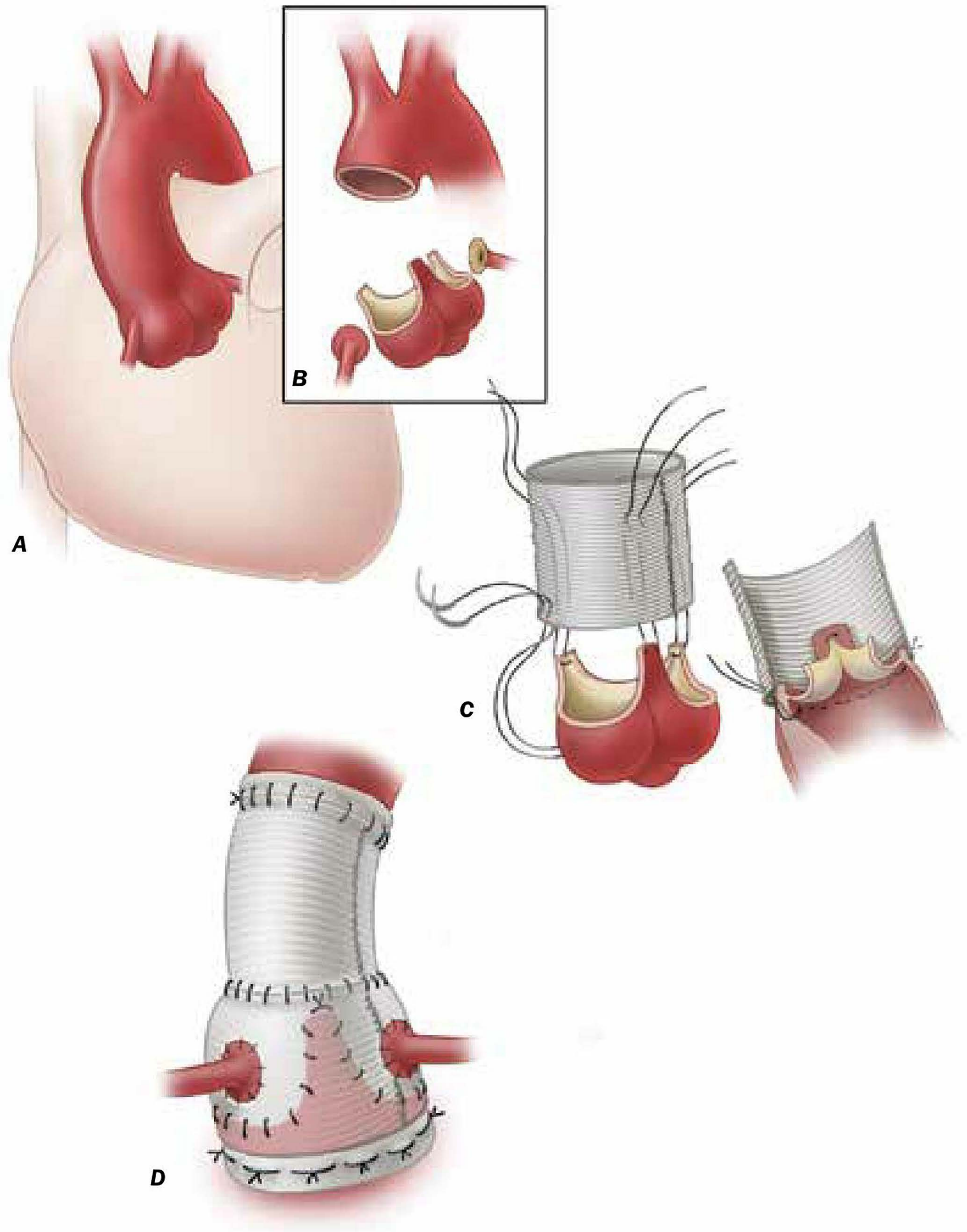


FIGURA 257-2 **Reconstrucción de la raíz de la aorta con conservación de la válvula (método de David).** (***A***) Se realiza ablación de la base de la aorta y la zona proximal de la aorta ascendente (***B***) se conservan los senos de Valsalva y los botones de las arterias coronarias movilizados. (***C***) Se dan puntos de sutura subanulares, se suben las columnas comisurales dentro de la válvula y las suturas anulares se pasan a través del extremo proximal del injerto. (***D***) Se anudan las suturas anulares, se reimplanta la válvula dentro del injerto, se restablece la continuidad aórtica con otro injerto de tamaño adecuado y se unen los botones coronarios al lado del injerto. *(Con permiso de P Seltzer et al. (eds): Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald´s Heart Disease, 3[rd] ed, Fig 12-27, p. 200.)*

dor de 2% **(cuadro 257-2)**. Sin embargo, los pacientes con AR, extraordinaria cardiomegalia y disfunción prolongada del LV muestran una mortalidad operatoria de alrededor de 10%, y otra tardía de 5% por año, a causa de la insuficiencia de LV, a pesar de que la operación haya sido técnicamente satisfactoria. A pesar de todo, ante el muy mal pronóstico que se tiene con el tratamiento médico, hay que considerar la práctica de la cirugía incluso en pacientes con disfunción sistólica avanzada del LV.

Los sujetos con AR aguda grave necesitan tratamiento quirúrgico inmediato (24-48 h) y ello puede salvarles la vida.

CUADRO 257-2 Índices de mortalidad después de cirugía de válvula aórtica[a]

OPERACIÓN	NÚMERO	MORTALIDAD OPERATORIA NO AJUSTADA (%)
AVR (aislada)	14 795	2.3
AVR + CAB	9 158	4.2
AVR + MVR	876	8.8

AVR, sustitución de la válvula aórtica; CAB, derivación de arteria coronaria; MVR, sustitución de la válvula mitral.

[a] Los datos se obtuvieron de los primeros dos trimestres del año calendario 2013 y en él, 1 004 centros notificaron un total de 135 666 procedimientos. Los datos se obtienen de Society of Thoracic Surgeons en http://www.sts.org/sites/default/files/documents/2013_3rdHarvestExecutiveSummary.pdf

LECTURAS ADICIONALES

Lacro RV *et al.*: Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. N Engl J Med 371:2061, 2014.

Malaisrie SC, McCarthy PM: Surgical approach to disease of the aortic valve and the aortic root, in *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 4th ed. CM Otto, RO Bonow (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2014, pp 199–218.

Nishimura RA *et al.*: 2014 AHA/ACC guidelines for management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 63:e57, 2014.

258 Estenosis mitral

Patrick T. O'Gara,
Joseph Loscalzo

La importancia de la exploración física en la valoración de personas con valvulopatía cardiaca se revisa también en los **capítulos 38 y 234**; de la electrocardiografía (ECG), en el **capítulo 235**; de la ecocardiografía y de otras técnicas de imagen no invasivas en el **capítulo 236** y del cateterismo y la angiografía cardiaca en el **capítulo 237**.

ETIOLOGÍA Y PATOLOGÍA

La fiebre reumática es la causa principal de estenosis mitral (MS, *mitral stenosis*; **véanse cuadro 258-1 y cap. 352**). Otras causas menos frecuentes de obstrucción a la llegada de sangre al ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) incluyen estenosis congénita de la válvula mitral, corazón triauricular, calcificación del anillo mitral con extensión a las valvas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, mixoma auricular izquierdo y endocarditis infecciosa con grandes vegetaciones. La MS pura o predominante se observa en ~40% de todos los pacientes con cardiopatía reumática y antecedentes de fiebre reumática **(cap. 352)**. En otras personas con cardiopatía reumática, grados menores de MS pueden acompañarse de insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*) y valvulopatía aórtica. Al disminuir la incidencia de la fiebre reumática aguda, en particular en climas templados y en países desarrollados, en los últimos decenios ha disminuido sobremanera la incidencia de MS. Sin embargo, sigue siendo un problema grave en países en vías de desarrollo, en particular en los de climas tropicales y semitropicales.

En la MS de origen reumático, la inflamación crónica origina el engrosamiento difuso de las valvas con formación de tejido fibroso, a menudo con depósitos calcificados. Las comisuras mitrales se fusionan y lo hacen también las cuerdas tendinosas, que se acortan; las cúspides valvulares se vuelven rígidas y se acaba produciendo un estrechamiento en embudo ("boca de pez") del vértice de la válvula,. El elemento nocivo inicial que actúa sobre la válvula mitral es de origen reumático, pero los cambios ulteriores pueden ser exacerbados por un cuadro inespecífico que es consecuencia del traumatismo que sufre la válvula por la alteración de los patrones de flujo. La calcificación de la válvula mitral estenótica inmoviliza las valvas y estrecha todavía más el orificio. En la propia válvula calcificada pueden formarse trombos y producirse émbolos arteriales, pero en individuos con fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation*) es más frecuente que los trombos nazcan de la aurícula izquierda dilatada (LA, *left atrium*), en particular del interior de la orejuela de esa cavidad.

FISIOPATOLOGÍA

En adultos normales el orificio de la válvula mitral tiene 4-6 cm^2 de área. En caso de obstrucción notable, por ejemplo, cuando el área del orificio disminuye a <2 cm^2, aproximadamente, la sangre puede fluir de la LA al LV sólo si es impulsada por un gradiente de presión auriculoventricular izquierdo extraordinariamente grande, que es la característica hemodinámica de la MS. Cuando el orificio de la válvula mitral disminuye a <1.5 cm^2, lo que se denomina MS "grave", se necesita una presión de LA de 25 mm Hg, aproximadamente, para conservar un gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) normal. El incremento de las presiones pulmonares en cuña, venosas y arteriales (PA, *pulmonary arterial*) disminuye la distensibilidad pulmonar y contribuye a la disnea con el ejercicio. Las primeras crisis de disnea suelen ser desencadenadas por trastornos clínicos que aceleran el flujo sanguíneo a través del orificio mitral, con lo cual aumenta todavía más la presión de la LA (véase adelante).

Para valorar hemodinámicamente la intensidad de la obstrucción hay que medir el gradiente de presión transvalvular y la velocidad del flujo **(cap. 237)**; esta última depende no sólo del CO, sino también de la frecuencia cardiaca. Un aumento de la frecuencia cardiaca acorta la diástole, en forma proporcional, en grado mayor que la sístole y disminuye el tiempo disponible para que la sangre fluya por la válvula mitral. En consecuencia, en cualquier nivel particular de CO la taquicardia, incluso la que se asocia a una AF rápida, aumenta el gradiente de presión transvalvular e incrementa todavía más la presión de la LA. Consideraciones similares son válidas en la fisiopatología de la estenosis tricuspídea.

La presión diastólica y la fracción de expulsión del LV (EF, *ejection fraction*) son normales en la MS aislada. Con MS y ritmo sinusal, el incremento de las presiones en cuña de LA y PA muestran un perfil de contracción auricular prominente (onda *a*) y una disminución gradual de la presión después de la onda *v* y de la abertura de la válvula mitral (descenso *y*). En la MS grave y siempre que aumente significativamente la resistencia vascular pulmonar aumenta la presión de la PA (PAP) en reposo y lo hace todavía más durante el ejercicio y ello origina a menudo incremento secundario de la presión y del volumen telediastólicos del ventrículo derecho (RV, *right ventricule*).

CUADRO 258-1 Causas principales de estenosis mitral

Causas
Fiebre reumática
Congénitas (válvula en paracaídas, corazón triauricular)
Calcificación intensa del anillo mitral con afectación de las valvas
SLE, RA
Mixoma
IE con grandes vegetaciones

IE, endocarditis infecciosa; RA, artritis reumatoide; SLE, lupus eritematoso sistémico.

Gasto cardiaco En personas con MS grave (orificio valvular mitral, 1-1.5 cm^2), el CO es normal o casi normal en reposo, pero aumenta por debajo de lo normal durante el ejercicio. En individuos con MS muy grave (área valvular <1 cm^2), particularmente en aquellos en quienes la resistencia vascular pulmonar está mucho muy aumentada, el CO es inferior a lo normal en reposo y puede no aumentar, o incluso disminuir, durante la actividad.

Hipertensión pulmonar Las características clínicas y hemodinámicas de la MS reciben la influencia importante del nivel de PAP. La hipertensión pulmonar es consecuencia de: 1) la transmisión retrógrada pasiva de la elevada presión de la LA; 2) la constricción arteriolar pulmonar (la llamada "segunda estenosis") que posiblemente es inducida por la hipertensión auricular izquierda y venosa pulmonar (hipertensión pulmonar reactiva); 3) el edema intersticial de las paredes de los vasos pulmonares pequeños, y 4) en la etapa final, los cambios restrictivos orgánicos del lecho vascular pulmonar. La hipertensión pulmonar intensa origina aumento de tamaño del ventrículo derecho, insuficiencia tricuspídea (TR) secundaria e insuficiencia pulmonar (PR), así como insuficiencia cardiaca derecha.

SÍNTOMAS

En climas templados el periodo de latencia que media entre el ataque inicial de carditis reumática (en la circunstancia cada vez más rara en que es posible identificar tal antecedente en la anamnesis) y la aparición de síntomas por MS suele ser de unos 20 años; la mayoría de los pacientes comienzan a presentar discapacidad en el cuarto decenio de la vida. Las investigaciones realizadas antes de que se contara con la valvulotomía mitral quirúrgica indicaron que una vez que la persona con MS muestra síntomas graves la enfermedad evoluciona inexorablemente hasta el fallecimiento en un término de dos a cinco años.

En individuos cuyo orificio mitral tiene diámetro suficiente para acomodar el flujo sanguíneo normal sólo con mínimos incrementos de la presión de la LA, es posible que cambios repentinos de la frecuencia cardiaca, el volumen o el gasto cardiaco como, por ejemplo, con ejercicio intenso, excitación, fiebre, anemia intensa, AF paroxística y otras taquicardias, coito, embarazo y tirotoxicosis, desencadenen incrementos extraordinarios de dicha presión que culminen en disnea y tos. Conforme evoluciona MS, grados menores de sobrecargas desencadenan disnea, el paciente muestra limitación en sus actividades diarias y surgen ortopnea y disnea nocturna paroxística. La génesis de AF persistente suele constituir un punto decisivo en la evolución del paciente y acompañarse de aceleración de la evolución de los síntomas. La *hemoptisis* **(cap. 35)** es consecuencia de la rotura de las conexiones venosas broncopulmonares secundaria a la hipertensión venosa pulmonar. Afecta más a menudo a pacientes que muestran elevación de las presiones de la LA sin incremento extraordinario de las resistencias vasculares pulmonares y rara vez es mortal. Entre las causas importantes de morbilidad y mortalidad en fases avanzadas de la MS están las *embolias pulmonares recurrentes* **(cap. 273)**, a veces con infarto. Las *infecciones pulmonares* como bronquitis, bronconeumonía y neumonía lobar suelen complicar la MS no tratada, en particular en meses de invierno.

Cambios pulmonares Además de los cambios del lecho vascular pulmonar mencionados, a menudo se observa en la MS un engrosamiento fibroso de las paredes de los alvéolos y de los capilares pulmonares. Se reducen la capacidad vital, la capacidad pulmonar total, la capacidad respiratoria máxima y la captación de oxígeno por unidad de ventilación **(cap. 279)**. La distensibilidad pulmonar disminuye todavía más conforme aumenta con el ejercicio la presión capilar pulmonar.

Trombos y émbolos Se pueden formar *trombos* en la aurícula izquierda, en particular en las orejuelas auriculares aumentadas de tamaño de las personas con MS. La embolización sistémica, cuya incidencia es de 10-20%, afecta con mayor frecuencia a pacientes con AF, a personas que tienen >65 años y a aquellos con disminución de CO. Sin embargo, la embolización sistémica puede ser la manifestación inicial en personas por lo demás asintomáticas y que tienen MS poco intensa.

SIGNOS FÍSICOS

(Véanse también los caps. 38 y 234.)

Inspección y palpación En pacientes con MS grave se advierte a veces hiperemia malar con cara congestionada y cianótica. En personas con ritmo sinusal e hipertensión pulmonar intensa o estenosis tricuspídea (TS) acompañante, el pulso venoso yugular presenta ondas *a* prominentes por la sístole vigorosa de la aurícula derecha. La presión arterial sistémica suele ser normal o levemente baja. La presencia del impulso paraesternal denota un aumento de tamaño del ventrículo derecho. En contadas ocasiones aparece frémito diastólico en el vértice cardiaco con el paciente en decúbito lateral izquierdo.

Auscultación Por lo común, el primer ruido cardiaco (S_1) es más intenso en las etapas iniciales de la enfermedad y con retrasos mínimos. El componente pulmonar del segundo ruido (P_2) también suele ser más intenso con las tensiones más altas de PA y hay un pequeño desdoblamiento de los dos componentes del segundo ruido (S_2). En la espiración es más fácil el chasquido de abertura (OS, *opening snap*) de la válvula mitral en el vértice del corazón o inmediatamente medial al mismo; el ruido mencionado suele surgir 0.05-0.12 segundos después del ruido del cierre de la válvula aórtica (A_2). El intervalo entre A_2 y OS varía en forma inversamente proporcional a la intensidad de la MS. El OS es seguido de un soplo con retumbo diastólico y tono bajo que se percibe mejor en el vértice con la persona en decúbito lateral izquierdo **(fig. 234-5)**; se intensifica con el ejercicio moderado (por lo común unas cuantas "sentadillas" rápidas), realizado inmediatamente antes de la auscultación. En términos generales, la duración del soplo guarda relación con la intensidad de la estenosis en personas que tienen conservado el gasto cardiaco. En pacientes con ritmo sinusal, el soplo suele reaparecer o se intensifica durante la sístole auricular (intensificación presistólica). Los soplos sistólicos suaves de grados I o II/VI que pueden percibirse en el vértice del corazón o medial al mismo pueden denotar valvulopatía mitral mixta con reflujo. En individuos con MS e insuficiencia del RV pueden observarse hepatomegalia, edemas maleolares, ascitis y derrame pleural, en particular en la cavidad pleural derecha.

Lesiones acompañantes En caso de hipertensión pulmonar intensa se puede oír en el borde esternal izquierdo un soplo pansistólico producido por TR funcional que, por lo común, es más intenso durante la inspiración y disminuye durante la espiración forzada (signo de Carvallo). Cuando disminuye marcadamente el gasto cardiaco en la MS es posible que no se detecten los signos de auscultación típicos, que incluyen el soplo de retumbo diastólico (MS silente), pero pueden reaparecer conforme se restaure la compensación. El soplo de *Graham Steell* de la PR, un soplo diastólico decreciente de tipo soplante y tono alto en el borde esternal izquierdo, es consecuencia de la dilatación del anillo de la válvula pulmonar y se percibe en individuos con valvulopatía mitral e hipertensión pulmonar grave; dicho soplo puede ser idéntico al más común producido por la insuficiencia aórtica (AR), aunque puede aumentar de intensidad con la inspiración y se acompaña de P_2 intenso y a menudo palpable.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ECG Con MS y ritmo sinusal, la onda P suele sugerir aumento de tamaño de la aurícula izquierda **(fig. 235-8)**. La onda mencionada puede ser alta y picuda en la derivación II y erecta en la derivación V_1 en casos en que la hipertensión pulmonar intensa o la TS compliquen la MS y se produzca un aumento de tamaño de la aurícula derecha. El complejo QRS suele ser normal. Sin embargo, en caso de hipertensión pulmonar intensa a menudo se detectan desviación del eje a la derecha e hipertrofia del RV.

Ecocardiograma (véase el cap. 236) La ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiography*) con Doppler color y espectral proporciona información fundamental, como mediciones de la velocidad de entrada del flujo mitral durante las fases temprana (onda E) y tardía (onda A en personas con ritmo sinusal) del llenado diastólico, permite estimar los gradientes transvasvulares máximo y medio y el área de orificio mitral, la presencia y la intensidad de cualquier MR acompañante, la magnitud de la calcificación y restricción de las valvas, el grado de distorsión del aparato subvalvular, y la idoneidad anatómica para la valvulotomía mitral percutánea con globo (valvuloplastia mitral percutánea con globo [PMBV, *percutaneous mitral balloon valvotomy*], véase adelante). Además, la TTE permite valorar la función de LV y RV y el tamaño de las cavidades, calcular la presión sistólica de la PA con base en la velocidad del chorro de reflujo tricuspídeo y obtener alguna indicación de la presencia e intensidad de cualquier lesión vascular acompañante, como estenosis aórtica (AS, *aortic stenosis*), insuficiencia aórtica o ambas. Con ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) se obtienen mejores imágenes y debe utilizarse cuando la TTE es inadecuada para la toma de decisiones terapéuticas. La TEE está indicada especialmente para descartar la presencia de un trombo en la LA antes de la PMDV. Es muy útil realizar la TEE con el ejercicio para valorar el gradiente diastólico mitral medio y las PAP en pacientes con MS si se advierten diferencias entre los signos clínicos y los datos hemodinámicos en reposo.

Radiografía de tórax Los primeros cambios son enderezamiento del borde superior izquierdo de la silueta cardiaca, prominencia de las arterias pulmonares principales, dilatación de las venas pulmonares del lóbulo superior y desplazamiento del esófago hacia atrás por una aurícula izquierda aumentada de tamaño. Las líneas B de Kerley son unas líneas horizontales finas, densas, opacas, más notables en los campos pulmonares inferiores y medios y son consecuencia de la distensión de los tabiques y los linfáticos interlobulillares por edema cuando la presión media de la LA en reposo es es >20 mm Hg, aproximadamente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como la MS, la MR notable puede acompañarse de un soplo diastólico intenso en el vértice del corazón que proviene del aumento del flujo transmitral anterógrado, pero en personas con MR aislada, este soplo diastólico comienza un poco después que en la MS y a menudo hay signos netos de aumento de tamaño del ventrículo izquierdo. No existen chasquido de abertura ni intensificación de P_2, y S_1 es débil o ausente. Un soplo pansistólico apical de intensidad III/VI, como mínimo, y un S_3, sugieren una MR importante. De forma similar, el soplo mesodiastólico apical de la AR grave (*soplo de Austin Flint*) puede ser confundido con MS, pero se le diferencia porque no se intensifica en la presístole y disminuye su intensidad con la administración de nitrito de amilo y otros vasodilatadores arteriales. La TS, que muy pocas veces aparece en caso de no haber MS, puede encubrir muchas de las manifestaciones clínicas de la MS o ser clínicamente asintomática; en caso de aparecer, el soplo diastólico de la TS se intensifica con la inspiración y el descenso *y* del pulso venoso yugular se retrasa.

La *comunicación interauricular* **(cap. 264)** puede confundirse con MS; en ambas entidades, existen con frecuencia signos clínicos, ECG y en la radiografía de tórax, de aumento de tamaño del ventrículo derecho y acentuación de la trama vascular pulmonar. Sin embargo, el hecho de que la aurícula izquierda no esté aumentada de tamaño, la ausencia de líneas B de Kerley y la demostración de un desdoblamiento fijo de S_2 con un soplo mesosistólico de grado II o III en la parte media o superior del borde esternal izquierdo, apoyan la comunicación interauricular y no la MS. Las comunicaciones interauriculares con grandes cortocircuitos de izquierda a derecha pueden causar TS funcional por aumento del flujo diastólico.

El *mixoma auricular izquierdo* **(cap. 266)** puede obstruir el vaciamiento de la LA, causando disnea, un soplo diastólico y cambios hemodinámicos que recuerdan los de la MS. Sin embargo, las personas con un mixoma de la LA presentan a menudo signos que sugieren una enfermedad sistémica, como pérdida de peso, fiebre, anemia, émbolos sistémicos y concentraciones séricas elevadas de IgG e interleucina 6 (IL-6). Los hallazgos de la auscultación pueden cambiar considerablemente con la postura. El diagnóstico se confirma por la demostración de la masa ecógena característica en la LA, con TTE.

CATETERISMO CARDIACO

El cateterismo de las cavidades izquierdas y derechas del corazón puede ser útil si hay discrepancia entre los hallazgos clínicos y los de pruebas no penetrantes, como TEE y ecocardiografía de esfuerzo, si proceden. El cateterismo es útil para la evaluación de lesiones acompañantes, como AS y AR. El cateterismo y la angiografía coronaria no suelen ser necesarias en la toma de decisiones sobre cirugía en personas menores de 65 años con signos típicos de obstrucción mitral grave en la exploración física y en la TTE. En varones mayores de 40 años, mujeres mayores de 45 años y personas más jóvenes con factores de riesgo coronario, en particular cuando las pruebas de esfuerzo no penetrantes para identificar isquemia del miocardio son positivas, es recomendable practicar una angiografía coronaria en el preoperatorio para identificar a los pacientes con obstrucciones coronarias críticas en las cuales es necesario hacer una derivación en el momento de la operación. En la actualidad se utiliza a menudo la angiografía coronaria por tomografía computarizada (CTCA) para identificar en el preoperatorio la presencia de arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) en individuos con valvulopatía cardiaca y baja probabilidad de CAD antes de la prueba. El cateterismo y la ventriculografía izquierda pueden ser útiles en personas a quienes se les practicó PMBV o cirugía de válvula mitral por MS y que presentaron de nuevo síntomas limitantes, en particular si hay dudas sobre la gravedad de las lesiones valvulares tras estudios no penetrantes.

TRATAMIENTO

Estenosis mitral (fig. 258-1)

Es importante que las personas con riesgo de MS reumática reciban profilaxis con penicilina contra infecciones por estreptococos hemolíticos β del grupo A (cap. 352) para la prevención secundaria de la fiebre reumática. Las recomendaciones para la profilaxis de la endocarditis infecciosa son similares a las de otras lesiones valvulares y se circunscriben a pacientes con alto riesgo de complicaciones por la infección, como individuos con antecedentes de endocarditis. En sujetos sintomáticos por lo regular se logra moderada mejoría con la restricción de la ingesta de sodio y con dosis pequeñas de diuréticos VO. Para reducir la frecuencia ventricular en sujetos con AF son útiles los β antagonistas, los antagonistas no dihidropiridínicos de los canales de calcio (como verapamilo o diltiazem) y los glucósidos digitálicos. Se debe administrar warfarina de forma indefinida con el objetivo de lograr un índice internacional normalizado (INR) de 2-3 a los pacientes con MS que tienen AF o antecedentes tromboembólicos. Más controvertido es el uso rutinario de warfarina en personas con ritmo sinusal y aumento de tamaño de la aurícula izquierda (dimensión máxima >5.5 cm) con contraste ecográfico espontáneo o sin él. En el momento de escribir este texto, no está autorizado el uso de anticoagulantes orales directos (p. ej., apixabán, rivaroxabán) en pacientes con MS reumática.

Si el inicio de la AF en una persona cuya MS no es suficientemente grave como para justificar PMBV o intervención quirúrgica es relativamente reciente, está indicada la reversión al ritmo sinusal por medios farmacológicos o eléctricos. Por lo regular habrá que emprender la cardioversión después de que el paciente haya recibido anticoagulantes como mínimo tres semanas consecutivas hasta llegar a una INR terapéutica. Si está indicado realizar la cardioversión con mayor urgencia, habrá que administrar heparina intravenosa y realizar TEE para descartar la presencia de un trombo en la LA, antes del procedimiento. Rara vez se logra o se mantiene la conversión a ritmo sinusal en personas con MS grave, en especial en aquellas en quienes la aurícula izquierda está especialmente aumentada o en quienes la AF ha estado presente >1 año.

VALVULOTOMÍA MITRAL

Salvo que exista alguna contraindicación, está indicada la valvulotomía mitral en pacientes sintomáticos (clase funcional II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) con MS grave y aislada, cuyo orificio eficaz (área de la válvula) es <1 cm^2/m^2 de superficie corporal (aproximadamente) o <1.5 cm^2 en adultos de tamaño normal. La valvulotomía mitral se realiza por vía percutánea o quirúrgica. En la PMBV (figs. 258-2 y 258-3), el catéter se dirige al interior de la LA después de una punción transeptal y un globo se dirige a través de la válvula y se infla en el orificio valvular. Los pacientes óptimos deben tener valvas relativamente flexibles con calcio comisural escaso o ausente. Además, no debe haber cicatrización o engrosamiento importante de las estructuras subvalvulares ni trombos en la LA. Los resultados a corto y largo plazos de esta técnica en pacientes apropiados son similares a los obtenidos con la valvulotomía quirúrgica, pero con menor morbilidad y una baja mortalidad alrededor del procedimiento. Es excelente la supervivencia sin problemas en pacientes <45 años con válvulas flexibles y en ellos se logran cifras de hasta 80-90% en un lapso de tres a siete años. Por esas razones, la PMBV se ha convertido en el método de elección para dichos pacientes cuando lo puede realizar un experto en un centro especializado que atienda un gran volumen de pacientes.

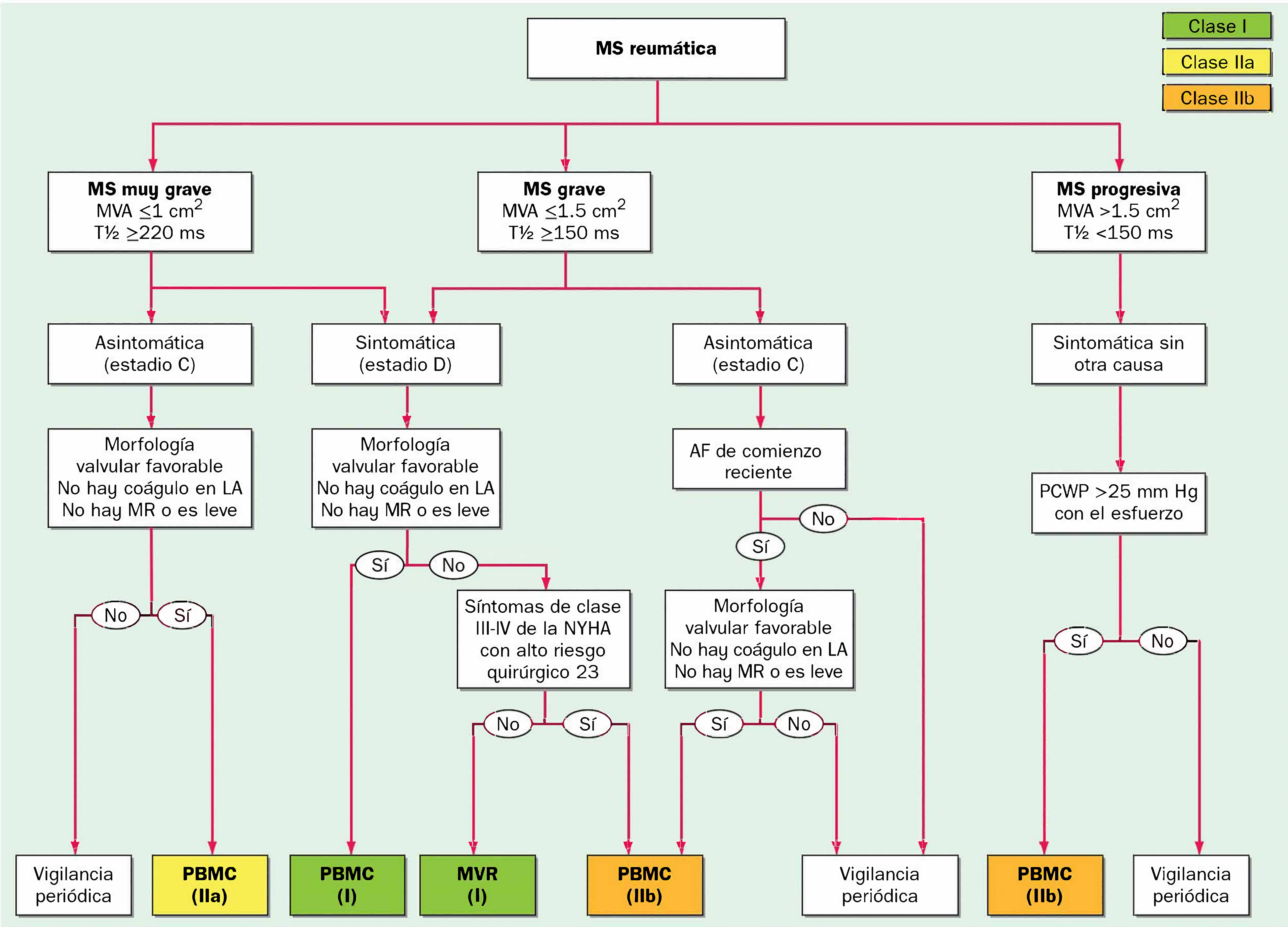


FIGURA 258-1 Tratamiento de la estenosis mitral reumática. Véanse en las leyendas de la figura 256-4 la explicación de las recomendaciones terapéuticas (clase I, IIA y IIB) y de los estadios de la enfermedad (C, D). Es importante practicar sistemáticamente la angiografía coronaria en el preoperatorio según lo indiquen factores como edad, síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiaca también son útiles cuando hay discrepancia entre los hallazgos clínicos y los de técnicas no penetrantes. AF, fibrilación auricular; LA, aurícula izquierda; MR, insuficiencia mitral; MS, estenosis mitral; MVA, área de la válvula mitral; MVR, cirugía de válvula mitral (reparación o reemplazo); NYHA, New York Heart Association; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento; PBMC, comisurotomía mitral percutánea con globo; T½, semivida tensional. *(Adaptada con autorización de RA Nishimura et al.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 63:e57-185, 2014.)*

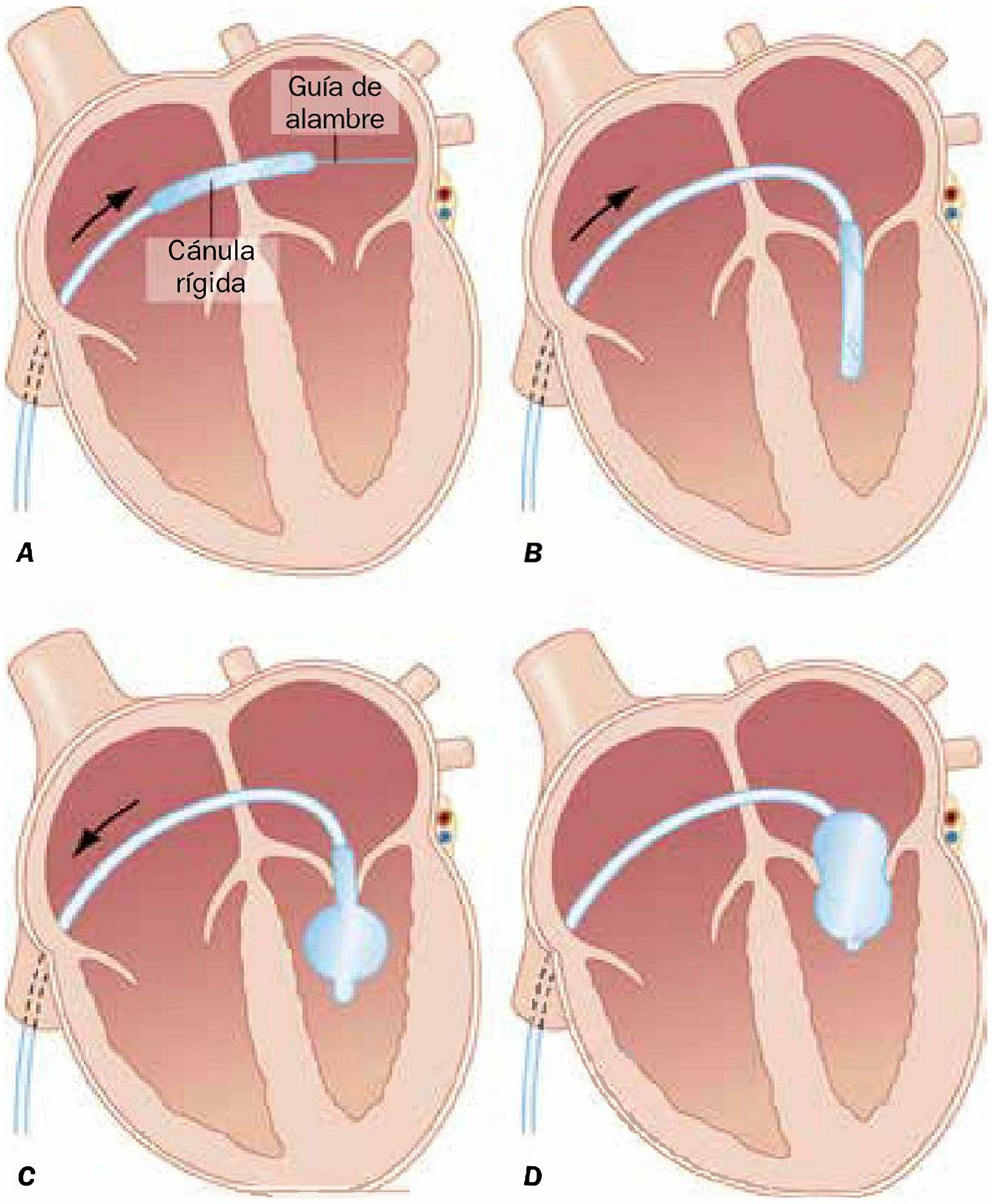


FIGURA 258-2 Técnica de valvulotomía mitral percutánea con globo de Inoue. ***A.*** Después de la punción transeptal se hace avanzar el catéter con el globo desinflado a través del tabique interauricular y, luego, a través de la válvula mitral hasta el ventrículo izquierdo. ***B-D.*** El balón se infla gradualmente dentro del orificio mitral.

La TTE es útil para identificar pacientes para el procedimiento percutáneo; la TEE se realiza sistemáticamente para descartar la presencia de trombos en la LA y valorar la magnitud de la MR en el momento del procedimiento programado. Se ha creado una "puntuación eco" para orientar en la toma de decisiones. La cifra obtenida refleja el grado de engrosamiento, calcificación y movilidad de las valvas y la extensión del engrosamiento subvalvular. Una puntuación baja anticipa una mayor probabilidad de éxito con la PMBV.

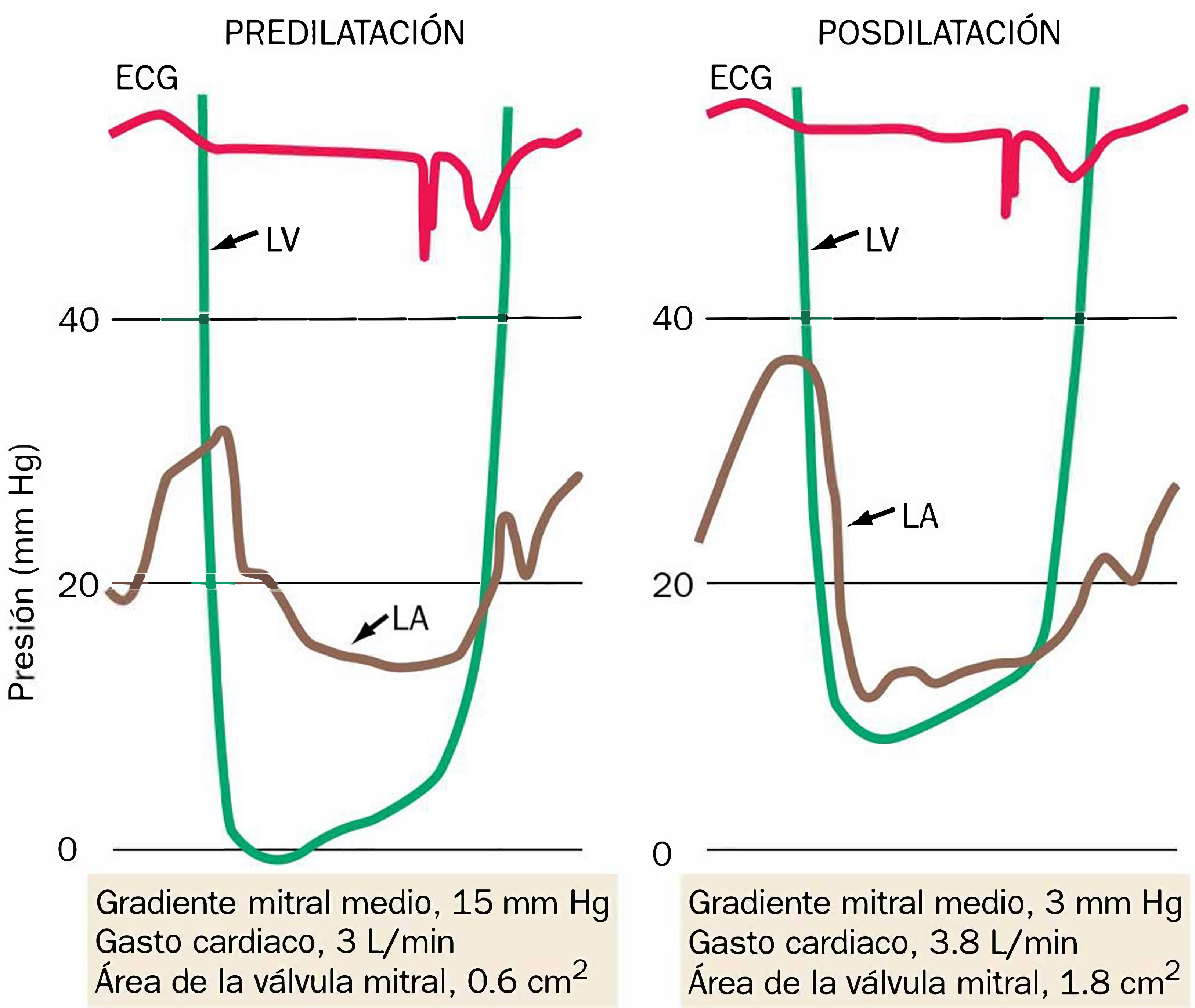


FIGURA 258-3 Presión simultánea de aurícula izquierda (LA) y ventrículo izquierdo (LV) antes y después de la valvuloplastia mitral percutánea con globo (PMBV) en un paciente con estenosis mitral grave. ECG, electrocardiograma. *(Por cortesía de Raymond C. MaKay, MD; con autorización.)*

CUADRO 258-2 Índices de mortalidad después de cirugía de la válvula mitral[a]

OPERACIÓN	NÚMERO	MORTALIDAD QUIRÚRGICA NO AJUSTADA (%)
MVR (aislada)	3 448	4.6
MVR + CAB	1 321	10.0
MVRp	4 284	1.2
MVRp + CAB	2 051	4.8

[a] Son datos de los dos primeros trimestres de 2015, cuando 1 013 centros notificaron la realización de 141 225 procedimientos. Los datos se pueden obtener de la Society of Thoracic Surgeons en http://www.sts.org/sites/default/files/ documents/2015Harvest3_ExecutiveSummary.pdf

CAB, derivación de arteria coronaria; MVR, sustitución de válvula mitral; MVRp, reparación de válvula mitral.

En sujetos en quienes la PMBV es imposible o no tuvo éxito, y en muchos pacientes con reestenosis después de una operación anterior, se necesita una valvulotomía quirúrgica "abierta", con derivación cardiopulmonar. Además de abrir las comisuras de las valvas es importante "aflojar" toda fusión subvalvular de los músculos papilares y las cuerdas tendinosas; extraer grandes depósitos de calcio, mejorando así la función valvular, y eliminar trombos auriculares. La mortalidad perioperatoria se acerca a 2%.

El éxito de la valvulotomía se define como la disminución del 50% del gradiente medio de la válvula mitral y la duplicación del área valvular mitral. La valvulotomía con éxito, con globo o quirúrgica, suele producir una llamativa mejoría sintomática y hemodinámica y prolonga la supervivencia. Sin embargo, no hay datos de que mejore el pronóstico de pacientes con escasa o nula alteración funcional. En consecuencia, salvo que se hayan producido embolias sistémicas recurrentes o una hipertensión pulmonar grave (tensiones sistólicas de la PA >50 mm Hg en reposo o >60 mm Hg con el ejercicio), *no* se recomienda la valvulotomia en pacientes totalmente asintomáticos o con estenosis leve o moderada (área mitral >1.5 cm^2). Si se obtiene poca mejoría sintomática después de la valvulotomia, es posible que el procedimiento haya sido ineficaz, que haya producido una MR o que existiera alguna valvulopatía o miocardiopatía acompañante. Aproximadamente, la mitad de los pacientes a quienes se practica una valvulotomia mitral quirúrgica necesitan una nueva operación en 10 años. En embarazadas con MS se debe realizar la valvulotomia si se produce congestión pulmonar a pesar del tratamiento médico intensivo. En ese caso, la estrategia preferida es la PMBV y se realiza con TEE y con nula o mínima exposición a rayos X.

La sustitución de la válvula mitral (MVR, *mitral valve replacement*) es necesaria en personas con MS y MR notable coexistente; aquellas con válvulas muy distorsionadas por alguna manipulación previa, transcatéter o quirúrgica, o en aquellas en quienes el cirujano no ve posible mejorar significativamente la función valvular con la valvulotomía. En la actualidad, la MVR se practica rutinariamente con conservación de los puntos de inserción de las cuerdas tendinosas para optimizar la recuperación funcional del LV. La mortalidad perioperatoria de la MVR varía con la edad, la función de LV, la presencia de CAD y las enfermedades concomitantes. En promedio es del 5%, en conjunto, pero es menor en personas jóvenes y puede ser el doble en pacientes >65 años que tienen también importantes enfermedades concomitantes **(cuadro 258-2)**. La MVR se acompaña de complicaciones a largo plazo; por esa razón, cuando la valoración preoperatoria indica la posible necesidad de una MVR, sólo se intervendrá a los pacientes que tengan una MS grave, es decir un orificio con un área ≤1.5 cm^2 y que pertenezcan a la clase III de la NYHA, es decir, que muestren síntomas con actividades corrientes a pesar del tratamiento médico óptimo. La supervivencia global a 10 años de quienes superan la cirugía se acerca al 70%. El pronóstico a largo plazo es peor en individuos >65 años y en quienes tienen discapacidad notable y disminución extraordinaria del gasto cardiaco desde el preoperatorio. La hipertensión pulmonar y la disfunción del RV son otros factores que aumentan el riesgo de resultados insatisfactorios.

LECTURAS ADICIONALES

Nishimura RA *et al.*: 2014 AHA/ACC guidelines for management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 63:357, 2014.

Nishimura RA *et al.*: Mitral valve disease–Current management and future challenges. Lancet 387:1324, 2016.

259 Insuficiencia mitral

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

La importancia de la exploración física en la valoración de personas con valvulopatía cardiaca se revisa también en los **capítulos 38 y 234**; de la electrocardiografía (ECG), en el **capítulo 235**; de la ecocardiografía y de otras técnicas de imagen no invasivas en el **capítulo 236** y del cateterismo y la angiografía cardiaca en el **capítulo 237**.

ETIOLOGÍA

La insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*) puede resultar de alguna anomalía o proceso patológico que afecte a uno o más de los cinco componentes funcionales del aparato de la válvula mitral (valvas, anillo, cuerdas tendinosas, músculos papilares y miocardio subyacente) **(cuadro 259-1)**. La MR aguda puede aparecer en el marco del infarto agudo del miocardio (MI, *miocardial infarction*) con rotura de músculos papilares **(cap. 269)**, después de un traumatismo no penetrante de la pared del tórax o durante la evolución de la endocarditis infecciosa. En el caso de MI agudo, el músculo papilar posteromedial es afectado con mucha mayor frecuencia que el anterolateral por su riego sanguíneo singular. La MR aguda pasajera puede aparecer en periodos de isquemia activa y episodios de angina de pecho. La rotura de las cuerdas tendinosas causa una "MR aguda superpuesta a crónica" en pacientes con degeneración mixomatosa del aparato valvular.

La MR crónica es resultado de diversas entidades patológicas (cuadro 259-1). Es importante diferenciar entre MR primaria, en que las valvas, las cuerdas tendinosas, o ambas, son las causantes de las anomalías de la función valvular, y MR secundaria (funcional), en que las dos estructuras mencionadas suelen ser normales pero la insuficiencia es causada por remodelación del ventrículo izquierdo, con agrandamiento del anillo, desplazamiento del músculo papilar, desplazamiento apical de las valvas o una combinación de los elementos mencionados. La valoración del paciente, el tratamiento escogido y el pronóstico a largo plazo difieren significativamente entre la MR primaria y la secundaria. En el **capítulo 260** se expone en mayor detalle el prolapso de la válvula mitral (MVP). El proceso reumático causa rigidez, deformidad y retracción de las cúspides valvulares y fusión comisural y también acortamiento, contracción y fusión de las cuerdas tendinosas. La MR puede persistir después de la fase aguda de la infección y la inflamación. La MR puede aparecer en la forma de anomalía congénita **(cap. 264)**, muy a menudo como un defecto de las almohadillas endocárdicas (defectos de las almohadillas auriculoventriculares). Una valva mitral anterior hendida acompaña a la comunicación intreauricular del tipo *ostium primum*. La radiación ocasiona a veces engrosamiento, retracción y calcificación de las valvas, a veces acompañadas de afectación del anillo y de las cuerdas tendinosas. La MR crónica suele ser secundaria a isquemia y a veces aparece como consecuencia de remodelación ventricular, desplazamiento del músculo papilar y desplazamiento apical de las valvas, o como fibrosis de un músculo papilar en pacientes con MI cicatrizado y miocardiopatia isquémica. Mecanismos similares de dilatación anular y remodelación ventricular contribuyen a la MR que tiene lugar en pacientes con formas no isquémicas de miocardipatía dilatada una vez que la dimensión telediastólica del LV llega a 6 cm. La MR que acompaña a la miocardiopatía obstructiva hipertrófica (HOCM, *hypertrophic obstructive cardiomyopaty)* suele tener naturaleza dinámica y depender del movimiento anterior sistólico de la valva mitral hacia el infundíbulo estrechado del LV. Los pacientes con fibrilación auricular (AF) crónica de larga evolución terminan por mostrar remodelación auricular y dilatación anular que pueden ocasionar MR. La calcificación anular puede producir MR si afecta a las valvas o reduce la función esfinteriana y es especialmente prevalente en pacientes con nefropatía avanzada y se observa a menudo en mujeres >65 años con hipertensión y diabetes. Sea cual sea la causa, la MR crónica grave suele ser progresiva porque el aumento de tamaño de la aurícula izquierda aplica tensión a la valva posterior, la separa del orificio mitral y, por tanto, agrava la disfunción valvular. De forma similar, la dilatación del LV intensifica el reflujo, lo cual a su vez agranda LA y LV todavía más, con lo que se desencadena un círculo vicioso; así surge el aforismo de que: "la insuficiencia mitral engendra insuficiencia mitral".

CUADRO 259-1 Causas principales de insuficiencia mitral

Causas
Agudas
IE
Rotura del músculo papilar (después de MI)
Rotura de cuerdas/flacidez de valvas (MVP, IE)
Traumatismos no penetrantes
Crónicas
Primarias (que afectan a valvas, cuerdas)
Mixomatosas (MVP, de Barlow, forma incompleta)
Fiebre reumática
IE (curada)
Congénita (hendida, canal AV)
Radiación
Secundarias (las valvas y las cuerdas son "espectadores pasivos")
Miocardiopatía isquémica
Miocardiopatía dilatada
HOCM (con SAM)
AF crónica con auriculomegalia izquierda y dilatación anular
Calcificacióna del anillo mitral[a]

[a] La calcificación anular mitral puede incluir elementos de MR primaria y secundaria por el hecho de que puede afectar a las valvas, impedir la función esfinteriana normal del anillo, o ambas.

AF, fibrilación auricular; AV, auriculoventricular; IE, endocarditis infecciosa; HOCM, miocardiopatía obstructiva hipertrófica; MI, infarto del miocardio; MVP, prolapso de la válvula mitral; SAM, movimiento sistólico anterior.

FISIOPATOLOGÍA

La resistencia al vaciamiento del LV (poscarga del LV) está disminuida en la MR y, como consecuencia, el LV se descomprime en la LA durante la expulsión, y al disminuir el tamaño del LV durante la sístole disminuye rápidamente la tensión en su interior. La compensación inicial de la MR es el vaciamiento más completo del LV. Sin embargo, el volumen del LV aumenta progresivamente con el paso del tiempo a medida que se intensifica el reflujo y se deteriora la función contráctil del LV; dicho incremento del volumen del LV suele acompañarse de disminución del gasto cardiaco anterógrado. A menudo aumenta la distensibilidad del LV y, en consecuencia, la presión diastólica de dicha cavidad no aumenta hasta etapas avanzadas de la evolución. El volumen del reflujo varía directamente con la presión sistólica del LV y el diámetro del orificio del reflujo; este último factor, a su vez, depende del grado de dilatación del LV y del anillo mitral. Como la fracción de expulsión aumenta en casos de MR grave en presencia de una función ventricular izquierda normal, una disminución de este parámetro, aunque sea pequeña (<60%), refleja una disfunción contráctil significativa.

Al principio de la diástole, conforme se vacía la LA distendida, se advierte un descenso particularmente rápido de la onda *y* en ausencia de MS acompañante. En pacientes con la forma pura y grave de MR puede aparecer un breve gradiente tensional LA-LV protodiastólico (que suele generar un ruido de llenado rápido [S_3] y un soplo mesodiastólico disfrazado de MS) como resultado del flujo rapidísimo de sangre a través de un orificio mitral de tamaño normal.

Durante una ecocardiografía Doppler cuidadosa es posible calcular la fracción de expulsión del LV (LVEF, *LV ejection fraction*), el gasto cardiaco, la presión sistólica de la arteria pulmonar, el volumen de reflujo, la fracción de reflujo (RF, *regurgitation fraction*) y el área efectiva del orificio de reflujo. Estas medidas se pueden obtener con precisión durante una resonancia magnética cardiaca (CMR, *cardiac magnetic resonance*), aunque esta tecnología no está disponible de forma generalizada. Con menor frecuencia se utiliza el cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas con ventriculografía de contraste. La MR crónica grave se define con un volumen de reflujo ≥60 mL/latido, RF ≥50% y un área eficaz del orificio de reflujo ≥0.40 cm^2. En pacientes con MR secundaria, en quienes se puede subestimar la intensidad de la MR, grados menores de reflujo conllevan un "peso" pronóstico relativamente mayor.

Distensibilidad de la aurícula izquierda En la MR aguda grave el reflujo debe pasar a una LA de volumen normal que tiene una distensibilidad normal o reducida. Como consecuencia, las tensiones de la LA aumentan extraordinariamente con cualquier incremento de volumen en dicha cavidad. La onda *v* del pulso de presión de la LA por lo común es prominente, hay un marcado aumento de las presiones auricular izquier-

da y venosa pulmonar y es frecuente el edema pulmonar. Debido al rápido aumento de las presiones en la LA durante la sístole ventricular, el soplo de la MR aguda se produce en la fase protosistólica y muestra una configuración en *decrescendo* terminando antes de S_2 como reflejo de la disminución progresiva del gradiente de presión LV-LA. En la MR aguda, la función sistólica del LV puede ser normal, hiperdinámica o reducida, según el contexto clínico.

Por otra parte, las personas con MR crónica grave terminan por mostrar un marcado aumento de tamaño de la aurícula izquierda y una *mayor* distensibilidad de dicha cavidad con escaso o nulo incremento de las presiones de la LA y de la vena pulmonar con cualquier incremento de volumen de la LA. La onda *v* de la LA es relativamente menos prominente. En general, el soplo de la MR crónica es de cronología holosistólica y de configuración en meseta, como un reflejo del gradiente de presión LV-LA casi constante. Estos pacientes suelen referir fatiga intensa y agotamiento secundarios a una disminución del gasto cardiaco anterógrado, en tanto que son menos notables inicialmente los síntomas que son consecuencia de la congestión pulmonar; casi siempre aparece AF una vez que la LA se dilata significativamente.

SÍNTOMAS

Las personas con MR crónica aislada, leve a moderada, por lo común están asintomáticas. Esta forma de sobrecarga de volumen del LV es bien tolerada. Los síntomas más notables en sujetos con MR crónica grave son fatiga, disnea de esfuerzo y ortopnea. Las palpitaciones son frecuentes y pueden anunciar el comienzo de una AF. En pacientes con MR que también tienen vasculopatía pulmonar e hipertensión pulmonar, se produce insuficiencia cardiaca derecha, con congestión hepática dolorosa, edemas maleolares, distensión de las venas del cuello, ascitis e insuficiencia tricuspídea (TR) secundaria. El edema pulmonar agudo es frecuente en personas con MR aguda grave.

SIGNOS FÍSICOS

En pacientes con MR crónica grave la presión arterial suele ser normal, aunque en el pulso de arteria carótida se advierte un ascenso neto de poco volumen por la disminución del gasto cardiaco anterógrado. A menudo se palpa en el vértice del corazón un frémito sistólico; el LV es hiperdinámico con un impulso sistólico intenso y una onda palpable de llenado rápido (S_3) y el impulso apical suele desplazarse lateralmente.

En individuos con MR aguda grave la presión arterial puede disminuir con una presión diferencial estrecha; la presión venosa yugular y las formas de ondas pueden ser normales o aumentadas y exageradas; el impulso apical no está desplazado y son notables los síntomas de congestión pulmonar.

Auscultación Por lo común, S_1 no se percibe, es suave o está oculto dentro del soplo holosistólico de la MR crónica grave. En pacientes con MR grave la válvula aórtica se puede cerrar prematuramente, produciendo un desdoblamiento amplio pero fisiológico de S_2. Se piensa que un S_3 de tono bajo que surge 0.12-0.17 s después del ruido de cierre de la válvula aórtica, es decir, al terminar la fase de llenado rápido del LV, es producto de la tensión repentina de los músculos papilares, las cuerdas tendinosas y las valvas. Puede ir seguido de un soplo breve, rodante, mesodiastólico, incluso sin que haya MS estructural. Sin embargo, en pacientes con miocadiopatía dilatada o isquémica, un tercer ruido (S_3) también puede significar disfunción ventricular. A menudo se capta un cuarto ruido cardiaco en pacientes de MR *aguda* grave que muestra ritmo sinusal. Por lo regular no se percibe un soplo presistólico en casos de MR aislada.

El hallazgo auscultatorio más característico de la MR crónica grave es un soplo sistólico cuya intensidad mínima es de grado III/VI. Por lo común es holosistólico **(fig. 234-5*A*)** pero, como fue comentado en párrafos anteriores, muestra la característica de *decrescendo* y cesa en la fase mesosistólica o telesistólica en pacientes con MR aguda grave. El soplo sistólico de la MR crónica suele ser más intenso en el vértice y se irradia a la axila. Sin embargo, con rotura de cuerdas tendinosas o afectación primaria de la valva mitral posterior con prolapso o laxitud, el chorro de reflujo es excéntrico, dirigido hacia adelante y golpea la pared de la LA adyacente a la raíz aórtica. En esta situación, el soplo sistólico se transmite a la base del corazón y, por tanto, puede confundirse con el soplo de la AS. En individuos con rotura de cuerdas tendinosas el soplo sistólico puede tener una característica de zureo o "chillido de gaviota", en tanto que la valva laxa produce un soplo con características musicales. El soplo sistólico de la MR crónica no causada por MVP se intensifica con el ejercicio isométrico (cerrar el puño), pero disminuye durante la fase de pujido de la maniobra de Valsalva por el decremento acompañante de la precarga del LV.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ECG En personas con ritmo sinusal hay signos de aumento de tamaño de la aurícula izquierda, pero también puede estar aumentado el tamaño de la aurícula derecha cuando la hipertensión pulmonar es importante y afecta a la función y al tamaño del ventrículo derecho. La MR crónica grave suele acompañarse de AF. En muchos enfermos no hay signos ECG netos de agrandamiento de uno u otro ventrículo en tanto que en otros aparecen signos de hipertrofia excéntrica del LV.

Ecocardiograma La práctica de ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiography*) está indicada para identificar el mecanismo de la MR y su gravedad hemodinámica. La función del LV se valora a partir de sus volúmenes telediastólico y telesistólico y de su EF. Se pueden hacer observaciones sobre la estructura y la función de las valvas, la integridad de las cuerdas tendinosas, el tamaño de la aurícula y del ventrículo izquierdos, calcificación anular, así como sobre la función sistólica regional y global del LV. Por medio de imágenes Doppler debe conocerse la anchura o el área del flujo en color del chorro de reflujo de la MR dentro de la LA, la duración e intensidad de la señal Doppler ondulatoria continua, el contorno del flujo venoso pulmonar, el pico temprano de la velocidad del flujo de entrada mitral y mediciones cuantitativas del volumen del reflujo, RF, y el área efectiva del orificio de reflujo. Además, es posible estimar las presiones de la arteria pulmonar (PAP) a partir de la velocidad del chorro de reflujo de la TR. La TTE también está indicada para vigilar la evolución de las personas con MR crónica y para valorar rápidamente cualquier cambio clínico. La ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) permite un detalle anatómico mayor que la TTE **(fig. 236-5)**. Las pruebas de esfuerzo con TTE son útiles para valorar la capacidad de ejercicio y también cualquier cambio dinámico de la intensidad de la MR, las tensiones sistólicas de la PA y la función biventricular en pacientes en que hay discrepancia entre los signos clínicos y los resultados de otros estudios no invasivos.

Radiografía de tórax La aurícula y el ventrículo izquierdos son las cavidades dominantes en la MR crónica. En una fase avanzada de la enfermedad puede haber una auriculomegalia izquierda masiva que forma el borde derecho de la silueta cardiaca. A veces se observa congestión venosa pulmonar, edema intersticial y líneas B de Kerley. En personas con MR y MS reumáticas combinadas de vieja fecha comúnmente se identifica una notable calcificación de las valvas mitrales. A veces se visualiza la calcificación del anillo mitral, particularmente en la proyección lateral. Las personas con MR aguda grave pueden tener edema pulmonar asimétrico si el chorro de reflujo se dirige predominantemente al orificio de una vena del lóbulo superior del pulmón.

TRATAMIENTO

Insuficiencia mitral

TRATAMIENTO MÉDICO **(FIG. 259-1)**

El tratamiento de la MR crónica grave depende en alguna medida de su causa. El médico debe emprender la anticoagulación a base de warfarina o de un anticoagulante directo por VO (como apixabán o rivaroxabán) en caso de AF intercurrente, siguiendo las calificaciones de riesgo CHA2DS2-VASc. No se usarán anticoagulantes orales directos en caso de estenosis mitral reumática coexistente; su uso tampoco ha sido aprobado en pacientes con prótesis valvulares mecánicas. Habrá que considerar la posibilidad de cardioversión con arreglo al contexto clínico, la cronicidad de la AF, y el tamaño de la LA. A diferencia de la situación aguda, no se cuenta con estudios prospectivos y de gran tamaño a largo plazo que justifiquen el uso de vasodilatadores en el tratamiento de la MR crónica grave aislada con conservación de la función sistólica del LV *en ausencia de hipertensión sistémica.* La gravedad de la MR en el marco de una miocardiopatía dilatada o isquémica puede disminuir con un tratamiento enérgico de la insuficiencia cardiaca, siguiendo las directrices, que incluya el uso de diuréticos, antagonistas β, inhibidores de la ACE, digitálicos y estimulación biventricular (tratamiento de resincronización cardiaca [CRT]) si por lo demás está indicada. El uso profiláctico de antibióticos para prevenir la IE está indicado en pacientes con MR y antecedentes de IE. Los pacientes asintomáticos que tienen MR grave y ritmo sinusal con volumen y función sistólica del LV normales deben evitar las formas isométricas de ejercicio.

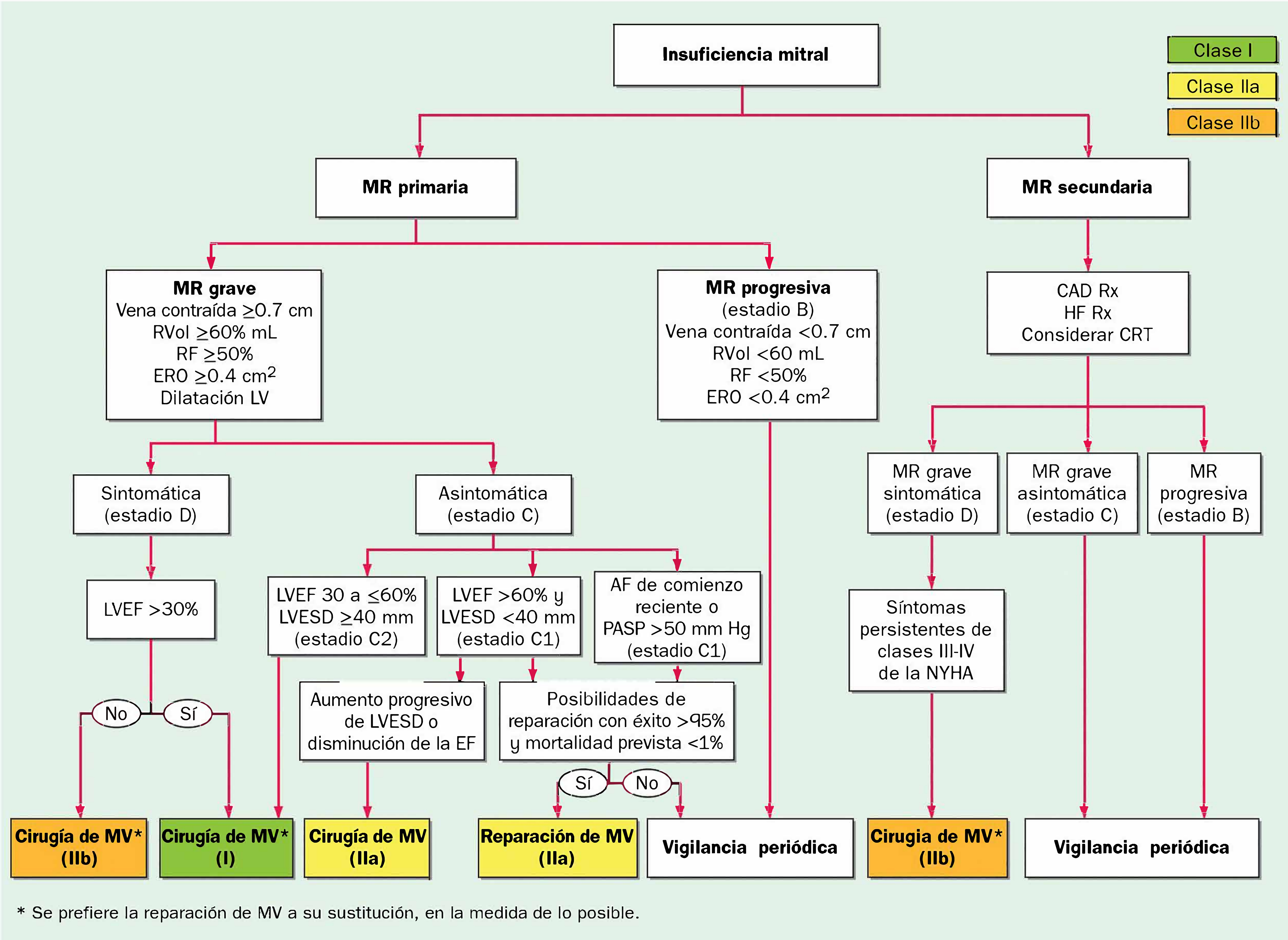


FIGURA 259-1 Tratamiento de la insuficiencia mitral. Consúltense las leyendas de la **figura 256-4** en busca de explicaciones de las recomendaciones terapéuticas (clases I, IIa, IIb) y etapas de la enfermedad (B, C1, C2, D). Es necesario practicar sistemáticamente la angiografía coronaria en el preoperatorio según lo indiquen la edad, los síntomas y los factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiaca también pueden ser útiles si hay discrepancia entre los hallazgos clínicos y los obtenidos por métodos no penetrantes. AF, fibrilación auricular; CAD, arteriopatía coronaria; CRT, tratamiento de resincronización cardiaca; EF, fracción de expulsión; ERO, orificio de reflujo efectivo; HF, insuficiencia cardiaca; LV, ventrículo izquierdo; LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; LVESD, dimensión telesistólica de ventrículo izquierdo; MR, insuficiencia mitral; MV, válvula mitral; MVR, reemplazo de válvula mitral; NYHA, New York Heart Association; PASP, presión sistólica de la arteria pulmonar; RF, fracción de reflujo; RVol, volumen de reflujo; Rx, tratamiento. *(Adaptada con permiso de RA Nishimura et al.: 2017 Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol. Se puede obtener de www.onlinejacc.org/lookup/doi/10.1016/j.jacc.2017.03.011.)*

Los individuos con MR aguda grave necesitan estabilización urgente y preparación para ser operados. En pacientes con rotura de músculo papilar después de MI u otras formas de MR aguda grave, puede ser necesario el uso de diuréticos, vasodilatadores intravenosos (en particular nitroprusiato sódico) e incluso apoyo mecánico.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En la selección para tratamiento quirúrgico de pacientes con MR crónica grave primaria se debe sopesar la naturaleza lentamente progresiva del trastorno y los riesgos inmediatos y a largo plazo que conlleva la operación. Dichos riesgos son significativamente menores en caso de reparación valvular primaria que en el de sustitución valvular **(cuadro 259-2)**. La reparación suele consistir en la reconstrucción de la válvula por medio de diversas técnicas de valvuloplastia y la inserción de un anillo de anuloplastia. Con la reparación el paciente queda libre de las consecuencias adversas a largo plazo de la sustitución valvular que incluyen complicaciones trombóticas y hemorrágicas en caso de prótesis mecánicas e insuficiencia valvular tardía que obliga a repetir la sustitución de la válvula en el caso de bioprótesis. Además, al conservar la integridad de los músculos papilares, el aparato subvalvular y las cuerdas tendinosas, la reparación y la valvuloplastia mitral conservan la función del LV en grado relativamente mayor que la sustitución valvular.

La cirugía en caso de MR primaria crónica grave está indicada una vez que aparecen los síntomas, en particular si es factible la reparación valvular (fig. 259-1). El tratamiento quirúrgico también se debe recomendar a personas asintomáticas con una disfunción del LV que se caracterice por una EF <60%, o una dimensión telesistólica del LV (LV ESD) >40 mm. Otras indicaciones para considerar desde fecha temprana la reparación de la válvula mitral en pacientes asintomáticos incluyen: 1) AF de inicio reciente (duración <3 meses); 2) hipertensión pulmonar (definida como presión sistólica de la PA ≥50 mm Hg en reposo o ≥60 mm Hg durante el ejercicio), y 3) una disminución progresiva de la EF del LV o un incremento de la LV ESD en los estudios seriados de imagen. Estas recomendaciones enérgicas de la cirugía se plantean a causa de las consecuencias adversas que a largo plazo tiene que esperar a que disminuya todavía más la función del LV y también

CUADRO 259-2 Índices de mortalidad después de cirugía de la válvula mitral[a]

OPERACIÓN	NÚMERO	MORTALIDAD QUIRÚRGICA NO AJUSTADA (%)
MVR (aislado)	3 448	4.6
MVR + CAB	1 321	10.0
MVRp	4 284	1.2
MVRp + CAB	2 051	4.8

[a] Los datos se obtuvieron de los dos primeros trimestres de 2015, durante el cual 1 013 centros notificaron la realización de un total de 141 225 procedimientos. Los datos se pueden obtener de la Society of Thoracic Surgeons en http://www.sts.org/sites/default/files/documents/2015Harvest3_ExecutiveSummary.pdf

CAB, derivación de arteria coronaria; MVR, reemplazo de válvula mitral; MVRp, reparación de válvula mitral.

ante los resultados extraordinarios que se obtienen con la reparación de la válvula mitral realizada por cirujanos especializados en centros que atienden a un gran volumen de enfermos. En consecuencia, la reparación de la MR mixomatosa (como el prolapso o las valvas flácidas) en personas menores de 75 años con función sistólica normal del LV y sin CAD la practican cirujanos expertos con un riesgo de mortalidad perioperatoria <1%. Sin embargo, el riesgo de ictus también es de ~1%. La reparación es factible hasta en el 95% de pacientes con enfermedad mixomatosa operados por un cirujano experto, con un gran volumen de enfermos, en un centro de excelencia de tercer nivel. Las técnicas de reparación incluyen la transferencia de cuerdas tendinosas, la creación de neocuerdas, la ablación limitada de valvas y la colocación de una banda de anuloplastia. La durabilidad a largo plazo es excelente; la incidencia de reintervención por fracaso de la reparación primaria se acerca a 1% al año en los primeros 10 años después de la operación. En el caso de pacientes con AF, a menudo se practica cirugía de laberinto izquierdo o biauricular, o aislamiento por radiofrecuencia de las venas pulmonares para disminuir el riesgo de recidiva postoperatoria de la AF.

El tratamiento quirúrgico de los pacientes con MR secundaria es más complicado. En pacientes con MR isquémica incluye muy a menudo la revascularización arterial coronaria simultánea. La práctica quirúrgica actual comprende la reparación por anuloplastia con un anillo rígido de menor tamaño o el reemplazo valvular con conservación de las cuerdas tendinosas en pacientes con MR moderada o de mayor grado. La reparación valvular en caso de MR isquémica se acompaña de menor mortalidad perioperatoria que la sustitución valvular, pero de tasas de recidiva de la MR considerablemente mayores. En sujetos con MR isquémica y alteración notable de la función sistólica del LV (EF <30%), el riesgo de la cirugía es mayor, la recuperación del estado funcional del LV es incompleta y la supervivencia a largo plazo se reduce. La remisión para tratamiento quirúrgico debe individualizarse y se realizará sólo después de intentos enérgicos de mejorar los síntomas a base de tratamiento médico orientado por guías y CRT, cuando esté indicada. No se ha demostrado que la realización sistemática de la reparación valvular en personas con MR secundaria importante debida a una miocardiopatía dilatada mejore la supervivencia a largo plazo en comparación con el tratamiento médico óptimo. A menudo, los pacientes con MR aguda grave pueden ser estabilizados temporalmente con el tratamiento médico apropiado, pero será necesaria la corrección operatoria urgente en caso de rotura de músculo papilar y en el plazo de días o semanas en casi todas las demás situaciones.

Cuando se prevé la realización del tratamiento quirúrgico, el cateterismo de las mitades izquierda y derecha del corazón y la ventriculografía izquierda *pueden* ser útiles para confirmar la presencia de MR grave en pacientes en los que existe una discrepancia entre los hallazgos clínicos y los de la TTE que no pueden ser resueltos con TEE o CMR. Por medio de angiografía coronaria se identifica a los pacientes que necesitan revascularización coronaria concomitante.

REPARACIÓN Y SUSTITUCIÓN TRANSCATÉTER DE LA VÁLVULA MITRAL

La vía de acceso transcatéter en el tratamiento de la MR primaria o funcional es factible en pacientes escogidos con características anatómicas apropiadas. La utilidad precisa de las técnicas actuales sigue siendo un tema de investigación activa. Un método consiste en desplegar un dispositivo, introducido a través de una punción transeptal, que sujete los bordes principales de las valvas mitrales en su porción media (del festón anterior al posterior o A2-P2; **fig. 259-2**). La longitud y la anchura del espacio entre estos bordes principales son los que rigen la elegibilidad del paciente. El dispositivo está disponible en el mercado, pero en Estados Unidos solamente para pacientes sintomáticos con riesgo quirúrgico alto o prohibitivo, con MR primaria (mixomatosa) grave. Esta técnica está en fase de estudio en Estados Unidos para tratar personas con insuficiencia cardiaca sintomática, disminución de la LVEF y MR secundaria grave a pesar de realizar tratamiento médico siguiendo las directrices. Otros métodos consisten en desplegar un dispositivo dentro del seno coronario que se puede ajustar para disminuir la circunferencia del anillo mitral y el área efectiva del orificio de la válvula, de forma muy similar a un anillo implantado quirúrgicamente. Las variaciones de la relación anatómica del seno coronario con el anillo mitral y la arteria coronaria circunfleja han limitado la aplicabilidad de esta técnica. Están en fase de investigación intentos para disminuir la dimensión septolateral de un anillo dilatado mediante cordones ajustables colocados a través del LV en una ubicación subvalvular. También se estudia la elaboración de neocuerdas que van a las valvas mitrales,

FIGURA 259-2 Dispositivo usado para sujetar la parte media de los bordes libres de las valvas anterior y posterior durante la reparación transcatéter en pacientes escogidos con insuficiencia mitral. *(Por cortesía de Abbott Vascular.° 2014 Abbott Laboratories. Derechos reservados.)*

por medio de un sistema introducido a través de la punta del corazón, dirigida por TEE. La experiencia de la investigación acumulada hasta la fecha con sistemas de sustitución transcatéter de la válvula mitral está en fase clínica incipiente, aunque es un campo que evoluciona con rapidez.

LECTURAS ADICIONALES

Carabello BA: The myocardium in mitral regurgitation. A tale of two ventricles. Circulation 127:1567, 2013.

Maisano F *et al.*: The future of transcatheter mitral valve interventions: Competitive or complementary role of repair vs. replacement. Eur Heart J 36:1651, 2015.

Nishimura RA *et al.*: Mitral valve disease. Current management and future challenges. Lancet 387:1324, 2016.

Nishimura RA *et al.*: 2017 Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2017. Available at www.onlinejacc.org/lookup/doi/ 10.1016/j.jacc.2017.03.011.

Otto CM, Verrier ED: Mitral regurgitation—What is best for my patient? N Engl J Med 364:1462, 2011.

Rugueiro A *et al.*: Transcatheter mitral valve replacement: insights from early clinical experience and future challenges. J Am Coll Cardiol 69: 2175, 2017.

260 Prolapso de la válvula mitral

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

La importancia de la exploración física en la valoración de personas con valvulopatía cardiaca se revisa también en los **capítulos 38 y 234**; de la electrocardiografía (ECG), en el **capítulo 235**; de la ecocardiografía y de otras técnicas de imagen no penetrante en el **capítulo 236** y del cateterismo y la angiografía cardiaca en el **capítulo 237**.

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

El prolapso de la válvula mitral (MVP, *mitral valve prolapse*) ha recibido otros nombres, como *síndromes del chasquido-soplo sistólico, síndrome de Barlow* **(fig. 260-1)**, *síndrome de válvula blanda* y *síndrome de valva mitral ondulada.* Es un síndrome clínico relativamente común pero muy variable y es consecuencia de diversos mecanismos patológicos del aparato de la vál-

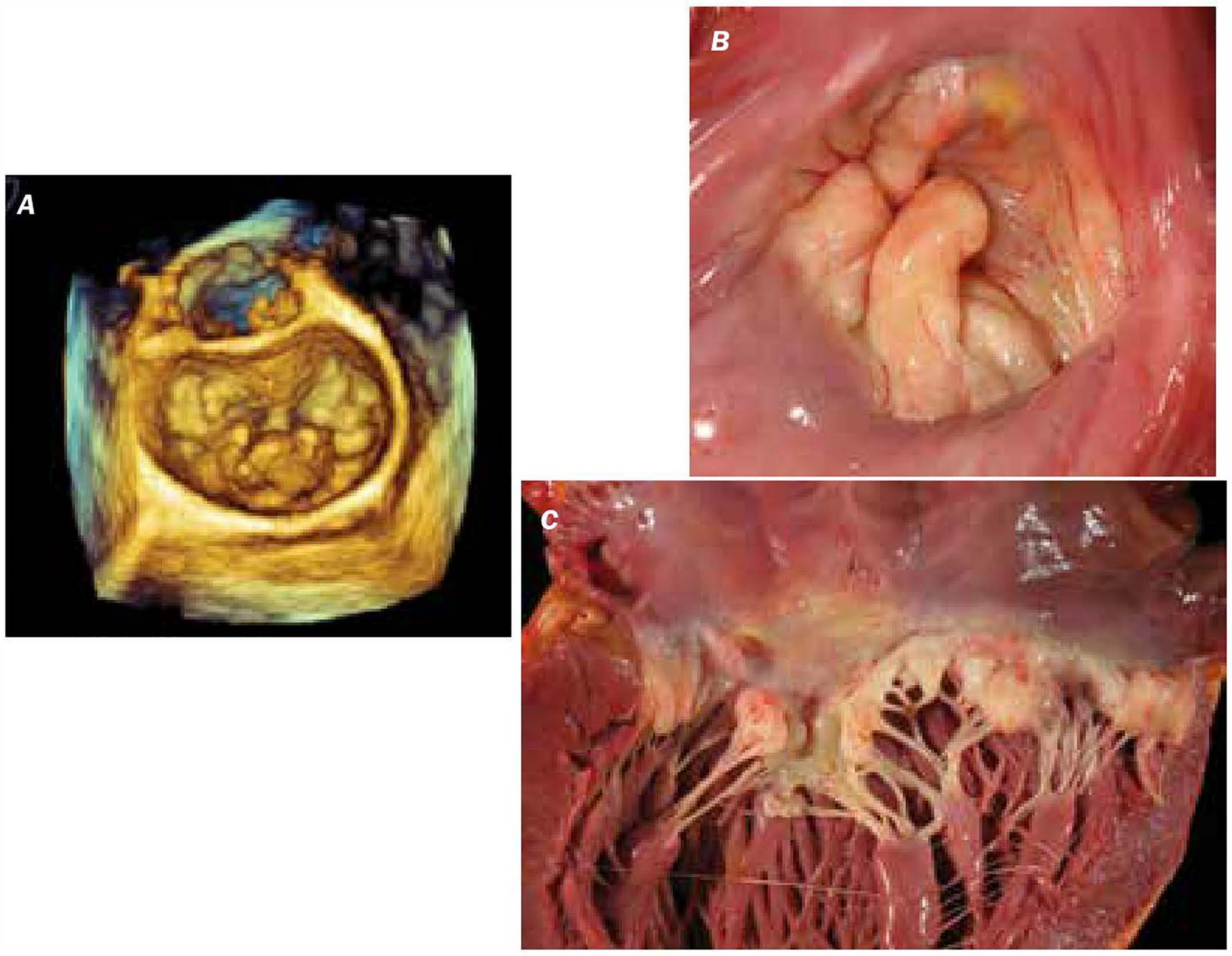


FIGURA 260-1 Prolapso congénito o del desarrollo de la válvula mitral. El engrosamiento mixomatoso y prolapso de la válvula mitral pueden ocurrir de manera aislada en 2-3% de la población o bien relacionarse con trastornos vasculares de la colágena hereditarios y dilatación de la raíz aórtica, como en el síndrome de Marfan. La degeneración mixomatosa de la válvula predispone a la insuficiencia grave y la rotura de las cuerdas y es una indicación frecuente para reparación o reemplazo de la válvula mitral. El prolapso puede afectar sólo una o ambas valvas en grados variables. ***A.*** Ecocardiograma transesofágico tridimensional que muestra una válvula mitral mixomatosa desde la cara auricular izquierda. Hay ondulación y prolapso de todo el borde medial de la valva posterior. *(Cortesía de Douglas C. Shook, MD, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital.)* ***B.*** La valva posterior de la válvula mitral presenta prolapso marcado y abombamiento en todos los segmentos, así como redundancia en esta fotografía tomada del punto de observación de la aurícula izquierda. ***C.*** La abertura del corazón izquierdo revela abombamiento marcado de la valva mitral. Las cuerdas tienen engrosamiento focal, pero no están fusionadas como ocurriría en la valvulopatía reumática. *(Usada con autorización de JC Wu, RF Padera: Clinicopathologic correlates, in Atlas of Echocardiography, 2nd ed, SD Solomon [ed], E Braunwald [series ed]. Philadelphia, Current Medicine Group LLC, 2008. p 363.)*

vula mitral; entre ellos están el tejido excesivo o redundante de la valva mitral, que por lo común depende de degeneración mixomatosa y de concentraciones muy grandes de algunos glucosaminoglucanos. El MVP es la anormalidad que con mayor frecuencia causa insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*) primaria **(cap. 259)**.

En casi todos los pacientes con MVP se desconoce la causa del trastorno, pero en otros al parecer depende de mecanismos genéticos. Se ha dicho que participa en el problema la disminución en la producción del colágeno de tipo 3 y por microscopia electrónica se han identificado fragmentaciones de fibrillas de colágeno.

El MVP es un signo frecuente en personas con trastornos hereditarios del tejido conjuntivo que incluyen el síndrome de Marfan **(cap. 406)**, la osteogénesis imperfecta y el síndrome de Ehlers-Danlos. El MVP puede acompañarse de deformidades del esqueleto torácico similares a las del síndrome de Marfan aunque no tan graves, como sería paladar ojival y alteraciones del tórax y la columna torácica que incluyen el llamado síndrome de la espalda plana. Otras características relacionadas incluyen antecedente de hernias inguinales, luxaciones articulares, desgarros de meniscos y facilidad para el desarrollo de equimosis.

En casi todos los pacientes con MVP, la degeneración mixomatosa se limita a la válvula mitral, aunque también puede haber afectación de las válvulas tricúspide y aórtica. La valva posterior de la mitral por lo común es la más afectada que la anterior y el anillo mitral suele estar dilatado. En muchos pacientes, las cuerdas tendinosas alargadas, redundantes o rotas causan la insuficiencia o contribuyen a ésta.

El MVP también puede presentarse en contadas ocasiones como secuela de la fiebre reumática aguda, en la cardiopatía isquémica y en varias miocardiopatías y también el 20% de pacientes con comunicación interauricular del tipo *ostium secundum*.

El MVP puede causar sobrecarga excesiva a los músculos papilares, lo cual a su vez causa disfunción e isquemia de los mismos en el miocardio ventricular subyacente. La rotura de las cuerdas tendinosas y la dilatación y calcificación progresivas del anillo contribuyen a la insuficiencia valvular e impone mayor sobrecarga al aparato de la válvula mitral dañado y así se genera un círculo vicioso. Los cambios ECG (véase adelante) y las arritmias ventriculares distintas en algunos pacientes con MVP al parecer son consecuencia de la distinción ventricular regional vinculadas con la sobrecarga impuesta a los músculos papilares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El MVP es más común en mujeres y se manifiesta más a menudo entre los 15 y los 30 años; el curso clínico muy a menudo es benigno. También se observa a veces en pacientes mayores de 50 años a menudo varones, en quienes la MR suele ser más grave y obliga a tratamiento quirúrgico. Se observa una mayor incidencia familiar en algunos pacientes, lo cual sugiere una forma de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. La expresión clínica de MVP es variable y va desde un simple chasquido sistólico y un soplo con prolapso leve de la valva posterior, hasta MR por rotura de cuerdas tendinosas y valva flácida. El grado de cambio mixomatoso de las valvas también varía enormemente. En muchos enfermos el cuadro evoluciona durante años o décadas y en otros empeora rápidamente como consecuencia de la rotura de cuerdas tendinosas o endocarditis.

Muchos pacientes no tienen síntomas y permanecen así toda su vida; sin embargo en Estados Unidos el MVP es la causa más común de MR grave y aislada que obliga a indicar tratamiento quirúrgico. Se ha reportado la presencia de arritmias, muy a menudo extrasístoles ventriculares, taquicardia supraventricular paroxística y taquicardia ventricular, así como fibrilación auricular, y pueden causar palpitaciones, mareo o síncopes. La muerte súbita es una complicación muy rara y tiene lugar más a menudo en personas con MR intensa y depresión de la función sistólica de ventrículo izquierdo (LV), aunque puede ocurrir en personas con función y tamaño de LV normales. En personas con valva flácida el riesgo de muerte súbita puede ser aún mayor. Muchas personas tienen dolor torácico difícil de valorar; por lo general es retroesternal, duradero y no depende del ejercicio, pero puede recordar a la angina de pecho. Se han señalado casos de isquemia cerebral transitoria a consecuencia de émbolos que nacen de la válvula mitral por rotura del endotelio.

Auscultación Un signo frecuente es el chasquido sistólico medio o tardío (no de expulsión) y aparece 0.14 s o más después de S_1 y, según se piensa, es generado por la tensión repentina de cuerdas tendinosas alargadas y laxas o por la valva mitral con prolapso cuando alcanza su máxima excursión. Los chasquidos sistólicos pueden ser múltiples e ir seguidos de un soplo de tono alto, meso-telesistólico en crescendo-decrescendo y a veces tiene característica de sonido "estridente" o de "claxon de automóvil" y se percibe mejor en el ápex. La irradiación del soplo depende de la valva afectada. En el prolapso de la valva posterior, el chorro de MR se dirige hacia adelante y el soplo se irradia a la base del corazón. Con el compromiso de la valva anterior, el chorro de la MR se dirige hacia atrás y el soplo se irradia hacia la axila y la espalda. El chasquido y el soplo aparecen antes si la persona está de pie, durante la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva y con cualquier intervención que disminuya el volumen del LV (precarga) e intensifique la propensión al prolapso de la válvula mitral. Al contrario, la posición en cuclillas y los ejercicios isométricos que incrementan el volumen del LV, disminuyen el MVP; se retrasa la aparición del complejo chasquido-soplo que se desplaza desde S_1 o incluso desaparece. Muchos pacientes tienen un chasquido mesosistólico sin soplo; otros tienen un soplo sin chasquido y otros más tienen los dos ruidos en momentos diferentes.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los trazos de ECG muy a menudo son normales, pero a veces muestran ondas T bifásicas o invertidas en derivaciones II, III y aVF y ocasionalmente extrasístoles supraventriculares o extrasístoles ventriculares. La ecocardiografía transtorácica (TTE) es en particular eficaz para identificar la posición anormal y el prolapso de las válvulas mitrales. Una definición ecográfica útil de MVP es el desplazamiento sistólico (en la proyección del eje largo paraesternal) de las válvulas mitrales al menos 2 mm en la au-

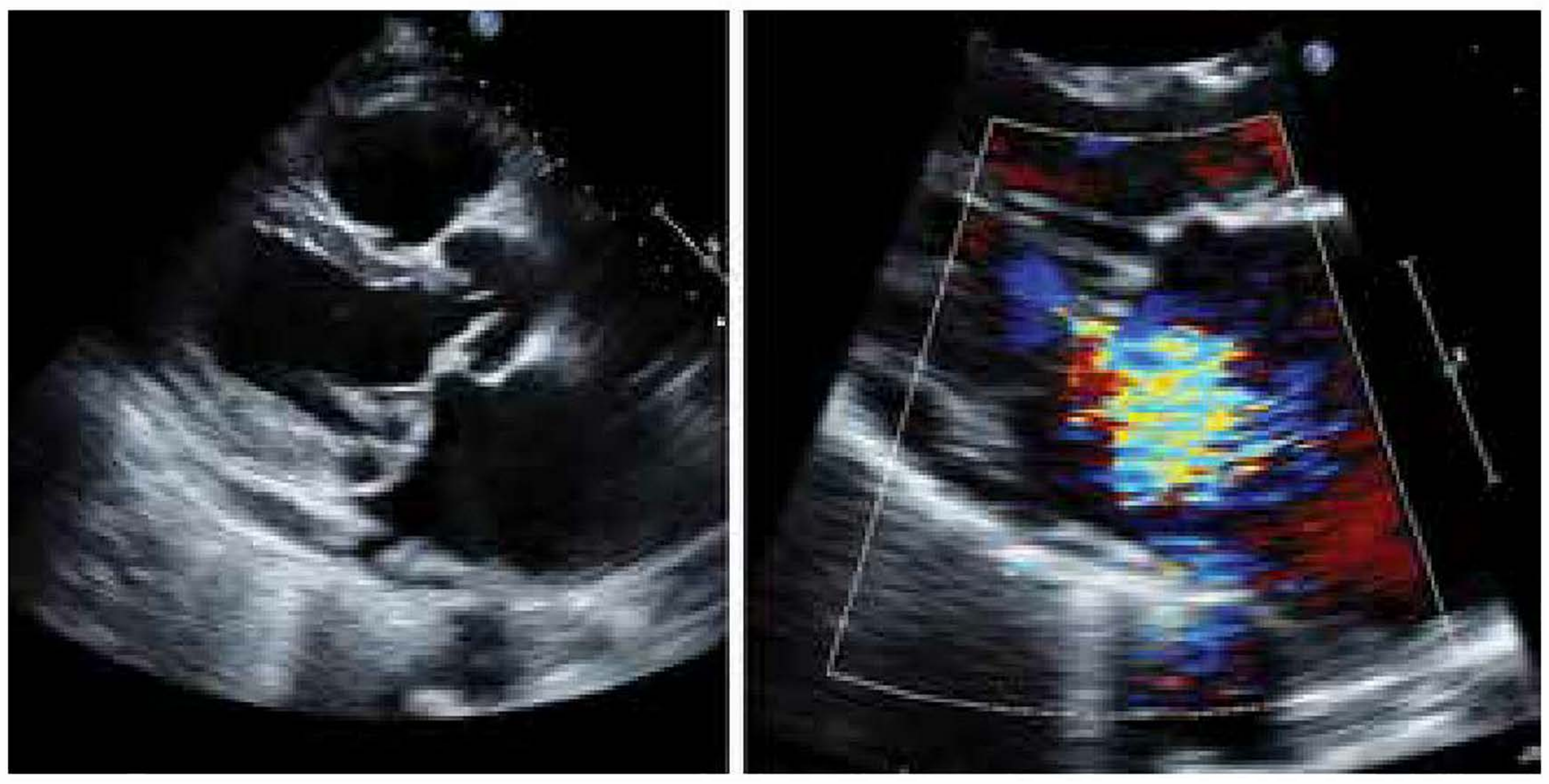


FIGURA 260-2 Válvula de Barlow con prolapso típico de la válvula mitral vista en el ecocardiograma transtorácico en las ventanas paraesternales del eje longitudinal. *Izquierda:* ventaja paraesternal del eje largo que muestra valvas mixomatosas hinchadas en la aurícula izquierda en la sístole tardía. *Derecha:* la misma ventana con Doppler a color que muestra insuficiencia mitral significativa (*chorro amarillo*) en la sístole. *(Por cortesía de Justina Wu, MD, PhD.)*

rícula izquierda por encima del plano del anillo mitral **(fig. 260-2)**. Las imágenes Doppler de flujo en color y continuas son útiles para valorar la MR acompañante y permitir las estimaciones semicuantitativas de la gravedad. La lesión en chorro de la MR causada por MVP a menudo es excéntrica y es difícil valorar el área del orificio regurgitante efectivo y el volumen regurgitado. Tanto la ecocardiografía tridimensional como la MRI cardiaca permiten establecer de forma más precisa los volúmenes ventriculares. La TEE está indicada cuando se necesita información más precisa, y se realiza sistemáticamente como guía transoperatoria en la reparación valvular. Puede realizarse una prueba de esfuerzo cuando hay dudas sobre la capacidad funcional. A menudo se combina con TTE en reposo e inmediatamente posterior al esfuerzo para valorar la función ventricular izquierda y derecha, así como la naturaleza dinámica de la MR y las presiones en la arteria pulmonar. Rara vez se necesita la ventriculografía izquierda invasiva, pero también puede mostrar prolapso de la valva posterior o a veces de ambas válvulas mitrales.

TRATAMIENTO

Prolapso de la válvula mitral

La profilaxis contra la endocarditis infecciosa está indicada sólo en pacientes con antecedente de endocarditis. Los β-bloqueadores a veces alivian el dolor torácico y controlan las palpitaciones. Las decisiones sobre la anticoagulación para prevención de la apoplejía en caso de fibrilación auricular (AF) deben basarse en la calificación CHA2DS2-VASc y en una valoración del riesgo hemorrágico. Si la persona muestra síntomas por MR intensa, está indicada la reparación de la válvula mitral **(fig. 259-1)**. Otras indicaciones para cirugía por MVP con MR primaria grave incluyen signos de disfunción sistólica del LV establecida o progresiva, hipertensión arterial pulmonar o inicio reciente de AF. Es preferible la reparación de la válvula mitral a su reemplazo en pacientes con MVP o valva mitral inestable **(véase cuadro 258-2)**; el éxito técnico depende no sólo de los hallazgos anatómicos, sino también de la habilidad y la experiencia del cirujano. La reparación del prolapso aislado de la valva posterior casi siempre es sencillo, pero las patologías más complejas (p. ej., prolapso de la valva anterior, prolapso de dos valvas, deformidad de Barlow) requieren de una mayor habilidad técnica. La obtención cuidadosa de imágenes preoperatorias e intraoperatorias por TEE es un componente importante de la valoración del paciente y la planificación quirúrgica. Para el tratamiento de pacientes sintomáticos con riesgo quirúrgico alto con MR primaria grave a causa de MVP puede considerarse la reparación con implante de un clip borde a borde transcatéter para sujetar juntas las valvas anterior y posterior **(fig. 259-2)**. Lo más frecuente es que disminuya la gravedad de la MR, pero sin llegar a eliminarla. No obstante, la sintomatología y los índices de tamaño y función del LV pueden mejorarse con esta técnica, que ahora se ofrece en más de 200 centros especializados en Estados Unidos. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria informadas después del procedimiento son cercanas a 2%. Otros dispositivos para reparación y reemplazo transcatéter no están aprobados aún para uso clínico en Estados Unidos **(cap. 259)**.

LECTURAS ADICIONALES

Grover FL *et al.*: 2016 Annual Report of the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. J Am Coll Cardiol 69:1215, 2017.

Nishimura RA *et al.*: Mitral valve disease. Current management and future challenges. Lancet 387:1324, 2016.

Nishimura RA *et al.*: 2017 Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline on Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 70:252, 2017.

261 Valvulopatía tricuspídea

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

La estenosis tricuspídea (TS, *tricuspid stenosis*) es mucho menos frecuente que la estenosis mitral (MS, *mitral stenosis*) en Estados Unidos y Europa Occidental. Por lo regular tiene origen reumático y es más común en mujeres que en varones **(cuadro 261-1)**. No surge como lesión aislada y por lo general acompaña a MS. La TS hemodinámicamente importante afecta a 5-10% de pacientes con MS grave; la TS reumática por lo regular se acompaña de insuficiencia tricuspídea (TR, *tricuspid regurgitation*) de algún grado. Las causas no reumáticas de TS son raras.

FISIOPATOLOGÍA

La TS la define el gradiente de presión diastólica entre la aurícula derecha (RA, *right atrium*) y el ventrículo del mismo lado (RV, *right ventricle*). Se intensifica cuando el flujo transvalvular aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración. Por lo regular, basta un gradiente de presión diastólica media de 4 mm Hg para elevar la presión media de RA a niveles que tienen congestión venosa sistémica. Salvo que se haya restringido la ingesta de sodio y se haya administrado diurético, la congestión venosa de este tipo por lo general se acompaña de hepatomegalia, ascitis y edema, que a veces puede ser grave. En personas con ritmo sinusal, la onda *a* de RA puede ser extraordinariamente alta e incluso llegar al nivel de la presión sistólica de RV. El descenso *y* es prolongado. El gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) con el sujeto en reposo por lo común disminuye y no aumenta durante el ejercicio. La disminución de CO explica las presiones sistólicas normales o levemente mayores de la aurícula izquierda (LA, *left atrium*), arteria pulmonar (PA, *pulmonary artery*) y RV a pesar de

CUADRO 261-1 Causas de valvulopatías tricuspídeas

LESIÓN VALVULAR	CAUSAS
Estenosis tricuspídea	Reumática
	Congénita
Insuficiencia tricuspídea	Primaria (orgánica)
	Reumática
	Por endocarditis
	Mixomatosa (TVP)
	Carcinoide
	Radiación
	Congénita (de Ebstein)
	Traumatismo
	Daño del músculo papilar (después de MI)
	Secundaria (funcional)
	Dilatación del RV y del anillo tricuspídeo que proviene de múltiples causas de ventriculomegalia derecha (como HTN antigua de la pulmonar, remodelación después de MI de RV, valvulopatía izquierda, miocardiopatía, AF)
	Estimulación apical crónica de RV

AF, fibrilación auricular, HTN, hipertensión; MI, infarto del miocardio; RV, ventrículo derecho; TVP, prolapso de la válvula tricúspide.

la presencia de MS. Por tanto, la presencia de TS puede disimular los signos hemodinámicos y clínicos de cualquier MS coexistente.

SÍNTOMAS

El comienzo y la evolución de MS por lo regular anteceden a los de TS, razón por la cual muchos pacientes al inicio tienen manifestaciones de congestión pulmonar y fatiga. De forma característica, las personas con TS grave refieren disnea relativamente menor en relación con el grado de hepatomegalia, ascitis y edema que presentan. Sin embargo, la fatiga resultante de la disminución del CO y las molestias por edema, ascitis y hepatomegalia grave y resistente son frecuentes en pacientes con TS avanzada, insuficiencia triscuspídea (TR) o ambos. En algunos pacientes es posible sospechar TS desde la primera vez en que persisten los síntomas de insuficiencia de la mitad derecha del corazón después de valvulotomía mitral adecuada.

SIGNOS FÍSICOS

Por lo común, la TS se desarrolla en presencia de otras valvulopatías obvias, por lo que no se le diagnostica de manera sencilla salvo que se considere necesario. La TS grave se acompaña de notable congestión hepática que a menudo culmina en cirrosis, ictericia, desnutrición grave, anasarca y ascitis. Se presenta hepatomegalia congestiva y en casos de valvulopatía tricuspídea grave, esplenomegalia. Hay distensión de las venas yugulares; en personas con signo sinusal puede haber ondas *a* gigantes. Las ondas *v* son menos notables; ante el hecho de que la obstrucción tricuspídea entorpece el vaciamiento de RA durante la diástole se advierte un descenso lento de *y*. En personas con ritmo sinusal, también puede haber pulsaciones presistólicas notables de hepatomegalia.

En la auscultación, se percibe un chasquido de apertura (OS, *opening snap*) de la válvula tricúspide cerca de 0.06 s después del cierre de la válvula pulmonar. El soplo diastólico de TS posee muchas de las características del soplo diastólico de MS y dado que TS casi siempre se produce en presencia de MS por lo común no se le identifica. Sin embargo, el soplo tricuspídeo por lo regular se percibe mejor en el borde externo izquierdo en su mitad inferior sobre el apéndice xifoides; es más intenso durante la presístole en pacientes con ritmo sinusal. El soplo de TS aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración, de manera específica durante la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva cuando disminuye el flujo transvalvular tricuspídeo.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los signos electrocardiográficos (ECG, *electrocardiogram*) de auriculomegalia derecha **(fig. 235-8)** incluyen ondas P altas en pico en la derivación II, así como ondas P notables y erectas en la derivación V_1. El hecho de que *no se desarrollen* manifestaciones ECG de hipertrofia RV (RVH, *right ventricular hypertrophy*) en un paciente con insuficiencia de la mitad derecha del corazón y que al parecer tiene MS, debe sugerir una valvulopatía tricuspídea relacionada. La imagen radiográfica del tórax de personas con TS y MS combinadas indica que sobresalen los contornos de RA y de la vena cava superior sin agrandamiento excesivo de la arteria pulmonar y muy pocos signos de congestión vascular pulmonar en comparación con lo observado en pacientes con MS aislado; a veces se identifica ingurgitación de la vena ácigos. En la ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiography*) se advierte con frecuencia engrosamiento y abombamiento de la válvula tricúspide en la diástole; se puede calcular el gradiente transvalvular por medio de la ecocardiografía Doppler de onda continua. La TS intensa se caracteriza por un área valvular ≤ 1 cm² o semivida tensional de ≥190 ms. Hay auriculomegalia derecha y agrandamiento de la vena cava inferior (IVC, *inferior vena cava*). Con la TTE se obtiene información adicional respecto la intensidad de cualquier TR relacionada, estructura y función de la válvula mitral, tamaño y función de los ventrículos izquierdo y derecho y presión de PA. El cateterismo cardiaco no se necesita de manera sistemática para detectar estenosis tricuspídea.

TRATAMIENTO

Estenosis tricuspídea

Por lo general, los pacientes con TS presentan notable congestión venosa sistémica; en el periodo preoperatorio se necesita restricción de sodio, reposo absoluto y administración de diuréticos. Las maniobras en el periodo preparatorio pueden disminuir la congestión hepática y mejorar la función de dicha glándula de forma suficiente para disminuir los riesgos de la cirugía y en particular la hemorragia. El alivio quirúrgico de TS debe lograrse de preferencia en el momento de la valvulotomía mitral quirúrgica o el reemplazo de la válvula mitral (MVR, *mitral valve replacement*) contra la valvulopatía mitral en pacientes con TS moderada o intensa que tienen gradientes medios de presión diastólica >4 mm Hg y áreas de orificio tricuspídeo <1.5-2 cm². La TS casi siempre se acompaña de TR significativa. La reparación quirúrgica puede permitir la mejoría sustancial de la función de la válvula tricúspide. Si no se logra la reparación, habrá que reemplazar dicha válvula. El metaanálisis no ha señalado diferencia alguna en la supervivencia global entre el reemplazo mecánico y el de válvulas hísticas. Las válvulas mecánicas en la posición tricúspide fácilmente presentan complicaciones tromboembólicas, que en otras posiciones. Rara vez se practica la valvuloplastia tricuspídea percutánea con globo contra TS intensa aislada sin TR importante.

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

Más del 80% de los casos de insuficiencia triscupídea en la práctica clínica tienen naturaleza secundaria (funcional) y provienen de la dilatación del anillo tricuspídeo y de muescas de valvas en el marco de la remodelación del ventrículo derecho causadas por la sobrecarga tensional o volumétrica (o ambas), infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*) o traumatismos (cuadro 261-1). La TR secundaria suele observarse en las etapas finales de la insuficiencia cardiaca causada por la cardiopatía reumática o congénita con hipertensión intensa de la PA (presión sistólica de PA >55 mm Hg), y también en otros tipos de trastornos valvulares del lado izquierdo (como la insuficiencia mitral) o trastornos del miocardio (p. ej., miocardiopatías dilatadas isquémicas e idiopáticas). Es reversible de forma parcial y es posible corregir la hipertensión de PA. La TR secundaria también aparece por la estimulación apical crónica de RV y la contracción disincrónica; en algunos pacientes, los electrodos RV pueden perforar o atrapar las valvas de TV. La TR a menudo se produce en el marco de una nueva fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation*), de comienzo reciente, particularmente en ancianos. La fiebre reumática puede producir TR primaria, que a menudo se acompaña de TS. También pueden ocasionar TR primario el prolapso de la válvula tricúspide, la enfermedad carcinoide del corazón, la fibrosis endomiocárdica, la radiación, la endocarditis infecciosa y el traumatismo de las valvas. Con menor frecuencia, TR es consecuencia de válvulas tricúspides con deformación congénita y también con defectos del conducto auriculoventricular y en la malformación de Ebstein de la válvula tricúspide **(cap. 264)**.

FISIOPATOLOGÍA

La insuficiencia de la válvula tricúspide permite que la sangre retorne desde el RV a la RA, y el volumen del flujo retrógrado depende de la presión de impulsión (es decir, la presión sistólica de RV) y el diámetro del orificio de reflujo. La intensidad y los signos físicos de TR varían en función de la presión sistólica de PA (en caso de no haber estenosis del infundíbulo de salida del RV), la dimensión del anillo valvular tricuspídeo, los cambios en la precarga de RV que dependen del ciclo respiratorio y la distensibilidad de RA. El llenado de RV aumenta durante la inspiración. El CO anterógrado disminuye y no se intensifica con el ejercicio. Grados notables de TR culminarán en auriculomegalia derecha e intensificación de las presiones venosas de RA y yugular con ondas *c-v* notables en los trazos del pulso. La TR progresivamente intensa culminará en "ventricularización" de la forma de la onda de RA **(fig. 234-1*B*)**. La TR intensa también se caracteriza por dilatación de RV (sobrecarga volumétrica de RV) y disfunción sistólica, por último, cuya rapidez puede acelerarse por una carga de la presión concomitante proveniente de la hipertensión de PA o de fibrosis del miocardio por alguna lesión previa.

SÍNTOMAS

En caso de no haber otras perturbaciones hemodinámicas, los pacientes toleran de manera satisfactoria grados leves o moderados de TR. Ésta suele coexistir con lesiones de válvulas izquierdas, con disfunción de LV, hipertensión de PA o ambas entidades, razones por las que los síntomas provenientes de tales lesiones predominan en el cuadro clínico. Entre las manifestaciones iniciales de TR grave y aislada están fatiga y disnea de esfuerzo por disminución de CO anterógrado. Conforme evoluciona la enfermedad y disminuye la función de RV, los pacientes pueden señalar pulsaciones cervicales, plétora/timpanismo abdominal, inapetencia y consunción muscular, aunque con aumento de peso progresivo e hinchazón dolorosa de extremidades pélvicas.

SIGNOS FÍSICOS

Las venas del cuello en personas con TR intensa están distendidas con ondas *c-v* notables y descenso de *y* rápida (en ausencia de TS). La TR se diagnostica más a menudo por exploración de las venas del cuello que por

auscultación de los ruidos cardiacos. Otros signos pueden incluir hepatomegalia intensa con pulsaciones sistólicas, ascitis, derrame pleural, edema y reflejo hepatoyugular positivo. Entre los signos característicos están la pulsación notable de RV en la región paresternal izquierda y un soplo holosistólico soplante en la mitad inferior del borde esternal izquierdo que puede intensificarse durante la inspiración (signo de Carvallo) y disminución durante la espiración o la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva. El soplo de TR a veces se confunde con el de MR salvo que se preste atención a su variación durante el ciclo respiratorio y se identifique la magnitud de la ventriculomegalia derecha. La fibrilación auricular (AF) por lo común está presente en la fase crónica de la enfermedad.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los trazos ECG pueden presentar cambios característicos de la lesión que originó TR, por ejemplo, MI con onda Q inferior que indica MI de RV, RVH o un tipo de bloqueo atípico de rama derecha de haz de His con preexcitación en pacientes con anomalía de Ebstein. Los signos ECG de auriculomegalia derecha pueden presentarse en pacientes con ritmo sinusal; a menudo se identifica AF. En las radiografías de tórax se pueden detectar auriculomegalia y ventriculomegalia derechas según el carácter crónico y la gravedad de TR. La TTE por lo común es definitivo para demostrar la dilatación de RA y la sobrecarga volumétrica de RV y las valvas tricúspides con prolapso, flácidas, cicatrizales, desplazadas/con muescas; el diagnóstico y la valoración de TR se pueden hacer por medio de Doppler de color **(fig. 236-8)**. La TR grave se acompaña de inversión del flujo sistólico de la vena hepática. El Doppler de onda continua del perfil de la velocidad de TR es útil para calcular la presión sistólica de PA, excepto cuando TR es muy intenso y la velocidad del chorro es amortiguada por el incremento rápido de la presión de RA. En muchos pacientes puede ser muy difícil la valoración precisa de la gravedad de TR, las presiones de PA y el volumen y la función sistólica de RV, por medio de TTE. Otras modalidades de imagen son la ecocardiografía tridimensional de tiempo real y la resonancia magnética cardiaca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) aunque no se les practica de manera amplia. En personas con TR grave hay disminución extraordinaria de CO; la presión diferencial de PA puede no mostrar el descenso *x* durante los comienzos de la sístole, pero al existir una onda *c-v* notable durante el descenso rápido de *y*. A menudo aumentan las presiones telediastólicas medias de RA y RV. Cabe utilizar métodos de esfuerzo para valorar la capacidad funcional en personas con TR asintomática intensa. No se ha estudiado en detalle la importancia pronóstica de los cambios en la intensidad de TR y la función de RV inducidos por el ejercicio.

TRATAMIENTO

Insuficiencia tricuspídea (fig. 261-1)

Los diuréticos son útiles en personas con TR grave y signos de insuficiencia cardiaca derecha. Un antagonista de aldosterona puede ser particularmente provechoso porque muchos individuos tienen hiperaldosteronismo secundario por la congestión hepática notable. Cabe considerar el uso de tratamientos para disminuir las presiones altas de PA, la resistencia vascular elevada o ambos factores que incluyen los destinados a modificarse en la cardiopatía del lado izquierdo, en pacientes con hipertensión de PA y TR funcional grave. Se recomienda la cirugía de válvula tricúspide en personas con TR intensa a quienes se practicará una cirugía valvular del lado izquierdo y que también se realiza a menudo para tratar TR incluso moderado en personas a quienes se hará cirugía de válvulas del lado izquierdo con una dilatación del anillo tricuspídeo (>40 mm), antecedente de insuficiencia de la mitad derecha del corazón o hipertensión de PA. La cirugía más a menudo incluye reparación y no reemplazo en tales situaciones y se ha vuelto una técnica corriente en casi todos los centros quirúrgicos mayores. Con menos frecuencia, la cirugía también se necesita para tratar TR primaria intensa con insuficiencia de la mitad derecha que no reacciona a las medidas médicas habituales o por disminución progresiva de la función sistólica de RV. Las cifras publicadas de mortalidad perioperatoria en caso de cirugía aislada de válvula tricúspide (reparación y reemplazo) son grandes (entre 8 y 9%); posiblemente reciben la influencia de los peligros que surgen durante una nueva cirugía en personas que recientemente se sometieron a cirugía de una válvula de la mitad izquierda del corazón y que tienen disminución de la función de RV. También imponen problemas técnicos difíciles la colocación de un marcapasos permanente o derivaciones del desfibrilador. Los estudios de reparación transcatéter de válvula tricúspide y los sistemas de reemplazo están en fase de investigación inicial.

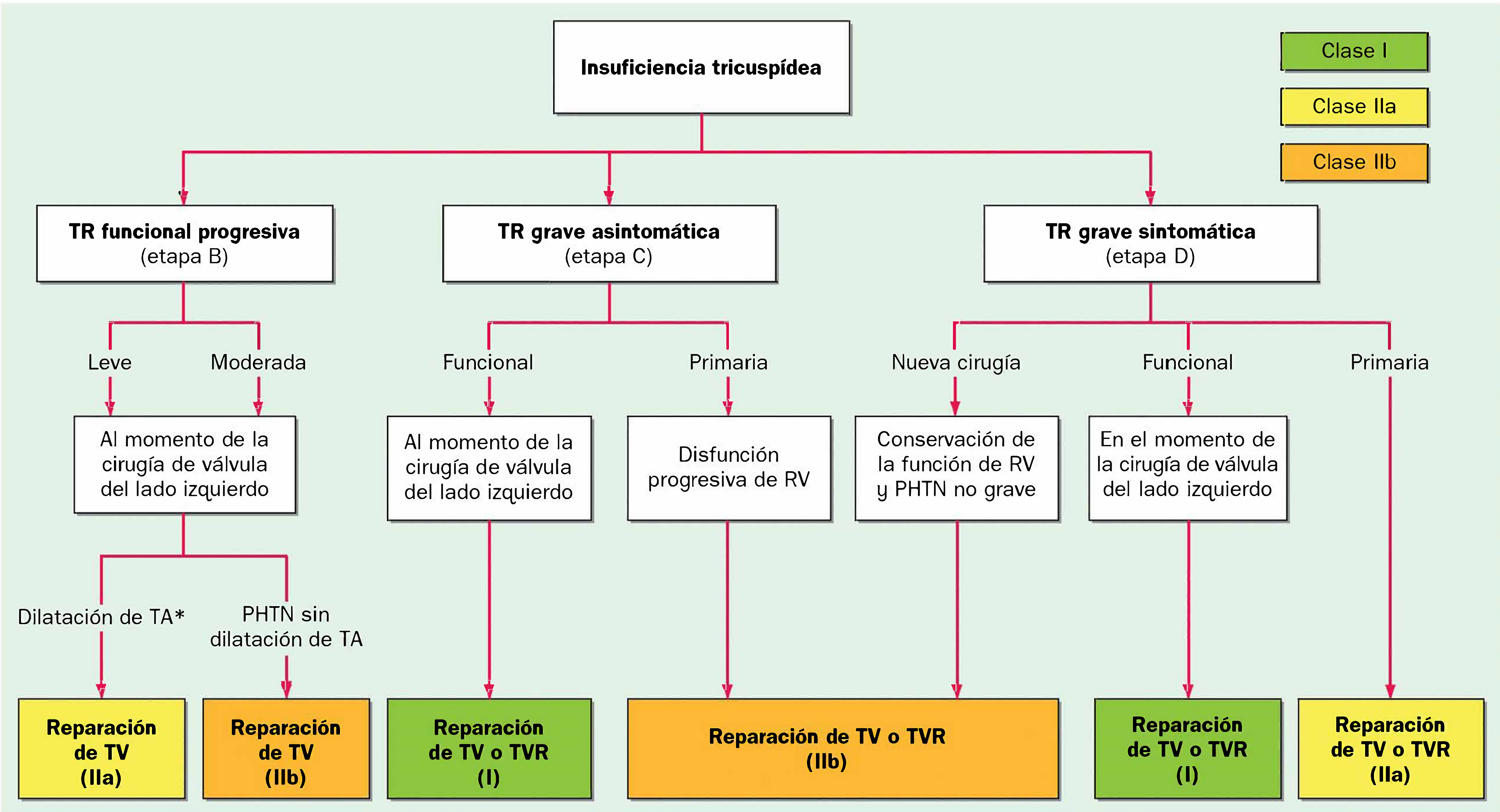


FIGURA 261-1 Tratamiento de la insuficiencia tricuspídea. Consúltense las leyendas de la **figura 256-4** para conocer las recomendaciones terapéuticas (clase I, IIa, IIb) y etapas de la enfermedad (B, C, D). Es necesario realizar sistemáticamente la angiografía coronaria en el preoperatorio según lo indique la edad, los síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiaca pueden ser útiles si existe alguna diferencia entre los signos clínicos y los de métodos no penetrantes. PHTN, hipertensión pulmonar; RV, ventrículo derecho; TA, anillo tricuspídeo; TTE, ecocardiografía transtorácica; TR, insuficiencia tricuspídea; TV, válvula tricúspide; TVR, reemplazo de válvula tricúspide. La dilatación de TA se define como >40 mm o en TTE (>21 mm/m²) o >70 mm en la medición transoperatoria directa. *(Adaptada con autorización de RA Nishimura et al. 2014 AHA/ACC. Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol 63:e57-185, 2014.)*

LECTURAS ADICIONALES

Dreyfus GD *et al.*: Functional tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 65:2331, 2015.

Hahn RT *et al.*: Early feasibility study of transcatheter tricuspid valve annuloplasty. J Am Coll Cardiol 69:1795, 2017.

Nishimura RA *et al.*: 2014 AHA/ACC guidelines for management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 63:e59, 2014.

Rodés-Cabau J, Taramasso M, O'Gara PT: Diagnosis and treatment of tricuspid valve disease: Current and future perspectives. Lancet 388:2431, 2016.

Rodés-Cabau J *et al.*: Transcatheter therapies for treating tricuspid regurgitation. J Am Coll Cardiol 67:1829, 2016.

262 Valvulopatía pulmonar

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

ESTENOSIS PULMONAR

La estenosis de la válvula pulmonar (PS, *pulmonic stenosis*) es esencialmente un trastorno congénito **(cuadro 262-1)**. En el caso aislado de PS, de forma típica la válvula es abovedada. Las válvulas pulmonares displásicas son parte del síndrome de Noonan **(cap. 275)** cuya cartografía génica se sitúa en el cromosoma 12. Las mutaciones en el gen *PTPN1* están presentes casi en un 50% de todos los pacientes con síndrome de Noonan. Causas menos frecuentes incluyen carcinoides y obstrucción por tumores o vegetaciones voluminosas. El proceso reumático rara vez afecta la válvula pulmonar.

FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista hemodinámico, la estenosis pulmonar se define por un gradiente de presión sistólica entre el ventrículo derecho (RV, *right ventricle*) y la arteria pulmonar (PA, *pulmonary artery*). La hipertrofia de RV (RVH, *right ventricle hypertrophy*) surge como resultado de la obstrucción mantenida al flujo de salida por RV, y la expulsión sistólica es prolongada. En comparación con la capacidad del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) para compensar la sobrecarga de la presión impuesta por la estenosis aórtica (AS, *aortic stenosis),* la disfunción de RV por la diferencia de la poscarga se desarrolla precozmente en el curso de PS y con presiones sistólicas máximas más bajas debido a que el RV no se adapta tan fácilmente a este tipo de carga hemodinámica. En situaciones con función sistólica y gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) normales, la PS intensa se define por el gradiente sistólico máximo a través de la válvula pulmonar de >50 mm Hg; la PS moderada se relaciona con un gradiente máximo de 30-50 mm Hg. La PS rara vez progresa en sujetos con gradientes máximos menores de 30 mm Hg, pero puede empeorar en personas con enfermedad moderada debido al engrosamiento de la valva y la calcificación por la edad. La onda *a* de RA se eleva en relación con las presiones más altas necesarias para llenar un RV hipertrófico no distensible. La onda *v* prominente en RA expresa insuficiencia tricuspídea funcional (TR, *tricuspid regurgitation*), por dilatación del ventrículo derecho, dilatación del anillo valvular o ambas. El gasto cardiaco se suele conservar hasta estadios finales de la enfermedad.

CUADRO 262-1 Causas de valvulopatías pulmonares

LESIÓN VALVULAR	CAUSAS
Estenosis pulmonar	Congénita
	Carcinoide
	Tumoral
	Por endocarditis
Insuficiencia pulmonar	Valvulopatía primaria
	Congénita
	Después de valvulotomía
	Endocarditis
	Carcinoide
	Agrandamiento del anillo
	Hipertensión pulmonar
	Dilatación idiopática
	Síndrome de Marfan

SÍNTOMAS

Las personas con PS leve o incluso moderada suelen estar asintomáticas y el motivo por el que solicitan asistencia por primera vez suele ser un soplo cardiaco (o un chasquido sistólico temprano) que es el motivo por el que se realiza una ecocardiografía. En el caso de PS intensa, los pacientes pueden referir disnea de esfuerzo o fatiga de comienzo precoz. El dolor retroesternal anginoso, por diferencia en el aporte y la necesidad de O_2 del RV, y el síncope pueden aparecer en formas muy graves de obstrucción, sobre todo en presencia de un elemento desestabilizador como la fibrilación auricular, fiebre, infección, anemia o embarazo.

SIGNOS FÍSICOS

El soplo de PS leve o moderado es mesosistólico en su esquema cronológico, crescendo-decrescendo en su configuración; se percibe mejor en el segundo espacio intercostal y suele ser precedido por un ruido de expulsión (chasquido) en adultos jóvenes con válvulas aún distensibles. El ruido de expulsión es el único fenómeno acústico del lado derecho cuya intensidad disminuye con la inspiración. Dicho fenómeno refleja la apertura prematura de la válvula pulmonar por el incremento de la presión telediastólica (onda *a* posauricular) de RV. La intensidad del soplo sistólico aumenta con la inspiración. Conforme la PS se vuelve progresivamente más grave, el ruido de expulsión se acerca al primer ruido cardiaco y finalmente se vuelve inaudible. Puede surgir un cuarto ruido cardiaco en el lado derecho. El soplo sistólico alcanza su punto máximo más tarde y puede persistir a través del componente aórtico del segundo ruido cardiaco (A_2). Existe un retraso del cierre de la válvula pulmonar y el componente pulmonar del segundo ruido cardiaco (P_2) disminuye o desaparece. En el pulso venoso yugular se observa una onda *a* prominente, que indica una mayor presión auricular necesaria para llenar el RV no distensible. Con la sobrecarga significativa de la presión se percibe un impulso paresternal o RV. Son poco frecuentes los signos clínicos de la insuficiencia cardiaca derecha, como hepatomegalia, ascitis y edema, pero se presentan en las etapas tardías de la enfermedad.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*) muestra una desviación del eje eléctrico a la derecha, RVH y dilatación de la aurícula derecha en adultos con PS intensa. Los hallazgos en la radiografía de tórax incluyen dilatación posestenótica de la arteria pulmonar en la proyección anteroposterior y llenado del espacio retrosternal por agrandamiento de RV en la proyección lateral. En algunos sujetos con RVH, al parecer el ápex cardiaco está separado del hemidiafragma izquierdo. La aurícula derecha también puede estar agrandada. La ecocardiografía transtorácica (TTE) permite diagnosticar y definir las características de la PS en casi todos los casos, ya que muestra de manera gráfica la válvula y puede valorar el gradiente, la función de RV y las presiones de PA (que deben ser bajas), así como cualquier lesión cardiaca coexistente. La ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) es útil en algunos pacientes para definir mejor el infundíbulo del del RV (RVOT, *RV outflow tract*) y para identificar la hipertrofia infundibular. Por lo común, no se necesita el cateterismo cardiaco, pero en caso de realizarlo hay que identificar presiones desde abajo y por arriba de la válvula pulmonar con atención a la posibilidad de que exista un componente dinámico del gradiente. La correlación entre la valoración por medio del Doppler del gradiente instantáneo máximo y el gradiente pico/pico medido por cateterismo es pequeña; esta última puede correlacionarse mejor con el gradiente medio realizado con Doppler.

TRATAMIENTO

Estenosis pulmonar

Los diuréticos se pueden utilizar para tratar los síntomas y los signos de insuficiencia cardiaca derecha. Siempre que la insuficiencia pulmonar (PR, *pulmonar regurgitation*) sea leve, se recomienda la valvulotomía pulmonar percutánea con balón para pacientes sintomáticos con una válvula abovedada y un gradiente máximo superior a 50 mm Hg (o un gradiente medio >30 mm Hg) y para pacientes asintomáticos con un gradiente máximo >60 mm Hg (o un gradiente medio >40 mm Hg). Es posible que se requiera cirugía valvular cuando la válvula es displásica (como se observa en pacientes con el síndrome de Noonan y otros trastornos). Para todo ello se requiere un grupo cardiológico multidisciplinario.

INSUFICIENCIA PULMONAR

La insuficiencia pulmonar (PR, *pulmonic regurgitation*) puede desarrollarse como consecuencia de patologías valvulares primarias, dilatación del ani-

llo valvular o una combinación de ambos factores; después del tratamiento quirúrgico de la obstrucción por RVOT en niños con problemas como tetralogía de Fallot, o después de valvulotomía pulmonar percutánea con balón (cuadro 262-1). El carcinoide suele ocasionar valvulopatía mixta pulmonar con PR y PS. La hipertensión grave crónica por PA por cualquier causa puede originar dilatación del anillo de la válvula pulmonar e insuficiencia pulmonar.

FISIOPATOLOGÍA

La PR intensa causa dilatación e hipertrofia excéntrica del ventrículo derecho. Al igual que ocurre con la insuficiencia aórtica (AR, *aortic regurgitation*), la PR es un estado en el que aumentan la precarga y la poscarga. El gradiente de presión inversa, que va de PA a RV e impulsa PR, disminuye de manera progresiva durante toda la diástole y explica la disminución del soplo diastólico. A medida que aumenta la presión diastólica de RV, el soplo dura menos. El CO anterógrado se conserva durante las etapas iniciales de la enfermedad, pero posiblemente no muestre el incremento normal esperado con el esfuerzo, y disminuya con el transcurso del tiempo. La disminución de la fracción de expulsión de RV puede ser el primer indicador de compromiso hemodinámico. En estadíos avanzados se advierte dilatación significativa del ventrículo y la aurícula derechos con una marcada elevación de la presión venosa yugular.

SÍNTOMAS

Los grados leves o moderados de PR por sí mismos no ocasionan síntomas. Otros problemas, como la hipertensión de PA, pueden predominar en el cuadro clínico. Con la disfunción progresiva de PR y RV, el sujeto puede presentar fatiga, disnea de esfuerzo, sensación de plenitud o timpanismo abdominal e hinchazón de la región pélvica y extremidades.

SIGNOS FÍSICOS

El signo físico característico de la PR es el soplo diastólico agudo, decreciente (soplo de Graham Steell) percibido en el borde esternal izquierdo, que puede ser difícil diferenciar del soplo de la insuficiencia aórtica identificado más frecuentemente. El soplo de Graham Steell puede aumentar con la inspiración y generalmente se acompaña de un ruido intenso y a veces palpable (P_2) y un impulso de RV como cabría esperar en pacientes con hipertensión significativa de PA por cualquier causa. Los pacientes sometidos durante la infancia a cirugía por tetralogía de Fallot o PS/atresia pulmonar pueden tener un conducto RV-PA que muestra insuficiencia libre debido a la ausencia de válvula. Las presiones de PA en estos individuos no son altas y el soplo diastólico puede tener tono paradójicamente bajo y breve a pesar de sobrecarga volumétrica significativa de PR y RV.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Dependiendo de la etiología y la gravedad de la PR, en el ECG se pueden detectar signos de RVH y dilatación de la aurícula derecha. En la radiografía de tórax puede haber crecimiento del ventrículo y la aurícula derechos. Es posible valorar la morfología y la función de la válvula pulmonar por medio de ecocardiografía Doppler transtorácica. Las presiones de PA se calculan a partir de la velocidad del flujo sistólico de la válvula tricúspide. Por medio de CMR (*cardiac magnetic resonance*) se obtiene mayor detalle anatómico, sobre todo en pacientes con cardiopatía congénita reparada, y permite hacer una cuantificación más precisa de los volúmenes de RV. El cateterismo cardiaco no es necesario sistemáticamente, pero se puede realizar programado en casos necesarios.

TRATAMIENTO

Insuficiencia pulmonar

En pacientes con PR funcional por hipertensión de PA y dilatación del anillo, los esfuerzos terapéuticos deben optimizarse para disminuir la resistencia y la presión vascular de PA. Para ello se pueden emplear estrategias farmacológicas, con vasodilatadores, o quirúrgicas/intervencionistas, según la causa de la hipertensión de PA (p. ej., la hipertensión de PA idiopática o la valvulopatía cardiaca izquierda). Los diuréticos se utilizan para tratar las manifestaciones de la insuficiencia cardiaca derecha. Muy pocas veces se hace reemplazo quirúrgico de la válvula en caso de valvulopatía pulmonar grave y primaria, como la causada por carcinoide o endocarditis. El reemplazo transcatéter de la válvula pulmonar se ha realizado con éxito en muchos pacientes con PR grave después de la reparación de la tetralogía de Fallot, de estenosis de válvula pulmonar o de atresia infantil. Este procedimiento se empezó a practicar antes del reemplazo de válvula aórtica transcatéter.

LECTURAS ADICIONALES

Ansari MM *et al.*: Percutaneous pulmonary valve implantation. J Am Coll Cardiol 66:2246, 2015.

Baumgartner H *et al.*: ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. Eur Heart J 31:2915, 2010.

Warnes CA *et al.*: 2008 ACC/AHA guidelines for the management of adults with congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 52:e143, 2008.

263 Valvulopatía múltiple y mixta

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

Muchas lesiones cardiacas adquiridas y congénitas pueden ocasionar estenosis, insuficiencia o ambos trastornos de una o más válvulas del corazón. Por ejemplo, la cardiopatía reumática puede afectar la válvula mitral (estenosis mitral [MS, *mitral stenosis*], insuficiencia mitral [MR, *mitral regurgitation*] o MS y MR); la aórtica (estenosis aórtica [AS, *aortic stenosis*], insuficiencia aórtica [AR, *aortic regurgitation*], o AS y AR) y la tricuspídea (estenosis tricuspídea [TS, *tricuspid stenosis*], o la insuficiencia tricuspídea [TR, *tricuspid regurgitation*], o TS o TR) o de las tres válvulas solas o en combinación. En el **capítulo 261** se expone el vínculo común de la TR funcional asociada a valvulopatía mitral significativa. La calcificación grave del anillo mitral puede ocasionar reflujo (por disminución del acortamiento anular durante la sístole) y estenosis leve (causada por extensión de la calcificación a las valvas, con lo cual disminuye la abertura valvular). Las personas con AS grave y remodelado del ventrículo izquierdo pueden tener MR funcional que quizá no mejore después del reemplazo de la válvula aórtica (AVR, *aortic valve replacement)* aislado. En contadas ocasiones se ha descrito la rotura de cuerdas tendinosas en sujetos con AS grave. La endocarditis infecciosa (IE, *infective endocarditis*) de la válvula aórtica puede afectar de forma secundaria la estructura de la válvula mitral debido a la formación de abscesos o propagación de la infección contigua por la capa fibrosa intervalvular o por "metástasis por descenso" de las valvas aórticas a la valva anterior de la válvula mitral. La radiación del mediastino puede ocasionar valvulopatía aórtica, mitral o incluso tricuspídea, muy a menudo con estenosis e insuficiencia mixta. La cardiopatía asociada a síndrome carcinoide puede ocasionar lesiones mixtas en las válvulas tricúspide y pulmonar por separado o de ambas. Las ergotaminas y la combinación que se utilizaba de fenfluramina y fentermina rara vez ocasionan lesiones mixtas de válvulas aórticas, mitral o ambas. Las personas con síndrome de Marfan pueden mostrar AR por dilatación de la base de la aorta y MR por prolapso de la válvula mitral (MVP). La degeneración mixomatosa que origina prolapso de múltiples válvulas (mitral, aórtica, tricuspídea) puede acaecer sin que exista ninguna conjuntivopatía demostrable. La enfermedad valvular aórtica o pulmonar, bicúspide, puede ocasionar lesión mixta con estenosis e insuficiencia. La valvulopatía aórtica también se asocia con enfermedad aneurismática de la aorta y predisposición para la disección aórtica.

FISIOPATOLOGÍA

En personas con cardiopatía multivalvular las perturbaciones fisiopatológicas propias de la valvulopatía más proximal pueden disimular la expresión plena de los atributos de la lesión de válvulas más distales. Por ejemplo, en pacientes de valvulopatía mitral reumática y aórtica la disminución del gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) asociada a la valvulopatía mitral disminuirá la magnitud de las alteraciones hemodinámicas vinculadas con la gravedad de la lesión de la válvula aórtica (estenosis, insuficiencia o ambas). Como otra posibilidad, la presencia de fibrilación auricular (AF) en el transcurso de la MS puede ocasionar empeoramiento repentino en un paciente en quien previamente se consideraba que su valvulopatía aórtica no era importante. El desarrollo de vasculopatía pulmonar reactiva conocida a veces como "lesión obstructiva secundaria en serie" impone sobrecargas adicionales a las situaciones anteriores. Conforme disminuye el gasto cardiaco relacionado con la valvulopatía tricuspídea progresiva, no se valora de forma objetiva la gravedad de cualquier valvulopatía mitral o aórtica relacionada.

Uno de los ejemplos más comunes de enfermedad multivalvular es la de TR funcional en el marco de valvulopatía mitral significativa. La TR

funcional surge como resultado de dilatación del ventrículo derecho y del anillo y suele haber hipertensión de arteria pulmonar (PA, *pulmonary artery*). Morfológicamente son normales las valvas tricúspides. Los grados progresivos de TR ocasionan sobrecarga volumétrica de ventrículo derecho y dilatación continua de la cavidad y del anillo. La TR por lo común tiene origen central; el reflujo al interior de la aurícula derecha (RA, *right atrium*) se expresa como grandes ondas *c-v* sistólicas en el pulso de la presión de RA. La altura de la onda *c-v* depende de la distensibilidad o volumen de RA y el volumen del flujo regurgitado. La forma de la onda RA puede estar "ventricularizada" en fases avanzadas de TR grave y crónica con hipertensión pulmonar. El CO disminuye y puede ser difícil identificar la gravedad de la valvulopatía mitral acompañante. Predominan las manifestaciones relacionadas con la insuficiencia cardiaca derecha avanzada (p. ej., ascitis, edema). La valvulopatía tricuspídea primaria reumática puede asociarse a la valvulopatía mitral de esta etiología y ocasionar cambios hemodinámicos que generan TR, TS o su combinación. En la TS se prolonga el descenso de *y* en el pulso de la presión de RA.

Otro ejemplo de la enfermedad multivalvular reumática comprende la combinación de alteraciones de válvulas mitral y aórtica que se caracteriza a menudo por MS y AR. En MS aislada, la presión de precarga y diastólica de ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) disminuyen en función de la intensidad de la obstrucción del flujo de entrada. Sin embargo, si también se manifiesta AR aumenta el llenado y puede incrementarse la presión diastólica con base en las características de distensibilidad de la cavidad. El CO disminuye con grados progresivos de MS y por ello disminuirá el flujo de válvula transaórtica y disimulará la gravedad posible de la lesión de la válvula aórtica (AR, AS o la combinación de ambas). Como se expuso en párrafos anteriores, es especialmente peligroso el comienzo de AF en dichos pacientes. La pérdida de la sístole auricular asociado a la AF puede ocasionar reducción crítica del CO, incremento en las presiones diastólicas de las aurículas derecha e izquierda e incremento nocivo en la frecuencia cardiaca.

La MR funcional puede complicar la evolución de algunos pacientes de AS grave. Las valvas de la válvula mitral y las cuerdas tendinosas por lo común son normales. El reflujo depende de cambios en la geometría de LV (remodelación) y el movimiento sistólico anormal de las valvas en el contexto del incremento extraordinario de las presiones sistólicas de LV. La disminución de la poscarga excesiva por medio de AVR quirúrgica transcatéter en ocasiones, aunque no siempre, permite disminuir o eliminar MR. La persistencia de MR notable después de AVR se relaciona con una deficiente recuperación funcional y disminución de la supervivencia. Es muy difícil identificar a pacientes que pudieran beneficiarse del tratamiento concomitante de su MR funcional, en el momento de la AVR. Muchos cirujanos recomiendan reparar la MR funcional moderada o grave de forma simultánea a la AVR quirúrgica. Los casos significativos de MR primaria se tratan en forma sistemática con reparación o sustitución al momento de AVR.

En personas con AS y AR mixtas, la valoración de la estenosis valvular recibe la influencia de la magnitud del flujo regurgitante de la válvula. Como se incrementan las velocidades de flujo sistólico transvalvular en pacientes con AR con conservación de la función del LV, los gradientes de presión entre el LV y la aorta medidos con Doppler y la intensidad del soplo se incrementan más de lo esperado para el verdadero tamaño del orificio valvular sistólico, como se ha definido por planimetría. Sin corrección, la fórmula de Gorlin que depende de CO anterógrado (flujo transvalvular sistólico) y el gradiente medio de presión del área valvular, no es precisa en el marco de valvulopatía aórtica mixta. Consideraciones similares son válidas en el caso de pacientes de valvulopatía mitral mixta. La velocidad máxima de válvula mitral de la onda E Doppler (V_0) aumenta en el marco de MR grave, por el incremento del flujo diastólico precoz y posiblemente no refleje con precisión la contribución de la hipertensión de aurícula izquierda (LA, *left atrium*), provenientes de cualquier MS relacionada. Si la lesión dominante es AR o MR en personas con valvulopatía aórtica o mitral mixta, respectivamente, habrá dilatación de LV. Si predomina AS o MS, el tamaño de la cavidad de LV será normal o pequeño. A veces es difícil decidir si la lesión dominante es la estenosis o la insuficiencia en pacientes con valvulopatías mixtas, aunque con una valoración clínica integral y no invasiva por lo común se podrá esclarecer la situación para el tratamiento y vigilancia del paciente.

Las personas con AS significativa, una cavidad de LV no dilatada y con hipertrofia concéntrica no toleran la aparición repentina de insuficiencia aórtica como a veces acaece, por ejemplo, en la IE o después de AVR quirúrgica transcatéter (TAVR, *transcatheter AVR*) complicada por fuga paravalvular. El LV no distensible o rígido no está preparado para dar cabida a la carga volumétrica repentina y como consecuencia la presión diastólica de esa cavidad aumenta de manera rápida y la consecuencia es una insuficiencia cardiaca grave. Por tanto, la insuficiencia perivalvular es un factor importante de riesgo de muerte a corto o medio plazo después de AVR transcatéter. Entre las situaciones en que el LV tal vez no pueda dilatarse en respuesta a AR crónica (o MR) están la cardiopatía por radiación y en algunos pacientes la miocardiopatía que acompaña a la obesidad y la diabetes. Los ventrículos no distensibles y de pequeño tamaño están predispuestos a que la disfunción diastólica comience de forma más precoz y también a insuficiencia cardiaca relacionada a cualquier lesión ulterior de la función valvular.

SÍNTOMAS

Los pacientes con valvulopatía múltiple o mixta, en comparación con los que tienen una sola lesión valvular aislada, pueden presentar síntomas en una etapa relativamente más temprana en una evolución natural de su enfermedad. Los síntomas como la disnea de esfuerzo y la fatiga por lo común provienen de incremento de las presiones del llenado, disminución de CO o combinación de ambas. Las palpitaciones pueden denotar la presencia de AF e identificar valvulopatía mitral como componente importante del cuadro inicial incluso si no se sospechaba con anterioridad. El dolor retroesternal compatible con angina podría reflejar desigualdad en el aporte y la demanda de oxígeno de ventrículos izquierdo y derecho sobre el sustrato de hipertrofia y sobrecarga de presión volumétrica, a la cual se sobreañada (o no) coronariopatía. Los síntomas relacionados con insuficiencia de las cavidades derechas del corazón (plétora/timpanismo abdominal, edema) son manifestaciones tardías de enfermedad avanzada.

SIGNOS FÍSICOS

La afectación mixta de una sola válvula muy a menudo se manifiesta por soplos sistólico y diastólico y cada uno con los atributos esperados para la válvula en cuestión. En consecuencia, los pacientes con AS y AR presentarán de manera característica soplos mesosistólicos, en crescendo-decrescendo y aspirativos, diastólicos, soplos decrecientes en la base del corazón en el segundo espacio intercostal derecho y el borde esternal izquierdo, respectivamente. Muchas personas con AR significativa tienen soplos mesosistólicos del infundíbulo ventricular incluso sin que haya esclerosis/estenosis valvular y por ello hay que buscar otros signos de AS. Los soplos separados de AS y AR en ocasiones difícilmente se diferencian de los soplos continuos que surgen con el conducto arterioso persistente (PDA, *patent ductus arteriosus*) o la rotura del aneurisma del seno de Valsalva. En el caso de la valvulopatía aórtica mixta, el soplo sistólico debe terminar antes y no alargar o extender a su totalidad al segundo ruido cardiaco (S_2). El soplo relacionado con PDA se percibe mejor en la parte izquierda de la mitad superior del esternón. El soplo continuo que se percibe en la rotura del aneurisma del seno de Valsalva por lo común se advierte en primer lugar después de un episodio de dolor retrosternal agudo. Por lo común no se produce en personas con AS y AR congénitas mixtas el chasquido de expulsión precoz que suele definir la valvulopatía aórtica bicúspide. Como se expuso en párrafos anteriores, la intensidad y la duración de estos soplos separados recibe la influencia de la disminución de CO y el flujo transvalvular por la valvulopatía mitral coexistente. En sujetos con MS y MR aislados, entre los signos esperados estarían un soplo aspirativo, holosistólico y un retumbo mesodiastólico (con un chasquido de abertura o sin él) que se percibe mejor en el vértice del corazón. Es posible que el ritmo irregular del corazón en tales pacientes denote AF. Los signos de TS y TR imitarían los de MS y MR de las cavidades izquierdas del corazón, salvo los cambios previstos en los soplos con la respiración. Los soplos de la estenosis y la insuficiencia pulmonar se comportan de una forma direccionalmente similar a los de AS y AR. Es importante identificar los cambios dinámicos durante la respiración. En los **capítulos 38 y 261** se revisan los atributos específicos de tales soplos cardiacos.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En el electrocardiograma (ECG) se pueden observar signos de hipertrofia ventricular, auriculomegalia o ambos trastornos. Los signos ECG que denoten anormalidades de las cavidades derechas del corazón en pacientes con valvulopatía del lado izquierdo deben obligar a la valoración adicional en busca de hipertensión pulmonar, valvulopatía del lado derecho o ambos trastornos. La presencia de AF en individuos con valvulopatía aórtica puede ser una pista que denote la presencia de valvulopatía mitral que no había sido sospechada, en el contexto apropiado. Es posible revisar las radiografías de tórax en busca de signos de agrandamiento de cavidades cardiacas, calcificación de válvulas, anillos o ambas estructuras y cualquier anormalidad en la imagen de los vasos pulmonares. Esto último podría incluir agrandamiento de las arterias pulmonares, en su segmento principal

y en su zona proximal con hipertensión pulmonar y redistribución/ingurgitación de venas pulmonares, o líneas B de Kerley con grados crecientes de hipertensión de LA. El agrandamiento de la vena ácigos en la proyección frontal denota hipertensión de RA. Los datos radiográficos no esperados, con base en una lesión aislada o mixta de válvulas pueden reflejar otra valvulopatía.

La ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiogram*) es la modalidad de imagen más usada para el diagnóstico y definición de valvulopatías cardiacas múltiples, mixtas o de ambos tipos y a menudo detecta signos que no se habían sospechado sobre bases clínicas. A veces se necesita la ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) para la valoración más precisa de la anatomía valvular (de forma específica la válvula mitral) y si se considera que la IE es la causa del cuadro inicial. Los signos de TTE de particular interés incluyen los propios de la morfología y la función valvular, calcificaciones, tamaño de la cavidad, grosor de la pared ventricular, presión sistólica de PA estimada y las dimensiones de los grandes vasos que incluyen la base y la porción ascendente de la aorta y la porción ascendente de la aorta, PA y vena cava inferior. Las pruebas de esfuerzo (con ecocardiografía o sin ella) son útiles cuando el grado de limitación funcional señalado por el paciente no es explicado de manera adecuada por los signos de TTE realizada en el reposo. Se necesita una valoración integral de los signos clínicos y de TTE para identificar la lesión valvular dominante y establecer un plan adecuado de tratamiento y vigilancia. El curso natural suele recibir la influencia, en un grado relativamente mayor, de la lesión dominante.

La resonancia magnética cardiaca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) se utiliza para obtener datos anatómicos y fisiológicos adicionales si los de la ecocardiografía son insuficientes, pero tal método no es adecuado para la valoración de la morfología valvular. La CT cardiaca se ha utilizado para valorar estructuras intracardiacas en personas con IE complicada. Es esencial para la planificación del reemplazo valvular a través de catéter. La coronariografía por CT proporciona una alternativa no invasiva para la valoración de la anatomía de las arterias coronarias antes de la cirugía o de la intervención a través de catéter.

A veces se necesita la valoración hemodinámica con cateterismo de las cavidades derecha e izquierda del corazón para definir con mayor precisión las contribuciones individuales de cada lesión en personas con valvulopatía múltiple o mixta. Ésta se recomienda cuando existe discrepancia entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos en estudios no invasivos en pacientes sintomáticos. La medición de las presiones de PA y el cálculo de la resistencia vascular pulmonar (PVR, *pulmonary vascular resistance*) son útiles para orientar en la toma de decisiones clínicas en algunos subgrupos de pacientes como aquellos con valvulopatía mitral y tricuspídea avanzada. Es importante identificar cualquier contribución potencial a las manifestaciones clínicas de enfermedad vascular pulmonar. Debe prestarse atención a la valoración precisa del CO. La angiografía coronaria (si está indicada) se realiza como parte del procedimiento. Pocas veces se practica la ventriculografía con medio de contraste y la angiografía de grandes vasos.

TRATAMIENTO

Valvulopatía múltiple y mixta

El tratamiento de pacientes con valvulopatía múltiple o mixta puede ser muy difícil. Como se indicó en párrafos anteriores, es útil identificar la lesión valvular dominante y sobre esa base proceder al tratamiento y a las recomendaciones de vigilancia **(caps. 256-262)** y tener conciencia de las desviaciones a partir de la evolución prevista a causa de problemas provenientes de otra valvulopatía. Por ejemplo, la AF que aparece durante la evolución de una valvulopatía mitral puede precipitar insuficiencia cardiaca en pacientes con valvulopatía aórtica grave concomitante, que previamente era asintomática.

Los tratamientos médicos son escasos e incluyen diuréticos cuando así conviene para aliviar la congestión y anticoagulantes para evitar compliaciones cardioembólicas en personas con AF. Para tratar la hipertensión sistémica pueden necesitarse fármacos hipotensores que tal vez agraven las lesiones valvulares asociadas a insuficiencia en las cavidades izquierdas, por lo que es importante comenzar su uso y ajustar su dosis con gran cuidado. Por lo regular, en tal contexto no son eficaces los vasodilatadores pulmonares para disminuir PVR.

Son escasas las pruebas para esclarecer guías prácticas para decidir la intervención quirúrgica, valvular transcatéter o ambos métodos en personas con valvulopatía múltiple o mixta. Si existe una lesión clara y dominante, por ejemplo, en caso de una persona con AS grave y AR poco intensa las indicaciones para intervención son directas y cumplen con las recomendadas para pacientes de AS **(cap. 256)**. Sin embargo, en otros pacientes no hay tanta claridad y las decisiones respecto a la intervención deben basarse en varias consideraciones que incluyen las provenientes de la gravedad de la lesión, remodelación ventricular, capacidad funcional y presiones de PA. En este sentido, lo más importante es percatarse de que las personas con valvulopatías múltiples, mixtas o de ambos tipos pueden mostrar síntomas o signos limitantes de perturbaciones fisiológicas incluso con lesiones valvulares moderadas.

La cirugía de reemplazo de válvulas aórtica y mitral concomitante se acompaña de un riesgo de mortalidad perioperatoria significativamente mayor que el reemplazo de cualquiera de las dos válvulas solas y hay que considerar con gran cuidado la operación. La cirugía de doble reemplazo valvular por lo común se realiza para tratar valvulopatía grave (no reparable) en los dos sitios y para combinación de afectación grave en un sitio de enfermedad moderada en el otro y así evitar los peligros de una nueva operación en un lapso intermedio o tardío respecto a enfermedad progresiva en la válvula no operada. Además, la presencia de una prótesis en la posición aórtica restringe de manera notable la exploración quirúrgica en la válvula mitral original. La necesidad de reemplazo valvular doble también influye en la decisión respecto al tipo de prótesis (por ejemplo, mecánica en comparación con biológica).

La reparación de válvula tricúspide en casos de TR funcional moderada o grave en el momento de cirugía de una válvula del lado izquierdo en la actualidad se realiza muy a menudo, en especial si hay dilatación del anillo tricúspide (>40 mm). La adición de la reparación de la válvula tricúspide que por lo común consiste en colocación de un anillo de anuloplastia agrega poco tiempo o complejidad al método y es tolerado de manera satisfactoria. Por otra parte, una segunda cirugía para reparar (o reemplazar) la TR progresiva años después de la cirugía inicial de valvulopatía del lado izquierdo se acompaña de un riesgo de mortalidad perioperatoria relativamente grande. Es posible emprender la reparación de MR funcional moderada o grave en el momento de AVR por AS con un riesgo aceptable de muerte perioperatoria o alguna complicación mayor.

La presencia de MR moderada o grave en personas con MS reumática es una contraindicación para la valvulotomía mitral percutánea con globo (PMBV, *percutaneous mitral balloon valvotomy*). En forma similar, la presencia de AR notable en personas con AS las descalifica para la realización de valvulotomia aórtica percutánea con globo (PABV, *percutaneous mitral ballon valvotomy*). En pacientes con enfermedad mixta grave con AS y AR no suele llevarse a cabo TAVR. Se ha reportado el tratamiento con catéter de la AS grave (con TAVR) y de la MR funcional (con despliegue de un broche con contacto borde con borde). Se esperan más progresos en los tratamientos transcatéter de la valvulopatía múltiple y mixta.

LECTURAS ADICIONALES

Bolling SF: Tricuspid regurgitation after left heart surgery. J Am Coll Cardiol 64:2643, 2014.

Egbe AC *et al.*: Outcomes in mixed aortic valve disease. J Am Coll Cardiol 167:2321, 2016.

Magne J *et al.*: Pulmonary hypertension in valvular disease. JACC: Cardiovasc Imaging 8:83, 2015.

264 Cardiopatía congénita en el adulto

Anne Marie Valente, Michael J. Landzberg

PREVALENCIA

El número de adultos con cardiopatía congénita (CHD, *congenital heart disease*) que viven en Estados Unidos se calcula en al menos 1.4 millones; sólo algo más de uno de cada cinco tiene una forma compleja de CHD. En la mayoría de los adultos con CHD, el diagnóstico se hizo en la infancia, aunque en un porcentaje sustancial el defecto se reconoce en

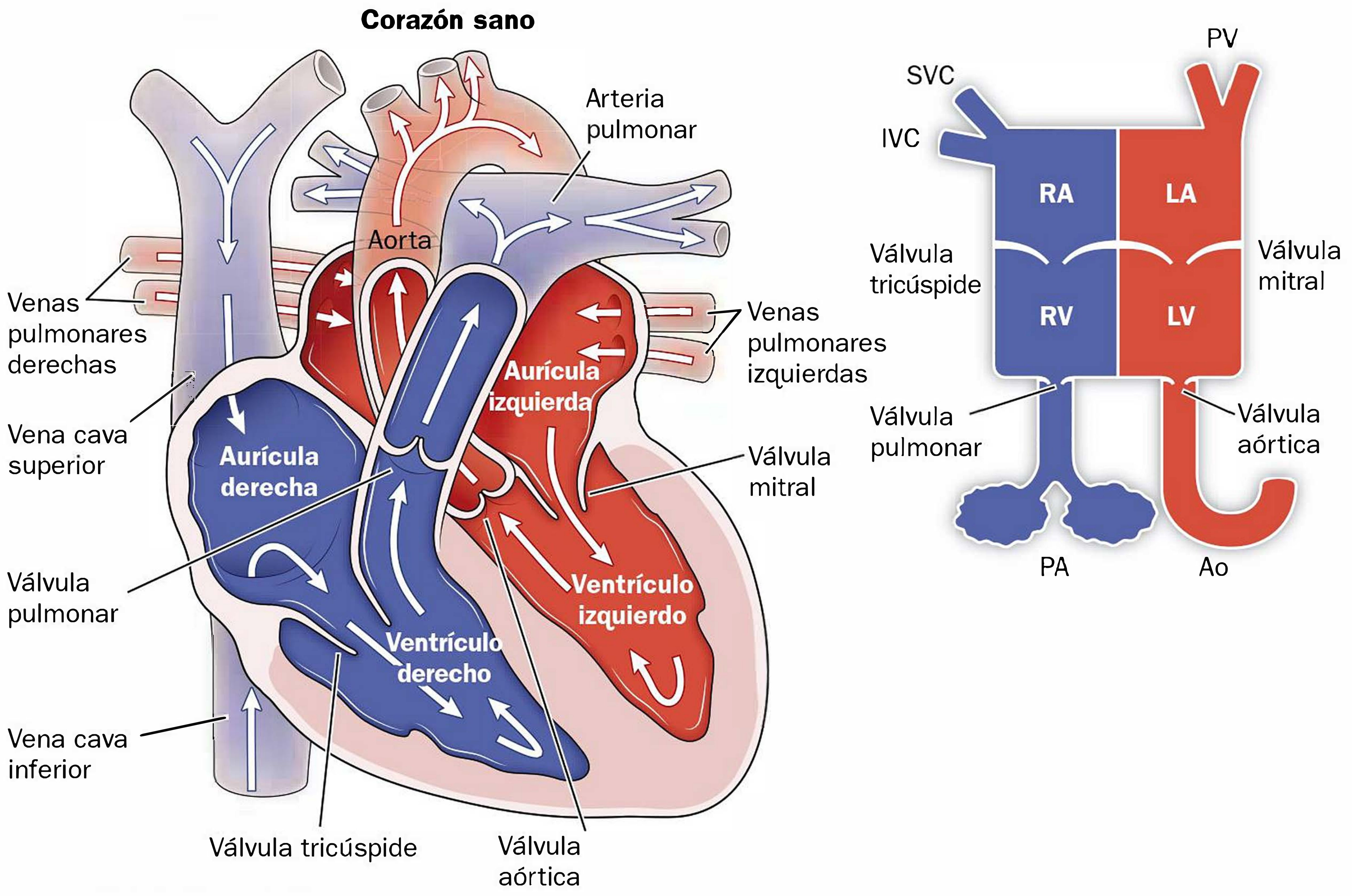


FIGURA 264-1 Corazón sano. La comprensión de la anatomía y fisiología cardiacas congénitas se facilita con el uso de diagramas de caja que presentan el paso del flujo sanguíneo entre los vasos sanguíneos y las cavidades cardiacas. El etiquetado (p. ej., nombres de estructuras, flechas para señalar la dirección del flujo, colores que representen la saturación de oxígeno, conexiones u obstrucciones, presiones de las cavidades o vasculares, saturaciones de oxígeno) ayudan a la representación. Ao, aorta; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; PA, arteria pulmonar; PV, venas pulmonares; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; SVC, vena cava superior.

la edad adulta. Se recomienda el seguimiento de por vida en coordinación o a cargo de médicos con experiencia en cardiopatía congénita del adulto (ACHD, *adult congenital heart disease*). En este capítulo se revisará el campo actual de la ACHD, con una introducción a la nomenclatura de la CHD y al desarrollo cardiaco. A esto le sigue un resumen de las lesiones más frecuentes en la CHD que pueden diagnosticarse en la edad adulta. Por último, se describen algunas de las lesiones frecuentes de CHD reparadas que se encuentran en los adultos. A lo largo del capítulo, como ayuda para comprender la anatomía y fisiología cardiacas congénitas, se incluyen figuras que representan el flujo sanguíneo entre los vasos y las cavidades cardiacas en varios trastornos (fig. 264-1).

PANORAMA CAMBIANTE DE LA CHD EN EL ADULTO

Una subespecialidad relativamente nueva en la enfermedad cardiovascular En la última década, el campo de la atención a los adultos con CHD (ACHD) ha crecido; se han comenzado varias iniciativas nacionales como un intento para estandarizar la atención. El *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* desarrollaron guías para la atención de adultos con CHD, publicados por primera vez en 2008. Estas guías enfatizan la necesidad de colaboración entre los médicos de atención primaria, cardiólogos y cardiólogos subespecialistas en ACHD. El conjunto de conocimiento y competencias médicas pertinentes a la ACHD combinado con el desarrollo de habilidades en coordinación con la atención compleja a lo largo de la vida médica de un paciente condujo en 2015 a los exámenes para certificación por el consejo en ACHD por parte del *American Board of Medical Subspecialties* y al establecimiento del requerimiento de un entrenamiento de subespecialidad por dos años en atención de la ACDH por parte del *Accreditation Council for Graduate Medical Education*. En relación temporal, la *Adult Congenital Heart Association* (ACHA) desarrolló un proceso para la acreditación del programa de atención a la ACHD basado en la estandarización de los componentes de infraestructura considerados necesarios para alcanzar los resultados de calidad para la ACDH.

CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA EL PACIENTE CON ACHD

Es posible que los adultos con CHD no reconozcan los cambios sutiles en su capacidad para el ejercicio, algunos de los cuales se relacionan con menor supervivencia; es posible que para cuando se identifican los síntomas ya existan cambios fisiológicos irreversibles. Por tanto, se recomienda que los pacientes con ACHD se sometan a valoraciones regulares para vigilancia de las secuelas anatómicas, hemodinámicas y electrofisiológicas posibles. Además, pueden surgir situaciones específicas en las que es prudente revisar la atención en consulta con un especialista en ACHD; a continuación se describen varias de ellas.

Cirugía no cardiaca Casi todos los adultos con CHD pueden clasificarse en etapa A (con riesgo) o grados más altos de insuficiencia cardiaca. Por tanto, los adultos con CHD pueden tener una reserva hemodinámica limitada ante la perfusión miocárdica o condiciones de carga alteradas; es posible que tengan disfunción orgánica subclínica que no se detecta con las pruebas de laboratorio estándar. Se recomiendan la valoración integral de especialistas múltiples y la revisión de la estrategia de atención antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos para los adultos con CHD. El cuadro 264-1 enlista las consideraciones orgánicas múltiples que deben considerarse en adultos con CHD durante la reanimación perioperatoria y la convalecencia. El tratamiento anestésico requiere conocimiento particular de anatomía; la consecuencia fisiológica de los defectos subyacentes; desempeño miocárdico y vascular; presencia y naturaleza de los procedimientos paliativos previos y cortocircuitos residuales; alteración de las vías ve-

CUADRO 264-1 Consideraciones orgánicas múltiples en pacientes con ACHD

Neurológicas	Mayor incidencia de apoplejías ocultas o evidentes
	Menor nivel de habilidades para la función ejecutiva
	Ansiedad, trastorno por estrés postraumático, depresión
	Trastornos psicosociales
Pulmonares	Enfermedad pulmonar restrictiva
	Enfermedad vascular pulmonar
Renales	Perfusión disminuida
Hepáticas	Fibrosis hepática
Vasculares periféricas	Insuficiencia venosa crónica aumentada
Linfáticas	Reabsorción alterada
Ortopédicas	Escoliosis
	Cifosis
Hematológicas	Anemia
	Coagulopatías

nosas o arteriales en la circulación, y estado de la fisiología orgánica no cardiovascular.

Embarazo Las mujeres con CHD deben recibir asesoría sobre los riesgos maternos y fetales antes de iniciar un embarazo; deben ser atendidas en instituciones con experiencia en el tratamiento de la CHD durante el embarazo. La valoración anterior a la concepción incluye antecedentes médicos detallados, con enfoque en la capacidad funcional de la mujer, relacionados de forma estrecha con los resultados maternos y fetales. El cuadro 264-2 enlista la clasificación de la Organización Mundial de la Salud sobre el riesgo durante el embarazo de las mujeres con cardiopatías; las mujeres con riesgo deben recibir una asesoría intensiva sobre los riesgos significativos de morbilidad y mortalidad durante el embarazo y el puerperio. Los cambios hemodinámicos fisiológicos normales del embarazo son considerables y ocurren en un periodo relativamente corto, además pueden superponerse en adultas con CHD. Es probable que las mujeres con ciertas formas de CHD, en particular las complicadas por presión elevada en la arteria pulmonar (PA), función ventricular disminuida o lesiones obstructivas del lado izquierdo sintomáticas no toleren estos cambios drásticos.

Es preciso revisar los medicamentos anteriores al embarazo para confirmar que son inocuos durante el embarazo. Deben considerarse las alternativas a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*), bloqueadores del receptor para angiotensina y bloqueadores del receptor para endotelina, ya que todos éstos son teratógenos y están contraindicados durante el embarazo por lo que deben suspenderse. Por lo general, la FDA utilizó un sistema de clasificación de cinco categorías (A, B, C, D, X) para indicar el potencial teratógeno de un fármaco; en diciembre de 2014, la FDA promulgó la *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (Regla de etiquetado para el embarazo y lactancia), que requiere la eliminación de estas categorías de todos los fármacos por prescripción y productos biológicos para seres humanos, con reemplazo por tres subsecciones integrales que proporcionan detalles sobre el uso del fármaco en mujeres embarazadas o en lactancia y en varones con capacidad reproductiva. Estas subsecciones sobre el embarazo incluyen los riesgos potenciales para el feto en desarrollo; modificaciones posológicas conocidas en el embarazo; efectos del momento y la duración de la exposición durante el embarazo; reacciones maternas adversas; efectos del fármaco en el trabajo de parto y parto; e información del registro de exposición al fármaco durante el embarazo, si existe. Las mujeres que requieren anticoagulación deben estar advertidas sobre las dificultades del control de la anticoagulación durante el embarazo; deben desarrollarse estrategias individualizadas. Se recomienda un ecocardiograma fetal entre las 18 y las 22 semanas de gestación cuando los padres tienen CHD. Además, tanto varones como mujeres con CHD deben recibir asesoría sobre el riesgo de esta patología en su descendencia.

CUADRO 264-2 Clasificación de la OMS modificada para cardiopatías en el embarazo

OMS I

- Estenosis pulmonar no complicada, pequeña o leve, conducto arterioso persistente, prolapso de la válvula mitral
- Lesiones simples reparadas con éxito (comunicación interauricular o interventricular, conducto arterioso persistente, drenaje venoso pulmonar con anomalía parcial)
- Latidos ectópicos auriculares o ventriculares aislados

OMS II (si por lo demás el sujeto está sano y sin complicaciones)

- Comunicación interauricular o interventricular no reparada
- Tetralogía de Fallot reparada
- La mayoría de las arritmias

OMS II-III (según el individuo)

- Daño ventricular izquierdo leve
- Miocardiopatía hipertrófica
- Cardiopatía en válvula nativa o hística no considerada OMS I o IV
- Síndrome de Marfan sin disección aórtica
- Aorta <45 mm en válvula aórtica bicúspide
- Coartación reparada

OMS III

- Válvula mecánica
- Ventrículo derecho sistémico
- Circulación de Fontan
- Cardiopatía cianógena (no reparada)
- Otra cardiopatía congénita compleja
- Dilatación aórtica 40-45 mm con síndrome de Marfan
- Dilatación aórtica 45-50 mm con válvula aórtica bicúspide

OMS IV (embarazo contraindicado)

- Hipertensión arterial pulmonar
- Disfunción ventricular sistémica grave (LVEF <30%, clase NYHA >II)
- Miocardiopatía periparto previa con cualquier daño residual de la función ventricular izquierda
- Estenosis mitral grave, estenosis aórtica sintomática grave
- Síndrome de Marfan con aorta dilatada >45 mm
- Dilatación aórtica >50 mm en válvula aórtica bicúspide
- Coartación aórtica nativa grave

TERMINOLOGÍA CONGÉNITA, DESARROLLO Y GENÉTICA

Nomenclatura congénita Una de las dificultades de la atención de adultos con CHD es la terminología inconsistente usada para describir las lesiones cardiacas congénitas. Se han propuesto varios sistemas de clasificación desde las descripciones iniciales de Maude Abbott, Maurice Lev y Jesse Edwards, hasta las caracterizaciones extensas de Stella y Richard Van Praagh, y Robert Anderson. En este capítulo se sigue un enfoque segmentario. El corazón está compuesto por varios segmentos que se analizan por separado antes de formular un diagnóstico integral. Los principales segmentos son las aurículas, los ventrículos y las grandes arterias, unidas por el conducto auriculoventricular y el cono (infundíbulo). En el corazón sano, el ventrículo derecho (RV, *right ventricle*) está hacia el lado derecho y se organiza de derecha a izquierda la entrada a la salida, mientras que el ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) está hacia el lado izquierdo y se organiza de la entrada a la salida de izquierda a derecha. Es importante determinar las alineaciones segmentarias, es decir, qué drena y hacia dónde. Por ejemplo, en el corazón sano la aurícula derecha (RA, *right atrium*) está alineada con el RV y el LV con la aorta. Por último, se describen las conexiones segmentarias, la manera en que los segmentos adyacentes se relacionan entre sí. Por ejemplo, en el corazón sano la PA está conectada con el RV mediante un cono muscular completo (infundíbulo), mientras que la aorta está conectada con el LV por continuidad fibrosa aórtico-mitral (sin un cono completo). La alineación y la conexión son conceptos diferentes y ambos son importantes, sobre todo en defectos complejos.

Desarrollo cardiaco El corazón comienza a formarse en la tercera semana de gestación; está formado casi del todo para la octava semana. Las células precardiacas mesodérmicas migran para formar las semilunares cardiacas (campos cardiacos primarios) en el mesodermo de la placa lateral anterior, que luego se unen para formar un tubo cardiaco lineal primario mediante el cierre ventral del embrión. Las células del segundo campo cardiaco continúan su proliferación fuera del corazón y se agregan al tubo cardiaco durante la embriogénesis, contribuyen a las aurículas, al RV y a la vía de salida. Además, las células de la cresta neural cardiaca migran al corazón en desarrollo en la quinta a sexta semanas y son esenciales para la tabicación del flujo de salida, la formación de las válvulas semilunares y el desarrollo del patrón de los arcos aórticos. Una vez formado, el tubo cardiaco crece y se alarga con la adición de células del segundo campo cardiaco. Los extremos del tubo cardiaco están relativamente fijos por el saco pericárdico, de manera que conforme se alarga, debe plegarse; en la gran mayoría de los corazones, el asa cae a la derecha (asa en D). La elongación adicional empuja la parte intermedia del tubo (futuros ventrículos) hacia abajo o caudal a la vía de entrada, lo que establece la relación normal entre aurículas y ventrículos. El crecimiento adicional empuja la vía de salida en dirección medial y se relaciona con la rotación de la vía de salida; ambos procesos son esenciales para la alineación normal del flujo de salida. Por último, la parte proximal de la vía de salida se incorpora en el RV, lo que acorta la vía de salida en relación con su rotación adicional. Mientras ocurre esta remodelación, la vía de salida se divide con un tabique bajo la influencia de las células de la cresta neural cardiaca. La tabicación avanza en sentido distal a proximal, culmina con la formación y la muscularización septal de la vía de salida infundibular o muscular, que se inserta en el cojinete endocárdico superior en el borde derecho del orificio de la vía de salida, lo que establece una pared en la aorta hacia el LV por el orificio de la vía de salida y la PA directamente hacia el RV.

Consideraciones genéticas La CHD es el defecto congénito más frecuente; cada vez se reconocen más factores etiológicos, aunque a menudo se especula que es multifactorial. Los niños que nacen con trisomía 21

tienen una probabilidad del 50% de tener una CHD, por lo general defectos en el conducto auriculoventricular. Los defectos conotroncales se relacionan con varias anormalidades cromosómicas, en particular una deleción en el cromosoma 22q11 (síndrome de DiGeorge). Los indicios ecocardiográficos que sugieren esta relación en pacientes con un defecto conotroncal incluyen un cayado aórtico derecho o arteria subclavia anormal. Es posible que muchos adultos con defectos conotroncales no se hayan realizado una prueba para síndrome de DiGeorge. Es importante identificar este trastorno, ya que puede acompañarse de diversos trastornos psiquiátricos y alteraciones en la función cognitiva que podrían quedar sin tratamiento. Los pacientes con síndrome de Noonan a menudo tienen displasia de la válvula pulmonar, además de anomalías faciales y linfáticas. Varios defectos en genes específicos se han relacionado con el síndrome de Noonan, en particular PTPN11. Los adultos con síndrome de Williams (deleción 7q11.23) a menudo tienen estenosis aórtica supravalvular y arteriopatía difusa, con una personalidad "semejante a un coctel" e hipercalcemia. Los análisis del genoma completo tienen cada vez más importancia en individuos con CHD.

CHD DIAGNOSTICADA EN LA EDAD ADULTA

Dilatación cardiaca derecha La dilatación del lado derecho del corazón tiene muchas causas **(cuadro 264-3)**; éstas incluyen anomalías valvulares congénitas (como anomalía de Ebstein o insuficiencia pulmonar), anomalías miocárdicas intrínsecas del RV (displasia RV arritmógena, anomalía de Uhl) o lesiones con cortocircuito proximales a la válvula tricúspide. Las imágenes cardiacas son cruciales para identificar la etiología de la dilatación cardiaca derecha; es esencial el conocimiento de la anatomía y fisiología de las diversas lesiones con cortocircuito.

Comunicación interauricular Una de las causas más frecuentes de dilatación cardiaca derecha es la presencia de una comunicación interauricular (ASD, *atrial septal defect*, **fig. 264-2*A***). Los orificios intracardiacos permiten el paso de sangre entre las cavidades o espacios con base en la resistencia relativa, propulsión y patrones de flujo. Los pacientes con ASD grandes a menudo se presentan en la infancia; sin embargo, muchas ASD se descubren hasta la vida adulta. La fisiología predominante de una ASD es la de un cortocircuito "de izquierda a derecha" (flujo de la sangre venosa pulmonar, oxigenada, hacia las cavidades o vasos venosos sistémicos, desoxigenados). La magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha determina la cantidad de carga de volumen sobre el lado derecho del corazón y depende del tamaño del defecto, así como de las propiedades diastólicas del corazón. Conforme los pacientes envejecen, varios factores, como la diabetes mellitus, hipertensión sistémica y aterosclerosis, contribuyen a disminuir la distensibilidad de las cavidades cardiacas izquierdas y también a aumentar el cortocircuito de izquierda a derecha y los síntomas. El signo típico en la exploración física es la división fija y amplia del segundo ruido cardiaco, por la expulsión prolongada del RV y el aumento de la capacitancia de la PA, lo que a su vez retrasa el cierre de la válvula pulmonar. El electrocardiograma (ECG) superficial a menudo muestra un bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His. Cuando hay síntomas, los más frecuentes incluyen intolerancia al ejercicio, arritmia y disnea de esfuerzo. No es infrecuente que se detecte la ASD en los adultos de manera incidental durante la valoración por otros problemas concomitantes. La dilatación cardiaca derecha, sin una causa alternativa, en presencia de ASD no reparado se considera un riesgo para la progresión hacia la insuficiencia cardiaca derecha sintomática, arritmias auriculares y posible desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (si es que no existe ya). Por tanto, a un paciente con ASD y dilatación cardiaca derecha, sobre todo con síntomas atribuibles a esto, se le debe ofrecer el cierre de la ASD. La enfermedad vascular pulmonar que conduce a la hipertensión pulmonar se desarrolla hasta en 10% de los pacientes con ASD no reparado; el síndrome de Eisenmenger (ES, *Eisenmenger syndrome*) es una complicación rara (véase más adelante). El tratamiento de los pacientes con ASD e hipertensión pulmonar concomitantes debe coordinarse con expertos en ACHD e hipertensión pulmonar.

La **figura 264-2*B*** ilustra las localizaciones de varias ASD. El tipo más frecuente es la ASD *secundum*, que es un defecto o una deficiencia real en el tabique interauricular, en la región de la fosa oval. Esto debe diferenciarse de la persistencia de la ventana oval (PFO, *patent foramen ovale*), que es la permeabilidad persistente de la válvula de solapa de la fosa oval (no relacionada con dilatación cardiaca derecha); existe hasta en 25% de los adultos. Las ASD *secundum* a menudo pueden cerrarse con dispositivos oclusores colocados por vía percutánea. Sin embargo, ciertos determinantes anatómicos hacen que el cierre percutáneo sea menos favorable, como los defectos grandes, bordes de tejido insuficientes alrededor del defecto y la presencia concomitante de venas pulmonares anómalas. Una ASD *primum* es una deficiencia en la porción del conducto AV del tabique auricular; la ASD *primum* siempre se acompaña con desarrollo irregular de las válvulas AV, por lo general con una hendidura en la válvula mitral. Un defecto en el seno coronario es raro e implica una abertura entre el seno coronario y la aurícula izquierda. Un defecto en el seno venoso no es un defecto en el tabique interauricular, sino un defecto que puede ser entre la unión vena cava superior-aurícula derecha y una o ambas venas pulmonares superiores o, menos a menudo, entre la unión de la vena cava inferior con la aurícula y las venas pulmonares inferiores derechas. El cierre quirúrgico es necesario para las ASD *primum*, defectos del seno venoso y defectos septales del seno coronario.

Retorno venoso pulmonar anómalo parcial El retorno venoso pulmonar anómalo parcial (PAPVR, *partial anomalous pulmonary venous return*) se descubre en ocasiones en adultos con dilatación cardiaca derecha o, de manera incidental, en imágenes transversales **(fig. 264-3)**. Existen varias conexiones anómalas posibles, la más frecuente es una vena pulmonar superior izquierda que se conecta con una vena vertical ascendente con el tronco braquiocefálico venoso o una vena pulmonar superior derecha que drena en la vena cava superior. En este último caso, debe ponerse mucha atención para asegurar que no haya un defecto concomitante en el seno venoso. Puede haber hipertensión pulmonar concomitante, pero es infrecuente. Es posible que no haya síntomas; la decisión de reparar con el PAPVR debe tomar en cuenta las variaciones anatómicas, la ventilación y perfusión pulmonares, la respuesta hemodinámica al cortocircuito, los síntomas y la experiencia quirúrgica.

Anomalía de Ebstein La anomalía de Ebstein **(fig. 264-4)** es resultado de la falta embrionaria de deslaminación o "pelado" de la válvula tricúspide del miocardio ventricular, lo que causa la adherencia de las valvas al miocardio subyacente. Esto ocasiona una amplia variedad de anormalidades, que incluyen desplazamiento apical y posterior del anillo valvular tricuspídeo dilatado, dilatación de la parte "auriculizada" del RV y fenetraciones, redundancia y fijación casi siempre de la valva anterior de la válvula tricúspide. Por lo general, la válvula tricúspide malformada es insuficiente, aunque en ocasiones es estenótica. La presentación clínica de la anomalía de Ebstein en el adulto depende de varios factores, incluida la magnitud de la distorsión de la válvula tricúspide, el grado de insuficiencia tricuspídea (TR, *tricuspid regurgitation*), presión auricular derecha y presencia de un cortocircuito auricular. La exploración física de un paciente con anomalía de Ebstein varía según la gravedad del trastorno. En los casos más graves, el primer ruido cardiaco puede estar dividido y el segundo componente del primer ruido puede tener un carácter de chasquido distintivo (conocido como signo de la vela por la redundancia de la valva anterior de la válvula tricúspide). Los pacientes con TR considerable pueden tener ondas "v" prominentes en las pulsaciones venosas yugulares; sin embargo, este signo a menudo está ausente por la distensibilidad auricular derecha anormal. El ECG a menudo es anormal, con crecimiento de la aurícula y ventrículo derechos. Hasta 20% de los pacientes tiene evidencia de preexcitación ventricular (patrón de Wolff-Parkinson-White). El tratamien-

CUADRO 264-3 Etiologías congénitas de dilatación cardiaca derecha
Trastorno congénito de la válvula tricúspide
Displasia valvular tricuspídea con insuficiencia
Anomalía de Ebstein
Insuficiencia valvular pulmonar congénita
Hipertensión arterial pulmonar
Anormalidades miocárdicas
Miocardiopatía RV arritmógena
Anomalía de Uhl
Lesiones con cortocircuito
Retorno venoso pulmonar con anomalía parcial
ASD *primum*
ASD *secundum*
Defecto en seno venoso
Defecto septal en el seno coronario
Defecto de Gerbode (cortocircuito LV-RA)
Fístula de arteria coronaria a la RA, CS
Cortocircuitos residuales posoperatorios

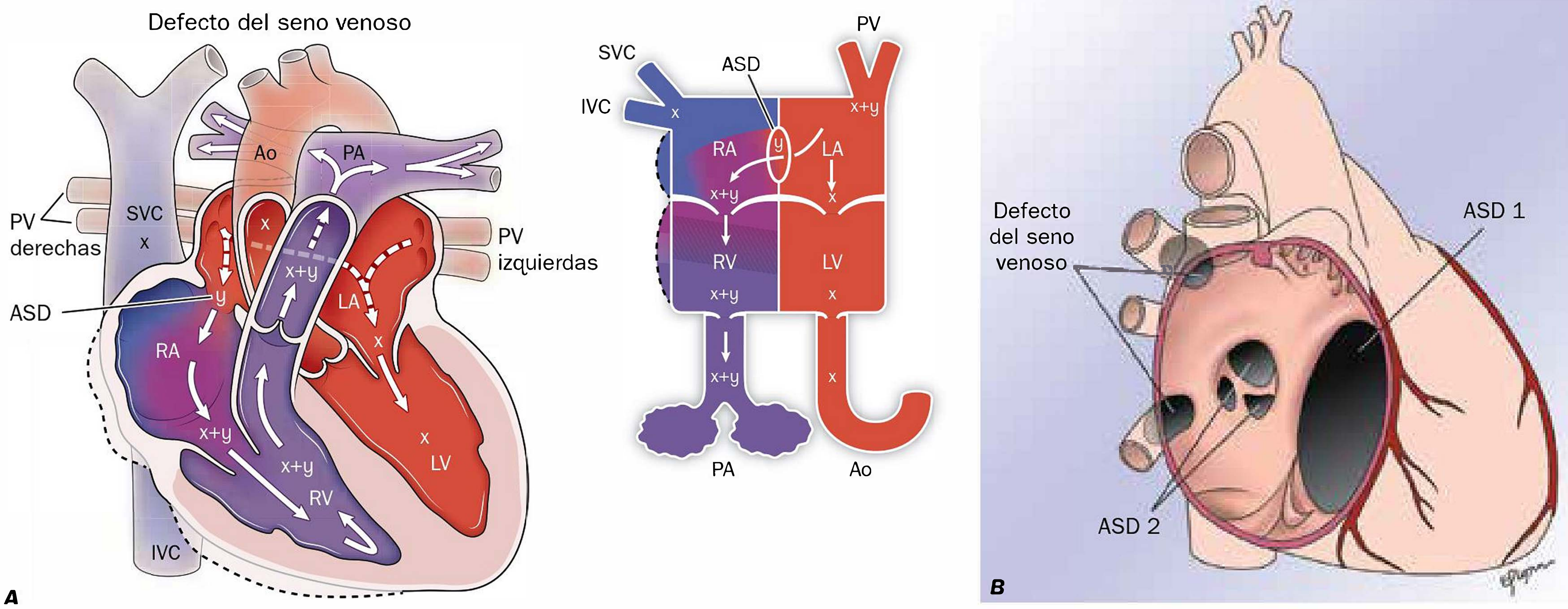


FIGURA 264-2 ***A.*** Comunicación interauricular. En presencia de comunicación interauricular, la diferencia en la distensibilidad entre (RA + RV) y la de (LA + LV), combinada con el tamaño del defecto mismo, permite un "cortocircuito" del flujo ("y") de sangre "roja" (oxigenada) del lado izquierdo del corazón al lado derecho (desoxigenada). El retorno venoso sistémico de sangre desoxigenada pura ("x") aumenta por la sangre desviada oxigenada ("y") para incrementar el volumen sanguíneo ("x + y") en la RA, RV y el flujo sanguíneo total a los pulmones. Si el volumen o las secuelas de la sangre desviada son suficientes, la RA y el RV se dilatan (*líneas punteadas*) y pueden aparecer arritmias o disnea (y en ocasiones hipertensión pulmonar). Ao, aorta; ASD, comunicación interauricular; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; PA, arteria pulmonar; PV, venas pulmonares; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; SVC, vena cava superior. ***B.*** Representación diagramática de la localización de varios defectos septales auriculares. ASD 1, comunicación interauricular *primum*; ASD 2, comunicación interauricular *secundum*. *(Reimpresa a partir de P Libby [ed]: Essential Atlas of Cardiovascular Disease. New York, Springer, 2009.)*

to quirúrgico incluye reparación o reemplazo de la válvula tricúspide, cierre de cualquier defecto al nivel auricular y procedimientos para ablación de arritmias.

Lesiones con cortocircuito que causan dilatación cardiaca izquierda Los cortocircuitos intracardiacos o los pasajes intravasculares encontrados debajo del nivel de la válvula tricúspide causan dilatación cardiaca izquierda. Los dos principales tipos de cortocircuitos congénitos que producen dilatación cardiaca izquierda son la comunicación interventricular (VSD, *ventricular septal defect*; **fig. 264-5*A***) y el conducto arterioso persistente (PDA, *patent ductus arteriosus*; **fig. 264-6**).

Las comunicaciones interventriculares (VSD) Son la anomalía congénita más frecuente identificada al nacer, pero representan sólo cerca del 10% de la CHD en el adulto por la elevada tasa de cierre espontáneo de las VSD pequeñas durante los primeros años de vida. Las VSD grandes casi siempre causan síntomas de insuficiencia cardiaca y crecimiento somático deficiente; por lo general se cierran antes de la adultez. Existen varios sistemas de clasificación para las VSD. La **figura 264-5*B*** ilustra varias localizaciones de las VSD; el sitio más frecuente es en el tabique membranoso (también llamados defectos perimembranosos o de salida). Los defectos musculares que persisten hasta la edad adulta a menudo están limitados por presión y flujo; no tienen consecuencias hemodinámicas significativas. Los defectos del conducto auriculoventricular, también llamados defectos de entrada, se localizan en el pilar del corazón y se relacionan con anomalías de las valvas de las válvulas auriculoventriculares. Los defectos subpulmonares, también denominados defectos septales del cono, a menudo se

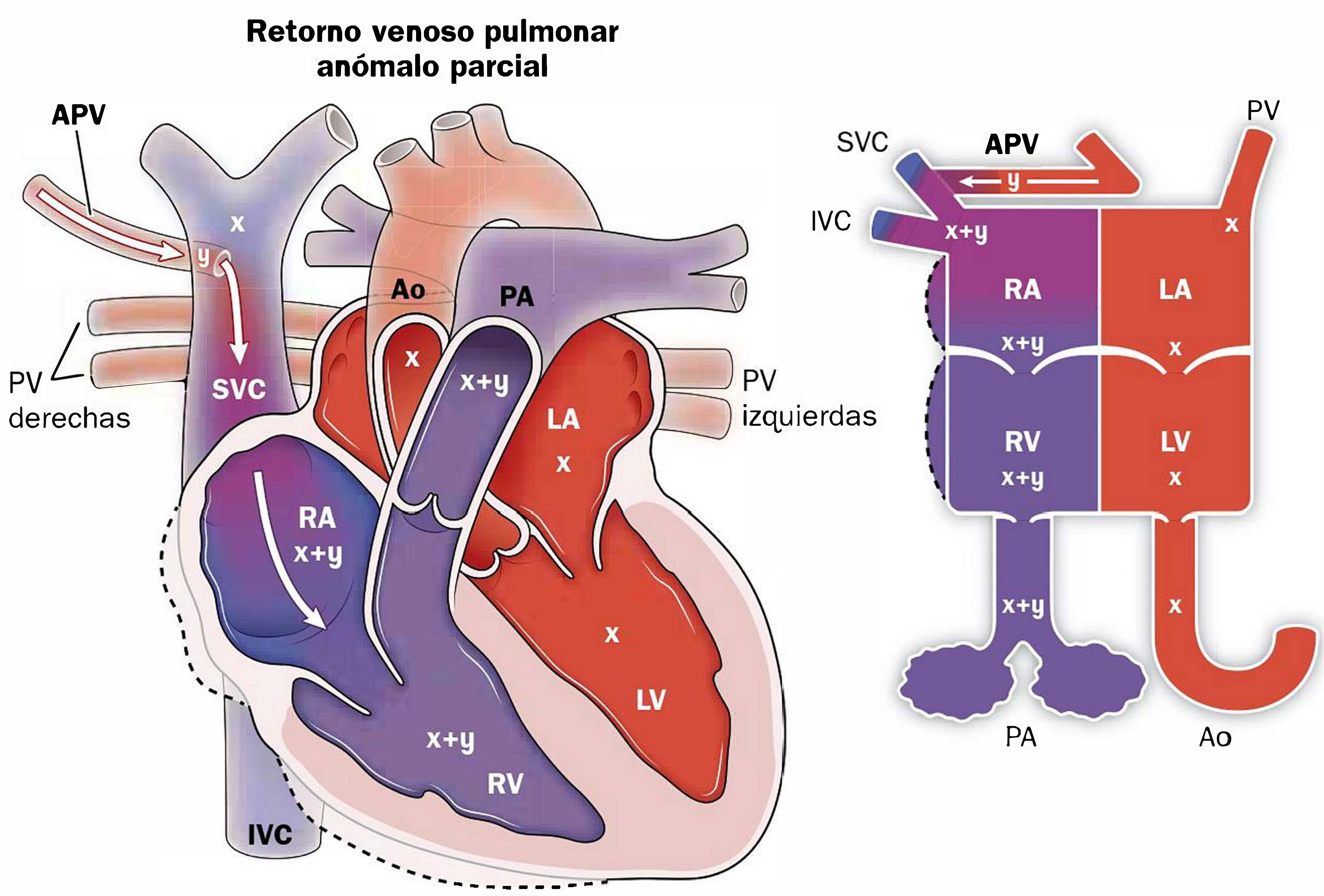


FIGURA 264-3 Retorno venoso pulmonar anómalo parcial. En presencia de una vena pulmonar con drenaje anómalo (casi siempre a una vena sistémica como el tronco braquiocefálico izquierdo, SVC o raras veces a la IVC), se produce un "cortocircuito" obligado del flujo ("y") de sangre "roja" (oxigenada) de la vena pulmonar afectada al corazón derecho (desoxigenado). El retorno venoso sistémico de sangre desoxigenada pura ("x") aumenta por la sangre oxigenada desviada ("y") para elevar el volumen de sangre ("x + y") en la SVC, RA, RV y el flujo sanguíneo total a los pulmones. Si el volumen o las secuelas de la sangre desviada son suficientes, la RA y el RV se dilatan (*líneas punteadas*), o puede desarrollarse disnea. Ao, aorta; APV, vena pulmonar anómala; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; PA, arterias pulmonares; PV, venas pulmonares; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; SVC, vena cava superior.

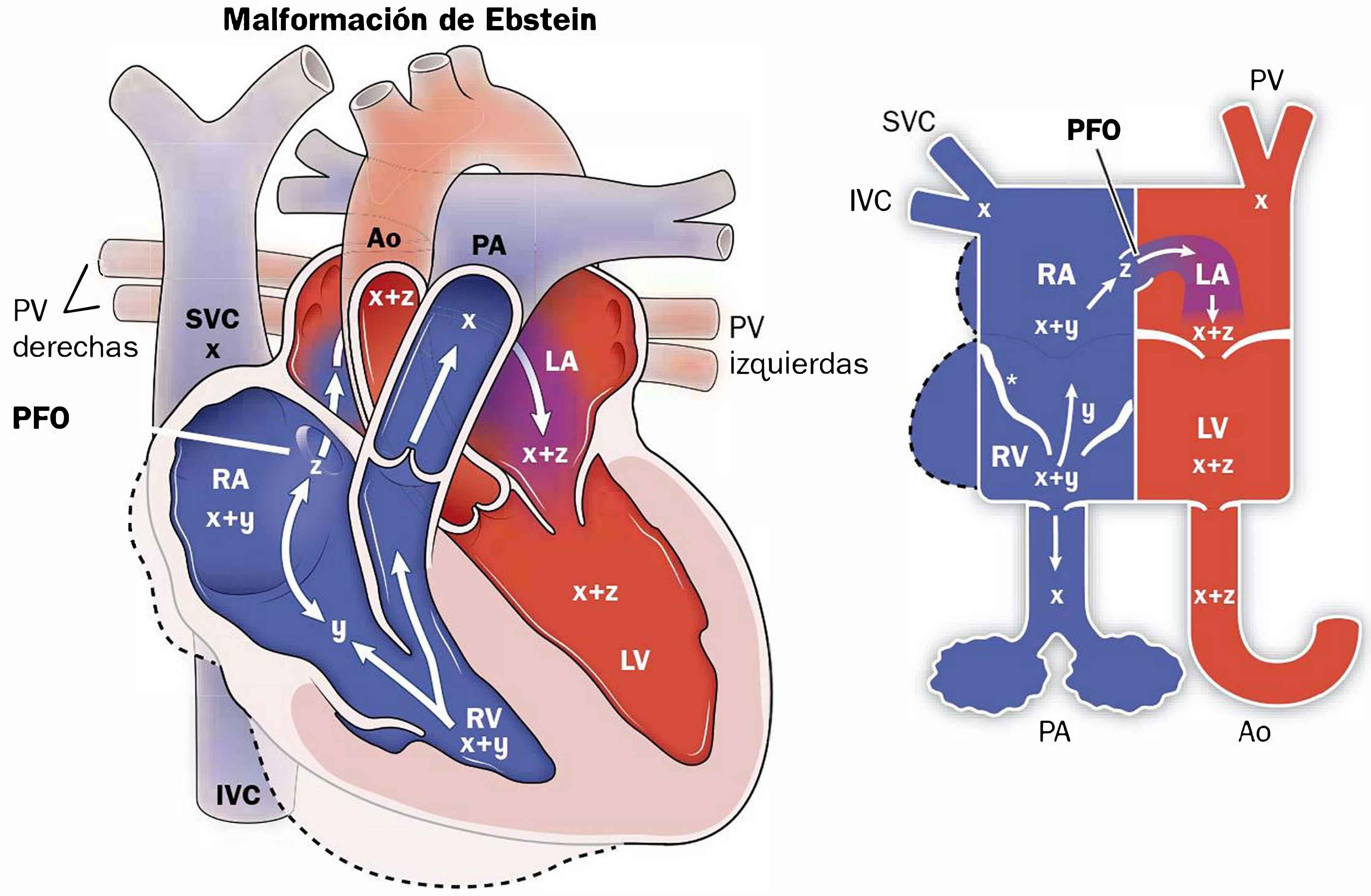


FIGURA 264-4 Malformación de Ebstein. En presencia de la anomalía de Ebstein, las valvas de la válvula tricúspide pueden ser redundantes, fenestradas y semejantes a una vela (casi siempre se observa en la valva anterior*), o adheridas al miocardio subyacente con desplazamiento apical de los componentes no adheridos (por lo general las valvas septal y posterior). La localización y grado de coaptación de la valva son variables y explican los grados variables de insuficiencia tricuspídea, cambio de la válvula tricúspide funcional anterior del anillo anatómico hacia el ventrículo derecho, "auriculización" del ventrículo derecho y por lo general, angulación de la válvula tricúspide hacia la vía de salida del RV. Puede haber dilatación de la RA y el RV (*líneas punteadas*) por los efectos del volumen combinado por el retorno venoso sistémico ("x") y el flujo regurgitante tricuspídeo ("y"). La PFO es frecuente; la agravación de la distensibilidad y el aumento de la presión en la RA respecto a la LA puede conducir a un cortocircuito creciente de "derecha a izquierda" (desoxigenada a oxigenada) y cianosis. Es probable que la función miocárdica RV sea anormal. Ao, aorta; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; PA, arterias pulmonares; PFO, ventana oval permeable; PV, venas pulmonares; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; SVC, vena cava superior; *, valva anterior de la válvula tricúspide.

acompañan de prolapso de la cúspide coronaria derecha e insuficiencia aórtica. El resultado para adultos con VSD pequeñas sin evidencia de dilatación ventricular o hipertensión pulmonar suele ser excelente.

Conducto arterioso persistente El PDA discurre entre el istmo aórtico y el origen de una de las ramas de la arteria pulmonar. Los PDA pequeños a menudo son silenciosos en la auscultación y no producen cambios hemodinámicos. El soplo típico se escucha mejor justo debajo de la clavícula izquierda; por lo general se extiende desde la sístole hasta después del segundo ruido cardiaco hasta la diástole, lo que refleja la turbulencia del flujo y el gradiente entre la aorta y las arterias pulmonares (causando un cortocircuito de izquierda a derecha). Los PDA grandes causan dilatación cardiaca izquierda y pueden producir un aumento crónico de la resistencia vascular pulmonar, incluida la posibilidad de ES.

CHD MODERADA Y COMPLEJA

Tetralogía de Fallot La tetralogía de Fallot (TOF, *tetralogy of Fallot*) es la forma más frecuente de CHD cianótica; ocurre en 0.5 por 1 000 nacidos vivos. Incluye lo que podría ser una desviación singular del tabique

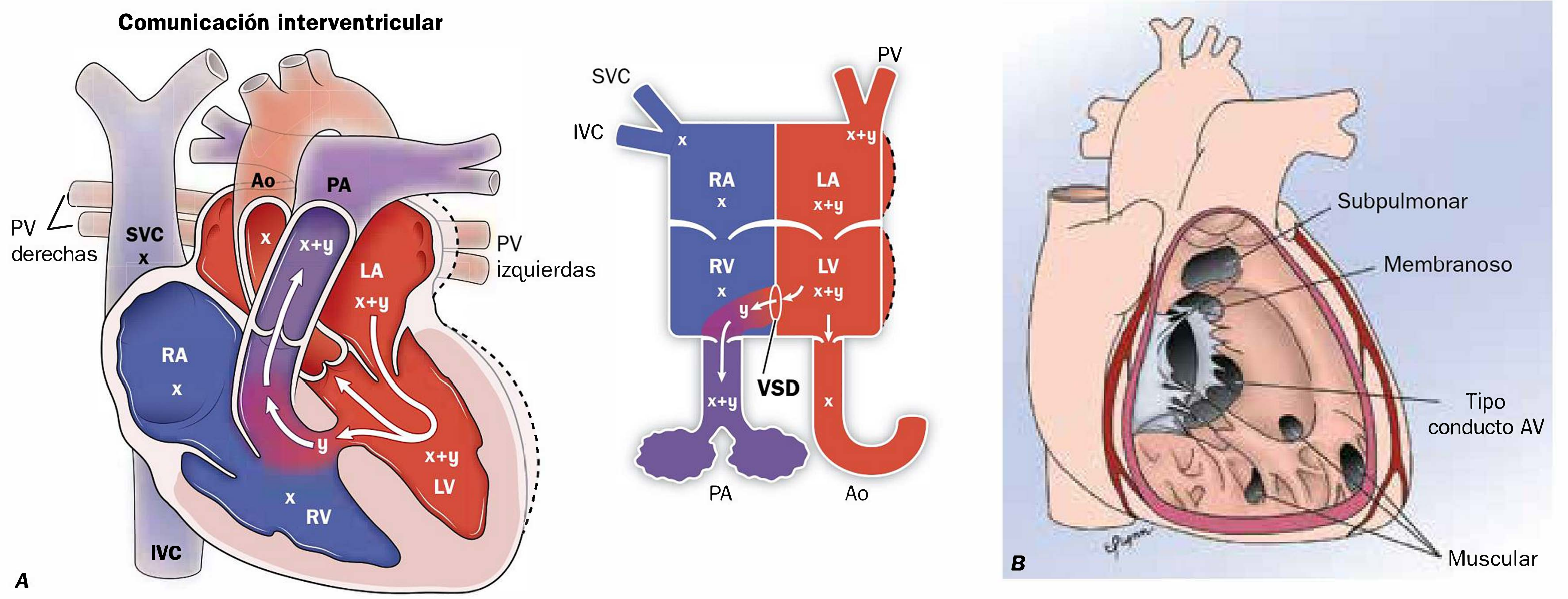


FIGURA 264-5 ***A.*** Comunicación interventricular. En presencia de comunicación interventricular, la diferencia en la presión y la resistencia al flujo de salida en la sístole (y la diferencia en la distensibilidad en la diástole) entre el RV y el LV, combinada con el tamaño del defecto mismo, permiten un "cortocircuito" del flujo ("y") de sangre "roja" (oxigenada) del lado izquierdo del corazón al lado derecho (desoxigenada). El retorno venoso sistémico de sangre desoxigenada pura ("x") aumenta por la sangre oxigenada desviada ("y") y aumenta el volumen de sangre ("x + y") que pasa por la vía de salida del RV hacia los pulmones, así como en la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo. Si el volumen o las secuelas de la sangre desviada son suficientes, la LA y el LV se dilatan (*líneas punteadas*), y puede haber arritmias o disnea (y a veces hipertensión pulmonar). Ao, aorta; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; PA, arterias pulmonares; PV, venas pulmonares; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; SVC, vena cava superior; VSD, comunicación interventricular. ***B.*** Representación diagramática de la localización de varias comunicaciones interventriculares. AV, auriculoventricular. *(Reimpresa con autorización de Emily Flynn McIntosh, ilustradora.)*

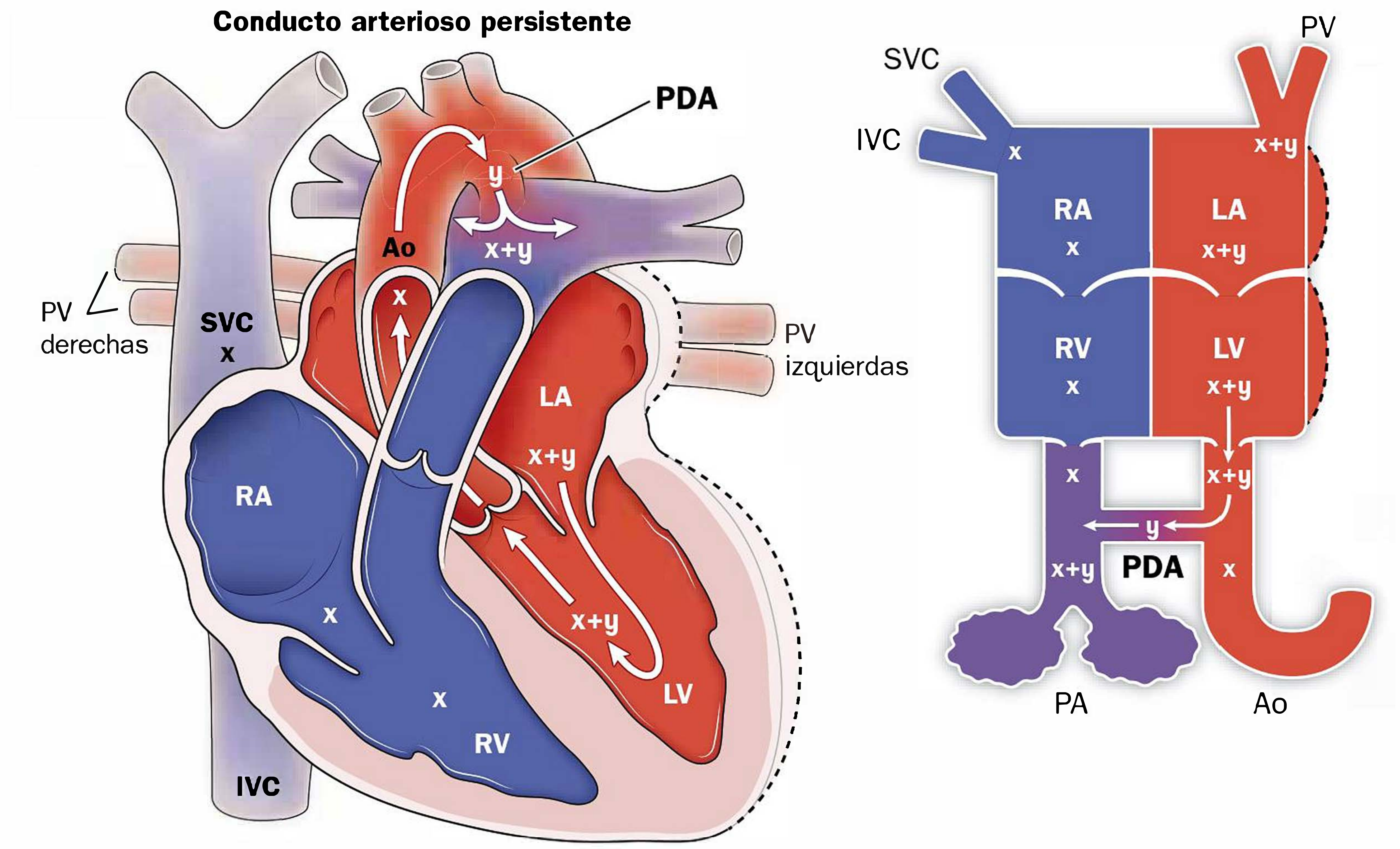


FIGURA 264-6 Conducto arterioso permeable. En presencia de un conducto arterioso permeable, la diferencia en la presión y la resistencia en la sístole y la diástole entre las arterias pulmonares y la aorta, combinada con el tamaño del conducto mismo, permiten un "cortocircuito" de flujo ("y") de sangre "roja" (oxigenada) de la aorta a las arterias pulmonares (desoxigenada). El retorno venoso sistémico de sangre desoxigenada pura ("x") aumenta por la sangre oxigenada desviada ("y") para aumentar el volumen sanguíneo ("x + y") en los pulmones, la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y a través de la válvula aórtica. Si el volumen o las secuelas de la sangre desviada son suficientes, la LA y el LV se dilatan (*líneas punteadas*); puede haber arritmias o disnea (y en ocasiones hipertensión pulmonar). Ao, aorta; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; PA, arterias pulmonares; PDA, conducto arterioso permeable; PV, venas pulmonares; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; SVC, vena cava superior.

anterior a la altura del cono que causa obstrucción de la vía de salida ventricular derecha (RVOT, *right ventricular outflow tract*), un VSD, hipertrofia ventricular derecha y aorta antepuesta **(fig. 264-7*A*, *B*)**. La TOF tiene un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, desde pacientes que sólo tienen estenosis pulmonar leve hasta aquellos con atresia pulmonar completa (TOF/PA). Las estrategias quirúrgicas actuales incluyen reparación en la lactancia **(fig. 264-7*C*)**; sin embargo, es posible que muchos adultos se hayan sometido primero a procedimientos paliativos (cortocircuitos de Blalock-Taussig, de Potts, de Waterson) antes de la reparación completa. El objetivo de la reparación quirúrgica es aliviar la estenosis pulmonar y cerrar el VSD. Hasta 7% de los pacientes con TOF tienen una arteria coronaria anormal, por lo general una arteria coronaria descendente anterior izquierda anómala que nace en la cúspide coronaria derecha. Los pacientes con una coronaria anormal y aquellos con TOF/PA pueden requerir un conducto RV a PA.

Los adultos con TOF reparada a menudo tienen secuelas hemodinámicas que ameritan una nueva intervención en la vida adulta **(cuadro 264-4)**. La insuficiencia pulmonar es frecuente después de la reparación de la TOF; por lo general se relaciona con dilatación RV. La cuantificación exacta del tamaño, función y masa del RV es muy importante en los adultos después de la reparación de la TOF, ya que la dilatación, disfunción e hipertrofia del RV se relacionan con resultados adversos en estos pacientes. También es posible que estos sujetos tengan obstrucción residual de la RVOT, la cual puede ocurrir debajo de la válvula pulmonar, al nivel de la válvula, arriba de ésta o en una rama arterial pulmonar. Siempre se usa la imagen por resonancia magnética cardiaca en la vigilancia de estos pacientes. La disfunción ventricular izquierda existe al menos en 20% de los adultos con TOF reparada, sobre todo aquellos en los que la reparación se hizo a una edad más avanzada, que presentaron cortocircuitos paliativos previos o que tenían disfunción RV concomitante.

Conforme los pacientes envejecen con TOF reparada, las arritmias auriculares y ventriculares son cada vez más frecuentes. Una duración de QRS de 180 ms o más en el ECG en reposo se relaciona con mayor riesgo de taquicardia ventricular y muerte súbita en esta población de pacientes. En un estudio de seguimiento prospectivo de 144 adultos con TOF reparada, la supervivencia a los 40 años era del 72%, pero con sólo una supervivencia acumulativa sin incidentes del 25%. Estos incidentes incluyen la necesidad de una nueva intervención (más a menudo reemplazo de la válvula pulmonar, PVR [*pulmonary valve replacement*]), arritmias sintomáticas e insuficiencia cardiaca.

La intervención necesaria con mayor frecuencia en un paciente con TOF reparada es un PVR. Sin embargo, aún se desconoce cuál es el momento óptimo para el PVR en estas personas. Aunque está demostrado que el PVR reduce los volúmenes ventriculares derechos y produce una mejoría subjetiva en los síntomas, no se ha demostrado que mejore la fracción de expulsión o que se acompañe de menos resultados adversos, como las arritmias ventriculares o la muerte. Por lo general, el PVR se realiza con un procedimiento quirúrgico; sin embargo, la implantación percutánea de válvulas pulmonares se usa cada vez más en la práctica clínica.

Los pacientes con TOF reparada también pueden someterse a intervenciones que incluyen cierre de VSD residuales, dilatación y colocación de endoprótesis en la RVOT o ramas arteriales pulmonares y reparación de la válvula tricúspide. Las personas con arritmias con relevancia clínica pueden beneficiarse de la ablación por catéter.

Transposición de grandes arterias La transposición de grandes arterias (TGA, *transposition of the great arteries*) se define por las grandes arterias que nacen del lado contrario al normal del tabique ventricular; por tanto, la aorta nace del RV y la PA del LV. La forma más frecuente de TGA, conocida como TGA con asa en D, implica concordancia auriculoventricular y discordancia ventriculoarterial, lo que produce una fisiología que permite dos circuitos paralelos, y no en serie **(fig. 264-8*A*)**, con cianosis intensa poco después del nacimiento. Esta fisiología no es compatible con la supervivencia prolongada sin intervención quirúrgica. Los pacientes con TGA pueden tener más defectos congénitos (por lo general una VSD).

Las reparaciones quirúrgicas para TGA con asa en D han evolucionado con el tiempo. A finales de la década de 1950 y hasta finales de la de 1970, se practicaba el procedimiento de cambio auricular (procedimientos de Mustard y de Senning) **(fig. 264-8*B*)**. Estos procedimientos de cambio auricular aliviaban la cianosis, pero dejaban al paciente con un RV sistémico. A pesar de la supervivencia por tiempo moderado durante décadas, este procedimiento de cambio auricular se acompaña de múltiples secuelas de largo plazo. La complicación más preocupante es la disfunción ventricular derecha sistémica. La prevalencia de disfunción ventricular derecha en esta población no está bien definida debido a las dificultades para cuantificar la función RV sistémica. El estudio limitado no ha revelado tratamientos médicos efectivos para la disfunción ventricular derecha sistémica.

En un subgrupo de pacientes con TGA con asa en D, VSD y PS pudo haberse realizado un procedimiento de Rastelli. Esta intervención implica la colocación de un conducto RV a PA con dirección del LV hacia la aorta a través del VSD, lo que alivia la cianosis y aporta el beneficio de un LV sistémico.

En la década de 1980, el procedimiento de cambio arterial (ASO, *arterial switch procedure*; **fig. 264-8*C***) se convirtió en el procedimiento quirúrgico

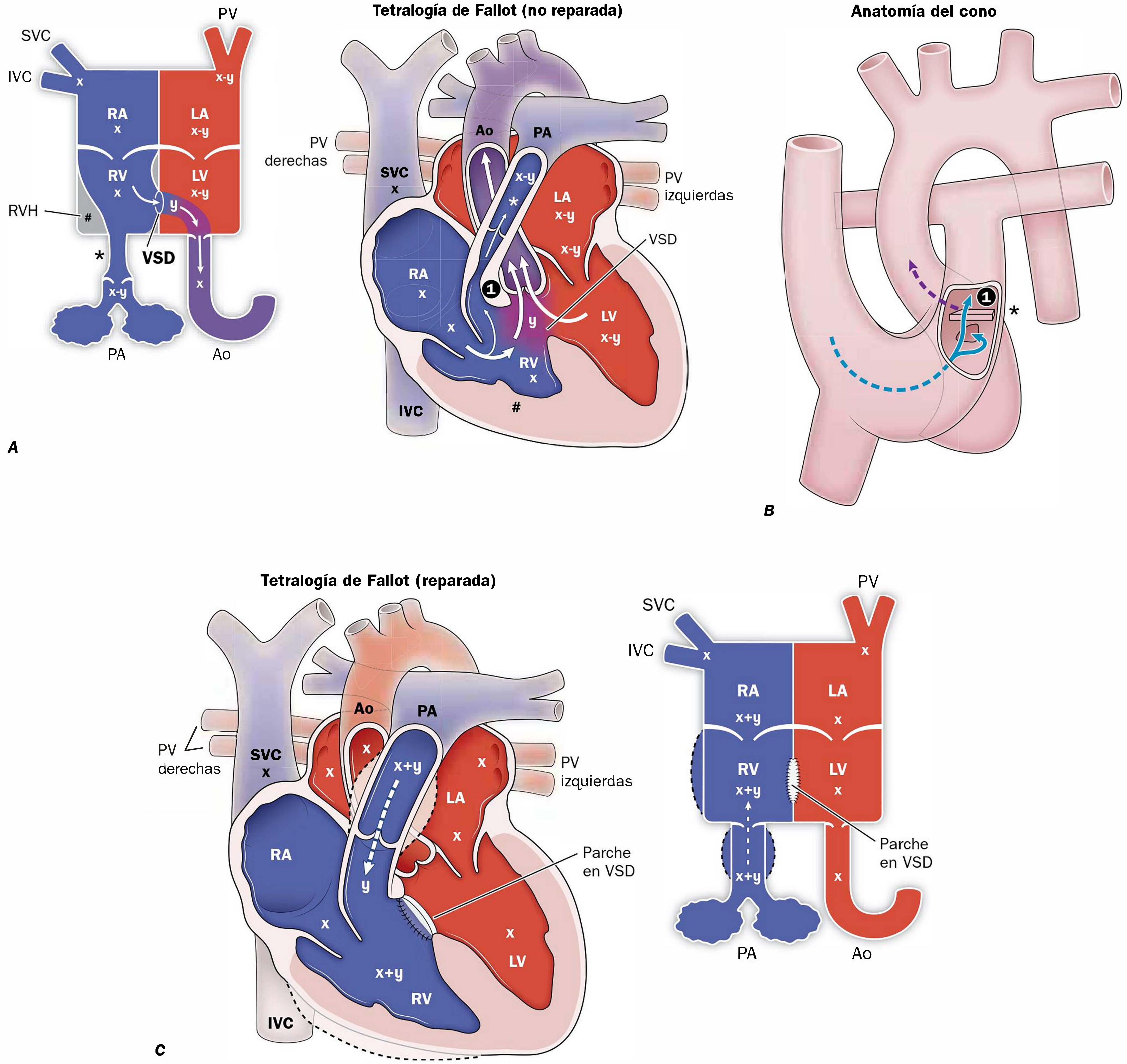


FIGURA 264-7 ***A.*** La tetralogía de Fallot incluye mala alineación anterior y superior de una barra de tejido (tabique del cono) (véase * en la figura 264-7*B*, que presenta una vista expuesta a través de la superficie anterior del RV, hacia la vía de salida del RV), lo que causa obstrucción parcial del flujo de salida ventricular derecho (bajo la válvula pulmonar; es decir, "estenosis subpulmonar"- marcada como 1), y deja un espacio en el tabique interventricular (VSD). El anillo valvular pulmonar suele ser hipoplásico. La obstrucción al flujo de salida impide la regresión de la hipertrofia ventricular derecha[#], que estaba presente *in utero*. La diferencia en la presión y resistencia al flujo de salida en la sístole (y la diferencia en la distensibilidad en la diástole) entre el RV obstruido y el LV permite un "cortocircuito" del flujo ("y") de sangre "azul" (desoxigenada) del lado derecho del corazón al lado izquierdo (oxigenada). El retorno venoso sistémico de sangre desoxigenada pura ("x") disminuye por la sangre desviada ("y"), lo que produce un descenso total en el volumen de sangre ("x − y") que pasa hacia los pulmones. La sangre desoxigenada desviada ("y") se mezcla con sangre oxigenada en el LV, lo que contribuye a la cianosis arterial sistémica. ***C.*** Tetralogía de Fallot reparada. Después de una reparación moderna de la tetralogía de Fallot, la VSD se cerró con un parche y la obstrucción de la vía de salida se eliminó por medios quirúrgicos, con frecuencia a expensas de un parche que aumenta el anillo valvular pulmonar con sacrificio de la integridad de la válvula pulmonar (causa insuficiencia pulmonar). El volumen regurgitante pulmonar ("y") se agrega al retorno venoso sistémico ("x"), lo que contribuye al crecimiento de la cavidad de RV (*líneas punteadas*), y puede acompañarse de dilatación del anillo tricuspídeo e insuficiencia valvular que produce crecimiento de la RA. Ao, aorta; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; PA, arterias pulmonares; PV, venas pulmonares; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; RVH, hipertrofia ventricular derecha; SVC, vena cava superior; VSD, comunicación interventricular.

de elección para la TGA con asa en D. Este procedimiento implica el corte de las grandes arterias arriba de los senos y la colocación de las arterias pulmonares en la parte anterior para alinearlas con el RV, lo que hace que las ramas arteriales pulmonares cubran la aorta ascendente. Se realiza una translocación arterial coronaria. La intervención quirúrgica de cambio arterial ha permitido una supervivencia de largo plazo sustancial.

Las posibles secuelas de largo plazo de los diversos procedimientos quirúrgicos para la TGA con asa en D se enlistan en el cuadro 264-5.

La forma menos frecuente de TGA, conocida como TGA con asa en L (TGA con corrección fisiológica; fig. 264-9), a veces no requiere intervención quirúrgica, pero se presenta aquí en relación con otras formas de TGA. La TGA con asa en L incluye discordancia auriculoventricular (la RA permite el paso del retorno venoso sistémico desoxigenado al LV y, al contrario, la aurícula izquierda conduce sangre venosa pulmonar oxigenada al RV), así como discordancia ventriculoarterial (conexiones del LV con la PA, y del RV con la aorta). Esto produce una saturación arterial de oxígeno

CUADRO 264-4 Secuelas potenciales de la tetralogía de Fallot reparada

Dilatación auricular derecha
Dilatación ventricular derecha
Disfunción ventricular derecha
Obstrucción de la vía de salida ventricular derecha
Insuficiencia pulmonar
Estenosis de rama arterial pulmonar
Insuficiencia tricuspídea
Comunicación interventricular residual
Disfunción ventricular izquierda
Dilatación de la raíz aórtica
Arritmias auriculares
Arritmias ventriculares
Muerte súbita cardiaca

normal, aunque un RV relacionado con la aorta. Los pacientes con TGA con asa en L a menudo tienen otras anomalías congénitas concomitantes, como dextrocardia, ASD, válvula tricúspide displásica y estenosis pulmonar. Son frecuentes los trastornos de la conducción y hay bloqueo cardiaco complejo hasta en 30% de los pacientes. Es posible que las personas sin defectos relacionados no las presenten sino hasta edades avanzadas, casi siempre con insuficiencia cardiaca, insuficiencia tricuspídea o trastorno de la conducción recién identificado.

Coartación de la aorta Los adultos con coartación aórtica (fig. 264-10) casi siempre tienen una obstrucción semejante a una repisa al nivel de la aorta descendente que pasa justo por detrás de la unión de la PA principal y la izquierda; con menor frecuencia, la obstrucción afecta el cayado aórtico transversal. En la exploración física, la presión arterial y pulsos en las extremidades inferiores son menores (y con un retraso temporal) respecto a los valores de las extremidades superiores, a menos que se hayan desarrollado colaterales aórticas considerables. Puede haber un soplo continuo sobre la escápula causado por el flujo sanguíneo colateral. La coartación significativa aumenta la poscarga de todas las estructuras proximales en el trayecto de la sangre oxigenada, desde el LV y las arterias coronarias, a la aorta ascendente y transversal, a los vasos cerebrales y de los brazos y hasta la parte proximal de la aorta descendente. Con frecuencia se relaciona con una válvula aórtica bicúspide (casi siempre con fusión de la comisura derecha-izquierda). En mujeres con talla baja, cuello membranoso, linfedema y amenorrea primaria debe considerarse el diagnóstico concomitante de síndrome de Turner, cuya presencia indica un mayor riesgo y gravedad de secuelas derivadas de rasgos anatómicos y fisiológicos en apariencia similares. En general, los pacientes que se sometieron a reparación quirúrgica tienen buen pronóstico; no obstante, conservan el riesgo de hipertensión sistémica, aterosclerosis prematura, insuficiencia LV, además de aneurisma, disección y coartación recidivante de la aorta.

Fisiología de ventrículo único El término "cardiopatía por ventrículo único" es impreciso pero útil en algunas situaciones, ya que se refiere a cardiopatías congénitas en las que un ventrículo o sus válvulas impiden la formación quirúrgica de una circulación biventricular. Los diagnósticos congénitos frecuentes en esta categoría incluyen atresia tricuspídea, LV con entrada doble y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. La mayoría de los pacientes con fisiología de ventrículo único se someten a varias cirugías que culminan en un procedimiento de Fontan (fig. 264-11*A, B*). Desde su uso inicial para la atresia de la válvula tricúspide en 1971, se han hecho múltiples modificaciones a este procedimiento, con el rasgo en común

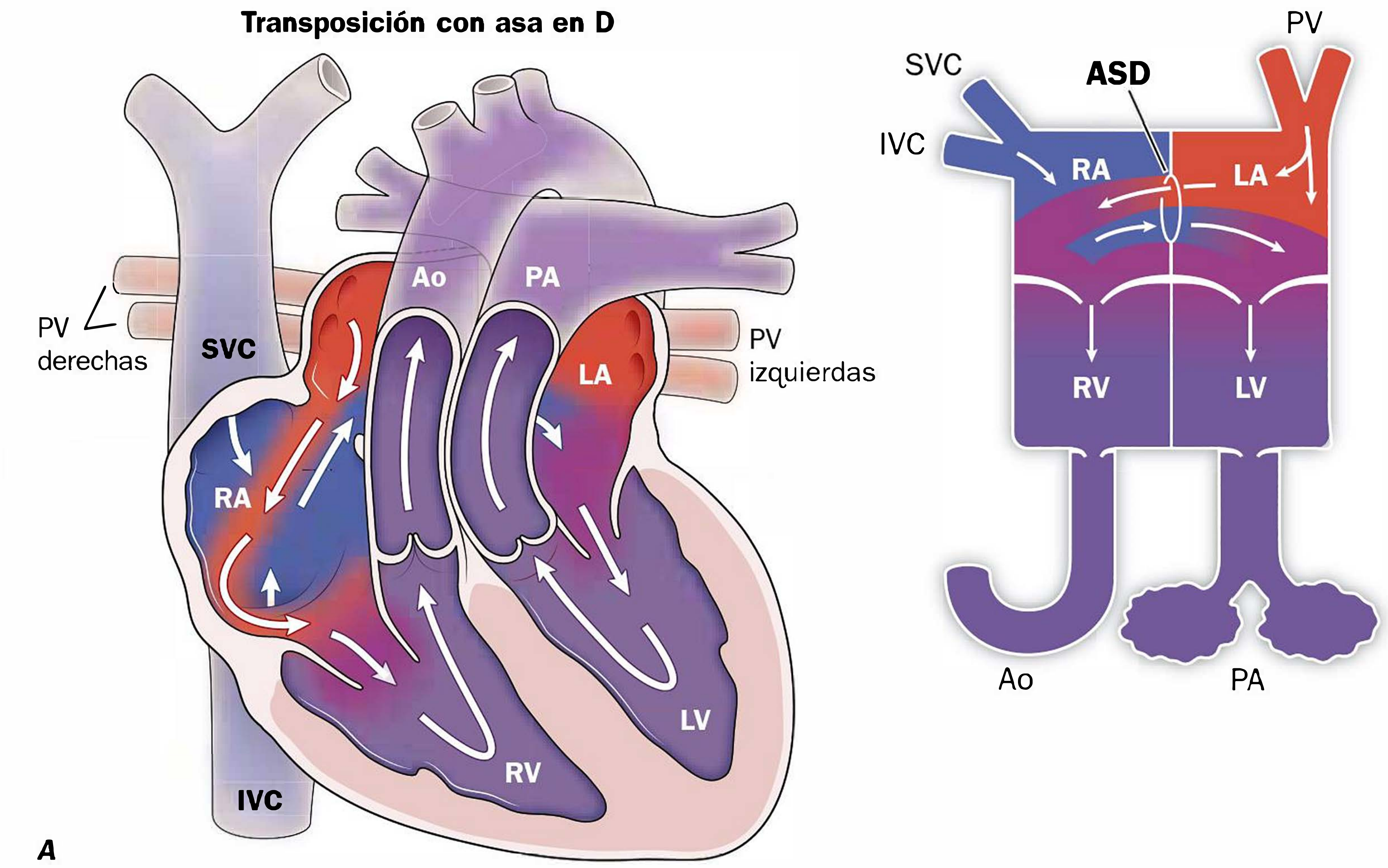


FIGURA 264-8 ***A.*** Transposición de grandes arterias. Cuando las grandes arterias se transponen, la aorta nace del RV y la arteria pulmonar se origina en el LV, lo que deja sangre desoxigenada que circula de las venas sistémicas a las arterias sistémicas de forma separada de la sangre oxigenada, la cual circula de las venas pulmonares a las arterias pulmonares. Sin comunicaciones entre cavidades o intravasculares, esta circulación es incompatible con la vida. La presencia de una comunicación interauricular (ASD), mostrada aquí, comunicación interventricular (VSD) o un conducto arterioso permeable (PDA) permite cierta mezcla entre cavidades o intravascular, y cuando mucho, el alivio parcial de la cianosis y el mantenimiento de la vida a expensas del aumento en el flujo sanguíneo pulmonar. ***B.*** Cambio auricular. Los procedimientos de cambio al nivel auricular ("Mustard" y "Senning") fueron las primeras intervenciones quirúrgicas estandarizadas que modificaron la evolución natural de la cardiopatía congénita compleja, usaron el desvío intracardiaco mediante un "deflector" para redirigir el flujo sanguíneo. El cambio auricular simula un pantalón invertido; cada "pierna del pantalón" se conecta con la SVC o la IVC, que transporta sangre desoxigenada por el interior del pantalón hasta la "cintura del pantalón" y dirige la sangre por la válvula mitral hasta el LV y fuera por la PA. La ablación quirúrgica del tabique interauricular permite que el retorno venoso cruce de la aurícula izquierda posterior por el espacio entre las piernas del pantalón del deflector, a través de la válvula tricúspide hasta el RV (sirve como "ventrículo sistémico", es decir, bombea hacia la circulación arterial sistémica) y por la aorta. Las secuencias infrecuentes incluyen disfunción del nódulo sinusal, arritmias auriculares, disfunción sistólica del RV, insuficiencia tricuspídea (del RV a la LA), fugas en el material del deflector que permiten un cortocircuito sanguíneo y obstrucción de los deflectores venosos sistémico o pulmonar. ***C.*** Cambio arterial. La operación de cambio arterial permitió la corrección anatómica y fisiológica en la transposición de las grandes arterias con asa en D. El cambio quirúrgico exitoso de la PA y la Ao por arriba del nivel de las raíces nativas (*líneas punteadas*) requirió la habilidad para transferir los orígenes de las arterias coronarias contenidos dentro de un botón de tejido a la neoaorta (ahora sostenida por el LV). El flujo de sangre desoxigenada de la SVC y la IVC pasa de la RA al RV a la PA, y la sangre oxigenada pasa de la PV a la LA al LV a la Ao. Las secuelas infrecuentes incluyen obstrucción en cualquiera de los sitios quirúrgicos (estenosis de PA supravalvular o de la Ao, obstrucción de orificio coronario), u obstrucciones más distales por la tensión ejercida en la PA, Ao o arterias coronarias. Ao, aorta; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; PA, arterias pulmonares; PV, venas pulmonares; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; SVC, vena cava superior.

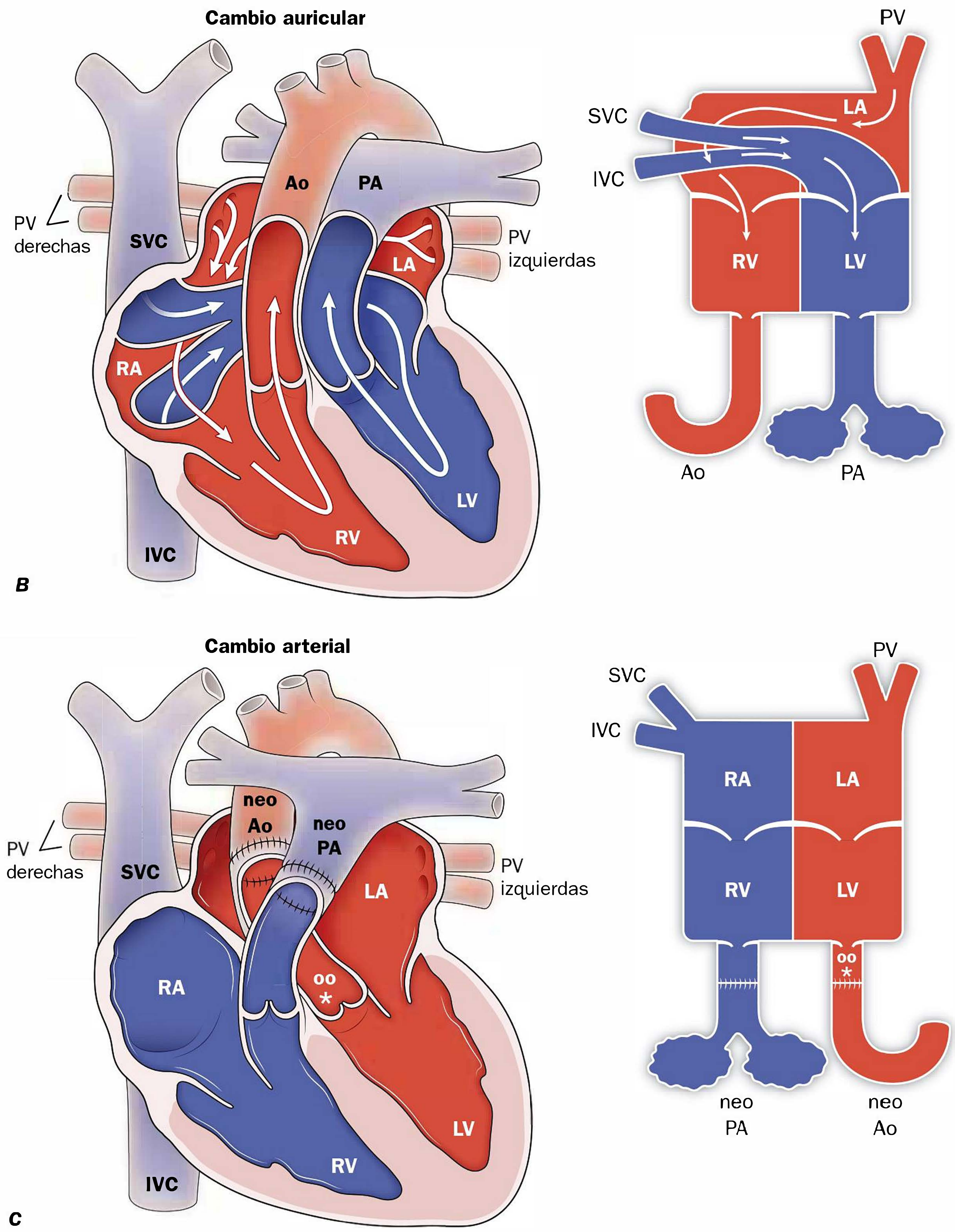


FIGURA 264-8 (*Continuación*)

de la separación casi completa de las circulaciones pulmonar y sistémica. El procedimiento de Fontan utiliza el único ventrículo para bombear sangre venosa pulmonar (oxigenada) por la aorta hacia el cuerpo, y permite el flujo "pasivo" del retorno venoso sistémico de sangre oxigenada a los pulmones a través de conexiones creadas por medios quirúrgicos. Los pacientes que se sometieron a un procedimiento de Fontan tienen riesgo de múltiples trastornos concomitantes en la edad adulta, como arritmias auriculares; insuficiencia cardiaca; disfunción renal y hepática; y trombosis y embolias venosas y arteriales.

CUADRO 264-5 Secuelas de largo plazo de la cirugía para TGA con asa en D

CAMBIO AURICULAR	CAMBIO ARTERIAL	PROCEDIMIENTO DE RASTELLI
Deflector venoso sistémico	Estenosis de la anastomosis arterial	Estenosis subaórtica
Deflector venoso pulmonar	Estenosis de la rama de PA	Obstrucción del conducto RV-PA
Disfunción RV (sistémico)	Dilatación de la raíz neoaórtica	Insuficiencia pulmonar
Insuficiencia tricuspídea	Insuficiencia neoaórtica	Disfunción ventricular
Fugas del deflector	Estenosis arterial coronaria	
Obstrucción de LVOT (PS)	Disfunción LV	

LV, ventrículo izquierdo; LVOT, vía de salida ventricular izquierda; PA, arteria pulmonar; RV, ventrículo derecho.

CHD CIANÓGENA NO REPARADA

Síndrome de Eisenmenger El ES se considera consecuencia de un cortocircuito de izquierda a derecha de volumen alto y prolongado o presurizado en el que el flujo sanguíneo excesivo a la vasculatura pulmonar produce un aumento grave en la resistencia vascular pulmonar que al final conduce a la reversión del cortocircuito, lo que genera flujo bidireccional o de derecha a izquierda. El ES es un trastorno orgánico múltiple y puede ocurrir con cualquier CHD que tenga un cortocircuito inicial de izquierda a derecha. La evolución natural del ES es variable; aunque la morbilidad es significativa, en general los adultos con este síndrome parecen sobrevivir más que aquellos con otras formas de hipertensión arterial pulmonar. Las recomendaciones médicas incluyen hidratación adecuada; evitar y tratar la anemia, incluso con complementos de hierro cuando es apropiado; y anticoagulación (aunque esto aún causa controversia por la predisposición a la hemorragia y la presencia de hemoptisis, que a menudo se relaciona con trombosis vascular pulmonar). El aumento del hematócrito por

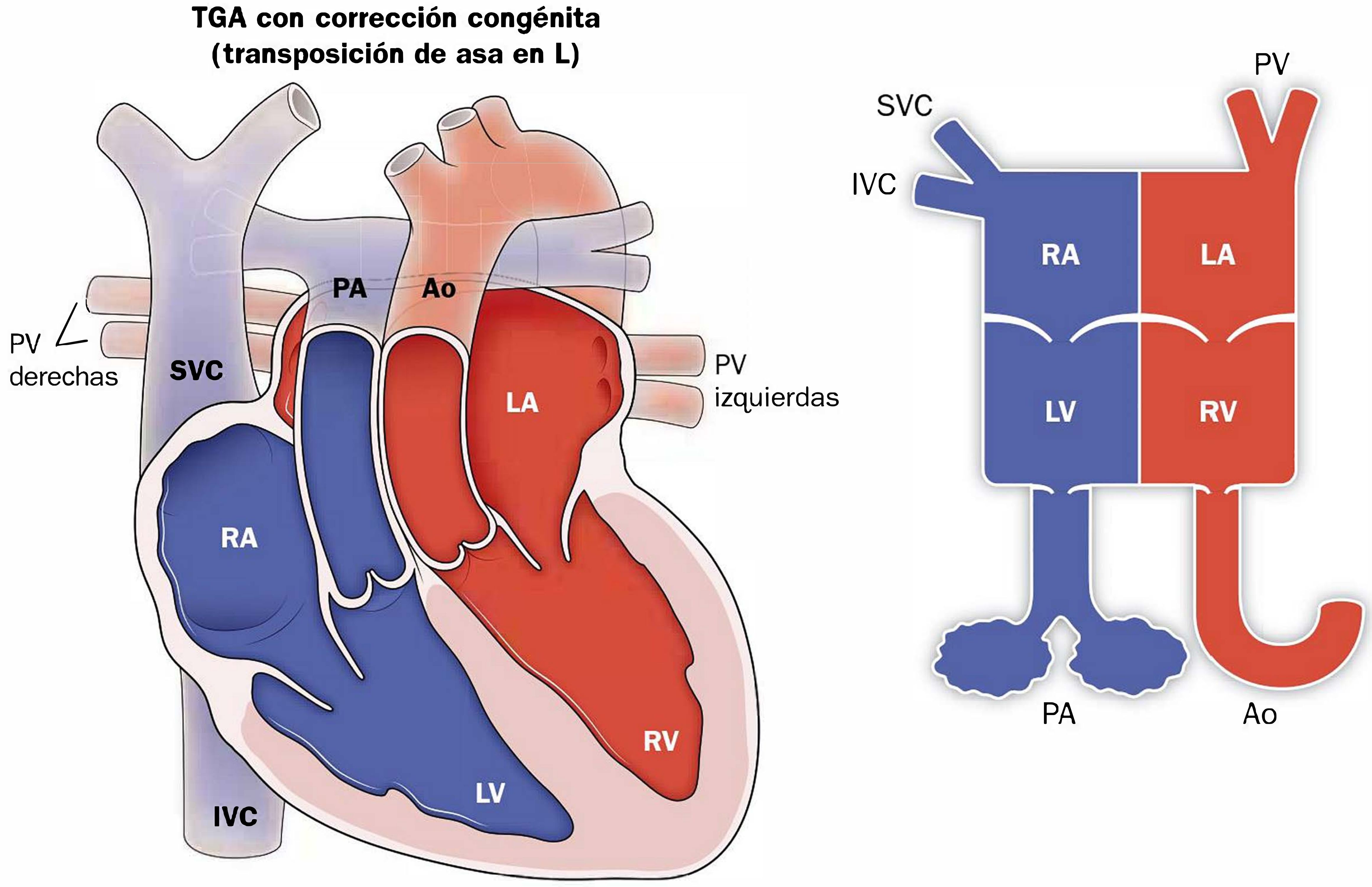


FIGURA 264-9 Transposición de grandes arterias con corrección congénita. La transposición de las grandes arterias con corrección fisiológica (también llamada transposición de las grandes arterias con corrección congénita) se caracteriza por discordancia auriculoventricular y discordancia ventriculoarterial. La sangre venosa sistémica pasa de la aurícula derecha (RA) por la válvula mitral hacia el ventrículo izquierdo (LV) morfológico y a la arteria pulmonar (PA). Luego, la sangre oxigenada regresa a los pulmones, a la aurícula izquierda (LA) a través de la válvula tricúspide, hacia el ventrículo derecho (RV) morfológico y luego a la aorta (Ao). IVC, vena cava inferior; PV, venas pulmonares; SVC, vena cava superior.

arriba del que se considera adecuado para el grado de cianosis puede tratarse en los pacientes sintomáticos con hidratación sola o a veces con flebotomía con reposición isovolumétrica. La flebotomía habitual en el adulto asintomático con ES está contraindicada. Está demostrado que la optimización de las reservas de hierro mejora la calidad de vida y el desempeño funcional en adultos con ES y deficiencia de hierro. Es muy recomendable la anticoncepción para las mujeres con ES en edad reproductiva, pero sin usar estrógeno, que puede ser trombógeno. El embarazo está contraindicado en estas mujeres por el alto riesgo de mortalidad materna.

La evidencia reciente sugiere que el uso de vasodilatadores pulmonares selectivos, como bosentán o sildenafilo, puede ser eficaz en el ES. Algunos pacientes son candidatos para el trasplante cardiaco y pulmonar, o de preferencia trasplante pulmonar con reparación concomitante del defecto intracardiaco, si es factible.

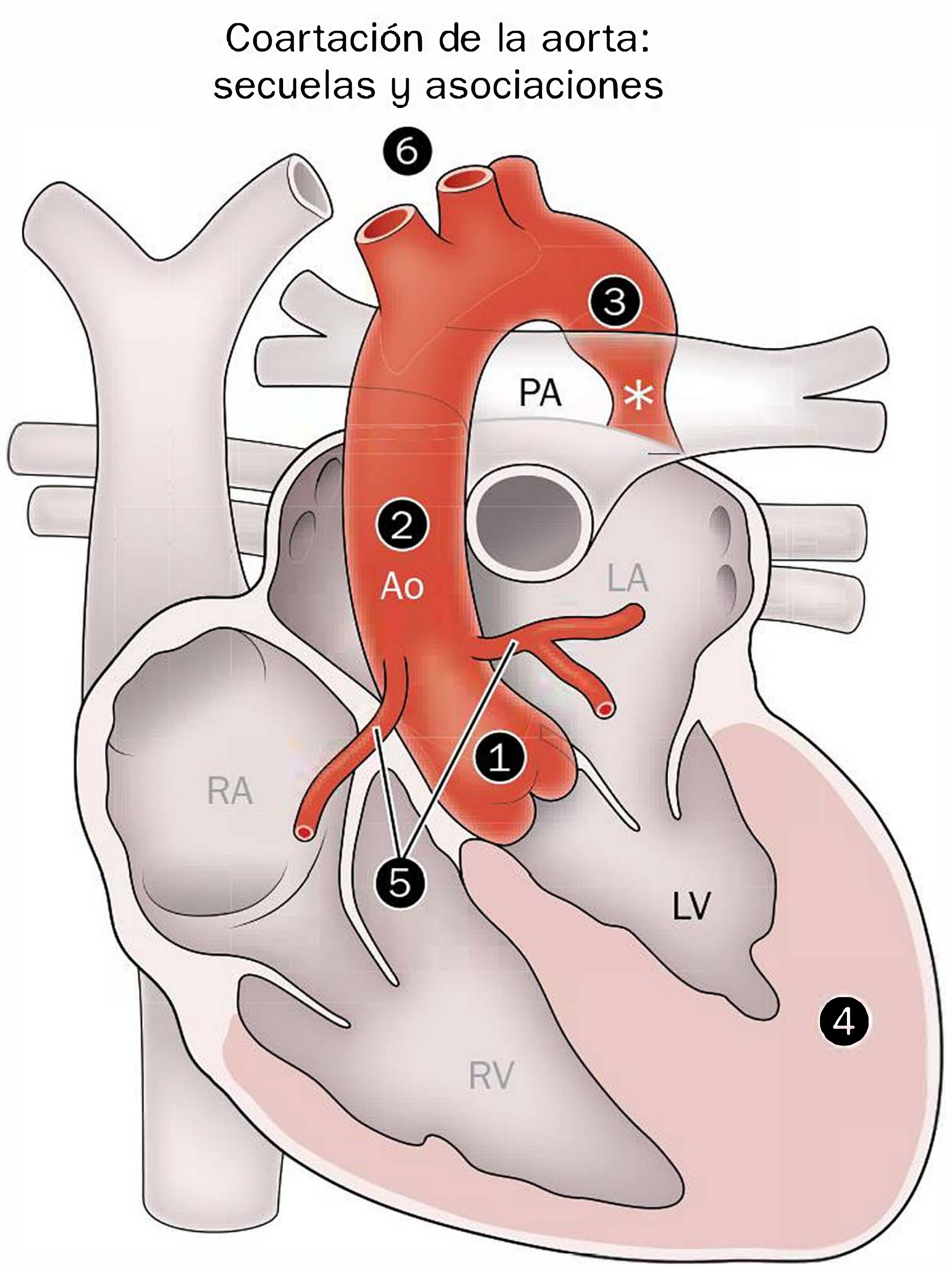


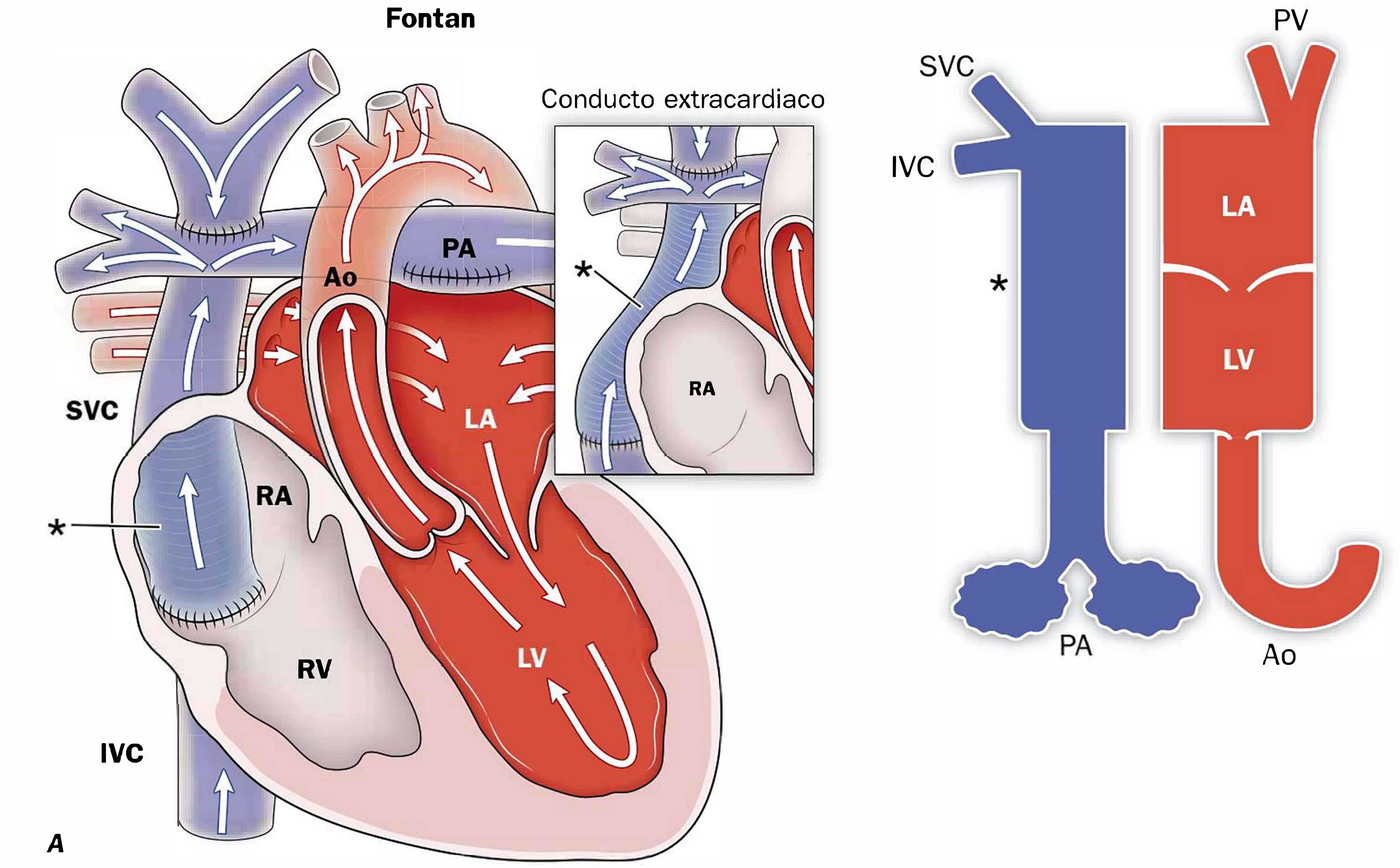
FIGURA 264-10 Coartación aórtica (*). La válvula aórtica bicúspide 1) es la lesión concomitante más frecuente. Las secuelas de la coartación aórtica (no reparada o reparada) incluyen hipertensión arterial sistémica, crecimiento aórtico ascendente 2) o descendente 3) o formación de un aneurisma, hipertrofia ventricular izquierda 4), insuficiencia cardiaca LV diastólica y sistólica, aterosclerosis acelerada coronaria 5) o cerebral 6), aterosclerosis, formación de aneurisma cerebral y recurrencia de la coartación después de la reparación. Ao, aorta; LV, ventrículo izquierdo; PA, arterias pulmonares.

Consideraciones globales Conforme los patrones de supervivencia mejoran para todos los pacientes con cuadros médicos complejos, el internista y el médico general se enfrentan con desafíos y dilemas particulares; es crucial el desarrollo del conocimiento y competencia suficientes para poder participar en la atención del paciente y para buscar la mejor experiencia, guía y apoyo, cuando esto sea apropiado. En todo el mundo, la atención de por vida para los adultos con CHD tipifica esta demanda creciente. La atención de adultos con CHD en los centros médicos que incluyen un programa de atención especializada para ACHD se relaciona con una mejor supervivencia general. Sin embargo, los análisis actuales sugieren que la mayoría de los adultos con CHD buscan y reciben atención médica fuera de tales centros de atención especializada para ACHD y en manos de un médico general, un internista y un cardiólogo. Bajo la superficie de adaptabilidad y determinación, los adultos con CHD presentan un amplio espectro de desempeño cognitivo y funcional, múltiples trastornos concomitantes en sistemas orgánicos, anormalidades en la vasculatura sistémica y pulmonar, y la presencia casi universal de insuficiencia cardiaca en una u otra etapa, a lo largo de su vida. Parece obligación del especialista en ACHD y los centros de atención especializada en esta patología servir como centro para la asociación de médicos, que aliente la participación en el nivel más alto de competencias y que proporcione educación, supervisión y apoyo, a fin de obtener resultados óptimos.

LECTURAS ADICIONALES

Gilboa SM *et al.*: Congenital Heart Defects in the United States: Estimating the magnitude of the affected population in 2010. Circulation 134: 101, 2016.

Gurvitz M *et al.*: Emerging Research Directions in Adult Congenital Heart Disease: A report from an NHLBI/ACHA Working Group. J Am Coll Cardiol 67:1956, 2016.



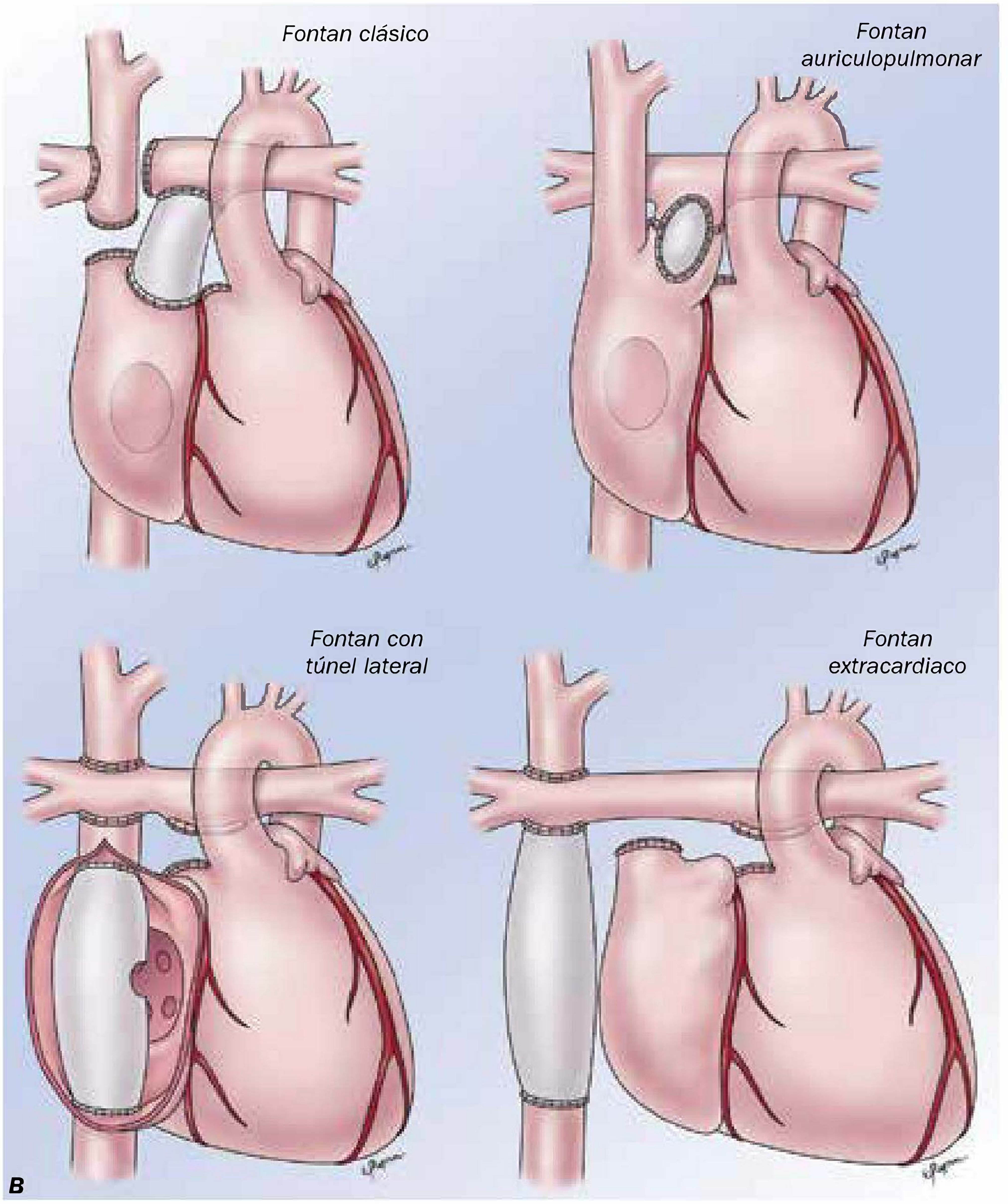


FIGURA 264-11 ***A.*** La cirugía de Fontan crea una circulación peculiar, ya que la sangre desoxigenada se dirige a las PA desde la SVC y la IVC, de manera que evita el paso por cualquier cavidad de bombeo. La SVC y la IVC se conectan * a través de un "túnel" interno o un conducto extracardiaco que guía el flujo a la PA. El retorno venoso pulmonar (oxigenada) proviene de las PV a la LA al LV y a la aorta. En contraste con la fisiología en los adultos sanos (en los que la presión se genera por el RV para impulsar el flujo sanguíneo de una RA de menor presión a una LA de mayor presión), por definición, en la circulación de Fontan, debido a la ausencia de una cavidad de bombeo para la PA, la presión de la RA es mayor que la presión de la LA, lo que permite el flujo por los pulmones. Ao, aorta; IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; PA, arterias pulmonares; PV, venas pulmonares; SVC, vena cava superior, * Deflector de Fontan. ***B.*** Representación diagramática de la localización de varios tipos de operaciones de Fontan. *(Reimpresa con autorización de Emily Flynn McIntosh, ilustradora.)*

Regitz-Zagrosek V *et al.*: ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 32:3147, 2011.

Warnes CA *et al.*: ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). Circulation 118:e714, 2008.

Webb G *et al.*: Specialized adult congenital heart care saves lives. Circulation 129:1795, 2014.

Webb G *et al.*: The care of adults with congenital heart disease across the globe: Current assessment and future perspective: A position statement from the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Int J Cardiol 195:326, 2015.

265 Enfermedades del pericardio

Eugene Braunwald

FUNCIONES NORMALES DEL PERICARDIO

El pericardio normal es un saco de doble capa; el pericardio visceral es una membrana serosa separada del pericardio parietal fibroso por una pequeña cantidad (15-50 mL) de líquido, un ultrafiltrado del plasma. El pericardio normal, al ejercer una fuerza restrictiva, impide la dilatación repentina de las cavidades cardiacas, en particular de la aurícula y ventrículo derechos durante el ejercicio y en la hipervolemia. También fija la posición anatómica del corazón y puede retardar la propagación de infecciones desde los pulmones y cavidades pleurales, hasta la víscera cardiaca. A pesar de ello, la ausencia *total* del pericardio, sea congénita o después de cirugía, no causa enfermedad clínica manifiesta. En el caso de defectos *parciales* pericárdicos izquierdos, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda pueden sobresalir a través del defecto; en muy contadas ocasiones, la hernia y la estrangulación de la aurícula izquierda pueden ocasionar la muerte súbita.

PERICARDITIS AGUDA

La pericarditis aguda es, con mucho, el proceso patológico más frecuente que afecta el pericardio **(cuadro 265-1)** y posee cuatro características diagnósticas principales:

1. El *dolor precordial* casi siempre está presente en la pericarditis infecciosa aguda y en muchas de las formas se presume que está relacionado con hipersensibilidad, autoinmunidad o causa desconocida (idiopático). El dolor de la pericarditis aguda suele ser intenso, retroesternal y en el área precordial izquierda, y se irradia al cuello, los brazos o el hombro izquierdo. Con frecuencia el dolor es pleurítico, consecuencia de la inflamación pleural acompañanta (es decir, agudo y agravado por la inspiración y la tos), aunque en ocasiones es constante, se irradia al borde del trapecio o al otro brazo y se parece al de la isquemia miocárdica; por tanto, es frecuente la confusión con el infarto miocárdico agudo (AMI, *acute myocardial infarction*). Sin embargo, como dato característico, el dolor pericárdico puede ceder cuando la persona se sienta y flexiona la cintura hacia delante, y se intensifica con el decúbito dorsal **(cap. 11)**. El dolor no está presente a menudo en la pericarditis tuberculosa de evolución lenta, la pericarditis después de radiación y las formas neoplásicas, urémica y constrictiva.

   Diferenciar entre AMI y pericarditis resulta difícil cuando en el caso de la pericarditis aguda aumentan los biomarcadores séricos de daño miocárdico, como la troponina y la creatina cinasa-MB, tal vez por la afectación concomitante del epicardio en el proceso inflamatorio (una epimiocarditis) y, como resultado, la necrosis de miocitos. Sin embargo, dichos incrementos en caso de haberlos son muy pequeños, ante la amplia elevación del segmento ST electrocardiográfico en la pericarditis. Esta disociación es útil para distinguir entre los dos trastornos mencionados.

CUADRO 265-1 Clasificación de pericarditis

Clasificación clínica

I. Pericarditis aguda (<6 semanas)
   - A. Fibrinosa
   - B. Por derrame (seroso o sanguinolento)

II. Pericarditis subaguda (seis semanas a seis meses)
   - A. Por derrame-constrictiva
   - B. Constrictiva

III. Pericarditis crónica (>6 meses)
   - A. Constrictiva
   - B. Adherente (no constrictiva)

Clasificación etiológica

I. Pericarditis infecciosa
   - A. Viral (coxsackievirus A y B, echovirus, virus herpes, parotiditis, adenovirus, hepatitis, VIH)
   - B. Piógena (neumococos, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Legionella*, *Chlamydia*)
   - C. Tuberculosa
   - D. Micótica (histoplasmosis, coccidioidomicosis, por *Candida*, blastomicosis)
   - E. Otras infecciones (sifilíticas, por protozoos o parásitos)

II. Pericarditis no infecciosa
   - A. Idiopática aguda
   - B. Insuficiencia renal
   - C. Neoplasias
     - 1. Neoplasias primarias (benignas o malignas, mesoteliomas)
     - 2. Metástasis tumorales al pericardio (de cáncer de pulmón y mama, linfoma o leucemia)
   - D. Traumatismo (penetrante en la pared torácica, no penetrante)
   - E. Disección aórtica (con fuga de sangre al saco pericárdico)
   - F. Infarto miocárdico agudo
   - G. Posradiación
   - H. Fiebre familiar del Mediterráneo
   - I. Pericarditis familiar
     - 1. Enanismo de Mulibrey[a]
   - J. Metabólica (mixedema, colesterol)

III. Pericarditis posiblemente vinculada con hipersensibilidad o autoinmunidad
   - A. Fiebre reumática
   - B. Conjuntivopatías (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerodermia, fiebre reumática aguda, granulomatosis con poliartritis [enfermedad de Wegener])
   - C. Farmacoinducida (por procainamida, hidralazina, difenilhidantoinato, isoniazida, minoxidilo, anticoagulantes, metisergida)
   - D. Después de lesión del corazón
     - 1. Después de pericardiotomía
     - 2. Postraumática
     - 3. Después de infarto del miocardio (síndrome de Dressler)

[a] Síndrome autosómico recesivo caracterizado por crecimiento deficiente, hipotonía muscular, hepatomegalia, cambios oculares, ventriculomegalia cerebral, retraso psíquico, hipertrofia ventricular y pericarditis constrictiva crónica

2. El *frote pericárdico* es audible en algún punto en casi 85% de los pacientes con pericarditis aguda, y puede poseer incluso tres componentes por cada ciclo cardiaco y entre sus características se describen la de raspante, en ralladura o en rascadura **(cap. 234)**. Se le percibe más a menudo al final de la espiración con la persona erecta y la cintura flexionada hacia delante.
3. El *electrocardiograma* (ECG) en la pericarditis aguda sin derrame masivo por lo regular muestra cambios que son resultado de la inflamación subepicárdica aguda **(fig. 265-1*A*)**. La pericarditis aguda evoluciona en cuatro fases. En la etapa 1 se advierte elevación amplia de los segmentos ST, a menudo con concavidad hacia arriba, y abarca dos o tres de

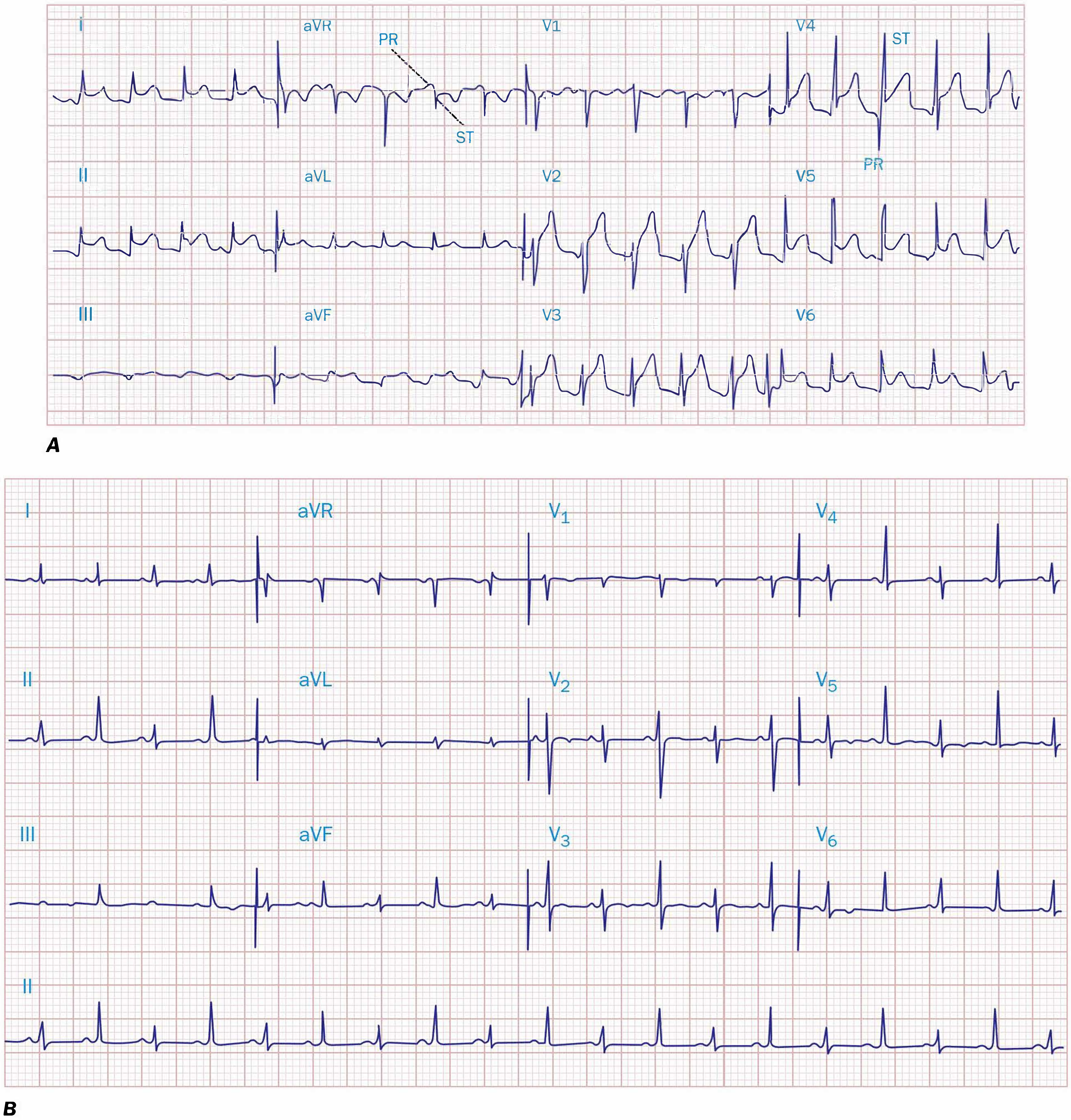


FIGURA 265-1 ***A.*** Pericarditis aguda. Se observan elevaciones difusas del segmento ST en las derivaciones I, II aVF, y V_2 a V_6. Se advierte desviación del segmento PR por una corriente concomitante de lesión auricular. ***B.*** Alternancia eléctrica, Este trazo se obtuvo de un paciente con un derrame pericárdico voluminoso con taponamiento cardiaco.

las derivaciones corrientes de las extremidades, y V_2 a V_6 con depresiones recíprocas sólo en aVR y a veces V_1. Asimismo, se advierte depresión del segmento PR por debajo del segmento TP que refleja afectación de la aurícula. Por lo general no hay cambios significativos en los complejos QRS, a menos que se forme un derrame pericárdico voluminoso (véase adelante). Después de algunos días, los segmentos ST se normalizan (etapa 2), y sólo en ese momento o incluso más tarde, las ondas T se invierten (etapa 3). Semanas o meses después de comenzar la pericarditis aguda, los trazos ECG se normalizan (etapa 4). A diferencia de lo mencionado, en AMI las elevaciones de ST son convexas, y la depresión reciproca por lo común es más notable; estos cambios se pueden normalizar en uno o dos días. Pueden surgir ondas Q con pérdida de la amplitud de la onda R e inversiones de la onda T, que suele observarse en algunas horas *antes de* que los segmentos ST se tornen isoeléctricos **(caps. 268 y 269)**.

4. El *derrame pericárdico* casi siempre se acompaña de dolor y de los cambios ECG mencionados antes, y si *éste* es voluminoso, hay alternancia eléctrica **(fig. 265-1*B*)**; asume importancia especial en clínica cuando evoluciona en un lapso relativamente breve, porque puede culminar en taponamiento cardiaco (véase adelante). En la exploración física puede ser difícil diferenciarlo de cardiomegalia, pero los ruidos cardiacos pueden ser más débiles en el caso del derrame pericárdico. El frote y el impulso apical pueden desaparecer. El líquido pericárdico puede comprimir la base del pulmón izquierdo y generar el llamado *signo de Ewart* que es una zona imprecisa de matidez y mayor frémito (y egofonía) más hacia el ángulo del omóplato izquierdo. Es probable que la radiografía torácica muestre crecimiento de la silueta cardiaca, con configuración en "botella de agua", aunque puede ser normal en pacientes con derrames pequeños.

Diagnóstico La *ecocardiografía* **(cap. 236)** es la técnica de imagen más usual. Es sensible, específica, sencilla, no invasiva, puede realizarse en la cabecera del paciente y permite localizar y calcular la cantidad de líquido pericárdico, la cual se registra en la ecocardiografía transtorácica bidimensional como un espacio relativamente libre de ecos entre el pericardio posterior y el epicardio ventricular izquierdo, o como un espacio entre el ventrículo derecho anterior y el pericardio parietal, justo debajo de la pared torácica anterior **(fig. 265-2)**.

El diagnóstico de la presencia de líquido o del engrosamiento pericárdico se puede confirmar con tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), técnicas que pueden ser mejores que la ecocardiografía para detectar derrames loculados, engrosamiento del pericardio e identificación de masas. La MRI es útil para detectar inflamación pericárdica **(fig. 265-3)**.

TRATAMIENTO

Pericarditis aguda

No hay un tratamiento específico para la pericarditis idiopática aguda, salvo el reposo y ácido acetilsalicílico (2-4 g/día), con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) como el ibuprofeno (600-800 mg c/8 h) o indometacina (25-50 mg c/8 h), y debe administrarse junto con protección gástrica (p. ej., omeprazol 20 mg/día). En caso de haber respuesta positiva se continúan las mismas dosis por una o dos semanas y se disminuyen en el curso de más semanas. Además, debe administrarse colchicina (0.5 mg c/24 h [<70 kg] o 0.5 mg c/12 h [>70 kg]) por tres meses. La colchicina intensifica la respuesta a los NSAID y ayuda a reducir el riesgo de pericarditis re-

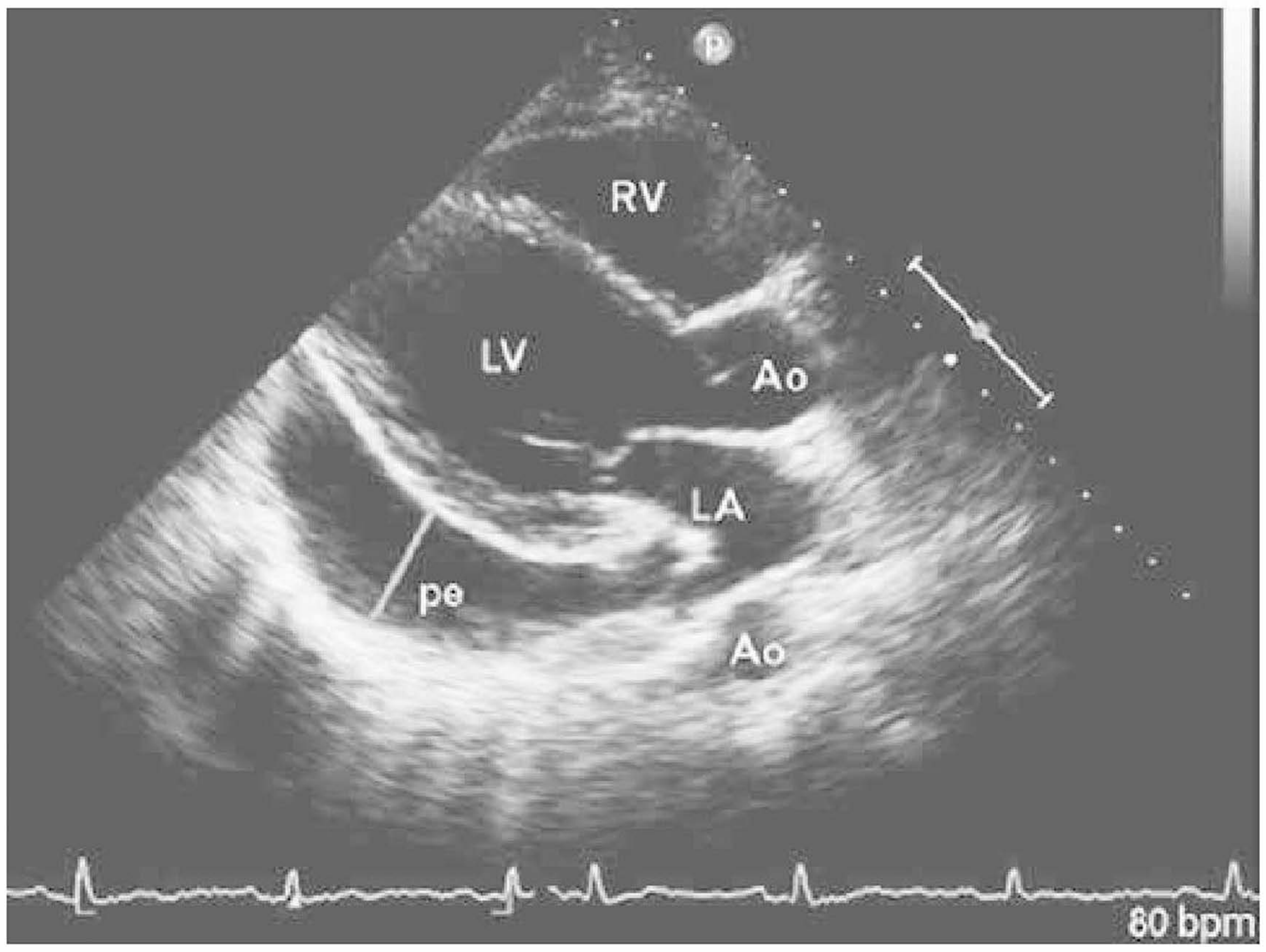


FIGURA 265-2 Ecocardiograma bidimensional de proyección lateral en una persona con gran derrame pericárdico. Ao, aorta; LV, ventrículo izquierdo; pe, derrame pericárdico; RV, ventrículo derecho. *(Con autorización de M Imazio: Curr Opin Cardiol 27:308, 2012.)*

currente. La colchicina se concentra en los neutrófilos e interfiere en su migración, pero está contraindicada en sujetos con disfunción hepática y renal y puede producir diarrea y otros efectos secundarios del tubo digestivo. Los glucocorticoides (p. ej., prednisona 1 mg/kg/día) casi siempre suprimen las manifestaciones clínicas de la pericarditis aguda en pacientes que no toleran o no responden al tratamiento con NSAID y colchicina. Sin embargo, como aumentan el riesgo de recurrencia subsiguiente, deben administrarse dosis completas de corticosteroides sólo por dos a cuatro días, con reducción gradual posterior. No deben administrarse anticoagulantes, porque pueden ocasionar hemorragia dentro de la cavidad pericárdica y el taponamiento.

Hay informes de que la azatioprina o la anakinra (un antagonista del receptor para IL-1β) son útiles en pacientes con múltiples recurrencias frecuentes y discapacitantes que continúan por más de dos años y no se evitan con la continuación de colchicina y otros NSAID, y tampoco se controlan con glucocorticoides. En casos poco comunes es necesario el desnudamiento del pericardio, pero este procedimiento no siempre termina con las recurrencias.

La mayoría de los pacientes con pericarditis aguda puede tratarse de forma ambulatoria con seguimiento cuidadoso. Sin embargo, cuando se sospechan causas específicas (tuberculosis, enfermedad neoplásica, infección bacteriana) o en presencia de cualquiera de los factores predictivos de mal pronóstico (fiebre >38 °C, inicio subagudo o derrame pericárdico voluminoso), se recomienda la hospitalización.

TAPONAMIENTO CARDIACO

La acumulación de líquido en el espacio pericárdico, en una cantidad que basta para ocasionar obstrucción grave de la entrada de sangre en los ventrículos, culmina en taponamiento cardiaco. Esta complicación puede ser mortal si no se identifica y trata de manera oportuna. Las causas más frecuentes de taponamiento son pericarditis idiopática y pericarditis secundaria a enfermedad neoplásica, tuberculosis o hemorragia en el espacio pericárdico después de una fuga por disección aórtica, cirugía cardiaca, traumatismo y tratamiento con anticoagulantes.

Las tres manifestaciones principales del taponamiento (*tríada de Beck*) son hipotensión, ruidos cardiacos amortiguados o ausentes y distensión venosa yugular con descenso *x* prominente (sistólico temprano), pero con descenso ausente de *y* (diastólica temprana). Las limitaciones en el llenado ventricular son la causa de la reducción del gasto cardiaco y la presión sanguínea. La cantidad de líquido necesario para producir taponamiento cardiaco puede ser de sólo 200 mL cuando la acumulación es rápida, y de hasta >2 000 mL en derrames de desarrollo lento, cuando el pericardio tuvo oportunidad de estirarse y adaptarse al volumen creciente.

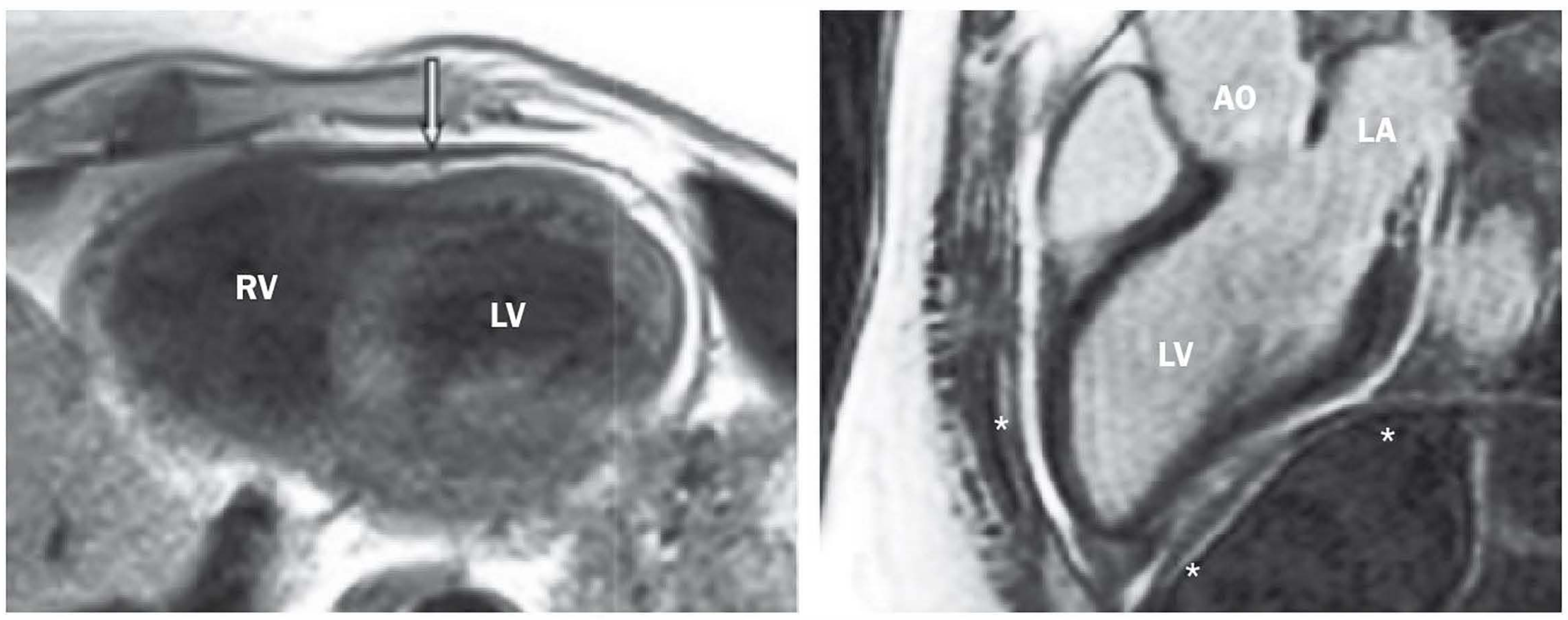
El médico debe tener alto índice de sospecha de taponamiento cardiaco, porque en muchos de estos casos no se advierte una causa manifiesta de pericardiopatía y debe pensarse en este diagnóstico en todo paciente con agrandamiento de la silueta cardiaca (no explicada por otras causas), hipotensión y aumento de la presión venosa yugular. Puede haber disminución de la amplitud de los complejos QRS y el llamado fenómeno de *alternancia eléctrica* de las ondas P, QRS o T, y debe despertar la sospecha de taponamiento cardiaco (fig. 265-1).

En el **cuadro 265-2** se muestran las características entre taponamiento cardiaco agudo y pericarditis constrictiva.

Pulso paradójico Esta importante pista sobre la presencia de taponamiento cardiaco consiste en una disminución inspiratoria mayor de lo normal (10 mm Hg) de la presión sistólica. Si el trastorno es muy intenso, se puede detectar al palpar la desaparición o la debilidad del pulso arterial durante la inspiración, pero por lo común se necesita medición esfingomanométrica de la presión sistólica durante una respiración lenta.

Como ambos ventrículos comparten una cubierta rígida incompresible, por ejemplo, el saco pericárdico, el crecimiento inspiratorio del ventrículo derecho produce un abultamiento hacia la izquierda en el tabique interventricular, lo que comprime y reduce el volumen ventricular izquierdo, el volumen por latido y la presión arterial sistólica. El pulso paradójico también se presenta en 33% de los pacientes con pericarditis constrictiva (véase adelante), y en algunos casos de choque hipovolémico, enfermedad obstructiva aguda y crónica de vías respiratorias y embolia pulmonar. El infarto del ventrículo derecho **(cap. 269)** puede remedar el taponamiento cardiaco al surgir hipotensión, aumento de la presión venosa yugular, ausencia del descenso *y* en el pulso venoso yugular y, a veces, pulso paradójico (cuadro 265-2).

Diagnóstico El tratamiento inmediato del taponamiento cardiaco puede salvar la vida, de modo que deben iniciarse medidas expeditas para corroborar el diagnóstico por medio de ecocardiografía. Si el derrame pericárdico ocasiona taponamiento, en la ecografía Doppler se advierte un



A *B*

FIGURA 265-3 Inflamación pericárdica en imagen por resonancia magnética. *A.* Vista del eje corto. El pericardio está engrosado e intensificado en las imágenes T2. Nótese la línea blanca engrosada señalada por la flecha. ***B.*** Vista del eje largo. Intensificación tardía con gadolinio del pericardio inflamado. AO, aorta; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho. *(Tomada a partir de RY Kwong: Cardiovascular magnetic resonance imaging, in Braunwald's Heart Disease, 10th ed, Mann DL et al. (eds). Philadelphia: Elsevier, 2015, pp 320–40.)*

CUADRO 265-2 Características que diferencian el taponamiento cardiaco de la pericarditis constrictiva y otros trastornos clínicos similares

CARACTERÍSTICAS	TAPONAMIENTO	PERICARDITIS CONSTRICTIVA	MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA	RVMI	PERICARDITIS CONSTRICTIVA Y POR DERRAME
Clínicas					
Pulso paradójico	+++	+	+	+	+++
Venas yugulares					
Descenso *y* notable	–	++	+	+	–
Descenso *x* notable	+++	++	+++	+	+++
Signo de Kussmaul	–	+++	+	+++	++
Tercer ruido cardiaco	–	–	+	+	+
Golpeteo pericárdico	–	++	–	–	–
Electrocardiograma					
Bajo voltaje ECG	++	++	+	–	+
Fenómeno de alternancia eléctrica	++	–	–	–	+
Ecocardiografía					
Engrosamiento del pericardio	–	+++	–	–	++
Calcificación del pericardio	–	++	–	–	–
Derrame del pericardio	+++	–	–	–	++
Tamaño de RV	Por lo común pequeño	Por lo común normal	Por lo común normal	Agrandamiento	Por lo común normal
Intensa variación respiratoria en la velocidad de flujo	+++	+++	–	+++	+
CT/MRI					
Engrosamiento del pericardio	–	+++	–		++
Igualamiento de presiones diastólicas	+++	+++	–	++	++

+++, siempre presente; ++ por lo común presente; + rara; – ausente; DC, colapso diastólico; ECG, electrocardiografía; RV, ventrículo derecho; RVMI, infarto del miocardio ventricular derecho.

Fuente: Adaptado con autorización de GM Brockingston *et al.*, Cardiol Clin 8:645, 1990.

incremento extraordinario de las velocidades de flujo por las válvulas tricúspide y pulmonar durante la inspiración, en tanto que las velocidades de flujo por vena pulmonar y válvulas mitral y aórtica disminuyen (como ocurre en la pericarditis constrictiva, véase adelante) **(fig. 265-4)**. El taponamiento se advierte con movimiento penetrante telediastólico (colapso) de ventrículo derecho, la pared libre y la aurícula derecha. Se indican; ecocardiografía transesofágica, CT o MRI cardiacas, para identificar un derrame loculado que ocasione el taponamiento cardiaco.

TRATAMIENTO

Taponamiento cardiaco

Es necesario observar con frecuencia a todos los pacientes con pericarditis aguda en busca de signos de derrame. En presencia de un volumen sustancial, debe realizarse la pericardiocentesis o vigilar al paciente en forma estrecha con ecocardiografía periódica para detectar signos de taponamiento, además de vigilar las presiones arterial y venosa.

PERICARDIOCENTESIS

Si aparecen manifestaciones de taponamiento se realiza de inmediato una pericardiocentesis con acceso apical, paraesternal o, más a menudo, subxifoideo ya que, de no tratarlo, el taponamiento puede ser letal en poco tiempo. Siempre que sea posible, este procedimiento debe realizarse con guía ecocardiográfica. Conforme se prepara al paciente para este método, se administra solución salina por vía IV, pero la pericardiocentesis no debe retrasarse. En la medida de lo posible, antes de extraer el líquido pericárdico se mide la presión intrapericárdica y se drena la cavidad pericárdica de la forma más completa posible. Se puede dejar un catéter fino con múltiples orificios, que se introducirá sobre la aguja insertada en la cavidad pericárdica, para drenar el espacio pericárdico en caso de que se acumule de nuevo el líquido. En el taponamiento repetitivo puede ser necesario el drenaje quirúrgico a través de una toracotomía limitada (subxifoidea), cuando es necesario extraer derrames loculados y si se requiere obtener tejido para diagnóstico o surgen las situaciones anteriores de consumo.

El líquido pericárdico propio de un derrame posee las características físicas de un exudado. En países desarrollados, la causa más frecuente del líquido sanguinolento es una neoplasia, insuficiencia renal o una lesión cardiaca. En países en vías de desarrollo, la tuberculosis, a menudo se relacionada con infección por VIH, también puede causar derrame exudativo o sanguinolento.

Se realiza recuento de eritrocitos y leucocitos, además de citología para detección de células neoplásicas en el líquido pericárdico. Es preciso realizar cultivos. La presencia del DNA de *Mycobacterium tuberculosis* identificada por la reacción de cadena de polimerasa refuerza netamente el diagnóstico de pericarditis tuberculosa **(cap. 173)**.

PERICARDITIS VIRAL AGUDA O IDIOPÁTICA

En muchos casos, la pericarditis aguda se presenta junto con enfermedades de origen viral identificado o supuesto, y probablemente se origina

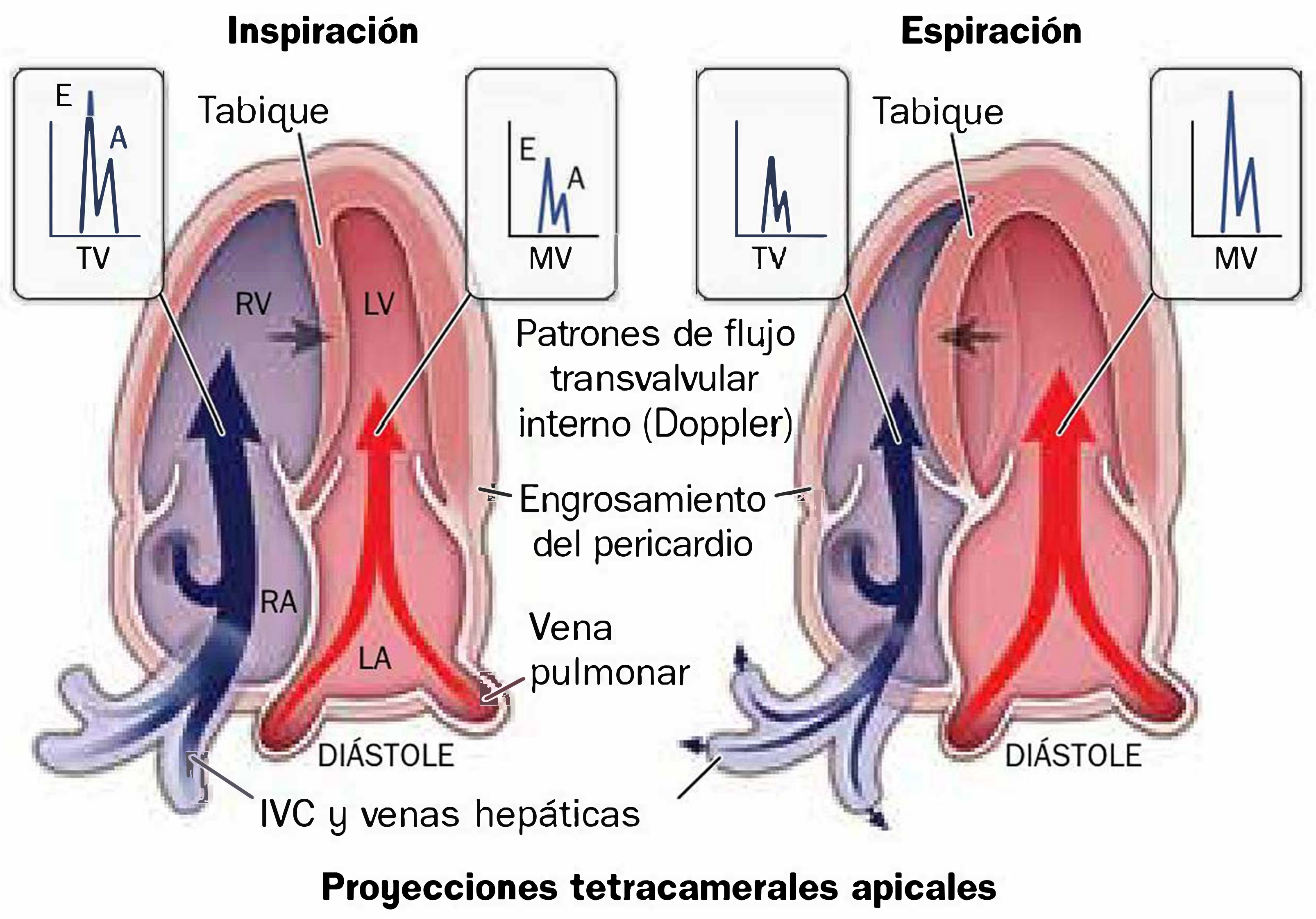


FIGURA 265-4 Pericarditis constrictiva. Esquema de los cambios respirofásicos (según la técnica de Doppler) en el flujo de entrada mitral y tricúspide. Se valoran perfiles recíprocos de llenado ventricular con el estudio de Doppler en puntos del flujo de entrada de válvula mitral (MV) y válvula tricúspide (TV). IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho. *(Por cortesía de Bernard E. Bulwer, MD.)*

por el mismo agente. En situaciones comunes, se advierte que hubo alguna infección de las vías respiratorias, pero el aislamiento de virus y los estudios serológicos son negativos. En algunas situaciones se han aislado del líquido pericárdico los virus coxsackie A o B o los virus de gripe (influenza), ECHO, parotiditis, herpes simple, varicela, adenovirus o citomegalovirus, o se han encontrado incrementos de las concentraciones de anticuerpos virales, o ambos. Con frecuencia no se identifica un origen viral y en estos casos tal vez convenga utilizar la denominación de *pericarditis aguda idiopática*.

La pericarditis aguda viral o idiopática afecta a personas de todas las edades, pero es más común en adultos jóvenes y a menudo acompaña a derrames pleurales y neumonitis. La presencia y evolución casi simultánea de fiebre y dolor precordial, a menudo 10-12 días después de una supuesta enfermedad por virus, constituye un signo importante en la diferenciación de pericarditis aguda, de AMI, en que antes de la fiebre hay dolor del tórax. Los síntomas generales suelen ser leves o moderados y percibirse un frote pericárdico. La enfermedad sigue una evolución de unos días a cuatro semanas. Son frecuentes los incrementos de la proteína C reactiva y del recuento de leucocitos. Las alteraciones del segmento ST en el ECG por lo común desaparecen después de una semana o más, pero las ondas T irregulares persisten a veces por años y pueden ocasionar confusiones en personas sin un antecedente claro de pericarditis. Es frecuente que se acompañe de un poco de derrame pericárdico, y entre las complicaciones posibles, pero poco frecuentes, están el taponamiento y la pericarditis constrictiva.

La complicación más frecuente es la pericarditis repetitiva o recidivante que se observa en 25% de los pacientes con pericarditis idiopática aguda. En un pequeño número de personas se advierten múltiples recidivas.

Síndrome poslesión cardiaca La pericarditis aguda puede surgir en diversas circunstancias que poseen una característica común: la lesión previa del miocardio y el paso de sangre a la cavidad pericárdica. El síndrome puede surgir después de una cirugía del corazón (síndrome pospericardiotomía), luego de traumatismos no penetrantes o penetrantes del corazón **(cap. S8)** o después de la perforación del corazón con un catéter. En pocas ocasiones ocurre después de AMI.

El cuadro clínico recuerda al de la pericarditis viral o idiopática aguda. La manifestación básica es el dolor de la pericarditis aguda, que por lo regular surge una a cuatro semanas después de la lesión del corazón. Las recidivas son frecuentes y se presentan incluso dos años después o más de ocurrida la lesión. Los signos notables son fiebre, pleuritis o neumonitis y el episodio de la enfermedad suele ceder en una o dos semanas. La pericarditis puede ser de la variedad fibrinosa o ser derrame pericárdico que por lo regular es sanguinolento, pero puede causar taponamiento. También se manifiestan los cambios ECG típicos de la pericarditis aguda. El síndrome es probablemente consecuencia de una reacción de hipersensibilidad a antígenos que provienen del tejido miocárdico dañado, el pericardio o de ambos sitios.

A menudo no se necesita tratamiento alguno, salvo el uso de ácido acetilsalicílico y analgésicos. Si el cuadro es intenso o seguido de una serie de recidivas incapacitantes, por lo común es eficaz el uso de un NSAID, colchicina o un glucocorticoide, como se describe para el tratamiento de la pericarditis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No existe un método específico para identificar la *pericarditis idiopática aguda,* por lo que el diagnóstico es de exclusión. En consecuencia, se consideran los demás cuadros que pueden acompañarse de pericarditis fibrinosa aguda. Un error diagnóstico frecuente es considerar de forma errónea a la pericarditis viral o idiopática aguda como AMI o viceversa.

La pericarditis que surge después de un daño cardiaco se diferencia de la pericarditis idiopática aguda más bien por el momento en que ocurre. En casos de aparecer en días o semanas de surgir un AMI, de un golpe en el tórax, perforación del corazón o cirugía cardiaca, pudiera estar justificado concluir que pueden estar vinculadas las dos.

Es importante diferenciar la *pericarditis por alguna conjuntivopatía,* de la pericarditis idiopática aguda. Un dato de importancia máxima en el diagnóstico diferencial es la pericarditis causada por el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erithematosus;* **cap. 349**) o el lupus inducido por fármacos (procainamida o hidralazina). En caso de desarrollarse la pericarditis sin que se detecte algún trastorno primario neto, el diagnóstico de SLE puede sugerirse por un incremento en la concentración de anticuerpos antinucleares. La pericarditis aguda es una complicación adicional de *artritis reumatoide*, *esclerodermia* y *poliarteritis nudosa,* y por lo común se advierten otras manifestaciones de las enfermedades mencionadas.

La *pericarditis piógena* (*purulenta*) se presenta a menudo después de cirugías cardiotorácicas, de extensión de la infección desde los pulmones o cavidades pleurales, de rotura del esófago y paso del material al saco pericárdico, o rotura de un absceso anular en un individuo con endocarditis infecciosa. También puede complicar infecciones por virus, piógenas, por micobacterias y hongos que coexisten con infección por VIH. Por lo común, se acompaña de fiebre, escalofríos, septicemia y signos de infección en otros puntos del cuerpo y casi siempre conlleva un mal pronóstico. El diagnóstico se hace por examen del líquido pericárdico con drenaje y antibioticoterapia intensiva.

La *pericarditis de la insuficiencia renal (pericarditis urémica)* ocurre hasta en 33% de los pacientes con disfunción renal grave y también se observa en pacientes que se someten a diálisis crónica y tienen concentraciones normales de urea sanguínea (*pericarditis relacionada con diálisis*). Estas dos formas de pericarditis pueden ser fibrinosas y por lo común se acompañan de derrames serosanguinolentos. Es frecuente el frote pericárdico, pero no hay dolor o es leve. Por lo general, es adecuado el tratamiento con un NSAID y la intensificación de la diálisis. En ocasiones se desarrolla taponamiento y se necesita pericardiocentesis. Cuando reaparece o es persistente la pericarditis de la insuficiencia renal, habrá que realizar una ventana pericárdica o pericardiectomía, si es necesaria.

La pericarditis por *enfermedades neoplásicas* es consecuencia de la extensión o invasión de metástasis tumorales (muy a menudo, de carcinoma de pulmón y la mama, melanoma maligno, linfoma y leucemia) al pericardio; entre las complicaciones observadas ocasionalmente están dolor, arritmias auriculares y taponamiento. El diagnóstico se corrobora por estudio citológico del líquido pericárdico o estudio de biopsia del pericardio. La *radiación del mediastino* por neoplasias también ocasiona pericarditis aguda, pericarditis constrictiva crónica o ambas entidades. Entre las causas poco comunes de pericarditis aguda están sífilis, micosis (histoplasmosis, blastomicosis, aspergilosis y candidiasis), infestación parasitaria (amebosis, toxoplasmosis, equinococosis y triquinosis) (cuadro 265-1).

DERRAMES PERICÁRDICOS CRÓNICOS

Pueden identificarse derrames pericárdicos crónicos en personas sin antecedente de pericarditis aguda; tal vez ocasionen pocos síntomas por sí mismos, y su presencia se detecta al identificar el agradamiento de la silueta cardiaca en una radiografía de tórax. La *tuberculosis* y el mixedema son causas posibles. Algunas entidades como neoplasias, SLE, artritis reumatoide, infecciones micóticas, radioterapia en el tórax, infecciones piógenas y quilopericardio también pueden ocasionar derrame pericárdico crónico y es importante considerarlas y buscarlas específicamente en los pacientes de esa categoría. A menudo son útiles en el diagnóstico la aspiración y el análisis del líquido pericárdico. El líquido fuertemente sanguinolento es consecuencia muy frecuente de una neoplasia, tuberculosis, insuficiencia renal y escurrimiento lento desde la disección aórtica. Por medio de pericardiocentesis se puede realizar la resolución de grandes derrames, pero en individuos en quienes reaparece el cuadro puede requerirse la pericardiectomía. También se utiliza, para evitar la acumulación del líquido, la instilación de fármacos esclerosantes en el interior del pericardio.

PERICARDITIS OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Es consecuencia de la cicatrización de pericarditis fibrinosa o serofibrinosa aguda o la resorción del derrame pericárdico crónico, seguida de obliteración de la cavidad pericárdica, con la formación de tejido de granulación; este último poco a poco se contrae y forma una cicatriz firme que rodea con fuerza el corazón y que puede calcificarse. En países en vías de desarrollo, un alto porcentaje de los casos son de origen tuberculoso, pero en Norteamérica y en Europa Occidental es una causa poco común. La pericarditis obstructiva crónica puede desarrollarse después de pericarditis idiopática, viral o aguda o recidivante, de traumatismo de un coágulo sanguíneo organizado o de cualquier cirugía cardiaca, o ser consecuencia de radiación en el mediastino, infección purulenta, histoplasmosis, enfermedades neoplásicas (en particular cánceres de mama, pulmón y linfoma), artritis reumatoide, SLE o insuficiencia renal crónica tratada por diálisis a largo plazo. En muchos enfermos se desconoce el origen de la enfermedad pericárdica y posiblemente el fenómeno desencadenante fue un episodio asintomático u olvidado de pericarditis viral, aguda o idiopática.

La irregularidad fisiológica básica en individuos con pericarditis constrictiva crónica es la incapacidad de los ventrículos para llenarse, por las limitaciones impuestas por el pericardio engrosado y rígido. El llenado ventricular se entorpece al inicio de la diástole, pero disminuye de manera repentina cuando se llega al límite elástico del pericardio, en tanto que en el taponamiento cardiaco el llenado ventricular se entorpece durante toda la diástole. En las dos entidades, disminuyen los volúmenes telediastólico y

ventricular sistólico y también las presiones telediastólicas en ambos ventrículos y la presión media en aurículas, venas pulmonares, y las venas de la circulación general aumentan a un nivel general (es decir, en un tramo de 5 mm Hg de la otra). A pesar de estos cambios hemodinámicos, la función sistólica puede ser normal o mostrar sólo una ligera alteración en reposo. Sin embargo, en casos avanzados el proceso fibrótico se extiende a veces al miocardio y causa cicatrices y atrofia en él y en tal situación la congestión venosa puede provenir de la combinación de efectos de lesiones en pericardio y miocardio.

En la pericarditis constrictiva, los pulsos de la presión auricular derecha e izquierda tienen un contorno en M y los descensos *x* y *y* son notables. El descenso *y* que no aparece o disminuye en el taponamiento cardiaco es la deflexión más notable en la pericarditis constructiva; éste refleja el llenado rápido e inmediato de los ventrículos. El descenso *y* se interrumpe por un incremento rápido en la presión auricular durante el inicio de la diástole, en que el llenado ventricular se entorpece por el pericardio constrictivo. Estos cambios característicos se transmiten a las venas yugulares, vasos en los que se puede reconocer por medio de inspección. En la pericarditis constrictiva los pulsos de la presión ventricular en los dos ventrículos muestra el signo característico de "raíz cuadrada" durante la diástole. Dichos cambios hemodinámicos, a pesar de ser característicos, no son patognomónicos de la pericarditis constrictiva y también se pueden observar en miocardiopatías restrictivas **(cap. 254, cuadro 254-2)**.

DATOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS DE LABORATORIO

Es frecuente observar debilidad, fatiga, incremento ponderal, mayor circunferencia abdominal y molestias del abdomen, así como edema. El aspecto de la persona es de enfermedad crónica, y en casos avanzados se pueden detectar anasarca, atrofia del músculo estriado y caquexia. Es común la disnea con el ejercicio y puede haber ortopnea, aunque por lo común no es grave. Las venas cervicales están distendidas y pueden mostrar el mismo estado incluso después de administración intensiva de diuréticos, y la presión venosa posiblemente no disminuya durante la inspiración (*signo de Kussmaul*); este último es frecuente en la pericarditis crónica, pero también puede presentarse en la estenosis tricuspídea, infarto del ventrículo derecho y la miocardiopatía restrictiva.

La presión del pulso es normal o disminuida. Alrededor de 33% de los pacientes tiene pulso paradójico. La hepatomegalia congestiva es intensa y puede deteriorar la función hepática y causar ictericia; la ascitis es común y por lo regular más notable que el edema en zonas declive. También puede haber derrames pleurales y esplenomegalia. El pulso apical disminuye y muestra retracción en la sístole (*signo de Broadbent*). Los ruidos cardiacos pueden ser distantes; a menudo hay un tercer ruido cardiaco notorio (es decir, un golpe pericárdico) en la punta del corazón con cese súbito del llenado ventricular.

En el ECG a menudo se observa bajo voltaje de los complejos QRS y aplanamiento o inversión difusas de las ondas T. En casi el 33% de los pacientes hay fibrilación ventricular. En las *radiografías de tórax* la silueta cardiaca es normal o un poco agrandada. La calcificación pericárdica es más frecuente en la pericarditis tuberculosa. Sin embargo, también puede haber calificación del pericardio sin que haya constricción y esta última puede presentarse sin calcificación.

En la medida en que los signos físicos comunes de cardiopatías (soplos, cardiomegalia) tal vez sean poco manifiestos o falten en la pericarditis constrictiva crónica, en la hepatomegalia o en la distensión del hígado acompañada de ictericia y ascitis resistente puede originar un diagnóstico equivocado de cirrosis hepática. Dicho error se evita si se revisan las venas del cuello y se identifica su distensión.

De forma típica, la *ecocardiografía* transtorácica muestra engrosamiento del pericardio, engrosamiento de la vena cava inferior y de venas hepáticas e interrupción repentina del llenado ventricular al inicio de la diástole con función sistólica ventricular normal y aplanamiento de la pared posterior del ventrículo izquierdo. En la ecocardiografía Doppler se advierte un perfil característico de la velocidad de flujo transvalvular **(fig. 265-4)**. Durante la inspiración se observa una disminución excesiva en la velocidad del flujo sanguíneo en las venas pulmonares y a través de la válvula mitral, y un desplazamiento del tabique interventricular a la izquierda, y ocurre lo contrario durante la espiración. La velocidad de flujo diastólico en la vena cava inferior y el interior de la aurícula derecha y a través de la válvula tricúspide aumenta de forma excesiva durante la inspiración y disminuye en la espiración. Sin embargo, los trazos ecocardiográficos no permiten descartar de manera definitiva el diagnóstico de pericarditis restrictiva. La CT y la MRI son más precisas que la ecocardiografía para confirmar o descartar la presencia de engrosamiento de pericardio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como en la pericarditis constrictiva crónica, la cardiopatía pulmonar **(cap. 252)** puede acompañarse de hipertensión venosa sistémica marcada, ligera congestión pulmonar, ausencia de crecimiento cardiaco y pulso paradójico. Sin embargo, en caso de haber corazón pulmonar suele manifestarse la neumopatía avanzada del parénquima y la presión venosa *disminuye* durante la inspiración (p. ej., el signo de Kussmaul es negativo). La *estenosis tricuspídea* **(cap. 261)** también puede remedar la pericarditis constrictiva crónica; igualmente notables son la hepatomegalia congestiva, esplenomegalia, ascitis y distensión venosa. Sin embargo, en la estenosis tricuspídea por lo regular se detecta un soplo característico y el soplo de la estenosis mitral acompañante.

La pericarditis constrictiva puede corregirse por medios quirúrgicos, razón por la cual es importante diferenciar la forma crónica de la misma de la miocardiopatía restrictiva **(cap. 254)**, que presenta anomalías funcionales similares (es decir, restricción del llenado ventricular). Los signos de la diferenciación se resumen en el cuadro 265-2. Cuando la persona muestra insuficiencia cardiaca congestiva, incapacitante y poco sensible, y tiene cualquiera de los signos de la cardiopatía constrictiva, se realiza ecocardiografía Doppler para el registro de los efectos que tiene la respiración en el flujo transvalvular (fig. 265-4) y también se realiza MRI o CT para identificar o descartar pericarditis constrictiva, porque esta última suele ser corregible.

TRATAMIENTO

Pericarditis constrictiva

La ablación del pericardio es el único tratamiento definitivo de la pericarditis constrictiva y debe ser lo más completo posible. En la preparación preoperatoria son útiles medidas como la restricción de sodio en alimentos y el uso de diuréticos. Es importante realizar arteriografía coronaria en el preoperatorio en personas >50 años para descartar alguna arteriopatía coronaria acompañante, no sospechada. Los beneficios obtenidos con la decorticación cardiaca por lo regular son progresivos en un lapso de meses. Los riesgos de la cirugía dependen del grado de penetración del miocardio por parte del proceso fibrótico y de calcificación, la intensidad de la atrofia del miocardio, la extensión de la disfunción secundaria de la función hepática, renal o de ambos órganos y el estado general del paciente. La mortalidad quirúrgica es de 5-10%, incluso en centros experimentados; los pacientes con enfermedad más grave, en particular la secundaria a radioterapia, tienen el mayor riesgo. En consecuencia, debe realizarse la cirugía en la fecha más pronta posible en el ciclo patológico.

Pericarditis constrictiva subaguda con derrame Se caracteriza por la combinación de un derrame a presión en el espacio pericárdico y la constricción del corazón por dicha capa engrosada. Comparte diversos signos con el derrame crónico que origina compresión del corazón y con la constricción pericárdica. Puede ser causada por tuberculosis (véase adelante), ataques múltiples de pericarditis idiopática aguda, radiación, pericarditis traumática, insuficiencia renal, esclerodermia y neoplasia. Se advierte cardiomegalia, en términos generales, y pulso paradójico. Después de la pericardiocentesis los signos fisiológicos pueden cambiar y en vez de los del taponamiento cardiaco ser los de constricción pericárdica. Además, puede disminuir la presión intrapericárdica y la venosa central, pero no hasta límites normales. El diagnóstico se puede corroborar por pericardiocentesis, seguida de biopsia del pericardio. El tratamiento eficaz por lo común es la ablación amplia del pericardio visceral y del parietal.

Pericardiopatía tuberculosa Esta infección crónica es una causa frecuente de derrame pericárdico crónico, sobre todo en países en vías de desarrollo en los que la tuberculosis y la infección por VIH son endémicas. La pericarditis tuberculosa puede manifestarse como derrame pericárdico, pericarditis constrictiva crónica o como pericarditis constrictiva subaguda con derrame (véase antes). El cuadro clínico incluye el de enfermedad crónica de índole general en una persona con derrame pericárdico. Debe considerarse la posibilidad de que exista esta entidad en una persona con tuberculosis identificada, con VIH y con fiebre, dolor retroesternal, pérdida de peso y ensanchamiento de la silueta cardiaca de origen indeterminado. Si no hay certeza de la causa del derrame pericárdico crónico a pesar del análisis detallado del líquido pericárdico se realiza una biopsia de pericardio, de preferencia a través de una toracotomía limitada. Si a pesar de todo no se cuenta con pruebas definitivas, pero en la muestra se identifican gra-

nulomas con caseificación, está indicada la farmacoterapia antituberculosa (cap. 173).

Si la biopsia indica engrosamiento del pericardio después de dos a cuatro semanas de administrar antituberulosos, se realiza la pericardiectomía para evitar que se desarrolle constricción. La constricción cardiaca de origen tuberculoso debe tratarse por medios quirúrgicos, manteniendo a la persona con fármacos antituberculosos.

LECTURAS ADICIONALES

Adler Y *et al.*: 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J 36:2921, 2015.

Alraies MC *et al.*: Usefulness of cardiac magnetic resonance-guided management in patients with recurrent pericarditis. Am J Cardiol 115:542, 2015.

Cremer PC *et al.*: Complicated pericarditis: Understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. J Am Coll Cardiol 68: 2311, 2016.

Garcia MJ: Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy? J Am Coll Cardiol 67:2061, 2016.

Imazio M *et al.*: Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2); a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Lancet 383:2232, 2014.

LeWinter MM: Acute pericarditis. N Engl J Med 371:2410, 2014.

Lotan D *et al.*: Usefulness of novel immunotherapeutic strategies for idiopathic recurrent pericarditis. Am J Cardiol 117:861, 2016.

Vistarini N *et al.*: Pericardiectomy for constrictive pericarditis. Ann Thorac Surg 100:107, 2015.

266 Mixomas auriculares y otros tumores cardiacos

Eric H. Awtry

En general, los tumores cardiacos se clasifican en los que se desarrollan en el corazón o primarios, y las metástasis que provienen de una neoplasia primaria distante. Los primarios se subdividen, histológicamente, en benignos y malignos. En general, los tumores cardiacos primarios son relativamente infrecuentes, en tanto que hasta en 20% de los pacientes con enfermedad metastásica terminal hay afectación secundaria del corazón o del pericardio. Si bien las personas con tumores cardiacos pueden presentar síntomas muy variables, muchos pacientes están asintomáticos para el momento del diagnóstico, y el tumor se detecta de modo incidental en estudios de imagen hechos con otra finalidad. Estos hallazgos deben diferenciarse de otras masas del corazón, como vegetaciones, trombos o hipertrofia del miocardio. La ecocardiografía suele ser el método inicial en la valoración de tumores cardiacos; sin embargo, en la actualidad hay muy diversas modalidades de imagen y a veces es necesaria la estrategia multimodal para llegar a un diagnóstico exacto y para esclarecer las opciones terapéuticas (cuadro 266-1).

CUADRO 266-1 Modalidades de imágenes y su utilidad en la valoración de tumores cardiacos

MODALIDAD	UTILIDAD EN LA VALORACIÓN DE TUMORES CARDIACOS
Ecocardiografía transtorácica (TTE), que incluye 2-D, 3-D y con medio de contraste	Identificar la localización y el tamaño del tumor y la afectación de estructuras vecinas (como valvas, pericardio)
Ecocardiografía transesofágica (TEE)	Mejor definición del tumor y mayor resolución espacial que con TTE. Puede ayudar a seleccionar las vías quirúrgicas de acceso
MRI cardiaca con gadolinio como medio de contraste	Mejor identificación histológica, definición del tamaño del tumor e identificación de la invasión local que con TTE o TEE. Es posible diferenciar un tumor, de un trombo
CT cardiaca sincronizada	Permite la valoración anatómica y la definición histológica del tumor. Es útil cuando los pacientes no toleran MRI o si es imposible realizarla (p. ej., sujetos con dispositivos cardiacos implantables). Permite una mejor identificación de lesiones calcificadas y valoración de la afectación extracardiaca del tumor
Estudios con radionúclidos (que incluye la tomografía por emisión de positrones con [^{18}] F-fluorodesoxiglucosa [FDG-PET])	Definición de enfermedad extracardiaca. Puede ser útil en el diagnóstico de algunos tumores cardiacos (p. ej., neuroendocrinos), pero la valoración de masas más pequeñas puede tener como limitación la captación de FDG en tejidos vecinos del miocardio

TUMORES PRIMARIOS

Los tumores primarios del corazón son poco comunes. Cerca de 75% tiene características histológicas benignas y casi todos son mixomas. Los tumores malignos, en su gran mayoría sarcomas, representan 25% de los tumores cardiacos primarios. Todos los tumores cardiacos, cualquiera que sea su tipo histológico, tienen el potencial de causar complicaciones letales. En la actualidad, muchos tumores son curables con cirugía, por lo que el diagnóstico precoz es obligatorio.

Cuadro clínico Los tumores cardiacos pueden causar una gran variedad de manifestaciones cardiacas y no cardiacas. Estas manifestaciones, que dependen en gran medida de la localización y el tamaño del tumor, así como de su efecto en las estructuras cardiacas circundantes, a menudo son características inespecíficas de formas más frecuentes de enfermedad cardiaca, como dolor torácico, síncope, insuficiencia cardiaca congestiva, soplos, arritmias, trastornos de la conducción y derrame pericárdico, con o sin taponamiento. Además, puede haber fenómenos embólicos y síntomas generales.

Mixoma Los mixomas son el tipo más frecuente de tumor cardiaco primario en todos los grupos de edad, y representan un tercio a una mitad de todos los casos estudiados en necropsias y casi tres cuartos de los tumores sometidos a extirpación quirúrgica. Se encuentran en todas las edades, con mayor frecuencia entre la tercera y sexta décadas de la vida, con predominio en las mujeres. Cerca del 90% de los mixomas son esporádicos; el resto es familiar con transmisión autosómica dominante. La variedad familiar a menudo se observa como parte de un complejo sindrómico (complejo de Carney) que incluye 1) mixomas (cardiaco, cutáneo, mamario o ambos); 2) efélides y/o nevus pigmentados, y 3) hiperactividad endocrina (enfermedad cortical suprarrenal nodular primaria con o sin síndrome de Cushing, tumores testiculares y adenomas hipofisarios con gigantismo o acromegalia). Una serie de signos constituye el síndrome *NAME* (nevus, mixoma auricular, neurofibroma mixoide y efélides) o síndrome *LAMB* (lentigos, mixoma auricular y nevus azules), aunque es probable que estos síndromes representen subtipos del complejo de Carney. No se han dilucidado por completo la base genética de este complejo; sin embargo, en cerca del 70% de las personas con el complejo de Carney se han identificado mutaciones inactivadoras del gen oncosupresor PRKAR1A que codifica la subunidad reguladora de la proteína cinasa A tipo I-α.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los mixomas son estructuras gelatinosas que constan de células de mixoma embebidas en un estroma rico en glucosaminoglucanos. Casi todos son solitarios, se originan en el tabique interauricular, cerca del agujero oval (sobre todo en la aurícula izquierda) y a menudo son pedunculados, con un tallo fibrovascular. A diferencia de los tumores esporádicos, los tumores del síndrome familiar tienden a presentarse en individuos más jóvenes, a menudo son múltiples, pueden ubicarse en un ventrículo y tienen más posibilidades de recidivar tras la resección inicial.

Los mixomas por lo general se presentan con signos y síntomas obstructivos. El cuadro clínico más frecuente es similar al de la valvulopatía mitral: sea estenosis por prolapso del tumor hacia el orificio mitral o insuficiencia como resultado de traumatismo o distorsión valvular inducida por el tumor. Los mixomas ventriculares producen obstrucción infundibular similar a la causada por la estenosis subaórtica o subpulmonar. Los síntomas y signos del mixoma son de aparición súbita o de carácter postural, por los efectos de la gravedad en la posición del tumor. En la auscultación durante la protodiástole y la mesodiástole puede advertirse un ruido grave

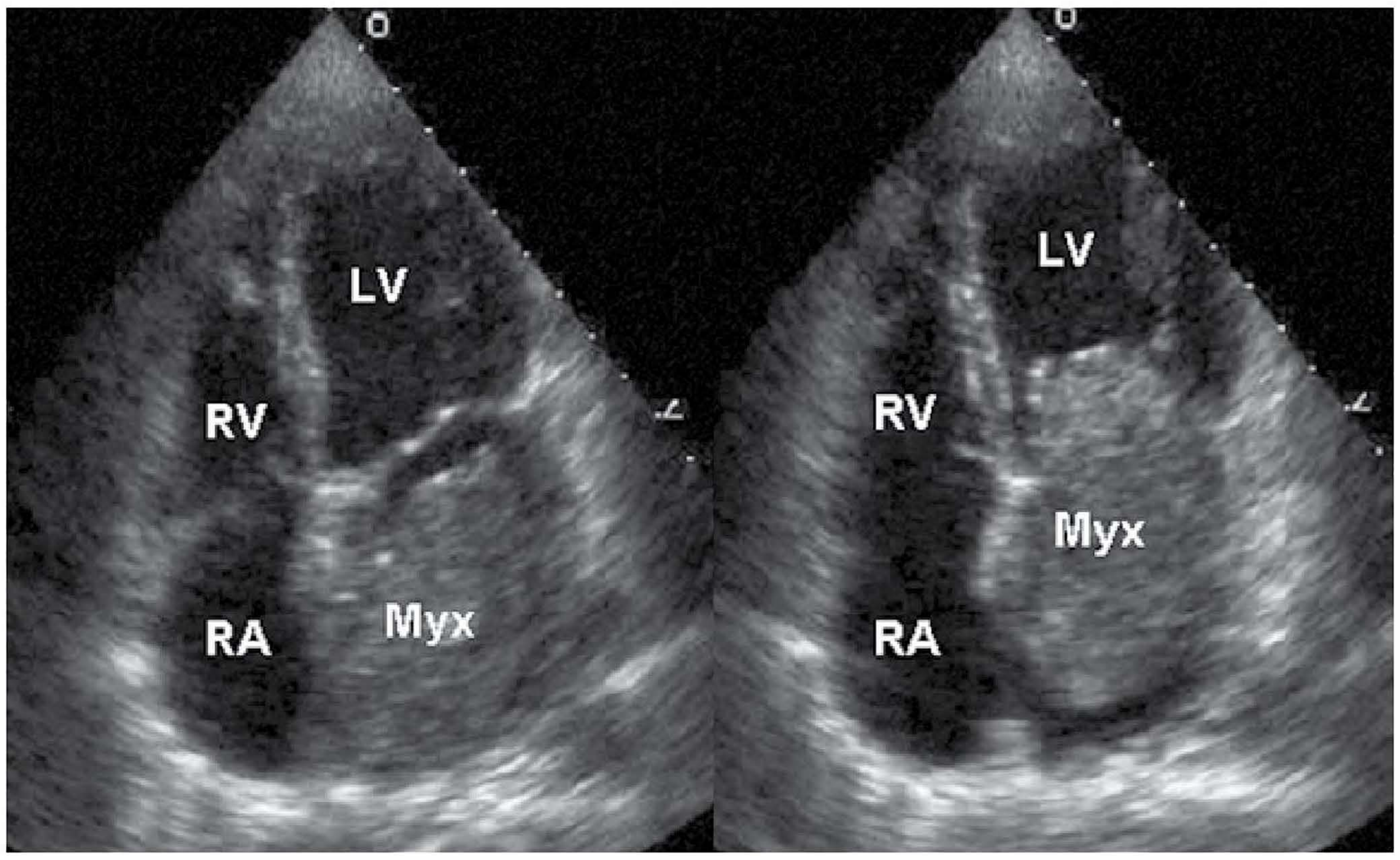


FIGURA 266-1 Ecocardiograma transtorácico que demuestra un mixoma auricular grande. El mixoma (Myx) llena la aurícula izquierda durante la sístole (***A***) y experimenta prolapso a través de la válvula mitral y hacia el ventrículo izquierdo (LV) durante la diástole (***B***). RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho. *(Cortesía del Dr. Michael Tsang; con autorización.)*

característico, conocido como "chasquido tumoral", y se considera que se debe al impacto del tumor contra la válvula mitral o la pared ventricular. Los mixomas también se manifiestan con un fenómeno embólico periférico o pulmonar (resultado de la embolización de fragmentos tumorales o un trombo producido por la propia neoplasia) o signos y síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, caquexia, malestar general, artralgias, erupciones, hipocratismo digital y el fenómeno de Raynaud. A menudo se observan anomalías en los estudios de laboratorio como hipergammaglobulinemia, anemia, policitemia, leucocitosis, aumento de la tasa de eritrosedimentación, elevación de la proteína C reactiva, trombocitopenia y trombocitosis. Con frecuencia, estos factores contribuyen al diagnóstico erróneo de endocarditis, colagenopatías o síndrome paraneoplásico, en personas con mixomas.

La ecocardiografía transtorácica bidimensional y tridimensional y/o transesofágica se emplean para establecer el diagnóstico de mixoma cardiaco y permite valorar su tamaño y localización, ambos aspectos importantes para planificar la resección quirúrgica **(fig. 266-1)**. La tomografía computarizada (CT,) y las imágenes por resonancia magnética (MRI,) brindan información importante respecto del tamaño, forma, composición y características de la superficie del tumor **(fig. 266-2)**.

Si bien antes el cateterismo cardiaco y la angiografía se llevaban a cabo de forma sistemática antes de la resección del tumor, hoy en día ya no son indispensables cuando se dispone de información suficiente de estudios no invasivos y cuando otros trastornos cardiacos no se consideran probables (p. ej., coronariopatía). Asimismo, el cateterismo de la cavidad en la cual se origina el tumor conlleva el riesgo de embolización del tumor. Dado que los mixomas pueden ser familiares es apropiada la detección ecocardiográfica sistemática de los familiares de primer grado, sobre todo si el paciente es joven y tiene múltiples tumores o datos de síndrome mixomatoso.

TRATAMIENTO
Mixoma

La escisión quirúrgica mediante derivación cardiopulmonar está indicada sea cual sea el tamaño del tumor, y en general es curativa. Los mixomas recidivan en casi 12-22% de los casos familiares, pero sólo en 1-2% de los casos esporádicos. La recurrencia del tumor muy probablemente se debe a lesiones multifocales en los primeros y a resección incompleta en los últimos.

Otros tumores benignos Los *lipomas* cardiacos, aunque relativamente frecuentes, por lo general representan signos incidentales en la necropsia; sin embargo, pueden crecer y alcanzar un tamaño de 15 cm y presentarse como una anomalía de la silueta cardiaca en la radiografía torácica, y deben extirparse si causan síntomas mecánicos e interfieren en el funcionamiento cardiaco, arritmias o trastornos en la conducción. Los *fibroelastomas papilares* son tumores friables con ramificaciones arborescentes que suelen ser solitarios y son los más comunes de las válvulas cardiacas. En estos tumores se han identificado restos de citomegalovirus, lo que plantea la posibilidad de que sean consecuencia de endocarditis viral crónica. Aunque por lo general no producen síntomas, pueden ocasionar disfunción valvular y embolizaciones distales, lo que origina isquemia cerebral transitoria, apoplejía o infarto del miocardio. En general, estos tumores deben resecarse aun cuando sean asintomáticos, aunque debe pensarse en una estrategia más conservadora en lesiones pequeñas del lado derecho. Los *rabdomiomas* y los *fibromas* son los tumores cardiacos más comunes en lactantes y en niños, y por lo general se presentan en los ventrículos donde producen obstrucción mecánica del flujo sanguíneo, lo que asemeja una estenosis valvular, insuficiencia cardiaca congestiva (CHF),

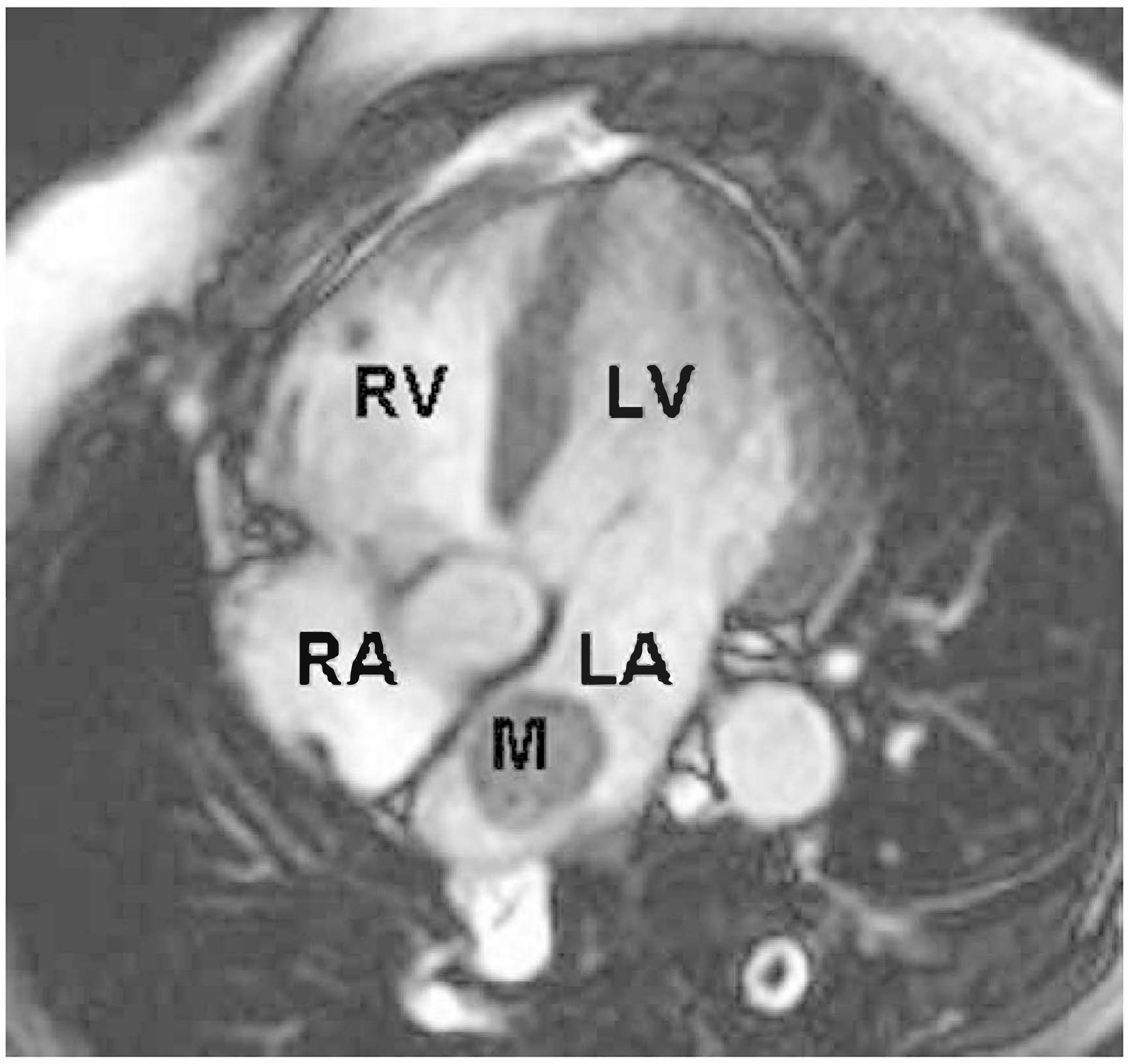


FIGURA 266-2 MRI cardiaca que demuestra una masa redondeada (M) dentro de la aurícula izquierda (LA, *left atrium*). El examen anatomopatológico durante la intervención quirúrgica reveló que se trataba de un mixoma auricular. LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho.

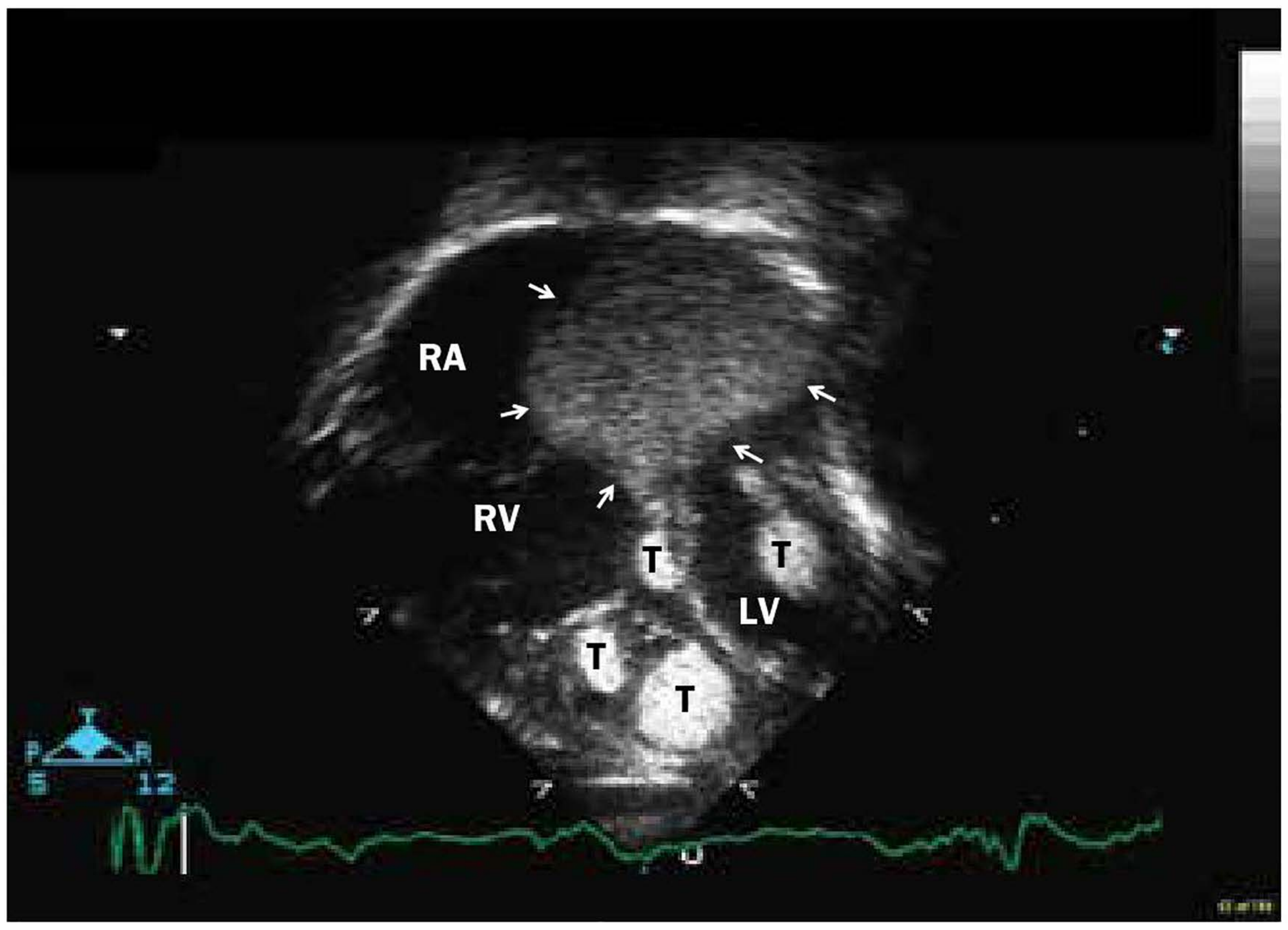


FIGURA 266-3 Ecocardiograma transtorácico que muestra múltiples tumores (T) que indican rabdomiomas en un recién nacido de un día de vida. El tumor más grande (*flechas*) está localizado en el surco AV izquierdo y medía 2 × 2 cm. LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho.

miocardiopatía restrictiva o hipertrófica o bien constricción pericárdica. Los rabdomiomas son probablemente tumores hamartomatosos, múltiples en 90% de los casos y guardan una relación importante con la esclerosis tuberosa **(fig. 266-3)**. Estos tumores tienden a la remisión completa o parcial; sólo los tumores que producen obstrucción necesitan resección quirúrgica. Los fibromas suelen ser únicos, a menudo están calcificados, tienden a crecer y ocasionar síntomas obstructivos y deben resecarse cuando sea posible. Los *paragangliomas* son tumores raros de células cromafines que representan feocromocitomas fuera de las suprarrenales. Muchos están situados en el techo de la aurícula izquierda y se les identifica por medio de CT o MRI, o con gammagrafías nucleares que utilizan 131-I –metayodobencilguanidina. Están muy vascularizados y muestran gran actividad hormonal, lo que da lugar a una hipertensión no controlada. Por lo general se requiere ablación quirúrgica extensa. Los *hemangiomas* y los *mesoteliomas* por lo regular son tumores pequeños, muy a menudo localizados en el interior del miocardio, y pueden ocasionar trastornos de la conducción auriculoventricular (AV) e incluso la muerte súbita por su tendencia a aparecer en la región del nodo AV. Otros tumores benignos que surgen en el corazón comprenden *teratomas, quimiodectomas, neurilemomas, mioblastomas de células granulosas* y *paragangliomas.*

Sarcomas Casi todos los tumores primarios malignos del corazón son sarcomas; en muy contadas ocasiones son del tipo de linfomas cardiacos, pero por lo regular surgen en el contexto de enfermedades sistémicas. Los sarcomas pueden ser de varios tipos histológicos. Los más comunes en los adultos son los angiosarcomas, en tanto que en los niños lo son los rabdomiosarcomas. En general, los sarcomas se caracterizan por su evolución rápida que conllevan al fallecimiento de la persona en cuestión de semanas o meses a partir de la fecha de inicio como consecuencia de afectación hemodinámica, invasión local o metástasis a distancia. Casi el 33% tienen metástasis en el momento del diagnóstico inicial, por lo común en los pulmones. Los sarcomas suelen afectar las cavidades derechas del corazón, crecen rápido, a menudo invaden el espacio pericárdico y a veces obstruyen las cámaras cardiacas o las venas cavas. También pueden aparecer en las cavidades izquierdas del corazón y confundirse con mixomas.

TRATAMIENTO

Sarcomas

El tratamiento óptimo de un sarcoma cardiaco es la resección completa a menudo con quimioterapia neocoadyuvante posoperatoria; sin embargo, en el momento del diagnóstico inicial muchos se han extendido tanto que no es posible su extirpación quirúrgica. Si bien hay algunos informes de paliación por la radioterapia o quimioterapia, en general la respuesta de los sarcomas cardiacos a estos tratamientos es muy insatisfactoria. La excepción al parecer son los linfosarcomas cardiacos, que pueden responder a una combinación de quimioterapia y radioterapia.

TUMORES CARDIACOS METASTÁSICOS

Los tumores que producen metástasis en el corazón son mucho más comunes que los tumores primarios, y es probable que su incidencia aumente conforme la esperanza de vida de los pacientes con diversas formas de neoplasias malignas se prolonga gracias al tratamiento más eficaz, y a que las mejores modalidades de imágenes permiten una identificación más temprana de la enfermedad metastásica. Si bien las metástasis cardiacas surgen en todos los tipos de tumores, la incidencia relativa es muy alta en el melanoma maligno y, en menor medida, en la leucemia y el linfoma **(fig. 266-4)**. En términos absolutos, los sitios primarios de donde se originan las metástasis cardiacas más frecuentes son carcinoma de mama y pulmón, lo que refleja la alta frecuencia de estas neoplasias malignas. Las metástasis cardiacas casi siempre aparecen en personas con tumores primarios extensos, y muy a menudo hay enfermedad primaria o metástasis en otros sitios de la cavidad torácica. No obstante, las metástasis cardiacas en ocasiones representan la manifestación inicial de un tumor extratorácico.

Las metástasis cardiacas pueden presentarse por vía hematógena o diseminación linfática, o bien mediante invasión directa del tumor. Por lo general se manifiestan como pequeños nódulos firmes; también puede haber infiltración difusa, sobre todo en sarcomas o neoplasias hematológicas. Muy a menudo hay afectación del pericardio, y le sigue la afectación miocárdica de cualquier cavidad y, raras veces, la afectación del endocardio o de las válvulas cardiacas.

Las metástasis cardiacas son evidentes de manera clínica sólo en cerca del 10% de los casos, casi nunca son la causa por la cual acude el paciente y rara vez causan la muerte. La mayor parte de los casos ocurre en neoplasias malignas identificadas con anterioridad. Al igual que con los tumores cardiacos primarios, esta presentación clínica refleja más la ubicación y el tamaño del tumor que el tipo histológico. Cuando producen síntomas, las metástasis cardiacas pueden ocasionar diversas manifestaciones clínicas, como disnea, pericarditis aguda, taponamiento cardiaco, taquiarritmias ectópicas, bloqueo cardiaco e insuficiencia cardiaca congestiva. Es importante señalar que muchos de estos signos y síntomas son producto de miocarditis, pericarditis o miocardiopatía inducidas por radioterapia o quimioterapia, y el médico debe sospechar decididamente la posibilidad de afectación del corazón en personas con neoplasias malignas que muestran tales síntomas.

Los signos electrocardiográficos (ECG) son inespecíficos, pero pueden revelar manifestaciones que indiquen pericarditis o mostrar QRS de bajo voltaje y alternancia eléctrica en presencia de un gran derrame pericárdico. En la radiografía torácica, la silueta cardiaca casi siempre es normal, pero puede estar aumentada de tamaño o mostrar un contorno atípico. La ecocardiografía ayuda a identificar derrames pericárdicos y visualizar metástasis de mayor tamaño, si bien la CT y las imágenes con radionúclidos definen con más claridad la carga tumoral. La MRI cardiaca ofrece una calidad de imagen excelente y es fundamental en la valoración diagnóstica de las metástasis cardiacas y los tumores cardiacos en general. La pericardiocentesis permite establecer un diagnóstico citológico específico en personas

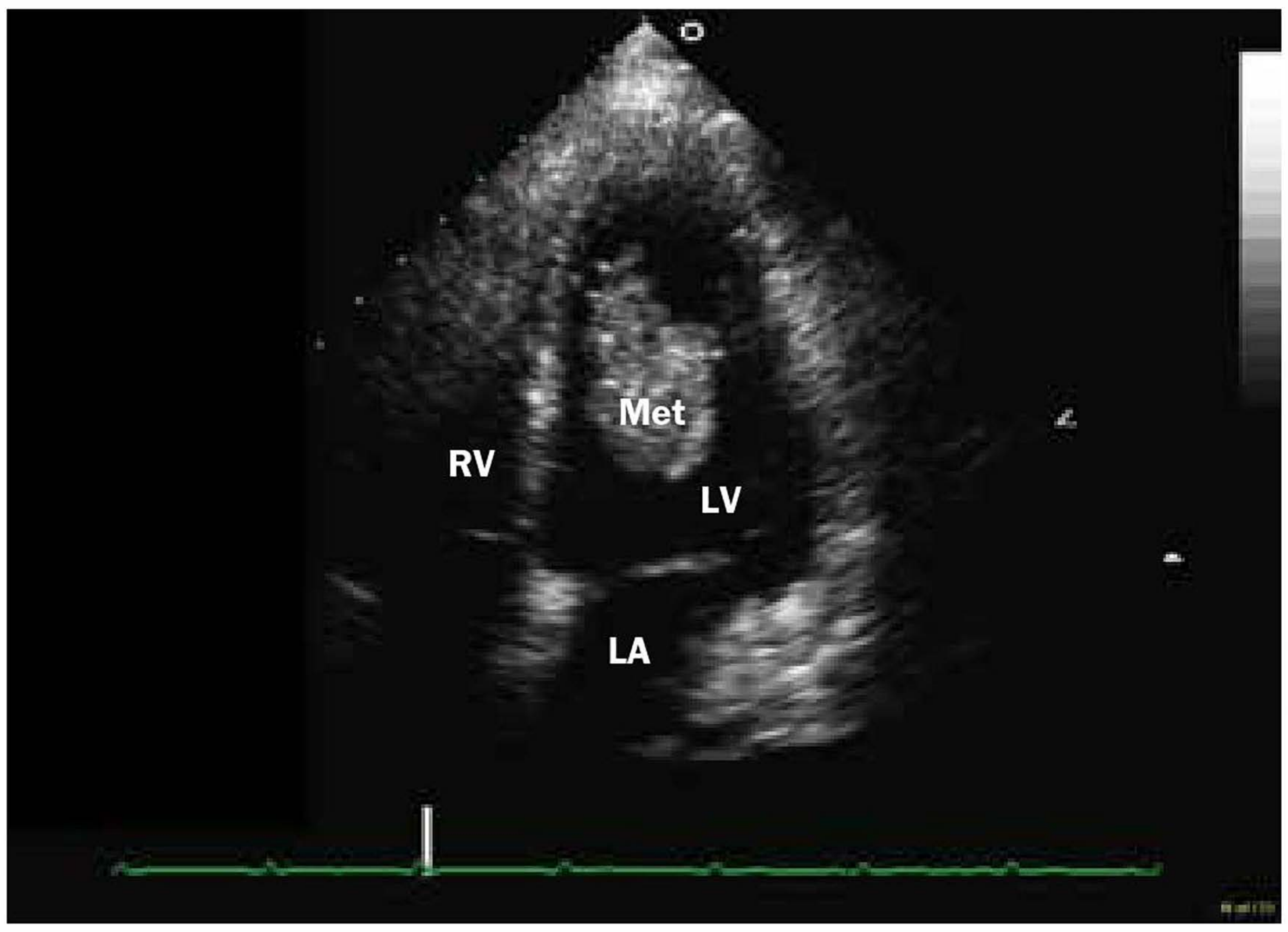


FIGURA 266-4 Lesión metastásica grande (Met) en el ventrículo izquierdo (LV) de una persona con metástasis difusas de cáncer vesical. La masa se situa en el tabique interventricular y se prolapsa al infundíbulo de salida aórtico durante la sístole.

con derrames pericárdicos malignos. La angiografía raras veces es necesaria, pero permite delimitar lesiones circunscritas.

TRATAMIENTO

Tumores metastásicos cardiacos

La mayoría de las personas con metástasis cardiacas tienen un cáncer avanzado; por tanto, el tratamiento en general es paliativo y consiste en controlar los síntomas y tratar el tumor primario. Los derrames pericárdicos malignos sintomáticos habrán de drenarse mediante pericardiocentesis. La instilación prolongada (tres a cinco días) y concomitante de un fármaco esclerosante (p. ej., tetraciclina o bleomicina) retrasa o evita la reacumulación del derrame, y la creación de una ventana pericárdica permite su drenaje hasta el espacio pleural o peritoneal. Ante el mal pronóstico general de estos pacientes es conveniente analizar los objetivos de la atención y la incorporación de cuidados paliativos.

LECTURAS ADICIONALES

Buckley O *et al.*: Cardiac masses, part 1: Imaging strategies and technical considerations. AJR Am J Roentgenol 197:W837, 2011.

Buckley O *et al.*: Cardiac masses, part 2: Key imaging features for diagnosis and surgical planning. AJR 1 Am J Roentgenol 97:W842, 2011.

Bussani R *et al.*: Cardiac metastases. J Clin Path 60:27, 2007.

Shapira O *et al.*: Tumors of the heart, in *Sabiston and Spenser Surgery of the Chest*, 9th ed, FW Sellke *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 1849–1857.

Tamin SS *et al.*: Prognostic and bioepidemiologic implications of papillary fibroelastomas. J Am Coll Cardiol 65:2420, 2015.

Sección 5 Enfermedad vascular coronaria y periférica

267 Cardiopatía isquémica

Elliot M. Antman,
Joseph Loscalzo

La *cardiopatía isquémica* (IHD, *ischemic heart disease*) es un trastorno en el cual parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; por lo general, surge cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda de éste por dicha capa muscular. La causa más frecuente de isquemia del miocardio es la aterosclerosis de una arteria epicárdica coronaria, o de varias, que produce una disminución regional de la circulación miocárdica y una perfusión insuficiente del miocardio irrigado por la arteria coronaria afectada. En el **capítulo 291e** (de la 19ª ed. de Harrison Principios de medicina interna) se expone la génesis, la evolución y el tratamiento de la aterosclerosis. Este capítulo se centra en las manifestaciones crónicas y el tratamiento de la cardiopatía isquémica. En los capítulos siguientes se revisan las fases agudas de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA Y TENDENCIAS GLOBALES

La IHD causa más muertes y discapacidad y tiene un costo monetario mayor que cualquier otra enfermedad en los países desarrollados. Es la enfermedad más común, grave, crónica y peligrosa en Estados Unidos, donde 15.5 millones de personas la padecen y 3.4 millones de personas ≥40 años sufren de angina de pecho. Aunque existe una variación regional, alrededor del 4% de la población ha padecido un infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*). Guarda relación estrecha con una alimentación hipercalórica rica en grasas, el tabaquismo y la vida sedentaria. En Estados Unidos y Europa Occidental está aumentando entre los individuos con ingresos bajos, pero la prevención primaria ha retrasado esta enfermedad hasta etapas avanzadas de la vida en todos los grupos socioeconómicos. A pesar de estas estadísticas alarmantes, es importante destacar que los datos epidemiológicos indican una reducción de la mortalidad por IHD, de la cual casi la mitad podría atribuirse a los tratamientos y la otra mitad a la prevención por modificación de los factores de riesgo.

La obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 están en aumento y son factores de riesgo importantes para la IHD. Dichas tendencias ocurren en el contexto general de crecimiento de la población y como resultado de la prolongación de la edad promedio de la población mundial. Con la urbanización de países con economías emergentes y una clase media creciente, se están adoptando elementos de la alimentación hipercalórica occidental. Como resultado, están aumentando con rapidez la prevalencia de factores de riesgo de IHD y la prevalencia de la misma, de manera que al analizar la carga global de enfermedad se observa una desviación de enfermedades transmisibles hacia enfermedades no transmisibles. Los subgrupos de población que al parecer se afectan más a menudo son los varones en países del sur de Asia, en particular India, y el Oriente Medio. Ante el pronóstico de incrementos sustanciales de IHD en todo el mundo, es probable que se transforme en la causa más común de muerte en todo el mundo para el año 2020.

FISIOPATOLOGÍA

Como elemento básico para el conocimiento de la fisiopatología de la isquemia del miocardio está el concepto de aporte y demanda de oxígeno de dicha capa. En situaciones normales, a cualquier nivel de demanda de oxígeno, el miocardio controla el suministro de sangre rica en oxígeno para evitar la hipoperfusión de los miocitos y la aparición de isquemia e infarto. Los factores determinantes de la demanda de oxígeno por el miocardio (MVO_2, *myocardial oxygen demand*) son la frecuencia cardiaca y la contractilidad del miocardio, así como la presión sobre la pared del miocardio (tensión). Para que el aporte de oxígeno al miocardio sea adecuado se requiere que la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre sea satisfactoria (lo que depende de la concentración de oxígeno inspirado, la función pulmonar, así como de la concentración y función de hemoglobina), además de un flujo coronario adecuado. La sangre fluye por las arterias coronarias de manera fásica, la mayor parte durante la diástole. El 75%, aproximadamente, de la resistencia coronaria total al flujo tiene lugar en tres grupos de arterias: 1) las grandes arterias epicárdicas (resistencia $1 = R_1$); 2) los vasos prearteriolares (R_2), y 3) las arteriolas y los capilares intramiocárdicos (R_3). Si no hay obstrucciones ateroscleróticas notables que limiten la corriente, R_1 será insignificante, en tanto que R_2 y R_3 serán los principales determinantes de la resistencia coronaria **(fig. 267-1)**. La circulación coronaria normal es dominada y controlada por las necesidades de oxígeno del corazón. Éstas se satisfacen por la capacidad del lecho vascular coronario para variar de forma considerable su resistencia (y, por consiguiente, el flujo sanguíneo), mientras el miocardio extrae un porcentaje alto y relativamente fijo del oxígeno. En condiciones normales, los vasos de resistencia intramiocárdicos poseen una inmensa capacidad de dilatación (disminución de R_2 y R_3). Por ejemplo, el ejercicio y el estrés emocional cambian las necesidades de oxígeno, lo que afecta a la resistencia vascular coronaria y de esta forma regula el aporte de oxígeno y sustratos al miocardio (*regulación metabólica*). Los vasos de resistencia coronarios también se adaptan a las alteraciones fisiológicas de la presión arterial con la finalidad de mantener el flujo coronario en niveles apropiados a las necesidades del miocardio (*autorregulación*).

Al reducir la luz de las arterias coronarias, la aterosclerosis limita el incremento adecuado de la perfusión cuando aumenta la demanda, como sucede durante el ejercicio o la excitación. Cuando esta estenosis es pronunciada, disminuye la perfusión del miocardio en estado basal. El flujo coronario también puede verse limitado por espasmos (véase la angina de Prinzmetal en el **cap. 268**), trombos arteriales y, pocas veces, por émbolos coronarios o por el estrechamiento de los orificios coronarios causado por aortitis. Las anomalías congénitas, como el origen anómalo de la coronaria descendente anterior izquierda en la arteria pulmonar, pueden ocasionar isquemia e infarto en la primera infancia, pero son causas muy poco comunes en el adulto.

También puede haber isquemia miocárdica cuando aumenta en exceso la demanda de oxígeno y, en especial, cuando la circulación coronaria es limitada, como ocurre en la hipertrofia ventricular izquierda (LVH, *left ventricular hypertrophy*) grave por estenosis aórtica. Este último cuadro puede manifestarse como angina indistinguible de la causada por aterosclerosis coronaria y en gran medida se debe a la isquemia subendocárdica **(cap. 256)**. La disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, como sucede en los casos de anemia muy intensa o en presencia de carboxihemoglobina, muy pocas veces origina isquemia miocárdica por sí misma, aunque en ocasiones reduce el umbral isquémico en pacientes con obstrucción coronaria moderada.

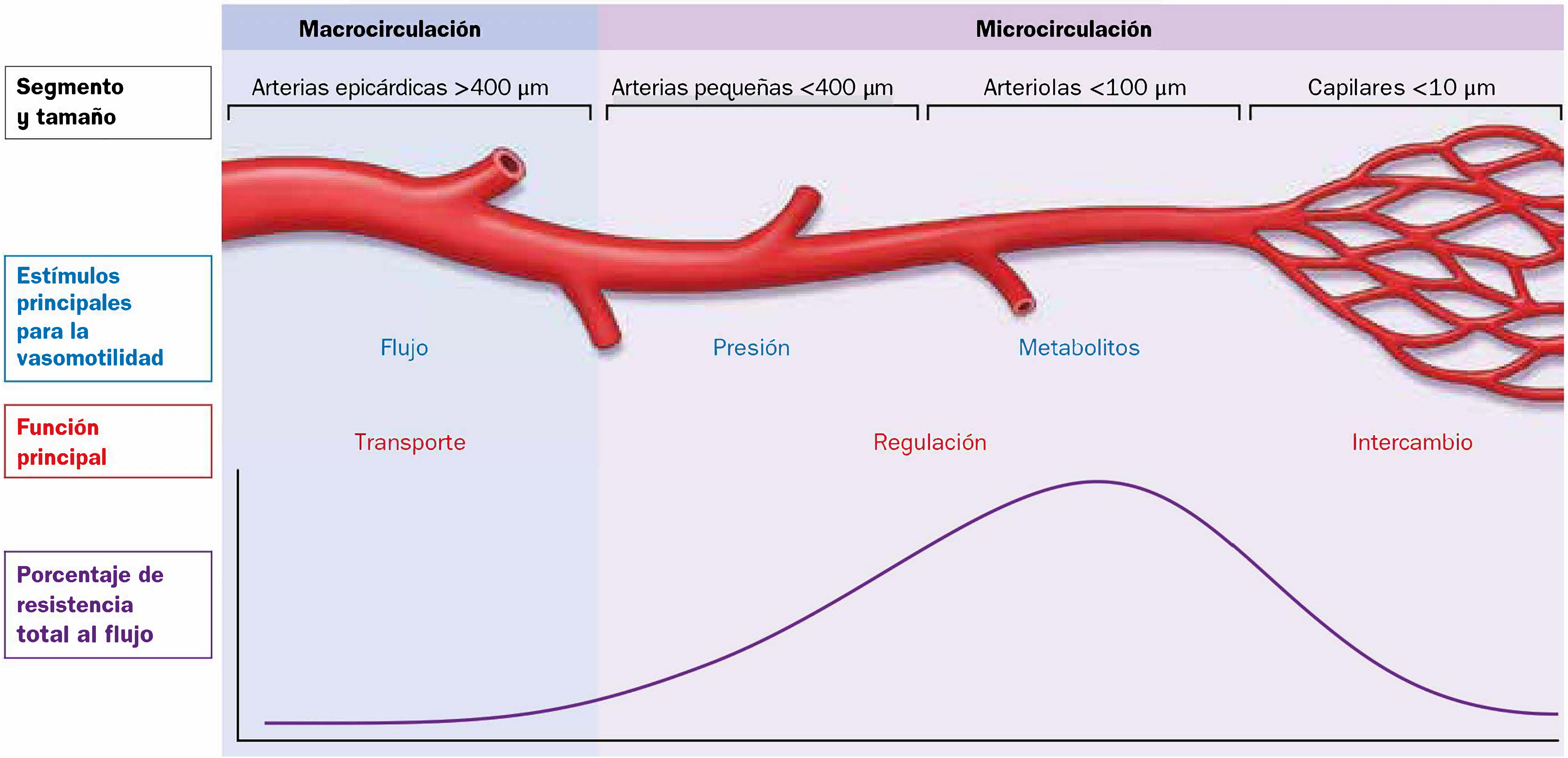


FIGURA 267-1 Macrocirculación y microcirculación a través de segmentos y calibres de las arterias. En la sección superior se incluyen la localización y el calibre de las arterias que transportan sangre al corazón. El movimiento vascular de los segmentos arteriales se produce en respuesta a los estímulos mostrados. A continuación se señala la función principal de cada segmento; sigue una imagen de la resistencia relativa al flujo anterógrado. *(Modificada de B De Bruyne et al.: J Am Coll Cardiol 67:1170,2016.)*

A menudo coexisten dos o más causas de isquemia, como una mayor demanda de oxígeno por LVH secundaria a hipertensión y una reducción del aporte de oxígeno secundaria a aterosclerosis coronaria y anemia. La constricción anormal o la imposibilidad que muestran los vasos de resistencia coronaria de dilatarse de forma normal también originan isquemia. Si produce angina, ésta se denomina *angina microvascular*.

ATEROSCLEROSIS CORONARIA

Las arterias coronarias epicárdicas constituyen el sitio principal de la aterosclerosis. Los principales factores de riesgo de aterosclerosis (concentraciones altas de lipoproteínas de baja densidad [LDL, *low-density lipoprotein*] en plasma, tasas reducidas de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) en plasma, tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus) tienen un impacto relativo variable sobre las funciones normales del endotelio vascular. Dichas funciones incluyen el control local del tono vascular, la conservación de una superficie antitrombótica y el control de la adherencia y la diapédesis de las células de inflamación. La pérdida de tales defensas causa constricción inapropiada, formación intraluminal de trombos e interacciones anormales entre células hemáticas, en particular monocitos y plaquetas, y endotelio vascular activado. Los cambios funcionales en el entorno vascular culminan en la acumulación de grasa, células de músculo liso, fibroblastos y matriz intercelular debajo de la íntima, que definen la placa aterosclerótica. En lugar de considerar a la esclerosis estrictamente como un problema vascular, es mejor contemplarla en el contexto de alteraciones en la naturaleza de la sangre circulante (hiperglucemia; mayor concentración de colesterol LDL, factor hístico, fibrinógeno, factor de von Willebrand, factor VII de la coagulación y micropartículas plaquetarias). La combinación de un "vaso vulnerable" en un paciente con "sangre vulnerable" fomenta un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis. Esto resulta verdadero sobre todo en pacientes con diabetes mellitus.

La aterosclerosis se produce de manera irregular en diferentes segmentos del árbol coronario epicárdico; provoca finalmente reducción segmentaria del área transversal, es decir, formación de la placa. Se observa también que las placas ateroscleróticas aparecen de preferencia en sitios de mayor turbulencia del flujo coronario, como las ramificaciones en las arterias epicárdicas. Si la estenosis disminuye a la mitad el diámetro de una arteria epicárdica, se limita la capacidad de aumentar el flujo para cubrir la mayor necesidad de oxígeno por el miocardio. Cuando el diámetro se reduce cerca de 80%, la circulación en reposo puede disminuir; si se reduce aún más el orificio estenosado puede disminuir el flujo coronario de manera notable y causar isquemia miocárdica en reposo o con mínimo esfuerzo.

La estenosis aterosclerótica segmentaria de las arterias coronarias epicárdicas se debe muy a menudo a la formación de una placa, que puede romperse o erosionarse en la zona que la separa del flujo sanguíneo. Una vez que el contenido de la placa queda expuesto a la sangre se inician dos alteraciones importantes e interrelacionadas: 1) la activación y la agregación de las plaquetas y 2) la activación de la cascada de coagulación, con lo cual se depositan cordones de fibrina. El trombo, compuesto de agregados plaquetarios y cordones de fibrina, atrapa los eritrocitos y reduce el flujo coronario, lo cual hace que surjan manifestaciones clínicas de isquemia del miocardio.

La localización de la obstrucción influye en la cantidad de miocardio que sufre isquemia y establece así la gravedad de las manifestaciones clínicas. Por tanto, las obstrucciones importantes de vasos como la arteria coronaria principal izquierda o la porción proximal de la arteria coronaria descendente izquierda anterior son en especial peligrosas. A menudo, la estenosis coronaria crónica grave y la isquemia miocárdica se asocian al desarrollo de vasos colaterales, sobre todo cuando la estenosis se produce de manera gradual. Cuando están bien desarrollados, estos vasos colaterales pueden proporcionar un flujo sanguíneo suficiente para mantener la viabilidad del miocardio en reposo, pero no en situaciones de aumento de la demanda.

Con el agravamiento progresivo de la estenosis de una arteria epicárdica proximal se dilatan los vasos de resistencia distales (cuando tienen un funcionamiento normal) para aminorar la resistencia vascular y conservar el flujo coronario. En la estenosis proximal se desarrolla un gradiente de presión y disminuye la presión posestenótica. Cuando los vasos de resistencia están dilatados al máximo, el flujo miocárdico depende de la presión en la arteria coronaria distal a la obstrucción. En estas circunstancias, el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno por la actividad física, el estrés emocional, taquicardia, o todos ellos, pueden precipitar una isquemia que se manifiesta en términos clínicos por angina o cambios electrocardiográficos con desviación del segmento ST. Las modificaciones del calibre de la arteria coronaria estenótica por fenómenos vasomotores fisiológicos, pérdida del control endotelial de la dilatación (como sucede en la aterosclerosis), espasmos patológicos (angina de Prinzmetal) o pequeños tapones plaquetarios pueden alterar también el delicado equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno y desencadenar, en última instancia, una isquemia del miocardio.

EFECTOS DE LA ISQUEMIA

Durante los episodios de hipoperfusión causados por aterosclerosis coronaria, la presión miocárdica de oxígeno desciende y puede causar alteraciones transitorias de las funciones mecánica, bioquímica y eléctrica del miocardio (fig. 267-2). La aterosclerosis coronaria es un proceso

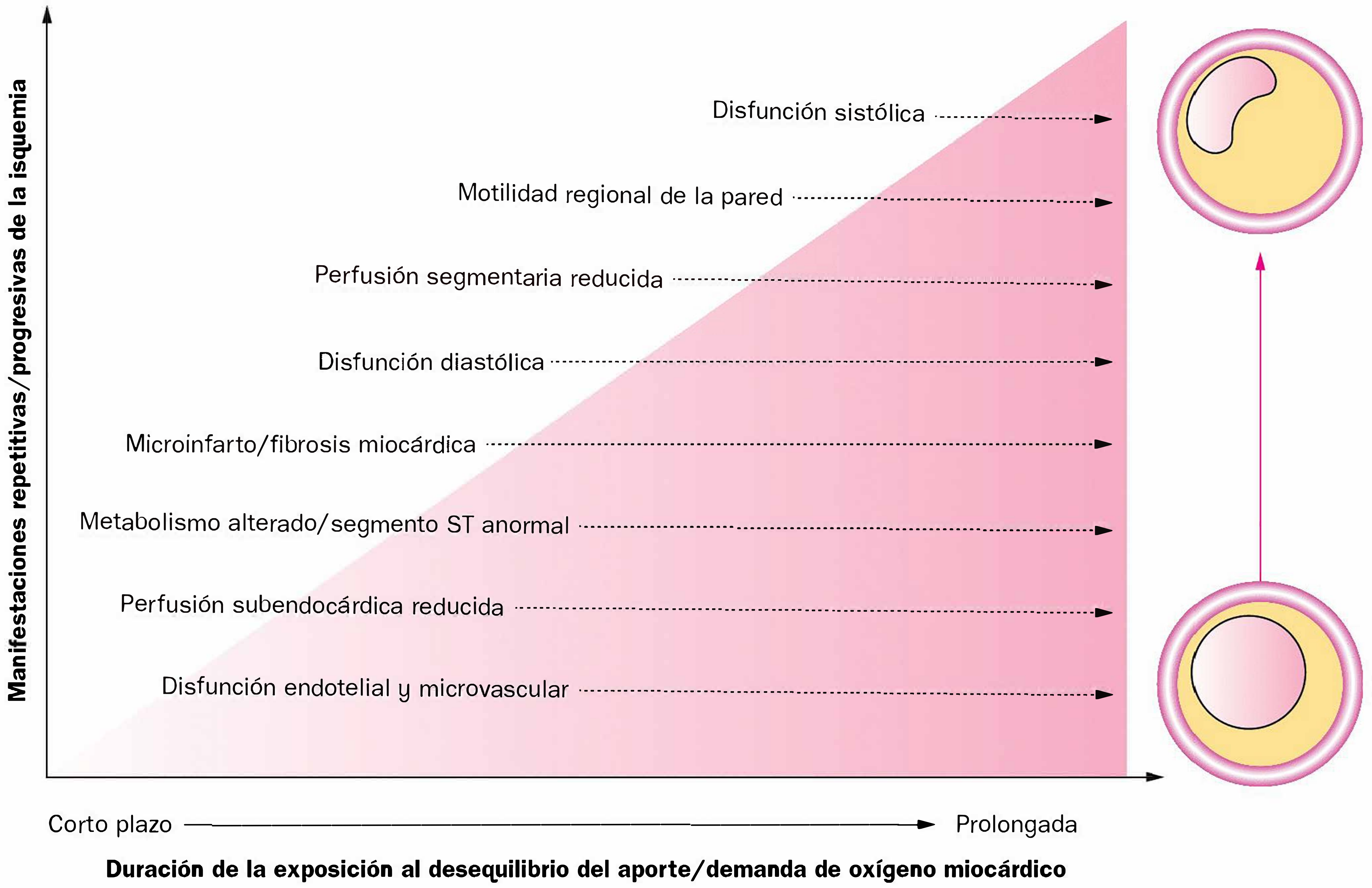


FIGURA 267-2 Secuencia de mecanismos y manifestaciones de la isquemia. *(Modificada de LJ Shaw et al.: J Am Coll Cardiol 54:1561, 2009. Ilustración original de Rob Flewell.)*

localizado que casi siempre causa isquemia irregular. Durante la isquemia, perturbaciones regionales de la contractilidad ventricular originan hipocinesia y acinesia segmentarias o en algunos casos, discinesias (protrusión de la pared miocárdica) que disminuyen la función de bomba del miocardio.

El desarrollo brusco de la isquemia grave, como sucede en la oclusión completa o parcial, provoca la interrupción casi instantánea de la contracción y la relajación normales del músculo. La perfusión relativamente deficiente del subendocardio causa isquemia más intensa en esta porción de la pared (comparada con la región subepicárdica). La isquemia de grandes segmentos del ventrículo provoca insuficiencia ventricular izquierda transitoria y, si se afectan los músculos papilares, puede ocurrir insuficiencia mitral que complica el episodio. Si los episodios isquémicos son transitorios pueden asociarse con angina de pecho, mientras que si son prolongados pueden ocasionar necrosis y cicatrización del miocardio, con o sin el cuadro clínico de infarto agudo de miocardio **(cap. 269)**.

El fundamento de estas alteraciones mecánicas durante la isquemia consta de una gran variedad de anomalías del metabolismo, el funcionamiento y la estructura de las células. El miocardio normal metaboliza ácidos grasos y glucosa para formar dióxido de carbono y agua. Durante una intensa privación de oxígeno no es posible oxidar ácidos grasos y la glucosa es convertida en lactato; el pH intracelular disminuye, al igual que los depósitos miocárdicos de fosfato de alta energía, por ejemplo, trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) y fosfato de creatina. El funcionamiento anormal de la membrana celular causa salida de potasio y entrada de sodio en los miocitos, así como aumento del calcio citosólico. La gravedad y la duración del desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno determinan si el daño es reversible (≤20 min con oclusión total en ausencia de colaterales) o permanente, con necrosis miocárdica posterior (>20 min).

La isquemia también causa alteraciones electrocardiográficas (ECG, *electrocardiogram*) características, como anomalías de la repolarización, que se manifiestan por inversión de la onda T y, cuando es más grave, desplazamiento del segmento ST **(cap. 235)**. Es probable que la inversión transitoria de la onda T refleje isquemia intramiocárdica que no es transmural; la depresión transitoria del segmento ST suele manifestar una isquemia subendocárdica irregular; se piensa que la elevación del segmento mencionado es causada por una isquemia transmural más intensa. Otra consecuencia importante de la isquemia miocárdica es la inestabilidad eléctrica, que puede causar taquicardia o fibrilación ventricular **(caps. 249 y 250)**. La mayoría de los pacientes que mueren de forma súbita por IHD lo hacen a consecuencia de taquiarritmias ventriculares malignas producidas por la isquemia **(cap. 299)**.

IHD ASINTOMÁTICA Y SINTOMÁTICA

Si bien la prevalencia está disminuyendo, las necropsias de víctimas de accidentes y militares en países occidentales demuestran que la aterosclerosis coronaria puede empezar antes de los 20 años de edad y que se observa incluso en adultos que se encontraban asintomáticos en vida. Las pruebas de esfuerzo efectuadas en individuos asintomáticos pueden mostrar signos de isquemia silente, es decir, cambios ECG inducidos por el ejercicio que no van acompañados de angina; la angiografía coronaria de estos pacientes a menudo revela placas y obstrucciones de las arterias coronarias que no se habían identificado antes **(cap. 237)**. Las calcificaciones arteriales coronarias (CAC, *coronary artery calcifications*) observadas en imágenes de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) cardiaca se pueden cuantificar en una puntuación de CAC y usarse como información adjunta para apoyar un diagnóstico de IHD. Sin embargo, no deberían utilizarse como el principal método de cribado o como la base aislada para la toma de decisiones terapéuticas (véase más adelante). En las necropsias de individuos con esas obstrucciones sin antecedentes de manifestaciones clínicas de isquemia de miocardio a menudo se observan cicatrices macroscópicas de infarto en zonas del miocardio irrigadas por arterias coronarias lesionadas, con o sin circulación colateral. Según los estudios demográficos, es posible que cerca de 25% de los pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio no reciban atención médica; estos enfermos tienen el mismo pronóstico grave que individuos con el cuadro clínico clásico de dicho tipo de infarto **(cap. 269)**. La muerte súbita, a veces no precedida de episodio clínico alguno, es una forma frecuente de presentación de IHD **(cap. 299)**.

Los individuos con IHD también pueden presentar cardiomegalia e insuficiencia cardiaca secundarias a la lesión isquémica del miocardio del ventrículo izquierdo, que no produjo síntomas antes del desarrollo de la insuficiencia cardiaca; este proceso se denomina *miocardiopatía isquémica.* A diferencia de la fase asintomática de la IHD, la fase sintomática se caracteriza por molestias torácicas causadas por angina de pecho o por infarto agudo de miocardio **(cap. 269)**. Una vez en la fase sintomática, el enfermo puede presentar un curso estable o progresivo, volver a estar asintomático o morir de forma súbita.

ANGINA DE PECHO ESTABLE

Este síndrome clínico episódico se debe a isquemia miocárdica transitoria. En el **capítulo 11** se estudian varias enfermedades que ocasionan isquemia miocárdica y también los muchos cuadros con los que puede confundirse. Los varones constituyen alrededor de 70% de todos los pacientes con angina de pecho; este porcentaje todavía se incrementa en individuos <50

años. Sin embargo, es importante destacar que la angina de pecho en las mujeres suele tener un cuadro inicial atípico (véase adelante).

ANAMNESIS

El paciente típico con angina es un varón >50 años de edad o una mujer >60 años que se queja de molestia en el tórax, que por lo general describe como sensación de pesantez, opresión, compresión, asfixia o sofocación y rara vez como dolor franco. Cuando se le pide al paciente que ubique esta sensación suele poner la mano en el esternón, algunas veces con el puño cerrado, para indicar que la molestia es opresiva, central y subesternal (signo de Levine). La angina es casi siempre de naturaleza creciente-decreciente, con una duración característica de 2-5 min; algunas veces se irradia hacia alguno de los hombros y a ambos brazos (sobre todo hacia las superficies cubitales del antebrazo y la mano). Otras veces se origina o se irradia hacia la espalda, región interescapular, base del cuello, mandíbula, dientes y el epigastrio. Rara vez se ubica debajo de la cicatriz umbilical o por arriba de la mandíbula. Un dato útil cuando se valora a la persona con dolor torácico es que la molestia isquémica nacida del miocardio no se irradia a los músculos trapecios; tal perfil de irradiación es más típico de la pericarditis.

A pesar de que de manera típica los episodios de angina son causados por esfuerzos (como ejercicio, el ritmo acelerado de vida o la actividad sexual), o emociones (como estrés, ira, miedo o frustración) y ceden con el reposo, también pueden aparecer durante este último **(cap. 268)** y, asimismo, mientras la persona está en decúbito (angina en decúbito). El enfermo puede despertarse con las molestias torácicas típicas y disnea. La angina nocturna puede ser causada por taquicardia episódica, disminución de la oxigenación por los cambios del patrón respiratorio durante el sueño, o por la expansión del volumen sanguíneo intratorácico que tiene lugar con el decúbito y que provoca un aumento del tamaño cardiaco (volumen telediastólico), de la tensión parietal y de la necesidad miocárdica de oxígeno, lo que conduce a isquemia e insuficiencia ventricular izquierda transitoria.

El umbral para que se desarrolle la angina de pecho varía según la hora del día y el estado emocional. Muchos pacientes manifiestan un umbral fijo para la angina, que ocurre de forma predecible con cierto nivel de actividad, como subir dos tramos de escaleras a paso normal. En estos individuos la estenosis coronaria y el aporte miocárdico de oxígeno son fijos y la isquemia es precipitada cuando aumenta la demanda miocárdica de oxígeno; se dice que tienen angina de esfuerzo estable. En otros pacientes, el umbral de la angina varía de manera considerable a lo largo del día y de día a día. En ellos, para definir el patrón de la angina es importante tener en cuenta las variaciones en el aporte miocárdico de oxígeno, debidas muy probablemente a cambios del tono vasomotor coronario. Algunos manifiestan síntomas al realizar un ejercicio leve por la mañana (durante una caminata corta o al rasurarse) y a medio día pueden realizar mucho más esfuerzo sin padecer síntomas. La angina también puede ser precipitada por otras tareas menos ordinarias, por una comida pesada, por el contacto con el frío o por una combinación de esos factores.

La angina de esfuerzo casi siempre desaparece con el reposo en un lapso de 1-5 min e incluso con mayor rapidez cuando el reposo se combina con nitroglicerina sublingual (véase adelante). De hecho, el diagnóstico de angina es dudoso cuando la molestia no responde a la combinación de tales medidas. Una forma de expresar la gravedad de la angina es según la clasificación funcional de la *Canadian Cardiac Society* **(cuadro 267-1)**. Su efecto en la capacidad funcional de la persona se describe por medio de la clasificación funcional de la NYHA (cuadro 267-1).

El dolor agudo y migratorio o el dolor sordo y prolongado, localizados en la región submamaria izquierda, rara vez se deben a isquemia miocárdica. Sin embargo, la angina puede tener una localización atípica y no estar relacionada de manera estricta con factores desencadenantes, en especial mujeres y en pacientes diabéticos. Además, este síntoma puede exacerbarse y disminuir en días, semanas o meses y su aparición puede ser estacional, con predominio en los meses de invierno en los climas templados. Los "equivalentes" anginosos son síntomas de isquemia miocárdica distintos de la angina, como disnea, náuseas, fatiga y desmayos; son más frecuentes en ancianos y en individuos diabéticos.

Para reconocer las características de un síndrome inestable más peligroso, como angina de reposo o angina que despierta al paciente del sueño, es importante realizar una anamnesis sistemática a todo paciente con sospecha de IHD. La aterosclerosis coronaria a menudo se acompaña de lesiones similares en otras arterias, de manera que en el paciente con angina también se deben descartar arteriopatía periférica (claudicación intermitente, **cap. 275**), apoplejía o isquemia cerebral transitoria **(cap. 419)** por medio de la anamnesis y la exploración física. Asimismo, es importante identificar los antecedentes familiares de IHD precoz (familiares masculinos de primer grado <55 años y familiares de sexo femenino <65 años) y la presencia de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo y otros factores de riesgo de aterosclerosis coronaria.

CUADRO 267-1 Clasificación de enfermedades cardiovasculares

CLASE	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA *NEW YORK HEART ASSOCIATION*	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA *CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY*
I	El paciente tiene cardiopatía, pero *no padece* consecuencias que *limiten* su actividad física. La actividad física habitual no origina fatiga excesiva, palpitaciones, disnea ni dolor anginoso.	La actividad física habitual, como caminar o subir escaleras, *no causa angina*. La angina aparece con el ejercicio agotador, rápido o prolongado, sea en el trabajo o recreativo.
II	El paciente tiene cardiopatía que impone *una limitación leve* a su actividad física. Se sienten cómodos en el reposo. La actividad habitual origina fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	*Limitación leve* de las actividades cotidianas. Incluye caminar o subir con rapidez las escaleras, ascender una colina, caminar o subir escaleras después de ingerir alimentos, en clima frío o con estrés emocional o sólo durante las horas que siguen al despertar matinal. Pueden caminar más de dos cuadras en terreno plano y ascender más de un tramo de escaleras con ritmo normal y en circunstancias normales.
III	El paciente tiene cardiopatía que impone *limitaciones considerables* a la actividad física. Se sienten cómodos en el reposo. La actividad física menor de lo habitual origina fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	*Limitación considerable* de las actividades físicas habituales. El sujeto sólo puede caminar una o dos cuadras en terreno plano y ascender más de un tramo de escaleras en circunstancias normales.
IV	El paciente tiene cardiopatía que les *impide* realizar actividades físicas sin molestias. Incluso en el reposo pueden surgir síntomas de insuficiencia cardiaca o el síndrome anginoso. Si emprenden cualquier actividad física se intensifica la molestia.	*Imposibilidad* de realizar cualquier actividad física sin molestias; en el reposo puede aparecer el síndrome anginoso.

Fuente: Con autorización de L Goldman *et al.*: Circulation 64:1227, 1981.

El antecedente de angina de pecho típica confirma el diagnóstico de IHD mientras no se demuestre lo contrario. La combinación de edad avanzada, sexo masculino, posmenopausia y factores de riesgo de aterosclerosis aumentan la probabilidad de una anomalía coronaria con importantes consecuencias hemodinámicas. Un problema en particular difícil es la valoración y el tratamiento de sujetos que muestran molestias torácicas persistentes de tipo isquémico, pero sin obstrucciones de las arterias coronarias epicárdicas que limiten el flujo. Esta situación aparece con mayor frecuencia en mujeres que en varones; entre sus posibles causas están: coronariopatía microvascular (detectable con pruebas de reactividad coronaria a fármacos vasoactivos como la adenosina, acetilcolina y nitroglicerina intracoronarias) y nocicepción cardiaca anormal. El tratamiento de la coronariopatía microvascular debe orientarse a mejorar la función endotelial, e incluye el uso de nitratos, β-bloqueadores, antagonistas de calcio, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). La nocicepción cardiaca anormal es más difícil de tratar y en algunos casos puede mejorar con la administración de imipramina.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Ésta suele ser normal en pacientes con angina estable asintomáticos. Sin embargo, ante la mayor probabilidad de que exista IHD en individuos con diabetes, con enfermedad arterial periférica o con ambas entidades patológicas, se deben buscar signos de enfermedad aterosclerótica en otros sitios, como un aneurisma en aorta abdominal, soplos en arteria carótida y disminución de los pulsos arteriales en las extremidades pélvicas. La exploración física también debe comprender la búsqueda de signos de factores de riesgo de aterosclerosis como xantelasmas y xantomas. Se buscarán signos de enfermedad arterial periférica al valorar las características del pulso en múltiples sitios y comparar las cifras de presión arterial entre uno y otro brazos y entre éstos y las piernas (índice tobillo/brazo). La exploración del fondo de ojo puede revelar reflejos luminosos acentuados y muescas arteriovenosas como pruebas de hipertensión. Otras veces se observan signos de anemia, problemas tiroideos y manchas de nicotina en los dedos por el tabaquismo.

La palpación puede revelar cardiomegalia y contracción anormal del impulso cardiaco (discinesia ventricular izquierda) y la auscultación soplos arteriales, un tercer o cuarto ruido cardiaco y, cuando la isquemia o un infarto previo han deteriorado la función de los músculos papilares, un soplo sistólico apical por insuficiencia mitral. Estos signos de la auscultación se aprecian mejor con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Es importante descartar la presencia de estenosis aórtica, insuficiencia aórtica **(cap. 256)**, hipertensión pulmonar **(cap. 277)** y miocardiopatía hipertrófica **(cap. 254)**, puesto que dichas enfermedades pueden causar angina en ausencia de aterosclerosis coronaria. El examen durante la crisis anginosa es útil, ya que la isquemia causa insuficiencia ventricular izquierda transitoria y aparecen un tercer o cuarto ruido cardiaco, discinesia de la punta del corazón, insuficiencia mitral e incluso edema pulmonar. Es poco probable que el dolor se deba a isquemia del miocardio si existe hiperestesia de la pared torácica, localización de la molestia en el tórax a punta de dedo o reproducción del dolor con la palpación del tórax. Un abdomen protuberante también puede indicar que el paciente tiene síndrome metabólico y que está expuesto a un mayor riesgo de presentar aterosclerosis.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Aunque el diagnóstico de IHD puede corroborarse por la anamnesis y exploración física con bastante seguridad, en ocasiones es conveniente realizar una serie de pruebas de laboratorio sencillas. Se estudia la orina para descartar diabetes mellitus y enfermedades renales (como microalbuminuria), ya que ambas pueden acelerar la aterosclerosis. De igual forma, el estudio de la sangre debe comprender la medición de lípidos (colesterol total, LDL y HDL, y triglicéridos), glucosa (hemoglobina A_{1C}), creatinina, hematócrito y, si están indicadas por la exploración física, pruebas de función tiroidea. Es importante la radiografía de tórax, ya que puede demostrar las consecuencias de IHD, es decir, cardiomegalia, aneurisma ventricular o signos de insuficiencia cardiaca. Tales signos apoyan el diagnóstico de IHD y son importantes en la valoración del grado de lesión cardiaca. Se cuenta con pruebas de que el incremento en las concentraciones de proteína C-reactiva (CRP, *C-reactive protein*) de alta sensibilidad, específicamente con cifras entre 0 y 3 mg/100 mL, constituye un factor independiente de riesgo de que aparezca IHD y pudiera ser útil en las decisiones terapéuticas respecto a emprender el tratamiento hipolipemiante. El principal beneficio de la CRP de alta sensibilidad es reclasificar el riesgo de IHD en individuos que se asignaron a la categoría "intermedia", con base en los factores tradicionales de riesgo.

ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG de 12 derivaciones en reposo puede ser normal en pacientes con angina de pecho típica, pero algunas veces aparecen signos de un infarto de miocardio antiguo **(cap. 235)**. Ciertas anomalías de la repolarización, como cambios del segmento ST y de la onda T, la hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción intraventricular o del ritmo cardiaco, son sugestivas de cardiopatía isquémica, pero son inespecíficas porque también ocurren en caso de trastornos pericárdicos, miocárdicos y valvulares o, en el caso de las primeras, aparecen de forma transitoria con la ansiedad, cambios de la postura, ciertos fármacos y enfermedades del esófago. La presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (LVH) es un signo importante de que existe un mayor riesgo de resultados adversos provenientes de la IHD. A pesar de que las alteraciones del ritmo cardiaco y la LVH son indicadores inespecíficos de la génesis de IHD, pudieran ser factores que contribuyan a los episodios de angina en individuos en quienes ha surgido IHD como consecuencia de factores corrientes de riesgo. Los cambios dinámicos del segmento ST y la onda T que acompañan a los episodios anginosos y desaparecen después son más específicos.

PRUEBAS DE ESFUERZO

Electrocardiográfica La prueba más utilizada, tanto para el diagnóstico de la IHD como para el cálculo del riesgo y establecer su pronóstico, consiste en el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones antes, durante y después del ejercicio, por lo general en una banda sin fin **(fig. 267-3)**. La prueba consiste en un aumento progresivo estandarizado de la carga de trabajo externo **(cuadro 267-2)**, mientras se vigilan de forma continua el ECG, los síntomas y la presión arterial en el brazo. La duración del ejercicio depende de los síntomas y la prueba se interrumpe ante la aparición de molestias torácicas, disnea importante, mareos, fatiga o depresión del segmento ST >0.2 mV (2 mm), disminución de la presión arterial sistólica >10 mm Hg o taquiarritmias ventriculares. La finalidad de esta prueba es descubrir cualquier limitación para realizar esfuerzos, identificar signos electrocardiográficos típicos de isquemia miocárdica y confirmar su relación con el dolor torácico. La respuesta isquémica del segmento ST se define como una depresión plana o descendente del ST >0.1 mV por debajo de la línea basal (es decir, el segmento PR) que dura más de 0.08 s (fig. 267-2). No se consideran característicos de isquemia los cambios del segmento ST, consistentes en el ascenso o problemas de la unión y no constituyen una prueba positiva. Las alteraciones de la onda T, los trastornos de la conducción y las arritmias ventriculares que aparecen durante el ejercicio no tienen valor diagnóstico, aunque deben registrarse. Las pruebas de esfuerzo negativas en las que no se alcanza la frecuencia cardiaca pretendida (85% de la máxima frecuencia cardiaca para la edad y sexo) se consideran no diagnósticas. Cuando se interpreta el resultado de la prueba ECG de esfuerzo, se valora en primer lugar la probabilidad de que el enfermo o la población examinados (es decir, probabilidad antes de la prueba) padezcan una coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*). En conjunto, se dan resultados positivos falsos o negativos falsos en una tercera parte de los casos. No obstante, un resultado positivo en la prueba de esfuerzo indica que la probabilidad de sufrir una enfermedad coronaria es de 98% si se trata de un varón >50 años con antecedentes de angina de pecho que experimenta molestias torácicas a lo largo de la prueba. Esta probabilidad disminuye si el enfermo manifiesta dolor atípico o ausencia de dolor torácico en la anamnesis o durante la prueba.

La incidencia de resultados positivos falsos aumenta de modo importante en pacientes con baja probabilidad de IHD, como varones asintomáticos <40 años o mujeres premenopáusicas sin factores de riesgo de aterosclerosis prematura. De igual modo, aumenta en los enfermos tratados con fármacos cardioactivos, como los digitálicos y antiarrítmicos, o con alteraciones de la conducción intraventricular, anomalías del segmento ST y de la onda T en reposo, hipertrofia ventricular o concentraciones anormales de potasio en el suero. La enfermedad oclusiva limitada a la arteria coronaria circunfleja puede dar una prueba de esfuerzo negativa falsa porque en el ECG de superficie de 12 derivaciones no está bien representada la parte lateral del corazón, perfundida por esta arteria. Como la sensibilidad global de la prueba electrocardiográfica de esfuerzo es sólo ~75%, un resultado negativo no excluye CAD, pero hace que sea sumamente improbable la posibilidad de una enfermedad de tres vasos o del tronco principal de la arteria coronaria izquierda.

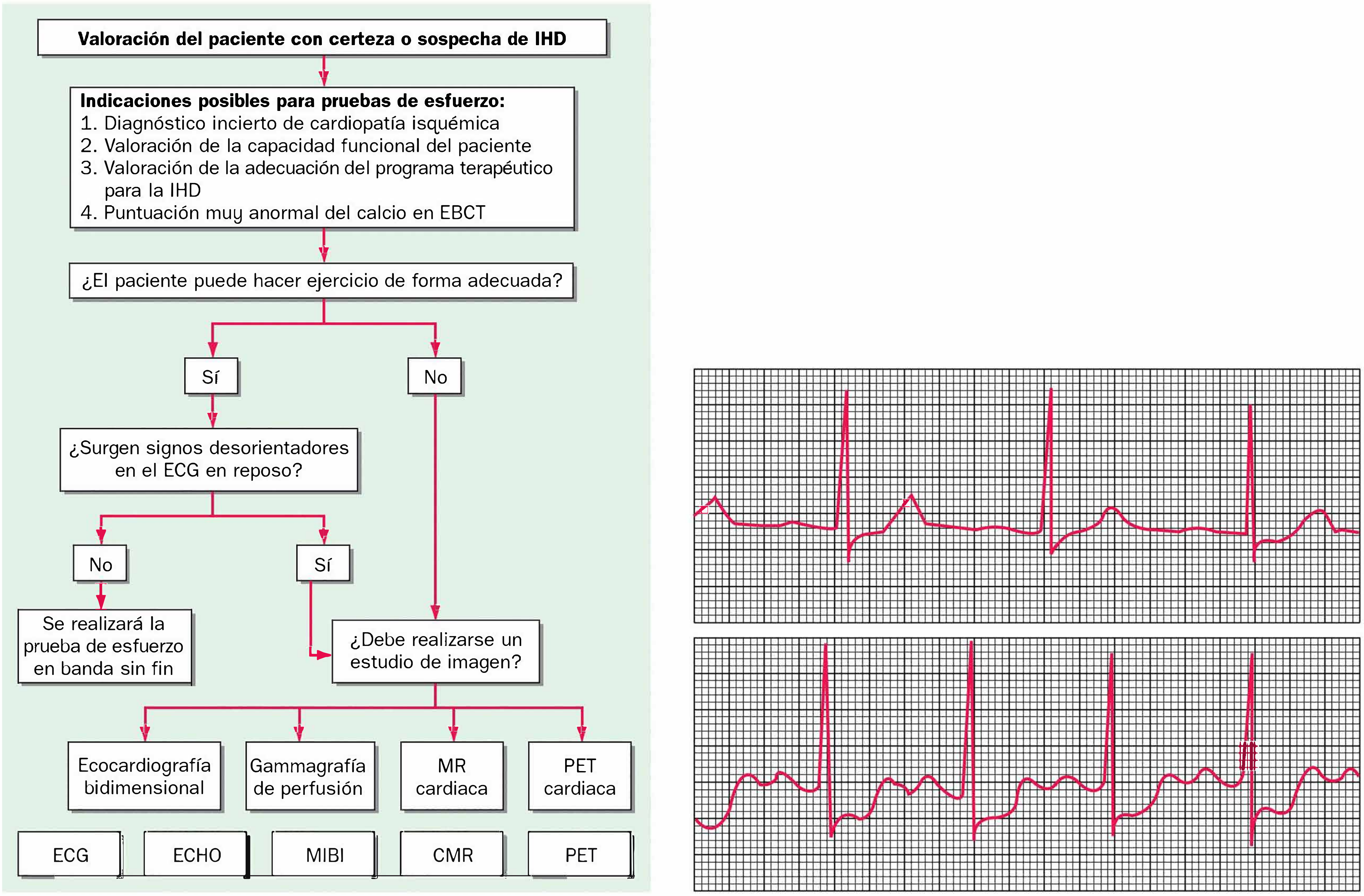
Durante la prueba de esfuerzo es importante la presencia de un médico. Se debe medir la duración total del ejercicio, los intervalos hasta que empieza el cambio isquémico del segmento ST y el dolor de pecho, el trabajo externo realizado (por lo general se expresa como fase o etapa de ejercicio) y el trabajo cardiaco interno hecho, es decir, por medio del producto frecuencia cardiaca-presión arterial. También son importantes la profundidad de la depresión del segmento ST y el tiempo invertido en la recuperación de los cambios ECG. Como el riesgo de la prueba de esfuerzo es pequeño, pero real (calculado en una complicación letal y dos no letales por cada 10 000 pruebas), debe disponerse de un equipo de reanimación. Las pruebas de esfuerzo modificadas (limitadas por la frecuencia cardiaca más que por los síntomas) pueden realizarse con seguridad incluso seis días después de un infarto de miocardio no complicado (cuadro 267-2). Las contraindicaciones para la prueba de esfuerzo son la angina en reposo en las últimas 48 h, un ritmo inestable, estenosis aórtica grave, miocarditis aguda, insuficiencia cardiaca no controlada, hipertensión pulmonar grave y endocarditis infecciosa activa.

La respuesta normal al esfuerzo gradual comprende un aumento progresivo de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Si la presión arterial no aumenta o si, por el contrario, disminuye con signos de isquemia durante la prueba, se considera un signo importante de mal pronóstico, ya que puede reflejar una disfunción global del LV. La aparición de angina o de una depresión intensa (>0.2 mV) del segmento ST con cargas de trabajo bajas, esto es, antes de completar la fase II del protocolo de Bruce, o la depresión del segmento ST que persiste más de 5 min después de terminar el ejercicio, aumentan la especificidad de la prueba e indican IHD grave, así como un alto riesgo de complicaciones futuras.

Estudios de imagen del corazón **(Cap. 236)** Cuando el ECG con el sujeto en reposo es anormal (p. ej., síndrome de preexcitación, depresión del segmento ST >1 mm en reposo, bloqueo de rama izquierda del haz de His, ritmo de estimulación ventricular), puede aumentarse la información proporcionada por la prueba de esfuerzo haciendo un estudio de imagen con perfusión miocárdica tras la administración intravenosa de un radioisótopo como el talio-201 o tecnecio-99m sestamibi durante el ejercicio (o un esfuerzo farmacológico). Datos recientes sugieren también que la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) (con ejercicio o con estímulo farmacológico) en la que se utiliza el amoniaco-N-13 o el rubidio-82 constituye otra técnica para valorar la perfusión.

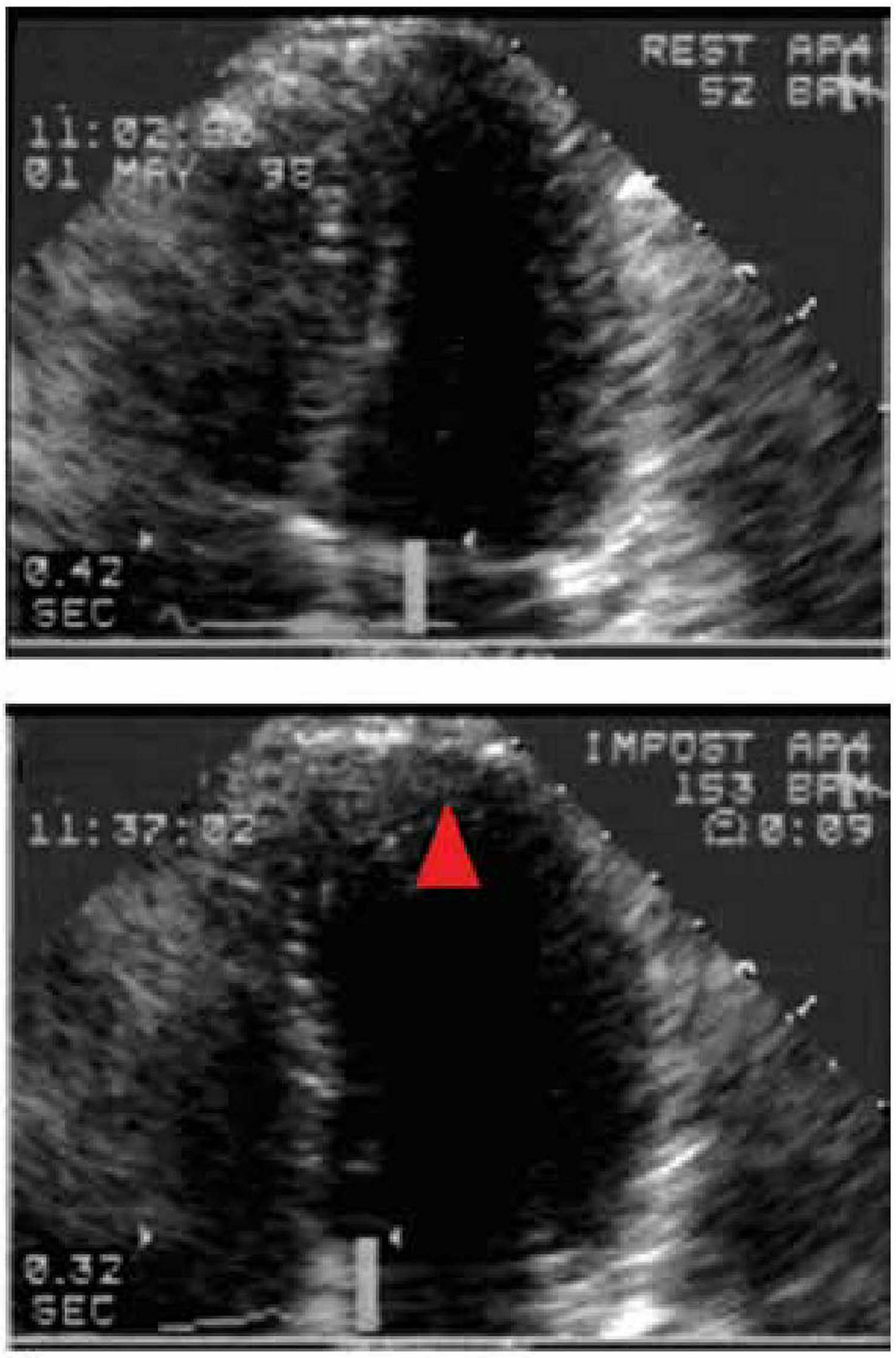
Las imágenes obtenidas en cuanto se interrumpe el ejercicio para detectar la isquemia regional se comparan con las obtenidas en reposo con el fin de confirmar la isquemia reversible y las regiones en que persiste la falta de captación, lo cual equivale a un infarto.

Un número considerable de personas que precisan pruebas de esfuerzo sin penetración corporal para identificar isquemia miocárdica y aumento del riesgo de complicaciones coronarias no puede hacer ejercicio debido a una enfermedad vascular periférica o musculoesquelética, disnea de esfuerzo o mala condición física. En estas circunstancias, en vez del ejercicio puede administrarse un desafío farmacológico intravenoso. Por ejemplo, dipiridamol o adenosina para originar un "robo coronario" incrementan de manera temporal el flujo en segmentos indemnes de los vasos coronarios, a expensas de segmentos afectados. Otra opción consiste en aumentar poco a poco el goteo de dobutamina para incrementar la MVO_2. Se dispone de diversos estudios de imágenes usados junto con estos estímulos farmacológicos (fig. 267-3). Para detectar la isquemia del miocardio se utiliza la aparición de un defecto transitorio de perfusión con un marcador como el talio-201 o el tecnecio-99m sestamibi.

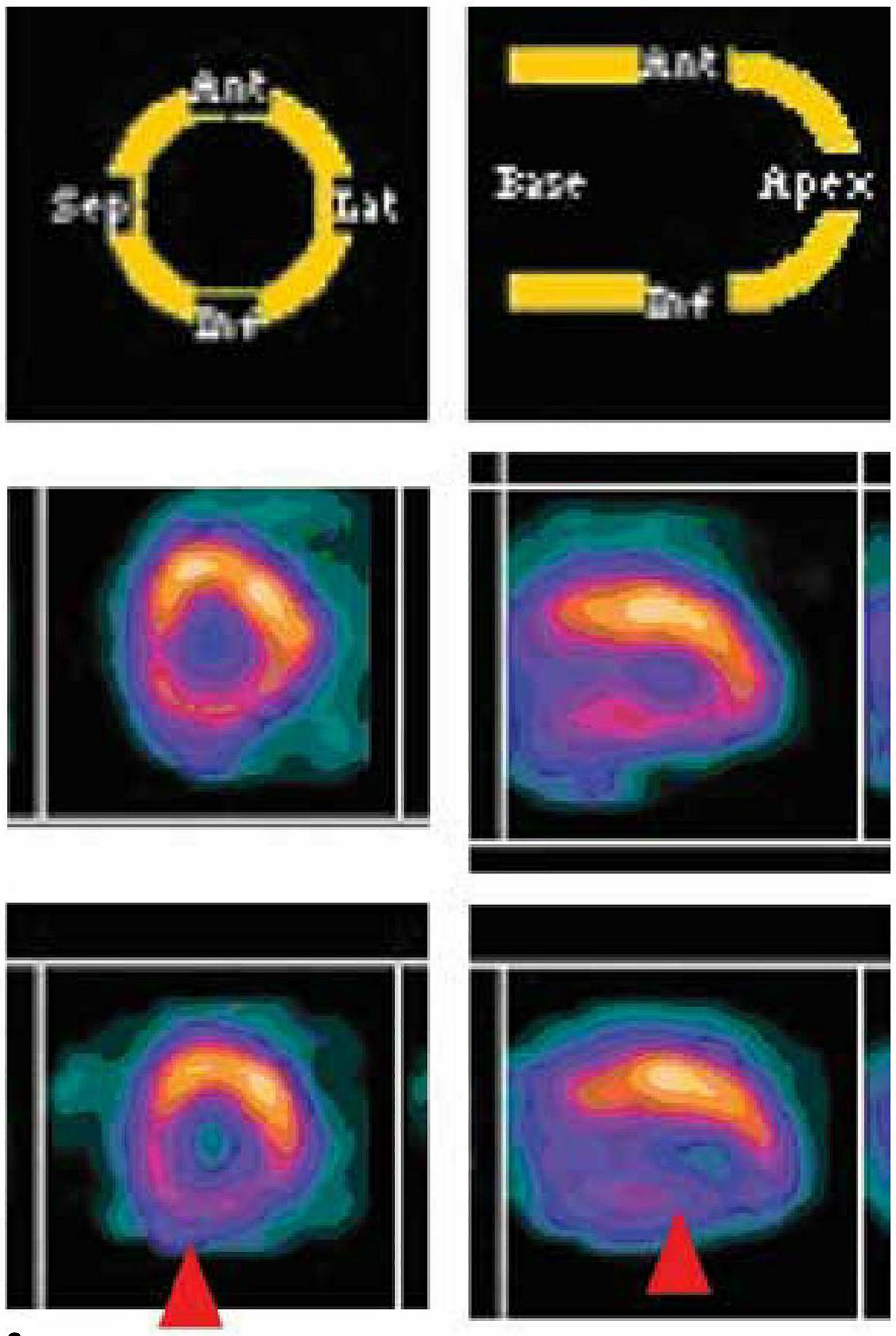


A

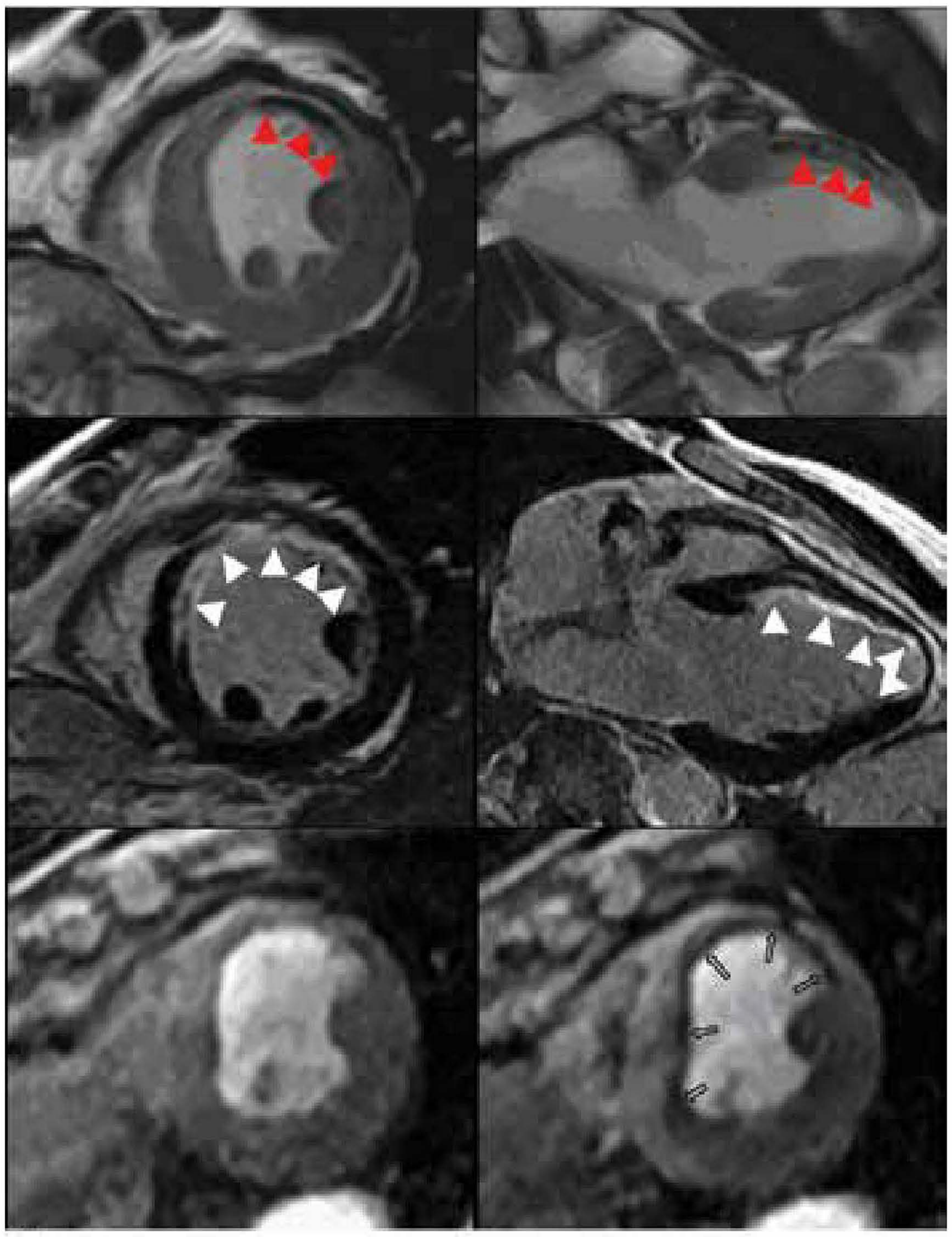
FIGURA 267-3 Valoración del paciente con sospecha o certeza de IHD. A la izquierda de la figura se muestra un algoritmo para identificar a los pacientes que deben someterse a pruebas de esfuerzo y la ruta para decidir si es suficiente con la banda sin fin habitual con vigilancia electrocardiográfica. Se necesita un estudio de imágenes especializado si la persona no está en condiciones de hacer ejercicio de manera adecuada (se administra un estímulo farmacológico) o si surgen rasgos desorientadores en el ECG de reposo (el ejercicio en banda sin fin limitado por los síntomas puede utilizarse para estimular la circulación coronaria). Los paneles B a E en la siguiente página, son ejemplos de los datos obtenidos con vigilancia electrocardiográfica y estudios de imagen especializados. CMR, resonancia magnética cardiaca; EBCT, tomografía computarizada con haz de electrones; ECHO, ecocardiografía; IHD, cardiopatía isquémica; MIBI, isonitrito de metoxiisobutilo; MR, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones. ***A.*** Derivación V_4 en reposo (*panel superior*) y después de 4.5 min de ejercicio (*panel inferior*). Se advierte una depresión horizontal del segmento ST de 3 mm (0.3 mV) que indica una prueba de isquemia positiva. *(Modificada de BR Chaitman, en E Braunwald et al. [eds]: Heart Disease, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.)* ***B.*** Corredor entusiasta de 45 años, que comenzó a experimentar la clásica presión retroesternal y a quien se practicó una ecografía de esfuerzo. Durante el ejercicio, la frecuencia cardiaca aumentó de 52 a 153 lpm, hubo dilatación del ventrículo izquierdo y apareció acinesia o discinesia en las porciones septal y apical (*flecha roja*). Estos datos indican una estenosis significativa que limita el flujo de la arteria descendente anterior izquierda en su porción proximal, lo cual se confirmó con una angiografía coronaria. *(Modificada de SD Solomon, en E. Braunwald et al. [eds]: Primary Cardiology, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 2003.)* ***C.*** Imágenes de la perfusión del miocardio mediante CT por emisión de fotón único (SPECT), durante el esfuerzo y en reposo, obtenidas con ^{99m}Tc sestamibi en una persona con dolor retroesternal y disnea de esfuerzo. La imagen muestra un defecto de tamaño mediano y otro grave en la perfusión durante el esfuerzo que abarca las paredes inferolateral y basal inferior, que presentó reversibilidad casi completa y fue compatible con isquemia moderada en el territorio de la arteria coronaria derecha (*flechas rojas*). *(Las imágenes son cortesía del Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital Boston, MA.)* ***D.*** Un individuo que había sufrido un infarto del miocardio con anterioridad presentó una molestia retroesternal repetitiva. En la cine-CMR se identificó una gran zona de acinesia anterior (señalada con las *flechas* en las imágenes izquierda y derecha de la parte superior, sólo en la imagen sistólica). Esta zona de acinesia fue equiparada con una zona de mayor tamaño de captación tardía con gadolinio-DTPA compatibles con un gran infarto de miocardio transmural (*flechas en las imágenes izquierda y derecha medias*). Las imágenes durante el reposo (*imagen izquierda inferior*) y tras el primer paso del estímulo vasodilatador con adenosina (*imagen inferior derecha*) indicaron una anomalía reversible de la perfusión que se extendía a la porción inferior del tabique. Más adelante se advirtió que había oclusión de la coronaria descendente anterior izquierda en su porción proximal, con la formación de abundantes colaterales. Este caso ilustra la utilidad de modalidades diferentes en el estudio de CMR para definir la isquemia y el infarto de miocardio. DTPA, ácido dietilentriaminopentaacético. *(Por cortesía del Dr. Raymond Kwong. Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)* ***E.*** PET durante esfuerzo y en reposo, de perfusión del miocardio, obtenidas con rubidio-82 en un sujeto con dolor retroesternal durante el esfuerzo. Las imágenes demuestran un defecto grande y grave de perfusión en el esfuerzo, que abarcaba la porción media y apical anterior y las paredes anterolateral y anteroseptal y la punta del ventrículo izquierdo y presentó reversibilidad completa, congruente con isquemia extensa y grave en el territorio medio de la coronaria descendente anterior izquierda (*flechas rojas*). *(Las imágenes son cortesía del Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)*



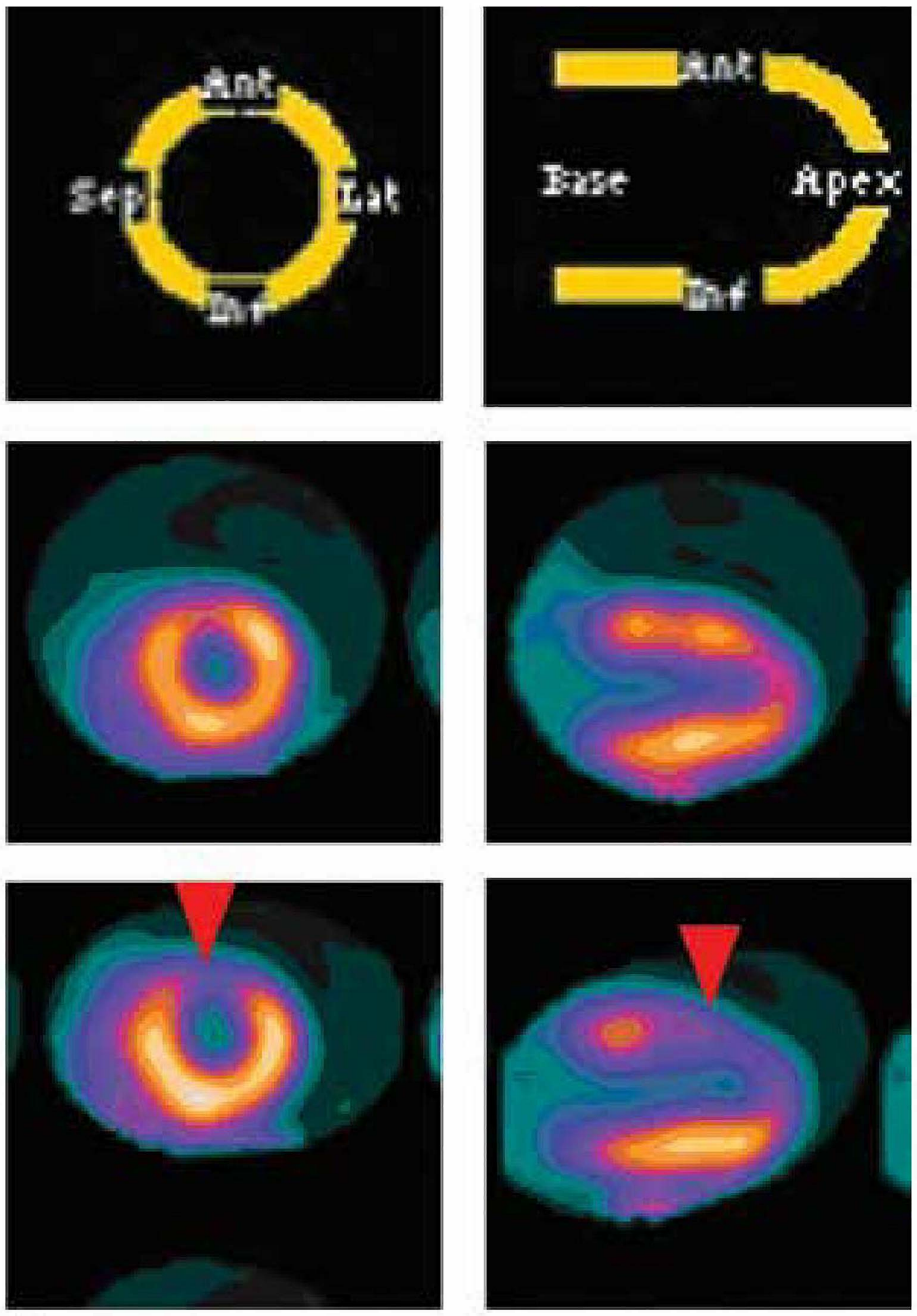
B



C



D



E

FIGURA 267-3 (*Continuación*)

CUADRO 267-2 Relación de los equivalentes metabólicos (MET) con las etapas en diversos protocolos de prueba

CLASE FUNCIONAL	ESTADO CLÍNICO	COSTO DE O_2 EN mL/kg/min	MET	PROTOCOLOS BASADOS EN BANDA SIN FIN			
				Estadios de BRUCE de 3 min modificadas		Estadios BRUCE de 3 min	
				MPH	%GR	MPH	%GR
NORMAL Y I				6.0	22	6.0	22
	PERSONA SANA, DEPENDE DE SU EDAD Y ACTIVIDAD			5.5	20	5.2	20
				5.0	18	5.0	18
		56.0	16				
		52.5	15				
		49.0	14				
		45.5	13	4.2	16	4.2	16
		42.0	12				
		38.5	11	3.4	14	3.4	14
	PERSONA SANA SEDENTARIA	35.0	10				
		31.5	9				
		28.0	8				
	LIMITACIÓN	24.5	7	2.5	12	2.5	12
II	SINTOMÁTICA	21.0	6				
		17.5	5	1.7	10	1.7	10
III		14.0	4				
		10.5	3	1.7	5		
		7.0	2	1.7	0		
IV		3.5	1				

Nota: El protocolo Bruce corriente de banda sin fin (columna derecha) comienza a 1.7 MPH y 10% de gradiente (GR) y aumenta cada 3 min en velocidad y elevación. El consumo de oxígeno correspondiente y el estado clínico del paciente se muestran en las columnas de centro e izquierda.

GR, grado, MPH, millas por hora.

Fuente: Con autorización de GF Fletcher *et al.*: Circulation 104:1694, 2001.

La ecocardiografía se utiliza para valorar la función del ventrículo izquierdo en sujetos con angina crónica estable y en los que tienen el antecedente de infarto del miocardio, ondas Q patológicas o signos clínicos de insuficiencia cardiaca. La ecocardiografía bidimensional permite valorar las anomalías cinéticas parietales, tanto de tipo global como regionales, que son transitorias cuando provienen de isquemia. La ecocardiografía de esfuerzo (con ejercicio o dobutamina) puede desenmascarar regiones de acinesia o discinesia no presentes en reposo. La ecocardiografía de esfuerzo, como los estudios de imagen de perfusión miocárdica de esfuerzo, es más sensible que la electrocardiográfica de esfuerzo para diagnosticar IHD. La prueba de esfuerzo con resonancia magnética del corazón (CMR, *cardiac magnetic resonance*) también se está convirtiendo en una alternativa a los estudios de imagen de esfuerzo con radionúclidos, PET o ecocardiografía. La CMR de esfuerzo con goteo de dobutamina permite valorar las anomalías de la cinética parietal que acompañan a la isquemia, y la perfusión del miocardio. Se puede usar la CMR para valorar de una manera más completa el ventrículo mediante estudios de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) con múltiples cortes.

Las placas ateroscleróticas se calcifican poco a poco con el transcurso del tiempo y, en términos generales, la calcificación coronaria aumenta con la edad. Por este motivo, se han creado métodos para detectar el calcio coronario como un índice de la presencia de aterosclerosis coronaria. Dichos métodos incluyen aplicaciones de CT para la obtención rápida de imágenes (detección con haz de electrones [EBCT, *electron beam computed tomography*]) y multidetector (MDCT, *multidetector computed tomography*). El calcio coronario detectado por estas técnicas de imagen a menudo se cuantifica con una puntuación de Agatston, basado en el área y la densidad de la calcificación. A pesar de que es alta la exactitud diagnóstica de dicho método imagenológico (sensibilidad, 90-94%; especificidad, 95-97%; valor predictivo negativo, 93-99%), no se ha definido su utilidad en el pronóstico. Por tal razón, no se ha aclarado su función en CT, EBCT y MDCT para la detección y el tratamiento de personas con IHD.

ARTERIOGRAFÍA CORONARIA

(Cap. 237) Este método diagnóstico perfila la luz de las coronarias; se utiliza para detectar o excluir obstrucción coronaria grave. Sin embargo, no ofrece información sobre la pared arterial, por lo que puede no detectarse la aterosclerosis pronunciada que no obstruye la luz. Como aspecto destacable, de manera característica las placas ateroscleróticas están dispersas en todo el árbol coronario, se concentran más a menudo en los puntos de bifurcación y, en un principio, crecen progresivamente en las capas íntima y media de una arteria coronaria epicárdica sin afectar a la luz y originan una prominencia externa de dicho vaso, cuadro conocido como remodelación. En la etapa ulterior de la enfermedad, la proliferación ininterrumpida hace que se estreche la luz.

Indicaciones La arteriografía coronaria está indicada en: 1) pacientes con angina crónica y estable, pero con síntomas pronunciados a pesar del tratamiento médico y que son elegibles para someterse a revascularización, esto es, a una intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*) o a un injerto de revascularización coronaria (CABG, *coronary artery bypass grafting*); 2) individuos con síntomas molestos y dificultades en el diagnóstico en los que es necesario confirmar o descartar el diagnóstico de IHD; 3) pacientes con angina de pecho posible o conocida que han sobrevivido a un paro cardiaco; 4) enfermos con angina o signos de isquemia en las pruebas sin penetración corporal con signos clínicos o de laboratorio de disfunción ventricular, y 5) pacientes con alto riesgo de padecer problemas coronarios por presentar signos de isquemia pronunciada en las pruebas sin penetración corporal, no obstante la presencia o gravedad de los síntomas (véase más adelante).

Algunos ejemplos de otras indicaciones de la arteriografía coronaria son:

1. Individuos con dolor retroesternal indicativo de angina de pecho, pero con una prueba de esfuerzo negativa o no diagnóstica y que requieren un diagnóstico definitivo para orientar su tratamiento médico, reducir el estrés psicológico, planificar su carrera o familia o a causa de su seguro médico.
2. Pacientes que han sido hospitalizados en varias ocasiones por sospecha de síndrome coronario agudo **(caps. 268 y 269)**, pero en quienes no se ha podido confirmar el diagnóstico y es importante definir la presencia o ausencia de coronariopatía.
3. Individuos con profesiones en las que son responsables de la seguridad de otras personas (p. ej., pilotos, bomberos, policías) con síntomas cuestionables o pruebas no invasivas sospechosas o positivas y en quienes existen dudas razonables sobre el estado de sus coronarias.
4. Enfermos con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica y angina en quienes el dolor torácico quizá es causado por una IHD.

5. Varones >45 años y mujeres >55 años que se someterán a cirugía cardiaca, como sustitución o reparación valvular, y que pueden presentar, o no, signos clínicos de isquemia miocárdica.
6. Después de un infarto de miocardio, en especial los pacientes con alto riesgo por recidiva de la angina o por la presencia de insuficiencia cardiaca, extrasístoles ventriculares frecuentes o signos de isquemia en la prueba de esfuerzo.
7. Sujetos con angina de pecho, sin importar su gravedad, en quienes estudios no invasivos señalan un alto riesgo de problemas coronarios (rendimiento deficiente del ejercicio o isquemia grave).
8. Pacientes en quienes se sospecha un espasmo coronario u otra causa no aterosclerótica de isquemia miocárdica (p. ej., anomalías de las arterias coronarias, enfermedad de Kawasaki).

Otras alternativas no invasivas a la arteriografía coronaria diagnóstica son la angiografía con CT y la angiografía por CMR **(cap. 236)**. Con estas nuevas técnicas se puede obtener información de lesiones obstructivas en las arterias epicárdicas, pero no se ha definido con rigor su utilidad precisa en la práctica clínica. Entre los aspectos importantes de su empleo que hay que destacar, están la exposición bastante mayor a la radiación en el caso de la angiografía por CT, en comparación con la arteriografía diagnóstica convencional y las limitaciones de la CMR, impuestas por el movimiento del corazón durante su ciclo cardiaco, en particular cuando la frecuencia cardiaca es alta.

PRONÓSTICO

Los principales indicadores del pronóstico en individuos con IHD son la edad, el estado funcional del ventrículo izquierdo, la localización y gravedad de la estenosis coronaria y la gravedad o la actividad de la isquemia miocárdica. La angina de pecho reciente, la angina inestable **(cap. 268)**, la angina que aparece inmediatamente después del infarto del miocardio, la angina que no responde o responde poco al tratamiento médico o bien se acompaña de síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva indican un mayor riesgo de padecer episodios coronarios adversos. Lo mismo puede decirse de los signos físicos de insuficiencia cardiaca, los episodios de edema pulmonar, el tercer ruido cardiaco transitorio o la insuficiencia mitral y de la evidencia ecocardiográfica, radioisotópica o radiográfica de agrandamiento cardiaco y fracción de expulsión reducida (<0.40).

Lo más importante es que cualesquiera de los signos siguientes durante las pruebas sin penetración corporal indican un riesgo alto de padecer episodios coronarios: incapacidad para realizar ejercicio durante 6 min, esto es, estadio II (protocolo de Bruce) en la prueba de esfuerzo; prueba de esfuerzo fuertemente positiva que muestra isquemia miocárdica con carga de trabajo reducida (depresión del segmento ST ≥0.1 mV antes de terminar la segunda fase; depresión del segmento ST ≥0.2 mV en cualquier fase; depresión del segmento ST durante más de 5 min después de interrumpir el ejercicio; descenso de la presión sistólica >10 mm Hg durante el ejercicio; aparición de taquiarritmias ventriculares durante el esfuerzo); la formación de defectos grandes o múltiples de la perfusión o el incremento en la captación pulmonar del radionúclido durante los estudios de imagen con perfusión de radioisótopos en las pruebas de esfuerzo y una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) reducida durante el ejercicio en la ventriculografía con isótopos radiactivos o durante la ecocardiografía de esfuerzo. En cambio, los pacientes que terminan el estadio III del protocolo de ejercicio de Bruce y tienen una gammagrafía de esfuerzo o una ecocardiografía de esfuerzo negativas tienen un riesgo muy bajo de padecer futuros episodios coronarios. Otro dato de mal pronóstico es detectar episodios frecuentes de desviación del segmento ST en la vigilancia electrocardiográfica ambulatoria (incluso en ausencia de síntomas).

En el cateterismo cardiaco, las elevaciones de la presión telediastólica y del volumen ventricular del ventrículo izquierdo son, junto a la disminución de la fracción de expulsión, los signos más importantes de disfunción ventricular izquierda y se asocian con mal pronóstico. Los individuos con molestias torácicas, pero con una función ventricular izquierda y unas arterias coronarias normales tienen un pronóstico excelente. Las lesiones obstructivas de la arteria coronaria principal izquierda (más de la mitad del diámetro interior) o anterior izquierda descendente proximales al punto de origen de la primera arteria septal, conllevan un mayor riesgo que las lesiones de la coronaria derecha o de la circunfleja izquierda, por el mayor volumen del miocardio en peligro. Las placas ateroscleróticas en las arterias epicárdicas con fisuras o defectos de llenado denotan un aumento del riesgo. Estas lesiones atraviesan las fases de actividad celular inflamatoria, degeneración, disfunción endotelial, motilidad vascular anormal, agregación plaquetaria y fisuras o hemorragias; los factores mencionados pueden agravar de forma transitoria la estenosis y ocasionar trombosis, reactividad anormal de la pared vascular o ambos trastornos; con ello se exacerban las manifestaciones de la isquemia. Algunos datos que reflejan el avance rápido de las lesiones coronarias son el inicio reciente de los síntomas, la aparición de isquemia pronunciada durante la prueba de esfuerzo (véase antes) y la angina de pecho inestable **(cap. 268)**.

Con cualquier grado de CAD obstructiva, la mortalidad aumenta de manera considerable cuando se deteriora la función ventricular izquierda; por el contrario, con cualquier grado de funcionamiento del ventrículo izquierdo el pronóstico se modifica de manera importante según la cantidad de miocardio irrigado por los vasos críticamente obstruidos. Por tanto, es importante reunir todas las pruebas que demuestren una lesión miocárdica anterior (datos de infarto del miocardio en el ECG, ecocardiografía, imágenes con radioisótopos o ventriculografía izquierda), la función residual del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión y motilidad de la pared) y el riesgo de lesiones futuras por episodios coronarios (extensión de la arteriopatía coronaria y gravedad de la isquemia definida con las pruebas de esfuerzo no invasivas). Entre más grande sea la necrosis miocárdica establecida, el corazón tendrá menos capacidad de soportar lesiones adicionales y el pronóstico será peor. El cálculo de riesgos debe incluir edad, síntomas iniciales, todos los factores de riesgo, signos de arteriopatía, daño cardiaco existente y signos de daño inminente (como isquemia).

Cuanto mayores sean el número y la gravedad de los factores de riesgo de aterosclerosis coronaria (edad avanzada [>75 años], hipertensión, dispilidemia, diabetes, obesidad patológica, coexistencia de enfermedad vascular cerebral o periférica, infarto previo del miocardio), el pronóstico del individuo con angina será peor. Existen pruebas de que el incremento de las concentraciones de proteína C reactiva (CRP) en plasma, la calcificación coronaria extensa identificada en EBCT (véase antes) y el mayor engrosamiento de la íntima de la carótida en la ecografía también denotan un mayor riesgo de sufrir problemas coronarios agudos.

TRATAMIENTO

Angina de pecho estable

Una vez confirmado el diagnóstico de IHD es necesario valorar individualmente a cada enfermo respecto a su grado de comprensión, expectativas y objetivos, control de síntomas y prevención de resultados clínicos adversos, como infarto del miocardio y muerte prematura. Se debe registrar de manera cuidadosa el grado de incapacidad del enfermo y el estrés físico y emocional que desencadenan la angina, a fin de establecer las metas adecuadas del tratamiento. El plan terapéutico debe consistir en: 1) explicar al paciente el problema y asegurarle que es posible elaborar un plan de tratamiento; 2) identificar y tratar los cuadros que agravan el problema; 3) según se necesite, recomendar la realización de adaptaciones de la actividad; 4) corregir los factores de riesgo, lo que disminuirá la aparición de resultados coronarios adversos; 5) administrar farmacoterapia contra la angina, y 6) considerar la posibilidad de revascularización.

EXPLICACIÓN Y ACTITUD TRANQUILIZADORA

Los pacientes con IHD necesitan entender su enfermedad lo mejor posible y comprender que pueden tener una vida larga y útil, aunque padezcan angina de pecho o hayan sufrido un infarto de miocardio del cual se hayan recuperado. Para motivar a los enfermos a reanudar o mantener su actividad y regresar al trabajo puede ser de gran utilidad ofrecer datos de los estudios clínicos que revelan una mejor evolución. Un programa de rehabilitación planificado puede animar a los pacientes a perder peso, mejorar su tolerancia al ejercicio y controlar de modo más fiable los factores de riesgo.

IDENTIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS FACTORES AGRAVANTES

Ciertas enfermedades pueden incrementar la demanda de oxígeno o disminuir el aporte de oxígeno al miocardio y precipitar o exacerbar la angina en pacientes con cardiopatía isquémica. La hipertrofia ventricular izquierda, la valvulopatía aórtica y la miocardiopatía hipertrófica pueden causar o contribuir a la angina y deben descartarse o tratarse. La obesidad, hipertensión e hipertiroidismo deben tratarse de forma enérgica a fin de reducir la frecuencia y gravedad de las crisis de angina. La disminución del aporte de oxígeno al miocardio puede deberse a la reducción de la oxigenación de la sangre (p. ej., en las neumopatías o en presencia decarboxihemoglobina por consumo de cigarrillos o cigarros puros) o a la disminución de la capacidad de transporte de oxíge-

no (p. ej., en la anemia). La corrección de estas posibles alteraciones puede reducir o incluso eliminar los síntomas anginosos.

ADAPTACIÓN DE LA ACTIVIDAD

La isquemia miocárdica es causada por una discrepancia entre la demanda de oxígeno del músculo cardiaco y la capacidad de la circulación coronaria para cubrir esta demanda. La mayoría de los pacientes puede comprender este concepto y utilizarlo para programar de manera racional su actividad. Muchas de las tareas cotidianas que provocan angina se pueden llevar a cabo sin síntomas si se reduce la velocidad con la que se realizan. Estos enfermos deben conocer las variaciones diurnas en su tolerancia a ciertas actividades y reducir sus necesidades energéticas durante la mañana, inmediatamente después de las comidas y durante la época de frío o cuando el clima es destemplado. A fin de evitar el esfuerzo físico o la tensión emocional, puede ser necesario recomendar un cambio de empleo o de residencia.

Por lo general, el acondicionamiento físico mejora la tolerancia al esfuerzo en individuos con angina y surte efectos psicológicos beneficiosos considerables. Debe recomendarse de manera enfática un programa regular de ejercicios isotónicos dentro de los límites del umbral anginoso de cada paciente que no exceda 80% de la frecuencia cardiaca que se acompaña de isquemia en la prueba de esfuerzo. De acuerdo con los resultados de esta prueba, es posible conocer el número de equivalentes metabólicos (MET, *metabolic equivalents*) realizado al inicio de la isquemia (cuadro 267-2) y elaborar la prescripción práctica de ejercicios que permita la realización de las actividades cotidianas que estén por debajo del umbral isquémico **(cuadro 267-3)**.

TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO

Los *antecedentes familiares* de IHD prematura constituyen un indicador valioso del riesgo y obligan a buscar los factores corregibles, como hiperlipidemia, hipertensión y diabetes mellitus. La *obesidad* modifica el tratamiento de los demás factores de riesgo e incrementa el riesgo de episodios coronarios adversos. Además, suele ir acompañada de otros tres factores de riesgo: diabetes mellitus, hipertensión e hiperlipidemia. El tratamiento de la obesidad y de estos factores de riesgo concomitantes constituye un elemento esencial del plan terapéutico. Una piedra angular del tratamiento de la IHD crónica es la reducción del consumo de los ácidos grasos saturados y de las calorías para lograr un peso corporal óptimo. Es importante insistir en especial en el ejercicio regular constante y pérdida de peso en individuos con síndrome metabólico o con diabetes mellitus franca.

El *tabaquismo* acelera la aterosclerosis coronaria en personas de ambos sexos y de cualquier edad e incrementa el riesgo de trombosis, inestabilidad de la placa, infarto de miocardio y muerte. Asimismo, la angina se agrava con el aumento de la necesidad de oxígeno del miocardio y la disminución de su aporte. Los estudios sobre la abstinencia del tabaco revelan que ésta mejora de manera considerable el estado de los enfermos, ya que la frecuencia de esas complicaciones disminuye de modo importante. El tabaco no combustible en forma de cigarrillos electrónicos (sistemas de administración de nicotina) también puede aumentar la frecuencia de los episodios de angina. El mensaje del médico ha de ser claro, firme y fundamentado en programas dirigidos a fomentar y vigilar la abstinencia **(cap. 448)**.

La *hipertensión* **(cap. 271)** se asocia con mayor riesgo de complicaciones clínicas de aterosclerosis coronaria y apoplejía. Además, la LVH ocasionada por la hipertensión mantenida agrava la isquemia. Existen pruebas de que el tratamiento prolongado y eficaz de la hipertensión puede reducir el número de complicaciones coronarias **(cap. 271)**.

La *diabetes mellitus* **(cap. 396)** acelera la aterosclerosis coronaria y periférica; a menudo se asocia a dislipidemias y con mayor riesgo de angina, infarto de miocardio y muerte coronaria súbita. Es esencial y muy eficaz el control intensivo de la dislipidemia (las metas son concentraciones de colesterol LDL <70 mg/100 mL) y de la hipertensión (el objetivo de presión arterial es 120/80) que a menudo se observan en individuos diabéticos, como se describe a continuación.

DISLIPIDEMIA

Su tratamiento es imprescindible cuando se trata de obtener alivio a largo plazo de la angina, reducir las necesidades de revascularización y disminuir la incidencia de infarto de miocardio y la mortalidad. El control de los lípidos puede lograrse con la combinación de dieta con poco contenido de ácidos grasos saturados e insaturados *trans*, ejercicio y pérdida de peso. Casi siempre es necesario administrar inhibidores de la reductasa de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (estatinas), que pueden reducir el colesterol LDL (25-50%), incrementar

CUADRO 267-3 Necesidades energéticas para algunas actividades cotidianas

MENOS DE 3 MET	3-5 MET	5-7 MET	7-9 MET	MÁS DE 9 MET
Cuidado personal				
Lavarse/afeitarse Vestirse Realizar tareas domésticas ligeras Hacer trabajo de escritorio Conducir un vehículo	Limpiar ventanas Barrer con rastrillo Cortar césped con máquina Hacer y deshacer la cama Transportar objetos (7-15 kg)	Cavar en el jardín en un nivel superficial Cortar césped en terreno plano a mano Transportar objetos (15-30 kg)	Palear de manera intensa Transportar objetos (30-45 kg)	Cargar objetos pesados por escaleras (que pesen más de 45 kg) Subir escaleras con rapidez Palear nieve abundante
Actividades laborales				
Permanecer sentado (oficinistas/obreros en una cadena de ensamblaje) Realizar trabajo de escritorio Permanecer de pie (empleado de tienda)	Almacenar en alacenas (objetos ligeros) Hacer soldadura/carpintería sencilla	Hacer carpintería (exteriores) Palear basura Aserrar madera	Cavar fosas (con pico y pala)	Realizar trabajo pesado
Esparcimiento				
Jugar golf (carrito) Tejer	Bailar (social) Jugar golf (caminata) Navegar en velero Jugar tenis (dobles)	Jugar tenis (individual) Esquiar en nieve cuesta abajo Cargar una mochila poco pesada en la espalda Jugar baloncesto Pescar en el rio	Remar Realizar alpinismo	Jugar squash Esquí de travesía Jugar baloncesto vigoroso
Acondicionamiento físico				
Caminar (3 km/h) Hacer ejercicio en bicicleta fija Hacer calistenia muy ligera	Caminar en terreno plano (5-6.5 km/h) Ir en bicicleta en terreno plano (9.5-13 km/h) Hacer calistenia ligera	Caminar en terreno plano (7-8 km/h) Ir en bicicleta (14.5-16 km/h) Nadar (braza)	Trotar en terreno plano (8 km/h) Nadar (crawl) Máquina de remar Hacer calistenia pesada Andar en bicicleta (19 km/h)	Correr (más de 9.5 km/h) Andar en bicicleta (más de 21 km/h) Saltar a la cuerda Caminar cuesta arriba (8 km/h)

MET, equivalentes metabólicos.

Fuente: Modificado de WL Haskell: Rehabilitation of the coronary patient, en NK Wenger, HK Hellerstein (eds): *Design and implementation of Cardiac Conditioning Program*. New York, Churchill Livingstone, 1978.

el colesterol HDL (5-9%) y disminuir los triglicéridos (5-30%). Se observa un efecto terapéutico potente de las estatinas en la aterosclerosis, la IHD y en los desenlaces clínicos, independientemente de las concentraciones de LDL que había antes del tratamiento. Para aumentar el colesterol HDL y reducir los triglicéridos, también pueden utilizarse la niacina o los fibratos **(cap. 400)**. Los estudios comparativos con esquemas reguladores de lípidos demuestran que los beneficios son equivalentes en varones, mujeres, ancianos, diabéticos e incluso fumadores. Están disponibles los anticuerpos monoclonales inyectables contra PCSK9 y son capaces de producir una disminución impresionante del colesterol LDL más allá de lo alcanzado con un estatínico solo.

En general, el cumplimiento de las conductas saludables antes descritas es muy bajo y el médico no debe subestimar el enorme esfuerzo necesario para hacer frente a esta dificultad. Muchos pacientes que son dados de alta del hospital con angiopatía coronaria comprobada no reciben tratamiento adecuado para la dislipidemia. Ante el hecho de que el tratamiento de la dislipidemia conlleva importantes beneficios, los médicos deben establecer los esquemas terapéuticos, vigilar su cumplimiento y realizar seguimiento regular.

REDUCCIÓN DEL RIESGO EN MUJERES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La incidencia de IHD clínica en premenopáusicas es muy baja, pero después de la menopausia aumentan los factores de riesgo aterógeno (p. ej., se incrementan las LDL y disminuyen las HDL); la frecuencia de las complicaciones coronarias clínicas se iguala a la de los varones. Las mujeres no abandonan el tabaco con la misma eficacia que los varones. La diabetes mellitus, más común en mujeres, aumenta de manera considerable la incidencia de IHD clínica y potencia los efectos nocivos de la hipertensión, la hiperlipidemia y el tabaquismo. El cateterismo cardiaco y la revascularización coronaria se aplican menos a las mujeres y en fases más avanzadas y graves de la enfermedad. Las mujeres se benefician en el mismo grado que los varones cuando se aplican la reducción del colesterol, el tratamiento con β-bloqueadores después del infarto de miocardio y la cirugía de revascularización coronaria a los grupos adecuados de pacientes.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos de uso común en la angina de pecho se resumen en los **cuadros 267-4 a 267-6**. La farmacoterapia de la IHD está diseñada para disminuir la frecuencia de episodios anginosos, infarto del miocardio y muerte de origen coronario. Hay un cúmulo de datos de estudios que destacan la importancia de dicho tratamiento médico si se agrega a los comportamientos orientados a la salud, revisados antes. Para obtener el beneficio máximo del tratamiento médico para IHD, es necesario combinar fármacos de clases diferentes y ajustar la dosis con base en el perfil individual de factores de riesgo, síntomas, respuestas hemodinámicas y efectos adversos.

CUADRO 267-4 Nitroglicerina y nitratos en pacientes con cardiopatía isquémica

PRESENTACIÓN DEL FÁRMACO	DOSIS	PAUTA
Nitroglicerina[a]		
Pomada	1-5 cm	Dos o tres veces al día
Parche transdérmico	0.2-0.8 mg/h	c/24 h; se retira al acostarse durante 12 a 14 h
Tabletas sublinguales	0.3-0.6 mg	Conforme sea necesario, hasta 3 dosis a intervalos de 5 min
Nebulización	Uno o dos aplicaciones con aerosol	Conforme sea necesario, hasta 3 dosis a intervalos de 5 min
Dinitrato de isosorbide[a]		
Oral	10-40 mg	Dos o tres veces al día
Oral de liberación prolongada	80-120 mg	Una o dos veces al día (regímenes excéntricos)
Mononitrato de isosorbide		
Oral	20 mg	Dos veces al día (a intervalos de 7-8 h)
Oral de liberación prolongada	30-240 mg	Una vez al día

[a] Se recomienda un intervalo sin nitratos de 10-12 h.

Fuente: Modificado de DA Morrow, WE Boden: Stable Ischemic Heart Disease. En RO Bonow *et al.* (eds): *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9ª ed. Philadelphia, Saunders, 2012, p. 1224.

CUADRO 267-5 Propiedades de los β-bloqueadores de uso clínico en la cardiopatía isquémica

FÁRMACOS	SELECTIVIDAD	ACTIVIDAD AGONISTA PARCIAL	DOSIS HABITUAL PARA ANGINA
Acebutolol	β_1	Sí	200-600 mg c/12 h
Atenolol	β_1	No	50-200 mg/día
Betaxolol	β_1	No	10-20 mg/día
Bisoprolol	β_1	No	10 mg/día
Esmolol (intravenoso)[a]	β_1	No	50-300 µg/kg/min
Labetalol[b]	Ninguna	Sí	200-600 mg c/12 h
Metoprolol	β_1	No	50-200 mg c/12 h
Nadolol	Ninguna	No	40-80 mg/día
Nebivolol	β_1 (en dosis pequeñas)	No	5-40 mg/día
Pindolol	Ninguna	Sí	2.5-7.5 mg tres veces al día
Propranolol	Ninguna	No	80-120 mg c/12 h
Timolol	Ninguna	No	10 mg c/12 h

[a] Esmolol es un β-bloqueador de acción ultracorta administrado en goteo intravenoso continuo. La brevedad de su acción lo convierte en un medicamento atractivo para los enfermos con contraindicaciones relativas para el uso de β-bloqueadores.

[b] El labetalol es un bloqueador combinado α y β.

Nota: Esta lista de β-bloqueadores que pueden utilizarse para el tratamiento de angina de pecho está en orden alfabético. Los medicamentos con los que se ha obtenido la mayor experiencia clínica son atenolol, metroprolol y propranolol. Es preferible recurrir a una presentación de liberación prolongada que se tome una vez al día para que el paciente cumpla mejor con el régimen.

Fuente: Modificado de RJ Gibbons *et al.*:J Am Coll Cardiol 41:159, 2003.

NITRATOS

Los nitratos orgánicos son una categoría de fármacos útil para el tratamiento de la angina de pecho (cuadro 267-4). Sus principales mecanismos de acción incluyen la venodilatación sistémica con disminución

CUADRO 267-6 Antagonistas de los conductos del calcio de uso clínico en la cardiopatía isquémica

FÁRMACOS	DOSIS HABITUAL	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Dihidropiridinas			
Amlodipino	5-10 mg cada día	Larga	Cefalea, edema
Felodipino	5-10 mg cada día	Larga	Cefalea, edema
Isradipino	2.5-10 mg c/12 h	Mediana	Cefalea, fatiga
Nicardipino	20-40 mg tres veces al día	Corta	Cefalea, mareo, rubor, edema
Nifedipino	Liberación inmediata[a] 30-90 mg/día VO Liberación lenta: 30-180 mg VO	Corta	Hipotensión, mareo, rubor, náuseas, estreñimiento, edema
Nisoldipino	20-40 mg cada día	Corta	Similar al nifedipino
No dihidropiridínicos			
Diltiazem	Liberación inmediata: 30-80 mg 4 veces al día Liberación lenta: 120-320 mg cada día	Corta Larga	Hipotensión, mareo, rubor, bradicardia, edema
Verapamilo	Liberación inmediata: 80-160 mg tres veces al día Liberación lenta: 120-480 mg cada día	Corta Larga	Hipotensión, depresión del miocardio, isuficiencia cardiaca, edema, bradicardia

[a] Se acompaña a veces de un mayor peligro de muerte si se administra durante el infarto agudo del miocardio.

Nota: Esta lista de antagonistas de los conductos del calcio que pueden utilizarse para el tratamiento de la angina de pecho se divide en dos categorías generales, dihidropiridinas y no dihidropiridinas y dentro de cada categoría se han colocado en orden alfabético. Entre las dihidropiridinas se ha acumulado la mayor experiencia clínica con amlodipino y nifedipino. Después del periodo inicial de ajuste de la dosis con una presentación de acción corta, es preferible cambiar a otra de liberación prolongada que pueda administrarse una vez al día para que el paciente mejore el cumplimiento del régimen.

Fuente: Modificado de RJ Gibbons *et al.*: J Am Coll Cardiol 41:159,2003.

concomitante del volumen y la presión telediastólicos del LV, con lo que disminuye la tensión parietal del miocardio y las necesidades de oxígeno; la dilatación de los vasos coronarios epicárdicos y un mayor flujo sanguíneo a los vasos colaterales. Los nitratos orgánicos, cuando se metabolizan, liberan óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) que se une a la guanilato ciclasa en las células del músculo liso vascular, lo que incrementa la concentración de monofosfato cíclico de guanosina, que relaja la musculatura lisa vascular. Los nitratos también ejercen una actividad antitrombótica mediante la activación de guanilato ciclasa de las plaquetas, que depende del óxido nítrico, y la alteración del flujo de calcio intraplaquetario y la activación de las plaquetas.

La absorción de estos fármacos es rápida y completa a través de las mucosas. Por tal razón, la nitroglicerina se administra por vía sublingual en comprimidos de 0.4 o 0.6 mg. Los pacientes con angina deben tomar el medicamento para aliviar el dolor y también unos 5 min antes de realizar cualquier esfuerzo que provoque un episodio. Es importante hacer hincapié sobre el valor profiláctico de este fármaco.

Los nitratos mejoran la tolerancia al esfuerzo en los individuos con angina crónica y alivian la isquemia en pacientes con angina inestable y en aquellos con angina de Prinzmetal **(cap. 268)**. Se puede sugerir al paciente que lleve un diario a manera de registro de la angina y el consumo de nitroglicerina para identificar cambios en la frecuencia, gravedad o umbral de la molestia que indiquen angina inestable, infarto inminente o ambos.

Nitratos de acción prolongada Ninguno de éstos es tan eficaz como la nitroglicerina sublingual para el alivio rápido de la angina. Estos preparados pueden ser ingeridos, masticados o administrados en forma de parche o pasta por vía transdérmica (cuadro 267-4). Pueden proporcionar concentraciones plasmáticas eficaces durante 24 h, pero la respuesta terapéutica es muy variable. Se deben probar diferentes preparados, así como la administración durante el día, sólo para aliviar las molestias y evitar los efectos secundarios como cefalea o mareos. Para evitar los efectos secundarios es importante el ajuste individual de la dosis. Para disminuir los efectos de la tolerancia a nitratos, debe administrarse la dosis mínima eficaz y el paciente debe dejar transcurrir al menos 8 h cada día sin fármaco para restablecer una respuesta útil.

β-bloqueadores adrenérgicos Éstos son un componente importante del tratamiento farmacológico de la angina de pecho (cuadro 267-5). Reducen la demanda de oxígeno del miocardio porque inhiben el aumento de la frecuencia cardiaca, la tensión arterial y la contractilidad miocárdica asociado a la actividad adrenérgica. El β-bloqueo reduce estas variables en grado más notable durante el ejercicio, mientras que sólo causa pequeñas reducciones en reposo. Los β-bloqueadores de acción prolongada o las presentaciones de liberación prolongada ofrecen la ventaja de administrarse sólo una vez al día (cuadro 267-5). Sus efectos terapéuticos comprenden el alivio de la angina y la isquemia. Tales fármacos también reducen la mortalidad y los infartos recidivantes, además de ser antihipertensivos de eficacia moderada.

Contraindicaciones relativas incluyen el asma y la obstrucción reversible de la vía respiratoria de pacientes con enfermedad pulmonar crónica, trastornos de la conducción auriculoventricular, bradicardia intensa, fenómeno de Raynaud y antecedentes de depresión. Sus efectos secundarios son fatiga, reducción de la tolerancia al ejercicio, pesadillas, impotencia, frialdad de las extremidades, claudicación intermitente, bradicardia (a veces grave), trastornos de la conducción auriculoventricular, insuficiencia ventricular izquierda, asma bronquial, empeoramiento de la claudicación e intensificación de la hipoglucemia producida por antidiabéticos orales e insulina. Si aparecen y persisten tales efectos puede ser necesaria la reducción de la dosis e incluso la interrupción del tratamiento. En vista de que la suspensión repentina puede aumentar la isquemia, hay que reducir las dosis de forma progresiva a lo largo de dos semanas. Los β-bloqueadores con especificidad relativa para los receptores β_1, como el metoprolol y el atenolol, se prefieren en pacientes con obstrucción bronquial leve y diabetes mellitus insulinodependiente.

Antagonistas del calcio Son vasodilatadores coronarios (cuadro 267-6) que disminuyen, de forma variable y de acuerdo con la dosis, la demanda de oxígeno por parte del miocardio, la contractilidad de esta capa y la presión arterial; estos efectos farmacológicos en combinación son ventajosos y por tanto dichos fármacos tienen la misma eficacia que los β-bloqueadores en el tratamiento de la angina de pecho; están indicados cuando los β-bloqueadores están contraindicados, son mal tolerados o son ineficaces. Las diferencias de la relación dosis-respuesta sobre la actividad eléctrica cardiaca entre los antagonistas de los conductos de calcio del grupo de las dihidropiridinas y los que no pertenecen a ese grupo hacen que el verapamilo y el diltiazem puedan producir alteraciones sintomáticas de la conducción cardiaca y bradiarritmias. Ejercen un efecto inotrópico negativo y es muy posible que agraven la insuficiencia ventricular izquierda, sobre todo en pacientes que también reciben β-bloqueadores. Aunque por lo general la combinación de antagonistas del calcio, β-bloqueadores y nitratos consigue resultados satisfactorios, resulta esencial ajustar de forma individual las dosis. La angina variable (de Prinzmetal) responde bien en especial a los antagonistas del calcio (sobre todo los que pertenecen al grupo de las p), combinados con los nitratos cuando es necesario **(cap. 268)**.

El verapamilo no se debe administrar de manera habitual junto con β-bloqueadores por sus efectos adversos combinados sobre la frecuencia y la contractilidad cardiacas. El diltiazem se puede combinar con β-bloqueadores con cautela en pacientes con una función ventricular normal y sin alteraciones de la conducción. El amlodipino y los β-bloqueadores poseen acciones complementarias sobre la irrigación coronaria y la demanda miocárdica de oxígeno. Mientras que con el primero se reduce la tensión arterial y se dilatan las arterias coronarias, con los segundos se reducen la frecuencia y la contractilidad cardiacas. El amlodipino y los demás antagonistas del calcio del grupo de las dihidropiridinas de segunda generación (nicardipino, isradipino, nifedipino de acción prolongada y felodipino) son vasodilatadores potentes y útiles en el tratamiento simultáneo de la angina y la hipertensión. Las dihidropiridinas de acción corta se deben evitar para no precipitar un infarto, sobre todo en ausencia de tratamiento concomitante con β-bloqueadores.

Elección entre β-bloqueadores y antagonistas de los conductos del calcio para el tratamiento inicial Se ha demostrado que los β-bloqueadores prolongan la esperanza de vida después del infarto agudo del miocardio **(caps. 268 y 269)**, situación que no ocurre con los bloqueadores de los conductos del calcio, razón por lo cual los primeros pudieran ser preferibles en sujetos con angina y daño del ventrículo izquierdo. No obstante, los antagonistas del calcio están indicados en pacientes con lo siguiente: 1) respuesta deficiente a la combinación de β-bloqueadores y nitratos; muchos de estos enfermos mejoran con una combinación de un β-bloqueador y un antagonista de los conductos del calcio del tipo de las dihidropiridinas; 2) reacciones adversas a los β-bloqueadores como depresión, alteraciones sexuales y fatiga; 3) angina y antecedente de asma o neumopatía obstructiva crónica; 4) síndrome del seno enfermo o alteraciones importantes de la conducción auriculoventricular; 5) angina de Prinzmetal, o 6) arteriopatía periférica sintomática.

En el **cuadro 267-7** se muestra una comparación de los efectos adversos comunes, las contraindicaciones y las posibles interacciones medicamentosas de muchos de los antianginosos actuales.

Antiagregantes plaquetarios El ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria y, por tanto, interfiere con la activación de las plaquetas. La administración prolongada de 75 a 325 mg, diario, por VO, reduce los episodios coronarios en varones adultos asintomáticos >50 años, pacientes con angina crónica estable y en enfermos que tienen, o han sobrevivido a, angina inestable e infarto de miocardio. Se advierte un aumento de las complicaciones hemorrágicas, dependiente de la dosis, cuando se administra ácido acetilsalicílico a largo plazo. Es preferible recurrir a una presentación con capa entérica en el rango de 81-162 mg/día. Se debe plantear la administración de este fármaco en todos los individuos con cardiopatía isquémica, en ausencia de hemorragia digestiva, alergia o dispepsia. El clopidogrel (300-600 mg de dosis inicial y 75 mg/día de mantenimiento) es un fármaco administrado por vía oral que bloquea la agregación plaquetaria mediada por receptores de ADP P2Y12. Ofrece beneficios similares a los del ácido acetilsalicílico en pacientes con IHD crónica estable y puede sustituir al ácido acetilsalicílico cuando éste produce los efectos secundarios antes enumerados. El clopidogrel en combinación con ácido acetilsalicílico disminuye los episodios de IHD y la mortalidad en individuos con síndrome coronario agudo **(cap. 268)** y también reduce el riesgo de que se formen trombos en personas a quienes se colocará una endoprótesis en una arteria coronaria **(cap. 270)**. Otros antiagregantes plaquetarios que bloquean el receptor plaquetario P2Y12 como prasugrel y ticagrelor, se ha demostrado que son más eficaces que el clopidogrel para evitar los eventos isquémicos después de colocar una endoprótesis por un síndrome coronario agudo, pero tienen mayor riesgo hemorrágico. Pese a que se aconseja la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico durante al menos un año en suje-

CUADRO 267-7 Fármacos antianginosos

FÁRMACO	REACCIONES ADVERSAS COMUNES	CONTRAINDICACIONES	POSIBLES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
Fármacos que presentan un efecto fisiológico			
Nitratos de acción corta o larga	Cefalea, hiperemia, hipotensión, síncope e hipotensión postural, taquicardia refleja y metahemoglobinemia	Miocardiopatía obstructiva hipertrófica	Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafilo y agentes similares), antagonistas β-adrenérgicos, bloqueadores de los conductos de calcio
β-bloqueadores	Fatiga, depresión, bradicardia, bloqueo cardiaco, broncospasmo, vasoconstricción periférica, hipotensión postural, impotencia, signos encubiertos de hipoglucemia	Trastornos de disminución en la conducción en el corazón, o bradicardia, choque cardiógeno, asma, vasculopatía periférica grave, insuficiencia cardiaca descompensada, angina vasoespástica; utilizar con cautela en personas con EPOC (pueden utilizarse los β-bloqueadores cardioselectivos en personas que reciben tratamiento adecuado con este tipo de fármacos de larga acción)	Antagonistas de los conductos de calcio que lentifican la frecuencia cardiaca, depresores del nódulo sinusal o de la conducción AV
Antagonistas de los conductos de calcio			
Fármacos que lentifican la frecuencia cardiaca	Bradicardia, defecto en la conducción cardiaca, disminución de la fracción de expulsión, estreñimiento, hiperplasia gingival	Choque cardiógeno, estenosis aórtica intensa, miocardiopatía obstructiva	Sustratos de CYP3A4 (digoxina, simvastatina, ciclosporina)
Dihidroxipiridinas	Cefalea, edema maleolar, fatiga, hiperemia, taquicardia refleja	Lentificación de la frecuencia cardiaca o trastornos arrítmicos, síndrome del seno enfermo, insuficiencia congestiva cardiaca, hipotensión arterial	Agentes con efectos cardiodepresores (β-bloqueadores,flecainida), sustratos de CYP3A4
Fármacos que afectan el metabolismo del miocardio			
Ranolazina	Mareos, estreñimiento, náuseas, prolongación del intervalo QT	Cirrosis hepática	Sustratos de CYP3A4 (digoxina, simvastatina, ciclosporina), fármacos que prolongan el intervalo QT corregido

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CYP3A4, citocromo P-450 3A4.
Fuente: Modificado de: SE Husted: Lancet 386:691, 2015 y EM Obman; N Engl J Med 374:1167, 2016.

tos con un síndrome coronario agudo tratado con la colocación de una endoprótesis farmacoactiva, los estudios no han demostrado beneficio alguno de la adición sistemática de clopidogrel al ácido acetilsalicílico en individuos con IHD crónica estable.

OTROS TRATAMIENTOS

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) se han utilizado de manera generalizada en el tratamiento de supervivientes a infartos de miocardio, pacientes con hipertensión o IHD crónica, incluida la angina de pecho, y aquellos con alto riesgo vascular, como los individuos con diabetes. Los beneficios de los inhibidores de la ACE se advierten de manera particular en sujetos con IHD de mayor riesgo, en particular si padecen diabetes mellitus o disfunción del LV, y también en quienes no se ha logrado un control adecuado de la presión arterial y del colesterol LDL con β-bloqueadores y estatinas. Sin embargo, la administración sistemática de inhibidores de la ACE a personas con IHD y funcionamiento normal del ventrículo izquierdo y que han alcanzado los objetivos de presión arterial y LDL con otros tratamientos, no disminuye la frecuencia de episodios agudos y, por consiguiente, no es rentable.

Pese a la administración de nitratos, β-bloqueadores o antagonistas del calcio, algunos sujetos con IHD mostrarán crisis de angina; en la actualidad se dispone de otros tratamientos médicos para aliviar sus síntomas. La ranolazina, derivado piperazínico, puede ser útil en enfermos de angina crónica sin mejoría a pesar del tratamiento médico habitual (cuadro 267-7). Se piensa que su acción antianginosa se ejerce por la inhibición de la entrada tardía de sodio al interior de la célula (I_{Na}, *inward sodium current*). Los beneficios de la inhibición de I_{Na} incluyen limitación de la sobrecarga de sodio de los miocitos isquémicos y prevención de la sobrecarga de calcio por medio del intercambiador de sodio y calcio. Los pacientes por lo común toleran bien dosis de 500-1 000 mg por VO dos veces al día. La ranolazina está contraindicada en personas con deficiencia hepática, con trastornos o fármacos que causan prolongación del QT_c o cuando se utilizan fármacos que inhiben el sistema metabólico CYP3A (como ketoconazol, diltiazem, verapamilo, antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa de VIH y grandes cantidades de jugo de toronja).

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) en personas con IHD puede acompañarse de un mayor riesgo (pequeño, pero finito) de infarto de miocardio y muerte. Por tales razones, no deben administrarse a esos pacientes. Si se requieren para el alivio de los síntomas, se deben administrar con ácido acetilsalicílico y hacer lo posible por utilizar un NSAID con el menor riesgo cardiovascular posible, en la menor dosis necesaria y por el periodo más corto.

Otra clase de fármacos abre los conductos de potasio sensibles a ATP en los miocitos, con lo cual disminuye el número de iones de calcio intracelular libres. El principal fármaco de esta categoría es el nicorandil, 20 mg dos veces al día, que de forma típica se administra por VO, para evitar la angina (éste no se distribuye en Estados Unidos, pero se utiliza en otros países).

La ivabradina (2.5-7.5 mg VO c/12 h) es un fármaco inhibidor específico del nódulo sinusal que puede ser útil para prevenir episodios cardiovasculares en pacientes con IHD que tienen un ritmo cardiaco en reposo ≥70 latidos por minuto (lpm) (solo o en combinación con un β-bloqueador) y disfunción sistólica del LV. No parece ser beneficiosa en pacientes con IHD que *no* tienen insuficiencia cardiaca clínica.

Angina e insuficiencia cardiaca La insuficiencia ventricular izquierda transitoria con angina se regula con nitratos. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva establecida, la presión excesiva de la pared ventricular izquierda aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca con algún inhibidor de la ACE, con diuréticos y digoxina **(cap. 252)** reduce el tamaño del corazón, la presión de la pared y la demanda miocárdica de oxígeno y a su vez, ayuda a reducir la angina y la isquemia. Una vez que se controlan los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca se debe hacer lo posible por administrar β-bloqueadores no sólo para la angina, sino en vista de que los estudios clínicos en la insuficiencia cardiaca han demostrado que la supervivencia mejora de forma considerable. Un lapso de prueba con el β-bloqueador esmolol, de acción ultracorta por vía intravenosa, ayuda a definir la inocuidad del β-bloqueo en paciente escogidos. Por lo regular, la angina nocturna siempre responde al tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

En pacientes con cardiopatía isquémica, la combinación de insuficiencia cardiaca congestiva y angina es indicativa de un mal pronóstico; se debe considerar seriamente la posibilidad de realizar cateterismo cardiaco y revascularización coronaria.

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Los estudios clínicos han confirmado que con el diagnóstico inicial de IHD estable, en primer lugar es adecuado comenzar un régimen médico integral, como se describe antes. Habrá que pensar en la revascularización en caso de que existan fases inestables de la enfermedad, síntomas resisten-

tes al tratamiento, isquemia grave o anatomía coronaria de alto riesgo, diabetes y trastornos de la función del ventrículo izquierdo. *La revascularización debe utilizarse junto con la permanente necesidad de modificar los factores de riesgo y valorar el tratamiento médico, pero no la sustituirá*. La **figura 267-4** incluye un algoritmo para integrar el tratamiento médico y las opciones de revascularización en pacientes con IHD.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

(Cap. 270) La PCI que comprende la dilatación con globo y que se acompaña a menudo de la colocación de una endoprótesis coronaria se utiliza ampliamente para lograr la revascularización del miocardio en individuos con IHD sintomática y estenosis de las coronarias epicárdicas que son propicias para dicho procedimiento. Si bien el mejor tratamiento para los pacientes con estenosis de la arteria coronaria principal izquierda y aquellos con IHD de tres vasos (en especial con diabetes, deterioro de la función del ventrículo izquierdo o ambos) que requieren revascularización es la colocación de un injerto coronario, la intervención coronaria percutánea se utiliza de manera generalizada en individuos con síntomas y signos de isquemia por estenosis de uno o dos vasos e incluso en algunos enfermos seleccionados con estenosis de tres vasos (y quizá en algunos pacientes con enfermedad de la principal izquierda), porque ofrece más ventajas que la cirugía.

Indicaciones y selección de los pacientes La indicación clínica más frecuente de PCI es la angina de pecho que aparece a pesar del tratamiento médico, acompañada de datos de isquemia durante la prueba de esfuerzo. La PCI es más eficaz que el tratamiento médico para aliviar la angina. La PCI mejora los resultados en sujetos con angina inestable o cuando

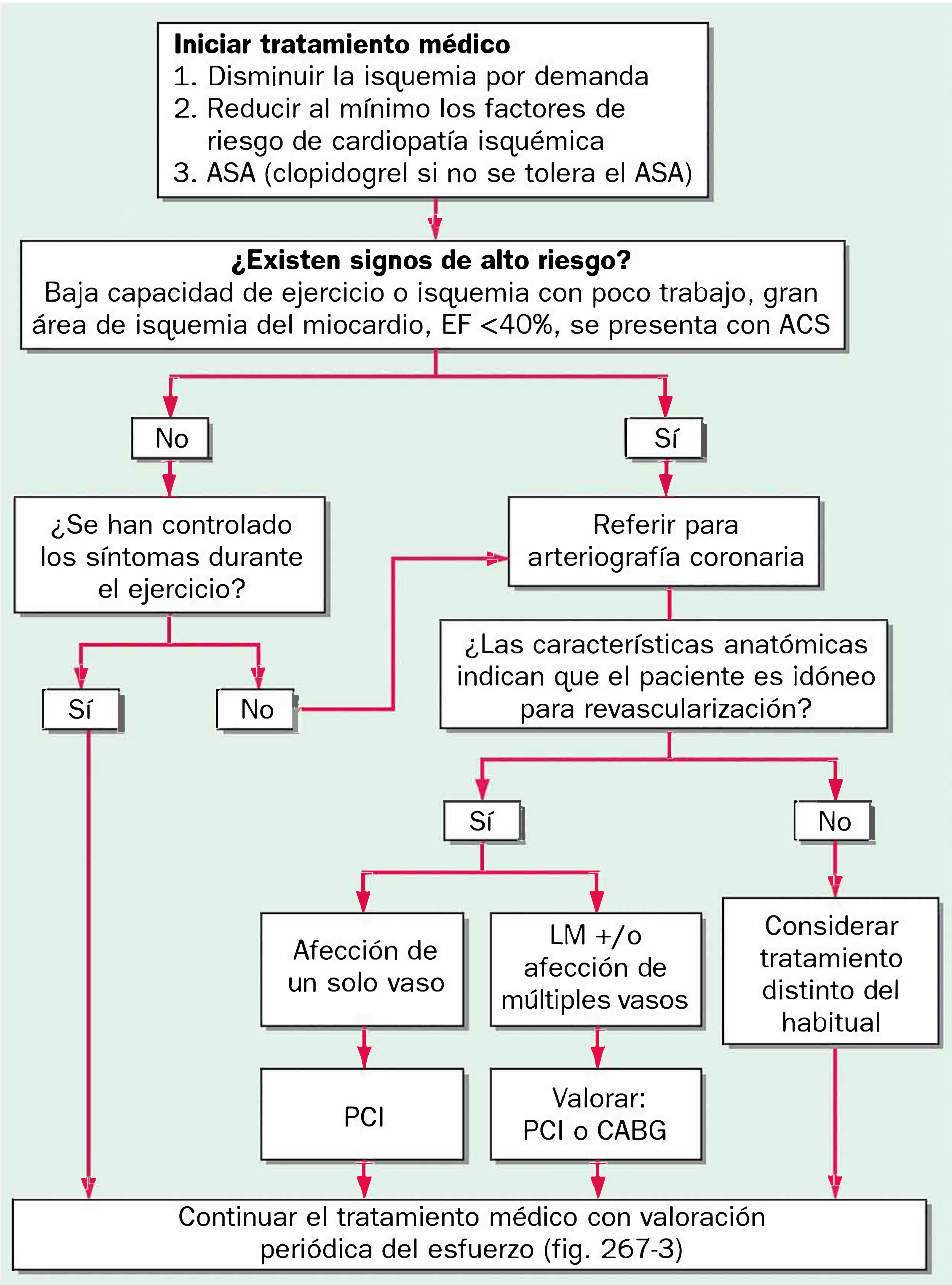


FIGURA 267-4 Algoritmo para el tratamiento del paciente con cardiopatía isquémica. Todos los enfermos deben someterse a los elementos básicos del tratamiento médico, señalados en la porción superior del algoritmo. Si existen signos de alto riesgo, como los indicados por los antecedentes, los datos de la prueba de esfuerzo y los estudios de imagen, se realiza una arteriografía coronaria. De acuerdo con el número y el sitio de los vasos afectados y la posibilidad de revascularización, se recurre a la intervención coronaria percutánea (PCI), a la cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG) o a tratamientos distintos de los acostumbrados. Consúltese el texto. ACS, síndrome coronario agudo; ASA, ácido acetilsalicílico; EF, fracción de expulsión; IHD, cardiopatía isquémica; LM, principal izquierda.

se utiliza en etapa temprana en la evolución del infarto del miocardio con choque cardiógeno o sin él. Sin embargo, en individuos cuya angina de esfuerzo es estable, los estudios clínicos han confirmado que la intervención coronaria percutánea no disminuye la frecuencia de muerte o infarto del miocardio, en comparación con el tratamiento médico óptimo. La PCI se usa como tratamiento de las estenosis de las coronarias nativas y de injertos en pacientes con angina recurrente tras una derivación aortocoronaria.

Riesgos Cuando las estenosis coronarias son aisladas y simétricas es posible tratar dos e incluso tres vasos de forma secuencial. No obstante, es indispensable seleccionar cada caso para evitar un riesgo prohibitivo de complicaciones, que casi siempre se deben a disección o trombosis con oclusión vascular, isquemia incontrolable e insuficiencia ventricular **(cap. 270)**. Se administra ácido acetilsalicílico por VO, un antagonista de $P2Y_{12}$, y un antitrombínico para reducir la formación de trombos coronarios. La estenosis de la arteria coronaria principal izquierda casi siempre se considera una lesión que debe ser tratada con CABG. En casos seleccionados, como cuando hay riesgos quirúrgicos prohibitivos, cabe pensar en la intervención coronaria percutánea de una arteria coronaria principal izquierda no protegida, pero dicha técnica debe realizarla sólo un profesional altamente calificado; es importante destacar que hay diferencias regionales entre un país y otro en el empleo de esta técnica.

Eficacia En >95% de los casos se logra un éxito primario, esto es, una dilatación adecuada (que consiste en incrementar el diámetro luminal >20% dejando un diámetro de obstrucción residual <50%) con alivio de la angina. La estenosis de los vasos dilatados recurre en casi 20% de los casos en los primeros seis meses después de la intervención coronaria percutánea con endoprótesis de metal; puede haber recidiva de la angina dentro de los primeros seis meses en 10% de los casos. La reestenosis es más frecuente en individuos con diabetes mellitus, arterias de pequeño calibre, dilatación incompleta de la estenosis, obstrucción vascular, endoprótesis largas, vasos ocluidos, obstrucción de los injertos venosos, dilatación de la arteria coronaria descendente anterior izquierda y estenosis con trombos. En enfermedades del injerto venoso, el éxito ha mejorado con el uso de dispositivos de captura o filtros que evitan las embolias, la isquemia y el infarto.

Es una práctica clínica frecuente administrar de manera indefinida ácido acetilsalicílico y un antagonista de $P2Y_{12}$ por 1-3 meses después de colocar una endoprótesis de metal sin revestimiento. El ácido acetilsalicílico en combinación con una tienopiridina puede evitar la trombosis coronaria durante la práctica de PCI con colocación de una endoprótesis o poco después de realizada, pero no hay pruebas de que tales fármacos reduzcan la incidencia de reestenosis.

El uso de endoprótesis farmacoactivas, que hacen llegar de forma local fármacos antiproliferativos, permite disminuir las reestenosis a mucho menos del 10%. Los adelantos en la PCI, sobre todo la disponibilidad de las endoprótesis farmacoactivas, han ampliado en gran medida el empleo de esta opción de revascularización en sujetos con IHD. Sin embargo, es conveniente destacar que la curación endotelial tardía de la región donde se colocó una endoprótesis farmacoactiva también prolonga el periodo durante el cual la persona está en riesgo de sufrir trombosis subaguda de la endoprótesis. En la actualidad se recomienda administrar de manera indefinida ácido acetilsalicílico y un antagonista de $P2Y_{12}$ todos los días durante al menos un año, después de colocar la endoprótesis farmacoactiva. Hay pruebas de que la continuación del DAPT hasta 30 meses es beneficiosa, aunque el riesgo hemorrágico es mayor. Cuando ocurra algún problema en que sea necesario interrumpir de manera temporal los antiagregantes plaquetarios, se deberán revisar las circunstancias clínicas con el especialista que realizó la intervención coronaria percutánea y elaborar un plan coordinado que reduzca el peligro de trombos tardíos en la endoprótesis. Un elemento fundamental de este plan es interrumpir la administración de antiagregantes plaquetarios por el lapso más corto aceptable. El peligro de trombosis de la endoprótesis depende de su calibre y longitud, de la complejidad de las lesiones, edad, diabetes y técnica. No obstante, también son factores de gran importancia el cumplimiento del DAPT por parte del paciente, así como la respuesta individual a la inhibición plaquetaria.

La PCI exitosa logra el alivio eficaz de la angina en >95% de los casos. La mayoría de los pacientes con IHD sintomática que necesitan revascularización se pueden tratar inicialmente por medio de PCI. Una PCI satisfactoria es menos penetrante y costosa que CABG y permite ahorros en el costo *inicial* de la atención. La PCI exitosa evita el riesgo de apoplejía relacionado con la CABG; una reanudación más temprana de las actividades profesionales y reemprender la vida activa. Sin embargo, con el paso del tiempo disminuyen los beneficios iniciales de la PCI sobre la salud y la economía por la mayor necesidad de vigilancia y de repetir el procedimiento. En la comparación directa hecha en sujetos diabéticos o con CAD de tres

vasos o de la coronaria principal izquierda, CABG fue mejor que PCI para evitar episodios adversos graves de corazón o de tipo cerebrovascular en un seguimiento de 12 meses.

DERIVACIÓN CORONARIA CON INJERTO

Durante esta cirugía se realiza la anastomosis de una o ambas arterias mamarias internas o de una arteria radial con la arteria coronaria distal a la lesión obstructiva, éste es el procedimiento de elección. En las obstrucciones adicionales en las que no se puede derivar una arteria, se utiliza un fragmento de vena (por lo general de la safena) para formar un puente entre la aorta y la arteria coronaria distal a la lesión obstructiva.

Aunque algunas de las indicaciones para CABG son controvertidas, existen ciertos puntos de consenso:

1. La intervención es relativamente segura, con una mortalidad <1% cuando se realiza por un equipo quirúrgico experimentado en pacientes sin comorbilidad grave y con funcionamiento normal del ventrículo izquierdo.
2. La mortalidad intraoperatoria y posoperatoria aumenta con el grado de disfunción ventricular, la comorbilidad, edad (>80 años) y la falta de experiencia del personal quirúrgico. La eficacia y el riesgo de CABG varían mucho de acuerdo con la selección de los casos y con la habilidad y experiencia del equipo quirúrgico.
3. Durante el primer año del posoperatorio, en 10-20% de los casos se produce una oclusión de los injertos *venosos*, con una incidencia anual de 2% durante los cinco a siete años siguientes; a partir de entonces, con una incidencia anual de 4%. La permeabilidad a largo plazo es mucho mayor en los injertos de las arterias mamaria interna y radial que en los de vena safena; en los enfermos con obstrucción de la arteria coronaria descendente anterior izquierda, la supervivencia aumenta cuando el injerto se realiza con la arteria mamaria interna o la arteria radial que con la vena safena. El tratamiento meticuloso de los factores de riesgo, sobre todo de la dislipidemia, mejora la permeabilidad del injerto y los resultados.
4. Tras la revascularización completa, la angina desaparece o se amortigua de forma muy significativa en casi 90% de los pacientes. Aunque este efecto se relaciona con la permeabilidad del injerto y el restablecimiento del flujo sanguíneo, el alivio del dolor también podría deberse al infarto del segmento isquémico o a un efecto placebo. La angina reaparece a los tres años en 25% de los enfermos, pero rara vez es grave.
5. La supervivencia mejora con la cirugía en individuos con estenosis de la arteria coronaria principal izquierda y en aquellos con problemas de dos o tres vasos y obstrucción considerable de la porción proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Los beneficios en cuanto a supervivencia son mayores en pacientes con funcionamiento anormal del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión <50%). La supervivencia *puede* mejorar también en los siguientes enfermos: *a*) aquellos con CAD que sobrevivieron a la muerte súbita cardiaca o a taquicardia ventricular mantenida; *b*) los que se han sometido a una CABG previa y tienen estenosis múltiples de los injertos de vena safena, en especial del injerto que irriga a la arteria coronaria descendente anterior izquierda, y *c*) en el caso de estenosis recurrente después de una intervención coronaria percutánea y con criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas.
6. La CABG con mínima invasión por medio de una toracotomía pequeña y cirugía sin derivación extracorpórea disminuye la morbilidad y acorta la convalecencia en sujetos idóneos, pero al parecer no reduce en modo significativo el riesgo de que surja disfunción neurocognitiva después de la cirugía.
7. En sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y afectación de múltiples vasos coronarios, la combinación de CABG y tratamiento médico óptimo es mejor que este último sólo para evitar episodios cardiovasculares graves e importantes, beneficio mediado en gran medida por la disminución notable de la frecuencia de infarto del miocardio no letal. Los beneficios de CABG son en especial manifiestos en sujetos diabéticos tratados con una estrategia de sensibilización a la insulina, a diferencia de una estrategia de aporte de insulina. También se demostró que la CABG es superior a la PCI (incluido el uso de endoprótesis farmacoactiva) para evitar la muerte, infarto del miocardio y revascularización de repetición en pacientes con diabetes mellitus e IHD de múltiples vasos.

Las indicaciones para CABG suelen basarse en la gravedad de los síntomas, la anatomía coronaria y el funcionamiento ventrícular. El paciente ideal es varón, <80 años, sin complicaciones por otra enfermedad, con una angina perturbadora o incapacitante no controlada de forma adecuada mediante el tratamiento médico o que no lo tolera. Se puede esperar un importante alivio sintomático si un paciente desea llevar una vída más activa y tiene estenosis grave de dos o tres arterias coronarias epicárdicas con signos objetivos de isquemia del miocardio como causa de las molestias torácicas. La insuficiencia cardiaca congestiva, la disfunción del ventrículo izquierdo o ambas, la edad avanzada (>80 años), la repetición de la cirugía, la necesidad de cirugía urgente y la presencia de diabetes se asocian con mayor mortalidad perioperatoria.

La disfunción ventricular izquierda puede deberse a los segmentos no contráctiles o hipocontráctiles que son viables, pero con isquemia crónica (miocardio en hibernación). Como resultado de la reducción prolongada del flujo sanguíneo al miocardio, esos segmentos ajustan a la baja su función contráctil. Esto se detecta con estudios de la perfusión y del metabolismo del miocardio por medio de radionúclidos, PET, MRI cardiaco o gammagrafía de fase tardía con talio-201; o bien por la mejoría de la deficiencia funcional regional provocada por dobutamina en dosis bajas. En tales casos, la revascularización mejora el flujo sanguíneo al miocardio, permite la recuperación del funcionamiento y puede mejorar la supervivencia.

Elección entre PCI y CABG Para decidir sobre la práctica del método de revascularización hay que recurrir a todas las características clínicas de cada enfermo (p. ej., función de ventrículo izquierdo, diabetes, complejidad de la lesión). Existen varios estudios clínicos con asignación al azar que comparan la PCI y la CABG en pacientes con CAD múltiple elegibles desde el punto de vista técnico para cualquier procedimiento. La reaparición de angina que obligó a repetir la arteriografía coronaria y la revascularización por estenosis es mayor en caso de PCI. Esto se debe a la reaparición de estenosis en el segmento donde se encuentra la endoprótesis (problema resuelto en gran medida con las endoprótesis impregnadas con fármacos) y a la aparición de nuevas estenosis en zonas sin endoprótesis de los vasos coronarios. Se ha planteado que la intervención coronaria percutánea con endoprótesis se centra en las lesiones patógenas, en tanto que un injerto de revascularización al vaso considerado como objetivo también constituye un conducto alrededor de futuras lesiones en sentido proximal a la anastomosis del injerto hacia el vaso original **(fig. 267-5)**. En cambio, en la PCI las tasas son menores.

De acuerdo con las pruebas disponibles, en la actualidad se recomienda que los pacientes con angina extrema, a pesar de un tratamiento médico óptimo, se sometan a revascularización coronaria. A los individuos con arteriopatía coronaria de uno o dos vasos, funcionamiento ventricular izquierdo normal y lesiones propicias desde el punto de vista anatómico se les aconseja someterse a PCI **(cap. 270)**. En caso de arteriopatía coronaria de tres vasos (o de dos vasos que incluya la porción proximal de la arteria coronaria descendente izquierda) y deterioro global del funcionamiento ventricular izquierdo (con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <50%) o diabetes mellitus y en aquellos con problemas en la coronaria principal izquierda u otras lesiones que no son adecuadas para las técnicas con catéter será necesaria una CABG como método inicial de revascularización. En vista de la complejidad para tomar decisiones, es deseable tener un equipo multidisciplinario incluyendo un cardiólogo y un cirujano cardiovascular que trabajen en conjunto con el médico general del paciente, los cuales aportan conocimientos mientras valoran las preferencias del paciente antes de decidir la opción de revascularización.

TRATAMIENTOS HETERODOXOS PARA LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En ocasiones, el médico debe atender a una persona con angina persistente e incapacitante pese a la administración del tratamiento máximo tolerado y en quien la revascularización no constituye una opción (p. ej., enfermedad difusa de pequeños vasos en que es imposible implantar una endoprótesis o encontrar lugares aceptables para la colocación de un injerto de revascularización). En tales casos habrá que pensar en tratamientos distintos de los acostumbrados.

La *contrapulsación externa intensificada* utiliza manguitos neumáticos en las extremidades inferiores para la intensificación diastólica y la descarga sistólica de la tensión arterial para disminuir el trabajo del corazón y el consumo de oxígeno, al tiempo que se mejora el flujo sanguíneo coronario. Estudios clínicos han demostrado que la aplicación regular de tal técnica mejora la angina, la capacidad de esfuerzo y la perfusión regional del miocardio. Las estrategias experimentales, como los tratamientos con células madre y la reparación cardiaca con pequeñas moléculas de RNA no codificantes (miRNA), también están en estudio activo.

ISQUEMIA ASINTOMÁTICA

La CAD obstructiva, el infarto agudo del miocardio y la isquemia miocárdica transitoria a menudo son asintomáticos. Durante la vigilancia electro-

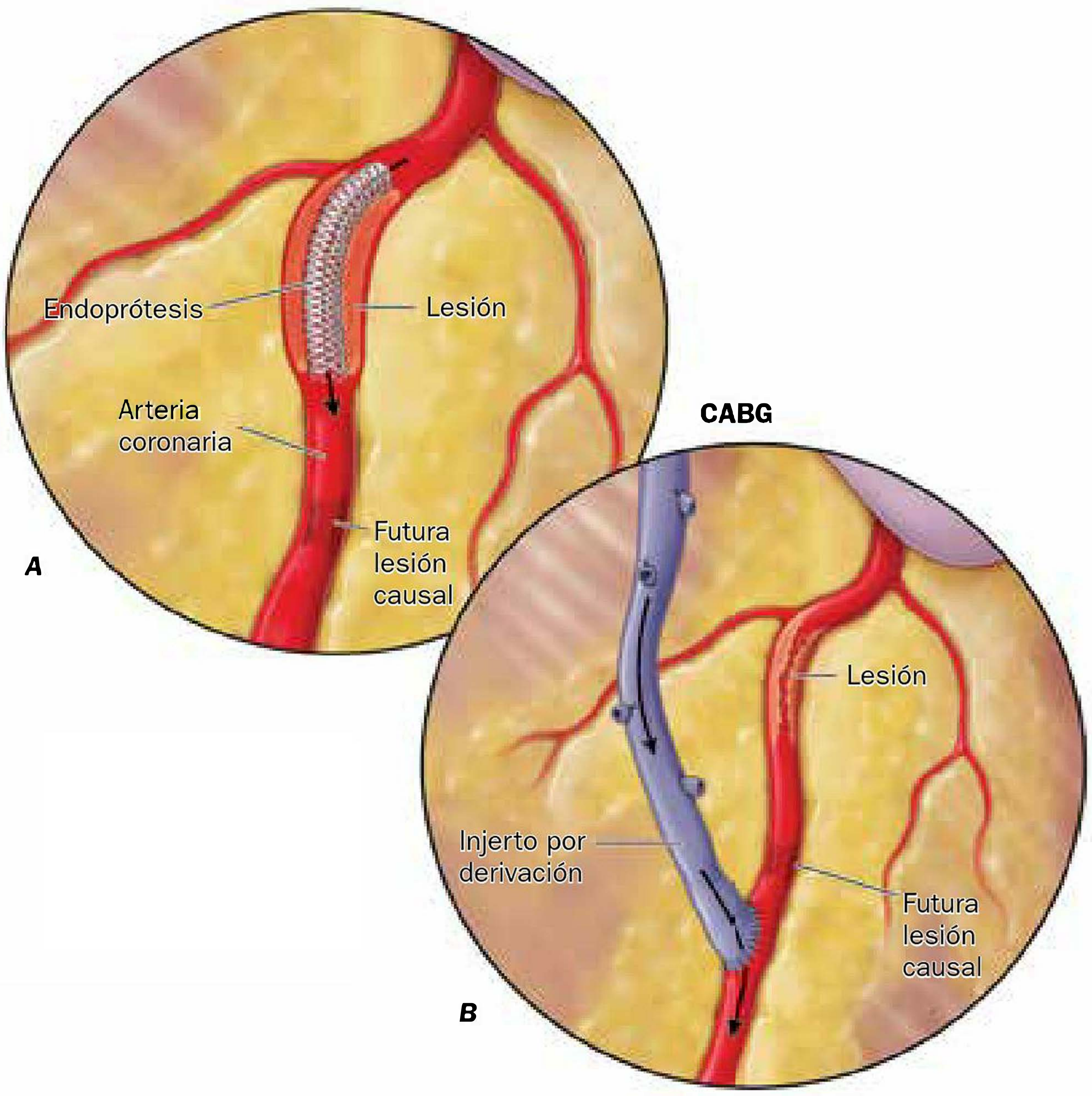


FIGURA 267-5 Diferencia en el tratamiento de la lesión con PCI y CABG. La PCI está orientada a tratar la lesión o lesiones "causantes", en tanto que CABG va dirigida al vaso epicárdico que incluye la lesión o lesiones causantes y futuras en sentido proximal a la colocación del injerto venoso, diferencia que podría explicar los mejores resultados con esta última técnica (CABG), cuando menos a mediano plazo, en sujetos con enfermedad de múltiples vasos. *(Con autorización de BJ Gersh, RL Frye: N Engl J Med 352: 2235, 2005.)*

cardiográfica ambulatoria continua, la mayoría de los sujetos ambulatorios con una típica angina crónica estable tuvieron signos objetivos de isquemia del miocardio (depresión del segmento ST) durante los episodios de molestias torácicas, en tanto continuaban sus actividades extrahospitalarias. Además, muchos de estos pacientes también tienen episodios más frecuentes de isquemia asintomática. Los episodios frecuentes de isquemia (sintomática y asintomática) durante las actividades cotidianas, al parecer se acompañan de una mayor posibilidad de que surjan episodios coronarios adversos (muerte e infarto del miocardio). Además, los individuos con isquemia asintomática después de un infarto de miocardio están expuestos a un mayor riesgo de un segundo episodio coronario. El uso extendido del ECG de esfuerzo durante las exploraciones de rutina ha permitido identificar también a algunos de estos pacientes con coronariopatía asintomática que antes no se identificaban. Los estudios longitudinales demuestran que la frecuencia de episodios coronarios es mayor en enfermos asintomáticos con una prueba de esfuerzo positiva.

TRATAMIENTO

Isquemia asintomática

Debe individualizarse el tratamiento de la isquemia asintomática. Después de confirmar que existe una coronariopatía es esencial el tratamiento intensivo de la hipertensión y de la dislipidemia; con él disminuirá el riesgo de infarto y de muerte. Además, el médico debe considerar: 1) el grado de positividad de la prueba de esfuerzo, sobre todo el estadio del ejercicio en el que aparecen los signos ECG de isquemia; la magnitud y el número de las zonas de miocardio isquémicas que aparecen en los estudios de imagen y el cambio de la fracción de expulsión ventricular izquierda que se produce en la ventriculografía con isótopos o en la ecocardiografía durante la isquemia, el ejercicio, o ambos; 2) las derivaciones ECG que muestran una respuesta positiva; los cambios de las derivaciones precordiales anteriores indican un pronóstico menos favorable que los de las inferiores, y 3) la edad, la profesión y el estado clínico general del paciente.

La mayoría aceptaría que un piloto de aeronaves comerciales asintomático de 45 años que muestra notable depresión del segmento ST (0.4 mV) en las derivaciones V_1 a V_4 durante el esfuerzo moderado, debe ser sometido a arteriografía coronaria, en tanto que un jubilado de 85 años, sedentario y asintomático con una depresión de 0.1 mV del mismo segmento en las derivaciones II y III durante la actividad máxima, no debe serlo. No obstante, no hay consenso para la estrategia más adecuada en la mayoría de los enfermos en quienes priva una situación menos extrema. Se consideran individuos elegibles apropiados para la CABG, a todo paciente asintomático con isquemia silente, arteriopatía coronaria de tres vasos y alteración de la función del ventrículo izquierdo.

Se ha demostrado que el tratamiento de los factores de riesgo, en particular la disminución de las concentraciones de lípidos y el control de la presión arterial, como se describe antes, así como el uso de ácido acetilsalicílico, estatinas y β-bloqueadores después del infarto, disminuye los episodios y mejora los desenlaces clínicos en pacientes asintomáticos y también en los sintomáticos, con isquemia y CAD corroborada. La administración de β-bloqueadores, antagonistas de los conductos de calcio y nitratos de acción prolongada puede disminuir la incidencia de isquemia asintomática, pero no hay certeza de que dicha estrategia sea necesaria o deseable en individuos que no han padecido un infarto del miocardio.

LECTURAS ADICIONALES

De Bruyne B *et al.*: Microvascular (dys)function and clinical outcome in stable coronary disease. J Am Coll Cardiol 67:1170, 2016.

Fihn SD *et al.*: 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 126:e354, 2012.

Levine GN *et al.*: 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. Circulation 134:e123, 2016.

Mody P *et al.*: Antianginal agents for the management of stable ischemic heart disease: A review. Cardiol Rev 24:177, 2016.

Mozaffarian D *et al.*: Heart disease and stroke statistics—2016 update: A report from the American Heart Association. Circulation 2016;133:e38, 2016.

Omland T, White HD: State of the art: Blood biomarkers for risk stratification in patients with stable ischemic heart disease. Clin Chem 63:165, 2017.

Singh M, Arora R: Newer therapies for management of stable ischemic heart disease with focus on refractory angina. Am J Ther 23:e1842, 2016.

268 Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (infarto del miocardio y angina inestable sin elevación del segmento ST)

Robert P. Giugliano, Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

Las personas con cardiopatía isquémica con frecuencia se clasifican en dos grupos para facilitar la valoración y el tratamiento: pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST (STEMI; *ST-segment elevation myocardial infarction*) en su electrocardiograma inicial **(cap. 269)**, y pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS; *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*), y esto incluye personas con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI; *non-ST-segmento elevation myocardial infarction*) quienes por definición muestran manifestaciones de necrosis de miocitos y los que tienen angina inestable (UA), sin necrosis **(fig. 268-1)**.

La incidencia relativa de NSTEMI va en aumento conforme se incrementa la carga patológica de la diabetes y las nefropatías crónicas en una población que envejece, mientras que disminuye la frecuencia de STEMI gracias al uso generalizado de ácido acetilsalicílico, estatinas y la disminución del tabaquismo. En personas con NSTE-ACS, va en aumento la proporción de pacientes que presentan NSTEMI, mientras que disminuye el número de aquellos con UA gracias al uso más amplio de cuantificaciones de troponina con una mayor sensibilidad para detectar necrosis de miocitos, todo lo cual ha hecho que se reclasifique UA como NSTEMI.

FISIOPATOLOGÍA

NSTE-ACS es causado por el desequilibrio entre el aporte y la necesidad de oxígeno del miocardio como consecuencia de uno o más de cuatro trastornos que culminan en la formación de un trombo: 1) rotura de una placa coronaria inestable, erosión de la misma, o un nódulo calcificado protruyente que hace que se forme un trombo intracoronario **(fig. 268-2)** y una respuesta inflamatoria; 2) vasoconstricción de arterias coronarias; 3) estenosis intraluminal gradual, y 4) mayor necesidad de oxígeno como producto de cuadros como fiebre, taquicardia y tirotoxicosis en presencia de una obstrucción coronaria epicárdica fija. La rotura de una placa sigue siendo la causa más común de trombosis coronaria,pero va en aumento la frecuencia de erosión de una placa intracoronaria, y ello quizá depende de los cambios mencionados en los factores de riesgo subyacentes para que surja ACS.

De los pacientes con NSTE-ACS estudiados en la angiografía, en torno al 10% tuvieron estenosis de la coronaria izquierda; 35% CAD de tres vasos; 20%, de dos vasos; 20% de un solo vaso y 15% al parecer no tuvieron estenosis crítica de coronaria epicárdica y algunos de estos últimos podrían tener obstrucción de la microcirculación coronaria, espasmo o ambos fenómenos. Las "placas vulnerables" causantes de la isquemia pueden mostrar una estenosis excéntrica con bordes festoneados o sobresalientes y un cuello angosto en la angiografía coronaria. Las placas vulnerables están compuestas de un centro con abundantes lípidos rodeado de una capucha fibrosa delgada. Los pacientes con NSTE-ACS a menudo muestran múltiples placas de ese tipo que están en peligro de rotura (placas vulnerables).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Diagnóstico El diagnóstico de NSTE-ACS se basa en gran medida en el cuadro clínico inicial **(fig. 268-3)**.

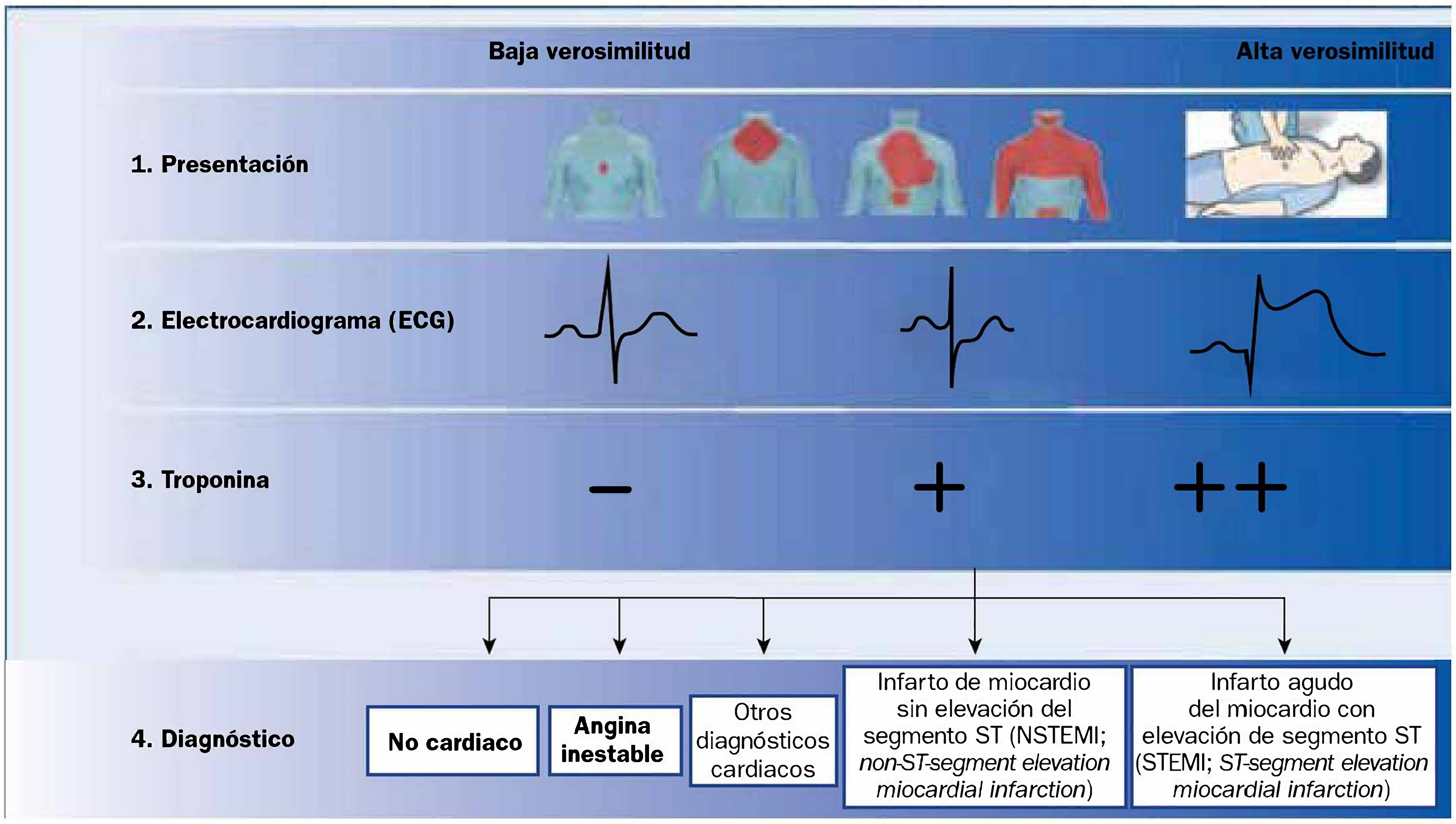


FIGURA 268-1 Valoración de pacientes con sospecha de síndromes coronarios agudos. La valoración inicial se basa en la integración de características de baja verosimilitud, alta verosimilitud o ambas, derivadas de la presentación clínica (es decir, síntomas, signos vitales), electrocardiograma de 12 derivaciones y troponina cardíaca. La proporción de los diagnósticos finales derivados de la integración de estos parámetros se visualiza por el tamaño de los "cuadros" respectivos. *(Con permiso de Roffi M et al.: 2015 Directrices de la Sociedad Europea de Cardiología para el Tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos. Eur Heart J 37: 267, 2016.)*

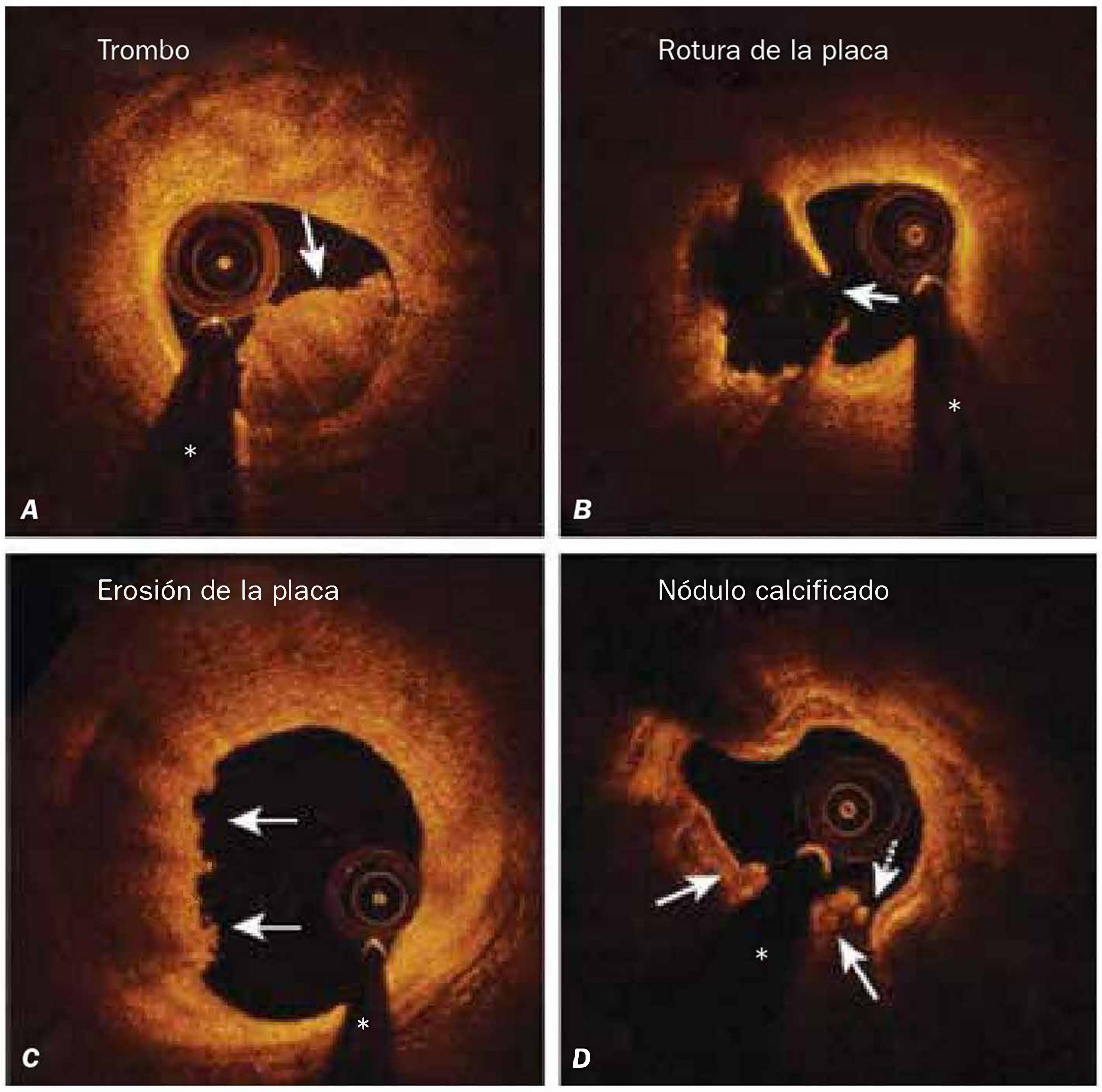


FIGURA 268-2 La trombosis intracoronaria y las tres morfologías de placa más comunes que resultan en síndrome coronario agudo como se visualiza por la tomografía de coherencia óptima. ***A.*** El trombo (*flecha*) se identifica como una masa protuberante adherida a la pared arterial. ***B.*** La rotura de la placa se identifica como placa lipídica con discontinuidad de la cubierta fibrosa (*flecha*) y formación de la cavidad dentro de la placa. ***C.*** La erosión de la placa se confirma por la presencia de un trombo adherido (*flechas*) que recubre una placa intacta y visualizada. ***D.*** El nódulo calcificado aparece en la tomografía de coherencia óptica como una zona con disrupción de la capa fibrosa (*flecha punteada*) y placa subyacente caracterizada por calcificación sobresaliente, calcio superficial y calcio significativo adyacente a la lesión (*flechas*). Los asteriscos indican el artefacto de la sombra del alambre guía. *(Modificada de H Jia et al.: J Am Coll Cardiol 62: 1748, 2013 e I Jang, D Ong: tomografía de coherencia óptica y otros procedimientos de diagnóstico emergentes para placa vulnerable, en D Morrow (ed.): infarto de miocardio: tomado de Braunwald. Enfermedad cardíaca. Filadelfia, Elsevier HealthSciences, 2017.)*

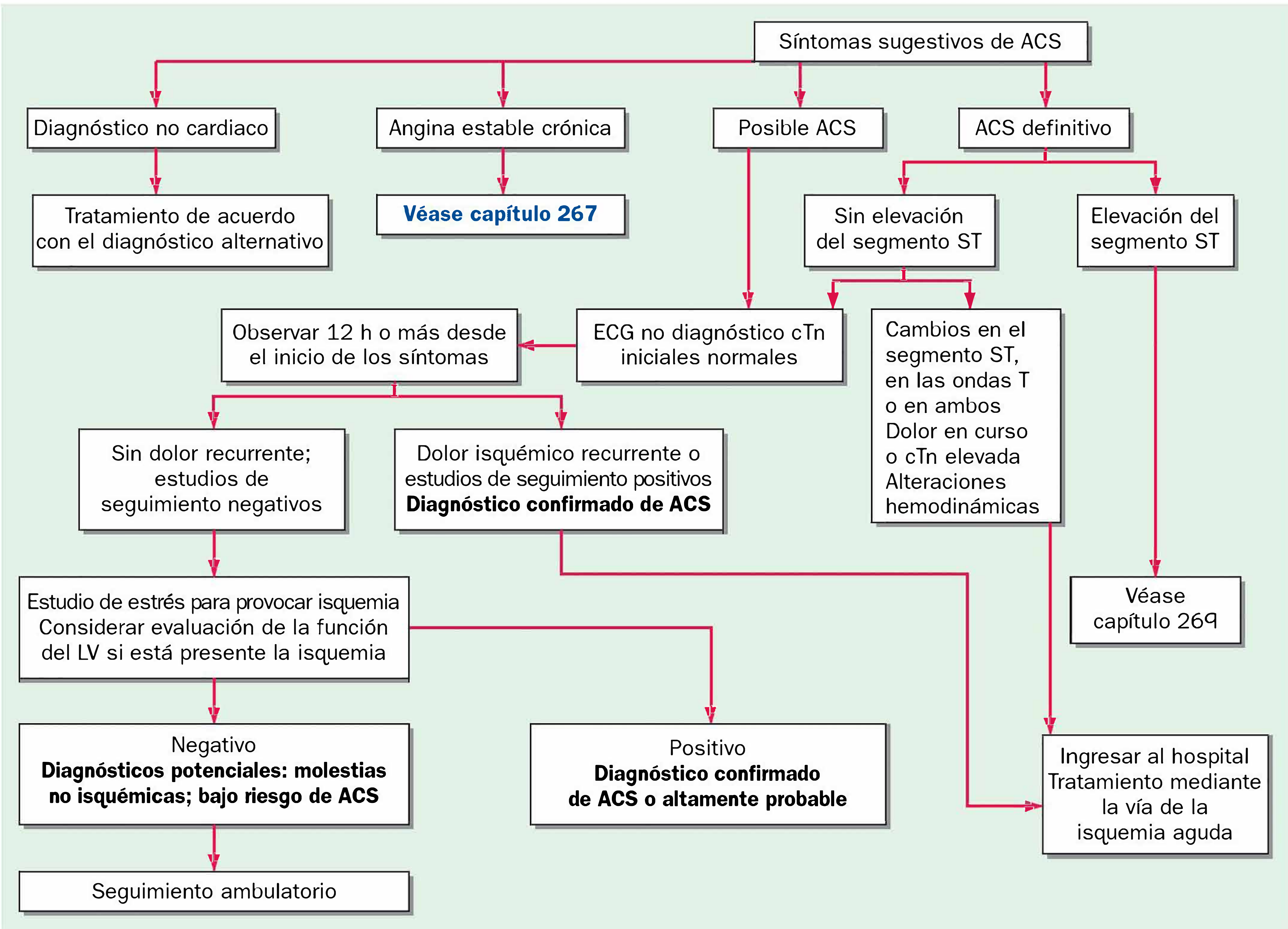


FIGURA 268-3 Algoritmo para la valoración inicial y el tratamiento de pacientes con sospecha de un síndrome coronario agudo (ACS). Los estudios de vigilancia denotan desviaciones de ST y elevación de las concentraciones de troponina. cTn, troponina cardiaca; ECG, electrocardiograma; LV, ventrículo izquierdo. *(Modificada con autorización de J Anderson et al.: J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.)*

Anamnesis y exploración física De forma típica, la molestia retroesternal es intensa y posee al menos uno de los siguientes tres componentes: 1) aparece en reposo (o con mínimo esfuerzo) y dura >10 min; 2) su inicio es relativamente reciente (p. ej., en el curso de las dos semanas anteriores), y 3) sigue un patrón *in crescendo* (es decir, es mucho más intenso, duradero o frecuente que episodios previos) o tiene las tres características. El diagnóstico de NSTEMI se confirma si el paciente con tales manifestaciones clínicas presenta signos de necrosis del miocardio tal como se refleja en las concentraciones anormalmente altas de biomarcadores de necrosis cardiaca (véase adelante). La molestia retroesternal, que a menudo tiene la intensidad suficiente para ser descrita como dolor típicamente se percibe en la región retroesternal e irradia al brazo izquierdo, hombro del mismo lado, cuello o mandíbula. Pueden surgir en vez del dolor retroesternal "equivalentes" anginosos, disnea, molestias epigástricas, náuseas o debilidad y al parecer son más frecuentes en mujeres, ancianos y personas con diabetes mellitus. Los datos de la exploración física se asemejan a los del paciente con angina estable **(cap. 267)** y tal vez no sean destacables. Si la persona muestra una gran área de isquemia del miocardio o NSTEMI grande, entre los signos físicos están diaforesis, piel pálida y fría; taquicardia sinusal, presencia de tercer o cuarto ruido cardiacos (o ambos); estertores en la base pulmonar y en ocasiones hipotensión.

Electrocardiograma El descenso del segmento ST se observa en un tercio de los pacientes; puede ser transitorio en individuos sin signos de biomarcadores de necrosis del miocardio, pero puede persistir días en caso de NSTEMI. Los cambios de la onda T son frecuentes pero son signos menos específicos de isquemia, salvo que sean inversiones de onda T nuevas y profundas (≥0.3 mV).

Biomarcadores cardiacos Las personas con NSTEMI tienen concentraciones más altas de biomarcadores de necrosis como serían la troponina cardiaca I o T, que son los marcadores específicos, sensibles y preferidos de necrosis del miocardio. Una alternativa menos sensible sería la isoforma MB de la creatina cinasa (CK-MB). Las mayores concentraciones de los marcadores mencionados permiten diferenciar a los pacientes con NSTEMI, de aquellos con UA. Se advierten aumentos y disminuciones temporales característicos de las concentraciones plasmáticas de tales marcadores entre las 12 y 24 h tras el inicio de los síntomas y una relación directa entre el grado de incremento y la mortalidad. Sin embargo, en personas *sin* el antecedente clínico de isquemia de miocardio, se han señalado pequeños incrementos de la concentración de troponina cardiaca (cTn) que pueden ser causados por insuficiencia cardiaca, miocarditis o embolia pulmonar o detectados con técnicas de gran sensibilidad como a veces se observa en sujetos netamente normales. Por todo lo expresado en sujetos con el antecedente *poco claro*, los incrementos pequeños de cTn, en particular si son persistentes, posiblemente no confirmen el diagnóstico de ACS. En los casos mencionados hay que considerar la posibilidad de que intervengan causas cardiacas y extracardiacas en el incremento de la concentración de cTn **(cuadro 268-1)**.

CUADRO 268-1 Causas de elevación de troponina cardiaca que refleja daño directo del miocardio diferente del infarto espontáneo (tipo 1)

CARDIACAS	EXTRACARDIACAS O SISTÉMICAS
Taquiarritmia	Embolia/hipertensión pulmonares
Insuficiencia cardiaca congestiva	Traumatismos (como choque eléctrico, quemaduras, lesiones no penetrantes de la pared del tórax)
Emergencias por hipertensión	Hipotiroidismo o hipertiroidismo
Infección/inflamación (como miocarditis, pericarditis)	Efectos tóxicos (como los de las antraciclinas, veneno de serpientes)
Miocardiopatía de estrés (miocardiopatía Tako-Tsubu)	Insuficiencia renal
Cardiopatía estructural (como la estenosis aórtica)	Septicemia, choque
Disección aórtica	Apoplejía u otro problema neurológico agudo
Espasmo coronario	Esfuerzos extremos en situaciones de gran resistencia (como los ultramaratones)
Procedimientos cardiacos (toma de biopsia en el endomiocardio, ablación, CABG, PCI)	Rabdomiólisis
Enfermedades infiltrantes (como amiloidosis, hemocromatosis, cánceres)	

Fuente: Adaptado con autorización de LK Newby *et al.*: J Am Coll Cardiol 60:2427, 2012 y M Roffi: Eur Heart J 37:267, 2016.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

Además de la exploración clínica se utilizan tres grandes instrumentos no invasivos para detectar NSTEMI-ACS: el ECG, los biomarcadores cardiacos y la prueba de esfuerzo. En casos dudosos puede ser útil la angiografía computarizada de coronarias (CCTA: *coronary computed tomographic angiography)* para mejorar la precisión y la validez diagnósticas. Los objetivos son: 1) identificar o descartar infarto del miocardio (MI) con el uso de biomarcadores cardiacos, de preferencia cTn; 2) detectar isquemia en reposo (por medio de ECG seriados o continuos), y 3) identificar obstrucción coronaria significativa en reposo con CCTA y/o isquemia miocárdica en pruebas de esfuerzo **(cap. 236)**.

Los pacientes con baja probabilidad de isquemia por lo común se tratan con una ruta crítica similar a la utilizada en los servicios de urgencias. La valoración de tales pacientes incluye la vigilancia clínica en busca de molestias isquémicas repetitivas y la vigilancia continua de ECG y marcadores cardiacos, que se obtienen típicamente al inicio del estudio y a partir de la presentación inicial a las 4-6 h y 12 h. Si se advierten nuevas elevaciones en las concentraciones de los marcadores cardiacos o cambios en ECG, de ondas ST-T, se hospitaliza al paciente. Las personas que siguen sin dolor ni elevación de marcadores cardiacos pueden ser sometidas a pruebas de esfuerzo para identificar la presencia de isquemia o CCTA y detectar obstrucción del interior de coronarias (fig. 268-3).

Las técnicas de alta sensibilidad para cuantificar cTn permiten el conocimiento más rápido (3 h e incluso 1 h) para descartar MI y han sido adoptadas en las European Guidelines de 2015 para el tratamiento de NSTE-ACS.

CLASIFICACIÓN DE RIESGOS

Los pacientes con NSTE-ACS comprobada presentan un riesgo de muerte temprana (a los 30 días) muy diverso, que va del 1-10%; y una recurrencia de ACS de 5-15% en el primer año. El conocimiento del riesgo se logra por medio de sistemas de cuantificación de riesgo clínico como el elaborado por el estudio de Trombólisis en el Infarto de Miocardio (TIMI, *Thrombolysis in Myocardial Infarction Trials*) que incluye siete factores independientes de riesgo (edad ≥65 años, tres o más de los factores tradicionales de presentar una cardiopatía coronaria, antecedente probado de arteriopatía o estenosis coronaria como mínimo de 50%, consumo diario de ácido acetilsalicílico en los siete días previos, más de un episodio anginoso en las últimas 24 h, desviación del segmento ST de 0.5 mm como mínimo, e incremento en la concentración de un biomarcador cardiaco específico por encima del límite superior de la normalidad). Otros factores de riesgo comprenden diabetes mellitus, disfunción de ventrículo izquierdo, disfunción renal y mayores concentraciones de péptidos natriuréticos de tipo B. Han tenido aceptación cada vez mayor las estrategias con múltiples marcadores para definir de forma más completa los mecanismos fisiopatológicos prevalentes en un cuadro inicial y estratificar aún más el riesgo del paciente. Los individuos con ACS sin elevación de niveles de cTn (que se detectan pocas veces con las nuevas técnicas sensibles a la troponina) se considera que tienen UA y un pronóstico más favorable que los que tienen incrementos de cTn (NSTEMI).

La valoración temprana de riesgos es una medida útil para identificar pacientes que obtendrían el máximo beneficio de una estrategia invasiva-temprana (vease adelante). Por ejemplo, en el estudio TACTICS-TIMI 18, una estrategia invasiva temprana logró una disminución del 40% en problemas cardiacos repetitivos graves en sujetos con mayor concentración de cTn, mientras que no se observó beneficio alguno en personas sin troponina detectable.

TRATAMIENTO

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (infarto del miocardio y angina inestable sin elevación del segmento ST)

TRATAMIENTO MÉDICO

Se coloca a los pacientes en una posición de reposo absoluto con monitorización ECG continua para identificar desviación del segmento ST y arritmias cardiacas, preferiblemente en una unidad cardiaca especializada. Es permisible la deambulación si no surgen recidivas de la isquemia (síntomas o cambios ECG) y tampoco un incremento de la concentración de biomarcador de necrosis durante 12-24 h.

El tratamiento médico comprende el que se hace en la fase aguda y se orienta a los síntomas clínicos y estabilización de una o varias lesiones causales, y el que se realiza a largo plazo que incluye medidas diri-

gidas a evitar la evolución de la enfermedad y la rotura o erosión futuras de una placa.

TRATAMIENTO ANTIISQUÉMICO (CUADRO 268-2)

Para obtener alivio y evitar la recidiva de las molestias propias de la isquemia, las medidas iniciales deben incluir reposo absoluto, uso de nitratos y de antagonistas β-adrenérgicos, así como oxígeno inhalado en pacientes con saturación arterial de ese gas (<90%), y todas esas medidas de soporte en personas con insuficiencia cardiaca o que tiene estertores.

Nitratos Deben administrarse en primer lugar por vía sublingual o por spray bucal (0.3-0.6 mg) si la persona presenta dolor isquémico. Si la molestia persiste después de tres dosis aplicadas con diferencia de 5 min, se recomienda utilizar nitroglicerina intravenosa (5-10 μg/min con el uso de tubos no absorbentes). La velocidad de goteo se puede aumentar a razón de 10 μg/min cada 3-5 min hasta que cedan los síntomas, disminuya la presión sistólica a <90 mm Hg o la dosis llegue a 200 μg/min. Cabe recurrir a los nitratos tópicos y orales **(cap. 267)** cuando el dolor se haya resuelto o pueden sustituir a la nitroglicerina intravenosa cuando no ha habido dolor en 12-24 h. Las únicas contraindicaciones absolutas para el uso de nitratos son hipotensión o el uso reciente del inhibidor de 5-fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), sildenafilo vardenafilo (24 h previas) o tadalafil (48 h previas).

Antagonistas β-adrenérgicos y otros fármacos Los β-bloqueadores son otros fármacos básicos en el tratamiento antiisquémico. Su uso se puede comenzar por vía IV en personas con isquemia profunda pero esta vía puede estar contraindicada en presencia de insuficiencia cardiaca aguda o grave, disminución del gasto cardiaco, hipotensión, o contraindicaciones para usar β-antagonistas (como el bloqueo auriculoventricular de alto grado, broncospasmo activo). Por lo general, se recomienda el bloqueo β con fármacos VO orientado a una frecuencia cardiaca "prefijada" de 50-60 lpm. En personas que muestran síntomas o signos ECG persistentes de isquemia después de recibir nitratos y β antagonistas en dosis completas se recomienda la administración de antagonistas de los canales del calcio de acción bradicárdica como verapamilo o diltiazem, y también en pacientes con contraindicaciones para estos dos fármacos. Los medicamentos adicionales incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o antagonistas del receptor de angiotensina. Se ha demostrado que la administración temprana e intensiva de inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas), como 80 mg de atorvastatina/día antes de la intervención coronaria percutánea (PCI) y continuado posteriormente, disminuye la frecuencia de complicaciones de tal técnica y las recidivas de ACS. En personas que no muestran una respuesta adecuada a algún estatínico a la dosis máxima tolerada (disminución <50% de la concentración de LDL-D en relación con una cifra basal sin tratamiento o una concentración de LDL-C >70 mg/100 mL con tratamiento), se ha demostrado que la adición de 10 mg de ezetimibe al día disminuye todavía más la aparición de futuras crisis cardiovasculares.

ADMINISTRACIÓN DE ANTITROMBÓTICOS (FIG. 268-4 Y CUADRO 268-3)

La administración de antitrombóticos que incluyen fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes es el segundo elemento básico del tratamiento.

Fármacos antiplaquetarios (cap. 114) El tratamiento inicial debe comprender como primer elemento el ácido acetilsalicílico, inhibidor de la ciclooxigenasa en una dosis mínima de 162 mg de un preparado de acción rápida (ingerible sin capa entérica, o intravenoso). Después se recomienda usar dosis menores (75-100 mg/día), porque conservan la eficacia y ocasionan con menor frecuencia hemorragia. Las contraindicaciones comprenden hemorragia activa e intensa o alergia al ácido acetilsalicílico.

En caso de que no exista un gran riesgo de hemorragia, los pacientes con NSTE-ACS, independientemente de que se emplee en ellos una estrategia invasiva o conservadora (véase adelante), también deben recibir un antagonista de $P2Y_{12}$ plaquetario para inhibir la activación de trombocitos. Se cuenta en la actualidad con cuatro inhibidores de $P2Y_{12}$ VO y uno intravenoso para escoger (aunque muy pocas veces se usa la ticlopidina, el primero en la clase por su escasa tolerabilidad); más adelante se señalan las ventajas de cada uno.

El clopidogrel, una tienopiridina, es un profármaco inactivo que es biotransformado en un metabolito activo que ocasiona bloqueo irreversible del receptor plaquetario $P2Y_{12}$. Su dosis inicial es de 600 o 300 mg al día y la de mantenimiento de 75 mg diariamente. Cuando se agrega el clopidogrel al ácido acetilsalicílico, el llamado tratamiento antiplaquetario doble (DAPT; *dual antiplatelet therapy*), se objetiva una disminución relativa del 20% en la cifra de muerte de origen cardiovascular, MI, o apoplejía, en comparación con la del ácido acetilsalicílico solo, pero se asocia con un aumento moderado (1% absoluto) en la cifra de hemorragia importante.

CUADRO 268-2 Fármacos más usados en el tratamiento médico intensivo de personas con angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST

CATEGORÍA DE FÁRMACO	CUADRO CLÍNICO	SITUACIONES EN QUE NO DEBEN USARSE[a]	DOSIS
Nitratos	Pacientes con ACS que tienen molestias en el tórax o un equivalente anginoso	Hipotensión	Iniciar la administración por vía sublingual u oral, y si los síntomas persisten, hacerlo en forma intravenosa
		Infarto del ventrículo derecho Estenosis aórtica grave	Los nitratos tópicos o bucales son alternativas aceptables para pacientes sin síntomas en evolución o resistentes
		Pacientes que reciben un inhibidor de PDE-5	5-10 μg/min en goteo continuo ajustado a 75-100 μg/min hasta que cedan los síntomas o surjan efectos adversos limitantes (cefalea o hipotensión con presión sistólica <90 mm Hg o >30% por debajo de los niveles iniciales de presión arterial media si existe hipertensión notable)
β-bloqueadores[b]	Todos los pacientes con ACS	Intervalo PR (ECG) >0.24 s Bloqueo auriculoventricular 2° o 3° Frecuencia cardiaca <50 lpm Presión sistólica <90 mm Hg Choque Insuficiencia ventricular izquierda Broncospasmo grave de vías respiratorias	Metoprolol, 25-50 mg VO c/6 h Si es necesario y si no existe insuficiencia cardiaca, incremento de 5 mg por administración IV lenta (en un lapso de 1 a 2 min)
Antagonistas de los conductos de calcio	Pacientes con síntomas que no ceden con dosis adecuadas de nitratos y β antagonistas o en pacientes que no toleran dosis adecuadas de uno de los fármacos mencionados o ambos o en individuos con angina variante	Edema pulmonar Signos de disfunción ventricular izquierda (en caso de diltiazem o verapamilo)	Depende del fármaco específico
Sulfato de morfina	Pacientes cuyos síntomas no ceden después de tres tabletas sublinguales seriadas de nitroglicerina o con síntomas que reaparecen pese al tratamiento antiisquémico adecuado	Hipotensión Depresión respiratoria Confusión Obnubilación	Dosis IV de 2-5 mg Se puede repetir cada 5-30 min según sea necesario para aliviar los síntomas y conservar la comodidad del paciente

[a] La alergia o la intolerancia previa constituye una contraindicación de todas las categorías de fármacos incluidos en este esquema. [b] La selección de un agente específico no tiene tanta importancia como asegurar que los elegibles adecuados reciban el tratamiento.

Fuente: Modificado con autorización de J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

Tratamiento inicial

Tratamiento anticoagulante y DAPT:
1. Ácido acetilsalicílico (COR I, LOE A).
2. Inhibidor P2Y 12: clopidrogel o ticagrelor (COR I, LOE B).
3. Anticoagulante:
   Enoxaparina (COR I, LOE A) o UFH (COR I, LOE B) o fondaparinux (COR I, LOE B) o bivalirudina (para una estrategia tempranamente invasiva, COR I, LOE B).
4. Considerar inhibidores del receptor GP IIb/IIIa en pacientes de alto riesgo estratificados para estrategia tempranamente invasiva (eptifibatide o tirofiban; COR IIb, LOE B).

Durante la hospitalización

Pacientes tratados medicamente:
1. Ácido acetilsalicílico (COR I, LOE A).
2. Inhibidor P2Y 12: ticagrelor o clopidrogel (COR I, LOE B).
3. Anticoagulante:
   Enoxaparina (COR I, LOE A) o UFH (COR I, LOE B) o fondaparinux (COR I, LOE B).

Pacientes tratados con PCI
1. Ácido acetilsalicílico (COR I, LOE A).
2. Inhibidor P2Y 12: clopidrogel o ticagrelor o prasugrel (COR I, LOE B).
3. Anticoagulante:
   Enoxaparina (COR I, LOE A) o UFH (COR I, LOE B) o fondaparinux* (COR I, LOE B) o bivalirudina (COR I, LOE B).
4. Considerar inhibidores del receptor GP IIb/IIIa en pacientes de alto riesgo no tratados adecuadamente con clopidogrel (COR IIa, LOE B).

Largo plazo

Pacientes tratados medicamente:
1. Ácido acetilsalicílico indefinidamente (COR I, LOE A)
2. Inhibidor P2Y 12: clopidrogel o ticagrelor por hasta 12 meses (COR I, LOE B).

Pacientes tratados con PCI:
1. Ácido acetilsalicílico indefinidamente (COR I, LOE A).
2. Inhibidor P2Y 12: clopidrogel o ticagrelor o prasugrel durante al menos 12 meses (COR I, LOE B).

(* Se necesita añadir UFH o bivalirudina durante el PCI para prevenir la trombosis relacionada con el procedimiento en pacientes tratados con fondaparinux.)

FIGURA 268-4 Resumen del tratamiento antiplaquetario y anticoagulante para NSTE-ACS según la American Heart Association/ American College of Cardiology Practice Guideline 2014. *Abreviasturas:* COR, clases de recomendación; DAPT, doble tratamiento antiplaquetario; GP IIb/IIIa, glucoproteína IIb/IIIa; LOE, niveles de evidencia; NSTE-ACS, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; PCI, intervención coronaria percutánea; UFH, heparina no fraccionada. *(Con permiso de A Eisen, RP Giugliano: Cardiol Rev 24; 170, 2016.)*

Dos nuevos inhibidores de $P2Y_{12}$ (prasugrel, ticagrelor), según estudios, son mejores que el clopidogrel para evitar trastornos isquémicos repetitivos en el corazón en estudios doble ciego con asignación al azar, aunque ambos han incrementado las cifras de hemorragia. En comparación con el clopidogrel, el prasugrel, que es también una tienopiridina, logra un comienzo más rápido de acción y un mayor nivel de inhibición plaquetaria. En Estados Unidos ha recibido aprobación para usar en pacientes después de la realización de angiografía cuando se plantea una intervención coronaria percutánea (PCI). La dosis inicial de carga debe ser de 60 mg a la que seguirán otras de 10 mg/día. En comparación con el clopidogrel, el prasugrel disminuye significativamente en un 19% el riesgo combinado de muerte de origen cardiovascular, MI y accidente cerebrovascular y disminuye la frecuencia de trombosis en la endoprótesis en un 50%. El fármaco que exponemos está contraindicado en pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio o están expuestos a un gran riesgo de hemorragia. No ha sido eficaz en pacientes sometidos a estrategias conservadoras antes de angiografía coronaria (véase adelante).

CUADRO 268-3 Uso clínico de antitrombóticos

Antiagregantes plaquetarios orales	
Ácido acetilsalicílico	Dosis inicial de 325 mg de presentación no entérica seguida por 75-100 mg/día de una presentación entérica o no entérica
Clopidogrel	Dosis inicial de 300-600 mg seguida de 75 mg/día
Prasugrel	Antes de PCI: dosis inicial de 60 mg seguido de 10 mg/día
Ticagrelor	Dosis inicial de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día
Antiagregantes plaquetarios IV	
Abciximab	Bolo de 0.25 mg/kg de peso seguido por venoclisis de 0.125 μg/kg/min (máximo 10 μg/min) por 12-24 h
Eptifibatide	Bolo de 180 μg/kg seguido 10 min después de un segundo bolo de 180 μg por venoclisis de 2.0 μg/kg de peso/min por 72-96 h siguiendo al primer bolo
Tirofibán	25 μg/kg de peso/min seguido po venoclisis de 0.15 μg/kg/min por 48-96 h
Cangrelor	Bolo de 30 μg/kg seguido de goteo IV a razón de 4 μg/kg por minuto
Anticoagulantes[a]	
Heparina no fraccionada (UFH)	[b]Bolo: 70-100 U/kg (máximo, 5 000 U) por vía IV seguido por venoclisis de 12-15 U/kg/h (máxima inicial, 1 000 U/h) ajustado a ACT 250-300 s
Enoxaparina	1 mg/kg de peso por vía SC c/12 h; antes de la primera dosis se puede usar un bolo IV de 30 mg; el ajuste según funcionamiento renal, a 1 mg/kg una vez al día si el filtrado de creatinina <30 cc/min
Fondaparinux	2.5 mg SC diariamente
Bivalirudina	Bolo IV inicial de 0.75 mg/kg y venoclisis de 1.75 mg/kg/h

[a] Otras heparinas de bajo peso molecular se han estudiado además de la enoxaparina; sin embargo, no se cuenta con información que apoye su uso.
[b] Si no se planifica el uso del inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa.
ACT, tiempo de coagulación activado con HemoTec; IV, intravenoso; SC, subcutáneo.
Fuente: Modificado con autorización de J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

El ticagrelor es un nuevo inhibidor de $P2Y_{12}$ plaquetario, potente, *reversible,* que disminuye el riesgo de muerte de origen cardiovascular, mortalidad total o MI en comparación con el clopidogrel, en muy diversos tipos de pacientes con ACS. Después de una dosis inicial de 180 mg se administran dosis de mantenimiento de 90 mg. A diferencia del prasugrel, con el ticagrelor se ha demostrado beneficio en pacientes tratados conservadoramente o con una estrategia invasiva temprana. Algunos enfermos pueden mostrar disnea poco después de administrar ticagrelor, aunque los síntomas suelen ser transitorios, muy pocas veces graves, y no se asocian con exacerbaciones clínicas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de insuficiencia cardiaca congestiva.

El tratamiento antiplaquetario doble (DAPT) debe mantenerse durante un año, cuando menos, en pacientes con NSTE-ACS, especialmente en quienes tienen una endoprótesis con liberación de fármacos colocada para evitar la trombosis en su interior. Incluso en el 33% de los pacientes surge una respuesta inadecuada al clopidogrel, y una proporción importante de esos casos depende de una variante genética del sistema del citocromo P450 en que participa el gen 2C19, lo que disminuye la biotransformación de clopidogrel en su metabolito activo. Por ello, hay que considerar la posibilidad de usar otros antagonistas en pacientes de NSTE-ACS que muestran una crisis coronaria mientras reciben clopidogrel y ácido acetilsalicílico, en los que tienen una respuesta deficiente a dicho fármaco, o que están expuestos a un gran riesgo de complicaciones isquémicas. Los clínicos deben escoger el sistema antiplaquetario con el que se logre el mayor equilibrio entre eficacia y seguridad en base a las características de cada paciente y a la situación clínica.

En fecha reciente se valoró al cangrelor, inhibidor de $P2Y_{12}$ directo y de acción rápida por vía intravenosa, en tres grandes investigaciones en >25 000 pacientes a quienes se practicaría PCI y que mostraban muy diversos cuadros iniciales (angina estable, UA, NSTEMI, STEMI). De los 14 282 pacientes a los que se practicó PCI después de NSTE-ACS, el cangrelor disminuyó el riesgo de puntos finales primarios combinados de muerte, MI, revascularización impulsada por isquemia y trombosis de la endoprótesis a las 48 h, en un 18% en comparación con el control. Con el cangrelor se observó un exceso de 3 por 1 000 crisis hemorrágicas mayores. En Estados Unidos se le ha aprobado como complemento de PCI para reducir el riesgo de MI periprocedimiento, revascularización coronaria repetida y trombosis de la endoprótesis en personas

no tratadas con el inhibidor de $P2Y_{12}$ y a las que no se administró un inhibidor de GP II/III.

En la década de 1990 y al inicio de los años 2000 los resultados de algunas investigaciones demostraron el beneficio de los inhibidores de la glucoproteína IIb/III intravenosa en pacientes con NSTE-ACS, y la mayor parte de los estudios se realizaron sin inhibición concomitante de $P2Y_{12}$. Sin embargo, los beneficios fueron pequeños (una disminución absoluta de 1% en el número de hemorragias copiosas o de MI a los 30 días), y antagonizados por un incremento absoluto del 1% en la frecuencia de hemorragia importante. En dos estudios recientes no se demostró beneficio del comienzo sistemático temprano de un fármaco de esta clase en comparación con su empleo únicamente en pacientes a quienes se practicaría PCI. Es necesario reservar la adición de esos fármacos al ácido acetilsalicílico y al inhibidor de $P2Y_{12}$ (tratamiento antiplaquetario triple) para enfermos inestables a quienes se realizará PCI. Tal grupo incluye a aquellos con dolor resistente en el reposo, mayor concentración de cTn y cambios ECG, y para los que tienen un trombo coronario identificado en la angiografía.

Anticoagulantes (cap. 114) Se cuenta con cuatro opciones para añadir anticoagulantes al tratamiento con antiagregantes plaquetarios: 1) heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*), desde hace tiempo el elemento básico del tratamiento; 2) enoxaparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparin*), que desde hace tiempo se sabe es mejor que UFH para disminuir la frecuencia de episodios cardiacos graves recurrentes, en especial en pacientes tratados con estrategia conservadora, pero con incremento moderado en el riesgo de hemorragia; 3) bivalirudina, inhibidor directo de trombina cuya eficacia es similar a la de UFH o LMWH, pero que causa menor hemorragia y que se utiliza justo antes de PCI, durante ésta o en ambas fases; y 4) el inhibidor indirecto del factor Xa, fondaparinux, cuya eficacia equivale a la de la enoxaparina pero al parecer conlleva un menor riesgo de hemorragia intensa. Se han estudiado ampliamente la UFH y la enoxaparina en pacientes en quienes se plantearon las estrategias conservadora temprana o invasiva, pero la utilidad de la bivalirudina en los sujetos tratados conservadoramente no es tan clara, en tanto que con el fondaparinux necesitan de UFH o de bivalirudina complementarias durante PCI para evitar la trombosis por tal procedimiento.

La hemorragia copiosa es la reacción adversa más importante de todos los antitrombóticos que incluyen antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Por esa razón se pone atención a las dosis de los antitrombóticos, se considera el peso corporal, el aclaramiento de creatinina y el antecedente de hemorragia excesiva como una forma de disminuir el riesgo de pérdida hemática. Las personas que han presentado una apoplejía están expuestas a un mayor riesgo de hemorragia intracraneal con el uso de antiagregantes plaquetarios potentes y combinaciones de antitrombóticos.

COMPARACIÓN DE ESTRATEGIAS INVASIVAS Y CONSERVADORAS

En una estrategia invasiva, después de comenzar el uso de antiisquémicos y antitrombóticos, se lleva a cabo la arteriografía coronaria dentro de las primeras 48 horas, aproximadamente, desde el cuadro inicial (PCI o injerto por derivación en arteria coronaria), según la anatomía de dicho vaso. Innumerables investigaciones clínicas han demostrado el beneficio de una estrategia invasiva temprana en pacientes de alto riesgo (es decir, personas con múltiples factores clínicos de riesgo, desviación del segmento ST, positividad de biomarcadores o los tres factores) **(cuadro 268-4)**. En pacientes de bajo riesgo, los resultados de la estrategia invasiva son similares a los obtenidos con las medidas conservadoras; estas últimas consisten en antiisquémicos y antitrombóticos seguidos de una "espera vigilante" en la que se observa con gran detenimiento al paciente y se realiza la arteriografía coronaria sólo en caso de que reaparezca el dolor en reposo o haya cambios en el segmento ST, se positiviza un biomarcador de necrosis o hay manifestaciones de isquemia profunda en pruebas de esfuerzo.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

La fecha de alta del hospital es un "momento de orientación de enseñanza" para el paciente con NSTE-ACS en el que el médico revisa y optimiza el régimen médico. El elemento clave es la modificación de los factores de riesgo y el personal asistencial debe informar al paciente de la importancia de abandonar el tabaquismo, lograr peso óptimo, practicar ejercicio diariamente, controlar la presión arterial con una dieta apropiada, controlar la hiperglucemia (en pacientes diabéticos) y tratar la dislipemia, tal como se recomienda en personas con angina estable crónica **(cap. 267)**.

CUADRO 268-4 Factores relacionados con la selección apropiada de estrategias invasivas tempranas o modalidades orientadas por la isquemia en pacientes de NCT-ACS

Invasiva inmediata en las primeras 2 h	Angina resistente al tratamiento
	Signos o síntomas de insuficiencia cardiaca o reflujo mitral nuevo o que empeora
	Inestabilidad hemodinámica
	Angina o isquemia en reposo recurrentes o con actividades poco intensas a pesar del tratamiento médico intensivo
	Taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular
Invasiva temprana (en las primeras 24 h)	Ninguno de los elementos anteriores pero una calificación GRACE de Riesgo >140
	Cambio temporal en la troponina
	Depresión nueva o probablemente nueva del segmento ST
Invasiva tardía (entre 25 y 72 h)	Ninguno de los elementos anteriores, pero diabetes mellitus
	Insuficiencia renal (eGFR <60 mL/min × 1.73 m²)
	Disminución de la función sistólica de ventrículo izquierdo (fracción de expulsión <0.40)
	Fase temprana después de angina o infarto
	Intervencion coronaria percutánea en los 6 meses previos
	Cirugia previa con colocación de injerto por derivación en arteria coronaria
	Calificación de riesgo de GRACE[a] de 109-140 o TIMI[b] ≥2
Estrategia orientada por la isquemia	Calificación baja de riesgo (p. ej., TIMI[b] [0 o 1], GRACE[a] [<109])
	Mujeres de bajo riesgo con negatividad de troponina
	Preferencia del paciente o el clínico en caso de no haber características de alto riesgo

[a] Ver CB Granger (Arch Intern Med 163:2345, 2003). [b] Ver EM Antman (JAMA 284:835, 2000).

eGFR, filtración glomerular estimada; GRACE, Registro Global de Trastornos Coronarios Agudos; TIMI, Trombolíticos en Caso de Infarto del Miocardio.

Fuente: Modificado con autorización de: EA Amsterdam *et al.*: J Am Coll Cardiol 64: e139, 2014.

Hay datos de beneficio con la administración a largo plazo de las cinco categorías de fármacos orientados a componentes diferentes del proceso aterotrombótico. Para la estabilización de la placa a largo plazo se recomiendan antagonistas beta, estatinas (en dosis altas como 80 mg de atorvastatina/día, añadiendo el ezetimibe si se necesita para que las concentraciones de LDL-C sean menores de 70 mg/100 mL), y se recomienda el empleo de inhibidores de la ACE o de antagonistas de los receptores de angiotensina. El régimen antiplaquetario recomendado consiste en la combinación de ácido acetilsalicílico en dosis pequeñas (75-100 mg/día) y un inhibidor de $P2Y_{12}$ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) durante un año, y después de esa fecha seguir con ácido acetilsalicílico. En pacientes escogidos expuestos a un riesgo grande de isquemia (como los que han tenido MI, los que padecen diabetes mellitus o tienen colocada una endoprótesis en una vena o insuficiencia congestiva cardiaca) y que tienen también un riesgo de hemorragia pequeño, se ha demostrado que la continuación de DAPT hasta los tres años es beneficiosa. Las medidas anteriores en combinación disminuyen la incidencia de ACS recurrente.

Los informes indican que las mujeres y las minorías raciales así como los pacientes de NSTE-ACS de alto riesgo que incluyen ancianos y personas con diabetes o nefropatías crónicas, tienen menor posibilidad de ser sometidos a tratamientos farmacológicos o intervencionistas, basados en pruebas científico estadísticas, con resultados clínicos más inadecuados y menor calidad de vida. Se pone especial atención a tales grupos.

ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

En 1959, Prinzmetal *et al.* describieron un síndrome de dolor isquémico intenso que por lo general aparecía en reposo y que se acompañaba de elevación transitoria del segmento ST. La angina variante de Prinzmetal (PVA, *Prinzmetal variant angina*) está causada por el espasmo focal de la arteria coronaria epicárdica con isquemia transmural y anormalidades resultantes en la función del ventrículo izquierdo que pueden culminar en MI agudo, taquicardia o fibrilación ventricular, o muerte súbita de origen cardiaco. No se ha definido el origen del espasmo pero podría depender de hipercontractilidad de las fibras lisas de los vasos por acción de vasoconstrictores adrenérgicos, leucotrienos o serotonina. Por causas no claras ha disminuido en forma notable la prevalencia de PVA en las últimos dos décadas, aunque sigue siendo más frecuente en Japón que en América del Norte o en Europa Occidental.

Manifestaciones clínicas y angiográficas En términos generales, los pacientes con PVA son más jóvenes y tienen menos factores de riesgo coronarios (con la excepción del tabaquismo), que los pacientes con NSTE-ACS. Los datos obtenidos en la exploración del corazón por lo general son poco destacables, en caso de no haber isquemia. Sin embargo, una minoría de pacientes tiene un trastorno vasoespástico generalizado que se acompaña de migraña, fenómeno de Raynaud, o ambas entidades. El diagnóstico clínico de PVA se hace por detección de una *elevación* transitoria del segmento ST con dolor en el reposo, aunque muchos pacientes también presentan episodios de isquemia asintomática.

La angiografía coronaria muestra espasmo coronario transitorio como el signo definitorio diagnóstico de PVA. En casi 50% de los pacientes se observan placas ateroscleróticas al menos en una arteria coronaria proximal. Se ha utilizado la hiperventilación o la acetilcolina intracoronaria para inducir estenosis coronaria focal en la angiografía o provocar angina en reposo con elevación del segmento ST y corroborar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Angina variante de Prinzmetal

Los nitratos y los inhibidores de los conductos de calcio son los fármacos principales en el tratamiento. En realidad el ácido acetilsalicílico puede agravar la intensidad de los episodios isquémicos tal vez como consecuencia de la sensibilidad del tono coronario a cambios pequeños en la síntesis de prostaciclina. Se ha demostrado que la administración de estatinas disminuye el riesgo de reacciones adversas graves, aunque no se ha dilucidado su mecanismo preciso. La respuesta a los β-antagonistas es variable. La revascularización coronaria puede ser útil en pacientes que también tienen lesiones obstructivas fijas proximales, que limitan el flujo y son circunscritas. En los enfermos que han tenido fibrilación ventricular acompañada de isquemia se necesita implantar un cardioversor-desfibrilador.

Pronóstico Muchas personas con PVA pasan por una fase activa aguda con episodios frecuentes de angina y crisis cardiacas durante los primeros seis meses después del cuadro inicial. La supervivencia a cinco años es excelente (90-95%), pero al menos 20% de los pacientes experimentan un MI. Las personas que no tienen obstrucción coronaria fija o que es leve tienen una menor tasa de muerte cardiaca o MI comparadas con los pacientes que tienen lesiones obstructivas graves, aunque cerca de la mitad de los pacientes sin CAD obstructiva aún presentan angina frecuente en reposo. Los individuos con PVA que terminan por presentar arritmias graves durante episodios espontáneos de dolor están expuestos a un mayor riesgo de muerte repentina de origen cardiaco. En casi todos los pacientes que sobreviven a un infarto o a un periodo inicial de tres a seis meses de episodios frecuentes, se objetiva con el tiempo una tendencia a la disminución de los síntomas y los eventos cardiacos.

CONSIDERACIONES GLOBALES

A nivel mundial las cardiopatías isquémicas (IHD, *ischemic heart disease*) y su manifestación más peligrosa, los síndromes coronarios agudos (ACS, *acute coronary syndromes*) siguen siendo la causa más frecuente de muerte y discapacidad. A mediados del siglo xx los trastornos mencionados eran más comunes en países desarrollados. La identificación de los factores de riesgo que originan IHD y la estructuración de tratamientos para disminuir las consecuencias nocivas de ACS fueron los que explicaron la disminución impresionante de la frecuencia de tales problemas, y la mortalidad de origen cardiovascular y la que proviene de todas las causas. Los progresos más notables fueron los que surgieron en Estados Unidos, Europa Occidental y Japón, pero no se manifestaron por igual en todos los grupos poblacionales.En Europa subsiste un gradiente noreste/suroeste, y se advierte mayor prevalencia en el norte de Rusia y las naciones del mar Báltico, mientras que la prevalencia es considerablemente menor en Francia, Italia y España.

Como un fenómeno surgido a la par con tales progresos importantes en los países de altos ingresos, las naciones con ingresos bajos y medianos siguieron la dirección contraria. Las mejoras en agricultura, nutrición, sanidad, prevención y tratamiento de infecciones, cuidados de trastornos de la niñez temprana/maternos, así como en urbanización y en la disminución de las tareas físicas, en combinación, han hecho que aumenten extraordinariamente los factores de riesgo coronario: hipertensión, tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus y aumento de las concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad circulantes. Todo lo anterior, en conjunto, ha ocasionado el aumento notable de la frecuencia de ACS y de muerte prematura. Las regiones en las que han sido más sobresalientes los cambios mencionados son Asia Central, India y Paquistán y también regiones subsaharianas de África más desarrolladas.

Sin embargo, a pesar de que existen muchas semejanzas, se advierten grandes diferencias en el incremento en la frecuencia de IHD que se produjo en países desarrollados a mediados el siglo xx y la situación actual que está teniendo lugar en países de ingresos medianos y bajos. Cuando se produjo todo lo anterior, no se habían definido con nitidez los factores de riesgo coronario y los tratamientos de ACS eran primitivos en comparación con las normas actuales. La aplicación fructífera de la prevención de IHD y el tratamiento de ACS en países de ingresos altos fueron los elementos que fundamentaron las mejorías extraordinarias mencionadas en la esperanza de vida. Los desafíos actuales residen en la forma de aplicar lo aprendido de países de ingresos altos, a las grandes poblaciones de ingresos medianos y bajos expuestas a riesgos grandes. Para ello se necesitarán grandes refuerzos de enseñanza orientados a la población y sus cuidadores. Otro problema más sería contar con el personal especializado y preparado, instalaciones, fármacos y dispositivos para afrontar tales amenazas. La implementación satisfactoria de medidas para disminuir las amenazas en países en desarrollo se sitúa ahora en el terreno sociopolítico-económico. Un factor atenuante es el hecho de que muchos de los fármacos importantes para evitar y tratar los trastornos mencionados, como las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los diuréticos, los β-antagonistas y los antagoninstas de los conductos de calcio se obtienen en la forma de productos genéricos a precios más accesibles.

LECTURAS ADICIONALES

Amsterdam EA *et al.*: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 64:e139, 2014.

Bohula EA *et al.*: Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. J Am Coll Cardiol 69:911, 2017.

Cannon CP *et al.*: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 372:2387, 2015.

de Luna AB *et al.*: Prinzmetal angina: ECG changes and clinical considerations: A consensus paper. Ann Noninvasive Electrocardiol 19:442, 2014.

Eisen A *et al.*: Updates on acute coronary syndrome: A review. JAMA Cardiol 1:718, 2016.

Fuster V, Kovacic JC (eds.): Acute Coronary Syndrome Compendium. Circ Res 114:1847, 2014.

Kolte D *et al.*: Trends in Coronary Angiography, Revascularization, and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Am J Cardiol 117:1, 2016.

Lloyd-Jones DM *et al.*: 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. J Am Coll Cardiol 68:92, 2016.

Roffi M *et al.*: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 37:267, 2016.

Steg PG *et al.*: Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: A pooled analysis of patient-level data. Lancet 382:1981, 2013.

269 Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo

El infarto agudo de miocardio (AMI, *acute myocardial infarction*) es una de las entidades diagnosticadas con mayor frecuencia en sujetos hospitalizados en países industrializados. En Estados Unidos, cada año 660 000 pacientes en promedio presentan AMI nuevo y 305 000 infarto recurrente. Más de la mitad de las muertes por AMI ocurren antes de que la perso-

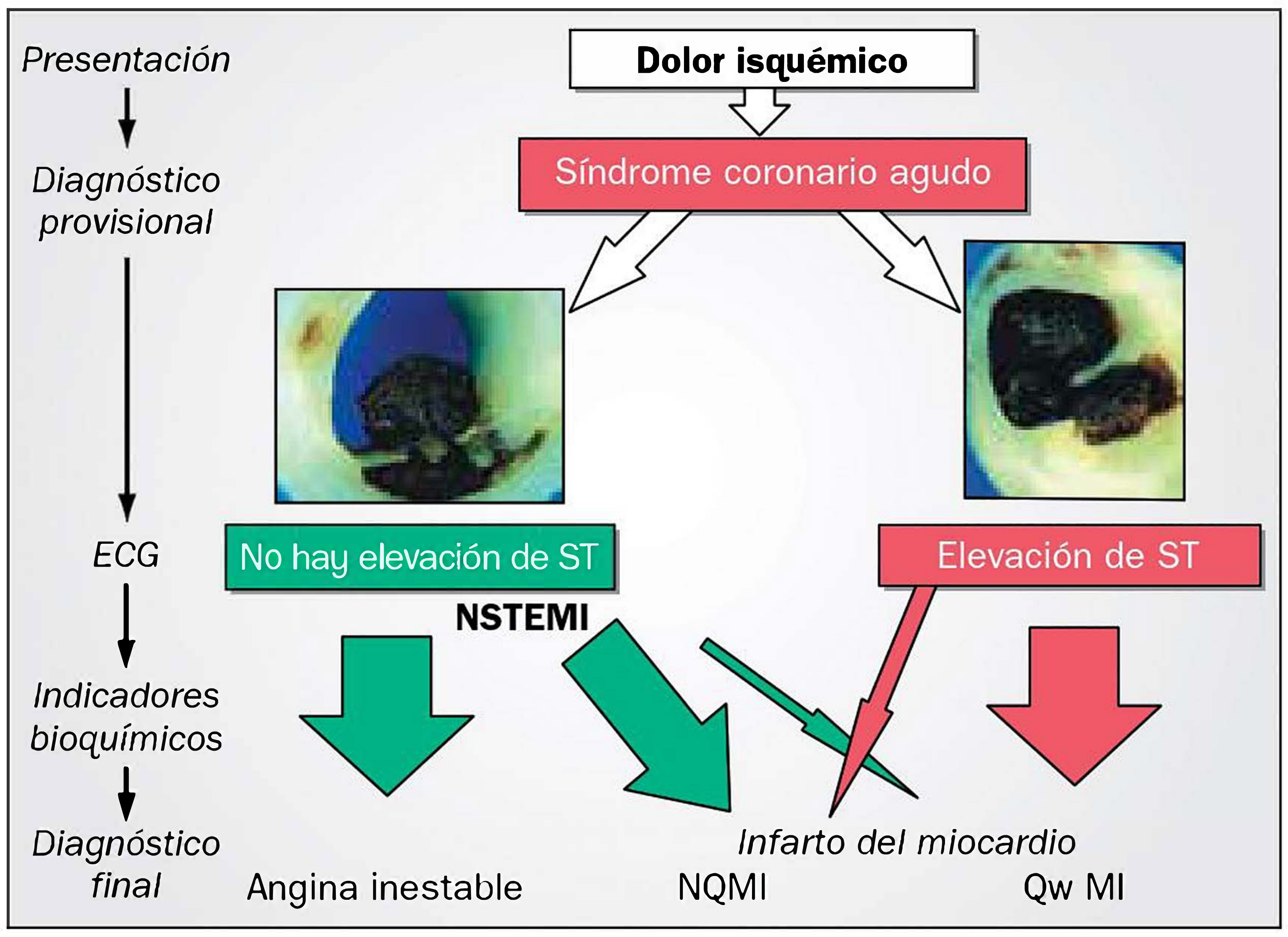


FIGURA 269-1 Síndromes coronarios agudos. Una vez que se ha roto la placa aterosclerótica vulnerable, la persona percibe dolor isquémico que es consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo por la arteria coronaria epicárdica afectada. La disminución del flujo puede originarse por un trombo que ha ocluido totalmente el vaso (*derecha*) o que lo ha hecho de forma subtotal (*izquierda*). El cuadro inicial del paciente con dolor isquémico puede incluir o no elevación del segmento ST. La mayoría de los pacientes con elevación del segmento ST (*flecha roja grande*) termina por mostrar infarto miocárdico con onda Q (Qw MI, *Q-wave MI*), en tanto que una minoría (*flecha roja pequeña*) presenta un infarto sin onda Q (NQMI, *non-Q-wave MI*). Las personas cuyo cuadro inicial no incluye elevación del segmento ST tienen angina inestable o un infarto sin elevación de ST (NSTEMI) (*flechas verdes grandes*), diferenciación que al final se corrobora por la presencia o ausencia de un marcador cardiaco en suero, como CK-MB, o la detección de una troponina cardiaca en la sangre. La mayoría de los sujetos cuyo cuadro inicial es de NSTEMI al final presentaran NQMI en el ECG; pocos enfermos terminan por mostrar Qw MI (*flecha verde pequeña*). ECG, electrocardiograma; MI, infarto del miocardio. *(Con autorización de CW Hamm et al.: Lancet 358: 1533, 2001 y MJ Davies: Heart 83:361, 2000; con autorización de BMJ Publishing Group.)*

na afectada llegue al hospital. La tasa de mortalidad intrahospitalaria después de ingreso por AMI ha disminuido del 10 al 5%, aproximadamente, en la última década. La mortalidad anual tras sufrir un AMI se acerca al 15% y es cuatro veces mayor en ancianos (>75 años) que en jóvenes.

Cuando se valora por primera vez a la persona con dolor isquémico prolongado en reposo, el diagnóstico provisional es un síndrome coronario agudo **(fig. 269-1)**. El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es un elemento de importancia decisiva en el diagnóstico y clasificación de pacientes, porque está en el centro de la vía de decisiones respecto al tratamiento; permite diferenciar a los pacientes que inicialmente presentan elevación del segmento ST, de aquellos que no presentan tal elevación. Se obtienen biomarcadores cardiacos séricos para diferenciar entre angina inestable (UA, *unstable angina*) e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI, *non-ST-segment myocardial infarction*) y valorar la magnitud del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*). Los estudios epidemiológicos indican un cambio en el patrón del AMI en los últimos 15 años: hay más pacientes que presentan NSTEMI comparados con STEMI. Este capítulo revisa la valoración y el tratamiento de personas con STEMI, en tanto que en el **capítulo 268** se expone lo referente a la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

FISIOPATOLOGÍA: PARTICIPACIÓN DE LA ROTURA AGUDA DE LA PLACA ATEROESCLERÓTICA

El STEMI generalmente ocurre cuando disminuye de manera repentina el flujo de sangre por las coronarias tras la formación de un trombo que ocluye alguna de estas arterias, previamente afectada por la aterosclerosis. Una estenosis de arteria coronaria de alto grado pero de evolución lenta por lo general no desencadena STEMI, gracias al desarrollo con el tiempo de una abundante red de vasos colaterales. En cambio, aparece un STEMI cuando en el sitio de lesión vascular se forma un trombo dentro de una arteria coronaria con rapidez. La lesión se produce o es facilitada por factores como el tabaquismo, la hipertensión y la acumulación de lípidos. En la mayoría de casos sucede el STEMI cuando se rompe la superficie de la placa aterosclerótica (exponiendo su contenido a la sangre) y en situaciones que facilitan la trombogénesis (locales o sistémicas). En el sitio de rotura de la placa se forma un trombo mural y de este modo se ocluye la arteria coronaria afectada. Los estudios histológicos indican que las placas coronarias con mayor tendencia a la rotura son aquellas que tienen un centro rico en lípidos y una cubierta fibrosa delgada (**cap. 291e** de la 19a. edición de *Harrison. Principios de medicina interna*). Tras la formación inicial de una monocapa de plaquetas en el sitio de la placa rota, varios agonistas promueven la activación plaquetaria (colágeno, ADP [*adenosina difosfato*], adrenalina, serotonina). Una vez que los agonistas estimulan las plaquetas, se produce y libera tromboxano A_2 (potente vasoconstrictor local), que perpetúa la activación plaquetaria y desarrolla un potencial de resistencia a la fibrinólisis.

Además de la generación del tromboxano A_2, la activación de las plaquetas por acción de agonistas incita un cambio de conformación en el receptor de glucoproteína IIb/IIIa **(cap. 111)**. Dicho receptor, una vez transformado a su estado funcional, muestra una enorme afinidad por proteínas adherentes solubles (es decir, integrinas), como fibrinógeno. Dado que esta sustancia es una molécula multivalente, se puede unir a dos plaquetas diferentes de forma simultánea, de tal modo que se producen enlaces cruzados y agregación plaquetaria.

La cascada de la coagulación es activada al quedar expuesto el factor hístico en las células endoteliales lesionadas en el sitio de la placa rota. Hay activación de los factores VII y X, lo que culmina en la conversión de protrombina a trombina, que posteriormente convierte el fibrinógeno en fibrina **(cap. 112)**. En la reacción de autoamplificación que activa aún más la cascada de coagulación, intervienen la trombina de fase líquida y la ligada a coágulos. Finalmente, la arteria coronaria afectada queda ocluida por

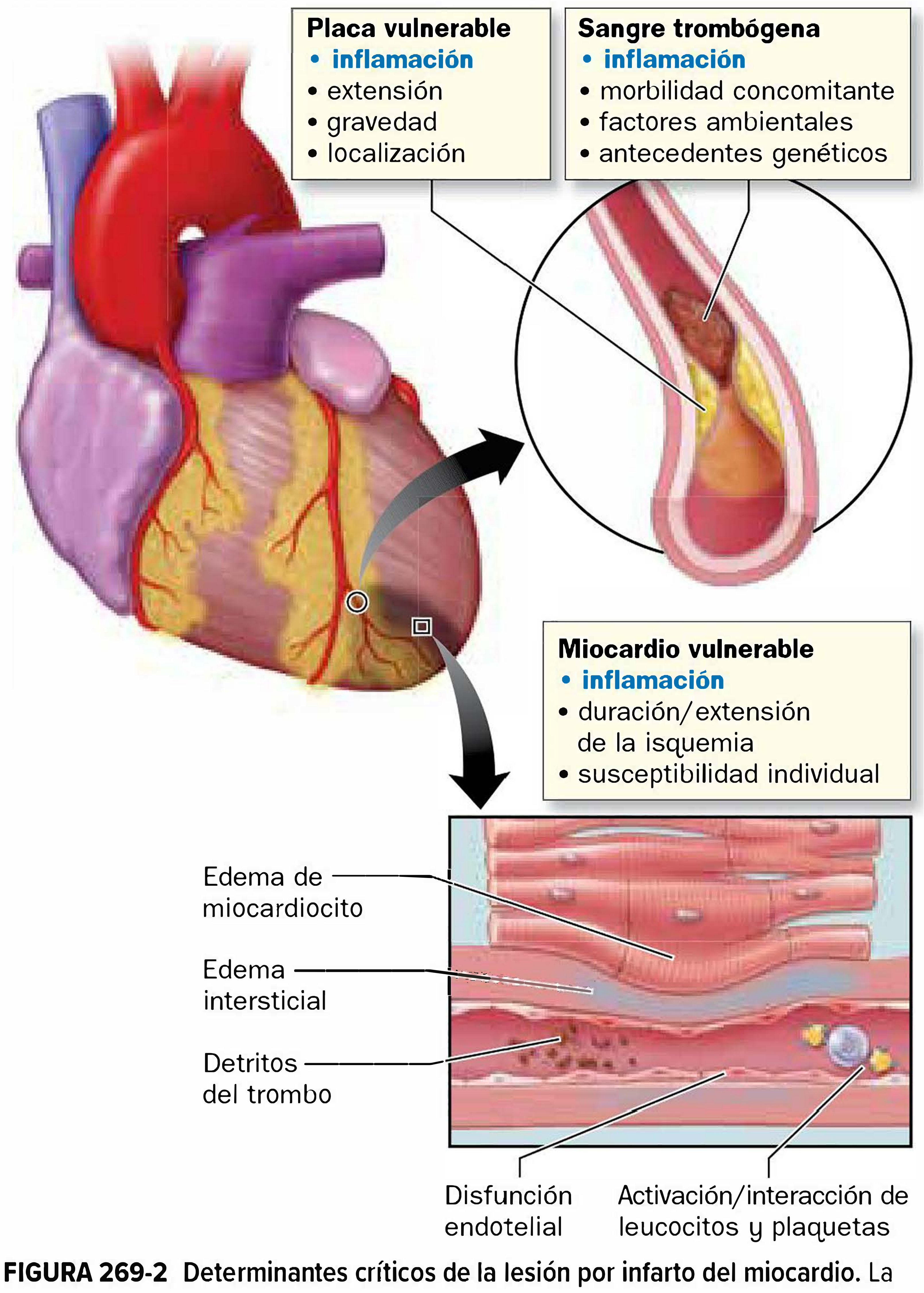


FIGURA 269-2 Determinantes críticos de la lesión por infarto del miocardio. La superposición de una placa vulnerable y sangre trombógena son determinantes críticos para el origen y extensión del infarto del miocardio. Además, la vulnerabilidad miocárdica, que se debe sobre todo a la disfunción microvascular coronaria, contribuye a la extensión y gravedad de la lesión isquémica. En su forma más grave (sin revascularización), el daño estructural y funcional sostienen la obstrucción vascular. La disfunción endotelial inicia la activación e interacción de leucocitos y plaquetas, mientras que los detritos trombóticos pueden agravar la obstrucción. Además, el edema de los miocardiocitos, el edema intersticial y la inflamación hística favorecen la compresión extravascular. *(Reproducida a partir de F Montecucco et al.: Eur Heart J 37:1268, 2016. Publicado a nombre de la European Society of Cardiology. Derechos reservados. © The Author 2015.)*

un trombo que contiene agregados plaquetarios y redes de fibrina (fig. 269-2).

En casos raros, el STEMI puede originarse de una oclusión de arteria coronaria causada por un émbolo en su interior, anomalías congénitas, vasoespasmo coronario y trastornos generalizados de muy diverso tipo (en particular, inflamatorios). El grado de daño del miocardio causado por la oclusión coronaria depende de: 1) la zona que irriga el vaso afectado; 2) que haya o no oclusión total de dicho vaso; 3) la duración de la oclusión coronaria; 4) la cantidad de sangre que aportan los vasos colaterales al tejido afectado; 5) la demanda de oxígeno por parte del miocardio, cuyo aporte a través del flujo sanguíneo se interrumpe de forma repentina; 6) factores naturales que pueden producir lisis temprana y espontánea del trombo que causa la oclusión, y 7) la suficiencia del riego al miocardio en la zona infartada cuando se restaura el flujo de sangre en la arteria coronaria epicárdica ocluida.

Entre los pacientes con mayor riesgo de presentar un STEMI se incluyen aquellos con múltiples factores de riesgo coronario y los que tienen UA (cap. 268). Entre los trastornos clínicos primarios menos frecuentes que predisponen a la aparición de STEMI se encuentran la hipercoagulabilidad, las enfermedades vasculares del tejido conectivo, abuso de cocaína, trombos o tumoraciones intracardiacas que generan émbolos coronarios.

Se han hecho grandes avances en el tratamiento del STEMI tras haberse determinado que la "cadena de supervivencia" es un sistema bien integrado que se inicia con la atención prehospitalaria y se extiende hasta el tratamiento intrahospitalario temprano para poder implementar de manera oportuna una estrategia de reperfusión.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

Hasta en el 50% de los casos parece haber un factor desencadenante antes de que se manifieste STEMI, como el ejercicio vigoroso, el estrés o una patología médica o quirúrgica. Aunque el STEMI puede presentarse en cualquier momento del día o de la noche, se han detectado variaciones circadianas, tales como la mayor acumulación de casos por la mañana, unas pocas horas tras haber despertado el paciente.

La molestia inicial más frecuente en personas con STEMI es el *dolor*, profundo y visceral; los pacientes usan algunos adjetivos para describirlo como *sensación de pesadez*, *constrictivo* y *opresivo*, aunque a veces se usan los calificativos de punzante o quemante (cap. 11). Es de naturaleza similar a la molestia de la angina de pecho (cap. 267), pero a menudo ocurre en reposo, suele ser más intenso y es prolongado. De forma típica, el dolor aparece en la zona central del tórax, en el epigastrio o en ambas regiones; puede irradiarse a los brazos. Sitios menos comunes de irradiación incluyen el abdomen, espalda, maxilar inferior y cuello. La frecuente localización del dolor debajo de la apófisis xifoides y en el epigastrio, y la negación de los pacientes del hecho de que podrían estar sufriendo un infarto de miocardio son las principales causas que llevan frecuentemente a confundirlo con una indigestión. El dolor de STEMI puede irradiar incluso a la nuca, pero no por debajo de la cicatriz umbilical; suele acompañarse de debilidad, diaforesis, náuseas, vómitos, ansiedad y sensación de muerte inminente. Puede comenzar cuando la persona está en reposo, pero si lo hace durante el ejercicio, no desaparecerá al interrumpir la actividad, a diferencia de lo que ocurre con la angina de pecho.

El dolor de STEMI puede ser similar al de cuadros como pericarditis aguda (cap. 265), embolia pulmonar (cap. 273), disección aórtica aguda (cap. 274), costocondritis y trastornos gastrointestinales. Por tal razón, en el diagnóstico diferencial deben considerarse dichas entidades. En pacientes con STEMI el dolor no se irradia al trapecio, por lo que éste puede ser un signo diferencial útil que oriente más hacia una posible pericarditis. No obstante, *no todos los pacientes con STEMI manifiestan dolor*; se presenta sin dolor más frecuentemente en pacientes con diabetes mellitus y se incrementa aún más con la edad. En el anciano, el STEMI puede manifestarse con disnea repentina que evoluciona hasta la aparición de edema agudo de pulmón. Otras manifestaciones iniciales menos frecuentes, con dolor o sin él, incluyen la pérdida de conocimiento, estado confusional, sensación de debilidad profunda, la aparición de arritmias, manifestaciones de embolia periférica o simplemente hipotensión arterial inexplicada.

DATOS DE LA EXLORACIÓN FÍSICA

Casi todos los pacientes muestran ansiedad e inquietud; intentan sin éxito disminuir el dolor moviéndose en la cama, cambiando de postura y estirándose. Por lo común, presentan palidez, con diaforesis abundante y frialdad de las extremidades. La combinación de dolor retroesternal que dura >30 min y diaforesis sugiere claramente la posibilidad de STEMI. Aunque muchos pacientes tienen frecuencia de pulso y presión arterial normales en la primera hora de aparición de STEMI, en alrededor de un 25% de los individuos con un infarto de cara anterior tienen manifestaciones de hiperactividad del sistema nervioso simpático (taquicardia y/o hipertensión) y hasta la mitad de pacientes con infarto de cara inferior muestran signos de hiperactividad parasimpática (bradicardia y/o hipotensión).

Por lo común, la exploración de la región precordial no aporta signos destacables y es habitualmente difícil palpar el choque de punta apical. En pacientes con infarto anterior puede detectarse en la zona periapical, durante los primeros días del cuadro, una pulsación sistólica anormal causada por la distensión y abombamiento discinético del miocardio infartado, que suele desaparecer después. Otros signos físicos de disfunción ventricular comprenden la aparición de cuarto y tercer ruidos cardiacos, menor intensidad del primer ruido y desdoblamiento paradójico del segundo (cap. 234). A veces se identifica un soplo transitorio apical telesistólico o mesosistólico por disfunción del aparato de la válvula mitral. En pacientes con infarto transmural se puede percibir un roce pericárdico en algún momento de la evolución si se examina con frecuencia al enfermo. El volumen del pulso carotídeo suele disminuir, como expresión de un menor volumen sistólico. A veces se observan en la primera semana después de STEMI ascensos de temperatura que pueden llegar a 38 °C. La presión arterial es variable; en muchos individuos con infarto transmural, la presión sistólica disminuye en promedio 10-15 mm Hg, comparada con la basal.

RESULTADOS DE LABORATORIO

EL STEMI evoluciona a través de una serie de etapas, cronológicamente: 1) aguda (primeras horas-7 días); 2) cicatrización en evolución (7-28 días), y 3) cicatrización completa (≥29 días). Al valorar los resultados de los métodos diagnósticos en caso de STEMI, se debe considerar la fase cronológica del propio infarto. Los métodos de laboratorio útiles para confirmar el diagnóstico se dividen en cuatro grupos: 1) ECG; 2) marcadores cardiacos séricos; 3) estudios de imágenes del corazón, y 4) índices inespecíficos de necrosis e inflamación hística.

ELECTROCARDIOGRAMA

En el capítulo 235 se describen las manifestaciones electrocardiográficas de STEMI. En la fase inicial, la oclusión total de una arteria epicárdica produce elevación del segmento ST. Muchos pacientes que tienen como manifestación inicial elevación del segmento ST, evolucionan y al final presentan ondas Q en el ECG. No obstante, las ondas Q en las derivaciones suprayacentes a la zona del infarto pueden mostrar variación en su magnitud e incluso surgir de manera transitoria según el estado de reperfusión del miocardio isquémico y la restauración de los potenciales transmembrana, con el transcurso del tiempo. Una proporción pequeña de enfermos con elevación del segmento ST al inicio del cuadro terminan no desarrollando ondas Q, si la obstrucción del vaso por el trombo no es total, es transitoria o si surge una abundante red de vasos colaterales. En pacientes con enfermedad isquémica, pero *sin* elevación del segmento ST, si se detecta incremento en las concentraciones séricas de un marcador biológico cardiaco (véase adelante), finalmente puede ser diagnosticado de NSTEMI (fig. 269-1). Un número pequeño de individuos con un cuadro inicial sin elevación del segmento ST puede presentar infarto miocárdico con onda Q. Anteriormente se pensaba que si el ECG mostraba ondas Q o pérdida de las ondas R se trataba de un infarto transmural, y no transmural si sólo se presentaban alteraciones transitorias en el segmento ST y en la onda T. Sin embargo, las correlaciones electrocardiográficas-histopatológicas distan de ser perfectas y términos como *AMI con onda Q* o *AMI no Q*, *AMI transmural y no transmural,* han sido sustituidos por STEMIy NSTEMI (fig. 269-1). Estudios actuales que usan MRI sugieren que el desarrollo de ondas Q en el ECG depende más del volumen del tejido infartado que del carácter transmural del infarto.

BIOMARCADORES CARDIACOS EN SUERO

El tejido miocárdico ya necrótico después de STEMI libera a la sangre grandes cantidades de proteínas llamadas biomarcadores cardiacos. La rapidez de liberación de proteínas específicas difiere según estén dentro de las células y según su peso molecular, así como de los flujos locales sanguíneo y linfático. Los biomarcadores cardiacos se vuelven detectables en sangre periférica una vez rebasada la capacidad de los linfáticos del corazón para limpiar el intersticio de la zona infartada, y se produce el paso de los mismos a la circulación venosa. El perfil cronológico de la liberación de proteínas asume importancia en el diagnóstico. Los criterios para confirmar un AMI exigen que las cifras de biomarcadores cardiacos aumenten, disminuyan o muestren ambos fenómenos cuando menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia correspondiente a personas sanas.

La *troponina T cardioespecífica* (cTnT) y la *troponina I cardioespecifica* (cTnI) muestran secuencias de aminoácidos diferentes de las propias de músculo estriado de tales proteínas. Estas diferencias permitieron que se crearan técnicas cuantitativas para medir cTnT y cTnI con anticuerpos monoclonales altamente específicos. La cTnT y la cTnI pueden aumentar después del STEMI a valores varias veces por encima del límite superior de referencia (el valor más alto observado en 99% de una población de referencia que no sufre un MI). La medición de cTnT o cTnI tiene utilidad diagnóstica considerable y actualmente son los marcadores bioquímicos preferidos para el infarto de miocardio **(fig. 269-3)**. Gracias a las mejoras en las técnicas cuantitativas de las troponinas cardioespecíficas, en la actualidad es posible detectar concentraciones <1 ng/L en personas con dolor retroesternal de tipo no isquémico. Las troponinas cardiacas son particularmente útiles cuando hay sospecha clínica de lesión de músculo estriado o de MI pequeño que pudieran no alcanzar el límite de detección respecto a mediciones de creatina fosfocinasa (CK, *creatine fosfokinase)* y su isoenzima MB (CK-MB); así, es de utilidad particular para diferenciar entre UA y NSTEMI. En términos prácticos, las cuantificaciones altamente sensibles de troponina tienen una utilidad inmediata menor en pacientes con STEMI. En las estrategias actuales de reperfusión urgente se necesita tomar una decisión (basada en gran medida en una combinación de signos clínicos y ECG) antes de tener los resultados de los análisis de sangre. Las concentraciones de cTnI y cTnT pueden permanecer elevadas siete a 10 días después del STEMI.

La concentración de creatina fosfocinasa aumenta en término de 4-8 h y por lo general se normaliza entre las 48 y 72 h (fig. 269-3). Un inconveniente importante de la medición de CK total es que no es específica de STEMI, dado que dicha cinasa puede aumentar en caso de enfermedad o traumatismos de músculo estriado, incluidas inyecciones intramusculares. La isoenzima MB tiene la ventaja, en comparación con la medición de CK total, de que no aparece en concentraciones significativas en tejidos extracardiacos; por ello es mucho más específica. Sin embargo, cirugías cardiacas, miocarditis y cardioversión eléctrica pueden causar incremento de las concentraciones séricas de la isoenzima MB. La proporción (índice relativo) de la masa de CK-MB/actividad de CK de 2.5 o más sugiere (aunque no diagnostica) que el incremento de CK-MB proviene del miocardio y no del músculo estriado.

Muchos hospitales utilizan cTnT o cTnI y no CK-MB como el marcador cardiaco sérico usado de manera sistemática para el diagnóstico de STEMI, si bien cualquiera de estos analitos es clínicamente aceptable. *No* es una estrategia rentable la medición de troponina cardioespecífica y de CK-MB en todos los puntos cronológicos en todos los pacientes.

Aunque desde hace mucho se ha aceptado que la cantidad total de proteína liberada se relaciona con la magnitud del infarto, la concentración pico de la proteína se correlaciona débilmente con el tamaño de la zona afectada. La recanalización de una arteria coronaria ocluida (ya sea espontánea, o por medios farmacológicos o mecánicos) en las primeras horas después del STEMI hace que se alcancen más temprano las concentraciones máximas de los biomarcadores (fig. 269-3) por su eliminación rápida desde el intersticio de la zona infartada, lo que pronto sobrepasa la capacidad linfática para eliminar dichas proteínas.

La *reacción inespecífica* a la lesión del miocardio se acompaña de leucocitosis con predominio de polimorfonucleares, que surge en unas horas tras el comienzo del dolor, y que persiste de tres a siete días; el número de leucocitos suele fluctuar entre 12 000 y 15 000/μL. La velocidad de eritrosedimentación aumenta con mayor lentitud que el número de leucocitos, alcanza su máximo en la primera semana y permanece elevada hasta una o dos semanas más.

ESTUDIOS DE IMÁGENES DEL CORAZÓN

Casi siempre aparecen anomalías de la cinética parietal en la *ecocardiografía bidimensional* **(cap. 236)**. Aunque no se puede diferenciar STEMI agudo de la cicatriz de un infarto previo o de isquemia aguda y grave por medio de ecocardiografía, la facilidad e inocuidad de tal técnica la vuelven atractiva como un instrumento de detección en el servicio de urgencias. Cuando los trazos ECG no son diagnósticos de STEMI, la detección temprana de la presencia o ausencia de anomalías en la cinética parietal por medio de ecocardiografía es útil para orientar las decisiones terapéuticas, es decir si la persona debe someterse a tratamiento de reperfusión (como fibrinólisis o bien intervencionismo coronario percutáneo [PCI, *percutaneous coronary intervention*]). El cálculo ecocardiográfico de la función del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) es útil en el pronóstico; detectar disminución de tal función constituye una indicación para iniciar tratamiento con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por medio de ecocardiografía también es posible identificar la presencia de

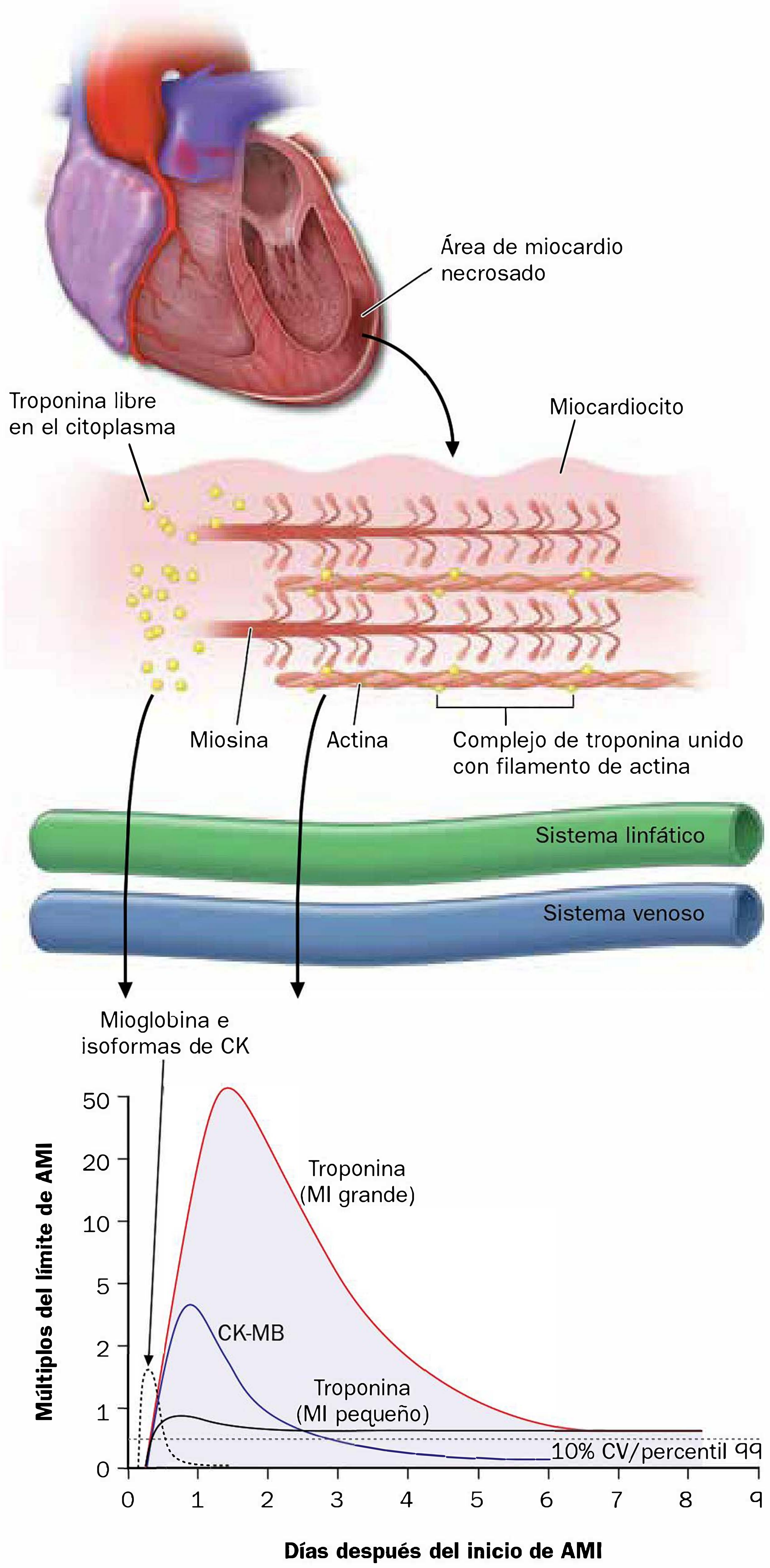


FIGURA 269-3 La zona de miocardio necrosado se muestra en la parte superior de la figura, seguida en la parte intermedia de la misma por un diagrama de un miocardiocito que está en proceso de liberar biomarcadores. Los biomarcadores que se liberan al intersticio primero son eliminados por los linfáticos, luego por derrame al sistema venoso. Después de la interrupción de la membrana sarcolémica del miocardiocito, la reserva citoplásmica de biomarcadores se libera primero (*flecha izquierda en la parte inferior de la figura*). Los marcadores como la mioglobina y las isoformas de CK se liberan con rapidez y la concentración sanguínea pronto se eleva sobre los límites normales; luego continúa una liberación más prolongada de biomarcadores de los miofilamentos que se desintegran y que podría continuar varios días. Las concentraciones de troponina cardiaca se elevan hasta 20-50 veces el límite superior de referencia (el percentil 99 de los valores en un grupo de testigo de referencia) en pacientes con infarto miocárdico agudo "típico" y respaldan la necrosis miocárdica suficiente para producir concentraciones anormales de la fracción MB de la creatina cinasa (CK-MB). Ahora, los médicos pueden diagnosticar episodios de microinfarto mediante pruebas sensibles que detectan incrementos de troponina cardiaca sobre el límite de referencia, aunque la concentración de CK-MB permanezca en el intervalo normal de referencia (no se muestra). CV, coeficiente de variación. *(Modificada a partir de EM Antman: Decision making with cardiac troponin tests. N Engl J Med 346: 2079, 2002 y AS Jaffe, L Babiun, FS Apple: Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. J Am Coll Cardiol 48:1, 2006.)*

infarto del ventrículo derecho (RV, *right ventricle*), aneurisma ventricular, derrame pericárdico y trombo en el LV. Además, la ecocardiografía Doppler es útil en la detección y cuantificación de una comunicación interventricular y de la insuficiencia mitral, dos complicaciones graves de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

Existen algunas *técnicas de imágenes con radionúclidos* **(cap. 236)** para valorar a personas en quienes se sospecha STEMI. Sin embargo, dichas modalidades se usan con menor frecuencia que la ecocardiografía porque son poco prácticas y en muchas circunstancias clínicas no tienen sensibilidad ni especificidad. En los estudios de imagen de perfusión con [^{201}Tl] o [^{99m}Tc]-sestamibi, los cuales se distribuyen en proporción con el flujo sanguíneo miocárdico y se concentran en el tejido miocárdico viable **(cap. 267)**, se advierte un defecto ("zona fría") en casi todos los enfermos en las primeras horas tras haber sufrido un infarto transmural. Sin embargo, a pesar de que es muy sensible el rastreo gammagráfico de perfusión, no permite diferenciar entre los infartos agudos y las cicatrices crónicas, por lo cual no tiene especificidad en el diagnóstico de infarto *agudo* de miocardio. Por medio de ventriculografía con radionúclidos realizada con eritrocitos marcados con [^{99m}Tc], a menudo se identifican trastornos en la cinética parietal y disminución de la fracción de expulsión ventricular en pacientes con STEMI. Esta técnica es útil para valorar las consecuencias hemodinámicas del infarto y facilitar el diagnóstico de infarto del VD cuando la fracción de expulsión de dicha cavidad está deprimida, aunque es inespecífica, dado que varias anomalías cardiacas diferentes del infarto pueden alteran los resultados de este estudio.

El infarto de miocardio se puede detectar con precisión por medio de MRI cardiaca de alta resolución **(cap. 236)** con una técnica de contraste tardía. Se administra un medio de contraste estándar (gadolinio) y se obtienen imágenes después de un lapso de espera de 10 min. En el miocardio normal hay poca penetración de gadolinio porque los miocitos están perfectamente agrupados, pero dicho elemento penetra en la región intercelular expandida en la zona del infarto y se advierte una señal brillante en zonas de infarto, no así con las áreas oscuras del miocardio normal.

El *Expert Consensus Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction* propone un conjunto integral de criterios para definir el infarto de miocardio, compuesto por las manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio mencionados en párrafos anteriores **(cuadro 269-1)** y también una clasificación del IAM en cinco tipos que reflejan las circunstancias clínicas en que pueden ocurrir **(cuadro 269-2)**.

CUADRO 269-1 Definición de infarto de miocardio

Criterios para definir el infarto agudo de miocardio

El término infarto agudo del miocardio (AMI) debe utilizarse cuando hay manifestaciones de necrosis del miocardio en una situación clínica compatible con isquemia aguda de dicha capa muscular. En tales situaciones, cualquiera de los siguientes criterios cumple con las condiciones para confirmar el diagnóstico:

- Detección de aumento, disminución (o ambos) de valores de un biomarcador cardiaco (de preferencia troponina cardiaca [cTn]) en que haya cuando menos un valor por arriba del porcentil 99 del límite de referencia superior (URL, *upper reference limit*) y como mínimo, uno de los siguientes factores:
  - Síntomas de isquemia
  - Cambios nuevos o supuestamente nuevos e importantes de la onda T del segmento ST (ST-T), o nuevo bloqueo de la rama izquierda del haz de His (LBBB)
  - Aparición de ondas Q patológicas en el electrocardiograma (ECG)
  - Signos en pruebas de imagen de pérdida reciente de miocardio viable o anomalías cinéticas regionales y nuevas en la pared
  - Identificación de un trombo intracoronario por medio de angiografía o necropsia
- Muerte cardiaca con síntomas que sugieren isquemia del miocardio y cambios supuestamente nuevos ECG isquémicos de LBBB, pero el fallecimiento se produjo antes de que se identificaran los biomarcadores cardiacos o antes de que se advirtiera el incremento de los valores de ellos.
- El MI por intervención coronaria percutánea (PCI) se define de forma arbitraria como el incremento de los valores de cTn (>5 × percentil 99 del límite superior de la normalidad) en pacientes con cifras basales normales (≤percentil 99 del límite superior de la normalidad) o un aumento de las cifras de cTn >20% si hay aumento de las cifras basales y son estables o están en fase de disminución. Además, se requieren los puntos i) que son los síntomas que sugieren isquemia del miocardio; o ii) cambios isquémicos nuevos de SG; o iii) datos angiográficos congruentes con una aplicación técnica; o iv) la demostración por imagen de la pérdida reciente de miocardio viable o una anormalidad nueva en el movimiento regional de la pared.
- Trombosis de la endoprótesis que surge con el MI cuando se detecta por medio de angiografía coronaria o la necropsia en una situación de isquemia del miocardio o con el incremento, la disminución (o ambos fenómenos) de los valores del biomarcador cardiaco, que muestran como mínimo un valor por arriba del límite superior de la normalidad del percentil 99.
- Colocación del injerto por derivación de arteria coronaria (CABG, *coronary artery bypass grafting*), a causa de MI, se define de forma arbitraria por aumento de los valores del biomarcador cardiaco (>10 × del percentil 99 del límite superior de la normalidad) en personas con valores de cTn basales normales (≤ percentil 99 del límite superior de la normalidad). Además, se identifican: i) nuevas ondas Q patológicas o LBBB nuevos; o ii) nuevo injerto corroborado angiográficamente u oclusión reciente en una arteria coronaria original; o iii) pruebas de imagen de pérdida reciente del miocardio viable o una anormalidad nueva en la cinética parietal regional.

Criterios para clasificar un infarto previo del miocardio

Cualquiera de los criterios que se describieron cumple con el diagnóstico de MI previo:

- Ondas Q patológicas con síntomas (o sin ellos) en caso de no haber causas extraisquémicas
- Pruebas de imagen de una región de pérdida de miocardio viable que se adelgazó y no se contrae, en caso de no haber una causa no isquémica.
- Signos patológicos de MI previos

Fuente: K Thygesen: Eur Heart J 33:2551, 2012.

TRATAMIENTO INICIAL

MEDIDAS PREHOSPITALARIAS

El pronóstico en casos de STEMI depende en gran medida de la aparición de dos tipos generales de complicaciones: 1) alteraciones de la conducción eléctrica cardiaca (arritmias) y 2) de tipo mecánico ("fallo de bomba"). Muchas de las muertes extrahospitalarias por STEMI se deben a la aparición repentina de fibrilación ventricular. La mayor parte de las muertes por tal complicación se producen durante las primeras 24 h tras el comienzo de los síntomas, y de ellas, más de la mitad se producen en la primera hora. Por tanto, los principales elementos de la atención prehospitalaria de personas en quienes se sospecha STEMI deben incluir: 1) identificación de los síntomas por parte del paciente y solicitud inmediata de atención médica; 2) disponer a la mayor brevedad posible de un grupo médico especializado en urgencias, capaz de realizar maniobras de reanimación, incluida la desfibrilación; 3) transporte expedito del paciente a un hospital que tenga servicio continuado de personal médico y enfermería expertos en el tratamiento de arritmias y que brinde soporte vital cardiaco avanzado, y 4) inicio inmediato de terapia de reperfusión. El máximo retraso no se produce durante el transporte al hospital, sino más bien entre el inicio del dolor y la decisión del enfermo de solicitar auxilio. Dicho retraso puede reducirse mediante educación y orientación de la población por parte de profesionales sanitarios sobre el significado del dolor retroesternal y la importancia de solicitar atención médica temprana. Entre los momentos importantes de orientación para que los médicos revisen los síntomas de IAMCEST y emprendan un plan adecuado de acción están las visitas regulares a consulta por parte de individuos con antecedentes de cardiopatía isquémica o con factores de riesgo para desarrollarla.

Cada vez más frecuentemente, el personal entrenado realiza la monitorización y el tratamiento dentro de la misma ambulancia, lo cual acorta aún más el tiempo entre el inicio del infarto y el tratamiento apropiado. Las guías de práctica clínica recomiendan, para el inicio de tratamiento fibrinolítico prehospitalario, la capacidad de transmitir trazos de ECG de 12 derivaciones para confirmar el diagnóstico, la presencia de personal sanitario correctamente capacitado en la interpretación de ECG y manejo del STEMI en la ambulancia, y soporte médico *online* para autorizar el inicio del tratamiento en este entorno.

TRATAMIENTO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

En el servicio de urgencias, entre los objetivos para el tratamiento de sujetos en quienes se sospecha STEMI, están el control del dolor retroesternal, la identificación rápida de sujetos candidatos a la revascularización urgente, la selección de enfermos de bajo riesgo para ubicarlos correctamente en el hospital, y evitar un alta inapropiada de pacientes con STEMI. Muchos aspectos del tratamiento del infarto comienzan en el servicio de urgencias y continúan en la fase intrahospitalaria de la atención **(fig. 269-4)**. Un objetivo prioritario es acortar el tiempo desde el primer contacto médico hasta el comienzo del tratamiento de reperfusión; lo anterior puede abarcar la derivación desde un centro que no cuente con disponibilidad para realización de PCI, a otro que ofrezca dichos servicios, para comenzar la PCI en menos de 120 minutos a partir del primer contacto médico (fig. 269-4).

El *ácido acetilsalicílico* es esencial para tratar a personas en quienes se sospecha STEMI, y es eficaz en en el amplio espectro de los síndromes coronarios agudos (fig. 269-1). La absorción oral de un comprimido de 160 a

CUADRO 269-2 Clasificación del infarto del miocardio

Tipo 1: infarto espontáneo del miocardio
Infarto espontáneo del miocardio ocasionado por la rotura de una placa aterosclerótica, úlceras, grietas, erosiones o disección y como resultado la aparición de un trombo intraluminal en una o varias de las arterias coronarias, con lo cual disminuye el flujo sanguíneo al miocardio o aparecen émbolos plaquetarios distales, por la necrosis de miocitos resultantes. Es posible que el paciente tenga alguna arteriopatía coronaria grave como trastorno de fondo (CAD, *coronary artery disease*), pero en ocasiones, muestra CAD no obstructiva o no la muestra.
Tipo 2: infarto del miocardio secundario a un desequilibrio isquémico
En casos de daño del miocardio con necrosis en que otra entidad diferente de CAD contribuye a un desequilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio, la necesidad de dicho gas, o ambos factores, por ejemplo, disfunción endotelial coronaria, espasmos de arterias coronarias, embolia coronaria, taqui-bradiarritmias, anemia, insuficiencia respiratoria, hipotensión e hipertensión con hipertrofia de LV o sin ella.
Tipo 3: infarto del miocardio que culmina en la muerte cuando no se disponen de valores de biomarcadores
Muerte de origen cardiaco con manifestaciones que sugieren isquemia del miocardio y supuestos cambios isquémicos nuevos en el electrocardiograma (ECG) o un nuevo bloqueo de rama izquierda del haz de His (LBBB), pero el sujeto fallece antes de obtener muestras de sangre o de advertir incremento en un biomarcador cardiaco, o en casos raros, no se reunió sangre para medir los biomarcadores cardiacos.
Tipo 4a: infarto del miocardio vinculado con alguna intervención coronaria percutánea (PCI)
El infarto del miocardio vinculado con PCI ha sido definido de forma arbitraria como el incremento de la cifra de troponina cardiaca (cTn) >5 × percentil 99 del límite de referencia superior (URL) en personas con cifras basales normales (≤percentil 99, URL), o un aumento >20% en la cifra de cTn, si aumentan las cifras basales y son estables o disminuyen. Además, la presencia de: i) síntomas que sugieren isquemia del miocardio; o ii) nuevos cambios ECG isquémicos o LBBB nuevos; o iii) pérdida del libre tránsito, según las imágenes angiográficas, en una gran arteria coronaria o una rama lateral o enlentecimiento persistente o sensación del flujo o embolización; o iv) imágenes que demuestran la pérdida nueva del miocardio viable o alguna anormalidad nueva en el movimiento regional de la pared del ventrículo.
Tipo 4b: infarto del miocardio vinculado con trombosis de la endoprótesis
Este tipo de infarto se detecta por angiografía coronaria o necropsia en el entorno de isquemia del miocardio y con el aumento, la disminución o ambas situaciones, de los valores de biomarcadores cardiacos, cuando menos un valor por arriba del percentil 99 del URL.
Tipo 5: infarto del miocardio vinculado con cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG)
Este tipo de infarto se ha definido de forma arbitraria como el incremento de los valores del biomarcador cardiaco >10 × del percentil 99 del URL en pacientes con cifras basales normales de cTn (≤porcentil 99 del URL). Además, se requiere la presencia de: i) nuevas ondas Q patológicas o LBBB nuevo; o de ii) oclusión del injerto nuevo, corroborada por angiografía o de las nuevas arterias coronarias originales; o iii) signos imagenológicos de pérdida reciente del miocardio viable o anomalías recientes en la cinética parietal regional.

Fuente: K: Thygesen: Eur Heart J 33:2551, 2012.

325 mg masticable, permite en el servicio de urgencias la inhibición rápida de la ciclooxigenasa en las plaquetas, seguida de la disminución de las concentraciones de tromboxano A_2. Esta medida debe ser seguida de la administración oral diaria de 75-162 mg de ácido acetilsalicílico.

En individuos con saturación de oxígeno arterial normal, la utilidad clínica del oxígeno complementario es limitada, por lo cual no es rentable. Sin embargo, en caso de hipoxemia se debe administrar oxígeno por gafas nasales o mascarilla (2-4 L/min) en las primeras 6-12 h después del infarto; tras ese lapso se debe revalorar la necesidad de oxigenoterapia por parte del paciente.

CONTROL DEL DOLOR

La *nitroglicerina* sublingual puede administrarse de forma segura a la mayoría de los pacientes con IAMCEST. Se pueden administrar hasta tres dosis de 0.4 mg a intervalos de 5 min. Dicho fármaco, además de disminuir o eliminar el dolor retroesternal, puede reducir la demanda de oxígeno por el miocardio (al disminuir la precarga) y mejorar el aporte de oxígeno al miocardio (al vasodilatar las arterias coronarias implicadas en el infarto o los vasos colaterales). En personas en quienes después de una respuesta favorable inicial a la nitroglicerina sublingual reaparece el dolor retroesternal, sobre todo si se acompaña de otros signos de isquemia en evolución como nuevos cambios del segmento ST o de la onda T, se debe valorar el uso de nitroglicerina por vía intravenosa. Se debe evitar la administración de nitratos en sujetos cuyo cuadro inicial incluya hipotensión arterial sistólica (<90 mm Hg), o en quienes exista la sospecha clínica de infarto del RV (infarto en la cara inferior en ECG, aumento de la presión venosa yugular, auscultación pulmonar limpia e hipotensión). Tampoco se deben administrar nitratos a sujetos que hayan ingerido un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa como tratamiento de la disfunción eréctil en las últimas 24 h, pues puede potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. En ocasiones se produce una reacción idiosincrásica a nitratos, consistente en hipotensión grave y súbita, pero puede corregirse de inmediato con la administración rápida de atropina intravenosa.

La *morfina* es un analgésico muy eficaz contra el dolor relacionado con STEMI. No obstante, puede disminuir la constricción arteriolar y venosa mediada por impulsos simpáticos, y por ello producir estasis sanguínea en el sistema venoso, que puede disminuir el gasto cardiaco y la presión arterial. Tales alteraciones hemodinámicas por lo común ceden con rapidez si se elevan las extremidades inferiores, pero en algunos pacientes se necesita la expansión de volumen con solución salina intravenosa. El paciente puede mostrar diaforesis y náuseas, aunque tales reacciones suelen ceder y reemplazarse por una sensación de bienestar al ceder el dolor. La morfina también tiene un efecto vagotónico y puede ocasionar bradicardia o bloqueos avanzados de la conducción cardiaca, especialmente en individuos con infarto inferior. Los efectos adversos mencionados por lo común ceden con la atropina (0.5 mg por vía IV). La morfina se administra de forma sistémica por vía intravenosa, en dosis pequeñas (2-4 mg) repetidas (c/5 min), mejor que la administración subcutánea de un volumen mayor, porque por esta última vía su absorción puede ser impredecible.

Los *β-bloqueadores adrenérgicos* IV también son útiles para controlar el dolor de STEMI; éstos anulan eficazmente el dolor en algunos pacientes, quizá al reducir la demanda de oxígeno por el miocardio, lo cual disminuye la isquemia. Más relevante aún es la existencia de datos de que los β-bloqueadores IV disminuyen el riesgo de reinfarto y fibrilación auricular (véase "β-bloqueadores adrenérgicos" más adelante en este capítulo). Un régimen comúnmente empleado es la administración de 5 mg de metoprolol cada 2-5 min hasta un total de tres dosis, siempre que el paciente tenga una frecuencia cardiaca >60 latidos por minuto (lpm), presión arterial sistólica >100 mm Hg, intervalo PR <0.24 s y estertores en auscultación que no rebasen los 10 cm desde el diafragma. Quince minutos después de la última dosis intravenosa se inicia la administración VO de dicho fármaco a razón de 50 mg c/6 h durante 48 h, seguido de 100 mg c/12 horas.

La selección de pacientes es importante cuando se considera el uso de β-bloqueadores para el STEMI. El tratamiento oral con β-bloqueadores debe iniciarse en las primeras 24 h en pacientes sin ninguno de los siguientes datos: 1) signos de insuficiencia cardiaca; 2) evidencia de una situación de bajo gasto; 3) riesgo elevado de choque cardiógeno, o 4) otras contraindicaciones relativas al β-bloqueo (intervalo PR >0.24 s, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado, asma activa u otras enfermedades reactivas de las vías respiratorias).

A diferencia de los β-bloqueadores, los antagonistas del calcio tienen escasa utilidad en situaciones agudas; hay indicios de que las dihidropiridinas de acción corta pueden acompañarse de un mayor riesgo de muerte.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El instrumento básico para la identificación de enfermos y para la toma de decisiones es el ECG inicial de 12 derivaciones. Si se identifica elevación del segmento ST de 2 mm, como mínimo, en dos derivaciones precordiales contiguas y de 1 mm en dos derivaciones adyacentes de las extremidades, se debe pensar que el paciente es elegible para *tratamiento de reperfusión* (figs. 269-1 y 269-4). Más adelante se expone el proceso de selección de pacientes para someterlos a fibrinólisis, en comparación con PCI primaria (angioplastia o colocación de endoprótesis; **cap. 270**). En ausencia de elevación del segmento ST, no es útil la fibrinólisis, y de hecho la evidencia sugiere que puede ser dañina.

LIMITACIÓN DEL TAMAÑO DEL INFARTO

Además del sitio de la oclusión, otros factores influyen en el volumen del miocardio que mostrará necrosis a causa de la obstrucción de una arteria coronaria. Aunque la zona central del infarto contiene tejido necrótico irrecuperable, el destino del miocardio isquémico circundante (penumbra isquémica) puede mejorar si se restaura el riego coronario, se disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno, se evita la acumulación de metabolitos nocivos y se reduce la acción de mediadores de la lesión por reperfusión (como la sobrecarga de calcio y los radicales libres derivados del oxígeno). Se sabe que hasta el 33% de sujetos con STEMI pueden conseguir revascularización *espontánea* de la arteria coronaria que irriga la zona informada

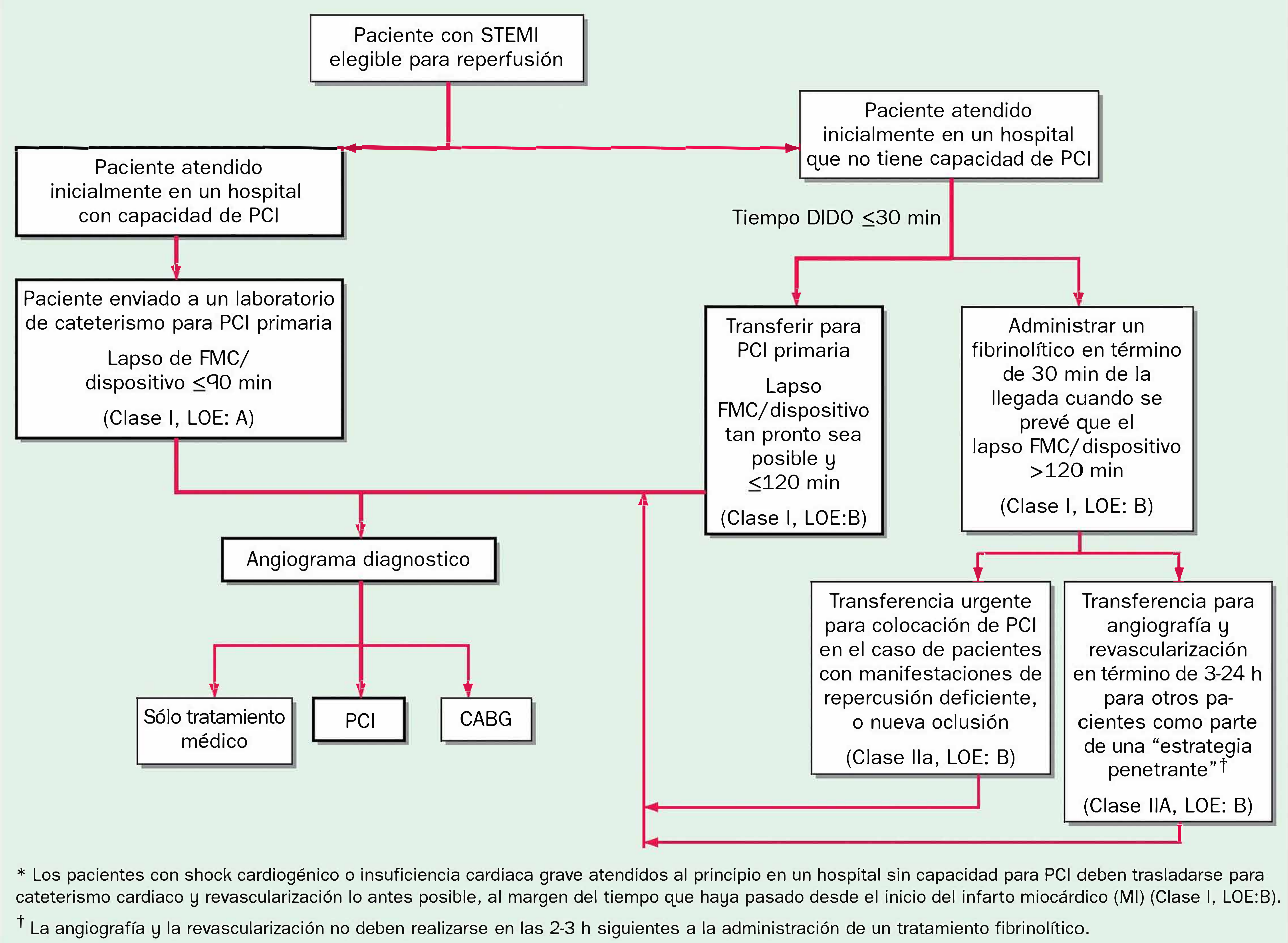


FIGURA 269-4 Tratamiento de reperfusión en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI). Las *flechas en negritas y* los *cuadritos* constituyen las estrategias preferidas. La realización de una intervención coronaria percutánea (PCI) depende de la estenosis patológica anatómicamente apropiada. CABG, cirugía derivación arterial coronaria con injerto; DIDO, ("*door in-door out*") lapso que media entre la entrada al hospital y el alta); FMC, primer contacto médico; LOE, nivel de evidencia; STEMI, infarto del miocardio con elevación de ST. *(Reproducida con autorización de P O'Gara et al.: Circulation 127:e362, 2013.)* Translated from English with permission ©2013 American Heart Association, Inc. The American Heart Association is not responsible for the accuracy of the translation.

en un plazo de 24 h, lo que mejora la curación del tejido infartado. La reperfusión, bien por medios farmacológicos (fibrinolíticos) o por ICP, acelera la apertura de la arteria ocluida que irriga la zona del infarto en aquellos pacientes en quienes finalmente experimentaron trombólisis espontánea y también incrementa en grado importante el número de enfermos en quienes se logra restaurar el flujo de la arteria relacionada con el infarto. La restauración oportuna del flujo en la arteria epicárdica relacionada con el infarto, en combinación con una mejoría de la circulación distal al área de miocardio infartado, limitan el tamaño del mismo. La protección del miocardio isquémico mediante la conservación del equilibrio óptimo entre el aporte y demanda de oxígeno mediante analgesia, tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) y la minimización de la taquicardia y la hipertensión, amplían la ventana terapéutica para la recuperación del miocardio, mediante estrategias de reperfusión.

En el STEMI se recomienda evitar el uso de glucocorticoides o de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), con excepción del ácido acetilsalicílico; ambos tipos de fármacos pueden afectar negativamente la cicatrización del área infartada, que puede ser mayor, e incrementar el peligro de rotura del miocardio. Además, incrementan la resistencia vascular coronaria y de esta manera pueden disminuir el flujo sanguíneo del miocardio isquémico.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA PRIMARIA

(Cap. 270) La intervención coronaria percutánea (PCI), por lo común angioplastia y/o colocación de endoprótesis, sin fibrinólisis previa, técnica denominada *PCI primaria*, es un procedimiento eficaz para restaurar la perfusión en STEMI si se efectúa de forma inmediata (urgencia) en las primeras horas del infarto. Tiene la ventaja de poder ser aplicable en individuos con contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos (véase más adelante) pero por lo demás elegibles a la revascularización. Parece ser más eficaz que la fibrinólisis para canalizar arterias coronarias ocluidas, y *cuando la realizan técnicos expertos en centros médicos especializados* presenta mejores resultados clínicos a corto y largo plazos. En comparación con la fibrinólisis, suele preferirse la PCI primaria si el diagnóstico es incierto, surge choque cardiógeno, existe alto riesgo hemorrágico o han persistido los síntomas al menos 2-3 h, cuando el coágulo está más maduro y por ello menos susceptible a la acción de fibrinolíticos. A pesar de esto, la PCI es una técnica costosa en términos de personal especializado e instalaciones y la posibilidad de aplicarla es pequeña, pues sólo unos pocos hospitales presentan disponibilidad total de la misma durante las 24 h del día (fig. 269-4).

FIBRINÓLISIS

Si no hay contraindicaciones (véase adelante) deben administrarse fibrinolíticos en circunstancias óptimas en los primeros 30 min desde la presentación (≤30 min entre la llegada del enfermo y la colocación de venoclisis). Con la fibrinólisis el objetivo principal es restaurar de inmediato el flujo sanguíneo por la arteria coronaria obstruída. En Estados Unidos, la *FDA* aprueba el uso de fibrinolíticos como el activador de plasminógeno tisular (tPA, *tissue plasminogen activator*), estreptocinasa, tenecteplasa (TNK) y reteplasa (rPA) para uso intravenoso en casos de STEMI. Tales fármacos estimulan la conversión de plasminógeno en plasmina, que ejerce una acción lítica sobre los trombos de fibrina. Al inicio hubo gran interés para diferenciar entre fármacos más fibrina-específicos como tPA y otros fibrina-inespecíficos como la estreptocinasa; sin embargo, en la actualidad se acepta que tales diferencias son sólo relativas, pues los fármacos mencionados presentan todos cierto grado de acción fibrinolítica sistémica. TNK y rPA se denominan *fibrinolíticos de uso inmediato*, porque su administración no necesita infusión intravenosa prolongada.

Cuando se hace una valoración angiográfica se describe el flujo sanguíneo en la arteria coronaria afectada gracias a una escala cualitativa sencilla llamada *sistema de estratificación de trombolisis en infarto del miocardio* (TIMI, *thrombolysis in myocardial infarction*); los grados indican: 0, oclusión total de la arteria relacionada con el infarto; 1, penetración moderada del material de contraste más allá del punto de obstrucción, aunque sin perfusión distal del lecho coronario; 2, paso de sangre por todo el vaso hasta el lecho

distal, pero el flujo es tardío y lento en comparación con el de una arteria normal; 3, flujo completo y normal dentro del vaso afectado. Esto último es el objetivo del tratamiento por revascularización porque la perfusión completa de la arteria coronaria que lleva sangre al área infartada genera resultados mucho mejores en términos de limitar el tamaño de la misma, conservar la función del LV y disminuir las tasas de mortalidad a corto y largo plazos. Métodos adicionales de valoración angiográfica de la eficacia de la fibrinólisis incluyen contar el número de fotogramas necesarios para que el contraste fluya desde el origen de la arteria afectada hasta un punto de referencia en el lecho vascular distal (*TIMI frame count*) y calcular la velocidad de entrada y salida del contraste desde la microvasculatura en la zona del infarto (*TIMI myocardial perfusion grade*). Dichos métodos tienen una relación mucho más estrecha con los resultados pronósticos tras un STEMI que la propia escala TIMI.

El tPA, la rPA y la TNK (los otros activadores de plasminógeno con especificidad relativa por la fibrina), son más eficaces que la estreptocinasa para restaurar la perfusión completa, es decir, flujo coronario TIMI grado 3, y mejoran ligeramente la supervivencia. En la actualidad, el régimen recomendado con tPA consiste en la administración intravenosa en bolo de 15 mg, seguidos de 50 mg vía IV durante los primeros 30 min y a continuación de otros 35 mg durante los 60 min siguientes. La dosis de estreptocinasa es de 1.5 millones de unidades (MU) IV durante 1 h. La rPA se administra mediante un esquema de doble bolo, consistente en la administración de 10 MU durante 2-3 min, seguida de otros 10 MU 30 min más tarde. La TNK se administra en una sola aplicación IV de 0.53 mg/kg de peso durante 10 s. Además de los fármacos fibrinolíticos señalados, típicamente la reperfusión farmacológica implica además la administración de antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos complementarios, como se expone más adelante.

Entre las contraindicaciones claras para el uso de fibrinolíticos se encuentran el antecedente de hemorragia cerebral, sea cual sea la antigüedad de la misma, apoplejía no hemorrágica u otro evento cerebrovascular en los últimos 12 meses; hipertensión arterial relevante (presión sistólica >180 mm Hg, presión diastólica >110 mm Hg, medidas de manera fiable) en cualquier momento durante el cuadro agudo inicial, sospecha de disección aórtica y hemorragia interna activa (excluyendo la menstruación). La edad avanzada conlleva una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas, pero el beneficio del uso de fibrinolíticos en ancianos parece justificar su uso si no existen otras contraindicaciones y el volumen de miocardio en peligro sea considerable.

Entre las *contraindicaciones relativas* para el uso de fibrinolíticos, que obligan a valorar el riesgo-beneficio, están la toma de anticoagulantes (INR ≥2); intervencionismo invasivo o cirugía reciente (<2 semanas); reanimación cardiopulmonar prolongada (>10 min); diátesis hemorrágica identificada; embarazo; un trastorno oftálmico hemorrágico (como retinopatía diabética hemorrágica); úlcera péptica activa; e hipertensión arterial grave controlada adecuadamente en la actualidad. Ante el riesgo de una reacción alérgica, los enfermos no deben recibir estreptocinasa, si la han recibido en los cinco días a dos años anteriores.

Las *reacciones alérgicas* a la estreptocinasa se observan en casi el 2% de quienes la reciben; 4-10% presenta hipotensión leve, pero en caso de reacciones alérgicas graves pueden presentar hipotensión grave (aunque es poco común).

La *hemorragia* es la complicación más frecuente y potencialmente la más grave. Los episodios hemorrágicos que obligan a transfusión son más comunes cuando los pacientes requieren procedimientos invasivos; por tal razón, es importante evitar intervenciones venosas o arteriales innecesarias en quienes reciben fibrinolíticos. La apoplejía hemorrágica es la complicación más grave; se presenta en casi 0.5-0.9% de pacientes que reciben tales fármacos. Dicha cifra aumenta con la edad, y las personas >70 años en promedio presentan el doble de riesgo de hemorragia intracraneal que aquéllos <65 años. Los datos de estudios a gran escala han sugerido que la frecuencia de hemorragia intracraneal con tPA o rPA es levemente mayor que con el uso de estreptocinasa.

ESTRATEGIA INTEGRADA DE REPERFUSIÓN

Existe evidencia que sugiere que la PCI tiene una función cada vez más importante en el tratamiento del STEMI. Las estrategias previas que separaban los esquemas farmacológicos y con catéter para la reperfusión ya se han sustituido por una estrategia integral para clasificar y trasladar a los pacientes con STEMI para someterse a PCI (fig. 269-4). Para lograr el grado de integración necesaria para atención de una persona con STEMI, todas las regiones deben crear y mantener un sistema de atención específico que incluya valoración y mejoría continuas de calidad de los servicios médicos de urgencia y actividades hospitalarias.

Se deben realizar cateterismo cardiaco y angiografía coronaria tras administrar fibrinolíticos si surgen signos de: 1) falla de la reperfusión (dolor retroesternal persistente y elevación del segmento ST >90 min), situación en la cual habrá que valorar una *PCI de rescate;* o 2) reoclusión de arteria coronaria (nueva elevación del segmento ST y/o recurrencia del dolor retroesternal) o la aparición de isquemia recidivante (como el caso de angina de repetición al inicio del ingreso hospitalario o prueba de esfuerzo positiva, antes del alta), situación en la cual se considera una *PCI urgente.* Con menor frecuencia se utilizan la angiografía sistemática y *PCI programada* incluso en personas asintomáticas después de recibir fibrinolíticos, en vista de los numerosos progresos tecnológicos realizados en el área de laboratorio de cateterismo y el número cada vez mayor de expertos en intervencionismo. La cirugía de derivación de arteria coronaria se reserva para pacientes cuya anatomía de vasos coronarios no es adecuada para PCI, pero en quienes es recomendable la revascularización por afectación miocárdica extensa en peligro o por isquemia recidivante.

TRATAMIENTO EN LA FASE HOSPITALARIA

UNIDADES CORONARIAS

Estas unidades cuentan siempre con un sistema que permite la monitorización continua del ritmo cardiaco y hemodinámica en pacientes seleccionados. A menudo el equipo incluye también desfibriladores, respiradores, marcapasos transtorácicos no invasivos e instrumentos y material para cateterización dirigida por flujo de marcapasos y catéteres con balón. De igual importancia es la organización de un equipo perfectamente capacitado de enfermería capaces de identificar arritmias, ajustar la dosis de antiarrítmicos, fármacos vasoactivos y anticoagulantes y capaces de iniciar maniobras de reanimación cardiaca, incluyendo desfibrilación o cardioversión eléctricas, cuando sean necesarias.

Los enfermos deben ingresar en una unidad coronaria precozmente desde la presentación de la patología, siempre que se espere obtener beneficio de las complejas y costosas medidas que se administren. La disponibilidad de monitorización electrocardiográfica y de personal experto fuera de las unidades coronarias, ha permitido derivar a enfermos de menor riesgo (como serían aquellos no hemodinámicamente comprometidos ni con arritmias activas) para ingreso en "unidades de cuidados intermedios".

La duración de la permanencia en una unidad coronaria depende de la necesidad constante de medidas intensivas. Si los fármacos por VO controlan los síntomas, el paciente puede abandonar la unidad. Asimismo, los individuos en quienes se ha confirmado STEMI pero que han sido considerados dentro de la categoría de bajo riesgo (no infarto previo ni dolor retroesternal persistente, no CHF, hipotensión ni arritmias) pueden ser trasladados con seguridad a otra unidad, en un plazo de 24 horas.

Actividad Los factores que incrementan la actividad cardiaca durante las primeras horas del infarto pueden incrementar el tamaño de la lesión. En consecuencia, es importante que el individuo con STEMI permanezca encamado, en reposo absoluto, las primeras 6-12 h. Sin embargo, en ausencia de complicaciones se recomienda a los pacientes (bajo supervisión) que se sienten en el borde de la cama o bien en una silla en las primeras 24 h. Tales medidas son beneficiosas desde el punto de vista psicológico y por lo común disminuyen la presión capilar pulmonar de enclavamiento. En ausencia de hipotensión y otras complicaciones, en el segundo o tercer día, los pacientes casi siempre pueden caminar en su habitación con frecuencia y duración cada vez mayores, y pueden asearse en bipedestación. Al tercer día después del infarto, el paciente debe aumentar el tiempo de deambulación poco a poco hasta alcanzar un objetivo de 185 m por lo menos tres veces al día.

Dieta Ante el riesgo de vómito y broncoaspiración poco después de un STEMI, es importante someter al enfermo a ayuno absoluto o dieta líquida clara, en las primeras 4-12 h. La dieta típica en las unidades coronarias debe aportar ≤30% de las calorías totales en forma de grasa y poseer un contenido de colesterol de ≤300 mg/día. Los carbohidratos complejos deben suministrar el 50-55% del total de calorías. Las raciones no deben ser demasiado grandes y el menú debe enriquecerse con alimentos con abundante potasio, magnesio y fibra vegetal, pero con poco sodio. La diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia se tratan mediante restricción de alimentos dulces concentrados en la dieta.

Cuidados del ritmo intestinal El reposo absoluto y el efecto de narcóticos usados para aliviar el dolor suelen ocasionar estreñimiento. Se recomienda contar con una silla portátil de aseo y no una simple cuña; consumir una dieta rica en fibra vegetal y el empleo diario de un ablandador

de las heces como el dioctilsulfosuccinato sódico (200 mg/día). Si persiste el estreñimiento a pesar de tales medidas, se administra un laxante. Contrario a lo que se pensaba, la práctica de un tacto rectal cuidadoso en individuos con STEMI es una maniobra segura.

Sedación Muchos enfermos necesitan sedación durante su hospitalización para sobrellevar con tranquilidad el periodo de inactividad forzada. Por lo común, son eficaces el diazepam (5 mg), el oxazepam (15-30 mg) o el lorazepam (0.5-2 mg) tres o cuatro veces al día. Por la noche se puede usar una dosis más de los fármacos mencionados para asegurar un sueño reparador. Prestar atención a este problema asume importancia especial en los primeros días de estancia en la unidad coronaria, en que la vigilancia 24 h al día quizá interfiera en el sueño del paciente. Sin embargo, los sedantes no sustituyen un entorno pacífico y tranquilizador. Muchos fármacos utilizados en la unidad de cuidados coronarios, como atropina, antagonistas de receptores H_2 y narcóticos producen estado de confusión, en particular en el anciano; tal efecto no debe confundirse con la agitación y deben revisarse de forma minuciosa los fármacos que recibe el paciente, antes de ordenar de manera arbitraria dosis adicionales de ansiolíticos.

FARMACOTERAPIA

ANTITROMBÓTICOS

El empleo de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes durante la fase inicial del STEMI se basa en la extensa evidencia de laboratorio y clínica existentes de que la trombosis interviene de forma importante en la patogenia de esta condición. El objetivo primario de la administración de dichos fármacos es lograr y conservar el flujo sanguíneo adecuado en la arteria que perfunde la zona infartada, en conjunto con estrategias de restablecimiento de la perfusión. Un objetivo secundario es disminuir la tendencia a la trombosis y con ello la posibilidad de que se formen trombos murales o trombosis venosa profunda, ya que cualquiera de los dos cuadros puede causar embolia pulmonar. El grado en que la administración de antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos logre estos objetivos determina en parte la eficacia con la que el tratamiento disminuye el riesgo de muerte por STEMI.

Como se mencionó antes ("Tratamiento en el servicio de urgencias"), el ácido acetilsalicílico es el antiagregante plaquetario estándar en sujetos con STEMI. Las pruebas de mayor peso de los beneficios de los antiagregantes plaquetarios (en particular ácido acetilsalicílico) en STEMI se obtuvieron en la revisión integral realizada por la *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. Se reunieron datos de 20 000 pacientes con MI que participaron en 15 estudios con asignación al azar; se advirtió una disminución relativa de la mortalidad de 27%, desde 14.2% en el grupo testigo hasta 10.4% en los pacientes que recibieron antiagregantes plaquetarios.

Los inhibidores del receptor ADP $P2Y_{12}$ evitan la activación y la agregación de las plaquetas. La adición de inhibidores de $P2Y_{12}$, clopidogrel, al tratamiento de base con ácido acetilsalicílico en sujetos con STEMI, disminuye el riesgo de eventos clínicos agudos (muerte, nuevo infarto o apoplejía); se ha demostrado que en sujetos que reciben fibrinolíticos evita la reoclusión de una arteria previamente recanalizada de forma satisfactoria. Los nuevos antagonistas del receptor $P2Y_{12}$, como prasugrel o ticagrelor, son más eficaces que clopidogrel para evitar las complicaciones isquémicas en pacientes con STEMI sometidos a PCI, pero se acompañan de un mayor riesgo de hemorragia. Los inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa parecen ser útiles para evitar las complicaciones trombóticas en individuos con STEMI a quienes se practicará PCI.

El anticoagulante estándar en la práctica clínica es la heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*). Los datos publicados sugieren que cuando se agrega UFH a un régimen de ácido acetilsalicílico y un trombolítico que no sea específico de fibrina como la estreptocinasa, se obtiene un disminución adicional en la mortalidad (en promedio se salvan cinco vidas por cada 1 000 pacientes tratados). Parece que la administración inmediata de UFH por vía IV, además de un régimen de ácido acetilsalicílico y fibrinolíticos con especificidad relativa por la fibrina (tPA, rPA o TNK), es útil para facilitar la trombólisis y lograr la permeabilidad en la arteria ocluida. Este efecto se logra a costa de un riesgo levemente mayor de hemorragia. La dosis recomendada de UFH incluye la administración IV directa (bolo) e inicial de 60 U/kg de peso (máximo 4 000 U), seguida de infusión inicial de 12 U/kg/h (máximo 1 000 U/h). El tiempo de tromboplastina parcial activado, mientras dura el tratamiento de mantenimiento, debe ser de 1.5 a 2 veces la cifra de referencia.

Las alternativas a la UFH para la anticoagulación de los pacientes con STEMI son las preparaciones de heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low molecular weight heparin*), una versión sintética de la secuencia pentasacárida crítica (fondaparinux) y el antagonista directo de la trombina bivalirudina. Las ventajas de las LMWH incluyen su elevada biodisponibilidad que permite la administración subcutánea, anticoagulación fiable sin vigilancia y mayor actividad antiXa:IIa. La enoxaparina reduce mucho los parámetros de valoración compuestos de muerte/reinfarto no letal y muerte/reinfarto no letal/revascularización urgente en comparación con UFH en pacientes con STEMI que recibieron fibrinolíticos. El tratamiento con enoxaparina se relaciona con tasas más altas de hemorragia grave, pero el beneficio clínico neto (un parámetro de valoración compuesto que combina la eficacia y seguridad) aún favorece a la enoxaparina sobre la UFH. Es difícil interpretar los datos sobre fondaparinux por la naturaleza compleja del estudio pivotal que lo valora en el STEMI (OASIS-6). Fondaparinux parece superior al placebo en pacientes con STEMI que no recibieron tratamiento de reperfusión, pero su eficacia y seguridad relativas comparadas con UFH no son tan seguras. Debido al riesgo de trombosis del catéter, fondaparinux no debe usarse solo durante la angiografía coronaria y PCI, sino combinarse con otro anticoagulante con actividad antitrombina, como UFH o bivalirudina. Los estudios recientes con bivalirudina usaron un diseño abierto para valorar su eficacia y seguridad en comparación con UFH más un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. La bivalirudina se relaciona con una tasa más baja de hemorragia, explicada sobre todo por la reducción en los hematomas ≥5 cm en el sitio de acceso vascular o las transfusiones sanguíneas.

Los individuos con infartos de pared anterior, que tienen disfunción grave de ventrículo izquierdo (LV), insuficiencia cardiaca, antecedente de embolia, signos ecocardiográficos bidimensionales de trombo mural o fibrilación auricular, están expuestos a un mayor riesgo de presentar tromboembolia sistémica o pulmonar. En ellos se utilizarán concentraciones terapéuticas plenas de antitrombínicos (HBPM o HNF) en el periodo de hospitalización, seguidos de warfarina, durante al menos tres meses.

β-BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS

Los beneficios de los β-bloqueadores en sujetos con STEMI se dividen en dos grupos, los que se obtienen inmediatamente cuando el fármaco se administra a muy corto plazo (uso inmediato) y los que surgen a largo plazo cuando el fármaco se administra para prevención secundaria, después de un infarto. El β-bloqueo intravenoso agudo mejora la relación de aporte/demanda de oxígeno por el miocardio, disminuye el dolor, reduce el tamaño del infarto y decrece la incidencia de arritmias ventriculares graves. En individuos que recibieron fibrinolíticos muy poco después de haber comenzado el dolor retroesternal, los β-bloqueadores no produjeron mayor disminución de la mortalidad, pero redujeron la isquemia y el infarto recurrentes.

Por tales razones, la administración de un β-bloqueador después de STEMI es útil en muchos enfermos, incluidos los tratados con un inhibidor de la ACE excepto en enfermos en quienes está específicamente contraindicado (pacientes con insuficiencia cardiaca o con disminución grave de la función del LV, bloqueo cardiaco, hipotensión ortostática o antecedente de asma) y quizá en aquellos cuyo excelente pronóstico a largo plazo disminuye de forma notable cualquier beneficio potencial, definido como una tasa esperada de mortalidad <1% anual, sujetos <55 años, personas sin infarto de miocardio previo, aquellas con función ventricular normal y las que no tienen ectopia ventricular compleja y tampoco angina.

INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los inhibidores de la ACE disminuyen la tasa de mortalidad después de STEMI; los beneficios en este sentido se añaden a los que se obtienen con ácido acetilsalicílico y β-bloqueadores. El beneficio máximo se advierte en enfermos de alto riesgo (ancianos o pacientes con infarto en plano anterior, infarto previo o depresión global de la función del LV), pero las pruebas sugieren que se obtiene beneficio a corto plazo cuando se administran inhibidores de la ACE de forma no selectiva a todos los pacientes hemodinámicamente estables con STEMI (es decir, los que tienen presión sistólica >100 mm Hg). El mecanismo implica disminución del remodelado ventricular después del infarto (véase adelante "Disfunción ventricular") con reducción posterior del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). La frecuencia de infarto recurrente también puede ser menor en personas tratadas a largo plazo con inhibidores de la ACE después del infarto.

Antes del alta hospitalaria se valora la función del LV con algún estudio de imagen. Se debe continuar la administración indefinida de inhibidores de la ACE en todo sujeto que muestre signos clínicos manifiestos de CHF, en pacientes cuyos estudios de imagen indiquen disminución de la función global del LV o una gran anomalía regional del movimiento parietal, o en quienes muestren hipertensión.

Es necesario administrar antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) a sujetos con STEMI que no toleran inhibidores de la ACE y que tienen signos clínicos, radiológicos o ambos, de insuficiencia cardiaca. El bloqueo a largo plazo de aldosterona se inicia en pacientes con STEMI sin disfunción renal grave (depuración de creatinina ≥2.5 mg/100 mL en varones y ≥2.0 mg/100 mL en mujeres) o hiperpotasemia (potasio ≥5.0 meq/L) que ya reciben dosis terapéuticas de un inhibidor de la ACE, con una fracción de expulsión del LV ≤40% o un cuadro sintomático de insuficiencia cardiaca o diabetes mellitus. Se ha observado que un régimen con varios fármacos que inhiba el sistema renina-angiotensina-aldosterona disminuye la mortalidad por insuficiencia cardiaca o por muerte súbita después de STEMI, pero no han sido estudiados tan en detalle como los inhibidores de la ACE en enfermos de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

OTROS FÁRMACOS

Los efectos favorables en el cuadro isquémico y el remodelado ventricular (véase adelante) hicieron que muchos médicos recurrieran al uso sistemático de *nitroglicerina intravenosa* (5-10 µg/min como dosis inicial e incluso 200 µg/min mientras se conservase la estabilidad hemodinámica) en las primeras 24-48 h tras el inicio del cuadro. No obstante, los beneficios del uso sistemático de la nitroglicerina intravenosa son menores en la época actual, en que se administran rutinariamente β-bloqueadores adrenérgicos e inhibidores de la ACE en todo enfermo con STEMI.

Los resultados de múltiples estudios con diferentes antagonistas del calcio no han definido la utilidad de estos fármacos en el tratamiento de la mayoría de pacientes con STEMI. Por tanto, no se puede recomendar el empleo sistemático de antagonistas del calcio. Se ha demostrado que el control estricto de la glucemia en diabéticos con STEMI disminuye la mortalidad. Se debe medir el magnesio sérico en todo enfermo durante la hospitalización y se corrige cualquier déficit objetivado para reducir al mínimo el riesgo de arritmias.

COMPLICACIONES Y SU TRATAMIENTO

DISFUNCIÓN VENTRICULAR

Después de STEMI, el LV pasa por diferentes cambios en su forma, tamaño y espesor en los segmentos infartados y en los no infartados. Este proceso se denomina *remodelado ventricular*; por lo común surge antes de que aparezca CHF clínicamente manifiesta meses o años después del infarto. Poco después de STEMI, comienza a dilatarse el LV. De hecho, tal situación resulta de la expansión del infarto, que incluye deslizamiento anormal de haces musculares, alteración de las células normales del miocardio y pérdida tisular dentro de la zona necrótica, lo cual ocasiona un adelgazamiento y elongación desproporcionados de la zona del infarto. Más adelante, también se alargan los segmentos no infartados. El crecimiento generalizado de la cavidad se relaciona con el tamaño y localización del infarto, con mayor dilatación tras infarto anterior y de punta del LV, que causa mayor compromiso hemodinámico, insuficiencia cardiaca más frecuente y peor pronóstico. La dilatación progresiva y sus consecuencias clínicas disminuyen gracias a la administración de inhibidores de la ACE y otros vasodilatadores (como los nitratos). En sujetos con una fracción de expulsión <40%, exista o no insuficiencia cardiaca, habrá que administrar inhibidores de la ACE o ARB (véase antes "Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona").

VALORACIÓN HEMODINÁMICA

La falla de la bomba es la causa primaria de muerte hospitalaria por STEMI. La magnitud de la necrosis isquémica se relaciona de forma precisa con el grado de fracaso de la bomba y con la mortalidad, tanto en fase temprana (en los primeros 10 días tras el infarto) como tardía. Los signos clínicos más comunes son estertores pulmonares y tercero (S_3) y cuarto (S_4) ruidos cardiacos (galope). También se observa con frecuencia congestión pulmonar en las radiografías de tórax. Los signos hemodinámicos característicos son los incrementos de la presión de llenado del LV y de la presión de la arteria pulmonar, pero ambos pueden deberse a una menor distensibilidad ventricular (insuficiencia diastólica), una disminución del volumen sistólico con dilatación cardiaca secundaria (insuficiencia sistólica) o ambas **(cap. 252)**.

La clasificación propuesta originalmente por Killip divide a los pacientes en cuatro grupos: clase I, en que no hay signos de congestión pulmonar o venosa; clase II, insuficiencia cardiaca moderada, que se manifiesta por estertores en ambas bases pulmonares, tercer ruido (galope), taquipnea o signos de insuficiencia cardiaca derecha, incluida congestión venosa y hepática; clase III, insuficiencia cardiaca grave y edema pulmonar, y clase IV, choque con presión arterial sistólica <90 mm Hg y signos de vasoconstricción y cianosis periféricas, confusión mental y oliguria. Cuando en 1967 se planteó esta clasificación, el índice previsible de mortalidad hospitalaria en individuos en estas clases era el siguiente: clase I: 0-5%; clase II: 10-20%; clase III: 35-45% y clase IV: 85-95%. Con los adelantos terapéuticos, la tasa de mortalidad en cada clase disminuyó posiblemente alrededor de 33-50%.

Surgen signos hemodinámicos de función anormal del VI cuando la contractilidad se deprime un 20-25%. El infarto de ≥40% del LV por lo común causa estado de choque cardiógeno **(cap. 298)**. La colocación de un catéter con globo de flotación (Swan-Ganz) en la arteria pulmonar permite la medición seriada de la presión de llenado del LV; esta técnica es útil en pacientes que presentan hipotensión o signos clínicos de CHF. Es posible valorar el gasto cardiaco por medio de un catéter en la arteria pulmonar. Si se añade monitorización de la presión intraarterial, será factible calcular la resistencia vascular sistémica como factor orientador para ajustar la administración de vasopresores y vasodilatadores. Algunas personas con STEMI muestran aumento notable de las presiones de llenado del LV (>22 mm Hg) e índices cardiacos normales (2.6-3.6 L/[min/m^2]), en tanto que otras tienen presiones relativamente bajas de llenado de dicha cavidad (<15 mm Hg) y disminución de los índices cardiacos. El primer grupo de pacientes suele beneficiarse de los diuréticos, en tanto que el segundo mejora con expansión de volumen.

HIPOVOLEMIA

Éste es un trastorno fácilmente corregible que puede contribuir a la hipotensión y al colapso vascular que aparecen con STEMI en algunos enfermos. Puede resultar del uso de diuréticos, de un menor consumo de líquidos en las primeras etapas de la enfermedad o de vómitos que surgieron con el dolor o los fármacos. En consecuencia, se debe identificar y corregir la hipovolemia en personas con STEMI e hipotensión, antes de comenzar formas más potentes de tratamiento. La presión venosa central refleja la presión de llenado del ventrículo derecho (RV) más que la del ventrículo izquierdo (LV); constituye una guía inadecuada ajustar el volumen sanguíneo, porque la función del LV casi siempre está mucho más alterada que la del RV en personas con STEMI. La presión de llenado óptima del LV o la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar puede variar mucho de un paciente a otro. Es importante alcanzar el nivel ideal de cada enfermo (por lo común cercano a 20 mm Hg) mediante la administración cautelosa de soluciones durante la vigilancia cuidadosa de la oxigenación y del gasto cardiaco. Al final, el gasto cardiaco alcanza una fase estable y cualquier incremento de la presión de llenado del LV sólo agrava los síntomas congestivos y disminuye la oxigenación sistémica, sin aumentar la presión arterial.

TRATAMIENTO

Insuficiencia cardiaca congestiva

El tratamiento de la CHF que acompaña al STEMI es semejante al de la insuficiencia cardiaca aguda que resulta de otras formas de cardiopatía (evitar la hipoxemia, administrar diuréticos, disminución de la poscarga y apoyo con inotrópicos) **(cap. 252)**, excepto que no son importantes los beneficios de los digitálicos en sujetos con STEMI. En cambio, los diuréticos son bastante eficaces porque disminuyen la congestión pulmonar en presencia de insuficiencia sistólica, diastólica o de ambas. La presión de llenado del LV disminuye y mejora la ortopnea y la disnea después de la administración intravenosa de furosemida u otros diuréticos con acción en el asa de Henle. Sin embargo, tales fármacos deben usarse con cautela porque pueden causar diuresis masiva con disminución asociada del volumen plasmático, del gasto cardiaco, de la presión arterial general y por consiguiente, del riego coronario. Cabe recurrir a los nitratos en diversas presentaciones para disminuir la precarga y los síntomas congestivos. Productos como el dinitrato de isosorbida oral, la pomada de nitroglicerina o la nitroglicerina en presentación intravenosa, tienen la ventaja, en comparación con los diuréticos, de disminuir la precarga por venodilatación, sin disminuir el volumen plasmático total. Además, los nitratos pueden mejorar la distensibilidad ventricular en caso de existir isquemia, ya que esta última aumenta la presión de llenado del LV. Los vasodilatadores deben utilizarse con precaución para evitar hipotensión profunda. Como ya se mencionó, los inhibidores de la ACE constituyen una clase ideal de fármacos para combatir la disfunción ventricular tras un STEMI, en particular a largo plazo. (Véase antes "Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona".)

ESTADO DE CHOQUE CARDIÓGENO

La reperfusión oportuna, los esfuerzos por disminuir el tamaño del infarto y el tratamiento inmediato de la isquemia en evolución y de otras complicaciones del MI al parecer han disminuido la incidencia de choque cardiógeno, de 20-7% en promedio. Sólo 10% de los pacientes en estado de choque se encuentra en admisión, en tanto que 90% lo presenta en la etapa de hospitalización. De forma típica, las personas que terminan por mostrar choque cardiógeno tienen afección intensa de múltiples arterias coronarias, con signos de necrosis "fragmentaria" o de "interfase" que se desplaza hacia afuera desde la zona original del infarto. **La valoración y el tratamiento del choque cardiógeno y de la insuficiencia de bomba grave después de STEMI se exponen en detalle en el capítulo 298.**

INFARTO DEL VENTRÍCULO DERECHO

En promedio, el 33% de personas con infarto inferoposterior presenta al menos un grado mínimo de necrosis del ventrículo derecho (RV). Algún paciente ocasional con infarto inferoposterior en LV también tiene infarto extenso en RV; algunos pacientes tienen como cuadro inicial infarto limitado predominantemente en RV. El infarto en el RV de alcance clínico causa signos de insuficiencia grave del RV (distensión de vena yugular, signo de Kussmaul, hepatomegalia **[cap. 234]**), con o sin hipotensión. En personas con infarto de RV, a menudo surgen en las primeras 24 h elevaciones del segmento ST en las derivaciones ECG precordiales del lado derecho, en particular la derivación V_4R. La ecocardiografía bidimensional suele resultar útil para identificar el grado de disfunción del RV. El cateterismo de la mitad derecha del corazón suele señalar un perfil hemodinámico particular y característico que se asemeja al del taponamiento cardiaco o al de la pericarditis constrictiva (descenso muy pronunciado de la onda "y" de aurícula derecha y disminución diastólica temprana y estabilización de las ondas de RV) **(cap. 265)**. El tratamiento consiste en la expansión de volumen para conservar en niveles apropiados la precarga de RV y de esfuerzos por mejorar la función y rendimiento del LV, con disminución concurrente de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar.

ARRITMIAS

(Caps. 239 y 241) La incidencia de arritmias tras un STEMI es mayor en personas que son atendidas muy poco después de haber comenzado sus síntomas. Los mecanismos que explican las arritmias después de infartos incluyen un desequilibrio del sistema nervioso autónomo, alteraciones electrolíticas, isquemia y disminución de la conducción en zonas de miocardio isquémico. Una arritmia puede ser corregida de manera satisfactoria si en el momento en que surge se cuenta con personal capacitado y con el equipo apropiado. Muchas muertes por arritmias se producen en las primeras horas después de un infarto, razón por la cual la eficacia del tratamiento se relaciona de forma directa con la rapidez de la atención médica. El tratamiento inmediato de las arritmias constituye un adelanto relevante en el tratamiento del STEMI.

Latidos prematuros ventriculares En casi todas las personas con STEMI se observan despolarizaciones prematuras ventriculares, esporádicas y poco frecuentes; no necesitan tratamiento. En el pasado se utilizaban de forma sistemática antiarrítmicos contra las extrasístoles ventriculares diastólicas tempranas, multifocales y frecuentes (llamadas arritmias premonitorias) para disminuir el riesgo de que surgieran taquicardia y fibrilación ventriculares, pero la farmacoterapia se reserva ahora para pacientes con arritmias ventriculares sostenidas. La administración profiláctica de antiarrítmicos (lidocaína intravenosa en fase temprana o fármacos orales más tarde), está contraindicada en casos de latidos prematuros ventriculares si no hay taquiarritmias ventriculares de alcance clínico, ya que dicha medida en realidad puede incrementar la tasa de mortalidad. Los β-bloqueadores adrenérgicos son eficaces para anular la actividad ectópica ventricular en sujetos con STEMI y para evitar la fibrilación ventricular. Como se describió antes (véase "β-bloqueadores adrenérgicos") se utilizan de manera sistemática en pacientes sin contraindicaciones. Además, la hipopotasemia y la hipomagnesemia son factores de riesgo de fibrilación ventricular en sujetos con STEMI; es importante ajustar la concentración de potasio sérico a casi 4.5 mM/L y la de magnesio a 2.0 mM/L.

Taquicardia y fibrilación ventriculares Después de las primeras 24 h del STEMI pueden surgir taquicardia y fibrilación ventriculares sin arritmias premonitorias. La frecuencia con que surge fibrilación ventricular puede disminuir con la administración profiláctica de lidocaína intravenosa. No obstante, esta práctica no ha reducido la mortalidad global por STEMI. De hecho, la lidocaína, además de causar posibles complicaciones extracardiacas, puede predisponer a un riesgo excesivo de bradicardia y asistolia. Por tales razones y con el tratamiento más temprano de la isquemia activa, el uso más frecuente de β-bloqueadores y los buenos resultados casi invariables de la cardioversión o la desfibrilación eléctrica, *ya no se recomienda* utilizar de forma sistemática los antiarrítmicos con fin profiláctico.

La taquicardia ventricular sostenida, tolerada de modo adecuado en su aspecto hemodinámico, debe tratarse con un régimen intravenoso de amiodarona (bolo de 150 mg en 10 min, seguido de infusión continua de 1.0 mg/min durante 6 h, para continuar con 0.5 mg/min). Un régimen alternativo, aunque menos deseable, es con procainamida (bolo de 15 mg/kg en 20-30 min, infusión posterior a ritmo de 1-4 mg/min). Si con las medidas anteriores no cesa de inmediato el trastorno se recurre a la cardioversión eléctrica **(cap. 241)**. Se utiliza de inmediato una descarga no sincronizada de 200-300 J (forma de onda monofásica; casi 50% de estas energías con formas de ondas bifásicas) en personas que muestran fibrilación ventricular o cuando la taquicardia ventricular causa deterioro hemodinámico. La taquicardia o la fibrilación ventricular que no desaparecen con el electrochoque quizá presenten mayor respuesta después de tratar al paciente con adrenalina (1 mg por vía IV o 10 mL de una solución a 1:10 000 por vía intracardiaca) o amiodarona (administración rápida de 75-150 mg).

A veces en personas con STEMI surgen arritmias ventriculares que comprenden la forma poco común de taquicardia ventricular en *torsade des pointes* **(caps. 247 y 249)**, a causa de otros problemas simultáneos (como hipoxia, hipopotasemia u otros trastornos de electrólitos) o por los efectos tóxicos de algún fármaco que reciba el paciente (como digoxina o quinidina). Siempre se investigarán las posibles causas secundarias de este tipo.

Pese al aumento en la mortalidad hospitalaria, la supervivencia a largo plazo es satisfactoria en pacientes que sobreviven al alta hospitalaria después de fibrilación ventricular *primaria*, es decir, fibrilación ventricular que constituye una reacción primaria a la isquemia aguda en las primeras 48 h y que no conlleva factores predisponentes como CHF, choque, bloqueo de rama del haz de His o aneurisma ventricular. Tal resultado difiere notablemente del mal pronóstico en sujetos que terminan por mostrar fibrilación ventricular que es *consecuencia* de un fallo grave de bomba. En individuos que presentan taquicardia o fibrilación ventricular en etapa tardía de su evolución hospitalaria (después de las primeras 48 h), la mortalidad aumenta tanto en los estudios de vigilancia hospitalarios como en los estudios a largo plazo. En tales sujetos debe considerarse la realización de estudios electrofisiológicos y la implantación de un cardioconvertidor/desfibrilador (ICD) **(cap. 247)**. Un aspecto más difícil es la prevención de la muerte cardiaca repentina por fibrilación ventricular tardía después de STEMI en individuos que no presentaron taquiarritmias ventriculares sostenidas durante la primera hospitalización. La **figura 269-5** es un algoritmo para la selección de enfermos en quienes está justificada la implantación profiláctica de un cardioconvertidor/desfibrilador.

Ritmo idioventricular acelerado El AIVR (*accelerated idioventricular rhythm*, "taquicardia ventricular lenta"), un ritmo ventricular con una frecuencia de 60-100 lpm, a menudo ocurre de forma transitoria durante el tratamiento fibrinolítico en el momento de la reperfusión. Por lo general, el AIVR, ya sea que se relacione con el tratamiento fibrinolítico o se presente de forma espontánea, es benigno y no pronostica el desarrollo de la taquicardia ventricular típica. Muchos episodios de AIVR no necesitan tratamiento si se vigila con gran cuidado al enfermo, porque muy pocas veces el cuadro degenera en una arritmia más grave.

Arritmias supraventriculares La más común de éstas es la taquicardia sinusal; si surge por otra causa (como anemia, fiebre, insuficiencia cardiaca o algún trastorno metabólico) se trata en primer lugar el problema subyacente. No obstante, si proviniese de hiperestimulación simpática (p. ej., como parte de un estado hiperdinámico), está indicado el uso de un β-bloqueador. Otras arritmias frecuentes en este grupo son el flúter y la fibrilación auriculares, que suelen resultar de insuficiencia del LV. Por lo general, la digoxina es el fármaco más indicado para tratar las arritmias supraventriculares en caso de existir insuficiencia cardiaca; de no existir esta última, otros fármacos útiles para controlar la frecuencia ventricular son los β-bloqueadores, el verapamilo o el diltiazem, que también son útiles para controlar la isquemia. Si persiste por más de 2 h el ritmo anormal con una frecuencia ventricular >120 lpm o si la taquicardia induce la aparición de insuficiencia cardiaca, estado de choque o isquemia (manifestada por dolor recurrente o cambios ECG), se utiliza un choque eléctrico sincronizado (100-200 J, forma de onda monofásica).

Los ritmos acelerados de la unión tienen diversas causas, pero pueden aparecer en sujetos con infarto inferoposterior. Es necesario descartar la sobredosificación digitálica. En algunos individuos con deterioro muy gra-

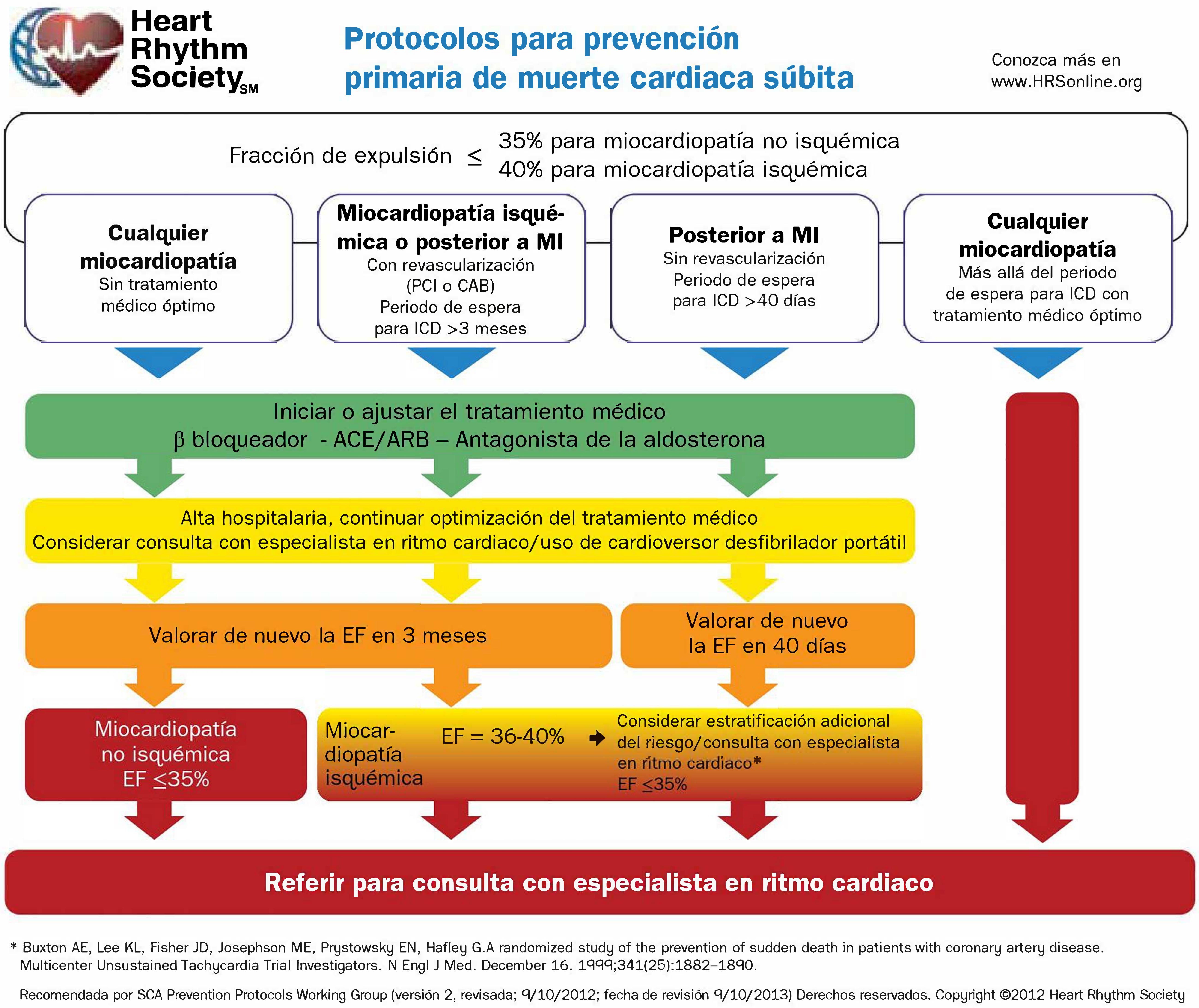


FIGURA 269-5 Algoritmo para valorar la necesidad de implantar un cardioconvertidor/desfibrilador. El tratamiento apropiado se elige con base en la medición de la fracción de expulsión ventricular izquierda, el tiempo después del infarto y en la realización o no de la revascularización. *(Reproducida a partir de los datos de www.hrsonline.org.)*

ve de la función del LV, si se pierde la sístole auricular perfectamente cronometrada, disminuye en grado extraordinario el gasto cardiaco. En tales casos conviene la electroestimulación auricular derecha o del seno coronario.

Bradicardia sinusal El tratamiento de la bradicardia sinusal está indicado en caso de que el deterioro hemodinámico sea consecuencia del enlentecimiento del ritmo cardiaco. La atropina es el fármaco cardioacelerador más útil; se administra, al inicio, por vía intravenosa en dosis de 0.5 mg. Si la frecuencia es de <50 a 60 lpm pueden administrarse dosis adicionales de 0.2 mg hasta un total de 2.0 mg. La bradicardia que persiste a pesar del uso de atropina (<40 lpm) puede tratarse con electroestimulación (marcapasos). Es importante no usar isoproterenol.

Trastornos de la conducción auriculoventricular e intraventricular (Cap. 239) La tasa de mortalidad hospitalaria y la observada después del alta en personas con bloqueo auriculoventricular (AV, *atrioventricular*) completo que surge junto con infarto anterior, es notablemente mayor que la de individuos que terminan por mostrar bloqueo AV con infarto inferior. Tal diferencia depende del hecho de que el bloqueo cardiaco en este último tipo de infarto suele ser consecuencia de la hipertonía vagal, de la liberación de adenosina o de ambos factores; por consiguiente, es transitorio. En el infarto de la pared anterior, el bloqueo por lo común depende de la disfunción isquémica del sistema de conducción, que suele acompañar a la necrosis extensa del miocardio.

Un marcapasos temporal constituye un medio eficaz de aumentar la frecuencia cardiaca de personas con bradicardia causada por bloqueo AV. Sin embargo, este aumento puede tener sólo escasa trascendencia en el pronóstico de pacientes con infarto de la pared anterior y bloqueo cardiaco completo, en quienes el gran tamaño del infarto constituye el factor determinante en el pronóstico y los resultados, aunque debe realizarse si mejora la hemodinámica. El marcapasos externo parece ser beneficioso en individuos con infarto inferoposterior que tienen bloqueo completo vinculado con insuficiencia cardiaca, hipotensión, bradicardia marcada o notable actividad ectópica ventricular. Un subgrupo de estos pacientes, los que muestran infarto del RV, prácticamente no responde a la estimulación eléctrica de dicho ventrículo porque han perdido la contribución auricular al llenado ventricular. Dichos pacientes pueden requerir electroestimulación secuencial de doble cavidad (auriculoventricular).

Los electrodos externos no invasivos del marcapasos deben colocarse en una modalidad "a demanda" en el caso de individuos con bradicardia sinusal (<50 lpm) que no mejoran con la farmacoterapia; en el bloqueo AV de segundo grado Mobitz II; en el bloqueo de tercer grado o en el bloqueo bifascicular del haz de His (es decir, bloqueo de la rama derecha, además de bloqueo del fascículo anterior izquierdo). Los estudios retrospectivos han sugerido que el marcapasos permanente puede disminuir el riesgo de muerte súbita por bradiarritmias en el paciente ocasional que termina por mostrar una combinación de bloqueos bifascicular permanente y de tercer grado transitorio durante la fase aguda del infarto del miocardio.

OTRAS COMPLICACIONES

Dolor torácico recurrente La isquemia recidivante o persistente suele orientar por anticipado respecto a la extensión del infarto original o la aparición de un nuevo infarto en una zona nueva del miocardio; casi triplica la tasa de mortalidad después de STEMI; por esa razón, se envía a todo individuo con tales síntomas para la realización de arteriografía coronaria inmediata y revascularización mecánica. Una alternativa en vez de la revascularización temprana es la administración de un fibrinolítico.

Pericarditis (Cap. 265) En individuos con STEMI que afecta el epicardio, es común detectar frotes pericárdicos y/o dolor pericárdico. Tal complicación puede tratarse con 650 mg de ácido acetilsalicílico, cuatro veces al día. Es importante diagnosticar con precisión el dolor torácico de la pericarditis, porque si no se identifica puede originar el diagnóstico erróneo de dolor isquémico recurrente o extensión del infarto y como consecuencia, indicar el uso inapropiado de anticoagulantes, nitratos, β-bloqueadores o de una arteriografía coronaria. Cuando aparece, pueden ser útiles las quejas de dolor irradiado a uno u otro músculos trapecios, típico de la pericarditis, y que rara vez se presenta con el dolor isquémico. Los anticoa-

gulantes pueden causar taponamiento en presencia de pericarditis aguda (se manifiesta por dolor o roce persistente); por consiguiente no deben utilizarse, a menos que exista una indicación de gran peso.

Tromboembolia La tromboembolia clínicamente manifiesta complica el STEMI en casi 10% de los casos, pero se identifican lesiones embólicas en 20% de las necropsias, lo cual sugiere que tal trastorno suele ser asintomático. Se considera que la tromboembolia es causa importante que contribuye a la muerte en 25% de sujetos con STEMI que fallece después de ser hospitalizados. Los émbolos arteriales nacen de trombos murales en el LV, en tanto que muchos de los trombos pulmonares surgen en las venas de las extremidades inferiores.

De forma típica, la tromboembolia surge junto con grandes infartos (en particular los anteriores), CHF y trombo en LV detectado por ecocardiografía. La incidencia de embolia arterial por un trombo del ventrículo infartado es baja, pero real. Por medio de ecocardiografía bidimensional se identifican trombos en el LV en cerca de 33% de los sujetos con infarto de la pared anterior, pero tal hallazgo ocurre con menor frecuencia en casos de infarto inferior o posterior. El cuadro inicial de la embolia arterial suele ser el de una complicación importante como la hemiparesia cuando hay afección de la circulación cerebral, o hipertensión si hay deterioro de la perfusión renal. Si se ha demostrado claramente la presencia de un trombo en estudios ecocardiográficos o por otras técnicas o cuando se identifica una gran zona disquinética mural regional, incluso en ausencia de un trombo mural detectable, se inicia el uso de anticoagulantes de acción sistémica (si no hay contraindicaciones) porque la incidencia de complicaciones embólicas disminuye de manera extraordinaria con las medidas terapéuticas mencionadas. Se desconoce la duración apropiada de tal tratamiento, pero quizá sea prudente por tres a seis meses.

Aneurisma en ventrículo izquierdo A menudo se usa el término *aneurisma ventricular* para describir la *disquinesia* o movimiento paradójico, expansivo y local de la pared del miocardio. El miocardio ventricular normofuncionante debe acortarse más para conservar el volumen sistólico y el gasto cardiaco en individuos con un aneurisma ventricular; si no lo hace, disminuye la función ventricular global. Los aneurismas verdaderos están compuestos de tejido cicatrizal y no predisponen ni se asocian a rotura cardiaca.

Las complicaciones de un aneurisma en el LV suelen manifestarse semanas o meses después de un STEMI; comprenden por lo regular CHF, embolia arterial y arritmias ventriculares. Los aneurismas apicales son los más comunes y pueden detectarse con facilidad en la exploración clínica. El signo físico de máximo valor es un impulso apical doble, difuso o desplazado. Los aneurismas ventriculares se identifican con facilidad en la ecocardiografía bidimensional, que también puede señalar la presencia de un trombo mural dentro del aneurisma.

En raras ocasiones, la rotura del miocardio puede ser contenida por una zona local de pericardio, junto con un trombo organizado y un hematoma. Con el paso del tiempo, dicho *pseudoaneurisma* se agranda y conserva la comunicación con la cavidad del LV a través de un cuello estrecho. Un pseudoaneurisma a menudo se rompe de forma espontánea, por lo que debe repararse quirúrgicamente, si se identifica.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS DESPUÉS DE INFARTO Y TRATAMIENTO

Se han identificado muchos factores clínicos que conllevan un incremento del riesgo cardiovascular después de la recuperación inicial de un STEMI. Algunos de los factores más importantes en ese sentido incluyen isquemia persistente (espontánea o provocada), disminución de la fracción de expulsión de LV (<40%), estertores por encima de las bases de los pulmones identificados en la exploración física o congestión en los campos pulmonares en las radiografías de tórax, así como arritmias ventriculares sintomáticas. Otras manifestaciones que conllevan un mayor riesgo son haber sufrido un infarto del miocardio, tener >75 años, diabetes mellitus, taquicardia sinusal prolongada, hipotensión, cambios del segmento ST en reposo sin angina ("isquemia silente"), ECG anormal con señales promedio, no revascularización de arteria coronaria ocluida (si se efectúa angiografía) y bloqueo cardiaco avanzado y persistente, o una nueva anomalía de conducción intraventricular en el trazo ECG. El tratamiento se individualiza según la importancia relativa que tenga el riesgo o los riesgos existentes.

El objetivo de evitar nuevos infartos y la muerte después que la persona se ha recuperado de un STEMI, ha sido punto de partida de estrategias para valorar los riesgos después del infarto. En pacientes estables, puede realizarse la prueba de esfuerzo con ejercicio submáximo antes de dar de alta al enfermo, para detectar isquemia residual y ectopia ventricular, y proporcionar al enfermo guías para ejercitarse en el periodo de recuperación inmediata. Como otra posibilidad o como elemento adicional, cuatro a seis semanas después del infarto puede realizarse una prueba de esfuerzo con ejercicio máximo (limitada por síntomas). La valoración de la función del ventrículo izquierdo por lo común también está justificada. La identificación de una disminución de la fracción de expulsión del LV por medio de ecocardiografía o ventriculografía con radionúclidos permite identificar a individuos que deben recibir fármacos para inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se considera el riesgo elevado de que reaparezca infarto del miocardio o que el paciente muera de una arritmia (fig. 269-5) en todo sujeto en quien se indujo angina con cargas relativamente pequeñas, en algunos con un gran defecto reversible en estudios de imagen de perfusión o disminución de la fracción de expulsión, en los que tienen isquemia demostrable y en aquellos en quienes el ejercicio desencadena arritmias ventriculares sintomáticas. En esos pacientes se recomienda realizar cateterismo cardiaco con angiografía coronaria, valoración electrofisiológica invasiva corporal o ambas técnicas.

Las pruebas ergométricas también son útiles para elaborar una prescripción individualizada de ejercicio, que puede ser mucho más intenso en individuos que lo toleran sin que aparezca alguno de los signos adversos mencionados. Además, la prueba de esfuerzo antes de dar de alta al paciente puede brindar beneficio psicológico importante y reforzar la confianza al demostrar una tolerancia razonable al ejercicio.

En muchos hospitales se inicia un programa de rehabilitación cardiovascular con ejercicio progresivo y se continúa una vez que el enfermo está en su casa. En circunstancias óptimas, los programas de ese tipo deberían incluir un componente educativo que informara a los pacientes acerca de aspectos de su enfermedad y de los factores de riesgo.

La hospitalización usual en un caso de STEMI no complicado es alrededor de tres a cinco días. El paciente puede pasar el resto de la convalecencia en su domicilio. En las dos primeras semanas habrá que instarlo a que incremente su actividad caminando por casa y al aire libre, si el clima lo permite. En dicho periodo puede reanudar sus actividades sexuales normales. Después de dos semanas, el médico debe regular la actividad del paciente con base en la tolerancia al ejercicio. Casi todos los enfermos podrán reanudar sus labores en un plazo de dos a cuatro semanas.

PROFILAXIS SECUNDARIA

Algunas medidas preventivas secundarias son las que, por lo menos en parte, han disminuido las tasas de mortalidad y morbilidad a largo plazo después de STEMI. La administración prolongada de un antiagregante plaquetario (por lo común ácido acetilsalicílico) después de STEMI se relaciona con reducción de 25% de riesgo de infarto recurrente, apoplejía o mortalidad cardiovascular (36 acontecimientos menos por cada 1 000 pacientes tratados). Otro antiagregante plaquetario que puede utilizarse para la prevención secundaria en quienes no toleran el ácido acetilsalicílico es el clopidogrel (75 mg diarios, por VO). Los individuos con insuficiencia cardiaca clínicamente manifiesta, los que muestran disminución moderada de la fracción de expulsión global o quienes tienen una gran disquinesia regional, deben utilizar por tiempo indefinido inhibidores de la ACE o ARB y en pacientes apropiados, antagonista de aldosterona, para evitar el retraso en el remodelado ventricular y que reaparezca la isquemia.

El empleo sistemático de β-bloqueadores por vía oral al menos durante dos años después de STEMI, está respaldado por los resultados de estudios en que los testigos recibieron placebo y que fueron realizados de forma adecuada.

Las pruebas sugieren que la warfarina disminuye el riesgo de muerte tardía y la incidencia de nuevos infartos después de STEMI. La mayoría de los médicos receta de manera regular ácido acetilsalicílico en todo individuo sin contraindicaciones y añade warfarina para aquellos con mayor riesgo embólico (véase antes "Tromboembolia"). Algunas investigaciones sugieren que en pacientes <75 años una dosis pequeña de ácido acetilsalicílico (75-81 mg/día), en combinación con warfarina, administrada para obtener un INR >2.0, es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo para evitar el infarto del miocardio recurrente y la apoplejía embólica. No obstante, dicha combinación de antitrombóticos tiene poca aceptación clínica, por el mayor riesgo de hemorragia y porque muy a menudo el paciente abandona el uso de warfarina. Surge un mayor riesgo de hemorragia cuando se agrega warfarina al tratamiento doble antiagregante **(cap. 267)**. Sin embargo, el individuo en quien se ha implantado una endoprótesis y tiene alguna indicación para el uso de anticoagulantes, debe recibir el tratamiento doble antiagregante en combinación con warfarina, así como un inhibidor de la bomba de protones para reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal; se miden de forma regular las concentraciones de hemoglobina

y se realiza prueba de detección de sangre en heces durante el tiempo en que reciban combinación de antitrombóticos.

Por último, se informa al paciente los factores de riesgo de la *aterosclerosis* **(cap. 232)** y, cuando sea posible, modificarlos positivamente.

LECTURAS ADICIONALES

Al-Khatib SM *et al.*: Defibrillators: Selecting the right device for the right patient. Circulation 134:1390, 2016.

Claeys MJ: Is primary percutaneous coronary intervention still the superior reperfusion strategy? JAMA Intern Med 175:216, 2015.

Hollander JE *et al.*: State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes. Circulation 134:547, 2016.

Kidambi A, Plein S: Risk stratification in acute myocardial infarction with multiparametric cardiac magnetic resonance imaging: Getting to the core of the matter. Eur Heart J 37:1060, 2016.

Levine GN *et al.*: 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation 133:1135, 2016.

Mannsverk J *et al.*: Trends in modifiable risk factors are associated with declining incidence of hospitalized and nonhospitalized acute coronary heart disease in a population. Circulation 133:7, 2016.

Montecucco F *et al.*: Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: Novel mechanisms and treatments. Eur Heart J 37:1268, 2016.

Mozaffarian D *et al.*: Heart disease and stroke statistics—2016 update: A report from the American Heart Association. Circulation 133:e3, 2016.

Sugiyama T *et al.*: Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011. JAMA 4:e001445, 2015.

270 Intervenciones coronarias percutáneas y otros métodos intervencionistas

David P. Faxon, Deepak L. Bhatt

En 1977, Andreas Gruentzig practicó por primera vez la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) como alternativa de la cirugía de derivación coronaria. En 1964, Charles Dotter demostró originalmente el concepto de dilatación percutánea de los vasos periféricos. La creación de un catéter fino con globo inelástico por parte de Gruentzig permitió ampliar la técnica y usarla en vasos periféricos y coronarios de menor calibre. La experiencia inicial con vasos coronarios se circunscribió a las coronariopatías de un solo vaso y a lesiones proximales discretas debido a las limitaciones técnicas del equipo. Los progresos de la tecnología y una mayor experiencia por parte del operador permitieron que el procedimiento se utilizara cada vez con más frecuencia en pacientes con lesiones más complejas y afectación de varias coronarias. Uno de los grandes progresos en este terreno fue la introducción de endoprótesis coronarias en 1994. Estos dispositivos redujeron las complicaciones agudas y disminuyeron 50% los problemas considerables de la trombosis aguda y la estenosis recidivante tardía (o recurrencia de la estenosis). Hubo una disminución todavía mayor en la frecuencia de estenosis con la introducción de endoprótesis farmacoactivas, en 2003. Estas endoprótesis liberan fármacos antiproliferativos poco a poco directamente en la placa durante unos cuantos meses. La intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*) es el procedimiento más frecuente de revascularización que se realiza en Estados Unidos; la frecuencia con que se practica es más del doble de la frecuencia de la cirugía de derivación arterial coronaria: casi 900 000 pacientes al año.

La cardiología intervencionista es una disciplina separada de la cardiología; para obtener la certificación se necesita que el candidato destine un año como residente de cardiología intervencionista después de tres años como residente en cardiología general. La disciplina también se amplió para incluir intervenciones de cardiopatías estructurales, incluido el tratamiento de la cardiopatía congénita y la cardiopatía valvular; también incluye intervenciones para tratar enfermedades vasculares periféricas, como las lesiones ateroscleróticas de las circulaciones carotídea, renal, aórtica y periférica, arteriales y venosas.

TÉCNICA

El procedimiento inicial se realiza de una forma similar a como se practica el cateterismo cardiaco con fin diagnóstico **(cap. 237)**. El acceso arterial se logra a través de la arteria femoral o radial. Para evitar las complicaciones trombóticas durante el procedimiento, los pacientes en los que se anticipa la necesidad de angioplastia reciben ácido acetilsalicílico (325 mg), también pueden recibir un inhibidor plaquetario P2Y12, como clopidogrel (dosis inicial 600 mg), prasugrel (dosis inicial 60 mg) o ticagrelor (dosis inicial 180 mg) antes del procedimientos. Cangrelor, un inhibidor P2Y12 por vía intravenosa (IV), está aprobado para uso en pacientes que no recibieron un fármaco oral antes del procedimiento. Durante el procedimiento se logra la anticoagulación por administración de heparina no fraccionada, enoxaparina (heparina de bajo peso molecular) o bivalirudina (inhibidor directo de trombina). En pacientes con infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*) con elevación del segmento ST, síndrome coronario agudo de alto riesgo o un trombo grande en la arteria coronaria, también puede administrarse por vía IV un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab, tirofibán o eptifibatida), aunque el cangrelor puede tener la misma efectividad con menor riesgo hemorrágico.

Una vez que se coloca una vaina introductora en la arteria se utilizan catéteres guía preformados para canular de manera selectiva el nacimiento de las arterias coronarias. A través del catéter de orientación se introduce una guía flexible controlable hasta el interior de la arteria coronaria bajo control fluoroscópico; en este punto se avanza a través de la zona estenótica y en la porción del vaso que sigue. En ese momento, la guía actúa como un "riel" sobre el cual se introducirán globos de angioplastia, endoprótesis u otros dispositivos terapéuticos para ensanchar el segmento estenosado de la arteria coronaria . Esta última por lo común se dilata con un catéter de globo, para después colocar una endoprótesis. Los catéteres y la vaina introductora se retiran y la arteria se comprime de manera manual, o en el caso del acceso radial se usa un manguito inflable. También puede usarse uno de varios dispositivos para cierre arterial femoral a fin de lograr la hemostasia. La PCI se realiza con anestesia local y sedación leve, razón por la cual la hospitalización es corta (un día) o menos.

La angioplastia actúa distendiendo la arteria y alejando la placa aterosclerótica de la luz del vaso, aumentando el tamaño de todo el vaso **(figs. 270-1 y 270-2)**. El método rara vez ocasiona embolización del material aterosclerótico. A causa de los elementos inelásticos de la placa, la distensión del vaso por parte del globo origina pequeñas disecciones localizadas que sobresalen en el interior y que pudieran ser nidos para la formación aguda de trombos. Si las disecciones son muy intensas, posiblemente obstruyan la luz o induzcan una oclusión trombótica de la arteria (obstrucción aguda). El uso de endoprótesis ha evitado en gran medida dicha complicación al conservar los colgajos de disección contra la pared del vaso (fig. 270-1).

En la actualidad se utilizan las endoprótesis en >90% de las angioplastias coronarias. Las endoprótesis son mallas de alambre (casi siempre hechas de acero inoxidable u otros metales como cobalto-cromo o nitinol) que se comprimen sobre un globo de angioplastia desinflado. Al inflar el globo se agranda la endoprótesis hasta llegar al diámetro "normal" del vaso. Entonces, se desinfla el globo y se extrae; la endoprótesis se deja en el sitio a manera de andamiaje permanente que sostenga la arteria. Gracias al diseño de los puntales o pilares, los dispositivos son flexibles y permiten su introducción y paso por vasos coronarios enfermos y tortuosos. Las endoprótesis tienen la rigidez suficiente para impedir que el vaso sanguíneo recupere su forma; han mejorado de modo notable las cifras de buenos resultados y, como consecuencia, la inocuidad del método.

Las endoprótesis farmacoactivas mejoran la eficacia de la PCI. A la estructura metálica se agregó un fármaco antiproliferativo, gracias a una fina capa de polímero. El fármaco antiproliferativo es liberado por la endoprótesis los 1-3 meses, o más, siguientes a la colocación. Las endoprótesis con esta variante disminuyen la tasa de reestenosis clínica un 50%, al gra-

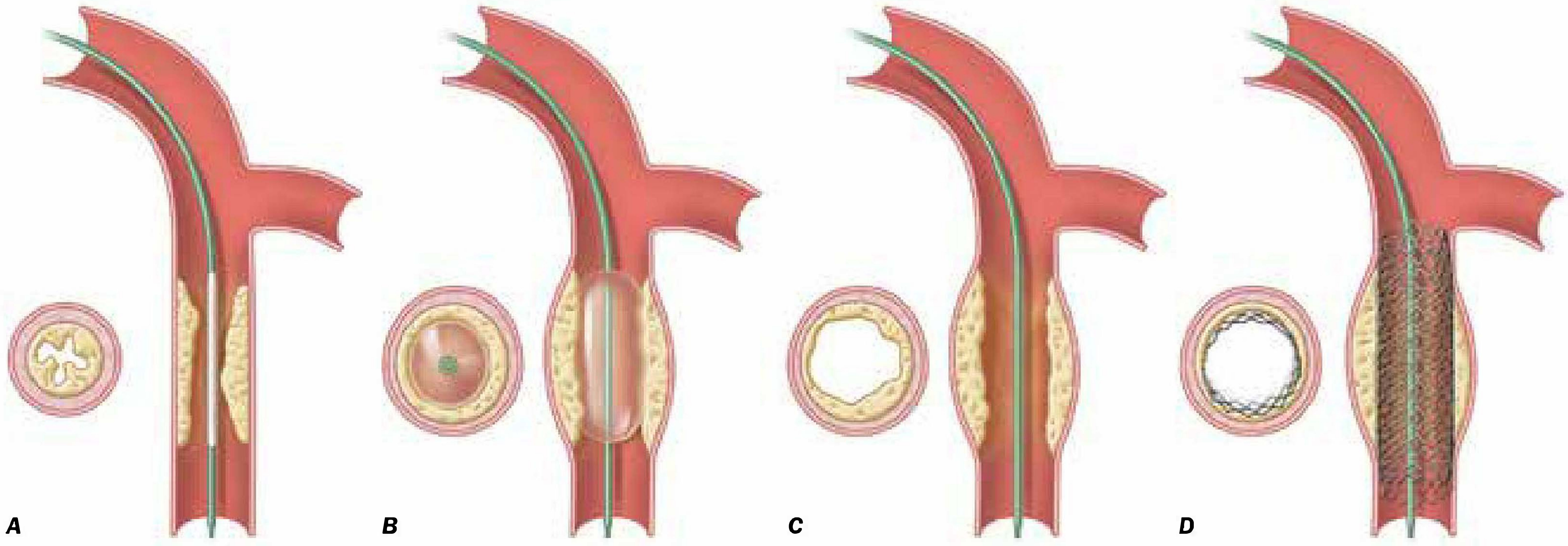


FIGURA 270-1 Esquema de los mecanismos primarios por los que actúa la angioplastia con globo y las endoprótesis. ***A.*** El operador coloca el catéter de angioplastia con globo en la zona estenótica, sobre una guía y bajo orientación fluoroscópica. ***B.*** El globo se infla y ocluye temporalmente el vaso. ***C.*** El diámetro interno se ensancha más bien al distender el vaso y ello ocasiona pequeñas disecciones de la neoíntima. ***D.*** La endoprótesis ajustada sobre un globo desinflado se coloca en la lesión y se comprime contra la pared, al inflar el globo (no se muestra). El operador desinfla el globo y lo extrae de modo que queda permanentemente la endoprótesis contra la pared y actúa a manera de andamiaje para conservar las disecciones contra la pared y evitar que el vaso recupere su forma original. *(Adaptada de EJ Topol: Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2002.)*

do de que en el caso de lesiones no complicadas, la reestenosis sintomática se produce sólo en 5-10% de los pacientes, lo que favoreció la rápida aceptación de estos dispositivos; en la actualidad 80-90% de todas las endoprótesis que se implantan son farmacoactivas. Los dispositivos de la primera generación estaban recubiertos con sirolimús o paclitaxel. Las endoprótesis de segunda generación farmacoactivas utilizan productos nuevos como everolimús, biolimús y zotarolimús. Al parecer, dichas endoprótesis farmacoactivas son más eficaces y generan menos complicaciones (como serían las trombosis prematuras o tardías del dispositivo) que las de primera generación; en consecuencia, han sustituido a estas últimas. Teóricamente, los polímeros biodegradables utilizados para fijar los fármacos a las endoprótesis pueden ser mejores que los polímeros permanentes para evitar la trombosis tardía de la endoprótesis. Además, la endoprótesis con entramado vascular biodegradable (BVS, *biodegradable vascular scaffold*) de everolimús, según investigaciones, ha demostrado ser razonablemente segura con degradación gradual en el curso de años y mejoría de la función de los vasos. Hay otras endoprótesis bioabsorbibles en investigación. Los globos cubiertos con fármacos tienen un fármaco antiproliferarivo que también reduce la estenosis recidivante y se usan sobre todo para tratar la estenosis recurrente en la endoprótesis.

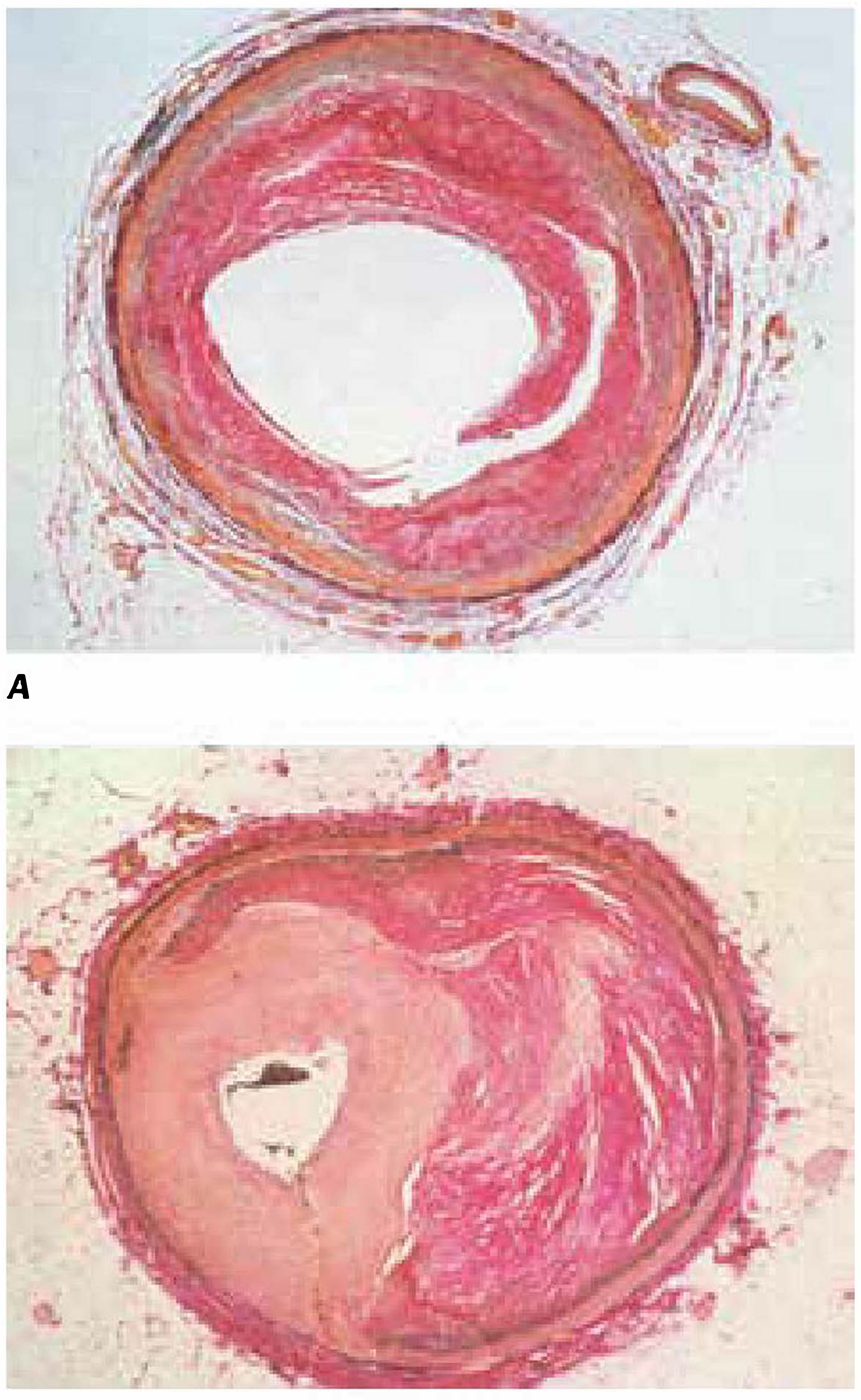


FIGURA 270-2 Imagen histopatológica de los efectos inmediatos de la angioplastia con globo, con disección de la íntima y distensión del vaso (*A*) y un ejemplo de hiperplasia de neoíntima y reestenosis, en que se advierte de nuevo el angostamiento del vaso (***B***). *(Imagen A de M Ueda et al.: Eur Heart J 12:937, 1991; con autorización. Imagen B de CE Essen et al.: Br Heart J 49:393, 1983; con autorización.)*

Otros dispositivos intervencionistas incluyen los de aterectomía y los catéteres de trombectomía. El diseño de todos ellos se orienta a extraer la placa aterosclerótica o el trombo y se usan junto con la dilatación con globo y la colocación de la endoprótesis. El procedimiento complementario más usado es la aterectomía rotacional y tiene como modelo el taladro del odontólogo, con fresas pequeñas redondas de 1.25-2.5 mm en el extremo de una guía flexible de alambre. El dispositivo se introduce sobre la guía hasta el sitio de la estenosis para que se desprenda el material aterosclerótico. Las partículas de este último tienen ≤25 μm y por ello pasan por la microcirculación coronaria y rara vez causan problemas. El dispositivo es particularmente útil en placas muy calcificadas que se resisten a la dilatación con globo. Ante los progresos actuales en endoprótesis pocas veces se utiliza la aterectomía rotacional. La aterectomía orbitaria es una nueva técnica para lesiones calcificadas que también depende de una fresa giratoria. Los catéteres de aterectomía direccional que rebanan y retiran la placa ya no se usan en las coronarias, pero sí en la enfermedad arterial periférica. En el MI agudo con elevación de ST se usan catéteres especializados sin globo para aspirar el trombo a fin de prevenir la embolización por el vaso coronario y mejorar el flujo sanguíneo antes de la angioplastia y la colocación de la endoprótesis. Los estudios actuales sugieren que la aspiración del trombo por el catéter manual no debe usarse de manera habitual, pero en ciertos casos de trombos voluminosos puede mejorar el flujo sanguíneo en la PCI primaria.

La PCI en el caso de lesiones degeneradas en el injerto de vena safena, ha ocasionado una incidencia significativa de embolización distal del material aterosclerótico, a diferencia de PCI de la vasculopatía nativa. En tal situación, el uso de algunos dispositivos de protección distal disminuye de forma significativa la frecuencia de embolización y de MI. La mayoría de los dispositivos funcionan por medio de un filtro colapsable de alambre en el extremo de una guía que se expande en la zona distal del vaso antes de la PCI. Si se desalojan restos ateroscleróticos, la canastilla capta el material y, al finalizar la PCI, se desplaza la canastilla al interior de un catéter de expulsión para extraer de forma segura ese material de desecho.

ÉXITO Y COMPLICACIONES

En 95-99% de los pacientes, el procedimiento tiene éxito (angiográfico), definido como la disminución de la estenosis a un estrechamiento del diámetro menor del 20%. El porcentaje de éxito es menor en individuos con vasos tortuosos, finos o calcificados, o con oclusiones totales crónicas. Las

oclusiones totales crónicas tienen las menores tasas de éxito y su recanalización es mucho mejor si la oclusión es reciente (menos de tres meses) o si hay rasgos anatómicos favorables. Las mejoras en el equipo y las técnicas anterógradas y retrógradas complejas han aumentado las tasas de éxito de recanalización de las oclusiones totales crónicas hasta 70 u 80%.

Las complicaciones graves son raras; incluyen una mortalidad de 0.1-0.3% en caso de intervenciones programadas; un gran MI en <3% e ictus en <0.1% de los casos. Las personas que tienen más de 65 años, sometidas a un procedimiento de urgencia absoluta o relativa, con nefropatía crónica, MI con elevación del segmento ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) o en estado de choque, muestran un riesgo significativamente mayor. Los sistemas de puntuación permiten calcular el riesgo del procedimiento. El infarto del miocardio durante la PCI puede ocurrir por múltiples razones, incluido un trombo agudo oclusivo, disección coronaria grave, embolización de un trombo o de material aterosclerótico o cierre de un vaso colateral en el sitio de la angioplastia o de la colocación de la endoprótesis. Muchos infartos son pequeños y se detectan sólo por un aumento de las concentraciones de creatina fosfocinasa (CPK, *creatine phosphokinase*) o de troponina después de realizada la técnica. Sólo los casos en que hay notables incrementos de dichas enzimas (aumento más de cinco veces que el límite superior de lo normal) se acompañan de un pronóstico menos favorable a largo plazo. Las endoprótesis coronarias han evitado en gran medida las disecciones coronarias gracias al efecto de andamiaje del dispositivo.

Todos los tipos de endoprótesis son proclives a la trombosis (1-3%), ya sea aguda (<24 h) o subaguda (1-30 días), lo cual puede disminuirse con una mayor atención en el despliegue inicial completo de la endoprótesis y el uso de tratamiento antiplaquetario doble (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) (ácido acetilsalicílico más un bloqueador del receptor plaquetario $P2Y_{12}$ [clopidogrel, prasugrel o ticagrelor]). Las trombosis tardías (30 días a un año) y muy tardías del dispositivo (>1 año), surgen muy pocas veces con las endoprótesis, pero son un poco más frecuentes con las endoprótesis farmacoactivas de primera generación; en esos casos se necesita DAPT durante un año o más. El uso de endoprótesis de segunda generación se acompaña de tasas menores de trombosis tardía y muy tardía del dispositivo y es recomendable que el DAPT dure menos (seis meses). La interrupción prematura del DAPT, sobre todo en el primer mes de la colocación de la endoprótesis, se acompaña de un incremento considerable del riesgo de trombosis del dispositivo (de tres a nueve veces mayor). La trombosis de la endoprótesis culmina en la muerte en 10-20% de los casos y en MI en 30-70% de los pacientes. La cirugía electiva que requiera suspensión del tratamiento antiplaquetario después de implantar una endoprótesis farmacoactiva debe posponerse hasta después de tres meses, de preferencia seis meses, si es posible.

La estenosis recurrente, o estrechamiento recidivante de la estenosis coronaria dilatada, es la complicación más frecuente de la angioplastia; ocurre en el primer año en 20-50% de los pacientes sometidos solamente a angioplastia con globo, en 10-30% de los que se tratan con endoprótesis metálicas sin revestimiento y en 5-15% de aquellos en los que se colocan endoprótesis liberadoras de fármaco. El hecho de que la colocación de la endoprótesis permita contar inmediatamente con un área luminal mayor que con la sola angioplastia con globo, reduce la incidencia de reestenosis futuras. Las endoprótesis farmacoactivas disminuyen todavía más la reestenosis, al disminuir la proliferación excesiva de la neoíntima sobre ellas. Si no se presenta la nueva estenosis, los resultados a largo plazo son excelentes **(fig. 270-3)**. La reestenosis clínica se identifica por la reaparición de la angina o de los síntomas en término de doce meses de colocada la endoprótesis. Con menor frecuencia, los individuos con reestenosis presentan MI sin elevación del segmento ST (NSTEMI, *non-ST-segment myocardial infarction*) (10%) o con ella STEMI (2%). Es más probable que la trombosis muy tardía de la endoprótesis y la reestenosis después de un año se deban a neoaterosclerosis que a la hiperplasia de la íntima observada en el primer año. La reestenosis clínica obliga a confirmar la presencia de estenosis notable en el sitio de la anterior PCI. La *revascularización de la lesión de referencia* (TLR, *target lesion revascularization*) o *revascularización del vaso de referencia* (TVR, *target vessel revascularization*) se define como la reestenosis angiográfica con repetición de PCI o cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG, *coronary artery bypass graft*). Por angiografía, la incidencia de reestenosis es significativamente mayor que la de reestenosis clínica (TLR o TVR), porque muchos enfermos tienen reestenosis poco intensa que no ocasiona reaparición de síntomas. Por lo regular, el tratamiento de la reestenosis clínica incluye repetir la PCI con dilatación con globo y colocación de endoprótesis farmacoactiva. Una vez que ha surgido la reestenosis aumenta el riesgo de una segunda reestenosis. Los factores de riesgo de estenosis recidivante son diabetes, infarto del miocardio, lesiones largas, vasos de diámetro pequeño y resultado subóptimo de la PCI inicial.

INDICACIONES

Las guías del *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) revisan de manera amplia las indicaciones para realizar PCI en personas con angina estable o inestable, NSTEMI y STEMI; conviene consultarlas para un comentario completo de las indicaciones. De forma somera, las dos indicaciones principales para la revascularización coronaria en sujetos con *angina crónica estable* **(cap. 267)** son: 1) mejorar los síntomas de angina en sujetos con un cuadro persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, y 2) disminuir los índices de mortalidad en sujetos con coronariopatía grave y extensa. En pacientes con angina estable que están bien controlados con tratamiento médico, los estudios como *Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation* (COURAGE) y *Bypass Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI 2D) mostraron que la revascularización inicial no conduce a mejores resultados (muerte o MI) y es seguro posponerla hasta que los síntomas se agraven o haya evidencia de isquemia grave en pruebas no invasivas. En los casos en que esté indicada la revascularización, la decisión de practicar PCI o CABG depende de diversos factores clínicos y anatómicos. El estudio *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery* (SYNTAX), comparó PCI con endoprótesis farmacoactivas con paclitaxel contra CAGB en 1 800 pacientes con enfermedad de tres vasos coronarios o enfermedad de la coronaria izquierda. No se detectó diferencia alguna en las cifras de muerte o MI al año, pero las cifras de revascularización repetida fueron mucho mayores en el grupo al que se colocó la endoprótesis (13.5 frente a 5.9%), en tanto que la cifra de apoplejía fue mayor en el grupo quirúrgico (2.2 frente a 0.6%). El criterio de valoración primario de muerte, infarto del miocardio, apoplejía o revascularización fue mucho mejor con CABG, sobre todo en aquellos con coronariopatía más extensa, como la enfermedad de tres vasos. Los resultados a cinco años confirman estos datos. En el estudio *Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease* (FREEDOM), con asignación al azar de 1 900 pacientes con diabetes y enfermedad de múltiples vasos, se observó que el criterio primarios de muerte, infarto del miocardio o apoplejía era significativamente menor con CABG que con PCI. Estudios

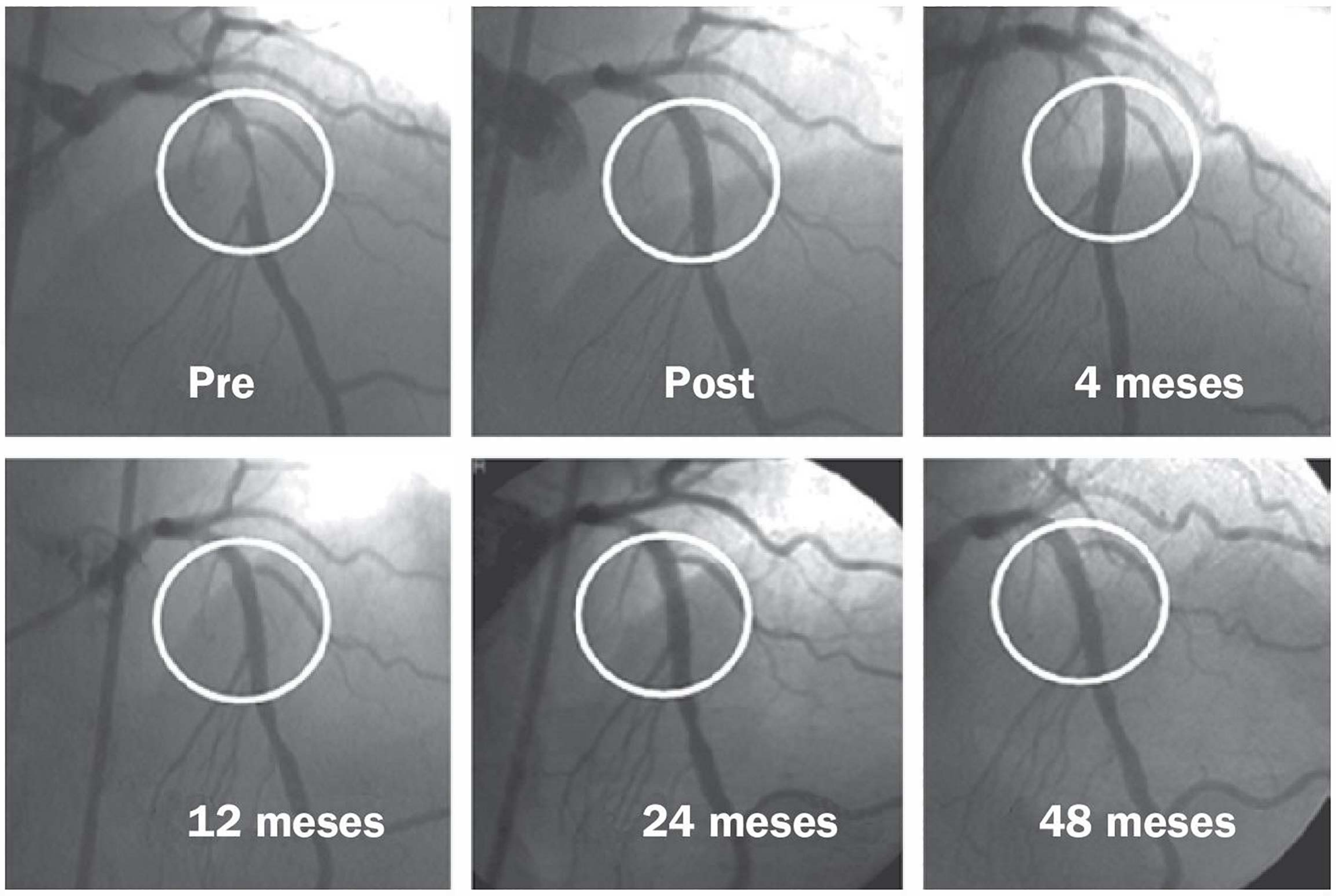


FIGURA 270-3 Resultados a largo plazo de uno de los primeros pacientes en recibir una endoprótesis farmacoactiva con sirolimús, en las primeras experiencias obtenidas en Sao Paulo. *(Con autorización de GW Stone, en D Baim [ed]: Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 7th ed, Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2006.)*

recientes que compararon la PCI con CABG mostraron resultados similares para personas con enfermedad menos extensa, pero un mejor resultado cuando la enfermedad coronaria es grave y extensa. Estos estudios refuerzan la utilidad de CABG para personas con la afectación más grave de la coronaria izquierda y de tres vasos, o diabetes. Los grados menores de enfermedad en múltiples vasos en pacientes con o sin diabetes tienen un resultado semejante con PCI, incluido el compromiso de la arteria principal izquierda con características angiográficas favorables.

La elección de PCI frente a CABG también depende de la anticipación de buenos resultados y de las posibles complicaciones de la PCI y de los riesgos de la CABG. En el caso de PCI, son decisivas las características anatómicas de las coronarias. Habrá que considerar el sitio de la lesión en el vaso (proximal o distal), el grado de tortuosidad y el calibre del vaso. Además, habrá que valorar las características propias de la lesión, incluidas el grado de la estenosis, la presencia de calcio, la longitud de la lesión y la presencia de trombos. La causa más frecuente para no practicar la PCI es que no sea tratable la lesión que, en opinión del médico, es el origen de los síntomas del paciente. Por lo general, esto se debe a la presencia de una oclusión total crónica (>3 meses de duración) con características desfavorables. La ACC/AHA ha elaborado una clasificación de lesiones para precisar la probabilidad de éxito o de fracaso de la PCI. Se han calificado como lesiones de tipo A aquellas en que se obtiene la cifra máxima de buenos resultados (p. ej., una lesión subtotal proximal no calcificada); se califican como lesiones de tipo C aquellas con la cifra mínima de buenos resultados o el índice máximo de complicaciones (p. ej., las oclusiones totales crónicas). Las lesiones intermedias se clasifican en tipos B1 o B2, según el número de características desfavorables. En promedio, 25-30% de los pacientes no serán elegibles para la práctica de PCI, porque sus características anatómicas no son las adecuadas, en tanto que solamente 5% de individuos sometidos a CABG no serán elegibles para la cirugía, a causa de la anatomía de las coronarias. La principal razón para considerarlos inoperables con CABG es la presencia de morbilidad concomitante grave, como edad avanzada, fragilidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, función ventricular izquierda deficiente o falta de conductos quirúrgicos adecuados o puntos distales quirúrgicos inadecuados para la revascularización.

Otro aspecto por considerar para escoger una estrategia de revascularización es el grado de esta última. En pacientes con enfermedad de múltiples vasos, los injertos para revascularización casi siempre pueden colocarse en todos los vasos >2 mm con estenosis significativa, mientras que la PCI puede tratar sólo algunas de las lesiones debido a la presencia de rasgos anatómicos desfavorables. La valoración de la importancia de las lesiones intermedias, por el uso de la reserva fraccional de flujo (FFR, *fractional flow reserve*) **(cap. 237)** es útil para seleccionar las lesiones que deben revascularizarse. El estudio *Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation* (FAME) señaló una disminución de 30% en la frecuencia de fenómenos adversos cuando se circunscribió la revascularización por PCI a lesiones que tenían importancia hemodinámica (FFR ≤0.80) más que cuando se usó la angiografía sola como orientación. Por tanto, hay que inclinarse por la revascularización completa de todas las lesiones funcionalmente importantes y considerar dicha opción cuando se seleccione la estrategia de revascularización óptima. Debido a los múltiples factores que es necesario considerar para elegir la mejor forma de revascularización para un paciente individual con enfermedad de múltiples vasos, lo ideal es tener una conversación entre el cirujano cardiaco, el cardiólogo intervencionista y los médicos que atienden al enfermo (el llamado equipo cardiaco) para valorar las opciones de forma apropiada.

Los individuos con síndrome coronario agudo están expuestos a un riesgo elevado de mortalidad a corto y largo plazos. Los estudios clínicos con asignación al azar han indicado que PCI es mejor que el tratamiento médico intensivo para disminuir el índice de mortalidad y el de MI; el beneficio en gran medida se circunscribe a los pacientes expuestos a un riesgo alto. Estos últimos se definen como aquellos que poseen cualquiera de los siguientes factores: isquemia resistente al tratamiento, angina recidivante, positividad de enzimas cardioespecíficas, depresión nueva del segmento ST, disminución de la fracción de expulsión, arritmias graves o, en fecha reciente, PCI o CABG. En la mayoría de sujetos con riesgo alto, con síndromes coronarios agudos, se prefiere PCI y no el tratamiento quirúrgico, salvo que tengan afectación grave de múltiples vasos o sea imposible tratar de modo adecuado la lesión nociva que ocasionó el cuadro inicial inestable. En el caso de STEMI, la trombólisis o la PCI (PCI primaria) son métodos eficaces para restaurar el flujo coronario y salvar el miocardio en las primeras 12 h de haber comenzado el dolor torácico. Como la PCI es más efectiva para restaurar el flujo que la trombólisis, es preferible si está disponible en los 90 min siguientes a la llegada al hospital. La PCI también se realiza después de la trombólisis para facilitar la reperfusión adecuada o como procedimiento de rescate en aquellos que no logran la reperfusión con la trombólisis, que no pueden ser trasladados con rapidez a un hospital que pueda realizar la PCI primaria o en los que desarrollan choque cardiógeno.

OTRAS TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS

CARDIOPATÍAS ESTRUCTURALES

El tratamiento intervencionista de cardiopatías estructurales (las de tipo congénito en adultos y las valvulopatías cardiacas) constituye un componente importante y creciente en el campo de la cardiología intervencionista.

La lesión congénita más frecuente en adultos a tratar con técnicas percutáneas es el cierre de comunicaciones interauriculares **(cap. 264)**. La técnica se realiza como se haría en el cateterismo diagnóstico de las cavidades derechas del corazón; el catéter se introduce desde la vena femoral hasta la aurícula derecha. Con orientación ecográfica y fluoroscópica se puede definir con precisión el tamaño y el sitio de la anomalía; el cierre se realiza por medio de uno de los dispositivos aprobados. Todos ellos utilizan una malla de alambre para las aurículas izquierda y derecha o un disco cubierto que son desplazados conjuntamente para abarcar el tabique interauricular alrededor de la lesión y sellarla. El llamado *Amplatzer Septal Occluder* (AGA Medical, Minneapolis, Minnesota), es el más usado en Estados Unidos. El índice de éxito en casos selectos se encuentra entre 85-95%; las complicaciones con su uso son raras y abarcan embolización, infección y erosión del dispositivo. El cierre del agujero oval persistente (PFO, *patent foramen ovale*) se practica de forma similar. Cabe considerar la posibilidad de cierre de PFO en personas que muestran de forma recidivante apoplejía paradójica o isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attack*) a pesar de medidas médicas adecuadas que incluyen anticoagulantes o antiplaquetarios. En el estudio CLOSURE I se realizó asignación al azar de 909 pacientes con apoplejía criptógena o TIA, y PFO. El cierre no disminuyó el punto final de muerte en el término de 30 días, muerte de causa neurológica durante dos años de seguimiento, o ictus/TIA en el término de dos años. Otros ensayos han confirmado estos datos. Sin embargo, los 10 años de seguimiento del estudio *Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care Treatment* (RESPECT) sugirieron un beneficio del cierre para reducir el riesgo de ictus recurrente criptógeno. Los datos actuales no respaldan el uso en el tratamiento de la migraña.

Es posible utilizar dispositivos similares para cerrar el conducto arterioso persistente y las comunicaciones interventriculares. Otros trastornos congénitos que pueden ser tratados con técnicas percutáneas incluyen coartación de la aorta, estenosis pulmonar, estenosis pulmonar periférica y otras comunicaciones anómalas entre cavidades cardiacas o vasos.

El tratamiento de valvulopatías cardiacas ha sido el área de crecimiento más rápido en la cardiología intervencionista. Hasta fecha reciente, las únicas técnicas disponibles eran la valvuloplastia con globo para tratar las estenosis aórtica, mitral o pulmonar **(cap. 256)**. La valvuloplastia mitral es el tratamiento de elección en sujetos sintomáticos con estenosis mitral de origen reumático cuyas características anatómicas son favorables. Los resultados en ellos son iguales a los obtenidos con la comisurotomía quirúrgica. Los buenos resultados dependen en gran medida del aspecto ecocardiográfico de la válvula. La situación más favorable es la fusión comisural sin calcificación ni fusión subcordal y la ausencia de insuficiencia mitral importante. El acceso se hace a través de la vena femoral usando una técnica transeptal en que se hace avanzar desde la vena mencionada un largo catéter metálico con una punta en aguja y se pasa a través de la aurícula derecha y el tabique interauricular a nivel del agujero oval y de ahí a la aurícula izquierda. El operador hace avanzar la guía al interior del ventrículo izquierdo y hace pasar el catéter de dilatación con globo a través de la válvula mitral y lo infla hasta un diámetro predeterminado, para ensanchar la válvula. El catéter más usado para la dilatación es el llamado globo de Inoue. Por medio de esa técnica se divide la fusión comisural y con ello se duplica el área de la válvula mitral. La cifra de buenos resultados de este método en caso de haber características anatómicas favorables es de 95%; son raras las complicaciones graves (1-2%). Las complicaciones más frecuentes son el taponamiento por punción del pericardio durante la punción transeptal o la creación de insuficiencia mitral grave por daño en las valvas.

La insuficiencia mitral grave puede tratarse por vía percutánea con el dispositivo MitraClip (Abbott, Abbott Park, Illinois). La técnica incluye la introducción de un catéter en la aurícula izquierda por vía transeptal. Se pasa a través de la válvula mitral un catéter especial con un clip metálico en su extremo y se retrae para tomar y fijar la porción media de las valvas

mitrales anterior y posterior. El clip crea un doble orificio en la válvula mitral; esto disminuye la insuficiencia de forma similar a como se logra la reparación quirúrgica con la técnica de Alfieri. En el *Endovascular Valve Edge to Edge Repair Study* (EVEREST II) el dispositivo fue menos eficaz que la reparación o la sustitución quirúrgica, pero constituyó un procedimiento seguro. Los estudios posteriores mostraron que tiene una efectividad razonable para los pacientes que no son buenos candidatos para la reparación quirúrgica, en particular cuando la insuficiencia es secundaria a causas funcionales.

La estenosis aórtica grave puede ser tratada mediante valvuloplastia con globo; en esta situación se introduce en sentido retrógrado el catéter de valvuloplastia con globo a través de la válvula aórtica, desde la arteria femoral, y se infla un poco para distender y conservar abierta la válvula. El resultado es mucho menos favorable, sólo alrededor del 50% alcanza una superficie valvular aórtica >1 cm^2 y la tasa de estenosis recurrente es de 25-50% después de seis a 12 meses. Esta cifra de resultados no tan satisfactorios ha limitado su empleo a individuos que no son elegibles para cirugía, o como un puente a la cirugía o a la valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR, *transcatheter aortic valve replacement*). En tal situación es elevada la cifra de mortalidad que ocasiona el método a medio plazo (10%). Se han publicado casos de repetición de la valvuloplastia aórtica para tratar la reestenosis de dicha válvula.

Se ha demostrado que la TAVR percutánea constituye un tratamiento eficaz en individuos de riesgo intermedio y alto e inoperables, con estenosis aórtica. En la actualidad se dispone sólo de dos modelos valvulares, la válvula SAPIEN de Edwards (Edwards Lifescience, Irvine, California) y el sistema CoreValve ReValving (Medtronic, Minneapolis, Minnesota). En más de 50 000 casos en todo el mundo desde 2002, el seguimiento no muestra evidencia de estenosis recurrente o disfunción grave de la prótesis valvular en el mediano plazo, pero aún no se tienen los resultados a largo plazo de cinco a 10 años. El dispositivo CoreValve es autoexpandible, mientras que la válvula Edwards se expande con un globo. Las cánulas son grandes (calibre 14-22 F) y muy a menudo se selecciona el acceso retrógrado a través de la arteria femoral si es posible. En las personas con arterias periféricas, cabe recurrir al acceso por la arteria subclavia, la aorta o transapical a través de una incisión quirúrgica. Después de la valvuloplastia con globo se coloca la válvula a través de la válvula cardiaca y se despliega, inflando el globo después de que la válvula haya sido desplegada para asegurar el contacto total con el anillo aórtico. La tasa de éxito es >90% y la tasa de mortalidad a 30 días es de 2-15%, según el riesgo preoperatorio. El estudio aleatorizado *Placement of Aortic Transcatheter Valve* (PARTNER) de la válvula Edwards mostró una reducción del 55% de la mortalidad a un año y los eventos adversos graves en el grupo con riesgo extremo asignado al azar a TAVR, en comparación con el tratamiento médico. En estudios aleatorizados separados, los pacientes con riesgo moderado y alto tuvieron resultados similares a los de la sustitución valvular quirúrgico luego de un año. Como resultado, esta válvula está aprobada para pacientes con riesgo intermedio, alto y extremo con estenosis aórtica grave.

La degeneración de la válvula bioprostética aórtica y mitral puede tratarse con una nueva cirugía o, en pacientes de riesgo alto, con un procedimiento de válvula en válvula en el que se coloca una válvula por vía percutánea dentro de la válvula quirúrgica previa. Su efectividad está demostrada para válvulas aórticas y mitrales.

La estenosis pulmonar también puede tratarse de manera efectiva con valvuloplastia por globo y sustitución percutánea con la válvula Melody (Medtronic). Las intervenciones en válvula tricúspide están todavía en periodo de investigación.

INTERVENCIONES EN ARTERIAS PERIFÉRICAS

El uso de intervenciones percutáneas para tratar a los pacientes sintomáticos con obstrucción arterial de los vasos carotídeos, renales, aórticos y periféricos es una alternativa efectiva a la cirugía vascular. Los datos de estudios clínicos con asignación al azar refuerzan el uso de la colocación de endoprótesis en la carótida en individuos con un gran riesgo de complicaciones por la endarterectomía carotídea **(fig. 270-4)**. Investigaciones recientes sugieren resultados similares con la endoprótesis y la endarterectomía carotídeas en individuos con riesgo promedio, aunque de acuerdo al riesgo del paciente en cuanto a apoplejía o MI alrededor del procedimiento, se puede preferir una técnica a la otra. Ha mejorado día con día el índice de buenos resultados de las técnicas intervencionistas periféricas, incluyendo el tratamiento de segmentos largos de enfermedad oclusiva, tratados con anterioridad mediante intervenciones de derivación arterial periférica **(fig. 270-5)**. El uso de globos cubiertos con fármaco y endoprótesis farmacoactivas reduce la estenosis recurrente, en comparación con la angioplastia con globo sola. Las intervenciones periféricas constituyen una parte cada vez más importante de la preparación del cardiólogo intervencionista; en la actualidad casi todos los programas exigen que se agregue un año de entrenamiento después del año obligatorio en cardiología intervencionista. Las técnicas y resultados se describen en detalle en el capítulo de vasculopatías periféricas **(cap. 275)**.

TÉCNICAS DE SOSTÉN CIRCULATORIO

El uso de técnicas de apoyo circulatorio está indicado para el tratamiento de pacientes con choque o inestabilidad hemodinámica; a veces es necesario para realizar de forma segura la PCI en personas con inestabilidad hemodinámica. También son útiles para auxiliar a estabilizar a enfermos antes de intervenciones quirúrgicas. El dispositivo más utilizado es el globo intraaórtico percutáneo creado al inicio de la década de 1960. El operador coloca un catéter con globo, de 25-50 mL, de calibre 7-10 F, en forma retrógrada desde la arteria femoral hasta la aorta descendente, entre el cayado y la bifurcación de la aorta abdominal. Lo conecta a un sistema de inflado con helio que sincroniza el inflado para que coincida con la protodiástole y el desinflado con la mesodiástole. Como resultado, se incrementa la presión protodiastólica, disminuye la presión sistólica y reduce la presión telediastólica, gracias al desplazamiento de sangre desde la aorta descendente (contrapulsación). El procedimiento incrementa el flujo sanguíneo coronario y disminuye la poscarga. Su uso está contraindicado en individuos con insuficiencia valvular aórtica, disección aórtica o arteriopatía periférica grave. Las principales complicaciones son vasculares y trombóticas. Se administra heparina intravenosa para reducir las complicaciones trombóticas.

Otro dispositivo de apoyo útil es el Impella (Abiomed, Danvers, Massachusetts). El catéter Impella se coloca por vía percutánea desde la arteria femoral hasta el ventrículo izquierdo. El catéter tiene una pequeña bomba microaxial en la punta que puede bombear hasta 2.5-5 L/min del ventrículo izquierdo a la aorta. Los dispositivos más pequeños pueden colocarse por vía percutánea, pero los más grandes requieren acceso quirúrgico. Otros dispositivos de apoyo incluyen Tandem Heart (CardiacAssist, Pittsburgh, Pennsylvania), que implica la colocación de un catéter grande calibre 21 F por la vena femoral a través de la aurícula derecha hasta la aurícula izquierda con una técnica transeptal y un catéter en la arteria femoral. Por medio de una bomba centrífuga es posible expulsar 5 L de sangre por minuto. El procedimiento puede ser útil en individuos en choque o con STEMI o PCI de riesgo muy elevado. Se pueden someter a los pacientes a oxigenación con membrana extracorpórea periférica (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*); para ello se utilizan gruesas cánulas colocadas en la arteria y la vena femorales. Esta técnica puede realizarse en el laboratorio de cateterismo y es útil como apoyo en pacientes con insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardiaca agudas.

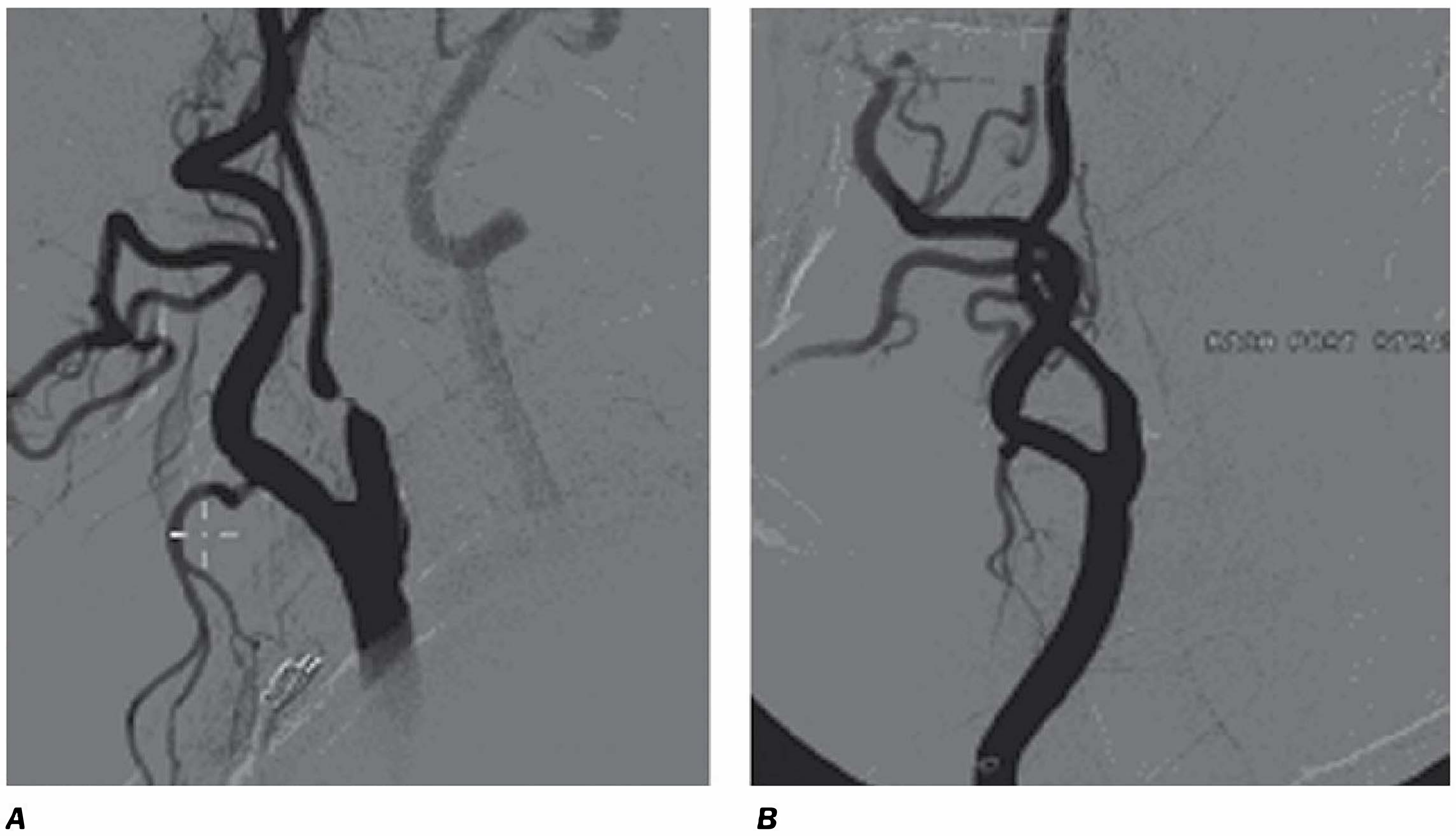


FIGURA 270-4 ***A:*** ejemplo de un enfermo de alto riesgo que necesita revascularización de carótida, pero que no es elegible para endarterectomía carotídea. ***B:*** la colocación de una endoprótesis en dicha arteria produjo un excelente resultado angiográfico. *(Con autorización de M Belkin, DL Bhatt: Circulation 119:2302, 2009.)*

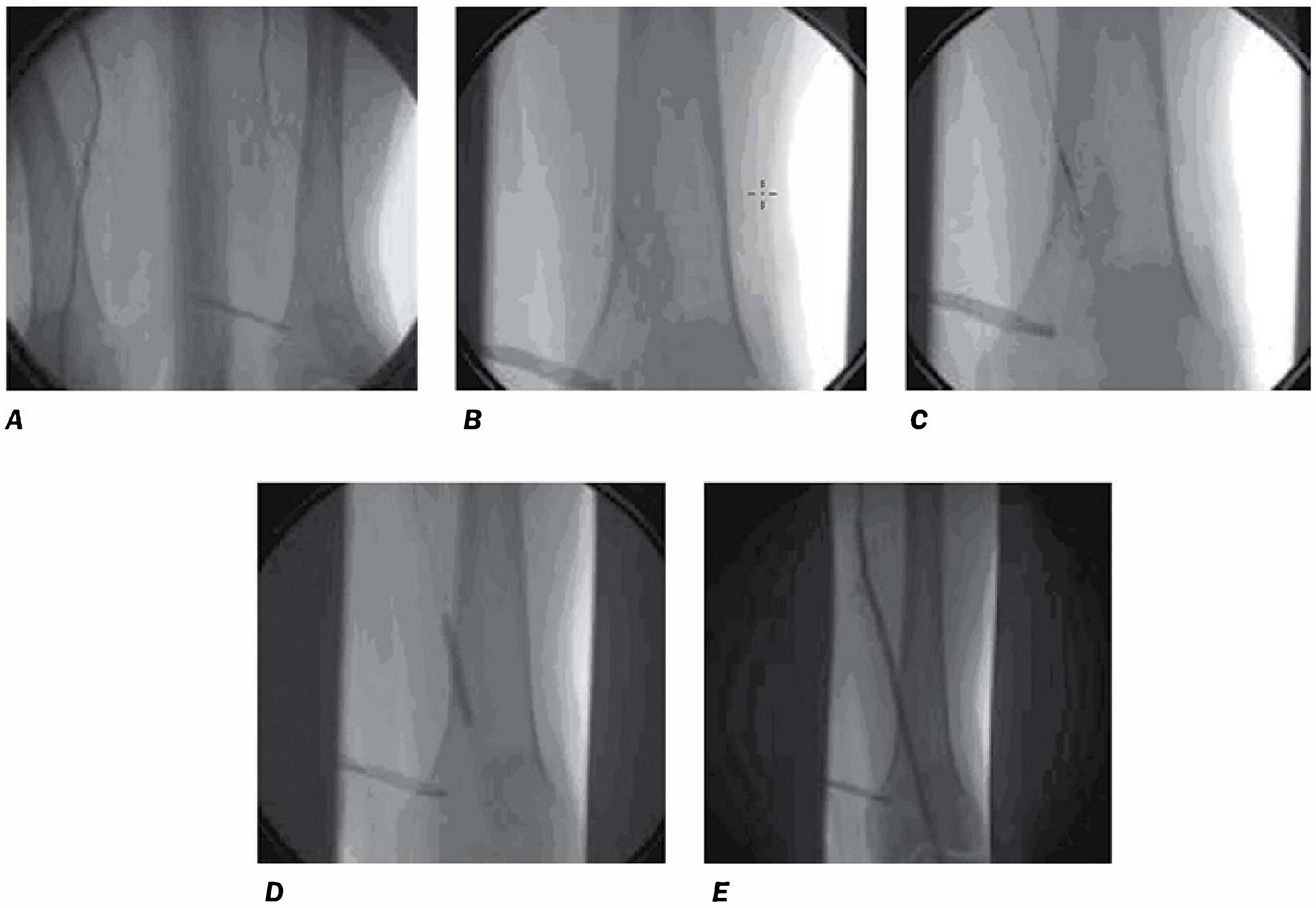


FIGURA 270-5 Técnicas intervencionistas periféricas que han resultado muy eficaces para tratar lesiones anatómicas que en el pasado sólo se podían tratar por cirugía por derivación o extracorporal. ***A.*** Oclusión completa de la arteria femoral superficial izquierda. ***B.*** Introducción y avance de la guía y el catéter hasta el espacio subíntimo. ***C.*** Ecografía intravascular que se coloca en el espacio subíntimo para dirigir la colocación retrógrada de la guía a través del vaso ocluido. ***D.*** Dilatación de la oclusión por medio de globo. ***E.*** Colocación de la endoprótesis con un resultado angiográfico excelente. *(Con autorización de A Al Mahameed, DL Bhatt: Cleve Clin J Med 73:S45, 2006.)*

INTERVENCIONES EN LA EMBOLIA PULMONAR

El tratamiento de la trombosis venosa profunda es la anticoagulación intravenosa, con colocación de un filtro en la vena cava inferior si hay embolias pulmonares (PE, *pulmonary emboli*) recurrentes o si la anticoagulación es imposible. El síndrome posflebítico es un cuadro grave por obstrucción venosa crónica que puede ocasionar edema crónico y úlceras venosas en las piernas. Datos de estudios preliminares sugieren que los tratamientos mecánicos pudieran ser útiles y está en marcha una gran investigación para esclarecer ese punto.

Los émbolos pulmonares deben tratarse con fármacos fibrinolíticos si son masivos y en algunos casos si son submasivos. La embolectomía pulmonar quirúrgica es una opción para tratar PE masivos con inestabilidad hemodinámica en pacientes que muestran contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos sistémicos o en aquellos en que han sido ineficaces. Los tratamientos a base de catéter en PE submasivos y masivos están en evolución, pero los datos de los estudios son promisorios. Las técnicas utilizadas incluyen el uso de aspiración del coágulo con un gran catéter (10 F); introducción de un producto trombolítico en el interior del coágulo, seguido de aspiración; trombólisis dirigida por catéter, auxiliada por ecografía y el empleo de trombectomía reolítica. En lo que toca a los buenos resultados con tales técnicas se han señalado 80-90% y surgen complicaciones graves en 2-4% de los pacientes.

INTERVENCIONES EN LA HIPERTENSIÓN RESISTENTE

La identificación reciente de la importancia de los nervios simpáticos renales para modular la presión arterial ha permitido la creación de una técnica para la denervación selectiva de dichas fibras nerviosas en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento. El método comprende la aplicación de radiofrecuencia de baja potencia a través de un catéter, a lo largo de las arterias renales. En el estudio Simplicity HTN-2 con asignación al azar, la denervación renal disminuyó de manera considerable la presión arterial en comparación con tratamientos médicos. El dispositivo Symplicity (Medtronic, Minnesota) está aprobado en Europa, aunque el estudio Symplicity HTN-3 con asignación al azar y enmascaramiento no mostró un efecto. Debe optimizarse más la técnica, con evidencia de estudios aleatorizados de la eficacia antes de su aprobación en Estados Unidos.

CONCLUSIONES

La cardiología intervencionista sigue ampliando sus fronteras. No cesan los progresos en el tratamiento de la arteriopatía coronaria, incluso en subgrupos anatómicos complejos. Los progresos tecnológicos como las endoprótesis farmacoactivas que actualmente están en la segunda generación han mejorado los resultados de la PCI. Éste es el tratamiento de elección para pacientes con síndromes coronarios agudos. En sujetos con arteriopatía coronaria estable, la PCI es eficaz en el alivio de los síntomas. El uso de un equipo médico cardiaco es la mejor manera de tomar decisiones sobre cuál forma de revascularización, PCI o CABG, es mejor para un paciente individual. El tratamiento de la enfermedad vascular cerebral y periférica puede ser efectivo con técnicas percutáneas. Las cardiopatías estructurales se tratan cada vez más con opciones percutáneas y muy probablemente las estrategias intervencionistas compitan con la cirugía a corazón abierto en una proporción importante de casos en años venideros.

LECTURAS ADICIONALES

Faxon DP, Williams DO: Interventional cardiology: Current status and future directions in coronary disease and valvular heart disease. Circulation 133:2697, 2016.

Levine GN *et al.*: 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation 124:2574, 2011.

Moscucci M (ed.): *Grossman & Baim's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention* 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

Vahl TP *et al.*: Transcatheter aortic valve replacement 2016: A modern-day "Through the looking-glass" adventure. J Am Coll Cardiol 67:1472, 2016.

271 Vasculopatía hipertensiva

Theodore A. Kotchen

La hipertensión es una de las principales enfermedades en seres humanos a nivel general. La presión sanguínea alta afecta a >1 000 millones de personas y se calcula que causa 9.4 millones de muertes cada año. Duplica el riesgo de enfermedades cardiovasculares, que incluyen cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*), insuficiencia congestiva cardiaca (CHF, *congestive heart failure*), enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica, insuficiencia renal y arteriopatía periférica (PAD, *peripheral arterial disease*). Suele acompañarse de otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y se incrementa la carga total de los factores de riesgo. El tratamiento antihipertensivo aminora claramente los riesgos de enferme-

dad cardiovascular y renal, pero grandes segmentos de la población de hipertensos no recibe tratamiento o son tratados de manera inadecuada.

EPIDEMIOLOGÍA

Factores como la presión arterial, el incremento de ésta relacionado con la edad y la prevalencia de hipertensión, varían con el país y la subpoblación dentro del mismo. La hipertensión está presente en todas las poblaciones, salvo en un pequeño número de sujetos que viven en países desarrollados. En sociedades industrializadas, la presión arterial aumenta en forma lenta y sostenida en las primeras dos décadas de la vida. En niños y adolescentes acompaña al crecimiento y la maduración. La presión arterial aumenta en forma gradual con el transcurso del tiempo en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En Estados Unidos, la presión arterial sistólica promedio es mayor en varones que en mujeres al inicio de la edad adulta, aunque en sujetos de mayor edad, el ritmo de incremento de la presión arterial relacionado con el envejecimiento es mayor en mujeres. En consecuencia, las presiones sistólicas de personas ≥60 años, son mayores en mujeres que en varones. En adultos, la presión diastólica también aumenta en forma progresiva hasta que la persona tiene cerca de 55 años, límite a partir del cual tiende a disminuir. La consecuencia es que se ensancha la presión diferencial o del pulso (diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica) después de los 60 años.

En Estados Unidos, ~78 millones de adultos tienen hipertensión. La prevalencia de hipertensión es de 33.5% en sujetos de raza negra sin ascendencia latinoamericana; de 28.9% en caucásicos sin ascendencia latinoamericana, y de 20.7% en descendientes de latinoamericanos. La posibilidad de hipertensión aumenta con el envejecimiento y en sujetos ≥60 años, la prevalencia es de 65.4%. Datos recientes sugieren que en Estados Unidos la prevalencia de hipertensión se está incrementando, tal vez como consecuencia de la mayor frecuencia de obesidad en ese país. La prevalencia de hipertensión y las tasas de mortalidad por accidente cerebrovascular (apoplejía) son mayores en la zona sureste de Estados Unidos. En los estadounidenses de raza negra, el incremento de la presión arterial surge en fecha más temprana, suele ser más intenso y causa tasas más altas de mortalidad y morbilidad por apoplejía, hipertrofia del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*), CHF y nefropatía terminal (ESRD, *end-stage renal disease*), que en estadounidenses caucásicos. Según los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey*, en 2007-2010, 81.5% de los hipertensos sabían que tenían el trastorno, 74.9% estaba en tratamiento, pero sólo 52.5% estaba controlado.

Los factores ambientales y genéticos pueden contribuir a las variaciones regionales y raciales en la presión arterial y la prevalencia de la hipertensión. Los datos de estudios de sociedades sometidas a aculturación y de migrantes que se desplazaron a un entorno más urbanizado, indican que el ambiente influye profundamente sobre la presión arterial. La obesidad y el sobrepeso constituyen factores importantes e independientes del riesgo de sufrir hipertensión. Se ha calculado que 60% de los hipertensos tiene sobrepeso de >20%. Entre las poblaciones, la prevalencia de hipertensión está vinculada con el consumo de NaCl en los alimentos, de manera que cuando es elevada, intensifica el incremento de la presión arterial con el paso del tiempo y con el envejecimiento. El consumo de bajas cantidades de calcio y potasio en los alimentos también puede contribuir al riesgo de hipertensión. La relación de sodio/potasio en orina (índice del consumo de ambos iones) se correlaciona en una forma mucho más neta con la presión arterial, que la medición de uno u otro iones por separado. También contribuyen a la hipertensión el consumo del alcohol, el estrés psicosocial y la escasa actividad física.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

En formas mendelianas raras de hipertensión (cuadro 271-5) se han identificado variantes genéticas específicas, pero éstas no son aplicables a la mayoría de los hipertensos (>98%). En casi todas las personas es posible que la hipertensión constituya un trastorno poligénico en que la combinación de los genes actúa concertadamente con la exposición ambiental, para hacer sólo una pequeña contribución a la presión arterial. Aún más, subgéneros de genes pueden causar fenotipos diferentes vinculados con la hipertensión, como el caso de la obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina.

Los estudios hechos sobre adopción, gemelos y vida familiar corroboran un notable componente hereditario de los niveles de la presión arterial y la hipertensión. Los modelos animales (que incluyen ratas con crianza selectiva y cepas congénicas de tales animales) constituyen una estrategia de gran peso para valorar los *loci* génicos que guardan alguna relación con la hipertensión. Aunque en la clínica la replicación ha sido difícil, los resultados de los estudios de genes prospectos y los estudios de relación con el genoma completo en grandes cantidades de individuos también identificaron varios genes vinculados con la hipertensión, varios de los cuales participan en vías que regulan la presión sanguínea; por ejemplo, los genes que codifican los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el péptido natriurético auricular, el receptor β2 adrenérgico y la aducina α (relacionada con la reabsorción tubular renal de sodio aumentada). En general, los determinantes genéticos identificados causan ~1% de la varianza en la presión sanguínea, mientras que según los estudios familiares, se calcula que la herencia de la hipertensión está entre 30-40%. Una hipótesis para explicar la "herencia faltante" es que las modificaciones epigenéticas del DNA contribuyen al carácter hereditario de la presión sanguínea. Los procesos epigenéticos son cambios en la expresión génica que ocurren sin cambios en la secuencia del DNA. En contraste con la secuencia del DNA, el epigenoma es relativamente susceptible a la modificación por exposiciones ambientales. La regulación epigenética anormal ha surgido como un rasgo distintivo de varias enfermedades complejas, incluida la hipertensión. Varios estudios recientes describieron modificaciones epigenéticas de genes específicos relacionadas con la hipertensión. Sin embargo, los resultados actuales de las modificaciones epigenéticas detalladas del DNA del genoma completo son limitados y contradictorios.

La evidencia preliminar sugiere que también puede haber determinantes epigenéticos del daño orgánico y la enfermedad vascular atribuidos a la hipertensión. Estudios en familias señalan que hay un notable efecto de la herencia en la masa ventricular y se advierte considerable variación individual en las respuestas del corazón a la hipertensión. Estudios en familias y variaciones en los genes elegibles vinculados con daño renal sugieren que los factores genéticos también pueden contribuir a la nefropatía hipertensiva. Algunas variantes genéticas específicas han sido vinculadas con CHD y la apoplejía (ictus). Es posible que en el futuro el DNA y los análisis epigenéticos predigan el riesgo individual de hipertensión y daño orgánico, y que identifiquen a los sujetos con respuesta a clases específicas de fármacos antihipertensivos.

MECANISMOS DE LA HIPERTENSIÓN

Para plantear datos básicos que permitan entender la patogenia y las opciones terapéuticas de trastornos hipertensivos, es de utilidad conocer factores que intervienen en la regulación de la presión arterial normal y elevada. Los dos factores determinantes de la presión mencionada son el gasto cardiaco y la resistencia periférica **(fig. 271-1)**. El primer factor (gasto) depende del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca; el volumen sistólico depende de la contractilidad del miocardio y de la magnitud del compartimiento vascular. El segundo o resistencia periférica es regido por los cambios funcionales y anatómicos en las arterias de fino calibre (diámetro interior, 100-400 μm) y arteriolas.

VOLUMEN INTRAVASCULAR

El sodio es un ion predominantemente extracelular y un determinante primario del volumen extracelular. Cuando el consumo de NaCl rebasa la capacidad de los riñones para excretar sodio, en el comienzo se expande el volumen intravascular y aumenta el gasto cardiaco. Sin embargo, muchos lechos vasculares tienen la capacidad de autorregular su flujo sanguíneo y si es necesario conservar de manera constante dicho flujo, incluso si aumenta la presión arterial, deberá aumentar la resistencia dentro de ese lecho, con base en la ecuación siguiente:

$$\text{Flujo sanguíneo} = \frac{\text{presión a través del lecho vascular}}{\text{resistencia vascular}}$$

El incremento inicial de la presión arterial en respuesta a la expansión del volumen vascular pudiera provenir del aumento del gasto cardiaco; sin embargo, con el paso del tiempo, aumenta la resistencia periférica y el gasto cardiaco se revierte y se orienta a lo normal. No hay certeza de que

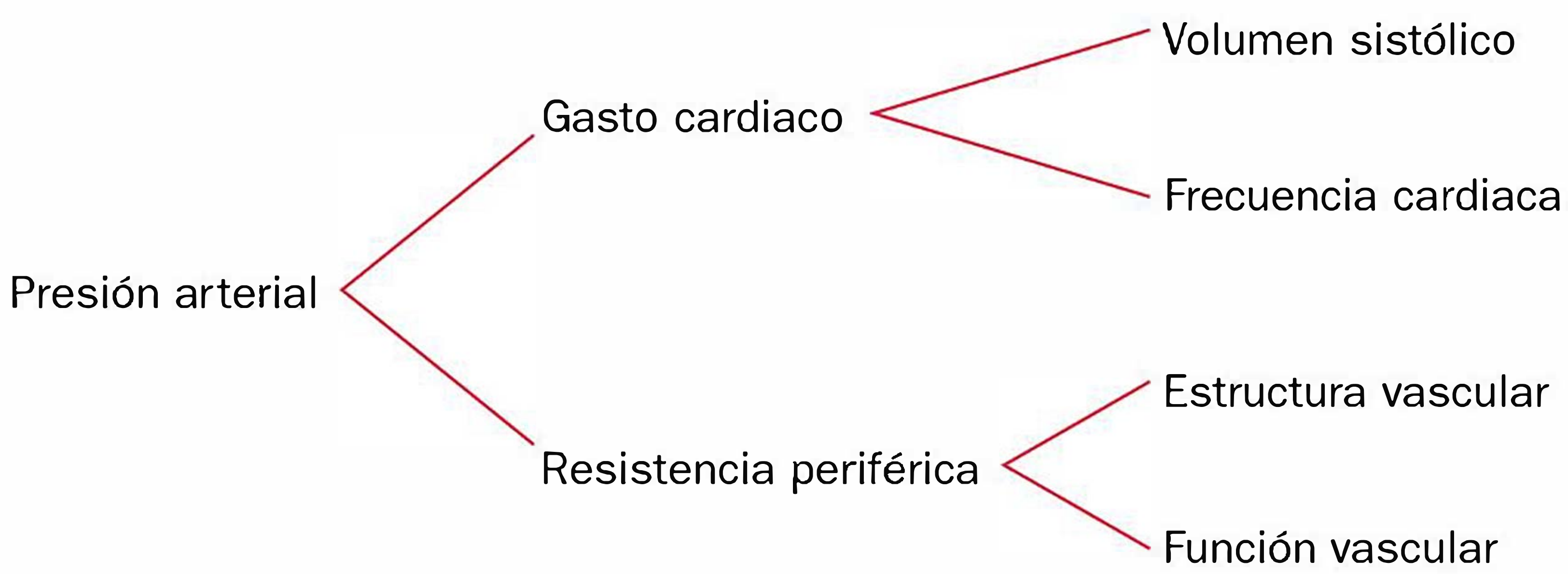


FIGURA 271-1 Factores determinantes de la presión arterial.

dicha sucesión teórica de fenómenos suceda en la patogenia de la hipertensión. Un dato claro es que el NaCl activará diversos mecanismos nerviosos, endocrinos, paracrinos y vasculares y todos ellos tienen la capacidad de incrementar la presión arterial. El efecto del sodio en la presión arterial proviene del hecho de que dicho ion está combinado con cloruro, en tanto que las sales de sodio sin cloruro ejercen mínimo o nulo efecto en la presión arterial. Conforme aumenta la presión arterial en respuesta al consumo de grandes cantidades de NaCl, se incrementa la excreción del sodio por orina y se conserva el equilibrio de sodio a expensas de un incremento de la presión arterial. El mecanismo de dicho fenómeno de "presión arterial-natriuresis" pudiera comprender un incremento sutil de la filtración glomerular, disminución de la capacidad de absorción de los túbulos renales y posiblemente elementos hormonales como el factor natriurético auricular. En personas con menor capacidad de excretar sodio, se necesitan incrementos mayores de la presión arterial para lograr la natriuresis y el equilibrio de dicho ion.

La hipertensión que depende del NaCl puede ser consecuencia de la menor capacidad del riñón para excretar sodio, por una nefropatía intrínseca o por la mayor producción de una hormona que retenga sodio (mineralocorticoide) que resulta en una mayor resorción de dicho ion en los túbulos renales. La resorción del sodio por dichas estructuras también puede aumentar cuando se intensifica la actividad nerviosa al riñón. En cada una de las situaciones anteriores puede ser necesaria una presión arterial mayor para alcanzar el equilibrio de sodio. Al contrario, los trastornos con pérdida de sodio se acompañan de cifras más bajas en la presión arterial. La ESRD es un ejemplo extremo de hipertensión que depende del volumen. En casi 80% de tales pacientes es posible controlar el volumen vascular y la hipertensión, con diálisis adecuada; en otro 20%, el mecanismo de la hipertensión proviene de una mayor actividad del sistema de renina-angiotensina y es posible que reaccione y mejore con el antagonismo farmacológico de dicho sistema.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los reflejos adrenérgicos modulan la presión arterial a breve plazo y la función adrenérgica, concertadamente con factores hormonales y volumétricos y contribuyen a la regulación a largo plazo de la presión arterial. La noradrenalina, adrenalina y dopamina intervienen en forma importante en la regulación cardiovascular tónica y fásica.

Las actividades de los receptores adrenérgicos son mediadas por proteínas reguladoras de la unión con el nucleótido guanosina (proteínas G) y por concentraciones intracelulares del segundo mensajero en etapas siguientes. Además de la afinidad y el número de receptores, la reactividad fisiológica a las catecolaminas puede ser modificada por la eficiencia del acoplamiento receptor/efector en un sitio "distal" respecto a la unión con el receptor. Los sitios de los receptores son relativamente específicos, para la sustancia transmisora y para la respuesta que la ocupación del sitio receptor desencadena. Con base en sus características fisiológicas y farmacológicas se ha dividido a los receptores adrenérgicos en dos tipos principales: α y β. Los tipos anteriores se han diferenciado, todavía más, en receptores α_1, α_2, β_1 y β_2. Por medio de estudios recientes de clonación molecular se han identificado más subtipos. Los receptores α son ocupados y activados con mayor avidez por la noradrenalina que por la adrenalina y la situación contraria es válida en el caso de los receptores β. Los receptores α_1 están situados en las células postsinápticas en el músculo liso y desencadenan vasoconstricción. Los receptores α_2 están en las membranas presinápticas de terminaciones de nervios posganglionares que sintetizan noradrenalina. Los receptores α_2, cuando son activados por las catecolaminas, actúan como controladores de retroalimentación negativa, que inhibe la mayor liberación de noradrenalina. En los riñones, la activación de los receptores adrenérgicos α_1 intensifica la reabsorción de sodio en los túbulos renales. Clases diferentes de antihipertensores inhiben los receptores α_1 o actúan como agonistas de los receptores α_2 y aminoran las señales simpáticas sistémicas de salida. La activación de los receptores β_1 del miocardio estimula la frecuencia y la potencia de las contracciones del corazón y, como consecuencia, aumenta el gasto cardiaco. La activación del receptor β_1 también estimula la liberación de renina por el riñón. Otra clase de antihipertensores actúan al inhibir los receptores β_1. La activación de los receptores β_2 por adrenalina relaja el músculo liso de los vasos y los dilata.

Las concentraciones de catecolaminas circulantes pueden modificar el número de receptores adrenérgicos en diversos tejidos. La disminución del número de receptores puede ser consecuencia de los altos niveles sostenidos de catecolaminas y brinda una explicación para la menor reactividad (taquifilaxia) a las catecolaminas. Por ejemplo, a menudo se observa hipotensión ortostática en sujetos con feocromocitoma, tal vez porque no se produce la vasoconstricción inducida por noradrenalina al asumir el sujeto la posición erecta. En cambio, cuando disminuye en forma crónica la concentración de sustancias neurotransmisoras, puede aumentar el número de receptores adrenérgicos (regulación ascendente), con lo cual surge una mayor reactividad al neurotransmisor. La administración prolongada de fármacos que antagonizan los receptores adrenérgicos puede propiciar regulación ascendente, es decir, que aumente su número; el hecho de no administrar los fármacos comentados puede resultar en una situación de hipersensibilidad temporal a los estímulos simpáticos. Por ejemplo, la clonidina es un antihipertensor que actúa al nivel central como agonista α_2 que inhibe los estímulos simpáticos. Con la interrupción repentina de la administración de dicho antihipertensor se produce a veces hipertensión de rebote, tal vez como consecuencia del incremento del número de los receptores α_1.

Algunos reflejos modulan la presión arterial minuto a minuto. Un barorreflejo arterial es mediado por terminaciones sensitivas sensibles al estiramiento en los senos carotídeos y en el cayado aórtico. La velocidad de descarga de impulsos de tales barorreceptores aumenta con la presión arterial y el efecto neto es una disminución de la estimulación simpática, con lo cual disminuye la presión arterial y se lentifica la frecuencia cardiaca; el anterior es un mecanismo primario para la corrección rápida de las fluctuaciones agudas de la presión arterial que a veces surgen durante cambios posturales, estrés emocional o fisiológico y cambios en el volumen sanguíneo. A pesar de ello, la actividad de dichos barorreceptores disminuye o se adapta a incrementos sostenidos en la presión arterial, en la medida en que son reajustados para resistir presiones mayores. Los individuos con neuropatía del sistema autónomo en que disminuye la función barorrefleja tienen tensiones sumamente lábiles con incrementos súbitos episódicos de presión arterial difíciles de controlar, junto con la taquicardia.

En personas con peso normal y en las obesas, la hipertensión suele acompañarse de una mayor generación de impulsos simpáticos. Con base en los registros de actividad nerviosa muscular posganglionar (detectada por un microelectrodo introducido en el nervio ciático poplíteo en la pierna), la estimulación simpática tiende a ser mayor en personas hipertensas que en las normotensas. La estimulación simpática aumenta en la hipertensión vinculada con la obesidad y en la que se relaciona con la apnea obstructiva del sueño (OSA, *obstructive sleep apnea*). Se ha demostrado que la activación de barorreceptores por estimulación eléctrica de los nervios aferentes al seno carotídeo disminuye la presión arterial en sujetos con hipertensión resistente al tratamiento. Los fármacos que antagonizan el sistema nervioso simpático son potentes antihipertensores, lo cual denota que el sistema nervioso simpático interviene por un mecanismo permisivo (aunque no necesariamente causal) en la perpetuación de la hipertensión arterial.

El feocromocitoma es el ejemplo más notable de hipertensión que depende de la mayor producción de catecolaminas, en este caso por un tumor. La presión arterial puede disminuir por la ablación operatoria del tumor o por tratamiento farmacológico con un antagonista del receptor α_1 o con un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, el paso limítrofe de la biosíntesis de catecolaminas.

SISTEMA DE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Este sistema contribuye a regular la presión arterial principalmente por medio de las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina II y las propiedades de retención de sodio, de la aldosterona. La renina es una proteasa de aspartilo sintetizada en la forma de una proenzima inactiva, la prorrenina. Gran parte de la renina en la circulación es sintetizada en las arteriolas renales aferentes. La prorrenina puede ser secretada en forma directa a la circulación o ser activada dentro de las células secretoras y liberada en la forma de renina activa. El plasma humano contiene dos a cinco veces más prorrenina que renina, pero no hay datos de que la primera contribuya a la actividad fisiológica de tal sistema. Se han identificado tres estímulos primarios de la secreción de renina: 1) menor transporte de NaCl en la región distal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que está en relación directa con la arteriola aferente correspondiente (mácula densa); 2) disminución de la presión o el estiramiento dentro de la arteriola renal aferente (mecanismo barorreceptor), y 3) estimulación de tipo simpático de las células reninógenas a través de receptores β_1 adrenérgicos. En cambio, el aumento del transporte de NaCl en la porción ascendente gruesa del asa de Henle inhibe la secreción de renina, por un mayor estiramiento dentro de la arteriola aferente renal y por antagonismo de los receptores β_1. Además, la angiotensina II inhibe directamente la secreción de renina, a causa de la acción de los receptores de tipo 1 de angiotensina II en las células yuxtaglomerulares y la secreción de renina aumenta en reacción al antagonismo farmacológico con ACE (*angiotensin-converting enzyme*) o antagonistas de receptores de angiotensina II.

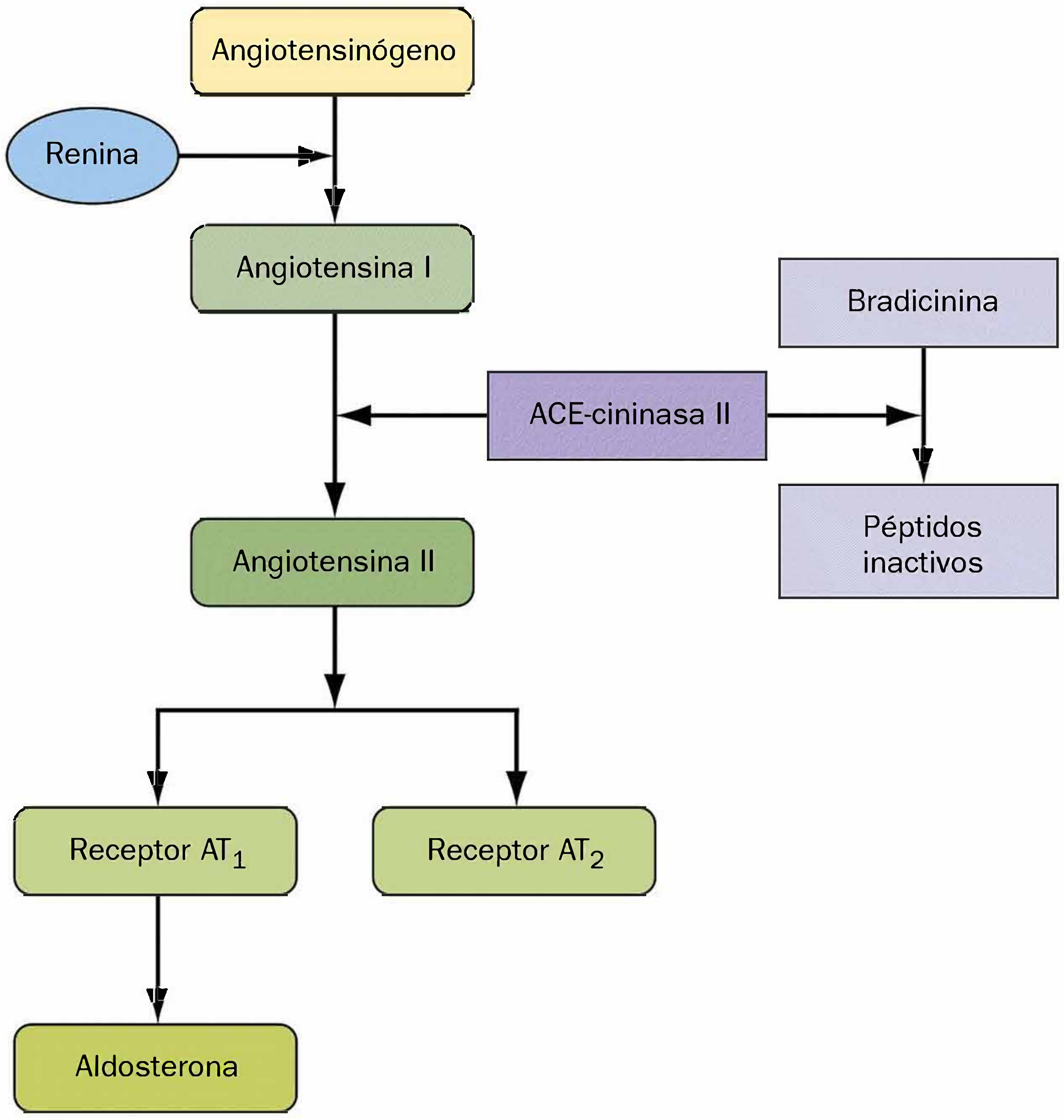


FIGURA 271-2 Eje renina-angiotensina-aldosterona. ACE, enzima convertidora de angiotensina.

La renina activa, una vez liberada en la circulación, desdobla un sustrato, el angiotensinógeno, para formar un decapéptido inactivo, la angiotensina I **(fig. 271-2)**. Una enzima convertidora que se encuentra en la circulación pulmonar (aunque no en forma exclusiva) y que convierte la angiotensina I en el octapéptido activo, angiotensina II, al liberar el péptido histidil-leucina en la terminación carboxilo. La misma enzima convertidora separa (y en consecuencia, inactiva) otros péptidos que incluyen la bradicinina, un vasodilatador. La angiotensina II, al actuar predominantemente en los receptores de angiotensina II de tipo 1 (AT_1) en las membranas celulares, termina por ser una potente sustancia presora, el principal factor para la secreción de aldosterona por parte de la zona glomerular de las suprarrenales. La angiotensina II, independientemente de sus efectos hemodinámicos, también interviene en la patogenia de la aterosclerosis, a través de una acción celular directa en la pared vascular. El receptor de tipo 2 de angiotensina II (AT_2) ejerce efectos funcionales contrarios a los del receptor AT_1. El receptor AT_2 induce vasodilatación, excreción de sodio e inhibición de la proliferación celular y la proliferación de matriz. Datos experimentales sugieren que el receptor AT_2 incrementa la remodelación vascular al estimular la apoptosis de células de músculo liso y contribuye a la regulación de la filtración glomerular. El bloqueo del receptor AT_1 induce incremento de la actividad del receptor AT_2.

Los tumores que secretan renina son ejemplos claros de hipertensión que depende de dicha sustancia. En los riñones, dichas neoplasias incluyen hemangiopericitomas benignos del aparato yuxtaglomerular y, en contadas ocasiones, carcinomas renales que comprenden a los tumores de Wilms. Se han descrito carcinomas reninógenos en los pulmones, hígado, páncreas, colon y suprarrenales. La hipertensión renovascular es otra forma de incremento tensional mediado por renina. La obstrucción de la arteria renal hace que disminuya la perfusión renal y con ello estimula la secreción de renina. Con el transcurso del tiempo y como consecuencia del daño renal secundario, dicha forma de hipertensión puede tornarse menos dependiente de la renina.

El angiotensinógeno, la renina y la angiotensina II también son sintetizados en muchos tejidos en forma local, incluidos el cerebro, hipófisis, aorta, arterias, corazón, suprarrenales, riñones, adipocitos, leucocitos, ovarios, testículos, útero, bazo y la piel. La angiotensina II en los tejidos puede ser formada por la actividad enzimática de la renina o por otras proteasas como tonina, quimasa y catepsina. Además del flujo sanguíneo local regulador, la angiotensina II hística es un mitógeno que estimula la proliferación y contribuye al modelamiento y la reparación. El exceso de dicho compuesto a nivel hístico puede contribuir a la aterosclerosis, la hipertrofia cardiaca y la insuficiencia renal y, en consecuencia, en él pueden actuar fármacos que eviten el daño de órgano diana.

La angiotensina II es el factor primario que regula la síntesis y la secreción de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La síntesis de dicha hormona también depende del potasio y su secreción puede disminuir en sujetos que han perdido potasio. Los incrementos agudos de las concentraciones de ACTH también hacen que aumente la secreción de aldosterona, pero ACTH no constituye un factor con tropismo importante para la regulación de dicha hormona a largo plazo.

La aldosterona es un mineralocorticoide potente que incrementa la reabsorción de sodio por parte de los conductos de sodio del epitelio (ENaC, *epithelial sodium channels*) sensibles a amilorida en la superficie apical de las células principales del conducto colector de la corteza renal **(cap. 303)**. La neutralidad eléctrica se conserva mediante el intercambio de iones de potasio e hidrógeno por sodio. En consecuencia la mayor secreción de aldosterona puede resultar en hipopotasemia y alcalosis. Más allá de sus efectos renales, la aldosterona puede tener efectos nocivos en el sistema cardiovascular, incluidos fibrosis, disfunción endotelial, inflamación y tensión oxidativa, además de un aumento general en la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

El cortisol también se une al receptor mineralocorticode, pero normalmente actúa como un mineralocorticoide menos potente que la aldosterona, porque es convertido en cortisona por acción de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2. La cortisona no muestra afinidad por el receptor de mineralocorticoides. Un ejemplo importante de hipertensión mediada por mineralocorticoides es el aldosteronismo primario; en él, la síntesis y liberación de aldosterona por las suprarrenales no depende del sistema renina-angiotensina y la expansión volumétrica resultante suprime la liberación de renina.

Los receptores de mineralocorticoides se expresan en diversos tejidos además de los riñones y la activación de dichos receptores induce alteraciones estructurales y funcionales en el corazón, riñones y vasos sanguíneos, todo lo cual termina en fibrosis del miocardio, nefrosclerosis e inflamación y remodelación vasculares, tal vez como consecuencia de la tensión oxidativa. Los efectos anteriores son amplificados por la ingesta grande de NaCl. En modelos animales, las concentraciones altas de aldosterona circulante estimulan la aparición de fibrosis cardiaca y de hipertrofia del LV y la espironolactona (antagonista de aldosterona) impide que surja la fibrosis del miocardio inducida por aldosterona. Los perfiles patológicos de la geometría ventricular izquierda se han vinculado también con incrementos de la concentración plasmática de aldosterona en sujetos hipertensos. En pacientes de CHF, las dosis pequeñas de espironolactona disminuyen 30% el riesgo de insuficiencia cardiaca progresiva y muerte súbita de causas cardiacas. Las concentraciones circulantes elevadas de aldosterona, a causa de un efecto hemodinámico renal de sujetos con aldosteranismo primario también causan hiperfiltración glomerular y albuminuria.

La mayor actividad del sistema de renina-angiotensina-aldosterona no siempre culmina en hipertensión. En reacción a una dieta con poco NaCl, a causa de la disminución del volumen circulante, es posible conservar la presión arterial y la homeostasia volumétrica por medio de la mayor actividad del sistema mencionado. También se observa aldosteronismo secundario (es decir, concentraciones más elevadas de aldosterona como consecuencia del aumento de la cantidad de renina-angiotensina) en estados de edema como el caso de la insuficiencia cardiaca congestiva y hepatopatías, pero no por hipertensión.

MECANISMOS VASCULARES

El radio interior y la distensibilidad por la resistencia de las arterias también constituyen factores determinantes de la presión arterial. La resistencia al flujo varía en sentido inverso a la cuarta potencia del radio y, como consecuencia, disminuciones pequeñas en el diámetro interior incrementan significativamente la resistencia de la arteria. En los pacientes hipertensos, los cambios estructurales, mecánicos o funcionales pueden reducir el diámetro de la luz de las arterias pequeñas y arteriolas. El término remodelación denota las alteraciones geométricas en la pared del vaso, sin cambios en el volumen interior. La remodelación por hipertrofia (aumento del tamaño de las células y del depósito de matriz intercelular) o eutrofia hace que disminuya el calibre interior del vaso y con ello contribuye a una mayor resistencia periférica. También contribuyen al remodelamiento factores como apoptosis, inflamación mínima y fibrosis vascular. El diámetro interior también guarda relación con la elasticidad del vaso. Los vasos con gran elasticidad dan cabida a un volumen mayor, con un cambio relativamente pequeño en su presión, en tanto que el sistema vascular semirrígido puede hacer que cualquier incremento del volumen, por mínimo que sea, induzca un incremento relativamente grande de la presión arterial.

Hay una relación bien establecida entre la rigidez arterial y la hipertensión. Una vasculatura rígida es menos capaz de amortiguar las alteraciones

del flujo en el corto plazo. Aunque se asume que la rigidez arterial es una manifestación de la hipertensión, evidencia reciente sugiere que la rigidez vascular también puede ser una causa de hipertensión. La medición no invasiva de la velocidad de la onda del pulso entre las arterias carótida y femoral a menudo se interpreta como un índice de la rigidez arterial. A causa de la rigidez arterial es posible que las tensiones centrales (aórtica o carotídea) no correspondan a las tensiones medidas en la arteria humeral. La expulsión de sangre al interior de la aorta desencadena una onda tensional propagada a una velocidad particular. El segmento anterógrado de la onda en movimiento genera otra onda reflejada que cursa el sentido retrógrado hacia la aorta ascendente. La presión arterial media depende del gasto cardiaco y de la resistencia periférica, pero la presión diferencial o del pulso es producto de las propiedades funcionales de arterias de grueso calibre y de la amplitud y momento en que surgen las ondas incidentes y reflejadas. La mayor rigidez arterial resulta en aceleración de la velocidad de la onda del pulso tanto en la onda incidente como en la reflejada. Dada la sincronía de tales ondas, aumenta la presión sistólica y disminuye la diastólica de la aorta, es decir, se incrementa la presión diferencial. El índice de aumento aórtico, que es una medida de la rigidez arterial, se calcula como la proporción de presión arterial central/presión diferencial. Sin embargo, los reflejos de la onda también dependen de la estructura y función del LV. La presión central se puede medir de manera directa al colocar un sensor en la aorta o por un método no invasivo mediante sonometría radial, con el uso de dispositivos comerciales. La presión central y el índice de aumento aórtico son elementos de gran peso e independientes de anticipación (predicción) de enfermedad cardiovascular y mortalidad de todas las causas. La presión sanguínea central también parece tener una relación más sólida con el daño orgánico preclínico que la sanguínea braquial.

El transporte iónico por parte de las células de músculo liso vascular puede contribuir a las anomalías propias de la hipertensión en cuanto al tono y la proliferación vasculares, funciones moduladas por el pH intracelular (pH_i). Participan tres mecanismos de transporte iónico en la regulación del pH_i: 1) intercambio de iones sodio/hidrógeno; 2) intercambio de HCO_3^-/Cl^- que depende de sodio, y 3) intercambio de HCO_3^-/Cl^- independiente de cationes. Con base en mediciones en tipos celulares que son más accesibles que las células de músculo liso (leucocitos, eritrocitos, plaquetas, músculo estriado), la actividad del intercambiador de Na^+-H^+ aumenta en la hipertensión y ello puede resultar en mayor tono vascular, por dos mecanismos.

En primer lugar, la mayor penetración del sodio puede hacer que aumente el tono vascular al activar el intercambio de Na^+/Ca^{2+} y con ello favorecer el incremento del calcio intracelular. En segundo lugar, el pH_i mayor intensifica la sensibilidad del calcio del aparato contráctil y causa un incremento de la contractilidad en relación con una concentración particular de calcio intracelular. Como aspecto adicional, el incremento del intercambio Na^+/H^+ puede estimular la proliferación de células del músculo liso vascular al intensificar la sensibilidad a los mitógenos.

La función del endotelio vascular también modula el tono de vasos; el endotelio vascular sintetiza y libera muy diversas sustancias vasoactivas, que incluyen el óxido nítrico, vasodilatador potente. La vasodilatación que depende del endotelio disminuye en hipertensos; tal deficiencia suele ser valorada por medio de ecografía de alta resolución antes de la fase hiperémica de la reperfusión y después de ella, transcurridos 5 min de isquemia del antebrazo. Otra posibilidad es que la vasodilatación dependiente de endotelio puede ser valorada en respuesta a la infusión de un vasodilatador endoarterial que depende de endotelio, como la acetilcolina. La endotelina es un péptido vasoconstrictor producido por el endotelio y los antagonistas de endotelina que son activos después de ingeridos pueden disminuir la presión arterial en individuos con hipertensión resistente al tratamiento.

En la actualidad se desconoce si las anomalías vasculares del transporte iónico y la función endotelial que surgen con la hipertensión son modificaciones primarias o consecuencias de la mayor presión arterial. Pruebas escasas sugieren que la distensibilidad vascular y la vasodilatación que depende del endotelio pueden mejorar con ejercicios aeróbicos, pérdida de peso y antihipertensores. Queda por dilucidar si tales intervenciones modifican la estructura y rigidez arteriales, por medio de un mecanismo que no depende de la presión arterial y si clases diversas de antihipertensores modifican en forma preferente la estructura y la función vasculares.

MECANISMOS INMUNITARIOS, INFLAMACIÓN Y TENSIÓN OXIDATIVA

La inflamación y las alteraciones de la respuesta inmunitaria se han implicado en la patogenia de la lesión vascular y la hipertensión por al menos 40 años. Los pacientes con hipertensión primaria tienen concentraciones más altas de autoanticuerpos circulantes. Tanto la hipertensión como la rigidez aórtica se relacionan con la activación de la inmunidad innata y de adaptación. Muchas formas de hipertensión en animales de experimentación se acompañan de un componente inflamatorio que requiere de los linfocitos T. La inflamación y la lesión exudativa están muy relacionadas. Está demostrado que la inflamación, el estiramiento vascular, la angiotensina II y la sal conducen a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*), las cuales modifican la función de los linfocitos T e intensifican más la inflamación. Las ROS también atenúan los efectos de los vasodilatadores endógenos de molécula pequeña. En la médula renal, las ROS son un determinante clave del punto de ajuste de la curva de presión renal-natriuresis. Cada vez más evidencia sugiere que la infiltración de linfocitos T en el intersticio renal contribuye a la inflamación y la tensión oxidativa. La tensión oxidativa medular renal altera la presión-natriuresis y contribuye al desarrollo de la hipertensión en modelos experimentales. En la clínica, los marcadores de la tensión oxidativa se han descrito en pacientes hipertensos y prehipertensos.

CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA HIPERTENSIÓN

CORAZÓN

Las cardiopatías constituyen la causa más común de muerte en hipertensos. La cardiopatía hipertensiva es resultado de las adaptaciones estructurales y funcionales que conducen a la hipertrofia ventricular izquierda, CHF, arteriopatía coronaria aterosclerótica y enfermedad microvascular, además de arritmias cardiacas, incluida la fibrilación auricular. Los sujetos con hipertrofia del LV están expuestos a un mayor peligro de CHD, apoplejía, CHF y de muerte súbita. Por medio del control intensivo de la hipertensión es posible que la hipertrofia de LV muestre regresión o se revierta y con ello aminore el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La insuficiencia cardiaca congestiva pudiera depender de disfunción sistólica, diastólica o una combinación de ambas. Las anomalías de la función diastólica varían desde la cardiopatía asintomática hasta la insuficiencia cardiaca manifiesta y son comunes en los individuos hipertensos. En promedio, 33% de personas con CHF tiene función sistólica normal pero diastólica anormal. Esta última es consecuencia precoz de una cardiopatía que depende de la hipertensión y es exacerbada por hipertrofia del LV e isquemia. El cateterismo cardiaco permite la valoración más precisa de la función diastólica. Como posibilidad alterna podrá valorarse la función diastólica por medio de algunos métodos no invasivos que incluyen ecocardiografía y angiografía con radionúclidos.

CEREBRO

La apoplejía es la segunda causa de muerte más frecuente a nivel mundial; cada año fallecen cinco millones de personas por ella y 15 millones adicionales tienen apoplejía no letal. El factor de mayor peso en el riesgo de que surja la apoplejía es la hipertensión arterial. En promedio, 85% de las apoplejías provienen de infarto y, el resto, de hemorragia intracerebral o subaracnoidea. La incidencia de la apoplejía aumenta progresivamente conforme lo hacen las cifras de presión arterial, en particular la presión sistólica en personas >65 años. El tratamiento de la hipertensión disminuye la incidencia de accidentes isquémicos o hemorrágicos.

La hipertensión también se ha acompañado de deficiencias en las funciones cognitivas en la población de ancianos, y estudios longitudinales refuerzan el vínculo entre la hipertensión en la etapa media de la vida y el deterioro cognitivo de la etapa ulterior. La hipertensión se relaciona con depósito de amiloide β, un factor patológico sustancial en la demencia. Además del nivel real de la presión sanguínea, la rigidez arterial y la variabilidad en la presión sanguínea de una visita a otra pueden tener una relación independiente con la enfermedad subclínica de pequeños vasos y el declive cognitivo consecuente. La deficiencia cognitiva y la demencia por hipertensión pueden ser consecuencia de un gran infarto causado por oclusión de un vaso "estratégico" de mayor calibre o múltiples infartos lagunares causados por enfermedad oclusiva de vasos finos que culmina en isquemia de la sustancia blanca subcortical. Los datos de algunos ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con antihipertensores es benéfico para la función cognitiva, si bien sigue siendo un terreno activo de investigación.

El flujo sanguíneo cerebral no cambia dentro de límites amplios de presiones arteriales (presión media, de 50-150 mm Hg) y ello se debe a un fenómeno llamado *autorregulación* del flujo sanguíneo. En individuos con el síndrome clínico de hipertensión maligna, la encefalopatía depende de la falla de la autorregulación de la corriente cerebral en el límite superior de lo normal, con lo cual hay vasodilatación y exceso de riego. Los signos

y síntomas de encefalopatía por hipertensión también incluyen cefalea intensa, náusea y vómito (a menudo a manera de proyectil), signos neurológicos focales y alteraciones en el estado psíquico. La encefalopatía hipertensiva sin tratamiento puede evolucionar y llegar al estupor, el coma, las convulsiones y la muerte, en término de horas. Es importante distinguir la encefalopatía hipertensiva de otros síndromes neurológicos que pueden relacionarse con la hipertensión, como la isquemia cerebral, la apoplejía hemorrágica o trombótica, trastorno convulsivo, lesiones que ocupan espacio, pseudotumor cerebral, *delirium tremens*, meningitis, porfiria intermitente aguda, lesión cerebral traumática o química y encefalopatía urémica.

■ RIÑÓN

Los riñones son órganos que pueden recibir los efectos de la hipertensión y a su vez ser causa de ella. La nefropatía primaria es la causa más común de hipertensión secundaria. Entre los mecanismos de la hipertensión de origen renal están la menor capacidad de los riñones para excretar sodio, la secreción excesiva de renina en relación con el estado volumétrico y la hiperactividad del sistema nervioso simpático. En cambio, la hipertensión es un factor de riesgo de daño renal y de nefropatía terminal. El mayor riesgo vinculado con la hipertensión arterial es gradual, continuo y persistente en toda la distribución de las tensiones arteriales por arriba del nivel óptimo. El riesgo de los riñones al parecer guarda una relación más íntima con la presión sistólica que con la diastólica y los varones de raza negra están más expuestos que los caucásicos al riesgo de presentar ESRD con cualquier cifra de presión arterial.

Las lesiones vasculares ateroscleróticas relacionadas con la hipertensión en el riñón afectan predominantemente arteriolas preglomerulares, con lo cual surgen cambios isquémicos en los glomérulos y estructuras posglomerulares. El daño glomerular también puede ser consecuencia de lesión directa de los capilares glomerulares causada por riego glomerular excesivo. Los datos de estudios de daño renal por hipertensión, realizados en animales de experimentación, sugieren que la pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo renal al nivel de las arteriolas aferentes hace que se transmita mayor presión al glomérulo desprotegido y como consecuencia hay hiperfiltración, hipertrofia y finalmente esclerosis glomerular segmentaria. Con la lesión renal progresiva se pierde la autorregulación de la corriente sanguínea por riñones y la filtración glomerular, con lo cual surge un umbral menor por parte de la presión arterial para la aparición de daño de riñones y una curva más inclinada entre la presión arterial y el daño renal. El resultado puede ser un círculo vicioso de daño renal y desaparición de nefronas que culmine en hipertensión más intensa, hiperfiltración glomerular y mayor daño en los riñones. El cuadro patológico en los glomérulos evoluciona y llega a la glomerulosclerosis y finalmente los túbulos renales pueden mostrar isquemia y atrofia gradual. La lesión renal que surge en la hipertensión maligna consiste en necrosis fibrinoide de la arteriola aferente que a veces se extiende al interior del glomérulo y puede ocasionar necrosis focal del ovillo glomerular.

En la esfera clínica, la macroalbuminuria (proporción de albúmina/creatinina en una muestra de orina obtenida al azar, >300 mg/g) o microalbuminuria (mismo método, con cifras de 30-300 mg/g) son marcadores tempranos de daño renal. También constituyen factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía y de enfermedad cardiovascular.

■ ARTERIAS PERIFÉRICAS

Los vasos sanguíneos, además de contribuir a la patogenia de la hipertensión, pueden recibir los efectos de la enfermedad aterosclerótica que es consecuencia de la hipertensión de larga evolución. En enfermos hipertensos las vasculopatías constituyen un elemento importante para la aparición de enfermedad cerebrovascular, cardiopatías e insuficiencia renal. Además, los hipertensos con arteriopatía de las extremidades inferiores están expuestos a un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Los individuos con lesiones estenóticas de las extremidades inferiores posiblemente no tengan síntomas, pero uno de los signos clásicos de PAD es la claudicación intermitente. El índice tobillo/brazo es un recurso útil para valorar la presión de la enfermedad arterial y se define por la proporción entre la presión sistólica medida en el tarso y en el brazo, por métodos no invasivos. El índice tobillo/brazo <0.90 se considera confirmatorio del diagnóstico de PAD y depende de la estenosis >50% en uno de los principales vasos de la extremidad pélvica, cuando menos. Algunos estudios sugieren que el índice tobillo/brazo <0.80 proviene de un incremento de la presión arterial, en particular la sistólica.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN

Desde la perspectiva epidemiológica no existe una cifra clara de presión arterial que sirva para definir a la hipertensión. En los adultos, existe un riesgo continuo cada vez mayor de enfermedad cardiovascular, apoplejía y nefropatía, de uno a otro extremos de las tensiones sistólicas y diastólicas. En el llamado *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), en el que participaron >350 000 varones, se demostró una influencia continua y graduada de la presión sistólica y diastólica en la mortalidad por CHD, que se extendió incluso a tensiones sistólicas de 120 mm Hg. En forma semejante, los resultados de un metaanálisis que abarcó casi un millón de participantes indican que la mortalidad por cardiopatía isquémica, por apoplejía y por otras causas vasculares guarda relación directa con la cifra de presión arterial, que comienza en 115/75 mm Hg, sin que haya indicios de un nivel umbral o definitorio. El riesgo de enfermedad cardiovascular se duplica por cada incremento de 20 mm Hg en la presión sistólica y de 10 mm Hg en la diastólica. En sujetos de mayor edad y ancianos, la presión sistólica y la diferencial son los elementos de mayor peso que permiten anticipar la aparición de enfermedad cardiovascular, en comparación con la presión diastólica.

En la esfera clínica se puede definir a la hipertensión como el nivel de presión arterial en la cual el tratamiento que se emprenda disminuye las cifras de morbilidad y mortalidad por presión arterial. En términos generales, los criterios clínicos actuales para definir la hipertensión se basan en el promedio de dos o más "lecturas" de presión arterial (sujeto en reposo) durante dos o más visitas extrahospitalarias. Una clasificación recomienda criterios para definir lo que es presión normal, prehipertensión, hipertensión (etapas I y II) e hipertensión sistólica aislada, situación frecuente en los ancianos **(cuadro 271-1)**. En niños y adolescentes se define la hipertensión como la presión sistólica, o la diastólica o ambas, por lo general, en el porcentil >95 correspondiente a edad, género y talla. Se considera que las presiones entre los porcentiles 90 y 95 son prehipertensión y constituyen una indicación para emprender intervenciones en el estilo de vida.

En términos generales, las cifras de presión medidas en el domicilio y las cifras de tipo ambulatorio promedio durante 24 h son menores que las que se miden en una clínica. Los registros de presión de tipo ambulatorio generan múltiples lecturas durante el día y la noche, razón por la cual constituyen una valoración más completa de la carga que impone la hipertensión a los vasos, en comparación con el número limitado de lecturas en el consultorio.

Hay indicios crecientes de que las tensiones medidas en el domicilio, incluidas las que se miden durante 24 h, permiten anticipar con mayor exactitud el daño a órganos efectores respecto a las tensiones medidas en el consultorio. La presión arterial tiende a ser mayor en las primeras horas de la mañana, poco después de despertar la persona, que en otras horas del día. Precisamente en las primeras horas del día también son más frecuentes el infarto del miocardio y la apoplejía (accidente cerebrovascular). Las tensiones medidas durante la noche por lo común son 10-20% menores que las del día y la "disminución" tensional nocturna atenuada se acompaña de un mayor riesgo de mostrar enfermedad cardiovascular.

Cerca del 15-20% de los pacientes con hipertensión en etapa 1 según la presión arterial medida en el consultorio, tienen lecturas ambulatorias promedio <135/85 mm Hg; esto se llama "hipertensión de bata blanca". Los resultados a largo plazo en las personas con hipertensión de bata blanca son más similares a los de individuos normotensos que a los de aquellos con hipertensión sostenida (presión sanguínea elevada en el consultorio y fuera de él). Para confirmar la hipertensión, algunas autoridades recomiendan la vigilancia ambulatoria de la presión sanguínea en todos los individuos con presión sanguínea clínica elevada, y posponer el tratamiento con seguimiento cuidadoso en las personas con presión sanguínea normal fuera del consultorio y que tienen riesgo cardiovascular bajo. En cambio, el pronóstico de la "hipertensión enmascarada" (presión sanguínea normal en el consultorio y elevada fuera del consultorio) es casi equivalente al de la hipertensión sostenida.

CUADRO 271-1 Clasificación de la presión sanguínea

CATEGORÍA DE LA BP	SISTÓLICA (mm Hg)		DIASTÓLICA (mm Hg)
Normal	<120	y	<80
Elevada	120-139	y	<80
Hipertensión			
Etapa 1	130-139	o	80-89
Etapa 2	≥140	o	≥90

Fuente: Guías de la ACC/AHA. Hipertensión 71:1269, 2018.

TRASTORNOS CLÍNICOS DE LA HIPERTENSIÓN

Con arreglo a los métodos de selección y definición, en ~80-95% de los hipertensos se hace el diagnóstico de "hipertensión esencial". En 5-20% de los pacientes hipertensos restantes, se identifica un elemento de fondo "específico" que hace que aumente la presión arterial **(cuadros 271-2 y 271-3)**. En personas con hipertensión "secundaria" se puede advertir con mayor frecuencia un mecanismo específico del incremento tensional.

HIPERTENSIÓN PRIMARIA

La hipertensión primaria tiende a ser de carácter familiar y posiblemente constituya una consecuencia de la interacción entre factores ambientales y genéticos. La prevalencia de esa forma de hipertensión aumenta con la edad (envejecimiento) y personas que de jóvenes tuvieron tensiones arteriales relativamente altas están expuestas a un mayor peligro de hipertensión. Es posible que la hipertensión primaria represente una gama de trastornos con fisiopatologías básicas diferentes. En la mayoría de los individuos con hipertensión establecida es mayor la resistencia periférica y el gasto cardiaco es normal o disminuye; sin embargo, en personas más jóvenes con hipertensión leve o lábil puede aumentar el gasto cardiaco y la resistencia periférica ser normal.

Cuando en un gráfico se compara la actividad de renina plasmática (PRA, *plasma renin activity*) con la excreción de sodio durante 24 h, 10-15% de los hipertensos tienen concentraciones elevadas de PRA y 25% concentraciones bajas. Los pacientes hiperreninémicos pueden tener una forma vasoconstrictora de la hipertensión, en tanto que los hiporreninémicos pueden tener hipertensión que depende del volumen vascular. En sujetos con hipertensión primaria se han descrito vínculos inconstantes entre las concentraciones de aldosterona plasmática y la presión arterial. El vínculo entre dicha hormona y la presión es más notable en estadounidenses de raza negra y la actividad de renina plasmática tiende a ser pequeña en estadounidenses de raza negra hipertensos; ello plantea la posibilidad de que los incrementos sutiles en las concentraciones de aldosterona pudieran contribuir a la hipertensión, cuando menos en algunos grupos de pacientes que no presentan el aldosteronismo primario franco. Aún más, la espironolactona, un antagonista de aldosterona, puede ser particularmente eficaz como antihipertensor en algunos individuos con hipertensión primaria, incluidos algunos con hipertensión resistente al tratamiento.

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

(Véase también el cap. 401.) Existe una asociación perfectamente probada entre la obesidad (índice de masa corporal >30 kg/m^2) y la hipertensión. Aún más, estudios transversales señalan una correlación lineal directa entre el peso corporal (o el índice de masa corporal) y la presión arterial. La grasa de distribución central en el cuerpo constituye un factor determinante de mayor importancia en el incremento tensional respecto de la grasa periférica. En estudios longitudinales se detectó una correlación directa entre el cambio ponderal y las modificaciones de presión arterial. Es sabido que el 60% de los adultos hipertensos tenían sobrepeso mayor de 20%. Se ha definido que 60-70% de la hipertensión en adultos puede ser atribuible directamente a la adiposidad.

La hipertensión y la dislipidemia suelen aparecer juntas y acompañan a la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina. Esta coincidencia de factores de riesgo a menudo (pero no invariablemente) acompaña a la obesidad, en particular la del abdomen. La resistencia a la insulina también se acompaña de un desequilibrio desfavorable en la producción endotelial de mediadores que regulan la agregación plaquetaria, la coagulación, la fibrinólisis y el tono vascular. Al coincidir los factores de riesgo anteriores aumenta todavía más el peligro de mortalidad por CHD, apoplejía, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

En función a las poblaciones estudiadas y las metodologías usadas para definir la resistencia a la insulina, son resistentes a la hormona 25-50% de sujetos no obesos, no diabéticos pero hipertensos. Se ha calificado como *síndrome metabólico* al conjunto de elementos como resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia. Como grupo, también son resistentes a la insulina los parientes de primer grado de sujetos con hipertensión primaria y la hiperinsulinemia (marcador indirecto de la resistencia a la insulina) puede anticipar la aparición final de hipertensión y de enfermedad cardiovascular. El síndrome metabólico en parte es heredado en la forma de un cuadro poligénico, pero la expresión del mismo es modificado por factores ambientales como el grado de actividad física y la dieta. La sensibilidad a la insulina aumenta y la presión arterial disminuye en respuesta al adelgazamiento. La aceptación de que los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tienden a coincidir dentro de algunas personas conlleva consecuencias importantes para la valoración y el tratamiento de la hipertensión. La valoración de los sujetos hipertensos y personas en peligro de hipertensión debe incluir las cuantificaciones del riesgo global de enfermedades cardiovasculares. En forma similar, la introducción de estrategias para modificar el estilo de vida y las farmacoterapias deben abarcar el riesgo global y no simplemente centrarse en la hipertensión.

CUADRO 271-2 Hipertensión sistólica con presión diferencial (del pulso) amplia

1. Disminución en la distensibilidad vascular (arteriosclerosis)
2. Mayor gasto cardiaco
   a. Insuficiencia aórtica
   b. Tirotoxicosis
   c. Síndrome de corazón hipercinético
   d. Fiebre
   e. Fístula arteriovenosa
   f. Persistencia del conducto arterioso

CUADRO 271-3 Causas secundarias de hipertensión sistólica y diastólica

Renales	Enfermedades del parénquima renal, quistes renales (que incluyen nefropatía poliquística), tumores de riñones (que incluyen neoplasias secretoras de renina); uropatía obstructiva
Renovasculares	Displasia fibromuscular y trastorno arteriosclerótico
Suprarrenales	Aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, deficiencias de 17-hidroxilasa; 11-hidroxilasa y 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa (por regaliz), feocromocitoma
Coartación de aorta	
Apnea obstructiva del sueño	
Preeclampsia/eclampsia	
Neurógenas	Psicógenas, síndrome diencefálico, disautonomia familiar, polineuritis (por porfiria aguda, saturnismo), hipertensión intracraneal aguda, sección aguda de médula espinal
Endocrinas diversas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercalcemia, acromegalia
Fármacos	Estrógenos en dosis altas, corticosteroides, descongestivos, anorexígenos, ciclosporina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoaminooxidasa, eritropoyetina, antiinflamatorios no esteroideos, cocaína
Formas mendelianas de hipertensión	Consúltese el cuadro 271-4

ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA RENAL

Prácticamente todos los trastornos de los riñones pueden causar hipertensión (cuadro 271-3) y las nefropatías constituyen las causas más frecuentes de hipertensión secundaria. La hipertensión aparece en >80% de sujetos en insuficiencia renal crónica. En términos generales, la hipertensión es más intensa en glomerulopatías que en enfermedades intersticiales como la pielonefritis crónica. Por lo contrario, la hipertensión puede causar nefrosclerosis y en algunos casos es difícil decidir si el primer trastorno fue la hipertensión o la nefropatía. La proteinuria >1 000 mg/día y un sedimento activo en orina indican nefropatía primaria. En una y otra situaciones los objetivos incluyen controlar la presión arterial y retardar la rapidez de evolución de la disfunción renal.

HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

La hipertensión causada por una lesión oclusiva de una arteria renal, llamada hipertensión renovascular, es una forma potencialmente curable de la hipertensión. Dos grupos de pacientes que están en peligro de sufrir este trastorno son los ancianos arterioscleróticos que poseen alguna placa que obstruye la arteria renal, a menudo en su punto de origen, y los individuos con displasia fibromuscular. La aterosclerosis afecta a la gran mayoría de pacientes de hipertensión renovascular. La displasia fibromuscular puede aparecer en cualquier edad, pero muestra una predilección intensa por mujeres caucásicas jóvenes. Las lesiones de la displasia fibromuscular a menudo son bilaterales y, a diferencia de lo observado con la enfermedad renovascular aterosclerótica, tienden a afectar zonas más distales de la arteria renal.

Se debe sospechar hipertensión renovascular en individuos con otras manifestaciones de vasculopatía aterosclerótica. Entre los elementos que plantean la posibilidad de hipertensión renovascular están hipertensión

grave o resistente al tratamiento, pérdida reciente del control de la hipertensión, o hipertensión moderadamente intensa de comienzo reciente y deterioro inexplicable de la función renal o de dicha función, que acompañan al uso de un inhibidor de ACE. En promedio, la mitad de los pacientes de hipertensión renovascular tiene un soplo en el abdomen o en el flanco y este muy probablemente asume importancia hemodinámica si se lateraliza o extiende durante toda la sístole y llega a la diástole.

La práctica de estudios imagenológicos será el paso siguiente en la valoración, si se sospecha estenosis de arteria renal y si el cuadro clínico justifica intervenciones como la angioplastia renal transluminal percutánea (PTRA, *percutaneous transluminal renal angioplasty*), la colocación de una endoprótesis vascular o la revascularización quirúrgica renal. Como método de detección sistemática es posible valorar el flujo sanguíneo a través de los riñones y para ello utilizar gammagrafía con radionúclido [^{131}I]-ortoyodohipurato (OIH) o es posible valorar la filtración glomerular con un gammagrama con ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) marcado con ^{99}mTc antes y después de administrar una sola dosis captopril (u otro inhibidor de ACE). En individuos con función renal normal o casi normal, el renograma normal con captopril descarta esencialmente la estenosis de arteria renal que asuma importancia funcional; sin embargo, su utilidad es escasa en individuos con insuficiencia renal (depuración de creatinina <20 mL/min) o estenosis de arteria renal bilateral. Conviene practicar más estudios de imagen si el gammagrama es positivo. La ecografía Doppler de las arterias renales genera imágenes fiables de la velocidad de flujo por dichos vasos y brinda la oportunidad de rastrear la evolución de una lesión con el transcurso del tiempo. Los estudios por lo común son confirmados en la angiografía, en tanto que los resultados negativos falsos aparecen a menudo particularmente en obesos. La angiografía con resonancia magnética y gadolinio como medio de contraste genera imágenes claras de la zona proximal de la arteria renal, pero tal vez no identifique lesiones distales. Una ventaja es la oportunidad de generar imágenes de las arterias renales con una sustancia que no es nefrotóxica. La arteriografía con medio de contraste sigue siendo el método ideal para valorar e identificar lesiones de la arteria renal.

En casi la mitad de los sujetos con enfermedad aterosclerótica se observa a veces algún grado de obstrucción de la arteria renal y se conocen algunas estrategias para valorar la importancia funcional de dicha lesión y así anticipar el efecto de la reparación vascular en el control de la presión arterial y la función de los riñones. Cada estrategia tiene grados variables de sensibilidad y especificidad y un método aislado no es lo bastante fiable para corroborar una relación causal entre una lesión de la arteria renal y la hipertensión. Las lesiones funcionalmente importantes por lo común ocluyen más de 70% del diámetro interior de la arteria renal afectada. En la angiografía, la presencia de vasos colaterales hacia el riñón isquémico sugiere una lesión funcionalmente importante. La proporción de renina con predominio en una vena renal (proporción >1.5 del lado afectado/lado contralateral) posee un valor predictivo de 90% en el caso de una lesión que mejoraría con la reparación vascular; sin embargo, la cifra de resultados falsos negativos en el control de la presión arterial es de 50-60%. La medición del gradiente tensional a través de la lesión de la arteria renal no anticipa con certidumbre la respuesta a la reparación vascular.

En el análisis final es necesario individualizar para cada enfermo la decisión sobre la reparación vascular, comparándola con el tratamiento médico y el tipo de métodos de reparación. Si la presión sanguínea se controla de manera adecuada con tratamiento médico y la función renal se mantiene estable, puede haber poco estímulo para realizar una valoración en busca de estenosis arterial renal. Varios estudios clínicos con asignación al azar, recientes, encontraron que la PTRA con colocación de endoprótesis en pacientes con estenosis aterosclerótica de la arteria renal no ofrece ventajas respecto al tratamiento médico para reducir los incidentes cardiovasculares y la mortalidad, ni para conservar la función renal. Además, cinco de siete estudios encontraron un control similar de la presión sanguínea en los dos grupos de pacientes. Estos resultados sugieren que las pruebas de laboratorio para detectar la estenosis de la arteria renal y la colocación de una endoprótesis sólo deben considerarse en pacientes con aterosclerosis en los que no se logre el control de la presión sanguínea o la conservación de la función renal con el tratamiento médico. Las personas con hipertensión prolongada, insuficiencia renal avanzada o diabetes mellitus tienen menor probabilidad de beneficiarse con la reparación vascular renal. Los tratamientos médicos más efectivos incluyen un inhibidor de la ACE o un bloqueador del receptor para angiotensina II; sin embargo, estos fármacos reducen la tasa de filtración glomerular en el riñón con estenosis por la dilatación de la arteriola eferente renal. En presencia de estenosis bilateral de las arterias renales o de estenosis arterial en un riñón único, el uso de estos fármacos puede conducir a insuficiencia renal progresiva. Es importante señalar que la insuficiencia renal casi siempre es reversible después de suspender el fármaco nocivo. Los pacientes con enfermedad fibromuscular tienen resultados más favorables con la reparación vascular que aquellos con lesiones ateroscleróticas, quizá por su edad más joven, la menor duración de la hipertensión y el menor compromiso sistémico.

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

La producción excesiva de aldosterona causada por aldosteronismo primario es una forma potencialmente curable de hipertensión. En sujetos con dicho trastorno primario, la mayor producción de aldosterona no depende del sistema de renina-angiotensina y las consecuencias son retención de sodio, hipertensión, hipopotasemia y disminución de PRA. La prevalencia notificada de dicho trastorno varía de <2% a casi 15% de los hipertensos. En parte, dicha variación depende de la intensidad de los métodos de detección inicial y de los criterios para corroborar el diagnóstico.

La anamnesis y la exploración física aportan datos escasos en relación con el diagnóstico. En términos generales, la edad que tiene el sujeto para la fecha del diagnóstico se sitúa entre el tercer y el quinto decenios de la vida. La hipertensión por lo común es leve o moderada pero a veces puede ser intensa; hay que pensar en la presencia de aldosteronismo primario en todo sujeto con hipertensión resistente al tratamiento. El incremento tensional en tales pacientes puede acompañarse de intolerancia a la glucosa. Muchos individuos son asintomáticos, aunque en ocasiones pueden aparecer, como consecuencia de la alcalosis hipopotasiémica, poliuria, polidipsia, paresia o debilidad muscular. La aldosterona es una hormona que retiene sodio, pero los pacientes de aldosteronismo primario rara vez tienen edema. La disfunción renal y la enfermedad cardiovascular aumentan notablemente en sujetos con aldosteronismo primario, en comparación con quienes tienen hipertensión primaria.

En un individuo hipertenso con hipopotasemia no provocada (es decir, sin relación con los diuréticos, con vómitos o diarrea), la prevalencia de aldosteronismo primario fluctúa en 40-50%. En personas que reciben diuréticos, el nivel de potasio sérico <3.1 m*M*/L (<3.1 meq/L) también plantea la posibilidad de aldosteronismo primario; sin embargo, la concentración de potasio constituye una prueba insensible e inespecífica de detección inicial. El potasio sérico es normal en casi 25% de los pacientes que más tarde tienen como hecho comprobado un adenoma productor de aldosterona y porcentajes elevados de individuos con el aldosteronismo primario por otras causas no cursan con hipopotasemia.

La proporción entre la aldosterona y la actividad de renina, ambas en plasma (PA/PRA, *plasma aldosterone to PRA*), es un método útil de detección sistemática. Las mediciones mencionadas se practican de preferencia en pacientes ambulatorios y por la mañana. Se ha reportado que la proporción >30:1, junto con la concentración de aldosterona plasmática >555 pmol/L (>20 ng/100 mL), posee una sensibilidad de 90% y una especificidad de 91% de que se trate de un adenoma productor de aldosterona. En una serie publicada por la *Mayo Clinic*, la presencia de un adenoma productor de aldosterona se confirmó más adelante por cirugía en >90% de hipertensos con una proporción PA/PRA ≥20 y una concentración de aldosterona plasmática ≥415 pmol/L (≥15 ng/100 mL). Sin embargo, existen algunas restricciones para interpretar dicha proporción. La cifra umbral o limítrofe que califica a una proporción como "alta" depende del laboratorio y de la técnica de cuantificación. La presencia de cualquier antihipertensor puede alterar la proporción (los antagonistas de aldosterona, antagonistas de los receptores de angiotensina y los inhibidores de ACE pueden incrementar la concentración de renina, en tanto que los antagonistas de aldosterona pueden hacer lo mismo con esta última hormona). Las recomendaciones actuales incluyen interrumpir el uso de antagonistas de aldosterona cuando menos cuatro a seis semanas antes de hacer tales mediciones. La biosíntesis de la aldosterona depende de potasio, razón por la cual es necesario corregir la hipocaliemia con complementos ingeridos de dicho ion antes de las mediciones seriadas. Con estas advertencias, hay informes de que el cociente es útil como prueba de detección con mediciones obtenidas mientras los pacientes toman sus medicamentos antihipertensivos habituales, salvo por los antagonistas de la aldosterona, que deben suspenderse seis semanas antes de la prueba. La mayor proporción en caso de no haber concentraciones altas de aldosterona plasmática es muchísimo menos específica como indicadora de aldosteronismo primario, porque muchos individuos con hipertensión primaria tienen concentraciones pequeñas de renina en tal situación, en especial los afroestadounidenses y ancianos. En pacientes de insuficiencia renal la proporción también puede aumentar a causa de la disminución de la eliminación de aldosterona. En enfermos con incrementos de la proporción PA/PRA se puede confirmar el diagnóstico de aldosteronismo primario al demostrar que no hay supresión de la aldosterona plasmática (a <277 pmol/L <10 ng/100 mL)

después de la venoclisis de 2 L de solución salina isotónica durante 4 h; no constituyen un factor determinante las cifras de aldosterona plasmática después de la venoclisis mencionada, entre 138 y 277 pmol/L (5-10 ng/100 mL). Otros estudios confirmatorios incluyen el hecho de no haber supresión de aldosterona (con base en criterios específicos de pruebas) en reacción a la ingestión de una carga de NaCl, fludrocortisona o captopril.

Algunas anormalidades esporádicas y familiares de suprarrenales culminan a veces en la aparición del síndrome de aldosteronismo primario y el tratamiento apropiado depende de la causa específica. Los dos orígenes más frecuentes del aldosteronismo primario esporádico son un adenoma productor de aldosterona e hiperplasia de ambas suprarrenales. En conjunto, abarcan >90% de todos los pacientes de aldosteronismo primario. La neoplasia casi siempre es unilateral y suele medir <3 cm de diámetro. La mayor parte del resto de los pacientes tienen hiperplasia corticosuprarrenal bilateral (hiperaldosteronismo idiopático). En contadas ocasiones, el aldosteronismo primario puede ser causado por un carcinoma suprarrenal o un cáncer ectópico como el adenoblastoma ovárico. Casi todos lo carcinomas productores de aldosterona, a diferencia de los adenomas y la hiperplasia suprarrenales generan cantidades excesivas de otros esteroides suprarrenales además de la aldosterona. Las diferencias funcionales en la secreción hormonal pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico diferencial de adenoma en comparación con hiperplasia. La biosíntesis de aldosterona reacciona en mayor grado a la administración de ACTH en personas con adenoma y en mayor grado a la angiotensina en pacientes con hiperplasia. En consecuencia, los individuos con adenoma tienden a mostrar mayores concentraciones de aldosterona plasmática en las primeras horas de la mañana, concentración que disminuye en el trascurso del día y refleja el ritmo diurno de la síntesis de ACTH, en tanto que la aldosterona plasmática tiende a incrementar por la bipedestación en pacientes de hiperplasia, lo cual refleja la respuesta postural normal del eje de renina/angiotensina/aldosterona. Sin embargo, se advierte superposición en la capacidad de tales mediciones para diferenciar entre adenoma e hiperplasia. Las formas familiares raras de aldosteronismo primario incluyen la forma primaria remediable con glucocorticoides y el aldosteronismo familiar de tipos II y III. Los estudios genéticos pueden ser útiles en el diagnóstico de estos trastornos familiares.

Es importante practicar CT de suprarrenales en todo individuo diagnosticado con aldosteronismo primario. Por medio de CT de alta resolución es posible identificar tumores incluso de 0.3 cm y muestra positividad en relación con un tumor suprarrenal 90% de las veces. Si no se obtienen resultados diagnósticos con la tomografía comentada es posible detectar el adenoma por un gammagrama suprarrenal yodometil-19-norcolesterol marcado con 6 β-[I^{131}] después de la prueba de supresión con dexametasona (0.5 mg cada 6 h durante siete días); sin embargo, la técnica en cuestión tiene menor sensibilidad con adenomas <1.5 cm.

La medición de la aldosterona plasmática en las muestras de sangre venosa de ambas suprarrenales, si la realiza un radiólogo experto, es el método más preciso para diferenciar entre las formas unilateral y bilateral de aldosteronismo primario. La sensibilidad y la especificidad de la obtención de muestras venosas de suprarrenales (95 y 100%, respectivamente), para detectar hipersecreción unilateral de aldosterona, son mejores que las de CT de suprarrenales; las cifras de buenos resultados van de 90-96% y las de complicaciones <2.5%. Un protocolo muy utilizado comprende la obtención de muestras para medir concentraciones de aldosterona y cortisol en respuesta a la estimulación con ACTH. Si la proporción de aldosterona ipsolateral/contralateral es >4 con concentraciones de cortisol simétricas después de estimulación con ACTH, la situación denotará producción de aldosterona en una suprarrenal.

En términos generales, la hipertensión mejora con la cirugía en sujetos con adenoma, pero no en pacientes con hiperplasia suprarrenal bilateral. Con la suprarrenalectomía unilateral, que suele realizarse por medio de laparoscopia, se logra curación en 40-70% de sujetos con un adenoma. Puede haber hipoaldosteronismo transitorio hasta tres meses después de la operación, lo que causa hiperpotasemia, que debe tratarse con diuréticos eliminadores de potasio y con fludrocortisona, en caso necesario. Los individuos con hiperplasia bilateral deben recibir tratamiento médico. El régimen medicamentoso para ellos y para sujetos con un adenoma no elegibles para cirugía, debe incluir un antagonista de aldosterona y, si es necesario, otros diuréticos que ahorren potasio.

El hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides es un trastorno autosómico dominante monogénico raro que se caracteriza por hipertensión moderada o intensa, que aparece a menudo desde temprana edad. Los pacientes suelen tener un antecedente familiar de apoplejía hemorrágica desde edad temprana. La hipopotasemia por lo común es mínima o no aparece. En circunstancias normales, la angiotensina II estimula la producción de aldosterona por la zona glomerular de las suprarrenales en tanto que ACTH estimula la producción de cortisol en la zona fasciculada. A causa de un gen quimérico en el cromosoma 8, ACTH también regula la secreción de aldosterona por la zona fasciculada en individuos con hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides. La consecuencia es la producción excesiva de aldosterona y esteroides híbridos en la zona fasciculada (18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol) a causa de la oxidación del cortisol. El diagnóstico se confirma por índice de excreción de tales esteroides híbridos en orina 20-30 veces de lo normal, o por métodos genéticos directos. En el aspecto terapéutico, la supresión de ACTH con dosis pequeñas de glucocorticoides corrige el hiperaldosteronismo, la hipertensión y la hipopotasemia. Los antagonistas de aldosterona también constituyen opciones terapéuticas. Los individuos con los aldosteronismos familiares de tipos II y III son tratados con dichos antagonistas o sometidos a adrenalectomía.

SÍNDROME DE CUSHING

(Véase también el cap. 379) El síndrome de Cushing proviene de la producción excesiva de cortisol, por la secreción de ACTH en exceso (por un tumor hipofisario u otra neoplasia ectópica) o la producción suprarrenal de cortisol que no depende de ACTH. La hipertensión se observa en 75-80% de sujetos con el síndrome mencionado. El mecanismo por el que surge la hipertensión puede depender de la estimulación de los receptores de mineralocorticoides por el cortisol y una mayor secreción de otros esteroides suprarrenales. Si se funda la sospecha clínica en características fenotípicas en sujetos que no reciben glucocorticoides exógenos, se podrán emprender métodos de detección sistemática en el laboratorio, con medición de los índices de excreción de cortisol libre en la orina, o en orina de 24 h, o una prueba de supresión nocturna con dexametasona. La medición nocturna de cortisol en saliva es una prueba de detección sensible y práctica. Serán necesarias valoraciones posteriores para confirmar el diagnóstico e identificar la etiología especifica del síndrome de Cushing. El tratamiento adecuado depende de la causa.

FEOCROMOCITOMA

(Véase también el cap. 380) Los tumores secretores de catecolaminas están situados en la médula suprarrenal (feocromocitoma) o en tejido paraganglionar extrasuprarrenal (paraganglioma) y son la causa de hipertensión en 0.05% de pacientes, aproximadamente. En caso de no detectar el feocromocitoma, pueden surgir consecuencias cardiovasculares letales. Las manifestaciones clínicas que incluyen hipertensión, provienen principalmente del incremento de la concentración de catecolaminas circulantes, si bien algunos de los tumores pueden secretar otras sustancias vasoactivas. En un porcentaje pequeño de pacientes la adrenalina es la catecolamina predominante que secreta el tumor y el cuadro inicial en ellos incluye hipotensión y no hipertensión. La sospecha inicial del diagnóstico se basa en los síntomas, el vínculo de feocromocitoma con otros trastornos o ambos elementos **(cuadro 271-4)**. Aproximadamente, 20% de los feocromocitomas son de tipo familiar, heredados por un mecanismo autosómico dominante. Los feocromocitomas hereditarios pueden acompañar a otros trastornos como neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) de tipos 2A y 2B; enfermedad de von Hippel-Lindau y neurofibromatosis (cuadro 271-4). Cada uno de los síndromes anteriores proviene de mutaciones específicas e identificables de la línea germinal. Como aspecto adicional, las mutaciones de los genes de succinato deshidrogenasa acompañan a síndromes de paraganglioma, que suelen caracterizarse por paragangliomas de cabeza y cuello. Los métodos de laboratorio consisten en la medición de catecolaminas en orina y plasma, por ejemplo la excreción de metanefrinas en orina de 24 h o metanefrinas plasmáticas libres fraccionadas. La medición en orina es menos sensible pero más específica. Los estudios de detección genética se practican para valorar pacientes y parientes en quienes se sospecha la existencia de un feocromocitoma, vinculado con un síndrome familiar. La ablación quirúrgica es el tratamiento definitivo del feocromocitoma y en 90% de los pacientes tiene éxito.

CAUSAS DIVERSAS DE HIPERTENSIÓN

Independientemente de la obesidad, surge hipertensión en >50% de individuos con *OSA*. La intensidad de la hipertensión guarda relación con la de la apnea del sueño. En promedio, 70% de las personas con OSA son obesas. Se sospecha hipertensión vinculada con la OSA en pacientes con hipertensión farmacorresistente y los que tienen el antecedente de roncar. El diagnostico se confirma por polisomnografia. En obesos el adelgazamiento puede aliviar o curar la apnea del sueño y la hipertensión acompañante. La aplicación de presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP, *continuous positive airway pressure*) o la presión positiva en dos niveles en la vía respiratoria (BiPAP, *bilevel positive airway pressure*) durante el sueño es un tratamiento efectivo para la apnea obstructiva durante el

CUADRO 271-4 Formas mendelianas raras de hipertensión

ENFERMEDAD	FENOTIPO	CAUSA GENÉTICA
Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides	Autosómico dominante Hipopotasemia ausente o leve	Gen de 11-hidroxilasa/ aldosterona quimérico en el cromosoma 8
Deficiencia de 17α-hidroxilasa	Recesivo autosómico Varones: pseudohermafroditismo Mujeres: amenorrea primaria; ausencia de características sexuales secundarias	Mutaciones aleatorias del gen *CYP17* en el cromosoma 10
Deficiencia de 11β-hidroxilasa	Recesivo autosómico Masculinización	Mutaciones del gen *CYP11B1* en el cromosoma 8q21-q22
Deficiencia de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (síndrome aparente de exceso de mineralocorticoides)	Recesiva autosómica Hipopotasemia, hiporreninemia e hipoaldosteronemia	Mutaciones en el gen de 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Síndrome de Liddle	Autosómico dominante Hipopotasemia, hiporreninemia, hipoaldosteronemia	Mutación de los genes *SCNN1B* y *SCNN1C* de las subunidades de los conductos de sodio epiteliales
Pseudohipoaldosteronismo de tipo II (síndrome de Gordon)	Autosómico dominante Hiperpotasemia con filtración glomerular normal	Ligamiento con cromosomas 1q31-q42 y 17p11-q21
Hipertensión exacerbada en el embarazo	Autosómico dominante Hipertensión intensa en los comienzos del embarazo	Mutación de codón con sentido alterado, con sustitución de serina en el codón 810 (MR_{L810}) por leucina
Nefropatía poliquística	Autosómico dominante Grandes riñones quísticos, insuficiencia renal, quistes en hígado, aneurismas en cerebro y valvulopatía cardiaca	Mutaciones en el gen *PKD1* en el cromosoma 16 y en el gen *PKD2* en el cromosoma 4
Feocromocitoma	Autosómico dominante (a) Neoplasia endocrina múltiple, de tipo 2A Carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo (b) Neoplasia endocrina múltiple, de tipo 2B Carcinoma de médula tiroidea, neuromas de mucosas, engrosamiento de nervios corneales, ganglioneuromatosis de tubo digestivo, complexión marfanoide (c) Enfermedad de von Hippel-Lindau Angiomas retinianos, hemangioblastomas del cerebelo y la médula espinal, carcinoma de células renales (d) Neurofibromatosis de tipo 1 Neurofibromas múltiples, manchas café con leche	(a) Mutaciones en el protooncogén RET (b) Mutaciones en el protooncogén RET (c) Mutaciones del gen oncosupresor VHL (d) Mutaciones en el gen oncosupresor NF-1

sueño. Con la CPAP o BiPAP es posible que los pacientes con hipertensión que parece resistente a fármacos respondan mejor a los antihipertensivos.

El *estrechamiento o coartación de la aorta* es la causa cardiovascular congénita más frecuente de hipertensión **(cap. 264)**. La incidencia del trastorno es de uno a ocho casos por 1 000 nacidos vivos. Por lo regular es esporádica, pero afecta a 35% de niños con síndrome de Turner. Incluso si en la lactancia se corrige quirúrgicamente la lesión anatómica, 30% de sujetos terminarán por mostrar hipertensión y están en peligro de presentar arteriopatía coronaria acelerada y trastornos cerebrovasculares agudos. Los sujetos con lesiones menos graves tal vez se diagnostiquen en la etapa de adultos jóvenes. Los signos físicos incluyen disminución o retardo de los pulsos femorales y un gradiente de presión sistólica entre el brazo derecho y los miembros pélvicos y, con base en el sitio de la coartación, entre los brazos derecho e izquierdo. Puede percibirse en la zona interescapular izquierda un soplo sistólico de expulsión. El diagnóstico se confirma en ocasiones por radiografías de tórax y ecocardiografía transesofágica. Entre las opciones terapéuticas están la reparación operatoria y la angioplastia con globo, con colocación de una endoprótesis intravascular o sin ella. Más adelante, la esperanza normal de vida no se cumple en muchos pacientes, pues pueden mostrar hipertensión persistente y morir por cardiopatía isquémica, hemorragia cerebral o un aneurisma aórtico.

Algunas endocrinopatías adicionales como la *tiroidopatía* y la *acromegalia* causan hipertensión. La de tipo diastólico leve puede ser consecuencia de hipotiroidismo, en tanto que el hipertiroidismo puede causar hipertensión sistólica. La *hipercalcemia* de cualquier origen y de ellos el más frecuente es el hiperparatiroidismo primario, puede culminar en hipertensión. El alza tensional también puede provenir del consumo de diversos *fármacos* obtenidos con o sin receta médica.

HIPERTENSIÓN MONÓGENA

Además del aldosteronismo primario corregible con glucocorticoides, se han identificado diversas formas graves de hipertensión monogénica (cuadro 271-4). Se pueden detectar por sus fenotipos característicos y en muchos casos el diagnóstico se puede confirmar por análisis genético. Algunos defectos hereditarios en la biosíntesis y metabolismo de esteroides suprarrenales culminan en hipertensión e hipopotasemia inducidos por mineralocorticoides. En personas con deficiencia de 17α-hidroxilasa, disminuye la síntesis de hormonas sexuales y de cortisol **(fig. 271-3)**. En consecuencia, las personas con este problema no muestran maduración sexual; el cuadro inicial en varones es el pseudohermafroditismo y, en mujeres, amenorrea primaria y ausencia de características sexuales secundarias. Dado que disminuye la retroalimentación negativa inducida por cortisol en la producción de ACTH por la hipófisis, aumenta la síntesis de esteroides suprarrenales estimulada por ACTH en sentido proximal al bloqueo enzimático. La hipertensión y la hipopotasemia son consecuencia de la síntesis mayor de mineralocorticoides en sentido proximal al bloqueo enzimático, en particular la desoxicorticosterona. La mayor producción de esteroides y en consecuencia, la hipertensión, pueden ser tratadas con dosis pequeñas de glucocorticoides. La deficiencia de 11β-hidroxilasa causa un síndrome suprarrenogenital con retención de sodio que afecta a 1 de cada 100 000 nacidos vivos. El defecto enzimático mencionado hace que disminuya la síntesis de cortisol o aumente la de mineralocorticoides (como desoxicorticosterona) y haya una desviación de la biosíntesis de esteroides que pasa a la vía de los andrógenos. En su forma grave, el síndrome puede aparecer desde etapa temprana de la vida, incluido el periodo neonatal, con virilización y genitales ambiguos en niñas y agrandamiento del pene en varones, o en niños de mayor edad, pubertad precoz y talla corta. Las manifestaciones iniciales cuando el trastorno se identifica por primera vez en la adolescencia o comienzos de la vida adulta son acné, hirsutismo e irregularidades menstruales en mujeres. La hipertensión es menos frecuente en las formas de comienzo tardío. Los pacientes con deficiencia de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tienen menor capacidad de metabolizar el cortisol hasta la forma de su metabolito inactivo, cortisona y la hipertensión depende de la activación de los receptores de mineralocorticoides por parte del cortisol. El defecto mencionado puede heredarse o adquirirse, como en el caso de ácido glicirrizínico presente en el regaliz. La misma sustancia está en la pasta de algunas marcas de tabaco para mascar. El defecto en el síndrome de Liddle **(caps. 49 y 379)** es consecuencia de la activación

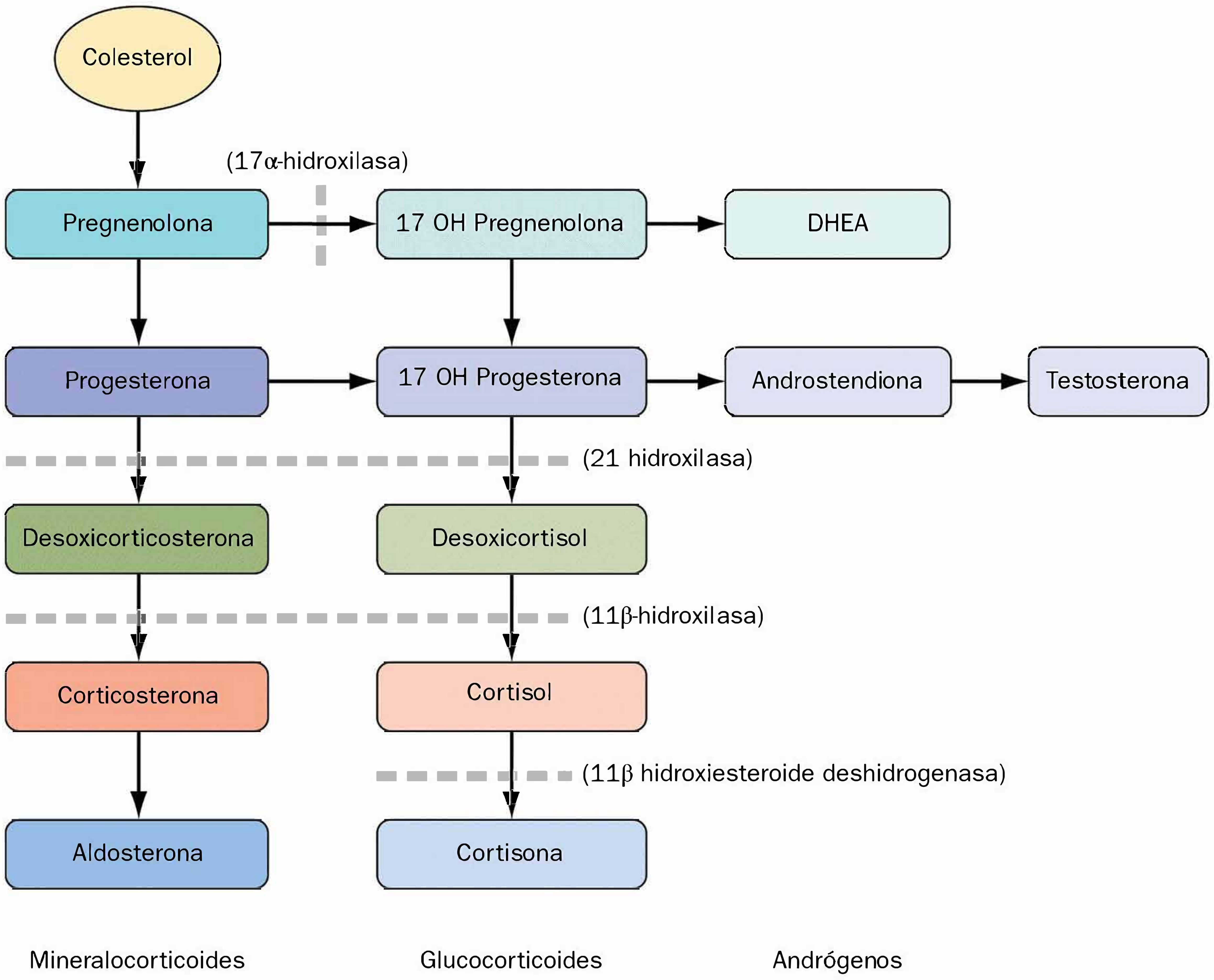


FIGURA 271-3 Defectos de enzimas en suprarrenales. DHEA, dihidroepiandrosterona.

constitucional de los conductos de sodio de epitelio sensibles a amilorida, en la zona distal del túbulo renal, con lo cual es excesiva la absorción de sodio; el síndrome mejora con la amilorida. La hipertensión exacerbada en el embarazo **(cap. 466)** proviene de la activación del receptor de mineralocorticoide, por la progesterona.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hipertensión

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La valoración inicial de un hipertenso debe incluir la anamnesis y la exploración física completas para confirmar el diagnóstico de hipertensión, identificar otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y causas secundarias de hipertensión, detectar consecuencias cardiovasculares de la hipertensión y otras enfermedades intercurrentes, valorar los hábitos de vida que influyen en la presión arterial y conocer las posibilidades de intervención. Muchos sujetos hipertensos no presentan manifestaciones específicas atribuibles al incremento de la presión arterial. El **cuadro 271-5** incluye características sobresalientes que hay que buscar al interrogar al enfermo hipertenso.

La medición fiable de la presión arterial depende de la atención a los detalles de la técnica y a las condiciones durante la medición. Aspectos esenciales son la preparación adecuada de los observadores, la colocación precisa del paciente y la selección de la anchura y longitud del manguito. Normas recientes que evitan el empleo del mercurio por posibles problemas de toxicidad han hecho que las mediciones en el consultorio se realicen con esfigmomanómetros aneroides o con aparatos oscilométricos. Es necesario calibrar periódicamente dichos instrumentos y confirmar su precisión.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El **cuadro 271-6** incluye los métodos recomendados de laboratorio en la valoración inicial de pacientes hipertensos. Después de iniciar un nuevo antihipertensivo se repiten las cuantificaciones de la función renal, de electrólitos séricos, glucosa con sujeto en ayunas y lípidos y tal esquema se repetirá cada año o con mayor frecuencia si así está indicado clínicamente. Los estudios más extensos de laboratorio convienen en sujetos con hipertensión al parecer farmacorresistente o cuando la valoración clínica sugiere una forma secundaria de hipertensión.

TRATAMIENTO

Hipertensión

MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

Los estilos de vida que influyen positivamente en la presión arterial tienen trascendencia en la prevención y el tratamiento de la hipertensión. Se recomienda modificar el estilo de vida para mejorar la salud en prehipertensos y como complemento de la farmacoterapia en pacientes hipertensos. Tales intervenciones deben orientarse a superar el

CUADRO 271-5 Aspectos sobresalientes en la anamnesis del enfermo

Anamnesis
Duración de la hipertensión
Tratamientos previos: respuestas y efectos adversos
Antecedentes familiares de hipertensión y enfermedades cardiovasculares
Antecedentes alimentarios y psicosociales
Otros factores de riesgo: cambios de peso, dislipidemia, tabaquismo, diabetes e inactividad física
Manifestaciones de hipertensión secundaria: antecedentes de nefropatías; cambio de aspecto; debilidad muscular; crisis de diaforesis, palpitaciones, temblores; sueño errático, ronquidos, somnolencia diurna; síntomas de hipotiroidismo o hipertiroidismo; uso de fármacos que pueden intensificar la presión arterial
Manifestaciones de daño de órganos diana: antecedente de ataque isquémico transitorio, apoplejía, ceguera transitoria; angina, infarto del miocardio, insuficiencia congestiva cardiaca; función sexual
Otros cuadros coexistentes
Exploración física
Constitución corporal
Presión sanguínea en ambos brazos
Presión sanguínea supina y de pie
Examen fundoscópico de la retina
Calidad de los pulsos femoral y pedio
Soplos vasculares y abdominales
Frecuencia y ritmo cardiacos
Signos de insuficiencia cardiaca congestiva
Signos de hipertensión secundaria

CUADRO 271-6 Estudios básicos de laboratorio para la valoración inicial

ÓRGANO O SISTEMA	PRUEBA
Riñones	Análisis microscópico de orina, excreción de albúmina, BUN sérico/creatinina sérica o ambos
Endocrino	Sodio, potasio y calcio séricos, TSH
Metabolismo	Glucemia con sujeto en ayunas, colesterol total, colesterol de HDL y LDL (a menudo por computadora), triglicéridos
Otros	Valor hematócrito, electrocardiograma

BUN, nitrógeno ureico en sangre; HDL, lipoproteína de densidad alta; LDL, lipoproteína de densidad baja; TSH, hormona tiroestimulante.

riesgo global de enfermedad cardiovascular. La trascendencia que tienen las intervenciones o modificaciones del estilo de vida en la presión arterial es más notable en personas hipertensas, pero en investigaciones a corto plazo se ha demostrado que la pérdida de peso y la disminución del consumo de NaCl en los alimentos evitan la aparición de hipertensión. En hipertensos, incluso si con las intervenciones no se disminuye en grado suficiente la presión arterial como para evitar la farmacoterapia, puede ser menor el número de fármacos o dosis necesarias para el control de la presión arterial. Las modificaciones alimentarias que disminuyen de manera eficaz la presión arterial son el adelgazamiento, la disminución del consumo de NaCl, mayor consumo de potasio, la moderación del consumo de alcohol y un perfil alimentario global sano **(cuadro 271-7)**.

La prevención y el tratamiento de la obesidad son importantes para disminuir los riesgos de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares. En investigaciones a corto plazo incluso las disminuciones leves de peso pueden hacer que disminuya la presión arterial y aumente la sensibilidad a la insulina. Se han observado disminuciones promedio en la presión arterial de 6.3/3.1 mm Hg con una disminución en el peso corporal medio de 9.2 kg. Las actividades físicas regulares facilitan la pérdida ponderal, disminuyen la presión arterial y aminoran el riesgo global de enfermedades cardiovasculares. La presión arterial puede disminuir con 30 min de actividad física moderadamente intensa como sería la marcha persistente activa seis a siete días a la semana o con entrenamientos menos frecuentes pero más intensos.

Hay gran variabilidad individual en la sensibilidad de la presión arterial al NaCl y pudiera tener origen genético. Hay varios *loci* genéticos relacionados con la sensibilidad al NaCl. Con base en resultados de metaanálisis, disminuir la presión arterial al limitar el consumo diario de NaCl a 4.4-7.4 g (75-125 meq) permitió disminuciones de la presión arterial de 3.7-4.9/0.9 a 2.9 mm Hg en hipertensos y disminuciones menores en personas normotensas. Los resultados de estudios clínicos con asignación al azar sobre el efecto de la reducción de sodio en la incidencia de fenómenos cardiovasculares son contradictorios; sin embargo, por razones prácticas obvias, tales estudios son difíciles y a menudo no tienen el poder suficiente para detectar diferencias en los criterios de valoración cardiovasculares. En términos generales se recomienda disminuir el consumo de sal de mesa para evitar y tratar hipertensión, pero la restricción demasiado estricta de NaCl puede tener resultados adversos en el árbol cardiovascular en diabéticos y en personas con CHF tratados intensivamente con diuréticos. El complemento a base de potasio y calcio ha generado efectos inconstantes y de poca importancia contra la hipertensión, independientemente de la presión arterial, el potasio como complemento se puede acompañar en disminución de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular. El consumo de tres o más copas de bebidas alcohólicas al día (una copa corriente contiene en promedio 14 g de etanol) se acompaña de mayores tensiones arteriales y la disminución del consumo de dichas bebidas se vincula con disminución de la presión arterial. En personas con nefropatía avanzada, la restricción de proteínas en alimentos pudiera tener un efecto pequeño para aplacar el daño renal al aminorar la transmisión intrarrenal de la presión arterial sistémica.

CUADRO 271-7 Modificaciones en el estilo de vida para controlar la hipertensión

Disminución de peso	Alcanzar y conservar BMI <25 kg/m^2
Disminución de sal de mesa en los alimentos	<6 g de NaCl/día
Adaptar el plan dietético de tipo DASH	Dieta con abundantes frutas, verduras y productos lácteos con poca grasa y un menor contenido de grasas saturadas y totales
Moderación del consumo de bebidas alcohólicas	Para sujetos que consumen alcohol es importante que ingieran ≤2 copas/día en varones y ≤1 copa/día en mujeres
Actividad física	Actividad aeróbica regular como la marcha acelerada y constante durante 30 minutos/día

BMI, Índice de masa corporal; DASH, Estrategias Alimentarias para Interrumpir la Hipertensión (estudio).

Los datos de la investigación *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) demostraron convincentemente que el consumo de una dieta con abundantes frutas, verduras y productos lácteos con poca grasa, durante un lapso de ocho semanas disminuyó la presión arterial de sujetos con tensiones en la franja alta de lo normal o con hipertensión leve. La disminución del consumo diario de NaCl a <6 g (100 meq) intensificó el efecto de la dieta en la presión arterial. Las frutas y las verduras son fuentes de abundante potasio, magnesio y fibra vegetal y los productos lácteos constituyen una fuente importante de calcio.

FARMACOTERAPIA

La disminución de 10-12 mm Hg de la presión sistólica y de 5-6 mm Hg en la diastólica confiere las disminuciones relativas de riesgo de 35 a 40% para el caso de la apoplejía y 12-16% para la cardiopatía congestiva en término de cinco años de haber comenzado el tratamiento. El riesgo de insuficiencia cardiaca se reduce en más del 50%; aunque el beneficio del descenso de la presión sanguínea en la progresión de la insuficiencia renal es menos aparente, el control de la hipertensión es la intervención individual más efectiva para disminuir el ritmo de progresión de la nefropatía relacionada con la hipertensión.

Se advierte notable variación en las respuestas individuales a clases diferentes de antihipertensivos y la magnitud de la respuesta a cualquier agente aislado pudiera quedar frenada por la activación de mecanismos contrarreguladores. Muchos de los productos disponibles disminuyen 7-13 mm Hg de la presión sistólica y 4-8 mm Hg la presión diastólica, después de corregir el efecto placebo. Con mayor frecuencia, se necesitan combinaciones de fármacos que posean mecanismos antihipertensores complementarios para logar la disminución de la presión arterial como objetivo. La selección de los antihipertensores y combinaciones de los mismos deben individualizarse y tomar en consideración edad, intensidad de la hipertensión, otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, cuadros intercurrentes y consideraciones prácticas respecto a costos, efectos adversos y frecuencia de dosificación **(cuadro 271-8)**.

Diuréticos Las dosis pequeñas de diuréticos tiazídicos suelen utilizarse solos o en combinación con otros antihipertensores. Las tiazidas inhiben la bomba de sodio/cloruro en la porción distal del túbulo contorneado y con ello intensifican la excreción de sodio. A largo plazo también actúan como vasodilatadores. Son fármacos innocuos, eficaces, de bajo costo y disminuyen la frecuencia de problemas clínicos agudos. Generan efectos hipotensores adicionales cuando se combinan con bloqueadores β, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*). A diferencia de ello, es menos eficaz la adición de un diurético a un bloqueador de conductos de calcio. Las dosis usuales de hidroclorotiazida varían de 6.25 a 50 mg/día. Ante la mayor incidencia de efectos metabólicos adversos (hipopotasemia, resistencia a la insulina y mayor nivel de colesterol), por lo regular no se recomiendan dosis mayores. La clortalidona es un diurético con estructura similar a la de la hidroclorotiazida, y a semejanza de esta última, bloquea el cotransporte de sodio y cloruro en la porción inicial del túbulo distal. Sin embargo, la clortalidona tiene una semivida más larga (40-60 h, en comparación con 9-15 h) y una potencia antihipertensora ~1.5-2.0 veces de la hidroclorotiazida. Con la clortalidona también es mayor la pérdida de potasio. La amilorida y el triamtereno, dos diuréticos ahorradores de potasio, actúan al inhibir los conductos de sodio epiteliales en la zona distal de la nefrona. Ambos fármacos son antihipertensores débiles, pero pueden utilizarse en combinación con una tiazida para proteger de la hipopotasemia. El sitio principal en que actúan los diuréticos con acción en asa de Henle es el cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la porción ascendente gruesa del asa mencionada. Los diuréticos con acción en dicha asa por lo común se reservan para sujetos hipertensos con disminución de la filtración glomerular [que se refleja en cifras de creatinina sérica >220 μmol/L (>2.5 mg/100 mL)], insuficiencia congestiva cardiaca o retención de sodio y edema de otras causas, como la administración de un vasodilatador potente como el minoxidilo.

CUADRO 271-8 Ejemplo de fármacos orales utilizados para tratar la hipertensión

CLASE DE FÁRMACOS	EJEMPLOS	DOSIS DIARIA TOTAL HABITUAL[a] (FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN/DÍA)	OTRAS INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES/ PRECAUCIONES
Diuréticos				
Tiazidas	Hidroclorotiazida	6.25-50 mg (1-2)		Diabetes, dislipidemia, hiperuricemia, gota, hipopotasemia
	Clortalidona	25-50 mg (1)		
Diuréticos con acción en asa de Henle	Furosemida	40-80 mg (2-3)	CHF por disfunción sistólica, insuficiencia renal	Diabetes, dislipidemia, hiperuricemia, gota, hipopotasemia
	Ácido etacrínico	50-100 mg (2-3)		
Antagonistas de aldosterona	Espironolactona	25-100 mg (1-2)	CHF por disfunción sistólica, aldosteronismo primario	Insuficiencia renal, hiperpotasemia
	Eplerenona	50-100 mg (1-2)		
Diuréticos que retienen potasio	Amilorida	5-10 mg (1-2)		Insuficiencia renal, hiperpotasemia
	Triamtereno	50-100 mg (1-2)		
Bloqueadores β				Asma, COPD, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grados, síndrome de disfunción sinusal
Cardioselectivos	Atenolol	25-100 mg (1)	Angina, CHF por disfunción sistólica, estado ulterior al infarto del miocardio, taquicardia sinusal, taquiarritmias ventriculares	
	Metoprolol	25-100 mg (1-2)		
No selectivos	Propranolol	40-160 mg (2)		
	Propranolol LA	60-180 (1)		
Acción α/β combinadas	Labetalol	200-800 mg (2)		
	Carvedilol	12.5-50 mg (2)		
Antagonistas α				
Selectivos	Prazosina	2-20 mg (2-3)	Prostatismo	
	Doxazosina	1-16 mg (1)		
	Terazosina	1-10 mg (1-2)		
No selectivos	Fenoxibenzamina	20-120 mg (2-3)	Feocromocitoma	
Simpaticolíticos				
Con acción central	Clonidina	0.1-0.6 mg (2)		
	Clonidina en parche	0.1-0.3 mg (1/semana)		
	Metildopa	250-1 000 mg (2)		
	Reserpina	0.05-0.25 mg (1)		
	Guanfacina	0.5-2 mg (1)		
Inhibidores de ACE	Captopril	25-200 mg (2)	Estado ulterior a infarto del miocardio, síndromes coronarios, CHF con fracción de eyección reducida, nefropatía	Insuficiencia renal aguda, estenosis de ambas arterias renales, embarazo, hiperpotasemia
	Lisinopril	10-40 mg (1)		
	Ramipril	2.5-20 mg (1-2)		
Antagonistas de angiotensina II	Losartán	25-100 mg (1-2)	CHF con fracción de expulsión reducida, nefropatía, tos por inhibidor de ACE	Insuficiencia renal, estenosis de ambas arterias renales, embarazo, hiperpotasemia
	Valsartán	80-320 mg (1)		
	Candesartán	2-32 mg (1-2)		
Inhibidores de renina	Aliskireno	150-300 mg (1)	Nefropatía diabética	Embarazo
Antagonistas de calcio				
Dihidropiridina	Nifedipino (larga acción)	30-60 mg (1)		
No dihidropiridínicos	Verapamilo (larga acción)	120-360 mg (1-2)	Estado ulterior a infarto de miocardio, taquicardias supraventriculares, angina	Bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado
	Diltiazem (larga acción)	180-420 mg (1)		
Vasodilatadores directos	Hidralazina	25-100 mg (2)		Arteriopatía coronaria grave
	Minoxidilo	2.5-80 mg (1-2)		

[a] Al comenzar el tratamiento es preferible usar dosis menores en ancianos y combinaciones escogidas de antihipertensores.

ACE, enzima convertidora de angiotensina; CHF, insuficiencia congestiva cardiaca; COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MI, infarto del miocardio.

Antagonistas del sistema de renina-angiotensina Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la producción de angiotensina II, incrementan las concentraciones de bradicinina y aminoran la actividad del sistema nervioso simpático. Los bloqueadores de receptores de angiotensina generan el bloqueo selectivo de los receptores AT_1 y el efecto de la angiotensina II en los receptores AT_2 no bloqueados puede intensificar su acción hipotensora. Los dos tipos de fármacos son eficaces como antihipertensores y pueden utilizarse solos o en combinación con diuréticos, antagonistas de calcio y bloqueadores α. Los ACEI y ARB mejoran la acción de la insulina y aplacan los efectos adversos de los diuréticos en el metabolismo de glucosa. La trascendencia global en la incidencia de diabetes es pequeña, en comparación con el amlodipino (un antagonista de calcio), pero se ha demostrado que el valsartán (un ARB) aminora el riesgo de que surja diabetes en sujetos hipertensos de alto riesgo. Las combinaciones de los dos tipos de fármacos son menos eficaces para disminuir la presión arterial, que lo que se observa cuando uno u otro tipo de fármacos se combinan con otros medicamentos. En sujetos con vasculopatía o con riesgo grande de diabetes, la combinación de los dos tipos de fármacos ha causado un número mayor de trastornos adversos (como muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio, apoplejía y hospitalización por insuficiencia cardiaca), sin aumento en los beneficios.

Las reacciones adversas de ACEI y ARB incluyen insuficiencia funcional renal a causa de dilatación de la arteriola eferente, en un órgano con una lesión estenótica de la arteria renal. Otros cuadros predisponentes que se añaden a la insuficiencia renal inducida por tales fármacos comprenden deshidratación, insuficiencia cardiaca congestiva y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos. En alrededor de 15% de los pacientes aparece tos seca y se detecta angioedema en <1% de personas que reciben ACEI. Este último trastorno aparece más a menudo en individuos de origen asiático y más frecuentemente en estadounidenses de raza negra que en personas caucásicas. Otro efecto adverso ocasional de los ACEI y ARB es la hiperpotasemia por hipoaldosteronismo.

En fechas recientes se introdujo en la práctica clínica para tratar la hipertensión, el uso de inhibidores directos de renina, otra opción para bloquear el sistema de renina-angiotensina. El bloqueo del sistema

de renina-angiotensina es más completo con los inhibidores de la renina que con ACEI o ARB. El aliskireno es el primero de una categoría de inhibidores competitivos no péptidos orales, de la actividad enzimática de la renina. La administración de aliskireno en monoterapia al parecer tiene la misma eficacia de los ACEI o ARB para disminuir la presión arterial, pero no es más eficaz. Es posible alcanzar disminuciones mayores de la presión cuando se combina el aliskireno con un diurético tiazídico o antagonistas del calcio. En la actualidad se considera que el aliskireno no es un antihipertensor de primera línea.

Antagonistas de aldosterona La espironolactona es un antagonista no selectivo de aldosterona que puede utilizarse solo o en combinación con un diurético tiazídico. Puede ser particularmente eficaz en sujetos con hipertensión primaria hiporreninémica, hipertensión resistente al tratamiento y aldosteronismo primario. En personas con CHF, la espironolactona en dosis pequeñas aminora la tasa de mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca cuando se agrega al tratamiento corriente a base de ACEI, digoxina y diuréticos con acción en asa de Henle. La espironolactona se une a los receptores de progesterona y de andrógenos, razón por la cual sus efectos adversos pueden ser ginecomastia, impotencia y anormalidades menstruales. La eplerenona es un nuevo fármaco que no ocasiona dichos efectos, pues es un antagonista selectivo de aldosterona.

β bloqueadores Los antagonistas del receptor β adrenérgico disminuyen la presión arterial al aminorar el gasto cardiaco, por lentificación de la frecuencia cardiaca y disminución de la contractilidad. Otros mecanismos propuestos por los cuales los β bloqueadores disminuyen la presión arterial incluyen un efecto en el SNC e inhibición de la liberación de renina. Los fármacos de esta categoría son particularmente eficaces en hipertensos con taquicardia y su potencia hipotensora es intensificada si se administran junto con un diurético. En dosis pequeñas, algunos β bloqueadores inhiben de manera selectiva los receptores β_1 cardiacos y ejercen menor influencia en los receptores β_2 en las células de músculo liso de bronquios y vasos; sin embargo, al parecer no existe diferencia en la potencia antihipertensora de β bloqueadores cardioselectivos y no selectivos. Los β bloqueadores poseen actividad simpaticomimética intrínseca, de la cual no se sabe si constituye una ventaja o desventaja global en el tratamiento cardiológico. Los β bloqueadores sin actividad simpaticomimética disminuyen la cifra de muerte súbita, mortalidad global e infarto recurrente del miocardio. En personas con CHF se ha demostrado que los β bloqueadores disminuyen los riesgos de hospitalización y mortalidad. En forma global, con los antagonistas β se obtiene menor protección contra eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, y algunos de los inhibidores de esta categoría pueden tener menor efecto en la presión aórtica central en comparación con otras clases de antihipertensores. Sin embargo, los β antagonistas siguen siendo un tratamiento apropiado en hipertensos que también tienen cardiopatías y cuadros afines intercurrentes. El carvedilol y el labetalol bloquean los receptores β y los receptores α adrenérgicos periféricos. No hay certeza de las posibles ventajas de combinar los bloqueos β y α adrenérgicos en el tratamiento de la hipertensión. El nebivolol constituye otra clase de antagonistas β cardioselectivos que poseen además acciones vasodilatadoras, causadas por la intensificación de la actividad del óxido nítrico. No se sabe si tal facultad confiere mayor eficacia clínica.

Bloqueadores adrenérgicos α Los antagonistas selectivos de receptores adrenérgicos α a nivel posináptico disminuyen la presión arterial al aminorar la resistencia vascular periférica. Son antihipertensores eficaces que se pueden utilizar solos o en combinación con otros fármacos. Sin embargo, en estudios hechos en hipertensos, el bloqueo α no disminuyó la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares ni brindó toda la protección necesaria contra CHF como lo hicieron otras clases de antihipertensores. Los fármacos de esta categoría también son eficaces para tratar síntomas de la zona inferior de vías urinarias en varones con hipertrofia prostática. Los antagonistas de receptores α adrenérgicos no selectivos se unen a los receptores postsinápticos y presinápticos y se utilizan predominantemente para el tratamiento de sujetos con feocromocitoma.

Simpaticolíticos Los α_2 agonistas simpáticos con acción central disminuyen la resistencia periférica al inhibir la estimulación simpática centrífuga. Pueden ser particularmente útiles en sujetos con neuropatía del sistema autónomo, que muestran amplias variaciones en la presión arterial por denervación de barorreceptores. Entre sus efectos molestos están somnolencia, xerostomía y cuando se abandona su uso, hipertensión de rebote. Los simpaticolíticos periféricos disminuyen la resistencia periférica y la constricción venosa al agotar la noradrenalina en la terminación nerviosa. Pueden ser antihipertensores eficaces, pero su utilidad es frenada por manifestaciones como la hipotensión ortostática, la disfunción sexual e innumerables interacciones medicamentosas. La hipertensión de rebote es otro problema que surge al interrumpir repentinamente el uso de fármacos con una semivida breve.

Antagonistas de los conductos del calcio Los antagonistas de calcio disminuyen la resistencia vascular al bloquear el conducto L, lo cual aminora la concentración intracelular de calcio y también la vasoconstricción; se trata de un grupo heterogéneo de fármacos que incluye algunos de las tres clases siguientes: fenialquilaminas (verapamilo); benzotiacepinas (diltiazem) y 1,4-dihidropiridinas (productos similares al nifedipino). Solos o en combinación con otros fármacos (como ACEI, β bloqueadores y α_1 bloqueadores adrenérgicos), los antagonistas de calcio disminuyen eficazmente la presión arterial; sin embargo, no se sabe si la adición de un diurético a un antagonista del calcio permite una disminución todavía mayor de la presión arterial. Los efectos adversos como hiperemia, cefalea y edema con la dihidropirina, dependen de su potencia como dilatadores arteriolares; el edema surge por un incremento en los gradientes de presión transcapilares y no por la retención neta de sodio y agua.

Vasodilatadores directos Los compuestos de esta categoría disminuyen la resistencia periférica y de manera concomitante activan mecanismos que "defienden" la presión arterial, en particular el sistema nervioso simpático, el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y la retención de sodio. Por lo común no se les considera fármacos de primera línea, pero son más eficaces si se añaden a una combinación que incluya un diurético y un antagonista β. La hidralazina es un potente vasodilatador directo con acciones antioxidantes y de intensificación del óxido nítrico y el minoxidilo es un fármaco particularmente potente que se usa muy a menudo en sujetos con insuficiencia renal, resistentes a todos los demás fármacos. La hidralazina puede inducir un síndrome similar al lupus y entre los efectos adversos del minoxidilo están hipertricosis y derrame pericárdico. Se puede utilizar el nitroprusiato por vía endovenosa para tratar la hipertensión maligna y la insuficiencia aguda amenazante del LV, que acompaña al incremento de la presión arterial.

COMPARACIONES ENTRE LOS ANTIHIPERTENSORES

Con base en los resultados agrupados de estudios clínicos, los metaanálisis de la eficacia de clases diversas de antihipertensores sugieren que son equivalentes esencialmente los efectos hipotensores de las seis clases siguientes principales de ellos cuando se utilizan solos: diuréticos tiazídicos, β bloqueadores, ACEI, ARB, antagonistas de calcio y α_2 bloqueadores. En promedio, las dosis ordinarias de casi todos los antihipertensores disminuyen 8-10/4-7 mm Hg la presión arterial; sin embargo, a veces hay diferencias en la reactividad, entre los subgrupos. Los pacientes más jóvenes pueden tener mayor respuesta a los β bloqueadores y los ACEI, en tanto que quienes tienen más de 50 años pueden tener una mayor reactividad a los diuréticos y los antagonistas de calcio. Se advierte una relación limitada entre la renina plasmática y la respuesta de la presión arterial. Los sujetos con hipertensión hiperreninémica pueden reaccionar en grado mayor a los ACEI y ARB que a otras clases de fármacos, en tanto que los pacientes con hipertensión hiporreninémica reaccionan más a los diuréticos y los antagonistas de calcio. Los estadounidenses de raza negra hipertensos tienden a mostrar hiporreninemia y necesitar dosis mayores de ACEI y ARB que los sujetos caucásicos para el control óptimo de la presión arterial, aunque dicha diferencia queda abolida cuando se combinan los fármacos mencionados con un diurético. Los β bloqueadores al parecer también son menos eficaces que los diuréticos tiazídicos en estadounidenses de raza negra respecto de personas que no pertenecen a esa etnia. Los estudios farmacogenéticos incipientes que utilizaban la estrategia de un gen "elegible" o candidato o rastreos a nivel de genoma han señalado vínculos de los polimorfismos génicos con la reactividad de la presión arterial a antihipertensores específicos. Sin embargo, los efectos notificados por lo regular han sido demasiado pequeños como para modificar las decisiones clínicas y tendrían que confirmarse los polimorfismos vinculados. En la actualidad, en términos prácticos, la presencia de entidades intercurrentes suele influir en la selección de los antihipertensores.

Los datos de un metaanálisis reciente que incluyó más de 30 ensayos clínicos con asignación al azar de antihipertensores señalaron que

para una disminución particular de la presión arterial, las principales clases de fármacos al parecer generaron efectos netos globales similares en los eventos cardiovasculares totales. En hipertensos no diabéticos y en los diabéticos, en casi todos los estudios no se demostraron diferencias significativas en los objetivos cardiovasculares con diferentes regímenes medicamentosos, en la medida en que se lograran disminuciones equivalentes de la presión arterial. Por ejemplo, en el estudio *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) se demostró que la cifra de fallecimientos por cardiopatía coronaria y la aparición de infarto del miocardio no letal, así como la mortalidad global, eran prácticamente idénticas en hipertensos tratados con ACEI (lisinopril), un diurético (clortalidona), o un antagonista de calcio (amlodipino). Sin embargo, existe cierta evidencia de que los β bloqueadores son inferiores a otras clases de fármacos para prevenir los incidentes cardiovasculares, accidente vascular cerebral, insuficiencia renal y mortalidad por cualquier causa, mientras que los bloqueadores del conducto de calcio pueden ser menos eficaces que los diuréticos, pero mejores a otras clases de fármacos para prevenir la insuficiencia cardiaca.

Sin embargo, en algunos grupos específicos de enfermos los ACEI pueden tener ventajas particulares además del control de la presión arterial, para disminuir los eventos cardiovasculares y renales. Los ACEI y ARB disminuyen la presión intraglomerular y la proteinuria, pero pueden retrasar la evolución de la insuficiencia renal, situación que no es explicada del todo por sus efectos hipotensores, en nefrópatas diabéticos y no diabéticos. En sujetos con diabetes de tipo 2, la administración de ACEI, que es un ARB o el aliskireno disminuyen la proteinuria y retrasan la evolución de la nefropatía. En modelos experimentales de hipertensión y diabetes, la protección de los riñones lograda con aliskireno fue similar a la obtenida con ACEI y ARB. Sin embargo, en sujetos con diabetes de tipo 2 no se obtuvo protección adicional al agregar el aliskireno a un ACEI contra las enfermedades cardiovasculares y renales y pudiera vincularse con resultados más adversos. En estadounidenses de raza negra con nefropatías vinculadas con la hipertensión, los ACEI tal vez hayan sido más eficaces que los β bloqueadores o los antagonistas de los conductos del calcio del grupo de las dihidropiridinas para lentificar el deterioro de la filtración glomerular (aunque no lo evita). El efecto renoprotector de dichos antagonistas de renina-angiotensina, en comparación con otros antihipertensores, es menos manifiesto si las tensiones arteriales son más bajas. En muchos sujetos con hipertensión e insuficiencia cardiaca causada por disfunción sistólica, diastólica o de ambos tipos, se recomienda emplear diuréticos, ACEI o ARB y bloqueadores β para mejorar la supervivencia. Independientemente de la presión arterial en sujetos hipertensos y normotensos los ACEI atenúan la aparición de hipertrofia de LV, mejoran el cuadro sintomático y el riesgo de muerte por CHF y disminuyen las cifras de morbilidad y mortalidad después de infarto del miocardio. Con el empleo de los ARB se han observado beneficios similares en los índices de morbilidad y mortalidad en personas con CHF. Con ACEI se obtiene mayor protección coronaria que con los antagonistas de los conductos del calcio, en tanto que estos últimos brindan una mayor protección contra la ictus, que ACEI o los β bloqueadores. Los resultados de un gran estudio prospectivo doble ciego en seres humanos [*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (Estudio ACCOMPLISH)] indicaron que la combinación de ACEI (benazepril) y un antagonista de calcio (amlodipino) fue mejor que la combinación de ACEI y un diurético (hidroclorotiazida) para disminuir el riesgo de trastornos cardiovasculares agudos y muerte en sujetos de alto riesgo con hipertensión. Sin embargo, en fecha reciente se señaló que la combinación de ACEI y un diurético permite lograr disminuciones todavía mayores en aspectos como la morbilidad y la mortalidad en personas muy ancianas.

Según reportes después de una apoplejía, la combinación de un ACE y un diurético, pero no con ARB, aminora la tasa de apoplejías repetitivas. Algunas de las diferencias mencionadas pudieran reflejar desigualdades en el diseño de la investigación, de los grupos de pacientes o en ambos factores.

En fecha reciente se reavivó el interés por dos tratamientos antihipertensores no farmacológicos que interrumpen la corriente nerviosa simpática: 1) activación de barorreflejos carotídeos como un dispositivo que estimula eléctricamente el seno carotideo, y 2) ablación por radiofrecuencia endovascular los nervios simpáticos renales. Las dos se han sugerido como opciones para la hipertensión resistente. La denervación renal es una técnica de mínima invasión, en tanto que la estimulación de barorreceptores carotideos constituye un método quirúrgico que por lo regular se practica bajo anestesia general y que comprende la implantación de electrodos en las arterias carótidas derecha e izquierda. Las dos intervenciones inhiben los impulsos simpáticos y disminuyen la presión arterial al incrementar la capacidad del riñón para excretar sodio y disminuir la liberación de renina. Muy probablemente la activación sostenida del barorreflejo disminuye la presión arterial también por otros mecanismos. Es escasa la experiencia clínica con las intervenciones mencionadas. El entusiasmo por la denervación renal se ha cuestionado por los resultados de Simplicity 3, un estudio clínico prospectivo con asignación al azar que compara la denervación renal bilateral con un procedimiento falso en 535 pacientes con hipertensión resistente. Al final de los seis meses no hubo un beneficio con la denervación arterial renal en la presión sanguínea medida en el consultorio y la presión sanguínea ambulatoria, los criterios de valoración primarios del estudio. Aún está por verse si estas intervenciones serán adoptadas en la práctica clínica.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSOR

Con base en datos de investigaciones clínicas se alcanza la máxima protección contra objetivos cardiovasculares combinados, con cifras <135 a 140 mm Hg para la presión sistólica, y <80-85 mm Hg para la diastólica. Sin embargo, el tratamiento no disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular al nivel de personas no hipertensas. Acorde con un metaanálisis reciente, la magnitud de la reducción proporcional en los incidentes cardiovasculares es muy consistente, al margen de la morbilidad concomitante basal, aunque el beneficio absoluto del descenso de la presión sanguínea es mayor entre personas con el mayor riesgo de incidentes cardiacos.

El grado de beneficio derivado de los antihipertensivos se relaciona con la magnitud del descenso en la presión sanguínea. Las guías que establecen objetivos de presión sanguínea para el control de la hipertensión continúan en evolución. Una estrategia intensiva para reducir la presión sanguínea es mejor que una estrategia menos intensiva para evitar la apoplejía y el infarto miocárdico. Por ejemplo, el estudio SPRINT estudió 9 361 sujetos >50 años de edad con riesgo alto de incidentes cardiovasculares. El control intensivo de la presión sanguínea (presión sanguínea sistólica <120 mm Hg) redujo el riesgo de incidentes cardiovasculares y la mortalidad en 25%, comparado con un control menos intensivo (presión sanguínea sistólica 135-139 mm Hg). El control más intensivo también puede relacionarse con una mayor incidencia de eventos adversos (p. ej., síncope, alteraciones electrolíticas, deterioro de la función renal) y los estudios recientes sugieren que los beneficios del descenso intensivo de la presión sanguínea rebasan los riesgos. No obstante, el efecto absoluto del control más estricto es relativamente pequeño. En el análisis final es necesario mantener una vigilancia cuidadosa de los pacientes y la toma de decisiones clínicas debe ser individualizada.

En diabéticos, el control eficaz de la presión arterial aminorará el riesgo de problemas cardiovasculares agudos y la muerte y también el de la enfermedad microvascular (nefropatía, retinopatía). Varios límites has sido recomendados como guía para el control de la hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2 (<140/90, <140/85, <130/80). Un estudio clínico que se cita con frecuencia, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), no encontró que el descenso intensivo de la presión sanguínea (<120 mm Hg) fuera superior al control estándar de la presión sanguínea (<140 mm Hg) para reducir el riesgo del resultado primario del estudio (un criterio de valoración compuesto de infarto miocárdico, apoplejía y muerte cardiovascular) en pacientes diabéticos. Sin embargo, ese estudio demostró una reducción significativa en el accidente vascular cerebral y en la hipertrofia ventricular izquierda con el tratamiento más intensivo.

En pacientes con insuficiencia renal crónica puede haber un pequeño aumento no progresivo en la concentración de creatinina sérica con el descenso intensivo de la presión sanguínea. Por lo general, esto refleja una respuesta hemodinámica, no una lesión renal estructural; indica que la presión intraglomerular se redujo. Tampoco se permitirá que el control de la presión arterial se deteriore para evitar tan sólo el incremento pequeño del nivel de creatinina. Entre los pacientes de edad más avanzada con hipertensión sistólica aislada, el descenso adicional de la presión sanguínea diastólica no causa daño. Sin embargo, hay poca información sobre el cociente entre riesgo y beneficio del tratamiento antihipertensivo intensivo en personas >80 años de edad, y en esta población puede ser apropiado el descenso gradual de la presión sanguínea hasta un objetivo menos agresivo (p. ej., 130-150 mm Hg).

Para alcanzar los objetivos recomendados de la presión arterial, la mayoría de los hipertensos necesitará recibir más de un fármaco. A menudo se necesitan tres o más en personas con diabetes e insuficiencia renal. En el caso de muchos fármacos, la disminución de la presión arterial con la mitad de las dosis corrientes es cercana a 20% en comparación con las dosis ordinarias. Las combinaciones adecuadas de fármacos con dichas dosis menores pudieran tener efectos aditivos o casi aditivos en la presión arterial con una incidencia menor de efectos adversos.

El término *hipertensión resistente al tratamiento* denota la que surge en individuos con tensiones persistentemente >140/90 mm Hg a pesar de recibir tres o más antihipertensores que incluyen un diurético. La hipertensión resistente al tratamiento o difícil de controlar es más frecuente en sujetos >60 años que en personas más jóvenes. Dicha forma de hipertensión puede depender de "pseudorresistencia" (cifras altas medidas en el consultorio y bajas en el hogar), incumplimiento del tratamiento, causas identificables de hipertensión (que incluyen obesidad e ingestión excesiva de alcohol) y el consumo de cualquier tipo de fármacos que se obtienen sin receta o con receta (cuadro 271-3). En contadas ocasiones, en ancianos la pseudohipertensión puede depender de la incapacidad de medir con precisión la presión arterial en arterias gravemente escleróticas; dicho problema lo sugiere el hecho de que persista el pulso radial palpable a pesar de la oclusión de la arteria humeral por el manguito (maniobra de Osler). La presión real se puede conocer por medición endoarterial directa. La valoración de sujetos con hipertensión resistente al tratamiento deberá incluir la medición seriada de la misma en el hogar, para saber si las tensiones medidas en el consultorio representan la presión usual. Habrá que hacer una valoración más extensa en busca de una forma secundaria de hipertensión si no se vislumbra otra explicación de la resistencia tensional.

URGENCIAS POR HIPERTENSIÓN

Es posible que ante la gran disponibilidad de antihipertensores en Estados Unidos haya disminuido el número de personas cuyo cuadro inicial eran "niveles críticos" de la presión arterial. Muchos sujetos que muestran hipertensión intensa desde el comienzo, de hecho tienen hipertensión crónica y en caso de no haber daño agudo de un órgano terminal, la disminución repentina de la presión arterial se acompaña a veces de complicaciones graves y es mejor no intentarla. El elemento clave para obtener buenos resultados en el tratamiento de hipertensión intensa es diferenciar las crisis de hipertensión, de las urgencias por ella. El elemento que rige la rapidez con la que debe disminuir la presión arterial es el grado de daño en un órgano terminal y no el solo nivel tensional. Los **cuadros 271-9 y 271-10** incluyen diversas urgencias por hipertensión y tratamiento recomendados.

La *hipertensión maligna* es un síndrome en el cual aumenta repentinamente la presión arterial en un sujeto con hipertensión "de fondo" o vinculado con el comienzo súbito de hipertensión en un sujeto que era normotenso. No tiene tanta importancia el nivel absoluto de la presión como la rapidez con que aumenta. En el cuadro histopatológico el síndrome incluye vasculitis necrosante difusa, trombos arteriolares y depósito de fibrina en paredes de arteriolas. Se ha observado necrosis fibrinoide en arteriolas de riñones, cerebro, retina y otros órganos. Desde el punto de vista clínico el síndrome se identifica por la retinopatía progresiva (espasmo arteriolar, hemorragias, exudados y papiledema), deterioro de la función renal con proteinuria, anemia hemolítica microangiopática y encefalopatía. En los pacientes con tal problema la anamnesis debe incluir preguntas del empleo de inhibidores de monoaminooxidasa y estupefacientes (como cocaína o anfetaminas).

Es necesario disminuir rápidamente la presión arterial en sujetos con encefalopatía por hipertensión, pero las medidas francamente intensivas conllevan riesgos inherentes. En hipertensos, los límites superior e inferior de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se desplazan a niveles más altos de presión arterial y por ello la disminución rápida de los niveles tensionales por debajo del límite inferior de la autorregulación puede desencadenar isquemia o infarto cerebrales como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo cerebral. Con las medidas francamente intensivas también pueden disminuir el flujo sanguíneo renal o coronario. El objetivo inicial del tratamiento es disminuir la presión arterial media, en no más de 25%, en término de minutos a 2 h o a una presión arterial en límites de 160/100-110 mm Hg. Lo anterior se logra con nitroprusiato por vía IV, vasodilatador de acción breve cuya acción comienza en forma rápida y permite el control minuto a minuto de la presión arterial. Otros fármacos eficaces para tratar la encefalopatía mencionada son el labetalol y el nicardipino parenterales.

En sujetos con hipertensión maligna sin encefalopatía ni otro trastorno catastrófico es preferible disminuir la presión en el curso de horas o más y no en minutos; dicho objetivo se puede alcanzar con eficacia, con dosis frecuentes iniciales de fármacos orales de acción breve como captopril, clonidina y labetalol.

Después de apoplejía trombótica o hemorrágica (accidente cerebrovascular) a menudo se observan incrementos pasajeros y agudos de la presión arterial que duran días o semanas. En el tejido cerebral isquémico se deteriora la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y se necesitan mayores tensiones arteriales para conservar dicho flujo. No se han definido en sujetos con trastornos cerebrovasculares agudos las cifras prefijadas específicas de presión arterial, pero es mejor evitar las disminuciones excesivas en tal variable. Al disponer con mayor facilidad de mejores métodos para medir el flujo sanguíneo cerebral (con tecnología CT), están en marcha estudios para valorar los efectos de clases diferentes de antihipertensores en la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral después de una apoplejía aguda. En la actualidad, en ausencia de otras indicaciones para usar tratamiento de casos agudos, en sujetos con infarto cerebral no elegibles para recibir trombolíticos, una línea recomendada es emprender el uso de antihipertensivos sólo en pacientes con presión sistólica >220 mm Hg u otra diastólica >130 mm Hg. Si se utilizan trombolíticos, el objetivo tensional recomendado sería una cifra <185 mm Hg para la sistólica y <110 mm Hg para la diastólica. En pacientes con apoplejía hemorrágica, no hay evidencia consistente de que las reducciones agudas en la presión sanguínea sistólica hasta un objetivo más agresivo que 140-179 mm Hg mejoren el resultado funcional. No hay consenso respecto al tratamiento de la hipertensión después

CUADRO 271-10 Dosis intravenosas usuales de antihipertensores utilizados en urgencias hipertensivas[a]

ANTIHIPERTENSOR	DOSIS INTRAVENOSAS
Nitroprusiato	Inicial: 0.3 (µg/kg)/min; usual: 2-4 (µg/kg)/min; máxima: 10 (µg/kg)/min durante 10 min
Nicardipino	Inicial: 5 mg/h; hacer ajustes de 2.5 mg/h a intervalos de 5-15 min; dosis máxima: 15 mg/h
Labetalol	2 mg/min hasta 300 mg *o* 20 mg en un lapso de 2 min, para seguir con 40-80 mg a intervalos de 10 min hasta un total de 300 mg
Enalaprilat	Usual: 0.625-1.25 mg en un plazo de 5 min cada 6-8 h; dosis máxima: 5 mg/dosis
Esmolol	Inicial: 80-500 µg/kg en un lapso de 1 min para seguir con 50-300 (µg/kg)/min
Fentolamina	Bolo de 5-15 mg
Nitroglicerina	Inicial: 5 µg/min para hacer ajustes de 5 µg/min a intervalos de 3-5 min; si no surge respuesta con 20 µg/min, cabe recurrir a incrementos de 10-20 µg/min
Hidralazina	10-50 mg a intervalos de 30 min

[a] Se necesita la medición constante de la presión arterial. Se comenzará con la dosis más baja. Las dosis e intervalos de administración ulteriores se ajustarán con arreglo a la respuesta tensional y la duración de acción del fármaco específico.

CUADRO 271-9 Fármacos parenterales preferidos en urgencias hipertensivas escogidas

Encefalopatía hipertensiva	Nitroprusiato, nicardipino, labetalol
Hipertensión maligna (cuando está indicado el tratamiento por vía IV)	Labetalol, nicardipino, nitroprusiato, enalaprilat
Ictus	Nicardipino, labetalol, nitroprusiato
Infarto del miocardio/angina inestable	Nitroglicerina, nicardipino, labetalol, esmolol
Insuficiencia ventricular izquierda aguda	Nitroglicerina, enalaprilat, diuréticos con acción en asa de Henle
Disección de aorta	Nitroprusiato, esmolol, labetalol
Crisis adrenérgica	Fentolamina, nitroprusiato
Hipertensión posoperatoria	Nitroglicerina, nitroprusiato, labetalol, nicardipino
Preeclampsia/eclampsia del embarazo	Hidralazina, labetalol, nicardipino

Fuente: Con autorización de DG Vidt, en S. Oparil, MA Weber (eds): *Hypertension*, 2a ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

de hemorragia subaracnoidea. Conviene la disminución cautelosa de la presión arterial si la presión media es >130 mm Hg.

Además del feocromocitoma, las crisis adrenérgicas por exceso de catecolaminas pudieran provenir de dosis excesivas de cocaína o anfetaminas, abstención de clonidina, lesiones agudas de médula espinal y la interacción de compuestos con tiramina e inhibidores de la monoaminooxidasa. En estos pacientes hay que recurrir a la fentolamina o al nitroprusiato.

El tratamiento de la hipertensión en pacientes de disección aórtica aguda se expone en el capítulo 274 y el de la hipertensión en embarazadas, en el capítulo 466.

LECTURAS ADICIONALES

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guidelines for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. Hypertension 71:1269, 2018.

Ettehad D *et al.*: Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. Lancet 387: 957, 2016.

Feinberg AP, Fallin MD: Epigenetics at the crossroads of genes and the environment. JAMA 314:1129, 2015.

Go AS *et al.*: An effective approach to high blood pressure control: A science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. Hypertension 63:878, 2014.

Guo F *et al.*: Trend in prevalence, awareness, management, and control of hypertension among United States adults, 1999 to 2010. J Am Coll Cardiol 60:599, 2012.

Harrison DG *et al.*: Inflammation, immunity and hypertension. Hypertension 57:132, 2011.

Hughes TM, Sink TM: Hypertension and its role in cognitive function: Current evidence and challenges for the future. Am J Hypertension 29: 149, 2016.

Oh YS *et al.*: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report on Salt in Human Health and Sickness: Building on the current scientific evidence. Hypertension 68:281, 2016.

Raman G *et al.*: Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: An updated systematic review. Ann Intern Med 165:635, 2016.

Sprint Research Group: A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. N Engl J Med 373:2103, 2015.

272 Enfermedad renovascular

Sthephen C. Textor

Los vasos renales tienen una complejidad extraordinaria que incluye el flujo arteriolar abundante a la corteza, más allá de las exigencias metabólicas, compatible con su función primaria de órgano de filtración. Después de llevar sangre a los glomérulos corticales, la circulación posglomerular se distribuye en segmentos medulares más profundos, encargados del transporte de solutos que depende de energía, en múltiples niveles del túbulo renal. Dichos vasos posglomerulares transportan menos sangre; el consumo mayor de oxígeno hace que las regiones más profundas de la médula estén al borde de la hipoxemia. Los trastornos vasculares que a menudo amenazan el riego sanguíneo de los riñones incluyen aterosclerosis de grandes vasos, enfermedades fibromusculares y cuadros embólicos. **La lesión microvascular, que incluye trastornos inflamatorios y hematológicos primarios, se describe en el capítulo 311.**

El endotelio de capilares glomerulares comparte la susceptibilidad al estrés oxidativo, el daño tensional y la inflamación, con otras zonas vasculares. Las cifras de excreción urinaria de albúmina (UAE, *urinary albumin excretion*) reflejan trastornos ateroscleróticos sistémicos. Las concentraciones mayores de UAE pueden aparecer años antes de que surjan problemas cardiovasculares. La UAE y el riesgo de trastornos cardiovasculares disminuyen con las medidas farmacológicas como el uso de estatinas. Estudios experimentales demuestran cambios funcionales y rarefacción de vasos finos de los riñones en situaciones de aterosclerosis acelerada, disminución de las tensiones de riego proximal o ambos factores, cuando hay trastornos de vasos de grueso calibre **(fig. 272-1)**.

ENFERMEDAD MACROVASCULAR

La nefropatía de grandes vasos puede ser resultado de la compresión extrínseca del vaso, disección de la íntima, displasia fibromuscular (FMD, *fibromuscular dysplasia*) o, más a menudo, de enfermedad aterosclerótica. Cualquier cuadro que disminuya la tensión de riego del riñón activará mecanismos tendentes a restaurar las tensiones renales a expensas de que surja hipertensión sistémica. La restauración de las tensiones de riego puede revertir dichas vías; por ello se considera a la estenosis de la arteria renal como una causa "secundaria" tratable y específica de hipertensión.

La estenosis de la arteria renal es frecuente y a menudo sólo genera efectos hemodinámicos leves. Se ha señalado displasia fibromuscular en 3-5% de sujetos sanos que acuden como posibles donadores de riñones, sin hipertensión. Al inicio puede manifestarse por medio de signos clínicos de hipertensión en personas jóvenes (de 15-50 años), más a menudo mujeres. La FMD no amenaza la función renal, pero a veces causa oclusión total y puede asociarse con aneurismas de la arteria renal. La estenosis aterosclerótica de la arteria renal (ARAS, *artherosclerotic renal artery stenosis*) es frecuente en la población general (6.8% de una muestra de extracción comunitaria de personas mayores de 65 años). La prevalencia aumenta con la edad; en pacientes con otras entidades vasculares como coronariopatía (18-23%), afectación aortica periférica o enfermedad de extremidades inferiores, o ambas entidades (>30%). Sin tratamiento, ARAS evoluciona hasta llegar a cerca de 50% de los casos en cinco años, a veces hasta la oclusión total. El tratamiento intensivo de la presión arterial y la administración de estatinas al parecer lentifican el trastorno, mejoran las cifras y con ello el pronóstico clínico.

Los niveles críticos de estenosis llevan a disminución de la tensión de riego que activará el sistema de renina-angiotensina, disminuirá la excreción de sodio y activará las vías adrenérgicas simpáticas. Los fenómenos anteriores originan hipertensión sistémica que se caracteriza por dependencia de angiotensina en las etapas iniciales, variabilidad grande de las tensiones, pérdida de los ritmos circadianos de presión arterial (BP, *blood pressure*) y daño acelerado de órganos diana, que incluye hipertrofia de ventrículo izquierdo y fibrosis renal. La hipertensión renovascular se trata con fármacos que bloquean el sistema de renina-angiotensina y otros más que modifican tales vías presoras. También se trata con la restauración del flujo sanguíneo renal por revascularización endovascular o quirúrgica. Casi todos los pacientes necesitan farmacoterapia continua con antihipertensivos, porque la sola revascularización rara vez normaliza la presión arterial.

La ARAS y la hipertensión sistémica tienden a afectar tanto a los riñones posestenóticos como el contralateral, lo cual disminuye la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) global en ARAS. Cuando la función de los riñones es amenazada predominantemente por una enfermedad de grandes vasos, se le califica de nefropatía isquémica. La disminución moderada del flujo sanguíneo que se desarrolla gradualmente se asocia a disminución de GFR y a un consumo limitado de oxígeno, con conservación de la oxigenación tisular. En consecuencia, la función renal permanece estable durante el lapso de tratamiento médico, a veces durante años. En la enfermedad avanzada surgirá disminución del riesgo cortical e hipoxia hística franca. A diferencia de FMD, ARAS se desarrolla en sujetos con otros factores de riesgo de aterosclerosis; se sobreañade a menudo a la enfermedad preexistente de vasos finos en el riñón, resultado de hipertensión, envejecimiento y diabetes. Casi el 85% de los pacientes en quienes se considera la revascularización renal muestran nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*) de estadio 3-5 con GFR <60 mL/min por 1.73 m^2. La presencia de ARAS es un elemento predictivo importante de morbi-mortalidad relacionada con eventos cardiovasculares, independientemente de que se emprenda la revascularización renal.

Las estrategias diagnósticas en el caso de estenosis de arteria renal dependen en parte de los aspectos específicos por abordar. La caracterización no invasiva de la vasculatura renal puede lograrse con varias técnicas, resumidas en el **cuadro 272-1**. La activación del sistema de renina-angiotensina es una etapa fundamental en la génesis de la hipertensión renovascular, pero es pasajera. En consecuencia, los niveles de actividad de renina están sometidos a factores cronológicos, efectos de fármacos y la ingesta de sodio; no anticipan de manera precisa la respuesta al tratamiento vascular. Las velocidades de la sangre en arteria renal medidas por ecografía Doppler mayor de 200 cm/s por lo común son elementos que anticipan la posibilidad de lesiones hemodinámicamente importantes (oclusión del diámetro del vaso >60%), aunque los estudios de tratamiento exigen que la velocidad rebase los 300 cm/s para evitar positivos falsos. El índice de resistencia renal posee utilidad predictiva respecto a la viabilidad de los ri-

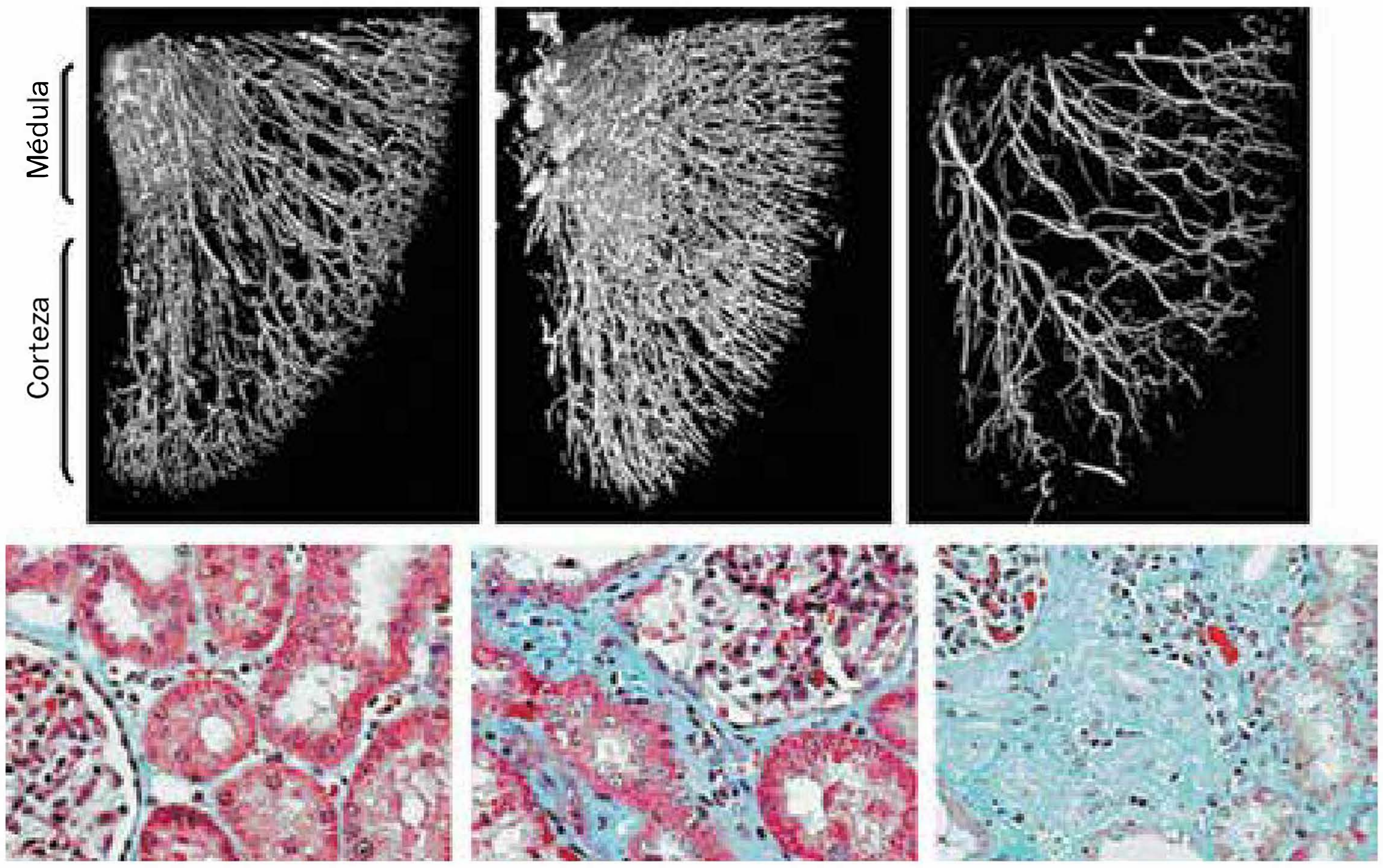


FIGURA 272-1 Ejemplo de imágenes de micro-CT de vasos definidos por cilindros radiopacos inyectados en los vasos renales. Las imágenes ilustran la red capilar cortical densa y compleja distribuida en la corteza renal, que puede proliferar o sucumbir a la rarefacción bajo la influencia de la aterosclerosis, enfermedad oclusiva o ambos trastornos. Después de los cambios en el riesgo sanguíneo hay fibrosis tubulointersticial y pérdida de la función renal. MV, microvascular. *(Con autorización de LO Lerman, AR Chade: Curr Opin Nephrol Hyper 18:160, 2009.)*

ñones. Sin embargo, todavía depende del operador y de la institución donde se practica. La renografía intensificada con captopril tiene un valor predictivo negativo potente cuando es totalmente normal. La angiografía por resonancia magnética (MRA, *magnetic resonance angiography*) se utiliza con menos frecuencia, pues el uso de gadolinio como medio de contraste se ha vinculado con fibrosis sistémica nefrógena. Con la CT con medio de contraste con reconstrucción vascular se obtienen excelentes imágenes vasculares y valoración funcional, pero conlleva un pequeño riesgo de efectos tóxicos del medio de contraste.

TRATAMIENTO

Estenosis de la arteria renal

A pesar de que con la restauración del flujo y el riego sanguíneo renales parece que intuitivamente se obtienen beneficios en caso de lesiones oclusivas muy intensas, la revascularización también conlleva peligros y gastos. Los individuos con FMD por lo común son mujeres más jóvenes que tienen vasos por lo demás normales y una esperanza de vida larga. Ellas a menudo reaccionan de modo satisfactorio a la angioplastia percutánea de la arteria renal. Si es posible controlar BP hasta niveles predeterminados y la función renal sigue estable en personas con ARAS, podría pensarse que es igualmente eficaz el tratamiento médico con vigilancia de la evolución del padecimiento. Múltiples investigaciones prospectivas hasta el momento no han identificado beneficios de gran peso con técnicas intervencionistas referente a los resultados a corto plazo de BP y la función renal. Los estudios de resultados cardiovasculares, incluidos la apoplejía, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y nefropatía en etapa terminal, sugieren un pequeño beneficio en la mortalidad para los sujetos con revascularización sin proteinuria. Las medidas médicas deben incluir bloqueo del sistema de renina-angiotensina, obtención de las cifras preestablecidas de BP, interrupción del tabaquismo y uso de estatinas y de ácido acetilsalicílico. El seguimiento requiere vigilancia para detectar oclusión progresiva, manifestada por deterioro de la función renal o pérdida del control de la BP. En la actualidad, la revascularización renal se reserva para pacientes en quienes es ineficaz el tratamiento médico o para quienes terminan por presentar complicaciones adicionales.

Las técnicas de revascularización renal están en fase de mejoría. Con la experiencia de los operadores, las complicaciones de gran magnitud se producen únicamente en 5-9% de los casos, como son disección de la arteria renal, perforación capsular, hemorragia y a veces enfermedad ateroembólica. Esta última, a pesar de que es poco común, puede ser catastrófica y acelerar la hipertensión y la insuficiencia renal, precisa-

CUADRO 272-1 Resumen de las modalidades de imagen para valorar los vasos renales

Estudios de riego para valorar el flujo sanguíneo diferencial renal			
Renografía con captopril y mertiatida de tecnecio-99Tc (^{99m}Tc MAG3)	La disminución de la tensión de filtración (mediada por captopril) amplifica las diferencias en el riego renal	Estudios normales descartan hipertensión renovascular	Limitaciones múltiples en pacientes con aterosclerosis avanzada o creatinina >2.0 mg/100 mL (177 μmol/L)
Estudios vasculares para valorar las arterias renales			
Ecografía dúplex	Muestra las arterias renales y mide la velocidad de flujo como una forma de valorar la intensidad de la estenosis	Económica, muy accesible, adecuada para estudios de seguimiento	Depende en gran medida de la experiencia del operador; es menos útil que la angiografía invasiva para el diagnóstico de displasia fibromuscular y anomalías en las arterias renales accesorias
Angiografía por tomografía computarizada	Muestra las arterias renales y la aorta perirrenal	Genera excelentes imágenes; las endoprótesis no causan artefactos	Método costoso, se necesita un moderado volumen de medio de contraste
Angiografía por resonancia magnética	Muestra las arterias renales y la aorta perirrenal	Es una técnica no nefrotóxica pero hay dudas de que la toxicidad del gadolinio impida utilizarla en casos en que la GFR es <30 mL/min/1.73 m^2; genera imágenes excelentes	Es una técnica costosa; el gadolinio no se usa en caso de insuficiencia renal, porque no visualiza los vasos con endoprótesis
Angiografía endoarterial	Indica el sitio y la gravedad de la lesión vascular	Se considera un "tratamiento de referencia" para el diagnóstico de trastorno de grandes vasos; se realiza por lo común al mismo tiempo de una intervención programada	Método costoso; entre los riesgos acompañantes están los ateroémbolos, toxicidad del medio de contraste, complicaciones propias de la técnica como disección

GFR, tasa de filtración glomerular.

CUADRO 272-2 Factores clínicos que determinan la función de la revascularización además del tratamiento médico para la estenosis arterial renal

Factores que vuelven preferible el tratamiento médico y la revascularización contra la estenosis de arteria renal

- Disminución progresiva de GFR durante el tratamiento de hipertensión sistémica
- No lograr el control adecuado de la presión arterial con tratamiento médico óptimo (fracaso terapéutico)
- Disminución rápida o repetitiva de GFR, junto con la disminución de la tensión sistémica
- Disminución de GFR durante la administración de inhibidores de ACE o ARB
- Insuficiencia congestiva cardiaca repetitiva en un paciente en quien la adecuación de la función ventricular izquierda no explica una causa

Factores que favorecen el tratamiento médico y la vigilancia de enfermedad de arteria renal

- Presión arterial controlada con función renal estable (como sería insuficiencia renal estable)
- Estenosis estable de arteria renal sin evolución en los estudios de vigilancia (p. ej. ecografía dúplex seriada)
- Edad muy avanzada, limitaciones de la esperanza de vida o ambos factores
- Cuadros patológicos intercurrentes y extensos que hacen de la revascularización una técnica muy peligrosa
- Riesgo elevado de una experiencia previa con enfermedad ateroembólica
- Otras enfermedades concomitantes del parénquima renal que causan disfunción renal progresiva (como nefritis intersticial y nefropatía diabética)

ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonistas de receptores de angiotensina; GFR, tasa de filtración glomerular.

mente por fenómenos que buscan evitar la revascularización. El flujo sanguíneo renal se restaura mediante endoprótesis endovasculares, pero la recuperación de la función renal es limitada en 25% de los casos, en promedio, sin cambios en la mitad de los casos; en los demás hay deterioro. Los individuos que pierden la función renal con rapidez, a veces vinculada con la administración de antihipertensivos o con vasculopatía que afecta la función de toda la masa renal, muestran mayor posibilidad de recuperar su función después de restaurar el flujo sanguíneo. Si la hipertensión no mejora con medidas eficaces, con la revascularización se obtienen beneficios reales. El **cuadro 272-2** resume las guías aceptadas para considerar la revascularización mencionada.

NEFROPATÍA ATEROEMBÓLICA

Los émbolos a los riñones más a menudo contienen cristales de colesterol que se desprenden de una placa vascular aterosclerótica y se alojan en vasos finos corriente abajo. Casi todos los trastornos ateroembólicos clínicos aparecen después de técnicas angiográficas, a menudo en los vasos coronarios. Se ha planteado que prácticamente todas las técnicas intervencionistas vasculares culminan en fracturas de placas y liberación de microémbolos, pero sólo en una fracción de tales casos aparecen manifestaciones clínicas. La incidencia de ateroémbolos clínicos ha aumentado con la práctica más frecuente de técnicas vasculares y al prolongarse la esperanza de vida. En >3% de los ancianos con nefropatía terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) se sospecha nefropatía ateroembólica; es probable que se le subdiagnostique. Es más común en varones con antecedentes de diabetes, hipertensión y cardiopatía isquémica. Los ateroémbolos en los riñones se relacionan netamente con enfermedad aneurismática de aorta y estenosis de arteria renal. Casi todos los casos clínicos pueden vincularse con hechos desencadenantes como angiografía, cirugía vascular, anticoagulación con heparina, administración de trombolíticos o traumatismos. Las manifestaciones clínicas del síndrome por lo común aparecen y evolucionan uno a 14 días después del hecho desencadenante; semanas después pueden seguir apareciendo. En menos de la mitad de los pacientes se observan manifestaciones embólicas sistémicas como fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso, aunque pueden ser más comunes las manifestaciones cutáneas que incluyen *livedo reticularis* y gangrena localizada del primer dedo del pie. Con frecuencia, se observan empeoramientos de la hipertensión y deterioro de la función renal, que a veces alcanza una fase maligna. Aparece insuficiencia progresiva renal que obliga a diálisis como medio de apoyo; los casos anteriores suelen aparecer después de un comienzo irregular por muchas semanas y tienen un mal pronóstico. Las cifras de mortalidad después de un año llegan a 38%; a pesar de que algunos individuos al final se recuperan en grado suficiente para no necesitar diálisis, muchos no lo hacen.

Más allá de las manifestaciones clínicas mencionadas, los datos de estudio de laboratorio incluyen incremento de la creatinina, eosinofilia pasajera (60-80%); aceleración de la velocidad de eritrosedimentación e hipocomplementemia (15%). Es difícil corroborar el diagnóstico y a menudo se logra por exclusión. El diagnóstico definitivo depende de la biopsia de riñón, en que se advierte oclusión de vasos finos con cristales de colesterol que dejan un "intersticio" en el vaso. La biopsia de individuos a quienes se practicará revascularización quirúrgica de riñón indica que a menudo aparecen émbolos asintomáticos de colesterol antes de realizar cualquier nueva manipulación.

No se dispone de medidas eficaces contra la enfermedad ateroembólica una vez que se manifiesta. Se recomienda interrumpir el uso de anticoagulantes. A veces se logra la recuperación tardía de la función renal después de métodos de apoyo; la administración de estatinas puede mejorar el pronóstico. No hay certeza de la utilidad de dispositivos de protección contra émbolos en la circulación renal; al respecto, los datos de unos cuantos estudios prospectivos no han demostrado beneficios mayores. Estos dispositivos se limitan a la protección distal durante el método endovascular y no brindan protección luego del retiro de los restos embólicos.

NEFROPATÍAS TROMBOEMBÓLICAS

La oclusión trombótica de vasos renales o ramas arteriales puede hacer que disminuya la función renal y surja hipertensión. Es difícil diagnosticar; a menudo no se le concede gran importancia, sobre todo en ancianos. La trombosis suele resultar de anomalías de vasos locales como disección local, traumatismos o vasculitis inflamatoria. Las microdisecciones locales a veces causan áreas irregulares y pasajeras de infartos llamadas "mediólisis arteriolar segmentaria". A pesar de que algunos cuadros de hipercoagulabilidad se manifiestan inicialmente como trombosis de arteria renal, es una situación rara. El problema también puede provenir de trastornos embólicos a distancia, por ejemplo, la aurícula izquierda en pacientes con fibrilación auricular o émbolos de grasa que provienen de tejido traumatizado, muy a menudo fractura de grandes huesos. La emisión por el corazón incluye vegetaciones de endocarditis bacteriana subaguda. Los émbolos sistémicos a los riñones también pueden provenir de la circulación venosa, en caso de que haya cortocircuito de derecha a izquierda, por ejemplo a través del agujero oval persistente.

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con la rapidez de comienzo y la magnitud de la oclusión. La trombosis arterial aguda puede causar dolor del flanco, fiebre, leucocitosis, náusea y vómito. En caso de surgir infarto del riñón, aumentarán las concentraciones de enzimas como lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) a puntos extremos. Si los dos riñones están afectados, la función de ellos se reducirá de repente, con disminución de la diuresis. Si el ataque se localiza en un solo riñón, los cambios de la función pueden ser leves. La hipertensión por la liberación repentina de renina desde el tejido isquémico puede surgir con rapidez, en la medida en que persista un poco de tejido viable en el borde alrededor del infarto. Si la zona de infarto está demarcada de forma precisa, el incremento de BP y la actividad de renina podrán resolverse. El diagnóstico de infarto renal se puede corroborar por estudios de imagen vascular como imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), angiografía por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o arteriografía **(fig. 272-2)**.

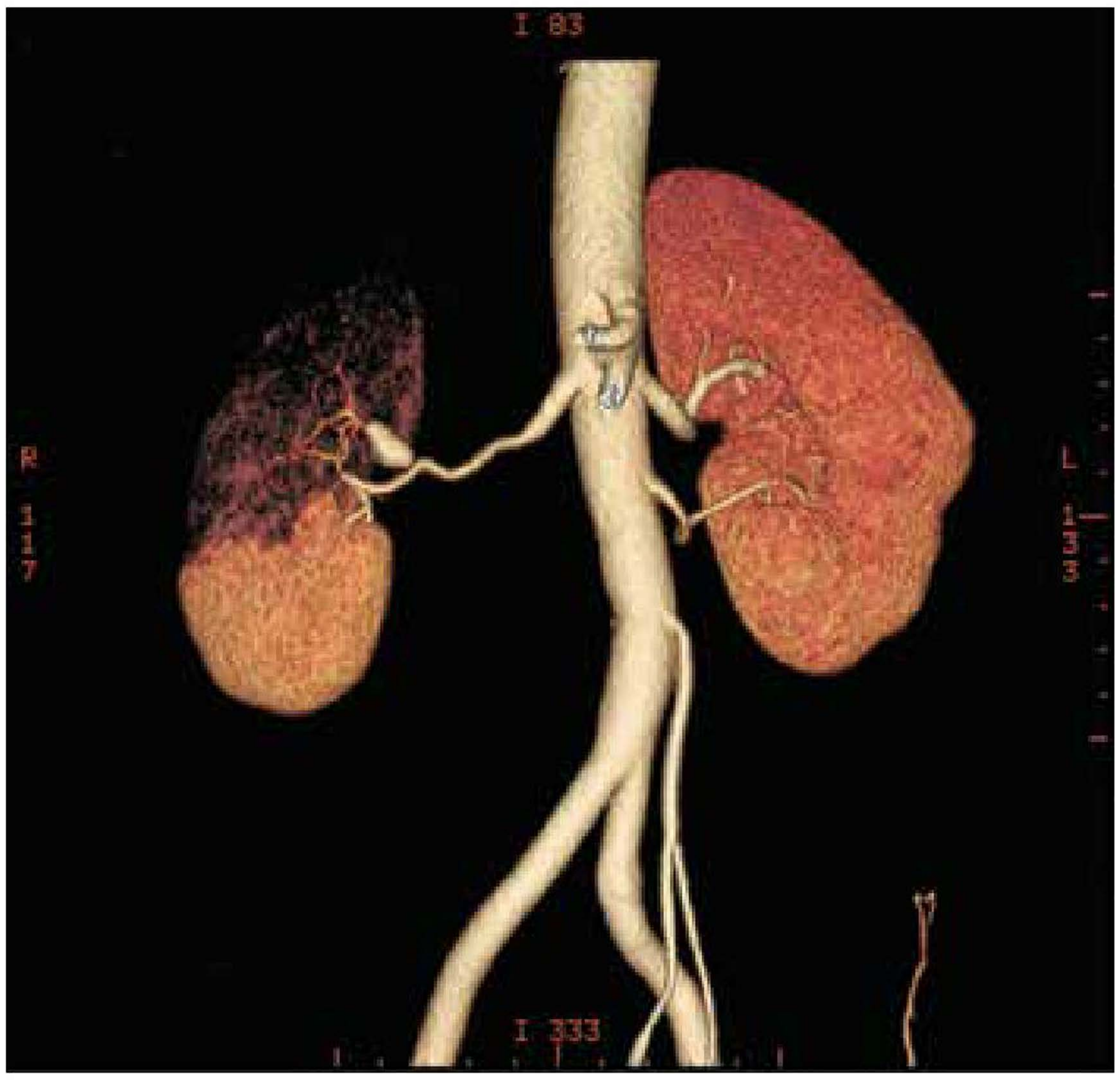
TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS ARTERIAL DE RIÑÓN

Las opciones para intervenir en la oclusión arterial de identificación reciente incluyen reconstrucción quirúrgica, anticoagulantes, administración de trombolíticos, métodos endovasculares y medidas de sostén, en particular antihipertensivos. La aplicación de estos métodos depende de la condición general del enfermo, los factores desencadenantes como traumatismo local o enfermedades sistémicas; la magnitud del tejido renal y la función en peligro y la posibilidad de episodios recidivantes en el futuro. En el caso de enfermedad unilateral (p. ej., disección arterial con trombosis) pueden bastar las medidas de apoyo con anticoagulantes. La oclusión bilateral aguda puede ser catastrófica y causar insuficiencia renal anúrica. Dependiendo del hecho desencadenante, los tratamientos quirúrgicos o con trombolíticos en ocasiones logran restaurar la viabilidad renal.

DAÑO MICROVASCULAR QUE ACOMPAÑA A HIPERTENSIÓN

NEFROSCLEROSIS ARTERIOLAR

Hipertensión "maligna" La presión arterial aumenta con la edad, pero desde hace mucho se ha sabido que en algunas personas surgen y evolucionan rápidamente incrementos progresivos de BP, con daño de órgano diana, que incluyen hemorragias retinianas, encefalopatías y disminución



A

B

FIGURA 272-2 ***A.*** Angiograma por CT en que se observa pérdida de la circulación en el polo superior del riñón derecho de una persona con enfermedad fibromuscular y un aneurisma de arteria renal. La activación del sistema de renina-angiotensina causó hipertensión de evolución rápida. ***B.*** Angiograma que muestra estenosis de gran intensidad de arteria renal que afecta el riñón izquierdo. Esta lesión suele ser parte de aterosclerosis generalizada y a veces es una extensión de una placa aórtica. La lesión aparece en personas de mayor edad que tienen desde antes factores de riesgo de aterosclerosis.

de la función renal. Por medio de los brazos del grupo placebo, durante investigaciones comparativas del tratamiento de hipertensión, se identificó la evolución hasta niveles graves en 20% de los sujetos, en cinco años. Sin tratamiento, los individuos con daño de órgano diana, que incluyen papiledema y deterioro de la función renal, presentarán cifras de mortalidad mayores de 50% en un lapso de 6-12 meses; por ello, se le denomina "maligna". La necropsia en pacientes con tales problemas identificó lesiones vasculares llamadas "necrosis fibrinoide" con rotura de la pared del vaso, depósito de material eosinófilo que incluye fibrina, e infiltrado perivascular de células. En las arterias interlobulillares de mayor calibre se identificó una lesión separada, con proliferación hiperplásica de elementos celulares de la pared del vaso, depósitos de colágeno y separación de capas, cuadro denominado lesión en "capas de cebolla". Para muchos de los pacientes, la necrosis fibrinoide culminó en obliteración de los glomérulos y pérdida de las estructuras tubulares. El siguiente paso fue la insuficiencia renal progresiva; que, sin diálisis como método de sostén, aumentó la mortalidad temprana en la hipertensión no tratada, de fase maligna. Los cambios vasculares anteriores pudieron presentarse con la lesión de origen tensional por diversas vías de hipertensión, incluida (no exclusivamente) la activación del sistema de renina-angiotensina y vasoespasmo profundo vinculado con liberación de catecolaminas. En ocasiones la lesión del endotelio basta para inducir hemólisis angiopática, descrita adelante.

Los antihipertensivos constituyen los elementos básicos del tratamiento de la hipertensión maligna. Con la disminución eficaz de la tensión, las manifestaciones de lesión vascular que incluyen hemólisis angiopática y disfunción renal, mejorarán con el transcurso del tiempo. Datos de series publicados antes de que se contara con farmacoterapia sugirieron que las cifras de mortalidad anual rebasaban el 90%, pero la supervivencia actual a cinco años excede el 50%.

La hipertensión maligna es menos común en países del hemisferio occidental, a pesar de que persiste en otras zonas del mundo en que no hay tanta disponibilidad de atención médica ni uso de antihipertensores. Con frecuencia, surge en pacientes con hipertensión tratada que descuidan la ingestión de medicamentos o que utilizan vasoespásticos como la cocaína. De forma típica, las anomalías renales incluyen aumento de la creatinina sérica y a veces hematuria y proteinuria. Los datos bioquímicos pueden incluir signos de hemólisis (anemia, esquistocitos y reticulocitosis) y los cambios propios de la insuficiencia renal. Existe una mayor posibilidad de que los varones de raza negra terminen por mostrar hipertensión progresiva a muy corto plazo e insuficiencia renal respecto de los sujetos caucásicos en Estados Unidos. Los polimorfismos genéticos para *APOL1* frecuentes en la población de raza negra predisponen a la enfermedad glomerular esclerosante focal sutil, con desarrollo de hipertensión grave en edades tempranas debido a la nefropatía en este caso.

"Nefrosclerosis por hipertensión" Con base en la experiencia acumulada con la hipertensión maligna y pruebas epidemiológicas que vinculan BP con riesgos de insuficiencia renal a largo plazo, desde hace mucho se ha supuesto que grados menores de hipertensión inducen cambios menos graves pero prevalecientes en los vasos renales y la pérdida de la función renal. Como resultado, muchos pacientes que llegan a ESRD sin diagnóstico etiológico específico se clasificarán bajo "nefrosclerosis hipertensiva". Por el estudio patológico se identifica comúnmente el engrosamiento de arteriolas aferentes con depósitos de material eosinófilo homogéneo (arteriolosclerosis hialina) acompañado de angostamiento del calibre interior de vasos. Las manifestaciones clínicas comprenden cambios de vasos retinianos que acompañan a la hipertensión (angostamiento arteriolar y cambios de cruces arteriovenosos), hipertrofia ventricular izquierda y aumento de BP. No hay certeza de la importancia de tales cambios vasculares en la función renal. Las muestras cadavéricas y de biopsia obtenidas de donadores normotensos de riñones demuestran cambios similares en los vasos, vinculados con el envejecimiento, dislipidemias e intolerancia a la glucosa. Aunque la disminución de BP lentifica la evolución de nefropatías proteinúricas, además de estar justificada para que disminuya el riesgo cardiovascular excesivo vinculado con CKD, la administración de antihipertensivos no altera la evolución de la disfunción renal identificada específicamente como nefrosclerosis hipertensiva.

LECTURAS ADICIONALES

de Mast Q, Beutler JJ: The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: A systemic literature review. J Hypertens 27:1333, 2009.

Freedman BI, Cohen AH: Hypertension-attributed nephropathy: What's in a name? Nat Rev Nephrol 12:27, 2016.

Herrmann SM *et al.*: Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). Nephrol Dial Transplant 30:366, 2015.

Modi KS, Rao VK: Atheroembolic renal disease. J Am Soc Nephrol 12:1781 2001.

Parikh SA *et al.*: SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. Catheter Cardiovasc Interv 84:1163, 2014.

Persu A *et al.*: European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. J Hypertens 32:1367, 2014.

Textor SC *et al.*: Percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: The past, present and future. Kidney Int 83:28, 2013.

273 Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar

Samuel Z. Goldhaber

EPIDEMIOLOGÍA

La tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*) incluye la trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*) y la embolia pulmonar (PE, *pulmonary embolism*); causa discapacidad y muerte cardiovascular, además de trastornos psicológicos y malestar emocional. En Estados Unidos, el *Surgeon General* calcula que cada año en ese país se producen de 100 000 a 180 000 fallecimientos por PE; declara que tal trastorno constituye la causa evitable de muerte más común en personas hospitalizadas. En un estudio canadiense, después de un año de la PE casi la mitad de los pacientes tenía limitación para el ejercicio, distancia de marcha reducida o disnea, lo que deterioraba su calidad de vida. Los supervivientes pueden morir por las discapacidades de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica o a causa del síndrome postrombótico. La primera ocasiona disnea, en particular con el esfuerzo. El síndrome postrombótico (conocido también como *insuficiencia venosa crónica*) daña las válvulas venosas de las extremidades pélvicas y origina edema maleolar o de pantorrillas y dolor sordo en la pierna, sobre todo si el sujeto está de pie mucho tiempo. En su forma más grave, el síndrome postrombótico origina úlceras de la piel (fig. 273-1).

FISIOPATOLOGÍA

Inflamación y activación de plaquetas La tríada de Virchow de estasis venosa, hipercoagulabilidad y daño endotelial; conduce al reclutamiento de plaquetas activadas que liberan micropartículas; estas últimas contienen mediadores proinflamatorios que se unen a neutrófilosy los estimula para que liberen su material nuclear y formen redes extracelulares a semejanza de retículos llamados trampas extracelulares de neutrófilos. Dichas redes protrombóticas contienen histonas que estimulan la agregación plaquetaria e inducen la generación de trombina dependiente de plaquetas.

FIGURA 273-1 Úlceras cutáneas en el maléolo externo, como consecuencia de un síndrome postrombótico de la pierna.

Se forman trombos venosos y se multiplican gracias al entorno de estasis, baja presión de oxígeno y mayor cantidad de genes proinflamatorios.

Estados protrombóticos Las mutaciones genéticas de tipo autosómico dominante más comunes incluyen el factor V de Leiden que origina resistencia al anticoagulante endógeno, la proteína C activada (que inactiva los factores de coagulación V y VIII) y la mutación del gen de protrombina que incrementa la concentración de protrombina en plasma (caps. 61 y 113). La antitrombina y las proteínas C y S son inhibidores naturales de la coagulación; las deficiencias de las mismas se vinculan con VTE, pero son raras. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es la causa más común y adquirida de trombofilia; acompaña a la trombosis venosa o arterial. Otros factores predisponentes frecuentes incluyen cáncer, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), nefropatía crónica, transfusión de sangre, viajes largos en aeronaves, contaminación del aire, anticonceptivos orales, embarazo, reemplazo hormonal en la menopausia, cirugía y traumatismos. La inflamación predispone a la trombosis; los trastornos como la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria se reconocen ahora como factores de riesgo para la VTE. El estilo de vida sedentario es una causa cada vez más prevalente de PE mortal. Un estudio japonés encontró que cada incremento de 2 h al día frente al televisor se relaciona con un aumento del 40% en la probabilidad de PE mortal.

Embolización Cuando los trombos venosos profundos (fig. 273-2) se desprenden de su sitio de formación, se transforman en émbolos que viajan hacia la vena cava, la aurícula y el ventrículo derechos, y se alojan en la circulación arterial pulmonar; lo anterior causa PE aguda. Como dato paradójico, tales trombos en ocasiones se transforman en émbolos en la circulación arterial a través de un agujero oval persistente o una comunicación interauricular. Muchos pacientes con PE no tienen manifestaciones de DVT porque el coágulo se transformó en émbolo y llegó a los pulmones.

Fisiología Las anomalías más frecuentes del intercambio de gases son la hipoxemia arterial y el incremento del gradiente de la presión de O_2 alveoloarterial, que representa la ineficiencia de la transferencia de O_2 a través de los pulmones. Aumenta el espacio anatómico muerto porque el gas respirado no se incorpora a las unidades de intercambio gaseoso de los pulmones. El espacio muerto fisiológico se incrementa porque la ventilación hasta las unidades de intercambio gaseoso rebasa el flujo sanguíneo venoso a través de los capilares pulmonares.

Otras anomalías fisiopatológicas comprenden:

1. *Mayor resistencia vascular pulmonar* causada por obstrucción vascular o secreción plaquetaria de agentes neurohumorales vasoconstrictores como la serotonina. La liberación de mediadores vasoactivos ocasiona desigualdad de ventilación/perfusión en sitios distales al émbolo; de ahí la diferencia entre PE pequeña y el gradiente de O_2 alveoloarterial grande.
2. *Deficiencia del intercambio gaseoso* por el incremento del espacio muerto alveolar a causa de obstrucción vascular, hipoxemia por hipoventilación alveolar en relación con la perfusión del pulmón no obstruido; cortocircuito de derecha-izquierda o disminución de la transferencia de monóxido de carbono por la pérdida de la superficie de intercambio gaseoso.

FIGURA 273-2 Trombosis venosa profunda en la necropsia.

3. *Hiperventilación alveolar* por la estimulación refleja de receptores irritativos.
4. *Mayor resistencia de vías respiratorias* causada por la constricción de las mismas en sentido distal a los bronquios.
5. *Disminución de la distensibilidad (volumen) pulmonar* causada por edema o hemorragia pulmonar o pérdida de la sustancia tensioactiva.

Hipertensión pulmonar, disfunción de ventrículo derecho (RV) y microinfarto del RV La obstrucción de la arteria pulmonar aumenta la presión de la misma y la resistencia vascular pulmonar. Cuando la tensión de la pared RV aumenta, se producen dilatación y disfunción de RV, con liberación del biomarcador cardiaco péptido natriurético cerebral debido al estiramiento anormal del RV. El tabique interventricular se abomba hacia el ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) intrínsecamente normal y lo comprime. La disfunción diastólica del LV disminuye la distensibilidad de tal cavidad y afecta a su llenado. La mayor presión parietal del RV también comprime la arteria coronaria derecha, limita el aporte de oxígeno al miocardio y desencadena isquemia de la arteria coronaria derecha y el microinfarto del RV con liberación de biomarcadores cardiacos como la troponina. La deficiencia de llenado del LV puede ocasionar disminución del gasto cardiaco de esa cavidad y de la presión arterial sistémica; como consecuencia, hay colapso circulatorio y muerte.

CLASIFICACIÓN DE LA EMBOLIA PULMONAR Y DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Embolia pulmonar La **PE masiva** comprende el 5-10% de los casos; se caracteriza por trombosis extensa que afecta al menos a la mitad de los vasos del pulmón. Los signos definitorios de PE masiva son disnea, síncope, hipotensión y cianosis. El cuadro inicial puede ser el choque cardiógeno y los pacientes fallecen por insuficiencia multiorgánica. La **PE submasiva** abarca el 20-25% de los pacientes; se caracteriza por disfunción del RV a pesar de la presión arterial sistémica normal. La combinación de insuficiencia de las cavidades derechas del corazón y la liberación de biomarcadores cardiacos denota una mayor posibilidad de deterioro clínico. La **PE de bajo riesgo** comprende el 65-75% de los casos; en tal situación los pacientes muestran un pronóstico excelente.

Trombosis venosa profunda La **DVT de extremidad inferior** por lo general comienza en la pantorrilla y se propaga en sentido proximal a las venas poplítea, femoral e iliaca. La DVT de miembros inferiores tiene una frecuencia 10 veces mayor que la **DVT de extremidad superior** que suele ser desencadenada por la colocación de marcapasos, desfibriladores cardiacos internos y catéteres en vena central permanentes. La posibilidad de DVT de extremidad superior aumenta conforme lo hace el diámetro del catéter y el número de diámetros interiores. El cuadro inicial de la **trombosis venosa superficial** por lo común incluye eritema, hipersensibilidad al tacto y "cordón palpable". En estos casos, el paciente está expuesto a que la trombosis se extienda al sistema venoso profundo.

DIAGNÓSTICO

Valoración inicial Se conoce a la embolia pulmonar como la "gran simuladora". Su diagnóstico es difícil porque sus síntomas y signos son inespecíficos. La manifestación más frecuente es la disnea no explicada. Cuando ocurre una PE oculta, simultáneamente con insuficiencia cardiaca congestiva manifiesta o neumonía, a menudo no se produce la mejoría clínica pese a las medidas médicas corrientes contra la enfermedad concomitante, lo que debe hacer sospechar la posible coexistencia con PE.

La hospitalización por síncope se asoció con una tasa del 17% de PE de diagnóstico reciente en un estudio multicéntrico italiano en 560 pacientes. Entre los pacientes que no tenían una explicación alternativa para el síncope, 25% tenía PE. Incluso cuando no había otra explicación posible para el síncope, 13% tenía PE. Si la sospecha clínica era elevada según la calificación de Wells o cuando la concentración plasmática de dímero D era alta, 42% tenía PE. En estos pacientes, esta última era extensa; 42% tenía un trombo en la arteria pulmonar principal.

En el caso de DVT el síntoma más común es un calambre o "caballo de Charley" en la mitad inferior de la pantorrilla que persiste; se intensifica en el curso de varios días. Los criterios de estratificación puntual permiten calcular la posibilidad clínica de que ocurra DVT y PE **(cuadro 273-1)**. Los individuos con posibilidad baja o moderada de DVT o PE deben someterse a una valoración diagnóstica inicial con la prueba del dímero D sola (véase "Métodos hematológicos") sin métodos de imagen obligatorios **(fig. 273-3)**. Sin embargo, en individuos con una gran posibilidad clínica de VTE se puede omitir la prueba de dímero D y realizar estudios de imagen como la etapa siguiente en el algoritmo diagnóstico.

CUADRO 273-1 Normas de decisión clínica

Probabilidad clínica baja de DVT si la calificación puntual es de ≤0; probabilidad moderada si la calificación es de 1 a 2, y alta si es ≥3 puntos	
VARIABLE CLÍNICA	**CALIFICACIÓN DE DVT**
Cáncer activo	1
Parálisis, paresias o inmovilización reciente en enyesado	1
Reposo absoluto por >3 días; cirugía mayor <12 semanas	1
Dolor a la palpación en la distribución de venas profundas	1
Hinchazón de todo el miembro inferior	1
Hinchazón unilateral de la pantorrilla >3 cm	1
Edema blanco	1
Venas no varicosas superficiales colaterales	1
Otro diagnóstico alternativo con la misma posibilidad que DVT	−2
Gran posibilidad clínica de PE si la calificación puntual es >4	
VARIABLE CLÍNICA	**CALIFICACIÓN DE PE**
Signos y síntomas de DVT	3.0
Otro diagnóstico menos probable que PE	3.0
Frecuencia cardiaca >100 lpm	1.5
Inmovilización >3 días; cirugía en las 4 semanas previas	1.5
PE o DVT previos	1.5
Hemoptisis	1.0
Cáncer	1.0

Pistas clínicas útiles No todos los dolores de piernas son causados por DVT ni todos los casos de disnea lo son por PE **(cuadro 273-2)**. La molestia repentina e intensa de la pantorrilla sugiere la rotura de un quiste de Baker. La fiebre y los escalofríos suelen ser un elemento anticipatorio de la celulitis y no de DVT. En caso de aparecer, el signo clínico consiste sólo en una molestia leve a la palpación en la porción inferior de la pantorrilla. Sin embargo, al inicio la DVT masiva suele presentarse con intensa hinchazón del muslo, dolor a la palpación y eritema. El edema recurrente en el muslo izquierdo, sobre todo en mujeres jóvenes, eleva la posibilidad de síndrome de May-Thurner, con compresión de la vena iliaca izquierda proximal por efecto de la arteria iliaca derecha proximal. Sin embargo, si hay edema difuso de la extremidad inferior es muy difícil que haya DVT. Es más probable la exacerbación aguda de la insuficiencia venosa por un síndrome postrombótico. La trombosis venosa del brazo puede manifestarse al principio por asimetría del hueco supraclavicular o de la circunferencia de los brazos.

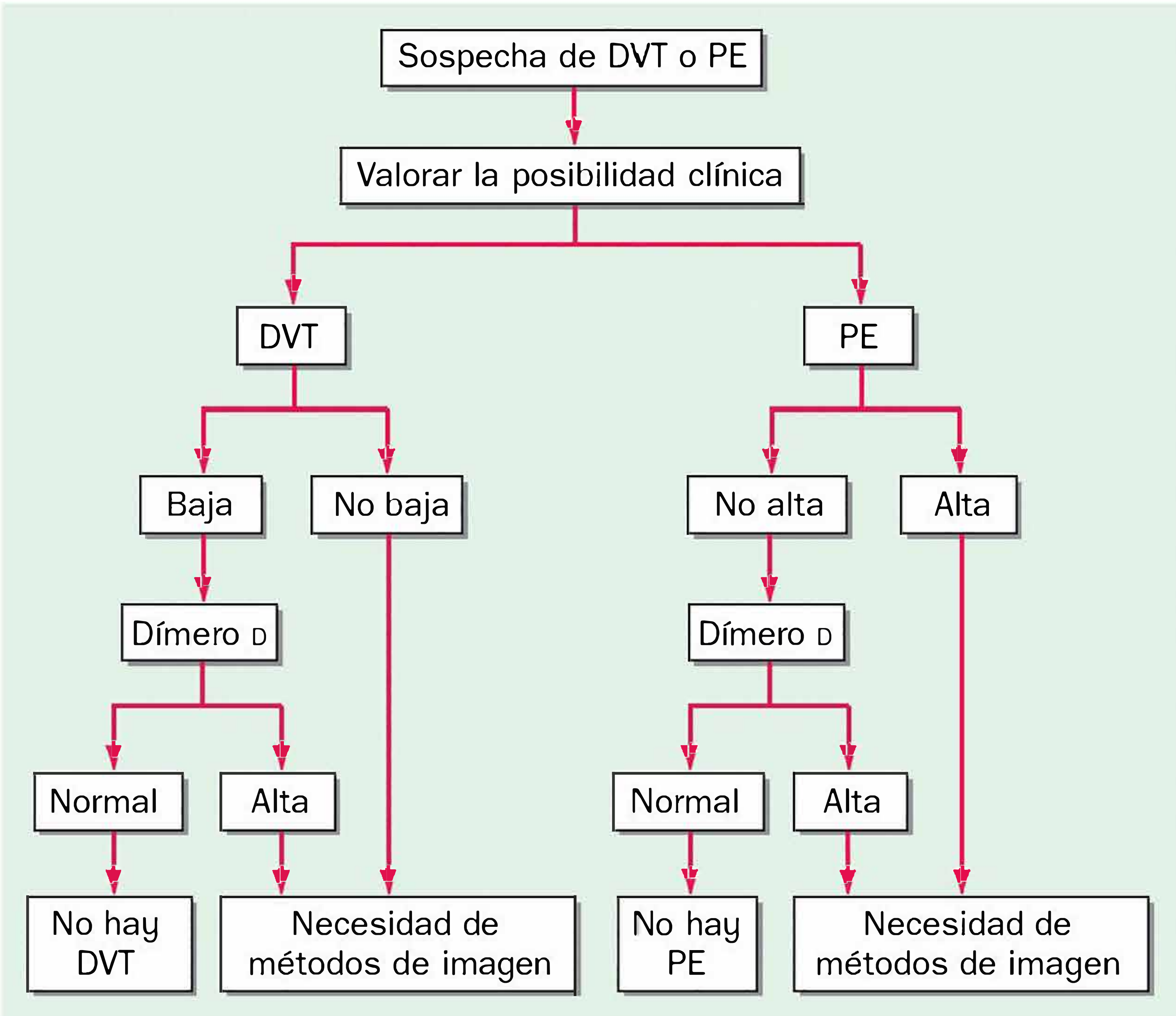


FIGURA 273-3 Algoritmo diagnóstico para seleccionar los estudios de imagen necesarios. Para valorar la posibilidad clínica consúltese el cuadro 273-1.

CUADRO 273-2 Diagnóstico diferencial
Trombosis venosa profunda (DVT)
Quiste de Baker roto
Tensión/lesión muscular
Celulitis
Síndrome posflebítico/insuficiencia venosa
Embolia pulmonar (PE)
Neumonía, asma, EPOC
Insuficiencia congestiva cardiaca
Pericarditis
Pleuritis: "síndrome viral", costocondritis, molestias musculoesqueléticas
Fractura costal, neumotórax
Síndrome coronario agudo
Ansiedad

El *infarto pulmonar* suele denotar la presencia de PE baja; tal entidad es muy dolorosa porque el trombo se aloja en sentido periférico cerca de la distribución de los nervios pleurales. Las causas de *PE no trombótica* incluyen embolia grasa después de fractura de huesos de la pelvis o huesos largos, embolia tumoral, médula ósea y embolia gaseosa. Después de reemplazo total de cadera o de rodilla puede ocurrir embolia por cemento quirúrgico o por fragmentos óseos. Los usuarios de drogas intravenosas se pueden inyectar muy diversas sustancias que se transforman en émbolos, como cabello, talco y algodón. La *embolia de líquido amniótico* aparece cuando se rompen las membranas fetales o hay un desgarro o fuga en el borde placentario.

Modalidades diagnósticas sin imagen • **MÉTODOS HEMATOLÓGICOS** La expresión cuantitativa del *enzimoinmunoanális de absorción* (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay) con dímero* D *plasmático* aumenta en presencia de DVT o PE por la degradación de fibrina, secundaria a la acción de la plasmina. La mayor cantidad de dímero D denota trombólisis endógena, aunque a menudo es ineficaz de forma clínica. La sensibilidad del dímero D es de >80% respecto a DVT (incluida DVT aislada de pantorrilla) y >95% en PE. El dímero D es menos sensible para detectar DVT que para identificar PE, porque es menor el tamaño del trombo en el caso de DVT. El dímero D normal es un método útil para "descartar" DVT. No obstante, la técnica de dímero D es inespecífica. Las concentraciones aumentan en sujetos con infarto de miocardio, neumonía, septicemia, cáncer y después de cirugías, y en mujeres en el segundo o el tercer trimestre del embarazo. Por todo esto, rara vez es útil el dímero D en pacientes hospitalizados, porque sus concentraciones ya estaban elevadas a menudo por alguna enfermedad sistémica.

BIOMARCADORES CARDIACOS ALTOS Las concentraciones de troponina sérica y de proteína que se liga a ácidos grasos (de tipo cardiaco) en plasma, aumentan por microinfarto de RV. La distensión del miocardio libera el péptido natriurético cerebral o el péptido natriurético proencefálico-NT.

ELECTROCARDIOGRAMA La anomalía citada más a menudo además de la taquicardia sinusal es el signo S1Q3T3: una onda S en la derivación I; una onda Q en la derivación III y una onda T invertida en la derivación III **(cap. 235)**. El signo anterior es relativamente específico, pero insensible. La distensión de RV y la isquemia causan la anomalía más común, que es la inversión de la onda T en derivaciones V_1 a V_4.

Modalidades de imagen no invasivas • **ECOGRAFÍA VENOSA** La ecografía del sistema venoso profundo depende de la pérdida de la compresibilidad de la vena como criterio primario de DVT. Cuando se estudia la imagen de una vena normal en corte transversal, fácilmente se colapsa con la presión manual suave que ejerce el transductor ecográfico; esto genera la ilusión de un "parpadeo". En el caso de DVT aguda, la vena pierde su capacidad de compresión por la distensión pasiva causada por un trombo agudo. El diagnóstico de DVT aguda es más seguro cuando se visualiza de forma directa el trombo. Su aspecto es homogéneo y su ecogenicidad es baja **(fig. 273-4)**. A menudo la propia vena muestra dilatación leve y tal vez no se detecte circulación colateral.

La dinámica del flujo venoso se puede estudiar con la técnica Doppler de imagen. En circunstancias normales, la compresión manual de la pantorrilla aumenta el perfil de flujo Doppler. La pérdida de la variación normal con la respiración es causada por DVT obstructiva y por cualquier proceso obstructivo dentro de la pelvis. En el caso de pacientes con imágenes ecográficas venosas no diagnósticas o técnica deficiente, el médico debe considerar otras modalidades de imagen para identificar DVT, como la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*).

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX En PE, las radiografías de tórax suelen ser normales o casi normales. Entre las anomalías definidas están la oligemia focal (signo de Westermark); densidad cuneiforme periférica por arriba del diafragma (giba de Hampton), y agrandamiento de la arteria pulmonar descendente derecha (signo de Palla).

CT DE TÓRAX La CT de tórax con medio de contraste intravenoso es el método principal de imagen para el diagnóstico de PE **(fig. 273-5)**. Las "imágenes por CT torácica de cortes finos" proporcionan detalles muy finos, con resolución ≤1 mm durante una pausa respiratoria corta. Es posible visualizar ramas de sexto orden con una resolución mejor que la de la angiografía corriente penetrante con medio de contraste en pulmones. Por medio de CT se obtiene una excelente imagen tetracameral del corazón. La ventriculomegalia derecha en CT de tórax denota la mayor posibilidad de muerte en los siguientes 30 días, a diferencia de pacientes con PE que tienen tamaño normal de RV. Si se continúa el estudio de imagen por debajo del tórax hasta la rodilla también se puede diagnosticar DVT de pelvis y zona proximal del miembro pélvico por medio de CT. En individuos sin PE, por medio de unas imágenes del parénquima pulmonar se pueden corroborar otras entidades diagnósticas que no se manifiestan en la radiografía de tórax y que explican síntomas y signos actuales como neumonía, enfisema, fibrosis pulmonar, tumoraciones en pulmones y cuadros aórticos patológicos. A veces se diagnostica de forma accidental un cáncer pulmonar en etapas incipientes y asintomáticas. Se realizan grandes esfuerzos para reducir la radiación y los requerimientos de material de contraste para la CT torácica. La "CT de eliminación triple" utiliza la adquisición sincronizada con ECG, ajusta el momento de aplicación del material de contraste y opacifica la circulación de la aorta torácica y la arteria pulmonar para excluir las tres causas principales de dolor torácico agudo: PE, síndrome aórtico agudo y síndrome coronario agudo.

GAMMAGRAFÍA PULMONAR Ésta se ha convertido en el método de segunda línea para el diagnóstico de PE; se utiliza más bien en pacientes intolerantes al medio de contraste intravenoso. Se inyecta por vía endovenosa y quedan atrapados en el lecho capilar pulmonar pequeños agregados en partículas de albúmina marcados con un radionúclido que emite rayos gamma. El defecto de la gammagrafía de perfusión denota ausencia o disminución del flujo sanguíneo, posiblemente causado por PE. Las gammagrafías de ventilación que se practican con un gas inhalado con radionúclido como el xenón o el kriptón mejoran la especificidad de la gammagrafía de perfusión. Las anomalías de las gammagrafías de ventilación denotan la presencia de un pulmón anormal no ventilado y con ello explicaría los posibles defectos de perfusión diferentes de PE agudo como asma y EPOC. Una gran probabilidad de que la gammagrafía corresponda a PE se define

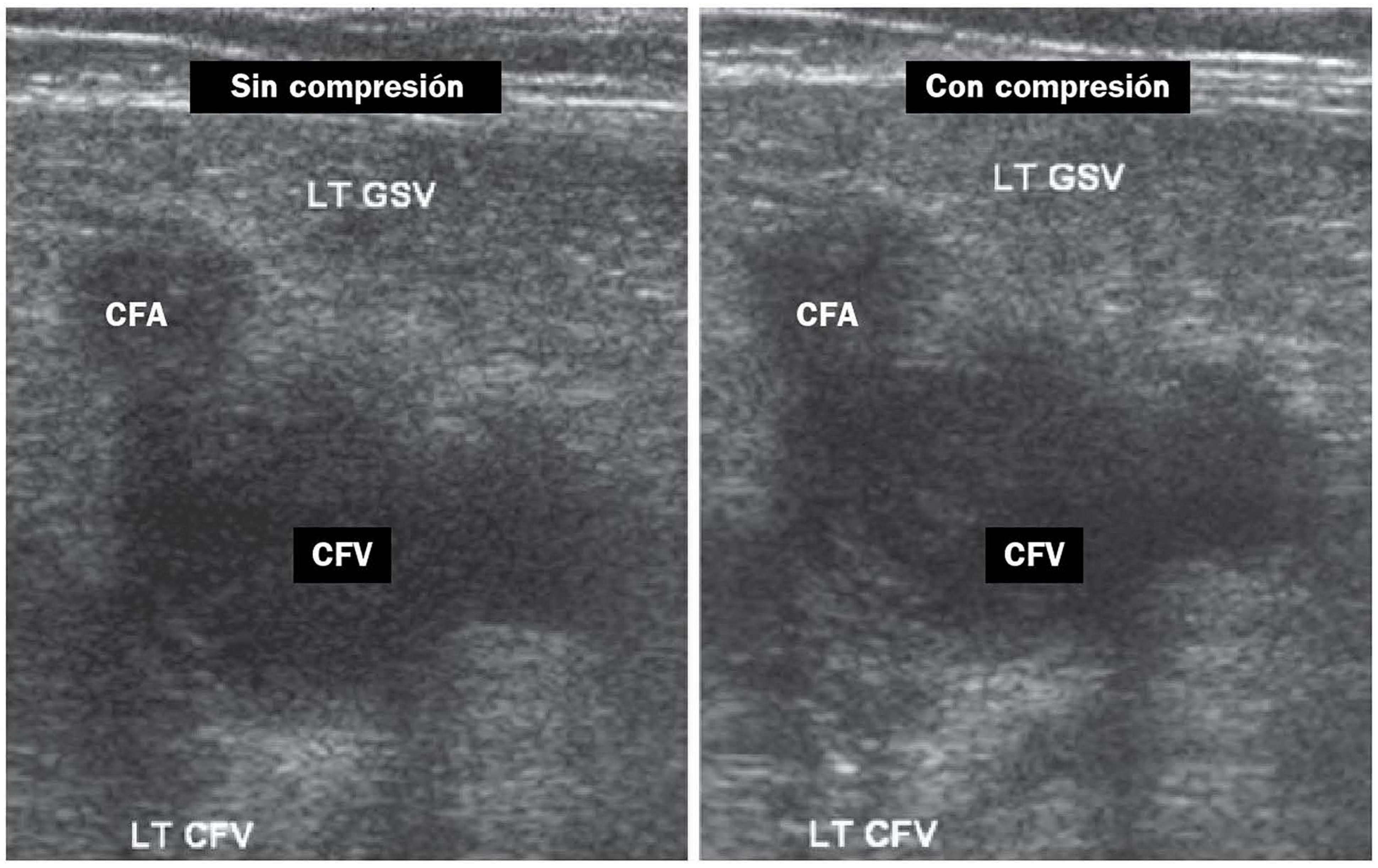


FIGURA 273-4 Ecografía venosa, con compresión de las venas de la pierna y sin ellas. CFA, arteria femoral; CFV, vena femoral; GSV, vena safena externa; LT, izquierda.

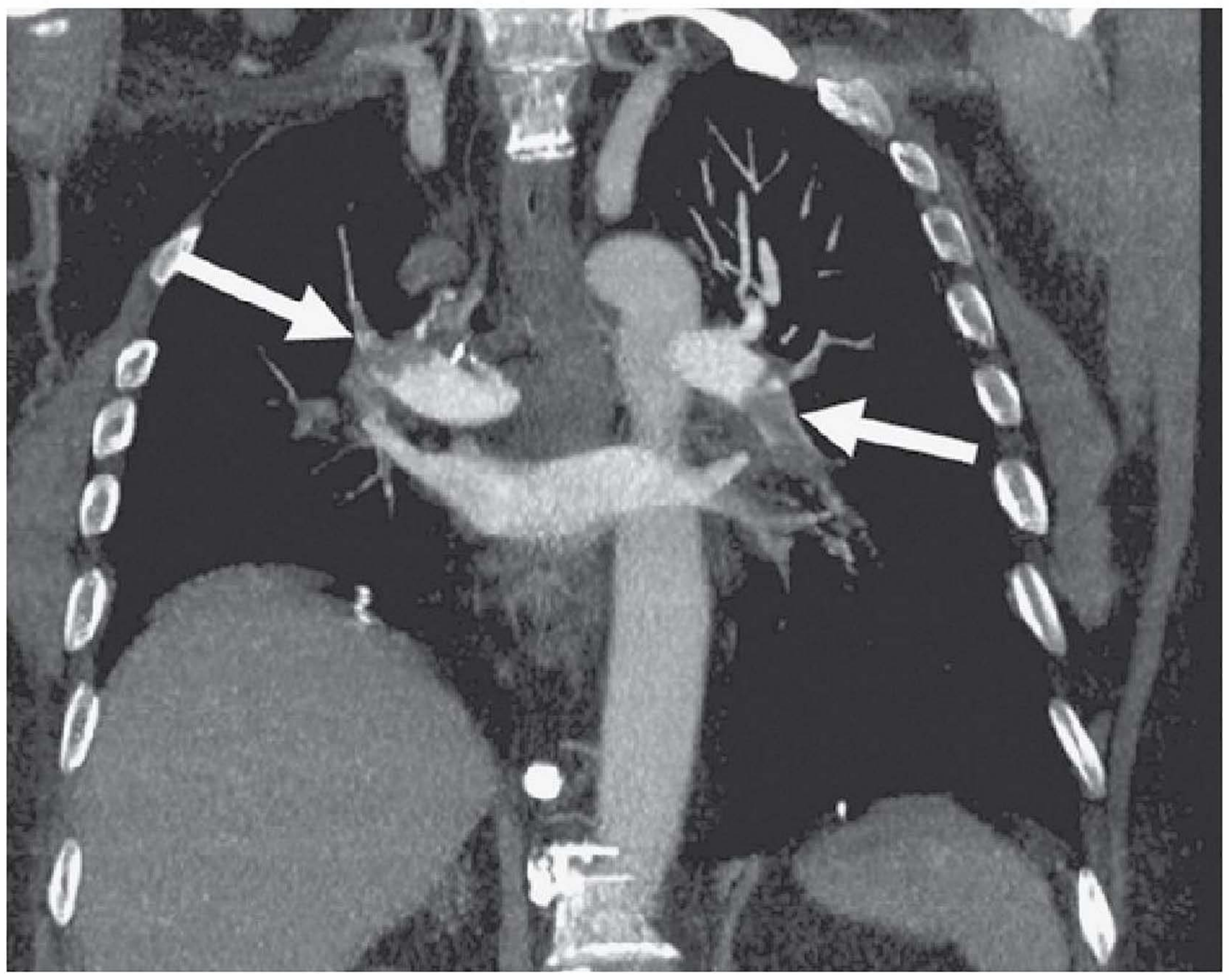


FIGURA 273-5 PE grande proximal y bilateral en la CT de imagen coronal del tórax en un varón de 54 años con cáncer de pulmón y metástasis en cerebro. Presentó sensación opresiva del tórax de inicio repentino y disnea, en su hogar. Se advirtieron defectos de llenado en las arterias pulmonares y segmentarias en ambos lados (*flechas blancas*). Sólo la arteria segmentaria del lóbulo superior izquierdo no tiene trombos.

como el que tiene dos defectos de perfusión segmentaria o más, en presencia de ventilación normal.

El diagnóstico de PE es poco probable en individuos con gammagrafías normales o casi normales; su precisión es del 90% en pacientes con gammagrafías de alta probabilidad. Por desgracia, muchos pacientes muestran gammagrafías no diagnósticas; menos de la mitad de los enfermos con PE confirmado angiográficamente tiene una gammagrafía de alta probabilidad. Incluso 40% de los pacientes con sospecha clínica alta de PE, pero gammagrafía con "probabilidad baja" de hecho presenta PE en la angiografía.

IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA (MR) (CON MEDIO DE CONTRASTE) Si los datos de la ecografía son equívocos, la venografía por MR con gadolinio como medio de contraste es una modalidad excelente de imagen para diagnosticar DVT. El angiograma pulmonar por MR permite detectar PE grande proximal, pero no es un método fidedigno para identificar PE segmentaria y subsegmentaria de menor volumen.

ECOCARDIOGRAFÍA Éste *no* es un método diagnóstico fiable de imagen para identificar PE aguda porque casi todos los pacientes de PE tienen ecocardiogramas normales. Sin embargo, es un instrumento diagnóstico muy útil para identificar entidades que pueden remedar PE, como el infarto agudo del miocardio, el taponamiento del pericardio y la disección aórtica. Los ecocardiogramas transtorácicos rara vez detectan de manera directa el trombo. El signo indirecto más conocido de PE en la ecocardiografía transtorácica es el signo de McConnell: hipocinesia de la pared libre de RV con movimiento normal o hipercinético del vértice de RV. Es importante considerar también la práctica de ecocardiografía transesofágica si no se cuenta con medios para realizar CT o cuando la persona tiene insuficiencia renal o alergia intensa al medio de contraste que impide administrarlo a pesar del uso previo de fármacos como corticoesteroides en altas dosis. Esta técnica identifica PE en "silla de montar" en las embolias de arterias pulmonares derecha o izquierda.

Modalidades diagnósticas invasivas • ANGIOGRAFÍA PULMONAR La CT de tórax con medio de contraste (véase antes) ha sustituido prácticamente a la angiografía pulmonar invasiva como método diagnóstico. La técnica invasiva basada en catéter se reserva para pacientes en quienes la CT de tórax ha sido técnicamente insatisfactoria o para pacientes en quienes se programa un método intervencionista como la trombólisis dirigida por catéter. El diagnóstico definitivo de PE depende de la visualización de un defecto de llenado intraluminal en más de una proyección. Los signos secundarios de PE incluyen oclusión repentina ("corte") de vasos, oligoemia o avascularidad segmentarias, una fase arterial prolongada con llenado lento o vasos periféricos tortuosos de diámetro cada vez menor.

FLEBOGRAFÍA CON MEDIO DE CONTRASTE La ecografía venosa ha sustituido prácticamente a la flebografía con medio de contraste como método diagnóstico en caso de sospecha de DVT.

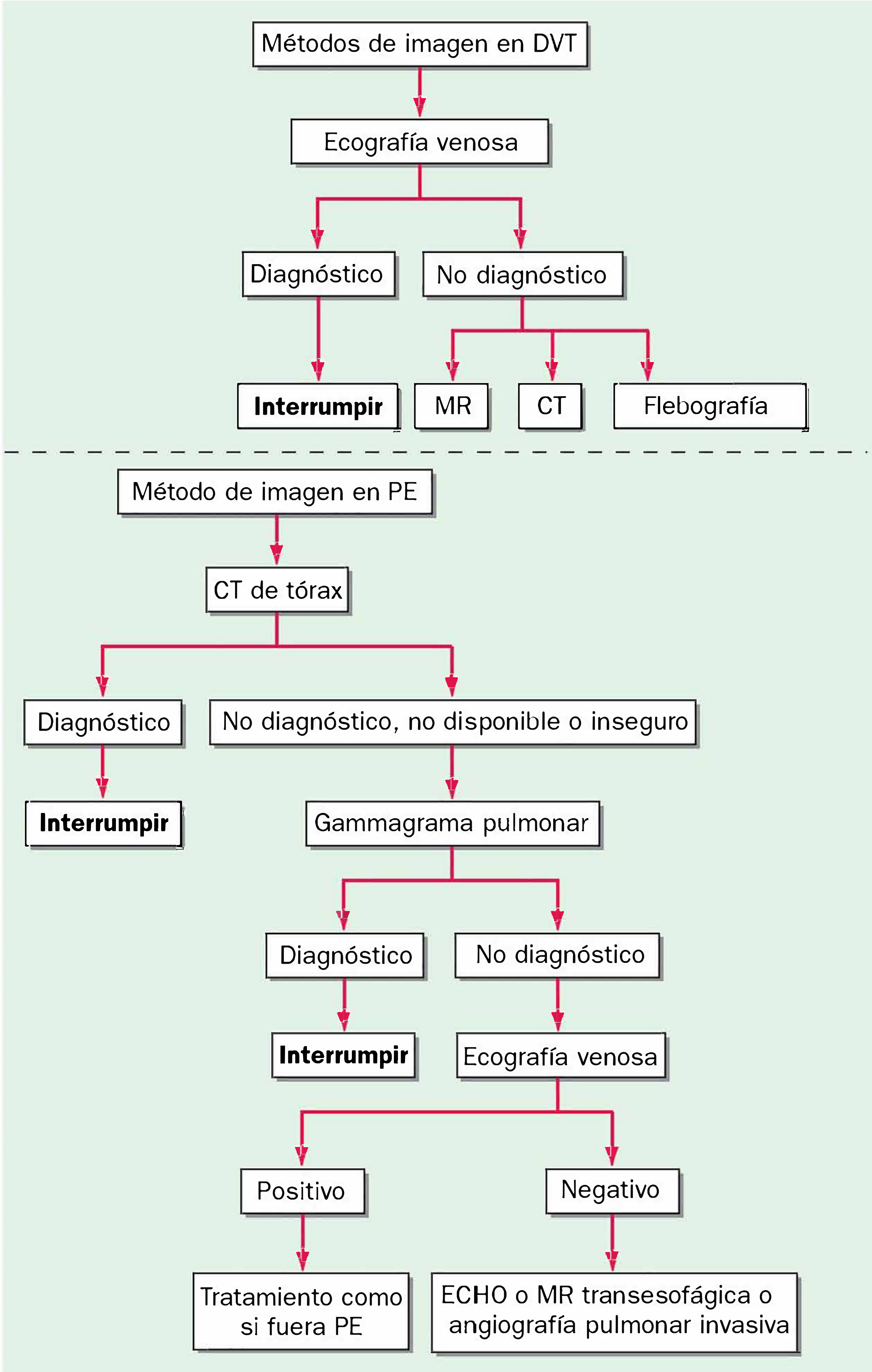


FIGURA 273-6 Métodos de imagen para diagnosticar DVT y PE. ECHO, ecocardiografía.

Estrategia diagnóstica integrada Ésta (fig. 273-3) comprende la investigación de DVT y PE sospechados **(fig. 273-6)**.

TRATAMIENTO

Trombosis venosa profunda

TRATAMIENTO PRIMARIO

Comprende la disolución del coágulo con medios farmacomecánicos que suelen incluir trombólisis en dosis baja, dirigida por catéter. Este método se reserva para pacientes con DVT extensa de tipo femoral, iliofemoral o de la extremidad superior. La hipótesis de la vena abierta plantea que las personas que reciben tratamiento primario presentan menor daño de válvulas venosas a largo plazo, con tasas menores de síndrome postrombótico. Un estudio con grupo testigo y asignación al azar patrocinado por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* llamado ATTRACT (NCT00790335) valora esta hipótesis mediante la distribución aleatoria de pacientes con DVT femoral e iliofemoral para recibir anticoagulación tradicional o trombólisis farmacomecánica dirigida por catéter, con valoración de la frecuencia de síndrome postrombótico dos años después de la asignación aleatoria.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los anticoagulantes o la colocación de un filtro en la vena cava inferior constituyen la *prevención secundaria* de VTE. En 2016, la FDA aprobó un nuevo filtro recuperable para IVC que se inserta a la cabecera del paciente con visualización ecográfica de la vena femoral o la vena yugular interna (*Angel® Filter*), pero sin la necesidad de imágenes fluoroscópicas o radiográficas de otro tipo.

Para pacientes con edema de los miembros inferiores cuando se diagnostica DVT aguda, pueden prescribirse medias de compresión graduada hasta las rodillas, casi siempre de 30-40 mm Hg, para reducir la incomodidad del paciente. Se deben sustituir cada tres meses porque pierden elasticidad. Sin embargo, la prescripción de medias de compresión vascular en pacientes asintomáticos con diagnóstico nuevo de DVT aguda no previene el desarrollo de síndrome postrombótico.

TRATAMIENTO

Embolia pulmonar

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS

La inestabilidad hemodinámica, la disfunción del RV en la ecocardiografía, el crecimiento del RV en la CT torácica o el aumento en la concentración de troponina por microinfarto del RV conllevan un riesgo alto de resultado clínico adverso, a pesar de la anticoagulación. Si la función del RV es aún normal en un paciente hemodinámicamente estable, es muy posible que sólo con los anticoagulantes se obtengan resultados clínicos satisfactorios **(fig. 273-7)**.

ANTICOAGULANTES

La anticoagulación eficaz es el elemento básico para obtener buenos resultados en el tratamiento de DVT y PE. Existen tres estrategias principales: 1) la opción clásica, pero cada vez menos frecuente de anticoagulación parenteral con heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*), heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low molecular weight heparin*) o fondaparinux "como paso" a warfarina; 2) tratamiento parenteral modificado después de cinco días a un anticoagulante oral nuevo, como dabigatrán (un inhibidor directo de la trombina) o edoxabán (un compuesto contra Xa); o 3) monoterapia anticoagulante oral con rivaroxabán o apixabán (ambos compuestos contra Xa) con una dosis de impregnación por tres semanas o por una semana, respectivamente, seguida de la dosis de mantenimiento sin anticoagulación parenteral. En el caso de personas en quienes se sospeche o corrobore la trombocitopenia inducida por heparina se cuenta con dos inhibidores directos de trombina parenterales: argatrobán y bivalirudina **(cuadro 273-3)**.

Heparina no fraccionada La UFH ejerce su acción anticoagulante al unirse a la actividad de la antitrombina y acelerarla para evitar la formación de trombos adicionales. Se administra en dosis para alcanzar un tiempo objetivo de tromboplastina parcial activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) de 60-80 s. El nomograma más usual incluye un bolo inicial de 80 U/kg seguido de una infusión inicial a un ritmo de 18 U/kg/h en pacientes con función hepática normal. La ventaja principal de UFH es su semivida corta, que es especialmente útil en personas en quienes se busca el control permanente (hora a hora) de la intensidad de la anticoagulación. La heparina también tiene efectos pleiotrópicos que pueden reducir la inflamación sistémica y local.

Heparinas de bajo peso molecular Los fragmentos de UFH con ese nombre presentan menor unión a las proteínas plasmáticas y células endoteliales; en consecuencia tienen mayor biodisponibilidad, una respuesta más predecible a las dosis y una semivida más larga que UFH. No se necesita vigilancia ni ajuste de dosis, salvo que el paciente sea muy obeso o tenga nefropatía crónica.

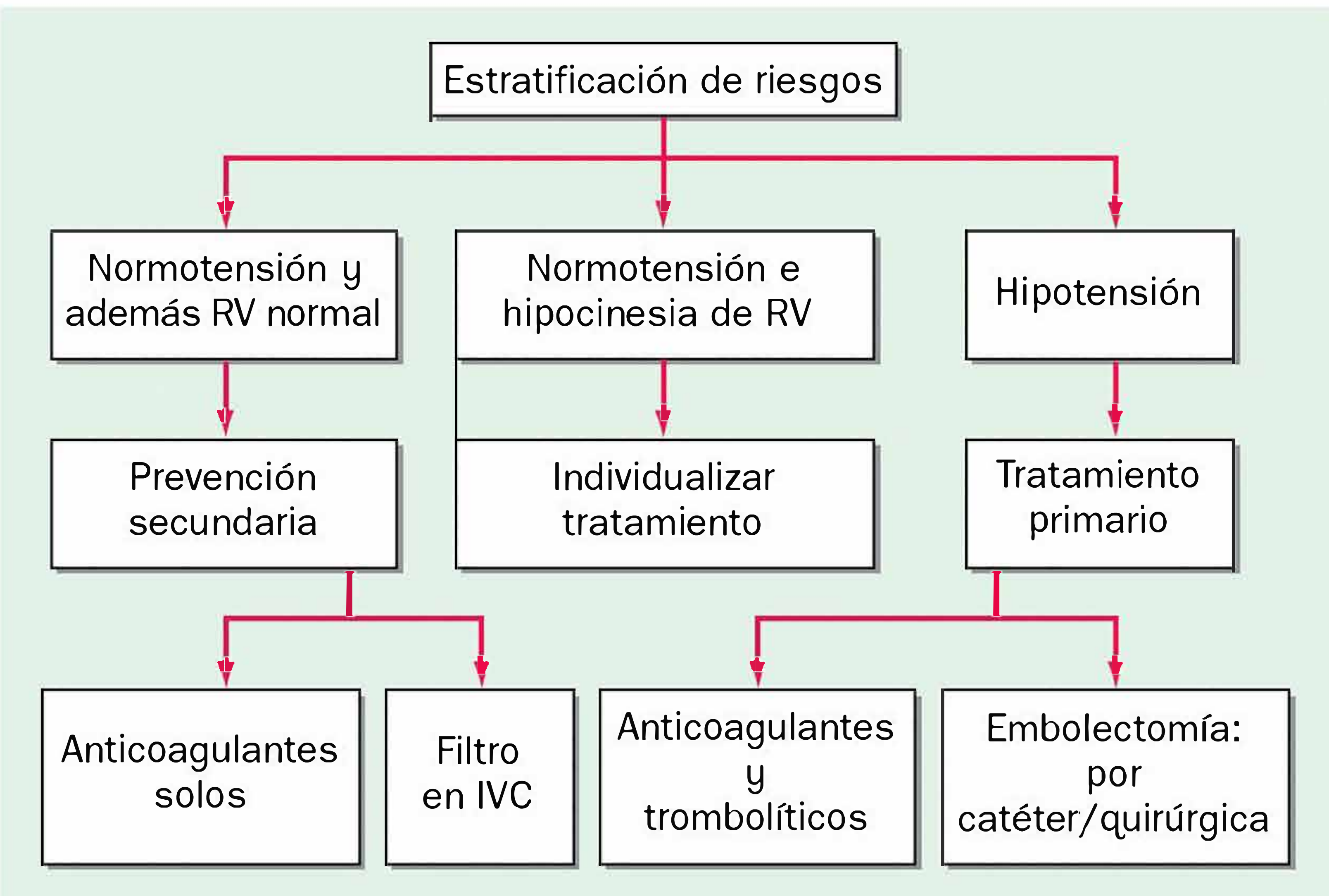


FIGURA 273-7 Tratamiento inmediato de la tromboembolia pulmonar. RV, ventrículo derecho; IVC, vena cava inferior.

CUADRO 273-3 Anticoagulantes en VTE

Anticoagulación sin warfarina
Heparina no fraccionada en bolo y perfusión continua para alcanzar aPTT (*activated partial thromboplastin time*) 2 a 3 veces el límite superior de la cifra normal de laboratorio, *o*
Enoxaparina, 1 mg/kg de peso dos veces al día, si el paciente tiene función renal normal, *o*
Dalteparina, 200 U/kg de peso una vez al día o 100 U/kg dos veces al día si el paciente tiene función normal, *o*
Tinzaparina, 175 U/kg una vez al día si el paciente tiene función normal, *o*
Fondaparinux, en dosis ajustada al peso una vez al día; ajustar en caso de deficiencia de la función renal
Inhibidores directos de la trombina: argatrobán o bivalirudina (con sospecha o certeza de trombocitopenia inducida por heparina)
Rivaroxaban, 15 mg dos veces al día por 3 semanas, seguidas de 20 mg una vez al día, con la comida del mediodía
Apixabán, 10 mg c/12 h durante una semana, seguido por 5 mg c/12 h
Dabigatrán, 5 días de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (LMWH) o fondaparinux, seguidos de dabigatrán 150 mg c/12 h
Edoxabán, 5 días de heparina no fraccionada, LMWH o fondaparinux, seguidos de edoxabán 60 mg una vez al día con función renal normal, peso >60 kg, en ausencia de inhibidores potentes de la glucoproteína P
Anticoagulación con warfarina
Se administra el fármaco durante 5-10 días para alcanzar su eficacia como producto único
(La heparina no fraccionada, la LMWH y fondaparinux son "fármacos de etapa intermedia" eficaces inmediatamente; se utilizan cuando se comienza el uso de warfarina)
La dosis inicial usual es de 5 mg
Ajusta hasta una cifra buscada de INR de 2.0 a 3.0
Continuar la anticoagulación parenteral durante al menos 5 días y hasta que dos cifras seriadas de INR con una diferencia de un día, como mínimo, alcancen los límites prefijados de INR

Fondaparinux Éste es un pentasacárido contra Xa, se administra ajustado al peso una vez al día en inyección subcutánea con una jeringa preparada. No se necesita vigilancia por técnicas de laboratorio. El fondaparinux se sintetiza en el laboratorio; a diferencia de LMWH o UFH no proviene de productos animales y no causa trombocitopenia inducida por heparina. La dosis se ajusta a la baja en sujetos con disfunción renal.

Warfarina Éste es un antagonista de la vitamina K que evita la activación de carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Para que la warfarina ejerza su efecto plenamente se necesitan al menos cinco días, incluso si el tiempo de protrombina utilizado para monitorización aumenta con mayor rapidez. Si se inicia el uso de ésta como único fármaco durante una enfermedad trombótica aguda, una exacerbación paradójica de la hipercoagulabilidad incrementa la posibilidad de trombosis. La superposición de UFH, LMWH, fondaparinux o inhibidores directos parenterales de la trombina con la warfarina por cinco días como mínimo anula el efecto procoagulante temprano de la warfarina.

Posología de la warfarina En un adulto de talla promedio la dosis inicial de la warfarina suele ser de 5 mg. El tiempo de protrombina se estandariza al calcular el índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*), que valora el efecto anticoagulante de la warfarina **(cap. 61)**. La tasa por alcanzar de INR suele ser 2.5, con límites entre 2.0-3.0.

La dosis de warfarina por lo común se ajusta de forma empírica para alcanzar la cifra prefijada de INR. Es difícil la posología exacta porque cientos de interacciones medicamentosas y de fármacos-alimentos alteran el metabolismo de la warfarina. La edad cada vez mayor y las enfermedades sistémicas disminuyen la dosis necesaria de ésta. Por medio de la farmacogenómica se puede obtener una dosificación inicial más precisa del fármaco. Los alelos de la variante *CYP2C9* impiden la hidroxilación de S-warfarina; de este modo disminuyen las dosis necesarias. Las variantes del gen que codifica el complejo 1 de epóxido reductasa y vitamina K (*VKORC1, vitamin K epoxide reductase complex 1*)

permiten saber con anticipación si el paciente requiere dosis pequeñas, moderadas o altas de warfarina. Sin embargo, las pruebas genéticas no se usan en la práctica clínica para decidir la dosis de warfarina para los pacientes.

Las clínicas de anticoagulación centralizadas han mejorado la eficacia y la seguridad de la posología de warfarina. Los pacientes pueden vigilar por sí mismos su INR con un aparato casero que utiliza sangre del pinchazo de un dedo; y a veces se les puede enseñar a autodosificar su warfarina.

La warfarina puede causar una hemorragia mayor, incluso hemorragia intracraneal, aun cuando el INR permanece dentro del intervalo terapéutico deseado. La warfarina puede tener efectos colaterales "fuera del blanco", como alopecia o calcificación arterial. Algunos pacientes se quejan de que la warfarina los hace sentir fríos o cansados.

Anticoagulantes orales nuevos Los nuevos anticoagulantes orales (NOAC, *novel oral anticoagulants*) se administran en dosis fijas, establecen la anticoagulación efectiva horas después de su ingestión, no requieren vigilancia de la coagulación con pruebas de laboratorio y tienen pocas interacciones con fármacos o alimentos. El betrixabán, un inhibidor directo del factor Xa, lo aprobó la FDA en 2017 para profilaxis de VTE en pacientes con enfermedades médicas agudas durante la hospitalización y para continuarlo por un total de cinco a seis semanas. El rivaroxabán y el apixabán, inhibidores directos del factor Xa, están aprobados como monoterapia para el tratamiento agudo y prolongado de DVT y PE, sin un anticoagulante parenteral "puente". El dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, y el edoxabán, un inhibidor del factor Xa, están aprobados para el tratamiento de la VTE después de un curso inicial de cinco días de anticoagulación parenteral.

Complicaciones del uso de anticoagulantes El efecto adverso más grave de los anticoagulantes es la hemorragia. En el caso de hemorragia mortal o intracraneal causada por heparina o LMWH se administra sulfato de protamina. No hay un fármaco específico para la reversión en caso de hemorragia causada por fondaparinux o inhibidores del factor Xa. Sin embargo, el anticuerpo contra dabigatrán, idarucizumab, es un antídoto efectivo y de acción rápida para el dabigatrán cuyo uso ya está autorizado. El andexanet es un antídoto universal anti-Xa para betrixabán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán que está en revisión por parte de la FDA.

La hemorragia abundante por warfarina se trata mejor con un concentrado del complejo de protrombina. En el caso de hemorragia grave pero no mortal se administra plasma fresco congelado o vitamina K intravenosa. La vitamina K por VO es eficaz para tratar hemorragias de poca importancia o INR excesivamente alta en caso de no haber hemorragia.

Duración de la anticoagulación En el caso de DVT circunscrita a un brazo o la pantorrilla, provocada por cirugía, traumatismos, estrógeno o la presencia de un catéter permanente en vena central o un marcapasos, por lo general bastan tres meses de anticoagulación. En el caso de un episodio inicial de DVT o PE provocados en la zona proximal de la pierna, se consideran suficientes de tres a seis meses a base de anticoagulantes. No obstante, el estudio EINSTEIN CHOICE encontró que los pacientes con VTE provocada obtienen una reducción en el riesgo de VTE recurrente tan marcada con anticoagulación prolongada como los pacientes con VTE no provocada. Para individuos con cáncer y VTE se administra LMWH como fármaco único sin warfarina y se continúa indefinidamente la anticoagulación, salvo que el paciente quede curado del cáncer.

En personas con VTE no provocada e idiopática, la tasa de recidiva es alta una vez que se interrumpe el uso de los anticoagulantes. La VTE que aparece durante largos viajes en aeronave se considera no provocada; ésta puede ser causada por exacerbación de algún estado inflamatorio primario y se le conceptualiza como enfermedad crónica, con periodo de latencia entre uno y otro periodos de exacerbación y episodios recurrentes. Las guías del *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomiendan considerar la anticoagulación por tiempo indefinido, con INR deseada entre dos y tres para los pacientes con VTE idiopática y un bajo riesgo hemorrágico. Otra estrategia después de los primeros seis meses con anticoagulantes es disminuir la intensidad de la anticoagulación y reducir los límites prefijados de INR, para situarlos entre 1.5 y 2 puntos. Otra alternativa para pacientes con menor riesgo de recidiva, sobre todo si hay una razón importante para evitar la anticoagulación a largo plazo, es considerar las dosis bajas de ácido acetilsalicílico después de completar el periodo inicial de anticoagulación estándar.

Al contrario de lo que se creía, la presencia de mutaciones genéticas como la del factor V de Leiden heterocigoto y la mutación del gen de protrombina, al parecer no agravan el riesgo de VTE recidivantes. Sin embargo, en los individuos con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se justifica durante tiempo indefinido el uso de anticoagulantes aun si la VTE inicial fue inducida por traumatismos o cirugía.

FILTROS EN VENA CAVA INFERIOR

Las dos indicaciones principales para colocar el filtro en vena cava inferior (IVC, *inferior vena cava*) son: 1) hemorragia activa que impide el uso de anticoagulantes y 2) trombosis venosa recurrente a pesar de la anticoagulación intensiva. La prevención de PE recidivante en pacientes con insuficiencia de las cavidades derechas del corazón que no son candidatos para recibir fibrinolíticos ni profilaxis en individuos con riesgo muy alto, constituyen indicaciones "menos imperiosas" para colocar filtros. Éstos pueden fallar al permitir el paso de coágulos de tamaño pequeño a mediano. Los trombos grandes se pueden tornar émbolos y llegar a las arterias pulmonares por venas colaterales que surgen.

Como dato paradójico, al brindar un nido para la formación de un coágulo, los filtros incrementan la frecuencia de DVT, a pesar de que pueden evitar PE. Por tanto, una complicación frecuente es la DVT recidivante o la trombosis de la cava con edema intenso de las piernas. En la actualidad se pueden colocar filtros recuperables en pacientes en quienes se prevé un trastorno hemorrágico temporal o en pacientes con riesgo elevado temporal de PE, como las personas a quienes se practicará cirugía bariátrica con antecedente de PE perioperatoria. Los filtros se pueden recuperar incluso varios meses después de colocados, salvo que se forme un trombo y quede atrapado en dicho dispositivo. El filtro recuperable se queda permanentemente si se le deja en su sitio o si por razones técnicas como la formación rápida de endotelio es imposible extraerlo.

TRATAMIENTO DE EMBOLIA PULMONAR MASIVA

En el caso de pacientes con PE masiva e hipotensión, se debe reponer el volumen sanguíneo con 500 mL de solución salina normal. Se administran cantidades adicionales de soluciones con mucha cautela porque su administración excesiva exacerbará las grandes presiones en la pared de RV, causará isquemia más intensa de dicha cavidad y empeorará la distensibilidad y el llenado de LV al desplazar todavía más el tabique interventricular hacia el LV. La dopamina y la dobutamina son inotrópicos de primera línea para tratar el choque por PE. Es importante no imponer demasiadas exigencias para comenzar el uso de dichos presores. A menudo actúa mejor una estrategia de "prueba"; otros fármacos eficaces son norepinefrina, vasopresina y fenilefrina.

FIBRINÓLISIS

La administración satisfactoria de fibrinolíticos revierte con rapidez la insuficiencia de las cavidades derechas del corazón y puede disminuir la tasa de muerte y PE recidivante al: 1) disolver gran parte del trombo que obstruye anatómicamente la arteria pulmonar; 2) impedir la liberación continua de serotonina y otros factores neurohumorales que exacerban la hipertensión pulmonar, y 3) lograr la lisis de gran parte del origen del trombo en las venas pélvicas o profundas de la pierna y disminuir así la posibilidad de que reaparezca PE.

El régimen de elección de fibrinolíticos es de 100 mg del activador de plasminógeno hístico (tPA, *tissue plasminogen activator*) obtenido por bioingeniería administrado en goteo intravenoso periférico continuo en un lapso de 2 h. Cuanto más precoz se administre el trombolítico mayor eficacia tendrá. No obstante, esa estrategia se utilizará durante 14 días, como mínimo, después de ocurrida la PE. Un régimen posológico usual no indicado en la información del producto es 50 mg de TPA administrados durante 2 h. Muchos consideran que esta dosis baja se relaciona con menos complicaciones hemorrágicas.

Entre las contraindicaciones para la fibrinólisis están enfermedad intracraneal, cirugía reciente y traumatismo. El índice global de hemorragia mayor se acerca al 10%, incluido un riesgo del 2-3% de hemorragia intracraneal. La mejor forma para disminuir el riesgo de hemorragia es la detección y selección cuidadosa de pacientes en busca de contraindicaciones para recibir fibrinolíticos **(cap. 269)**.

En Estados Unidos, la única indicación aprobada por la FDA para el uso de fibrinolíticos en PE, es este trastorno en forma masiva. En el caso de pacientes con PE submasivo que conserva su presión sistólica pero muestran disfunción moderada o grave de RV, subsiste la controversia en cuanto al uso de fibrinolíticos. Los resultados de un estudio multicéntrico europeo que incluyó 1 006 pacientes con PE submasiva utilizó el trombolítico tenecteplasa frente a la heparina sola; mostró que

la muerte o el colapso hemodinámico en los siete días siguientes a la distribución aleatoria se reducía en un 56% en el grupo con tenecteplasa. Sin embargo, ocurrió apoplejía hemorrágica en 2% de los pacientes de ese grupo, en comparación con 0.2% de individuos tratados con heparina.

TRATAMIENTO DIRIGIDO POR CATÉTER FARMACOMECÁNICO

Muchos pacientes muestran contraindicaciones relativas para el uso de trombolíticos en dosis completas. El tratamiento dirigido por catéter farmacomecánico por lo general combina la fragmentación o pulverización física del trombo con trombolíticos en dosis pequeñas, dirigidos por catéter. Entre las técnicas mecánicas están la maceración por catéter y la embolización intencional del coágulo en un punto más distal; la trombectomía por succión, la hidrólisis reolítica y la trombólisis facilitada por ecografía de baja energía. La dosis de alteplasa se puede disminuir extraordinariamente y quedar en límites de 20-25 mg en vez de la dosis sistémica intravenosa periférica de 100 mg. En 2014, la FDA aprobó la trombólisis dirigida por catéter y facilitada por ecografía para la PE aguda masiva y submasiva. Con una dosis total de tPA de 24 mg, esta técnica redujo la dilatación del RV, la hipertensión pulmonar y la magnitud de trombo anatómico, además de disminuir la hemorragia intracraneal. En este momento se estudian dosis y duraciones menores de TPA.

EMBOLECTOMÍA PULMONAR

El riesgo de hemorragia mayor con fibrinolíticos administrados de forma sistémica ha renovado el interés por la embolectomía quirúrgica, cirugía que había sido abandonada casi por completo. La remisión rápida del paciente, antes de que comience la insuficiencia multiorgánica irreversible y la mejoría de la técnica quirúrgica, han culminado en mayor supervivencia.

TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ocurre en un 2-4% de pacientes con PE aguda. En consecuencia, estos sujetos que tenían inicialmente hipertensión pulmonar (diagnosticada por ecocardiografía Doppler) deben vigilarse durante alrededor de seis semanas con ecogramas de repetición para saber si se normalizó la presión de la arteria pulmonar. Los sujetos con disnea causada por hipertensión pulmonar tromboembólica crónica deben considerarse candidatos a tromboendarterectomía pulmonar; si se obtienen buenos resultados, puede disminuir en grado importante e incluso curar en ocasiones la hipertensión pulmonar **(cap. 277)**. Para la cirugía se necesita esternotomía media, circulación extracorpórea, hipotermia profunda y periodos de paro de la circulación bajo hipotermia. La tasa de mortalidad en centros con experiencia se acerca al 5%. Los pacientes que no pueden someterse a cirugía deben tratarse con un vasodilatador pulmonar y angioplastia con globo de las membranas arteriales pulmonares.

APOYO EMOCIONAL

Los pacientes de VTE pueden sentirse abrumados cuando saben que tienen PE o DVT. Algunos nunca tuvieron enfermedades cardiovasculares graves. Se preguntan si serán capaces de adaptarse a las nuevas limitaciones impuestas por los anticoagulantes. Se preocupan por la salud de su familia y las consecuencias genéticas de la enfermedad. Las personas a quienes se recomienda interrumpir el uso de anticoagulantes pueden sentirse en particular vulnerables ante la posibilidad de que reaparezca VTE. En el hospital *Brigham and Women* se creó un grupo de apoyo para PE facilitado por médicos y personal de enfermería para resolver estas preocupaciones; se ha reunido cada mes durante más de 25 años. La organización sin afán de lucro *North American Thrombosis Forum* (www.NATFonline.org) inició otros grupos de apoyo en línea que atraen participaciones de todo el mundo.

PREVENCIÓN DE VTE

La prevención de DVT y PE **(cuadro 273-4)** es de máxima importancia porque es difícil detectar VTE, e impone una carga médica y económica profundas. La forma más común de profilaxis intrahospitalaria es el uso de dosis pequeñas de UFH o LMWH. Los sistemas computarizados de recordatorios mejorarán el empleo de medidas preventivas; en el hospital *Brigham and Women* han disminuido las tasas de VTE sintomática a más de un 40%. Se auditan hospitales para asegurar el uso de protocolos de profilaxis y de medidas preventivas. Una consideración importante es la duración de la profilaxis. La profilaxis prolongada con el nuevo fármaco contra Xa, betrixabán, parece efectiva e inocua en pacientes con enfermedades médicas durante la hospitalización y después del alta hospitalaria; en la actualidad está en revisión por parte de la FDA.

CUADRO 273-4 Prevención de la tromboembolia venosa en pacientes hospitalizados

SITUACIÓN CLÍNICA	ESTRATEGIA PROFILÁCTICA
Cirugía no ortopédica de alto riesgo	Heparina no fraccionada, 5 000 U por vía subcutánea 2 o 3 veces al día Enoxaparina, 40 mg al día Dalteparina, 2 500 o 5 000 U al día
Cirugía oncológica que incluya la de cáncer del aparato reproductor femenino	Enoxaparina, 40 mg al día y considerar un mes de profilaxis
Cirugía ortopédica mayor	Warfarina (cifras prefijadas, de INR, 2.0-3.0) Enoxaparina, 40 mg al día Enoxaparina, 30 mg 2 veces al día Dalteparina, 2 500 o 5 000 U al día Fondaparinux, 2.5 mg al día Rivaroxabán, 10 mg al día, desde 6-10 h después de la cirugía Ácido acetilsalicílico, 81 a 325 mg al día Dabigatrán, 110 mg el primer día, luego 220 mg al día Apixabán, 2.5 mg c/12 h desde 12-24 h después de la cirugía Compresión neumática intermitente (con profilaxis farmacológica o sin ella)
Pacientes con enfermedades médicas, durante la hospitalización	Heparina no fraccionada, 5 000 U 2 o 3 veces al día Enoxaparina, 40 mg al día Dalteparina, 2 500 o 5 000 U al día Fondaparinux, 25 mg al día
Pacientes con enfermedades médicas, durante y después de la hospitalización	Betrixabán, 80 mg al día por 35-42 días
Anticoagulantes contraindicados	Dispositivos de compresión neumática intermitente (pero si es una medida controvertida la eficacia de las medias por compresión graduada en los pacientes médicos)

LECTURAS ADICIONALES

Becattini C, Giancarlo A: Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. J Am Coll Cardiol 67:1941, 2016.

Braekkan SK *et al.*: Venous thromboembolism and subsequent work-related disability. J Thromb Haemost 14:1977, 2016.

Cohen AT *et al.*: Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. N Engl J Med 375:534, 2016.

Gibson CM *et al.*: Extended-duration betrixaban reduces the risk of stroke versus standard-dose enoxaparin among hospitalized medically ill patients: An APEX trial substudy (acute medically ill venous thromboembolism prevention with extended duration betrixaban). Circulation 135: 648, 2017.

Kahn SR *et al.*: Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: Results of the ELOPE prospective cohort study. Chest 151:1058, 2017.

Kearon C *et al.*: Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. CHEST 149:315, 2016.

Konstantinides SV *et al.*: Management of pulmonary embolism. J Am Coll Cardiol 67:975, 2015.

Piazza G *et al.*: A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism. The SEATTLE II study. J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv 8:1382, 2015.

Poterucha TJ *et al.*: More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? Thromb Haemost 117:437, 2017.

Prandoni P *et al.*: Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. N Engl J Med 375:1524, 2016.

Raskob GE *et al.*: The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE. Thromb Haemost 115:1240, 2016.

Shirakawa T *et al.*: Watching television and risk of mortality from pulmonary embolism among Japanese men and women. Circulation 134:355, 2016.

Weitz JI *et al.*: Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 376:1211, 2017.

274 Enfermedades de la aorta

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

La aorta es el conducto por el cual la sangre expulsada del ventrículo izquierdo llega al lecho arterial sistémico. En los adultos, su diámetro en su origen y en la porción ascendente es de alrededor de 3 cm; en la porción descendente en el tórax es de 2.5 cm, y en el abdomen, de 1.8-2 cm. La pared de la aorta consiste en una íntima delgada, compuesta de endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y una lámina elástica interna; una túnica media gruesa integrada por células del músculo liso y matriz extracelular, y una adventicia compuesta principalmente por tejido conjuntivo que contiene los *vasa vasorum* y los nervios vasculares. Además de ser un conducto, la aorta tiene propiedades viscoelásticas y de distensibilidad que le confieren una función amortiguadora; se distiende durante la sístole para que parte del volumen sistólico y de la energía elástica quede almacenada, y se retrae y recupera su forma durante la diástole, para que prosiga el flujo de sangre a la periferia. La aorta, al estar expuesta de modo permanente a una presión pulsátil grande y a fuerzas de cizallamiento, está muy predispuesta a lesiones y enfermedades por traumatismos mecánicos. También es más susceptible a romperse que otros vasos, en especial cuando surge una dilatación aneurismática, porque aumenta su tensión parietal, que sigue la ley de Laplace (es decir, es proporcional al producto de la presión y el radio).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA AORTA

Estas anomalías suelen abarcar el cayado aórtico y sus ramas. Si una anomalía ocasiona un anillo alrededor del esófago o la tráquea, o los comprime, surgen manifestaciones como disfagia, estridor y tos. Las anomalías que se presentan con síntomas incluyen doble cayado, nacimiento de la arteria subclavia derecha distal al de la subclavia izquierda, y cayado aórtico a la derecha, con una arteria subclavia izquierda aberrante. El divertículo de Kommerell es un resto anatómico del arco aórtico derecho. Muchas de las anomalías congénitas de la aorta no causan síntomas y se detectan durante técnicas con catéter. El diagnóstico de sospecha de anomalías congénitas de la aorta suele confirmarse mediante la angiografía por tomografía computarizada (CT) o por resonancia magnética (MR). La cirugía se usa para tratar anomalías sintomáticas.

La coartación de la aorta **(cap. 264)** suele ocurrir cerca de la inserción del ligamento arterioso, adyacente a la arteria subclavia izquierda. Puede asociarse a la presencia de válvula aórtica bicúspide, hipoplasia del cayado aórtico, otros defectos cardiacos congénitos y aneurismas intracraneales. Un retraso en el pulso o una diferencia de presión entre las extremidades superiores y las inferiores deben despertar la sospecha de coartación aórtica. Los estudios de imágenes, como ecocardiografía, angiografía por CT y por MR, permiten confirmar el diagnóstico. Sin tratamiento, aparece hipertensión en las arterias proximales a la coartación. El tratamiento de la coartación aórtica con importancia hemodinámica consiste en implantación endovascular de endoprótesis, si es posible, o reparación quirúrgica.

ANEURISMA DE LA AORTA

Se conoce como *aneurisma* a la dilatación patológica de un segmento de un vaso sanguíneo. El *aneurisma verdadero* abarca las tres capas de la pared vascular y se diferencia de un *pseudoaneurisma* porque, en este, están alteradas las capas íntima y media, y el segmento dilatado de la aorta está cubierto sólo por la adventicia y, en ocasiones, por un coágulo perivascular. Los aneurismas también se clasifican por su aspecto macroscópico. El *aneurisma fusiforme* comprende toda la circunferencia de un segmento del vaso, con lo cual hay una dilatación difusa de la arteria. A diferencia de éste, el *aneurisma sacciforme* afecta sólo una parte de la circunferencia, que resulta en una evaginación de la pared vascular. Los aneurismas de la aorta se clasifican también por su localización, es decir, abdominales o torácicos. Los que están en la aorta torácica descendente suelen estar contiguos a los aneurismas infradiafragmáticos y se les conoce como *aneurismas aórticos toracoabdominales.*

ETIOLOGÍA

Los aneurismas de la aorta son consecuencia de trastornos que ocasionan la degradación o la producción anormal de los componentes estructurales de la pared aórtica: elastina y colágeno. Las causas de estos aneurismas pueden clasificarse de manera general como enfermedades degenerativas, trastornos genéticos o del desarrollo, vasculitis, infecciones y traumatismos **(cuadro 274-1)**. La inflamación, el estrés oxidativo, la proteólisis y las grandes presiones biomecánicas en la pared contribuyen a procesos degenerativos que caracterizan a casi todos los aneurismas de la aorta abdominal y la torácica descendente. Tales situaciones son mediadas por los linfocitos B y T, macrófagos, citocinas inflamatorias y metaloproteinasas de matriz que degradan la elastina y el colágeno, y alteran la potencia tensora y la capacidad de la aorta para adaptarse a la distensión pulsátil. El cuadro histopatológico asociado demuestra destrucción de la elastina y el colágeno, disminución del músculo liso vascular, neoformación vascular hacia el interior e inflamación. Los factores que intervienen en los aneurismas aórticos degenerativos son envejecimiento, tabaquismo, hipercolesterolemia, hipertensión y género masculino.

CUADRO 274-1 Enfermedades de la aorta: causas y factores asociados

- Aneurisma aórtico
  - Degenerativo
    - Edad
    - Tabaquismo
    - Hipercolesterolemia
    - Hipertensión
    - Aterosclerosis
  - Genético o del desarrollo
    - Síndrome de Marfan
    - Síndrome de Loeys-Dietz
    - Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
    - Síndrome de Turner
    - Familiar
    - Válvula aórtica bicúspide
  - Disección aórtica crónica
  - Aortitis (véase más adelante)
  - Infeccioso (véase más adelante)
  - Traumático
- Síndromes aórticos agudos (disección aórtica, hematoma intramural agudo, úlcera aterosclerótica penetrante)
  - Enfermedades degenerativas (véase antes)
  - Enfermedades genéticas/del desarrollo (véase antes)
  - Hipertensión
  - Aortitis (véase más adelante)
  - Embarazo
  - Traumatismo
- Oclusión aórtica
  - Aterosclerosis
  - Tromboembolia
- Aortitis
  - Vasculitis
    - Arteritis de Takayasu
    - Arteritis de células gigantes
  - Reumáticas
    - Aortitis reumatoide
    - Espondiloartropatías ligadas a HLA-B27
    - Síndrome de Behçet
    - Síndrome de Cogan
    - Enfermedad sistémica relacionada con IgG4
    - Aortitis idiopática
  - Infecciosas
    - Sífilis
    - Tuberculosis
    - Micótica (*Salmonella*, estafilocócica, estreptocócica, hongos)

El trastorno más frecuente que se detecta en los aneurismas aórticos degenerativos es la *aterosclerosis.* Muchos sujetos con aneurismas aórticos tienen factores coexistentes de riesgo de aterosclerosis, así como aterosclerosis en otros vasos sanguíneos.

La degeneración de la media, antes denominada *necrosis quística de la capa media*, es el término histopatológico que describe la degeneración de las fibras de colágeno y elásticas en la túnica media de la aorta, así como pérdida de células en dicha capa, que son sustituidas por múltiples hendiduras con material mucoide, como los proteoglucanos. La degeneración de la media suele afectar la zona proximal de la aorta y causa debilidad y dilatación circunferenciales, y conduce al surgimiento de aneurismas fusiformes de la aorta ascendente y los senos de Valsalva. Esta condición patológica se observa en pacientes con síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV **(cap. 406)**, hipertensión, válvula aórtica bicúspide congénita, síndrome de Turner y síndromes con aneurisma de la aorta torácica familiar; a veces aparece como alteración aislada en personas sin otra enfermedad evidente.

En 20% de los pacientes se advierte agrupamiento familiar de los aneurismas aórticos que sugiere una base hereditaria de la enfermedad. En individuos con síndrome de Marfan se detectan mutaciones del gen que codifica la fibrilina-1, componente importante de las microfibrillas extracelulares que son la base de la arquitectura de las fibras elásticas y otro tejido conjuntivo. La deficiencia de la fibrilina-1 en la matriz extracelular causa envío excesivo de señales por parte del factor transformador de crecimiento β (TGF-β). El síndrome de Loeys-Dietz es causado por mutaciones de los genes que codifican los receptores de TGF-β 1 (*TGFBR1*) y 2 (*TGFBR2*). El aumento en la señalización de TGF-β y las mutaciones de *TGFBR1*, *TGFBR2*, *TGFBR3*, así como *TGFB2* y *TGFB3*, pueden causar aneurismas aórticos torácicos. Las mutaciones de *SMAD3*, que codifica una proteína señalizadora corriente abajo que participa en la unión entre TGF y sus receptores, se han descrito en un síndrome de aneurisma aórtico torácico, anomalías craneofaciales, óseas y cutáneas, y osteoartritis. Hay informes de mutaciones de los genes que codifican la actina α específica del músculo liso (*ACT2*), la cadena pesada 11 de la miosina específica de las células musculares lisas (*MHC11*) y la cinasa de la cadena ligera de la miosina (*MYLK*), así como de mutaciones de *TGFBR2* y *SMAD3* en algunos pacientes con aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos. Las mutaciones del procolágeno tipo III se han vinculado con el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV.

Entre las causas infecciosas de los aneurismas de la aorta se encuentran la sífilis, tuberculosis y otras infecciones bacterianas. La *sífilis* **(cap. 177)** es una causa relativamente poco frecuente de aneurisma aórtico. La periaortitis y la mesoaortitis sifilíticas lesionan las fibras elásticas, por lo que la pared de la aorta se engruesa y debilita. Cerca del 90% de los aneurismas sifilíticos están situados en la aorta ascendente o el cayado aórtico. Los *aneurismas tuberculosos* **(cap. 173)** suelen afectar la aorta torácica y son consecuencia de la extensión directa de la infección que viene de los ganglios linfáticos del hilio o de abscesos vecinos, y también de siembra bacteriana. La pérdida de elasticidad de la pared aórtica es consecuencia de la destrucción granulomatosa de la capa media. El *aneurisma micotico* es un cuadro raro que surge como consecuencia de infecciones por estafilococos, estreptococos, *Salmonella* u otras bacterias u hongos en la aorta, por lo común en una placa aterosclerótica. Estos aneurismas casi siempre son sacciformes. Los hemocultivos suelen mostrar resultados positivos y revelar la naturaleza del microorganismo infeccioso.

Las vasculitis que se detectan en los aneurismas aórticos son la arteritis de Takayasu y la de células gigantes, que pueden ocasionar aneurismas del cayado y la aorta torácica descendente. Las espondiloartropatías como la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide y la psoriásica, la policondritis recidivante y la artritis reactiva (antes conocida como síndrome de Reiter) se acompañan de dilatación de la aorta ascendente. Los aneurismas aórticos aparecen en sujetos con síndrome de Behçet **(cap. 357)**, síndrome de Cogan y enfermedad sistémica relacionada con IgG4. Los aneurismas aórticos también son consecuencia de aortitis idiopática. Los *aneurismas traumáticos* pueden aparecer después de traumatismos torácicos penetrantes o no penetrantes, y muy a menudo afectan la aorta torácica descendente, exactamente después del sitio de inserción del ligamento arterioso. Las disecciones crónicas de la aorta conllevan el debilitamiento de la pared aórtica, que puede conducir a una dilatación aneurismática.

ANEURISMAS DE LA AORTA TORÁCICA

Las manifestaciones clínicas y la evolución natural de los aneurismas de la aorta torácica dependen del sitio donde se encuentran. La degeneración de la capa media es la alteración más frecuente que surge en los aneurismas de la aorta ascendente, en tanto que la aterosclerosis es el trastorno que más a menudo se detecta en los aneurismas de la aorta torácica descendente. La rapidez promedio con que se agrandan los aneurismas de la aorta torácica es de 0.1-0.2 cm al año. Los aneurismas en dicha zona de la aorta asociados al síndrome de Marfan o la disección de la aorta pueden expandirse con mayor rapidez. El riesgo de rotura depende del tamaño del aneurisma y la presencia de síntomas, y varía de 2-3% por año en los aneurismas de la aorta torácica <4.0 cm de diámetro a 7% al año en los que tienen >6 cm de diámetro. La mayoría de los aneurismas de la aorta torácica son asintomáticos. Sin embargo, la compresión o la erosión de tejido vecino por parte de los aneurismas puede causar síntomas como dolor torácico, disnea, tos, ronquera y disfagia. La dilatación aneurismática de la aorta ascendente puede causar insuficiencia cardiaca congestiva como consecuencia del reflujo aórtico y la compresión de la vena cava superior puede ocasionar congestión de la cabeza, cuello y extremidades superiores.

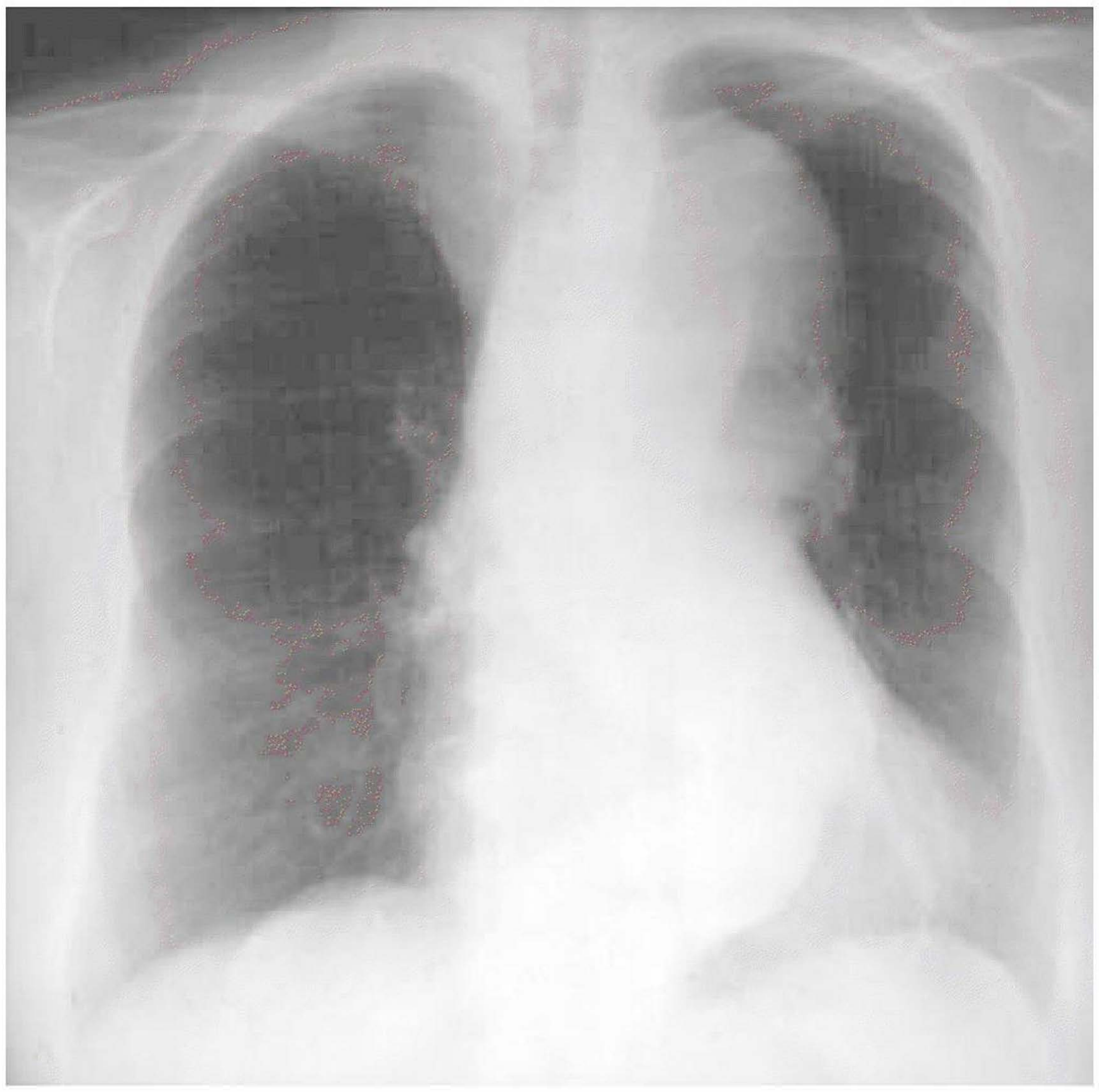


FIGURA 274-1 Radiografía de tórax de un paciente con aneurisma de la aorta torácica.

El primer estudio que sugiere el diagnóstico de aneurisma de la aorta torácica puede ser la radiografía de tórax **(fig. 274-1)**. Los datos que se observan son ensanchamiento de la sombra mediastínica y desplazamiento o compresión de la tráquea o el tronco bronquial principal izquierdo. Puede utilizarse la ecocardiografía, en particular la transesofágica, para valorar la zona proximal de la aorta ascendente y la aorta torácica descendente. Métodos sensibles y específicos para valorar los aneurismas de la aorta torácica y la afección de las ramas vasculares **(fig. 274-2)** son la CT con medio de contraste, la MRI y la aortografía penetrante habitual. En sujetos asintomáticos con aneurismas demasiado pequeños como para justificar una intervención quirúrgica, deben realizarse estudios sin penetración corporal como CT con medio de contraste o MRI al menos cada seis a 12 meses para vigilar la expansión.

TRATAMIENTO

Aneurismas de la aorta torácica

Se recomiendan los β bloqueadores adrenérgicos en personas con aneurismas de la aorta torácica, en particular las que tienen síndrome de Marfan, que tienen indicios de dilatación de la raíz aórtica, para así reducir la velocidad de expansión ulterior. Deben administrarse otros tratamientos médicos según se necesiten para controlar la hipertensión. Los antagonistas del receptor de angiotensina reducen la velocidad de dilatación aórtica en personas con síndrome de Marfan, porque bloquean la señalización de TGF-β. Los estudios de resultados clínicos observaron que la velocidad de crecimiento de la raíz aórtica en pacientes con síndrome de Marfan fue similar con atenolol y losartán. La reparación quirúrgica con colocación de un injerto prostético está indicada en personas con aneurismas sintomáticos de la aorta torácica ascen-

FIGURA 274-2 Angiografía por resonancia magnética que muestra un aneurisma fusiforme de la aorta torácica ascendente. *(Cortesía del Dr. Michael Steigner, Brigham and Women´s Hospital, Boston, MA, con autorización.)*

dente y en casi todos los aneurismas asintomáticos, incluidos los relacionados con válvula aórtica bicúspide, cuando el diámetro de la raíz aórtica o la aorta ascendente es ≥5.5 cm, o cuando la velocidad de crecimiento es >0.5 cm por año. La sustitución de la aorta ascendente >4.5 cm es razonable en personas con válvula aórtica bicúspide que se someten a sustitución valvular aórtica por estenosis aórtica o insuficiencia aórtica grave. Se considera la cirugía en pacientes con síndrome de Marfan en caso de aneurismas de la aorta torácica ascendente de 4-5 cm. La cirugía está indicada para los pacientes con un aneurisma de aorta torácica descendente degenerativo cuando el diámetro es >6 cm, en tanto que la reparación endovascular, si es factible, constituye una opción cuando el diámetro es >5.5 cm. También se recomienda la reparación cuando el diámetro de un aneurisma de la aorta torácica descendente ha aumentado >1 cm por año.

ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL

Los aneurismas de la aorta abdominal afectan con mayor frecuencia a los varones que a las mujeres, y su incidencia aumenta con la edad. El tabaquismo es un importante factor de riesgo modificable. Puede haber aneurismas aórticos abdominales ≥4.0 cm en 1-2% de los varones >50 años. Al menos 90% de dichos aneurismas >4.0 cm dependen de enfermedad aterosclerótica, y la mayoría de ellos están por debajo del nivel de las arterias renales. El pronóstico depende del tamaño del aneurisma y la gravedad de la enfermedad coronaria y cerebrovascular coexistentes. El riesgo de rotura aumenta con el tamaño del aneurisma: el riesgo a cinco años de aneurismas <5 cm es de 1-2%, en tanto que es de 20-40% si el aneurisma tiene >5 cm de diámetro. La formación de trombos murales en el interior del aneurisma puede predisponer a embolización periférica.

El aneurisma de la aorta abdominal casi nunca causa síntomas; por lo común se detecta en la exploración habitual, en forma de una masa palpable, pulsátil expansiva y no dolorosa al tacto o como un hallazgo casual observado en las imágenes abdominales realizadas por otras causas. Sin embargo, a medida que se expanden pueden producir dolor. Algunos sujetos se quejan de pulsaciones intensas en el abdomen, en tanto que otros perciben el dolor en el tórax, la zona lumbar o el escroto. El dolor del aneurisma suele ser un signo que presagie su rotura y constituye una urgencia médica. Muy a menudo la rotura aguda surge sin ninguna advertencia previa, y esta complicación siempre puede ser letal. En pocas ocasiones se produce fuga del aneurisma con dolor espontáneo y a la palpación intenso. El dolor agudo y la hipotensión aparecen cuando hay rotura del aneurisma y exige operación de urgencia.

Las radiografías de abdomen pueden mostrar el contorno calcificado del aneurisma; sin embargo, cerca del 25% de los aneurismas no están calcificados y no se visualizan en las radiografías. Con la ecografía abdominal pueden definirse las dimensiones transversal y longitudinal de un aneurisma de la aorta abdominal y a veces detectar un trombo mural. La ecografía abdominal permite la documentación seriada del tamaño del aneurisma y puede servir para identificar a las personas en riesgo de aneurisma aórtico. En un estudio grande, la detección sistemática por medio de ecografía en varones de 65-74 años se acompañó de disminución del riesgo de muerte por el aneurisma de 42%. Por esa razón, se recomienda la detección sistemática con ecografía en varones de 65-75 años con antecedente de tabaquismo. Además, deben considerarse los estudios para detección de aneurismas de la aorta abdominal en hermanos o hijos de personas con aneurismas de la aorta abdominal y también en personas con aneurismas de la aorta torácica o arterias periféricas. La CT con medio de contraste y la MRI son métodos exactos sin penetración corporal para identificar el sitio y tamaño de los aneurismas de la aorta abdominal y planificar reparaciones quirúrgicas abiertas o endovasculares **(fig. 274-3)**. La aortografía con medio de contraste permite valorar a sujetos con aneurismas, pero conlleva un riesgo pequeño de complicaciones como hemorragia, reacciones alérgicas y ateroembolia. La presencia de trombos murales reduce el diámetro interno, por lo que con la aortografía puede subestimarse el diámetro del aneurisma.

TRATAMIENTO

Aneurismas de la aorta abdominal

Las estatinas están indicadas para reducir el riesgo de episodios cardiovasculares relacionados con la aterosclerosis. No se ha demostrado la eficacia de tratamientos médicos, como los β bloqueadores adrenérgicos y los inhibidores de la renina-angiotensina, para reducir la velocidad de crecimiento del aneurisma. En los aneurismas de la aorta abdominal de cualquier tamaño que se expanden con rapidez o que generan síntomas, está indicada la reparación quirúrgica con colocación de un injerto protésico, o la inserción de un injerto endovascular en la aorta (fig. 274-3). En los aneurismas asintomáticos está indicada la reparación del aneurisma de la aorta abdominal si el diámetro es ≥5.5 cm. En estudios con asignación al azar de personas con aneurismas de la aorta abdominal <5.5 cm, no hubo diferencia en la tasa de mortalidad a largo plazo (cinco a ocho años) entre los enfermos vigilados con ecografía y quienes fueron sometidos a reparación quirúrgica programada. Por tanto, una alternativa a la reparación inmediata es la vigilancia no penetrante de aneurismas que tienen <5.5 cm. La decisión de practicar una operación abierta o la reparación endovascular se basa en parte en la anatomía vascular y las comorbilidades. La reparación endovascular de los aneurismas de la aorta abdominal tiene una tasa de morbilidad menor a corto plazo, pero la mortalidad a largo plazo es similar a la de la reconstrucción quirúrgica abierta. La vigilancia a largo plazo por medio de aortografía con CT o MRI está indicada después de reparación endovascular para detectar fugas y posible expansión aneurismática.

En sujetos elegibles para cirugía son esenciales las valoraciones cardiaca y médica generales preoperatorias (seguidas del tratamiento apropiado de trastornos que ocasionen complicaciones). El riesgo de la cirugía se agrava con factores preexistentes como coronariopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, neumopatías, diabetes mellitus y senectud. Con la valoración cardiaca preoperatoria meticulosa y los cuidados posoperatorios, la tasa de mortalidad quirúrgica se acerca a 1-2%. Después de rotura aguda, la mortalidad por operaciones de urgencia es de 45-50%. La reparación endovascular con colocación de una endoprótesis es una estrategia alternativa para tratar roturas de aneurismas y puede asociarse a una tasa de mortalidad más baja.

SÍNDROMES AÓRTICOS AGUDOS

Los cuatro síndromes agudos y principales de la aorta son rotura (que se revisó en párrafos anteriores), disección aórtica, hematoma intramural y úlcera aterosclerótica penetrante. La disección aórtica es causada por un desgarro circunferencial o, con menor frecuencia, transversal de la íntima; por lo regular aparece en la pared lateral derecha de la aorta ascendente, donde la fuerza hidráulica de cizallamiento es alta. Otro sitio frecuente es la aorta torácica descendente, exactamente por debajo del ligamento arterioso. El episodio desencadenante es el desgarro primario de la íntima, con disección secundaria de la capa media o hemorragia de esta última, que

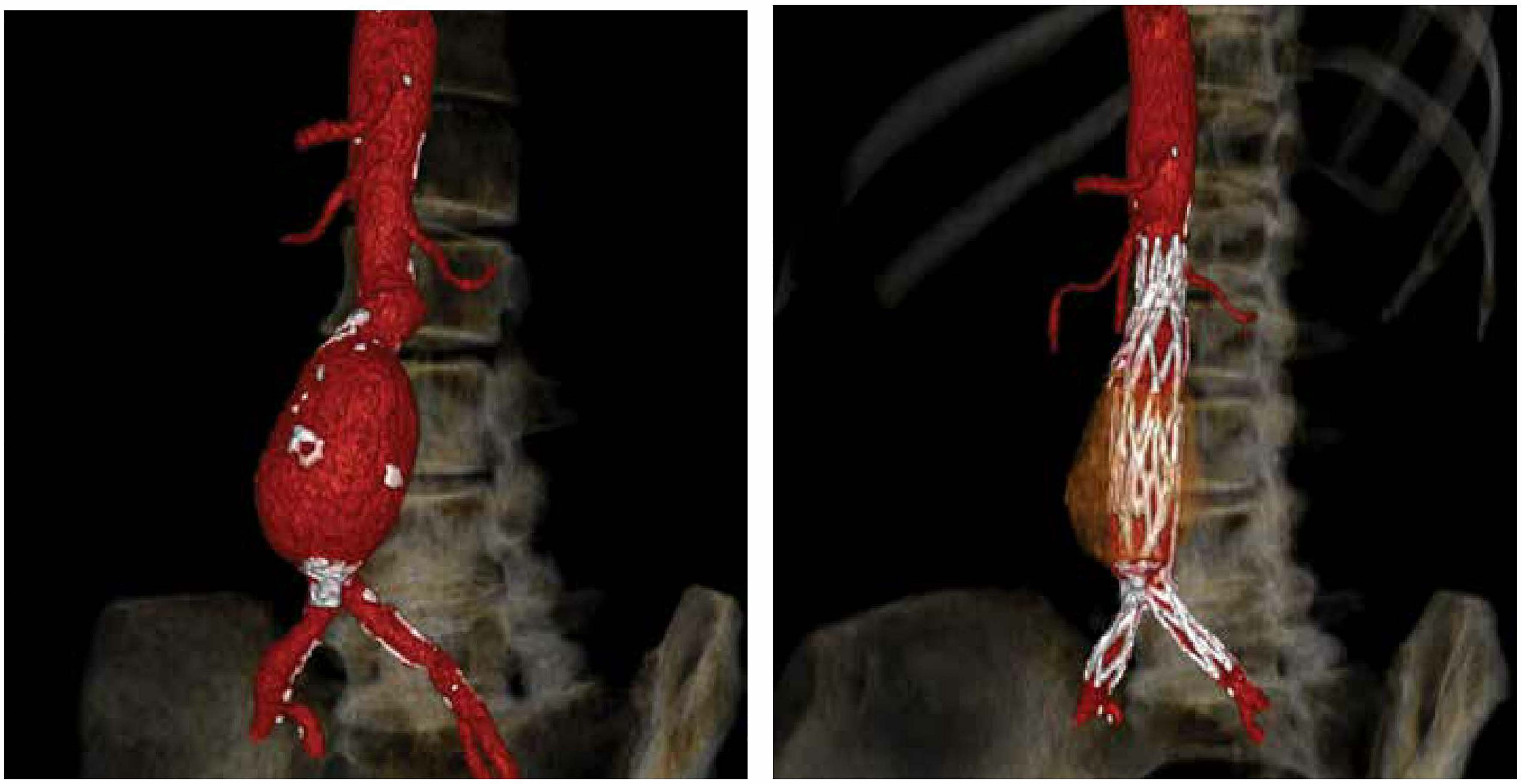


FIGURA 274-3 Angiografía por CT que muestra un aneurisma aórtico abdominal fusiforme antes (*izquierda*) y después (*derecha*) del tratamiento con un injerto endovascular bifurcado de la aorta. *(Cortesía de los Dres. Elizabeth George y Frank Rybici, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, con autorización.)*

diseca la íntima y la desgarra. El flujo pulsátil diseca las láminas elásticas de la aorta y crea un conducto falso. La disección suele propagarse en sentido distal por la aorta descendente y sus principales ramas, aunque puede hacerlo en sentido proximal. La propagación distal suele ser limitada por la placa aterosclerótica. En algunos casos hay rotura secundaria de la zona distal de la íntima, con lo cual hay una nueva penetración de sangre del conducto falso al verdadero.

Se conocen al menos dos variantes patológicas y radiológicas importantes de la disección aórtica: hematoma intramural sin colgajo de íntima y úlcera aterosclerótica penetrante. Se piensa que el hematoma intramural agudo es consecuencia de la rotura de los *vasa vasorum* con hemorragia al interior de la pared de la aorta. La mayoría de estos hematomas surgen en la aorta torácica descendente. Los hematomas intramurales agudos pueden evolucionar y llegar a la disección y la rotura. Las úlceras ateroscleróticas penetrantes son causadas por erosión de una placa que llega hasta la capa media, suelen ser localizadas y no se acompañan de propagación extensa. Se observan sobre todo en las zonas media y distal de la aorta torácica descendente y conllevan enfermedad aterosclerótica extensa. La úlcera causa erosión que rebasa la lámina elástica interna, ocasiona un hematoma en la capa media y puede evolucionar hasta formar un aneurisma falso o romperse.

Para las disecciones de la aorta torácica se han elaborado varios esquemas de clasificación. DeBakey *et al.* clasificaron en un inicio las disecciones como tipo I, en que el desgarro de la íntima surge en la aorta ascendente pero también abarca la descendente; tipo II, en que la disección se circunscribe a la aorta ascendente, y de tipo III, en que el desgarro de la íntima está situado en la aorta descendente con propagación distal de la disección **(fig. 274-4)**. Otra clasificación (Stanford) consiste en los tipos A, en que la disección abarca la aorta ascendente (disección proximal), y B, circunscrita al cayado aórtico o a la aorta descendente (disección distal). En lo que se refiere al tratamiento, es más práctica y útil la clasificación de las disecciones aórticas y los hematomas intramurales en tipos A o B, porque los tipos I y II de DeBakey se tratan de forma similar.

Los factores que predisponen a la disección aórtica incluyen a los de la degeneración medial y otros que aumentan la tensión de la pared torácica (cuadro 274-1). En 70% de los pacientes coexiste con hipertensión arterial. La disección aórtica es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con síndrome de Marfan **(cap. 406)** o síndrome de Loeys-Dietz; también puede afectar a las personas con síndrome de Ehlers-Danlos. Asimismo, su incidencia aumenta en sujetos con aortitis inflamatoria (como la arteritis de Takayasu y la de células gigantes), anomalías congénitas de la válvula aórtica (como la válvula bicúspide), coartación de la aorta y antecedentes de traumatismo aórtico. Además, en mujeres por lo demás sanas, en el tercer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de disección. También puede haber disección aórtica como consecuencia del levantamiento de peso, uso de cocaína y lesiones por desaceleración.

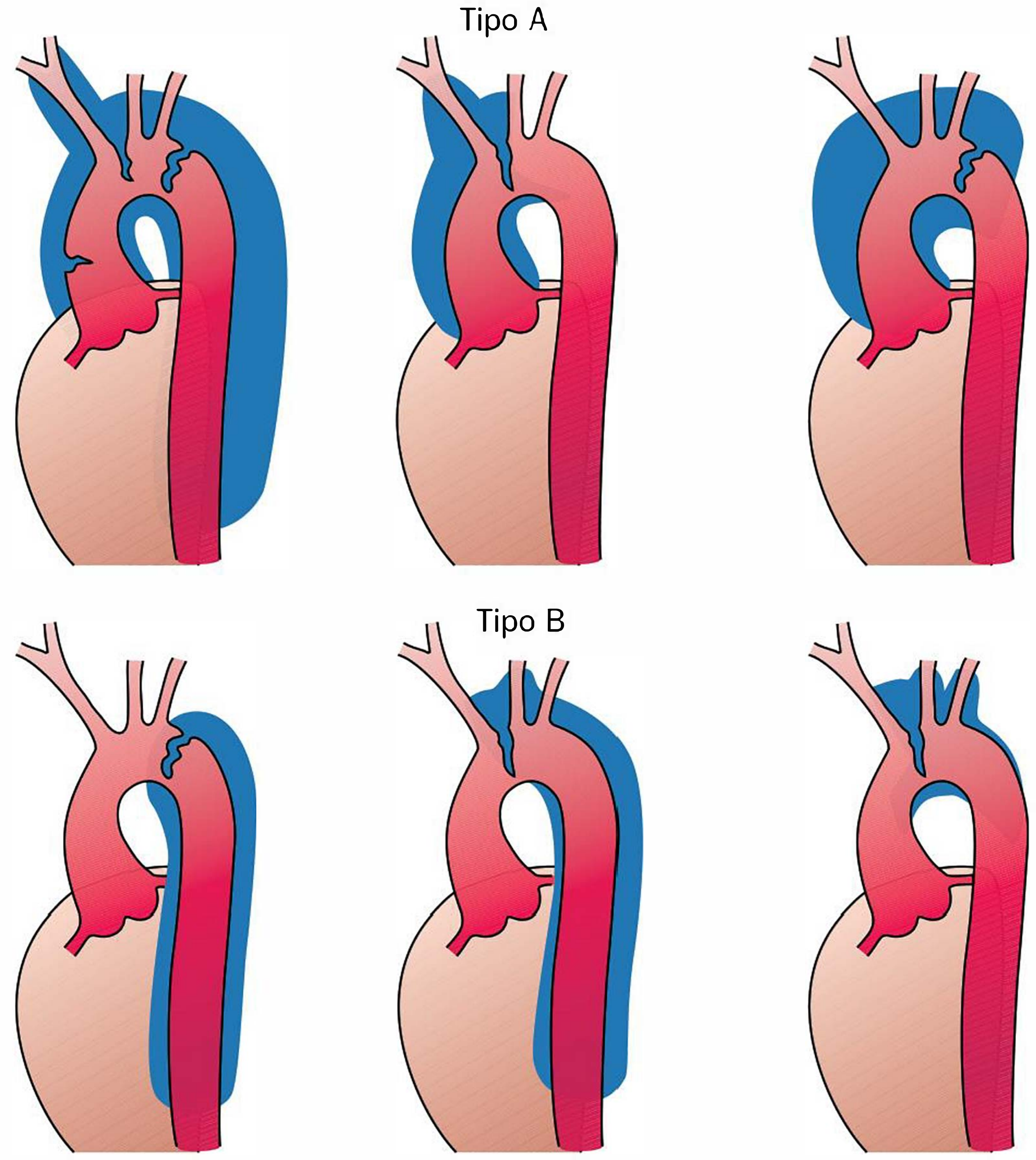


FIGURA 274-4 Clasificación de las disecciones aórticas. Clasificación de Stanford: disecciones tipo A (*arriba*) que abarcan la aorta ascendente, independientemente del sitio del desgarro y la extensión distal; disecciones tipo B (*abajo*) que abarcan la aorta transversal, descendente o ambos sitios, sin afección de la aorta ascendente. Clasificación de DeBakey: la disección tipo I comprende el tramo de la aorta ascendente a la descendente (*arriba, izquierda*); la disección tipo II se circunscribe a la aorta ascendente o la transversa, sin afección de la descendente (*arriba, centro + arriba, derecha*); la disección tipo III abarca sólo la aorta descendente (*abajo, izquierda*). *(Con autorización de DC Miller en RM Doroghazi, EE Stater [eds]: Aortic Dissection, New Cork, McGraw-Hill, 1983.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La frecuencia de disección aórtica alcanza su máximo en la sexta y séptima décadas de vida. Afecta con mayor frecuencia a varones que a mujeres, con una proporción de 2:1. La presentación de la disección y sus variantes son consecuencias del desgarro de la íntima, el hematoma disecante, la oclusión de arterias afectadas y la compresión de tejidos vecinos. La disección aórtica aguda se manifiesta con dolor de inicio súbito **(cap. 11)**, que el enfermo suele describir como muy intenso y con carácter desgarrador que se acompaña de diaforesis. Puede estar localizado en la cara anterior o posterior del tórax, a menudo en la región interescapular, y por lo regular migra conforme se propaga la disección. Otros síntomas son síncope, disnea y debilidad. Las manifestaciones físicas pueden incluir hipertensión o hipotensión, pérdida de pulsos, insuficiencia aórtica, edema pulmonar y signos neurológicos por obstrucción de la arteria carótida (hemiplejía, hemianestesia) o isquemia de la médula espinal (paraplejía). Se han observado también isquemia intestinal, hematuria e isquemia del miocardio. Estas manifestaciones clínicas reflejan las complicaciones que son consecuencia de la disección que ocluye arterias principales. Además, la compresión de estructuras vecinas (p. ej., ganglios cervicales superiores, vena cava superior, bronquios y esófago) puede causar manifestaciones clínicas por la disección en expansión, que causa dilatación aneurismática, e incluye síndrome de Horner, síndrome de la vena cava superior, ronquera, disfagia y afectación de vías respiratorias. El hemopericardio y el taponamiento cardiaco pueden complicar una lesión tipo A con disección retrógrada. La insuficiencia aguda de la válvula aórtica es una complicación importante y frecuente (>50%) de la disección proximal. Es la consecuencia del desgarro circunferencial que ensancha la raíz de la aorta o de la rotura del anillo por el hematoma disecante que desgarra alguna o las desplaza, por debajo de la línea de cierre. Los signos de insuficiencia aórtica comprenden pulso saltón, ensanchamiento de la presión diferencial, un soplo diastólico que suele irradiar por el borde esternal derecho y manifestaciones de insuficiencia cardiaca congestiva. Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad de la insuficiencia.

En las disecciones que abarcan la aorta ascendente, en las radiografías de tórax suelen identificarse ensanchamiento del mediastino superior. También puede aparecer derrame pleural (casi siempre del lado izquierdo), que suele ser serosanguinolento, y no denota la rotura, salvo que se acompañe de hipotensión y disminución del hematócrito. En disecciones de la aorta torácica descendente, en las radiografías de tórax puede observarse ensanchamiento del mediastino. Además, la aorta descendente puede parecer más ancha que la porción ascendente. Un electrocardiograma que no muestra ninguna evidencia de isquemia del miocardio ayuda a diferenciar entre disección de la aorta e infarto del miocardio. En contadas ocasiones, la disección abarca el orificio coronario derecho o, con menor frecuencia, el izquierdo, y causa infarto agudo del miocardio.

El diagnóstico de disección aórtica se establece por técnicas no invasivas como ecocardiografía, CT y MRI. La aortografía se utiliza menos por la exactitud de estas técnicas no invasivas. La ecocardiografía transtorácica se realiza en forma sencilla y rápida y tiene una sensibilidad global de 60-85% para la disección aórtica. Para el diagnóstico de disecciones en la zona proximal de la aorta ascendente, su sensibilidad rebasa el 80%; es menos útil para identificar disección del cayado y de la aorta torácica descendente. Para la ecocardiografía transesofágica se necesita mayor capacidad del técnico y la colaboración del paciente, pero es muy exacta para identificar las disecciones en la aorta ascendente y la descendente, pero no del cayado; tiene sensibilidad de 98% y especificidad de cerca del 90%. Con la ecocardiografía también se obtiene información importante sobre la presencia y gravedad de la insuficiencia aórtica y el derrame pericárdico. La CT y la MRI son muy exactas en la identificación del colgajo de la íntima y la magnitud de la disección y afectación de arterias de grueso calibre; cada una posee sensibilidad y especificidad >90%. Permiten identificar hemorragia intramural y úlceras penetrantes. La utilidad relativa de ecocardiografía transesofágica, CT y MRI depende de su disponibilidad y experiencia en cada institución, así como de la estabilidad hemodinámica del paciente; es evidente que la CT y MRI son menos convenientes en enfermos inestables.

TRATAMIENTO

Disección aórtica

En cuanto se establece el diagnóstico de disección aórtica se inicia el tratamiento médico y se interna al paciente en una unidad de cuidados intensivos para vigilancia hemodinámica constante. Salvo que haya hipotensión, el tratamiento se orienta a disminuir la contractilidad cardiaca y la presión arterial sistémica, y con ello, las fuerzas de cizallamiento. En la disección aguda deben administrarse por vía parenteral (salvo que estén contraindicados) β bloqueadores adrenérgicos, como propranolol, metoprolol o esmolol de acción breve, por vía IV para obtener una frecuencia cardiaca de unos 60 lpm. Esto debe acompañarse de infusión IV de nitroprusiato sódico para disminuir la presión sistólica a ≤120 mm Hg. El labetalol **(cap. 271)**, que tiene propiedades de bloqueo β y α adrenérgico, también puede utilizarse como fármaco parenteral en el tratamiento agudo de la disección.

Si no puede utilizarse nitroprusiato ni bloqueadores β adrenérgicos, podrán administrarse antagonistas de los conductos del calcio como el verapamilo y el diltiazem por vía IV. También se considera la adición de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), como el enalaprilat, junto con un bloqueador β adrenérgico. Está contraindicado el uso aislado de un vasodilatador directo como la hidralazina, porque estos fármacos aumentan la fuerza hidráulica de cizallamiento y pueden propagar la disección.

El tratamiento preferido en el caso de disecciones agudas de la aorta ascendente y hematomas intramurales (tipo A) es la corrección quirúrgica con carácter de urgencia. La operación consiste en la extirpación del colgajo de íntima, la obliteración del conducto falso y colocación de un injerto de interposición. Si hay rotura de la válvula aórtica se utiliza un conjunto válvula/injerto. Se ha informado mortalidad intrahospitalaria global después del tratamiento quirúrgico de personas con disección aórtica de 15-25%. Las principales causas de mortalidad y morbilidad perioperatoria son infartos del miocardio, paraplejía, insuficiencia renal, taponamiento, hemorragia y septicemia. La reparación aórtica endovascular con un injerto protésico endoluminal está indicada para disecciones tipo B complicadas, incluidas las caracterizadas por propagación, compromiso de las principales ramas aórticas, rotura inminente o dolor constante. En sujetos seleccionados se utilizan otras técnicas transcatéter, como la fenestración de colgajos de íntima y la endoprótesis en ramas más angostas, para mejorar el flujo sanguíneo a órganos en una situación hemodinámica difícil. La corrección quirúrgica está indicada para disecciones tipo B complicadas, sobre todo si la reparación endovascular no es factible. Pueden usarse los procedimientos híbridos consistentes en cirugía y reparación endovascular cuando la disección afecta el cayado aórtico y la aorta torácica descendente. Para disecciones distales y hematomas intramurales (tipo B), estables y sin complicaciones, se prefiere el tratamiento médico. La tasa de mortalidad intrahospitalaria en enfermos sometidos a tratamiento médico con disección tipo B es de cerca del 10%. Las medidas de largo plazo para personas con disección aórtica y hematomas intramurales (con cirugía o sin ella) consisten en el control de hipertensión y disminución de la contractilidad cardiaca, con el uso de β bloqueadores adrenérgicos más otros antihipertensivos como los inhibidores de ACE o los antagonistas del calcio. Las personas con disección crónica tipo B y hematomas intramurales deben vigilarse en forma ambulatoria cada seis a 12 meses mediante CT o MRI con medios de contraste para identificar la propagación o la expansión. Los sujetos con síndrome de Marfan están expuestos a un riesgo alto de complicaciones después de la disección. El pronóstico de largo plazo en pacientes con disecciones tratadas suele ser satisfactorio con vigilancia cuidadosa; la tasa de supervivencia a 10 años es de casi 60%.

ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA OCLUSIVA CRÓNICA

La aterosclerosis puede afectar la aorta en su segmento torácico y abdominal. La enfermedad oclusiva por aterosclerosis se suele circunscribir a la porción distal de la aorta abdominal por debajo de las arterias renales. A menudo el trastorno se extiende y abarca las arterias iliacas **(cap. 275)**. Lo habitual es que la claudicación abarque nalgas, muslos y pantorrillas, y en varones se puede acompañar de impotencia (síndrome de Leriche). La intensidad de los síntomas depende de la adecuación de los vasos colaterales. Con flujo sanguíneo colateral suficiente puede haber oclusión completa de la aorta abdominal sin que aparezcan síntomas por isquemia. Los signos físicos comprenden ausencia de pulsos femorales y distales de otro tipo en ambos lados y la detección de un soplo audible en el abdomen (casi siempre a nivel del ombligo o debajo de éste) y las arterias femorales primitivas.

Se observan atrofia de la piel, pérdida de cabello y frialdad de las extremidades inferiores. En la isquemia avanzada se identifican rubor en zonas declive y palidez con la elevación de las mismas.

El diagnóstico suele establecerse por los datos de la exploración física y pruebas sin penetración corporal como mediciones de la presión arterial de las extremidades inferiores, análisis de la velocidad Doppler, registro volumétrico del pulso y ecografía doble. Los aspectos anatómicos pueden definirse por MRI, CT o aortografía convencional, que suelen realizarse cuando se piensa en la revascularización. El tratamiento endovascular por catéter o quirúrgico está indicado en personas con síntomas de claudicación que alteran su estilo de vida o son debilitantes, y en sujetos con isquemia crítica de extremidades inferiores.

OCLUSIÓN AÓRTICA AGUDA

La oclusión aguda de la zona distal de la aorta abdominal constituye una urgencia médica porque amenaza la viabilidad de las extremidades inferiores; suele ser consecuencia de un émbolo oclusivo (en silla de montar) que casi siempre proviene del corazón. En raras ocasiones la oclusión aguda aparece como consecuencia de la trombosis *in situ* de un segmento de la aorta con estenosis intensa previa.

El cuadro clínico es de isquemia aguda de las extremidades inferiores, y las manifestaciones usuales son dolor intenso en reposo, frialdad y palidez de estas extremidades y la desaparición de pulsos distales en ambos lados. El diagnóstico debe establecerse rápido con MRI, CT o aortografía. En estos casos está indicada la trombectomía o la revascularización como método de urgencia.

AORTITIS

La aortitis, término para referirse a la enfermedad inflamatoria de la aorta, puede deberse a vasculitis de grandes vasos como la arteritis de Takayasu o de células gigantes, espondiloartropatías vinculadas con HLA-B27 y reumáticas, síndrome de Behçet, vasculitis por anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*), síndrome de Cogan, enfermedad de Erdheim-Chester, enfermedades sistémicas por IgG4 e infecciones como sífilis, tuberculosis y *Salmonella*, o bien acompañarse de fibrosis retroperitoneal. La aortitis puede causar dilatación aneurismática e insuficiencia aórtica, oclusión de la aorta y sus ramas o síndromes aórticos agudos.

ARTERITIS DE TAKAYASU

(Cap. 356) Esta enfermedad inflamatoria suele afectar la aorta ascendente y el cayado, y obstruir la aorta y sus principales arterias. La arteritis de Takayasu también se denomina *enfermedad sin pulso,* por la oclusión frecuente de grandes arterias que nacen de la aorta; puede abarcar también la aorta torácica descendente y la abdominal y ocluir grandes ramas como las arterias renales. En ocasiones también aparecen aneurismas aórticos. El cuadro histopatológico incluye una panarteritis caracterizada por la presencia de células mononucleares, y a veces, de células gigantes con hiperplasia importante de la íntima, engrosamiento de la capa media y la adventicia y, en la forma crónica, oclusión fibrótica. Su prevalencia es mayor en mujeres jóvenes con ascendencia asiática, pero también afecta a mujeres de otros orígenes geográficos y étnicos y a varones jóvenes. En la fase aguda se manifiesta por fiebre, malestar general, pérdida de peso y otros síntomas sistémicos. Con frecuencia aumenta la velocidad de eritrosedimentación y las concentraciones de proteína C reactiva. Las fases crónicas de la enfermedad, que muestra actividad intermitente, se manifiestan con síntomas relacionados con la oclusión de una arteria grande, como claudicación de las extremidades superiores, isquemia cerebral y síncope. El cuadro es progresivo y no hay tratamiento definitivo. Los glucocorticoides y los inmunodepresores son eficaces en algunos enfermos durante la fase aguda. Los fármacos con actividad biológica están en investigación. A veces es necesaria la derivación quirúrgica o técnicas endovasculares si la arteria muestra estenosis crítica.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

(Cap. 356) Esta vasculitis afecta a ancianos, y su frecuencia es mayor en mujeres que en varones; afecta de manera predominante arterias de calibre grande y mediano. La imagen histopatológica incluye lesiones granulomatosas focales que abarcan toda la pared arterial; con frecuencia se acompaña de polimialgia reumática. Entre las complicaciones importantes de la enfermedad están la obstrucción de arterias de calibre mediano (como las temporales y las oftálmicas) y de grandes ramas de la aorta, con la aparición de aortitis e insuficiencia aórtica. El tratamiento glucocorticoide en dosis altas debe administrarse pronto, con reducción gradual posterior. El tratamiento inmunodepresor con metotrexato permite reducir la dosis de esteroide y disminuye el riesgo de recidiva. Los tratamientos biológicos están en investigación.

AORTITIS REUMÁTICA

Entidades patológicas como la artritis reumatoide **(cap. 351)**, la espondilitis anquilosante **(cap. 355)**, la artritis psoriásica **(cap. 355)**, la artritis reactiva (denominada antes síndrome de Reiter) **(cap. 355)**, la policondritis recidivante y trastornos intestinales inflamatorios, pueden acompañarse de inflamación de la aorta ascendente. Las lesiones inflamatorias suelen abarcar dicha zona de la aorta y pueden extenderse a los senos de Valsalva, las valvas de la válvula mitral y el miocardio vecino. Las manifestaciones clínicas son aneurisma, insuficiencia aórtica y afectación del sistema de conducción cardiaca.

AORTITIS IDIOPÁTICA

La aortitis abdominal idiopática se caracteriza por inflamación periaórtica y de la adventicia, con engrosamiento de la pared aórtica. Se acompaña de aneurismas de la aorta abdominal y de fibrosis retroperitoneal idiopática. Al inicio, los pacientes afectados pueden tener síntomas generales imprecisos, fiebre y dolor abdominal. La fibrosis retroperitoneal puede causar obstrucción ureteral e hidronefrosis. La inflamación llega a reducirse con glucocorticoides e inmunodepresores.

AORTITIS INFECCIOSA

La aortitis infecciosa puede ser consecuencia de la invasión directa de la pared de la aorta por bacterias como *Staphylococcus, Streptococcus* y *Salmonella* o por hongos. Los microorganismos causan la inflamación porque infectan la aorta en sitios de placas ateroscleróticas. Las proteasas bacterianas causan degradación del colágeno y destrucción de la pared de la aorta, que lleva a la formación de aneurismas sacciformes conocidos como aneurismas micóticos, los cuales tienen predilección por la aorta abdominal a nivel suprarrenal. Entre las características patológicas de la pared aórtica están inflamación aguda y crónica, abscesos, hemorragia y necrosis. Los aneurismas micóticos suelen afectar a los ancianos, y la frecuencia en varones es tres veces mayor que en mujeres. Los pacientes pueden tener fiebre, septicemia y dolor en tórax, dorso o abdomen; a veces hubo antes un cuadro diarreico. Los hemocultivos son positivos en la mayoría de los enfermos. La CT y MRI ayudan a diagnosticar aneurismas micóticos. El tratamiento consiste en antibióticos y la extirpación quirúrgica de la parte afectada de la aorta y revascularización de extremidades inferiores con colocación de injertos en el tejido sano.

La aortitis sifilítica es una manifestación tardía de la sífilis **(cap. 177)**, que suele abarcar la zona proximal de la aorta ascendente, en particular la raíz aórtica, con lo cual se dilata dicho vaso y se forma un aneurisma. Esta aortitis a veces afecta el cayado o la aorta descendente. Los aneurismas pueden ser sacciformes o fusiformes, y suelen ser asintomáticos, pero la compresión y la erosión en las estructuras vecinas pueden ocasionar algunas manifestaciones; también suele haber rotura.

La lesión inicial es una endoarteritis obliterante de los *vasa vasorum*, en particular de la capa adventicia, y constituye una respuesta inflamatoria a la invasión de dicha capa por las espiroquetas. Conforme estas últimas se propagan a la media, por lo común a través de los linfáticos que acompañan a los *vasa vasorum,* ésta se destruye. La destrucción del colágeno y los tejidos elásticos hace que se dilate la aorta, se formen cicatrices y se calcifique. Estos cambios explican la imagen radiográfica característica de calcificación lineal de la aorta ascendente.

La enfermedad se presenta típicamente como una imagen radiográfica que se detecta de modo accidental 15-30 años después de la infección original. Las manifestaciones pueden ser consecuencia de la insuficiencia aórtica, estenosis de los orificios coronarios por aortitis sifilítica, compresión de estructuras vecinas (como el esófago) o rotura. El diagnóstico se confirma con una prueba serológica positiva, como la de reagina plasmática rápida (RPR) o anticuerpos fluorescentes contra treponemas. El tratamiento consiste en penicilina y ablación y reparación quirúrgicas.

LECTURAS ADICIONALES

Buck DB *et al*.: Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. Nat Rev Cardiol 11:112, 2014.

Erbel R *et al*.: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 35:2873, 2014.

Gornik HL, Creager MA: Aortitis. Circulation 117:3039, 2008.

Guirguis-Blake JM *et al*.: Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: A systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 160:321, 2014.

Hiratzka LF *et al.*: 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. Circulation 121:e266, 2010.

Isselbacher EM *et al.*: Hereditary influence in thoracic aortic aneurysm and dissection. Circulation 133:2516, 2016.

Kent KC: Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 371:2101, 2014.

Nienaber CA, Clough RE: Management of acute aortic dissection. Lancet 385:800, 2015.

275 Enfermedades arteriales de las extremidades

Mark A. Creager,
Joseph Loscalzo

ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

La arteriopatía periférica (PAD, *peripheral artery disease*) se define como el trastorno clínico con estenosis u oclusión en la aorta o en arterias de las extremidades. La aterosclerosis es la principal causa de PAD en pacientes de >40 años de edad. Otras causas incluyen trombosis, embolia, vasculitis, displasia fibromuscular, compresión, enfermedad quística de la adventicia y traumatismos. La mayor prevalencia de PAD por aterosclerosis ocurre en la sexta y séptima décadas de la vida. Al igual que en pacientes con aterosclerosis de la vasculatura cerebral y coronaria, hay incremento en el riesgo de desarrollar PAD en fumadores y en personas con diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión o insuficiencia renal.

Anatomía patológica **(Capítulo 291e de la 19ª ed. de Harrison. Principios de medicina interna)** Las lesiones segmentarias que causan estenosis u oclusión suelen localizarse en los vasos de calibre grande y mediano. La anatomía patológica de las lesiones incluye placas ateroscleróticas con depósito de calcio, adelgazamiento de la capa media, destrucción en placas de las fibras musculares y elásticas, fragmentación de la lámina elástica interna y trombos compuestos de plaquetas y fibrina. Los sitios primarios de afección son la aorta abdominal y las arterias iliacas (30% de los pacientes sintomáticos), las arterias femorales y poplíteas (80-90% de los pacientes) y los vasos más distales, incluidas las arterias tibiales y peroneas (40-50% de los pacientes). Las lesiones ateroscleróticas ocurren de manera preferencial en puntos de ramificación arterial, que son los sitios de incremento en la turbulencia con alteración de las fuerzas de cizallamiento y lesión de la capa íntima. La afección de la vasculatura distal es más común en individuos de edad avanzada y en pacientes con diabetes mellitus.

Valoración clínica Menos de 50% de los pacientes con PAD tiene síntomas, aunque muchos pueden tener marcha lenta o alterada. El *síntoma* más común es la claudicación intermitente, definida como dolor, calambres musculares, parestesias o sensación de fatiga en los músculos; ocurre durante el ejercicio y se alivia con el reposo. El sitio de claudicación se ubica en un punto distal a la ubicación de las lesiones que causan la oclusión. Por ejemplo, el dolor de nalgas, cadera, muslo o pantorrilla ocurre en pacientes con enfermedad aortoiliaca, mientras que se desarrolla claudicación de las pantorrillas en pacientes con enfermedad femoropoplítea. Los síntomas son mucho más comunes en las extremidades inferiores que en las superiores por la mayor incidencia de lesiones obstructivas en las primeras. En pacientes con enfermedad arterial oclusiva grave en quienes el flujo sanguíneo en reposo no puede satisfacer las necesidades nutricionales basales de los tejidos, puede desarrollarse isquemia crítica de las extremidades. Los pacientes refieren dolor en reposo, sensación de frío o parestesias en los pies y dedos de los pies. Con frecuencia, estos síntomas ocurren durante la noche cuando las piernas se encuentran en posición horizontal y mejoran cuando éstas se colocan en posición declive. Con la isquemia grave, puede haber dolor persistente en reposo.

Los datos de la *exploración física*, que son de importancia, incluyen disminución o ausencia de los pulsos en sitios distales a la obstrucción, la presencia de soplos sobre arterias estenosadas y atrofia muscular. Con la enfermedad más grave, aparecen signos físicos comunes como alopecia, engrosamiento de las uñas, piel lisa y brillante, disminución de la temperatura cutánea, palidez o cianosis. En pacientes con isquemia crítica de las extremidades pueden presentarse úlceras o gangrena. La elevación de las extremidades inferiores y la realización de flexiones repetidas de los músculos de la pantorrilla producen palidez en las plantas de los pies, mientras que puede desarrollarse rubor secundario a hiperemia reactiva cuando las extremidades inferiores se encuentran en posición declive. El tiempo necesario para que se desarrolle rubor o para que las venas de los pies se llenen cuando las extremidades del paciente pasan de una posición elevada a una posición declive tiene relación con la gravedad de la isquemia y con la presencia de vasos colaterales. Los pacientes con isquemia grave pueden desarrollar edema periférico porque mantienen sus extremidades inferiores en posición declive gran parte del tiempo. Puede producirse neuropatía isquémica con parestesias e hiporreflexia.

Pruebas no invasivas La anamnesis y la exploración física a menudo son suficientes para establecer el diagnóstico de PAD. La valoración objetiva de la enfermedad y su gravedad se obtiene con técnicas sin penetración corporal. La presión arterial puede registrarse sin penetración corporal en las extremidades mediante la colocación del manguito de un esfigmomanómetro en los tobillos y con el empleo de un dispositivo Doppler para auscultar o registrar el flujo sanguíneo en las arterias dorsal del pie y tibial posterior. Por lo general, la presión arterial sistólica en piernas y brazos es similar. La presión en el tobillo puede ser ligeramente más elevada que en el brazo por la amplificación de la onda del pulso. En presencia de estenosis de importancia hemodinámica, la presión arterial sistólica en las extremidades inferiores disminuye. Así, la proporción de las presiones arteriales del tobillo/brazo (conocida como *índice tobillo:brazo* o ABI [*ankle:brachial index*]) es de 1.00-1.40 en individuos sanos. Los valores de ABI de 0.91 a 0.99 se consideran "limítrofes" y aquellos <0.90 son anormales y corroboran el diagnóstico de PAD. Un ABI >1.40 indica arterias no susceptibles de compresión, por calcificación vascular.

Otras pruebas sin penetración corporal incluyen mediciones segmentarias de la presión, registros segmentarios del volumen del pulso, ecografía dúplex (que combina el modo de imagen B con análisis de velocidad de flujo Doppler), oximetría transcutánea y pruebas de esfuerzo (por lo general con banda sin fin). La colocación de manguitos neumáticos permite la valoración de la presión sistólica a lo largo de las extremidades inferiores. La presencia de gradientes de presión entre manguitos secuenciales proporciona evidencia de la presencia y ubicación de estenosis de importancia hemodinámica. Además, la amplitud del contorno del volumen del pulso se aplana en presencia de PAD considerable. La ecografía dúplex se utiliza para obtener imágenes y detectar lesiones estenóticas en arterias originales del paciente y en injertos de derivación.

La prueba en banda sin fin permite que el médico valore de manera objetiva las limitaciones funcionales. La disminución de la ABI inmediatamente después del ejercicio proporciona apoyo adicional para el diagnóstico de PAD en pacientes con síntomas y datos de la exploración física dudosos.

La angiografía por resonancia magnética (MRA, *magnetic resonance angiography*), la angiografía por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la angiografía tradicional con catéter no deben utilizarse para la valoración rutinaria, no obstante que se realizan antes de una posible revascularización **(fig. 275-1)**. Cada prueba es útil para definir la anatomía y planificar los procedimientos de revascularización endovascular o quirúrgica.

Pronóstico La evolución de pacientes con PAD se ve influida sobre todo por la extensión de arteriopatía coronaria y cerebrovascular coexistentes. Casi 30-50% de los pacientes con PAD sintomática tiene evidencia de coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) con base en la presentación clínica y el electrocardiograma; más de 50% tiene CAD importante en una angiografía coronaria. Los pacientes con PAD tienen una tasa de mortalidad a cinco años de 15-25% y un incremento de dos a seis veces del riesgo de muerte por cardiopatía coronaria. Las tasas de mortalidad son más elevadas en aquellos individuos con PAD más grave. La medición del ABI es útil para detectar PAD y para la identificación de personas con riesgo de

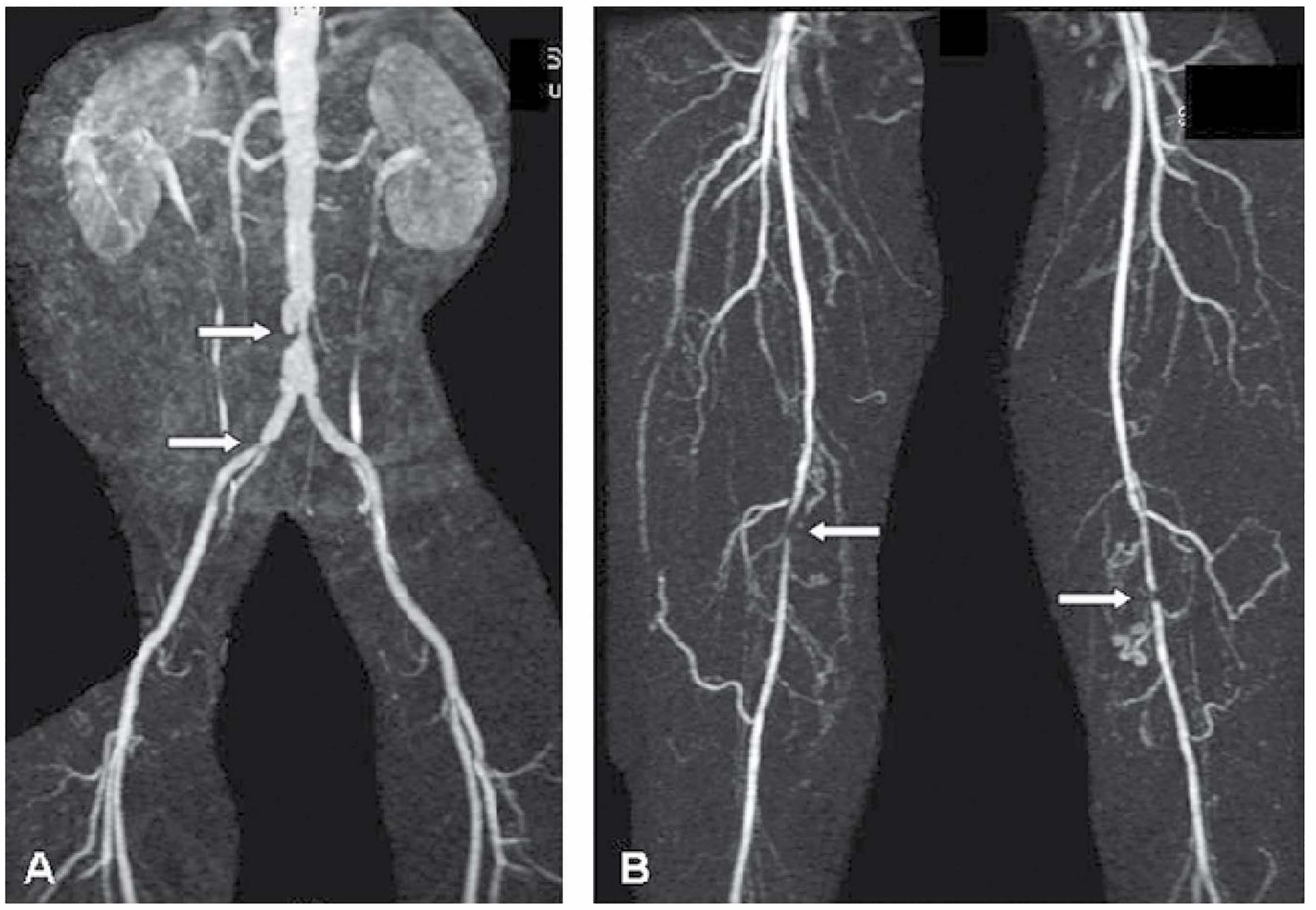


FIGURA 275-1 Angiografía por resonancia magnética de un paciente con claudicación intermitente, que muestra estenosis de la aorta abdominal distal y de la arteria iliaca común derecha (***A***) y estenosis de las arterias femorales superficiales derecha e izquierda (***B***). *(Cortesía del Dr. Edwin Gravereaux, con autorización.)*

eventos aterotrombóticos a futuro. La probabilidad de progresión sintomática de PAD es inferior a la posibilidad de fallecer por CAD. Casi 75 a 80% de los pacientes no diabéticos con claudicación leve a moderada permanece con síntomas estables. Es probable que ocurra deterioro en el resto, de los cuales cerca de 1-2% de los individuos del grupo finalmente desarrollará isquemia crítica de las extremidades cada año. Casi 25-30% de los pacientes con isquemia crítica de las extremidades será sometido a amputación en el lapso de un año. El pronóstico empeora en pacientes que siguen fumando o con diabetes mellitus.

TRATAMIENTO

Arteriopatía periférica

Los pacientes con PAD deben recibir tratamientos para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares asociados, como infarto de miocardio y muerte, y para mejorar los síntomas de las extremidades, evitar la progresión a isquemia crítica de las extremidades y conservar la viabilidad de las mismas. La modificación de los factores de riesgo y el tratamiento con antiagregantes plaquetarios debe iniciarse para mejorar los resultados cardiovasculares. Debe hacerse énfasis en la importancia de interrumpir el tabaquismo. El médico debe asumir una función importante en esta modificación del estilo de vida. La asesoría y la farmacoterapia adyuvante con parches de nicotina, bupropión o vareniclina incrementan las tasas de interrupción del tabaquismo y reducen las recidivas. Es importante controlar la tensión arterial en pacientes con hipertensión. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de la angiotensina pueden disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con PAD sintomática. Los bloqueadores β-adrenérgicos no empeoran la claudicación y podrían utilizarse en el tratamiento de la hipertensión, en especial en pacientes con CAD coexistente. Se recomienda el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas para reducir el riesgo de infarto de miocardio, apoplejía y muerte. Las guías *Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults* del 2013 de la ACC/AHA recomiendan tratamiento enérgico con estatinas en pacientes con trastornos ateroscleróticos, incluida la PAD. Los inhibidores plaquetarios, que incluyen ácido acetilsalicílico y clopidogrel, un antagonista de ADP, reducen el riesgo de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con aterosclerosis y se recomiendan en pacientes con PAD sintomática, lo que incluye aquellos con claudicación intermitente o isquemia crítica de las extremidades inferiores o bien, antecedente de revascularización de las extremidades inferiores. Los resultados con ticragrelor son similares a los del clopidogrel. Es incierta la ventaja del tratamiento con antiagregantes plaquetarios duales con ácido acetilsalicílico y clopidogrel sobre la administración sola de ácido acetilsalicílico para reducir la morbi-mortalidad cardiovasculares en pacientes con PAD. Cuando se agrega a otro antiagregante plaquetario, el vorapaxar, un antagonista del receptor 1 de la proteasa activada que inhibe la activación de las plaquetas mediada por trombina, reduce el riesgo de fenómenos cardiovasculares adversos en pacientes con aterosclerosis, incluida la PAD. También disminuye el riesgo de isquemia aguda de la extremidad y revascularización periférica; sin embargo, se acompaña de una tasa alta de hemorragia moderada. La anticoagulación con warfarina es tan eficaz como los antiagregantes plaquetarios para prevenir los eventos cardiovasculares adversos, pero causa más hemorragias mayores; por tanto, su administración no está indicada para mejorar los resultados en pacientes con PAD crónica. La combinación de una dosis baja de rivaroxabán, un inhibidor oral del factor Xa, y ácido acetilsalicílico, mejora los resultados cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis confirmada, incluida la PAD, aunque se relaciona con mayor riesgo de hemorragia.

Los tratamientos de la claudicación intermitente y la isquemia crítica de las extremidades incluyen medidas de sostén, fármacos, entrenamiento físico, intervenciones endovasculares y cirugía. Las medidas de sostén incluyen atención meticulosa de los pies, que deben mantenerse limpios y protegidos contra la sequedad excesiva con el empleo de cremas humectantes. Se recomienda el uso de calzado bien ajustado y protector para reducir los traumatismos. Se evita el uso de medias elásticas, porque reducen el flujo sanguíneo a la piel. En pacientes con isquemia crítica de las extremidades, la elevación de la cabecera de la cama junto con un dosel sobre los pies puede mejorar la presión de perfusión y disminuir parte del dolor en reposo.

Se debe alentar a los pacientes con claudicación para que realicen ejercicio de manera regular y progresiva a niveles más intensos. Un programa de ejercicio supervisado, con sesiones de 30-45 min, tres a cinco veces por semana durante al menos 12 semanas prolonga la distancia de caminata. El efecto beneficioso de un programa de ejercicio supervisado sobre el desempeño de la marcha en pacientes con claudicación a menudo es similar o mayor al observado después de procedimientos de revascularización. Los programas de ejercicio estructurados en casa y en la comunidad también son efectivos. El tratamiento farmacológico de la PAD no ha tenido tanto éxito como el tratamiento médico de la CAD **(cap. 267)**. En particular, los vasodilatadores como grupo farmacológico no han demostrado ser beneficiosos. Durante el ejercicio ocurre vasodilatación periférica en sitios distales a las estenosis arteriales significativas. Como resultado, disminuye la presión de perfusión, a menudo a cifras inferiores a las generadas en los tejidos intersticiales por el músculo durante el esfuerzo. Los fármacos como los bloqueadores α-adrenérgicos, antagonistas de los conductos del calcio y otros vasodilatadores no han mostrado ser eficaces en pacientes con PAD.

El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa con propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias, incrementa la distancia de claudicación en 40-60% y mejora las mediciones de calidad de vida. Se desconoce el mecanismo de acción que explica sus efectos beneficiosos. La pentoxifilina, un derivado sustituido de las xantinas, incrementa el flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación y mejora la oxigenación de los tejidos. En varios estudios clínicos con grupo testigo y placebo se observó que la pentoxifilina incrementa de forma moderada la duración del ejercicio, pero su eficacia no se ha demostrado en otros estudios clínicos. Las estatinas parecían prometedoras para el tratamiento de la claudicación intermitente en los estudios clínicos iniciales, pero se necesitan más estudios para confirmar la eficacia de esta clase farmacológica.

No existe un tratamiento médico definido para la isquemia crítica de las extremidades. Las prostaglandinas vasodilatadoras no son efectivas para aliviar síntomas ni para evitar la pérdida de una extremidad. El entusiasmo por el tratamiento con factores de crecimiento angiógeno disminuyó cuando los estudios clínicos de transferencia génica intramuscular de DNA que codifica el factor de crecimiento del endotelio vascular, el factor de crecimiento de los fibroblastos, el factor de crecimiento de los hepatocitos o el factor 1α inducible por hipoxia no mostraron mejoría de los síntomas ni buenos resultados en pacientes con claudicación intermitente o isquemia crítica de las extremidades. La mayoría de los estudios clínicos de células progenitoras vasculares derivadas de la médula ósea para promover la angiogénesis y conservar la viabilidad de la extremidad en pacientes con isquemia crítica de la extremidad no han demostrado un beneficio, aunque un metaanálisis de estos estudios sugirió una reducción modesta en el riesgo de amputación. Esto se mantiene como un área activa de investigación preclínica y clínica.

REVASCULARIZACIÓN

Los procedimientos de revascularización, incluidas las intervenciones quirúrgicas y con catéter, están indicados para pacientes con síntomas incapacitantes, progresivos o graves de claudicación intermitente pese al tratamiento médico para mejorar la distancia de marcha y la capacidad funcional. También están indicados en pacientes con isquemia crítica de las extremidades para aliviar el dolor y evitar la pérdida de extremidades. La MRA, la CTA o la angiografía tradicional debe realizarse para valorar la anatomía vascular en pacientes en quienes se considera la revascularización. Las intervenciones endovasculares incluyen angiografía transluminal percutánea con globo (PTA, *percutaneous transluminal balloon angioplasty*) (incluidos globos farmacoactivos), colocación de endoprótesis (incluidas endoprótesis farmacoactivas), injertos endovasculares y aterectomía **(cap. 270)**. Cuando la intervención endovascular se realiza junto con un programa de ejercicio supervisado, la distancia de marcha mejora más que con el entrenamiento físico solo.

La PTA y colocación de endoprótesis en las arterias iliacas se asocian con tasas más elevadas de éxito que la PTA y la colocación de endoprótesis en las arterias femoral y poplítea. Casi 90-95% de las PTA en las arterias iliacas suelen tener éxito al inicio y la tasa de permeabilidad a tres años es >75%. Las tasas de permeabilidad pueden ser más elevadas si se coloca una endoprótesis en la arteria iliaca. Las tasas iniciales de éxito para la PTA y para la colocación de endoprótesis femoropoplítea son cercanas a 90% con tasas de permeabilidad a tres años de 60%. Los resultados posteriores a la colocación de endoprótesis en lesiones femoropoplíteas largas (>5-10 cm) suelen ser mejores que después de PTA. Varios estudios clínicos encontraron menores tasas de estenosis recidivante con globos farmacoactivos que con PTA, y con endoprótesis farmacoactivas que con endoprótesis sin revestimiento. La tasa de permeabilidad se afecta por la gravedad y la longitud de las estenosis previas al tratamiento; el pronóstico de las lesiones oclusivas es peor que el de lesiones estenóticas sin oclusión. Las intervenciones endovasculares de las arterias infrapoplítea, tibial y peronea, a menudo junto con tratamiento de lesiones más proximales, pueden usarse para tratar la isquemia crítica de extremidades y evitar la pérdida de las mismas.

Se encuentran disponibles varios procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de pacientes con arteriopatía aortoiliaca y femoropoplítea. El procedimiento quirúrgico de elección depende de la ubicación y extensión de la obstrucción y del estado médico general del paciente. Los procedimientos quirúrgicos para la enfermedad aortoiliaca incluyen derivación aortobifemoral, derivación axilofemoral, derivación femorofemoral y endarterectomía aortoiliaca. El procedimiento utilizado más a menudo es la derivación aortobifemoral con injertos de dacrón tejido. La permeabilidad inmediata del injerto se acerca a 99% y las tasas de permeabilidad del injerto a cinco y 10 años en los supervivientes son >90 y 80%, de forma respectiva. Las complicaciones quirúrgicas incluyen infarto de miocardio, apoplejía, infección del injerto, embolización periférica y disfunción sexual por la interrupción de los nervios del sistema autónomo en la pelvis. La tasa de mortalidad quirúrgica varía de 1-3% sobre todo por cardiopatía isquémica.

El tratamiento quirúrgico para la arteriopatía femoropoplítea incluye un injerto de derivación de vena safena autógena invertida *in situ*, la colocación de injertos de politetrafluoroetileno (PTFE, *polytetrafluoroethylene*) o de otros materiales sintéticos y la tromboendarterectomía. La tasa de mortalidad quirúrgica varía de 1-3%. La tasa de permeabilidad a largo plazo depende del tipo de injerto utilizado, de la ubicación de la anastomosis distal y la permeabilidad de los vasos distales al punto de la anastomosis. La tasa de permeabilidad de los injertos de derivación femoropoplítea con vena safena es de casi 90% a un año y de 70-80% a cinco años. La tasa de permeabilidad a cinco años de los injertos de derivación infrapoplítea con vena safena se encuentran en 60-70%. En cambio, las tasas de permeabilidad a cinco años de los injertos infrapoplíteas con PTFE son <30%.

La valoración del riesgo cardiaco preoperatorio puede identificar individuos que están especialmente propensos para experimentar los eventos cardiacos adversos durante el periodo perioperatorio. Los pacientes con angina, antecedente de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, diabetes o insuficiencia renal se encuentran entre los individuos con mayor riesgo. Las pruebas de esfuerzo con ejercicio en banda sin fin (si es factible), las imágenes de perfusión miocárdica con radionúclidos o la ecocardiografía permiten la estratificación adicional del riesgo en estos pacientes, sobre todo de aquellos con capacidad funcional deficiente o desconocida **(cap. 270)**. Los pacientes con resultados anormales en las pruebas requieren supervisión estrecha y tratamiento auxiliar con fármacos antiisquémicos. La angiografía coronaria y la revascularización de las arterias coronarias, en comparación con el tratamiento médico óptimo, no mejoran los resultados en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía vascular periférica, pero debe considerarse el cateterismo cardiaco en pacientes con angina inestable y angina resistente al tratamiento médico, así como en todos aquellos con sospecha de CAD de la coronaria izquierda principal o de enfermedad de tres vasos.

DISPLASIA FIBROMUSCULAR

Es un trastorno hiperplásico que afecta a las arterias de tamaño pequeño y mediano. Predomina en mujeres y por lo general afecta las arterias renal y carotídea, pero también puede afectar vasos de las extremidades como las arterias iliaca y subclavia. La clasificación histológica incluye fibroplasia de la íntima (también clasificada como focal), displasia de la media (multifocal) e hiperplasia de la adventicia. La displasia medial se subdivide en fibroplasia medial, fibroplasia perimedial e hiperplasia de la media. La fibroplasia medial es el tipo más común y se caracteriza por áreas alternantes de capa media adelgazada y crestas fibromusculares. Por lo general, se conserva la lámina elástica interna. Las arterias iliacas son las arterias de las extremidades que probablemente se afectarán más por la displasia fibromuscular. Se identifica en el estudio angiográfico por el aspecto de "collar de cuentas", causado por el engrosamiento de las crestas fibromusculares contiguas a porciones delgadas, menos afectadas de la pared arterial, lo cual es típico de la fibroplasia medial, o menos a menudo, como estenosis tubular focal, que es más típica de la fibroplasia de la íntima. Si los vasos de la extremidad están afectados, las manifestaciones clínicas son similares a las de la aterosclerosis, lo que incluye claudicación y dolor en reposo. La PTA y la reconstrucción quirúrgica han sido beneficiosas en pacientes con síntomas debilitantes o con extremidades en riesgo.

TROMBOANGITIS OBLITERANTE

También conocida como enfermedad de Buerger es un trastorno vascular inflamatorio oclusivo que afecta las arterias y venas de pequeño y mediano calibres en las partes distales de las extremidades superiores e inferiores. Los vasos cerebrales, viscerales y coronarios rara vez se afectan. Este trastorno se desarrolla más a menudo en varones <40 años de edad. La prevalencia es más elevada en asiáticos y en individuos con ancestros en Europa oriental. Aunque no se conoce la causa de la tromboangitis obliterante, existe una relación definida entre ésta y el tabaquismo.

En etapas iniciales, los leucocitos polimorfonucleares infiltran las paredes de las arterias y venas de pequeño y mediano calibres. Se conserva la lámina elástica interna y se desarrolla un trombo inflamatorio, celular en

la luz vascular. Conforme progresa la enfermedad, células mononucleares, fibroblastos y células gigantes sustituyen a los neutrófilos. Las etapas avanzadas se caracterizan por fibrosis perivascular, trombo organizado y recanalización.

Las características clínicas de la tromboangitis obliterante a menudo incluyen la tríada de claudicación de la extremidad afectada, fenómeno de Raynaud y tromboflebitis migratoria de las venas superficiales. Por lo general, la claudicación se confina a las pantorrillas y pies o antebrazos y a las manos, porque el trastorno afecta sobre todo los vasos distales. En presencia de isquemia grave de los dedos, pueden desarrollarse cambios tróficos de las uñas, ulceraciones dolorosas y gangrena en la punta de los dedos de manos o pies. La exploración física muestra pulsos humerales y poplíteos normales, pero disminución o ausencia de los pulsos radial, cubital o tibial. La MRA, la CTA y la arteriografía convencional son útiles para confirmar el diagnóstico. Son características las lesiones segmentarias lisas, con reducción gradual de la luz en los vasos distales, al igual que los vasos colaterales en los sitios de oclusión vascular. La enfermedad aterosclerótica proximal suele estar ausente. El diagnóstico puede confirmarse por biopsia por escisión y estudio histopatológico de un vaso afectado.

No existe tratamiento específico excepto la interrupción del tabaquismo. El pronóstico es peor en individuos que continúan fumando, pero los resultados son desalentadores incluso en aquellos que han dejado de fumar. La derivación arterial de los grandes vasos puede utilizarse en casos selectos, así como el desbridamiento local, dependiendo de los síntomas y de la gravedad de la isquemia. Los antibióticos pueden ser de utilidad; los anticoagulantes y glucocorticoides no son útiles. Si estas medidas fallan, podría ser necesaria la amputación.

VASCULITIS

Otras vasculitis pueden afectar las arterias que irrigan las extremidades superiores e inferiores. **En el capítulo 356 se revisa la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes (temporal).**

ISQUEMIA AGUDA DE LAS EXTREMIDADES

La isquemia aguda de las extremidades se produce cuando sobreviene oclusión arterial con interrupción súbita del flujo sanguíneo a una extremidad. La gravedad de la isquemia y la viabilidad de la extremidad dependen de la ubicación y extensión de la oclusión y de la presencia y desarrollo subsiguiente de vasos sanguíneos colaterales. Las causas principales de oclusión arterial aguda incluyen embolia, formación *in situ* de trombos, disección arterial y traumatismos.

Las fuentes más comunes de embolia arterial son el corazón, la aorta y las grandes arterias. Las cardiopatías que causan tromboembolia incluyen fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio, aneurismas ventriculares, miocardiopatía, endocarditis infecciosa y marántica, trombos relacionados con válvulas cardiacas protésicas y mixoma auricular. La embolia a los vasos distales puede originarse de sitios proximales de aterosclerosis o de aneurismas de la aorta y grandes vasos. Con menor frecuencia, sobreviene oclusión arterial paradójica por un trombo venoso que alcanzó la circulación sistémica a través del agujero oval permeable o de otro defecto en el tabique. Los émbolos arteriales tienden a alojarse en las bifurcaciones, porque el calibre de los vasos sanguíneos disminuye en tales sitios; en las extremidades inferiores, los émbolos se alojan más a menudo en la arteria femoral, seguido de la arteria iliaca, aorta y arterias poplítea y tibioperonea.

La trombosis arterial aguda *in situ* se presenta más a menudo en vasos ateroscleróticos en el sitio de la placa aterosclerótica o aneurismas y en los injertos de derivación arterial. Los traumatismos a una arteria pueden alterar la continuidad del flujo sanguíneo y causar isquemia aguda de las extremidades a través de la formación de un trombo arterial agudo o bien, por rotura de la integridad arterial con extravasación de sangre. La oclusión arterial puede complicar las punciones arteriales y la colocación de catéteres; también puede ser consecuencia de disección arterial si el colgajo de la íntima obstruye la arteria. Causas menos comunes incluyen el síndrome de compresión del estrecho torácico superior, que causa oclusión de la arteria subclavia, y el atrapamiento de la arteria poplítea por la colocación anómala de la cabeza medial de los músculos gemelos. La policitemia y el estado de hipercoagulabilidad **(caps. 99 y 112)** también se asocian con trombosis arterial aguda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de oclusión arterial aguda dependen de la ubicación, duración y gravedad de la obstrucción. A menudo, en la extremidad afectada ocurre dolor intenso, parestesias, adormecimiento y frialdad en el lapso de 1 h. Puede ocurrir parálisis con la isquemia grave y persistente. Los datos de la exploración física incluyen pérdida de los pulsos distales al sitio de la oclusión, cianosis o palidez, piel marmórea, disminución de la temperatura cutánea, rigidez muscular, pérdida de la sensibilidad, debilidad o ausencia de los reflejos tendinosos profundos. Si ocurre oclusión arterial aguda en presencia de circulación colateral adecuada, como sucede cuando hay oclusión aguda del injerto, los síntomas y las manifestaciones de la exploración pueden ser menos graves. En esta situación, el paciente refiere disminución súbita de la distancia que puede caminar antes de que ocurra la claudicación o de la aparición de dolor y parestesias leves. La palidez y disminución de la temperatura son evidentes, pero por lo general se conservan la sensibilidad y las funciones motoras. La valoración clínica incluye examen Doppler del flujo sanguíneo periférico. El diagnóstico de isquemia aguda de las extremidades suele ser aparente desde la presentación clínica. En la mayoría de las circunstancias se utilizan MRA, CTA o arteriografía con catéter para confirmar el diagnóstico y demostrar la ubicación y extensión de la oclusión arterial.

TRATAMIENTO

Isquemia aguda de las extremidades

Una vez que se confirma el diagnóstico, el paciente debe ser anticoagulado con heparina intravenosa para evitar la propagación del coágulo y embolia recurrente. En casos de isquemia grave de inicio reciente, en particular cuando se pone en riesgo la viabilidad de las extremidades, está indicada la intervención inmediata para asegurar la reperfusión. Para restablecer el flujo sanguíneo a la extremidad con isquemia deben realizarse con rapidez trombólisis/trombectomía con catéter, tromboembolectomía quirúrgica y procedimientos de derivación arterial, en particular cuando ocurre oclusión de un vaso sanguíneo proximal de grueso calibre.

El tratamiento trombolítico intraarterial con activador del plasminógeno hístico recombinante, reteplasa o tenecteplasa, es más eficaz cuando la oclusión arterial aguda es reciente (<2 semanas) y es causada por un trombo en un vaso aterosclerótico, injerto de derivación arterial o endoprótesis obstruida. El tratamiento trombolítico también está indicado cuando el estado general del paciente contraindica la intervención quirúrgica o cuando ocurre oclusión de los vasos distales de pequeño calibre, con lo que se evita el acceso quirúrgico. Es necesaria la observación meticulosa en busca de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento trombolítico intraarterial. Otro método endovascular para la eliminación del trombo es la trombectomía mecánica percutánea con dispositivos que emplean fuerzas hemodinámicas o canastillas rotatorias para fragmentar y eliminar el coágulo. Estos tratamientos pueden utilizarse solos, pero se suelen usar en combinación con trombólisis farmacológica. La revascularización quirúrgica se prefiere cuando debe ocurrir el restablecimiento del flujo sanguíneo en <24 h para evitar la pérdida de la extremidad o cuando hay síntomas de oclusión por más de dos semanas. La amputación se realiza cuando la extremidad no es viable, lo que se identifica por pérdida de la sensibilidad, parálisis y ausencia de flujo sanguíneo detectado con Doppler tanto en arterias como en venas.

La anticoagulación prolongada está indicada cuando la isquemia aguda de la extremidad se debe a tromboembolia cardiaca. La embolia por endocarditis infecciosa, por la presencia de válvulas cardiacas protésicas o mixoma auricular a menudo requiere intervención quirúrgica para eliminar la causa.

ATEROEMBOLIA

La ateroembolia es otra causa de isquemia de las extremidades. En tal circunstancia, múltiples depósitos pequeños de fibrina, plaquetas y restos de colesterol producen embolia a partir de lesiones ateroscleróticas proximales o aneurismas. Los ateromas aórticos grandes con protrusión son una fuente de émbolos que pueden ocasionar isquemia de las extremidades, apoplejía e insuficiencia renal. Puede ocurrir ateroembolia después de procedimientos intraarteriales. Como la ateroembolia de las extremidades tiende a alojarse en los vasos de pequeño calibre de los músculos y piel, y podría no causar oclusión de vasos grandes, por lo general pueden palparse los pulsos distales. Los pacientes refieren dolor agudo y sensibilidad a la palpación en el sitio de la embolia. La oclusión vascular digital puede ocasionar isquemia y síndrome de "dedo del pie violáceo"; pueden desarrollarse necrosis y gangrena de los dedos **(fig. 275-2)**. En los sitios de embolia se observan áreas localizadas de dolor a la palpación, palidez y livedo

FIGURA 275-2 Ateroembolia que causa coloración cianótica y necrosis inminente de los dedos de los pies ("síndrome del dedo del pie violáceo".)

reticular (véase adelante). Las biopsias de piel o músculo pueden demostrar cristales de colesterol.

La isquemia por ateroembolia es notablemente difícil de tratar. A veces son necesarios los cuidados locales del pie y la amputación como tratamiento de las áreas necróticas. Los analgésicos están indicados para aliviar el dolor. Por lo general ni la revascularización quirúrgica ni el tratamiento trombolítico son útiles debido a la multiplicidad, composición y ubicación distal de los émbolos. El tratamiento con antiagregantes plaquetarios y estatinas mejora el resultado cardiovascular en pacientes con aterosclerosis, pero no está confirmado si alguna de estas clases de fármacos evita la ateroembolia recidivante. Tampoco se sabe si el tratamiento anticoagulante es efectivo. Tal vez se necesite intervención quirúrgica para eliminar el vaso aterosclerótico o el aneurisma que causa la ateroembolia recurrente o para evitar el paso a través de los mismos.

SÍNDROME DE COMPRESIÓN DEL ESTRECHO TORÁCICO SUPERIOR

Éste es un complejo sintomático ocasionado por la compresión del haz neurovascular (arteria, vena o nervios) en el estrecho torácico superior conforme su trayecto cruza el cuello y el hombro. Las costillas cervicales, las anomalías del músculo escaleno anterior, la proximidad de la clavícula a la primera costilla o la inserción anómala del músculo pectoral menor puede comprimir la arteria subclavia, la vena subclavia y el plexo braquial conforme dichas estructuras pasan del tórax al brazo. Con base en las estructuras afectadas, el síndrome de compresión del estrecho torácico superior se divide en las variantes arterial, venosa y neurógena. Los pacientes con compresión neurógena del estrecho torácico superior pueden desarrollar dolor, debilidad y parestesias en el brazo y en el hombro. Los pacientes con compresión arterial pueden experimentar claudicación, fenómeno de Raynaud e incluso gangrena y pérdida hística isquémica. La compresión venosa puede causar trombosis de las venas axilar y subclavia; esto a menudo se asocia al esfuerzo y se conoce como *síndrome de Paget-Schroetter*.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Síndrome de compresión del estrecho torácico superior

El estudio de un paciente con síndrome de compresión del estrecho torácico superior de tipo arterial a menudo es normal a menos que se realicen maniobras de provocación. En ocasiones, hay disminución o ausencia de los pulsos distales y puede ser evidente la isquemia y cianosis de los dedos.

Varias maniobras que apoyan el diagnóstico de síndrome de compresión del estrecho torácico superior de tipo arterial, pueden utilizarse para precipitar los síntomas, para causar un soplo de la arteria subclavia y para disminuir los pulsos de las extremidades superiores. Tales maniobras incluyen las pruebas de abducción y rotación externa, en la cual el brazo afectado se coloca en abducción a 90° y se realiza rotación externa del hombro; la maniobra del escaleno (extensión del cuello y rotación de la cabeza hacia el lado de los síntomas); la maniobra costoclavicular (rotación posterior de los hombros), y la maniobra de hiperabducción (elevación de los brazos a 180°). La radiografía de tórax muestra la presencia de costillas cervicales. La ecografía dúplex, MRA y angiografía con medio de contraste pueden realizarse durante las maniobras de provocación para demostrar la compresión de la arteria subclavia en el estrecho torácico superior. Las pruebas neurofisiológicas, como electromiografía, estudios de conducción nerviosa y potenciales evocados somatosensitivos pueden ser anormales si hay afección del plexo braquial, pero el diagnóstico de síndrome del estrecho torácico superior de tipo neurógeno no se descarta necesariamente si estas pruebas son normales a causa de su baja sensibilidad.

La mayoría de los pacientes se trata con medidas convencionales. Se recomienda que eviten colocarse en las posiciones que causan los síntomas. Muchos pacientes se benefician con ejercicios de la cintura escapular. En ocasiones son necesarios procedimientos quirúrgicos como la ablación de la primera costilla y la resección del músculo escaleno anterior para el alivio de los síntomas o para el tratamiento de la isquemia.

ATRAPAMIENTO DE LA ARTERIA POPLÍTEA

Por lo general, afecta a varones y mujeres deportistas jóvenes cuando el músculo gemelo o poplíteo comprime la arteria poplítea y causa claudicación intermitente. Pueden ocurrir trombosis, embolia o aneurisma de la arteria poplítea. El examen de los pulsos puede ser normal a menos que se realicen las maniobras de provocación, como la dorsiflexión del tobillo y la flexión plantar. El diagnóstico se confirma por ecografía dúplex, CTA, MRA o angiografía convencional. El tratamiento incluye liberación quirúrgica de la arteria poplítea o reconstrucción vascular.

ANEURISMA DE LA ARTERIA POPLÍTEA

Son los aneurismas más comunes en arterias periféricas. Casi 50% de los casos son bilaterales. Los pacientes con aneurismas de la arteria poplítea a menudo tienen aneurismas de otras arterias, en especial de la aorta. La presentación clínica más común es la isquemia de las extremidades secundaria a trombosis o embolia. La rotura ocurre menos a menudo. Otras complicaciones incluyen compresión de la vena poplítea o del nervio peroneo adyacentes. Los aneurismas de la arteria poplítea pueden detectarse por palpación y confirmarse por ecografía dúplex. La reparación está indicada en aneurismas sintomáticos o cuando el diámetro es >2-3 cm a causa del riesgo de trombosis, embolia o rotura.

FÍSTULA ARTERIOVENOSA

La comunicación anómala entre arteria y vena, que evita el paso a través del lecho capilar, puede ser congénita o adquirida. Las fístulas arteriovenosas congénitas son resultado de vasos embrionarios persistentes que no se diferencian en arterias y venas; pueden estar relacionadas con marcas de nacimiento, ubicarse en casi todos los órganos corporales y con frecuencia ocurren en extremidades. Las fístulas arteriovenosas adquiridas se crean para proporcionar acceso vascular para hemodiálisis o bien, ocurren como consecuencia de lesiones penetrantes como herida por proyectil de arma de fuego o por instrumento punzocortante o como complicación de cateterismo arterial o disección quirúrgica. Una causa poco común de fístula arteriovenosa es la rotura de un aneurisma arterial en una vena.

Las características clínicas dependen de la ubicación y tamaño de la fístula. Con frecuencia se palpa una tumoración pulsátil y se encuentra un frémito y soplo a lo largo de la sístole y diástole sobre la fístula. Con las fístulas de larga duración pueden hacerse aparentes las manifestaciones clínicas de insuficiencia venosa crónica, lo que incluye edema periférico, venas varicosas grandes y tortuosas y pigmentación de estasis a causa de las elevadas presiones venosas. Pueden observarse signos de isquemia en las porciones distales de la extremidad. La temperatura cutánea es más elevada sobre la fístula arteriovenosa. Las fístulas arteriovenosas grandes pueden ocasionar un incremento del gasto cardiaco con cardiomegalia subsiguiente e insuficiencia cardiaca de alto gasto (cap. 252).

El diagnóstico a menudo es evidente en la exploración física. La compresión de una fístula arteriovenosa grande puede causar una disminución refleja de la frecuencia cardiaca (signo de Nicoladoni-Branham). La ecografía dúplex puede detectar una fístula arteriovenosa, en especial aquellas que afectan la arteria y vena femorales en el sitio de acceso del catéter. La CTA y la angiografía convencional confirman el diagnóstico y son de utilidad para demostrar el tamaño y el sitio de la fístula.

El tratamiento puede incluir cirugía, radioterapia o embolización. Las fístulas arteriovenosas congénitas a menudo son difíciles de tratar porque las comunicaciones suelen ser numerosas y extensas; pueden desarrollarse con frecuencia nuevas comunicaciones después de la ligadura de las más evidentes. Muchas de estas lesiones se tratan mejor de manera conservadora utilizando medias elásticas de sostén a fin de reducir las consecuencias de la hipertensión venosa. En ocasiones se emplea la embolización con material autólogo, como grasa o músculo, o bien, fármacos hemostáticos como esponjas de gelatina o esferas de silicio para obliterar la fístula. Las fístulas arteriovenosas adquiridas suelen ser susceptibles de tratamiento quirúrgico que incluye la división o ablación de la fístula. En ocasiones es necesario el empleo de injertos autógenos o sintéticos para restablecer la continuidad de arteria y vena.

FENÓMENO DE RAYNAUD

Se caracteriza por isquemia digital episódica, manifestada clínicamente por desarrollo secuencial de palidez, cianosis y rubor de los dedos de manos o pies después de la exposición al frío y el subsiguiente recalentamiento. La tensión emocional puede precipitar el fenómeno de Raynaud. Los cambios de coloración suelen estar bien delimitados y se confinan a los dedos de manos o pies. Por lo regular, uno o más dedos tendrán aspecto blanquecino cuando el paciente se expone a un entorno frío o toca un objeto frío **(fig. 275-3*A*)**. La palidez representa la fase isquémica del fenómeno y es consecuencia del vasoespasmo de las arterias de los dedos. Durante la fase isquémica ocurre dilatación de vénulas y capilares, además de producirse cianosis por la presencia de sangre desoxigenada en tales vasos. La sensación de frío o parestesias de los dedos a menudo acompaña a las fases de palidez y cianosis.

Con el recalentamiento, desaparece el vasoespasmo digital y se incrementa notablemente el flujo sanguíneo a las arteriolas y capilares dilatados. Esta "hiperemia reactiva" ocasiona el color rojo brillante a los dedos. Además del rubor y del calentamiento, los pacientes experimentan dolor punzante durante la fase de hiperemia. Aunque la respuesta trifásica de color es típica del fenómeno de Raynaud, algunos pacientes pueden desarrollar sólo palidez y cianosis; otros, sólo cianosis.

CUADRO 275-1 Clasificación del fenómeno de Raynaud

Fenómeno de Raynaud primario o idiopático

Fenómeno de Raynaud secundario

- Colagenopatías vasculares: esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis, colagenopatías mixtas, síndrome de Sjögren
- Arteriopatías oclusivas: aterosclerosis de las extremidades, tromboangitis obliterante, oclusión arterial aguda, síndrome del estrecho torácico superior
- Hipertensión pulmonar
- Trastornos neurológicos: enfermedad de discos intervertebrales, siringomielia, tumores de la médula espinal, apoplejía, poliomielitis, síndrome del túnel del carpo, síndrome de dolor regional complejo
- Discrasias sanguíneas: aglutininas en frío, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, trastornos mieloproliferativos, linfoma linfoplasmocítico
- Traumatismos: lesiones por vibración, síndrome del martillo neumático, choque eléctrico, lesiones por frío, escribir a máquina, tocar el piano
- Fármacos y toxinas: derivados de la ergotamina, metisergida, antagonistas de los receptores β-adrenérgicos, bleomicina, vinblastina, cisplatino, gemcitabina, cloruro de vinilo

FIGURA 275-3 Enfermedades vasculares relacionadas con la temperatura: *A.* Fenómeno de Raynaud; ***B.*** Acrocianosis; ***C.*** Livedo reticular; ***D.*** Sabañón; ***E.*** Eritromelalgia, y ***F.*** Lesión por congelamiento.

El fenómeno de Raynaud se divide en términos generales en dos categorías: idiopática, lo que se conoce como fenómeno de Raynaud primario y el fenómeno de Raynaud secundario, que se acompaña con otros estados patológicos o causas conocidas de vasoespasmo **(cuadro 275-1)**.

Fenómeno de Raynaud primario Este término se aplica cuando se han descartado las causas secundarias del fenómeno de Raynaud. De los pacientes con dicho trastorno, >50% tienen la forma primaria. Las mujeres se afectan casi cinco veces más que los varones y la edad de presentación suele encontrarse entre los 20 y 40 años de edad. Los dedos de las manos se afectan más a menudo que los dedos de los pies. Los episodios iniciales pueden afectar sólo uno o dos dedos al nivel de las puntas, pero los ataques subsiguientes pueden afectar la totalidad del dedo e incluir todos los dedos de las manos. Los dedos de los pies se afectan en 40% de los pacientes. Aunque el vasoespasmo de los dedos de los pies suele ocurrir en pacientes con síntomas en las manos, también pueden aparecer de forma aislada. Rara vez se afectan los pabellones auriculares, la punta de la nariz, la lengua, el pezón o el pene. El fenómeno de Raynaud ocurre a menudo en pacientes que tienen migraña o variantes de angina. Estas asociaciones sugieren que puede haber una causa predisponente común para el vasoespasmo.

Los resultados de la exploración física a menudo son por completo normales; los pulsos radial, cubital y pedio son normales. Los dedos de las manos y pies pueden encontrarse fríos entre los ataques y haber sudoración excesiva. La capilaroscopia del lecho ungueal revela capilares superficiales normales, que se ven como horquillas espaciadas a intervalos regulares. El engrosamiento y endurecimiento del tejido subcutáneo de los dedos (*esclerodactilia*) se desarrolla en 10% de los pacientes. No está indicada la angiografía de los dedos con fines diagnósticos.

En general, los pacientes con enfermedad primaria de Raynaud tienen manifestaciones clínicas leves; <1% de estos pacientes perdieron parte de un dedo. Ya confirmado el diagnóstico, la enfermedad mejora de modo espontáneo en casi 15% de los pacientes y progresa en cerca del 30%.

Causas secundarias del fenómeno de Raynaud Este trastorno ocurre en 80-90% de los pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) y es el síntoma de presentación en 30% de los casos **(cap. 353)**. Puede ser el único síntoma de esclerodermia por varios años. Las anomalías de los vasos digitales pueden contribuir al desarrollo de fenómeno de Raynaud en este trastorno. Pueden desarrollarse úlceras isquémicas en la punta de los dedos y progresar a gangrena y autoamputación. Casi 20% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) tiene fenómeno de Raynaud **(cap. 349)**. En ocasiones se desarrolla isquemia persistente de los dedos que puede ocasionar úlceras o gangrena. En los casos más graves hay oclusión de vasos de pequeño calibre por una endarteritis proliferativa. Ocurre fenómeno de Raynaud en casi 30% de los pacientes con dermatomiositis o polimiositis **(cap. 358)**. A menudo se desarrolla en pacientes con artritis reumatoide y puede relacionarse con la proliferación de la íntima que ocurre en las arterias de los dedos.

La aterosclerosis de las extremidades es una causa común de fenómeno de Raynaud en varones >50 años de edad. La tromboangitis obliterante es una causa poco común de dicho fenómeno, pero debe considerarse en varones jóvenes, en particular fumadores. El desarrollo de palidez inducida por el frío en estos trastornos puede limitarse a uno o dos dedos de la extremidad afectada. En ocasiones el fenómeno de Raynaud puede producirse después de oclusión aguda de arterias de tamaño grande y mediano por un trombo o émbolo. La embolización de restos ateroembólicos puede causar isquemia digital. Esto último a menudo afecta uno o dos dedos y no debe confundirse con fenómeno de Raynaud. En pacientes con síndrome de compresión del estrecho torácico superior, el fenómeno de Raynaud puede ser resultado de disminución de la presión intravascular, estimulación de fibras simpáticas del plexo braquial o una combinación de ambos. El fenómeno de Raynaud ocurre en pacientes con hipertensión pulmonar primaria **(cap. 277)**; esto es más que coincidente y puede reflejar una anomalía neurohumoral que afecta a las circulaciones pulmonar y de los dedos.

Diversas discrasias sanguíneas pueden asociarse con fenómeno de Raynaud. La precipitación de proteínas plasmáticas inducida por el frío, la hiperviscosidad y la agregación de eritrocitos y plaquetas puede ocurrir en pacientes con aglutininas en frío, crioglobulinemia o criofibrinogenemia. Los síndromes de hiperviscosidad que acompañan a los trastornos mieloproliferativos y el linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström) deben considerarse en la valoración inicial de pacientes con fenómeno de Raynaud.

Este fenómeno ocurre a menudo en pacientes cuyas actividades laborales requieren el uso de herramientas de mano que vibran, como sierras eléctricas o martillos neumáticos. La frecuencia de fenómeno de Raynaud también parece incrementarse en pianistas y operadores de teclados. Las lesiones por choque eléctrico hacia las manos o las lesiones por congelamiento pueden ocasionar desarrollo tardío de fenómeno de Raynaud.

Se han implicado varios fármacos como causa del fenómeno de Raynaud. Éstos incluyen derivados de la ergotamina, metisergida, antagonistas de los receptores β-adrenérgicos y quimioterapéuticos como bleomicina, vinblastina, cisplatino y gemcitabina.

TRATAMIENTO
Fenómeno de Raynaud

La mayoría de los pacientes con fenómeno de Raynaud experimenta episodios leves y poco frecuentes; se debe tranquilizar al paciente e informarle que utilice ropa de abrigo y evite la exposición innecesaria al frío. Además del uso de guantes, los pacientes deben proteger el tronco, cabeza y pies con ropa de abrigo para evitar la vasoconstricción refleja inducida por el frío. Está contraindicado el consumo de tabaco.

El tratamiento farmacológico se reserva para casos graves. Los antagonistas de los conductos del calcio del grupo de las dihidropiridinas, como nifedipino, isradipino, felodipino y amlodipino disminuyen la frecuencia y gravedad del fenómeno de Raynaud. El diltiazem puede considerarse, pero es menos eficaz. Los antagonistas posinápticos de los receptores α_1-adrenérgicos se han utilizado con respuestas favorables; la doxazosina y terazosina también pueden ser eficaces. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 como sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo pueden mejorar los síntomas en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, como ocurre con la esclerosis sistémica. Hay poca evidencia de que las formulaciones tópicas de nitroglicerina sean efectivas. La simpatectomía digital es útil en algunos pacientes que no responden al tratamiento médico. La inyección de toxina botulínica en el tejido perivascular de la muñeca o la palma mejora las manifestaciones isquémicas del fenómeno de Raynaud grave en las series de casos, pero no hay estudios clínicos controlados.

ACROCIANOSIS

En esta enfermedad, hay vasoconstricción arterial y dilatación secundaria de los capilares y vénulas con cianosis persistente de las manos y, con menos frecuencia, de los pies. La cianosis puede intensificarse por la exposición a un entorno frío. La acrocianosis suele clasificarse como primaria o secundaria a una enfermedad subyacente. En la acrocianosis primaria, las mujeres se afectan más a menudo que los varones y la edad de inicio suele ser de <30 años. En general, los pacientes están asintomáticos, pero buscan atención médica por los cambios de coloración. El pronóstico es favorable y no ocurren dolor, úlceras o gangrena. La exploración física revela pulsos normales, cianosis periférica y palmas húmedas **(fig. 275-3*B*)**. *No ocurren* cambios tróficos cutáneos ni ulceraciones. El trastorno puede diferenciarse del fenómeno de Raynaud porque es persistente y no episódico; los cambios de coloración se extienden en sentido proximal desde los dedos y no se observa palidez. La isquemia secundaria a la enfermedad arterial oclusiva puede descartarse por la presencia de pulsos normales. No hay cianosis central ni disminución de la saturación de oxígeno arterial. Debe tranquilizarse a los pacientes y recomendar que utilicen ropa de abrigo y evitar la exposición al frío. No están indicadas las intervenciones farmacológicas.

La acrocianosis secundaria puede resultar de hipoxemia, fármacos vasopresores, colagenopatías, ateroembolia, anticuerpos antifosfolípidos, aglutininas en frío o crioglobulinas; se acompaña de anorexia nerviosa y síndrome de taquicardia postural ortostática. El tratamiento se dirige al trastorno subyacente.

LIVEDO RETICULAR

En esta alteración, áreas localizadas de las extremidades desarrollan un aspecto moteado o reticular (a manera de red) con cambios de coloración de rojiza a azulada **(fig. 275-3*C*)**. El aspecto moteado puede ser más prominente después de la exposición al frío. Hay formas primarias y secundarias de livedo reticular. La forma primaria o idiopática de este trastorno puede ser benigna o se asocia con ulceraciones. La forma benigna ocurre más a menudo en mujeres que en varones y la edad más común de inicio es la tercera década de la vida. Los pacientes con la forma benigna suelen estar asintomáticos y buscan atención médica por razones estéticas. Se

debe tranquilizar a estos pacientes y recomendarles que eviten entornos fríos. No está indicado el tratamiento farmacológico. La livedo reticular primaria con ulceraciones también se conoce como *atrofia blanquecina en placas*. Las úlceras son dolorosas y pueden tardar meses en cicatrizar. La livedo reticular secundaria puede ocurrir con ateroembolia (véase antes), SLE y con otras vasculitis, con anticuerpos antifosfolipídicos, hiperviscosidad, crioglobulinemia y síndrome de Sneddon (apoplejía isquémica y livedo reticular). Rara vez ocurren ulceraciones cutáneas.

SABAÑONES

Son un trastorno vasculítico asociado con exposición al frío; se han descrito formas agudas. Se desarrollan lesiones eritematosas elevadas en las porciones inferiores de las piernas y pies en climas fríos **(fig. 275-3*D*)**. Se asocian con prurito y sensación urente y pueden formar vesículas y ulceraciones. El examen histopatológico muestra angiitis caracterizada por proliferación de la íntima e infiltración perivascular de leucocitos mononucleares y polimorfonucleares. Puede haber células gigantes en el tejido subcutáneo. Los pacientes deben evitar la exposición al frío y las úlceras deben mantenerse limpias y protegidas con apósitos estériles. Los fármacos simpaticolíticos y los antagonistas de los conductos del calcio del grupo de las dihidropiridinas son eficaces en algunos pacientes.

ERITROMELALGIA

Se caracteriza por dolor urente y eritema de las extremidades **(fig. 275-3*E*)**. Los pies se afectan más a menudo que las manos y ocurre con mayor frecuencia en varones. La eritromelalgia puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común en la edad madura. Puede ser primaria (también conocida como eritermalgia) o secundaria. Las mutaciones en el gen *SCN9A*, que codifica los conductos de sodio controlados por voltaje Nav1.7 expresadas en los nervios sensitivos y simpáticos se han descrito en las formas hereditarias de eritromelalgia. Las causas más comunes de eritromelalgia secundaria son trastornos mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitosis esencial. Causas menos comunes incluyen fármacos como antagonistas de los conductos del calcio, bromocriptina y pergolida; neuropatías, colagenopatías como SLE y síndromes paraneoplásicos. Los pacientes refieren dolor urente en las extremidades desencadenado por la exposición a un entorno cálido y que se agrava en posiciones declive. Los síntomas se alivian con la exposición del área afectada a aire o agua fríos o con elevación de la extremidad. La eritromelalgia puede diferenciarse de la isquemia secundaria a arteriopatía periférica porque hay pulsos periféricos. No existe tratamiento específico; el ácido acetilsalicílico puede producir alivio en pacientes con eritromelalgia secundaria a enfermedad mieloproliferativa. El tratamiento de los trastornos asociados en la eritromelalgia secundaria puede ser de utilidad.

LESIONES POR CONGELAMIENTO

En esta alteración, ocurre daño a los tejidos por exposición a un entorno sumamente frío o por contacto directo con objetos muy fríos. Las lesiones hísticas ocurren por congelamiento y vasoconstricción. Las lesiones por congelamiento por lo general afectan las porciones distales de las extremidades o las regiones expuestas de la cara como pabellones auriculares, nariz, barbilla y mejillas. Las lesiones superficiales por congelamiento afectan la piel y el tejido subcutáneo. Los pacientes experimentan dolor o parestesias y la piel tiene un aspecto blanquecino y céreo. Después del recalentamiento hay cianosis y eritema, formación de habones, edema y vesículas superficiales. Las lesiones profundas por congelamiento afectan músculo, nervios y vasos sanguíneos profundos. Pueden ocasionar edema de las manos o de los pies, vesículas, ampollas, necrosis hística y gangrena **(fig. 275-3*F*)**.

El tratamiento inicial consiste en recalentamiento, que se realiza en un entorno donde no ocurra la nueva exposición a condiciones de congelamiento. El recalentamiento se logra por la inmersión de la parte afectada en un baño de agua a temperatura de 40-44 °C. Está contraindicada la realización de masajes, la aplicación de agua fría y calor extremo. El área lesionada se limpia con jabón o antisépticos y se aplican apósitos estériles. A menudo se administran analgésicos durante el recalentamiento. Se utilizan antibióticos si hay signos de infección. No se ha establecido la eficacia de los fármacos simpaticolíticos. Después de la recuperación, la extremidad afectada puede mostrar incremento de la sensibilidad al frío.

LECTURAS ADICIONALES

Bonaca MP, Creager MA: Pharmacological treatment and current management of peripheral artery disease. Circ Res 116:1579, 2015.

Creager MA *et al*.: Acute limb ischemia. N Engl J Med 366:2198, 2012.

Gerhard-Herman MD *et al*.: 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 135:e726, 2017.

Kullo IJ, Rooke TW: Peripheral artery disease. N Engl J Med 374:861, 2016.

Olin JW *et al*.: Fibromuscular dysplasia: State of the science and critical unanswered questions: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 129:1048, 2014.

Thukkani AK, Kinlay S: Endovascular intervention for peripheral artery disease. Circ Res 116:1599, 2015.

Vartanian SM, Conte MS: Surgical intervention for peripheral arterial disease. Circ Res 116:1614, 2015.

Wigley FM, Flavahan NA: Raynaud's Phenomenon. N Engl J Med 375:556, 2016.

276 Enfermedad venosa crónica y linfedema

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

ENFERMEDADES VENOSAS CRÓNICAS

Estos trastornos varían desde telangiectasias y venas reticulares hasta venas varicosas, insuficiencia venosa crónica con edema, cambios cutáneos y ulceración. Esta sección del capítulo se centra en la identificación y tratamiento de las venas varicosas y la insuficiencia venosa crónica, ya que el internista a menudo lidia con estos problemas. La prevalencia calculada de las venas varicosas en Estados Unidos se aproxima al 15% en varones y 30% en mujeres. La insuficiencia venosa crónica con edema afecta a cerca del 7.5% de los varones y 5% de las mujeres; la prevalencia aumenta con la edad, de 2% entre individuos <50 años de edad hasta 10% entre los de 70 años. Cerca del 20% de los pacientes con insuficiencia venosa crónica padece úlceras venosas.

ANATOMÍA VENOSA

Las venas de las extremidades pueden clasificarse como superficiales y profundas. Las venas superficiales se localizan entre la piel y la fascia profunda. En las piernas, las venas profundas incluyen las safenas mayor y menor, así como sus tributarias. La vena safena mayor es la vena más larga del cuerpo; se origina en la cara medial del pie y asciende anterior al maléolo medial y luego por la cara medial de la pantorrilla y muslo; drena en la vena femoral común. La vena safena menor se origina en la cara dorsolateral del pie, asciende posterior al maléolo lateral y por la cara posterolateral de la pantorrilla, y drena en la vena poplítea. Las venas profundas de la pierna acompañan a las arterias principales. Por lo general, en la pantorrilla existen pares de venas peronea, tibial anterior y tibial posterior que convergen para formar la vena poplítea. Las venas tributarias del sóleo drenan en las venas tibial posterior o peronea; las venas tributarias del gastrocnemio drenan en la vena poplítea. La vena poplítea asciende en el muslo como la vena femoral. De la confluencia de la vena femoral y la vena femoral profunda se forma la vena femoral común, que asciende en la pelvis como la vena iliaca externa y luego como la vena iliaca común, que converge con la vena iliaca común contralateral en la vena cava inferior. Las venas perforantes conectan los sistemas superficial y profundo de las piernas en múltiples sitios, lo que permite que, en condiciones normales, la sangre fluya de las venas superficiales a las profundas. En los brazos, las venas superficiales incluyen la basílica, cefálica y cubital mediana, así como sus tributarias. Las venas basílica y cefálica transcurren por las caras medial y lateral del brazo, respectivamente; se conectan mediante la vena cubital mediana en la fosa antecubital. Las venas profundas de los brazos acompañan a las arterias principales e incluyen las venas radial, cubital, braquial, axilar y subclavia. La vena subclavia converge con la vena yugular interna para formar la vena braquiocefálica, que se une a su homóloga contralateral para formar la vena cava superior. Hay válvulas bicúspi-

des en todo el sistema venoso para dirigir el flujo de la sangre venosa en sentido central.

Fisiopatología de la enfermedad venosa crónica Las *venas varicosas* son venas superficiales dilatadas, abultadas y tortuosas que miden al menos 3 mm de diámetro. Las venas reticulares más pequeñas y menos tortuosas son venas intradérmicas dilatadas que se ven de color verde azulado, miden 1-3 mm de diámetro y no sobresalen en la superficie cutánea. Las telangiectasias, o venas en araña, son pequeñas venas dilatadas que miden <1 mm de diámetro, se localizan cerca de la superficie cutánea y forman patrones lineales, ramificados o en telaraña de color azul, púrpura o rojo.

Las venas varicosas pueden clasificarse como primarias o secundarias. Las venas varicosas primarias se originan en el sistema superficial y se deben a la estructura y función defectuosas de las válvulas de las venas safenas, a la debilidad intrínseca de la pared venosa y a la presión intraluminal alta. Casi la mitad de los pacientes tiene un antecedente familiar de venas varicosas. Otros factores relacionados con las venas varicosas primarias incluyen envejecimiento, embarazo, tratamiento hormonal, obesidad y permanencia prolongada de pie. Las venas varicosas secundarias son resultado de hipertensión venosa, derivada de insuficiencia venosa profunda u obstrucción venosa profunda y de incompetencia de las venas perforantes, lo que permite el crecimiento de venas superficiales. Las fístulas arteriovenosas también generan venas varicosas en la extremidad afectada.

La *insuficiencia venosa crónica* resulta de la incompetencia de las venas; hay hipertensión venosa y extravasación de líquido y de elementos sanguíneos al tejido de la extremidad. Puede surgir en pacientes con venas varicosas, pero por lo general se debe a enfermedad de las venas profundas. También se clasifica como primaria o secundaria. La insuficiencia venosa profunda primaria es consecuencia de una anomalía estructural o funcional intrínseca de la pared venosa o las válvulas venosas que produce reflujo valvular. La insuficiencia venosa profunda secundaria se debe a obstrucción o incompetencia valvular por una trombosis venosa profunda previa **(cap. 273)**. La insuficiencia venosa profunda ocurre después de la trombosis venosa profunda, cuando las delicadas valvas de las válvulas se engruesan y contraen, por lo que ya no pueden impedir el flujo retrógrado de sangre y la vena misma se vuelve rígida y de paredes gruesas. Aunque la mayoría de las venas se recanaliza después de un episodio de trombosis, las venas proximales grandes pueden permanecer ocluidas. En las válvulas distales se desarrolla insuficiencia secundaria porque las presiones altas distienden la vena y separan las valvas. Otras causas de insuficiencia venosa profunda secundaria son síndrome de May-Thurner, en el que la vena iliaca izquierda experimenta oclusión o estenosis por compresión extrínseca de la arteria iliaca primitiva derecha superpuesta, fístulas arteriovenosas que producen presión venosa alta, agenesia o hipoplasia congénita de venas profundas, y malformaciones venosas, como las observadas en los síndromes de Klippel-Trénaunay y Parkes-Weber.

Cuadro clínico Los pacientes con várices venosas a menudo permanecen asintomáticos; su preocupación es por el aspecto estético de sus piernas. La trombosis venosa superficial puede ser un problema recurrente; raras veces la varicosidad se rompe y sangra. Cuando existen, los síntomas de las venas varicosas o la insuficiencia venosa consisten en dolor sordo, sensación pulsátil o pesadez, o sensación de presión en las piernas, por lo general después de permanecer de pie mucho tiempo; estas manifestaciones casi siempre se alivian con la elevación de las piernas. Otros síntomas posibles incluyen calambres, ardor, prurito, edema de las piernas y ulceración de la piel.

Las piernas se examinan en decúbito dorsal y en bipedestación. La inspección visual y la palpación de las piernas en bipedestación confirman la presencia de las venas varicosas. Hay que observar la localización y extensión de las venas varicosas. Puede haber edema, dermatitis por estasis y ulceración cutánea cercana al tobillo en caso de insuficiencia venosa superficial e hipertensión venosa. Los signos de la insuficiencia venosa profunda son aumento del perímetro de la pierna, venas varicosas, edema y cambios cutáneos. El edema, casi siempre blando, puede limitarse a los tobillos, extenderse hasta las rodillas o afectar los muslos, en los casos graves. Con el tiempo, a veces el edema se vuelve más indurado. Los signos cutáneos relacionados con la estasis venosa incluyen hiperpigmentación, eritema, eccema, lipodermatosclerosis, *atrofia blanca* y flebectasia en corona. La lipodermatosclerosis es la mezcla de induración, depósito de hemosiderina e inflamación; casi siempre ocurre en la parte inferior de la pierna, justo arriba del tobillo. La atrofia blanca es un parche blanco de tejido cicatrizal, a menudo con telangiectasias focales y borde hiperpigmentado; por lo general aparece cerca del maléolo medial. Una flebectasia en corona es un conjunto de venas intradérmicas con patrón en abanico, cercano al tobillo o en el pie. La ulceración cutánea puede ocurrir cerca de los maléolos medial y lateral. La úlcera venosa a menudo es poco profunda y se caracteriza por su borde irregular, tejido de granulación en la base y la presencia de exudado **(fig. 276-1)**.

FIGURA 276-1 Insuficiencia venosa con úlcera venosa activa cerca del maléolo medial. *(Por cortesía del Dr. Steven Dean, con autorización.)*

Con maniobras clínicas se pueden distinguir las venas varicosas primarias de las secundarias causadas por insuficiencia venosa profunda. Sin embargo, con el empleo actual de la ecografía venosa (véase adelante), estas maniobras se usan con menor frecuencia. La prueba de Brodie-Trendelenburg permite determinar si las venas varicosas son secundarias a insuficiencia venosa profunda. Con el paciente en decúbito supino, la pierna se eleva para que las venas se vacíen. Luego se coloca un torniquete en la parte proximal del muslo y se pide al paciente que se ponga de pie. El llenado de las venas varicosas en <30 s indica que se deben a insuficiencia venosa profunda e incompetencia de las venas perforantes. El diagnóstico de venas varicosas primarias con insuficiencia venosa superficial es probable cuando el llenado venoso se produce rápidamente después de retirar el torniquete. La prueba de Perthes valora la posibilidad de obstrucción venosa profunda. Se coloca un torniquete a la mitad del muslo después de que el paciente haya estado de pie y las venas varicosas se llenen. Luego se pide al enfermo que camine 5 min. Si el sistema venoso profundo es permeable y las perforantes son competentes, las venas superficiales inferiores al torniquete se colapsan. Es probable que haya obstrucción venosa profunda si las venas superficiales se distienden más con la marcha.

Diagnóstico diferencial La duración del edema de la pierna ayuda a distinguir la insuficiencia venosa crónica de la trombosis venosa profunda aguda. Como se explica más adelante en este capítulo, el linfedema a menudo se confunde con insuficiencia venosa crónica; ambos pueden ocurrir al mismo tiempo. Deben considerarse y descartarse otros trastornos que producen edema de las piernas cuando se valora a un paciente con supuesta insuficiencia venosa. El edema bilateral de las piernas ocurre en personas con insuficiencia cardiaca congestiva, hipoalbuminemia secundaria a síndrome nefrótico o hepatopatía grave, mixedema por hipotiroidismo o mixedema pretibial derivado de la enfermedad de Graves, así como por fármacos como los antagonistas de los conductos del calcio tipo dihidropiridina y las tiazolidindionas. Las causas unilaterales de edema de la pierna también incluyen rotura de músculos, hematomas secundarios a un traumatismo y quistes poplíteos. La celulitis puede causar eritema y edema de la extremidad afectada. Las causas de las úlceras en las piernas incluyen arteriopatía periférica grave e isquemia crítica de las extremidades; neuropatías, en particular las relacionadas con diabetes; con menor frecuencia, cáncer cutáneo, vasculitis; y rara vez como complicación de la hidroxiurea. La localización y características de las úlceras venosas ayudan a diferenciar las demás causas.

CUADRO 276-1 Clasificación CEAP (clínica, etiológica, anatómica, fisiopatológica)

Clasificación clínica	
C0	Sin signos visibles o palpables de enfermedad venosa
C1	Telangiectasias, venas reticulares
C2	Venas varicosas
C3	Edema sin cambios cutáneos
C4	Cambios cutáneos, incluidos pigmentación, eccema, lipodermatosclerosis y atrofia blanca
C5	Úlcera venosa cicatrizada
C6	Úlcera venosa activa
Clasificación etiológica	
Ec	Congénita
Ep	Primaria
Es	Secundaria (postrombótica)
En	Sin etiología venosa identificada
Clasificación anatómica	
As	Venas superficiales
Ap	Venas perforantes
Ad	Venas profundas
An	Sin localización venosa identificada
Clasificación fisiopatológica	
Pr	Reflujo
Po	Obstrucción
Pr,o	Reflujo y obstrucción
Pn	Sin fisiopatología venosa identificable

Fuente: B Eklöf *et al.*: J Vasc Surg 40:1248, 2004.

Clasificación de la enfermedad venosa crónica El esquema de clasificación CEAP (clínico, etiológico, anatómico, fisiopatológico) incorpora la variedad de síntomas y signos de la enfermedad venosa crónica para determinar su gravedad. También hace una clasificación amplia de la etiología como congénita, primaria o secundaria; identifica las venas afectadas como superficiales, profundas o perforantes, y clasifica la fisiopatología como reflujo, obstrucción, ambas o ninguna **(cuadro 276-1)**.

Pruebas diagnósticas La principal prueba diagnóstica para valorar a los pacientes con enfermedad venosa crónica es la ecografía venosa doble. Este tipo de prueba emplea una combinación de imágenes en modo B y Doppler espectral para detectar la presencia de obstrucción venosa y reflujo venoso en las venas superficiales y profundas. La ecografía Doppler color ayuda a visualizar los patrones de flujo venoso. La obstrucción se diagnostica por la ausencia de flujo, la presencia de un trombo ecógeno dentro de la vena o la falta de colapso de la vena cuando se comprime con el transductor; esto último implica la presencia de un trombo intraluminal. El reflujo venoso se detecta por la reversión prolongada en el sentido del flujo venoso durante la maniobra de Valsalva, sobre todo para la vena femoral común o la unión safenofemoral; también se detecta después de la compresión y liberación de un manguito colocado en la parte de la extremidad distal a la que se examina.

Algunos laboratorios vasculares usan la pletismografía con aire o con anillos de mercurio (*strain-gauge*) para valorar la gravedad del reflujo venoso y complementar los hallazgos de la ecografía venosa. El volumen venoso y el tiempo de llenado venoso se miden cuando las piernas se colocan en declive y después del ejercicio de la pantorrilla para cuantificar la gravedad del reflujo venoso y la eficiencia de la bomba muscular de la pantorrilla para modificar el retorno venoso.

Rara vez se necesita la venografía, por MRI, CT o convencional, para determinar la causa y decidir el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, a menos que haya sospecha de alguna alteración que justifique una intervención. Estas modalidades permiten identificar la obstrucción o estenosis de la vena cava inferior y las venas iliofemorales, como puede ocurrir en pacientes con trombosis venosa profunda proximal previa; oclusión de filtros en la vena cava inferior; compresión extrínseca por tumores, y síndrome de May-Thurner.

TRATAMIENTO
Enfermedad venosa crónica

MEDIDAS DE APOYO

Por lo general, las venas varicosas se tratan con medidas conservadoras. Los síntomas a menudo disminuyen cuando se elevan las piernas de forma periódica, se evita estar de pie mucho tiempo y se usan medias elásticas. La compresión externa con medias elásticas o vendajes elásticos contrarresta la presión hidrostática de las venas. Aunque las prendas compresivas pueden mejorar los síntomas, no previenen la progresión de las venas varicosas. Las medias de compresión graduada con presiones de 20-30 mm Hg son adecuadas para la mayoría de los pacientes con varices venosas simples, aunque a veces se necesitan presiones de 30-40 mm Hg para aquellos con manifestaciones de insuficiencia venosa, como edema y úlceras.

A los individuos con insuficiencia venosa crónica se les recomienda que no permanezcan sentados o de pie periodos largos; la elevación frecuente de las piernas es útil. El tratamiento de compresión graduada, consistente en medias o vendajes de compresión de varias capas, es el estándar de atención para la insuficiencia venosa crónica avanzada caracterizada por edema, cambios cutáneos o úlceras venosas definidas como clase CEAP C3-C6. Las medias de compresión graduada de 30-40 mm Hg son más efectivas que las de menor compresión para la cicatrización de las úlceras venosas. La longitud de las medias depende de la distribución del edema. La mayoría de los pacientes tolera mejor las medias hasta la pantorrilla, sobre todo los ancianos; para personas con venas varicosas o edema hasta el muslo, deben considerarse las medias que llegan al muslo o las pantimedias. El entrenamiento físico, incluido el fortalecimiento de los músculos de las piernas, puede mejorar la función de bomba muscular de la pantorrilla y el flujo venoso anterógrado, lo que reduce la gravedad de la insuficiencia venosa crónica. A los pacientes con sobrepeso u obesos se les debe recomendar la pérdida de peso mediante restricción calórica y ejercicio.

Además del vendaje o las medias de compresión, los pacientes con úlceras venosas también pueden tratarse con vendajes absorbentes adhesivos que capten los exudados al tiempo que mantienen un ambiente húmedo. Otros tipos de vendajes son los hidrocoloides (un vendaje adhesivo compuesto de polímeros como la carboximetilcelulosa que absorbe exudados y forma un gel), hidrogel (un vendaje no absorbente con >80% de agua o glicerina que humecta las heridas), espuma (un vendaje absorbente formado de polímeros como el poliuretano) y alginato (un vendaje biodegradable absorbente derivado del alga marina), pero hay poca evidencia de que éstos sean más efectivos que los vendajes absorbentes poco adherentes. La elección del vendaje específico depende de la cantidad de secreción, la presencia de infección y la integridad de la piel alrededor de la úlcera. Es necesario desbridar el tejido necrótico de la úlcera. Los antibióticos no están indicados, a menos que la úlcera se infecte. El vendaje de compresión con múltiples capas o la prenda de compresión graduada se colocan sobre el vendaje.

TRATAMIENTO MÉDICO

En Estados Unidos, no hay fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. Los diuréticos reducen el edema, pero con riesgo de hipovolemia y afectación de la función renal. Pueden usarse esteroides tópicos por un periodo corto para tratar la inflamación relacionada con dermatitis por estasis. Es posible que varias plantas medicinales, como el extracto de semilla de castaño de indias (aescina); flavonoides, como la diosmina, hesperidina o las dos combinadas como fracción flavonoide purificada micronizada, y el extracto de corteza de pino marino francés tengan propiedades vasoconstrictoras y antiinflamatorias. Aunque los metaanálisis sugieren que la aescina reduce el edema, prurito y dolor, y que la fracción flavonoide purificada micronizada junto con el tratamiento compresivo facilita la cicatrización de una úlcera venosa, no hay datos suficientes para recomendar el uso general de estas sustancias en pacientes con insuficiencia venosa crónica.

TRATAMIENTOS INTERVENCIONISTAS Y QUIRÚRGICOS

Los procedimientos ablativos, como la ablación térmica endovenosa, escleroterapia y cirugía, se usan para tratar las venas varicosas en algunos pacientes seleccionados con síntomas persistentes, con incompetencia de la vena safena mayor y complicaciones de la insuficiencia

venosa, como dermatitis, edema y úlceras. El tratamiento ablativo también puede estar indicado por razones estéticas.

Los procedimientos de ablación térmica endovenosa de las venas safenas incluyen el tratamiento con láser endovenoso y la ablación por radiofrecuencia. Para tratar la vena safena mayor se coloca un catéter por vía percutánea y se avanza desde el nivel de la rodilla hasta justo debajo de la unión safenofemoral bajo control ecográfico. Luego se aplica energía térmica mientras se retrae el catéter. El calor lesiona el endotelio y la media, e induce trombosis y fibrosis, lo que ocluye la vena. Las tasas de oclusión promedio a uno y cinco años rebasan el 90% después del tratamiento láser endovenoso y son un poco menores después de la ablación con radiofrecuencia. La trombosis venosa profunda de la vena femoral común adyacente a la unión safenofemoral es una complicación infrecuente, pero posible, de la ablación térmica endovenosa. Otros efectos adversos de estos procedimientos terapéuticos son dolor, parestesias, equimosis, hematoma e hiperpigmentación.

La escleroterapia es la inyección de una sustancia química en una vena para causar fibrosis y obstrucción. En Estados Unidos, los fármacos esclerosantes aprobados por la FDA son tetradecil sulfato de sodio, polidocanol, morruato de sodio y glicerina. El compuesto esclerosante se administra en forma de líquido o se mezcla con aire o CO_2/O_2 para crear una espuma. Primero se inyecta en la vena safena mayor o en sus tributarias afectadas, a menudo bajo control ecográfico. Después de terminar el procedimiento se aplican vendajes elásticos o se usan medias compresivas de 30-40 mm Hg durante una o dos semanas. Las tasas de oclusión promedio al año y a los cinco años de la escleroterapia son de 81 y 74%, de forma respectiva. Las complicaciones son infrecuentes e incluyen trombosis venosa profunda, hematomas, daño a los nervios safeno o sural adyacentes e infección. La anafilaxia es una complicación muy rara, pero grave.

Por lo general, el tratamiento quirúrgico implica la ligadura y ablación de las venas safenas mayor y menor. El procedimiento se realiza bajo anestesia general. Se practican incisiones en la ingle y la parte superior de la pantorrilla. La vena safena mayor se liga debajo de la unión safenofemoral y se introduce un alambre en la vena safena mayor que se avanza en sentido distal. La parte proximal de la vena safena mayor se asegura al alambre y se recupera, o sea, se realiza ablación, a través de la incisión de la pantorrilla. Casi nunca se realiza la extirpación de la vena safena mayor debajo de la rodilla ni el de la vena safena menor por los riesgos respectivos de lesión de los nervios safeno y sural. Las complicaciones de la ligadura y la ablación de la vena safena mayor incluyen trombosis venosa profunda, hemorragia, hematoma, infección y lesión de nervios. Las venas varicosas recurren hasta en 50% de los casos a los cinco años; estas recidivas se deben a fallos técnicos, insuficiencia venosa profunda e incompetencia de las venas perforantes.

La flebectomía por punción es otro método quirúrgico para las venas varicosas. Se hace una pequeña incisión junto a la vena afectada y se extirpa con una pinza o gancho. Este procedimiento puede realizarse junto con la ligadura y la safenectomía o la ablación térmica. La intervención endoscópica subaponeurótica de venas perforantes (SEPS, *subfascial endoscopic perforator surgery*) emplea la endoscopia para identificar y ocluir las venas perforantes incompetentes. También puede realizarse junto con otros procedimientos ablativos.

Las intervenciones endovasculares, derivación quirúrgica y reconstrucción de las válvulas de las venas profundas se realizan cuando es factible en pacientes con insuficiencia venosa crónica avanzada que no responden a otras medidas terapéuticas. Las intervenciones por catéter, casi siempre con colocación de endoprótesis venosas, pueden considerarse para tratar a algunos pacientes con oclusiones crónicas de las venas iliacas. Las tasas de éxito terapéutico son >85% en la mayoría de las series y se logra la permeabilidad de largo plazo en casi 75% de estas personas. La derivación iliocaval, derivación venosa femoroiliaca y la derivación venosa con cruce femorofemoral son procedimientos usados en ocasiones para tratar la oclusión venosa iliofemoral; la derivación venosa safenopoplítea puede usarse en la obstrucción venosa crónica femoropoplítea. Las tasas de permeabilidad de largo plazo para los procedimientos de derivación venosa casi siempre son >60% y se acompañan de una mejoría en los síntomas. La reconstrucción quirúrgica de las válvulas de las venas profundas y los procedimientos de transferencia valvular se usan para la incompetencia valvular. La valvuloplastia implica el ajuste de la válvula por aposición de las comisuras. En los procedimientos de transferencia valvular se inserta un segmento de vena con una válvula competente como injerto interpuesto en la vena incompetente. Las venas que pueden usarse incluyen las venas braquial o axilar, o las venas safena o femoral profunda adyacentes. Tanto los procedimientos de valvuloplastia como de transferencia venosa conducen a la curación de las úlceras en la mayoría de los casos, aunque las tasas de éxito son un poco mejores con la primera de estas técnicas.

Linfedema Éste es un trastorno crónico causado por el transporte anormal de la linfa; se caracteriza por edema de una o más extremidades y a veces del tronco y genitales. El líquido se acumula en el tejido intersticial cuando hay un desequilibrio entre la producción y la absorción de linfa, un proceso regulado en gran medida por las fuerzas de Starling. La deficiencia, reflujo u obstrucción de los vasos linfáticos altera la capacidad del sistema linfático para reabsorber las proteínas que se filtraron de los vasos sanguíneos y la carga osmótica del tejido favorece la acumulación intersticial de agua. El linfedema persistente induce respuestas inflamatoria e inmunitaria, caracterizadas por infiltración de células mononucleares, fibroblastos y adipocitos, lo que conduce al depósito adiposo y de colágeno en la piel y tejidos subcutáneos.

Anatomía linfática Los capilares linfáticos son tubos con extremo ciego formados por una sola capa de células endoteliales. La membrana basal ausente o con grandes perforaciones de los capilares linfáticos permite el acceso a proteínas y partículas intersticiales. Los capilares linfáticos se fusionan para formar vasos precolectores microlinfáticos que contienen muy pocas células musculares lisas. Los vasos precolectores drenan en los vasos linfáticos colectores, que están formados por células endoteliales, membrana basal, músculo liso y válvulas bivalvas. A su vez, los vasos linfáticos colectores se fusionan para formar conductos linfáticos más grandes. Como en la anatomía venosa, hay vasos linfáticos superficiales y profundos en las piernas que se comunican en los ganglios linfáticos poplíteos e inguinales. Los vasos linfáticos pélvicos drenan en el conducto torácico, que asciende desde el abdomen hasta el tórax y se conecta con la vena braquiocefálica izquierda. La linfa es impulsada en dirección central mediante la actividad contráctil fásica del músculo liso linfático, facilitada por las contracciones del músculo esquelético contiguo. La presencia de válvulas linfáticas asegura el flujo unidireccional.

Etiología El linfedema puede clasificarse como primario o secundario (cuadro 276-2). La prevalencia del primero es cercana a 1.15 por 100 000 personas <20 años de edad; afecta más a menudo a las mujeres que a los varones. El linfedema primario puede producirse por agenesia, hipoplasia, hiperplasia u obstrucción de los vasos linfáticos. Hay tres subtipos clínicos: linfedema congénito, que aparece poco después del nacimiento; linfedema precoz, que comienza durante la pubertad, y linfedema tardío, que por lo general comienza después de los 35 años. Las formas familiares de linfedema congénito (enfermedad de Milroy) y de linfedema precoz (enfermedad de Meige) pueden heredarse de manera autosómica dominante con penetrancia variable; las formas autosómica recesiva o la ligada a X son menos frecuentes. Se han establecido vínculos con 19 genes, como mínimo, de las formas hereditarias del linfedema. Las mutaciones de genes que expresan el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 3 (*VEGRF3*, *vascular endotelial growth factor receptor 3*), que es un elemento determinante de la linfoangiogénesis, causan la enfermedad de Milroy y una mutación del gen que codifica el factor de crecimiento endotelial vascular C (*VEGF-C, vascular endothelial growth factor-C*), un ligando de *VEGFR3*, que puede causar un fenotipo similar al de la enfermedad de Milroy. La mutación del gen *LSC1* se vincula con el síndrome de colestasis-linfedema. Mutaciones del gen *FOXC2*, que codifica un factor de trascripción que interactúa con una vía de señalización participante en el desarrollo de los vasos linfáticos, causan el síndrome linfedema-distiquiasis, en el que hay linfedema precoz además de una doble hilera de pestañas. Hay descripciones de una mutación en *SOX18*, un factor de trascripción proximal a la diferenciación de las células endoteliales linfáticas en pacientes con linfedema, alopecia y telangiectasias (síndrome de hipotricosis, linfedema, telangiectasia). Las mutaciones del gen *CCBE1*, que intensifica el efecto linfangiogénico de VEGF-C, causan el síndrome de linfangiectasia-linfedema de Hennekam y las mutaciones del gen *KIF11* se vinculan con el síndrome de microcefalia-linfedema. Las mutaciones del gen *GATA2*, implicado en el desarrollo de las válvulas linfáticas, causan linfedema y predisposición a la leucemia mieloide aguda. Los pacientes con aneuploidía cromosómica, como síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter o trisomías 18, 13 o 21, pueden padecer linfedema. Las anomalías vasculares sindrómicas asociadas con linfedema incluyen los síndromes de Klippel-Trénaunay y de Parkes-Weber. Otros trastornos relacionados con linfedema suelen ser el

CUADRO 276-2 Causas de linfedema

Primario
Esporádico (sin causa identificada)
Trastornos genéticos
Enfermedad de Milroy (*VEGFR3*, *VEGF-C*)
Enfermedad de Meige (mutación genética no establecida)
Síndrome de linfedema-distiquiasis (*FOXC2*)
Colestasis-linfedema (*LSC1*)
Síndrome de linfangiectasia-linfedema de Hennekam (*LCCBE1*)
Síndrome de linfedema y predisposición a AML de Emberger (*GATA2*)
Síndrome de microcefalia-linfedema (*KIF11*)
Hipotricosis-linfedema-telangiectasia (*SOX18*)
Aneuploidías cromosómicas
Síndrome de Turner
Síndrome de Klinefelter
Trisomía 13, 18 o 21
Otros trastornos asociados a linfedema primario
Síndrome de Noonan
Síndrome de Klippel-Trénaunay
Síndrome de Parkes-Weber
Síndrome de uñas amarillas
Síndrome de linfangiectasia intestinal
Linfangiomiomatosis
Neurofibromatosis tipo 1
Secundario
Infección
Linfangitis bacteriana (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*)
Linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis*)
Filariosis (*Wucheria bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. timori*)
Tuberculosis
Infiltración neoplásica de los ganglios linfáticos
Linfoma
Prostática
Otros
Cirugía o radiación de ganglios axilares o inguinales para tratamiento del cáncer
Yatrógeno
División linfática (durante la cirugía de derivación periférica, cirugía de venas varicosas u obtención de venas safenas)
Diversas
Dermatitis por contacto
Podoconiosis
Artritis reumatoide
Embarazo
Facticio

síndrome de Noonan, el síndrome de uñas amarillas, el síndrome de linfangiectasia intestinal, la linfangiomiomatosis y la neurofibromatosis tipo 1.

El linfedema secundario es un trastorno adquirido causado por el daño o la obstrucción de los conductos linfáticos hasta entonces normales. Los episodios recidivantes de linfangitis bacteriana, casi siempre debida a estreptococos, son una causa muy frecuente de linfedema. La causa más frecuente del linfedema secundario en el mundo es la filariosis linfática, que afecta a >120 millones de niños y adultos en el mundo y produce linfedema y elefantiasis en 14 millones de esas personas afectadas **(cap. 228)**. La linfangitis estreptocócica recidivante puede derivar en linfedema crónico. Otras causas infecciosas son linfogranuloma venéreo y tuberculosis. Una causa adquirida común del linfedema en países tropicales es la podoconiosis, resultado del contacto de los pies descalzos con el suelo y la absorción de partículas de silicato en él provenientes de rocas volcánicas. En países desarrollados, la causa más frecuente de linfedema secundario es la escisión quirúrgica o la radiación de los ganglios linfáticos axilares o inguinales para el tratamiento de neoplasias malignas, como cánceres de mama, cervicouterino, de endometrio y de próstata, sarcomas y melanoma maligno. El linfedema del brazo ocurre en 13% de las pacientes con cáncer mamario después de la disección de los ganglios axilares y en 22% después de la cirugía y radioterapia. El linfedema de la pierna afecta a casi 15% de los individuos con cáncer después de la disección de los ganglios linfáticos inguinales. Los tumores como el cáncer prostático y el linfoma también pueden infiltrar y obstruir los vasos linfáticos. Las causas menos frecuentes incluyen dermatitis de contacto, artritis reumatoide, embarazo y linfedema facticio o autoinducido después de la aplicación de torniquetes.

Cuadro clínico Por lo general, el linfedema es un trastorno indoloro, pero los pacientes pueden experimentar una sensación sorda de pesadez crónica en la pierna y casi siempre están preocupados por el aspecto de la misma. Al principio, el linfedema de la extremidad inferior afecta al pie y progresa de manera gradual por la pierna hasta que toda la extremidad está edematosa **(fig. 276-2)**. En las etapas iniciales, el edema es blando y forma una fóvea con la presión. Con el tiempo, el tejido adiposo subcutáneo se acumula, la extremidad crece más y pierde su contorno normal; los dedos del pie parecen cuadrados. El engrosamiento de la piel se detecta por el signo de Stemmer, que es la incapacidad para elevar la piel en la base de los dedos. Piel de naranja es un término usado para describir los hoyuelos en la piel, semejante a los de la cáscara de la fruta, causados por el linfedema. En las etapas crónicas, el edema ya no forma fóvea y la extremidad adquiere una textura leñosa a medida que los tejidos se vuelven indurados y fibróticos. La *International Society of Lymphology* describe cuatro etapas clínicas del linfedema **(cuadro 276-3)**.

Diagnóstico diferencial El linfedema debe distinguirse de otros trastornos que causan edema unilateral de la pierna, como la trombosis venosa profunda y la insuficiencia venosa crónica. En esta última, el edema es más blando y a menudo hay evidencia de dermatitis por estasis, hiperpigmentación y varicosidades venosas superficiales, como se describió antes. Otras causas de edema en la pierna semejantes al linfedema son el mixedema y el lipedema. Por lo general, este último ocurre en mujeres y se debe a la acumulación de tejido adiposo en la pierna desde el muslo hasta el tobillo, sin afectar el pie.

Pruebas diagnósticas La valoración de los pacientes con linfedema debe incluir pruebas diagnósticas que esclarezcan la causa. La ecografía abdominal y pélvica, y la tomografía computarizada (CT, *computed tomogra-*

A *B*

FIGURA 276-2 ***A.*** Linfedema caracterizado por edema de la pierna, sin formación de fóvea y dedos cuadrados. *(Por cortesía de la Dra. Marie Gerhard-Herman, con autorización.)* ***B.*** Etapa crónica avanzada del linfedema que ilustra el aspecto leñoso de la pierna con acantosis y crecimientos verrugosos. *(Por cortesía del Dr. Jeffrey Olin, con autorización.)*

CUADRO 276-3 Etapas del linfedema

Etapa 0 (o Ia)
Trastorno latente o subclínico sin edema evidente a pesar del transporte linfático alterado. Puede existir meses o años antes que haya edema manifiesto.
Etapa I
Acumulación temprana de líquido con un contenido relativamente alto de proteínas que cede con la elevación de la extremidad. Puede haber signo de fóvea, así como aumento de las células en proliferación.
Etapa II
La elevación de la extremidad rara vez disminuye el edema por sí sola y la fóvea es manifiesta. En la etapa II avanzada, no siempre se observa ese signo, ya que hay exceso de grasa y fibrosis.
Etapa III
Elefantiasis linfostática, quizá sin fóvea, con cambios cutáneos atróficos como acantosis, depósito adicional de grasa y fibrosis, así como crecimientos verrugosos.

Fuente: Adaptado de 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology: Lymphology 46:1, 2013.

phy) detectan lesiones obstructivas, como las neoplasias. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance image*) de la extremidad afectada pueden revelar un patrón en panal característico del linfedema en el espacio epiaponeurótico, además de identificar los conductos y ganglios linfáticos. La MRI también es útil para diferenciar entre el linfedema y el lipedema. La linfocentelleografía y la linfangiografía rara vez están indicadas, pero pueden usarse para confirmar el diagnóstico o distinguir el linfedema primario del secundario. La linfocentelleografía consiste en inyectar un coloide que contiene tecnecio marcado en el tejido subcutáneo distal de la extremidad afectada, lo que permite obtener una imagen con una cámara centelleográfica para visualizar los vasos y los ganglios linfáticos. Los signos indicativos de linfedema primario incluyen llenado ausente o tardío de los vasos linfáticos, o flujo retrógrado dérmico causado por el reflujo linfático. Los signos del linfedema secundario incluyen dilatación de los vasos linfáticos distal a una zona de obstrucción. En la linfangiografía se inyecta material de contraste con yodo radiactivo en un vaso linfático distal ya aislado y con una cánula instalada. En el linfedema primario, los conductos linfáticos son inexistentes, hipoplásicos o ectásicos. En el secundario, los conductos linfáticos a menudo se ven dilatados debajo del nivel de la obstrucción. La complejidad para la canulación linfática y el riesgo de linfangitis por el medio de contraste limitan la utilidad de la linfangiografía. Un nuevo estudio de imágenes ópticas con un pigmento fluorescente cercano al infrarrojo podría permitir obtener imágenes cuantitativas del flujo linfático.

TRATAMIENTO

Linfedema

Los pacientes con linfedema de las extremidades inferiores deben mantener un cuidado meticuloso de los pies y de las piernas para evitar la linfangitis y la celulitis. La higiene cutánea es importante, y pueden usarse emolientes para prevenir la sequedad. A menudo son útiles los antibióticos profilácticos; la infección micótica debe tratarse de manera enérgica. Debe recomendarse a los pacientes que realicen una actividad física; la elevación frecuente de la pierna puede reducir el edema. Está indicado el apoyo psicosocial para ayudar a los pacientes a enfrentar la ansiedad o depresión derivadas de la imagen personal, la autoestima, la discapacidad funcional y el temor a perder la extremidad.

La terapia física puede ser útil, incluido el masaje para facilitar el drenaje linfático. El tipo de masaje usado en la fisioterapia descongestiva para el linfedema consiste en compresión leve de la piel de la extremidad afectada para dilatar los conductos linfáticos y aumentar la motilidad de la linfa. Se aplican vendajes compresivos de múltiples capas después de cada sesión de masaje para reducir el edema recidivante. Luego de la reducción óptima del volumen con la fisioterapia descongestiva, se colocan medias de compresión graduada. En ocasiones pueden aplicarse dispositivos de compresión neumática intermitente en casa para facilitar la reducción del edema. Los diuréticos están contraindicados; pueden causar hipovolemia y alteraciones metabólicas.

Puede considerarse la liposucción junto con la fisioterapia descongestiva para tratar el linfedema, sobre todo el posterior a la mastectomía. Rara vez se usan otras intervenciones quirúrgicas; con frecuencia son infructuosas para disminuir el linfedema. Se han practicado procedimientos microquirúrgicos de anastomosis linfaticovenosas para redirigir el flujo linfático de los vasos obstruidos hacia el sistema venoso. En algunos casos graves de linfedema se practican procedimientos reductivos de la extremidad para resecar tejido subcutáneo y piel excesivos, a fin de mejorar la movilidad.

La linfangiogénesis terapéutica se ha estudiado en modelos de roedores con linfedema. La expresión excesiva de VEGF-C genera nuevos vasos linfáticos y mejora el linfedema en un modelo murino de linfedema primario y la administración de VEGF-C o VEGF-D estimuló el crecimiento linfático en modelos preclínicos de linfedema posoperatorio. Se pueden lograr beneficios adicionales cuando se administra junto con la transferencia de ganglios linfáticos. Se necesitan estudios clínicos en pacientes con linfedema para determinar la eficacia del tratamiento de transferencia génica y de los tratamientos celulares en el linfedema.

LECTURAS ADICIONALES

Aspelund A *et al.*: Lymphatic system in cardiovascular medicine. Circ Res 118:515, 2016.

Brouillard P *et al.*: Genetics of lymphatic anomalies. J Clin Invest 124:898, 2014.

Eberhardt RT, Raffetto JD: Chronic venous insufficiency. Circulation 130: 333, 2014.

Garg N, Gloviczki P: Chronic venous insufficiency, in *Vascular Medicine*, MA Creager, JA Beckman, J Loscalzo (eds). Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 652–666.

Gloviczki P *et al.*: The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 53:2S, 2011.

Kahn SR *et al.*: The postthrombotic syndrome: Evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 130:1636, 2014.

Karaca-Mandic P *et al.*: The cutaneous, net clinical and health economic benefits of advanced pneumatic compression devices in patients with lymphedema. JAMA Dermatol 151:1187, 2015.

Lee BB *et al.*: Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology. Int Angiol 32: 541, 2013.

Mortimer PS, Rockson SG: New developments in clinical aspects of lymphatic disease. J Clin Invest 124:915, 2014.

Tafur AJ, Rathbun S: Varicose Veins, in *Vascular Medicine*. MA Creager, JA Beckman, J Loscalzo (eds). Philadelphia, Elsevier, 2013, pp 639–651.

277 Hipertensión pulmonar

Aaron B. Waxman, Joseph Loscalzo

La hipertensión pulmonar (PH, *pulmonary hypertension*) es un conjunto de enfermedades que afecta la vasculatura pulmonar y se define como un aumento de la presión arterial pulmonar (presión arterial pulmonar media >22 mm Hg o una PAP sistólica calculada >36 mm Hg). La hipertensión arterial pulmonar (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) es una forma relativamente rara de PH y se manifiesta por síntomas de disnea, dolor torácico y síncope. Sin tratamiento, la enfermedad conlleva una tasa de mortalidad alta, la causa más frecuente de muerte es la insuficiencia cardiaca derecha descompensada. Han habido adelantos significativos en la comprensión de la patogenia, diagnóstico y clasificación de la PAH. A pesar de

estos avances significativos, todavía hay un retraso importante en el diagnóstico de hasta dos años. En muchos casos, en pacientes cuyo síntoma principal es la disnea de esfuerzo, se establece el diagnóstico erróneo de enfermedades más comunes como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La disponibilidad de fármacos nuevos ha producido un cambio radical en el tratamiento de esta enfermedad, con mejoría significativa en la calidad de vida y la mortalidad. Un retraso en el diagnóstico conlleva otro más evidente en el inicio del tratamiento adecuado. Los médicos deben estar en condiciones de reconocer los signos y síntomas de la PH y completar un estudio sistemático de los pacientes con sospecha de este diagnóstico. De esta manera, es posible lograr un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y los mejores resultados.

BIOPATOLOGÍA

La vasoconstricción, proliferación vascular, trombosis e inflamación son los fenómenos subyacentes al desarrollo de PAH **(fig. 277-1)**. La proliferación y fibrosis de la íntima, la hipertrofia de la túnica media y la trombosis *in situ* son los hallazgos patológicos característicos en la vasculatura pulmonar. La remodelación vascular en etapas tempranas se limita a las arterias pulmonares pequeñas. A medida que la enfermedad avanza, la proliferación de la íntima y la remodelación patológica progresan, lo que reduce la distensibilidad de la vasculatura pulmonar, el resultado es el aumento progresivo de la poscarga ventricular derecha o la resistencia vascular pulmonar (PVR, *pulmonary vascular resistance*) total y, por tanto, del trabajo ventricular derecho. En sujetos con enfermedad vascular pulmonar moderada a grave, a medida que aumenta la PVR se produce un incremento correspondiente de la presión arterial pulmonar (PAP) media hasta que se afecta el gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) y empieza a descender. Con la disminución del CO, la PAP desciende. Cuando el CO baja a consecuencia del aumento de la poscarga y decremento de la contractilidad, la taquicardia es una respuesta compensatoria, la taquicardia reduce el tiempo de llenado y por tanto la precarga, lo que disminuye la fracción del volumen sistólico disponible para distender el árbol vascular pulmonar.

Ya se identificaron anomalías en múltiples vías moleculares y genes que regulan las células endoteliales y musculares lisas de los vasos pulmonares **(cuadro 277-1)**. Estas alteraciones consisten en decremento de la expresión del conducto de potasio regulado por voltaje, mutaciones en el receptor 2 para proteína morfogenética ósea, aumento de la expresión del factor hístico, activación excesiva del transportador de serotonina, activación inducida por hipoxia del factor 1α inducible por hipoxia y activación del factor nuclear de los linfocitos T activados. En consecuencia, disminuye la apoptosis de las células de músculo liso y surgen células endoteliales resistentes a la apoptosis que favorecen su acumulación y pueden ocluir la luz vascular. Además, el depósito de trombina en la vasculatura pulmonar debido al estado protrombótico que se desarrolla como una alteración independiente o como resultado de la disfunción endotelial puede amplificar la arteriopatía obstructiva.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de la PH puede pasar inadvertido si no hay un índice de sospecha razonable. Los síntomas de PH son inespecíficos, insidiosos y se superponen con muchos otros trastornos frecuentes, incluidos el asma, otras enfermedades pulmonares y cardiacas. La mayoría de los pacientes se presenta con disnea, fatiga o ambas, en tanto que el edema, dolor torácico, presíncope y síncope son menos frecuentes y se relacionan con la enfermedad más avanzada. En las fases tempranas de la PAH, la exploración física a menudo resulta normal. Conforme la enfermedad progresa, puede

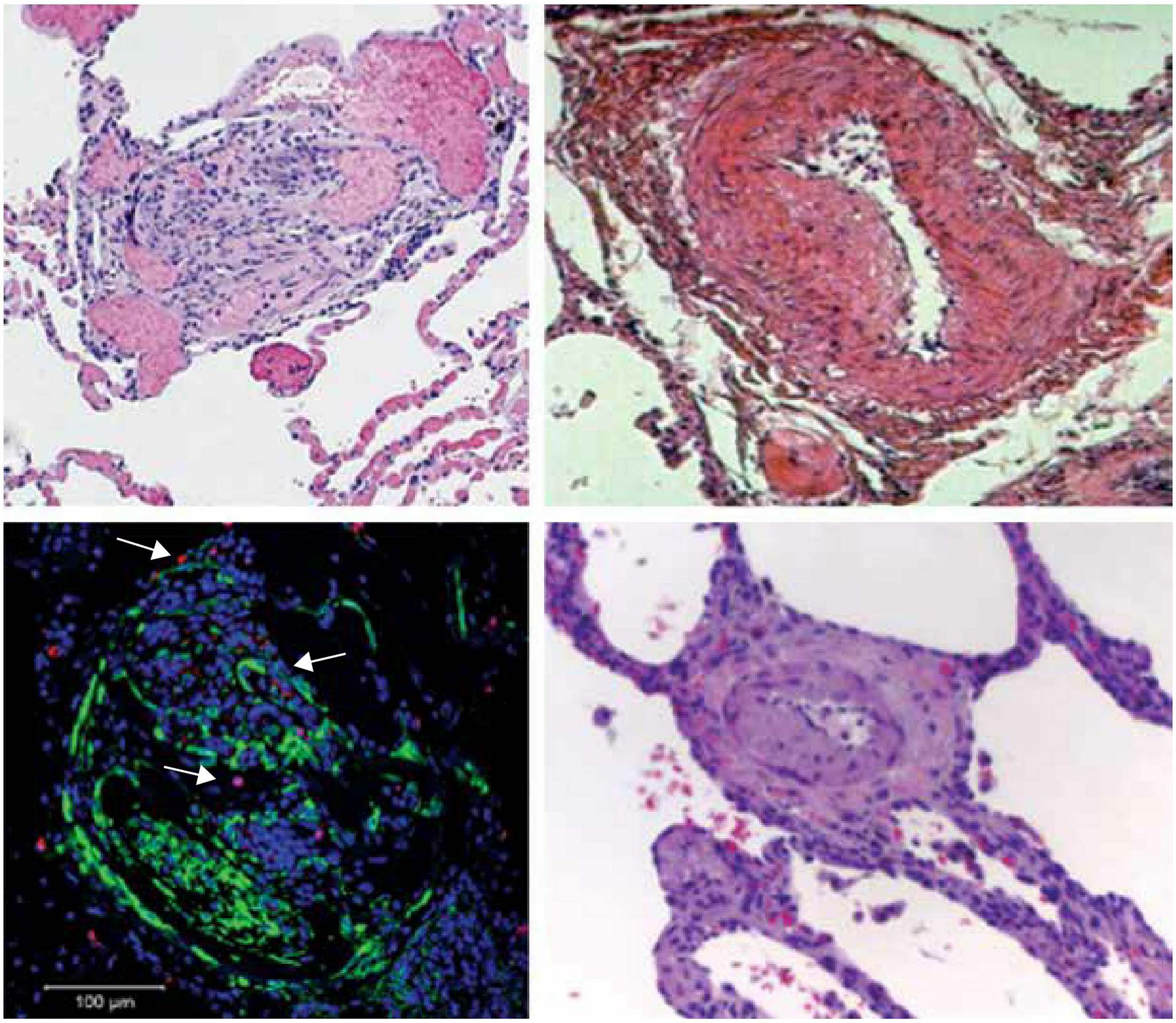


FIGURA 277-1 Las imágenes de la izquierda muestran ejemplos de arteriopatía pulmonar plexógena. Son lesiones obstructivas y proliferativas de las pequeñas arterias pulmonares musculares, formadas en parte por células endoteliales con células inflamatorias, miofibroblastos y componentes de tejido conjuntivo intercalados. La imagen izquierda inferior muestra células en proliferación (células teñidas con rojo PCNA, *flechas blancas*). Las imágenes de la derecha muestran hipertrofia de la media en las arterias pulmonares musculares. *(Las fotografías de la izquierda son cortesía del Dr. Stephen Archer, Queen´s University School of Medicine, Kingston, Ontario, Canada.)*

CUADRO 277-1 Componentes moleculares de la patogenia de la hipertensión arterial pulmonar

Alteraciones en los reguladores de la proliferación

- Factores de crecimiento
  - Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)
  - Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)
  - Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
  - Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
- Factor de crecimiento transformador β (TGF-β)
- Proteína morfogenética ósea
- Factores de transcripción
- Metaloproteinasas de la matriz
- Citocinas
- Quimiocinas
- Mitocondrias

Alteraciones en los mediadores inflamatorios

- Alteración de subtipos de linfocitos T
- Monocitos y macrófagos
- Interleucina (IL) 1β
- IL-6
- MCP-1
- RANTES
- Fractalcina

Alteraciones en el tono vascular

- Endotelina
- Óxido nítrico
- Serotonina
- Prostaglandina
- Conductos de K^+
- Conductos de Ca^{2+}

Remodelación inducida por hipoxia

- HIF-1α
- ROS
- Mitocondria

Alteraciones en la vías de señalización de TGF-β

- BMPR2
- ALK1
- Endoglina
- Smad9
- TGF-β1

ALK, cinasa de linfoma anaplásico; BMP, proteína morfogénica ósea; EGF, factor de crecimiento epidérmico; FGF, factor de crecimiento derivado del feto; HIF-1α, factor-1 inducible por hipoxia; IL, interleucina; MCP-1, proteína 1 quimiotáctica de monocitos; MMP, penfigoide de membranas mucosas; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; ROS, especie reactiva de oxígeno; TGFβ, factor β de crecimiento transformador; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

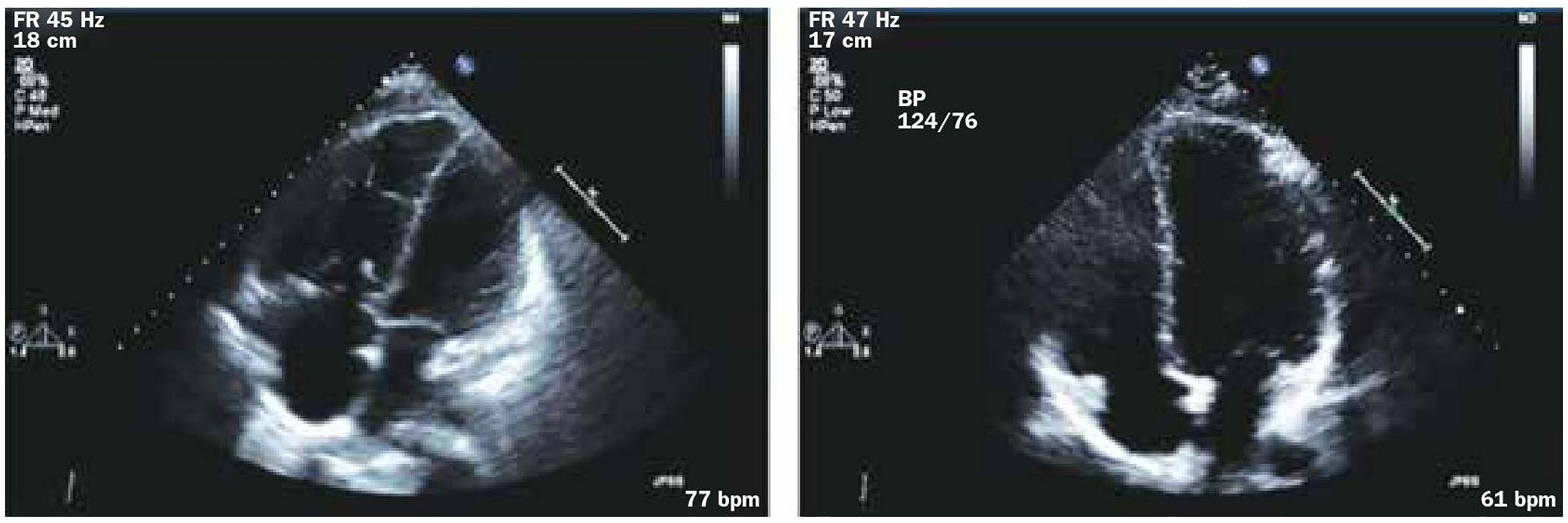
haber evidencia de insuficiencia ventricular derecha con aumento de la presión venosa yugular, edema de extremidades inferiores y ascitis. Además, la exploración cardiovascular a veces revela un componente P_2 acentuado del segundo ruido cardiaco, presencia de S_3 o S_4 derechos y un soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea. También es importante buscar signos de enfermedades que a menudo concurren con la PH: en algunas neumopatías crónicas se observan dedos hipocráticos; la esclerodactilia y las telangiectasias pueden indicar esclerodermia, y los estertores e hipertensión sistémica pueden ser indicios de insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica izquierda.

Una vez que surge la sospecha clínica es esencial una estrategia sistemática para el diagnóstico y la valoración. Un ecocardiograma con un *estudio de burbuja* (si está indicado) es la principal prueba de detección. La ecocardiografía es importante para identificar las causas específicas. Todas las formas de PH pueden acompañarse de hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho **(fig. 277-2)** con aumento de la presión sistólica arterial pulmonar calculada. Es posible deducir más información importante sobre causas específicas de la PH, como valvulopatía, función ventricular sistólica y diastólica, cortocircuitos intracardiacos y otras enfermedades cardiacas.

Aunque a menudo se discute la exactitud de la ecocardiografía Doppler, un ecocardiograma de alta calidad absolutamente normal elimina la necesidad de una valoración adicional para PH. Un ecocardiograma es una prueba de detección, en tanto la monitorización hemodinámica invasiva es el método de referencia para el diagnóstico y la valoración de la gravedad de la enfermedad. Después de un ecocardiograma normal todavía puede persistir cierta preocupación por PH; esto es válido sobre todo en presencia de disnea o hipoxemia inexplicable. En estas situaciones es razonable realizar un cateterismo cardiaco derecho para establecer el diagnóstico definitivo. También, si el paciente tiene una capacidad funcional razonable, una prueba de ejercicio cardiopulmonar puede ayudar a identificar una limitación fisiológica verdadera y a distinguir entre las causas cardiacas y pulmonares de disnea. Si la prueba resulta normal, no hay indicación para un cateterismo cardiaco derecho.

Si el ecocardiograma o la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET, *cardiopulmonary exercise test*) sugiere PH y el diagnóstico se confirma en el cateterismo, debe hacerse un esfuerzo razonable para identificar la causa, porque esto determinará en gran medida el tratamiento. A continuación se describe una estrategia por pasos.

Las imágenes torácicas y las pruebas de función pulmonar son esenciales porque la neumopatía es una causa importante de PH. Un signo de PH que puede ser evidente en la radiografía torácica es el crecimiento de las arterias pulmonares centrales acompañado de "poda vascular" y cardiomegalia **(fig. 277-3)**. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de alta resolución puede aportar más información útil. Los hallazgos típicos de la PH en la CT son los que se observan en la radiografía torácica: crecimiento de arterias pulmonares **(fig. 277-4)**, poda periférica de los vasos pequeños y crecimiento del ventrículo y la aurícula derechos. Sin embargo, la CT de alta resolución también revela signos de congestión venosa, como infiltrados centrolobulillares en vidrio despulido y engrosamiento de las líneas septales. En ausencia de cardiopatía izquierda, estos hallazgos sugieren enfermedad oclusiva venosa pulmonar, una causa rara de PAH que puede ser muy difícil de diagnosticar. La CT también es crucial para distinguir la enfermedad pulmonar intersticial o el enfisema concomitantes.



A *B*

FIGURA 277-2 (***A***) es un ecocardiograma representativo que muestra la vista apical de cuatro cámaras de un paciente con hipertensión pulmonar que demuestra crecimiento de la aurícula y ventrículo derechos con cierta compresión del lado izquierdo del corazón. (***B***) es la misma vista ecocardiográfica que muestra un ecocardiograma normal.

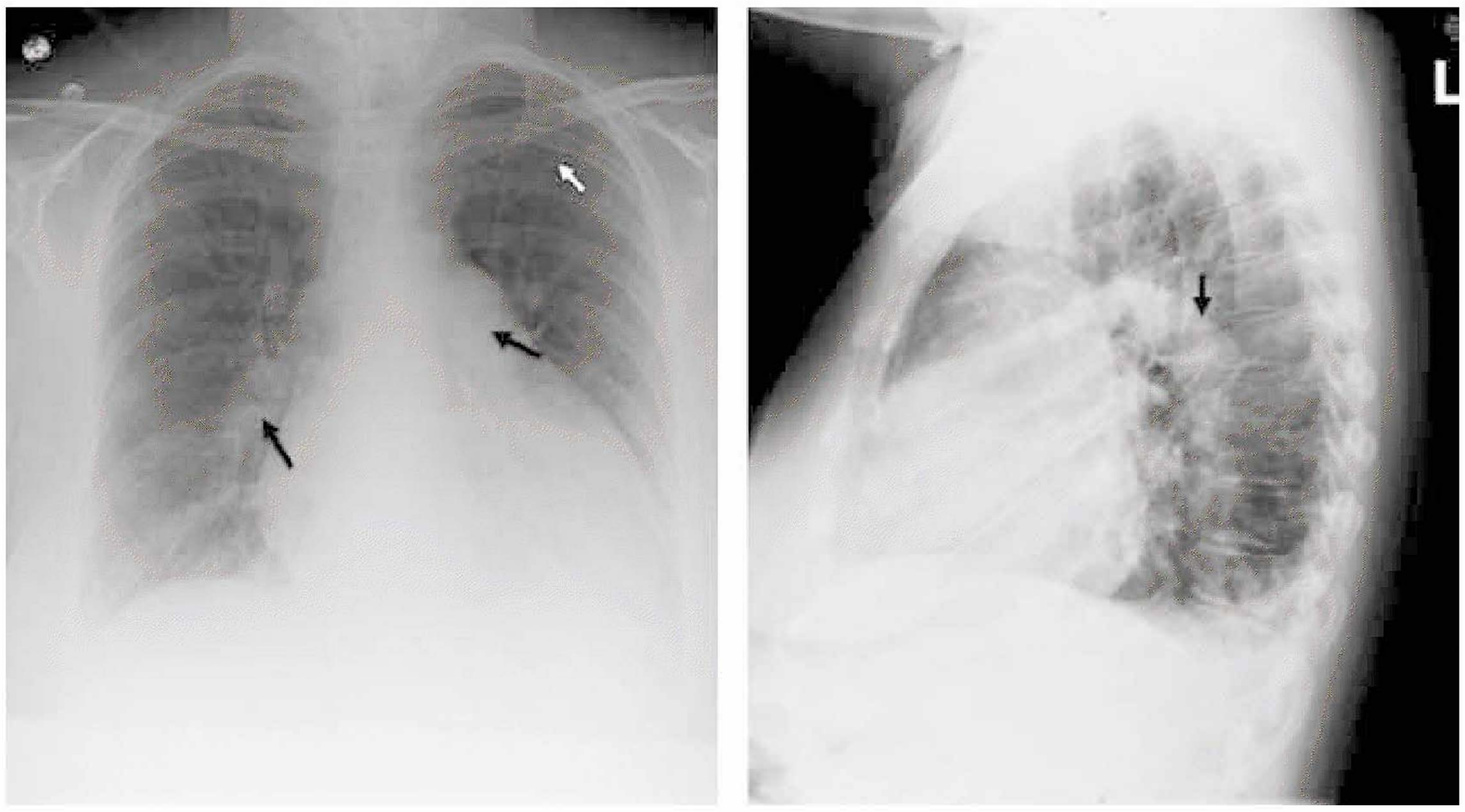


FIGURA 277-3 Radiografía torácica posteroanterior (*izquierda*) y lateral (*derecha*) que muestra aumento de las arterias pulmonares (*flechas negras*) y poda de la vasculatura pulmonar distal (*flechas blancas*), observadas a menudo en la hipertensión arterial pulmonar avanzada.

La angiografía por CT suele usarse para valorar la enfermedad tromboembólica aguda y tiene excelente sensibilidad y especificidad para este fin. El gammagrama de ventilación-perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) suele usarse como estudio de detección por su elevada sensibilidad y porque permite calificar a los pacientes para la intervención quirúrgica. La importancia de los angiogramas por CT en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) todavía es motivo de controversia, incluso con el advenimiento de la CT espiral. Aunque un gammagrama $\dot{V}/\dot{Q}$ negativo descarta CTEPH, algunos casos raros pueden pasar inadvertidos en la angiografía por CT.

Las pruebas de función pulmonar son un elemento importante de la valoración. Aunque una reducción aislada de la DLCO (capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono) es el hallazgo típico de PAH, los resultados de las pruebas de función pulmonar también pueden sugerir neumopatías restrictivas u obstructivas como causa de la disnea o PH. La prueba de marcha en 6 min también es importante para valorar el grado de hipoxemia y limitación con el esfuerzo, así como para vigilar la progresión y respuesta al tratamiento. Cada vez se utiliza más la prueba de esfuerzo submáximo y máximo para la detección y caracterización de la enfermedad porque permite una medición más objetiva de la eficiencia respiratoria (pendiente V_E/VCO_2)

La respiración alterada durante el sueño es otra causa relevante de PH leve, pero el estudio del sueño sólo es necesario cuando los antecedentes del paciente lo indican. La pérdida de saturación nocturna es un hallazgo frecuente en la PH, incluso en ausencia de respiración alterada durante el sueño. Por tanto, en todos los pacientes debe realizarse una oximetría nocturna de detección, sin importar si existen los síntomas típicos de apnea obstructiva durante el sueño o el síndrome de obesidad e hipoventilación. Dentro de las pruebas de laboratorio importantes para la detección está la prueba de VIH cuando hay indicación clínica. Además, a todos los pacientes se les debe practicar una prueba de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos scl-70 para detectar las enfermedades reumáticas más frecuentes asociadas con PH. Las pruebas de función hepática y las serológicas para hepatitis son importantes para detectar alguna hepatopatía subyacente. Por último, cada vez es más importante la prueba de péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) para el diagnóstico y tratamiento de PH. El BNP y el extremo N de su propéptido (NT-proBNP) correlacionan con la función ventricular derecha, gravedad del estado hemodinámico y estado funcional en la PAH.

El cateterismo cardiaco derecho con prueba de vasodilatador pulmonar se mantiene como el método de referencia, tanto para establecer el diagnóstico de PH como para permitir la selección del tratamiento médico apropiado. Para definir PH o PAH precapilar se necesita 1) aumento de la presión arterial media (mPAP ≥25 mm Hg); 2) presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*), presión auricular derecha o presión ventricular izquierda telediastólica ≤15 mm Hg, y 3) PVR >3 unidades de Wood. La PH poscapilar se distingue de la PH precapilar por una PCWP ≥15 mm Hg; además, ésta se divide en pasiva, con un gradiente transpulmonar <12 mm Hg, o reactiva, con un gradiente transpulmonar >12 mm Hg y PVR alta. En cualquier caso, el CO puede ser normal o bajo.

Los vasodilatadores de corta acción, como el óxido nítrico inhalado, epoprostenol inhalado o la adenosina intravenosa, son los preferibles para la prueba de vasodilatador. Un descenso de la mPAP ≥10 mm Hg hasta una cifra absoluta ≤40 mm Hg sin descenso del CO se define como una respuesta positiva al vasodilatador pulmonar, y los sujetos con esta respuesta se consideran para el tratamiento prolongado con antagonistas de los conductos del calcio (CCB, *calcium channel blockers*). Menos del 15% de los pacientes se considera vasorreactivo durante la prueba, e incluso menos tienen respuesta de largo plazo a los CCB. El descenso agudo de la PVR y mPAP inducido por el vasodilatador predice una mejor supervivencia de largo plazo, incluso en pacientes no tratados con CCB. El diagnóstico de PH es cada vez más frecuente en los ancianos, en parte por la mayor conciencia de esta enfermedad y el uso más frecuente de ecocardiogramas de detección. Además, la mayor disponibilidad de opciones terapéuticas orales y menos complicadas ha alentado la referencia de los pacientes ancianos para su valoración y tratamiento.

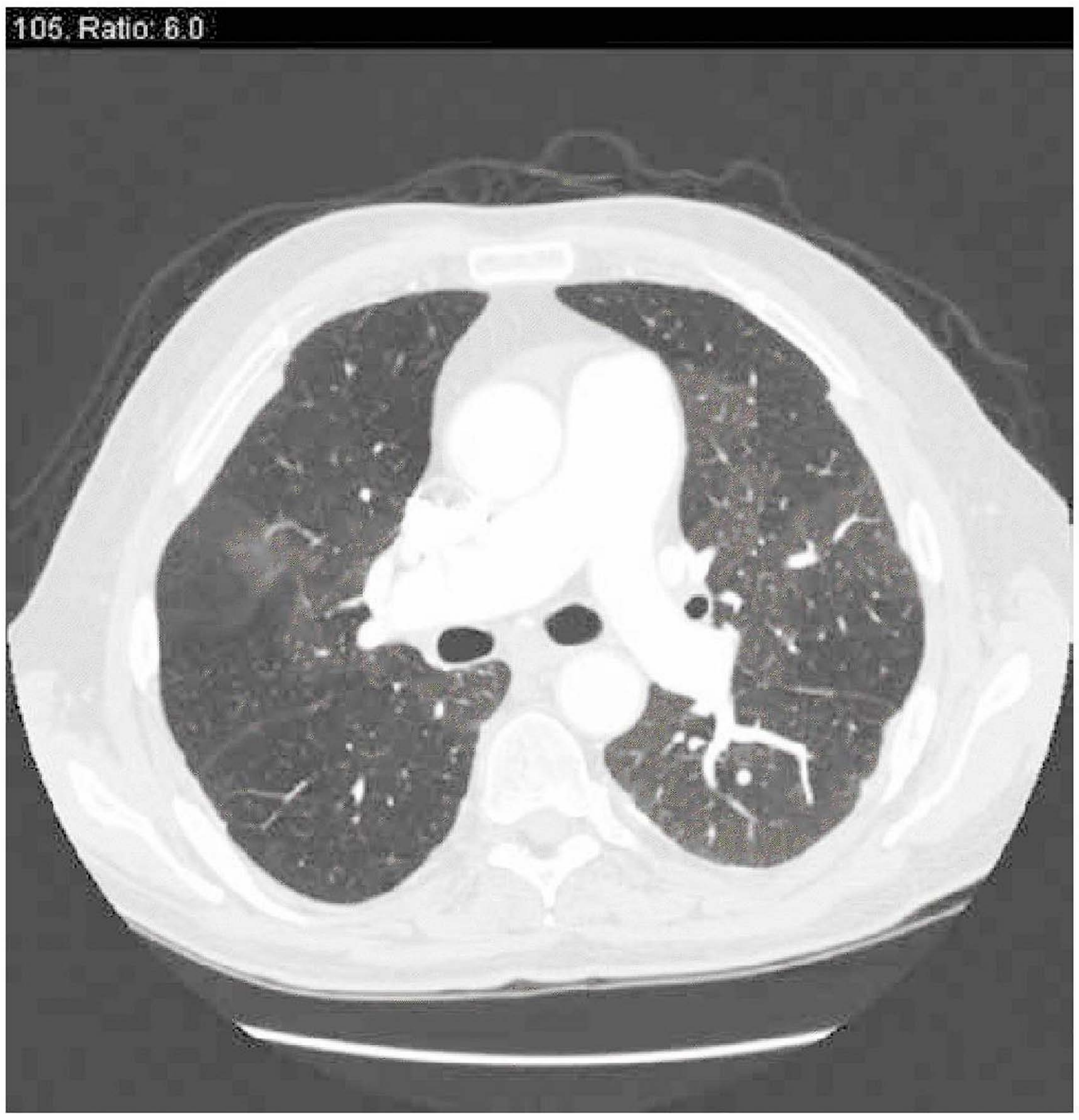


FIGURA 277-4 Tomografía computarizada representativa del tórax que muestra arterias pulmonares principales aumentadas. También hay un patrón en mosaico evidente en ambos pulmones.

HIPERTENSIÓN PULMONAR COMO ENFERMEDAD CONCOMITANTE

La PAH es sólo una de varias clasificaciones de enfermedad que afecta el lecho vascular pulmonar. A medida que se conocen mejor las diversas enfermedades que contribuyen, los sistemas de clasificación intentaron agrupar estas enfermedades por sus manifestaciones clínicas para ayudar al diagnóstico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) formuló una clasificación clínica de las diversas manifestaciones de la PH, de la cual la PAH es un subgrupo basado en las similitudes en los mecanismos fisiopatológicos y cuadro clínico. La PH es una mezcla diversa de patologías en las que el único elemento unificador es la PAP alta respecto de la presión auricular izquierda. La clasificación de la PH se creó por conveniencia para facilitar los tratamientos nuevos que se prueban en distintos cuadros clínicos. Se están llevando a cabo esfuerzos para definir las enfermedades vasculares pulmonares con base en el fenotipo molecular, que en el futuro

podrían ofrecer una guía para mejorar las decisiones terapéuticas conforme continúa la evolución de las estrategias de la medicina de precisión.

El sistema de clasificación actual, revisado por última vez en 2013 durante el *Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*, reconoce cinco categorías de PH: PAH, PH por cardiopatía izquierda, PH por enfermedad pulmonar crónica, PH asociada con tromboembolia crónica y un grupo de enfermedades diversas que sólo rara vez causan PH.

Hipertensión arterial pulmonar La PH del grupo I de la OMS, hipertensión arterial pulmonar (PAH, *pulmonary arterial hypertension*), es una causa relativamente rara de PH. La PAH comprende un grupo de enfermedades que inducen remodelación arterial pulmonar precapilar marcada por fibrosis de la íntima, engrosamiento de la media, oclusión arteriolar pulmonar y lesiones plexiformes típicas. La PAH se define como un aumento sostenido de la mPAP en reposo ≥25 mm Hg, PVR >240 dina·s/cm^5 y PCWP o presión ventricular izquierda telediastólica ≤15 mm Hg en el cateterismo cardiaco derecho. Con una PCWP normal y una mPAP alta, estas enfermedades tienen un aumento del gradiente transpulmonar (mPAP-PCWP); además, la PVR está elevada.

La hipertensión idiopática de arteria pulmonar (IPAH) es una enfermedad progresiva que conduce a la insuficiencia cardiaca derecha y la muerte. El registro de los *National Institutes of Health*, el primer registro extenso de pacientes con PAH, informó que la edad promedio al momento del diagnóstico era de 36 años, sólo 9% de los pacientes con IPAH tenía >60 años al momento del diagnóstico. Sin embargo, los datos clínicos más recientes sugieren que la demografía de los pacientes está cambiando. En el registro *Pulmonary Hypertension Connection* se observó que la edad promedio del diagnóstico de IPAH era 45 años; 8.5% de los sujetos era >70 años al momento del diagnóstico. Este hallazgo está respaldado por los datos del *Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management* (REVEAL), la cohorte más grande de PAH hasta ahora, que informó que la edad promedio al hacer el diagnóstico de IPAH fue 44.9 ± 0.6 años.

Otras formas de PAH que ameritan una consideración específica en los enfermos son las relacionadas con VIH, trastornos del tejido conjuntivo e hipertensión portal. Aunque el VIH es una causa rara de PAH, esta forma de PAH es indistinguible de la IPAH y es una causa importante de muerte en la población infectada con VIH. Es importante señalar que no hay correlación entre la etapa de infección por VIH y el desarrollo de PAH.

Entre los trastornos del tejido conjuntivo, la prevalencia de PAH se estableció sólo para la esclerosis sistémica, sobre todo en sujetos con esclerodermia cutánea limitada. Aunque la edad promedio al inicio de la esclerodermia es de 30-50 años, al final los sujetos que padecen PAH relacionada con esclerodermia tienden a tener mayor edad al momento del diagnóstico de la esclerodermia. Los resultados de ésta tienen una relación cercana con la aparición de PAH y conllevan un mal pronóstico, aunque los tratamientos modernos han mejorado los resultados.

La hipertensión portopulmonar ocurre en 2-10% de los pacientes con hipertensión portal establecida. Su incidencia parece independiente de la causa de hepatopatía y se observa en pacientes con causas no hepáticas de hipertensión portal. Es frecuente que haya un estado circulatorio hiperdinámico, como en la mayoría de los pacientes con hepatopatía avanzada. Sin embargo, la misma remodelación vascular pulmonar observada en otras formas de PAH se encuentra en el lecho vascular pulmonar en la hipertensión portopulmonar. Es importante distinguir este proceso del síndrome hepatopulmonar, que también se manifiesta con disnea e hipoxemia, pero tienen rasgos fisiopatológicos distintos de la hipertensión portopulmonar porque la vasodilatación anormal de la vasculatura pulmonar genera cortocircuitos intrapulmonares.

Hipertensión pulmonar relacionada con cardiopatía izquierda La PH del grupo II de la OMS incluye pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica izquierda, valvulopatía aórtica y mitral e insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*). La PH puede surgir como resultado de todos estos trastornos. El rasgo distintivo de la PH del grupo II es la presión auricular elevada con hipertensión venosa pulmonar consecuente. En general, el gradiente transpulmonar y la PVR se mantienen normales. Aunque este fenómeno está bien descrito en la valvulopatía izquierda y la insuficiencia cardiaca sistólica izquierda, los estudios sugieren que la HFpEF conlleva un riesgo general más alto de PH.

Cualquiera que sea la causa de la presión auricular izquierda alta (o sea, insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica, o valvulopatía), el aumento de la presión venosa pulmonar conduce de manera indirecta al aumento de la presión arterial pulmonar. La presencia de PH conlleva un mal pronóstico en todas las formas de insuficiencia cardiaca. En particular, la hipertensión venosa pulmonar crónica puede ocasionar vasculopatía arterial pulmonar reactiva, que se manifiesta por un gradiente transpulmonar alto (>12 mm Hg) y PVR alta (>3 unidades Wood). En el examen patológico, este proceso se caracteriza por remodelación arteriolar pulmonar con fibrosis de la íntima e hiperplasia de la media, como lo que se observa en la PAH.

Hipertensión pulmonar relacionada con neumopatía La enfermedad pulmonar intrínseca es la segunda causa más frecuente de PH, aunque su prevalencia actual es difícil de confirmar. La PH se observa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la neumopatía intersticial. También puede observarse en enfermedades con fisiología mixta, obstructiva y restrictiva: bronquiectasias, fibrosis quística, enfermedad restrictiva obstructiva mixta marcada por fibrosis en las regiones pulmonares inferiores, y enfisema predominante en las zonas pulmonares superiores. Como en los pacientes con cardiopatía izquierda, la PH relacionada con neumopatía crónica casi siempre es moderada; no obstante, algunos de estos pacientes parecen tener una PH "desproporcionada" respecto de la enfermedad pulmonar parenquimatosa, lo que sugiere enfermedad arterial pulmonar intrínseca. Estos individuos casi siempre tienen una PH más grave; los resultados de las pruebas de función pulmonar demuestran una DLCO muy baja.

Si bien se describe PH en la mayoría de las formas de enfermedad pulmonar intersticial, se ha estudiado más en la fibrosis pulmonar idiopática, pero los estudios individuales han sido pequeños. Los datos ecocardiográficos tempranos sugerían que la prevalencia de la PH en las neumopatías intersticiales es alta, pero la vigilancia hemodinámica con penetración corporal sugiere que la incidencia es mucho menor de lo que se pensaba. El diagnóstico de PH conlleva un mal pronóstico en la fibrosis pulmonar.

En el grupo III de la PH también se incluye la respiración alterada durante el sueño. La apnea del sueño se asocia con PH desde hace tiempo, pero la PH asociada con la alteración respiratoria durante el sueño suele ser leve.

Hipertensión pulmonar relacionada con enfermedad tromboembólica crónica La PH después de obstrucción tromboembólica crónica de las arterias pulmonares está bien descrita, pero su incidencia se desconoce. Se cree que la incidencia de PH después de un solo episodio embólico pulmonar es bastante baja y es probable que aumente después de la embolia recurrente. No se conocen los factores de riesgo para el desarrollo de CTEPH. Muchos pacientes no tienen antecedente de tromboembolia venosa clínica. La patogenia de CTEPH no se conoce bien. La obstrucción de la vasculatura pulmonar proximal es un factor relevante, a menudo el dominante, aunque existe además remodelación vascular pulmonar. Cerca de 10-15% de los pacientes desarrollara una enfermedad con muchas similitudes clínicas y patológicas con la PAH después de la extracción del trombo proximal.

OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN LA VASCULATURA PULMONAR

Sarcoidosis Los pacientes con sarcoidosis padecen PH por el compromiso pulmonar, los sujetos con sarcoidosis que presentan disnea progresiva y PH necesitan una valoración exhaustiva. Si bien la mayoría de los enfermos con sarcoidosis con PH no responde al tratamiento para PAH, un subgrupo con sarcoidosis y PH grave tienen una respuesta terapéutica provechosa.

Drepanocitosis Las alteraciones del sistema cardiovascular son notorias en el espectro clínico de la drepanocitosis, e incluye PH. La etiología es mutifactorial e incluye hemólisis, hipoxemia, tromboembolia, CO alto crónico y hepatopatía crónica. La presencia de PH en los pacientes con drepanocitosis es rara.

Esquistosomosis En todo el mundo, ésta es una de las causas más frecuentes de PH. La PH surge en presencia de enfermedad hepatoesplénica e hipertensión portal. Los estudios sugieren que la inflamación por la infección desencadena los cambios vasculares. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de huevecillos del parásito en la orina o heces de pacientes con síntomas, lo cual puede ser difícil de lograr. Se desconoce la eficacia de los tratamientos dirigidos a la PH en estos casos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE PAH

La PH siempre fue una enfermedad letal sin un tratamiento médico efectivo. Hay varios fármacos aprobados para la PAH, como la prostaciclina y análogos y agonistas de la prostaciclina, potenciadores de la vía del óxido

nítrico, y antagonistas de los receptores para endotelina, y que han mejorado mucho la perspectiva. Aunque no hay curación para la PAH, la farmacoterapia actual mejora la morbilidad y, en algunos casos, la mortalidad.

PROSTANOIDES

En la PAH, la disfunción endotelial y activación plaquetarias producen un desequilibrio en los metabolitos del ácido araquidónico, con descenso de la concentración de prostaciclina y aumento de la de tromboxano A_2. La prostaciclina (PGI_2) activa las vías dependientes de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) que median la vasodilatación. La PGI_2 también tiene efectos antiproliferativos en el músculo liso vascular e inhibe la agregación plaquetaria. La concentración de la proteína prostaciclina sintasa disminuye en las arterias de pacientes con PAH. Este desequilibrio en los mediadores se corrige con la administración exógena de prostanoides como tratamiento para la PAH avanzada.

El epoprostenol fue el primer prostanoide disponible para el tratamiento de PAH. El epoprostenol administrado en infusión intravenosa continua mejora la capacidad funcional y la supervivencia en la PAH. La eficacia del epoprostenol en pacientes con clase funcional 3 y 4 de la OMS se demostró en un estudio clínico que mostró mejoría en la calidad de vida, mPAP, PVR, distancia de marcha en 6 min (6MWD, *6-minute walk distance*) y mortalidad. El treprostinilo tiene semivida más prolongada que el epoprostenol (~4 h *vs* ~6 min), lo que permite la administración subcutánea o IV continua. El treprostinilo mejora la hemodinámica pulmonar, síntomas, capacidad para el ejercicio y supervivencia en la PAH.

Las prostaciclinas inhaladas tienen los efectos beneficiosos de la prostaciclina en infusión sin la inconveniencia y los efectos secundarios (riesgo de infección y reacciones en el sitio de infusión) de los catéteres para la infusión. Tanto el iloprost como el treprostinilo inhalados están aprobados para pacientes con PAH clase 3 y 4 de la OMS. La principal ventaja del treprostinilo es su administración menos frecuente. Las formulaciones inhaladas pueden ser eficaces en pacientes con síntomas moderados con PAH y ser adecuadas cuando se usan combinadas con un fármaco oral. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) (p. ej., sildenafilo) aumentan la concentración de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) y activan las vías de señalización dependientes de cGMP que también median la vasodilatación y la inhibición plaquetaria. Por tanto, la adición de un inhibidor de la PDE5 aumenta los beneficios de los prostanoides para la hemodinámica pulmonar y la capacidad funcional en la PAH.

El treprostinilo oral (una formulación de liberación prolongada) se valoró en un estudio aleatorizado controlado en sujetos sin tratamiento previo y en dos estudios con asignación al azar y grupo testigo con tratamiento combinado. El treprostinilo oral mejoró de manera significativa la 6MWD en comparación con el placebo (+23 min respecto al valor basal, P = 0.0125), pero no tuvo efecto en la agravación clínica. Ambos estudios con tratamiento combinado, en los que se agregó treprostinilo al régimen de base con un inhibidor de PDE5 o un ETRA, no alcanzó su criterio de valoración primario en 6MWD. Sin embargo, como resultado de la mejor tolerancia al ejercicio en el estudio con monoterapia, junto con la eficacia clínica establecida del treprostinilo parenteral e inhalado, la FDA aprobó el treprostinilo oral para el tratamiento de la PAH en el grupo 1 según la OMS. El treprostinilo oral se administra tres veces al día y se ajusta poco a poco hasta la dosis efectiva (máxima).

El selexipag es un derivado difenilpirazina no prostanoide que se une con gran afinidad con el receptor para prostaglandina I_2 (IP). El metabolito activo de selexipag tiene semivida prolongada en comparación con los análogos prostanoides y permite la administración dos veces al día. La eficacia de selexipag se evaluó en un estudio aleatorizado con grupo testigo fase 3 en pacientes con PAH en FC II a III según la *New York Heart Association* (NYHA) agregado al tratamiento de base con un antagonista del receptor para endotelina-1 (ET-1), sildenafilo o ambos. Este estudio representa el ensayo con asignación al azar y grupo testigo con placebo más grande realizado en pacientes con PAH que se haya completado, incluyó más de 1 100 pacientes tratados con una mediana de 1.4 años. El selexipag redujo de manera significativa los riesgos de hospitalización y de progresión de la enfermedad en 43% (P <0.0001) con respecto a los que recibieron placebo. No hubo diferencias significativas en la mortalidad entre los dos grupos de estudio. El perfil de efectos colaterales fue similar al de las prostaciclinas.

Antagonistas de los receptores para endotelina Los ERA (*endothelin receptor antagonists*) se dirigen contra la endotelina 1 (ET-1), un potente vasoconstrictor endógeno y mitógeno del músculo liso vascular que aumenta en pacientes con PAH. La concentración de endotelina se eleva en coincidencia con el aumento de la PVR y mPAP, y el descenso de Co y 6MWD.

Los ERA bloquean la unión de ET-1 con los receptores para endotelina A (ET-A) o el B (ET-B). Los receptores ET-A que están en las células musculares lisas de la arteria pulmonar median la vasoconstricción. En la vasculatura pulmonar normal, los receptores ET-B se encuentran en las células endoteliales y median la vasodilatación mediante la síntesis de prostaciclina y óxido nítrico, además de la eliminación de ET-1. Tres ERA aprobados en Estados Unidos son bosentán y macitentán, ambos antagonistas no selectivos de los receptores, y ambrisentán, un antagonista selectivo de los receptores ET-A.

Los estudios muestran que bosentán mejora la hemodinámica y la capacidad para el ejercicio, y retrasan el agravamiento clínico. El estudio fase III con asignación al azar y grupo testigo *Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy* (BREATHE)-1 comparó bosentán con placebo y demostró mejoría en los síntomas, 6MWD y clase funcional de la OMS. El estudio *Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients* (EARLY) comparó bosentán con placebo y demostró mejora en la PVR y 6MWD.

Varios estudios, incluido el de fase III con grupo testigo con placebo *Ambisentan in Pulmonary Arterial Hypertension-1* (ARIES-1), sugieren que ambrisentán mejora la tolerancia al ejercicio, la clase funcional según la OMS, la hemodinámica y la calidad de vida en pacientes con PAH. No hay datos de estudios clínicos que evalúen si el antagonismo selectivo de los receptores ET-A de ambrisentán tiene alguna ventaja sobre el antagonismo no selectivo de los receptores ET de bosentán o macitentán.

Vía del óxido nítrico El óxido nítrico (NO) derivado de las células endoteliales activa la guanilil ciclasa, que a su vez genera cGMP en las células musculares lisas y las plaquetas. El cGMP es un segundo mensajero que induce vasodilatación a través de la relajación de las células del músculo liso arterial e inhibe la activación plaquetaria. Las enzimas PDE5 metabolizan el cGMP. Por tanto, los inhibidores de la PCR5 de cGMP prolongan el efecto vasodilatador del NO, sobre todo en el lecho arterial pulmonar en el que existen concentraciones altas de cGMP. Por ahora hay dos inhibidores de la PDR5 que se usan en el tratamiento de la PAH, sildenafilo y tadalafilo. Ambos mejoran la hemodinámica y la 6MWD.

El riociguat es un estimulador de la guanilil ciclasa soluble que actúa en forma sinérgica con el NO endógeno; también es un estímulo directo para la guanilil ciclasa, al margen de la disponibilidad de NO. El rociguat mejoró de manera significativa la capacidad para el ejercicio, la hemodinamia pulmonar, la clase funcional de la OMS y el tiempo hasta la agravación clínica en pacientes con PAH y CTEPH.

Tratamiento combinado Los lineamientos actuales recomiendan un tratamiento agregado dirigido a una vía diferente cuando la respuesta clínica es insuficiente o cuando hay deterioro clínico con monoterapia. El tratamiento combinado tiene varias ventajas hipotéticas. Conforme se identifican múltiples vías patogénicas y se reconoce cada vez más la naturaleza neoplásica de la PAH, esta estrategia podría aportar más beneficios. Esta misma alternativa se ha usado con éxito en otras enfermedades complejas, como la infección por HIV, cáncer e insuficiencia cardiaca. El uso del régimen combinado podría tener un efecto sinérgico y beneficios adicionales, al mismo tiempo que permite usar dosis más bajas y podría reducir los efectos colaterales. Los datos apoyan cada vez más el tratamiento combinado al momento del diagnóstico.

Un estudio retrospectivo de la red francesa de PAH informó beneficios con el tratamiento combinado triple inicial dirigido a las tres vías terapéuticas disponibles en la actualidad. Revisaron a 19 pacientes con PAH grave que iniciaron tratamiento con bosentán, sildenafilo y epoprostenol intravenoso simultáneos al momento del diagnóstico. De los 19 pacientes, 18 tuvieron una mejoría significativa en la distancia de marcha y hemodinamia en cuatro meses, con respecto a su estado basal. Los efectos provechosos se mantuvieron hasta la evaluación final del seguimiento por más de dos años. Lo más importante es que las tasas de supervivencia a uno, dos y tres años fuereon del 100%. Aunque estos resultados son alentadores, los hallazgos de este análisis retrospectivo en un solo centro requieren validación adicional.

El estudio AMBITION comparó el tratamiento combinado nuevo con la monoterapia en pacientes con diagnóstico reciente. Los sujetos se distribuyeron al azar para recibir una combinación de ambrisentán y tadalafilo, ambrisentán en monoterapia o tadalafilo en monoterapia. Él tratamiento inicial combinado con ambrisentán y tadalafilo se asoció con un riesgo 50% menor de agravación clínica (compuesto de muerte, trasplante pulmonar, hospitalización por agravación de PAH y agravación de PAH) en com-

CUADRO 277-2 Tratamientos aprobados por la FDA para la PAH

NOMBRE GENÉRICO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CLASE FARMACOLÓGICA	INDICACIÓN
Epoprostenol	IV	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio.
Iloprost	Inhalada	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para mejorar el criterio de valoración compuesto consistente en tolerancia al ejercicio, síntomas (clase NYHA) y falta de deterioro.
Treprostinilo	IV o SC	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio.
Treprostinilo	Inhalada	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio.
Treprostinilo	Oral	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio.
Selexipeg	Oral	Agonista selectivo del receptor IP	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y retrasar el deterioro clínico.
Bosentán	Oral	Antagonista no selectivo del receptor para endotelina	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y disminuir el agravamiento clínico.
Ambrisentán	Oral	Antagonista no selectivo de los receptores para endotelina	Tratamiento de la PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y retrasar el agravamiento clínico.
Macitentán	Oral	Antagonista del receptor de la endotelina	Tratamiento de la PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y retrasar el agravamiento clínico.
Sildenafilo	Oral	Inhibidor de PDE5	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y retrasar el agravamiento clínico.
Tadalafilo	Oral	Inhibidor de PDE5	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio.
Riociguat	Oral	Estimulante de la guanilil ciclasa soluble	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio.

IV, intravenosa; FDA, *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; NYHA, *New York Heart Association*; PAH, hipertensión arterial pulmonar; PDE5, fosfodiesterasa-5; SC, subcutánea

paración con los grupos con monoterapia. Esta diferencia se produjo sobre todo por la prolongación del tiempo hasta la primera hospitalización. Es importante señalar que el tratamiento no se asoció con un aumento en los eventos adversos.

Necesidades no cubiertas y de investigación futura en la hipertensión pulmonar Por ahora sólo hay tres clases de tratamiento para pacientes con PAH, e incluso con el régimen terapéutico, la supervivencia media de una persona con PAH es de sólo cinco o seis años **(cuadro 277-2)**. Aunque hay cinco subtipos de PH, los tratamientos aprobados actuales sólo se dirigen a un subtipo. No sólo es necesario ampliar las opciones terapéuticas para los pacientes con PAH, también se necesita crear tratamientos efectivos para todos los sujetos con PH. En parte, la supervivencia limitada es resultado del retraso en el diagnóstico. El mayor conocimiento entre los médicos y los pacientes podría derivar en el diagnóstico más oportuno que influya en la respuesta terapéutica y la supervivencia. La PH debe diagnosticarse a tiempo para poder iniciar el tratamiento lo antes posible. Los enfermos también deben tener la opción de ser referidos a un centro especializado dedicado al tratamiento de pacientes con enfermedad vascular pulmonar, lo que asegurará su acceso a la atención más actualizada y multidisciplinaria. Por último, es indispensable que continúen los esfuerzos para elaborar nuevos tratamientos que se dirijan a las vías cada vez más complejas y yuxtapuestas implicadas en las diversas formas de PH.

LECTURAS ADICIONALES

Bossone E *et al.*: Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: From diagnosis to prognosis. J Am Soc Echocardiogr 26:1, 2013.

Galie N *et al.*: Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 373:834, 2015.

Ghofrani HA *et al.*: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 369:330, 2013.

Huetsch JC *et al.*: Update on novel targets and potential treatment avenues in pulmonary hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 311: L811, 2016.

Pietra GG *et al.*: Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 43(12 Suppl S):25S, 2004.

Rich JD, Rich S: Clinical diagnosis of pulmonary hypertension. Circulation 130:1820, 2014.

Simonneau G *et al.*: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl):D34, 2013.

Sitbon O *et al.*: Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 373:2522, 2015.

Soubrier F *et al.*: Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 62(25 Suppl):D13, 2013.

Waxman AB, Farber HW: Using clinical trial end points to risk stratify patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation 132:2152, 2015.

Sección 1 Diagnóstico de los trastornos respiratorios

278 Estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio

Patricia A. Kritek, Bruce D. Levy

La mayor parte de las enfermedades del aparato respiratorio entran en una de tres categorías principales: 1) enfermedades pulmonares obstructivas; 2) trastornos restrictivos, y 3) anomalías vasculares. Las primeras son muy frecuentes y comprenden sobre todo trastornos de las vías respiratorias, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias y bronquiolitis. Las enfermedades que producen fisiopatología restrictiva son las enfermedades pulmonares parenquimatosas, las anomalías de la pared torácica y la pleura, así como las enfermedades neuromusculares. Los trastornos de la vasculatura pulmonar son embolia pulmonar, hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar venooclusiva. Si bien muchas enfermedades específicas entran en estas categorías principales, hay procesos infecciosos y neoplásicos que pueden afectar el aparato respiratorio y producir multitud de signos patológicos, incluidos los de las tres categorías mencionadas **(cuadro 278-1)**.

Los trastornos también se agrupan por anomalías del intercambio gaseoso, como alteraciones hipóxicas, hipercapnia o combinadas. Sin embargo, muchas neumopatías no manifiestan anomalías del intercambio gaseoso.

Al igual que en casi todas las valoraciones, el estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio empieza con una anamnesis completa y una exploración física dirigida. Muchos pacientes se someterán después a pruebas de función pulmonar, además de obtenerse imágenes torácicas, análisis de sangre y esputo, una variedad de estudios serológicos y microbiológicos, y procedimientos diagnósticos como la broncoscopia. Esta estrategia por etapas se aborda en detalle más adelante.

CUADRO 278-1 Categorías de enfermedad respiratoria

CATEGORÍAS	EJEMPLOS
Neumopatía obstructiva	Asma Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Bronquiectasias Bronquiolitis
Fisiopatología restrictiva: enfermedad parenquimatosa	Fibrosis pulmonar idiopática (IPF) Asbestosis Neumonitis intersticial descamativa (DIP) Sarcoidosis
Fisiopatología restrictiva: debilidad neuromuscular	Esclerosis lateral amiotrófica (ALS) Síndrome de Guillain-Barré Miastenia grave
Fisiopatología restrictiva: enfermedad pleural/de pared torácica	Cifoescoliosis Espondilitis anquilosante Derrame pleural crónico
Neumopatía vascular	Embolia pulmonar Hipertensión arterial pulmonar (PAH) Enfermedad pulmonar venooclusiva Vasculitis
Neoplasia maligna	Carcinoma broncógeno (microcítico y no microcítico) Enfermedad metastásica
Enfermedades infecciosas	Neumonía Bronquitis Traqueítis

ANAMNESIS

Disnea y tos Los síntomas cardinales de la enfermedad respiratoria son la disnea y la tos **(caps. 33 y 34)**. La disnea tiene muchas causas; algunas no se deben a la patología pulmonar de forma predominante. Las palabras que el paciente utiliza para describir la falta de aliento pueden sugerir ciertas etiologías de la disnea. Los individuos con neumopatía obstructiva a menudo se quejan de "opresión en el pecho" o de "imposibilidad para hacer respiraciones profundas", en tanto que los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva refieren más bien "falta de aire" o sensación de sofocación.

El tiempo de inicio y la duración de la disnea ayudan a corroborar la etiología. La falta de aliento aguda se asocia en general con cambios fisiológicos repentinos, como edema de laringe, broncospasmo, infarto del miocardio, embolia pulmonar o neumotórax. Los enfermos con EPOC y fibrosis pulmonar idiopática (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) experimentan una progresión gradual de la disnea de esfuerzo, marcada con exacerbaciones agudas de falta de aliento. Por el contrario, la mayoría de los asmáticos tiene una respiración normal la mayor parte del tiempo, aunque presenta episodios recurrentes de disnea, casi siempre asociados a desencadenantes específicos, como una infección de las vías respiratorias superiores o exposición a alérgenos.

La anamnesis debe centrarse en los factores que desencadenan la disnea, así como en situaciones que ayuden a resolver la falta de aliento del paciente. El asma suele exacerbarse con factores desencadenantes específicos, aunque lo mismo puede decirse de la EPOC. Muchos individuos con neumopatías refieren disnea con el esfuerzo. Determinar cuánta actividad ocasiona la falta de aire permite al médico calcular el nivel de discapacidad del enfermo. Muchos enfermos adaptan su nivel de actividad en función de la limitación progresiva. Por esta razón es importante, sobre todo en los ancianos, describir las actividades que realizan y cómo han cambiado con el tiempo. La disnea de esfuerzo es un síntoma a menudo temprano de enfermedad pulmonar o cardiaca subyacente y exige una valoración completa.

En el caso de tos, el médico debe preguntar cuánto dura, si se acompaña o no de producción de esputo y si hay algún desencadenante específico que la induzca. A menudo, una tos aguda productora de flema es un síntoma de infección del aparato respiratorio, como procesos que afectan las vías respiratorias superiores (p. ej., sinusitis, traqueítis), las vías respiratorias inferiores (p. ej., bronquitis, bronquiectasias) y el parénquima pulmonar (p. ej., neumonía). Se debe determinar tanto la cantidad como la calidad del esputo, incluso si tiene rastros de sangre o si es francamente hemático. La hemoptisis exige valoración, como se describe en el **capítulo 35**.

La tos crónica (definida como persistente >8 semanas) se asocia con frecuencia a neumopatías obstructivas, en particular asma y bronquitis crónica, así como enfermedades "no respiratorias", como reflujo gastroesofágico y goteo retronasal. Las enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas, en especial la fibrosis pulmonar idiopática, a menudo se presentan con tos persistente no productiva. Al igual que la disnea, no todas las causas de tos tienen un origen respiratorio; en la valoración se debe considerar un amplio diagnóstico diferencial que incluya enfermedades cardiacas y gastrointestinales, así como causas psicógenas.

Otros síntomas Los pacientes con neumopatía pueden quejarse de sibilancias, lo que sugiere enfermedad de vías respiratorias, en particular asma. La hemoptisis puede ser síntoma de una variedad de neumopatías, como infecciones de vías respiratorias, carcinoma broncógeno y embolia pulmonar. Además, a menudo se piensa también que el dolor o incomodidad en el pecho es de origen respiratorio. Como el parénquima pulmonar no está inervado con fibras sensibles al dolor, el dolor torácico derivado de trastornos respiratorios suele deberse a enfermedades de la pleura parietal (p. ej., neumotórax), o a neumopatías vasculares (p. ej., hipertensión pulmonar). Como muchas enfermedades pulmonares pueden producir aumento de presión en las cavidades derechas del corazón, los pacientes pueden presentar también síntomas de cardiopatía pulmonar, como meteorismo o distensión abdominal y edema de extremidades inferiores **(cap. 252)**.

Antecedentes adicionales La anamnesis exhaustiva de antecedentes sociales es esencial para la valoración de pacientes con neumopatía. A todos los enfermos se les debe preguntar si fuman o han fumado, pues este hábito se relaciona con muchas enfermedades del aparato respiratorio, principalmente la EPOC y el cáncer pulmonar broncógeno, pero también

una variedad de neumopatías parenquimatosas difusas (p. ej., neumonitis intersticial descamativa e histiocitosis pulmonar de células de Langerhans). En la mayor parte de los trastornos, cuanto mayor sea la duración e intensidad de la exposición al humo de cigarrillo (p. ej., número de cajetillas al año), mayor es el riesgo de enfermedad. Hay cada vez más datos que sugieren que el "tabaquismo pasivo" es también un factor de riesgo para la patología del aparato respiratorio; por esta razón, se debe preguntar a los pacientes si los padres, el cónyuge o las personas con las que vive fuman. Se debe explorar la posible exposición a inhalaciones, incluyendo las laborales (p. ej., asbesto, sílice) y las asociadas al hogar (p. ej., humo de maderas, excremento de pájaros en jaulas) **(cap. 283)**. Los viajes predisponen a ciertas infecciones del aparato respiratorio, en especial al riesgo de tuberculosis. Se debe explorar la posibilidad de haber estado expuestos a hongos típicos de regiones geográficas o climas específicos (p. ej., *Histoplasma capsulatum*), por lo que es preciso identificar las posibles exposiciones en estas regiones.

La fiebre y los escalofríos, como síntomas coexistentes, deben despertar la sospecha de que el problema tiene origen infeccioso, tanto en pulmones como a nivel sistémico. La exploración integral y sistemática por órganos y sistemas puede sugerir una enfermedad reumatológica o autoinmunitaria, cuyas manifestaciones iniciales se sitúen en vías respiratorias. Habrá que formular preguntas específicas sobre artralgias o hinchazones, erupciones, xeroftalmía, xerostomía o síntomas generales. Además, varios carcinomas de diferentes orígenes primarios metastatizan al pulmón y causan síntomas respiratorios. Por último, el tratamiento de otros padecimientos, como radiación y fármacos, puede producir enfermedades del tórax.

Exploración física A menudo, el médico sospecha de una neumopatía por los signos vitales. La frecuencia respiratoria suele ofrecer mucha información, sea elevada (taquipnea) o disminuida (hipopnea). Además, debe medirse la oximetría de pulso, ya que muchos individuos con enfermedad respiratoria tienen hipoxemia, bien sea en reposo o con esfuerzo.

El primer paso de la exploración física es la inspección. Las personas con alguna neumopatía pueden estar en una situación desesperada; a menudo utilizan los músculos accesorios de la respiración. La cifoescoliosis grave ocasiona fisiopatología restrictiva. La imposibilidad de terminar una frase en la conversación suele ser signo de discapacidad grave y justifica una valoración expedita del paciente.

La percusión del tórax sirve para corroborar el desplazamiento del diafragma y el tamaño de los pulmones. Si se capta disminución de los ruidos pulmonares, la percusión permite distinguir entre derrames pleurales (matidez a la percusión), y neumotórax (nota hiperresonante).

La palpación tiene poca utilidad en la exploración de vías respiratorias. Permite demostrar la presencia de aire subcutáneo en caso de barotrauma. Se puede usar como valoración complementaria para saber si una zona de disminución de los ruidos respiratorios proviene de consolidación (aumento del frémito táctil) o derrame pleural (menor frémito táctil). Para detectar trastornos unilaterales de la ventilación, el examinador puede valorar la simetría y el grado de expansión de la pared torácica durante una inspiración profunda si coloca sus pulgares juntos en la línea media sobre la parte posterior inferior del tórax al tiempo que sujeta las partes laterales de la caja costal.

La mayor parte de las manifestaciones de neumopatías se presenta como anomalías en la auscultación. Las sibilancias son una manifestación de la obstrucción de vías respiratorias. Si bien con mucha frecuencia es una manifestación de asma, el edema peribronquial dentro de un cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva, también puede producir sibilancias difusas, como cualquier otro proceso que causa estenosis de las vías respiratorias pequeñas. Las sibilancias pueden ser polifónicas, si afectan vías respiratorias de distinto tamaño (p. ej., asma), o monofónicas, cuando afectan vías respiratorias de un solo tamaño (p. ej., carcinoma broncógeno). Por ello los médicos deben cuidar de no atribuir todas las sibilancias al asma.

Los roncus son una manifestación de obstrucción de las vías respiratorias de tamaño medio, muy a menudo con secreciones. En un cuadro agudo, esto puede ser un signo de bronquitis viral o bacteriana. Los roncus crónicos sugieren bronquiectasias o EPOC. Al contrario de las sibilancias espiratorias y roncus, el estridor es una sibilancia inspiratoria focal aguda que se escucha casi siempre por encima del cuello como una manifestación de obstrucción de vías respiratorias superiores.

Las crepitaciones o estertores son, en general, signo de enfermedad alveolar. Hay una variedad de procesos que llenan los alvéolos de líquido y producen crepitaciones. La neumonía puede causar crepitaciones focales. El edema pulmonar está asociado a crepitantes, en general más prominentes en las bases. Es interesante que las enfermedades que producen fibrosis del intersticio (p. ej., fibrosis idiopática pulmonar, IPF) también producen crepitantes que con frecuencia suenan como un velcro que se despega. Si bien algunos médicos distinguen entre crepitantes "húmedos" y "secos", no se ha demostrado que ésta sea una forma fiable de diferenciar las causas de la neumopatía.

Un modo de ayudar a distinguir entre crepitantes asociados a líquido alveolar y los asociados a fibrosis intersticial es valorar en busca de egofonía. Ésta es la auscultación del sonido "AH" en vez de "EEE" cuando el paciente emite "EEE". Este cambio de nota se debe a la transmisión anormal del sonido a través del pulmón consolidado y se observa en la neumonía, pero no en la IPF. De igual modo, las áreas de llenado alveolar tienen aumento de la *pectoriloquia* cuando se susurra, así como la transmisión de sonidos de las vías respiratorias más grandes (es decir, ruidos respiratorios bronquiales en una zona pulmonar en la que se esperan ruidos respiratorios vesiculares).

La ausencia o la disminución de ruidos respiratorios también permite determinar la etiología de la neumopatía. Los pacientes con enfisema tienen a menudo un tórax silencioso, con ruidos respiratorios disminuidos de forma difusa. Un neumotórax o derrame pleural se pueden presentar con un área sin ruidos respiratorios.

Otros sistemas El edema en extremidades inferiores, si es simétrico, puede sugerir cardiopatía pulmonar; si es asimétrico puede deberse a trombosis venosa profunda y embolia pulmonar asociada. La distensión venosa yugular también puede ser un signo de sobrecarga de volumen relacionada con insuficiencia cardiaca derecha. El *pulso paradójico* es un signo ominoso en un paciente con neumopatía obstructiva, ya que se asocia a presiones intratorácicas (pleurales) negativas muy importantes necesarias para la ventilación, además de IPF.

Como se señaló antes, la enfermedad reumatológica puede manifestarse sobre todo como neumopatía. Debido a esta asociación, se debe poner especial atención a la exploración de articulaciones y piel. Se pueden observar dedos hipocráticos en muchas enfermedades pulmonares, como fibrosis quística, IPF y cáncer pulmonar. La cianosis se observa en trastornos respiratorios hipoxémicos que dan como resultado >5 g/100 mL de desoxihemoglobina.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

La secuencia de estudios depende del diagnóstico diferencial del médico, que es determinado por la anamnesis y la exploración física. Los síntomas respiratorios agudos a menudo se valoran con pruebas múltiples obtenidas al mismo tiempo con el fin de diagnosticar cuanto antes cualquier enfermedad potencialmente mortal (p. ej., embolia pulmonar o neumonía multilobular). Por el contrario, la disnea crónica y la tos pueden valorarse con más tiempo y por etapas.

Prueba de función pulmonar (cap. 280) La prueba inicial de función pulmonar que se obtiene es la espirometría. Este estudio sirve para valorar una fisiopatología obstructiva, como la observada en asma, EPOC y bronquiectasias. Una disminución del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*)/capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity*) (que a menudo se define como <70% del valor predicho) constituye diagnóstico de obstrucción. Además de medir el FEV_1 y la FVC, el médico debe examinar todo el ciclo flujo-volumen, que es menos dependiente del esfuerzo. Una meseta en las curvas inspiratorias o espiratorias sugiere obstrucción de vías respiratorias mayores en ubicaciones extratorácicas e intratorácicas, de forma respectiva.

Cuando la espirometría muestra disminuciones simétricas en el FEV_1 y la FVC se justifica la realización de más pruebas, como la medición de volumen pulmonar y la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO, *diffusion capacity of the lung for carbon monoxide*). Una capacidad pulmonar total <80% del valor predicho para la edad, raza, género y estatura del paciente, define una fisiopatología restrictiva. La restricción puede ser producida por enfermedad parenquimatosa, debilidad neuromuscular, o enfermedades pleurales o de la pared torácica **(cuadro 278-1)**. Una restricción con alteración del intercambio gaseoso como lo indica una DLCO disminuida, sugiere neumopatía parenquimatosa. Otras pruebas, como la presión espiratoria máxima y la presión inspiratoria máxima, pueden ayudar a diagnosticar debilidad neuromuscular. Una espirometría normal, volúmenes pulmonares normales y una DLCO baja deben orientar hacia una valoración más amplia en busca de neumopatía vascular.

La gasometría arterial a menudo permite valorar la neumopatía. La hipoxemia, si bien suele ser evidente en la oximetría de pulso, se puede valorar mejor con la medición de la PO_2 arterial y el cálculo de la diferencia de tensión de oxígeno entre el gas alveolar y la sangre arterial ([A-a] DO_2). Pacientes con enfermedades que causan un desequilibrio de la ventilación-perfusión o un cortocircuito tienen un (A-a)DO_2 aumentado en reposo. La

gasometría arterial también permite medir la P_{CO_2} arterial. La hipercapnia puede acompañar a la obstrucción grave de las vías respiratorias (p. ej., EPOC) o a la restricción progresiva de funciones, como en sujetos con debilidad neuromuscular.

Estudios de imágenes del tórax (cap. A12) En la mayoría de los pacientes con enfermedad del aparato respiratorio deben obtenerse imágenes torácicas como parte de su valoración inicial. Los médicos deben empezar, en general, con una placa torácica simple, de preferencia posteroanterior (PA), y proyecciones laterales. A menudo, la ecografía es muy accesible y ayuda a diagnosticar con rapidez el neumotórax, derrame pleural y consolidación del parénquima pulmonar. Varios signos, entre ellos las opacidades del parénquima, borramiento de los ángulos costofrénicos, tumoraciones y pérdida de volumen, pueden ser muy útiles para determinar una etiología. Sin embargo, en muchas enfermedades del aparato respiratorio, en particular las de las vías respiratorias y la vasculatura pulmonar, la radiografía de tórax es normal.

A menudo la CT de tórax se realiza después y permite una mejor definición de procesos parenquimatosos, enfermedad pleural, tumoraciones o nódulos y de las vías respiratorias mayores. Si se administra con contraste, la vasculatura pulmonar puede valorarse con particular utilidad para la determinación de embolia pulmonar. El contraste intravenoso también permite definir los ganglios linfáticos con mayor detalle. Cuando se usa junto con la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*), puede valorarse la actividad metabólica de las lesiones torácicas, lo que ayuda a distinguir entre una neoplasia maligna y una cicatriz.

OTROS ESTUDIOS

Si el médico lo considera necesario, se pueden realizar otros estudios. La preocupación por las vías respiratorias mayores hace necesaria una broncoscopia. Este procedimiento puede servir también para obtener una muestra del espacio alveolar con un lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) o para obtener biopsias no quirúrgicas de pulmón. Los análisis de sangre pueden incluir una valoración de estados hipercoagulables en caso de neumopatía vascular, pruebas serológicas para enfermedad infecciosa o reumatológica o valoración de marcadores inflamatorios o recuentos leucocíticos (p. ej., eosinófilos). Las pruebas genéticas se usan cada vez más para detectar neumopatías hereditarias, como la fibrosis quística. A veces es conveniente el estudio del esputo para detectar células cancerosas o microorganismos. A menudo se obtiene un ecocardiograma para valorar la función cardiaca derecha e izquierda. Por último, a veces se necesita una biopsia quirúrgica del pulmón para diagnosticar ciertas enfermedades del aparato respiratorio. Todos estos estudios deben guiarse por los antecedentes, la exploración física, las pruebas de función pulmonar y las imágenes torácicas.

LECTURAS ADICIONALES

Achilleos A: Evidence-based evaluation and management of chronic cough. Med Clin North Am 100:1033, 2016.

Bohadana A *et al.*: Fundamentals of lung auscultation. N Engl J Med 370: 744, 2014.

Koenig SJ *et al.*: Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist. Chest 140:1332, 2011.

Parshall MB *et al.*: An official American Thoracic Society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 185:435, 2012.

Pellegrino R *et al.*: Interpretive strategies for lung function tests. Eur Respir J 26:948, 2005.

279 Trastornos de la función respiratoria

Edward T. Naureckas, Julian Solway

Las principales funciones del aparato respiratorio, oxigenar la sangre y eliminar el dióxido de carbono, requieren un contacto virtual entre la sangre y el aire fresco, lo que facilita la difusión de los gases respiratorios entre la sangre y el gas. Este proceso ocurre en los alvéolos pulmonares, donde la sangre que fluye por los capilares de la pared alveolar está separada del gas alveolar por una membrana muy delgada de células endoteliales y epiteliales aplanadas a través de las cuales los gases se difunden y se equilibran. El flujo sanguíneo a través de los pulmones es unidireccional por una vía vascular continua a lo largo de la cual la sangre venosa absorbe oxígeno y pierde CO_2 a expensas del gas inspirado. En cambio, la vía del flujo de aire llega a un espacio muerto en las paredes alveolares; por tanto, el espacio alveolar debe ventilarse en forma de oleadas, con entrada de gas fresco y salida del gas alveolar en alternancia periódica según la frecuencia respiratoria (RR, *respiratory rate*). A fin de proporcionar una superficie alveolar muy grande (en general, 70 m^2) para la difusión sangre-gas dentro del volumen modesto de la cavidad torácica (en general, 7 L), la naturaleza distribuyó tanto el flujo sanguíneo como la ventilación entre millones de diminutos alvéolos mediante la ramificación en múltiples generaciones de arterias pulmonares y vías respiratorias bronquiales. Como consecuencia de las variaciones en las longitudes y calibres de los tubos en estas vías, así como los efectos de la gravedad, las fluctuaciones de la presión de ventilación corriente y las limitaciones anatómicas de la pared torácica, los alvéolos tienen ventilación y perfusión relativas variadas. No sorprende que para que el pulmón sea más eficiente en el intercambio gaseoso, la ventilación con gas fresco de un alvéolo determinado deba coincidir con su perfusión.

Para que el aparato respiratorio consiga la oxigenación de sangre y eliminación de CO_2, tiene que estar en condiciones de ventilar el pulmón en oleadas y así refrescar el gas alveolar; debe proporcionar perfusión de cada alvéolo de manera proporcional a su ventilación; y debe permitir la difusión adecuada de los gases respiratorios entre el gas alveolar y la sangre capilar. Además, debe adaptarse a los aumentos de varios múltiplos en la demanda de captación de oxígeno o eliminación de CO_2 impuestas por las necesidades metabólicas o el trastorno acidobásico. Debido a estas múltiples necesidades del funcionamiento normal, no sorprende que muchas enfermedades alteren la función respiratoria. Este capítulo aborda con cierto detalle los determinantes fisiológicos de la ventilación y perfusión pulmonares, explica cómo las distribuciones coincidentes de estos procesos y la difusión rápida de gases permiten el intercambio gaseoso normal y analiza cómo las enfermedades frecuentes alteran estas funciones normales, lo que afecta el intercambio gaseoso, o al menos aumenta el trabajo que los músculos respiratorios o el corazón tienen que hacer para mantener la función respiratoria adecuada.

VENTILACIÓN

Es conveniente pensar en el aparato respiratorio como tres componentes de función independiente: el pulmón, incluidas sus vías respiratorias; el sistema neuromuscular, y la pared torácica, que incluye todo lo que no es el pulmón ni el sistema neuromuscular activo. Por consiguiente, la masa de los músculos respiratorios es parte de la pared torácica, en tanto que la fuerza que estos músculos generan es parte del sistema neuromuscular; para estos fines, el abdomen (en especial si es obeso) y el corazón (en particular un corazón crecido) forman parte de la pared torácica. Cada uno de estos tres componentes tiene propiedades mecánicas que se relacionan con su volumen cerrado (o, en el caso del sistema neuromuscular, el volumen del aparato respiratorio con el que opera) y con la velocidad de cambio de su volumen (es decir, el flujo).

Propiedades mecánicas relacionadas con el volumen: factores estáticos La figura 279-1 muestra las propiedades relacionadas con el volumen de cada componente del aparato respiratorio. Debido a la tensión superficial en la interfaz aire-líquido entre el líquido que recubre la pared alveolar y el gas alveolar, y a la retracción elástica del tejido pulmonar mismo, el pulmón necesita una diferencia positiva de presión transmural entre el gas alveolar y su superficie pleural para mantenerse inflado; esta diferencia se denomina *presión de retracción elástica* del pulmón y aumenta con el volumen pulmonar. El pulmón se vuelve bastante rígido con volúmenes grandes, por lo que los cambios relativamente pequeños de volumen se acompañan de variaciones importantes de presión transpulmonar; por el contrario, el pulmón es distensible con volúmenes pequeños, como aquellos en los que ocurre la ventilación corriente normal. Con una presión de inflación de cero, incluso los pulmones normales conservan algo de aire en los alvéolos. Debido a que las vías respiratorias periféricas pequeñas se mantienen abiertas por la tracción radial hacia fuera que ejerce el parénquima pulmonar adherido a la adventicia, conforme el pulmón se desinfla durante la espiración, esas vías respiratorias pequeñas se mantienen cada vez menos abiertas por la tracción y, al final, se cierran, con lo que se atrapa un poco de gas en los alvéolos. Este efecto puede exagerarse con la edad y sobre todo en las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, lo que produce atrapamiento de gas con volúmenes pulmonares muy grandes.

El comportamiento elástico de la pared torácica pasiva (es decir, en ausencia de activación neuromuscular) difiere mucho de la del pulmón. Mien-

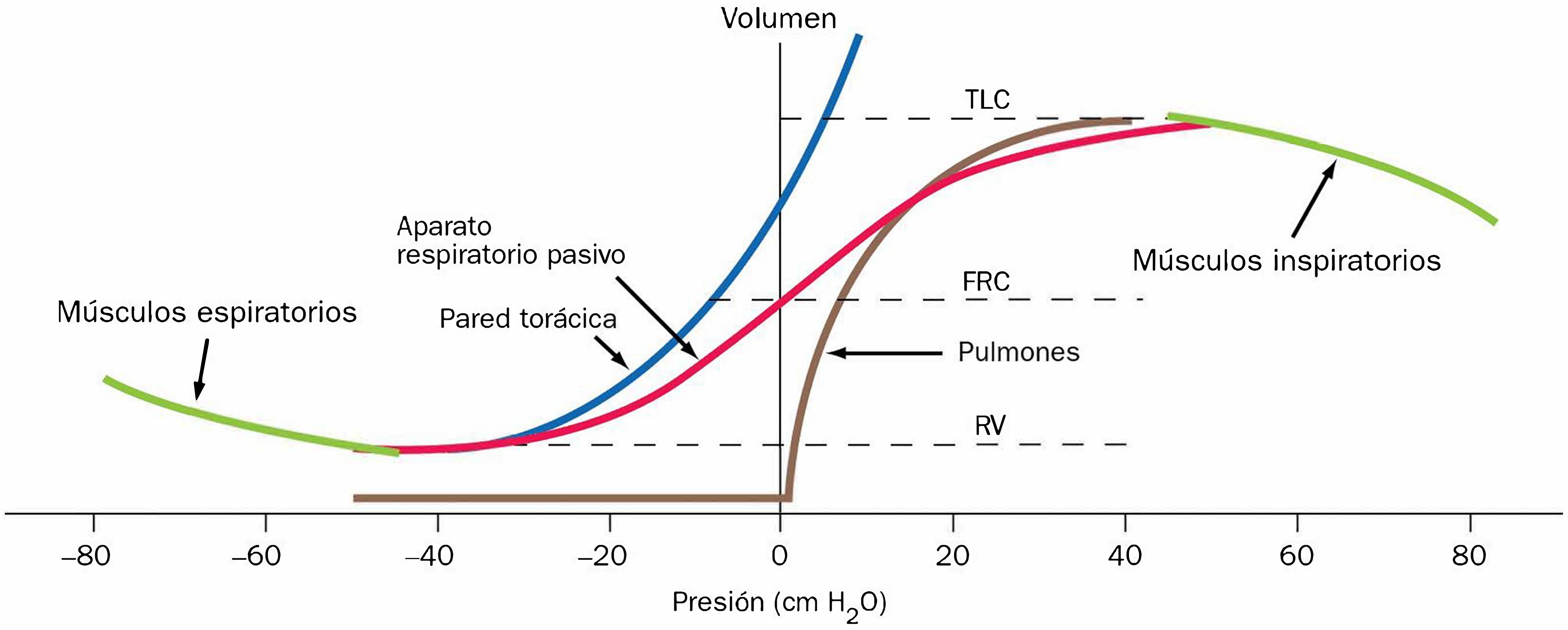


FIGURA 279-1 Curvas de presión-volumen del pulmón aislado, pared torácica aislada, aparato respiratorio combinado, músculos inspiratorios y músculos espiratorios. FRC, capacidad funcional residual; RV, volumen residual; TLC, capacidad pulmonar total.

tras el pulmón tiende a desinflarse por completo si no hay presión de distensión (transmural), la pared torácica encierra un volumen grande cuando la presión pleural equivale a la presión de la superficie corporal (atmosférica). Además, la pared torácica es distensible con volúmenes atrapados altos, lo que la expande con facilidad aún más en respuesta a los aumentos en la presión transmural. La pared torácica también se mantiene distensible con presiones transmurales negativas pequeñas (es decir, cuando la presión pleural desciende un poco por debajo de la atmosférica), pero conforme el volumen contenido en la pared torácica se hace muy pequeño en respuesta a presiones transmurales negativas grandes, la pared torácica pasiva se vuelve rígida por la aproximación de las costillas y los músculos intercostales, estiramiento del diafragma, desplazamiento del contenido abdominal y tensión de los ligamentos y articulaciones óseas. En circunstancias normales, el pulmón y la pared torácica pasiva contienen en esencia el mismo volumen; la única diferencia son los volúmenes del líquido pleural y del parénquima pulmonar (ambos bastante pequeños en ausencia de enfermedad). Por esta razón y porque el pulmón y la pared torácica funcionan en serie mecánica, la presión necesaria para desplazar el aparato respiratorio pasivo (pulmones más pared torácica) con cualquier volumen es tan sólo la suma de la presión de retracción elástica de los pulmones y la presión transmural de la pared torácica. Cuando se grafica frente al volumen del aparato respiratorio, esta relación adopta una forma sigmoide, lo que muestra la rigidez con los volúmenes pulmonares altos (ejercidos por los pulmones), la rigidez con los volúmenes pulmonares bajos (producida por la pared torácica o a veces por el cierre de las vías respiratorias) y la distensibilidad en los valores medios de volúmenes pulmonares, en los que tiene lugar la respiración normal. Además, se alcanza un punto de reposo pasivo del aparato respiratorio cuando la presión de gas alveolar equivale a la presión de la superficie corporal (es decir, cuando la presión transrespiratoria es cero). Con este volumen (llamado *capacidad funcional residual* [FRC, *functional residual capacity*]), la retracción externa de la pared torácica se equilibra de manera exacta con la retracción interna del pulmón. Conforme estas retracciones se transmiten por el líquido pleural, el pulmón es sometido a tracción externa e interna simultánea en la capacidad funcional residual, por lo que su presión desciende por debajo de la atmosférica (casi siempre, −5 cmH_2O).

El aparato respiratorio pasivo normal se equilibraría en la capacidad funcional residual y se mantendría ahí si no fuera por la acción de los músculos respiratorios. Los músculos inspiratorios actúan en la pared torácica para generar el equivalente de la presión positiva a través de los pulmones y la pared torácica pasiva, mientras que los músculos espiratorios generan el equivalente de la presión transrespiratoria negativa. Las presiones máximas que pueden generar estos conjuntos de músculos varían con el volumen pulmonar en el que operan. Esta variación se debe a las relaciones entre longitud y tensión en las sarcómeras del músculo estriado y a los cambios en la ventaja mecánica conforme los ángulos de inserción cambian con el volumen pulmonar (fig. 279-1). No obstante, en circunstancias normales, los músculos respiratorios están muy "superados" para su función y generan una fuerza más que suficiente para activar el aparato respiratorio hasta sus extremos de rigidez, determinados por el pulmón (capacidad pulmonar total [TLC, *total lung capacity*]) o por la pared torácica o el cierre de las vías respiratorias (volumen residual [RV, *residual volume*]); el cierre de las vías respiratorias siempre impide que el pulmón adulto se vacíe por completo en circunstancias normales. La excursión entre la inflación pulmonar total y la mínima se llama *capacidad vital* (VC, *vital capacity*; **fig. 279-2**) y es fácil observar que es la diferencia entre los volúmenes en dos extremos de rigidez no relacionados: uno determinado por el pulmón (TLC) y el otro por la pared torácica o las vías respiratorias (volumen residual). Por tanto, aunque la VC es fácil de medir (véase más adelante), aporta poca información sobre las propiedades intrínsecas del aparato respiratorio. Como quedará claro, es mucho más útil para el médico considerar la capacidad pulmonar total y el volumen residual de manera individual.

Propiedades mecánicas relacionadas con el flujo: factores de dinámica La pared torácica pasiva y el sistema neuromuscular activo tienen comportamientos mecánicos relacionados con el ritmo de cambio del volumen, pero estos comportamientos adquieren importancia cuantitativa sólo con frecuencias respiratorias muy superiores a las fisiológicas (p. ej., durante la ventilación mecánica de alta frecuencia), por lo que no se tratarán aquí. En cambio, las propiedades del flujo de aire dinámico del pulmón influyen mucho en su capacidad para ventilar y contribuyen en gran medida al trabajo respiratorio; estas propiedades a menudo se alteran por la enfermedad. Por tanto, vale la pena comprender las propiedades del flujo de aire dinámico.

Como ocurre con el flujo de cualquier fluido (gas o líquido) en cualquier tubo, para mantener el flujo de aire en las vías respiratorias pulmonares se necesita un gradiente de presión que disminuya a lo largo de la dirección del flujo, cuya magnitud depende de la velocidad del flujo y la resistencia al flujo por la fricción. Durante la respiración corriente tranquila, los gradientes de presión que impulsan el flujo inspiratorio o espiratorio son pequeños por la resistencia muy baja a la fricción de las vías respiratorias pulmonares normales (R_{aw}, normal <2 cmH_2O/L por segundo). Sin embargo, durante la espiración rápida, otro fenómeno reduce el flujo por debajo del que se esperaría si la resistencia por fricción fuera el único impedimento al flujo. Este fenómeno se llama *limitación dinámica al flujo del aire* y ocurre porque las vías respiratorias bronquiales por las que se espira el aire son colapsables, no rígidas **(fig. 279-3)**. Una característica anatómica importante de las vías respiratorias pulmonares es su estructura ramificada arbórea. Si bien cada vía respiratoria de cada generación sucesiva, de la más proximal (tráquea) a la más distal (bronquiolos respiratorios), son más

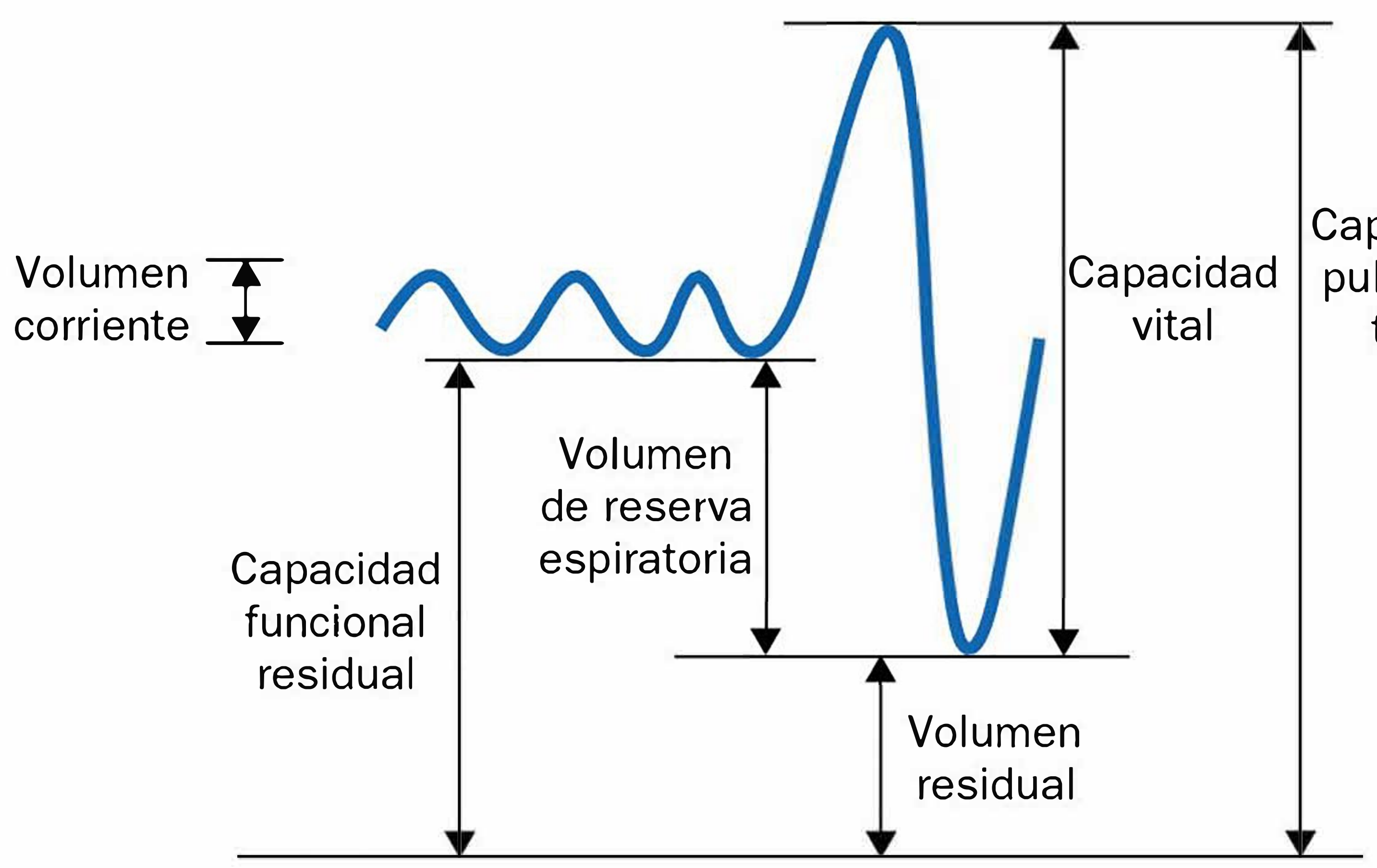


FIGURA 279-2 Espirograma que muestra una maniobra de capacidad vital lenta y varios volúmenes pulmonares.

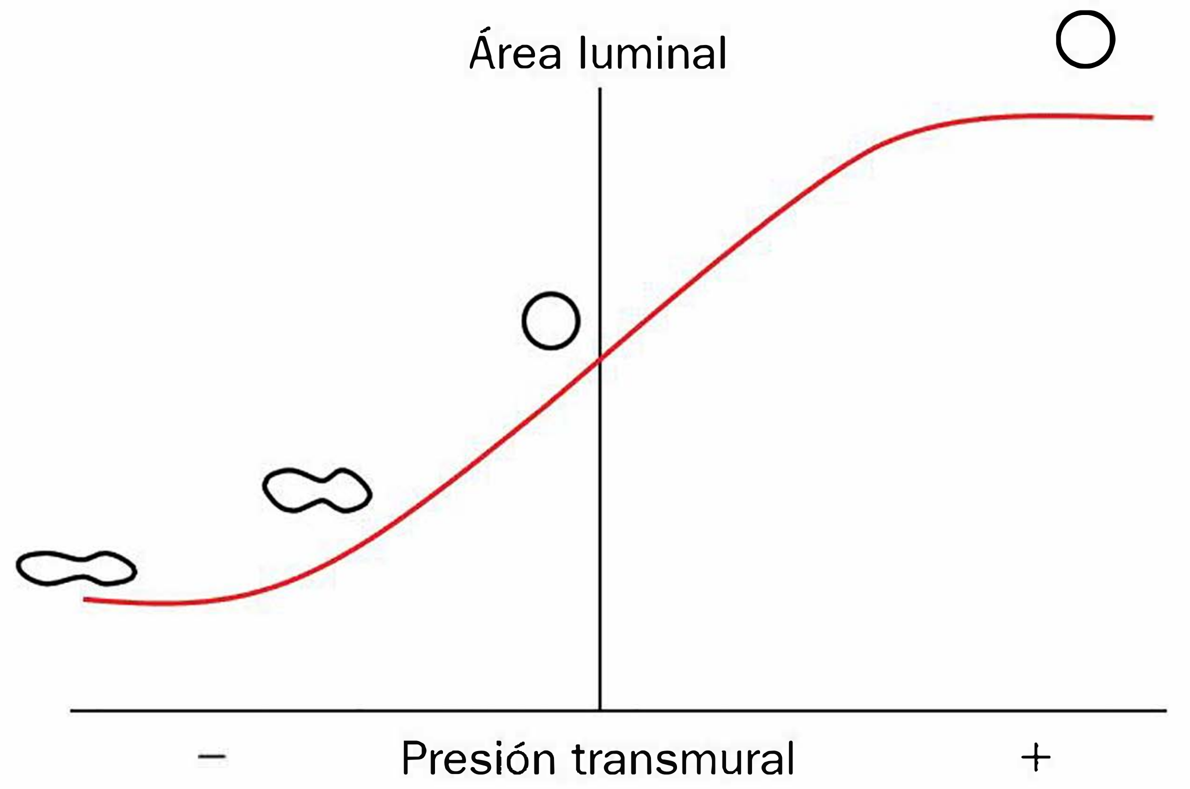


FIGURA 279-3 Relación del área luminal contra la presión transmural. La presión transmural representa la diferencia de presión a través de la pared de la vía respiratoria de adentro hacia afuera.

pequeñas que las de la generación previa, su número aumenta de manera exponencial, por lo que la suma del área transversal de las vías respiratorias es muy grande hacia la periferia pulmonar. Como el flujo (volumen/tiempo) es constante en el árbol respiratorio, la velocidad del flujo de aire (flujo/área transversal sumada) es mucho mayor en las vías centrales que en las periféricas. Durante la espiración, el gas que sale de los alvéolos debe ganar velocidad conforme avanza hacia la boca. La energía necesaria para esta aceleración "convectiva" se obtiene del componente de energía del gas manifestada como su presión local, lo que reduce la presión del gas intraluminal, la presión transmural de la vía respiratoria, el tamaño de la vía respiratoria (fig. 279-3) y el flujo. Este es el efecto de Bernoulli, el mismo que mantiene un avión en el aire, porque genera una fuerza ascendente al disminuir la presión sobre la superficie curva superior del ala debido a la desaceleración del aire que fluye sobre el ala. Si una persona intenta espirar con más fuerza, la velocidad local aumenta más y reduce el tamaño de la vía respiratoria, lo que hace que no haya un aumento neto del flujo. En estas circunstancias, el flujo alcanzó su máximo valor posible, o su *límite de flujo*. En condiciones normales, los pulmones presentan esta limitación dinámica al flujo del aire. Esta limitación puede valorarse por espirometría, en la que un individuo inhala al máximo hasta la capacidad pulmonar total y luego espira con fuerza hasta el RV. Una medida espirométrica útil es el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1, *forced expiratory volume*), como se explica más adelante. El flujo espiratorio máximo en cualquier pulmón depende de la densidad del gas, el área transversal de la vía respiratoria y la distensibilidad, la presión de retracción elástica del pulmón y la pérdida de presión por fricción al sitio de la vía respiratoria limitante del flujo. En condiciones normales, el flujo espiratorio máximo desciende con el volumen pulmonar (**fig. 279-4**), sobre todo porque la presión de retracción pulmonar depende del volumen pulmonar (fig. 279-1). En la fibrosis pulmonar, la presión de retracción pulmonar aumenta con cualquier volumen pulmonar, por lo que el flujo espiratorio máximo se eleva cuando se considera en relación con el volumen pulmonar. En cambio, en el enfisema la presión de retracción pulmonar se reduce; esta reducción es un mecanismo principal por el cual desciende el flujo espiratorio máximo. Las enfermedades que estrechan la luz de las vías respiratorias con cualquier presión transmural (p. ej., asma o bronquitis crónica) o que generan una tendencia excesiva al colapso de las vías respiratorias (p. ej., traqueomalacia) también reducen el flujo espiratorio máximo.

El efecto de Bernoulli también se aplica durante la inspiración, pero las presiones pleurales más negativas durante la inspiración reducen la presión fuera de las vías respiratorias, lo que aumenta la presión transmural y favorece la expansión de las vías respiratorias. Por tanto, la limitación al flujo inspiratorio del aire pocas veces ocurre en caso de enfermedad difusa de las vías respiratorias. Por el contrario, el estrechamiento de las vías respiratorias extratorácicas (p. ej., por un adenoma traqueal o estenosis postraqueostomía) puede restringir el flujo inspiratorio del aire (fig. 279-4).

El trabajo respiratorio En la persona sana, las cargas elásticas (relacionadas con el cambio de volumen) y dinámicas (relacionadas con el flujo) que deben vencerse para ventilar los pulmones en reposo son pequeñas, y el trabajo necesario de los músculos respiratorios es mínimo. Sin embargo, el trabajo respiratorio aumenta mucho por la necesidad metabólica de un aumento ventilatorio sustancial, por una carga mecánica demasiado elevada o ambos. Como se explica más adelante, la velocidad de la ventilación depende sobre todo de la necesidad de eliminar dióxido de carbono, por lo que la ventilación aumenta durante el ejercicio (a veces más de 20 veces) y durante la acidosis metabólica como respuesta compensatoria. Lo natural es que el trabajo necesario para vencer la elasticidad del sistema respiratorio aumente con la profundidad y la frecuencia de las respiraciones con volumen corriente, en tanto que el trabajo necesario para vencer la carga dinámica aumenta con la ventilación total. La forma más eficiente de lograr un aumento modesto de la ventilación es con el incremento del volumen corriente, pero no de la frecuencia respiratoria, que es la respuesta ventilatoria normal a un ejercicio ligero. Si el ejercicio es más intenso, la respiración profunda persiste, pero la frecuencia respiratoria también se eleva.

El trabajo respiratorio también aumenta cuando la enfermedad reduce la distensibilidad del sistema respiratorio o aumenta la resistencia al flujo del aire. Lo primero ocurre a menudo en enfermedades del parénquima pulmonar (procesos intersticiales o fibrosis, enfermedades con llenado alveolar, como el edema pulmonar o neumonía, o resección pulmonar considerable) y lo segundo en las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias como el asma, bronquitis crónica, enfisema y fibrosis quística. Además, la obstrucción grave del flujo del aire causa una reducción funcional de la distensibilidad del aparato respiratorio porque causa hiperinflación dinámica. En esta situación, el flujo espiratorio lento por la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias puede ser insuficiente para permitir la espiración completa durante la fase espiratoria de la respiración corriente; como resultado, la "capacidad funcional residual" desde la que se inhala la siguiente respiración es mayor que la capacidad funcional residual estática. Cuando se repiten las espiraciones incompletas en cada respiración corriente, la capacidad funcional residual operativa presenta una elevación dinámica, a veces hasta un nivel cercano a la TLC. Con estos volúmenes pulmonares altos, el sistema respiratorio es mucho menos distensible que con volúmenes respiratorios normales, por lo que el trabajo elástico de cada respiración corriente también aumenta. La hiperinflación pulmonar dinámica que acompaña la obstrucción grave del flujo del aire hace que los pacientes sientan dificultad para inhalar, aunque la causa original de esta alteración fisiopatológica sea la obstrucción del flujo espiratorio.

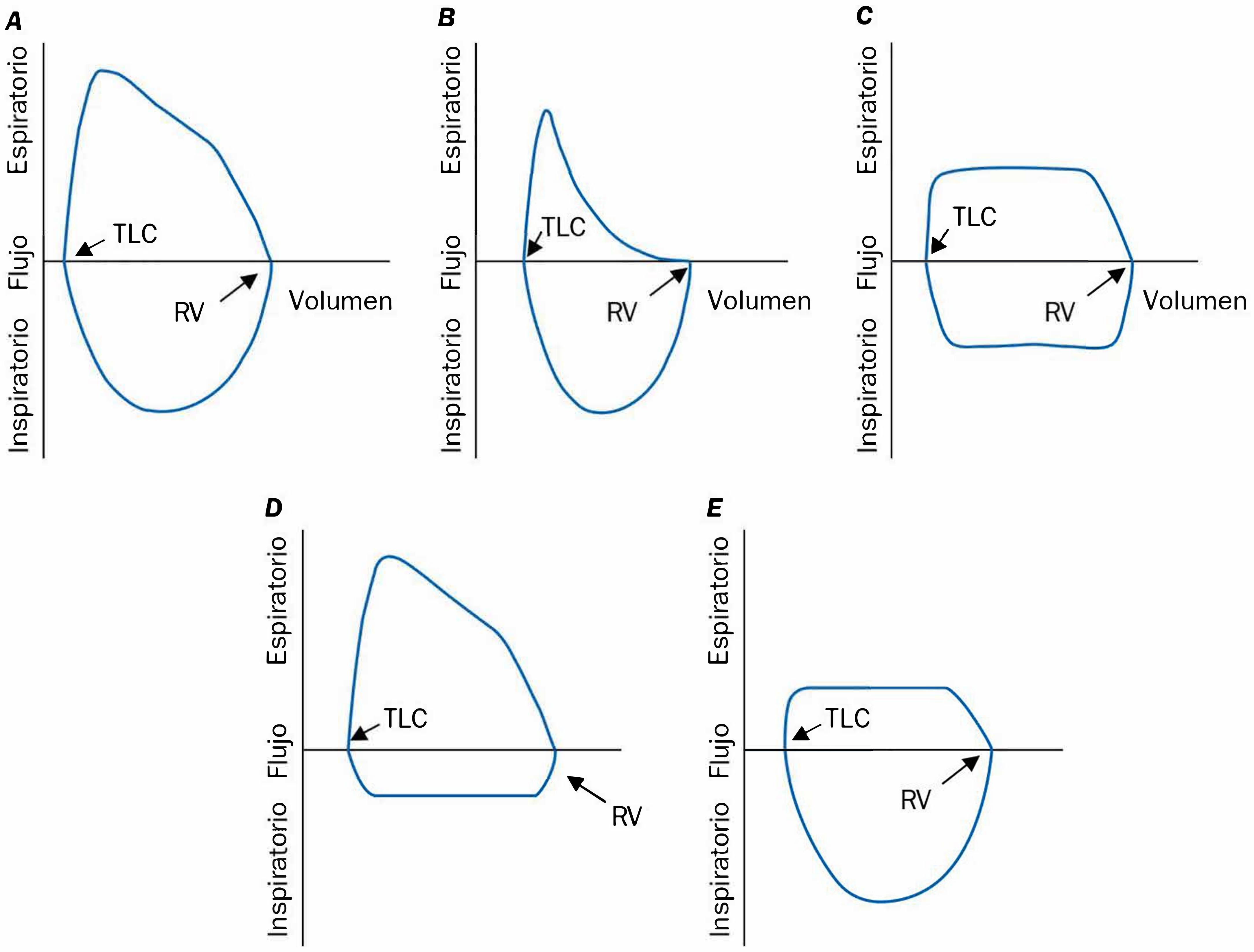


FIGURA 279-4 Curvas de flujo-volumen. ***A.*** Normal. ***B.*** Obstrucción del flujo de aire. ***C.*** Obstrucción fija de la vía respiratoria central (por arriba o por debajo del estrecho torácico superior). ***D.*** Obstrucción variable de las vías respiratorias superiores (por arriba del estrecho torácico superior). ***E.*** Obstrucción variable de las vías respiratorias inferiores (por debajo del estrecho torácico superior). RV, volumen residual; TLC, capacidad pulmonar total.

Suficiencia de la ventilación Como ya se indicó, el sistema de control respiratorio que establece la frecuencia ventilatoria responde a señales químicas, incluidas las presiones arteriales de CO_2 y oxígeno, la del pH sanguíneo, además de las necesidades volitivas, como la de inhalar con profundidad antes de tocar una frase musical prolongada en la trompeta. Los trastornos de la ventilación se describen en el **capítulo 290**. El tema central de este capítulo es la relación entre la ventilación pulmonar y la eliminación de CO_2.

Al final de cada espiración del volumen corriente, las vías respiratorias de conducción están llenas de gas alveolar que no llegó a la boca cuando se detuvo el flujo espiratorio. Durante la inhalación siguiente, el gas fresco entra de inmediato al árbol respiratorio desde la boca, pero el gas que entra primero a los alvéolos al inicio de la inhalación es el mismo que estaba en las vías respiratorias de conducción y que acababa de salir de los alvéolos. Por consiguiente, el aire fresco no entra en los alvéolos hasta que se inspira el volumen de las vías de conducción. Este volumen se llama *espacio muerto anatómico* (V_D). La respiración tranquila con volúmenes corrientes menores que el espacio muerto anatómico no introduce gas fresco a los alvéolos; sólo la parte del volumen corriente (V_T) inspirado mayor al V_D introduce gas fresco a los alvéolos. El espacio muerto puede aumentarse más de manera funcional si parte del volumen corriente inspirado se deriva a la parte del pulmón que no recibe flujo sanguíneo pulmonar y, por tanto, no puede contribuir al intercambio gaseoso (p. ej., la parte del pulmón distal a un émbolo pulmonar grande). En esta situación, la ventilación espirada por minuto ($\dot{V}_E = V_T \times RR$) incluye un componente de ventilación del espacio muerto ($\dot{V}_D = V_D \times RR$) y un componente de ventilación alveolar con gas fresco ($\dot{V}_A = [V_T - V_D] \times RR$). La eliminación de CO_2 de los alvéolos es igual a $\dot{V}_A$ multiplicado por la diferencia en la fracción de CO_2 entre el aire inspirado (en esencia, cero) y el gas alveolar (casi siempre 5.6% después de la corrección para la humectación del aire inspirado, correspondiente a 40 mm Hg). En el estado de equilibrio, la fracción alveolar de CO_2 es igual a la producción metabólica de CO_2 dividida entre la ventilación alveolar. Porque, como se explica más adelante, las presiones alveolar y arterial de CO_2 son iguales, y ya que en condiciones normales el controlador respiratorio se esfuerza en mantener la P_{CO_2} arterial (Pa_{CO_2}) en casi 40 mm Hg, la adecuación de la ventilación alveolar se refleja en la Pa_{CO_2}. Si la Pa_{CO_2} desciende muy por debajo de 40 mm Hg, hay hipoventilación alveolar; si la Pa_{CO_2} es >40 mm Hg, hay hipoventilación alveolar. La insuficiencia ventilatoria se caracteriza por hipoventilación alveolar extrema.

Como consecuencia de la captación de oxígeno del gas alveolar en la sangre capilar, la tensión alveolar de oxígeno desciende por debajo de la del gas inspirado. La velocidad de captación de oxígeno (determinada por el consumo metabólico corporal de oxígeno) se relaciona con la velocidad promedio de producción metabólica de CO_2, y su proporción, el "cociente respiratorio" ($R = \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_{O_2}$), depende mucho del sustrato energético que se metaboliza. En la dieta norteamericana típica, el valor de R casi siempre es cercano a 0.85 y se absorbe más oxígeno del CO_2 que se excreta. En conjunto, estos fenómenos permiten calcular la tensión alveolar de oxígeno, según la relación siguiente, conocida como *ecuación de gas alveolar:*

$$Pa_{O_2} = FI_{O_2} \times (P_{bar} - P_{H_2O}) - Pa_{CO_2}/R$$

La ecuación de gas alveolar también resalta las influencias de la fracción inspirada de oxígeno (F_{IO2}), la presión barométrica (P_{bar}) y la presión de vapor de agua (P_{H_2O} = 47 mm Hg a 37 °C), además de la ventilación alveolar (que establece la Pa_{CO_2}) para determinar la Pa_{O_2}. Una implicación de la ecuación de gas alveolar es que la hipoxemia arterial grave rara vez ocurre como consecuencia pura de la hipoventilación alveolar al nivel del mar mientras el individuo respira aire. La capacidad de la hipoventilación alveolar para inducir hipoxemia grave con pulmones normales aumenta conforme desciende la P_{bar} con el aumento de altitud.

INTERCAMBIO GASEOSO

Difusión Para que el oxígeno llegue a los tejidos periféricos, debe pasar del gas alveolar a la sangre capilar alveolar por difusión a través de la membrana alveolar. La membrana alveolar agregada está optimizada para este proceso, con una superficie muy grande y grosor mínimo. La difusión por la membrana alveolar es tan eficiente en el pulmón humano que en muchas circunstancias la hemoglobina de un eritrocito se satura por completo con oxígeno para cuando la célula apenas ha recorrido un tercio de la longitud del capilar alveolar. Por tanto, la captación de oxígeno alveolar está limitada por la cantidad de sangre que transita por los capilares alveolares, no por la rapidez con la que el oxígeno puede difundirse a través de la membrana. Por tanto, se dice que la captación de oxígeno de los pulmones está "limitada por la perfusión", y no por la difusión. El CO_2 también se equilibra con rapidez a través de la membrana alveolar. Por tanto, las tensiones de oxígeno y CO_2 en la sangre capilar que sale de un alvéolo normal son iguales a las del gas alveolar. Sólo en raras circunstancias (p. ej., a grandes altitudes o en deportistas de alto desempeño que realizan el máximo esfuerzo), la captación de oxígeno en los pulmones normales está limitada por la difusión. La limitación por difusión también puede observarse en la enfermedad pulmonar intersticial, si las paredes alveolares engrosadas conservan la perfusión.

Heterogeneidad entre ventilación y perfusión Como se indicó antes, para que el intercambio gaseoso sea lo más eficiente, la ventilación de cada alvéolo (entre los millones de alvéolos) debe equipararse con la perfusión en sus capilares acompañantes. Debido a los efectos diferenciales de la gravedad en la mecánica pulmonar y el flujo sanguíneo en todo el pulmón, y debido a las diferencias en la estructura de las vías respiratorias y los vasos sanguíneos entre las distintas vías respiratorias, hay una heterogeneidad menor entre ventilación y perfusión, incluso en el pulmón normal; Sin embargo, la heterogeneidad $\dot{V}/\dot{Q}$ puede ser muy marcada en la enfermedad. Dos ejemplos extremos son: 1) la ventilación del pulmón no perfundido distal a una embolia pulmonar, en el que la ventilación del espacio muerto fisiológico se "desperdicia", en el sentido de que no contribuye al intercambio gaseoso; y 2) la perfusión del pulmón no ventilado (un "cortocircuito"), que permite que la sangre venosa pase por el pulmón sin modificarse. Cuando se mezcla con la sangre oxigenada que sale de otras unidades pulmonares bien ventiladas, la sangre venosa del cortocircuito reduce de manera desproporcionada la Pa_{O2} arterial mixta como resultado de la relación del contenido de oxígeno no lineal frente a la P_{O_2} de la hemoglobina **(fig. 279-5)**. Además, la hipoxemia arterial resultante no mejora con oxígeno complementario inhalado. La razón es que: 1) el aumento de la FI_{O_2} no tiene efecto en las presiones gaseosas alveolares en los alvéolos no ventilados, y 2) aunque el aumento de la FI_{O_2} eleva la Pa_{CO_2} en los alvéolos ventilados, el contenido de oxígeno en la sangre que sale de las unidades ventiladas sólo aumenta un poco, ya que la hemoglobina se encuentra casi saturada y la solubilidad del oxígeno en el plasma es muy baja.

Un fenómeno más frecuente que los dos ejemplos extremos mencionados es el ensanchamiento de la distribución de cocientes ventilación/perfusión; esta heterogeneidad $\dot{V}/\dot{Q}$ es consecuencia frecuente de la neumopatía. En tal circunstancia, la perfusión de alvéolos con hipoventilación relativa produce oxigenación incompleta de la sangre saliente. Cuando se mezcla con la sangre bien oxigenada que sale de las regiones de $\dot{V}/\dot{Q}$ más altas, esta sangre de oxigenación parcial reduce de manera desproporcionada la Pa_{O_2}, aunque en menor medida que una fracción de perfusión similar de sangre que sale de regiones con un cortocircuito puro. Además, a diferencia de las regiones con cortocircuitos, la inhalación de oxígeno complementario aumenta la Pa_{O_2}, incluso en regiones con hipoventilación relativa y $\dot{V}/\dot{Q}$ bajas, por lo que la hipoxemia arterial secundaria a la heterogeneidad de $\dot{V}/\dot{Q}$ casi siempre responde al tratamiento con oxígeno (fig. 279-5).

En suma, la hipoxemia arterial puede producirse por la reducción sustancial de la presión de oxígeno inspirado, por hipoventilación alveolar grave, por perfusión de regiones pulmonares con hipoventilación relativa ($\dot{V}/\dot{Q}$ bajas) o completa (cortocircuito) y, en circunstancias inusuales, por limitación de la difusión gaseosa.

FISIOPATOLOGÍA

Aunque muchas enfermedades lesionan el aparato respiratorio, éste responde a la lesión de pocas maneras. Por esta razón, el patrón de alteraciones fisiológicas no siempre aporta información suficiente con la cual discriminar entre distintos trastornos.

La **figura 279-6** muestra las anomalías en las pruebas de función pulmonar habituales de varios trastornos respiratorios frecuentes y resalta la presencia simultánea de múltiples alteraciones fisiológicas. La coexistencia de algunos de estos trastornos respiratorios genera una superposición más compleja de estas anomalías. Los métodos clínicos para medir la función del aparato respiratorio se describen más adelante en este capítulo.

Restricción ventilatoria por aumento de la retracción elástica • Ejemplo: fibrosis pulmonar idiopática La fibrosis pulmonar idiopática aumenta la retracción pulmonar en todos los volúmenes pulmonares, lo que reduce la TLC, capacidad funcional residual y el RV, además de la capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity*). Los flujos espiratorios máximos también son menores que los valores normales, pero están elevados si se consideran en relación con los volúmenes pulmonares. El aumento del flujo ocurre porque el aumento de la retracción pulmonar impulsa un mayor flujo máximo en cualquier volumen pulmonar y porque

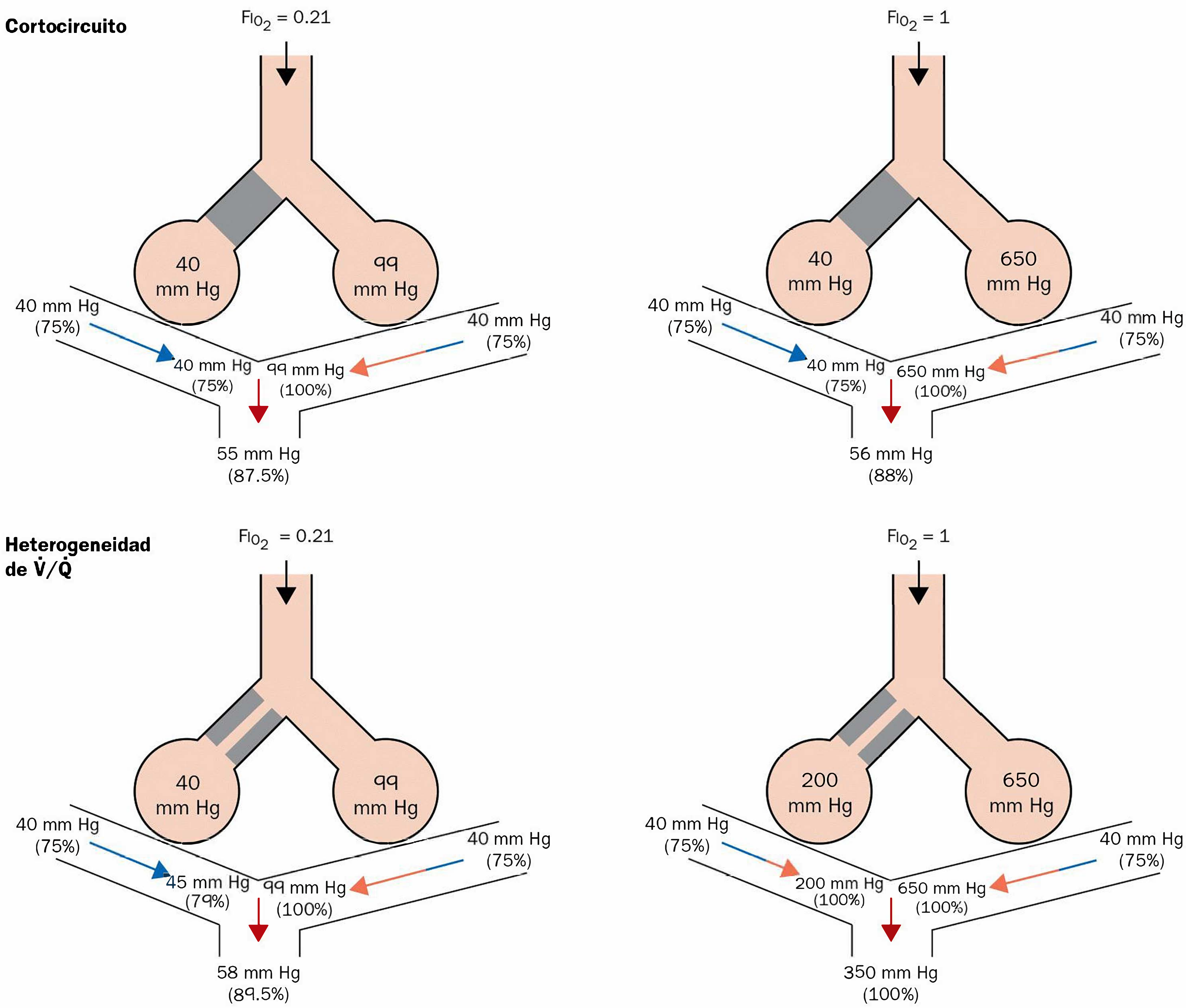


FIGURA 279-5 Influencia de la respiración de aire frente a la de oxígeno en la oxigenación arterial mixta en un cortocircuito y en la heterogeneidad de ventilación/perfusión. Se muestran la presión parcial de oxígeno (mm Hg) y las saturaciones de oxígeno para la sangre venosa mixta, para la sangre capilar final (alvéolos normales frente a anormales) y para la sangre arterial mixta. FI_{O_2}, fracción inspirada de oxígeno; $\dot{V}/\dot{Q}$, ventilación/perfusión.

	Restricción por aumento de retracción elástica pulmonar (fibrosis pulmonar)	Restricción por anomalía de la pared torácica (obesidad moderada)	Restricción por debilidad de músculos respiratorios (miastenia grave)	Obstrucción por estenosis de las vías respiratorias (asma aguda)	Obstrucción por disminución de la retracción elástica (enfisema grave)
TLC	60%	95%	75%	100%	130%
FRC	60%	65%	100%	104%	220%
RV	60%	100%	120%	120%	310%
FVC	60%	92%	60%	90%	60%
FEV_1	75%	92%	60%	35% pre-b.d. 75% pos-b.d.	35% pre-b.d. 38% pos-b.d.
R_{aw}	1.0	1.0	1.0	2.5	1.5
DLCO	60%	95%	80%	120%	40%

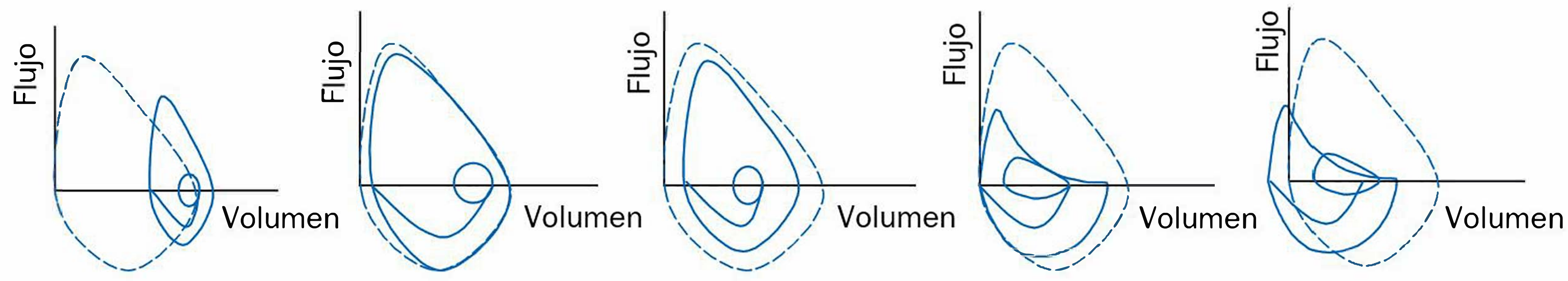


FIGURA 279-6 Anomalías frecuentes de la función pulmonar (véase el texto). Los valores de la función pulmonar se expresan como porcentaje de los valores normales previstos, salvo por la R_{aw}, que se expresa como $cmH_2O/L/s$ (normal, <2 $cmH_2O/L/s$). Las figuras en la base de cada columna muestran la configuración típica de las curvas de flujo-volumen en cada condición, incluida la relación flujo-volumen durante la respiración corriente. b.d, broncodilatador; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; FEV_1 volumen espiratorio forzado en 1 s; FRC, capacidad funcional residual; FVC, capacidad vital forzada; R_{aw}, resistencia de las vías respiratorias; RV, volumen residual; TLC, capacidad pulmonar total.

los diámetros de las vías respiratorias muestran un aumento relativo por la mayor tracción radial hacia fuera que ejerce el parénquima pulmonar rígido sobre los bronquios. Por esa misma razón, la resistencia de las vías respiratorias también es normal. La destrucción de los capilares pulmonares por el proceso fibrótico produce una reducción marcada en la capacidad de difusión (véase más adelante). La oxigenación a menudo se reduce mucho por la perfusión persistente de las unidades alveolares con hipoventilación relativa debido a la fibrosis del pulmón cercano (y con vinculación mecánica). La curva de flujo-volumen (véase más adelante) parece una versión en miniatura de una curva normal, pero está desviada hacia volúmenes pulmonares absolutos más bajos y muestra flujos espiratorios máximos aumentados para cualquier volumen determinado en el trazo normal.

Restricción ventilatoria por anomalía de la pared torácica • Ejemplo: obesidad moderada A medida que el tamaño del norteamericano promedio continúa en aumento, este patrón puede convertirse en la alteración más frecuente de la función pulmonar. En la obesidad moderada, la retracción hacia fuera de la pared torácica está amortiguada por el peso de la grasa de la pared torácica y el espacio ocupado por la grasa intraabdominal. En esta situación, la retracción interna conservada del pulmón rebasa la retracción externa reducida, y la capacidad funcional residual disminuye. Como la fuerza de los músculos respiratorios y la retracción pulmonar permanecen normales, la capacidad pulmonar total casi siempre permanece sin cambios (aunque puede disminuir en la obesidad masiva) y el volumen residual es normal (pero puede disminuir en la obesidad masiva). Es posible que haya hipoxemia leve por la perfusión de unidades alveolares mal ventiladas debido al cierre de las vías respiratorias en partes inferiores del pulmón durante la respiración cerca de la capacidad funcional residual reducida. El flujo se mantiene normal, igual que la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO), a menos que haya apnea obstructiva del sueño (que a menudo acompaña a la obesidad) y la hipoxemia intermitente crónica consecuente haya inducido hipertensión pulmonar, en cuyo caso la DLCO puede ser baja.

Restricción ventilatoria por fuerza muscular reducida • Ejemplo: miastenia grave En esta circunstancia, la capacidad funcional residual se mantiene normal, ya que tanto la retracción pulmonar como la retracción pasiva de la pared torácica son normales. Sin embargo, la capacidad pulmonar total es baja y el RV aumenta porque la fuerza de los músculos respiratorios es insuficiente para empujar el aparato respiratorio pasivo por completo hacia el volumen extremo. Atrapadas entre la capacidad pulmonar total baja y el volumen residual elevado, la FVC y el FRV_1 se reducen como "testigos circunstanciales". Porque el tamaño de las vías respiratorias y la vasculatura pulmonar no se alteran, la R_{aw} y la DLCO son normales. La oxigenación es normal, a menos que la debilidad se vuelva tan grave que el paciente no tenga fuerza suficiente para reabrir los alvéolos colapsados durante los suspiros, con las atelectasias consecuentes.

Obstrucción al flujo del aire por reducción del diámetro de las vías respiratorias • Ejemplo: asma aguda En un episodio agudo de asma, la estenosis luminal por contracción del músculo liso y por la inflamación y engrosamiento de los bronquios pequeños y medianos aumenta la resistencia por fricción y reduce el flujo del aire. La imagen en "sacabocado" de la curva de flujo-volumen se debe a la reducción del flujo de aire, sobre todo en volúmenes pulmonares más bajos. A menudo, la obstrucción al flujo del aire puede revertirse con inhalación de agonistas β_2 adrenérgicos en el episodio agudo o el tratamiento crónico con esteroides inhalados. Por lo general, la capacidad pulmonar total se mantiene normal (aunque a veces se eleva la capacidad pulmonar total en el asma de larga evolución), pero la capacidad funcional residual muestra elevación dinámica. El volumen residual a menudo aumenta por el cierre exagerado de las vías respiratorias con volúmenes pulmonares bajos y este mayor volumen residual reduce la FVC. Como las vías respiratorias centrales se estrechan, la R_{aw} casi siempre se incrementa. A menudo hay hipoxemia arterial leve por la perfusión de alvéolos con hipoventilación relativa distales a las vías respiratorias obstruidas (y responde al oxígeno complementario), pero la DLCO es normal o un poco alta.

Obstrucción al flujo del aire por disminución de la retracción elástica • Ejemplo: enfisema grave La pérdida de la retracción elástica pulmonar en el enfisema grave produce hiperinflación pulmonar, cuyo rasgo característico es la capacidad pulmonar total aumentada. La capacidad funcional residual se eleva más por la pérdida de retracción elástica y por la hiperinflación dinámica, el mismo fenómeno que en la auto-PEEP, que es la presión alveolar positiva al final de la espiración que ocurre cuando se inicia una nueva respiración antes de permitir que el volumen pulmonar regrese a la capacidad funcional residual. El RV aumenta mucho por el cierre de las vías respiratorias y porque la espiración hacia el volumen residual puede tardar tanto que el volumen residual no se alcanza antes que el paciente deba inhalar de nuevo. La FVC y el FEV_1 están muy disminuidos, la primera por el aumento grave del volumen residual y el último porque la pérdida de la retracción elástica pulmonar reduce la presión que impulsa el flujo espiratorio máximo y también reduce la fijación abierta de las pequeñas vías respiratorias intrapulmonares. La curva de flujo-volumen muestra un defecto marcado en sacabocado, con una espiga inicial transitoria de flujo atribuible sobre todo a la expulsión del aire al inicio de la espiración forzada de las vías respiratorias centrales que se colapsan. Por lo demás, las vías respiratorias centrales se mantienen casi inalteradas, por lo que la R_{aw} es normal en el enfisema "puro". La pérdida de superficie alveolar y capilares en las paredes alveolares reduce la DLCO. Sin embargo, como los acinos enfisematosos poco ventilados también tienen perfusión deficiente (por la pérdida de sus capilares), casi nunca hay hipoxemia arterial en reposo hasta que el enfisema se vuelve muy grave. Sin embargo, durante el ejercicio, la Pa_{O_2} puede descender de manera súbita si la destrucción extensa de la vasculatura pulmonar impide un aumento suficiente en el gasto cardiaco y el contenido venoso mixto de oxígeno desciende de manera sustancial. En estas circunstancias, cualquier mezcla venosa a través de las unidades con $\dot{V}/\dot{Q}$ bajas tiene un efecto marcado en la reducción de la presión arterial mixta de oxígeno.

MEDICIONES FUNCIONALES

Medición de la función ventilatoria • VOLÚMENES PULMONARES La figura 279-2 muestra un trazo de espirometría en el que se grafica el volumen de aire que entra o sale del pulmón contra el tiempo. En una maniobra de capacidad vital lenta, el sujeto inhala desde la capacidad funcional residual, infla por completo los pulmones hasta la capacidad pulmonar total y luego exhala despacio hasta el volumen residual; la VC, la diferencia entre la capacidad pulmonar total y el RV, representa la excursión máxima del sistema respiratorio. La espirometría descubre los cambios relativos de volumen durante estas maniobras, pero no puede revelar los volúmenes absolutos en los que ocurren. Para determinar los volúmenes pulmonares absolutos, a menudo se usan dos estrategias: la dilución de gas inerte y la pletismografía corporal. En la primera se inhala una cantidad conocida de un gas inerte no absorbible (casi siempre helio o neón) en una sola respiración grande o se respira de nuevo en un circuito cerrado; el gas inerte se diluye por el gas que existe en el pulmón al momento de la inhalación y su concentración final revela el volumen del gas residente que contribuye a la dilución. Una limitación de este método es que las regiones pulmonares poco ventiladas (p. ej., por obstrucción al flujo del aire) no reciben mucho gas inerte inspirado, por lo que no contribuyen a su dilución. Por tanto, la dilución del gas inerte (sobre todo en el método con una sola respiración) a menudo subestima los volúmenes pulmonares verdaderos.

En la segunda estrategia, para determinar la capacidad funcional residual se mide la compresibilidad del gas dentro del tórax, que es proporcional al volumen de gas comprimido. El paciente se sienta en un pletismógrafo corporal (una cámara casi siempre hecha de plástico transparente para reducir al mínimo la claustrofobia) y al final de una respiración corriente normal (o sea, cuando el volumen pulmonar está en la capacidad funcional residual), se le pide que jadee contra un obturador cerrado, por lo que el aire dentro de los pulmones se comprime un poco de manera periódica. Se miden las fluctuaciones en la presión en la boca y las fluctuaciones en el volumen dentro de la caja corporal (igual, pero opuesta a las del tórax), y a partir de estas medidas se calcula el volumen de gas torácico con base en la ley de Boyle. Una vez que se obtiene la capacidad funcional residual, se calculan la capacidad pulmonar total y el volumen residual mediante la suma del valor de la capacidad inspiratoria y la resta del valor del volumen de reserva espiratorio, respectivamente (ambos valores se obtienen en la espirometría) (fig. 279-2). Los determinantes más importantes de los volúmenes pulmonares de los individuos sanos son talla, edad y género, pero hay una variación normal adicional considerable aparte de la explicada por estos parámetros. Además, la raza influye en los volúmenes pulmonares; en promedio, los valores de capacidad pulmonar total son casi 12% menores en norteamericanos de raza negra y 6% menores en norteamericanos de origen asiático que en los norteamericanos caucásicos. En la práctica, un valor medio "normal" se predice mediante ecuaciones de regresión con variables múltiples que incluyen talla, edad y género, y el valor del paciente se divide entre el valor previsto (a menudo se aplica una "corrección por raza") para determinar el "porcentaje previsto". Para la mayoría de las mediciones de la función pulmonar, un resultado de 85 a 115% del valor previsto es normal. Sin embargo, en la persona sana los volúmenes

pulmonares diversos tienden a aumentar juntos. Por ejemplo, si una persona es "grande normal" con capacidad pulmonar total de 110% del valor previsto, todos los demás volúmenes y valores de la espirometría también se aproximarán al 110% de sus valores respectivos previstos. Este patrón es muy útil para valorar el flujo del aire, como se explica a continuación.

FLUJO DEL AIRE Como se indicó antes, la espirometría tiene una función clave en la determinación del volumen pulmonar. Con mayor frecuencia, se usa para medir el flujo del aire, que refleja las propiedades dinámicas del pulmón. Durante una maniobra de FVC, el paciente inhala hasta la capacidad pulmonar total y luego exhala con rapidez y fuerza hasta el volumen residual; este método asegura que se alcanzó la limitación al flujo, por lo que el esfuerzo preciso que se haga tiene poca influencia en el flujo real. La cantidad total de aire espirado es la FVC y la cantidad de aire exhalado en el primer segundo es el FEV_1; éste es una velocidad de flujo, y revela el cambio de volumen por tiempo. Al igual que los volúmenes pulmonares, los flujos espiratorios máximos de un individuo deben compararse con los valores previstos basados en la talla, edad y género. Aunque el índice FEV_1/FVC casi siempre está reducido en la obstrucción del flujo del aire, esta situación también reduce la FVC por incremento del volumen residual, lo que a veces genera un índice FEV_1/FVC "normal" por artefacto, con la implicación errónea de que no hay obstrucción del flujo de aire. Para salvar este problema, es útil comparar el FEV_1 como una fracción de su valor esperado, con la capacidad pulmonar total como fracción de su valor anticipado. En la persona sana, los resultados casi siempre son similares. En cambio, incluso un valor de FEV_1 que sea el 95% del anticipado en realidad puede ser relativamente bajo si la capacidad pulmonar total es el 110% de su valor previsto. En este caso es posible que haya obstrucción del flujo de aire, a pesar del valor "normal" del FEV_1.

Las relaciones entre volumen, flujo y tiempo durante la espirometría se representan mejor en dos gráficas: el espirograma (volumen frente a tiempo) y la curva de flujo-volumen (flujo en comparación con volumen) (fig. 279-4). En condiciones que obstruyen el flujo del aire, el sitio de la obstrucción a veces se relaciona con la forma de la curva flujo-volumen. En enfermedades que producen obstrucción de las vías respiratorias bajas, como el asma y el enfisema, el flujo disminuye con más rapidez cuando descienden los volúmenes pulmonares, lo que genera la imagen característica en sacabocado en la curva de flujo-volumen. En cambio, la obstrucción fija de las vías respiratorias altas casi siempre produce mesetas en el flujo inspiratorio o espiratorio (fig. 279-4).

RESISTENCIA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS La resistencia total de las vías respiratorias pulmonares y superiores se mide en el mismo pletismógrafo corporal usado para medir la capacidad funcional residual. Se pide al paciente de nuevo que jadee, pero esta vez contra un obturador cerrado y luego abierto. El jadeo contra el obturador cerrado revela el volumen de gas torácico como se describió antes. Cuando se abre el obturador, el flujo se dirige hacia y desde la caja corporal, por lo que las fluctuaciones del volumen en la caja revelan la magnitud de la compresión del gas torácico, que a su vez revela las fluctuaciones de presión que impulsan el flujo. La medición simultánea del flujo permite calcular la resistencia pulmonar (como flujo dividido entre presión). En estado sano, la R_{aw} es muy baja (<2 cmH_2O/L/s) y la mitad de la resistencia detectada reside en la vía respiratoria superior. En los pulmones, la mayor parte de la resistencia se origina en las vías respiratorias centrales. Por esta razón, la medición de la resistencia de las vías respiratorias tiende a ser insensible a la obstrucción periférica del flujo del aire.

FUERZA MUSCULAR RESPIRATORIA Para medir la fuerza de los músculos respiratorios, se pide a la persona que exhale o inhale con el esfuerzo máximo contra un obturador cerrado mientras se vigila la presión en la boca. Las presiones $>\pm 60$ cmH_2O en la capacidad funcional residual se consideran adecuadas e indican que es improbable que la debilidad de los músculos respiratorios explique cualquier otra disfunción ventilatoria que se identifique.

Medición del intercambio gaseoso • **CAPACIDAD DE DIFUSIÓN (DLCO)** Esta prueba utiliza una cantidad pequeña (y segura) de monóxido de carbono (CO) para medir el intercambio gaseoso a través de la membrana alveolar durante una pausa respiratoria de 10 s. El CO en el aire espirado se analiza para determinar la cantidad de CO que cruza la membrana alveolar y se combina con la hemoglobina en los eritrocitos. Este valor de la "capacidad de difusión en una sola respiración" (DLCO) aumenta con el área disponible para la difusión y la cantidad de hemoglobina en los capilares, y varía en proporción inversa con el grosor de la membrana alveolar. Por tanto, la DLCO disminuye en enfermedades que engrosan o destruyen las membranas alveolares (p. ej., fibrosis pulmonar, enfisema), que afectan la vasculatura pulmonar (p. ej., hipertensión pulmonar) o que reducen la hemoglobina capilar alveolar (p. ej., anemia). La capacidad de difusión en una sola respiración aumenta en la insuficiencia cardiaca congestiva, asma, policitemia y hemorragia pulmonar.

Gasometría arterial Para valorar la eficacia del intercambio gaseoso se miden las presiones parciales de oxígeno y CO_2 en una muestra de sangre obtenida por punción arterial. El contenido de oxígeno de la sangre (Ca_{O_2}) depende de la saturación arterial (%O_2Sat), que está determinada por la Pa_{O_2}, el pH y la Pa_{CO_2} según la curva de disociación de la oxihemoglobina. La Ca_{O_2} también puede medirse por oximetría (véase a continuación):

$$Ca_{O_2}\ (\text{mL}/100\ \text{mL})\ (1.39\ (\text{mL}/100\ \text{mL}) \times [\text{hemoglobina}]\ (\text{g}) \times \%O_2\text{Sat} + 0.003\ (\text{mL}/100\ \text{mL/mm Hg}) \times Pa_{O_2}\ (\text{mm Hg})$$

Si es necesario determinar la saturación de hemoglobina sola, puede hacerse de manera no invasiva mediante oximetría del pulso.

AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su agradecimiento por las aportaciones de los doctores Steven E. Weinberger e Irene M. Rosen a este capítulo en las ediciones anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

BATES JH: Systems physiology of the airways in health and obstructive pulmonary disease. Wiley Interdiscip Rev Sys Biol Med 8:423, 2016.

HUGHES JM *et al*.: Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. Respir Physiol 4:58, 1968.

LEVITSKY MG *et al*.: *Pulmonary Physiology*, 8th ed. New York, McGraw Hill, 2013; http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx? bookid=575. Accessed June 6, 2017.

MACKLEM PT, MURPHY BR: The forces applied to the lung in health and disease. Am J Med 57:371, 1974.

PEDERSON OF, INGRAM RH: Configuration of maximal expiratory flow-volume curve: Model experiments with physiologic implications. J Appl Physiol 58:1305, 1985.

PRANGE HD: *Respiratory Physiology: Understanding Gas Exchange*. New York, Chapman and Hill, 1996.

WEIBEL ER: Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity, I. Model and method. Respir Physiol 11:54, 1970.

WEST JB: *Respiratory Physiology, The Essentials*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

WILEY ONLINE LIBRARY: Comprehensive Physiology: The Respiratory System. Available from http://www.comprehensivephysiology.com/WileyCDA/Section/id-420557.html. Accessed August 12, 2016.

280 Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias

Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M.K. Choi

Las modalidades diagnósticas disponibles para valorar al paciente con sospecha o diagnóstico de enfermedad del aparato respiratorio incluyen los estudios de imagen y las técnicas para obtener muestras biológicas, algunas de las cuales consisten en la visualización directa de parte del aparato respiratorio. Los métodos para describir los cambios funcionales que se desarrollan a consecuencia de la enfermedad, como las pruebas de función pulmonar y las mediciones del intercambio de gases, se analizan en el **capítulo 279**.

ESTUDIOS DE IMAGEN

RADIOGRAFÍAS HABITUALES

Las radiografías habituales de tórax, que incluyen placas simples con proyecciones posteroanterior (PA) y lateral, constituyen una parte integral de la valoración diagnóstica de las enfermedades que afectan al parénquima pulmonar, la pleura y, en menor grado, las vías respiratorias y el mediastino **(caps. 278 y A12)**. Las proyecciones en decúbito lateral ayudan, con

frecuencia, a determinar si las anomalías de la pleura representan líquido libre, en tanto las proyecciones apicales con lordosis en muchas ocasiones permiten visualizar las afectaciones en los ápices pulmonares con más detalle que la placa PA estándar. Con frecuencia se utiliza un equipo portátil en pacientes con enfermedad aguda que no pueden transportarse al área de radiología o no pueden mantenerse de pie, pero los resultados son más difíciles de interpretar, a causa de varias limitaciones: 1) se obtiene una sola proyección anteroposterior (AP); 2) existe variabilidad en cuanto a la sobreexposición o subexposición de la placa; 3) hay una distancia focal menor entre la persona y el dispositivo, que conduce a imágenes con bordes mal definidos y a la pérdida de detalles finos, y 4) la silueta cardiaca se magnifica, a la vez que otras estructuras anteriores, por efecto de la proyección AP. Los patrones radiográficos comunes y sus correlaciones clínicas se revisan en el **capítulo A12**.

Los adelantos en la tecnología computacional han permitido la creación de radiología digital o computarizada, con varios beneficios: 1) disponibilidad inmediata de las imágenes; 2) notable análisis después de procesamiento para mejorar la información diagnóstica, y 3) capacidad de almacenar las imágenes en medios electrónicos y transferirlas dentro de los sistemas de salud o entre ellos.

■ ECOGRAFÍA

La ecografía diagnóstica produce imágenes a partir de los ecos o el reflejo del rayo de ecografía procedente de las superficies de contacto entre tejidos con propiedades acústicas distintas. La ecografía no es ionizante y es inocua en embarazadas y niños. Es capaz de detectar y ubicar anomalías de la pleura, guiar la obtención de biopsia percutánea con aguja de las lesiones que afectan la periferia pulmonar, la pleura o la pared torácica e identificar las tabicaciones en las acumulaciones pleurales loculadas (es decir, para toracocentesis), lo que mejora el desempeño y la seguridad del procedimiento. Las imágenes en tiempo real pueden utilizarse para valorar el movimiento del diafragma y pueden mostrar los cambios en el estado clínico. Los equipos portátiles permiten realizar una ecografía en el sitio de atención (POC, *point of care*) para obtener un diagnóstico de cabecera rápido y exacto, y vigilar enfermedades frecuentes del aparato respiratorio, como neumotórax y derrames pleurales. En manos experimentadas, la ecografía portátil tiene mayor sensibilidad y especificidad que la radiografía de tórax para detectar derrames pleurales y neumotórax, y su exactitud es similar a la de la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*). La congestión pulmonar puede cuantificarse por medio de ecografía en pacientes con insuficiencia cardiaca en respuesta al tratamiento.

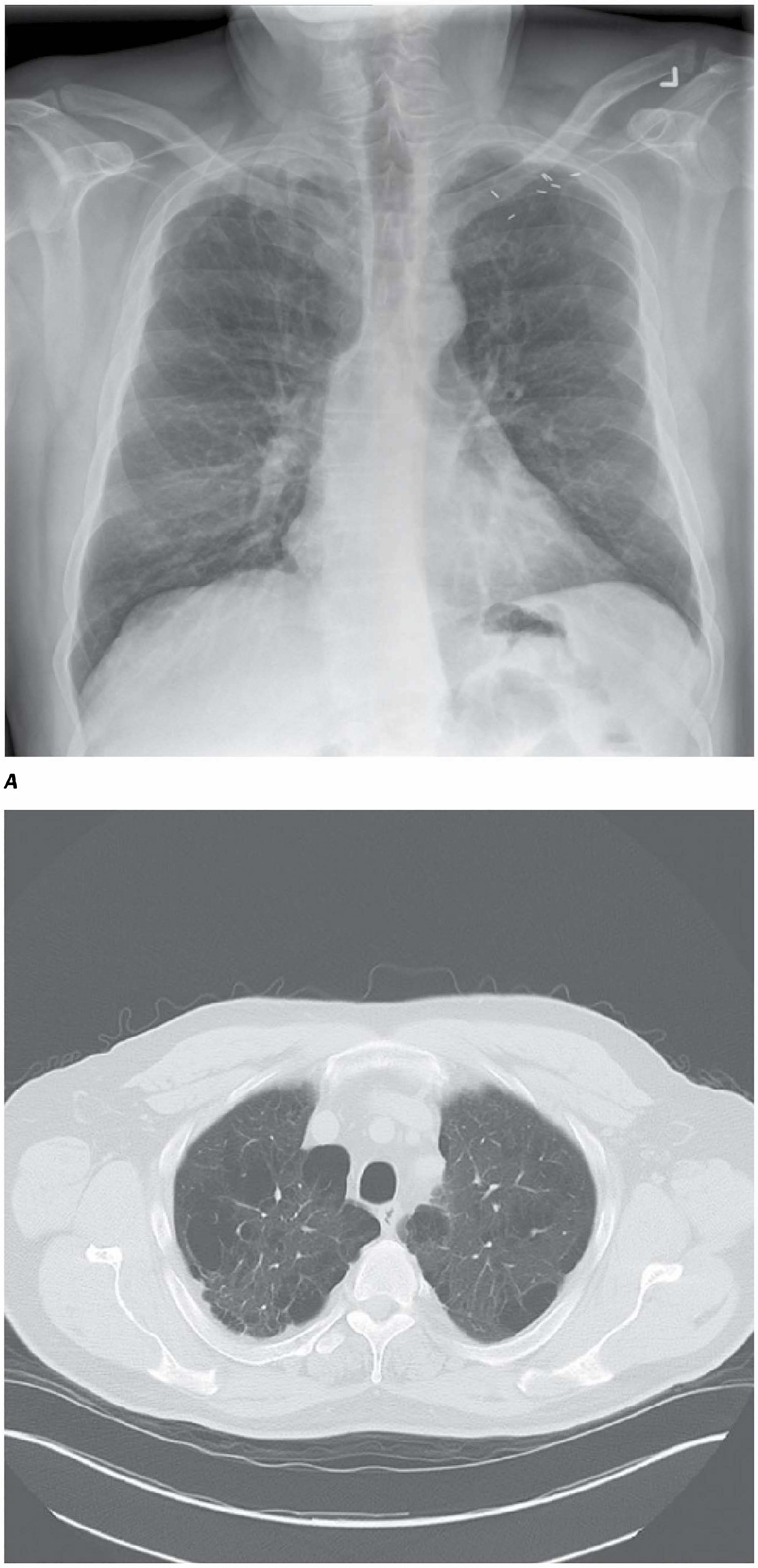
■ TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR

Las imágenes nucleares se obtienen gracias a la captación selectiva de distintos compuestos en los órganos del cuerpo. En las imágenes torácicas, estos compuestos se concentran por uno de tres mecanismos: acumulación en la sangre o compartimentación (p. ej., dentro del corazón), incorporación fisiológica (p. ej., hueso o tiroides) y bloqueo capilar (p. ej., gammagrafía pulmonar). Los isótopos radiactivos pueden administrarse por vía IV o inhalación, o una combinación de ambas. Cuando se aplican por vía IV, los macroagregados de albúmina marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc) quedan alojados en los capilares pulmonares; la distribución del radioisótopo atrapado corresponde a la distribución del flujo sanguíneo. Si se inhala, el gas xenón radiomarcado puede utilizarse para mostrar la distribución de la ventilación. Mediante estas técnicas, era común obtener gammagrafías pulmonares de ventilación-perfusión para la valoración de la embolia pulmonar. La tromboembolia pulmonar genera una o más regiones de desequilibrio entre ventilación-perfusión (es decir, regiones en las cuales existe un defecto de la perfusión en la distribución de un vaso, y que no se acompaña de un defecto correspondiente en la ventilación **[cap. 273]**). Sin embargo, con los adelantos de las técnicas de tomografía computarizada, las imágenes centellográficas se sustituyeron en gran medida por la angiotomografía computarizada en personas con sospecha de embolia pulmonar.

Otra aplicación común de las gammagrafías ventilación-perfusión es en los pacientes con alteraciones de la función pulmonar, en quienes se está valorando alguna resección del órgano. Muchos pacientes con carcinoma broncógeno presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y surge la duda de si el enfermo podrá tolerar la resección pulmonar. La ubicación de los isótopos puede aprovecharse para valorar la distribución regional del flujo sanguíneo y la ventilación, y permitir al médico valorar el grado de función pulmonar posquirúrgica.

■ TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La CT ofrece varias ventajas respecto de la radiografía simple de tórax **(figs. 280-1*A* y *B*, y 280-2*A* y *B*)**. En primer lugar, el uso de imágenes de cortes transversales permite identificar las densidades que pudieran encontrarse superpuestas en las radiografías simples. En segundo lugar, la CT es mucho más conveniente que los estudios radiográficos habituales para definir las características de densidad hística y ofrecer una valoración exacta del tamaño de las lesiones.

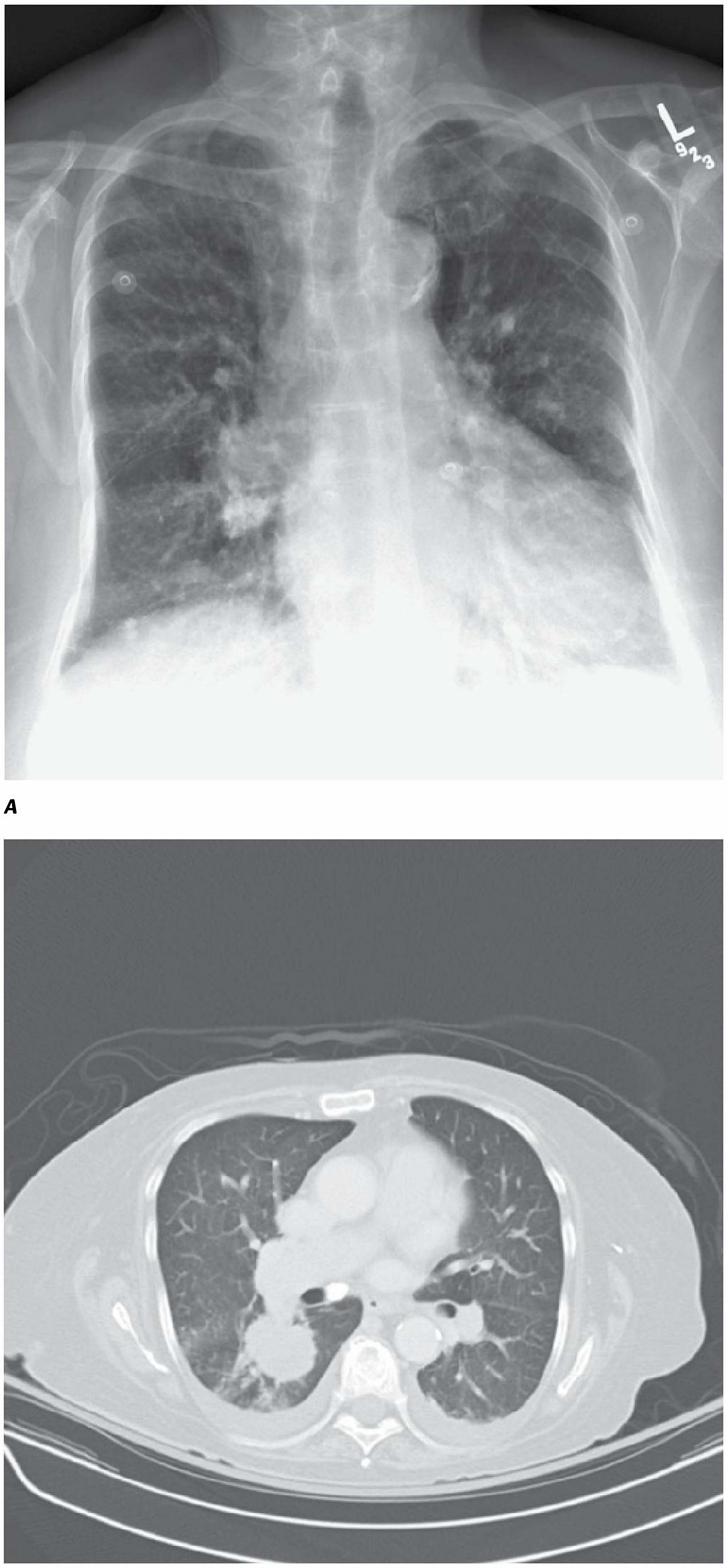


A

B

FIGURA 280-1 Radiografía (*A*) y CT (*B*) del tórax de un paciente con enfisema. La extensión y la distribución del enfisema no se aprecian bien en la placa simple, pero se observan con claridad en el corte de CT.

La CT es en particular valiosa para valorar la enfermedad en el hilio y el mediastino (que con frecuencia tiene poca definición en la radiografía simple), para identificar y analizar las características de las afectaciones adyacentes a la pared torácica o la columna vertebral (lo que incluye las pleuropatías), y también para identificar las regiones con densidad grasa o calcificación dentro de los nódulos pulmonares **(fig. 280-2)**. Su utilidad en la valoración de la enfermedad en el mediastino ha convertido a la CT en un recurso importante para la estadificación del cáncer pulmonar **(cap. 74)**. Si, además, se utiliza material de contraste, la CT también permite distinguir las estructuras vasculares de las de otros tipos, lo que es muy impor-



A

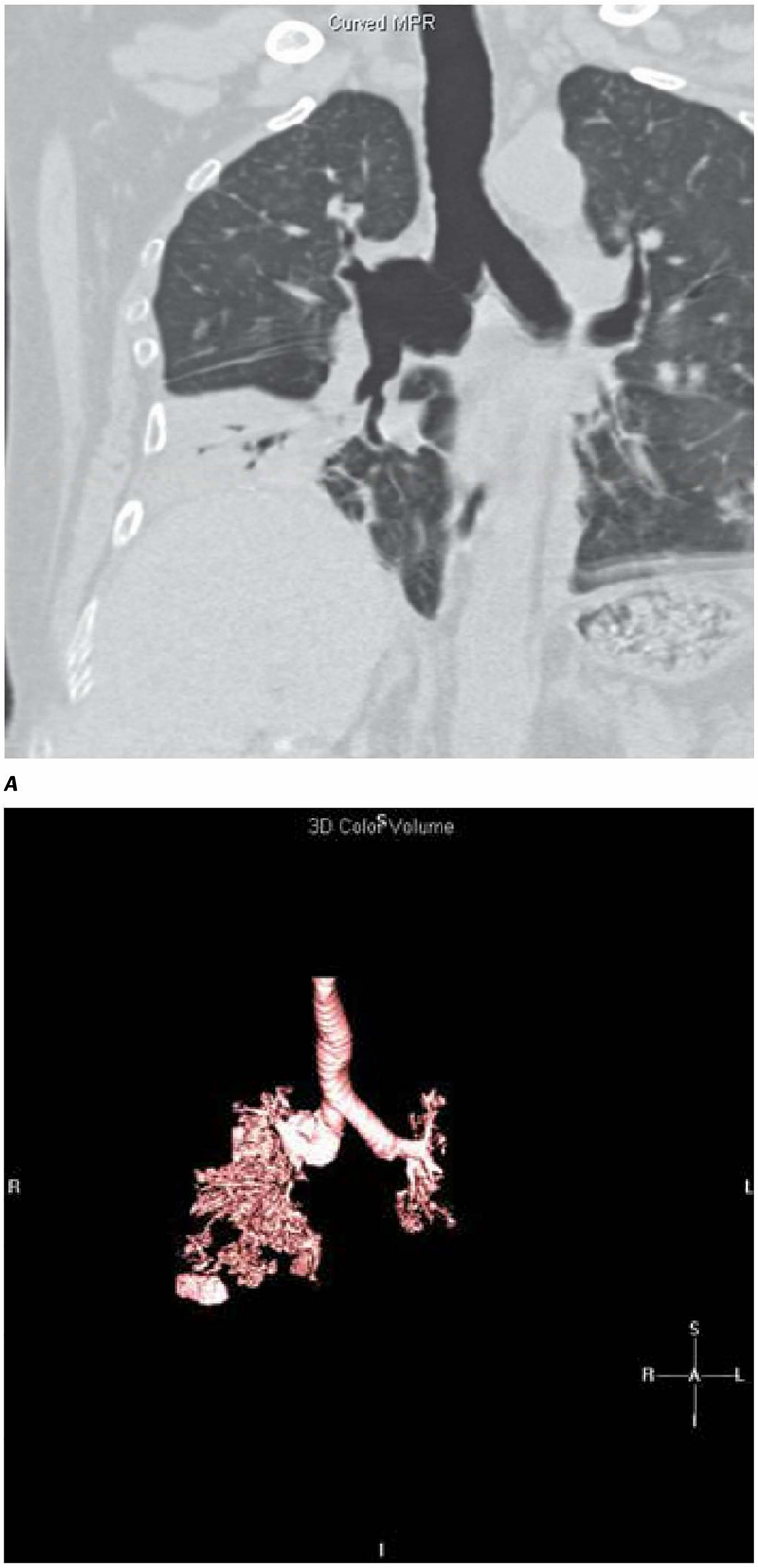
B

FIGURA 280-2 Radiografía (*A*) y CT (*B*) del tórax que revelan la existencia de una masa en el lóbulo inferior derecho. La masa no se aprecia con detalle en la radiografía simple por las estructuras del hilio y una adenopatía calcificada preexistente. La CT es superior a la radiografía simple para la detección de densidades anómalas en el mediastino y para la diferenciación de las tumoraciones respecto de las estructuras vasculares adyacentes.

tante para distinguir los ganglios linfáticos y las tumoraciones de las estructuras vasculares, en especial en el mediastino, así como los trastornos vasculares como la embolia pulmonar.

CT helicoidal y CT de multidetección La CT helicoidal es la técnica estándar que se utiliza en la actualidad para realizar CT torácica. Este tipo de tecnología permite la obtención más rápida de imágenes con mayor contraste y colimación más delgada. Las imágenes se generan durante una sola maniobra apneica, lo que permite menores artefactos cinéticos y la reunión de datos continuos de un gran volumen pulmonar, en comparación con la CT habitual. Los datos de este método de imagen se pueden reconstruir en los planos coronal o sagital **(fig. 280-3*A*)**, así como en la tradicional proyección transversal.

El perfeccionamiento de la tecnología de los detectores permitió la fabricación de aparatos de barrido con detectores adicionales a lo largo del eje de escaneo (eje *z*). Esta técnica, denominada CT de multidetección (MDCT, *multidetector CT*), permite obtener cortes múltiples en un solo giro, que son más delgados y pueden generarse en un lapso más corto. Esto permite una resolución más precisa y aumenta la posibilidad de reconstruir imágenes. Con los adelantos tecnológicos, se ha ido aumentando el



A

B

FIGURA 280-3 CT espiral con reconstrucción de imágenes en planos distintos al transversal. CT espiral en un paciente con trasplante pulmonar con dehiscencia y aneurisma subsecuente de la anastomosis. Las imágenes de CT se reconstruyeron para obtener una proyección sagital (***A***), y mediante sustracción digital para visualizar sólo imágenes de las vías respiratorias (***B***), que revelan la ubicación exacta y la extensión de la anomalía.

número de detectores (en la actualidad, hasta 64), que permiten una resolución espacial submilimétrica e imágenes finales más claras, con lo que esta técnica básicamente sustituirá a la CT de alta resolución (HRCT, *high-resolution CT*) en la valoración de las neumopatías. Con el patrón de la neumonía intersticial común (UIP, *usual interstitial pneumonia*) que se observa en la MDCT (estructura en panal de abeja periférica, de predominio basal y bronquiectasias con tracción), aunado al cuadro clínico típico y descartando otras causas, es posible diagnosticar de modo confiable fibrosis pulmonar idiopática (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) sin necesidad de confirmación histológica. La MDCT permite periodos incluso más cortos de retención de aire, que resultan convenientes para todos los pacientes, pero en especial para niños, ancianos y enfermos en estado crítico. Debe señalarse que no obstante las ventajas de la MDCT, la dosis de radiación que aplica es más alta que la de la CT de detector único, y debe tenerse en cuenta. Sin embargo, con las técnicas iterativas de reconstrucción, se avanza de manera continua en la reducción de la dosis de radioterapia utilizada en las CT de tórax. En la actualidad, la MDCT con dosis reducidas es la técnica recomendada para el cáncer pulmonar en personas de 55 a 80 años de edad con el antecedente de fumar 30 cajetillas anuales y que siguen fumando o dejaron de hacerlo en los 15 años anteriores.

En la MDCT, los detectores adicionales distribuidos a lo largo del eje *z* permiten optimizar el aprovechamiento del bolo de contraste. Además, como el periodo de retención del aire es más corto por el menor tiempo de barrido, y como la resolución es mejor, se obtienen mejores imágenes de la vasculatura pulmonar y se pueden detectar émbolos segmentarios y subsegmentarios. La angiografía pulmonar mediante CT (CTPA, *CT pulmonary angiography*) también permite la detección simultánea de anomalías del parénquima, que pudieran contribuir a las manifestaciones clínicas del paciente. Como consecuencia de estas ventajas y de su disponibilidad más amplia, la CTPA se transformó con rapidez en la prueba de elección para muchos médicos durante la valoración de la embolia pulmonar; se considera que su exactitud es idéntica a la de la angiografía pulmonar, y se relaciona con menos riesgos. Otra innovación es la CT de fuente dual (DSCT, *dual-source CT*), que utiliza dos tubos de rayos X y sus detectores correspondientes inclinados a 90°. Estos tomógrafos resaltan características particulares de los tejidos y combinan información funcional y morfológica, lo que ayuda a detectar mejor los defectos de perfusión en el parénquima pulmonar. Además, los sistemas de DSCT de nueva generación permiten obtener tomografía de alta resolución del tórax en <1 s, en especial en personas disneicas que no pueden obedecer las instrucciones de sostener la respiración.

BRONCOSCOPIA VIRTUAL

La imagen tridimensional (3D) del tórax que se obtiene con la MDCT puede almacenarse por medios digitales, reanalizarse y mostrarse por medio de reconstrucciones 3D de las vías respiratorias, hasta la generación sexta o séptima. Con estas reconstrucciones es posible llevar a cabo una broncoscopia "virtual" (**fig. 280-4**). Se propone que la broncoscopia virtual se utilice como complemento de la técnica tradicional en distintas situaciones clínicas: puede permitir una valoración exacta de la extensión y la longitud de la estenosis en cualquier conducto respiratorio, incluidas las vías distales a la estenosis; puede aportar información útil sobre la relación que existe entre la anomalía de la vía respiratoria y las estructuras adyacentes del mediastino; también ayuda a preparar con anticipación la broncoscopia terapéutica, con el objetivo de asegurar que se disponga del equipo apropiado para el procedimiento.

Los sistemas de broncoscopia por desplazamiento electromagnético (EMN o ENB [*electromagnetic navigational bronchoscopy*]), que utilizan la broncoscopia virtual, se crearon para la orientación exacta hacia las lesiones de la periferia de los pulmones, con el empleo de una tecnología semejante al sistema de posicionamiento global de automóviles (GPS, *global positioning system*), que permite rastrear de un modo preciso tanto la posición como la orientación mediante el uso de campos electromagnéticos.

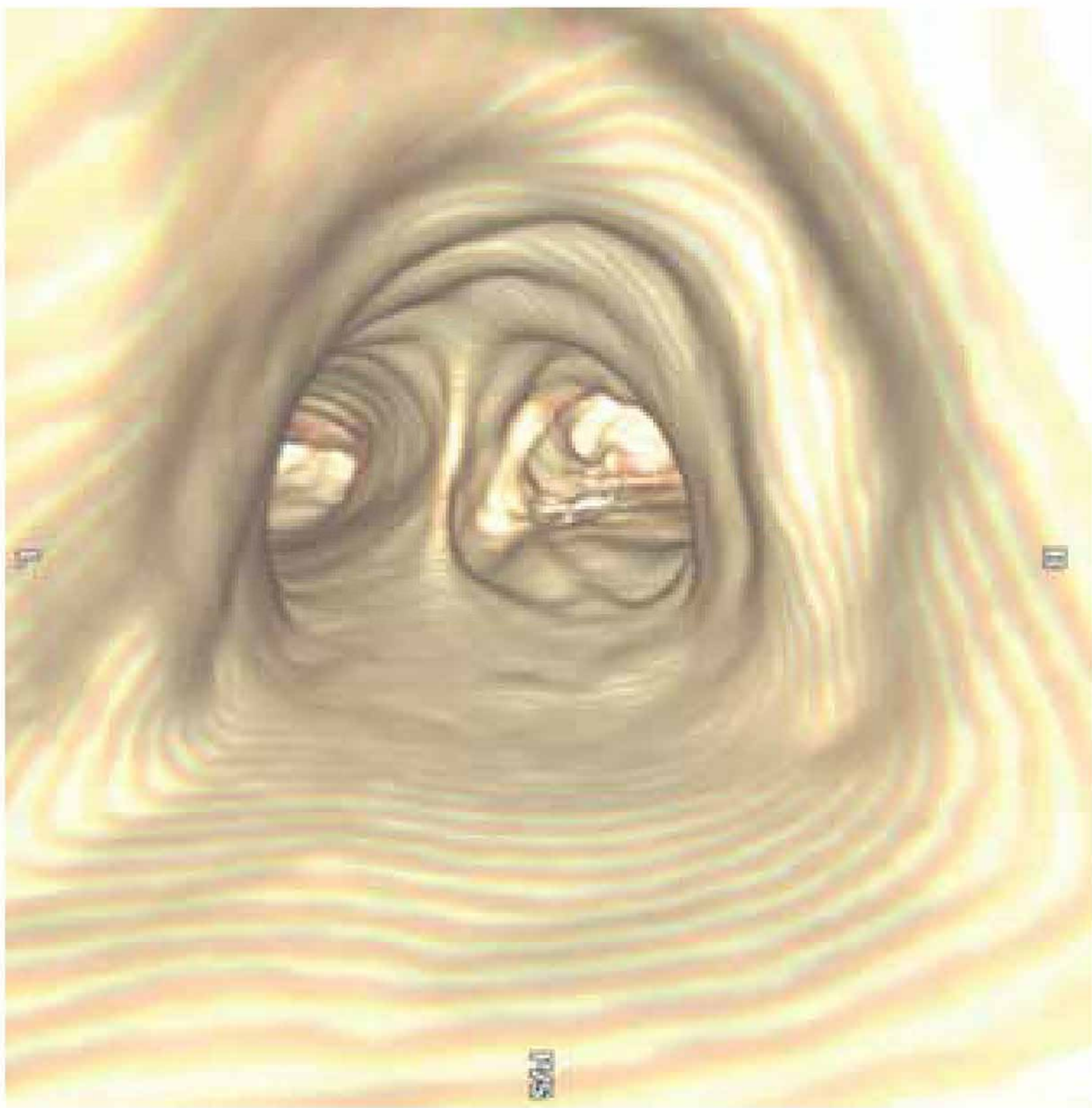


FIGURA 280-4 Imagen broncoscópica virtual de la tráquea. La vista proyectada sería la obtenida con la tráquea en dirección hacia la carina. A partir de esta última, se advierte la bifurcación de los dos bronquios, izquierdo y derecho.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La PET (*positron emission tomography*) se utiliza con frecuencia para identificar lesiones malignas en el pulmón, por la mayor captación y metabolismo de la glucosa que las caracteriza. La técnica consiste en la inyección de un análogo radiomarcado de la glucosa [^{18}F]-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG, *fluoro-2-deoxyglucose*), que capta las células malignas con actividad metabólica. Esta técnica se ha utilizado para la valoración de nódulos pulmonares solitarios y para la estadificación del cáncer pulmonar. Se confirma o excluye la afectación de los ganglios linfáticos del mediastino y se puede identificar la enfermedad extratorácica. La creación de imágenes híbridas permite la superposición de las obtenidas mediante medicina nuclear y la CT, técnica que se conoce como mapeo funcional-anatómico. Las técnicas híbridas PET-CT aportan imágenes que ayudan a identificar la correspondencia entre la actividad metabólica anómala y las estructuras anatómicas que se visualizan en la CT y aportan diagnósticos más exactos que los dos estudios realizados en forma independiente. La FDG-PET permite diferenciar las lesiones benignas de las malignas de apenas 1 cm y es de gran utilidad para identificar metástasis a distancia. Sin embargo, pueden generarse datos negativos falsos en lesiones con actividad metabólica baja, como los tumores carcinoides y los carcinomas de células bronquioalveolares, o en lesiones <1 cm en las que no se alcanza el umbral de actividad metabólica de las células malignas necesario para establecer un diagnóstico con la PET. Pudieran observarse resultados positivos falsos por efecto de la captación de la FDG en condiciones inflamatorias, como neumonía y enfermedades granulomatosas.

IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética permite una resolución espacial menor y ofrece menos detalle del parénquima pulmonar, y por estas razones en la actualidad no se considera un sustituto de la CT para la obtención de imágenes del tórax. Sin embargo, gracias al mayor contraste de los tejidos blandos que ofrece la MRI, esta tecnología se utiliza para distinguir entre un tumor y una atelectasia posestenótica, y para valorar la infiltración de la pared torácica o el mediastino. Además, en los tumores del surco superior, la MRI ayuda en la planificación preoperatoria a observar mejor si el tumor se encuentra en contacto con la columna vertebral y dónde. Asimismo, la MRI "ponderada por difusión" es una técnica novedosa que se ha utilizado para distinguir entre los ganglios linfáticos metastásicos y los ganglios linfáticos sanos, con sensibilidad, especificidad y valores pronóstico positivos superiores a los de la PET/CT o la CT sola. Por último, el uso de gas hiperpolarizado combinado con la MR condujo al uso de la técnica para obtener imágenes con fines de investigación de los pulmones, en particular en la neumopatía obstructiva. El estudio realizado durante la inspiración y la espiración genera información dinámica sobre la función pulmonar.

Una ventaja de la MR es la radiación electromagnética no ionizante. Además, permite distinguir las estructuras vasculares de las de otros tipos sin necesidad de utilizar contraste. Los vasos sanguíneos se aprecian como estructuras tubulares huecas, puesto que la sangre que fluye no genera una señal para la MRI. En consecuencia, la MR puede ayudar a identificar los émbolos pulmonares, definir lesiones aórticas, como los aneurismas o la disección, y otras anomalías vasculares (**fig. 280-5**) si el uso de la radiación y el medio de contraste IV no son posibles. Puede administrarse gadolinio como sustancia de contraste intravascular para la angiografía por MR (MRA, *MR angiography*); sin embargo, sincronizar la adquisición de los datos con el bolo arterial máximo es una de las principales dificultades de esta técnica; el flujo del medio de contraste procedente del sitio de inyección

FIGURA 280-5 Angiografía por resonancia magnética del árbol vascular de un paciente después de trasplante pulmonar. Imagen detallada de los vasos que se puede obtener con técnicas de sustracción digital. Después del trasplante se observa anastomosis venosa y arterial en el lado derecho; se identifica un estrechamiento moderado en el sitio de la anastomosis; se le considera dentro de los límites normales y no sugiere obstrucción.

periférica hacia el vaso de interés se modifica por diversos factores, como la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico y la presencia de lesiones estenóticas proximales.

Las desventajas de la MRI son la menor resolución espacial y el tiempo de adquisición más prolongado que con la CT. Los estudios de MR son difíciles de realizar en pacientes que no pueden mantenerse quietos o recostarse sobre la espalda. En general la MRI suele evitarse en personas inestables o con respirador mecánico, y en quienes presentan traumatismo grave, por los riesgos que plantea el ambiente de la MR y la dificultad para vigilar a los pacientes dentro del cuarto de la MR. La presencia de cuerpos extraños metálicos, marcapasos y clips para aneurismas intracraneales también impide el uso de la MRI.

ANGIOGRAFÍA PULMONAR

El sistema arterial pulmonar puede visualizarse con la angiografía pulmonar, en la cual el medio de contraste radiopaco se inyecta por un catéter insertado en la arteria pulmonar. Cuando se realiza en personas con embolia pulmonar, la angiografía muestra los efectos del trombo intravascular, ya sea un defecto en la luz de un vaso (defecto de llenado) o su terminación abrupta (corte). Otras indicaciones menos frecuentes para la angiografía pulmonar son la confirmación de una malformación arteriovenosa pulmonar y la valoración de la invasión arterial de una neoplasia. Los riesgos que se relacionan con la arteriografía moderna son muy pocos y en general despiertan más preocupación en los individuos con hipertensión pulmonar grave o nefropatía crónica. Con los adelantos de la CT, la angiografía por MDCT está sustituyendo a la de tipo tradicional para el diagnóstico de la embolia pulmonar.

TÉCNICAS MÉDICAS PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

OBTENCIÓN DE SANGRE Y SUERO

Cuando las enfermedades respiratorias son secundarias a enfermedades generalizadas, vale la pena realizar estudios en sangre o suero. Los trastornos del tejido conjuntivo constituyen una causa frecuente de neumopatía intersticial difusa (DILD, *diffuse interstitial lung disease*), y las pruebas serológicas para buscar autoanticuerpos ayudan a determinar si alguna enfermedad autoinmunitaria afecta a los pulmones. Además, hay pruebas de sangre para las enfermedades respiratorias hereditarias. En las personas que acuden con EPOC, la concentración reducida de α_1-antitripsina (α_1AT) confirma la deficiencia de α_1AT y, en caso necesario, la valoración incluirá también la fenotipificación de la proteína α_1AT y la genotipificación de α_1AT. Fuera del enfisema, las secuencias de nueva generación han permitido crear perfiles génicos para trastornos respiratorios que identifican a los genes que participan en distintos síndromes pulmonares, como enfermedades quísticas, fibróticas y bronquiectásicas.

OBTENCIÓN DEL ESPUTO

Éste se obtiene ya sea mediante expectoración espontánea o tras la inhalación de un aerosol irritante, como la solución salina hipertónica. La *inducción de la expectoración* se utiliza ya sea porque el esputo no se produce de forma espontánea o porque se espera un resultado más apropiado en relación con ciertos tipos de signos. Ya que el esputo está constituido sobre todo por secreciones procedentes del árbol traqueobronquial más que de las vías respiratorias altas, el signo de macrófagos alveolares y otras células inflamatorias coincide con la obtención de una muestra proveniente de las vías respiratorias bajas, en tanto la presencia de células epiteliales planas en una muestra de "esputo" revela su contaminación con secreciones provenientes de las vías respiratorias altas.

Además de utilizarse para realizar una tinción de Gram habitual para patógenos bacterianos y cultivo, el esputo puede procesarse para detectar diversos patógenos, lo que incluye su tinción y cultivo a fin de buscar micobacterias u hongos, el cultivo de virus y la tinción para identificación de *Pneumocystis jirovecii*. En el caso específico del esputo que se obtiene para la valoración de una neumonía por *P. jirovecii*, por ejemplo, el esputo debe obtenerse mediante inducción y no mediante expectoración espontánea, y debe recurrirse a una tinción inmunofluorescente que permita identificar a los microorganismos. En ciertos casos, las tinciones y los cultivos tradicionales también se complementan en la actualidad con técnicas inmunitarias y métodos de biología molecular, lo que incluye la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa y el uso de sondas de DNA. La tinción citológica tradicional de Papanicolaou aplicada al esputo con el objetivo de revelar la existencia de células malignas, permite una valoración sin penetración corporal en caso de sospecha de cáncer pulmonar.

ASPIRACIÓN PERCUTÁNEA CON AGUJA (TRANSTORÁCICA)

Puede insertarse una aguja a través de la pared del tórax y de ahí a una lesión pulmonar, para aspirar u obtener una muestra cilíndrica fina de tejido, y someterla a análisis citológico o histológico. La aspiración puede llevarse a cabo para establecer un diagnóstico, o para descomprimir o drenar una acumulación líquida. El procedimiento suele realizarse con la guía de CT o ecografía, que facilita la colocación de la aguja y asegura su ubicación dentro de la lesión. El riesgo potencial bajo con este procedimiento (hemorragia intrapulmonar o generación de un neumotórax con colapso del pulmón subyacente) en manos experimentadas suele ser aceptable en vista de la información que se obtiene. Sin embargo, una limitación de la técnica deriva del error de muestreo por el tamaño pequeño de la muestra hística. Por eso, los datos adicionales al diagnóstico citológico o microbiológico específico tienen poco valor clínico.

TORACOCENTESIS

La toma de muestra de líquido pleural mediante toracocentesis se lleva a cabo a menudo con fines diagnósticos o, en el caso de un derrame grande, para aliviar la disnea. La obtención de muestras diagnósticas, ya sea mediante aspiración con aguja a ciegas o con ecografía como guía, permite la obtención de líquido para los estudios microbiológicos y citológicos. El análisis de la composición celular y de los elementos del líquido obtenido permite clasificar el derrame y facilitar el diagnóstico y tratamiento **(cap. 288)**.

BRONCOSCOPIA

La broncoscopia es el proceso de visualización directa del árbol traqueobronquial. Si bien la broncoscopia se realiza en la actualidad casi de manera exclusiva con instrumentos flexibles de fibra óptica, la broncoscopia rígida, que por lo general se lleva a cabo en un quirófano con un paciente bajo anestesia general, aún tiene lugar en circunstancias específicas, en especial porque cuenta con un canal de succión más amplio y por el hecho de que la persona puede recibir ventilación por el canal del broncoscopio. Estas situaciones incluyen la recuperación de un cuerpo extraño y la succión en caso de hemorragia masiva, casos en los cuales el canal de succión estrecho del broncoscopio flexible pudiera resultar insuficiente.

BRONCOSCOPIA FLEXIBLE DE FIBRA ÓPTICA

Este procedimiento ambulatorio suele realizarse con el individuo consciente y bajo sedación (sedación consciente). El broncoscopio se introduce ya sea por la boca o la nariz, se pasa entre las cuerdas vocales y de ahí hacia la tráquea. La posibilidad de volver a flexionar el aparato hace posible la visualización de casi todas las vías respiratorias hasta el nivel de los bron-

quios subsegmentarios. El broncoscopista puede identificar la patología endobronquial, entre la que se encuentran tumores, granulomas, bronquitis, cuerpos extraños y sitios de hemorragia. Es posible tomar muestras de las lesiones de las vías respiratorias con distintos métodos, como el lavado, el cepillado y la biopsia.

El lavado implica la instilación de solución salina estéril por un canal del broncoscopio sobre la superficie de la lesión. Una parte del líquido se obtiene mediante succión a través del broncoscopio, y el material que se recupera puede analizarse en búsqueda de células (citología) o microorganismos (mediante tinciones y cultivos ordinarios). El cepillado o la biopsia de la superficie de la lesión, con un cepillo pequeño o unas pinzas para biopsia fijas al extremo de un cable largo que se inserta por un canal del broncoscopio, permite la recuperación de material celular o tejido, con el objetivo de analizarlo con técnicas citológicas o histopatológicas habituales.

El broncoscopio puede utilizarse para tomar muestras de material no sólo de las regiones que pueden visualizarse en forma directa (es decir, las vías respiratorias), sino también del parénquima pulmonar distal. Una vez acuñado el broncoscopio en una vía respiratoria subsegmentaria, es posible instilar una parte de solución salina estéril por el aparato, lo que permite la obtención de muestras de células y microorganismos que provienen de los espacios alveolares. Este procedimiento, que se denomina *lavado bronquioalveolar* (BAL *bronchoalveolar lavage*), ha sido muy útil para obtener líquido para cultivo. Además, la tinción inmunofluorescente con anticuerpos o el análisis de ácidos nucleicos por medio de PCR ayudan a establecer el diagnóstico más rápido que las técnicas de cultivo en algunos microorganismos. Con frecuencia se realizan estudios citológicos, análisis celulares y exámenes de los componentes acelulares como citocinas, partículas virales y firmas microbianas.

El cepillado y la biopsia del parénquima pulmonar en regiones distales también pueden llevarse a cabo con los mismos instrumentos que se utilizan para el muestreo endobronquial. Estos instrumentos pueden pasarse por el equipo hasta las vías respiratorias finas, donde penetran la pared de la vía respiratoria y hacen posible la toma de biopsias del tejido alveolar peribronquial. Este procedimiento, que se denomina *biopsia transbronquial*, se utiliza cuando existe enfermedad en cierta medida difusa, o una lesión localizada de tamaño apropiado. Con la ayuda de las imágenes fluoroscópicas, el broncoscopista puede determinar no sólo si el instrumento se encuentra en el área de la anomalía y en qué momento, sino también la proximidad del mismo a la superficie pleural. Si las pinzas se ubican en un sitio demasiado cercano a la superficie de la pleura, existe el riesgo de lesionar su hoja visceral y producir un neumotórax; otra posible complicación de la biopsia transbronquial es la hemorragia pulmonar. La incidencia de estas complicaciones es muy baja.

ASPIRACIÓN TRANSBRONQUIAL CON AGUJA

Otro procedimiento consiste en el uso de una aguja hueca que se pasa por el broncoscopio para tomar muestras del tejido adyacente a la tráquea o a algún bronquio grande. La aguja atraviesa la pared de la vía respiratoria (transbronquial), y es posible aspirar material celular de lesiones tumorales o adenomegalias, por lo general con el objetivo de identificar células malignas. La mediastinoscopia se ha considerado el método de referencia para la estadificación en el mediastino; sin embargo, la aspiración transbronquial con aguja (TBNA, *transbronchial needle aspiration*) permite la toma de muestras de los pulmones y los ganglios linfáticos circundantes sin necesidad de recurrir a la cirugía o a la anestesia general.

ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL (EBUS) - ASPIRACIÓN TRANSBRONQUIAL CON AGUJA (TBNA)

Se lograron nuevos adelantos en la técnica de aspiración con aguja tras el desarrollo de EBUS (*endobronchial ultrasound*). La tecnología consiste en el uso de un broncoscopio ultrasónico que se ajusta a una sonda que permite la aspiración con aguja de los ganglios mediastínicos e hiliares, guiada con imágenes de ecografía en tiempo real. Con EBUS se pueden obtener muestras de ganglios linfáticos y de masas en mediastino bajo visión directa, para identificar y localizar mejor las alteraciones peribronquiales y mediastínicas, y permitir el acceso a zonas de difícil vista y ganglios de menor tamaño en las maniobras de estadificación de cánceres. Las EBUS-TBNA pueden brindar acceso a las mismas estaciones de ganglios linfáticos paratraqueales y subcarinales, del mismo modo que se logra con la mediastinoscopia, pero también va más lejos de los ganglios linfáticos hiliares (niveles 10 y 11).

La ecografía endobronquial con sonda radial (RP-EBUS) produce una imagen ecográfica de 360° del parénquima pulmonar circundante y ha mejorado mucho el diagnóstico broncoscópico de nódulos pulmonares periféricos, en especial en lesiones grandes (>2 cm). La RP-EBUS puede combinarse con ENB (descrita antes) y ayudar a navegar con exactitud para ubicar nódulos periféricos y aumentar el rendimiento diagnóstico.

El perfil de inocuidad de la RP-EBUS es superior al de la técnica transtorácica, pero dentro de sus limitaciones está la mala señal ecográfica para valorar nódulos con aspecto de vidrio esmerilado en la CT y la necesidad de depender de la habilidad del broncoscopista para navegar en la arquitectura de las ramificaciones de las vías respiratorias para colocar la sonda cerca del nódulo.

NUEVAS TÉCNICAS BRONCOSCÓPICAS

Otras técnicas que utilizan la broncoscopia son la modalidad de video/autofluorescencia (AFB, *autofluorescence bronchoscopy*), la de imagen de banda estrecha (NBI, *narrow band imaging*), la modalidad por coherencia óptica (OCT, *optic coherence tomography*) y la endomicroscopia con empleo de la microscopia confocal de láser por fluorescencia (CFM, *confocal fluorescent laser microscopy*). La AFB usa la broncoscopia con una fuente luminosa adicional para detectar personas de alto riesgo e identificar lesiones premalignas (displasias de vías respiratorias) y carcinoma *in situ*. La NBI aprovecha la mayor absorción de longitudes de onda azules y verdes por parte de la hemoglobina, para realzar la visibilidad de los vasos de la mucosa y diferenciar entre lesiones inflamatorias de la mucosa y las malignas. La CFM utiliza un láser azul para inducir fluorescencia; su alto grado de resolución permite obtener una proyección en tiempo real del tejido vivo, con una resolución casi histológica. La OCT usa una fuente luminosa casi infrarroja y tiene ventajas de resolución espacial respecto de CT y MRI. Su penetración de la pared de las vías respiratorias es tres veces mayor que con CFM, y es menos susceptible de mostrar artefactos por movimiento, como las pulsaciones cardiacas y excursiones de la respiración. Sin embargo, es indispensable la valoración minuciosa antes de que estos métodos encuentren su sitio entre las estrategias de valoración del cáncer pulmonar incipiente y otras neumopatías.

TORACOSCOPIA MÉDICA

La toracoscopia médica (o pleuroscopia) se centra en el diagnóstico de los problemas que afectan a la pleura. El procedimiento se lleva a cabo con un pleuroscopio convencional rígido o semirrígido (con diseño semejante al del broncoscopio que permite al operador inspeccionar la superficie pleural, tomar muestras y drenar líquido pleural u obtener piezas para biopsias dirigidas de la pleura parietal). La toracoscopia médica puede llevarse a cabo en el área de endoscopia o en un quirófano, con el paciente bajo sedación consciente y anestesia local. Por el contrario, para la cirugía torácica asistida por video (VATS, *videoassisted thoracoscopic surgery*) es indispensable la anestesia general y sólo se practica en un quirófano. Una indicación diagnóstica frecuente de la toracoscopia médica es la valoración de un derrame pleural o la obtención de una pieza para biopsia en caso de sospecha de carcinomatosis de la pleura parietal. También puede aplicarse para colocar una sonda pleural bajo guía visual, o realizar una pleurodesis química o con talco, intervención terapéutica que pretende evitar la recurrencia del derrame pleural (por lo general, maligno) o del neumotórax.

La mayor disponibilidad de las técnicas broncoscópicas y pleuroscópicas avanzadas ha impulsado la creación de especializaciones en IP. Esta última técnica puede definirse como "el arte y la ciencia de la medicina en cuanto a métodos de diagnóstico y tratamiento penetrantes, que exigen capacitación y experiencia adicionales, mayores que las necesarias en los programas habituales de neumología". Los especialistas en IP ofrecen alternativas a la cirugía para personas con una amplia variedad de trastornos y problemas torácicos, incluidas intervenciones terapéuticas (véase Lecturas adicionales).

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

La valoración y el diagnóstico de los trastornos del tórax implican la colaboración entre neumólogos y cirujanos de tórax. Si bien es este último quien realiza los procedimientos como la mediastinoscopia, la VATS y la toracotomía, muchas técnicas de mínima invasión pueden realizarlas ambos especialistas.

MEDIASTINOSCOPIA Y MEDIASTINOTOMÍA

La estadificación correcta del cáncer pulmonar es fundamental para determinar el régimen terapéutico. Si bien los estudios de CT y PET ayudan a determinar el tamaño y la naturaleza de los ganglios linfáticos del mediastino como parte de la estadificación del cáncer pulmonar, la biopsia hística y el análisis histopatológico con frecuencia son determinantes para el diagnóstico de las tumoraciones mediastínicas o las adenomegalias mediastí-

nicas. Los dos procedimientos quirúrgicos principales para la obtención de muestras de tumoraciones o ganglios mediastínicos son la mediastinoscopia (por vía supraesternal) y la mediastinotomía (por vía paraesternal).

Los dos procedimientos se realizan con anestesia general y por un cirujano calificado. En el caso de mediastinoscopia supraesternal, se introduce un mediastinoscopio rígido al nivel de la escotadura supraesternal y se hace avanzar hacia el mediastino, justo por delante de la tráquea. Es posible obtener tejido con las pinzas para biopsia que se pasan por el instrumento, y tomar muestras de tumoraciones o ganglios que se ubican en posición paratraqueal o pretraqueal (niveles 2R, 2L, 3, 4R y 4L). No es posible llegar a los ganglios linfáticos aortopulmonares por esta vía (niveles 5, 6), por lo que las muestras se obtienen con frecuencia a través de una mediastinotomía paraesternal (procedimiento de Chamberlain). Esta estrategia implica la realización de una incisión paraesternal y la disección hasta alcanzar la tumoración o el ganglio para obtener la pieza de biopsia.

Una alternativa a la cirugía es el uso del broncoscopio para llevar a cabo una TBNA y obtener tejido del mediastino y, cuando se combina con la EBUS, tener acceso a las mismas estaciones ganglionares que la mediastinoscopia, pero también puede extenderse hasta los ganglios linfáticos del hilio (niveles 10 y 11). Por último, la ecografía endoscópica (EUS)-aspiración con aguja fina (FNA) es un segundo procedimiento que complementa la EBUS-FNA para la estadificación del cáncer pulmonar. La EUS-FNA se lleva a cabo por la vía del esófago y es ideal para obtener muestras de los ganglios linfáticos en el mediastino posterior (niveles 7, 8 y 9). Puesto que la ecografía no es posible en estructuras llenas de aire, el área que se ubica justo por delante de la tráquea no puede valorarse con exactitud y constituye un "punto ciego" para la EUS-FNA. Sin embargo, la EBUS-FNA permite visualizar los ganglios linfáticos anteriores y complementa la EUS-FNA. La técnica en que se combinan EUS-FNA y EBUS-FNA se está convirtiendo en una alternativa a la cirugía para la estadificación del mediastino en las neoplasias torácicas.

■ CIRUGÍA TORÁCICA ASISTIDA CON VIDEO

La VATS se ha vuelto la técnica habitual para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades pleurales y del parénquima pulmonar. Este procedimiento se realiza en el quirófano; se utiliza la ventilación de un solo pulmón mediante intubación endotraqueal con sonda de doble luz y consiste en el paso de un endoscopio rígido con una lente distal por un trócar que se inserta en la pleura. Aparece una imagen de alta calidad en un monitor, lo que permite al cirujano manipular los instrumentos que introduce en el espacio pleural por distintas incisiones intercostales pequeñas. Con estos instrumentos, el cirujano puede obtener piezas para biopsia de la pleura bajo visión directa. Además, este procedimiento se utiliza ahora con frecuencia para obtener piezas de biopsia del tejido pulmonar periférico, o para extirpar nódulos periféricos tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Este procedimiento con mucho menos penetración corporal sustituyó en gran medida a la obtención de pieza para biopsia "a pulmón abierto" tradicional, que se realizaba mediante toracotomía. La decisión de usar la técnica VATS o realizar una toracotomía abierta la toma el cirujano, y depende de la posibilidad de que el paciente tolere la ventilación de un solo pulmón que se necesita para permitir la visualización adecuada del órgano. Con los nuevos adelantos en la instrumentación y una mayor experiencia, la VATS puede utilizarse para llevar a cabo procedimientos que antes necesitaban toracotomía, como la biopsia pulmonar con engrapado, la resección de nódulos pulmonares, la lobectomía, la neumonectomía, la ventana pericárdica u otros procedimientos quirúrgicos torácicos habituales, pero con mínima invasión.

■ TORACOTOMÍA

Si bien en muchas ocasiones es sustituida por la VATS, la toracotomía sigue siendo una opción para la toma de muestras diagnósticas del tejido pulmonar. Es la técnica que permite obtener la mayor cantidad de tejido y puede utilizarse para obtener piezas de biopsia o extirpar lesiones demasiado profundas o que se ubican en cercanía extrema a estructuras vitales para extraerlas mediante VATS. La elección entre VATS y toracotomía depende del caso específico.

TÉCNICAS EN MUESTRAS BIOLÓGICAS

Dentro de los componentes fundamentales del diagnóstico de muchas enfermedades respiratorias están el examen histopatológico de las muestras de tejido y el examen citológico de las muestras que se aspiran o líquidos. En el área del cáncer pulmonar, ahora que se conocen mejor los cambios moleculares y las mutaciones genéticas que desencadenan el cáncer, se han podido crear pruebas moleculares específicas que guían el tratamiento (p. ej., mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR, *epidermal growth factor receptor*) y fusiones de cinasa del linfoma anaplásico [ALK, *anaplastic lymphoma kinase*).

■ LECTURAS ADICIONALES

Bahmer T *et al*.: The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD)—A practical approach for the pulmonologist. Respir Med 113:80, 2016.

Flohr TG, Schmidt B: CT technology for imaging the thorax: State of the art, in *Multidetector-Row CT of the Thorax*, *Medical Radiology*, Schoepf UJ, Meinel FG (eds). Springer International Publishing, 2016, pp. 3-28.

Hirsch FR *et al*.: New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. Lancet 388(10048):1012, 2016.

Hoffman EA *et al*.: For the IWPFI Investigators. Pulmonary CT and MRI phenotypes that help explain chronic pulmonary obstruction disease pathophysiology and outcomes J Magn Reson Imaging 43:544, 2016.

Irwin Z, Cook JO: Advances in point-of-care thoracic ultrasound. Emerg Med Clin North Am 34:151, 2016.

Meyer KC *et al*.: American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 185:1004, 2012.

Mirsadraee S, van Beek EJ: Functional imaging: Computed tomography and MRI. Clin Chest Med 36:349, 2015.

The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 365:395, 2011.

Walters DM, Wood DE: Operative endoscopy of the airway. J Thorac Dis 8(Suppl 2):S130, 2016.

Sección 2 Enfermedades del aparato respiratorio

281 Asma

Peter J. Barnes

El asma es un síndrome que se caracteriza por la obstrucción de las vías respiratorias, que varía mucho, tanto de manera espontánea como cuando se administra tratamiento. En los asmáticos, se observa un tipo especial de inflamación de las vías respiratorias que los hace más sensibles a diversos elementos desencadenantes que ocasionan una estenosis excesiva, con la disminución consecuente del flujo de aire y, con ello, la aparición de sibilancias y disnea sintomáticas. La estenosis de las vías respiratorias por lo regular es reversible, pero en algunas personas con asma crónica la obstrucción es irreversible. El asma es una enfermedad heterogénea en la que se conocen varios fenotipos, pero hasta ahora éstos no corresponden a un solo mecanismo patológico específico (endotipo) ni a la respuesta al tratamiento. Factores como la prevalencia global cada vez mayor del asma, la gran preocupación que significa para los pacientes y los altos costos de atención de la salud, han impulsado la realización de investigaciones extensas sobre sus mecanismos fisiopatológicos y su tratamiento.

■ PREVALENCIA

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo y afecta a cerca de 300 millones de personas, con casi 250 000 muertos al año. En los últimos 30 años, ha aumentado la prevalencia de esta enfermedad en los países industrializados, pero ahora parece que se ha estabilizado, con una frecuencia de alrededor del 10-12% en adultos y del 15% en niños. En las naciones en vías de desarrollo, donde la prevalencia era mucho menor, se ha observado un incremento, al parecer relacionado con la mayor urbanización. En el mismo lapso, aumentó también la prevalencia de la atopia y otros cuadros alérgicos, lo cual sugiere que quizá las causas del incremento son generalizadas y no circunscritas a los pulmones. Muchos asmáticos en países desarrollados padecen atopia, con sensibilización alérgica al ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* en el polvo casero y otros alérgenos ambientales, como pieles de animales y polen.

El asma aparece a cualquier edad y la incidencia máxima se ubica a los 3 años. En niños, la frecuencia es dos veces mayor en varones que en

mujeres y, en la vida adulta, es similar en ambos sexos. Los estudios a largo plazo en que se han vigilado personas desde la niñez hasta los 40 años de edad señalan que muchos niños con asma dejan de mostrar síntomas durante la adolescencia, pero el problema reaparece en algún momento de la vida adulta, sobre todo cuando los síntomas fueron persistentes y el asma más grave. Los adultos asmáticos, incluidos aquellos en los que el problema comenzó durante la madurez, rara vez dejan de manifestar síntomas de manera definitiva. La intensidad del asma no varía mucho en el mismo paciente; los individuos con asma leve pocas veces evolucionan a un cuadro clínico más grave, en tanto que los que padecen asma grave en general manifestaron el mismo grado de enfermedad desde el inicio.

Los fallecimientos por asma son poco comunes y su frecuencia ha disminuido de forma continua en muchos países desarrollados en los últimos 10 años. El aumento de la mortalidad por asma que se observó en algunos países durante la década de 1960 estuvo muy ligado al uso extendido de agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (como tratamiento de rescate), pero ahora hay pruebas de peso de que el empleo más generalizado de corticosteroides inhalados (ICS, *inhaled corticosteroids*) en individuos con asma persistente ha sido la causa de la reducción reciente en la mortalidad. Algunos de los principales factores de riesgo de muerte por asma son: el tratamiento inadecuado de la enfermedad con el uso frecuente de broncodilatadores inhalados; el incumplimiento del tratamiento con ICS y las hospitalizaciones previas en casos de asma casi letal.

Ha sido difícil llegar a un consenso sobre la definición de asma, pero hay suficiente acuerdo sobre la descripción del síndrome clínico y el cuadro histopatológico. Mientras no se tengan mayores conocimientos de los mecanismos causales, será difícil contar con una definición exacta.

FACTORES DE RIESGO Y DESENCADENANTES

El asma es un trastorno heterogéneo en el que guardan relación mutua factores genéticos y ambientales. También se han identificado ciertos factores de riesgo que predisponen al asma **(cuadro 281-1)**; es importante diferenciarlos de los elementos desencadenantes, que son factores ambientales que empeoran el asma en personas con la enfermedad establecida.

Atopia Es el principal factor de riesgo para padecer asma y las personas sin atopia tienen posibilidad muy baja de presentar la enfermedad. Casi siempre los asmáticos padecen otras anomalías atópicas, en particular rinitis alérgica, que se identifica en >80% de ellos, y la dermatitis atópica (eccema). En países desarrollados, se detecta atopia en 40-50% de la población, pero sólo una proporción de tales individuos termina siendo asmática. Esta observación sugiere que hay otros factores ambientales o genéticos que predisponen a la aparición de asma en personas atópicas. Los alérgenos que ocasionan la sensibilización por lo regular son proteínas con actividad de proteasa y los más habituales son los provenientes de ácaros del polvo doméstico, pelos y piel de gatos y perros, cucarachas (en las zonas muy pobladas de las ciudades grandes), pólenes de hierbas y árboles y roedores (en trabajadores de laboratorio). La atopia proviene de la producción del anticuerpo IgE específico, regida por mecanismos genéticos, y muchos pacientes tienen el antecedente familiar de enfermedades alérgicas.

CUADRO 281-1 Factores de riesgo y desencadenantes del asma

FACTORES ENDÓGENOS	FACTORES DEL ENTORNO
Predisposición genética	Alérgenos en espacios cerrados
Atopia	Alérgenos en espacios abiertos
Hipersensibilidad de las vías respiratorias	Sensibilizantes de origen laboral
Género	Tabaquismo pasivo
Grupo étnico	Infecciones de vías respiratorias
Obesidad	Contaminación aérea (partículas de diésel, óxidos de nitrógeno)
Infecciones víricas a edad muy temprana	Alimentación
	Paracetamol
Factores desencadenantes	
Alérgenos	
Infecciones víricas de las vías respiratorias superiores	
Ejercicio e hiperventilación	
Aire frío	
Dióxido de azufre y gases irritantes	
Fármacos (β bloqueadores, ácido acetilsalicílico)	
Estrés	
Irritantes (aerosoles domésticos y vapores de pinturas)	

Predisposición genética La aparición del asma en familias y el alto grado de concordancia respecto de la enfermedad en gemelos idénticos denotan una predisposición genética; sin embargo, no se ha definido si los genes que predisponen al trastorno son similares o se agregan a los genes que predisponen a la atopia. Es probable que genes diferentes también contribuyan de manera específica al asma, y hay cada vez más pruebas de que la gravedad del trastorno depende también de mecanismos genéticos. Los estudios de detección genética con el análisis clásico de ligamiento y los polimorfismos de nucleótidos aislados respecto de varios genes propicios denotan que el asma es un trastorno poligénico y que cada gen identificado ejerce un efecto pequeño que casi nunca puede replicarse en poblaciones diferentes. La observación anterior sugiere que la interacción de muchos genes es importante y que pueden diferir en poblaciones distintas. Los datos más constantes han sido las asociaciones con polimorfismos de genes en el cromosoma 5q, que incluyen los linfocitos T2 colaboradores (T_H2, T *helper* 2) y las interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que guardan relación con la atopia. Hay cada vez más pruebas de una interacción compleja entre los polimorfismos genéticos y factores ambientales, lo cual obligará a realizar estudios poblacionales muy grandes para dilucidar el problema. Mediante clonación posicional también se han identificado genes nuevos vinculados con el asma, incluidos *ADAM-33*, *DPP-10* y *ORMDL3*, pero no se sabe a ciencia cierta su participación en la patogenia del trastorno. En estudios recientes de asociación de todo el genoma, se identificaron más genes nuevos como *ORMDL3*, aunque su importancia funcional todavía no se conoce bien. Los polimorfismos genéticos también pueden ser importantes para determinar la respuesta al tratamiento del asma. Por ejemplo, la variante Arg-Gly-16 en el receptor β_2 se ha relacionado con disminución de la respuesta a los agonistas β_2, y las repeticiones de una secuencia de reconocimiento Sp1 en la región promotora de la 5-lipooxigenasa pueden modificar la respuesta a los antileucotrienos. Sin embargo, estos efectos son pequeños e inconstantes y todavía no repercuten en el tratamiento del asma.

Es posible que los factores ambientales en los primeros años de la vida sean los que determinen qué personas atópicas se volverán asmáticas. La prevalencia cada vez mayor de la enfermedad, sobre todo en países en desarrollo, en las últimas décadas, también descubre la importancia de la interacción de los mecanismos ambientales con la predisposición genética.

Mecanismos epigenéticos Cada vez hay más evidencia que corrobora la importancia de los mecanismos epigenéticos, en especial en el asma incipiente. Los patrones de metilación del DNA y de modificación de la histona reciben la influencia de la alimentación, la exposición al humo del tabaco y la contaminación ambiental y afectan a los genes que participan en la patogenia del asma. Estos cambios epigenéticos suceden en el feto como resultado del contacto de la madre con el entorno.

Infecciones Si bien las infecciones virales (en particular por rinovirus) son desencadenantes frecuentes de exacerbaciones asmáticas, no se sabe si intervienen como factores causales. Se advierte un vínculo entre la infección por virus sincitial respiratorio en la lactancia y la aparición del asma, pero es difícil dilucidar la patogenia específica, porque tal infección es muy frecuente en niños. Se ha dicho que bacterias atípicas, como *Mycoplasma* y *Chlamydophila,* intervienen en los mecanismos del asma grave, pero hasta la fecha los datos de una relación verdadera no son convincentes. Hoy día se sabe que vivir en casas húmedas que favorecen el contacto con esporas de levaduras constituye un factor de riesgo y la eliminación de estos factores mejora el asma.

La observación de que la sensibilización alérgica y el asma eran menos frecuentes en niños con hermanos de mayor edad hizo pensar, en un principio, que los niveles menores de infección quizá sean un factor que incrementaba los riesgos de asma en las sociedades prósperas. Esta "hipótesis de higiene" planteó que la ausencia de infecciones en los comienzos de la niñez conservaba el sesgo de linfocitos T_H2 al nacer, en tanto que la exposición a infecciones y a endotoxinas originaba un cambio hacia una respuesta inmunitaria protectora de manera predominante de T_H1. Los niños criados en granjas expuestos a un nivel mayor de endotoxinas tuvieron menor propensión a generar sensibilización alérgica que los que fueron criados en granjas de ganado vacuno. La infección por parásitos intestinales, como las uncinarias, tal vez se vincule, también, con un menor riesgo de asma. La hipótesis de la higiene tiene un importante apoyo epidemiológico, pero no explica el incremento correspondiente de enfermedades por T_H1, como la diabetes mellitus, en el mismo lapso.

Dieta La importancia de los factores alimentarios es motivo de controversia. Varios estudios de observación han indicado que las dietas con pocos antioxidantes, como las vitaminas C y A, el magnesio, selenio y las

grasas poliinsaturadas omega-3 (aceite de pescado), o bien con abundante sodio y grasas poliinsaturadas omega-6, se acompañan de mayor riesgo de padecer asma. La deficiencia de vitamina D también predispone a la aparición del asma. Sin embargo, los datos obtenidos en estudios de intervención no han reforzado la importancia de tales factores alimentarios. La obesidad también es un factor de riesgo independiente en el asma, sobre todo en mujeres, pero se desconocen los mecanismos por los que actúa.

Contaminación atmosférica Es posible que los contaminantes del aire, como el dióxido de azufre, el ozono y las partículas de diésel, desencadenen síntomas asmáticos, pero la participación de los diversos contaminantes atmosféricos en el origen de la enfermedad es poco menos que incierta. El asma mostró una prevalencia mucho menor en Alemania oriental que en la zona occidental, a pesar de una contaminación atmosférica mucho mayor, pero después de la reunificación de las dos Alemanias estas diferencias disminuyeron a medida que aumentó la capacidad económica del lado oriental. Cada vez hay más datos que demuestran la vinculación entre el contacto con la contaminación que produce la circulación vial y el aumento de los síntomas asmáticos, y las causas más importantes corresponden a las partículas de diésel y dióxido de nitrógeno. La contaminación del aire en espacios cerrados puede ser más importante si hay contacto con los óxidos de nitrógeno que despiden las estufas para cocinar o la exposición pasiva al humo de cigarrillo. Hay algunas pruebas que señalan que el tabaquismo materno aumenta el riesgo asmático, pero es difícil separar este factor del mayor riesgo de padecer infecciones respiratorias.

Alérgenos Los alérgenos inhalados son los desencadenantes más frecuentes de las manifestaciones asmáticas y también se ha dicho que participan en la sensibilización alérgica. La exposición a los ácaros del polvo doméstico desde la infancia es un factor de riesgo de sensibilización alérgica y asma, pero el hecho de evitar de manera estricta los alérgenos no ha demostrado que disminuya el riesgo asmático. Se ha dicho que el mayor número de ácaros del polvo doméstico que hay en las casas alfombradas, con poca ventilación y calefacción central, favorece la mayor prevalencia de asma en los países desarrollados. También las mascotas domésticas, en especial los gatos, se han vinculado con la sensibilización alérgica, pero tal vez el contacto temprano con estos animales en el hogar brinde protección por la inducción de tolerancia.

Exposición laboral El asma de origen laboral es relativamente frecuente y puede afectar incluso a 10% de los adultos jóvenes. Se han identificado más de 300 elementos sensibilizantes. Sustancias como el diisocianato de tolueno y el anhídrido trimetílico provocan sensibilización independiente de la atopia. Algunas personas están expuestas a los alérgenos en su sitio de trabajo, como los alérgenos de animales pequeños en el caso de los empleados de laboratorio y la amilasa de hongos en la harina de trigo en las panaderías. Los encargados de la limpieza muchas veces padecen asma laboral por el contacto con aerosoles de los líquidos utilizados para limpiar. Debe sospecharse asma de origen laboral cuando los síntomas disminuyen durante los fines de semana y las vacaciones.

Obesidad El asma aparece con mayor frecuencia en obesos (índice de masa corporal >30 kg/m^2) y suele ser más difícil de controlar. Si bien hay de por medio factores mecánicos, también puede relacionarse con la presencia de adipocinas proinflamatorias y disminución de las concentraciones de adipocinas antiinflamatorias que provienen de los depósitos de grasa.

Otros factores Se ha dicho que hay otros factores causantes del asma, como la menor edad de la embarazada, la duración de la lactancia, la premadurez y el bajo peso al nacer, así como la inactividad, pero es muy probable que no contribuyan al incremento global reciente de la prevalencia de la enfermedad. También se ha detectado un vínculo con el consumo de paracetamol en la infancia, que puede relacionarse con el aumento de la tensión oxidativa.

Asma intrínseca Una minoría de asmáticos (casi 10%) muestra resultados negativos en las pruebas cutáneas con alérgenos inhalados habituales y concentraciones séricas normales de IgE. Estos pacientes, con asma no atópica o intrínseca, por lo regular padecen enfermedad de comienzo tardío (asma del adulto), suelen tener también pólipos nasales y a veces son sensibles al ácido acetilsalicílico. Por lo general manifiestan asma persistente más grave. Se sabe poco del mecanismo que interviene, pero la inmunopatología de biopsias bronquiales y esputo parece ser idéntica a la del asma atópica. Datos recientes demuestran mayor producción local de IgE en las vías respiratorias, lo cual sugiere que tal vez tengan los mismos mecanismos mediados por IgE; se ha dicho que intervienen las enterotoxinas estafilocócicas que actúan como "superantígenos. Los linfocitos innatos tipo 2 (ILC2, *type-2 innate lymphoid cells*) estimulan la inflamación eosinófila en estos pacientes no alérgicos.

Elementos desencadenantes del asma Son varios los factores que desencadenan la estenosis de las vías respiratorias, las sibilancias y la disnea en asmáticos. Si bien antes se pensaba que era necesario evitar estos estímulos, hoy día se considera que cuando ellos desencadenan el asma es porque simplemente no está bien controlada, lo cual constituye un indicador de la necesidad de incrementar el tratamiento de control (preventivo).

ALÉRGENOS Los alérgenos inhalados activan los mastocitos con IgE fijado, lo cual conduce de forma directa a la liberación inmediata de mediadores broncoconstrictores, con los cuales surge la respuesta temprana que se revierte mediante los broncodilatadores. A menudo, después de los estímulos alergénicos experimentales viene una respuesta tardía cuando aparece edema de vías respiratorias y una respuesta inflamatoria aguda con incremento del número de eosinófilos y neutrófilos que no es muy reversible con los broncodilatadores. Los alérgenos que con mayor frecuencia inducen el asma son *Dermatophagoides*, y la exposición experimental ocasiona síntomas crónicos de poca intensidad que corresponden a la forma perenne. Otros alérgenos sin carácter estacional provienen de gatos y demás mascotas domésticas y también de cucarachas. Los alérgenos, como pólenes de pasto, ambrosía, polen de árboles y esporas fúngicas, son estacionales. Los pólenes casi siempre originan rinitis alérgica y no asma, pero en las tormentas los granos de polen se rompen y las partículas que salen pueden desencadenar exacerbaciones asmáticas graves ("asma de la tormenta").

INFECCIONES VIRALES Las infecciones virales de las vías respiratorias altas por rinovirus, virus sincitial respiratorio y coronavirus, entre otros, constituyen el factor que con más frecuencia desencadena exacerbaciones agudas graves y pueden invadir células epiteliales de las vías respiratorias bajas y altas. No se conoce en detalle el mecanismo por el cual estos virus originan exacerbaciones, pero se observa un incremento de la inflamación de estas vías cuando el número de eosinófilos y neutrófilos es mayor. Hay datos de una menor producción de interferones tipo 1 en las células epiteliales de asmáticos, lo que aumenta la susceptibilidad a padecer dichas infecciones virales y una respuesta inflamatoria más intensa.

FÁRMACOS Algunos de ellos pueden desencadenar asma. Los β bloqueadores adrenérgicos por lo regular empeoran de manera aguda la enfermedad y su uso puede ser letal. No se conocen con certeza los mecanismos mediante los cuales actúan, pero es probable que estén mediados por el incremento de la broncoconstricción colinérgica. Es indispensable no administrar ningún β bloqueador, e inclusive los β_2 bloqueadores selectivos o la aplicación tópica pueden ser peligrosos (como gotas oftálmicas con timolol). En teoría, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser nocivos porque inhiben la degradación de cininas, que son broncoconstrictoras. Sin embargo, rara vez empeoran el asma, y la tos característica no es más frecuente en asmáticos que en no asmáticos. El ácido acetilsalicílico puede empeorar el asma en algunas personas (el asma sensible al ácido acetilsalicílico se expone más adelante en el apartado de "Consideraciones especiales").

EJERCICIO Éste desencadena con frecuencia el asma, en particular en niños. El mecanismo se vincula con la hiperventilación que origina mayor osmolalidad en el líquido que reviste las vías respiratorias y desencadena la liberación de mediadores de mastocitos, lo cual culmina en broncoconstricción. El asma inducida por ejercicio (EIA, *exercise-induced asthma)* de modo habitual comienza cuando se concluye el ejercicio e involuciona de manera espontánea en 30 min. Esta forma de asma es peor en climas secos y fríos, que en climas cálidos y húmedos. Por tanto, es más frecuente en actividades deportivas, como las carreras a campo traviesa en clima frío, el esquí alpino y el hockey sobre hielo, que en la natación. Se puede evitar con la administración previa de bloqueadores β_2 y antileucotrienos, pero se previene mejor con la administración periódica de corticosteroides inhalados, que disminuyen la población de mastocitos superficiales indispensables para que surja esta respuesta.

FACTORES FÍSICOS El aire frío y la hiperventilación pueden desencadenar asma por los mismos mecanismos que intervienen en el ejercicio. La risa también es un elemento desencadenante. Muchos pacientes señalan que su asma se agrava en clima cálido y cuando cambian las condiciones climáticas. Algunos asmáticos empeoran al entrar en contacto con perfumes muy intensos, pero no hay certeza del mecanismo de tal respuesta.

ALIMENTOS Y DIETA Hay pocas pruebas de que las reacciones alérgicas a alimentos incrementen los síntomas asmáticos, a pesar de que muchos pacientes creen que sus molestias se originan de componentes particulares de algunos alimentos. Con las dietas de exclusión, no se ha logrado disminuir la frecuencia de los episodios. Algunos alimentos, como los mariscos

y las nueces, generan reacciones anafilácticas que incluyen a veces sibilancias. En algunos individuos con asma por ácido acetilsalicílico, una dieta sin salicilatos quizá sea conveniente, pero es difícil perseverar en ella. Algunos aditivos de alimentos pueden desencadenar asma; el metabisulfito que se utiliza como conservador tal vez origine la enfermedad por la liberación del gas dióxido de azufre en el estómago. Se pensaba que la tartrazina, un colorante amarillo, producía asma, pero son pocas las pruebas convincentes al respecto.

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA El incremento de las concentraciones de de dióxido de azufre, ozono y óxido de nitrógeno en el ambiente se vinculan con el agravamiento de los síntomas asmáticos.

FACTORES LABORALES Algunas sustancias presentes en el lugar de trabajo pueden actuar como sensibilizantes, como se señaló en párrafos anteriores, pero también son capaces de actuar como factores desencadenantes de síntomas de asma. El asma laboral se caracteriza porque los síntomas aparecen en el sitio de trabajo y desaparecen los fines de semana y días festivos. Si en los seis meses siguientes a la aparición de síntomas se aleja a la persona de la exposición, casi siempre hay recuperación completa. Los síntomas más persistentes ocasionan cambios irreversibles en las vías respiratorias y por eso es importante detectarlos y evitarlos.

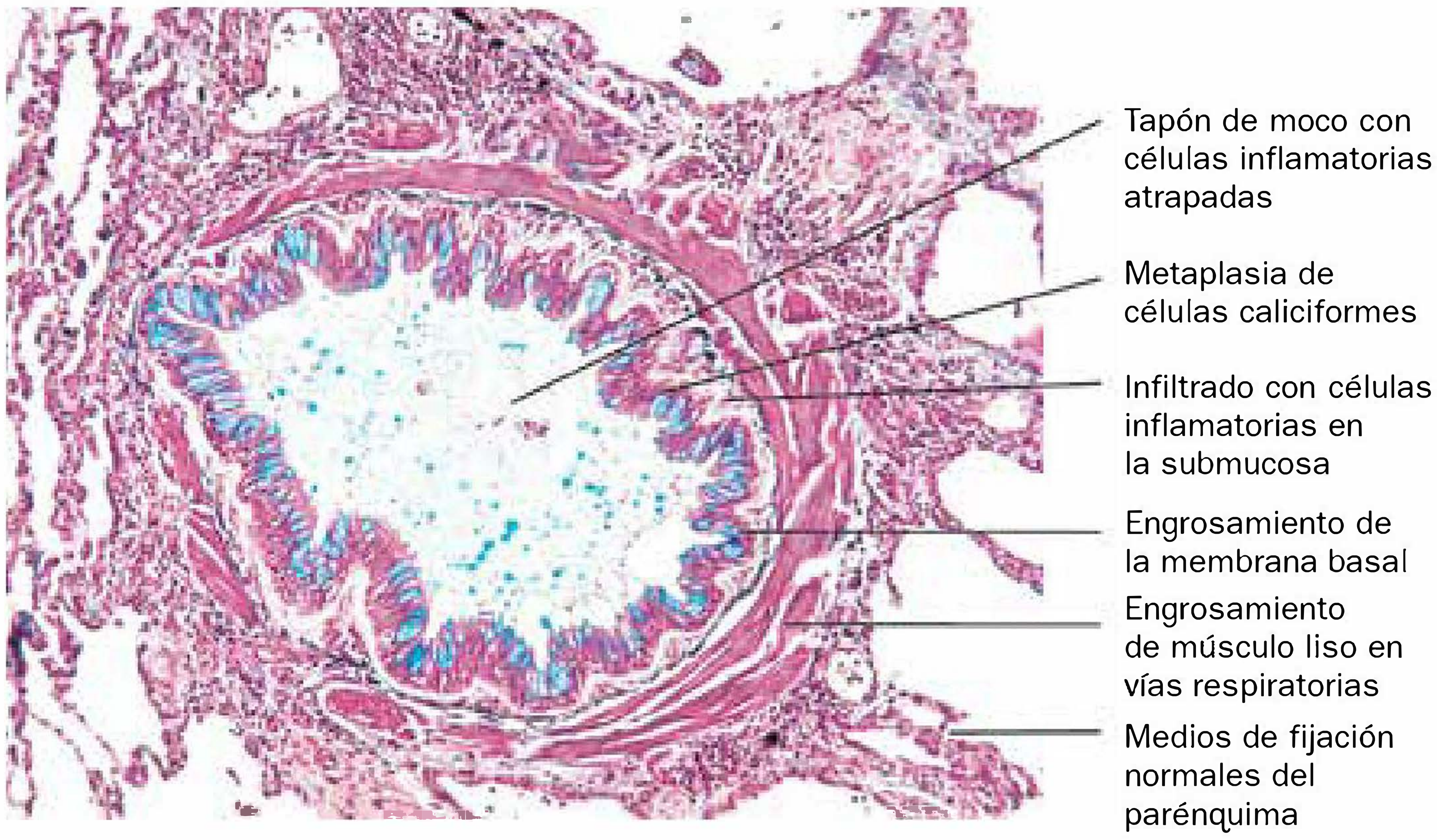


FIGURA 281-1 Imagen histopatológica de una vía respiratoria fina en el asma letal. El interior de dicha vía está ocluido por un tapón de moco, hay metaplasia de células caliciformes y la pared de la vía está engrosada con aumento del espesor de la membrana basal y el músculo liso. *(Cortesía del Dr. J. Hogg, University of British Columbia.)*

HORMONAS En la fase premenstrual de algunas mujeres, el asma se agrava y, en ocasiones, de forma muy intensa. No se conocen en detalle los mecanismos, pero tal vez tienen que ver con disminución de la progesterona y los casos graves mejoran con la administración de dosis altas de dicha hormona o factores liberadores de gonadotropina. La tirotoxicosis y el hipotiroidismo pueden empeorar el asma, aunque se desconocen los mecanismos.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO Su frecuencia en asmáticos es alta porque se agrava con los broncodilatadores. Si bien el reflujo del ácido puede desencadenar la broncoconstricción refleja, rara vez ocasiona síntomas de asma y el tratamiento del reflujo casi nunca aminora los síntomas del asma en muchos de los pacientes.

ESTRÉS Muchos asmáticos señalan que sus síntomas empeoran con la tensión nerviosa. Los factores psicológicos pueden inducir la broncoconstricción por medio de las vías reflejas colinérgicas. Resulta paradójico que el estrés muy intenso, como en el caso del duelo, por lo regular no agrava los síntomas asmáticos e incluso, en algunos casos, puede mejorarlos.

FISIOPATOLOGÍA

El asma se acompaña de inflamación crónica específica de la mucosa de las vías respiratorias bajas. Una de las finalidades básicas del tratamiento es atenuar dicha inflamación.

Histopatología El cuadro histopatológico del asma se conoce gracias a la exploración de los pulmones en la necropsia de individuos que fallecieron por esta enfermedad y también a biopsias bronquiales de personas con asma leve. Los eosinófilos y linfocitos T activados infiltran la mucosa respiratoria y hay activación de los mastocitos de la mucosa. La magnitud de la inflamación no es proporcional a la intensidad de la enfermedad e incluso se observa en enfermos atópicos sin síntomas de asma. La inflamación suele disminuir si se administran ICS. También hay cambios estructurales en las vías respiratorias (descritos como remodelación). Un signo característico es el engrosamiento de la membrana basal por almacenamiento de colágeno en el plano subepitelial. Este signo también aparece en individuos con bronquitis eosinofílica que se manifiesta en un principio con tos, pero que no tienen asma y, por tanto, es posible que constituya un indicador de la inflamación eosinófila en las vías respiratorias puesto que los eosinófilos liberan mediadores fibrógenos. El epitelio se desprende con facilidad o es friable y la adhesión a la pared de las vías respiratorias es menor, con mayor número de células epiteliales en la capa interna. La propia pared de la vía respiratoria puede mostrar engrosamiento y edema, sobre todo en el asma letal. Otro signo frecuente en este último caso es la obstrucción de las vías respiratorias por un tapón de moco compuesto de glucoproteínas del moco secretado por las células caliciformes y proteínas plasmáticas provenientes de los vasos bronquiales **(fig. 281-1)**. Asimismo, se advierten vasodilatación e incremento del número de vasos sanguíneos (angiogénesis). La observación directa con una broncoscopia indica que puede haber estenosis, enrojecimiento y edema de las vías respiratorias. Entre las características histopatológicos del asma es notable su uniformidad en tipos diferentes de la enfermedad, como la atópica, no atópica, de origen laboral, sensible al ácido acetilsalicílico e infantil. Los cambios histopatológicos se observan en todas las vías respiratorias, pero no se extienden al parénquima pulmonar; las vías más finas se inflaman sobre todo en los individuos con asma grave. La afectación de dichas vías puede ser irregular y dispersa, dato congruente con los signos broncográficos de estenosis desigual de las vías respiratorias.

Inflamación de las vías respiratorias Se observa inflamación en la mucosa respiratoria desde la tráquea hasta los bronquíolos terminales, pero predomina en los bronquios (vías respiratorias cartilaginosas). Sin embargo, aún no se conoce la manera cómo interactúan las células inflamatorias ni cómo el fenómeno en cuestión se transforma en los síntomas del asma **(fig. 281-2)**. Hay bastantes pruebas que demuestran que el signo específico de inflamación de las vías respiratorias en el asma se acompaña de hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR, *airway hyperresponsiveness*), la cual es la anomalía funcional de la enfermedad y que guarda una relación directa con la obstrucción variable del flujo de aire. El patrón de la inflamación en el asma es igual al de las enfermedades alérgicas, donde aparecen células inflamatorias similares a las observadas en la mucosa nasal en la rinitis. Sin embargo, en el asma intrínseca se identifica un patrón prácticamente idéntico de inflamación, si bien quizá refleja la producción local y no general de IgE. Los cambios inflamatorios agudos en el asma han recibido especial atención, pero se trata de un cuadro clínico crónico donde la inflamación persiste durante varios años en muchos enfermos. Los mecanismos que intervienen en la persistencia de la inflamación en el asma no se conocen con detalle. A este estado inflamatorio crónico, se superponen los episodios inflamatorios agudos que corresponden a las exa-

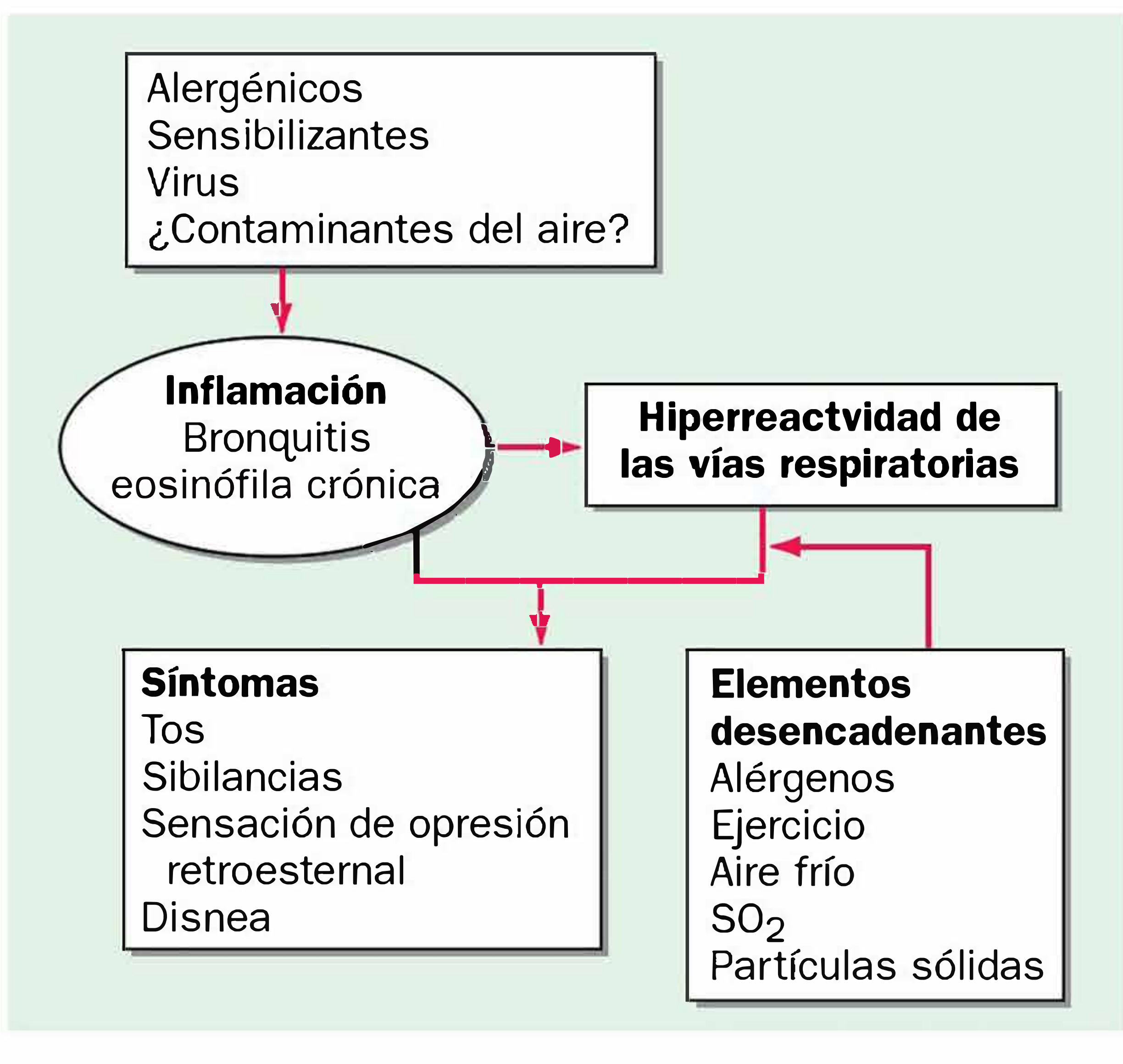


FIGURA 281-2 Inflamación de las vías respiratorias de los asmáticos que origina hiperreactividad y síntomas de las vías respiratorias. SO_2, dióxido de azufre.

cerbaciones del asma. Si bien el patrón frecuente de inflamación en el asma se caracteriza por infiltración de eosinófilos, algunos pacientes con la forma grave muestran un patrón de inflamación neutrófila que es menos sensible a los corticoesteroides. Sin embargo, se sabe que innumerables células inflamatorias intervienen en el asma, pero no hay una célula clave predominante (fig. 281-3).

MASTOCITOS Estas células son importantes para desencadenar las respuestas broncoconstrictoras agudas a alérgenos y otros estímulos de acción indirecta, como el ejercicio y la hiperventilación (por medio de la osmolalidad o cambios térmicos) y la niebla. Se observan mastocitos activados en la superficie de las vías respiratorias en pacientes con asma y también en la capa de músculo liso de las vías respiratorias, en tanto no se observan en individuos normales o en personas con bronquitis eosinófila. Los alérgenos activan a los mastocitos mediante un mecanismo que depende de IgE y la unión de esta inmunoglobulina específica a los mastocitos los torna más sensibles a la activación por estímulos físicos, como la osmolalidad. Estudios clínicos con anticuerpos anti-IgE humanizados han destacado la importancia de IgE en la fisiopatología del asma; dichos anticuerpos inhiben los efectos mediados por IgE, aminoran los síntomas de la enfermedad y reducen las exacerbaciones. No obstante, hay incertidumbre respecto de la participación de los mastocitos en los fenómenos inflamatorios alérgicos a más largo plazo. Los mastocitos liberan mediadores broncoconstrictores, como histamina, prostaglandina D_2, y cisteinilo-leucotrienos, pero también algunas citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y neurotrofinas.

MACRÓFAGOS Y CÉLULAS DENDRÍTICAS Los macrófagos, que provienen de los monocitos sanguíneos, pueden pasar a las vías respiratorias en el asma y los activan los alérgenos a través de receptores IgE de poca afinidad ($Fc_\varepsilon RII$). Los macrófagos pueden desencadenar una clase de respuesta inflamatoria mediante la liberación de algún tipo o patrón de citocinas, pero esas células también liberan mediadores antiinflamatorios, como IL-10, por lo cual se desconoce su participación definitiva en el asma. Las células dendríticas son células similares a macrófagos especializados en el epitelio de las vías respiratorias, donde son las principales células presentadoras de antígeno. Las células dendríticas captan alérgenos, los preparan hasta que adquieren la forma de péptidos y emigran a los ganglios linfáticos locales, donde presentan dichos péptidos alergénicos a los linfocitos T no afectados para que programen la producción de linfocitos T con especificidad para ciertos alérgenos. Las células dendríticas inmaduras de las vías respiratorias estimulan la diferenciación de linfocitos T_H2 y necesitan citocinas como IL-12 y factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-α*) para estimular la respuesta de T_H1 que de modo normal predomina. La citocina linfopoyetina del estroma del timo, que se libera de las células epiteliales en los pacientes con asma, instruye a las células dendríticas para que liberen quimiocinas que atraen a los linfocitos T_H2 hacia las vías respiratorias.

EOSINÓFILOS La infiltración eosinófila es un signo característico de las vías respiratorias en los asmáticos. La inhalación del alérgeno provoca un aumento extraordinario del número de eosinófilos activados en las vías respiratorias en el momento de la reacción tardía. Estas células intervienen en la aparición de la AHR por medio de la liberación de proteínas básicas y radicales libres provenientes del oxígeno. El reclutamiento de los eosinófilos consiste en la adhesión de estas células a las del endotelio vascular en las vías respiratorias, por la interacción entre moléculas de adhesión, migración al interior de la submucosa bajo la dirección de las quimiocinas y su activación ulterior y supervivencia prolongada. El bloqueo de los anticuerpos contra IL-5 reduce de manera profunda y duradera el número de los eosinófilos circulantes y en el esputo, pero no interviene en la disminución de AHR ni en la de los síntomas del asma, aunque en individuos seleccionados con eosinófilos de vías respiratorias resistentes a los corticoesteroides se observa una reducción de las exacerbaciones. Los eosinófilos son importantes en la liberación de factores de crecimiento que intervienen en la remodelación de las vías respiratorias y en las exacerbaciones, pero quizá no en la AHR.

NEUTRÓFILOS Se observa un mayor número de neutrófilos activados en el esputo y las vías respiratorias de algunos individuos con asma grave y durante las exacerbaciones, a pesar de que algunas personas incluso con asma leve o moderada tienen predominio de estas células. Hasta la fecha no se conoce la participación de los neutrófilos en el asma resistente a los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides.

LINFOCITOS Los linfocitos T tienen una función muy importante en la coordinación de la respuesta inflamatoria en el asma por medio de la liberación de citocinas específicas (lo cual permite el reclutamiento y la supervivencia de los eosinófilos) y en la conservación de la población de mastocitos en las vías respiratorias. Se obliga al sistema inmunitario "virgen" y al sistema inmunitario de los asmáticos a expresar el fenotipo T_H2, en tanto que en las vías respiratorias normales predominan los linfocitos T_H1. Las células T_H2, mediante la liberación de la IL-5, se vinculan con la inflamación eosinófila y, con la liberación de IL-4 e IL-13, se acompañan de una mayor síntesis de IgE. En fecha reciente, algunos estudios han demostrado la preponderancia de los linfocitos T CD4+ citolíticos naturales que expresan concentraciones altas de IL-4. Los linfocitos T reguladores (Treg) intervienen como factores que rigen la expresión de otros linfocitos T y hay pruebas de reducción en un subgrupo preciso de linfocitos T reguladores (CD4+CD25+) en el asma, que expresan al factor de transcripción FOXP3 en el asma y se vinculan con un mayor número de linfocitos T_H2. En fecha reciente, se identificó que los linfocitos T innatos (ILC2) sin receptores de linfocitos T liberaban citocinas T_H2 y que eran regulados por citocinas epiteliales, como IL-25 e IL-33 y son los que predominan en el asma no alérgica.

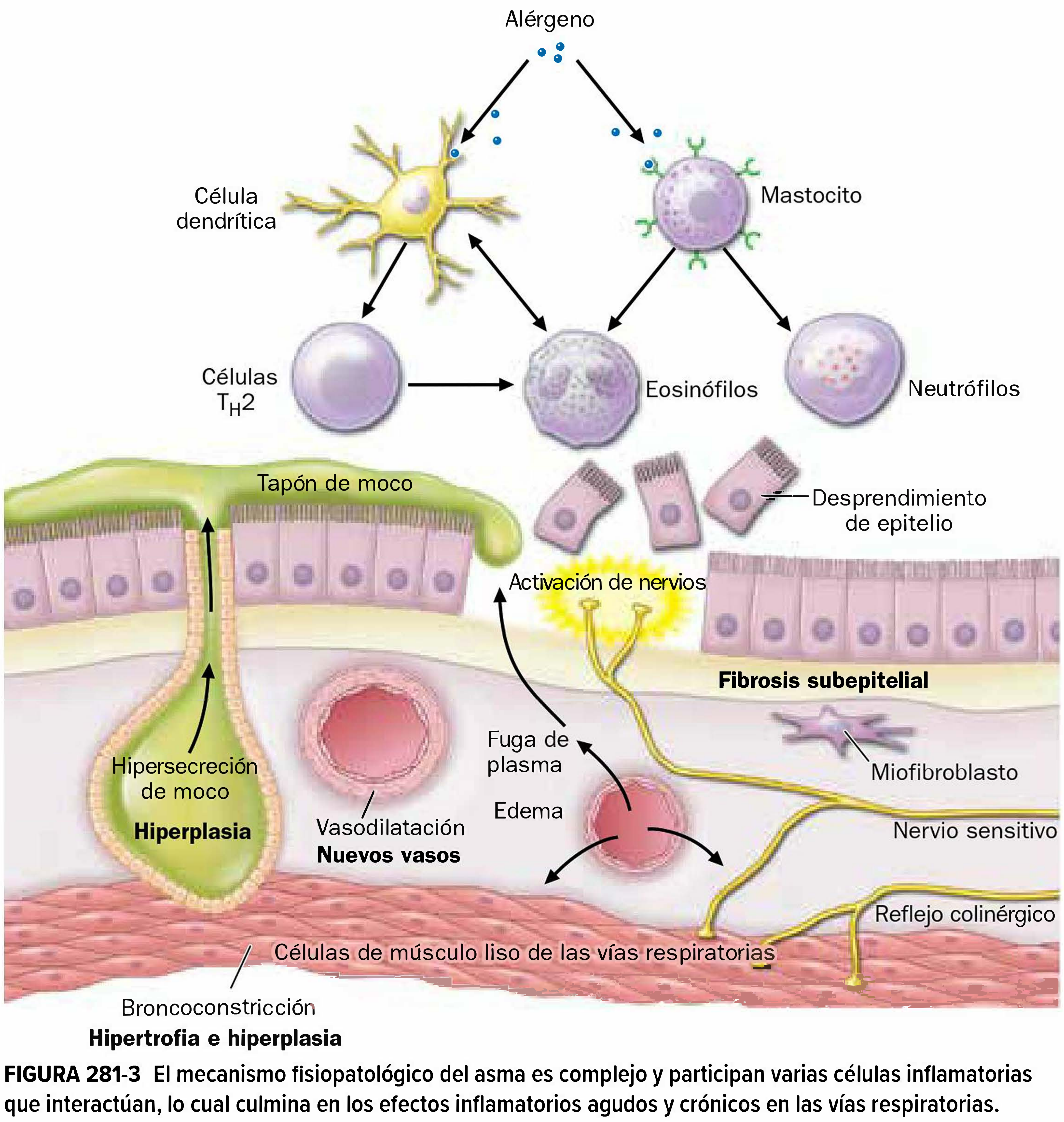


FIGURA 281-3 El mecanismo fisiopatológico del asma es complejo y participan varias células inflamatorias que interactúan, lo cual culmina en los efectos inflamatorios agudos y crónicos en las vías respiratorias.

CÉLULAS ESTRUCTURALES Las células estructurales de las vías respiratorias, como células epiteliales, fibroblastos y células de músculo liso, también constituyen una fuente importante de mediadores inflamatorios, como citocinas y lípidos mediadores, en el asma. Por tal razón, dado que el número de células estructurales rebasa con mucho el de las células inflamatorias, quizá se transforman en la fuente principal de mediadores que incitan la inflamación crónica de las vías respiratorias de los asmáticos. Además, es probable que las células epiteliales tengan una importancia decisiva en la traducción de las señales ambientales

inhaladas a una respuesta inflamatoria de las vías respiratorias y son, tal vez, las principales destinatarias de la acción de los corticosteroides inhalados.

Mediadores de la inflamación Se ha dicho que en el asma intervienen muchos mediadores diferentes y que éstos ejercen efectos diversos en las vías respiratorias que explican los signos histopatológicos de la enfermedad **(fig. 281-4)**. Mediadores como la histamina, la prostaglandina D_2 y los cisteinil-leucotrienos contraen a las fibras de músculo liso de las vías respiratorias, acentúan la permeabilidad microvascular, incrementan la secreción de moco y atraen a otras células inflamatorias. Cada mediador ejerce muchos efectos, por eso no se ha definido la participación de cada uno en la fisiopatología del asma. Si bien por el gran número de mediadores que hay, es poco probable que con impedir la síntesis o la acción de un solo mediador se tenga un efecto importante sobre el asma clínica, varios estudios clínicos recientes con antileucotrienos sugieren que los cisteinil-leucotrienos tienen un efecto importante desde el punto de vista clínico.

CITOCINAS Numerosas citocinas regulan la inflamación crónica del asma. Las citocinas de T_H2, que son las interleucinas 4, 5, 9 y 13, median la inflamación alérgica, en tanto que las citocinas proinflamatorias, como el TNF-α y la interleucina 1β, amplifican la respuesta inflamatoria e intervienen en la forma más grave de la enfermedad. La linfopoyetina del estroma del timo es una citocina inicial en la cascada inflamatoria liberada en las células epiteliales de los asmáticos que regula de manera concertada la liberación de quimiocinas, que de forma selectiva atraen linfocitos T_H2. Algunas citocinas, como IL-10 e IL-12, son antiinflamatorias y a veces hay deficiencia de ellas en el asma.

QUIMIOCINAS Estas sustancias intervienen en la atracción de las células inflamatorias procedentes de la circulación bronquial y su ingreso al interior de las vías respiratorias. La eotaxina (CCL11) es quimiotáctica de manera selectiva para los eosinófilos a través de CCR3 y es expresada por las células epiteliales de los asmáticos, en tanto que CCL17 (una quimiocina del timo y de activación regulada) y CCL22 (una quimiocina derivada de los macrófagos) que provienen de las células epiteliales atraen a los linfocitos T_H2 por medio de CCR4 **(fig. 281-5)**.

TENSIÓN OXIDATIVA Las células inflamatorias activadas, como los macrófagos y neutrófilos, generan especies reactivas de oxígeno. Este fenómeno se comprueba por la mayor concentración de 8-isoprostano (producto del ácido araquidónico oxidado) en el material condensado del aire exhalado y el incremento del etano (producto de la peroxidación de lípidos) en el aire espirado de los asmáticos. La tensión oxidativa pronunciada guarda una relación directa con la gravedad de la enfermedad, quizás amplifica la respuesta inflamatoria y puede reducir la sensibilidad a los corticosteroides.

ÓXIDO NÍTRICO El NO (*nitric oxide*) se produce en células diversas de las vías respiratorias gracias a la acción de las NO sintasas, en particular las del epitelio de dichas vías y los macrófagos. La concentración de NO en el aire espirado de los asmáticos es mayor de lo normal y depende de la inflamación de tipo eosinófilo. Es posible que el aumento del NO contribuya a la vasodilatación bronquial observada en el asma. La fracción espirada de NO (F_ENO) se ha utilizado cada vez más para el diagnóstico y la vigilancia seriada de la inflamación en el asma, si bien no se le usa de forma sistemática en la práctica clínica.

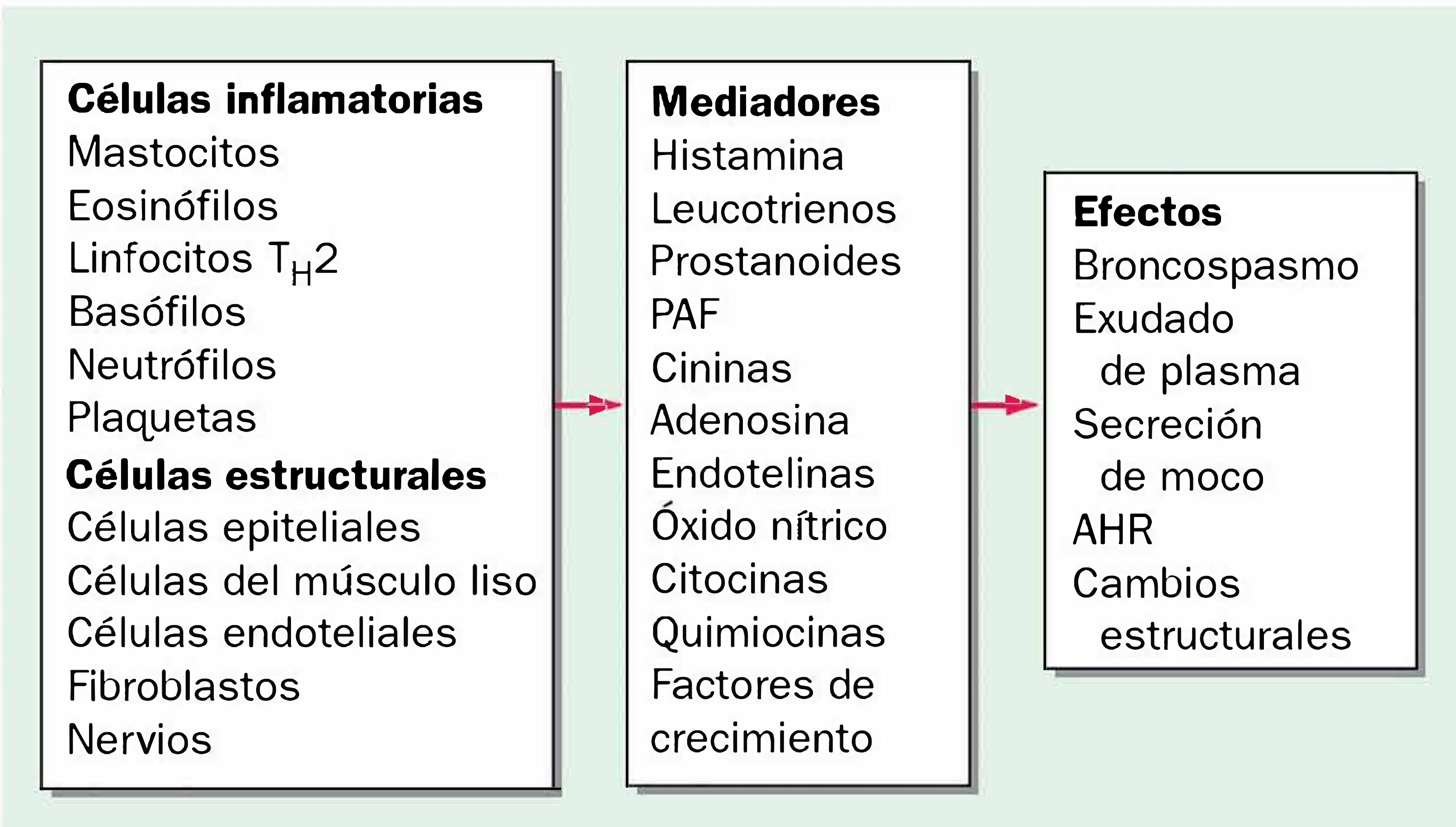


FIGURA 281-4 En el asma intervienen innumerables células y mediadores y originan efectos diversos en las vías respiratorias. AHR, hiperreactividad de las vías respiratorias; PAF, factor activador de plaquetas.

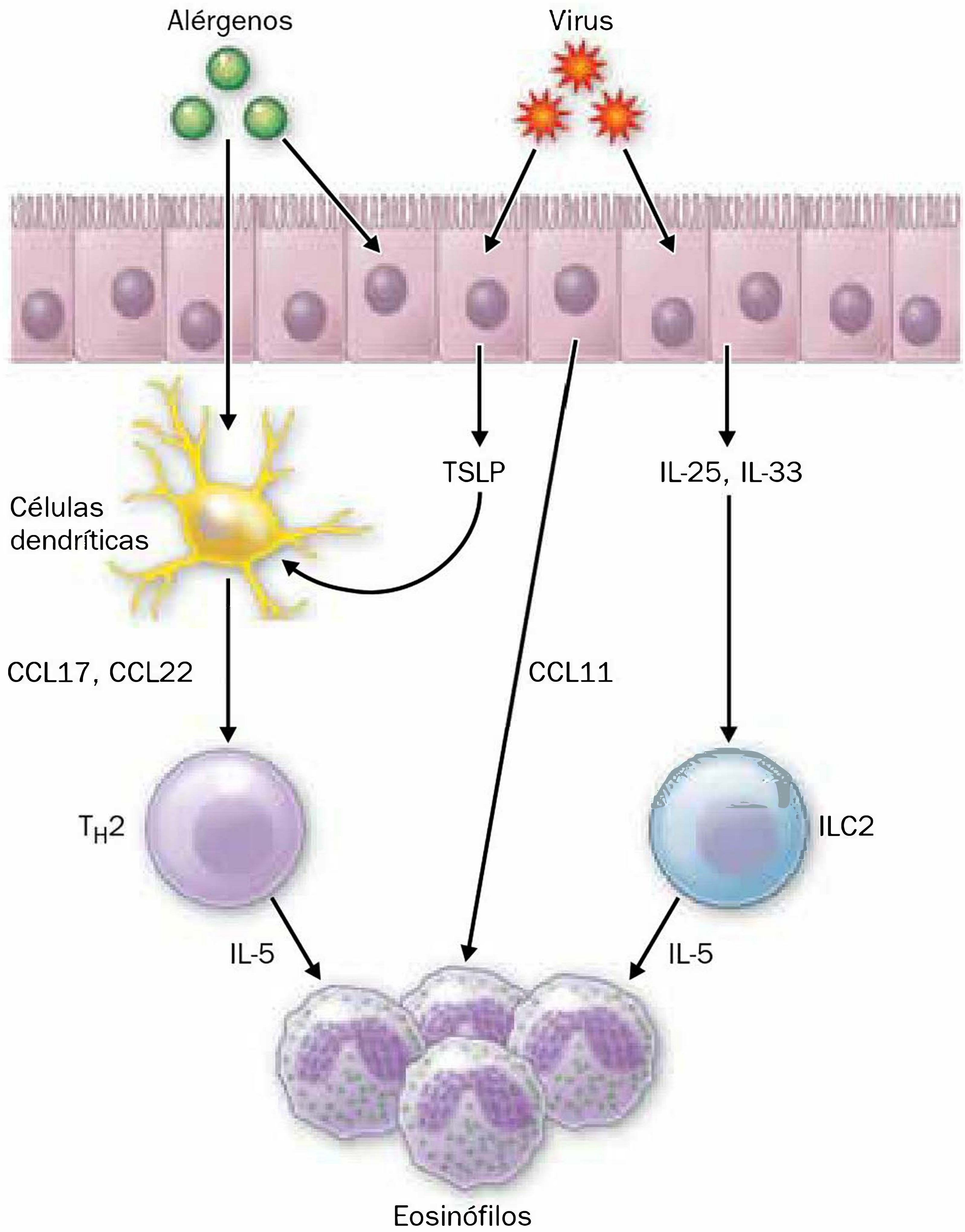


FIGURA 281-5 Linfocitos T en el asma. El alérgeno interactúa con las células dendríticas y secreta linfopoyetina por estimulación del timo (TSLP), que estimula a las células dendríticas activadas para que liberen las quimiocinas CCL17 y CCL22, que atraen linfocitos T2 colaboradores (T_H2). Los alérgenos y las infecciones víricas pueden secretar interleucinas (IL)-25 y -33 que reclutan y activan células linfoides innatas tipo 2 (ILC2). Tanto los linfocitos T_H2 como ILC2 secretan IL-5, y las células epiteliales secretan CCL11 (eotaxina) que, en conjunto, inducen el reclutamiento de eosinófilos al interior de las vías respiratorias.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN En las vías respiratorias de los asmáticos, hay activación de los factores de transcripción proinflamatorios, el factor nuclear κB (NFκB, *nuclear factor* κB) y la proteína 1 activadora, y conciertan la expresión de múltiples genes que intervienen en la inflamación. Otros factores de transcripción más específicos que participan son el factor nuclear de linfocitos T activados y GATA-3 que regulan la expresión de las citocinas T_H2 en los linfocitos T y las células ILC2.

Efectos de la inflamación La respuesta inflamatoria crónica produce algunos efectos en las células destinatarias de las vías respiratorias, de los cuales surgen los cambios fisiopatológicos característicos propios del asma. Es posible considerar al asma como una enfermedad en la que hay una inflamación y una reparación continuas que tienen lugar de manera simultánea, aunque muy a menudo la relación entre los procesos inflamatorios crónicos y los síntomas de la enfermedad es confusa.

EPITELIO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS El desprendimiento del epitelio de las vías respiratorias quizá sea un factor importante que contribuya a la AHR y explicaría la forma en que algunos mecanismos, como la exposición al ozono, las infecciones víricas, los sensibilizadores químicos y la exposición a alérgenos (por lo general proteasas) cooperan en su génesis, dado que todos estos estímulos pueden culminar en rotura del epitelio. El daño epitelial tal vez contribuya a la AHR de diversas formas, las cuales comprenden la pérdida de su función de barrera que permite la penetración de alérgenos; la pérdida de enzimas (como endopeptidasa neutra y neprilisina) que de modo normal degradan los mediadores inflamatorios como la bradicinina; la desaparición de un factor relajante (el llamado factor relajante derivado del epitelio), y la exposición de nervios sensitivos, que quizá culmine en efectos neurales reflejos en las vías respiratorias.

FIBROSIS En todos los asmáticos al parecer la membrana basal está engrosada a causa de fibrosis subepitelial con almacenamiento de colágeno tipos III y V por debajo de la verdadera membrana basal y que se acompaña

de infiltración por eosinófilos, tal vez por medio de la liberación de mediadores profibróticos, como el factor transformador de crecimiento β. Las manipulaciones mecánicas alteran el fenotipo de las células epiteliales de las vías respiratorias, de una forma profibrótica. En individuos más graves, se observa también fibrosis en el interior de la pared de las vías respiratorias, que puede contribuir a su estenosis irreversible.

MÚSCULO LISO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS El músculo liso bronquial *in vitro* obtenido de los asmáticos casi nunca muestra mayor sensibilidad a los constrictores. También se ha señalado la disminución de la sensibilidad a los β agonistas en bronquios de cadáveres o extirpados por medios quirúrgicos de los asmáticos, aunque no disminuye el número de receptores β, lo cual sugiere que dichos receptores no están acoplados. Es posible que dichas anomalías en el músculo liso bronquial sean consecuencia del proceso inflamatorio crónico. Los mediadores de inflamación pueden modular los conductos iónicos que sirven para regular el potencial de membrana en reposo de las células de músculo liso de las vías respiratorias y con ello alterar el nivel de excitabilidad de las mismas. En las vías respiratorias de los asmáticos, se advierten también hipertrofia e hiperplasia características del músculo liso bronquial, que quizá sea el resultado de la estimulación de las células de músculo liso de las vías respiratorias por varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas o la endotelina 1, liberada en las células inflamatorias o epiteliales. Las células del músculo liso de las vías respiratorias de los pacientes asmáticos también liberan múltiples mediadores inflamatorios, en especial citocinas y quimiocinas.

RESPUESTAS VASCULARES En el asma, aumenta el flujo sanguíneo en la mucosa de las vías respiratorias, lo cual quizá contribuya a la estenosis de las vías respiratorias. Se advierte un incremento del número de vasos sanguíneos en las vías respiratorias de los asmáticos como consecuencia de angiogénesis en respuesta a factores de crecimiento, en particular el factor de crecimiento del endotelio vascular. En el asma, se observa derrame microvascular de las venillas poscapilares en respuesta a mediadores inflamatorios, de todo lo cual surge edema de las vías respiratorias y exudado de plasma al interior de estas vías.

HIPERSECRECIÓN MUCOSA La secreción excesiva de moco contribuye a la formación de los tapones viscosos que obstruyen las vías respiratorias de los asmáticos, en particular en el asma letal. Se ha demostrado que hay hiperplasia de las glándulas submucosas confinadas a las grandes vías respiratorias y de un número mayor de células caliciformes epiteliales. La IL-13 induce la hipersecreción de moco en modelos experimentales de asma.

REGULACIÓN NEUROLÓGICA Hay varias anomalías en la regulación del sistema nervioso autónomo que pueden contribuir a la AHR en el asma, pero es posible que sean consecuencia de la enfermedad y no una afectación primaria. Las vías colinérgicas, por medio de la liberación de acetilcolina que actúa en los receptores muscarínicos, ocasionan broncoconstricción y quizá se activen por algún mecanismo reflejo del asma. Los mediadores de la inflamación activan los nervios sensitivos, con la subsiguiente broncoconstricción colinérgica refleja o la liberación de neuropéptidos inflamatorios. Los productos inflamatorios también sensibilizan a las terminaciones sensitivas en el epitelio respiratorio, al grado que los nervios se tornan hiperalgésicos. Las neurotrofinas, liberadas por diversos tipos celulares en los tejidos periféricos, provocan la proliferación y la sensibilización de los nervios sensitivos de las vías respiratorias. Estos nervios también generan neurotransmisores, como la sustancia P, que puede tener efectos inflamatorios.

Remodelación de las vías respiratorias En el asma se identifican de modo característico algunos cambios en la estructura de las vías respiratorias que provocan estenosis irreversible. En varios estudios de población, se ha observado mayor deterioro de la función pulmonar con el paso del tiempo en los asmáticos frente a las personas sanas; sin embargo, muchos pacientes con asma conservan su función pulmonar normal o casi normal durante toda la vida si reciben el tratamiento apropiado. Esto sugiere que el deterioro acelerado de la función pulmonar es menos frecuente y aparece en los individuos con la forma más grave de la enfermedad. Algunos datos indican que la administración oportuna de ICS puede reducir el deterioro de la función pulmonar. Los cambios estructurales característicos son aumento del músculo liso de las vías respiratorias, fibrosis, angiogénesis e hiperplasia de la capa mucosa.

Fisiología La limitación del flujo de aire se debe sobre todo a la broncoconstricción (por mediadores de las células cebadas), pero también contribuyen otros factores como el edema de la pared bronquial, la congestión vascular y la obstrucción de la luz por secreción. Esto ocasiona reducción del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*), la proporción entre FEV_1/capacidad espiratoria forzada (FVC, *forced vital capacity*) y el flujo espiratorio máximo (PEF, *peak expiratory flow*), así como un aumento de la resistencia de las vías respiratorias. El cierre temprano de las vías respiratorias periféricas origina hiperinsuflación pulmonar (atrapamiento de aire) y aumento del volumen residual, en particular durante las exacerbaciones agudas y en el asma persistente grave. En el asma más grave, la ventilación reducida y el aumento de la irrigación pulmonar culminan en desigualdad entre ventilación, irrigación e hiperemia bronquial. La insuficiencia respiratoria es poco frecuente, incluso en individuos con asma grave, y la P_{CO_2} arterial tiende a ser baja por la hiperventilación.

Hiperreactividad de las vías respiratorias La AHR es la anomalía funcional característica del asma y describe la respuesta broncoconstrictora excesiva a múltiples elementos inhalados desencadenantes que quizá no tendrían efecto alguno en las vías respiratorias normales. La AHR guarda relación con la frecuencia de los síntomas asmáticos; por tal razón, uno de los objetivos más importantes del tratamiento es disminuir la AHR. La hiperreactividad broncoconstrictora surge con los broncoconstrictores *directos*, como histamina y metacolina, que contraen el músculo liso del aparato respiratorio, pero también aparece de modo característico con muchos estímulos *indirectos* que liberan sustancias broncoconstrictoras de los mastocitos o activan reflejos nerviosos sensitivos. Muchos factores que desencadenan los síntomas asmáticos al parecer actúan de modo indirecto, como alérgenos, ejercicio, hiperventilación, niebla (por activación de los mastocitos), polvos irritantes y dióxido de azufre (por reflejos colinérgicos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos del asma son sibilancias, disnea y tos, los cuales varían tanto de forma espontánea como con el tratamiento. Las manifestaciones a menudo empeoran durante la noche y es típico que el individuo despierte muy temprano en la mañana. El paciente puede señalar dificultad para llenar de aire los pulmones. En algunos individuos, aumenta la producción de moco, que es espeso, pegajoso y difícil de expectorar. Con frecuencia se acompaña de hiperventilación y empleo de los músculos accesorios de la respiración. Antes de la crisis, a veces surgen algunos síntomas (prodrómicos) como prurito debajo de la mandíbula, molestias interescapulares o un miedo inexplicable (muerte inminente).

Los signos físicos característicos son los estertores secos en todo el tórax durante la inspiración y, en mayor medida, durante la espiración, acompañados en ocasiones de hiperinsuflación. Algunos pacientes, en particular niños, tienen como manifestación inicial tos predominantemente no productiva ("asma de la variedad tusígena"). El asma controlada no suele acompañarse de signos físicos anómalos.

DIAGNÓSTICO

En general, el diagnóstico de asma se establece con base en los síntomas de obstrucción respiratoria variable e intermitente, pero suele confirmarse con estudios objetivos de la función pulmonar.

Pruebas de función pulmonar La espirometría simple permite confirmar la limitación del flujo de aire por el FEV_1 reducido y la reducción del cociente FEV_1/FVC y el PEF **(fig. 281-6)**. La reversibilidad se demuestra con un incremento >12% y 200 mL en FEV_1 15 min después de inhalar un bloqueador β_2 de acción breve (SABA, *short-acting β_2-agonist*) (como 400 μg de albuterol inhalado) o, en algunos pacientes, por un lapso de 2 a 4 semanas de prueba con corticosteroides orales (OCS, *oral corticosteroids*) (30-40 mg de prednisona o prednisolona al día). En ocasiones, el cálculo del PEF dos veces al día confirma las variaciones diurnas de la obstrucción del flujo de aire. Las curvas de flujo-volumen muestran disminución tanto del flujo máximo como del flujo espiratorio máximo. Rara vez se necesitan más pruebas de la función pulmonar, pero la pletismografía corporal indica mayor resistencia de las vías respiratorias y, a veces, incremento de la capacidad pulmonar total y el volumen residual. Por lo regular la difusión de gases es normal, pero en algunos enfermos aumenta un poco la transferencia de gases.

Sensibilidad de las vías respiratorias Lo habitual es medir la AHR con un estímulo de metacolina o histamina, y calcular la concentración estimulante que reduce 20% el FEV_1. Este método rara vez es útil en la práctica clínica, pero se puede utilizar en el diagnóstico diferencial de la tos crónica y cuando hay duda en el diagnóstico de los casos con pruebas de la función pulmonar normales. Algunas veces se realizan pruebas de esfuerzo para demostrar la broncoconstricción después de ejercicio, si existe antecedente predominante de EIA. Rara vez es necesario usar el estímulo con

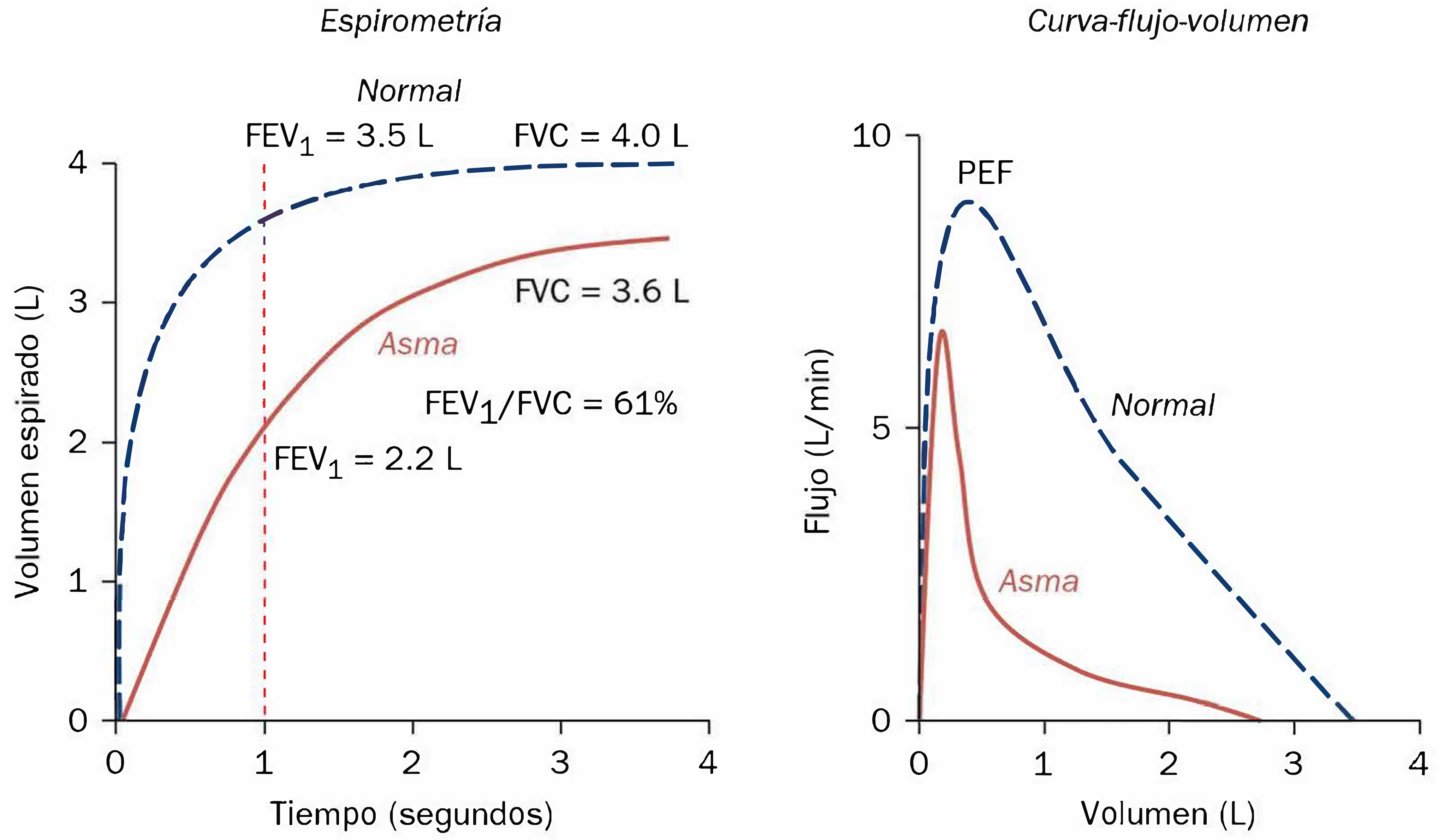


FIGURA 281-6 Espirometria y curva de flujo/volumen en asmáticos en comparación con individuos normales. Se advierte disminución del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1), pero la reducción de la capacidad vital forzada (FVC) es menor, por lo que la proporción FEV_1/FVC se reduce (<70%). La curva de flujo/volumen muestra disminución del flujo espiratorio máximo y un aspecto "festoneado típico", que denota obstrucción generalizada del flujo de aire.

alérgeno y sólo lo hará un especialista, si se identifican sustancias específicas del entorno laboral.

Pruebas hematológicas No suelen generar datos útiles. En algunos pacientes, se miden la IgE total en suero y además IgE específicas contra alérgenos inhalados (pruebas de radioalergoabsorbencia).

Estudios de imagen La radiografía de tórax suele ser normal, pero en los individuos más graves puede mostrar hiperinsuflación pulmonar. Durante las exacerbaciones se observan manifestaciones de neumotórax. Las sombras pulmonares suelen denotar neumonía o infiltrados eosinófilos en los pacientes con aspergilosis broncopulmonar (BPA, *bronchopulmonary aspergillosis*). La tomografía computarizada de alta resolución muestra áreas de bronquiectasia en las personas con asma grave y puede haber engrosamiento de las paredes bronquiales, pero estos cambios no son patognomónicos del asma.

Pruebas cutáneas Las pruebas de punción para identificar a los alérgenos inhalados comunes (ácaros domésticos del polvo, pelo de gato, polen de gramíneas) arrojan resultados positivos en el asma alérgica y negativos en el asma intrínseca, pero no ayudan a establecer el diagnóstico. Las respuestas cutáneas positivas ayudan a persuadir a las personas para que inicien las medidas necesarias para evitar los alérgenos.

Óxido nítrico espirado La F_ENO se utiliza hoy día como una prueba sin penetración corporal para cuantificar la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Las cifras altas características del asma se reducen con la administración de ICS, de manera que ésta puede constituir una prueba de que el paciente cumple con el tratamiento. También puede servir para demostrar si el plan terapéutico antiinflamatorio es insuficiente y para disminuir de manera gradual los ICS. Sin embargo, estudios en pacientes no elegidos no han demostrado de forma convincente mejoría de los resultados clínicos y quizá sea necesario seleccionar enfermos con control deficiente.

Diagnóstico diferencial En general, no es difícil distinguir entre el asma y otros cuadros clínicos que originan sibilancias y disnea. La obstrucción de las vías respiratorias superiores por un tumor o edema laríngeo puede parecer un cuadro grave de asma, pero en un principio se acompaña de un estridor localizado en las vías respiratorias grandes. El diagnóstico se confirma con una curva de flujo-volumen que indica flujos inspiratorio y espiratorio reducidos y con una broncoscopia que muestra el sitio de la estenosis de las vías superiores. Las sibilancias persistentes en una zona específica del tórax pueden denotar la presencia de obstrucción endobronquial con un cuerpo extraño. En ocasiones la insuficiencia ventricular izquierda simula las sibilancias del asma, pero se acompaña además de crepitaciones en las bases pulmonares. La disfunción de las cuerdas vocales puede confundirse con asma y se piensa que constituye un síndrome de conversión histérica.

Las neumonías eosinófilas y la vasculitis sistémica, que abarca el síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinófila con poliangeítis) y la poliarteritis nodosa, a veces se acompañan de sibilancias. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se distingue con facilidad del asma porque sus síntomas son poco variables, nunca desaparecen del todo y son mucho menos reversibles (o nada) con los broncodilatadores. Cerca del 15% de los individuos con EPOC manifiesta signos de asma, con eosinofilia en el esputo y reacción a los corticosteroides orales; algunos de estos pacientes padecen ambas enfermedades.

TRATAMIENTO

Asma

El tratamiento del asma es directo y la mayoría de los enfermos hoy día recibe un tratamiento eficaz e inocuo de manos de un internista. El tratamiento tiene varios objetivos **(cuadro 281-2)**. Se ha concedido gran importancia a la farmacoterapia, pero también se han seguido varias estrategias no farmacológicas. Los principales fármacos antiasmáticos se dividen en broncodilatadores, que logran el alivio rápido de los síntomas porque relajan el músculo liso de las vías respiratorias, y los controladores, que inhiben los mecanismos inflamatorios básicos.

TRATAMIENTO CON BRONCODILATADORES

Al inicio, los fármacos de esta categoría actúan en el músculo liso de las vías respiratorias para eliminar la broncoconstricción propia del asma; con ello se obtiene alivio rápido de los síntomas, pero su efecto sobre el mecanismo inflamatorio primario es mínimo o nulo. Por tal razón, no bastan estos fármacos para controlar el asma en los individuos con síntomas persistentes. Hoy en día, se utilizan tres clases de broncodilatadores: β_2 agonistas adrenérgicos, anticolinérgicos y teofilina; de ellos, por mucho, los más eficaces son los β_2 agonistas.

***β_2* agonistas** Estos medicamentos activan a los receptores β_2 adrenérgicos que se expresan con abundancia en las vías respiratorias. Estos receptores están acoplados mediante una proteína G estimuladora a la adenililciclasa, con lo cual aumenta el monofosfato de adenosina cíclico intracelular, que libera a su vez a las células del músculo liso e inhibe algunas células inflamatorias, en particular los mastocitos.

CUADRO 281-2 Objetivos del tratamiento del asma

- Síntomas crónicos mínimos (de manera ideal sin síntomas), incluso durante la noche
- Exacerbaciones mínimas (poco frecuentes)
- No acudir al servicio de urgencias
- Uso mínimo de agonistas β_2 necesarios (lo ideal es que no se necesiten)
- Ninguna restricción de actividades, ni tampoco del ejercicio
- Variación circadiana del PEF <20%
- PEF (casi) normal
- Efectos secundarios mínimos de los fármacos (o ninguno)

PEF, flujo espiratorio máximo.

Mecanismo de acción La actividad más importante de los β_2 agonistas es relajar en todo el árbol respiratorio a las células del músculo liso y actuar como antagonistas funcionales, lo cual revierte y evita la contracción de dichas células que causan los broncoconstrictores conocidos. Esta acción generalizada explica su gran eficacia como broncodilatadores en el asma. También hay otros efectos no broncodilatadores que son útiles en clínica, como la inhibición de la liberación de mediadores de mastocitos, la reducción del exudado plasmático y la inhibición de la activación de los nervios sensitivos. Las células inflamatorias expresan pocos receptores β_2, pero éstos son regulados por disminución gracias a la activación de β_2 agonistas de modo que, a diferencia de los corticosteroides, no ejercen efectos sobre las células inflamatorias de las vías respiratorias y no disminuyen la hiperreactividad en ellas.

Uso clínico En general, los β_2 agonistas se administran por inhalación para atenuar los efectos secundarios. Los SABA, como el albuterol y la terbutalina, tienen duración de 3 a 6 h. La broncodilatación comienza de forma rápida, por lo que se utilizan por razón necesaria hasta lograr el alivio sintomático (calmantes). El empleo de dosis cada vez mayores de SABA indica que no se ha controlado el asma. Los fármacos también ayudan a evitar EIA si la persona los recibe antes de hacer ejercicio. Los SABA se administran en grandes dosis por medio de nebulización o con un inhalador con dosímetro y un espaciador. Los β_2 agonistas de acción prolongada (LABA, *long-acting β_2 agonists*) comprenden el salmeterol y formoterol, tienen una duración mayor de 12 h y se proporcionan dos veces al día por inhalación; indacaterol, olodaterol y vilanterol se administran una vez al día. Los LABA han sustituido a los SABA en el tratamiento cotidiano, pero los primeros no deben darse en ausencia de corticosteroides inhalados, puesto que no reducen la inflamación subyacente. Sin embargo, mejoran el control del asma y atenúan las exacerbaciones cuando se combinan con ICS, lo cual permite regular la enfermedad con dosis menores de corticosteroides. Esta observación ha incrementado el empleo de inhaladores con combinaciones fijas que contienen un corticosteroide y un LABA, ya que se ha comprobado que son muy eficaces para controlar el asma y prevenir las exacerbaciones.

Efectos secundarios Los β_2 agonistas inhalados carecen de actividades colaterales importantes. Los efectos adversos más frecuentes son el temblor muscular y las palpitaciones, sobre todo en personas de edad avanzada. También disminuyen un poco el potasio en plasma porque el músculo estriado capta mayor cantidad de este mineral, pero no suelen originar un problema clínico.

Tolerancia Ésta constituye un problema potencial con cualquier agonista usado por largo tiempo pero, aun cuando los receptores β_2 disminuyen, la respuesta broncodilatadora no se reduce gracias a la gran reserva de receptores en las células de músculo liso de las vías respiratorias. Por el contrario, los mastocitos adquieren tolerancia con rapidez, lo que se puede evitar con la administración simultánea de corticosteroides inhalados.

Inocuidad La inocuidad de los β_2 agonistas es un tema de gran importancia. Se ha establecido que existe una relación entre la mortalidad por asma y la cantidad de SABA administrada, pero el análisis cuidadoso demuestra que el mayor uso de SABA como técnica de rescate se debe a un control deficiente del asma; esto constituye un factor de riesgo de mortalidad en el asmático. El pequeño aumento observado en la mortalidad por el uso de LABA se debe a que no se administran los corticosteroides inhalados de forma simultánea, ya que los LABA no eliminan la inflamación primaria. Esto destaca la importancia de utilizar siempre corticosteroides inhalados cuando se administra LABA, lo que se logra de manera más cómoda con un inhalador combinado. Los estudios grandes más recientes sobre seguridad han demostrado que los LABA carecen de efectos secundarios en adultos y niños.

Anticolinérgicos Los antagonistas de los receptores muscarínicos, como el bromuro de ipratropio, evitan la broncoconstricción inducida por los nervios colinérgicos y la secreción de moco. Son mucho menos eficaces que los β_2 agonistas como antiasmáticos puesto que inhiben sólo el componente reflejo colinérgico de la broncoconstricción, en tanto que los β_2 agonistas impiden que actúen todos los mecanismos broncoconstrictores. Los anticolinérgicos, incluido el bromuro de tiotropio que se administra una vez al día, pueden servir de broncodilatadores adicionales en el asma que no se controla con las combinaciones de ICS y LABA, además de que mejoran la función pulmonar y reducen aún más las exacerbaciones. Es posible administrar dosis altas con el nebulizador para tratar el asma grave y aguda, pero sólo después de los β_2 agonistas, puesto que la broncodilatación empieza con mayor lentitud.

Los efectos secundarios no suelen plantear un problema grave puesto que la absorción por vía general es nula o mínima. El principal efecto secundario es la xerostomía y, en ancianos, se observan retención urinaria y glaucoma.

Teofilina La teofilina se utilizaba de manera generalizada como broncodilatador oral hace varios años, en especial por ser un fármaco barato. Hoy día, se ha dejado de utilizar por sus efectos secundarios tan frecuentes y por la aparición de los β_2 agonistas inhalados, que son mucho más eficaces como broncodilatadores. El efecto broncodilatador proviene de la inhibición de las fosfodiesterasas en las células de músculo liso del árbol bronquial, que aumenta la concentración de monofosfato de adenosina cíclico, pero las dosis necesarias para producir broncodilatación suelen originar efectos secundarios mediados por la inhibición de las fosfodiesterasas. Hay cada vez más pruebas de que la teofilina en dosis menores posee efectos antiinflamatorios, que quizá son mediados por diferentes mecanismos moleculares. La teofilina activa la enzima nuclear esencial histona desacetilasa-2 (HDAC2, *histone deacetylase-2*), que es un mecanismo indispensable para la interrupción de la acción de los genes inflamatorios activados y, como consecuencia, disminuye la insensibilidad a los corticosteroides en el asma grave.

Uso clínico La teofilina oral suele administrarse como preparado de liberación lenta una o dos veces al día, porque así se logran concentraciones plasmáticas más estables que con los comprimidos regulares. Se puede utilizar también como broncodilatador adicional en individuos con asma grave cuando se necesitan concentraciones plasmáticas de 10-20 mg/L, si bien dichas concentraciones suelen originar efectos secundarios. Las dosis bajas de teofilina, con las que se obtienen concentraciones plasmáticas de 5-10 mg/L, tienen efectos aditivos a los de los corticosteroides inhalados y son en particular útiles en los individuos con asma grave. Por tal razón, el hecho de no administrar teofilina a estos pacientes puede ocasionar un gran deterioro en el control de su enfermedad. El fármaco se tolera bien con dosis bajas. Antes se utilizaba una presentación intravenosa (sal soluble de teofilina) para tratar el asma grave, pero hoy día se ha sustituido en gran medida por los SABA inhalados, que son más eficaces y tienen menos efectos adversos. En ocasiones, la aminofilina se administra (por goteo IV lento) en individuos con exacerbaciones graves, resistentes a grandes dosis de SABA.

Efectos secundarios La teofilina oral se absorbe de modo adecuado y se inactiva en gran medida en el hígado. Sus efectos adversos dependen de la concentración plasmática; en algunos casos es conveniente medir el fármaco en plasma para determinar la dosis correcta. Los efectos secundarios más comunes, como náusea, vómito y cefalea, se producen por la inhibición de la fosfodiesterasa. También puede haber diuresis y palpitaciones y, cuando se utilizan grandes concentraciones, aparecen arritmias cardiacas, convulsiones epilépticas y muerte por antagonismo del receptor de adenosina. Los efectos secundarios dependen de la concentración plasmática del fármaco y resultan infrecuentes cuando estas concentraciones son menores de 10 mg/L. El CYP450 (CYP1A2) metaboliza al fármaco en el hígado y por eso las concentraciones plasmáticas del mismo pueden aumentar con la acción de medicamentos que bloquean dicho citocromo, como la eritromicina y el alopurinol. Otros fármacos también reducen la depuración mediante otros mecanismos que conducen a un incremento de la concentración plasmática **(cuadro 281-3)**.

TRATAMIENTOS CON CONTROLADORES

Corticosteroides inhalados Los ICS (*inhalated corticosteroides*) son con mucho los controladores más eficaces del asma y su empleo oportuno ha revolucionado el tratamiento antiasmático.

Mecanismo de acción Los ICS son los antiinflamatorios contra el asma más eficaces porque disminuyen el número de células inflamatorias y también su activación en el árbol bronquial; reducen los neutrófilos en las vías respiratorias y en el esputo y también los linfocitos T activados y mastocitos de superficie en la mucosa de las vías respiratorias. Es posible que estos efectos expliquen el decremento de la hiperreactividad de dichas vías cuando los ICS se administran por largo tiempo.

Los mecanismos moleculares de acción de los corticosteroides incluyen algunos efectos en el proceso inflamatorio. El principal efecto es anular la transcripción de múltiples genes activados que codifican

CUADRO 281-3 Factores que modifican la depuración de teofilina

Incremento de la depuración

- Inducción de enzimas (rifampicina, fenobarbital, etanol)
- Tabaquismo (tabaco o marihuana)
- Dieta rica en proteínas y con pocos carbohidratos
- Carne asada
- Infancia

Disminución de la depuración

- Inhibición de enzimas (por cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, alopurinol, zafirlukast)
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Hepatopatía
- Neumonía
- Infección viral y vacunación
- Dieta rica en carbohidratos
- Senectud

proteínas de inflamación, como las citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas de tipo inflamatorio. Este efecto comprende varios mecanismos, como la inhibición de los factores de transcripción NFκB, pero un mecanismo importante es el reclutamiento de HDAC2 para el complejo de gen de inflamación que revierte la acetilación de histona asociada a la mayor transcripción génica. Los corticosteroides también activan los genes antiinflamatorios, como el de la proteína cinasa activada por mitógenos fosfatasa-1 e intensifican la expresión de los receptores β_2. Gran parte de los efectos secundarios metabólicos y endocrinos de los corticosteroides también son mediados por la activación de transcripción.

Uso clínico Los ICS son, con mucho, los controladores más eficaces del asma y ayudan a combatir la enfermedad de cualquier gravedad y duración. Los ICS casi siempre se aplican dos veces al día, pero a veces son eficaces sólo una vez en el caso de que los síntomas no sean intensos. Estos fármacos reducen de modo rápido los síntomas del asma y, en cuestión de días, mejora la función pulmonar. También son eficaces para evitar los síntomas como EIA y las exacerbaciones nocturnas y las graves. Los ICS disminuyen la AHR, pero se necesita que transcurran varios meses con su administración para lograr la mejoría máxima. El empleo temprano de ICS al parecer evita cambios irreversibles en la función de las vías respiratorias que surgen con el asma crónica. La interrupción de los ICS origina un deterioro lento del control de la enfermedad, lo cual indica que suprimen la inflamación y los síntomas, pero no curan el problema básico. Hoy día son los fármacos de primera elección en individuos con asma persistente, pero en caso de que no se controlen los síntomas con dosis bajas por lo regular se agrega un LABA en la fase siguiente.

Efectos secundarios Los efectos adversos locales incluyen ronquera (disfonía) y candidiasis bucal, cuya frecuencia puede disminuir con un dispositivo espaciador de gran volumen. Ha habido preocupación por los efectos secundarios sistémicos de la absorción en los pulmones, pero en innumerables estudios se ha demostrado que los corticosteroides originan mínimos efectos sistémicos **(fig. 281-7)**. Con las dosis máximas recomendadas, puede haber supresión moderada de las concentraciones de cortisol en plasma y orina, pero no hay pruebas convincentes de que su uso prolongado retrase el crecimiento en niños o cause osteoporosis en adultos. Por tal razón, el control eficaz del asma por medio de ICS disminuye el número de ciclos de OCS necesarios, y así aminora la exposición general a este tipo de fármacos.

Corticosteroides sistémicos La hidrocortisona o la metilprednisolona se administra por vía IV para tratar el asma grave y aguda, aunque algunos estudios indican que los preparados orales tienen la misma eficacia y son más fáciles de administrar. Se administra un ciclo de OCS (casi siempre prednisona o prednisolona a razón de 30-45 mg una vez al día durante 5-10 días) para combatir las exacerbaciones agudas de la enfermedad y no es necesario disminuir de manera gradual la dosis. Cerca del 1% de los asmáticos necesita dosis de sostén de los preparados orales: es importante fijar la dosis mínima necesaria para mantener el control. Los efectos secundarios generales pueden constituir un problema importante, como obesidad troncal, formación fácil de equimosis, osteoporosis, diabetes, hipertensión, úlceras gástricas, miopatía proximal, depresión y cataratas. Ante estas dificultades, se puede pensar en la posibilidad de administrar algún tratamiento que necesite menos corticosteroides. Si el tratamiento de sostén con los productos orales es imprescindible, es importante medir de manera seriada la densidad ósea para iniciar las medidas preventivas con bisfosfonatos o estrógenos en las posmenopáusicas con disminución de la densidad ósea. El acetónido de triamcinolona intramuscular es un preparado de liberación prolongada que a veces se utiliza en individuos que no cumplen con el tratamiento, pero la miopatía proximal constituye un problema grave con este tratamiento.

Antileucotrienos Los cisteinilo-leucotrienos son broncoconstrictores potentes que originan aumento de la permeabilidad capilar y acentúan la inflamación eosinófila por la activación de los receptores cys-LT_1. Estos mediadores de la inflamación son producidos sobre todo por los mastocitos y, en menor medida, por los eosinófilos en el asma. Los antileucotrienos como montelukast y zafirlukast bloquean estos receptores y generan eficacia clínica moderada en el asma. Son menos eficaces que los ICS para el control de la enfermedad y ejercen menos efectos sobre la inflamación del árbol bronquial, pero son útiles como tratamiento complementario en algunos individuos en quienes no se logra control con dosis bajas de ICS (aunque son menos eficaces que LABA). Estos fármacos se administran por VO una o dos veces al día y son tolerados sin grandes problemas. Algunos individuos muestran una mejor respuesta que otros a los antileucotrienos, lo cual no se ha vinculado de manera convincente con diferencias genómicas en la vía de los leucotrienos.

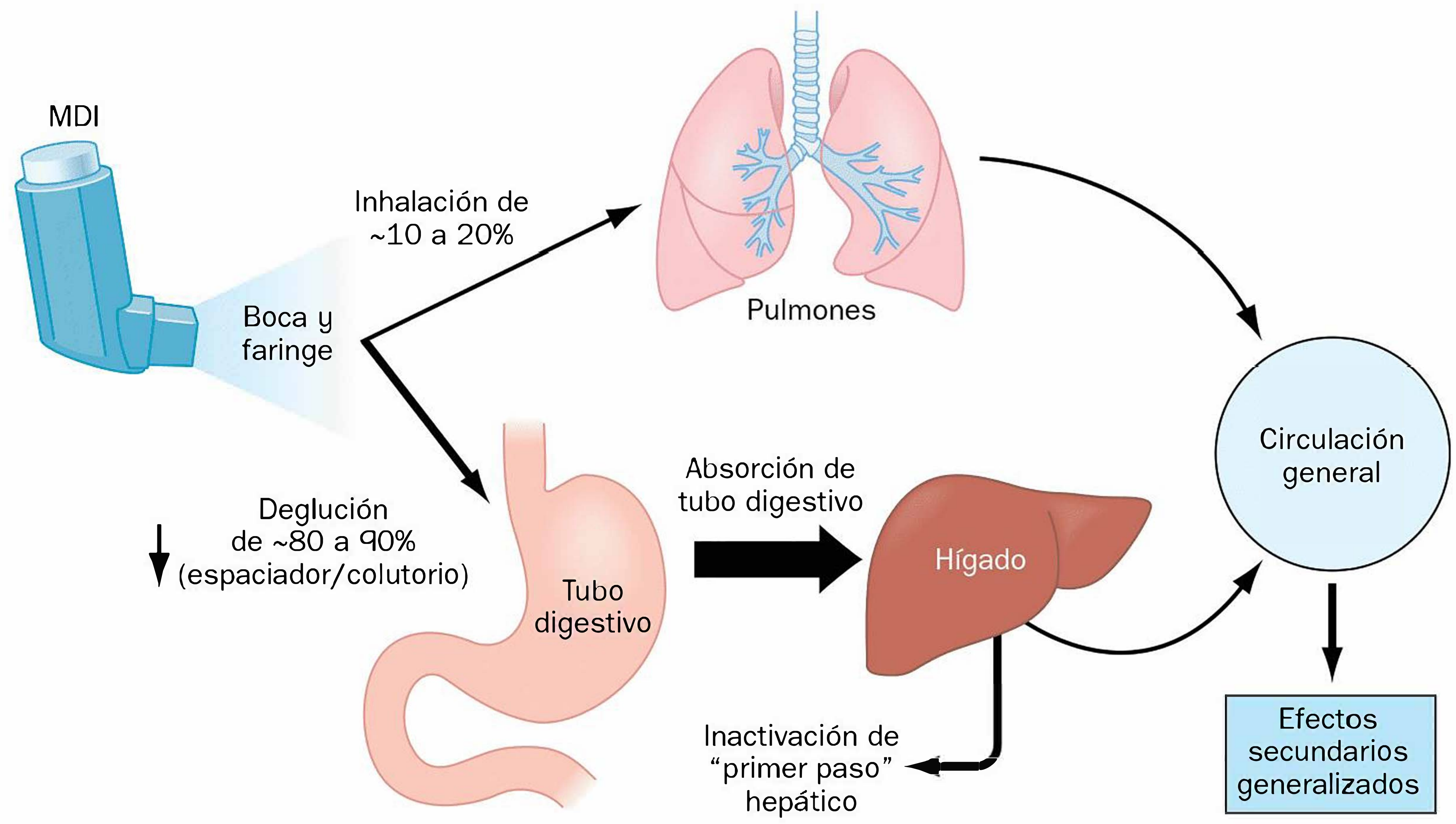


FIGURA 281-7 Farmacocinética de los corticosteroides inhalados.

Cromonas El cromolín y el nedocromilo sódicos son controladores del asma que al parecer inhiben la activación de los mastocitos y nervios sensitivos y por ello logran bloquear el asma inducida por algún elemento desencadenante como el ejercicio, y los síntomas inducidos por alérgenos y dióxido de azufre. Las cromonas son poco útiles en el tratamiento a largo plazo del asma por su acción tan corta (hay que administrarlas como mínimo cuatro veces al día por inhalación). Son inocuas y a pesar de su enorme aceptación en el tratamiento del asma de niños, hoy día se prefieren los ICS en dosis bajas porque son más eficaces y tienen características de inocuidad probadas.

Tratamientos para reducir los corticosteroides Con el fin de reducir la dosis oral necesaria de estos fármacos en personas con asma grave y los efectos secundarios importantes, se han administrado varios tratamientos con inmunomoduladores. Se han utilizado con este fin metotrexato, ciclosporina A, azatioprinas, sales de oro y gammaglobulina IV, pero con ninguno de ellos se han logrado beneficios a largo plazo y cada uno se acompaña de un riesgo relativamente alto de ocasionar efectos adversos.

Anti-IgE El omalizumab es un anticuerpo bloqueador que neutraliza la IgE circulante sin unirse a la IgE unida a las células; de este modo evita las reacciones mediadas por IgE. Se ha demostrado que este tratamiento reduce las exacerbaciones en individuos con asma grave y mejora el control de la enfermedad. Sin embargo, su costo es alto y sólo se utiliza en determinados pacientes sin control pese a las dosis máximas de fármacos inhalados e IgE circulante dentro de límites específicos. Hay que emprender un tratamiento de prueba durante 3 a 4 meses para demostrar algún beneficio objetivo. El omalizumab casi siempre se aplica por vía subcutánea cada 2 a 4 semanas y al parecer no conlleva efectos secundarios notables, aunque en ocasiones excepcionales se observa anafilaxis.

Anti-IL-5 Los anticuerpos que bloquean a IL-5 (mepolizumab, reslizumab) o a su receptor (benralizumab) reducen de modo considerable los eosinófilos en sangre y tejidos; asimismo, disminuyen las exacerbaciones en quienes los eosinófilos del esputo han aumentado de manera persistente, no obstante el tratamiento máximo con ICS.

Inmunoterapia La inmunoterapia específica con extractos inyectados de pólenes o ácaros del polvo doméstico no ha sido muy eficaz para controlar el asma y puede originar anafilaxis. Sus efectos secundarios disminuyen si se administran por vía sublingual. No se recomienda en muchos de los protocolos antiasmáticos porque no hay pruebas de su eficacia clínica y pueden causar anafilaxis.

Otros tratamientos Los tratamientos no farmacológicos, como acupuntura, quiropraxis, control de respiración, yoga y espeleoterapia, han tenido gran aceptación en algunos pacientes. Sin embargo, estudios con grupo testigo sugieren que carecen de eficacia y es imposible recomendarlos. A pesar de todo, no originan efectos nocivos y se pueden utilizar mientras dure el tratamiento conservador.

Termoplastia bronquial Éste es un tratamiento broncoscópico en el cual se utiliza energía térmica para extirpar el músculo liso de las vías respiratorias en los bronquios accesibles. Reduce las exacerbaciones y mejora el asma en individuos específicos en quienes es imposible reprimir el problema con un tratamiento máximo a base de inhaladores, en especial cuando no aumenta la inflamación.

Tratamientos futuros Ha sido difícil descubrir nuevos fármacos, en especial debido a que los corticosteroides y los β_2 agonistas son muy eficaces en la mayoría de los asmáticos. Sin embargo, se necesita contar con nuevos tratamientos para los individuos con asma resistente que muestran efectos secundarios con los corticosteroides administrados por vía sistémica. Los antagonistas de mediadores específicos tienen escaso o nulo beneficio en la enfermedad, aparte de los antileucotrienos, cuyo efecto es bastante débil, lo cual quizá significa que participan múltiples mediadores. Los anticuerpos contra TNF-α no son eficaces en el asma grave. Los anticuerpos bloqueadores anti-IL-13 tienen pocos efectos clínicos, pero existe un anticuerpo (dupilumab) contra el receptor común de IL-4 e IL-3 (IL-4Rα) que es más prometedor para reducir las exacerbaciones y mejorar la represión del asma en los casos más graves. Los nuevos antiinflamatorios que se encuentran en fase de desarrollo y de estudios clínicos son los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, NFκB y p38 MAP cinasa. Sin embargo, es posible que tales fármacos, que actúan en las vías de transducción de señales comunes para muchas células, tengan efectos secundarios molestos que

CUADRO 281-4 Control del asma

CARACTERÍSTICAS	CONTROL TOTAL (TODOS LOS DATOS SIGUIENTES)	CONTROL PARCIAL	SIN CONTROL
Síntomas diurnos	Ninguno (≤2/semana)	>2/semana	Tres o más datos de la forma con control parcial
Restricción de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertamiento	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de un tratamiento para alivio/rescate	Ninguna (≤2/semana)	>2/semana	
Función pulmonar (PEF o FEV_1)	Normal	<80% del valor pronosticado o la mejor cifra personal (si se conoce)	

obliguen a administrarlos por inhalación. La inmunoterapia más eficaz y segura con fragmentos del péptido de los alérgenos de los linfocitos T o la vacuna con DNA se están investigando. También se están evaluando algunos productos bacterianos, como los oligonucleótidos CpG, que estimulan la inmunidad por medio de T_H1 o los linfocitos T reguladores.

TRATAMIENTO DEL ASMA CRÓNICA

El tratamiento a largo plazo del asma tiene varias finalidades (cuadro 281-2). Es importante corroborar de manera objetiva el diagnóstico por medio de espirometría o mediciones del PEF en casa. Es importante evitar el contacto con los elementos desencadenantes del asma, como alérgenos o sustancias del entorno laboral, en tanto que otros, como el ejercicio y la niebla, que originan síntomas transitorios constituyen un signo de que es necesario aumentar el tratamiento con controladores. Es importante valorar si los síntomas del asma están controlados, el despertar nocturno, si se necesitan inhaladores de alivio, si el paciente puede realizar sus actividades y si la función pulmonar es adecuada **(cuadro 281-4).** También es importante el costo de los fármacos y evitar los efectos secundarios. Se cuenta con varios cuestionarios validados para cuantificar el control del asma, el llamado *Asthma Quality of Life Questionary* y la *Asthma Control Test.*

Tratamiento gradual En el caso del asma leve intermitente, lo único que se necesita es administrar un SABA **(fig. 281-8)**. Sin embargo, el empleo de un fármaco paliativo más de tres veces por semana denota la necesidad de utilizar un controlador de manera periódica. El tratamiento más indicado en todos los pacientes consiste en la administración de ICS dos veces al día. Por lo general, se comienza con una dosis intermedia (200 μg de dipropionato de beclometasona o un equivalente) y se reduce la dosis si después de 90 días los síntomas disminuyen. Si los síntomas no se controlan, se agrega un LABA, que se administra de forma más conveniente al cambiar a un inhalador de combinación. La dosis del fármaco controlador debe ajustarse en estos casos, a juz-

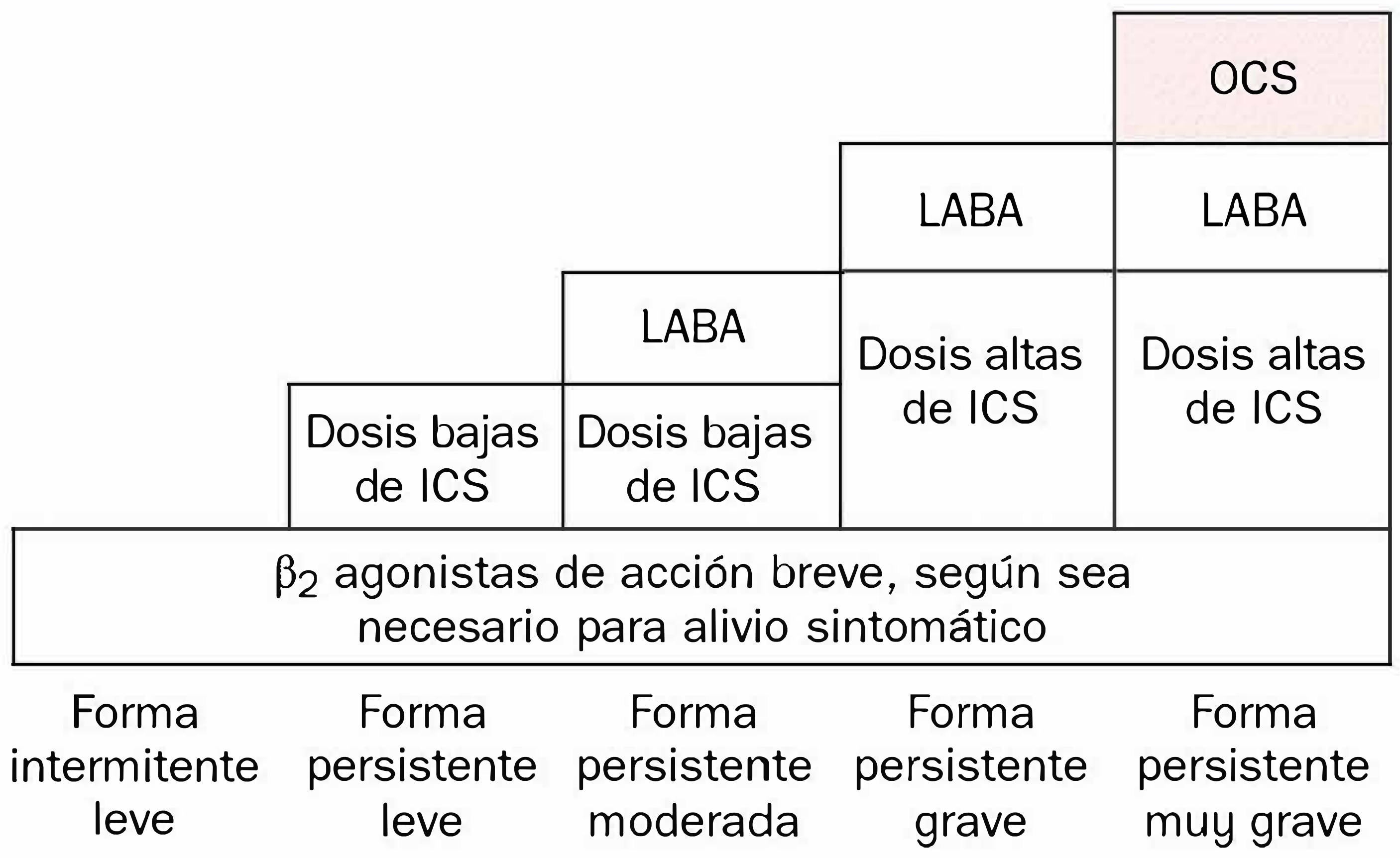


FIGURA 281-8 Estrategia escalonada en el tratamiento contra el asma según la gravedad de la enfermedad y la posibilidad de controlar los síntomas. ICS, corticosteroide inhalado; LABA, agonistas β_2 de acción prolongada; OCS, corticosteroides orales.

gar por la necesidad de utilizar el inhalador como técnica de rescate. También es posible administrar dosis bajas de teofilina o un antileucotrieno, pero son menos eficaces que los LABA. En personas con asma grave también es eficaz la teofilina oral en dosis bajas y, cuando hay estenosis irreversible del árbol bronquial, es conveniente probar el bromuro de tiotropio, anticolinérgico de acción prolongada. Si la enfermedad no responde pese a la aplicación de los fármacos en sus dosis máximas recomendadas, es importante corroborar si el paciente cumple con el tratamiento y conoce la técnica para usar el inhalador. En dichos enfermos, se necesitan algunas dosis de sostén de un OCS y habrá que administrar la dosis mínima con que se logre el control. En los asmáticos que dependen de los esteroides y no responden al tratamiento, se puede intentar el omalizumab y el anti-IL5. Una vez controlada la enfermedad es importante disminuir poco a poco las dosis para llegar a la óptima que anule los síntomas.

Enseñanza Los asmáticos deben saber utilizar sus fármacos y conocer la diferencia entre un producto que alivia y otro que sólo controla. Con la enseñanza se puede mejorar el cumplimiento del tratamiento, en particular con los ICS. A todos los pacientes se les debe enseñar la forma correcta de usar sus inhaladores. En particular deben saber cómo identificar el agravamiento de su enfermedad y cómo aumentar sus medidas terapéuticas. Se ha demostrado que los planes de acción entregados por escrito disminuyen las hospitalizaciones y las complicaciones en adultos y niños, y se recomiendan en particular en individuos con enfermedad inestable que muestran exacerbaciones frecuentes.

ASMA AGUDA GRAVE

Los pacientes temen que la enfermedad se agrave y que estas exacerbaciones pongan en peligro su vida; el objetivo principal del uso de un controlador es evitarlas; en este sentido la combinación de ICS con inhaladores es muy eficaz.

Manifestaciones clínicas Los enfermos se percatan del aumento de la opresión retroesternal, las sibilancias y la disnea, que casi nunca se alivian con el inhalador. En las exacerbaciones graves, el individuo puede quedar prácticamente sin aire, al grado de no poder terminar las frases, y también puede mostrar cianosis. En la exploración, por lo regular se advierte hiperventilación e hiperinflación y taquicardia. Puede haber pulso paradójico, aunque rara vez éste es un signo clínico útil. Se advierte disminución notable de las cifras obtenidas por espirometría y en el PEF. Los gases en sangre arterial en el aire muestran hipoxia y la P_{CO_2} a menudo se reduce por la hiperventilación. La P_{CO_2} normal o en aumento constituye un indicador de que es inminente la insuficiencia respiratoria y obliga a emprender vigilancia y tratamiento inmediatos. Los signos radiográficos del tórax casi nunca son útiles, pero pueden indicar la presencia de neumonía o neumotórax.

TRATAMIENTO

Asma aguda grave

Es necesario administrar oxígeno por mascarilla en concentraciones altas para que la saturación del gas sea >90%. El elemento fundamental del tratamiento lo constituyen dosis altas de SABA, de acción breve por nebulización o por un inhalador con dosímetro y espaciador. En personas muy graves con inminente insuficiencia respiratoria, se pueden dar agonistas β_2 por vía IV. Es posible agregar un anticolinérgico nebulizado si no se obtiene una respuesta satisfactoria con los agonistas β_2 solos porque se logran efectos aditivos. En individuos resistentes a productos inhalados, quizá sea eficaz el goteo IV lento de aminofilina, pero es importante vigilar sus concentraciones en sangre, en especial si la persona ya ha recibido teofilina oral. También se ha demostrado que es eficaz el sulfato de magnesio por vía IV o por nebulización cuando se agrega a los agonistas β_2 inhalados, y se tolera de forma relativamente adecuada, pero no se recomienda para uso sistemático. Puede estar indicada la intubación con fines profilácticos en caso de inminencia de la insuficiencia respiratoria cuando la P_{CO_2} es normal o aumenta. En individuos con insuficiencia respiratoria, se necesita la intubación y la ventilación artificial. Dichos pacientes pueden beneficiarse de algún anestésico, como el halotano, si no han mejorado con los broncodilatadores habituales. Nunca se administran sedantes, porque pueden deprimir la ventilación. Los antibióticos tampoco se emplean de modo sistemático, salvo que existan signos de neumonía.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Asma resistente al tratamiento Aunque se logre con facilidad el control en la mayoría de los asmáticos con el fármaco adecuado, es difícil la remisión en una proporción pequeña de ellos (~5%), a pesar de la inhalación máxima de fármacos. Es importante verificar el cumplimiento terapéutico y la técnica del inhalador. Algunos de los pacientes necesitan medidas de sostén con OCS. En estos casos, es importante investigar y corregir cualquier mecanismo que agrave el asma. Se conocen dos cuadros principales de asma difícil: algunos individuos muestran síntomas persistentes y función pulmonar deficiente a pesar del tratamiento apropiado, en tanto que otros pueden tener función pulmonar normal o casi normal, pero exacerbaciones graves intermitentes (a veces letales).

MECANISMOS La causa más frecuente del control inadecuado del asma es el incumplimiento del tratamiento, en particular los ICS. Es posible que los pacientes no cumplan con el plan terapéutico de los ICS porque no obtienen un beneficio clínico inmediato o se preocupan por sus efectos secundarios. Es difícil vigilar si la persona cumple con la administración de los ICS, porque no hay mediciones útiles del plasma que puedan realizarse, pero se puede identificar el problema si se mide la F_ENO. La tasa de cumplimiento puede mejorar si se administra ICS en combinación con LABA, que permite el alivio de síntomas. Se puede medir el cumplimiento del tratamiento oral por la supresión del cortisol plasmático y la obtención de la concentración calculada de prednisona/prednisolona en el plasma. Se conocen factores que dificultan el control del asma, como la exposición a niveles ambientales altos de alérgenos o factores laborales no identificados. La rinosinusitis grave quizá dificulte el control del asma; hay que tratar de manera intensiva cualquier enfermedad de las vías respiratorias superiores. El asma puede empeorar con algunos productos, como los β bloqueadores adrenérgicos, el ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). Algunas mujeres tienen un empeoramiento grave premenstrual de su enfermedad que no mejora con corticosteroides y obliga a administrar progesterona o factores liberadores de gonadotropina. Unas cuantas enfermedades sistémicas dificultan el control del asma, pero el hipertiroidismo y el hipotiroidismo pueden agravar los síntomas y hay que identificar tales problemas si se sospecha su presencia.

Estudios de biopsia bronquial en el asma resistente al tratamiento pueden mostrar el típico patrón eosinófilo de inflamación, en tanto que en otros predomina el patrón neutrófilo. Puede haber incremento de los linfocitos T_H1, T_H17 y CD8 en el asma leve y una mayor expresión de TNF-α. En estos pacientes es frecuente observar cambios estructurales en el árbol bronquial que incluyen fibrosis, angiogénesis y engrosamiento de la capa de músculo liso en dicho árbol.

Asma resistente a corticosteroides Algunos asmáticos tienen una respuesta inadecuada a estos fármacos y muestran diversas anomalías moleculares que entorpecen la acción antiinflamatoria de ellos. La resistencia completa a dichos medicamentos es muy infrecuente y afecta a menos de 1 por 1 000 pacientes. Se define porque no hay reacción a una dosis alta de prednisona/prednisolona VO (40 mg/día más de 2 semanas), de manera idónea en un periodo de 2 semanas y con ajuste de placebo. Una situación más frecuente es la menor sensibilidad a los corticosteroides cuando el control de la enfermedad obliga a usar los OCS (asma dependiente de corticosteroides). En todos los individuos con mala respuesta a estos fármacos, se advierte disminución de la respuesta de monocitos y linfocitos circulantes a los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides *in vitro* y menor palidez cutánea en reacción a los corticosteroides tópicos. Se han descrito algunos mecanismos que incluyen exceso de proteína 1 activadora, factor de transcripción, incremento en la forma con dehiscencia alternativa del receptor de glucocorticoide β, un patrón anómalo de la acetilación de histona en respuesta a los corticosteroides, un defecto en la producción de IL-10 y una menor actividad de la HDAC2 (como ocurre en la EPOC). Estas observaciones sugieren que tal vez existan mecanismos heterogéneos de resistencia a tales fármacos y no se sabe si dichos mecanismos dependen de factores genéticos.

Asma lábil Algunos individuos muestran variaciones caóticas en su función pulmonar a pesar de recibir fármacos apropiados. Algunos tienen un cuadro clínico persistente de variabilidad y a veces necesitan OCS o en ocasiones el goteo IV continuo de agonistas β_2 (asma lábil tipo 1), en tanto que otros por lo regular tienen función pulmonar normal o casi normal, pero disminuciones impredecibles y repentinas de la función de tales órganos que pueden culminar en el fallecimiento (asma lábil tipo 2). Es difícil tratar a estos últimos pacientes porque no reaccionan de manera adecuada a los corticosteroides y el empeoramiento del asma no se revierte con los bron-

codilatadores inhalados. El fármaco más eficaz es la epinefrina subcutánea, lo cual sugiere que quizás el agravamiento constituya una reacción anafiláctica localizada en el árbol bronquial, en zonas con edema. En algunos de los enfermos puede haber alergia a alimentos específicos. Habrá que enseñar a tales personas a administrarse por sí mismas epinefrina y portar un indicador de alerta de tipo médico.

TRATAMIENTO

Asma resistente

Por definición, esta clase de asma es difícil de controlar. Es importante corroborar que el enfermo cumple con el tratamiento y usa de forma correcta los inhaladores, así como identificar y eliminar cualquier elemento desencadenante oculto. En algunos enfermos son útiles dosis pequeñas de teofilina y se ha observado que, al interrumpir su uso, empeoran los síntomas en muchos pacientes. Muchos de estos enfermos necesitarán dosis de OCS como medida terapéutica de sostén y habrá que determinar la dosis mínima para lograr un control correcto por medio del ajuste cuidadoso de las dosis. Rara vez son eficaces los tratamientos para reducir los corticosteroides. En algunos individuos con asma alérgica es eficaz el omalizumab, en particular si hay exacerbaciones frecuentes. La anti-IL-5 es útil cuando los eosinófilos persisten en el esputo no obstante el tratamiento máximo con ICS o con OCS. El anti-TNF es ineficaz en el asma grave y no debe usarse. En algunos pacientes es conveniente el goteo IV de agonistas β_2. Se necesitan nuevos fármacos para tales enfermos, que hoy día consumen un volumen desproporcionado de atención y costo médicos.

Asma sensible a ácido acetilsalicílico Una pequeña proporción de asmáticos (1 a 5%) empeora con el ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la COX, situación que surge con mayor frecuencia en individuos con la forma grave y en otros con hospitalizaciones frecuentes. El asma sensible a ácido acetilsalicílico es un subtipo muy bien definido de la enfermedad que a menudo es antecedido por rinitis perenne y pólipos nasales en personas sin atopia con la forma de la enfermedad de comienzo tardío. El ácido acetilsalicílico, incluso en dosis pequeñas, suele desencadenar rinorrea, irritación conjuntival, hiperemia facial y sibilancias. Existe una predisposición genética a la mayor producción de cisteinil-leucotrienos con polimorfismo funcional de *cis*-leucotrienos C4 sintasa. Los inhibidores de la COX desencadenan el asma, pero ésta persiste incluso cuando no se usan. Los inhibidores no selectivos de la COX no se utilizan en absoluto, pero los de tipo selectivo COX2 al parecer son inocuos cuando se necesita un analgésico antiinflamatorio. El asma sensible a ácido acetilsalicílico suele mejorar con la administración habitual de un ICS. Los antileucotrienos deben ser eficaces en tales enfermos, pero no son más eficaces que en el asma alérgica. A veces se necesita la desensibilización de ácido acetilsalicílico, pero tal tarea la emprenden sólo centros especializados.

Asma en ancianos El asma puede comenzar a cualquier edad, incluida la senectud. Los principios del tratamiento son iguales que en cualquier otro asmático, pero a veces constituyen un problema los efectos secundarios de los tratamientos que incluyen temblor muscular con los agonistas β_2 y más efectos secundarios sistémicos con los ICS. En el grupo de ancianos son más frecuentes los trastornos coexistentes y hay que considerar las interacciones con medicamentos como los bloqueadores β_2, los inhibidores de la COX y los fármacos que puedan afectar el metabolismo de teofilina. Hay mayor frecuencia de EPOC en ancianos y ésta puede coexistir con asma. Un lapso de prueba de OCS llega a ser muy útil para corroborar la sensibilidad del asma a los corticosteroides.

Embarazo Cerca del 33% de las asmáticas embarazadas mejora durante la gestación, otro 33% muestra deterioro y el 33% restante no presenta cambios. Es importante conservar el control adecuado de la enfermedad porque si es deficiente, quizá se generen efectos nocivos en el desarrollo del feto. El cumplimiento del tratamiento puede constituir un problema porque suele haber preocupación por los efectos de los antiasmáticos en el desarrollo fetal. Los fármacos utilizados durante muchos años para combatir el asma han sido inocuos y sin capacidad teratógena; éstos incluyen agonistas β_2 de acción breve, ICS y teofilina; hay menor información respecto de la seguridad de las nuevas clases de fármacos, como LABA, antileucotrienos y anti-IgE. Si se necesita un OCS, será mejor usar prednisona y no prednisolona porque el hígado del feto no la transforma en prednisolona activa, lo cual protege al producto de los efectos generalizados del corticosteroide. En el caso de mujeres que utilizan estos fármacos, no hay contraindicación para la lactancia.

Tabaquismo Cerca del 20% de los asmáticos fuma, lo cual puede empeorar la enfermedad de varias formas. Los asmáticos fumadores tienen la enfermedad en su modalidad más grave, necesitan con mayor frecuencia hospitalizaciones, presentan un deterioro más rápido de la función pulmonar y están expuestos a un mayor peligro de fallecer por asma, que los asmáticos que no fuman. Hay pruebas de que el tabaquismo interfiere en las acciones antiinflamatorias de los corticosteroides porque disminuye la concentración de HDAC2, y obliga a usar dosis más altas para controlar la enfermedad. El abandono del tabaquismo mejora la función pulmonar y revierte la resistencia a los corticosteroides; por eso hay que emplear buenas estrategias para dejar de fumar. Al parecer, LABA y teofilina vencen parte de la resistencia a los corticosteroides; por tanto, se debe utilizar una combinación de ICS y LABA con dosis reducidas de teofilina. En las fases iniciales de la suspensión del tabaquismo, algunos pacientes señalan un agravamiento temporal del asma, tal vez debido a que se pierde el efecto broncodilatador del óxido nítrico del humo del cigarrillo.

Cirugía Si el asma está controlada de forma adecuada, no existe contraindicación para la anestesia general y la intubación. Los individuos que reciben OCS mostrarán supresión suprarrenal y es necesario aumentar la dosis del fármaco oral de inmediato antes de la cirugía. También deben recibir dosis de refuerzo de OCS antes de la intervención quirúrgica los individuos con FEV_1 <80% de sus valores normales. Las dosis altas de sostén de corticosteroides quizá constituyan una contraindicación para la cirugía, porque aumentan los riesgos de infección y retrasan la cicatrización de heridas.

Aspergilosis broncopulmonar La BPA es infrecuente y se debe a la reacción alérgica de los pulmones a las esporas de *Aspergillus fumigatus* inhaladas y a veces a otras especies de *Aspergillus*. Siempre es positiva la prueba de punción a *A. fumigatus,* en tanto que las precipitinas séricas de *Aspergillus* están en concentraciones bajas o no se detectan. De modo habitual, se advierten infiltrados eosinófilos pasajeros en los pulmones, en particular en los lóbulos superiores. A medida que las vías respiratorias se bloquean con tapones mucoides de abundantes eosinófilos, los individuos pueden expectorar tapones pardos y manifestar hemoptisis. La BPA puede originar bronquiectasia que afecta en particular la porción central del árbol bronquial si no se suprime con corticosteroides. El asma se controla de la forma habitual por medio de ICS, pero es necesario iniciar un ciclo de OCS si hay algún signo de empeoramiento o se identifican opacidades pulmonares en las radiografías. Es conveniente la administración del antimicótico oral itraconazol para evitar exacerbaciones. El tratamiento con anti-IgE también es útil para reducir la necesidad de OCS.

SUPERPOSICIÓN DE ASMA CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Si bien el asma y la EPOC son síndromes diferentes con distintos cuadros clínicos y mecanismos inflamatorios de fondo, algunos pacientes con asma también tienen datos de EPOC (p. ej., los asmáticos que fuman y los asmáticos graves con limitación irreversible del flujo de aire) y algunos individuos con EPOC muestran rasgos de asma con mayor reversibilidad y más eosinófilos en vías respiratorias y sangre. Quizá se trata de una coincidencia de dos enfermedades frecuentes o se trata de fenotipos distintos. En personas con superposición de asma con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los síntomas y las exacerbaciones tienden a ser más graves. Algunos se benefician del tratamiento triple con ICS, LABA y LAMA.

LECTURAS ADICIONALES

Barnes PJ: Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. J Allergy Clin Immunol 136:531, 2015.

Barnes PJ: Asthma mechanisms. Medicine 44:265, 2016.

Bel EH: Clinical Practice. Mild asthma. N Engl J Med 369:549, 2013.

Gina Report 2016: http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/

Gross NJ, Barnes PJ: New therapies for asthma and COPD. Am J Respir Crit Care Med 195:159, 2017.

Lambrecht B, Hammid H: The immunology of asthma. Nature Immunol 16:45-56, 2016.

Postma DS, Rabe K: The Asthma-COPD overlap syndrome. N Engl J Med 373:1241, 2015.

Ray A *et al*.: Current concepts of severe asthma. J Clin Invest 126:2394, 2016.

Tarlo SM, Lemire C: Occupational asthma. N Engl J Med 370:640, 2014.

282 Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia

Praveen Akuthota, Michael E. Wechsler

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad (HP, *hypersensitivity pneumonitis*), conocida también como alveolitis alérgica extrínseca, es una neumopatía que proviene de exposición por inhalación a diversos antígenos, que culmina en una respuesta inflamatoria de los alvéolos y vías respiratorias finas. Las manifestaciones generalizadas como fiebre y fatiga acompañan a los síntomas del aparato respiratorio. La sensibilización a un antígeno inhalado, como se manifiesta por la presencia de anticuerpos circulantes específicos de tipo IgG, es necesaria para la génesis de HP, pero la sola sensibilización no basta como característica definitoria, porque muchas personas sensibilizadas no terminan por presentar HP. La incidencia y la prevalencia de HP son variables y dependen de la geografía, la ocupación, pasatiempos y el entorno de la cohorte estudiada. Un fenómeno no explicado es la disminución del riesgo que presentan los fumadores, de mostrar HP.

ANTÍGENOS LESIVOS

La HP puede ser causada por un gran número de posibles antígenos inhalados lesivos **(cuadro 282-1)**. Los antígenos y las situaciones ambientales heterogéneas descritas y vinculadas con HP han originado una lista cada vez más amplia de nombres aplicados a formas específicas de HP. Se ha atribuido a antígenos derivados de hongos, bacterias, micobacterias, proteínas de pájaros y sustancias químicas, ser la causa de HP.

Las categorías de individuos con riesgo particular de exposición a antígenos en Estados Unidos incluyen granjeros, propietarios de pájaros y aves, trabajadores industriales y usuarios de instalaciones que usan agua caliente. El llamado pulmón de granjero surge como consecuencia de exposición a una de las fuentes posibles de antígenos bacterianos o micóticos como granos, heno con mohos o materiales en silos. Entre los posibles antígenos nocivos están los actinomices termófilos o especies de *Aspergillus*. El llamado pulmón de criador de pájaros (también calificado con los nombres que corresponden a las aves específicas) es una entidad que debe considerarse en individuos que señalan el antecedente de criar pájaros en su hogar y que es desencadenado por la exposición a antígenos provenientes de plumas, excrementos y proteínas séricas. La exposición laboral a los pájaros también puede ocasionar HP, como se advierte en el pulmón del criador de aves de corral. El pulmón de trabajador de industria química es inducido por la exposición a antígenos químicos laborales como el diisocianato de difenilmetano y el diisocianato de tolueno. Las micobacterias pueden causar HP y no infección franca, fenómeno observado en el pulmón de usuarios de agua caliente y en HP causada por líquidos de metalurgia.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la HP no se ha dilucidado en detalle a nivel inmunológico, aunque se ha confirmado que la HP es una entidad mediada por mecanismos inmunitarios que se producen en reacción a antígenos inhalados que son lo suficientemente pequeños como para depositarse en la porción distal de las vías respiratorias y los alvéolos. Desde la perspectiva de los linfocitos se ha definido a la HP como un trastorno con características inflamatorias T_H1. Sin embargo, datos recientes sugieren que subgrupos de linfocitos T_H17 pudieran participar también en la patogenia de la enfermedad. La presencia de anticuerpos de tipo IgG desencadenantes contra antígenos específicos en HP sugiere una participación decisiva de la inmunidad adaptativa en la fisiopatología de HP, pero también hacen una contribución importante los mecanismos inmunitarios innatos; lo anterior se esclarece por la observación de que en la HP se activan los receptores tipo Toll y las proteínas señalizadoras anterógradas como MyD88, lo que favorece el reclutamiento de neutrófilos. No se ha definido una base genética neta en el caso de HP, pero en cohortes específicas se han observado polimorfismos en genes que participan en el procesamiento y presentación de antígenos, que incluyen TAP1 y el complejo de histocompatibilidad mayor de tipo II. En la HP crónica, los fibrocitos derivados de la médula ósea contribuyen a la inflamación y fibrosis pulmonares.

CUADRO 282-1 Ejemplos de neumonitis por hipersensibilidad

ENFERMEDAD	ANTÍGENO	ORIGEN
Cultivo/Preparación de alimentos		
Pulmón de granjeros	Actinomicetos termófilos (como *Saccharopolyspora rectivirgula*); hongos	Granos, heno con mohos, material en silos
Bagazosis	Actinomicetos termófilos	Caña de azúcar
Pulmón del lavador de quesos	*Penicillum casei; Aspergillus clavatus*	Quesos
Pulmón del cafetalero	Polvo de café en grano	Granos de café
Pulmón del trabajador de malta	Especies de *Aspergillus*	Cebada
Pulmón del molinero	*Sitophilus granarius* (gusano del trigo)	Harina de trigo
Pulmón del cultivador de setas	Actinomices termófilo; esporas de setas	Setas
Pulmón del recolector de patatas	Actinomices termófilos; especies de *Aspergillus*	Heno mohoso alrededor de las patatas
Pulmón del cultivador de tabaco	Especies de *Aspergillus*	Tabaco
Pulmón del vitivinocultor	*Botrytis cinerea*	Uvas
Pájaros y otros animales		
Pulmón del criador de pájaros (recibe nombre según los pájaros específicos a que está expuesto)	Proteínas provenientes de periquitos, palomas, periquitos australianos	Plumas de pájaros, excrementos y proteínas del suero
Fiebre de patos	Plumas y proteínas del suero de patos	Patos
Pulmón del trabajador de harina de pescado	Polvo de harina de pescado	Harina de pescado
Pulmón del peletero	Polvo de pieles de animales	Pieles de animales
Pulmón del trabajador de laboratorio	Orina, suero o piel de ratas	Ratas de laboratorio
Pulmón del paciente que inhala extracto de hipófisis	Proteínas animales	Polvo de hipófisis de origen bovino y porcino
Pulmón del criador de aves de corral	Proteínas del suero de pollos	Pollos
Enfermedad de manipulación de pavos	Proteínas del suero de pavos	Pavos
Otras exposiciones laborales y ambientales		
Pulmón del trabajador en la industria química	Isocianatos	Espuma de poliuretano, barnices, latas
Pulmón del trabajador de detergentes	Enzimas de *Bacillus subtilis*	Detergente
Pulmón del trabajador de instalaciones con agua caliente	Especies de *Cladosporium*; complejo de *Mycobacterium avium*	Agua contaminada, moho en el techo
Fiebre de humidificación (y pulmón por aire acondicionado)	Diversos microorganismos que incluyen *Aureobasidium pullulans*; *Candida albicans*; actinomicetes termófilos; especies de *Mycobacterium*; *Klebsiella oxytoca*; *Naegleria gruberi*	Humidificadores y acondicionadores de aire (agua contaminada)
Pulmón del operador de aparatos	Especies de *Pseudomonas* y de *Mycobacterias*	Líquido de labrar metales
Pulmón del usuario de sauna	Especies de *Aureobasidium;* otros antígenos	Agua de sauna
Suberosis	*Penicillium glabrum; Chrysonilia sitophila*	Polvo de corcho
Neumonitis de tipo estival	*Trichosporon cutaneum*	Ácaros del polvo casero; excremento de aves
Pulmón de maderero	Especies de *Alternaria; Bacillus subtilis*	Polvos de roble, cedro, pino y caoba

CUADRO CLÍNICO INICIAL

Ante la heterogeneidad que priva entre los pacientes, la variabilidad en los antígenos nocivos y las diferencias en la intensidad y duración de la exposición a ellos, el cuadro inicial de HP es variable.

Tales categorías no son satisfactorias del todo para captar tal variabilidad, pero por costumbre se ha subdivido a la HP en formas *agudas, subagudas* y *crónicas*. La HP aguda se manifiesta en forma intrínseca 4 a 8 h después de la exposición al antígeno desencadenante, y a menudo su naturaleza es intensa. Los síntomas de orden sistémico que incluyen fiebre, escalofríos y malestar general son notables, y se acompañan de disnea. Dichas manifestaciones muestran resolución en término de horas o días si no persiste la exposición al antígeno nocivo. En el caso de HP subaguda que es consecuencia de la exposición constante al antígeno, en forma típica, el comienzo de los síntomas respiratorios y de orden sistémico es más gradual y se manifiesta en el transcurso de semanas. Un cuadro inicial semejante puede observarse como culminación de episodios intermitentes de HP aguda. La deficiencia respiratoria puede ser muy grave, pero las medidas para evitar el antígeno permiten esperar, en términos generales, la resolución de los síntomas, aunque con mayor lentitud, en el orden de semanas o meses, en comparación con lo que se observa en caso de HP aguda. El cuadro inicial de HP crónica puede comenzar todavía más lentamente en comparación con HP subaguda, con disnea progresiva, tos, fatiga, pérdida de peso e hipocratismo digital. El comienzo insidioso de los síntomas y el hecho de que a menudo no se detecta un episodio previo de HP aguda hacen muy difícil el diagnóstico de HP crónica. A diferencia de otras formas de HP, puede haber un componente irreversible de la perturbación respiratoria que no mejora con la eliminación del antígeno causal, del entorno del paciente. La evolución patológica de HP crónica a fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria hipoxémica puede reflejar la que se observa en la fibrosis pulmonar idiopática (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*). La incertidumbre diagnóstica entre ambas entidades es frecuente. La neumopatía fibrótica es un signo posible de HP crónica por la exposición a antígenos de pájaros, en tanto que en el pulmón de granjero se observa un fenotipo enfisematoso.

Las categorías de HP aguda, subaguda y crónica no bastan del todo para clasificar HP. El llamado *HP Study Group* observó en un análisis de conjuntos, que una cohorte de pacientes de HP se podría describir mejor en forma bipartita, es decir, un grupo presentaría los signos y síntomas sistémicos repetitivos, y el otro signos respiratorios más intensos.

Un dato que concuerda con la variabilidad del cuadro inicial de la HP es la diversidad de los resultados. La HP que no ha evolucionado hasta llegar a la neumopatía crónica tiene puntos finales más favorables con una posible resolución, si se logra evitar la exposición al antígeno. Sin embargo, la HP crónica que culmina en fibrosis pulmonar tiene un pronóstico más insatisfactorio en el caso de pacientes que de forma crónica tienen el pulmón de criador de palomas, y en ellos se ha demostrado una cifra de mortalidad similar a la que priva en la IPF.

DIAGNÓSTICO

No se cuenta con un conjunto de criterios aceptados de forma unánime para confirmar el diagnóstico de HP, pero este último depende predominantemente de corroborar el antecedente de exposición a un antígeno nocivo, que guardó correlación con síntomas respiratorios y sistémicos. Es importante obtener datos laborales y de exposición doméstica, por medio de anamnesis, y complementarlos si es necesario, por una visita del clínico al entorno laboral u hogareño. Investigaciones específicas serán influidas por aspectos geográficos y la ocupación del paciente. Cuando se sospecha la existencia de HP con base en datos de la anamnesis, las investigaciones adicionales tienen como objetivo confirmar una respuesta inmunitaria o fisiológica a la exposición de antígenos por inhalación; están indicados estudios de imagen de tórax, pruebas de función pulmonar, estudios serológicos, broncoscopia y en ocasiones, biopsia de pulmón. Para ayudar a confirmar el diagnóstico de HP se puede exponer de nuevo al paciente al ambiente lesivo.

Estudios de imagen de tórax Los datos de las radiografías de tórax en casos de HP son inespecíficos e incluso sin anomalías discernibles. En casos de HP aguda y subaguda, los signos pueden ser transitorios e incluir opacidades micronodulares imprecisas u opacidades alveolares en "vidrio esmerilado". Los datos en las radiografías de tórax terminarán por mostrar resolución cuando se aleja a la persona del antígeno nocivo, aunque la duración de la resolución es variable. En el caso de HP crónica, las anomalías observadas en la radiografía de tórax a menudo tienen naturaleza más bien fibrótica y puede ser difícil diferenciarlas de las observadas en la IPF.

Con la amplia disponibilidad de la CT de alta resolución (HRCT, *high-resolution computed tomography*), ésta se ha vuelto un componente común para el diagnóstico de HP. Los datos de HRCT pueden ser normales en caso de HP aguda, lo que puede explicarse mejor por la falta de correlación cronológica entre la exposición al antígeno nocivo y el momento en que se realizó la HRCT. Además, ante la naturaleza transitoria de HP aguda, no siempre se practica HRCT. En las formas subagudas de la enfermedad son características las opacidades alveolares en vidrio esmerilado, y también la presencia de nódulos centrilobulillares. En las imágenes tomadas con la persona en espiración se pueden identificar áreas de atrapamiento de aire que posiblemente se produzcan por la afectación de vías respiratorias finas (fig. 282-1). En la HP crónica se observan también cambios reticulares y bronquiectasia por tracción. En casos avanzados se identifica a veces trama subpleural semejante a la observada en la IPF, aunque a diferencia de esta última a menudo están indemnes las bases de los pulmones.

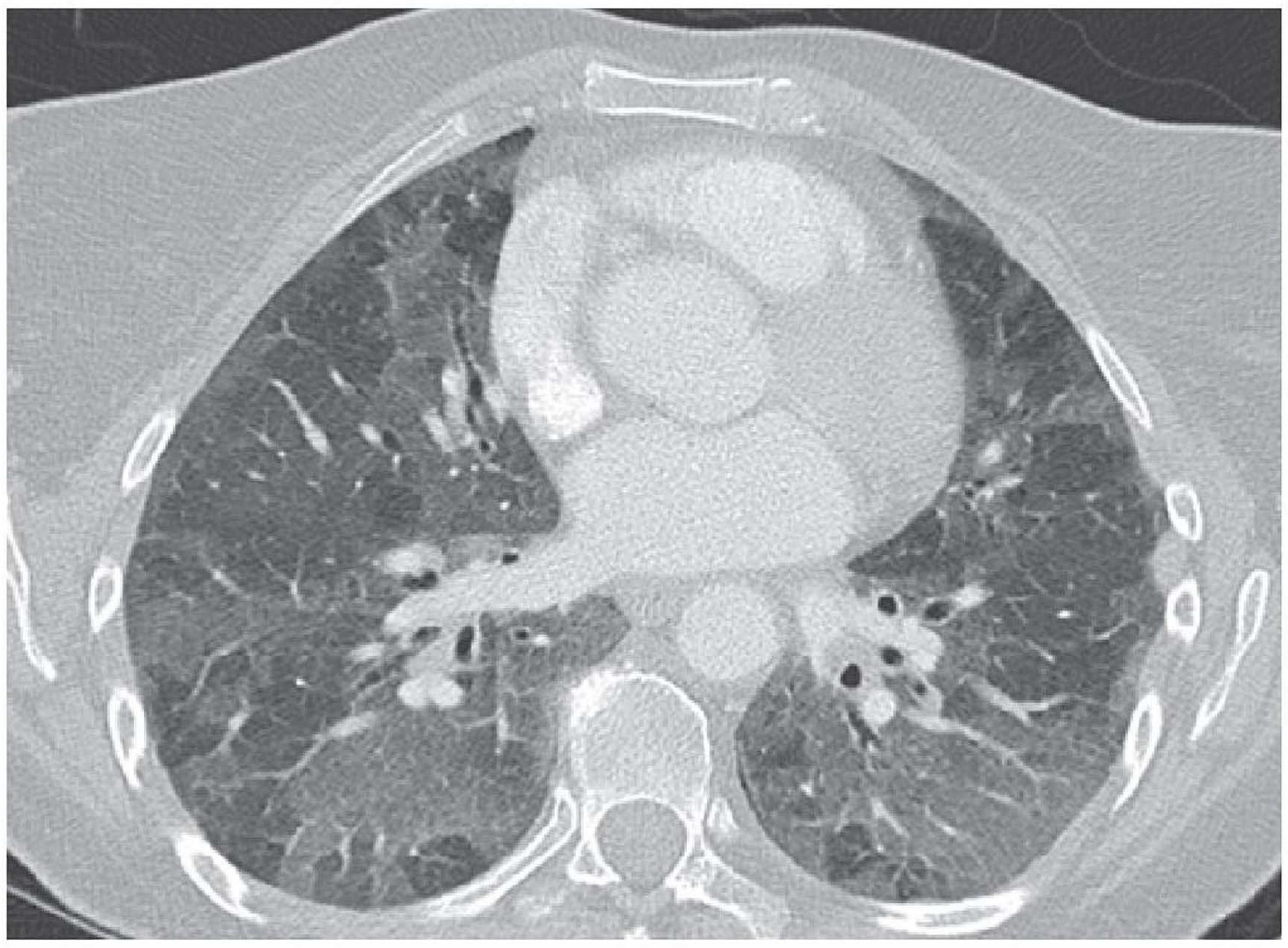


FIGURA 282-1 **CT de tórax de un paciente con neumonitis por hipersensibilidad subaguda** en el cual en ambos pulmones se identificaron regiones dispersas de infiltrados en "vidrio esmerilado" con una distribución en mosaico congruente con atrapamiento de aire. El paciente en este caso tuvo pulmón del criador de pájaros. *(Cortesía de TJ Gross; con autorización.)*

Pruebas de función pulmonar (PFT) En la HP, las PFT pueden ser restrictivas u obstructivas de manera que el perfil de cambio de ellas no es útil para establecer el diagnóstico. Sin embargo, la práctica de PFT es útil para definir el deterioro fisiológico de un paciente individual y para calibrar la respuesta a medidas como evitar el antígeno, administrar corticosteroides o realizar ambas medidas. Puede haber deficiencia notable de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, en particular en casos de HP crónica con cambios fibróticos en el parénquima pulmonar.

Precipitinas séricas La cuantificación de anticuerpos IgG desencadenantes contra antígenos específicos, puede ser un complemento útil en el diagnóstico de HP. Sin embargo, la presencia de una respuesta inmunitaria por sí sola no basta para corroborar el diagnóstico, porque muchas personas asintomáticas con concentraciones elevadas de exposición al antígeno pueden presentar precipitinas séricas, como se ha observado en granjeros y criadores de palomas. También hay que destacar que los conjuntos de medios y pruebas que buscan precipitinas séricas específicas generan con frecuencia resultados negativos falsos, porque representan una proporción extraordinariamente limitada del universo de antígenos nocivos posibles del entorno.

Broncoscopia La broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) puede utilizarse en la valoración inicial de la HP. La linfocitosis en BAL, a pesar de que no constituye un signo específico, es útil como dato característico de HP. Sin embargo, en fumadores activos, no hay que imponer demasiadas condiciones para la identificación de la linfocitosis en el BAL, porque el tabaquismo puede hacer que los porcentajes de linfocitos sean menores. Muchos casos de HP muestran una proporción de linfocitos CD4+/CD8+ menor de la unidad, pero una vez más, no constituye un signo específico y tiene escasa utilidad en el diagnóstico de HP.

Biopsia de pulmón Las muestras de tejido pueden obtenerse por broncoscopia con una técnica transbronquial, o muestras con mayor conservación de su estructura a través de una técnica quirúrgica (toracoscopia asistida por video o una técnica abierta). Como ocurre con el BAL, no son absolutamente necesarias las muestras histológicas para confirmar el diagnóstico de HP, pero son útiles dentro del contexto clínico preciso y correcto. Un signo histológico común en HP es la presencia de granulomas no caseosos en la vecindad de vías respiratorias finas (fig. 282-2). A diferencia

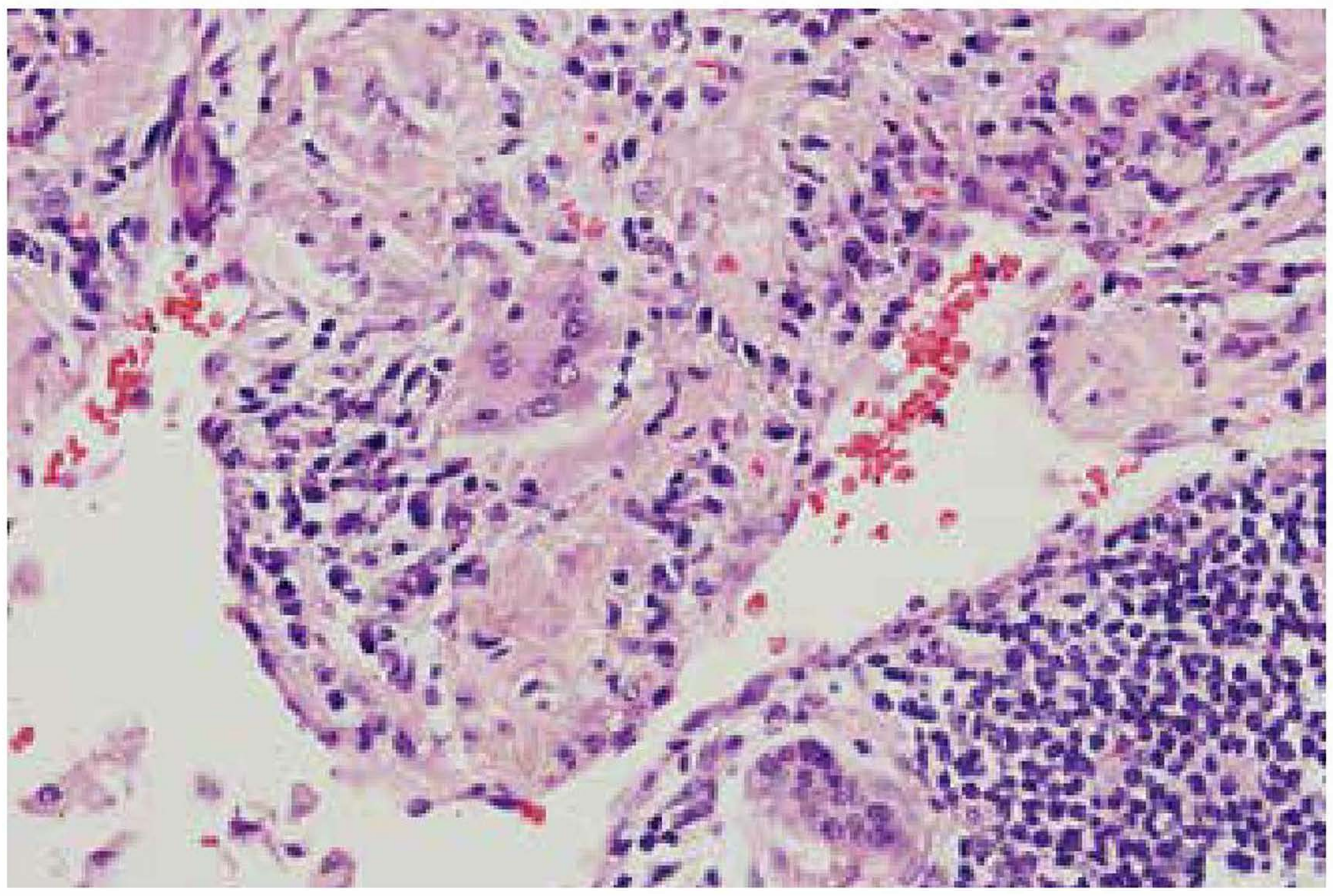


FIGURA 282-2 Biopsia de pulmón de material obtenido en forma abierta de un paciente con neumonitis por hipersensibilidad subaguda en que se advierte un granuloma no necrosante laxo compuesto de histiocitos y células gigantes multinucleadas. También se identifica infiltrado inflamatorio peribronquial compuesto de adipocitos y plasmacitos. *(Cortesía de TJ Gross; con autorización.)*

de lo observado en la sarcoidosis pulmonar en la cual están bien definidos los granulomas no caseosos, los granulomas presentes en la HP son laxos y poco definidos en sus características. Dentro de los espacios alveolares y en el plano intersticial se observa un infiltrado celular mixto con predominio de linfocitos, cuya distribución suele ser irregular. También se observa a menudo bronquiolitis con la presencia de exudado organizado. También puede haber fibrosis, en particular si la enfermedad evoluciona y llega a su forma crónica. Los cambios fibróticos pueden ser focales, pero a veces son difusos e intensos con un entramado en casos avanzados, semejante al que se observa en la IPF.

Regla anticipatoria clínica El *HP Study Group* publicó una regla de anticipación clínica para predecir la presencia de HP, aunque no se trata de un conjunto de criterios diagnósticos validado. En ella se identificaron seis elementos de predicción estadísticamente significativos de HP y el de mayor peso fue la exposición a un antígeno que causaba de forma definitiva HP. Otros criterios de anticipación fueron la presencia de precipitinas séricas, síntomas repetitivos, manifestaciones que se desarrollaron 4 a 8 h después de la exposición al antígeno, estertores en la inspiración y pérdida de peso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diferenciar HP de otras entidades que ocasionan una constelación similar de manifestaciones respiratorias y sistémicas obliga a tener una sospecha más aguda con base en la obtención de datos de anamnesis, de posible exposición al antígeno nocivo. Los cuadros iniciales de HP aguda o subaguda pueden tomarse de manera errónea por infecciones de vías respiratorias. En caso de enfermedad crónica, es importante diferenciar la HP de la neumopatía intersticial, como IPF o neumonitis intersticial inespecífica (NSIP, *nonspecific interstitial pneumonitis*); ello puede ser una tarea difícil incluso si se tiene material de biopsia pulmonar. Ante la presencia de infiltrados pulmonares y granulomas no caseosos en la biopsia, hay que pensar también en sarcoidosis e incluirla en el diagnóstico diferencial de HP. Sin embargo, a diferencia de lo observado en la HP, la adenopatía hiliar puede ser un signo notable en las radiografías de tórax, puede haber afectación de órganos extrapulmonares, y los granulomas no caseosos en las muestras estudiadas con técnicas histopatológicas tienden a estar perfectamente formados. Es posible hacer el diagnóstico equivocado de HP en el caso de otros síndromes por inhalación, como el de polvos tóxicos orgánicos (OTDS, *organic toxic dust syndrome*). Dicho síndrome surge con la exposición a polvos orgánicos, incluidos los conocidos por granos o materiales con moho guardados en silos, pero ninguno de los dos síndromes necesita sensibilización previa a antígeno ni se caracteriza por positividad de precipitinas en suero.

TRATAMIENTO

Neumonitis por hipersensibilidad

El elemento básico del tratamiento de HP es evitar el antígeno, de ser posible. Se obtiene información importante de antecedentes de exposición y sitio, a fin de identificar el posible antígeno nocivo. Una vez identificados los dos factores anteriores se harán intentos de modificar el entorno, y reducir al mínimo la exposición del paciente; esto se logra con medidas como la eliminación de aves y pájaros, limpieza y eliminación de mohos y mejoría de la ventilación. Se utilizará equipo protector personal que incluye respiradores y cascos ventilados, pero es posible que las personas sensibilizadas no obtengan protección adecuada. En algunos casos se necesita el alejamiento absoluto de los entornos específicos, aunque tal recomendación debe ser compensada con los efectos en el modo de vida de la persona o su ocupación. Es frecuente en el caso de pacientes de HP por exposición a aves caseras, su poco deseo de desterrarlas del hogar.

La HP aguda suele ser una enfermedad autorremitente después de una exposición poco intensa a un antígeno nocivo, por lo que no suele ser necesaria la farmacoterapia. Sin embargo, en las formas subaguda y crónica de la enfermedad, son útiles los glucocorticoides. En individuos con síntomas particularmente intensos como consecuencia de HP subaguda tal vez no baste evitar el antígeno después de confirmar el diagnóstico. Los glucocorticoides no modifican los resultados a largo plazo en tales pacientes, pero aceleran la resolución de los síntomas. Se advierte notable variación en la estrategia de la glucocorticoterapia por parte de clínicos individuales, pero es posible iniciar la administración de prednisona a razón de 0.5 a 1 mg/kg de peso corporal ideal, al día (que no rebase los 60 mg/día o el equivalente de otros glucocorticoides), en el transcurso de 1 a 2 semanas, para seguir con una etapa de disminución progresiva en las 2 a 6 semanas siguientes. En la HP crónica, cabe recurrir a una etapa similar de prueba con corticosteroides, aunque el componente variable de afectación fibrótica puede ser irreversible. En los casos avanzados de HP crónica con fibrosis pulmonar extensa a veces es necesario realizar trasplante de pulmón.

GENERALIDADES

Conforme la lista de antígeno se torna cada vez más amplia y también las exposiciones asociadas con la génesis de HP lo sugieren, las poblaciones expuestas al riesgo de presentar tal trastorno mostrarán variación global, con base en situaciones específicas de factores laborales, de recreo y entorno locales. Entre los ejemplos específicos de HP limitada geográficamente están la neumonitis de verano y se observa en Japón, y la suberosis en trabajadores del corcho en Portugal y España.

INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA

Los eosinófilos son células que por lo general forman parte de los pulmones, pero existen algunos síndromes eosinófilos en tales órganos que se caracterizan por infiltrados en ellos, que se detectan en las imágenes, junto con un número mayor de tales células en el tejido pulmonar, el esputo, el líquido de BAL o en los tres elementos, y como consecuencia, se intensifican los síntomas de tipo respiratorio, y aumenta la posibilidad de manifestaciones sistémicas. El eosinófilo tiene una función tan importante en cada uno de los síndromes, que suele ser difícil diferenciar entre uno y otro, pero se advierten notables diferencias clínicas y patológicas, y también discrepancias en el pronóstico y los paradigmas terapéuticos.

CLASIFICACIÓN DE LOS INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA Y ESTRATEGIA GENERAL

Se conocen tantas entidades que se acompañan de infiltrados pulmonares con eosinofilia, que la primera condición para clasificar los síndromes eosinófilos pulmonares es diferenciar entre los trastornos eosinófilos primarios de pulmones y los que se acompañan de eosinofilia como consecuencia de una causa específica, como alguna reacción medicamentosa, una infección, un cáncer u otro cuadro pulmonar como el asma. El **cuadro 282-2** lista trastornos eosinófilos pulmonares primarios y secundarios.

En cada paciente asume importancia máxima la anamnesis detallada, y ella permitirá dilucidar la identidad del cuadro primario o básico. Detalles en relación con el comienzo, la evolución cronológica y factores desencadenantes de síntomas específicos son útiles para discernir la posibilidad de un diagnóstico u otro. También aportan datos útiles en la anamnesis, las exposiciones farmacológica, laboral y ambiental, y son de máxima importancia datos de índole familiar y de viajes. Además de detalles en cuanto a los senos paranasales y pulmones, es importante investigar las manifestaciones sistémicas y detectar signos físicos de afectación cardiaca, de tubo digestivo, sistema nervioso, piel y aparato genitourinario, que pueden aportar pistas en cuanto a la presencia de entidades específicas. Una vez conocidos los detalles de la anamnesis y la exploración física, pueden ser útiles algunas pruebas de laboratorio (que incluyen la cuantificación de eo-

CUADRO 282-2 Infiltrados pulmonares con eosinofilia

Trastornos eosinófilos primarios de pulmón
Neumonía eosinófila aguda
Neumonía eosinófila crónica
Granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss)
Síndrome hipereosinófilo
Trastornos pulmonares de causa conocida asociados con eosinofilia
Asma y bronquitis eosinófila
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Granulomatosis broncocéntrica
Reacción de fármacos/toxinas
Infección (cuadro 282-4)
Parasitosis/helmintiosis
Infección no parasitaria
Neumopatía acompañada asociada con eosinofilia
Neumonía organizativa criptógena
Neumonitis por hipersensibilidad
Fibrosis pulmonar idiopática
Granulomatosis pulmonar con células de Langerhans
Neoplasias malignas asociadas con eosinofilia
Leucemia
Linfoma
Cáncer de pulmón
Adenocarcinomas de diversos órganos
Carcinoma espinocelular o escamoso de diversos órganos
Enfermedad sistémica acompañada de eosinofilia
Neumonitis posradiación
Artritis reumatoide
Sarcoidosis
Síndrome de Sjögren

sinófilos en la sangre, cultivos y marcadores de inflamación), como la espirometría y estudios radiográficos de imagen para diferenciar entre diversas entidades. Sin embargo, a menudo se necesitan BAL, y muestras de biopsia transbronquial u obtenida con pulmón abierto. En muchos casos, pueden ser útiles el tejido de biopsia o estudios diagnósticos no penetrantes de otros órganos (como ecocardiografía, electromiograma, o biopsia de médula ósea).

FISIOPATOLOGÍA

En lo que toca a su distribución histopatológica, los síndromes eosinófilos primarios se caracterizan por infiltración hística por los eosinófilos (fig. 282-2). En la granulomatosis eosinófila con poliangitis (EGPA, *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*), en los pulmones pueden surgir granulomas extravasculares y vasculitis necrosante, y también en el corazón, la piel, los músculos, el hígado, el bazo y los riñones, y puede acompañarse de necrosis fibrinoide y trombosis.

Se desconoce el origen exacto de los diversos síndromes eosinófilos pulmonares; sin embargo, se piensa que son consecuencia de regulación errónea de la eosinofilopoyesis o de un proceso autoinmunitario, a causa de la intensidad de los signos alérgicos y la presencia de complejos inmunitarios, la inmunidad mediada por linfocitos T llevada al máximo y la alteración de la inmunidad humoral, tal como se manifiesta por incremento de las concentraciones de IgE y de factor reumatoide. Ante su participación integral en la eosinofilopoyesis, se ha planteado la hipótesis de que la interleucina 5 (IL-5) contribuye a la causa. Actualmente se están utilizando en la clínica anticuerpos monoclonales anti IL-5 para el tratamiento del asma eosinófila y además se encuentran bajo investigación para otras enfermedades que se caracterizan por la presencia de infiltrados con eosinofilia. En cerca de la mitad de los pacientes de EGPA se detectan anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*); es posible que la unión de ANCA a las paredes vasculares contribuya a la inflamación y daño de los vasos, así como en la quimiotaxis de células inflamatorias.

CUADRO 282-3 Criterios para el diagnóstico de neumonía eosinófila aguda

Enfermedad febril aguda con manifestaciones respiratorias que ha durado <1 mes
Insuficiencia respiratoria hipoxémica
Infiltrados pulmonares difusos en radiografías de tórax
Eosinofilia en líquido de lavado bronquiolar >25%
Ausencia de parasitosis, micosis u otras infecciones
Ausencia de drogas o fármacos que cause eosinofilia pulmonar
Respuesta clínica rápida a los corticosteroides
No surge recidiva después de interrumpir el uso de corticosteroides

NEUMONÍA EOSINÓFILA AGUDA

Este trastorno se caracteriza por fiebre, insuficiencia respiratoria aguda que puede requerir ventilación mecánica, e infiltrados difusos en pulmones con eosinófilos, en individuos que habían estado sanos (cuadro 282-3).

Cuadro clínico y etiología En la etapa inicial, la neumonía eosinófila aguda suele ser tomada de manera errónea por lesión pulmonar o síndrome de insuficiencia respiratoria (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), ambos agudos, hasta que se realiza BAL y se advierte que hay >25% de eosinófilos. Las manifestaciones predominantes de la neumonía eosinófila aguda son tos, disnea, malestar general, mialgias, sudoración nocturna y dolor pleurítico, pero los datos de exploración física incluyen fiebres altas, estertores en bases pulmonares y roncus con la espiración forzada. La neumonía eosinófila aguda afecta más a menudo a varones de 20 a 40 años sin el antecedente de asma. No se ha identificado una causa neta, pero algunos señalamientos de casos la han vinculado con el comienzo reciente de tabaquismo o la exposición a otros estímulos ambientales que incluyen polvo de renovaciones bajo techo.

Además de los antecedentes sugerentes, el elemento clave para confirmar el diagnóstico de neumonía eosinófila aguda es la presencia >25% de eosinófilos en el líquido de BAL. La biopsia de pulmón indica infiltración eosinófila con daño alveolar difuso organizado y agudo, pero por lo común no se necesita la obtención de tejido para corroborar el diagnóstico. El cuadro inicial incluye leucocitosis importante, pero a diferencia de otros síndromes eosinófilos pulmonares, la neumonía eosinófila aguda a menudo no se acompaña de eosinofilia periférica en la etapa inicial. Sin embargo, 7 a 30 días a partir del comienzo de la enfermedad suele producirse eosinofilia periférica con un número medio de eosinófilos de 1 700 células. Aumentan las cifras de la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*), proteína C reactiva y concentraciones de IgE, pero son inespecíficos, en tanto que casi siempre es normal la HRCT con zonas de opacidad reticular o de cristal esmerilado irregulares y bilaterales, y pequeños derrames pleurales incluso en 66% de los pacientes. El líquido pleural se caracteriza por pH alto con notable eosinofilia.

Evolución clínica y respuesta al tratamiento Algunos pacientes mejoran de modo espontáneo, pero muchos necesitan internarse en una unidad de cuidados intensivos y recibir apoyo respiratorio por métodos invasivos (intubación) o ventilación mecánica no invasiva. Sin embargo, el elemento que diferencia la neumonía eosinófila aguda de otras entidades en que hay lesión pulmonar aguda y también otros síndromes eosinófilos pulmonares, es la ausencia de disfunción de órganos o la insuficiencia de múltiples sistemas u órganos, salvo la insuficiencia respiratoria. Uno de los signos característicos de la neumonía eosinófila aguda es la gran frecuencia con que se logra reactividad a los corticosteroides y el pronóstico excelente. Otro signo definitorio de la neumonía eosinófila aguda es la recuperación clínica y radiográfica completa sin que reaparezca el cuadro ni queden secuelas en casi todos los pacientes, en término de semanas de haber comenzado el tratamiento.

NEUMONÍA EOSINÓFILA CRÓNICA

A diferencia de la neumonía eosinófila aguda, la forma crónica es un síndrome más indolente que se caracteriza por infiltrado en pulmones y eosinofilia en tejidos y sangre. Gran parte de los pacientes son mujeres no fumadoras con una media de edad de 45 años, y pacientes que por lo común no terminan por mostrar insuficiencia respiratoria aguda e hipoxemia notable que se detecta en la neumonía eosinófila aguda. En forma semejante a lo observado en la EGPA, la mayor parte de los enfermos tiene asma y otros antecedentes de alergias.

El cuadro inicial es de una enfermedad subaguda que abarca semanas o meses, con tos, febrículas, disnea progresiva, pérdida de peso, sibilan-

cias, malestar general y sudaciones nocturnas y en la imagen radiográfica, opacidades migratorias periféricas o pleurales en ambos pulmones. Esta imagen de "edema fotográfico negativo pulmonar" en las radiografías de tórax y CT de esta zona es un signo patognomónico de neumonía eosinófila crónica, y menos de 25% de los pacientes muestra tal manifestación. Otros signos radiográficos incluyen atelectasia, derrames pleurales, linfadenopatía y engrosamiento de la línea del tabique.

Alrededor de 90% de los pacientes muestra eosinofilia periférica con un recuento medio de eosinófilos >30% del número total de leucocitos. La eosinofilia detectada en BAL también es un signo diferencial importante con un número medio de eosinófilos medido en BAL cercano a 60%. La eosinofilia en zonas periféricas y en BAL reacciona definitivamente a la corticoterapia. Otros datos de estudios de laboratorios que señalan neumonía eosinófila crónica incluyen incremento de ESR, de proteína C reactiva, de plaquetas y de IgE. A menudo no se necesita la obtención de material de biopsia de pulmón para corroborar el diagnóstico, pero el estudio histopatológico puede señalar acumulación de eosinófilos e histiocitos en el parénquima y el intersticio pulmonares, así como neumonía organizativa criptógena, pero con fibrosis mínima. Las manifestaciones extrapulmonares son poco comunes, pero se han señalado artralgias, neumopatía y manifestaciones cutáneas y del tubo digestivo; su presencia puede sugerir EGPA o un síndrome hipereosinófilo. Otra semejanza es la respuesta rápida de la corticoterapia con resolución acelerada de la eosinofilia periférica y la de BAL, y mejoría sintomática. No obstante, a diferencia de la neumonía eosinófila aguda, más de 50% de los pacientes recae y a veces se necesitan ciclos prolongados de corticosteroides durante meses o años.

GRANULOMATOSIS EOSINÓFILA CON POLIANGITIS (EGPA)

La EGPA (*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*), conocida antes como angitis alérgica granulomatosa o síndrome de Churg-Strauss, se caracteriza por vasculitis eosinófila que puede afectar múltiples órganos y sistemas, incluidos los pulmones, corazón, piel, tubo digestivo o el sistema nervioso. La EGPA se caracteriza por eosinofilia periférica y pulmonar con infiltrados en la imagen radiográfica, pero los signos primarios que diferencian a la EGPA de otros síndromes eosinófilos pulmonares incluyen la presencia de vasculitis eosinófila en el marco de asma y la afectación de múltiples órganos terminales (signo que comparte con el síndrome hipereosinófilo). A pesar de que se le consideraba una entidad bastante rara, en últimos años al parecer se ha observado un aumento en la incidencia de la enfermedad, en especial vinculada con diversos tratamientos antiasmáticos, incluidos los modificadores de leucotrienos y el tratamiento anti-IgE con omalizumab, por la abstinencia simultánea de los corticosteroides por vía general (EGPA atípica).

Las características principales de la EGPA comprenden asma, eosinofilia periférica, neuropatía, infiltrados pulmonares, anormalidades de los senos paranasales y presencia de vasculitis eosinófila. La edad promedio del diagnóstico es a los 48 años, pero varía de 14 a 74 años; el intervalo promedio entre el diagnóstico de asma y la vasculitis es de 9 años. Se presenta de forma típica en varias fases. La fase prodrómica se caracteriza por asma y rinitis alérgica y suele iniciar entre los 20 a 30 años de edad; por lo general persiste durante varios años. La fase de infiltración eosinófila se caracteriza por eosinofilia periférica e infiltración de tejidos por eosinófilos en diversos órganos como son los pulmones y el tubo digestivo. La tercera fase es la vasculítica, y puede acompañarse de signos y síntomas de orden general como fiebre, pérdida de peso, malestar general y fatiga. Este avance en forma de fases respalda la hipótesis de que existe una continuidad fisiopatológica entre el asma eosinófila, el asma eosinófila crónica y la EGPA.

De forma similar a lo observado en otros síndromes eosinófilos pulmonares, las manifestaciones de orden general son muy frecuentes en la EGPA e incluyen pérdida de peso de 5.4 a 10.8 kg y mialgias difusas y poliartralgias migratorias. Puede desarrollarse miositis y manifestaciones de vasculitis en biopsias de músculo. A diferencia de las neumonías eosinófilas, la EGPA afecta muchos órganos y sistemas, incluidos los pulmones, la piel, los nervios, el corazón, el tubo digestivo y los riñones.

Síntomas y manifestaciones clínicas • **RESPIRATORIOS** Casi todos los pacientes de EGPA tienen asma que ocurre en etapas tardías de la vida y en personas sin el antecedente familiar de atopia. El asma suele ser muy intensa y se necesitan con frecuencia corticosteroides VO para controlar los síntomas, pero pueden suprimir las manifestaciones vasculíticas. Además de los síntomas más comunes como tos, disnea, sinusitis y rinitis alérgica, también pueden observarse hemorragia alveolar y hemoptisis.

NEUROLÓGICOS En >75% de pacientes de EGPA ocurren manifestaciones neurológicas. La mononeuritis múltiple por lo común afecta el nervio ciático poplíteo externo, pero también puede abarcar los nervios cubital, radial, ciático poplíteo interno y a veces pares craneales. Pueden surgir también hemorragia e infarto cerebrales y son causas importantes de muerte. A pesar del tratamiento, las secuelas neurológicas a menudo no muestran resolución total.

PIEL En promedio, 50% de los pacientes de EGPA termina por mostrar manifestaciones dermatológicas; incluyen púrpura palpable, nódulos cutáneos, erupciones urticarianas y livedo.

CARDIOVASCULARES En la biopsia o en la necropsia se identifican a veces granulomas, vasculitis y daño extenso del miocardio, y se detecta miocardiopatía e insuficiencia cardiaca incluso en la mitad de los pacientes, pero a menudo son parcialmente reversibles, como mínimo. También pueden presentarse pericarditis aguda, pericarditis constrictiva e infarto del miocardio y otros cambios electrocardiográficos. El corazón es el órgano primario afectado en la EGPA y la afectación de dicha víscera suele conllevar un pronóstico peor.

GASTROINTESTINALES Los síntomas del tubo digestivo son frecuentes en la EGPA y por lo general representen una gastroenteritis eosinófila caracterizada por dolor abdominal, diarrea, hemorragia en el tubo digestivo y colitis. Se han señalado en relación con EGPA isquemia intestinal, pancreatitis y colecistitis y por lo común conllevan un peor pronóstico.

RIÑONES Los riñones se afectan con más frecuencia de lo que se pensaba, y en promedio, 25% de los pacientes tiene algún grado de afectación renal; las alteraciones pueden incluir proteinuria, glomerulonefritis, insuficiencia renal y en contadas ocasiones infarto de los riñones.

Anomalías de laboratorio La eosinofilia sistémica es el dato definitorio observado en estudios de laboratorio en personas con EGPA y refleja la posible participación patógena del eosinófilo en este trastorno. Uno de los signos definitorios de la enfermedad es la eosinofilia superior a 10% y puede llegar a 75% del recuento leucocítico en sangre periférica. Se desarrolla en el momento del diagnóstico en más de 80% de los pacientes, pero puede reaccionar con rapidez (a mendo en término de 24 h), al comenzar la corticoterapia sistémica. Incluso en presencia de eosinofilia sistémica puede haber eosinofilia hística.

Los ANCA, a pesar de que no son específicos de EGPA, se presentan incluso en 66% de los pacientes, y con mayor frecuencia muestran un perfil de tinción perinuclear. En individuos con EGPA pueden desarrollarse anomalías inespecíficas en datos de laboratorio e incluyen un incremento extraordinario de ESR, anemia normocrómica normocítica, incremento del nivel de IgE; hipergammaglobulinemia, positividad de factor reumatoide y de anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*). El estudio de BAL suele indicar eosinofilia notable, pero también este signo se observa en otras neumopatías eosinófilas. De forma similar, la PFT suele revelar un defecto obstructivo semejante al observado en el asma.

Signos radiográficos Las anormalidades en las radiografías de tórax son muy comunes en la EGPA y consisten en infiltrados irregulares, no segmentarios y bilaterales que suelen ser migratorios y tener un aspecto intersticial o alveolar. También puede haber afectación reticulonodular y nodular sin cavitación; derrames pleurales y adenopatía hiliar. Los signos más comunes en la CT incluyen opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y consolidación alveolar con predominancia subpleural. Otros signos en la CT comprenden engrosamiento de la pared bronquial, hiperinflación, engrosamiento de tabique interlobulillar, linfadenomegalia y derrames pericárdico y pleural. La angiografía puede utilizarse con fin diagnóstico y en ella observarse signos de vasculitis en las coronarias, el sistema nervioso central y los vasos periféricos.

Tratamiento y pronóstico de EGPA En muchos pacientes diagnosticados con EGPA, antes se habían diagnosticado con asma, rinitis y sinusitis, y recibían corticosteroides inhalados o sistémicos; éste es el tratamiento inicial más indicado en pacientes con EGPA. Dicho tratamiento en pacientes con EGPA que tienen asma grave puede retrasar el diagnóstico de EGPA, porque pueden omitirse los signos de vasculitis. Los corticosteroides alteran de forma impresionante la evolución de EGPA: incluso 50% de las personas no tratadas termina por fallecer en término de 90 días del diagnóstico, en tanto que los pacientes tratados muestran una supervivencia sexenal >70%. Entre las causas comunes de muerte están insuficiencia cardiaca, hemorragia cerebral, insuficiencia renal y hemorragia en el tubo digestivo. Datos recientes sugieren que se puede obtener la remisión clínica en >90% de los pacientes tratados; en promedio, 25% de tales pacientes puede mostrar recidiva a menudo en la fase de disminución progresiva de las dosis de corticosteroides con un recuento de eosinófilos cada vez

mayor, como signo que anticipa la recidiva. La afectación del miocardio, tubo digestivo y riñones conlleva un mal pronóstico.

En tales casos, suele estar justificado el tratamiento con dosis mayores de corticosteroides o la adición de fármacos citotóxicos como la ciclofosfamida. La tasa de supervivencia no difiere entre las personas tratadas y las no tratadas con ciclofosfamida, y el uso de este fármaco se acompaña de una menor incidencia de recidiva y una mejor respuesta clínica al tratamiento. Otros fármacos que se han utilizado con buenos resultados en el tratamiento de EGPA comprenden azatioprina, metotrexato, rituximab, omalizumab, concentrado de globulina gamma intravenosa e interferón alfa. No se ha demostrado que la plasmaféresis logre algún beneficio adicional. Estudios recientes que exploraron la eficacia de medidas contra IL-5 frente al placebo son prometedores como sustitutos inocuos y efectivos de los corticosteroides para reducir las exacerbaciones.

SÍNDROMES HIPEREOSINÓFILOS

Los HES (*hipereosinophilic syndromes*) constituyen un grupo heterogéneo de entidades patológicas que se manifiestan por eosinofilia persistente >1 500 eosinófilos/μL, asociada con daño o disfunción de órgano terminal, en ausencia de causas secundarias de eosinofilia. Además de los síndromes de tipo familiar, indefinidos o por traslape con criterios incompletos, los subtipos predominantes de HES son las variantes mieloproliferativa y linfocítica. Las variantes mieloproliferativas se acompañan en ocasiones de anormalidades genéticas, incluido al receptor α de factor de crecimiento plaquetario (PDGFRα, *platelet-derived growth factor receptor*) atribuidas a una proteína de fusión tirosina-cinasa constitutivamente activada (FipIL1-PDGFRα) por una deleción cromosómica en 4q12; a menudo esta variante responde al imatinib. Los HES mieloproliferativos se acompañan también de mutaciones que abarcan al factor β del crecimiento plaquetario (PDGFRβ), la cinasa 2 de Janus (JAK2) y el receptor 1 de factor del crecimiento de los fibroblastos (FGFR1). La leucemia eosinófila crónica con anormalidades citogenéticas demostrables, blastos o ambos en el frotis de sangre periférica a menudo se clasifica dentro del grupo de los HES mieloproliferativos. Los hallazgos clínicos y de laboratorio en el HES mieloproliferativo incluyen eosinófilos displásicos en la sangre periférica, elevación de la vitamina B_{12} sérica, elevación de la triptasa, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, celularidad de médula ósea >80%, células cebadas con forma de huso y mielofibrosis. Dentro de la evaluación del HES linfocítico se deben buscar poblaciones clonales de linfocitos T anormales.

Manifestaciones extrapulmonares de HES El HES es más frecuente en varones que en mujeres, entre los 20 y 50 años y se caracteriza por afectación extrapulmonar notable que comprende infiltración del corazón, tubo digestivo, riñones, hígado, articulaciones y piel. La afectación del corazón comprende miocarditis, fibrosis endomiocárdica o ambos trastornos, y también miocardiopatía restrictiva.

Manifestaciones pulmonares de HES El HES, de forma similar a lo observado en otros síndromes eosinófilos pulmonares, se manifiesta por niveles grandes de eosinofilia en sangre, BAL y tejidos. La afectación de pulmones se observa en 40% de estos pacientes y se caracteriza por tos y disnea, y también infiltrados en pulmones. Tal vez sea difícil identificar los infiltrados pulmonares y los derrames observados en las radiografías de tórax, y diferenciarlos del edema pulmonar que es resultado de afectación cardiaca, pero los signos en la CT incluyen infiltrados intersticiales, opacidades en vidrio esmerilado y nódulos pequeños. De forma típica, el HES no se asocia con ANCA. En las variantes de HES linfocítico la IgE puede elevarse.

Evolución y respuesta al tratamiento A diferencia de otros síndromes eosinófilos pulmonares, <50% de los pacientes con este tipo de HES mejora con los corticosteroides como tratamiento de primera línea. Otras opciones terapéuticas comprenden hidroxiurea, ciclosporina e interferón, pero el imatinib, inhibidor de la tirosina cinasa ha surgido como una elección terapéutica importante para pacientes con la variante mieloproliferativa, en especial en individuos con fusión de los genes Fip1L1-PDGFRA. El tratamiento contra IL-5 con mepolizumab también es promisorio para pacientes, y está en fase de investigación.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)

La ABPA (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*) es una neumopatía eosinófila que surge en reacción a la sensibilización alérgica a antígenos de hongos *Aspergillus* sp. El cuadro inicial predominante de ABPA es el fenotipo asmático que suele acompañarse de tos con expulsión de tapones de moco pardusco. La ABPA también ha sido descrita en detalle como complicación de la fibrosis quística. La investigación para detectar ABPA puede ser beneficiosa en pacientes a quienes se ha planteado el diagnóstico de asma, pero que han resultado insensibles a los tratamientos usuales. La ABPA es un diagnóstico peculiar diferente del asma simple que se caracteriza por eosinofilia periférica notable y mayores concentraciones circulantes de IgE (>417 UI/mL). Para corroborar el diagnóstico de ABPA suele ser necesario comprobar la sensibilidad a los antígenos de *Aspergillus* por reactividad y cutirreacción, positividad de precipitinas séricas contra *Aspergillus*, cuantificación directa de IgG e IgE específicas circulantes contra *Aspergillus* o los tres elementos de consuno. La bronquiectasia central se describe como un signo clásico en estudios radiográficos de tórax en ABPA, pero no es necesaria para corroborar el diagnóstico. Otros datos posibles en los estudios de imagen torácicos comprenden infiltrados irregulares y manifestaciones y tapones de moco.

Los glucocorticoides sistémicos pueden utilizarse en el tratamiento de ABPA persistentemente sintomática a pesar del uso de fármacos inhalados contra el asma. Los ciclos de glucocorticoides deben disminuirse de manera progresiva en lapsos de 3 a 6 meses y su uso debe compararse contra los riesgos de la corticoterapia prolongada. Los antimicóticos como el fluconazol y el voriconazol en ciclos de 4 meses aminoran el estímulo antigénico en la ABPA y en consecuencia modulan la actividad patológica en pacientes selectos. Se ha descrito el uso de anticuerpos monoclonales contra IgE (omalizumab) para tratar ABPA grave, de forma particular en individuos con ABPA como complicación de la fibrosis quística.

Los síndromes similares a ABPA se han señalado como consecuencia de sensibilización a algunos hongos de especies diferentes de *Aspergillus*. Sin embargo, tales entidades son mucho más raras que la ABPA, que puede surgir en una proporción importante de individuos con asma resistente.

PROCESOS INFECCIOSOS

Las causas infecciosas de la eosinofilia pulmonar provienen en gran medida del ataque de helmintos y asume importancia particular en la valoración de la eosinofilia pulmonar en entornos tropicales y en países en desarrollo (cuadro 282-4). Los trastornos infecciosos en cuestión también pueden afectar viajeros recientes que regresan de regiones endémicas. El síndrome de Löffler comprende los infiltrados pulmonares transitorios con eosinofilia que surge en reacción al paso de helmintos a través de los pulmones, muy a menudo larvas de especies de *Ascaris* (vermes redondos). En términos generales, los síntomas son autorremitentes y pueden incluir disnea, tos, sibilancias y hemoptisis. El síndrome de Löffler también puede presentarse en respuesta a anquilostomiasis con ataque de *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*. La infección crónica por *Strongyloides stercoralis* puede ocasionar síntomas recidivantes de vías respiratorias con eosinofilia periférica entre una y otra exacerbaciones.

CUADRO 282-4 Causas infecciosas de eosinofilia pulmonar síndrome de Löffler

Síndrome de Löffler
Ascaris
Anquilostoma
Esquistosomosis
Gran número de parásitos
Estrongiloidosis
Penetración pulmonar directa
Paragonimiasis
Larva migratoria visceral
Respuesta inmunitaria a organismos en pulmones
Filariosis
Dirofilariosis
Enfermedad quística
Echinococcus
Cisticercosis
Otros cuadros no parasitarios
Coccidiodomicosis
Basidiobolomicosis
Paracoccidioidomicosis
Tuberculosis

Fuente: Adaptado con autorización de P Akuthota, PF Weller: Clin Microbiol Rev. 25:649, 2012.

En hospedadores con deficiencia inmunitaria (que incluyen personas que reciben glucocorticoides), un síndrome de hiperinfección grave que puede ser mortal es resultado de la infección por *Strongyloides*. La paragonimiasis, la filariosis y la larva visceral migratoria causan también eosinofilia pulmonar.

FÁRMACOS Y TOXINAS

Se ha vinculado a un gran número de fármacos con el desarrollo de infiltrados pulmonares con eosinofilia periférica. En consecuencia, es necesario incluir siempre la reacción medicamentosa entre las entidades del diagnóstico diferencial de eosinofilia pulmonar. La lista de fármacos que pueden ocasionar eosinofilia pulmonar está en constante aumento, pero los que más a menudo la causan incluyen antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos sistémicos, en específico nitrofurantoína. Como aspecto adicional, exposiciones ambientales diversas y múltiples como las que ocurren con metales en partículas, picaduras de escorpiones (alacranes) y drogas por inhalación de las que se abusan, también pueden ocasionar eosinofilia pulmonar. La radioterapia contra el cáncer mamario se ha vinculado con infiltración pulmonar eosinófila, también. El elemento básico del tratamiento es eliminar la exposición patógena, aunque a veces se necesitan glucocorticoides y las manifestaciones respiratorias son graves.

GENERALIDADES

En Estados Unidos, las neumonías eosinófilas farmacoinducidas constituyen la causa más frecuente de infiltrados pulmonares eosinófilos. El antecedente o la certidumbre de viajes recientes o migración deben obligar a pensar en los trastornos por parásitos. La eosinofilia tropical suele producirse por filariosis; sin embargo, las neumonías eosinófilas también se presentan con otros parásitos como especies de *Ascaris, Ancylostoma, Toxocara* y *Strongyloides stercoralis.* La eosinofilia tropical por *Wuchereria bancrofti* o *Wuchereria malayi* acaece más comúnmente en el sur de Asia, en África o Sudamérica y es tratada satisfactoriamente con dietilcarbamazina. En Estados Unidos, *Strongyloides* es endémico en la región sureste y de los Montes Apalaches.

LECTURAS ADICIONALES

Akuthota P, Weller PF: Eosinophilic pneumonias. Clin Microbiol Rev 25: 649, 2012.

Cottin V: Eosinophilic Lung Diseases. Clin Chest Med 37:535, 2016.

Selman M *et al*.: Hypersensitivity pneumonitis: Insights in diagnosis and pathobiology. Am J Respir Crit Care Med 186:314, 2012.

283 Neumopatías de origen laboral y ambiental

John R. Balmes

Las neumopatías de causa laboral y ambiental son difíciles de distinguir de aquellas que no se originan en el entorno. Casi todos los tipos principales de neumopatía pueden producirse por factores o sustancias ambientales, y la enfermedad relacionada con el entorno tiene casi siempre una manifestación clínica indistinguible de la que no se debe a este tipo de factores. Además, el origen de muchas enfermedades puede ser multifactorial; los factores laborales y ambientales pueden interactuar con otros (como el tabaquismo y el riesgo genético). Con frecuencia, sólo después de integrar cuidadosamente los antecedentes relativos al contacto con estos factores puede identificarse la exposición ambiental, laboral o general subyacente.

¿Por qué es importante establecer si el origen es laboral o ambiental? Porque determina en gran medida el tratamiento y el pronóstico del paciente. Por ejemplo, los individuos con asma laboral o neumonitis por hipersensibilidad muchas veces no pueden controlarse de manera adecuada sin que se elimine la exposición a la sustancia lesiva. La determinación de la causa puede tener repercusiones legales y financieras importantes para el paciente que ya no puede desempeñarse en su empleo habitual. También es posible identificar la enfermedad en otras personas expuestas o impedir que la adquieran. Además, es posible detectar nuevas sustancias vinculadas con la enfermedad (p. ej., el pulmón del trabajador del relleno de nailon y la bronquiolitis obliterante inducida por diacetilo).

Si bien se desconoce la proporción exacta de personas que padecen la enfermedad pulmonar por factores laborales y ambientales, el número de individuos en riesgo es alto. Por ejemplo, se calcula que 15-20% de los numerosos casos de asma y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el adulto se deben a factores laborales.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis del paciente tiene importancia primordial para valorar las posibles exposiciones profesionales o ambientales. La investigación sobre prácticas específicas del trabajo debe incluir preguntas sobre contaminantes específicos, presencia de polvo visible, olores químicos, uso de dispositivos de protección respiratoria, tamaño y ventilación de la zona de trabajo y casos posibles de otros trabajadores que sufran síntomas similares. La relación temporal entre la exposición laboral y los síntomas puede ofrecer indicios sobre una enfermedad del trabajo. Además, al paciente se le debe interrogar sobre otras fuentes de exposición a sustancias potencialmente tóxicas, como pasatiempos, características del hogar, tabaquismo secundario y proximidad a lugares de intenso tránsito o instalaciones industriales. También es necesario considerar la exposición a tóxicos potenciales a corto y largo plazos que tuviera el sujeto desde mucho tiempo antes.

Los trabajadores estadounidenses tienen el derecho de recibir información sobre los riesgos potenciales de su lugar de trabajo, de acuerdo con los reglamentos federales de la *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA). Los patrones deben anotar en las fichas técnicas sobre seguridad de los materiales la información específica de las sustancias peligrosas potenciales que contienen los productos utilizados y entregarla a los empleados, así como proporcionar capacitación acerca del uso de equipo protector y procedimientos de control ambiental. Sin embargo, la introducción de procesos o compuestos químicos nuevos puede cambiar en gran medida la exposición y con frecuencia sólo el empleado de la línea de producción está enterado del cambio. Para los médicos que atienden a trabajadores de una industria en particular puede ser muy instructiva la visita a los lugares de trabajo. En caso contrario, los empleados pueden exigir inspecciones de la OSHA. Si se dispone de datos confiables de muestras ambientales es posible usar dicha información para valorar la exposición del paciente. Muchas de las enfermedades crónicas son consecuencia de la exposición ocurrida durante años, por lo cual es preciso combinar las mediciones ambientales actuales, con antecedentes y datos laborales para obtener estimaciones de la exposición previa.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las exposiciones a polvos inorgánicos y orgánicos pueden producir neumopatía intersticial, que se manifiesta con un patrón restrictivo y reduce la capacidad de difusión **(cap. 279)**. Asimismo, la exposición a diversos polvos orgánicos o sustancias químicas puede ocasionar asma ocupacional o EPOC, que se caracteriza por obstrucción de las vías respiratorias. La determinación del cambio en el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*) antes y después de un turno de trabajo puede servir para detectar una respuesta broncoconstrictiva o inflamatoria aguda.

La radiografía torácica permite detectar y vigilar la respuesta pulmonar a polvos minerales, determinados metales y polvos orgánicos que pueden causar neumonitis por hipersensibilidad. La *International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis* de la *International Labour Organization* (ILO) clasifica las radiografías torácicas de acuerdo con el carácter y el tamaño de las opacidades observadas y la magnitud de la afectación del parénquima. En general, se reconocen pequeñas opacidades redondeadas en la silicosis o la neumoconiosis de los carboneros y se identifican pequeñas opacidades lineales en la asbestosis. El sistema de la ILO, aunque de utilidad para estudios epidemiológicos y la detección sistemática de un gran número de trabajadores, resulta problemático cuando se aplica a la radiografía torácica de un solo trabajador. En el caso de los polvos que provocan opacidades redondeadas, el grado de afectación en la radiografía torácica puede ser extenso, en tanto que el funcionamiento pulmonar revela sólo alteraciones mínimas. En cambio, en la neumoconiosis que produce opacidades lineales e irregulares, como las identificadas en la asbestosis, la radiografía puede subestimar la gravedad de la alteración hasta una etapa relativamente tardía de la enfermedad. En el individuo con un antecedente de contacto con asbesto, la CT estándar es más sensible para detectar el engrosamiento pleural y la CT de alta resolución (HRCT, *high-resolution computed tomography*) detecta mejor la asbestosis.

Otros procedimientos que ayudan a identificar la importancia de la exposición a contaminantes ambientales en la etiología de neumopatías son la prueba de punción cutánea o el anticuerpo IgE específico para reconocer indicios de hipersensibilidad inmediata a sustancias que pueden pre-

cipitar asma laboral (antígenos de harina en panaderos); títulos de anticuerpo IgG específico para sustancias capaces de causar neumonitis por hipersensibilidad (antígenos de paloma en criadores de aves), y análisis de respuestas inmunitarias específicas mediadas por células (pruebas de proliferación de linfocitos con berilio en trabajadores de plantas nucleares o pruebas cutáneas de tuberculina en profesionales de atención a la salud). Algunas veces se necesita un estudio broncoscópico para obtener muestras de tejido pulmonar para biopsia transbronquial a fin de establecer un diagnóstico histológico (beriliosis crónica). En ocasiones excepcionales se necesita una cirugía toracoscópica asistida con video para obtener una muestra de mayor tamaño de tejido pulmonar con objeto de determinar el diagnóstico específico de neumopatía desencadenada por factores ambientales (neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis intersticial de células gigantes debida a exposición a cobalto).

DETERMINANTES DE LA EXPOSICIÓN POR INHALACIÓN

Las características químicas y físicas de los agentes inhalados influyen en la dosis y el "depósito" en el aparato respiratorio. Los gases hidrosolubles como el amoniaco y el ácido sulfúrico se absorben en la capa líquida que reviste las zonas alta y proximal de las vías respiratorias, y tienden a activar respuestas irritantes y vasoconstrictoras. A diferencia de ello, el dióxido de nitrógeno y el fosgeno, que son menos hidrosolubles, pueden penetrar en los bronquiolos y los alvéolos en cantidades suficientes para producir neumonitis química aguda.

También debe considerarse el tamaño de las partículas contaminantes en el aire. Las partículas >10 a 15 μm de diámetro, debido a sus velocidades de sedimentación en el aire, no penetran más allá de la nasofaringe. Las partículas <10 μm de tamaño se depositan debajo de la laringe. Estas partículas se dividen en fracciones de tres tamaños con base en sus características, como dimensiones y orígenes. Las partículas de ~2.5 a 10 μm (fracción gruesa) contienen elementos de la corteza terrestre, como sílice, aluminio y hierro. Estas partículas se depositan sobre todo en localizaciones más o menos altas del árbol traqueobronquial. Aunque la masa total de una muestra ambiental depende de estas partículas respirables de mayor tamaño, el número de partículas, y por tanto la superficie sobre la que estas sustancias potencialmente tóxicas puede depositarse y llegar a las vías respiratorias inferiores, está condicionada por las partículas <2.5 μm (modo de fracción fina). Estas partículas finas se producen sobre todo por el consumo de combustibles fósiles o por los procesos industriales de altas temperaturas que generan productos de condensación a partir de gases, humos o vapores. Las partículas más pequeñas, las que tienen un tamaño <0.1 μm, son representativas de la fracción ultrafina y son las más numerosas; tienden a conservarse en el aire corriente y a depositarse en el pulmón sólo al azar al entrar en contacto con las paredes alveolares. Sin embargo, cuando se depositan, las partículas con este tamaño aproximado pueden pasar a la circulación y ser conducidas hacia sitios extrapulmonares. Las tecnologías nuevas generan partículas de este tamaño ("nanopartículas") que tienen muchas aplicaciones comerciales. Además del tamaño de las partículas y la solubilidad de los gases, la composición química real, las propiedades mecánicas y la inmunogenicidad o infecciosidad del material inhalado determinan en gran medida la naturaleza de las enfermedades que aparecen en las personas expuestas.

EXPOSICIONES LABORALES Y NEUMOPATÍAS

En el cuadro 283-1 se listan categorías generales de exposición en el sitio de trabajo, así como las enfermedades relacionadas con la exposición crónica en estas industrias.

ENFERMEDADES POR ASBESTO

El término genérico *asbesto* se aplica a varios silicatos minerales distintos, entre ellos crisolita, amosita, antofilita y crocidolita. Además de los trabajadores que participaban en la fabricación de productos de asbesto (minería, molienda y manufactura), muchos otros dedicados a la fabricación naval y la construcción, entre los que se encuentran los fontaneros y los fabricantes de calderas, tenían exposición laboral debido a que el asbesto se usó de manera generalizada durante el siglo XX por sus propiedades de aislamiento térmico y eléctrico. El asbesto también se empleaba para la manufactura de textiles resistentes al fuego, en el cemento y las losetas para piso, y en materiales para fricción tales como los revestimientos para frenos y embragues.

CUADRO 283-1 Categorías de exposición laboral y trastornos respiratorios relacionados

EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES EN EL TRABAJO	CARACTERÍSTICAS DE LA REACCIÓN RESPIRATORIA	COMENTARIO
Polvos inorgánicos		
Asbestos: minería, procesamiento, construcción, reparación de buques	Fibrosis (asbestosis), enfermedad pleural, cáncer, mesotelioma	Prácticamente toda actividad minera nueva y construcción con asbestos que se lleva a cabo en los países en vías de desarrollo
Sílice: minería, corte de piedras, limpieza con chorro de arena, excavación	Fibrosis (silicosis), fibrosis masiva progresiva (PMF), cáncer, tuberculosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Mejor protección en Estados Unidos, riesgo persistente en los países en desarrollo
Polvo de carbón: minería	Fibrosis (neumoconiosis de los carboneros), PMF, EPOC	El riesgo persiste en algunas regiones de Estados Unidos, y está en aumento en países donde se abren nuevas minas
Berilio: procesamiento de aleaciones para las industrias de alta tecnología	Neumonitis aguda (rara), enfermedad granulomatosa crónica, cáncer pulmonar (muy sospechado)	Persiste el riesgo en industrias con tecnología de punta
Otros metales: aluminio, cromo, cobalto, níquel, titanio, tungsteno, carburo o "metal pesado" (contiene cobalto)	Gran variedad de trastornos, desde neumonitis aguda hasta cáncer pulmonar y asma	Aparecen nuevas enfermedades con el desarrollo de nuevos procesos
Polvos orgánicos		
Polvo común: molinos, procesamiento	Bisinosis (un síndrome asmatiforme), bronquitis crónica, EPOC	Riesgo creciente en países en vías de desarrollo con disminución en Estados Unidos conforme se desplazan los trabajos al extranjero
Polvo de granos: sustancias elevadoras, trabajadores de muelles, molinos, panaderos	Asma, bronquitis crónica, EPOC	El riesgo se desplazó más al grupo de trabajadores inmigrantes
Otros polvos agrícolas: esporas de hongos, productos vegetales, fragmentos de insectos, pasta de animales, heces de aves y roedores, endotoxinas, microorganismos, pólenes	Neumonitis por hipersensibilidad (pulmón del granjero), asma, bronquitis crónica	Importante en el grupo de trabajadores inmigrantes, pero también resultado de la contaminación en interiores
Sustancias químicas toxicas: gran variedad de industrias; véase cuadro 283-2	Asma, bronquitis crónica, EPOC, neumonitis por hipersensibilidad, neumoconiosis y cáncer	Reducción del riesgo con el reconocimiento de los peligros; riesgo creciente para los países en vías de desarrollo donde el control de las prácticas de trabajo es menos estricto
Otras sustancias ambientales		
Derivados de uranio y radón, humo de tabaco ambiental, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), combustibles de biomasa, humos de diésel, emanaciones de soldadura, maderas o productos para acabado de madera	Los cálculos varían hasta 10% de todas las neoplasias pulmonares malignas; además, bronquitis crónica, EPOC y fibrosis	Las exposiciones en el hogar son importantes; en los países en vías de desarrollo el humo de la biomasa es un factor de riesgo importante para EPOC en mujeres

No sólo las personas que manipulan directamente el material están expuestas al asbesto. Se han identificado casos de enfermedades relacionadas con el asbesto en individuos que sólo tienen una exposición circunstancial, como los pintores o electricistas que trabajan junto a un obrero aislado en un astillero. La exposición en la comunidad ha sido resultado del empleo de residuos de minas o laminadoras que contienen asbesto, como superficies de carreteras y materiales para patios de recreo (p. ej., en Libby, Montana, un sitio donde se ubicaba una mina de vermiculita y en la cual el mineral estaba contaminado con asbesto). Por último, la exposición también puede deberse a alteraciones del asbesto natural (p. ej., cuando se amplió la zona residencial en las colinas de las Montañas de la Sierra de California).

En el mundo desarrollado, el asbesto se sustituyó en gran medida por fibras minerales sintéticas, como la fibra de vidrio y las fibras cerámicas refractarias, pero aún se utiliza mucho en los países en desarrollo. Los efectos principales sobre la salud de la exposición al asbesto son las fibrosis pleural y pulmonar, las neoplasias malignas del aparato respiratorio y los mesoteliomas pleural y peritoneal.

La *asbestosis* es una neumopatía fibrosante intersticial difusa que tiene relación directa con la intensidad y duración de la exposición. La enfermedad se parece a otras formas de fibrosis intersticial difusa **(cap. 287)**. Por lo general, la exposición ha ocurrido durante por lo menos 10 años antes que se manifieste la enfermedad. Los mecanismos por los cuales las fibras de asbesto inducen fibrosis pulmonar no se comprenden del todo, pero se sabe que incluyen una lesión oxidativa secundaria a la generación de especies reactivas de oxígeno por los metales en transición que se ubican en la superficie de las fibras, y también por células que participan en la fagocitosis.

La exposición ocurrida a los asbestos se manifiesta de modo específico por la presencia de placas pleurales en las radiografías, que se caracterizan por el engrosamiento o la calcificación de la pleura parietal, en particular en la porción inferior de los campos pulmonares, el diafragma y el borde cardiaco. Sin manifestaciones adicionales, las placas pleurales indican que hubo tan sólo exposición, pero no afectación pulmonar. Los derrames pleurales benignos también son posibles. De manera característica, el líquido es un exudado seroso o sanguinolento. El derrame puede evolucionar con lentitud o experimentar resolución espontánea.

Las opacidades irregulares o lineales se observan casi siempre por primera vez en los campos pulmonares inferiores y son los signos radiográficos torácicos característicos de la asbestosis. Se reconoce algunas veces un borde cardiaco impreciso o la imagen de "vidrio esmerilado" en los campos pulmonares. En la tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) se pueden reconocer cambios de líneas curvas subpleurales de 5 a 10 mm de longitud que aparecen en sentido paralelo a la superficie pleural **(fig. 283-1)**.

En la asbestosis, las pruebas de función pulmonar revelan un patrón restrictivo, con disminución tanto de los volúmenes pulmonares como de la capacidad de difusión. También puede haber signos de obstrucción leve del flujo del aire (debido a fibrosis peribronquiolar).

Dado que no se dispone de tratamiento específico para los pacientes con asbestosis, la asistencia de apoyo es la misma que la instituida en todo enfermo con fibrosis intersticial difusa por cualquier causa. En general, los casos recién diagnosticados son consecuencia de la exposición ocurrida muchos años antes.

El *cáncer pulmonar* **(cap. 74)** es la tumoración más frecuente relacionada con la exposición al asbesto. La frecuencia excesiva de esta neoplasia (todos los tipos histológicos) en trabajadores del asbesto conlleva una latencia mínima de 15 a 19 años entre la primera exposición y el desarrollo de la enfermedad. Las personas con mayor exposición tienen más riesgo de esta enfermedad. Además, el tabaquismo y la exposición al asbesto interactúan y ello produce un riesgo mayor del previsto por el efecto aditivo de cada uno.

Los *mesoteliomas* **(cap. 288)**, tanto pleurales como peritoneales, también se vinculan con la exposición al asbesto. A diferencia del cáncer de pulmón, no parece haber alguna relación con el tabaquismo. Se han vinculado con el mesotelioma exposiciones relativamente cortas, ≤ 1 a 2 años, que sucedieron hasta 40 años antes del desarrollo del tumor (lo que indica la importancia de obtener una anamnesis completa de las exposiciones). Si bien el riesgo de mesotelioma es mucho menor que el de cáncer pulmonar en obreros expuestos al asbesto, en Estados Unidos se informaron más de 2 000 casos por año a principio del siglo XXI.

Puesto que los estudios epidemiológicos han mostrado que >80% de los mesoteliomas se relaciona con la exposición al asbesto, la demostración de esta lesión en un trabajador con exposición laboral o ambiental da derecho a exigir compensación económica.

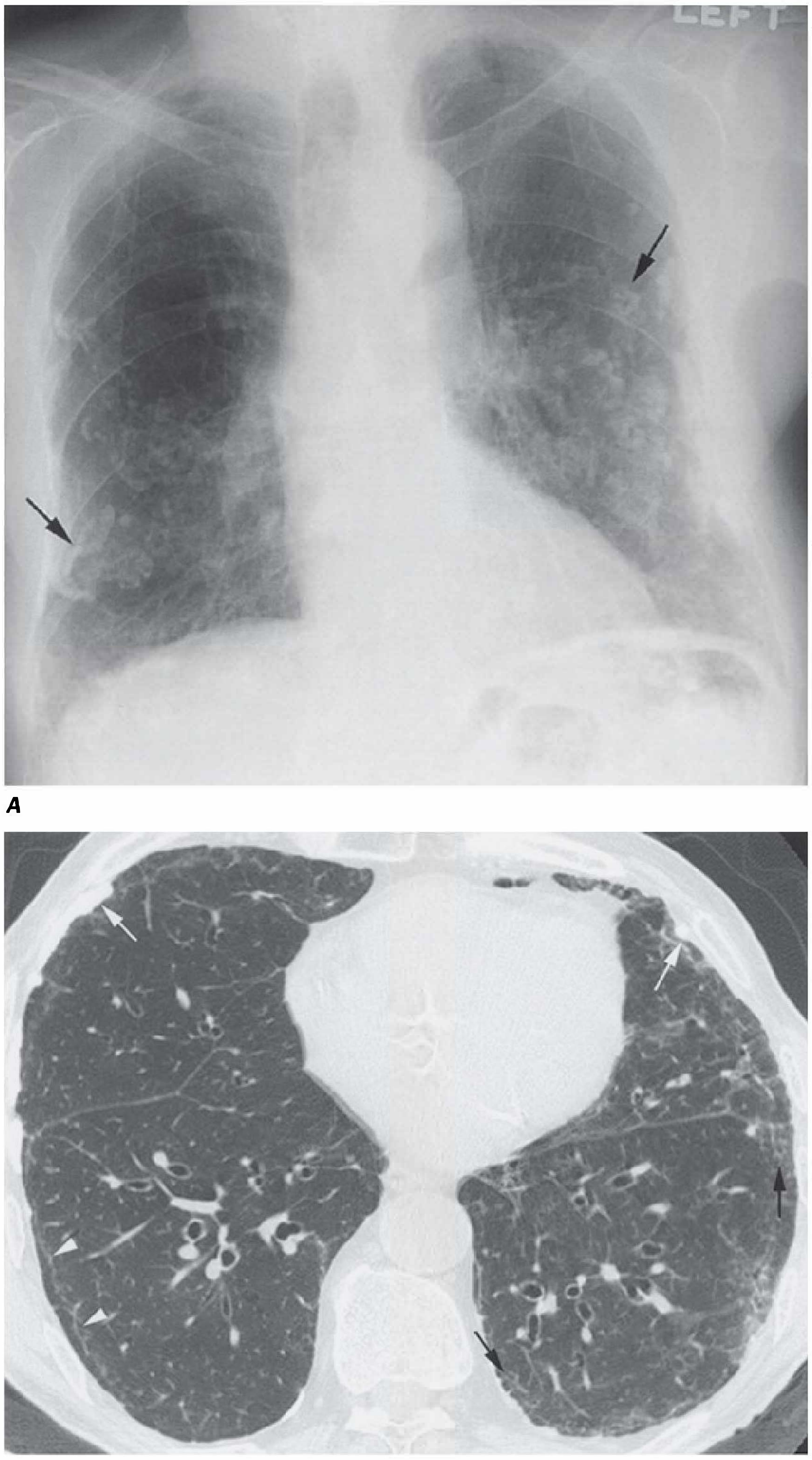


FIGURA 283-1 Asbestosis. *A.* Radiografía torácica frontal que muestra placas pleurales calcificadas bilaterales consistentes con enfermedad pleural relacionada con asbesto. Se observan en ambos lóbulos inferiores anomalías lineales y reticulares mal definidas. ***B.*** Tomografía computarizada axial de gran resolución del tórax obtenida a través de las bases pulmonares, la cual muestra reticulación subpleural en ambos lados (*flechas negras*) que representan neumopatía fibrótica debida a asbestosis. También se observan líneas subpleurales (*puntas de flecha*), características aunque no específicas de la asbestosis. Las placas pleurales calcificadas representan enfermedad pleural relacionada con asbesto (*flechas blancas*) que también son ostensibles.

SILICOSIS

A pesar de representar uno de los riesgos pulmonares de origen laboral más antiguos, el *sílice libre* (SiO_2) o cuarzo cristalino, constituye todavía una importante causa de enfermedad. Las ocupaciones con un riesgo de exposición más alto son la minería, el corte de la piedra, limpiadoras por chorros de arena, fabricación de vidrio y cemento, las fundiciones, el empaquetamiento de la harina de sílice y las canteras, en especial las de granito. Lo más frecuente es que la fibrosis pulmonar progresiva (silicosis) guarde relación con la dosis y ocurra después de años de exposición.

Los trabajadores expuestos a los chorros de arena en espacios confinados, los que construyen túneles en rocas con gran contenido de cuarzo (15 a 25%) o los que trabajan en la fabricación de pastas abrasivas pueden presentar silicosis aguda en menos de 10 meses de exposición. Las características clínicas y patológicas de la silicosis aguda son similares a las de la proteinosis alveolar pulmonar **(cap. 287)**. La radiografía torácica muestra

FIGURA 283-2 Silicosis aguda. La tomografía computarizada de gran resolución muestra múltiples nódulos pequeños consistentes con silicosis, pero también densidades difusas en vidrio esmerilado con engrosamiento de los tabiques intralobulillares e interlobulillares, lo que produce formas poligonales. A esto se le conoce como "pavimento loco".

infiltración miliar profusa o consolidación y hay una imagen característica en la tomografía computarizada de gran resolución que se conoce como "pavimento loco" **(fig. 283-2)**. La enfermedad es muy grave y avanza incluso si se interrumpe la exposición al contaminante. El lavado pulmonar completo suministra alivio sintomático y reduce la rapidez de la evolución.

En el caso de exposición menos intensa, a largo plazo, aparecen pequeñas opacidades redondeadas en los lóbulos superiores en la radiografía torácica después de 15 a 20 años de exposición (*silicosis simple*). La calcificación de los ganglios hiliares ocurre hasta en 20% de los casos y proyecta una imagen de "cascarón" característica. Se identifican nódulos silicóticos más fácil por medio de la HRCT **(fig. 283-3)**. La fibrosis nodular puede avanzar aun cuando no haya una exposición adicional, con coalescencia y formación de conglomerados no segmentarios de tumoraciones irregulares >1 cm de diámetro (*silicosis complicada*). Estas tumoraciones adquieren un gran tamaño y cuando ocurre esto se aplica el término *fibrosis masiva progresiva* (PMF, *progressive massive fibrosis*). La alteración funcional importante con componentes restrictivos y obstructivos se relaciona con PMF.

Debido a que el sílice causa disfunción de los macrófagos alveolares, los pacientes con silicosis muestran un mayor riesgo de adquirir infecciones pulmonares que afectan a estas células como una defensa primaria (*Mycobacterium tuberculosis,* micobacterias atípicas y hongos). Dado el mayor riesgo de tuberculosis activa, en estos pacientes el tratamiento de la tuberculosis latente es más prolongado.La sílica tiene propiedades inmunoadyuvantes. Otra posible complicación clínica de la silicosis son los trastornos autoinmunitarios del tejido conjuntivo, como artritis reumatoide y esclerodermia. Además, hay suficientes datos epidemiológicos para que la International Agency for Research on Cancer considere el silicio como un probable carcinógeno pulmonar.

Otros silicatos menos riesgosos son greda, caolín, mica, tierras de diatomeas, gel de sílice, esteatita y polvos de carbonatos y cemento. Se presupone que la fibrosis de los trabajadores expuestos a estas sustancias guarda relación con el contenido de sílice libre de estos polvos o, en el caso de las sustancias que no contienen sílice libre, con las grandes concentraciones de polvo a las que están sometidos dichos trabajadores. Algunos silicatos, entre ellos el *talco* y la *vermiculita*, pueden estar contaminados con asbestos. La exposición prolongada a dichos silicatos puede vincularse a la fibrosis de pulmón o pleura, cáncer de pulmón y mesotelioma.

NEUMOCONIOSIS DE LOS MINEROS DEL CARBÓN

La exposición al *polvo del carbón* en el trabajo puede producir la neumoconiosis de los mineros del carbón (CWP, *coal worker's pneumoconiosis*), que

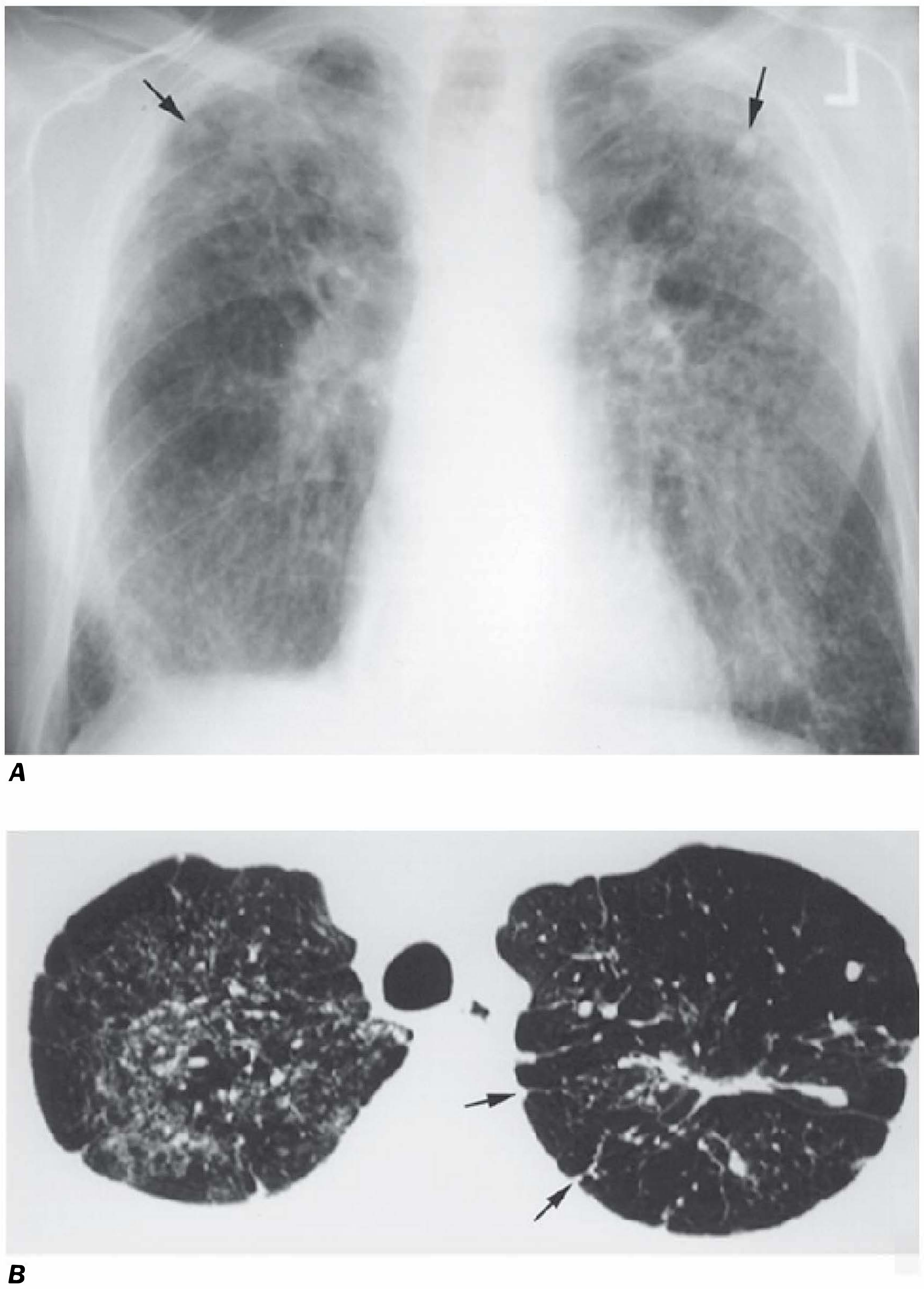


FIGURA 283-3 Silicosis crónica. *A.* Radiografía torácica frontal en un paciente con silicosis que muestra nódulos de tamaño variable y mal definidos (*flechas*) con predominio en los lóbulos superiores. ***B.*** Imagen de tomografía computarizada axial del tórax a través de los vértices pulmonares, la cual muestra múltiples nódulos pequeños, más acentuados en el lóbulo superior derecho. Varios nódulos tienen una ubicación subpleural (*flechas*).

tiene una enorme importancia social, económica y médica en todos los países en los cuales las minas de carbón son una industria importante. La CWP simple se identifica con radiografías ~10% de todos los mineros y hasta en 50% de los mineros de las minas de antracita expuestos durante >20 años al carbón. La prevalencia de esta enfermedad es más baja en los trabajadores de las minas de carbón bituminoso.

Con la exposición prolongada al polvo de carbón (es decir, durante 15 a 20 años) se forman pequeñas opacidades redondeadas que son similares a las observadas en la silicosis. Al igual que en esta última enfermedad, estos nódulos (*CWP simple*) no se acompañan casi nunca de alteraciones pulmonares. Además de CWP, el polvo de carbón mineral puede ocasionar bronquitis crónica y EPOC **(cap. 286)**. Los efectos de este polvo se agregan a los del tabaquismo.

La *CWP complicada* se manifiesta por la aparición de nódulos en las radiografías torácicas con diámetro ≥1 cm, por lo general circunscritos a la mitad superior de los pulmones. Al igual que en la silicosis, el trastorno avanza a PMF que se acompaña de deficiencias graves en el funcionamiento pulmonar y se relaciona con mortalidad prematura. A pesar del mejoramiento de la tecnología para la protección de los mineros del carbón, en Estados Unidos aún se presentan casos de PMF con alarmante frecuencia.

El *síndrome de Caplan* **(cap. 351)**, descrito inicialmente en los mineros del carbón pero después observado en pacientes con silicosis, consiste en artritis reumatoide seropositiva con nódulos neumoconiósicos característicos. El sílice tiene propiedades inmunocomplementarias y a menudo se presenta en el polvo de carbón antracítico.

BERILIOSIS CRÓNICA

El *berilio* es un metal liviano con fuerza tensora, buena conductividad eléctrica y valioso para controlar las reacciones nucleares gracias a su capacidad para secuestrar neutrones. Si bien el berilio produce una neumonitis

aguda, es mucho más frecuente que provoque una enfermedad inflamatoria granulomatosa crónica similar a la sarcoidosis **(cap. 360)**. A menos que se investigue de manera específica la exposición a contaminantes en el trabajo, como el berilio en las fábricas de aleaciones, cerámica o electrónica de alta tecnología, en un paciente con sarcoidosis se soslaya la relación etiológica con la exposición al contaminante ambiental. Lo que distingue a la beriliosis crónica (CBD, *chronic beryllium disease*) de la sarcoidosis son los datos de reacción inmunitaria mediada por células específicas (es decir, hipersensibilidad tardía) al berilio.

La prueba que proporciona estos datos es la de proliferación de berilio en el linfocito (BeLPT, *beryllium lymphocyte proliferation test*). Esta prueba utiliza la proliferación *in vitro* de los linfocitos de la sangre o del lavado broncoalveolar en presencia de sales de berilio en comparación con la de las células no estimuladas. La proliferación se determina por medio de la captación de timidina radiomarcada por el linfocito.

Los datos en las imágenes torácicas son similares a los de la sarcoidosis (nódulos en las líneas septales), salvo porque la adenopatía hiliar es un poco menos frecuente. Al igual que la sarcoidosis, los resultados en las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran deficiencias ventilatorias restrictivas u obstructivas o de ambos tipos a la vez y una disminución de la capacidad de difusión. En las primeras etapas de la enfermedad, tanto los estudios de imágenes del tórax como las pruebas de funcionamiento pulmonar son normales. Por lo general se necesita estudio broncoscópico con endoscopio de fibra óptica y biopsia pulmonar transbronquial para establecer el diagnóstico de beriliosis crónica. En un individuo sensibilizado al berilio, la observación de granulomas no caseificantes o infiltración monocítica en el tejido pulmonar permite documentar el diagnóstico. La acumulación de linfocitos T CD4+ específicos para berilio se presenta en la inflamación granulomatosa que se observa en la biopsia pulmonar. La susceptibilidad a CBD guarda relación cercana con los alelos del antígeno leucocítico humano DP (HLA-DP, *human leukocyte antigen DP*), que tienen un ácido glutámico en la posición 69 de la cadena β.

OTROS METALES

El aluminio y el dióxido de titanio se relacionan muy pocas veces con una reacción sarcoidea en el tejido pulmonar. La exposición al polvo que contiene carburo de tungsteno, también conocido como "metal duro", puede precipitar una neumonitis intersticial de células gigantes. El cobalto es un componente del carburo de tungsteno y es la probable sustancia causal de la neumonitis intersticial y el asma laboral que pueden presentarse. La exposición más frecuente al carburo de tungsteno se presenta en la manufactura de herramientas y colorantes, hojas de sierras y barrenas de fresa. El pulido con diamante también implica la exposición al polvo de cobalto. En los pacientes con neumopatía intersticial, siempre debe investigarse la exposición a emanaciones o polvos de metal. En especial cuando es probable un diagnóstico de sarcoidosis, debe considerarse siempre una posible CBD.

OTROS POLVOS INORGÁNICOS

La mayor parte de los polvos inorgánicos descritos hasta ahora tiene una relación con la producción de manchas de polvo o cambios fibróticos intersticiales en el pulmón. Otros polvos inorgánicos y orgánicos (véase categorías en el cuadro 283-1), así como algunos de los polvos antes descritos, guardan relación con la hipersecreción crónica de moco (bronquitis crónica), con o sin reducción de las tasas de flujo exhalatorio. El tabaquismo de cigarrillos es la principal causa de estos trastornos y todo esfuerzo por atribuir algún componente de la enfermedad a las exposiciones laborales y ambientales debe tomar en cuenta el tabaquismo de cigarrillos. La mayor parte de los estudios sugiere un efecto aditivo de la exposición al polvo y al tabaquismo. El tipo de efecto del polvo irritante es similar al del humo del cigarrillo, lo que sugiere que la inflamación de las vías respiratorias de pequeño calibre es el sitio inicial de la respuesta patológica en esos casos y la exposición persistente lleva a una bronquitis crónica y EPOC.

POLVOS ORGÁNICOS

Algunas enfermedades específicas vinculadas con polvos orgánicos se estudian con detalle en los capítulos sobre asma **(cap. 281)** y neumonitis por hipersensibilidad **(cap. 282)**. Muchas de estas enfermedades tienen un nombre específico que depende de la circunstancia en que aparecen, por ejemplo: pulmón del granjero, enfermedad del trabajador de la malta o enfermedad del cultivador de hongos. Con frecuencia, la mejor demostración del diagnóstico es la relación temporal entre la aparición de los síntomas y la exposición. Se han separado tres grupos de enfermedades profesionales con fines descriptivos, dado que representan a la mayor proporción de trabajadores afectados.

Polvo de algodón (bisinosis) Los trabajadores que tienen exposición laboral al polvo del algodón (y también al polvo del lino, cáñamo o yute), durante la producción de hilos para textiles y cordeles, se encuentran en riesgo de padecer un síndrome similar al asma que se denomina bisinosis. El riesgo de bisinosis se relaciona con el polvo del algodón y las cantidades de endotoxinas en el lugar de trabajo.

La bisinosis se caracteriza clínicamente por sensación de opresión torácica ocasional (etapa incipiente) y después constante (etapa tardía), a finales del primer día de la semana laboral ("opresión pectoral del lunes"). Los trabajadores expuestos pueden mostrar disminución notable del FEV_1 en el curso del cambio de turno del lunes. Inicialmente, los síntomas no reaparecen en los días posteriores, pero en algunos trabajadores el trastorno puede ser progresivo y la opresión reaparece o persiste durante toda la semana laboral. Después de >10 años de exposición existe mayor posibilidad de que los trabajadores con síntomas repetitivos muestren un perfil obstructivo en las pruebas de función pulmonar.

Las cifras de polvo pueden controlarse mediante el uso de campanas de extracción, intensificación general de la ventilación y procesos de humectación, pero al parecer se necesita el equipo de protección respiratoria durante ciertas operaciones. Un requerimiento de la OSHA es la vigilancia espirométrica periódica de la función pulmonar en los trabajadores expuestos al polvo de algodón, antes y después de cada turno laboral. Todos los trabajadores con síntomas persistentes o reducción significativa de la función pulmonar deben transferirse a áreas con menos riesgo de exposición.

Polvo de cereales Muchos campesinos y personas que trabajan en los centros de almacenamiento de granos de todo el mundo se encuentran expuestos a sus polvos. La presentación de una enfermedad obstructiva en las vías respiratorias en los trabajadores expuestos a los polvos de granos es casi idéntica a la observada en los fumadores, es decir, tos persistente, hipersecreción mucosa, sibilancias y disnea durante el ejercicio, y reducción del FEV_1 y la relación FEV_1/FVC (capacidad vital forzada, *forced vital capacity*; **cap. 279**).

Las concentraciones de polvo en los silos con elevador varían demasiado, pero parecen ser >10 000 μg/m^3 con muchas partículas en los límites respirables. El efecto de la exposición al polvo de cereales es aditivo al del tabaco y ~50% de los trabajadores fumadores presenta síntomas. Los obreros fumadores expuestos al polvo de grano tienen más posibilidades de presentar deficiencias obstructivas en la ventilación en las pruebas de funcionamiento pulmonar. Al igual que en la bisinosis, la endotoxina es importante en la bronquitis crónica provocada por el polvo de grano y la EPOC.

Pulmón de granjero Este proceso se debe a la exposición a heno mohoso que contiene esporas de actinomicetos termófilos que producen una neumonitis por hipersensibilidad **(cap. 282)**. El paciente con la forma aguda de la enfermedad presenta fiebre, escalofrío, malestar general, tos y disnea sin sibilancias, 4 a 8 h después de la exposición. Es evidente que los antecedentes de la exposición son esenciales para distinguir la enfermedad de los síntomas similares que aparecen en la gripe o la neumonía. En la forma crónica de la enfermedad, son importantes los antecedentes de crisis repetidas tras exposiciones similares, para distinguir este síndrome de otras causas de fibrosis local (p. ej., sarcoidosis).

Una gran variedad de polvos orgánicos se vincula con neumonitis por hipersensibilidad **(cap. 282)**. En los pacientes que presentan este trastorno es necesario investigar de forma dirigida sobre sus ocupaciones, aficiones y otros riesgos del entorno en su hogar que revelen el origen de la sustancia causal.

SUSTANCIAS QUÍMICAS TÓXICAS

La exposición a sustancias químicas tóxicas que afectan al pulmón se produce en forma de vapores y gases. En muchos accidentes, la víctima queda atrapada en un espacio cerrado en el que los gases se acumulan hasta concentraciones tóxicas. Además del efecto tóxico específico, la víctima sufre muchas veces el efecto de una anoxia grave y sostenida, que puede tener una importancia esencial en las posibilidades de recuperación.

En el **cuadro 283-2** se relacionan diversas sustancias químicas tóxicas que pueden producir reacciones pulmonares agudas, algunas veces con riesgo vital. Todas estas sustancias en concentraciones suficientes han demostrado, al menos en estudios con animales, que afectan las vías respiratorias bajas y alteran la estructura alveolar, tanto en la exposición aguda como en la crónica. Algunas de ellas se pueden generar en forma aguda en el ambiente (véase más adelante).

Los bomberos y las víctimas del fuego están sometidos al riesgo de la *inhalación de humo*, una causa importante de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda. La inhalación del humo mata a más individuos que las lesiones térmicas. La intoxicación por monóxido de carbono, con la consiguiente y grave hipoxemia, puede poner en riesgo la vida **(cap. 450)**. Al valorar la

CUADRO 283-2 Algunas sustancias químicas tóxicas comunes que afectan al pulmón

SUSTANCIA(S)	ALGUNAS EXPOSICIONES A CONTAMINANTES	EFECTOS AGUDOS POR LA EXPOSICIÓN EN ALTO GRADO O ACCIDENTAL	EFECTOS CRÓNICOS DE LA EXPOSICIÓN RELATIVAMENTE BAJA
Ácido, emanaciones de: H_2SO_4, HNO_3	Manufactura de fertilizantes, compuestos orgánicos clorados, colorantes, explosivos, productos de hule, grabado de metal, plásticos	Irritación de mucosas, seguida de neumonitis química 2 a 3 días después	Bronquitis y signos de reducción leve en la función pulmonar en niños con exposición residencial de por vida a altas concentraciones
Acroleína y otros aldehídos	Productos secundarios de plásticos quemados, maderas, humo de tabaco	Irritante de mucosas, disminución de la función pulmonar	Irritación de vías respiratorias altas
Aluros y sales de ácido (Cl, Br, F)	Blanqueamiento en la industria de pulpa, papel, textil; manufactura de compuestos químicos; caucho sintético, plásticos, desinfectante, combustible de cohetes, gasolina	Irritación de mucosas, edema pulmonar; reducción de la FVC 1 a 2 años después de la exposición	Irritación de vías respiratorias altas, epistaxis, traqueobronquitis
Amoniaco	Refrigeración; refinería de petróleo; manufactura de fertilizantes, explosivos, plásticos y otras sustancias químicas	Igual que para los humos de ácido, pero se han informado también bronquiectasias	Irritación de vías respiratorias altas, bronquitis crónica
Anhídridos de ácidos	Manufactura de ésteres de resina, resinas de poliéster, adhesivos termoactivados	Irritación nasal, tos	Asma, bronquitis crónica, neumonitis por hipersensibilidad
Cadmio, humos de	Fundición, soldadura, producción de baterías	Irritante de mucosas, síndrome de dificultad respiratoria aguda	EPOC
Formaldehído	Fabricación de resinas, cueros, caucho, metales y maderas; trabajadores de laboratorio, embalsamadores; emisión de aislamiento de espuma de uretano	Igual que para las emanaciones de ácido	Cáncer nasofaríngeo
Fosgeno	Compuestos orgánicos, metalurgia, volatilización de compuestos que contienen cloro	Aparición tardía de bronquiolitis y edema pulmonar	Bronquitis crónica
Hidrógeno, sulfuro de	Productos secundarios de muchos procesos industriales, aceite, otros procesos y almacenamiento de petróleo	Aumento en la frecuencia respiratoria seguido de paro respiratorio, acidosis láctica, edema pulmonar y muerte	Irritación conjuntival, bronquitis crónica, neumonitis recurrente
Isocianatos (TDI, HDI, MDI)	Producción de espumas de poliuretano, plásticos, adhesivos, recubrimiento de superficies	Irritación de las mucosas, disnea, tos, sibilancias, edema pulmonar	Irritación de la vía respiratoria alta, tos, asma, neumonitis por hipersensibilidad, atenuación de la función pulmonar
Nitrógeno, dióxido de	Ensilaje, grabado de metal, explosivos, combustibles de cohetes, soldadura, producto secundario de combustibles fósiles quemados	Tos, disnea, edema pulmonar que pueden retrasarse 4 a 12 h; posible resultado de exposición aguda; bronquiolitis obliterante en 2 a 6 semanas	Enfisema en animales, bronquitis crónica relacionada con atenuación de la función pulmonar en niños con exposición residencial constante
Ozono	Soldadura de arco, blanqueamiento con harina, desodorización, emisiones de equipo de fotocopiado, contaminantes fotoquímicos de aire	Mucosa irritada, disminución transitoria de la función pulmonar, exacerbación del asma	Mortalidad cardiopulmonar excesiva, incremento en el riesgo para asma de inicio agudo en los niños
Sulfuro, dióxido de	Manufactura de ácido sulfúrico, blanqueadores, recubrimiento de metales no ferrosos, procesamiento de alimento, refrigerantes, quemadura de combustibles fósiles, industria de la pulpa de madera	Irritante de mucosas, epistaxis, broncoespasmo (sobre todo en sujetos con asma)	Bronquitis crónica

HDI, diisocianato de hexametileno; MDI, difenildiisocianato de metileno; TDI, diisocianato de tolueno: FVC, capacidad vital forzada: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

inhalación de humo de las víctimas deben considerarse los materiales sintéticos (plásticos, poliuretanos) que liberan otras sustancias tóxicas al quemarse (como cianuro o ácido clorhídrico). Las víctimas pueden sufrir cierto grado de inflamación de las vías respiratorias bajas, con o sin edema pulmonar.

La exposición a determinadas sustancias de bajo peso molecular y a reactivos que se utilizan en la fabricación de polímeros sintéticos, pinturas y recubrimientos (*diisocianatos* en poliuretanos; *aminas aromáticas* y *anhídridos* de *ácidos* en las resinas) supone un riesgo elevado de asma laboral. Si bien el asma laboral se manifiesta clínicamente como si hubiera ocurrido una sensibilización, hay escasos datos indicativos de que intervenga un mecanismo regulado por un anticuerpo IgE. También se han descrito reacciones semejantes a la neumonitis por hipersensibilidad en los trabajadores expuestos a diisocianato y anhídrido de ácido.

Los fluoropolímeros, como el teflón, que a temperaturas normales no producen reacción, al calentarse se volatilizan. Las sustancias inhaladas precipitan un síndrome característico de fiebre, escalofrío, malestar o algunas veces sibilancias leves que llevan al diagnóstico de *fiebre por emanaciones de polímero.* Un síndrome pseudogripal similar que cede en forma espontánea (*fiebre por emanaciones de metales*) se debe a la exposición aguda al humo que contiene óxido de zinc, casi siempre por soldadura de acero galvanizado. El síndrome comienza varias horas después del trabajo y se resuelve en un lapso de 24 h, para reanudarse cuando se repite la exposición.

Otras dos sustancias se han relacionado en fecha reciente con neumopatía potencialmente grave. La exposición en el trabajo al mechón de nailon ha desencadenado una bronquiolitis linfocítica y los obreros expuestos al diacetilo utilizado para producir saborizante de "mantequilla" en la manufactura de palomitas de maíz para hornos de microondas han desarrollado bronquiolitis obliterante **(cap. 287)**.

Desastre del *World Trade Center* Una consecuencia del ataque terrorista al *World Trade Center* (WTC) el 11 de septiembre de 2001 fue la exposición relativamente intensa de un gran número de bomberos y otros rescatadores al polvo que se generó por el colapso de los edificios. La vigilancia ambiental y la descripción química del polvo del WTC revelaron una gran variedad de componentes potencialmente tóxicos, aunque la mayor parte del polvo era cemento pulverizado. Tal vez debido a la gran alcalinidad del polvo del WTC, se produjo un grado notable de accesos de tos, sibilancias y flemas en los bomberos y las cuadrillas de limpieza. En los residentes locales también aparecieron nuevos síndromes de tos y de sibilancias. La exposición más intensa a ese polvo entre los bomberos de la ciudad de Nueva York se acompañó de deterioro acelerado de la función pulmonar en los 12 meses que siguieron al desastre. En fecha reciente ha surgido preocupación en cuanto al riesgo de neumopatía intersticial, en particular la de naturaleza granulomatosa.

CARCINÓGENOS RESPIRATORIOS DE ORIGEN LABORAL

Se calcula que las exposiciones laborales generan 10% de todos los casos de cáncer pulmonar. Además del asbesto, otros carcinógenos respiratorios comprobados o probables son: acrilonitrilo, compuestos arsenicales, berilio, biclorometiléter, cromo (hexavalente), formaldehído (nasal), isopropanol (senos paranasales), gas mostaza, carbonilo de níquel (niquelado), hidrocarburos aromáticos (emisiones del horno de coque y gases de escape del diésel), inhalación pasiva del humo del cigarro, sílice (tanto la extracción como el procesamiento), talco (posible contaminación con asbesto durante

la extracción y la molienda), cloruro de vinilo (sarcoma), madera (sólo cáncer nasal) y uranio. Los trabajadores que presentan riesgo de cáncer pulmonar por radiación no sólo incluyen a aquellos que participan en la extracción y el procesamiento del uranio, sino también los que se encuentran expuestos en operaciones de minería subterránea de otros minerales, en las que las formaciones rocosas pueden emitir derivados del radón.

VALORACIÓN DE LA DISCAPACIDAD

El término *discapacidad* se utiliza para describir la disminución de la capacidad de trabajo a consecuencia de los efectos de un trastorno médico. Por lo general, los clínicos deben valorar las disfunciones fisiológicas, o *alteraciones,* pero la calificación de la discapacidad también incluye factores no médicos, como el grado de formación y la capacidad del individuo para obtener trabajo. El esquema de calificación de la discapacidad difiere según sea el organismo que otorga la indemnización. Por ejemplo, la *Social Security Administration* de Estados Unidos exige que un individuo no esté en condiciones de efectuar ningún tipo de trabajo (es decir, discapacidad *total*) para que pueda recibir pagos en sustitución de su ingreso. Muchos sistemas de compensación de los trabajadores en las entidades federativas permiten pagos por discapacidad *parcial.* En el esquema de la Seguridad Social no se efectúa una determinación de la causa, en tanto que en los sistemas de indemnización de los trabajadores debe establecerse la relación con el trabajo.

Para la invalidez respiratoria se utilizan pruebas de funcionamiento pulmonar en reposo (espirometría y capacidad de difusión) como recurso de valoración inicial y se emplean las pruebas de ejercicio cardiopulmonar (para valorar el consumo máximo de oxígeno) cuando los resultados de las pruebas en reposo no guardan relación con los síntomas del paciente. La prueba de provocación con metacolina (para valorar la reactividad de las vías respiratorias) también es útil en pacientes asmáticos que tienen una espirometría normal en el momento de la valoración. Algunos organismos encargados de las indemnizaciones (p. ej., la Seguridad Social) han proscrito los esquemas de clasificación de la discapacidad con base en los resultados de las pruebas de funcionamiento pulmonar. Cuando no se prohíbe un esquema específico, se utilizan los *Guidelines of the American Medical Association*.

EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES AMBIENTALES GENERALES

CONTAMINACIÓN DEL AIRE EXTERIOR

En 1971, el gobierno de Estados Unidos estableció normas nacionales de calidad del aire para diversos contaminantes que se consideraban causantes de un exceso de enfermedades cardiorrespiratorias. Se cuenta con normas primarias reguladas por la *Environmental Protection Agency* (EPA) designadas para proteger la salud pública con un margen adecuado de seguridad en lo referente a dióxido de sulfuro, partículas de materia, dióxido de nitrógeno, ozono, plomo y monóxido de carbono. Las normas para cada uno de estos contaminantes se actualizan con regularidad a través de un proceso de análisis extenso realizado por la EPA. (Véanse detalles sobre las normas actuales en: https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants/naaqs-table%20)

Los contaminantes se generan por fuentes fijas (centrales eléctricas y complejos industriales) y móviles (automóviles), y ninguno de ellos aparece de forma aislada. Además, los contaminantes pueden cambiar por reacción química después de su emisión. Por ejemplo, el dióxido de azufre y las partículas sólidas de las centrales térmicas, pueden reaccionar en el aire para formar sulfatos ácidos y aerosoles, que pueden transportarse a grandes distancias en la atmósfera. El óxido de nitrógeno y los oxidantes del escape de los automóviles pueden reaccionar con la luz solar y producir ozono. Aunque en un principio era un problema restringido a Los Ángeles, la contaminación fotoquímica derivada (*smog*) es un problema bien conocido en todo el territorio de Estados Unidos y muchos otros países. En extensos estudios de la población se han documentado los efectos agudos y crónicos de la exposición a estos contaminantes.

Los síntomas y las enfermedades relacionadas con la contaminación del aire son los mismos que los trastornos que a menudo se vinculan con el tabaquismo de cigarrillos. Además, la atenuación de la función pulmonar y el asma se han relacionado con la exposición crónica a cantidades apenas un poco altas de gases y partículas respirables relacionadas con el tránsito. Múltiples estudios de series temporales y basadas en la población de las ciudades han demostrado un uso excesivo de los servicios de salud por asma y otros trastornos cardiopulmonares, así como aumento de las tasas de mortalidad. Los estudios de cohortes que comparan ciudades con cifras relativamente elevadas de exposición a partículas con comunidades menos contaminadas sugieren tasas mayores de morbilidad y mortalidad por afecciones cardiopulmonares en quienes residen por tiempo prolongado en las primeras. Los datos epidemiológicos sólidos que indican que la materia particular fina constituye un factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares propiciaron la realización de investigaciones toxicológicas de los mecanismos subyacentes. La inhalación de partículas finas derivadas de la combustión podría generar tensión oxidativa, a la que siguen la lesión y la inflamación locales de los pulmones, que a su vez desencadenan respuestas autonómicas e inflamatorias sistémicas capaces de producir disfunción y lesión endoteliales. Los datos de las investigaciones recientes sobre los efectos que tienen los contaminantes aéreos sobre la salud condujeron, en Estados Unidos, a la elaboración de estándares de calidad del aire ambiental más estrictos para el ozono, los óxidos de nitrógeno y las partículas suspendidas, así como a un mayor énfasis en la difusión pública de alertas de contaminación que motiven a los individuos con deterioro cardiopulmonar importante a permanecer en interiores durante los periodos de contaminación intensa.

EXPOSICIÓN EN INTERIORES

Es necesario tener en cuenta el humo del tabaco en el ambiente **(cap. 448),** el gas radón, el humo de madera y otras sustancias biológicas generadas en interiores. Diversos estudios han demostrado que la cantidad de partículas respirables en una casa guarda una relación directa con el número de fumadores de cigarrillos que viven en ella. Se han observado más casos de prevalencia de enfermedades respiratorias, especialmente el asma, y grados reducidos de funcionamiento pulmonar determinados con espirometría simple en niños de padres que fuman. Algunos metaanálisis recientes del cáncer pulmonar y enfermedades cardiopulmonares, en los que se combinan datos de los mejores estudios sobre exposición ambiental al humo del tabaco, sugieren un incremento de ~25% del riesgo relativo de cada trastorno, aun después del ajuste para los principales factores potenciales de confusión.

La exposición al *gas radón* en los hogares es un factor de riesgo de cáncer de pulmón. El producto principal del radón (radón-222) es un gas que procede de la serie de desintegración del uranio-238 y el precursor inmediato es el radio-226. La cantidad de radio en los materiales de la tierra determina la cantidad de gas radón que se emite. Puede haber cantidades relacionadas con un exceso de cáncer de pulmón hasta en 10% de los hogares en Estados Unidos. Cuando residen fumadores en el domicilio, el problema potencial es aún mayor, ya que el tamaño de las moléculas de radón les permite unirse con facilidad a las partículas de humo inhaladas. Por fortuna, existen medios técnicos para determinar y reducir los grados de la exposición al radón.

Otras exposiciones que tienen lugar en interiores y que son motivo de preocupación son los aerosoles biológicos que contienen material antigénico (hongos, cucarachas, ácaros del polvo y caspa de mascotas) y se vinculan con un aumento del riesgo de atopia y asma. Las sustancias químicas en interiores incluyen los productos concentrados de limpieza (blanqueadores, amoniaco), formaldehído, perfumes, pesticidas y los óxidos de nitrógeno provenientes de los aparatos domésticos de gas.

Las reacciones inespecíficas que están relacionadas con el "síndrome de edificación sellada", quizá mejor denominado como "enfermedad relacionada con la edificación", en el que no se ha referido una sustancia específica, han consistido en una gran diversidad de quejas, entre ellas síntomas respiratorios, que se alivian sólo con evitar la exposición a la instalación. La importancia del "olfato" y otros estímulos sensitivos en la inducción de estas respuestas psicológicas o físicas potencialmente incapacitante no se conoce, ni tampoco las consecuencias a largo plazo de estas exposiciones ambientales.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La exposición en interiores a *humo de biomasa* (madera, estiércol, residuos de cosechas, carbón vegetal) se calcula que es la causa de >4% de la pérdida de años de vida ajustados en función de la discapacidad (DALY, *disability-adjusted life-years*), causada por infecciones agudas de la zona baja del aparato respiratorio en niños, EPOC y cáncer pulmonar en mujeres y enfermedades cardiovasculares en varones. Esta carga patológica por la exposición en interiores al humo de la biomasa constituye el principal riesgo ambiental de afectación de la salud a escala mundial. Casi la mitad de la población del mundo utiliza combustible de biomasa para cocinar, calentar u hornear.

El queroseno (similar al diésel) se usa a menudo para iluminación y a veces para cocinar. Esto ocurre de manera predominante en áreas rurales de los países en vías de desarrollo. Dado que muchas familias queman carbón o combustible de biomasa en hornos abiertos, que son muy ineficientes, y dentro de hogares con ventilación deficiente, las mujeres y los niños

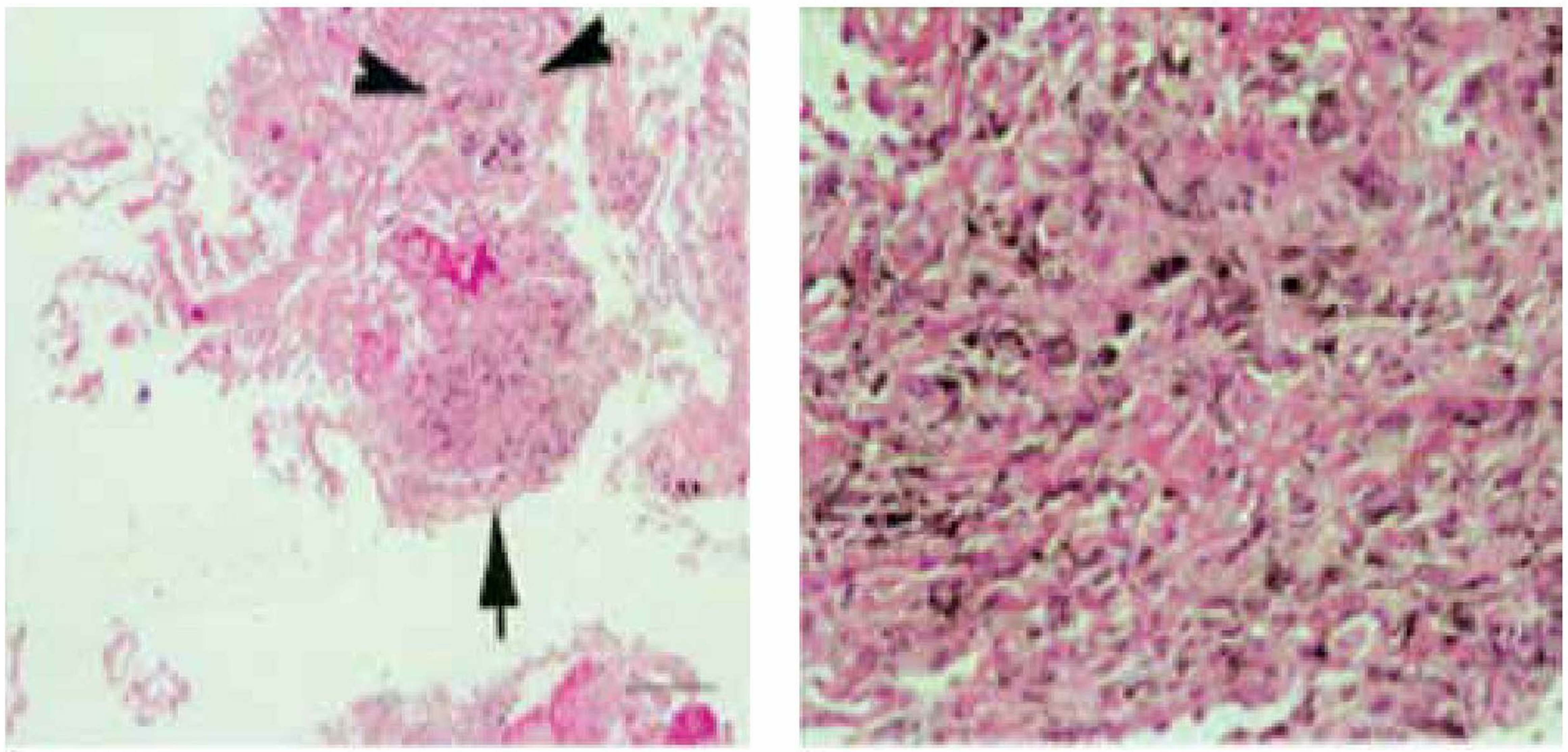


FIGURA 283-4 Características histopatológicas de la neumopatía intersticial provocada por humo de biomasa. ***A.*** Se observa la acumulación de pigmento antracítico en los tabiques alveolares (*puntas de flecha*) y en una mancha de polvo pigmentado (*flecha única*). ***B.*** Una microfotografía de gran resolución muestra una mezcla de fibroblastos y macrófagos impregnados de carbón.

pequeños están expuestos todos los días a grandes cantidades de humo. En estos hogares se ha comunicado que las concentraciones medias en 24 h de partículas de materia fina, un componente del humo de la biomasa, son dos a 30 veces más altos que los *National Ambient Air Quality Standards* establecidos por la U.S. EPA.

Los estudios epidemiológicos han demostrado continuamente relaciones entre la exposición al humo de biomasa y bronquitis crónica, así como EPOC. Debido al aumento de la migración procedente de los países en vías de desarrollo hacia Estados Unidos, los profesionales de la salud deben considerar los efectos respiratorios crónicos de la exposición al humo de biomasa, que también incluyen neumopatía intersticial **(fig. 283-4)**. Ahora hay evidencia de que la mejora en las estufas que reducen la exposición al humo de la biomasa, puede reducir el riesgo de enfermedades respiratorias en niños y adultos.

El aire contaminado de la casa (HAP, *household air pollution*) del uso doméstico de aceites sólidos contribuye de forma sustancial a la contaminación de exteriores.

Las contribuciones de HAP, de centrales eléctricas a base de carbón sin depuradores de emisiones y el aumento del tráfico que involucra vehículos motorizados sin controles de contaminación, ocasionan altas concentraciones de contaminación del aire exterior, en especial de partículas finas, en megaciudades en países en desarrollo (p. ej., Nueva Delhi).

Agradecimiento

El autor agradece la contribución del doctor Frank Speizer en la versión anterior de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Banks DE: Clinical aspects of asbestos-related diseases—What are the unresolved topics? J Occup Environ Med 56 Suppl 10:S8, 2014.

Blanc PD, Torén K: COPD and occupation: Resetting the agenda. Occup Environ Med 73:357, 2016.

Gauderman WJ *et al.*: Association of improved air quality with lung development in children. N Engl J Med 372:905, 2015.

Gordon SB *et al.*: Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. Lancet Respir Med 2:823, 2014.

Petsonk EL *et al.*: Coal mine dust lung disease. New lessons from old exposure. Am J Respir Crit Care Med 187:1178, 2013.

284 Bronquiectasias

Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

Bronquiectasia se refiere a la dilatación irreversible de la vía respiratoria con compromiso pulmonar focal o difuso y que por lo general se clasifica como cilíndrica o tubular (la forma más común), varicosa o quística.

ETIOLOGÍA

Las bronquiectasias pueden formarse por causas infecciosas o no infecciosas **(cuadro 284-1)**. Los indicios de la etiología subyacente a menudo se obtienen del patrón de daño pulmonar. La *bronquiectasia focal* se refiere a los cambios bronquiectásicos en una zona localizada del pulmón y pueden ser consecuencia de la obstrucción extrínseca (p. ej., por compresión por linfa-

CUADRO 284-1 Principales causas de bronquiectasia y estudios propuestos

PATRÓN DE COMPROMISO PULMONAR	ETIOLOGÍA POR CATEGORÍA (EJEMPLOS)	ESTUDIO
Focal	Obstrucción (cuerpo extraño aspirado, masa tumoral)	Imágenes torácicas (radiografía o CT), broncoscopia
Difuso	Infección (bacteriana, micobacterias no tuberculosas)	Tinción de Gram/cultivo de esputo: tinciones/cultivos para bacilos acidorresistentes y hongos. Si no se identifican patógenos, considerar broncoscopia con lavado broncoalveolar
	Inmunodeficiencia (hipogammaglobulinemia, infección por VIH, bronquiolitis obliterante después de trasplante pulmonar)	Biometría hemática completa con recuento diferencial; cuantificación de inmunoglobulina; prueba para VIH
	Causas genéticas (fibrosis quística, síndrome de Kartagener, deficiencia de antitripsina α_1)	Medición de cloro en sudor (para fibrosis quística), concentración de antitripsina α_1; cepillado/biopsia nasal o de vías respiratorias (para síndrome de cilios discinéticos/inmóviles); pruebas genéticas
	Causas autoinmunitarias o reumatológicas (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad intestinal inflamatoria), enfermedad inmunitaria (aspergilosis broncopulmonar alérgica)	Exploración clínica con examen articular cuidadoso, pruebas serológicas (p. ej., factor reumatoide). Considerar estudio para aspergilosis broncopulmonar alérgica, sobre todo en pacientes con asma resistente[a]
	Aspiración recurrente	Prueba de función deglutoria y fuerza neuromuscular general
	Diversos (síndrome de uñas amarillas, bronquiectasia por tracción secundaria a fibrosis posradiación o fibrosis pulmonar idiopática)	Guiada por las condiciones clínicas
	Idiopática	Guiada por las condiciones clínicas

[a] Prueba cutánea para reactividad contra *Aspergillus*; medición de precipitinas séricas para *Aspergillus*; concentración sérica de IgE, eosinófilos séricos, etcétera.

denopatía adyacente o un tumor parenquimatoso) o intrínseca (p. ej., por un tumor en la vía respiratoria, un cuerpo extraño aspirado, una vía respiratoria cicatrizada/estenótica o atresia bronquial por subdesarrollo congénito de las vías respiratorias). Las *bronquiectasias difusas* se caracterizan por cambios bronquiectásicos diseminados en todo el pulmón y a menudo derivados de un proceso patológico sistémico o infeccioso subyacente.

La afectación más grave de los campos pulmonares superiores es muy frecuente en la fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) y también se observa en la fibrosis posradiación que corresponde a la región pulmonar que abarcó la región radiada. Las bronquiectasias con afectación predominante de los campos pulmonares inferiores casi siempre se deben a aspiración recurrente crónica (p. ej., por trastornos de la motilidad esofágica como los ocurridos en la esclerodermia), enfermedad pulmonar fibrótica en etapa terminal (p. ej., bronquiectasias por tracción debida a fibrosis pulmonar idiopática) o por infecciones recurrentes secundarias a inmunodepresión (p. ej., hipogammaglobulinemia). Las bronquiectasias producidas por infección con micobacterias no tuberculosas (NTM, *nontuberculous mycobacteria*), por lo general el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), a menudo afectan la parte intermedia de los campos pulmonares. Las causas congénitas de la bronquiectasia con compromiso predominante en la parte intermedia de los campos pulmonares incluyen el síndrome de cilios discinéticos/inmóviles. Por último, la afectación predominante de las vías respiratorias centrales se relaciona con la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA, *allergic bronchopulmonary aspergillosis*), en la que la reacción inmunitaria a *Aspergillus* daña la pared bronquial. Las causas congénitas de bronquiectasias de predominio en las vías respiratorias centrales secundarias a la deficiencia de cartílago incluyen la traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) y el síndrome de Williams-Campbell.

En muchos casos no se identifica la causa de la bronquiectasia. En las series de casos, hasta 25 a 50% de los pacientes referidos por bronquiectasias tiene enfermedad idiopática.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia general publicada de bronquiectasias en Estados Unidos aumentó en fecha reciente, pero la epidemiología de este trastorno varía mucho con la causa subyacente. Por ejemplo, los pacientes que nacen con CF a menudo desarrollan bronquiectasias clínicas importantes durante la adolescencia tardía o el principio de la edad adulta, aunque también existen formas de presentación atípica de CF en adultos >30 o 40 años de edad. En cambio, las bronquiectasias producidas por infección con MAC casi siempre afectan a mujeres no fumadoras >50 años de edad. En general, la incidencia de bronquiectasias aumenta con la edad. Este problema es más frecuente en mujeres que en varones.

En áreas con prevalencia alta de tuberculosis, las bronquiectasias son más frecuentes como secuela de la infección granulomatosa. Las bronquiectasias focales pueden formarse por la compresión extrínseca de las vías respiratorias por los ganglios linfáticos granulomatosos crecidos, o por el desarrollo de obstrucción intrínseca debida a la erosión de un ganglio linfático calcificado a través de la pared de las vías respiratorias (p. ej., broncolitiasis). Sobre todo en la tuberculosis reactivada, la destrucción parenquimatosa por la infección puede generar zonas con bronquiectasias más difusas. Aparte de los casos vinculados con la tuberculosis, hay informes de una mayor incidencia de bronquiectasias ajenas a la CF causadas por un mecanismo desconocido y que representan un problema significativo en países en vías de desarrollo. Se ha sugerido que la incidencia alta de desnutrición en ciertas regiones predispone a la disfunción inmunitaria y al desarrollo de bronquiectasias.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

El mecanismo citado más a menudo para la bronquiectasia infecciosa es la "hipótesis del círculo vicioso", en el que la susceptibilidad a la infección y la limpieza mucociliar deficiente permiten la colonización del árbol bronquial. Algunos microorganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, tienen una propensión particular a colonizar las vías respiratorias dañadas y evadir los mecanismos de defensa del hospedador. El deterioro de la depuración mucociliar puede ser resultado de trastornos hereditarios como CF o síndrome de cilios discinéticos, y se ha propuesto que una sola infección grave (p. ej., neumonía por *Bordetella pertussis* o *Mycoplasma pneumoniae*) puede causar daño grave a las vías respiratorias y mala limpieza de las secreciones. La presencia de microbios induce la inflamación crónica, con el daño consecuente a la pared de las vías respiratorias, alteración continua de la limpieza de secreciones y microbios y propagación constante del ciclo infección-inflamación. Además, se ha propuesto que los mediadores liberados directamente por las bacterias interfieren en la limpieza mucociliar.

Los estudios clásicos de la patología de la bronquiectasia de la década de 1950 demostraron inflamación significativa de la pared de las vías respiratorias pequeñas y destrucción de la pared de las vías respiratorias más grandes, además de dilatación, con pérdida de elastina, músculo liso y cartílago. Se propuso que las células inflamatorias en las vías respiratorias pequeñas liberan proteasas y otros mediadores, como las especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias, que dañan las paredes de las vías respiratorias más grandes. Asimismo, el proceso inflamatorio continuo en las vías respiratorias más pequeñas obstruye el flujo del aire. Se cree que las antiproteasas, como la antitripsina α_1, tienen una función importante en la neutralización de los efectos dañinos de la elastasa neutrofílica y en la intensificación de la destrucción bacteriana. Se han observado bronquiectasias y enfisema en pacientes con deficiencia de antitripsina α_1.

Los mecanismos propuestos para las bronquiectasias no infecciosas incluyen reacciones inmunitarias que dañan la pared bronquial (p. ej., las relacionadas con trastornos autoinmunitarios sistémicos, como síndrome de Sjögren y artritis reumatoide). Las *bronquiectasias por tracción* se refieren a las vías respiratorias dilatadas por la distorsión parenquimatosa como resultado de la fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis posradiación o fibrosis pulmonar idiopática).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico más frecuente es la tos productiva persistente con generación constante de esputo espeso y adherente. Los hallazgos físicos a menudo consisten en estertores y sibilancias en la auscultación pulmonar, y algunos pacientes con bronquiectasias tienen dedos hipocráticos. A menudo se detecta obstrucción leve a moderada del flujo de aire en las pruebas de función pulmonar, superpuesta con las manifestaciones de otros trastornos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las exacerbaciones agudas de las bronquiectasias casi siempre se manifiestan por cambios en las características del esputo, con aumento en el volumen y purulencia. Sin embargo, es probable que no se observen signos y síntomas típicos de infección pulmonar, como fiebre e infiltrados nuevos.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico se basa en el cuadro clínico que consiste en tos persistente y producción de esputo, acompañados de características radiográficas consistentes. Si bien las radiografías torácicas carecen de sensibilidad, la presencia de "rieles de tranvía" indicativa de vías respiratorias dilatadas, es congruente con la bronquiectasia. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) es más específica para las bronquiectasias, y es el estudio de imagen de elección para confirmar el diagnóstico. Los hallazgos de la CT incluyen dilatación de las vías respiratorias (detectada como "rieles de tranvía" paralelos o el "signo del anillo de sello", una zona transversal de la vía respiratoria con diámetro al menos 1.5 veces mayor que el del vaso adyacente), falta de estrechamiento gradual de los bronquios (incluida la presencia de estructuras tubulares a 1 cm de la superficie pleural), engrosamiento de la pared bronquial en las vías respiratorias dilatadas, secreciones espesas (p. ej., patrón de "árbol en capullo") o quistes que surgen de la pared bronquial (muy pronunciados en la bronquiectasia quística) **(fig. 284-1)**.

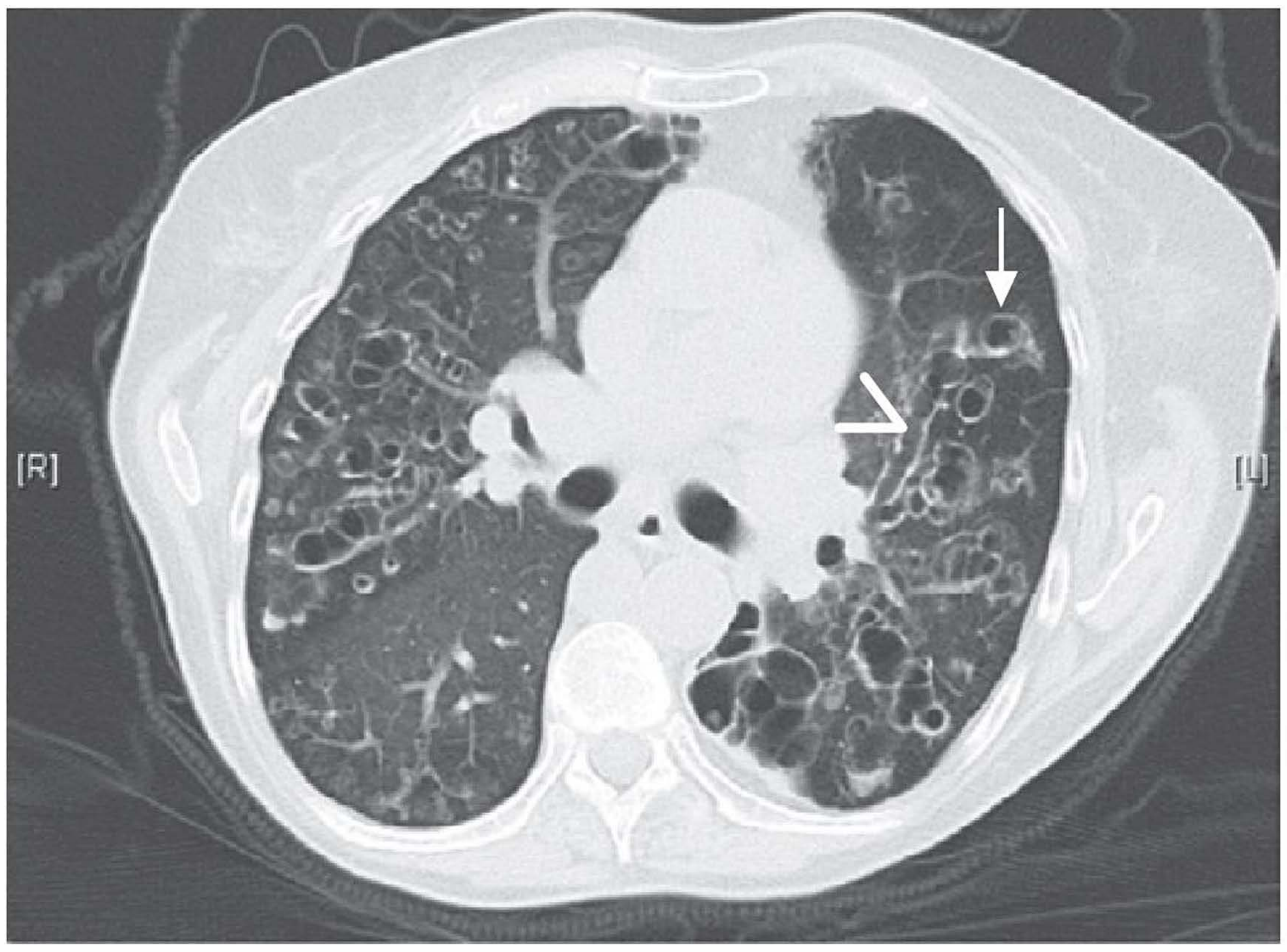


FIGURA 284-1 Imagen representativa por CT de las bronquiectasias graves. La CT muestra muchas vías respiratorias muy dilatadas, tanto en sentido longitudinal (*punta de flecha*) como en sentido transversal (*flecha*).

ESTUDIO DEL PACIENTE:

Bronquiectasias

La valoración comprende la historia clínica, imágenes torácicas y estudios complementarios para identificar la causa subyacente. En la valoración de bronquiectasias focales casi siempre es indispensable la broncoscopia para descartar obstrucción de las vías respiratorias por alguna tumoración subyacente o cuerpo extraño. El estudio para bronquiectasias difusas incluye análisis de las principales causas (cuadro 284-1), con atención inicial en descartar CF. Las pruebas de función pulmonar son un elemento importante de la valoración funcional del paciente.

TRATAMIENTO

Bronquiectasia

El tratamiento de la bronquiectasia infecciosa se centra en el control de la infección activa y en mejorar la limpieza de secreciones y la higiene bronquial para disminuir la cantidad de microbios en las vías respiratorias y así reducir al mínimo el riesgo de infecciones repetidas.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

En las exacerbaciones agudas deben administrarse antibióticos dirigidos contra el patógeno causal o supuesto (*Haemophilus influenzae* y *P. aeruginosa* se aíslan a menudo), casi siempre por un mínimo de 7 a 10 días, y quizá hasta 14. Las decisiones terapéuticas para la infección por NTM pueden ser difíciles, ya que estos microorganismos pueden ser colonizadores, además de patógenos, y a menudo no se tolera el tratamiento prolongado. Las guías de consenso recomiendan que se consideren los criterios diagnósticos para la infección clínica verdadera con NTM en pacientes con síntomas y hallazgos radiográficos de neumopatía que tengan al menos dos muestras de esputo positivas en cultivo; al menos una muestra positiva de líquido de lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) en cultivo; una muestra de biopsia que muestre rasgos histopatológicos de infección por NTM (p. ej., granuloma o una tinción positiva para bacilos acidorresistentes), junto con un cultivo de esputo positivo; o una muestra de líquido pleural (o una muestra de otro sitio no pulmonar estéril) positiva en el cultivo. Las cepas de MAC son los patógenos NTM más frecuentes y el régimen recomendado para pacientes sin VIH incluye un macrólido combinado con rifampicina y etambutol. Las guías de consenso también recomiendan una prueba de susceptibilidad a macrólidos para los aislados de MAC con relevancia clínica.

HIGIENE BRONQUIAL

De entre las numerosas técnicas usadas para mejorar la limpieza de secreciones en la bronquiectasia están la hidratación y administración de mucolíticos, administración de broncodilatadores y compuestos hiperosmolares en aerosol (p. ej., solución salina hipertónica) y fisioterapia torácica (p. ej., drenaje postural, percusión torácica mecánica usual mediante palmadas en el tórax o uso de dispositivos como una válvula unidireccional oscilatoria para presión espiratoria positiva o un chaleco de oscilación de la pared torácica de alta frecuencia). La rehabilitación pulmonar y un programa regular de ejercicio ayudan a la eliminación de secreciones, además de influir en otros aspectos de las bronquiectasias, como mejorar la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida. El mucolítico dornasa (DNasa) se recomienda como medida habitual en la bronquiectasia relacionada con CF, pero no en la que no está relacionada con CF, debido a la preocupación sobre la falta de eficacia y el posible daño en la población sin CF.

TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

Se ha propuesto que el control de la respuesta inflamatoria puede ser conveniente en la bronquiectasia; estudios a pequeña escala han aportado evidencia de que se alivia la disnea, se reduce la necesidad de β-agonistas inhalados y se disminuye la producción de esputo con glucocorticoides inhalados. Sin embargo, no se han observado diferencias significativas en la función pulmonar ni en la tasa de exacerbaciones de la bronquiectasia. Deben tenerse muy en cuenta los riesgos de la inmunodepresión y la supresión suprarrenal cuando se administra tratamiento antiinflamatorio en la bronquiectasia infecciosa. No obstante, la administración de glucocorticoides orales/sistémicos puede ser importante en la bronquiectasia por ciertas causas, como ABPA, o en bronquiectasias no infecciosas a causa de enfermedades subyacentes, en particular aquellas en las que parece haber un trastorno autoinmunitario (p. ej., artritis reumatoide o síndrome de Sjögren). Los pacientes con ABPA también pueden beneficiarse de un tratamiento prolongado del antimicótico itraconazol.

CASOS RESISTENTES AL TRATAMIENTO

En algunos casos puede considerarse la cirugía, con resección de una región focal de supuración. En casos avanzados se considera el trasplante pulmonar.

COMPLICACIONES

En los casos más graves de bronquiectasia infecciosa, las infecciones recurrentes y los tratamientos repetidos de antibióticos pueden conducir a resistencia microbiana a los antibióticos. En algunos casos son indispensables combinaciones de antibióticos que tengan su propio perfil de toxicidad independiente, para tratar microorganismos resistentes.

Las infecciones recurrentes pueden lesionar los vasos mucosos superficiales, con hemorragia y, en casos graves, hemoptisis que pone en peligro la vida. El tratamiento de la hemoptisis masiva casi siempre requiere intubación para estabilizar al paciente, identificación de la fuente hemorrágica y protección del pulmón no sangrante. A veces, el control de la hemorragia exige embolización arterial bronquial y, en casos graves, cirugía.

PRONÓSTICO

Los resultados de la bronquiectasia varían mucho según la etiología subyacente, también influyen la frecuencia de las exacerbaciones y (en casos infecciosos) los patógenos específicos implicados (con peores resultados relacionados con la colonización por *P. aeruginosa*). Cada vez se presta más atención a la definición de fenotipos clínicos de la bronquiectasia en vista de las características clínicas, radiográficas y microbianas, y a desarrollar herramientas de detección para valorar la calidad de vida y gravedad de la enfermedad. En un estudio, la disminución de la función pulmonar en pacientes con bronquiectasias sin CF fue similar a la de individuos con EPOC, con descenso del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) de 50 a 55 mL por año, a diferencia de 20 a 30 mL por año en los controles sanos.

PREVENCIÓN

La corrección de inmunodeficiencias subyacentes (p. ej., administración de gammaglobulina a pacientes con deficiencia de inmunoglobulinas) y la vacunación de individuos con trastornos respiratorios crónicos (p. ej., vacunas de la gripe y neumococo) reducen el riesgo de infecciones recurrentes. A las personas que fuman se les debe ofrecer asesoría para que abandonen el hábito.

Se ha propuesto que después de la resolución de una infección aguda en pacientes con recurrencias (p. ej., ≥3 episodios por año) se administren antibióticos supresores que disminuyan al mínimo la carga microbiana y reduzcan la frecuencia de exacerbaciones. Aunque existe un menor consenso al respecto en las bronquiectasias no vinculadas con CF que en pacientes con bronquiectasias por CF; estudios pequeños han confirmado los beneficios de algunos tratamientos. Los posibles regímenes supresores son: 1) un antibiótico VO (p. ej., ciprofloxacina) c/24 h durante 1 a 2 semanas al mes; 2) un esquema alternado de antibióticos VO (para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia); 3) administración de un macrólido (véase adelante) todos los días o tres veces por semana (los posibles mecanismos del beneficio tienen que ver con propiedades no antibióticas, como sus efectos antiinflamatorios y reducción de las biopelículas de bacilos gramnegativos); 4) inhalación de antibióticos en aerosol (p. ej., solución inhalable de tobramicina) en algunos pacientes con un esquema alternado (p. ej., 30 días con fármaco y 30 días sin él), con la finalidad de disminuir la cantidad de microbios sin inducir los efectos secundarios del fármaco sistémico, y 5) administración intermitente de antibióticos IV ("limpiezas") en pacientes con bronquiectasias más graves o patógenos resistentes. Respecto del tratamiento con macrólidos (punto 3 anterior), en fecha reciente se publicaron varios estudios doble ciego, con asignación al azar y grupo testigo tratado con placebo, en bronquiectasias sin relación con CF; estos estudios apoyan el beneficio de los macrólidos de largo plazo (6 a 12 meses de azitromicina o eritromicina) porque reducen las tasas de exacerbaciones de las bronquiectasias, la producción de moco y el deterioro de la función pulmonar.

Sin embargo, dos de estos estudios también informaron un aumento en la resistencia a macrólidos en patógenos comensales, lo que aminora el entusiasmo por el uso universal de macrólidos en esta situación y genera la pregunta de si habría algunos pacientes seleccionados con bronquiectasias

sin CF con mayor morbilidad en los que los beneficios del uso prolongado de macrólidos superarían los riesgos del surgimiento de resistencia antibiótica. En particular, una preocupación importante es la aparición de NTM resistentes a macrólidos, lo que dificultaría mucho más el tratamiento de ese patógeno. Además, es probable que los pacientes con distintos patrones de colonización microbiana no obtengan beneficios similares del tratamiento con macrólidos. Por tanto, antes de considerar el uso crónico de un macrólido, se recomienda descartar la infección por NTM y considerar con cuidado la situación de cada paciente, con obtención de un electrocardiograma para descartar la prolongación del intervalo QT que podría poner al sujeto en un mayor riesgo de arritmias.

Además, la atención consistente y continua en la higiene bronquial puede favorecer la limpieza de secreciones y reducir la carga microbiana en las vías respiratorias.

LECTURAS ADICIONALES

Aliberti S *et al.*: Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. Eur Respir J 47:1113, 2016.

Khoo JK *et al.*: Bronchiectasis in the last five years: New developments. J Clin Med 5:115, 2016.

McGrath EE *et al.*: Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary non-tuberculous mycobacteria infection. In J Clin Pract 62:1947, 2008.

Rogers GB *et al.*: The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non–cystic fibrosis bronchiectasis: An analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled Bless Trial. Lancet Respir Med 2:988, 2014.

285 Fibrosis quística

Eric J. Sorscher

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) es una exocrinopatía autosómica recesiva que afecta diversos tejidos epiteliales. El producto génico que causa CF, el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) actúa como un conducto aniónico en las membranas plasmáticas apicales (luminales) de las células epiteliales, y regula el volumen y la composición de la secreción exocrina. Los conocimientos cada vez más amplios y complejos de la genética molecular del CFTR y la bioquímica de proteínas de membrana han facilitado la identificación de fármacos contra CF, y diversas sustancias nuevas que recientemente han sido aprobadas o están ya en la fase de pruebas clínicas.

Manifestaciones de vías respiratorias La morbilidad y la mortalidad importantes que surgen con la CF pueden atribuirse al deterioro de la función respiratoria, que se caracteriza por la presencia de abundantes secreciones hiperviscosas y adherentes que obstruyen las vías respiratorias de calibres pequeño y mediano. Es muy difícil la expulsión de secreciones de las vías respiratorias en la CF, y una flora bacteriana compleja, que incluye *Stapylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* (entre otros patógenos), se identifica sistemáticamente en cultivos del esputo de CF. El análisis del microbioma ha identificado cientos de otras especies bacterianas en los pulmones de los pacientes con CF, aunque su relación con la insuficiencia pulmonar aún no se ha determinado. La inflamación pulmonar consistente en un entorno en que el moco está espeso y hay infección bacteriana crónica culmina en daño colateral de tejidos y agrava todavía más el deterioro de la función respiratoria. Los microorganismos como *P. aeruginosa* poseen un mecanismo estereotípico de patogenia; un hecho centinela y de colonización precoz suele causar la infección pulmonar permanente por parte de la misma cepa genética. Tras un periodo de varios años, *P. aeruginosa* se desarrolla en los pulmones de CF para adoptar un fenotipo mucoide (atribuible a la liberación de un exoproducto de alginato) que le confiere ventajas selectivas respecto a los patógenos, y un mal pronóstico para el hospedador. Las estrategias para erradicar *P. aeruginosa* en el comienzo del desarrollo de la enfermedad han sido fructíferas y, según expertos, mejoran significativamente el pronóstico si se les practica en forma sostenida.

Signos pancreáticos El nombre completo de la enfermedad, *fibrosis quística del páncreas,* denota la profunda destrucción hística de la porción exocrina del páncreas, y como resultado el desarrollo de cicatrices fibróticas, grasa como tejido de sustitución, o ambos fenómenos, proliferación quística, desaparición del tejido acinar y desaparición de la estructura normal del páncreas. Al igual que ocurre en el pulmón, las secreciones exocrinas firmes (a menudo denominadas *concreciones*) obstruyen los conductos pancreáticos y deterioran la producción y el flujo de enzimas digestivas al duodeno. Las secuelas de la insuficiencia pancreática exocrina incluyen absorción insuficiente crónica, retraso del crecimiento, hipovitaminosis liposoluble, altos niveles de tripsinógeno inmunorreactivo en suero (una prueba diagnóstica utilizada en la detección sistemática neonatal) y la pérdida de masa celular de los islotes de Langerhans. La diabetes mellitus relacionada con la CF se manifiesta en más de 30% de los adultos con la enfermedad y es probablemente multifactorial en su naturaleza (atribuible a la destrucción progresiva del páncreas endocrino, resistencia a la insulina por cortisol y factores adicionales).

Daños diversos a los órganos Al igual que en la fibrosis quística del pulmón y el páncreas, las secreciones espesas y adherentes deterioran otros tejidos exocrinos. En las piezas patológicas suelen observarse obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos y fibrosis del parénquima, y se advierte cirrosis multilobulillar en 4 a 15% de individuos con CF e insuficiencia hepática notable como manifestación resultante en adultos. Es difícil la excreción del contenido del intestino (luz), lo cual ocasiona íleo meconial (ocurre en 10-20% de los neonatos con CF), o un síndrome obstructivo de la porción distal de intestino en personas de mayor edad. Los varones de manera típica presentan involución completa del conducto deferente e infecundidad (a pesar de que su espermatogénesis es funcional) y ~99% de los que tienen CF son estériles. No se conoce con detalle el origen de este defecto anatómico en el aparato genitourinario del varón, pero podría representar una anormalidad del desarrollo consecuencia de secreción alterada por el vaso o sus estructuras asociadas. Las anormalidades en las secreciones del aparato reproductor de la mujer posiblemente contribuyan a una mayor incidencia de esterilidad entre quienes padecen la enfermedad. En muchos de los sujetos con CF hay signos radiográficos de sinusitis y se vincula con patógenos similares a los identificados en la zona baja de vías respiratorias, lo cual sugiere que los senos paranasales podrían actuar como un reservorio para la siembra de bacterias.

PATOGENIA

Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) El CFTR es una proteína integral de membrana que actúa como un conducto aniónico epitelial. La molécula, compuesta de ~1 480 aminoácidos, codifica un conducto pasivo para el transporte de cloruro y bicarbonato a través de las membranas plasmáticas de los tejidos epiteliales, con dirección del flujo iónico que depende de la fuerza impulsora electroquímica. La regulación del CFTR incluye la conformación cíclica entre la configuración abierta y la cerrada, y aumenta por hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). El flujo aniónico mediado por CFTR no comprende el transporte activo contra un gradiente de concentración, pero utiliza la energía generada por la hidrólisis de ATP como signo básico de la mecanoquímica y la regulación de conductos iónicos.

El CFTR está situado en las membranas plasmáticas apicales de células epiteliales acinares y de otro tipo, en las cuales regula el grado y la composición de la secreción por parte de las glándulas exocrinas. En innumerables epitelios, la liberación de cloruro y bicarbonato es seguida de forma pasiva por el flujo de agua, lo cual permite la movilización y eliminación de los productos exocrinos. A lo largo de toda la mucosa respiratoria se necesita CFTR para que la capa de líquido periciliar (PCL, *periciliary fluid layer*) alcance la profundidad suficiente, que permita la extensión normal de los cilios y el transporte mucociliar. Las células de vías respiratorias con deficiencias de CFTR muestran depleción de PCL, lo cual ocasiona colapso de cilios e incapacidad para eliminar el moco suprayacente **(video 285-1)**. En las glándulas submucosas de las vías respiratorias hay excreción muy grande de CFTR en los ácinos, y muchos participan en la formación de moco y extrusión de la secreción glandular en la superficie de las vías respiratorias **(fig. 285-1)**. En otras glándulas exocrinas caracterizadas por abolición del transporte de moco (como en los ácinos y conductos pancreáticos, conductillos biliares e interior del intestino) se ha dicho que participan mecanismos patógenos similares. En los tejidos mencionados, se piensa que una fuerza impulsora de la secreción de cloruro apical/bicarbonato o ambas sustancias induce la liberación de líquido y electrólitos mediados por CFTR al interior del intestino, lo cual confiere una reología propia de mucinas y otros productos exocrinos. La ineficacia del mecanismo en cues-

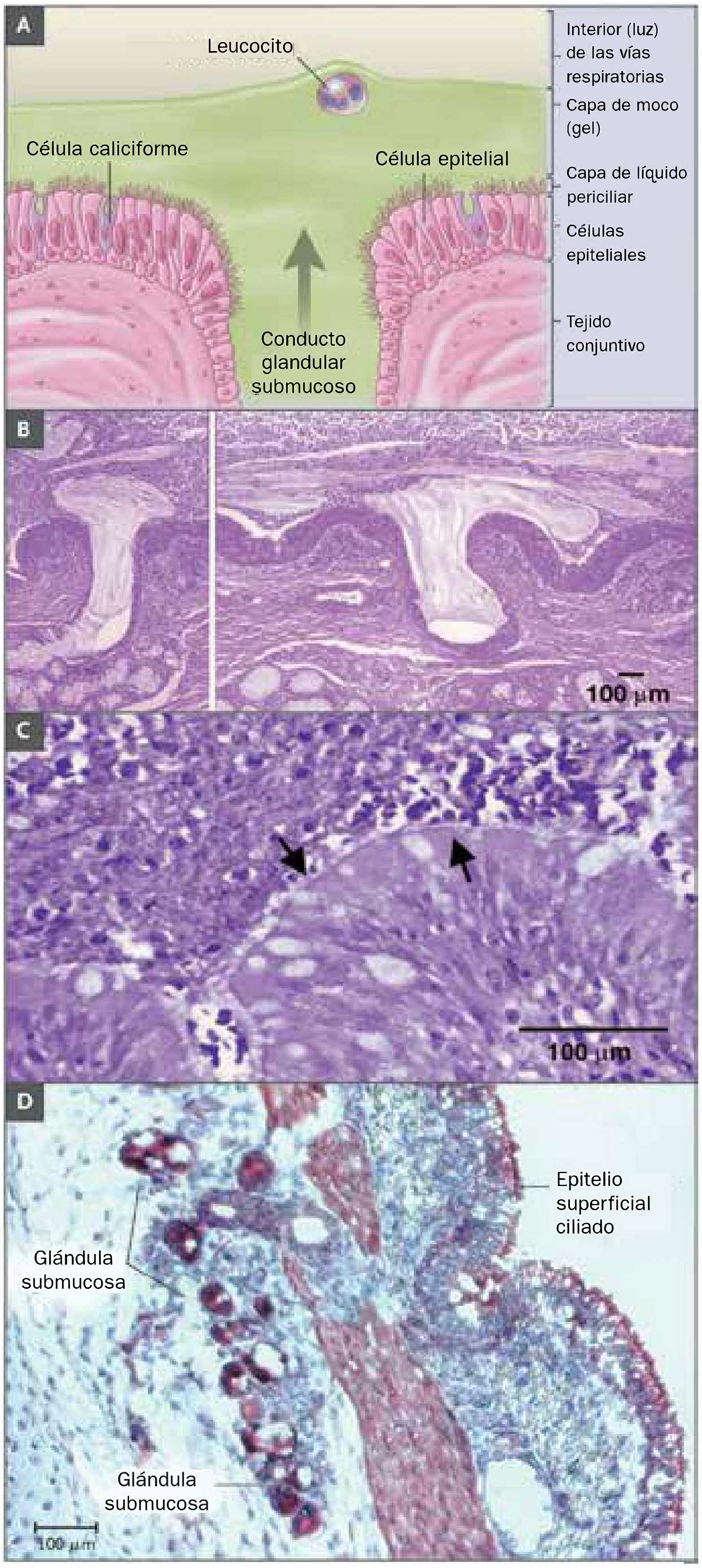


FIGURA 285-1 Extrusión de la secreción mucosa en la superficie epitelial de vías respiratorias en caso de CF. *A.* Esquema del epitelio superficial y estructura glandular de apoyo de las vías respiratorias del humano. ***B.*** Glándulas submucosas de una persona con CF, llenas de mocos y restos mucupurulentos que están por encima de la superficie de dichas vías que oculta esencialmente el epitelio. ***C.*** Amplificación importante del tapón de moco adherido ávidamente a la superficie de la vía respiratoria en que las *flechas* señalan el límite entre las secreciones infectadas y las inflamadas y el epitelio subyacente al cual se adhieren las secreciones. (Las muestras de ***B*** y ***C*** fueron teñidas con hematoxilina y eosina, y se modificaron los colores para destacar las estructuras). Las secreciones infectadas obstruyen las vías respiratorias, y con el paso del tiempo deforman de manera impresionante la estructura normal del pulmón. ***D.*** El CFTR se expresa en el epitelio superficial y células serosas en la base de las glándulas submucosas, en una muestra de pulmón de cerdo, como lo señala la tinción oscura, lo cual denota unión por medio de anticuerpos de CFTR a estructuras epiteliales (detección de aminoetilcarbazol de la peroxidasa de rábano picante con tinción diferencial a base de hematoxilina). *(Tomado de SM Rowe, S Miller, EJ Sorscher: N Engl J Med 352: 1992, 2005.)*

tión altera la hidratación normal y el transporte de la secreción glandular y se le considera ampliamente como la causa proximal de obstrucción de conductillos con lesión hística concomitante.

Inflamación y remodelación pulmonares Las vías respiratorias en la CF se caracterizan por una respuesta inflamatoria neutrófila irreversible y muy lesiva, con liberación de proteasas y oxidantes que culmina en la remodelación de las vías respiratorias y bronquiectasia. La inflamación pulmonar intensa es inducida en gran medida por una infección crónica del aparato respiratorio. Los macrófagos y otras células que residen en los pulmones de una persona con CF elaboran citocinas proinflamatorias que contribuyen a una reactividad inmunitaria innata y adaptativa. Según informes, las irregularidades en la composición de líquido que reviste la superficie de las vías respiratorias y que dependen de CFTR (como pH) contribuyen a la menor capacidad bactericida en los pulmones con CF. Un área importante (y un tema) de investigación la constituye la participación de CFTR como mediador directo de la reactividad inflamatoria, del remodelamiento pulmonar o de ambos factores.

■ GENÉTICA MOLECULAR

La identificación de las secuencias de DNA por el gen *CFTR* de pacientes a nivel mundial (y otros estudios) ha indicado cerca de 2 000 variantes alélicas; sin embargo, en promedio, se han definido con precisión sólo algunos cientos de ellas como mutaciones patógenas. Constituye una tarea formidable diferenciar las transversiones de un solo nucleótido u otros polimorfismos con importancia causal. El recurso CFTR2 (www.cftr2.org) delinea las variantes génicas con una participación etiológica neta.

Los defectos del CFTR que desencadenan enfermedad suelen subdividirse con base en submecanismos moleculares. Por ejemplo, la mutación frecuente F508del (la nomenclatura indica la omisión de un solo residuo fenilalanínico [F] en posición 508 del CFTR) origina una anormalidad de plegado reconocida por las vías de control de calidad celulares. El CFTR que codifica F508del conserva de manera parcial la función de conductos iónicos, pero surge detención de la maduración proteínica en el retículo endoplásmico y no llega CFTR al sitio que ocuparía en la membrana plasmática. En vez de ello, se desvía la ruta del F508del de CFTR y experimenta degradación en el retículo endoplásmico por intervención del proteasoma. Las mutaciones de CFTR que interrumpen la maduración proteínica han recibido el nombre de defectos de clase II, y por mucho, constituyen las alteraciones genéticas más comunes. F508del explica, en promedio, 70% de los alelos de *CFTR* defectuosos en Estados Unidos, país en que ~90% de las personas con CF tiene como mínimo una mutación de F508del.

Otros defectos génicos incluyen los de los conductos iónicos del CFTR biodestinados de manera apropiada a la superficie de la célula apical, pero que no pueden abrirse, regular, ni ejercer ambas funciones. Las proteínas de tales conductos incluyen G551D (sustitución de glicina por ácido aspártico en la posición 551 del CFTR) que origina una incapacidad para transportar Cl^- o HCO_3^- en presencia de ATP (anomalía de clase III). Las personas que tienen como mínimo un alelo G551D, representan 4-5% de pacientes de CF en Estados Unidos. Los alelos finalizadores del gen *CFCR* como G542X, R553X y W1282X (el codón de terminación prematura sustituye a glicina, arginina y triptófano en las posiciones 542, 553 o 1282, de forma respectiva), son parte de los defectos comunes de clase I, además de grandes deleciones u otras roturas importantes del gen. Por ejemplo, la mutación W1282X prevalece en personas de ascendencia askenazí y es un genotipo de CF predominante en Israel. Entre las categorías adicionales de mutación de *CFTR* están los defectos en el poro del conducto iónico (clase IV), el empalme de RNA (clase V), y el mayor recambio por membrana plasmática (clase VI) **(fig. 285-2)**.

■ DIAGNÓSTICO

Durante la última década, la búsqueda en recién nacidos ha llevado a la mayoría de los diagnósticos de CF, con la confirmación por el análisis de la mutación de *CFTR* y las mediciones de electrólitos en el sudor como pruebas cardinales del diagnóstico. La evaluación basada en el DNA estudia típicamente numerosas mutaciones vinculadas con la enfermedad; los paneles que identifican del orden de 20-140 variantes de CFTR están disponibles a través de una variedad de laboratorios de salud pública y fuentes comerciales. En casos difíciles, puede practicarse la definición de secuencias exónicas completas de CFTR, con el análisis de las uniones de empalme y elementos reguladores fundamentales.

La medición de electrólitos en el sudor después de la iontoforesis con pilocarpina, aún es una cuantificación diagnóstica esencial y se observan niveles de cloruro extraordinariamente altos de CF, en comparación con los individuos sin fibrosis quística. El resultado de la prueba del sudor es muy específico y constituyó el elemento básico del diagnóstico durante el dece-

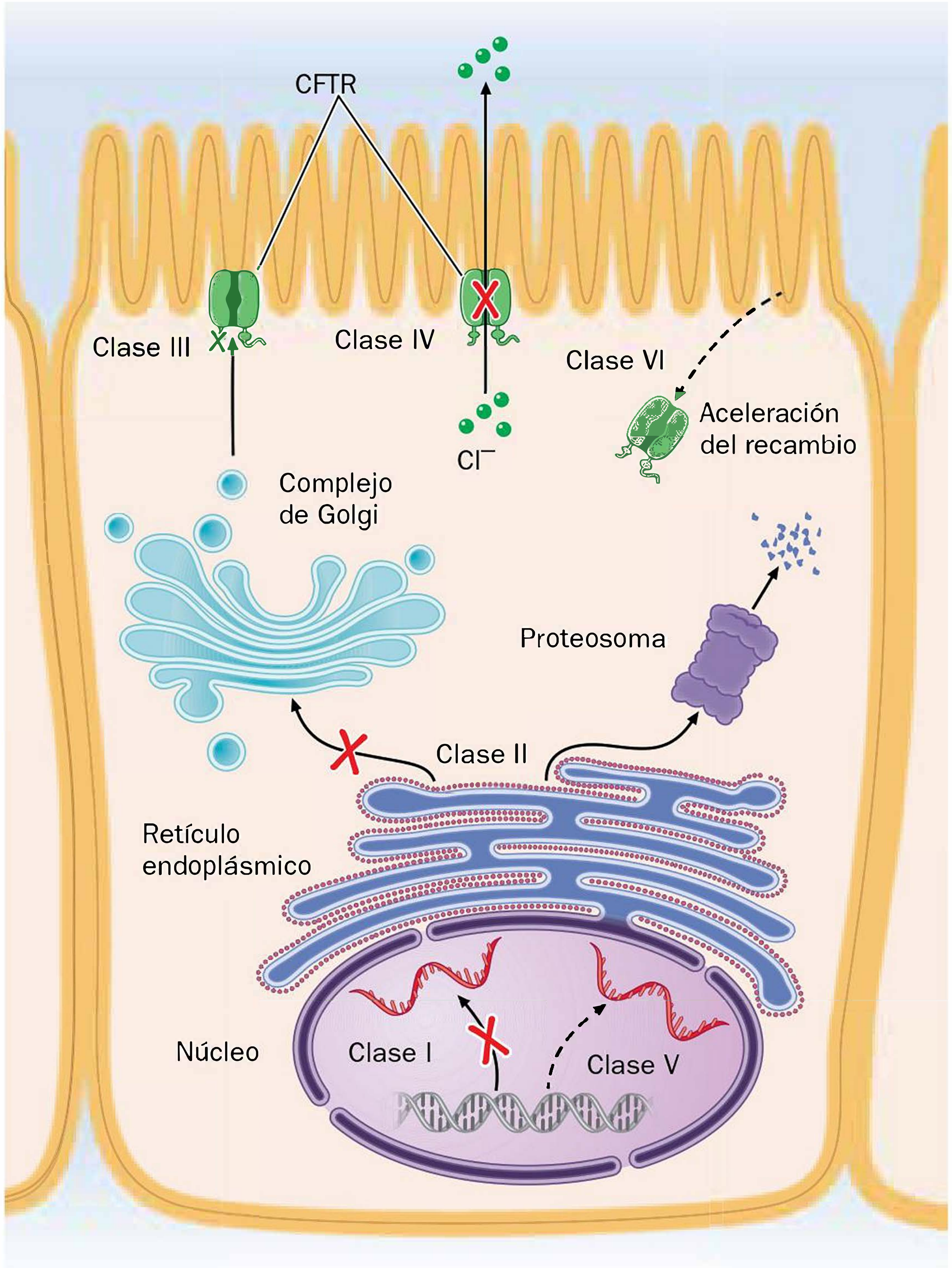


FIGURA 285-2 Categorías de las mutaciones de *CFTR*. Las clases de defectos en el gen (*CFTR*) incluyen la ausencia de síntesis (clase I); maduración defectuosa de proteínas y degradación prematura (clase II); apertura/regulación desordenadas, como el caso de la menor unión e hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) (clase III); conductancia defectuosa por el poro del conducto iónico (clase IV); disminución del número de transcriptos de *CFTR* por una anomalía de un promotor o empalme (clase V), y recambio acelerado desde la superficie celular (clase VI). *(Tomado de SM Rowe, S Miller, EJ Sorscher: N Engl J Med 352: 1992, 2005.)*

nio anterior al de la práctica y difusión del método de genotipificación de *CFTR.* Como aspecto notable, la hiperviscosidad del sudor ecrino no constituye un signo clínico de la enfermedad. Los conductos sudoríparos actúan para reabsorber cloruro de la secreción primaria del sudor, producida por el ovillo glandular. La función deficiente del CFTR hace que disminuya la captación de cloruro desde el interior de los conductos y el sudor salga por la piel en concentraciones extraordinariamente grandes de dicho ion. En la situación poco común en que no son concluyentes el genotipo de *CFTR* ni los electrólitos en sudor, la medición *in vivo* del transporte iónico por las vías nasales servirá como un método específico para identificar CF y lo utilizan diversos centros especializados. Por ejemplo, la separación alta de la carga transepitelial (que depende de sodio) a través del epitelio de vías respiratorias y el hecho de que no exista secreción de cloruro que depende de isoproterenol (por medio de CFTR), constituyen signos bioeléctricos específicos de la enfermedad. Las mediciones de la actividad del CFTR en fragmentos de la mucosa rectal extirpados para estudio histopatológico, también son algunas de las técnicas por practicar.

COMPLEJIDAD DEL FENOTIPO DE CF

De manera clásica, la CF se manifiesta en la niñez con signos como tos crónica productiva, absorción defectuosa que incluye esteatorrea y retraso del crecimiento. La enfermedad afecta más frecuentemente a personas caucásicas (~1 caso por 3 300 neonatos vivos) y es menos frecuente entre individuos de raza negra (~1 caso en 10 000 neonatos) o poblaciones asiáticas (~1 caso en 33 000 recién nacidos). Algunos defectos "graves" que anulan o entorpecen la actividad del CFTR (incluidos F508del, G551D y alelos truncados), permiten anticipar el desarrollo de insuficiencia pancreática que se manifiesta en 80-90% de las personas con CF. A pesar de estas escasas correlaciones genotípicas/fenotípicas específicas, el genotipo, en términos generales, es un mal predictor del pronóstico global de las vías respiratorias.

Se ha descrito toda una gama de enfermedades vinculadas con CFTR, con características que se asemejan a las de CF clásica. Además de la afectación de múltiples órganos, las llamadas formas incompletas, como la ausencia bilateral congénita aislada del conducto deferente o la pancreatitis (sin signos de otros órganos o sistemas), guardan un vínculo neto con mutaciones de *CFTR*, cuando menos en un alelo. A pesar de que la CF es una enfermedad monogénica clásica, se ha apreciado con frecuencia cada vez mayor la influencia en la evolución clínica de modificadores distintos del gen *CFTR* y de las proteínas que regulan los flujos iónicos, las vías inflamatorias y el remodelamiento de vías respiratorias. Por ejemplo, la magnitud de la reabsorción transepitelial de sodio en las vías en caso de CF, que permite controlar la profundidad de líquido periciliar y su composición, recibe la influencia neta del CFTR y constituye una molécula en que es factible la intervención patológica.

TERAPÉUTICA ORIENTADA A SECUELAS DE CF

Manejo crónico Las medidas extrahospitalarias corrientes en caso de CF son intensivas, y hay tratamientos que incluyen enzimas pancreáticas exógenas que el paciente ingiere con las comidas; complementos nutricionales, antiinflamatorios, broncodilatadores y la administración periódica o a largo plazo de antibióticos orales o en aerosol (p. ej., como tratamiento de sostén en pacientes con ataque de *P. aeruginosa*). Se aplican sistemáticamente aerosoles con DNAasa obtenida por bioingeniería (cordones degradados de DNA que contribuyen a la viscosidad del moco), y solución salina hipertónica nebulizada (aumenta la profundidad de la PCL, activa la eliminación mucociliar y moviliza las secreciones espesas de vías respiratorias). La fisioterapia de vías respiratorias practicada varias veces al día es una técnica corriente para inducir la eliminación de moco en esas estructuras. En adultos con CF, la malabsorción, la inflamación crónica y las anomalías endocrinas originarán deficiente mineralización ósea que obliga a la administración de vitamina D, calcio y a otras medidas. El tiempo, la complejidad y los costos de la atención hogareña son considerables e imponen una carga extraordinaria a los pacientes y sus familias. Los tratamientos mejorados dirigidos a los déficits nutricionales, inflamación pulmonar, mucoestasis y otras secuelas siguen siendo una alta prioridad en el campo.

Exacerbación pulmonar La exacerbación intensa del trastorno en las vías respiratorias se trata comúnmente con hospitalización para fisioterapia neumológica frecuente y antibioticoterapia parenteral dirigida contra bacterias patógenas muy activas (frecuentemente con múltiples resistencias). Por la intervención intensiva en estas situaciones se podrá restaurar un gran componente de la función pulmonar, pero la pérdida constante y acumulativa de las reservas pulmonares refleja la evolución natural del trastorno. Entre los indicadores de mal pronóstico están el cultivo de esputo en que se identifica el complejo *Burkholderia cepacia, P. aeruginosa* mucoide o micobacterias atípicas cuya presencia es vigilada rigurosamente en la población de pacientes de CF. Se ha observado una incidencia cada vez mayor de *S. aureus* resistente a meticilina, aunque no se conoce en detalle la importancia clínica de tal hecho. La protección típica intrahospitalaria con antibióticos incluye combinaciones farmacológicas como la de un aminoglucósido y un β lactámico por al menos 14 días. En tal situación, suele obtenerse, entre los 8 y 10 días, mejoría máxima de la función pulmonar. Muchas familias se deciden por la antibioticoterapia en el hogar, y se necesitan más estudios para valorar combinaciones farmacológicas específicas, duración del tratamiento y comparaciones entre el tratamiento hogareño y el intrahospitalario. Otras de las secuelas respiratorias de CF que obligan a veces a la hospitalización incluyen hemoptisis y neumotórax. En ~5% de personas con la enfermedad, hay hipersensibilidad a *Aspergillus* (aspergilosis broncopulmonar alérgica) y debe sospecharse su presencia en caso de no haber respuesta de las medidas terapéuticas corrientes.

Consideraciones respecto al trasplante pulmonar En el contexto de la insuficiencia pulmonar por CF en etapa terminal, el trasplante pulmonar es una opción terapéutica viable con tasas de supervivencia a 5 años del orden de 60% y supervivencia media >8 años. La determinación del momento óptimo para la cirugía presenta un desafío sustancial, en particular porque el pronóstico general para individuos con enfermedad pulmonar grave es a veces difícil de predecir, y la mortalidad vinculada con el trasplante puede ser significativa. Las mediciones del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) <30% pronosticadas, junto con una variedad de otros parámetros clínicos (frecuencia de hospitalización, necesidad de oxígeno suplementario, etc.), se utilizan a menudo como umbrales para ingresar a las listas de trasplantes, aunque los periodos de espera para los pulmones

de donadores sanos pueden ser bastante prolongados. Según el resultado clínico y otras características, los pacientes con CF y sus familiares a veces no persiguen esta opción. La mejor manera de abordar la decisión es a través de consultas con los médicos que se especializan tanto en el manejo clínico de la CF como en el trasplante.

MODULACIÓN DE CFTR

Potenciación de la regulación del CFTR mutante Intentos masivos orientados al análisis farmacológico por cribado químico ultrarrápido de colecciones grandes de compuestos (que contienen millones de productos individuales) han permitido identificar estrategias nuevas y promisorias de tratamiento de CF. Por ejemplo, el ivacaftor, compuesto aprobado, potencia de forma sólida la abertura de conductos del CFTR y estimula el transporte iónico. Dicho fármaco supera el defecto de abertura del CFTR de G551D y las personas que portan tal mutación muestran una mejoría pronunciada en la función pulmonar, incremento ponderal y otros beneficios clínicos después de unas cuantas semanas de administración oral. Como un aspecto notable, mejoran de forma significativa con este tratamiento las cifras de cloruro del sudor. Antes del ivacaftor, no se había demostrado que ninguna intervención clínica de ningún tipo normalizara los defectos en el sudor de los enfermos con CF. Las variantes de CFTR de función parcial (además de G551D) para las que recientemente se aprobó el ivacaftor incluyen muchos otros genotipos, y se espera que la lista de indicaciones registradas aumente. Los estudios de administración crónica del medicamento están en curso e indican beneficios significativos en términos de la función respiratoria y otros parámetros clínicos. El ivacaftor ha sido visto como el precursor de una nueva era para la terapéutica de la CF dirigida a tratar las causas más fundamentales de la enfermedad.

Corrección de la anormalidad procesadora F508del El avance de nuevos fármacos que abordan defectos específicos del CFTR en el plegamiento y maduración de las proteínas ha sido reforzado por los estudios clínicos de rescate de F508del en combinación con ivacaftor. Lumacaftor, la primera molécula "correctora" aprobada por la FDA (a diferencia de un "potenciador" de bloqueo CFTR como ivacaftor), supera parcialmente la biogénesis F508del del CFTR defectuosa y se descubrió a través de la detección de la biblioteca de compuestos. El medicamento promueve la localización en la superficie celular de la proteína F508del. La formulación doble con ivacaftor confiere mejorías en la función pulmonar entre individuos homocigotos a F508del (~45% de la población estadounidense con CF). La combinación de lumacaftor con ivacaftor se relaciona con varias interacciones farmacológicas importantes, incluidas las mediadas por CYP3A, y la actividad disminuida de los anticonceptivos orales. También se ha descrito con claridad el síndrome de incomodidad en el pecho y disnea.

Tratamientos moleculares personalizados El advenimiento de los moduladores del CFTR con un fuerte impacto clínico ha engendrado un nuevo optimismo con respecto a la atención de los pacientes con CF; está claro que las intervenciones futuras se adaptarán a anomalías genotípicas específicas. Las campañas de detección de fármacos y otros programas de investigación identificaron fármacos capaces de suprimir los alelos sin sentido del CFTR, lo que aumenta la actividad del potenciador, y promueve aún más la corrección F508del. Los esfuerzos para aplicar compuestos emergentes de manera que beneficie ~90% de los sujetos con CF que porta al menos una copia de F508del (p. ej., con F508del o una mutación diferente del CFTR en el segundo alelo) constituye una prioridad esencial para el futuro. Varias moléculas nuevas en combinación con ivacaftor u otros moduladores del CFTR están bajo evaluación como parte de estudios de eficacia multicéntrica para este propósito.

El progreso en el descubrimiento de fármacos contra la CF es emblemático de lo que podría lograrse en numerosas enfermedades hereditarias refractarias, utilizando un abordaje basado en el mecanismo molecular y la selección imparcial. La manipulación genética (transferencia genética CFTR, edición del genoma, etc.) representa una estrategia alternativa menos dependiente del defecto específico, y potencialmente aplicable a diversas variantes de CF. Tal abordaje requerirá estrategias de administración *in vivo* eficientes y seguras, en particular aquellas que abordan la enfermedad pulmonar clínicamente prominente.

Desafíos para la precisión en el tratamiento de CF Debido a que cientos de defectos en la CF son muy raros (o incluso "privados", p. ej., reportados en un solo individuo o familia), la obtención de perfiles moleculares detallados (comportamiento del transporte iónico, plegamiento/biogénesis de proteínas, respuesta a moduladores emergentes de CFTR, etc.) representa un objetivo científico. En contraste con el paradigma clásico e invaluable de la terapéutica a la medida (fig. 285-2), una gran mayoría de las variantes de CF no entra en una sola categoría de diagnóstico. F508del CFTR, por ejemplo, muestra predominantemente anomalías del procesamiento de la maduración (clase II), pero también exhibe defectos más sutiles relacionados con la actividad del canal/sincronización (clase III) e inestabilidad de la membrana plasmática (clase IV). El análisis molecular integral de cientos de variantes raras del CFTR ayudará a guiar la terapéutica, y puede ser especialmente importante dado el alto costo de los medicamentos como el ivacaftor y el lumacaftor. El gasto por estos compuestos restringe a menudo el reembolso a terceros para incluir sólo los genotipos específicos para los que se obtuvo la aprobación de la FDA. Como consecuencia, el acceso del paciente a fármacos potencialmente eficaces (y la prescripción sin receta) está ampliamente excluido. Por otra parte, son difíciles los estudios clínicos destinados a expandir la acción del medicamento en función del pequeño número de pacientes que porta alelos ultra-raros. Se han observado desafíos similares al acceso a medicamentos en muchos otros casos para los cuales la medicina de precisión se ha convertido en una prioridad terapéutica.

MEJORÍA CUALITATIVA EN CF

Como resultado directo de los progresos en investigación básica, los nuevos tratamientos han trasformado a la CF, de una enfermedad que de manera típica culminaba en la muerte al inicio de la niñez, a otra con supervivencia frecuente hasta el cuarto decenio de la vida. Cada vez es más evidente que las estrategias específicas apropiadas en el tratamiento del paciente tienen un impacto en el pronóstico global; por ejemplo, la estandarización de la intervención clínica en Estados Unidos ha generado beneficios extraordinarios en la población de sujetos con CF. En la actualidad, se han establecido medidas bien definidas para la atención extrahospitalaria que incluyen condiciones límite para la hospitalización, antibioticoterapia, guías nutricionales, periodicidad de los métodos diagnósticos y otros parámetros clínicos. Tales recomendaciones se han estandarizado en los centros especializados de CF y otros programas acreditados en Estados Unidos. La iniciativa ha mejorado los puntos finales como incremento ponderal, índice de masa corporal y función pulmonar. Es posible obtener información de protocolos estandarizados de CF (www.CFF.org/treaments/cfcare guidelines/) o en diversas revisiones excelentes.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La detección sistemática de CF en los recién nacidos es una práctica universal en Estados Unidos, en muchas de las provincias de Canadá, Australia, Nueva Zelandia y en gran parte de Europa, y facilitará la intervención oportuna contra tal enfermedad. Con base en los datos que indican que los tratamientos nutricionales tempranos y otros pueden ser beneficiosos, se espera que el diagnóstico en los recién nacidos promueva significativamente la salud entre las personas con la enfermedad. La implementación de medidas de mejora de la calidad y nuevos tratamientos en todo el mundo se ha convertido en un imperativo creciente. Por ejemplo, la mediana de supervivencia entre individuos con CF es ~20 años en gran parte de América Latina (en comparación con los >40 años en Estados Unidos). El pronóstico menos favorable es atribuible, en parte, a la falta de pruebas diagnósticas generalizadas (detección de recién nacidos, evaluación genética y del sudor) y al acceso insuficiente a la atención interdisciplinaria de vanguardia para la CF. Se espera que los esfuerzos para aplicar el manejo de vanguardia a las poblaciones de pacientes con CF no diagnosticada e insuficientemente atendidas mejoren los resultados y mitiguen las disparidades de salud en el futuro.

LECTURAS ADICIONALES

Farrell PM *et al*.: Diagnosis of cystic fibrosis. J Pediatr 181S:S4, 2017.

Huang YJ, LiPuma JJ: The microbiome in cystic fibrosis. Clin Chest Med 37:59, 2016.

Morrell MR, Pilewski JM: Lung transplantation for cystic fibrosis. Clin Chest Med 37:127, 2016.

Sabusap C *et al*.: Analysis of cystic fibrosis-associated P67L CFTR illustrates barriers to personalized therapeutics for orphan diseases. JCI Insight 1:e386581, 2016.

Sawicki GS *et al*.: Sustained benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. Am J Respir Crit Care Med 192:836, 2015.

Sosnay PR *et al*.: Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. Nat Genet 45:1160, 2013.

Stevens DP, Marshall BC: A decade of healthcare improvement in cystic fibrosis: Lessons for other chronic diseases. BMJ Qual Saf 23:i1, 2014.

Stoltz DA *et al*.: Origins of cystic fibrosis lung disease. N Engl J Med 372: 351, 2015.

Veit G *et al*.: From CFTR biology towards combinatorial pharmacotherapy: Expanded classification of cystic fibrosis mutations. Mol Biol Cell 27:424, 2016.

Wainwright CE *et al*.: Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 373:220, 2015.

Video 285-1 Secuencias de video iniciales que describen el establecimiento de la capa de líquido periciliar normal que recubre el epitelio superficial de vías respiratorias en que las esferas representan los iones de cloruro y de bicarbonato secretadas a través de CFTR y a través de la superficie respiratoria apical (mucosa). Secuencias ulteriores de video señalan la imposibilidad del transporte aniónico de CFTR y la depleción resultante de la capa periciliar, el aplanamiento de cilios contra la superficie mucosa y la acumulación de moco dentro de la vía respiratoria, con la infección bacteriana resultante. *(Video cortesía de Cystic Fibrotic Foundation.)*

286 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Edwin K. Silverman, James D. Crapo, Barry J. Make

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un padecimiento que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo de aire que no es completamente reversible (http://www.goldcopd.com/). La EPOC incluye *enfisema,* una enfermedad definida desde el punto de vista anatómico, que se caracteriza por destrucción de los alvéolos pulmonares con agrandamiento del espacio aéreo; *bronquitis crónica,* trastorno con tos y flema crónicas, y *enfermedad de las vías respiratorias pequeñas,* afección en la cual los bronquiolos están estrechados y reducidos en número. La definición clásica de EPOC presenta obstrucción crónica del flujo de aire, determinada por medio de espirometría, que por lo general ocurre cuando hay exposiciones ambientales nocivas: por lo común tabaquismo de cigarrillos. El enfisema, la bronquitis crónica y la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas se presentan en grados variables en distintos pacientes con EPOC. Aquellos con antecedente de tabaquismo de cigarrillos sin obstrucción crónica del flujo de aire pueden tener bronquitis crónica, enfisema y disnea. Si bien estas personas no se incluyen dentro de la definición clásica de EPOC, pueden tener síntomas similares. Los síntomas respiratorios y otras características de la EPOC pueden ocurrir en sujetos que no satisfacen una definición de EPOC con base sólo en obstrucción del flujo de aire determinada mediante umbrales de normalidad espirométricos.

La EPOC es la tercera causa principal de muerte, y afecta a >10 millones de personas en Estados Unidos; también es una enfermedad de alto interés para la salud pública en todo el mundo. Los estimados sugieren que hacia 2020 ascenderá a la tercera causa más común de muerte en todo el mundo.

PATOGENIA

La limitación del flujo de aire, un cambio fisiológico importante en la EPOC, puede sobrevenir por enfermedad de las vías respiratorias pequeñas o enfisema. Las vías respiratorias pequeñas pueden quedar estrechadas por células (hiperplasia y acumulación), moco y fibrosis, y se ha demostrado que su destrucción extensa es un dato característico de la EPOC avanzada. Si bien no se han determinado los mecanismos biológicos precisos que provocan EPOC, se han identificado varios tipos de células, moléculas y vías clave a partir de estudios basados en células y en modelos en animales. La patogenia del enfisema **(fig. 286-1)** está definida con mayor claridad que la de la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. La destrucción vascular pulmonar ocurre junto con enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y enfisema.

El paradigma actual dominante para la patogenia del enfisema comprende una serie de cuatro eventos interrelacionados: 1) la exposición crónica

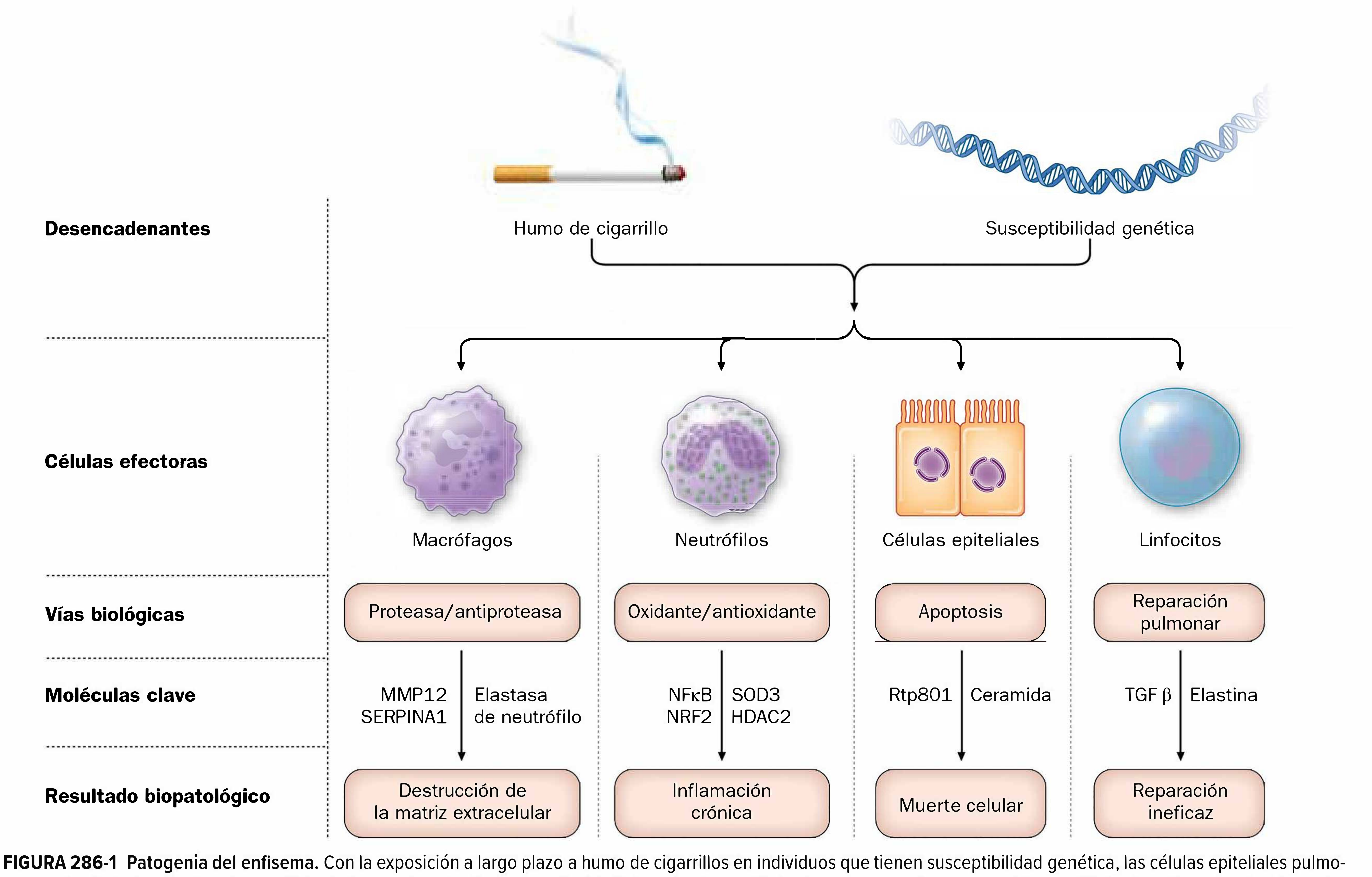


FIGURA 286-1 Patogenia del enfisema. Con la exposición a largo plazo a humo de cigarrillos en individuos que tienen susceptibilidad genética, las células epiteliales pulmonares y los linfocitos T y B reclutan células inflamatorias al pulmón. Las vías biológicas de desequilibrio de proteasa-antiproteasa, el desequilibrio de oxidante/antioxidante, la apoptosis y la reparación pulmonar ocasionan destrucción de la matriz extracelular, muerte celular, inflamación crónica y reparación ineficaz. Si bien casi todas estas vías biológicas influyen sobre múltiples resultados biopatológicos, sólo se muestra una relación única entre vías y resultados. Se lista un subgrupo de moléculas clave relacionadas con estas vías biológicas.

a humo de cigarrillos en individuos que tienen susceptibilidad genética desencadena reclutamiento de células inflamatorias e inmunitarias dentro de vías respiratorias de gran calibre y de pequeño calibre, y en los espacios aéreos terminales del pulmón. 2) Las células inflamatorias liberan proteinasas que dañan la matriz extracelular que apoya las vías respiratorias, la vasculatura y las superficies de intercambio de gases del pulmón. 3) La muerte celular estructural ocurre por daño inducido por oxidante, senescencia celular, y pérdida proteolítica de fijaciones entre célula y matriz, que ocasiona pérdida extensa de vías respiratorias de calibre más pequeño, poda vascular, y destrucción alveolar. 4) La alteración de la reparación de elastina y otros componentes de la matriz extracelular contribuye al agrandamiento del espacio aéreo y a enfisema.

INFLAMACIÓN Y PROTEÓLISIS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

La elastina, el principal elemento de las fibras elásticas, es un componente altamente estable de la matriz extracelular crucial para la integridad del pulmón. La hipótesis de la elastasa:antielastasa, propuesta a mediados de la década de 1960, postuló que el equilibrio entre enzimas que degradan la elastina, y sus inhibidores, determina la susceptibilidad del pulmón a la destrucción que da por resultado agrandamiento del espacio aéreo. Esta hipótesis se basó en la observación clínica de que los pacientes con deficiencia genética de α_1-antitripsina (α_1AT), el inhibidor de la serina proteinasa de neutrófilo elastasa, tenían riesgo aumentado de enfisema, y la instilación de elastasas, incluso elastasa de neutrófilo, en animales experimentales, da por resultado enfisema. La hipótesis de la elastasa:antielastasa persiste como un mecanismo prevaleciente para la aparición de enfisema; sin embargo, después se ha identificado una red compleja de células inmunitarias e inflamatorias, y proteinasas adicionales que contribuyen al enfisema. En el momento de la exposición a oxidantes provenientes del humo de cigarrillo, macrófagos y células epiteliales pulmonares quedan activados, y producen proteinasas y quimiocinas que atraen otras células inflamatorias e inmunitarias. El estrés oxidativo es un componente clave de los aspectos biopatológicos de la EPOC; el factor de transcripción NRF2, un importante regulador del equilibrio entre oxidante y antioxidante, y SOD3, un antioxidante potente, se ha implicado en la patogenia del enfisema en modelos en animales. La disfunción mitocondrial en la EPOC puede empeorar el estrés oxidativo. Un mecanismo de activación de macrófago ocurre por medio de inactivación, inducida por oxidante, de la histona desacetilasa-2 (HDAC2), lo que desvía el equilibrio hacia cromatina acetilada o laxa, que expone sitios de factor nuclear κB y da por resultado la transcripción de metaloproteinasas de matriz y citocinas proinflamatorias, como interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α); esto conduce al reclutamiento de neutrófilos. También se reclutan células T CD8+ en respuesta al humo de cigarrillos y a la liberación de proteína inducible por interferón-10 (IP-10, CXCL-7) que, a su vez, produce elastasa de macrófago (metaloproteinasa de matriz-12 [MMP-12]) por macrófagos.

Las metaloproteinasas de matriz y las serinas proteinasas, entre las que destacan la elastasa de neutrófilo, trabajan juntas al degradar una el inhibidor de la otra, lo que causa destrucción pulmonar. Los productos de desintegración proteolíticos de la elastina sirven como una quimiocina de macrófagos, y la prolina-glicina-prolina (generada por división proteolítica de colágeno) es una quimiocina de neutrófilos —lo que activa esta asa de retroacción positiva destructiva—. Se cree que la degradación y la reparación alterada de elastina, son mecanismos primarios en la aparición de enfisema.

Hay cierta evidencia de que mecanismos autoinmunitarios pueden promover la progresión de la enfermedad. Hay células B y folículos linfoides aumentados alrededor de las vías respiratorias de pacientes con EPOC, en particular aquellos con enfermedad avanzada. También se han encontrado anticuerpos contra fragmentos de elastina; se han detectado autoanticuerpos IgG con avidez por epitelio pulmonar y el potencial de mediar citotoxicidad.

La pérdida concomitante de cilios en el epitelio de las vías respiratorias inducida por humo de cigarrillos, y la fagocitosis alterada de macrófagos, predisponen a infección bacteriana con neutrofilia. En la enfermedad pulmonar terminal, mucho después del cese del tabaquismo, persiste una respuesta inflamatoria exuberante, lo que sugiere que la inflamación inducida por humo de cigarrillos inicia la enfermedad y, en individuos susceptibles, establece un proceso crónico que puede continuar la progresión de la enfermedad incluso después del cese del tabaquismo.

Muerte celular La muerte de células estructurales mediada por oxidante de humo de cigarrillo ocurre por medio de diversos mecanismos, incluso producción excesiva de ceramida e inhibición por Rtp801 del blanco de rapamicina de mamífero (mTOR), que conduce a muerte celular, así como a inflamación y proteólisis. La participación de mTOR y de otros marcadores de senescencia ha llevado al concepto de que el enfisema semeja envejecimiento prematuro del pulmón. El direccionamiento hacia el gen heterocigótico de uno de los principales determinantes genéticos de EPOC identificado mediante estudios de asociación de todo el genoma (GWAS, *genome-wide association studies*), la proteína que interactúa con *hedgehog* (*HHIP*), en un modelo murino, causa enfisema relacionado con envejecimiento.

Reparación ineficaz La capacidad del pulmón adulto para reemplazar vías respiratorias de calibre más pequeño perdidas, y microvasculatura, y para reparar alvéolos dañados, parece limitada. En circunstancias normales, la captación de células apoptóticas por macrófagos da por resultado la producción de factores de crecimiento, y disminuye la inflamación, lo que promueve la reparación pulmonar. El humo de cigarrillo altera la captación de células apoptóticas por macrófagos, limitando la reparación. Es poco probable que el proceso intrincado y dinámico de septación, del cual depende la alveologénesis durante el desarrollo pulmonar, pueda reiniciarse en el pulmón humano adulto.

PATOLOGÍA

La exposición a humo de cigarrillo puede afectar las vías respiratorias grandes, las vías respiratorias pequeñas (≤2 mm de diámetro) y los alvéolos. Los cambios en las vías respiratorias de gran calibre causan tos y producción de esputo, mientras que en las pequeñas y los alvéolos causan alteraciones fisiológicas. En la mayoría de las personas con EPOC hay inflamación de las vías respiratorias, destrucción de estas últimas y enfisema; sin embargo, parecen ser procesos relativamente independientes, y sus contribuciones relativas a la obstrucción varían de una persona a otra. Las etapas tempranas de la EPOC, con base en la gravedad de la obstrucción del flujo de aire **(cuadro 286-1)** parecen asociarse principalmente con enfermedad de las vías respiratorias medianas y pequeñas; la mayoría de los sujetos de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 1 y GOLD 2 demuestra poco enfisema o ninguno. La obstrucción crónica temprana del flujo de aire es impulsada por enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. Las etapas avanzadas de EPOC (GOLD 3 y 4) se caracterizan por enfisema extenso, aunque hay un pequeño número de sujetos con obstrucción muy grave (GOLD 4) casi sin enfisema. Los sujetos con mayor riesgo de progresión de la EPOC son aquellos tanto con enfermedad de las vías respiratorias como con enfisema, agresivos. El hecho de encontrar enfisema (mediante CT del tórax) en etapas tempranas o tardías del proceso morboso, sugiere riesgo aumentado de progresión de la enfermedad.

VÍAS RESPIRATORIAS GRANDES

El tabaquismo de cigarrillos a menudo da por resultado agrandamiento de glándulas productoras de moco, e hiperplasia de células caliciformes, lo que origina tos y moco, que definen bronquitis crónica, pero estas anormalidades no se relacionan con limitación del flujo de aire. En respuesta al tabaquismo de cigarrillos, las células caliciformes no sólo aumentan de número, sino también de extensión en todo el árbol bronquial. Los bronquios también sufren metaplasia escamosa, que predispone a carcinogénesis y altera el transporte mucociliar. Si bien no son tan prominentes como en el asma, los pacientes pueden tener hipertrofia de músculo liso e hiperreactividad bronquial, que limitan el flujo de aire. El flujo de neutrófilos hacia adentro se ha asociado con esputo purulento durante infecciones de las vías respiratorias. Independiente de su actividad proteolítica, la elastasa de neutrófilo figura entre los secretagogos más potentes identificados.

CUADRO 286-1 Criterios gold para gravedad de la obstrucción del flujo de aire en pacientes con EPOC

ESTADIO GOLD	GRAVEDAD	ESPIROMETRÍA
I	Leve	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 ≥80% de lo predicho
II	Moderada	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 ≥50% pero <80% de lo predicho
III	Grave	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 ≥30% pero <50% de lo predicho
IV	Muy grave	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 <30% de lo predicho

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

Fuente: Tomado de la Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014, © Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), todos los derechos reservados. Disponible en http://www.goldcopd.org

VÍAS RESPIRATORIAS PEQUEÑAS

El principal sitio de resistencia aumentada en la mayoría de los individuos con EPOC son las vías respiratorias de 2 mm de diámetro o menores. Los cambios celulares característicos son metaplasia de células caliciformes; estas células secretoras de moco reemplazan a las células de Clara secretoras de surfactante. También puede haber hipertrofia de músculo liso. El estrechamiento de la luz puede ocurrir por fibrosis, moco excesivo, edema, e infiltración celular. El surfactante reducido puede aumentar la tensión superficial en la interfaz entre aire y tejido, lo cual predispone a estrechamiento de las vías respiratorias o su colapso. La bronquiolitis respiratoria con células inflamatorias mononucleares que se acumulan en tejidos de las vías respiratorias distales puede causar destrucción proteolítica de fibras elásticas en los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares donde las fibras están concentradas como anillos alrededor de entradas alveolares. El estrechamiento y pérdida de vías respiratorias pequeñas preceden al inicio de la destrucción enfisematosa. Se ha mostrado que la EPOC avanzada se asocia con una pérdida de muchas de las vías respiratorias de calibre más pequeño, y otra significativa similar de la microvasculatura del pulmón.

PARÉNQUIMA PULMONAR

El enfisema se caracteriza por destrucción de espacios aéreos de los cuales depende el intercambio de gases, esto es, los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares, y los alvéolos. Las paredes quedan perforadas, y más tarde obliteradas, con coalescencia de la estructura alveolar delicada hacia espacios aéreos enfisematosos grandes. Un gran número de macrófagos se acumula en los bronquiolos respiratorios de la mayoría de los fumadores. El líquido de lavado broncoalveolar de esos individuos contiene aproximadamente cinco veces más macrófagos que el de no fumadores. Los neutrófilos y los linfocitos T, en particular células CD8+, también están aumentados en el espacio alveolar de fumadores.

El enfisema se clasifica en tipos anatomopatológicos bien definidos, que incluyen centrolobular, panlobular y paraseptal **(fig. 286-2)**. El *enfisema centrolobular,* el tipo que más a menudo está asociado con tabaquismo de cigarrillos, se caracteriza por espacios aéreos agrandados asociados (al principio) con bronquiolos respiratorios. El enfisema centrolobular por lo general es más prominente en los lóbulos superiores y los segmentos superiores de lóbulos inferiores, y suele ser focal. *Enfisema panlobular* se refiere a espacios aéreos anormalmente grandes distribuidos de manera uniforme dentro de unidades acinares y a través de ellas. El enfisema panlobular se observa en pacientes con deficiencia de α_1AT, que tiene una predilección por los lóbulos inferiores. El enfisema paraseptal ocurre en 10 a 15% de los casos, y está distribuido a lo largo de los márgenes pleurales con preservación relativa del centro o las regiones centrales del pulmón. Se asocia con inflamación importante de las vías respiratorias y con enfisema centrolobular.

FISIOPATOLOGÍA

La reducción persistente de las tasas de flujo espiratorio es el dato más característico en la EPOC. También hay aumentos del volumen residual y la proporción entre volumen residual y capacidad pulmonar total, distribución no uniforme de la ventilación, y desproporción entre ventilación y perfusión.

OBSTRUCCIÓN DEL FLUJO DE AIRE

La limitación u obstrucción del flujo de aire se determina para propósitos clínicos por medio de espirometría, que comprende maniobras espiratorias forzadas después de que el sujeto ha inhalado hasta la capacidad pulmonar total. Los parámetros clave obtenidos a partir de la espirometría son el volumen de aire exhalado en el transcurso del primer segundo de la maniobra espiratoria forzada (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*) y el volumen total de aire exhalado durante toda la maniobra espirométrica (FVC, capacidad vital forzada [*forced vital capacity*]). Los pacientes con obstrucción del flujo de aire relacionada con EPOC tienen reducción crónica de la proporción entre FEV_1 y FVC. En contraste con el asma, el FEV_1 reducido en la EPOC rara vez muestra buena respuesta a broncodilatadores inhalados, aunque las mejorías hasta de 15% son comunes.

HIPERINFLACIÓN

Los volúmenes pulmonares también se evalúan de manera sistemática en pruebas de función pulmonar. En la EPOC a menudo hay "atrapamiento de aire" (volumen residual aumentado y proporción aumentada entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total) e hiperinflación progresiva (capacidad pulmonar total aumentada) en etapas tardías de la enfermedad. La hiperinflación del tórax durante la respiración de volumen de ventilación pulmonar preserva el flujo de aire espiratorio máximo, porque a medida que aumenta el volumen pulmonar, también lo hace la presión de retroceso elástico, y las vías respiratorias se agrandan de modo que la resistencia de las vías respiratorias disminuye.

Pese a compensar para obstrucción de las vías respiratorias, la hiperinflación puede empujar el diafragma hacia una posición aplanada, con varios efectos adversos. En primer lugar, al disminuir la zona de aposición entre el diafragma y la pared del abdomen, la presión abdominal positiva durante la inspiración no se aplica con tanta eficacia a la pared torácica, lo cual obstaculiza el movimiento de la caja torácica y altera la inspiración. En segundo lugar, puesto que las fibras musculares del diafragma aplanado son más cortas que las de un diafragma que tiene una curva más normal, son menos capaces de generar presiones inspiratorias que las normales. En tercer lugar, el diafragma aplanado debe generar mayor tensión para desarrollar la presión transpulmonar que se requiere para producir respiración de volumen de ventilación pulmonar. En cuarto lugar, la caja torácica está distendida más allá de su volumen en reposo normal, y durante la respiración de volumen de ventilación pulmonar los músculos inspiratorios deben trabajar para superar la resistencia de la caja torácica a la inflación adicional, en lugar de obtener la asistencia normal de la pared torácica que retrocede hacia afuera, hacia su volumen en reposo.

INTERCAMBIO DE GASES

Si bien hay considerable variabilidad de las relaciones entre el FEV_1 y otras anormalidades fisiológicas en la EPOC, pueden hacerse ciertas generalizaciones. La presión parcial de oxígeno (PaO_2) en sangre arterial por lo general permanece cerca de lo normal hasta que el FEV_1 disminuye ~50% de lo predicho, e incluso valores mucho más bajos del FEV_1 pueden asociarse con una PaO_2 normal, al menos en reposo. Un aumento de la concentración arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) no se espera sino hasta que el FEV_1 es <25% de lo predicho, e incluso entonces puede no ocurrir. La hipertensión pulmonar suficientemente grave como para causar *cor pulmonale* e insuficiencia del ventrículo derecho debida a EPOC, por lo general ocurre en individuos que tienen decrementos notorios del FEV_1 (<25% de lo predicho) e hipoxemia crónica (PaO_2 <55 mm Hg); no obstante, evidencia reciente sugiere que algunos pacientes presentarán hipertensión pulmonar importante independientemente de la gravedad de la EPOC **(cap. 277)**.

La ventilación no uniforme y la desproporción entre ventilación y perfusión, son características de la EPOC, lo que refleja la naturaleza heterogénea del proceso morboso dentro de las vías respiratorias y el parénquima

A B C

FIGURA 286-2 Patrones de enfisema en la CT. *A.* Enfisema centrolobular con afección grave del lóbulo superior en un varón de 68 años de edad con un antecedente de tabaquismo de 70 cajetillas-año pero con volumen espiratorio forzado (FEV_1) de 81% de lo predicho (espirometría grado I según la clasificación GOLD); ***B.*** Enfisema panlobular con pérdida difusa del detalle del parénquima pulmonar predominantemente en los lóbulos inferiores en un varón de 64 años con deficiencia grave de α_1AT, y ***C.*** Enfisema paraseptal con inflamación notoria de las vías respiratorias en una mujer de 52 años con antecedente de tabaquismo de 37 cajetillas-año y FEV_1 de 40% de lo predicho.

pulmonar. Los estudios fisiológicos son congruentes con múltiples compartimientos de parénquima que tienen diferentes tasas de ventilación debido a diferencias regionales de la adaptabilidad, y de la resistencia de las vías respiratorias. La desproporción entre ventilación y perfusión explica en esencia toda la reducción de la Pa_{O_2} que ocurre en la EPOC; el cortocircuito es mínimo. Este dato explica la eficacia de aumentos moderados de oxígeno inspirado en el tratamiento de hipoxemia debida a EPOC y, por ende, la necesidad de considerar problemas que no son EPOC cuando la hipoxemia es difícil de corregir con cifras moderadas de oxígeno suplementario.

FACTORES DE RIESGO

TABAQUISMO CON CIGARRILLOS

Hacia 1964, el *Advisory Committee to the Surgeon General* de Estados Unidos, había concluido que el tabaquismo de cigarrillos era un importante factor de riesgo para mortalidad por bronquitis crónica y enfisema. En estudios longitudinales subsiguientes se ha mostrado declinación acelerada del FEV_1 en una relación entre dosis y respuesta con la intensidad del tabaquismo con cigarrillos, que regularmente se expresa como cajetillas-año (número promedio de cajetillas de cigarrillos fumadas por día, multiplicado por el número total de años de tabaquismo). Esta relación entre dosis y respuesta entre función pulmonar reducida e intensidad de este tipo de tabaquismo explica, al menos en parte, las tasas de prevalencia más altas de EPOC con la edad creciente. La tasa de tabaquismo con cigarrillos entre varones históricamente más alta es la explicación probable de la prevalencia más alta de EPOC entre varones; sin embargo, la prevalencia de EPOC entre mujeres está aumentando a medida que la brecha de género en las tasas de tabaquismo ha disminuido durante los últimos 50 años.

Si bien la relación causal entre este modo de tabaquismo y la aparición de EPOC se ha probado de manera absoluta, hay considerable variabilidad de la respuesta. Las cajetillas fumadas al año constituyen el factor predictivo más significativo del FEV_1 **(fig. 286-3)**, pero sólo 15% de la variabilidad del FEV_1 se explica por esta razón. Este dato sugiere que factores ambientales o genéticos adicionales contribuyen a las repercusiones del tabaquismo sobre la aparición de obstrucción crónica del flujo de aire. Sin embargo, muchos pacientes con antecedente de tabaquismo con cigarrillos, con resultados normales en la espirometría, tienen evidencia de peor calidad de vida relacionada con la salud, capacidad reducida para hacer ejercicio, y enfisema o enfermedad de las vías respiratorias en la evaluación del tórax con CT; por tanto, no han escapado a los efectos perjudiciales del tabaquismo con cigarrillos. Si bien tienden a no satisfacer la definición clásica de EPOC basada en los parámetros normales en la población para FEV_1 y FEV_1/FVC, se ha demostrado que estos sujetos en general tienen una desviación hacia valores de FEV_1 más bajos, lo cual es congruente con obstrucción en un ámbito individual.

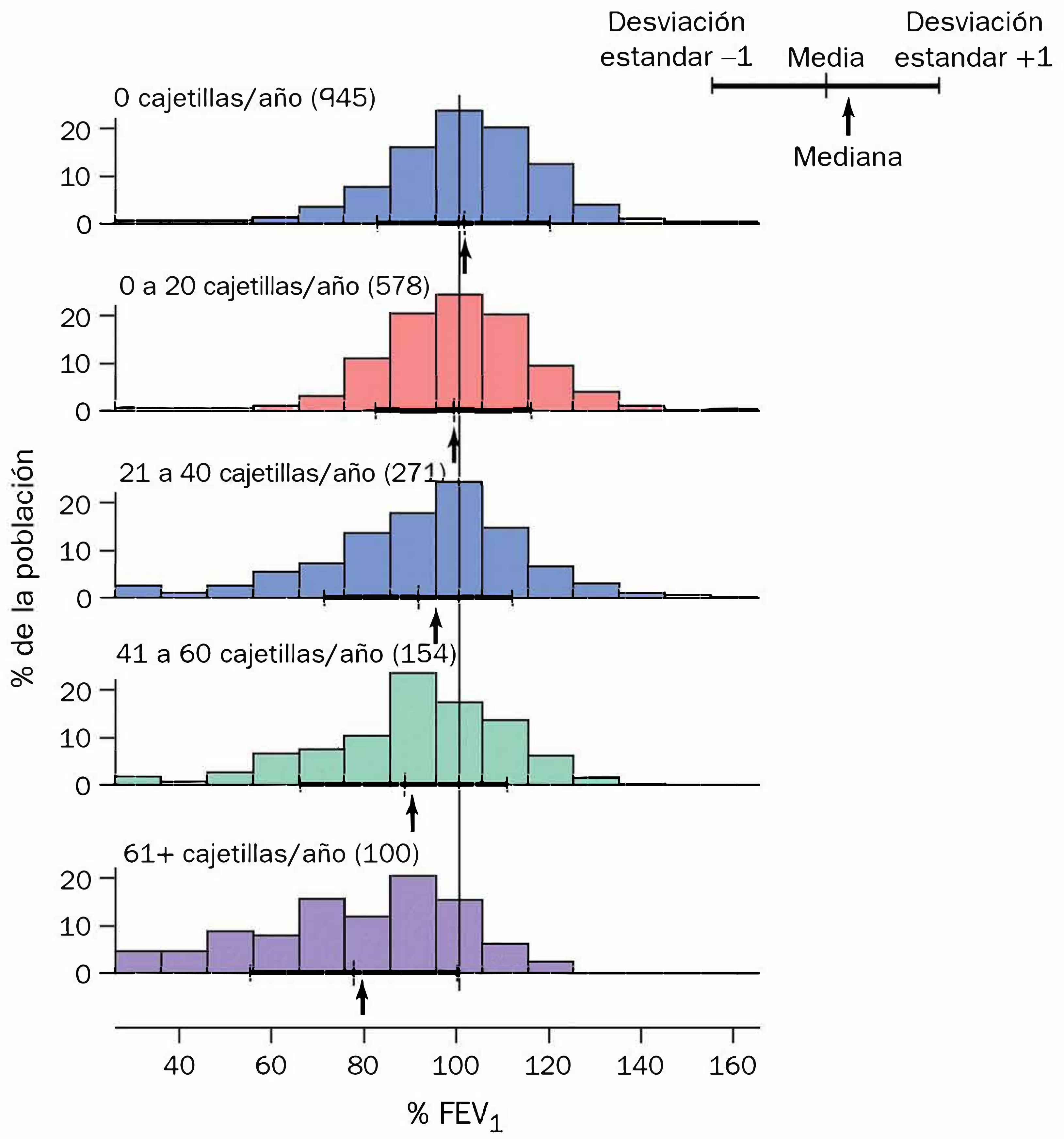


FIGURA 236-3 Distribuciones de los valores del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) en una muestra de la población general, estratificados por cajetillas-año de tabaquismo. Para cada grupo de tabaquismo se muestran las medias, medianas y la desviación estándar ±1 del FEV_1 predicho porcentual. Si bien se encontró una relación entre dosis y respuesta entre la intensidad del tabaquismo y el FEV_1, se observó variabilidad notoria de la función pulmonar entre sujetos con antecedentes de tabaquismo similares. *(Tomado con autorización de B Burrows et al.: Am Rev Respir Dis 115:95, 1977; con autorización.)*

Si bien el tabaquismo con puros y pipa también puede asociarse con EPOC, la evidencia es menos convincente, lo que quizá se relaciona con la dosis más baja de subproductos de tabaco inhalados al fumar puro y pipa. Las repercusiones de los cigarrillos electrónicos (e-cigarrillos) sobre la aparición y progresión de EPOC todavía no se han determinado.

CAPACIDAD DE RESPUESTA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y EPOC

Una tendencia a broncoconstricción aumentada en respuesta a diversos estímulos heterogéneos, incluso metacolina e histamina, es una de las características que definen el asma **(cap. 281)**. No obstante, muchos pacientes con EPOC también comparten esta característica de hiperreactividad de las vías respiratorias. En sujetos de mayor edad, hay considerable superposición entre personas con un antecedente de asma crónica y fumadores con EPOC, en términos de capacidad de respuesta de las vías respiratorias, obstrucción del flujo de aire, y síntomas pulmonares. El origen del asma se considera una enfermedad alérgica, mientras que se cree que la EPOC es principalmente el resultado de inflamación y daño relacionados con tabaquismo; sin embargo, quizá comparten factores ambientales y genéticos comunes, y la forma crónica en sujetos de mayor edad puede presentarse de manera similar. Esto es cierto sobre todo para sujetos que presentaron asma durante la niñez y se hicieron fumadores crónicos.

En estudios longitudinales en los que se comparó la capacidad de respuesta de las vías respiratorias al principio del estudio con declinación subsiguiente de la función pulmonar, se ha demostrado que la capacidad de respuesta aumentada de las vías respiratorias es un claro factor predictivo importante de declinación subsiguiente de la función pulmonar. En un estudio reciente realizado por el *Childhood Asthma Management Program*, se identificaron cuatro trayectorias de la función pulmonar en niños con asma persistente. Los pacientes con asma, con función pulmonar reducida en etapas tempranas de la vida tuvieron más probabilidades de satisfacer criterios espirométricos para EPOC al principio de la edad adulta. Los pacientes con características tanto de asma como de EPOC se han descrito como con síndrome de superposición de asma-EPOC. El asma y la hiperreactividad de las vías respiratorias son factores de riesgo para EPOC.

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Hay controversia respecto a las repercusiones de las infecciones respiratorias sobre la declinación de la función pulmonar en adultos, pero después de un episodio individual de bronquitis o neumonía aguda no se observan reducciones importantes a largo plazo de la función pulmonar. Sin embargo, las infecciones respiratorias son causa importante de exacerbaciones de EPOC, y los resultados recientes de los estudios COPDGene y ECLIPSE sugieren que se asocian con mayor pérdida de la función pulmonar longitudinalmente, sobre todo entre los individuos con mejor función pulmonar basal. Los efectos de las enfermedades respiratorias durante la niñez sobre la aparición subsiguiente de EPOC han sido difíciles de evaluar debido a la falta de datos longitudinales adecuados, pero en estudios recientes se ha sugerido que la neumonía durante esta etapa puede llevar a riesgo aumentado de EPOC en etapas más avanzadas de la vida.

EXPOSICIONES OCUPACIONALES

Se ha sugerido que los síntomas respiratorios y la obstrucción del flujo de aire, aumentados, son resultado de la exposición laboral a polvo y humo. Varias ocupaciones específicas, entre ellas minería de carbón, oro y polvo textil de algodón, han quedado implicadas como factores de riesgo para obstrucción crónica del flujo de aire. Si bien los no fumadores en estas ocupaciones pueden presentar algunas reducciones del FEV_1, la importancia de la exposición a polvo como un factor de riesgo para EPOC, independiente del tabaquismo con cigarrillos, no es segura. No obstante, entre los mineros del carbón, la exposición fue un factor de riesgo importante para enfisema tanto en fumadores como en no fumadores. En la mayor parte de los casos, la magnitud de estas exposiciones ocupacionales sobre el riesgo de EPOC es menos importante que el efecto del cigarro.

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Algunos investigadores han reportado más síntomas respiratorios en personas que viven en áreas urbanas en comparación con las rurales, esto tal

vez se relaciona con más contaminación en los entornos urbanos. Sin embargo, no se ha probado la relación entre contaminación del aire y obstrucción crónica del flujo de aire. La exposición prolongada a humo producido por combustión de biomasa —un modo común de cocinado en algunos países— también parece ser un factor de riesgo importante para EPOC en las mujeres de esos países. No obstante, en casi todas las poblaciones, la contaminación del aire ambiente es un factor de riesgo menos importante para EPOC que el tabaquismo con cigarrillos.

EXPOSICIÓN PASIVA AL HUMO DE TABACO

La exposición de niños a tabaquismo materno da por resultado reducción significativa del crecimiento pulmonar; *in utero,* también contribuye a reducciones importantes de la función pulmonar posnatal. Si bien la exposición pasiva a humo se ha asociado con reducciones de la función pulmonar, su importancia en las reducciones graves de la función pulmonar observadas en la EPOC es incierta.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Si bien el tabaquismo con cigarrillos es el principal factor de riesgo ambiental para la aparición de EPOC, la obstrucción del flujo de aire en fumadores es muy variable. La deficiencia grave de α_1AT es un factor de riesgo genético probado para EPOC; hay evidencia creciente de que también hay otros determinantes genéticos.

Deficiencia de α_1 antitripsina Se han descrito muchas variantes del *locus* inhibidor de proteasa (PI o SERPINA1) que codifica para la α_1AT. El alelo M común se asocia con cifras normales de α_1AT. El alelo S, que se asocia con reducción leve de la concentración de α_1AT, y el alelo Z, que se asocia con reducción notoria de la concentración de α_1AT, también ocurren con frecuencias >1% en casi todas las poblaciones de raza blanca. Raros individuos heredan alelos nulos, lo que conduce a falta de cualquier producción de α_1AT mediante una colección heterogénea de mutaciones. Los individuos con dos alelos Z o un alelo Z y un alelo nulo se denominan Pi^Z, que es la forma más común de deficiencia grave de α_1AT.

Si bien sólo se encuentra que ~1% de los pacientes con EPOC tiene deficiencia grave de α_1AT como una causa de EPOC contribuidora, estos pacientes demuestran que los factores genéticos pueden tener una profunda influencia sobre la susceptibilidad a presentar EPOC. Los individuos Pi^Z a menudo presentan EPOC de inicio temprano, pero el sesgo de verificación en la serie publicada de estas personas —que por lo general ha incluido muchos sujetos Pi^Z en quienes se practicaron pruebas para deficiencia de α_1AT porque tenían EPOC— significa que aún se desconoce la fracción de individuos Pi^Z que presentarán EPOC, y la distribución de edad de inicio para la aparición de EPOC. Aproximadamente 1 de cada 3 000 individuos estadounidenses hereda deficiencia grave de α_1AT, pero sólo se ha identificado una minoría pequeña. La prueba de laboratorio clínica que se usa con mayor frecuencia para detectar deficiencia de α_1AT es la medición de la concentración inmunitaria de α_1AT en el suero (véase "Datos de laboratorio").

Un porcentaje importante de la variabilidad de la función pulmonar entre individuos Pi^Z se explica por tabaquismo con cigarrillos; los fumadores de cigarrillos que padecen deficiencia grave de α_1AT tienen más probabilidades de presentar EPOC a edades tempranas. No obstante, la aparición de EPOC en sujetos Pi^Z, incluso entre fumadores actuales o ex fumadores, no es absoluta. Entre Pi^Z no fumadores se ha notado una variabilidad impresionante en la aparición de obstrucción del flujo de aire. El asma y el género masculino también parecen aumentar el riesgo de EPOC en sujetos Pi^Z. Otros factores genéticos o ambientales pueden contribuir a esta variabilidad.

Se dispone de tratamiento específico para deficiencia grave de α_1AT, en forma de terapia de aumento de α_1AT, como una infusión IV semanal (véase "Tratamiento", más adelante).

El riesgo de enfermedad pulmonar en individuos Pi^{MZ} heterocigotos, que tienen concentraciones séricas intermedias de α_1AT (~60% de las cifras de Pi^{MM}), ha sido controvertido. En varios estudios grandes recientes se ha demostrado que los sujetos Pi^{MZ} que fuman pueden tener mayor riesgo de EPOC; sin embargo, en sujetos Pi^{MZ} no se recomienda terapia de aumento de α_1-antitripsina.

Otros factores de riesgo genético Estudios de mediciones de la función pulmonar realizados en muestras de la población general, han sugerido que factores genéticos que no son el tipo de PI influyen sobre la variación de la función pulmonar. También se han demostrado más casos de obstrucción del flujo de aire dentro de familias de pacientes con EPOC.

Los GWAS han identificado >20 regiones en el genoma que contienen *loci* de susceptibilidad a EPOC, una región cerca del gen *HHIP* en el cromosoma 4, una agrupación de genes en el cromosoma 15 (incluso componentes del receptor de acetilcolina nicotínico, y otro gen, *IREB2*, relacionado con la regulación de hierro mitocondrial), y una región dentro de un gen cuya función se desconoce (*FAM13A*). Al igual que con casi todas las otras enfermedades complejas, el riesgo asociado con *loci* en GWAS individuales es moderado, pero estos determinantes genéticos pueden identificar vías biológicas importantes relacionadas con EPOC. Modelos murinos dirigidos a gen para *HHIP*, *FAM13A* e *IREB2* con exposición crónica a humo de cigarrillos tuvieron susceptibilidad alterada a enfisema, lo que sugiere que esos genes quizá están involucrados en la patogenia de la EPOC. Un polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) regulatorio torrente arriba desde el gen *HHIP*, se ha identificado como una variante funcional potencial; quedan por identificar los determinantes genéticos específicos en las otras regiones genómicas en GWAS de EPOC.

EVOLUCIÓN NATURAL

Los efectos del tabaquismo con cigarrillos sobre la función pulmonar parecen depender de la intensidad de la exposición, la cronología de esta exposición durante el crecimiento y la función pulmonar basal en el individuo; otros factores ambientales pueden tener efectos similares. La mayoría de los individuos sigue una trayectoria uniforme de función pulmonar creciente con el desarrollo durante la niñez y la adolescencia, seguida por una meseta al principio de la edad adulta, y después una declinación gradual con el envejecimiento. Los individuos parecen ubicarse en su cuartil de función pulmonar con base en factores ambientales y genéticos que los colocan en diferentes posiciones. El riesgo de mortalidad final por EPOC muestra asociación estrecha con cifras reducidas de FEV_1. En la **figura 286-4** se muestra una representación gráfica de la evolución natural de la EPOC en función de las influencias sobre las curvas de ubicación del FEV_1. La muerte o la discapacidad por EPOC puede ser el resultado de una tasa de declinación normal después de una fase de crecimiento reducida (curva *C*), un inicio temprano de declinación de la función pulmonar luego de crecimiento normal (curva *B*), o una declinación acelerada después de crecimiento normal (curva *D*). Si bien las tasas aceleradas de declinación de la función pulmonar se han asociado con EPOC, análisis recientes de varias cohortes basadas en la población demostraron que muchos sujetos que satisfacen los criterios espirométricos para EPOC tuvieron crecimiento reducido pero tasas normales de declinación de la función pulmonar. Esta última puede modificarse al cambiar exposiciones ambientales (esto es, dejar de fumar); el cese del tabaquismo a una edad más temprana proporciona un efecto más beneficioso que el cese después de que ya han aparecido reducciones notorias de la función pulmonar. La pérdida anual absoluta del FEV_1 tiende a ser más alta en la EPOC leve, y más baja en la EPOC muy grave. Múltiples factores genéticos influyen sobre el nivel de la función pulmonar que se alcanza durante el crecimiento; determinantes genéticos también influyen sobre la tasa de declinación en respuesta al tabaquismo, y también a otros factores ambientales.

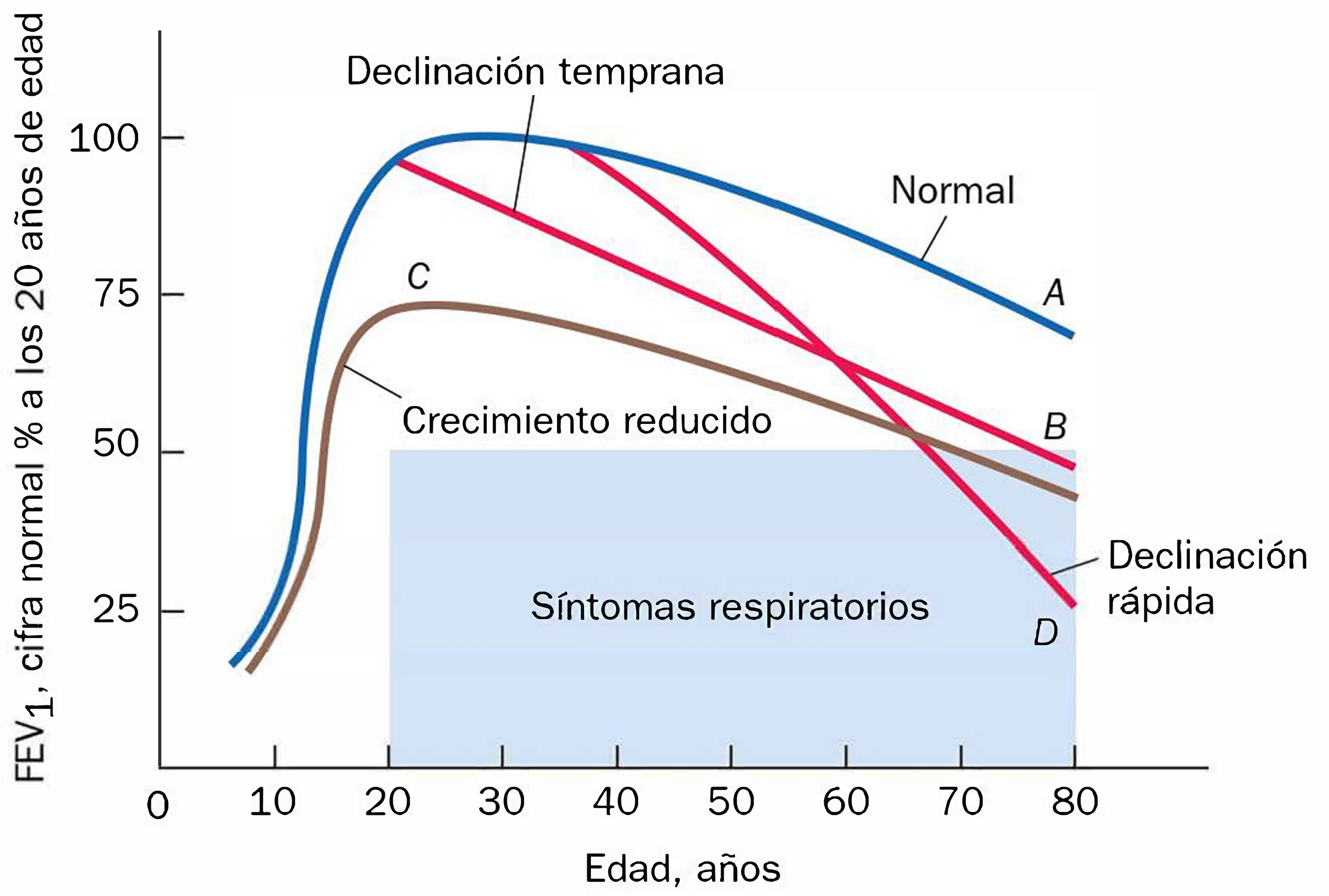


FIGURA 286-4 Curvas de ubicación hipotéticas del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) para individuos durante todo su lapso de vida. En la curva *A* se muestran el patrón de crecimiento y la declinación con la edad normales. Puede aparecer un FEV_1 significativamente reducido (<65% del valor predicho a los 20 años de edad) por una tasa normal de declinación después de una fase de crecimiento reducida de la función pulmonar (curva *C*), inicio temprano de declinación de la función pulmonar después de crecimiento normal (curva *B*), o declinación acelerada después de crecimiento normal (curva *D*). *(Tomado con autorización de Rijcken: Doctoral dissertation, p 133, University of Groningen, 1991.)*

PRESENTACIÓN CLÍNICA

ANAMNESIS

Los tres síntomas más comunes de EPOC son tos, producción de esputo, y disnea de esfuerzo. Muchos pacientes tienen esos síntomas durante meses o años antes de buscar atención médica. Si bien la obstrucción del flujo de aire es un proceso gradual, muchos pacientes asocian el inicio de su enfermedad a una enfermedad o exacerbación aguda. Sin embargo, un interrogatorio cuidadoso revela la presencia de síntomas antes de la exacerbación aguda. La disnea de esfuerzo, a menudo descrita como mayor esfuerzo para respirar, sensación de pesadez en el pecho, necesidad de aire, o jadeo, puede ser insidiosa. Se detecta mejor mediante un interrogatorio cuidadoso centrado en actividades físicas regulares, y en la manera en que la capacidad del paciente para realizarlas ha cambiado. Las actividades que comprenden trabajo importante de los brazos, en particular al nivel del hombro o por arriba del nivel del hombro, son en particular difíciles para muchos pacientes con EPOC. Por el contrario, las actividades que permiten que el paciente junte los brazos y use los músculos accesorios de la respiración se toleran mejor. Los ejemplos de esas actividades son empujar un carrito de compras, o caminar en una cinta ergométrica. A medida que avanza la EPOC, el principal dato es disnea de esfuerzo en empeoramiento, con intrusión cada vez mayor sobre la capacidad para realizar actividades profesionales o de tiempo libre. En las etapas más avanzadas, los pacientes tienen disnea al efectuar actividades simples de la vida cotidiana.

La obstrucción del flujo de aire en empeoramiento se acompaña de más exacerbaciones (véase más adelante). Los pacientes quizá también presenten hipoxemia en reposo y requieran oxígeno suplementario.

DATOS FÍSICOS

En las etapas tempranas de la EPOC, el examen físico generalmente resulta normal. Los fumadores actuales pueden tener signos de tabaquismo activo, entre ellos olor a humo de tabaco, o tinción de las uñas con nicotina. En pacientes con enfermedad más grave, el examen físico de los pulmones es notable por una fase espiratoria prolongada, y puede incluir sibilancias espiratorias. Además, los signos de hiperinflación comprenden tórax en tonel y volúmenes pulmonares agrandados con desplazamiento diafragmático inadecuado según se valora mediante la percusión. Los pacientes con obstrucción grave del flujo de aire también pueden mostrar el uso de los músculos accesorios de la respiración; se sientan en la posición de "trípode" característica para facilitar las acciones de los músculos esternocleidomastoideo, escaleno e intercostal. Los pacientes pueden presentar cianosis, visible en los labios y en los lechos ungueales.

Si bien la enseñanza tradicional es que los pacientes con enfisema predominante, llamados "sopladores rosados" (disneicos acianóticos) son delgados y no tienen cianosis en reposo, y hacen uso prominente de los músculos accesorios, y los pacientes con bronquitis crónica es más probable que sean pesados y cianóticos ("congestivos azulados" ["congestivos cianóticos"]), la evidencia actual demuestra que la mayoría de los pacientes tiene elementos tanto de bronquitis crónica como de enfisema, y que el examen físico no diferencia de manera fiable entre las dos entidades.

La enfermedad avanzada puede acompañarse de caquexia, con pérdida de peso importante, emaciación bitemporal, y pérdida difusa de tejido adiposo subcutáneo. Este síndrome se ha asociado tanto con ingestión oral inadecuada como con concentraciones altas de citosinas inflamatorias (TNF-α). Esa emaciación es un factor de pronóstico ominoso independiente en la EPOC. Algunos pacientes con enfermedad avanzada tienen movimiento hacia adentro paradójico de la caja costal con la inspiración (signo de Hoover), que sobreviene por alteración del vector de contracción diafragmática en la caja costal como resultado de hiperinflación crónica.

Los signos de insuficiencia manifiesta del hemicardio derecho, llamada *cor pulmonale,* son poco frecuentes desde el advenimiento de oxigenoterapia suplementaria.

Los dedos en palillo de tambor no son un signo de EPOC, y su presencia debe alertar al médico para que inicie una investigación para buscar la causa. En esta población, el cáncer pulmonar es la explicación más probable para la aparición reciente de dedos hipocráticos.

DATOS DE LABORATORIO

El dato característico de la EPOC es la obstrucción del flujo de aire (véase antes). Las pruebas de función pulmonar muestran obstrucción del flujo de aire con una reducción del FEV_1 y del FEV_1/FVC **(cap. 279)**. Con la gravedad creciente de la enfermedad, los volúmenes pulmonares pueden aumentar, lo cual da por resultado un incremento de la capacidad pulmonar total, la capacidad residual funcional y el volumen residual. En pacientes con enfisema, la capacidad de difusión puede estar reducida, lo que refleja la destrucción del parénquima pulmonar característica de la enfermedad. El grado de obstrucción del flujo de aire es un factor pronóstico importante en la EPOC, y es la base de la clasificación de la gravedad espirométrica GOLD (cuadro 286-1). Si bien el grado de obstrucción del flujo de aire *por lo general* se correlaciona con la presencia y gravedad de síntomas respiratorios, exacerbaciones, enfisema e hipoxemia, las correlaciones están lejos de ser perfectas. Así, los datos clínicos se deben evaluar con sumo cuidado en cada paciente individual con EPOC para determinar las terapias más apropiadas. Se ha mostrado que un índice multifactorial (BODE, *b*ody-mass index, airflow *o*bstruction, *d*yspnea, *e*xercise) que incorpora obstrucción del flujo de aire, rendimiento en el ejercicio, disnea, y el índice de masa corporal es un mejor factor predictivo de la tasa de mortalidad que la función pulmonar sola. A últimas fechas, el GOLD añadió elementos a su sistema de clasificación, e incorporó síntomas respiratorios y el historial de exacerbación; estas medidas se usan para guiar el tratamiento de EPOC (véase más adelante).

Los gases arteriales y la oximetría pueden demostrar hipoxemia en reposo o de esfuerzo; proporcionan información adicional acerca de la ventilación alveolar y el estado acidobásico al medir la P_{CO_2} y el pH arteriales. El cambio del pH con la P_{CO_2} es de 0.08 unidades/10 mm Hg en etapa aguda, y 0.03 unidades/10 mm Hg en el estado crónico. Por ende, el conocimiento del pH arterial permite la clasificación de insuficiencia ventilatoria, que se define como P_{CO_2} >45 mm Hg, hacia estado agudo o crónico; la insuficiencia respiratoria aguda se asocia con acidemia. Los gases arteriales son un componente importante de la evaluación de pacientes que se presentan con síntomas de una exacerbación. Un hematócrito alto sugiere hipoxemia crónica, al igual que la presencia de signos de hipertrofia del ventrículo derecho. Los estudios radiográficos pueden ayudar en la clasificación del tipo de EPOC. Las ampollas obvias, la escasez de marcas en el parénquima, o la hiperlucidez en la radiografía de tórax, sugieren enfisema. Los volúmenes pulmonares aumentados y el aplanamiento del diafragma indican hiperinflación, pero no proporcionan información acerca de la cronicidad de los cambios. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) del tórax es la prueba definitiva actual para establecer la presencia o ausencia de enfisema, el patrón de enfisema, y enfermedad importante que afecta las vías respiratorias medias y grandes (fig. 286-2). También permite el descubrimiento de enfermedad pulmonar intersticial y bronquiectasias coexistentes, que son complicaciones comunes de la EPOC. Los fumadores con EPOC tienen riesgo alto de cáncer pulmonar, que puede identificarse en una CT del tórax. En la EPOC avanzada, las CT pueden ayudar a determinar el posible valor de la terapia quirúrgica (que se describe más adelante).

Pautas recientes han sugerido practicar pruebas para deficiencia de α_1AT en todos los sujetos con EPOC o asma, con obstrucción crónica del flujo de aire. La medición de la concentración sérica de α_1AT es una prueba inicial razonable. Para sujetos con cifras bajas de α_1AT, el diagnóstico definitivo de deficiencia de α_1AT requiere la determinación del tipo de PI. Esto se efectúa mediante enfoque isoeléctrico de suero o plasma, que refleja el genotipo en el *locus* PI para los alelos comunes, muchos de los alelos PI raros también. La genotipificación molecular del DNA puede efectuarse para los alelos PI comunes (M, S y Z).

TRATAMIENTO

EPOC

EPOC EN FASE ESTABLE

Los dos objetivos principales de la terapia son proporcionar alivio de los síntomas (reducir los síntomas respiratorios, mejorar la tolerancia al ejercicio, y el estado de salud) y disminuir el riesgo futuro (prevenir progresión de la enfermedad, exacerbaciones y tratarlas, y disminuir la mortalidad). La institución de terapias debe basarse en la evaluación de los síntomas, los beneficios de la terapia, los riesgos potenciales, y los costos. En la **figura 286-5** se proporcionan las categorías sugeridas de pacientes con EPOC con base en síntomas respiratorios y riesgo de exacerbaciones. Es necesario evaluar la respuesta a la terapia, y deben tomarse decisiones respecto a continuar o alterar el tratamiento, o no.

Sólo se ha demostrado que tres intervenciones —cese del tabaquismo, oxigenoterapia en pacientes con hipoxemia crónica, e intervención quirúrgica para reducción del volumen pulmonar (LVRS, *lung volume reduction surgery*) en pacientes seleccionados con enfisema— mejoran la supervivencia de pacientes con EPOC. Hay evidencia sugestiva, pero no definitiva, de que el uso de corticosteroides inhalados (ICS, *inhaled corticosteroids*) y antagonistas muscarínicos, puede reducir la tasa de mortalidad.

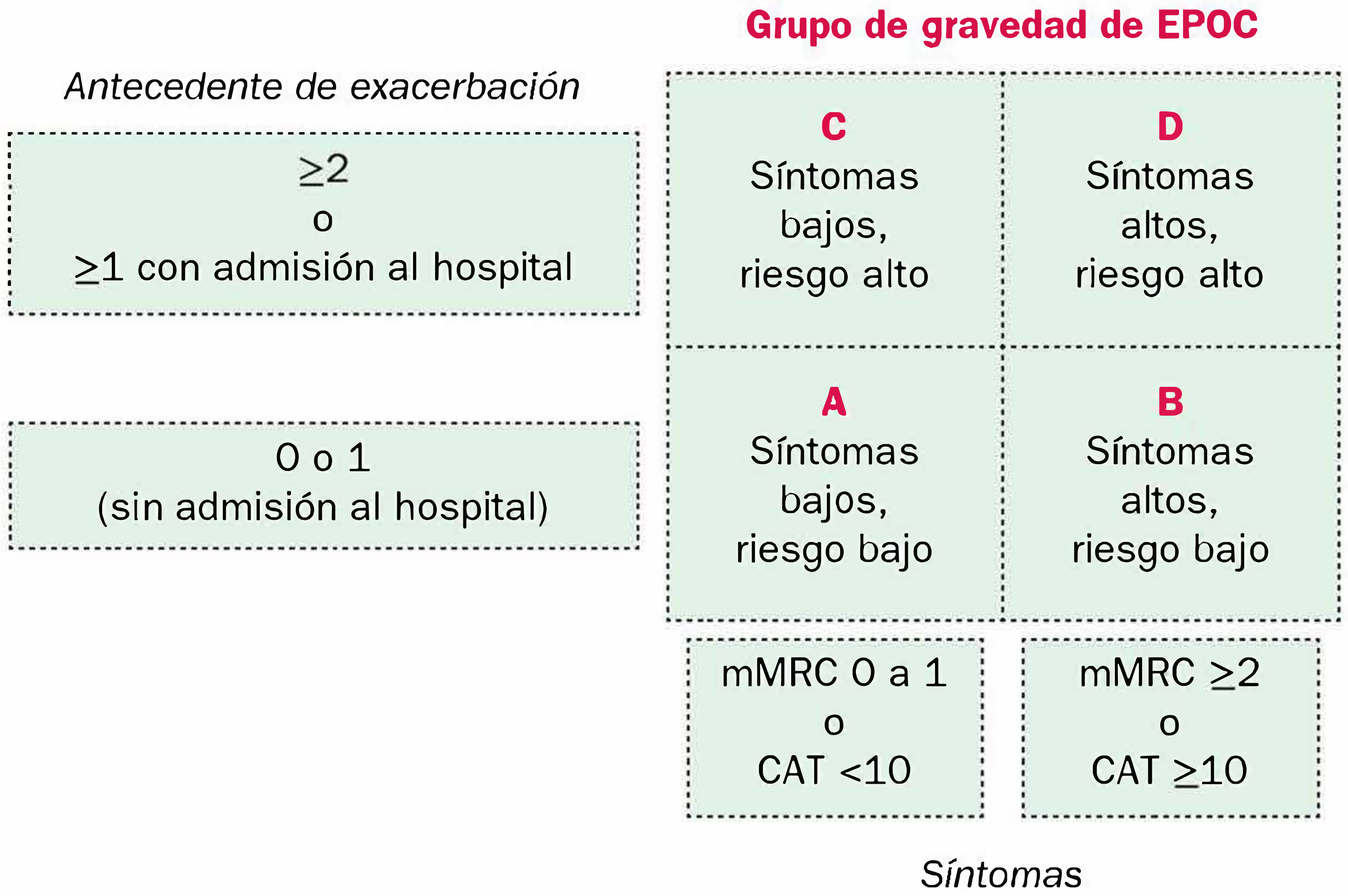


FIGURA 286-5 Valoración de la gravedad de la EPOC. Las categorías de gravedad de la EPOC se basan en síntomas respiratorios (con base en las escalas mMRC o CAT) y la frecuencia anual de exacerbaciones de EPOC. mMRC — Escala de disnea del Medical Research Council, modificada (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale). Proporciona un número único para el grado de falta de aliento: 0 —sólo con actividad extenuante; 1 —caminar rápidamente al nivel del suelo, o caminar cuesta arriba en una colina poco empinada; 2 —caminar más lento que los acompañantes, o detenerse al caminar a su propio ritmo; 3 —caminar alrededor de 90 m o después de algunos minutos al nivel del suelo; 4 —demasiada falta de aliento como para salir de casa o al vestirse. CAT —Prueba de evaluación de la EPOC (*EPOC Assessment Test*). Una medición del estado de salud en presencia de EPOC, de ocho ítems, con respuestas basadas en la escala de Likert a preguntas acerca de tos, flema, sensación de opresión en el pecho, disnea al subir un tramo de escaleras, limitación de las actividades en el hogar, confianza para salir de casa, sueño y energía. El rango del puntaje total es de 0 a 40. Tanto la mMRC como la CAT se encuentran disponibles a partir de esta referencia: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible en: http://goldcopd.org

FARMACOTERAPIA

Cese del tabaquismo (véase también el cap. 448) Se ha mostrado que los fumadores de mediana edad que lograron suspender exitosamente el tabaquismo experimentaron una mejoría significativa de la tasa de declinación de la función pulmonar; a menudo volvieron a cambios anuales similares a los que se observan en pacientes no fumadores; además, el cese del tabaquismo mejora la supervivencia. De este modo, es necesario instar con firmeza a todos los pacientes con EPOC a que dejen de fumar, e informarles los beneficios de hacerlo. Gran cantidad de evidencia que está surgiendo demuestra que combinar la farmacoterapia con métodos de apoyo tradicionales mejora considerablemente las probabilidades de cese exitoso del tabaquismo. Hay tres métodos farmacológicos principales para abordar el problema: terapia de reemplazo de nicotina, como goma de mascar, parche transdérmico, pastillas, inhalador y aerosol nasal; bupropión y vareniclina, un agonista/antagonista del receptor de ácido nicotínico. Las recomendaciones actuales del *U.S. Surgeon General* son que, si no hay contraindicaciones para el tratamiento, se ofrezca farmacoterapia a todos los fumadores adultos (en el caso de mujeres, en ausencia de embarazo) que estén considerando abandonar el hábito. También se recomienda asesoramiento sobre el cese del tabaquismo; hay orientación gratuita en los *Smoking Quit-Lines*.

Broncodilatadores En general, los broncodilatadores son el tratamiento primario para la mayoría de los pacientes con EPOC, y se usan para beneficio sintomático y para reducir exacerbaciones. Se prefiere la vía inhalada para el suministro de medicación, porque los efectos secundarios son menores que con suministro sistémico de medicamentos. En pacientes sintomáticos, están indicados tanto el uso programado de fármacos de acción prolongada, como el de medicamentos de acción corta según sea necesario. La **figura 286-6** muestra sugerencias para prescribir terapia con medicación inhalada, basada en agrupamiento de pacientes con base en la gravedad de los síntomas y el riesgo de exacerbaciones.

Antagonistas muscarínicos anticolinérgicos El bromuro de ipratropio de acción corta disminuye los síntomas, con mejoría aguda del FEV_1. Los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA, *long-acting muscarinic antagonists*), incluso aclidinium, glicopirrolato, tiotropium y umeclidinium) disminuyen los síntomas y las exacerbaciones. Un estudio clínico aleatorizado grande mostró una tendencia estadísticamente significativa hacia tasa de mortalidad reducida en pacientes tratados con tiotropium. Los efectos secundarios son menores; el más frecuente es boca seca.

β-agonistas Los β-agonistas de acción corta disminuyen los síntomas con mejorías agudas de la función pulmonar. Los fármacos de acción prolongada (LABA, *long-acting β-agonists*) proporcionan beneficio sintomático y reducen exacerbaciones, aunque en menor grado que un LAMA. Los β-agonistas inhalados de acción prolongada disponibles en la actualidad son arformoterol, formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol y vilanterol. Los principales efectos secundarios son temblor y taquicardia.

Combinaciones de β-agonista-antagonista muscarínico Se ha demostrado que la terapia combinada con ETA-agonista y antagonista musca-

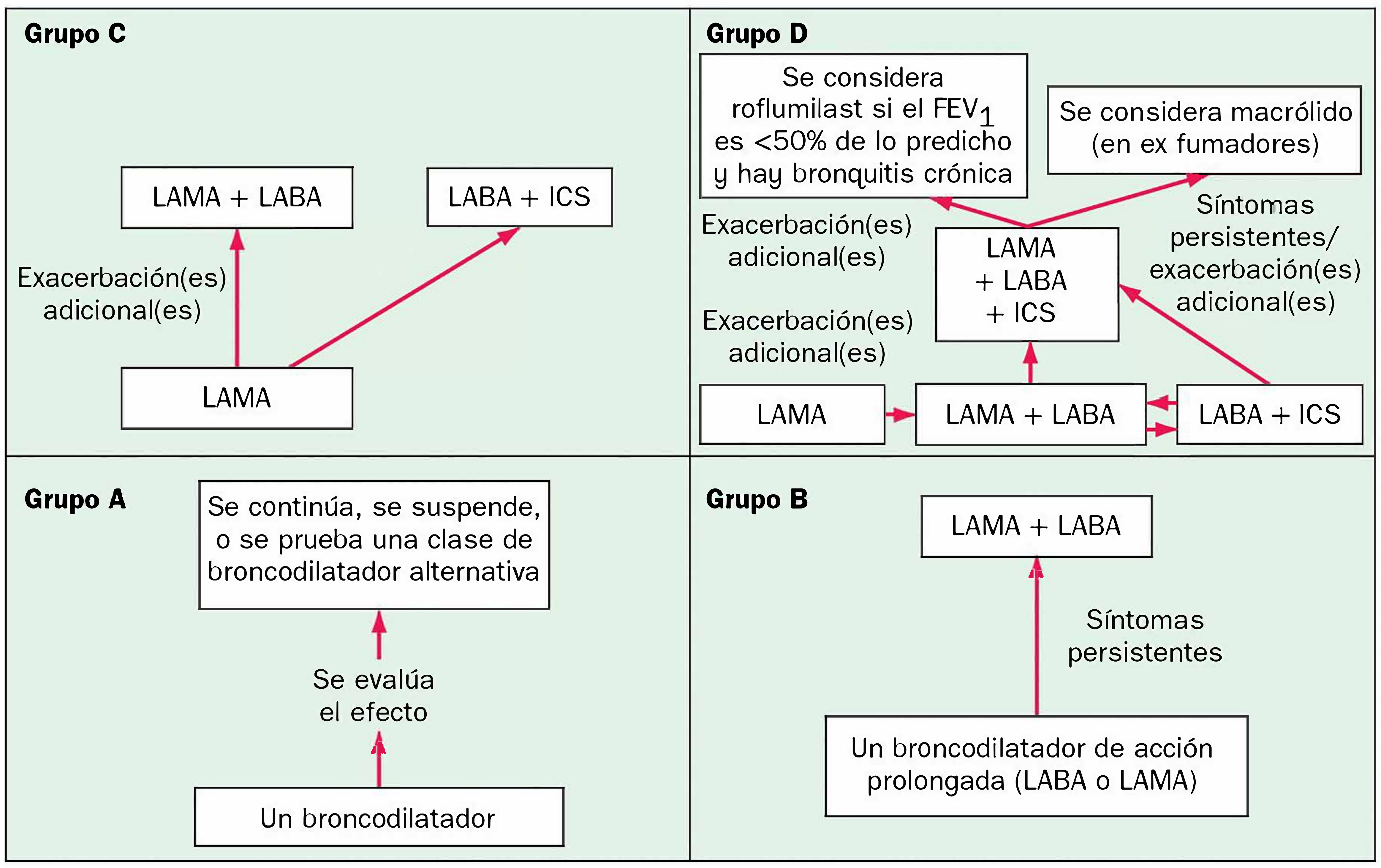


FIGURA 286-6 Terapia con medicación para EPOC estable. El tratamiento farmacológico recomendado de EPOC estable se basa en los síntomas respiratorios y la frecuencia de exacerbaciones. Preferred treatment Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible en: http://goldcopd.org

rínico inhalados proporciona mejoría de la función pulmonar, que es mayor que con uno u otro fármaco solo, y reduce las exacerbaciones.

Corticosteroides inhalados El principal papel de los ICS es reducir las exacerbaciones. Si bien en un estudio grande y un metaanálisis se demostró un beneficio manifiesto del uso regular de corticosteroides inhalados sobre la tasa de declinación de la función pulmonar, esto no se ha demostrado en otros estudios aleatorizados bien diseñados. Un metaanálisis y estudios retrospectivos sugieren un beneficio en cuanto a mortalidad, pero en un estudio aleatorizado grande, las diferencias de la tasa de mortalidad se aproximaron a los criterios convencionales para significancia estadística, pero no los alcanzaron. Su uso se ha asociado con tasas aumentadas de candidiasis orofaríngea y neumonía, y en algunos estudios, con una tasa aumentada de pérdida de la densidad ósea. Debe considerarse un periodo de tratamiento de prueba con ICS en pacientes con exacerbaciones frecuentes, que se definen como dos o más por año, y en pacientes con datos de asma, como eosinofilia. En pacientes estables, puede considerarse la suspensión del ICS. Si bien la suspensión de ICS no da pie a un incremento de exacerbaciones, es posible que haya una declinación pequeña de la función pulmonar.

Glucocorticoides orales El uso crónico de glucocorticoides orales para el tratamiento de EPOC no se recomienda debido una proporción desfavorable entre beneficio y riesgo. Su uso crónico se asocia con efectos secundarios importantes, como osteoporosis, aumento de peso, cataratas, intolerancia a la glucosa, y riesgo aumentado de infección. En un estudio reciente se demostró que los pacientes en quienes se procedió a disminución lenta y progresiva de la administración crónica de prednisona en dosis bajas (~10 mg/día) no experimentaron efectos adversos sobre la frecuencia de exacerbaciones, la calidad de vida relacionada con la salud, o la función pulmonar.

Teofilina La teofilina produce mejorías moderadas del flujo de aire y de la capacidad vital, pero no es la terapia de primera línea debido a efectos secundarios e interacciones farmacológicas. Las náuseas son un efecto secundario común; también se han reportado taquicardia y temblor. Se requiere vigilancia de la concentración sanguínea de teofilina a fin de minimizar la toxicidad.

Inhibidores de la PDE4 Se ha demostrado que el inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 (*phosphodiesterase 4* [PDE4]), roflumilast, reduce la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC grave, bronquitis crónica y un antecedente de exacerbaciones; tiene efectos moderados sobre la obstrucción del flujo de aire y sobre los síntomas.

Antibióticos Hay datos fuertes que implican a la infección bacteriana como un precipitante de una porción considerable de exacerbaciones. En un estudio clínico aleatorizado de azitromicina, que se eligió por sus propiedades tanto antiinflamatorias como antimicrobianas, administrada diario a sujetos con antecedente de exacerbación en los 6 meses anteriores, se demostró una frecuencia de exacerbación reducida, y tiempo más prolongado hasta la primera exacerbación en la cohorte tratada con macrólido (razón de riesgos, 0.73).

Oxígeno El O_2 suplementario es la única terapia farmacológica que se ha demostrado que disminuye de manera inequívoca la tasa de mortalidad en pacientes con EPOC. En pacientes con hipoxemia en reposo (saturación de O_2 en reposo ≤88% en cualquier paciente o ≤89% con signos de hipertensión pulmonar o insuficiencia del hemicardio derecho), el uso de O_2 tiene repercusiones importantes sobre la mortalidad. Los pacientes que satisfacen estos criterios deben recibir suplementación continua con oxígeno porque el beneficio en cuanto a mortalidad es proporcional al número de horas por día que se usa oxígeno. Se dispone de diversos sistemas de suministro, entre ellos sistemas portátiles que los pacientes pueden llevar consigo para permitir movilidad fuera de su hogar.

Un estudio reciente no demostró beneficios importantes para pacientes con EPOC con hipoxemia moderada en reposo, o con hipoxemia sólo con actividad.

Terapia de aumento de α_1AT El tratamiento específico en forma de terapia de aumento de α_1AT IV se encuentra disponible para individuos con deficiencia grave de α_1AT. Pese a procedimientos de esterilización para estos productos derivados de la sangre, y la ausencia de casos reportados de infección viral por la terapia, algunos médicos recomiendan vacunación contra la hepatitis B antes de iniciar la terapia de aumento. Si bien se ha mostrado eficacia bioquímica de la terapia de aumento de α_1AT, hay controversia respecto a los beneficios de esta terapia. En un estudio aleatorizado reciente se sugiere una reducción de la progresión de enfisema en pacientes que recibieron la terapia. La elegibilidad para esta terapia requiere una concentración sérica de α_1AT <11 μ*M*. (~50 mg/100 mL). Regularmente, los individuos Pi^Z reunirán los requisitos necesarios para esta terapia, aunque también son elegibles pacientes con otros tipos raros asociados con deficiencia grave (p. ej., nulo-nulo). Dado que sólo una fracción de los individuos con deficiencia grave de α_1AT presentará EPOC, la terapia de aumento de α_1AT no se recomienda para personas con deficiencia grave de α_1AT que tienen función pulmonar normal y resultados normales en la CT del tórax.

TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS

Los pacientes con EPOC deben recibir la vacuna contra la gripe cada año. Se recomiendan vacunas neumocócicas y contra *Bordetella pertussis.*

Rehabilitación pulmonar Esto se refiere a un programa de tratamiento integral que incorpora ejercicio, educación y asesoramiento psicosocial y nutricional. En pacientes con EPOC, se ha demostrado que la rehabilitación pulmonar mejora la calidad de vida relacionada con la salud, la disnea y la capacidad para hacer ejercicio. Asimismo, se ha mostrado que reduce las tasas de hospitalización al cabo de un periodo de 6-12 meses.

Intervención quirúrgica de reducción del volumen pulmonar En pacientes con enfisema cuidadosamente seleccionados, la intervención quirúrgica para extirpar las porciones más enfisematosas del pulmón mejora la capacidad para hacer ejercicio, la función pulmonar y la supervivencia. La distribución anatómica del enfisema y la capacidad para hacer ejercicio después de rehabilitación son características pronósticas importantes. Los pacientes con enfisema que predomina en el lóbulo superior, y una capacidad baja para hacer ejercicio después de rehabilitación, tienen más probabilidades de beneficiarse a partir de la LVRS.

Los pacientes con FEV_1 <20% de lo predicho, y enfisema distribuido de manera difusa en la CT o capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono (DLCO) <20% de lo predicho, tienen mortalidad aumentada después del procedimiento y, de este modo, no son candidatos para LVRS.

Hay varios métodos que están bajo escrutinio para reducir el volumen pulmonar mediante técnicas broncoscópicas.

Trasplante de pulmón (véase también el cap. 292) En la actualidad, la EPOC es la segunda indicación principal para trasplante pulmonar. Las recomendaciones actuales son que los candidatos para trasplante pulmonar deben tener limitación grave del flujo de aire, discapacidad grave pese a terapia médica máxima, y estar libres de enfermedades comórbidas importantes, como enfermedad hepática, renal o cardiaca.

EXACERBACIONES DE EPOC

Las exacerbaciones son una característica notoria de la evolución natural de la EPOC. Es un empeoramiento agudo episódico de los síntomas respiratorios, incluso disnea, tos y sibilancias aumentadas, o cambio de la cantidad del esputo y de sus características; en ocasiones se ven acompañados de otros signos de enfermedad, entre ellos fiebre, mialgias y dolor de garganta. El factor predictivo único más fuerte de exacerbaciones es un antecedente del mismo. La frecuencia aumenta a medida que la obstrucción del flujo de aire empeora; los pacientes con obstrucción del flujo de aire grave (FEV_1 <50% de lo predicho) o muy grave (FEV_1 <30% de lo predicho), en promedio tienen 1-3 episodios por año. No obstante, algunos individuos con obstrucción muy grave del flujo de aire no tienen exacerbaciones frecuentes. Otros factores, como proporción alta entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta en la CT del tórax, y reflujo gastroesofágico, también se asocian con riesgo aumentado de exacerbaciones de EPOC. Análisis económicos han mostrado que >70% de los gastos por concepto de cuidado de la salud relacionado con EPOC se debe a visitas a la sala de urgencias y cuidado intrahospitalario por exacerbaciones; esto se traduce en más de 10 000 millones de dólares (USD) cada año en Estados Unidos.

Causas precipitantes y estrategias para reducir las exacerbaciones Diversos estímulos pueden dar por resultado la inflamación de las vías respiratorias y síntomas respiratorios aumentados, característicos de las exacerbaciones de la COPD. Estudios sugieren que la adquisición de una nueva cepa de bacterias se asocia con mayor exacerbación a plazo corto, y que en >50% de los casos hay una infección o superinfección bacteriana. Hay infecciones respiratorias virales en alrededor de un ter-

cio de las exacerbaciones de EPOC. En una minoría significativa de casos (20-35%), es imposible identificar un factor precipitante específico.

Valoración del paciente Es necesario intentar establecer la gravedad de la exacerbación, así como la gravedad de la EPOC preexistente. Cuanto más grave sea uno u otro de estos dos componentes, más probabilidades hay de que el paciente requiera admisión al hospital. El interrogatorio debe incluir cuantificación del grado y cambio de la disnea al preguntar acerca de falta de aliento durante actividades de la vida cotidiana características para el paciente, así como fiebre; cambio de las características del esputo, y síntomas asociados como sibilancias, náuseas, vómito, diarrea, mialgias y escalofríos. Investigar sobre la frecuencia y gravedad de exacerbaciones previas puede proporcionar información importante; el factor de riesgo único más importante para hospitalización con una exacerbación es la hospitalización previa.

El examen físico debe incorporar una valoración del grado de zozobra del paciente. Es necesario prestar atención específicamente a taquicardias, taquipnea, uso de los músculos accesorios, signos de cianosis perioral o periférica, la capacidad para hablar con oraciones completas, y el estado mental. El examen del tórax debe establecer la presencia o ausencia de datos focales, el grado de movimiento de aire, la presencia o ausencia de sibilancias, asimetría en el examen del tórax (que sugiere obstrucción de vías respiratorias de gran calibre o neumotórax que imita una exacerbación) y el movimiento paradójico de la pared del abdomen.

Los pacientes con EPOC subyacente grave, que tienen zozobra moderada o intensa, o aquellos con datos focales, deben ser objeto de una radiografía, o de una CT, del tórax. Un 25% de las radiografías en esta situación clínica resultará normal; los datos más comunes son neumonía e insuficiencia cardiaca congestiva. En los pacientes con EPOC avanzada, un antecedente de hipercapnia, cambios del estado mental (confusión, somnolencia), o en aquellos con zozobra importante, deben medirse los gases arteriales. La hipercapnia, definida como P_{CO_2} >45 mm Hg, tiene implicaciones importantes para el tratamiento (véase más adelante). En contraste con su utilidad en el manejo de exacerbaciones de asma, no se ha demostrado que la medición de la función pulmonar sea útil en el diagnóstico o en su manejo. También debe considerarse la embolia pulmonar (PE, *pulmonary embolus*), porque su incidencia está aumentada en pacientes con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La necesidad de tratamiento intrahospitalario se indica por la presencia de acidosis respiratoria e hipercapnia, hipoxemia nueva o en empeoramiento, enfermedad subyacente grave, y en los pacientes cuya situación de vida no es propicia para la observación cuidadosa y el suministro del tratamiento prescrito.

TRATAMIENTO DE EXACERBACIONES AGUDAS

Broncodilatadores Por lo general se trata a los pacientes con β-agonistas y antagonistas muscarínicos inhalados; pueden administrarse por separado o juntos, y la frecuencia depende de la gravedad de la exacerbación. Al principio, los pacientes a menudo se tratan con terapia nebulizada, porque ese tratamiento suele ser más fácil de administrar en quienes tienen insuficiencia respiratoria. Sin embargo, se ha mostrado que la conversión a inhaladores de dosis medida es eficaz cuando se acompaña de educación y capacitación de los pacientes y el personal. Este método genera beneficios económicos significativos, y permite también una transición más fácil a la atención ambulatoria. Es factible considerar la adición de metilxantinas (teofilina) a este régimen, aunque no hay pruebas convincentes de su eficacia. Si se añaden, es necesario vigilar la concentración sérica en un intento por minimizar la toxicidad.

Antibióticos Los pacientes con EPOC a menudo están colonizados con microorganismos respiratorios potencialmente patógenos, y es difícil identificar con total certeza una especie específica de bacterias de la cual depende un evento clínico particular. Las bacterias implicadas en exacerbaciones de EPOC son *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Además, en 5-10% de las exacerbaciones se encuentra *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae.* La elección del antibiótico debe basarse en los patrones locales de sensibilidad a antibióticos de los microorganismos patógenos mencionados, así como en el estado clínico del paciente. Los pacientes con exacerbaciones moderadas o graves por lo general se tratan con antibióticos, incluso en ausencia de datos que impliquen a un microorganismo patógeno específico.

En pacientes hospitalizados, el uso de glucocorticoides sistémicos reduce la duración de la estancia, acelera la recuperación y disminuye la probabilidad de exacerbación o recaída subsiguiente. En un estudio, 2 semanas de terapia con glucocorticoides produjeron beneficio indistinguible del obtenido con 8 semanas de terapia. Las recomendaciones actuales sugieren 30-40 mg de prednisona por vía oral o su equivalente, por lo general durante un periodo de 5-10 días en pacientes ambulatorios. La hiperglucemia, particularmente en pacientes con diagnóstico preexistente de diabetes, es la complicación aguda que se reporta con mayor frecuencia del tratamiento con glucocorticoides.

Oxígeno Debe suministrarse O_2 suplementario para mantener la saturación de oxígeno ≥90%; se ha demostrado en estudios que en pacientes con hipercapnia tanto aguda como crónica, la administración de O_2 suplementario no reduce la ventilación por minuto. En algunos pacientes origina incrementos moderados de la P_{CO_2} arterial, alterando las relaciones entre ventilación y perfusión dentro del pulmón. Esto no debe disuadir a los médicos de proporcionar el oxígeno necesario para corregir hipoxemia.

Apoyo ventilatorio mecánico El inicio de la ventilación con presión positiva no invasiva (NIPPV, *noninvasive positive-pressure ventilation*) en pacientes con insuficiencia respiratoria, definida como Pa_{CO_2} >45 mm Hg, disminuye de manera significativa la tasa de mortalidad, la necesidad de intubación, las complicaciones de la terapia, y la duración de la estancia intrahospitalaria. Las contraindicaciones para NIPPV son inestabilidad cardiovascular, estado mental alterado, incapacidad para cooperar, secreciones copiosas, o incapacidad para eliminar secreciones, anormalidades craneofaciales o traumatismo que impiden el ajuste eficaz de mascarilla, obesidad extrema, o quemaduras importantes.

La ventilación mecánica invasiva (convencional) por medio de un tubo endotraqueal está indicada para pacientes con insuficiencia respiratoria grave pese a la terapia inicial, hipoxemia que pone en peligro la vida, hipercapnia o acidosis grave, deterioro notorio del estado mental, paro respiratorio, inestabilidad hemodinámica, u otras complicaciones. El objetivo de la ventilación mecánica es corregir las afecciones ya mencionadas. Los factores a considerar durante apoyo ventilatorio mecánico son la necesidad de proporcionar suficiente tiempo espiratorio en pacientes con obstrucción grave del flujo de aire, y la presencia de auto-PEEP (presión positiva al final de la espiración [*positive end-expiratory pressure*]), que pueden hacer que los pacientes tengan que generar esfuerzo respiratorio importante para desencadenar una respiración durante un modo de ventilación a demanda. La tasa de mortalidad de pacientes que requieren apoyo ventilatorio mecánico es de 17-30% para esa hospitalización en particular. Para >65 años admitidos a la unidad de cuidado intensivo para tratamiento, la tasa de mortalidad se duplica en el transcurso del año siguiente a 60%, independientemente de si se requirió ventilación mecánica o no.

Después de una hospitalización por EPOC, alrededor de 20% de los pacientes vuelve a quedar hospitalizado en los 30 días subsiguientes, y 45% durante el año siguiente. La mortalidad después del egreso del hospital es de aproximadamente 20% durante el año siguiente.

LECTURAS ADICIONALES

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: http://goldcopd.org

Hobbs B *et al*.: Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. Nat Genet 49:426, 2017.

Lange P *et al*.: Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 373:111, 2015.

The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group: A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. N Engl J Med 375:1617, 2016.

Lynch D *et al*.: CT definable subtypes of COPD: A statement of the Fleischner Society. Radiology 277:192, 2015.

Martinez FD: Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 375:871, 2016.

McDonough JE *et al*.: Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 365:1567, 2011.

Regan E *et al*.: Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. JAMA Intern Med 175:1539, 2015.

SANDHAUS RA *et al*.: The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. Chronic Obstr Pulm Dis (Miami). 3:668, 2016. doi: http://doi.org/10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182

SPRUIT MA *et al*.: An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Key concept and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Resp Crit Care Med 188:e13, 2013.

287 Enfermedad pulmonar intersticial

Gary M. Hunninghake, Ivan O. Rosas

Las enfermedades difusas del parénquima pulmonar comprenden un gran número (>200) de problemas heterogéneos, con grados variables de inflamación y fibrosis. Mientras que el remodelado del espacio intersticial, la región entre el epitelio y el endotelio, tiende a ser el sitio de afección dominante en casi todas las enfermedades pulmonares intersticiales (ILD, *interstitial lung diseases*), es importante reconocer la función prominente del epitelio alveolar y de las células endoteliales (incluso tanto las vías respiratorias como los vasos) en la patogenia de estos padecimientos.

Pese a la diversa gama de afecciones, la mayoría de los pacientes en quienes finalmente se diagnostica ILD, llegará a atención médica con reportes de disnea de esfuerzo progresiva, o tos seca persistente. Sin embargo, dado que algunas ILD forman parte de trastornos multisistémicos, algunos pacientes se identificarán con base en síntomas no respiratorios (p. ej., engrosamiento de la piel en el entorno de esclerosis sistémica, cap. 353) o en datos del examen físico (p. ej., desviación cubital de los dedos con artritis reumatoide [RA, *rheumatoid arthritis*], cap. 351). Además, las ILD también pueden identificarse de manera incidental con base en los resultados anormales de pruebas de función pulmonar, radiografías de tórax (CXR, *chest x-rays*), tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) tanto del tórax como del abdomen (en ambas es posible visualizar al menos una porción del parénquima pulmonar), y tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*). Las ILD pueden asociarse con tasas altas de morbilidad y mortalidad, y si bien el pronóstico depende tanto de la extensión de la enfermedad como de su especificidad, este hecho hace importante el reconocimiento oportuno de estos trastornos.

Debido a diversas presentaciones clínicas, así como a datos que se superponen en los estudios de imágenes e histopatológicos **(cuadro 287-1)**, las ILD pueden ser difíciles de diagnosticar. Un principio fundamental generalmente aceptado del diagnóstico de ILD es que para hacer un diagnóstico fiable se requiere el peso combinado de datos clínicos, estudios de laboratorio, pruebas de función pulmonar, datos de estudios de imágenes, y datos del estudio histopatológico (si se obtiene); ningún dato único confiere un diagnóstico por sí solo. Por ejemplo, una biopsia pulmonar que demuestra un patrón de neumonía intersticial habitual (UIP, *usual interstitial pneumonia*) es útil en el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*), pero también puede estar presente en algunas enfermedades del tejido conjuntivo (CTD, *connective tissue diseases*) (p. ej., ILD asociada con RA, cap. 351). A la luz de este desafío, en casi todos los centros especializados en ILD se recomienda un método multidisciplinario para el diagnóstico (y en algunos casos para el manejo) de ILD. Un ejemplo de un método multidisciplinario podría incluir una conferencia a la que asistan neumólogos, reumatólogos, radiólogos y patólogos, en la cual especialistas que tienen experiencia en el cuidado de pacientes con ILD puedan comentar y revisar de manera conjunta todos los datos generados sobre un paciente.

Mientras que hay muchas maneras de categorizar las ILD, un método clásico es dividirlas en las de causas conocidas y desconocidas **(fig. 287-1)**.

CUADRO 287-1 Datos comunes en la enfermedad pulmonar intersticial

	IPF	NEUMONÍA INTERSTICIAL INESPECÍFICA	ILD ASOCIADA CON BRONQUIOLITIS RESPIRATORIA	ILD ASOCIADA CON ESCLEROSIS SISTÉMICA	SARCOIDOSIS
Síntomas clínicos	Inicio gradual de disnea, tos seca. Poco común en adultos más jóvenes	Inicio subagudo de disnea, tos seca. Suele ser asociado con otras enfermedades	Puede ser asintomática o tener disnea y tos	Inicio gradual de disnea, tos seca. Fatiga, endurecimiento de la piel, respuesta exagerada al frío, reflujo, y dificultad para deglutir	Puede ser asintomática, o tener disnea y tos. También puede haber fatiga, palpitaciones, y datos oculares, cutáneos y articulares
Datos en el examen físico	Estertores frecuentes en las bases pulmonares, los dedos en palillo de tambor son comunes	Estertores frecuentes. Los dedos en palillo de tambor son menos comunes	Los estertores son comunes. Los dedos en palillo de tambor son raros	Puede haber estertores aislados. También engrosamiento de la piel, hinchazón articular y telangiectasias	Puede resultar normal; es posible que haya estertores. Quizá haya datos cutáneos, dolor articular y ganglios linfáticos agrandados
Exposiciones	Es idiopática, pero muchos pacientes están expuestos a humo. Los datos genéticos pueden explicar más de 1/3 del riesgo de la enfermedad	Puede ser idiopática, pero debe considerarse para enfermedades asociadas	Fuerte asociación con tabaquismo	En su mayor parte se desconocen; algunos debaten acerca de exposiciones a solvente y silicato	En su mayor parte se desconocen, aunque se cree que los polvos de silicato están involucrados en algunos casos
Datos en la HRCT	Los cambios reticulares subpleurales bilaterales son más prominentes en las zonas más bajas y posteriores del pulmón. Las bronquiectasias por tracción y los cambios en panal de abejas son comunes. El patrón de UIP clásico se considera diagnóstico	Patrones en vidrio esmerilado y reticulares subpleurales periféricos. Las bronquiectasias por tracción son comunes, pero los cambios en panal de abejas son raros. La HRCT no es diagnóstica	Nódulos en vidrio esmerilado centrolobulillares en placas difusos	Puede tener patrones de UIP o NSIP, también esófago dilatado, calcificaciones mediastínicas ocasionales, y agrandamiento vascular pulmonar	Quizá haya linfadenopatía mediastínica e hiliar. Datos reticulares-nodulares peribroncovasculares
Histopatología	Patrón de UIP, incluso focos fibroblásticos, heterogeneidad temporal y espacial, cambios en panal de abejas	Patrón celular o fibrótico de NSIP. Más uniforme que un patrón de UIP	Bronquiolitis respiratoria con cambios inflamatorios y fibrosantes adyacentes. Macrófagos cargados de pigmento	Pueden ocurrir patrones tanto de UIP como de NSIP	Granulomas no caseificantes
Evolución clínica	Mortalidad de 50% a 3-5 años	La mortalidad a 5 años es de 18%	La mortalidad a 7 años es de 25%	La mortalidad a 10 años es de 20-30%	Por lo general es baja, pero varía con el estado

HRCT, CT de alta resolución del tórax; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; NSIP, neumonía intersticial inespecífica; UIP, neumonía intersticial habitual.

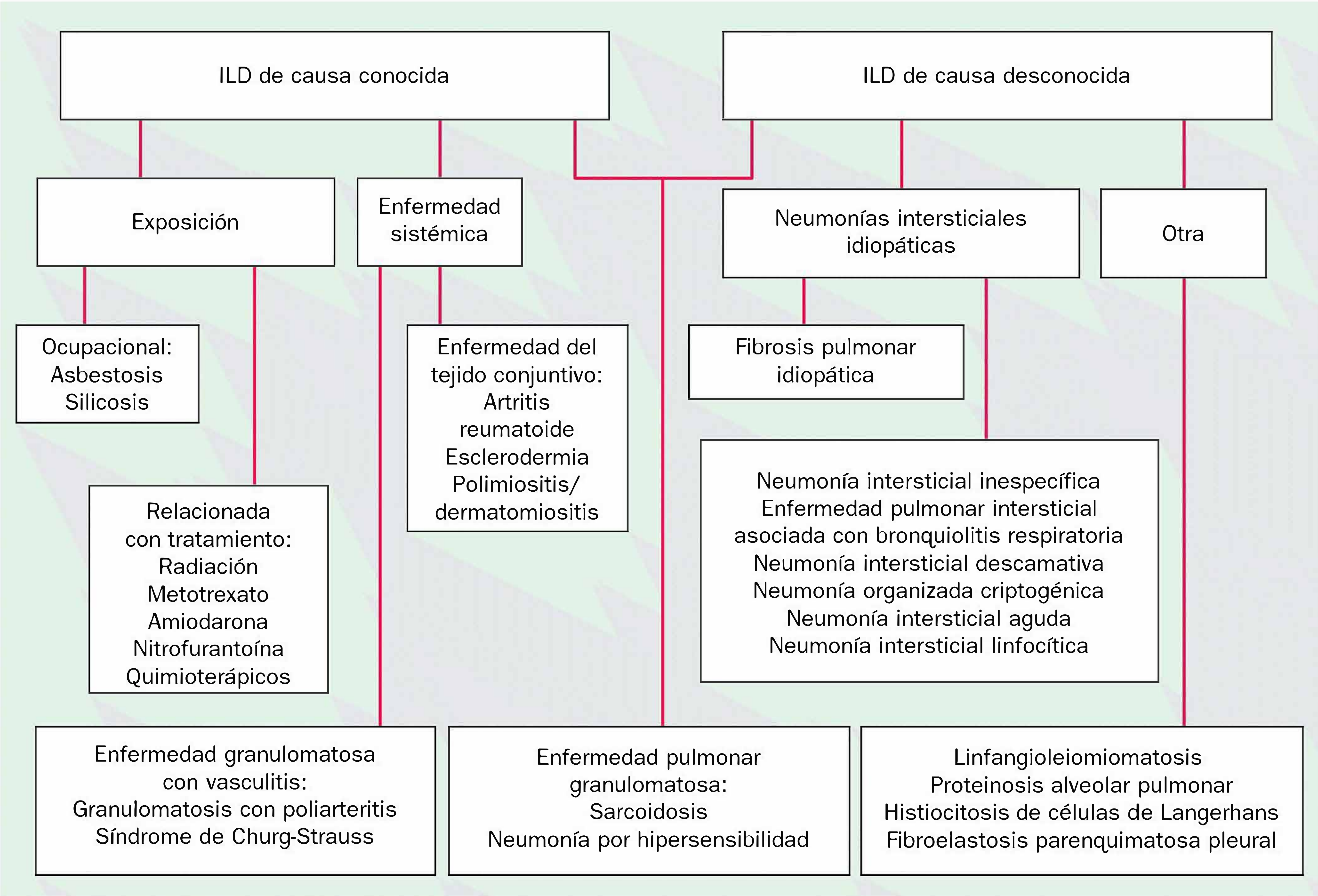


FIGURA 287-1 Clasificación de la enfermedad pulmonar intersticial (ILD). Este algoritmo representa un método común para clasificar las ILD. Es característico dividirlas en aquellas de causas conocidas y desconocidas (estudios genéticos demuestran que una porción importante de las fibrosis pulmonares familiar e idiopática [descritas como enfermedades de causa desconocida] puede explicarse, en parte, por factores genéticos). Las neumonías intersticiales idiopáticas se definieron con mayor precisión mediante un estudio realizado en 2002, como se describe en Am J Respir Crit Care Med 165:277, 2002, al que se hace referencia en la lista de lecturas recomendadas.

Aun cuando incluso esto tiene limitaciones (p. ej., estudios genéticos demuestran que una porción importante de fibrosis pulmonar familiar e idiopática [por lo regular descritas como enfermedades de causa desconocida] pueden explicarse, en parte, por factores genéticos), es un lugar útil por dónde empezar. Las causas conocidas de ILD son exposiciones ocupacionales (p. ej., asbestosis), medicamentos (p. ej., nitrofurantoína), y las relacionadas con una enfermedad sistémica subyacente (p. ej., neumonía organizada criptogénica [COP, *cryptogenic organizing pneumonia*] en el entorno de polimiositis). Las causas desconocidas de ILD comprenden grupos de trastornos raros a menudo con presentaciones clásicas (p. ej., un neumotórax espontáneo en una mujer joven con cambios quísticos difusos en una CT del tórax podría sugerir linfangioleiomiomatosis [LAM]), y el grupo más común de ILD, las neumonías intersticiales idiopáticas (IIP, *idiopathic interstitial pneumonias*). Las enfermedades pulmonares granulomatosas abarcan causas tanto conocidas (p. ej., neumonitis por hipersensibilidad (HP, *hypersensitivity pneumonitis*) debido a exposición crónica a aves, **cap. 282**), como desconocidas (p. ej., sarcoidosis, **cap. 360**), y a menudo se separan por sus presentaciones, datos en los estudios de imágenes, y evaluación diagnóstica, singulares. El conocimiento de la prevalencia de la enfermedad es igual de importante que el conocimiento de su clasificación. Si bien hay variabilidad dentro de diferentes grupos demográficos, casi todos los estudios demuestran que la IPF, la sarcoidosis **(cap. 360)**, y las ILD relacionadas con CTD **(cap. 406)** como grupo figuran entre las formas más comunes de ILD.

MÉTODO DIAGNÓSTICO

El método diagnóstico inicial para la enfermedad difusa del parénquima pulmonar a menudo es más amplio que un enfoque en ILD, y debe incluir una evaluación para causas alternas, incluso enfermedad cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardiaca, **cap. 253**), infecciones difusas (p. ej., neumonía por *Pneumocystis,* **cap. 215**) y enfermedad maligna (como carcinoma de células broncoalveolares). Este capítulo se centra en la evaluación diagnóstica que ayuda a distinguir entre las diversas formas de ILD.

INTERROGATORIO

Edad La edad en el momento de la presentación tiene una fuerte influencia sobre la probabilidad (antes de la práctica de pruebas) de que haya IPF. Por ejemplo, la IPF ocurre más en pacientes >60 años, y es rara entre los <50. En pacientes >65 años sin evidencia fuerte de un diagnóstico alternativo, los datos atípicos en la CT del tórax aún tienen más probabilidades de dar por resultado un diagnóstico histopatológico de UIP (un dato anatomopatológico característico de IPF) que uno de IIP alternativa. Otras ILD comunes, como sarcoidosis, ILD asociada con CTD, e ILD menos comunes, como LAM, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (PLCH, *pulmonary Langerhans cell histiocytosis*) tienden a presentarse entre los 20 y 40 años de edad.

Sexo Si bien es menos influyente que la edad, el sexo tiene cierta influencia sobre la probabilidad de diversas ILD. La LAM (y el padecimiento relacionado, esclerosis tuberosa) se diagnostica a menudo en mujeres jóvenes. Muchas ILD asociadas con CTD son más comunes entre mujeres, con la excepción de la ILD asociada con RA, que se presenta más entre varones. La IPF y las ILD relacionadas con exposición ocupacional (probablemente debido a exposiciones relacionadas con el empleo que tienden a diferir entre varones y mujeres) son más frecuentes entre varones.

Duración de los síntomas Las presentaciones agudas (*días a semanas*) de ILD son poco comunes, y se diagnostican de modo erróneo como enfermedades más frecuentes, como neumonía, exacerbación de EPOC, o insuficiencia cardiaca. Las ILD que pueden presentarse de manera aguda comprenden neumonía eosinofílica, neumonía intersticial aguda (AIP, *acute interstitial pneumonia*), HP, y granulomatosis con poliangitis (GPA). Una exacerbación aguda de IPF como la presentación inicial de esta enfermedad también debe considerarse dada su prevalencia. Las ILD tienen una presentación indolente crónica (*meses a años*) tipificada por IPF, sin embargo, en casi todas las ILD pueden ocurrir presentaciones subagudas (*semanas a meses*), pero en el contexto correcto podría sugerir sarcoidosis, ILD asociada con CTD, ILD inducida por fármacos, o EPOC.

Síntomas respiratorios La disnea progresiva, que es más evidente con el esfuerzo, es el síntoma más común en pacientes con ILD. Pese a este hecho, tanto estudios de investigación de muestras de la población general, como experiencias clínicas de remisiones de pacientes asintomáticos con patrones anormales en estudios de imágenes con CT del tórax, también han demostrado que algunos pacientes, incluso aquellos con enfermedad más extensa, quizá no informen disnea. La tos, en particular tos seca, también es común, y puede ser el síntoma más prominente en pacientes con IPF. A menudo se reporta tos en otras ILD, en particular las que

tienen afección notoria de las vías respiratorias, entre ellas la sarcoidosis y la HP. La tos con hemoptisis es rara y podría sugerir ILD asociada con hemorragia alveolar difusa (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*) (p. ej., síndrome de Goodpasture), GPA o LAM. La tos con hemoptisis también podría sugerir una infección pulmonar secundaria que puede observarse en pacientes con bronquiectasias por tracción y en los que reciben terapia inmunosupresora. El dolor torácico es raro en casi todas las ILD, con excepción de la sarcoidosis, en la cual con cierta frecuencia hay molestias en el tórax. La fatiga es común en todas las ILD.

Antecedentes personales patológicos El interrogatorio más pertinente incluye antecedente personal de CTD o de síntomas asociados con CTD (p. ej., fenómeno de Raynaud). También es importante recordar que la ILD asociada con CTD puede ser el síntoma de presentación inicial de la enfermedad, y puede preceder por muchos años a la aparición de síntomas adicionales. Un antecedente de enfermedad maligna es importante, porque algunas enfermedades malignas pueden relacionarse con EPOC asociada con dermatomiositis, y con reacciones tipo sarcoide. Un antecedente de asma y rinitis alérgica podría sugerir un diagnóstico de GPA eosinofílica.

Medicamentos Muchos medicamentos se han asociado con ILD, y para complicar más las cosas, algunos fármacos usados para tratar enfermedad pulmonar inflamatoria y granulomatosa también se asocian con ILD (p. ej., metotrexato, azatioprina, rituximab y los agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral-α). También se sabe que fármacos específicos causan ILD, como los antibióticos (p. ej., nitrofurantoína), antiarrítmicos (p. ej., amiodarona), y muchos antineoplásicos (p. ej., bleomicina).

Antecedentes familiares Es importante verificar los antecedentes familiares de ILD (de cualquier tipo). El porcentaje de fibrosis pulmonar familiar, en contraposición con la idiopática, varía con el estudio, desde <5% hasta una cifra tan alta como de 20%. Pese a esta variabilidad, la mayoría concuerda en que la presencia de un familiar cercano con IIP figura entre los factores de riesgo más fuertes para IPF. En estudios de familias se ha observado de manera consistente agregación familiar de diversas formas de IIP (como IPF, neumonía intersticial inespecífica [*non-specific interstitial pneumonia*], y neumonía intersticial descamativa [NSIP, *desquamative interstitial pneumonia*] que afectan a la misma familia), y en algunos casos otras formas de ILD. Hasta la fecha, los factores genéticos que se han replicado más bien para fibrosis pulmonar (una variante promotora de un gen que codifica para mucina [*MUC5B*]) y diversos determinantes genéticos que se sabe influyen sobre la longitud de telómero (p. ej., variantes del gen que codifica para la transcriptasa inversa de telomerasa [TERT, *telomerase reverse transcriptase*) parecen asociarse de manera similar con formas tanto familiares como idiopáticas de fibrosis pulmonar.

Antecedentes sociales Casi siempre se encuentra antecedente de tabaquismo en algunas formas de ILD (p. ej., bronquiolitis respiratoria y DIP, a veces denominada por los patólogos de manera conjunta como ILD relacionada con tabaquismo) en las cuales se considera que es causal. También se observa un antecedente de tabaquismo en ~75% de los pacientes con IPF. Asimismo, es importante obtener los antecedentes de exposición ocupacional y ambiental, porque podrían identificar exposiciones que se sabe que causan fibrosis pulmonar (p. ej., exposición importante a asbesto) o HP (pulmón del criador de palomas).

EXAMEN FÍSICO

En la mayoría de los pacientes con IPF se encuentra crepitación, o estertores finos al final de la inspiración, en las bases pulmonares, y pueden ser uno de los signos más tempranos de la enfermedad. No obstante, los estertores son inespecíficos y se encuentran en muchas formas de ILD y otros padecimientos. Las sibilancias son poco comunes en casi todas las formas de ILD, pero están presentes en algunos trastornos, como sarcoidosis, HP y GPA eosinofílica. Los signos de enfermedad avanzada son cianosis, dedos en palillo de tambor y *cor pulmonale*.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio pueden ser particularmente útiles para una ILD asociada con CTD. Como se mencionó, estas pruebas quizá revelen una CTD subyacente como la causa de una ILD (p. ej., un anticuerpo contra péptido citrulinado cíclico [anti-CCP] positivo, para RA) incluso en ausencia de otros síntomas o datos del examen físico sugestivos del trastorno. Sin embargo, quedan por determinar el costo-eficacia y la extensión de las pruebas de laboratorio que deben solicitarse en diversos contextos clínicos (porque hay una lista relativamente larga de pruebas de autoanticuerpos que podrían solicitarse).

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Casi todas las formas de ILD dan por resultado un déficit restrictivo en pruebas de función pulmonar. Éste se tipifica por una capacidad pulmonar total (TLC, *total lung capacity*) reducida, y disminución simétrica de medidas del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*) y capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity,*). Una reducción de la capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono (DLCO, *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) también es común, y puede preceder a una reducción de los volúmenes pulmonares; sin embargo, hay más variabilidad en la medición de la DLCO, y la prueba es menos específica para ILD. Una proporción reducida entre FEV_1 y FVC, que es diagnóstica de obstrucción de las vías respiratorias, es poco común en muchas formas de ILD, pero puede estar presente como un dato aislado, o junto con un déficit restrictivo adicional, en ILD que afectan las vías respiratorias, como sarcoidosis, HP y LAM. Si bien las pruebas de función pulmonar rara vez son diagnósticas, las reducciones de la función pulmonar ayudan a caracterizar la extensión de la enfermedad, y la evidencia de declinación en mediciones repetidas de la función pulmonar (p. ej., FVC) se ha correlacionado con una tasa de mortalidad alta.

ESTUDIOS DE IMÁGENES DEL TÓRAX

Radiografía de tórax Los datos en la CXR pueden ser la primera indicación clínica de que podría haber una ILD; por ejemplo, los ganglios linfáticos hiliares agrandados y un patrón de opacidades nodulares centrales en la zona media superior del pulmón, pueden sugerir sarcoidosis. Un patrón reticular basal, con espacios quísticos pequeños, sin evidencia clínica de insuficiencia cardiaca, podría sugerir IPF. Con pocas excepciones, la CXR rara vez lleva a un diagnóstico específico.

CT del tórax Los estudios de imágenes con CT del tórax de alta resolución (HRCT, *high resolution chest CT*) ahora se consideran el estándar de cuidado en la evaluación inicial de un paciente con sospecha de una ILD. La HRCT puede ser diagnóstica para algunas ILD (p. ej., IPF) en el contexto clínico correcto, y puede hacer innecesaria una biopsia pulmonar, y evitar al paciente el riesgo que plantea este procedimiento. La HRCT también ayuda a definir la extensión de la ILD, las características que despiertan más preocupación sugestivas de enfermedad avanzada (p. ej., cambios en panal de abejas), puede proporcionar información sobre enfermedades coexistentes (como enfisema y cáncer de pulmón), y cuando no es diagnóstica, puede ayudar a proporcionar las ubicaciones más útiles para obtener muestras de biopsia pulmonar.

BIOPSIA PULMONAR

Broncoscopia fibróptica La broncoscopia puede ser útil para establecer un diagnóstico de ILD específico, y en casos seleccionados, ayudar a establecer un diagnóstico alternativo. El examen del líquido de lavado seriado es útil para establecer DAH, que puede estar presente en ILD con vasculitis (p. ej., GPA) y, en algunos casos, el examen celular sugiere un diagnóstico específico (eosinofilia >25% en la neumonía eosinofílica crónica, o glóbulos de grasa en macrófagos en la neumonía lipoidea). Las biopsias pulmonares transbronquiales y las biopsias de ganglio linfático (particularmente en la sarcoidosis) presentan un diagnóstico fiable en pacientes con enfermedad pulmonar probablemente granulomatosa (p. ej., sarcoidosis y HP). No obstante, a menudo se considera que las muestras de tejido obtenidas por vía broncoscópica son insuficientes para diagnosticar casi todas las IIP. Hay cierta evidencia de que las criobiopsias obtenidas por medio de broncoscopia, que pueden mostrar rendimientos mayores que los obtenidos mediante biopsias con pinzas transbronquiales, podrían mejorar el rendimiento diagnóstico de la broncoscopia. Sin embargo, queda por aclarar la función precisa de las criobiopsias en el estudio diagnóstico de ILD.

Biopsia pulmonar quirúrgica Un espécimen de biopsia pulmonar obtenido quirúrgicamente puede ayudar a confirmar el diagnóstico de ILD. En muchos casos se obtiene por medio de un método toracoscópico asistido con video (VATS, *assisted video-thoracoscopy*) (en comparación con una toracotomía abierta), que tiende a reducir los tiempos operatorios y de estancia en el hospital. El rendimiento diagnóstico de las biopsias tiende a ser más alto si se obtienen antes del tratamiento. El deseo de obtener una biopsia pulmonar quirúrgica se debe sopesar contra los riesgos, que pueden incluir una tasa de mortalidad a corto plazo tan alta como de 5%. Se reporta que estos riesgos son más altos en biopsias de pacientes en quienes finalmente se diagnostica IPF y en quienes se presentan de manera aguda.

FORMAS INDIVIDUALES DE ILD

Las ILD comprenden un grupo diverso de enfermedades pulmonares que pueden subclasificarse en los trastornos de causa desconocida (p. ej., IIP) y los de causa conocida (p. ej., a veces denominados neumonías intersticiales secundarias [ILD asociadas con enfermedad del tejido conjuntivo]) (fig. 287-1). Si bien esto persiste como un método útil para clasificar este grupo de trastornos diversos, es importante reconocer que los estudios genéticos están desafiando esta categorización clásica. Por ejemplo, se ha determinado que muchas ILD que comúnmente se consideran de "causa desconocida" tienen fundamentos genéticos importantes (p. ej., IPF y LAM), mientras que la comprensión de los procesos fisiopatológicos que dan por resultado ILD de "causa conocida" (p. ej., enfermedad del tejido conjuntivo) permanece incompleta. El diagnóstico se basa en información combinada que se obtiene a partir de la presentación clínica de un paciente, medidas de la función pulmonar, estudios de imágenes, estudios serológicos inmunitarios, y datos histopatológicos. Es importante recordar que el pronóstico y tratamiento varían ampliamente con el padecimiento (y con la extensión de la enfermedad). En algunos casos, la terapia médica que se considera eficaz para algunas ILD ha resultado ser perjudicial para otras. Los tratamientos médicos varían desde moduladores de la inmunidad hasta medicamentos antifibróticos, mientras que el trasplante de pulmón persiste como el estándar de cuidado para aquellos con ILD avanzadas y rápidamente progresivas.

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Manifestaciones clínicas La IPF es la ILD de causa desconocida más común. La prevalencia aumenta con la edad, y se estima en 50-200:100 000. La IPF comúnmente se diagnostica durante la quinta o sexta década de la vida, afecta más a varones que a mujeres, y a menudo se asocia con un antecedente de tabaquismo u otras exposiciones ambientales. La IPF es una enfermedad que muestra progresión variable, conlleva un pronóstico grave, con una supervivencia estimada de 50% a 3-5 años.

Datos en imágenes de HRCT Los datos en la CT del tórax comprenden reticulación subpleural con predominio basal posterior, que por lo general incluye características fibróticas más avanzadas, como cambios en panal de abejas y bronquiectasias por tracción. En conjunto, estos datos en los estudios de imágenes se denominan patrón de UIP. La presencia de opacidades en vidrio esmerilado extensas, cambios broncovasculares, micronódulos, atenuación en mosaico, o un predominio en la parte superior del pulmón, debe suscitar la sospecha de un diagnóstico alternativo (fig. 287-2).

Histopatología Los datos diagnósticos en la biopsia VATS son reticulación subpleural asociada con cambios en panal de abejas, y focos de fibro-

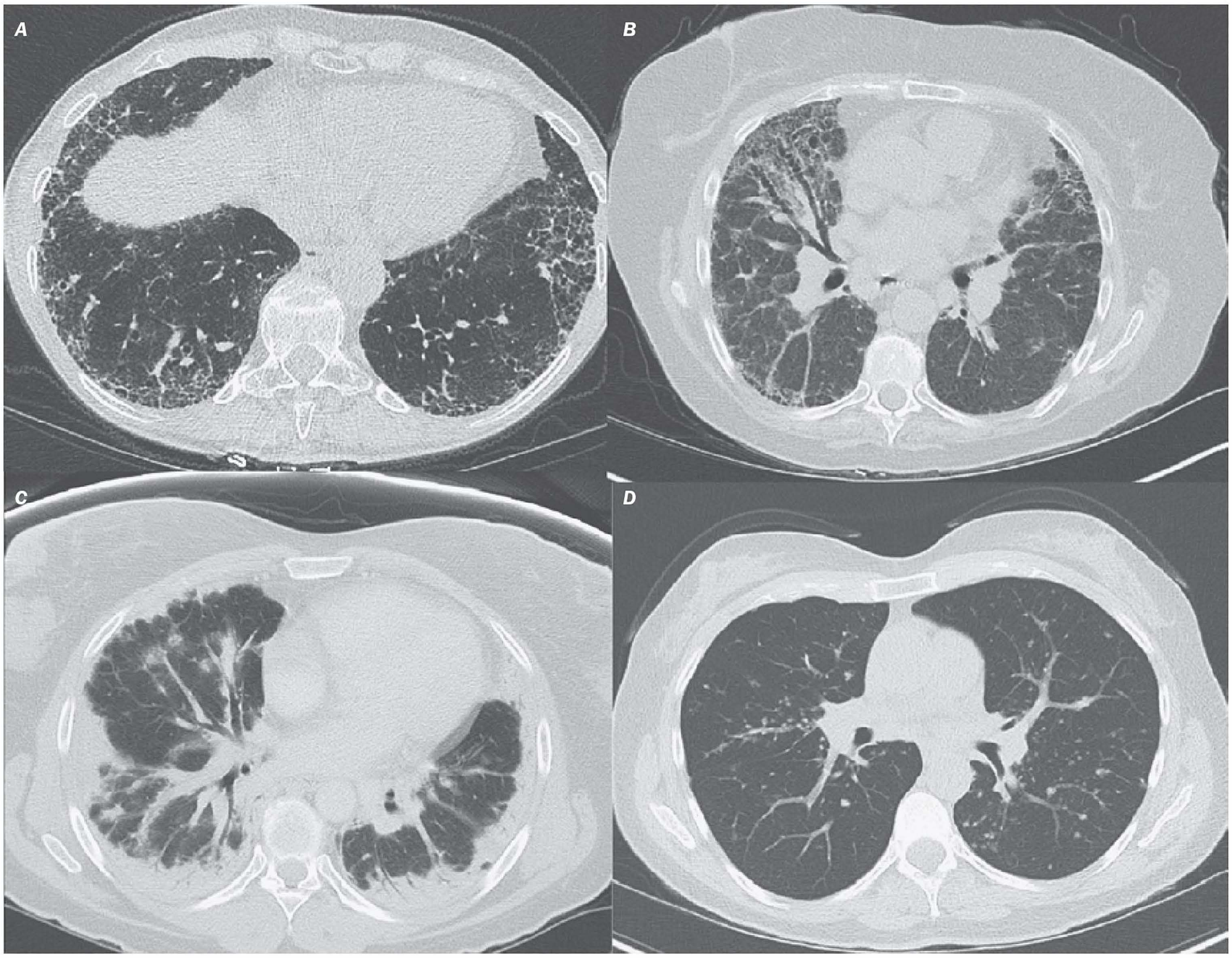


FIGURA 287-2 Imágenes de CT del tórax y enfermedad pulmonar intersticial (ILD). ***A.*** Fibrosis pulmonar idiopática (IPF): los datos clásicos de IPF (visibles en esta imagen) comprenden predominio basal posterior de marcas reticulares subpleurales y características más avanzadas de fibrosis pulmonar, incluso bronquiectasias por tracción y cambios en panal de abejas. Este conjunto de datos a menudo se denomina patrón de neumonía intersticial habitual (UIP). ***B.*** Neumonía intersticial inespecífica (NSIP): los datos de NSIP en la CT del tórax pueden superponerse con los de un patrón de UIP, pero tienden a incluir un patrón simétrico, bilateral, que se presenta con mayor porcentaje de opacidades en vidrio esmerilado que el que se observa en un patrón de UIP. Otros datos singulares comprenden anormalidades más difusas en los estudios de imágenes, con un predominio no limitado a las bases pulmonares, anormalidades en los estudios de imágenes que preservan las regiones subpleurales, y engrosamiento de los fascículos broncovasculares (como queda de manifiesto en la zona pulmonar media derecha en esta imagen). ***C.*** Neumonía organizada criptogénica: los datos en la CT del tórax comprenden opacidades por consolidación subpleurales, a veces migratorias, en placas (como se observa en esta imagen) a menudo con opacidades en vidrio esmerilado asociadas. Puede haber opacidades peribronquiolares o perilobulares, y observarse un anillo de preservación subpleural (que suele denominarse un halo invertido o signo del atolón) que ayuda en el diagnóstico. ***D.*** Sarcoidosis: la sarcoidosis puede presentarse con anormalidades variadas en los estudios de imágenes, pero son características comunes un patrón de linfadenopatía mediastínica e hiliar con un patrón de opacidades reticulares-nodulares que afecta los fascículos broncovasculares (que se observa en esta imagen). Otros datos pueden incluir nódulos pequeños difusos en un patrón miliar, opacidades nodulares más grandes, infiltrados en vidrio esmerilado extensos, y atenuación en mosaico sugestiva de afección de vías respiratorias pequeñas, y, en casos más avanzados, signos de fibrosis pulmonar.

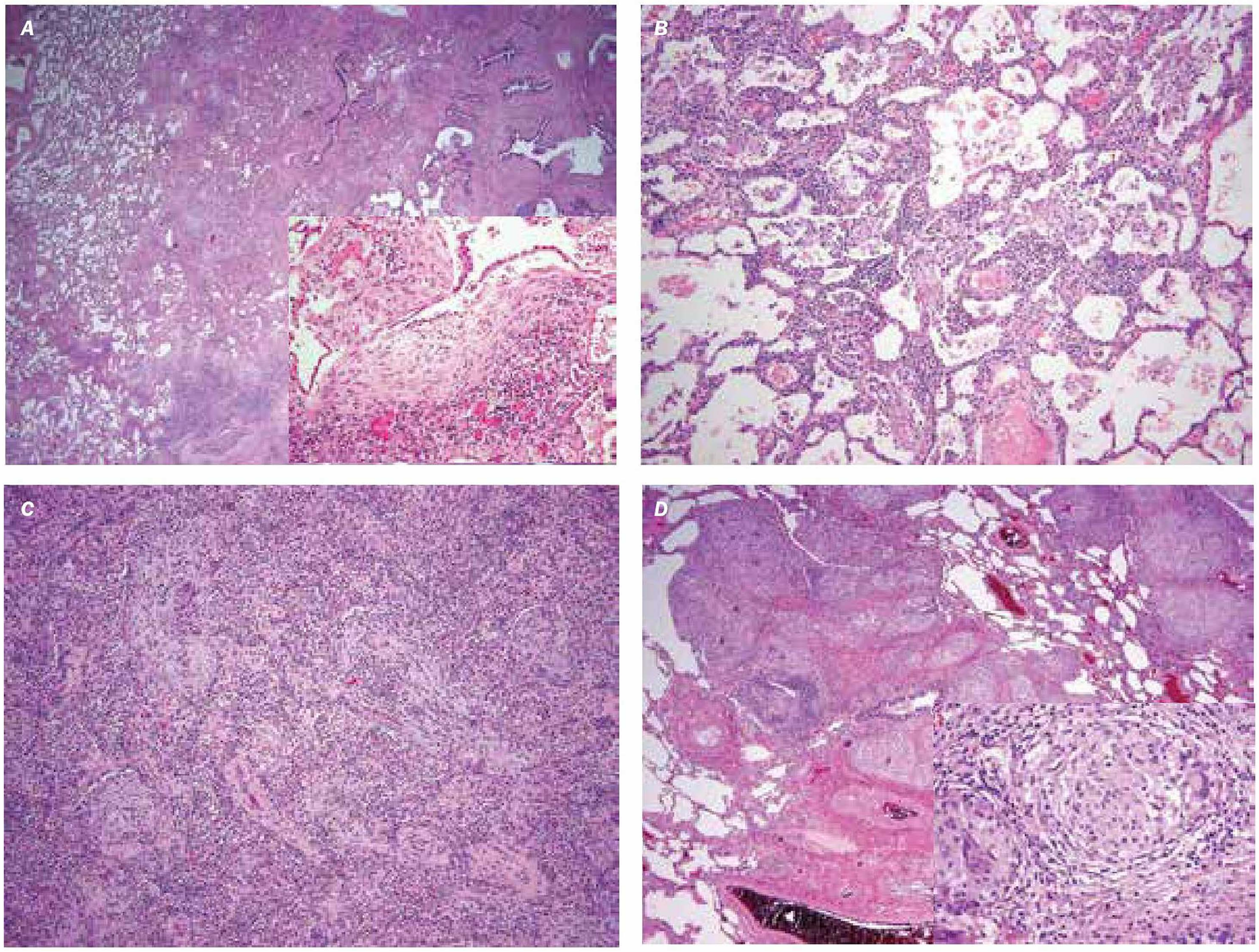


FIGURA 287-3 Histopatología de la enfermedad pulmonar intersticial (ILD). ***A.*** Fibrosis pulmonar idiopática (IPF): los datos histopatológicos comprenden reticulación subpleural asociada con cambios en panal de abejas que alternan con áreas de estructura pulmonar normal preservada que se denominan heterogeneidad temporal y espacial (como se observa en la imagen del recuadro en la parte superior). Otros datos diagnósticos importantes son focos de fibroblastos, que son acumulaciones subepiteliales de miofibroblastos y colágeno (como queda de manifiesto en el recuadro de más alto poder de esta imagen). En conjunto, estos datos anatomopatológicos se denominan neumonía intersticial habitual (UIP). ***B.*** Neumonía intersticial inespecífica (NSIP): los datos histopatológicos de NSIP comprenden cantidades variables de inflamación y fibrosis intersticiales con un aspecto uniforme (como se observa en esta imagen). Por lo general, no hay cambios en panal de abejas, y los focos de fibroblastos son raros. La NSIP a menudo se denomina en el estudio histopatológico como predominantemente celular o fibrótica. ***C.*** Neumonía organizada criptogénica (COP): los datos histopatológicos de COP son regiones en placas de neumonía organizada con tejido de granulación que afecta las vías respiratorias pequeñas, conductos alveolares, y alvéolos con inflamación circundante que puede afectar las paredes alveolares (como se observa en esta imagen). ***D.*** Sarcoidosis: el dato histopatológico característico de la sarcoidosis es la presencia de granulomas (como queda de manifiesto en un gran número en la imagen de bajo poder, y se visualizan de manera más estrecha en la imagen más grande en el recuadro). Por lo general, éstos se denominan no caseificantes, lo que sugiere la ausencia de necrosis. Los granulomas caseificantes son raros en el sarcoide, y deben evaluar para una infección subyacente. Dado que la enfermedad maligna puede provocar una reacción granulomatosa, es importante estudiar de manera estrecha biopsias con afección granulomatosa para buscar signos adicionales de enfermedad maligna.

blastos (acumulaciones subepiteliales de miofibroblastos y colágeno). Estos cambios fibróticos alternan con áreas de estructura alveolar normal preservada congruentes con heterogeneidad temporal y espacial **(fig. 287-3)**. En conjunto, estos datos anatomopatológicos se denominan UIP.

Tratamiento Históricamente, se consideró que la IPF es resistente a la terapia médica, y que el trasplante pulmonar era la única opción terapéutica viable. Este dogma cambió en 2014 con estudios clínicos grandes que demostraron que la terapia antifibrótica (pirfenidona y nintedanib) pueden lentificar la declinación de la función pulmonar en pacientes con IPF. Metaanálisis adicionales han sugerido que la terapia antifibrótica también puede mejorar la supervivencia. En contraste, ahora se ha demostrado (en algunos casos) que el tratamiento con inmunosupresión, que se había prescrito a muchos pacientes con IPF, se asocia con morbilidad y mortalidad aumentadas. La terapia física, y el oxígeno suplementario, cuando están indicados, pueden mejorar la tolerancia al ejercicio y reducir la probabilidad de hipertensión pulmonar. El trasplante de pulmón puede extender la supervivencia y mejorar la calidad de vida en un subgrupo de pacientes con IPF que satisfacen los criterios para recibir un trasplante.

NEUMONÍA INTERSTICIAL INESPECÍFICA

Manifestaciones clínicas La NSIP es una entidad clínica con datos clínicos, radiográficos y anatomopatológicos característicos; sin embargo, también se observa en pacientes con enfermedad del tejido conjuntivo, y menos con neumonía intersticial familiar, toxicidad farmacológica e infección. Si bien la prevalencia de NSIP no se encuentra bien establecida, comúnmente se diagnostica en mujeres no fumadoras durante su quinta década de la vida. Se observan resultados positivos en pruebas serológicas para enfermedad del tejido conjuntivo. La NSIP idiopática tiene un pronóstico relativamente bueno, con supervivencia a 5 años >80%; los pacientes con un patrón de NSIP celular predominante tienen un pronóstico más favorable que aquellos con un patrón de NSIP fibrosante.

Datos en imágenes de HRCT Son comunes las opacidades subpleurales difusas, simétricas, en vidrio esmerilado y reticulares. También se ha observado pérdida de volumen y bronquiectasias por tracción que afectan las zonas inferiores del pulmón. En ocasiones no hay afección subpleural, mientras que el engrosamiento peribronquiolar y los cambios en panal de abejas son comunes.

Histopatología Los datos diagnósticos en la biopsia pulmonar son cantidades variables de inflamación y fibrosis intersticiales con un aspecto uniforme; por lo general, no hay cambios en panal de abejas, y los focos de fibroblastos son raros. En el estudio histopatológico, a menudo se hace referencia a la NSIP como predominantemente celular (y con mayor capacidad de respuesta a la terapia médica) o fibrótica (con menor probabilidad de resolverse con terapia médica).

Tratamiento La fibrosis pulmonar asociada con enfermedad del tejido conjuntivo se trata con inmunosupresión a pesar de la escasez de estudios clínicos aleatorizados para demostrar eficacia. La NSIP idiopática a menudo se trata con esteroides orales (prednisona), agentes citotóxicos (micofe-

nolato, azatioprina y ciclofosfamida), o productos biológicos (rituximab). En pacientes con enfermedad progresiva puede requerirse oxigenoterapia, rehabilitación pulmonar y trasplante de pulmón.

ILD RELACIONADA CON TABAQUISMO

Si bien las ILD relacionadas con tabaquismo, entre ellas bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (RB-ILD, *respiratory bronchiolitis with interstitial lung disease*) y DIP se subclasifican con las IIP, se considera que estos trastornos (junto con la PLCH, una ILD con manifestaciones clínicas, en los estudios de imágenes e histopatológicas singulares) son el resultado de exposición activa o previa a humo de tabaco. También se ha sabido que ocurre DIP en niños con fibrosis pulmonar familiar (FPF, *familial pulmonary fibrosis*). Los fumadores, en particular los ancianos, tienen anormalidades intersticiales radiográficas (centrolobulillares), que se encuentran de manera incidental en estudios de CXR o de CT del tórax sistemáticos en pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos. Se considera que la bronquiolitis respiratoria se correlaciona desde el punto de vista histopatológico con estos datos en los estudios de imágenes. No obstante, en algunos casos estos datos en los estudios de imágenes pueden progresar a cambios radiográficos más avanzados, donde tiende a haber signos más difusos de neumonía intersticial.

Manifestaciones clínicas Estos padecimientos predominan en fumadores activos y en fumadores profusos que tienen entre 40-50 años de edad. En quienes se diagnostica RB-ILD o DIP, la disnea y la tos son comunes, y con cierta frecuencia hay sibilancias sintomáticas. La prevalencia de ILD relacionadas con tabaquismo no se entiende bien, pero en general se considera que explican <10% de las IIP. Si bien hay datos mínimos sobre la evolución natural y el pronóstico de estas enfermedades, puede esperarse supervivencia prolongada en la mayoría de los pacientes con RB-ILD, y se considera que la muerte secundaria a ILD progresiva es rara.

Datos en imágenes de HRCT Los datos prominentes y comunes en la RB-ILD son engrosamiento de la pared bronquial central, engrosamiento de la pared bronquial periférica, nódulos centrolobulillares y opacidades en vidrio esmerilado. Con cierta frecuencia también se observan líneas septales y un patrón reticular. En general, se considera que los cambios en panal de abejas son raros (e indican un peor pronóstico). Se notan datos similares en pacientes con DIP en la cual las opacidades en vidrio esmerilado simétricas, bilaterales, difusas (o en placas) tienden a ser aún más prominentes.

Histopatología Las características comunes de la RB-ILD son la acumulación de macrófagos pigmentados dentro de la luz de bronquiolos respiratorios y conductos alveolares, acompañada de inflamación crónica de las paredes de bronquiolos respiratorios, y fibrosis alveolar tanto bronquiolar como peribronquiolar que causa deformación de la estructura. Esos datos son en placas y están confinados a la región peribronquiolar. La DIP tiende a incluir cambios similares, pero con un patrón más difuso que se caracteriza por acumulación de macrófagos pigmentados, hiperplasia de neumocitos, y engrosamiento intersticial prominente.

Tratamiento Todos los pacientes con ILD relacionada con tabaquismo deben recibir asesoramiento para que suspendan el tabaquismo, y se les debe animar a inscribirse en un programa formal de cese del tabaquismo. En estudios pequeños se han evaluado fármacos inmunosupresores (p. ej., prednisona) y citotóxicos (azatioprina y ciclofosfamida), y en algunos casos broncodilatadores, a menudo se trata a los pacientes con estos medicamentos. Hasta la fecha no hay evidencia fuerte de que estas terapias den por resultado disminuciones importantes de los síntomas, mejora de las medidas de la función pulmonar, o que eviten deterioro clínico.

NEUMONÍA ORGANIZADA CRIPTOGÉNICA

Manifestaciones clínicas La COP regularmente afecta a pacientes de 50-69 años, y se presenta como una enfermedad subaguda tipo gripe, con tos, disnea, fiebre y fatiga. El examen a menudo revela estertores inspiratorios, y la mayoría de los pacientes tiene déficits pulmonares restrictivos en pruebas de función pulmonar con hipoxemia; por lo general se confunde con neumonía. Es importante observar que este síndrome puede ocurrir de manera aislada, o ser secundario a una enfermedad del tejido conjuntivo subyacente (como la polimiositis), medicaciones, o sobrevenir por una enfermedad maligna subyacente. Las pruebas de laboratorio para diversas enfermedades del tejido conjuntivo son útiles, porque pueden ser tanto diagnósticas como sugerir la necesidad de terapia médica prolongada.

Datos en imágenes de HRCT Los datos más comunes en los estudios de imágenes son opacidades por consolidación, subpleurales, en placas, a veces migratorias, a menudo con opacidades en vidrio esmerilado asociadas. Puede haber opacidades peribronquiolares o perilobulares, y a veces se observa un anillo de preservación subpleural (a menudo denominado un halo invertido o signo del atolón) que puede ayudar en el diagnóstico.

Histopatología La biopsia pulmonar quirúrgica tiende a revelar regiones en placas de neumonía organizada con tejido de granulación, que afecta las vías respiratorias pequeñas, los conductos alveolares y los alvéolos, con inflamación circundante que puede afectar las paredes alveolares (fig. 287-2).

Tratamiento Los corticosteroides pueden dar por resultado mejoría clínica considerable en muchos pacientes, pero es necesario continuarlos durante al menos 6 meses, porque las tasas de recaída son altas. Cada vez hay más evidencia de que las terapias citotóxicas alternas (p. ej., micofenolato, ciclofosfamida) o biológicas (p. ej., rituximab) pueden ser útiles tanto para tratar la enfermedad como para reducir la necesidad de esteroides. En algunos pacientes con formas secundarias de la enfermedad puede necesitarse terapia a largo plazo.

IIPS AGUDAS O SUBAGUDAS

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA (SÍNDROME DE HAMMAN-RICH)

Manifestaciones clínicas La AIP es un trastorno pulmonar raro y mortal, que se caracteriza por inicio agudo de insuficiencia respiratoria e hipoxemia. Es común un periodo prodrómico de síntomas congruentes con una infección respiratoria superior aguda. La tasa de mortalidad en el transcurso de 6 meses luego de la presentación puede ser bastante alta (>50%) y las recurrencias son comunes. En quienes se recuperan, la mejoría de la función pulmonar puede ser considerable. La AIP es difícil de distinguir del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) y de una exacerbación aguda de un proceso fibrótico pulmonar subyacente no sospechado.

Datos en imágenes de HRCT Los datos más comunes en los estudios de imágenes son opacidades en vidrio esmerilado bilaterales en placas. También son comunes las regiones declive de consolidación de espacio aéreo.

Histopatología De modo similar al ARDS y a las exacerbaciones agudas de fibrosis pulmonar subyacente, la AIP se presenta en el estudio histopatológico como daño alveolar difuso (DAD) demostrado en una biopsia pulmonar quirúrgica.

Tratamiento El tratamiento es, en su mayor parte, de apoyo, e incluye ventilación mecánica. No hay farmacoterapia probada para AIP. A menudo se administran glucocorticoides, pero no son claramente eficaces, y se ha demostrado que no son beneficiosos en otras formas de DAD (p. ej., ARDS).

EXACERBACIONES AGUDAS DE IIP

Manifestaciones clínicas Las exacerbaciones agudas no son trastornos separados, sino más bien una fase acelerada de lesión pulmonar que puede ocurrir en cualquier ILD que da por resultado fibrosis pulmonar. Las exacerbaciones agudas se describen más, y son más graves en pacientes con IPF conocida. Se caracterizan por un inicio agudo (<30 días) de insuficiencia respiratoria e hipoxemia que ocurren en un paciente con fibrosis pulmonar subyacente no explicada por una causa alternativa (p. ej., neumonía, insuficiencia del hemicardio izquierdo). Las tasas de mortalidad reportadas son muy altas (>85%), y los periodos de supervivencia mediana varían desde días hasta meses.

Datos en imágenes de HRCT Los datos de imágenes más comunes comprenden opacidades en vidrio esmerilado bilaterales, en placas, y regiones declive de consolidación de espacio aéreo. A veces estos nuevos cambios pueden apreciarse en el fondo de los datos de estudios de imágenes tipificados por la IIP subyacente, aunque a veces ocultan los datos de imágenes precedentes.

Histopatología Las exacerbaciones agudas de fibrosis pulmonar subyacente se presentan en el estudio histopatológico como DAD, aunque a veces también puede demostrarse neumonía organizada en una biopsia pulmonar quirúrgica.

Tratamiento El tratamiento es, en su mayor parte, de apoyo. Hay controversias respecto al uso de ventilación mecánica, cuando no se usa como

un puente hasta el trasplante de pulmón, porque la tasa de supervivencia en estos pacientes tiende a ser baja. Hay cierta evidencia de que la farmacoterapia (p. ej., nintedanib) puede reducir la tasa de exacerbaciones agudas en pacientes con IPF. También hay controversias respecto a la farmacoterapia en el contexto de una exacerbación aguda; por lo regular se usan terapias inmunosupresora (p. ej., prednisona) y citotóxicas (como ciclofosfamida), sin beneficio probado.

ILD ASOCIADA CON ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONJUNTIVO

La ILD es una manifestación de muchas enfermedades del tejido conjuntivo. La progresión de la enfermedad, la respuesta a la terapia y la supervivencia son variables, y se asocian con patrones radiográfico e histopatológico específicos. La ILD ocurre más en pacientes con esclerodermia (forma esclerosis sistémica, o SSc), RA, polimiositis/dermatomiositis y, con menos frecuencia, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*). La ILD puede preceder a manifestaciones extrapulmonares de una enfermedad del tejido conjuntivo específica, o presentarse como parte de una enfermedad del tejido poco definida. En raros casos, las manifestaciones pulmonares pueden ser la única característica de la presentación clínica del paciente.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Manifestaciones clínicas (Cap. 353) La ILD es la manifestación pulmonar más común de SSc. La ILD ocurre en un 50% de los pacientes con SSc, con enfermedad difusa y en un 30% de aquellos con enfermedad limitada. La hipertensión pulmonar puede ocurrir por separado o junto con ILD, y se observa con mayor frecuencia en pacientes con SSc limitada.

Datos en imágenes de HRCT Los estudios de imágenes pueden revelar datos similares, tanto en pacientes con NSIP como en aquellos con IPF, aunque también puede haber datos congruentes con COP y DAD. Otros datos en la HRCT pueden incluir esófago dilatado y agrandamiento de la arteria pulmonar.

Histopatología De modo similar con la superposición en los estudios de imágenes, se identifican cambios histopatológicos en pacientes con NSIP y IPF. Además, la aspiración relacionada con dismotilidad esofágica es común en la SSc, y en estos pacientes pueden observarse datos histopatológicos congruentes con COP y DAD.

Tratamiento La ciclofosfamida genera un beneficio moderado en la preservación de la función pulmonar, y se asocia con toxicidad importante; se ha mostrado que el micofenolato tiene eficacia similar y tolerabilidad mejorada. Se realizan estudios clínicos en los que se prueban terapias antifibróticas (pirfenidona y nintedanib). En pacientes con SSc que muestran ILD progresiva debe considerarse la minimización del riesgo de reflujo al usar inhibidores de la bomba de protones en dosis altas o intervención quirúrgica antirreflujo. Puede ofrecerse trasplante de pulmón a pacientes seleccionados sin aspiración o restricción de la pared torácica importante.

ARTRITIS REUMATOIDE

Manifestaciones clínicas (Cap. 351) La ILD es una complicación extraarticular común de la RA. Si bien la RA predomina en mujeres, la RA-ILD es más frecuente en varones con antecedente de exposición al tabaco. En un subgrupo pequeño de pacientes, la ILD es la primera manifestación de RA. La enfermedad RA-ILD evidente ocurre en ~10% de la población con RA; sin embargo, hasta 40-50% de los sujetos tiene anormalidades radiográficas en la CT del tórax, lo que sugiere que la ILD en el contexto de RA puede estar subdiagnosticada.

Datos en imágenes de HRCT El patrón de imágenes más común de ILD en pacientes con RA es un patrón de UIP, aunque con cierta frecuencia se observan patrones de NSIP. Es evidente que la supervivencia en pacientes con RA está disminuida en aquellos con un patrón de UIP, y entre aquellos con fibrosis más extensa.

Histopatología Los datos histopatológicos de UIP y NSIP son más comunes. Algunos estudios sugieren que la UIP en el contexto de RA (en comparación con IPF) puede presentarse con un número reducido de focos fibroblásticos y una cantidad aumentada de centros germinales. Comparables a los datos en los estudios de imágenes, los patrones de UIP (y DAD) en pacientes con RA se asocian con supervivencia reducida.

Tratamiento En contraste con la SSc, no hay estudios clínicos aleatorizados en los que se pruebe el papel de la inmunosupresión en RA-ILD. Al extrapolar a partir de la experiencia con la esclerodermia, se han usado inmunosupresores (p. ej., prednisona) y citotóxicos (p. ej., micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida e inhibidores de la calcineurina), con éxito variable. Hay en curso estudios clínicos en los que se prueban terapias antifibróticas (pirfenidona y nintedanib). El trasplante pulmonar es un método terapéutico viable para pacientes elegibles que muestran enfermedad progresiva que carece de capacidad de respuesta a la terapia médica.

DERMATOMIOSITIS/POLIMIOSITIS

Manifestaciones clínicas (Cap. 358) Las miopatías inflamatorias idiopáticas son trastornos que se caracterizan por destrucción y disfunción de músculo mediadas por mecanismos inmunitarios; empero, este trastorno puede afectar la piel, articulaciones, el sistema cardiovascular y el pulmón. La prevalencia de ILD asociada con miopatía inflamatoria varía con el reporte; no obstante, hay ILD hasta en 45% de los pacientes con anticuerpos antisintetasa positivos. El síndrome antisintetasa se caracteriza por anticuerpos antisintetasa positivos, miositis, fiebre, fenómeno de Raynaud, manos de mecánico, artritis y ILD progresiva. Hay un subgrupo de individuos positivos para anticuerpos anti-Jo-1 que pueden presentar una forma rápidamente progresiva de ILD congruente con una exacerbación aguda. En algunos estudios se ha sugerido que la ILD puede ser aún más común en aquellos con otros anticuerpos (p. ej., anti-PL-12). La dermatomiositis/polimiositis puede ocurrir como una enfermedad aislada del tejido conjuntivo, o como un proceso asociado con una enfermedad maligna subyacente.

Datos en imágenes de HRCT Los patrones comunes en estudios de imágenes de ILD en pacientes con dermatomiositis/polimiositis son congruentes con NSIP con o sin evidencia de COP. También puede ocurrir un patrón de UIP. En algunos estudios se ha sugerido que un patrón de UIP puede ser más común entre quienes tienen anticuerpos anti-PL-12.

Histopatología El síndrome antisintetasa se asocia con múltiples subtipos histopatológicos, entre ellos NSIP, COP y UIP. El DAD, un patrón histopatológico que se observa en la AIP y en exacerbaciones agudas, se asocia con ILD rápidamente progresiva en pacientes con miositis.

Tratamiento En pacientes con ILD progresiva se usan a menudo inmunosupresores (p. ej., prednisona) y citotóxicos (p. ej., micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida e inhibidores de la calcineurina). Se ha observado que algunos pacientes (en particular aquellos con menos fibrosis) mejoran o muestran resolución de su ILD en respuesta a la terapia médica. En estudios pequeños, las recaídas han sido más comunes en pacientes tratados con prednisona sola. Los pacientes en quienes fracasa la terapia inmunosupresora pueden beneficiarse a partir del trasplante de pulmón.

ILD GRANULOMATOSAS

La ILD granulomatosa más común es la sarcoidosis, un trastorno multisistémico de causa desconocida en el cual la afección pulmonar suele ser la característica más dominante; se comentará en el **capítulo 360**. La HP, una reacción granulomatosa debida a la inhalación de polvos orgánicos (p. ej., pulmón de criadores de aves secundario a exposición a plumas de ave) e inorgánicos (como neumoconiosis del trabajador del carbón secundaria a exposición a polvos de carbón), también es una causa importante y común de ILD, y se analiza en el **capítulo 282**.

Vasculitis granulomatosas (Cap. 60) Estos trastornos se caracterizan por vasos sanguíneos con lesiones granulomatosas asociadas con infiltrados inflamatorios, con o sin la presencia de necrosis tisular. Comúnmente hay afección de los pulmones y una característica singular de estos trastornos es que la hemoptisis puede ser un síntoma de presentación. Si bien las pruebas de laboratorio suelen ser útiles y proporcionan información específica, las biopsias del tejido afectado suelen ser esenciales para hacer el diagnóstico. Muchos de estos padecimientos comprenden manifestaciones sistémicas adicionales. La GPA, también denominada enfermedad de Wegener, es un ejemplo de una vasculitis granulomatosa que afecta el pulmón (incluso infiltrados inflamatorios en vasos pequeños a medios), oídos, nariz, garganta y riñón (que da por resultado glomerulonefritis). Las anormalidades de GPA comunes en los estudios de imágenes son nódulos, opacidades en vidrio esmerilado en placas, y opacidades por consolidación que pueden ser migratorias, y linfadenopatía hiliar. La GPA eosinofílica (EG, *eosinophilic GPA*, también denominada síndrome de Churg-Strauss) es otro ejemplo de vasculitis granulomatosa que afecta el pulmón (incluso infiltrados eosinofílicos en vasos pequeños a medios) y provoca muchas manifestaciones clínicas, pero con frecuencia incluye sinusitis crónica, asma y eosinofilia en la sangre periférica. Las anormalidades comunes en los estudios de imágenes de EG son opacidades por consolidación periféricas que pueden ser migratorias, y derrames pleurales pequeños.

GENÉTICA Y ILD

Estudios de epidemiología genética han originado información importante para el entendimiento de la ILD. En primer lugar, en estudios de familias con FPF se ha demostrado que IIP singulares pueden congregarse con variantes genéticas específicas que se asocian con IPF. Esto sugiere que muchas variantes genéticas parecen predisponer a patrones de lesión pulmonar intersticial más que a diagnósticos únicos específicamente. En segundo lugar, casi todas las variantes genéticas que se asocian con FPF, también lo hacen con formas más esporádicas de la enfermedad. En tercer lugar, al menos uno de los factores genéticos más asociados con FPF y IPF es común y confiere aumento del riesgo de estas enfermedades. En ~20% de las poblaciones caucásicas y 30-45% de los pacientes con IPF, hay al menos una copia de una variante promotora de mucina 5B (*MUC5B*), y confiere un incremento aproximado de seis veces del riesgo de esta enfermedad. En cuarto lugar, estudios de muestras de la población general indican que las anormalidades en los estudios de imágenes sugestivas de una etapa temprana de fibrosis pulmonar en participantes en investigación sin ILD conocida se observan con cierta frecuencia (ocurren en ~7-9% de los adultos) y se asocian también con las mismas variantes genéticas que se asocian con IPF (p. ej., la variante promotora *MUC5B*). Este último dato sugiere una vía hacia adelante, hacia una detección temprana de IPF. Otros datos genéticos que demuestran asociaciones replicables con fibrosis pulmonar incluyen muchas variantes genéticas en, y adyacentes a, genes involucrados en la regulación de la longitud de telómero (p. ej., *TERT*, el gen que codifica para el componente RNA de telomerasa *TERC,* y el gen que codifica para el regulador de la helicasa de alargamiento de telómero 1 [*RTEL1*]) y los que codifican para proteínas surfactantes (p. ej., el que codifica para proteína surfactante A2 [*SFTPA2*]).

Estudios genéticos también han proporcionado cierta información acerca de otras formas de ILD. Estudios de sarcoidosis de asociación en todo el genoma han demostrado muchas variantes de genes, y en regiones genómicas, que se relacionan con la enfermedad. Algunas de estas variantes caen en regiones de antígeno leucocitario humano (HLA), en regiones de genes involucrados en la regulación inmunitaria (p. ej., interleucina 12B [*IL12B*]), en regiones de genes que se entienden menos bien (tipo butroirofilina 2 [*BTNL2*]) pero también parecen estar involucrados en la activación de células T. La LAM se asocia a menudo con variantes genéticas en los genes que codifican para el complejo de la esclerosis tuberosa (p. ej., *TSC1* y *TSC2*), congruente con la evidencia conocida de que esta enfermedad puede ocurrir en aislamiento, pero también en pacientes con esclerosis tuberosa conocida. También se han descubierto muchos factores genéticos para enfermedades raras, como el síndrome de Hermansky-Pudlak (un padecimiento autosómico recesivo raro que da por resultado fibrosis pulmonar, pero también incluye albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágicas, y nistagmo horizontal) (p. ej., *HSP1* y *HSP3-7*).

CONSIDERACIONES GLOBALES

La prevalencia, presentación clínica y evolución natural de casi todas las ILD en países europeos, semejan las descritas en Estados Unidos. Sin embargo, como es de esperarse, hay evidencia creciente de diferencias raciales en los atributos clínicos (tasa de exacerbaciones agudas) o genéticos (*MUC5B*) entre poblaciones caucásicas y asiáticas. Hasta la fecha, hay datos limitados sobre la prevalencia de ILD en hispanos, sujetos de ascendencia africana, y muchos otros grupos étnicos.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Talmadge King, Jr. por su contribución a la versión previa de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

American Thoracic Society/European Respiratory Society Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Am J Respir Crit Care Med 165:277, 2002.

Raghu G *et al.* and ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for the diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 183:788, 2011.

Travis WD *et al.*: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society project. Am J Respir Crit Care Med 177: 1338, 2008.

Travis WD *et al.*: An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 188:733, 2013.

288 Trastornos de la pleura

Richard W. Light

DERRAME PLEURAL

El espacio pleural se encuentra entre el pulmón y la pared torácica y casi siempre contiene una capa muy fina de líquido que sirve de sistema de acoplamiento. Un derrame pleural supone un exceso de líquido en el espacio pleural.

Etiología El líquido pleural se acumula cuando su formación sobrepasa la absorción. El líquido penetra en el espacio pleural desde los capilares de la pleura parietal y sale por los linfáticos situados en ella. También puede entrar en dicho espacio procedente de los compartimientos intersticiales del pulmón a través de la pleura visceral o desde la cavidad peritoneal, por los pequeños orificios del diafragma. Los linfáticos son capaces de absorber 20 veces más líquido del que por lo general se forma; por tanto, un derrame pleural aparece cuando existe exceso de líquido (desde la pleura parietal, los espacios intersticiales del pulmón o la cavidad peritoneal) o cuando disminuye su resorción por los linfáticos.

Estrategia diagnóstica El paciente con sospecha de un derrame pleural se somete a estudios de imagen de tórax para diagnosticar la magnitud. La ecografía de tórax ha sustituido a la radiografía en decúbito lateral para valorar una sospecha de esta entidad patológica y guiar la toracocentesis. Ante un derrame pleural, se debe hacer lo posible por definir la causa **(fig. 288-1)**; el primer paso es establecer si el derrame es trasudado o exudado. Un *derrame pleural trasudativo* se produce cuando se alteran los *factores generales* que influyen en la formación y absorción del líquido pleural. Las causas principales de los derrames pleurales trasudativos en Estados Unidos son insuficiencia ventricular izquierda y cirrosis. Un *derrame pleural exudativo* surge cuando los *factores locales* que influyen en la formación y la absorción de líquido pleural se alteran. Las causas principales de este tipo de derrame incluyen neumonía bacteriana, neoplasias, infección viral y embolia pulmonar. La razón principal para establecer esa diferenciación es que están indicados procedimientos diagnósticos adicionales para conocer la causa de la enfermedad local en el caso de los derrames exudativos.

Los derrames exudativos y trasudativos se diferencian cuando se mide la actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH) y la concentración de proteínas en el líquido pleural. Los derrames pleurales exudativos satisfacen al menos uno de los siguientes criterios, mientras que los trasudativos no cumplen ninguno:

1. Proteínas de líquido pleural/proteínas séricas >0.5.
2. LDH del líquido pleural/LDH sérica >0.6.
3. LDH del líquido pleural mayor de dos terceras partes del límite superior normal para el suero.

Estos criterios propician la identificación errónea de un 25% de los trasudados como exudados. Si se satisface uno o más de los criterios exudativos y se considera, desde el punto de vista clínico, que el paciente experimenta un trastorno productor de derrame trasudativo, debe medirse la diferencia entre las concentraciones de albúmina en suero y el líquido pleural. Si este gradiente es >31 g/L (3.1 g/100 mL) puede ignorarse la categorización exudativa basada en los criterios mencionados porque casi todos estos pacientes tienen un derrame pleural trasudativo.

Cuando un sujeto manifiesta esta clase de derrame, deben obtenerse las siguientes pruebas del líquido pleural: descripción del líquido, concentración de glucosa, recuento celular diferencial, estudios microbiológicos y citología.

Derrame por insuficiencia cardiaca La causa más común del derrame pleural es la insuficiencia ventricular izquierda. El derrame se debe al aumento de salida del líquido de los espacios intersticiales pulmonares, en parte a través de la pleura visceral; esto supera la capacidad de los linfáticos de la pleura parietal para eliminar el líquido. En pacientes con insuficiencia cardiaca debe llevarse a cabo una toracocentesis diagnóstica en los derrames que no son bilaterales y de tamaño comparable, si la persona se encuentra febril o presenta dolor pleurítico, para confirmar que se trata

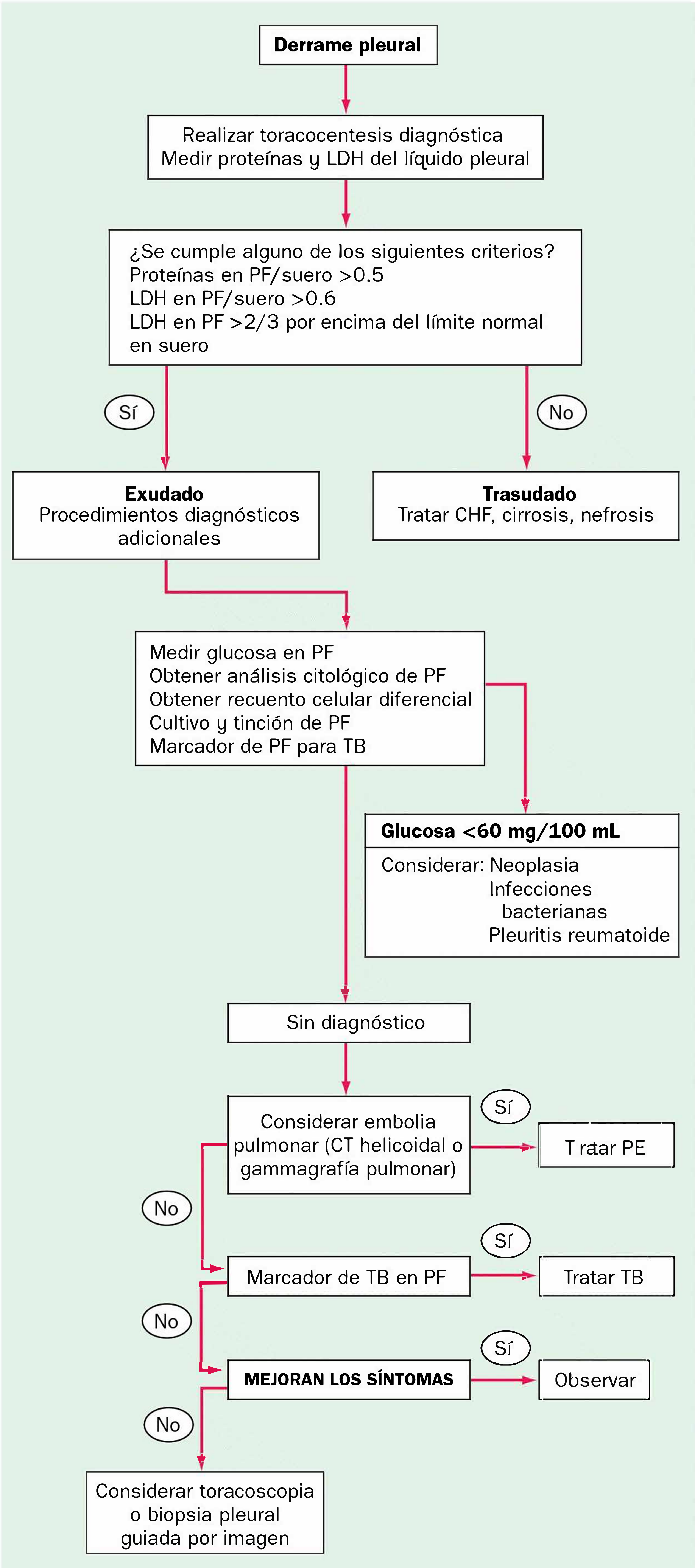


FIGURA 288-1 Criterio para el diagnóstico de los derrames pleurales. CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); CT, tomografía computarizada; LDH, lactato deshidrogenasa; PE, embolia pulmonar (*pulmonary embolism*); PF, líquido pleural (*pleural fluid*); TB, tuberculosis.

de un trasudado. De lo contrario, se trata la insuficiencia cardiaca. Cuando el derrame persiste a pesar del tratamiento con diuréticos, se realiza una toracocentesis. Una concentración de péptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) en líquido pleural >1 500 pg/mL prácticamente es diagnóstica de un derrame secundario a insuficiencia cardiaca congestiva.

Hidrotórax hepático Los derrames pleurales tienen lugar en un 5% de los pacientes con cirrosis y ascitis. El mecanismo dominante es el movimiento directo del líquido peritoneal a través de los pequeños orificios del diafragma hacia el espacio pleural. El derrame se produce en el lado derecho y suele ser lo bastante importante como para generar disnea grave.

Derrame paraneumónico Se vincula con neumonía bacteriana, abscesos pulmonares o bronquiectasias, y quizá constituye el derrame pleural exudativo más frecuente en Estados Unidos. Desde un punto de vista macroscópico, el *empiema* es un derrame purulento.

Los pacientes con neumonía bacteriana aeróbica y derrame pleural presentan un cuadro agudo, con fiebre, dolor torácico, expectoración y leucocitosis. En las infecciones anaerobias aparece una enfermedad subaguda con pérdida de peso, leucocitosis activa, anemia leve y antecedentes de algún factor que predispone a la aspiración.

La posibilidad de un derrame paraneumónico debe considerarse siempre que se valore a un paciente con neumonía bacteriana. El líquido pleural libre puede demostrarse con una radiografía en decúbito lateral del lado afectado, tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) torácica o ecografía. Si el líquido libre separa el pulmón de la pared torácica más de 10 mm en la radiografía en decúbito, debe realizarse una toracocentesis terapéutica.

Los criterios para efectuar un procedimiento más invasor que la toracocentesis (por orden de importancia creciente) son los siguientes:

1. Líquido pleural loculado.
2. Líquido pleural con pH <7.20.
3. Glucosa del líquido pleural <3.3 mmol/L (<60 mg/100 mL).
4. Tinción de Gram o cultivo del líquido pleural positivo.
5. Pus en el espacio pleural.

Si recurre la acumulación de líquido después de la toracocentesis terapéutica inicial y se presenta alguna de las características ya mencionadas, se practica otra toracocentesis. Cuando el líquido no puede extraerse por completo mediante este método, se valora la inserción de un tubo pleural y la instilación de un fibrinolítico (p. ej., 10 mg de activador de plasminógeno hístico) y desoxirribonucleasa (5 mg) o se efectúa una toracoscopia para la liberación de adherencias. Ha de considerarse la decorticación cuando estas medidas son ineficaces.

Derrame consecutivo a neoplasia Constituye el segundo tipo más común de derrame pleural exudativo. Los tres tumores que causan un 75% de los derrames pleurales neoplásicos son carcinoma pulmonar, carcinoma de mama y linfoma. La mayoría de los pacientes se queja de disnea, con frecuencia desproporcionada para el tamaño del derrame. El líquido pleural es un exudado y su concentración de glucosa puede reducirse cuando la carga tumoral en el espacio pleural es alta.

El diagnóstico suele establecerse mediante análisis citológico del líquido pleural. Si se sospecha neoplasia, la toracoscopia es la mejor opción cuando el estudio citológico inicial es negativo. En el momento de la toracoscopia se instila talco o una sustancia similar en el espacio pleural para realizar una pleurodesis. Si la toracoscopia no estuviera disponible, se hace una biopsia con aguja guiada con CT de la pleura o los ganglios. En la mayoría de los pacientes con derrame pleural neoplásico se tratan los síntomas, ya que el derrame indica una enfermedad diseminada y la mayor parte de las neoplasias relacionadas con derrames pleurales no se cura con quimioterapia. El único síntoma atribuible al propio derrame es la disnea.

Si la disnea impide una vida normal y si se elimina con una toracocentesis terapéutica, se considera una de las siguientes acciones: 1) inserción de un tubo pequeño a permanencia o 2) toracostomía con catéter e instilación de un esclerosante, como doxiciclina, en dosis de 500 mg.

Mesotelioma Los mesoteliomas malignos son tumores primarios originados de las células mesoteliales que recubren las cavidades pleurales. La mayor parte se relaciona con exposición al asbesto. Los pacientes con mesotelioma presentan dolor torácico y disnea. La radiografía del tórax revela un derrame pleural, engrosamiento pleural generalizado y retracción del hemitórax. El diagnóstico se establece casi siempre con biopsia con aguja guiada por imágenes o toracoscopia.

Derrame secundario a embolia pulmonar El trastorno que suele pasar más desapercibido en el diagnóstico diferencial de un derrame pleural no diagnosticado es la embolia pulmonar. La disnea es el síntoma más común. El líquido pleural es exudativo, aunque también trasudativo. El diagnóstico se establece mediante CT helicoidal o arteriografía pulmonar (cap.

273)**. El tratamiento del derrame pleural secundario a una embolia pulmonar es el mismo que para cualquier paciente con émbolos pulmonares. Si aquél aumenta de tamaño después de la anticoagulación, quizás ocurra otra complicación, como hemotórax o infección pleural.

Pleuritis tuberculosa **(Cap. 173)** En muchas partes del mundo, la causa más frecuente de derrame pleural exudativo es la tuberculosis (TB), pero en Estados Unidos ésta es relativamente rara. Se cree que los derrames pleurales tuberculosos se deben sobre todo a una reacción de hipersensibilidad a la proteína tuberculosa en el espacio pleural. Los pacientes con pleuritis tuberculosa presentan fiebre, pérdida de peso, disnea, dolor torácico pleurítico o cualquier combinación de los anteriores. El líquido pleural es un exudado en el que predominan los linfocitos pequeños. El diagnóstico se establece demostrando concentraciones altas de indicadores de TB en el líquido pleural (adenosina desaminasa >40 IU/L, interferón γ >140 pg/mL). Otra alternativa es el cultivo del líquido pleural, la biopsia con aguja de la pleura o la toracoscopia. El tratamiento recomendado para la TB pleural y pulmonar es idéntico **(cap. 173)**.

Derrame secundario a infección viral Las infecciones virales probablemente causen un porcentaje importante de derrames pleurales exudativos no diagnosticados. En muchas series, el diagnóstico no se establece en ~20% de estos derrames, los cuales desaparecen de manera espontánea sin dejar secuelas a largo plazo. Lo importante es no hacer daño en el intento por establecer un diagnóstico para el derrame de causa desconocida, en particular si hay mejoría clínica.

Quilotórax Se produce cuando el conducto torácico se rompe y se acumula quilo en el espacio pleural. La causa más frecuente es un traumatismo (casi siempre de tipo quirúrgico), pero también puede deberse a tumores en el mediastino. En el quilotórax se observa disnea y, en la radiografía de tórax, un amplio derrame pleural. La toracocentesis revela un líquido lechoso y el análisis bioquímico una concentración de triglicéridos >1.2 mmol/L (110 mg/100 mL). En el quilotórax sin traumatismo previo se realiza una linfangiografía y una CT del mediastino para valorar adenopatías.

El tratamiento de elección en la mayor parte de los quilotórax es la inserción de un tubo de pleurostomía y la administración de octreótido. Si fracasan estas medidas, el bloqueo percutáneo del conducto torácico transabdominal controla de manera efectiva la mayoría de los quilotórax. Un tratamiento alternativo es la ligadura del conducto torácico. Los enfermos con quilotórax no deben ser objeto de toracostomía con tubo por periodos prolongados o drenaje mediante tubo de pleurostomía, en virtud de que esto desencadena desnutrición e inmunodepresión.

Hemotórax Cuando una toracocentesis revela líquido pleural sanguinolento, debe obtenerse hematócrito. Si éste es >50% en comparación con el de la sangre periférica, el sujeto tiene hemotórax. La mayor parte se debe a traumatismos; otras causas son rotura de un vaso o un tumor. Casi todos los pacientes con hemotórax deben tratarse con un tubo de toracostomía, que permite cuantificar de manera continua la hemorragia. Si ésta procede de una laceración de la pleura, es probable que la aposición de las dos superficies pleurales detenga la hemorragia. Si la hemorragia pleural supera los 200 mL/h se considera la toracoscopia o toracotomía.

Causas diversas de derrame pleural Hay muchos otros orígenes de derrame pleural **(cuadro 288-1)**. Los rasgos esenciales de algunas de esas anomalías son: si la concentración de amilasa en el líquido pleural es alta, es probable el diagnóstico de rotura esofágica o enfermedad pancreática. Si el paciente está febril, tiene predominio de polimorfonucleares en el líquido pleural y no presenta alteraciones del parénquima pulmonar, debe pensarse en un absceso intraabdominal.

El diagnóstico de un derrame pleural por asbestos se consigue por exclusión. Los tumores benignos de ovarios pueden generar ascitis y derrame pleural (síndrome de Meigs), lo mismo que el síndrome de hiperestimulación ovárica. Algunos fármacos originan derrame pleural; el líquido producido quizá sea eosinófilo. Después de la cirugía de derivación coronaria es frecuente que se produzca derrame pleural. Los derrames en las primeras semanas son del lado izquierdo y serohemáticos, con gran número de eosinófilos, y mejoran con 1-2 toracocentesis terapéuticas. Los que surgen después de las primeras semanas son del lado izquierdo y de color amarillo claro, tienen predominio de linfocitos pequeños y tienden a recurrir. Otras situaciones que causan derrames pleurales son cirugía abdominal,

CUADRO 288-1 Diagnóstico diferencial de los derrames pleurales

Derrames pleurales trasudativos

1. Insuficiencia cardiaca congestiva
2. Cirrosis
3. Síndrome nefrótico
4. Diálisis peritoneal
5. Obstrucción de la vena cava superior
6. Mixedema
7. Urinotórax

Derrames pleurales exudativos

1. Enfermedades neoplásicas
   a. Enfermedad metastásica
   b. Mesotelioma
2. Enfermedades infecciosas
   a. Infecciones bacterianas
   b. Tuberculosis
   c. Micosis
   d. Infecciones virales
   e. Parasitosis
3. Embolia pulmonar
4. Enfermedad del aparato digestivo
   a. Perforación esofágica
   b. Enfermedad pancreática
   c. Abscesos intraabdominales
   d. Hernia diafragmática
   e. Tras la cirugía abdominal
   f. Escleroterapia de várices esofágicas
   g. Tras el trasplante hepático
5. Colagenopatías vasculares
   a. Pleuritis reumatoide
   b. Lupus eritematoso sistémico
   c. Lupus inducido por fármacos
   d. Síndrome de Sjögren
   e. Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)
   f. Síndrome de Churg-Strauss
6. Cirugía de derivación posarterial coronaria
7. Exposición al asbesto
8. Sarcoidosis
9. Uremia
10. Síndrome de Meigs
11. Síndrome de las uñas amarillas
12. Pleuropatía generada por fármacos
    a. Nitrofurantoína
    b. Dantroleno
    c. Metisergida
    d. Bromocriptina
    e. Procarbazina
    f. Amiodarona
    g. Dasatinib
13. Pulmón atrapado
14. Radioterapia
15. Síndrome posterior a lesión cardiaca
16. Hemotórax
17. Lesión yatrógena
18. Síndrome de hiperestimulación ovárica
19. Enfermedad pericárdica
20. Quilotórax

escleroterapia endoscópica de várices, radioterapia, trasplante de hígado o pulmón o la colocación intravascular de vías centrales.

NEUMOTÓRAX

El neumotórax es la presencia de gas en el espacio pleural. Un *neumotórax espontáneo* se produce sin antecedente de traumatismo torácico. El *neumotórax espontáneo primario* surge en ausencia de neumopatía subyacente, mientras que el *secundario* se relaciona con anomalía pulmonar. Un *neumotórax traumático* se debe a lesiones torácicas, que pueden ser penetrantes o no. Un *neumotórax a tensión* tiene presión positiva en el espacio pleural durante todo el ciclo respiratorio.

Neumotórax espontáneo primario Se debe a la rotura de ampollas pleurales apicales, espacios quísticos pequeños que se encuentran dentro o inmediatamente debajo de la pleura visceral. El neumotórax espontáneo primario es casi exclusivo en fumadores, lo cual indica que esos pacientes tienen una neumopatía subclínica. Un 50% de los sujetos con neumotórax espontáneo primario inicial tiene recurrencia. El tratamiento para el neumotórax espontáneo primario es la aspiración simple. Si el pulmón no se expande con ésta, o si el paciente tiene un neumotórax recurrente, está indicada la toracoscopia con grapas en las ampollas y abrasión pleural. La toracoscopia o toracotomía con abrasión pleural tiene éxito en casi 100% de los casos en la prevención de recurrencias.

Neumotórax secundario La mayor parte de los neumotórax espontáneos secundarios se debe a enfermedad pulmonar obstructiva, pero se han notificado en casi todos los trastornos pulmonares. En pacientes con neumopatía representa un riesgo mayor para la vida que en individuos sanos, por efecto de la falta de reserva pulmonar. Casi todos los neumotórax secundarios se tratan mediante toracostomía con tubo, así como por medio de toracoscopia o toracotomía con colocación de grapas en las ampollas y abrasión pleural. Si el paciente no está apto para la intervención quirúrgica o se rehúsa a ella, entonces se intenta la pleurodesis con inyección intrapleural de un esclerosante, como la doxiciclina.

Neumotórax traumático La causa puede ser un traumatismo torácico penetrante o no penetrante, y el tratamiento es la toracostomía con drenaje, excepto cuando la lesión sea muy pequeña. Si hay un hemoneumotórax, se coloca un tubo torácico en la parte superior del hemitórax para evacuar el aire y otro en la parte inferior para drenar la sangre. El neumotórax yatrógeno es un tipo de neumotórax traumático cada vez más común. Las causas principales son aspiración con aguja transtorácica, toracocentesis e inserción de catéteres intravenosos centrales. La mayor parte se trata con oxígeno complementario o aspiración, pero si esto no da resultado, se lleva a cabo una toracostomía con tubo.

Neumotórax a tensión Este padecimiento suele originarse durante la ventilación mecánica o con los esfuerzos de reanimación. La presión pleural positiva es un riesgo para la vida, ya que la ventilación está gravemente dañada y la presión positiva se transmite al mediastino, lo cual disminuye el retorno venoso al corazón y gasto cardiaco reducido.

La dificultad de la ventilación durante la reanimación o las presiones inspiratorias máximas aumentadas en el curso de la ventilación mecánica indican este diagnóstico. Se establece cuando se encuentra un hemitórax agrandado sin ruidos respiratorios y desviación del mediastino al lado contralateral. El neumotórax a tensión debe tratarse como una urgencia médica. Si no se alivia la presión en el espacio pleural es probable que el paciente muera por gasto cardiaco inadecuado o hipoxemia marcada. Se inserta una aguja gruesa dentro del espacio pleural a través del segundo espacio intercostal. Si después de la inserción de la aguja salen por ella grandes cantidades de gas, se confirma el diagnóstico. La aguja debe dejarse en su sitio hasta poder colocar un tubo de toracostomía.

LECTURAS ADICIONALES

Bhatnagar R *et al*.: Advanced medical interventions in pleural disease. Eur Respir Rev 25:199, 2016.

Light RW: *Pleural Diseases*, 6th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 2013.

Rahman NM *et al*.: Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. N Engl J Med 365:518, 2011.

289 Trastornos del mediastino

Richard W. Light

El mediastino es la región que se encuentra entre las cavidades pleurales. Se divide en tres compartimientos **(cuadro 289-1)**. El *mediastino anterior*, que abarca desde el esternón anterior hasta el pericardio y, por detrás, hasta los vasos braquiocefálicos; contiene el timo, los ganglios linfáticos anteriores y las venas y las arterias mamarias internas. El *mediastino medio* se encuentra entre el anterior y el posterior, y contiene corazón, arcos ascendentes y descendentes de la aorta, vena cava, arterias y venas braquiocefálicas, nervios diafragmáticos, tráquea, bronquios principales y sus ganglios linfáticos contiguos, así como arterias y venas pulmonares. El *mediastino posterior* está unido al pericardio y la tráquea por delante y a la columna vertebral por detrás. Contiene aorta torácica descendente, esófago, conducto torácico, venas ácigos y hemiácigos y el grupo posterior de ganglios linfáticos mediastínicos.

TUMORACIONES MEDIASTÍNICAS

El primer paso para valorar una masa en el mediastino es situarla en uno de los tres compartimientos mediastínicos, ya que cada uno presenta lesiones características diferentes (cuadro 289-1).

La CT de barrido es la técnica más valiosa para valorar las tumoraciones mediastínicas, y es el único método de imagen que debe realizarse en gran parte de los casos. Los estudios del aparato digestivo con bario están indicados en muchos pacientes con lesiones mediastínicas posteriores, ya que las hernias, los divertículos y la acalasia, se diagnostican con facilidad de ese modo. Una gammagrafía con ^{131}I puede establecer de modo eficaz el diagnóstico de bocio intratorácico.

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante mediastinoscopia o mediastinotomía en muchos pacientes con tumoraciones en los compartimientos mediastínicos anterior y medio. Es posible establecer un diagnóstico sin toracotomía mediante una biopsia percutánea con aspiración con aguja fina o biopsia transesofágica endoscópica o endobronquial con control ecográfico de masas mediastínicas en gran parte de los casos. Otras alternativas para establecer el diagnóstico son toracoscopia asistida por video; en muchos casos es factible establecer el diagnóstico y extirparse la tumoración mediastínica con esta última técnica.

MEDIASTINITIS AGUDA

Gran parte de los casos de mediastinitis aguda se debe a perforación del esófago o se produce después de una esternotomía media en la cirugía cardiaca o por infecciones que descienden del cuello, cavidad oral o área facial. Los pacientes con rotura de esófago son enfermos agudos con dolor torácico y disnea debido a la infección mediastínica. La rotura de esófago puede ocurrir espontáneamente o como complicación de la esofagoscopia o la inserción de una sonda de Blakemore. El tratamiento más adecuado es la exploración del mediastino con la reparación primaria del desgarro esofágico y drenaje del espacio pleural y el mediastino.

La incidencia de mediastinitis después de una esternotomía media es de 0.4-5.0%. Los pacientes a menudo acuden con drenaje de la herida; otros cuadros iniciales incluyen septicemia o mediastino ensanchado. El diagnóstico suele establecerse con aspiración mediastínica con aguja. El tratamiento comprende drenaje inmediato, desbridamiento y antibioticoterapia parenteral, pero la mortalidad es aún >20%.

MEDIASTINITIS CRÓNICA

El espectro de la mediastinitis crónica va desde la inflamación granulomatosa de los ganglios linfáticos del mediastino a la mediastinitis fibrosante. La mayor parte de los casos se debe a tuberculosis o histoplasmosis, pero a veces la causa corresponde a sarcoidosis, silicosis y otras micosis. Los pacientes con mediastinitis granulomatosa casi nunca manifiestan síntomas. Aquellos con mediastinitis fibrosante presentan signos de compresión de una estructura mediastinal, como la vena cava superior o las vías respiratorias superiores, parálisis del nervio laríngeo recurrente o frénico u obs-

CUADRO 289-1 Los tres compartimientos del mediastino

	COMPARTIMIENTO ANTERIOR	COMPARTIMIENTO MEDIO	COMPARTIMIENTO POSTERIOR
Límites anatómicos	Manubrio y esternón en la parte anterior; pericardio, aorta y vasos braquicefálicos en la parte posterior	Mediastino anterior en la parte anterior; mediastino posterior en la región posterior	Pericardio y tráquea en la parte anterior; columna vertebral en la parte posterior
Contenido	Timo, ganglios linfáticos mediastínicos anteriores, arterias y venas mamarias internas	Pericardio, corazón, arco aórtico ascendente y cayado transversal de la aorta, vena cava superior e inferior, arterias y venas braquiocefálicas, nervios frénicos, tráquea y bronquio principal, así como sus ganglios linfáticos contiguos, arterias y venas pulmonares	Aorta torácica descendente, esófago, conducto torácico, venas ácigos y hemiácigos, cadenas simpáticas y grupo posterior de ganglios linfáticos mediastínicos
Anormalidades frecuentes	Timoma, linfomas, teratomas, neoplasias, tumores tiroideos, tumores mesenquimatosos, hiperplasia gigante de los ganglios linfáticos, hernia a través del agujero de Morgagni	Hipertrofia metastásica de los ganglios linfáticos, hipertrofia granulomatosa de los ganglios linfáticos, quistes pleuropericárdicos, quistes broncógenos, tumores de origen vascular	Tumores neurógenos, meningocele, meningomielocele, quistes gastroentéricos, divertículos esofágicos, hernia a través del agujero de Bochdalek, hematopoyesis extramedular

trucción de la arteria pulmonar o las venas pulmonares proximales. Si hay venas o arterias involucradas, la colocación de un catéter (*stent*) alivia los síntomas en muchos pacientes.

NEUMOMEDIASTINO

En esta anomalía existe gas en los intersticios del mediastino. Las tres causas principales son: 1) rotura alveolar con paso de aire hacia el mediastino; 2) perforación o rotura del esófago, la tráquea o los bronquios principales, y 3) introducción de aire desde el cuello o el abdomen hacia el mediastino. El rasgo característico es un dolor intenso subesternal con o sin radiación hacia el cuello y los brazos. La exploración física suele revelar enfisema subcutáneo en la escotadura supraesternal y *signo de Hamman*, que es un crujido o clic sincrónico (chasquido sincrónico) con el latido del corazón y que se escucha mejor en el lado izquierdo en decúbito. El diagnóstico se confirma con una radiografía de tórax. No requiere tratamiento, pero el aire mediastínico se absorbe más de prisa cuando el paciente inspira concentraciones altas de oxígeno. Si las estructuras mediastínicas están comprimidas, la compresión puede aliviarse mediante aspiración con aguja.

LECTURAS ADICIONALES

Jabłoński S *et al.*: Acute mediastinitis: evaluation of clinical risk factors for death in surgically treated patients. ANZ J Surg 83:657, 2013.

Ponamgi SP *et al.*: Catheter-based intervention for pulmonary vein stenosis due to fibrosing mediastinitis: The Mayo Clinic experience. Int J Cardiol Heart Vasc 8:103, 2015.

290 Alteraciones de la ventilación

John F. McConville, Julian Solway, Babak Mokhlesi

DEFINICIÓN Y FISIOLOGÍA

En un individuo sano y a nivel del mar, la presión parcial arterial de dióxido de carbono (Pa_{CO_2}) se conserva entre 37 y 43 mm Hg. Todas las alteraciones de la ventilación ocasionan valores anormales de la Pa_{CO_2}; este capítulo revisa las de tipo crónico.

La producción continua de CO_2 partiendo del metabolismo celular obliga a su eliminación eficaz por parte del aparato respiratorio. La relación entre la producción de CO_2 y la Pa_{CO_2} se describe mediante la ecuación: $Pa_{CO_2} = (k)(\dot{V}_{CO_2})/\dot{V}A$, donde $\dot{V}_{CO_2}$ representa la producción de dióxido de carbono, k es una constante y $\dot{V}A$ es la ventilación con gas alveolar reciente **(cap. 279)**. La $\dot{V}A$ se puede calcular en la forma de ventilación por minuto × (1 − Vd/Vt), donde la fracción Vd/Vt del espacio muerto representa la porción de la ventilación que permanece dentro de las vías de conducción de aire, al terminar la inspiración, razón por la cual no interviene ni contribuye a la respiración alveolar. Todas las anomalías de la Pa_{CO_2}, de forma intrínseca, deben reflejar la alteración de CO_2, la ventilación por minuto o la fracción del espacio muerto.

Las enfermedades que alteran la $\dot{V}_{CO_2}$ suelen ser agudas (p. ej., septicemia, quemaduras o hiperpirexia) y, en otros capítulos u obras se revisan sus contribuciones a las anormalidades respiratorias, insuficiencia respiratoria o a ambas. Las alteraciones respiratorias crónicas comprenden valores inapropiados de ventilación por minuto o aumento en la fracción de espacio muerto; para definir tales padecimientos es preciso revisar el ciclo respiratorio normal.

El ciclo espontáneo de inspiración y espiración se genera de manera automática en el tronco encefálico. En ese sentido, asumen importancia particular dos grupos de neuronas situadas en el bulbo raquídeo: el grupo respiratorio dorsal (DRG, *dorsal respiratory group*) y la columna respiratoria ventral (VRC, *ventral respiratory column*). Las neuronas de ambos grupos tienen proyecciones amplias que incluyen las descendentes en la médula contralateral, en la cual realizan muchas funciones. Inician la actividad del nervio frénico y el diafragma, se proyectan a grupos de músculos de la zona superior de las vías respiratorias, y las neuronas respiratorias espinales inervan los músculos intercostales y abdominales que participan en la respiración normal. El DRG actúa como el sitio de integración inicial de muchos de los nervios aferentes que transmiten información sobre la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (Pa_{O_2}), la Pa_{CO_2}, el pH y la presión arterial, desde los quimiorreceptores y barorreceptores carotídeos y aórticos al sistema nervioso central (SNC). Además, el nervio neumogástrico transmite al DRG información de los barorreceptores y los receptores yuxtapulmonares-capilares en el parénquima pulmonar y la pared del tórax. El ritmo de la respiración se origina en el interior de la VRC y también en el grupo respiratorio parafacial (pFRG, *parafacial respiratory group*) de situación más rostral, que asume importancia particular para la generación de la espiración activa. Una zona importante dentro de la VRC es la llamada complejo pre-Bötzinger, encargada de producir varias formas de actividad inspiratoria, y la lesión de tal complejo culmina en la interrupción completa de la respiración. Los estímulos nerviosos generados por dichas redes respiratorias de origen medular pueden suprimirse o aumentarse voluntariamente a través de estímulos que llegan de centros encefálicos superiores del sistema nervioso autónomo. En el sueño normal, la respuesta a la hipercapnia y la hipoxemia disminuye de manera importante, con lo cual surge la hipoventilación nocturna mínima, que se corrige al despertar.

Una vez que los músculos de la bomba respiratoria reciben impulsos nerviosos, el intercambio normal de gases necesita una potencia adecuada de los músculos de la respiración para superar las cargas elásticas y la resistencia que muestra el aparato respiratorio **(fig. 290-1*A*, cap. 279)**. En el individuo sano, la fuerza de los músculos respiratorios logra fácilmente tal función y la respiración normal continúa de modo indefinido. La disminución del impulso respiratorio o la capacidad neuromuscular, o el incremento sustancial de la carga respiratoria, pueden reducir la respiración por minuto, lo cual ocasiona hipercapnia **(fig. 290-1*B*)**. De manera alternativa, si a la potencia de los músculos de la respiración normal se acopla el impulso respiratorio excesivo, surgirá hiperventilación alveolar y, con ella, hipocapnia **(fig. 290-1*C*)**.

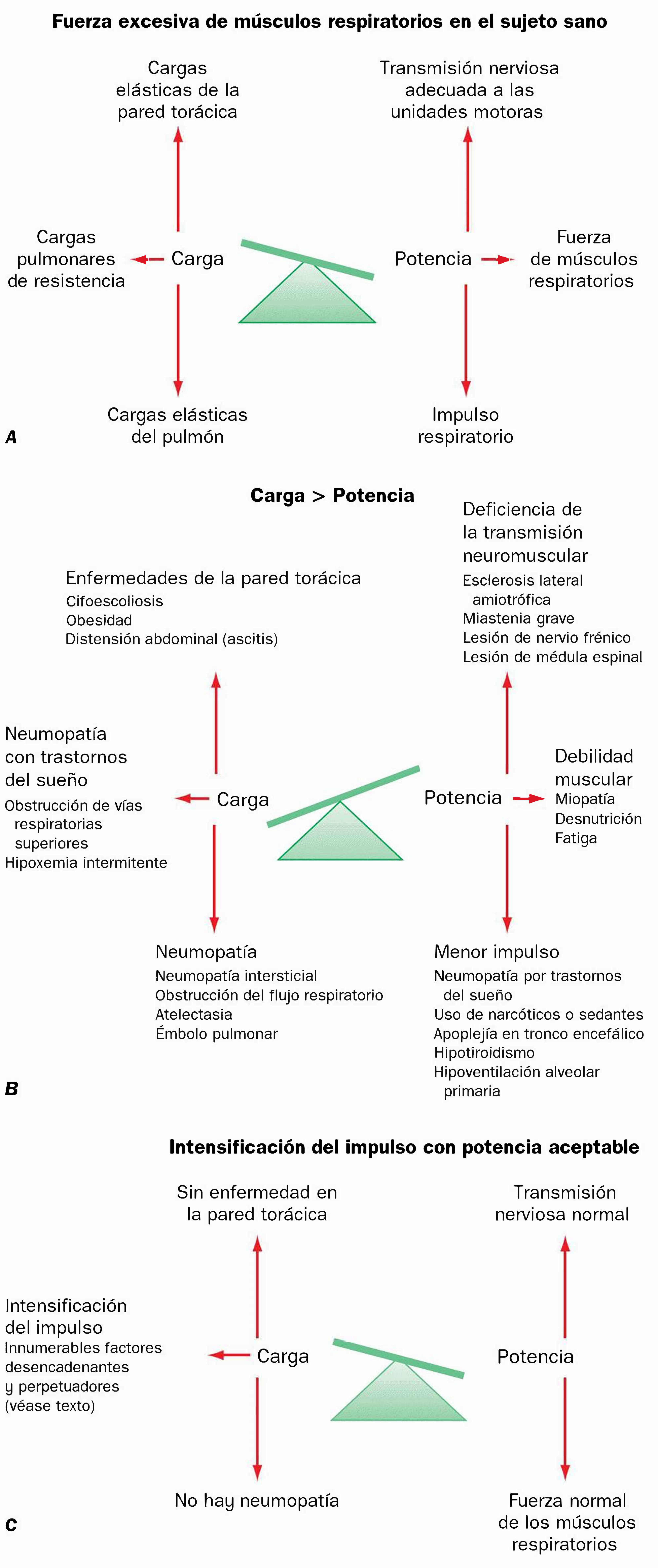


FIGURA 290-1 Ejemplos de equilibrio entre la fuerza del aparato respiratorio y las cargas. ***A.*** Exceso de fuerza de músculos respiratorios en sujetos sanos. ***B.*** Carga mayor que la potencia. ***C.*** Mayor impulso con potencia aceptable.

HIPOVENTILACIÓN

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades que disminuyen la ventilación por minuto o aumentan el espacio muerto se dividen en cuatro categorías principales: las del parénquima pulmonar y de la pared del tórax; la neumopatía con alteraciones hípnicas, enfermedades neuromusculares y anomalías del impulso respiratorio (fig. 290-1*B*). Las manifestaciones clínicas de los síndromes de hipoventilación son inespecíficas **(cuadro 290-1)** y varían según la gravedad de dicha deficiencia, la rapidez con que surge hipercapnia, el grado de compensación de la acidosis respiratoria y el trastorno primario. El cuadro inicial en sujetos con enfermedades del parénquima pulmonar o de la pared torácica incluye disnea y menor tolerancia al esfuerzo. Los signos definitorios de las neumopatías obstructivas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son los episodios de disnea intensificada y producción de esputo, y en el caso de neumopatías intersticiales es frecuente observar disnea y tos progresivas. La somnolencia diurna excesiva, sueño irregular deficiente y ronquidos son frecuentes en sujetos con neumopatía con trastornos del sueño. Las perturbaciones del sueño y la ortopnea también se han descrito como parte de los trastornos neuromusculares. Conforme evoluciona la debilidad neuromuscular, los músculos que intervienen en la respiración, los cuales incluyen el diafragma, están en una situación de desventaja mecánica en el decúbito dorsal por el desplazamiento del contenido abdominal en sentido ascendente. La ortopnea de reciente aparición es signo de fuerza reducida de los músculos de la respiración. Sin embargo, a menudo surge debilidad de extremidades o síntomas bulbares antes que las alteraciones del sueño en las enfermedades neuromusculares, como en la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) o en la distrofia muscular. Las personas con trastornos en el impulso respiratorio tienen manifestaciones prácticamente idénticas a las observadas con otras causas de hipoventilación crónica.

CUADRO 290-1 Signos y síntomas de la hipoventilación
Disnea durante actividades de la vida diaria
Ortopnea en enfermedades que afectan la función del diafragma
Sueño deficiente
Hipersomnolencia diurna
Cefaleas matinales tempranas
Ansiedad
Tos deficiente en enfermedades neuromusculares

La evolución clínica de sujetos con hipoventilación crónica por enfermedades neuromusculares o de la pared del tórax sigue una sucesión característica: una fase asintomática donde son normales la Pa_{O_2} y la Pa_{CO_2} diurnas, seguida de hipoventilación nocturna, en el comienzo durante el sueño de movimiento ocular rápido (REM, *rapid eye movement*) y, más tarde, en el sueño de movimientos oculares no rápidos (NREM, *non-rapid eye movement*). Por último, si disminuye todavía más la capacidad vital, aparece hipercapnia durante las horas diurnas. Los síntomas surgen en cualquier punto cronológico de la evolución, y dependen de la rapidez con que se deteriora la función de los músculos respiratorios. Sea cual sea la causa, el signo definitorio de todos los síndromes de hipoventilación alveolar es el aumento de la P_{CO_2} alveolar (Pa_{CO_2}, *alveolar* P_{CO_2}) y, como consecuencia, de la Pa_{CO_2}. Al final, la acidosis respiratoria resultante origina un incremento compensador en la concentración de bicarbonato plasmático. El aumento de la Pa_{CO_2} produce una disminución obligatoria en la Pa_{O_2} que culmina en hipoxemia y, si es grave, se manifiesta clínicamente como cianosis, la cual estimula la eritropoyesis que, a su vez, causa eritrocitosis secundaria. La combinación de hipoxemia e hipercapnia crónicas también puede producir vasoconstricción pulmonar y al final hipertensión pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho e insuficiencia de las cavidades derechas del corazón.

■ DIAGNÓSTICO

El incremento del bicarbonato plasmático sin afectación volumétrica sugiere hipoventilación. La gasometría arterial que demuestra aumento de la Pa_{CO_2} y pH normal confirma que se trata de hipoventilación alveolar crónica. La valoración ulterior para identificar una causa debe centrarse desde sus inicios en aclarar si el paciente tiene neumopatía o anomalías de la pared torácica. Basta una exploración física, procedimientos de imágenes (radiografías de tórax, tomografía computarizada o ambas técnicas) y pruebas de función pulmonar para identificar la mayor parte de los trastornos pulmonares y de la pared del tórax que culminan en hipercapnia. Cuando estas valoraciones no son concluyentes, el médico debe buscar síndrome de hipoventilación por obesidad (OHS, *obesity hypoventilation syndrome*), pues es la alteración más frecuente del sueño que provoca hipoventilación crónica y se acompaña de apnea obstructiva del sueño (OSA, *obstructive sleep apnea*). Se han diseñado varias herramientas para identificar a los

pacientes con riesgo de padecer OSA. El Cuestionario de Berlín ha sido validado en centros de atención primaria y detecta a sujetos con posibilidad de padecer OSA. La llamada calificación de Epworth de somnolencia (ESS, *Epworth sleepiness scale*) y el cuestionario *STOP-Bang* no se han validado en centros de atención extrahospitalaria, pero su uso es rápido y fácil. La ESS mide la somnolencia en horas diurnas, con una calificación ≥10 y que identifica personas en quienes se justifican nuevos estudios. El cuestionario *STOP-Bang* se ha utilizado en clínicas prequirúrgicas para detectar sujetos en peligro de adquirir OSA. En dicha población, su sensibilidad es de 93%, y su valor predictivo negativo, de 90%. Además, el cuestionario fue validado como una herramienta de detección para OSA en el sueño y clínicas quirúrgicas. La probabilidad de OSA moderada y grave aumenta de manera sostenida con las puntuaciones más elevadas de *STOP-Bang*.

Si el sistema respiratorio (pulmones, vías respiratorias y pared torácica) no es el origen de la hipercapnia crónica, el médico debe orientar su atención a padecimientos del impulso respiratorio y de tipo neuromuscular. En los primeros se advierte un incremento atenuado de la ventilación por minuto en reacción al aumento de CO_2, disminución de O_2 o ambas situaciones. Las enfermedades de esta categoría son difíciles de diagnosticar y se sospecha cuando se advierte que los individuos con hipercapnia son normales en aspectos como fuerza de los músculos respiratorios, función pulmonar y diferencia de Po_2 alveoloarterial. La hipoventilación es más intensa durante el sueño en sujetos con alteraciones del impulso respiratorio y, en la polisomnografía, suelen detectarse apneas centrales, hipopneas o hipoventilación. En ocasiones, métodos de imágenes del cerebro, como CT o MRI, permiten identificar anomalías estructurales en la protuberancia o el bulbo raquídeo, que culminan en hipoventilación. El uso de narcóticos a largo plazo o el hipotiroidismo notable reducen el impulso respiratorio de origen central y ocasionan también hipercapnia crónica.

La debilidad de los músculos de la respiración tiene que ser muy intensa para que disminuyan los volúmenes pulmonares y se presente hipercapnia. En la exploración física se advierte menor fuerza de grupos importantes de músculos antes de que surja hipercapnia. Es pertinente medir la presión inspiratoria y espiratoria máxima o la capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity*) para vigilar la afectación de los músculos de la respiración en enfermedades con debilidad progresiva de los mismos. Estos pacientes también están expuestos a mayor riesgo de neumopatía con alteraciones hípnicas, incluyendo hipopneas, apneas centrales y obstructivas e hipoxemia. La oximetría y capnometría nocturnas durante la polisomnografía son útiles para definir mejor los trastornos del sueño en esta población de pacientes.

TRATAMIENTO

Hipoventilación

La ventilación nocturna con presión positiva sin penetración corporal (NIPPV, *nocturnal noninvasive positive-pressure ventilation*) se ha utilizado con buenos resultados para tratar la hipoventilación y las apneas de tipo central y obstructivo en trastornos neuromusculares y de la pared torácica. La NIPPV mejora la hipercapnia diurna, prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida en aspectos de la salud cuando se corrobora hipercapnia diurna. Las guías de ALS recomiendan practicar NIPPV si hay síntomas de hipoventilación y alguno de los criterios siguientes: $Paco_2$ ≥45 mm Hg; oximetría nocturna que señale saturación de oxígeno ≤88% durante 5 min consecutivos; presión inspiratoria máxima <60 cmH_2O y FVC <50% del valor anticipado, o presión de inhalación nasal <40 cmH_2O. Sin embargo, no se cuenta con pruebas concluyentes que apoyen la utilización de NIPPV como método anticipatorio en sujetos con trastornos neuromusculares y de la pared torácica que presentan hipercapnia nocturna, pero no diurna. No obstante, en algún momento se necesita iniciar, en el caso de enfermedades neuromusculares progresivas, la ventilación de tiempo completo con las modalidades controladas por presión o con un volumen prefijado. No hay tantas pruebas que orienten en la selección de la fecha o el momento de tomar tal decisión, pero situaciones frecuentes que obligan a emprender el apoyo ventilatorio de tiempo completo son la insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y las infecciones torácicas relacionadas con la tos ineficaz.

El tratamiento de la hipoventilación crónica por enfermedades pulmonares o neuromusculares debe orientarse al problema primario. No se ha estudiado lo suficiente el uso de sustancias farmacológicas que estimulan la respiración, como la medroxiprogesterona y la acetazolamida, en casos de hipoventilación crónica, y es importante que no sustituyan al tratamiento del cuadro patológico primario. Al margen de la causa, es necesario corregir la alcalosis metabólica excesiva, porque las concentraciones de bicarbonato plasmático que aumentan de modo desproporcionado en relación con el grado de acidosis respiratoria crónica, pueden causar hipoventilación adicional. Cuando así convenga, la administración de complementos de oxígeno es eficaz para calmar la hipoxemia, policitemia e hipertensión pulmonar; sin embargo, en algunos sujetos la complementación con oxígeno puede empeorar la hipercapnia.

La estimulación eléctrica del nervio frénico o del diafragma es una modalidad posible en sujetos con hipoventilación por lesiones altas en la médula cervical o problemas del impulso respiratorio. Es importante que antes de la implantación quirúrgica se efectúen estudios de conducción nerviosa para asegurar que la función de ambos nervios frénicos es normal. Series con algunos casos muestran que la estimulación diafragmática eficaz quizá mejore la calidad de vida en esos pacientes.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN

SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN POR OBESIDAD

A fin de plantear el diagnóstico del OHS se necesita índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) ≥30 kg/m^2 e hipoventilación alveolar crónica diurna definida por elementos, como $Paco_2$ ≥45 mm Hg a nivel del mar en ausencia de otras causas conocidas de hipercapnia. En prácticamente 90% de los casos, la respiración con trastornos del sueño asume la forma de OSA. Algunos estudios internacionales en poblaciones diferentes confirman que la prevalencia global del síndrome OSA, definida por un índice de hipopnea apneica ≥5 y somnolencia diurna, es de ~3-4% en varones y de 2% en mujeres, ambos en etapa media de la vida; por tanto, la población en peligro de presentar OHS sigue en aumento conforme persista a nivel mundial la epidemia de obesidad. Se han realizado estudios de prevalencia de OHS basados en poblaciones, pero algunos estimados sugieren que en Estados Unidos quizá haya unos 500 000 individuos con OHS.

Algunos estudios indican que la obesidad excesiva (BMI >40 kg/m^2) y OSA pronunciada (AHI >30 eventos por hora) son factores de riesgo para OHS. La patogenia de la hipoventilación en estos pacientes es resultado de variables fisiológicas incluyendo OSA, mayor dificultad para respirar, músculos de la respiración deficientes, desequilibrio entre ventilación y perfusión, y depresión de la respuesta central a la hipoxemia e hipercapnia. Estas anomalías del impulso respiratorio central mejoran con el tratamiento, lo cual indica que la respuesta respiratoria reducida es consecuencia en lugar de causa del OHS. El tratamiento de este último es similar al de OSA: bajar de peso y NIPPV nocturna. Hay datos que demuestran que sólo bajar de peso reduce la $Paco_2$ en los sujetos con OHS, sin embargo, el tratamiento con NIPPV no se debe diferir mientras el paciente intenta adelgazar. La presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP, *continuous positive airway pressure*) mejora la hipercapnia y la hipoxemia diurnas en más de 50% de los pacientes con OHS y OSA concomitante. Cuando la hipercapnia persiste después de varias semanas de CPAP y con vigilancia del cumplimiento terapéutico, se considera la posibilidad de aplicar NIPPV con presión positiva de doble nivel. Los individuos con OHS sin datos de OSA empiezan con presión positiva de dos niveles, al igual que los pacientes con OHS descompensada aguda desde el principio. Por último, es importante corregir las demás enfermedades que alteran la respiración, como la neumopatía obstructiva crónica, al mismo tiempo que el OHS.

SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL

Aparece en etapas ulteriores de la vida o en el periodo neonatal, también se le conoce como "la maldición de Ondina" o síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS, *congenital central hypoventilation syndrome*). En la patogenia de este síndrome intervienen las alteraciones en el gen que codifica PHOX2b, factor transcripcional que interviene en el desarrollo neuronal. Sea cual sea la edad de comienzo en estos pacientes, falta la respuesta respiratoria a la hipoxia o la hipercapnia, y muestran $Paco_2$ con incremento leve durante la fase de vigilia y el aumento notable de $Paco_2$ durante la fase del sueño NREM. Como dato interesante, los pacientes de esta categoría pueden aumentar su ventilación y "normalizar" la $Paco_2$ durante el ejercicio. Necesitan como tratamiento NIPPV o ventilación mecánica, y debe recordarse que son elegibles para estimulación eléctrica del nervio frénico o del diafragma en centros con expertos.

HIPERVENTILACIÓN

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hiperventilación se define como la ventilación que rebasa las necesidades metabólicas (generación de CO_2) y que disminuye la Pa_{CO_2}. No se conoce en detalle el mecanismo fisiológico de sujetos con hiperventilación crónica, y tampoco hay un cuadro inicial característico. Las manifestaciones incluyen disnea, parestesias, tetania, cefaleas, mareos, alteraciones visuales y dolor retroesternal atípico. Los síntomas pueden ser muy heterogéneos, al grado que los pacientes con este problema crónico plantean un reto a la habilidad del personal de atención de la salud, que comprende internistas, neurólogos, psicólogos, psiquiatras y neumólogos.

Es útil concebir la hiperventilación como producto de factores que la desencadenan y la prolongan. Algunos investigadores piensan que un episodio inicial hace que aumente la ventilación alveolar y disminuya la Pa_{CO_2} a casi 20 mm Hg. Las manifestaciones siguientes quizá sean alarmantes e incluyen dolor torácico, disnea, parestesias o alteraciones del estado de conciencia. El incremento resultante del volumen por minuto para calmar los síntomas agudos sólo los exacerba, al grado que el paciente y el personal médico lo atribuyen de manera errónea a enfermedades cardiopulmonares. La valoración infructuosa en busca de causas del padecimiento ocasiona sólo ansiedad y temor de más episodios. Es necesario destacar que **los trastornos de ansiedad y las crisis de pánico no equivalen a hiperventilación**. La ansiedad puede ser un factor desencadenante y perpetuador en la patogénesis de la hiperventilación crónica, pero no constituye un elemento necesario para la aparición de hipocapnia crónica.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas respiratorios que surgen con la hiperventilación aguda pueden ser la manifestación inicial de enfermedades de orden general como la cetoacidosis diabética. Es importante descartar las causas de hiperventilación aguda antes de pensar en la entidad diagnóstica de hiperventilación crónica. A fin de confirmar la hiperventilación crónica, se necesita el estudio de muestras seriadas de gases en sangre arterial donde se advierta alcalosis respiratoria compensada, pH casi normal, Pa_{CO_2} baja y también una concentración disminuida de bicarbonato calculada. Es importante corroborar la presencia de otras causas de alcalosis respiratoria, como asma leve, y tratarlas antes de pensar en la hiperventilación crónica. El médico debe tener la fuerte sospecha en tal situación, porque es difícil detectar en la exploración física el aumento de la ventilación por minuto. Una vez confirmado el diagnóstico de hiperventilación crónica, basta un incremento sostenido de 10% en la ventilación alveolar para perpetuar la hipocapnia, aumento que se puede obtener con cambios leves en las características de la respiración, como suspiros ocasionales o bostezos 2-3 veces por minuto.

TRATAMIENTO

Hiperventilación

Se han publicado pocos estudios terapéuticos y comparativos de buena calidad sobre la hiperventilación crónica, por su carácter heterogéneo y por no contar con un proceso diagnóstico aceptado de forma unánime. Los médicos suelen dedicar mucho tiempo a detectar factores desencadenantes, descartar otras entidades patológicas y comentar las preocupaciones y los miedos del paciente. En algunos casos, tal vez sea muy útil hablar con el sujeto para tranquilizarle. La identificación y eliminación de hábitos que preservan la hipocapnia, como los bostezos frecuentes o los suspiros, pueden servir. Algunos datos sugieren que los ejercicios respiratorios y la rehabilitación diafragmática son beneficiosos en algunos pacientes. Son pocas las pruebas para utilizar fármacos que traten la hiperventilación. Los antagonistas β quizá sean eficaces en personas con síntomas mediados por mecanismos simpáticos, como palpitaciones y temblores.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Jan-Marino Ramírez sus críticas fundadas y sugerencias útiles.

LECTURAS ADICIONALES

Anderson PM *et al.*: EFNS guidelines on the clinical management if amyotrophic lateral sclerosis-revised report of the EFNS task force. Eur J Neurol 19:360, 2012.

Chung F *et al.*: STOP Questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology 108:812, 2008.

Douglas IS: Acute-on-chronic respiratory failure, in *Principles of Critical Care*, 4th ed. JB Hall, GS Schmidt, JP Kress (eds). New York, McGraw-Hill, 2015, pp 482-495.

Gardner WN: The pathophysiology of hyperventilation disorders. Chest 109:516, 1996.

Mokhlesi B: Obesity hypoventilation syndrome: A state-of-the-art review. Respir Care 55:1347. Discussion 1363, 2010.

Nagappa M *et al.*: Validation of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 10:e0143697, 2015.

Piper AJ, Grunstein RR: Obesity hypoventilation syndrome, mechanisms and management. Am J Respir Crit Care Med 183:292, 2011.

Simonds AK: Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. Chest 130:1879, 2006.

291 Apnea del sueño

Andrew Wellman, Susan Redline

El síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS, *obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*) y de apnea del sueño central (CSA, *central sleep apnea*) se clasifican dentro de las alteraciones de la respiración que ocurren durante el sueño. El OSAHS y la CSA comparten ciertos factores de riesgo y bases fisiológicas, pero además poseen características singulares. Cada padecimiento se acompaña de respiración irregular durante el sueño y de un sueño desordenado, y cada diagnóstico requiere una historia clínica detallada, exploración física minuciosa y pruebas fisiológicas. El OSAHS, que es la enfermedad más frecuente, provoca somnolencia diurna, trastorna el funcionamiento diario y es un factor importante que contribuye a las enfermedades cardiovasculares en los adultos y los problemas conductuales en los niños. La CSA es menos común y puede ocurrir en combinación con la apnea obstructiva del sueño, como una afección primaria, o secundaria a un padecimiento médico (como la insuficiencia cardiaca) o medicamentos. Los pacientes con CSA reportan a menudo despertares frecuentes y fatiga diurna, y tienen mayor riesgo de insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular.

SÍNDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (OSAHS)

Definición El OSAHS se define con base en los síntomas nocturnos y diurnos, además de los datos de los estudios del sueño. Para confirmar el diagnóstico es necesario que el paciente tenga: 1) síntomas de alteraciones nocturnas de la respiración (ronquidos, resoplidos o pausas de la respiración durante el sueño), somnolencia o fatiga diurnas no obstante suficientes oportunidades para dormir y que no se pueden explicar por medio de otros problemas médicos; y 2) cinco o más episodios de apnea o hipopnea obstructiva por hora de sueño (el índice de apnea/hipopnea [AHI, *apnea-hypopnea index*] se calcula mediante dividir el número de episodios entre el número de horas de sueño) documentados durante un estudio del sueño. También se diagnostica OSAHS en ausencia de síntomas cuando el AHI es mayor de 15 episodios por hora; cada episodio de apnea o hipopnea representa una disminución de cuando menos 10 segundos en la respiración. El OSAHS a menudo se identifica cuando se acompaña de una caída ≥3% en la saturación de oxígeno y un despertar cortical cerebral, o ambos. La magnitud del OSAHS depende de la frecuencia de las alteraciones de la respiración (el AHI), la magnitud de la desaturación de oxígeno durante los episodios respiratorios, la duración de las apneas e hipopneas, el grado de fragmentación del sueño y el nivel de somnolencia diurna.

Fisiopatología Durante la inspiración, la presión intraluminal faríngea se torna más negativa, creando una fuerza de "succión". La faringe carece de hueso o cartílago, por lo que su permeabilidad depende de la influencia estabilizadora de sus músculos dilatadores. Si bien estos músculos se activan de manera continua durante la vigilia, la potencia muscular disminuye al inicio del sueño. En los pacientes con un conducto plegable, la potencia neuromuscular reducida tiene como resultado episodios transitorios

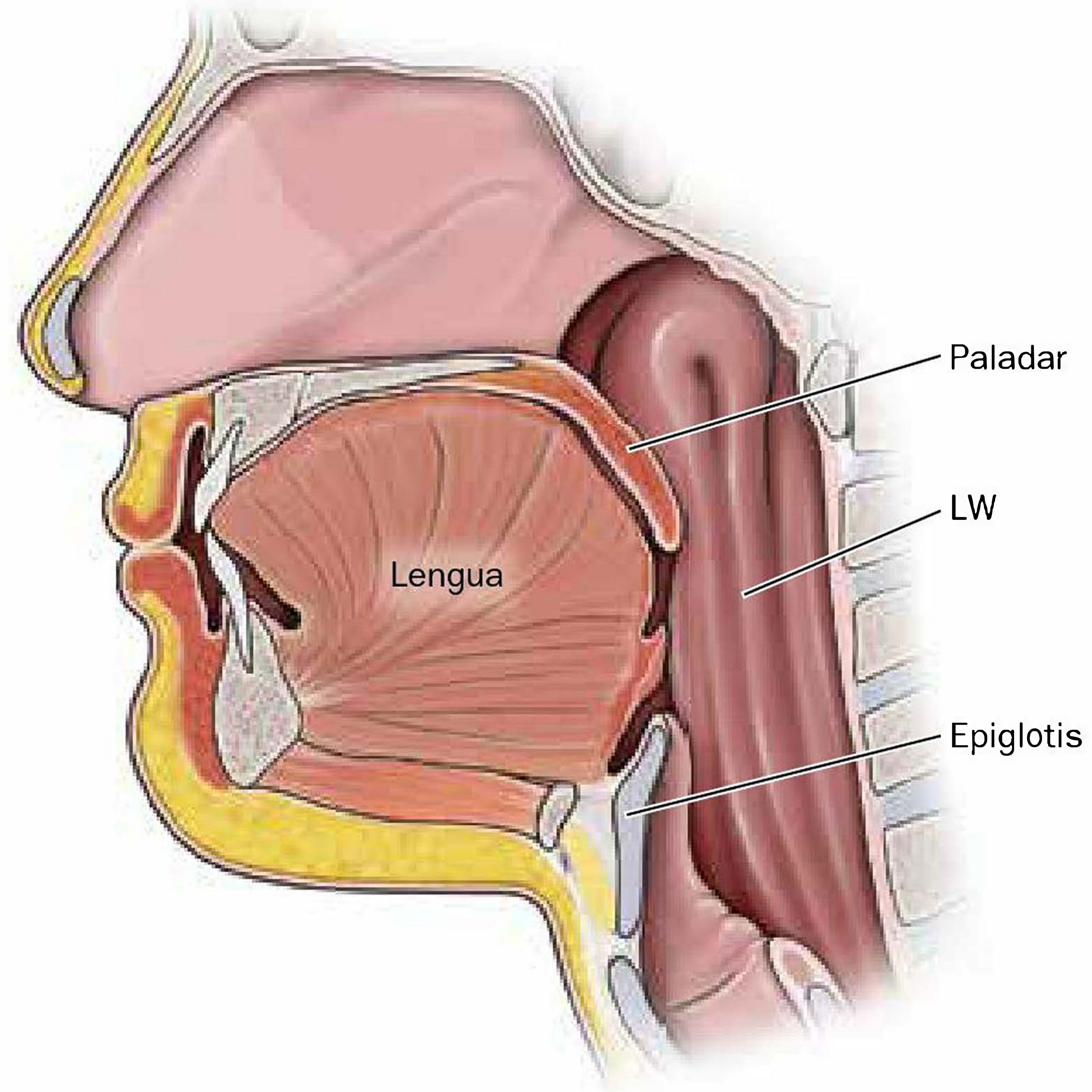


FIGURA 291-1 Estructuras que causan el colapso de las vías respiratorias en OSAHS, incluyen paladar, lengua y epiglotis. Además, el colapso también puede ocurrir debido a las paredes faríngeas laterales. LW, paredes faríngeas laterales.

de colapso faríngeo (que se manifiestan en forma de "apnea") o casi colapso (se presenta como "hipopnea"). Los episodios de colapso se interrumpen cuando se activan los reflejos respiratorios, lo que provoca el despertar y estimula una mayor actividad neuromuscular con la que se abre el conducto. El conducto se colapsa en distintos niveles: paladar blando (el más frecuente), base de la lengua, paredes laterales faríngeas y epiglotis, o ambos **(fig. 291-1)**. Muchas veces, el OSAHS es más pronunciado durante el sueño REM (movimientos oculares rápidos; *rapid eye movement*), cuando la actividad neuromuscular de los músculos esqueléticos es especialmente reducida en decúbito por la fuerza de la gravedad.

Las personas con una luz faríngea pequeña necesitan inervación neuromuscular abundante para mantener la permeabilidad durante la vigilia y, por tanto, su conducto tiende a ser excesivamente plegable durante el sueño. La luz del conducto también disminuye cuando crecen las estructuras que constan de tejidos blandos (lengua, paladar y úvula) por el depósito de grasa, la mayor cantidad de tejido linfoide o ciertas variaciones genéticas. Determinados factores craneofaciales, como la retroposición mandibular o la micrognatia, que reflejan variaciones genéticas o influencias embrionarias, también reducen las dimensiones de la luz. Además, los volúmenes pulmonares influyen en la tracción caudal sobre la faringe y en la rigidez de la pared faríngea. De esta manera, el volumen pulmonar reducido en decúbito, que es más pronunciado en los obesos, contribuye al colapso. El alto grado de resistencia nasal (p. ej., por desviación del tabique nasal o por pólipos) contribuye al colapso faríngeo incrementando la presión negativa de succión intraluminal. La resistencia nasal de alto grado también ocasiona que se abra la boca durante el sueño, lo que rompe el sello entre la lengua y los dientes, y permite que la lengua caiga hacia la parte posterior obstruyendo las vías respiratorias.

La activación de los músculos de la faringe está ligada en forma integral al impulso respiratorio, por tanto, los factores vinculados a la regulación de la respiración, especialmente la sensibilidad respiratoria, el umbral para despertar y las respuestas neuromusculares al CO_2, contribuyen a la patogenia del OSAHS. La acumulación de CO_2 durante el sueño activa tanto al diafragma como a los músculos faríngeos, que aumentan la rigidez de las vías respiratorias altas y contrarrestan la presión de succión de la inspiración y mantienen la permeabilidad de las vías respiratorias hasta cierto punto que depende de la predisposición anatómica al colapso. Sin embargo, puede haber colapso faríngeo cuando el sistema de regulación de la respiración es demasiado sensible al CO_2, lo que tiene como resultado fluctuaciones amplias en la respiración y el impulso respiratorio, y en la inestabilidad de las vías respiratorias altas. Además, al aumentar la concentración de CO_2 durante el sueño, el sistema nervioso central "despierta", provocando que el individuo pase de un sueño más profundo a uno más ligero o incluso al despertar. El umbral bajo para despertar (es decir, la persona despierta con una concentración reducida de CO_2 o con un impulso respiratorio leve) evita el proceso de compensación de los músculos faríngeos gobernado por CO_2, e impide la estabilización del conducto respiratorio. Por el contrario, el umbral alto para despertar evita la interrupción adecuada de las apneas, prolongando la duración de la apnea y la magnitud de la desaturación de oxihemoglobina. Por último, cualquier alteración en la capacidad compensadora de los músculos durante el sueño contribuye al colapso de la faringe. Las contribuciones relativas de los factores de riesgo varían de una persona a otra. En la actualidad se investigan estrategias para medir estos factores en la clínica, lo que mejoraría las acciones terapéuticas "personalizadas".

Factores de riesgo y prevalencia Los factores de riesgo principales de los OSAHS son obesidad, sexo masculino, retrognatia y micrognatia, antecedentes familiares positivos de OSAHS, síndromes genéticos que reducen la luz de las vías respiratorias altas (p. ej., síndrome de Down, síndrome de Treacher-Collins), hipertrofia adenoamigdalina (especialmente en niños), menopausia (en mujeres) y diversos síndromes endocrinos (p. ej., acromegalia, hipotiroidismo).

Entre 40 y 60% de los casos de OSAHS se atribuyen a un peso excesivo. La obesidad predispone al OSAHS por el efecto estenosante que tiene la grasa de las vías respiratorias sobre la luz faríngea. Además, la obesidad reduce la elasticidad de la pared torácica y disminuye los volúmenes pulmonares, lo que resulta en la pérdida de la tracción caudal sobre las estructuras de las vías respiratorias altas. Los individuos obesos tienen un riesgo cuatro veces mayor de padecer OSAHS que sus contrapartes de peso normal. El aumento de 10% en el peso se acompaña de un incremento mayor de 30% en el AHI. Incluso el aumento o disminución moderados de peso repercuten en el riesgo y gravedad del OSAHS; sin embargo, la ausencia de obesidad no excluye la posibilidad del diagnóstico.

La prevalencia del OSAHS es entre 2 y 4 veces mayor en los varones que en las mujeres. Los factores que predisponen a los varones a padecer OSAHS son patrones androides de obesidad (que tiene como resultado el depósito de grasa alrededor de las vías respiratorias superiores) y la longitud relativa de la faringe, que exacerba su potencial plegable. Las mujeres premenopáusicas se encuentran relativamente protegidas contra el OSAHS por la influencia de las hormonas sexuales sobre el impulso respiratorio. La reducción de las diferencias de sexo durante la senectud se acompaña de mayor prevalencia de OSAHS en las mujeres después de la menopausia.

Las variaciones de la morfología craneofacial que reducen el tamaño del espacio posterior de las vías respiratorias aumenta el riesgo de OSAHS. La contribución de las características estructurales de los tejidos duros al OSAHS es más evidente en los pacientes no obesos. La identificación de ciertas características como retrognatia repercute en la decisión del tratamiento.

El OSAHS tiene una base genética considerable, demostrada por la gran agregación familiar y heredabilidad. Para el familiar de primer grado de un paciente con OSAHS, la posibilidad de padecer el síndrome es dos veces mayor que la de una persona sin este antecedente. Hay variantes genéticas que se asocian con la prevalencia de OSAHS o con características relacionadas, como la duración de las apneas e hipopneas y los niveles nocturnos de hipoxemia.

La prevalencia del OSAHS varía con la edad, de 2-15% entre los adultos maduros a más de 20% entre los ancianos. En los niños de 3-8 años de edad se observa un pico por hipertrofia linfoide; una vez que las vías respiratorias crecen y el tejido linfoide sufre regresión en los años siguientes, la prevalencia desciende. Así, conforme aumenta la prevalencia de la obesidad durante la madurez y las mujeres entran en la menopausia, el OSAHS aumenta de nuevo.

La prevalencia de OSAHS es elevada en pacientes con diabetes o hipertensión. Asimismo, las personas de ascendencia asiática tienen mayor riesgo de padecer OSAHS con un índice de masa corporal relativamente reducido, quizá por la influencia de ciertos factores de riesgo craneofaciales que reducen la luz de la nasofaringe. En Estados Unidos, los individuos de raza negra, en particular niños y adultos jóvenes, tienen mayor riesgo de padecer OSAHS que sus contrapartes caucásicas. En la mayoría de los adultos con OSAHS este trastorno no se diagnostica.

Curso de la enfermedad Es difícil identificar el momento preciso en que empieza el OSAHS. Muchas personas roncan durante años, a menudo desde la infancia, antes de identificar el OSAHS. El aumento de peso precipita la intensificación de los síntomas, lo que provoca que el paciente busque una valoración. La magnitud del OSAHS disminuye al bajar de peso, en especial después de una cirugía bariátrica; es raro observar que el AHI aumente o disminuya de forma pronunciada a menos que haya cambios en el peso.

ESTUDIO DEL PACIENTE

OSAHS

Se debe considerar una evaluación para descartar OSAHS en pacientes con síntomas de este síndrome y uno o más factores de riesgo. La detección debe considerarse también en personas que reportan síntomas compatibles y tienen alto riesgo de morbilidad relacionada, como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiacas y cerebrovasculares.

SÍNTOMAS Y ANTECEDENTES

Cuando sea posible deben obtenerse los antecedentes del sueño con ayuda de la pareja o un miembro del hogar. Los ronquidos son la manifestación más común, sin embargo, su ausencia no excluye el diagnóstico, ya que el colapso faríngeo puede ocurrir sin la vibración del tejido. En ocasiones se informan jadeos o bufidos, lo que refleja terminación de los periodos de apnea individuales con apertura abrupta de las vías respiratorias. La disnea es inusual y su ausencia distingue por lo general al OSAHS de la disnea paroxística nocturna, asma y reflujo ácido con laringoespasmo. Los pacientes quizá describan también interrupción del sueño, que es más común entre mujeres y adultos mayores. El síntoma diurno más común es somnolencia excesiva, identificada por antecedentes de dificultad para mantener el estado de alerta o periodos involuntarios de adormecimiento, sin embargo, muchas mujeres reportan fatiga en lugar de somnolencia. Otros síntomas incluyen sequedad de boca, acidez estomacal nocturna, diaforesis en el pecho y cuello, nicturia, cefalea matutina, problemas para concentrarse, irritabilidad y alteraciones del estado de ánimo. Aunque la dificultad para dormir es característica de los trastornos del sueño, también se ha observado con OSAHS, en especial en mujeres. Varios cuestionarios que evalúan la frecuencia de los ronquidos, las apneas autorreportadas y la somnolencia diurna pueden facilitar la detección de OSAHS. La capacidad predictiva de un cuestionario se optimiza mediante considerar si el paciente es varón o tiene factores de riesgo como obesidad o hipertensión.

MANIFESTACIONES FÍSICAS

Las manifestaciones físicas reflejan los factores etiológicos del padecimiento, así como las enfermedades comórbidas, en particular la de tipo vascular. En la exploración física los pacientes a menudo presentan hipertensión y obesidad regional (central), como lo indica una amplia circunferencia de la cintura y el cuello. La orofaringe quizá muestre un orificio pequeño debido al agrandamiento de la lengua, velo del paladar bajo con úvula abultada, amígdalas grandes, paladar muy arqueado o micrognatia o retrognatia. Dado que la resistencia nasal suele aumentar la propensión al colapso faríngeo, la cavidad nasal debe inspeccionarse para detectar posibles pólipos, desviación del tabique y otros signos de obstrucción. Debido a que los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen mayor riesgo tanto de OSAHS como de CSA, se debe realizar un examen cardiaco cuidadoso para detectar una posible disfunción cardiaca izquierda o derecha. La evidencia de *cor pulmonale* sugiere un padecimiento cardiopulmonar comórbido; no se cree que el OSAHS cause sólo insuficiencia cardiaca derecha. Es necesaria la valoración neurológica para diagnosticar padecimientos como las enfermedades neuromusculares y cerebrovasculares que aumentan el riesgo de OSAHS.

DATOS DE LABORATORIO

Hallazgos diagnósticos Dado que los signos y síntomas no predicen con precisión la gravedad de las alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño, el diagnóstico específico y la clasificación de la gravedad del OSAHS requieren medición objetiva de la respiración durante este periodo. El estudio de elección para integrar el diagnóstico de OSAHS es un polisomnograma (PSG) nocturno. El estudio descarta la enfermedad, pero llegan a producirse estudios falsos negativos si no se recopiló información representativa sobre el sueño habitual del paciente, en especial si hubo sueño REM insuficiente o posición inadecuada durante el estudio. Las pruebas de sueño en el hogar que registran sólo algunos canales respiratorios y cardiacos se usan como un medio para diagnosticar pacientes sin comorbilidad significativa que tienen una alta probabilidad de OSAHS. Sin embargo, los estudios en el hogar pueden arrojar resultados falsos negativos si el tiempo de sueño no se calcula con precisión o en individuos que experimentan hipopneas con despertares en vez de desaturación de la oxihemoglobina. Es factible que se requiera una evaluación posterior.

CUADRO 291-1 Definiciones de los acontecimientos respiratorios

- *Apnea:* interrupción del flujo de aire durante ≥10 s durante el sueño, acompañada de:
  - Esfuerzo respiratorio persistente (apneas obstructivas, fig. **291-2*A***) o
  - Ausencia de esfuerzo respiratorio (apneas de origen central, fig. **291-2*B***)
- *Hipopnea:* reducción ≥30% del flujo de aire por lo menos durante 10 s durante el sueño que se acompaña de una desaturación ≥3% o un despertar **(fig. 291-2*C*)**
- Despertar relacionado con el esfuerzo respiratorio (RERA, *respiratory effort-related arousal*): respiración parcialmente obstruida que no satisface los criterios de hipopnea, pero que ofrece datos de un mayor esfuerzo inspiratorio (por lo general por medio del monitoreo de la presión pleural) interrumpida por un despertar **(fig. 291-2*D*)**
- *Respiración limitada por el flujo:* respiración parcialmente obstruida, generalmente dentro de una hipopnea o RERA, que se identifica por una curva "ahuecada" o aplanada del flujo inspiratorio **(fig. 291-3)**

La información fisiológica principal que se recoge durante un estudio del sueño para diagnosticar OSAHS comprende medidas de la respiración (cambios del flujo de aire, fluctuaciones respiratorias), oxigenación (saturación de oxígeno en la hemoglobina), posición corporal y ritmo cardiaco. Además, la PSG y algunos estudios caseros miden la continuidad del sueño y las fases del mismo (por medio de electroencefalografía, electromiografía de mentón y electrooculografía), los movimientos de las extremidades (por medio de sensores en las piernas) y la intensidad de los ronquidos. Esta información se utiliza para medir la frecuencia y subtipos de los episodios respiratorios irregulares durante el sueño, además de los cambios concomitantes en la saturación de oxígeno, despertares y distribuciones de las fases del sueño, además de que permiten definir la distribución de los estadios respiratorios. En los **cuadros 291-1** y **291-2** se definen los episodios respiratorios que se califican y las guías de gravedad utilizadas durante un estudio del sueño. La **figura 291-2** muestra ejemplos de acontecimientos respiratorios asociados con el sueño. El informe típico de un estudio del sueño ofrece información cuantitativa, como el AHI y el perfil de saturación de oxígeno a lo largo de la noche (promedio, nadir, hora cuando los niveles son más bajos). Otras veces también incluye el índice de alteración respiratoria, que comprende el número de despertares ligados al esfuerzo respiratorio además del número de apneas e hipopneas. Asimismo, la PSG de laboratorio mide la latencia del sueño (intervalo que transcurre desde que "se apagan las luces" hasta que empieza el sueño), la eficacia del sueño (porcentaje de tiempo que transcurre dormido en relación con el tiempo que transcurre en la cama), índice de despertares (número de despertares corticales por hora de sueño), intervalo entre cada fase del sueño e índice de movimientos periódicos de las extremidades. La magnitud del OSAHS se clasifica también según el grado de fragmentación del sueño en relación con las alteraciones de la respiración. Las medidas principales son la frecuencia de los microdespertares corticales o despertares por hora de sueño, reducción en la continuidad del sueño (sueño menos eficaz), reducción del intervalo que transcurre en una fase más profunda del sueño (fase N3 y sueño REM) e incremento o aumento del sueño ligero (fase N1). La detección de despertares autónomos, como picos de la presión arterial, cambios de la frecuencia cardiaca y anormalidades del ritmo cardiaco, también ofrece información importante sobre la magnitud del OSAHS.

Otros datos de laboratorio Es posible utilizar diversos estudios de imágenes, como radiografía cefalométrica, MRI, CT y endoscopia con fibra óptica para identificar ciertos factores de riesgo anatómicos para

CUADRO 291-2 Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS): medición y escala de gravedad

- Índice de apnea/hipopnea (AHI):[a] número de apneas más hipopneas por hora de sueño
- Índice de trastorno respiratorio (RDI): número de apneas e hipopneas más RERA por hora de sueño
- OSAHS leve: 5-14 AHI por hora
- OSAHS moderada: 15-29 AHI por hora
- OSAHS grave: ≥30 AHI por hora

[a] Cada nivel de AHI se puede valorar más a fondo según el grado de somnolencia e hipoxemia concomitante.

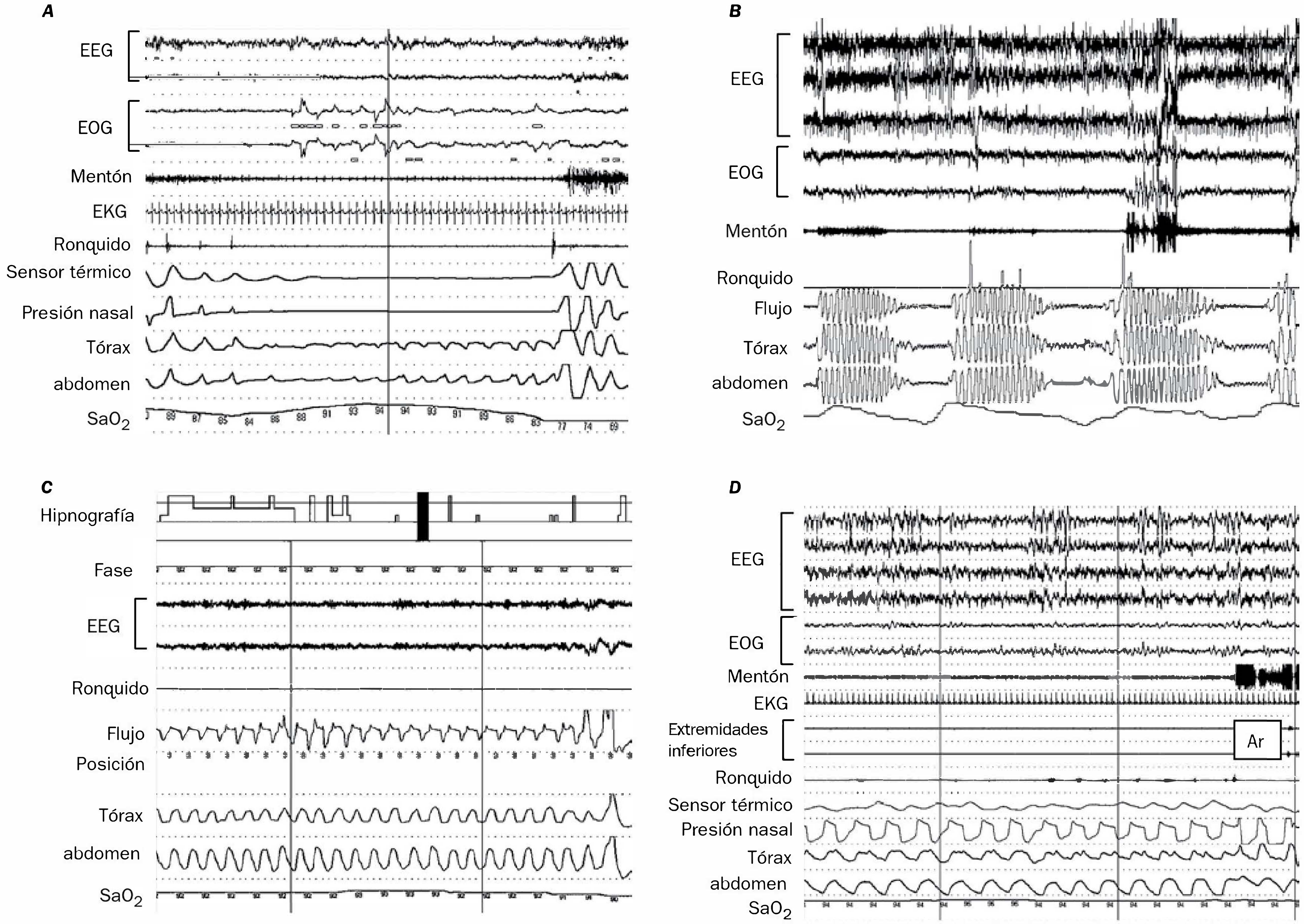


FIGURA 291-2 Apnea obstructiva. *A.* Falta de flujo de aire durante 30 s, tal y como se observa en la presión nasal y el flujo que se mide con un sensor térmico. Observe la presencia de movimientos torácicos-abdominales, que indican un esfuerzo respiratorio contra una vía respiratoria obstructiva. ***B.*** Apnea central en un paciente con respiración de Cheyne-Stokes por insuficiencia cardiaca congestiva. Los trazos planos de tórax-abdomen indican la ausencia de esfuerzo inspiratorio durante las apneas centrales. ***C.*** Hipopnea. La obstrucción parcial del conducto faríngeo limita la respiración, provocando desaturación (descenso leve en este paciente, de 93-90%) y un despertar. ***D.*** Despertar relacionado con el esfuerzo respiratorio (RERA). La reducción mínima del flujo es interrumpida por un despertar (Ar) sin desaturación, y esto constituye un RERA. EEG, electroencefalograma; EOG, electrooculograma; EKG, electrocardiograma.

padecer OSAHS. A veces las pruebas cardiacas ofrecen datos sobre una alteración en la función ventricular sistólica o diastólica, o de una estructura cardiaca anómala. El monitoreo nocturno de la presión arterial muestra un patrón de "no profundizar" (ausencia de la caída típica de 10 mm Hg en la presión arterial durante el sueño en comparación con la vigilia). La gasometría arterial realizada durante la vigilia suele ser normal. La hipoxemia o hipercapnia al despertar sugiere enfermedad cardiopulmonar coexistente o algún síndrome de hipoventilación. Los pacientes con hipoxemia nocturna grave pueden tener valores elevados de hemoglobina. La prueba de latencia múltiple del sueño o la de mantenimiento de la vigilia son útiles para cuantificar la somnolencia y ayudar a distinguir OSAHS de la narcolepsia.

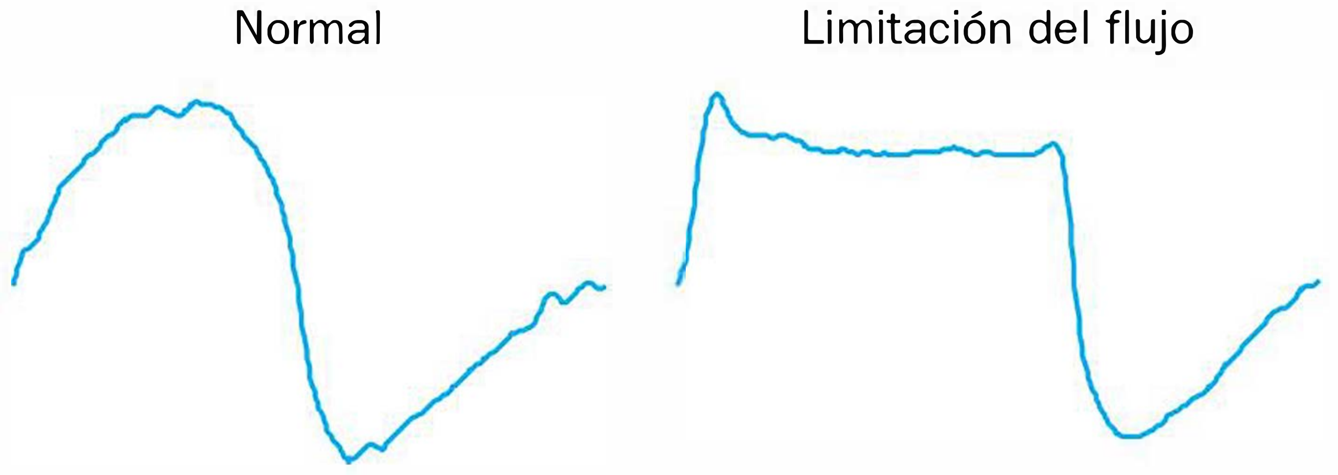


FIGURA 291-3 Ejemplo de limitación del flujo. El patrón del flujo inspiratorio cuando las vías respiratorias son permeables es redondo con picos en la parte central. Por el contrario, cuando existe obstrucción parcial del conducto respiratorio se observa un pico precoz seguido de un aplanamiento a la mitad de la inspiración, con lo que se obtiene un aspecto ahuecado.

Consecuencias sobre la salud y comorbilidades El OSAHS contribuye a diversas enfermedades cardiacas, metabólicas y apoplejía, además de muerte prematura. Constituye la causa médica más frecuente de somnolencia diurna y repercute de forma negativa sobre la calidad de vida. Este espectro tan amplio de efectos sobre la salud se atribuye al impacto que tiene la fragmentación del sueño, el despertar cortical y la hipoxemia intermitente sobre las funciones vascular, cardiaca, metabólica y neurológica. Los acontecimientos respiratorios ligados al OSAHS estimulan una actividad excesiva simpática, que provoca picos de la presión arterial durante el sueño, lesión endotelial e hipertensión tanto nocturna como diurna. La hipoxemia vinculada al OSAHS estimula además la liberación de proteínas de fase aguda y especies de oxígeno reactivo que exacerban la resistencia insulínica y la lipólisis, lo que provoca un estado protrombótico y proinflamatorio. El esfuerzo inspiratorio contra un conducto obstruido genera grandes cambios intratorácicos de la presión negativa, lo que altera la precarga y poscarga cardiacas y resulta en remodelación cardiaca y disminución de la función del mismo órgano. Además, la hipoxemia y el desequilibrio simpático-parasimpático provocan remodelación eléctrica del corazón y daño o lesión de los miocitos.

HIPERTENSIÓN El OSAHS eleva la presión arterial hasta un rango prehipertensivo o hipertensivo, aumenta la prevalencia del patrón nocturno sin descensos de la presión arterial y aumenta el riesgo de hipertensión resistente. El incremento de la presión arterial es secundario a la mayor activación del sistema nervioso simpático, además de alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el equilibrio hídrico. Se ha demostrado que el tratamiento del OSAHS con presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP, *continuous positive airway pressure*) reduce la presión arterial ambulatoria de 24 horas. Aunque el impacto global de la CPAP so-

bre la presión arterial es relativamente moderada (promedio 2-4 mm Hg), hay más mejoría entre los pacientes con AHI elevado, somnolencia diurna o hipertensión resistente.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, METABÓLICAS Y APOPLEJÍA Una de las consecuencias más graves del OSAHS sobre la salud es su repercusión en las funciones cardiaca y metabólica. Los datos epidemiológicos indican que el OSAHS aumenta de forma considerable el riesgo de coronariopatía, insuficiencia cardiaca con o sin una fracción de expulsión reducida, arritmias auriculares y ventriculares, aterosclerosis y coronariopatía, apoplejía y diabetes. Se ha demostrado que el tratamiento del OSAHS reduce varios marcadores de riesgo cardiovascular, mejora la resistencia de la insulina, disminuye las recurrencias de fibrilación auricular y mejora varios resultados en pacientes con problema cardiovascular activo; sin embargo, los estudios a gran escala aún no han demostrado que con el tratamiento de OSAHS con CPAP se reduzcan las tasas de eventos cardiacos y se prolongue la supervivencia, tal vez debido a la adherencia limitada al tratamiento entre los participantes en el estudio.

SOMNOLENCIA Más de 50% de los pacientes con OSAHS moderado o pronunciado manifiestan somnolencia diurna. Los pacientes con síntomas de OSAHS tienen un riesgo dos veces mayor de sufrir accidentes laborales. Los individuos con AHI elevado sufren hasta siete veces más accidentes automovilísticos que las personas con AHI normal. En los estudios clínicos de grupos control con asignación al azar se ha demostrado que el tratamiento del OSAHS con CPAP nasal alivia la somnolencia, que se mide por medio de cuestionarios o pruebas objetivas, sin embargo, el grado de mejoría es muy variable. La somnolencia residual es secundaria a muchos factores, incluidos un cumplimiento terapéutico subóptimo, intervalo insuficiente de sueño, otros trastornos del sueño o daño hipóxico previo en las áreas del cerebro que participan en el estado de alerta. El tejido adiposo visceral, que es mayor en los pacientes con OSAHS, libera citocinas somnógenas que contribuyen a la somnolencia. Por tanto, incluso después del tratamiento, es importante valorar y vigilar a los pacientes en busca de somnolencia residual y juzgar la necesidad de mejorar el cumplimiento terapéutico, los patrones del sueño o identificar otras alteraciones que contribuyen al problema. Es factible administrar fármacos de alerta con cuidado y supervisión como tratamiento complementario a quienes no responden a CPAP sola.

CALIDAD DE VIDA Y ESTADO DE ÁNIMO Muchos pacientes con OSAHS tienen menor calidad de vida por problemas de salud, principalmente en las subescalas física y de vitalidad. Numerosos estudios, incluyendo uno a gran escala de pacientes con síntomas mínimos, han demostrado que el tratamiento con CPAP logra mejorar los resultados; estos pacientes manifiestan disminución de síntomas de depresión somática (irritabilidad, fatiga, falta de energía).

TRATAMIENTO
OSAHS

Es necesario seguir una estrategia integral para el tratamiento del OSAHS a fin de reducir los factores de riesgo y las comorbilidades. El médico debe identificar y abordar los factores del estilo de vida y conductuales, además de las comorbilidades que exacerban el OSAHS. Según sea necesario, la meta del tratamiento debe comprender: reducir el peso corporal; mejorar la duración del sueño (de 7-9 h); regular el horario del sueño (acostarse y despertar a horas similares durante la semana); alentar al paciente para que evite dormir en decúbito; corregir las alergias nasales; aumentar la actividad física; eliminar el consumo de alcohol 3 h antes de acostarse y utilizar el mínimo posible de sedantes. Es fundamental aconsejar a estos pacientes que eviten conducir somnolientos.

El tratamiento médico tradicional con más pruebas de eficacia es la CPAP. Se administra a través de una mascarilla nasal o nasobucal y funciona como férula mecánica para mantener el conducto abierto durante el sueño. A fin de establecer la presión ideal que reduce el número de apneas/hipopneas durante el sueño, mejora el intercambio de gases y reduce los despertares, es necesario llevar a cabo un estudio nocturno de CPAP, que se realiza en un laboratorio o con un aparato portátil. La tasa de cumplimiento terapéutico con el CPAP es muy variable (en promedio 50-80%) y puede mejorar con el apoyo de un equipo de atención médica capacitado que aborde los efectos secundarios, ayude al paciente a "resolver problemas" y proporcione educación motivacional **(cuadro 291-3)**. A pesar de las limitaciones de la CPAP, en los estudios

CUADRO 291-3 Efectos secundarios de la presión positiva continua (CPAP) y su tratamiento

EFECTO SECUNDARIO	TRATAMIENTO
Congestión nasal	Humidificación tibia, aerosol nasal con solución salina/esteroides
Claustrofobia	Cambiar la interfase de la mascarilla (p. ej., por puntas nasales), fomentar la adaptación (p. ej., practicar respirando con CPAP mientras permanece despierto)
Dificultad para exhalar	Reducir de forma temporal la presión, proporcionar presión positiva en dos niveles
Equimosis en la eminencia nasal	Cambiar la interfase de la mascarilla, proporcionar protectores acojinados
Aerofagia	Administrar antiácidos

con grupo control se ha demostrado su efecto benéfico sobre la presión arterial, el estado de alerta, el estado de ánimo y la sensibilidad insulínica. Los estudios sin grupo control también indican que tiene efectos favorables sobre la función cardiovascular, fracción de expulsión cardiaca, recurrencia de la fibrilación auricular y el riesgo de mortalidad.

Los dispositivos orales para el OSAHS funcionan mediante desplazar la mandíbula hacia adelante y abrir de esa manera el conducto respiratorio una vez que la mandíbula y la lengua avanzan. Por lo general, estos dispositivos funcionan mejor cuando se hacen a la medida; la adaptación máxima muchas veces tarda varias semanas. Los estudios de eficacia demuestran que estos dispositivos reducen el AHI ≥50% en dos terceras partes de los individuos, aunque cabe señalar estos datos se basan en gran parte en pacientes con OSAHS leve. Algunos pacientes con OSAHS moderado o grave también responden a los dispositivos orales, aunque no se han identificado predictores consistentes de éxito en estos grupos, por tanto, se recomiendan pruebas de seguimiento con PSG. Los efectos secundarios son dolor de la articulación temporomandibular y desplazamiento de los dientes. Los dispositivos orales son más útiles en el tratamiento de pacientes con OSAHS leve o que no toleran la CPAP; sin embargo, puesto que el cumplimiento terapéutico con estos dispositivos a veces es mayor que el cumplimiento con la CPAP, se investigan para el tratamiento de los casos más graves.

La cirugía de las vías respiratorias superiores para el OSAHS es menos efectiva que la CPAP y casi siempre se reserva para pacientes que roncan, padecen OSAHS leve y no toleran la CPAP. La cirugía más frecuente es la uvulopalatofaringoplastia (extirpación de la úvula y borde del paladar blando) y, aunque los resultados varían, es menos exitosa que el tratamiento con los dispositivos orales. En los casos de OSAHS más grave y en los obesos, la cirugía de las vías respiratorias superiores es menos efectiva. El éxito es mayor cuando la cirugía abarca varios niveles (más de un sitio/estructura) y la realiza un cirujano experimentado, pero la selección de los pacientes constituye un factor importante supeditado a la elección de las áreas sometidas a resección quirúrgica. La cirugía bariátrica constituye una opción para los pacientes obesos con OSAHS y mejora no sólo ese síndrome, sino otras enfermedades ligadas a la obesidad. Otras técnicas que reducen los ronquidos pero tienen efectos mínimos en el OSAHS son la inyección del paladar blando (que provoca rigidez), ablación con radiofrecuencia, uvulopalatoplastia con láser e implantes palatinos.

La neuroestimulación de la vía aérea superior es un tratamiento alternativo recién probado para OSAHS. Se ha demostrado que la estimulación unilateral del nervio hipogloso a través de un dispositivo implantado quirúrgicamente disminuye de manera significativa el AHI y mejora una serie de resultados reportados por el paciente, como somnolencia y calidad de vida, durante al menos 18 meses después del tratamiento. Los estudios iniciales incluyeron pacientes con BMI ≤32 kg/m^2, OSAHS moderado, ausencia de colapso faríngeo concéntrico completo (que se consideró disminuía la eficacia quirúrgica) y no pudieron tratarse con éxito con CPAP. Se evalúa más a fondo la efectividad a largo plazo y la utilidad potencial de este tratamiento en otros grupos.

El oxígeno suplementario puede mejorar la saturación de oxígeno, pero hay poca evidencia de que mejore los síntomas de OSAHS o AHI en pacientes no seleccionados.

APNEA DEL SUEÑO DE ORIGEN CENTRAL

La CSA (menos frecuente que el OSAHS) puede aislarse, pero por lo general coexiste con otros acontecimientos obstructivos en forma de apneas "mixtas". La CSA es secundaria a mayor sensibilidad a la P_{CO_2}, que provoca un patrón de respiración inestable manifestado en forma

de hiperventilación alternada con apnea. Otra causa que contribuye es el retraso prolongado de la circulación entre los capilares pulmonares y los quimiorreceptores carotídeos; por tanto, los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva tienen riesgo de padecer CSA. Con un retraso prolongado de la circulación surge un patrón de la respiración creciente-decreciente conocido como *respiración de Cheyne-Stokes* **(fig. 291-2*B*)**. Otros factores de riesgo para la CSA son los opiáceos (que al parecer tienen un efecto supeditado a la dosis sobre la CSA) y la hipoxia (p. ej., respirar a gran altura). En ciertas personas la CPAP, en especial a una presión elevada, provoca apnea central; esta situación se denomina *apnea compleja del sueño*. En raras ocasiones, la CSA es secundaria a una quimiosensibilidad amortiguada por una anomalía congénita (síndrome de hipoventilación central congénita) o factores adquiridos. La CSA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular, quizá relacionado con elevaciones en la actividad del sistema nervioso simpático que acompañan a este padecimiento. Los pacientes con CSA quizá reporten síntomas de despertares frecuentes y fatiga diurna. El tratamiento de CSA es difícil y depende de la causa subyacente. Datos limitados sugieren que el oxígeno suplementario en ocasiones reduce la frecuencia de las apneas centrales, sobre todo en pacientes con hipoxemia. La respiración de Cheyne-Stokes se trata mediante la optimización del tratamiento para la insuficiencia cardiaca. En este momento no hay evidencias de que la CPAP, incluyendo la *servoventilación adaptativa* (una forma de soporte ventilatorio que intenta regularizar el patrón de la respiración) mejore los resultados de salud en pacientes con respiración de Cheyne-Stokes sin OSAHS.

LECTURAS ADICIONALES

Berry R, Wagner M: *Sleep Medicine Pearls*, 3rd ed. Philadelphia, Elsevier, 2015.

Javaheri S *et al*.: Sleep apnea: Types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. J Am Coll Cardiol 769:841, 2017.

Kapur VK *et al*.: Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 13:479, 2017.

McEvoy RD *et al*.: CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. N Engl J Med 375:919, 2016.

Strollo PJ Jr *et al*.: Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. N Engl J Med 370:139, 2014.

292 Trasplante pulmonar

Elbert P. Trulock, III

El trasplante pulmonar es un método terapéutico para muchos pacientes con neumopatía no maligna, en etapa terminal; prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida en receptores elegidos de manera apropiada. Desde el año 1985 se han registrado más de 51 000 procedimientos en todo el mundo y se han reportado más de 4 000 trasplantes cada año.

INDICACIONES

Las indicaciones comprenden la gama de neumopatías, y la distribución refleja la prevalencia y el pronóstico de las enfermedades, así como las políticas de asignación de órganos aplicables. Con base en los datos internacionales agregados, las indicaciones más comunes en los últimos años incluyen fibrosis pulmonar idiopática (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*), con casi 30%; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con cerca de 27%; fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*), 15%; enfisema por deficiencia de α_1-antitripsina, 3%, e hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH) con casi 2.5%. Otras enfermedades incluidas en las principales indicaciones y los trasplantes de repetición representan casi 3% de los procedimientos. Desde 2001, la IPF ha aumentado de casi 15-30% y la EPOC ha descendido de casi 40% a casi 27% entre las indicaciones.

REFERENCIA Y SELECCIÓN DE LOS RECEPTORES

El trasplante se considera cuando se han agotado otras opciones terapéuticas y cuando se espera que el pronóstico del paciente mejore como consecuencia del procedimiento. Las tasas de supervivencia después de trasplante pueden compararse con índices pronósticos para cada enfermedad, pero la situación clínica de cada paciente debe integrarse en la valoración. Además, la calidad de vida es el principal motivo para trasplante en muchos pacientes y la posibilidad de considerar la supervivencia ajustada para la calidad de vida a menudo es atractiva incluso si la ventaja en la supervivencia por sí misma es cuestionable.

En el **cuadro 292-1** se muestran las guías de consenso específicas para las enfermedades para referir a los pacientes a valoración y realizar el trasplante. Los individuos elegibles para trasplante pulmonar también se estudian ampliamente en busca de enfermedades asociadas que podrían tener efectos adversos en el resultado. Los trastornos como la hipertensión sistémica, diabetes mellitus, reflujo gastroesofágico y osteoporosis son frecuentes; sin embargo, si no hay complicaciones y se tratan de manera adecuada, no descalificará al paciente para someterlo a trasplante. El límite superior de edad es de casi 70-75 años en la mayor parte de los centros hospitalarios, pero la mediana de edad de los receptores se ha incrementado de manera estable en la última década. En Estados Unidos, en el año 2014, 29% de los receptores tenía ≥65 años de edad.

Los motivos estándar de exclusión incluyen infección por VIH, hepatitis B activa crónica o hepatitis C, infección pulmonar o extrapulmonar no controlada o no susceptible de tratamiento, cáncer no susceptible de curación, tabaquismo activo, farmacodependencia o alcoholismo, mal estado físico irreversible, falta crónica de apego al tratamiento médico, enfermedades importantes o afecciones a otros órganos vitales (p. ej., corazón, hígado o riñón) y alteraciones psiquiátricas o psicosociales que podrían interferir de manera sustancial con el tratamiento después del trasplante. Otros problemas que pueden comprometer los resultados se consideran contraindicaciones relativas. Algunos problemas típicos son insuficiencia respiratoria dependiente de respirador mecánico, procedimientos quirúrgicos torácicos previos, obesidad y arteriopatía coronaria. Las infecciones crónicas con bacterias de los géneros *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Aspergillus* o micobacterias no tuberculosas resistentes al tratamiento con antibióticos son motivo de preocupación similar en algunos pacientes con insuficiencia cardiaca. El impacto potencial de éstos y de otros factores debe juzgarse en el contexto clínico para establecer de manera individual a los sujetos elegibles para trasplante.

LISTA DE ESPERA Y UBICACIÓN DE LOS ÓRGANOS

Las políticas de ubicación de los órganos están influidas por factores médicos, éticos, geográficos y políticos con sistemas que varían de un país a otro. Sin importar el sistema, los posibles receptores se ubican en una lista de espera y deben ser compatibles para grupo sanguíneo y, en algunos sitios, contar con un donador con órganos de tamaño aceptable. Si el receptor potencial está sensibilizado con anticuerpos contra cualquiera de los antígenos leucocíticos humanos (HLA, *human leukocyte antigen*), el donador debe tener HLA compatible.

La mayor parte de los pulmones se obtienen de donadores fallecidos después de muerte encefálica total ("muerte cerebral"), pero sólo 20% de los donadores de órganos con muerte cerebral cuenta con uno o dos pulmones disponibles para trasplante. Los pulmones de donadores después de muerte cardiaca se han utilizado en cantidades limitadas (cerca de 2% de los donadores de pulmones en Estados Unidos en el año 2014). En fecha reciente se ha utilizado la perfusión pulmonar *ex vivo* en algunos centros hospitalarios para valorar los pulmones de donador con riesgo marginal elevado para su implante con base en criterios estándar; si los resultados de las pruebas *ex vivo* son satisfactorias, estos pulmones se han trasplantado de manera exitosa.

En Estados Unidos, se utiliza un sistema de puntuación para priorizar a los pacientes en la lista de espera desde 2005. En la puntuación de ubicación de pulmones (LAS, *lung allocation score*), los pacientes se dividen en cuatro grupos por diagnóstico: A, EPOC y enfisema; B, IPAH y otras formas de hipertensión pulmonar; C, fibrosis quística y otras formas de bronquiectasia; D, IPF y otras enfermedades intersticiales. La LAS se basa en el riesgo del paciente para fallecer durante 1 año de permanencia en la lista de espera y la probabilidad de que el paciente sobreviva después de 1 año del trasplante. La LAS varía de 0 a 100 y la prioridad para el trasplante se califica de las cifras más altas a las más bajas. El tipo de neumopatía y su gravedad afecta la LAS del paciente; los parámetros en LAS deben actualizarse cada 2 años pero pueden enviarse para nuevo cálculo si cambia el estado del paciente. Los pacientes del grupo D casi siempre tienen calificaciones más altas y los del grupo A, las más bajas.

En años recientes, la lista de espera nacional en Estados Unidos casi siempre contiene cerca de 1 500 pacientes con una LAS mediana de 35-36. En 2014, 50% de las personas de la lista de espera estaba en el grupo D y la mediana de espera hasta el trasplante era de 3.7 meses. La tasa general

CUADRO 292-1 Guías específicas por enfermedad para referencia y trasplante

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Referencia para valoración
Progresiva pese a fármacos, oxígeno y rehabilitación pulmonar
FEV_1 <25%
Pao_2 <60 mm Hg o $Paco_2$ >50 mm Hg
Índice BODE 5-6
Inclusión en la lista para trasplante
Índice BODE ≥7
FEV_1 <15-20%
Hipertensión pulmonar moderada a grave
Tres o más exacerbaciones graves en el año precedente
Una exacerbación grave con falla respiratoria hipercápnica
Fibrosis quística/bronquiectasias
Referencia para evaluación
FEV_1 <30% o disminución rápida en el FEV_1
Hipertensión pulmonar (en ausencia de exacerbación hipoxémica)
Distancia de marcha en 6 min <400 m
Deterioro clínico con frecuencia creciente de exacerbaciones, con
• Un episodio de insuficiencia respiratoria aguda que ameritó apoyo ventilatorio.
• Resistencia creciente a antibióticos y recuperación deficiente de las exacerbaciones.
• Agravación del estado nutricional a pesar de complementos adecuados.
• Neumotórax resistente o recurrente.
• Hemoptisis que pone en peligro la vida a pesar de embolización de arteria bronquial.
Inclusión en la lista para trasplante
Insuficiencia respiratoria crónica hipoxémica o hipercápnica
Hipertensión pulmonar
Declive rápido de la función pulmonar
Apoyo de ventilador no invasivo de largo plazo
Hospitalización frecuente
Clase funcional IV de la WHO
Fibrosis pulmonar idiopática
Referencia para evaluación
Evidencia histopatológica o radiográfica de UIP o NSIP, al margen de la función pulmonar
FVC <80% o DLCO <40%
Disnea o limitación funcional atribuible a enfermedad pulmonar
Cualquier requerimiento de oxígeno (en reposo o por ejercicio)
Inclusión en la lista para trasplante
Descenso ≥10% en la FVC o >15% en la DLCO durante 6 meses de seguimiento
Hipertensión pulmonar
Pérdida de saturación a Spo_2 <88% durante la prueba de marcha por 6 min
Hospitalización por exacerbación aguda
Hipertensión arterial pulmonar idiopática
Referencia para valoración
Clase funcional III o IV de la NYHA durante el tratamiento ascendente
Uso de tratamiento parenteral al margen de la clase funcional de la NYHA
Enfermedad de progresión rápida
Inclusión en la lista de trasplante
Clase funcional III o IV de la NYHA, a pesar del tratamiento combinado con un prostanoide
Índice cardiaco <2 L/min/m^2 o presión auricular derecha >15 mm Hg
Distancia <350 m en la prueba de marcha por 6 minutos
Insuficiencia cardiaca derecha progresiva o derrame pericárdico significativo o hemoptisis

BODE, índice de masa corporal (B), obstrucción al flujo del aire (O), disnea (D), capacidad de ejercicio (E); FVC, capacidad vital forzada; FEV_1, volumen espiratorio forzado en 1 s; DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono; HRCT, tomografía computarizada de alta resolución; ICU, unidad de cuidados intensivos; NSIP, neumonitis intersticial inespecífica; NYHA, New York Heart Association; $Paco_2$ y Pao_2, presiones parciales de dióxido de carbono y de oxígeno, respectivamente, en sangre arterial; Spo_2, saturación de oxígeno arterial por oximetría del pulso; UIP, neumonitis intersticial usual; WHO, Organización Mundial de la Salud

Fuente: Resumido a partir de D. Weill *et al*.: J Heart Lung Transplant 34:1, 2015. For BODE index, BR Celli *et al*. N Engl J Med 350:1005, 2004.

de muerte (muertes por 100 años en lista de espera) en la lista de espera es casi de 10, pero la tasa de defunciones varía sustancialmente con el grupo diagnosticado (p. ej., A, 4; B, 11; C, 12; D, 18) y con LAS (p. ej., 35-39, ~10; 40-49, ~22; ≥50, 125). Debido a que el sistema LAS prioriza a los pacientes con el mayor riesgo de morir en la lista de espera, ahora muchos de ellos se encuentran graves al momento del trasplante. En 2014, 25% de los enfermos estaba hospitalizado (15% en cuidados intensivos) y el 9% se mantenía con ventilación mecánica, apoyo vital extracorpóreo o ambos al momento del trasplante.

PROCEDIMIENTO PARA EL TRASPLANTE

El trasplante bilateral es obligatorio en casos de fibrosis quística y de otras formas de bronquiectasias por el riesgo de infección en el pulmón original residual, que podría impedir el trasplante de un pulmón único. El trasplante cardiopulmonar es forzoso en casos de síndrome de Eisenmenger con anomalías complejas que no pueden repararse con facilidad en combinación con el trasplante pulmonar y para la neumopatía y cardiopatía concomitantes en etapa terminal. Sin embargo, no es necesario el trasplante cardiaco para la cardiopatía pulmonar porque la función del ventrículo derecho se recupera cuando se normaliza la poscarga en la circulación pulmonar con el trasplante de pulmón.

El trasplante pulmonar unilateral o bilateral es una opción para otras enfermedades a menos que haya consideraciones especiales, pero el trasplante bilateral se ha utilizado cada vez más para la mayor parte de las indicaciones. En 2014, 68% de los procedimientos en Estados Unidos fueron bilaterales (68% de los trasplantes por EPOC; 54% por fibrosis pulmonar idiopática)

El trasplante de lóbulo de donador vivo ha tenido participación limitada en el trasplante pulmonar en adultos y hoy en día rara vez se realiza; sólo se incluyeron tres casos en el registro de Estados Unidos desde 2010 hasta 2015. Se ha utilizado de manera predominante para adolescentes o adultos jóvenes con fibrosis quística y suele reservarse para pacientes que tienen poca probabilidad de sobrevivir mientras esperan por un órgano de donador fallecido.

TRATAMIENTO DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Inmunodepresión Cada vez se usa más el tratamiento de inducción, y en 2014 casi 65% de los receptores en los registros de Estados Unidos y en los internacionales recibieron un fármaco de inducción. En casi 50% de los centros hospitalarios se ha utilizado el tratamiento de antagonistas del receptor de interleucina 2, pero la inducción con globulina antilinfocítica y alemtuzumab son usados también. Es tradicional el uso de un régimen inmunodepresor de mantenimiento con tres fármacos que incluya un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús), antagonistas de la síntesis de purina (azatioprina o precursores de ácido micofenólico) y prednisona; la tríada de tacrolimús, micofenolato y prednisona es el régimen prescrito con mayor frecuencia. Más tarde pueden sustituirse otros fármacos (p. ej., sirolimús o everolimús) en el régimen por diversas razones. Es habitual la profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y contra la infección por citomegalovirus (CMV) y hongos, lo cual es parte de varios protocolos. La dosis de ciclosporina, tacrolimús o sirolimús o everolimús se ajusta de acuerdo con las concentraciones en sangre. Todos estos fármacos se metabolizan en el sistema hepático del citocromo P450 y las interacciones con los fármacos que afectan esta vía pueden alterar de manera significativa su eliminación y concentraciones en sangre.

Espirometría y broncoscopia El tratamiento habitual se dirige a la vigilancia del aloinjerto, a la regulación del tratamiento inmunodepresor y a la detección rápida de problemas o complicaciones. El contacto regular con un coordinador de enfermería, la vigilancia por el médico y la realización de radiografía torácica, exámenes de sangre y espirometría son habituales y en algunos programas se utilizan vigilancias broncoscópicas periódicas. Algunos programas usan la broncoscopia de vigilancia con lavado broncoalveolar y biopsias transbronquiales para detectar el rechazo celular agudo (ACR, *acute cellular rejection*) oculto o una infección, y la broncoscopia es el procedimiento invasivo estándar para investigar problemas con el aloinjerto. Si la recuperación ocurre sin complicaciones, rápidamente mejora la función pulmonar y se estabiliza en un lapso de 3 a 6 meses después del trasplante. Más tarde, la variación en las mediciones espirométricas es baja y una reducción sostenida ≥10 a 15% indica un problema potencial significativo.

RESULTADOS

Supervivencia Los principales sistemas de registro publican tasas de supervivencia **(cuadro 292-2)** y otros resultados de manera anual (www.

CUADRO 292-2 Supervivencia del receptor por diagnóstico anterior al trasplante

DIAGNÓSTICO; TIPO DE TRASPLANTE	TASA DE SUPERVIVENCIA, %					
	3 MESES	1 AÑO	3 AÑOS	5 AÑOS	10 AÑOS	15 AÑOS
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica[a]						
Bilateral	93	86	71	59	37	16
Unilateral	92	84	66	51	24	6
Enfisema por deficiencia de antitripsina α_1						
Bilateral	89	81	69	61	40	24
Unilateral	88	78	62	52	29	13
Fibrosis quística[a]	93	88	76	63	48	27
Fibrosis pulmonar idiopática[a]						
Bilateral	89	82	66	55	34	16
Unilateral	89	79	58	45	21	7
Hipertensión arterial pulmonar idiopática						
Bilateral	80	74	62	55	40	28
Unilateral	71	62	52	41	24	15
Sarcoidosis	86	76	62	55	35	22

[a] Cohortes de supervivencia: 2009-2015 por 3 meses, 1 año y 3 años; 1999-2008 por 5 años y 10 años; 1990-1998 por 15 años. Para otros diagnósticos, la cohorte es de 1990-2013 para todas las tasas de supervivencia.

Fuente: Datos obtenidos de www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry. Con acceso el 10 de marzo de 2016.

ishlt.org; www.srtr.org). En el registro internacional, para la cohorte de 1990 a 2013, la semivida de supervivencia para receptores con fibrosis pulmonar idiopática es de 4.7 años; con IPAH de 5.7 años; con EPOC de 5.5 años y con fibrosis quística de 8.6 años y con sarcoidosis de 6.1 años. Sin embargo, la edad y el procedimiento de trasplante han tenido un impacto significativo en los resultados. La supervivencia de largo plazo ha tenido una mejoría significativa mayor con el trasplante bilateral que con el trasplante unilateral para todas las indicaciones principales. Para receptores de 18 a 49 años de edad, el promedio de supervivencia es de 7.2 años, pero esta cifra disminuye a 5.5 años en pacientes de 50-59 años de edad, y de 4.5 años en pacientes ≥60 años de edad. En el registro de Estados Unidos, las tasas de supervivencia más bajas se obtuvieron en receptores del grupo D, que tenían 65 años de edad o más o que tenían LAS ≥60.

Las causas de muerte dependen del periodo transcurrido posterior al trasplante. En los primeros 30 días, las principales causas han sido alrededor de: infección 19%, falla del trasplante 24%, eventos cardiovasculares 11% y problemas técnicos 11%, y para el resto del primer año los principales contribuyentes han sido infección 37% y falla del injerto cerca del 17%. Después del primer año, la bronquiolitis y otras formas de falla tardía del injerto han causado casi 40-50% de las muertes; la infección, causa de 16-20%.

Los factores de riesgo para la mortalidad se han analizado en los registros estadounidenses e internacionales. En estos análisis, los factores relacionados con incremento del riesgo de muerte, en especial en el primer año después del trasplante incluyen los siguientes: receptores hospitalizados al momento del trasplante; receptores que requieren uso de respirador mecánico, oxigenación con membrana extracorporal, fármacos inotrópicos o diálisis al momento del trasplante y receptores que son sometidos a un nuevo procedimiento de trasplante. Sin embargo, otros factores han contribuido también. El riesgo de mortalidad ha sido más elevado en centros que realizan menos de casi 30 trasplantes por año.

Función Sin importar la enfermedad, el trasplante exitoso restablece de manera notable la función cardiopulmonar. Después del trasplante bilateral, las pruebas de función pulmonar suelen ser normales; después del trasplante unilateral aún es aparente una anomalía característica del pulmón enfermo residual. Las pruebas de esfuerzo formales por lo general demuestran alguna alteración en la tasa de trabajo máximo y la captación máxima de oxígeno, pero pocos receptores reportan limitación de las actividades cotidianas.

Calidad de vida Hay mejoría en las calificaciones generales y de la calidad de vida relacionada con la salud. Con los perfiles multidimensionales, las mejorías se extienden a través de la mayor parte de los dominios y se mantienen de forma longitudinal a menos que se desarrollen complicaciones como rechazo crónico o de otro tipo.

Costos El costo del trasplante depende del sistema de salud, de otras políticas sanitarias y de factores económicos que varían de un país a otro. En Estados Unidos en 2014, el trasplante pulmonar estaba cubierto por seguros privados en 49% de los receptores, por Medicare en 36% y por otros programas patrocinados por el gobierno en 8.5%. En 2014, el costo promedio por un periodo de 30 días antes del trasplante pulmonar bilateral hasta 180 días después del alta de la hospitalización por trasplante era de $1 037 700 USD; el costo total incluye los siguientes cargos: la atención durante los 30 días previos al trasplante, $30 700; procuración de órganos, $129 700; hospitalización por el trasplante, $566 900; gastos médicos durante la hospitalización por el trasplante, $59 100; toda la atención hospitalaria y ambulatoria en los 180 días siguientes al alta, $219 800 y todos los fármacos que recibe el paciente de manera ambulatoria (incluidos los inmunodepresores) en los 180 días siguientes al alta, $31 500. Sin embargo, Medicare no reembolsa por completo los cargos facturados y en la etapa de 2008 a 2012, el costo promedio de Medicare por el trasplante durante todo el primer año posterior al mismo fue de casi $240 000.

COMPLICACIONES

El trasplante pulmonar puede complicarse con diversos problemas **(cuadro 292-3)**. La duración promedio de la estancia después del trasplante bilateral en Estados Unidos en 2014 fue de 29.5 días y la tasa de reingreso al hospital en el primer año es de cerca de 50%, más alta que después de cualquier otro trasplante de órgano sólido, excepto por el intestino.

Disfunción primaria del injerto La disfunción primaria del injerto (PGD, *Primary graft dysfuntion*), una lesión pulmonar aguda, es una manifestación de múltiples lesiones potenciales al órgano del donador que son inherentes a la obtención, conservación e implantación en el receptor. La principal característica clínica son los infiltrados pulmonares difusos y la hipoxemia en las 72 h siguientes al trasplante; sin embargo, la presentación puede simular obstrucción venosa pulmonar, rechazo hiperagudo, edema pulmonar y neumonía.

La gravedad es variable y se ha establecido un sistema de clasificación estandarizado que se basa en un patrón de edema en la radiografía torácica y en el cociente Pa_{O_2}/FiO_2 (>300, grado 1; 200-300, grado 2; <200, grado 3). Hasta 50% de los receptores de trasplante pulmonar puede tener algún grado de PGD y ~10 a 20% padece PGD 3. El tratamiento sigue los modelos convencionales de tratamiento de sostén para la lesión pulmonar aguda. En casos graves se ha utilizado la oxigenación con membrana extracorpórea, epoprostenol inhalado y la inhalación de óxido nítrico; también se ha realizado un nuevo trasplante, pero cuando éste se realiza en los primeros 30 días a partir del primer procedimiento se acompaña de una tasa muy baja de supervivencia (casi 30% al primer año). La mayor parte de los receptores con PGD leve se recuperan, pero la tasa de mortalidad para PGD grave ha sido de casi 40-60%. La PGD también se asocia con apoyo más prolongado con el respirador mecánico en el periodo posoperatorio, mayor tiempo de estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos, costos más elevados y morbilidad excesiva; la PGD grave (grado 3) es un factor de riesgo para el desarrollo ulterior de disfunción crónica del aloinjerto pulmonar (CLAD, *chronic lung allograft disfunction*).

CUADRO 292-3 Complicaciones potenciales principal es del trasplante pulmonar y la inmunodepresión

CATEGORÍA	COMPLICACIÓN
Aloinjerto	Disfunción primaria del injerto; dehiscencia o estenosis de la anastomosis; lesión isquémica de la vía respiratoria con broncoestenosis o broncomalacia; rechazo; infección; recurrencia de la enfermedad primaria (sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, neumonitis intersticial de células gigantes, panbronquiolitis difusa, proteinosis alveolar pulmonar, histiocitosis de células de Langerhans)
Torácicas	Lesión del nervio frénico/disfunción diafragmática; lesión del nervio laríngeo recurrente/disfunción de cuerda vocal; lesión de ganglios cervicales/síndrome de Horner; neumotórax; derrame pleural; quilotórax; empiema
Cardiovasculares	Embolia gaseosa transoperatoria o perioperatoria; pericarditis posoperatoria; lesión/infarto miocárdico perioperatorio; tromboembolia venosa; arritmias supraventriculares; hipertensión sistémica
Gastrointestinales	*Candida*, herpes o citomegalovirus [CMV]); gastroparesia; reflujo gastroesofágico; diarrea (*C. difficile*; medicamentos, sobre todo mofetilo de micofenolato y sirolimús); colitis (*C. difficile*; CMV)
Hepatobiliares	Hepatitis (sobre todo por CMV o fármacos); colecistitis no litiásica
Renales	Nefropatía por inhibidor de la calcineurina; síndrome hemolítico urémico (microangiopatía trombótica)
Neurológicas	Accidente vascular perioperatorio; temblor; convulsiones; leucoencefalopatía posterior reversible; cefalea
Musculoesqueléticas	Miopatía por esteroides; rabdomiólisis (tratamiento con ciclosporina + inhibidor de la HMG co-A reductasa); osteoporosis; necrosis avascular
Metabólicas	Obesidad; diabetes mellitus; hiperlipidemia; hiperamonemia idiopática
Hematológicas	Anemia; leucopenia; trombocitopenia; microangiopatía trombótica
Oncológicas	Enfermedad linfoproliferativa y linfoma; cánceres cutáneos; otras neoplasias malignas

Complicaciones de las vías respiratorias La irrigación sanguínea bronquial al pulmón del donador se interrumpe durante la procuración del órgano. La revascularización bronquial durante el trasplante es técnicamente factible en algunos casos, pero hoy en día no se practica ampliamente. En consecuencia, después del implante, el bronquio del donador depende del flujo sanguíneo bronquial retrógrado a partir de la circulación pulmonar y se encuentra vulnerable a la isquemia.

El espectro de problemas de las vías respiratorias incluye necrosis y dehiscencia de la anastomosis, formación de tejido de granulación que cause obstrucción, estenosis de la anastomosis o bronquial y broncomalacia. La incidencia se encuentra en el intervalo de 7-18%, pero la tasa de mortalidad asociada es baja. Estos problemas por lo general se manejan por vía broncoscópica con técnicas como el desbridamiento endoscópico simple, fotorresección con láser, dilatación con globo y colocación de endoprótesis bronquiales.

Disfunción del aloinjerto pulmonar El pulmón trasplantado es susceptible a diversos trastornos que pueden comprometer la función del injerto. Algunos de éstos, como las diversas formas de rechazo, son particulares al trasplante, pero otros no. La disfunción aguda del aloinjerto pulmonar suele ser resultado del rechazo o la infección y puede revertirse del todo después del diagnóstico y el tratamiento. La CLAD puede ser resultado del daño residual de un episodio de disfunción aguda del aloinjerto o puede desarrollarse por separado como respuesta a lesiones aloinmunitarias y no aloinmunitarias al injerto.

Rechazo celular agudo (ACR) El ACR (*acute cellular rejection*) se afecta por interacciones con los linfocitos T con aloantígenos de donador, principalmente en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), y su incidencia es más elevada durante los primeros 6 a 12 meses después del trasplante. En los años 2008-2013, cerca del 18% de los receptores en el registro de Estados Unidos presentó un episodio de ACR durante el primer año.

El ACR puede cursar asintomático o manifestarse con síntomas o signos inespecíficos, que incluyen tos, febrícula, disnea, hipoxemia, estertores inspiratorios, infiltrados intersticiales y disminución de la función pulmonar; sin embargo, las manifestaciones clínicas no son fiables. El diagnóstico se confirma por biopsia transbronquial que muestra infiltrados linfocíticos característicos alrededor de las arteriolas o bronquiolos y se utiliza un esquema histopatológico estandarizado para clasificar las biopsias (grados A0-4 y B0-4 para los componentes arteriolar y bronquiolar, respectivamente).

El ACR mínimo (grado A1) en las biopsias de vigilancia en un receptor clínicamente estable a menudo permanece sin tratamiento, pero los grados más elevados (≥A2) por lo general se tratan sin importar la situación clínica. El tratamiento por lo general incluye un ciclo corto de glucocorticoides en dosis elevadas y el ajuste del régimen inmunodepresor de mantenimiento. La mayor parte de los episodios responde a este método terapéutico; sin embargo, en ocasiones se requiere un tratamiento más intensivo para los episodios persistentes o recurrentes.

Disfunción crónica del aloinjerto pulmonar La CLAD es el término preferido cuando la función pulmonar nunca alcanza los valores esperados a causa de una complicación temprana o, más a menudo, cuando existe un decremento sostenido de la función pulmonar por debajo de las mediciones basales normales previas. En este último caso se reconocen dos formas principales de CLAD, síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS, *bronchiolitis obliterans syndrome*) y síndrome restrictivo del aloinjerto (RAS, *restrictive allograft syndrome*), y tanto las reacciones fibroproliferativas aloinmunitarias como las no aloinmunitarias contribuyen a la patogenia. La CLAD es el principal impedimento para mejorar las tasas de supervivencia de largo plazo y es la causa de morbilidad sustancial por su impacto en el estado de desempeño y calidad de vida.

Las características distintivas de BOS y RAS se comparan en el cuadro 292-4. Por definición, el decremento en la función pulmonar debe persistir por 3 semanas o más y deben descartarse otras causas de disfunción del injerto mediante una evaluación apropiada. Por lo general se realiza broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsias transbronquiales para descartar la estenosis bronquial, ACR e infección. Sin embargo, las biopsias transbronquiales son insensibles para detectar la bronquiolitis obstructiva en el BOS y son inespecíficas en el RAS, y no se requiere la confirmación patológica para el diagnóstico.

El BOS es la forma típica de rechazo crónico y su prevalencia se aproxima al 50% 5 años después del trasplante. La gravedad se clasifica por el descenso del FEV_1 respecto al promedio de los dos mejores valores posteriores al trasplante (20-35%, etapa 1; 35-50%, etapa 2; >50%, etapa 3). Los factores de riesgo incluyen PGD, ACR, rechazo humoral y anticuerpos anti-HLA, infecciones virales (neumonía por CMV, infecciones respiratorias virales adquiridas en la comunidad), colonización de las vías respira-

CUADRO 292-4 Disfunción crónica del aloinjerto pulmonar: características clínicas del BOS y del RAS

SÍNDROME	FUNCIÓN PULMONAR	PATRÓN HRCT	PATOLOGÍA
BOS	Obstructiva	Casi siempre hay atrapamiento del aire	Bronquiolitis obstructiva
	FEV_1 <80% de la basal	Infiltrados mínimos, si acaso, ± bronquiectasias	La biopsia transbronquial es poco sensible
RAS	Restrictiva	Casi siempre hay infiltrados	Fibrosis parenquimatosa/pleural
	TLC <90% de la basal o	± atrapamiento de aire	± bronquiolitis obstructiva
	FVC y FEV_1 <80% de la basal	± bronquiectasias	

BOS, síndrome de bronquiolitis obliterante; FEV_1, volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC, capacidad vital forzada; HRCT, tomografía computarizada de alta resolución; TLC, capacidad pulmonar total

Fuente: Modificado a partir de GM Verleden *et al.*: J Heart Lung Transplant 33:127, 2014.

torias con *Pseudomonas aeruginosa* o *Aspergillus fumigatus* y reflujo gastroesofágico (GER, *gastroesophageal reflux*).

El BOS por lo general se trata con incremento de los inmunodepresores, pero no existe un consenso con respecto al tratamiento. Las estrategias incluyen cambios en la farmacoterapia, lo que incluye la adición de azitromicina, globulina antilinfocítica, fotoféresis y radiación linfoide total; debe considerarse la cirugía antirreflujo en caso de GER. Aunque el tratamiento puede estabilizar la función pulmonar, los resultados generales de éste pueden ser desalentadores; la mediana de supervivencia después del inicio es de casi 3 a 4 años. Puede considerarse un nuevo trasplante si las circunstancias clínicas y otras enfermedades asociadas no son prohibitivas, pero las tasas de supervivencia han sido inferiores a las observadas en el trasplante primario.

El RAS es menos frecuente que el BOS y a veces coexisten ambas formas. Los factores de riesgo para RAS no se han delineado aún. Por lo general, el tratamiento incluye un régimen de prueba con esteroides y en algunos casos, las mismas estrategias que se usan para el BOS. El pronóstico es peor que con el BOS, con una mediana de supervivencia de 1.5 años.

Rechazo humoral El consenso de la participación del rechazo mediado por anticuerpos aún se encuentra en evolución. El rechazo hiperagudo es causado por anticuerpos HLA preformados en el receptor, pero se reducen al mínimo mediante la detección de anticuerpos previos al trasplante asociados con reacciones de compatibilidad virtual o directa con cualquier donador potencial. Hasta en 35-50% de los receptores se desarrollan anticuerpos HLA específicos del donador después del trasplante y su presencia se ha asociado con incremento en el riesgo de ACR y BOS y con peores resultados en la supervivencia. Los criterios para rechazo mediado por anticuerpos incluyen disfunción del injerto, detección serológica de anticuerpos específicos contra el donador y un patrón patológico de lesión en el injerto con evidencia de depósito de anticuerpos; sin embargo, pocos casos de trasplante pulmonar satisfacen tales criterios. No obstante, los episodios de disfunción aguda del aloinjerto pulmonar en ocasiones se han atribuido directamente a rechazo mediado por anticuerpos. Si está indicado el tratamiento, posibles opciones incluyen plasmaféresis y la administración de inmunoglobulina IV, rituximab, bortezomib o eculizumab.

Infección El aloinjerto pulmonar es en especial susceptible a la infección. Además de la disminución de la respuesta inmunitaria por fármacos inmunodepresores, hay compromiso de otros mecanismos normales de defensa; el reflejo de la tos se encuentra disminuido y hay alteración de la eliminación mucociliar en el pulmón trasplantado. El espectro de infecciones incluye patógenos oportunistas y no oportunistas.

La bronquitis o neumonía bacteriana puede ocurrir en cualquier momento, pero es bastante común durante el periodo perioperatorio. La bronquitis ocurre con frecuencia en receptores con BOS y a menudo la bacteria causal es *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Los virus respiratorios adquiridos en la comunidad (gripe, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus y otros) son las causas más frecuentes de infecciones virales y son fáciles de identificar con pruebas de PCR virales múltiples de un frotis o lavado rinofaríngeo. La infección por CMV ahora es menos problemática con la vigilancia de CMV mediante PCR sanguínea muy sensible y con los protocolos difundidos profilácticos y preclínicos que usan valganciclovir. Sin embargo, la viremia, neumonía, hepatitis y gastroenteritis/colitis por CMV todavía ocurren en ocasiones; el tratamiento con ganciclovir suele ser efectivo, a menos que se haya desarrollado resistencia. Las infecciones micóticas más problemáticas se deben a especies de *Aspergillus.* El espectro abarca colonización pulmonar simple, traqueobronquitis, aspergilosis pulmonar invasora y aspergilosis diseminada y el escenario clínico dicta el tratamiento.

Otras complicaciones Otras complicaciones potenciales se mencionan en el cuadro 292-3. Muchas de ellas se relacionan con los efectos secundarios o tóxicos de los fármacos inmunodepresores y la prevalencia de algunos de ellos es alta (hipertensión, 39 y 61%; disfunción renal, 16 y 45%; hiperlipidemia 24 y 47%; diabetes mellitus 13 y 34%; neoplasias malignas 4 y 22%, a 1 y 5 años, respectivamente, en el registro de Estados Unidos). El tratamiento de estos problemas médicos generales depende de las prácticas clínicas, pero el entorno complejo del trasplante requiere la estrecha colaboración de una buena comunicación entre el personal de salud.

LECTURAS ADICIONALES

Levine DJ *et al.*: Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 35:397, 2016.

Meyer KC *et al.*: An international ISHLT/ATS/ERS practice guideline: Diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. Eur Respir J 44:1479, 2014.

Valapour M *et al.*: OPTN/SRTR 2014 annual data report: Lung. Am J Transplant 16:141, 2016.

Verleden GM: A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant 33:127, 2014.

Weil D *et al.*: A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplant Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 34:1, 2015.

Yusen RD *et al.*: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. J Heart Lung Transplant 34:1264, 2015.

Sección 1 Cuidados intensivos respiratorios

293 Valoración del paciente con enfermedad grave

John P. Kress, Jesse B. Hall

La atención de los pacientes en estado crítico exige el conocimiento profundo de los mecanismos fisiopatológicos y se orienta primero a la reanimación de personas con deterioro funcional extremo. Esta reanimación es rápida y se inicia sin conocer a detalle antecedentes médicos crónicos del enfermo. Mientras se estabiliza al paciente, los intensivistas intentan obtener información médica para complementar la valoración en tiempo real del estado fisiológico y trastornos del paciente. Los intensivistas cuentan con innumerables medios para la valoración precisa de los aspectos fisiopatológicos y para el apoyo de la insuficiencia incipiente de diversos órganos; así aprovechan la oportunidad para diagnosticar y tratar los cuadros primarios en un paciente ya estabilizado. Por todo lo expresado, en la ICU (*intensive care unit*) se utilizan muy a menudo intervenciones invasivas como la ventilación mecánica y el tratamiento de reemplazo renal. Es decisivo valorar los riesgos y beneficios de tales intervenciones intensivas, a menudo invasivas a fin de garantizar un desenlace óptimo para el paciente. No obstante, los intensivistas deben reconocer cuándo las posibilidades de recuperación de los pacientes son remotas o imposibles y hacer lo posible por asesorar y brindar comodidad a los individuos moribundos y sus familiares cercanos. Los médicos que atienden a pacientes en estado crítico a menudo deben reorientar las metas de la asistencia y en vez de enfocarse a la reanimación y a la curación, se orientarán a lograr la comodidad del enfermo cuando no es posible resolver una enfermedad subyacente.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

En la ICU las enfermedades por lo general se clasifican con arreglo a su gravedad. Se han elaborado innumerables sistemas cuantitativos de la gravedad de la enfermedad (SOI, *severity-of-illness*) y se han validado en los últimos 30 años. Los sistemas cuantitativos anteriores se han aceptado como medios para valorar las poblaciones de sujetos en estado crítico, pero no hay certeza de su utilidad para anticipar los resultados de los pacientes individuales. Los sistemas de cuantificación de SOI son importantes para definir las poblaciones de personas graves, y permiten la comparación eficaz de grupos de pacientes que participan en investigaciones clínicas. Los investigadores, al corroborar un supuesto beneficio del tratamiento, deben confiar en que los grupos diferentes que participan en la investigación tienen grados similares de gravedad. Las calificaciones de dichos sistemas también son útiles para orientar en las normas administrativas de hospitales y permitir la asignación de recursos en aspectos como las atenciones de enfermería y complementarias, y auxiliar en verificaciones de calidad de la asistencia brindada en la ICU, en el transcurso del tiempo. Las validaciones del sistema cuantitativo se basan en el supuesto de que la edad, las enfermedades médicas crónicas y las desviaciones a partir de los parámetros normales o fisiológicos se acompañan de incremento en las cifras de mortalidad. Todos los sistemas cuantitativos existentes de este tipo se han obtenido de pacientes internados y atendidos en la ICU.

Es imposible utilizar los sistemas cuantitativos de SOI para anticipar la sobrevida de cada paciente. No se cuenta con sistemas establecidos de este tipo destinados a orientar las decisiones del médico en cuanto a criterios para internamientos en la ICU. Sobre tal base, es imposible recomendar el uso de los sistemas mencionados para orientar el tratamiento y las decisiones clínicas. En vez de ellos, habrá que utilizar tales instrumentos como la fuente de datos importantes que complementen las decisiones clínicas directas al enfermo. Los sistemas de puntuación usados más a menudo son: SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) y SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*).

EL SISTEMA DE PUNTUACIÓN SOFA

Está constituido por puntuaciones de seis sistemas orgánicos graduados de 0 a 4 según su grado de disfunción **(cuadro 293-1)**. La puntuación considera las intervenciones clínicas; puede medirse en repetidas ocasiones (o sea, cada día) y las puntuaciones ascendentes se relacionan con incremento de la mortalidad. Puede pronosticarse que los pacientes con sospecha de infección tienen los resultados malos típicos de la septicemia si cumplen al menos dos de los siguientes criterios clínicos: frecuencia respiratoria >22, estado mental alterado o presión sanguínea sistólica <100 mm Hg. En fecha reciente surgió una nueva clasificación clínica que emplea dos o más de los criterios clínicos mencionados y se denomina *quickSOFA* (qSOFA). Ésta pretende seleccionar a los enfermos que deben ingresar a la ICU provenientes de fuera del hospital, la sala de urgencias o un pabellón del hospital.

SISTEMA DE CUANTIFICACIÓN APACHE II

APACHE II es el sistema cuantitativo de gravedad de las enfermedades más utilizado en Estados Unidos. Variables como la edad, el tipo de internamiento en la ICU (p. ej., cómo sería después de una operación planeada, en comparación con intervenciones no quirúrgicas o después de cirugía de urgencia); la puntuación de un problema crónico de salud y 12 variables funcionales más (la peor de cada una en las primeras 24 h de internamiento

CUADRO 293-1 Cálculo de la calificación SOFA[a]

	PUNTUACIÓN				
SISTEMA	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Respiración PaO_2/FiO_2, mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) con apoyo respiratorio	<100 (13.3) con apoyo respiratorio
Coagulación Plaquetas, $\times 10^3/\mu L$	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina, mg/100 mL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP >70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis)[b]	Dopamina 5.1-15 o epinefrina <0.1 o norepinefrina <0.1[b]	Dopamina >15 o epinefrina >0.1 o norepinefrina >0.1[b]
Sistema nervioso central Escala de Coma de Glasgow[c]	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina, mg/100 mL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Gasto urinario, ml/100 mL				<500	<200

[a] Adaptado a partir de Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al*. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis- related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-710. [b] Las dosis de catecolaminas son en μg/kg por min por al menos 1 h. [c] Las puntuaciones de la Escala de Coma de Glasgow varían de 3 a 15; la calificación más alta indica mejor función neurológica.

FiO_2, fracción inspirada de oxígeno; MAP, presión arterial media; PaO_2, presión parcial de oxígeno.

en la ICU), se incluyen para obtener una puntuación general. La mortalidad intrahospitalaria anticipable se calcula a partir de una fórmula que considera factores como la puntuación APACHE II; la necesidad de cirugía de urgencia, así como una categoría diagnóstica ponderada específica de la enfermedad **(cuadro 293-2)**. La relación entre la calificación APACHE II y la mortalidad se ilustra en la **figura 293-1**. Ya se publicaron las versiones actualizadas del sistema de calificación APACHE (APACHE III y APACHE IV).

SISTEMAS DE PUNTUACIÓN SAPS

La puntuación SAPS II, utilizada con más frecuencia en Europa que en Estados Unidos, se derivó de una manera similar a las puntuaciones APACHE. Esta puntuación no es específica de una enfermedad sino que incorpora tres variables patológicas subyacentes (sida, cáncer metastásico y cáncer hematológico). En 2005 se elaboró SAPS III que utiliza una ventana de 1 h y no de 24 h para medir las desviaciones fisiológicas y cuantificarlas.

ESTADO DE CHOQUE

(Véase también cap. 296)

VALORACIÓN INICIAL

El choque, un cuadro frecuente que obliga al internamiento en ICU o que ocurre en el curso de una enfermedad crítica, se define por la presencia de deficiencia de perfusión de múltiples sistemas y órganos terminales. Las manifestaciones clínicas incluyen disminución de la presión arterial media (MAP, *mean arterial pressure*), taquicardia, taquipnea, frialdad de piel y extremidades, alteración aguda del estado psíquico y oliguria. Por lo común hay hipotensión, aunque no surge siempre. El resultado final de la deficiencia de riego de múltiples órganos es la hipoxia hística, que a menudo se manifiesta clínicamente por acidosis láctica. Puesto que la presión arterial media es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular sistémica (SVR, *systemic vascular resistance*), la disminución de la presión arterial puede ser efecto de la disminución del gasto cardiaco o SVR, o ambas. Sobre tal base, una vez que se piensa en la posibilidad de choque, la valoración inicial del sujeto hipotenso debe incluir un estudio temprano y directo (en la cabecera del enfermo), que abarque la adecuación del gasto cardiaco **(fig. 293-2)**. La evidencia clínica de gasto cardiaco *disminuido* incluye presión del pulso estrecha (BP sistólica menos BP diastólica), un marcador que se relaciona con el volumen por latido, y extremidades frías con llenado capilar lento. Los signos de *incremento* del gasto cardiaco incluyen ensanchamiento de la presión diferencial (en particular con disminución de la presión diastólica), calor de las extremidades y pulso saltón y llenado capilar rápido. Si el paciente hipotenso tiene signos clínicos de incremento del gasto cardiaco, se deduce que la caída de la presión arterial es consecuencia de un decremento de la SVR.

CUADRO 293-2 Cálculo de la evaluación funcional aguda y crónica de la salud II (APACHE II)[a]

Puntuación funcional aguda

VARIABLE	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal en grados centígrados	≥41	39.0-40.9		38.5-38.9	36.0-38.4	34.0-35.9	32.0-33.9	30.0-31.9	≤29.9
Presión arterial media (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardiaca (lpm)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (rpm)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
pH arterial	≥7.70	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Oxigenación									
Si FiO_2 >0.5, usar (A-a) DO_2	≥500	350-499	200-349		<200				
Si FiO_2 >0.5, usar PaO_2					>70	61-70		55-60	<55
Sodio sérico, meq/L	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasio sérico, meq/L	≥7.0	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina sérica, mg/100 mL	≥3.5	2.0-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Valor hematócrito (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Recuento leucocítico, 10^3/mL	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

Puntuación del Coma de Glasgow[b,c]

Abertura de párpados	*Expresión verbal (sujeto no intubado)*	*Expresión verbal (sujeto intubado)*	*Actividad motora*
4: Espontánea	5: Orientado y habla	5: Parece capaz de hablar	6: Obedece órdenes verbales
3: Con estímulos verbales	4: Desorientado y habla	3: Capacidad de hablar dudosa	5: Localiza el dolor
2: Con estímulos dolorosos	3: Palabras inapropiadas	1: Por lo común no hay reacción	4: Retirada ante un estímulo doloroso
1: Falta de respuesta	2: Sonidos incomprensibles 1: No hay respuesta		3: Postura de descorticación 2: Postura de descerebración 1: No hay respuesta

Puntos asignados a la edad y a las enfermedades crónicas

Edad, en años	*Puntuación*
<45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Salud a largo plazo (antecedentes de trastornos crónicos)[d]	*Puntuación*
Ninguno	0
Si el paciente fue hospitalizado después de una operación planeada	2
Si el paciente fue hospitalizado después de una operación de urgencia o por alguna causa diferente de la cirugía planeada	5

[a] APACHE II es la suma de las puntuaciones funcionales agudas (signos vitales como oxigenación y datos de estudio de laboratorio), de la puntuación del coma de Glasgow, la edad y puntos de la salud a largo plazo. Hay que utilizar los valores peores de las primeras 24 h de estancia del sujeto en la unidad de cuidados intensivos. [b] La puntuación del coma de Glasgow = puntuación de abertura de parpados + expresión verbal (sujeto intubado o no intubado) + puntuación motora. [c] En el caso de los componentes del coma de Glasgow de una puntuación funcional aguda, se restan 15 puntuaciones del coma de Glasgow para obtener los puntos asignados. [d] Hígado: cirrosis con hipertensión o encefalopatía porta; cardiovascular: angina de clase IV (en el reposo o con mínimas actividades de cuidado personal); pulmones: hipoxemia o hipercarbia crónica, policitemia, dependencia del respirador; riñones: diálisis peritoneal o hemodiálisis por largo tiempo; sistema inmunitario: hospedador con deficiencia inmunitaria. (A-a) DO_2, diferencia de oxígeno alveoloarterial; FiO_2, fracción de oxígeno inspirado; PaO_2 tensión parcial de oxígeno.

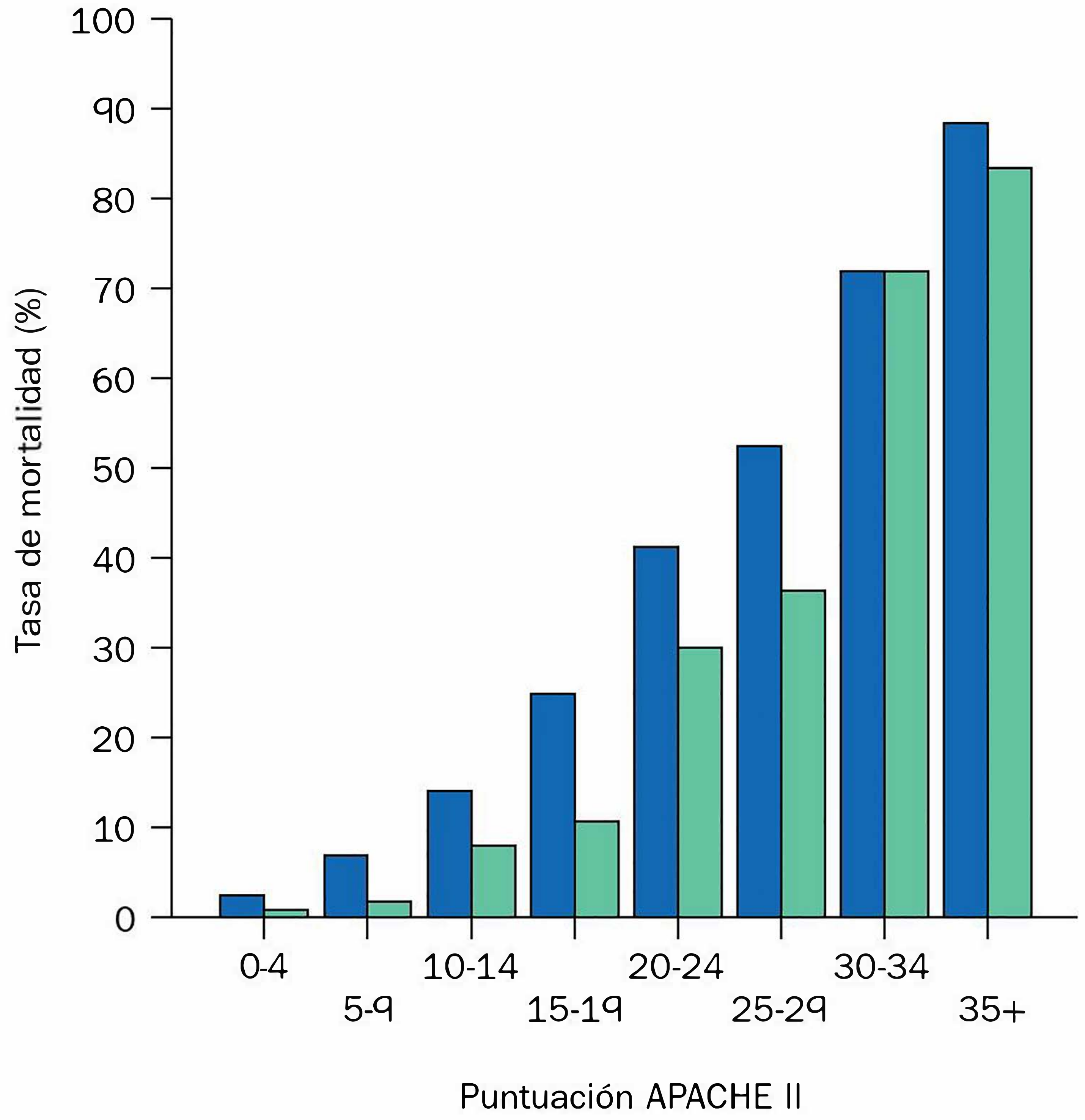


FIGURA 293-1 Curva de mortalidad según APACHE II. *Barras azules*, Causas no operatorias; *barras verdes*, causas posoperatorias.

En hipotensos con manifestaciones clínicas de disminución del gasto cardiaco se valora el estado volumétrico intravascular y cardiaco. El paciente hipotenso con disminución del volumen intravascular puede tener antecedentes que sugieran hemorragia u otras pérdidas de volumen (como vómito, diarrea, poliuria). El clínico suele buscar datos de disminución de la presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*), pero las mediciones estáticas de la presión en la aurícula derecha no permiten anticipar con certidumbre la reactividad a la fluidoterapia; *los cambios* en la presión de dicha aurícula, en función de la respiración espontánea, constituyen un mejor elemento de participación del tratamiento con líquidos **(fig. 293-3)**. Algunos pacientes con estado de choque que responde a los líquidos (p. ej., hipovolémico) también manifiestan cambios pronunciados de la presión diferencial como función de la respiración *durante* la respiración artificial con presión positiva **(fig. 293-4)**. El paciente hipotenso con un mayor estado volumétrico intravascular y disfunción cardiaca puede tener el tercero y cuarto ruidos cardiacos de galope solos o en combinación en la exploración de la zona precordial, mayor presión venosa yugular, edema de las extremidades y estertores en la auscultación de los campos pulmonares. En las radiografías de tórax se pueden observar cardiomegalia, ensanchamiento del pedículo vascular, líneas B de Kerley y edema pulmonar. También se observan a veces dolor precordial y cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia **(cap. 298)**.

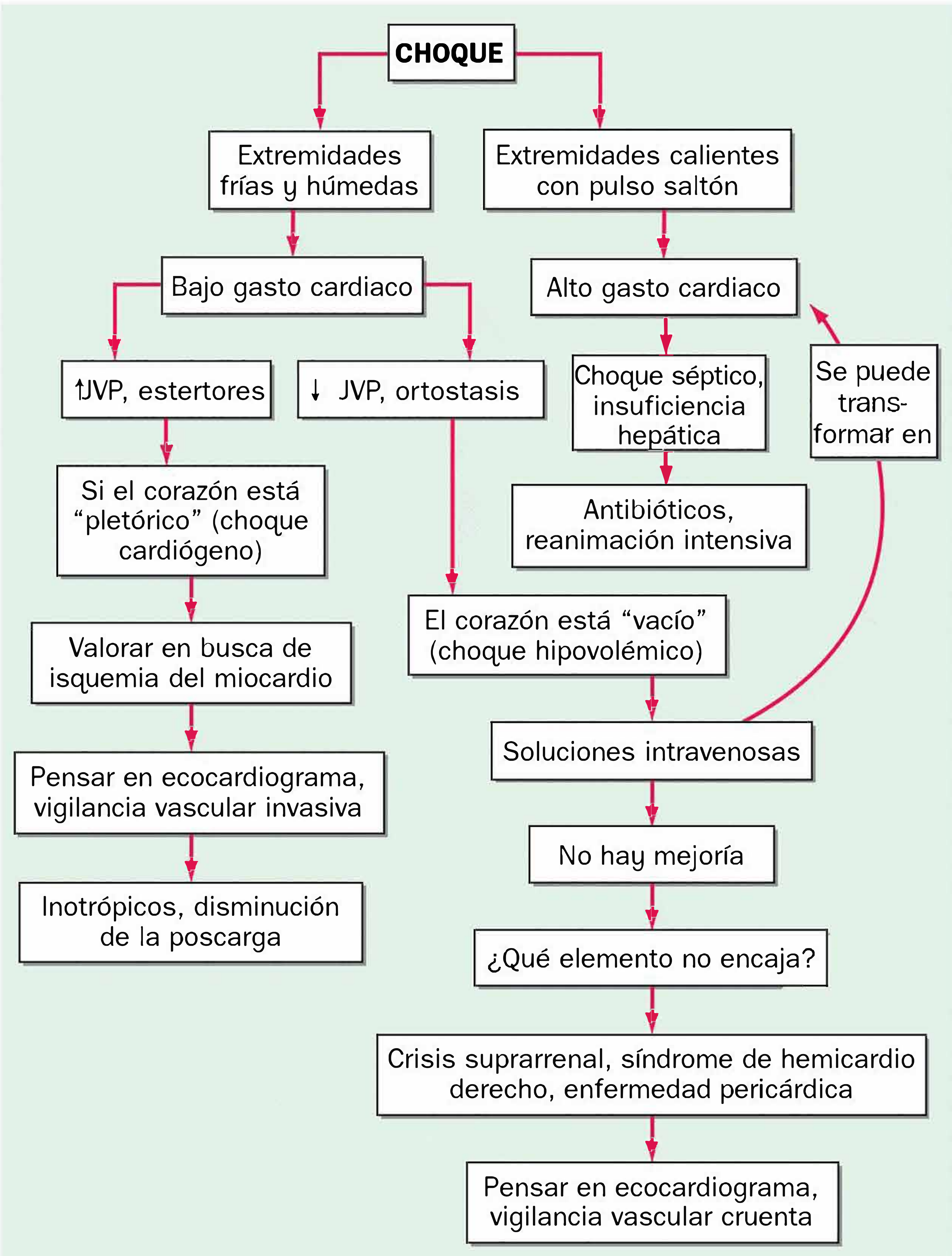


FIGURA 293-2 Estrategias para atender al sujeto en estado de choque. JVP, pulso venoso yugular.

En hipotensos con manifestaciones clínicas de incremento del gasto cardiaco, conviene buscar causas de disminución de la SVR; el origen más frecuente de la hipertensión con gasto cardiaco alto es la septicemia **(cap. 297)**. Otras causas incluyen insuficiencia hepática, pancreatitis grave, quemaduras, traumatismos, anafilaxis, tirotoxicosis y cortocircuitos arteriovenosos periféricos.

En resumen, las tres categorías más frecuentes de estado de choque son hipovolémico, cardiógeno y de alto gasto cardiaco con disminución de la resistencia vascular periférica (hipotensión de gasto elevado). Ciertamente estas categorías pueden imbricarse y presentarse en forma simultánea (p. ej., choque hipovolémico y séptico).

La valoración inicial del sujeto en estado de choque debe durar sólo pocos minutos para iniciar maniobras de reanimación temprana e intensiva, basadas en dicha valoración, en particular ante el hecho de que algunos datos recientes sugieren que la reanimación temprana en casos de los choques séptico y cardiógeno podría mejorar la supervivencia (véase adelante). Si la valoración inicial directa genera datos equívocos o desorientadores, se realizan valoraciones más objetivas como la ecocardiografía o la ecografía. En pacientes con respiración espontánea, el colapso de la vena cava inferior que se observa en la ecografía predice un estado que responde a los líquidos. Los médicos intensivistas usan cada vez más la ecografía torácica y abdominal como extensión de la exploración física para valorar con rapidez los volúmenes de llenado imputados, la calidad del desempeño cardiaco y los índices de otros trastornos específicos (p. ej., taponamiento cardiaco, embolia pulmonar, edema pulmonar, neumotórax). El objetivo de la reanimación temprana es recuperar la perfusión adecuada, para evitar la lesión de los órganos terminales o reducirla al mínimo.

APOYO VENTILATORIO MECÁNICO

(Cap. 295) En la reanimación inicial del individuo en estado de choque hay que cumplir los principios del apoyo cardiaco vital avanzado. Estos pacientes pueden estar hiporreflèxicos y no tener los reflejos protectores de las vías respiratorias, razón por la cual en la fase de reanimación es indispensable la valoración temprana de las vías respiratorias. A menudo se necesitan intubación inicial y ventilación mecánica; entre las causas para iniciar estas medidas están la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y la insuficiencia ventilatoria, que acompañan a menudo al estado de choque. La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda se presenta en pacientes con choque cardiógeno y edema pulmonar **(cap. 298)** lo mismo que en aquellos con neumonía o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) **(caps. 294 y 297)**. La insuficiencia ventilatoria suele ser consecuencia de una mayor "carga" en el aparato respiratorio, en la forma de acidosis metabólica aguda (frecuentemente láctica) o disminución de la distensibilidad de los pulmones por edema en ellos. Otra razón para practicar la intubación y la ventilación mecánica tempranas es el riego deficiente de los músculos que intervienen en la respiración, como parte del cuadro de estado de choque. En condiciones normales, los músculos comentados reciben un pequeñísimo porcentaje del gasto cardiaco. Sin embargo, en las personas con estado de choque por disfunción respiratoria, puede aumentar 10 veces o más el porcentaje del gasto cardiaco destinado a los músculos en cuestión. La producción de ácido láctico por actividad ineficiente de los músculos que intervienen en la respiración impone una sobrecarga adicional a la ventilación.

La ventilación mecánica puede librar al paciente del trabajo de la respiración y permitir la redistribución del gasto cardiaco limitado a otros órganos vitales. Los enfermos muestran insuficiencia respiratoria con incapacidad de emitir frases completas, el empleo de los músculos accesorios de la respiración, la actividad paradójica de los músculos abdominales, una taquipnea extrema (más de 40 rpm) o una lentificación, por cansancio, de la frecuencia respiratoria a pesar de la mayor necesidad de respirar. Cuando se usa la ventilación mecánica en los pacientes en estado de choque, un

FIGURA 293-3 Cambio de la presión de la aurícula derecha durante la respiración espontánea en un paciente con estado de choque cuyo gasto cardiaco aumenta en respuesta a la administración IV de líquidos. La presión de la aurícula derecha desciende de 7 a 4 mm Hg. La línea horizontal señala la duración de la inspiración espontánea.

objetivo importante es que los parámetros de funcionamiento (controles) asuman todo el trabajo de la respiración o la mayor parte de él, lo cual facilitará un estado donde el trabajo de los músculos de la respiración será mínimo. Al iniciar la ventilación mecánica en casos de estado de choque, a menudo empeora la presión arterial media; a causa del impedimento del retorno de sangre venosa con la ventilación a presión positiva; de la disminución en la secreción de catecolaminas una vez que cede el estrés propio de la insuficiencia respiratoria y el uso de fármacos para facilitar la intubación endotraqueal (como benzodiacepina, propofol y opiáceos).

Los pacientes con disfunción cardiaca derecha o hipertensión pulmonar preexistente también pueden tener gasto cardiaco disminuido por los aumentos en la poscarga ventricular derecha, resultado de la ventilación con presión positiva. Sobre tal base, es importante prever la posibilidad de que surja hipotensión durante la intubación endotraqueal. Muchos de los pacientes de este tipo pueden reaccionar a la fluidoterapia y por ello hay que considerar la posibilidad de administrarles por vía IV soluciones volumétricas. La figura 293-2 resume el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de choque. **Para una mayor revisión de las formas individuales del choque, véanse los capítulos 296, 297 y 298.**

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La insuficiencia respiratoria es una de las causas más comunes para el internamiento del paciente en la ICU, en donde 75% o más de los enfermos necesita ventilación mecánica durante su permanencia en ellas. La insuficiencia respiratoria se puede clasificar de forma mecánica, según las perturbaciones fisiopatológicas de la función respiratoria.

TIPO I: INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPOXÉMICA AGUDA

Surge cuando hay inundación alveolar y los cortocircuitos intrapulmonares subsecuentes. La inundación puede ser consecuencia de edema pulmonar, lesión pulmonar, neumonía o hemorragia alveolar. El edema pulmonar se puede clasificar según surja por mayores presiones intravasculares, como se observa en la insuficiencia cardiaca y en la sobrecarga volumétrica intravascular o ARDS ("edema pulmonar de baja presión"; **cap. 294**). Este síndrome se define por la aparición aguda (≤1 semana) de opacidades en ambos lados de las imágenes del tórax, que no se explican del todo por la insuficiencia cardiaca o sobrecarga hídrica y fisiología de cortocircuito, en que se necesita presión positiva al final de la espiración (PEEP; *positive end-expiratory pressure*). La insuficiencia respiratoria de tipo I ocurre en cuadros como infecciones (septicemia), broncoaspiración de material gástrico, neumonitis, ahogamiento casi consumado, transfusiones múltiples de sangre y pancreatitis. Por lo regular la tasa de mortalidad en personas con ARDS era muy grande (50 a 70%), aunque las modificaciones en la asistencia médica han permitido que las cifras mencionadas se acerquen a 30% (véase adelante).

Por muchos años, los médicos han sospechado que la ventilación mecánica de los pacientes con lesión pulmonar aguda y ARDS puede diseminar la lesión pulmonar. Según se observa en la **figura 293-5**, la relación presión-volumen del pulmón en el ARDS es no lineal. Los alvéolos se colapsan a volúmenes pulmonares muy bajos. Estudios en animales han sugerido que la distensión y sobredistensión de alvéolos lesionados durante la ventilación mecánica lesionan más el pulmón. La preocupación acerca de esta sobredistensión alveolar, denominada *"volutraumatismo" provocado por el respirador,* fue motivo de que se realizara un ensayo prospectivo multicéntrico y con asignación al azar donde se compararon las modalidades de tratamiento tradicionales con las que incluían respirador en la lesión pulmonar aguda y en el ARDS (volumen corriente elevado, 12 mL/kg de peso corporal ideal) con un volumen corriente bajo (6 mL/kg de peso corporal ideal). Este estudio demostró una reducción formidable en la mortalidad en el grupo que recibió volumen corriente bajo (31 contra 39.8%). Otros estudios mostraron que los volúmenes de ventilación altos pueden causar ARDS en personas que al principio no tenían este problema. Se demostró que el bloqueo neuromuscular y la posición prona mejoran la supervivencia en pacientes con ARDS grave. Además, un plan de restitución "conservador de líquidos" (para mantener una presión venosa central [CVP, *central venous pressure*] relativamente baja o una presión capilar de enclavamiento [PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*] baja) conllevan la necesidad de menos días de ventilación mecánica en comparación con un plan de tratamiento de "restitución liberal de líquidos" (para mantener una presión venosa central relativamente elevada o PCWP de la misma magnitud) en pacientes con ARDS. Existe cada vez más interés en evitar la intubación en pacientes con ARDS por el uso de diversos dispositivos, como mascarillas, sistemas de suministro de oxígeno de flujo alto y cascos para apoyo respiratorio; sin embargo, esto se contrarresta por la preocupación de que los volúmenes ventilatorios más altos durante la respiración espontánea con estos dispositivos podrían causar progresión de la lesión pulmonar preexistente.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA TIPO II

Ocurre como resultado de la hipoventilación alveolar y conlleva la imposibilidad de eliminar eficazmente el dióxido de carbono. Los mecanismos mediante los cuales ocurre esto se clasifican en tres tipos: alteraciones en el impulso para respirar originado en el SNC, alteraciones en la fuerza con deficiencia de la función neuromuscular en el sistema respiratorio y aumento en la carga ejercida sobre el sistema respiratorio. Entre los factores que aplacan el impulso respiratorio en el SNC están la sobredosis de fármacos, la lesión del tallo encefálico, la respiración perturbada por trastornos del sueño y el hipotiroidismo. La menor potencia puede depender del deterioro de la transmisión neuromuscular (en el caso de la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, la esclerosis lateral amiotrófica) o la debilidad de músculos de la respiración (como miopatía, perturbaciones de los electrólitos y fatiga).

La sobrecarga global del aparato respiratorio se clasifica en varias cargas resistentes (p. ej., broncospasmo), cargas debidas a distensibilidad pulmonar (p. ej., edema alveolar, atelectasia, auto-PEEP [*intrinsic positive end-expiratory pressure*], véase después en el presente capítulo); debida a menor distensibilidad de la jaula torácica (neumotórax, derrame pleural, distensión abdominal) y vinculada al incremento de la ventilación por minuto (como en el caso de la embolia pulmonar con una mayor fracción de espacio muerto; septicemia).

Los elementos fundamentales del tratamiento de la insuficiencia respiratoria de tipo II son aquellos orientados a revertir las causas básicas de tal ineficacia ventilatoria. A veces se utiliza para estabilizar a los enfermos la ventilación no penetrante con presión positiva, con el uso de un ventilador mecánico y una mascarilla perfectamente ajustada que cubra la cara o las vías nasales, y librar así al enfermo de la intubación endotraqueal. Esta técnica ha sido beneficiosa para tratar a personas con exacerbaciones de neumopatía obstructiva crónica. No se han hecho estudios suficientes de esta forma de ventilación no invasiva en otros tipos de insuficiencia ventilatoria, aunque a pesar de todo se puede intentar su uso en caso de no haber contraindicaciones (inestabilidad hemodinámica, incapacidad de proteger las vías respiratorias, paro respiratorio).

FIGURA 293-4 Cambio de la presión diferencial durante la respiración artificial en un paciente con estado de choque en el que el gasto cardiaco mejorará en respuesta a la administración IV de líquidos. La presión diferencial (presión arterial sistólica menos diastólica) cambia durante la respiración mecánica en un paciente con choque séptico.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DE TIPO III

Ocurre consecuencia de la atelectasia pulmonar. Tal alteración surge muy a menudo en el periodo

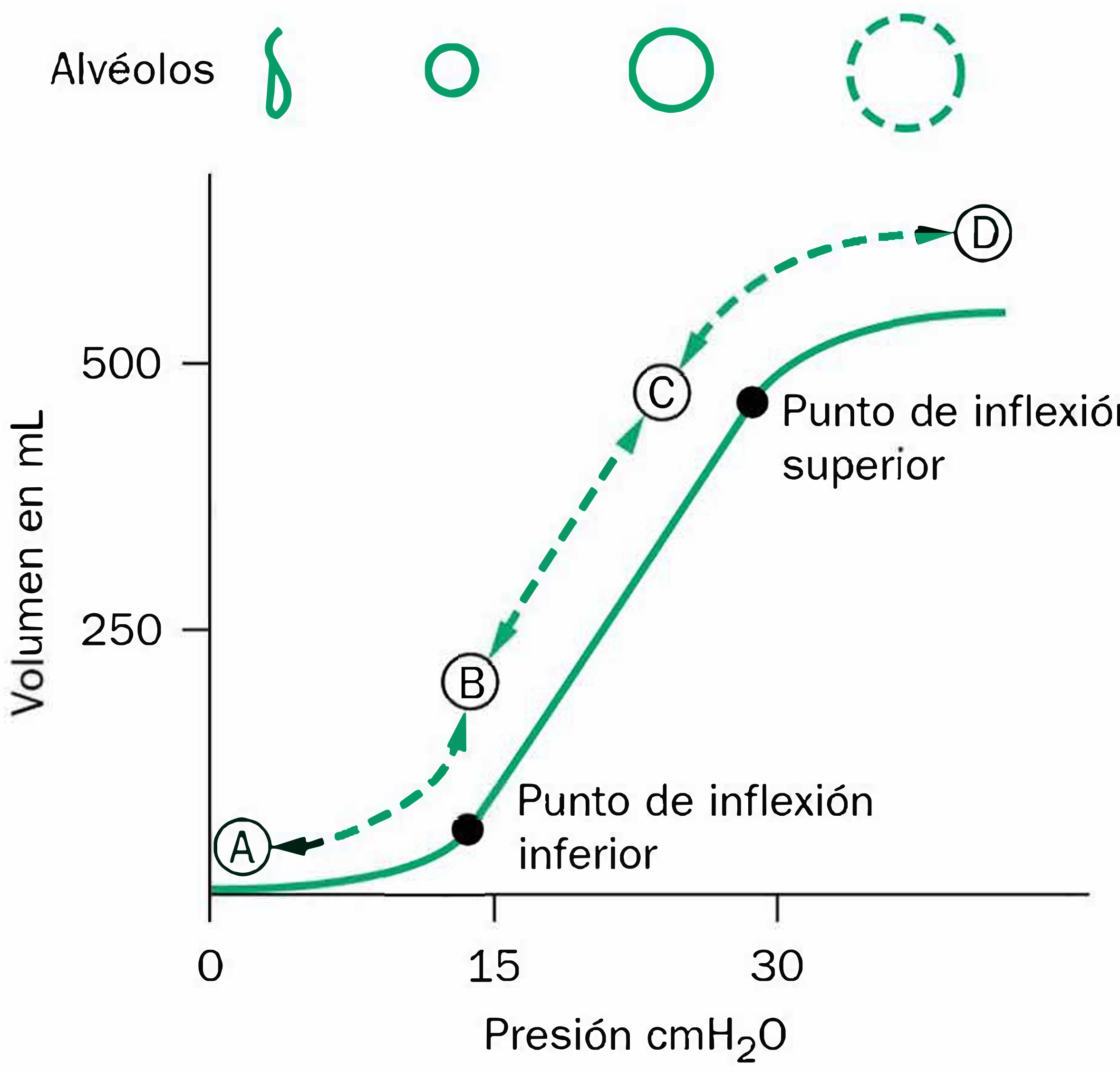


FIGURA 293-5 Relación presión-volumen de una persona con ARDS. En el punto de inflexión más bajo comienzan a abrirse los alvéolos colapsados y cambia la distensibilidad pulmonar. En el punto de inflexión superior, los alvéolos muestran una distensión excesiva. En la porción superior se señalan la forma y el tamaño de los alvéolos.

perioperatorio, por lo cual ha recibido el nombre de *insuficiencia respiratoria perioperatoria*. Después de la anestesia general, la disminución de la capacidad residual funcional causa colapso de las unidades pulmonares que están en el plano más inferior. La atelectasia se puede tratar con cambios frecuentes de posición, fisioterapia torácica, colocación de la persona en posición erecta y el control intensivo del dolor en la incisión, en el abdomen o en ambos sitios. Cabe utilizar la ventilación no invasiva con presión positiva para revertir la atelectasia regional.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DE TIPO IV

Ocurre por hipoperfusión de los músculos de la respiración en pacientes en estado de choque. En circunstancias normales, dichos músculos consumen <5% del gasto cardiaco total y del aporte de oxígeno. Las personas en estado de choque suelen sufrir disfunción ventilatoria por edema pulmonar (p. ej., pacientes en choque cardiógeno), acidosis láctica y anemia. En tal situación, incluso 40% del gasto cardiaco puede distribuirse a estos músculos. La intubación y la ventilación mecánica permitirán redistribuir el gasto, alejándolo de los músculos de la respiración y devolviéndolo a los órganos vitales, en el lapso en que se trata el estado de choque.

ATENCIÓN AL PACIENTE CON VENTILACIÓN MECÁNICA

(Cap. 295) Si bien es indispensable un conocimiento minucioso de la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria para optimizar la asistencia al paciente, el reconocimiento de la disponibilidad de éste para liberarse de la ventilación mecánica también reviste importancia. Diversos estudios han demostrado que el someter a los enfermos a pruebas de respiración espontánea diariamente permite identificar a los que están listos para la extubación. Así, todos los pacientes intubados con ventilación mecánica habrán de someterse a una valoración diaria de la función respiratoria. Si la oxigenación se encuentra estable (es decir, Pa_{O_2}/Fi_{O_2} >200 y PEEP ≤5 cmH_2O), están intactos los reflejos respiratorios y la tos, y no se están administrando vasopresores o sedantes, el paciente ha pasado la prueba de detección sistemática y se someterá a un ensayo de respiración espontánea. Este intento consiste en un periodo de respiración a través de una cánula endotraqueal sin apoyo del respirador (tanto la presión positiva continua de las vías respiratorias [CPAP, *continuous positive airway pressure*] de 5 cmH_2O, como con un sistema de respiración con tubo en T abierto) durante 30 a 120 min. La prueba de respiración espontánea se declara fallida y se suspende si ocurre *alguno* de los siguientes datos: 1) frecuencia respiratoria >35/min durante >5 min, 2) saturación de O_2 <90%, 3) frecuencia cardiaca >140/min o un aumento o disminución de 20% respecto del valor de referencia, 4) presión arterial sistólica <90 o >180 mm Hg, 5) aumento de la ansiedad o la diaforesis. Si al final de la prueba de respiración espontánea, ninguno de los episodios anteriores ha ocurrido y el cociente de frecuencia respiratoria y volumen corriente en litros (f/V_T) es <105, se podrá extubar al paciente. Tales enfoques a la atención al paciente basados en protocolo pueden tener una repercusión importante en la duración de la ventilación mecánica y la duración del ingreso en la ICU. A pesar de tal enfoque cuidadoso para apartar al paciente de la ventilación mecánica, hasta 10% de los enfermos presenta dificultad respiratoria tras la extubación y pueden requerir reanudación de la ventilación mecánica. Muchos de estos pacientes necesitarán reintubación. Un estudio reciente sugirió que emplear la ventilación incruenta en sujetos en quienes fracasó la extubación se acompaña de peores resultados comparado con la reintubación inmediata.

Los individuos conectados a un ventilador mecánico a menudo necesitan sedantes y analgésicos. Los opiáceos son los fármacos fundamentales para lograr la analgesia en los individuos con ventilador mecánico. Una vez asegurado el control apropiado del dolor, entre las indicaciones adicionales para sedar a estos pacientes están: ansiólisis, tratamiento de la disnea subjetiva; disminuir la hiperactividad del sistema autónomo que puede desencadenar la isquemia del miocardio y aminorar el consumo total de oxígeno (VO_2). Se prefieren los sedantes no benzodiacepínicos porque las benzodiacepinas se relacionan con peores resultados en el paciente.

Puede utilizarse cizatracurio, un bloqueador neuromuscular para facilitar la ventilación mecánica en pacientes con asincronía notable con el ventilador a pesar de una sedación óptima, en particular en caso de ARDS grave. El uso de estos fármacos puede causar debilidad prolongada, una miopatía denominada *síndrome posparalítico*. Por tanto, se usan como último recurso, cuando no se logra sincronía entre el paciente y el ventilador con la sedación intensiva. Causan parálisis farmacológica sin alterar el estado psíquico, razón por la cual es indispensable producir amnesia inducida por sedantes cuando se administren dichos fármacos.

La amnesia se puede obtener con bastante seguridad con el uso de propofol y benzodiacepinas como el lorazepam o el midazolam. Fuera del marco de la parálisis farmacológica, son pocos los datos que refuerzan la idea de que es indispensable la amnesia en todos los individuos que necesitan intubación y ventilación mecánica. En personas en estado crítico se pueden acumular los sedantes y los opiáceos administrados por largo tiempo, porque hay función deficiente del hígado y de los riñones. Se demostró que una estrategia para la sedación guiada por un protocolo de enfermería en los pacientes con ventilación mecánica o la interrupción diaria de las infusiones sedantes junto con pruebas diarias de respiración espontánea previene la acumulación excesiva de fármaco y acorta el tiempo de ventilación mecánica y de estancia en la ICU.

INSUFICIENCIA DE MÚLTIPLES ÓRGANOS Y SISTEMAS

Es un problema frecuente relacionado con enfermedades críticas; se define por la presencia simultánea de disfunciones fisiológicas, insuficiencia de dos órganos o más, o los dos factores en conjunto. De manera típica, todo lo anterior se observa en casos de septicemia grave, estado de choque de cualquier tipo, cuadros inflamatorios graves como las pancreatitis y traumatismos. La insuficiencia de múltiples órganos y sistemas aparece a menudo en la ICU y constituye un testimonio de la capacidad actual de estabilizar y apoyar a un solo órgano insuficiente. La posibilidad de tratar la insuficiencia de un solo órgano de manera intensa (como sería el caso de ventilación mecánica o el reemplazo renal en la insuficiencia renal aguda) ha disminuido enormemente las cifras de mortalidad temprana en enfermedades críticas. En contados casos, el individuo en estado crítico muere en las etapas iniciales de la reanimación, así que muchos fallecen por la enfermedad crítica en etapas ulteriores de su permanencia en la ICU una vez estabilizado el problema inicial.

Hay controversia respecto a las definiciones específicas de insuficiencia de órganos, pero son válidos algunos principios generales que rigen al síndrome de insuficiencia de múltiples órganos y sistemas. En primer lugar, dicha insuficiencia, sea cual sea la forma en que se la defina, debe persistir más allá de 24 h. En segundo lugar, aumenta el peligro de muerte conforme el individuo comienza a mostrar insuficiencias de otros órganos. En tercer lugar, el pronóstico empeora con la mayor duración de la insuficiencia de órganos. Las observaciones continúan vigentes en diversos medios de cuidados intensivos (p. ej., médicos frente a quirúrgicos).

MONITORIZACIÓN EN LA ICU

Las insuficiencias respiratoria y circulatoria ocurren a menudo en personas en estado crítico, por tal razón se inicia la monitorización de los aparatos respiratorio y cardiovascular. Una maniobra habitual en las enfermedades muy graves es la valoración del intercambio de gases respiratorios. La pauta más valiosa sigue siendo el análisis de gases en sangre arterial, en que se miden directamente pH, Pa_{O_2}, P_{CO_2} y saturación de oxígeno. Con este método es posible valorar de modo directo las dos funciones principales de los pulmones: la oxigenación de sangre arterial y la eliminación de CO_2. En realidad, se puede conocer el pH de la sangre, que tiene un efecto muy importante en el impulso ventilatorio, por obtención de muestras de sangre arterial. Las maniobras de muestreo de la sangre suelen ser inocuas, aunque pueden ser dolorosas y no siempre aportan datos ininterrumpidos y en forma sistemática a los clínicos. Ante las limitacio-

nes comentadas, en las unidades de cuidado intensivo suelen utilizarse métodos no invasivos para la monitorización de la función respiratoria.

OXIMETRÍA DE PULSOS

La oximetría constituye el método no invasivo más utilizado para monitorear la función respiratoria; se basa en las diferencias en las propiedades absorbentes de la hemoglobina oxigenada y de la desoxigenada. La oxihemoglobina, en longitudes de onda de 660 nm, refleja la luz con mayor eficacia que la desoxihemoglobina, en tanto que ocurre el fenómeno contrario con el espectro infrarrojo (940 nm). El oxímetro de pulsos hace pasar las dos longitudes de onda de la luz a través de un dedo con riego sanguíneo (como los de la mano) y registra la intensidad relativa de la transmisión lumínica con las dos longitudes de onda. A partir de esta información puede inferirse el porcentaje relativo de oxihemoglobina. Las pulsaciones arteriales originan cambios fásicos de la intensidad de la luz transmitida, razón por la cual el oxímetro de pulsos está diseñado para detectar sólo la luz de intensidades alternantes y ello permite diferenciar las saturaciones de la sangre arterial y venosa.

MECÁNICA DEL APARATO RESPIRATORIO

Ésta se puede medir durante la ventilación mecánica **(cap. 295)**. Cuando se usan modalidades de ventilación controladas por volumen, es posible medir fácilmente las presiones concomitantes de las vías respiratorias siempre y cuando el paciente esté inactivo. La presión máxima de estas vías se origina en dos variables: la resistencia de vías respiratorias y la distensibilidad del aparato respiratorio. Al final de la inspiración, el flujo en esta fase se interrumpe de manera pasajera; dicha pausa teleinspiratoria (*presión estable* o *en meseta*) es una medición estática y en ella influye sólo la distensibilidad del aparato respiratorio y no la resistencia de las vías respiratorias. Por tanto, durante la ventilación controlada por volumen, la diferencia entre las presiones máxima (resistencia de vías respiratorias + distensibilidad del aparato respiratorio) y meseta (distensibilidad sola del aparato respiratorio) permite una evaluación cuantitativa de la resistencia de las vías respiratorias. Sobre tal base, durante la ventilación controlada por volumen, el paciente que presenta incrementos en la resistencia de vías respiratorias muestra de manera típica mayores presiones máximas de dichas vías y también un gradiente anormalmente alto entre las presiones máxima y en meseta (por lo regular >15 cmH_2O) a un flujo inspiratorio de 1 L/s. La distensibilidad del sistema respiratorio se define por el cambio en la presión del sistema respiratorio por unidad de cambio en el volumen.

El sistema respiratorio puede dividirse también en dos componentes: los pulmones y la pared torácica. En condiciones normales, su distensibilidad es de casi 100 mL/cmH_2O. Los procesos fisiopatológicos como los derrames pleurales, el neumotórax o el aumento en el perímetro abdominal reducen la distensibilidad de la pared torácica. La distensibilidad pulmonar se ve reducida en caso de neumonía, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial o auto-PEEP. Por consiguiente, es típico que los pacientes con anormalidades en la distensibilidad del sistema respiratorio (pulmones, pared torácica, o ambos a la vez) presenten elevación en las presiones respiratorias pico *y* en meseta pero un gradiente normal entre estas dos presiones respiratorias. La auto-PEEP se presenta cuando es insuficiente el tiempo para vaciar los alvéolos antes del siguiente ciclo inspiratorio. Puesto que los alvéolos no se han descomprimido por completo, la presión alveolar se mantiene positiva al final de la exhalación (*capacidad residual funcional*). Este fenómeno ocurre más a menudo debido a la estenosis crítica de las vías respiratorias distales en procesos patológicos como asma y EPOC. La auto-PEEP con la sobredistensión alveolar resultante puede causar disminución en la distensibilidad pulmonar, lo que se refleja en un aumento anormal en las presiones respiratorias de meseta. Los respiradores mecánicos modernos permiten visualizar las cifras de presión y flujo durante los ciclos respiratorios, lo cual permite detectar problemas como asincronía entre el paciente y el ventilador, obstrucción del flujo de aire y auto-PEEP **(fig. 293-6)**.

ESTADO DE LA CIRCULACIÓN

El aporte de oxígeno (Qo_2) es una función del CO y del contenido de O_2 en la sangre arterial (Cao_2). El Cao_2 está determinado por la concentración de hemoglobina, la saturación de hemoglobina en sangre arterial y el oxígeno disuelto no unido a la hemoglobina. En adultos normales:

$$
\begin{aligned}
Qo_2 &= 50\ dL/min \times [1.39 \times 15\ g/dL\ (\text{concentración de hemoglobina}) \times \\
&\quad 1.0\ (\text{\% de saturación de hemoglobina}) + 0.0031 \times 100\ (Pao_2)] \\
&= 50\ dL/min\ (CO) \times 21.6\ mL\ de\ O_2 \times dL\ de\ sangre\ (Cao_2) \\
&= 1\ 058\ mL\ de\ O_2\ por\ minuto
\end{aligned}
$$

Resulta evidente que la mayor parte del oxígeno que llega a los tejidos está unido a la hemoglobina y que el oxígeno disuelto (Pao_2) contribuye

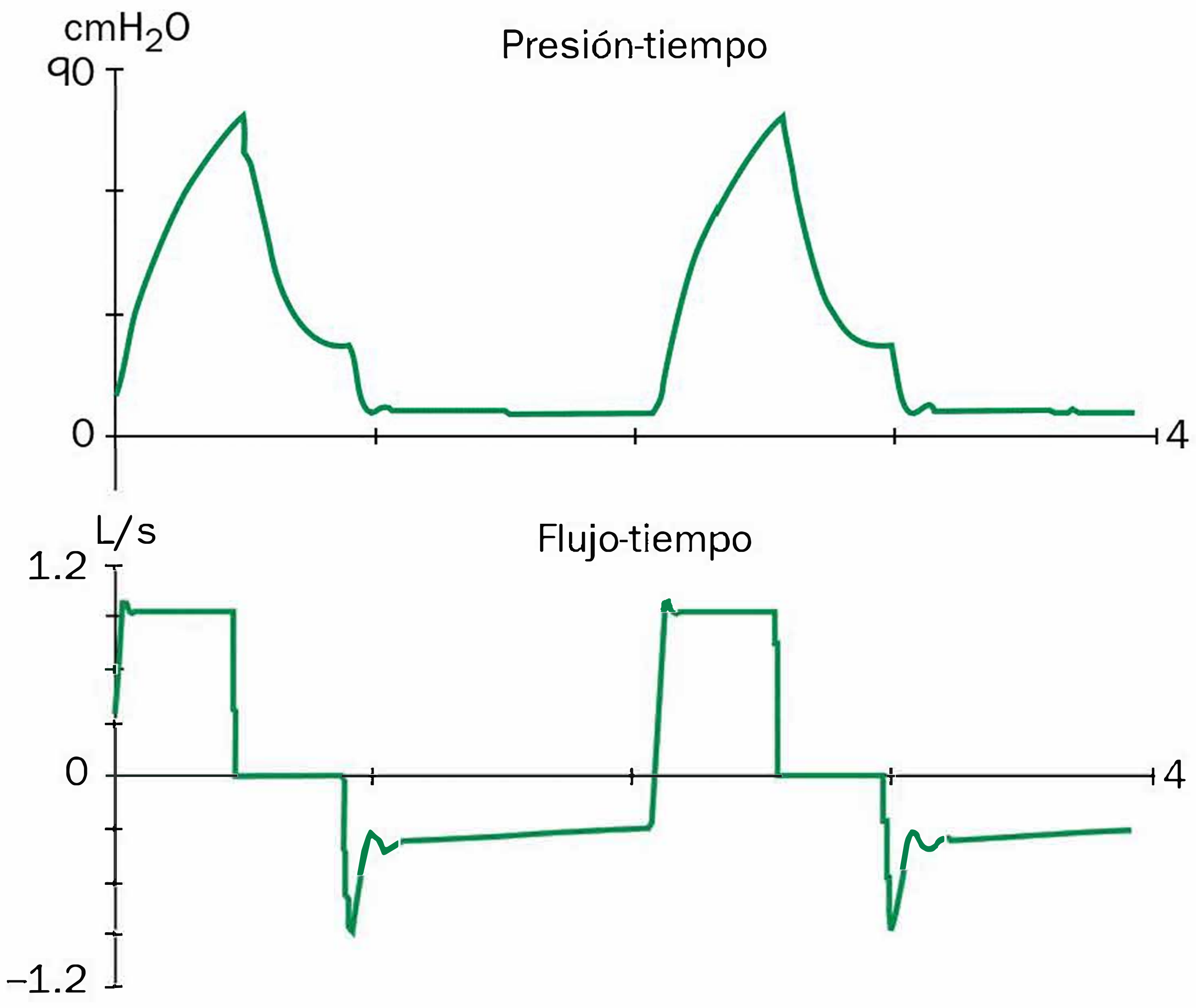


FIGURA 293-6 Aumento de la resistencia de las vías respiratorias con auto-PEEP. El trazado superior (presión respiratoria en función del tiempo) demuestra una gran diferencia entre la presión respiratoria máxima (80 cmH_2O) y la presión respiratoria en meseta (20 cmH_2O). El trazado inferior (flujo en función del tiempo) demuestra el flujo de aire durante toda la exhalación (que se refleja por el trazado de flujo en la porción negativa de la abscisa) que persiste hasta el siguiente esfuerzo inspiratorio.

muy escasamente al contenido de oxígeno en la sangre arterial o al aporte de oxígeno. En condiciones normales, el contenido de O_2 en sangre venosa mixta ($C\bar{v}o_2$) es de 15.76 mL de O_2 por 100 mL de sangre, ya que la sangre venosa mixta tiene una saturación de 75%. Por tanto, el cociente de extracción de tejido normal para el oxígeno es de $Cao_2 - C\bar{v}o_2/Cao_2$ ([21.16 − 15.76]/21.16) o aproximadamente 25%. Un catéter en la arteria pulmonar permite determinaciones de aporte de O_2 y del cociente de extracción de oxígeno.

La saturación de oxígeno de la sangre venosa mixta permite valorar el riego hístico global. La disminución de dicha saturación puede provenir de situaciones como insuficiencia del gasto cardiaco, disminución de la concentración de hemoglobina, merma de la saturación de O_2 arterial o de los tres factores de consumo. El consumo anormalmente alto de oxígeno (Vo_2) hará que disminuya la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta si no aumenta concomitantemente el aporte de dicho gas. El incremento anormal en el Vo_2 por los tejidos periféricos se debe a múltiples problemas como fiebre, agitación, escalofríos o tirotoxicosis.

El catéter de la arteria pulmonar se diseñó originalmente como instrumento para guiar el tratamiento en el infarto agudo del miocardio, pero en la actualidad se utiliza en la ICU para valorar y tratar diversas enfermedades como ARDS, choque séptico, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal aguda. No se ha aceptado como método para reducir la mortalidad ni morbilidad en ningún caso. En realidad, a pesar de muchos estudios prospectivos, nunca se han publicado beneficios en las tasas de mortalidad o morbilidad relacionados con el uso del catéter arterial pulmonar en ninguna institución. Por tanto, no está indicado en forma sistemática para valorar el estado de la circulación en los pacientes más graves.

Las mediciones estáticas de los parámetros circulatorios (p. ej., CVP, PCWP) no ofrecen información confiable sobre el estado de la circulación en los pacientes graves. Por el contrario, las mediciones dinámicas sobre la repercusión de la respiración en la circulación son más confiables para pronosticar la respuesta del paciente a los líquidos IV. Si la CVP disminuye >1 mm Hg durante la inspiración en el paciente con respiración espontánea, significa que el gasto cardiaco aumentará después de administrar líquidos IV. De igual manera, una presión del pulso cambiante durante la ventilación mecánica de un paciente pasivo predice un incremento del gasto cardiaco después de administrar líquidos IV, si se asume que el intervalo R-R es estable.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE ENFERMEDADES GRAVES

SEPTICEMIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

(Cap. 297.) La septicemia se define como una disfunción orgánica que pone en peligro la vida (o sea, un aumento de 2 puntos o más en SOFA) causada por la respuesta mal regulada a la infección. Pueden anticiparse malos resultados en pacientes con dos o más de los siguientes: frecuencia respiratoria >22 por min, alteración del estado mental y presión sanguínea

sistólica <100 mm Hg. La septicemia es la causa principal de muerte en ICU no coronarias en Estados Unidos y se prevé que la tasa de casos aumente conforme la población envejezca, y un mayor porcentaje de personas sea vulnerable a infecciones.

INFECCIONES NOSOCOMIALES EN ICU

Muchas intervenciones terapéuticas en las ICU son invasivas y predisponen a los enfermos a las complicaciones infecciosas; tales intervenciones incluyen intubación endotraqueal, colocación de catéteres a permanencia en vasos, catéteres vesicales transuretrales y otros tubos, catéteres o sondas colocados en cavidades corporales estériles (como serían el tubo de toracostomía y las sondas percutáneas para drenaje intraabdominal). Cuanto más tiempo estén los dispositivos mencionados en su sitio, mayor propensión habrá a que surjan infecciones. Por ejemplo, la neumonía vinculada con el uso de un ventilador guarda relación neta con la duración de la intubación y la ventilación mecánica; por la razón comentada, un aspecto importante de las medidas preventivas es la extracción oportuna de los dispositivos invasivos tan pronto ya no sean necesarios. En la ICU es frecuente que proliferen microorganismos resistentes a múltiples fármacos.

La erradicación de la infección es un aspecto de máxima trascendencia en ICU. Los paquetes asistenciales que incluyen medidas como el lavado frecuente de manos, son eficaces, pero por lo común no se utilizan con la frecuencia debida. Se usan comúnmente otros componentes de los paquetes como el aislamiento protector de pacientes colonizados o infectados por microorganismos farmacorresistentes. Supuestamente las ondas endotraqueales recubiertas de plata disminuyen la incidencia de neumonía causada por el uso del ventilador. Los estudios que valoraron estrategias multifacéticas con base en pruebas científicas para disminuir las infecciones hematógenas por catéteres han señalado mejoría en los resultados si hay cumplimiento estricto de procedimientos como el lavado de manos, precauciones de barrera durante la instrucción del catéter o sonda, preparación de la piel con clorhexidina, evitar el uso de vasos femorales para introducción de catéter, y extracción oportuna del mismo.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (DVT)

(Cap. 273.) Todos los pacientes de la ICU tienen un riesgo alto de DVT (*deep-venous thrombosis*), por la tendencia que muestran a la inmovilidad; por tanto, deben recibir alguna forma de profilaxis contra la DVT. Las medidas preventivas que se utilizan con más frecuencia son las inyecciones subcutáneas de heparina en dosis bajas y los dispositivos de compresión sucesiva para las extremidades inferiores. Los estudios observacionales refieren una frecuencia alarmante en la presentación de DVT pese al empleo de estos esquemas profilácticos estándar. La profilaxis con heparina puede causar trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*), otra complicación intrahospitalaria relativamente común en pacientes graves.

Las heparinas de bajo peso molecular, como la enoxaparina, son más eficaces que la heparina no fraccionada para la profilaxis de la DVT en pacientes con riesgo elevado, como los que se someten a intervenciones ortopédicas, y tienen una menor frecuencia de HIT. El fondaparinux, un inhibidor selectivo del factor Xa, es incluso más eficaz que la enoxaparina en pacientes ortopédicos con riesgo elevado.

ÚLCERAS POR ESTRÉS

La profilaxis contra las úlceras por estrés no es necesaria en todos los pacientes de la ICU. Sólo debe administrarse a aquellos con alto riesgo, como los que tienen coagulopatía o insuficiencia respiratoria. Se prefieren los antagonistas del receptor 2 para histamina sobre los inhibidores de la bomba de protones porque éstos se relacionan con una mayor incidencia de colitis y neumonía por *C. difficile*.

NUTRICIÓN Y CONTROL DE LA GLUCEMIA

Se trata de aspectos importantes en los pacientes con enfermedades críticas que pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria, alteraciones en la cicatrización de la herida y respuesta inmunitaria disfuncional. La alimentación enteral temprana es razonable, algunos informes sugieren que la subalimentación permisiva de calorías no proteínicas no es inferior a la alimentación completa. Ciertamente, la alimentación enteral, si es posible, es preferible a la nutrición parenteral, la cual se acompaña de múltiples complicaciones entre las que se incluyen hiperglucemia, esteatosis hepática, colestasis y septicemia. Si se necesita la alimentación parenteral para complementar la enteral, el hecho de retrasar dicha intervención hasta el día 8 de ICU mejoró la recuperación; con ello surgió un número menor de complicaciones vinculadas con la atención en la unidad mencionada. Otro tema controvertido en los cuidados intensivos es la regulación estricta de la glucosa. En un estudio se observó una menor mortalidad al normalizar de manera agresiva la glucemia en un gran grupo de pacientes quirúrgicos de la ICU, pero la información más reciente indica que la regulación estricta de la glucosa en una gran población de pacientes tanto médicos como quirúrgicos en la ICU aumenta la mortalidad.

DEBILIDAD ADQUIRIDA EN LA ICU

A menudo se presenta en pacientes que sobreviven a enfermedades graves. Es muy común en los enfermos con síndrome de respuesta inflamatoria generalizada, septicemia o ambos trastornos. Se han descrito tanto neuropatías como miopatías, más a menudo después de alrededor de 1 semana en la ICU. Los mecanismos subyacentes a los síndromes de debilidad adquirida en la ICU no se conocen bien, se sabe que se presentan con fisiopatología muscular heterogénea. La insulinoterapia intensiva reduce la polineuropatía que ocurre en la enfermedad grave. Un estudio reciente sobre terapia física y ocupacional muy tempranas en pacientes en estado crítico conectados a un respirador mecánico publicó que la independencia funcional mejora considerablemente cuando se abandona el hospital, además de que disminuye la permanencia del respirador y el delirio.

ANEMIA

Investigaciones han indicado que muchos de los pacientes atendidos en ICU tienen anemia como resultado de la inflamación crónica. La flebotomía es una medida que también contribuye a la anemia en tal unidad. Los datos de un gran estudio multicéntrico en que participaron pacientes de diferentes entornos en ICU rebatió la noción corriente de que se necesita un nivel de hemoglobina de 100 g/L (10 g/100 mL) en sujetos en estado crítico, y se observaron resultados similares en personas cuya cifra límite para emprender la transfusión fue de 7 g/L. La transfusión de eritrocitos se acompaña de deterioro de la función inmunitaria y un mayor riesgo de infecciones, así como ARDS y sobrecarga volumétrica, elementos que pudieran explicar los hallazgos de dicha investigación. La conducta conservadora para la transfusión ha tenido resultados similares en pacientes con choque séptico, sometidos a cirugía cardiaca y a cirugía de cadera. La estrategia conservadora de transfusiones mejoró la supervivencia en individuos con hemorragia activa en la porción alta del tubo digestivo.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

(Cap. 304) Ocurre en un alto porcentaje de individuos en estado crítico. La causa más común es la necrosis tubular aguda, desencadenada a menudo por deficiencia de riego sanguíneo, la presencia de agentes nefrotóxicos o ambos factores a la vez. En la actualidad no se dispone de fármacos para evitar la lesión de los riñones en los cuadros críticos. Los estudios han demostrado convincentemente que la dopamina, el fenoldopan y la vasopresina en dosis pequeñas *no* protegían de la lesión aguda a los riñones.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA DE PACIENTES GRAVES

DELIRIO

(Caps. 24 y 300.) El delirio se define por: 1) comienzo agudo de cambios o fluctuaciones del estado psíquico; 2) falta de atención; 3) desorganización de las ideas, y 4) alteración del nivel de conciencia (es decir, diferente del estado de alerta). Se ha informado que ocurren cuadros confusionales en muchos individuos internados en la ICU bajo ventilación mecánica. Se cuenta con los métodos *Confusion Assessment Method* (CAM)-ICU o *Intensive Care Delirium Screening Checklist* validados para investigar la presencia de estados confusionales en las personas en estado crítico. En la valoración en cuestión se pide a los enfermos que contesten preguntas sencillas y realicen tareas simples que la enfermera puede completar a la cabecera. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de los cuadros confusionales del paciente de ICU son múltiples y comprenden infecciones de diversos tipos (incluida la septicemia), fármacos (sedantes y analgésicos), abstinencia de fármacos, perturbaciones metabólicas y de electrólitos, cuadros patológicos intracraneales (como el accidente cerebrovascular y la hemorragia intracraneal), convulsiones, hipoxia, crisis hipertensivas, estado de choque e hipovitaminosis (en particular de tiamina). La causa del delirio en la ICU influye en el pronóstico. Los pacientes con delirio en la ICU no asociada con el uso de sedantes tienen una estancia hospitalaria más prolongada, pasan más tiempo conectados al respirador artificial, padecen más deterioro cognitivo una vez que abandonan el hospital y tienen una mayor mortalidad a 6 meses. Las acciones para reducir el delirio de la ICU son limitadas. La administración del sedante dexmedetomidina redujo más el delirio de la ICU que el midazolam. Además, la terapia física y ocupacional precoces en los pacientes conectados a un respirador artificial también reducen el delirio.

LESIÓN CEREBRAL ANÓXICA

(Cap. 301) El cuadro mencionado es frecuente después de un paro cardiaco y suele causar lesión grave y permanente del encéfalo en sobrevivientes.

El enfriamiento activo del paciente después de un paro cardiaco es controversial, algunos estudios muestran mejores resultados neurológicos y otros no muestran tal mejoría. Los cierto es que las personas que sufren un paro cardiaco deben mantenerse con una temperatura no mayor de 36 °C.

APOPLEJÍA

(Cap. 419) Ésta es causa frecuente de trastornos neurológicos muy graves. La hipertensión debe corregirse con gran cuidado, porque cualquier disminución repentina de la presión arterial puede acompañarse de agravamiento de la isquemia y de la lesión encefálica. La apoplejía isquémica aguda tratada con activador de plasminógeno hístico (tPA, *tissue plasminogen activator*) tendrá un mejor pronóstico neurológico si el tratamiento se emprende en un plazo de 4.5 h de haber comenzado los síntomas. Sin embargo, la tasa de mortalidad no mejoró cuando se compararon tPA y placebo, a pesar de la mejoría en los resultados neurológicos. El riesgo de hemorragia cerebral es significativamente mayor en personas que reciben tPA. Si la administración de dicho activador de plasminógeno se hace después de 4.5 h de haber comenzado los síntomas, no se obtiene beneficio alguno. No se ha demostrado convincentemente que la heparina mejore los resultados y puntos finales en sujetos con accidente isquémico agudo cerebral. La craniectomía descompresora es una técnica operatoria que aminora la hipertensión intracraneal en el marco de lesiones encefálicas expansivas o hinchazón del cerebro por apoplejía. Los datos publicados sugieren que tal procedimiento puede mejorar la sobrevida en pacientes escogidos (≤55 años de edad), aunque a costa de un incremento en la discapacidad en algunas personas.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

(Cap. 419) Ésta puede ser consecuencia de la rotura de un aneurisma y suele complicarse por espasmo de los vasos cerebrales, nueva hemorragia e hidrocefalia. El espasmo vascular se detecta por medio de Doppler transcraneal o angiografía cerebral; se trata de manera típica con la nimodipina, un antagonista de los conductos del calcio, por medio de la administración intensiva de soluciones intravenosas y con medidas orientadas a incrementar la presión arterial, típicamente con vasoactivos como la fenilefrina. Se utilizan las soluciones intravenosas y los productos vasoactivos (terapia hipervolémica hipertensiva) para corregir el espasmo de los vasos cerebrales. Se ha recomendado la colocación de clips de los aneurismas o dispositivos helicoidales intravasculares, como método quirúrgico temprano para evitar las complicaciones propias de las nuevas hemorragias. La hidrocefalia, que es prevista por lo común por un menor nivel de conciencia, obliga a veces a drenaje por ventriculostomía.

ESTADO EPILÉPTICO

(Cap. 418) La actividad convulsiva recurrente o incesante es una urgencia médica. Se necesita interrumpirla para evitar lesiones irreversibles en el sistema nervioso. El lorazepam es la benzodiacepina más eficaz para tratar el estado epiléptico y es el fármaco más indicado para controlar de manera inmediata el cuadro convulsivo. Se administra junto con difenilhidantoinato o fosfodifenilhidantoinato, porque el lorazepam tiene una semivida breve. Habría que reservar otros fármacos, como la gabapentina, la carbamazepina y el fenobarbital, para personas con contraindicaciones para el uso de difenilhidantoinato (como alergia o embarazo) o persistencia de las convulsiones a pesar del uso de este último barbitúrico.

MUERTE CEREBRAL

(Cap. 301) El fallecimiento del paciente grave suele atribuirse a la interrupción irreversible de la función circulatoria y respiratoria, pero el diagnóstico de muerte también se puede fundar en la sensación irreversible de todas las funciones del cerebro en su totalidad incluido el tallo encefálico, incluso si permanecen intactas en el marco del apoyo artificial de la vida, las funciones circulatoria y respiratoria. El planteamiento de tal diagnóstico obliga a demostrar la desaparición de la función cerebral (ninguna respuesta a estímulos externos) y las funciones del tronco encefálico (como pupilas no reactivas, desaparición de movimientos oculares en respuesta a la flexión de la cabeza hacia un lado o el lavado de conductos auditivos con agua helada, la prueba positiva de apnea [no hay impulso para respirar]). Es importante que la desaparición de la función cerebral tenga una causa corroborada que sea permanente sin posibilidad de recuperación. Es necesario descartar otras situaciones como el efecto de sedantes, hipotermia, hipoxemia, parálisis neuromuscular e hipotensión profunda. Si no hay certeza del origen del coma, habrá que emprender estudios de la perfusión cerebral y electroencefalografía.

INTERRUPCIÓN U OMISIÓN DE LA ATENCIÓN MÉDICA

(Cap. 9) En las ICU muy a menudo se toman decisiones para interrumpir o no emprender medidas de reanimación. En Estados Unidos, el *Task Force on Ethics of the Society of Critical Care Medicine* publicó una declaración de consenso en el sentido de que será éticamente acertado y racional interrumpir o no realizar medidas de reanimación si el paciente o un tercero (representante) plantea tal solicitud, o no se alcanzan, según el médico, los objetivos del tratamiento. Está justificado utilizar todos los tratamientos médicos con arreglo a los beneficios esperados, pero la pérdida de tal esperanza justifica la interrupción u omisión del tratamiento. Estas dos acciones se consideran fundamentalmente similares. La estipulación básica derivada del señalamiento del grupo de trabajo es que resulta necesario respetar los deseos del paciente informado sobre tratamientos para conservar la vida. Como elemento implícito de tal declaración está la necesidad de que el paciente reciba información completa y exacta respecto a la factibilidad y los resultados previstos de los diversos tratamientos.

Es responsabilidad del médico y de otros profesionales asistenciales informar al enfermo, a terceros (o a ambos) encargados de decidir. Si el paciente o su representante desean cierta terapia que el médico tratante considera inútil, el médico no está obligado desde el punto de vista ético a proporcionar ese tratamiento. Más bien habrá que hacer arreglos para llevar al enfermo a que lo atienda otro profesional asistencial. No se sabe si la decisión de retirar el soporte de vida deba estar a cargo del médico o del representante del paciente. En un estudio reciente se observó que más del 50% de los representantes prefiere recibir la recomendación del médico. Los profesionales de la atención de enfermos en estado crítico deben reunirse en forma regular con sus pacientes, sus representantes o ambos, para dialogar acerca del pronóstico cuando se piense en cualquiera de las dos posibilidades comentadas. Después de un consenso entre los prestadores de servicio sobre la interrupción u omisión de medidas asistenciales, la decisión deberá exponerse al paciente, a su representante o a ambos. Si se ha llegado a la decisión de interrumpir o no emprender un tratamiento, deberá prestarse una atención minuciosa e intensiva a la necesidad de analgésicos y ansiolíticos.

LECTURAS ADICIONALES

Barr J *et al*.: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med. 41:263, 2013.

Girard TD *et al*.: An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. Am J Respir Crit Care Med 195:120, 2017.

Guerin C *et al*.: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 368:2159, 2013.

MacLaren R *et al*.: Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. JAMA Intern Med 174:564, 2014.

Moore CL, Copel JA: Point-of-care ultrasonography. N Engl J Med 364:749, 2011.

Papazian L *et al*.: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 363:1107, 2010.

Singer M *et al*.: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 315:801, 2016.294

294 Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Rebecca M. Baron, Bruce D. Levy

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), es un cuadro clínico de disnea intensa de comienzo rápido, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos que culminan en insuficiencia respiratoria. El ARDS es causado por la lesión difusa en los pulmones, proveniente de muchos trastornos médicos y quirúrgicos subyacentes. La lesión del pulmón puede ser directa, como sería la ocurrida al inhalar gases tóxicos, o indirecta, como en la septicemia **(cuadro 294-1)**. El cuadro clínico del ARDS se expone en el **cuadro 294-2**. Con arreglo al consenso de expertos, el ARDS se define por medio de tres categorías basadas en los grados de hipoxemia (cuadro 294-2), y tales fases de ARDS leve, moderada y grave conllevan riesgo de mortalidad, y se vinculan con la duración de la ventilación mecánica en los supervivientes.

CUADRO 294-1 Trastornos clínicos que suelen vincularse con ARDS

LESIÓN PULMONAR DIRECTA	LESIÓN INDIRECTA
Neumonía	Septicemia
Broncoaspiración del contenido estomacal	Traumatismo grave
Contusión pulmonar	Fracturas de varios huesos
Casi ahogamiento	Tórax flácido
Lesión por inhalación de tóxicos	Traumatismo craneoencefálico
	Quemaduras
	Transfusiones múltiples
	Sobredosis de fármacos
	Pancreatitis
	Cortocircuito poscardiopulmonar

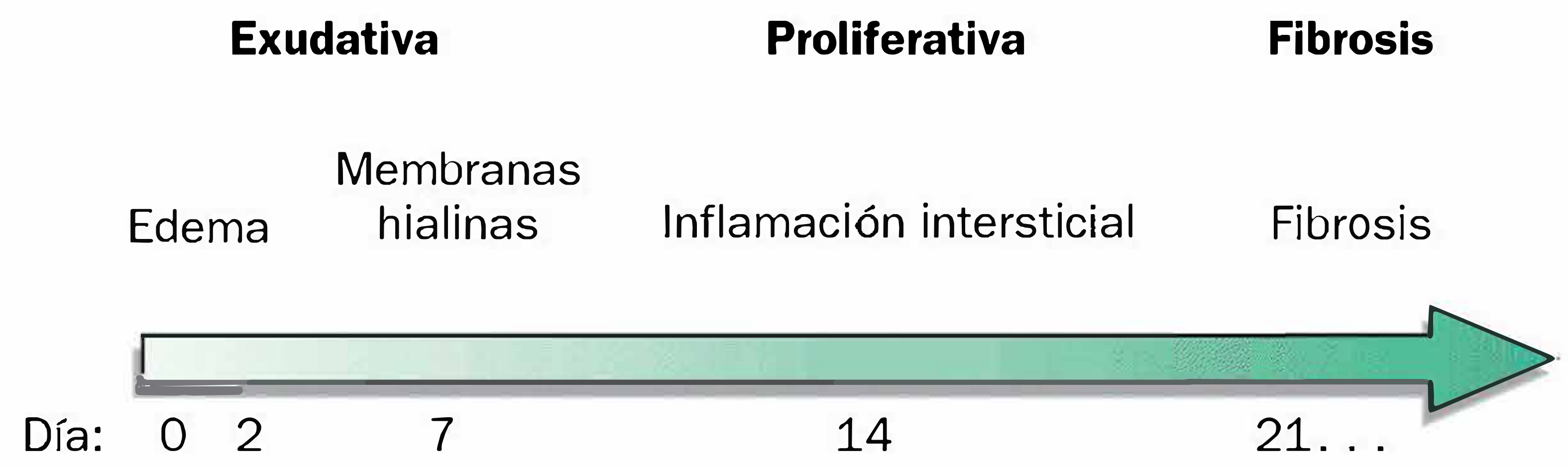


FIGURA 294-1 Esquema de la evolución cronológica en relación con la aparición y resolución del ARDS. La fase exudativa tiene como característica notable el edema alveolar temprano y el infiltrado con neutrófilos abundantes en los pulmones, con la formación ulterior de membranas hialinas por daño alveolar difuso. En un plazo de 7 días aparece la fase proliferativa, con notable inflamación intersticial y cambios fibróticos tempranos. Unas 3 semanas después de la lesión inicial, la mayoría de los pacientes se recupera. Sin embargo, algunos pacientes comienzan la fase fibrótica, en donde hay fibrosis importante y formación de bulas.

Se ha calculado que la incidencia anual de una lesión pulmonar aguda (ALI, *acute lung injury*) y ARDS en Estados Unidos es hasta de 60 casos por 100 000 habitantes, respectivamente. En promedio, 10% de todas las personas internadas en unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) tienen insuficiencia respiratoria aguda.

ETIOLOGÍA

Muchas enfermedades médicas y quirúrgicas han sido vinculadas con la aparición de ARDS, pero más de 80% de ellos fueron causados por un número muy pequeño de trastornos clínicos, en particular el síndrome de sepsis grave y la neumonía bacteriana (alrededor de 40 a 60%); seguidos en incidencia por traumatismos, transfusiones múltiples, broncoaspiración de contenido gástrico, y sobredosis de fármacos. En sujetos con traumatismos, los cuadros quirúrgicos señalados con mayor frecuencia en el ARDS han sido contusión pulmonar, fracturas de múltiples huesos y traumatismos de la pared torácica o tórax flácido, en tanto que son causas más bien raras el traumatismo craneoencefálico, el casi ahogamiento, la inhalación de tóxicos y las quemaduras. Los riesgos de que surja un ARDS aumentan en quienes tienen más de un trastorno médico o quirúrgico predisponente.

Se ha intentado vincular otras variables clínicas con la aparición de ARDS; éstas incluyen senectud, abuso de alcohol por largo tiempo, acidosis metabólica y gravedad de enfermedades críticas. Los individuos traumatizados con una puntuación de APACHE II (evaluación funcional aguda y crónica de la salud [*acute physiology and chronic health evaluation*]) de 16 puntos o más **(cap. 293)** tienen un peligro 2.5 veces mayor de desarrollar ARDS.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FISIOPATOLOGÍA

La evolución natural del ARDS se caracteriza por tres fases: exudativa, proliferativa y fibrótica y cada una posee signos clínicos y patológicos característicos **(fig. 294-1)**.

Fase exudativa En la fase mencionada surge la lesión de las células del endotelio alveolocapilar y de los neumocitos de tipo I (células del epitelio alveolar), con lo cual se pierde la barrera alveolar normalmente impermeable a líquidos y macromoléculas. Se acumula en los espacios intersticial y alveolar líquido de edema con abundantes proteínas **(fig. 294-2)**. En el pulmón, en esta fase aguda se advierten concentraciones notables de citocinas (como las IL-1 y -8 y TNF alfa) y mediadores lípidos (como el leucotrieno B_4). Por reacción a los mediadores proinflamatorios se desplazan los leucocitos (en particular los neutrófilos) al interior del plano intersticial pulmonar y los alvéolos. Además, las proteínas plasmáticas condensadas se acumulan en los espacios aéreos, junto con restos celulares y el agente tensioactivo disfuncional para formar espirales de membrana hialina. La lesión de los vasos pulmonares también aparece tempranamente en el ARDS y se advierte obstrucción vascular por microtrombos y proliferación fibrocelular **(fig. 294-3)**.

El edema en los alvéolos abarca predominantemente las zonas *en declive* o más inferiores del pulmón, por lo cual disminuye la aireación. El colapso de grandes zonas de la mitad inferior del pulmón reduce extraordinariamente la distensibilidad de dicho órgano. Como consecuencia, aparecen cortocircuitos intrapulmonares e hipoxemia y se intensifica el trabajo de la respiración, todo lo cual culmina en disnea. Las alteraciones fisiopatológicas en los espacios alveolares se ven exacerbadas por la oclusión de vasos muy finos, lo cual hace que disminuya la corriente arterial a las porciones ventiladas de los pulmones, aumente el espacio muerto y surja hipertensión pulmonar. Por tanto, además de la hipoxemia intensa, un signo notable al principio del ARDS es la hipercapnia que es consecuencia de aumento del espacio muerto pulmonar.

La fase exudativa comprende los primeros 7 días de la enfermedad después de la exposición a un factor desencadenante de ARDS, y el paciente comienza a mostrar síntomas del aparato respiratorio. Dichas manifestaciones, a pesar de que suelen surgir en un plazo de 12 a 36 h de actuar el elemento nocivo inicial, pueden no hacerlo antes de 5 a 7 días. Aparece disnea, con sensación de respiración superficial y rápida, e incapacidad para captar suficiente aire. La taquipnea y el mayor trabajo de la respiración culminan a menudo en fatiga de músculos respiratorios y, al final, en insuficiencia respiratoria. Las cifras obtenidas de estudios de laboratorio por lo común son inespecíficas y sólo indican predominantemente algún trastorno clínico subyacente. Las radiografías de tórax suelen revelar la presencia de opacidades alveolares y en el plano intersticial, que abarcan por lo menos tres cuartas partes de los campos pulmonares (fig. 294-2). Los signos radiográficos mencionados, a pesar de ser característicos de ARDS, no son específicos y son prácticamente idénticos de los del edema pulmonar cardiógeno **(cap. 298)**. Sin embargo, a diferencia de este último, en la radiografía de tórax del ARDS rara vez se advierten cardiomegalia, derrames pleurales o redistribución vascular pulmonar. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax en el ARDS indica heterogeneidad extensa de la afección del pulmón **(fig. 294-4)**.

Las manifestaciones iniciales de ARDS son inespecíficas y, por tal razón, hay que pensar en otras entidades patológicas. En el diagnóstico diferencial del ARDS, los trastornos que con mayor frecuencia se incluyen son el edema pulmonar cardiógeno, la neumonía difusa y hemorragia alveolar. Entidades menos frecuentes por considerar comprenden neumopatías intersticiales agudas [como la neumonitis intersticial aguda **(cap. 287)**], las lesiones inmunitarias agudas [como la neumonitis por hipersensibilidad **(cap. 282)**], la lesión por toxinas (como la neumonitis posradiación; **cap. 71**) y el edema pulmonar neurógeno **(cap. 33)**.

Fase proliferativa La fase en cuestión por lo común dura del día 7 al 21. Casi todos los enfermos se recuperan en breve plazo y en tal fase quedan liberados del ventilador mecánico. A pesar de esa mejoría, muchos aún

CUADRO 294-2 Criterios para diagnosticar ARDS

GRAVEDAD: OXIGENACIÓN[a]	COMIENZO	SIGNOS EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	AUSENCIA DE HIPERTENSIÓN DE AURÍCULA IZQUIERDA
Leve: 200 mm Hg $<Pa_{O_2}/Fi_{O_2} \leq 300$ mm Hg *Moderada:* 100 mm Hg $<Pa_{O_2}/Fi_{O_2} \leq 200$ mm Hg *Intensa:* $Pa_{O_2}/Fi_{O_2} \leq 100$ mm Hg	Agudo: menos de 1 semana después de la lesión clínica o de los síntomas respiratorios nuevos o agravados.	Opacidades bilaterales consistentes con edema pulmonar que no se explican del todo por derrames, colapso lobular/pulmonar o nódulos.	El edema hidrostático no es la causa primaria de la falla respiratoria. Si no hay un factor de riesgo para el ARDS, se requiere alguna evaluación objetiva (p. ej., ecocardiografía) para descartar el edema hidrostático.

[a] Valorado con presión positiva al final de la espiración (PEEP) de al menos 5 cmH_2O.

Nota: ARDS, Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; Pa_{O_2}, presión parcial de O_2 arterial; Fi_{O_2}, fracción inspirada de O_2; PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*), presión de enclavamiento pulmonar.

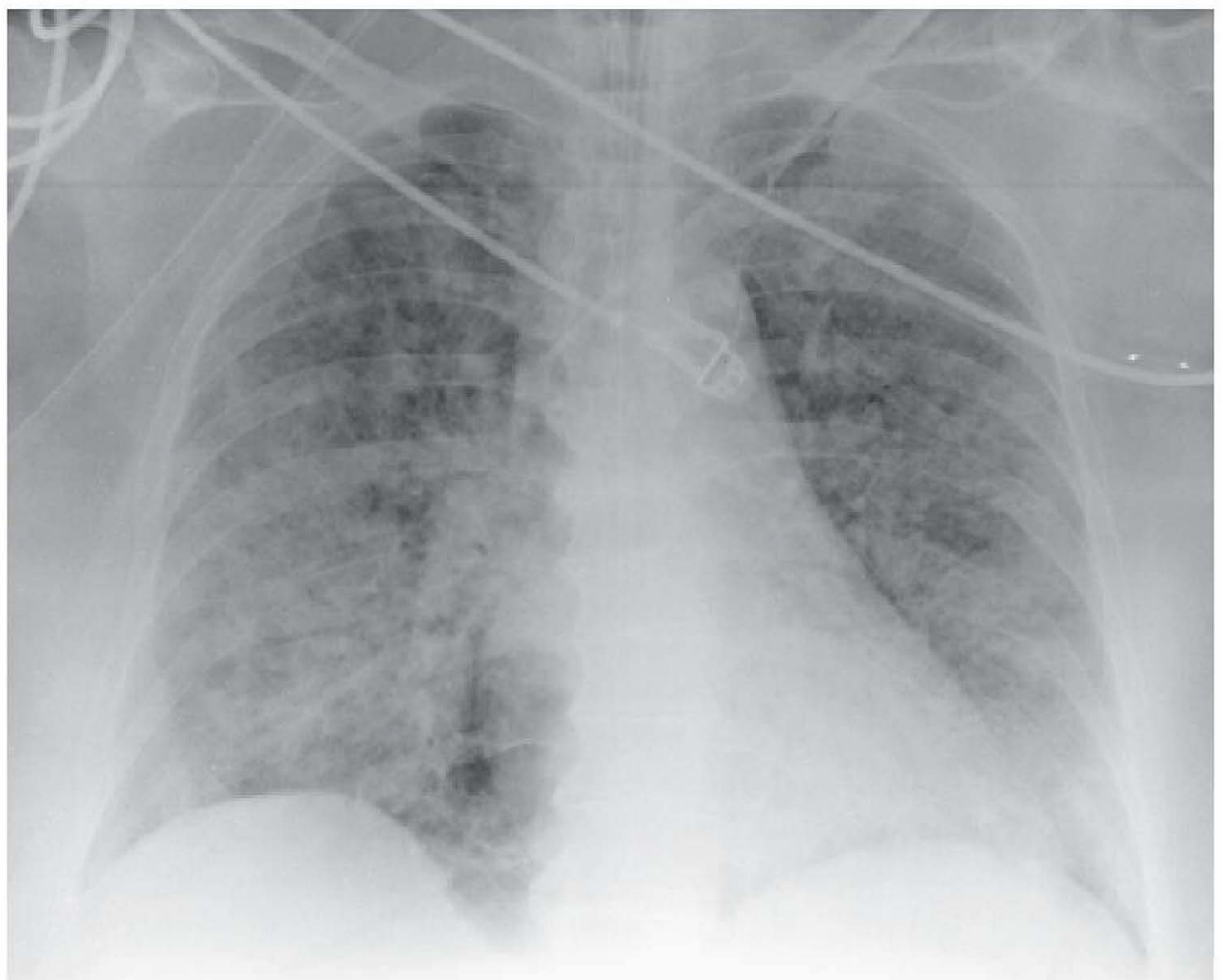


FIGURA 294-2 Radiografía anteroposterior de tórax representativa de la fase exudativa del ARDS, en donde se observan infiltrados intersticiales y alveolares difusos, difíciles de diferenciar de la insuficiencia del ventrículo izquierdo.

presentan disnea, taquipnea e hipoxemia. Algunos terminan por mostrar una lesión progresiva de los pulmones y los comienzos de la fibrosis pulmonar en esta fase proliferativa. En la imagen histológica es común advertir los primeros signos de resolución en esta fase con el inicio de la reparación pulmonar, la organización de exudados alveolares y un cambio en la

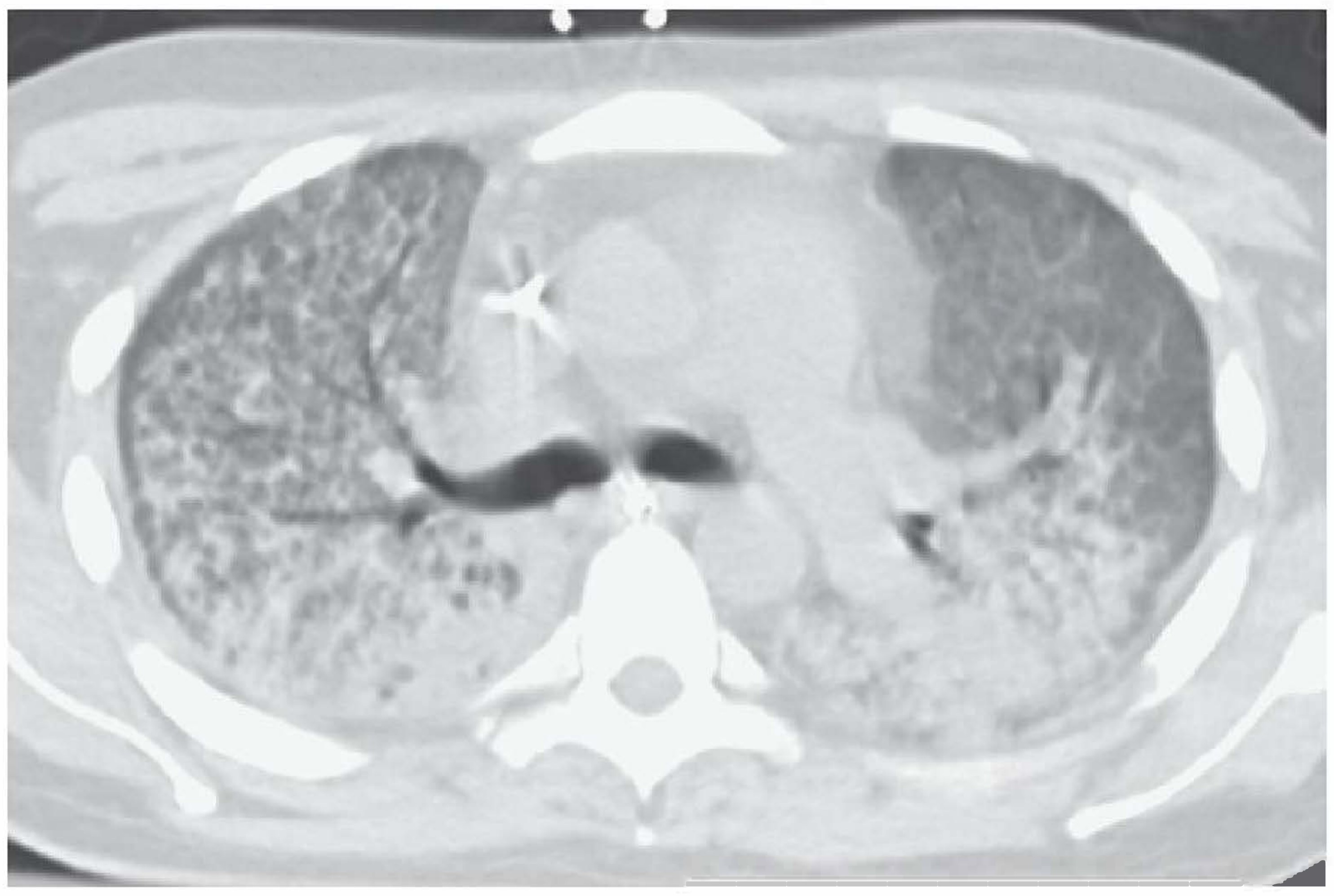


FIGURA 294-4 CT representativa del tórax durante la fase exudativa del ARDS, en la cual predominan el edema alveolar en *zonas declive* y la atelectasia.

identidad de los leucocitos infiltrados, es decir, en lugar de neutrófilos predominan linfocitos en los pulmones. Como parte del cuadro de reparación hay proliferación de los neumocitos de tipo II en la membrana basal alveolar; estas células epiteliales especializadas sintetizan el nuevo agente tensioactivo y se diferencian y transforman en neumocitos de tipo I.

Fase fibrótica Mientras que muchas personas con ARDS recuperan la función pulmonar de 3 a 4 semanas después de actuar el elemento lesivo en los pulmones, otros inician una fase fibrótica que requiere a veces de

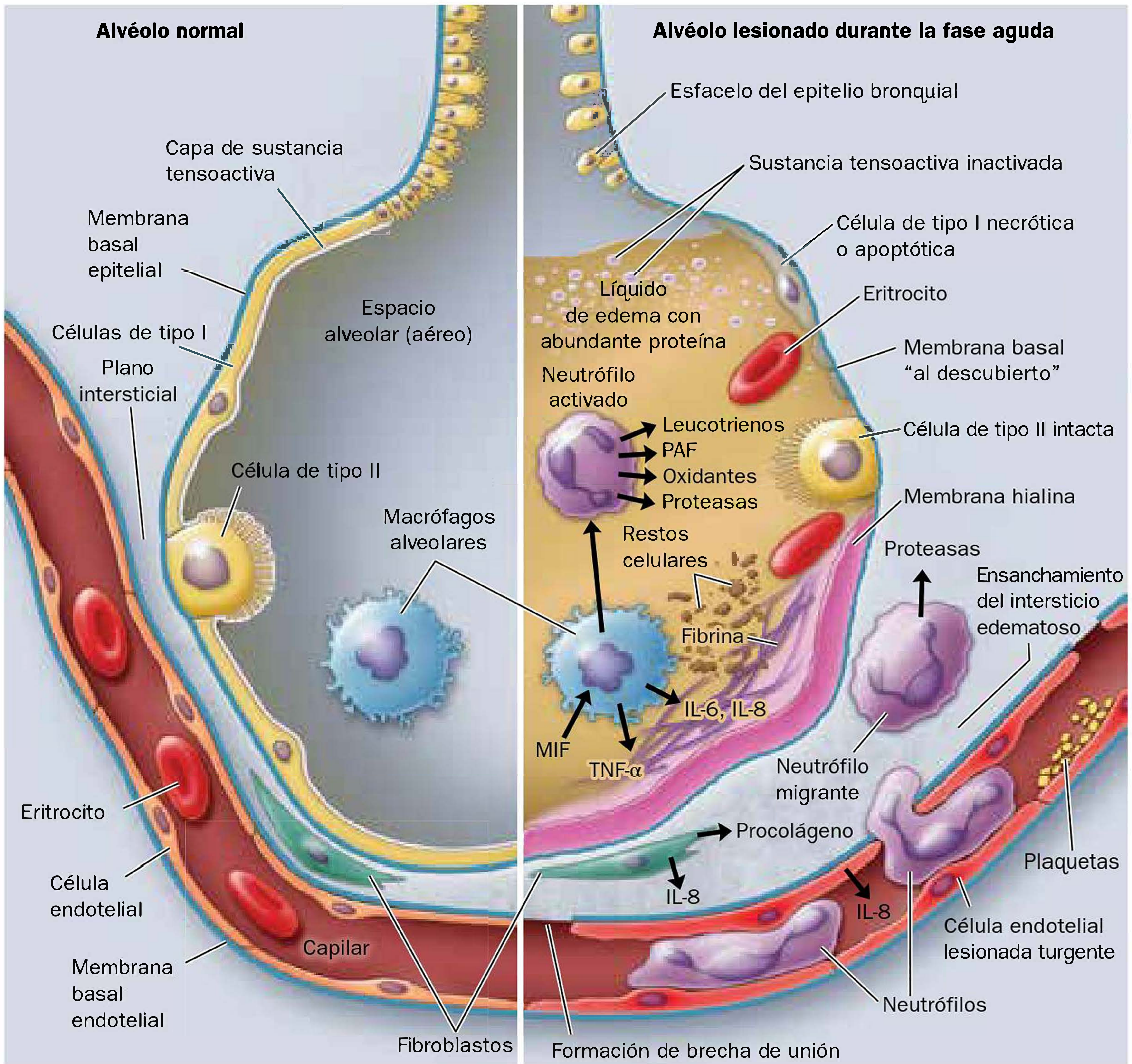


FIGURA 294-3 Alvéolo normal (*izquierda*) y el alvéolo lesionado en la fase aguda de la lesión pulmonar aguda y del ARDS (*derecha*). En la fase aguda del síndrome (*derecha*) se advierte esfacelo de las células epiteliales bronquiales y alveolares con la formación de membranas hialinas con abundante proteína en la membrana basal al descubierto. En este esquema los neutrófilos se adhieren al endotelio capilar dañado y migran a través del plano intersticial al interior del espacio aéreo lleno con líquido de edema que tiene abundante proteína. Dentro del espacio aéreo, un macrófago alveolar secreta citocinas proinflamatorias (es decir, interleucinas 1, 6, 8 (IL-1, 6, 8) y el TNF-α, que actúan en forma local para estimular la quimiotaxia y activar los neutrófilos. Los macrófagos también secretan otras citocinas que incluyen IL-1, 6, 8 y 10. IL-1 estimula también la producción de matriz extracelular por parte de los fibroblastos. Los neutrófilos liberan oxidantes, proteasas, leucotrienos y otras moléculas proinflamatorias, como el factor activador de plaquetas (PAF, *platelet activating factor*). En el entorno alveolar se identifican también otros mediadores inflamatorios que incluyen el antagonista del receptor de IL-1, el receptor soluble de TNF-α, autoanticuerpos contra IL-8 y citocinas, IL-10 e IL-11 (no se muestran). La penetración del líquido de edema con abundante proteína en el alvéolo culmina en la inactivación de la sustancia tensoactiva. MIF, Factor inhibidor de macrófagos. *(Con autorización de LB Ware, MA Matthay: N Engl J Med 342:1334, 2000).*

apoyo con ventilador mecánico, oxígeno suplementario o ambas medidas por largo tiempo. En lo que toca a la imagen histológica, el edema alveolar y los exudados inflamatorios de fases anteriores se transforman en fibrosis extensa de los conductos y del plano intersticial. La arquitectura de los ácinos se altera extraordinariamente, lo cual propicia cambios enfisematoides, con grandes ampollas. La fibroproliferación de la íntima en la microcirculación pulmonar hace que surjan oclusión vascular e hipertensión pulmonar en forma progresiva. Las consecuencias funcionales incluyen un mayor peligro de neumotórax, disminución de la distensibilidad pulmonar y un mayor espacio muerto de los pulmones. Las personas en esta fase tardía sufren una importante carga de morbilidad excesiva. Los datos de biopsia pulmonar propios de la fibrosis en cualquier fase del ARDS conllevan un incremento de la mortalidad.

TRATAMIENTO

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

PRINCIPIOS GENERALES

La disminución reciente de las cifras de mortalidad por ARDS en gran parte ha sido consecuencia de los adelantos generales de la atención de enfermos en estado crítico **(cap. 293)**. Sobre tal base, la asistencia de los pacientes mencionados obliga a prestar atención minuciosa a: 1) la identificación y el tratamiento de cuadros médicos y quirúrgicos primarios (como septicemia, aspiración, traumatismo); 2) reducción al mínimo de procedimientos de diversa índole y sus complicaciones; 3) medidas profilácticas contra la tromboembolia venosa, hemorragia de vías gastrointestinales e infecciones en catéteres en vena central; 4) identificación inmediata de infecciones de tipo nosocomial, y 5) provisión de nutrición adecuada, por vía enteral cuando sea posible.

MANEJO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

(Cap. 295) Los pacientes que cumplen con los criterios para el diagnóstico de ARDS a menudo se fatigan por la mayor carga de la respiración y la hipoxemia progresiva, requiriendo ventilación mecánica como apoyo.

Minimización de la lesión pulmonar inducida por el ventilador La ventilación mecánica, a pesar de que llega a salvar la vida, también puede agravar una lesión pulmonar. Modelos experimentales han demostrado que la lesión con esas características (por ventilador) al parecer necesita de dos fenómenos: "volutrauma" por distensión alveolar excesiva y repetida y "atelectrauma" por colapso repetitivo de alvéolos. El ARDS, que se advierte con toda nitidez en la CT de tórax (fig. 294-4), es un cuadro heterogéneo que afecta predominantemente a las zonas declive (inferiores) del pulmón, con relativa indemnidad de otras. Dada la diferencia de distensibilidad, los esfuerzos por insuflar a todo el pulmón consolidado pueden culminar en una distensión excesiva y lesión de las zonas más "normales" de dicho órgano. La lesión inducida por el ventilador se demuestra en modelos experimentales de ALI y en particular con ventilación de alto volumen corriente (V_T, *tidal volume*).

En un estudio a gran escala, comparativo y con asignación aleatoria, auspiciado en Estados Unidos por los National Institutes of Health y realizado por ARDS Network, se compararon la ventilación con volumen bajo (6 mL/kg de peso corporal previsto) con la que usaría el volumen ventilatorio habitual (12 mL/kg de peso corporal predecible). Las presiones de las vías respiratorias inferiores también se consideraron en el grupo de volumen de ventilación bajo (o sea, presión de meseta mantenida en el ventilador después de una pausa de 0.5 s luego de la inspiración) ≤30 cmH_2O frente a ≤50 cmH_2O en el grupo de volumen de ventilación alto. En los pacientes que recibieron un volumen ventilatorio pequeño, la cifra de mortalidad fue bastante menor (31%) que en aquellos que recibieron el volumen convencional (40%). Dicha mejoría en la sobrevida representa el beneficio más sustancial demostrado en cuanto a la mortalidad por ARDS entre todas las intervenciones terapéuticas en dicho síndrome.

Minimización del atelectrauma mediante la prevención del colapso alveolar En el ARDS, la presencia de líquido alveolar e intersticial y la pérdida del agente tensioactivo pueden causar una reducción extraordinaria de la distensibilidad pulmonar. Sin incremento de la presión teleespiratoria, puede ocurrir en esa fase de la espiración un notable colapso alveolar con disminución de la oxigenación. En casi todas las situaciones clínicas, la presión positiva teleespiratoria (PEEP, *positive end-expiratory pressure*) se establece de manera empírica para llevar al mínimo la Fio_2 (porcentaje de O_2 inspirado) y de manera adecuada la Pao_2 (presión arterial parcial de oxígeno) sin causar distensión alveolar excesiva. Hasta ahora no hay un consenso sobre el método óptimo para establecer la PEEP, ya que muchos estudios han tenido resultados no concluyentes. Las posibles estrategias incluyen el uso de una tabla de combinaciones de PEEP-Fio_2 del grupo del estudio ARDS Network, el ajuste de la PEEP al punto inferior de inflexión de la curva de presión/volumen estático, según esta hipótesis, es la que conservaría abiertos los alvéolos (los pulmones) y así mejoraría la oxigenación, en algunos pacientes vale la pena medir la presión esofágica para calcular la presión transpulmonar (que podría ser muy útil en pacientes con pared torácica rígida). Hasta que no se obtenga más información sobre cuál es la mejor forma de optimizar los ajustes de PEEP en el ARDS, los médicos pueden usar estas opciones o una estrategia práctica para medir de manera empírica la "mejor PEEP" junto al paciente a fin de determinar los ajustes óptimos que promuevan mejor la activación alveolar, y que minimicen la distensión alveolar excesiva y la inestabilidad hemodinámica. Se recomienda programarla para reducir la Fio_2 y aumentar la Pao_2 **(cap. 295)**.

Postura prona En varios ensayos aleatorizados, la ventilación mecánica en posición prona mejoró la oxigenación arterial, pero sigue siendo incierto su efecto en la sobrevida y en otros desenlaces clínicos de importancia, un estudio reciente demostró una reducción significativa en la mortalidad a 28 días con la posición prona (32.8 a 16%) en pacientes con ARDS grave (Pao_2/Fio_2 <150 mm Hg). Por tanto, muchos centros usan cada vez más la posición prona en el ARDS grave, en el entendido de que esta maniobra requiere un equipo de cuidados intensivos con experiencia en pacientes en esta posición, ya que puede ser peligroso cambiar de posición a los pacientes en estado crítico, porque de manera accidental puede desalojarse la sonda endotraqueal, perderse los catéteres en vena central, o causar lesión por aparatos ortopédicos.

OTRAS ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

Las *maniobras de activación* que producen un aumento transitorio de la PEEP a niveles altos para "activar" el pulmón atelectásico pueden aumentar la oxigenación, pero no se ha confirmado un beneficio en la mortalidad. Los *modos alternativos de ventilación mecánica*, como la ventilación con liberación de la presión de las vías respiratorias y la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, no han tenido beneficios demostrados sobre los modos de ventilación estándar en el tratamiento del ARDS, y en muchos casos requieren experiencia especializada para atender al paciente. *El tratamiento de reemplazo pulmonar con oxigenación por membrana extracorpórea* (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) mejoró la mortalidad de pacientes con ARDS en el Reino Unido que fueron referidos a un centro de ECMO (aunque sólo 75% de los referidos recibió ECMO), por lo que es posible que sea útil en pacientes adultos seleccionados con ARDS grave como tratamiento de rescate.

TRATAMIENTO CON LÍQUIDOS

(Cap. 293) La mayor permeabilidad de vasos pulmonares que ocasiona la aparición de edema intersticial y alveolar con líquido rico en proteínas es el signo central del ARDS. Además, la solución de continuidad de la integridad vascular intensifica el incremento normal del agua extravascular de pulmones, que se advierte cuando asciende la presión en la aurícula izquierda. La conservación de la presión de llenado en valores normales o bajos de aurícula izquierda lleva al mínimo la posibilidad de edema pulmonar e impide nuevos decrementos de la oxigenación arterial y la distensibilidad de pulmones, mejora la mecánica pulmonar, acorta la permanencia en la ICU y también la duración de la ventilación mecánica. Por tanto, un aspecto importante del tratamiento de ARDS son las maniobras intensivas para disminuir las presiones de llenado de la aurícula izquierda por medio de restricción de líquidos y uso de diuréticos, limitadas sólo por elementos como la hipotensión y la deficiencia de riego de órganos vitales, como los riñones.

BLOQUEO NEUROMUSCULAR

En ARDS grave, no basta la sola sedación para lograr la sincronía entre el paciente y el ventilador, necesaria para la ventilación neuroprotectora; el problema clínico mencionado fue abordado en fecha reciente en una investigación multicéntrica con asignación al azar, en que los testigos recibieron placebo, y se emprendió bloqueo neuromuscular temprano con besilato de cisatracurio durante 48 h. En el ARDS grave el bloqueo neuromuscular temprano mejoró la cifra de supervivencia y de días sin unión al ventilador, sin aumentar las cifras de paresias adquiridas en ICU. Los datos promisorios anteriores orientan hacia la administración temprana de bloqueantes neuromusculares, si es necesario, para facilitar la ventilación mecánica en casos de ARDS profunda.

CUADRO 294-3 Recomendaciones basadas en evidencia para emprender tratamientos en el ARDS

TRATAMIENTO	RECOMENDACIÓN[a]
Ventilación mecánica	
Volumen ventilatorio bajo	A
Minimizar presiones de llenado de la aurícula izquierda	B
PEEP alta o "pulmón abierto"	B[b]
Decúbito ventral	B[b]
Maniobras de reclutamiento	C
Ventilación de alta frecuencia	D
ECMO	B[b]
Bloqueo neuromuscular temprano	B[b]
Glucocorticoides	D
Vasodilatadores inhalados (p. ej., NO, epoprostenol)	C
Reposición de agente tensioactivo, y otros antiinflamatorios (como ketoconazol, PGE_1, NSAID)	D

[a] Clave: A, el tratamiento recomendado se basa en pruebas clínicas de gran peso obtenidas de estudios clínicos con asignación aleatoria; B, el tratamiento recomendado se basa en datos clínicos sugestivos, pero escasos; C, se recomienda sólo como tratamiento alternativo sobre la base de indicios indeterminados; D, no es recomendable, al haber pruebas clínicas que no corroboran la eficacia de esa modalidad terapéutica. [b] Como se describe en el texto, no hay un consenso sobre los ajustes óptimos de PEEP en el ARDS, pero el consenso general respalda una estrategia pulmonar abierta que minimice la distensión alveolar; en un estudio clínico aleatorizado controlado, la posición prona mejoró la mortalidad en el ARDS grave; la ECMO puede ser provechosa en pacientes seleccionados con ARDS grave; el bloqueo neuromuscular temprano produjo beneficio en la mortalidad en un estudio aleatorizado controlado en pacientes con ARDS.

ARDS, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; PEEP, presión teleespiratoria positiva; NO, óxido nítrico; ECMO, oxigenación con membrana extracorporal; PGE_1, prostaglandina E_1; NSAID (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), antiinflamatorios no esteroideos.

GLUCOCORTICOIDES

Se han hecho múltiples intentos para tratar con glucocorticoides las variedades temprana y tardía del ARDS, en un intento de aminorar la inflamación pulmonar que puede ser perjudicial. Pocos estudios han indicado beneficio alguno. Los datos actuales *no* refuerzan el empleo de dosis grandes de glucocorticoides en la atención de pacientes de ARDS.

OTROS TRATAMIENTOS

Los resultados de investigaciones clínicas de reposición de sustancia tensoactiva y otros múltiples tratamientos médicos no han sido alentadores. La inhalación de óxido nítrico y de epoprostenol sódico han mejorado pasajeramente la oxigenación, pero no prolongan la sobrevida ni acortan el tiempo en que está unido el sujeto al ventilador mecánico.

RECOMENDACIONES

Se han emprendido innumerables estudios en seres humanos para mejorar los resultados de los pacientes con ARDS; en casi ninguno de ellos se ha logrado modificar la evolución natural de la enfermedad. Si bien los resultados de los ensayos clínicos a gran escala deben aplicarse con criterio a pacientes individuales, en el **cuadro 294-3** se resumen las recomendaciones basadas en datos científicos, y en la **figura 294-5** se presenta un algoritmo para las metas terapéuticas iniciales y sus límites en el tratamiento del ARDS.

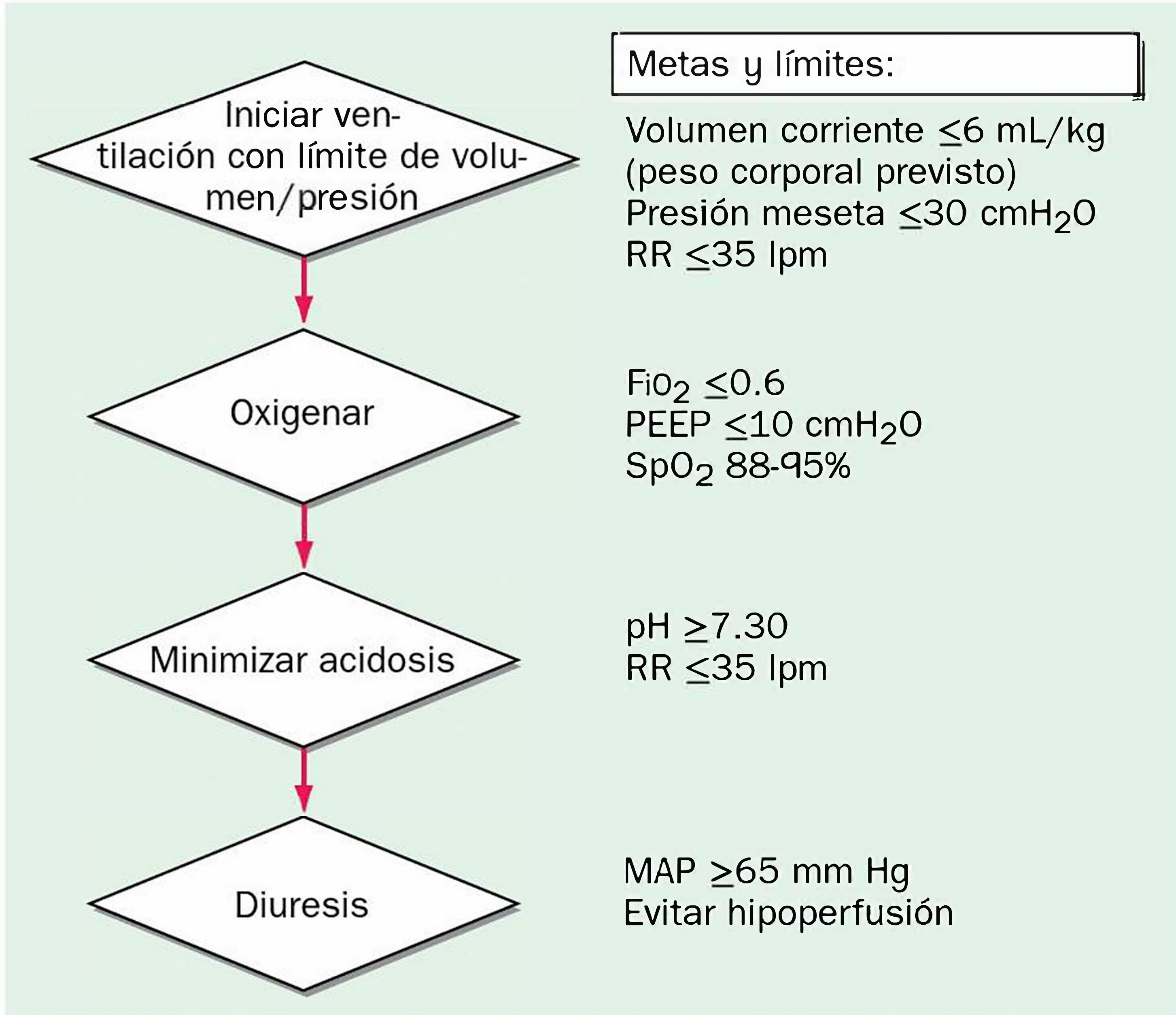


FIGURA 294-5 Algoritmo para el tratamiento inicial del ARDS. Los ensayos clínicos han proporcionado metas terapéuticas fundamentadas para un enfoque por pasos en la ventilación mecánica incipiente, oxigenación, corrección de la acidosis y la diuresis en los pacientes en estado crítico con ARDS. FiO_2, fraccción inspirada de oxígeno; MAP, tensión arterial media; PBW, peso corporal calculado; RR, frecuencia respiratoria; SpO_2, saturación de oxihemoglobina arterial medida por oximetría de pulsos.

PRONÓSTICO

Mortalidad En el reporte reciente del estudio *Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure* (LUNG SAFE), los cálculos de mortalidad intrahospitalaria para ARDS variaron entre 34.9% para el ARDS leve, 40.3% para el moderado y 46.1% para el ARDS grave. Se advierte una variabilidad importante, pero existe una tendencia clara hacia la mejora de los resultados de los casos de ARDS. Como aspecto de interés, la mortalidad por ARDS se ha atribuido en gran medida a causas extrapulmonares, en las que la septicemia y la insuficiencia extrapulmonar de algunos órganos han causado más de 80% de los fallecimientos. Por tanto, es posible que la mejoría en la supervivencia sea consecuencia de adelantos en la atención de los pacientes con septicemia/infección y en la de los que tienen insuficiencia de múltiples órganos **(cap. 293)**.

Los factores de mayor riesgo para ARDS no son pulmonares. La senectud es un factor importante de riesgo y la cifra de mortalidad aumenta en forma sustancial en los sujetos mayores de 75 años (alrededor de 60%), en comparación con los menores de 45 años (casi 20%). Asimismo, las personas mayores de 60 años que tienen ARDS y septicemia muestran un incremento tres veces mayor en la cifra de mortalidad, en comparación con quienes tienen edades menores. Otro factor más de riesgo de aumento de la mortalidad es la disfunción preexistente de órganos causada por enfermedades médicas crónicas. En particular, se han vinculado con dicho incremento entidades como las hepatopatías crónicas, la cirrosis, el abuso de alcohol por largo tiempo, la inmunodepresión mantenida **(cap. 293)**. Los individuos con ARDS causado por lesión directa de los pulmones (incluidas neumonía, contusión pulmonar y broncoaspiración; **cuadro 294-1**) tienen un incremento casi del doble de la mortalidad, en comparación con los que presentan causas indirectas de lesión pulmonar, mientras que los pacientes quirúrgicos y traumatizados con ARDS, en particular los que no recibieron una lesión directa de los pulmones, tienen una cifra de supervivencia mayor que otros individuos con ARDS.

La gravedad creciente del ARDS, según la definición del consenso de Berlín, predice una mayor mortalidad. Sin embargo, el valor adicional para anticipar la mortalidad por ARDS es sorprendentemente pequeño en relación con otras medidas de la intensidad de la lesión pulmonar, que incluyen el nivel de PEEP (≥10 cmH_2O); la distensibilidad del aparato respiratorio (≤40 mL/cmH_2O), la extensión de los infiltrados alveolares en la radiografía de tórax y el volumen espiratorio corregido por minuto (≥10 L/min) (como medida sustituta del espacio muerto).

Recuperación funcional de los sobrevivientes de ARDS Es frecuente que las personas con ARDS presenten insuficiencia respiratoria duradera y dependan, para sobrevivir, de la ventilación mecánica, aunque hay testimonios de que gracias a las fuerzas regeneradoras del pulmón, la mayoría de los pacientes recupera una función pulmonar casi normal. Los afectados por lo regular recobran la función pulmonar máxima en un plazo de 6 meses. Un año después de haber retirado los tubos endotraqueales, más de 33% de quienes sobreviven a un ARDS tiene cifras de espirometría y de capacidad de difusión normales. Muchos de los pacientes restantes muestran sólo anormalidades leves de su función pulmonar. A diferencia del peligro de muerte, la recuperación de la función de los pulmones guarda un vínculo neto con la magnitud de la lesión de tales órganos al principio del ARDS. Factores que se vinculan con el empeoramiento de la función pulmonar en la fase de recuperación son distensibilidad estática pequeña de vías respiratorias, concentraciones altas de PEEP necesaria, lapsos más largos en que se necesita la ventilación mecánica y puntuaciones altas de lesión pulmonar. Como punto por destacar cuando se valora la función física 5 años posteriores al ARDS, suele corroborarse la limitación en el ejercicio y la menor calidad física de vida, a pesar de que la función de pulmones sea normal o casi normal. Al atender a los supervivientes de ARDS, es importante percatarse de la posibilidad de una notable carga de problemas psicológicos en los pacientes y parientes que los cuidan, que incluyen cifras notables de depresión y del trastorno de estrés postraumático.

Agradecimiento

Los autores agradecen a los Drs. Augustine Choi y Steven D. Shapiro la contribuciones a este capítulo en la edición previa.

LECTURAS ADICIONALES

ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. JAMA 307:2526, 2012.

ARDS Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1301, 2000.

Bellani G *et al*.: Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA 315:788, 2016.

Tomashefski JF Jr: Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 21:435, 2000.

Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000.

PÁGINAS ELECTRÓNICAS

ARDS Support Center for patient-oriented education: www.ards.org
NHLBI ARDS Clinical Trials information: www.ardsnet.org
ARDS Foundation: www.ardsusa.org

295 Apoyo ventilatorio mecánico

Bartolome R. Celli

APOYO VENTILATORIO MECÁNICO

La ventilación mecánica se utiliza para ayudar o sustituir a la respiración espontánea. Se implementa con dispositivos especiales que ayudan a la función ventilatoria y mejoran la oxigenación por medio de la aplicación de gas con un gran contenido de oxígeno y presión positiva. La indicación principal para iniciar la ventilación mecánica es la insuficiencia respiratoria, de la que existen dos tipos básicos: 1) *hipoxémica*, que se caracteriza por una saturación arterial de O_2 (Sa_{O_2}) <90% no obstante una mayor fracción de O_2 inspirado y casi siempre es resultado de un desequilibrio de ventilación/perfusión o cortocircuito, y 2) *hipercárbica*, que se caracteriza por elevación de la presión parcial de dióxido de carbono arterial (P_{CO_2}) (por lo general por arriba de 50 mm Hg) resultado de enfermedades que reducen la ventilación por minuto o aumentan el espacio muerto fisiológico de manera tal que la ventilación alveolar es insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas. Cuando la insuficiencia respiratoria es crónica, ninguna de las dos variedades se trata en forma obligatoria con ventilación mecánica, pero cuando es aguda la ventilación mecánica salva la vida.

INDICACIONES

Las razones más frecuentes para establecer la ventilación mecánica son insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia cardiaca con edema pulmonar, neumonía, septicemia, complicaciones de cirugía y traumatismo), que representa alrededor de 65% de los pacientes, e insuficiencia ventilatoria hipercápnica, como el coma (15%), exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (13%) y enfermedades neuromusculares (5%). Los objetivos primarios de la ventilación mecánica son disminuir el trabajo respiratorio, con lo que se evita la fatiga de los músculos respiratorios, y revertir la hipoxemia y acidosis respiratoria progresiva que ponen en peligro la vida.

En algunos casos, la ventilación mecánica se usa como adjunto a otras formas de tratamiento, por ejemplo, para reducir el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con hipertensión intracraneal; también se usa a menudo junto con la intubación endotraqueal para evitar la aspiración del contenido gástrico en pacientes inestables durante el lavado gástrico ante la sospecha de sobredosis farmacológica o durante la endoscopia gastrointestinal. En enfermos graves, a veces están indicadas la intubación y ventilación mecánica antes de realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos esenciales, si parece que pudiera ocurrir insuficiencia respiratoria durante esas maniobras.

TIPOS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

Existen dos métodos básicos de ventilación mecánica: ventilación no invasiva (NIV, *noninvasive ventilation*) y ventilación mecánica (invasiva) (MV, *mechanical ventilation*).

Ventilación no invasiva La NIV ha ganado más aceptación porque es efectiva en ciertas condiciones, como la insuficiencia respiratoria aguda o crónica, y se relaciona con menos complicaciones, como neumonía y traumatismo traqueolaríngeo. La NIV casi siempre se aplica con una mascarilla bien ajustada o mascarilla nasal similar a las que suelen usarse para el tratamiento de la apnea durante el sueño y en algunos casos con el uso de un casco o cubierta. La ventilación no invasiva tiene eficacia comprobada en pacientes con insuficiencia respiratoria por exacerbaciones agudas de la EPOC; por lo general se implementa mediante ventilación con presión positiva en la vía respiratoria de dos niveles o ventilación con apoyo de presión. En los dos modos se aplica en la mascarilla una presión positiva predeterminada durante la inspiración y una presión más baja durante la espiración. Los dos modos son tolerables para las personas conscientes y optimizan la sincronía entre el paciente y el ventilador. La principal limitación para su aplicación amplia es la intolerancia del enfermo debido a que la mascarilla muy ajustada que se requiere para la NIV puede causar molestia física y emocional. Además, la NIV ha tenido poco éxito en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica, para los que la intubación endotraqueal y la MV convencional se mantienen como el método ventilatorio de elección.

El principal grupo de pacientes que se benefician con una prueba terapéutica de NIV es el de quienes padecen exacerbaciones agudas de EPOC que causan acidosis respiratoria (pH <7.35). La experiencia de varios estudios con asignación al azar bien documentados mostró que en personas con insuficiencia respiratoria caracterizada por pH sanguíneo entre 7.25 y 7.35, la NIV se relaciona con tasas bajas de falla (15 a 20%) y buenos resultados (tasa de intubación, duración de la estancia en cuidados intensivos y en algunas series, tasa de mortalidad). En enfermos más graves con pH <7.25, la tasa de NIV mantiene una relación inversa con la gravedad de la acidosis respiratoria, con mayor tasa de fallas conforme desciende el pH. En personas con acidosis más ligera (pH >7.35), la NIV no es mejor que el tratamiento convencional, que incluye administración controlada de oxígeno y tratamiento farmacológico para las exacerbaciones de EPOC (corticosteroides sistémicos, broncodilatadores y, en caso necesario, antibióticos).

La NIV no es útil en la mayor parte de casos con insuficiencia respiratoria y está contraindicada en sujetos con los trastornos listados en el **cuadro 295-1**. La experiencia muestra que la NIV puede retrasar el apoyo ventilatorio salvador de la vida en esos casos; en realidad puede causar aspiración o hipoventilación. Una vez que se inicia la NIV, el paciente debe mantenerse monitorizado; un descenso en la frecuencia respiratoria y la disminución del uso de los músculos accesorios (escalenos, esternocleidomastoideos e intercostales) son indicadores clínicos de beneficio terapéutico adecuado. Es preciso realizar gasometría arterial al menos unas horas después de iniciar el tratamiento a fin de asegurar que la NIV tiene el efecto deseado. La falta de beneficio en ese marco temporal debe alertar al médico sobre la posible necesidad de MV convencional.

Ventilación mecánica convencional La MV convencional se inicia una vez que se introduce una cánula con manguito en la tráquea para permitir la aplicación de gas acondicionado (tibio, oxigenado y húmedo) a las vías respiratorias y pulmones con una presión superior a la atmosférica. Debe tenerse gran cuidado durante la intubación para evitar la hipoxia que dañe el cerebro. En algunos pacientes la intubación puede lograrse sin sedación adicional. En la mayoría de las personas, la sedación ligera facilita el procedimiento. Los opiáceos y benzodiacepinas son opciones adecuadas, pero pueden tener un efecto adverso en la hemodinámica de personas con función cardiaca deprimida o resistencia vascular sistémica baja. La morfina puede inducir la liberación de histamina de los mastocitos, lo cual agrava el broncospasmo en pacientes asmáticos; el fentanilo, sufentanilo y alfentanilo son alternativas aceptables. La ketamina puede elevar la presión arterial sistémica y se ha vinculado con respuestas alucinatorias. Los

CUADRO 295-1 Contraindicaciones para la ventilación no invasiva
Paro cardiaco o respiratorio
Encefalopatía grave
Hemorragia gastrointestinal grave
Inestabilidad hemodinámica
Angina inestable e infarto miocárdico
Cirugía o traumatismo facial
Obstrucción de la vía respiratoria superior
Alto riesgo de aspiración o incapacidad para proteger la vía respiratoria
Incapacidad para eliminar secreciones

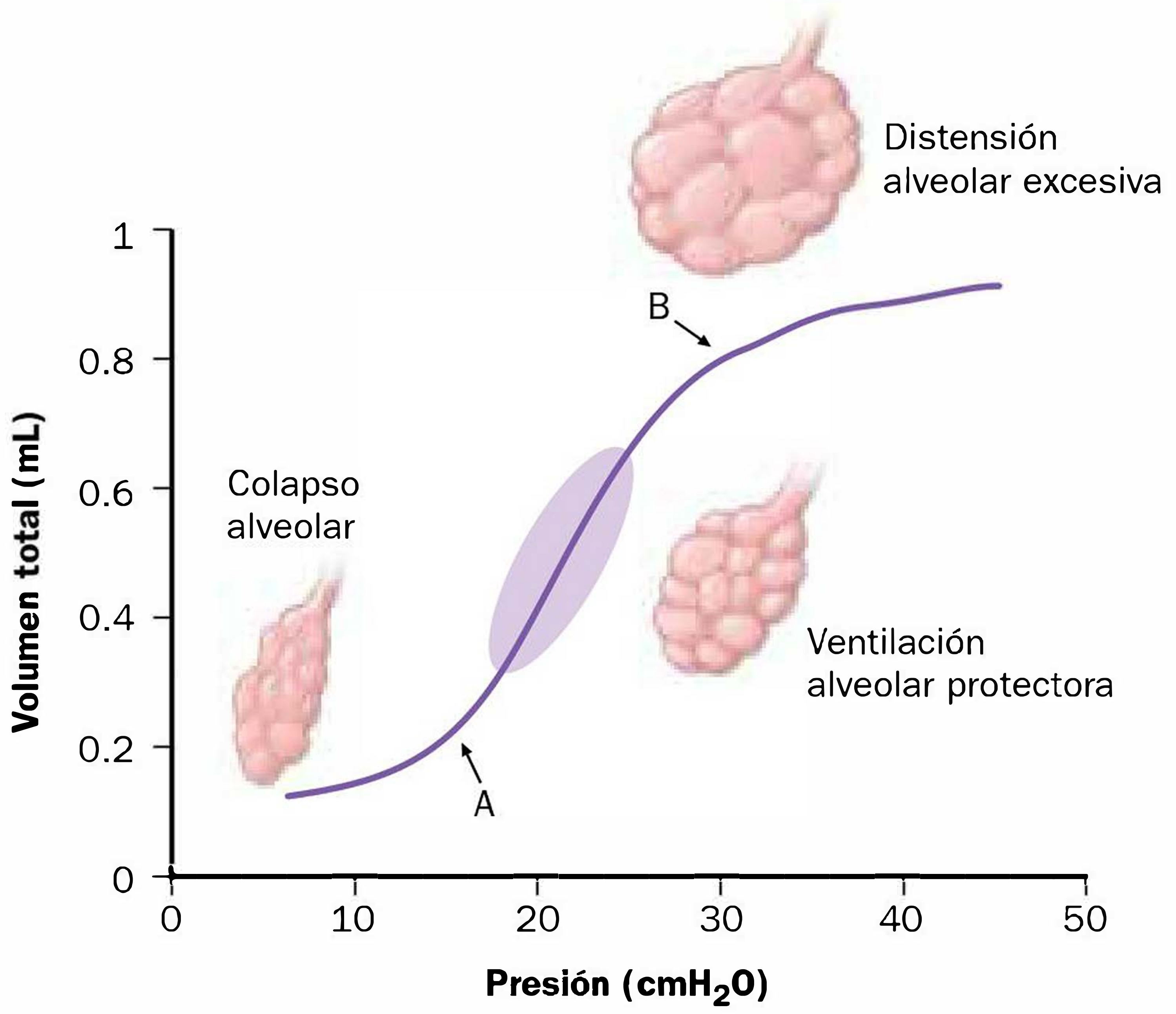


FIGURA 295-1 Curva de presión-volumen pulmonar hipotética en un paciente con MV. Los alvéolos tienden a cerrarse si la presión de distensión cae por debajo del punto de inflexión (A), mientras que experimentan estiramiento excesivo si la presión dentro de ellos es mayor que el punto de inflexión superior (B). El colapso y la abertura de los alvéolos ventilados se relacionan con resultados deficientes en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. La ventilación protectora (*área sombreada en púrpura*) con un volumen de ventilación pulmonar más bajo (6 mL/kg de peso corporal ideal) y el mantenimiento de la presión positiva teleespiratoria para prevenir el estiramiento excesivo y el colapso/abertura de los alvéolos ha mejorado la sobrevida de pacientes con ventilación mecánica.

fármacos de acción más corta, etomidato y propofol se han utilizado tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados, puesto que tienen menos efectos hemodinámicos adversos pero son más costosos que los medicamentos más antiguos. Es importante tener cuidado de evitar la parálisis neuromuscular durante la intubación de los pacientes con insuficiencia renal, síndrome de lisis tumoral, lesiones por aplastamiento, enfermedades que se acompañan de hiperpotasemia y síndromes de distrofia muscular; en especial, se deben evitar los fármacos cuyo mecanismo de acción comprende despolarización en la unión neuromuscular, como cloruro de succinilcolina.

PRINCIPIOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Una vez que el paciente está intubado, los principios básicos para aplicación de MV son *optimizar la oxigenación al tiempo que se evita la lesión pulmonar inducida por ventilador* (VILI, *ventilator-induced lung injury*) *por estiramiento excesivo y colapso/reincorporación.* Este concepto, conocido como la "estrategia ventilatoria protectora", que se ilustra en la **figura 295-1** y más adelante, ha ganado aceptación por la importante prueba empírica y experimental que vincula las presiones en vías respiratorias y volúmenes elevados, y el estiramiento pulmonar excesivo con colapso/reincorporación con los resultados deficientes (barotrauma y traumatismo por volumen). Aunque es deseable la normalización del pH mediante la eliminación del CO_2, el riesgo de daño pulmonar relacionado con el volumen alto y las presiones elevadas necesarias para alcanzar este objetivo ha derivado en la aceptación de la hipercapnia permisiva. Esta estrategia es bien tolerada cuando se tiene cuidado de evitar la acidosis excesiva mediante la amortiguación del pH.

MODOS DE VENTILACIÓN

Modo se refiere a la manera en que se aplican, controlan y limitan las respiraciones con el ventilador. El *desencadenante*, ya sea un esfuerzo inspiratorio o una señal regulada por el tiempo, define lo que el ventilador percibe para iniciar una respiración asistida. *Ciclo* se refiere a los factores que determinan el final de la inspiración. Por ejemplo, en la ventilación con ciclos por volumen, la inspiración termina cuando se aplica un volumen de ventilación pulmonar determinado. Otras formas de regulación del ciclo incluyen el ciclo por presión y el ciclo por tiempo. Los *factores limitantes* son valores especificados por el operador, como la presión en la vía respiratoria, que vigilan los transductores internos del circuito ventilatorio durante todo el ciclo respiratorio; si se rebasan los valores especificados, se termina el flujo inspiratorio y el circuito ventilatorio se ventila a la presión atmosférica o a la presión positiva teleespiratoria (PEEP). La mayoría de los pacientes se mantiene con ventilación de control y asistencia, ventilación obligatoria intermitente o ventilación con apoyo de presión; estos dos modos a menudo se usan en forma simultánea **(cuadro 295-2)**.

Ventilación asistida-controlada (ACMV) La ACMV (*assisted-control ventilation*) es el modo de ventilación más frecuente. El ciclo inspiratorio se inicia por el esfuerzo inspiratorio del paciente o, si no se detecta alguno en una ventana temporal especificada, por una señal del temporizador dentro del ventilador. Cada respiración aplicada, ya sea iniciada por el paciente o por el temporizador, consiste en el volumen de ventilación especificado por el operador. La frecuencia ventilatoria depende del paciente o de la frecuencia de respaldo especificada por el operador, la que sea más alta. La ACMV se usa a menudo para iniciar la ventilación mecánica porque asegura la ventilación por minuto de respaldo en ausencia de un impulso respiratorio intacto, además permite la sincronización del ciclo del ventilador con el esfuerzo inspiratorio del paciente.

Es posible que surjan problemas con la ACMV en pacientes con taquipnea por factores no respiratorios o no metabólicos, como la ansiedad, dolor e irritación de la vía respiratoria. Puede producirse alcalemia respiratoria, lo cual desencadena mioclono o convulsiones. La hiperinflación dinámica que eleva las presiones intratorácicas (la llamada auto-PEEP) puede ocurrir si la mecánica respiratoria del individuo es tal que no haya tiempo suficiente para la espiración completa entre los ciclos inspiratorios. La auto-PEEP puede limitar el retorno venoso, disminuir el gasto cardiaco y aumentar las presiones en la vía respiratoria, lo que predispone al barotrauma.

Ventilación obligatoria intermitente (IMV) En la IMV (*intermittent mandatory ventilation*) el operador ajusta el número de respiraciones obligatorias de volumen fijo que el ventilador debe aplicar. Entre esas respiraciones el paciente puede respirar espontáneamente. En la ventilación obligatoria intermitente sincronizada (SIMV), la más usual, las respiraciones obligatorias se aplican en sincronía con los esfuerzos inspiratorios del enfermo a una frecuencia determinada por el operador. Si el paciente no inicia una respiración, el ventilador aplica una respiración con un volumen fijo de ventilación pulmonar y reajusta el temporizador interno para el siguiente ciclo inspiratorio. La SIMV difiere de la ACMV en que sólo el número predeterminado de respiraciones es asistido por el ventilador.

La SIMV permite que las personas con impulso respiratorio intacto ejerciten los músculos ventilatorios entre las respiraciones asistidas, lo que la hace útil para pacientes intubados con apoyo ventilatorio y los que están en proceso de separación del ventilador. La SIMV puede ser difícil de usar en pacientes con taquipnea porque es probable que intenten espirar durante el ciclo inspiratorio programado en el ventilador. Cuando esto ocurre, es factible que la presión en la vía respiratoria rebase el límite de presión inspiratoria, la respiración asistida por el ventilador se aborta y el volumen por minuto disminuye por debajo del programado por el operador. En esta situación, si la taquipnea es respuesta a acidosis respiratoria o metabólica, un cambio en la ACMV aumenta la ventilación por minuto y ayuda a normalizar el pH mientras se evalúa y trata el proceso subyacente.

Ventilación con apoyo de presión (PSV) La PSV (*pressure-support ventilation*) la inicia el paciente, los ciclos son fijos y está limitada por presión. Proporciona asistencia graduada y difiere de las otras dos modalidades en que el operador ajusta el nivel de presión (en lugar del volumen) para aumentar todo esfuerzo respiratorio espontáneo. El nivel de presión se ajusta mediante observación de la frecuencia respiratoria del individuo. Durante la PSV, la inspiración se termina cuando el flujo aéreo inspiratorio cae debajo de cierto nivel; en la mayor parte de los ventiladores, esta velocidad de flujo no puede ser ajustada por el operador. Cuando se usa PSV, los enfermos reciben asistencia ventilatoria sólo cuando el ventilador detecta un esfuerzo inspiratorio. Con frecuencia la PSV se usa combinada con SIMV para asegurar el respaldo de ciclos regulados por volumen para pacientes con impulso respiratorio disminuido. La PSV es tolerable para la mayoría de las personas que están en proceso de separación del ventilador; los parámetros de la PSV pueden ajustarse para brindar apoyo ventilatorio completo o casi completo y pueden reducirse para dejar una carga cada vez mayor a los músculos respiratorios.

Otros modos de ventilación Existen otros modos de ventilación, cada uno con su propio acrónimo y modificaciones específicas de la manera y duración de la presión que se aplica a las vías respiratorias y pulmones y de la interacción entre la ayuda mecánica que ofrece el ventilador y el esfuerzo respiratorio del paciente. Su aplicación en la insuficiencia respiratoria aguda es limitada, pero los modos siguientes se han utilizado con distintos grados de entusiasmo y adopción.

VENTILACIÓN CON CONTROL POR PRESIÓN (PCV) Forma de ventilación activada por tiempo, tiene ciclos regulados por tiempo y está limitada por la

CUADRO 295-2 Características de las formas más usuales de ventilación mecánica

MODO VENTILATORIO	VARIABLES AJUSTADAS POR EL USUARIO (INDEPENDIENTES)	VARIABLES VIGILADAS POR EL USUARIO (DEPENDIENTES)	LÍMITE PARA ACTIVAR EL CICLO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
ACMV (ventilación asistida-controlada)	Volumen de ventilación pulmonar Frecuencia ventilatoria FiO_2 Nivel de PEEP Límite de presión	Presiones máxima, media y meseta en la vía respiratoria VE ABG Proporción I/E	Esfuerzo del paciente Temporizador Límite de presión	Control del paciente Ventilación garantizada	Posibilidad de hiperventilar Barotraumatismo y traumatismo por volumen Cada respiración efectiva genera un volumen del ventilador
IMV (ventilación obligatoria intermitente)	Volumen de ventilación pulmonar Frecuencia obligatoria del ventilador FiO_2 Nivel de PEEP Límite de presión El paciente puede respirar en forma espontánea entre las respiraciones	Presiones máxima, media y meseta en la vía respiratoria VE ABG Proporción I/E	Esfuerzo del paciente Temporizador Límite de presión	Control del paciente Comodidad por respiraciones espontáneas Ventilación garantizada	Posible falta de sincronía Potencial hipoventilación
PSV (ventilación con apoyo de presión)	Nivel de presión inspiratoria FiO_2 Nivel de PEEP Límite de presión	Volumen de ventilación pulmonar Frecuencia respiratoria VE ABG	Límite de presión Flujo inspiratorio	Control del paciente Comodidad Asegura la sincronía	Sin respaldo de temporizador Posible hipoventilación
NIV (ventilación no invasiva)	Nivel de presión inspiratoria y espiratoria FiO_2	Volumen de ventilación pulmonar, Frecuencia respiratoria VE ABG	Límite de presión Flujo inspiratorio	Control del paciente	La interfaz con la mascarilla puede causar molestia y equimosis facial Son frecuentes las fugas Hipoventilación

ABG, gases en sangre arterial; FiO_2, fracción de oxígeno inspirada; PEEP, presión positiva teleespiratoria; I/E, proporción entre el tiempo inspiratorio y el espiratorio; VE, ventilación por minuto.

presión. En la fase inspiratoria se impone una presión específica en la abertura de la vía respiratoria durante toda la inspiración. Como la presión inspiratoria en la vía respiratoria está especificada por el operador, el volumen de ventilación pulmonar y la velocidad del flujo inspiratorio son variables *dependientes*, no *independientes*, y no están determinadas por el operador. La PCV es la modalidad ventilatoria preferida para pacientes en los que se desea regular la presión máxima en la vía respiratoria, como aquellos con barotrauma previo o los que se sometieron a una operación torácica, en los que deben limitarse las fuerzas en cizalla sobre una línea de sutura reciente. Cuando se usa la PCV, la ventilación por minuto se altera a través de cambios en la frecuencia o en el valor del control de la presión, lo cual cambia el volumen de ventilación pulmonar.

VENTILACIÓN CON PROPORCIÓN INVERTIDA (IRV) Es una variante de la PCV que incorpora el uso de un tiempo inspiratorio prolongado con acortamiento apropiado del tiempo espiratorio. Se ha usado en personas con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. Esta estrategia aumenta las presiones de distensión sin incrementar las presiones máximas en las vías respiratorias. Está diseñada para actuar con la PEEP para abrir los alvéolos colapsados y mejorar la oxigenación, aunque no existen datos concluyentes en estudios clínicos indicativos de que la IRV mejore los resultados.

PRESIÓN POSITIVA CONTINUA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS (CPAP) Este no es un modo ventilatorio de apoyo real porque toda la ventilación ocurre por los esfuerzos respiratorios del individuo. El ventilador proporciona gas fresco al circuito respiratorio con cada inspiración del paciente y ajusta el circuito a una presión constante especificada por el operador. La CPAP se usa para valorar la posibilidad de extubación en pacientes que se separaron con éxito del ventilador y requieren poco apoyo de éste, y para pacientes con función respiratoria intacta que necesitan la cánula endotraqueal para proteger la vía respiratoria.

Estrategias ventilatorias no convencionales Se han valorado varias estrategias ventilatorias no convencionales para conocer su capacidad de mejorar la oxigenación y reducir las tasas de mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica avanzada. Estas estrategias incluyen la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV, *high-frequency oscillatory ventilation*), ventilación con liberación de presión en la vía respiratoria (APRV, *airway pressure release ventilation*), y ventilación parcial con líquidos (PLV, *partial liquid ventilation*) que emplea perfluorocarbonos y la administración de gas óxido nítrico a las vías respiratorias. Aunque los reportes de casos y los pequeños estudios de cohorte sin testigos muestran beneficios, los estudios con grupo testigo no aleatorizados no han podido demostrar mejoras congruentes con los resultados con ninguna de estas estrategias.

En la actualidad estas estrategias de "rescate" han ganado aceptación por los resultados clínicos positivos recientes. En un estudio clínico aleatorizado reciente de ECMO se demostraron resultados positivos, pero la técnica sigue siendo controversial puesto que en los estudios más antiguos no se pudieron demostrar resultados positivos. Sin embargo, con la popularidad del acceso venovenoso y los reportes alentadores en pequeñas series y en estudios no controlados, el uso de ECMO ha aumentado en todo el mundo. Ya se publicaron guías para los centros de ECMO, y si se considera en pacientes con insuficiencia respiratoria grave resistente al tratamiento convencional, el paciente debe referirse a un centro familiarizado con el procedimiento. La segunda de estas técnicas, la posición prona, debe estar disponible en todas las unidades que atienden a estos pacientes. Varios estudios aleatorizados multicéntricos en pacientes con lesión pulmonar aguda e hipoxemia resistente demostraron que la posición prona mejora la concordancia entre ventilación y perfusión e implica una ventaja a corto y a largo plazos.

El diseño de nuevos modos de ventilación refleja la intención de mejorar la sincronía entre el paciente y el ventilador (que es uno de los problemas prácticos principales durante la MV) al permitir al paciente disparar el ventilador con su propio esfuerzo, incorporando al mismo tiempo algoritmos de flujo que interrumpen los ciclos una vez que se alcanzan ciertos criterios; esta estrategia ha mejorado sobremanera el bienestar del paciente. Se han desarrollado nuevos modos de ventilación que no sólo sincronizan el tiempo, sino también los niveles de asistencia para equipararse con el esfuerzo del individuo. La ventilación con asistencia proporcional (PAV) y la ventilación con asistencia ventilatoria ajustada por mecanismos neurales (NAV) son dos modalidades diseñadas para aplicar respiraciones asistidas mediante algoritmos que incorporan no sólo la presión, volumen y tiempo, sino la resistencia respiratoria general y la distensibilidad, en el caso de la PAV, o la activación neural del diafragma en caso de la NAV. Aunque estas modalidades logran una mejor sincronía entre el individuo y el ventilador, su aplicación práctica en el tratamiento cotidiano de los enfermos con MV requiere aún más estudio.

ESTRATEGIA VENTILATORIA PROTECTORA

Cualquiera que sea el modo de MV que se use, los datos de varios estudios con grupo testigo con insuficiencia respiratoria aguda indican que el uso

de una estrategia ventilatoria protectora guiada por los principios descritos más adelante y resumidos en la **figura 295-1** es segura, y ofrece la mejor oportunidad de obtener un buen resultado: 1) ajustar un volumen de ventilación pulmonar cercano a 6 L/kg del peso corporal ideal. 2) Evitar la presión en meseta (presión estática en la vía respiratoria al final de la inspiración) >30 cmH_2O. 3) Usar la menor fracción posible de oxígeno inspirado (FiO_2) para mantener una SaO_2 ≥90%. 4) Ajustar la PEEP para mantener la permeabilidad alveolar al tiempo que se previene la distensión excesiva y el cierre/reapertura. Con la aplicación de estas técnicas, la tasa de mortalidad entre pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda ha disminuido a casi 30% desde cerca del 50% que existía hace 10 años.

MANEJO DEL PACIENTE

Una vez que se estabiliza el intercambio gaseoso, se inicia el tratamiento definitivo para el trastorno subyacente causante de la insuficiencia respiratoria. Las modificaciones subsiguientes en el manejo del ventilador deben ser paralelas a los cambios en el estado clínico del paciente. Conforme se nota una mejoría en la función respiratoria, la mayor prioridad es reducir el nivel de apoyo del ventilador mecánico. Los sujetos con apoyo ventilatorio completo deben monitorizarse con la finalidad de cambiar a un modo que permita la separación gradual del ventilador lo más pronto posible. Los protocolos y lineamientos que puede aplicar el personal paramédico cuando los médicos no están disponibles son valiosos para acortar el tiempo de uso del ventilador y de permanencia en la ICU, con muy buenos resultados. Los pacientes cuya condición se deteriora después de iniciar el apoyo ventilatorio tal vez necesiten aumento en el O_2, PEEP o una de las modalidades alternativas de ventilación.

APOYO GENERAL DURANTE LA VENTILACIÓN

Por lo general, los pacientes en los que se inicia ventilación mecánica requieren sedación y analgesia para mantener un nivel de comodidad aceptable. A menudo, esto consiste en una combinación de una benzodiacepina y un opiáceo administrados por vía intravenosa. Los fármacos que se usan con frecuencia en esta situación incluyen lorazepam, midazolam, diazepam, morfina y fentanilo. Debe evitarse la sedación excesiva en la ICU. En realidad, estudios recientes que evalúan el efecto de la interrupción diaria de la sedación en pacientes con mejoría del estado ventilatorio muestran que esto acorta el tiempo con ventilador y la estancia en la ICU.

Los pacientes inmovilizados en la ICU que tienen apoyo ventilatorio mecánico corren un riesgo más alto de trombosis venosa profunda y úlceras por decúbito. Para prevenir la trombosis venosa, con frecuencia se prescribe profilaxis en forma de heparina subcutánea y botas de compresión neumática, o ambas. La heparina de bajo peso molecular parece tener la misma eficacia en estos casos. A fin de evitar las úlceras por decúbito, se realizan cambios frecuentes en la posición corporal y se utilizan cubiertas suaves para el colchón y colchones de aire. Se recomienda la movilización temprana para los pacientes con MV, ya que se relaciona con mejores resultados. Está indicada la profilaxis contra la lesión difusa de la mucosa gastrointestinal en pacientes con MV. Se han usado antagonistas del receptor para histamina (H_2), antiácidos y citoprotectores, como sucralfato; parece que son efectivos. Siempre que sea posible, debe iniciarse y mantenerse el apoyo nutricional por alimentación intestinal a través de sonda nasogástrica u orogástrica. Es frecuente el vaciamiento gástrico retrasado en pacientes graves que reciben sedantes, pero a menudo responde a fármacos que favorecen la motilidad, como metoclopramida. La nutrición parenteral es una alternativa a la vía intestinal, en pacientes con trastorno gastrointestinal grave que requieren MV prolongada.

COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La intubación endotraqueal y la VM tienen efectos directos e indirectos en los pulmones y vías respiratorias altas, en el sistema cardiovascular y en el aparato digestivo. Las complicaciones pulmonares incluyen barotrauma, neumonía hospitalaria, toxicidad por oxígeno, estenosis traqueal y pérdida de condicionamiento de los músculos respiratorios. El barotrauma y el volutrauma distienden y rompen el tejido pulmonar, lo que en la clínica puede manifestarse por enfisema intersticial, neumomediastino, enfisema subcutáneo o neumotórax; puede inducir la liberación de citocinas de los tejidos distendidos, lo que favorece aún más la lesión de los mismos. El neumotórax con consecuencias clínicas requiere toracostomía con sonda. Los pacientes intubados tienen un riesgo elevado de neumonía asociada al ventilador (VAP, *ventilator-associated pneumonia*) como resultado de la aspiración desde las vías respiratorias altas a través de pequeñas fugas alrededor del manguito de la cánula endotraqueal; los microorganismos causantes más frecuentes son *P. aeruginosa*, bacilos entéricos gramnegativos y *S. aureus*. Como este trastorno se relaciona con tasas de mortalidad elevada, se recomienda el inicio temprano de antibióticos empíricos contra los patógenos probables. La *hipotensión* causada por las elevadas presiones intratorácicas con disminución del retorno venoso casi siempre responde a la reposición de volumen. En pacientes con insuficiencia respiratoria por edema alveolar, pero que no tienen un origen cardiaco o pulmonar claro del edema, la monitorización hemodinámica con un catéter arterial pulmonar puede ayudar a aclarar la causa del edema. Los efectos gastrointestinales de la ventilación con presión positiva incluyen úlcera por estrés y colestasis leve a moderada.

SEPARACIÓN GRADUAL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La decisión de separar Se debe considerar la suspensión de la ventilación mecánica una vez que la enfermedad respiratoria empieza a revertir. Aunque se han explorado las capacidades predictivas de múltiples variables clínicas y fisiológicas, el consenso de grupo de trabajo enfocado en la separación del ventilador incluye las recomendaciones siguientes: 1) lesión pulmonar estable/en resolución; 2) intercambio gaseoso adecuado con PEEP/FiO_2 bajas (<8 cmH_2O) y FiO_2 (<0.5); 3) variables hemodinámicas estables (ya no se usan vasopresores), y 4) el paciente es capaz de iniciar respiraciones espontáneas. Esta "detección" debe hacerse al menos una vez al día. Si el sujeto parece capaz de iniciar la separación gradual del ventilador, la recomendación del grupo de trabajo es realizar una prueba de respiración espontánea (SBT, *spontaneous breathing trial*) porque varios estudios aleatorizados apoyan el valor de esta estrategia **(fig. 295-2)**. La SBT incluye una valoración integral del paciente durante la respiración espontánea con poco o ningún apoyo del ventilador. Por lo general, la SBT se implementa con una pieza en T y CPAP de 1 a 5 cmH_2O, o una pieza en T con 5 a 7 cmH_2O, o con PSV del ventilador para contrarrestar la resistencia de la cánula endotraqueal. Una vez que se determina que el paciente puede respirar en forma espontánea, debe tomarse una decisión sobre el retiro de la vía aérea artificial. Esto sólo debe hacerse cuando se concluya que el enfermo es capaz de proteger la vía respiratoria; que puede toser y eliminar secreciones, y que está lo bastante alerta para seguir órdenes. Además, deben considerarse otros factores, como la posible dificultad en el reemplazo de la cánula si se anticipa esa posibilidad. De sospechar dificultad para manejo de la vía respiratoria superior, la evidencia actual respalda la evaluación con la prueba de "fuga del manguito" (valoración de la presencia de desplazamiento de aire alrededor del manguito desinflado de la cánula endotraqueal). Si la "prueba de fuga por el manguito" sugiere un riesgo de estridor posterior a la extubación, debe considerarse el uso de corticosteroides sistémicos antes de la extubación. A pesar de todas estas precauciones, casi 10 a 15% de los pacientes extubados requiere una nueva

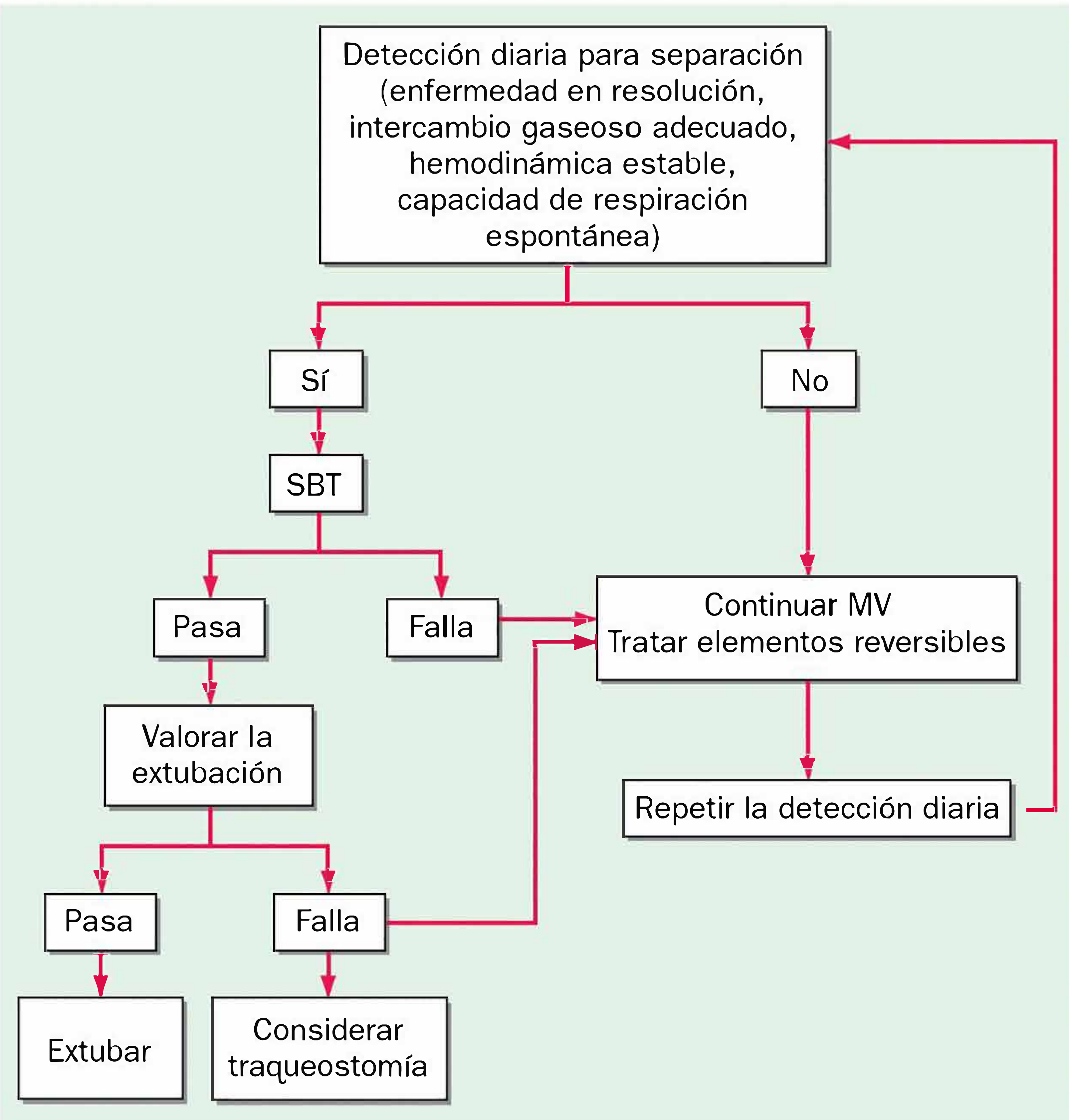


FIGURA 295-2 Diagrama de flujo que guía la estrategia diaria para tratar pacientes considerados para la separación gradual del ventilador. Si falla el intento de extubación, debe considerarse la traqueostomía. SBT, prueba de respiración espontánea.

intubación. Varios estudios sugieren que puede usarse la NIV para evitar una segunda intubación; esto ha tenido utilidad especial en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a exacerbación de la EPOC o insuficiencia cardiaca congestiva. En este grupo, se han obtenido buenos resultados con la extubación más temprana con el uso de NIV profiláctica.

Ventilación mecánica prolongada y traqueostomía Entre 5 y 13% de los pacientes con MV necesitan MV prolongada (>21 días). En estos casos, el personal de cuidados intensivos debe decidir si se realiza una traqueostomía y en qué momento. La decisión se basa en las características individuales según los riesgos y beneficios de la traqueostomía y la intubación prolongada, así como en las preferencias del paciente y los resultados clínicos anticipados. La traqueostomía se considera más cómoda, requiere menos sedación, representa una vía aérea más segura y parece reducir el tiempo de la separación gradual. Sin embargo, la traqueostomía conlleva el riesgo de complicaciones, que ocurren en 5 a 40% de los procedimientos. Éstas incluyen hemorragia, paro cardiopulmonar, hipoxia por pérdida de la vía respiratoria, daño estructural, neumotórax posoperatorio, neumomediastino e infección de la herida. En pacientes con traqueostomía prolongada, las complicaciones complejas incluyen estenosis traqueal, granulación y erosión del tronco arterial braquiocefálico. En general se acepta que si un paciente necesita MV por más de 10 a 14 días, está indicada la traqueostomía y debe planearse en las condiciones óptimas. El que se realice en la cama o como procedimiento quirúrgico depende de los recursos y experiencia locales. Cerca del 5 al 10% de los pacientes parece incapaz de separarse del ventilador en la ICU. Estas personas podrían beneficiarse con la transferencia a unidades especiales en las que una estrategia multidisciplinaria logra hasta 30% de la separación gradual exitosa del ventilador. Esta estrategia incluye optimización nutricional, terapia física con rehabilitación y métodos más lentos para la separación del ventilador, incluida SIMV con PSV. Desafortunadamente, cerca del 2% de los pacientes ventilados al final es incapaz de separarse del ventilador y se vuelven dependientes del apoyo ventilatorio para mantener la vida. La mayoría de estas personas permanece en instituciones de cuidados crónicos, aunque algunos con un fuerte respaldo social, económico y familiar pueden llevar una vida plena con ventilación mecánica en casa.

LECTURAS ADICIONALES

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1301, 2000.

Guérin C *et al*.: Prone positioning in severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med 368:2159, 2013.

Mercat A *et al*. for the Expiratory Pressure Study Group: Positive end-expiratory pressure settings in adults with acute lung injury and ARDS: A randomized controlled trial. JAMA 299:646, 2008.

Schmidt GA *et al*.: Liberation from mechanical ventilation in critically ill adults: Executive Summary of an Official American College of Chest Physicians/American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Chest 151;166, 2017.

Squiers J *et al*.: Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence. J Thorac Cardiovasc Surg 152:20, 2016.

Sección 2 Estado de choque y paro cardiaco

296 Estudio del paciente con estado de choque

Anthony F. Massaro

El estado de choque es el padecimiento clínico de la disfunción orgánica causada por desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno celular. Esta afección potencialmente mortal es común en la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*). Hay una multitud de procesos de enfermedades heterogéneas que pueden conducir a este estado. La disfunción orgánica observada en el estado de choque inicial es reversible con la restauración del suministro adecuado de oxígeno. Si no se trata, ocurren transiciones de esta fase reversible a una irreversible y muerte por falla de múltiples órganos (MOD, *multysistem organ dysfunction*). Se requiere que el médico identifique oportunamente al paciente con este estado, realice una valoración preliminar del tipo del estado de choque e inicie el tratamiento para prevenir la disfunción irreversible del órgano y la muerte. En este capítulo se revisa un sistema de clasificación muy utilizado que organiza el estado de choque en cuatro tipos principales en función del trastorno fisiológico subyacente. Se discute la valoración inicial utilizando los antecedentes, exploración física y las pruebas diagnósticas iniciales para confirmar este estado y determinar el tipo de choque que causa la disfunción del órgano. Por último, se tratan los principios clave del tratamiento inicial para reducir la alta morbilidad y mortalidad vinculadas.

FISIOPATOLOGÍA DEL ESTADO DE CHOQUE

El desequilibrio de oxígeno celular del estado de choque se relaciona más con el suministro alterado en el contexto de insuficiencia circulatoria. También puede desarrollarse durante estados de mayor consumo de oxígeno o deterioro de la utilización de éste. Un ejemplo del uso deteriorado de oxígeno es el envenenamiento por cianuro, que causa el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Este capítulo se centra en el abordaje del paciente con estado de choque relacionado con la administración inadecuada de oxígeno.

En el contexto de suministro inadecuado de oxígeno, la célula ya no puede soportar el metabolismo aeróbico. Con oxígeno adecuado, la célula metaboliza la glucosa en piruvato, que luego ingresa a las mitocondrias donde se genera trifosfato de adenosina a través de la fosforilación oxidativa. Sin suficiente suministro de oxígeno, la célula se ve forzada al metabolismo anaeróbico, en el cual el piruvato se metaboliza a lactato con menos generación de ATP (por mol de glucosa). El mantenimiento del ambiente homeostático de la célula depende del suministro adecuado de ATP. Los sistemas de bombeo de iones dependientes de ATP, como la Na^+/K^+ ATPasa, consumen entre 20 y 80% de la energía de la célula. El aporte inadecuado de oxígeno y la posterior disminución de ATP interrumpen la capacidad de la célula para mantener la homeostasis del pH osmótico, iónico e intracelular. La afluencia de calcio puede conducir a la activación de fosfolipasas y proteasas dependientes de éste, causando hinchazón y muerte celular. Además de la muerte celular directa, la hipoxia celular puede causar daño a nivel del sistema orgánico mediante la fuga del contenido intracelular al espacio extracelular, activando cascadas inflamatorias y alterando la circulación microvascular.

DETERMINANTES DEL APORTE DE OXÍGENO

Dado que el estado de choque es la manifestación clínica del aporte inadecuado de oxígeno en comparación con las necesidades celulares, se revisan los determinantes del suministro de oxígeno (DO_2, *determinants of oxygen delivery*). Los procesos de enfermedad que afectan a cualquiera de los componentes del aporte de oxígeno pueden desarrollar este estado. Las perturbaciones a los determinantes clave del aporte de oxígeno forman la base de los cuatro principales tipos de choque que se describen a continuación.

Los dos componentes principales de DO_2 son el gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) y contenido arterial de oxígeno (CaO_2, *arterial oxygen content*)

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

Los dos componentes del CO son frecuencia cardiaca (HR, *heart rate*) y volumen por latido (SV, *stroke volume*), que puede sustituirse en la ecuación anterior como

$$DO_2 = (HR \times SV) \times CaO_2$$

Las determinantes principales del SV son precarga, poscarga (resistencia vascular sistémica, SVR) y contractilidad cardiaca. La relación puede representarse como

$$SV \ \alpha \ (\text{Precarga} \times \text{contractilidad})/SVR$$

En esta ecuación, precarga se refiere a la longitud de la fibra cardiaca antes de la contracción (volumen ventricular al final de la diástole). La contractilidad es la capacidad del ventrículo para contraerse independientemente de la precarga y poscarga. La SVR representa la poscarga o la fuerza contra la cual el ventrículo debe contraerse.

El CaO_2 se compone de oxígeno transportado por convección con hemoglobina y oxígeno disuelto en sangre, dado como

$$CaO_2 = (Hb \times 1.39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0.03)$$

Cualquier enfermedad que afecte estas variables (HR, precarga, contractilidad, SVR, SaO_2 o Hb) puede reducir el suministro de oxígeno y causar hipoxia celular. Cada uno de los tipos de choque descritos a continuación tiene un perfil hemodinámico fisiológico distintivo que se corresponde con las alteraciones en una de las variables que afectan el suministro de oxígeno descrito anteriormente.

CLASIFICACIÓN DEL ESTADO DE CHOQUE

Si bien existe una lista heterogénea de enfermedades específicas que propician el estado de choque, es útil categorizar estos procesos en cuatro tipos principales con base en la alteración fisiológica primaria que reduce el suministro de oxígeno y la hipoxia celular. Los cuatro tipos principales son distributivo, cardiogénico, hipovolémico y obstructivo; éstos se describen en el **cuadro 296-1**, así como los procesos específicos de enfermedad que pueden provocar ese trastorno fisiológico. Cada tipo de choque tiene un perfil hemodinámico distinto **(cuadro 296-2)**. Es esencial la familiaridad con los principales tipos de choque y su perfil hemodinámico único para que al evaluar a un paciente, el médico pueda utilizar los antecedentes, exploración física y las pruebas de laboratorio para determinar el tipo y comenzar de inmediato el tratamiento inicial apropiado para restablecer el suministro de oxígeno.

Estado de choque distributivo Alteración por reducción del suministro de oxígeno donde la anomalía fisiológica primaria es la disminución en la SVR. Es único entre los tipos de choque donde hay aumento compensatorio en CO (cuadro 296-2). La presión venosa central (CVP, *central venous pressure*) y la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) se reducen. La causa más común del estado de choque distributivo es la sepsis, definida como la respuesta desregulada del hospedador a la infección, la cual resulta en disfunción orgánica que pone en peligro la vida. Cuando este proceso se acompaña de hipotensión persistente que requiere soporte vasopresor, se clasifica como choque séptico. Otros procesos como hipoxia celular relacionada con reducción primaria de la SVR incluyen pancreatitis, quemaduras graves e insuficiencia hepática. La anafilaxis es predominantemente una reacción alérgica mediada por IgE que puede desarrollarse con rapidez después de la exposición a un alérgeno (comida, medicamentos o picadura de un insecto), donde hay un tipo de choque distributivo profundo posiblemente mediado por la liberación de histamina. En este contexto, hay evidencia de vasodilatación tanto venosa como arterial. Los estudios demostraron una extravasación de hasta 35% del volumen sanguíneo circulante en 10 minutos. Los pacientes con lesión grave cerebral o medular pueden tener reducción de la SVR relacionada con la alteración de las vías autónomas que regulan el tono vascular. En estos pacientes hay acumulación de sangre en el sistema venoso con retorno venoso disminuido resultante y disminución del CO. Una categoría final de pacientes en estado de choque distributivo son aquellos con insuficiencia suprarrenal, misma que quizá esté relacionada con el uso crónico de esteroides, neoplasias malignas metastásicas, hemorragia suprarrenal, infecciones (tuberculosis, VIH), adrenalitis autoinmune o amiloidosis. En condiciones de estrés (como infección o cirugía), el déficit puede manifestarse por la incapacidad de aumentar el cortisol que conduce a vasodilatación e hipovolemia mediada por deficiencia de aldosterona.

CUADRO 296-1 Clasificación fisiopatológica del estado de choque

1. Distributivo
   a. Choque séptico
   b. Pancreatitis
   c. Quemaduras graves
   d. Choque anafiláctico
   e. Choque neurogénico
   f. Choque endocrino
   i. Crisis suprarrenal
2. Cardiogénico
   a. Infarto del miocardio
   b. Miocarditis
   c. Arritmia
   d. Valvular
      i. Insuficiencia valvular aórtica grave
      ii. Insuficiencia valvular mitral grave
3. Obstructivo
   a. Neumotórax a tensión
   b. Taponamiento cardiaco
   c. Pericarditis restrictiva
   d. Embolismo pulmonar
   e. Disección aórtica
4. Hipovolémico
   a. Hemorrágico
   b. Pérdidas GI
   c. Quemaduras
   d. Poliuria
      i. Cetoacidosis diabética
      ii. Diabetes insípida

CUADRO 296-2 Características hemodinámicas de los tipos principales de choque

TIPO	CVP	PCWP	GASTO CARDIACO	RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA
Distributivo	↓	↓	↑	↓
Cardiogénico	↑	↑	↓	↑
Obstructivo	↑	↓↑	↓	↑
Hipovolémico	↓	↓	↓	↑

CVP, presión venosa central; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento

Estado de choque cardiogénico Caracterizado por reducción en el suministro de oxígeno relacionado por reducción del CO debido a un problema cardiaco primario. Por lo general, hay aumento compensatorio de la SVR. Cuando el proceso cardiaco (p. ej., infarto de miocardio) afecta el ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*), hay elevación de la PCWP, y cuando afecta al ventrículo derecho (RV, *right ventricle*), la CVP se eleva. Como se detalló antes, el CO (y en consecuencia el DO_2) se puede reducir mediante alteraciones en el SV o la HR. En el choque cardiogénico, el SV puede verse reducido por procesos que afectan la contractilidad del miocardio (infarto de miocardio, miocardiopatías isquémicas y miocarditis primaria) o valvulopatía mecánica (insuficiencia mitral aguda o insuficiencia aórtica). Tanto las bradiarritmias como las taquiarritmias (de una fuente auricular o ventricular) suelen tener consecuencias hemodinámicas vinculadas con reducción del CO.

Estado de choque hipovolémico El choque hipovolémico abarca procesos de enfermedad que reducen el CO (y el aporte de oxígeno) por reducción en la precarga. Además del CO reducido, este tipo de choque se caracteriza por SVR elevada y CVP y PCWP bajas relacionadas con la disminución del volumen intravascular. Cualquier proceso que cause reducción en el volumen intravascular propicia choque de este tipo. El choque hipovolémico se relaciona más a menudo con la hemorragia, que puede ser externa (secundaria a un traumatismo) o interna (por lo general gastrointestinal [GI] superior o inferior). El choque hipovolémico también ocurre con procesos no hemorrágicos. Los ejemplos incluyen enfermedades GI que causan emesis o diarrea grave, pérdidas renales (diuresis osmótica vinculada con cetoacidosis diabética o diabetes insípida) o pérdida de piel (quemaduras graves, afecciones inflamatorias como síndrome de Stevens-Johnson).

Estado de choque obstructivo Se caracteriza por reducción en el suministro de oxígeno relacionado con disminución del CO; pero en este caso, la etiología del CO reducido es un proceso extracardiaco que afecta el flujo sanguíneo. Los procesos que pueden impedir el retorno venoso al corazón y reducir el CO incluyen neumotórax a tensión (PTX), taponamiento cardiaco y pericarditis restrictiva. De forma similar, los procesos que obstruyen el flujo de salida cardiaco, como la embolia pulmonar (cavidades derechas del corazón) o la disección aórtica (cavidades izquierdas del corazón), se incluyen en esta categoría de tipo de choque.

Estado de choque mixto Los tipos de choque descritos en este esquema de clasificación no son mutuamente excluyentes; no es raro que un paciente presente más de un tipo de choque. La perturbación fisiológica inicial que conduce a perfusión reducida e hipoxia celular en la septicemia es el choque distributivo. En este caso, puede desarrollarse miocardiopatía in-

ducida por septicemia, que reduce la contractilidad del miocardio, produciendo un componente cardiogénico del que ahora se describe como tipo de estado de choque mixto.

Estado de choque indiferenciado En la presentación inicial, muchos pacientes muestran choque indiferenciado en el que el tipo y el proceso específico de la enfermedad no son evidentes. Con los antecedentes, exploración física y las pruebas diagnósticas iniciales (incluyendo el monitoreo hemodinámico), el médico intenta clasificar al enfermo con uno de los tipos de choque ya descritos para iniciar el tratamiento adecuado y restablecer la perfusión tisular y el suministro de oxígeno.

El tipo de choque más común depende del área clínica de la práctica. En la ICU, el mayor número de pacientes tiene choque distributivo relacionado con septicemia. En la ICU cardiaca el más frecuente es el choque cardiogénico u obstructivo. El servicio de urgencias ve más de una mezcla de pacientes con traumatismos que presentan choque hipovolémico y enfermos sépticos que tienen fisiopatología distributiva.

ETAPAS DEL ESTADO DE CHOQUE

Independientemente del tipo, ocurre a través de una secuencia de tres etapas: choque compensado (prechoque), choque (choque descompensado) y choque irreversible. Durante el choque compensado, el cuerpo utiliza una variedad de respuestas fisiológicas para contrarrestar el daño inicial e intenta restablecer la perfusión y el suministro de oxígeno adecuados. En este punto, no hay signos manifiestos de disfunción orgánica. Los resultados de laboratorio pueden mostrar disfunción orgánica leve (p. ej., creatinina o troponina elevadas) o elevación ligera del lactato. La respuesta compensatoria específica está determinada por el defecto fisiopatológico inicial. En la septicemia temprana con reducción en la SVR, hay aumento compensatorio en la HR (y CO). Con la pérdida temprana de volumen por hemorragia, hay aumento compensatorio en la SVR. A medida que la respuesta compensatoria del hospedador se ve desbordada, el paciente experimenta choque verdadero con disfunción orgánica evidente. Las intervenciones apropiadas para restablecer la perfusión y el suministro de oxígeno durante estas dos fases iniciales del choque pueden revertir la disfunción orgánica. Si no se tratan, el paciente pasa a la tercera fase de choque irreversible. En este punto, la disfunción orgánica es permanente y, a menudo, el paciente progresa a MOD.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON CHOQUE

En la valoración del paciente con choque se utilizan los antecedentes, exploración física y pruebas de diagnóstico para dos objetivos específicos. El primero es la confirmación del choque. Dada la naturaleza reversible de la disfunción orgánica en el choque temprano, es importante que el médico tenga una alta sospecha clínica de esta afección. Debe considerarse la posibilidad de este estado en todos los pacientes que presentan una nueva disfunción orgánica; este reconocimiento temprano es un principio esencial de la atención del choque **(cuadro 296-3)**. El segundo objetivo de la valoración inicial (antecedentes, exploración física y pruebas de diagnóstico) es identificar la etiología específica del choque o determinar el tipo presente. Más adelante se considera la importancia de los antecedentes, la exploración física y las pruebas de diagnóstico para alcanzar estos objetivos específicos. Si bien la valoración de la etiología del choque está en curso, el inicio del tratamiento no debe demorarse hasta que se determine el diagnóstico final. La valoración de la etiología del choque y el inicio del tratamiento deben ser simultáneos.

Antecedentes Es esencial obtener antecedentes concisos y enfocados. Si el paciente no puede proporcionarlos, se debe obtener información de cualquier persona que lo acompañe, y realizar una breve revisión del cuadro. A medida que se obtienen los antecedentes, el médico debe estar atento a cualquier detalle que indique una nueva disfunción orgánica. La nueva disfunción orgánica más fácilmente identificable de los antecedentes, es la presencia de un nuevo estado mental alterado o disminución de la función renal (oliguria). En algunos casos, el tipo de choque (y el proceso específico de la enfermedad) es evidente a partir de los antecedentes. Los pacientes con choque distributivo por septicemia tal vez presenten fiebre y antecedentes que revelan el foco de infección. La aparición de urticaria, disnea y edema facial reciente después de la exposición a alérgenos comunes quizá sugieran choque anafiláctico distributivo. Las molestias en el pecho por el ejercicio a veces indican choque cardiogénico. El paciente con arritmia importante quizá perciba palpitaciones con síncope o presíncope. En algunos pacientes con antecedentes de traumatismo (cerrado o penetrante) o hemorragia GI (hematemesis, melena o sangre roja brillante por el recto) se prevé choque hipovolémico. Un paciente con hipertensión y dolor desgarrante en el pecho o la espalda puede presentar disección aórtica aguda y choque tipo obstructivo. El dolor torácico de inicio agudo con disnea en el caso de inmovilidad o enfermedad maligna subyacente despierta la preocupación por choque obstructivo debido a embolismo pulmonar.

En la mayoría de los pacientes, la etiología específica es menos clara, pero los antecedentes son útiles para definir si existe mayor probabilidad de un tipo particular de choque. Como ejemplo, un paciente con disfunción inmunitaria preexistente o neutropenia inducida por medicamentos puede presentarse con hipoperfusión y una nueva disfunción orgánica, en la que el médico debería sospechar choque séptico. Del mismo modo, un paciente con enfermedad cardiaca extensa despierta una mayor sospecha de choque cardiogénico.

CUADRO 296-3 Principios clave en el tratamiento del choque

1. Reconocer el choque temprano
2. Evaluar el tipo de choque presente
3. Iniciar el tratamiento simultáneamente con la valoración sobre la etiología del choque
4. Restaurar el suministro de oxígeno es el objetivo del tratamiento
5. Identificar las etiologías del choque que requieren intervenciones adicionales para salvar vidas

Exploración física Debe realizarse con el objetivo de responder dos preguntas. ¿Hay realmente choque (ya sea en etapa compensada previa evidencia abierta de disfunción orgánica, o descompensada indicada por una nueva disfunción orgánica)? En segundo lugar, ¿qué tipo de choque es (distributivo, cardiogénico, hipovolémico u obstructivo)?

Los hallazgos de la exploración física presentes durante la fase compensada del choque tienden a ser inespecíficos; éstos incluyen elevación de la HR (con el intento del cuerpo de aumentar el CO) o taquipnea (para compensar el desarrollo de acidosis metabólica). Si bien no son específicos, el médico debe reconocer estos hallazgos temprano, ya que quizá presagien el desarrollo de la disfunción del órgano final si la perfusión y el suministro de oxígeno no se restauran. El choque es más común en el contexto de insuficiencia circulatoria. En la mayoría de los casos, esto se manifiesta como hipotensión (presión arterial media [MAP, *mean arterial pressure*] <60 mm Hg), pero este hallazgo no siempre se presenta. Muchos pacientes pueden tener trastornos subyacentes que causan presión arterial baja prolongada sin manifestar ninguna evidencia de disfunción orgánica. Alternativamente, los pacientes con hipertensión subyacente pueden desarrollar disfunción orgánica a presiones sanguíneas más altas.

La exploración física puede confirmar el choque antes que los exámenes de laboratorio. El sistema nervioso central (SNC), el riñón y la piel, se evalúan con más facilidad en busca de evidencia de disfunción orgánica, y se consideran las "ventanas" a través de las cuales se puede identificar la disfunción orgánica. La disminución del suministro de oxígeno al cerebro se manifiesta como confusión y encefalopatía. En la etapa temprana del choque, el cuerpo redirige el flujo sanguíneo al SNC para mantener la perfusión adecuada. En el paciente con choque y alteraciones del estado mental, todos los mecanismos compensatorios usuales han sido superados por la magnitud de la fisiopatología de este estado. La nueva encefalopatía representa un estado de choque descompensado. Para evaluar la función renal durante la exploración física, se debe evaluar el gasto urinario desde el momento de la presentación. Si aún no está presente, se debe colocar una sonda urinaria para la valoración horaria precisa de la producción de orina. En pacientes con función renal basal normal, la oliguria (<0.5 mL/kg por h) puede indicar choque. La disminución del llenado capilar y la piel fría y húmeda son signos de hipoperfusión y choque.

Muchos componentes de la exploración física proporcionan una idea de la hemodinámica y ayudan a dilucidar el tipo de choque. La valoración de la presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*) y el edema periférico pueden proporcionar información sobre las presión cardiaca derecha. La auscultación pulmonar puede identificar signos de disfunción cardiaca izquierda. La exploración física puede usarse para diferenciar el choque con CO elevado (distributivo) del que tiene CO bajo (choque cardiogénico, hipovolémico y obstructivo). Los hallazgos de la exploración física sugestivos de estado de choque de gran salida (distributivo) incluyen extremidades tibias, llenado capilar rápido (<2 s) y pulsos saltones. Alternativamente, las extremidades frías, llenado capilar lento, o pulsos débiles, indicarían formas de choque de bajo CO. Entre aquellos con evidencia

de CO bajo, el examen permite distinguir entre trastornos con aumento de la presión de llenado intravascular (choque cardiogénico) y depleción del volumen intravascular (choque hipovolémico). La JVP puede estar elevada en el choque cardiogénico (con insuficiencia del lado derecho) y reducida (JVP <8 cm) en el estado de choque hipovolémico. La presencia de choque cardiogénico estaría respaldada por ritmo de galope S3 (signo derivado de la auscultación cardiaca, que se caracteriza por un tercer ruido protodiastólico. Puede ser normal en niños o adultos con ritmo cardiaco elevado, N/T). Sin embargo, debe recordarse que está bien establecido que los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica no presentan los hallazgos clásicos de insuficiencia cardiaca aguda.

En ocasiones, la exploración física puede identificar la etiología específica del choque; esto es particularmente útil en el paciente que no puede proporcionar antecedentes detallados. La exploración física puede demostrar el sitio de una infección no tratada (celulitis, absceso, lesión por presión infectada). La exploración puede revelar bradiarritmia o taquiarritmia que conduce al desarrollo del choque. De manera similar, las equimosis grandes pueden indicar sangrado importante relacionado con traumatismo o hemorragia retroperitoneal espontánea. La exploración rectal quizá revele hemorragia gastrointestinal. El pulso paradójico y la JVP elevada sugieren taponamiento cardiaco. Los pacientes con PTX pueden no presentar ruidos respiratorios sobre el lado afectado, desviación de la tráquea del lado enfermo, o enfisema subcutáneo.

Las combinaciones de componentes de exámenes fácilmente evaluados se usaron para crear un sistema de puntaje para identificar poblaciones de pacientes de alto riesgo. El índice de choque (SI, *shock index*) se define como HR/presión arterial sistólica (SBP, *systolic blood pressure*) con SI normal de 0.5-0.7. Se propuso que el SI elevado (>0.9) es un indicador más sensible de la necesidad de transfusión y de pacientes con hemorragia crítica entre aquellos con choque hipovolémico (hemorrágico) que con sólo HR o BP. El SI también puede identificar pacientes en riesgo de hipotensión posintubación. Este concepto de uso de una puntuación clínica para identificar pacientes en riesgo se extendió a enfermos con choque distributivo por sepsis. El puntaje de valoración rápida de falla secuencial de órganos (qSOFA, *quick secuential organ failure assessment*) es una escala de valoración rápida que asigna un punto para SBP <100, frecuencia respiratoria >22 o estado mental alterado (escala de coma de Glasgow <15). El qSOFA $\geq$2 (con preocupación por la infección) se relaciona con riesgo significativamente mayor de muerte o estancia prolongada en la ICU. La Tercera Definición del Consenso Internacional de Sepsis recomendó el uso de qSOFA para identificar el subgrupo de pacientes con sepsis más aguda (estadía más prolongada, mayor necesidad de ingreso a ICU y mortalidad hospitalaria aumentada).

Pruebas diagnósticas Los exámenes de laboratorio deben iniciarse de inmediato en todos los pacientes con sospecha de choque. Los exámenes están dirigidos hacia el doble objetivo de evaluar el alcance de la disfunción orgánica y obtener una idea de la posible etiología del choque. En el **cuadro 296-4** se describen los exámenes de laboratorio iniciales recomendados en el paciente con choque indiferenciado.

EXÁMENES DE SANGRE La valoración del nitrógeno ureico en sangre (BUN, *blood urea nitrogen*), creatinina y transaminasas, evalúan la extensión de la disfunción orgánica relacionada con el choque. Los electrólitos urinarios con el cálculo posterior de la excreción fraccional de sodio (FENa, *fractional excretion of sodium*) o la excreción fraccional de urea (FEUrea) pueden indicar estados de hipovolemia o disminución del volumen circulatorio efectivo. La elevación de la fosfatasa alcalina sugiere obstrucción biliar y, por tanto, ayuda a identificar una fuente de infección en pacientes con choque distributivo. La elevación de enzimas cardiacas en ocasiones indica un problema cardiaco primario con daño de los miocitos en relación con isquemia, miocarditis o embolismo pulmonar. La leucocitosis hace sospechar un proceso infeccioso, aunque esto no es diagnóstico; la desviación a la izquierda en ocasiones mejora la sensibilidad de esta medida. Mientras que el grado de acidosis se determina con gases de sangre venosa (VBG, *venous blood gas*), si hay hipoxemia acompañante deben obtenerse gases de sangre arterial. Para los pacientes con choque indiferenciado, siempre debe haber un alto índice de sospecha de una posible infección. El análisis de orina y su sedimento deben valorarse por probable piuria, y obtenerse hemocultivos, cultivos de orina y de esputo. La valoración radiográfica debe dirigirse a buscar fuentes de infección sugeridas por los antecedentes y exploración física.

La medición del lactato tiene una función en el diagnóstico, estratificación del riesgo y, potencialmente, el tratamiento del choque. El aumento de lactato (hiperlactemia) y la acidosis láctica (hiperlactemia y pH <7.35) suelen presentarse en el estado de choque. El lactato es un producto del metabolismo anaeróbico de la glucosa. En la glucólisis, la enzima fosfofructocinasa metaboliza la glucosa en piruvato. En condiciones aeróbicas, el piruvato se convierte (en las mitocondrias) en acetil CoA y entra en el ciclo de Krebs con la generación de ATP resultante por fosforilación oxidativa. En caso de hipoxia celular, el ciclo de Krebs (ácido tricarboxílico) no puede oxidar el piruvato y, por tanto, se convierte en lactato por la enzima lactato deshidrogenasa. En condiciones normales, el lactato se produce por el músculo esquelético, cerebro, piel e intestino. En el contexto del suministro reducido de oxígeno e hipoxia celular, aumenta la cantidad de lactato producido a partir de estos tejidos (y otros también pueden comenzar a hacerlo). Si bien la mayoría de los estudios se realizó en pacientes con choque séptico, hay evidencia de que el lactato elevado se correlaciona con peores resultados. Una reciente revisión sistemática de la literatura que evaluó el papel de la medición del lactato en una variedad de poblaciones en estado crítico, apoyó el valor de las mediciones en serie de esta enzima en la valoración de pacientes críticos y su respuesta al tratamiento.

CUADRO 296-4 Valoración inicial de laboratorio del choque indiferenciado

1. Lactato
2. Pruebas de función renal
3. Pruebas de función hepática
4. Enzimas cardiacas
5. Biometría hemática completa (con diferencial)
6. PT, PTT e INR
7. EGO y sedimento urinario
8. Gasometría arterial
9. ECG

INR, índice internacional normalizado; PT, tiempo de protrombina; PTT, tiempo parcial de tromboplastina; EGO, examen general de orina.

ECG El electrocardiograma (ECG) es parte esencial de la valoración del paciente con choque; puede haber bradicardia o arritmia taquicárdica que cause reducción en el CO. Se puede identificar un infarto del miocardio al elevarse el segmento ST. La presencia del patrón S1 Q3 T3 podría generar preocupación por embolismo pulmonar. El voltaje reducido en presencia de alternancias eléctricas aumenta la posibilidad de taponamiento pericárdico.

Ecocardiografía La ecocardiografía se usa cada vez más como una herramienta esencial para ayudar a clasificar el choque, y proporciona una valoración que es tanto rápida como no invasiva. Ahora se espera familiaridad con las técnicas e interpretaciones ecocardiográficas básicas en el entorno de cuidados críticos. En consecuencia, se han propuesto estándares de competencia para los proveedores de este servicio en técnicas ecocardiográficas básicas y avanzadas. El ecocardiograma de cabecera realizado por el equipo de la ICU no reemplaza un examen formal realizado por el servicio de ecocardiografía.

La valoración ecocardiográfica básica para el paciente con estado de choque es la ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiography*) utilizando el modo bidimensional (2D) y el M. Se introdujeron protocolos de ecocardiografía estandarizados y enfocados, como el RACE (valoración rápida para ecocardiografía cardiaca [*rapid assessment for cardiac echocardiography*]) para facilitar la valoración de la función cardiaca. El examen se enfoca en la función del LV, RV y pericardio. También permite evaluar el volumen, pero el uso de la ecocardiografía para la valoración del volumen se analiza en la siguiente sección.

El modo 2D puede evaluar el tamaño del LV, grosor de su pared y la función ventricular. El tamaño y grosor ventricular sugieren procesos cardiacos de mayor duración. La valoración de la función del LV a través de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) puede identificar el choque con la función reducida del LV o anomalías regionales del movimiento de la pared. De manera similar, la valoración de la función del RV también examina su tamaño y el grosor de la pared (para identificar trastornos como presión pulmonar elevada o sugerir embolismo pulmonar), y también evalúa al paciente con probable taponamiento pericárdico. La ecocardiografía en dos dimensiones puede usarse también para evaluar la función valvular, incluyendo los procesos agudos, como la ruptura de la válvula mitral. La valoración de la función

valvular es un proceso que requiere profesionales más capacitados. La realización del ecocardiograma al lado de la cama por el médico de atención crítica no reemplaza la valoración formal realizada por un cardiólogo.

TRATAMIENTO INICIAL DEL CHOQUE

Dado que el choque puede progresar rápido a una etapa irreversible, un principio clave del manejo es iniciar el tratamiento del choque circulatorio simultáneamente con los esfuerzos para dilucidar la etiología (cuadro 296-3). Si los antecedentes, exploración física y los resultados del laboratorio identificaron el tipo o la etiología específica, entonces el tratamiento se dirige a revertir la anomalía fisiológica subyacente que causa la hipoperfusión y la reducción del suministro de oxígeno. En otros capítulos de este texto se presentan detalles sobre la atención óptima para las enfermedades específicas que conducen al choque. Como muchos pacientes se presentan con choque indiferenciado, aquí se comenta el tratamiento dirigido a estos pacientes. Al final de esta sección se resaltan las etiologías del choque que requieren tratamiento específico para salvar la vida.

El desarrollo del choque es una urgencia médica, y el tratamiento óptimo implica la participación de un equipo multidisciplinario para permitir que la valoración y el tratamiento comiencen de manera simultánea. Los pacientes deben ser tratados en un entorno donde estén disponibles los recursos adecuados para efectuar reevaluaciones frecuentes y monitoreo invasivo. La mayoría de los pacientes con choque debe ser atendida en un entorno de ICU.

Una consideración clave temprana es garantizar el acceso intravenoso adecuado. La colocación de un catéter venoso periférico (16 o 18G) proporciona acceso inicial para la reposición agresiva del volumen que se requiere para pacientes con choque distributivo o hipovolémico. Si existe preocupación por el choque distributivo con sepsis, este acceso IV también permite la pronta administración de antibióticos. Para pacientes con hipotensión en curso a pesar de la reanimación adecuada con volumen, está indicada la colocación de un catéter venoso central (CVC, *central venous catheter*) para tratamiento con vasopresores e inotrópicos. El CVC proporciona un mecanismo para presión venosa central (CVP, *central venous pressure*) así como un medio para obtener saturaciones de oxígeno venosas centrales ($ScvO_2$). La $ScvO_2$ es un sustituto de la saturación mixta de oxígeno venoso y, por tanto, brinda información sobre lo adecuado del suministro de oxígeno. El acceso venoso central con funda proporciona un punto de acceso para la colocación de un catéter de Swan Ganz si se requiere valoración más detallada de las mediciones hemodinámicas (PCWP, CO y SVR). Si el paciente se presenta en estado crítico o en medio de un paro cardiorrespiratorio, el método más rápido para obtener acceso central es un dispositivo intraóseo. La colocación de una línea arterial permite la medición intravascular de la presión arterial y la determinación continua de MAP. Además, ofrece información sobre lo adecuado de la reanimación volumétrica a través de la medición de la variación de presión sistólica o del pulso. La línea arterial da acceso a la determinación de la tensión arterial de oxígeno, lo que es útil, ya que las mediciones de oximetría periférica (SpO_2) son poco confiables en estados de hipoperfusión tisular. La línea arterial facilita las mediciones repetidas del estado ácido-base o lactato para evaluar el impacto del tratamiento. Todo paciente con choque debe tener una sonda urinaria colocada para permitir la valoración por hora de la función renal como otra indicación de lo adecuado de la reanimación.

Reanimación con volumen La reanimación inicial con volumen tiene el objetivo de restablecer la perfusión tisular, y es crucial para el tratamiento óptimo. La valoración del estado del volumen intravascular actual y la determinación de la cantidad óptima de reanimación volumétrica son un desafío. El objetivo fisiológico de la reanimación volumétrica es mover al paciente a la porción no dependiente de la precarga de la curva de Starling. La mayoría de los pacientes con cualesquiera de los cuatro tipos de choque se beneficia del aumento en el volumen intravascular. Para los enfermos con choque distributivo, está bien establecida la necesidad del reemplazo agresivo temprano del volumen. En el pasado, el uso del tratamiento inicial orientado a objetivos (EGDT, *early goal-directed therapy*) en el choque séptico se enfocaba en medidas específicas de CVP, MAP y SvO_2 para guiar la reanimación volumétrica (y el inicio de vasopresores e inotrópicos). Estudios más recientes demostraron que no se requiere la reanimación dirigida con monitoreo invasivo, pero en estos estudios todos los pacientes recibieron reanimación volumétrica inicial. Para las personas con sospecha de choque séptico, la campaña *Surviving Sepsis* recomienda un mínimo de 30 mL/kg. Si bien la necesidad de reanimación con volumen es más evidente para los pacientes con choque distributivo o hipovolémico, incluso los que se presentan con choque tipo cardiogénico pueden beneficiarse con reemplazo cuidadoso del volumen. En estos pacientes debe haber valoración cuidadosa del estado del volumen antes de la administración de éste.

En general, el tratamiento de reemplazo de volumen debe administrarse como un bolo con un punto final predefinido para evaluar el efecto de la reanimación. Es común que la reanimación volumétrica comience con cristaloides. En pacientes con choque hipovolémico debido a una hemorragia en curso, se justifica el reemplazo de volumen con concentrados de glóbulos rojos. En los casos de transfusión masiva deben proporcionarse plaquetas y plasma fresco congelado para compensar la dilución de estos componentes durante el reemplazo del volumen. Como la hemoglobina es un determinante clave del $CaCO_2$, la administración de glóbulos rojos puede ser una parte del reemplazo de volumen incluso sin hemorragia si el contenido de hemoglobina es <7 g/100 mL para optimizar el suministro de oxígeno.

La valoración del estado del volumen intravascular (y lo adecuado de la reanimación con volumen) comienza con la exploración física (descrita antes). La prueba de elevación pasiva de la pierna (PLR, *passive leg raise*) puede predecir la capacidad de respuesta al líquido intravenoso adicional (IVF, *intravenous fluid*) al proporcionar al paciente un bolo de volumen endógeno. Mientras el enfermo está descansando en posición semiinclinada en un ángulo de 45°, la cama se coloca en posición de Trendelenburg, de modo que la cabeza del paciente se coloque en posición horizontal y las piernas se extiendan en un ángulo de 45°. Luego hay una valoración inmediata (dentro de 1 minuto) de los cambios en el CO (o la variación de la presión del pulso como un sustituto). Es importante enfatizar que no sólo se buscan cambios en la presión arterial; si el paciente con choque está ventilado mecánicamente existe la opción de observar los cambios en la variación del SV (o variación de la presión del pulso) durante el ciclo respiratorio para evaluar la capacidad de respuesta del volumen. La variación >12% de SV sugiere un estado de respuesta al volumen; esa medición requiere que el paciente esté en un modo de ventilación de ciclo de volumen, sin variaciones de respiración a respiración en la presión intratorácica y sin arritmias. Una advertencia final sobre el uso de estos parámetros para evaluar el estado del volumen es que estos estudios se realizan en pacientes ventilados con volúmenes corrientes mayores que los utilizados actualmente para minimizar la lesión pulmonar inducida por el ventilador.

También hay mayor uso de la ecocardiografía para ayudar en la determinación del estado del líquido intravascular, con variables estáticas y dinámicas que el operador capacitado puede evaluar. Los parámetros más utilizados para evaluar la adecuación de la reanimación volumétrica son el diámetro de la vena cava inferior (IVC, *inferior vena cava*) y su colapso. También pueden realizarse evaluaciones seriales de la función del LV mientras se administra el volumen. La colocación de un catéter en la arteria pulmonar (PAC, *pulmonary artery catheter*) es otra herramienta para evaluar el estado del volumen; esa medida más invasiva implica la colocación del PAC en la circulación venosa central y a través del lado derecho del corazón. Los puertos en el PAC (catéter de Swan Ganz) permiten la medición directa de la CVP, arteria pulmonar (PA) y PCWP. La PCWP se usa como sustituto para determinar la presión de LA. Si bien los estudios no han identificado beneficios en la mortalidad o duración de la estancia con el uso rutinario de la cateterización de la PA, hay casos donde puede ser beneficioso. Los pacientes con choque mixto (distributivo y cardiogénico) o aquellos con tipo desconocido en evolución de etiología poco clara son ejemplos de situaciones en las que se debe considerar.

La necesidad del reemplazo continuo de volumen debe ser evaluada. A medida que el paciente continúa recibiendo tratamiento para el choque, la estrategia adecuada inicial respecto al manejo del volumen puede cambiar en vista del desarrollo de procesos que requieran de manera independiente una estrategia diferente de administración del volumen. Para los pacientes que inicialmente se presentan con choque, pero luego desarrollan insuficiencia respiratoria relacionada con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) o insuficiencia renal, puede ser razonable comenzar la remoción de volumen.

Apoyo vasopresor e inotrópico Si el estado del volumen intravascular se ha optimizado con la reanimación por volumen, pero persiste la hipotensión y la perfusión tisular inadecuada, entonces debe iniciarse el tratamiento vasopresor e inotrópico. El uso de vasopresores e inotropos debe adaptarse a la alteración fisiológica primaria. El médico debe entender la selectividad de los receptores de varios fármacos y que para algunos de estos medicamentos puede ser dependiente de la dosis. En pacientes con choque distributivo, el objetivo es aumentar la SVR. La norepinefrina es el vasopresor de primera elección: con potentes efectos α_1 y β_1 adrenérgicos. El α_1 causa vasoconstricción, mientras que el β_1 tiene efectos inotrópicos y

cronotrópicos positivos. En dosis altas, la epinefrina tiene un perfil similar (a dosis más bajas predominan los efectos β), pero se asocia con taquiarritmias, isquemia miocárdica, disminución del flujo sanguíneo esplácnico, hipertensión pulmonar y acidosis. En el choque distributivo quizá se observe la deficiencia de vasopresina. La vasopresina actúa sobre sus receptores para revertir la vasodilatación y redistribuir el flujo a la circulación esplácnica. En un estudio aleatorio en pacientes con choque séptico, la adición de vasopresina en dosis bajas no redujo la mortalidad por 28 días por todas las causas en comparación con la norepinefrina. La vasopresina es segura y tiene una función como segundo fármaco para la hipotensión en el choque séptico. La dopamina no tiene un papel como medicamento de primera línea en el choque distributivo. Un estudio de control, aleatorio en pacientes con choque circulatorio de todas las causas no mostró beneficios en la supervivencia, pero reveló aumento en los eventos adversos (arritmias). En este estudio, el subgrupo de pacientes con choque cardiogénico tuvo mayor mortalidad. Para los pacientes con choque cardiogénico, la dobutamina es el agente de primera línea; es una catecolamina sintética con efectos principalmente β y α adrenérgicos mínimos. El efecto β_1 se manifiesta por mayor inotropía y el β_2 conduce a la vasodilatación con disminución de la poscarga; puede usarse con norepinefrina en pacientes con choque distributivo mixto y cardiogénico.

APOYO CON OXIGENACIÓN Y VENTILACIÓN

Además de la hipoxia celular causada por la insuficiencia circulatoria, los pacientes con choque en ocasiones presentan hipoxemia. Para pacientes con choque distributivo, esto quizá se relacione con un proceso pulmonar primario (neumonía en un paciente con choque séptico). En enfermos con choque cardiogénico u obstructivo, la hipoxemia tal vez se vincule con disfunción del LV y elevaciones de la PCWP. Los pacientes con todo tipo de choque quizá se desarrollen ARDS y desajuste $\dot{V}/\dot{Q}$ y desvío. El oxígeno suplementario debe iniciarse y ajustarse para mantener la SpO_2 de 92-95%, lo que requiere intubación e inicio de ventilación mecánica. Si es necesario, debe administrarse pronto para minimizar la duración de la hipoxia tisular. Los pacientes con choque pueden tener necesidades ventilatorias altas para compensar la acidosis metabólica. A medida que avanza el choque, es posible que no logren mantener la compensación respiratoria adecuada, lo que constituye una segunda indicación para iniciar el soporte mecánico del ventilador. Si se inicia el soporte mecánico, es importante proporcionar ventilación con estrategias de protección pulmonar centradas en la ventilación con volumen corriente bajo y optimización de la presión positiva al final de la espiración para minimizar la lesión pulmonar inducida por el ventilador. Además, debe suspenderse la sedación todos los días para evaluar la función neurológica subyacente y minimizar el tiempo de ventilación mecánica. En la actualidad, existen pocos datos para respaldar el uso de la ventilación no invasiva en el caso del choque.

Administración de antibióticos La septicemia y el choque séptico son las causas más comunes de este estado. Para los pacientes que presentan choque indiferenciado, deben administrarse antibióticos de amplio espectro después de obtener los cultivos apropiados. Para los enfermos con septicemia, cada retraso de una hora en la administración de antibióticos se relaciona con aumento en la mortalidad. Si bien es ideal iniciar antibióticos después de cultivos apropiados, la incapacidad de obtener cultivos no debe retrasar el inicio del tratamiento. Cuando se excluye la septicemia como causa de choque es importante suspender todos los antibióticos.

Causas específicas de choque que requieren intervención personalizada La valoración inicial (antecedentes, exploración física y pruebas de diagnóstico) quizá haya identificado la etiología del choque que requiere intervención urgente para salvar la vida, además de los pasos iniciales del tratamiento ya descritos. Los pacientes con choque distributivo secundario a anafilaxia requieren la eliminación del alérgeno incitador, administración de epinefrina y apoyo vascular con reanimación con líquidos por vía intravenosa y vasopresores. La insuficiencia suprarrenal requiere reemplazo con administración intravenosa de esteroides. Los pacientes con choque cardiogénico y arritmia quizá requieran tratamiento tal como se describe en los algoritmos avanzados de soporte vital cardiaco o la colocación de un marcapasos artificial. En eventos isquémicos agudos debe considerarse la revascularización y las medidas mecánicas de soporte temporales. En el caso de disfunción valvular quizá deba considerarse cirugía de urgencia. Los pacientes con choque hipovolémico por hemorragia en ocasiones necesitan intervención quirúrgica en el caso de traumatismo o procedimientos de radiología endoscópica o de intervención si hay una fuente GI de pérdida de sangre. Entre los pacientes con choque obstructivo, el PTX necesitaría descompresión inmediata. La embolia pulmonar proximal requiere valoración para tratamiento trombolítico o extirpación quirúrgica del coágulo. La disección de la aorta ascendente quizá requiera intervención quirúrgica.

LECTURAS ADICIONALES

Mebazaa A *et al*.: Acute heart failure and cardiogenic shock: A multidisciplinary practical guidance. Intensive Care Med 42:147, 2016.

Monnet X *et al*.: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: A systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 42:1935, 2016.

Pro CI *et al*.: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 370:1683, 2014.

Rhodes A *et al*.: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med 43: 304, 2017.

Vincent JL, De Backer D: Circulatory shock. N Engl J Med 369:1726, 2013.

Vincent JL *et al*.: The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. Crit Care 20:257, 2016.

297 Septicemia y choque séptico

Christopher W. Seymour, Derek C, Angus

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La septicemia es una enfermedad común y mortal. Hace más de dos milenios, Hipócrates escribió que la septicemia se caracterizaba por la carne podrida y las heridas supuradas. Varios siglos más tarde, Galeno la describió como un evento loable requerido para la curación de heridas. Una vez que la teoría de los gérmenes fue propuesta por Semmelweis, Pasteur y otros, en el siglo XIX, la reformularon como una infección sistémica conocida como "envenenamiento de la sangre" y se pensó que se debía a la invasión de patógenos y se diseminaba en el torrente sanguíneo del hospedador. Sin embargo, la teoría de los gérmenes no la explica por completo: muchos pacientes septicémicos murieron a pesar de la eliminación exitosa del patógeno incitador. En 1992, Bone y colegas propusieron que el hospedador, no el germen, era responsable de la patogénesis de la septicemia. Específicamente, la definieron como una respuesta inflamatoria sistémica a la infección. A pesar de esto, surgió en respuesta a muchos patógenos diferentes, y la septicemia no era ni un trastorno necesario ni un término útil. Por tanto, estos investigadores propusieron el término "*septicemia grave*" para describir ciertos casos en que la disfunción aguda de órganos la complicaba y el término *choque séptico* para un subconjunto de cuadros que se complicaba con hipotensión a pesar de la reanimación adecuada con líquidos junto con anormalidades de la perfusión.

En los últimos 20 años, la investigación reveló que muchos pacientes desarrollan disfunción orgánica aguda en respuesta a la infección, pero sin un exceso inflamatorio medible (p. ej., sin el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*]). Las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias están presentes junto con cambios significativos en otras vías. Para aclarar la terminología y reflejar la comprensión actual de la biopatología de la septicemia, el *Sepsis Definitions Task Force* en 2016 propuso el Tercer consenso internacional de definiciones que especifica que la *septicemia* es una respuesta mal regulada del hospedador a la infección que conduce a la disfunción orgánica aguda. Esta definición distingue la septicemia de la infección no complicada en que no conduce a disfunción del órgano, mala evolución o muerte. En vista de la amplia variación en las formas en que se identifica el choque séptico en entornos de investigación, clínicos o de vigilancia, el tercer consenso internacional de definiciones especificó además que el *choque séptico* se define como un subconjunto de casos de septicemia en los que subyacen

CUADRO 297-1 Definiciones y criterios en la septicemia y choque séptico

ENFERMEDAD	DEFINICIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COMUNES	CRITERIOS EN 1991/2003 ("SEPTICEMIA 1"/"SEPTICEMIA 2")	CRITERIOS EN 2016 ("SEPTICEMIA-3")
Septicemia	Disfunción orgánica que pone en peligro la vida causada por una respuesta desregulada del hospedador a la infección	Incluye signos de infección, con disfunción orgánica, más alteración mental; taquipnea; hipotensión; disfunción hepática, renal o hematológica	Infección sospechada (o documentada) ≥2 criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)[a]	Infección sospechada (o documentada) y aumento ≥2 puntos de valoración de insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis (SOFA)[b]
Choque séptico	Una subdivisión de la septicemia en la cual las anormalidades circulatorias y celulares/metabólicas subyacentes conducen a mayor riesgo de mortalidad	Signos de infección, además de estado mental alterado, oliguria, extremidades frías, hiperlactemia	Infección sospechada (o documentada) más hipotensión arterial persistente (presión arterial sistólica, <90 mm Hg, presión arterial media, <60 mm Hg o cambios en la presión sistólica >40 mm Hg desde el inicio del estudio	Infección sospechada (o documentada) más tratamiento vasopresor necesario para mantener la presión arterial media ≥65 mm Hg y el lactato sérico >2.0 mmol/L a pesar de la reanimación adecuada con líquidos

[a] Los criterios SIRS incluyen un punto para cada uno de los siguientes (rango de puntuación, 0-4): fiebre >38 °C o <36 °C; taquipnea con >20 respiraciones/min; taquicardia con frecuencia cardiaca >90 latidos/min; leucocitosis con recuento de glóbulos blancos >12 000/μL; leucopenia (<4 000/μL) o >10% de bandas. [b] La puntuación SOFA es una medida de 24 puntos de la disfunción orgánica que utiliza seis sistemas orgánicos (renal, cardiovascular, pulmonar, hepático, neurológico, hematológico), donde se asignan 0-4 puntos por sistema orgánico.

anomalías circulatorias y celulares/metabólicas lo suficientemente profundas para aumentar el riesgo de mortalidad.

Para ayudar a los médicos a identificar la septicemia y choque séptico, los nuevos criterios clínicos de "Septicemia-3" incluyen 1) infección sospechosa y 2) disfunción orgánica aguda, definida como aumento de dos o más puntos desde el inicio (si se conoce) en la valoración de la insuficiencia orgánica secuencial (o relacionado con la septicemia) del puntaje (SOFA, *sequential organ failure assessment*) **(cuadro 297-1)**. Los criterios para el choque séptico incluyen septicemia más necesidad de tratamiento con vasopresores para elevar la presión arterial media ≥65 mm Hg con concentración sérica de lactato >2.0 mmol/L a pesar de la reanimación adecuada con líquidos.

ETIOLOGÍA

La septicemia puede surgir tanto de infecciones adquiridas en la comunidad como en el hospital. De éstas, la neumonía es la fuente más común, representa alrededor de la mitad de los casos; las siguientes son las infecciones intraabdominales y genitourinarias. Los hemocultivos son positivos en sólo un tercio de los casos, mientras que muchos son negativos en todos los sitios. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son los aislados grampositivos más comunes, mientras que especies de *Escherichia coli, Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* son los aislados gramnegativos más comunes. En los últimos años, las infecciones grampositivas se reportaron más que las infecciones por gramnegativos, pero un estudio de prevalencia puntual en 75 países con 14 000 pacientes en unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*), encontró que 62% de los aislados positivos era de bacterias gramnegativas, 47% fue grampositivo y 19% fue de hongos.

Los factores de riesgo para la septicemia están relacionados con la predisposición a desarrollar una infección y, una vez desarrollada, con la probabilidad de desarrollar disfunción orgánica aguda. Los más comunes para un mayor riesgo de infección incluyen enfermedades crónicas (p. ej., infección por VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer) e inmunosupresión. No se conocen bien los factores de riesgo que progresan a disfunción orgánica, pero pueden incluir el estado de salud subyacente, función orgánica preexistente y puntualidad del tratamiento. La edad, género y raza o etnia influyen en la incidencia de la septicemia, que es más alta en edades extremas, en varones y en personas negras. Las diferencias en el riesgo de septicemia por raza no se explican completamente por los factores socioeconómicos o el acceso a la atención, lo que aumenta la posibilidad de que otros factores puedan ser importantes, como las diferencias genéticas en la susceptibilidad a la infección o en la expresión de proteínas críticas para la respuesta del hospedador.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de septicemia y choque séptico depende de cómo se define la disfunción e infección aguda de los órganos, así como a partir de qué fuentes de datos se estudia. Los cálculos separados provienen de datos administrativos, cohortes prospectivas con identificación manual de casos y grandes bases de datos electrónicas de registros de salud. Se define disfunción orgánica como el suministro de tratamiento de sostén, en el cual los estudios epidemiológicos toman en cuenta la incidencia "tratada" más que la real. En Estados Unidos, los estudios recientes de cohortes que utilizan datos administrativos sugieren que ocurren por año más de dos millones de casos de septicemia. El choque está presente en ~30% de los casos, lo que resulta en un cálculo de 230 000 en una revisión sistemática reciente. Un análisis de datos (tanto clínicos como administrativos) de 300 hospitales en la United Healthcare Consortium, estimó que el choque séptico ocurrió en 19 de cada 1 000 enfermos hospitalizados. También se reporta que la incidencia de septicemia y choque séptico han aumentado (de acuerdo con los códigos de diagnóstico y procedimiento ICD9-CM) casi 50% en la última década. Sin embargo, la estabilidad de los marcadores clínicos objetivos (p. ej., provisión de apoyo orgánico, detección de bacteriemia) durante este periodo en un estudio de validación de dos centros, sugiere que las nuevas reglas de codificación ICD-9, confusión sobre la semántica (p. ej., *septicemia* frente a un proceso infeccioso grave), aumento de la capacidad para proporcionar cuidados intensivos y de la detección de casos, confunden la interpretación de las tendencias seriales. Los estudios de otros países de ingresos altos reportan que las tasas de septicemia en la UCI son similares a las de Estados Unidos.

Si bien los datos demuestran que la septicemia es un problema de salud pública en los países de altos ingresos, su impacto en las poblaciones de países de bajos y medianos ingresos probablemente sea aún más sustancial debido a la mayor incidencia de enfermedades infecciosas y la alta prevalencia del VIH en algunas partes del mundo en desarrollo. Aunque hay menos estudios de alta calidad sobre la septicemia en estos países, los datos disponibles la respaldan como un problema importante de salud pública. Por ejemplo, el estudio de una cohorte en zonas rurales de Uganda encontró incidencia de septicemia confirmada por laboratorio 10 veces mayor que las estimaciones actuales globales; como sólo una minoría de los pacientes desarrolla bacteriemia, la incidencia de ésta en la cohorte fue aún mayor. Las tasas de letalidad en los países de ingresos bajos y medios también son más altas que en los países de ingresos altos, como lo ejemplifican dos cohortes de observación en Brasil, con tasas de mortalidad >40%.

PATOGENIA

Durante muchos años, las características clínicas de la septicemia se consideraron resultado de una respuesta inflamatoria excesiva del hospedador (SIRS). Recién se hizo evidente que el proceso infeccioso desencadena una respuesta del hospedador mucho más compleja, variable y prolongada de lo que se pensaba antes. La respuesta específica de cada paciente depende del patógeno (carga y virulencia) y del hospedador (composición genética y comorbilidad), con diferentes respuestas a nivel local y sistémico. La respuesta del hospedador se desarrolla a lo largo del tiempo con la evolución clínica del paciente. En general, las reacciones proinflamatorias (dirigidas a eliminar los patógenos) son responsables del daño tisular "colateral" en la septicemia, mientras que las respuestas antiinflamatorias están implicadas en la mayor susceptibilidad a infecciones secundarias que ocurren más adelante en la evolución. Estos mecanismos pueden caracterizarse como una interacción entre dos "costos de acondicionamiento físico": daño directo a los órganos por el patógeno y daño a los órganos debido a la respuesta inmunitaria del hospedador. La capacidad de éste para resistir y tolerar el daño directo e inmunopatológico determina si la infección no complicada se convierte en septicemia.

Inicio de la inflamación En la última década, el conocimiento sobre el reconocimiento de patógenos ha aumentado en gran manera. Los patógenos activan las células inmunitarias mediante la interacción con los receptores de reconocimiento de patrones **(fig. 297-1)**, de los cuales cuatro clases principales son prominentes: receptores tipo Toll (TLR, *toll-like receptors*), similares a RIG-I, de lectina de tipo C y semejantes a NOD; la actividad del último grupo ocurre parcialmente en complejos proteicos llamados

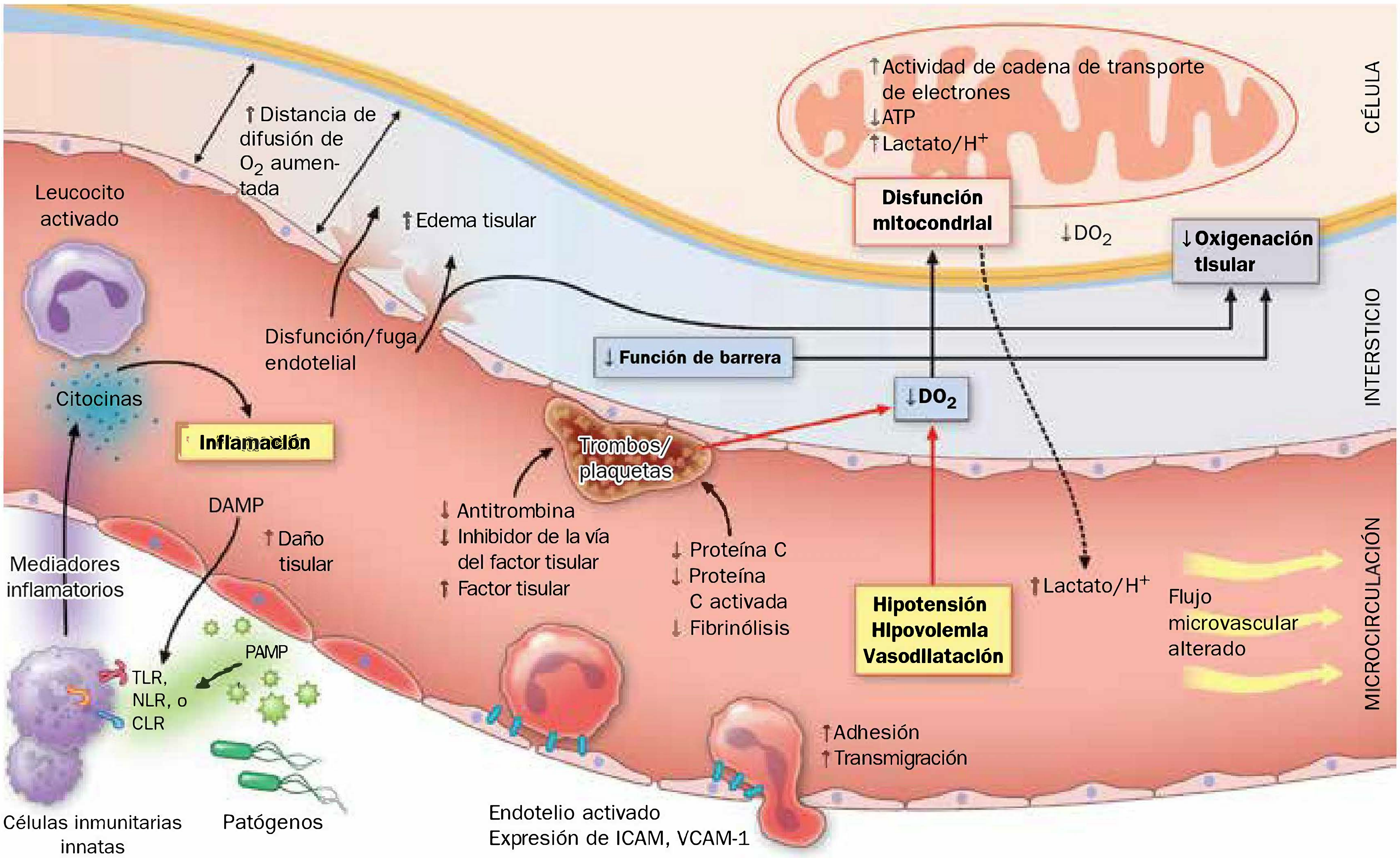


FIGURA 297-1 Mecanismos selectos implicados en la patogénesis de la disfunción orgánica y celular inducidos por la septicemia. La respuesta del hospedador a la septicemia involucra múltiples mecanismos que conducen a menor suministro de oxígeno (DO_2) a nivel tisular. La duración, alcance y dirección de estas interacciones se modifican por el órgano amenazado, factores del hospedador (p. ej., edad, características genéticas, medicamentos) y del patógeno (p. ej., carga microbiana y virulencia). La respuesta inflamatoria se inicia típicamente por interacción entre los patrones moleculares vinculados con los patógenos (PAMP) y receptores de reconocimiento de patrones expresados por células inmunitarias innatas en la superficie celular (receptores semejantes a Toll [TLR] y receptores de lectina tipo C [CLR]]), en el endosoma (TLR) o en el citoplasma (receptores semejantes al gen 1 inducible por ácido retinoico y receptores similares a dominios de oligomerización de unión a nucleótidos [NLR]). El daño tisular resultante y la muerte celular necrótica conducen a la liberación de patrones moleculares vinculados al daño (DAMP) como el ácido úrico, la proteína de grupo de alta movilidad B1, las proteínas S100 y RNA, DNA e histonas extracelulares. Estas moléculas promueven la activación de los leucocitos, provocando mayor disfunción endotelial, expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) en el endotelio activado, activación de la coagulación y del complemento. Esta cascada se ve agravada por cambios macrovasculares como vasodilatación e hipotensión, que se ven agravados por mayor edema de tejido por fuga endotelial e hipovolemia intravascular relativa. Las alteraciones posteriores en la bioenergética celular provocan mayor glucólisis (p. ej., producción de lactato), lesión mitocondrial, liberación de especies reactivas de oxígeno y mayor disfunción orgánica.

inflamasomas. El reconocimiento de las estructuras conservadas de especies microbianas, los denominados modelos moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular pattern*) por todos estos receptores, da como resultado la regulación positiva de la transcripción génica inflamatoria y el inicio de la inmunidad innata. Un PAMP común es la mitad del lípido A de lipopolisacárido (LPS o endotoxina), que se une a la proteína de unión de LPS en la superficie de los monocitos, macrófagos y neutrófilos. El LPS se transfiere a y señala vía TLR4 para producir y liberar citocinas, como el factor de necrosis tumoral, que hace crecer la señal y alerta a otras células y tejidos. Se han identificado en humanos hasta 10 TLR.

Al mismo tiempo, estos receptores también detectan moléculas endógenas liberadas de las células lesionadas, los denominados modelos moleculares asociados a la lesión (DAMP, *damaged-associated molecular patterns*), como la proteína de grupo B1 de alta movilidad, las proteínas S100 y el RNA, DNA e histonas extracelulares. La liberación de DAMP durante lesiones estériles, como las producidas durante el traumatismo, da lugar al concepto de que la patogenia de la insuficiencia de múltiples órganos puede ser similar en la septicemia y la enfermedad crítica no infecciosa. Además de activar las citocinas proinflamatorias, las respuestas inflamatorias implicadas en la patogénesis de la septicemia también activan el sistema del complemento, factor activador de las plaquetas, los metabolitos del ácido araquidónico y óxido nítrico.

Anormalidades de la coagulación La septicemia se relaciona con alteraciones de la coagulación y con frecuencia propicia coagulación intravascular diseminada. Se cree que dichas anormalidades aíslan los microorganismos invasores o previenen la propagación de la infección y la inflamación a otros tejidos y órganos. El exceso de deposición de fibrina se controla mediante la coagulación a través de un factor tisular, una glucoproteína transmembrana expresada por diversos tipos de células; por mecanismos anticoagulantes alterados que incluyen el sistema de proteína C y la antitrombina; y por la eliminación comprometida de fibrina debido a la depresión del sistema fibrinolítico. Las proteasas de coagulación (y otras) acentúan aún más la inflamación a través de receptores activados por proteasas. En infecciones con predominio endotelial (p. ej., meningococemia), estos mecanismos pueden ser comunes y mortales.

Disfunción orgánica Aunque los mecanismos que subyacen a la insuficiencia orgánica en la septicemia sólo se conocen parcialmente, la oxigenación tisular alterada juega un papel clave. Varios factores contribuyen a la reducción del suministro de oxígeno en la septicemia y el choque séptico, incluida la hipotensión, reducción de la deformabilidad de los glóbulos rojos y trombosis microvascular. La inflamación puede causar disfunción del endotelio vascular, junto con muerte celular y pérdida de la integridad de barrera, causando edema subcutáneo y de las cavidades corporales. La liberación excesiva e incontrolada de óxido nítrico causa colapso vasomotor, apertura de derivaciones arteriovenosas y derivación patológica de sangre oxigenada de los tejidos susceptibles. Además, el daño mitocondrial debido al estrés oxidativo y otros mecanismos afecta la utilización del oxígeno celular. La desaceleración del metabolismo oxidativo, junto con el suministro de oxígeno alterado, reduce la extracción celular de O_2. Sin embargo, la energía (p. ej., ATP) aún es necesaria para respaldar la función celular vital básica, que deriva de la glucólisis y la fermentación y, por tanto, produce H^+ y lactato. Con un daño grave o prolongado, los niveles de ATP caen por debajo de un umbral crítico, ocurre

insuficiencia bioenergética, se liberan especies de oxígeno reactivo tóxico y la apoptosis conduce a muerte celular irreversible e insuficiencia orgánica.

Los cambios morfológicos reales en la insuficiencia orgánica inducida por la septicemia también son complejos. Por lo general, los órganos como el pulmón experimentan cambios microscópicos extensos, mientras que otros quizá sufran pocos cambios histológicos. De hecho, algunos (p. ej., riñón) carecen de daño estructural significativo y, al mismo tiempo, tienen cambios importantes en las células tubulares que afectan la función.

Mecanismos antiinflamatorios El sistema inmunológico alberga mecanismos humorales, celulares y neuronales que pueden exacerbar los efectos potencialmente dañinos de la respuesta proinflamatoria. Los fagocitos pueden cambiar a un fenotipo antiinflamatorio que promueve la reparación tisular, mientras que las células T reguladoras y las supresoras derivadas de las mieloides reducen aún más la inflamación. El llamado reflejo neuroinflamatorio también puede contribuir: la entrada sensorial se transmite a través del nervio vago porción aferente al tallo cerebral, desde donde su porción eferente activa el nervio esplénico en el plexo celiaco, con la consiguiente liberación de norepinefrina en el bazo y la secreción de acetilcolina por un subconjunto de células T CD4+. La liberación de acetilcolina se dirige a los receptores colinérgicos α7 en los macrófagos, reduciendo la liberación de citocinas proinflamatorias. La alteración de este sistema neuronal por la vagotomía en la septicemia experimental, hace que los animales sean más vulnerables al choque por endotoxinas, mientras que la estimulación del nervio vago en su porción eferente o receptores colinérgicos α7 atenúa la inflamación sistémica.

Supresión inmunitaria Los pacientes que sobreviven a la septicemia, pero siguen dependiendo de cuidados intensivos, demuestran en ocasiones evidencia de supresión del sistema inmunológico. Estos pacientes quizá tengan focos infecciosos en curso a pesar del tratamiento antimicrobiano o experimentar la reactivación de virus latentes. Múltiples investigaciones documentaron la reducción de la capacidad de respuesta de los leucocitos en sangre a los patógenos en pacientes con septicemia; estos hallazgos fueron corroborados recientemente por estudios *post mortem* que revelan fuertes deficiencias funcionales de los esplenocitos recolectados de pacientes en la ICU que murieron por septicemia. La supresión inmunitaria fue evidente tanto en los pulmones como en el bazo; en ambos órganos se aumentó la expresión de ligandos para los receptores inhibidores de células T en las células parenquimatosas. El incremento de la muerte celular apoptótica, en especial de células B, células T CD4+ y las dendríticas foliculares, se han visto implicadas en la supresión inmunitaria y la muerte vinculadas con la septicemia. En una cohorte >1 000 admisiones en la ICU por septicemia, se desarrollaron infecciones secundarias en 14% de los pacientes, y la respuesta genómica asociada al momento de la infección fue consistente con la supresión inmunitaria, que incluía glucólisis y gluconeogénesis celular alteradas. Las infecciones secundarias más comunes incluyeron las del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter, con ventiladores y abdominales. Lo que aún no se entiende es la forma óptima de identificar a los pacientes con septicemia que tienen fenotipos hiperinflamados en lugar de inmunosuprimidos. Del mismo modo, se desconoce si el sistema inmunológico disfuncional está impulsando la disfunción orgánica y las infecciones secundarias, o si el sistema inmunológico en sí mismo es simplemente otro órgano disfuncional.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Septicemia y choque séptico

Al pie de la cama, el médico comienza preguntando: "¿Se encuentra este paciente septicémico?" Los criterios de consenso para la septicemia y el choque séptico concuerdan en elementos diagnósticos centrales, incluida la infección sospechada o documentada, acompañada de disfunción orgánica aguda que pone en peligro la vida. Si la infección está documentada, el médico debe determinar la causa y la gravedad de la disfunción orgánica, preguntando: "¿Qué fue lo que pasó?" La infección grave puede ser evidente, pero a menudo es bastante difícil de reconocer. Se estudian muchos biomarcadores específicos de infección y diagnósticos moleculares para ayudar a distinguir la inflamación estéril de la infección, pero estas herramientas no se usan comúnmente. La perspicacia del médico sigue siendo crucial para el diagnóstico de la infección. A continuación, las manifestaciones fisiológicas primarias de la disfunción orgánica pueden evaluarse rápido al pie de la cama con un marco de seis órganos, produciendo la puntuación SOFA. Debe ponerse especial atención en la presencia o ausencia de choque, lo que constituye una urgencia clínica. Las manifestaciones generales de choque incluyen hipotensión arterial con evidencia de hipoperfusión tisular (p. ej., oliguria, estado mental alterado, mala perfusión periférica e hiperlactemia).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas específicas de la septicemia son muy variables, dependiendo del sitio inicial de infección, el patógeno, el patrón de disfunción orgánica aguda, la salud subyacente del paciente y el retraso antes del inicio del tratamiento. Los signos de infección y disfunción orgánica pueden ser leves. Existe una larga lista de posibles signos de advertencia de septicemia incipiente (cuadro 297-1). Una vez establecida ésta y controlada la infección incitante, la temperatura y los leucocitos a menudo se normalizan; sin embargo, la disfunción orgánica generalmente persiste.

Insuficiencia cardiorrespiratoria Dos de los aparatos orgánicos más afectados en la septicemia son el respiratorio y cardiovascular. El compromiso respiratorio se manifiesta como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome)*, hay hipoxemia e infiltrados bilaterales de origen no cardiaco que aparecen a los 7 días posteriores a la infección. El ARDS puede clasificarse por los criterios de Berlín como leve (PaO_2/FiO_2, 201-300 mm Hg), moderado (101-200 mm Hg) o grave (≤100 mm Hg). Un diagnóstico competitivo común es el edema hidrostático secundario a insuficiencia cardiaca o sobrecarga de volumen. Aunque tradicionalmente se identifica por medición elevada de la presión capilar pulmonar de enclavamiento por un catéter en la arteria pulmonar (>18 mm Hg), es posible evaluar la insuficiencia cardiaca de manera objetiva sobre la base del juicio clínico o la ecocardiografía focalizada.

Por lo general, el compromiso cardiovascular se manifiesta como hipotensión. La causa puede ser franca hipovolemia, mala distribución del flujo sanguíneo y volumen intravascular debido a la fuga capilar difusa, resistencia vascular sistémica reducida o función miocárdica deprimida. Después de la expansión de volumen adecuada, la hipotensión persiste con frecuencia y requiere vasopresores. En el choque temprano, cuando el estado del volumen se encuentra reducido, la resistencia vascular sistémica puede ser bastante alta con gasto cardiaco bajo; después de la repleción del volumen; sin embargo, este cuadro puede cambiar rápido a resistencia vascular sistémica baja y gasto cardiaco elevado.

Daño renal Se documenta daño renal agudo (AKI, *acute kidney injury*) en >50% de los pacientes septicémicos, lo que aumenta el riesgo de muerte intrahospitalaria de 6-8 veces. El AKI se manifiesta como oliguria, azoemia y aumento de los niveles de creatinina sérica, y con frecuencia requiere diálisis. No se conocen por completo los mecanismos del daño renal inducido por septicemia, éste puede ocurrir hasta en 25% de los pacientes sin hipotensión manifiesta. Se sugiere que la combinación de anomalías difusas microcirculatorias, inflamación y respuestas celulares bioenergéticas al daño, contribuyen al AKI inducido por la septicemia más allá que sólo la isquemia del órgano.

Complicaciones neurológicas La disfunción típica del sistema nervioso central se presenta como coma o delirio. Los estudios de imagen por lo general no muestran lesiones focales, y los hallazgos electroencefalográficos son consistentes con encefalopatía no focal. El delirio relacionado con septicemia se considera disfunción cerebral difusa causada por la respuesta inflamatoria a la infección sin evidencia de infección primaria del sistema nervioso central. Las directrices de consenso recomiendan la detección del delirio con herramientas válidas y confiables, como el Método de valoración de confusión para la Unidad de Cuidados Intensivos (CAM-ICU; *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*) y la Lista de Detección del Delirio en la unidad de Cuidados Intensivos (ICDSC, *Intensive Care Delirium Screening Checklist*). La polineuropatía y la miopatía de la enfermedad crítica también son comunes, sobre todo en pacientes con evolución prolongada. Para los sobrevivientes de septicemia, las complicaciones neurológicas pueden ser graves. En una cohorte prospectiva representativa de Estados Unidos >1 000 pacientes ancianos con septicemia, el deterioro cognitivo moderado a grave aumentó en 10.6 puntos porcentuales entre los pacientes que sobrevivieron a septicemia grave (rango de probabilidades, 3.34; intervalo de confianza [CI] de 95%, 1.53-7.25) en comparación con los sobrevivientes de hospitalizaciones sin septicemia. Muchas de estas limitaciones persistieron hasta 8 años.

Manifestaciones adicionales Ocurren muchas otras anomalías en la septicemia, incluyendo íleo, concentraciones elevadas de aminotransfera-

sas, control glucémico alterado, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada, disfunción suprarrenal y síndrome del enfermo eutiroideo. La disfunción suprarrenal en la septicemia está muy estudiada, y se cree que se relaciona más con la disfunción reversible del eje hipotálamo-hipófisis o resistencia tisular a los glucocorticoides que con el daño directo de la glándula suprarrenal. El diagnóstico es difícil de establecer. Las guías de práctica clínica recientes no recomiendan la prueba de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica ni la determinación del nivel de cortisol en plasma para detectar insuficiencia relativa de glucocorticoides.

DIAGNÓSTICO

Hallazgos de laboratorio y fisiológicos Se encuentran una variedad de cambios fisiológicos y de laboratorio en pacientes con sospecha de infección que están en riesgo de septicemia. En una cohorte de 12 hospitales con >70 000 enfermos **(fig. 297-2)**, la taquicardia (frecuencia cardiaca >90 latidos por minuto) estuvo presente en >50%; las anomalías acompañantes más comunes fueron taquipnea (frecuencia respiratoria, >20 respiraciones por min), hipotensión (presión arterial sistólica ≤100 mm Hg) e hipoxia (SaO_2 ≤90%). La leucocitosis (recuento de glóbulos blancos >12 000/μL) estuvo presente en menos de un tercio de los pacientes, y la leucopenia (recuento de glóbulos blancos <4 000/μL) en menos de 5%. Muchas características que pueden identificar la disfunción orgánica aguda, como el recuento de plaquetas, la bilirrubina total o el nivel sérico del lactato, se miden sólo en una pequeña minoría de los enfermos en riesgo. Si se mide, puede detectarse acidosis metabólica, ya que se produce fatiga de los músculos respiratorios en la insuficiencia respiratoria asociada con la septicemia. Otros hallazgos menos comunes incluyen hipoalbuminemia, elevación de troponina, hipoglucemia e hipofibrinogenemia.

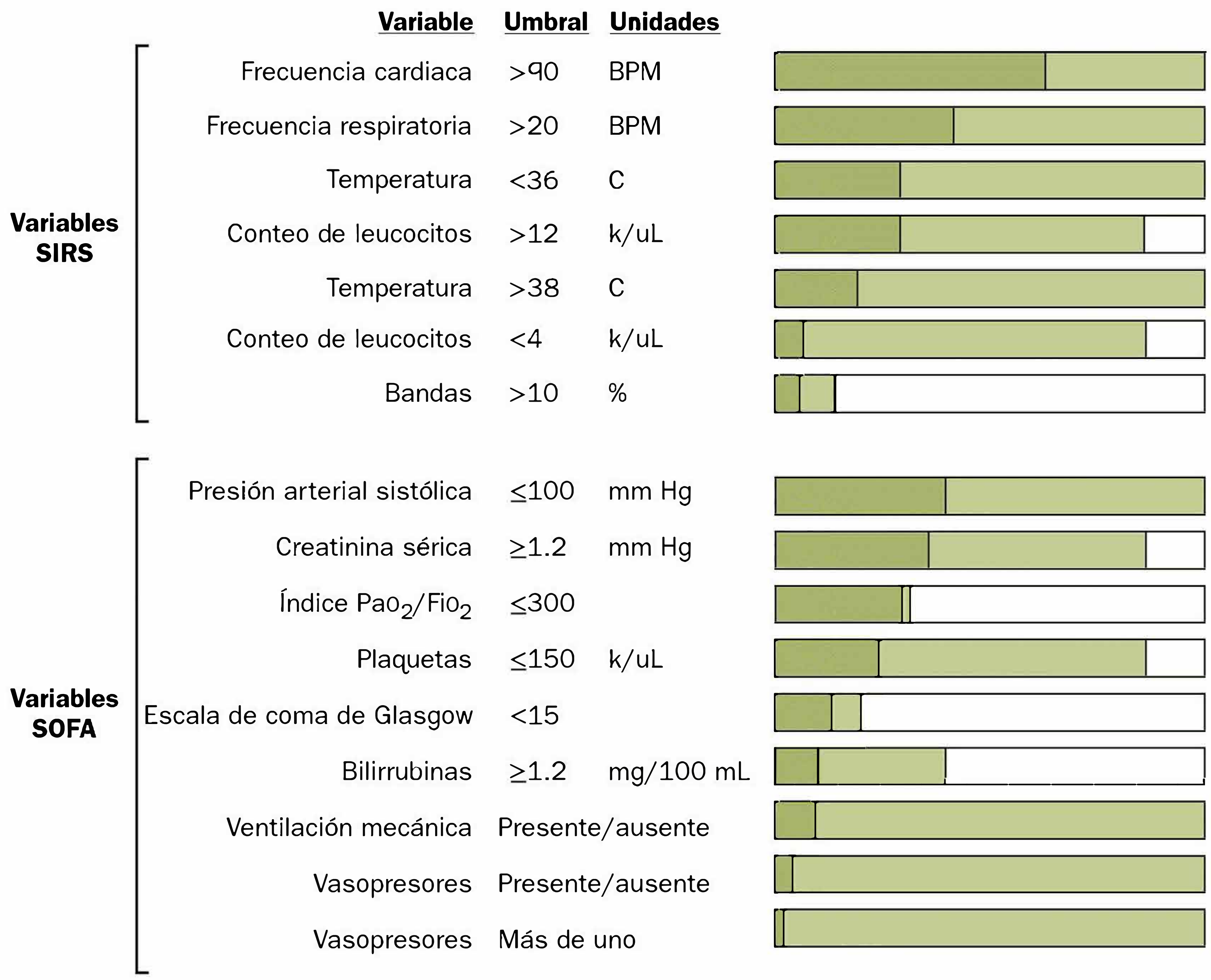


FIGURA 297-2 Distribución de variables SIRS y SOFA entre pacientes infectados en riesgo de septicemia, como se documentó en el registro de salud electrónico. Las barras verde oscuro representan la proporción de tales pacientes con hallazgos anormales; barras verdes claras, proporción con hallazgos normales, y barras blancas, proporción con datos faltantes. *(Adaptado de CW Seymour et al.: Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock [Sepsis-3]. JAMA 315:762, 2016.)*

Criterios diagnósticos No hay una prueba específica para la septicemia ni un método estándar para determinar si un paciente está septicémico. De hecho, la definición de septicemia es un continuo lógico:

$$\textit{septicemia} = f\,(\textit{amenaza a la vida} \mid \textit{disfunción orgánica} \mid \textit{respuesta no regulada del hospedador} \mid \textit{infección}),$$

donde la septicemia es la variable dependiente que, a su vez, es función de cuatro variables independientes vinculadas de una manera causal, con —de izquierda a derecha— un padecimiento sobre el otro. Quizá haya incertidumbre sobre si existe cada variable, si es mensurable y si se mantienen las relaciones causales y condicionales. Si se asume que existe y es mensurable la disfunción orgánica, entonces la atribución de la degradación marginal en función a una respuesta no regulada del hospedador no es simple y requiere la capacidad de determinar disfunciones preexistentes, otras contribuciones no infecciosas a la disfunción orgánica e, idealmente, el mecanismo por el cual la respuesta del hospedador a una infección causa la disfunción del órgano.

Con el fin de ordenar estos detalles complejos, los médicos necesitan criterios simples de cabecera para hacer funcional la declaración lógica **(fig. 297-3)**. Con este mandato, el Equipo de Trabajo de Definiciones de Septicemia recomendó que, una vez que se sospecha la infección, los médicos consideren si se causó disfunción orgánica mediante el puntaje SOFA, el cual varía de 0-24 puntos, hasta con cuatro puntos acumulados en seis sistemas de órganos. La puntuación SOFA se estudia ampliamente en la ICU entre pacientes con infección, septicemia y choque. Con dos o más nuevos puntos SOFA, el paciente infectado se considera septicémico y puede tener riesgo ≥10% de muerte intrahospitalaria.

Debido a que el puntaje SOFA requiere múltiples pruebas de laboratorio y puede ser costoso medirlo repetidamente, se propuso el puntaje rápido SOFA (qSOFA, *quick SOFA score*) como un indicio clínico para identificar pacientes con alto riesgo de sepsis fuera de la ICU, ya sea en la guardia médica o en el servicio de urgencias. El puntaje qSOFA varía de 0-3 puntos, con un punto para la hipotensión sistólica (≤100 mm Hg), taquipnea (≥22 respiraciones/min) o alteración del estado mental. El puntaje qSOFA ≥2 puntos tiene un valor predictor de septicemia similar a medidas más complicadas de disfunción orgánica. El puntaje qSOFA se está sometiendo a una valoración más amplia en otras cohortes, en entornos de ingresos bajos y medios, y en algoritmos vinculados a la toma de decisiones clínicas. Trabajos recientes también han demostrado que, aunque los criterios SIRS pueden cumplirse en la septicemia, a veces no contribuyen de manera significativa en la identificación de pacientes con sospecha de infección que tienen mayor riesgo de mala evolución, ingreso a la ICU o muerte. Lo anterior es más común entre los pacientes con septicemia.

Como se indicó, las definiciones recientes especificaron que el choque séptico es una subdivisión de la septicemia en el que las anormalidades circulatorias y celulares/metabólicas son lo suficientemente profundas como para aumentar de manera sustancial el riesgo de muerte, pero la aplicación de estas definiciones para enrolarse varía mucho en ensayos clínicos, estudios observacionales y trabajos de mejora de la calidad. Para mayor claridad se proponen criterios para el choque séptico: 1) septicemia más 2) necesidad de tratamiento vasopresor para elevar la presión arterial media a ≥65 mm Hg, con 3) concentración sérica de lactato >2.0 mmol/L después de la reanimación adecuada con líquidos.

Las nuevas definiciones y criterios de diagnóstico se validaron externamente en más de un millón de registros electrónicos de salud, sin embargo, dada la incertidumbre en torno al diagnóstico de septicemia, Septicemia-3 está siendo validada en estudios prospectivos e incorporada a la práctica clínica y las iniciativas de mejora de la calidad.

El lactato arterial es un marcador de hipoperfusión tisular largamente estudiado, y la hiperlactemia y depuración tardía del lactato se vinculan con mayor incidencia de insuficiencia orgánica y muerte en la septicemia. En un estudio >1 200 pacientes con sospecha de infección, 262 (24%) de 1 081 enfermos mostraron concentración elevada de lactato (≥2.5 mmol/ L) incluso en el contexto de presión arterial sistólica normal (>90 mm Hg), y estaban en alto riesgo de mortalidad hospitalaria a los 28 días. Sin embargo, la acidosis láctica puede ocurrir cuando hay intoxicación por alcohol, enfermedad hepática, diabetes mellitus, administración de nutrición parenteral total o tratamiento antirretroviral, entre otras afecciones. Además, en la septicemia, la concentración elevada de lactato puede ser simplemente manifestación de depuración alterada. Estos factores pueden confundir el uso de lactato como biomarcador independiente para integrar el diagnóstico de septicemia; por tanto, debe usarse en el contexto de otros marcadores de infección y disfunción orgánica.

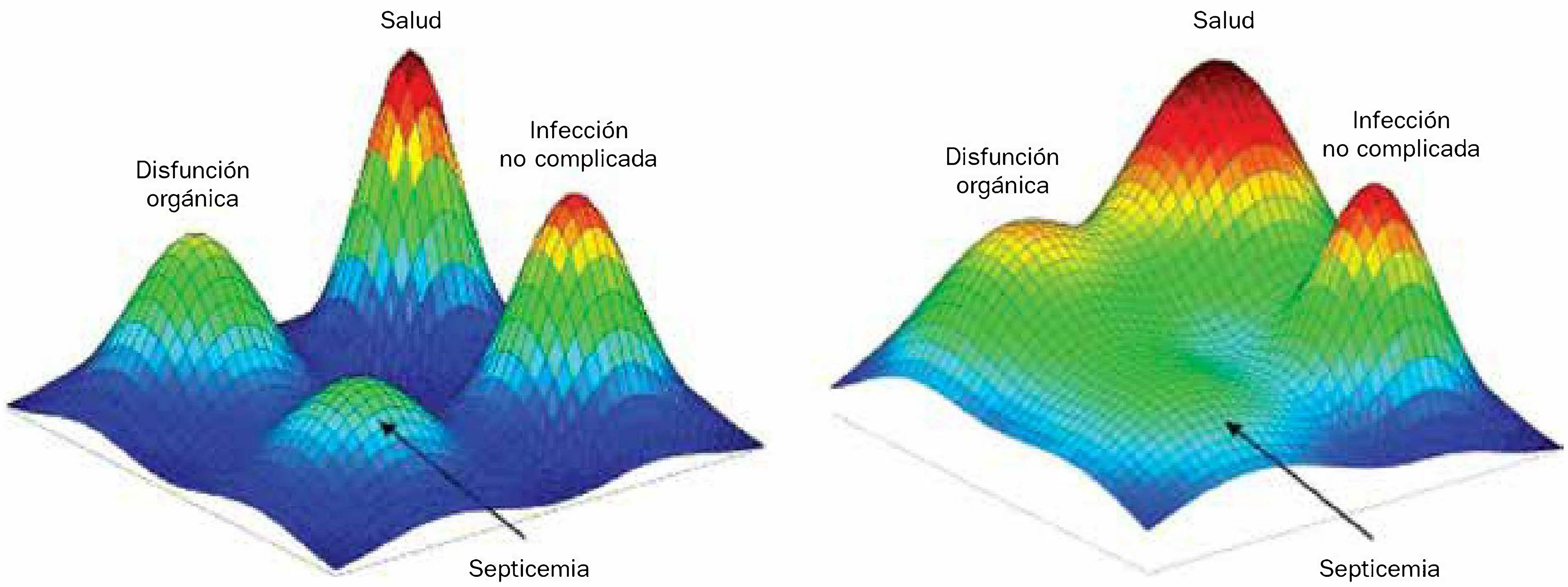


FIGURA 297-3 Esquema de la importancia de los criterios precisos, fáciles de usar, de la septicemia y sus componentes, infección y disfunción orgánica. En el caso ideal (panel A), los criterios distinguen con claridad a los pacientes con septicemia de otros con infecciones no complicadas o disfunción orgánica. La realidad (panel B), sin embargo, es que los criterios existentes no logran establecer distinciones claras, dejando una proporción significativa de pacientes en áreas de incertidumbre. *(Adaptada de DC Angus et al.: A framework for the development and interpretation of different sepsis definitions and clinical criteria. Crit Care Med 44:e113, 2016.)*

TRATAMIENTO

Septicemia y choque séptico

TRATAMIENTO TEMPRANO DE LA SEPTICEMIA Y CHOQUE SÉPTICO

Las recomendaciones para la atención de la septicemia comienzan con el diagnóstico rápido. El reconocimiento del choque séptico por un médico constituye una urgencia en la cual el tratamiento inmediato puede salvar vidas. Las pautas actualizadas para el tratamiento se derivan de las guías de práctica clínica internacional proporcionadas por la campaña *Surviving Sepsis*. Este consorcio de cuidados intensivos, enfermedades infecciosas y medicina de urgencia, publicó tres iteraciones de guías clínicas para el manejo de pacientes con septicemia y choque séptico **(cuadro 297-2)**.

El manejo inicial de la infección requiere varios pasos: integrar un diagnóstico probable, obtener muestras para cultivo, iniciar tratamiento antimicrobiano empírico y lograr el control de la fuente. Más de 30% de los pacientes con septicemia grave requiere control de fuente, principalmente para infecciones abdominales, urinarias y de tejidos blandos. La tasa de mortalidad es más baja entre los pacientes con control de fuente que entre los que no la tienen, aunque el momento de la intervención es debatible. Para la antibioticoterapia empírica **(cuadro 297-3)**, la elección adecuada depende del sitio sospechoso de infección, ubicación del inicio de la infección (p. ej., la comunidad, un asilo o un hospital), los antecedentes médicos del paciente y los patrones de susceptibilidad a los microbios locales. En un estudio de un solo centro >2 000 pacientes con bacteriemia, el número de enfermos que necesitaron recibir tratamiento antimicrobiano apropiado para prevenir la muerte de un paciente fue de 4.0 (CI 95%, 3.7-4.3).

Las demoras para usar antibióticos pueden ser mortales. Por cada hora de retraso entre los pacientes con septicemia, se reporta aumento de 3-7% en las probabilidades de muerte intrahospitalaria. Aunque los metaanálisis reportan resultados contradictorios, las guías de práctica clínica internacional recomiendan la administración de antibióticos adecuados de amplio espectro dentro de 1 h del reconocimiento de septicemia grave o choque séptico. El tratamiento antimicótico empírico sólo debe administrarse a pacientes septicémicos con alto riesgo de candidiasis invasiva.

Los elementos de tratamiento ya mencionados forman la base de dos "paquetes" de atención: uno de administración inicial, que debe completarse dentro de las 3 h de presentación, y otro de administración que debe completarse dentro de las primeras 6 h. El paquete de tratamiento inicial incluye 1) administración temprana adecuada de antibióticos de amplio espectro, 2) recolección de sangre para cultivo antes de la administración de los antibióticos y 3) medición de las concentraciones séricas de lactato. El paquete de manejo incluye un bolo intravenoso de líquidos, tratamiento con vasopresores para la hipotensión persistente o choque, y nueva medición de niveles de lactato en suero. La implementación de estos dos paquetes se relaciona con mejores resultados en grandes estudios multinacionales.

Otros elementos del manejo inicial son la reanimación cardiorrespiratoria y tratar de eliminar las amenazas inmediatas de la infección. La reanimación temprana requiere un abordaje estructurado que incluya la administración de líquidos intravenosos y vasopresores, con oxigenoterapia y ventilación mecánica para apoyar los órganos lesionados. Los componentes exactos necesarios para optimizar la reanimación, como la elección y la cantidad de líquido, el tipo e intensidad apropiados de monitorización hemodinámica y el papel de los agentes vasoactivos complementarios, siguen siendo controvertidos, incluso después de la finalización y el reporte de estudios aleatorios grandes recientes.

La evidencia de un estudio anterior sugiere que el tratamiento inicial dirigido a objetivos, basado en protocolos (EGDT, *early goal-directed therapy*) confiere mayor ventaja de supervivencia que las evaluaciones clínicas de perfusión y manejo de órganos sin un protocolo. El EGDT incluyó un protocolo de reanimación agresivo con umbrales hemodinámicos específicos para administración de líquidos, transfusiones de sangre y uso de ionotropos. Dadas las características controvertidas de este antiguo estudio de centro único, el reciente estudio ProCESS comparó la atención estándar basada en protocolos con el EGDT y la atención habitual en más de 31 departamentos de urgencias en Estados Unidos. Entre 1 341 pacientes, la tasa de mortalidad hospitalaria a 60 días para la atención estándar basada en protocolos (18.2%) fue similar a la de la atención habitual (18.9%) y el EGDT basado en protocolos (21%). El estudio ARISE confirmó este hallazgo, mostrando que, entre 1 600 pacientes con choque séptico temprano en 51 centros en Australia y Nueva Zelanda, la mortalidad a los 90 días fue similar para EGDT y la atención habitual. Por último, el estudio ProMISe, que inscribió a 1 260 pacientes en 56 hospitales en Inglaterra, encontró que EGDT no ofrecía ningún beneficio en la mortalidad en el choque séptico temprano, pero sí aumentaba la intensidad y el costo del tratamiento. Múltiples metaanálisis posteriores de los estudios ProCESS, ARISE y ProMISe confirmaron que EGDT, en países con buenos recursos, no ofrece ningún beneficio en la mortalidad al tiempo que aumenta la utilización de la atención médica y la admisión a la ICU. Las versiones modificadas de EGDT también se probaron en entornos de menos recursos, sin cambios en el resultado. Por tanto, el EGDT ya no se recomienda como la estrategia principal para la reanimación temprana en choque séptico. No obstante, se considera esencial alguna forma de reanimación y se recomienda un abordaje estandarizado, similar al uso de "los equipos de traumatología", para garantizar atención rápida. El paciente debe ser trasladado a un entorno apropiado, como la ICU, para recibir atención continua.

TRATAMIENTO SUBSECUENTE DE SEPTICEMIA Y CHOQUE SÉPTICO

Después de la reanimación inicial, la atención se centra en la monitorización y el apoyo del funcionamiento de los órganos, evitar complicaciones y disminuir la atención cuando sea posible.

Monitorización Los dispositivos de monitoreo hemodinámico pueden aclarar las manifestaciones fisiológicas primarias en la septicemia y

CUADRO 297-2 Elementos de cuidado en la septicemia y choque séptico: recomendaciones adaptadas por el Consenso Internacional de Normas

Reanimación
La septicemia y el choque séptico constituyen una urgencia, y el tratamiento debe comenzar de inmediato.
La reanimación con líquidos cristaloides IV (30 mL/kg) debe comenzar dentro de las primeras 3 h.
Se sugieren cristaloides salinos o equilibrados para la reanimación.
Si el examen clínico no identifica claramente el diagnóstico, se pueden considerar las evaluaciones hemodinámicas (p. ej., con ultrasonido cardiaco focalizado).
En pacientes con niveles elevados de lactato sérico, la reanimación, cuando sea posible, debe guiarse hacia la normalización de estos niveles.
En pacientes con choque séptico que requiera vasopresores, la presión arterial media objetivo recomendada es de 65 mm Hg.
No se recomiendan los hidroxietil almidones ni las gelatinas.
Se recomienda la norepinefrina como el vasopresor de primera elección.
La vasopresina debe usarse con la intención de reducir la dosis de norepinefrina. Se debe evitar el uso de dopamina, excepto en situaciones específicas, por ejemplo, en aquellos pacientes con mayor riesgo de taquiarritmias o bradicardia relativa.
Se sugiere el uso de dobutamina cuando los pacientes muestran evidencia persistente de hipoperfusión a pesar de la carga adecuada de líquidos y el uso de vasopresores.
Se recomienda la transfusión de glóbulos rojos sólo cuando la concentración de hemoglobina disminuye a <7.0 g/100 mL en ausencia de infarto agudo del miocardio, hipoxemia grave o hemorragia aguda.
Control de la infección
Siempre que no se produzca un retraso sustancial, se deben obtener muestras apropiadas para cultivos microbiológicos antes de que se inicie el tratamiento antimicrobiano.
Los antibióticos IV deben iniciarse lo antes posible (dentro de 1 h); específicamente, se debe usar el tratamiento empírico de amplio espectro para cubrir todos los patógenos probables.
El tratamiento con antibióticos debe reducirse una vez que se identifican los patógenos y se determinan sus sensibilidades o una vez que la mejoría clínica sea evidente.
Si es necesario, debe realizarse el control de la fuente infecciosa tan pronto como sea médica y logísticamente posible.
Se debe realizar una valoración diaria para el destete del tratamiento antimicrobiano.
Apoyo respiratorio
Se recomienda volumen corriente objetivo de 6 mL/kg de peso corporal previsto (en comparación con 12 mL/kg en pacientes adultos) en el ARDS inducido por la septicemia.
Se usa PEEP más alta en lugar de una más baja en el ARDS provocado por sepsis de moderada a grave.
En el ARDS grave (Pa_{O_2}/Fi_{O_2}, <150 mm Hg), se recomienda la colocación en decúbito prono, y se sugieren maniobras de reclutamiento o fármacos bloqueadores neuromusculares durante ≤48 h.
Se debe utilizar una estrategia conservadora de líquidos en el ARDS inducido por septicemia si no hay evidencia de hipoperfusión tisular.
No se recomienda el uso de rutina de un catéter en la arteria pulmonar.
Deben usarse ensayos de respiración espontánea en pacientes ventilados mecánicamente que están listos para el destete.
Cuidados generales de apoyo
Los pacientes que requieren vasopresores deben tener colocado un catéter arterial.
No se sugiere la hidrocortisona en el choque séptico si los líquidos adecuados y los vasopresores pueden restaurar la estabilidad hemodinámica.
Debe reducirse al mínimo la sedación continua o intermitente en pacientes con septicemia con asistencia respiratoria mecánica, con objetivos de valoración siempre que sea posible.
En los pacientes de ICU con septicemia se debe utilizar un abordaje basado en el protocolo para el manejo de la glucemia, y la dosificación de insulina se inicia cuando dos niveles consecutivos de glucosa en sangre son >180 mg/100 mL.
Se debe utilizar tratamiento de reemplazo renal continuo o intermitente en pacientes con septicemia y daño renal agudo.
Se debe utilizar profilaxis farmacológica (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular) contra el tromboembolismo venoso en ausencia de contraindicaciones.
La profilaxis de la úlcera por estrés debe administrarse a pacientes con factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal.
Los objetivos de la atención y el pronóstico deben tratarse con los pacientes y sus familiares.

ARDS, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; ICU, unidad de cuidados intensivos; PEEP, presión positiva al final de la espiración.
Fuente: Adaptado de A Rhodes *et al*.: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med 45:486, 2017.

choque séptico. La utilidad clínica de estos dispositivos de monitoreo puede atribuirse al mismo dispositivo, al algoritmo vinculado al dispositivo o al objetivo estático o dinámico del algoritmo. Hace décadas, los cuidados estándar de los pacientes con choque incluían implementos invasivos como el catéter en la arteria pulmonar (PAC, *pulmonary artery catheter*), también conocido como catéter continuo de $ScvO_2$. El PAC puede calcular el gasto cardiaco y medir la saturación de oxígeno venoso mixto, entre otros parámetros, refinar la etiología del choque e influir potencialmente en los resultados de los pacientes. Una revisión Cochrane de 2 923 pacientes de la ICU general (entre los que no se reportó la proporción de enfermos en estado de choque) no encontró diferencias en la mortalidad con o sin manejo con PAC y, por tanto, ya no se recomienda para uso de rutina. En cambio, una variedad de herramientas de monitoreo no invasivas, como el análisis del contorno del pulso (PCA, *pulse contour analysis*) o la ecocardiografía enfocada, pueden proporcionar estimaciones continuas de parámetros como el gasto cardiaco, volumen latido a latido y variación de la presión del pulso. Estas herramientas, junto con la maniobra de levantamiento pasivo de pierna o lo susceptible al colapso de la vena cava inferior demostrada en el ultrasonido, puede ayudar a determinar la capacidad de respuesta volumétrica del paciente, pero requiere que se cumpla una variedad de condiciones clínicas (p. ej., paciente con ventilación mecánica, ritmo sinusal); además, se necesita más evidencia de estudios aleatorios más grandes sobre el impacto de estas herramientas en el manejo diario.

Apoyo de la función orgánica El objetivo principal del apoyo orgánico es mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos lo más rápido posible. Según la perturbación fisiológica subyacente, este paso quizá requiera la administración de líquidos IV o vasopresores, transfusiones de sangre o apoyo respiratorio.

Se pueden usar muchos cristaloides en el choque séptico, incluyendo solución salina normal al 0.9%, lactato de Ringer, solución de Hartmann y Plasma-Lyte. Debido a que las soluciones cristaloides varían en tonicidad y aniones inorgánicos y orgánicos, pocas de estas preparaciones se parecen al plasma. La solución salina normal es de amplio uso; las soluciones coloides (p. ej., albúmina, dextrano, gelatinas o almidón de hidroxietilo), son los líquidos más utilizados en pacientes críticos,

CUADRO 297-3 Tratamiento antimicrobiano inicial en adultos con septicemia grave con fuente infecciosa no obvia y función renal normal

ENFERMEDAD CLÍNICA	REGÍMENES ANTIMICROBIANOS[a]
Choque séptico (adulto inmunocompetente)	Los muchos regímenes aceptables incluyen 1) piperacilina-tazobactam (3.375-4.5 g c/6 h), 2) cefepima (2 g c/12 h), y 3) meropenem (1 g c/8 h) o imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h). Si el paciente es alérgico a los antibióticos β lactámicos, usar aztreonam (2 g c/8 h), o ciprofloxacina (400 mg c/12 h), o levofloxacina (750 mg c/24 h). Agregar vancomicina (dosis de carga de 25-30 mg/kg, luego 15-20 mg/kg c/8-12 h) a cada uno de los regímenes anteriores.
Neutropenia (< 500 neutrófilos/μL)	Los regímenes incluyen: cefepima (2 g c/8 h), meropenem (1 g c/8 h) o imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h), o doripenem (500 mg c/8 h), o piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h). Agregar vancomicina (como ya se indicó) si el paciente tiene sospecha de infección del torrente sanguíneo vinculada a catéter central, mucositis grave, infección de la piel/tejidos blandos o hipotensión. Si el paciente presenta septicemia grave o choque séptico, agregar tobramicina (5-7 mg/kg c/24 h) más vancomicina (véase antes) más caspofungina (una dosis de 70 mg, luego 50 mg c/24 h) si el paciente ha tenido septicemia o choque séptico grave
Esplenectomía	Usar ceftriaxona (2 g c/24 h, o en meningitis, 2 g c/12 h). Si la prevalencia local de neumococos resistentes a las cefalosporinas es alta, agregar vancomicina (como se indicó). Si el paciente es alérgico a los antibióticos β lactámicos, usar levofloxacina (750 mg c/24 h) o moxifloxacina (400 mg c/24 h) más vancomicina (como se indicó).

[a] Todos los fármacos se administran vía IV.

Fuente: Adaptado en parte de DN Gilbert *et al.*: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 47th ed, 2017; y de RS Munford: Sepsis and septic shock, in DL Kasper *et al.* (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19a ed. New York, McGraw-Hill, 2015, p 1757.

con variabilidad según la ICU y países. La elección del médico entre los coloides está influenciada por la disponibilidad, costo y el deseo de minimizar el edema intersticial. Muchos piensan que se obtiene mayor volumen intravascular mediante el uso de coloides en estado de choque, pero los efectos se modifican por el peso molecular y la concentración, así como por los cambios del endotelio vascular durante la inflamación. Un metaanálisis que utilizó comparaciones directas e indirectas en la septicemia encontró pruebas de mortalidad más alta con almidón que con cristaloides (riesgo relativo [RR], 1.13; CI de 95%, 0.99-1.30 [confianza alta]) y ninguna diferencia entre albúmina (RR, 0.83; CI de 95%, 0.65, 1.04 [confianza moderada]) o gelatina (RR, 1.24; CI de 95%, 0.61, 2.55 [confianza muy baja]) y cristaloides. En general, se recomiendan los cristaloides con base en la fuerte evidencia como los líquidos de elección en la reanimación por septicemia, con advertencias específicas; su uso se guía por la resolución de la hipotensión, oliguria, estado mental alterado e hiperlactemia. Sólo las evidencias débiles respaldan el uso de cristaloides balanceados, y las directrices recomiendan no usar hidroxietilalmidones para el reemplazo del volumen intravascular.

Cuando el volumen de líquidos circulante es adecuado, se recomiendan los vasopresores para mantener la perfusión de los órganos vitales. Los vasopresores como norepinefrina, epinefrina, dopamina y fenilefrina, difieren en términos de la vida media, estimulación β y α adrenérgica y regímenes de dosificación. La evidencia reciente proviene del estudio SOAP II, un estudio clínico aleatorio, doble ciego en ocho centros que comparó la norepinefrina con la dopamina en 1 679 pacientes con choques indiferenciados de la ICU, de los cuales 63% era séptico. Aunque no se observaron diferencias en la mortalidad a los 28 días o en un subgrupo predefinido de choque séptico, las arritmias fueron significativamente mayores con la dopamina. Estos hallazgos se confirmaron en un metaanálisis posterior. Como resultado, la opinión de expertos y las directrices de consenso recomiendan a la norepinefrina como el vasopresor de primera elección en el choque séptico. Los niveles de la hormona vasopresina endógena quizá sean bajos en el choque séptico, y su administración tal vez reduzca la dosis de norepinefrina. Las pautas de consenso sugieren agregar vasopresina (hasta 0.03 U/min) en pacientes sin contraindicaciones a la norepinefrina, con la intención de aumentar la presión arterial media o disminuir la dosis de norepinefrina. Hay indicaciones específicas para el uso de vasopresores alternativos, por ejemplo, cuando suceden taquiarritmias por la dopamina o norepinefrina, isquemia de las extremidades a causa de la vasopresina u otros efectos adversos.

La transfusión de glóbulos rojos a altos umbrales (>10 g/100 mL) se había sugerido como parte del EGDT en el choque séptico. Sin embargo, el estudio escandinavo reciente TRISS en 1 005 pacientes con choque séptico demostró que un umbral más bajo (7 g/100 mL) resultó en tasas de mortalidad a 90 días similares a aquellas con un umbral más alto (9 g/100 mL) y transfusiones reducidas en casi 50%.

La hipoxemia significativa (PaO_2, <60 mm Hg o SaO_2, <90%), hipoventilación (aumento de $PaCO_2$), aumento del trabajo respiratorio y compensación inadecuada o insostenible de la acidosis metabólica (pH <7.20) son indicaciones comunes para apoyo respiratorio mecánico. La intubación endotraqueal protege las vías respiratorias, y la respiración a presión positiva permite el suministro de oxígeno a órganos metabólicamente activos en favor de los músculos inspiratorios de la respiración y el diafragma. Un experimento en perros mostró que la proporción relativa de gasto cardiaco entregado a los músculos respiratorios en el choque endotóxico disminuyó cuatro veces con ventilación espontánea sobre la ventilación mecánica. Durante la intubación, los pacientes en estado de choque deben ser vigilados estrechamente por los efectos vasodilatadores de los medicamentos sedantes o el gasto cardiaco comprometido debido al aumento de la presión intratorácica, que pueden causar colapso hemodinámico. Con la inestabilidad hemodinámica, la ventilación no invasiva con careta puede ser menos adecuada en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda relacionada con septicemia.

Complementos Una de las grandes decepciones en el manejo de la septicemia en los últimos 30 años ha sido la imposibilidad de convertir los avances en la comprensión de la biología subyacente en nuevos tratamientos. Los investigadores probaron tanto fármacos altamente específicos como aquellos con efectos más pleotrópicos. Los medicamentos específicos pueden dividirse en aquellos diseñados para interrumpir la cascada inicial de las citocinas (p. ej., estrategias anti-LPS o de citocinas anti-proinflamatorias) y aquellos que interfieren con la coagulación desregulada (p. ej., antitrombina o proteína C activada). La proteína C activa recombinante (aPC) fue uno de los primeros fármacos aprobados por la FDA y fue la más utilizada. En 2001 se reportó un estudio multicéntrico grande, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de la aPC en la septicemia grave (el estudio PROWESS); los datos sugirieron reducción absoluta del riesgo de hasta 6% entre pacientes tratados con aPC con septicemia grave, sin embargo, los estudios posteriores fase tres no confirmaron este efecto y el medicamento se retiró del mercado, ya no se le recomienda para septicemia o choque séptico.

Muchos tratamientos complementarios en la septicemia y choque séptico se dirigen a los cambios en la respuesta inmunitaria innata y la cascada de coagulación. Los complementos específicos como los glucocorticoides se siguen utilizando ampliamente. Un gran estudio clínico negativo y la revisión sistemática conflictiva en 2009 ampliaron el debate sobre si los glucocorticoides reducen la mortalidad a los 28 días o mejoran la reversión del choque. La mayoría de los metaanálisis reporta que no hay cambios en la mortalidad, pero sí aumento en la reversión del choque con el tratamiento con éstos. El estudio reciente HYPRESS no encontró diferencias entre los pacientes con septicemia grave que fueron tratados con glucocorticoides y los pacientes de control en términos del desarrollo del choque o la tasa de mortalidad. Estos datos y otros llevaron a una sugerencia en las guías de práctica clínica internacional contra el uso de hidrocortisona IV para tratar el choque séptico si la reanimación con líquidos adecuada y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica. De lo contrario, las normas sugieren la administración de hidrocortisona IV a una dosis de 200 mg por día (recomendación débil, baja calidad de la evidencia).

Entre otros adyuvantes, la inmunoglobulina IV se puede vincular con beneficio potencial, pero quedan preguntas importantes y dicho tratamiento no forma parte de la práctica habitual. A pesar de una gran cantidad de estudios observacionales que sugieren que las estatinas mitigan la incidencia o el resultado de la septicemia y la infección grave, no existen estudios controlados aleatorios confirmatorios, y éstas no son un elemento en el tratamiento de rutina de la septicemia.

Reducción de la atención Una vez que los pacientes con septicemia y choque séptico se estabilizan, es importante considerar qué tratamientos ya no son necesarios y cómo se puede minimizar la atención. La disminución del tratamiento inicial de amplio espectro, que la eviden-

cia observacional indica que es seguro, puede reducir la aparición de organismos resistentes, así como la posible toxicidad y los costos del fármaco. No se ha establecido el valor agregado del tratamiento antimicrobiano combinado sobre la administración adecuada con un solo antibiótico en la septicemia grave. Las normas actuales recomiendan el tratamiento antimicrobiano combinado sólo para la septicemia neutropénica y la causada por *Pseudomonas*. Se llevan a cabo grandes estudios en Estados Unidos para determinar cómo los biomarcadores séricos como la procalcitonina pueden ayudar a los médicos a minimizar la exposición a los antibióticos, mientras que los europeos indican que este biomarcador puede conducir a la reducción en la duración del tratamiento y en la definición de dosis diarias en pacientes graves con una presunta infección bacteriana.

PRONÓSTICO

Antes de los cuidados intensivos modernos, la septicemia y el choque séptico eran altamente letales, y la infección conducía a compromiso de los órganos vitales. Incluso con cuidados intensivos, las tasas de mortalidad nosocomial por choque séptico excedieron a menudo 80% desde hace 30 años. Ahora, los médicos de Estados Unidos reportan que el principal factor de riesgo para la septicemia y el choque séptico, la infección, es la quinta causa de pérdida de años de vida productiva a causa de la muerte prematura. Más de la mitad de los casos de septicemia requiere la admisión a la ICU, lo que representa 10% de todas las admisiones a esta unidad. Sin embargo, con los avances en el entrenamiento, vigilancia, monitoreo y el pronto inicio del apoyo para la disfunción orgánica, en muchas series la tasa de mortalidad por septicemia y choque séptico ahora se acerca a 20%. Aunque algunos datos sugieren que las tendencias de mortalidad son aún más bajas, la atención se ha centrado en la trayectoria de recuperación entre los sobrevivientes. Los pacientes que sobreviven a la septicemia tienen mayor riesgo de muerte en los siguientes meses y años. Sufren a menudo disfunciones físicas o neurocognitivas, trastornos del carácter y mala calidad de vida. En muchos estudios, es difícil determinar el papel causal de la septicemia, sin embargo, un gran estudio longitudinal de cohortes de estadounidenses que envejecen sugirió que la septicemia aceleró significativamente el deterioro físico y neurocognitivo. Entre los sobrevivientes, la tasa de readmisión hospitalaria dentro de los 90 días posteriores a la septicemia excede 40%.

PREVENCIÓN

En vista del riesgo persistentemente alto de mortalidad en la septicemia y choque séptico, la prevención puede ser el mejor método para reducir las muertes evitables, pero prevenir la septicemia es un desafío. El envejecimiento de la población, uso excesivo de antibióticos inadecuados, incidencia creciente de microorganismos resistentes y el uso de dispositivos y catéteres a permanencia, contribuyen a una carga constante de casos. El número de éstos podría reducirse evitando el uso innecesario de antibióticos, limitando el uso de dispositivos y catéteres permanentes, minimizando la supresión inmunitaria cuando no es necesario y la adherencia a los programas de control de infecciones en hospitales y clínicas. Para facilitar el tratamiento temprano, dicho trabajo pragmático podría complementarse con la investigación de la fisiopatología más temprana de la infección, incluso cuando los síntomas de la septicemia son incipientes. Paralelamente, el campo de la ciencia de la implementación podría informar la mejor manera de aumentar la adopción del control de la infección en entornos de alto riesgo y orientar la atención adecuada.

LECTURAS ADICIONALES

Angus DC *et al.*: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 29:1303, 2001.

Boomer JS *et al.*: Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA 306:2594, 2011.

De Backer D *et al.*: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med 362:779, 2010.

Fleischmann C *et al.*: Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med 193:259, 2016.

Medzhitov R *et al.*: Disease tolerance as a defense strategy. Science 335: 936, 2012.

Rhodes A *et al.*: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care Med 45:486, 2017.

Rochwerg B *et al.*: Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 161:347, 2014.

Seymour CW *et al.*: Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315:762, 2016.

Vincent JL *et al.*: The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 22:707, 1996.

Yealy DM *et al.*: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 370:1683, 2014.

298 Choque cardiógeno y edema pulmonar

David H. Ingbar, Holger Thiele

El estado de choque cardiógeno (CS, *cardiogenic shock*) y el edema pulmonar son afecciones que ponen en peligro la vida y requieren tratamiento como urgencias médicas, por lo general en una unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) o de cuidados intensivos cardiacos (CICU, *cardiac intensive care unit*). La etiología común es la disfunción ventricular izquierda (LV, *left ventricular*) grave por infarto del miocardio (MI), que conduce a congestión pulmonar o hipoperfusión sistémica **(fig. 298-1). La fisiopatología del edema pulmonar y del estado de choque se trata en los capítulos 33 y 296, respectivamente.**

CHOQUE CARDIÓGENO

El CS es un estado de bajo gasto cardiaco que resulta en hipoperfusión e hipoxia de los órganos terminales que ponen en peligro la vida. La presentación clínica se caracteriza típicamente por hipotensión persistente (<90 mm Hg de presión arterial sistólica [BP, *blood preessure*]) que no responde al reemplazo de volumen y se acompaña de características clínicas de hipoperfusión periférica, como lactato arterial elevado (>2 mmol/L). Los parámetros hemodinámicos objetivos como el índice cardiaco o la presión capilar pulmonar de enclavamiento, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, pero no son obligatorios. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria van de 40-60%, dependiendo de la gravedad del choque y la causa subyacente. El MI agudo con disfunción del LV sigue siendo la causa más frecuente de CS con otras causas listadas en el **cuadro 298-1**. La insuficiencia circulatoria basada en la disfunción cardiaca puede ser causada por insuficiencia miocárdica primaria, comúnmente secundaria a MI agudo **(cap. 269)**, y con menor frecuencia por miocardiopatía o miocarditis **(cap. 254)**, taponamiento cardiaco **(cap. 265)**, arritmias **(cap. 249)** o enfermedad valvular cardiaca crítica **(cap. 256)**.

Incidencia La incidencia del CS que complica el MI agudo ha disminuido de 5 a 10%, en gran parte debido al uso creciente del tratamiento de reperfusión mecánica temprana. El choque es más común en el MI con elevación del segmento ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*) que con el que no es STEMI **(cap. 269)**.

La insuficiencia del LV representa ~80% de los casos de CS que complica el MI agudo. La insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*) grave aguda, rotura del tabique ventricular (VSR, *ventricular septal rupture*), insuficiencia predominante del ventrículo derecho (RV) y la rotura de la pared libre o el taponamiento, explican el resto. Una causa poco común recién reconocida de CS transitorio es el síndrome de Takotsubo.

Fisiopatología La comprensión de la fisiopatología compleja del CS ha evolucionado a lo largo de las últimas décadas. En general, la depresión profunda de la contractilidad miocárdica produce una espiral perjudicial de gasto cardiaco reducido, presión arterial baja e isquemia miocárdica en curso, seguida de mayor reducción de la contractilidad (fig. 298-1); este círculo vicioso por lo general conduce a la muerte si no se interrumpe. El CS propicia alteraciones agudas y subagudas de todo el aparato circulatorio; el rasgo clínico distintivo es la hipoperfusión de órganos vitales y extremidades. A pesar de que el volumen sistólico ineficaz es el evento incitador, la compensación circulatoria inadecuada también contribuye al choque. La vasoconstricción periférica inicial quizá mejore la perfusión coronaria y periférica a costa del aumento de la poscarga; sin embargo, en el transcurso del CS, la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por una lesión cardiaca aguda induce a menudo vasodilatación patológica. Las citocinas inflamatorias, la sintasa de óxido nítrico inducible y endotelial,

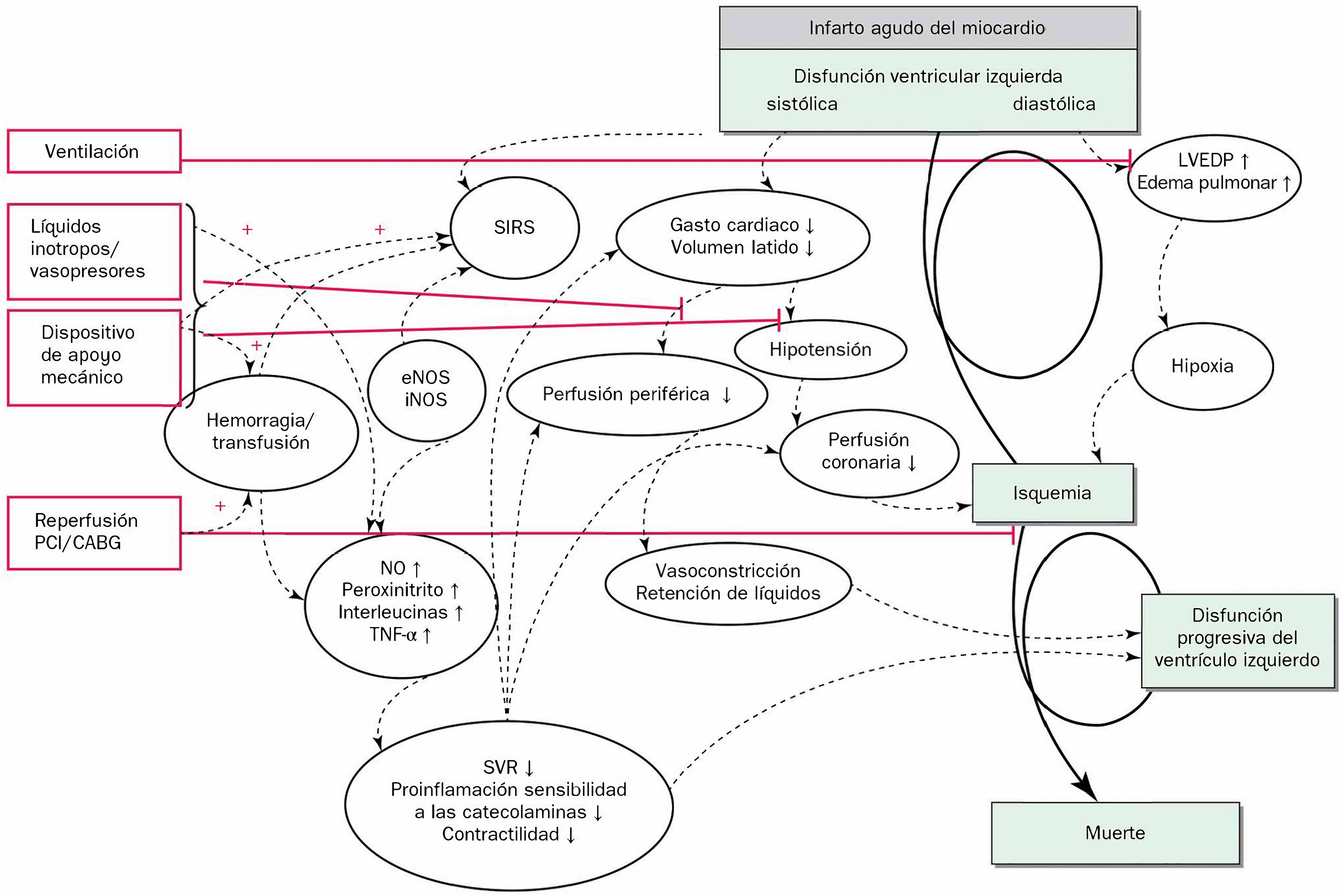


FIGURA 298-1 Fisiopatología del choque cardiógeno y tratamientos potenciales dirigidos. El concepto fisiopatológico de la espiral expandida del choque cardiógeno y los objetivos de tratamiento. CABG, cirugía de derivación arterial coronaria con injerto; eNOS, sintasa endotelial del óxido nítrico; iNOS, sintasa inducible del óxido nítrico; LVEDP, presión diastólica final del ventrículo izquierdo; NO, óxido nítrico; PCI, intervención coronaria percutánea; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SVR, resistencia vascular sistémica; TNF, factor de necrosis tumoral. *(Reproducida y adaptada con autorización de H Thiele et al.: Shock in acute myocardial infarction: The cape horn for trials? Eur Heart J 31: 1828, 2010.)*

pueden aumentar la producción de NO, acompañada de peroxinitrito, que tiene efectos inotrópicos negativos y es cardiotóxico. La acidosis láctica e hipoxemia contribuyen al círculo vicioso, ya que la acidosis grave reduce la eficacia de las catecolaminas endógenas y exógenas. Durante la estancia en la ICU, la hemorragia o transfusiones precipitan la inflamación y por lo general se relacionan con mortalidad elevada (fig. 298-1).

Perfil del paciente Las personas con MI, edad avanzada, MI previo, diabetes mellitus, localización anterior del MI y enfermedad arterial coronaria múltiple con estenosis extensas de dichas arterias se asocian con mayor riesgo de CS. El choque vinculado con un primer MI inferior debe motivar la búsqueda de una causa mecánica o afectación del RV. Es raro que se produzca CS sin estenosis significativa, como se observa en el síndrome de Takotsubo o en la miocarditis fulminante.

Tiempo de aparición Al momento de la admisión, el choque está presente en ~25% de los pacientes con MI que desarrolla CS; una cuarta parte lo desarrolla con rapidez a partir de entonces, dentro de las 6 h de inicio del MI, y otra cuarta parte lo desarrolla más tarde en el primer día. El inicio más tardío del CS puede deberse a reinfarto, expansión marcada del infarto o complicaciones mecánicas.

Diagnóstico Para estos pacientes inestables, el tratamiento debe iniciarse junto con la evaluación diagnóstica **(fig. 298-2)**. Es importante la exploración física y registro de antecedentes focalizados junto con un electrocardiograma (ECG), radiografía del tórax, gasometría arterial (ABG, *arterial blood gas*), medición de lactato y muestras de sangre. La ecocardiografía inicial es una herramienta invaluable para aclarar la causa subyacente del CS.

HALLAZGOS CLÍNICOS En un principio, la mayoría de los pacientes está disneica, se muestra pálida, aprensiva y diaforética, y el estado mental puede verse alterado. El pulso es débil y rápido, y en ocasiones puede haber bradicardia grave debida a bloqueo cardiaco de alto grado. Por lo general, la BP está reducida (<90 mm Hg o se requieren catecolaminas para mantenerla por arriba de este valor), pero en ocasiones la BP se mantiene muy alta por resistencia vascular sistémica; quizá haya taquipnea y distensión de la yugular. A menudo ocurre pulso apical débil y S_1 suave, y es audible un galope S_3. La MR grave y la VSR se relacionan con soplos sistólicos característicos **(cap. 269)**. Las crepitaciones son audibles en la mayoría de los pacientes con insuficiencia del LV; la oliguria/anuria es común. A menudo, los pacientes con CS requieren ventilación mecánica temprana (~80%) para el manejo de la hipoxemia aguda, el aumento del trabajo respiratorio y la inestabilidad hemodinámica; son necesarias las catecolaminas para mantener la presión arterial adecuada.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Los leucocitos y la proteína C-reactiva están elevados. La función renal se deteriora progresivamente. Los marcadores más nuevos de la función renal, como la cistatina C o la lipocalina relacionada con la gelatinasa neutrofílica (NGAL, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), no agregan información pronóstica sobre la creatinina. Las transaminasas hepáticas están elevadas debido a la hipoperfusión hepática en ~20% de los pacientes y pueden estar muy altas. El nivel de lactato arterial se eleva por lo general a >2 mmol/L. Los ABG muestran hipoxemia y acidosis metabólica. Las concentraciones de glucosa al ingreso son elevadas, un fuerte predictor independiente de mortalidad. Los marcadores cardiacos, creatina cinasa y su fracción MB, y las troponinas I y T están muy elevadas en el MI agudo.

ELECTROCARDIOGRAMA En el MI agudo con CS, por lo general están presentes las ondas Q o la elevación del ST en múltiples derivaciones, o hay bloqueo de la rama izquierda. Aproximadamente la mitad de los MI con CS es infarto anterior. La isquemia global debida a estenosis principal izquierda grave por lo general se acompaña de elevación del segmento ST en la derivación aVR y depresiones ST en derivaciones múltiples.

RADIOGRAFÍA DEL TÓRAX Este estudio muestra congestión vascular pulmonar y, a menudo, edema pulmonar, pero puede ser normal hasta en un

CUADRO 298-1 Etiología del choque cardiógeno (CS)[a] y edema pulmonar cardiogénico

Etiología del choque cardiógeno o edema pulmonar
Infarto agudo del miocardio/isquemia
Insuficiencia ventricular izquierda
Rotura del tabique ventricular
Músculo papilar/rotura cordal: insuficiencia mitral grave
Rotura de la pared libre del ventrículo
Otras afecciones que complican infartos del miocardio grandes
Exceso de fármacos inotrópicos negativos o vasodilatadores
Posparo cardiaco
Poscardiotomía
Taquiarritmias supraventriculares o ventriculares sostenidas refractarias
Bradiarritmias refractarias sostenidas
Miocarditis aguda fulminante
Miocardiopatía en etapa terminal
Síndrome de Takotsubo/síndrome de hinchamiento apical
Miocardiopatía hipertrófica con obstrucción grave de salida
Disección aórtica con insuficiencia aórtica o taponamiento
Enfermedad valvular grave
Estenosis aórtica o mitral grave
Insuficiencia aórtica grave aguda o insuficiencia mitral
Tóxico/metabólico
Sobredosis de β bloqueadores o antagonistas del canal del calcio
Crisis hipertensiva
Paro poscardiaco abrumador
Depresión miocárdica en el contexto de choque septicémico o SIRS
Contusión miocárdica
Otras causas del choque cardiógeno[b]
Insuficiencia ventricular derecha debida a:
Infarto agudo del miocardio
Cor pulmonale crónico agudizado o descompensado
Taponamiento pericárdico
Tóxico/metabólico
Acidosis grave, hipoxemia grave

[a] Las causas etiológicas de CS están enumeradas. La mayoría de éstas puede causar edema pulmonar en lugar de choque o edema pulmonar con CS.
[b] Éstas causan CS, pero no edema pulmonar.

tercio de los pacientes. El tamaño del corazón suele ser normal cuando el CS es resultado de un primer MI, pero puede aumentar de tamaño cuando ocurre en un paciente con un MI previo.

ECOCARDIOGRAMA Se debe obtener un ecocardiograma **(cap. 236)** en pacientes con sospecha o confirmación de CS para ayudar a definir su etiología. La ecocardiografía permite delinear la extensión del infarto/miocardio en peligro y la presencia de complicaciones mecánicas como VSR, MR o taponamiento cardiaco. En ocasiones se aprecia obstrucción dinámica del flujo del LV, disección aórtica proximal con insuficiencia aórtica o taponamiento, o se obtiene evidencia indirecta de embolismo pulmonar **(cap. 273) (cuadro 298-2)**.

CATETERIZACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR El uso de la monitorización hemodinámica del catéter arterial pulmonar (PAC, *pulmonary artery catheter*) va en descenso pues los estudios clínicos no han mostrado beneficio para reducir la mortalidad. Sin embargo, los datos hemodinámicos proporcionados por un PAC pueden confirmar la presencia y gravedad del CS, afectación del ventrículo derecho, derivación de izquierda a derecha, presión arterial pulmonar y gradiente transpulmonar, así como la resistencia vascular pulmonar y sistémica. Puede ayudar en el reconocimiento de la MR aguda, disminución de la presión de llenado de la aurícula izquierda y la infección secundaria oculta para descartar las derivaciones de izquierda a derecha. La ecualización de las presiones diastólicas sugiere taponamiento cardiaco, pero el ecocardiograma es más definitivo. El perfil hemodinámico detallado puede utilizarse para individualizar y controlar el tratamiento y para proporcionar información pronóstica, como el índice y potencia cardiacos. El uso de PAC es recomendado por la American Heart Association para su posible utilización en casos de incertidumbre diagnóstica o de manejo de CS o en pacientes con CS grave que no responden al tratamiento inicial.

MONITOREO HEMODINÁMICO AVANZADO Los nuevos sistemas de catéteres venosos centrales relacionados con algoritmos basados en computadora proporcionan monitoreo continuo de una variedad de parámetros hemodinámicos, que incluyen gasto cardiaco, volumen sistólico, variación del volumen del latido y resistencia vascular sistémica. Cuando se combina con un catéter en la arteria femoral, puede monitorearse el índice de permeabilidad pulmonar y el agua pulmonar extravascular calculada. La información permite el tratamiento y evaluación más racionales, pero aún no ha mostrado mejores resultados clínicos en pacientes con choque o edema pulmonar **(cuadro 298-3)**.

CATETERIZACIÓN CARDIACA Y ANGIOGRAFÍA CORONARIA La definición de la anatomía coronaria proporciona información útil y está indicada en todos los pacientes con CS que complica el MI para el tratamiento adicional de reperfusión. Además, el cateterismo cardiaco también debe considerarse para los sobrevivientes reanimados del paro cardiaco sin elevación del segmento ST, porque ~70% de estos pacientes tiene enfermedad arterial coronaria importante.

TRATAMIENTO

Infarto agudo del miocardio

MEDIDAS GENERALES

Además del tratamiento habitual del MI agudo **(cap. 269)**, el manejo inicial tiene como objetivo mantener la perfusión sistémica y coronaria adecuadas elevando la presión arterial con vasopresores y ajustando el estado del volumen a un nivel que garantice la presión de llenado óptima del LV (fig. 298-2). Existe cierta variabilidad para cada paciente, pero por lo general se produce perfusión adecuada con BP arterial media de 60-65 mm Hg o BP sistólica ~90 mm Hg. La hipoxemia y la acidosis deben corregirse; hasta 90% de los pacientes requiere soporte ventilatorio, lo que disminuye el estrés debido al aumento del trabajo respiratorio (véase "Edema pulmonar" más adelante) (fig. 298-2). El control de la glucosa (≤180 mg/100 mL o 10.0 mmol/L) debe ser un objetivo, y es necesario evitar la hipoglucemia. Se suspenden los fármacos ionotrópicos negativos. Las bradiarritmias pueden requerir estimulación transvenosa. La taquicardia ventricular recurrente o la fibrilación auricular rápida pueden requerir tratamiento inmediato **(cap. 241)**.

REPERFUSIÓN-REVASCULARIZACIÓN

La revascularización rápida de la arteria relacionada con el infarto es la única estrategia de tratamiento basada en evidencias para reducción de la mortalidad en el CS y constituye la principal intervención terapéutica para éste debido a MI (fig. 298-2). En la prueba SHOCK, se salvaron 132 vidas por 1 000 pacientes tratados con revascularización temprana con intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*) o cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG, *coronary artery bypass graft*) en comparación con el tratamiento médico inicial. El beneficio se correlaciona con el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la reperfusión. En general, la PCI con *stents* liberadores de fármacos de la arteria relacionada con el infarto es la estrategia de reperfusión preferida. Un 80% de los pacientes con CS presenta enfermedad coronaria en múltiples vasos. El reciente estudio aleatorio CULPRIT-SHOCK mostró que sólo una lesión culpable tratada con PCI con posible revascularización por etapas condujo a la reducción en la mortalidad a 30 días o el tratamiento de reemplazo renal en comparación con PCI inmediato por afectación de múltiples vasos. Este cumplimiento en la finalidad principal del estudio se debió principalmente a la reducción de la mortalidad a los 30 días. En la actualidad, se prefiere el acceso vascular para la angiografía diagnóstica y PCI a través de la arteria radial cuando es factible sobre el acceso arterial femoral debido a su mayor seguridad. El CABG se realiza en sólo 5% de los casos, en especial si la anatomía coronaria no es susceptible de PCI.

VASOPRESORES E INOTROPOS

Los fármacos inotrópicos son teóricamente atractivos en el tratamiento del CS, sin embargo, la evidencia actual es escasa. Los medicamentos

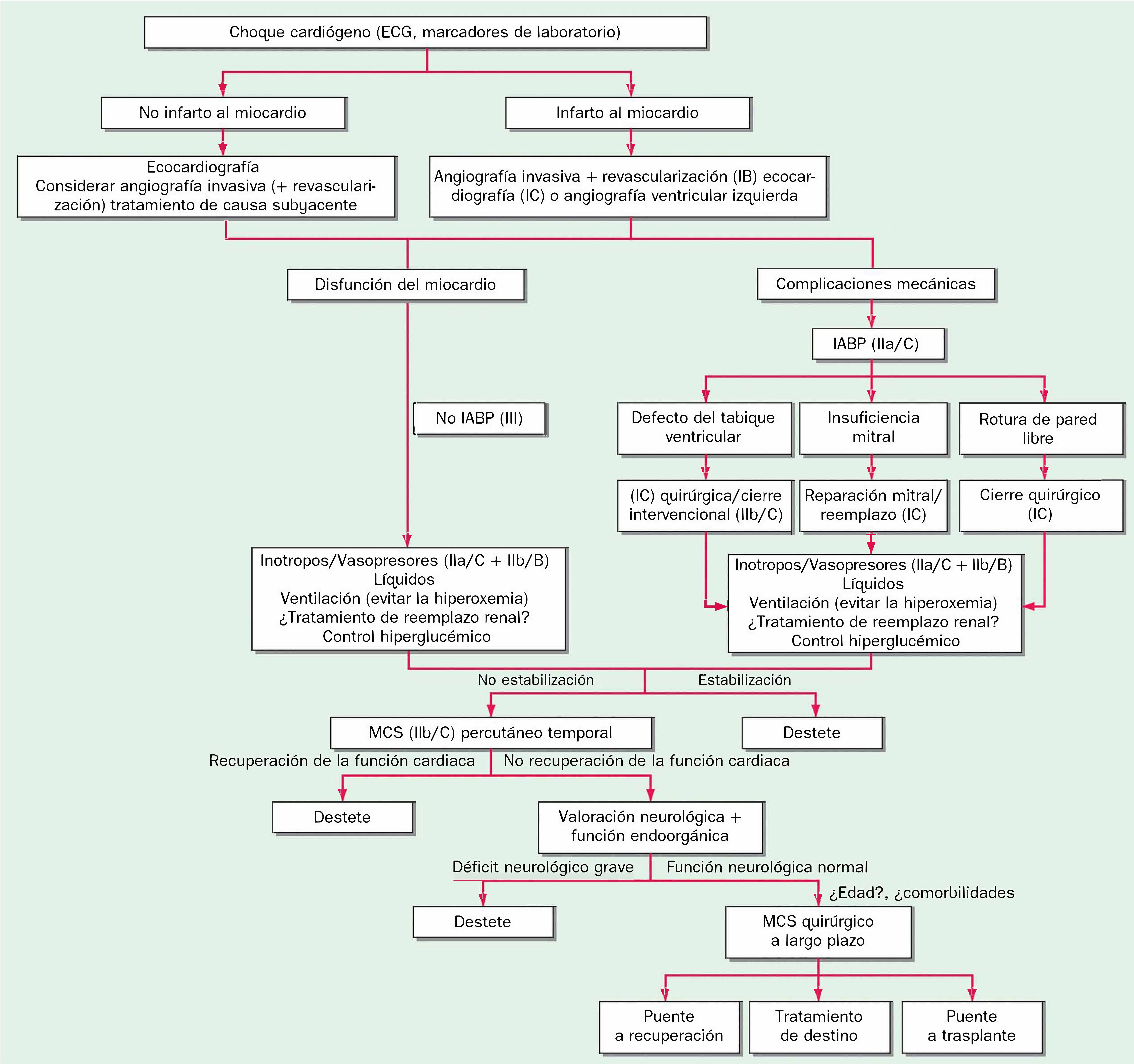


FIGURA 298-2 Manejo de urgencia de pacientes con choque cardiógeno. Algoritmo de tratamiento para pacientes con CS. Se proporciona la clase de recomendación y nivel de evidencia de acuerdo con las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (véase Lecturas Adicionales Autores/miembros del Equipo de fuerza de Trabajo, Windecker S *et al*.: Eur Heart J 35:2541, 2014, y Ponikowski P *et al*.: Eur Heart J 37:2129, 2016). ECG, electrocardiograma; IABP, bomba intraaórtica de globo; MCS, apoyo circulatorio mecánico.

vasoactivos se usan a menudo en el tratamiento de pacientes con CS y todos tienen desventajas importantes, como el aumento en el consumo de O_2 por el miocardio, poscarga, arritmias letales y posible muerte celular en el miocardio. Como consecuencia, las catecolaminas deben usarse en las dosis más bajas posibles durante el menor tiempo posible. A pesar de su uso frecuente, pocos datos de resultados clínicos demuestran su beneficio o está disponible para guiar la selección inicial de tratamientos vasoactivos en pacientes con CS. No se ha demostrado que los vasopresores modifiquen los resultados en estudios clínicos grandes. La norepinefrina es razonable como vasopresor de primera línea con base en estudios aleatorios en comparación con la dopamina. En un estudio aleatorio de pacientes con varias etiologías de choque circulatorio y con mejor supervivencia en un subgrupo preespecificado de pacientes con CS, la norepinefrina se asoció con menos efectos adversos, incluyendo las arritmias, en comparación con la dopamina. La dosificación de norepinefrina se inicia por lo general de 2-4 μg/min y se ajusta en función de la presión arterial.

Los efectos hemodinámicos de la *dopamina* varían dependiendo de la dosis y existe variabilidad en las respuestas. Las dosis bajas estimulan los receptores dopaminérgicos renales y con el aumento de la dosis se estimulan los primeros receptores β adrenérgicos y luego los receptores adrenérgicos α. La dopamina debe evitarse como tratamiento de primera línea para el MI con CS basado en los efectos hemodinámicos y proarritmogénicos.

La *dobutamina* es una amina simpaticomimética sintética con acción inotrópica positiva y actividad cronotrópica positiva mínima a dosis bajas (2.5 μg/kg por min), pero manifiesta actividad cronotrópica moderada a dosis más elevadas. Su actividad vasodilatadora impide a menudo su uso cuando se requiere efecto vasoconstrictor. Levosimendan también puede ser atractivo a pesar de la falta de datos aleatorios, pero no fue beneficioso para la disfunción orgánica en la septicemia.

APOYO MECÁNICO CIRCULATORIO

El dispositivo de apoyo mecánico circulatorio (MCS, *mechanical circulatory support*) más utilizado ha sido el bombeo con globo intraaórtico (IABP, *intraaortic ballon pump*), que se inserta en la aorta a través de la arteria femoral y proporciona apoyo hemodinámico pasivo. Sin embargo, en el estudio IABP-SHOCK II el uso rutinario de IABP junto con la

CUADRO 298-2 Utilidad del ecocardiograma en el choque cardiógeno o edema pulmonar

DUDA CLÍNICA	INFORMACIÓN
Función ventricular	De predominio izquierdo, afectación derecha o biventricular
Etiología	**Infarto agudo del miocardio** • Grado del infarto/miocardio en peligro • Estado de la zona de infarto no causante • Presencia de complicaciones mecánicas **Insuficiencia valvular aguda/crónica/obstrucción/estenosis (nativa/protésica)** • Etiología: endocarditis; enfermedad valvular degenerativa • Ubicación y consecuencias hemodinámicas **Obstrucción dinámica del ventrículo izquierdo** **Síndrome de Takotsubo** **Taponamiento cardiaco** • Derrame circunferencial contra localizado • Ruta de la pericardiocentesis si está indicada **Embolismo pulmonar agudo** • Función del ventrículo derecho • Presión de la arteria pulmonar • Presencia de coágulo en transición/foramen oval permeable **Síndrome aórtico agudo** • Naturaleza y extensión de la disección • Grado de insuficiencia aórtica • Presencia de derrame pericárdico
Hemodinámica	Evaluación del volumen por el diámetro de la vena cava inferior y el colapso inspiratorio Presión sistólica arterial pulmonar calculada Presión auricular izquierda calculada
Guía terapéutica	Guiar apoyo vasoactivo Monitorear la respuesta al tratamiento Decisiones sobre el apoyo circulatorio mecánico Posición y orientación del catéter
Pulmonar	Derrame pleural Edema pulmonar Neumotórax Infiltración pulmonar

revascularización temprana (predominantemente con PCI) no redujo la mortalidad a los 30 días o 12 meses. El IABP tampoco tuvo ningún beneficio en los criterios de valoración secundarios (lactato arterial, dosis de catecolaminas, función renal o puntaje de la unidad de cuidados intensivos por gravedad de la enfermedad). El IABP ya no se recomienda para CS con insuficiencia del LV.

Los dispositivos MCS activos para apoyar los ventrículos izquierdo, derecho o ambos se pueden colocar de forma percutánea o quirúrgica. El MCS percutáneo temporal puede usarse como puente para la recuperación, a los dispositivos implantados de manera quirúrgica, en el trasplante cardiaco, o como una medida temporal cuando es incierto el estado neurológico. Los MCS percutáneos que incluyen los dispositivos TandemHeart, Impella, y también la oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial (VA-ECMO, *venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*) se han utilizado en pacientes que no responden al tratamiento estándar (catecolaminas, líquidos y el IABP) y también como tratamiento de primera línea. El MCS percutáneo activo da como resultado mejor apoyo hemodinámico en comparación con el IABP, sin embargo, el papel apropiado del MCS es incierto, ya que aún no se ha demostrado un impacto positivo en los resultados clínicos o la mortalidad en ensayos o metaanálisis.

Los dispositivos implantados quirúrgicamente pueden apoyar la circulación como tratamiento puente para los candidatos a trasplante cardiaco o como tratamiento de destino (cap. 255). Los dispositivos de apoyo deben usarse selectivamente en pacientes adecuados en función de las decisiones de un equipo multidisciplinario con experiencia en la selección, implantación y manejo de los dispositivos MCS.

Pronóstico Las tasas de mortalidad esperadas para los pacientes con MI complicados por CS son variables según la edad, gravedad de las anomalías hemodinámicas, la hipoperfusión clínica (lactato arterial, función renal) y el rendimiento de la revascularización temprana. El puntaje IABP-SHOCK II recién introducido predice el pronóstico con base en seis variables fácilmente disponibles: edad >73 años; accidente vascular previo; glucosa al ingreso >10.6 mmol/L (191 mg/100 mL); creatinina al ingreso >132.6 µmol/L (1.5 mg/100 mL); trombólisis en el grado de flujo del infarto al miocardio después de PCI <3, y lactato arterial al ingreso >5 mmol/L. También puede ayudar a guiar las estrategias del tratamiento.

CHOQUE SECUNDARIO A INFARTO VENTRICULAR DERECHO

El CS persistente debido a la falla predominante del RV representa sólo 5% de los CS que complican el MI. A menudo resulta por oclusión proximal de la arteria coronaria derecha. Las características principales son presiones de la aurícula derecha relativamente altas, dilatación y disfun-

CUADRO 298-3 Patrones hemodinámicos[a]

	RA, mm Hg	RVS, mm Hg	RVD, mm Hg	PAS, mm Hg	PAD, mm Hg	PCW, mm Hg	CI (L/min)/m^2	SVR, (din · s)/cm^5
Valores normales	<6	<25	0-12	<25	0-12	<6-12	≥2.5	(800-1 600)
MI sin edema pulmonar[b]	–	–	–	–	–	~13 (5-18)	~2.7 (2.2-4.3)	–
Edema pulmonar	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↑
Choque cardiógeno								
Insuficiencia del LV	↔↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↓	↔↑
Insuficiencia del RV[c]	↑	↓↔↑[d]	↑	↓↔↑[d]	↔↓↑[d]	↓↔↑[d]	↓	↑
Taponamiento cardiaco	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↓	↑
Insuficiencia mitral aguda	↔↑	↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↔↑
Rotura del tabique ventricular	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑PBF ↓SBF	↔↑
Choque hipovolémico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↓	↑
Choque séptico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↑	↓

[a] Hay variación significativa de paciente a paciente. La presión puede normalizarse si el gasto cardiaco es bajo. [b] Forrester y colaboradores clasificaron a los pacientes con infarto del miocardio sin reperfusión en cuatro subconjuntos hemodinámicos. (De JS Forrester *et al.*: N Engl J Med 295:1356, 1976). Se muestran la presión PCW y CI en pacientes clínicamente estables del subconjunto 1. Los valores entre paréntesis representan el rango. [c] Insuficiencia RV "aislada" o predominante. [d] Las presiones PCW y de la arteria pulmonar pueden aumentar en la insuficiencia del RV después de la carga de volumen debido a la dilatación de éste y al desplazamiento del tabique interventricular de derecha a izquierda, lo que da como resultado llenado deteriorado del LV. Cuando hay insuficiencia biventricular, los patrones son similares a los que se muestran para LV.

CI, índice cardiaco; MI, infarto del miocardio; P/SBF, flujo sanguíneo pulmonar/sistémico; PAS/D, arteria pulmonar sistólica/diastólica; PCW, enclavamiento capilar pulmonar; RA, aurícula derecha; RVS/D, ventricular derecha sistólica/diastólica; SVR, resistencia vascular sistémica.

Fuente: Cuadro preparado con la asistencia del Dr Krishnan Ramanathan.

ción del RV y sólo función moderada o levemente deprimida del LV. Las presiones altas en el lado derecho pueden estar ausentes sin carga de volumen. Sin embargo, el CS tiene a menudo combinaciones superpuestas de isquemia del RV y LV, dado un tabique compartido y el efecto de la interdependencia ventricular en la función del RV. El manejo de CS aislado del RV incluye la administración de líquidos para optimizar la presión auricular derecha (10-15 mm Hg); evitando su exceso, que cambia el tabique interventricular al LV; catecolaminas; restablecimiento temprano del flujo de la arteria del infarto y MCS.

INSUFICIENCIA MITRAL

(Cap. 269) La MR grave aguda debida a disfunción o rotura del músculo papilar, puede complicar el MI y resultar en CS o edema pulmonar. Esta complicación ocurre con mayor frecuencia el primer día, con un segundo pico varios días después. El diagnóstico se confirma por ecocardiografía (cuadro 298-2). Se recomienda reducción de la poscarga con IABP y, si se toleran, vasodilatadores para reducir el edema pulmonar, como puente para la cirugía o tratamiento intervencionista. La reparación o reconstrucción de la válvula mitral es el tratamiento definitivo y debe realizarse al inicio de la evolución en los candidatos adecuados. Otras opciones incluyen la reparación percutánea término terminal que ha tenido éxito en series pequeñas.

ROTURA DEL TABIQUE VENTRICULAR

(Cap. 269) La VSR que complica el MI es un evento relativamente raro vinculado con mortalidad muy alta si el CS está presente (>80%). La incidencia de VSR relacionada con el infarto sin reperfusión fue 1-2%, pero disminuyó a 0.2% en la era de la reperfusión. La VSR ocurre en una media de 24 h después del infarto, pero puede ocurrir hasta 2 semanas después. La ecocardiografía demuestra desviación de la sangre desde el ventrículo izquierdo al derecho y es posible visualizar la abertura en el tabique interventricular. Las guías actuales recomiendan el cierre quirúrgico inmediato de VSR, independientemente del estado hemodinámico del paciente, para evitar mayor deterioro hemodinámico. Se recomienda el apoyo de IABP como puente a la cirugía. Dada la alta mortalidad, los resultados quirúrgicos subóptimos y muchos pacientes que no son elegibles para la cirugía, se desarrolló el cierre percutáneo intervencionista de la VSR con dispositivo en forma de sombrilla. Los resultados del cierre de la VSR intervencionista sugieren resultados similares a los de la cirugía. Cómo hacer el cierre de la VSR debe basarse en la decisión del equipo de corazón.

ROTURA DE LA PARED LIBRE

La rotura del miocardio es una complicación grave del MI que es más probable durante la primera semana después del inicio de los síntomas. La presentación clínica típica suele ser la pérdida repentina del pulso, presión arterial, y conciencia, pero hay ritmo sinusal en el ECG (actividad eléctrica sin pulso) debido al taponamiento cardiaco **(cap. 265)**. La rotura de la pared libre también puede causar CS debido a taponamiento subagudo cuando el pericardio sella temporalmente los sitios de rotura. Se requiere reparación quirúrgica definitiva.

MIOCARDITIS AGUDA FULMINANTE

(Cap. 254) La miocarditis puede simular MI agudo con anomalías del segmento ST o bloqueo de rama en el ECG y elevación importante de los marcadores cardiacos. La miocarditis aguda causa CS en una pequeña proporción de casos; estos pacientes suelen ser más jóvenes que aquellos con CS debido a MI agudo y, a menudo, no tienen el típico dolor isquémico en el tórax. La ecocardiografía muestra disfunción global del LV. El tratamiento inicial es el mismo que para el CS que complica el MI, pero no implica la revascularización. Se recomienda biopsia endomiocárdica para determinar el diagnóstico y la necesidad de inmunosupresores para entidades como la miocarditis de células gigantes. El CS refractario puede manejarse con MCS.

EDEMA PULMONAR

Las causas etiológicas y fisiopatología del edema pulmonar se tratan en el capítulo 33.

Diagnóstico El edema pulmonar agudo se presenta por lo general con el inicio rápido de disnea en reposo, taquipnea, taquicardia e hipoxemia grave. Se escuchan crepitaciones y sibilancias debidas a la inundación alveolar y compresión de las vías respiratorias por compresión peribronquial. La liberación de catecolaminas endógenas causa a menudo hipertensión.

Es difícil distinguir entre causas cardiógenas y no cardiógenas del edema agudo pulmonar. La *ecocardiografía* puede identificar la disfunción ventricular sistólica y diastólica y lesiones valvulares. La elevación electrocardiográfica del segmento ST y las ondas Q en evolución suelen ser diagnósticas del MI agudo y debe urgir a la institución inmediata de protocolos y el tratamiento de revascularización de la arteria coronaria **(cap. 269)**. Los niveles de péptido natriurético cerebral, cuando están muy elevados, apoyan la insuficiencia cardiaca como la etiología de la disnea aguda con edema pulmonar **(cap. 252)**.

El uso de un *catéter de Swan-Ganz* permite la medición de la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) y ayuda a diferenciar las causas de alta presión (cardiógena) de la presión normal (no cardiógena) del edema pulmonar. El PAC está indicado cuando es incierta la etiología del edema pulmonar, cuando es refractario al tratamiento, o cuando se acompaña de hipotensión. Los datos derivados del uso de un catéter alteran a menudo el plan de tratamiento, pero no se ha demostrado ningún impacto en las tasas de mortalidad.

TRATAMIENTO

Edema pulmonar

El tratamiento del edema pulmonar depende de la causa etiológica específica. Como un padecimiento agudo que pone en peligro la vida, deben aplicarse varias medidas inmediatas para apoyar la circulación, intercambio de gases y la mecánica pulmonar. Al mismo tiempo, deben corregirse las alteraciones que complican con frecuencia el edema pulmonar, como infecciones, acidemia, anemia y disfunción renal aguda.

APOYO DE LA OXIGENACIÓN Y VENTILACIÓN

Los pacientes con edema pulmonar cardiogénico agudo tienen por lo general una causa identificable de insuficiencia aguda del LV, como arritmia, isquemia/infarto o descompensación del miocardio **(cap. 252)**, que puede tratarse con rapidez, el intercambio gaseoso. Por el contrario, el edema no cardiogénico se resuelve menos rápido, y la mayoría de los pacientes requiere ventilación mecánica.

Oxigenoterapia Es esencial el apoyo de la oxigenación para garantizar la administración adecuada de O_2 a los tejidos periféricos, incluyendo el corazón. En general, el objetivo es la saturación de O_2 ≥92%, pero la saturación muy alta (>98%) puede ser perjudicial.

Ventilación con presión positiva El edema pulmonar aumenta el trabajo de la respiración y la demanda de O_2 por este trabajo, lo que impone estrés fisiológico significativo al corazón. Cuando la oxigenación o ventilación no es adecuada a pesar del suplemento de O_2, se debe iniciar la ventilación con presión positiva por la cara o la mascarilla nasal o por intubación endotraqueal. La ventilación no invasiva **(cap. 295)** permite descansar los músculos respiratorios, mejorar la oxigenación y la función cardiaca, y reducir la necesidad de intubación. En los casos refractarios, la ventilación mecánica alivia el trabajo respiratorio más que la no invasiva. La ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración suele tener múltiples efectos benéficos sobre el edema pulmonar, ya que: 1) disminuye tanto la precarga como la poscarga, mejorando así la función cardiaca; 2) redistribuye el agua pulmonar del espacio intraalveolar al extraalveolar, donde los líquidos interfieren menos con el intercambio de gases, y 3) aumenta el volumen pulmonar para evitar las atelectasias.

Tratamiento de reemplazo renal Para los pacientes con edema pulmonar con sobrecarga de volumen refractario, acidosis metabólica (pH <7.15-7.25), hipoxemia o hiperpotasemia persistente, se debe considerar la terapia de reemplazo renal. Para los pacientes hipotensos o que requieren soporte ionotrópico, la terapia de reemplazo renal continua es mejor tolerada que la hemodiálisis intermitente.

REDUCCIÓN DE LA PRECARGA

En la mayoría de las formas de edema pulmonar, la cantidad de agua pulmonar extravascular se determina mediante la combinación de las presiones capilares pulmonares (PCWP), la permeabilidad vascular pulmonar y el estado del volumen intravascular.

Diuréticos Los "diuréticos de asa" furosemida, bumetanida y torasemida son eficaces en la mayoría de las formas de edema pulmonar, incluso en presencia de hipoalbuminemia, hiponatremia o hipocloremia. La furosemida también es un venodilatador que reduce con rapidez la precarga antes de que se produzca diuresis, y es el diurético de elección. La dosis inicial de furosemida debe ser ≤0.5 mg/kg, pero se requiere

una dosis más alta (1 mg/kg) en pacientes con insuficiencia renal, uso diurético crónico o hipervolemia o después de la falla de una dosis más baja. Las combinaciones de diuréticos o la infusión continua son de ayuda para lograr el grado deseado de diuresis en pacientes seleccionados.

Nitratos La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbida actúan predominantemente como venodilatadores, pero también tienen propiedades vasodilatadoras coronarias. Su inicio es rápido y se administran de manera efectiva por diversas vías. La nitroglicerina sublingual (0.4 mg × 3 cada 5 min) es el tratamiento de primera elección para el edema pulmonar cardiogénico agudo. Si el edema pulmonar persiste en ausencia de hipotensión, la vía sublingual puede ser seguida por nitroglicerina IV, comenzando de 5-10 μg/min. El nitroprusiato IV (0.1-5 μg/kg por minuto) es un vasodilatador venoso y arterial potente. Es útil para pacientes con edema pulmonar e hipertensión, pero no se recomienda en estados de perfusión arterial coronaria reducida. Requiere monitoreo estrecho y ajuste usando un catéter arterial para medición continua de la BP.

Morfina Administrada en bolos intravenosos de 2-4 mg, la morfina es un venodilatador transitorio que reduce la precarga y alivia la disnea y la ansiedad. Tales efectos pueden disminuir el estrés, los niveles de catecolaminas, la taquicardia y la poscarga ventricular en pacientes con edema pulmonar e hipertensión sistémica; algunos estudios de registro mostraron mayor mortalidad por el uso de morfina.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE,* angiotensin-converting enzyme*) Los inhibidores de la ACE reducen tanto la poscarga como la precarga, y se recomiendan para pacientes hipertensos. Puede iniciarse la dosis baja de un fármaco de acción corta y seguirse aumentando las dosis orales. En el MI agudo con insuficiencia cardiaca, los inhibidores de la ACE reducen las tasas de mortalidad a corto y largo plazos. El punto de inicio óptimo de los inhibidores de la ACE no se ha probado hasta el momento.

Otros fármacos reductores de la precarga El péptido natriurético cerebral recombinante IV (nesiritida) es un vasodilatador potente con propiedades diuréticas y es eficaz en el tratamiento del edema pulmonar cardiogénico. Debe reservarse para pacientes refractarios y no se recomienda en el caso de isquemia o MI.

Métodos físicos En pacientes no hipotensos, puede reducirse el retorno venoso si la persona permanece sentada con las piernas colgando a lo largo del costado de la cama.

Inotrópicos e inodilatadores Las aminas simpaticomiméticas dopamina y dobutamina (véase antes) son fármacos inotrópicos potentes. Los inhibidores de bipiridina fosfodiesterasa-3 (inodilatadores), como la milrinona (50 μg/kg seguido de 0.25-0.75 μg/kg/min), estimulan la contractilidad miocárdica mientras promueven la vasodilatación periférica y pulmonar. Los inodilatadores pueden ser útiles en pacientes seleccionados con edema pulmonar cardiogénico y disfunción grave del LV, pero hay pocos datos clínicos publicados.

Glucósidos digitálicos Una vez fueron el pilar principal del tratamiento debido a su acción inotrópica positiva **(cap. 252)**; los glucósidos digitálicos rara vez se utilizan en la actualidad. Sin embargo, pueden ser útiles para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con respuesta ventricular rápida a la fibrilación auricular o flúter y disfunción del LV con edema pulmonar, ya que no tienen los efectos inotrópicos negativos de otros fármacos que inhiben la conducción nodal auriculoventricular.

Contrapulsación intraaórtica con globo La IABP **(cap. 255)** puede ser útil en casos raros de MR aguda por endocarditis infecciosa, pero no se usa para el edema pulmonar con CS.

Tratamiento de las taquiarritmias y resincronización auriculoventricular **(Cap. 247)** La taquicardia sinusal o fibrilación auricular puede ser el resultado de presión elevada de la aurícula izquierda y estimulación simpática. La taquicardia en sí misma puede limitar el tiempo de llenado del LV y elevar aún más la presión auricular izquierda. Aunque el alivio de la congestión pulmonar es lento la frecuencia sinusal o respuesta ventricular en la fibrilación auricular, una taquiarritmia primaria puede requerir cardioversión. En pacientes con función del LV reducido y sin contracción auricular o con falta de contracción auriculoventricular sincronizada, se debe considerar la colocación de un marcapasos auriculoventricular secuencial **(cap. 239)**.

Reducción en la permeabilidad vascular pulmonar En la actualidad, no se ha demostrado que las terapias clínicas sean clínicamente efectivas para reducir la "pérdida" de los capilares pulmonares.

Estimulación de la eliminación alveolar de líquidos Una variedad de fármacos y tratamientos celulares pueden estimular el transporte de iones epiteliales alveolares y regularizar la eliminación de soluto y agua alveolar, pero esta estrategia, hasta el momento, no ha demostrado ser beneficiosa en estudios clínicos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Riesgo de choque cardiógeno yatrogénico En el tratamiento del edema pulmonar, los vasodilatadores disminuyen la BP y su uso, particularmente en combinación, puede provocar hipotensión, hipoperfusión arterial coronaria y choque (fig. 298-1). En general, los pacientes con respuesta *hipertensiva* al edema pulmonar toleran y se benefician de estos medicamentos. En pacientes normotensos, deben instituirse dosis bajas de agentes únicos secuencialmente, según sea necesario.

Síndromes coronarios agudos **(Cap. 269)** El STEMI agudo complicado por edema pulmonar se asocia con tasas de mortalidad intrahospitalaria de 20-40%. Después de la estabilización inmediata, el flujo sanguíneo de la arteria coronaria debe restablecerse con rapidez. La PCI primaria temprana es el método de elección; alternativamente, se administra un fibrinolítico. La angiografía coronaria temprana y la revascularización mediante PCI o CABG también están indicados en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO) En ciertos pacientes con edema agudo, grave no cardiogénico con una posible causa rápidamente reversible, se puede considerar la ECMO como una medida de apoyo contemporizador para lograr intercambio de gases adecuado con la supervivencia actual a tasas de descarga de 50-60%; por lo general, la ECMO venovenosa se usa en este contexto. La ECMO puede funcionar como un puente para el trasplante u otras intervenciones.

Tipos inusuales de edema Las causas etiológicas específicas del edema pulmonar pueden requerir un tratamiento en particular. Puede desarrollarse edema pulmonar de reexpansión después de la eliminación del líquido o el espacio pleural de larga evolución. Estos pacientes quizá desarrollen hipotensión u oliguria con edema pulmonar como resultado de cambios rápidos de líquidos al pulmón. Los diuréticos y la reducción de la precarga están contraindicados, y a menudo es necesaria la repleción de volumen intravascular mientras se apoya la oxigenación y el intercambio de gases.

El edema pulmonar por gran altitud se previene con dexametasona, bloqueadores de los canales del calcio o agonistas β_2-adrenérgicos de acción prolongada inhalados. El tratamiento incluye descenso de la altitud, reposo en cama, oxígeno y, de ser posible, óxido nítrico inhalado; la nifedipina también puede ser efectiva.

Para el edema pulmonar resultante de la obstrucción de la vía respiratoria superior, es clave el reconocimiento de la causa obstructiva, ya que el tratamiento consiste en aliviar o eludir la obstrucción.

LECTURAS ADICIONALES

Authors/Task Force members, Windecker S *et al.*: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 35:2541, 2014.

Hochman JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Expanding the paradigm. Circulation 107:2998, 2003.

Hochman JS *et al.*: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? N Engl J Med 341:625, 1999.

Ouweneel DM *et al.*: Impella CP versus intra-aortic balloon pump support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. The IMPRESS in Severe Shock trial. J Am Coll Card 69:278, 2017.

Ponikowski P *et al.*: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 37:2129, 2016.

Thiele H *et al.*: Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 367:1287, 2012.

Thiele H *et al.*: Management of cardiogenic shock. Eur Heart J 36:1223, 2015.

Thiele H *et al.*: Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: A systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2017; epub ahead of print: doi.org/10.1093/eurheartj/ehx1363.

Thiele H *et al.*: PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. N Engl J Med 2017; epub: DOI: 10.1056/NEJMoa1710261.

van Diepen S *et al.*: Contemporary management of cardiogenic shock: A scientific statement. Circulation 136:e232, 2017.

299 Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte cardiaca súbita

Christine M. Albert, William G. Stevenson

GENERALIDADES Y DEFINICIONES (CUADRO 299-1)

El colapso cardiovascular es un cuadro de hipotensión grave por disfunción aguda del corazón o la vasculatura periférica que causa hipotensión con hipoperfusión cerebral resultante y pérdida de conciencia, que puede ser resultado de una arritmia cardiaca, disfunción miocárdica o valvular intensas, pérdida de tono vascular o alteración aguda del retorno venoso. Cuando se restablece espontáneamente la circulación efectiva, los pacientes se presentan con síncope (cap. 18). Si no se produce resolución espontánea, ocurre paro cardiaco, que finalmente produce la muerte si los intentos de reanimación no tienen éxito o no se inician. Los factores etiológicos subyacentes para el colapso cardiovascular incluyen afecciones benignas como el síncope vasovagal, pero también afecciones potencialmente mortales, que incluyen: taquiarritmias ventriculares, bradicardia grave, contractilidad miocárdica muy deprimida, como en el infarto agudo del miocardio (MI, *myocardial infarction*) o embolia pulmonar, y otros eventos catastróficos que interfieren con la función cardiaca, como la rotura del miocardio con taponamiento cardiaco o la rotura del músculo papilar con insuficiencia mitral grave.

El paro cardiaco súbito (SCA, *sudden cardiac arrest*) se refiere a la pérdida *abrupta* de la función cardiaca que resulta en colapso cardiovascular total debido a una arritmia cardiaca aguda que pone en peligro la vida, o a pérdida abrupta de la función de bomba del miocardio que requiere intervención médica urgente para restaurar la circulación efectiva. La mayoría de los SCA se produce fuera del hospital, y menos de 10% de estas víctimas sobrevive para ser dadas de alta a pesar de haber sido sometidas a intentos de reanimación por parte de los servicios médicos de urgencia (EMS, *emergency medical services*). Para quienes mueren antes de la admisión en el hospital, se sospecha a menudo causa cardiovascular para el paro con base en la ausencia de evidencia de una causa traumática u otra causa no cardiaca. Si el paciente no sobrevive al SCA, la muerte se clasifica como muerte cardiaca súbita (SCD, *sudden cardiac death*). Las muertes que ocurren durante la hospitalización o dentro de los 30 días posteriores a la reanimación se cuentan por lo general como SCD en los estudios epidemiológicos.

La SCD también incluye una categoría más amplia de muertes rápidas inexplicables que se cree se deben a causas cardiacas en las que no se intentó la reanimación. En estudios epidemiológicos, la SCD se define por lo general como una muerte inesperada sin causa cardiaca obvia que ocurre unida con colapso rápido observado o dentro de 1 hora del inicio de los síntomas. Esta definición se basa en la presunción de que las muertes rápidas se deben a arritmia, una suposición que no siempre se puede validar. Aproximadamente la mitad de todas las SCD no se atestiguan, y en Estados Unidos, pocas muertes se someten a autopsias, y las afecciones no cardiacas que evolucionan con rapidez, como la hemorragia cerebral aguda, la rotura aórtica y la embolia pulmonar no pueden excluirse sin una autopsia, por tanto, en estos casos, la información definitiva necesaria para establecer la causa de la muerte no está disponible. Si no hay testigos, la definición se amplía a menudo para incluir muertes inesperadas en las que se documentó que el sujeto estaba bien cuando se le observó por última vez dentro de las 24 horas anteriores. Esta definición ampliada disminuye aún más la certeza de que la muerte se debió a una arritmia o causas cardiacas. La mayoría de los países, incluyendo Estados Unidos, no cuenta con sistemas nacionales de vigilancia o requisitos de notificación para SCD; la verdadera incidencia y frecuencia de ésta y sus diferentes mecanismos sólo pueden calcularse.

EPIDEMIOLOGÍA

■ DEMOGRAFÍA

El SCA y la SCD son problemas importantes de salud pública que representan 15% de todas las muertes y comprenden 50% de todas las muertes cardiacas. Sólo en Estados Unidos hay un estimado de 350 000 pacientes con EMS asistidos por paro cardiaco fuera del hospital, y 210 000 SCD en la población adulta. Se calcula que la muerte prematura por SCD es de 2 millones de años de vida potencial perdida para los varones y 1.3 millones para las mujeres, que es mayor que la mayoría de las demás causas principales de muerte. Aunque la patología cardiaca, particularmente la enfermedad coronaria (CHD, *coronary heart disease*), subyace a la mayoría de SCD, hasta dos tercios de todos los casos que ocurren como la primera expresión clínica de una enfermedad cardiaca no diagnosticada. Las tasas de SCD han disminuido, pero no tan abruptamente como las de CHD en general. La edad, género, raza y región geográfica influyen en la incidencia de SCD. Las tasas de paro cardiaco extrahospitalario son más bajas en Asia (52.5 por 100 000 personas/año) que en Europa (86.4 por 100 000 personas/año), América del Norte (98.1 por 100 000 personas/año), y Australia (111.9 por 100 000 personas/año); y también varían dentro de las regiones

CUADRO 299-1 Distinción entre colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte

TÉRMINO	DEFINICIÓN	CALIFICADORES	MECANISMOS
Colapso cardiovascular	Pérdida repentina de circulación efectiva debido a factores vasculares cardiacos o periféricos que pueden revertir espontáneamente (p. ej., síncope neurocardiogénico, síncope vasovagal) o requerir intervenciones (p. ej., paro cardiaco)	Incluye paro cardiaco y eventos transitorios que suelen revertir de manera espontánea y se presentan como síncope	Igual que "paro cardiaco", más síncope vasodepresor u otras causas de pérdida transitoria del flujo sanguíneo
Paro cardiaco	Cese abrupto de la función cardiaca que da como resultado pérdida de la circulación efectiva, puede ser reversible mediante pronta intervención médica de urgencia, pero provocará la muerte en su ausencia	Reversiones espontáneas raras; la probabilidad de una intervención exitosa se relaciona con el mecanismo del paro, entorno clínico, disponibilidad de servicios médicos de urgencia y el rápido retorno de la circulación	Fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, asistolia, bradicardia, actividad eléctrica sin pulso, factores mecánicos no cardiacos (p. ej., embolismo pulmonar)
Muerte cardiaca súbita	Muerte inesperada súbita atribuida a un paro cardiaco; si se produce, sucede dentro de 1 hora desde el inicio de los síntomas	En casos sin testigos, la definición se amplía para incluir muertes inesperadas en las que se documentó que el sujeto estaba bien dentro de las 24 h anteriores	Igual que paro cardiaco

Fuente: Modificado de RJ Myerburg, A Castellanos: Cardiovascular collapse, cardiac arrest, and sudden cardiac death, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed, DL Kasper *et al*. (eds). New York, McGraw-Hill Education, 2015, pp 1764-1771, Cuadro 327-1

geográficas de Estados Unidos. Las SCD son raras en individuos menores de 35 años (1-3 por 100 000 por año), y aumenta marcadamente con la edad a medida que crece la incidencia de CHD, insuficiencia cardiaca (HF, *heart failure*) y otros padecimientos predisponentes. Aunque la tasa absoluta de SCD aumenta con la edad, disminuye mucho la proporción de muertes y se incrementa por otras causas. Las mujeres tienen menor incidencia de SCD y SCA que los varones, y ellas son más propensas a presentar actividad eléctrica sin pulso (PEA, *pulseless electrical activity*) y tener su SCD en casa en comparación con los varones.

En los últimos años, la tasa de SCD no ha disminuido tanto para las mujeres más jóvenes en comparación con los varones. Las personas de raza negra, en comparación con la blanca, tienen tasas más altas de SCD, son más propensas a tener paros cardiacos sin testigos, se encuentran con PEA, y tienen peores tasas de supervivencia. Es factible que las disparidades socioeconómicas, con la reanimación, sean menos probables en los barrios de bajos ingresos, contribuyan, pero no parecen explicar la totalidad de la tasa de SCD elevada. Por otro lado, las personas de origen hispano parecen tener tasas más bajas de SCD, a pesar de tener mayor prevalencia de factores de riesgo cardiaco. También parece que la incidencia de SCD puede ser más baja entre las poblaciones asiáticas, tanto dentro de Estados Unidos como a nivel mundial. Estas diferencias de género y raza en la incidencia y supervivencia de SCD/SCA se conocen poco y requieren más investigación.

FACTORES DE RIESGO (FIG. 299-1)

La presencia de una enfermedad cardiaca estructural manifiesta y ciertos tipos de síndromes de arritmias heredados, eleva notablemente el riesgo de SCD **(caps. 249 y 250)**. La CHD y la HF preexistentes son las enfermedades cardiacas predisponentes más frecuentes y se vinculan con aumentos de cuatro a 10 veces en el riesgo de SCD. En consecuencia, la SCD comparte muchos de los mismos factores de riesgo con la CHD y la HF, que incluyen: hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad y tabaquismo. La diabetes es un factor de riesgo alto en particular para la SCD, aun en pacientes con CHD establecida. La hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda (LVH, *left ventricular hypertrophy*) resultante parecen ser factores de riesgo muy importantes para la SCD en personas de raza negra, en quienes es muy alta la prevalencia de estos trastornos. El tabaquismo eleva notablemente el riesgo, en tanto que suspenderlo lo reduce, especialmente entre quienes aún no han desarrollado CHD. El colesterol sérico parece estar más relacionado con la SCD a edades más tempranas, y los beneficios de la reducción en la incidencia de este trastorno no se han establecido firmemente. También parece haber un componente genético para el riesgo de SCD distinto del vinculado con otras manifestaciones de la aterosclerosis. Los antecedentes de SCD en un familiar de primer grado se vinculan con mayor riesgo de SCD y con fibrilación ventricular (VF, *ventricular fibrillation*) durante el MI agudo, pero no se relaciona con mayor riesgo de éste. Todo ello sugiere que los factores genéticos predisponen a la arritmia ventricular letal en el contexto de la isquemia, más que a la CHD en general.

La apnea obstructiva del sueño y los trastornos convulsivos también se vinculan con mayor riesgo de SCD, y el mecanismo subyacente no está claro, pero puede deberse a hipoxia o paro cardiaco inducido por asfixia. La fibrilación auricular también parece relacionarse con mayor riesgo de SCD, que en parte, se explica por su relación con la enfermedad cardiaca subyacente. Los pacientes con enfermedad renal crónica también tienen mayor riesgo de SCD, con tasas anuales cercanas a 5.5% en pacientes sometidos a diálisis. Se ha sugerido que los cambios electrolíticos y la LVH, que son comunes en esta población, juegan un papel importante. También hay posibles influencias dietéticas en el riesgo de SCD. En estudios observacionales se demostró que las personas con mayor ingestión de ácidos grasos poliinsaturados, en particular los ácidos grasos n-3 y otros componentes de la dieta estilo mediterráneo tienen menor riesgo de SCD, posiblemente debido a los efectos antiarrítmicos de los componentes de la dieta. La ingestión baja de alcohol puede ser beneficiosa, pero el consumo excesivo (>3 bebidas/día) parece elevar el riesgo.

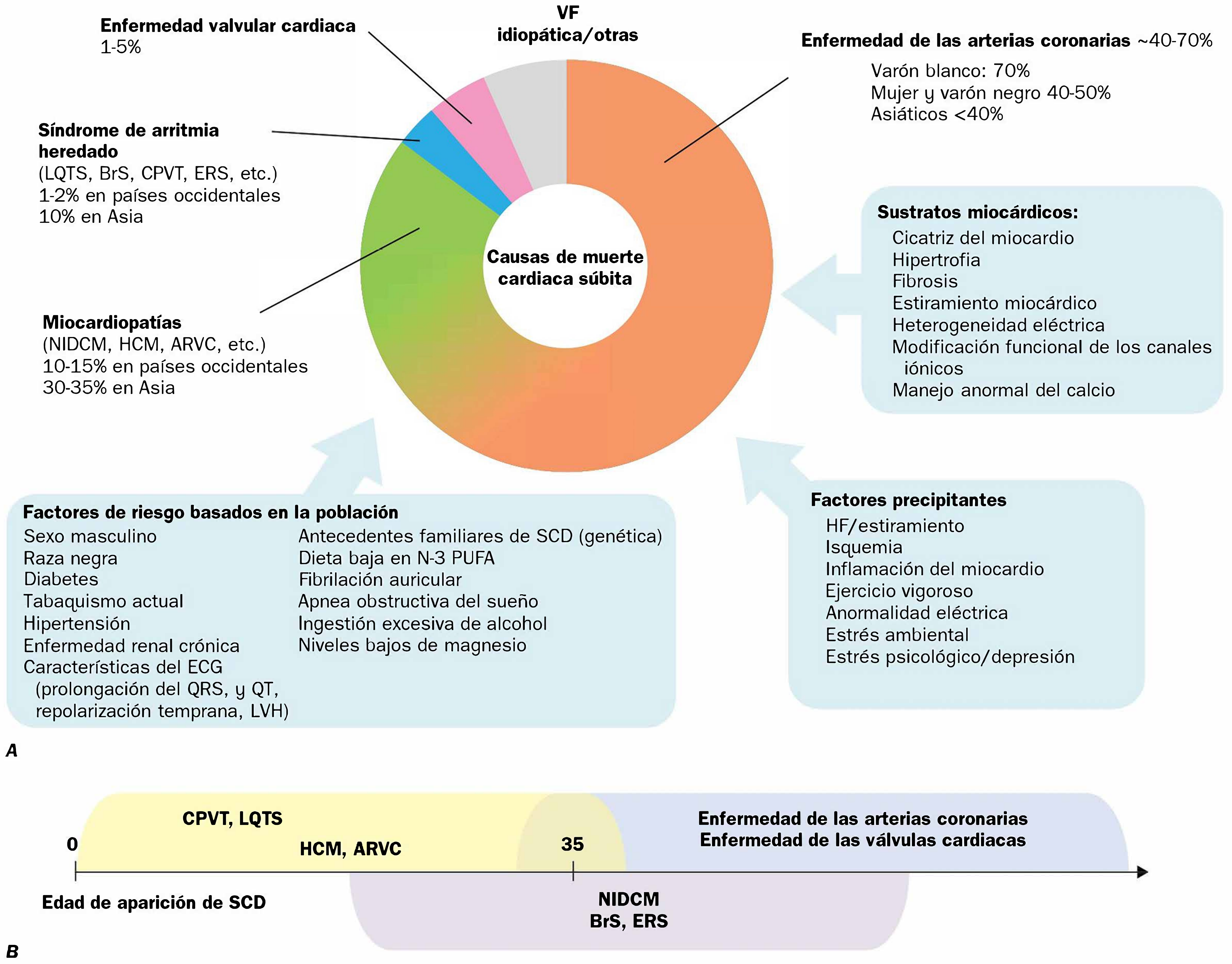


FIGURA 299-1 ***A,*** causas proporcionales, sustratos, factores de riesgo y factores desencadenantes de la muerte súbita cardiaca (SCD); y ***B,*** variación de causas por edad de inicio. *(Modificada de M Hayashi et al.: The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death Circ Res 116: 1887, 2015).*

FACTORES PRECIPITANTES

SCD y SCA ocurren con mayor frecuencia en ciertos momentos, ubicaciones y asociados con ciertas actividades y exposiciones. Hay variaciones circadianas en la incidencia de SCD y paro cardiaco, con picos de incidencia en las horas de la mañana y de nuevo en las últimas de la tarde. También hay variabilidad estacional en las tasas de SCD, que pueden estar relacionadas con la temperatura y la exposición a la luz; son más altas durante el invierno en el hemisferio norte y el verano en el sur. También alcanzan un pico agudo durante desastres como terremotos y ataques terroristas. Es más probable que los paros en SCA ocurran en ciertas ubicaciones, alrededor de las estaciones de trenes, aeropuertos y otros lugares públicos donde hay tránsito poblacional significativo. Las tasas de SCD tienden a ser más altas en las áreas urbanas y las personas que viven cerca de las carreteras principales. También hay más riesgo durante o poco después de episodios de esfuerzo vigoroso, y los varones parecen ser más susceptibles. El ejercicio y el entrenamiento habituales reducen este riesgo agudo, pero no parecen eliminarlo por completo. Las SCD relacionadas con el esfuerzo son particularmente trágicas y muy publicitadas cuando ocurren en atletas altamente entrenados; sin embargo, la mayoría de esas muertes ocurre en la población general "no atleta". El factor desencadenante común quizá es el tono autónomo elevado, que puede promover la isquemia que causa proarritmias directas y acciones electrofisiológicas que reducen el umbral para la VF.

CAUSAS DE MUERTE CARDIACA SÚBITA

ENFERMEDAD CARDIACA SUBYACENTE (FIG. 299-1)

La comprensión sobre las enfermedades que contribuyen a la SCD se deriva principalmente de las series de autopsias y las evaluaciones cardiacas en los sobrevivientes de paro cardiaco, que son muy variables en cuanto al nivel de detalle. A pesar de las limitaciones de estos datos, se acepta que la SCD se vincula con mayor frecuencia con CAD subyacente, aunque la proporción debida a ésta varía notablemente según la edad, raza y género. Se estima que ~70-75% de las SCD en varones blancos se debe a CAD, en comparación con sólo 40-50% en mujeres y negros. La proporción de SCD con CAD subyacente puede ser aún menor en las etnias asiáticas. Datos recientes sugieren que la proporción de SCD con CAD puede estar disminuyendo en algunas partes de Europa (**fig. 299-2*A***) y Estados Unidos, y, al mismo tiempo, aumentando en partes de Japón y Asia. Más allá de la CAD, las miocardiopatías no isquémicas (hipertróficas, dilatadas e infiltrativas) son la segunda causa más frecuente de SCD en Estados Unidos y países europeos. Otras causas menos comunes incluyen cardiopatía valvular, miocarditis, hipertrofia miocárdica (a menudo por hipertensión) y enfermedades cardiacas primarias eléctricas raras, como el QT largo y el síndrome de Brugada. En promedio, 5-10% de las víctimas de SCA no tiene una anomalía cardiaca significativa en el momento de la autopsia o después de valoración cardiaca *pre mortem* extensa, y esto también varía según género y raza. Antes de los 35 años de edad, la CAD aterosclerótica representa una proporción mucho menor de muertes, con miocardiopatía hipertrófica (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*), anomalías de la arteria coronaria, miocarditis, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho y canalopatías primarias de iones que representan un número significativo de estas muertes.

RITMOS CARDIACOS Y MUERTE SÚBITA

El ritmo inicial que se encuentra cuando se llega a EMS por un paro cardiaco fuera del hospital es una indicación importante de la posible causa de éste y del pronóstico. En los primeros días de los sistemas EMS, más de la mitad de las víctimas se encontraba en VF, lo que dio lugar a la hipótesis de que la VF isquémica o la taquicardia ventricular (VT, *ventricular tachycardia*) degenerando a VF era el evento más común. La proporción de paros

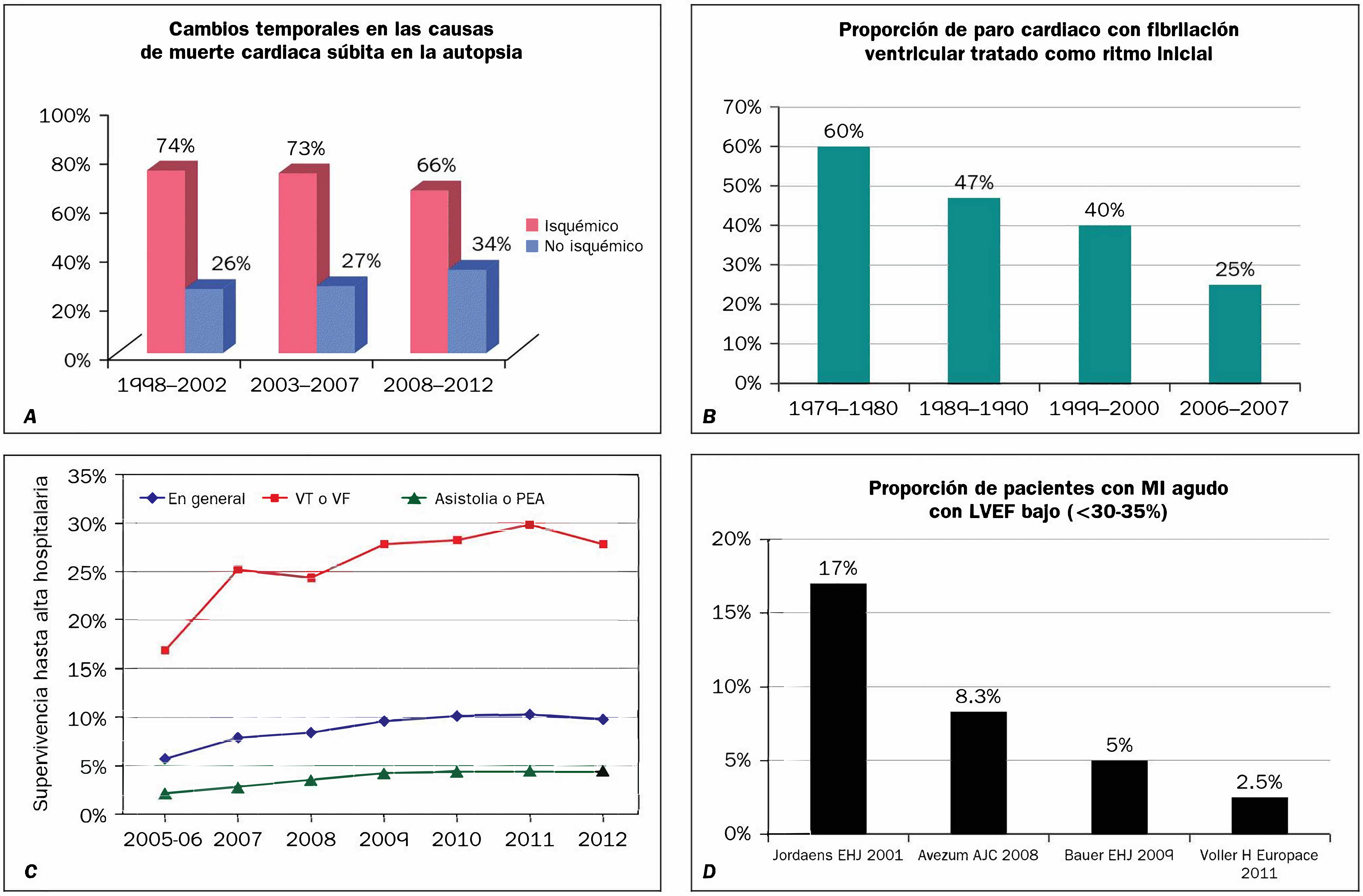


FIGURA 299-2 Cambio en la epidemiología de la muerte cardiaca súbita y paro. ***A.*** Proporción de muertes cardiacas repentinas atribuibles a la enfermedad de las arterias coronarias en individuos sin antecedentes de enfermedad cardiaca en Finlandia. Los exámenes *post mortem* son obligatorios en Finlandia, que tiene la tasa más alta de autopsias en el mundo occidental *(J Junttila et al.: Circ Arrhythm Electrophysiol 2016.)* ***B.*** Proporción de paro cardiaco con fibrilación ventricular tratado como primer ritmo registrado en Seattle, Washington, EUA. *(Datos de L Cobb et al.: JAMA 288:3008, 2002, y G Nichol et al.: JAMA 300:1423, 2008.)* ***C.*** Tasas de supervivencia en general y supervivencia por ritmos susceptibles de choque y no susceptibles hasta el alta hospitalaria entre 70 027 pacientes con paro cardiaco en Estados Unidos de 2005 a 2012 (paro cardiaco para aumentar el registro de supervivencia). *(De P Chan et al.: Circulation 1876:1882, 2014.)* ***D.*** Proporción de pacientes con infarto del miocardio con fracciones de eyección del ventrículo izquierdo <30-35% en registros de infarto de miocardio.

cardiacos en VF ha disminuido notablemente desde la década de 1970, a sólo 20-25%, y PEA o asistolia son ahora los escenarios más comunes (fig. 299-2*B*). Sin embargo, la gran mayoría de los paros cardiacos no se monitorea en el momento del colapso, y dado que las arritmias son intrínsecamente inestables una vez que ocurre el colapso hemodinámico, el ritmo en el momento de la llegada a EMS puede no reflejar el ritmo que inicialmente precipitó el SCA. La VF y las bradicardias primarias pueden degenerar con rapidez en asistolia. La VF como ritmo inicial todavía predomina en lugares públicos o en otras situaciones cuando hay un corto tiempo entre el colapso y la llegada al EMS, lo que sugiere que la VF sigue siendo un ritmo inicial común. Sin embargo, también hay datos para apoyar la disminución absoluta en la incidencia de VF. Las explicaciones propuestas incluyen disminuciones en la incidencia de CHD subyacente, aumento en el uso de β bloqueadores en ésta y desfibriladores cardioversores implantables (ICD, *implantable cardioverter defibrillators*) en pacientes de alto riesgo. También parece haber aumento de la incidencia de PEA durante los últimos años, lo que sugiere que quizá haya aumento en la proporción de SCD debida al colapso hemodinámico abrupto en ausencia de arritmias letales anteriores. Las explicaciones propuestas para estos cambios proporcionales en PEA contra FV incluyen el envejecimiento de la población y la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en etapa terminal y otras comorbilidades graves. Es más probable que estos pacientes mayores y más enfermos tengan paros en el hogar y que tengan precipitantes agudos que conducen a PEA (p. ej., respiratorio, metabólico, vascular) y/o tengan menos probabilidades de sufrir VF hasta la llegada al EMS.

MECANISMOS ESPECÍFICOS DE ENFERMEDAD

La enfermedad de las arterias coronarias puede provocar SCD por diversos mecanismos (cuadro 299-2). La causa más común es el MI agudo o isquemia transitoria, que conduce a VT y VF polimorfas (cap. 250). Otros mecanismos primarios incluyen bradiarritmias graves, como bloqueo cardiaco con ritmo de escape lento, o PEA debido a MI masivo o rotura miocárdica asociada. Las áreas de cicatrización ventricular por infartos previos aumentan la predisposición de VT de reentrada, que degenera a menudo a VF. Una vez que los pacientes sufrieron un MI, su riesgo de SCD se eleva hasta 10 veces, con las tasas absolutas más altas en los primeros 30 días después del infarto. Los mecanismos que subyacen a la SCD varían en diferentes momentos después del infarto, con causas no arrítmicas, como la rotura del miocardio o el reinfarto extenso que predominan dentro de los primeros 1-2 meses, y la VT polimorfa isquémica o arritmias ventriculares relacionadas con las cicatrices que prevalecen más tarde. Pueden ocurrir VT y muerte súbita, y a menudo lo hacen años después de un MI inicial.

Miocardiopatías y otras formas de enfermedad estructural del corazón La VT de reentrada mediada por cicatrización puede ocurrir también en un hospedador de miocardiopatías no isquémicas en las que

CUADRO 299-2 Causas de colapso cardiovascular y paro cardiaco súbito

CAUSAS	SUSTRATO FISIOPATOLÓGICO	RITMO DE PRESENTACIÓN
Cardiacas		
Enfermedad de las arterias coronarias Aterosclerótica, espasmo coronario, anomalías congénitas	Isquemia miocárdica aguda/infarto, rotura ventricular, taponamiento Cicatriz ventricular de infarto curado	VT/VF polimorfas Bradiarritmia Actividad eléctrica sin pulso Taquicardia ventricular Fibrilación ventricular
Miocardiopatías Dilatadas, hipertróficas, ARVC, enfermedad infiltrante, enfermedad valvular con insuficiencia LV	Cicatriz ventricular Hipertrofia ventricular Insuficiencia de bomba	Taquicardia ventricular VT/FV polimorfas Actividad eléctrica sin pulso Bradiarritmia
Enfermedad congénita del corazón (tetralogía de Fallot, VSD, otras)	Cicatriz ventricular por reparación quirúrgica Hipertrofia	Taquicardia ventricular Bradiarritmias VT/FV polimorfas
Estenosis aórtica	Obstrucción a la salida del flujo Hipertrofia ventricular	Bradiarritmia Actividad eléctrica sin pulso Bradiarritmia VT/VF polimorfas
Prolapso/regurgitación de la válvula mitral	Insuficiencia de bomba Cicatriz ventricular	Taquicardia ventricular VT/VF polimorfas
Síndromes de arritmia sin cardiopatía estructural: Genética: QT largo Brugada CPVT VF Idiopática, repolarización temprana Toxicidad de los medicamentos (QT prolongado adquirido, otras) Anomalías electrolíticas (hipopotasemia grave)	Electrofisiología celular anormal	VT/VF polimorfas
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	Conexión auriculoventricular accesoria	Preexcitación AF/VF
Colapso cardiovascular por causas no cardiacas		
Embolismo pulmonar		PEA
Accidente vascular cerebral		PEA, bradiarritmia
Disección aórtica		PEA, VF
Exanguinación		PEA
Neumotórax a tensión		PEA
Septicemia		PEA
Neurogénica		PEA, bradiarritmia
Sobredosis de fármacos		PEA, bradiarritmia

AF, fibrilación auricular; ARVC, cardiomiopatía ventricular derecha arritmógena; CPVT, taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; LV, ventrículo izquierdo; PEA, actividad eléctrica sin pulsos; VF, fibrilación ventricular; VSD comunicación interventricular; VT, taquicardia ventricular.

se produce fibrosis de reemplazo o infiltrados inflamatorios ventriculares **(cap. 249)**. En la enfermedad cardiaca congénita, las cicatrices quirúrgicas creadas durante la cirugía, como las realizadas para corregir defectos del tabique ventricular en la *tetralogía de Fallot*, pueden servir también como sustrato para la reentrada ventricular. Otros procesos predisponentes comunes como la LVH, estiramiento ventricular debido a la sobrecarga de líquidos, y disfunción de los cardiomiocitos, pueden resultar en heterogeneidad eléctrica y otros cambios electrofisiológicos que predisponen a arritmias ventriculares, incluyendo alteraciones del canal iónico que prolongan la duración del potencial de acción, afectan el manejo del calcio celular, y disminuyen el acoplamiento celular. Estos procesos ocurren en una amplia variedad de enfermedades relacionadas con función ventricular deprimida o hipertrofia, que incluyen CAD, enfermedad valvular del corazón, miocarditis y miocardiopatías no isquémicas.

Ausencia de enfermedad estructural cardiaca Si no hay cardiopatía estructural, la VF puede deberse a una anomalía hereditaria del canal iónico, como en los síndromes del QT largo y Brugada **(cap. 250)**, fibrilación auricular rápida relacionada con el síndrome de Wolff-Parkinson-White **(cap. 244)** o toxicidad de los medicamentos, como la VT polimórfica causada por medicamentos que prolongan el intervalo QT **(cap. 250)**. La PEA puede ser resultado de émbolos pulmonares, exanguinación o la fase terminal del paro respiratorio.

MANEJO DEL PARO CARDIACO

Como la capacidad para predecir SCA en la población es muy limitada, los enfoques comunitarios para reducir la muerte se centran en la identificación rápida de las víctimas y la implementación de medidas de reanimación por quienes la encuentran primero, probablemente el público, que idealmente incluye EMS e inicia las medidas para el apoyo de la vida como compresiones del tórax. Este método está codificado en la "cadena de supervivencia extrahospitalaria", que incluye 1) valoración inicial y reconocimiento del SCA; 2) inicio rápido de la reanimación cardiopulmonar (CPR, *cardiopulmonary resuscitation*) con énfasis en las compresiones torácicas; 3) desfibrilación lo más rápido posible, por lo general con desfibrilación externa automática aplicada por el reanimador o EMT; 4) EMS básico y avanzado, y 5) asistencia vital avanzada y cuidados posparo cardiaco. Ya hay avances importantes en cada una de estas áreas, y las tasas de supervivencia hasta el alta hospitalaria han aumentado de 6% en 2005 a 10% en 2012, pero es preciso progresar aún más **(fig. 299-2*C*)**.

El objetivo inicial de la reanimación es lograr el retorno de la circulación espontánea. El éxito se relaciona con el tiempo transcurrido entre el colapso y el inicio de la reanimación, disminuyendo marcadamente después de 5 minutos, y el ritmo en el momento de la EMT; es mejor para la VT (25-30%), peor para FV y pobre para PEA y asistolia (<5%). Los resultados también están determinados por el estado clínico y las comorbilidades de la víctima antes del paro, empeorando para aquellos con enfermedades graves, como el choque cardiogénico, antes del evento.

VALORACIÓN INICIAL E INICIO DE CPR

El rescatista debe verificar la respuesta de la víctima, pedir ayuda y llamar o pedirle a otra persona que llame a su número de emergencia local (p. ej., 911), idealmente en un teléfono celular que pueda colocarse en el modo de altavoz al lado del paciente de manera que quien responda pueda proporcionar instrucciones al rescatista. Es muy importante aspirar y eliminar obstrucciones de la vía respiratoria, y si se sospecha que la hay, la maniobra de Heimlich puede desalojar el cuerpo que obstruye. Un rescatista entrenado también verificará el pulso (no tomará más de 10 s para no retrasar el inicio de las compresiones del tórax) y evaluará la respiración. La respiración jadeante y la breve actividad convulsiva son comunes durante el SCA, y pueden malinterpretarse como mala respuesta. Las compresiones torácicas deben iniciarse sin demora y administrarse a una velocidad de 100-120/min, deprimiendo el esternón en 5 cm y permitiendo la recuperación completa del tórax entre cada compresión. Las compresiones torácicas generan gasto cardiaco con llenado y vaciado secuencial de las cámaras cardiacas, con válvulas competentes que mantienen la dirección de flujo hacia adelante. Debe minimizarse la interrupción de las compresiones torácicas para reducir la isquemia de los órganos terminales. La ventilación se administra con dos respiraciones por cada 30 compresiones si hay un reanimador entrenado, pero los reanimadores de la calle, sin entrenamiento, que hacen sólo las compresiones de tórax ("CPR sólo de manos") tienen un beneficio similar. Si hay un segundo rescatista, debe enviarse a buscar un desfibrilador externo automático (AED, *automatic external defibrillator*), que ahora están ampliamente disponibles en muchas áreas públicas.

MANEJO BASADO EN EL RITMO (FIG. 299-3)

La rapidez con la que se logra la desfibrilación/cardioversión es un importante predictor de los resultados. Se debe aplicar un desfibrilador, con mayor frecuencia un AED, tan pronto como esté disponible. Los AED son utilizados con facilidad por los rescatistas y los primeros en responder una urgencia, como los oficiales de policía y los guardias de seguridad. Cuando se observa el paro, el uso de AED por parte de las personas no entrenadas puede mejorar las tasas de supervivencia. Una vez que se aplican los parches en el pecho, se requiere una breve pausa en las compresiones para permitir que el AED registre el ritmo. Un AED aconsejará un choque si el ritmo registrado cumple los criterios para VF o VT. Las compresiones torácicas deben continuar mientras se carga el desfibrilador. Tan pronto como se establezca el diagnóstico de VF o VT, es preciso aplicar un choque de onda bifásica de 150-200 J. Se reanudan las compresiones torácicas de inmediato y continúan durante 2 min hasta la siguiente prueba de ritmo. Si aún está presente VT/VF, se administra un segundo choque de energía máxima. Esta secuencia continúa hasta que llegue el personal para administrar soporte vital avanzado o se logre el retorno de la circulación espontánea. Deben recuperarse las tiras de ritmo del electrocardiograma (ECG) producidas por el AED, ya que el ritmo inicial puede ser una consideración importante para determinar la causa del paro y guiar el tratamiento y valoración posteriores si la reanimación es exitosa.

Cuando se dispone de soporte vital cardiaco avanzado, se establece una línea intravenosa o intraósea para la administración de medicamentos, y se considera la colocación de una vía respiratoria avanzada (sonda endotraqueal o dispositivo supraglótico de la vía respiratoria). Puede administrarse 1 mg de epinefrina cada 3-5 min por vía intravenosa o intraósea. Si no se restablece la circulación o si el paciente no está completamente consciente a pesar del retorno de la circulación, se confirma que la acidosis y la hipoxia se traten adecuadamente con análisis de gases en sangre arterial. Si persiste la acidosis metabólica después de una desfibrilación exitosa y con ventilación adecuada, puede administrarse 1 mEq/kg de $NaHCO_3$.

El ritmo cardiaco guía la reanimación cuando hay monitoreo. La VT se trata con descargas externas sincronizadas con el QRS cuando la VT es monomórfica y con descargas asincrónicas para la VT polimórfica o VF. Si recurre la VT/VF después de una o más descargas, pueden administrarse 300 mg de amiodarona en bolo por vía intravenosa o intraósea para prevenir la recurrencia de arritmias después del siguiente choque, seguido de un bolo de 150 mg si reaparece la arritmia. Si la amiodarona falla, puede administrarse lidocaína.

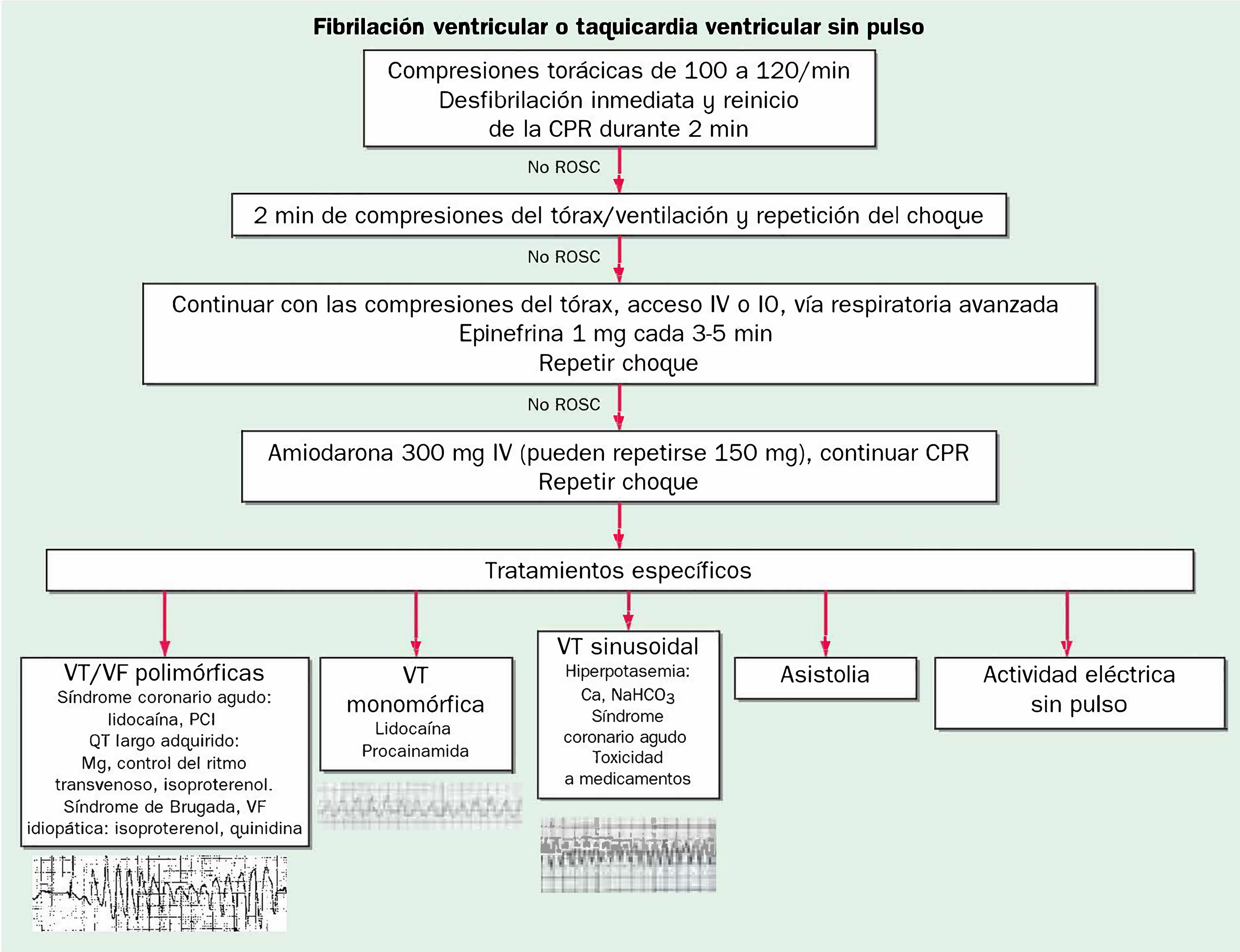
La probable etiología también debe guiar el tratamiento **(caps. 249 y 250)**. Las causas frecuentes de VT/VF recurrente incluyen isquemia o infarto del miocardio en curso que se beneficiarían de la angiografía coronaria y la revascularización, o la prolongación del intervalo QT que causa la VT polimórfica *torsade des pointes* que pueden responder a la administración de magnesio. La hiperpotasemia debe responder a la administración de calcio, mientras que se implementan otras medidas para reducir el K sérico.

La PEA/asistolia se trata con CPR, ventilación y administración de epinefrina. Es importante considerar las causas de PEA/asistolia que requieren tratamiento específico, incluyendo la obstrucción de las vías respiratorias, hipoxia, hipovolemia, acidosis, hiperpotasemia, hipotermia, toxinas, taponamiento cardiaco, neumotórax a tensión, embolismo pulmonar e MI. Debe administrarse naloxona si se sospecha sobredosis de opiáceos.

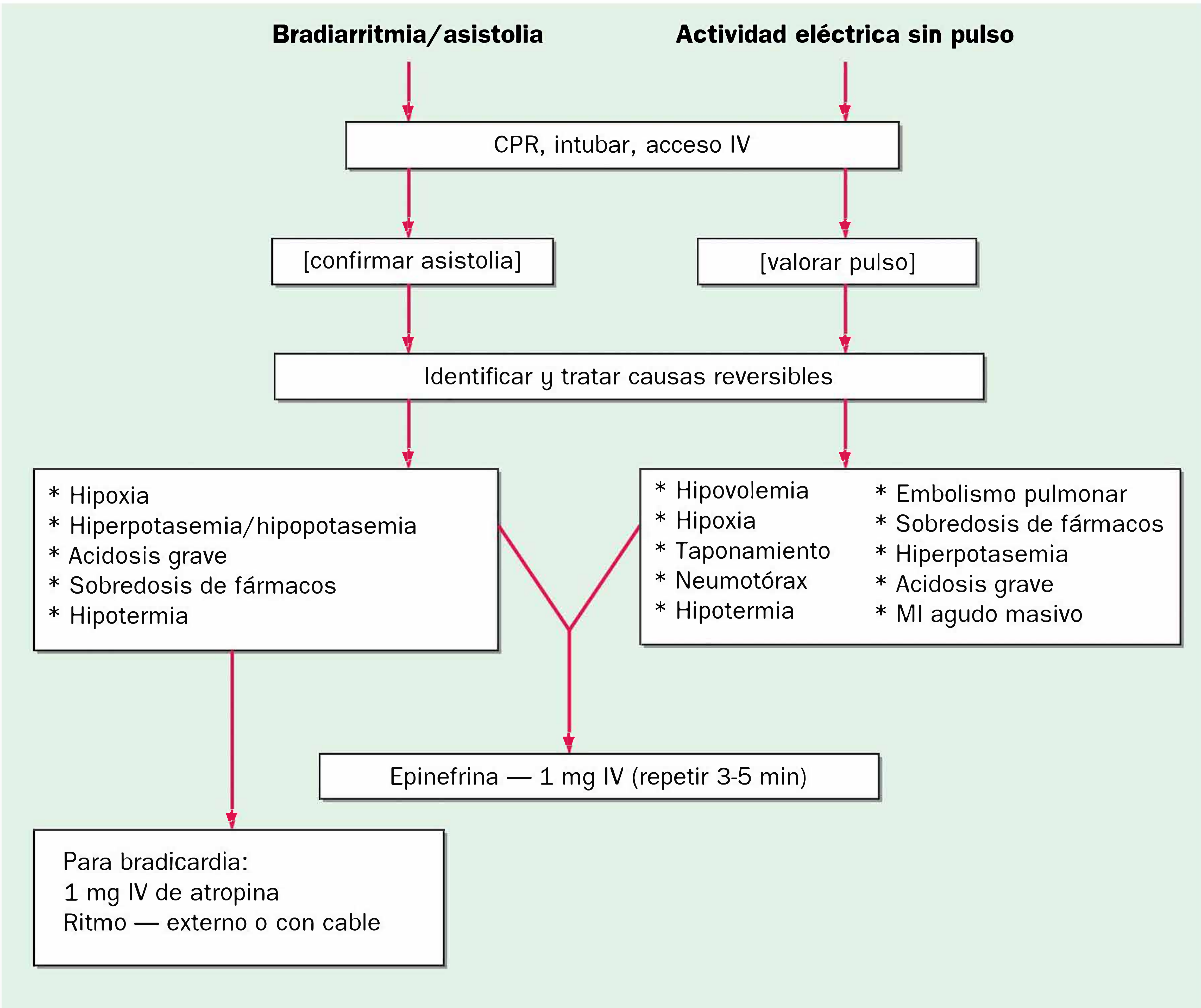
MANEJO CARDIACO DESPUÉS DEL PARO

Después de restaurar la circulación efectiva, la posibilidad de MI debe evaluarse de inmediato. Más de 90% de los pacientes con elevación del segmento ST compatible con MI agudo tiene estenosis/oclusión coronaria y es probable que se beneficie de la angiografía coronaria urgente con angioplastia percutánea y colocación de un catéter. La angiografía también se considera si hay sospecha de síndrome coronario agudo, incluso si no hay elevación del segmento ST, ya que más de la mitad de los pacientes seleccionados que se someten a angiografía para este problema, tiene una lesión coronaria como causa potencial de ACA. Las decisiones sobre qué pacientes sin elevación del segmento ST deben someterse a angiografía urgente son complejas, y deben considerarse factores como la inestabilidad hemodinámica o eléctrica, evidencia de isquemia en curso, comorbilidades y el pronóstico general.

La inestabilidad hemodinámica está presente después de la reanimación y el daño isquémico posterior del órgano terminal es consideración importante. Es necesario optimizar la ventilación teniendo en cuenta la acidosis, hipoxemia y las anomalías electrolíticas. Es deseable mantener la BP sistólica >90 mm Hg, PA media >65 mm Hg y quizá se requiera la administración de vasopresores y el ajuste del estado del volumen. Se deben identificar y tratar las causas reversibles potencialmente tratables, como



A



B

FIGURA 299-3 Algoritmo para el estudio del paro cardiaco debido a VT o VF (ritmo tratable con choque) ***A.*** Las compresiones torácicas con ventilación y desfibrilación o cardioversión deben iniciarse lo antes posible. La desfibrilación se debe repetir con interrupción mínima de las compresiones del tórax. Una vez que se establece un acceso intravenoso o intraóseo, se realiza la desfibrilación con epinefrina y amiodarona. El tratamiento adicional puede guiarse por las posibles causas según lo sugerido por el ritmo cardiaco inicial o recurrente, como se muestra. IV, intravenoso; IO, intraóseo; CPR, reanimación cardiopulmonar; PCI, intervención coronaria percutánea. ***B.*** Algoritmo para el abordaje del paro cardiaco debido a bradiarritmias/asistolia y actividad eléctrica sin pulso. Las compresiones torácicas con ventilación (e intubación) deben iniciarse tan pronto como sea posible, y debe obtenerse acceso IV. Una vez que se establece un acceso intravenoso o intraóseo, se realiza la administración de epinefrina. Al mismo tiempo, se debe realizar la investigación de las posibles causas reversibles y potenciales y deben tratarse si están presentes. Para los ritmos bradicárdicos, se administra 1 mg IV de atropina y control del ritmo de manera subcutánea externa o transvenosa. La desfibrilación debe repetirse con interrupción mínima de las compresiones del tórax. Una vez que se establece el acceso intravenoso o intraóseo, se administra epinefrina. El tratamiento adicional puede guiarse por las posibles causas. CPR, reanimación cardiopulmonar; IO, intraóseo; IV, intravenoso; ROSC, regreso de circulación espontánea.

hiperpotasemia, hipopotasemia grave y la toxicidad de drogas con prolongación del intervalo QT que causa *torsade des pointes* **(cap. 250)**.

Una vez que se consigue la circulación espontánea estable, la lesión cerebral por isquemia y reperfusión es un determinante principal de la supervivencia, y representa más de 75% de las muertes. La probabilidad de recuperación neurológica exitosa disminuye rápido con el tiempo transcurrido entre el colapso y la restauración de la circulación, y es <30% a 5 min en ausencia de CPR. El tiempo transcurrido entre el colapso y la restauración de la circulación es impreciso, y algunos pacientes tienen un periodo de VT hipotensora antes del colapso completo, de modo que un largo periodo antes de la llegada de los reanimadores no siempre impide una buena recuperación. La hipotermia terapéutica (manejo dirigido de la temperatura) ha demostrado mejorar la probabilidad de supervivencia y recuperación neurológica en pacientes que presentan ritmos que pueden manejarse con choque (VT o VF), y se recomienda para todos los sujetos con paro cardiaco que permanecen en estado de coma, independientemente del ritmo de presentación, que tienen falta de respuesta a los comandos verbales después del retorno de la circulación espontánea.

Se recomienda mantener una temperatura constante de 32-36 °C durante al menos 24 horas; quizá sea necesario controlar los temblores con analgésicos y sedantes. La inducción de la hipotermia debe iniciarse en el hospital, ya que no se mostró ningún beneficio para la implementación antes de la llegada a éste, y la aplicación de grandes volúmenes de solución salina fría para este fin aumentó el riesgo de edema pulmonar. La lesión cerebral se acompaña a menudo de convulsiones y estado epiléptico que pueden tener otros efectos nocivos, lo que justifica la monitorización y tratamiento periódicos o continuos con electroencefalografía (EEG). Se evaluaron otros tratamientos con la esperanza de mejorar los resultados posteriores al paro, pero no se demostró que sean beneficiosos, incluyendo la administración de corticosteroides, hemofiltración y los esfuerzos para controlar estrictamente la glucosa en la sangre.

La hipotermia y sedación impiden un pronóstico confiable para la recuperación neurológica. La valoración neurológica funcional para la recuperación de este sistema se difiere durante al menos 72 horas después del regreso a la normotermia, generalmente 4-5 días después del paro cardiaco. Las características que predicen malos resultados incluyen ausencia del reflejo pupilar a la luz, estado mioclónico, ausencia de reactividad en el EEG a los estímulos externos y supresión persistente de ráfagas en el EEG.

MANEJO A LARGO PLAZO DESPUÉS DE LA SUPERVIVENCIA AL PARO CARDIACO EXTRAHOSPITALARIO

En pacientes que sobreviven un paro cardiaco y tienen recuperación neurológica, la probable causa subyacente del paro guía el tratamiento posterior. Si ha ocurrido paro que no se debe a una causa obvia no cardiaca, es necesario realizar valoración completa de las formas de enfermedad cardiaca estructural descritas en la figura 299-1 y en el cuadro 299-2, incluyendo la valoración de la CAD e isquemia subyacentes, así como ecocardiografía o MRI cardiaca para buscar evidencia de MI previo, enfermedad valvular, miocardiopatías no isquémicas y para proporcionar valoración de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Si la valoración inicial no es definitiva o sugiere una miocardiopatía inflamatoria (p. ej., sarcoidosis, miocarditis), también se puede realizar PET cardiaca o biopsia endomiocárdica. Los pacientes sin anomalías estructurales obvias deben someterse a valoración de enfermedad eléctrica primaria (LQTS, síndrome de Brugada, síndrome de repolarización temprana o WPW). En los casos en que se sospeche síndrome hereditario, se debe considerar valoración genética adicional. Los estudios de electrofisiología diagnóstica están justificados en pacientes seleccionados para evaluar arritmias inducibles, o realizar pruebas de provocación, como con el desafío de epinefrina para el síndrome de QT largo, o bloqueador del canal del sodio (p. ej., procainamida) desafío para el síndrome de Brugada.

Los pacientes con ritmos susceptibles de choque en el momento del paro (VF y VT) que no se consideran por una causa transitoriamente reversible y tienen expectativa de vida razonable, deben someterse a la inserción de un ICD para prevenir SCA y SCD. Se encuentra que la mayoría de estos pacientes tiene CAD. Los pacientes con un paro por VF que ocurre dentro de las primeras 48 h de un MI agudo documentado, por lo general no requieren ICD, ya que tienen riesgo similar de muerte súbita en los siguientes 5 años, como los sobrevivientes de infarto que no tuvieron paro cardiaco. Sin embargo, los pacientes que tienen un gran infarto con fracción de eyección deprimida del LV (p. ej., <35%) tienen mayor riesgo de desarrollo futuro de arritmias ventriculares potencialmente mortales relacionadas con la reentrada en la cicatriz del infarto **(cap. 247)**. El porcentaje de pacientes con infartos tan grandes ha ido disminuyendo debido a las mejores estrategias de tratamiento para el MI agudo **(fig. 299-2*D*)**. Sin embargo, el implante temprano de un ICD en estos enfermos no mejora la supervivencia, en parte porque un número significativo de muertes súbitas en los primeros 3 meses se deben a isquemia miocárdica recurrente o rotura del miocardio, en lugar de arritmias. Para los pacientes con infartos grandes se puede usar un desfibrilador portátil que trata la VT/VF si ocurre, mientras se lleva a cabo la remodelación del ventrículo izquierdo, seguida de reevaluación del riesgo de arritmias después de que el infarto haya cicatrizado para determinar si se justifica un ICD. Los pacientes que experimentan VF en el hospital >48 horas después de MI o en el caso de isquemia miocárdica sin infarto, pueden estar en riesgo de recurrencia de la VT y VF; estos pacientes deben ser evaluados y tratados de manera óptima por isquemia. Si hay evidencia que implique isquemia inmediatamente anterior al inicio de la VF sin evidencia de un MI previo, la revascularización coronaria puede ser un tratamiento adecuado; otros pueden justificar un ICD. Cuando el paro cardiaco se debe a una VT monomórfica sostenida, a menudo está presente una cicatriz por infarto previo, y la tasa de recurrencia es importante a pesar de si el paro ocurrió vinculado con troponina sérica elevada. Por lo general amerita un ICD aun si también es necesaria la revascularización.

Los pacientes con paro cardiaco debido a una causa reversible, como hiperpotasemia o toxicidad por drogas con prolongación del QT que causa *torsade des pointes* **(cap. 250)**, que pueden abordarse y prevenirse por otros medios, no necesitan ICD, el cual se recomienda para paro cardiaco debido a VT o VF sin una causa reversible, en particular si hay cardiopatía estructural, como miocardiopatía hipertrófica o dilatada, miocardiopatía arritmógena, sarcoidosis cardiaca o un síndrome cardiaco asociado con muerte súbita, incluyendo el síndrome de Brugada, o síndrome de QT largo **(caps. 249 y 250)**. En pacientes con cardiopatía estructural, es importante reconocer que las arritmias que amenazan la vida pueden ser indicativas de enfermedad cardiaca terminal con perspectiva mínima de supervivencia significativa a pesar de la reanimación exitosa, y los ICD no alterarán la evolución de estos pacientes y no deben implantarse en esta situación, a menos que haya posibilidad de un futuro trasplante cardiaco o un dispositivo de asistencia ventricular.

PREVENCIÓN DE LA SCD

Aunque los avances en la CPR y la atención posterior a la reanimación han mejorado las tasas de supervivencia después del paro cardiaco, 90% de los pacientes no sobrevivirá para ser dados de alta del hospital. De los que sí lo hacen, ~20% queda con discapacidad neurológica o física importante. La mayoría de los paros cardiacos no ocurre en lugares, públicos donde los AED y la desfibrilación rápida tienen el mayor impacto. Los pacientes que sufren un paro en el hogar también tienen tiempos de respuesta del EMS más largos y es mucho menos probable que se encuentren en VF. Por último, 50% de los paros cardiacos no son atestiguados, lo que impide los esfuerzos efectivos de reanimación, por tanto, los esfuerzos preventivos son fundamentales para reducir la mortalidad por paro cardiaco.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO POR SCD

La enfermedad cardiaca estructural manifiesta o cardiopatía eléctrica primaria se relaciona con mayor riesgo de SCD, que varía con la gravedad y tipo de enfermedad. Para los pacientes con cardiopatía estructural, la función ventricular izquierda deprimida es el mejor marcador de riesgo, y la HF clínica lo eleva aún más. Después de un MI, el riesgo de SCD aumenta gradualmente a medida que la LVEF disminuye a 40%, y a partir de ese momento lo hace de forma exponencial. Además de LVEF y CHF, otros marcadores potenciales de aumento del riesgo de SCD en el contexto de cardiopatía estructural incluyen síncope no explicado, VT sostenida inducida en estudio de electrofisiología (estudio EP), tamaño de cicatriz ventricular izquierda y heterogeneidad en la resonancia magnética cardiaca, marcadores de función autónoma alterados, repolarización alterada, y prolongación del QRS. La mayoría de estas pruebas, excepto el estudio EP en pacientes *post*-IM, predice la muerte por causas cardiovasculares y no distingue a los pacientes que morirán repentinamente de aquellos que morirán por otras causas cardiacas. Por ejemplo, los pacientes con el mayor grado de HF sistólica o la LVEF más baja, aunque con riesgo elevado de SCD, tienen más probabilidades de morir por HF. Aunque la VT sostenida en el estudio EP identifica a los individuos con mayor riesgo de SCA *versus* no SCA en ciertos subconjuntos de pacientes, la sensibilidad de la prueba es inadecuada cuando la función del LV se reduce significativamente.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS PARA SCD EN POBLACIONES DE ALTO RIESGO

Se demostró que el tratamiento con bloqueadores β adrenérgicos reduce el riesgo de SCD en una multitud de situaciones, incluso después del MI,

en pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica y en el síndrome de QT largo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de la aldosterona, y más recientemente los inhibidores de los receptores de angiotensina/neprilisina, se relacionan con reducciones en la SCD en subconjuntos de pacientes con cardiopatía estructural, principalmente miocardiopatía isquémica y no isquémica acompañada de HF. El injerto de revascularización coronaria también se relaciona con reducciones en el riesgo de SCD, y la revascularización en general puede disminuir el riesgo de SCD mediante la reducción de eventos isquémicos y las mejoras resultantes en la función sistólica del ventrículo izquierdo al reducir las áreas de miocardio en hibernación.

Para los pacientes cuya enfermedad continúa presentando riesgo sustancial de VT o VF sostenida a pesar del tratamiento médico óptimo, se recomienda ICD (cuadro 299-3). La indicación de ICD en estos pacientes se conoce como "prevención primaria de muerte súbita". Las indicaciones para ICD de prevención primaria varían según el tipo de enfermedad cardiaca estructural subyacente, su gravedad y la intensidad de la evidencia. En pacientes con antecedentes de MI >40 días, los ICD de prevención pri-

CUADRO 299-3 Indicaciones para ICD

	INDICACIÓN	CLASE DE RECOMENDACIÓN*	NIVEL DE EVIDENCIA**
Prevención secundaria			
Todos los estados de VT o VF	El tratamiento con ICD está indicado en sobrevivientes de un paro cardiaco debido a VF o VT sostenida hemodinámicamente inestable después de la valoración para definir la causa del evento y excluir cualquier factor completamente reversible.	CLASE I	A
	El tratamiento con ICD está indicado en pacientes con cardiopatía estructural y VT sostenida espontánea, ya sea hemodinámicamente estable o inestable.	CLASE I	B
	El implante de ICD es razonable para pacientes con VT sostenida y función ventricular normal o casi normal.	CLASE IIa	C
Síncope	El tratamiento con ICD está indicado en pacientes con síncope de origen indeterminado con VT o VF sostenida clínicamente importantes, hemodinámicamente significativas, inducidas en el estudio electrofisiológico.	CLASE I	B
	El tratamiento con ICD puede considerarse en pacientes con síncope y enfermedad cardiaca estructural avanzada en quienes las técnicas invasivas y no invasivas no han podido determinar la causa.	CLASE IIb	C
Prevención primaria			
Miocardiopatía isquémica	El tratamiento con ICD ***está indicado*** en pacientes con LVEF ≤35% debido a MI previo al menos 40 días después, y son raros en la clase funcional II o III de la NYHA.	CLASE I	B
	El tratamiento con ICD ***está indicado*** en pacientes con disfunción del LV debido a MI previo al menos 40 días después, tienen LVEF ≤30% y están en la Clase I funcional de la NYHA.	CLASE I	A
	El tratamiento con ICD ***está indicado*** en pacientes con VT no sostenida debida a MI previo, LVEF ≤40%, y VF inducible o VT sostenida en el estudio electrofisiológico.	CLASE I	B
Miocardiopatía no isquémica	El tratamiento con ICD ***está indicado*** en pacientes con DCM no isquémica que tienen LVEF ≤35% y están en la clase funcional II o III de la NYHA.	CLASE I	B
	El implante de ICD ***es razonable*** para pacientes con síncope inexplicado, disfunción LV significativa y DCM no isquémica.	CLASE IIa	C
	El tratamiento con ICD ***puede considerarse*** en pacientes con cardiopatía no isquémica y clase funcional I de la NYHA.	CLASE IIb	C
Miocardiopatía hipertrófica	El implante de ICD ***es razonable*** para pacientes con HCM que tienen uno o más factores de riesgo para SCD.	CLASE IIa	C
Displasia arritmógena ventricular derecha	El implante de ICD ***es razonable*** para la prevención de SCD en pacientes con ARVC que tienen uno o más factores de riesgo para SCD.	CLASE IIa	C
Síndrome de Brugada	El implante de ICD ***es razonable*** para los pacientes con síndrome de Brugada que tuvieron síncope.	CLASE IIa	C
	El implante de ICD ***es razonable*** para pacientes con síndrome de Brugada con VT documentada que no ha resultado en un paro cardiaco.	CLASE IIa	C
Síndrome de QT largo	El implante de ICD ***es razonable*** para reducir SCD en pacientes con síndrome de QT largo que experimentan síncope o VT mientras reciben β bloqueadores.	CLASE IIa	B
	El ICD ***puede considerarse*** tratamiento primario en pacientes con síndrome de QT largo que se considera tienen riesgo muy alto, en especial aquellos con contraindicaciones para el tratamiento con β bloqueadores.	CLASE IIb	B
VT polimórfica catecolaminérgica (CPVT)	El implante de ICD es razonable para pacientes con VT polimórfica catecolaminérgica que tienen síncope o VT documentada y sostenida mientras reciben β bloqueadores.	CLASE IIa	C
Miocardiopatía familiar	El tratamiento con ICD ***puede considerarse*** en pacientes con miocardiopatía familiar asociada con SCD.	CLASE IIa	C
LV no compactada	***Puede considerarse*** tratamiento con ICD.	CLASE IIa	C

CLASE DE RECOMENDACIÓN*		NIVEL DE EVIDENCIA**		
CLASE I	CLASE IIa	NIVEL A	NIVEL B	NIVEL C
El procedimiento/tratamiento DEBE realizarse/administrarse	Estudios adicionales con objetivos específicos necesarios. ES RAZONABLE realizar el procedimiento/administrar el tratamiento	Múltiples poblaciones evaluadas. Datos derivados de múltiples estudios clínicos aleatorios o metaanálisis	Poblaciones evaluadas limitadas. Datos derivados de un único estudio aleatorio o estudios no aleatorios	Poblaciones evaluadas muy limitadas. Sólo opinión consensuada de expertos, estudios de casos o estándares de atención

VF, fibrilación ventricular; VT, taquicardia ventricular.

CUADRO 299-4 Implante no indicado de desfibrilador cardioversor (ICD)

Pacientes sin expectativas razonables de supervivencia con estado funcional aceptable durante al menos un año, incluso si cumplen los criterios de implantación de ICD.

Pacientes con VT o VF incesantes.

Pacientes con enfermedades psiquiátricas significativas que pueden agravarse con la implantación del dispositivo o que pueden impedir el seguimiento sistemático.

Pacientes con HF congestiva, refractaria a los medicamentos Clase IV de la Asociación del Corazón de New York que no son candidatos para trasplante cardiaco o tratamiento de resincronización cardiaca.

Síncope de causa indeterminada en pacientes sin taquiarritmias ventriculares inducibles y sin cardiopatías estructurales.

La VF o VT es apta para ablación quirúrgica o de catéter en pacientes sin otras enfermedades que predispongan a SCA (p. ej., arritmias auriculares relacionadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White, flujo de salida de RV o LV de la VT, VT idiopática o VT fascicular en ausencia de enfermedad cardiaca estructural).

Pacientes con taquiarritmias ventriculares debido a un trastorno completamente reversible en ausencia de cardiopatía estructural (p. ej., desequilibrio electrolítico, fármacos o traumatismos).

Adaptado de: Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA *et al*. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2013;127:e283-352

LV, ventricular izquierda; RV, ventricular derecha; VF, fibrilación ventricular; VT, taquicardia ventricular.

maria están indicados para pacientes con HF clase II-III NYHA y LVEF <35%, y aquellos que son funcionales NYHA clase I con LVEF <30%. Aunque no se ha encontrado que los ICD sean beneficiosos cuando se implantan dentro de los 40 días de un MI, aquellos con MI reciente o antiguo, VT no sostenida, LVEF <40% y VT sostenida inducible en el estudio EP, también ameritan la colocación de un ICD. En general, estos criterios no se aplican a los pacientes que están dentro de los 90 días de la revascularización miocárdica, ya que algunos experimentarán mejoría en la función ventricular y datos de prueba anteriores sugirieren que no hay beneficios con los ICD en estos enfermos. Los pacientes de alto riesgo con LVEF bajo pueden ser considerados para un desfibrilador portátil con posterior reevaluación de la función ventricular y la colocación de un ICD.

Los ICD para la prevención primaria de la muerte súbita también se recomiendan para pacientes con enfermedades distintas de CAD, que los ponen en riesgo de SCD. Los ICD se recomiendan para aquellos con DCM no isquémica que tienen LVEF ≤35% y están en clase funcional NYHA II o III y reciben tratamiento médico. El beneficio es más probable en pacientes <60 años, ya que las causas de muerte por no arritmia aumentan con la edad. Para los pacientes con LVEF <35%, HF y bloqueo de rama izquierda (LBBB, *left bundle branch block*) con duración del QRS >150 ms. El tratamiento de resincronización cardiaca también ofrece protección contra la SCD, sobre todo en pacientes con miocardiopatía no isquémica. Los ICD de prevención primaria también se recomiendan en pacientes seleccionados de alto riesgo con HCM, displasia ventricular derecha arritmógena, sarcoidosis cardiaca, síndrome de Brugada y algunos pacientes con síndrome congénito de QT largo con características de alto riesgo o que han fracasado con tratamiento a base de fármacos bloqueadores β adrenérgicos. Hay circunstancias en las que no se indica un ICD, incluso si existe riesgo significativo de muerte súbita **(cuadro 299-4)**. En particular, pacientes que no tienen expectativas razonables de supervivencia con estado funcional aceptable durante al menos 1 año, no deben someterse a la colocación del ICD.

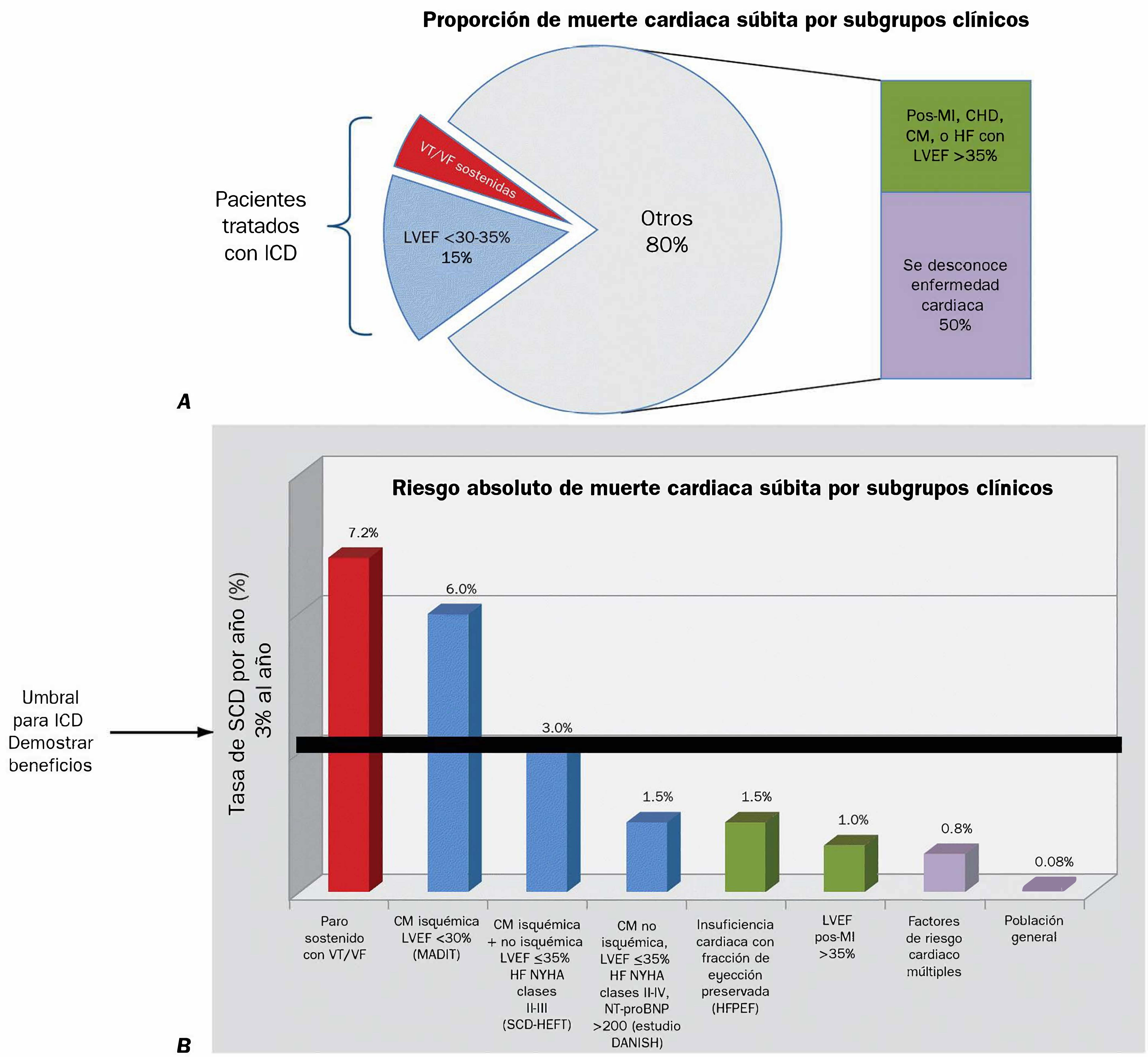


FIGURA 299-4 ***A.*** Proporción de muertes cardiacas súbitas que ocurren en subgrupos clínicos de la población tratada y no tratada con ICD. ***B.*** Riesgo absoluto de muerte cardiaca súbita dentro de subgrupos clínicos en comparación con el umbral de riesgo donde los ICD demostraron beneficio.

DESAFÍO DE LA PREVENCIÓN DE SCD (FIG. 299-4)

El mayor número de muertes súbitas ocurre en pacientes con "bajo riesgo" Mientras que los pacientes con función ventricular izquierda reducida y HF tienen riesgo sustancialmente elevado de SCD, sólo un 20% ocurre en enfermos con función ventricular izquierda deficiente. La mayoría de las SCD se presenta en personas con función ventricular preservada que no califican para ICD de prevención primaria. Aunque las tasas de SCD son elevadas en comparación con la población general, el riesgo absoluto de SCD en pacientes con CHD o HF con LVEF >35% no es lo suficientemente alto como para justificar el tratamiento con ICD. Si bien la incidencia de SCD es menor en pacientes con LVEF conservada, la SCD representa mayor proporción de muertes cardiacas, y se realizan esfuerzos activos para avanzar en la estratificación del riesgo de SCD en este segmento de la población. Sin embargo, en la actualidad, la prevención de SCD implica principalmente la modificación de los factores de riesgo cardiaco y el tratamiento médico estándar para la afección subyacente.

Prevención de la muerte súbita en la población general Casi la mitad de los varones y un tercio de las mujeres que sufren SCA son reconocidos por tener una enfermedad cardiaca antes del evento, y sólo la mitad tiene síntomas de advertencia antes. La SCD ocurre a menudo sin previo aviso como la primera manifestación de enfermedad cardiaca; a fin de prevenir estas SCD, las intervenciones preventivas deben emplearse en la población general. Aunque recientemente se desarrollaron varias puntuaciones de riesgo con la intención de estratificar el riesgo de SCD en poblaciones de bajo riesgo, la utilidad clínica hasta la fecha está limitada por la baja incidencia, que se calcula en 50-90 por 100 000 en la población adulta en general. Así que los esfuerzos actuales dirigidos a prevenir la SCD en poblaciones generales se centran principalmente en la modificación de los factores de riesgo ya descritos. Individuos que se adhieran a un estilo de vida saludable y de bajo riesgo que incluya no fumar, mantener un peso corporal saludable, participar en ejercicios moderados y en un patrón dietético tipo mediterráneo, mostrarán tasas más bajas de SCD. Es probable que se logre prevenir un número considerable de SCD a través de modificaciones en el estilo de vida y tratamiento de los factores de riesgo.

Agradecimientos

Los autores agradecen ampliamente a los Drs. Agustin Castellanos y Robert J. Myerburg por sus contribuciones a este capítulo en ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

Al-Khatib SM *et al.*: 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm Oct 26. pii: S1547-5271(17) 31250-X. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.036. [Epub ahead of print], 2017.

Callaway CW *et al.*: Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 132:S465, 2015.

Deo R, Albert CM: Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. Circulation 125:620, 2012.

Fishman GI *et al.*: Sudden cardiac death prediction and prevention report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society workshop. Circulation 122:2335, 2010.

Hayashi M *et al.*: The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. Circ Res 116:1887, 2015.

Link MS *et al.*: Part 7: Adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 132:S444, 2015.

Myerburg RJ *et al.*: Pulseless electric activity: Definition, causes, mechanisms, management, and research priorities for the next decade: Report from a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. Circulation 128:2532, 2013.

Neumar RW *et al.*: Part 1: Executive summary. 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 132:S315, 2015.

Stecker EC *et al.*: Public health burden of sudden cardiac death in the United States. Circ Arrhythm Electrophysiol 7:212, 2014.

Zipes DP *et al.*: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 114:e385, 2006.

Sección 3 Cuidados intensivos en neurología

300 Coma

S. Andrew Josephson, Allan H. Ropper, Stephen L. Hauser

El coma es una de las urgencias neurológicas más comunes que enfrenta la medicina general y requiere un abordaje organizado. Es la causa de una fracción notable de admisiones en pabellones y servicios de urgencias y aparece en cualquiera de los servicios hospitalarios.

Hay innumerables situaciones en que disminuye el estado de vigilia y la forma más grave corresponde al *coma*, definido como un estado profundo similar al sueño con los ojos cerrados del cual es imposible despertar a la persona. El término *estupor* señala un grado mayor de recuperación del estado de conciencia en que el paciente puede despertar de manera transitoria por la acción de estímulos vigorosos, que se acompaña de un comportamiento motor que intenta evitar los estímulos desagradables o lesivos. La *somnolencia* se asemeja al sueño superficial y se caracteriza porque la persona puede despertarse fácilmente y, por lapsos breves, continúa el estado de vigilia. La somnolencia y el estupor suelen acompañarse de algún grado de confusión (cap. 24). Es preferible hacer una descripción precisa del nivel del estado de vigilia y del tipo de respuestas desencadenadas por algunos estímulos, tal como se observa a la cabecera del paciente y no usar términos ambiguos, como letargia, semicoma u obnubilación.

Dada su importancia especial, se analizan por separado otras entidades patológicas que hacen que la persona no reaccione y que, por consiguiente, remedan al coma. El *estado vegetativo* se refiere al paciente de aspecto despierto pero que no responde y que con frecuencia ha salido de un coma. En tal estado, la persona quizá abra periódicamente los párpados y así parezca que se encuentra despierto. No se pierden las funciones respiratoria ni del sistema autónomo. Persisten funciones, como bostezar, toser, deglutir, así como movimientos de extremidades y cabeza, pero son escasas (si las hay) las reacciones con sentido al entorno externo e interno. Siempre hay signos acompañantes que denotan daño extenso de ambos hemisferios cerebrales, por ejemplo, las posturas de extremidades en los estados de descerebración o decorticación y la falta de respuestas a los estímulos visuales (véase más adelante). En el *estado de mínima conciencia,* muy similar pero menos intenso, el paciente genera comportamientos vocales o motores rudimentarios, a menudo espontáneos, pero algunos en reacción al tacto, los estímulos visuales o las órdenes. Las causas más frecuentes del estado vegetativo o del de mínima conciencia son el paro cardiaco con deficiencia de perfusión cerebral y el traumatismo craneoencefálico (cap. 301).

El pronóstico en lo que se refiere a recuperar las facultades mentales una vez que el estado vegetativo permanece durante varios meses es muy desalentador, y después de un año, las posibilidades son casi nulas; para tal situación, se ha acuñado el término *estado vegetativo persistente*. La mayoría de las descripciones de recuperación notable, si se investigan con detenimiento, cumplen con las normas usuales del pronóstico, pero se ha sabido de casos raros en que el enfermo se recuperó de un cuadro gravemente invalidante y de casos muy ocasionales de niños, que incluso recobraron un mejor estado. Los pacientes en el estado de mínima conciencia tienen mejor pronóstico para cierta recuperación en comparación con aquellos en estado vegetativo persistente, pero incluso en éstos, es inusual la recuperación importante después de 12 meses.

La posibilidad de identificar de forma errónea acciones con sentido en pacientes en estados vegetativo y de mínima conciencia crea problemas desorbitados y angustia a familiares y médicos. Por otra parte, la pregunta de si estos pacientes carecen de cualquier capacidad cognitiva se ha reabierto debido a estudios de imágenes funcionales que han demostrado, en una pequeña proporción de casos postraumáticos, activación cerebral con sentido en respuesta a estímulos verbales y de otro tipo, como se discute más adelante. Este hallazgo sugiere como mínimo que algunos de estos pacientes podrían en el futuro ser capaces de comunicar sus necesidades usan-

do avances tecnológicos y que investigaciones adicionales podrían arrojar luz sobre formas de tratamiento dirigidas a áreas del cerebro y sus conexiones que parecen estar preservadas en pacientes individuales.

Además de las condiciones anteriores, varios síndromes que afectan el estado de alerta son propensos a ser malinterpretados como estupor o coma. Los médicos deben tener en cuenta estas dificultades al diagnosticar el coma junto a la cama del enfermo. El término *mutismo acinético* se refiere a un estado de vigilia parcial o completo en que la persona puede tener impresiones y pensamientos, tal como lo demuestra después cuando recuerda y repasa los hechos, pero prácticamente queda inmóvil y muda. El cuadro clínico anterior es consecuencia de daño de las regiones de núcleos talámicos mediales o de los lóbulos frontales (en particular, aquellas situadas en un plano profundo o en las superficies orbitofrontales) o de hidrocefalia extrema. El término *abulia* describe una modalidad más leve de mutismo acinético que se caracteriza por lentitud psíquica y física y menor capacidad de emprender actividades; suele ser también la consecuencia del daño de los lóbulos frontales y sus conexiones **(cap. 26)**.

La *catatonia* es un síndrome de hipomovilidad y mutismo que aparece como parte de psicosis mayor, por lo común esquizofrenia o depresión mayor. Los sujetos catatónicos realizan pocos movimientos voluntarios o reactivos, aunque parpadean, degluten y al parecer no se sienten angustiados. A pesar de todo, se detectan signos de que el paciente reacciona aunque el clínico debe hacer una cuidadosa exploración para demostrarlo. Por ejemplo, hay resistencia activa a la elevación de los párpados, el parpadeo aparece en reacción a amenazas visuales y los ojos se mueven de modo concomitante con la rotación de la cabeza, movimientos que no son congruentes con la presencia de una lesión cerebral que ocasione la falta de reactividad. En la catatonia, un signo característico, pero no invariable es que las extremidades conserven sus posiciones en las que las colocó el explorador ("flexibilidad cérea" o catalepsia). Después de la recuperación, suele haber algún recuerdo de los hechos que acaecieron en el estupor catatónico. La catatonia muestra semejanza superficial con el mutismo acinético, pero no hay signos clínicos de daño cerebral como se manifestaría por hiperreflexia e hipertonía de las extremidades. Más adelante se señala el problema especial del coma en la muerte cerebral.

El estado de "enclaustramiento o cautiverio" describe un importante tipo de pseudomona en que el individuo despierto no cuenta con recursos para generar palabras o movimientos voluntarios de las extremidades, pero conserva los movimientos verticales voluntarios de los ojos y la elevación de los párpados, lo cual le permite emitir señales de que tiene despejada su mente. Las pupilas muestran reactividad normal. La causa usual es un infarto (por ejemplo, trombosis de la vena basilar) o la hemorragia de la zona ventral de la protuberancia que "interrumpe" todas las vías motoras descendentes (corticoespinales y corticobulbares). Hay otro estado despierto pero desaferentizado, como consecuencia de la parálisis total de los músculos en los casos graves de debilidad neuromuscular como en el síndrome de Guillain-Barré **(cap. 439)**, neuropatía del enfermo crítico **(cap. 301)**, así como bloqueo neuromuscular farmacológico.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL COMA

A casi todos los casos de disminución de la vigilia, es posible atribuirles 1) anomalías generalizadas de los hemisferios cerebrales o 2) menor actividad del sistema de alerta especial talamocortical llamado *sistema de activación reticular* (RAS, *reticular activating system*), localizado en forma difusa en el tronco del encéfalo. Además del daño estructural de estos dos sistemas, la supresión de la función reticulocerebral puede ocurrir por fármacos, toxinas o trastornos metabólicos como hipoglucemia, anoxia, uremia e insuficiencia hepática; estos tipos de causas metabólicas de coma son mucho más comunes que las lesiones estructurales.

Coma por lesiones ocupantes de espacio y síndromes de herniación

Además de la no distensibilidad del cráneo, la cavidad craneal se separa en compartimientos por pliegues de duramadre. La hoz del cerebro divide los dos hemisferios cerebrales, y la tienda del cerebelo hace lo mismo con las fosas anterior y posterior. El término *herniación* se refiere al desplazamiento del tejido encefálico causado por una masa adyacente o que lo cubre hacia un compartimiento que normalmente no ocupa. El coma y muchos de los signos que lo acompañan se atribuyen a estas desviaciones de tejidos, y varios datos clínicos son característicos de ciertas configuraciones de las herniaciones **(fig. 300-1)**. De base, estos son signos "falsos localizadores" puesto que derivan de la compresión de estructuras cerebrales a distancia de una lesión cerebral que es la causa directa del coma.

En la herniación más frecuente, el tejido encefálico se desplaza del compartimiento supratentorial al infratentorial a través del agujero del tentorio; ésta se denomina herniación transtentorial. El término herniación

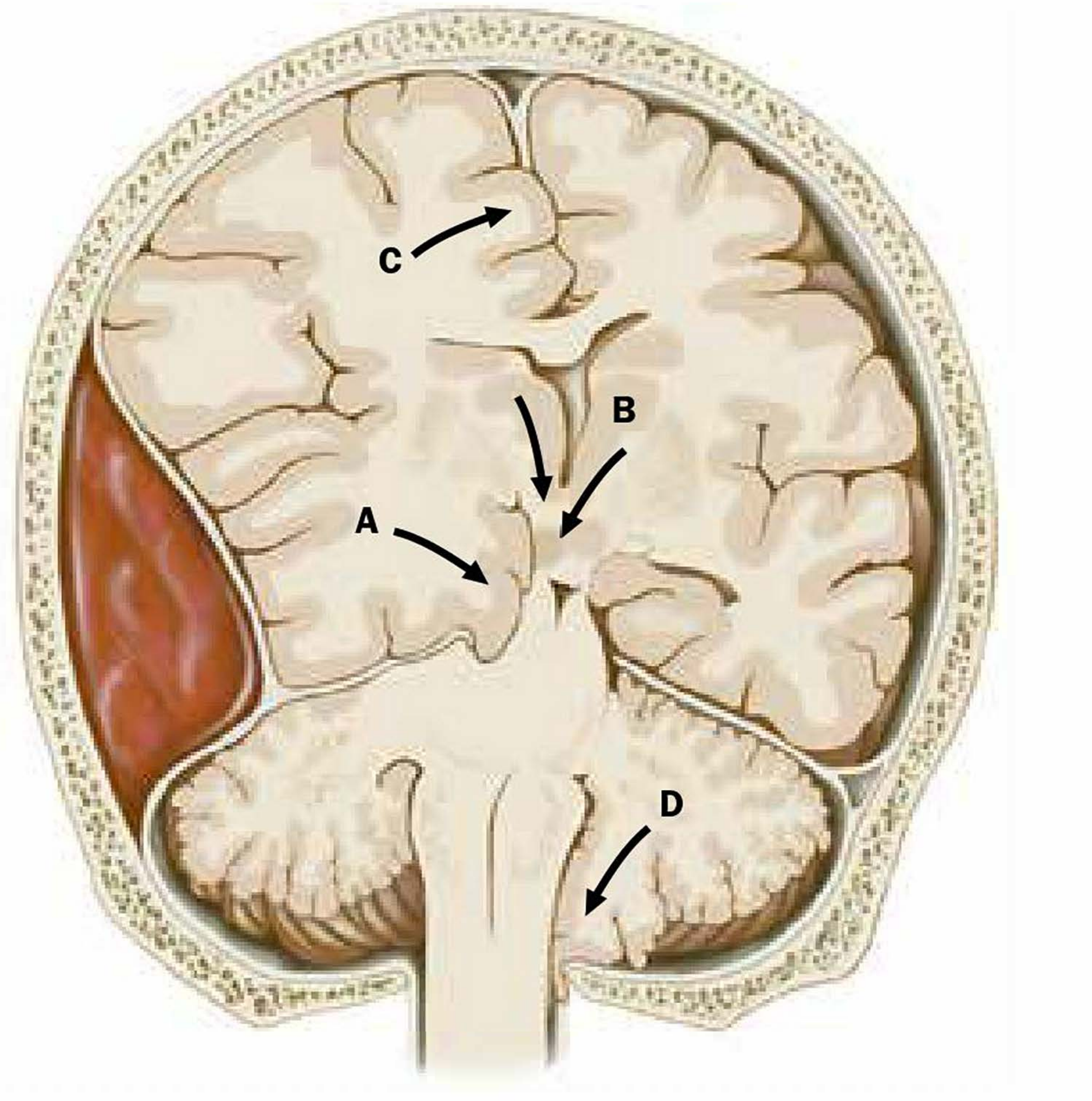
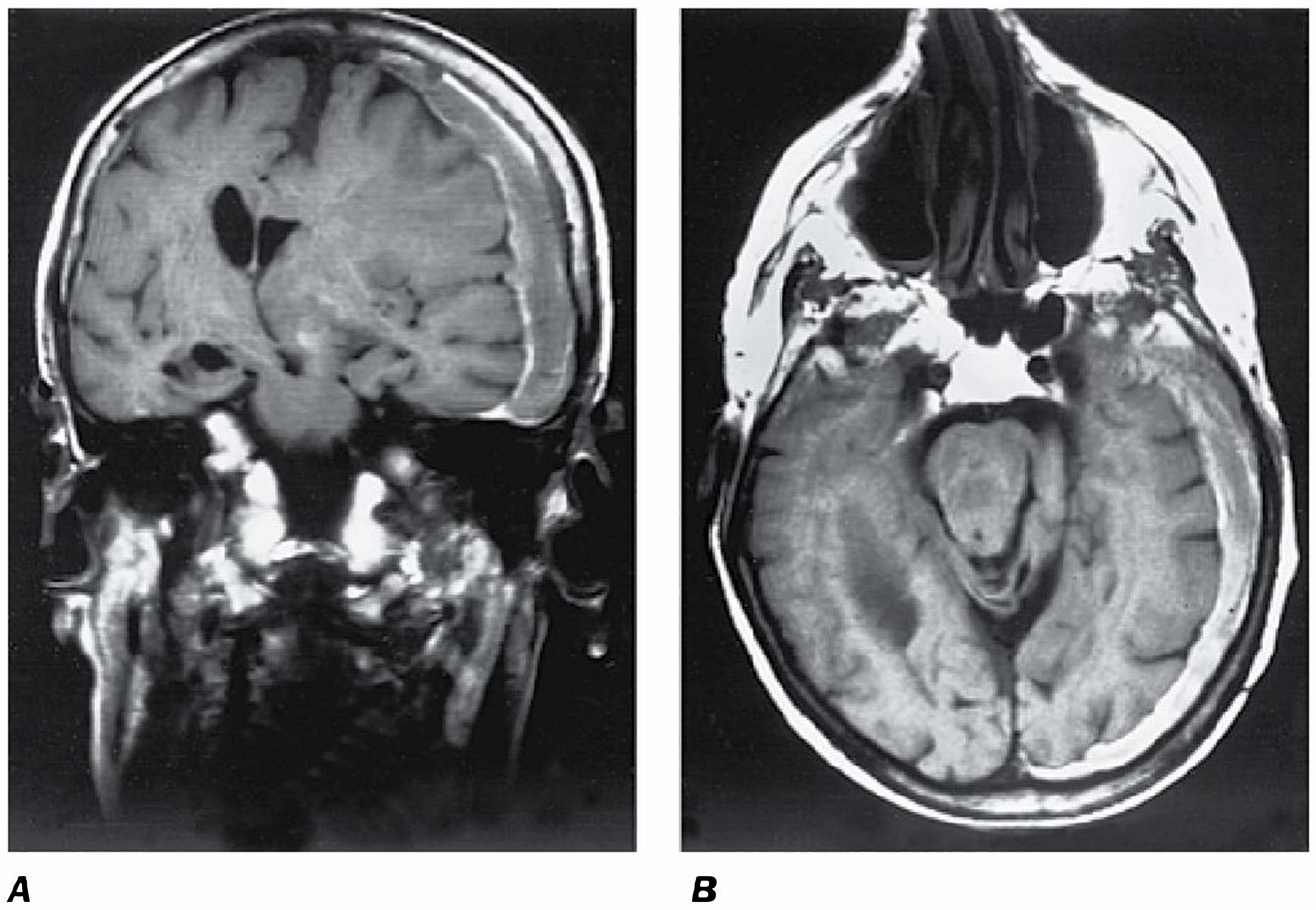


FIGURA 300-1 Tipos de herniaciones cerebrales: (***A***) uncal; (***B***) central; (***C***) subfalcial, a través de la hoz del cerebro; (***D***) foraminal, del agujero occipital.

transtentorial uncal se refiere al choque de la circunvolución temporal medial anterior (uncus) contra la apertura del tentorio, anterior y adyacente al mesencéfalo **(fig 300-1*A*)**. El uncus comprime al III par durante su trayecto por el espacio subaracnoideo, lo cual provoca dilatación de la pupila ipsolateral como signo inicial (las fibras portadoras de la función pupilar parasimpática se ubican en la parte periférica del nervio). El coma ulterior se genera a partir de la compresión del mesencéfalo (y por tanto del RAS) contra el borde tentorial opuesto, por la circunvolución parahipocámpica desplazada **(fig. 300-2)**. En ocasiones, el desplazamiento lateral del mesencéfalo comprime el pedúnculo cerebral opuesto contra el borde tentorial, produciendo signo de Babinski y hemiparesia contralateral a la hemiparesia generada por el tumor (signo de Kernohan-Woltman). Otras veces la herniación comprime las arterias cerebrales anterior y posterior cuando éstas pasan por los repliegues tentoriales, provocando un infarto cerebral. Estas distorsiones a veces atrapan porciones del sistema ventricular, generando hidrocefalia.

El término herniación transtentorial central se refiere al desplazamiento de las estructuras del tálamo en sentido inferior, a través del orificio tentorial, con compresión de la parte superior del mesencéfalo **(fig. 300-1*B*)**. Los signos principales incluyen miosis pupilar y sopor, a diferencia de la pupila



A ***B***

FIGURA 300-2 Imágenes por resonancia magnética coronales (*A*) y axiales (*B*) de un sujeto estuporoso con parálisis del III par craneal como consecuencia de un gran hematoma subdural del lado izquierdo (aparece como un cerco gris blanquecino). La porción superior del mesencéfalo y las regiones talámicas inferiores están comprimidas y desplazadas en sentido horizontal, lejos de la masa y se advierte una gran herniación transtentorial de estructuras del lóbulo temporal medial, que incluye en sentido anterior el uncus. El ventrículo lateral contralateral está dilatado, como consecuencia de la compresión del tercer ventrículo.

midriática unilateral en el síndrome del uncus. Tanto la herniación uncal como central transtentorial provocan compresión del tronco del encéfalo y del RAS, con daño inicial del mesencéfalo, luego de la protuberancia y, al final, del bulbo raquídeo. El resultado es una secuencia aproximada de signos neurológicos que corresponden a cada nivel afectado, con los centros respiratorios en el tronco cerebral a menudo respetados hasta etapas tardías del síndrome de herniación. Otras modalidades de herniación son la herniación subfalcial (desplazamiento de la circunvolución del cíngulo por debajo de la hoz y a través de la línea media, **fig. 300-1*C***) y la herniación foraminal [desplazamiento descendente de las amígdalas cerebelosas a través del agujero occipital (foramen magnum), **fig. 300-1*D***], que origina compresión temprana del bulbo raquídeo, paro respiratorio y muerte.

No siempre se detecta una relación directa entre las configuraciones de la herniación transtentorial y el coma. La somnolencia y el estupor pueden aparecer con el desplazamiento horizontal moderado del diencéfalo (tálamo), antes de que la herniación transtentorial sea evidente; y ese desplazamiento lateral o hacia afuera se puede cuantificar en las imágenes axiales de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) (fig. 300-2). En el caso de masas de rápido crecimiento, el desplazamiento horizontal de la glándula pineal (a menudo calcificada en adultos) 3 a 5 mm suele acompañarse de somnolencia; si se desplaza 6 a 8 mm, aparece estupor y si rebasa los 9 mm, surge coma. La intrusión del lóbulo temporal medial en la escotadura tentorial también se observa en las MRI y la CT en forma de obliteración de la cisterna que rodea la porción superior del tronco del encéfalo.

Coma por metabolopatías y toxinas (incluido el inducido por fármacos) Muchas anomalías metabólicas sistémicas causan coma al interrumpir el aporte de sustratos calóricos (p. ej., oxígeno, glucosa) o al alterar la excitabilidad neuronal (drogas y alcohol, anestesia y epilepsia). Estas son algunas de las causas más comunes de coma en series grandes de casos. Las mismas alteraciones metabólicas que generan el coma, en sus modalidades menos intensas, pueden causar un estado confusional agudo. Por todo lo expuesto, en las encefalopatías metabólicas se advierte un *continuum* entre la disminución del estado de conciencia y el coma.

Las neuronas cerebrales dependen totalmente del flujo sanguíneo cerebral (CBF, *cerebral blood flow*) y del aporte de oxígeno y glucosa. El CBF es de unos 75 mL por 100 g/min en la sustancia gris y de 30 mL por 100 g/min en la sustancia blanca (55 mL por 100 g/min de media); el consumo de oxígeno es de 3.5 mL por 100 g/min y, la utilización de glucosa, de 5 mg por 100 g/min. Las reservas cerebrales de glucosa aportan energía para que los tejidos conserven su vitalidad unos 2 min después de que cese la corriente sanguínea y las reservas de oxígeno duran 8-10 s después de tal interrupción. Si la hipoxia y la isquemia se producen de modo simultáneo, se agota con mayor rapidez la reserva de glucosa. En tales circunstancias, el ritmo electroencefalográfico (EEG) muestra enlentecimiento difuso, el cual es típico de las encefalopatías metabólicas y, al empeorar la situación de aporte de sustrato, cesa finalmente toda actividad eléctrica del cerebro.

A diferencia de la hipoxia-isquemia, que provoca destrucción de neuronas, muchas metabolopatías, como hipoglucemia, hiponatremia, hiperosmolaridad, hipercapnia, hipercalcemia e insuficiencias hepática y renal, ocasionan sólo cambios neuropatológicos leves. No se conoce en detalle la causa de la reversibilidad de los efectos de estos trastornos en el cerebro, pero quizá sea consecuencia de la disminución del aporte de sustratos energéticos, cambios en los flujos de iones a través de las membranas neuronales y anomalías de neurotransmisores. En la encefalopatía hepática (HE, *hepatic encephalopathy*), las altas concentraciones de amoniaco conducen a síntesis aumentada de glutamina en los astrocitos con hinchazón osmótica, falla en la energía mitocondrial, producción de nitrógeno reactivo y especies de oxígeno, aumentos en el neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gamma aminobutírico; *gamma aminobutyric acid*) y síntesis de supuestos neurotransmisores "falsos". Otros factores, como la inflamación coexistente y las anomalías metabólicas, también contribuyen al coma en algunos pacientes. Con el tiempo, el desarrollo de astrocitosis difusa es típico de la HE crónica. El mecanismo de la encefalopatía de la insuficiencia renal también es multifactorial. A diferencia del amoniaco, la urea no produce toxicidad en el sistema nervioso central (SNC). Los factores que contribuyen a la encefalopatía urémica pueden incluir la acumulación de sustancias neurotóxicas como la creatinina, guanidina y compuestos relacionados, depleción de catecolaminas, tono alterado del glutamato y GABA, aumento del calcio cerebral, inflamación con daño de la barrera hematoencefálica, y enfermedad vascular coexistente frecuente.

Los grandes desplazamientos en el equilibrio del sodio y agua cerebrales suelen acompañarse de coma y convulsiones. Estos cambios en la osmolaridad surgen de procesos sistémicos como la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar no cetósico y la hiponatremia de cualquier causa (p. ej., la intoxicación hídrica, la secreción excesiva de hormona antidiurética o los péptidos natriuréticos auriculares). Las concentraciones de sodio <125 mmol/L causan confusión y las <119 mmol/L acompañan a coma y convulsiones, en especial si esas cifras se alcanzan con rapidez. En el coma hiperosmolar, la osmolaridad sérica suele ser >350 mOsm/L. La hipercapnia deprime el estado de conciencia en proporción al incremento del dióxido de carbono (CO_2) en sangre. En todas las encefalopatías metabólicas mencionadas, el grado de cambios neurológicos depende en gran medida de la rapidez con que se suceden los cambios en el suero. La fisiopatología de otras encefalopatías metabólicas, como las secundarias a hipercalcemia, hipotiroidismo, hipovitaminosis B_{12} e hipotermia, no se conoce bien, pero deben reflejar alteraciones en los procesos bioquímicos del SNC, la función de las membranas o los neurotransmisores.

El coma debido a fármacos y toxinas es por lo general reversible en gran medida y no deja ningún daño residual siempre que no haya habido insuficiencia cardiorrespiratoria. Muchos fármacos y toxinas son capaces de deprimir el funcionamiento del sistema nervioso. Algunos producen coma al afectar tanto al RAS como a la corteza cerebral. La combinación de los signos corticales y del tronco del encéfalo, que se produce en ciertas sobredosis de fármacos, puede conducir a un diagnóstico incorrecto de enfermedad estructural del tronco del encéfalo. La sobredosis de medicamentos que tienen acciones atropínicas produce signos como dilatación de las pupilas, taquicardia y piel seca; la sobredosis de opiáceos produce pupilas puntiformes <1 mm de diámetro. Algunas intoxicaciones por fármacos, como con los barbitúricos, pueden simular todos los signos de muerte cerebral, por lo que siempre deben excluirse las etiologías tóxicas antes de realizar un diagnóstico como éste.

Coma epiléptico Las convulsiones eléctricas generalizadas se acompañan de coma, incluso en ausencia de convulsiones motoras (estatus epiléptico no convulsivo). Como resultado, debe considerarse la monitorización del EEG en el estudio del coma para descartar esta causa tratable. El coma que desaparece por sí solo y surge después de una crisis epiléptica, el llamado *estado posictal*, puede provenir del agotamiento de las reservas energéticas o de los efectos de moléculas con acción tóxica local, que son productos o consecuencia de las convulsiones. El estado posictal produce un enlentecimiento generalizado y continuo de la actividad electroencefalográfica de fondo, semejante al que se observa en otras encefalopatías metabólicas. Por lo general dura unos pocos minutos, pero en algunos casos puede prolongarse durante horas o incluso (rara vez) días.

Coma por lesión generalizada de los hemisferios cerebrales Esta categoría, que abarca diversos trastornos sin vínculo alguno, es consecuencia del daño estructural bilateral generalizado del cerebro, con lo cual simula una alteración metabólica. Es probable que la más conocida sea la hipoxia-isquemia, en la cual desde el comienzo es imposible distinguir los efectos reversibles agudos de la deficiencia de perfusión y la privación de oxígeno del cerebro, de los efectos ulteriores del daño neuronal anóxico. Las enfermedades que obstruyen vasos sanguíneos pequeños en el cerebro originan daño cerebral similar; algunos ejemplos son el paludismo cerebral, la púrpura trombótica trombocitopénica y la hiperviscosidad. Asimismo, el daño difuso de la materia blanca por un traumatismo craneoencefálico o una enfermedad desmielinizante inflamatoria genera un síndrome de coma similar.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Coma

En el capítulo V4, se presenta un video con la exploración física del paciente comatoso. Antes del estudio neurológico es importante atender cualquier problema respiratorio o cardiovascular agudo. En la mayor parte de los casos, es posible diferir la valoración médica completa, con excepción de los signos vitales, el fondo de ojo y la exploración de la rigidez de nuca, hasta que la investigación neurológica haya establecido la gravedad y la naturaleza del coma. **En el capítulo 435, se describe el estudio del paciente en coma por traumatismo craneoencefálico.**

ANAMNESIS

La causa del coma a menudo es evidente de inmediato, por ejemplo en caso de traumatismo, paro cardiaco o ingesta de fármacos ante un testigo. En el resto de los casos, los puntos siguientes son útiles: 1) circunstancias y rapidez con que evolucionaron los síntomas neurológicos; 2) síntomas previos (confusión, debilidad, cefalea, fiebre, convulsiones, mareo, diplopía o vómito); 3) uso de medicamentos, drogas recreativas

o alcohol, y 4) padecimiento crónico de riñón, hígado, pulmón, corazón u otro órgano. Siempre que sea posible, es importante llevar a cabo un interrogatorio dirigido a familiares, testigos y personal de la ambulancia en la escena, ya sea en persona o por teléfono.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La fiebre sugiere infección generalizada, meningitis bacteriana, encefalitis, insolación, síndrome neuroléptico maligno, hipertermia maligna por anestésicos o intoxicación por anticolinérgicos. Sólo en raras ocasiones la fiebre es atribuible a una lesión que alteró los centros hipotalámicos de regulación de la temperatura ("fiebre central") y este diagnóstico sólo debe considerarse después de una búsqueda exhaustiva de otras causas que no revelen una explicación para la fiebre. Después de convulsiones muy intensas, puede haber hipertermia leve. La hipotermia aparece con la intoxicación por bebidas alcohólicas, barbitúricos, sedantes o fenotiazina; hipoglucemia; insuficiencia circulatoria periférica o por hipotiroidismo extremo. La propia hipotermia ocasiona coma sólo cuando la temperatura es <31 °C, al margen de la causa subyacente. La taquipnea quizá indique acidosis sistémica o neumonía. Las características respiratorias aberrantes que manifiestan trastornos del tronco del encéfalo se exponen en los párrafos siguientes. La hipertensión extrema sugiere encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral, infarto cerebral extenso o lesión craneoencefálica. La hipotensión es característica del coma por intoxicación con alcohol o barbitúricos, hemorragia interna o infarto de miocardio, que causa deficiente aporte de sangre al cerebro, septicemia, hipotiroidismo profundo o crisis addisoniana. En la exploración del fondo de ojo (fundoscópica), se detecta presión intracraneal aumentada, hemorragia subaracnoidea (hemorragia subhialoidea) y encefalopatía hipertensiva (exudados, hemorragias, cambios en el cruce de vasos, papiledema). Las petequias en la piel sugieren púrpura trombocitopénica trombótica, meningococemia o diátesis hemorrágica que se acompaña de hemorragia intracerebral. La cianosis y la coloración rojiza o anémica de la piel constituyen otros datos que indican que la causa del coma es de origen sistémico o por intoxicación con monóxido de carbono.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

En primer lugar, es necesario observar al paciente sin intervención del examinador. Signos como revolverse en el lecho, tratar de alcanzar la cara con las manos, cruzar las piernas, bostezar, deglutir, toser o gemir, reflejan un estado somnoliento muy cercano al de la vigilia normal. La ausencia de movimientos incesantes en un lado o detectar una pierna girada hacia fuera sugieren hemiplejía. Los sutiles movimientos de contracción intermitente de un pie, dedos de las manos o músculos de la cara quizá sean el único signo de actividad convulsiva. El mioclono multifocal casi siempre denota un trastorno metabólico, en particular uremia, anoxia, intoxicación por fármacos (en particular litio o haloperidol) o (rara vez) enfermedad por priones **(cap. 430)**. En el sujeto aletargado o confuso, la asterixis bilateral es un signo preciso de encefalopatía metabólica o intoxicación por fármacos.

La *rigidez* o *postura de decorticación* o *de descerebración* describen los movimientos estereotipados de miembros superiores e inferiores que surgen de manera espontánea o provocados por la estimulación sensitiva. La flexión de los codos y las muñecas y la supinación del brazo (postura de decorticación) sugieren daño bilateral en sentido rostral al mesencéfalo, en tanto que la extensión de codos y las muñecas y la pronación (postura de descerebración) implican lesión de los fascículos motores en el mesencéfalo caudal. Estas localizaciones se adaptaron del trabajo en animales y no se pueden aplicar con precisión al coma en seres humanos. De hecho, los trastornos agudos y generalizados de cualquier tipo, independientemente de su ubicación, causan con frecuencia extensión de las extremidades.

NIVEL DE VIGILIA

El explorador utiliza estímulos sucesivamente más intensos para valorar el "umbral" o nivel de vigilia y la respuesta motora en cada mitad del cuerpo. Los resultados de dicha valoración pueden variar de un minuto a otro, y son más útiles las exploraciones seriadas. Tocar las fosas nasales con una mecha de algodón constituye un estímulo moderado para el despertar y, salvo los pacientes en estupor profundo y coma, todos alejan la cabeza del estímulo y muestran algún grado de despertar. Si la persona trata de alejar el estímulo molesto con la mano, equivale a que hay un grado todavía mayor de reactividad. La presión en los nudillos o prominencias óseas y la estimulación con un alfiler (pinchazo) constituyen estímulos nocivos; el pellizco de la piel origina equimosis de feo aspecto y casi nunca es necesario, pero puede ser útil para desencadenar los movimientos de retirada por abducción (alejamiento) de las extremidades. La adquisición de determinadas posturas en reacción a estímulos nocivos denota daño grave del sistema corticoespinal, en tanto el movimiento de evitación-abducción de una extremidad por lo común es voluntario y significa que el sistema corticoespinal está intacto. Los cambios de posición pueden ser unilaterales y coexistir con movimientos voluntarios de las extremidades y ello manifiesta daño incompleto del sistema motor.

REFLEJOS DEL TRONCO ENCEFÁLICO

Dado que los núcleos de los nervios craneales y el RAS están ubicados en el tronco del encéfalo, la evaluación de la función de éste es esencial para la localización de la lesión en el coma **(fig. 300-3)**. Los pacientes con reflejos del tronco del encéfalo preservados tienen típicamente localización bihemisférica del coma, incluidos tóxicos o intoxicación por medicamentos, mientras que los que tienen reflejos anormales del tronco encefálico tienen localización en el RAS de su coma o sufren de un síndrome de herniación que provoca la lesión del tronco encefálico por una lesión ocupante de espacio a distancia. Los reflejos del tronco del encéfalo más importantes que se examinan son el tamaño pupilar y la reacción a la luz, movimientos oculares espontáneos y provocados, respuestas corneales y el patrón respiratorio.

Signos pupilares Se exploran las reacciones pupilares con un haz de luz brillante y difuso. La presencia de pupilas que tienen entre 2.5 y 5 mm

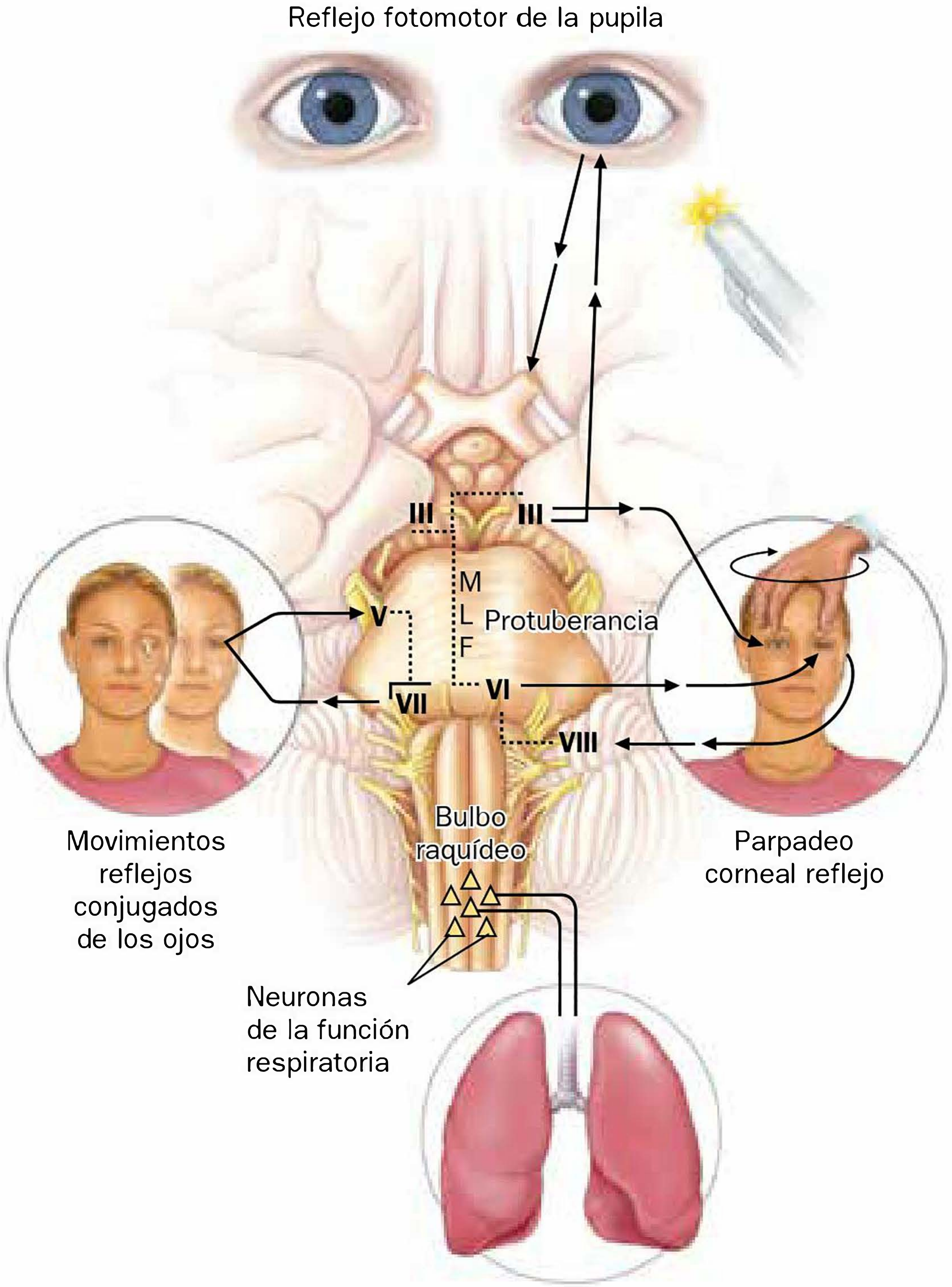


FIGURA 300-3 Exploración de los reflejos del tronco encefálico en caso de coma. Se valora la función del mesencéfalo y del III par craneal, por medio de la reacción fotomotora de la pupila, la función protuberancial por los movimientos espontáneos y los reflejos de los ojos y las respuestas corneales, así como la función bulbar por reacciones respiratorias y faríngeas. Los movimientos conjugados reflejos y horizontales de los ojos dependen del fascículo longitudinal medial (MLF, *medial longitudinal fasciculus*) que conecta los núcleos del VI par y del III par contralaterales. La rotación de la cabeza (reflejo oculocefálico) o la estimulación calórica de los laberintos (reflejo oculovestibular) provocan movimientos oculares contraversivos (véase texto en busca de detalles).

de diámetro, que son reactivas y esencialmente redondas, descarta daño del mesencéfalo de tipo primario o como consecuencia de compresión. La respuesta fotomotora puede ser difícil de identificar en pupilas que tienen <2 mm de diámetro, y las luces ambientales brillantes "disminuyen" la reactividad pupilar. Una pupila agrandada y con poca reactividad (>6 mm) significa compresión o distensión del III par craneal por los efectos de una masa cerebral en un plano más alto. Es posible observar dilatación de la pupila contralateral a una masa hemisférica, pero es un signo poco frecuente. La pupila oval o levemente excéntrica constituye un dato de transición que acompaña a la compresión inicial del mesencéfalo y el III par. El signo pupilar extremo que incluye la dilatación y la falta de reactividad de ambas pupilas denota daño grave del mesencéfalo, por lo regular producto de compresión por parte de una tumoración supratentorial. Entre las causas engañosas de midriasis están la ingestión de anticolinérgicos, la aplicación de gotas oftálmicas midriáticas, tratamiento con nebulizadores y el traumatismo directo de los ojos.

En las encefalopatías metabólicas o en lesiones profundas de ambos hemisferios, como la hidrocefalia o la hemorragia talámica, se observan pupilas reactivas y bilateralmente pequeñas en ambos lados (1-2.5 mm), pero sin llegar a una miosis extrema o pupilas puntiformes. Pupilas reactivas todavía más pequeñas (<1 mm) caracterizan a la sobredosis de narcóticos o de barbitúricos, pero también pueden observarse en casos de hemorragia extensa de la protuberancia. La respuesta a la naloxona y la presencia de movimientos oculares reflejos (véase más adelante) son signos útiles para diferenciar tales entidades patológicas. La miosis unilateral en el coma se atribuye a la disfunción de las eferencias simpáticas que se originan en la región posterior del hipotálamo y descienden por el tegmento del tronco encefálico hacia la médula cervical. Es un hallazgo ocasional en pacientes con una gran hemorragia cerebral que afecta al tálamo.

Movimientos oculares En primer lugar, se revisan los ojos al elevar los párpados y percatarse de la posición en reposo y los movimientos espontáneos de los globos oculares. La divergencia horizontal de los ojos en reposo es normal en el sujeto adormilado. Al profundizarse el coma, los ejes oculares recuperan su paralelismo.

A menudo, los movimientos oculares espontáneos en el coma asumen la forma de "giros" horizontales conjugados; su presencia descarta daño extenso en el mesencéfalo y la protuberancia y posee la misma importancia que los movimientos reflejos normales de los ojos (véase más adelante). La desviación conjugada horizontal de ambos ojos hacia un lado indica daño del lóbulo frontal del mismo lado o (más rara vez) la protuberancia del lado opuesto. Este dato se resume en el dicho siguiente: *el ojo mira hacia el sentido de una lesión encefálica y se aleja del mismo en caso de una lesión del tronco del encéfalo.* Las crisis convulsivas del lóbulo frontal también "arrastran" a los ojos hacia el lado opuesto, simulando una lesión destructiva de la protuberancia. En ocasiones, los ojos, de manera paradójica, se alejan del lado de una lesión hemisférica profunda ("movimiento equivocado"). Los globos oculares se dirigen hacia abajo y adentro en el caso de las lesiones talámicas y de la zona superior del mesencéfalo, lo cual de manera típica corresponde a hemorragia del tálamo. El llamado movimiento de "*bobbing ocular*" incluye el desplazamiento súbito y rápido y el movimiento ascendente lento de los ojos, acompañado de ausencia de movimientos horizontales y es un signo que confirma la existencia de daño bilateral de la protuberancia, por lo común proveniente de trombosis del tronco basilar. El llamado "*dipping*" ocular ("inmersión") es un desplazamiento descendente lento y arrítmico, seguido de un desplazamiento ascendente más rápido en sujetos con mirada horizontal refleja normal y denota daño anóxico difuso de la corteza cerebral.

Los reflejos oculocefálicos inducidos al mover la cabeza de un lado a otro o en sentido vertical y la observación de los movimientos oculares en la dirección contraria a la del movimiento cefálico dependen de la integridad de los núcleos oculomotores (del III par) y sus fascículos de interconexión que van del mesencéfalo a la protuberancia y el bulbo raquídeo (fig. 300-3). Los movimientos, que en algunos tratados se han llamado de manera inapropiada "ojos de muñeca", normalmente están suprimidos en el sujeto en estado consciente con lóbulos frontales intactos. Por tanto, la posibilidad de inducirlos refleja ambas circunstancias, una influencia cortical reducida sobre el tronco encefálico y la integridad de las vías del tronco del encéfalo. La situación opuesta, ausencia de los movimientos oculares reflejos, casi siempre significa lesión en el troncoencéfalo pero también puede ser resultado de la sobredosis de ciertas sustancias. En este caso, el tamaño de la pupila y la reacción normal a la luz permiten distinguir la mayor parte de los comas por fármacos de una lesión estructural del tronco encefálico. Los reflejos oculocefálicos nunca se deben provocar en pacientes con posible traumatismo en la cabeza o el cuello, ya que los movimientos vigorosos de la cabeza pueden precipitar o empeorar una lesión de la médula espinal.

La estimulación térmica o "calórica" del aparato vestibular (respuesta oculovestibular) es un elemento estimulador más intenso para que surjan los reflejos oculocefálicos, pero aporta de modo esencial la misma información. La prueba se realiza al irrigar el conducto auditivo externo con agua fría con el propósito de inducir corrientes de convección en los laberintos. Después de un lapso breve de latencia, el resultado es la desviación tónica de los dos ojos hacia el lado en que se aplicó el agua fría. En pacientes comatosos el nistagmo hacia la dirección opuesta puede no ocurrir. El acrónimo "COWS" (en inglés) se utiliza para recordar a los estudiantes de medicina la dirección del nistagmo: *cold water opposite, warm water same* —"agua fría opuesta, agua tibia el mismo"—, pero dado que el nistagmo a menudo está ausente en la dirección opuesta debido a la disfunción del lóbulo frontal en el coma, suele suceder que esta mnemotecnia no siempre dice la verdad.

Al tocar la córnea con un filamento de algodón, es normal observar un cierre breve de ambos párpados. El reflejo corneal depende de la integridad de las vías protuberanciales entre el V (aferente) y VII (eferente) pares craneales. Junto con los movimientos oculares reflejos, es un método útil para valorar la función protuberancial. Los fármacos que deprimen el SNC disminuyen o eliminan las respuestas corneales poco después de la parálisis de los movimientos reflejos de los ojos, pero antes de que las pupilas dejen de reaccionar a la luz. La respuesta corneal puede desaparecer un tiempo en el lado de la hemiplejía aguda.

Patrones respiratorios Estos tienen menor utilidad para la localización, en comparación con otros signos del troncoencéfalo. La respiración superficial, lenta pero regular, sugiere depresión metabólica o de origen farmacológico. La respiración de Cheyne-Stokes en su forma cíclica clásica, que termina con un periodo breve de apnea, es sinónimo de daño de ambos hemisferios o supresión metabólica y casi siempre acompaña al coma superficial. Por lo general, la respiración rápida y profunda (de Kussmaul) representa la existencia de acidosis metabólica, pero también puede aparecer en el caso de lesiones pontomesencefálicas. Los jadeos agónicos son resultado de la lesión de la porción baja del tronco del encéfalo (bulbo raquídeo) y se reconocen como patrón respiratorio terminal de una lesión cerebral grave. Se han descrito otras variaciones cíclicas de la respiración, pero son menos importantes.

ESTUDIOS DE LABORATORIO E IMÁGENES

Los estudios más útiles para el diagnóstico de coma son el análisis químico-toxicológico de sangre y orina, la CT o la MRI de cráneo, el EEG y pruebas del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los gases arteriales son útiles en los pacientes con neumopatía y desequilibrio acidobásico. Las alteraciones metabólicas más frecuentes en clínica se detectan al medir electrólitos, glucosa, calcio, magnesio, osmolaridad y función renal (nitrógeno ureico sanguíneo) y hepática (NH_3). Se necesita el análisis toxicológico en cualquier caso de coma agudo en situaciones en que no hay certeza inmediata del diagnóstico. Sin embargo, la presencia de sustancias o toxinas exógenas, en particular el alcohol, no descarta la posibilidad de que existan otros factores, sobre todo el traumatismo craneoencefálico, que también contribuyen al estado clínico. La concentración de etanol a razón de 43 mmol/L (0.2 g/100 mL), en sujetos no habituados, por lo regular disminuye y entorpece la actividad psíquica; la concentración >65 mmol/L (0.3 g/100 mL) se acompaña de estupor. La aparición de tolerancia puede hacer que el alcohólico crónico permanezca consciente incluso con concentraciones >87 mmol/L (0.4 g/100 mL) en sangre.

La facilidad de practicar CT e MRI ha orientado la atención hacia causas del coma que se pueden detectar por imagen (p. ej., hemorragias, tumores o hidrocefalia). Recurrir a estas exploraciones primero puede resultar imprudente ya que la mayoría de casos de coma (y confusión) tiene causas metabólicas o tóxicas. La CT normal no excluye una lesión anatómica como causa de coma; los infartos bilaterales tempranos en los hemisferios cerebrales, infarto agudo del tronco del encéfalo, encefalitis, meningitis, cizallamiento mecánico de axones como resultado de traumatismo craneoencefálico cerrado, trombosis del seno sagital, lesión hipóxica y hematoma subdural isodenso al cerebro adyacente son algunos de los trastornos que pueden no detectarse. En ocasiones, los resultados de las imágenes pueden ser engañosos, como cuando se encuentran hematomas subdura-

les pequeños o antiguas a apoplejías, pero el coma del paciente se debe a intoxicación.

El EEG **(cap. 418)** es un recurso útil en el caso de estados metabólicos o farmacoinducidos, pero rara vez es diagnóstico. Sin embargo, es el estudio fundamental para diagnosticar coma secundario a crisis no convulsivas y muestra patrones más o menos característicos de encefalitis por virus del herpes y enfermedad por priones (de Creutzfeldt-Jakob). Además, el EEG es útil en la identificación de la actividad de fondo lenta, manifestación de la magnitud de una encefalopatía. El predominio de actividad lenta de alto voltaje (ondas δ o trifásicas) en las regiones frontales es un signo típico del coma metabólico, como en el caso de la insuficiencia hepática; la actividad generalizada rápida (β) denota la intervención de sedantes (p. ej., benzodiacepinas). La característica especial de "coma α", definido por actividad generalizada variable de 8-12 Hz, se asemeja de modo superficial al ritmo α normal de la vigilia, pero a diferencia de la actividad α normal, no se altera con estímulos ambientales. El coma α es consecuencia de daño protuberancial o cortical difuso y conlleva mal pronóstico. La actividad α normal en el EEG, suprimida al estimular al paciente, también orienta al clínico hacia la presencia de un síndrome de desaferentización o hacia la histeria o la catatonia.

La punción lumbar debe realizarse si no hay una causa evidente, ya que el examen del LCR sigue siendo indispensable en el diagnóstico de diversas formas de meningitis y encefalitis. Debe realizarse un estudio por imágenes antes de la punción lumbar para excluir una lesión intracraneal ocupante de espacio que podría conducir a herniación con la punción lumbar. Si se sospecha meningitis infecciosa, antes del estudio de imagen deben realizarse hemocultivos y administración de antibióticos **(cap. 133)**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL COMA

(Cuadro 300-1) Las causas del coma se pueden dividir en tres grandes categorías: casos sin signos neurológicos focales (p. ej., encefalopatías metabólicas y tóxicas); casos con signos focales importantes (p. ej., apoplejía, hemorragia cerebral), y síndromes meníngeos, caracterizados por fiebre o rigidez de nuca y exceso de células en el LCR (p. ej., meningitis bacteriana, hemorragia subaracnoidea, encefalitis). Las causas del coma repentino incluyen la ingesta de fármacos, hemorragia cerebral, traumatismos, paro cardiaco, epilepsia y oclusión de la arteria basilar. El coma que surge de manera subaguda por lo común proviene de algún padecimiento médico o neurológico preexistente o, con menor frecuencia, es consecuencia del edema cerebral causado por una masa, por ejemplo un tumor o un infarto encefálico.

El diagnóstico de coma por vasculopatía cerebral en ocasiones es difícil **(cap. 419)**. Las enfermedades más frecuentes son: 1) hemorragia de ganglios basales y tálamo (de inicio agudo pero no instantáneo, se acompaña de vómito, cefalea, hemiplejía y signos oculares característicos); 2) hemorragia pontina (inicio repentino con pupilas puntiformes, ausencia de movimientos oculares reflejos y respuestas corneales, *bobbing* ocular, postura anormal e hiperventilación); 3) hemorragia cerebelosa (cefalea occipital, vómito, paresia de la mirada e incapacidad para ponerse de pie y caminar); 4) trombosis de la arteria basilar (pródromos neurológicos o episodios de advertencia, diplopía, disartria, vómito, anomalías de los movimientos oculares y la respuesta corneal y paresia asimétrica de las extremidades), y 5) hemorragia subaracnoidea (inicio súbito después de cefalea intensa y repentina y vómito). La apoplejía más frecuente, el infarto en el territorio de la arteria cerebral media, no provoca coma pero el edema asociado a apoplejías extensas puede expandirse a lo largo de varios días, y provocar coma por efecto de masa.

Muchas enfermedades intracraneales, principalmente hemorragia subaracnoidea, se acompañan de síndrome de hidrocefalia aguda, el cual se caracteriza por cefalea y algunas veces vómito que degenera rápidamente en coma con postura extensora de las extremidades, signo de Babinski bilateral, pupilas pequeñas no reactivas y movimientos oculocefálicos deficientes en dirección vertical. En ocasiones, el coma puede carecer de rasgos característicos sin signos de lateralización, aunque el papiledema está presente a menudo.

CUADRO 300-1 Diagnóstico diferencial del coma

1. Enfermedades que no causan signos neurológicos focales ni de lateralización (la tomografía a menudo es normal).
   a. Intoxicaciones: alcohol, sedantes, opiáceos, etcétera
   b. Trastornos metabólicos: anoxia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, acidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, hipoglucemia, uremia, coma de origen hepático, hipercapnia, crisis addisoniana, estado de hipotiroidismo e hipertiroidismo, deficiencia nutricional profunda
   c. Infecciones sistémicas graves: neumonía, septicemia, fiebre tifoidea, paludismo, síndrome de Waterhouse-Friderichsen
   d. Choque de cualquier causa
   e. Estatus epiléptico, estado epiléptico no convulsivo, estados posictales
   f. Síndromes de hiperperfusión que incluyen encefalopatía hipertensiva, eclampsia, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)
   g. Hipertermia grave, hipotermia
   h. Conmoción cerebral
   i. Hidrocefalia aguda
2. Enfermedades que causan signos focales del tronco del encéfalo o cerebrales lateralizadoras (la CT es típicamente anormal)
   a. Hemorragia hemisférica (ganglionar basal, talámica) o ictus (territorio de la arteria cerebral media) con compresión secundaria del tronco cerebral
   b. Infarto del tronco cerebral debido a trombosis o embolismo de la arteria basilar
   c. Absceso cerebral, empiema subdural
   d. Hemorragia epidural y subdural, contusión cerebral
   e. Tumor cerebral con edema circundante
   f. Hemorragia e infarto cerebeloso y pontino
   g. Lesión cerebral traumática generalizada
   h. Coma metabólico (véase antes) en el contexto de daño focal preexistente
3. Enfermedades que causan irritación meníngea con o sin fiebre y con exceso de leucocitos o eritrocitos en el LCR
   a. Hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma, malformación arteriovenosa, traumatismo
   b. Meningitis infecciosa y meningoencefalitis
   c. Meningitis paraneoplásica y autoinmunitaria
   d. Meningitis carcinomatosa y linfomatosa

MUERTE CEREBRAL

Es un estado de cese irreversible de todas las funciones cerebrales y del tronco del encéfalo con preservación de la actividad cardiaca y mantenimiento de la función respiratoria y somática por medios artificiales. La muerte cerebral es el único tipo de daño cerebral reconocido como moral, ética y legalmente equivalente a la muerte. Los criterios han avanzado para el diagnóstico de la muerte cerebral, y es esencial cumplir con los estándares de consenso, ya que múltiples estudios han demostrado la variabilidad en la práctica local. Dadas las implicaciones de tal diagnóstico, los médicos deben ser minuciosos y precisos para determinar la muerte cerebral. Los criterios establecidos son simples, se pueden evaluar al pie de la cama y no permiten ninguna posibilidad de error de diagnóstico. Contienen dos elementos esenciales, después de asegurar que no existen factores de confusión (p. ej., hipotermia, intoxicación por fármacos): 1) destrucción cortical generalizada que se refleja en coma profundo y falta de respuesta a todas las formas de estimulación; 2) daño global del tronco del encéfalo demostrado por la ausencia de reacción pupilar a la luz, de reflejos corneales, pérdida de reflejos oculovestibulares y destrucción del bulbo raquídeo, que se manifiesta por apnea completa e irreversible. La diabetes insípida está presente por lo general, pero puede desarrollarse sólo horas o días después de que aparezcan los otros signos clínicos de muerte cerebral. Las pupilas son por lo general de tamaño medio, pero pueden agrandarse. La médula espinal sigue siendo funcional y se mantienen los reflejos tendinosos profundos. En ocasiones, otros reflejos que se originan en la columna vertebral pueden estar presentes y no deben usarse para descartar el diagnóstico de muerte cerebral.

La demostración de que la apnea se debe a daño bulbar requiere que la P_{CO_2} sea lo suficientemente alta como para estimular la respiración durante una prueba de respiración espontánea. La prueba de apnea puede realizarse de manera segura mediante el uso de preoxigenación con oxígeno al 100% antes y después de retirar el ventilador. La tensión de CO_2 aumenta ~0.3-0.4 kPa/min (2-3 mm Hg/min) durante la apnea. La apnea se confirma si no se ha observado esfuerzo respiratorio en presencia de P_{CO_2} lo bastante elevada. La prueba de apnea se detiene por lo general si hay inestabilidad cardiovascular grave.

Una opción es usar el EEG isoeléctrico como una prueba confirmatoria opcional para demostrar daño cerebral total. También es factible incluir la exploración con radionúclidos del cerebro, angiografía cerebral o las mediciones Doppler transcraneales para demostrar la ausencia de flujo sanguíneo cuando se desea otro estudio confirmatorio.

Se recomienda un periodo de observación, por lo general de 6-24 h, durante el cual se mantienen los signos clínicos de muerte cerebral. Es aconsejable retrasar las pruebas clínicas durante al menos 24 h si un paro cardiaco causó la muerte cerebral o si se desconoce la enfermedad desencadenante.

En la sociedad occidental se acepta ampliamente la alternativa de que el ventilador se desconecte de un paciente con muerte cerebral y que es posible la posterior donación de órganos. Es importante la buena comunicación entre el médico y la familia con la preparación adecuada de ésta para la prueba y diagnóstico de muerte cerebral.

TRATAMIENTO

Coma

El objetivo inmediato en el sujeto comatoso es evitar que se agrave el daño del sistema nervioso. Hay que corregir a muy breve plazo problemas como hipotensión, hipoglucemia, hipercalcemia, hipoxia, hipercapnia e hipertermia. Basta contar con una sonda o cánula bucofaríngea para que la faringe quede permeable en un sujeto somnoliento que respira de forma normal. La intubación traqueal está indicada si persiste apnea, obstrucción de las vías respiratorias altas, hipoventilación o vómito o si hay posibilidad de que ocurra broncoaspiración por el coma. Se necesita ventilación mecánica si surge hipoventilación o es necesario inducir hipocapnia, para así disminuir la ICP. Es preciso contar con accesos intravenosos y se administran naloxona y soluciones de dextrosa si entre las posibilidades están la sobredosis de narcóticos o la hipoglucemia; se utiliza tiamina junto con glucosa para no desencadenar la encefalopatía de Wernicke en sujetos desnutridos. En casos en que se sospeche accidente cerebrovascular isquémico, incluida trombosis basilar con isquemia del tronco del encéfalo, se usa a menudo el activador del plasminógeno tisular IV o la trombectomía mecánica después de excluir hemorragia cerebral y cuando el paciente se presenta dentro de los intervalos establecidos para estas intervenciones **(cap. 420)**. Con fisostigmina es posible "despertar" a los sujetos que recibieron una sobredosis de anticolinérgicos, pero se utiliza sólo con vigilancia cuidadosa; muchos médicos piensan que sólo se puede usar dicho fármaco para combatir las arritmias cardiacas que surgen con la sobredosis de anticolinérgicos. La utilización de antagonistas de benzodiacepinas brinda alguna posibilidad de mejoría después de sobredosis de somníferos; sin embargo, estos medicamentos no se usan por lo regular de manera empírica en parte debido a su tendencia a provocar convulsiones. Otros comas tóxicos o por fármacos tienen tratamientos específicos, como fomepizol para la ingestión de etilenglicol.

Es importante vigilar con enorme cuidado la administración de soluciones hipotónicas en caso de alteraciones agudas y graves del cerebro, por la posibilidad de agravar el edema cerebral. También es preciso prestar atención especial a las lesiones de la médula cervical, en particular antes de intentar la intubación o valorar las respuestas oculocefálicas. La fiebre y el meningismo denotan la necesidad urgente de estudiar el LCR para diagnosticar meningitis. Siempre que se sospeche meningitis bacteriana aguda, deben administrarse antibióticos, incluidas la vancomicina y una cefalosporina de tercera generación junto con dexametasona, preferiblemente después de obtener hemocultivos **(véase cap. 133). El manejo de la ICP elevada se trata en el capítulo 301.**

PRONÓSTICO

Algunos pacientes, en especial niños y adultos jóvenes, quizá tengan hallazgos clínicos tempranos siniestros, como reflejos anormales del tronco encéfalo y, sin embargo, logren recuperarse; el pronóstico demasiado temprano fuera de la muerte cerebral, por tanto, es imprudente. El coma metabólico tiene un pronóstico mucho mejor que el de origen traumático. Es preciso considerar como aproximaciones todos los sistemas para plantear y estimar el pronóstico; asimismo, los juicios de valor médico deben contemplar factores como edad, trastornos sistémicos primarios y estado médico general. En un intento por reunir información pronóstica de grandes cantidades de sujetos con lesión craneoencefálica, se elaboró la escala de coma de Glasgow; con bases empíricas, la cual tiene utilidad predictiva en el caso de traumatismo craneoencefálico **(véase cap. 435)**. Para el coma anóxico, se ha demostrado que los signos clínicos, como las respuestas pupilares y motoras después de 1, 3 días y 1 semana, tienen valor predictivo; sin embargo, algunas de estas reglas de predicción son menos fiables en el contexto de la hipotermia terapéutica y, por tanto, se recomiendan exámenes seriados. La ausencia de las ondas corticales de los potenciales somatosensitivos provocados también ha demostrado ser un sólido indicador de mal pronóstico tras daño hipóxico.

Ya se ha mencionado el mal pronóstico del estado vegetativo persistente, pero las publicaciones recientes de que un pequeño número de estos pacientes muestra activación cortical constante en la MRI funcional como respuesta a ciertos estímulos ha empezado a modificar la percepción sobre estos pacientes. En una serie, un 10% de los sujetos en estado vegetativo después de un traumatismo craneoencefálico (principalmente tras lesión cerebral traumática) activó su lóbulo frontal o temporal cuando el médico les pidió que imaginaran ciertas tareas visuoespaciales. En un caso fue posible establecer una variedad rudimentaria de comunicación. También hay descripciones de casos excepcionales de mejora en la función cognitiva con el implante de electrodos estimuladores del tálamo o el uso de fármacos nuevos como el zolpidem. Es prudente evitar generalizaciones a partir de estos hallazgos, pero es necesario efectuar estudios con técnicas novedosas que podrían ayudar a la comunicación y posible recuperación.

LECTURAS ADICIONALES

Edlow JA *et al.*: Diagnosis of reversible causes of coma. Lancet 384:2064, 2014.

Greer DM *et al.*: Variability of brain death policies in the United States. JAMA Neurol 73:213, 2016.

Monti MM *et al.*: Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. N Engl J Med 362:579, 2010.

Posner JB *et al.*: *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 2007.

Rossetti AO *et al.*: Neurologic prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. Lancet Neurol 15:597, 2016.

301 Encefalopatías agudas graves y debilidad adquirida en los cuidados intensivos

J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, S. Andrew Josephson, Daryl R. Gress

Las enfermedades neurológicas potencialmente letales pueden ser consecuencia de un trastorno primario que afecte a cualquier región del neuroeje, o ser consecuencia de un trastorno sistémico, como una insuficiencia hepática, falla de múltiples órganos o un paro cardiaco **(cuadro 301-1)**. Los cuidados intensivos neurológicos persiguen la conservación del tejido nervioso y la prevención del daño cerebral secundario a isquemia, edema, herniación y presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*) alta. La palabra encefalopatía es un término general que describe la disfunción cerebral que es difusa, global o multifocal. Las encefalopatías agudas graves representan a un grupo de varias enfermedades secundarias a distintas causas neurológicas o generalizadas, pero que comparten una lesión cerebral primaria y secundaria.

FISIOPATOLOGÍA

Edema cerebral La hinchazón o el edema del tejido cerebral surge en muchos tipos de daño cerebral. Los dos principales tipos de edema son el vasógeno y el citotóxico. El *edema vasógeno* hace referencia al paso de líquido y de sales hacia el encéfalo a través de una barrera hematoencefálica (BBB, *blood-brain barrier*) incompetente. En los vasos cerebrales normales, las uniones endoteliales herméticas que se establecen con los astrocitos crean una barrera impermeable, la BBB; para cruzar la barrera y tener acceso al interior del espacio intersticial cerebral hay mecanismos específicos de transporte. La BBB puede verse afectada en la isquemia, los traumatismos, las infecciones y las alteraciones metabólicas. El *edema vasógeno* es resultado de la permeabilidad anómala de la BBB y se desarrolla con rapidez después de una lesión. El *edema citotóxico* es resultado del edema celular, la rotura de la membrana y, por último, la muerte celular. El edema cerebral de importancia clínica casi siempre representa una combinación de ambos tipos de edema. El edema provoca aumento de la ICP, desviación de los tejidos y desplazamiento o herniación del encéfalo por procesos focales **(cap. 300)**. Estos desplazamientos pueden dañar los tejidos por las fuerzas mecánicas de tracción y de compresión, así como por la isquemia originada por la alteración de la perfusión resultante del aumento de la presión intracraneal.

Cascada isquémica y daño celular Si el aporte de sustratos, en particular oxígeno y glucosa, no es suficiente para conservar la función celu-

CUADRO 301-1 Trastornos neurológicos en enfermedades críticas

LOCALIZACIÓN EN EL NEUROEJE	SÍNDROME
Sistema nervioso central	
Encéfalo: hemisferios cerebrales	Encefalopatía global
	Delirio
	Septicemia
	Insuficiencia de órganos: hígado, riñones
	Relacionada con fármacos
	Sedantes, hipnóticos, analgésicos, bloqueadores H_2, antihipertensivos
	Sobredosis de fármacos
	Alteraciones de electrólitos:
	Hiponatremia; hipoglucemia
	Hipotensión/hipoperfusión
	Hipoxia
	Meningitis
	Hemorragia subaracnoidea
	Enfermedad de Wernicke
	Convulsiones: estupor poscrítico o no convulsivo
	Encefalopatía hipertensiva
	Hipotiroidismo: mixedema
	Déficits focales
	Apoplejía isquémica
	Tumor
	Absceso, empiema subdural
	Hemorragia intraparenquimatosa
	Hematoma subdural-epidural
Tronco del encéfalo/cerebelo	Efecto de masa y compresión
	Trombosis de la arteria basilar
	Hemorragia intraparenquimatosa
	Mielinólisis central pontina
Médula espinal	Efecto de masa y compresión
	Hernia discal
	Hematoma epidural
	Isquemia: hipotensión-embolia
	Empiema subdural
	Traumatismo
	Mielitis
Sistema nervioso periférico	
Nervios periféricos	
Axonal	Polineuropatía de enfermedades críticas
	Posible complicación del uso de bloqueadores neuromusculares
	Trastornos metabólicos, uremia, hiperglucemia
	Efectos de fármacos: antineoplásicos y antirretrovirales
Desmielinizante	Síndrome de Guillain-Barré
	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
Unión neuromuscular	Efecto prolongado del bloqueo neuromuscular
	Efectos de fármacos: aminoglucósidos
	Miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, botulismo
Músculos	Miopatía de enfermedad grave
	Miopatía caquéctica
	Miopatía necrosante aguda
	Miopatía de filamentos gruesos
	Alteraciones electrolíticas: hipopotasemia/hiperpotasemia, hipofosfatemia
	Rabdomiolisis

lar, se activan reacciones bioquímicas interrelacionadas, lo cual se conoce como *cascada isquémica* **(fig. 419-2)**. La liberación de los aminoácidos excitadores, en particular el glutamato, hace que penetren en la célula iones de calcio y sodio, y alteren su homeostasis. La mayor concentración de calcio intracelular puede activar las proteasas y las lipasas que a su vez originarán peroxidación de lípidos y daño a la membrana celular mediado por radicales libres. El paso siguiente es el edema citotóxico y al final la célula morirá por necrosis y surgirá un infarto del tejido. Esta vía, que culmina en la muerte de la célula, es un elemento común de la apoplejía isquémica, la isquemia cerebral global y el traumatismo craneoencefálico.

El término *penumbra* se refiere al tejido encefálico isquémico que no ha sufrido aún infarto irreversible, lo que implica que estas regiones pueden salvarse si se revierte la isquemia. Los factores que pueden exacerbar una lesión isquémica del encéfalo son hipotensión e hipoxia sistémicas, que disminuyen todavía más el aporte de sustratos al tejido encefálico vulnerable, así como fiebre, convulsiones e hiperglucemia, que pueden intensificar el metabolismo celular y anular los fenómenos compensadores. En términos clínicos, estos episodios se conocen como *lesiones encefálicas secundarias* porque pueden exacerbar la lesión encefálica primaria. Los objetivos fundamentales del tratamiento son la prevención, la identificación y la corrección de las lesiones encefálicas secundarias.

Otra vía por la que sucede la lesión celular es la *apoptosis*; ésta entraña la muerte celular programada que puede ocurrir en el marco de la apoplejía isquémica, la isquemia cerebral global, el traumatismo craneoencefálico y posiblemente la hemorragia intracerebral. La muerte celular programada se distingue desde el punto de vista histológico de la muerte celular necrótica isquémica y es regulada por un grupo distinto de vías bioquímicas; la apoptosis no se acompaña de edema cerebral y, por tanto, no suele observarse en las imágenes del cerebro. En la actualidad, las acciones para evitar y tratar la muerte celular programada no están tan bien definidas como las de la isquemia.

Perfusión y autorregulación cerebrales El tejido cerebral exige una perfusión constante para asegurar un aporte adecuado de sustratos. La respuesta hemodinámica del encéfalo tiene la capacidad de mantener la perfusión en un amplio intervalo de presiones arteriales sistémicas. La presión de perfusión cerebral (CPP, *cerebral perfusion pressure*), definida como la presión arterial media (MAP, *mean arterial pressure*) menos la ICP, proporciona el impulso necesario para preservar la circulación en los lechos capilares encefálicos. La *autorregulación* se refiere a la respuesta fisiológica en la que el flujo sanguíneo cerebral (CBF, *cerebral brain flow*) se regula mediante cambios en la resistencia vascular cerebral con el propósito de conservar la perfusión ante una gran variedad de fluctuaciones fisiológicas, como activación neuronal o cambios en la función hemodinámica. Si la presión arterial sistémica desciende de manera súbita, la perfusión cerebral se conserva mediante la dilatación de las arteriolas cerebrales; de igual manera, hay vasoconstricción arteriolar cuando la presión sistémica es alta para evitar la hiperperfusión, lo cual permite una perfusión bastante constante en un intervalo amplio de presiones sanguíneas sistémicas **(fig. 301-1)**. En los límites extremos de la MAP o de la CPP (tanto bajos como altos), el flujo depende de forma directa de la presión de perfusión. Estos cambios autorreguladores se producen en la microcirculación y están mediados por vasos que escapan a la resolución de una angiografía cerebral. El CBF también se ve muy afectado por el pH y por la Pa_{CO_2}. El CBF aumenta con la hipercapnia y la acidosis, y disminuye con la hipocapnia y la alcalosis debido a los cambios relacionados con el pH en la resistencia vascular cerebral. Éste es el fundamento del uso de la hiperventilación para disminuir la ICP, lo cual se consigue mediante una reducción tanto del CBF como del volumen sanguíneo intracraneal. La autorregulación cerebral es fundamental para mantener la homeostasis encefálica y puede verse alterada de manera focal e impredecible en procesos como los traumatismos craneoencefálicos y en la isquemia cerebral focal grave.

Líquido cefalorraquídeo y presión intracraneal El contenido craneal está constituido en su mayoría por el encéfalo, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. El LCR se produce principalmente en los plexos coroideos de cada ventrículo lateral, sale del encéfalo por los agujeros de Luschka y de Magendie y discurre sobre la corteza cerebral para absorberse por el sistema venoso a lo largo del seno longitudinal superior. En los adultos, los ventrículos y el espacio que rodea el encéfalo y la médula espinal contienen cerca de 150 mL de LCR, y el volumen sanguíneo cerebral comprende una cantidad similar. El cráneo ofrece una excelente protección al encéfalo, pero determina que se tolere muy mal un aumento de volumen. Los incrementos importantes del volumen pueden llegar a provocar aumento de la ICP. La obstrucción del flujo del LCR, el edema del tejido cerebral o el aumento de volumen que supone la presencia de un tumor o de un hematoma pueden elevar la ICP. Este aumento disminuye la perfusión cerebral y puede provocar isquemia de los tejidos. La isquemia, a su vez, quizás origine vasodilatación mediante los mecanismos de autorregulación que restablecen la perfusión cerebral. Sin embargo, la va-

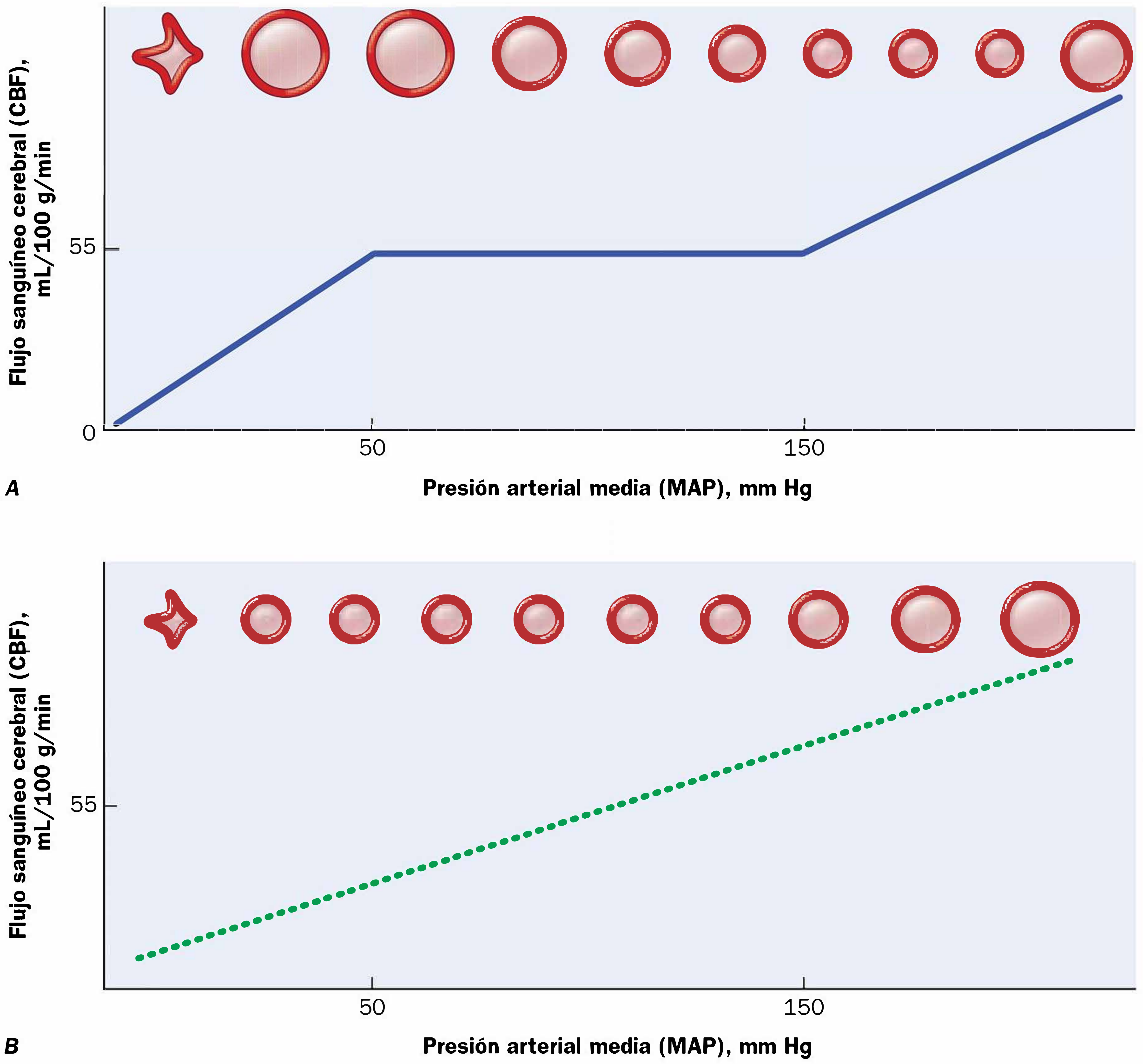


FIGURA 301-1 Autorregulación de la presión del flujo sanguíneo cerebral. En el estado normal donde la autorregulación se encuentra intacta. ***A,*** la perfusión cerebral es constante en un amplio intervalo de cifras de presión arterial sistémica (BP, *blood pressure*). Esto es mediado por la dilatación y contracción de las arteriolas cerebrales pequeñas (círculos redondos). Por debajo del umbral de presión para una dilatación máxima, el flujo sanguíneo cerebral se hace dependiente de la presión y disminuye, en tanto que por encima del umbral para una contracción máxima la irrigación cerebral aumenta cuando se eleva la presión arterial. En el caso de una lesión cerebral grave se alteran los mecanismos autorreguladores y el flujo sanguíneo cerebral depende por completo de la presión. (***B***). En los extremos de la presión arterial muchas veces aparece colapso vascular (BP muy baja) o vasodilatación forzada (BP muy alta).

sodilatación también aumenta el volumen sanguíneo cerebral, que a su vez eleva la ICP, disminuye la CPP e intensifica aún más la isquemia. Este círculo vicioso se produce con frecuencia en los traumatismos craneoencefálicos, las hemorragias intracerebrales masivas y los grandes infartos hemisféricos, con un considerable desplazamiento de los tejidos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disfunción grave del sistema nervioso central

Los pacientes en estado crítico que sufren disfunción grave del sistema nervioso central (SNC) necesitan una valoración e intervención rápidas para limitar los daños cerebrales primario y secundario. La valoración neurológica inicial debe realizarse al mismo tiempo que se estabilizan los parámetros respiratorios, cardiacos y hemodinámicos básicos. Hay obstáculos importantes para la valoración neurológica en la unidad de cuidados intensivos, como la intubación endotraqueal y el empleo de sedantes o relajantes para facilitar procedimientos.

Es frecuente que los pacientes en estado crítico tengan alterado el nivel de conciencia. Por tanto, el primer objetivo es determinar si la causa de la disfunción es un proceso difuso, casi siempre metabólico, o si depende de fenómenos focales, por lo regular estructurales. Algunos ejemplos de trastornos difusos son las encefalopatías metabólicas por insuficiencia de algún órgano, sobredosis de fármacos o hipoxia-isquemia. Los procesos focales comprenden las apoplejías isquémicas y hemorrágicas, así como traumatismos craneoencefálicos, sobre todo los que se acompañan de hematomas intracraneales. Como estas dos categorías de padecimientos tienen causas, tratamientos y pronósticos muy distintos, el primer objetivo es distinguirlos de manera rápida y exacta. **El tratamiento del paciente en estado de coma se expone en el capítulo 300; las causas se enumeran en el cuadro 300-1.**

En la exploración neurológica de personas que sufren encefalopatía metabólica pueden observarse pequeños deficits focales. Sin embargo, los signos focales importantes, como asimetría pupilar, hemiparesia, parálisis de la mirada o paraplejía, deben alertar al médico sobre la posibilidad de una lesión estructural. Todos los individuos con disminución del nivel de conciencia relacionada con hallazgos focales deben someterse de forma urgente a un estudio de neuroimagen, al igual que todo paciente en estado de coma de causa desconocida. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) suele ser la prueba inicial más adecuada porque puede realizarse con rapidez en personas en estado crítico y permite ver la presencia de hemorragias, hidrocefalia o desplazamiento del tejido cerebral. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) pueden proporcionar información más específica en algunas situaciones, como en la apoplejía aguda (imágenes ponderadas por difusión [DWI, *diffusion-weighted imaging*]). Cualquier dato de la anamnesis o de la exploración que sugiera un traumatismo debe alertar al médico sobre la posibilidad de una lesión de la columna cervical e indica la necesidad de realizar radiografías simples, MRI o CT. Cada vez se dispone de manera más generalizada de neuroimágenes vasculares con el uso de angiografía o venografía por CT o MRI, y pueden sugerir obstrucción arterial o trombosis venosa cerebral.

La isquemia aguda del tronco del encéfalo por trombosis de la arteria basilar provoca episodios cortos de postura extensora espontánea que puede simular convulsiones generalizadas.

Ante un coma repentino acompañado de estos movimientos y de anomalías de los pares craneales, es indispensable un estudio urgente de imagen. La CT de cráneo sin medio de contraste revela una arteria basilar hiperdensa que indica la presencia de un trombo vascular, y la angiografía por CT o MR adicional permite valorar la permeabilidad de la arteria basilar.

Otras pruebas diagnósticas son mejores en circunstancias específicas, por lo general cuando los estudios de neuroimagen no demuestran la presencia de ninguna lesión estructural, y la causa de la alteración del nivel del estado de conciencia queda sin aclarar. El electroencefalograma (EEG) puede ser importante en la valoración de los pacientes en estado crítico con una disfunción cerebral grave. El EEG de las encefalopatías pone de manifiesto una lentificación típica generalizada. Una de las indicaciones más importantes del EEG es la de ayudar a descartar la presencia de convulsiones inadvertidas, sobre todo de un estado epiléptico no convulsivo. Las convulsiones sin tratar continuas o muy frecuentes pueden producir daño neuronal, lo cual hace que en este grupo de pacientes sea muy importante el diagnóstico y el tratamiento de las convulsiones. La punción lumbar (LP, *lumbar puncture*) puede ser necesaria para excluir procesos infecciosos o inflamatorios, y un aumento de la presión de apertura tal vez sea un indicio importante de la existencia de trombosis de los senos venosos. En pacientes en estado de coma o con encefalopatía grave es preferible realizar un estudio de neuroimagen antes de la LP. Si se sospecha meningitis bacteriana, puede realizarse primero una punción lumbar o comenzar un tratamiento empírico con antibióticos antes de concluir el estudio diagnóstico. El análisis habitual de laboratorio del paciente en estado crítico debe incluir electrólitos séricos (sobre todo sodio y calcio), glucosa, pruebas de función renal y hepática, una biometría hemática completa y un estudio de coagulación. En pacientes con encefalopatía de causa desconocida, deben realizarse análisis de sangre y orina para detectar sustancias tóxicas. El EEG, la punción lumbar y otras pruebas específicas de laboratorio son muy útiles cuando se desconoce el mecanismo de la alteración del nivel de conciencia; no se realizan de forma habitual en casos claros de apoplejía o de traumatismo craneoencefálico.

En determinados pacientes, el control de la presión intracraneal (ICP) resulta de gran utilidad. En general, los pacientes considerados para monitorización de la ICP son aquellos que sufren procesos neurológicos primarios, como apoplejía o traumatismos craneoencefálicos, que no están en una situación terminal y que corren un riesgo importante de sufrir daño cerebral consecutivo al aumento de la ICP y a la disminución de la CPP. Entre estos sujetos están los que han sufrido traumatismos craneoencefálicos graves que originan estado de coma (puntuación en la *Glasgow Coma Scale* [GCS] ≤8 **[cuadro 435-2]**), los que tienen un gran desplazamiento cerebral producido por apoplejías isquémicas o hemorrágicas supratentoriales, así como aquellos con hidrocefalia generada por una hemorragia subaracnoidea (SAH, *subarachnoid hemorrhage*), hemorragia intraventricular o apoplejía de la fosa posterior. Otro trastorno en el que el control de la ICP puede aportar información importante es la insuficiencia hepática fulminante, en la cual el aumento de la ICP puede tratarse con barbitúricos o, en último caso, con trasplante hepático. En general, se prefiere la ventriculostomía a los dispositivos de vigilancia de la ICP que se colocan en el parénquima cerebral, porque la ventriculostomía permite drenar LCR como forma de tratamiento de la hipertensión intracraneal. Sin embargo, los dispositivos de vigilancia de la ICP intraparenquimatosos son más adecuados en pacientes con edema cerebral difuso y ventrículos pequeños (lo cual puede dificultar la ventriculostomía) o cualquier grado de coagulopatía (en cuyo caso la ventriculostomía conlleva mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas) **(fig. 301-2)**.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

La ICP puede producirse en diversos trastornos, como traumatismos craneoencefálicos, hemorragias intracerebrales, hemorragia subaracnoidea con hidrocefalia e insuficiencia hepática fulminante. El volumen del LCR y la sangre puede redistribuirse inicialmente, pero cuando se produce la hipertensión intracraneal la distensibilidad intracraneal ya está muy afectada. En esta etapa, todo aumento pequeño del volumen de LCR, la sangre intravascular, el edema o una lesión expansiva originan un incremento importante de la presión intracraneal y una disminución de la perfusión sanguínea cerebral. Éste es un mecanismo fundamental de la lesión cerebral isquémica secundaria y constituye una urgencia que exige tratamiento inmediato. En general, la ICP debe mantenerse en valores <20 mm Hg y la CPP en cifras ≥60 mm Hg.

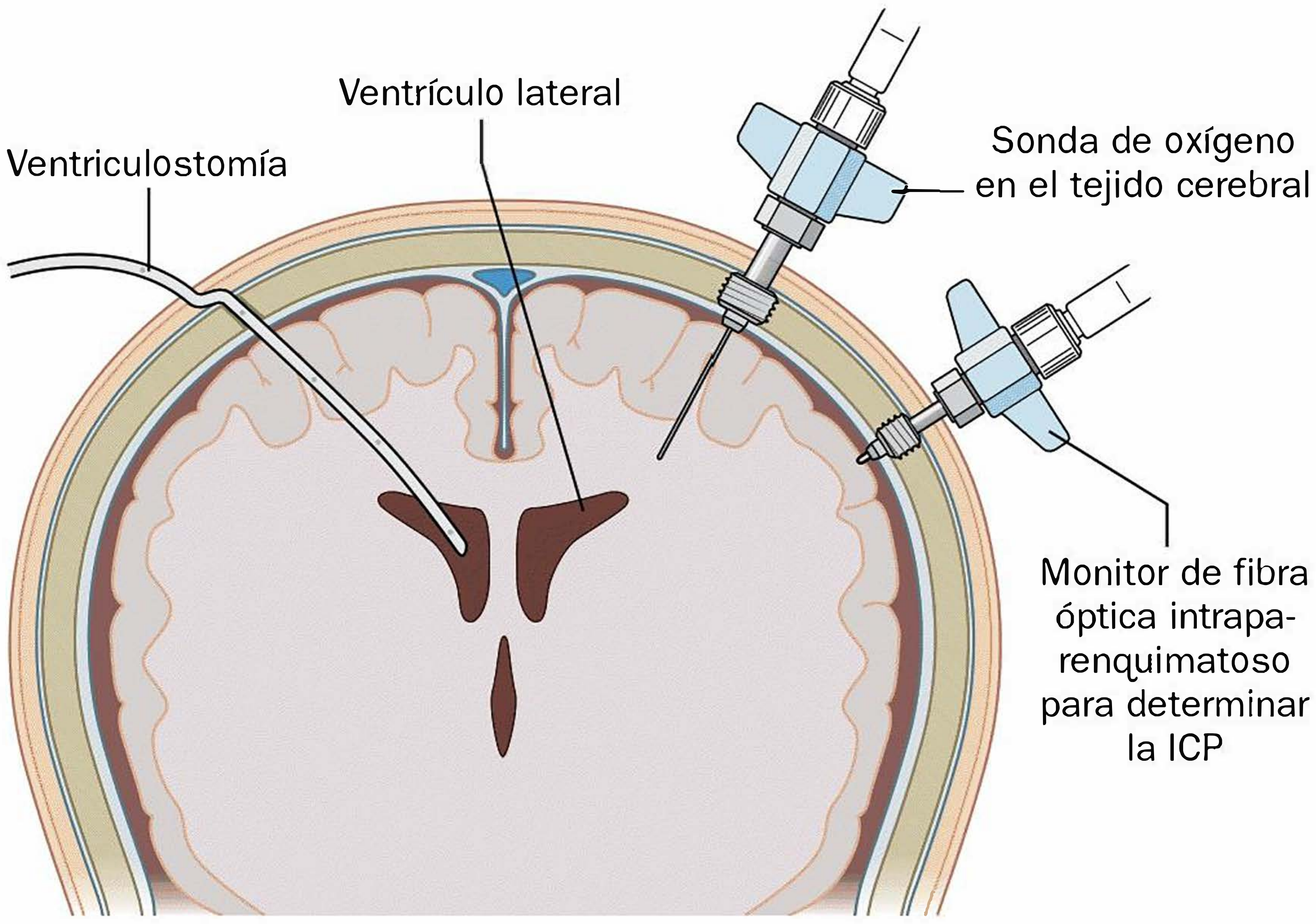


FIGURA 301-2 Monitorización de lesión intracraneal y del oxígeno en los tejidos cerebrales. Una ventriculostomía permite el drenaje del líquido cefalorraquídeo para tratar la hipertensión intracraneal (ICP). Los dispositivos de fibra óptica para vigilar la ICP y el oxígeno en los tejidos cerebrales por lo general se fijan con un perno de tornillo en el cráneo. Pueden colocarse sondas de flujo sanguíneo cerebral y microdiálisis (no mostrada) de una manera similar a la sonda de oxígeno en el tejido cerebral.

Lo ideal es que las intervenciones para disminuir la presión intracraneal se basen en el mecanismo fundamental que generó el aumento de dicha presión **(cuadro 301-2)**. Por ejemplo, en una hidrocefalia por SAH, la causa principal del aumento de la presión intracraneal es la alteración del drenaje del LCR. En esta situación, es probable que este drenaje sea suficiente y lo más apropiado. En caso de traumatismo craneoencefálico y apoplejía, la principal causa es el edema citotóxico, por lo que el uso oportuno de fármacos osmóticos como manitol o solución salina se convierte en un paso preliminar adecuado. Como se ha descrito antes, el aumento de la ICP puede producir isquemia hística y, si la autorregulación cerebral está intacta, la vasodilatación resultante puede conducir a un empeoramiento de la isquemia. De modo paradó-

CUADRO 301-2 Enfoque gradual para el tratamiento de la hipertensión intracraneal (ICP)[a]

Colocar un monitor para vigilar la ICP: ventriculostomía frente a dispositivo en el parénquima

Objetivos generales: mantener la ICP en <20 mm Hg y la CPP en ≥60 mm Hg. Para una ICP >20-25 mm Hg durante >5 min:

1. Se eleva la cabecera del enfermo; posición de la cabeza en la línea media
2. Se drena el LCR mediante una ventriculostomía (si está colocada)
3. Osmoterapia: manitol, 25-100 g c/4 h según se necesite (se conserva la osmolalidad sérica en <320 mOsm) o solución salina hipertónica (30 mL, de un bolo IV de NaCl al 23.4%)
4. Glucocorticoides: dexametasona, 4 mg c/6 h para el edema vasógeno por tumor, absceso (se evitan glucocorticoides en el traumatismo craneoencefálico, apoplejía isquémica y hemorrágica)
5. Sedación (p. ej., morfina, propofol o midazolam); se añaden relajantes neuromusculares si es necesario (el paciente necesitará intubación endotraqueal y respiración mecánica en este momento, si no antes)
6. Hiperventilacion: para una $Paco_2$ de 30-35 mm Hg (uso a corto plazo o saltar este paso)
7. Tratamiento con vasopresores: fenilefrina, dopamina o norepinefrina para mantener una MAP adecuada que asegure una CPP ≥60 mm Hg (se conserva la euvolemia para reducir al mínimo los efectos generales perjudiciales de los vasopresores). La CCP ideal se ajusta en cada paciente según su estado de autorregulación.
8. Contemplar la posibilidad de otros tratamiento para la ICP alta resistente
   a. Craniectomía descompresiva
   b. Dosis altas de barbitúricos ("coma por pentobarbital")
   c. Hipotermia a 33 °C

[a] En el algoritmo del tratamiento de la ICP se contempla la posibilidad de repetir la tomografía computarizada de cráneo para identificar masas que se puedan evacuar por vía quirúrgica. Es posible alterar el orden de los pasos con base en el tratamiento dirigido hacia la causa específica de la ICP alta.

CPP, presión de perfusión cerebral; LCR, líquido cefalorraquídeo; MAP, presión arterial media; $Paco_2$, presión parcial arterial de dióxido de carbono.

jico, la administración de vasopresores para aumentar la presión arterial media puede, en realidad, disminuir la ICP y mejorar la perfusión, lo que permite la vasoconstricción autorreguladora a medida que remite la isquemia, con disminución, en última instancia, del volumen de sangre intracraneal.

Los signos tempranos de aumento de la ICP son la somnolencia y la disminución del nivel de conciencia. Los estudios de neuroimagen pueden demostrar la presencia de edema y de efecto de masa. Debe evitarse la administración de líquidos intravenosos hipotónicos y se recomienda la elevación de la cabecera de la cama. Los pacientes deben estar en observación rigurosa porque corren riesgo de aspiración y puede afectarse la vía respiratoria a medida que disminuye el nivel de conciencia. El estado de coma y el cambio de tamaño de una pupila son signos tardíos y exigen una intervención inmediata.

El tratamiento de la hipertensión intracraneal se consigue con más rapidez mediante la intubación y la hiperventilación, que provocan vasoconstricción y disminuyen el volumen sanguíneo cerebral. Para no inducir o empeorar la isquemia cerebral lo ideal es hiperventilar durante periodos cortos hasta instaurar un tratamiento definitivo. Además, los efectos de la hiperventilación sobre la ICP son breves y casi siempre duran unas cuantas horas por la capacidad amortiguadora del intersticio encefálico, y la interrupción repentina de la hiperventilación a veces se acompaña de aumentos de rebote de la ICP. A medida que el nivel de conciencia desciende a coma, disminuye la posibilidad de vigilar la situación neurológica del paciente por medio de la exploración física y cada vez es más importante medir la ICP. Si el drenaje de la ventriculostomía está colocado de modo correcto, es posible extraer LCR de forma directa para disminuir la ICP. Por último, en ocasiones se utilizan los barbitúricos en dosis altas, la hemicraniectomía descompresiva y la hipotermia para tratar la hipertensión intracraneal resistente, aunque estos tratamientos tienen efectos secundarios importantes y no se ha demostrado que mejoren el pronóstico en algunos pacientes.

LESIONES ENCEFÁLICAS SECUNDARIAS

Las personas con lesiones encefálicas primarias, ya sea por traumatismo o apoplejías, están expuestas al grave peligro de sufrir lesión isquémica cerebral secundaria. Estas lesiones pueden constituir un factor determinante de un desenlace sombrío, por lo que las estrategias para reducir al mínimo ese tipo de lesiones secundarias constituyen una parte integral del cuidado intensivo de todos los sujetos en estado crítico. El aumento de la ICP puede ocasionar isquemia secundaria, pero muchas de las lesiones encefálicas secundarias son mediadas por otros trastornos clínicos que exacerban la cascada isquémica desencadenada por la lesión primaria. Por lo general, los episodios de lesión cerebral secundaria no se asocian a un deterioro neurológico evidente. Por el contrario, originan una lesión acumulativa que limita la recuperación final, lo cual se manifiesta por una tasa de mortalidad más alta o peor resultado funcional de largo plazo. Por consiguiente, la vigilancia cercana de los signos vitales es importante, así como la intervención oportuna para prevenir la isquemia secundaria. Es crucial evitar la hipotensión y la hipoxia, porque incluso lapsos de hipotensión importante (presión sistólica <90 mm Hg) que duren apenas 10 min afectan los resultados después de traumatismo craneoencefálico. Incluso en pacientes con este último o apoplejía que no necesitan vigilancia de la ICP, es indispensable vigilar de cerca la perfusión cerebral adecuada. La hipoxia sola (saturación de oxígeno medida con oximetría de pulso <90%) o en combinación con hipotensión, también puede ocasionar lesión encefálica secundaria. De modo semejante, la fiebre y la hiperglucemia empeoran la isquemia experimental y se acompañan de un pronóstico clínico más sombrío después de apoplejía y traumatismo craneoencefálico. Está justificada la corrección aguda de la fiebre, con normotermia como objetivo, pero puede ser difícil de lograr con antipiréticos y paños húmedos. Se está investigando la utilidad de dispositivos nuevos para el control de la temperatura superficial o intravascular en el tratamiento de la fiebre resistente. Se recomienda la insulina IV para controlar la hiperglucemia, porque permite una mejor regulación de las concentraciones séricas de glucosa que la insulina subcutánea. Un objetivo razonable es mantener la glucosa sérica <10.0 mmol/L (<180 mg/100 mL), aunque los episodios de hipoglucemia parecen igual de nocivos y aún se desconocen los objetivos óptimos. El tratamiento de la lesión encefálica secundaria puede mejorar todavía más con el uso de nuevos métodos de monitorización cerebral que permiten una valoración ininterrumpida de la presión de oxígeno en tejido encefálico, el CBF y el metabolismo (por la microdiálisis).

TRASTORNOS DEL SNC QUE PRECISAN CUIDADOS INTENSIVOS CRÍTICOS

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA

Este trastorno es secundario a la falta de aporte de oxígeno al cerebro por hipotensión extrema (hipoxia-isquemia) o hipoxia por insuficiencia respiratoria. Algunas causas son infarto del miocardio, paro cardiaco, choque, asfixia, parálisis de la respiración e intoxicación por monóxido de carbono o cianuro. En determinados casos, predomina la hipoxia. La intoxicación por monóxido de carbono y cianuro se denomina *hipoxia histotóxica* porque provoca deterioro directo de la cadena respiratoria.

Manifestaciones clínicas La hipoxia pura leve, como la que provocan las grandes alturas, genera deterioro del juicio, falta de atención, incoordinación motriz y, en ocasiones, euforia. Sin embargo, en la hipoxia-isquemia, como sucede en el paro circulatorio, se pierde el conocimiento en cuestión de segundos. Si la circulación se restablece en los primeros 3 a 5 min, el paciente se recupera por completo, pero si la hipoxia-isquemia dura más de 3 a 5 min, queda algún grado de daño cerebral permanente. Con excepción de los casos extremos, a veces es difícil confirmar el grado preciso de hipoxia-isquemia y muchas personas tienen una recuperación relativamente completa después de 8 a 10 min de isquemia cerebral general. El cerebro tolera mejor la hipoxia pura que la hipoxia-isquemia. Por ejemplo, puede tolerar una Pa_{O_2} de apenas 20 mm Hg (2.7 kPa) cuando la hipoxia es gradual y se mantiene la presión arterial, pero una circulación cerebral muy reducida o ausente puede provocar daño permanente.

La exploración física en distintos momentos después del episodio hipóxico-isquémico (principalmente paro cardiaco) ayuda a confirmar el pronóstico neurológico a largo plazo. Este pronóstico es mejor para las personas con una función íntegra del tronco del encéfalo, indicada por una respuesta pupilar a la luz normal y reflejos oculocefálico (ojos de muñeca), oculovestibular (calórico) y corneal íntegros. La ausencia de estos reflejos y la presencia de pupilas dilatadas persistentes que no reaccionan a la luz constituyen signos pronósticos graves. La ausencia de reflejo pupilar a la luz o la respuesta motora extensora o ausente al dolor 3 días después de la lesión indican muy pocas probabilidades de obtener un resultado favorable después de un coma hipóxico-isquémico, con excepción de los pacientes con alteraciones metabólicas y los que han recibido tratamiento con dosis altas de barbitúricos o hipotermia, que pueden confundir la interpretación de estos signos. Desde el punto de vista electrofisiológico, la ausencia bilateral del componente N20 del potencial evocado somatosensitivo (SSEP, *somatosensory evoked potential*) los primeros días también es un signo de mal pronóstico. Asimismo, la presencia de un patrón de brote-supresión en el EEG del estado epiléptico mioclónico **(fig. 301-3)** o un EEG no reactivo se acompaña de menos probabilidades de tener un buen resultado funcional. El aumento sérico pronunciado (>33 μg/L) del marcador bioquímico enolasa específica de neurona (NSE, *neuron-specific enolase*) indica daño cerebral después de la reanimación de un paro cardiaco y pronostica un desenlace sombrío. Las estrategias actuales para el pronóstico después de un paro cardiaco estimulan el empleo de un abordaje multimodal que comprende estas pruebas diagnósticas además de las neuroimágenes por CT o MRI y una valoración neurológica clínica. Los estudios más recientes sugieren que la provocación de hipotermia leve después de un paro cardiaco (véase "Tratamiento") puede repercutir en los momentos en que estos factores pronósticos clínicos y electrofisiológicos son fiables para identificar a las personas con pocas probabilidades de tener una recuperación clínica satisfactoria. Por ejemplo, la tasa positiva falsa de pronósticos incorrectos de un desenlace neurológico sombrío alcanza hasta 21% (intervalo de confianza [CI] de 95%, 8-43%) para las personas tratadas con hipotermia leve que exhiben durante 3 días una función motora caracterizada por postura extensora. Por tanto, es importante que transcurra el tiempo suficiente a partir de la lesión para garantizar la exactitud de la valoración pronóstica. Las consecuencias a largo plazo de una encefalopatía hipóxica-isquémica son coma o estado vegetativo persistente **(cap. 300)**, demencia **(cap. 25)**, agnosia visual **(cap. 26)**, parkinsonismo, coreoatetosis, ataxia cerebelosa, mioclono, convulsiones y un estado amnésico, que puede ser consecuencia de un daño selectivo del hipocampo.

Histopatología Los principales datos histológicos son la presencia de una extensa necrosis cortical laminar multifocal o difusa **(fig. 301-4)** y la afectación frecuente del hipocampo. Las neuronas CA1 del hipocampo son vulnerables incluso a episodios breves de hipoxia-isquemia, lo cual explica tal vez por qué pueden producirse deficiencias selectivas y persistentes de memoria después de paro cardiaco breve. Es probable que aparezcan pequeñas áreas dispersas de infarto o de pérdida neuronal en los ganglios basales, en el hipotálamo o en el tronco del encéfalo. En algunos casos, la

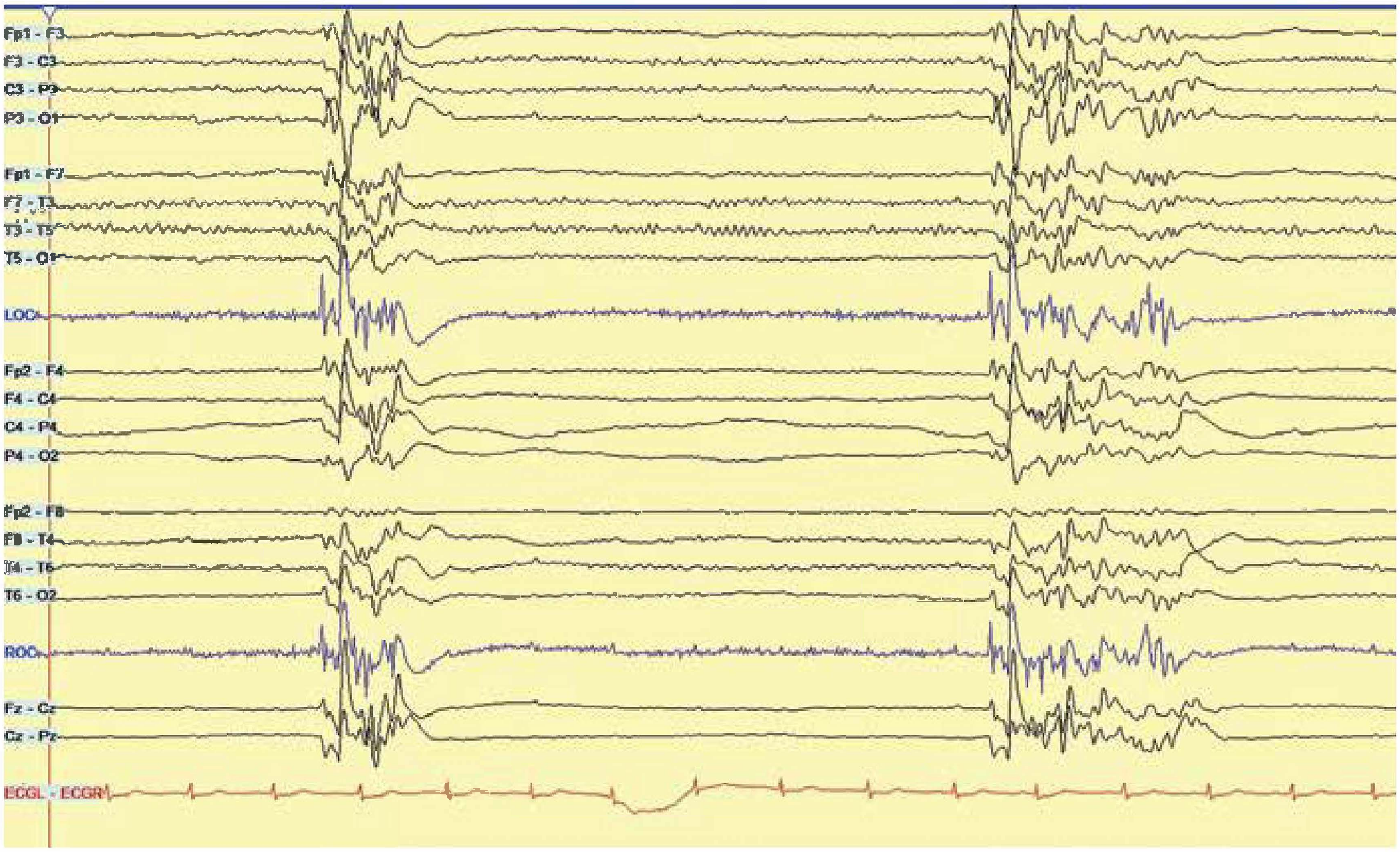


FIGURA 301-3 Electroencefalografía (EEG) después de un paro cardiaco. Se observa un patrón de salva-supresión en un paciente comatoso con encefalopatía hipóxica-isquémica grave después de un paro cardiaco. En este paciente, cada salva en el EEG se acompañó de movimientos convulsivos de todo el cuerpo, lo que ocasiono el diagnóstico clínico y electrofisiológico de estado epiléptico mioclónico.

presencia de una extensa cicatrización talámica bilateral puede afectar las vías talámicas y extratalámicas que intervienen en la conservación del estado de alerta, lo cual puede ser la base anatomopatológica del estado vegetativo persistente. Una forma específica de encefalopatía hipóxica-isquémica, conocida como infartos de la zona frontera, se produce en las áreas distales situadas entre las principales arterias cerebrales y puede originar deficiencias cognitivas, como la agnosia visual y pérdida de fuerza que afecta más a los grupos musculares proximales que a los distales.

Diagnóstico Se basa en el antecedente de un episodio hipóxico-isquémico, como un paro cardiaco. Suele necesitarse una presión arterial sistólica <70 mm Hg o una PaO_2 <40 mm Hg, aunque ambos niveles absolutos, así como la duración de la exposición a la hipoxia, son factores que determinan el daño celular. La intoxicación por monóxido de carbono puede confirmarse con la medición de las concentraciones de carboxihemoglobina y lo sugiere una coloración rojo cereza de la sangre venosa y de la piel, aunque esto último es un dato clínico inconsistente.

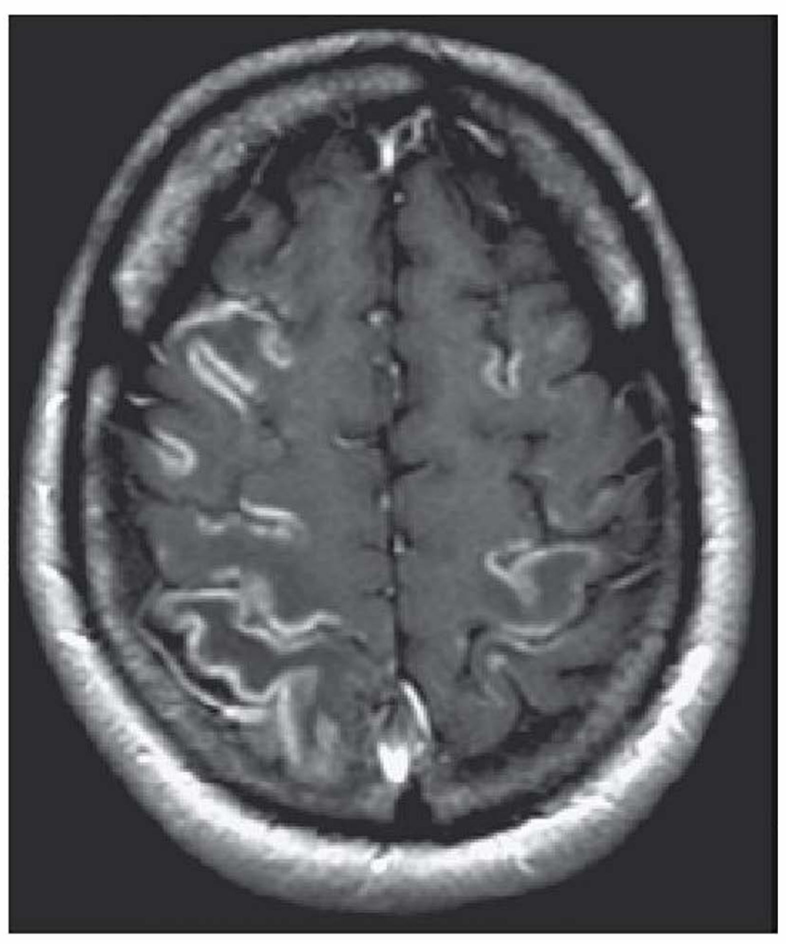


FIGURA 301-4 Necrosis laminar cortical en la encefalopatía hipóxica-isquémica. La imagen por resonancia magnética con imágenes ponderadas por difusión, potenciada en T1, después de administrar medio de contraste, muestra mayor contraste cortical en una distribución en territorios limítrofes, compatible con la necrosis laminar.

TRATAMIENTO

Encefalopatía hipóxica-isquémica

El tratamiento debe dirigirse a la recuperación de la función cardiorrespiratoria normal. Consiste en asegurar una vía respiratoria permeable y una oxigenación y ventilación adecuadas, así como en restablecer la perfusión cerebral, ya sea mediante reanimación cardiorrespiratoria, administración de líquidos y vasopresores o implantación de marcapasos. La hipotermia puede frenar la cascada de daño neuronal y tiene propiedades neuroprotectoras importantes en modelos experimentales de lesión encefálica. En dos estudios clínicos, la hipotermia leve (33 °C) mejoró los resultados funcionales en individuos en estado de coma después de reanimación por paro cardiaco. El tratamiento se emprendió unos minutos tras la reanimación cardiaca y se continuó 12 h en un estudio y 24 h en el otro. En un estudio más reciente, el tratamiento dirigido de la temperatura (TTM, *targeted temperature management*) hasta llegar a 33 o 36 °C obtuvo resultados similares. Entre las complicaciones posibles de la hipotermia con propósito terapéutico están la coagulopatía y el mayor riesgo de infección. Las guías actuales recomiendan el TTM para personas en paro cardiaco que no tienen una respuesta significativa a la órdenes verbales una vez que se restablece la circulación espontánea manteniendo una temperatura constante entre 32 y 36 °C al menos durante 24 horas.

La intoxicación grave por monóxido de carbono puede tratarse con oxígeno hiperbárico. Los antiepilépticos quizá sean necesarios para controlar las convulsiones, pero no suelen administrarse de forma profiláctica. Las mioclonías poshipóxicas pueden responder al clonazepam oral en dosis de 1.5 a 10 mg/día o al valproato en dosis de 300 a 1 200 mg/día en varias dosis. El estado epiléptico mioclónico en las 24 h siguientes a un paro circulatorio primario casi siempre conlleva un pronóstico muy malo, aunque se controlen las convulsiones.

La intoxicación por monóxido de carbono o por cianuro puede producir también encefalopatía diferida. Cuando la persona recupera el nivel de conciencia por primera vez, no se aprecia una afectación clínica importante, pero después puede surgir un síndrome parkinsoniano caracterizado por la presencia de acinesia y rigidez, pero sin temblor. Los síntomas pueden empeorar durante meses, y acompañarse

de signos cada vez más claros en la CT y en la MRI de lesión en los ganglios basales.

DAÑO CEREBRAL DESPUÉS DE REVASCULARIZACIÓN CARDIACA

Las lesiones del SNC después de una cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG, *coronary artery bypass grafting*) o abierta de corazón son frecuentes y comprenden encefalopatía aguda, apoplejía y un síndrome crónico de deterioro cognitivo. En la patogenia de estos síndromes a menudo participan la hipoperfusión y las embolias, si bien en estos pacientes tan graves se asocia el riesgo de padecer diversas complicaciones metabólicas y polifarmacéuticas.

La frecuencia del daño hipóxico secundario a una irrigación insuficiente transoperatoria ha disminuido de modo considerable gracias a las técnicas quirúrgicas y anestésicas modernas. No obstante estos avances, algunos pacientes siguen padeciendo complicaciones neurológicas por hipoperfusión cerebral, o sufren isquemia focal por estenosis carotídea o intracraneal focal en el contexto de hipoperfusión regional. Los infartos posoperatorios en las zonas limítrofes entre los territorios vasculares muchas veces se adjudican a hipotensión generalizada, aunque estos infartos también pueden ser resultado de una embolia.

Es probable que la embolia constituya el mecanismo predominante de daño cerebral durante la cirugía cardiaca, lo que se demuestra con MRI ponderada por difusión y ecografía con Doppler transcraneal transoperatoria. Los trombos en el mismo corazón, así como los ateromas del cayado aórtico, muchas veces se separan durante las cirugías cardiacas y liberan una lluvia de partículas hacia la circulación cerebral. El pinzamiento de la aorta, la manipulación del corazón, las técnicas de circulación extracorpórea ("derivación"), las arritmias como fibrilación auricular y la introducción de aire a través de succión han sido implicadas como fuentes potenciales de émbolos.

Esta lluvia de microémbolos provoca una serie de síndromes clínicos. En ocasiones, un solo émbolo grande produce una apoplejía aislada de un vaso grande que se manifiesta por déficits focales clínicos evidentes. Cuando hay una gran carga de émbolos muy pequeños, se produce una encefalopatía aguda en el posoperatorio, que se manifiesta en forma de confusión hiperactiva o hipoactiva, la última de las cuales con frecuencia y de manera incorrecta es adjudicada a depresión o a delirio inducido por el sedante. Cuando la carga de microémbolos es menor, no se reconoce un síndrome agudo, pero algunos pacientes sufren un deterioro cognitivo crónico.

ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS

Muchas personas con enfermedades graves ingresadas en la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) presentan alteración del estado mental, que puede describirse como confusión, delirio, desorientación y encefalopatía. Los pacientes de mayor edad son en especial vulnerables a presentar delirio, un estado de confusión caracterizado por trastornos de la percepción, alucinaciones frecuentes, ideas delirantes y trastornos del sueño. Este cuadro clínico suele atribuirse a los efectos de los fármacos, la privación de sueño, el dolor y la ansiedad. La presencia de delirio se relaciona con resultados peores en sujetos graves, incluso en aquellos sin anomalías identificables en el sistema nervioso central, como apoplejía o traumatismo craneoencefálico. En estos pacientes, a menudo la causa del delirio es multifactorial, resultado de disfunción orgánica, septicemia y sobre todo el uso de fármacos para tratar el dolor, la agitación o la ansiedad. Con frecuencia, los enfermos graves se tratan con diversos sedantes y analgésicos como opiáceos, benzodiacepinas, neurolépticos y sedantes-anestésicos, como propofol. Los estudios recientes sugieren que en pacientes graves que necesitan sedación, el uso del agonista α_2 de acción central dexmedetomidina reduce el delirio y acorta la duración de la respiración mecánica, en comparación con el uso de benzodiacepinas, como lorazepam o midazolam. La presencia de familiares en la ICU también ayuda a calmar u orientar a los pacientes agitados; en casos graves, son útiles las dosis bajas de neurolépticos (p. ej., haloperidol 0.5 a 1 mg). Las estrategias actuales se centran en limitar el uso de sedantes cuando es posible hacerlo de forma segura.

En la ICU predominan varias alteraciones metabólicas como causa de alteración del nivel de conciencia. La encefalopatía hiperbárica puede manifestarse con cefalea, confusión, estupor o coma. El síndrome por hipoventilación se observa más a menudo en personas con antecedente de retención crónica de CO_2, que reciben oxigenoterapia por enfisema o enfermedad pulmonar crónica **(cap. 290)**. La Pa_{CO_2} alta que causa somnolencia por CO_2 puede tener un efecto anestésico directo, y la vasodilatación cerebral por el aumento de la Pa_{CO_2} alta puede aumentar la ICP. La presencia de asterixis sugiere encefalopatía hepática y puede observarse en insuficiencia hepática crónica o insuficiencia hepática fulminante aguda. Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia causan encefalopatía, al igual que la hipernatremia y la hiponatremia. Las manifestaciones características de la encefalopatía aguda de Wernicke son confusión, movimientos oculares irregulares y ataxia de la marcha (véase adelante).

ENCEFALOPATÍA RELACIONADA CON SEPTICEMIA

Patogenia En personas con septicemia, la respuesta sistémica a los microorganismos infecciosos induce la liberación de mediadores inflamatorios circulantes que parecen contribuir a la encefalopatía. Una enfermedad grave, junto con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), puede conducir a la falla de múltiples órganos. Este síndrome tal vez se observe en presencia de septicemia evidente, quemaduras graves o traumatismo, incluso sin que se identifique con certeza un microorganismo infeccioso. Muchas personas con enfermedades graves, septicemia o SIRS presentan encefalopatía sin una explicación evidente. Este trastorno recibe el nombre general de *encefalopatía relacionada con septicemia*. Todavía se desconocen los mediadores específicos que causan la disfunción neurológica, pero está claro que la encefalopatía no es sólo resultado de los trastornos metabólicos por la falla de múltiples órganos. Se cree que las citocinas, el factor de necrosis tumoral, la interleucina (IL)-1, la IL-2 y la IL-6 participan en este síndrome.

Diagnóstico La encefalopatía asociada a septicemia se manifiesta como disfunción cerebral difusa sin datos focales prominentes. Son típicas la confusión, la desorientación, la agitación y las fluctuaciones en el estado de vigilia. En los casos más graves, sobre todo si hay alteración hemodinámica, es más notorio el descenso del estado de vigilia, lo cual en ocasiones llega al estado de coma. Es posible observar hiperreflexia y signos de liberación frontal, como los reflejos de prensión y de hociqueo **(cap. 26)**. También puede haber movimientos irregulares, como mioclono, temblor o asterixis. La encefalopatía relacionada con septicemia es muy frecuente, ocurre en la mayoría de los enfermos con septicemia y falla de múltiples órganos. El diagnóstico a menudo es difícil de confirmar debido a las múltiples causas posibles de disfunción neurológica en los pacientes graves; es necesario descartar orígenes estructurales, metabólicos, tóxicos e infecciosos (p. ej., meningitis o encefalitis). La tasa de mortalidad de los enfermos con encefalopatía relacionada con septicemia lo bastante grave para generar coma es de alrededor de 50%, aunque esto refleja sobre todo la gravedad de la enfermedad subyacente y no es resultado directo de la encefalopatía. Los enfermos que mueren por infección grave o choque séptico a veces tienen concentraciones altas del biomarcador sérico de lesión cerebral S-100β, así como signos neuropatológicos de apoptosis neuronal y lesión cerebral isquémica. El tratamiento satisfactorio de la enfermedad grave subyacente casi siempre mejora la encefalopatía. Sin embargo, aunque es raro observar una discapacidad grave del estado vegetativo crónico o el estado de conciencia mínima, en algunos supervivientes se diagnostica cada vez con mayor frecuencia disfunción cognitiva prolongada similar a la demencia desde el punto de vista clínico, especialmente en ancianos.

SÍNDROME DE DESMIELINIZACIÓN OSMÓTICA (MIELINÓLISIS CENTRAL PONTINA)

Este trastorno se presenta de forma devastadora como cuadriplejía y parálisis pseudobulbar, aunque también se observan cuadros menos graves. Los factores predisponentes comprenden enfermedades médicas subyacentes o deficiencias nutricionales graves; muchos casos se asocian a la corrección rápida de una hiponatremia o de estados hiperosmolares, y los síntomas clínicos por lo general se identifican varios días después de corregir el sodio. Antes denominada mielinólisis central pontina, ahora se prefiere el término más exacto de *síndrome de desmielinización osmótica*. La anatomía patológica consiste en la presencia de desmielinización sin inflamación en la base de la protuberancia, con una relativa conservación de los axones y de las células nerviosas. La MRI ayuda a establecer el diagnóstico **(fig. 301-5)** y puede identificar también modalidades parciales que se manifiestan por confusión, disartria y alteraciones de la mirada conjugada sin cuadriplejía. Hay algunos casos que se manifiestan con lesiones fuera del tronco del encéfalo. Las guías terapéuticas para la supresión de la hiponatremia grave deben recordar que esta corrección tiene que efectuarse de manera gradual, por ejemplo, ≤10 mmol/L (10 mEq/L) en las primeras 24 h y 20 mmol/L (20 mEq/L) a las 48 h.

ENFERMEDAD DE WERNICKE

Este padecimiento es un trastorno frecuente y prevenible debido a una deficiencia de tiamina **(cap. 326)**. En Estados Unidos, muchos casos se presentan en alcohólicos, pero también se encuentran en riesgo las personas

FIGURA 301-5 Síndrome de desmielinización osmótica. Estudio por resonancia magnética en plano axial, ponderada en T2, que muestra la presencia de un área simétrica de hiperintensidad de señal dentro de la base de la protuberancia (*flechas*).

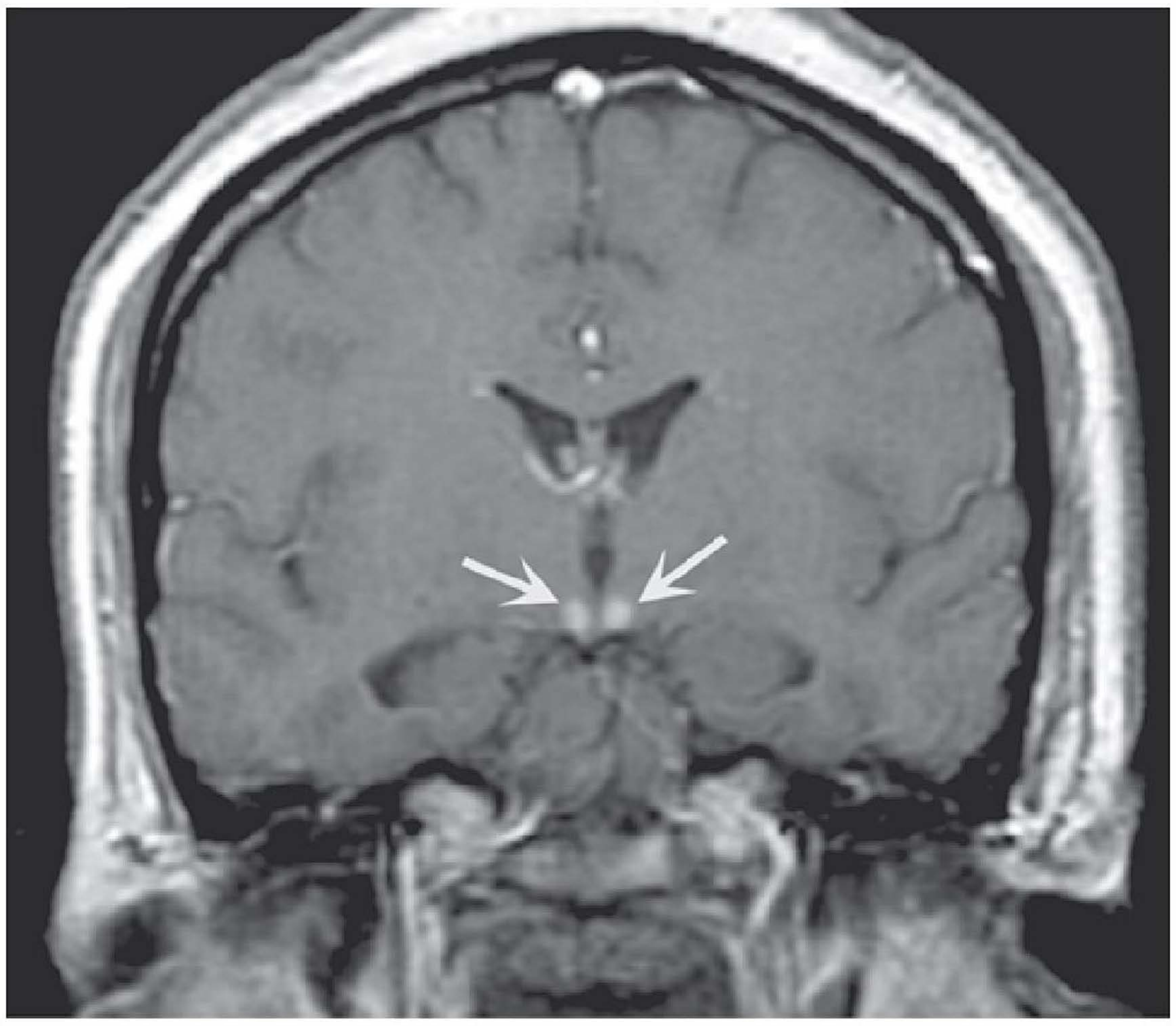


FIGURA 301-6 Enfermedad de Wernicke. La imagen por resonancia magnética en plano coronal ponderada en T1 tras contraste muestra realce de los cuerpos mamilares (*flechas*), que es un signo típico de la encefalopatía aguda de Wernicke.

con desnutrición consecutiva a hiperémesis, inanición, diálisis renal, cáncer, VIH/sida o, en raras ocasiones, intervenciones quirúrgicas gástricas. La tríada clínica característica consiste en oftalmoplejía, ataxia y confusión general. Sin embargo, sólo 33% de los pacientes con enfermedad de Wernicke aguda presenta esta tríada clínica clásica. La mayoría de los enfermos está profundamente desorientada e indiferente, aunque en algunas ocasiones se observa un delirio agitado en relación con la abstinencia de alcohol. Si no se trata la enfermedad, el estupor lleva al estado de coma y éste a la muerte. Las anomalías oculomotoras consisten en un nistagmo horizontal en la mirada lateral, parálisis del recto externo (por lo general, bilateral), parálisis de la mirada conjugada y, casi nunca, ptosis. Es probable que la ataxia de la marcha resulte de una combinación de polineuropatía, afectación cerebelosa y paresia vestibular. Las pupilas no suelen afectarse, aunque pueden volverse mióticas si progresa el trastorno.

La enfermedad de Wernicke suele vincularse con otras manifestaciones de deficiencias nutricionales, como polineuropatía. En raras ocasiones se produce ambliopía o mielopatía. La taquicardia y la hipotensión postural pueden guardar relación con una disfunción del sistema nervioso autónomo o con un beriberi cardiovascular coexistente. Al cabo de unas horas de administrar la tiamina, los pacientes que se recuperan muestran mejoría de las parálisis oculares, pero el nistagmo horizontal puede persistir. La ataxia mejora con más lentitud que las alteraciones oculomotoras. Cerca del 50% de los pacientes se recupera de manera incompleta y presentan una marcha lenta, tambaleante y con aumento de la base de sustentación, así como incapacidad para caminar en tándem. La apatía, la somnolencia y la confusión mejoran de manera más gradual. A medida que estos síntomas remiten, tal vez se haga más evidente un estado amnésico con alteración de la memoria reciente y del aprendizaje (*psicosis de Korsakoff*). La psicosis de Korsakoff suele persistir, y el estado mental residual se caracteriza por lagunas en la memoria, confabulación y alteraciones en la secuenciación temporal.

Análisis histopatológico Las lesiones periventriculares rodean el tercer ventrículo, el acueducto y el cuarto ventrículo, con hemorragias petequiales en casos agudos ocasionales y atrofia de los cuerpos mamilares en la mayoría de los casos crónicos. Con frecuencia hay proliferación endotelial, desmielinización y cierta pérdida neuronal. Estas alteraciones pueden detectarse mediante MRI **(fig. 301-6)**. La anomalía amnésica guarda relación con la presencia de lesiones en los núcleos dorsales internos del tálamo.

Patogenia La tiamina es un cofactor de varias enzimas, como la transcetolasa, la piruvato deshidrogenasa y la cetoglutarato α deshidrogenasa. La deficiencia de tiamina produce disminución difusa de la utilización cerebral de la glucosa y provoca daño mitocondrial. Debido a la alteración de la actividad de la cetoglutarato α deshidrogenasa se genera una acumulación de glutamato, lo cual, unido a la deficiencia energética, puede provocar daño celular excitotóxico.

TRATAMIENTO

Enfermedad de Wernicke

La enfermedad de Wernicke es una urgencia médica y exige la administración inmediata de tiamina, en dosis de 100 mg por vía intravenosa o intramuscular. Esta dosis debe mantenerse a diario hasta que el paciente reanude una dieta normal, y debe inyectarse antes de suministrar cualquier solución glucosada intravenosa. Algunos proponen aplicar dosis mayores de 100 mg cada 6 h o más. La administración de glucosa puede precipitar una enfermedad de Wernicke en una persona no afectada con anterioridad u ocasionar el agravamiento rápido de una modalidad inicial de la enfermedad. Por esta razón, debe administrarse tiamina a todos los alcohólicos que necesitan glucosa parenteral.

ENFERMEDADES POR HIPERPERFUSIÓN (SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE)

Varios síndromes aparentemente distintos, como encefalopatía hipertensiva, eclampsia, síndrome de endarterectomía poscarotídea, y los efectos secundarios de los inhibidores de calcineurina y otros fármacos comparten la patogénesis de hiperperfusión probablemente por disfunción endotelial. Típicamente el proceso primario es el edema vasogénico, que provoca disfunción neurológica y ésta, a su vez, se cree que es resultado de uno de dos mecanismos: se excede el umbral autorregulador cerebral, lo que aumenta el flujo sanguíneo cerebral y en los capilares se fuga líquido hacia el intersticio, o bien hay una deficiencia directa de la barrera hematoencefálica. La predilección de todos los trastornos de hiperperfusión por las porciones posteriores en lugar de las anteriores del encéfalo puede deberse a un umbral menor para la recaída autorreguladora en la circulación posterior o a una vasculopatía que es más frecuente en estos vasos sanguíneos.

Estos trastornos de hiperperfusión pueden dividirse en los causados principalmente por aumento de la presión y los secundarios a disfunción endotelial por una causa tóxica o autoinmunitaria **(cuadro 301-3)**. En realidad, es probable que ambos procesos participen en cada una de estas enfermedades. El cuadro clínico de todos los síndromes de hiperperfusión es similar con cefalea intensa, convulsiones o déficits neurológicos focales. Las cefaleas carecen de características específicas, son de leves a intensas y pueden acompañarse de alteraciones del estado de alerta que van de confusión a coma. Algunas veces aparecen convulsiones y éstas son de diversos tipos, lo que depende de la gravedad y ubicación del edema. En estos estados de hiperperfusión se han descrito crisis no convulsivas; por tanto, en estos pacientes debe considerarse de forma temprana la realización de un electroencefalograma (EEG). El déficit focal típico en los estados de hiperperfusión es la deficiencia visual cortical debido a la tendencia de este proceso a abarcar los lóbulos occipitales. Sin embargo, puede haber cualquier deficiencia focal dependiendo del área afectada, según lo demues-

CUADRO 301-3 Causas frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible

Enfermedades en las que domina la hipertensión capilar en la fisiopatología.
Encefalopatía hipertensiva, incluidas causas secundarias como hipertensión renovascular, feocromocitoma, uso de cocaína, etcétera
Síndrome posterior a endarterectomía carotídea
Preeclampsia/eclampsia
Trastornos donde la disfunción endotelial domina la fisiopatología
Efectos tóxicos de los inhibidores de calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimús)
Efectos tóxicos de los quimioterápicos (p. ej., citarabina, azatioprina, 5-fluorouracilo, cisplatino, metotrexato, antagonistas del factor α de necrosis tumoral)
Síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas altas, plaquetopenia)
Síndrome hemolítico urémico (HUS)

tran pacientes que, después de una endarterectomía carotídea presentan disfunción neurológica relacionada con el hemisferio ipsilateral recién perfundido. Al parecer el factor de riesgo más importante es la rapidez con que aumenta la presión y no el valor absoluto de ésta.

Lo habitual es que la MRI exhiba la señal T2 elevada del edema, principalmente en la zona posterior de los lóbulos occipitales, sin respetar ningún territorio vascular **(fig. 307-7)**. La CT es menos sensible, pero suele mostrar un patrón de hipodensidad irregular en el territorio dañado. El término *síndrome de encefalopatía posterior reversible* (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) se utiliza a menudo para describir estas anomalías; sin embargo, el síndrome clínico no siempre es reversible ni se limita sólo a las regiones posteriores del encéfalo. Las imágenes vasculares muestran en ocasiones estenosis de los vasos cerebrales, en especial en la circulación posterior; no se sabe si esta vasculopatía no inflamatoria constituye una causa primaria del edema o es un fenómeno secundario. Otros estudios complementarios, como el análisis del LCR, con frecuencia ofrecen resultados inespecíficos. Muchas de las sustancias que se han implicado, como ciclosporina, provocan este síndrome incluso con dosis bajas o después de varios años de tratamiento. Por tanto, la concentración sérica normal de estos medicamentos no los excluye como fármacos inductores.

El tratamiento consiste en reducir de modo prudente la presión sanguínea con medicamentos intravenosos como labetalol o nicardipina, interrumpir el fármaco nocivo y tratar los problemas médicos de fondo como eclampsia. Si la presión es muy alta, es lógico reducir la MAP ~20% al inicio, porque si la presión se reduce más puede causar isquemia secundaria y quizá infarto, puesto que la presión desciende por debajo del límite inferior de la capacidad autorreguladora del paciente. Es importante identificar y contener las convulsiones, por lo que muchas veces es necesario monitoreo EEG continuo. Los antiepilépticos son efectivos si se identifica actividad convulsiva, pero en el caso especial de la eclampsia hay evidencia que respalda el uso de sulfato de magnesio para controlar las convulsiones.

FIGURA 301-7 Secuencia FLAIR (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) de resonancia magnética (MRI) axial del cerebro en un paciente que recibe ciclosporina después de un trasplante de hígado, quien manifestó convulsiones, cefalea y ceguera cortical. Se observa un aumento de las señales en forma bilateral en los lóbulos occipitales que abarcan principalmente la sustancia blanca y que concuerdan con un estado de hiperperfusión secundario a los inhibidores de la calcineurina.

DAÑO CEREBRAL DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE UN ÓRGANO SÓLIDO

Después del trasplante de un órgano sólido se administran inmunosupresores en dosis altas y muchos de estos compuestos tienen complicaciones neurológicas bien descritas. En los pacientes con cefalea, convulsiones o déficits neurológicos focales que reciben inhibidores de la calcineurina debe considerarse la posibilidad de un síndrome por hiperperfusión, como se describió antes. Estos efectos neurotóxicos se observan sobre todo con ciclosporina y tacrolimús, y muchas veces se manifiestan cuando la concentración sérica del fármaco es normal. El tratamiento consiste principalmente en reducir la dosis del fármaco o interrumpirlo. Hay muy pocos casos publicados de efectos neurotóxicos de sirolimús, por lo que éste constituye una opción razonable para algunos pacientes. Otros ejemplos de inmunosupresores y sus complicaciones neurológicas son el mutismo acinético vinculado con OKT3 y la leucoencefalopatía que se observa con el metotrexato, en especial cuando se administra por vía intratecal o con radioterapia concomitante. En cualquier paciente sometido a trasplante de un órgano sólido que presenta signos neurológicos es necesario examinar de forma minuciosa la lista de fármacos en busca de estos posibles efectos secundarios.

Las complicaciones cerebrovasculares de los trasplantes de órganos sólidos a menudo se diagnostican en el periodo posoperatorio inmediato. Puede haber infartos del territorio limítrofe, sobre todo en caso de hipotensión durante el trasplante de corazón. Los infartos embólicos son una complicación típica del trasplante de corazón, pero cualquier trasplante de un órgano sólido aumenta el riesgo de embolias generalizadas. Cuando una embolia cerebral acompaña a un trasplante de riñón o hígado, la búsqueda minuciosa de una comunicación anómala derecha-izquierda debe incluir la evaluación del corazón con ecocardiografía con solución salina agitada, es decir, "estudio de burbujas", así como la búsqueda de un cortocircuito intrapulmonar. Muchas personas que reciben un trasplante de riñón o corazón padecen aterosclerosis avanzada, lo que aumenta el riesgo de una aploplejía. Cuando se sospecha la posibilidad de una complicación cerebrovascular debe obtenerse una CT o MRI para confirmar el diagnóstico y excluir una hemorragia intracerebral, que suele ocurrir en el contexto de una coagulopatía secundaria a insuficiencia hepática o después de una revascularización cardiaca.

Puesto que las personas con trasplante de un órgano sólido se someten a inmunodepresión de forma crónica, las infecciones constituyen una preocupación frecuente **(cap. 138)**. En cualquier paciente que recibe un trasplante y presenta signos o síntomas nuevos del SNC como convulsiones, confusión o un déficit focal debe contemplarse la posibilidad de una infección del SNC y realizar una evaluación con imágenes (por lo general MRI) y quizá una punción lumbar. Los microorganismos patógenos causales más frecuentes en las infecciones del SNC en estas personas varían según el intervalo que ha transcurrido desde el trasplante. Durante el primer mes después del trasplante, los microorganismos más frecuentes son las bacterias asociadas a las cirugías y catéteres permanentes. Empezando durante el segundo mes después del trasplante, las infecciones oportunistas del SNC son las más frecuentes, incluidas especies de *Nocardia* y *Toxoplasma*, así como micosis como aspergilosis. Las infecciones virales que afectan al cerebro en los pacientes inmunodeprimidos, como virus de herpes simple, citomegalovirus, herpes virus humano tipo 6 (HHV-6) y varicela, también son más frecuentes después del primer mes del trasplante. Después de los 6 meses, las personas inmunodeprimidas que han recibido un trasplante siguen teniendo riesgo de padecer estas infecciones oportunistas bacterianas, micóticas y virales, pero también pueden sufrir complicaciones tardías de las infecciones del SNC, como leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada al virus JC **(cap. 132)** y expansiones clonales de células B impulsadas por el virus de Epstein-Barr, que tienen como resultado un trastorno linfoproliferativo postrasplante o linfoma del SNC **(cap. 86)**.

ENFERMEDADES CRÍTICAS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Las enfermedades críticas con trastornos del sistema nervioso periférico (SNP) surgen en dos contextos: 1) enfermedades neurológicas primarias que necesitan cuidados intensivos, como la intubación y la ventilación mecánica y 2) manifestaciones del SNP consecutivas a enfermedades sistémicas graves, que casi siempre abarca falla de múltiples órganos. El primer grupo incluye las polineuropatías agudas, como el síndrome de Guillain-Barré **(cap. 439)**, las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave **(cap. 440)**, y el botulismo **(cap. 148)**, así como las enfermedades musculares primarias, como la polimiositis **(cap. 358)**. Esta última puede ser consecuencia tanto de la propia enfermedad sistémica como de

los tratamientos, y como grupo suelen denominarse debilidad adquirida en la ICU (ICUAW, *ICU acquired weakness*).

Los principios generales de valoración respiratoria en personas con afectación del SNP, independientemente de su causa, comprenden la valoración de la mecánica respiratoria, como la fuerza inspiratoria máxima (MIF, *maximal inspiratory force*) y la capacidad vital (VC, *vital capacity*), y la valoración de la fuerza de la musculatura bulbar. Sin importar la causa de la debilidad, debe considerarse la intubación endotraqueal cuando la MIF desciende a −25 cmH_2O o la VC es <1 L. También, los individuos con debilidad grave del paladar quizá necesiten intubación endotraqueal para evitar la obstrucción aguda de las vías respiratorias superiores o la aspiración recurrente. Se usa la gasometría arterial y la saturación percutánea de oxígeno en el seguimiento de los pacientes con una posible afectación respiratoria por disfunción del SNP. Sin embargo, la intubación y la ventilación mecánica deben llevarse a cabo basándose en la evaluación clínica más que esperar hasta que disminuya la saturación de oxígeno o a que se produzca retención de CO_2 por la hipoventilación. La ventilación mecánica no invasiva se considerará en un inicio en vez de la intubación endotraqueal en la miastenia grave, pero en general es insuficiente en pacientes con debilidad bulbar grave o insuficiencia respiratoria con hipercapnia. **En el capítulo 295 se describen los principios de la ventilación mecánica.**

NEUROPATÍA

Aunque la disfunción neurológica más evidente de los pacientes en estado crítico puede ser la encefalopatía, la disfunción del SNP también es muy frecuente. Lo habitual es que se presente en sujetos con enfermedades críticas prolongadas que duran varias semanas y que evolucionan con septicemia; la sospecha clínica surge cuando hay dificultades para liberar al paciente del respirador mecánico, a pesar de haber mejorado de la enfermedad subyacente y de la septicemia. La *polineuropatía del enfermo crítico* hace referencia a la complicación más frecuente del SNP relacionada con enfermedades graves; en el contexto de los padecimientos críticos prolongados, surge septicemia y falla de múltiples órganos. Las manifestaciones neurológicas comprenden pérdida de fuerza generalizada, disminución de los reflejos y pérdida distal de la sensibilidad. Los estudios electrofisiológicos demuestran la presencia de una neuropatía axonal sensitivomotora, difusa y simétrica, en tanto que los estudios anatomopatológicos confirman la degeneración axonal. No está claro cuál es el mecanismo exacto que produce la polineuropatía del enfermo crítico, pero se cree que intervienen factores circulantes, como las citocinas, que se asocian a septicemia y a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se ha informado que hasta 70% de los pacientes con septicemia sufre algún grado de neuropatía, aunque muchos menos tienen un síndrome clínico tan grave que origine una debilidad de la musculatura respiratoria que exija ventilación mecánica prolongada o que impida prescindir de ella. Al parecer, el control estricto de la glucemia con infusiones de insulina disminuye el riesgo de la polineuropatía que acompaña a la enfermedad grave. Por lo demás, el tratamiento es de apoyo, con intervención específica dirigida al tratamiento de la enfermedad subyacente. Aunque suelen verse recuperaciones espontáneas, la evolución puede prolongarse durante semanas o meses y exige apoyo ventilatorio y cuidados prolongados aunque ya se haya curado la enfermedad grave subyacente.

TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

En los pacientes muy graves, una anomalía en la transmisión neuromuscular quizá sea la causa de pérdida de fuerza. El botulismo **(cap. 148)** se adquiere con la ingestión de toxina botulínica en alimentos en mal estado de conservación, o se origina por un absceso anaerobio por *Clostridium botulinum* (botulismo de las heridas). Los lactantes manifiestan debilidad generalizada por infección intestinal por *Clostridium*, en particular cuando se alimentan con miel. Los primeros signos de botulismo alimentario son diplopía y disfagia. El tratamiento básicamente es paliativo, pero la aplicación de antitoxina desde el principio reduce la duración del bloqueo neuromuscular. Los cuidados generales en la ICU son similares a los de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré o miastenia grave, y se centran en evitar la formación de úlceras en los puntos de presión, tromboprofilaxis venosa profunda y prevención de infecciones. Es importante notificar de inmediato a las autoridades de salud pública cuando se confirma el diagnóstico para evitar otros casos por alimentos contaminados o para eliminar el origen del botulismo de una herida (como inyección de drogas).

En los pacientes débiles internados en la ICU debe descartarse la posibilidad de miastenia grave no diagnosticada **(cap. 440)**; sin embargo, la debilidad persistente secundaria a una transmisión deficiente en la unión neuromuscular casi siempre es secundaria a la administración de fármacos. Diversos medicamentos alteran la transmisión neuromuscular; entre ellos se encuentran los antibióticos, sobre todo los aminoglucósidos y los β bloqueadores. En la ICU, una causa frecuente la constituyen los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (nd-NMBA, *nondepolarizing neuromuscular blocking agents*), también conocidos como relajantes musculares. En este grupo se encuentran fármacos, como pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio. Suelen utilizarse para facilitar la respiración mecánica u otras técnicas de cuidados intensivos, pero con su uso prolongado el bloqueo neuromuscular persistente puede producir pérdida de fuerza, que tal vez se prolongue por horas o días después de interrumpir el fármaco. Los factores de riesgo para presentar este efecto prolongado de los antagonistas neuromusculares son el sexo femenino, la acidosis metabólica y la insuficiencia renal.

El bloqueo neuromuscular prolongado no parece ocasionar un daño permanente al SNP. Una vez que se interrumpen los fármacos, se recupera por completo la fuerza, aunque esto puede tardar unos días. En general, deben emplearse las dosis mínimas de bloqueadores neuromusculares que permitan conseguir el efecto deseado y, cuando se utilicen estos fármacos en la ICU, tendría que emplearse un estimulador del nervio periférico para controlar la función de la unión neuromuscular.

MIOPATÍA

Los pacientes graves, en especial los que presentan septicemia, sufren a menudo debilidad y pérdida de masa muscular, casi siempre a pesar de una nutrición en apariencia adecuada. El término *miopatía de la enfermedad grave* es una expresión general que describe a varios trastornos musculares observados en las personas graves. Se supone que surge una miopatía catabólica como resultado de factores múltiples como cortisol alto, mayor liberación de catecolaminas y otros factores circulantes inducidos por el SIRS. En este síndrome, conocido como *miopatía caquéctica*, la concentración de creatina cinasa sérica y la electromiografía (EMG) son normales. La biopsia de músculo muestra atrofia de las fibras tipo II. Ante una septicemia profunda, también se observa necrosis panfascicular de las fibras musculares. Esta *miopatía necrosante aguda de cuidados intensivos* es menos frecuente y se caracteriza en la clínica por debilidad que avanza hasta un nivel profundo en el transcurso de unos cuantos días. En ocasiones se acompaña de aumento de la creatina cinasa sérica y mioglobina urinaria. Tanto el EMG como la biopsia muscular son normales al principio, pero al final muestran actividad espontánea anómala y necrosis panfascicular con reacción inflamatoria concomitante. Puede haber rabdomiólisis aguda por ingestión de alcohol o secundaria a síndromes compartimentales.

Cuando se administran glucocorticoides y nd-NMBA, puede haber *miopatía de filamento grueso*. El contexto más frecuente en el que se observa esta alteración es el paciente asmático que necesita dosis altas de glucocorticoides y nd-NMBA para facilitar el uso del respirador. Esta alteración muscular no es secundaria a la acción prolongada de los nd-NMBA en la unión neuromuscular, sino que es una miopatía real con daño muscular; en ocasiones, se ha descrito con dosis altas de glucocorticoides o con septicemia. En términos clínicos, este síndrome suele diagnosticarse cuando es imposible desconectar al paciente del respirador no obstante la resolución del problema pulmonar primario. En términos patológicos, se observa pérdida de los filamentos gruesos (de miosina). La miopatía de filamentos gruesos de las enfermedades graves tiene un buen pronóstico. Si el paciente sobrevive a la enfermedad crítica subyacente, la miopatía mejora de forma invariable y las personas suelen volver a su situación normal. Sin embargo, como este síndrome es la consecuencia de una verdadera lesión del músculo, no un bloqueo prolongado de la unión neuromuscular, el proceso puede durar semanas o meses y, durante todo ese tiempo, quizá sea necesaria la traqueostomía con apoyo respiratorio prolongado. Algunos pacientes tienen debilidad residual a largo plazo, con atrofia y fatiga que limita la deambulación. En la actualidad, se desconoce la forma de impedir esta complicación miopática, excepto evitando el uso de los nd-NMBA, una estrategia no siempre posible. El control del nervio periférico con un estimulador puede ayudar a evitar el uso excesivo de estos fármacos. Sin embargo, es más probable que este método prevenga la complicación del bloqueo prolongado de la unión neuromuscular que esta miopatía.

LECTURAS ADICIONALES

Callaway CW *et al*.: Part 4: Advanced life support: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Circulation 132:S84, 2015.

Dhar R: Neurologic complications of transplantation. Handb Clin Neurol 141:545, 2017.

Donnelly J *et al*.: Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. Crit Care 20:129, 2016.

Latronico N *et al.*: Critical illness polyneuropathy and myopathy: A major cause of muscle weakness and paralysis. Lancet Neurol 10:931, 2011.

Nielsen N *et al.*: Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. N Engl J Med 369:2197, 2013.

Pandharipande PP *et al.*: Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med 369:1306, 2013.

Posner JB *et al.*: *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 2007.

Quillinan N *et al.*: Neuropathophysiology of brain injury. Anesthesiol Clin 34:453, 2016.

Sandroni C *et al.*: Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 40:1816, 2014.

Toledano M, Fugate JE: Posterior reversible encephalopathy in the intensive care unit. Handb Clin Neurol 141:467, 2017.

302 Hemorragia subaracnoidea

J. Claude Hemphill III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress

La hemorragia subaracnoidea (SAH, *subarachnoid hemorrhage*) impone al encéfalo un estado crítico por las lesiones cerebrales tanto primarias como secundarias. Con excepción del traumatismo craneoencefálico, la causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea es la rotura de un aneurisma sacular. Otras fuentes son hemorragia por una malformación vascular (malformación arteriovenosa o fístula arteriovenosa dural) y la extensión al interior del espacio subaracnoideo de una hemorragia intracerebral primaria. Algunas SAH idiopáticas se ubican en las cisternas perimesencefálicas y tienen un buen pronóstico; tal vez su origen es venoso o capilar, y en estos casos la angiografía no revela ninguna anomalía.

ANEURISMAS SACULARES

En los estudios angiográficos y las necropsias, se ha observado que alrededor del 2% de los adultos tiene aneurismas intracraneales, con una prevalencia de 4 millones de personas en Estados Unidos; estos aneurismas se rompen y causan una hemorragia subaracnoidea en 25 000 a 30 000 pacientes cada año. En el enfermo que llega con vida al hospital, la tasa de mortalidad en los siguientes 30 días es de casi 45%. De los que sobreviven, más de la mitad queda con deficiencias neurológicas importantes como resultado de la hemorragia inicial, del vasoespasmo cerebral con infarto o de la hidrocefalia. Si el paciente sobrevive pero el aneurisma no se oblitera, la tasa de una nueva hemorragia se acerca al 20% en las primeras 2 semanas, 30% en el primer mes y 3% en los 12 meses siguientes. Ante estas cifras alarmantes, el principal objetivo terapéutico es prevenir las complicaciones iniciales previsibles de la SAH.

Los aneurismas que no se han roto y son asintomáticos son menos peligrosos que un aneurisma que acaba de romperse. El riesgo anual de desgarro para aneurismas <10 mm es de cerca de 0.1%, y el de los aneurismas ≥10 mm es de cerca de 0.5-1%. La tasa de morbilidad quirúrgica sobrepasa con mucho estas cifras. Debido a que los pacientes más jóvenes se exponen un periodo más prolongado al riesgo de rotura, cuando el aneurisma es >10 mm de diámetro es conveniente el tratamiento profiláctico. Al igual que con el tratamiento de la estenosis carotídea asintomática, esta relación entre el riesgo y el beneficio depende en gran medida de la frecuencia de complicaciones de las medidas terapéuticas.

Los aneurismas gigantes, que son los que miden >2.5 cm de diámetro, se presentan en las mismas ubicaciones (véase más adelante) que los de menor tamaño, y componen 5% de todos los casos. Las tres ubicaciones más frecuentes son la porción terminal de la arteria carótida interna, la bifurcación de la arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*) y la parte superior de la arteria basilar. Su riesgo de desgarro es de alrededor del 6% en el primer año después de su diagnóstico, y puede permanecer alto por tiempo indefinido. Suelen producir síntomas por la compresión del parénquima cerebral o los pares craneales adyacentes.

Los aneurismas micóticos se sitúan lejos de la primera bifurcación de las principales arterias del polígono de Willis. Muchos se deben a un émbolo infectado por una endocarditis bacteriana, y causan degeneración séptica de las arterias con la consiguiente dilatación y rotura. No se sabe si estas lesiones deben buscarse y repararse antes de su rotura o si debe esperarse que cicatricen de forma espontánea con ayuda de los antibióticos.

Fisiopatología Los aneurismas saculares se forman en la bifurcación de las arterias intracraneales de calibre grande o mediano; se rompen hacia el espacio subaracnoideo de las cisternas basales y, con frecuencia, hacia el interior del parénquima cerebral adyacente. Casi 85% de estos aneurismas se produce en la circulación anterior, sobre todo en el polígono de Willis. Cerca del 20% de los pacientes presenta aneurismas múltiples, muchos de ellos con una ubicación bilateral idéntica. A medida que el aneurisma crece, se le moldea un cuello y una zona con forma de cúpula. La longitud del cuello y el tamaño de la cúpula varían mucho, y son factores importantes cuando se planea la obliteración quirúrgica o la embolización endovascular del aneurisma. La lámina elástica interna de la arteria desaparece en la base del cuello. La capa media se adelgaza y las fibras musculares lisas se sustituyen por tejido conjuntivo. En la zona del desgarro (por lo general, en el nivel de la cúpula), la pared se adelgaza y la laceración que causa la hemorragia suele medir ≤0.5 mm de longitud. El tamaño y el sitio del aneurisma son factores importantes para pronosticar el riesgo de que se rompa; los que miden >7 mm de diámetro y los que se ubican en la parte superior del tronco basilar y el nacimiento de la arteria comunicante posterior son los que tienen mayor riesgo de romperse.

Manifestaciones clínicas Muchos de los aneurismas intracraneales sin romper son por completo asintomáticos. Los síntomas casi siempre se deben a la rotura y la SAH subsiguiente, aunque algunos aneurismas no rotos generan un efecto de tumoración sobre nervios craneales o el parénquima cerebral. En el momento en que se rompe el aneurisma y se presenta la SAH, aumenta de manera repentina la presión intracraneal, lo cual explica la pérdida transitoria del estado de conciencia que se observa en 50% de los casos. Antes de perder el estado de conciencia, algunos pacientes manifiestan un periodo breve de cefalea atroz, pero la mayoría se queja primero de cefalea cuando recuperan la conciencia. En 10% de los casos, la hemorragia de origen aneurismático es tal que provoca pérdida de la conciencia durante varios días. En alrededor de 45% de los casos, la primera manifestación es cefalea intensa asociada al esfuerzo. El paciente con frecuencia llama a la cefalea "el peor dolor de cabeza de mi vida"; sin embargo, la característica más importante es su instauración súbita. En ocasiones, estos desgarros se manifiestan al principio por cefalea de intensidad sólo moderada o un cambio en las características habituales del dolor de cabeza. La cefalea suele ser generalizada y se acompaña de rigidez de cuello y vómito.

Si bien la cefalea repentina sin síntomas constituye la manifestación principal de un aneurisma roto, a veces también se acompaña de déficits neurológicos focales. Los aneurismas de la arteria comunicante anterior o de la bifurcación de la MCA pueden romperse hacia el interior del encéfalo o al espacio subdural, donde forman un hematoma de tamaño suficiente para producir un efecto de masa. Los déficits subsecuentes son hemiparesia, afasia y abulia.

En ocasiones, los síntomas prodrómicos sugieren la ubicación del aneurisma que está creciendo de modo gradual y que todavía no se rompe. Una parálisis del III par craneal, sobre todo cuando se acompaña de dilatación pupilar, pérdida del reflejo luminoso pupilar ipsolateral (pero con conservación del contralateral) y dolor focal por encima o por detrás del globo ocular, sugieren la posibilidad de un aneurisma expansivo en la unión de la arteria comunicante posterior con la carótida interna. La parálisis del VI par indica la presencia de un aneurisma en el seno cavernoso, y los defectos del campo visual se observan con un aneurisma carotídeo supraclinoideo expansivo o de la arteria cerebral anterior. El dolor occipital y cervical posterior indica presencia de un aneurisma de la arteria cerebelosa posteroinferior o anteroinferior **(cap. 419)**. El dolor del globo ocular o por detrás del mismo y en la parte baja de la sien puede deberse a un aneurisma expansivo de la MCA. La cefalea de trueno es una variedad de migraña que simula una SAH. Antes de concluir que la persona con dolor intenso y repentino padece de migraña de trueno, es necesario realizar pruebas complementarias para identificar el aneurisma o alguna otra anomalía intracraneal.

Algunos aneurismas sufren desgarros pequeños que originan derrames minúsculos de sangre hacia el espacio subaracnoideo, que se denominan *extravasaciones de aviso* o *centinelas*. La cefalea súbita e inexplicable en cualquier ubicación despierta la sospecha de una SAH, que debe investigarse puesto que en ocasiones degenera en hemorragia mayor.

CUADRO 302-1 Escalas de estadificación para la hemorragia subaracnoidea

GRADO	ESCALA DE HUNT-HESS	ESCALA DE LAS WORLD FEDERATION OF NEUROSURGICAL SOCIETIES (WFNS)
1	Cefalea leve, estado mental normal, no hay datos en pares craneales o motores	Puntuación GCS[a] 15, sin deficiencias motoras
2	Cefalea grave, estado mental normal, puede haber deficiencia de pares craneales	Puntuación GCS 13-14, sin deficiencias motoras
3	Somnolencia, confusión, puede haber deficiencia de pares craneales o motriz leve	Puntuación GCS, 13-14, con deficiencias motoras
4	Estupor, deficiencia motora moderada a grave, puede haber postura refleja intermitente	Puntuación GCS 7-12, con o sin deficiencias motoras
5	Coma, postura refleja o flacidez	Puntuación GCS 3-6, con o sin deficiencias motoras

[a] GCS, escala del coma de Glasgow: véase **cuadro 435-1**.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la SAH suelen clasificarse por grados con los esquemas de clasificación de Hunt-Hess o de la World Federation of Neurosurgical Societies **(cuadro 302-1)**. En los aneurismas rotos, el pronóstico de buenos resultados disminuye a medida que aumenta el grado. Por ejemplo, es inusual que un paciente con grado 1 de la clasificación de Hunt-Hess fallezca si se trata el aneurisma, pero la tasa de mortalidad para los pacientes grados 4 y 5 llega hasta el 60%.

Déficits neurológicos tardíos Hay cuatro causas principales por las que ocurren: una rotura recurrente, hidrocefalia, isquemia cerebral tardía e hiponatremia.

1. *Rotura recurrente.* Su incidencia durante el primer mes después de una hemorragia subaracnoidea es de casi 30%, con un nivel máximo en los primeros 7 días. La tasa de mortalidad es de 50% y el pronóstico es sombrío. El tratamiento inmediato elimina este riesgo.
2. *Hidrocefalia.* La hidrocefalia aguda puede ocasionar estupor y coma, y puede mitigarse con la colocación de un drenaje ventricular externo. La hidrocefalia subaguda se forma más a menudo, en el transcurso de varios días o semanas y origina somnolencia o lentitud mental progresivas con incontinencia. Para diferenciar la hidrocefalia del vasoespasmo se utilizan la CT, la angiografía por CT, el Doppler transcraneal (TCD, *transcranial Doppler*) o la angiografía convencional por rayos X. La hidrocefalia puede desaparecer de manera espontánea o necesitar un drenaje ventricular temporal. Algunos enfermos muestran un cuadro clínico de hidrocefalia crónica después de varias semanas o meses de la SAH, que se manifiesta por dificultad en la marcha, incontinencia o deterioro mental. Otros signos leves son falta de iniciativa en la conversación o incapacidad para recuperar la independencia.
3. *Isquemia cerebral tardía.* El vasoespasmo es la constricción de las arterias en la base del encéfalo después de una SAH; origina isquemia e infarto sintomáticos en cerca del 30% de los pacientes y constituye la causa principal de las complicaciones tardías y la muerte. Los signos de isquemia aparecen entre 4 y 14 días después de la hemorragia, más a menudo a los 7 días. La gravedad y la distribución del espasmo vascular son los factores que definen si se produce o no un infarto.
   a. Se considera que el vasoespasmo tardío es resultado de los efectos directos de la sangre coagulada y sus productos de degradación sobre las arterias en el espacio subaracnoideo. En general, cuanta más sangre circunde las arterias, mayor será la probabilidad de que se produzcan vasoespasmos sintomáticos. El espasmo de las grandes arterias origina síntomas atribuibles a la zona vascular correspondiente **(cap. 419)**. Cualquiera de estos síntomas focales puede presentarse de forma repentina al principio, fluctuar o manifestarse en el curso de varios días. En casi todos los casos, se advierte un deterioro del estado mental antes del espasmo focal.
   b. El vasoespasmo se identifica con facilidad en la angiografía convencional con rayos X, pero este procedimiento con penetración corporal es costoso y conlleva riesgo de apoplejía y otras complicaciones. El TCD se basa en el principio de que la velocidad del flujo sanguíneo dentro de una arteria aumenta conforme se reduce el diámetro de la luz. La sonda se dirige a lo largo de la arteria cerebral media, la arteria cerebral anterior (ACA, *anterior cerebral artery*) proximal, la carótida terminal y las arterias vertebral y basilar diariamente o en días alternos, lo cual permite identificar con precisión el vasoespasmo e iniciar el tratamiento para prevenir la isquemia cerebral (véase más adelante). La angiografía por CT es otro método que permite identificar de manera confiable el vasoespasmo.
   c. El edema cerebral grave en los pacientes con un infarto consecutivo a un vasoespasmo puede aumentar la ICP lo suficiente como para reducir la presión de perfusión cerebral. El tratamiento consiste en manitol, hiperventilación y hemicraneotomía; la hipotermia moderada también es importante.
4. *Hiponatremia.* La hiponatremia puede ser profunda y sobrevenir con rapidez en las primeras 2 semanas después de la hemorragia subaracnoidea. Hay tanto natriuresis como hipovolemia con la SAH, de manera que los pacientes se tornan hiponatrémicos e hipovolémicos. Tanto el péptido natriurético auricular, como el péptido natriurético cerebral son importantes para producir este "síndrome de pérdida de sal cerebral". Lo habitual es que se despeje en el lapso de 1 a 2 semanas y, en caso de SAH, no se tratará con restricción de agua, ya que esto aumenta el riesgo de apoplejía (véase más adelante).

Estudios de laboratorio e imágenes (fig. 302-1) El dato clave de un aneurisma roto es la presencia de sangre en el LCR. En >95% de los casos se acumula suficiente sangre para observarla en la CT de alta calidad y sin medio de contraste realizada en un plazo de 72 h. Si las imágenes de la CT no permiten diagnosticar una hemorragia subaracnoidea ni dejan ver una lesión tumoral ni una hidrocefalia obstructiva, debe realizarse una punción lumbar para demostrar la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. Pasadas 6 a 12 h de la SAH, la lisis de los eritrocitos, y la consiguiente conversión de la hemoglobina en bilirrubina, tiñe el LCR de color amarillo. Esta xantocromía del LCR alcanza su máxima intensidad a las 48 h y persiste durante 1 a 4 semanas, según la cantidad de sangre existente en el espacio subaracnoideo.

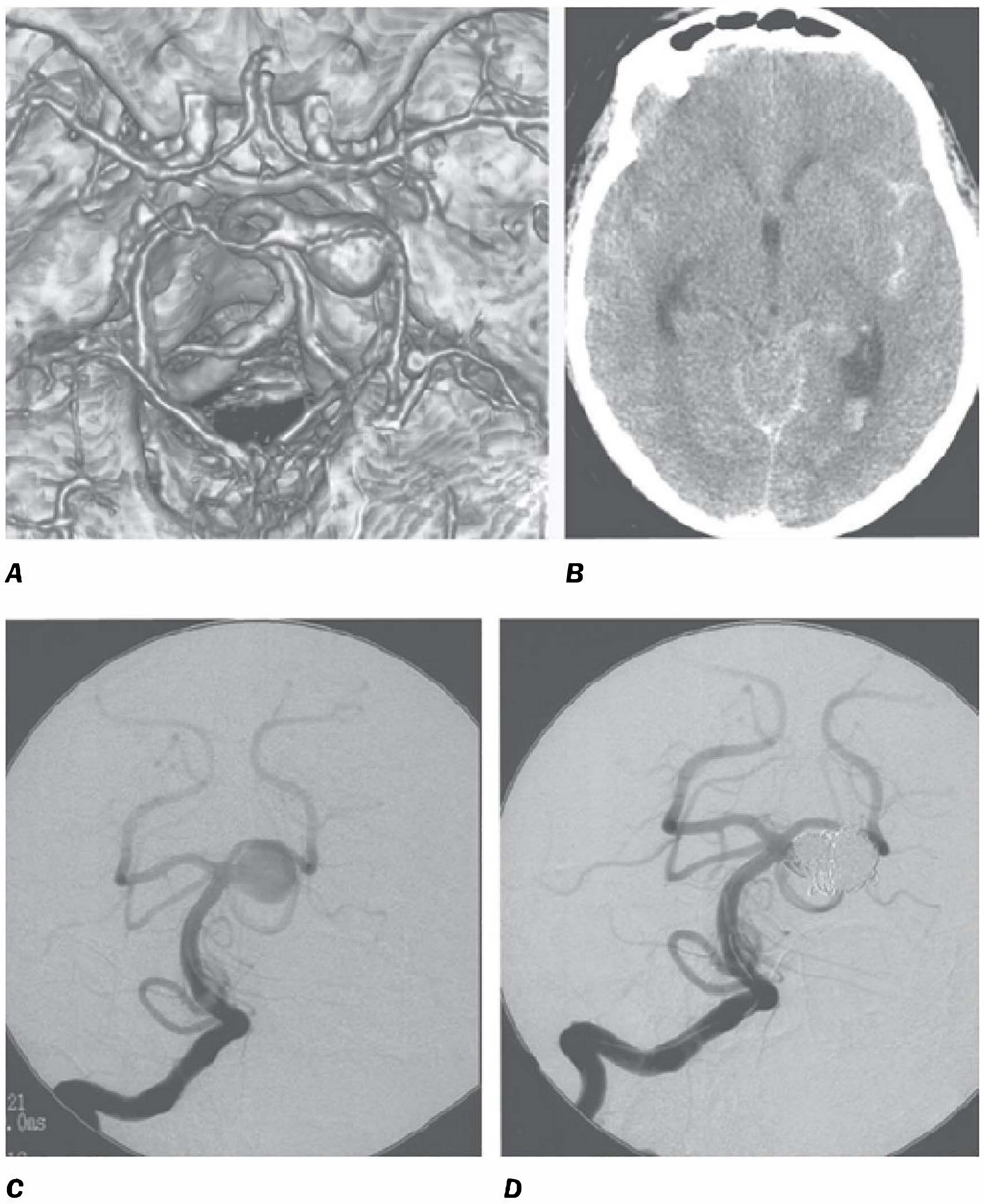


FIGURA 302-1 Hemorragia subaracnoidea. ***A.*** La angiografía por CT indicó la presencia de un aneurisma en la arteria cerebelosa superior izquierda. ***B.*** La CT sin medio de contraste a nivel del tercer ventrículo mostró la presencia de sangre en el plano subaracnoideo en la cisura izquierda de Silvio (*zona brillante*) y dentro del ventrículo lateral izquierdo. ***C.*** Angiograma habitual anteroposterior de la arteria vertebral derecha y el tronco basilar, donde se identifica el aneurisma grande. ***D.*** Angiograma habitual después de embolización del aneurisma con una espiral, en el cual la porción principal o el cuerpo del aneurisma está lleno de platino que se introdujo por un microcatéter que se hizo pasar desde la arteria femoral hasta el cuello del aneurisma.

La extensión y la ubicación de la hemorragia subaracnoidea en la CT ayudan a confirmar al aneurisma subyacente, identificar la causa de la deficiencia neurológica y pronosticar la posibilidad de un vasoespasmo tardío. Cuando la CT inicial muestra la presencia en las cisternas basales de hematomas subaracnoideos >5 × 3 mm, o cuando se forman cúmulos de sangre >1 mm de espesor en los surcos de la corteza cerebral, la incidencia de vasoespasmo cerebral sintomático en los territorios de las arterias cerebrales media y anterior es muy alta. La CT no permite pronosticar de manera confiable el desarrollo de un vasoespasmo en las arterias vertebrales, basilares o cerebrales posteriores.

La punción lumbar previa a la CT sólo está indicada cuando la CT no puede realizarse en el momento en que debe descartarse una SAH. Una vez que se sospecha el diagnóstico de hemorragia por rotura de un aneurisma sacular, se realiza una angiografía convencional de los cuatro vasos (ambas carótidas y ambas vertebrales) para ubicar el aneurisma, definir sus detalles anatómicos y determinar la presencia de otros aneurismas íntegros **(fig. 302-1*C*)**. En algunos centros, el aneurisma roto se trata mediante técnicas endovasculares al momento de la angiografía inicial como una manera de facilitar el tratamiento y reducir al mínimo el número de procedimientos con penetración corporal. La angiografía con CT es otro para localizar el aneurisma, y es suficiente para planear el tratamiento definitivo.

La vigilancia estricta (diaria o dos veces por día) de electrólitos es importante porque la hiponatremia puede presentarse con rapidez durante las primeras 2 semanas después de la SAH (véase antes).

El electrocardiograma (ECG) muestra cambios del segmento ST y la onda T similares a los que se observan en la isquemia cardiaca. El complejo QRS prolongado, el intervalo QT prolongado y las ondas T acuminadas o con inversión profunda son consecuencia de la hemorragia intracraneal. Hay evidencia de que después de una SAH pueden producirse lesiones estructurales del miocardio generadas por las catecolaminas circulantes y la descarga excesiva de neuronas simpáticas, lo cual ocasiona una miocardiopatía reversible suficiente para causar un estado de choque o insuficiencia cardiaca congestiva. La ecocardiografía revela una imagen de anomalías regionales en el movimiento de la pared que siguen la distribución de los nervios simpáticos más que las arterias coronarias principales y que no afecta relativamente el ápice de la pared ventricular. Los propios nervios simpáticos al parecer se lesionan por la toxicidad directa de la liberación excesiva de catecolaminas. Es frecuente un aumento asintomático de las concentraciones de troponina. Rara vez se observan arritmias ventriculares graves en el paciente hospitalizado.

TRATAMIENTO

Hemorragia subaracnoidea

La reparación pronta de un aneurisma previene su rotura recurrente y permite la aplicación segura de técnicas que mejoren el flujo sanguíneo (p. ej., hipertensión inducida) en caso de un vasoespasmo e isquemia cerebral tardía. El neurocirujano puede "engrapar" el aneurisma o bien el cirujano endovascular puede "colocar espirales". En la reparación quirúrgica se coloca una grapa de metal a través del cuello del aneurisma, con lo que se elimina de inmediato el riesgo de otra hemorragia. Para este método es necesario realizar una craneotomía y retracción del cerebro, que se acompañan de morbilidad neurológica. En las técnicas endovasculares se colocan pequeñas espirales de platino, o algún otro material embólico, dentro del aneurisma por medio de un catéter que se introduce desde la arteria femoral. El aneurisma se llena bien para facilitar la trombosis y con el tiempo se forma una pared que lo separa de la circulación **(fig. 302-1*D*)**. Hay dos estudios clínicos prospectivos con asignación al azar de cirugía frente al tratamiento endovascular de los aneurismas rotos: el primero fue el *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT), que se interrumpió pronto cuando 24% de los pacientes tratados con cirugía endovascular había muerto o eran dependientes 1 año después en comparación con 31% de los pacientes tratados con cirugía, una reducción relativa significativa de 23%. Después de 5 años, el riesgo de morir era menor en el grupo endovascular, aunque la proporción de supervivientes independientes era igual en ambos grupos. El riesgo de una nueva hemorragia fue bajo, pero más frecuente en el grupo endovascular. Estos resultados que favorecen el tratamiento endovascular a 1 año, fueron confirmados en otro estudio clínico, pero las diferencias en cuanto al desenlace funcional ya no fueron significativas a 3 años. Debido a que algunos aneurismas tienen una morfología que no puede corregirse con tratamiento endovascular, la cirugía sigue siendo una opción terapéutica importante. Gracias a las nuevas técnicas endovasculares que utilizan la colocación de espirales con la ayuda de un globo o la colocación de endoprótesis que desvían el flujo, han aumentado los tipos de aneurismas que pueden corregirse con intervenciones endovasculares. Es probable que los centros que combinan la experiencia endovascular y la neuroquirúrgica ofrezcan los mejores resultados; hay datos confiables que muestran que los centros especializados en tratamiento de aneurismas pueden mejorar las tasas de mortalidad.

El tratamiento médico de la SAH consiste en proteger las vías respiratorias, normalizar la presión arterial antes y después de corregir el aneurisma, evitar una hemorragia nueva antes del tratamiento, eliminar el vasoespasmo y la isquemia cerebral tardía, tratar la hidrocefalia, combatir la hiponatremia, limitar las lesiones cerebrales secundarias y prevenir embolias pulmonares.

La hipertensión intracraneal que sigue a la rotura del aneurisma es consecuencia de la sangre acumulada en el espacio subaracnoideo o el parénquima cerebral, hidrocefalia aguda o pérdida de la autorregulación vascular. Los pacientes estuporosos se someterán a ventriculostomía de urgencia para medir la ICP y tratar la hipertensión intracraneal a fin de prevenir la isquemia cerebral. Pueden emplearse también, si son necesarios, los tratamientos dirigidos a combatir la hipertensión intracraneal, como la osmoterapia o la sedación. La ICP alta que no responde al tratamiento es un signo de mal pronóstico.

Antes de llevar a cabo el tratamiento definitivo de un aneurisma roto, es necesario mantener una presión de perfusión cerebral adecuada, al tiempo que se evita el aumento excesivo de la presión arterial. En el paciente alerta vale la pena reducir la presión sistólica por debajo de 160 mm Hg con nicardipina, labetalol o esmolol. Si el nivel de conciencia es reducido, se mide la IPC, y la presión de perfusión cerebral ideal será de 60 a 70 mm Hg. En caso de cefalea o cervicalgia intensas, se receta sedación leve y analgésicos. Es importante evitar la sedación extrema porque reduce la posibilidad de detectar cambios clínicos en el estado neurológico. También es necesario asegurar una buena hidratación para evitar una hipovolemia que predisponga a la isquemia cerebral.

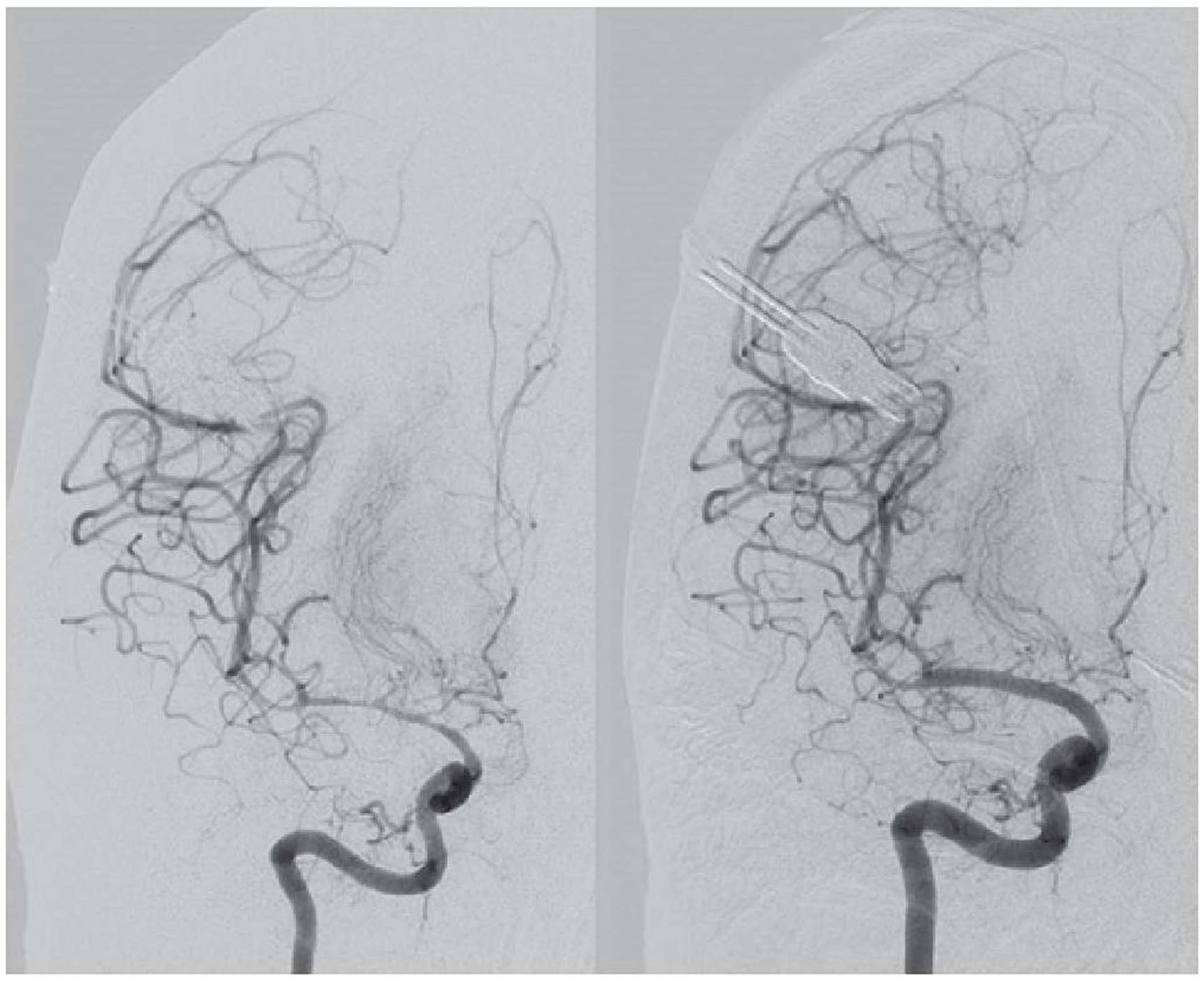
Las convulsiones son infrecuentes al inicio de la rotura aneurismática. Es probable que los temblores, sacudidas y postura en extensión que a menudo acompañan la pérdida de la conciencia en la SAH se deban al aumento súbito de la ICP, no a una convulsión. Sin embargo, a veces se administran anticonvulsivos profilácticos, ya que en teoría una convulsión podría causar una nueva hemorragia.

Los glucocorticoides ayudan a reducir la cefalea y el dolor de cuello consecutivos a la irritación que provoca la sangre en el espacio subaracnoideo. No se ha confirmado si reducen el edema cerebral, si tienen una función neuroprotectora o si disminuyen la lesión vascular, por lo cual no se recomienda su uso sistemático.

Los antifibrinolíticos no suelen recetarse, pero pueden considerarse en pacientes en quienes el tratamiento del aneurisma no puede llevarse a cabo de inmediato. Estos fármacos reducen la frecuencia de nueva rotura aneurismática, pero aumentan la frecuencia de infarto cerebral tardío y trombosis venosa profunda (DVT, *deep vein thrombosis*). Varios estudios recientes sugieren que la aplicación más breve (hasta que el aneurisma se corrige o durante los primeros 3 días) disminuye la rotura recurrente y es más inocua que lo que suponen los estudios preliminares de tratamientos más prolongados.

El vasoespasmo sigue siendo la causa principal de complicaciones y muerte después de una SAH aneurismática. El tratamiento con nimodipina, antagonista de los conductos del calcio (60 mg VO cada 4 h) mejora los resultados, quizás porque previene la lesión isquémica y no porque reduzca el riesgo de vasoespasmo. Dicho fármaco provoca hipotensión pronunciada en algunos pacientes, que acentúa la isquemia cerebral en los individuos con vasoespasmo. Otro tratamiento para el vasoespasmo cerebral sintomático consiste en aumentar la presión de perfusión cerebral mediante el aumento de la presión arterial media con la administración de expansores de volumen plasmático y de vasopresores, casi siempre fenilefrina o norepinefrina. En muchos pacientes, el aumento de la presión de perfusión mejora los síntomas, aunque la presión arterial alta conlleva el riesgo de provocar una nueva hemorragia en el caso de los aneurismas no tratados. El tratamiento con hipertensión inducida e hipervolemia casi siempre exige vigilancia de las presiones arterial y venosa central; es mejor la infusión de vasopresores por un catéter venoso central. La expansión del volumen ayuda a evitar la hipotensión y aumenta el gasto cardiaco.

Si la isquemia cerebral tardía debida al vasoespasmo persiste pese al tratamiento médico correcto, se considerará la administración intraarterial de vasodilatadores y una angioplastia intraarterial percutánea



A B

FIGURA 302-2 Vasoespasmo de la arteria cerebral derecha media. ***A.*** Angiografía con catéter que demuestra estenosis considerable de la arteria cerebral derecha media (MCA, *middle cerebral artery*). ***B.*** En vista de la isquemia cerebral tardía sintomática, se utilizó la angioplastia con globo blando para dilatar la porción proximal de la arteria cerebral media principal.

(fig. 302-2). Al parecer, la vasodilatación que ocurre después de la angioplastia es permanente, lo cual permite retirar antes el tratamiento hipertensivo. Los vasodilatadores (verapamilo y nicardipina) no duran >24 h; por tanto, es probable que se necesiten tratamientos múltiples hasta la reabsorción de la sangre subaracnoidea. Aunque la papaverina intraarterial es un vasodilatador eficaz, hay evidencia de que puede ser neurotóxica, por lo cual casi nunca se usa.

La hidrocefalia aguda origina estupor o coma; algunas veces desaparece de manera espontánea, pero otras es necesario realizar un drenaje ventricular temporal. En caso de hidrocefalia crónica, el tratamiento más indicado es la colocación de una derivación ventricular.

La restricción de agua está contraindicada en los pacientes con SAH y riesgo de vasoespasmo por la posibilidad de ocasionar hipovolemia e hipotensión, que desencadenarían una isquemia cerebral. En muchos pacientes, la hiponatremia persiste a pesar de las soluciones parenterales utilizadas, como la solución salina fisiológica. La hiponatremia a menudo mejora con complementos orales de cloruro de sodio junto con solución salina normal, pero a menudo es necesario administrar solución salina hipertónica por vía intravenosa. Es importante no corregir con demasiada celeridad la concentración de sodio en los pacientes con hiponatremia pronunciada de varios días de duración, porque puede surgir el síndrome de desmielinización osmótica **(cap. 301)**.

En todos los pacientes, se aplican medias de compresión neumática para prevenir la embolia pulmonar. La heparina no fraccionada por vía subcutánea para la profilaxis de la trombosis venosa profunda puede iniciarse 1 a 2 días después del tratamiento endovascular o la craneotomía con grapado quirúrgico, lo cual es un complemento útil de las medias de compresión neumática. El tratamiento de la embolia pulmonar depende de si se ha tratado el aneurisma y de si el paciente se sometió o no a una craneotomía. Está contraindicado el tratamiento anticoagulante general en enfermos con aneurismas rotos o no tratados, y es una contraindicación relativa durante varios días después de craneotomía, y puede retrasar la trombosis de un aneurisma al cual se aplicó una espiral. En caso de DVT o embolia pulmonar en los primeros días después de la craneotomía, se contempla la posibilidad de colocar un filtro en la vena cava inferior para prevenir más embolias pulmonares, aunque después de un tratamiento endovascular satisfactorio se prefiere la anticoagulación general con heparina.

LECTURAS ADICIONALES

Diringer MN *et al.*: Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. Neurocrit Care 15:211, 2011.

Etminan N, MacDonald RL: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Handb Clin Neurol 140:195, 2017.

Molyneux AJ *et al.*: The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Lancet 385:691, 2015.

303 Biología celular y molecular de los riñones

Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

El riñón es uno de los órganos con más diferenciación en el organismo. Al terminar el desarrollo embrionario, casi 30 tipos distintos de células forman una multitud de capilares de filtración y nefronas segmentadas cubiertas por un intersticio dinámico. Esta diversidad celular modula diversos procesos fisiológicos complejos. Funciones endocrinas, regulación de la presión arterial y la hemodinámica intraglomerular, transporte de solutos y agua, equilibrio ácido-base y eliminación de metabolitos de fármacos se logran por efecto de mecanismos intrincados de respuesta renal. Esta diversidad fisiológica depende del maravilloso ingenio arquitectónico de la nefrona, que evolucionó al tiempo que los organismos complejos salieron del agua para vivir sobre la tierra.

DESARROLLO EMBRIONARIO

Los riñones se desarrollan a partir del mesodermo intermedio bajo el control programado o secuencial de un número creciente de genes, descritos en la **figura 303-1**. La transcripción de estos genes se encuentra guiada por indicadores morfogénicos, que invitan a dos germinaciones ureterales a penetrar a los blastemas metanéfricos, donde inducen a las células primarias del mesénquima para constituir las nefronas tempranas. Los dos brotes ureterales emergen a partir de los conductos néfricos posteriores y maduran para constituir sistemas colectores independientes, que a la larga constituyen una pelvis renal y un uréter. El mesénquima inducido experimenta transiciones de mesénquima-epitelio hasta formar corpúsculos en coma en el extremo proximal de cada yema ureteral, que permiten la formación de las nefronas en forma de S, que se dividen y convergen con las células endoteliales penetrantes provenientes de los angioblastos en formación. Bajo la influencia del factor A de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*) estas células penetrantes forman capilares con las células mesangiales vecinas, que terminan por diferenciarse en un filtro glomerular, para el agua y los solutos del plasma. Las yemas ureterales se ramifican; cada una de éstas produce un conjunto nuevo de nefronas. El número de ramificaciones es el que al final rige el número total de nefronas en cada riñón. Existen alrededor de 900 000 glomérulos en cada riñón en los adultos que tuvieron peso normal al nacer y sólo 225 000 en adultos con bajo peso al nacer; lo anterior genera numerosos riesgos comórbidos.

Los glomérulos evolucionan como filtros capilares complejos con endotelio perforado bajo la influencia guía del VEGF-A y la angiopoyetina-1, que secretan los podocitos en desarrollo adyacentes. Los podocitos epiteliales encontrados de frente al espacio urinario envuelven la membrana basal externa y dan soporte a los capilares endoteliales en surgimiento. Los podocitos presentan polarización parcial; de manera periódica se desprenden hacia el espacio urinario por una transición epitelial-mesenquimatosa, y en menor grado por apoptosis, sólo para ser restituidos por el epitelio parietal que migra desde la cápsula de Bowman. La falta de restitución origina proteinuria intensa. Los podocitos se adhieren a la membrana basal mediante procesos podálicos especiales; éstos comparten una membrana con poros ranurados con su vecino. La membrana con poros ranurados constituye un filtro para el agua plasmática y los solutos, a partir de su interacción sintética con nefrina, anexina-4, CD2AP, FAT, ZO-1, cadherina P, podocina, TRPC6, PLCE1 y las proteínas Neph 1 a 3. Las mutaciones de muchas de estas proteínas también generan proteinuria intensa. Los capilares glomerulares se incluyen en una matriz mesangial coronada por los epitelios parietal y proximal de los túbulos que constituyen la cápsula de Bowman. Las células del mesangio tienen un linaje embrionario que coincide con las células de las arteriolas o yuxtaglomerulares; éstas contienen fibras contráctiles de actina y miosina. Estas células mesangiales establecen contacto con las asas capilares del glomérulo; su matriz las mantiene en una disposición condensada.

Entre una y otra nefronas está el intersticio renal; dicha región forma el espacio funcional que rodea los glomérulos y sus túbulos descendentes, donde están alojadas células residentes y de citodestinación (pasajeras) como los fibroblastos, dendrocitos, linfocitos ocasionales y macrófagos llenos de lípidos. Los capilares corticales y medulares que descargan solutos y agua después de la recuperación tubular del filtrado glomerular también son parte de la trama intersticial y sirven como una red de tejido conjuntivo que apoya la estructura emblemática de los túbulos contorneados. La relación precisa de tales estructuras es el elemento que rige las características fisiológicas peculiares del riñón.

Cada nefrona se segmenta durante el desarrollo embrionario en varias zonas, como el túbulo proximal, las porciones ascendente y descendente del asa de Henle, la porción distal del túbulo y el conducto colector. Estos segmentos tubulares clásicos se constituyen a partir de subsegmentos cubiertos por epitelio muy específico que sirve a la fisiología regional. Todas las nefronas poseen los mismos componentes estructurales, pero se conocen dos tipos cuya estructura depende de su sitio dentro del riñón. La mayor parte está en la corteza y los glomérulos en las porciones media y exterior de tal capa; pocas están en plano yuxtamedular y los glomérulos en los límites de la corteza y la porción externa de la médula. Las nefronas corticales tienen asas de Henle cortas, en tanto que las de las yuxtamedulares son largas. También se advierten diferencias trascendentales en el riego sanguíneo. Los capilares peritubulares que rodean las nefronas corticales son compartidos con nefronas vecinas. En cambio, las nefronas yuxtamedulares dependen de capilares individuales llamados *vasos rectos*, que discurren junto a las asas de Henle. Las nefronas corticales producen la mayor parte de la filtración glomerular, porque son las más numerosas y porque las arteriolas aferentes tienen mayor tamaño que las arteriolas eferentes respectivas. Las nefronas yuxtamedulares con asas más largas de Henle crean un gradiente hiperosmolar gracias al cual se genera orina con-

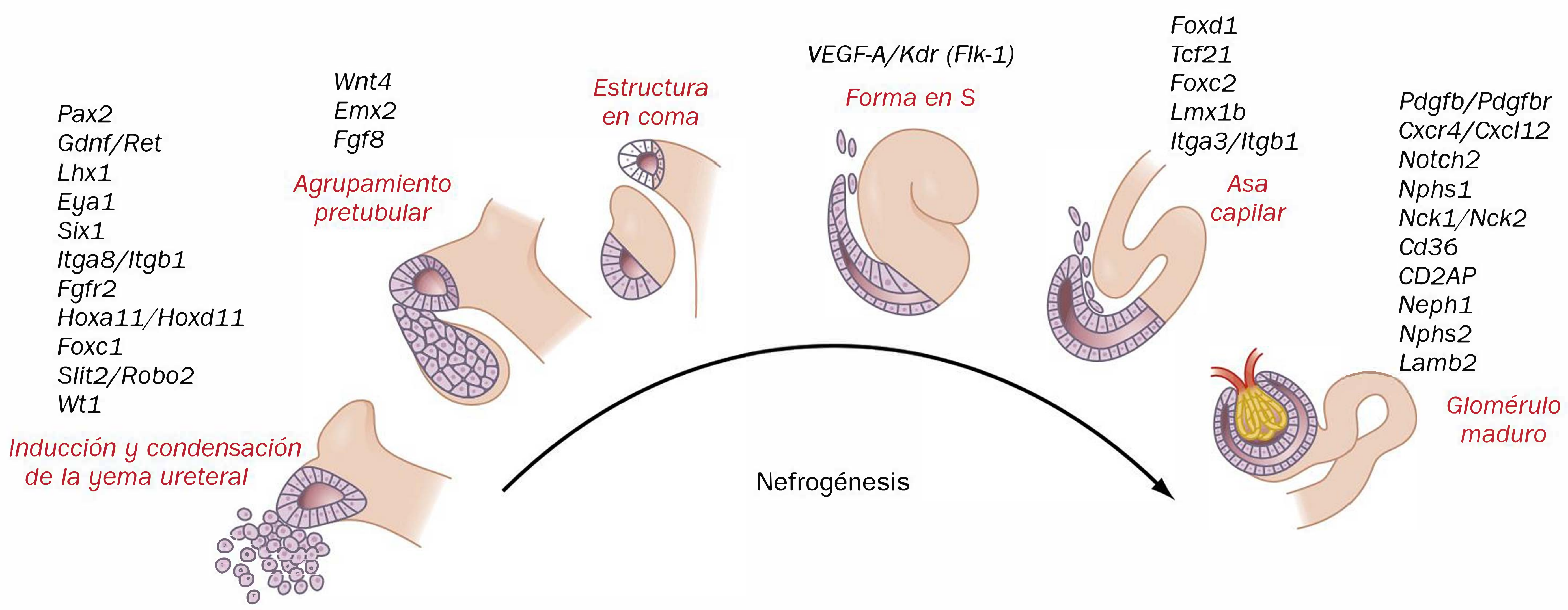


FIGURA 303-1 Genes que controlan la nefrogénesis renal. Se ha identificado un número cada vez mayor de genes en diversas fases del desarrollo glomerulotubular en riñones de mamíferos. Los genes incluidos en esta figura han sido estudiados en ratones genéticamente modificados y su sitio corresponde a las fases clásicas del desarrollo de los riñones postulado por Saxen en 1987.

 centrada. No se conoce en detalle la forma en que las órdenes recibidas durante el desarrollo especifican la diferenciación de estos epitelios peculiares, en diversos segmentos tubulares.

FACTORES DETERMINANTES Y REGULACIÓN DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR

La perfusión renal comprende en promedio 20% del gasto cardiaco, es decir, 1 000 mL/min. La sangre alcanza cada nefrona a través de la arteriola aferente, que desemboca en un capilar glomerular del que se filtran grandes cantidades de líquidos y solutos para constituir el líquido tubular. Los extremos distales de los capilares glomerulares confluyen para formar una arteriola eferente que llega hasta el primer segmento de una red capilar secundaria (capilares peritubulares corticales o vasos rectos de la médula) que circunda a los túbulos **(fig. 303-2*A*)**. De esta manera, las nefronas tienen dos lechos capilares dispuestos en serie separados por la arteriola eferente, que regula la presión hidrostática en ambos lechos. Los capilares distales desembocan en ramas venosas pequeñas que se unen para constituir venas más grandes que a la larga formarán la vena renal.

El gradiente de presión hidrostática a uno y otro lados de la pared del capilar glomerular constituye la fuerza impulsora primaria para la filtración en el glomérulo. La presión oncótica en el interior del capilar, regida por la concentración de proteínas plasmáticas no filtradas, supera de forma parcial el gradiente de tensión hidrostática y se opone a la filtración. Conforme aumenta la presión oncótica a lo largo del capilar glomerular, la fuerza que impulsa la filtración llega a cero antes de alcanzar la arteriola eferente. En promedio, 20% de la corriente plasmática renal es filtrada en el espacio de Bowman y la razón entre la filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) y el flujo plasmático renal es el elemento que rige la fracción de filtración. Algunos factores, en su mayor parte hemodinámicos, contribuyen a la regulación de la filtración en situaciones fisiológicas.

Aunque la filtración glomerular recibe influencia de la presión de la arteria renal, esta relación no es lineal en el intervalo fisiológico de la presión sanguínea, por efecto de la autorregulación de la GFR. La autorregulación de la filtración glomerular es el resultado de tres factores principales que modulan su tono arteriolar aferente o eferente: incluyen un reflejo vasorreactivo autónomo (miógeno) en la arteriola aferente, la *retroalimentación tubuloglomerular* (TGF, *tubuloglomerular feedback*) y la vasoconstricción de la arteriola eferente mediada por angiotensina II. El reflejo miógeno constituye la primera línea de defensa contra fluctuaciones de la perfusión renal. Los cambios repentinos de la tensión de riego renal desencadenan constricción o dilatación refleja de la arteriola aferente en reacción al incremento o decremento de la tensión, respectivamente. Este fenómeno protege al capilar glomerular de incrementos repentinos en la presión sistólica.

La TGF cambia la velocidad de la filtración y el flujo tubular por constricción o dilatación refleja de la arteriola aferente. La TGF se encuentra mediada por células especializadas ubicadas en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, denominada *mácula densa*; actúan como sensores de la concentración de los solutos y de la tasa de flujo tubular. Cuando existen velocidades de flujo tubular altas, procuradoras de una tasa de filtración alta inapropiada, una cantidad mayor de solutos alcanza la mácula densa **(fig. 303-2*B*)**, que evoca la vasoconstricción de la arteriola aferente y hace que la GFR regrese a la normalidad. Un componente de la señal soluble que deriva de la mácula densa es el trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), que libera las células cuando existe incremento de la resorción de NaCl. El ATP se metaboliza en el espacio extracelular para generar adenosina, un vasoconstrictor potente de la arteriola aferente. Cuando existen condiciones relacionadas con disminución de la velocidad de filtración, la reducción de la llegada de solutos a la mácula densa atenúa la TGF; esto permite la dilatación de la arteriola aferente y la restauración de la filtración glomerular hasta concentraciones normales. La angiotensina II y las especies reactivas de oxígeno intensifican la TGF, en tanto el óxido nítrico (NO) la obstaculiza.

El tercer componente de la autorregulación subyacente de la GFR implica a la angiotensina II. Cuando disminuye la perfusión renal, las células granulosas liberan renina dentro de la pared de la arteriola aferente, cerca de la mácula densa, en una región llamada aparato yuxtaglomerular (fig. 303-2*B*). La renina, enzima proteolítica, cataliza la conversión de angiotensinógeno de la angiotensina I, que es transformada más adelante en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*) **(fig. 303-2*C*)**. La angiotensina II origina la constricción de la arteriola eferente y el incremento resultante en la presión hidrostática aumenta la GFR a concentraciones normales.

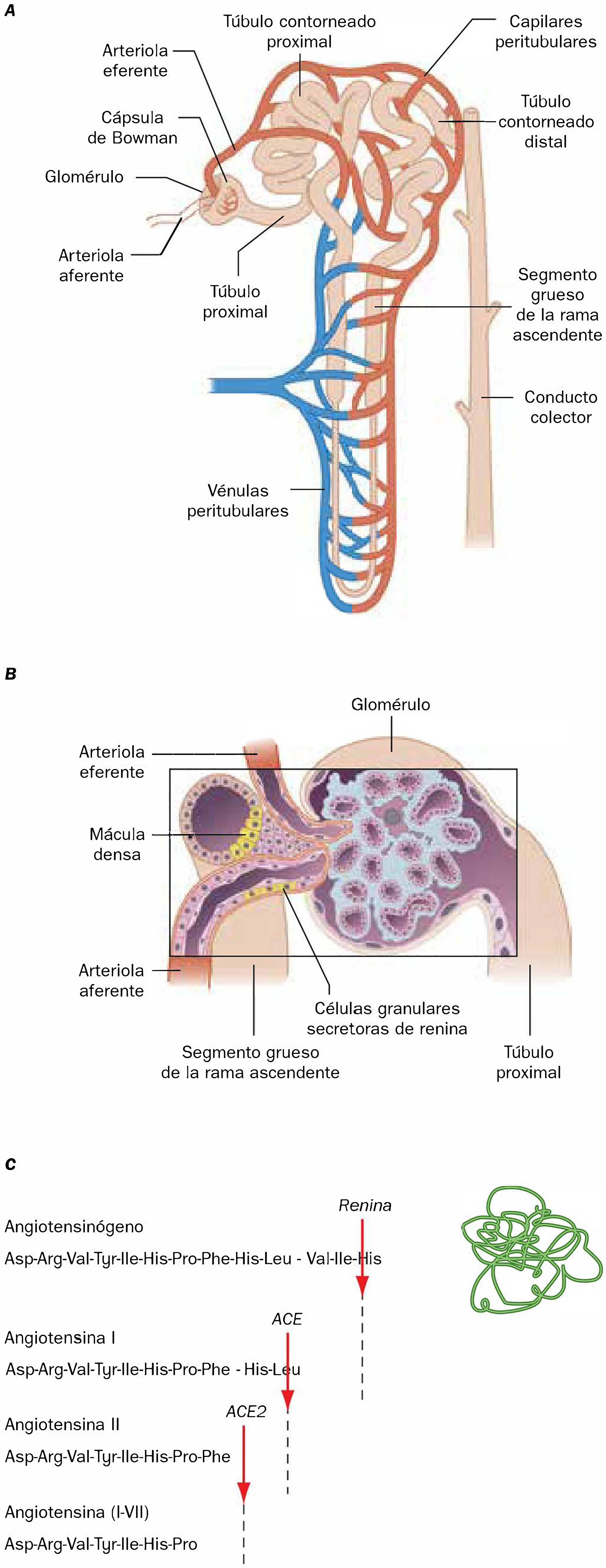


FIGURA 303-2 Microcirculación renal y sistema de renina-angiotensina. *A.* Esquema que señala las relaciones de la nefrona con los capilares glomerulares y peritubulares. ***B.*** Imagen ampliada del glomérulo con su aparato yuxtaglomerular que incluye la mácula densa y la arteriola aferente vecina. ***C.*** Fases de procesamiento proteolítico en la generación de la angiotensina.

MECANISMOS DE TRANSPORTE POR TÚBULOS RENALES

Los túbulos renales están compuestos de epitelios muy diferenciados cuya morfología y funciones varían de modo impresionante a lo largo de la nefrona **(fig. 303-3)**. Las células que recubren los distintos segmentos tubulares constituyen capas únicas conectadas entre sí por efecto de una región especializada en las membranas laterales adyacentes, denominadas *unión estrecha*. Éstas constituyen una barrera oclusiva que separa el lumen del túbulo de los espacios intersticiales que circundan a este último; también divide la membrana celular para constituir dominios discontinuos: la membrana apical, que se encuentra bordeando el lumen del túbulo, y la membrana basolateral, de frente al intersticio. Esta regionalización permite que las células ubiquen a sus proteínas de membrana y a sus lípidos de manera asimétrica. Por efecto de esta característica, se dice que las células del epitelio renal están *polarizadas*. La asignación asimétrica de proteínas de membrana y en particular aquellas que median los procesos de transporte, proporciona la maquinaria estructural para el desplazamiento direccional de líquido y solutos por parte de la nefrona.

TRANSPORTE DE SOLUTOS POR EPITELIOS

Se conocen dos tipos de transporte epitelial. El desplazamiento de líquido y solutos de forma seriada a través de las membranas apical y basolateral de la célula (o viceversa), mediado por transportadores, conductos o bombas, recibe el nombre de *transporte celular.* En cambio, el desplazamiento de líquidos y solutos por la vía angosta entre células vecinas recibe el nombre de *transporte paracelular*. Este último se produce a través de las uniones ocluyentes, lo cual denota que no son totalmente "herméticas". Así, algunas capas de células epiteliales permiten el transporte paracelular consistente (*epitelio permeable*), en tanto que otras tienen uniones herméticas más eficaces (*epitelios ocluyentes*). Además, dado que la capacidad que tienen los iones de fluir por las vías paracelulares es el elemento que rige la resistencia eléctrica a través de la monocapa epitelial, también se conocen a los epitelios permeable e impermeable como epitelios de baja y alta resistencias, de forma respectiva. El túbulo proximal contiene epitelios permeables, en tanto que los segmentos distales de la nefrona, como el conducto colector contienen los de tipo ocluyente o impermeable. Los epitelios permeables están perfectamente diseñados para la resorción de gran canti-

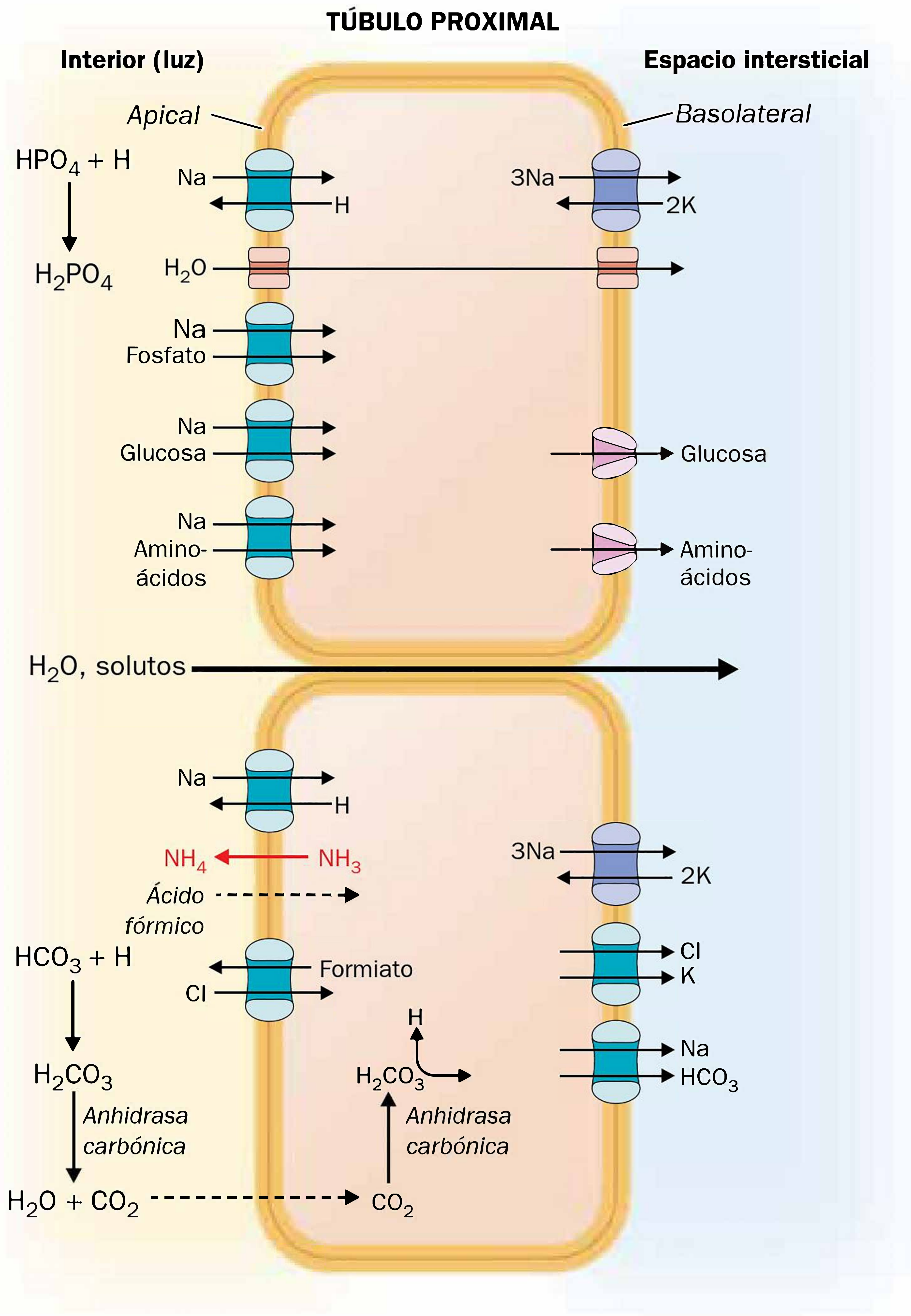
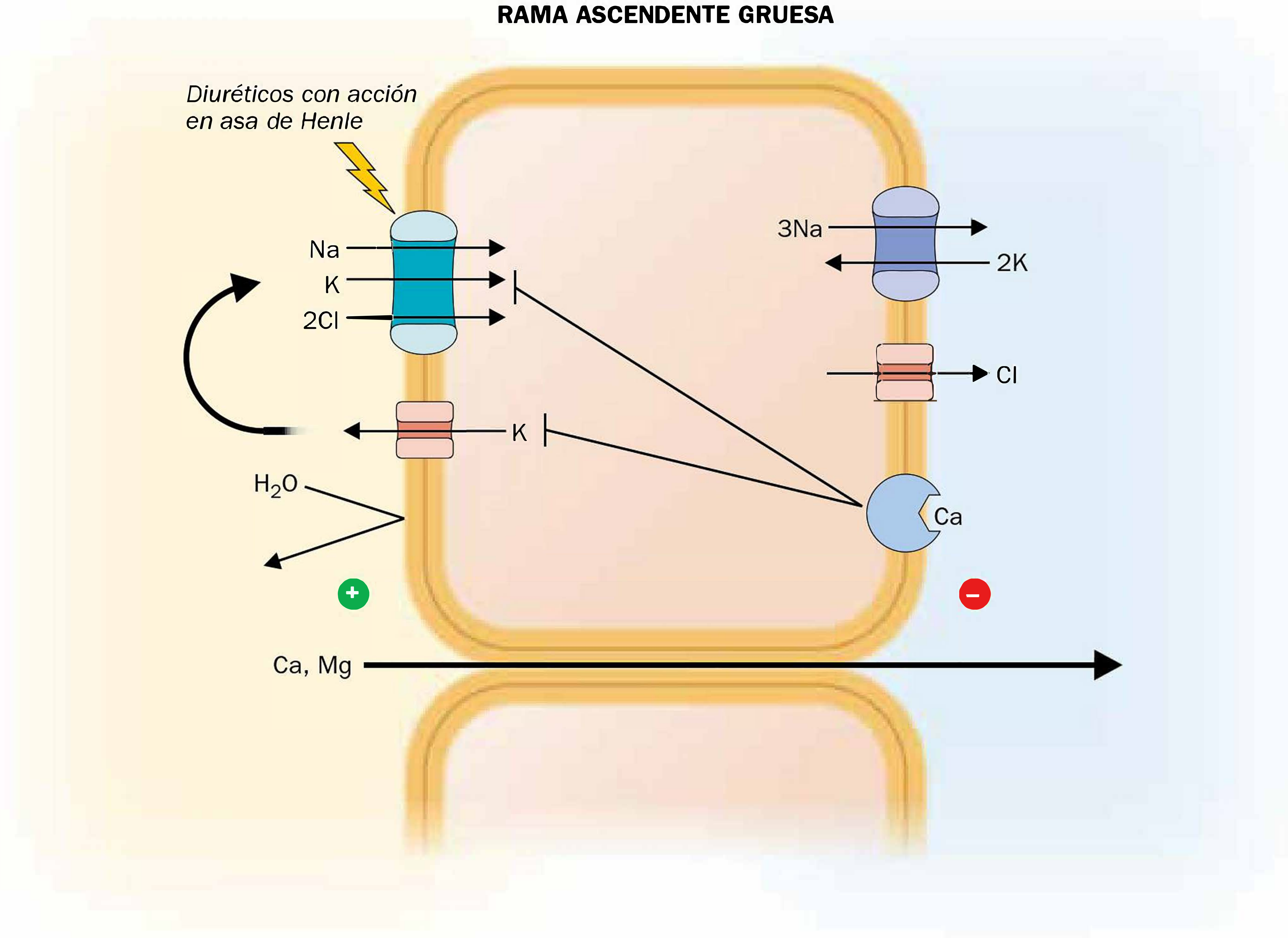
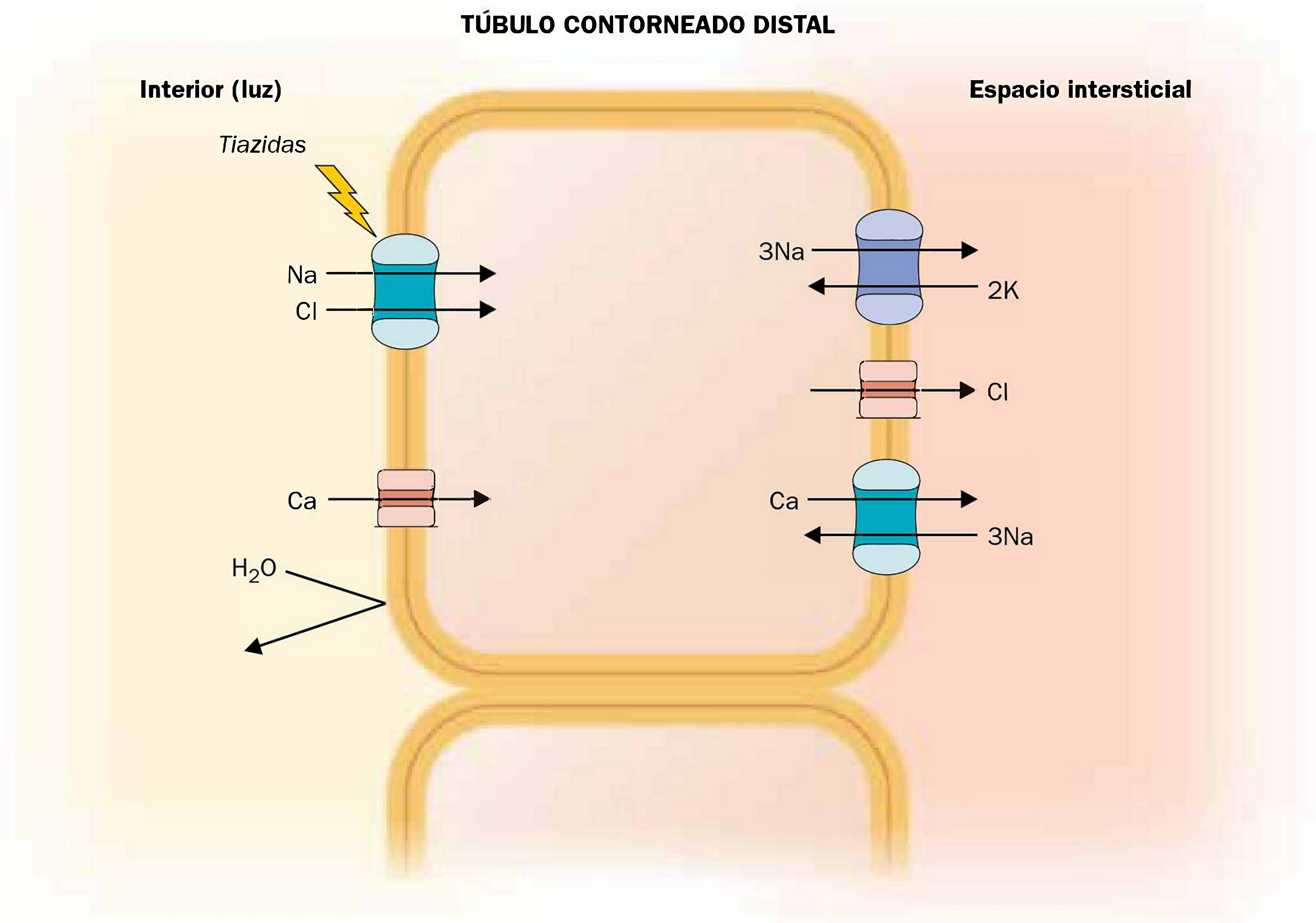


FIGURA 303-3 Actividades de transporte de los principales segmentos de la nefrona. Se incluyen células representativas de los cinco grandes segmentos tubulares, de modo que el lado interior (membrana apical) está hacia el lado izquierdo y el lado intersticial (membrana basolateral) está hacia el lado derecho. ***A.*** Células tubulares proximales. ***B.*** Célula típica en la porción ascendente gruesa del asa de Henle. ***C.*** Célula de túbulo contorneado distal. ***D.*** Aspecto general de toda la nefrona. ***E.*** Células del conducto colector cortical. ***F.*** Célula típica en el conducto conductor de la porción interna de la médula. Los principales transportadores de membrana, conductos y bombas se señalan con *flechas* que indican la dirección del desplazamiento de solutos o agua. En el caso de algunos fenómenos, los números antes del soluto señalan la estequiometría del transporte. Se han marcado los puntos destinatarios donde actúan los principales diuréticos. Las acciones de las hormonas se ilustran con *flechas* y *signos positivos* (+) respecto a efectos estimulatorios y *líneas con extremos perpendiculares*, en el caso de fenómenos inhibidores. La *línea de guiones* indica impermeabilidad de las membranas celulares al agua, en la porción ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal.



B



C

FIGURA 303-3 (*Continuación.*)

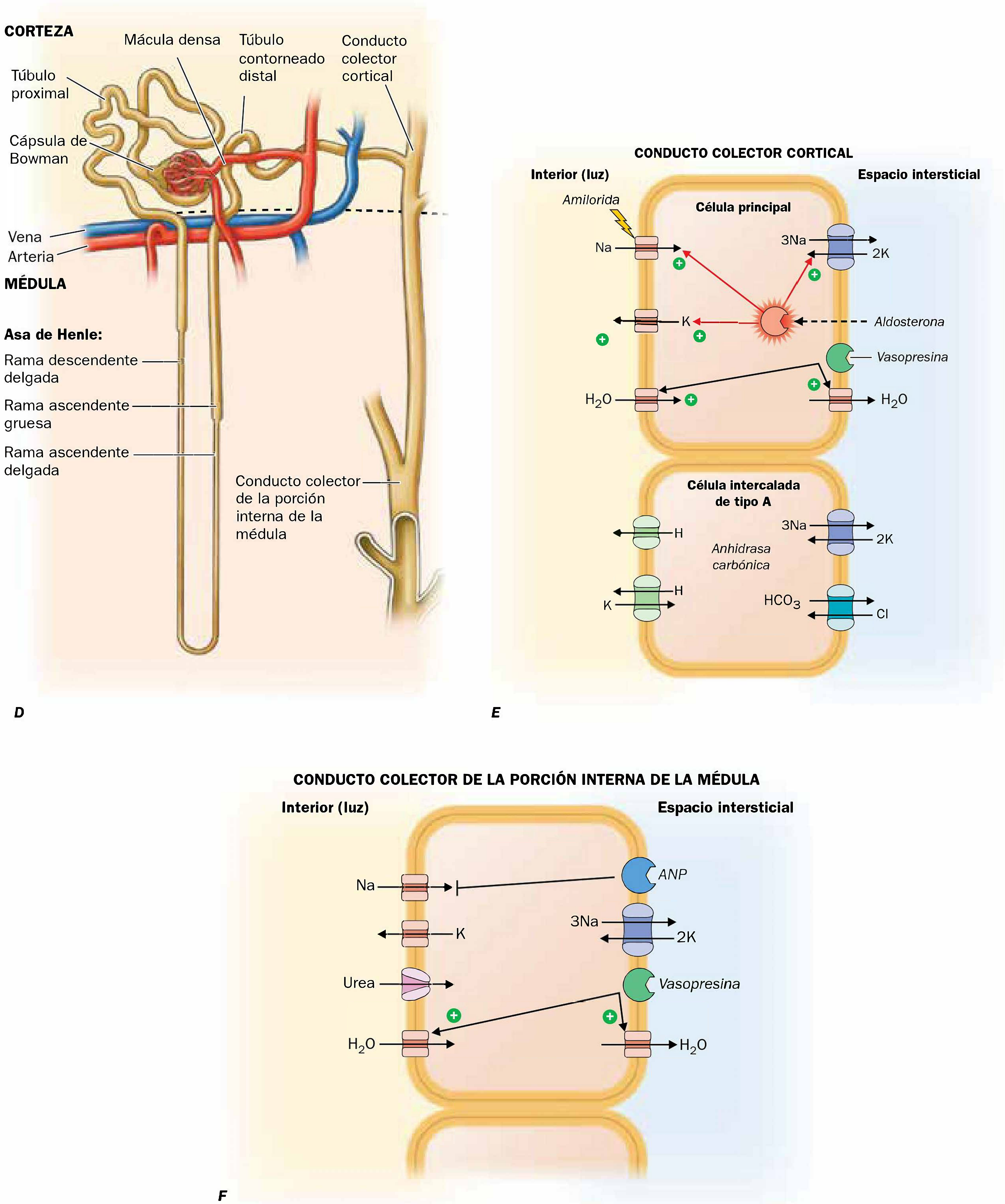


FIGURA 303-3 (*Continuación.*)

dad de líquido, en tanto que los ocluyentes permiten el control y la regulación más refinados del transporte.

TRANSPORTE POR LA MEMBRANA

Las membranas celulares están compuestas de lípidos hidrófobos que repelen el agua y los solutos acuosos. El desplazamiento de solutos y agua a través de las membranas mencionadas es posible gracias a las clases diferenciadas de proteínas integrales de membrana que incluyen conductos, bombas y transportadores. Estos componentes son los que median los tipos específicos de actividades de transporte, como serían el *activo* (bombas), el *pasivo* (conductos), la *difusión facilitada* (transportadores) y el *transporte secundario activo* (cotransportadores). El transporte activo necesita de la energía metabólica generada por la hidrólisis del ATP. Las bombas de transporte activo son ATPasas de transposición de iones, que incluyen a la Na^+/K^+-ATPasa de distribución amplia, las H^+-ATPasas y las Ca^{2+}-ATPasas. El transporte activo genera concentraciones desiguales de iones

CUADRO 303-1 Trastornos hereditarios que afectan el transporte de iones y soluto por túbulos renales

ENFERMEDAD O SÍNDROME	GEN	OMIM[a]
Trastornos que afectan el túbulo proximal		
Acidosis tubular renal proximal	Cotransportador de bicarbonato de sodio (*SCL4A4*, 4q21)	604278
Síndrome de Fanconi-Bickel	Transportador de glucosa, GLUT2 (*SLC2A2*, 3q26.2)	227810
Glucosuria renal aislada	Cotransportador sodio-glucosa (*SLC5A2*, 16p11.2)	233100
Cistinuria, tipo I	Transportador de cistina, y aminoácidos dibásicos y neutrales (*SLC3A1*, 2p16.3)	220100
Cistinuria diferente del tipo I	Transportador de aminoácidos, subunidad ligera (*SLC7A9*, 19q13.1)	600918
Intolerancia proteínica lisinúrica	Transportador de aminoácidos (*SLC7A7*, 4q11.2)	222700
Trastorno de Hartnup	Transportador de aminoácidos neutrales (*SLC6A19*, 5p15.33)	34500
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia	Cotransportador sodio-fosfato (*SLC34A3*, 9q34)	241530
Hipouricemia renal		
Tipo 1	Intercambiador urato-anión (*SLC22A12*, 11q13)	220150
Tipo 2	Transportador de urato, GLUT9 (*SLC2A9*, 4p16.1)	612076
Enfermedad de Dent	Conducto de cloruro, CIC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	300009
Nefrolitiasis recesiva ligada al X con insuficiencia renal	Conducto de cloruro, CIC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	310468
Raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al X	Conducto de cloruro, CIC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	307800
Trastornos que afectan el asa de Henle		
Síndrome de Bartter		
Tipo 1	Cotransportador de sodio, potasio-cloruro (*SLC12A1*, 15q21.1)	241200
Tipo 2	Conducto de potasio, ROMK (*KCNJ1*, 11q24)	601678
Tipo 3	Conducto de cloruro, CIC-Kb (*CLCNKB*, 1p36)	602023
Con sordera neurosensorial	Subunidad accesoria del conducto de cloruro, barttina (*BSND*, 1p31)	602522
Hipocalcemia autosómica dominante con síndrome similar al de Bartter	Receptor que capta calcio (*CASR*, 3q13.33)	601199
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Receptor que capta calcio (*CASR*, 3q13.33)	145980
Hipomagnesemia primaria	Claudina 16 o paracelina 1 (*CLDN16* o *PCLN1*, 3q27)	248250
Pérdida renal aislada de magnesio	ATPasa, de sodio y potasio, subunidad γ_1 (*ATP1G1*, 11q23)	154020
Trastornos que afectan al túbulo distal y al conducto colector		
Síndrome de Gitelman	Cotransportador de sodio-cloruro (*SLC12A3*, 16q13)	263800
Hipomagnesemia primaria con hipocalcemia secundaria	Conducto potencial de cationes 6 del receptor transitorio relacionado con melastatina (*TRPM6*, 9q22)	602014
Pseudoaldosteronismo (síndrome de Liddle)	Conducto epitelial del sodio, subunidades β y γ (*SCNN1B*, *SCNN1G*, 16p12.1)	177200
Pseudohipoaldosteronismo recesivo de tipo 1	Conducto epitelial del sodio, subunidades α, β y γ (*SCNN1A*, 12p13; *SCNN1B*, *SCNN1G*, 16pp12.1)	264350
Pseudohipoaldosteronismo de tipo 2 (síndrome de hiperpotasemia-hipertensión de Gordon)	Cinasas WNK-1, WNK-4 (*WNK1*, 12p13; *WNK4*, 17q21.31)	145260
Diabetes insípida nefrógena ligada al X	Receptor V2 de vasopresina (*AVPR2*, Xq28)	304800
Diabetes insípida nefrógena (autosómica)	Conducto de agua, acuaporina-2 (*AQP2*, 12q13)	125800
Acidosis tubular renal distal		
Dominante autonómica	Intercambiador 1 de aniones (*SCL4A1*, 17q21.31)	179800
Recesiva autonómica	Intercambiador 1 de aniones (*SCL4A1*, 17q21.31)	602722
Acidosis tubular renal distal con sordera nerviosa	ATPasa de protones, subunidad β1 (*ATP6V1B1*, 2p13.3)	192132
Acidosis tubular renal distal con audición normal	ATPasa de protones, subunidad 116 kD (*ATP6V0A4*, 7q34)	602722

* Base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim).

a través de la membrana celular; tiene capacidad para desplazarlos contra un gradiente químico. La energía potencial almacenada en un gradiente de concentración de un ion como el sodio se utiliza para impulsar al transporte por otros mecanismos (transporte secundario activo). Las bombas a menudo son *electrógenas*, es decir, crean una distribución asimétrica de cargas electrostáticas a uno y otro lados de la membrana; de esta forma generan un voltaje o potencial de membrana. El desplazamiento de solutos a través de proteínas de la membrana por difusión simple recibe el nombre de transporte pasivo. Tal actividad es mediada por conductos creados por proteínas de membrana selectivamente permeables y permite a los solutos y al agua pasar a través de la membrana; para ello, reciben el impulso de *gradientes de concentración favorables* o *potencial electroquímico*. La difusión facilitada es un tipo especializado de transporte pasivo mediado por transportadores simples llamado *portadores* o *uniportadores*. Por ejemplo, los transportadores de hexosas como el GLUT2 median el transporte de glucosa en las células tubulares. Estos transportadores son impulsados por el gradiente de concentración para la glucosa, que es máximo en los líquidos extracelulares y mínimo en el citoplasma, por su metabolismo rápido. Muchos transportadores funcionan al transponer dos o más iones/solutos concertadamente en la misma dirección (*cotransporte unidireccional*) o en direcciones contrarias (*cotransporte bidireccional* o *intercambiadores*) a través de la membrana celular. El desplazamiento de dos o más iones/solutos quizá no produzca un cambio neto en el equilibrio de cargas electrostáticas a través de la membrana (*electroneutros*) o alguna actividad de transporte pudiera alterar el equilibrio de las cargas (*electrógeno*). Algunos trastornos hereditarios en el transporte de solutos y agua por túbulos renales son resultado de mutaciones en los genes que codifican diversos conductos, proteínas transportadoras y sus reguladores **(cuadro 303-1)**.

FUNCIONES DE SEGMENTOS DE LA NEFRONA

Cada segmento anatómico de la nefrona posee características peculiares y funciones especializadas que permiten el transporte selectivo de solutos y agua (fig. 303-3). A través de episodios secuenciales de resorción y secreción en su longitud, el líquido tubular se acondiciona de manera progresiva para constituir la orina. Resulta crítico el conocimiento relativo a los mecanismos tubulares principales de los que depende el transporte de so-

lutos y agua para comprender la regulación hormonal de la función del riñón y la manipulación farmacológica de la excreción renal.

TÚBULO PROXIMAL

El túbulo proximal se encarga de la resorción de casi 60% del NaCl y el agua filtrados, así como la filtración de un 90% del bicarbonato y la mayor parte de los nutrimentos críticos, como la glucosa y los aminoácidos; utiliza tanto mecanismos de transporte celulares como paracelulares. La membrana apical de las células del túbulo proximal tiene un área de superficie amplia para llevar a cabo el trabajo de resorción, gracias a una disposición densa de microvellosidades, conocida como *borde en cepillo*, y a uniones estrechas de fuga que permiten la capacidad alta de resorción del líquido.

Los solutos y el agua pasan por las uniones ocluyentes para penetrar en el espacio intercelular lateral, sitio en el que se efectúa la absorción por parte de capilares peritubulares. La resorción de agua por intercambio en el túbulo proximal es impulsada por la elevada presión oncótica y la pequeña presión hidrostática dentro de los capilares peritubulares. El transporte celular de la mayor parte de los solutos en el túbulo proximal se encuentra acoplado al gradiente de concentración de Na^+ que se establece a partir de la actividad de la Na^+/K^+-ATPasa basolateral (fig. 303-3*A*). Este mecanismo de transporte activo mantiene un gradiente intenso de Na^+ al inducir concentraciones intracelulares bajas de Na^+. La reabsorción de solutos desde la luz tubular está unida al gradiente de Na^+ mediante transportadores dependientes de Na^+, como los cotransportadores de Na^+-glucosa y Na^+-fosfato, presentes en las membranas apicales. Además de la vía paracelular, la resorción de agua también se verifica a través de la vía celular que es posible gracias a conductos de agua activos constitutivos (acuaporina-1) existentes tanto en la membrana apical como en la basolateral.

Las células tubulares proximales recuperan casi todo el bicarbonato filtrado a través de un mecanismo dependiente de anhidrasas carbónicas. El bicarbonato filtrado primero es cuantificado por protones que llegan al interior, por intercambio de sodio e hidrógeno. El ácido carbónico resultante (H_2CO_3) es metabolizado por la anhidrasa carbónica del borde en cepillo, hasta la forma de agua y dióxido de carbono. Así, el dióxido disuelto se difunde en el interior de la célula, en el cual es hidratado por acción de la enzima anhidrasa carbónica citoplásmica para formar de nuevo ácido carbónico. Por último, el ácido carbónico intracelular se disocia en protones libres y aniones de bicarbonato; el bicarbonato sale de la célula por el cotransportador basolateral de sodio y bicarbonato (Na^+/HCO_3^-). Este proceso es saturable, con lo cual se produce la excreción de bicarbonato por riñones cuando las concentraciones plasmáticas rebasan los límites fisiológicos normales (24 a 26 meq/L). Para la alcalinización de la orina son útiles los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida, un tipo de diurético débil que bloquea la resorción de bicarbonato en el túbulo proximal.

El túbulo proximal contribuye a la secreción de ácido por dos mecanismos que comprenden la titulación de los amortiguadores urinarios amoniaco (NH_3) y fosfato. El amoniaco renal es generado por el metabolismo de la glutamina en el túbulo proximal. La difusión subsiguiente de NH_3 hacia fuera de la célula tubular proximal permite atrapar el H^+, el cual se secreta por intercambio de Na^+/H^+ en la luz como ion amonio (NH_4^+). Las concentraciones celulares de potasio modulan de forma inversa la amoniogénesis tubular proximal; en el marco de hiperpotasemia por hipoaldosteronismo, la disminución de la amoniogénesis facilita la aparición de acidosis tubular renal de tipo IV. El ion de fosfato de hidrógeno filtrado (HPO_4^{2-}) también es titulado en el túbulo proximal por parte del H^+ secretado para formar $H_2PO_4^-$, reacción que constituye el componente principal del amortiguador urinario conocido como ácido titulable. Gran parte del ion fosfato filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal a través de un proceso de cotransporte acoplado al sodio y regulado por la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*).

El cloruro casi no se absorbe en el primer segmento del túbulo proximal; el incremento en la concentración del mismo se opone y equilibra la eliminación del anión bicarbonato desde el líquido tubular. En segmentos tubulares proximales, más adelante se inicia la reabsorción de cloruro por células por el intercambio apical del formiato (ácido fórmico) celular, correspondiente a concentraciones luminales mayores de cloruro. Una vez en el interior del túbulo, los aniones de ácido fórmico son cuantificados con base en el hidrogenión (suministrado por el intercambio de Na^+/H^+), hasta formar ácido fórmico neutro, que pasa por difusión pasiva a través de la membrana apical para volver al interior de la célula y que se disocia en un protón y es reciclado. La salida del cloruro en la porción basolateral es mediada por el cotransportador de potasio/cloruro.

La resorción de glucosa es casi completa en el extremo del túbulo proximal. El transporte celular de dicho carbohidrato es mediado por el cotransporte de sodio/glucosa apical acoplado por la difusión basolateral facilitada, por parte del transportador de glucosa. Este proceso es también saturable y causa glucosuria si las concentraciones plasmáticas rebasan 180 a 200 mg/100 mL como surge en la diabetes mellitus no tratada.

El túbulo proximal posee transportadores específicos que secretan diversos ácidos orgánicos (aniones de carboxilato) y bases (predominantemente cationes amínicos primarios). Los aniones orgánicos transportados por estos sistemas incluyen urato, aniones de ácido dicarboxílico (succinato), aniones de cetoácido y varios fármacos unidos con proteínas que no se filtran en el glomérulo (penicilinas, cefalosporinas y salicilatos). El probenecid inhibe la secreción de aniones orgánicos por riñones y es útil clínicamente para incrementar las concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos como la penicilina y el oseltamivir. Los cationes orgánicos secretados por el túbulo proximal comprenden diversos neurotransmisores amínicos biógenos (dopamina, acetilcolina, adrenalina, noradrenalina e histamina) y creatinina. El transportador de la glucoproteína P dependiente de ATP se expresa en abundanncia en el borde en cepillo de las membranas y secreta varios fármacos con importancia médica, como ciclosporina, digoxina, tacrolimús y distintos quimioterapéuticos contra el cáncer. Ciertos medicamentos, como la cimetidina y el trimetoprim, compiten con compuestos endógenos por el transporte a través de las vías de cationes orgánicos. Aunque estos fármacos elevan la concentración sérica de creatinina, en esta situación no existe un cambio real en la GFR.

La homeostasis del calcio y el fósforo depende del funcionamiento normal del túbulo proximal. Cerca del 60 al 70% del calcio filtrado y alrededor de 85% del fósforo filtrado (en forma de fosfato inorgánico) se reabsorben en el túbulo proximal. Mientras que la reabsorción del calcio se produce sobre todo por difusión pasiva a través de la vía paracelular, la reabsorción de fosfato está mediada por cotransporte acoplado con sodio. Además de la reabsorción directa, el túbulo proximal contribuye al balance mineral sistémico porque participa en vías endocrinas específicas. La 25-hidroxi vitamina D (calcidiol) circulante se activa mediante la 1α-hidroxilasa del túbulo proximal para producir 1,25-dihidroxi vitamina D (calcitriol), la forma más activa de la hormona, que actúa en el intestino delgado para favorecer la absorción de calcio. El balance del fosfato se altera mediante la hormona 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23, *fibroblast growth hormone 23*) circulante, una hormona derivada del hueso que interactúa con su receptor (FGFR1) y correceptor (Klotho) en las células tubulares proximales para suprimir el cotransporte de sodio-fosfato y fomentar la excreción renal de fosfato. La PTH estimula la 1α-hidroxilación de la vitamina D en el túbulo proximal al tiempo que suprime el cotransporte de sodio-fosfato. Las alteraciones en la PTH y el FGF23 explican el desbalance del calcio y el fosfato en la nefropatía crónica.

El túbulo proximal, a través de distintas clases de sistemas de transporte que dependen o no del Na^+, reabsorbe de manera eficiente a los aminoácidos. Estos transportadores son específicos para distintos grupos de aminoácidos. Por ejemplo, cistina, lisina, arginina y ornitina se transportan a través de un sistema que comprende dos proteínas que codifican los genes *SCL3A1* y *SCL7A9*. Las mutaciones de cualquiera de ellos alteran la reabsorción de los aminoácidos implicados y generan cistinuria. El túbulo proximal captura a las hormonas peptídicas, como la insulina y la del crecimiento, la β_2-microglobulina, la albúmina y otras proteínas pequeñas, a través de un proceso de endocitosis de absorción, y las degrada dentro de lisosomas endocíticos acidificados. La acidificación de estas vesículas depende de la H^+-ATPasa y del conducto del Cl^-. La acidificación alterada de las vesículas endocíticas a causa de mutaciones en un gen del conducto del Cl^- (*CLCN5*) produce proteinuria de bajo peso molecular en la enfermedad de Dent.

ASA DE HENLE

Tiene tres segmentos importantes: rama fina descendente, rama fina ascendente y rama gruesa ascendente. Estas divisiones se basan en la morfología celular y su situación anatómica, pero también guardan correlación precisa con la especialización de sus funciones. Se sabe que del 15 al 25% del cloruro de sodio filtrado es reabsorbido en el asa de Henle, principalmente en la rama ascendente gruesa. El asa de Henle tiene una función importante en la concentración urinaria, al contribuir a la generación de un intersticio medular hipertónico en un proceso denominado *multiplicación a contracorriente*. El asa de Henle es el sitio de acción de la mayor parte de los diuréticos de la clase más potente (diuréticos de asa); también contribuye a la reabsorción de iones de calcio y magnesio.

La porción fina descendente del asa de Henle muestra gran permeabilidad al agua por efecto de la expresión densa que en ella tienen los conductos de agua activos de acuaporina-1, que son constitutivos. En contraste, la permeabilidad al agua es casi nula en la porción ascendente del asa.

En la porción ascendente gruesa del asa existe un grado alto de transporte activo secundario de NaCl que habilita el cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ en la membrana apical, que se ubica en serie a los conductos de Cl^- y la Na^+/K^+-ATPasa de la membrana basolateral (fig. 303-3*B*).

El cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ es el blanco principal de los diuréticos de asa. El K^+ del líquido tubular es el sustrato limitante de este cotransportador (la concentración tubular de K^+ es similar a la del plasma, cercana a 4 meq/L), pero la actividad del transportador se mantiene a partir del reciclado de K^+ a través de un conducto del potasio ubicado en el ápice. El cotransportador también permite la reabsorción de NH_4^+ en vez de K^+, lo cual permite la acumulación de NH_4^+ y NH_3 en el intersticio medular. Un trastorno hereditario que afecta a la porción ascendente gruesa del asa de Henle, el síndrome de Bartter, también desencadena una nefropatía con pérdida de sales relacionada con hipopotasemia y alcalosis metabólica; las mutaciones de pérdida de la función en uno de cinco genes distintos que codifican componentes del cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ (*NKCC2*), el conducto apical del K^+ (*KCNJ1*) o el basolateral de Cl^- (*CLCNKB*, *BSND*) o el receptor sensor de calcio (*CASR*), pueden inducir síndrome de Bartter.

El reciclaje del potasio también contribuye a una carga electrostática positiva en la luz en relación con el intersticio, que promueve la resorción de cationes bivalentes (Mg^{2+} y Ca^{2+}) a través de una vía paracelular. El receptor sensor de Ca^{2+} acoplado a proteína G (CaSR) en las membranas basolaterales regula la reabsorción del NaCl en la porción ascendente gruesa del asa, por medio de mecanismos duales de señalización que recurren ya sea al AMP cíclico o a los eicosanoides. Este receptor permite la existencia de una relación pronunciada entre las concentraciones de Ca^{2+} en el plasma y su excreción renal. Las mutaciones con pérdida de la función del CaSR inducen hipocalciuria hipercalcémica familiar al definir una respuesta limitada en la porción gruesa ascendente del asa al Ca^{2+} extracelular. Las mutaciones del gen *CLDN16*, que codifica la paracelina-1, una proteína transmembranaria ubicada dentro del complejo de la unión estrecha, conduce a la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis; lo anterior sugiere que la conductancia iónica de la vía paracelular en la porción gruesa del asa se encuentra regulada.

El asa de Henle contribuye a la capacidad de concentración de la orina al definir un *intersticio medular hipertónico*, que promueve la resorción del agua en el conducto colector medular interno distal. La *multiplicación a contracorriente* genera un intersticio medular hipertónico por la acción de dos sistemas de contracorriente: el asa de Henle (porciones descendente y ascendente del asa en oposición) y los vasos rectos (capilares peritubulares medulares que envuelven al asa). El flujo a contracorriente en estos dos sistemas ayuda a mantener el ambiente hipertónico de la médula interna, pero la reabsorción del NaCl en la porción gruesa ascendente es el episodio inductor primario. La reabsorción del NaCl sin agua diluye el líquido tubular y agrega osmoles al líquido intersticial de la médula. La porción descendente fina es muy permeable al agua; esto resulta en equilibrio osmótico entre el líquido tubular de la porción descendente y el espacio intersticial, lo cual origina el atrapamiento progresivo de soluto en la porción interna de la médula. La osmolalidad máxima en la porción intersticial medular también necesita del reciclado parcial de urea a partir del conducto colector.

TÚBULO CONTORNEADO DISTAL

Este túbulo reabsorbe, en promedio, 5% del cloruro de sodio filtrado; dicho segmento está compuesto de epitelio ocluyente con muy poca permeabilidad al agua. La vía de transporte principal de Na/Cl utiliza un cotransportador de sodio y cloruro sensible a tiazida, electroneutro en membrana apical en tándem con los conductos basolaterales de ATPasa de sodio y potasio, y el conducto de cloruro (fig. 303-3*C*). Los conductos apicales con selectividad por calcio (TRPV5) y el intercambio basolateral de Na^+/Ca^{2+} median la resorción de calcio en el túbulo contorneado distal. La resorción de Ca^{2+} guarda relación inversa con la resorción de Na^+ y es estimulada por la PTH. El bloqueo del cotransporte apical de Na^+/Cl disminuirá la concentración de sodio intracelular y facilitará el mayor intercambio basolateral de Na^+/Ca^{2+}, así como la penetración apical pasiva de calcio. Las mutaciones de pérdida de función del gen *SLC12A3* que codifica al cotransportador apical de Na^+/Cl origina el síndrome de Gitelman, trastorno natriopénico acompañado de alcalosis hipopotasémica e hipocalciuria. Las mutaciones en los genes que codifican las cinasas de WNK, que son WNK-1 y WNK-4, causan el pseudohipoaldosteronismo de tipo II (o síndrome de Gordon) caracterizado por hipertensión familiar con hiperpotasemia. Las cinasas de WNK influyen en la actividad de algunos transportadores de iones en túbulos. Las mutaciones en dicho síndrome originan hiperactividad del cotransportador apical de Na^+/Cl en el túbulo contorneado distal y sirven como estímulo primario para una mayor resorción de cloruro de sodio, expansión del volumen extracelular e hipertensión. La hiperpotasemia es resultado de una menor actividad de los conductos apicales de potasio en el túbulo colector, la vía primaria para la secreción de potasio. Las mutaciones del *TRPM6*, que codifica a los conductos iónicos permeables al Mg^{2+}, también generan hipomagnesemia familiar con hipocalcemia. Un complejo molecular de proteínas TRPM6 y TRPM7 resulta crítico para la resorción del Mg^{2+} en el túbulo contorneado distal.

CONDUCTO COLECTOR

El conducto colector modula la composición final de la orina. Sus dos divisiones principales, el conducto colector cortical y el conducto colector de la médula interna, contribuyen a la resorción de entre 4 y 5% del Na^+ filtrado; son importantes para la regulación hormonal del equilibrio de sales y agua. Las células de ambos segmentos del túbulo colector expresan conductos para agua regulados por vasopresina (acuaporina-2 en la membrana apical, acuaporina -3 y -4 en la membrana basolateral). La hormona antidiurética vasopresina se une al receptor V2 en la membrana basolateral y desencadena una cascada de señalización intracelular a través de la activación de la adenililciclasa mediada por proteínas G, que genera un aumento de las concentraciones intracelulares de AMP cíclico. Esta cascada de señalización estimula la inserción de conductos de agua en la membrana apical de las células del conducto colector medular interno, para favorecer el aumento de la permeabilidad a esa sustancia. Este incremento de la permeabilidad permite la resorción del agua y la producción de orina concentrada. En ausencia de vasopresina, las células del conducto colector medular interno son impermeables al agua y la orina permanece diluida.

El conducto colector cortical cuenta con un *epitelio de gran resistencia*, que contiene dos tipos de células. Las células principales son la clase predominante para la reabsorción de agua y Na^+ y la secreción de K^+, además de ser el sitio de acción de la aldosterona, los diuréticos ahorradores de potasio y los antagonistas del receptor mineralocorticoide, como la espironolactona y la eplerenona. Las otras células son las intercaladas, de tipos A y B. Las células intercaladas tipo A median la secreción de ácido y la resorción de bicarbonato, también bajo la influencia de la aldosterona. Las células intercaladas tipo B median la secreción de bicarbonato y la resorción de ácido.

Tanto en las principales como en las intercaladas, casi todo el transporte tiene lugar por medio de la vía celular. En las células principales, el ingreso apical pasivo de Na^+ ocurre a través de un canal epitelial de Na^+ sensible a la amilorida (ENaC), con flujo de salida basolateral a través de la Na^+/K^+-ATPasa (fig. 303-3*D*). Este proceso de resorción de Na^+ se encuentra bajo regulación estrecha de la aldosterona y se activa de manera fisiológica por la acción de distintas enzimas proteolíticas que escinden los dominios extracelulares del ENaC; la plasmina en el líquido tubular en pacientes nefróticos, por ejemplo, activa al ENaC e induce la retención del sodio. La aldosterona ingresa a la célula a través de la membrana basolateral, se une a un receptor citoplásmico de mineralocorticoides y luego se transloca hacia el núcleo, donde modula la transcripción genética que induce el incremento de la resorción de Na^+ y la secreción de K^+. Las mutaciones de activación del ENaC incrementan el reclamo de Na^+ y generan hipopotasemia, hipertensión y alcalosis metabólica (síndrome de Liddle). La amilorida y el triamtireno, diuréticos ahorradores de potasio, bloquean al ENaC y generan disminución de la resorción de Na^+.

Las células principales secretan K^+ a través de un conducto de potasio ubicado en la membrana apical. Varias fuerzas controlan la secreción del K^+. La más importante es la concentración intracelular alta de K^+ que genera la Na^+/K^+-ATPasa, que produce un gradiente de concentración favorable para la secreción de K^+ hacia el líquido tubular. Al reabsorberse el Na^+ sin un anión acompañante, la luz tubular adquiere carga negativa en relación con el interior de la célula, lo que da lugar a un gradiente eléctrico favorable para la secreción de K^+. Cuando se bloquea la reabsorción de Na^+, se detiene el componente eléctrico de la fuerza impulsora para la secreción de K^+, lo que explica la falta de pérdida urinaria excesiva de K^+ durante el tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio o con antagonistas del receptor mineralocorticoide. La secreción de K^+ también la favorecen las acciones de la aldosterona que incrementan el transporte regional de Na^+ y dan lugar a una mayor electronegatividad, al igual que el número y la actividad de los conductos del K^+. Las velocidades altas de flujo tubular que se verifican cuando existe expansión de volumen o se utilizan diuréticos que actúan en puntos "proximales" del conducto colector cortical también incrementan la secreción de K^+, como lo hace la presencia de aniones poco sensibles a la reabsorción (que incluyen bicarbonato y penicilinas semisintéticas) que contribuyen al potencial negativo dentro de la luz. Algunos efectos colaterales de ciertos antibióticos, como el trimetoprim y la pentamidina, bloquean a los ENaC y predisponen a la hiperpo-

tasemia, en especial cuando el manejo renal del K^+ se encuentra alterado por otras causas. Las células principales, descritas adelante, también participan en la reabsorción de agua mediante el incremento de su permeabilidad a ésta en respuesta a la vasopresina.

Las células intercaladas no participan en la resorción de Na^+, pero median la secreción ácido-base. Estas células producen dos tipos de transporte: transporte activo de H^+ mediado por la H^+-ATPasa (bomba de protones), y un intercambio Cl^-/HCO_3^-. Las células intercaladas organizan estos dos mecanismos de transporte en membranas opuestas, lo que permite ya sea la secreción de ácidos o de bases; las de tipo A cuentan con una bomba apical de protones que media la secreción ácida, y un intercambiador basolateral de aniones Cl^-/HCO_3^- para la resorción de bicarbonato (fig. 303-3*E*). La aldosterona incrementa el número de bombas H^+-ATPasa; en ocasiones contribuye al desarrollo de alcalosis metabólica. El H^+ secretado es amortiguado por NH_3 que difundió en el interior del conducto colector desde el espacio intersticial vecino. A diferencia de lo mencionado, las de tipo B poseen el intercambiador aniónico en la membrana apical para que medie la secreción de bicarbonato, mientras la bomba que reside en la membrana basolateral permite la reabsorción de ácido. En caso de acidemia, el riñón preferentemente utiliza células intercaladas de tipo A para secretar el exceso de hidrogeniones y generar más HCO_3^-. Lo contrario es válido en estados de exceso de bicarbonato con potasemia, donde las de tipo B predominan. La adaptación mencionada es mediada por una proteína extracelular llamada *hensina*.

Las células de la porción interna del conducto colector en la médula comparten muchas semejanzas con las células principales del conducto colector cortical. Tienen conductos apicales de sodio y potasio que median la reabsorción de sodio y la secreción de potasio, de forma respectiva (fig. 303-3*F*). La resorción de sodio por parte de las células del conducto colector de la médula interna también es inhibida por péptidos natriuréticos llamados *péptido natriurético auricular* o *natriurético renal* (urodilatina); el mismo gen codifica los dos péptidos, aunque utiliza diferentes mecanismos postraduccionales de preprohormona común para generar proteínas diferentes. Los péptidos natriuréticos auriculares son secretados por miocitos auriculares en reacción a la expansión volumétrica, en tanto que la urodilatina es secretada por epitelio tubular renal. Los péptidos natriuréticos interactúan con receptores apicales (urodilatina) o basolaterales (péptidos natriuréticos auriculares) en las células del conducto colector de la médula interna para estimular a la guanililciclasa y aumentar las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) citoplásmico. Dicho efecto a su vez disminuye la actividad del conducto de sodio apical en tales células y aplaca la resorción neta de sodio, lo que produce natriuresis.

El conducto colector medular interno transporta urea fuera de la luz y la retorna al intersticio, donde contribuye a la hipertonicidad del intersticio medular. La urea es reciclada por difusión desde el intersticio a las porciones descendente y ascendente del asa de Henle.

REGULACIÓN HORMONAL DEL EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA

El equilibrio de los solutos y el agua en el organismo depende de las cantidades ingeridas de ambos, distribuidas en diversos compartimientos líquidos excretados por piel, intestinos y riñones. La *tonicidad,* que es el estado osmolar que rige el comportamiento volumétrico de las células en una solución, es regulada por el equilibrio hídrico **(fig. 303-4*A*)** y el *volumen sanguíneo extracelular* es regulado por el equilibrio de sodio **(fig. 303-4*B*)**. El riñón es el modulador irremplazable de los dos procesos fisiológicos mencionados.

BALANCE DE AGUA

La tonicidad depende de la concentración variable de *osmoles eficaces* dentro y fuera de la célula que hacen que el agua se desplace en una u otra dirección a través de sus membranas. Los osmoles eficaces clásicos como el sodio, el potasio y sus aniones son solutos atrapados en uno y otro lados de una membrana celular, sitio donde de forma general se separan y obligan al agua a desplazarse hasta lograr el equilibrio en proporción al soluto retenido; la ATPasa de sodio y potasio conserva gran parte del potasio dentro de las células y gran parte del sodio fuera de ellas. La tonicidad normal (aproximadamente 280 mOsm/L) es cuidada celosamente por mecanismos osmorreguladores que controlan el equilibrio hídrico para proteger a los tejidos de la *deshidratación* inadvertida (contracción celular) o de la *intoxicación hídrica* (turgencia celular), situaciones nocivas para la función celular (fig. 303-4*A*).

Los mecanismos que controlan la osmorregulación son diferentes de los que rigen el volumen extracelular, si bien hay algunos puntos funcionales compartidos en ambos. Las concentraciones de potasio celular intervienen de modo decisivo para alcanzar cualquier nivel de tonicidad. El marcador indirecto corriente para valorar la tonicidad clínica es la concentración de sodio en suero. Cualquier disminución en el agua corporal total que aumentaría la concentración de sodio desencadena una sensación intensa de sed y conservación de agua, al disminuir la excreción de ella por riñones mediante la liberación de vasopresina que proviene de la neurohipófisis. Por lo contrario, la disminución de la concentración de sodio plasmático estimula un incremento en la excreción de agua por riñones al suprimir la secreción de vasopresina. Mientras que todas las células que expresan conductos mecanosensibles TRPV1, 2 o 4, entre otros sensores potenciales, responden a los cambios de la tonicidad al modificar su volumen y concentración de Ca^{2+}, sólo las células neuronales $TRPV^+$ que se encuentran conectadas con el órgano vasculoso de la lámina terminal son *osmorreceptoras*. Sólo estas células, por efecto de sus conexiones neurales y situación adyacente a una barrera hematoencefálica mínima, modulan la liberación distal de vasopresina a partir del lóbulo posterior de la glándula hipófisis. La secreción se estimula sobre todo por el cambio en la tonicidad y de manera secundaria por otras señales no osmóticas, como el volumen sanguíneo variable, el estrés, el dolor, la náusea y algunos fármacos. La liberación de vasopresina por la neurohipófisis aumenta de forma lineal conforme lo hace la tonicidad plasmática por arriba de lo normal, si bien ello varía con la percepción del volumen extracelular (una forma de interacción de los mecanismos que controlan el volumen sanguíneo y la osmorregulación). El cambio del ingreso o la excreción de agua sirve como medio de ajustar la tonicidad plasmática; así, la osmorregulación es la que rige el equilibrio hídrico.

El riñón interviene decisivamente para conservar el equilibrio hídrico gracias a su regulación de la excreción de agua. La capacidad de concentrar orina hasta un nivel de osmolalidad que rebasa la del plasma permite la conservación de agua, en tanto que la capacidad de generar orina más diluida que el plasma estimula la excreción del agua en exceso. Para que el agua ingrese o salga de una célula, su membrana debe expresar acuaporinas. En el riñón, la acuaporina-1 tiene actividad constitutiva en todos los segmentos permeables al agua (p. ej., túbulo proximal, segmento delgado de la rama descendente del asa de Henle), mientras que las acuaporinas -2, -3 y -4 del túbulo colector favorecen la permeabilidad al agua regulada por la vasopresina. La absorción neta de agua depende por último del gradiente osmótico que existe entre el líquido tubular diluido y el intersticio medular hipertónico.

EQUILIBRIO DEL SODIO

La percepción del *volumen sanguíneo extracelular* depende, en parte, de la integración del tono arterial, el volumen sistólico cardiaco, la frecuencia cardiaca, y el contenido de agua y solutos del líquido extracelular. El Na^+ y los iones que lo acompañan son los osmoles extracelulares más abundantes y efectivos; juntos mantienen el volumen sanguíneo en torno al cual se genera la presión. En situaciones normales, dicho volumen es regulado por el equilibrio de sodio (fig. 303-4*B*); el equilibrio entre el ingreso y la excreción diaria de dicho ion recibe la influencia de los *barorreceptores* en vasos sanguíneos regionales y sensores de hormonas en vasos, modulados por péptidos natriuréticos auriculares, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las señales de calcio, adenosina, vasopresina y el eje adrenérgico nervioso. Si el ingreso de sodio rebasa la excreción de ese ion (equilibrio positivo), el incremento del volumen sanguíneo desencadenará un aumento proporcional en la excreción de sodio por orina. Por lo contrario, si el ingreso de sodio es menor que la excreción por orina (equilibrio negativo), disminuirá el volumen sanguíneo y estimulará la mayor resorción de sodio renal; esto disminuye la excreción de Na^+ por orina.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es el mecanismo hormonal mejor conocido que modula la excreción de sodio por riñones. La renina se sintetiza y secreta en las células de la granulosa de la pared de la arteriola aferente. Su secreción es controlada por algunos factores como la estimulación β_1-adrenérgica en la arteriola aferente, los impulsos que provienen de la mácula densa y las prostaglandinas. Al final la renina y la actividad de ACE generan angiotensina II que de manera directa o indirecta estimula la resorción de sodio y agua por riñones. La estimulación del intercambio de los iones de sodio e hidrógeno en el túbulo proximal por acción de la angiotensina II intensifica de manera directa la reabsorción de sodio. La angiotensina también estimula la resorción de dicho ion en el tubo colector al estimular la secreción de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal. La constricción de la arteriola glomerular eferente por parte de la angiotensina II aumenta de modo indirecto la fracción de filtración e incrementa la presión oncótica capilar peritubular para estimular la reabsorción de sodio. Por último, la angiotensina II inhibe la secreción de

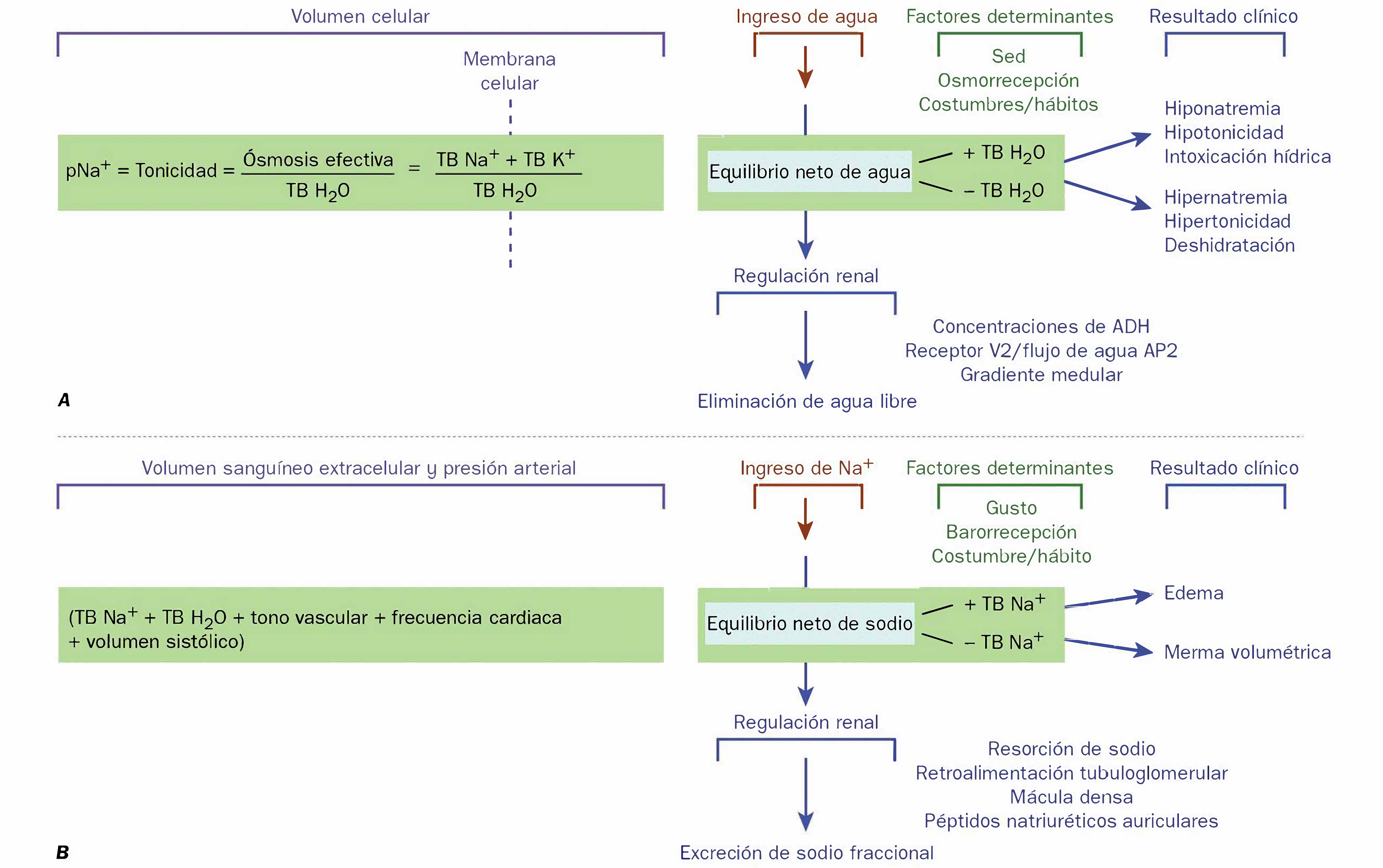


FIGURA 303-4 Factores determinantes del equilibrio de sodio y agua. ***A.*** La concentración de sodio plasmático es un marcador indirecto de la tonicidad del plasma, que es el comportamiento volumétrico de las células en una solución. La tonicidad depende de diversos osmoles eficaces en el cuerpo, divididos entre el agua corporal total ([TB, *total body*] H_2O), que traduce simplemente el sodio corporal total (TB Na^+) y los aniones fuera de la célula, separados del potasio corporal total (TB K^+) dentro de la célula, por acción de la membrana celular. El equilibrio hídrico neto depende de las funciones integradas de la sed, la osmorrecepción, la resorción de sodio, la liberación de vasopresina y la intensidad del gradiente medular en el riñón, de modo que la tonicidad se conserva dentro de límites muy estrechos de osmolalidad, que es de 280 mOsm/L aproximadamente. Si se altera el metabolismo de agua y aumenta la cantidad corporal total de ella surgirán hiponatremia, hipotonicidad e intoxicación hídrica; al disminuir el agua corporal total aparecerán hipernatremia, hipertonicidad y deshidratación. ***B.*** El volumen de sangre extracelular y la presión arterial son parte de la función integral del sodio corporal total (TB Na^+), del agua corporal total (TB H_2O), del tono vascular, la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico, que modulan el volumen y la presión en el árbol vascular del cuerpo. Dicho volumen de sangre extracelular depende del equilibrio neto de sodio (bajo el control del gusto), barorreceptores, hábitos, resorción de sodio, retroalimentación de mácula densa/tubuloglomerular y péptidos natriuréticos. Cuando se perturba el metabolismo de sodio y aumenta el nivel de dicho ion en todo el cuerpo, surge edema; cuando disminuye la concentración del ion mencionado en el cuerpo, hay merma volumétrica. ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*); AQP2, acuaporina-2.

renina por medio de un asa de retroalimentación negativa. El metabolismo alternativo de la angiotensina por efecto de la ACE2 genera el péptido vasodilatador angiotensina 1-7, que actúa a través de los receptores Mas para generar un contrapeso a varias acciones de la angiotensina II sobre la presión arterial y la función renal (fig. 303-2C).

La aldosterona se sintetiza y secreta en las células de la granulosa en la corteza suprarrenal. Se une a los receptores citoplásmicos de mineralocorticoides en las células principales del conducto colector, lo que incrementa la actividad de los ENaC, el conducto del K^+ de la membrana apical y la Na^+/K^+-ATPasa basolateral. Estos efectos se encuentran mediados en parte por la transcripción que estimula la aldosterona del gen que codifica a la cinasa 1 inducida por suero/glucocorticoides (SGK1, *serum/glucocorticoid-induced kinase 1*). La actividad del ENaC aumenta por efecto de la fosforilación que media la SGK1 en la Nedd4-2, una proteína que promueve el reciclado del conducto del Na^+ a partir de la membrana plasmática. La Nedd4-2 fosforilada presenta interacciones anómalas con el ENaC, lo que desencadena aumento de la densidad de los conductos en la membrana plasmática e intensifica la capacidad de resorción del Na^+ del conducto colector.

La exposición crónica a la aldosterona genera una disminución de la excreción urinaria de Na^+ que sólo persiste algunos días, después de lo cual recupera la intensidad previa. Este fenómeno, denominado *escape de la aldosterona*, se explica a partir de la disminución de la resorción de Na^+ en el túbulo proximal tras la expansión del volumen sanguíneo. El exceso de sodio que no se reabsorbe por el túbulo proximal rebasa la capacidad de reabsorción de los segmentos más distales de la nefrona; dicho escape puede ser facilitado por péptidos natriuréticos auriculares que pierden su eficacia en situaciones clínicas como la insuficiencia cardiaca, el síndrome nefrótico y la cirrosis, lo cual origina grave retención de sodio y sobrecarga volumétrica.

LECTURAS ADICIONALES

Bhave G, Neilson EG: Body fluid dynamics: Back to the future. J Am Soc Nephrol 22:2166, 2011.

Carlstrom M *et al.*: Renal autoregulation in health and disease. Physiol Rev 95:405, 2015.

Combes AN *et al.*: Cell-cell interactions driving kidney morphogenesis. Curr Top Dev Biol 112:467, 2015.

Curthoys NP, Moe OW: Proximal tubule function and response to acidosis. Clin J Am Soc Nephrol 9:1627, 2014.

Hadchouel J *et al.*: Regulation of renal electrolyte transport by WNK and SPAK-OSR1 kinases. Annu Rev Physiol 78:367, 2016.

Jung HJ, Kwon TH: Molecular mechanisms regulating aquaporin-2 in kidney collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol 331:F1318, 2016.

Mount DB: Thick ascending limb of the loop of Henle. Clin J Am Soc Nephrol 9:1974, 2014.

Nigam SK *et al.*: Handling of drugs, metabolites, and uremic toxins by kidney proximal tubule drug transporters. Clin J Am Soc Nephrol 10:2039, 2015.

Palmer LG, Schnermann J: Integrated control of Na transport along the nephron. Clin J Am Soc Nephrol 10:676, 2015.

Pearce D *et al.*: Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. Clin J Am Soc Nephrol 10:135, 2015.

Terker AS, Ellison DH: Renal mineralocorticoid receptor and electrolyte homeostasis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 309:R1068, 2015.

304 Lesión renal aguda

Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre

La lesión renal aguda (AKI, *acute kidney injury*) se define por la falla de la filtración renal y la función excretora en días a semanas; su efecto es la retención de productos nitrogenados y otros desechos que elimina el riñón. La AKI no es una enfermedad sola, sino más bien un grupo heterogéneo de cuadros que comparten signos diagnósticos, de manera específica mayor concentración de creatinina sérica (SCr, *serum creatinine*), a menudo junto con menor volumen de orina. Es importante señalar que la AKI es un diagnóstico clínico, no estructural. Un paciente puede tener AKI con o sin lesión del parénquima renal. La AKI puede ser asintomática, con cambios transitorios en los parámetros de laboratorio de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*), o llevar a una muerte rápida, con alteraciones en la regulación efectiva del volumen circulante y en la composición electrolítica y acidobásica del plasma.

EPIDEMIOLOGÍA

La AKI es una complicación en 5-7% de las hospitalizaciones en unidades de atención aguda y hasta en 30% de las admisiones en la unidad de cuidados intensivos. En Estados Unidos, la incidencia anual de AKI ha aumentado desde 1988 más de cuatro veces y se calcula en 500 casos por 100 000 personas, cifra mayor respecto de la enfermedad cerebral vascular. La AKI posee un riesgo mucho mayor de muerte en personas hospitalizadas, en particular los internados en la ICU donde la mortalidad intrahospitalaria puede ser >50% y eleva el riesgo de aparición o agravación de la nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*). Los pacientes que sobreviven y se recuperan de una AKI grave y necesitan diálisis tienen mayor riesgo de padecer después nefropatía en etapa terminal que exija diálisis. La AKI puede adquirirse en el hospital o la comunidad. Las causas frecuentes de AKI extrahospitalaria son hipovolemia, insuficiencia cardiaca, efectos adversos de fármacos y obstrucción de vías urinarias, o neoplasias. Las situaciones clínicas más frecuentes de la AKI hospitalaria son septicemia, procedimientos quirúrgicos mayores, enfermedad grave que incluye insuficiencia cardiaca o hepática, y administración de fármacos nefrotóxicos.

AKI EN PAÍSES EN DESARROLLO

La AKI también es una complicación médica grave en países en vías de desarrollo, donde la epidemiología diverge de la de naciones desarrolladas por las diferencias demográficas, económicas, ambientales y la carga de morbilidad concomitante. Aunque algunas manifestaciones de AKI son frecuentes en ambos países, en especial desde que los centros urbanos de algunas naciones pobres se asemejan cada vez más a los del mundo desarrollado, muchas causas de AKI son específicas de una región, como las intoxicaciones por mordedura de víboras, arañas, orugas y abejas; causas infecciosas como paludismo y leptospirosis, y lesiones por aplastamiento y rabdomiólisis resultante de terremotos.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Se han dividido las causas de AKI en tres categorías generales: hiperazoemia prerrenal, enfermedad intrínseca del parénquima renal y obstrucción posrenal (fig. 304-1).

HIPERAZOEMIA PRERRENAL

La hiperazoemia prerrenal ("azo", nitrógeno, y "-emia", sangre) constituye la forma más común de AKI. Se refiere al incremento de la concentración de creatinina sérica o nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) por el flujo plasmático renal y la presión hidrostática intraglomerular insuficientes para apoyar la filtración glomerular normal. Los cuadros clínicos más frecuentes que se acompañan de hiperazoemia prerrenal son hipovolemia, menor gasto cardiaco y fármacos que interfieren con las respuestas autorreguladoras renales, como antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) e inhibidores de la angiotensina II (fig. 304-2). La hiperazoemia prerrenal puede coexistir con otras formas de AKI intrínsecas relacionadas con procesos que actúan de forma directa en el parénquima renal. Los lapsos prolongados de la hiperazoemia pueden infligir daño isquémico, denominado a menudo necrosis tubular aguda (ATN, *acute tubular necrosis*). Por definición, la hiperazoemia prerrenal no implica daño del parénquima renal y puede revertirse con rapidez luego de restaurar la hemodinámica intraglomerular.

La GFR normal se conserva en parte por la resistencia relativa de las arteriolas renales aferentes y eferentes, que regulan el flujo glomerular plasmático y el gradiente de tensión hidráulica transcapilar que impulsa la ultrafiltración glomerular. La hipovolemia y las disminuciones mínimas del gasto cardiaco inducen cambios fisiológicos renales compensadores. Dado que el flujo sanguíneo renal representa 20% del gasto cardiaco, la vasocons-

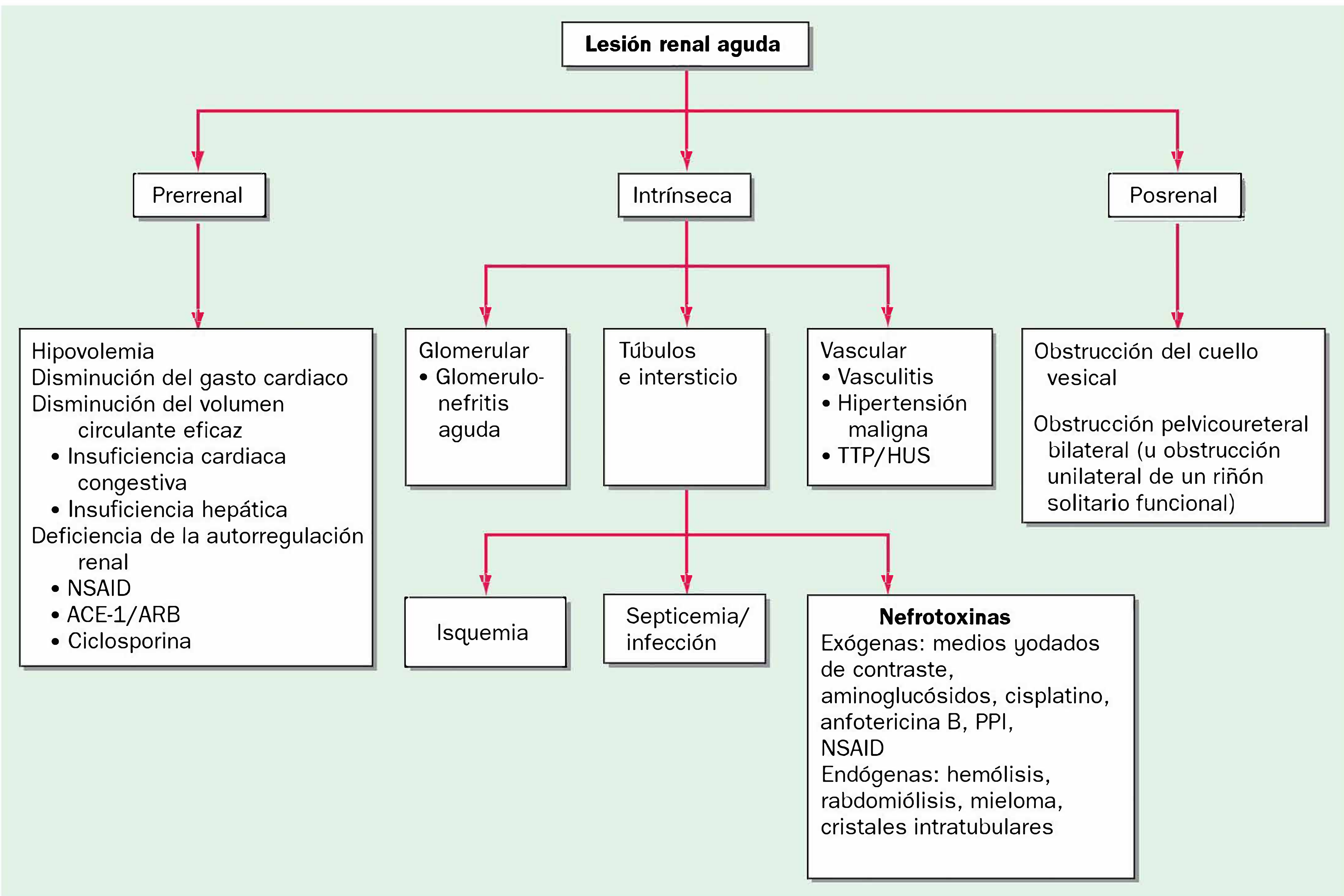


FIGURA 304-1 Clasificación de las causas principales de AKI. ACE-1, enzima 1 convertidora de angiotensina; ARB, antagonista del receptor de angiotensina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; TTP-HUS, púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico.

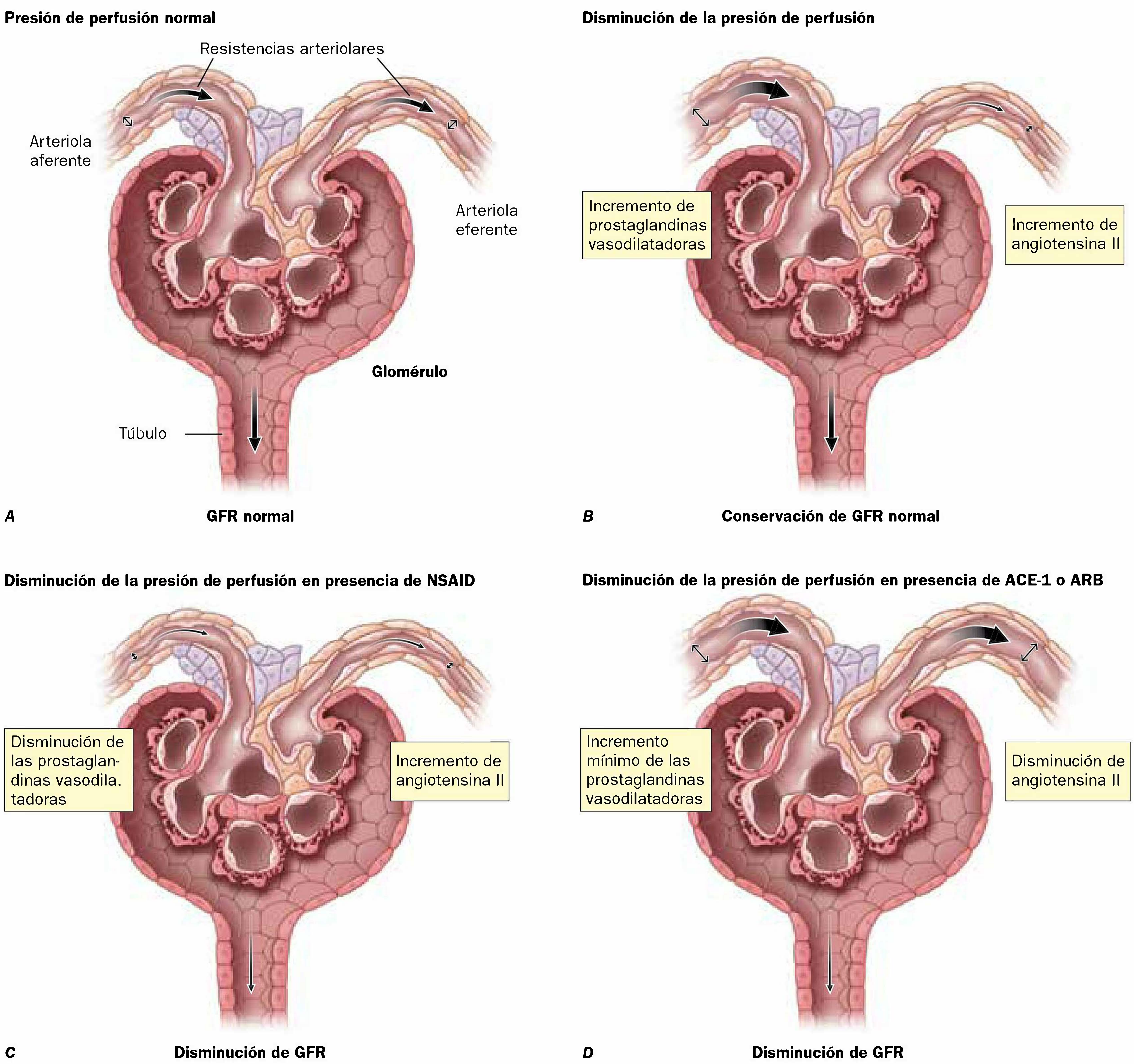


FIGURA 304-2 Mecanismos intrarrenales para autorregular la GFR cuando la presión de perfusión y la GFR decrecen por la acción de fármacos. ***A,*** condiciones y GFR normales. ***B,*** presión de perfusión disminuida dentro de límites autorreguladores. La presión capilar glomerular normal se conserva gracias a la vasodilatación aferente y la vasoconstricción eferente. ***C,*** disminución de la presión de perfusión por acción de un NSAID. La pérdida de las prostaglandinas vasodilatadoras intensifica la resistencia de vasos aferentes, lo cual hace que descienda la presión capilar glomerular por debajo de las cifras normales y también la GFR. ***D,*** menor presión de perfusión con un inhibidor de ACE-1 o un ARB. La pérdida de la acción de la angiotensina II aminora la resistencia eferente, de tal modo que la presión capilar glomerular desciende por debajo de las cifras normales y también la GFR. *(Tomado con autorización de N Engl J Med 2007;357:797-805.)*

tricción renal y la reabsorción de sal y agua son respuestas homeostáticas para reducir el volumen circulante efectivo o el gasto cardiaco para mantener la presión arterial y aumentar el volumen intravascular para conservar la perfusión a los vasos cerebrales y coronarios. Los mediadores de esta respuesta son angiotensina II, noradrenalina y vasopresina (llamada también hormona antidiurética). La filtración glomerular se puede conservar a pesar del flujo sanguíneo renal disminuido por la constricción de vasos renales eferentes mediada por angiotensina II, que conserva la tensión hidrostática capilar glomerular más cerca de lo normal y de este modo evita disminuciones notorias de la GFR si no es excesiva la reducción del flujo sanguíneo renal.

Además, un reflejo miógeno en la arteriola aferente permite la dilatación en caso de tensión baja de perfusión, de tal manera que conserva la perfusión glomerular. La biosíntesis intrarrenal de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina, prostaglandina E), calicreína y cininas, y quizá óxido nítrico (NO), también intensifican la respuesta a la presión baja de perfusión renal. La autorregulación se realiza asimismo por retroalimentación tubuloglomerular, en la cual las disminuciones de la liberación de solutos a la mácula densa (células especializadas dentro del túbulo proximal) inducen la dilatación de la arteriola aferente yuxtapuesta para conservar la perfusión glomerular, mecanismo mediado en parte por el NO. Sin embargo, estos mecanismos contrarreguladores tienen un límite en su capacidad para conservar la GFR ante hipotensión sistémica. Incluso en adultos sanos, una vez que la presión sistólica desciende a <80 mm Hg suele fallar la autorregulación renal.

Diversos factores determinan la intensidad de la respuesta autorreguladora y el riesgo de hiperazoemia prerrenal. La aterosclerosis, hipertensión prolongada y senectud pueden llevar a la hialinosis y la hiperplasia de la mioíntima, lo cual ocasiona estenosis estructural de las arteriolas intrarrenales y una menor capacidad de dilatación de vasos renales aferentes. En las CKD, la dilatación de vasos renales aferentes puede operar a máxima capacidad para magnificar la GFR en respuesta a la reducción de la masa funcional renal. Algunos fármacos alteran los cambios compensadores inducidos para conservar la GFR. Los NSAID inhiben la producción renal de prostaglandinas y limitan la dilatación de vasos renales aferentes. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angioten-*

sin-converting enzyme) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) limitan la constricción de vasos renales eferentes; este efecto es en particular intenso en pacientes con estenosis bilateral o unilateral de las arterias renales (en el caso de un solo riñón funcional) porque es necesaria la constricción de vasos renales eferentes para conservar la GFR a causa de la menor perfusión renal. La combinación de NSAID e inhibidores de la ACE o ARB tiene un riesgo muy alto de hiperazoemia prerrenal.

Muchas personas con hepatopatía avanzada muestran un perfil hemodinámico similar al de la hiperazoemia prerrenal ante sobrecarga del volumen corporal total. La resistencia vascular sistémica decrece de forma notoria por la vasodilatación arterial primaria en la circulación esplácnica, lo cual produce activación de respuestas vasoconstrictoras similares a las observadas en la hipovolemia. La AKI es una complicación común en ese caso y pueden precipitarla el agotamiento de volumen y la peritonitis bacteriana espontánea. El pronóstico es muy malo en caso de síndrome hepatorrenal tipo 1, en el que la AKI, definida como un aumento mayor del doble de la SCr hasta >2.5 mg/100 mL en menos de 2 semanas sin una causa alternativa (p. ej., choque, síndrome nefrotóxico), persiste a pesar de la reposición del volumen y la omisión de los diuréticos. El síndrome hepatorrenal tipo 2 es una forma menos grave, caracterizada sobre todo por ascitis resistente al tratamiento. El síndrome hepatorrenal ya definido es difícil de distinguir de la hiperazoemia prerrenal. Con anterioridad se caracterizaba al síndrome hepatorrenal como la hiperazoemia prerrenal que no mejoraba y que conducía a menudo a AKI renal intrínseca, a menos que se realizara un procedimiento definitivo para mejorar la hemodinamia, como una derivación portosistémica o trasplante hepático. Los autores todavía consideran útil esta definición.

AKI INTRÍNSECA

Las causas más frecuentes de AKI intrínseca son septicemia, isquemia y nefrotoxinas, endógenas y exógenas (fig. 304-3). En muchos casos, la hiperazoemia prerrenal evoluciona y llega al daño tubular. Si bien se la clasificó antes como "necrosis tubular aguda", no se dispone casi nunca de la biopsia confirmadora de necrosis tubular en caso de septicemia e isquemia; en realidad, los cuadros como inflamación, apoptosis y perfusión regional alterada pueden ser factores fisiopatológicos importantes. La ATN también se diagnostica a menudo en forma clínica, sin confirmación por biopsia en situaciones como la septicemia con múltiples diagnósticos alternativos posibles, incluida la nefritis intersticial inducida por fármacos y la glomerulonefritis por complejos inmunitarios. Éstas y otras causas de AKI intrínseca son menos frecuentes y se pueden definir anatómicamente por el sitio principal de daño del parénquima renal: glomérulos, intersticio tubular y vasos.

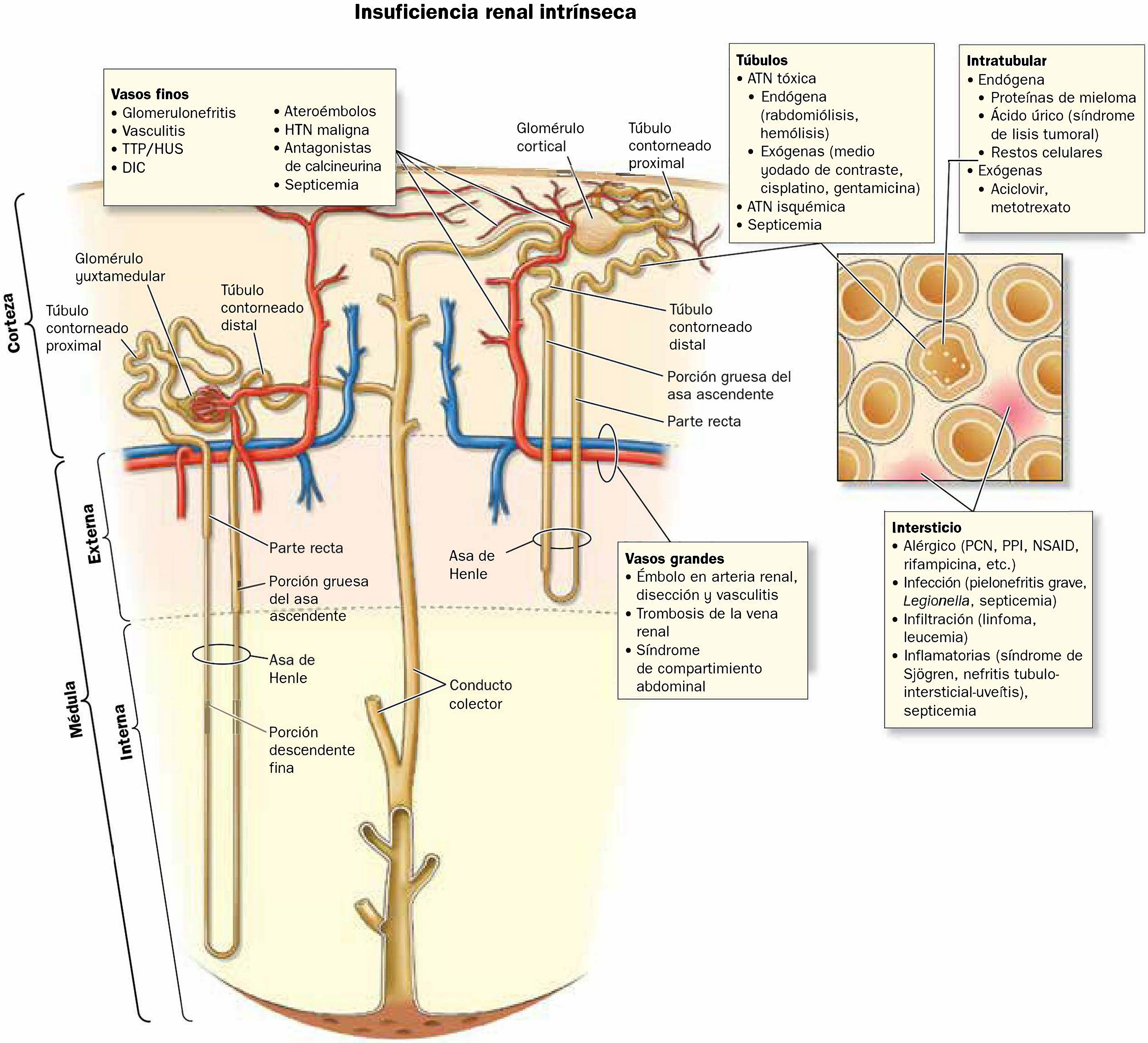


FIGURA 304-3 Causas principales de la lesión renal aguda intrínseca. ATN, necrosis tubular aguda; DIC, coagulación intravascular diseminada; HTN, nefropatía hipertensora; MTX, metotrexato; PCN, penicilina; TTP/HUS, púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico; TINU, nefritis-uveítis tubulointersticial.

AKI POR SEPTICEMIA

En Estados Unidos cada año se manifiestan más de un millón de casos de septicemia. La AKI complica más de la mitad de los casos de septicemia grave y aumenta enormemente el peligro de muerte. La septicemia también es causa notable de AKI en países pobres. La disminución de la GFR con la septicemia puede aparecer incluso sin hipotensión franca, aunque muchos casos de AKI grave aparecen en el entorno del colapso hemodinámico que exige apoyo vasopresor. Aunque hay claro daño tubular vinculado con AKI en la septicemia, como lo indica la presencia de restos celulares en túbulos y cilindros en la orina, los datos de necropsias en riñones de personas con septicemia grave sugieren considerar otros factores como inflamación y edema intersticial en la fisiopatología de la AKI inducida por septicemia.

Los efectos hemodinámicos de la septicemia (que provienen de la dilatación arterial generalizada), mediada en parte por citocinas que incrementan la expresión de la sintasa inducible de óxido nítrico en los vasos, puede ocasionar disminución de la filtración glomerular. Es posible que los mecanismos que operen sea el exceso de dilatación de la arteriola eferente, en especial en los comienzos de la evolución de la septicemia, o vasoconstricción renal por la activación del sistema nervioso simpático, el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, vasopresina y endotelina. La septicemia puede infligir daño endotelial y mayor adhesión y migración leucocíticas, trombosis, permeabilidad, presión intersticial elevada, menor flujo local a los túbulos y activación de especies reactivas de oxígeno, factores que pueden dañar a las células tubulares de los riñones.

AKI POR ISQUEMIA

Los riñones sanos reciben 20% del gasto cardiaco y representan 10% del consumo de oxígeno en reposo pese a que constituyen sólo 0.5% de la masa corporal. Los riñones también son el sitio de una de las regiones más hipóxicas del organismo, la médula renal. La porción externa de ésta es muy vulnerable al daño isquémico por la configuración de los vasos sanguíneos que aportan oxígeno y nutrientes a los túbulos. También en la médula externa, las interacciones leucocitos-endotelio intensificadas en los vasos pequeños producen inflamación y disminución de la corriente sanguínea local al segmento metabólicamente muy activo S3 del túbulo proximal, que depende del metabolismo oxidativo para su supervivencia. La disfunción mitocondrial por isquemia y la liberación mitocondrial de especies reactivas de oxígeno desempeñan una función en la lesión tubular renal. La isquemia sola en un riñón normal casi nunca basta para causar AKI grave, como lo demuestra el riesgo relativamente pequeño de la AKI grave, incluso después de interrupción total del flujo sanguíneo renal durante el pinzamiento de la aorta suprarrenal o en el paro cardiaco. La AKI suele surgir en clínica cuando aparece isquemia en el contexto de una reserva renal limitada (p. ej., CKD o ancianidad) o factores lesivos coexistentes como septicemia, fármacos vasoactivos o nefrotóxicos, rabdomiólisis y estados de inflamación sistémica relacionados con quemaduras y pancreatitis. La hiperazoemia prerrenal y la AKI vinculada con isquemia constituyen un continuo de las manifestaciones de la hipoperfusión renal. La vasoconstricción preglomerular persistente puede ser una causa subyacente común de GFR reducida observada en la AKI; los factores que intervienen en la vasoconstricción incluyen la activación de la retroalimentación tubuloglomerular por una mayor liberación de solutos a la mácula densa después de daño del túbulo proximal, intensificación del tono vascular basal y la reactividad a los vasoconstrictores, y una mayor reacción a vasodilatadores. Otros factores que contribuyen a la disminución de la GFR comprenden la fuga retrógrada de filtrado por el epitelio tubular isquémico y desnudo y la obstrucción mecánica de túbulos por restos celulares necróticos (fig. 304-4).

AKI posoperatoria La AKI por isquemia es una complicación grave en el posoperatorio, en particular después de grandes operaciones con hemorragia considerable e hipotensión transoperatoria. Las técnicas que más a menudo se acompañan de AKI son la cirugía de corazón con circulación extracorpórea (sobre todo por combinación de métodos en válvulas y derivaciones), técnicas vasculares con pinzamiento transversal de la aorta y procedimientos intraperitoneales. La AKI grave que requiere diálisis aparece en ~1% de los métodos quirúrgicos en corazón y vasos. El riesgo de AKI grave se ha estudiado menos por los métodos intraperitoneales mayores, pero al parecer es de magnitud similar. Los factores de riesgo comunes de la AKI posoperatoria incluyen CKD de fondo, senectud, diabetes mellitus, insuficiencia congestiva cardiaca y métodos de urgencia. La fisiopatología de AKI después de operaciones en corazón es multifactorial. Los principales factores de riesgo de AKI son frecuentes en la población sometida a intervenciones cardiacas. El uso de nefrotóxicos, incluidos los medios de contraste yodados para estudios de imagen del corazón antes de la cirugía, puede agravar el riesgo de AKI. La circulación extrapulmonar es una situación hemodinámica singular caracterizada por flujo no pulsátil y exposición de la circulación a circuitos extracorpóreos. La larga duración de esta técnica constituye un factor de riesgo de AKI. Además del daño isquémico por la hipoperfusión prolongada, la circulación extracorpórea puede ocasionar AKI por diversos mecanismos, como activación de leucocitos y procesos inflamatorios por los circuitos extracorpóreos, hemólisis con nefropatía resultante por pigmentos (véase adelante) y daño aórtico con ateroémbolos resultantes. La AKI por enfermedad ateroembólica, que también aparece después del cateterismo percutáneo de la aorta o, de manera espontánea, es efecto de la embolización por cristales de colesterol que causa oclusión parcial o total de múltiples arterias finas dentro de los riñones. Con el paso del tiempo, la reacción de cuerpo extraño puede originar proliferación de la íntima, formación de células gigantes y mayor angostamiento de los vasos, lo que explica el deterioro subagudo en términos generales (en un lapso de semanas y no de días) de la función renal.

Quemaduras y pancreatitis aguda Las pérdidas extensas de líquidos dentro de los compartimientos extravasculares del cuerpo son muy frecuentes en casos de quemaduras graves y pancreatitis aguda. La AKI es una complicación ominosa de las quemaduras y afecta a 25% de personas que tienen quemada >10% de la superficie corporal total. Además de la hipovolemia intensa que reduce el gasto cardiaco e intensifica la activa-

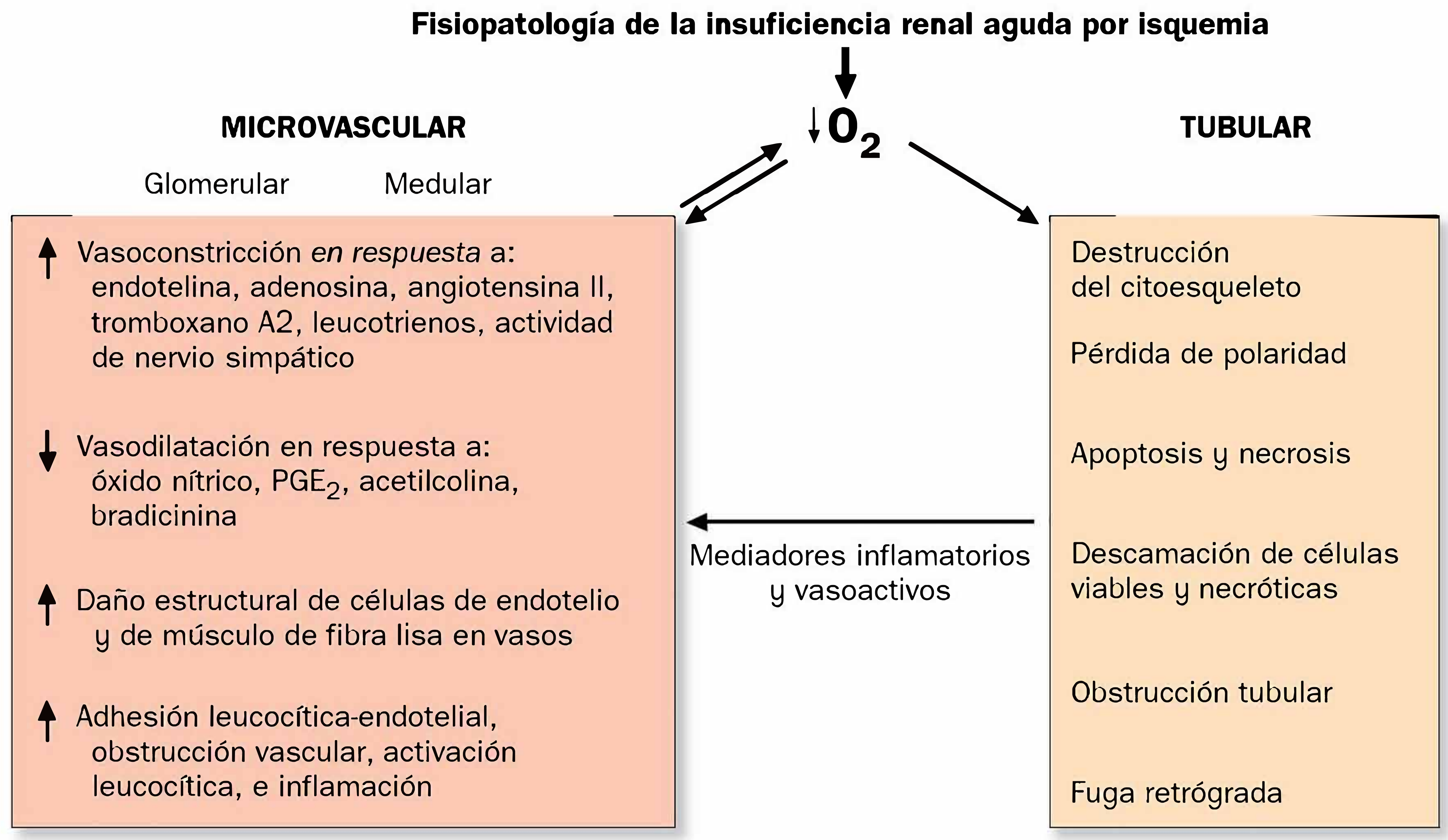


FIGURA 304-4 Fenómenos microvasculares y tubulares interactuantes que contribuyen a la fisiopatología de la lesión renal aguda por isquemia. PGE_2, prostaglandina E_2. *(Tomado con autorización de J Am Soc Nephrol 14:2199, 2003.)*

ción neurohormonal, las quemaduras y la pancreatitis aguda originan inflamación no regulada y un mayor riesgo de septicemia y lesión pulmonar aguda, cuadros que pueden facilitar la aparición y la evolución de AKI. Las personas que reciben líquidos en forma masiva por traumatismos, quemaduras y pancreatitis aguda también desarrollan al final el síndrome del compartimiento abdominal, en el que las presiones intraabdominales muy elevadas, casi siempre >20 mm Hg, comprimen la vena renal y reducen la filtración glomerular.

Enfermedades de la microvascultura causantes de isquemia Las causas microvasculares de AKI comprenden las microangiopatías trombóticas (debido al consumo de cocaína, ciertos agentes quimioterapéuticos, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; nefritis posradiación; nefroesclerosis hipertensiva maligna y púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico [TTP-HUS, *thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome*]), esclerodermia y enfermedad ateroembólica. Las enfermedades de grandes vasos relacionadas con AKI comprenden disección de arteria renal, tromboembolia, trombosis y compresión o trombosis de la vena renal.

AKI POR NEFROTOXINAS

El riñón tiene una susceptibilidad muy alta a la toxicidad por la perfusión sanguínea muy grande y la concentración de sustancias circulantes en la nefrona, en la cual se reabsorbe agua en el intersticio medular; esto da lugar a la exposición de grandes concentraciones de toxinas de las células tubulares, intersticiales y endoteliales. La lesión nefrotóxica aparece en reacción a diversos fármacos de estructura diversa, sustancias endógenas y exposiciones a factores ambientales. Todas las estructuras de los riñones son vulnerables al daño por sustancias tóxicas, incluidos los túbulos, el intersticio, los vasos y el sistema colector. Al igual que en otras formas de AKI, los factores de riesgo de nefrotoxidad incluyen senectud, CKD e hiperazoemia prerrenal. La hipoalbuminemia también agrava el riesgo de algunas formas de AKI por nefrotoxinas, efecto de las concentraciones mayores del fármaco libre en la circulación.

Medios de contraste Los medios de contraste yodados utilizados para las imágenes del aparato cardiovascular y la CT constituyen una causa importante de AKI. El riesgo de ésta es insignificante en personas con función renal normal, pero se agrava en caso de una nefropatía crónica, en particular la de origen diabético. La evolución clínica más frecuente de la nefropatía por medio de contraste se caracteriza por incremento de la depuración de creatinina y comienza 24-48 h después de la exposición, alcanza el máximo en 3-5 días y se resuelve en un plazo de una semana. La AKI más grave que exige diálisis es poco común, salvo el caso de una nefropatía crónica preexistente, a menudo acompañada de insuficiencia congestiva cardiaca u otras causas coexistentes de AKI vinculada con isquemia. Las personas con mieloma múltiple y nefropatía son muy susceptibles. Hallazgos frecuentes son la excreción fraccionada baja de sodio y el sedimento de orina relativamente benigno sin manifestaciones de necrosis tubular (véase después). La nefropatía por medio de contraste surge al parecer cuando se combinan varios factores: 1) hipoxia en la capa externa de la médula renal por alteraciones de la microcirculación renal y oclusión de vasos pequeños; 2) daño citotóxico directo de los túbulos o por la generación de radicales de oxígeno libre, sobre todo cuando aumenta demasiado la concentración del fármaco de contraste dentro del túbulo, y 3) obstrucción tubular transitoria con precipitación del medio de contraste. Otros fármacos diagnósticos referidos como causa de AKI son gadolinio en dosis altas utilizado en la MRI y las soluciones orales de fosfato de sodio empleadas como purgantes.

Antibióticos Algunos antimicrobianos suelen ocasionar AKI. La *vancomicina* puede relacionarse con AKI, en especial cuando las concentraciones mínimas son altas y se usa combinada con otros antibióticos nefrotóxicos. Los *aminoglucósidos* y la *anfotericina B* causan necrosis tubular. La AKI no oligúrica (con un volumen de orina >400 mL/día) acompaña a 10-30% de los ciclos a base de antibióticos aminoglucósidos, incluso si las concentraciones plasmáticas están dentro de los límites terapéuticos. Los aminoglucósidos se filtran libremente a través del glomérulo y luego se acumulan en el interior de la corteza renal, sitio en que sus concentraciones exceden a las del plasma. La AKI se manifiesta después de 5-7 días de tratamiento e incluso puede surgir posterior a la interrupción del antibiótico. Un signo frecuente es la hipomagnesemia.

La anfotericina B causa vasoconstricción renal porque aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y también por la toxicidad tubular directa por las especies de oxígeno reactivas. La nefrotoxicidad por la anfotericina B depende de su dosis y la duración de empleo; dicho antibiótico se liga al colesterol de la membrana del túbulo y se introduce por los poros. Las manifestaciones clínicas de la nefrotoxicidad por anfotericina B incluyen poliuria, hipomagnesemia, hipocalcemia y acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico.

El *aciclovir* se precipita en los túbulos y ocasiona AKI al obstruirlos, en particular cuando se administra en un bolo IV en dosis altas (500 mg/m^2), o en caso de hipovolemia. Los fármacos como *foscarnet, pentamidina, tenofovir* y *cidofovir* se vinculan a menudo con AKI a causa de toxicidad tubular. La AKI secundaria a nefritis intersticial aguda puede ser consecuencia del uso de algunos antibióticos como *penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas* y *rifampicina*.

Quimioterapéuticos El *cisplatino* y el *carboplatino* se acumulan en la zona proximal de los túbulos y causan necrosis y apoptosis. Los regímenes de hidratación intensiva han reducido la incidencia de la nefrotoxicidad por cisplatino, pero aún es una complicación que limita el uso de ciertas dosis. La *ifosfamida* puede ocasionar cistitis hemorrágica y toxicidad tubular manifestadas por acidosis tubular renal tipo II (síndrome de Fanconi), poliuria, hipopotasemia y una disminución moderada de la GFR. Los antiangiogénicos, como *bevacizumab*, pueden causar proteinuria e hipertensión, por el daño de la microvasculatura del glomérulo (microangiopatía trombótica). Otros antineoplásicos como la mitomicina C y la gemcitabina pueden producir microangiopatía trombótica y por tanto AKI.

Ingestiones tóxicas El etilenglicol, presente en anticongelantes para automóviles, se metaboliza hasta ácido oxálico, glicolaldehído y glioxilato, que pueden causar AKI por lesión tubular directa. El dietilenglicol es una sustancia industrial que ha causado brotes de AKI grave en diversos países por adulteración de preparados farmacéuticos. El metabolito ácido 2-hidroxietoxiacético es al parecer el causante del daño tubular. La contaminación de alimentos con melamina ha producido nefrolitiasis y AKI, por obstrucción intratubular o tal vez efectos tóxicos directos en túbulos. La planta aristoloquia ha sido la causa de la "nefropatía por té chino" y "la nefropatía de los Balcanes" por contaminación de plantas medicinales o cultivos. Es probable que crezca la lista de toxinas ambientales, lo que contribuirá a conocer mejor las enfermedades antes consideradas tubulointersticiales crónicas "idiopáticas", diagnóstico frecuente en países desarrollados y en desarrollo.

Toxinas endógenas La AKI puede deberse a diversos compuestos endógenos, como mioglobina, hemoglobina, ácido úrico y cadenas ligeras de mieloma. La mioglobina puede liberarse de miocitos lesionados y la hemoglobina de la hemólisis masiva que lleva a la nefropatía por pigmento. La rabdomiólisis puede ser efecto de aplastamiento traumático, isquemia muscular durante cirugía vascular u ortopédica, compresión durante el coma o inmovilización, actividad convulsiva prolongada, ejercicio excesivo, insolación o hipertermia maligna, infecciones, metabolopatías (como hipofosfatemia, hipotiroidismo grave) y miopatías (farmacoinducidas, metabólicas o inflamatorias). Los factores patógenos de la AKI incluyen vasoconstricción intrarrenal, toxicidad directa en la zona proximal de túbulos y obstrucción mecánica del interior de la zona distal de la nefrona cuando se precipita mioglobina o hemoglobina con la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina, la proteína más común en la orina y producida en la porción ascendente gruesa del asa de Henle), proceso que favorece la orina ácida. El síndrome de lisis tumoral puede surgir después de la administración de citotóxicos en pacientes con linfomas de alta malignidad y leucemia linfoblástica aguda; la liberación masiva de ácido úrico (con concentraciones séricas a menudo >15 mg/100 mL) lleva a precipitar dicho ácido en los túbulos renales y a la AKI **(cap. 71)**. Otros signos del síndrome de lisis tumoral son hiperpotasemia e hiperfosfatemia. El síndrome de lisis tumoral puede ocurrir de modo espontáneo o al tratar tumores sólidos o mieloma múltiple. Las cadenas ligeras del mieloma también causan AKI por toxicidad tubular directa y al unirse a la proteína de Tamm-Horsfall para formar cilindros obstructivos intratubulares. La hipercalcemia, que también aparece en el mieloma múltiple, puede ocasionar AKI por vasoconstricción renal intensa y agotamiento volumétrico.

Otras causas de enfermedad tubulointersticial aguda que provocan AKI Si bien muchas causas isquémicas y tóxicas de AKI descritas originan enfermedad tubulointersticial, muchos fármacos también intervienen en la génesis de una respuesta alérgica caracterizada por un infiltrado de células inflamatorias y a menudo eosinofilia periférica y urinaria. Los inhibidores de la bomba de protones y NSAID son fármacos de uso frecuente vinculados con nefritis tubulointersticial. La AKI también puede ser resultado de infecciones graves y enfermedades infiltrativas, malignas y no malignas (p. ej., sarcoidosis).

Glomerulonefritis Las enfermedades que afectan los podocitos glomerulares y las células endoteliales pueden causar AKI porque alteran la barrera de filtración y el flujo sanguíneo en la circulación renal. Aunque la glomerulonefritis es una causa menos frecuente (~5%) de AKI, la identificación temprana tiene importancia particular porque las enfermedades responden al tratamiento oportuno con inmunosupresores o plasmaféresis terapéutica, y el tratamiento puede revertir la AKI.

AKI POSRENAL

(Cap. 313) La AKI posrenal aparece cuando hay bloqueo agudo, parcial o total de la corriente de orina que normalmente es unidireccional, lo cual eleva la presión hidrostática retrógrada e interfiere con la filtración glomerular. La obstrucción de la corriente de orina puede deberse a alteraciones funcionales o estructurales en cualquier sitio entre la pelvis renal y el orificio de la uretra (fig. 304-5). La velocidad normal del flujo urinario no descarta la presencia de una obstrucción parcial, ya que la GFR normal es dos órdenes de magnitud mayor que la tasa de flujo urinario y por tanto la conservación del gasto urinario puede ser engañosa y ocultar una obstrucción posrenal parcial. Para que ocurra la AKI en personas con dos riñones funcionales sanos, la obstrucción debe afectar a ambos riñones y se observa un aumento marcado de la SCr. La obstrucción en un lado puede causar AKI en el marco de CKD de fondo y grave o, en casos raros, de vasoespasmo reflejo del riñón contralateral. La obstrucción del cuello de la vejiga es una causa frecuente de AKI posrenal y puede ser efecto de trastornos de la próstata (como hipertrofia benigna o cáncer de dicha glándula), vejiga neurógena o administración de anticolinérgicos. La obstrucción de las sondas de Foley produce AKI posrenal si no se identifica y corrige. Otras causas de obstrucción de las vías urinarias bajas son coágulos de sangre, cálculos y estenosis uretrales. La obstrucción de uréteres surge por un bloqueo intraluminal (por cálculos, coágulos de sangre, papilas renales esfaceladas); infiltración de la pared de los uréteres (p. ej., neoplasias), o compresión externa (p. ej., fibrosis retroperitoneal, neoplasias, abscesos o daño quirúrgico inadvertido). La fisiopatología de la AKI posrenal comprende las alteraciones hemodinámicas que precipita la elevación súbita de las presiones intratubulares. Después de un periodo inicial de hiperemia por dilatación arteriolar aferente hay constricción de vasos intrarrenales por la generación de angiotensina II, tromboxano A2 y vasopresina y una menor producción de NO. La disminución secundaria de la función glomerular se debe a la escasa perfusión a los glomérulos y quizá a cambios en el coeficiente de ultrafiltración glomerular.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA (CUADRO 304-1)

Es posible establecer AKI por el incremento de la concentración de creatinina sérica. La AKI se define por el aumento al menos de 0.3 mg/100 mL en 48 h o 50% mayor que la cifra basal en un lapso de 1 semana, o una disminución del volumen de orina a <0.5 mL/kg de peso/h por >6 h. Es importante reconocer que algunos individuos con AKI no sufren lesión tubular ni glomerular (p. ej., hiperazoemia prerrenal). Es importante diferenciar entre AKI y nefropatías crónicas para el diagnóstico y el tratamiento apropiados. La distinción es directa cuando se conoce la cifra basal reciente de la concentración de creatinina sérica, pero es más difícil en muchos casos si no se conoce tal cifra. En estas situaciones es posible obtener datos indicativos de nefropatía crónica de los estudios radiológicos (p. ej., riñones pequeños y contraídos con angostamiento cortical en la ecografía de los riñones o signos de osteodistrofia renal) o de estudios de laboratorio como la anemia normocítica o el hiperparatiroidismo secundario con hiperfosfatemia e hipocalcemia, consistentes con CKD. Sin embargo, ninguna batería de pruebas puede descartar AKI superpuesta a CKD porque la AKI es una complicación frecuente en personas con CKD, lo cual complica todavía más esta diferenciación. El incremento notorio y persistente de la concentración de creatinina sérica en estudios de sangre seriados es evidencia clara de AKI. Después de establecer el diagnóstico de AKI es necesario identificar su causa, ya que el aumento de la SCr o la disminución del gasto urinario puede ser consecuencia de muchos procesos fisiológicos o fisiopatológicos.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El contexto clínico, la anamnesis cuidadosa y la exploración física pueden descartar las entidades del diagnóstico diferencial que causan AKI. Debe sospecharse hiperazoemia prerrenal si el paciente presenta vómito, diarrea, glucosuria causante de poliuria y consumo de fármacos que incluyen diuréticos, NSAID, inhibidores de la ACE y ARB. Los signos físicos de hipotensión ortostática, taquicardia, disminución de la presión venosa yugular y la turgencia cutánea, así como sequedad de las mucosas, son elementos que a menudo se identifican en la hiperazoemia prerrenal. La insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad hepática y síndrome nefrótico se acompañan de disminución del flujo sanguíneo renal y alteraciones de la hemodinamia intrarrenal que conducen al descenso de la GFR. La enfermedad vascular extensa supone la posibilidad de enfermedad arterial renal, sobre todo si los riñones tienen tamaño asimétrico. La enfermedad ateroembólica puede acompañarse de livedo reticular y otros signos de embolia en las piernas. La septicemia es un indicio importante de la causa, aunque la fisiopatología detallada puede ser multifactorial.

El antecedente de enfermedad prostática, nefrolitiasis, cáncer pélvico o paraaórtico indica la posibilidad de AKI posrenal. La presencia o ausencia de síntomas tempranos durante la obstrucción de las vías urinarias depende del sitio de la obstrucción. El cólico en el flanco que se irradia a la ingle sugiere obstrucción aguda de uréteres. En la afectación

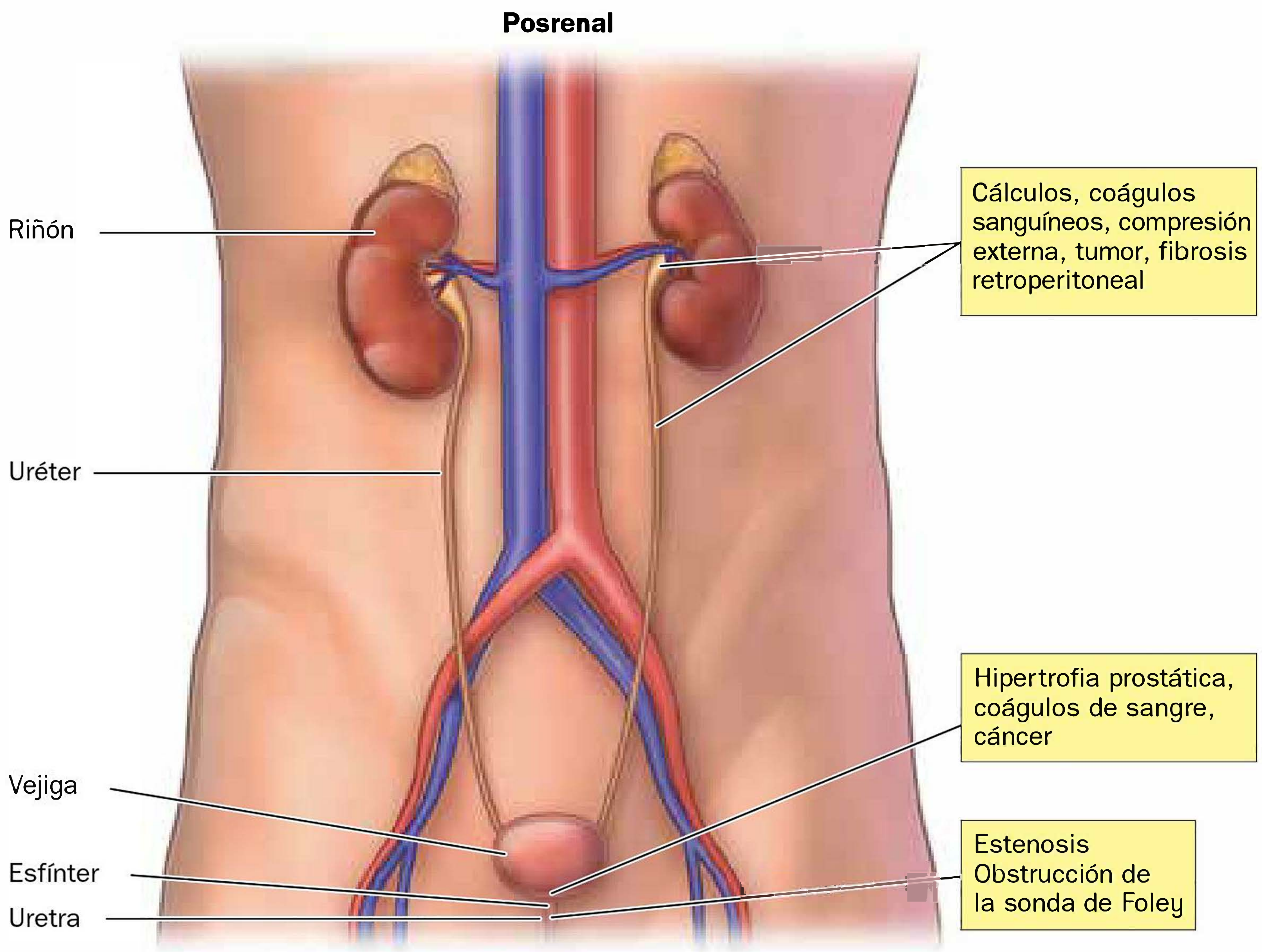


FIGURA 304-5 Sitios anatómicos y causas de obstrucción que resultan en AKI aguda posrenal.

CUADRO 304-1 Causas principales, manifestaciones clínicas y estudios para el diagnóstico de lesión renal aguda intrínseca y prerrenal

ETIOLOGÍA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DATOS DE LABORATORIO	COMENTARIOS
Hiperazoemia prerrenal	Antecedente de ingestión insuficiente de líquidos o pérdida de ellos (hemorragia, diarrea, vómito, secuestro en el espacio extravascular); NSAID/ACE-1/ARB; insuficiencia cardiaca; signos de agotamiento volumétrico (taquicardia, hipotensión absoluta o postural; presión menor en vena yugular, sequedad de membranas mucosas), disminución del volumen circulatorio eficaz (cirrosis, insuficiencia cardiaca)	Proporción BUN/creatinina >20; FeNa <1%; cilindros hialinos en el sedimento urinario; densidad de la orina >1.018; osmolalidad de orina >500 mOsm/kg	Disminución de FeNa; es posible que no se identifique densidad ni osmolalidad mayores en la orina en el entorno de CKD o con el uso de diuréticos; BUN aumentado sin proporción con la creatinina como posibilidad puede indicar hemorragia del tubo digestivo alto o intensificación de la catabolia. Orienta más hacia el diagnóstico la respuesta a la restauración de la hemodinámica
AKI por septicemia	Septicemia, síndrome de septicemia o choque séptico. No siempre se identifica hipotensión manifiesta en AKI leve o moderada	Positividad del cultivo de líquidos corporales normalmente estériles; el sedimento de orina suele incluir cilindros granulosos y cilindros de células epiteliales del túbulo renal	FeNa puede ser pequeña (<1%), en particular en los comienzos del ciclo, pero por lo regular >1% y la osmolalidad <500 mOsm/kg
AKI por isquemia	Hipotensión sistémica que a menudo se superpone a la septicemia o razones de limitación de la reserva renal como ancianidad, CKD	El sedimento de orina suele contener cilindros granulosos y cilindros de células epiteliales de túbulos renales. FeNa típicamente >1%	
AKI por nefrotoxinas: endógena			
Rabdomiólisis	Lesiones traumáticas por aplastamiento, convulsiones e inmovilización	Incremento de mioglobina y creatina cinasa; positividad del hemo en análisis de orina con escasos eritrocitos	FeNa puede ser pequeña (<1%)
Hemólisis	Transfusión sanguínea reciente con reacción a ella	Anemia, mayor valor de LDH y disminución de la haptoglobina	FeNa puede ser pequeña (<1%); se valora en busca de una reacción transfusional
Lisis tumoral	Quimioterapia reciente	Hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia	
Mieloma múltiple	Edad >60 años; síntomas generales y dolor en huesos	Pico monoclonal en la electroforesis de orina o suero; pequeño desequilibrio aniónico; anemia	La biopsia de médula ósea puede corroborar el diagnóstico
AKI por nefrotoxinas: exógena			
Nefropatía por medio de contraste	Exposición a medio de contraste yodado	La evolución característica es el aumento de SCr en 1-2 días, con nivel máximo en 3-5 días, recuperación en 7 días	La FeNa puede ser baja (<1%)
Lesión tubular	Antibióticos aminoglucósidos, cisplatino, tenofovir, vancomicina, zoledronato, etilenglicol, ácido aristolóquico, inhibidores de la bomba de protones, tacrolimús y melamina (por nombrar algunos)	El sedimento de orina suele incluir cilindros granulosos y de células epiteliales de túbulos renales. En forma típica FeNa >1%	Puede ser oligúrica o no
Nefritis intersticial	Exposición reciente a fármacos (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, NSAID, antibióticos; son posibles fiebre, exantema, artralgias	Eosinofilia, piuria estéril; a menudo no hay oliguria	Los eosinófilos en orina tienen escasa precisión en el diagnóstico; casi nunca hay signos sistémicos de una reacción medicamentosa; la biopsia de riñón puede ser útil
Otras causas de AKI intrínseca			
Glomerulonefritis/vasculitis	Las características variables **(cap. 308)** incluyen erupciones cutáneas, artralgias, sinusitis (enfermedad AGBM), hemorragia pulmonar (AGBM, ANCA, lupus), infección reciente de la piel o una faringitis (posestreptocócica)	ANA, ANCA, anticuerpo contra AGBM, serologías de hepatitis, crioglobulinas, cultivos de sangre, menores concentraciones del complemento, cuantificación de ASO (las anomalías de estas pruebas dependen de su origen)	Se necesita a veces la biopsia de riñón
Nefritis intersticial	Las causas que no dependen de fármacos incluyen el síndrome de nefritis tubulointersticial-uveítis (TINU) y la infección por *Legionella*	Eosinofilia, piuria estéril; a menudo cuadro no oligúrico	La presencia de eosinófilos en orina tiene escasa precisión diagnóstica; se puede necesitar la biopsia de riñón
TTP/HUS	Anomalías neurológicas o AKI; enfermedad diarreica reciente, uso de inhibidores de calcineurina; embarazo o posparto; espontáneo	Esquistocitos en el frotis de sangre periférica, LDH elevada, anemia, trombocitopenia	El "HUS típico" se refiere a AKI con pródromo diarreico, a menudo por toxina *Shiga* liberada por *Escherichia coli* u otra bacteria; el "HUS atípico" se debe a la regulación anormal hereditaria o adquirida del complemento. "TTP-HUS" se refiere a casos esporádicos en adultos. El diagnóstico puede incluir detección de la actividad de ADAMTS13, *E. coli* productora de toxina *Shiga*, evaluación genética de proteínas reguladoras del complemento y biopsia renal
Enfermedad ateroembólica	Manipulación reciente de la aorta u otros grandes vasos; puede aparecer de manera espontánea o después de consumo de anticoagulantes; placas en retina, púrpura palpable; livedo reticular, hemorragia de tubo digestivo	Hipocomplementemia, eosinofiluria (variable), grados variables de proteinuria	La biopsia de piel o riñones puede corroborar el diagnóstico
AKI posrenal	Antecedente de cálculos renales, enfermedad de la próstata, sonda vesical obstruida, neoplasia retroperitoneal o pélvica	No se conocen signos específicos distintos de AKI; puede haber piuria o hematuria	Estudios de imagen a base de tomografía computarizada o ecografía

ACE-1, enzima convertidora de angiotensina 1; AGBM, anticuerpo contra membrana basal del glomérulo; AKI, lesión renal aguda; ANA, anticuerpo antinuclear; ANCA, anticuerpo citoplásmico contra neutrófilos; ARB, bloqueador de receptor de angiotensina; ASO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CKD, nefropatía crónica; FeNa, excreción fraccionada de sodio; GI, gastrointestinal; LDH, lactato deshidrogenasa; NSAID, antiinflamatorio no esteroideo; TTP/HUS, púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico.

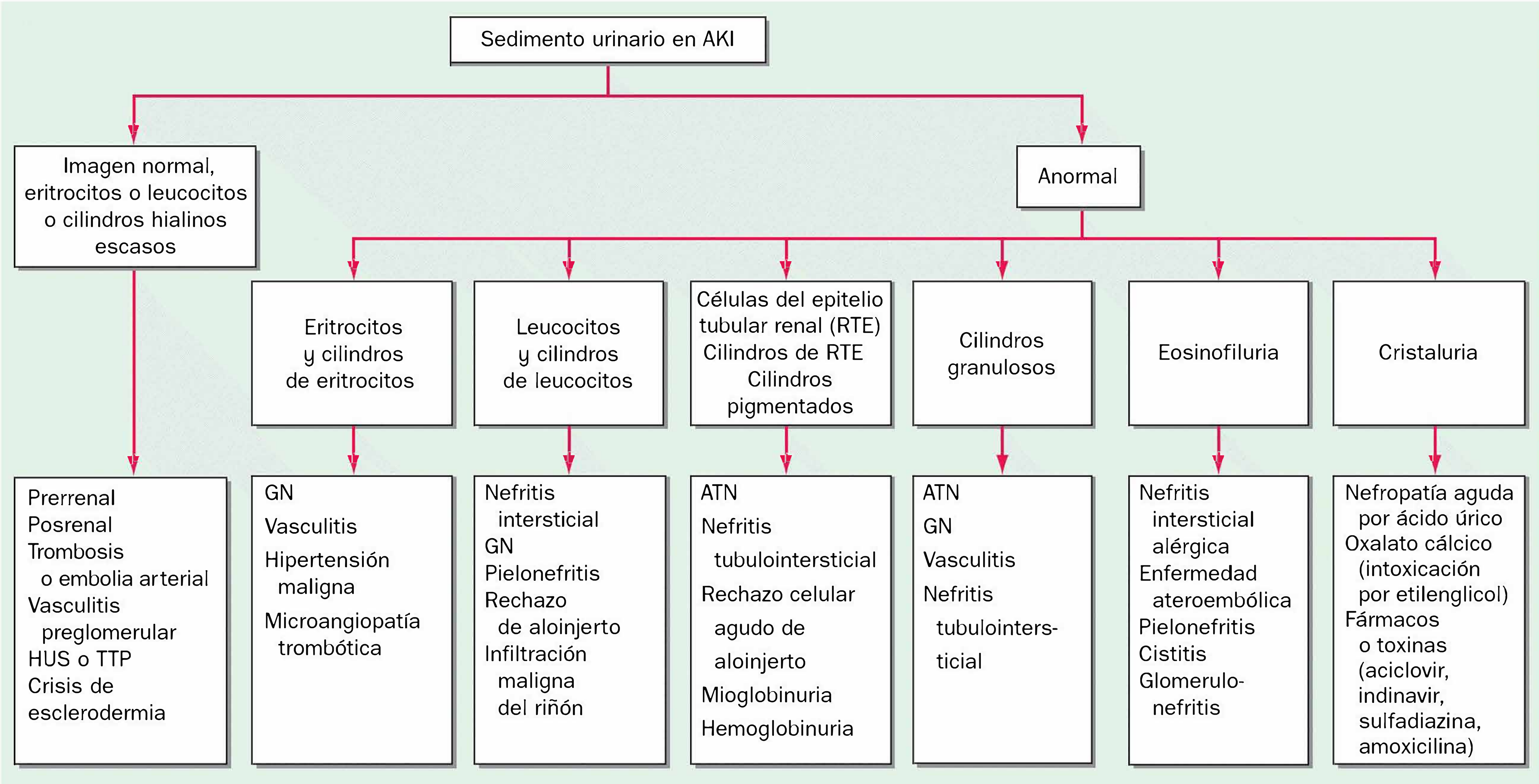


FIGURA 304-6 Interpretación de los hallazgos en el sedimento urinario en caso de lesión renal aguda. GN, glomerulonefritis; RTE, epitelio tubular renal. *(Tomado con autorización de L Yang, JV Bonventre: Diagnosis and clinical evaluation of acute kidney injury. In Comprehensive Nephrology. 4th ed. J Floege et al. (eds), Philadelphia, Eisevier, 2010.)*

de la próstata se observan nicturia, polaquiuria o dificultad para comenzar la micción. La plétora abdominal y el dolor suprapúbico acompañan a veces a la nefromegalia masiva. Para el diagnóstico definitivo de obstrucción se necesitan estudios radiológicos.

En la valoración de una persona con AKI es esencial la revisión cuidadosa de los fármacos prescritos. No sólo son éstos causa frecuente de AKI; también hay que ajustar las dosis de los fármacos administrados en relación con la atenuación de la función renal. En este aspecto, es importante reconocer que las reducciones de la GFR verdadera no se reflejan en ecuaciones que calculan la GFR porque éstas dependen de la SCr y del estado estable del paciente. En la AKI, la SCr puede retrasarse respecto de los cambios en la tasa de filtración. Las reacciones idiosincráticas a una amplia variedad de fármacos puede causar nefritis intersticial alérgica, la cual puede acompañarse de fiebre, artralgias y un exantema eritematoso pruriginoso. Sin embargo, la ausencia de manifestaciones sistémicas de hipersensibilidad no descarta el diagnóstico de nefritis intersticial y debe considerarse la biopsia renal para establecer el diagnóstico definitivo.

La AKI acompañada de púrpura palpable, hemorragia pulmonar o sinusitis suscita la posibilidad de vasculitis sistémica con glomerulonefritis. El antecedente de una enfermedad autoinmunitaria, como el lupus eritematoso sistémico, debe llevar a considerar la posibilidad de que la AKI sea efecto de la agravación de la enfermedad subyacente. El embarazo obliga a considerar la preeclampsia como factor fisiopatológico contribuyente de la AKI. Un abdomen tenso hace pensar en un síndrome agudo de compartimiento abdominal que exige medir la presión vesical. Los signos de isquemia de extremidades pueden ser indicios de rabdomiólisis.

HALLAZGOS EN ORINA

La anuria completa temprana de la evolución de AKI es infrecuente, excepto en las situaciones siguientes: obstrucción completa de vías urinarias; oclusión de arteria renal; choque séptico sobreagudo; isquemia grave (a menudo con necrosis cortical) o glomerulonefritis proliferativa grave o vasculitis. La disminución de la diuresis (oliguria, definida como <400 mL/24 h) suele denotar AKI más grave (es decir, GFR disminuida) respecto de cuando se conserva la diuresis. La oliguria tiene un pronóstico clínico peor en la AKI. La diuresis persistente se observa en la diabetes insípida nefrógena, una característica de la obstrucción previa de vías urinarias, enfermedad tubulointersticial o nefrotoxicidad por cisplatino o aminoglucósidos. La orina roja o parda puede surgir con o sin hematuria manifiesta; si el color persiste en el sobrenadante después de centrifugación debe sospecharse nefropatía por pigmento (hemoglobina o mioglobina) por rabdomiólisis o hemólisis.

Los datos del examen general de orina y del sedimento son de enorme utilidad, pero necesitan correlación clínica porque su sensibilidad y especificidad generales son escasas **(fig. 304-6) (cap. A3)**. Si no hay proteinuria preexistente por CKD, la AKI derivada de isquemia o nefrotoxinas causa proteinuria leve (<1 g/día). Una mayor proteinuria en la AKI sugiere daño de la barrera de ultrafiltración glomerular o la excreción de cadenas ligeras de mieloma; este último trastorno no se detecta con las tiras reactivas comunes en orina (que detectan albúmina) y se necesita el método con ácido sulfosalicílico o la inmunoelectroforesis. Los ateroémbolos causan proteinuria de grado variable. En ocasiones se identifica en la glomerulonefritis, la vasculitis o la nefritis intersticial (en particular por NSAID) proteinuria extraordinariamente intensa ("límites nefróticos" >3.5 g/día). La AKI también complica algunos casos de enfermedad con cambios mínimos, una causa del síndrome nefrótico **(cap. 303)**. Si la tira reactiva detecta hemoglobina, pero se observan escasos eritrocitos en el sedimento de la orina, debe sospecharse rabdomiólisis o hemólisis.

La hiperazoemia prerrenal puede aparecer con cilindros hialinos o un estudio del sedimento urinario sin datos notorios. La AKI posrenal también produce un sedimento regular, pero pueden identificarse hematuria y piuria según sea el origen de la obstrucción. La AKI por ATN secundaria a daño isquémico, septicemia y algunas nefrotoxinas genera hallazgos característicos en el sedimento de la orina: cilindros granulosos pigmentados "pardos terrosos" y cilindros tubulares de células epiteliales. Sin embargo, los signos anteriores quizá no aparezcan en >20% de los casos. La glomerulonefritis puede producir eritrocitos dismórficos o cilindros eritrocíticos. La nefritis intersticial puede mostrar cilindros leucocíticos. Los signos del sedimento de orina se superponen en cierto grado a los de la glomerulonefritis y la nefritis intersticial y no siempre es posible establecer el diagnóstico sólo con los datos del sedimento de orina. Los eosinófilos en la orina tienen poca utilidad en el diagnóstico diferencial y pueden identificarse en la nefritis intersticial, pielonefritis, cistitis, enfermedad ateroembólica o glomerulonefritis. La cristaluria puede ser importante en el diagnóstico. Detectar cristales de oxalato en AKI debe obligar a identificar signos de toxicidad por etilenglicol. En el síndrome de lisis tumoral pueden detectarse abundantes cristales de ácido úrico.

DATOS DE LOS ESTUDIOS DE SANGRE

Algunas formas de AKI se acompañan de perfiles característicos en el incremento y la disminución de la creatinina sérica. La hiperazoemia prerrenal provoca casi siempre incrementos menores de creatinina, que vuelven al nivel basal cuando mejora el estado hemodinámico. La nefropatía por medio de contraste eleva el valor de SCr en 24-48 h, alcanza el máximo en

3-5 días y se resuelve en un lapso de 5 a 7 días. En cambio, la enfermedad ateroembólica suele manifestarse por incrementos más subagudos de la creatinina, si bien puede surgir AKI grave con incrementos rápidos de SCr. En muchas de las toxinas de células epiteliales, como los antibióticos aminoglucósidos y cisplatino, el aumento de SCr se retrasa de manera característica de 3 a 5 días a 2 semanas después de la exposición inicial.

La biometría hemática completa puede aportar datos diagnósticos. La anemia es frecuente en la AKI y por lo regular su causa es multifactorial. No depende del efecto de la AKI sola en la producción de eritrocitos porque tal efecto aislado necesita más tiempo para manifestarse. La eosinofilia periférica acompaña a veces a la nefritis intersticial, la enfermedad ateroembólica, la poliarteritis nodosa y la vasculitis de Churg-Strauss. La anemia intensa sin hemorragia puede indicar la presencia de hemólisis, mieloma múltiple o microangiopatía trombótica (p. ej., síndrome hemolítico-urémico o púrpura trombocitopénica trombótica). Otros datos de laboratorio indicativos de microangiopatía trombótica son trombocitopenia, esquistocitos en el frotis de sangre periférica, cifras mayores de lactato deshidrogenasa y bajo contenido de haptoglobina. La valoración de pacientes con sospecha de TTP-HUS comprende la medición de la concentración de proteasa que divide el factor de Von Willebrand (ADAMTS13) y prueba para *Escherichia coli* productora de toxina *Shiga*. El "HUS atípico" constituye la mayoría de los casos de HUS en adultos; la prueba genética es importante porque se calcula que 60-70% de los individuos con HUS tiene mutaciones en los genes que codifican a las proteínas que regulan la vía alternativa del complemento.

La AKI ocasiona a menudo hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Sin embargo, la hiperfosfatemia notoria, junto con la hipocalcemia, sugiere rabdomiólisis o síndrome de lisis tumoral. En la rabdomiólisis aumentan las concentraciones de creatina fosfocinasa y ácido úrico sérico; en el síndrome de lisis tumoral, las concentraciones de creatina cinasa son normales o muestran un incremento mínimo y hay un aumento extraordinario del ácido úrico sérico. El desequilibrio aniónico puede incrementarse con uremia de cualquier origen, como fosfatos, puratos, sulfatos y uratos. El incremento simultáneo del desequilibrio aniónico y el desequilibrio osmolal puede sugerir intoxicación por etilenglicol, que también puede ocasionar cristaluria de oxalato. El desequilibrio aniónico bajo puede ser un signo diagnóstico de mieloma múltiple por la presencia de proteínas catiónicas no cuantificadas. Las biometrías hemáticas ayudan a establecer el diagnóstico de glomerulonefritis y vasculitis e incluyen disminución de las concentraciones de complemento y cuantificaciones altas de anticuerpos antinucleares, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, anticuerpos contra la membrana basal glomerular y crioglobulinas.

ÍNDICES DE INSUFICIENCIA RENAL

Se han utilizado varios índices para diferenciar entre la hiperazoemia prerrenal y AKI intrínseca cuando se altera la función de los túbulos. La disminución del flujo tubular y el mayor reciclado de urea observados en la hiperazoemia prerrenal pueden ocasionar un incremento desproporcionado de BUN en comparación con la creatinina. Sin embargo, no deben soslayarse otras causas de incremento desproporcionado de BUN, como hemorragia de tubo digestivo alto, hiperalimentación, mayor catabolia hística y glucocorticoides.

La excreción fraccionada de sodio (FeNa) es la porción de la carga de sodio filtrada que los túbulos reabsorben y es un índice de la capacidad de los riñones para reabsorberlo, así como los factores endógenos y exógenos administrados que alteran la reabsorción tubular. Tal excreción depende de la ingestión de sodio, volumen intravascular efectivo, filtración glomerular y preservación de los mecanismos de reabsorción tubular. En la hiperazoemia prerrenal, la FeNa puede ser <1%, lo cual sugiere una reabsorción tubular ávida del sodio. En individuos con CKD se puede observar una FeNa mucho mayor de 1%, a pesar del estado prerrenal superpuesto. La FeNa también puede ser >1% no obstante la hipovolemia causada por el tratamiento con diuréticos. La FeNa baja suele aparecer pronto en la glomerulonefritis y otros trastornos y por tanto no debe tomarse como prueba de hiperazoemia prerrenal. La cifra baja de FeNa sólo sugiere un consumo eficaz del volumen intravascular y no debe utilizarse como información única para guiar la administración de líquidos. La reacción de la micción a la administración de soluciones de cristaloides o coloides puede tener utilidad diagnóstica y terapéutica en la hiperazoemia prerrenal. En la AKI isquémica, la cifra de FeNa es a menudo >1% por el daño tubular y la incapacidad resultante para reabsorber sodio. Sin embargo, algunas causas de AKI por isquemia y nefrotoxinas pueden presentarse con FeNa <1%, incluidas septicemia (a menudo al principio de la evolución), rabdomiólisis y nefropatía por medio de contraste.

La capacidad de los riñones para concentrar la orina depende de muchos factores, en particular de la buena función tubular en múltiples regiones renales. En la persona que no recibe diuréticos y cuya función renal basal es satisfactoria, la osmolalidad de la orina puede ser >500 mOsm/kg de peso en la hiperazoemia prerrenal, consistente con un gradiente medular intacto y mayores concentraciones de vasopresina sérica, que da lugar a reabsorción de agua y concentración de la orina. Sin embargo, en ancianos y personas con CKD puede haber defectos de concentración iniciales, de modo que la cifra de osmolalidad urinaria no es fiable en muchos casos. La pérdida de la capacidad de concentración es frecuente en la AKI que afecta a los túbulos e intersticio, lo que produce una osmolalidad urinaria <350 mOsm/kg, pero el hallazgo es inespecífico.

VALORACIÓN RADIOLÓGICA

En el diagnóstico diferencial de la AKI debe incluirse siempre la AKI posrenal porque el tratamiento es casi siempre bueno si se instituye en fase temprana. El simple sondeo vesical puede descartar la posibilidad de obstrucción uretral. Se solicitan estudios de imagen de las vías urinarias con ecografía renal o CT para identificar obstrucción en pacientes con AKI, salvo que sea obvio otro diagnóstico. Los signos de obstrucción incluyen dilatación del sistema colector e hidroureteronefrosis. Es posible la obstrucción sin anomalías radiológicas en el agotamiento de volumen, fibrosis retroperitoneal, encapsulación con el tumor y también en la fase temprana de la obstrucción. Si persiste un alto índice de sospecha de obstrucción, incluso si las imágenes son normales, está indicada la pielografía anterógrada o retrógrada. Los estudios de imagen también aportan otros datos útiles respecto del tamaño del riñón y su carácter ecógeno, lo cual ayuda a diferenciar entre las formas agudas y crónicas de nefropatía. En la CKD, los riñones casi siempre son más pequeños, a menos que el paciente tenga nefropatía diabética o una enfermedad infiltrativa. En la AKI se espera que los riñones tengan tamaño normal. Los riñones crecidos en un paciente con AKI indican la posibilidad de nefritis intersticial aguda o enfermedades infiltrativas. Las imágenes vasculares pueden ser útiles si se sospecha obstrucción venosa o arterial, pero deben considerarse los riesgos de la administración de medio de contraste. Debe evitarse la resonancia magnética con fármacos de contraste a base de gadolinio en casos de AKI grave por la posibilidad de inducir fibrosis nefrógena, una complicación rara pero grave que surge más a menudo en personas con nefropatía terminal.

BIOPSIA DE RIÑÓN

Si no se identifica la causa de AKI a partir del contexto clínico, la exploración física, los estudios de laboratorio y la valoración radiológica es necesaria la biopsia de riñón. Sus resultados pueden suministrar información diagnóstica y pronóstica definitiva acerca de la enfermedad aguda y CKD. El método se utiliza más a menudo en la AKI cuando la hiperazoemia prerrenal, la AKI posrenal y la AKI isquémica o nefrotóxica son improbables y es preciso considerar otras entidades diagnósticas, como glomerulonefritis, vasculitis, nefritis intersticial, riñón con mieloma, HUS y TTP y disfunción del aloinjerto. La biopsia renal representa riesgo de hemorragia que puede ser grave y poner en peligro la vida y la viabilidad del riñón en pacientes con trombocitopenia o una coagulopatía.

BIOMARCADORES NUEVOS

El BUN y la creatinina son biomarcadores funcionales de la filtración glomerular y no de daño hístico y por tanto quizá no sean tan útiles en el diagnóstico de lesión real del parénquima renal. El BUN y la creatinina también aumentan con relativa lentitud después del daño renal. Se han estudiado nuevos biomarcadores de lesión renal y son muy promisorios para el diagnóstico temprano y exacto de AKI. En casos de AKI oligúrica, la velocidad del flujo urinario como respuesta a un bolo intravenoso de furosemida de 1.0-1.5 mg/kg puede usarse como prueba pronóstica: el gasto urinario <200 mL en las 2 h posteriores a la furosemida intravenosa permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión a la AKI más grave y la necesidad de tratamiento de reemplazo renal. La gravedad o riesgo de AKI progresiva también pueden reflejarse en los hallazgos microscópicos urinarios. En un estudio que incluyó la revisión de sedimentos urinarios frescos de nefrólogos certificados, un mayor número de células epiteliales tubulares o cilindros granulares en el sedimento urinario se relacionó con la gravedad y la agravación de la AKI. También se han identificado nuevos biomarcadores proteínicos de lesión renal en modelos animales de AKI y se han evaluado en humanos. La *molécula 1 de lesión renal* (KIM-1, *kidney injury molecule-1*) es una proteína transmembranal de tipo 1 expresada en forma abundante en células de la porción proximal del túbulo, lesionadas por isquemia o nefrotoxinas como el cisplatino. La KIM-1 no se expresa en cantidades suficientes si no hay lesión tubular ni en teji-

dos extrarrenales; su importancia funcional es conferir propiedades fagocíticas a las células tubulares, de tal modo que puedan eliminar restos celulares del interior de los túbulos después de lesión renal. La KIM-1 también puede detectarse en la orina poco después de una lesión isquémica o nefrotóxica y por esa razón se puede cuantificar fácilmente como biomarcador en clínica. La *lipocalina relacionada con la gelatinasa de neutrófilos* (NGAL, *neutrophil gelatinase associated lipocalin*, conocida también como lipocalina 2 o siderocalina) es otro biomarcador importante que permite identificar la AKI. La NGAL se identificó por primera vez como proteína en gránulos de neutrófilos de seres humanos; se une a complejos sideróforos y hierro y puede tener efectos histoprotectores en el túbulo proximal. Después de inflamación y lesión renal aumenta de manera extraordinaria la cantidad de NGAL y se detecta en el plasma y la orina en término de 2 h de AKI vinculada con circulación extracorpórea. En 2014, la U.S: Food and Drug Administration aprobó la comercialización de una prueba basada en la combinación de las concentraciones urinarias de dos biomarcadores del paro del ciclo celular, la proteína 7 de unión con el factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP7, *insulin like growth factor binding protein 7*) y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa 2 (TIMP-2, *tissue inhibitor of metalloproteinase-2*), como biomarcadores predictivos del riesgo más alto de desarrollar AKI moderada o grave en pacientes graves. Varios biomarcadores más están en investigación para la identificación temprana y exacta de AKI y la estratificación del riesgo para identificar a pacientes con riesgo alto. El uso óptimo de los biomarcadores nuevos de AKI en situaciones clínicas es un área de investigación continua.

COMPLICACIONES

El riñón tiene una función central para el control homeostático del estado volumétrico, la presión arterial, la composición de electrólitos del plasma y el equilibrio acidobásico, además de la excreción de productos nitrogenados y de desecho de otro tipo. Por tanto, las complicaciones que surgen con AKI son diversas y dependen de la gravedad de AKI y otros cuadros coexistentes. La AKI leve o moderada puede ser del todo asintomática, en particular al inicio de su evolución.

UREMIA

Un signo definitorio de la AKI es la acumulación de productos nitrogenados de desecho, que se manifiestan por una mayor concentración de BUN. El propio BUN representa poca toxicidad directa en concentraciones <100 mg/100 mL. En concentraciones mayores pueden surgir cambios del estado mental y complicaciones hemorrágicas. Otras toxinas que el riñón elimina pueden producir el complejo sintomático conocido como uremia. Se han identificado definitivamente pocas toxinas urémicas posibles. La correlación de las concentraciones de BUN y SCr y síntomas urémicos es muy variable, lo cual se debe en parte a diferencias en las tasas de generación de urea y creatinina de una persona a otra.

HIPERVOLEMIA E HIPOVOLEMIA

La expansión del volumen extracelular es una complicación grave de la AKI oligúrica y la anúrica, al disminuir la excreción de sodio y agua. Los resultados pueden ser aumento de peso, edema en zonas declives, mayor presión venosa yugular y edema pulmonar, este último quizá letal. El edema pulmonar también aparece por sobrecarga de volumen y hemorragia en síndromes pulmonares/renales. La AKI también puede inducir o exacerbar la lesión pulmonar aguda caracterizada por mayor permeabilidad vascular e infiltración del parénquima pulmonar por células de inflamación. La recuperación en casos de AKI se acompaña en ocasiones de poliuria; si ésta no se trata puede causar consumo volumétrico notable. La fase poliúrica de la recuperación puede deberse a la diuresis osmótica por urea retenida y otros productos de desecho, así como retraso de la recuperación de las funciones de reabsorción tubular.

HIPONATREMIA

Las anormalidades en la composición electrolítica del plasma pueden ser leves o poner en peligro la vida. El riñón disfuncional tiene capacidad limitada para regular el balance electrolítico. La administración de soluciones cristaloides o isotónicas de glucosa excesivas puede producir hipoosmolalidad e hiponatremia, que causan alteraciones neurológicas, incluidas convulsiones cuando son graves.

HIPERPOTASEMIA

Una complicación importante de la AKI es la hiperpotasemia. La hiperpotasemia marcada es muy frecuente en la rabdomiólisis, hemólisis y síndrome de lisis tumoral debido a la liberación del potasio intracelular de las células dañadas. La debilidad muscular puede ser un síntoma de la hiperpotasemia. El potasio afecta el potencial de membrana celular de los tejidos cardiaco y neuromuscular. La complicación más grave de la hiperpotasemia es secundaria a sus efectos en la conducción cardiaca, lo que causa arritmias tal vez letales.

ACIDOSIS

La acidosis metabólica, que suele acompañarse de incremento del desequilibrio aniónico, es frecuente en AKI y complica todavía más el equilibrio acidobásico y de potasio en personas con otras causas de acidosis, entre ellas septicemia, cetoacidosis diabética o acidosis respiratoria.

HIPERFOSFATEMIA E HIPOCALCEMIA

La AKI puede ocasionar hiperfosfatemia, en particular en pacientes con una intensa catabolia o con AKI por rabdomiólisis, hemólisis o síndrome de lisis tumoral. El depósito metastásico de fosfato de calcio puede causar hipocalcemia. La hipocalcemia relacionada con AKI también puede ser resultado de los trastornos en el eje de la vitamina D-hormona paratiroidea-factor 23 de crecimiento de fibroblastos. La hipocalcemia es asintomática; a veces causa parestesias peribucales, calambres musculares, convulsiones, espasmos carpopedales y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Es necesario corregir las concentraciones de calcio por el grado de hipoalbuminemia, si está presente, o valorar en forma seriada las concentraciones de calcio ionizado. La hipocalcemia leve y asintomática no necesita tratamiento.

HEMORRAGIAS

Las complicaciones hematológicas de AKI comprenden anemia y hemorragia, ambas exacerbadas por entidades patológicas coexistentes, como septicemia, hepatopatías y coagulación intravascular diseminada. Los efectos hematológicos directos de la uremia por AKI incluyen disminución de la eritropoyesis y disfunción plaquetaria.

INFECCIONES

Las infecciones constituyen un factor desencadenante frecuente de AKI y también son una complicación temible de ésta. En la nefropatía terminal se ha descrito la disminución de la inmunidad del hospedador y puede ser un factor que intervenga en la AKI grave.

COMPLICACIONES CARDIACAS

Las principales complicaciones cardiacas de AKI son arritmias, pericarditis y derrame pericárdico. Además, la sobrecarga de volumen y la uremia pueden causar lesión y disfunción cardiacas. En estudios con animales se han descrito apoptosis celular y congestión vascular capilar, además de disfunción mitocondrial en el corazón después de la reperfusión por isquemia renal.

DESNUTRICIÓN

La AKI es un cuadro hipercatabólico grave y por tanto la desnutrición es una complicación grave.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El tratamiento de la AKI o el riesgo de presentarla varía con la causa primaria **(cuadro 304-2)**. Hay algunos principios comunes para todas las AKI. Son esenciales la optimización de la hemodinámica, la corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos, la interrupción de fármacos nefrotóxicos y el ajuste posológico de los medicamentos administrados. Algunas causas frecuentes de la AKI, como septicemia y ATN isquémica, carecen de tratamiento específico una vez establecida la lesión, pero se necesita atención meticulosa para tratar al paciente hasta que la AKI (si existe) desaparezca. El riñón posee una extraordinaria capacidad de regeneración incluso después de una AKI grave que exigió diálisis, siempre que las funciones básicas del riñón estén intactas. Sin embargo, muchos enfermos con AKI no se recuperan del todo y dependen al final de la diálisis. Cada vez es más evidente que la AKI predispone a la progresión acelerada de CKD y ésta es un factor de riesgo importante para AKI.

Hiperazoemia prerrenal La prevención y el tratamiento de la hiperazoemia prerrenal requieren optimizar la perfusión renal. La composición de los líquidos de sustitución debe centrarse en el tipo de líquidos perdidos. La pérdida aguda y grave de sangre debe tratarse con concentrados eritrocíticos. Se emplean soluciones isotónicas de cristaloides o coloides en la hemorragia menos grave o pérdida del plasma en el caso de quemaduras y pancreatitis. Las soluciones de hidroxietilalmidón elevan el riesgo de AKI grave y están contraindicadas. Se ha señalado que los cristaloides

CUADRO 304-2 Tratamiento de la lesión renal aguda

Aspectos generales

1. Optimización de la hemodinámica general y la renal con administración de líquidos y uso juicioso de vasopresores
2. Eliminación de los nefrotóxicos (como inhibidores de la ACE, ARB, NSAID, aminoglucósidos), en la medida de lo posible
3. Instituir el tratamiento de sustitución de la función renal, si es posible

Aspectos específicos

1. Especificidad de nefrotoxinas
   a. Rabdomiólisis: líquidos intravenosos intensivos; considerar diuresis alcalina forzada
   b. Síndrome de lisis tumoral: líquidos intravenosos intensivos y alopurinol o rasburicasa
2. Sobrecarga de volumen
   a. Restricción de sodio y agua
   b. Diuréticos
   c. Ultrafiltración
3. Hiponatremia
   a. Restricción del ingreso enteral de agua libre, reducir al mínimo las soluciones intravenosas hipotónicas, incluidas las que tienen dextrosa
   b. Rara vez es necesaria solución salina hipertónica en AKI. Casi nunca se necesitan antagonistas de vasopresina
4. Hiperpotasemia
   a. Restricción del ingreso de potasio con los alimentos
   b. Interrupción de diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ACE, ARB, NSAID
   c. Diuréticos de asa para estimular la pérdida urinaria de potasio
   d. Resina de intercambio iónico para unión con potasio (sulfonato de poliestireno sódico)
   e. Insulina (10 unidades de insulina regular) y glucosa (50 mL de solución glucosada al 50%) para inducir la penetración de potasio a la célula
   f. β-Agonistas inhalados para inducir la penetración de potasio a la célula
   g. Gluconato o cloruro de calcio (1 g) para estabilizar el miocardio
5. Acidosis metabólica
   a. Bicarbonato de sodio en solución (si el pH <7.2 para conservar el bicarbonato sérico >15 mmol/L)
   b. Administración de otras bases como THAM
   c. Tratamiento de depuración extrarrenal
6. Hiperfosfatemia
   a. Restricción de la ingestión de fosfatos con los alimentos
   b. Fármacos de unión a fosfatos (acetato de calcio, clorhidrato de sevelamer, hidróxido de aluminio, junto con los alimentos)
7. Hipocalcemia
   a. Carbonato o gluconato de calcio si hay síntomas
8. Hipermagnesemia
   a. Interrumpir los antiácidos que contengan magnesio
9. Hiperuricemia
   a. Casi nunca se necesita el tratamiento inmediato e intensivo salvo en caso del síndrome de lisis tumoral (véase antes)
10. Nutrición
    a. Ingestión suficiente de proteínas y calorías (20-30 kcal/kg al día) para evitar el balance negativo del nitrógeno. La nutrición debe suministrarse por vía enteral, si es posible
11. Dosificación de fármacos
    a. Atención cuidadosa a las dosis y frecuencia de administración de fármacos; ajustar según el grado de insuficiencia renal
    b. Obsérvese que la concentración de creatinina sérica puede sobreestimar la función renal en el estado no estable, característico de los pacientes con AKI

ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista de los receptores de angiotensina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; THAM, trometamina.

son preferibles a la albúmina en casos de lesión cerebral traumática. Está indicada la solución isotónica de cristaloides (p. ej., solución salina al 0.9%) o coloides para reanimación volumétrica en la hipovolemia profunda, en tanto que es suficiente la solución hipotónica de cristaloides (p. ej., solución salina al 0.45%) en la hipovolemia menos grave y también puede utilizarse en el tratamiento de la hipernatremia. La administración excesiva de cloro en solución salina al 0.9% puede ocasionar acidosis metabólica hiperclorémica y afectar la GFR. Deben administrarse soluciones que contengan bicarbonato (p. ej., dextrosa en agua con 150 meq de bicarbonato de sodio), si la aparición de acidosis metabólica es una preocupación. Aún no se confirma si las soluciones cristaloides amortiguadas con bicarbonato o lactato ofrecen ventajas sobre la solución salina normal para la reposición del volumen en los pacientes más graves.

Para optimizar la función cardiaca en caso de AKI se necesitan inotrópicos, sustancias que reducen la precarga y la poscarga, fármacos antiarrítmicos y dispositivos mecánicos como bombeo con globo intraaórtico. En ocasiones es necesaria la monitorización hemodinámica invasiva para orientar el tratamiento.

Cirrosis y síndrome hepatorrenal La administración de líquidos en personas con cirrosis, ascitis y AKI es compleja ante la dificultad frecuente de valorar con certeza el estado volumétrico intravascular. La administración de soluciones intravenosas como reposición de volumen puede ser necesaria para fines diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, la administración volumétrica excesiva puede empeorar la ascitis y deteriorar la función pulmonar en caso de síndrome hepatorrenal o AKI, debido a la peritonitis bacteriana espontánea superpuesta. El medio de cultivo del líquido ascítico descarta la posibilidad de peritonitis. La albúmina puede evitar la AKI en pacientes tratados con antibióticos contra la peritonitis bacteriana espontánea. El tratamiento definitivo del síndrome hepatorrenal es el trasplante ortotópico de hígado. Entre los tratamientos temporales promisorios figuran la administración de terlipresina (análogos de vasopresina), combinaciones de octreótido (análogo somatostatínico) con midodrina (agonista α_1-adrenérgico) y norepinefrina, en combinación con albúmina intravenosa (25-50 g y un máximo de 100 g/día).

AKI intrínseca Se han estudiado algunos fármacos, pero han fracasado para tratar la lesión tubular isquémica; incluyen el péptido natriurético auricular, dopamina en dosis bajas, antagonistas de endotelina, diuréticos de asa, antagonistas de los conductos del calcio, antagonistas de los receptores α-adrenérgicos, análogos de prostaglandinas, antioxidantes, anticuerpos contra las moléculas de adhesión leucocítica y factor de crecimiento similar a insulina y otros más. En muchos estudios han participado pacientes con AKI establecida y grave y es posible que el tratamiento se instituyera de forma tardía. Los nuevos biomarcadores de lesión renal pueden poner a prueba los fármacos en fase más temprana de la AKI.

La AKI por glomerulonefritis o vasculitis aguda puede mejorar con inmunodepresores o plasmaféresis (cap. 303). La nefritis intersticial alérgica por fármacos obliga a interrumpir el medicamento causal. Se han usado glucocorticoides, pero no se han incluido en estudios con asignación al azar, en casos en que persiste o empeora la AKI a pesar de interrumpir el fármaco sospechoso. La AKI por esclerodermia (crisis renal esclerodérmica) debe tratarse con inhibidores de la ACE. El TTP-HUS idiopático es una urgencia médica y debe tratarse pronto con plasmaféresis. El bloqueo farmacológico de la activación del complemento puede ser efectivo en el HUS atípico.

La sustitución de volumen temprana e intensiva es indispensable en personas con rabdomiólisis que necesitan 10 L de solución al día. Pueden ser beneficiosas las soluciones alcalinas (p. ej., 75 mM de bicarbonato de sodio agregado a solución salina al 0.45%) para evitar el daño tubular y la formación de cilindros, pero implica el riesgo de agravar la hipocalcemia. Los diuréticos pueden utilizarse si es adecuada la reposición de líquidos, pero no permite lograr tasas de diuresis de 200-300 mL/h. No hay tratamiento específico contra AKI establecida en la rabdomiólisis, salvo la diálisis en casos graves o medidas generales de sostén para conservar el equilibrio hidroelectrolítico y la perfusión hística. Exige gran atención el estado del calcio y el fosfato, dada la precipitación en el tejido lesionado y su liberación cuando sana este último.

AKI posrenal La identificación y la corrección inmediata de la obstrucción de vías urinarias pueden prevenir el daño estructural permanente inducido por estasis de la orina. El sitio de la obstrucción es el que rige las medidas terapéuticas.El sondeo transuretral o suprapúbico de la vejiga quizá sea todo lo que se necesite de modo inicial en las estenosis uretrales o la deficiencia funcional de la vejiga. La obstrucción de uréteres puede tratarse con la colocación percutánea de una sonda de nefrostomía o una

endoprótesis ureteral. Después de eliminar la obstrucción suele haber diuresis adecuada durante varios días. En casos raros persiste la poliuria intensa por disfunción tubular y obliga a veces a la administración ininterrumpida de soluciones intravenosas y electrólitos durante un tiempo.

MEDIDAS DE SOSTÉN

Administración de líquidos La hipervolemia en casos de AKI oligúrica o anúrica puede ser letal debido al edema pulmonar agudo, en especial porque muchos enfermos también tienen alguna neumopatía y es posible que la AKI incremente la permeabilidad de los vasos pulmonares. Es necesario restringir la administración de líquidos y sodio y utilizar diuréticos para incrementar la tasa de flujo urinario. No hay pruebas de que el aumento intrínseco de la diuresis mejore la evolución natural de AKI, pero los diuréticos pueden ayudar a evitar la necesidad de diálisis en algunos casos. En situaciones graves de sobrecarga volumétrica se puede administrar furosemida en inyección en bolo (200 mg) seguida de venoclisis (10-40 mg/h) con o sin un diurético tiazídico. En la insuficiencia cardiaca descompensada se observó que el tratamiento diurético escalonado es superior a la ultrafiltración para conservar la función renal. Es importante interrumpir la administración de este último si no se obtiene una respuesta. La dopamina en dosis bajas incrementa a veces de manera transitoria la excreción renal de sodio y agua en los estados prerrenales, pero en estudios clínicos no se ha demostrado beneficio alguno en pacientes con AKI intrínseca. Ante el peligro de arritmias y posible isquemia intestinal, los riesgos de la dopamina pueden superar a los beneficios si se administra de modo específico para el tratamiento o la prevención de la AKI.

Anomalías de electrólitos y acidobásicas **El tratamiento de la disnatremia y la hiperpotasemia se describe en el capítulo 49.** La acidosis metabólica no se trata a menos que sea grave (pH <7.20 y bicarbonato sérico <15 mmol/L). La acidosis puede controlarse con soluciones de bicarbonato sódico por vía oral o intravenosa **(cap. 51)**, pero es importante que la corrección no sea excesiva por la posibilidad de alcalosis metabólica, hipocalcemia, hipopotasemia y sobrecarga de volumen. La hiperfosfatemia es frecuente en la AKI y puede por lo regular tratarse al limitar la absorción intestinal de fosfato con fijadores de fosfato (carbonato o acetato de calcio; lantano, sevelamer o hidróxido de aluminio). La hipocalcemia no suele necesitar tratamiento, a menos que haya síntomas. Cuando hay hipoalbuminemia debe vigilarse el calcio ionizado, no el calcio total.

Desnutrición La consunción energética de proteínas es frecuente en la AKI, en particular en la insuficiencia de múltiples órganos. La nutrición inadecuada puede ocasionar cetoacidosis por inanición y catabolia proteínica. La nutrición excesiva puede aumentar la generación de nitrógeno residual y agravar la hiperazoemia. Para la nutrición parenteral total se necesitan grandes volúmenes de soluciones, lo cual puede complicar el control de volumen. Según las guías de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), los pacientes con AKI deben obtener una ingestión energética total de 20-30 kcal/kg/día. El consumo de proteína debe variar según sea la gravedad de la AKI: 0.8-1.0 g/kg/día en AKI no catabólica sin necesidad de diálisis; 1.0-1.5 g/kg/día en pacientes con diálisis; y hasta un máximo de 1.7 g/kg/día si el metabolismo es hipercatabólico y se mantiene un tratamiento de sustitución continua de la función renal. Los oligoelementos y las vitaminas hidrosolubles también deben complementarse en pacientes con AKI tratados con diálisis y tratamiento de sustitución continua de la función renal.

Anemia La anemia que surge en la AKI es multifactorial y no mejora con estimulantes de la eritropoyesis, dado su inicio tardío de acción y la resistencia de la médula ósea en pacientes críticos. La hemorragia por uremia puede mejorar con la desmopresina o los estrógenos, pero a veces obliga a usar diálisis en el caso de uremia prolongada o grave. Se necesita la profilaxis de trastornos gastrointestinales, para lo cual se utilizan inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores histamínicos H_2. Sin embargo, es importante reconocer que los inhibidores de la bomba proteínica se relacionan con la AKI por nefritis intersticial, un nexo que se reconoce cada vez más. La profilaxis de la tromboembolia venosa es importante y hay que adaptarla a la situación clínica; las heparinas de bajo peso molecular y los inhibidores del factor Xa tienen una farmacocinética impredecible en casos de AKI grave y es mejor no usarlos.

Indicaciones y modalidades de diálisis **(véase cap. 306)** La diálisis está indicada si las medidas médicas no controlan la sobrecarga de volumen, la hiperpotasemia o la acidosis; en el caso de ingestión de algunos tóxicos, y si surgen complicaciones graves de la uremia (asterixis, frote o derrame pericárdicos, encefalopatía, hemorragia por uremia). El momento de instituir la diálisis es aún motivo de controversia. Si se comienza en fecha tardía supone el riesgo de causar complicaciones volumétricas, electrolíticas y metabólicas evitables de la AKI. Por otra parte, si se comienza de forma muy temprana a veces se expone de manera innecesaria al paciente a las molestias de la colocación de catéteres intravenosos y práctica de métodos invasores con los riesgos implícitos de infección, hemorragia, complicaciones de métodos e hipotensión. El comienzo de la diálisis no debe retrasarse hasta que surjan las complicaciones letales de la insuficiencia renal. Muchos nefrólogos comienzan la diálisis de modo empírico contra AKI si el BUN rebasa un valor determinado (p. ej., 100 mg/100 mL) en personas sin signos clínicos de recuperar la función renal. Las modalidades disponibles de tratamiento de sustitución de la función renal en caso de AKI exigen ingresar a la cavidad peritoneal (para diálisis peritoneal) o a vasos de gran calibre (para hemodiálisis, hemofiltración u otras técnicas híbridas). Los solutos pequeños se extraen a través de una membrana semipermeable contra su gradiente de concentración (eliminación "por difusión") o en el sentido de desplazamiento del agua plasmática ("eliminación por convección"). La selección de una u otra la determina la disponibilidad inmediata de tecnología y la experiencia del personal médico.

La hemodiálisis se ha empleado de manera intermitente o continua y se realiza por medio de eliminación por convección, difusión o una combinación de las dos. Los vasos de acceso son las venas femoral, yugular interna o subclavia. La hemodiálisis es un método intermitente que extrae solutos por medio de la eliminación por difusión y convección. La hemodiálisis se practica durante 3-4 h al día, tres o cuatro veces por semana y es la forma más frecuente de depuración extrarrenal en casos de AKI. Una de las principales complicaciones de la hemodiálisis es la hipotensión, sobre todo en pacientes graves, la cual puede perpetuar la AKI porque causa lesión isquémica del órgano en recuperación. En los comienzos de la década de 1980 se crearon los métodos intravasculares continuos para tratar a pacientes hemodinámicamente inestables sin inducir desplazamiento rápido de volumen, osmolaridad y electrólitos, característicos de la hemodiálisis intermitente. El llamado tratamiento de sustitución continua de la función renal (CRRT, *continuous renal replacement therapy*) se realiza mediante la eliminación por convección (hemofiltración venovenosa continua [CVVH, *continuous venovenous hemofiltration*]) en que se hacen pasar grandes volúmenes de agua plasmática por la membrana semipermeable de manera forzada (y otros solutos) por medio de la presión hidrostática; a continuación, el agua plasmática se sustituye por una solución de cristaloides fisiológica. El CRRT también se puede realizar por la llamada eliminación por difusión (hemodiálisis venovenosa continua [CVVHD, *continuous venovenous hemodialysis*]), una tecnología similar a la hemodiálisis, excepto porque el volumen y la velocidad de los flujos de sangre y líquido de diálisis son menores. El tratamiento híbrido combina la eliminación por difusión y por convección (hemodiafiltración venovenosa continua). Para conseguir algunas de las ventajas de CRRT sin la necesidad de personal de vigilancia durante 24 h se ha introducido una nueva forma de tratamiento: diálisis lenta de poca eficiencia o diálisis diaria extendida. En este tratamiento, los flujos de sangre y líquido de diálisis son mayores que en la CVVHD, pero el lapso en que se realiza el método se reduce a ≤12 h.

La magnitud óptima (dosis) de la diálisis en caso de AKI no se ha establecido. La hemodiálisis intermitente diaria y la CRRT en dosis altas no representan una ventaja demostrable en la supervivencia o la recuperación renal, pero es preciso tener mucho cuidado para evitar el tratamiento insuficiente. Los estudios no han demostrado que los tratamientos continuos sean mejores que los intermitentes. Si se cuenta con CRRT, suele preferirse en el caso de individuos con inestabilidad hemodinámica grave, edema cerebral o una sobrecarga volumétrica notable.

La diálisis peritoneal puede realizarse a través de un catéter intraperitoneal temporal, aunque rara vez se usa en Estados Unidos para la AKI en adultos. La diálisis peritoneal se ha empleado mucho en todo el mundo, sobre todo cuando no es accesible la tecnología para la hemodiálisis. La solución para diálisis se instila y se retira de la cavidad peritoneal a intervalos regulares para lograr la eliminación de solutos por difusión y convección a través de la membrana peritoneal; la ultrafiltración de agua se logra por la presencia de un gradiente osmótico a través de la membrana peritoneal producido con concentraciones altas de glucosa en la solución para diálisis.

Debido a su naturaleza continua, a menudo es más tolerable que los procedimientos intermitentes, como la hemodiálisis, en pacientes hipotensos. Es posible que la diálisis peritoneal no sea suficiente para individuos con catabolismo intenso debido a las limitaciones inherentes en la eficacia de la diálisis.

RESULTADOS Y PRONÓSTICO

La génesis de la AKI se acompaña de un riesgo mucho mayor de muerte intrahospitalaria y de largo plazo, una permanencia mayor en la institución y costos elevados. La hiperazoemia prerrenal, con excepción de los síndromes cardiorrenal y hepatorrenal, y la hiperazoemia posrenal conllevan un mejor pronóstico que muchos casos de AKI intrínseca. Los riñones se pueden recuperar después de AKI grave que exigió diálisis. No obstante, las personas que sobreviven a un episodio de AKI y que necesitan diálisis temporal están expuestas a un riesgo muy grave de CKD progresiva e incluso 10% desarrolla al final nefropatía terminal. Es prudente que un nefrólogo se encargue de atender y supervisar la prevención secundaria intensiva de enfermedades de los riñones después del alta. Los pacientes con AKI tienen mayor propensión a fallecer en forma prematura después del egreso del hospital e incluso luego de recuperar la función renal.

LECTURAS ADICIONALES

Bonventre JV, Yang L: Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. J Clin Invest 121:4210, 2011.

Gaudry S *et al*.: Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. N Engl J Med 375:122, 2016.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. Kidney Int. Supp 2:1, 2012.

Lameire NH *et al*.: Acute kidney injury: An increasing global concern. Lancet 382:170, 2013.

Zeng X *et al*.: Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. Clin J Am Soc Nephrol 9:12, 2014.

305 Nefropatía crónica

Joanne M. Bargman,
Karl L. Skorecki

Las nefropatías crónicas (CKD, *chronic kidney disease*) incluyen diferentes procesos fisiopatológicos que se acompañan de anomalías de la función renal y deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*). El riesgo de progresión de las CKD se relaciona de forma estrecha con la GFR y la albuminuria. La **figura 305-1** incluye una estadificación de CKD basada en las estimaciones de estos dos parámetros.

El desalentador término *nefropatía en etapa terminal* representa una etapa de la CKD en la cual la acumulación de toxinas, líquido y electrólitos que los riñones excretan en condiciones normales conduce a la muerte, a menos que las toxinas se eliminen con tratamiento de sustitución renal, con diálisis o trasplante. Estas intervenciones se revisan en los **capítulos 306 y 307**. En este capítulo, la *nefropatía en etapa terminal* se sustituye por el término *CKD en etapa 5*.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS CKD

La fisiopatología de las CKD abarca dos grupos generales de mecanismos lesivos: 1) mecanismos desencadenantes específicos de la causa primaria (como anormalidades en el desarrollo o la integridad del riñón, depósito de complejos inmunitarios e inflamación en algunas glomerulonefritis o contacto con toxinas en ciertas enfermedades de los túbulos y el intersticio renales) y 2) hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas restantes viables, efecto frecuente de la disminución de largo plazo de la masa renal, cualquiera que sea el origen primario, y que inflige mayor deterioro a la función de los riñones (**cap. 333e** de la edición 19a. de *Harrison*). Las respuestas a la reducción del número de nefronas tienen mediación de hormonas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento. Al final, estas adaptaciones de corto plazo de hipertrofia e hiperfiltración se vuelven una adaptación anómala, ya que la presión y flujo altos dentro de la nefrona predisponen a la distorsión de la estructura glomerular, la disfunción de los podocitos y la alteración de la barrera filtrante que conducen a esclerosis y deterioro de las nefronas restantes (**fig. 305-2**). La mayor actividad intrarrenal del eje renina-angiotensina (RAS) contribuye al parecer a la hiperfiltración inicial adaptativa y luego a la hipertrofia y esclerosis "inadaptativas". Este proceso explica por qué la menor masa renal por una lesión aislada puede causar deterioro progresivo de la función renal en un lapso de muchos años (**fig. 305-3**).

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y ESTADIFICACIÓN DE LA CKD

Es importante identificar los factores que agravan el riesgo de la CKD, incluso en personas con GFR normal. Los factores de riesgo incluyen el producto pequeño para el peso natal, obesidad en la infancia, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunitarias, senectud, ascendencia africana y antecedente familiar de nefropatías, un episodio previo de lesión aguda renal, además de proteinuria, sedimento urinario anormal y trastornos estructurales de vías urinarias. Se ha identificado cada vez más que uno o más episodios de lesión renal aguda implican un riesgo mayor de CKD.

Muchas formas hereditarias de CKD tienen un patrón de herencia mendeliano, a menudo como parte de un síndrome sistémico; la más frecuente en esta categoría es el riñón poliquístico autosómico dominante. Además, estudios recientes en genética sobre la predisposición a sufrir enfermedades complejas comunes (**cap. 456**) han revelado variantes en la secuencia del DNA en diversos *locus* genéticos vinculados con las variedades más frecuentes de CKD. Un ejemplo es la detección de versiones alélicas del gen *APOL1* en individuos con ascendencia de África occidental, que contribuye a un incremento muchas veces mayor de la frecuencia de algunas causas comunes de CKD no diabética (p. ej., glomeruloesclerosis segmentaria focal) observada en afroamericanos y estadounidenses hispanos en regiones importantes del África continental y la diáspora africana global. La prevalencia en las poblaciones del oeste de África desarrolló al parecer una adaptación evolutiva que confiere protección contra patógenos tropicales. Como en otras enfermedades frecuentes hereditarias, se requiere un desencadenante ambiental (como un virus patógeno) para transformar el riesgo genético en enfermedad.

Para estadificar la CKD es necesario calcular la GFR, no la concentración sérica de creatinina (**cuadro 305-1**). Muchos laboratorios clínicos registran una GFR estimada (e-GFR) con base en ecuaciones. Éstas son válidas sólo si una persona muestra un estado de equilibrio dinámico, es decir, no hay incremento ni disminución de la creatinina sérica en un lapso de días.

La media de la disminución anual normal de la GFR con el transcurso de los años, a partir de la GFR máxima (~120 mL/min por 1.73 m^2) que se observa en el tercer decenio de la vida es de ~1 mL/min por año por 1.73m^2, hasta alcanzar una cifra media de 70 mL/min por 1.73 m^2 a los 70 años de vida, aunque hay notable variabilidad de una persona a otra. Con el envejecimiento se espera que disminuya la GFR, pero las menores cifras de esta función indican que hubo una pérdida verdadera de las funciones renales como consecuencia en términos del riesgo de complicaciones de CKD y es necesario por tanto ajustar las dosis del fármaco. La filtración media es menor en mujeres que en varones. Por ejemplo, una mujer >80 años cuya creatinina sérica es normal puede tener GFR de 50 mL/min por 1.73 m^2. Incluso un incremento leve de la concentración de creatinina sérica señala una reducción sustancial de la GFR en personas de la tercera edad y mayores.

La cuantificación de la albuminuria también permite valorar de manera seriada la lesión de las nefronas y la respuesta al tratamiento en muchas formas de CKD, en particular las glomerulopatías crónicas. La recolección de orina de 24 h se ha sustituido por la relación de albúmina/creatinina (UACR, *urinary albumin to creatinine ratio*) en una o varias muestras de la primera orina de la mañana como un índice indicativo de daño glomerular. Incluso en pacientes con estudios regulares negativos con tira reactiva para excreción total de proteína elevada, la cifra de UACR >17 mg/g en varones y 25 mg de albúmina/g de creatinina en mujeres sirve como marcador no sólo de la detección temprana de nefropatía primaria, sino también de enfermedad microvascular sistémica. La albuminuria, en términos generales, actúa como un marcador bien estudiado de detección sistemática de enfermedad microvascular sistémica y disfunción endotelial.

Se ha ideado una ecuación del riesgo de insuficiencia renal para pronosticar el riesgo de evolución a la nefropatía de etapa 5 dependiente de diálisis. Esta ecuación está disponible en muchos sitios en línea (p. ej., www.kidneyfailurerisk.com) y usa edad, sexo, región (Norteamérica y otras), GFR y relación de albúmina/creatinina en orina. En varias cohortes del mundo la ecuación se ha validado, aunque el riesgo de evolución es mayor al parecer en América del Norte, lo cual hace necesario hacer ajustes regionales en la ecuación.

Pronóstico de CKD por categorías de GFR y albuminuria: KDIGO 2012				**Descripción e intervalos de las categorías de albuminuria persistente**		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal a aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mM	30-300 mg/g 3-30 mg/mM	>300 mg/g >30 mg/mM
Descripción y rango de las categorías de GFR (mL/min/1.73 m²)	G1	Normal o alta	≥90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada a grave	30-44			
	G4	Disminución grave	15-29			
	G5	Insuficiencia renal	<15			

FIGURA 305-1 Clasificación del *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) de la nefropatía crónica (CKD). La graduación de color de verde a rojo corresponde al aumento del riesgo y la progresión de la CKD. GFR, tasa de filtración glomerular. *(Reproducido con autorización de Kidney Int Suppl 3:5-14, 2013.)*

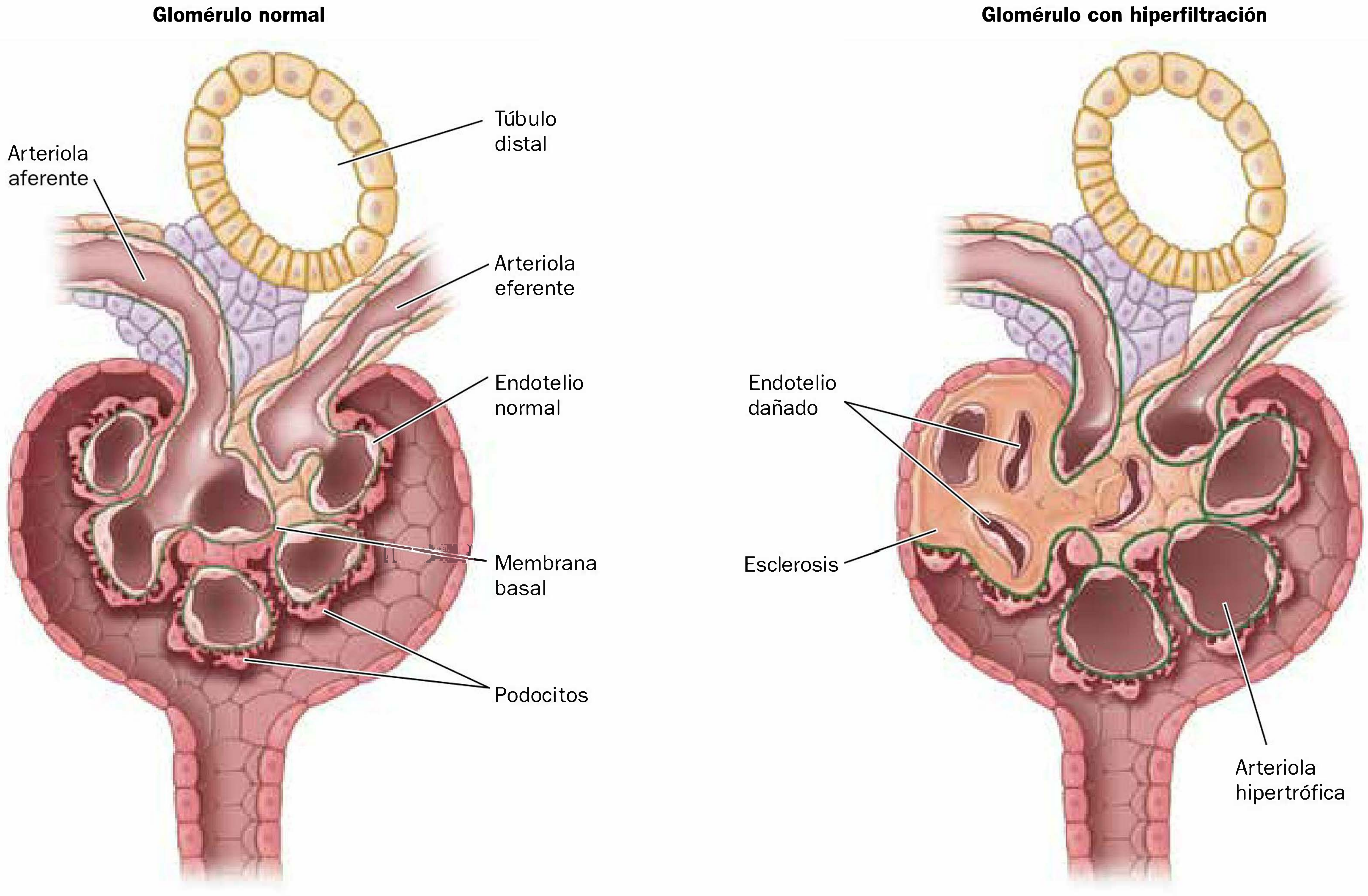


FIGURA 305-2 ***Izquierda:*** esquema de la estructura glomerular normal. ***Derecha:*** cambios glomerulares secundarios con reducción del número de nefronas; incluye crecimiento de la luz de los capilares y adherencias focales, consideradas efecto de la hiperfiltración e hipertrofia compensatorias de las nefronas restantes. *(Modificado a partir de JR Ingelfinger: N Engl J Med 348:99, 2003.)*

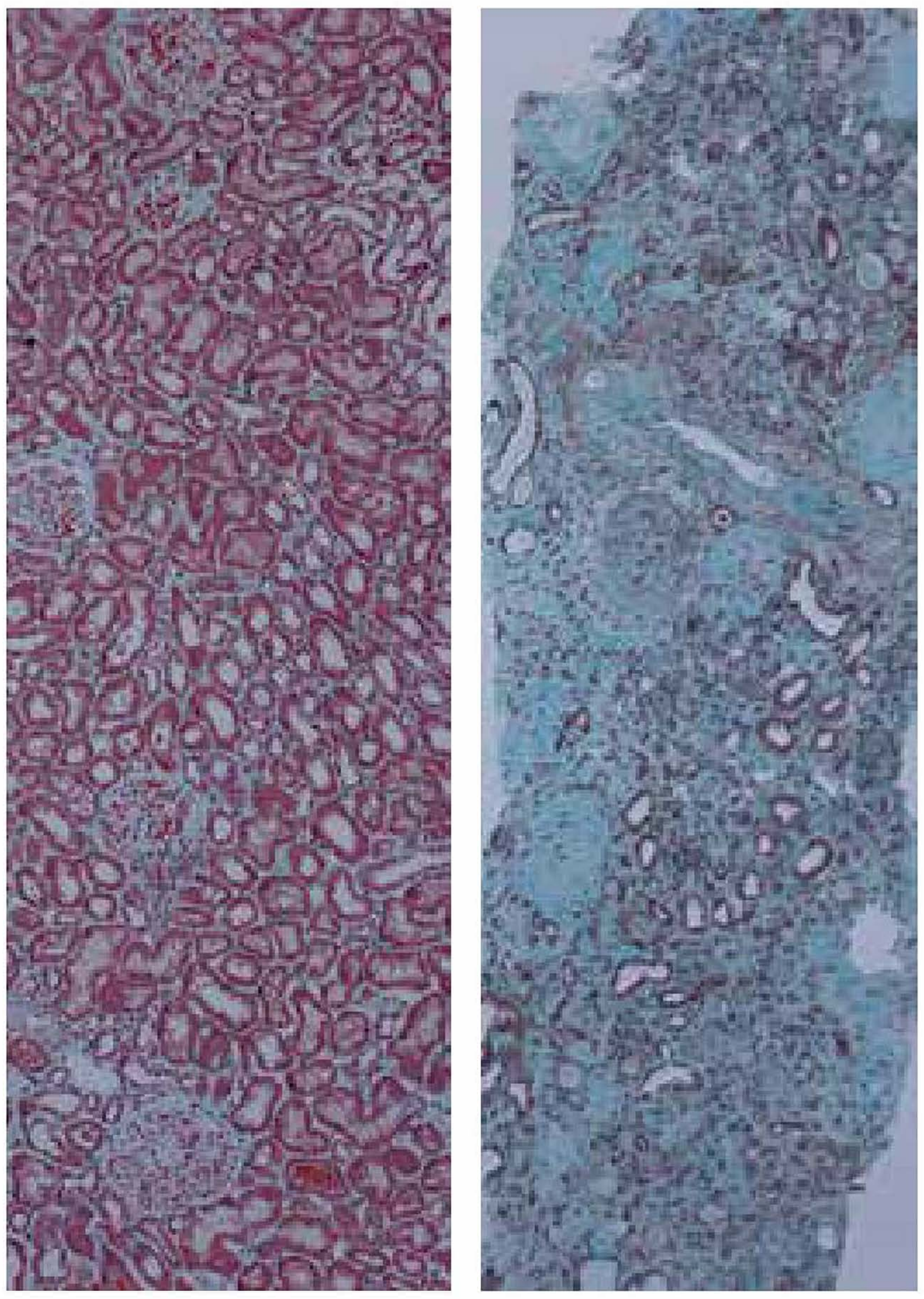


FIGURA 305-3 ***Izquierda:*** Microfotografía de bajo poder de un riñón sano; se observan los glomérulos normales y el tubulointersticio sano sin fibrosis. ***Derecha:*** Microfotografía de bajo poder de un riñón con enfermedad crónica; muestra esclerosis de varios glomérulos y fibrosis tubulointersticial pronunciada (tricromo de Masson, amplificación ×40). *(Las laminillas son cortesía de Dr. Andrew Hersenberg.)*

Las fases 1 y 2 de la CKD son asintomáticas, de tal modo que su identificación se produce más a menudo como consecuencia de estudios de laboratorio en un entorno clínico diferente y menos como sospecha de nefropatía. Además, si no hay factores de riesgo, no se recomienda la detección sistemática poblacional. Si la CKD evoluciona a las fases 3 y 4, sus complicaciones clínica y de laboratorio son más notables. Hay afectación de casi todos los órganos y sistemas, pero las complicaciones más evidentes son anemia y fatiga fácil, anorexia con desnutrición progresiva; anomalías en el calcio, fósforo y hormonas que regulan minerales como 1,25 $(OH)_2D_3$ (calcitriol), así como hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23), además de anomalías en la homeostasis del sodio, potasio, agua y equilibrio acidobásico. Muchos pacientes, en especial los ancianos, tienen una cifra de e-GFR consistente con CKD en estadio 2 o 3. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no demuestra deterioro ulterior de la función renal. Se recomienda que el médico valore de nuevo la función renal y, si es estable y no se acompaña de proteinuria, se puede vigilar al paciente con pruebas repetidas a intervalos sin referir a un nefrólogo.

CUADRO 305-1 Ecuaciones recomendadas para calcular la tasa de filtración glomerular (GFR) con el uso de la concentración de creatinina sérica (S_{CR}), edad, género, raza y peso corporal

1. Ecuación tomada del *Modification of Diet in Renal Disease Study*
GFR estimada (mL/min por 1.73 m^2) $= 1.86 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203}$
Multiplicar por 0.742 en mujeres
Multiplicar por 1.21 en casos de ascendencia africana
2. Ecuación CKD-EPI
$GFR = 141 \times \text{mín}(S_{Cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \text{máx}(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}}$
Multiplicar por 1.018 para mujeres
Multiplicar por 1.159 para personas de ascendencia africana
S_{Cr} es la creatinina sérica en mg/100 mL, κ es 0.7 para mujeres y 0.9 para varones; α es −0.329 para mujeres y −0.411 para varones; mín indica el mínimo de S_{Cr}/κ o 1; y máx el máximo de S_{Cr}/κ o 1.

CKD-EPI, *chronic kidney disease epidemiology Collaboration*.

CUADRO 305-2 Causas principales de CKD*

- Glomerulopatía diabética
- Glomerulonefritis
- CKD relacionada con hipertensión (incluye enfermedad renal vascular e isquémica y enfermedad glomerular primaria con hipertensión relacionada)
- Enfermedad de riñón poliquístico autosómica dominante
- Otras nefropatías quísticas y tubulointersticiales

* La contribución relativa de cada categoría varía con la región geográfica.

Sin embargo, es necesario tener cuidado en términos del posible contacto con nefrotoxinas o intervenciones que representen riesgo de lesión renal aguda (AKI, *acute kidney injury*), además de ajustar las dosis de los fármacos. Si los estudios repetidos revelan GFR reducida, albuminuria o hipertensión no controlada, se refiere al enfermo con un nefrólogo. Si la enfermedad evoluciona hasta la etapa 5 de la CKD, se acumulan las toxinas y la persona altera de forma notable sus actividades de la vida diaria, bienestar, estado nutricional y hemostasia de agua y electrólitos, lo que al final causa el *síndrome urémico*.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

A partir de datos poblacionales se ha calculado que al menos 6% de la población de adultos estadounidenses tiene CKD en etapas 1 y 2. Otro 4.5% de la población estadounidense padece CKD en etapas 3 y 4. En el **cuadro 305-2** se listan las cinco categorías más frecuentes de causas de CKD, que suponen en conjunto >90% de los casos de CKD en el mundo. La contribución relativa de cada categoría varía con la región geográfica. En Norteamérica y Europa la causa más frecuente de CKD es la nefropatía diabética, casi siempre secundaria a diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes con diagnóstico reciente de CKD también padecen a menudo hipertensión. En ausencia de evidencia manifiesta de una anomalía glomerular primaria o nefropatía tubulointersticial, la CKD se atribuye a hipertensión. Sin embargo, estos individuos se clasifican en dos categorías. La primera incluye a los pacientes con glomerulopatía primaria silenciosa, como glomeruloesclerosis segmentaria focal, sin signos nefróticos o nefríticos obvios de glomerulopatía **(cap. 308)**. La segunda comprende a los pacientes en quienes la nefroesclerosis progresiva con hipertensión constituye la manifestación de una enfermedad vascular generalizada que muchas veces compromete a los vasos pequeños del corazón y encéfalo. Esta última combinación es muy frecuente en ancianos, en los que una causa de CKD subdiagnosticada es la isquemia renal crónica. La mayor incidencia de CKD en los ancianos se ha atribuido en parte a la menor mortalidad por complicaciones cardiacas y cerebrales de enfermedad vascular aterosclerótica en ellos, de forma tal que un mayor segmento de la población expresa al final el componente renal de la vasculopatía generalizada. No obstante, la mayoría de los pacientes en etapas iniciales de la nefropatía muere al final por las consecuencias cardiovasculares y vasculares cerebrales de la vasculopatía, antes de que evolucionen a las etapas más avanzadas de CKD. En realidad, incluso una disminución leve de la GFR o la albuminuria se reconocen hoy día como un factor importante de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

FISIOPATOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DE LA UREMIA

Si bien las concentraciones de urea y creatinina en suero se utilizan para evaluar la capacidad excretora renal, la acumulación de estas dos moléculas no ocasiona los múltiples síntomas y signos que caracterizan al síndrome urémico en la insuficiencia renal avanzada. En el síndrome urémico interviene un gran número de toxinas que se acumulan al disminuir la GFR e incluyen productos del metabolismo hidrosolubles, hidrófobos, ligados a proteína, con cargas eléctricas o no volátiles nitrogenados sin cargas. Es evidente por tanto que deben considerarse las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina como marcadores indirectos de cuantificación fácil, aunque incompleta de estos compuestos; la cuantificación seriada de las cifras de urea y creatinina en el paciente con función renal disminuida constituye una simplificación equívoca del estado urémico.

El síndrome urémico abarca más que la insuficiencia excretora renal. Hay también deficiencia de innumerables funciones metabólicas y endocrinas que realizan los riñones y los efectos son anemia, desnutrición y anormalidades metabólicas de carbohidratos, grasas y proteínas. Además, con la insuficiencia renal cambian las concentraciones plasmáticas de muchas hormonas, como PTH, FGF-23, insulina, glucagón, hormonas esteroi-

deas, incluidas vitamina D y hormonas sexuales, y prolactina, como consecuencia de retención en orina, menor degradación o regulación anormal. Por último, la disfunción renal progresiva se acompaña de empeoramiento de la inflamación sistémica. Se detectan mayores concentraciones de proteína C reactiva y otros reactivos de fase aguda; en cambio, con la deficiencia renal progresiva decrecen las concentraciones de los reactivos negativos de fase aguda, como la albúmina y la fetuína. Por tanto, la deficiencia renal es importante en el *síndrome de desnutrición-inflamación-aterosclerosis/calcificación*, que contribuye a su vez a la aceleración de las vasculopatías y otras enfermedades coexistentes provenientes de la nefropatía avanzada.

En suma, la fisiopatología del síndrome urémico se puede dividir en manifestaciones en tres esferas de disfunción: 1) las que son consecuencia de la acumulación de toxinas excretadas por los riñones e incluyen productos del metabolismo de proteínas; 2) las que son efecto de la desaparición de otras funciones renales, como la homeostasia de líquidos y electrólitos y la regulación hormonal, y 3) la inflamación sistémica progresiva y sus consecuencias vasculares y nutricionales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA CKD Y LA UREMIA

La uremia altera la función de todos los órganos y sistemas del cuerpo. La diálisis crónica reduce la incidencia y gravedad de muchos trastornos, de tal modo que las manifestaciones francas y diversas de la uremia han casi desaparecido de la asistencia de salud actual. Sin embargo, incluso la mejor diálisis no es del todo eficaz, ya que algunas alteraciones secundarias a la deficiente función renal no mejoran con este método.

TRASTORNOS DE LÍQUIDOS, ELECTRÓLITOS Y ACIDOBÁSICOS

Homeostasia de sodio y agua Con función renal normal, la excreción tubular del sodio y el agua filtrados es igual a la cantidad de éstos que ingresa. Muchas formas de nefropatía (p. ej., glomerulonefritis) modifican el equilibrio glomerulotubular al grado de que el sodio ingerido con los alimentos rebasa al eliminado en la orina, lo cual produce retención de sodio y expansión de volumen del líquido extracelular (ECFV, *extracellular fluid volume*). Ésta puede contribuir a la hipertensión, que acelera la lesión de las nefronas. Siempre que el ingreso de agua no rebase la capacidad de excreción, la expansión del ECFV es isotónica y el individuo muestra una concentración plasmática normal de sodio. En personas con CKD no se observa casi nunca hiponatremia, pero si aparece mejora con la restricción hídrica. Si el paciente tiene signos de expansión del ECFV (edema periférico, a veces hipertensión que no mejora con tratamiento), es preciso que restrinja el consumo de sal de mesa. Los diuréticos tiazídicos tienen poca utilidad en la CKD de etapas 3-5, de tal manera que puede necesitarse administrar también diuréticos de asa, como furosemida, bumetanida o torsemida. La resistencia a la acción de los diuréticos de asa en la CKD obliga a utilizar dosis mayores de las prescritas en individuos con GFR mayor. Puede ser útil combinar estos diuréticos con la metolazona. La resistencia a los diuréticos con edema e hipertensión resistentes en la CKD avanzada puede ser indicación para iniciar la diálisis.

Además de los problemas en la excreción de sodio y agua, algunas personas con CKD tienen una menor conservación renal de ambas sustancias. Ante una causa extrarrenal de pérdida de líquidos, como la gastrointestinal (GI), el paciente es proclive al agotamiento del ECFV debido a la incapacidad del riñón disfuncional de filtrar el sodio. Además, el ECFV agotado, sea por pérdidas GI o por la administración excesiva de diuréticos, puede deteriorar aún más la función renal a través de una perfusión insuficiente, o un estado "prerrenal", que conduce a la insuficiencia renal crónica agudizada. En este caso, conservar o ajustar la dosis de diuréticos o incluso la reposición cuidadosa de volumen con solución salina normal pueden normalizar el ECFV y restaurar la función renal.

Homeostasia de potasio En la CKD, la disminución de la GFR no se acompaña siempre de una reducción correspondiente a la excreción urinaria de potasio, que tiene una mediación predominante de la secreción dependiente de aldosterona en la nefrona distal. Otra defensa contra la retención de potasio en estos pacientes es la mayor excreción de éste en el tubo digestivo. A pesar de las dos respuestas homeostáticas, algunos factores pueden causar hiperpotasemia: mayor ingestión de potasio de alimentos, hemólisis, hemorragia, transfusión de eritrocitos almacenados y acidosis metabólica. Además, muchos fármacos inhiben la excreción renal de potasio y producir hiperpotasemia. Los fármacos más importantes en este caso son los inhibidores del RAS, espironolactona y otros diuréticos ahorradores de potasio como amilorida, eplerenona y triamtereno. Los beneficios alcanzados con los inhibidores del RAS para detener la evolución de CKD y sus complicaciones favorecen a menudo su uso cuidadoso y juicioso, con vigilancia de la concentración de potasio en plasma.

Algunas causas de CKD pueden vincularse con la alteración más temprana y grave de los mecanismos de secreción de potasio en la nefrona distal, fuera de proporción con el deterioro de la GFR. Éstas incluyen situaciones relacionadas con el hipoaldosteronismo hiporreninémico, como diabetes y nefropatías, que afectan sobre todo a la nefrona distal, como la uropatía obstructiva y la nefropatía drepanocítica.

La hipopotasemia no es frecuente en la CKD y por lo general refleja una disminución notoria de la ingestión de potasio de los alimentos, en especial junto con las dosis excesivas de diuréticos o las pérdidas GI concomitantes. El uso de los complementos y diuréticos ahorradores de potasio puede ser riesgoso en pacientes con función renal alterada y se requiere vigilancia estrecha.

Acidosis metabólica Ésta es una alteración frecuente en casos de CKD avanzada. La mayoría de los enfermos acidifica la orina, pero produce menos amoniaco y por tanto no excreta la cantidad normal de protones. En caso de hiperpotasemia, disminuye aún más la producción de amoniaco. La combinación de hiperpotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica es común, incluso en fases más tempranas de CKD (fases 1-3) en individuos con nefropatía diabética o en aquellos con enfermedad tubulointersticial predominante o uropatía obstructiva.

Al empeorar la función renal, la excreción urinaria total neta de ácidos se limita a 30-40 mM y en esta situación los aniones de los ácidos orgánicos retenidos pueden producir acidosis metabólica con desequilibrio aniónico; por ello, la acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico que aparece en las primeras etapas de la CKD puede complicarse con la adición de otra con desequilibrio aniónico, conforme evoluciona la CKD. En muchos enfermos, la acidosis metabólica es leve; el pH rara vez es <7.32 y se lo corrige a menudo con complementos orales de bicarbonato de sodio. Los estudios en animales y seres humanos han sugerido que incluso grados leves de acidosis metabólica pueden acompañar a la aparición de catabolia de proteínas. La complementación con álcalis puede atenuar el estado catabólico y quizá reducir la progresión de la CKD; se recomienda si la concentración sérica de bicarbonato desciende a menos de 20-23 mM/L. La carga concomitante de sodio obliga a vigilar el estado volumétrico y la posibilidad de administrar diuréticos.

TRATAMIENTO

Trastornos de líquidos, electrólitos y acidobásicos

La restricción de sal en alimentos y el empleo de diuréticos de asa, a veces en combinación con metolazona, pueden ser necesarios para conservar la euvolemia. La restricción hídrica está indicada sólo si surge el problema de la hiponatremia.

La hiperpotasemia responde a menudo a la restricción dietética de potasio, uso de diuréticos caliuréticos y la interrupción de complementos de potasio (incluidas las fuentes ocultas, como los sustitutos de sal) y los fármacos que inducen retención de potasio (en particular los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE, *angiotensin converting enzyme*] o los antagonistas de los receptores de angiotensina [ARB, *angiotensin receptor blockers*]). Los fármacos caliuréticos inducen la excreción de potasio por la orina, en tanto que las resinas que se unen con dicho ion como el resonio cálcico, el poliestireno sódico y el patiromer, inducen la pérdida de potasio en el aparato digestivo y pueden reducir la incidencia de hiperpotasemia. La hiperpotasemia resistente es indicación (poco común) para considerar la diálisis en un individuo con CKD. La acidosis tubular renal y la subsecuente acidosis metabólica con desequilibrio aniónico en la CKD progresiva reaccionan a los complementos de álcalis, de modo típico con bicarbonato sódico. Estudios recientes sugieren que esta sustitución debe considerarse si la concentración sérica de bicarbonato disminuye a 20-23 mM/L para evitar la catabolia proteínica que se observa incluso con grados pequeños de acidosis metabólica.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO Y EL FOSFATO

Las complicaciones principales de las anomalías del metabolismo de calcio y fosfato en las nefropatías crónicas se observan en el esqueleto, el lecho vascular, con afectación grave ocasional de las partes blandas extraóseas.

Es probable que tengan una relación mutua los trastornos del recambio óseo y los de la calcificación de vasos y partes blandas (fig. 305-3).

Manifestaciones óseas de la CKD Los principales mecanismos de la osteopatía se clasifican en los que son consecuencia de un recambio grande de hueso con mayores valores de PTH (incluidas la *osteítis fibrosa quística* y la lesión común del hiperparatiroidismo secundario), la osteomalacia por disminución de la acción de las formas activas de la vitamina D, y el menor recambio óseo con cifras de PTH bajas o normales (osteopatía adinámica), o combinaciones de estas entidades.

La fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario y la osteopatía por recambio alto se relacionan con el metabolismo anormal de minerales a través de los fenómenos siguientes: 1) la disminución de la GFR causa una excreción menor de fosfato y por tanto retención de éste; 2) los fosfatos retenidos estimulan la mayor síntesis de FGF-23 por los osteocitos y PTH, y también el crecimiento de la masa de glándulas paratiroideas, y 3) los menores valores de calcio ionizado, efecto de la supresión de la producción de calcitriol por FGF-23 y el riñón disfuncional, y también por la retención de fosfatos, estimulan la producción de PTH. Las concentraciones reducidas de calcitriol contribuyen al hiperparatiroidismo porque causan hipocalcemia y también por un efecto directo en la transcripción del gen de la PTH. Estos cambios empiezan a presentarse cuando la GFR desciende por debajo de 60 mL/min.

El FGF-23 forma parte de una familia de fosfatoninas que promueven la excreción renal de fosfato. Estudios recientes han señalado que los valores de esta hormona que secretan los osteocitos aumentan en fase temprana en la evolución de CKD, incluso antes de la retención de fosfatos y la hiperfosfatemia. El FGF-23 puede proteger al valor normal de fósforo sérico por al menos tres mecanismos: 1) mayor excreción de fosfato por riñones; 2) estimulación de PTH que también aumenta la excreción de fosfato por riñones, y 3) supresión de la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$, cuyo efecto es una menor absorción de fósforo desde el tubo digestivo. Resulta interesante que las cifras altas de FGF-23 constituyen también un factor independiente de riesgo de hipertrofia de ventrículo izquierdo y muerte en casos de CKD, diálisis y trasplante renal. Además, la concentración alta de FGF-23 indica la necesidad de una intervención terapéutica (p. ej., limitación de fosfatos), incluso si la concentración sérica de fosfato es normal.

El hiperparatiroidismo estimula el recambio óseo y origina *osteítis fibrosa quística*. La histología ósea señala la presencia de osteoide anormal, fibrosis ósea y medular en estados avanzados, así como formación de quistes óseos, con elementos hemorrágicos, de forma tal que su color es pardo; de ahí su nombre de *tumor pardo*. Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo intenso incluyen dolor y fragilidad de huesos, tumores pardos, síndromes de compresión y resistencia a la eritropoyetina (EPO), en parte vinculada con la fibrosis de médula ósea. Además, la PTH es una toxina urémica y sus concentraciones altas se acompañan de debilidad muscular, fibrosis del miocardio y síntomas generales inespecíficos.

La osteopatía adinámica ha aumentado su prevalencia, en particular en diabéticos y ancianos. Se caracteriza por disminución del volumen y la mineralización ósea y puede ser resultado de la supresión excesiva de la producción de PTH, inflamación crónica, o ambas. La supresión de PTH es efecto del uso de preparados de vitamina D o de la exposición excesiva de calcio en la forma de fosfato de unión que contienen calcio o soluciones de diálisis altas en éste. Algunas complicaciones de la osteopatía adinámica son la mayor incidencia de fracturas y una mayor calcificación de vasos y miocardio. En ocasiones, el calcio se precipita en los tejidos blandos y forma grandes concreciones llamadas "calcinosis tumoral" **(fig. 305-4)**. Los pacientes con osteopatía adinámica suelen mostrar los síntomas más intensos de dolor musculoesquelético debido a la incapacidad para reparar las microfracturas ocurridas como parte de la homeostasia esquelética sana que tiene actividad física regular. La osteomalacia es un cuadro diferente, consecuencia de la menor producción y la acción de $1,25(OH)_2D_3$, lo cual provoca osteoide no mineralizado.

Calcio, fósforo y aparato cardiovascular Algunos datos epidemiológicos recientes señalaron un vínculo importante entre la hiperfosfatemia y el incremento de la mortalidad por problemas cardiovasculares en individuos en la etapa 5 de la CKD y etapas anteriores. La hiperfosfatemia y la hipercalcemia se acompañan de mayor calcificación vascular, pero no se sabe si la mortalidad excesiva se debe a este mecanismo. Estudios con CT y rastreo de CT con haz de electrones indican que las personas con CKD tienen calcificación de arterias coronarias e incluso de válvulas cardiacas, de magnitud mayor respecto de las observadas en individuos sin nefropatía. La magnitud de la calcificación es proporcional a la edad y la hiperfosfatemia y también se acompaña de menores concentraciones de PTH y disminución del recambio óseo. Es posible que en pacientes con nefropatía avanzada, el calcio ingerido no se deposite en los huesos con bajo recambio y por ello lo haga en zonas extraóseas como el lecho vascular y partes blandas. Resulta interesante que en la población general exista también un vínculo entre la osteoporosis y la calcificación vascular. Por último, la hiperfosfatemia induce un cambio en la expresión génica en células vasculares, hasta que muestran un perfil similar al de los osteoblastos, lo que conduce a calcificación vascular e incluso osificación.

Otras complicaciones del metabolismo anormal de minerales La calcifilaxia es una enfermedad devastadora que surge casi de modo exclusivo en individuos con la fase avanzada de la CKD. La antecede el livedo reticular y aparecen zonas de necrosis isquémica, en particular en piernas, muslos, abdomen y mamas **(fig. 305-5)**. En términos patológicos se advierten signos de oclusión vascular que acompañan a la calcificación extensa de vasos y partes blandas. Al parecer, la incidencia de este problema se halla en aumento. En un principio se atribuyó a anomalías graves en el control del calcio y el fósforo en individuos sometidos a diálisis y por lo regular con hiperparatiroidismo avanzado; sin embargo, en fecha más reciente se ha observado calcifilaxia con frecuencia cada vez mayor sin hiperparatiroidismo grave. Se han sugerido otras causas, incluida la inges-

Calcinosis tumoral en un paciente dializado

FIGURA 305-4 Calcinosis tumoral. Este paciente se mantuvo con hemodiálisis muchos años, pero no seguía la dieta con restricción de fósforo ni el uso de compuestos para unión con fósforo. Tenía hiperfosfatemia grave crónica y una tumoración dolorosa creciente en el brazo, con calcificación extensa.

Calcifilaxia

FIGURA 305-5 Calcifilaxia. Esta paciente con diálisis peritoneal recibía tratamiento crónico con warfarina por fibrilación auricular. Observó un pequeño nódulo doloroso en el abdomen, al que siguió necrosis progresiva de la piel y ulceración de la pared abdominal anterior. Se la trató con oxígeno hiperbárico, tiosulfato intravenoso e interrupción de la warfarina, con resolución lenta de la ulceración.

tión mayor de calcio en la forma de un fijador de fosfato. En la hemodiálisis se utiliza a menudo la warfarina en pacientes en quienes están contraindicados muchos de los anticoagulantes orales directos, y uno de los efectos de dicho anticoagulante consiste en reducir la regeneración de la proteína de matriz GLA dependiente de vitamina K. Esta última proteína es importante para evitar la calcificación vascular. Por tanto, el tratamiento con warfarina se considera un factor de riesgo de calcifilaxia y, si un paciente presenta el síndrome, es necesario interrumpir el fármaco y sustituirlo por otros anticoagulantes.

TRATAMIENTO

Trastornos del metabolismo del calcio y el fosfato

La medida óptima para el hiperparatiroidismo secundario y la *osteítis fibrosa* es la prevención. Una vez que la glándula paratiroides alcanza un gran tamaño, es difícil controlar la enfermedad. Exige gran atención la concentración plasmática de fosfato en pacientes con CKD, que deben recibir orientación sobre el consumo de una dieta baja en fósforo, además del uso apropiado de sustancias fijadoras de fosfato. Estas últimas deben consumirse junto con los alimentos para formar complejos con el fosfato de la dieta y limitar así su absorción por el aparato digestivo. Ejemplos de productos fijadores de fosfato son el acetato y el carbonato de calcio. Un efecto secundario grave de los compuestos de calcio fijadores de fosfato es la acumulación de calcio y la hipercalcemia, en particular en individuos con una osteopatía de bajo recambio. El sevelamer y el lantano son polímeros sin calcio que también actúan como ligadores de fosfato, no predisponen a la hipercalcemia en los pacientes de CKD y pueden atenuar el depósito de calcio en el lecho vascular.

El calcitriol produce un efecto supresor directo en la secreción de PTH y también indirecto al aumentar la concentración de calcio ionizado. Sin embargo, el tratamiento con calcitriol puede causar hipercalcemia o hiperfosfatemia al incrementar la absorción GI de estos minerales. Se cuenta con algunos análogos del calcitriol (como el paricalcitriol) que suprimen la secreción de PTH con hipercalcemia coexistente.

Reconocer la función del receptor de captación de calcio extracelular ha permitido obtener sustancias calcimiméticas que mejoran la sensibilidad de la célula paratiroidea al efecto supresor del calcio. Esta clase de fármacos, que incluye al cinacalcet, origina una disminución dependiente de dosis de la concentración de PTH y calcio en plasma en algunos pacientes.

Las recomendaciones actuales de las *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives* establecen una concentración objetivo de PTH de 150-300 pg/mL y admiten que las concentraciones muy reducidas de PTH se acompañan de osteopatía adinámica y posibles consecuencias de fracturas y calcificación ectópica.

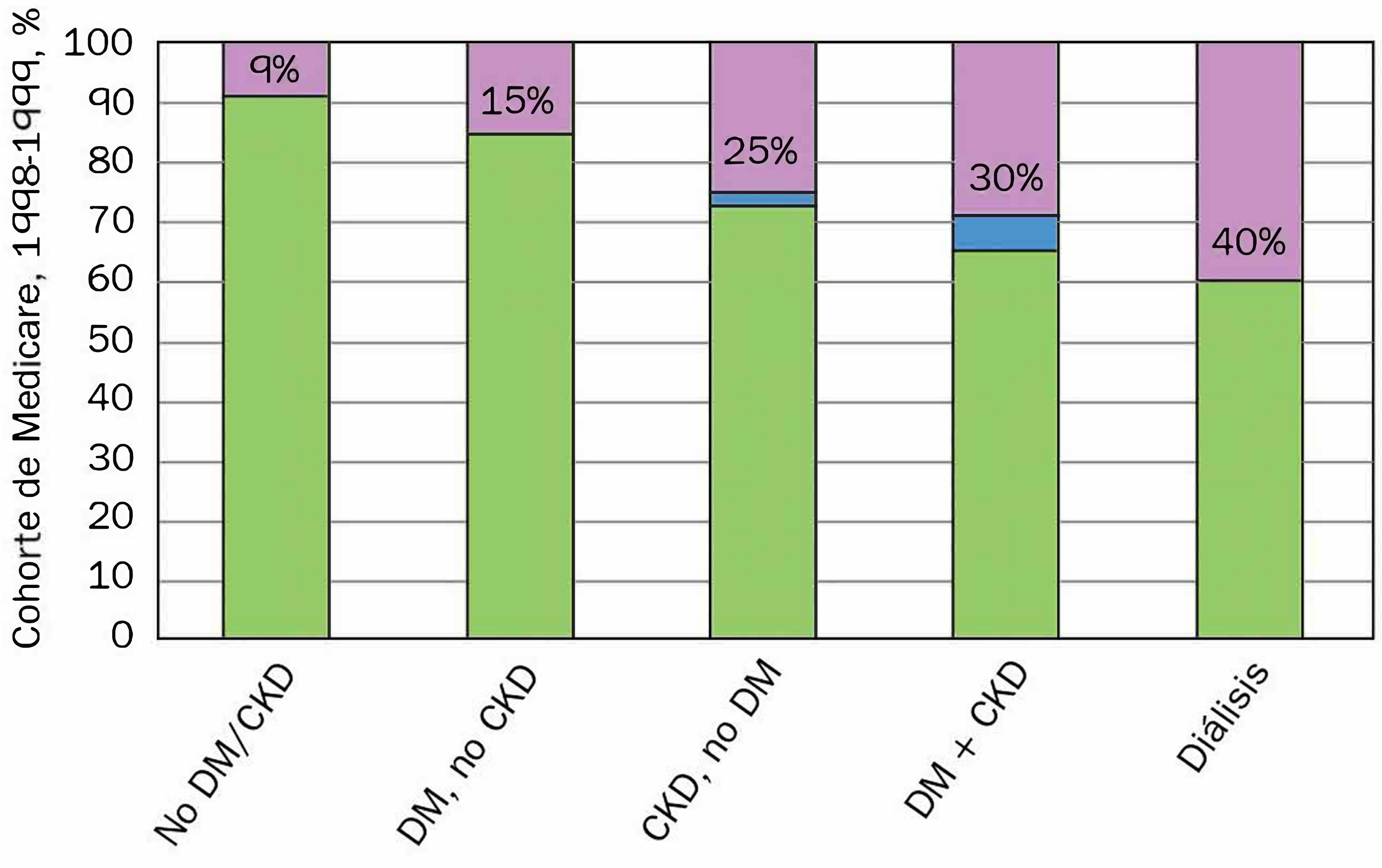


FIGURA 305-6 Sistema de datos renales de Estados Unidos que muestra la mayor posibilidad de fallecer antes de comenzar la diálisis o de alcanzar la etapa 5 de la nefropatía crónica (CKD). 1, muerte; 2, nefropatía terminal (ESRD, *end-stage renal disease*)/D; 3, sin incidentes. DM, diabetes mellitus; CKD, nefropatía crónica. *(Datos tomados de RN Foley et al.: J Am Soc Nephrol 16:489-95, 2005.)*

ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares son las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes en todas las etapas de CKD. El riesgo ascendente de estas enfermedades en individuos con CKD, respecto de la población general de edad y género iguales, varía de 10 a 200 veces, según sea el estadio de la CKD. Como resultado, la mayoría de los pacientes con CKD sucumbe a la enfermedad cardiovascular **(fig. 305-6)** antes de avanzar a la etapa 5 de la nefropatía. Entre 30 y 45% de los pacientes que alcanzan la etapa 5 de CKD tienen complicaciones cardiovasculares avanzadas. Por tanto, la atención debe centrarse en las primeras etapas de la CKD en la prevención de complicaciones cardiovasculares.

Enfermedad vascular isquémica La mayor prevalencia de enfermedad vascular en individuos con CKD proviene de los factores de riesgo habituales e infrecuentes (vinculados con la CKD). Los factores comunes comprenden hipertensión, hipervolemia, dislipidemia, hiperactividad simpática e hiperhomocisteinemia. Los factores de riesgo relacionados con CKD incluyen anemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, FGF-23 elevado, apnea del sueño e inflamación generalizada. El estadio inflamatorio acelera al parecer la enfermedad oclusiva vascular y las concentraciones bajas de fetuína pueden permitir una calcificación vascular más rápida, sobre todo en casos de hiperfosfatemia. Otras anomalías observadas en la CKD pueden agravar la isquemia del miocardio e incluyen hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad microvascular. Además, la hemodiálisis, con los episodios de hipotensión e hipovolemia acompañantes, puede agravar la isquemia coronaria y ocasionar disfunción repetida del miocardio. Sin embargo, es interesante observar que el mayor incremento de la mortalidad cardiovascular en los pacientes sometidos a diálisis no es directamente proporcional al infarto agudo del miocardio, sino a la insuficiencia cardiaca congestiva y la muerte súbita.

En la CKD se observa a menudo aumento de la troponina cardiaca sin datos de isquemia aguda. Este incremento complica el diagnóstico de infarto agudo del miocardio en esta población. Puede ser necesaria la medición continua. Por tanto, los resultados seriados de esta concentración son más informativos que una sola medida alta. Es interesante observar que la concentración elevada constante constituye un factor pronóstico independiente de episodios cardiovasculares adversos en esta población.

Insuficiencia cardiaca Las anormalidades de la función del corazón secundarias a isquemia del miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica y miocardiopatía franca, en combinación con retención de sodio y agua, producen casi siempre insuficiencia cardiaca o incluso edema pulmonar. La insuficiencia cardiaca puede ser efecto de una disfunción diastólica o sistólica. En la etapa avanzada de la CKD aparece una forma de edema pulmonar "de baja presión" que se manifiesta por falta de aire y una distribución del líquido de edema alveolar en las radiografías de tórax, en "ala de murciélago". Este signo también se observa incluso sin sobrecarga del ECFV y se acompaña de presión capilar pulmonar normal o con mínimo incremento; el proceso se ha atribuido a una mayor permeabilidad en las membranas capilares alveolares como manifestación del estado urémico y mejora con la diálisis. Otros factores de riesgo relacionados con CKD, incluidos anemia y apnea del sueño, pueden contribuir al riesgo de insuficiencia cardiaca.

Hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda La hipertensión es una de las complicaciones más frecuentes de la CKD. Aparece en fase temprana de la nefropatía y se vincula con resultados adversos, como la aparición de hipertrofia ventricular y una pérdida más rápida de la función renal. La hipertrofia del ventrículo izquierdo y la miocardiopatía dilatada son algunos de los factores más importantes de riesgo de complicaciones y muerte de origen cardiovascular en individuos con CKD y puede depender en forma primaria, aunque no exclusiva, de la hipertensión sostenida y la sobrecarga en el ECFV. Además, la anemia y la creación de una fístula arteriovenosa para hemodiálisis crean un estado de alto gasto cardiaco y por tanto insuficiencia cardiaca.

La ausencia de hipertensión puede señalar función deficiente del ventrículo izquierdo. En realidad, en los estudios epidemiológicos de los individuos sometidos a diálisis, la hipotensión arterial conlleva un pronóstico peor que la hipertensión arterial sola; este mecanismo explica en parte la "causalidad inversa" observada en sujetos bajo diálisis, en quienes la presencia de los factores de riesgo habituales, como hipertensión, hiperlipidemia y obesidad, representan un mejor pronóstico. Es importante que las observaciones anteriores se han obtenido de estudios transversales en enfermos en etapa tardía de CKD y no deben interpretarse como hechos que

impidan el tratamiento adecuado de estos factores de riesgo en pacientes con CKD, en particular en sus primeras fases. A diferencia de lo observado en la población general, es posible que en la CKD de etapa tardía la hipotensión arterial, el menor índice de masa corporal y la hipolipidemia señalen un estado de desnutrición-inflamación con mal pronóstico.

El uso de productos eritropoyéticos exógenos puede elevar la presión arterial y la necesidad de antihipertensivos. La sobrecarga crónica del ECFV también contribuye a la hipertensión y la presión arterial puede mejorar con la restricción del sodio alimentario, el uso de diuréticos y la eliminación de líquidos por medio de la diálisis. Sin embargo, debido a la activación del RAS y otras alteraciones del equilibrio de vasoconstrictores y vasodilatadores, la hipertensión persiste en algunos pacientes a pesar de la atención cuidadosa al estado del ECFV.

TRATAMIENTO
Anomalías cardiovasculares

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

El objetivo principal del tratamiento para la hipertensión en la CKD es evitar las complicaciones no renales de la presión arterial elevada, como la enfermedad cardiovascular y la apoplejía. Aunque aún no se comprueba un beneficio claro generalizable en el retraso del avance de la CKD, el beneficio para la salud cardiovascular y neurológica es indudable. En todos los pacientes con CKD, la presión arterial debe controlarse hasta los valores recomendados por las guías nacionales. En enfermos con CKD y diabetes o proteinuria >1 g/24 h debe reducirse la presión arterial a 130/80 mm Hg si puede lograrse sin que surjan efectos adversos prohibitivos. La primera medida terapéutica es la restricción de sodio. Si no basta la simple reposición de volumen, la selección de algún antihipertensivo es semejante a la observada en la población general. Al parecer, los inhibidores de la ACE y los ARB reducen el ritmo de deterioro de la función renal en una forma que se extiende más allá de la mera reducción de la presión arterial sistémica y que comprende la corrección de la hiperfiltración glomerular y la hipertensión. En ocasiones, la introducción de inhibidores de la ACE y ARB puede desencadenar en realidad un episodio de lesión renal aguda, sobre todo cuando se usan combinados en pacientes con enfermedad renovascular isquémica. La disminución mínima de la GFR (<30% de la cifra basal) puede indicar una reducción benéfica de la hipertensión y la hiperfiltración intraglomerular y, si se estabiliza con el paso del tiempo, puede tolerarse con la vigilancia ininterrumpida. La disminución progresiva de la GFR obliga a interrumpir el uso de estos agentes. El empleo de inhibidores de la ACE y ARB también se complica a veces con la aparición de hiperpotasemia. En ocasiones, el empleo concomitante de una combinación de caliuréticos (como furosemida con metolaxona) o un compuesto GI para reducción de potasio, como el patrimer, mejora la excreción de potasio además de incrementar el control tensional. Los diuréticos ahorradores de potasio deben utilizarse en forma cautelosa o evitarse en casi todos los pacientes.

La tendencia reciente a adoptar cifras todavía menores de presión arterial en la población general quizá no sea aplicable a pacientes de CKD, que a menudo no tienen autorregulación para conservar la GFR ante una presión de perfusión disminuida. Si una persona sufre un deterioro repentino de la función del riñón con la intensificación de la administración de antihipertensores es necesario reducir las dosis.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Existen innumerables formas de combatir los factores de riesgo habituales e infrecuentes en pacientes con CKD. Aunque han sido eficaces en la población general, son pocas las pruebas de que ofrezcan beneficio en individuos en la fase avanzada de la CKD, en especial en los sometidos a diálisis. Sin duda, la hipertensión y la dislipidemia promueven la enfermedad aterosclerótica y son complicaciones tratables de la CKD. La nefropatía complicada por el síndrome nefrótico se acompaña de una concentración de lípidos muy aterógenos e hipercoagulabilidad, que agrava el riesgo de vasculopatías oclusivas. La diabetes mellitus y la hipertensión son las dos causas más frecuentes de CKD avanzada y por ello no es raro que la enfermedad cardiovascular sea el origen más frecuente de muerte en individuos bajo diálisis. La "inflamación" puede ser cuantitativamente más importante en personas con nefropatía y el tratamiento de los factores comunes de riesgo origina sólo resultados modestos. Sin embargo, la modulación de los factores de riesgo habituales quizá constituya el único instrumento terapéutico útil para estos pacientes, por lo menos hasta que se conozcan mejor la naturaleza de la inflamación en la CKD y su tratamiento.

Enfermedad pericárdica El dolor pericárdico que aumenta con la respiración, y acompañado de roce, es un signo diagnóstico de pericarditis. Algunas anomalías electrocardiográficas típicas son depresión del intervalo PR y elevación difusa del segmento ST. La pericarditis se acompaña a veces de derrame pericárdico que se identifica en la ecocardiografía y que de modo ocasional causa taponamiento. Sin embargo, el derrame puede ser asintomático y aparecer pericarditis sin derrame notable.

La pericarditis se observa en la fase avanzada de la uremia y con el inicio oportuno de la diálisis ha decrecido su frecuencia. Se observa más a menudo en individuos con diálisis deficiente y que no cumplen con el tratamiento, respecto de quienes comienzan la diálisis.

TRATAMIENTO
Enfermedad pericárdica

La pericarditis urémica es indicación absoluta para iniciar diálisis urgente o intensificarla en pacientes sometidos a ella. Dada la propensión a la hemorragia en el líquido pericárdico, la hemodiálisis debe realizarse sin heparina. En personas con derrames repetitivos del pericardio, en particular con signos ecocardiográficos de taponamiento inminente, es necesario considerar el drenaje pericárdico. Las causas no urémicas de pericarditis y derrame son las de tipo viral, canceroso, tuberculoso y autoinmunitario; el problema también se observa después de infarto del miocardio y como complicación del tratamiento con minoxidilo.

ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS

Anemia Se observa anemia normocítica normocrómica desde la CKD de etapa 3 y es un signo casi constante en la etapa 4. La causa primaria en enfermos con CKD es la producción insuficiente de EPO por los riñones afectados. Algunos factores adicionales se muestran en el **cuadro 305-3**.

La anemia de la CKD tiene consecuencias fisiopatológicas adversas, como suministro y utilización menores de oxígeno en los tejidos, mayor gasto cardiaco, dilatación ventricular e hipertrofia ventricular. Las manifestaciones clínicas incluyen fatiga y menor tolerancia al ejercicio, angina, insuficiencia cardiaca, embotamiento de las funciones psíquicas y mentales, y disminución de las defensas del hospedador contra infecciones. Además, es probable que la anemia intervenga en el retraso del crecimiento en niños con CKD. Si bien diversos estudios sobre CKD han informado anemia y resistencia a los compuestos estimulantes eritropoyéticos (ESA, *erythropoietic-stimulating agents*) exógenos en relación con un mal pronóstico, se desconoce la contribución relativa al resultado negativo del hematócrito bajo frente a la inflamación como causa de anemia.

TRATAMIENTO
Anemia

La disponibilidad de ESA humanos recombinantes es uno de los progresos más significativos en la atención de las nefropatías desde la intro-

CUADRO 305-3 Causas de anemia en la CKD
Deficiencia relativa de eritropoyetina
Acortamiento de la vida de los eritrocitos
Diátesis hemorrágica
Ferropenia por absorción deficiente de alimentos y hemorragia de vías gastrointestinales
Hiperparatiroidismo/fibrosis de médula ósea
Inflamación crónica
Deficiencia de ácido fólico o vitamina B_{12}
Hemoglobinopatía
Enfermedades coexistentes: hipotiroidismo/hipertiroidismo, embarazo, enfermedad por VIH, enfermedad autoinmunitaria y fármacos inmunodepresores

ducción de la diálisis y el trasplante renal. El empleo habitual de estos productos ha hecho innecesarias las transfusiones regulares de sangre en individuos anémicos con CKD y así ha disminuido de manera impresionante la incidencia de infecciones por transfusiones y la sobrecarga de hierro. Las transfusiones frecuentes en individuos sometidos a diálisis también han llevado a la aparición de aloanticuerpos que sensibilizan al enfermo a los antígenos del riñón donado e imponen más problemas al trasplante de este órgano.

Antes de la administración de ESA es importante que haya suficientes reservas de hierro en la médula ósea. El complemento de hierro es esencial para asegurar una respuesta adecuada a la eritropoyetina en individuos con CKD porque la necesidad de hierro de la médula excede con frecuencia la cantidad del mineral disponible para la eritropoyesis (medida por la saturación porcentual de transferrina) y también la cantidad en las reservas de hierro (medida por la ferritina sérica). En individuos con CKD sin diálisis o pacientes tratados con diálisis peritoneal deben intentarse los complementos de hierro orales. Si hay intolerancia GI, el paciente debe someterse a la administración intravenosa de hierro. En enfermos bajo hemodiálisis es posible administrar hierro IV en ésta, sin perder de vista que su administración aumenta la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y que los efectos adversos del hierro sérico libre aún están bajo investigación. Además del hierro es preciso asegurar el aporte adecuado de otros sustratos importantes y cofactores para la eritropoyesis, entre ellos vitamina B_{12} y ácido fólico. La anemia resistente a las dosis recomendadas de ESA, si las reservas de hierro son adecuadas, quizá sea efecto de alguna combinación de los factores siguientes: inflamación aguda o crónica, diálisis inadecuada, hiperparatiroidismo grave, pérdida crónica de sangre o hemólisis, infección crónica o neoplasias malignas.

En investigaciones comparativas y con asignación al azar de ESA en CKD no pudo demostrarse mejoría en los resultados cardiovasculares con este tratamiento. En realidad, se ha observado que los ESA en la CKD elevan el riesgo de apoplejía en los pacientes con diabetes tipo 2 y los episodios tromboembólicos y tal vez acelere la necesidad de diálisis. Por tanto, es necesario comparar los beneficios en términos de mejoría de los síntomas anémicos frente al riesgo cardiovascular potencial del tratamiento. Se necesitan más estudios, pero se ha demostrado que la normalización completa de la concentración de hemoglobina carece de beneficios en los pacientes con CKD. En la actualidad, la concentración ideal de hemoglobina es de 100-115 g/L.

Hemostasia anormal Los individuos en las etapas ulteriores de CKD pueden tener tiempo de sangría prolongado, menor actividad del factor plaquetario III, anomalías de la agregación y la adherencia plaquetarias y menor consumo de protrombina. Algunas manifestaciones clínicas son una mayor tendencia a la aparición de hemorragias y equimosis, pérdida considerable de sangre en incisiones quirúrgicas, menorragia y hemorragia espontánea del aparato digestivo. Resulta interesante que los pacientes con CKD tienen también una mayor susceptibilidad a la tromboembolia, en particular si padecen alguna nefropatía que incluya proteinuria nefrótica; este último trastorno causa hipoalbuminemia y pérdida renal de factores anticoagulantes, lo cual puede llevar a un estado trombofílico.

TRATAMIENTO

Hemostasia anormal

El tiempo anormal de hemorragia y las coagulopatías en individuos con insuficiencia renal pueden corregirse en forma temporal con desmopresina, crioprecipitado, estrógenos conjugados aplicados por vía IV, transfusiones sanguíneas y aplicación de EPO. La diálisis corrige a menudo la prolongación del tiempo de sangría.

Dada la coexistencia de trastornos hemorrágicos y la propensión singular a la trombosis en los pacientes con CKD, quizá no sea pertinente el uso de anticoagulantes que tienen un perfil de riesgo/beneficio favorable en la población general. Un ejemplo es la warfarina, anticoagulante contra la fibrilación auricular; la decisión de utilizarla debe individualizarse en cada paciente de CKD porque al parecer hay un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Algunos anticoagulantes, como la heparina fraccionada de bajo peso molecular, deben evitarse o ajustar sus dosis en estos pacientes y, en la medida de lo posible, vigilar la actividad del factor Xa. Es más prudente utilizar heparina regular de alto peso molecular en dosis ajustadas al tiempo de tromboplastina parcial, en individuos hospitalizados, y no warfarina como anticoagulante. Todas las nuevas clases de anticoagulantes orales se eliminan en parte por vía renal y es necesario ajustar la dosis si la GFR está disminuida (cap. 114).

ANOMALÍAS NEUROMUSCULARES

Las anomalías del sistema nervioso central (SNC) y periférico y la neuropatía autonómica, así como otras en la estructura y la función musculares, son complicaciones bien identificadas. Las manifestaciones clínicas sutiles de la enfermedad neuromuscular de origen urémico se evidencian por lo general desde la etapa 3 de la CKD. Los signos tempranos de las complicaciones en el sistema nervioso central incluyen alteraciones leves de la memoria y la concentración y del sueño. En etapas ulteriores se observa irritabilidad neuromuscular, incluidos hipo, calambres y fasciculaciones o contracciones musculares. En la insuficiencia renal avanzada y no tratada aparecen asterixis, mioclono, convulsiones y coma.

En clínica, la neuropatía nerviosa periférica se manifiesta casi siempre después de alcanzar la etapa 4 de la CKD, pero aparecen signos electrofisiológicos e histológicos de ella antes. Al inicio hay mayor afectación de los nervios sensitivos que de los motores, de las extremidades inferiores que de las superiores y de las zonas distales de las extremidades que de las proximales. El "síndrome de piernas inquietas" se caracteriza por sensaciones imprecisas de molestias a veces debilitantes de las piernas y los pies, que ceden con el movimiento frecuente de ellos. Los signos de neuropatía periférica sin otra causa (como diabetes mellitus) constituyen una indicación firme para el trasplante renal. Muchas de las complicaciones se resuelven con la diálisis, aunque a veces persisten las alteraciones inespecíficas sutiles.

ANOMALÍAS NUTRICIONALES Y DIGESTIVAS

El *hedor urémico*, un olor a orina en el aliento, proviene de la degradación de la urea en amoniaco en la saliva y a menudo se acompaña de una sensación metálica desagradable (disgeusia). En individuos urémicos pueden surgir complicaciones en cualquier parte del aparato digestivo, como gastritis, enfermedad péptica y ulceraciones de la mucosa y lleva en ocasiones al dolor abdominal, náusea, vómito y hemorragia de tubo digestivo. El sujeto presenta estreñimiento fácil, que puede empeorar con la administración de complementos de calcio y hierro. La retención de las toxinas urémicas también puede ocasionar anorexia, náusea y vómito.

La restricción de proteínas puede ayudar a reducir la náusea y el vómito; sin embargo, puede representar riesgo de desnutrición y, en la medida de lo posible, se indica sólo con consulta de un nutriólogo especializado en el tratamiento de pacientes con CKD. La desnutrición proteínico-calórica, consecuencia de la ingestión insuficiente de proteínas y elementos calóricos, es frecuente en la CKD avanzada y es indicación para el tratamiento de sustitución de la función renal. La acidosis metabólica y la activación de citocinas inflamatorias estimulan la catabolia de proteínas. Algunos índices son útiles en la valoración nutricional e incluyen antecedentes alimentarios: diario de alimentación y valoración global subjetiva; peso corporal del sujeto sin edema y cuantificaciones del nitrógeno proteínico en orina. La absorciometría dual con rayos X se utiliza de manera generalizada para calcular la masa corporal magra, en comparación con el peso de los líquidos. Las guías nutricionales para sujetos con CKD se resumen en la sección de Tratamiento.

TRASTORNOS ENDOCRINOS-METABÓLICOS

En la nefropatía crónica se altera el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, la glucemia del individuo en ayuno suele ser normal o muestra incremento leve y la intolerancia mínima a la glucosa no necesita tratamiento específico. El riñón contribuye a la eliminación de la insulina desde la circulación y por eso las concentraciones plasmáticas de esta hormona muestran un incremento leve o moderado en muchos enfermos urémicos en estado de ayuno y el posprandial. Ante la menor degradación renal de insulina, los individuos bajo tratamiento con esta hormona pueden necesitar la disminución progresiva de las dosis conforme empeora la función renal. Muchos fármacos antihiperglucémicos, incluidas las gliptinas, necesitan reducción de las dosis en caso de insuficiencia renal y otros, como la metformina o las sulfonilureas, están contraindicados si la GFR es menor del 50% de lo normal. Una excepción reciente es una clase de fárma-

cos que inhiben el transporte de sodio/glucosa en el túbulo proximal, con lo cual disminuye dicho carbohidrato, y cuyo efecto es el deterioro importante de la función renal y la aparición de problemas cardiovasculares agudos. La estabilización de la GFR en muchas personas con dicha intervención terapéutica constituye un efecto adicional beneficioso del fármaco. Su efecto estabilizador de largo plazo en la GFR y en la excreción de albúmina por orina es al parecer consecuencia de la corrección temprana de la hiperfiltración en la diabetes mellitus tipo 2 *a través de* la reactivación del componente de retroalimentación tubuloglomerular. Ello representa una convergencia afortunada de la fisiopatología de la hiperfiltración glomerular en la diabetes, con el descubrimiento de este fármaco.

En mujeres con CKD son bajos los valores de estrógeno y frecuentes las anormalidades menstruales, la infecundidad y la imposibilidad de llevar el embarazo a término. Cuando la filtración glomerular decrece hasta ~40 mL/min se registra una tasa alta de aborto espontáneo y sólo ~20% de los embarazos llega a término. La gestación puede acelerar la evolución de la nefropatía. Las mujeres con CKD que consideran un embarazo deben consultar al nefrólogo y al obstetra especializado en embarazo de alto riesgo. Los varones con CKD tienen menores concentraciones plasmáticas de testosterona y a veces hay disfunción sexual y oligospermia. La maduración sexual puede retrasarse o disminuir en adolescentes con CKD, incluso en los sometidos a diálisis. Muchas de estas anomalías mejoran o se corrigen con la diálisis intensiva o el trasplante renal.

ANOMALÍAS DE LA PIEL

Las anomalías de la piel son prevalentes en la CKD progresiva. El prurito es muy frecuente y una de las manifestaciones más molestas del estado urémico. En la CKD avanzada, incluso en personas con diálisis, hay mayor pigmentación cutánea que refleja el depósito de metabolitos pigmentados retenidos o *urocromos*. Muchas de las anomalías de la piel mejoran con la diálisis, pero el prurito persiste. La primera línea terapéutica incluye descartar dermatosis no relacionadas, como la escabiosis, y tratar la hiperfosfatemia que produce a veces prurito. Se ha notificado la mejoría con el uso de humectantes locales, glucocorticoides tópicos de acción poco intensa, antihistamínicos orales y radiación ultravioleta.

Un trastorno de la piel llamado *dermopatía fibrótica nefrógena* consiste en una induración subcutánea progresiva, en especial en brazos y piernas. El trastorno raras veces se observa en pacientes con CKD expuestos al gadolinio, agente de contraste en la resonancia magnética. Las recomendaciones actuales establecen que los pacientes con CKD en estadio 3 (GFR de 30-59 mL/min) deben recibir la menor cantidad posible de gadolinio y aquéllos con CKD en estadios 4-5 (GFR <30 mL/min) prescindir del gadolinio, a menos que sea necesario desde el punto de vista médico. Sin embargo, todo paciente debe ser objeto de estudios de imagen esenciales para la atención médica; en estos casos, la eliminación rápida del gadolinio por medio de hemodiálisis (incluso en los enfermos que aún no reciben un trasplante de riñón) poco después del estudio mitiga esta complicación que puede ser devastadora.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CKD

VALORACIÓN INICIAL

Anamnesis y exploración física El paciente no muestra casi nunca síntomas ni signos manifiestos de nefropatía hasta que aparece la insuficiencia renal. De esta manera, el diagnóstico causa sorpresa al enfermo y puede ser motivo de escepticismo y rechazo. Algunos aspectos de la anamnesis propios de la nefropatía son el antecedente de hipertensión (que puede causar CKD o quizá reflejarla), diabetes mellitus, anomalías de los análisis de orina y problemas con embarazos, como preeclampsia o abortos de pocas semanas. Deben identificarse antecedentes de consumo de fármacos o drogas. Los medicamentos a considerar son antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), antibióticos, quimioterapéuticos, antirretrovirales, inhibidores de la bomba de protones, laxantes que contienen fosfato, y litio. Al valorar el síndrome urémico debe interrogarse sobre el apetito, pérdida de peso, náusea, hipo, edema periférico, calambres musculares, prurito y piernas inquietas. También se reconocen antecedentes familiares de nefropatía, además de valorar las manifestaciones en otros órganos y aparatos, como anomalías auditivas, visuales, tegumentarias y otras que permitan establecer el diagnóstico de una variedad hereditaria de CKD (p. ej., síndromes de Alport o Fabry, cistinosis) o bien el contacto ambiental compartido con diversas sustancias nefrotóxicas (p. ej., metales pesados, ácido aristolóquico). Es importante señalar que en las familias se observan a menudo conglomerados de CKD, en ocasiones de causas distintas.

La exploración física debe centrarse en la presión arterial y el daño por hipertensión en órganos terminales. Por esta razón se realizan estudios de fondo de ojo y exploración del área precordial. El estudio de fondo de ojo es importante en el diabético y deben identificarse signos de retinopatía que suelen acompañar a la nefropatía. Otras manifestaciones de CKD en la exploración física comprenden edema y polineuropatía sensitiva. El hallazgo de asterixis o un roce pericárdico no atribuible a otras causas indica muchas veces síndrome urémico.

Estudios de laboratorio Deben orientarse a la búsqueda de signos del factor causal o el proceso patológico que agrava el problema y también el grado de daño renal y sus consecuencias. Es necesario practicar electroforesis proteínica en suero y orina en personas >35 años con CKD inexplicable, en particular si se reconoce anemia coexistente e incremento de la concentración de calcio en suero, incluso en un valor inadecuadamente normal, en casos de insuficiencia renal. En presencia de glomerulonefritis deben valorarse enfermedades autoinmunitarias como lupus e infección subyacente como hepatitis B y C e infección por VIH. Es importante cuantificar de forma seriada la función renal para determinar la rapidez del deterioro renal y asegurar que la enfermedad es en verdad crónica y no subaguda y por tanto potencialmente revertible. Hay que medir las concentraciones séricas de calcio, fósforo, vitamina D y PTH para identificar alguna osteopatía metabólica. También se mide la concentración de hemoglobina, hierro, vitamina B_{12} y ácido fólico. El estudio de la orina de 24 h puede ser útil porque la excreción de proteínas >300 mg es indicación para administrar inhibidores de la ACE o antagonistas de los receptores de angiotensina.

Estudios de imagen El estudio más útil es la ecografía, que confirma la existencia de los dos riñones, señala si son simétricos, calcula su tamaño y descarta tumoraciones y signos de obstrucción. Es necesario que transcurra tiempo para que los riñones se contraigan como efecto de la enfermedad crónica y por ello la detección de riñones pequeños refuerza el diagnóstico de CKD crónica. Si el tamaño de los riñones es normal, es posible que la nefropatía sea aguda o subaguda. Las excepciones son la nefropatía diabética (el tamaño de los riñones aumenta al inicio de la nefropatía diabética antes de que aparezca CKD), amiloidosis y nefropatía por VIH en la cual el tamaño renal puede ser normal en casos de CKD. La nefropatía poliquística que ha alcanzado algún grado de insuficiencia de estos órganos casi siempre aparece con nefromegalia y múltiples quistes **(cap. 309)**. La diferencia >1 cm en la longitud renal sugiere una anomalía unilateral del desarrollo, trastornos patológicos o enfermedad renovascular con insuficiencia arterial que afecta un riñón en mayor grado que el otro. Hay que plantear el diagnóstico de enfermedad renovascular por medio de técnicas diferentes, entre ellas ecografía Doppler, estudios de medicina nuclear, CT o MRI. Si se sospecha nefropatía por reflujo (infecciones repetitivas de vías urinarias en niños, asimetría del tamaño renal con cicatrices en los polos) se debe realizar un cistograma miccional. Sin embargo, en muchos casos, cuando aparece la CKD, el paciente ha mostrado resolución en el reflujo e incluso si persisten los fenómenos de reparación no mejora la función renal. Los estudios radiográficos con medio de contraste no son en particular útiles en la investigación de CKD. Es mejor no utilizar medios de contraste intravenosos o endoarteriales en la medida de lo posible en caso de CKD, sobre todo en casos de nefropatía diabética, por el riesgo de que surja insuficiencia renal inducida por estas sustancias. Si es inevitable, algunas medidas precautorias son evitar la hipovolemia en el momento en que el paciente está expuesto al material de contraste, usar la mínima dosis de material de contraste y seleccionar el medio de contraste radiográfico que posea la menor capacidad nefrotóxica. Otras medidas que al parecer atenúan la hipofunción renal inducida por medio de contraste son la administración de soluciones de bicarbonato de sodio y *N*-acetilcisteína.

Biopsia renal Si ambos riñones son pequeños, no conviene obtener material de biopsia porque: 1) es un procedimiento técnicamente difícil y conlleva la mayor posibilidad de causar hemorragia y otras consecuencias adversas; 2) por lo general hay tantas cicatrices que quizá no se identifique el trastorno principal primario, y 3) ha pasado el margen de oportunidad para instituir el tratamiento específico contra la enfermedad. Otras contraindicaciones de la biopsia renal incluyen hipertensión no controlada,

infección activa de vías urinarias, diátesis hemorrágica y obesidad patológica. La técnica preferida es la biopsia percutánea guiada por ecografía, pero a veces se necesita una vía de acceso quirúrgica o laparoscópica, en particular en el paciente con un solo riñón, en quien es esencial la visualización directa y la detención de la hemorragia. En el individuo con CKD y necesidad de obtener una biopsia (p. ej., la sospecha de un proceso activo concomitante o superpuesto, como la nefritis intersticial o la pérdida acelerada de la filtración glomerular), hay que medir el tiempo de sangría y, si se encuentra prolongado, se administra desmopresina inmediatamente antes del procedimiento.

Antes de la biopsia renal se puede considerar un ciclo breve de hemodiálisis (sin heparina) para normalizar el tiempo de sangría.

DIAGNÓSTICO Y ETIOLOGÍA DE LA CKD

La medida diagnóstica inicial más importante es distinguir una CKD nueva de la insuficiencia renal aguda o subaguda, ya que estas últimas dos pueden responder al tratamiento enfocado. Son en especial útiles en este sentido las cuantificaciones previas de la concentración de creatinina plasmática. Los valores normales en meses o años recientes sugieren que la disfunción renal puede ser más aguda, y por ende reversible, de lo que podría parecer. En cambio, la mayor concentración de creatinina plasmática en el pasado sugiere que la nefropatía tiene una evolución crónica. Incluso si hay pruebas de un trastorno crónico, existe la posibilidad de que se superponga un cuadro agudo (como el agotamiento del ECFV, infección u obstrucción de vías urinarias, o contacto con nefrotoxinas) al cuadro crónico. Si los datos de la anamnesis sugieren manifestaciones sistémicas múltiples de inicio reciente (como fiebre, poliartritis y erupciones) se debe presuponer que la insuficiencia renal es parte de una enfermedad sistémica aguda.

Aunque al principio de la CKD (etapas 1-3) es posible tomar una biopsia, no siempre está indicada. Por ejemplo, en una persona con antecedente de diabetes mellitus de tipo 1 por 15-20 años, con retinopatía, proteinuria en límites nefróticos y sin hematuria, es muy factible el diagnóstico de nefropatía diabética y no se necesita tejido para biopsia. Sin embargo, si se detectara algún otro signo atípico de la nefropatía diabética, como hematuria o cilindros de leucocitos, o ausencia de retinopatía diabética, puede existir otra enfermedad y conviene realizar la biopsia.

Cuando falta un diagnóstico clínico, la biopsia renal quizá pueda ser el último recurso para identificar la causa en casos de CKD incipiente. Sin embargo, como se señaló ya, una vez que ha avanzado la CKD y los riñones tienen cicatrices y son pequeños tiene escasa utilidad confirmar un diagnóstico específico y supone notables riesgos. Las pruebas genéticas tienen un repertorio cada vez mayor de estudios diagnósticos, ya que los patrones de lesión y las anomalías morfológicas renales reflejan a menudo mecanismos causales superpuestos cuyos orígenes a veces se atribuyen a factores genéticos predisponentes o causales.

TRATAMIENTO
Nefropatía crónica

Se describen los tratamientos contra causas específicas de CKD en varias secciones del libro. El mejor momento para iniciarlos, específicos e inespecíficos, es casi siempre antes de que haya un deterioro cuantificable de la GFR y con toda certeza antes que se establezca la CKD. Es útil medir en forma seriada y graficar la rapidez de disminución de la GFR en todos los pacientes. Cualquier aceleración del deterioro obliga a identificar trastornos agudos o subagudos superpuestos que pueden revertirse, como agotamiento del ECFV, hipertensión no controlada, infección de vías urinarias, uropatía obstructiva reciente, exposición a sustancias nefrotóxicas (como antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *non steroidal antiinflammatory drugs*] o medios de contraste radiográficos) y reactivación o exacerbación de la enfermedad original, como lupus o vasculitis.

DISMINUCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA CKD

Se observan variaciones en el ritmo de deterioro de la GFR en enfermos con CKD. Sin embargo, hay que pensar en las siguientes acciones para estabilizar el deterioro de la función renal o retrasarlo.

Reducción de la hipertensión intraglomerular y proteinuria La presión de filtración intraglomerular se eleva y se desarrolla hipertrofia glomerular como respuesta al número reducido de nefronas por diferentes nefropatías. Esta respuesta es una desadaptación, puesto que promueve el deterioro constante de la función renal pese al tratamiento o la resolución del problema inicial. Es importante para detener la evolución de CKD controlar la hipertensión glomerular. La hipertensión aumenta la proteinuria al incrementar la circulación de proteínas por los capilares glomerulares. En cambio, el efecto renoprotector de los antihipertensivos se mide por la reducción ulterior de la proteinuria. Por tanto, cuanto más efectivo sea un tratamiento para reducir la excreción de proteínas, mayor será la protección que confiere contra el deterioro de la GFR. Esta observación constituye la base de la norma terapéutica que establece la cifra de 130/80 mm Hg como la presión arterial ideal en los pacientes con CKD proteinúrica.

Diversos estudios comparativos han indicado que los inhibidores de la ACE y los ARB son eficaces para lentificar la insuficiencia renal en pacientes en etapas avanzadas de CKD diabética y no diabética, en gran medida gracias a sus efectos en la venodilatación eferente y la disminución ulterior de la hipertensión glomerular. En ausencia de una respuesta antiproteinúrica con cualquiera de estos fármacos aislados, se considera la posibilidad de administrar tratamiento combinado con un inhibidor de la ACE y un ARB. Esta combinación reduce la proteinuria más que cualquiera de estos fármacos en forma aislada. Si la reducción de la proteinuria bastara para mejorar el resultado renal, la combinación sería ventajosa. Sin embargo, hay mayor incidencia de lesión renal aguda y episodios cardiacos adversos con este tratamiento combinado. En suma, debe evitarse la combinación del inhibidor de la ACE y el uso de ARB. El aumento progresivo de la creatinina sérica con estos fármacos sugiere la presencia de enfermedad renovascular en las arterias grandes o pequeñas. Estos efectos secundarios obligan a administrar antihipertensivos de segunda línea en lugar de inhibidores de la ACE o ARB. Entre los antagonistas de los conductos del calcio, el diltiazem y el verapamilo tienen mejores efectos antiproteinúricos y renoprotectores que las dihidropiridinas. Se deben considerar cuando menos dos categorías de respuesta: una en la que el avance se acompaña de hipertensión general e intraglomerular y proteinuria (p. ej., nefropatía diabética, glomerulopatías) en la que los fármacos de primera elección son los inhibidores de la ACE y los ARB, y otra en la que la proteinuria es leve o nula al principio (p. ej., poliquistosis renal del adulto y otras enfermedades tubulointersticiales), en la cual la contribución de la hipertensión intraglomerular es menor y se pueden utilizar otros antihipertensivos para regular la hipertensión arterial.

REDUCCIÓN DEL RITMO DE PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Véase el capítulo 397.

TRATAMIENTO DE OTRAS COMPLICACIONES DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA

Ajuste posológico de los fármacos Si bien la dosis inicial de muchos fármacos no se altera por la CKD porque no se utiliza la eliminación renal, sí es necesario ajustar las dosis de mantenimiento de muchos de ellos. En el caso de sustancias en que >70% de la excreción es extrarrenal, como la que efectúa el hígado, quizá no se necesite ajustar la dosis. Algunos de los fármacos que es mejor no utilizar son metformina, meperidina e hipoglucémicos orales, que se eliminan por vía renal. Tampoco deben administrarse NSAID por el riesgo de empeorar más la función renal. Se puede necesitar la disminución de la dosis o cambio en el intervalo entre una y otra dosis en el caso de muchos antibióticos, antihipertensivos y antiarrítmicos. Existen varias bases de datos en línea para ajustar la dosis de los fármacos según sea el estadio de la CKD o la GFR (p. ej., http://www.globalrph.com/index_renal.htm). Es importante evitar los medios de contraste nefrotóxicos y el gadolinio o, como ya se describió, utilizarlos con apego a las normas estrictas si es médicamente necesario.

PREPARACIÓN PARA EL TRASPLANTE RENAL

(Cap. 307) A veces se logra por medio de la restricción de proteínas el alivio temporal de los síntomas y signos de uremia inminente, como anorexia, náusea, vómito, laxitud y prurito. Sin embargo, esta medida conlleva el riesgo de que aparezca desnutrición y por ello hay que planear el tratamiento de largo plazo.

El comienzo de la diálisis como método de mantenimiento y el trasplante renal han prolongado la vida de cientos de miles de pacientes

con CKD en todo el mundo. Algunas indicaciones claras para realizar el trasplante renal en individuos con CKD son pericarditis, encefalopatía, calambres musculares de difícil control, anorexia y náusea no atribuible a causas reversibles como enfermedad ulcerosa péptica, signos de desnutrición y anomalías hidroelectrolíticas, en particular hiperpotasemia o sobrecarga de ECFV, que son resistentes a otras medidas.

Recomendaciones para el momento óptimo del trasplante renal Ante la variabilidad de los síntomas urémicos y la función renal de un paciente a otro, no se recomienda asignar una cifra arbitraria de nitrógeno ureico de creatinina para iniciar la diálisis. Aún más, el enfermo puede estar acostumbrado a la uremia crónica y negar algunos síntomas, sólo para advertir que se sentirá mejor con la diálisis y en retrospectiva reconocer que antes de adoptarla su situación y modo de vida eran insatisfactorios.

Algunos estudios sugirieron que el inicio de la diálisis antes de la aparición de los síntomas y signos graves de uremia se acompañaba de prolongación de la sobrevida. Lo anterior condujo al concepto de "inicio sano" y es consistente con el criterio de que es mejor que los pacientes se sientan bien y no permitirles que se sientan mal con la uremia, y después recuperar una situación más sana con la diálisis o el trasplante. Si bien los estudios recientes no han confirmado el vínculo de la diálisis iniciada en fecha temprana con la mejoría de la sobrevida, esta medida tiene algunas ventajas para algunos pacientes. De manera práctica, la preparación anticipada puede ayudar a evitar problemas con la propia diálisis (como el funcionamiento inadecuado de la fístula para la hemodiálisis o del catéter de diálisis peritoneal) y así evitar las complicaciones de recurrir a la colocación de un acceso temporal para hemodiálisis con sus riesgos coexistentes, como septicemia, hemorragia y trombosis, y la relación con la mortalidad.

Enseñanza del enfermo La preparación social, psicológica y física para la transición a las medidas de trasplante renal y la selección de la modalidad inicial óptima se logran mejor en forma gradual, con la intervención de un grupo multidisciplinario. Junto con las medidas conservadoras ya expuestas es importante instituir un programa de enseñanza intensiva para orientar a los pacientes, que explique la posibilidad y la fecha de comienzo de medidas extrarrenales y diversas formas de tratamiento disponibles, así como la opción de medidas conservadoras no dialíticas. Cuanto más sepa el enfermo sobre la hemodiálisis (en algún centro y en el hogar), la diálisis peritoneal y el trasplante renal serán más fáciles y más adecuadas sus decisiones. Los individuos sometidos a programas educativos tienen mayor facilidad para realizar la diálisis en su hogar; esta conducta beneficia a la sociedad porque la diálisis domiciliaria es menos cara y se acompaña de una mejor calidad de vida. Los programas educativos inician en una etapa no mayor de la etapa 4 de la CKD, de tal manera que la persona posee todavía suficiente función cognitiva para aprender conceptos importantes, hacer elecciones informadas y aplicar medidas preventivas para el tratamiento de sustitución de la función renal.

También debe explorarse la red de apoyo de servicios sociales. En las personas que realicen la diálisis domiciliaria o programadas para trasplante renal se proporcionan orientación y enseñanza tempranas a los miembros de la familia para la selección y la preparación de un auxiliar en la diálisis domiciliaria o un donador de riñón que tenga una relación biológica o un vínculo emocional, mucho antes de comenzar la insuficiencia renal sintomática.

El trasplante renal **(cap. 307)** ofrece la mejor posibilidad de una rehabilitación completa, puesto que la diálisis sustituye sólo una pequeña fracción de la función de filtración renal y ninguna de las otras funciones del riñón, incluidos diversos efectos endocrinos y antiinflamatorios. En general, el trasplante de riñón se practica después de un periodo de diálisis, aunque también es posible un trasplante renal preventivo (por lo general de un donador vivo) cuando existe la certeza de que la insuficiencia renal es irreversible.

CONSECUENCIAS GLOBALES EN LA SALUD

A diferencia del deterioro natural y la erradicación satisfactoria de muchas infecciones devastadoras, se ha registrado un incremento rápido de la frecuencia de hipertensión y vasculopatías en países en desarrollo. En éstos se ha vuelto cada vez más frecuente la diabetes mellitus, quizá en parte por modificaciones en los hábitos de alimentación, menor actividad física y aumento de peso. Por tanto, seguramente habrá un incremento proporcional del número de casos de vasculopatías y nefropatías. Las dependencias dedicadas a la atención de la salud deben idear planes para mejorar los métodos de detección oportuna, prevención y planes terapéuticos en estas naciones y considerar opciones que aumenten la posibilidad de ofrecer a los enfermos tratamientos de sustitución de la función renal.

Se han identificado con frecuencia cada vez mayor nefropatías endémicas en países en desarrollo, que afectan en particular a varones jóvenes que laboran en la agricultura. Comienza a conocerse la magnitud de la morbilidad y la mortalidad que las acompañan. No se sabe cuál es su causa, pero al parecer contribuyen a su aparición combinaciones de riesgos de genética poblacional en el caso de las nefrotoxinas endémicas, contacto con plaguicidas, uso de NSAID y agotamiento de volumen crónico.

LECTURAS ADICIONALES

Coca SG *et al*.: Chronic kidney disease after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. Kidney Int 81:442, 2012.

Coresh J *et al*.: Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. JAMA 311:2518, 2014.

Correa-Rotter R *et al*.: CKD of unknown origin in Central America: The case for a Mesoamerican nephropathy. Am J Kidney Dis 63:506, 2014.

Tangri N *et al*.: Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: A meta-analysis. JAMA 315:164, 2016.

Wanner C *et al*.: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 375:323, 2016.

306 Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal

Kathleen D. Liu,
Glenn M. Chertow

En ocasiones se requiere diálisis para tratar las nefropatías agudas o crónicas (CKD, *chronic kidney disease*). El empleo del tratamiento de sustitución continua de la función renal (CRRT, *continuous renal replacement therapies*) y el tratamiento de sustitución prolongado intermitente de la función renal (PIRRT, *prolonged intermittent renal replacement therapy*)/diálisis lenta de poca eficiencia (SLED, *slow low-efficiency dialysis*) es específico para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y se describe en el **capítulo 304**. Estas modalidades se utilizan de manera continua (CRRT) o en sesiones de 6 a 12 h (SLED), a diferencia de las sesiones de 3 a 4 h propias de la hemodiálisis intermitente. **En el capítulo 304 se describen las ventajas y desventajas del CRRT y el PIRRT/SLED.**

La diálisis peritoneal se utiliza rara vez en países desarrollados para tratar la insuficiencia renal aguda, dado que conlleva un mayor riesgo de infecciones y (como se indica más adelante) es menor su capacidad de eliminación por unidad de tiempo. El tema principal de este capítulo es el empleo de la diálisis en la nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) y la peritoneal.

La mayor disponibilidad de la diálisis ha hecho posible prolongar la vida de miles de pacientes con ESRD. En Estados Unidos, hoy en día, hay 675 000 pacientes con ESRD tratada (insuficiencia renal aguda que requiere de diálisis o trasplante), la gran mayoría de los cuales necesita diálisis. Desde el año 2000, la prevalencia de ESRD tratada ha aumentado 74%, lo que refleja un incremento pequeño en la incidencia y un aumento marginal en la supervivencia de los pacientes que reciben diálisis. La incidencia de ESRD es de 370 casos por millón de habitantes por año. La frecuencia es desproporcionadamente mayor entre los estadounidenses de raza negra (875 por millón de habitantes por año) en comparación con estadounidenses blancos (285 por millón de habitantes por año). En Estados Unidos, la

causa principal de ESRD es la diabetes mellitus, que representa en la actualidad el 45% de los casos de ESRD de nuevo diagnóstico. Más de 30% de los pacientes tienen ESRD atribuida a la hipertensión, aunque no es seguro si en estos casos es la causa o la consecuencia de vasculopatía u otras causas desconocidas de insuficiencia renal. Entre los restantes trastornos importantes causales de ESRD figuran glomerulonefritis, nefropatía poliquística y uropatía obstructiva. Una fracción de la incidencia excesiva de ESRD entre los afroamericanos puede deberse a la transmisión de alelos de alto riesgo para el gen *APOL1*.

A nivel global, los índices de mortalidad de la ESRD son más bajos en Europa y Japón, pero son muy altos en los países en desarrollo, donde es poco factible el uso de diálisis. En Estados Unidos, la mortalidad de pacientes con diálisis ha disminuido un poco, pero aún es en extremo elevada, con una tasa de supervivencia a 5 años cercana al 40%. Los enfermos mueren más bien por enfermedades cardiovasculares e infecciones (alrededor de 40 y 10% de las muertes, respectivamente). Los elementos más importantes que permiten anticipar la muerte son senectud, sexo masculino, raza distinta de la negra, diabetes mellitus, desnutrición y alguna cardiopatía primaria.

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA PACIENTES CON ESRD

Algunos criterios aceptados para iniciar la diálisis de mantenimiento son la presencia de síntomas urémicos, hiperpotasemia que no mejora con medidas conservadoras, persistencia de la expansión volumétrica extracelular a pesar del uso de diuréticos, acidosis resistente a las medidas médicas, diátesis hemorrágica y una depuración de creatinina o tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) <10 mL/min por 1.73 m^2 (véase el **cap. 305** para las ecuaciones de cálculo). Algunas medidas recomendables son la referencia oportuna a un nefrólogo para la planificación y la creación de un acceso para diálisis, instrucción sobre las opciones de tratamiento en ESRD y tratamiento de las complicaciones de la nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*) avanzada, como la hipertensión, anemia, acidosis e hiperparatiroidismo secundario. La información más reciente sugiere que una fracción considerable de los casos de ESRD es secundaria a episodios de insuficiencia renal aguda, sobre todo entre los individuos con CKD subyacente. Además, no hay beneficio alguno de iniciar la diálisis en pacientes asintomáticos con GFR de 10 a 14 mL/min por 1.73 m^2, en comparación con el inicio de la diálisis para los síntomas de uremia.

En la ESRD, las opciones terapéuticas incluyen hemodiálisis (en un hospital o en el hogar), diálisis peritoneal en la forma de diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*) o cíclica continua (CCPD, *continuous cyclic peritoneal dialysis*) o el trasplante renal **(cap. 307)**. Aunque existen variaciones geográficas y diferencias significativas en los patrones de las prácticas, el método terapéutico más frecuente para la ESRD en Estados Unidos sigue siendo la hemodiálisis en los centros de hemodiálisis (>90% de los pacientes). A diferencia de la hemodiálisis, la diálisis peritoneal es continua, pero es mucho menos eficiente en términos de eliminación de solutos. No existen estudios clínicos a gran escala que comparen los resultados en individuos asignados en forma aleatoria para someterse a hemodiálisis o diálisis peritoneal, pero en muchos estudios son similares los resultados con ambas formas y la decisión de seleccionar alguna depende casi siempre de preferencias personales y calidad de vida.

HEMODIÁLISIS

La hemodiálisis se basa en los principios de difusión de solutos a través de una membrana semipermeable. El desplazamiento de los productos de desecho metabólicos se efectúa de acuerdo con el gradiente de concentración desde la circulación hasta la solución de diálisis. La velocidad del transporte por difusión aumenta en reacción a algunos factores como la magnitud del gradiente de concentración, el área de superficie de la membrana y el coeficiente de transferencia de masa de la membrana. Este último es efecto de la porosidad y el grosor de la membrana, el tamaño de las moléculas de soluto y la situación del flujo en los dos lados de la membrana. Con base en las leyes de difusión, cuanto mayor es la molécula, más lenta es su transferencia a través de la membrana. Una molécula pequeña como la de la urea (60 Da) se elimina en gran cantidad, en tanto que otra mayor como la creatinina (113 Da) lo hace con menor eficiencia. Además de la eliminación por difusión, el desplazamiento de los productos de desecho desde la circulación hasta la solución de diálisis puede ser consecuencia de ultrafiltración. La eliminación por convección se observa por el "arrastre de solvente" en el cual los solutos son "arrastrados" junto con el agua, a través de la membrana semipermeable de diálisis.

DIALIZADOR

La hemodiálisis posee tres componentes esenciales: el dializador, la composición y suministro de la solución de diálisis y el sistema de distribución de sangre **(fig. 306-1)**. El dializador incluye un dispositivo de plástico para la fácil perfusión entre los compartimientos de sangre y el dializado a gran velocidad de flujo. El dializador de fibra hueca es el más utilizado en Estados Unidos. Está elaborado con tubos capilares a través de los cuales circula la sangre y la solución de diálisis lo hace en la cara externa del haz de fibras. La mayor parte de los dializadores que se fabrican ahora en Estados Unidos son "biocompatibles" con membranas sintéticas derivadas de polisulfona o compuestos relacionados (a diferencia de las antiguas membranas "bioincompatibles" de celulosa que activan la cascada del complemento). La frecuencia de reprocesamiento y reúso de los hemodializadores y las vías sanguíneas varía en todo el mundo. En general, a medida que el costo de los suministros desechables ha disminuido, su empleo ha aumentado. Hoy en día en Estados Unidos, el reprocesamiento de los dializadores es muy raro. El formaldehído, ácido peracético-peróxido de hidrógeno, glutaraldehído y la solución de cloro se han utilizado como agentes procesadores.

DIALIZADO

La concentración de potasio de la solución de diálisis puede variar de 0 a 4 mM/L según sea la concentración sérica de éste antes de iniciar la diálisis. El uso de dializado de potasio con 0 o 1 mM/L ha perdido popularidad por los datos que sugieren que los pacientes sometidos a tratamientos con un dializado con muy poco potasio tienen mayor riesgo de padecer muerte súbita, quizá por arritmias por un cambio en la concentración de potasio. La concentración habitual de calcio en el dializado es de 1.25 mM/L (2.5 mEq/L), aunque en algunos grupos es necesario modificarla (p. ej., en los pacientes con hipocalcemia por hiperparatiroidismo secundario o con "síndrome del hueso hambriento" después de una paratiroidectomía necesita una concentración de calcio mayor en el dializado. La concentración usual de sodio en el dializado es de 136 a 140 mM/L. En sujetos que presentan a menudo hipotensión durante la sesión de diálisis se emplea el "modelado de sodio" para antagonizar los gradientes osmolares propios de la urea. En el modelado de sodio se disminuye de forma gradual la concentración de éste en el dializado, desde 145 a 155 mM/L hasta concentraciones isotónicas (136 a 140 mM/L) al finalizar el tratamiento de diálisis y de manera típica se reducen de modo escalonado o lineal o exponencial. Sin embargo, las concentraciones mayores de sodio y el modelado de sodio en el dializado predisponen a los pacientes a un equilibrio positivo de sodio e incremento de la sed; por tanto, estas medidas para atenuar la hipertensión durante la diálisis son indeseables en los pacientes hipertensos o en los individuos que aumentan mucho de peso durante la diálisis. Los sujetos están expuestos a casi 120 L de agua durante cada sesión de diálisis y por ello el agua utilizada para la solución se somete a filtración, ablandamiento, desionización y por último ósmosis inversa para eliminar contaminantes microbiológicos y los iones disueltos.

SISTEMA DE SUMINISTRO DE SANGRE

Este sistema se integra con el circuito extracorporal en la diálisis y los accesos para esta técnica. El aparato consiste en una bomba para sangre, el sistema de distribución de la solución para diálisis y diversos monitores de seguridad. La bomba desplaza sangre desde el sitio de acceso, la hace pasar al dializador y la devuelve al paciente. La velocidad de flujo de sangre varía de 250 a 500 mL/min y en gran medida depende del tipo y la integridad del acceso vascular. La presión hidrostática negativa en el lado del líquido de diálisis se puede controlar de tal modo que se logre una eliminación deseable de éste, o *ultrafiltración*. Las membranas del aparato de diálisis poseen diferentes coeficientes de ultrafiltración (p. ej., mL eliminados/min por mm Hg); de esta forma, junto con los cambios hidrostáticos, puede variar la eliminación de líquido. El sistema de distribución de la solución de diálisis diluye el dializado concentrado con agua y al mismo tiempo vigila la temperatura, la conductividad y el flujo de la solución.

ACCESO DE LA DIÁLISIS

Con frecuencia se conoce como *acceso* a la fístula, el injerto o el catéter a través del cual se obtiene sangre para hemodiálisis. La fístula creada por la anastomosis de una arteria y una vena (p. ej., la fístula de Brescia-Cimino, en la cual la vena cefálica se anastomosa de modo terminolateral a la arte-

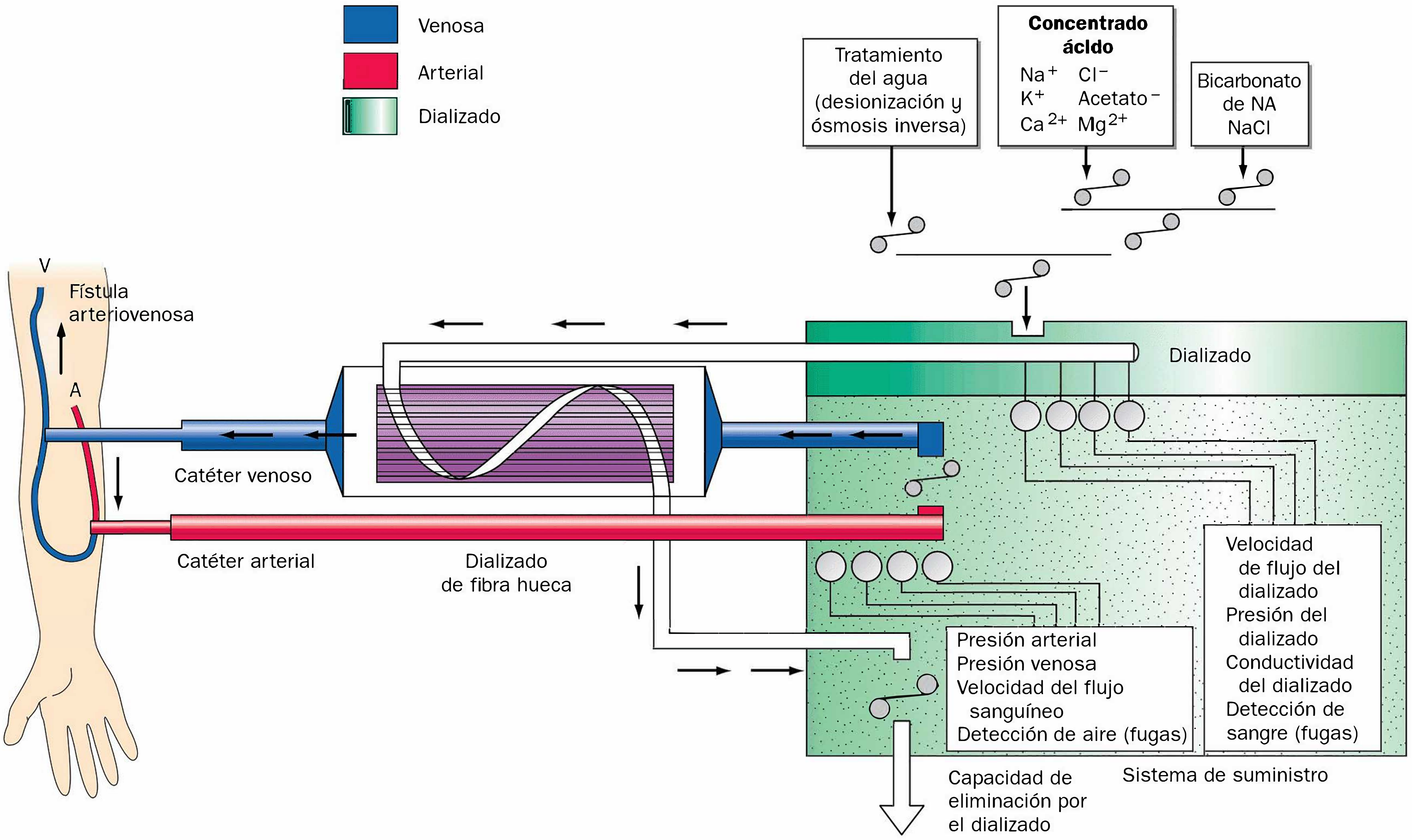


FIGURA 306-1 **Esquema de la hemodiálisis.**

ria radial) produce arterialización de la vena; ello facilita el uso ulterior para la colocación de grandes agujas (por lo regular de calibre 15) para tener acceso a la circulación. Las fístulas tienen una duración mayor para el acceso de cualquier diálisis. Para los pacientes en quienes las fístulas no maduran o en los pacientes cuya vasculatura no permite crear una fístula satisfactoria (p. ej., circulación arterial deficiente o venas receptoras de calibre insuficiente), se coloca un injerto arteriovenoso (es decir, interposición de material protésico, por lo general politetrafluoroetileno, entre una arteria y una vena) o un catéter tunelizado para hemodiálisis. En años recientes, los nefrólogos, los cirujanos vasculares y quienes se encargan de las normas asistenciales en Estados Unidos se han pronunciado por la creación de fístulas arteriovenosas en más pacientes (la iniciativa de "fístula como prioridad"). Por desgracia, incluso si se crean, tal vez las fístulas no maduren en grado suficiente para lograr el acceso fiable a la circulación o pueden presentar trombosis al inicio de su función.

La complicación más importante de los injertos arteriovenosos es la trombosis en su interior y con ello la ineficacia del dispositivo, en particular por hiperplasia de la íntima en la anastomosis entre el injerto y la vena receptora. Al ser ineficaces los injertos (o las fístulas) se recurre a la angioplastia orientada por catéter, para dilatar la zona estenótica; la vigilancia seriada de presiones venosas en la diálisis y el flujo de acceso, aunque no se realizan de modo sistemático, pueden ser útiles en la identificación temprana de la insuficiencia inminente y la ineficacia del acceso vascular. Además de la mayor frecuencia de ineficacia para el acceso, los injertos y en particular los catéteres se acompañan de más infecciones que las fístulas.

Los catéteres intravenosos de grueso calibre se emplean a menudo en individuos con nefropatía aguda o crónica. En el caso de personas sometidas a hemodiálisis de mantenimiento, se utilizan con frecuencia los catéteres en túnel (ya sea dos catéteres separados o uno solo con dos conductos) cuando son ineficaces las fístulas y los injertos arteriovenosos o es imposible realizarlos por problemas anatómicos. Se crea un túnel debajo de la piel para el paso del catéter y así se reduce el paso de bacterias desde la superficie cutánea, con lo cual hay menos infecciones respecto de los catéteres temporales que no se introducen por un túnel. Muchos catéteres dentro del túnel se colocan en las venas yugulares internas aunque también se utilizan las venas yugular externa, femoral y subclavia.

En términos generales, los nefrólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos vasculares prefieren no usar las venas subclavias para la colocación del catéter, ya que si bien tienen índices de flujo excelentes, a menudo presentan estenosis y en caso de surgir probablemente impiden de manera permanente el acceso (por fístula o injerto) en la misma extremidad. Las cifras de infección son mayores en el caso de los catéteres en la femoral. En individuos con múltiples complicaciones de accesos vasculares y sin otras opciones para que persistan de forma permanente, el último recurso para la hemodiálisis son los catéteres dentro de túneles. Algunas veces se necesita la vía de acceso translumbar o transhepática en la vena cava inferior si hay estenosis o trombosis de la vena cava superior u otras venas centrales que reciben sangre de las extremidades superiores.

OBJETIVOS DE LA DIÁLISIS

El procedimiento de hemodiálisis consiste en bombear sangre heparinizada a través del dializador a una velocidad de flujo de 250 a 450 mL/min, mientras el dializado fluye a *contracorriente* a 500 a 800 mL/min. La eficiencia del método depende del flujo de la sangre y del dializado por el aparato y también de las características de este último (p. ej., su eficiencia para eliminar solutos). La *dosis* de la diálisis, que suele definirse como una derivación o consecuencia de la eliminación fraccionada de urea durante una sola sesión, se rige por la talla del enfermo, la función residual renal, la ingestión de proteínas con alimentos, el grado de anabolia o catabolia y la presencia de trastornos coexistentes.

Desde los estudios de Sargent y Gotch respecto de la cuantificación de la dosis de diálisis, que relaciona la concentración de urea con la morbilidad, en el *National Cooperative Dialysis Study*, se ha medido la llamada dosis *aplicada* de diálisis y se considera como un medio de seguridad de calidad y mejoría. Si bien, la eliminación fraccionada de nitrógeno ureico y sus derivados se considera el método estándar con el cual se valora la "adecuación de la diálisis"; un gran estudio clínico multicéntrico con asignación al azar (estudio HEMO) no logró mostrar diferencia en la mortalidad relacionada con una diferencia significativa en la depuración de urea por sesión. Los objetivos actuales incluyen una relación de disminución de urea (disminución fraccionada del nitrógeno ureico sanguíneo por sesión de hemodiálisis) >65 a 70% y una eliminación indexada de agua corporal

por producto cronológico (KT/V) superior a 1.2 o 1.05, según sea que haya "equilibrio" de las concentraciones de urea. En la mayoría de los enfermos en etapa terminal se necesitan entre 9 y 12 h de diálisis semanales, divididas en tres sesiones iguales. Algunos estudios han sugerido que podrían ser benéficas las sesiones más largas (al margen de la depuración de urea), aunque ha habido confusión por diversas características del paciente como su talla corporal y estado nutricional. Es importante individualizar la "dosis" de hemodiálisis; hay que incluir factores diferentes de la concentración de urea sanguínea como la adecuación de la ultrafiltración o la eliminación de líquidos y el control de la hiperpotasemia, hiperfosfatemia y acidosis metabólica. Un estudio clínico reciente con distribución aleatoria (el *Frequent Hemodialysis Network Trial*) demostró un mejor control de la hipertensión e hiperfosfatemia, menor masa ventricular izquierda y mejor salud física informada por el paciente mismo con la hemodiálisis seis veces por semana, en comparación con las tres veces por semana usuales. El análisis secundario demuestra además mejoría en otras medidas de la calidad de vida ligada a la salud, incluida una mejor salud general según el propio paciente y un menor "tiempo de recuperación" (intervalo hasta reanudar las actividades habituales) entre los pacientes que reciben de manera aleatoria hemodiálisis más frecuentes. Un estudio acompañante en el que se comparó la hemodiálisis nocturna frecuente con la hemodiálisis convencional en casa no mostró un efecto significativo en la masa ventricular izquierda ni en la salud informada por los pacientes. Por último, una evaluación del *U.S. Renal Data System* mostró un aumento significativo de la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca después del intervalo más largo entre diálisis que ocurre con el "fin de semana" de diálisis.

COMPLICACIONES DURANTE LA HEMODIÁLISIS

La hipotensión es la complicación aguda más frecuente de la hemodiálisis, en particular en diabéticos. Innumerables factores incrementan al parecer el peligro de que surja y entre ellos figuran la ultrafiltración excesiva con un llenado compensatorio vascular inadecuado, la disminución de las respuestas vasoactivas o del sistema autónomo, los desplazamientos osmolares, "empleo excesivo" de antihipertensivos y menor reserva cardiaca. En sujetos con fístulas e injertos arteriovenosos puede aparecer insuficiencia cardiaca de gasto alto al desviarse la sangre a través del acceso de diálisis; en raras ocasiones, ello obliga a ligar la fístula o el injerto. El tratamiento de la hipotensión durante la diálisis consiste en interrumpir la ultrafiltración, administrar 100 a 250 mL de solución salina isotónica o administrar albúmina hiposódica. La hipotensión durante la diálisis suele evitarse con la valoración cuidadosa del peso magro y el modelado de la ultrafiltración; de esta forma se elimina más líquido al inicio de la sesión y no al finalizar. Es importante evitar la extracción excesivamente rápida de líquido (>13 mL/kg/h) puesto que se ha vinculado con resultados adversos, incluidas muertes cardiovasculares. Otras maniobras para prevenir la hipotensión durante la diálisis son realizar una ultrafiltración secuencial seguida de diálisis, enfriar el líquido dializado durante la diálisis y evitar los alimentos pesados durante la diálisis. La midrodina, un α_1 adrenérgico selectivo VO, es utilizada por algunos médicos aunque no existen suficientes datos que demuestren su inocuidad y eficacia para recomendarla en forma sistemática.

Los calambres musculares durante la diálisis también constituyen una complicación. No se ha identificado su origen. Los cambios en la perfusión muscular debidos a la pérdida de volumen demasiado rápida o la reducción planeada hasta un valor menor al peso seco calculado del paciente causan a menudo calambres relacionados con diálisis. Algunas medidas para evitar los calambres son: no extraer tanto volumen durante la diálisis, el perfil de la ultrafiltración y el empleo de modelado de sodio (véase antes).

Se han publicado casos de reacciones anafilactoides al dializador, en especial cuando se utiliza por primera vez, sobre todo con membranas bioincompatibles que utilizan celulosa. Las reacciones de ese tipo se dividen en dos variedades, A y B. Las de tipo A se atribuyen a una reacción de hipersensibilidad intermedia mediada por IgE al óxido de etileno utilizado en la esterilización de nuevos dializadores; esta reacción surge de manera típica poco después de comenzar el tratamiento (en término de los primeros minutos) y puede culminar en choque anafiláctico si no se interrumpe inmediatamente la sesión. En ocasiones se necesita la administración de corticosteroides o adrenalina si los síntomas son muy intensos. La reacción de tipo B consiste en un conjunto de síntomas de dolor inespecífico del tórax y la espalda y al parecer es consecuencia de activación del complemento y la liberación de citocinas. Los síntomas aparecen de manera característica cuando el ciclo de diálisis tiene algunos minutos de iniciado y remiten al continuar la diálisis.

DIÁLISIS PERITONEAL

En esta variedad de diálisis se introducen en la cavidad peritoneal 1.5 a 3 L de una solución glucosada y se deja en ella un lapso fijo, por lo regular 2 a 4 h. Tal y como ocurre con la hemodiálisis, los materiales tóxicos se eliminan gracias a una combinación de mecanismos de convección generados a través de la ultrafiltración y eliminación por difusión contra un gradiente de concentración. La eliminación de solutos y agua durante el intercambio por diálisis peritoneal depende del equilibrio entre el desplazamiento del soluto y el agua y su paso a la cavidad peritoneal en contra de la absorción desde la cavidad. La velocidad de difusión disminuye con el tiempo y al final cesa cuando se alcanza un equilibrio entre el plasma y la solución de diálisis. La absorción de solutos y agua desde la cavidad peritoneal se efectúa a través de la membrana peritoneal y de ahí a la circulación capilar del peritoneo y por los linfáticos peritoneales en la circulación linfática. La velocidad del transporte de solutos por peritoneo varía con cada paciente y puede alterarse por la presencia de infección (peritonitis), fármacos y factores físicos como la posición y el ejercicio.

TIPOS DE DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal se puede realizar por la variante ambulatoria continua (CAPD), la cíclica continua (CCPD) o por una combinación de ambas. En la primera variante se introduce en forma manual la solución de la diálisis en la cavidad peritoneal durante el día y se cambia tres a cinco veces en ese lapso. La fracción de dializado nocturna se introduce a menudo a la hora de acostarse para que permanezca en la cavidad abdominal durante la noche. En la CCPD, los cambios se realizan en forma automatizada por lo general durante la noche; el individuo está conectado a un ciclador automatizado que se encarga de realizar ciclos de cambio durante el sueño de la persona. El número de ciclos necesario para llevar a nivel óptimo la eliminación de solutos peritoneales varía con las características de la membrana peritoneal; al igual que la hemodiálisis, la eliminación de soluto debe seguirse para asegurar la "adecuación" de la diálisis.

Se pueden obtener soluciones de diálisis peritoneal en volúmenes que en forma típica varían de 1.5 a 3.0 L. La principal diferencia entre el dializado usado para la diálisis peritoneal y la hemodiálisis es que el carácter hipertónico de las soluciones para diálisis peritoneal impulsa la eliminación de solutos y líquido, mientras que la eliminación de solutos en la hemodiálisis depende de los gradientes de concentración, y la eliminación de líquido requiere presión transmembrana. Por lo general, las distintas concentraciones de dextrosa contribuyen a la hipertonicidad del dializado peritoneal. La icodextrina es un carbohidrato no absorbible que puede usarse en lugar de la dextrosa. Los estudios demuestran ultrafiltración más eficiente con soluciones con icodextrina respecto de las que contienen dextrosa. Por lo general, la icodextrina se emplea como "último relleno" para pacientes con CCPD o para la permanencia más prolongada en enfermos con CAPD. Los aditivos que se agregan con mayor frecuencia a las soluciones de diálisis peritoneal son heparina, para evitar la obstrucción del interior del catéter con fibrina, y antibióticos durante un episodio de peritonitis aguda. En diabéticos se puede agregar insulina.

ACCESO A LA CAVIDAD PERITONEAL

El acceso a la cavidad peritoneal se logra por medio de un catéter. Los utilizados para la diálisis de mantenimiento son flexibles, hechos de caucho y silicón, con innumerables orificios laterales en su extremo distal. Por lo general, estos catéteres tienen dos manguitos de dacrón. El tejido cicatrizal que rodea al manguito fija el catéter y lo sella e impide que penetren bacterias de la superficie cutánea a la cavidad peritoneal; también evita que salga líquido desde esta cavidad al exterior. Los manguitos se colocan en el plano preperitoneal y se hallan a unos 2 cm desde la superficie de la piel.

La *prueba de equilibrio peritoneal* es una valoración formal de las características de la membrana peritoneal, que refleja los índices de transferencia de creatinina y glucosa a través de la membrana. Se clasifica a los pacientes en transportadores bajos, dentro del intervalo bajo del promedio, dentro del intervalo alto del promedio y en nivel alto. Los individuos con equilibrio rápido, es decir, los transportadores altos, tienden a absorber más glucosa y, si la solución permanece durante todo el día, pierde eficiencia la ultrafiltración. Los transportadores de ese tipo tienden a perder mayores cantidades de albúmina y otras proteínas por la membrana peritoneal. En términos generales, si el individuo tiene estas características de

transporte, necesita intercambios más frecuentes con una permanencia más breve, casi siempre con el empleo obligatorio de un "ciclador" para lograr los objetivos. Los transportadores más lentos (bajos y dentro del intervalo bajo del promedio) tienden a evolucionar de manera satisfactoria con menos recambios. La eficiencia de eliminación de solutos también depende del volumen del dializado introducido. Volúmenes mayores permiten una eliminación mayor de los solutos, en particular en el caso de CAPD en individuos con características de transporte bajas y en el intervalo bajo del promedio.

Tal y como ocurre con la hemodiálisis, se desconoce la "dosis" óptima de diálisis peritoneal. Algunos estudios por observación han sugerido que la mayor velocidad o el índice mayor de eliminación de urea y creatinina (esto último se mide casi siempre en litros por semana) se acompañan de índices menores de mortalidad y menos complicaciones de uremia. Sin embargo, en un estudio clínico aleatorizado (ADEMEX, *Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico*) no se demostró una disminución significativa en la mortalidad ni en complicaciones aun con un incremento relativamente grande de la eliminación de urea. En términos generales, los individuos sometidos a diálisis peritoneal evolucionan de modo satisfactorio si todavía tienen suficiente función renal residual. Las cifras de ineficacia técnica aumentan con los años de práctica de la diálisis y han guardado relación con la pérdida de la función residual, en grado mayor respecto de la pérdida de la capacidad de la membrana peritoneal. En algunos pacientes en quienes la CCPD no logra suficiente eliminación de solutos, cabe adoptar un método híbrido, en el cual se agregan al régimen de CCPD uno o más recambios diarios. La técnica anterior puede mejorar la eliminación de solutos y prolongar la capacidad del enfermo para seguir con la diálisis peritoneal, pero las exigencias que impone este método pueden ser abrumadoras para algunas personas.

COMPLICACIONES DURANTE LA DIÁLISIS PERITONEAL

Las principales complicaciones de la diálisis peritoneal son peritonitis, infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter, incremento ponderal y otras complicaciones metabólicas y uremia residual (en particular en sujetos que ya no tienen función renal residual).

En forma típica surge la peritonitis si ha habido alguna alteración en la técnica estéril durante una o más de las sesiones de recambio. La peritonitis se define como un mayor número de leucocitos en el líquido peritoneal (100 células/μL, de las cuales, en promedio, la mitad son polimorfonucleares); estos umbrales son menores que en la peritonitis bacteriana espontánea gracias a la presencia de dextrosa en las soluciones para la diálisis peritoneal y la proliferación bacteriana rápida en este ambiente sin antibioticoterapia. Por lo regular, las manifestaciones iniciales incluyen dolor y enturbiamiento de la solución de diálisis, a menudo con fiebre y otros síntomas generales. Los microorganismos causales más comunes son cocos grampositivos como *Staphylococcus,* lo cual indica que provienen de la piel. Las infecciones por bacilos gramnegativos son menos frecuentes; han surgido micosis e infecciones ocasionales por micobacterias, en particular después de antibioticoterapia. Muchos casos de peritonitis se tratan con antibióticos orales o intraperitoneales, según sea la identidad del microorganismo; muchos individuos con este problema no necesitan hospitalización. En el caso de que la peritonitis se deba a bacilos gramnegativos hidrófilos (como especies de *Pseudomonas*) o levaduras, casi nunca basta la antibioticoterapia y se necesita extraer el catéter para erradicar por completo la infección. Las infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter (llamadas a menudo *del túnel*) tienen una intensidad variable. Algunos casos se tratan con antibióticos locales o aplicación de nitrato de plata, pero en otros la gravedad obliga a antibioticoterapia parenteral y eliminación del catéter.

La diálisis peritoneal se acompaña de diversas complicaciones metabólicas. Como ya se ha destacado, la albúmina y otras proteínas se pierden a través de la membrana peritoneal, en forma simultánea con la eliminación de desechos metabólicos. La hipoproteinemia inducida por la diálisis obliga a un ingreso mayor de proteínas con los alimentos, para conservar así el equilibrio nitrogenado. Algunas de las complicaciones frecuentes de la diálisis peritoneal son la hiperglucemia y el incremento ponderal. Cada día se absorben algunos cientos de calorías en la solución glucosada, de acuerdo con la concentración de la solución utilizada. Por esta razón, los individuos sometidos a diálisis peritoneal, y en particular los que tienen diabetes mellitus, presentan con facilidad otras complicaciones propias de la resistencia a la insulina, incluida la hipertrigliceridemia. En el lado positivo, la naturaleza continua de la diálisis peritoneal suele permitir un consumo más variado de alimentos, gracias a la eliminación continua de potasio y fósforo, que son los dos componentes importantes de la alimentación cuya acumulación podría ser riesgosa en la nefropatía terminal.

RESULTADOS DE LARGO PLAZO EN LA ESRD

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con ESRD. La mortalidad cardiovascular y las tasas de episodios son más altas en pacientes con diálisis después del trasplante, aunque las tasas son muy altas en ambas poblaciones. No está clara la causa subyacente de la enfermedad cardiovascular, pero es probable que se relacione con factores de riesgo compartidos (p. ej., diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad vascular aterosclerótica y arterioesclerótica), inflamación crónica, cambios masivos en el volumen extracelular (sobre todo con grandes ganancias de peso entre las diálisis), tratamiento inadecuado de la hipertensión, dislipidemia, anemia, calcificación vascular distrófica, hiperhomocisteinemia, y quizá alteraciones de la dinámica cardiovascular durante el tratamiento con diálisis. Pocos estudios se han enfocado en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con ESRD y ninguno ha mostrado un beneficio consistente. Dos estudios clínicos de estatinas en la ESRD demostraron reducciones significativas de la concentración de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*), pero sin reducciones notables de la mortalidad ni episodios cardiovasculares (*Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie* [4D] y *A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis* [AURORA]). El *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), que incluyó a pacientes con CKD que requerían diálisis o no, mostró un descenso del 17% de la tasa de episodios cardiovasculares mayores o muerte cardiovascular con el tratamiento con simvastatina-ezetimiba. La mayoría de los expertos recomienda medidas cardioprotectoras (p. ej., fármacos reductores de lípidos, ácido acetilsalicílico, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y antagonistas β-adrenérgicos) en pacientes con diálisis con base en su perfil de riesgo cardiovascular, que parece ser más de un orden de magnitud mayor con respecto a las personas sin enfermedad renal. Otras complicaciones de la ESRD incluyen elevada incidencia de infección, debilidad y fragilidad progresivas, desnutrición proteico-calórica y alteración de la función cognitiva.

PERSPECTIVA GLOBAL

La incidencia de ESRD ha aumentado en todo el mundo y la esperanza de vida es más larga y hay una mejor asistencia de enfermedades infecciosas y cardiovasculares. El tratamiento de la fase terminal de la nefropatía varía en grado notable con el país y, dentro de éste, con la región, e influyen en él factores económicos importantes y otros diversos. En términos generales, en los países más pobres se realiza con mayor frecuencia diálisis peritoneal porque es menos costosa y por el mayor costo de establecer unidades de hemodiálisis intrahospitalarias.

LECTURAS ADICIONALES

Cooper BA *et al.*: A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. N Engl J Med 363:609, 2010.

Correa-Rotter R *et al.*: Peritoneal dialysis, in *Brenner and Rector's The Kidney,* 9th ed, MW Taal, GM Chertow, PA Marsden, K Skorecki, and ASL Yu (eds). Philadelphia, Elsevier, 2011.

Fellstrom BC *et al.*: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 360:1395, 2009.

Flythe JE *et al.*: Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. Kidney Int 79:250, 2011.

Foley RN *et al.*: Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 365:1099, 2011.

Frequent Hemodialysis Network Trial Group: In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. N Engl J Med 363:2287, 2010.

National Kidney Foundation: Kidney disease quality initiative clinical practice guidelines: Hemodialysis and peritoneal dialysis adequacy, 2006. Available online: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm

Rocco MV *et al.*: The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: The frequent hemodialysis network nocturnal trial. Kidney Int 80:1080, 2011.

U.S. Renal Data System: USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2016.

307 Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal

Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker

El trasplante renal humano es el tratamiento de elección para la insuficiencia renal crónica avanzada. En todo el mundo se han realizado decenas de miles de estos procedimientos, y al día de hoy hay >180 000 pacientes con trasplante de riñón funcional en Estados Unidos. Cuando al principio, en el decenio de 1960, se utilizaron la azatioprina y prednisona como fármacos inmunodepresores, los resultados con donadores familiares compatibles fueron mejores a los de donadores fallecidos: 75-90% en comparación con 50-60% de tasas de supervivencia del injerto a un año. En los decenios de 1970 y 1980, la tasa de éxito a un año para receptores de trasplante del donador fallecido a 1 año se incrementó de manera progresiva. A la fecha, la supervivencia a un año con injertos de donador fallecido es de 92%, y de 97% con injertos de donador vivo. Aunque ha habido mejoría en la supervivencia a largo plazo, no ha sido tan impresionante como la supervivencia a corto plazo y a la fecha la esperanza de vida "promedio" ($t_{1/2}$) de un injerto de donador vivo es de casi 14 años y el injerto de donador fallecido se acerca a 10 años.

Las tasas de mortalidad después de trasplante son más altas en el primer año y las relacionadas con la edad son de 2% para las edades de 18-34 años, 3% entre los 35 y 49 años y 6.8% para individuos ≥50-60 años. Estas tasas se comparan favorablemente con las observadas en la población en diálisis crónica, incluso después del ajuste del riesgo para la edad, diabetes y estado cardiovascular. Aunque la pérdida de trasplante renal por rechazo agudo a la fecha es poco común, la mayor parte de los aloinjertos se pierde a tasas variables en un proceso crónico que consiste en fibrosis intersticial, atrofia tubular, vasculopatía y glomerulopatía, patogenia que se comprende de manera incompleta. En términos generales, con el trasplante, la mayoría de los pacientes tiene mejor estilo de vida y mayor esperanza de vida en comparación con aquellos que reciben tratamiento con diálisis.

ACTIVIDAD Y RESULTADOS RECIENTES

En Estados Unidos, en el año 2014 hubo más de 12 328 trasplantes renales de donador fallecido y 5 574 de donador vivo, con una tasa de donadores fallecidos/vivos estable desde hace algunos años. El número de pacientes con nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) se incrementa cada año y siempre hay carencia en el número de donadores disponibles. Conforme se incrementa el número de pacientes con nefropatía en etapa terminal, la demanda de trasplantes renales continúa al alza. En 2015, hubo 50 692 adultos activos elegibles en lista de espera y se trasplantaron <18 000 pacientes. Este desequilibrio empeorará en los años por venir por el incremento esperado en las tasas de obesidad y diabetes en todo el mundo. En un intento por aumentar la utilización de riñones marginales mientras se asegura el emparejamiento por longevidad, se desarrolló y se implementó recientemente un nuevo sistema de asignación. La regla principal es que los pacientes con mayor esperanza de vida reciban los aloinjertos que se espera que duren más tiempo. Para este propósito, se introdujo el puntaje del índice de donador de riñón (KDPI, *Kidney Donor Profile Index*) que va de 0-100% para cuantificar el riesgo potencial de falla del injerto después del trasplante con base en 10 factores del donador. Los valores más bajos de KDPI se vinculan con mayor supervivencia después del trasplante. Por tanto, los riñones con KDPI <20% se asignan a 20% de los posibles receptores con la mayor supervivencia esperada postrasplante. Los riñones con KDPI >85% (anteriormente llamados donadores con criterios expandidos o riñones ECD [*expanded criteria donor*]) se usan por lo general para pacientes de mayor edad en quienes se espera que les vaya peor en la diálisis. Los riñones de los donadores después de muerte cardiaca (DCD, *donors after cardiac death*) también se utilizan para superar la creciente demanda en la lista de espera **(cuadro 307-1)**.

En el **cuadro 307-2** se presentan los resultados generales del trasplante como la supervivencia de los injertos y de los pacientes. La supervivencia de los injertos a un año, es mayor para los receptores de donadores vivos, probablemente porque estos injertos no sufren tanta lesión isquémica. Los fármacos más eficaces utilizados hoy en día para la inmunodepresión han equiparado casi el riesgo de rechazo del injerto en todos los pacientes durante el primer año; sin embargo, a 5 y 10 años existe una reducción notable en la supervivencia en aquellos con riñones de donador fallecido.

CUADRO 307-1 Definición del donador con corazón sin latir (donación después de muerte cardiaca)[a] (DCD)

I:	Traído muerto
II:	Reanimación fallida
III:	Se espera paro cardiaco
IV:	Paro cardiaco después de muerte cerebral
V:	Paro cardiaco en un paciente hospitalizado

[a] Los riñones pueden utilizarse para trasplante de las categorías II a V, pero por lo común sólo se utilizan en las categorías III y IV. La supervivencia de estos órganos no ha demostrado ser inferior a la de los de donadores fallecidos.

Nota: Los riñones pueden tener KDPI >85% y ser DCD. Se ha demostrado que los riñones con KDPI alto tienen peor supervivencia, y hay una lista de espera más corta para esos órganos. Se utilizan por lo general en pacientes para quienes los beneficios de ser trasplantados temprano superan los riesgos vinculados al usar un riñón de menor calidad.

SELECCIÓN DE LOS RECEPTORES

Existen pocas contraindicaciones absolutas para el trasplante renal. El procedimiento de trasplante requiere relativamente poca penetración corporal, ya que el órgano por lo general se coloca en la fosa iliaca sin penetrar en la cavidad peritoneal. Los receptores sin complicaciones perioperatorias, a menudo se dan de alta del hospital en excelentes condiciones en los 5 días siguientes a la operación.

Prácticamente todos los pacientes con ESRD que reciben un trasplante tienen una mayor esperanza de vida que aquellos con factores de riesgo compatibles que permanecen en diálisis. Aunque los pacientes diabéticos y los individuos de edad avanzada tienen tasas más elevadas de mortalidad que otros receptores de trasplante, su supervivencia mejora con el trasplante en comparación con aquellos que permanecen en diálisis. Los beneficios globales del trasplante como modalidad terapéutica imponen problemas éticos sustanciales para los creadores de políticas, como el número de riñones de individuos fallecidos disponibles, los cuales son insuficientes para satisfacer las necesidades actuales. El estándar actual de atención es que los pacientes elegibles para trasplante deben tener una esperanza de vida >5 años para ser incluidos en la lista de espera para órganos de donador fallecido; incluso para órganos de donador vivo, tales pacientes deben tener una esperanza de vida >5 años. Se ha establecido este estándar porque los beneficios del trasplante renal sobre la diálisis se observan sólo después del periodo perioperatorio, donde la tasa de mortalidad es mayor en pacientes trasplantados que en aquellos con diálisis con perfiles de riesgo comparables.

Todos los individuos elegibles deben someterse a una valoración amplia de riesgo/beneficio antes de ser aprobados para trasplante. En particular, como parte del estudio diagnóstico habitual de estos individuos se realizan los diagnósticos de arteriopatía coronaria susceptible de corrección, presencia de infección latente o de evolución lenta (VIH, hepatitis B o C, tuberculosis) y neoplasias. La mayor parte de los centros hospitalarios en los que se realiza trasplante consideran al sida y a la hepatitis activa como contraindicaciones absolutas para el trasplante por el elevado riesgo de infecciones oportunistas. Algunos centros hospitalarios están realizando trasplante en individuos con hepatitis e incluso con infección por VIH bajo protocolos estrictos para determinar si los riesgos y beneficios favorecen el trasplante sobre la diálisis. En los últimos años, se introdujeron nuevos medicamentos antivirales de acción directa contra la hepatitis C y se demostró que son muy efectivos tanto antes como después del trasplante. Tales medicamentos están remodelando el manejo para los pacientes con esta enfermedad.

Entre las escasas contraindicaciones "inmunológicas" absolutas para el trasplante se encuentra la presencia de anticuerpos contra el riñón del donador al momento del trasplante programado, lo que podría causar rechazo hiperagudo. Estos anticuerpos nocivos incluyen anticuerpos naturales contra antígenos de los grupos sanguíneos ABO y anticuerpos contra el antígeno leucocítico humano (HLA) clase I (A, B, C) o clase II (DR, DQ, DP). Estos anticuerpos se descartan de manera sistemática con la detección apropiada de la compatibilidad ABO del paciente y con reacciones cruzadas citotóxicas directas de suero del individuo elegible para trasplante con linfocitos del donador.

TIPIFICACIÓN HÍSTICA E INMUNOGENÉTICA CLÍNICA

Un criterio importante para la selección de donadores para aloinjerto renal es la compatibilidad de antígenos HLA del complejo génico de histocompatibilidad mayor **(cap. 343)**. Cada especie de mamífero posee una región

CUADRO 307-2 Tasas de supervivencia del injerto y de pacientes para riñones trasplantados en Estados Unidos de 1998 a 2008[a]

	VIGILANCIA A 1 AÑO		VIGILANCIA A 5 AÑOS		VIGILANCIA A 10 AÑOS	
	INJERTO, %	PACIENTES, %	INJERTO, %	PACIENTES, %	INJERTO, %	PACIENTES, %
Donador cadavérico	92	96	72	84	46	64
Donador vivo	96	99	81	91	59	77

[a] Se incluye a todos los pacientes trasplantados y los datos del seguimiento no ajustados a la supervivencia de los periodos de 1, 5 y 10 años a fin de mostrar los índices en descenso con el paso del tiempo en ambos tipos de donadores.

Fuente: Datos de Summary Tables, 2009 Annual Reports, Scientific Registry of Transplant Recipients.

cromosómica que codifica los antígenos de trasplante mayores y esta región que se encuentra en el cromosoma 6 del ser humano se conoce como *HLA*. Los HLA clásicamente se han definido por técnicas serológicas, pero cada vez se utilizan con mayor frecuencia métodos para definir secuencias específicas de nucleótidos en el DNA genómico. Otros antígenos "menores" desempeñan funciones cruciales, además de los grupos sanguíneos ABH(O) y los antígenos endoteliales, que no se comparten con los linfocitos; el sistema Rh no se expresa en los injertos de tejidos. La evidencia para la designación de HLA como la región genética que codifica los principales antígenos para el trasplante proviene de la tasa de éxito en donadores vivos relacionados de trasplante renal y de médula ósea, con mejores resultados en gemelos con HLA idéntico. Sin embargo, en 5% de los aloinjertos renales con HLA idéntico ocurre rechazo, a menudo en las primeras semanas después del trasplante. Tales fracasos representan estados de sensibilización previa a antígenos diferentes al HLA. Los antígenos menores diferentes al HLA son relativamente débiles cuando se encuentran al inicio y, por tanto, son susceptibles de supresión con el tratamiento inmunodepresor convencional. Sin embargo, una vez que ha ocurrido el cebado, las respuestas secundarias son mucho más resistentes al tratamiento.

SELECCIÓN DEL DONADOR

Son donadores fallecidos o donadores voluntarios vivos. Cuando el donador es un familiar de primer grado, la tasa de supervivencia de los injertos a un año es 5-7% mayor que para aquellos con injertos de donador fallecido. Las tasas de supervivencia a 5 años aún favorecen a los familiares con compatibilidad parcial (incompatibilidad 3/6 HLA) sobre los donadores cadavéricos elegidos al azar. Además, los donadores vivos proporcionan la ventaja de la disponibilidad inmediata. Para ambos tipos de donadores los resultados a 5 años son peores si existe una incompatibilidad completa de HLA (6/6).

La tasa de supervivencia para aloinjertos renales de donadores vivos no relacionados es tan alta como la de los trasplantes renales cadavéricos con HLA perfectamente compatible y comparable con los riñones de un familiar. Estos resultados probablemente sean consecuencia del corto tiempo de isquemia en frío y del cuidado adicional para documentar la función y estado renales del donador antes de realizar el procedimiento con un donador vivo no relacionado. En Estados Unidos es ilegal vender órganos para trasplante.

Los donadores vivos voluntarios deben ser estudiados en busca de cualquier enfermedad que pudiera causar morbilidad y mortalidad después del trasplante. Existen preocupaciones sobre los riesgos potenciales del donador voluntario de riñón de insuficiencia renal prematura después de varios años de incremento del flujo sanguíneo y la hiperfiltración por nefrona en el riñón residual. En la vigilancia de donadores a corto plazo, existen pocos reportes del desarrollo de hipertensión, proteinuria e incluso lesiones de esclerosis focal segmentaria. También se debe considerar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 en un miembro de la familia que es un donador potencial para un paciente con insuficiencia renal por diabetes. Se realiza medición de anticuerpos contra insulina y contra las células de los islotes pancreáticos y deben realizarse pruebas de tolerancia a la glucosa en tales donadores, a fin de descartar un estado prediabético. A los donadores se les realiza arteriografía renal selectiva para descartar la presencia de arterias renales múltiples o anómalas, porque los procedimientos quirúrgicos se dificultan y el tiempo de isquemia del riñón trasplantado es más prolongado cuando existen anomalías vasculares. Los cirujanos de trasplante por lo general emplean métodos laparoscópicos para aislar y extirpar el riñón del donador vivo. Esta operación tiene la ventaja de cicatrices quirúrgicas menos evidentes y menor traumatismo a los tejidos, por lo que los donadores sometidos a procedimientos laparoscópicos tienen estancia hospitalaria sustancialmente más breve y menos molestias que quienes son intervenidos con cirugía abierta.

Los donadores cadavéricos no deben haber padecido enfermedades malignas, hepatitis y VIH por la posible transmisión al receptor, aunque bajo ciertas circunstancias órganos de individuos que dieron positivo a hepatitis C y VIH se pueden trasplantar. Hay un aumento del riesgo de falla del injerto cuando el donador es de edad avanzada o tiene insuficiencia renal y cuando el riñón tiene un periodo prolongado de isquemia.

En Estados Unidos existe un sistema de coordinación nacional, de apoyo a la ubicación y análisis de resultados para el trasplante renal, conocido como *Organ Procurement Transplant Network*. Es posible extirpar los riñones de donador fallecido y conservarlos hasta por 48 h con perfusión pulsátil en frío o con el lavado y enfriamiento vasculares. Aunque en general se prefiere un tiempo de isquemia <24 h, este método permite el tiempo adecuado de resolución de problemas de tipificación, reacciones cruzadas, transporte y selección.

SENSIBILIZACIÓN PREVIA

Una reacción cruzada citotóxica positiva de suero del receptor con linfocitos T del donador indica la presencia de anticuerpos preformados específicos del donador contra anticuerpos HLA clase I y suelen predecir un evento de vasculitis aguda que se conoce como *rechazo hiperagudo*. Este resultado, junto con la incompatibilidad ABO, representan la única contraindicación inmunológica absoluta para el trasplante renal. En fecha reciente, más laboratorios de tipificación de tejidos han cambiado a análisis de compatibilidad basados en citometría de flujo, la cual detecta la presencia de anticuerpos contra HLA que no se detectan necesariamente en los análisis de reacciones cruzadas citotóxicas y que podrían no representar una contraindicación absoluta para el trasplante. Las fuentes conocidas de tal sensibilización son transfusión sanguínea, antecedente de trasplante, embarazo, vacunación e infección. Los pacientes sometidos a diálisis a menudo muestran títulos fluctuantes de anticuerpos y variación en los patrones de especificidad. Al momento de la asignación de un riñón cadavérico, se realizan pruebas cruzadas con al menos una muestra de suero. En consecuencia, se realizan la especificidad de los anticuerpos analizados previamente y las reacciones cruzadas adicionales. La citometría de flujo detecta la unión de anticuerpos contra HLA del suero del paciente que será sometido a trasplante en los linfocitos del receptor. Esta prueba de alta sensibilidad es útil para evitar el rechazo acelerado y a menudo intratable de los injertos en etapa temprana en pacientes que reciben un segundo o tercer trasplante.

Para los propósitos de las reacciones cruzadas, los linfocitos T del donador, que expresan antígenos de clase I pero no de clase II, se utilizan como objetivo para la detección de anticuerpos contra clase I (HLA-A y B) que se expresan en todas las células nucleadas. Los anticuerpos preformados contra los antígenos de clase II (HLA-DR y DQ) del donador también conllevan un riesgo elevado de pérdida del injerto, en particular en receptores que han sufrido la pérdida temprana de un trasplante renal previo. Los linfocitos B, que expresan antígenos de clases I y II, se utilizan como objetivo en estos estudios. Además, se demostró que los anticuerpos HLA específicos del donador que fijan complemento se correlacionan fuertemente con el rechazo mediado por anticuerpos y peores resultados a largo plazo.

Se han descrito algunos antígenos que no pertenecen a HLA cuya expresión está restringida al endotelio y monocitos, pero no se ha establecido bien su relevancia. Un grupo de antígenos de histocompatibilidad menor no desencadenan la producción de anticuerpos, y la sensibilización de sus antígenos es detectable sólo por los linfocitos T citotóxicos, un análisis demasiado problemático para su uso sistemático.

La desensibilización antes del trasplante, mediante la reducción de las concentraciones de anticuerpos contra el donador utilizando plasmaféresis y la administración de inmunoglobulinas, o bien ambos métodos, se han utilizado para reducir el riesgo de rechazo hiperagudo después de trasplantes.

INMUNOLOGÍA DEL RECHAZO

Los mecanismos efectores celular y humoral participan en el rechazo al trasplante renal.

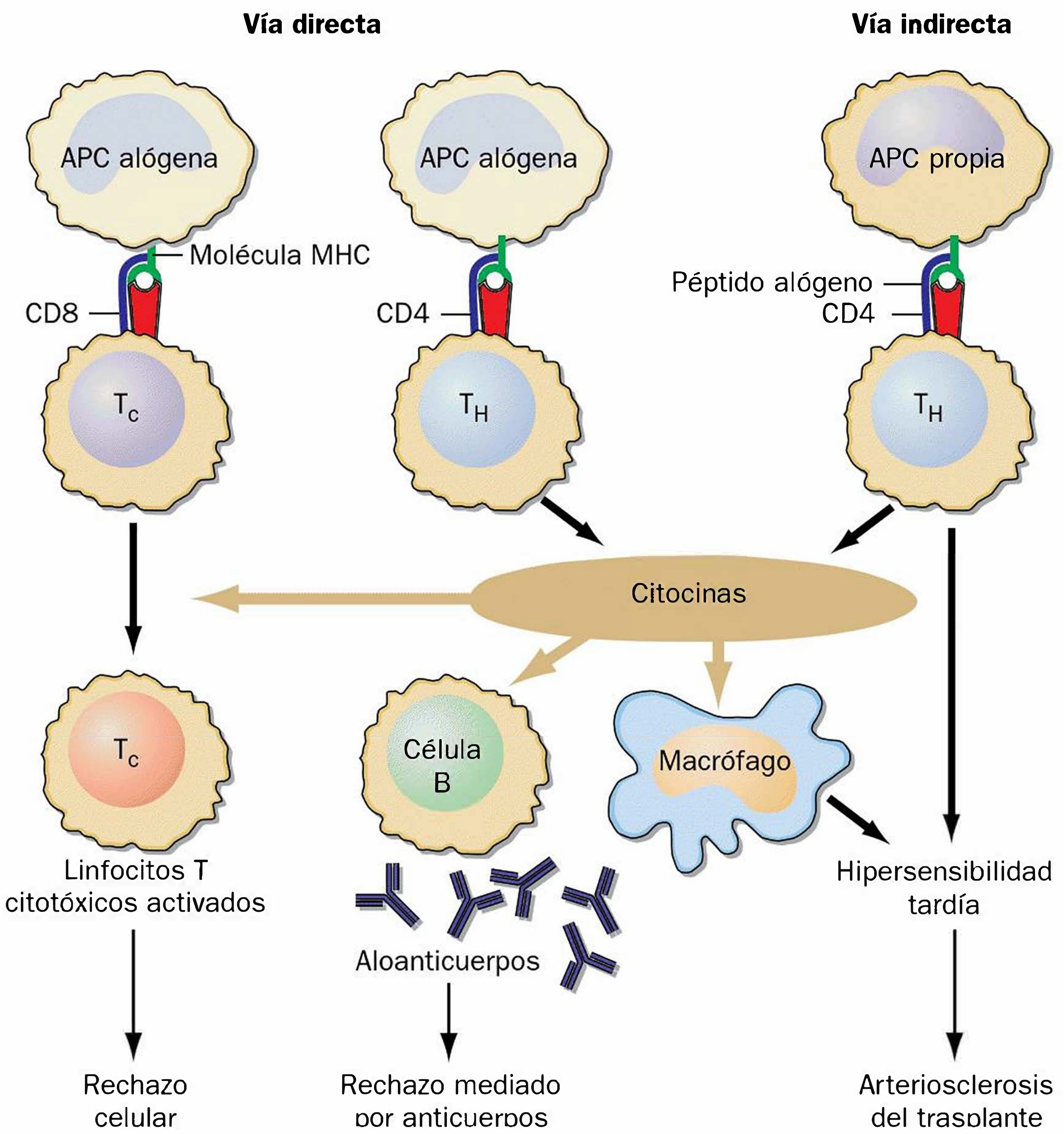


FIGURA 307-1 Reconocimiento de las vías para los antígenos de complejos de histocompatibilidad mayor (MHC, *major histocompatibility complex*). El rechazo del injerto se inicia por los linfocitos T CD4 colaboradores (TH) que tienen receptores antigénicos que se unen a complejos peptídicos específicos y a moléculas MHC clase II en las células presentadoras de antígeno (APC, *antigen-presenting cells*). En el trasplante, a diferencia de otras respuestas inmunitarias, hay dos grupos de clonas de linfocitos T que participan en el rechazo. En la vía directa, el MHC clase II de las APC alógenas de donador es reconocido por los linfocitos TH CD4 que se unen a las moléculas MHC intactas, y las células alógenas MHC clase I son reconocidas por los linfocitos T CD8. Estas últimas por lo general proliferan hacia linfocitos T citotóxicos (TC). En la vía indirecta, las moléculas MHC incompatibles son procesadas a péptidos que son presentados por las partes del receptor. La vía indirecta, pero no la directa, es el proceso fisiológico normal en el reconocimiento de antígenos extraños por los linfocitos T. Una vez que ocurre la activación de los linfocitos T colaboradores, proliferan y por contacto directo y secreción de citocinas, ejercen efectos auxiliadores potentes en los macrófagos, linfocitos TC y linfocitos B. *(Tomado de MH Sayegh, LH Turka, N Engl J Med, 338:1813, 1998. Copyright 1998, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

El rechazo por mecanismos celulares es mediado por linfocitos que responden a los HLA expresados en el órgano. Los linfocitos CD4+ responden a la incompatibilidad de clase II (HLA-DR) mediante la proliferación y liberación de citocinas proinflamatorias, lo que incrementa la respuesta proliferativa del sistema inmunitario. Los precursores de linfocitos citotóxicos CD8+ responden principalmente a los antígenos de clase I (HLA-A y B) y maduran en células efectoras citotóxicas que causan daño orgánico a través del contacto directo y lisis de las células del donador. La activación plena de los linfocitos T requiere que los aloantígenos se unan a los receptores de linfocitos T presentados por moléculas HLA propias o del donador (presentación indirecta y directa, respectivamente), pero también participan moléculas coestimuladoras como CD28 en los linfocitos T y los ligandos CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno **(fig. 307-1)**. La señalización a través de estas vías induce la activación de la actividad de cinasa de la calcineurina que, a su vez, activa los factores de transcripción que ocasionan la regulación ascendente de múltiples genes, lo que incluye señales de interleucina 2 (IL-2) y de interferón gamma. La IL-2 señala el sitio efector de rapamicina (TOR, *target of rapamycin*) para inducir la proliferación celular en forma autocrina. Existe evidencia de que los antígenos que no pertenecen a HLA también pueden participar en los episodios de rechazo del trasplante renal. Los receptores que reciben un riñón de gemelos idénticos en HLA pueden tener episodios de rechazo y requieren tratamiento de inmunodepresión de mantenimiento, en tanto que los trasplantes en gemelos idénticos no requieren de inmunodepresión. Se han documentado antígenos diferentes a HLA, como el sistema de antígenos específicos para células endoteliales, polimorfismo limitado y antígenos tubulares, que actúan como objetivo de las respuestas de rechazo humoral o celular, respectivamente.

TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

El tratamiento inmunodepresor, como se encuentra disponible a la fecha, por lo general suprime todas las respuestas inmunitarias, incluidas aquellas dirigidas contra bacterias, hongos o incluso células tumorales malignas. En términos generales, todos los fármacos de utilidad clínica son más selectivos a las respuestas inmunitarias primarias que a las de memoria. Los fármacos que suprimen la respuesta inmunitaria clásicamente se dividen en fármacos de inducción y de mantenimiento y se revisan en los siguientes párrafos. Los fármacos que a la fecha se utilizan en la clínica se mencionan en el **cuadro 307-3**.

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Se administra a la mayor parte de receptores de trasplante renal en Estados Unidos al momento del trasplante, a fin de reducir el riesgo de rechazo agudo temprano y disminuir o eliminar el uso de esteroides o inhibidores de la calcineurina y sus efectos tóxicos asociados. El tratamiento de inducción consiste en anticuerpos que podrían ser monoclonales o policlonales y que pueden ocasionar o no disminución en el número de células.

Fármacos que disminuyen el número de células Globulina antitimocítica: los linfocitos humanos periféricos, timocitos o los linfocitos provenientes de fístulas del conducto torácico o del bazo se inyectan en caballos, conejos o cabras para producir suero antilinfocítico, a partir de la cual se separa la fracción globulínica. Estos anticuerpos policlonales inducen reducción en el número de linfocitos y pueden pasar varios meses para que se recupere el sistema inmunitario.

CUADRO 307-3 Fármacos inmunodepresores de mantenimiento

FÁRMACO	FARMACOLOGÍA	MECANISMOS	EFECTOS SECUNDARIOS
Glucocorticoides	Incremento de la biodisponibilidad con hipoalbuminemia y hepatopatía; por lo general se utiliza prednisona/prednisolona	Se une al receptor citosólico y a las proteínas de golpe de calor. Antagoniza la transcripción de las interleucinas 1, 2, 3, 6, TNF-α e IFN-γ	Hipertensión, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, osteoporosis
Ciclosporina (CsA)	Polipéptido liposoluble, absorción variable, la microemulsión tiene absorción más predecible	Complejo trimolecular con ciclofilina y calcineurina → antagoniza la producción de citocinas (p. ej., IL-2), estimula la producción de TGF-β	Nefrotoxicidad, hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hirsutismo, hiperplasia gingival
Tacrolimús	Macrólido, se absorbe bien	Complejo trimolecular con FKBP-12 y calcineurina → antagoniza la producción de citocinas (p. ej., IL-2); puede estimular la producción de TGF-β	Similar a CsA, pero son poco comunes el hirsutismo y la hiperplasia gingival; es más probable la diabetes
Azatioprina	Análogo de la mercaptopurina	Sus metabolitos hepáticos inhiben la síntesis de proteínas	Depresión de la médula ósea (leucocitos > eritrocitos > plaquetas)
Micofenolato sódico/ mofetilo	Se metabolizan a ácido micofenólico	Inhiben la síntesis de proteínas a través de la inosina monofosfato deshidrogenasa	Diarrea, dolor abdominal cólico; son poco comunes la depresión de la médula ósea y el daño hepático relacionados con la dosis
Sirolimús/everolimús	Macrólido, mala biodisponibilidad oral	Forma complejos con FKBP-12 y antagoniza la cinasa p70 S6 en la vía del receptor de IL-2 para la proliferación	Hiperlipidemia, trombocitopenia
Belatacept	Proteína de fusión, inyección intravenosa	Se une a CD80 y CD86, evita la unión a CD 28 y la activación de linfocitos T	Enfermedad linfoproliferativa después de trasplante

FKBP-12, proteína 12 que se une a FK506; IFN, interferón; IL, interleucina; TGF, factor transformador del crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral.

Los anticuerpos monoclonales contra subgrupos definidos de linfocitos ofrecen una forma más precisa y estandarizada de tratamiento. Alemtuzumab es una proteína dirigida contra CD52, que tiene distribución amplia en las células inmunitarias como linfocitos B y T, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos y algunos granulocitos.

Fármacos que no disminuyen el número de células Otro método de tratamiento más selectivo se dirige a la cadena alfa de 55 kDa del receptor de IL-2, que se expresa en los linfocitos T y que han sufrido activación reciente. Este método se utiliza como profilaxis para el rechazo agudo en el periodo inmediato después del trasplante y es eficaz para reducir la tasa de rechazo agudo temprano con pocos efectos secundarios.

El siguiente paso en la evolución de esta estrategia terapéutica, que ya se ha logrado en el corto plazo en un número pequeño de pacientes compatibles desde el punto de vista inmunitario, consiste en la eliminación de todo el tratamiento inmunodepresor de mantenimiento.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Todos los pacientes sometidos a trasplante renal deben recibir tratamiento inmunodepresor de mantenimiento, excepto los gemelos idénticos. La combinación utilizada más a menudo es el tratamiento triple con prednisona, un inhibidor de la calcineurina y un antimetabolito; los inhibidores de TOR de mamífero (mTOR) pueden sustituir uno de los dos últimos fármacos. En fecha reciente, la FDA aprobó un nuevo anticuerpo antagonista coestimulador, belatacept, como una nueva estrategia para prevenir la toxicidad a largo plazo con inhibidores de la calcineurina.

Antimetabolitos La *azatioprina* es un análogo de la mercaptopurina que hace dos decenios era la base del tratamiento inmunodepresor en humanos, pero cuyo uso ha disminuido con la aparición de fármacos más eficaces; este fármaco puede inhibir la síntesis de DNA, RNA o de ambos. La azatioprina se administra en dosis de 1.5-2 mg/kg por día. La reducción en la dosis es necesaria porque causa leucopenia y en ocasiones trombocitopenia. Las cantidades excesivas de azatioprina también pueden ocasionar ictericia, anemia y alopecia. Si es esencial administrar de manera simultánea alopurinol, debe reducirse la dosis de azatioprina. Como la inhibición de la xantina oxidasa retrasa su desdoblamiento, debe evitarse esta combinación.

El *micofenolato mofetilo* o *micofenolato sódico* se metaboliza a ácido micofenólico, que se utiliza en lugar de la azatioprina en la mayor parte de los centros hospitalarios. Tiene un mecanismo de acción similar y toxicidad gastrointestinal leve, pero produce supresión de la médula ósea; su ventaja es su mayor potencia para evitar o corregir el rechazo.

Esteroides Los *glucocorticoides* son fármacos auxiliares importantes en el tratamiento inmunodepresor. Entre todos los fármacos empleados, la prednisona tiene el efecto más fácil de valorar y en dosis elevadas suele ser eficaz para la corrección del rechazo. En términos generales, se administran 200-300 mg de prednisona inmediatamente antes o al momento del trasplante y la dosis se reduce a 30 mg en el lapso de 1 semana. Los efectos secundarios de los glucocorticoides, en particular la alteración de la cicatrización de las heridas y la predisposición a las infecciones, hacen deseable la reducción gradual de la dosis tan pronto como sea posible en el periodo posoperatorio inmediato. Muchos centros hospitalarios cuentan con protocolos para la interrupción temprana o incluso evitar la administración de esteroides por los efectos a largo plazo sobre el hueso, piel y metabolismo de la glucosa. Para el tratamiento del rechazo agudo, se administra metilprednisolona en dosis de 0.5-1 g por vía IV inmediatamente después del diagnóstico de rechazo, el cual se continúa cada 24 h por 3 días: tales dosis no son eficaces en el rechazo crónico. Los pacientes cuya función renal se encuentra estable después de 6 meses o 1 año, por lo general no requieren dosis elevadas de prednisona; la dosis de mantenimiento es de 5-10 mg por día. El principal efecto de los esteroides es la prevención de la liberación de IL-6 e IL-1 por los monocitos y macrófagos.

Inhibidores de la calcineurina La *ciclosporina* es un péptido micótico con actividad inmunodepresora potente. Actúa en la vía de la calcineurina para antagonizar la transcripción de mRNA para IL-2 y de otras citocinas proinflamatorias, con lo que inhibe la proliferación de linfocitos T. Aunque trabaja sola, la ciclosporina es más eficaz en combinación con glucocorticoides y micofenolato. Los resultados clínicos con decenas de miles de trasplantes renales han sido impresionantes. Entre sus efectos tóxicos (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, diabetes), sólo la nefrotoxicidad es un problema grave de tratamiento y se revisa con mayor detalle más adelante.

El *tacrolimús* (antes conocido como FK506) es un macrólido micótico que tiene el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina y el mismo perfil de efectos secundarios; sin embargo, no produce hirsutismo o hiperplasia gingival. Con el tacrolimús es más común la aparición de diabetes mellitus *de novo*. El fármaco se utilizó por primera vez en el trasplante hepático y puede sustituir por completo a la ciclosporina o usarse como alternativa en pacientes sometidos a trasplante renal cuyo rechazo se controla mal con ciclosporina. Ya está disponible una presentación de tacrolimús de liberación prolongada y se administra una vez al día

Inhibidores de mTOR El *sirolimús* (antes denominado rapamicina) es otro macrólido micótico con diferente mecanismo de acción; inhibe la vía de señalización del factor de crecimiento de los linfocitos T, evitando la respuesta a IL-2 y otras citocinas. Puede utilizarse sirolimús en combinación con ciclosporina o tacrolimús o con ácido micofenólico para evitar el uso de inhibidores de la calcineurina.

El everolimús es otro inhibidor de mTOR con mecanismo de acción similar al *sirolimús*, pero con mejor biodisponibilidad.

Belatacept Es una proteína de fusión que se une a un ligando coestimulador (CD80 y CD86) que se halla en las células presentadoras de antígeno, causando la interrupción de su unión a CD28 en los linfocitos T. Esta inhibición ocasiona anergia de los linfocitos T y apoptosis. La FDA aprobó belatacept para receptores de trasplante renal y se administra una vez al mes en goteo intravenoso. Los 7 años de seguimiento del Ensayo *Nephroprotection and Efficacy as first line Immunosuppression* (BENEFIT) mostraron mayor supervivencia del paciente y del injerto para el grupo tratado con éste en comparación con la ciclosporina.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO DEL RECEPTOR

En las 48 horas siguientes a la cirugía debe realizarse hemodiálisis adecuada y cuidar que las concentraciones séricas de potasio no se eleven drásticamente, a fin de evitar la aparición de arritmias cardiacas transoperatorias. La diuresis que a menudo ocurre en el posoperatorio debe ser vigilada de cerca. En algunos casos podría ser abundante, lo que refleja la incapacidad de los túbulos isquémicos para regular la excreción de sodio y agua; con diuresis significativa pueden ocurrir grandes pérdidas de potasio. La mayoría de los pacientes con uremia más crónica tienen exceso de líquido extracelular y es útil conservar el volumen de líquidos expandido en el periodo posoperatorio inmediato. La necrosis tubular aguda (ATN, *acute tubular necrosis*) por isquemia puede causar oliguria inmediata o puede aparecer después de un periodo corto inicial de función del injerto. La recuperación por lo general ocurre en 3 semanas, aunque se han reportado periodos de hasta 6 semanas. Es común que se añada necrosis tubular aguda al rechazo, y el diagnóstico diferencial puede ser difícil sin biopsia del injerto. El tratamiento con ciclosporina prolonga la ATN y en algunos pacientes no ocurre la diuresis hasta que se reduce la dosis de manera drástica. Muchos centros hospitalarios evitan iniciar la ciclosporina durante los primeros días, utilizando globulina antilinfocítica o anticuerpos monoclonales junto con ácido micofenólico y prednisona hasta que se restablece la función renal. En la **figura 307-2** se ilustra un algoritmo seguido por muchos centros de trasplante para el tratamiento temprano después del trasplante de receptores con riesgo alto o bajo de disfunción renal temprana.

EPISODIO DE RECHAZO

El diagnóstico temprano de rechazo permite el inicio oportuno del tratamiento para conservar la función renal y evitar daño irreversible. La evidencia clínica de rechazo rara vez se caracteriza por fiebre, hinchazón y dolor sobre el sitio del aloinjerto. El rechazo quizá se manifieste sólo con incremento en las concentraciones séricas de creatinina con o sin reducción en el volumen urinario. El objetivo debe ser descartar otras causas de deterioro funcional.

La ecografía Doppler es útil para detectar los cambios en la vasculatura y en el flujo sanguíneo renales. Rara vez ocurre trombosis de la vena renal; puede ser reversible si es causada por factores técnicos y la intervención es oportuna. El diagnóstico ecográfico es el procedimiento preferido para descartar obstrucción urinaria o confirmar la presencia de acumulación perirrenal de orina, sangre o linfa. Un incremento en las concentraciones séricas de creatinina es un marcador tardío de rechazo, pero puede ser el único signo. Son necesarios los nuevos biomarcadores para la detección temprana sin penetración corporal de rechazo del aloinjerto.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús) tienen un efecto vasoconstrictor de la arteriola aferente en el riñón y pueden producir lesión vascular e intersticial permanentes después del tratamiento sostenido con dosis elevadas. Esta acción causa deterioro en la función renal, la cual es difícil de diferenciar del rechazo si no se realiza una biopsia renal. La fibrosis intersticial, vacuolización tubular isométrica y engrosamiento de las paredes arteriales sugieren este efecto secundario, pero no son

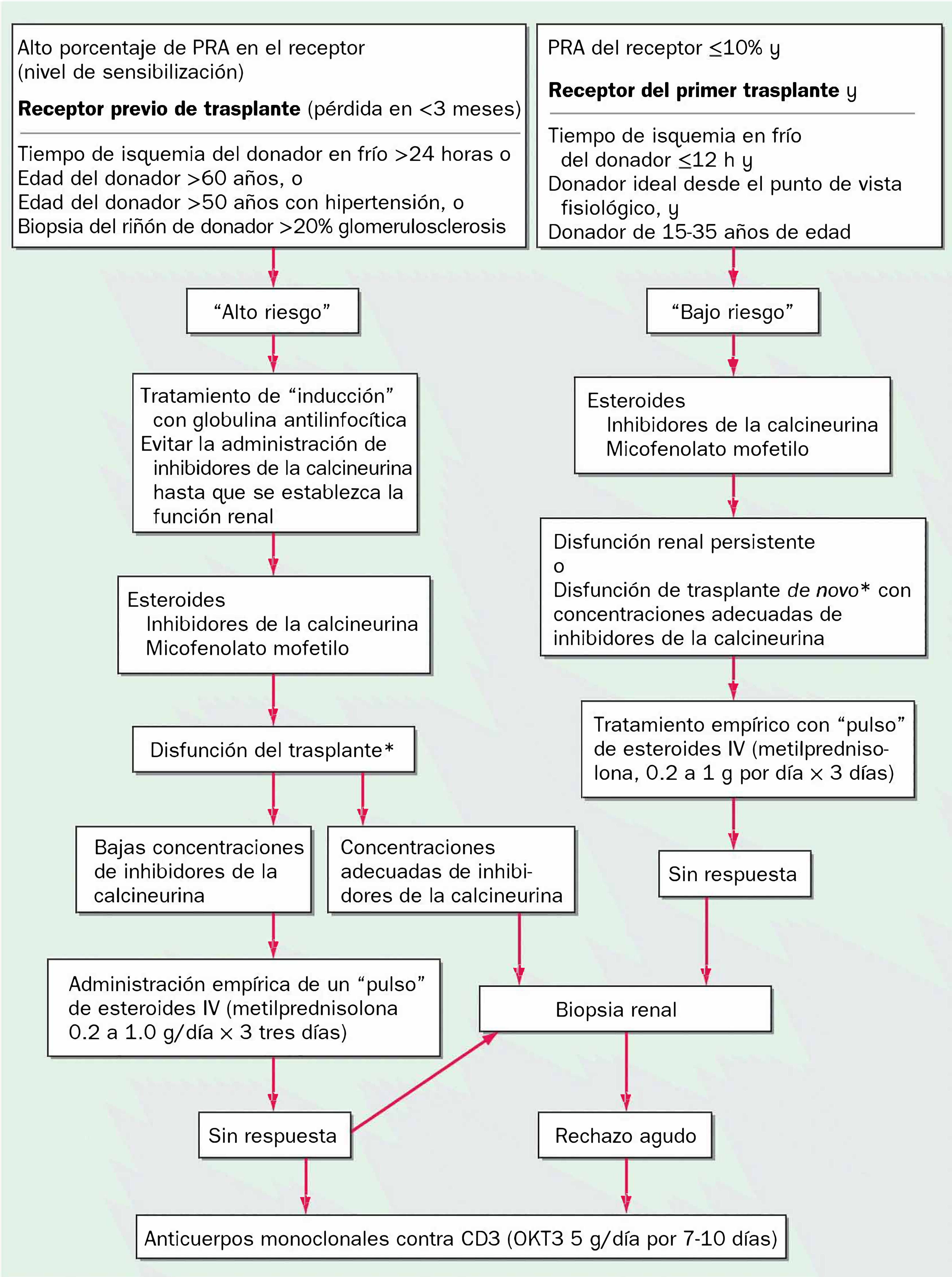


FIGURA 307-2 Algoritmo típico para la atención temprana después del trasplante de pacientes receptores de riñón. Si existen factores de "alto riesgo" para los receptores o donadores, se utiliza un tratamiento más intensivo. Los pacientes de bajo riesgo pueden recibir tratamiento con un régimen inmunodepresor estándar. Los pacientes con alto riesgo de rechazo o disfunción de trasplante por isquemia o nefrotoxicidad a menudo reciben globulina antilinfocítica para proporcionar inmunodepresión temprana más potente o para evitar la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina. * Cuando existe disfunción temprana del trasplante, deben descartarse causas prerrenales, obstructivas y vasculares por ecografía. El panel de respuesta de anticuerpos (PRA) es la cuantificación de cuántos anticuerpos están presentes en un individuo elegible para trasplante en comparación con el grupo de células que representa la distribución de antígenos en el donador. APC, célula presentadora de antígeno; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor.

diagnósticos. Si no se detecta rechazo en la biopsia, la concentración sérica de creatinina puede responder a la reducción en la dosis; sin embargo, si hay actividad de rechazo en la biopsia, está indicado el tratamiento apropiado. El primer episodio de rechazo suele tratarse con la administración IV de metilprednisolona, 500-1 000 mg/día por 3 días. La incapacidad para responder es indicación para el tratamiento con anticuerpos, por lo general con globulina antitimocítica.

La evidencia de lesión mediada por anticuerpos se presenta cuando se detecta lesión y depósito del componente c4d del complemento por marcado con fluorescencia. Esto suele acompañarse de la detección de anticuerpos en la sangre del receptor. El pronóstico es malo y está indicado el uso intensivo de plasmaféresis, administración de inmunoglobulina, anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab) dirigido a los linfocitos B, bortezomib para anticuerpos dirigidos a células plasmáticas y eculizumab para inhibir el complemento.

PROBLEMAS DE TRATAMIENTO

El cuadro 307-4 muestra el tiempo típico después del trasplante cuando ocurre la mayor parte de las infecciones oportunistas comunes. La profilaxis para el citomegalovirus (CMV) y neumonía por *P. jirovecii* se administra por 6-12 meses después del trasplante.

Los signos y síntomas de infección pueden ocultarse o distorsionarse. La fiebre sin una causa obvia es común y sólo después de unos cuantos días o semanas puede volverse manifiesto el origen viral o micótico. Las infecciones bacterianas son más comunes durante el primer mes después del trasplante. Se hace énfasis en la importancia de los hemocultivos en tales pacientes, porque son comunes las infecciones sistémicas sin un origen evidente. De particular riesgo son las lesiones pulmonares de aparición rápida, que pueden ocasionar la muerte en 5 días a partir de su inicio. Cuando las lesiones se tornan evidentes, deben interrumpirse los fármacos inmunodepresores, con excepción de las dosis de mantenimiento de prednisona.

A menudo están indicados los procedimientos diagnósticos intensivos, como la biopsia transbronquial y a pulmón abierto; si hay infecciones por *Pneumocystis carinii* **(cap. 215)**, el tratamiento preferido consiste en trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX); se ha utilizado anfotericina B de manera eficaz en las infecciones micóticas sistémicas. Es muy eficaz la profilaxis contra *P. jirovecii* con dosis bajas diarias o cada tercer día de TMP-SMX. La afección de la orofaringe con *Candida* **(cap. 211)** puede tratarse con nistatina local. Las infecciones micóticas invasoras requieren tratamiento con fármacos sistémicos como fluconazol. En infecciones micóticas resistentes al fluconazol puede ser eficaz la anfotericina A en dosis pequeñas (total 300 mg) en un periodo de 2 semanas. Los antibióticos macrólidos, en especial ketoconazol y eritromicina y algunos antagonistas de los conductos del calcio (diltiazem, verapamilo), compiten con los inhibidores de calcineurina por el catabolismo en el citocromo P450 y causan aumento de las concentraciones de los fármacos inmunodepresores. Los analépticos, como el difenilhidantoinato y la carbamazepina, incrementan el catabolismo, ocasionando dosis bajas. También ocurren infecciones por *aspergilosis* **(cap. 212)**, *Nocardia* **(cap. 169)** y en especial por CMV **(cap. 190)**.

El CMV es un DNAvirus común y peligroso en pacientes trasplantados; por lo general no aparece hasta el final del primer mes después del trasplante. La infección activa por CMV en ocasiones se asocia o se confunde, con episodios de rechazo. Los pacientes con mayor riesgo para enfermedad grave por CMV son aquellos con anticuerpos contra CMV que reciben un injerto de

CUADRO 397-4 Infecciones oportunistas más comunes en receptores de trasplante renal

Cerca del trasplante (<1 mes)	Tardías (>6 meses)
Infecciones de la herida	*Aspergillus*
Infecciones por virus del herpes	*Nocardia*
Candidiasis oral	Virus BK (polioma)
Infección de vías urinarias	Herpes zóster
Tempranas (1-6 meses)	Hepatitis B
Pneumocystis carinii	Hepatitis C
Citomegalovirus	
Legionella	
Listeria	
Hepatitis B	
Hepatitis C	

un donador con anticuerpos positivos contra el virus (mortalidad de 15%). El valganciclovir es una forma oral de ganciclovir, es rentable y tiene biodisponibilidad; ha demostrado ser eficaz para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad por CMV. El diagnóstico temprano en un paciente con fiebre con sospecha clínica de enfermedad por CMV puede establecerse al determinar la carga viral de CMV en sangre. El incremento de los anticuerpos IgM contra CMV también es diagnóstico. Los cultivos de CMV de sangre pueden ser menos sensibles. La invasión hística de CMV es común en el tubo digestivo y en pulmones. La retinopatía por CMV ocurre de manera tardía en la evolución de la enfermedad, si no se trata. También está indicado el tratamiento de la enfermedad activa por CMV con valganciclovir. En muchos pacientes con respuesta inmunitaria contra CMV, la reactivación viral puede ocurrir con los regímenes mayores de inmunodepresión.

Los virus del grupo del polioma (BK, JC, SV40) son otra clase de DNA-virus que permanecen inactivos en los riñones y que pueden sufrir activación por la inmunodepresión. Cuando ocurre reactivación con BK, hay un 50% de probabilidad de fibrosis progresiva y pérdida del injerto en 1 año por reactivación del virus. El riesgo de infección se asocia con el grado general de inmunodepresión más que con los inmunodepresores utilizados. Debe realizarse una biopsia renal para establecer el diagnóstico. Se han observado resultados variables con leflunomida, cidofovir y antibióticos del grupo de las quinolonas (que son eficaces contra la helicasa del polioma), pero es más importante reducir la carga de inmunodepresores.

Las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son bien conocidas; incluyen hemorragia de tubo digestivo, alteración de la cicatrización de las heridas, osteoporosis, diabetes mellitus, formación de cataratas y pancreatitis hemorrágica. El tratamiento de la ictericia inexplicada en pacientes sometidos a trasplante incluye la interrupción o reducción de los fármacos inmunodepresores si se sospecha hepatitis o farmacotoxicidad. El tratamiento en tales circunstancias a menudo no ocasiona rechazo del trasplante, al menos por varias semanas. El aciclovir es eficaz en el tratamiento de las infecciones por virus del herpes simple.

LESIONES CRÓNICAS EN RIÑONES TRASPLANTADOS

Aunque la supervivencia del trasplante a 1 año es excelente, la mayor parte de los receptores experimenta una disminución progresiva en la función renal con el paso del tiempo. La disfunción crónica del trasplante renal puede ser causada por enfermedad recurrente, hipertensión, nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimús, rechazo inmunitario crónico, glomerulosclerosis focal secundaria o una combinación de estas fisiopatologías. A menudo se encuentran cambios vasculares crónicos con proliferación de la íntima e hipertrofia de la media. El control de la hipertensión sistémica e intrarrenal con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina parece tener influencia beneficiosa en la tasa de progresión de la disfunción crónica del trasplante renal. La biopsia renal puede diferenciar el rechazo celular subagudo de la enfermedad recurrente o de la esclerosis focal secundaria.

CÁNCER

La incidencia de tumores en pacientes con tratamiento de inmunodepresión es de 5-6%, ~100 veces mayor que en la población general de edad similar. Las lesiones más comunes son el cáncer de piel y de los labios y el carcinoma *in situ* del cuello uterino, así como los linfomas, como el linfoma no hodgkiniano. El riesgo se incrementa en proporción con la carga total de inmunodepresores administrados y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Es necesaria la vigilancia del cáncer cutáneo y cervicouterino.

OTRAS COMPLICACIONES

Los pacientes de trasplante renal y en diálisis crónica tienen mayor incidencia de muerte por infarto miocárdico y apoplejía que la población general, lo que es aún más cierto en diabéticos. Los factores que contribuyen comprenden el uso de glucocorticoides, de sirolimús y la hipertensión. Los pacientes receptores de trasplante renal tienen mayor prevalencia de arteriopatía coronaria y enfermedad vascular periférica. El porcentaje de defunciones por estas causas se ha incrementado con lentitud al igual que el número de pacientes diabéticos trasplantados y conforme se incrementa el promedio de edad de los receptores de trasplante. Más de 50% de la mortalidad de receptores de trasplantes se atribuye a enfermedades cardiovasculares. Además del control estricto de la presión arterial y de las concentraciones de lípidos en sangre, una parte importante del tratamiento consiste en la vigilancia estrecha de los pacientes para indicaciones de tratamiento médico o intervenciones quirúrgicas adicionales.

La *hipertensión* puede ser causada por 1) la enfermedad del riñón original; 2) actividad de rechazo en el trasplante; 3) estenosis de la arteria renal si se realizó una anastomosis término-terminal en una rama de la arteria iliaca; 4) toxicidad por inhibidores de la calcineurina, complicación que quizá mejore con la reducción en las dosis. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser útiles, pero al inicio con frecuencia se utilizan antagonistas de los conductos del calcio. Debe reducirse la hipertensión a cifras de 120-130/70-80 mm Hg.

La *hipercalcemia* después del trasplante puede indicar incapacidad de las glándulas paratiroides hiperplásicas para presentar regresión. La necrosis aséptica de la cabeza del fémur probablemente se deba a hiperparatiroidismo preexistente con agravamiento del tratamiento con glucocorticoides. Con la mejoría en el tratamiento del metabolismo del calcio y del fósforo durante la diálisis crónica, la incidencia de complicaciones relacionadas con la paratiroides ha disminuido de manera notable. La actividad persistente de hiperparatiroidismo quizá requiera paratiroidectomía subtotal.

Aunque la mayor parte de los pacientes con trasplante tiene una producción elevada de eritropoyetina y normalización de las concentraciones de hemoglobina, la *anemia* a menudo se atribuye a los fármacos inmunodepresores, que pueden causar depresión de la médula ósea, lo que incluye azatioprina, ácido micofenólico y sirolimús. La hemorragia de tubo digestivo es un efecto secundario común del tratamiento a largo plazo y en dosis elevadas de esteroides. Muchos pacientes trasplantados tienen depuraciones de creatinina de 30-50 mL/min y pueden considerarse de forma similar a otros pacientes con insuficiencia renal crónica para el tratamiento de la anemia, lo que incluye la administración de complementos eritropoyetina.

La *hepatitis crónica*, en particular aquella causada por virus de la hepatitis B, puede ser progresiva y letal en el término de un decenio. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas de antígeno de superficie de la hepatitis B se encuentran en mayor riesgo, según lo indican algunos estudios, al igual que la presencia de virus de la hepatitis C, cuando se inicia un ciclo de tratamiento de inmunodepresión en pacientes con trasplante. Sin embargo, la introducción de los nuevos medicamentos antivirales altamente eficaces de acción directa contra la hepatitis C promete reducir este riesgo de manera significativa.

LECTURAS ADICIONALES

Birnbaum LM *et al.*: Management of chronic allograft nephropathy: A systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 4:860, 2009.

Briganti EM *et al.*: Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. N Engl J Med 347:103, 2002.

Freeman RB Jr: Survival benefit: Quality versus quantity and trade-offs in developing new renal allocation systems. Am J Transplant 7:1043, 2007.

Hirsch HH *et al.*: Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. Transplantation 79:1277, 2005.

Hodson EM *et al.*: Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev CD003774, 2008.

Ibrahim HN *et al.*: Long-term consequences of kidney donation. N Engl J Med 360:459, 2009.

KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 9 Suppl 3:S1, 2009.

Lentine KL *et al.*: Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 16:496, 2005.

Loupy A *et al.*: Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. N Engl J Med 369:1215, 2013.

Matas AJ *et al.*: OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant 15 Suppl 2:1, 2015.

Riella LV, Sheridan AM: Testing for high-risk APOL1 alleles in potential living kidney donors. Am J Kidney Dis 66:396, 2015.

Sawinski D *et al.*: Successful treatment of Hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. Am J Transplant 16:1588, 2017.

Stegall MD: Clinical management of renal transplant patients with donor-specific alloantibody: The state of the art. Clin Transpl 307, 2010.

Stewart DE *et al.*: Changes in deceased donor kidney transplantation one year after KAS implementation. Am J Transplant 16:1834, 2016.

Vincenti F *et al.*: Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. N Engl J Med 374:333, 2016.

Webster AC *et al.*: Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. Am J Transplant 7:2140, 2007.

Wolfe RA *et al.*: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 341:1725, 1999.

308 Enfermedades glomerulares

Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

Ambos riñones de una persona poseen en promedio 1.8 millones de capilares glomerulares en forma de ovillo. Cada ovillo está dentro del espacio de Bowman. La cápsula que circunscribe este espacio está revestida de células de epitelio parietal que muestran transición hasta la forma de epitelio tubular que integra la nefrona proximal o migra al ovillo para reponer a los podocitos. El ovillo capilar glomerular proviene de una arteria aferente que forma un lecho capilar ramificado dentro de una matriz mesangial **(fig. 308-1)**. La red capilar desemboca en una arteriola eferente que pasa sangre filtrada al interior de capilares peritubulares corticales o a los vasos rectos de la médula renal a los que abastece y cambia a una estructura tubular plegada. Por esto, el ovillo capilar glomerular, que recibe sangre y es drenado por arteriolas, representa un sistema porta arteriolar. Las células endoteliales perforadas están sobre la membrana basal glomerular (GBM,-*glomerular basement membrane*) y revisten a los capilares glomerulares. Las prolongaciones delicadas que se extienden desde los podocitos epiteliales, revisten la superficie externa de estos capilares y los podocitos se conectan entre sí por medio de membranas de poros en hendidura que forman una barrera de filtración selectiva.

Los capilares glomerulares filtran entre 120 y 180 L de agua plasmática al día, que contiene solutos que se reabsorben o descargan por medio de los túbulos. Una barrera físico-química regida por el diámetro del poro y por cargas electrostáticas negativas excluye de la filtración a muchas proteínas grandes y a todas las células. Los mecanismos de filtración y reabsorción son muy complejos en el caso de muchos solutos **(cap. 303)**; por ejemplo, en el caso de la albúmina sérica, el glomérulo es una barrera imperfecta. La albúmina posee carga negativa, con lo cual tendería a repeler a la GBM de carga negativa, pero sólo tiene un radio físico de 3.6 nm, en tanto que los poros en la GBM y en las membranas con poros en hendidura tienen un radio de 4 nm. En consecuencia, de forma inevitable, cantidades importantes de albúmina cruzan la barrera de filtración para recuperarse por los receptores de megalina y cubilina en el túbulo proximal. Como dato sobresaliente, los seres humanos con nefronas normales no excretan más de 8-10 mg de albúmina en la orina diaria, ~20-60% del total de proteína excretada. Esta cantidad de albúmina y otras proteínas pueden llegar a niveles importantes (gramos) después de daño glomerular.

La diversidad de enfermedades que afectan el glomérulo es enorme porque es posible lesionar los capilares que lo componen, en diversas formas y así generar lesiones distintas y cambios peculiares que se detectan en el análisis de orina. Mediante agrupar todas las enfermedades mencionadas en un corto número de síndromes clínicos se obtiene un mejor panorama.

PATOGENIA DE LAS GLOMERULOPATÍAS

Se conocen muchas formas de glomerulopatías cuya patogenia depende en forma variable de la presencia de mutaciones genéticas, infecciones, exposición a toxinas, autoinmunidad, aterosclerosis, hipertensión, embolias, trombosis o diabetes mellitus; sin embargo, incluso después de estudios cuidadosos, a menudo se desconoce la causa y por ello la lesión recibe el nombre de *idiopática*. Se mencionan características específicas o peculiares de la patogenia al describir cada una de las glomerulopatías en las secciones correspondientes de este capítulo.

Algunas glomerulopatías son consecuencia de mutaciones genéticas que producen enfermedades en familias o un efecto fundador: el síndrome nefrótico congénito proveniente de mutaciones en *NPHS1* (nefrina) y *NPHS2* (podocina) afecta desde el nacimiento la membrana con poros en hendidura, y las mutaciones en el conducto de cationes *TRPC6* en la vida adulta causan *glomerulosclerosis segmentaria focal* (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*); polimorfismos en el gen que codifica la apolipoproteína L1, *APOL1*, constituyen un riesgo importante para un 70% de los estadounidenses de raza negra con nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) no diabética, principalmente FSGS; mutaciones en el factor H del complemento ligadas con *glomerulonefritis membranoproliferativa* (MPGN, *membranoproliferative glomerulonephritis*), glomerulopatías C_3 o *síndrome hemolítico-urémico atípico (aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome)*, lipodistrofia parcial tipo II por mutaciones en los genes que codifican la lamina A/C, o PPARγ, causan un síndrome metabólico por MPGN

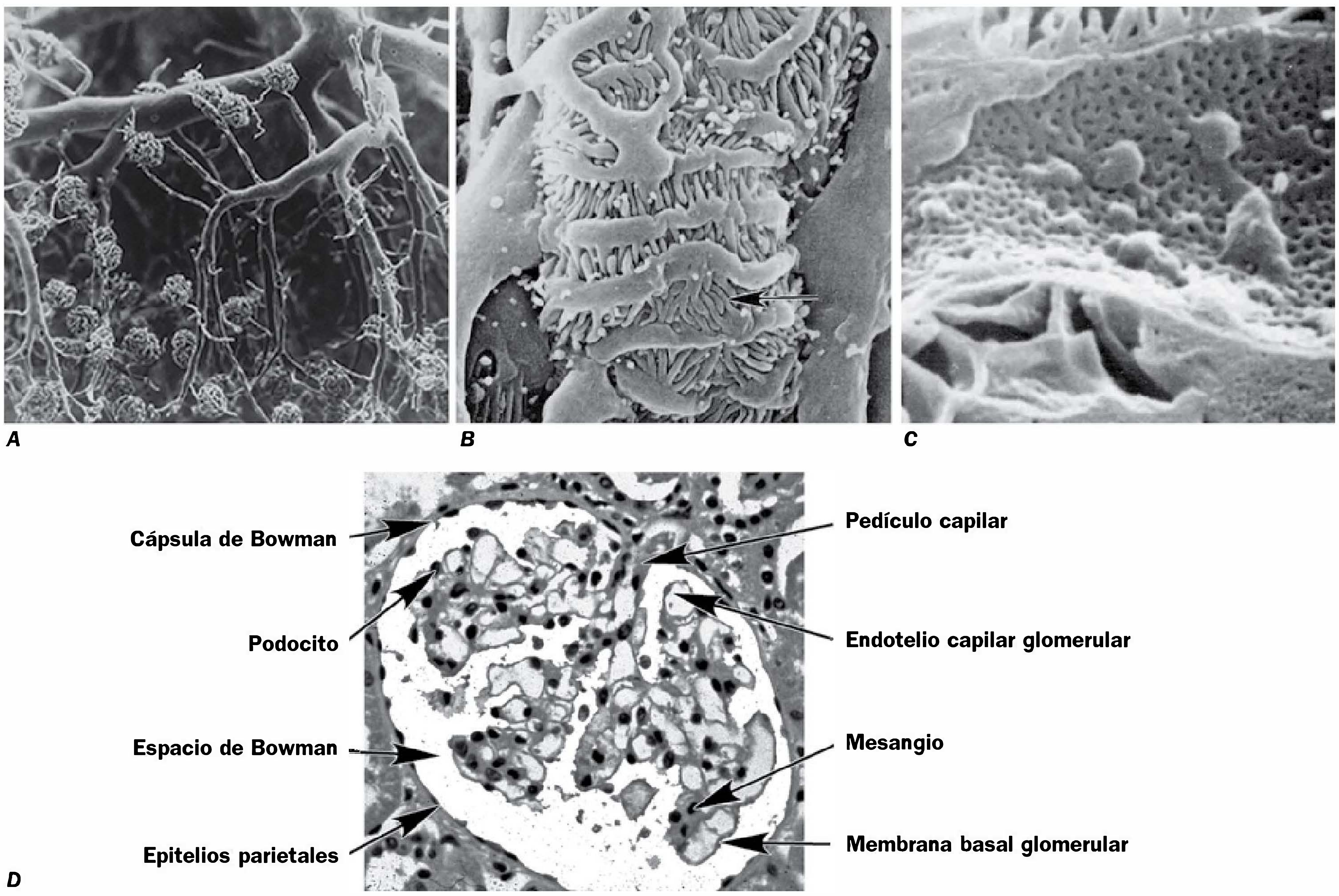


FIGURA 308-1 Estructura glomerular. ***A.*** Los capilares glomerulares forman una red de arterias, arteriolas renales que desembocan en una arteriola aferente, el lecho capilar glomerular (ovillo) y una arteriola eferente. *(Tomada de VH Gattone II et al.: Hypertension 5:8, 1983.)* ***B.*** Microfotografía electrónica de barrido de podocitos que recubren la cara exterior de los capilares glomerulares (las *flechas* señalan los pies de los podocitos). ***C.*** Microfotografía electrónica de barrido de endotelios perforados que recubren los capilares glomerulares. ***D.*** Aspecto de las regiones normales del glomérulo bajo el microscopio de luz. *(A-C: por cortesía del Dr. Vincent Gattone, Indiana University; con autorización.)*

o glomerulopatías C_3, que en ocasiones se acompaña de depósitos densos y factor nefrítico C3; el síndrome de Alport, por mutaciones en los genes que codifican las cadenas α3, α4 o α5 de la colágena de tipo IV, produce *membranas basales dehiscentes* con *glomerulosclerosis*, y las enfermedades por depósito lisosómico, como la deficiencia de galactosidasa alfa A, que da origen a enfermedad de Fabry y la deficiencia de hidrolasa del ácido *N*-acetilneuramínico, que causa nefrosialidosis y que al final culmina en FSGS.

La hipertensión y la aterosclerosis causan estrés tensional, isquemia o la presencia de oxidantes lípidos que originan la llamada *glomerulosclerosis crónica*. La *hipertensión maligna* complica a muy corto plazo la glomerulosclerosis, con necrosis fibrinoide de arteriolas y glomérulos, microangiopatía trombótica e insuficiencia renal aguda. La *nefropatía diabética* es una lesión esclerótica adquirida, caracterizada por engrosamiento de la GBM como consecuencia de los efectos prolongados de la hiperglucemia, los productos terminales avanzados de la glucosilación y especies de oxígeno reactivas.

La inflamación de los capilares glomerulares se denomina *glomerulonefritis*. Se desconocen gran parte de los antígenos glomerulares o mesangiales que participan en la *glomerulonefritis regulada por mecanismos inmunitarios* **(fig. 308-2)**. Las células mesangiales o del epitelio glomerular pueden dispersarlos o expresar epítopos que simulen otras proteínas inmunógenas provenientes de otros sitios del cuerpo. Las bacterias, los hongos y los virus infectan de manera directa al riñón y así se producen sus propios antígenos. Las enfermedades autoinmunitarias como la *glomerulonefritis membranosa* (MGN, *membranous glomerulonephritis*) o MPGN se circunscriben a los riñones, en tanto que los padecimientos inflamatorios generalizados, como la *nefritis lúpica* o la *granulomatosis con poliangitis* (*de Wegener*), afectan los riñones y originan daño glomerular secundario. La *enfermedad contra la GBM* que produce el síndrome de Goodpasture, lesiona primordialmente a los pulmones y los riñones por la limitada distribución del dominio α3 NC1 de la colágena de tipo IV, que es el antígeno al que se dirige la acción de los anticuerpos.

La activación local de receptores tipo Toll en las células glomerulares, el depósito de complejos inmunitarios o la lesión que genera el complemento en las estructuras glomerulares inducen infiltración de mononucleares, que después causa una respuesta inmunitaria adaptativa atraída hacia los riñones por la liberación local de quimiocinas, las cuales atraen a los neu-

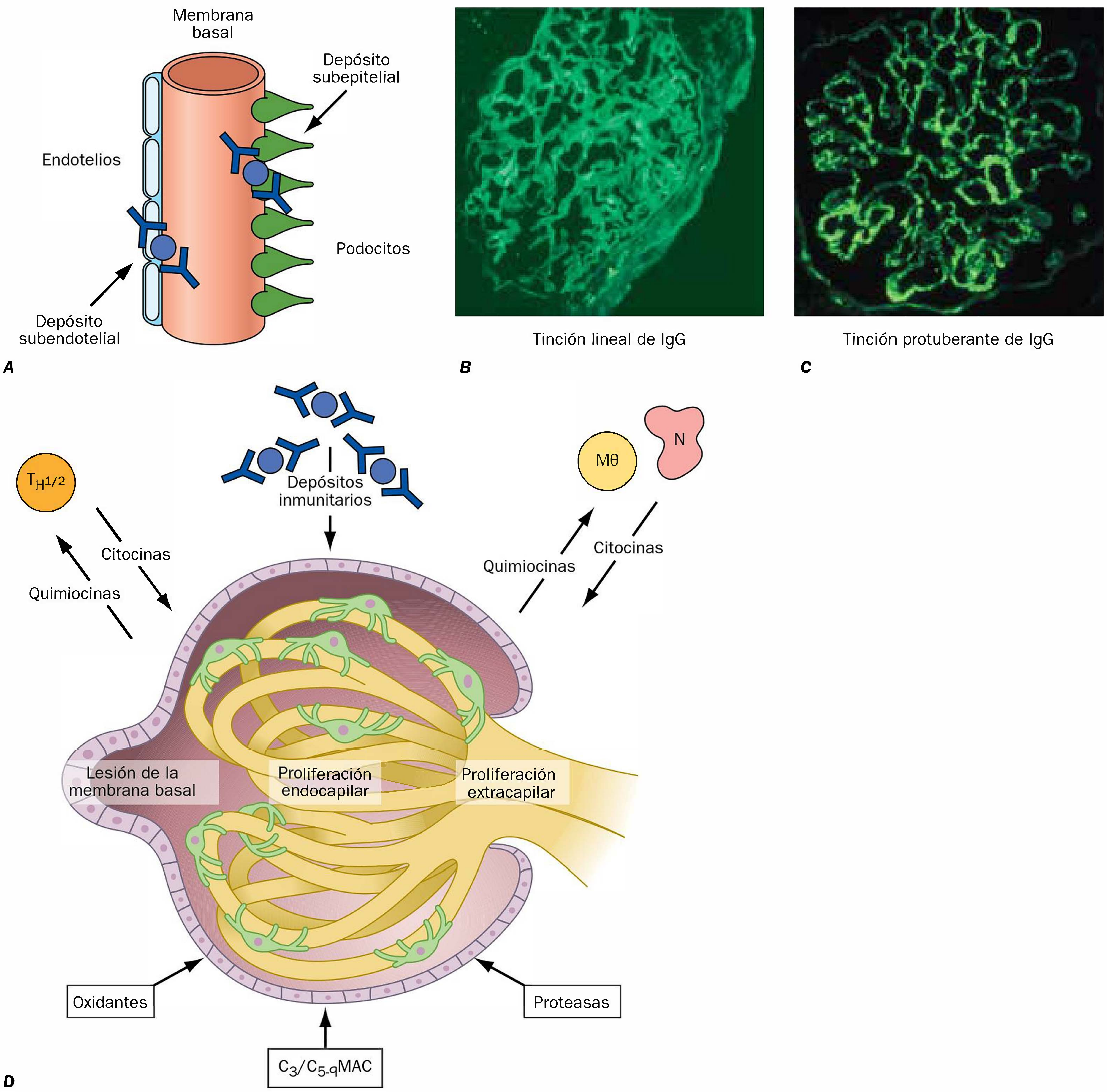


FIGURA 308-2 Lesiones del glomérulo por diversos mecanismos. ***A.*** Los depósitos inmunitarios preformados se precipitan desde la circulación y se acumulan en la membrana basal glomerular (GBM) en el espacio subendotelial o se forman *in situ* en él. ***B.*** Tinción inmunofluorescente de glomérulos con anti-IgG marcada, en donde se advierte la captación lineal en un individuo con enfermedad contra GBM, o los depósitos inmunitarios de un individuo con glomerulonefritis membranosa. ***C.*** Los mecanismos de la lesión glomerular tienen una patogenia compleja. De forma clásica, los depósitos inmunitarios y los de complemento atraen al glomérulo, macrófagos y neutrófilos. También atraen a los linfocitos T que participan en las características de la lesión. ***D.*** Los mediadores de amplificación como los oxidantes provenientes del punto local o las proteasas amplifican dicha inflamación y según el sitio del antígeno efector y los polimorfismos genéticos del hospedador, se lesiona la membrana basal con proliferación endocapilar o extracapilar.

trófilos, macrófagos y linfocitos T hacia el ovillo glomerular, donde reaccionan con antígenos y epítopos situados en o cerca de las células somáticas o sus estructuras al producir más citocinas y proteasas que dañan al mesangio, capilares y la GBM o ambos. La respuesta inmunitaria adaptativa es similar a la de otros tejidos, pero la activación precoz de los linfocitos T interviene de manera importante en el mecanismo de la glomerulonefritis. Los antígenos presentados por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase II a los macrófagos y las células dendríticas, junto con las moléculas de reconocimiento asociativo, intervienen en el repertorio de linfocitos T CD4/8.

Por sí mismos, los mononucleares lesionan el riñón, pero en forma clásica los fenómenos autoinmunitarios que dañan los glomérulos desencadenan una respuesta inmunitaria de tipo humoral. De modo típico, la *glomerulonefritis posestreptocócica*, la *nefritis lúpica* y la *nefritis membranosa* idiopática, tienen como punto de partida depósitos inmunitarios en la GBM, en tanto que en la enfermedad anti-GBM se producen anticuerpos contra esta membrana. Los complejos inmunitarios circulantes preformados se precipitan y depositan en la cara subendotelial de la GBM, mientras que otros depósitos inmunitarios se forman *in situ* en el lado subepitelial; estos últimos se acumulan cuando los autoanticuerpos circulantes detectan a su antígeno atrapado en el borde subepitelial de la GBM. En ocasiones surgen depósitos inmunitarios en el mesangio glomerular al acumularse complejos circulantes preformados o por las interacciones antígeno-anticuerpo *in situ*, los cuales estimulan la liberación de proteasas locales y activan la secuencia del complemento, de modo que generan complejos de ataque a base de las fracciones C_{5-9}. Además, los oxidantes locales dañan las estructuras glomerulares, producen proteinuria y borramiento de los podocitos. La superposición de causas o de mecanismos fisiopatológicos propicia lesiones glomerulares similares y ello sugiere que las respuestas moleculares ulteriores suelen converger hacia vías comunes de lesión.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR

La glomerulonefritis persistente, que deteriora la función renal, siempre se acompaña de nefritis intersticial, fibrosis renal y atrofia tubular **(fig. A3-27)**. Sin embargo, un aspecto no manifiesto es que la insuficiencia renal en la glomerulonefritis muestra una correlación histológica neta con el desarrollo de nefritis tubulointersticial y no con el tipo de lesión glomerular desencadenante.

La pérdida de la función renal por daño intersticial se explica de manera hipotética por varios mecanismos. La explicación más sencilla es que como resultado de la inflamación y la fibrosis intersticial la obstrucción tubular bloquea el flujo de orina; así, la obstrucción de los túbulos por restos o por compresión extrínseca, funcionalmente deja nefronas sin glomérulos. Un segundo mecanismo sugiere que los cambios intersticiales, que incluyen edema o fibrosis en este espacio (intersticial), alteran la estructura tubular y vascular, y disminuyen el transporte tubular normal de solutos y agua desde el interior del túbulo hasta el espacio vascular. Esta insuficiencia incrementa el contenido de solutos y agua en el líquido tubular, de manera que se desarrollan isostenuria y poliuria. También son ineficaces los mecanismos adaptativos propios de la retroalimentación tubuloglomerular, con lo cual disminuye la producción de renina del aparato yuxtaglomerular del glomérulo, afectado por la inflamación intersticial. Como consecuencia, disminuye la influencia vasoconstrictora local de la angiotensina II en las arteriolas glomerulares y la filtración es menor, a causa del decremento generalizado en el tono arteriolar. El tercer mecanismo incluye cambios en la resistencia vascular, por el daño de los capilares peritubulares. El volumen transversal de estos capilares disminuye en zonas de inflamación intersticial, edema o fibrosis; estas alteraciones estructurales en la resistencia vascular afectan la función renal de dos maneras. En primer lugar, las células tubulares muestran gran actividad metabólica y, como consecuencia, la disminución del riego sanguíneo puede causar daño isquémico. En segundo lugar, el bloqueo del flujo arteriolar glomerular de salida aumenta la hipertensión intraglomerular en los glomérulos menos afectados; esta hipertensión selectiva agrava y amplía la *esclerosis mesangial* y la *esclerosis de los glomérulos* menos afectados. Sea cual sea el mecanismo preciso, la *nefritis tubulointersticial aguda* **(fig. A3-27)** en sus inicios sugiere que la función renal puede recuperarse, en tanto que el desarrollo de *fibrosis intersticial crónica* anticipa la pérdida permanente **(fig. A3-30)**.

El daño persistente a capilares glomerulares se propaga a la zona tubulointersticial, que se acompaña de proteinuria. Se ha planteado una hipótesis de que las arteriolas eferentes que provienen de los glomérulos inflamados transportan mediadores inflamatorios, en flujo anterógrado y ello origina nefritis intersticial descendente y como consecuencia desarrollo de fibrosis. El filtrado glomerular proveniente de capilares glomerulares lesionados junto a la cápsula de Bowman también puede dirigirse de forma errónea al intersticio periglomerular. Sin embargo, muchos nefrólogos piensan que el filtrado glomerular proteinúrico que forma el líquido tubular, es la vía primaria de lesión tubulointersticial descendente, aunque ninguna de las hipótesis se excluyen mutuamente.

La explicación más sencilla del efecto de la proteinuria en la génesis de la nefritis intersticial es el paso cada vez más intenso de proteínas a la orina, que transportan citocinas y lipoproteínas activadas que generan especies de oxígeno reactivas, con lo que desencadenan una secuencia inflamatoria descendente en las células epiteliales que recubren la nefrona tubular y alrededor de las mismas. Esto induce la infiltración de linfocitos T y macrófagos en los espacios intersticiales y produce fibrosis y atrofia tubular.

Los túbulos se disgregan después del daño directo a sus membranas basales, lo que lleva a la presencia de más fibroblastos intersticiales y fibrosis en el sitio de la lesión; la evidencia reciente sugiere que los fibroblastos renales aumentan por varios mecanismos: transiciones epiteliales o endotelio-mesenquimatosas (15%), fibrocitos derivados de médula ósea (35%) y proliferación de fibroblastos residentes (50%). En esta transición intervienen de forma particularmente activa los factores transformadores de crecimiento beta (TGF-β, *transforming growth factor-beta*), de fibroblastos 2 (FGF-2), factor inducible por hipoxemia 1-α (HIF1-α) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*). En la nefritis persistente se multiplican los fibroblastos y depositan tenascina y una red de fibronectina para la polimerización de nuevas colágenas intersticiales I/III; estos fenómenos forman tejido cicatrizal por un proceso llamado fibrogénesis. En estudios experimentales, el inicio de la fibrogénesis puede ser antagonizado por la proteína 7 morfogenética de hueso y el factor hematopoyético de crecimiento y así no se pierde la estructura tubular. Cuando los fibroblastos superan en número a los factores de sobrevida, entran en apoptosis y la cicatriz permanente en los riñones se torna acelular, lo que deriva en insuficiencia renal irreversible.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Glomerulopatía

HEMATURIA, PROTEINURIA Y PIURIA

Las personas con una glomerulopatía por lo general muestran hematuria moderada y grados variables de proteinuria. De forma típica, la hematuria es asintomática. Surge la sospecha de que se ha desarrollado por la presencia incluso de 3-5 eritrocitos en el sedimento centrifugado de la primera orina de la mañana. El diagnóstico de lesión glomerular quizá no se hace inmediatamente porque los pacientes no se percatan de que tienen *hematuria microscópica* y solamente en contadas ocasiones, con la excepción de la nefropatía por IgA y la enfermedad drepanocítica, se advierte a simple vista. Cuando el médico busca la hematuria microscópica, quizá acompañada de proteinuria mínima (<500 mg/24 h), es importante descartar lesiones anatómicas como un cáncer de vías urinarias, de manera particular en ancianos varones. La hematuria microscópica también surge desde el inicio de la hipertrofia prostática benigna, la nefritis intersticial, la necrosis papilar, cálculos

CUADRO 308-1 Análisis de orina en busca de albuminuria/proteinuria

	ALBÚMINA EN ORINA DE 24 h[a] (mg/24 h)	PROPORCIÓN ALBÚMINA[a]/CREATININA (mg/g)	PROTEINURIA IDENTIFICADA EN TIRA COLORIMÉTRICA	PROTEÍNA EN ORINA DE 24 h[b] (mg/24 h)
Normal	8-10	<30	–	<150
Microalbuminuria	30-300	30-300	–/Huellas/1+	–
Proteinuria	>300	>300	Huellas-3+	>150

[a] Albúmina detectada por radioinmunoanálisis. [b] La albúmina comprende de 20-60% de la proteína excretada en la orina.

renales, nefropatías quísticas y lesiones vasculares renales. Sin embargo, cuando se identifican en el sedimento cilindros eritrocíticos **(fig. A3-34)** o eritrocitos dismorfos, es posible que haya surgido glomerulonefritis. Aparece un promedio de 8-10 mg/24 h de albúmina en la orina en ausencia de enfermedad renal. En la nefropatía temprana, como en la diabética, la proteinuria aumenta de 30-300 mg/24 h y se denomina microalbuminuria y representa la presencia de enfermedad renal. Más de 300 mg/24 h de albuminuria indican proteinuria franca y enfermedad renal más avanzada **(cuadro 308-1)**.

La *proteinuria sostenida* en que se expulsan más de 1-2 g/24 h también se origina a menudo de alguna glomerulopatía. Las personas con frecuencia no se percatan de que tienen proteinuria, salvo que presenten edema o que la orina esté espumosa al expulsarla. Es importante diferenciar la *proteinuria sostenida* respecto de cantidades menores de la llamada *proteinuria benigna* de la población sana (cuadro 308-1); esta última clase de proteinuria no es sostenida y por lo general se expulsa <1 g/24 h, ocasionalmente recibe el nombre de *proteinuria funcional* o *transitoria*. Tal variante de proteinuria se explica por fiebre, ejercicio, obesidad, apnea del sueño, estrés e insuficiencia cardiaca congestiva. La proteinuria que se presenta sólo con la bipedestación recibe el nombre de *ortostática* y tiene un pronóstico benigno. La proteinuria aislada que persiste después de varias visitas clínicas se encuentra en varias lesiones glomerulares. La proteinuria en la mayoría de los adultos con una glomerulopatía *no es selectiva* y contiene albúmina y una mezcla de otras proteínas, en tanto que en niños con *enfermedad de cambios mínimos*, la proteinuria es *selectiva* y en gran parte la proteína principal es la albúmina.

Algunos individuos con glomerulopatía inflamatoria, como la glomerulonefritis estreptocócica aguda o MPGN, tienen *piuria*, caracterizada por la presencia de un número importante de leucocitos en la orina; es importante diferenciar este signo respecto de la orina infectada por bacterias.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Sobre bases clínicas **(cuadro 308-2)** es posible identificar algunas formas de daño glomerular en ciertos síndromes particulares, los que no siempre son excluyentes entre sí. Se conoce como *síndrome nefrítico agudo* al que genera proteinuria de 1-2 g/24 h, hematuria con cilindros eritrocíticos, piuria, hipertensión, retención de líquidos e incremento en la concentración de creatinina sérica, acompañado de disminución de la filtración glomerular. Si la inflamación de los glomérulos evoluciona lentamente, la concentración de la creatinina sérica aumentará en el curso de muchas semanas, pero si lo hace de forma rápida, en particular en unos días, la nefritis aguda se denomina *glomerulonefritis de progresión rápida* (RPGN, *rapidly progressive glomerulonephritis*); el término histopatológico *glomerulonefritis semilunar* denota el equivalente patológico de la presentación clínica de la RPGN. En caso de que la persona con RPGN muestre en un inicio hemorragia pulmonar por

CUADRO 308-2 Características de las glomerulonefritis clínicas

SÍNDROMES GLOMERULARES	PROTEINURIA	HEMATURIA	DAÑO VASCULAR
Síndromes nefríticos agudos			
Glomerulonefritis posestreptocócica[a]	+/++	++/+++	–
Endocarditis bacteriana subaguda[a]	+/++	++	–
Nefritis lúpica[a]	+/++	++/+++	+
Glomerulonefritis contra la membrana basal glomerular[a]	++	++/+++	–
Nefropatía por IgA[a]	+/++	+++[c]	–
Inflamación de vasos pequeños por ANCA[a]			
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)	+/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Glomerulonefritis membranoproliferativa[a]	++	++/+++	–
Glomerulopatías C_3	++	++/+++	-
Glomerulonefritis mesangioproliferativa	+	+/++	–
Síndromes pulmonares-renales			
Síndrome de Goodpasture[a]	++	++/+++	–
Inflamación de vasos pequeños por ANCA[a]			
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)	+/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Síndromes nefróticos			
Glomerulonefritis con cambios mínimos	++++	–	–
Glomerulosclerosis segmentaria focal	+++/++++	+	–
Glomerulonefritis membranosa	++++	+	–
Nefropatía diabética	++/++++	–/+	–
Amiloidosis de tipos AL y AA	+++/++++	+	+/++
Glomerulonefritis por depósitos de cadenas ligeras	+++	+	–
Enfermedad fibrilar-inmunotactoide	+++/++++	+	+
Enfermedad de Fabry	+	+	–
Síndromes de la membrana basal			
Glomerulonefritis anti-GBM[a]	++	++/+++	–
Síndrome de Alport	++	++	–
Glomerulonefritis por membrana basal delgada	+	++	–
Síndrome onicorrotuliano	++/+++	++	–

(continúa)

CUADRO 308-2 Características de las glomerulonefritis clínicas (*continuación*)

SÍNDROMES GLOMERULARES	PROTEINURIA	HEMATURIA	DAÑO VASCULAR
Síndromes vasculares glomerulares			
Nefropatía aterosclerótica	+	+	+++
Nefropatía hipertensiva[b]	+/++	+/++	++
Émbolos de colesterol	+/++	++	+++
Drepanocitosis	+/++	+++[c]	+++
Microangiopatías trombóticas	++	++	+++
Síndrome antifosfolípido	++	++	+++
Inflamación de vasos pequeños por ANCA[a]			
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)	+/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Amiloidosis de tipos AL y AA	+++/++++	+	+/++
Síndromes por enfermedades infecciosas			
Glomerulonefritis posestreptocócica[a]	+/++	++/+++	–
Endocarditis bacteriana subaguda[a]	+/++	++	–
VIH	+++	+/++	–
Hepatitis B y C	+++	+/++	–
Sífilis	+++	+	–
Lepra	+++	+	–
Paludismo	+++	+/++	–
Esquistosomosis	+++	+/++	–

[a] En ocasiones la sintomatología inicial es la de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN); a veces es llamada glomerulonefritis con cuerpos semilunares. [b] A veces el cuadro inicial es el de una crisis hipertensiva maligna que origina necrosis fibrinoide agresiva en arteriolas y arterias finas con anemia hemolítica microangiopática. [c] En ocasiones el cuadro inicial es el de una hematuria franca.

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; AL; amiloide L; AA, amiloide A; GBM, membrana basal glomerular.

síndrome de Goodpasture, vasculitis microvascular asociada con anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), lupus eritematoso o crioglobulinemia, se diagnostica con *síndrome pulmonar-renal*. El *síndrome nefrótico* comprende el comienzo de proteinuria importante (>3.0 g/24 h), hipertensión, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia, edema/anasarca y hematuria microscópica; si se produce proteinuria en grado importante sin manifestaciones clínicas, la patología recibe el nombre de *proteinuria en límites nefróticos*. La tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) en estos pacientes al inicio puede ser normal o en pocas ocasiones mayor de lo normal, pero la hiperfiltración persistente y la desaparición ininterrumpida de nefronas es una enfermedad que evoluciona típicamente en el curso de meses o años. Las personas con *síndrome de membrana basal* tienen alteraciones genéticas en esta estructura (síndrome de Alport) o surge una respuesta autoinmunitaria contra la colágena IV de la membrana (síndrome de Goodpasture) y se acompaña de hematuria microscópica, proteinuria leve o intensa e hipertensión, con incrementos variables en la concentración de creatinina sérica. El *síndrome glomerular-vascular* describe a pacientes con lesión vascular que propicia hematuria y proteinuria moderada. Los sujetos afectados pueden tener vasculitis, microangiopatía trombótica, síndrome antifosfolípidos o, con mayor frecuencia, síntomas generalizados como aterosclerosis, émbolos de colesterol, hipertensión, anemia drepanocítica o un trastorno autoinmunitario. El *síndrome vinculado con enfermedades infecciosas* es muy importante desde la perspectiva internacional. Con la excepción de la endocarditis bacteriana subaguda (SBE, *subacute bacterial endocarditis*) en el mundo occidental, el paludismo y la esquistosomosis son las causas más frecuentes de glomerulonefritis a nivel mundial y le siguen por frecuencia VIH y hepatitis B y C crónicas. Dichas enfermedades infecciosas generan diversas reacciones inflamatorias en los capilares glomerulares, que van desde el síndrome nefrótico hasta el daño nefrítico agudo, y los análisis de orina señalan la combinación de hematuria y proteinuria.

Hay seis categorías generales de síndromes que suelen identificarse directamente en el paciente con ayuda de la anamnesis y exploración física, química sanguínea, ecografía renal y análisis de orina. Estos estudios iniciales sugieren otros métodos diagnósticos, por lo general pruebas serológicas en busca de proteínas (antígenos de VIH y de hepatitis B y C); anticuerpos (contra GBM, fosfolípidos, ASO, DNAsa, hialuronidasa, ANCA, DNA, crioglobulinas, VIH y anticuerpos contra hepatitis B y C) o consumo de los componentes del complemento (C_3 y C_4). Los datos de la anamnesis directa y de la exploración física también son útiles para identificar si la glomerulonefritis se circunscribe al riñón (*primaria*) o forma parte de un cuadro generalizado (*secundaria*).

Ante los resultados anómalos del examen general de orina o la creatinina sérica elevada con edema e insuficiencia cardiaca congestiva o sin ellas, el médico debe dilucidar si la glomerulonefritis es *aguda* o *crónica*. La valoración se realiza mejor a través de la anamnesis detallada (el último análisis conocido de orina o de creatinina sérica durante el embarazo o la exploración física para la adquisición de un seguro, signos de infección, consumo de medicamentos o estupefacientes); el tamaño de los riñones en la ecografía y los síntomas en la primera consulta. La glomerulopatía crónica se acompaña desde el principio de volumen renal reducido. Las personas que desarrollan con rapidez insuficiencia renal sufren fatiga y debilidad; se sienten muy mal; a menudo tienen síntomas urémicos que se acompañan de náusea, vómito, retención de líquidos y somnolencia. Sin embargo, la glomerulonefritis primaria que se acompaña en principio de insuficiencia renal y que ha progresado con lentitud, puede ser prácticamente asintomática, al igual que los individuos con glomerulonefritis aguda que no han perdido gran parte de la función renal. Una vez recogida esta información inicial, se sugiere a los pacientes estables desde el punto de vista clínico, con parámetros normales de la coagulación y voluntad para recibir tratamiento, que se sometan a una biopsia renal.

PATOLOGÍA RENAL

En la glomerulonefritis, la biopsia renal permite identificar con prontitud el tipo de daño glomerular y a menudo sugiere el tratamiento indicado. El fragmento de tejido se prepara para el estudio microscópico de luz por medio de colorantes como *hematoxilina y eosina* (H&E) para valorar la celularidad y la estructura; *ácido peryódico de Schiff* (PAS, *periodic acid-Schiff*) para teñir las fracciones de carbohidratos en las membranas del ovillo glomerular y los túbulos; *metenamina argéntica de Jones* para destacar la estructura de la membrana basal; *rojo Congo* para identificar depósitos de amiloide y el colorante *tricrómico de Masson* para detectar el depósito de colágena y valorar el grado de glomerulosclerosis y fibrosis intersticial. Los frag-

mentos también se preparan para someterlos a inmunofluorescencia directa por medio de anticuerpos conjugados contra IgG, IgM e IgA para detectar depósitos inmunitarios como "empedrados" o anticuerpos de tipo IgG o IgA "lineales" unidos a la GBM; anticuerpos contra proteínas del complemento atrapadas (C_3 y C_4) o anticuerpos específicos contra algún antígeno relevante. Por medio de microscopia electrónica de alta resolución es posible identificar el sitio principal de los depósitos inmunitarios y el estado de la membrana basal.

Es importante valorar por separado cada región de una biopsia renal. Bajo el microscopio de luz se revisan varios glomérulos en forma individual (lo ideal son 20) en busca de lesiones circunscritas y definibles; cuando el daño abarca menos de 50% se considera *focal* y si comprende más de esa cifra se considera *difuso*. El daño en cada ovillo glomerular puede ser *segmentario* si abarca parte del ovillo o *global*, si comprende a casi todo el glomérulo. Los glomérulos quizá tengan características *proliferativas*, lo que se traduce en hipercelularidad. Cuando proliferan las células en el ovillo capilar, reciben el nombre de *endocapilares* y si la proliferación abarca el espacio de Bowman se denominan *extracapilares*. Se forman *sinequias* cuando los podocitos epiteliales se adhieren a la cápsula de Bowman en un entorno de lesión glomerular; se producen estructuras *semilunares* que en algunos casos son extensiones de las sinequias cuando los cúmulos de fibras celulares/fibrina llenan parcial o totalmente el espacio de Bowman, y glomérulos *escleróticos* con acumulaciones amorfas acelulares de material proteináceo en todo el ovillo con pérdida de los capilares funcionales y el mesangio normal. La *glomerulosclerosis propia del envejecimiento* es frecuente en los adultos, por lo que es posible calcular el porcentaje de fondo de esclerosis dividiendo la edad del individuo entre 2 y restando 10. Es posible identificar la presencia y el sitio de los depósitos inmunitarios *subepiteliales*, *subendoteliales* o *mesangiales* y la *reduplicación* o *dehiscencia* de la membrana basal mediante microscopia inmunofluorescente y electrónica. En otras áreas de la biopsia, los vasos que rodean a los glomérulos y los túbulos exhiben *angiopatía*, *vasculitis*, *fibrillas* o *trombos*. También es posible estudiar a los túbulos para identificar su proximidad; la separación entre ellos puede ser resultado de edema, pérdida tubular o depósito de colágena como consecuencia de una fibrosis intersticial. Esta última constituye un signo de mal pronóstico de insuficiencia renal irreversible e inexorable.

SÍNDROMES NEFRÍTICOS AGUDOS

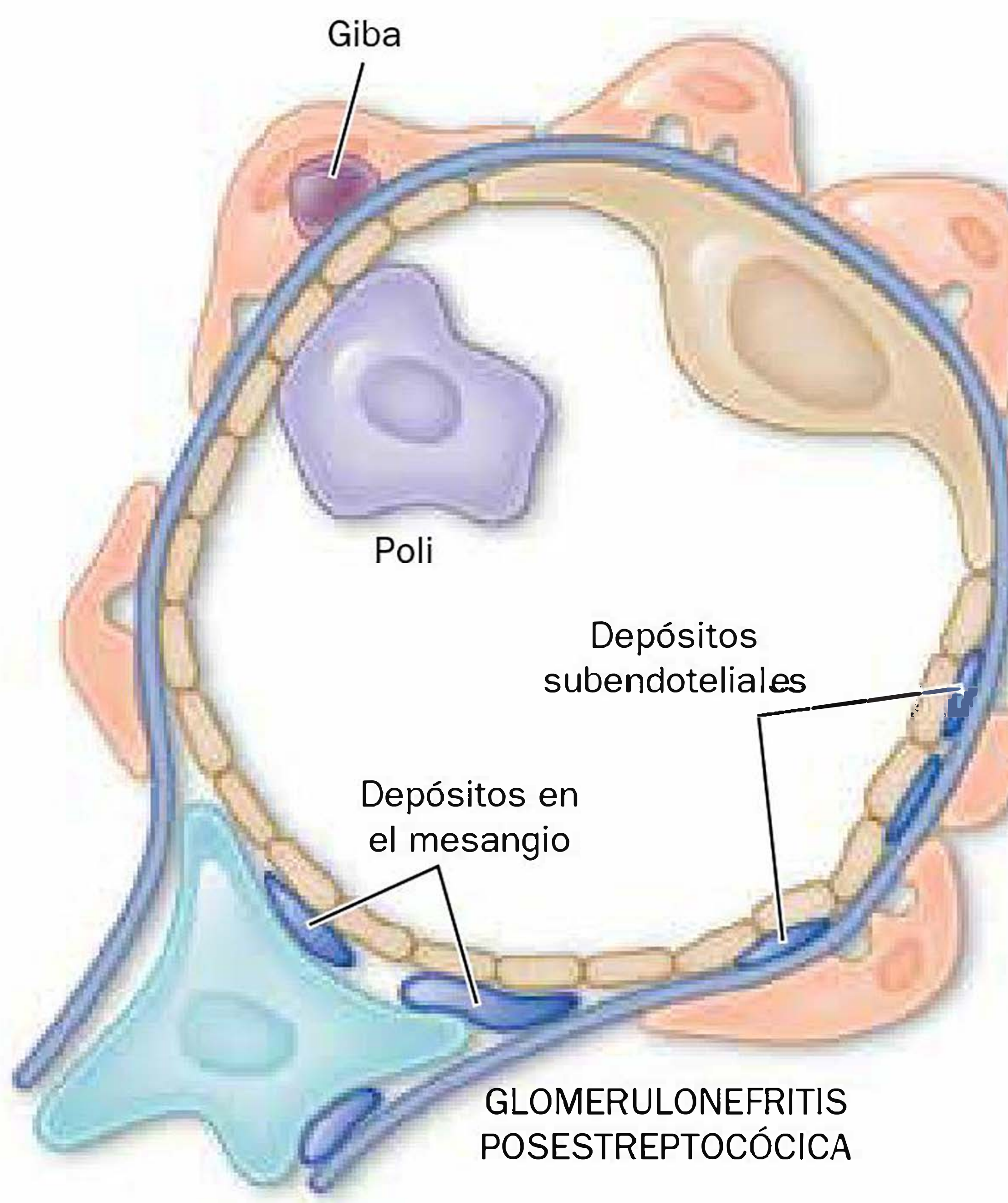
El cuadro clásico inicial de los *síndromes nefríticos agudos* comprende hipertensión, hematuria, cilindros eritrocíticos, piuria y proteinuria leve o moderada. El daño inflamatorio extenso de los glomérulos reduce la filtración glomerular y al final genera síntomas urémicos con retención de sodio y agua, todo lo cual culmina en edema e hipertensión.

GLOMERULONEFRITIS POSESTREPTOCÓCICA

Esta enfermedad es el prototipo de la *glomerulonefritis proliferativa endocapilar aguda*. La frecuencia de esta secuela de la estreptococosis ha disminuido de manera notable en los países industrializados, donde suele ser esporádica. Por lo general, la glomerulonefritis posestreptocócica aguda afecta a niños de 2-14 años, pero en países en desarrollo es más común en ancianos, sobre todo en relación con afecciones debilitantes. Ataca con mayor frecuencia a varones y su frecuencia entre los familiares o personas que conviven con el paciente alcanza 40%. Antes de la glomerulopatía, el paciente padece infecciones de piel y faringe con estreptococos tipo M particulares (cepas nefritógenas); en el impétigo se identifican los tipos M 47, 49, 55, 2, 60 y 57, y en la faringitis los tipos M 1, 2, 4, 3, 25, 49 y 12. La glomerulonefritis del impétigo estreptocócico se manifiesta entre 2 y 6 semanas luego de la infección de la piel, y entre 1-3 semanas después de la faringitis.

En el caso de glomerulonefritis posestreptocócica, la biopsia muestra hipercelularidad de células mesangiales y endoteliales, infiltrados de polimorfonucleares en los glomérulos, depósitos inmunitarios granulosos en el plano subendotelial de IgG, IgM, fracciones C_3, C_4 y C_{5-9} de complemento y depósitos subepiteliales (con aspecto de "gibas") **(fig. A3-6) (véase el esquema glomerular 1)**. La glomerulonefritis posestreptocócica es una enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios en los que intervienen supuestos antígenos estreptocócicos, complejos inmunitarios circulantes y activación del complemento, junto con una lesión mediada por células. Se han propuesto numerosos antígenos posibles a lo largo de los años; actualmente los que reciben más atención son: una cisteína proteinasa catiónica conocida como exotoxina pirógena estreptocócica B (SPEB, *streptococcal pyrogenic exotoxin B*) generada por medio de la proteólisis de un precursor zimógeno (zSPEB) y NAPlr, que es el receptor de plasmina de la nefritis. Estos dos antígenos poseen afinidad bioquímica por la plasmina, se unen en forma de complejos facilitados por esta relación y ambos activan la vía

Esquema glomerular 1



alterna del complemento. En la biopsia se ha demostrado la presencia de antígeno nefritógeno, SPEB, dentro de las "gibas" subepiteliales.

El cuadro clásico inicial comprende nefritis aguda con hematuria, piuria, cilindros eritrocíticos, edema, hipertensión e insuficiencia renal oligúrica, que puede ser lo suficientemente grave para llegar a RPGN. Hasta 50% de los enfermos padece síntomas generales como cefalea, malestar general, anorexia y dolor en el costado (por edema de la cápsula renal). Se sabe que 5% de los niños y 20% de adultos padecen proteinuria dentro de límites nefróticos. Durante la primera semana después de que se desarrollan los síntomas, 90% de los pacientes habrá disminuido CH_{50} y también se observa una menor concentración de la fracción C_3 con C_4 normal. Asimismo, se han descrito casos con factor reumatoide positivo (30-40%), presencia de crioglobulinas y complejos inmunitarios circulantes (60-70%) y ANCA contra mieloperoxidasa (10%). En ocasiones, los cultivos en busca de infección estreptocócica son positivos (10-70%) pero el diagnóstico se confirma por una mayor concentración de ASO (30%), anti-DNAsa (70%) y anticuerpos contra hialuronidasa (40%). En consecuencia, para el diagnóstico de glomerulonefritis posestreptocócica rara vez se necesita la biopsia renal. Según algunas series, las notificaciones de enfermedad subclínica son 4-5 veces más frecuentes que la de nefritis clínica y estos últimos casos se caracterizan por hematuria microscópica asintomática con hipocomplementemia.

El tratamiento comprende medidas generales como regulación de la hipertensión y el edema, y diálisis según sea necesaria. Todos los pacientes y personas que conviven con ellos deben recibir antibioticoterapia contra la infección estreptocócica. Incluso en presencia de estructuras semilunares, no son útiles los productos inmunodepresores. La glomerulonefritis posestreptocócica recidivante es rara a pesar de las infecciones estreptocócicas repetitivas; a diferencia de los ancianos, pocos niños mueren en etapas iniciales. En general, el pronóstico es bueno, ya que la insuficiencia renal permanente se informó como muy poco común en el pasado (<1%) pero con reportes recientes de mayor riesgo de enfermedad renal crónica en la edad adulta. En los niños, la hematuria y la proteinuria desaparecen entre 3 y 4 semanas después de iniciada la nefritis, pero 3-10% de los niños padece hematuria microscópica persistente, proteinuria no nefrótica o hipertensión. El pronóstico en los ancianos es más sombrío, con una mayor frecuencia de azoemia (hasta 60%), proteinuria de orden nefrótico y ESRD.

ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA (SBE)

La *glomerulonefritis derivada de la endocarditis* de manera típica es una complicación de la SBE, particularmente en personas que durante largo tiempo no han recibido tratamiento, sus hemocultivos son negativos o tienen endocarditis de la mitad derecha del corazón. Las comorbilidades comunes son enfermedad cardiaca valvular, uso de drogas intravenosas, hepatitis C y diabetes mellitus. La glomerulonefritis es poco común en la endocarditis bacteriana aguda, porque se necesitan de 10-14 días para que se produzca la lesión regulada por complejos inmunitarios, fecha para la cual la persona ha recibido tratamiento y muy a menudo se le ha practicado cirugía de urgencia. En términos generales, los riñones en la SBE tienen

hemorragias subcapsulares con una imagen "de picadura de pulgas" y en la biopsia renal se observa proliferación de necrosis focal con abundantes depósitos inmunitarios en mesangio, plano subendotelial y subepitelial, de IgG, IgM y fracción C_3. A menudo los pacientes muestran síntomas de RPGN, con estructuras semilunares en la biopsia; también se han identificado infartos embólicos o abscesos sépticos. La patogenia depende del depósito de complejos inmunitarios circulantes en el riñón, con activación del complemento. La sintomatología inicial es de hematuria macroscópica o microscópica, piuria, proteinuria mínima, lesión renal aguda o RPGN con pérdida rápida de la función renal. A menudo se observa anemia normocítica, aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, hipocomplementemia, valores altos del factor reumatoide, crioglobulina de tipo III, complejos inmunitarios circulantes y ANCA. Al momento del diagnóstico puede haber mayor concentración sérica de creatinina, pero con los tratamientos actuales muy pocas veces el trastorno evoluciona hasta llegar a la insuficiencia renal crónica. El tratamiento primario incluye erradicar la infección con antibióticos durante 4-6 semanas y si este objetivo se logra de manera expedita, el pronóstico de la función renal es satisfactorio. Algunos casos se acompañan de vasculitis por ANCA o se confunden con SBE que se debe descartar, puesto que el tratamiento es distinto.

En personas con derivaciones ventriculoauriculares y ventriculoperitoneales que tienen infecciones pulmonares, abdominales, del aparato reproductor femenino (pélvicas) o cutáneas y en quienes tienen prótesis vasculares infectadas puede presentarse glomerulonefritis en la forma de infección bacteriana persistente en la sangre. En países desarrollados, un porcentaje significativo de los casos se observa en adultos, sobre todo los inmunodeprimidos, y el organismo predominante es *Staphylococcus*. El cuadro clínico de estos padecimientos es variable e incluye proteinuria, hematuria microscópica, insuficiencia renal aguda e hipertensión. La concentración sérica de complemento es baja y quizá se observen cifras altas de proteína C reactiva, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y crioglobulinas. Las lesiones renales comprenden tres tipos de glomerulonefritis: MPGN, proliferativa difusa (DPGN, *diffuse proliferative glomerulonephritis*) o la mesangioproliferativa; en ocasiones todas culminan en RPGN. El tratamiento se centra en la erradicación de la infección y se trata a casi todos los pacientes como si padecieran endocarditis. El pronóstico es reservado.

NEFRITIS LÚPICA

Es una complicación grave y frecuente del lupus eritematoso generalizado (SLE, *systemic lupus erythematosus*) y presenta su mayor gravedad en mujeres adolescentes estadounidenses de raza negra. De 30-50% de las pacientes muestra datos clínicos de nefropatía para la fecha del diagnóstico y 60% de los adultos y 80% de los niños exhiben alteraciones renales en alguna etapa de la enfermedad. La nefritis lúpica es consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes que activan la cascada de complemento, lo que provoca una lesión mediada por el complemento, infiltración leucocítica, activación de factores procoagulantes y liberación de diversas citocinas. En la lesión renal también interviene la formación *in situ* de complejos inmunitarios una vez que se adhieren los antígenos nucleares al glomérulo. En una minoría de pacientes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos desencadena una microangiopatía trombótica.

Las manifestaciones clínicas, la evolución de la enfermedad y el tratamiento de la nefritis lúpica son directamente proporcionales al cuadro histopatológico renal. El signo clínico más frecuente de nefropatía es la proteinuria, pero también pueden desarrollarse hematuria, hipertensión, grados diversos de insuficiencia renal y sedimento urinario activo con cilindros eritrocíticos. En la biopsia se identifican graves alteraciones del riñón, incluso sin alteraciones importantes en los análisis de orina, pero muchos nefrólogos no extraen una muestra para biopsia hasta que los análisis muestran las irregularidades correspondientes. Las manifestaciones extrarrenales del lupus son importantes para corroborar el diagnóstico de lupus generalizado puesto que, si bien las anomalías serológicas son frecuentes en la nefritis lúpica, no tienen suficiente peso diagnóstico. Los anticuerpos contra DNA de doble cadena (ds-DNA, *double stranded-DNA*) que fijan complemento indican la presencia de nefropatía. En los pacientes con nefritis lúpica aguda es frecuente observar hipocomplementemia (70-90%) y muchas veces el descenso del complemento anuncia una exacerbación. Aunque los biomarcadores urinarios de la nefritis lúpica se hallan en fase de identificación para reconocer exacerbaciones renales, la biopsia renal es el único método fiable para identificar las variantes morfológicas de la nefritis lúpica.

En el taller que la Organización Mundial de la Salud (OMS) organizó en 1974 se definieron algunas características peculiares de la lesión glomerular por lupus; estas normas fueron modificadas en 1982. En 2004, la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society actualizaron la clasificación. La última versión de las lesiones observadas en la biopsia **(cuadro 308-3)** es la que sienta las bases para las recomendaciones terapéuticas actuales. La nefritis de clase I describe la estructura histológica normal del glomérulo por cualquier técnica o con microscopio de luz, con depósitos mínimos en el mesangio bajo el microscopio electrónico de inmunofluorescencia. La clase II señala la presencia de complejos inmunitarios en el mesangio con *proliferación mesangial*. De manera típica, las lesiones de clases I y II se acompañan de manifestaciones mínimas y de función renal normal; el síndrome nefrótico es raro. Las personas con lesiones circunscritas al mesangio renal tienen un pronóstico excelente y no suelen necesitar tratamiento de su nefritis lúpica.

CUADRO 308-3 Clasificación de la nefritis lúpica

Clase I	Mesangial mínima	Histológica normal con depósitos mesangiales
Clase II	Proliferación mesangial	Hipercelularidad mesangial con expansión de la matriz mesangial
Clase III	Nefritis focal	Proliferación endocapilar ± extracapilar focales, con depósitos inmunitarios subendoteliales focales y expansión mesangial mínima
Clase IV	Nefritis difusa	Proliferación endocapilar ± extracapilar difusa, con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos y alteraciones mesangiales
Clase V	Nefritis membranosa	Engrosamiento de la membrana basal con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos en el caso de lesiones de clase III o IV y a veces llamada nefritis membranosa y proliferativa mixta
Clase VI	Nefritis esclerótica	Esclerosis global prácticamente en todos los capilares glomerulares

Nota: Revisión de *International Society of Nephrology-Renal Pathology Society Study Group*, 2004.

El tema de la nefritis lúpica se describe bajo el título de síndromes nefríticos agudos por las lesiones proliferativas agresivas y pronunciadas que acompañan a la nefropatía de clases III a V. La clase III describe a las *lesiones focales con proliferación* o *cicatrices* que a menudo abarcan sólo un segmento del glomérulo **(fig. A3-12)**. Las lesiones de clase III tienen la evolución más variable. En 25-33% de los pacientes se desarrollan hipertensión, sedimento urinario activo y proteinuria ante una proteinuria dentro de límites nefróticos. En 25% de los enfermos se eleva la creatinina sérica. Los sujetos con proliferación mínima que abarca un pequeño porcentaje de los glomérulos reaccionan de forma satisfactoria a la corticoterapia y menos de 5% termina con insuficiencia renal en un lapso de 5 años. Los individuos con proliferación más pronunciada que abarca un porcentaje mayor de glomérulos tienen un pronóstico más sombrío y menores índices de remisión. El tratamiento de estos pacientes es el mismo que el de los individuos con lesiones de clase IV, dado que algunos nefrólogos piensan que las lesiones de clase III son simplemente la manifestación inicial de la enfermedad de clase IV. Otros piensan que la enfermedad de clase III grave es una lesión aislada que necesita tratamiento. La clase IV comprende las *lesiones proliferativas difusas y globales* que se extienden hasta la mayor parte de los glomérulos. Los individuos con este tipo de lesiones por lo general exhiben una gran concentración de anticuerpos contra DNA, hipocomplementemia, hematuria, cilindros eritrocíticos, proteinuria, hipertensión e hipofunción renal; 50% de los pacientes tiene proteinuria dentro de rangos nefróticos. La función renal de los pacientes con estructuras semilunares en la biopsia se puede deteriorar rápidamente **(fig. A3-12)**. Sin tratamiento, esta lesión crónica conlleva el peor pronóstico para los riñones, pero si con el tratamiento se logra la remisión (definida como la normalización de la función renal y una proteinuria ≤330 mg/100 mL), los resultados renales serán excelentes. Los datos actuales sugieren que la inducción de una remisión por medio de altas dosis de esteroides y ciclofosfamida o micofenolato mofetilo durante 2 a 6 meses, seguida de una fase de mantenimiento con dosis menores de corticosteroides y micofenolato o azatioprina, equilibra o compensa mejor la posibilidad de obtener una remisión satisfactoria, con los efectos secundarios del tratamiento. No existe consenso en cuanto al empleo de dosis altas de metilprednisolona intravenosa frente a prednisona oral, ni de ciclofosfamida intravenosa mensual frente a ciclofosfamida oral diaria ni de otros inmunodepresores como ciclosporina, tacrolimús, rituximab o belimumab. Por lo general, los nefrólogos evitan administrar durante un tiempo prolongado la ciclofosfamida

en los pacientes en edad reproductiva si no han almacenado antes en bancos especializados sus óvulos o espermatozoides.

La lesión de clase V describe los depósitos inmunitarios subepiteliales que asumen una *distribución membranosa*; una subcategoría de las lesiones de clase V es la que se caracteriza por la presencia de lesiones proliferativas y algunas veces ha sido llamada *nefropatía membranosa y proliferativa mixta* **(fig. A3-11)**; esta categoría de lesión se trata igual que la glomerulonefritis de clase IV. En 60% de los casos el cuadro inicial consta de un síndrome nefrótico o grados menores de proteinuria. Los sujetos con nefritis lúpica de clase V, a semejanza de los pacientes con *nefropatía membranosa idiopática* (IMN, *idiopathic membranous nephropathy*), tienen predisposición a padecer trombosis de la vena renal u otras complicaciones trombóticas. Unos cuantos pacientes de la clase V manifiestan en un inicio hipertensión y disfunción renal. En esta categoría de enfermos se han generado datos antagónicos respecto a su evolución clínica, pronóstico y tratamiento, lo que subraya la heterogeneidad de este grupo. Los sujetos con síndrome nefrótico grave, creatinina sérica muy elevada y una evolución progresiva probablemente obtienen más beneficios de la corticoterapia combinada con otros inmunodepresores. La proteinuria también se atenúa con inhibidores del sistema renina-angiotensina. Los anticuerpos antifosfolípidos presentes en el lupus inducen microtrombosis glomerulares y complican la evolución hasta de 20% de los pacientes con nefritis lúpica. El pronóstico renal es peor incluso con anticoagulantes.

Cualquiera de las lesiones mencionadas puede transformarse, por lo que dichos pacientes deben ser revalorados, incluso repitiendo la biopsia renal. Los pacientes con lupus y lesiones de clase VI tienen una frecuencia >90% de *glomérulos escleróticos* y ESRD. En conjunto, ~20% de los individuos con nefritis lúpica alcanzará la etapa final de la enfermedad que obligue a diálisis o trasplante. Los pacientes con nefritis lúpica tienen un aumento marcado en la mortalidad, en comparación con la población general. El trasplante renal en la insuficiencia renal por lupus por lo general se lleva a cabo después de ~6 meses de enfermedad inactiva, con lo cual se obtiene un índice de sobrevida del aloinjerto similar al de los pacientes que reciben un trasplante por otras causas.

GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL DEL GLOMÉRULO

Las personas que generan autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de la GBM a menudo padecen anticuerpos *antimembrana basal del glomérulo* (anti-GBM, *antiglomerular basement membrane*). Cuando el cuadro inicial comprende hemorragia pulmonar y glomerulonefritis, se habla de *síndrome de Goodpasture*. Los epítopos en los que actúa esta enfermedad autoinmunitaria se ubican en la estructura cuaternaria del dominio α3 NC1 de la colágena IV. En realidad, la enfermedad anti-GBM puede considerarse una "conformeropatía" autoinmunitaria que implica alteración de la estructura cuaternaria del hexámero α 345NC1. Los linfocitos T con restricción de MHC desencadenan la respuesta de autoanticuerpos puesto que los humanos no toleran los epítopos creados por dicha estructura cuaternaria. En circunstancias normales, estos epítopos son secuestrados en el hexámero de la colágena IV y quedan expuestos por las infecciones, el tabaquismo, los oxidantes o los solventes. El síndrome de Goodpasture afecta a dos grupos de edad: varones jóvenes de ~30 años, y varones y mujeres de entre 60-70 años. En los jóvenes por lo general se manifiesta en forma explosiva con hemoptisis, descenso repentino de la hemoglobina, fiebre, disnea y hematuria. La hemoptisis es más frecuente en los fumadores, y los que tienen como manifestación inicial hemorragia pulmonar evolucionan mejor que las personas de mayor edad con una lesión renal asintomática de larga duración; cuando una de las manifestaciones iniciales es oliguria, el pronóstico es particularmente sombrío. Ante la sospecha de síndrome de Goodpasture es necesario realizar de inmediato una biopsia de riñón para confirmar el diagnóstico y valorar el pronóstico. En forma típica, en la biopsia se identifica *necrosis focal o segmentaria* que más tarde, con la destrucción agresiva de los capilares por proliferación celular, culmina en una formación semilunar en el espacio de Bowman **(fig. A3-14)**. Al evolucionar estas lesiones, en forma concomitante se desarrolla nefritis intersticial con fibrosis y atrofia tubular.

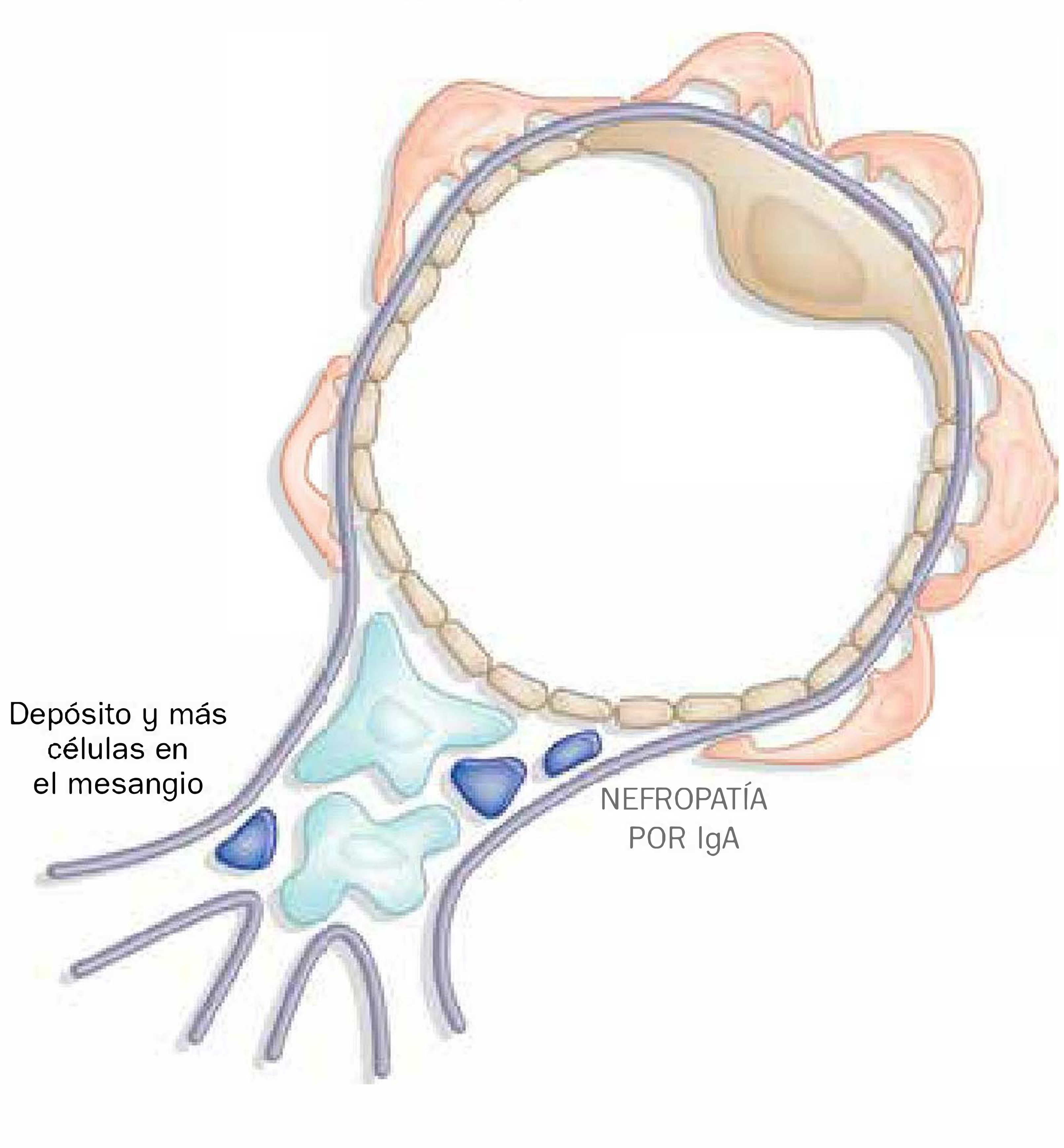
La presencia de anticuerpos anti-GBM y complemento se identifica en la biopsia por medio de una tinción específica para identificar IgG (en raras ocasiones IgA) de inmunofluorescencia lineal. Al buscar anticuerpos anti-GBM en suero es de particular importancia que se utilice solamente al dominio α3 NC1 de la colágena IV como objetivo o sitio de acción; ello se debe a que en los síndromes paraneoplásicos se desarrollan anticuerpos no nefríticos contra el dominio α1 NC1 y es imposible diferenciar esta característica en métodos que utilizan fragmentos de toda la membrana basal como el sitio buscado de unión. Entre 10-15% de los sueros de individuos con síndrome de Goodpasture contienen también ANCA contra mieloperoxidasa; este subgrupo de individuos muestra una variante con vasculitis y, como dato sorprendente, su pronóstico con el tratamiento es muy satisfactorio. El pronóstico es peor si en la primera consulta se identifican >50% de estructuras semilunares en la biopsia renal, si existe fibrosis avanzada, si la creatinina sérica es mayor de 5-6 mg/100 mL, si ha surgido oliguria o se requiere diálisis de inmediato. Muchos de estos últimos pacientes, a pesar de que se intenta a menudo la práctica de plasmaféresis y corticoterapia, no mejoran con ella. Las personas con insuficiencia renal avanzada cuyo inicio incluye hemoptisis, deben ser tratadas de la hemorragia pulmonar porque mejora con la plasmaféresis y pueden salvarse. Los individuos tratados que tienen una forma menos grave de la enfermedad mejoran con 8-10 tratamientos de plasmaféresis acompañados de prednisona por vía oral y ciclofosfamida en las primeras 2 semanas. El trasplante renal es posible, pero ante el peligro de recidiva, la experiencia sugiere que el paciente debe esperar 6 meses y hasta que no se detecten en el suero los anticuerpos.

NEFROPATÍA POR IgA

Berger fue el primero en describir la glomerulonefritis que llamó *nefropatía por IgA*. En su forma clásica se caracteriza por hematuria episódica vinculada con el depósito de IgA en el mesangio. La nefropatía por inmunoglobulina A es una de las formas más comunes de glomerulonefritis a nivel mundial. Afecta de manera predominante a varones; su máxima frecuencia se sitúa entre los 20 y 40 años de edad y rara vez muestra tendencia familiar. Se advierten diferencias geográficas en su prevalencia: en las costas asiáticas y del Pacífico su frecuencia es de 30% y en el sur de Europa 20%, en comparación con una frecuencia menor en el norte de Europa y Estados Unidos. En un principio se planteó la hipótesis que la variación en su detección reflejaba en parte diferencias regionales en la identificación; sin embargo, al adquirir mayor uniformidad la atención clínica en la nefrología, esta variación en la frecuencia muy posiblemente ha reflejado diferencias verdaderas entre grupos raciales y étnicos.

La nefropatía por IgA es una enfermedad básicamente esporádica, pero se ha demostrado cierta predisposición que posee un componente genético dependiente de la geografía y la presencia de "efectos fundadores". Las variedades familiares de nefropatía por IgA son más frecuentes en el norte de Italia y el este de Kentucky. No se ha identificado un solo gen causal. Los datos clínicos y de laboratorio han sugerido grandes semejanzas entre la púrpura de Henoch-Schönlein y la nefropatía por IgA. La primera se diferencia sobre bases clínicas de la nefropatía por IgA por síntomas generalizados más notables, iniciar a una edad más joven (<20 años), por una infección previa y por molestias abdominales. También se identifican depósitos de IgA en el mesangio glomerular en diversas enfermedades generalizadas, incluidos hepatopatía crónica, enfermedad de Crohn, adenocarcinoma del tubo digestivo, bronquiectasia obstructiva crónica, neumonía intersticial idiopática, dermatitis herpetiforme, micosis fungoide, lepra, espondilitis anquilosante, policondritis recidivante y síndrome de Sjögren. El depósito de IgA en estas enfermedades por lo general no se acompaña de inflamación glomerular de importancia clínica ni de disfunción renal y por ello no ha recibido el nombre de nefropatía por inmunoglobulina A.

La nefropatía por IgA es una glomerulonefritis regulada por complejos inmunitarios, definida por la presencia de depósitos mesangiales difusos de IgA que suelen acompañarse de hipercelularidad mesangial **(véase esquema glomerular 2)**. Pueden estar distribuidas junto con IgA cadenas ligeras de inmunoglobulina o IgM, IgG y fracción C_3. En forma típica, la IgA depositada en el mesangio es polimérica y de la subclase IgA1, pero no se ha dilucidado su importancia patógena. Se describieron anormalidades en la producción de IgA por las células plasmáticas; en la depuración de IgA, por el hígado y en la eliminación de IgA mesangial y receptores para IgA. En la actualidad, sin embargo, las anormalidades en la glucosilación O de la región bisagra de la IgA1 principalmente polimérica parecen explicar mejor la patogénesis de la nefropatía esporádica por IgA. La síntesis de la IgA1 mal galactosilada da como resultado la exposición de *N*-acetilgalactosomina en las regiones bisagra de la IgA1 truncada que es reconocida por anticuerpos IgG o IgA1 que conduce a la formación de complejos inmunitarios en la circulación o *in situ* después de la deposición glomerular de IgA1 deficiente en galactosa. Esta IgA1 puede evadir el catabolismo hepático y depositarse de preferencia en el mesangio. Quizá sea necesario un segundo evento, como una exposición viral u otra exposición al antígeno, para que la enfermedad se manifieste. A pesar de la presencia de mayores concentraciones séricas de IgA en 20-50% de los pacientes, y del depósito de IgA en la biopsia de piel en 15-55% de los enfermos, se necesita una biopsia renal para corroborar el diagnóstico. Las características inmunofluorescentes de IgA en la biopsia de riñón es el elemento que define la



nefropatía por IgA dentro del contexto clínico apropiado, pero en la microscopia óptica pueden identificarse diversas lesiones histológicas **(fig. A3-8)**, incluyendo DPGN; *esclerosis segmentaria* y, en raras ocasiones, *necrosis segmentaria con formación de estructuras semilunares celulares* que se presentan de manera típica en la forma de RPGN.

Los dos síntomas iniciales más comunes de la nefropatía por IgA son los episodios recurrentes de hematuria macroscópica durante o inmediatamente después de una infección de vías respiratorias altas a menudo acompañados de proteinuria o hematuria microscópica asintomática persistente; sin embargo, el síndrome nefrótico es raro. También se desarrolla proteinuria en las últimas etapas de la enfermedad. Unos cuantos pacientes manifiestan insuficiencia renal aguda y un cuadro rápidamente progresivo. La nefropatía por IgA es una enfermedad benigna en la mayoría de los pacientes, y entre 5 y 30% manifiesta remisión completa, mientras que otros padecen hematuria pero conservan su función renal. En unos cuantos pacientes con nefropatía progresiva el avance es lento y se observa insuficiencia renal sólo en 25-30% a lo largo de 20-25 años; este riesgo varía de manera considerable en las diversas poblaciones. Los factores de riesgo acumulados para hipofunción renal que se han identificado hasta ahora abarcan menos de 50% de las variaciones observadas en el resultado, pero incluyen hipertensión o proteinuria, ausencia de episodios de hematuria macroscópica, sexo masculino, edad más avanzada al principio y glomerulosclerosis o fibrosis intersticial extensa en la biopsia renal. En varios análisis de poblaciones grandes de pacientes se ha encontrado que la proteinuria que persiste durante 6 meses o más tiene el mayor poder predictivo de un resultado renal adverso.

No existe consenso en cuanto al tratamiento óptimo. Los grandes estudios que incluyen a sujetos con múltiples glomerulopatías o los pequeños estudios de individuos con nefropatía por IgA se orientan hacia el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) en personas con proteinuria o deterioro de la función renal. En pacientes con proteinuria persistente después del tratamiento con inhibidores de la ACE, el tratamiento con esteroides u otros inmunosupresores demostró resultados contradictorios. También se han sugerido en estudios pequeños la práctica de amigdalectomía y el uso de aceite de pescado para beneficiar a ciertos enfermos; los pacientes que presentan síntomas de RPGN, de manera típica reciben corticosteroides, citotóxicos y se someten a plasmaféresis.

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS POR ANCA

Un grupo de pacientes con vasculitis de vasos pequeños (arteriolas, capilares, vénulas y rara vez arterias de pequeño calibre) y glomerulonefritis, tienen anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasm antibody*); éstos pertenecen a dos tipos: antiproteinasa 3 (PR3) o antimieloperoxidasa (MPO) **(cap. 356)**. Los anticuerpos Lamp-2 también se han reportado bajo tratamiento experimental como potencial patógenos. Los ANCA se producen con el auxilio de los linfocitos T y activan leucocitos y monocitos, que de forma conjunta dañan las paredes de los vasos pequeños. La lesión del endotelio también atrae a más leucocitos y extiende la inflamación. La granulomatosis con poliangitis, la poliangitis microscópica, el síndrome de Churg-Strauss y la vasculitis renal limitada pertenecen a esta categoría porque muestran los ANCA y tienen *glomerulonefritis pauciinmunitaria* con escasos complejos inmunitarios en vasos pequeños y capilares glomerulares. Los pacientes con cualesquiera de las tres enfermedades tienen una combinación de los anticuerpos séricos, pero surgen con mayor frecuencia los anticuerpos contra PR3 en la granulomatosis con poliangitis, y los que actúan contra MPO en la poliangitis microscópica o el síndrome de Churg-Strauss. Cada una de las enfermedades posee características clínicas propias, pero muchos de los signos no anticipan recidiva o progresión y, como grupo, por lo general se tratan de la misma manera. Una vez diagnosticados, la monitorización de ANCA tiene valor limitado, pero puede ser útil la determinación específica de sus niveles si hay sospecha clínica de una recaída. Dado que la mortalidad es alta sin tratamiento, prácticamente todos los pacientes lo reciben de urgencia. El tratamiento de inducción incluye por lo general glucocorticoides y ciclofosfamida o rituximab. Se recomienda la plasmaféresis en la insuficiencia renal de progresión rápida o en la hemorragia pulmonar. La ciclofosfamida "en pulsos" mensual IV para inducir la remisión de la vasculitis vinculada con ANCA es tan efectiva como la ciclofosfamida oral diaria, pero puede vincularse con aumento de las recaídas. Los esteroides se disminuyen después de que cesa la inflamación aguda, y los pacientes se mantienen con ciclofosfamida o fármacos menos tóxicos como azatioprina, metotrexato o rituximab hasta por 1 año para minimizar el riesgo de recaídas.

Granulomatosis con poliangitis Las personas con esta enfermedad, cuyas manifestaciones clásicas iniciales son fiebre, rinorrea purulenta, úlceras nasales, dolor sinusal, poliartralgias/artritis, tos, hemoptisis, disnea, hematuria microscópica y proteinuria de 0.5-1 g/24 h, tienen en ocasiones púrpura cutánea y mononeuritis múltiple. Los síntomas iniciales sin afección renal reciben el nombre de *granulomatosis con poliangitis limitada*, aunque algunos de los enfermos ulteriormente muestran signos de daño renal. En las radiografías de tórax a menudo se identifican nódulos e infiltrados persistentes, a veces con cavidades. En la biopsia del tejido afectado se identifica inflamación de vasos pequeños (vasculitis) y granulomas no caseosos vecinos. Las biopsias renales durante la enfermedad activa demuestran *glomerulonefritis segmentaria necrotizante* sin depósitos inmunitarios y se clasifican como focales, mixtas, crecientes y escleróticas **(véase fig. A3-13)**. La enfermedad es más frecuente en pacientes expuestos a polvo de silicio y en aquellos con deficiencia de antitripsina α_1, que es un inhibidor de PR3. Es frecuente la recidiva después de lograr la remisión y es más común en pacientes con granulomatosis y poliangitis que en otras vasculitis relacionadas con ANCA, por lo que se requiere una atención diligente de seguimiento. Aunque se relaciona con una mortalidad inaceptablemente alta sin tratamiento, la mayor amenaza para los pacientes, sobre todo los ancianos en el primer año de tratamiento, radica en los efectos adversos, a menudo secundarios al tratamiento, más que a la vasculitis activa. Los pacientes también deben vigilarse a largo plazo en búsqueda de probables enfermedades malignas después del tratamiento inmunosupresor.

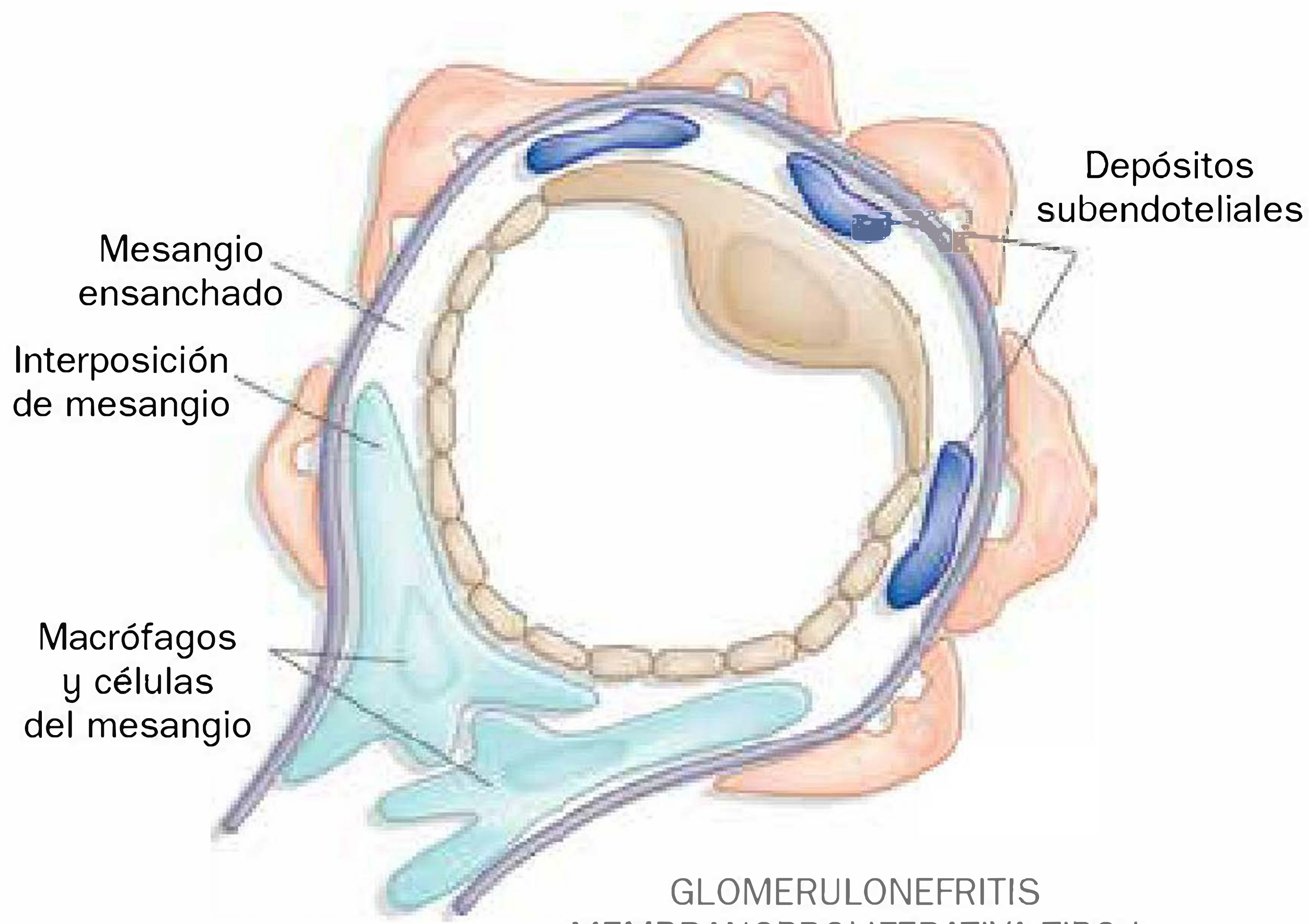
Poliangitis microscópica Desde el punto de vista clínico, estos pacientes se asemejan un poco a los que tienen glomerulonefritis con poliangitis, excepto que rara vez presentan neumopatía o sinusitis destructiva de importancia. La diferenciación se logra por medio de biopsia, en la cual la vasculitis en la poliangitis microscópica no se acompaña de granulomas. Algunos pacientes también tienen lesión circunscrita a capilares y vénulas.

Síndrome de Churg-Strauss Si la vasculitis de vasos pequeños se acompaña de eosinofilia periférica, púrpura cutánea, mononeuritis, asma y rinitis alérgica, se piensa en el síndrome de Churg-Strauss. El estado alérgico a veces se acompaña de hipergammaglobulinemia, mayores concentraciones de IgE en suero o la presencia del factor reumatoide. La inflamación pulmonar que incluye tos pasajera e infiltrados pulmonares suele anteceder durante años a las manifestaciones generalizadas de la enfermedad; rara vez faltan las manifestaciones pulmonares. Una tercera parte de los pacientes muestra derrames pleurales exudativos acompañados de eosinófilos. En la biopsia renal se identifica vasculitis de vasos pequeños y *glomerulonefritis necrosante segmentaria focal*, aunque por lo general no hay eosinófilos ni granulomas. El origen del síndrome es autoinmunitario, pero se desconocen sus factores desencadenantes.

CUADRO 308-4 Glomerulonefritis membranoproliferativa: mediada por inmunoglobulinas

Enfermedad tipo I (la más común)
Idiopática
Endocarditis bacteriana subaguda
Lupus eritematoso sistémico
Hepatitis C y crioglobulinemia
Crioglobulinemia mixta
Hepatitis C
Cánceres: pulmón, mama y ovario (germinal)
Enfermedad tipo II
Idiopática
Con depósitos densos (mediada por inmunoglobulinas)
Enfermedad tipo III
Idiopática
Glomerulopatía C_3: dominante C_3, no mediada por inmunoglobulinas
Enfermedad con depósitos densos (dominante C_3)
Idiopática
Con mutaciones genéticas específicas y/o autoanticuerpos para alternar factores de vías complementarias o factores reguladores de vías alternativas complementarias
Glomerulonefritis C_3
Con mutaciones genéticas específicas y/o autoanticuerpos para alternar factores de vías complementarias o factores reguladores de vías complementarias alternativas

Esquema glomerular 3



GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA TIPO I

Glomerulopatías C_3 La glomerulopatía C_3 es una clasificación reciente de la enfermedad que se define por la acumulación glomerular de C_3 con poca o ninguna inmunoglobulina y abarca la enfermedad con depósitos densos (DDD, *dense deposit disease*), anteriormente MPGN tipo II (véase más adelante) y glomerulonefritis C_3 (C_3GN) **(cuadro 308-4)**. La DDD se define morfológicamente con depósitos densos que forman cintas en la GBM. En ausencia de esta morfología específica, la entidad se clasifica como C_3GN; ambas están vinculadas con la presencia de una mutación del complemento que se cree que causa la patología renal, incluidas las mutaciones en los genes de las proteínas reguladoras del factor H del complemento (CFHR). La DDD es principalmente una enfermedad de niños y adultos jóvenes, mientras que las otras glomerulopatías C_3 se presentan en un grupo de mayor edad (edad promedio 30). Por definición, los riñones con glomerulopatía C_3 muestran tinción única o dominante para C_3, pero pueden tener microscopia de luz variable con patrones mesangiales proliferativos o membranoproliferativos como los más comunes. Morfológicamente, muchos casos no son distinguibles de la recuperación de la GN posinfecciosa. Los pacientes con DDD se presentan con proteinuria y/o hematuria, la proteinuria es de rango nefrótico en hasta dos tercios de los pacientes. También pueden estar presentes lipodistrofia parcial y cuerpos de Drusen en la retina. El pronóstico es malo, con 50% de los pacientes que progresan a ESRD. Los pacientes con C_3GN están clínicamente menos bien definidos, pero dos tercios tienen hematuria y un tercio proteinuria. Además de la biopsia renal, puede estar indicada la evaluación serológica y genética, incluida la medición de los niveles de C_3, que suelen ser bajos con niveles normales de C_4, factor nefrítico C_3, factor H, detección de paraproteínas y mutaciones genéticas de CFHR específicas. Los tratamientos óptimos permanecen indefinidos, pero incluyen inhibición del sistema renina-angiotensina, anticoagulantes, esteroides y otros inmunosupresores. Evidencia creciente sugiere beneficios con el tratamiento a base de eculizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a C_5 que se activa con C_3.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

Esta enfermedad a veces es llamada *glomerulonefritis mesangiocapilar* o *lobular*. Es una glomerulonefritis regulada por mecanismos inmunitarios, que se caracteriza por engrosamiento de la GBM con cambios mesangioproliferativos; 70% de los enfermos muestra hipocomplementemia. La MPGN es rara en estadounidenses de raza negra y el ataque idiopático suele iniciar en la niñez o comienzos de la vida adulta. La entidad se subdivide, según su cuadro patológico, en tipos I, II y III. La *MPGN de tipo I* suele acompañar a la hepatitis C persistente, enfermedades autoinmunitarias como el lupus o la crioglobulinemia o enfermedades neoplásicas (cuadro 308-4). Una minoría de los casos de MPGN tipo I tiene C_3 pero no depósitos de inmunoglobulina en la biopsia y se los considera mejor en la categoría de una glomerulopatía C_3. Los *tipos II y III de MPGN* pueden ser idiopáticos, y una enfermedad mediada por inmunoglobulinas (impulsada por la vía clásica del complemento), pero la mayoría de los casos definidos anteriormente como MPGN tipos II y III no están mediados por inmunoglobulinas y están impulsados por la vía alterna del complemento.

La MPGN de tipo I, que es la más proliferativa de las tres, muestra proliferación mesangial con segmentación lobulillar en la biopsia renal e interposición de mesangio entre la membrana basal capilar y células endoteliales, con lo que surge un doble contorno que ha sido llamado *rieles de vagoneta* **(fig. A3-9) (véase el esquema glomerular 3)**. En forma típica se advierten depósitos subendoteliales con concentraciones séricas bajas de la fracción C_3, aunque la mitad de los enfermos tiene concentraciones normales de esta fracción y de forma ocasional depósitos intramesangiales. La MPGN de tipo II se caracteriza por disminución en las concentraciones séricas de C_3 y engrosamiento denso de la membrana basal que contiene cintas de depósitos densos y de C_3, por lo cual se le ha llamado *DDD* **(fig. A3-10)**. En forma clásica, el ovillo glomerular muestra una imagen lobulillar; rara vez se producen los depósitos intramesangiales y por lo general no se detectan depósitos subendoteliales. La proliferación en la MPGN de tipo III es menos frecuente que en los otros dos tipos y suele ser focal; rara vez hay interposición mesangial, y los depósitos subepiteliales se desarrollan a lo largo de segmentos ensanchados de la membrana glomerular basal, que tiene un aspecto laminado e irregular.

La MPGN de tipo I es consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes en el glomérulo o de su formación *in situ*. Los síntomas iniciales de la MPGN incluyen proteinuria, hematuria y piuria (30%), síntomas generales como fatiga y malestar, que son más frecuentes en niños con la enfermedad de tipo I o un cuadro nefrítico agudo con RPGN y deterioro rápido de la función renal hasta en 25% de los pacientes. Es frecuente que haya disminución de las concentraciones séricas de C_3. Un 50% de los enfermos con MPGN termina por mostrar enfermedad terminal unos 10 años después del diagnóstico y, luego de 20 años, 90% presenta insuficiencia renal. Los elementos que anticipan un mal pronóstico son el síndrome nefrótico, la hipertensión y la insuficiencia renal. En presencia de proteinuria es prudente administrar inhibidores del sistema de renina-angiotensina. No se ha confirmado la necesidad de tratamiento a base de dipiridamol, warfarina o ciclofosfamida. Hay algunos datos que refuerzan la eficacia del tratamiento de *MPGN primaria* con corticosteroides, en particular en niños, así como informes de eficacia con plasmaféresis y otros inmunodepresores. Si se encuentran defectos en la vía del complemento, el tratamiento con eculizumab tiene un beneficio hipotético, pero no comprobado. En la *MPGN secundaria* se obtiene beneficio neto con el tratamiento de la infección, la enfermedad autoinmunitaria o las neoplasias coexistentes. En particular, se usan el interferón pegilado y la ribavirina para reducir la carga viral. Todas las nefropatías primarias pueden reaparecer si la persona recibe un aloinjerto renal, pero se sabe que los sujetos con MPGN están expuestos a un mayor riesgo no sólo de una recurrencia histológica sino también de una recurrencia clínica grave con pérdida de la función del injerto.

GLOMERULONEFRITIS MESANGIOPROLIFERATIVA

Enfermedad que se caracteriza por la expansión del mesangio y a veces se acompaña de hipercelularidad del mismo; por paredes finas y de contorno único de capilares y por depósitos inmunitarios en el mesangio; puede incluir grados variables de proteinuria y, por lo común, hematuria. La enfermedad mesangioproliferativa puede detectarse en la nefropatía por IgA, el paludismo por *P. falciparum*, la glomerulonefritis posinfecciosa en fase de resolución y la nefritis lúpica de clase II, y todas estas entidades tienen una imagen histológica similar. Después de descartar estas entidades secundarias se confirma el diagnóstico de *glomerulonefritis mesangioproliferativa primaria* en <15% de las biopsias renales. En lo que se refiere a la lesión renal regulada por mecanismos inmunitarios, con depósitos de IgM, C1q y C_3, la evolución clínica es variable. Los individuos que tienen sólo hematuria pueden tener una evolución muy benigna, y los que muestran proteinuria intensa a veces terminan en insuficiencia renal. No hay acuerdo en cuanto al tratamiento, pero algunos señalamientos clínicos sugieren beneficio con el empleo de inhibidores del sistema de renina-angiotensina, corticoterapia e incluso citotóxicos.

SÍNDROME NEFRÓTICO

Comprende proteinuria intensa, hematuria mínima, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, edema e hipertensión. El sujeto con este síndrome, si no se diagnostica ni trata, progresivamente presentará daño que origine disminución de la GFR e insuficiencia renal. Muchos estudios han señalado que mientras más alta sea la excreción proteínica en la orina de 24 h, más rápido es el deterioro de la GFR.

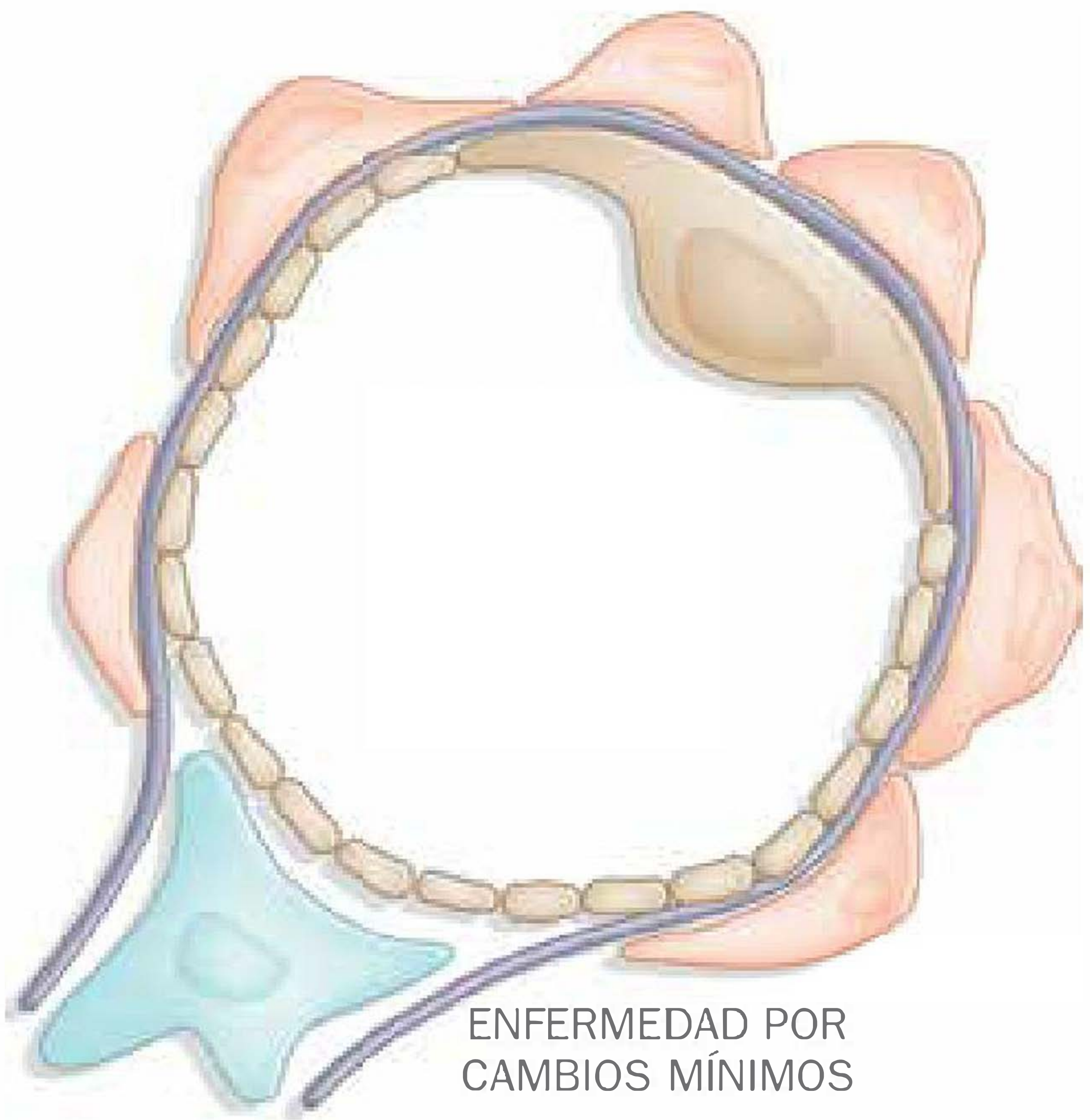
El tratamiento de las causas del síndrome nefrótico se señala en los apartados de cada enfermedad en los párrafos siguientes. En términos generales, es importante administrar hipolipemiantes a todos los pacientes que tienen hipercolesterolemia resultado del síndrome nefrótico, porque están expuestos a mayor peligro de enfermedad cardiovascular. El edema que es consecuencia de la retención de sodio y agua se controla con el empleo prudente de diuréticos y con medidas para evitar el agotamiento del volumen intravascular. Las complicaciones venosas que surgen a consecuencia del estado de hipercoagulabilidad vinculado con el síndrome nefrótico se tratan con anticoagulantes. La pérdida de algunas proteínas de unión en suero, como la globulina captadora de hormonas tiroideas, altera las pruebas funcionales. Por último, se ha planteado la hipótesis de que la propia proteinuria es nefrotóxica, y su tratamiento con inhibidores del sistema de renina-angiotensina permite disminuir la excreción por la orina.

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS

La enfermedad de cambios mínimos (MCD, *minimal change disease*), conocida a veces como *lesión cero*, origina entre 70-90% del síndrome nefrótico en niños pero sólo de 10-15% en los adultos. Suele presentarse como una nefropatía primaria, pero puede acompañarse de otros padecimientos como la enfermedad de Hodgkin, alergias o el empleo de antiinflamatorios no esteroideos; la nefritis intersticial grave suele acompañar a casos vinculados con el uso de productos no corticosteroideos. La MCD en la biopsia renal no muestra lesión glomerular obvia en la microscopia óptica y tampoco la presencia de depósitos en la microscopia fluorescente y a veces muestra cantidades mínimas de IgM en el mesangio **(fig. A3-1) (véase esquema glomerular 4)**. Sin embargo, por medio de la microscopia electrónica se demuestra siempre un borramiento de los pies en que se apoyan los podocitos epiteliales, con debilitamiento de las membranas con poro hendido. No se ha dilucidado la fisiopatología de esta lesión. Muchos expertos aceptan que hay una citocina circulante, quizá vinculada con la respuesta de linfocitos T, que altera la carga capilar y la integridad de los podocitos. Las pruebas de la lesión de tipo inmunitario por citocina son circunstanciales y la sugieren la presencia de alergias previas, alteraciones en la inmunidad de tipo celular durante infecciones virales y la elevada frecuencia de remisiones con los corticosteroides.

El cuadro inicial de MCD incluye el inicio repentino de edema y síndrome nefrítico, acompañados de un sedimento urinario acelular. El promedio de excreción de proteína urinaria informada en 24 h es de 10 g con hipoalbuminemia grave. Algunos signos menos frecuentes son hipertensión (30% en niños, 50% en adultos), hematuria microscópica (20% en niños y 33% en adultos), atopia o síntomas alérgicos (40% en niños, 30% en adultos) y deterioro de la función renal (menos de 5% en niños y 30% en adultos). La insuficiencia renal aguda en los adultos ocurre con mayor frecuencia en pacientes con albúmina sérica baja y edema intrarrenal (nefrosarca) que mejora con la albúmina intravenosa y los diuréticos. Este padecimiento debe diferenciarse de la insuficiencia renal aguda que es consecuencia de hipovolemia. También se informan necrosis tubular aguda e inflamación intersticial. En los niños, la orina anormal contiene predomi-

Esquema glomerular 4



nantemente albúmina, con cantidades mínimas de proteínas de mayor peso molecular y por ello a veces se le denomina *proteinuria selectiva*. Se ha sabido que hasta 30% de los niños muestra remisión espontánea, pero en la actualidad todos los menores son tratados con corticosteroides y en esta situación solamente a los que no mejoran se les realiza biopsia renal. Los pacientes que reaccionan en forma primaria son aquellos que han tenido remisión completa (<0.2 mg/24 h, de proteinuria) después de un ciclo único de prednisolona; los que dependen de corticosteroides recaen al disminuir la dosis del fármaco. Los pacientes que recaen con frecuencia, es decir, que han tenido dos o más recidivas en los 6 meses siguientes a la disminución de las dosis y los pacientes esteroidorresistentes no mejoran con la corticoterapia. Los adultos no se consideran resistentes al tratamiento sino hasta después de 4 meses de terapia. Se ha observado que 90-95% de los niños muestra remisión completa después de 8 semanas de corticoterapia y que 80-85% de los adultos alcanzará la remisión total, pero sólo después de un ciclo más largo que incluye 20-24 semanas. Los pacientes que presentan resistencia a los corticosteroides pueden mostrar FSGS en las biopsias de repetición. Algunos expertos han planteado la hipótesis de que si la primera biopsia renal no tiene un segmento de glomérulos más profundos, es posible que no se haga el diagnóstico oportuno preciso de FSGS.

Las recidivas se observan en 70-75% de los niños después de la primera remisión y el hecho de ocurrir en forma precoz anticipa múltiples recidivas ulteriores, así como las concentraciones basales de proteinuria elevadas. La frecuencia de esta complicación disminuye después de la pubertad, aunque en todos los grupos hay un mayor riesgo de que ocurra luego de la disminución rápida de las dosis de corticosteroides. Las recidivas son menos frecuentes en adultos, pero se vuelven más resistentes a la terapia ulterior. La prednisona es el fármaco de primera elección administrada a diario o cada tercer día y se destinan los inmunodepresores de otro tipo como la ciclofosfamida, el clorambucilo y el micofenolato mofetilo para pacientes con recidivas frecuentes, corticodependientes o corticorresistentes. La ciclosporina induce remisiones, pero también al interrumpirla son frecuentes las recidivas. El pronóstico a largo plazo en adultos es menos satisfactorio en casos de insuficiencia renal aguda o de resistencia a corticosteroides.

GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA FOCAL (FSGS)

La FSGS se caracteriza por cicatrices glomerulares segmentarias que abarcan algunos de los glomérulos, y los signos clínicos en estos casos se manifiestan predominantemente en forma de proteinuria. Después de eliminar las causas secundarias de FSGS **(cuadro 308-5)** los demás pacientes se consideran con FSGS. La incidencia de FSGS va en aumento y en la actualidad comprende hasta un tercio de los casos de síndrome nefrótico en adultos y 50% de este síndrome en estadounidenses de raza negra, a los que afecta con mayor frecuencia. Es probable que la patogenia de la FSGS sea multifactorial y entre sus mecanismos posibles están un factor de permeabilidad circulante regulado por linfocitos T; cifras de receptor de urocinasa soluble aumentadas, proliferación celular y síntesis de matriz reguladas por TGF-β y anomalías de podocitos, que dependen de mutaciones genéticas. Los polimorfismos de riesgo en el *locus APOL1* que codifica la

CUADRO 308-5 Glomeruloesclerosis segmentaria focal

Glomerulosclerosis segmentaria focal primaria
Glomerulosclerosis segmentaria focal secundaria
Virus: VIH/hepatitis B/parvovirus
Nefropatía hipertensiva
Nefropatía por reflujo
Émbolos de colesterol
Fármacos: heroína/analgésicos/bisfosfonatos/éxtasis
Oligomeganefrona
Disgenesia renal
Síndrome de Alport
Drepanocitosis
Linfoma
Nefritis por radiación
Podocitopatías familiares
Mutación de *NPHS1*/nefrina
Mutación de *NPHS2*/podocina
Mutación de *TRPC6*/conductos de cationes
Mutación de *ACTN4*/actinina
Deficiencia de galactosidasa α A/enfermedad de Fabry
Deficiencia de la hidrolasa del ácido *N*-acetilneuramínico/nefrosialidosis

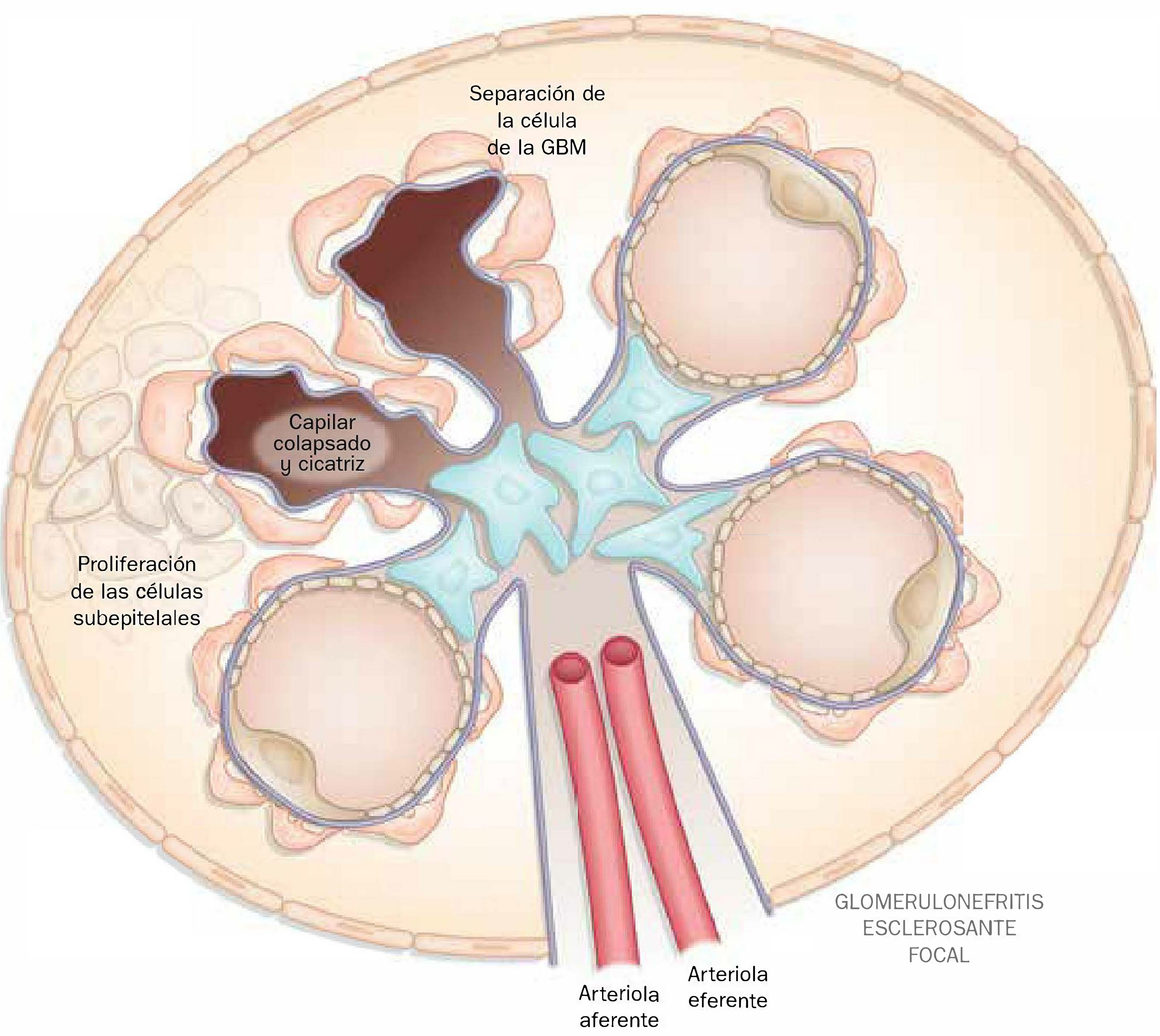
apolipoproteína L1 expresada en los podocitos explica la mayor incidencia de FSGS entre individuos de raza negra (con o sin VIH).

Los cambios patológicos de la FSGS son más notables en los glomérulos situados en la unión corticomedular **(fig. A3-2)**, de tal manera que si la muestra para biopsia se obtiene de tejido superficial, quizá no se identifiquen las lesiones y haya un diagnóstico erróneo de MCD. Además de las cicatrices focales y segmentarias, hay otras variantes que incluyen lesiones celulares, como el caso de la *hipercelularidad endocapilar* y proteinuria intensa; *glomerulopatía con colapso* **(fig. A3-3)**, con colapso glomerular segmentario o global y un deterioro rápido de la función renal; una lesión hiliar **(fig. A3-4)** o la llamada *lesión de la punta glomerular* **(fig. A3-5)** que al parecer conlleva un mejor pronóstico **(véase el esquema glomerular 5)**.

Los síntomas iniciales de la FSGS incluyen proteinuria, hematuria, hipertensión o insuficiencia renal. Factores como la proteinuria en los límites nefróticos, estadounidenses de raza negra y la insuficiencia renal conllevan un mal pronóstico y 50% de los enfermos termina en insuficiencia renal en 6-8 años. La FSGS rara vez muestra remisión espontánea, pero la remisión de la proteinuria inducida por el tratamiento mejora de forma importante el pronóstico. El tratamiento de individuos con *FSGS primaria* incluye inhibidores del sistema de renina-angiotensina. Con base en datos de estudios retrospectivos, los sujetos con proteinuria en límites nefróticos pueden tratarse con corticosteroides, pero su mejoría es mucho menor que la de pacientes de MCD. La proteinuria remite sólo en 20-45% de los enfermos que se someten a un ciclo de corticoterapia durante 6-9 meses. Algunos datos sugieren que el empleo de ciclosporina en individuos que mejoran con corticosteroides es útil para asegurar las remisiones. Con frecuencia se observan recidivas al suspender la ciclosporina, que también provoca en ocasiones deterioro de la función renal por sus efectos nefrotóxicos. No se ha establecido firmemente un papel para otros fármacos que suprimen el sistema inmunológico, como el rituximab o el micofenolato mofetilo. La FSGS primaria recurre en 25-40% de los pacientes que recibe aloinjertos en la ESRD, lo que lleva a la pérdida del injerto en la mitad de esos casos. En la FSGS postrasplante recurrente, muchos pacientes logran remisión total o parcial con la plasmaféresis. Todavía no se establece la función que tienen otras sustancias que suprimen el sistema inmunitario.

La FSGS primaria reaparece en 25-40% de las personas que han recibido aloinjertos en la enfermedad terminal y en 50% de los casos el injerto deja de ser funcional y se pierde. De modo típico, el tratamiento de *FSGS secundaria* comprende tratar la causa básica y controlar la proteinuria. No son útiles los corticosteroides ni otros inmunodepresores en la FSGS secundaria.

Esquema glomerular 5



CUADRO 308-6 Glomerulonefritis membranosa

Glomerulonefritis membranosa primaria/idiopática

Glomerulonefritis membranosa secundaria

Infecciones: hepatitis B y C, sífilis, paludismo, esquistosomosis, lepra, filariosis

Cáncer: mama, colon, pulmón, estómago, riñón, esófago o neuroblastoma

Fármacos: sales de oro, mercuriales, penicilamina, antiinflamatorios no esteroideos, probenecid

Enfermedades autoinmunitarias: lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampolloso, miastenia grave, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto

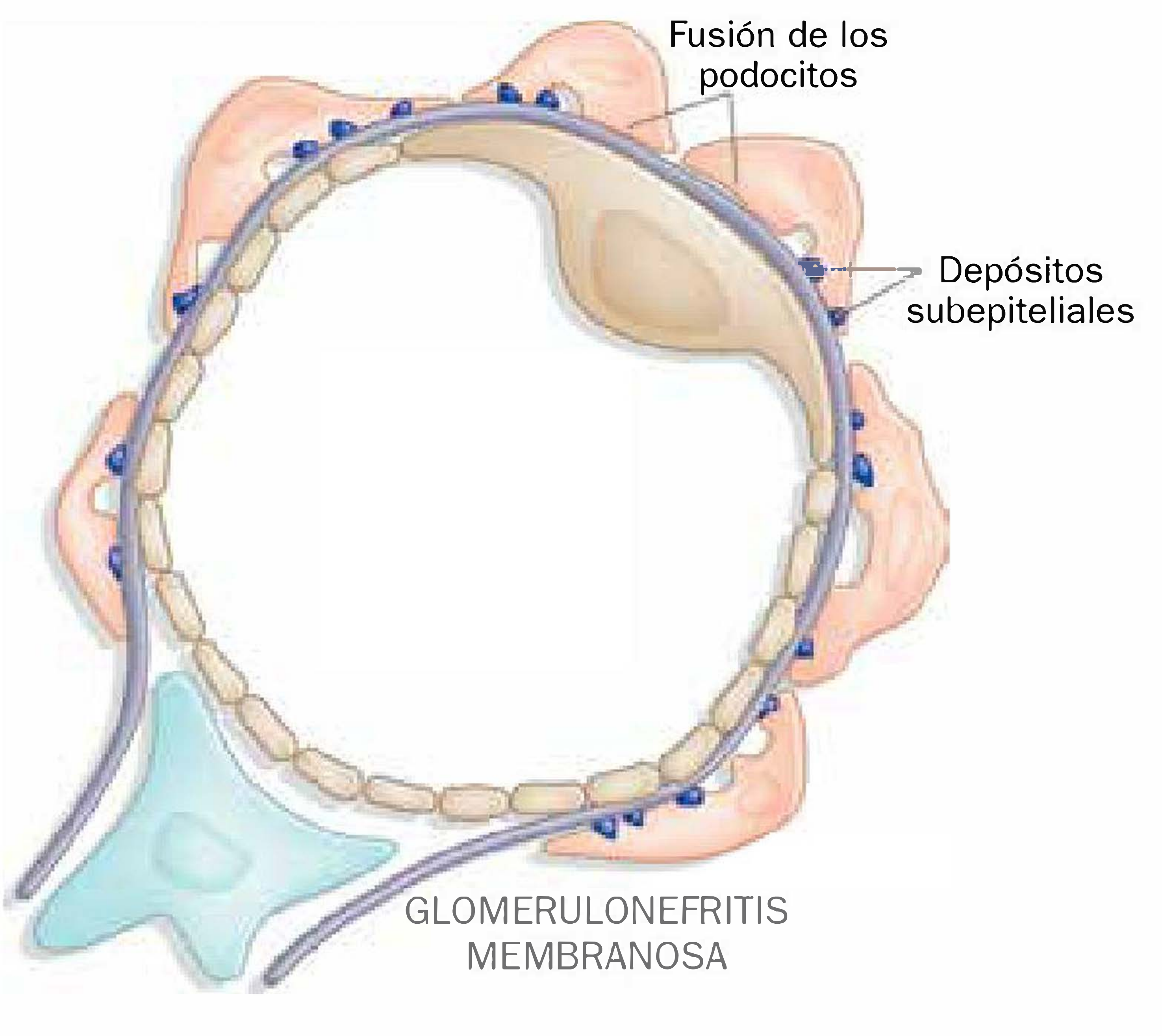
Otras enfermedades generalizadas: síndrome de Fanconi, anemia drepanocítica, diabetes, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Weber-Christian, hiperplasia angiofolicular de ganglios linfáticos

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (MGN)

La MGN (o *nefropatía membranosa*, como a veces se le denomina) comprende ~20% de los casos de síndrome nefrótico en adultos y su incidencia máxima se alcanza entre los 30 y 50 años; la proporción de varones:mujeres es de 2:1. La IMN es rara en la niñez y, con mucho, la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los ancianos. En 20-30% de los casos, la MGN es consecuencia de un cáncer (tumores sólidos de mama, pulmones o colon); infecciones (hepatitis B, sífilis, paludismo o esquistosomosis), cuadros reumatológicos como lupus, artritis reumatoide, enfermedades de la IgG4 o exposición a sustancias **(cuadro 308-6)**.

En la biopsia renal hecha con microscopia óptica **(fig. A3-7)** se identifica el engrosamiento uniforme de la membrana basal en todas las asas capilares periféricas; este signo debe diferenciarse del que existe en la diabetes y la amiloidosis. **(Véase el esquema glomerular 6.)** Por inmunofluorescencia se demuestran depósitos granulosos difusos de IgG y C_3 y por microscopia electrónica de forma típica se identifican depósitos subepiteliales electrodensos. Se han descrito diferentes fases (I a V) de las lesiones membranosas progresivas, pero algunos análisis publicados indican que el grado de atrofia tubular o fibrosis intersticial es un elemento que anticipa con mayor fidelidad la progresión y no la etapa de la glomerulopatía. La presencia de depósitos subendoteliales o de inclusiones tubulorreticulares orienta hacia el diagnóstico de nefritis lúpica membranosa, que puede anteceder a las manifestaciones extrarrenales del lupus. En 70% de los casos de IMN, los autoanticuerpos contra el receptor de fosfolipasa A_2 de tipo M circulan y se unen a un epítopo conformacional presente en el PLA2R en los podocitos humanos, produciendo depósitos *in situ* característicos. Entre 5-10% de los pacientes con IMN presenta autoanticuerpos contra la trombospondina tipo I del dominio que contiene 7A. Ambos antígenos se co-localizan dentro de los depósitos subepiteliales glomerulares con IgG4 (PLA2R). Otras enfermedades renales no involucran estos autoanticuerpos. En la mayoría de los casos de nefropatía membranosa secundaria, estos autoanticuerpos están ausentes con informes raros de autoanticuerpos contra PLA2R en la glomerulopatía membranosa vinculada con hepatitis B y sarcoidosis. Los depósitos circulantes y los glomerulares

Esquema glomerular 6



de estos autoanticuerpos se correlacionan con la probabilidad de remisión espontánea, gravedad de la IMN y respuesta al tratamiento. Un 80% de los pacientes con MGN muestra síndrome nefrótico y proteinuria no selectiva. Se observa hematuria microscópica, pero con menos frecuencia que en la nefropatía por IgA o FSGS. Las remisiones espontáneas ocurren en 20-33% de los pacientes y, a menudo, ocurren al final de la evolución, lo que dificulta las decisiones de tratamiento. Los niveles bajos o ausentes de autoanticuerpos contra PLA2R ayudan a predecir remisiones tanto espontáneas como vinculadas al tratamiento. Un tercio de los pacientes sigue mostrando el síndrome nefrótico recidivante, pero conservan su función renal normal y otro tercio termina por mostrar insuficiencia renal o fallecen por las complicaciones del síndrome nefrótico. Los factores que se vinculan con un peor pronóstico incluyen sexo masculino, la senectud, la hipertensión y la persistencia de proteinuria. Las complicaciones trombóticas son un signo de todos los síndromes nefróticos, pero la MGN conlleva los índices más altos de trombosis de la vena renal, embolia pulmonar y trombosis de vena profunda. El uso de anticoagulantes con fines profilácticos es punto de controversia, pero algunos lo han recomendado para personas con proteinuria profunda o duradera, en caso de no haber factores de riesgo de hemorragias.

Además del tratamiento del edema, la dislipidemia y la hipertensión, se recomienda inhibir el sistema de renina-angiotensina. También es recomendable la administración de inmunodepresores en personas con MGN primaria y proteinuria persistente (>3.0 g/24 h). Los inmunodepresores más indicados para la terapia siguen siendo punto de controversia, pero las recomendaciones actuales indican que conviene el uso de corticosteroides y ciclofosfamida, clorambucilo, micofenolato mofetilo o ciclosporina o rituximab, un anticuerpo anti-CD20 contra los linfocitos B.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Es la causa aislada más frecuente de insuficiencia renal crónica en Estados Unidos y da cuenta de que 45% de los pacientes se someta a trasplante renal, así que constituye una dificultad que se ha incrementado con rapidez a nivel mundial. Su aumento impresionante refleja el aumento epidémico de anomalías como obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. En promedio, 40% de quienes tienen diabetes tipo 1 o 2 termina por manifestar nefropatía, pero ante la mayor prevalencia de la diabetes tipo 2 (90%), en comparación con la tipo 1 (10%), la mayoría de los individuos con la nefropatía diabética tiene enfermedad tipo 2. Las lesiones renales son más frecuentes en poblaciones de estadounidenses de raza negra, estadounidenses nativos, polinesios y maoríes. Algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética son hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y el antecedente familiar de nefropatía diabética, así como polimorfismos genéticos que afectan la actividad del eje de renina-angiotensina-aldosterona.

En el plazo de 1-2 años de haber iniciado, la diabetes clínica provoca cambios morfológicos en los riñones. El engrosamiento de la GBM es un indicador sensible de la presencia de diabetes, pero casi no tiene correlación con la existencia o ausencia de nefropatía de importancia clínica. La composición de la GBM se altera de forma notable, con desaparición de las fracciones del heparansulfato que forman la barrera de filtración con carga negativa; este cambio hace que aumente la filtración de proteínas séricas y pasen a la orina, de manera predominante, albúmina con carga negativa. La expansión del mesangio por la acumulación de la matriz extracelular tiene correspondencia con las manifestaciones clínicas de la nefropatía diabética **(véanse las fases en la fig. A3-20)**. Esta expansión puede vincularse con el desarrollo y evolución de la *esclerosis mesangial*. También algunos pacientes presentan nódulos eosinófilos que se tiñen con PAS+, patología llamada *glomerulosclerosis nodular* o *nódulos de Kimmelstiel-Wilson*. En la microscopia de inmunofluorescencia se advierte el depósito inespecífico de IgG (a veces con configuración lineal) o tinción del complemento sin depósitos inmunitarios visibles en la microscopia electrónica. A menudo se advierten cambios vasculares notables en la forma de arteriosclerosis hialina e hipertensiva; ello se acompaña de grados variables de glomerulosclerosis crónica y cambios tubulointersticiales. En gran medida son idénticas las imágenes histopatológicas a las biopsias renales de sujetos con diabetes tipos 1 y 2.

Tales modificaciones irregulares son consecuencia de diversos factores propuestos. Múltiples pruebas refuerzan la importancia de los incrementos en la presión capilar glomerular (hipertensión intraglomerular) en las alteraciones de la estructura y la función renales. Todo lo anterior se explica por los efectos directos de la hiperglucemia en el citoesqueleto de actina de las células de músculo liso en el mesangio y los vasos renales, así como los cambios propios de la diabetes en los factores circulantes, como el factor natriurético auricular, la angiotensina II y el factor de crecimiento simi-

lar a la insulina (IGF, *insulin-like growth factor*). La hipertensión glomerular sostenida intensifica la producción de matriz, agrava las alteraciones de la GBM con transgresión de la barrera de filtración (y proteinuria como consecuencia) y glomerulosclerosis. Se han identificado factores que alteran la producción de matriz e incluyen la acumulación de los productos terminales de la glucosilación avanzada, factores circulantes como son la hormona de crecimiento, IGF-I, angiotensina II, factor de crecimiento de tejido conjuntivo, TGF-β y dislipidemia.

La evolución natural de la nefropatía diabética en personas con diabetes tipo 1 o 2 es semejante. Sin embargo, se puede identificar con facilidad desde el comienzo a la diabetes tipo 1, situación que no ocurre con la tipo 2 y por ello la persona en quien se ha hecho el diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 posiblemente ha tenido nefropatía años antes de que sea identificada y los síntomas iniciales corresponden a la *nefropatía diabética avanzada*. Al inicio de la diabetes se desarrollan hipertrofia renal e hiperfiltración glomerular. El grado de este último elemento tiene relación con el riesgo posterior de que surja nefropatía de importancia clínica. En ~40% de los pacientes con diabetes que presentan nefropatía diabética, las primeras manifestaciones incluyen un incremento de la albúmina detectado por radioinmunoanálisis sensible. La albuminuria en los límites de 30-300 mg/24 h ha recibido el nombre de *microalbuminuria* (cuadro 308-1); se produce entre 5-10 años después de iniciar uno u otro tipo de diabetes. En la actualidad se recomienda buscar microalbuminuria en todo sujeto con enfermedad tipo 1, 5 años después que se hizo el diagnóstico de diabetes y, a partir de esa fecha, cada año. Debido a que la fecha de inicio de la diabetes tipo 2 a menudo no se detecta, se debe examinar a los pacientes de tipo 2 en el momento del diagnóstico y, a partir de esa fecha, cada año.

Los individuos que muestran incrementos pequeños de su albuminuria, aumentan su excreción por orina, al grado de que se torna positiva la tira colorimétrica que indica proteinuria (>300 mg de albuminuria), entre 5-10 años después del comienzo de este signo. La microalbuminuria constituye un factor potente de riesgo de que surjan problemas cardiovasculares agudos y muerte en individuos con diabetes tipo 2. Muchos sujetos que la padecen y que tienen microalbuminuria fallecen por problemas cardiovasculares antes de que evolucionen hasta mostrar proteinuria e insuficiencia renal. La proteinuria en la nefropatía diabética franca puede ser variable y lo es de 500 mg a 25 g/24 h y suele acompañarse de síndrome nefrótico. Más de 90% de los individuos con diabetes tipo 1 y nefropatía tienen retinopatía diabética, de tal forma que el hecho de no detectar la retinopatía en individuos con diabetes tipo 1 con proteinuria debe obligar al médico a considerar un diagnóstico diferente; solamente 60% de los individuos con diabetes tipo 2 y nefropatía tiene retinopatía diabética. Se advierte una correlación muy significativa entre la presencia de retinopatía y la de los nódulos de Kimmelstiel-Wilson **(fig. A3-20)**. También, de manera característica, las personas con nefropatía diabética avanzada tienen riñones normales o un poco agrandados, a diferencia de otras glomerulopatías en que disminuye por lo regular el tamaño. Con el empleo de los datos epidemiológicos y clínicos, y en caso de no haber información clínica o serológica que sugiera otra enfermedad, la nefropatía diabética se diagnostica por lo general sin necesidad de biopsia renal. Después de que inicia la proteinuria, inexorablemente se deteriora la función renal y 50% de los enfermos presenta insuficiencia renal en un plazo de 5-10 años. De este modo, desde las primeras etapas de la albuminuria se necesitan de 10-20 años para llegar a la nefropatía terminal. Sin embargo, hasta 20-25% de los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica nunca ha presentado albuminuria documentada. No se sabe si esto representa historia natural alterada de la nefropatía diabética u otra enfermedad renal que ocurre en un paciente con diabetes. No obstante, una vez que se desarrolla la insuficiencia, la sobrevida a pesar de la diálisis se acorta todavía más en los diabéticos en comparación con individuos no diabéticos sometidos a ese método. La sobrevida es mayor en personas con diabetes tipo 1 que reciben un riñón de un familiar compatible.

Algunas pruebas corroboran de manera significativa los beneficios del control de la glucemia y de la presión arterial (BP, *blood pressure*) así como la inhibición del sistema de renina-angiotensina para retrasar la evolución de la nefropatía diabética. En diabéticos tipo 1 el control intensivo de la hiperglucemia impide claramente el desarrollo o la progresión de la nefropatía diabética. Las pruebas de los efectos favorecedores de la regulación intensiva de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 son poco concluyentes y los estudios actuales exhiben resultados contradictorios.

En esta población de alto riesgo la regulación de la hipertensión reduce las complicaciones renales y cardiovasculares. La gran mayoría de los pacientes con nefropatía diabética necesita tres o más antihipertensivos, entre ellos los inhibidores de la ACE o los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) para alcanzar esta meta. Se ha demostrado en numerosos estudios clínicos grandes que los fármacos que inhiben al sistema renina-angiotensina, independientemente de sus efectos sobre la BP, detienen el avance de la nefropatía diabética durante las fases tanto incipiente (microalbuminuria) como avanzada (proteinuria con filtración glomerular reducida). Puesto que la angiotensina II aumenta la resistencia de las arteriolas eferentes y, por tanto, la presión capilar glomerular, un mecanismo fundamental para la eficacia de los inhibidores del sistema renina-angiotensina es reducir la hipertensión glomerular. La evidencia sugiere que hay mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos con poca evidencia de eficacia en algunos pacientes con la combinación de dos medicamentos (inhibidores de la ACE, ARB o inhibidores de la renina) que suprimen varios componentes del sistema renina-angiotensina. Los estudios en curso están examinando la hipótesis de que otros fármacos pueden ser beneficiosos, incluidos los inhibidores 2 del transporte de glucosa sódica, antagonistas de la endotelina y de la aldosterona.

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO GLOMERULAR

Las discrasias de plasmocitos en que se producen excesivamente inmunoglobulinas de cadena ligera, a veces culminan en la formación de depósitos en glomérulos y túbulos, y pueden causar proteinuria intensa e insuficiencia renal; esta afirmación también es válida para la acumulación de fragmentos de proteína A de amiloide sérico que se observa en algunas enfermedades inflamatorias. El grupo amplio de trastornos proteinúricos ha recibido el nombre de *enfermedad por depósito glomerular*.

Enfermedad por depósito de cadenas ligeras De manera típica, las características bioquímicas de las cadenas ligeras nefrotóxicas que son producidas por las neoplasias de cadenas ligeras confieren un perfil específico de lesión renal: la *nefropatía por cilindros* **(fig. A3-17)**, que ocasiona insuficiencia renal pero no proteinuria profunda o amiloidosis, o la *enfermedad por depósitos de cadenas ligeras* **(fig. A3-16)**, que origina síndrome nefrótico con insuficiencia renal. Estos últimos pacientes producen cadenas ligeras kappa que no poseen las características bioquímicas necesarias para formar fibrillas de amiloide. En vez de ello, se autoaglutinan y forman depósitos granulosos en los capilares glomerulares y el mesangio, la membrana basal de túbulos y la cápsula de Bowman. Si predominan en los glomérulos, se desarrollará el síndrome nefrótico y un 70% de enfermos evolucionará hasta necesitar diálisis. Los depósitos de cadenas ligeras no son fibrilares ni captan el colorante rojo Congo, pero se les detecta con facilidad por medio de anticuerpos contra cadenas ligeras, por el uso de inmunofluorescencia o en la forma de depósitos granulosos en la microscopia electrónica. Es probable que entre los factores que contribuyen a este depósito estén la combinación de reestructuración de cadenas ligeras, propiedades de autoaglutinación con pH neutro y anormalidades metabólicas. El tratamiento para la enfermedad por depósito de cadenas ligeras es el de la enfermedad primaria y si es posible, el trasplante de células madre autólogas.

Amiloidosis renal Casi todos los casos de *amiloidosis renal* son consecuencia de depósitos fibrilares primarios de cadenas ligeras de inmunoglobulinas conocidas como amiloide L (AL, *amyloid L*) o secundarios a depósitos fibrilares de fragmentos proteínicos de amiloide A sérico (AA) **(cap. 108)**. A pesar de que surgen por causas diferentes, su cuadro clínico y fisiopatológico es semejante y por ello se expondrán juntas. Los infiltrados de amiloide en el hígado, corazón, nervios periféricos, túnel carpiano, porción superior de la faringe y riñones, originan miocardiopatía restrictiva, hepatomegalia, macroglosia y proteinuria intensa que a veces se acompaña de trombosis de la vena renal. En la amiloidosis por AL generalizada, también llamada *primaria*, el exceso de cadenas ligeras producidas por discrasias de plasmocitos clonales se transforman en fragmentos por acción de macrófagos, para que se autoaglutinen en el pH ácido. Un número desproporcionado de estas cadenas ligeras (75%) pertenece a la clase *lambda*. En promedio, 10% de estos pacientes tiene mieloma franco con lesiones osteolíticas e infiltración de la médula ósea con >30% de plasmocitos; el síndrome nefrótico es frecuente y aproximadamente 20% de los pacientes evoluciona hasta requerir diálisis. La amiloidosis AA, a veces recibe el nombre de *secundaria* y también afecta los riñones como síndrome nefrótico. Proviene del depósito de láminas con plegamiento beta de la proteína de amiloide A sérica, un reactivo de fase aguda cuyas funciones fisiológicas incluyen transporte de colesterol, atracción de células inmunes y activación de las metaloproteasas. Un 40% de las personas con amiloide AA tiene artritis reumatoide y otro 10%, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica; el resto proviene de otras causas menos frecuentes. La poliserositis familiar recurrente (FMF, *familial Mediterranean fever*), menos frecuente

en países industrializados y más común en regiones mediterráneas, afecta en particular a judíos sefardíes e iraquíes. La FMF es causada por una mutación del gen que codifica la pirina, en tanto que el síndrome de Muckle-Wells, cuadro similar, es producto de una mutación en la criopirina; las dos proteínas son importantes en la apoptosis de leucocitos al inicio de la inflamación; tales proteínas que requieren pirina son parte de una nueva vía denominada *inflamasoma*. Las mutaciones del receptor en el síndrome periódico vinculado con TNFR1 también generan inflamación crónica y amiloidosis secundaria. Los fragmentos de la proteína A de amiloide sérico aumentan y se autoaglutinan al unirse a receptores de productos terminales de la glucación avanzada en el entorno extracelular; es frecuente el síndrome nefrótico y, en promedio, entre 40 y 60% de los pacientes evoluciona hasta necesitar diálisis. Las fibrillas de amiloides AA y AL se detectan con rojo Congo o en mayor detalle en la microscopia electrónica **(fig. A3-15)**. La nefelometría moderna para medir las cadenas ligeras libres en suero es útil para el diagnóstico y seguimiento del avance. La biopsia hepática o renal confirma el diagnóstico en 90% de los casos si la probabilidad previa a la prueba es grande; el material aspirado de cojincillos de grasa abdominal muestra positividad en 70% de los casos, pero al parecer no alcanza esta cifra si se busca el amiloide AA. Los depósitos de amiloide están distribuidos en vasos sanguíneos y en las regiones mesangiales de los riñones. El tratamiento de la amiloidosis primaria no es particularmente eficaz; el melfalán y el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas pueden retardar el curso de la enfermedad en ~30% de los pacientes. La amiloidosis secundaria también es irreversible, salvo que se controle la enfermedad primaria. Es posible que en el futuro se cuente con nuevos fármacos, hoy en fase de estudio, que alteren la formación de las fibrillas.

Glomerulopatía fibrilar e inmunotactoide Se trata de una enfermedad rara (<1.0% de las biopsias renales) que se caracteriza desde el punto de vista morfológico por acumulación glomerular de fibrillas no ramificadas dispuestas al azar. Algunos autores clasifican a la nefropatía por fibrillas amiloidea y sin amiloide como glomerulopatías fibrilares, reservando el término glomerulopatía inmunotactoide para referirse a la enfermedad fibrilar sin amiloide que no se acompaña de una enfermedad generalizada. Otros autores definen a la glomerulonefritis fibrilar como una enfermedad fibrilar sin amiloide con fibrillas de 12-24 nm y a la glomerulonefritis inmunotactoide con fibrillas >30 nm. En cualquier caso, en el mesangio y a lo largo de la pared capilar glomerular se producen depósitos fibrilares/microtubulares de inmunoglobulinas oligoclonales u oligotípicas y complemento. La tinción con rojo Congo es negativa. La causa de esta glomerulopatía "sin amiloide" es básicamente idiopática; se han publicado algunos casos de glomerulonefritis inmunotactoide con leucemia linfocítica crónica o linfoma de linfocitos B. Al parecer, ambas enfermedades se desarrollan en adultos durante la cuarta década de la vida y se acompañan de proteinuria moderada o abundante, hematuria y diversas lesiones histológicas, incluidas DPGN, MPGN, MGN o glomerulonefritis mesangioproliferativa. Un 50% de los pacientes padece insuficiencia renal en unos cuantos años. No existe consenso sobre el tratamiento de esta enfermedad tan rara. Se ha publicado que recurre después del trasplante renal en unos cuantos casos.

ENFERMEDAD DE FABRY

Esta enfermedad es un error innato ligado a X del metabolismo de la globotriaosilceramida, que es consecuencia de una actividad deficiente de la galactosidasa α A lisosómica, con lo cual surge el depósito intracelular excesivo de globotriaosilceramida. Los órganos afectados comprenden el endotelio vascular, el corazón, el encéfalo y los riñones. En su forma clásica, la enfermedad se presenta en la niñez en varones con acroparestesias, angioqueratoma e hipohidrosis. Con el tiempo, los varones manifiestan miocardiopatía, apoplejía y daño renal, y mueren alrededor de los 50 años de edad. A veces, los hemicigotos con mutaciones hipomorfas se afectan entre el cuarto y sexto decenios de edad, con ataque de un solo órgano. En raras ocasiones, los síntomas incluyen ataque leve de un solo órgano, como en el caso de mutaciones de galactosidasa α A dominante-negativo o heterocigotas con inactivación desfavorable del X. Unas cuantas mujeres exhiben manifestaciones graves como insuficiencia renal, pero más tarde que los varones. La biopsia renal muestra agrandamiento de las células epiteliales viscerales del glomérulo, llenas de pequeñas vacuolas claras que contienen globotriaosilceramida; también se identifican vacuolas en los epitelios parietal y tubular **(fig. A3-18)**. Las vacuolas de materiales electrodensos en disposición paralela (cuerpos de cebra) se identifican con facilidad en la microscopia electrónica. Al final, en los glomérulos se desarrolla FSGS. De modo típico, la nefropatía por enfermedad de Fabry surge en el tercer decenio de la vida en forma de proteinuria leve o moderada, a veces con hematuria microscópica o síndrome nefrótico. En el análisis de orina, bajo la luz polarizada se pueden detectar cuerpos grasos ovales y glóbulos glucolípidos birrefringentes (cruz de Malta). Se necesita la biopsia renal para el diagnóstico definitivo; entre el cuarto o el quinto decenio de la vida el cuadro evoluciona y llega a insuficiencia renal. Se recomienda el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina. La administración de galactosidasa α A obtenida por bioingeniería ha eliminado los depósitos endoteliales microvasculares de globotriaosilceramida de riñones, corazón y piel. En los pacientes con lesiones avanzadas, incluso enfermedad renal crónica, la enfermedad progresa no obstante el tratamiento enzimático. Las respuestas variables a este tratamiento son secundarias al desarrollo de anticuerpos neutralizantes o diferencias en la captación de la enzima. La sobrevida del injerto y el paciente después de un trasplante renal por enfermedad de Fabry son similares a las de otras causas de ESRD.

SÍNDROME PULMONAR-RENAL

Algunas enfermedades se presentan con hemoptisis grave y glomerulonefritis acompañada de insuficiencia renal de grado diverso. Las causas usuales incluyen síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangitis, poliangitis microscópica, vasculitis de Churg-Strauss y, en raras ocasiones, púrpura de Henoch-Schönlein o crioglobulinemia. Cada una de las enfermedades puede no incluir hemoptisis y se expone en detalle en "Síndromes nefríticos agudos" antes en este capítulo. **(Véase el esquema glomerular 7.)** La hemorragia pulmonar en esta situación es fatal y culmina en intubación de vías respiratorias. La insuficiencia renal aguda obliga a usar diálisis. Al inicio, el diagnóstico es difícil, porque se necesita tiempo para analizar la biopsia y practicar métodos serológicos. La plasmaféresis y el uso de metilprednisolona son medidas empíricas y temporales mientras no se cuente con los resultados de los estudios.

SÍNDROMES DE MEMBRANA BASAL

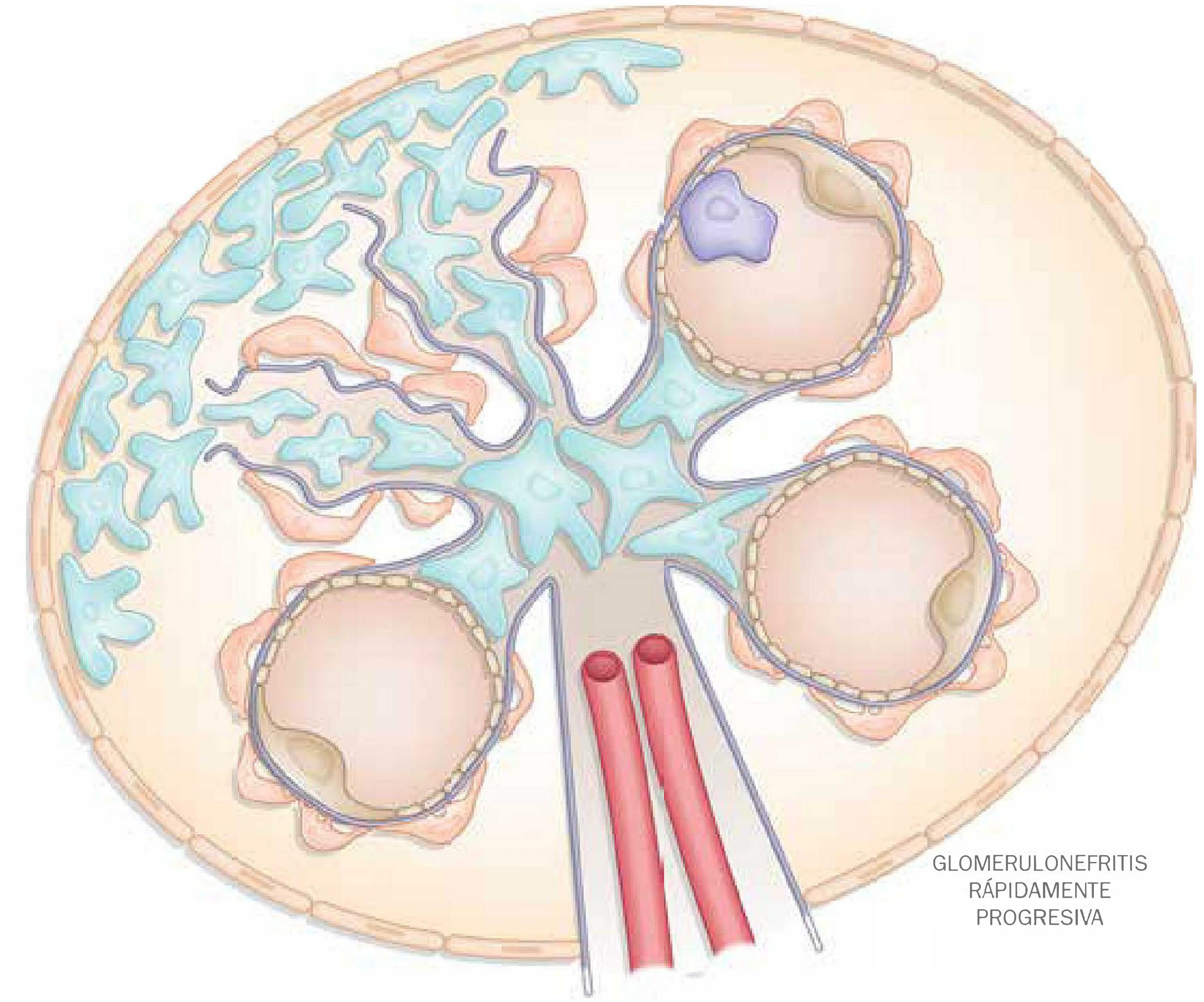
Todos los epitelios renales, incluidos los podocitos, están sobre membranas basales adosadas a la superficie planar por la imbricación de la colágena IV con lamininas, nidógeno y proteoglucanos sulfatados. Las anormalidades estructurales en la GBM que se acompañan de hematuria son el signo característico de algunas enfermedades familiares en que priva la expresión de los genes de colágena IV. La familia ampliada de la colágena IV contiene seis cadenas, expresadas en tejidos diferentes y en etapas distintas del desarrollo embrionario. En el inicio embriológico del humano, todas las membranas basales epiteliales están compuestas de protómeros trihelicoidales interconectados, ricos en colágena α1.α1.α2(IV). Algunos tejidos especializados muestran cambios propios del desarrollo en que sustituyen los protómeros mencionados por la red de colágena α3.α4.α5(IV); este cambio se presenta en los riñones (membrana basal de glomérulos y túbulos), pulmones, testículos, cóclea y ojos, en tanto que la red α5.α5.α6(IV) se desarrolla en la piel, músculo liso, esófago y en la cápsula de Bowman en los riñones. Esta sustitución ocurre más bien porque la red o trama α3.α4.α5(IV) es más resistente a las proteasas y asegura la longevidad estructural de tejidos insustituibles. Cuando las membranas basales son el sitio en que se manifiestan las glomerulopatías, producen proteinuria y hematuria moderada e insuficiencia renal progresiva.

ENFERMEDAD ANTI-GBM

La enfermedad autoinmunitaria en la que hay ataque de los anticuerpos contra el dominio α3 NC1 de la colágena IV, produce una *enfermedad anti-GBM* que suele vincularse con RPGN y además (o en vez de ella) un síndrome pulmonar-renal llamado de *Goodpasture*. En el apartado de "Síndromes nefríticos agudos" antes en este capítulo, se expusieron los datos de esta enfermedad.

SÍNDROME DE ALPORT

Las personas con este síndrome suelen mostrar hematuria, adelgazamiento y dehiscencia de la GBM, proteinuria leve (<1-2 g/24 h) y glomerulosclerosis crónica que culmina en insuficiencia renal acompañada de sordera neurosensorial. En algunos enfermos se desarrolla lenticono de la cápsula anterior del cristalino, retinopatía con puntos y filamentos y en raras ocasiones retraso mental o leiomiomatosis. Un 85% de las personas con este síndrome tiene una herencia ligada a X de las mutaciones de la cadena de colágena α5(IV) en el cromosoma Xq22-24. Las portadoras tienen penetrancia variable, con base en el tipo de mutación o el grado de mosaicismo creado por la inactivación del X. Un 15% de los enfermos tiene un cuadro recesivo autosómico de las cadenas α3(IV) o α4(IV) del cromosoma 2q35-37. En raras ocasiones, algunos grupos familiares tienen un



mecanismo de herencia dominante autosómico, producto de mutaciones dominantes-negativas en las cadenas α3(IV) o α4(IV).

Los árboles familiares (pedigríes) ligados al cromosoma X con este síndrome muestran enorme variación en el índice y frecuencia del daño hístico que culmina en la insuficiencia de un órgano. Un 70% de los pacientes exhibe la variedad juvenil con mutaciones sin sentido o con sentido erróneo, mutaciones con cambio de armazón o grandes supresiones y por lo general padecen insuficiencia renal y sordera sensitivoneural hacia los 30 años de edad. Los pacientes con la variedad de corte y empalme, saltos de exones o mutaciones con sentido erróneo de glicinas helicoidales α por lo general se deterioran después de los 30 años de edad (variedad del adulto) con sordera leve o tardía. La sordera avanzada precoz, el lenticono o la proteinuria sugieren un pronóstico más sombrío. Las mujeres con una genealogía ligada a X manifiestan sólo microhematuria, pero hasta 25% de portadores de sexo femenino exhibe manifestaciones renales más graves. La genealogía autosómica recesiva de esta enfermedad se acompaña de manifestaciones graves precoces tanto en varones como en mujeres con padres asintomáticos.

La valoración clínica comprende un examen ocular minucioso y pruebas auditivas, sin embargo, la ausencia de síntomas extrarrenales no excluye el diagnóstico. Puesto que la colágena α5(IV) se expresa en la piel, algunos pacientes con síndrome de Alport ligado a X se diagnostican por medio de una biopsia de piel que revela la ausencia de la cadena α5 (IV) de la colágena en el análisis de inmunofluorescencia. Los pacientes con mutaciones en α3(IV) o α4(IV) requieren una biopsia renal. Pueden usarse pruebas genéticas para el diagnóstico del síndrome de Alport y para demostrar el modo de herencia. En una etapa inicial de la enfermedad, los pacientes con síndrome de Alport casi siempre tienen membranas basales delgadas en la biopsia renal **(fig. A3-19)** que se engruesa con el tiempo en múltiples láminas que rodean áreas que a menudo contienen gránulos de densidad variable, la llamada membrana basal dividida. En cualquier riñón con síndrome de Alport, existen áreas adelgazadas mezcladas con división de la GBM. Los túbulos se pierden, los glomérulos se cicatrizan y al final el riñón sucumbe a la fibrosis intersticial. Es preciso identificar y vigilar a todos los miembros afectados de una familia con síndrome de Alport ligado a X, incluidas las madres de los varones afectados. El tratamiento primario es el control de la hipertensión arterial y el empleo de inhibidores de la ACE para retrasar la evolución de la nefropatía. Los individuos que reciben un aloinjerto renal por lo común generan anticuerpos contra GBM dirigidos contra los epítopos de colágena que no existen en el riñón nativo, pero es poco común el síndrome de Goodpasture manifiesto y la sobrevida del injerto es satisfactoria.

ENFERMEDAD POR ADELGAZAMIENTO DE LA MEMBRANA BASAL

La enfermedad por adelgazamiento de la membrana basal (TBMD, *thin basement membrane disease*) se caracteriza por hematuria persistente o recurrente y no suele acompañarse de proteinuria, hipertensión, hipofunción renal ni enfermedad extrarrenal. No todos los casos son familiares (quizá por un efecto colonizador) pero por lo general se manifiesta durante la infancia en varios miembros de la familia y también se le conoce como *hematuria familiar benigna*. Algunos casos de TBMD poseen defectos genéticos en la colágena tipo IV pero, a diferencia del síndrome de Alport, se comporta como enfermedad autosómica dominante que en cerca de 40% de las familias segrega con los *loci COL(IV)* α3/*COL(IV)* α4. Las mutaciones en estos *loci* tienen como resultado un espectro patológico que varía desde TBMD hasta síndrome de Alport autosómico dominante o recesivo. La GBM exhibe adelgazamiento difuso para la edad del paciente en una biopsia por lo demás normal **(fig. A3-19)**. La evolución en la mayoría de los pacientes es benigna.

SÍNDROME ONICORROTULIANO

Las personas con este síndrome presentan osteofitos iliacos en la pelvis y displasia de la porción dorsal de las extremidades, que abarcan rótulas, codos y uñas, y se vincula en forma variable con hipoacusia neurosensorial, glaucoma y anormalidades de la GBM y los podocitos, todo lo cual ocasiona hematuria, proteinuria y FSGS. El síndrome se hereda por mecanismos dominantes autosómicos, con haploinsuficiencia del homeodominio *LIM* del factor de transcripción LMX1B; los árboles genealógicos muestran enorme variabilidad en la penetrancia de todos los componentes de la enfermedad. El LMX1B regula la expresión de genes que codifican las cadenas α3 y α4 de la colágena IV, de la colágena intersticial de tipo III, de la podocina y de CD2AP, con lo cual intervienen en la formación de dehiscencias en las membranas que conectan a los podocitos. Las mutaciones

en la región del dominio LIM de *LMX1B* se vinculan con una glomerulopatía, e incluso hasta en 30% de los enfermos surge insuficiencia renal. La proteinuria y la hematuria aisladas se identifican en cualquier momento de la vida, aunque por lo regular surgen en el tercer decenio y, no se sabe por qué, son más comunes en mujeres. En la biopsia renal se identifica glomerulonefritis esclerosante focal, un daño lúcido en la lámina densa de la GBM, incremento en las fibrillas de colágena III en los capilares glomerulares y en el mesangio, y lesión de la membrana con poros dehiscentes, con lo cual surge proteinuria intensa muy similar a la que se produce en el síndrome nefrótico congénito. Los individuos con insuficiencia renal evolucionan de modo satisfactorio con el trasplante renal.

SÍNDROMES GLOMERULOVASCULARES

Diversas enfermedades causan el clásico daño vascular de los capilares glomerulares. Muchas de ellas también dañan vasos sanguíneos en cualquier otro sitio del cuerpo. El grupo de enfermedades que se expondrán ocasionan vasculitis, lesión del endotelio renal, trombosis, isquemia y oclusiones provenientes de lípidos.

NEFROPATÍA ATEROSCLERÓTICA

El envejecimiento en los países desarrollados suele acompañarse de la oclusión de vasos coronarios y otros de la circulación general. Las causas incluyen obesidad, resistencia a la insulina, tabaquismo, hipertensión, dietas con abundantes lípidos que se depositan en arterias y arteriolas, que generan inflamación y fibrosis local de vasos pequeños. Si la arteria renal se afecta y daña la microcirculación glomerular, ocasiona *nefroesclerosis crónica*. Las personas con filtración glomerular <60 mL/min tienen un número mayor de problemas cardiovasculares agudos y hospitalizaciones que los que tienen mayores índices de filtración. Algunas enfermedades agresivas de los lípidos aceleran el proceso, pero la mayor parte de las veces la progresión aterosclerótica hasta llegar a la nefroesclerosis crónica, se acompaña de hipertensión de difícil control. Un 10% de los glomérulos muestra esclerosis a los 40 años, cifra que aumenta a 20% a los 60 años y a 30% a los 80 años. Los polimorfismos de la *apolipoproteína E* alteran los perfiles de lípidos séricos en los seres humanos; el alelo E4 se acompaña de incrementos en la concentración de colesterol sérico y tiene una relación más íntima con perfiles aterógenos en individuos con insuficiencia renal. Las mutaciones en los alelos E2, en particular en individuos japoneses, producen una alteración renal específica llamada *glomerulopatía por lipoproteínas*, que depende de trombos de lipoproteínas glomerulares y de dilatación capilar.

NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA

La hipertensión sistémica origina daño renal permanente en cerca de 6% de las personas hipertensas; hasta 27% de los individuos con nefropatía terminal tiene hipertensión como causa primaria. No se ha detectado una correlación neta entre la gravedad o la duración de la hipertensión y el riesgo de daño de órgano terminal, pero la *nefroesclerosis hipertensiva* muestra una frecuencia cinco veces mayor en estadounidenses de raza negra que en caucásicos. Los alelos peligrosos vinculados con *APOL1*, un gen funcional para la apolipoproteína L1 expresado en los podocitos, explican en gran parte el mayor número de pacientes con ESRD entre los individuos de raza negra. Entre los factores de riesgo coexistentes para que el problema evolucione hasta la nefropatía terminal están edad, sexo, raza, tabaquismo, hipercolesterolemia, duración de la hipertensión, peso natal bajo y daño renal preexistente. Las biopsias renales de sujetos con hipertensión, microhematuria y proteinuria moderada muestran arterioloesclerosis, nefroesclerosis crónica y necrosis intersticial, en ausencia de depósitos inmunitarios **(fig. A3-21)**. En la actualidad, con base en datos de anamnesis y exploración física cuidadosas, análisis de orina y algunos métodos serológicos, se puede deducir el diagnóstico de nefroesclerosis crónica sin realizar biopsia. Estudios recientes sugieren que, en ausencia de diabetes, los adultos con hipertensión y factores de riesgo cardiovasculares se benefician al lograr BP sistólica <120 mm Hg en comparación con <140 mm Hg. En el caso de enfermedad renal, en muchos de los pacientes se inicia el tratamiento con dos fármacos, en forma clásica un diurético tiazídico y un inhibidor de la ACE, aunque en muchos casos se necesitan tres medicamentos. Hay pruebas de peso obtenidas de estadounidenses de raza negra con nefroesclerosis hipertensiva de que el tratamiento con un inhibidor de la ACE puede hacer más lento el deterioro de la función renal, independientemente de la BP. La aceleración maligna de la hipertensión complica la evolución de la nefroesclerosis crónica, particularmente en el marco de la esclerodermia **(fig. A3-24)** o del consumo de cocaína. El estrés hemodinámico de la hipertensión maligna causa necrosis fibrinoide de vasos pequeños, microangiopatía trombótica, datos de análisis de orina dentro del rango nefrítico e insuficiencia renal aguda. Cuando existe insuficiencia renal, dolor retroesternal o papiledema, la enfermedad se trata como si fuera una urgencia hipertensiva.

ÉMBOLOS DE COLESTEROL

Las personas que envejecen y que tienen complicaciones clínicas de aterosclerosis, muestran paso de cristales de colesterol a la circulación, en forma espontánea o más a menudo, después de una intervención endovascular con manipulación de la aorta o por el uso de anticoagulantes. Los émbolos espontáneos pueden desprenderse en forma inmediata o hacerlo en la modalidad subaguda, prácticamente sin generar manifestaciones. Los émbolos irregulares atrapados en la microcirculación ocasionan daño isquémico que induce una reacción inflamatoria. Según el sitio en que están las placas ateroscleróticas de las que se liberan estos fragmentos de colesterol, es posible que surjan ataques isquémicos transitorios cerebrales; *livedo reticularis* en extremidades inferiores; placas de Hollenhorst en la retina con disminución del campo visual; necrosis de dedos de los pies y lesión aguda de capilares glomerulares que culmina en la FSGS que a veces propicia hematuria, proteinuria mínima y pérdida de la función renal, todo lo cual evoluciona en forma típica en el curso de unos años; algunos pacientes tienen fiebre, eosinofilia o eosinofiluria. La biopsia de piel del área afectada puede orientar en el diagnóstico. La fijación hística disuelve el colesterol y por ello el médico de forma típica identifica sólo hendiduras biconvexas residuales en los vasos **(fig. A3-22)**. No existe tratamiento para revertir las oclusiones embólicas y no son útiles los corticosteroides. Como medida preventiva se recomienda controlar la BP y los lípidos y dejar de fumar.

ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA

Las personas con hemoglobina SA por lo general son asintomáticas, pero poco a poco presentan hipostenuria por el infarto subclínico de la médula renal y así quedan predispuestas a la hipovolemia; hay una prevalencia inesperadamente alta de rasgo drepanocítico en los pacientes bajo diálisis que son estadounidenses de raza negra. Los sujetos con la drepanocitosis SS homocigota y con menos frecuencia con enfermedad drepanocítica SC, desarrollan enfermedad vasooclusiva crónica en muchos órganos. Los polímeros de la hemoglobina SS desoxigenada deforman a los eritrocitos; éstos se adosan a los endotelios y obstruyen vasos pequeños y así surgen con el tiempo crisis drepanocíticas frecuentes, variables y dolorosas. Las oclusiones de vasos renales originan hipertensión glomerular, FSGS, nefritis intersticial e infarto renal, que causan hipostenuria y hematuria microscópica e incluso macroscópica; algunos individuos también inicialmente presentan MPGN. Es probable que la función renal se sobrestime por el incremento en la secreción tubular de creatinina que se ve en muchos pacientes con células depranocíticas SS. Entre el segundo o el tercer decenio de la vida, la vasooclusión persistente de los riñones ocasiona diversos grados de insuficiencia renal y la culminación en diálisis de algunos pacientes. Su pronóstico en diálisis es malo y se complica el manejo de la anemia con fármacos estimulantes de la eritropoyesis. El tratamiento se orienta a disminuir la frecuencia de las crisis dolorosas y administrar inhibidores de la ACE, con la esperanza de retrasar el deterioro progresivo de la función renal. Se han hecho trasplantes en enfermos con drepanocitosis y la sobrevida del riñón injertado es similar a la observada en estadounidenses de raza negra que reciben órganos en trasplante, por otras causas.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

La *púrpura trombocitopénica trombótica* (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) y el *síndrome hemolítico-urémico* (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*) forman parte de una gama de microangiopatías trombóticas. Las dos enfermedades comparten los signos generales de la púrpura trombocitopénica idiopática, como anemia hemolítica, fiebre, insuficiencia renal y alteraciones del sistema nervioso. Cuando los pacientes presentan manifestaciones más constantes de lesión renal, tiende a calificar su problema como HUS. En adultos con enfermedad neurológica, se considera que se trata de TTP. También en ellos se advierte a menudo una mezcla de las dos entidades y es la razón por la cual han sido llamadas TTP/HUS. Al estudiar el tejido renal se advierten signos de *endoteliosis capilar glomerular* que se acompaña de trombos de plaquetas, daño de la pared capilar y formación de fibrina en el interior de los glomérulos y en zonas adjuntas **(fig. A3-23)**. Los signos histológicos son semejantes a los que se identifican en la preeclampsia/HELLP (síndrome de hemólisis, incremento de enzimas hepáticas y trombocitopenia [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*]), hipertensión maligna y síndrome antifosfolípido. También se observa TTP/HUS en el embarazo, con el empleo de anticonceptivos orales o quinina; en indivi-

duos en quienes se ha trasplantado un riñón y que reciben OKT3 para contrarrestar el rechazo; en personas que reciben ciclosporina y tacrolimús, que son inhibidores de calcineurina o entre quienes reciben los antiplaquetarios ticlopidina y clopidogrel o después de una infección por VIH.

No hay consenso respecto al grado en que comparten una vía fisiopatológica final, pero se han identificado de forma general dos grupos de pacientes: HUS en niños, que origina diarrea enterohemorrágica y TTP-HUS en los adultos. La forma que afecta a los niños es causada por la toxina liberada por *Escherichia coli* O157:H7 y a veces por *Shigella dysenteriae*. La toxina de Shiga lesiona directamente el endotelio, los enterocitos y las células renales y causa su apoptosis, aglutinación plaquetaria y hemólisis intravascular al unirse a los receptores glucolípidos (Gb3), éstos abundan más en el endotelio de niños, en comparación con lo observado en adultos. La toxina de Shiga también inhibe la producción endotelial de ADAMTS13. En los casos de tipo familiar de la forma de TTP/HUS del adulto se advierte una deficiencia genética de la metaloproteasa (ADAMTS13) que separa o desdobla los grandes multímeros del factor de Von Willebrand. La ausencia de esta metaloproteasa hace que los grandes multímeros aglutinen las plaquetas y surja hemólisis intravascular. En algunos casos esporádicos de TTP/HUS del adulto se detecta un anticuerpo contra la metaloproteasa, pero no en todos; muchos enfermos también tienen anticuerpos contra el receptor de tromboespondina en algunas células endoteliales, en particular en vasos pequeños o mayores concentraciones del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor 1*). En los pacientes puede analizarse la actividad de ADAMTS13 y, si es baja, la presencia de anticuerpos contra ésta distingue la deficiencia de la enfermedad mediada por el sistema inmunológico. Algunos niños con deficiencia de las proteínas del complemento expresan HUS atípico (aHUS), que se corrige con un trasplante de hígado. El tratamiento de TTP/HUS del adulto con anticuerpos ADAMTS13 es la plasmaféresis diaria que puede salvar la vida; esa plasmaféresis con plasma fresco congelado se utiliza hasta que aumenta el número de plaquetas, pero en individuos que muestran recidiva a veces se necesita continuar su práctica mucho después de que mejoró la cantidad de plaquetas y en algunos pacientes resistentes puede ser útil la plasmaféresis dos veces al día. Muchos sujetos mejoran con 2 semanas de plasmaféresis diaria. TTP/HUS suele tener un origen autoinmunitario, pero en personas que reinciden, a veces se puede realizar esplenectomía, usar corticosteroides, inmunodepresores o el anticuerpo contra CD20. Los pacientes sin anticuerpos y deficiencia genética de la producción de ADAMTS13 pueden tratarse sólo con plasma fresco congelado. Es mejor no administrar antibióticos a los niños con HUS causada por diarrea infecciosa porque estos fármacos, según expertos, aceleran la liberación de la toxina y porque la diarrea desaparece por sí sola. Al parecer en los niños con HUS posdiarreico ninguna acción es mejor que el tratamiento paliativo.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (CAP. 350)

GENERALIDADES

SÍNDROMES POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Diversas enfermedades infecciosas lesionan los capilares glomerulares como parte de una reacción generalizada que origina una respuesta inmunitaria o por infección directa del tejido renal. Las manifestaciones de la respuesta inmunitaria se circunscriben a los glomérulos en forma de depósitos inmunitarios que dañan el riñón y producen proteinuria y hematuria moderadas. Una alta prevalencia de muchas de estas enfermedades infecciosas provoca enfermedad renal que es la causa más frecuente de glomerulonefritis en muchas partes del mundo.

Glomerulonefritis posestreptocócica Es una de las complicaciones clásicas de la infección por estreptococos. La información sobre esta enfermedad también es parte de la sección de los síndromes nefríticos agudos en este capítulo.

Endocarditis bacteriana subaguda (SBE) La lesión renal por una bacteriemia persistente, en ausencia de un cuerpo extraño continuo, sea cual sea su causa, es tratada sobre bases supuestas, como si la persona tuviera endocarditis. Los datos sobre esta enfermedad se incluyen en los "Síndromes nefríticos agudos" en párrafos anteriores de este capítulo.

Virus de inmunodeficiencia humana La nefropatía es una complicación importante del sida. El riesgo de padecer ESRD es mucho mayor entre los estadounidenses de raza negra con VIH que en los caucásicos con esta misma infección. Un 50% de los pacientes con VIH y trastornos renales exhibe nefropatía asociada al virus de inmunodeficiencia humana (HIVAN, *HIV-associated nephropathy*) en la biopsia. La lesión en la HIVAN es FSGS y revela de forma característica una glomerulopatía colapsada **(fig. A3-3)** con edema de las células epiteliales viscerales, dilatación microquística de los túbulos renales e inclusión tubulorreticular. Las células epiteliales renales expresan VIH multiplicándose, pero las respuestas inmunitarias del hospedador también contribuyen a la patogenia. La HIVAN se desarrolla casi exclusivamente en pacientes de origen negro que tienen la variante APOL1. HIVICK, la enfermedad renal de complejos inmunitarios por VIH, es un grupo de lesiones glomerulares mediadas por complejos inmunitarios observados en pacientes con VIH, y en la biopsia puede parecer una constelación de otras lesiones glomerulares, que incluyen glomerulonefritis posinfecciosa, MGN, MPGN, DPGN, MCD y nefropatía por IgA. El efecto HIVICK es una complicación de la viremia activa del VIH.

Los pacientes con VIH y FSGS manifiestan proteinuria e hipoalbuminemia de espectro nefrótico, pero a diferencia de los pacientes con otras causas de síndrome nefrótico, no suelen padecer hipertensión, edema o hiperlipidemia. La ecografía renal revela riñones grandes y ecógenos, aunque la función renal se deteriora con rapidez en muchos pacientes. El tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina reduce la proteinuria. El tratamiento con antirretrovirales beneficia tanto al paciente como al riñón y prolonga la sobrevida de los pacientes con sida y HIVAN y en algunos casos enfermedad renal crínica asociada con HIVICK o ESRD. En los pacientes con el VIH que aún no reciben tratamiento, la presencia de HIVAN es indicación para empezar. Después de la introducción de los antirretrovirales, la sobrevida de los pacientes con VIH y diálisis se prolongó de manera considerable. Los trasplantes de riñón en los pacientes con el VIH sin una carga viral detectable o antecedente de infecciones oportunistas tienen una sobrevida más prolongada con diálisis. Después del trasplante, la sobrevida del paciente y el injerto es similar a la de la población general que recibe trasplantes no obstante los rechazos frecuentes.

Hepatitis B y C Los pacientes con esta infección exhiben hematuria microscópica, proteinuria de categoría no nefrótica o nefrótica e hipertensión. Existe una relación estrecha entre la hepatitis B y la poliarteritis y vasculitis nodosas, que se manifiestan en los primeros 6 meses después de la infección. Algunas manifestaciones renales son aneurismas de la arteria renal, infartos renales y cicatrices isquémicas. Alternativamente, el estado de portador de la hepatitis B puede producir MGN con depósito predominante de IgG1, que es más común en niños que en adultos, o MPGN, que es más común en adultos que en niños. La histología renal es indistinguible de la MGN idiopática, MPGN tipo I o tipo 3. Los antígenos virales más comunes, HBeAG, se encuentran en los depósitos renales. También se ha informado glomerulonefritis crioglobulinémica. No existen buenas pautas de tratamiento, pero el interferón α-2b y los agentes antivirales que consisten en nucleótidos o en nucleósidos inhibidores de la transcripción inversa se han usado con algún efecto. Los niños tienen un pronóstico satisfactorio y 60-65% de ellos presenta remisión espontánea en término de 4 años. A diferencia de esto, 30% de los adultos muestra disfunción renal y 10% insuficiencia renal 5 años después del diagnóstico.

Hasta 30% de las personas con la hepatitis C crónica muestran algunas manifestaciones renales. Los síntomas iniciales comprenden crioglobulinemia mixta tipo II y síndrome nefrótico, hematuria microscópica, irregularidades en las pruebas de función hepática, menores concentraciones de C_3, anticuerpos contra virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*) y RNA viral en la sangre. Las lesiones renales más comunes, en orden de frecuencia decreciente, son la glomerulonefritis crioglobulinémica, MGN y MPGN tipo I, pero se han notificado casos de PAN, IgA y FSGS. Con la disponibilidad de los antivirales de acción directa, incluido el ledipasvir/sofosbuvir, que pueden lograr remisión viral en >95% de los pacientes, la prevalencia de enfermedad glomerular en pacientes con HCV debe disminuir. En la actualidad, estos medicamentos son el tratamiento de elección para pacientes con MPGN o PAN relacionados con HCV.

Otros virus En ocasiones, otras infecciones virales se acompañan de lesiones glomerulares, aunque no se han definido su causa y efecto. Estas infecciones y las lesiones glomerulares respectivas incluyen: los virus citomegálicos que producen MPGN o FSGS; gripe (influenza) y enfermedad anti-GBM; glomerulonefritis proliferativa endocapilar vinculada con sarampión, en que se detecta antígeno del sarampión en las asas capilares y el mesangio; parvovirus que causa glomerulonefritis proliferativa o mesangioproliferativa leve o FSGS; parotiditis y glomerulonefritis mesangioprolifera-

tiva; virus de Epstein-Barr que produce MPGN, nefritis proliferativa difusa o nefropatía por IgA; dengue hemorrágico que origina glomerulonefritis proliferativa endocapilar; virus Hanta y glomerulonefritis proliferativa mesangial y el virus Coxsackie que produce *glomerulonefritis focal* o DPGN.

Sífilis La sífilis secundaria, con eritema y síntomas generales, se desarrolla semanas o meses después de que lo hizo por primera vez el chancro y a veces el síntoma inicial es de un síndrome nefrótico por MGN causado por depósitos inmunitarios subepiteliales que contienen antígenos de treponema. Otras lesiones se han referido también rara vez, incluida la nefritis sifilítica intersticial. El diagnóstico se confirma por pruebas no treponémicas o treponémicas para identificar *Treponema pallidum*. Las lesiones renales mejoran con la administración de penicilina u otro fármaco si la persona es alérgica a ella. Parte importante del tratamiento es la práctica de más estudios para identificar otras enfermedades de transmisión sexual.

Lepra A pesar de programas intensivos de erradicación se sabe que cada año a nivel mundial surgen ~400 000 casos nuevos de lepra. El diagnóstico se corrobora mejor en personas con múltiples lesiones de la piel, que se acompaña de deficiencias sensitivas en zonas afectadas, usando frotis de material cutáneo en que se identifican infección paucibacilar o multibacilar (criterios de la OMS). La lepra es causada por infección por *Mycobacterium leprae* y se clasifica según los criterios de Ridley-Jopling en varios tipos: tuberculoide, tuberculoide dimorfa o bipolar, dimorfa o bipolar intermedia o lepromatosa dimorfa y lepromatosa. En la lepra, el daño renal depende de la cantidad de bacilos dentro del organismo y el riñón es uno de los órganos efectores durante la colonización esplácnica. En algunas series, todos los casos limítrofes con lepra lepromatosa y tipos lepromatosos tienen algunas formas de afectación renal, incluidos FSGS, glomerulonefritis mesangial proliferativa o amiloidosis renal; son menos frecuentes las lesiones renales de DPGN o MPGN. El tratamiento de la infección con varios fármacos puede reducir la incidencia de enfermedad renal o producir remisión de la actual.

Paludismo Cada año a nivel mundial se identifican de 300-500 millones de casos de paludismo y a menudo hay afección renal. La glomerulonefritis proviene de complejos inmunitarios que contienen antígenos palúdicos implantados en el glomérulo. En el paludismo por *P. falciparum*, la proteinuria leve proviene de depósitos subendoteliales o mesangiales y glomerulonefritis mesangioproliferativa que suele mostrar resolución con el tratamiento. En el paludismo causado por *P. malariae* hay mayor afección de los niños y es más grave el daño del riñón. La proteinuria y la hematuria microscópica transitorias pueden mostrar resolución con el tratamiento de la infección. A pesar de ello, se conoce el síndrome nefrótico resistente que evoluciona hasta llegar a la insuficiencia renal en un lapso de 3 a 5 años, ya que <50% de los pacientes mejora con la corticoterapia. Los sujetos afectados con el síndrome nefrótico muestran engrosamiento de las paredes capilares glomerulares, con depósitos subendoteliales de IgG, IgM y C_3, que se presentan junto con una lesión membranoproliferativa escasa. En forma típica, los raros casos de glomerulonefritis mesangioproliferativa con la infección por *P. vivax* y *P. ovale* siguen una evolución benigna. La lesión renal aguda puede complicar a menudo estas glomerulopatías.

Esquistosomosis Es una parasitosis que afecta a >300 millones de personas a nivel mundial y ataca de manera predominante a las vías urinarias y el tubo digestivo. La afección glomerular varía con la cepa específica del esquistosoma; *Schistosoma mansoni* más a menudo causa enfermedad clínica renal y las lesiones glomerulares se clasifican en cuatro tipos: clase I, de tipo *mesangioproliferativo;* clase II, la *proliferativa extracapilar;* clase III, la *membranoproliferativa;* clase IV, *segmentaria focal* y las lesiones de clase V presentan *amiloidosis*. Las clases I y II por lo general muestran remisión cuando se trata la infección, pero las lesiones de clases III y IV se acompañan de depósitos inmunitarios de IgA y evolucionan a pesar del tratamiento antiparasitario, inmunosupresor o de ambos tipos.

Otros parásitos En ocasiones las infecciones por toxoplasma afectan los riñones. En estos casos, los síntomas iniciales incluyen el síndrome nefrótico y la imagen histológica es de MPGN. Se sabe que 50% de las personas con leishmaniosis tendrá proteinuria mínima o moderada y hematuria microscópica, aunque raras veces presentan disfunción renal. En la biopsia se han identificado DPGN aguda, MGN y glomerulonefritis mesangioproliferativa. Las filariosis y las triquinosis son efecto de nematodos y se relacionan algunas veces con daño glomerular, que incluye proteinemia, hematuria y lesiones histológicas diversas que de manera típica muestran resolución una vez que se erradica la infección.

LECTURAS ADICIONALES

The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 349:1857, 1997.

Kopp JB *et al.*: APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol 22:2129, 2011.

Kupin WL: Viral-associated GN: Hepatitis C and HIV. Clin J Am Soc Nephrol 12:1337, 2017.

Lewis EJ *et al.*: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 345:851, 2001.

Pickering MC *et al.*: C_3 glomerulopathy: Consensus report. Kidney Int 84: 1079, 2013.

Ronco P, Debiec H: Membranous nephropathy: A fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients. Mol Immunol 68:57, 2015.

309 Enfermedad renal poliquística y otras alteraciones hereditarias del crecimiento y desarrollo tubulares

Jing Zhou; Martin R. Pollak

Las enfermedades renales poliquísticas son un grupo de trastornos con rasgos genéticos heterogéneos y una causa importante de insuficiencia renal. La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD, *autosomal dominant form of polycystic kidney disease*) es el padecimiento monogénico que con más frecuencia pone en peligro la vida y afecta a 12 millones de personas en todo el mundo. La enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD, *autosomal recessive polycystic kidney disease*) es más rara, pero afecta a la población pediátrica. Los quistes renales a menudo se encuentran en una amplia variedad de enfermedades sindromáticas. Estudios recientes muestran que quizá haya defectos en la estructura o función de los cilios primarios detrás de este grupo de enfermedades genéticas que en conjunto se denominan *ciliopatías* **(cuadro 309-1)**.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Etiología y patogenia (fig. 309-1) La ADPKD se caracteriza por la formación progresiva de quistes recubiertos por epitelio en el riñón. Aunque los quistes sólo ocurren en 5% de los túbulos del riñón, el crecimiento de estos quistes al final conduce a la pérdida de los tejidos normales circundantes y pérdida de la función renal. Los defectos celulares en la ADPKD, que se conocen desde hace mucho tiempo, son el aumento de la proliferación celular y la secreción de líquido, decremento de la diferenciación celular y matriz extracelular anormal. La ADPKD se produce por mutaciones en PKD1 y PKD2, que codifican la policistina-1 (PC1) y la policistina-2 (PC2), respectivamente. La PC1 es una proteína grande con 11 pasos transmembranarios que funciona como un receptor acoplado con proteína G. La PC2 es una proteína con seis pasos transmembranarios permeable al calcio que, por su estructura, pertenece a la familia del conducto catiónico de proteína receptora transitoria (TRP, *transient receptor protein*). PC1 y PC2 tienen una expresión amplia en casi todos los tejidos y órganos. La expresión de PC1 es alta durante el desarrollo y baja en el adulto, en tanto que la expresión de PC2 es relativamente constante. PC1 y PC2 se encuentran en el cilio primario, una estructura piliforme presente en la membrana apical de una célula, además de las membranas celulares y las uniones intercelulares de las células epiteliales tubulares. Los defectos en los cilios primarios tienen que ver con una amplia variedad de

CUADRO 309-1 Enfermedades hereditarias a menudo relacionadas con un fenotípico quístico

ENFERMEDAD	MODO DE HERENCIA	ANORMALIDADES RENALES	OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GENES
Enfermedad renal poliquística autosómica dominante	AD	Quistes corticales y medulares	Hígado, quistes pancreáticos, hipertensión, hemorragia subaracnoidea	*PKD1*, *PKD2*
Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva	AR	Quistes en túbulo distal y colector	Oligohidramnios si es grave, hipertensión, colangitis ascendente, fibrosis hepática	*PKHD1*
Riñón con médula quística (enfermedad renal autosómica dominante tubulointersticial)	AD	Riñones pequeños y fibróticos, quistes medulares	En adultos, gota	*UMOD* *MUC1* *REN*
Nefronoptisis	AR	Riñones pequeños fibróticos, quistes medulares	Retraso del crecimiento, anemia (pérdida visual, fibrosis hepática, ataxia cerebelosa si se relaciona con otro síndrome)	*NPHP1-20*, *IQCB1*, *CEP290*, *GLIS2*, *RPGRIP1L*, *NEK8*, *SDCCAG8*, *TMEM67*, *TTC21B*
Síndrome de Senior-Løken	AR	Quistes renales	Nefronoptisis juvenil, amaurosis de Leber	*NPHP1-6*, *SDCCAG8*
Amaurosis congénita de Leber	AR	Quistes renales	Daño visual en el primer año de vida, retinopatía pigmentaria	*GUCY2D*, *RPE65*, *LCA3-14* (incluidos *LCA10*, *CEP290*)
Síndrome de Meckel-Gruber	AR	Quistes corticales y medulares	Anomalías del SNC, polidactilia, defectos cardiacos congénitos	*MKS1*, *TMEM216*, *TMEM67*, *CEP290*, *RPGRIP1L*, *CC2D2A*, *TCTN2*, *B9D1*, *B9D2*, *NPHP3*
Síndrome de Bardet-Biedl	AR	Quistes renales	Obesidad, polidactilia, retinitis pigmentosa, anosmia, defectos cardiacos congénitos, retraso mental	*BBS1*, *2*, *ARL6*, *BBS4*, *5*, *MKKS*, *BBS7*, *TTC8*, *BBS9*, *10*, *TRIM32*, *BBS12*, *MKS1*, *CEP290*, *C2ORF86*; modificadores *MKS1*, *MKS3*, *CCDC28B*
Síndrome oral-facial-digital tipo 1	AR	Quistes renales	Anomalías de la cavidad oral, cara y dedos; anomalías del SNC, nefropatía quística, ligado a X con letalidad masculina, discinesia ciliar primaria	*OFD1*
Displasia craneoectodérmica (síndrome de Sensenbrenner)	AR	Quistes renales	Displasia esquelética, deformidades torácicas, polidactilia, quistes renales, retinitis pigmentosa	*IFT80*
Esclerosis tuberosa	AD	Quistes renales	Angiomiolipomas, carcinoma de células renales, angiofibromas faciales, hamartomas del SNC	*TSC1*, *TSC2*
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	AD	Quistes renales	Carcinoma de células renales, hemangioblastomas del SNC, feocromocitomas	*VHL*

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; SNC, sistema nervioso central.

enfermedades humanas, en conjunto llamadas ciliopatías. El fenotipo más frecuente compartido por muchas ciliopatías es el de quistes renales. PC1 y PC2 se unen entre sí mediante sus colas C terminales respectivas para formar un complejo receptor-conducto y regular la función una de la otra. El complejo proteínico PC1/2 sirve como mecanorreceptor o sensor químico y regula la señalización del calcio y la proteína G. El complejo proteínico PC1/2 también puede regular de manera directa varias funciones celulares, incluso el ciclo celular, el citoesqueleto de actina, la polaridad celular planar (PCP) y la migración celular. Este complejo proteínico también participa en la regulación de varias vías de señalización, incluida Wnt, el blanco de rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), STAT3, cMET, fosfoinosítida 3-cinasa (PI3K/Akt), receptor acoplado con proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*) y el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), además de localizador y regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance*). Una hipótesis es que la pérdida de la función ciliar de PC1 y PC2 reduce la señalización de calcio e induce un aumento subsecuente en la actividad de la adenilil ciclasa y un descenso en la actividad de la fosfodiesterasa, que a su vez, aumenta el AMP cíclico (cAMP) celular. El incremento del cAMP favorece la actividad de la proteína cinasa A, entre otros efectores, y a su vez promueve el crecimiento quístico porque estimula la proliferación y secreción de líquido en las células que recubren el quiste a través de los conductos del cloro y acuaporina en los riñones con ADPKD.

La ADPKD se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia completa, pero expresividad variable; esta enfermedad afecta a todos los grupos étnicos en todo el mundo, con una prevalencia calculada de 1:1 000-1:400. Sólo en 50% de los pacientes con ADPKD se diagnostica la enfermedad en vida. La ADPKD tiene características genéticas heterogéneas. El primer gen de la enfermedad (*PKD1*) se localizó en la región del gen de la globina α en el cromosoma 16p13 en 1985, y el *locus* de un segundo gen (*PKD2*) se localizó en el cromosoma 4q21-q23 en 1993. Las mutaciones en *PKD1* y *PKD2* son la causa de alrededor de 85 y >15% de los casos de ADPKD, respectivamente; sin embargo, es probable que los pacientes con mutaciones *PKD2* representen >15% porque tienden a tener una enfermedad más leve y, por tanto, sin diagnóstico. La letalidad embrionaria de los ratones con eliminación (*knock out*) *Pkd1* y *Pkd2* sugiere que la homocigosidad en humanos puede ser letal, por lo que no se reconoce.

PKD1 está formado por 46 exones que ocupan cerca de 52 kb de DNA genómico. Produce un transcrito de alrededor de 14 kb que codifica PC1, una proteína de unos 4 300 aminoácidos. Una característica del gen *PKD1* es que los tres cuartos 5′ de *PKD1* se duplicaron en seis sitios más del cromosoma 16p, y muchos de ellos producen transcritos de mRNA, lo que representa una dificultad mayor para el análisis genético de la región duplicada. *PKD2* es un gen con una sola copia que tiene 15 exones y produce un transcrito de mRNA de unos 5.3 kb que codifica PC2, una proteína de 968 aminoácidos. Se informó recientemente que un tercer gen *GANAB*, que codifica la subunidad glucosidasa IIa, causa ADPKD, pero los pacientes con mutaciones en éste parecen tener enfermedad hepática poliquística, y su padecimiento renal es más leve que en la ADPKD clásica.

En los pacientes con ADPKD, todas las células portan un alelo mutante en la línea germinal de *PKD1* o *PKD2*, sin embargo, sólo se desarrollan quistes en una pequeña fracción de las nefronas. Se cree que los quistes se originan por el crecimiento clonal de células individuales que recibieron una mutación somática de "segundo golpe" en el alelo "normal" del gen *PKD1* o *PKD2*. Cada vez hay más datos de modelos en ratones que demuestran que una pérdida parcial de la función del segundo alelo de *Pkd1* en un ambiente proliferativo es suficiente para la formación de un quiste, lo que sugiere que se necesita una cantidad crítica de *PKD1* en una célula. La desactivación somática del segundo alelo de *Pkd1* en ratones adultos conduce al inicio de un desarrollo muy lento de quistes en el riñón, pero un "tercer golpe", como otro evento genético o epigenético, la desactivación de un

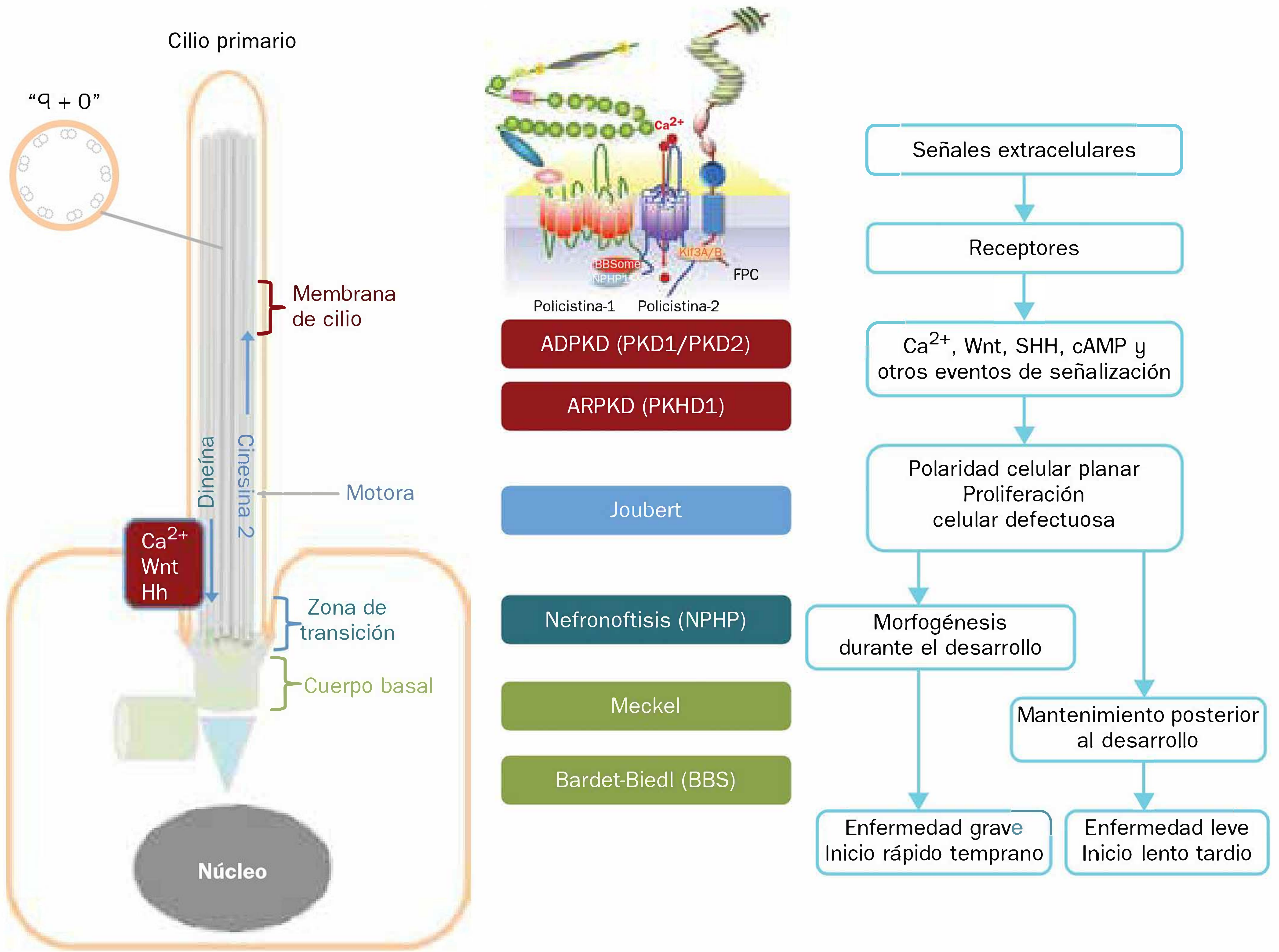


FIGURA 309-1 Esquema del cilio primario y proteínas de la enfermedad renal quística. ***Izquierda.*** Esquema del cilio primario. Los cilios primarios comparten una organización "9 + 0" de parejas de microtúbulos. Las proteínas se transportan al cilio mediante la proteína motora cinesina 2 y se transportan fuera del cilio mediante la dineína. El cilio se conecta con el cuerpo basal mediante la zona de transición. ***Intermedia.*** Topología de las proteínas de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD) y la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD) policistina-1, policistina-2 y fibrocistina/poliductina (FPC). La localización de las proteínas de la enfermedad en el cilio, la zona de transición y el cuerpo basal se muestran con códigos de color. ***Derecha.*** Posibles mecanismos de la enfermedad debida a eventos de señalización mediados por cilios.

gen supresor del crecimiento, la activación de un gen promotor del crecimiento o un evento como la lesión renal que active el programa de desarrollo, puede inducir la formación rápida de un quiste.

Manifestaciones clínicas La ADPKD se caracteriza por la formación bilateral progresiva de quistes renales. Los quistes renales focales casi siempre se detectan en las personas afectadas <30 años de edad. Para el quinto decenio de vida, casi siempre hay de cientos a miles de quistes en los riñones de la mayoría de los pacientes **(fig. 309-2)**. Los riñones crecidos pueden aumentar cuatro veces de longitud y pesar hasta 20 veces lo normal. Las manifestaciones clínicas de ADPKD son muy variables. Si bien muchos pacientes permanecen asintomáticos hasta el cuarto o quinto decenio de vida y se diagnostican por descubrimientos incidentales de hipertensión o tumoraciones abdominales, el dolor en la espalda o el flanco es un síntoma frecuente en ~60% de los individuos con ADPKD. El dolor puede deberse a la infección de un quiste renal, hemorragia o nefrolitiasis. La hematuria macroscópica por la rotura de un quiste ocurre en ~40% de los pacientes en algún momento de la enfermedad y muchos de ellos tienen episodios recurrentes. El dolor en el flanco y la hematuria pueden coexistir, si el quiste roto se conecta con el sistema colector. La proteinuria casi siempre es una manifestación menor de ADPKD. La infección es la segunda causa de muerte en los pacientes con esta enfermedad. Hasta la mitad de los sujetos con ADPKD tendrá uno o más episodios de infección renal en su vida. Un quiste infectado y la pielonefritis aguda son las formas más frecuentes de infección, a menudo por bacterias gramnegativas, que se acompañan de fiebre y dolor en el flanco, con o sin bacteriemia. Estas complicaciones y la insuficiencia renal a menudo se relacionan con la anomalía estructural del parénquima renal. Un 20% de los pacientes con ADPKD tiene cálculos renales. A diferencia de la población general, más de la mitad de los cálculos de pacientes con ADPKD se compone de ácido úrico, el resto contiene oxalato cálcico. Los defectos en la acidificación distal, el transporte anormal de amonio, el pH urinario bajo y la hipocitraturia pueden ser importantes en la patogenia de los cálculos renales en este trastorno. El carcinoma de células renales es una complicación rara de ADPKD, sin aumento evidente de la frecuencia con respecto a la población general. Sin embargo, en la ADPKD es más frecuente que estos tumores sean bilaterales desde su presentación, multicéntricos y de tipo sarcomatoide. Las imágenes radiográficas casi nunca permiten distinguir entre la infección y la hemorragia de un quiste por su complejidad. La tomografía computarizada y las imágenes por resonancia magnética a menudo ayudan a distinguir una neoplasia maligna de un quiste complejo. Las complicaciones cardiovasculares son la causa principal de muerte en los pacientes con ADPKD. La hipertensión es frecuente y casi siempre ocurre antes de que disminuya la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*). La hipertensión es un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad cardiovascular y renal en la ADPKD. Un dato notable es que algunos pacientes normotensos con ADPKD también tienen hipertrofia ventricular. La hipertensión en esta enfermedad puede ser resultado de la activación aumentada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento de la actividad nerviosa simpática y deterioro de la relajación dependiente de la función ciliar endotelial de los pequeños vasos sanguíneos resistentes.

La progresión de la ADPKD tiene una marcada variabilidad interfamiliar e intrafamiliar. La enfermedad puede manifestarse temprano, desde la estancia en el útero, pero la nefropatía en etapa terminal casi siempre ocurre al final de la edad madura. Los factores de riesgo incluyen diagnóstico temprano de ADPKD, hipertensión, hematuria macroscópica, embarazos múltiples y tamaño renal aumentado. La complicación extrarrenal más frecuente son los quistes hepáticos derivados del epitelio biliar. La enfermedad hepática poliquística relacionada con ADPKD es distinta de la enfermedad hepática poliquística autosómica dominante (ADPLD, *autosomal dominant polycystic liver disease*), que se debe a mutaciones al menos en dos genes distintos (*PRKCSH* y *SEC63*), y no evoluciona a la insuficiencia renal. La enfermedad hepática poliquística masiva ocurre casi sólo en mujeres con ADPKD, sobre todo en aquellas con embarazos múltiples. Las variantes heterocigóticas de pérdida de función en *PKHD1*, *ALG8*, *GANAB*, y *SEC61B* ahora se encuentran en ADPLD. *ALG8*, *GANAB* y *SEKC61B*, codifican proteínas ER que están involucradas en la misma vía que GIIβ y SEC63, y cada una parece afectar la biogénesis de PC1.

FIGURA 309-2 Fotografía que muestra un riñón de un paciente con enfermedad renal poliquística autosómica dominante. El riñón fue seccionado para exponer el parénquima y los aspectos internos de los quistes.

El aneurisma intracraneal (ICA, *intracranial aneurism*) es 4-5 veces más frecuente en pacientes con ADPKD que en la población general y conlleva una mortalidad alta. Es posible que los productos génicos de la enfermedad PC1 y PC2 sean los causantes directos de los defectos en las células musculares lisas arteriales y los miofibroblastos. Aún se desconocen la naturaleza focal y la evolución natural del ICA en la ADPKD. Un antecedente familiar de ICA es un factor de riesgo para rotura de aneurisma en la ADPKD, pero no está claro si la hipertensión y el tabaquismo son factores de riesgo independientes. Cerca de 20-50% de los enfermos puede tener "cefaleas de advertencia" que preceden al episodio de hemorragia subaracnoidea por rotura de un ICA. Casi siempre se usa la CT como primera prueba diagnóstica; puede usarse la punción lumbar para confirmar el diagnóstico. Todavía no está clara la función de la detección radiográfica del ICA en pacientes asintomáticos con ADPKD. En los individuos con ADPKD y antecedente familiar de ICA se puede realizar una detección de ICA asintomático mediante angiografía por resonancia magnética. Otras anomalías vasculares en pacientes con ADPKD incluyen dolicoectasias arteriales difusas de la circulación cerebral anterior y posterior, lo que predispone a la disección arterial y apoplejía. Existe prolapso valvular mitral hasta en 30% de los individuos con ADPKD y el prolapso de la válvula tricúspide es menos frecuente. Otras anomalías valvulares más frecuentes en pacientes con ADPKD son insuficiencia mitral, aórtica y tricuspídea. La mayoría de los pacientes se encuentra asintomática, aunque algunos evolucionan y necesitan sustitución valvular. Los pacientes con ADPKD también tienen mayor prevalencia de divertículos colónicos y hernias de la pared abdominal.

Diagnóstico Por lo general, el diagnóstico se establece por un antecedente familiar positivo consistente con herencia autosómica dominante y múltiples quistes renales bilaterales. A menudo se usa la ecografía renal para la detección presintomática de sujetos con riesgo y para la valoración de posibles donantes de riñón vivos de familias con ADPKD. La presencia de *al menos dos quistes renales (en uno o ambos lados)* es suficiente para el diagnóstico en personas con riesgo de 15-29 años de edad, con una sensibilidad de 96% y especificidad de 100%. Se necesita la presencia de *al menos dos quistes en cada riñón* y de *al menos cuatro quistes en cada riñón*, respectivamente, para el diagnóstico de sujetos en riesgo de 30-59 años de edad y ≥60 años, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 100%; esto se debe a que la frecuencia del desarrollo de quistes simples aumenta con la edad. Por el contrario, en sujetos de 30-59 años, la ausencia de *al menos dos quistes en cada riñón*, que se relaciona con una tasa de resultados falsos negativos de 0%, puede servir para descartar la enfermedad. Estos criterios tienen menor sensibilidad en individuos con una mutación *PKD2* por el inicio tardío de ADPKD2. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la MRI T2, con y sin contraste, son más sensibles que la ecografía y pueden detectar quistes de menor tamaño. Sin embargo, una CT expone al paciente a la radiación y al medio de contraste, el cual puede causar reacciones alérgicas graves y nefrotoxicidad en pacientes con insuficiencia renal. La MRI T2, con gadolinio como contraste, produce toxicidad renal mínima y permite detectar quistes de apenas 2-3 mm de diámetro, sin embargo, es posible que la gran mayoría de quistes esté por debajo del límite de detección. Se cuenta con pruebas genéticas por análisis de vinculación y análisis de mutaciones para los casos ambiguos. Debido al tamaño grande del gen *PKD1* y la presencia de múltiples pseudogenes homólogos, el análisis de mutaciones del gen *PKD1* es difícil y costoso. La aplicación de nuevas tecnologías, como la secuenciación de extremos emparejados de siguiente generación con genotecas mediante la multiplexación de PCR individuales de rangos largos con códigos de barras, puede reducir los costos y mejorar la sensibilidad de las pruebas genéticas clínicas.

TRATAMIENTO

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante

La FDA no ha aprobado un tratamiento específico para prevenir el crecimiento de los quistes ni el deterioro de la función renal. Se recomienda el control de la presión sanguínea con un objetivo de 140/90 mm Hg, según los lineamientos del octavo informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (informe JNC VIII) para reducir las complicaciones cardiovasculares de la ADPKD y la progresión de la enfermedad cardiovascular. El control más riguroso de la presión sanguínea no produce mayores beneficios clínicos. El mantenimiento de una presión sanguínea sistólica deseada de 110 mm Hg en pacientes con enfermedad moderada o avanzada podría aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad renal porque reduce el flujo sanguíneo renal. Se prefieren los antibióticos liposolubles contra microorganismos entéricos gramnegativos frecuentes, como trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y cloranfenicol, para la infección de un quiste porque la mayor parte de los quistes renales no tiene que ver con la filtración glomerular y es probable que los antibióticos que pueden penetrar las paredes del quiste sean más efectivos. A menudo se necesitan 4-6 semanas de tratamiento. El tratamiento de los cálculos renales en la ADPKD consiste en medidas estándar, como analgésicos para aliviar el dolor e hidratación para asegurar el flujo urinario adecuado. El tratamiento del dolor crónico en el flanco, espalda o abdomen causado por el crecimiento renal puede consistir en medidas farmacológicas (analgésicos narcóticos y no narcóticos) y no farmacológicas (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, acupuntura y biorretroalimentación). En ocasiones es necesaria la descompresión quirúrgica de los quistes. Al final, más de la mitad de los pacientes con ADPKD necesita diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal. La diálisis peritoneal no siempre es suficiente para algunos pacientes con crecimiento masivo de riñones poliquísticos debido al pequeño espacio intraabdominal para el intercambio peritoneal eficiente de líquido y solutos, y la mayor probabilidad de hernia abdominal y dolor de espalda. Los individuos con riñones poliquísticos muy grandes e infección recurrente de quistes renales a veces necesitan nefrectomía previa al trasplante o nefrectomía bilateral para dar espacio al aloinjerto y reducir el dolor.

Las estrategias terapéuticas específicas para ADPKD se centran en reducir el ritmo de progresión de la nefropatía y disminuir el riesgo cardiovascular. Para esto último, la principal estrategia es controlar la presión sanguínea mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El estudio HALT PKD en proceso se diseñó para evaluar el impacto del bloqueo intensivo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el nivel de control de la presión sanguínea en la nefropatía progresiva. En este estudio se encontró que el control riguroso de la pre-

sión arterial podría retrasar el crecimiento de los quistes. La mayoría de las alternativas se centra en inhibir la proliferación celular y la secreción de líquido para retrasar el avance de la nefropatía. Se llevaron a cabo varios estudios clínicos dirigidos a la proliferación celular: sirolimús y everolimús, inhibidores de la vía mamífera de la rapamicina (mTOR); OPC31260 y tolvaptán, que inhiben las vías del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) al antagonizar la activación del receptor de la vasopresina V2 (V2R) en los túbulos colectores y reducen la proliferación celular al disminuir los niveles de cAMP renal; y análogos de somatostatina, que reducen los niveles de cAMP al unirse a varios receptores acoplados a la proteína G. Los estudios TAMPO y ALADIN mostraron que los antagonistas de V2R y los análogos de somatostatina (grupos octreótido-LAR), ralentizaron la disminución de la función renal. Se observaron algunos efectos secundarios, como deterioro de la función hepática, polidipsia y diarrea, para tolvaptán y colecistitis para octreótido-LAR. Un informe reciente también mostró que el tolvaptán reduce el dolor renal. DIPAK, un pequeño estudio europeo multicéntrico, mostró que el bloqueo nervioso puede utilizarse para aliviar el dolor crónico refractario en pacientes con ADPKD. Una combinación de diferentes inhibidores del crecimiento puede mejorar la eficacia y reducir los efectos colaterales.

Estudios preclínicos adicionales en modelos animales incluyen el uso de inhibidores de tirosina cinasa no receptora Src, B-raf, cinasa dependiente de ciclina (CDK), factores de transcripción STAT3 y STAT6 (pirimetamina y leflunomida), receptores purinérgicos, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, glucosilceramida, y agonistas para el receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisoma (PPARγ) (tiazolidodinedionas). Recientemente, se han identificado varios microRNA que median la progresión de la enfermedad, que pueden llegar a ser un nuevo objetivo terapéutico. Se informó que la restricción de alimentos en los modelos de ratón de la enfermedad reduce el área de los quistes, fibrosis renal, inflamación y lesiones. Los aminoácidos de cadena ramificada parecen mejorar el desarrollo de quistes en un modelo de ratón.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA

Consideraciones genéticas La ARPKD es una enfermedad renal hereditaria importante de la infancia, con una prevalencia calculada de 1 en 20 000 nacidos vivos; se informa una frecuencia de portadores de hasta 1:70. Las mutaciones en un solo gen, *PKHD1*, son la causa de todas las formas clínicas de ARPKD. *PKHD1*, localizado en la región cromosómica humana 6p21.1-6p12.2, es uno de los genes más grandes del genoma, ocupa cerca de 450 kb del DNA y contiene al menos 86 exones. Produce múltiples transcritos con corte y empalme alternados. El transcrito más grande codifica la fibrocistina/poliductina (FPC), que es una proteína integral de la membrana semejante a receptor de 4 074 aminoácidos. La FPC tiene una sola región transmembranaria, una región extracelular *N*-terminal grande y un dominio citoplásmico intracelular corto. La FPC se localiza en los cilios primarios de las células epiteliales de los túbulos colectores corticales y medulares, y en los colangiocitos de los conductos biliares, igual que las policistinas y varias proteínas más de la ciliopatía. La FPC también se expresa en el cuerpo basal y la membrana plasmática. Se supone que el dominio extracelular grande de FPC se une con ligandos aún desconocidos y participa en las interacciones intercelulares y entre la célula y la matriz. La FPC interactúa con la proteína PC2 de la ADPKD y también puede participar en la regulación de la función mecanosensible de los cilios primarios, la señalización del calcio y la PCP, lo que sugiere un mecanismo común subyacente a la citogénesis entre la ADPKD y la ARPKD. La FPC también se encuentra en los centrosomas y el huso mitótico, y es probable que regule la duplicación del centrosoma y el ensamble del huso mitótico durante la división celular. Se ha observado un gran número de mutaciones diversas en *PKHD1* y son únicas de cada familia. Casi todos los pacientes son heterocigotos compuestos para las mutaciones *PKHD1*. Los individuos con dos mutaciones de truncamiento parecen tener un inicio temprano de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas La ARPKD clásica casi siempre se diagnostica antes del nacimiento o en el periodo neonatal; se caracteriza por crecimiento marcado de los riñones ecógenos en los fetos afectados. La menor producción fetal de orina puede contribuir a oligohidramnios e hipoplasia pulmonar. Un 30% de los recién nacidos con el trastorno muere poco después del nacimiento por insuficiencia respiratoria; alrededor de 60% de la mortalidad ocurre en el primer mes de edad. En el grupo con la enfermedad clásica, la mayoría de los pacientes nace con insuficiencia renal y nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*), sin embargo, los lactantes a menudo muestran una mejoría transitoria en la GFR; la muerte por insuficiencia renal en esta etapa es rara. Algunos pacientes son diagnosticados después de la etapa neonatal y constituyen el grupo de mayor edad. La morbilidad y mortalidad de este grupo a menudo incluye hipertensión sistémica, insuficiencia renal progresiva y manifestaciones hepáticas. Los rasgos característicos de la hepatopatía en la ARPKD son disgenesia biliar por malformación primaria de la placa ductal con fibrosis periportal relacionada, principalmente fibrosis hepática congénita (CHF, *cystic hepatic fibrosis*) y dilatación de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad de Caroli). La CHF y la enfermedad de Caroli pueden causar hipertensión portal con hepatoesplenomegalia, hemorragia por várices y colangitis. Algunos pacientes con el diagnóstico de ARPKD al primer año de edad con nefromegalia tienen un declive lento de la función renal durante 20 años, sólo con crecimiento renal mínimo al llegar a la ESRD y atrofia renal marcada después del trasplante renal. Es probable que la progresión lenta de la nefropatía se deba al aumento de la fibrosis y no al desarrollo de quistes. La hipertensión sistémica es frecuente en todos los pacientes con ARPKD, incluso aquellos con función renal normal.

Diagnóstico A fin de establecer el diagnóstico pueden usarse ecografía, CT y MRI. La ecografía revela grandes riñones ecógenos con diferenciación corticomedular deficiente. En los casos graves, el diagnóstico puede hacerse en el útero después de las 24 semanas de gestación. Los macroquistes no son frecuentes al nacer en los pacientes con ARPKD. La ausencia de quistes renales en la ecografía de los padres, sobre todo si son >40 años de edad, ayuda a distinguir entre ARPKD y ADPKD en los pacientes de mayor edad. Son útiles la evidencia clínica, de laboratorio o radiográfica de fibrosis hepática, datos patológicos hepáticos que muestran anomalías características de la placa ductal y el antecedente familiar de hermanos afectados o consanguinidad de los padres que sugiere herencia autosómica recesiva. La falta de puntos clave con mutación y la estructura genómica grande y compleja de *PKHD1* dificultan el análisis molecular. Sin embargo, la detección presintomática de otros miembros con riesgo en una familia que ya tiene mutaciones de ARPKD identificadas es sencilla y de bajo costo.

TRATAMIENTO
Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva

No hay un tratamiento específico para la ARPKD. La atención neonatal intensiva adecuada, el control de la presión sanguínea, diálisis y trasplante renal prolongan la sobrevida hasta la edad adulta. Las complicaciones de la fibrosis hepática a veces ameritan trasplante hepático. Algunos pacientes con enfermedad de Caroli grave necesitan derivación portosistémica. Los tratamientos futuros podrían centrarse en la alteración de los mecanismos de señalización celular, como se describió antes para ADPKD.

OTRAS ENFERMEDADES CARACTERIZADAS POR QUISTES RENALES GRANDES

ESCLEROSIS TUBEROSA

La esclerosis tuberosa (TS, *tuberous sclerosis*) es un síndrome autosómico dominante poco frecuente causado por mutaciones en uno de dos genes, *TSC1*, que codifica la hamartina, o *TSC2*, que codifica la tuberina. Las estimaciones publicadas de la prevalencia varían mucho, pero lo cierto es que ocurre en <1:5 000 nacimientos. Los quistes renales son una manifestación frecuente de este trastorno, al igual que otras dos anomalías del crecimiento renal, el carcinoma de células renales y los angiolipomas renales. La TS es un síndrome que afecta múltiples sistemas orgánicos. Otras características de la TS son crecimientos benignos en el sistema nervioso, ojos, corazón, pulmones, hígado y piel. En esencia, todos los enfermos con TS tienen lesiones cutáneas y un alto porcentaje de los pacientes tiene manifestaciones neurológicas y cognitivas. El gen *TSC2* es adyacente a *PKD1* en el genoma humano. Algunos individuos tienen deleciones en su DNA genómico que desactivan estos dos genes, estas personas pueden tener manifestaciones de ADPKD y TS.

El hallazgo renal más frecuente en la TS es la presencia de angiomiolipomas. Los crecimientos tienden a ser múltiples y bilaterales, aunque casi

siempre son benignos, pueden sangrar. A menudo se recomienda la extirpación quirúrgica como medida profiláctica en personas con angiomiolipomas >4 cm de diámetro. Los quistes de la TS tienen características radiográficas similares a las observadas en ADPKD. A diferencia de la ADPKD, hay un aumento claro del riesgo de carcinoma de células renales en los pacientes con TS. Se recomienda obtener imágenes periódicas regulares en individuos con TS y afectación renal para detectar la aparición de carcinoma de células renales. Estos quistes rara vez pueden volverse grandes y hemorrágicos, y en ocasiones requieren nefrectomía cuando no es posible realizar cirugía conservadora de nefronas.

Aunque no es frecuente, la TS puede ocasionar nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*) importante y evolucionar a la insuficiencia renal en etapa terminal. Los pacientes con TS y CKD casi siempre tienen un sedimento urinario sin rasgos peculiares y proteinuria sólo mínima a leve.

En términos mecanicistas, los productos génicos *TSC1* y *TSC2* tuberina y hamartina tienen interacción física. Este complejo proteínico se localiza en la base de los cilios e inhibe los procesos de señalización intracelular mediados por mTOR, lo que induce crecimiento anormal de varios tejidos. La investigación de los inhibidores de mTOR como tratamiento para la TS está en proceso. Existe optimismo creciente de que esta clase de medicamentos se convertirán en los de elección para la prevención de las manifestaciones renales y no renales de TS.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome canceroso hereditario con manifestaciones renales. Es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen supresor tumoral VHL. El VHL se localiza en los cilios primarios y es necesario para la formación de éstos. Como muchos síndromes cancerosos autosómicos dominantes, el VHL es recesivo en el plano celular: una mutación somática en el segundo alelo VHL conduce a la pérdida de VHL en la célula y al crecimiento anormal. Las manifestaciones renales de VHL consisten en múltiples quistes renales bilaterales y carcinomas de células renales. Los quistes renales y el carcinoma afectan a la mayoría de los pacientes con esta enfermedad. Las manifestaciones no renales de VHL incluyen feocromocitomas, hemangioblastomas cerebelosos y hemangiomas retinianos. Aunque es mucho más raro que ADPKD, es importante que esta entidad sea considerada en el diagnóstico diferencial de un individuo con quistes renales recientemente reconocidos.

Se recomienda la detección anual con imágenes renales por CT o MRI para la identificación oportuna de los carcinomas de células renales. Cada vez se usan más las técnicas quirúrgicas ahorradoras de nefronas para extirpar lesiones cancerosas a fin de conservar la función renal.

OTRAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO TUBULAR

La ADPKD es por mucho la forma más frecuente de nefropatía unigénica de inicio en el adulto. Los quistes grandes que a veces se observan en la VHL y TS tienen un aspecto similar al de los quistes observados en la ADPKD. Varios trastornos hereditarios más que afectan sobre todo la función de los túbulos y el intersticio renal pueden producir CKD y, al final, nefropatía en etapa terminal en ausencia de grandes quistes derivados de los túbulos.

Las enfermedades hereditarias que afectan el compartimiento tubulointersticial del riñón pueden causar estrés glomerular secundario y glomeruloesclerosis, con cierto grado de proteinuria concomitante. De igual manera, los padecimientos de la función glomerular casi siempre conducen a fibrosis intersticial secundaria y atrofia tubular. Por tanto, en términos clínicos no es fácil diferenciar entre una enfermedad genética de los túbulos renales y una enfermedad del glomérulo, sobre todo en ausencia de un fenotipo macroscópico, como los quistes renales grandes.

ENFERMEDAD RENAL QUÍSTICA MEDULAR (NEFROPATÍA INTERSTICIAL AUTOSÓMICA DOMINANTE)

Las nefropatías quísticas medulares (MCKD, *medullary cystic kidney diseases*) son padecimientos autosómicos dominantes. El término enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante (ADTKD, *autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease*) ha ido reemplazando a MCKD como la designación preferida. A pesar de la nosología, no siempre se observan quistes renales. La bibliografía antigua a menudo agrupaba la MCKD junto con los trastornos de inicio en la infancia conocidos como nefronoptisis, pero son entidades clínicas y genéticas distintas.

ADTKD-MUC1 Los pacientes con MCKD tipo I (MCKD I) tienen mutaciones en el gen 1 para mucina *MUC1*; a diferencia de los pacientes con MCKD tipo II (MCKD II), las personas con MCKD I no tienen concentraciones altas de ácido úrico. Las mutaciones *MUC1* causantes de enfermedad que se han publicado alteran una región repetida en el gen *MUC1*, lo que genera un fragmento "neoproteínico" grande que puede tener efectos tóxicos en el túbulo renal.

En la clínica, los pacientes con MCKD I tienen CKD de progresión lenta en la edad adulta, sólo con aumentos mínimos de proteína urinaria y quistes renales ocasionales en el examen ecográfico. El examen histológico renal muestra fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular. Se desconocen los mecanismos por los cuales las mutaciones *MUC1* producen enfermedad renal humana. La enfermedad no recurre en riñones trasplantados.

ADTKD-UMOD La ADTKD-UMOD (MCKD II) se produce por mutaciones en el gen *UMOD*, que codifica la proteína uromodulina, también llamada proteína de Tamm-Horsfall. La uromodulina también se encuentra en el centrosoma, el huso mitótico y los cilios primarios; se localiza junto con la nefrocistina-1 y KIF3A en los cilios. Las mutaciones *UMOD* también producen trastornos que se conocen como nefropatía juvenil hiperuricémica familiar (HNFJ1, *juvenile hyperuricemic nephropathy*) y nefropatía glomeruloquística (GCKD, *glomerulocystic kidney disease*), aunque no está claro si estos nombres diferentes representan trastornos claramente distintos. La nefropatía *relacionada con la uromodulina* (o UAKD, *uromodulin-associated kidney disease*) se sugirió como un mejor nombre para la MCKD II y otras enfermedades relacionadas con *UMOD*. A pesar del nombre, los quistes renales no son una característica frecuente de MCKD II. Debe sospecharse MCKD II ante el cuadro clínico de pacientes con antecedente familiar de nefropatía de inicio tardío, sedimentos urinarios benignos, ausencia de proteinuria significativa e hiperuricemia. Los grandes estudios de relación con el genoma completo sugieren que ciertas variantes frecuentes de secuencias no codificantes en *UMOD* se relacionan con un aumento moderado del riesgo de CKD en la población general. La enfermedad relacionada con *UMOD* se vincula a menudo con gota.

Otras formas de enfermedad renal tubulointersticial familiar

Se identificó un pequeño número de familias con enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante e hiperuricemia que carecen de mutaciones *UMOD*. Algunas de estas familias portan mutaciones segregadoras de la enfermedad en el gen *REN* (designación de la enfermedad ADTKD-REN). Los pacientes con ADKTKD-REN demuestran hiporreninemia con hiperpotasemia leve, y con frecuencia tienen hiperuricemia y gota. Hay otras familias que carecen de mutaciones en *UMOD*, *MUC1* o *REN*. Por tanto, las mutaciones en otros genes aún por identificar pueden producir enfermedad renal intersticial similar, con y sin hiperuricemia.

Las biopsias renales en individuos con cualesquiera de las diversas formas de MCKD casi siempre tienen fibrosis intersticial. Estas características histológicas no son diagnósticas de una entidad genética particular y el diagnóstico específico debe hacerse por otros medios. Cada vez hay más pruebas genéticas en el entorno clínico para alteraciones en genes específicos.

Los pacientes con enfermedad renal intersticial autosómica dominante; mutaciones *UMOD* o *REN*; o con hiperuricemia y gota deben tratarse de manera semejante a otros con estos hallazgos, con fármacos reductores del ácido úrico, como alopurinol o febuxostat.

NEFRONOPTISIS

Las nefronoptisis o ciliopatías relacionadas con nefronoptisis, son un conjunto grande y creciente de trastornos autosómicos recesivos con rasgos genéticos distintivos, pero relacionados. No debe confundirse con las MCKD autosómicas dominantes ya descritas, a pesar de la nomenclatura a menudo confusa que se observa en la bibliografía médica antigua. Por separado, cada una de las formas de nefronoftisis es bastante rara, pero en conjunto conforman la forma más frecuente de insuficiencia renal infantil hereditaria que amerita tratamiento de sustitución renal.

Como la ADPKD o la ARPKD, las distintas entidades con heterogeneidad genética que se incluyen en la categoría de nefronoftisis (NPHP), son trastornos de la función ciliar. Se han identificado mutaciones en >90 genes que causan NPHP con un patrón de herencia autosómica recesiva. Algunos de estos defectos genéticos causan enfermedad renal limitada, mientras que muchos causan ciliopatías caracterizadas por la participación de múltiples órganos. Las diversas formas de NPHP comparten características comunes, como la fibrosis tubulointersticial, quistes corticomedulares

y CKD progresiva, lo que conduce a insuficiencia renal. La proteinuria está ausente o es leve, y el sedimento urinario no es activo.

La NPHP a menudo se divide en formas infantil, juvenil y del adolescente. La forma juvenil es la más frecuente y casi siempre se debe a mutaciones en el gen *NPHP2*. La forma infantil, por lo general producida por mutaciones en *NPHP2*, se relaciona con insuficiencia renal en etapa terminal durante la infancia temprana. Los pacientes con la forma adolescente de NPHP casi siempre padecen insuficiencia renal en etapa terminal en la edad adulta temprana. La hipertensión, si está presente, tiende a ser un hallazgo tardío en la evolución de las NPHP. Los productos de los genes NPHP se denominan nefrocistinas. Hay informes de *NPHP1* a *NPHP20*; algunos reciben también otros nombres.

La NPHP puede presentarse como un hallazgo aislado o ser parte de varios síndromes multiorgánicos. Una cantidad significativa de pacientes tiene anomalías neurológicas; en algunos enfermos con NPHP hay anomalías óseas y hepáticas. El síndrome de Senior-Løken se define por la presencia de NPHP con retinitis pigmentosa. El síndrome de Joubert se define por los múltiples hallazgos neurológicos, incluso hipoplasia del vermis cerebeloso. Algunas formas de este síndrome con rasgos genéticos heterogéneos incluyen NPHP como componente.

El síndrome de Bardet-Biedl (BBS, *Bardet-Biedl syndrome*) se define por un espectro clínico de manifestaciones que incluye obesidad troncal, daño cognitivo, distrofia retiniana, polidactilia, anomalías del desarrollo urogenital y quistes renales. El fenotipo renal es semejante a NPHP, con pequeños quistes derivados de los túbulos, afectación tubulointersticial y a menudo enfermedad glomerular secundaria, además de defectos para la concentración de la orina; se han clonado 19 genes de BBS. Este síndrome se hereda con patrón autosómico recesivo. Como la ADPKD, ARPKD y NPHP, el BBS es una enfermedad debida a la disfunción ciliar.

Los múltiples genes y productos génicos (nefrocistinas) causantes de la NPHP se expresan en los cilios, cuerpos basales y los centrosomas de las células tubulares renales. Se formuló la hipótesis de que todos los defectos génicos en la NPHP generan un fenotipo porque interfieren en la regulación de la PCP.

No hay pruebas clínicas específicas que definan la nefronoptisis. Es posible el diagnóstico genético, engorroso debido a la gran cantidad de genes que pueden ser responsables, pero cada vez más factible debido a las nuevas tecnologías de secuenciación de DNA. No hay tratamientos específicos para la NPHP, más bien se centran en los signos de estas enfermedades, así como en las anomalías sistémicas observadas en todas las CKD. Las personas afectadas con NPHP al final necesitan diálisis crónica o trasplante renal.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL CARIOMEGÁLICA

La nefritis intersticial cariomegálica es una forma excepcionalmente rara de nefropatía con insuficiencia renal progresiva de inicio en el adulto. La biopsia renal muestra nefritis tubulointersticial crónica y fibrosis intersticial. Es un trastorno recesivo causado por la herencia de dos copias mutantes del gen *FAN1*, que codifica un componente de un complejo de reparación del DNA. Las personas con dos genes *FAN1* mutantes tienen una sensibilización genética al efecto del daño del DNA. El examen histológico muestra cariomegalia, además de los hallazgos inespecíficos de fibrosis intersticial y atrofia tubular.

RIÑÓN ESPONJOSO MEDULAR

El riñón esponjoso medular (MSK, *medullary sponge kidney*) a menudo se incluye dentro de los trastornos hereditarios del riñón que afectan el crecimiento y desarrollo tubular, aunque por lo general es un hallazgo esporádico, en lugar de un fenotipo hereditario. El MSK se debe a la malformación en el desarrollo y dilatación quística de los túbulos colectores renales. Los quistes medulares que se observan en este padecimiento son de tamaño muy variable.

Por lo general, el MSK es una entidad benigna. El diagnóstico de MSK a menudo se hace de manera incidental. Antes, el diagnóstico de MSK a menudo se hacía por pielografía intravenosa (IVP, *intravenous pyelography*). La CT, que ha sustituido a las IVP para muchas imágenes renales habituales, no es tan sensible para detectar el MSK.

El MSK se acompaña de una mayor frecuencia de cálculos de fosfato cálcico y oxalato de calcio. Las características del flujo alterado en los túbulos renales pueden conducir al desarrollo de un nido donde se forman cálculos. Los cálculos renales en este grupo se tratan de la misma manera que los cálculos renales en la población general. Los pacientes con MSK a menudo también tienen menor capacidad para concentrar la orina y mayor frecuencia de infecciones urinarias.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL RIÑÓN Y LAS VÍAS URINARIAS

Las anomalías estructurales conocidas como anomalías congénitas del riñón y vías urinarias (CAKUT, *congenital abnormalities of the kidney and urinary tract*) son un grupo de trastornos etiológica y fenotípicamente heterogéneos. Se calcula que existe alguna forma de CAKUT hasta en 1 de cada 500 nacidos vivos. Las anomalías específicas clasificadas como parte del espectro CAKUT incluyen hipoplasia renal, agenesia renal, obstrucción de la unión ureteropélvica y reflujo vesicoureteral.

CAKUT puede ser causa de problemas clínicos importantes en adultos y niños, sin embargo, es un contribuyente principal a la insuficiencia renal en niños y causa más de un tercio de la nefropatía en etapa terminal en este grupo.

Por lo general, CAKUT es un hallazgo esporádico, pero también puede agruparse en familias. Las formas familiares pueden observarse como parte de síndromes multisistémicos del desarrollo. Hay una lista creciente de genes específicos identificados que cuando mutan generan las formas sindromáticas de CAKUT. Por ejemplo, el síndrome braquio-oto-renal, caracterizado por anomalías del desarrollo en cuello, oídos y riñones, se produce por mutaciones en los genes *EYA1* y *SIX1*. Las mutaciones en el gen del factor de transcripción *PAX2* pueden causar un síndrome autosómico dominante de coloboma renal, que se caracteriza por malformaciones del nervio óptico y riñones hipoplásicos. Trabajos recientes han demostrado que una fracción significativa de niños con CKD tiene un desequilibrio genómico insospechado, que a menudo altera los genes que se sabe que son relevantes para CAKUT y el desarrollo del riñón. No es raro que tales lesiones genéticas afecten la función renal y neurocognitiva.

En muchos casos, CAKUT se produce por influencias ambientales, más que por alteraciones genéticas. Por ejemplo, la disgenesia tubular renal, definida por desarrollo tubular anormal, puede ser resultado de la exposición prenatal a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina.

ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

Los trastornos hereditarios del genoma mitocondrial (descritos en otra parte de este texto [cap. 472]) afectan a menudo la función renal. De los genes implicados en los componentes de codificación de la cadena respiratoria mitocondrial, 13 se localizan en el genoma mitocondrial que se hereda por línea materna. El resto de estos componentes está codificado por el genoma nuclear. Estos defectos de la fosforilación oxidativa pueden afectar múltiples órganos y tejidos.

La enfermedad neuromuscular es una parte reconocida de este fenotipo complejo. La nefropatía ahora se reconoce también como un componente frecuente. La enfermedad tubulointersticial puede detectarse en la biopsia renal y puede haber progresión a la insuficiencia renal. También hay afectación glomerular, manifestada por proteinuria y glomeruloesclerosis. Los cambios en la actividad del túbulo proximal son el fenotipo renal más frecuente. Es posible que los pacientes tengan varios defectos en el transporte tubular proximal, incluido el síndrome de Fanconi. Algunos sujetos también tienen acidosis, raquitismo hipofosfatémico, hipercalciuria, glucosuria y proteinuria tubular. Es frecuente que disminuya la capacidad para concentrar la orina.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Las enfermedades descritas se encuentran en todo el mundo. Además, una epidemia (que no se había identificado) de nefropatía propicia tasas muy altas de insuficiencia renal en y cerca de la costa occidental de Centroamérica. Esta nefropatía mesoamericana es muy frecuente en Nicaragua y El Salvador. Los pacientes con nefropatía mesoamericana no tienen proteinuria significativa, lo que sugiere que se trata de una enfermedad de los túbulos e intersticio. Se desconoce la causa, pero algunos sugieren que hay una combinación de factores ambientales tóxicos y estrés por calor detrás del desarrollo de la nefropatía, la cual tiene un marcado predominio en varones. Sin embargo, el hecho de que en muchas familias un alto porcentaje de varones esté afectado por enfermedad renal sugiere que también podría haber un fuerte componente genético.

LECTURAS ADICIONALES

Arts HH, Knoers NV: Current insights into renal ciliopathies: What can genetics teach us? Pediatr Nephrol 28:863, 2013.

Bleyer AJ *et al*.: Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 24:86, 2017.

Grantham JJ *et al.*: Detected renal cysts are tips of the iceberg in adults with ADPKD. Clin J Am Soc Nephrol 7:1087, 2012.

Henske EP: Tuberous sclerosis and the kidney: From mesenchyme to epithelium, and beyond. Pediatr Nephrol 20:854, 2005.

LaRiviere WB *et al.*: Novel therapeutic approaches to autosomal dominant polycystic kidney disease. Transl Res 165:488, 2015.

Ong AC, Harris PC: A polycystin-centric view of cyst formation and disease: The polycystins revisited. Kidney Int 88:699, 2015.

Porath B *et al.*: Mutations in GANAB, encoding the glucosidase II alpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. Am J Hum Genet 98:1193, 2016.

Reddy BV, Chapman AB: The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and adolescents. Pediatr Nephrol 32:31, 2017.

Vivante A, Hildebrandt F: Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 12:133, 2016.

Zhou J: Polycystins and primary cilia, primers for cell cycle progression. Ann Rev Physiol 71:83, 2009.

310 Enfermedades tubulointersticiales del riñón

Laurence H. Beck, Jr, David J. Salant

La inflamación o la fibrosis del intersticio renal y la atrofia del compartimiento tubular son consecuencias frecuentes de enfermedades que afectan los glomérulos o la vasculatura. Sin embargo, hay un grupo de padecimientos distintos a estos fenómenos secundarios que afectan sobre todo los túbulos y el intersticio, sin afectar de manera significativa a los glomérulos ni los vasos renales. Tales alteraciones se dividen en nefritis tubulointersticial (TIN, *tubulointerstitial nephritis*) aguda y crónica **(cuadro 310-1)**.

La TIN aguda casi siempre se presenta con insuficiencia renal aguda **(cap. 304)**. La naturaleza aguda de este grupo de padecimientos puede ser resultado de infiltrados inflamatorios activos que causan edema del tejido, lesión de las células tubulares y alteración del flujo tubular u obstrucción evidente de los túbulos con cilindros, detritos celulares o cristales. En ocasiones, hay dolor en el flanco por la distensión de la cápsula renal. El sedimento urinario a menudo muestra actividad, con leucocitos y cilindros celulares, pero depende de la naturaleza exacta del trastorno en cuestión.

Las manifestaciones clínicas de la TIN crónica son más inconstantes y llegan a manifestarse con alteraciones en la función tubular, que incluyen poliuria por incapacidad para concentrar la orina (diabetes insípida nefrógena); alteración de la reabsorción tubular proximal que genera manifestaciones del síndrome de Fanconi (glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria, hipopotasemia y acidosis tubular renal [RTA, *renal tubular acidosis*] tipo II por bicarbonaturia) o acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico e hiperpotasemia (RTA tipo IV) por alteración en la producción de amoniaco e hiperazoemia progresiva (aumento de creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo [BUN, *blood urea nitrogen*]). A menudo hay proteinuria moderada (rara vez >2 g/día) atribuible al descenso en la reabsorción tubular de las proteínas filtradas. Sin embargo, quizá haya albuminuria de magnitud nefrótica en algunas alteraciones por la aparición de glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*) secundaria. La ecografía renal revela cambios de "nefropatía médica", como aumento en los ecos del parénquima renal con pérdida de la diferenciación corticomedular, prominencia de las pirámides renales y cicatrización cortical en algunos padecimientos. La característica patológica predominante en la TIN crónica es la fibrosis intersticial con infiltrados mononucleares en parches y atrofia tubular diseminada, dilatación luminal y engrosamiento de la membrana basal tubular. Debido a la naturaleza inespecífica de los cambios histopatológicos, las muestras de biopsia rara vez aportan un diagnóstico específico. Por tanto, el diagnóstico depende del análisis cuidadoso de la anamnesis, la exposición a fármacos o toxinas, los síntomas relacionados y los estudios de imágenes.

CUADRO 310-1 Clasificación de las causas de enfermedades tubulointersticiales del riñón

Enfermedades tubulointersticiales agudas

Nefritis intersticial aguda

Compuestos terapéuticos

- Antibióticos (β lactámicos, sulfonamidas, quinolonas, vancomicina, eritromicina, minociclina, rifampicina, etambutol, aciclovir)
- Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de COX-2
- Diuréticos (rara vez tiazidas, diuréticos de asa, triamtereno)
- Anticonvulsivos (difenilhidantoinato, valproato, carbamazepina, fenobarbital)
- Diversos (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H_2, captoprilo, mesalazina, indinavir, alopurinol, lenalidomida)

Infección

- Bacterias (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Legionella*, *Salmonella*, *Brucella*, *Yersinia*, *Corynebacterium diphtheriae*)
- Virus (EBV, CMV, hantavirus, poliomavirus, VIH)
- Diversos (*Leptospira*, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Histoplasma*)

Autoinmunitaria

- Nefritis tubulointersticial con uveítis (TINU)
- Síndrome de Sjögren
- Lupus eritematoso sistémico
- Nefritis intersticial granulomatosa
- Enfermedad sistémica relacionada con IgG4
- Nefritis intersticial autoinmunitaria idiopática

Trastornos obstructivos agudos

- Nefropatía por cadenas ligeras ("riñón de mieloma")
- Nefropatía aguda por fosfato
- Nefropatía aguda por urato

Trastornos tubulointersticiales crónicos

- Reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo
- Drepanocitosis
- Exposición crónica a toxinas o fármacos
- Analgésicos, sobre todo los que contienen fenacetina
- Litio
- Metales pesados (plomo, cadmio)
- Ácido aristolóquico (nefropatías por plantas medicinales chinas y endémica de los Balcanes)
- Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimús)

Alteraciones metabólicas

- Hipercalcemia y nefrocalcinosis
- Hiperuricemia
- Hipopotasemia prolongada
- Hiperoxaluria
- Cistinosis **(cap. 309)**

Alteraciones quísticas y hereditarias (cap. 309)

- Nefropatía poliquística
- Nefronoptisis
- Enfermedad quística medular del adulto
- Riñón con médula esponjosa

Diversos

- Envejecimiento
- Glomerulonefritis crónica
- Obstrucción crónica de vías urinarias
- Isquemia y enfermedad vascular
- Nefritis por radiación (infrecuente)

CMV, citomegalovirus; COX, ciclooxigenasa; EBV, virus de Epstein-Barr.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

En 1897, Councilman publicó un informe sobre ocho casos de nefritis intersticial aguda (AIN, *acute interstitial nephritis*) en el *Medical and Surgical Reports of the Boston City Hospital*; tres como complicación de escarlatina y dos por difteria. Después, describió la lesión como "una inflamación aguda del riñón caracterizada por presencia de exudado celular y líquido en el tejido intersticial, acompañado, aunque no dependiente de, degeneración del epitelio; el exudado no es purulento y las lesiones pueden ser tanto difusas como focales". En la actualidad, la AIN se detecta mucho más a menudo como reacción alérgica a un fármaco (cuadro 310-1). La AIN mediada por mecanismos inmunitarios también se ha observado como parte de un síndrome autoinmunitario conocido; en algunos casos no hay una causa identificable a pesar de las manifestaciones que sugieren una causa inmunitaria (cuadro 310-1).

NEFRITIS INTERSTICIAL ALÉRGICA

Aunque la AIN demostrada por biopsia constituye no más de ~15% de los casos de insuficiencia renal aguda sin causa identificable, es probable que esta cifra subestime la incidencia real. Esto se debe a que los posibles fármacos causantes se identifican con mayor frecuencia y se interrumpen de manera empírica en todo paciente en quien aumente la creatinina sérica, sin el beneficio de una biopsia renal para establecer el diagnóstico de nefritis intersticial aguda.

Manifestaciones clínicas El cuadro típico de AIN, es decir, fiebre, exantema, eosinofilia periférica e insuficiencia renal oligúrica después de 7-10 días de tratamiento con meticilina u otro antibiótico β lactámico, es la excepción, más que la regla. Lo más frecuente es que se encuentre de manera incidental una concentración ascendente de creatinina sérica o síntomas atribuibles a insuficiencia renal aguda **(cap. 304)**. Puede haber reacciones atípicas; en particular AIN inducida por un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drug*), en la que la fiebre, el exantema y la eosinofilia son inusuales, pero la insuficiencia renal aguda con proteinuria importante es frecuente. Es posible observar una modalidad de AIN muy grave y de inicio rápido después de reintroducir la rifampicina luego de un periodo sin el fármaco. Las reacciones más irregulares a los fármacos listados en el cuadro 310-1, causan daño tubulointersticial progresivo. Los ejemplos incluyen inhibidores de la bomba de protones y, raras veces, sulfonamida, derivados del 5-aminosalicilato (mesalazina y sulfasalazina) y antirretrovirales. No está claro si la vinculación reciente de los inhibidores de la bomba de protones con la enfermedad renal crónica incidental implica un paso intermedio de la nefritis intersticial subclínica prolongada.

Diagnóstico El dato de insuficiencia renal aguda inexplicable por otra causa, con o sin oliguria, así como la exposición a un fármaco potencialmente nocivo casi siempre apunta al diagnóstico. La eosinofilia en sangre periférica aporta más evidencia, pero sólo se encuentra en una minoría de sujetos. El examen general de orina revela piuria, con cilindros de leucocitos y hematuria. Los eosinófilos urinarios no son un parámetro sensible ni específico para AIN; por tanto, no se recomienda la prueba. La biopsia renal casi nunca es necesaria para efectuar el diagnóstico, pero revela infiltración intersticial y tubular extensa con leucocitos, incluidos eosinófilos.

TRATAMIENTO

Nefritis intersticial alérgica

Con la interrupción del fármaco nocivo a menudo se revierte la lesión renal, sin embargo, según la duración de la exposición y el grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial que haya ocurrido, es posible que el daño renal no sea reversible del todo. El tratamiento con glucocorticoide puede acelerar la recuperación renal, pero no parece tener un efecto importante en la sobrevida renal de largo plazo. Es mejor reservarlo para los casos con insuficiencia renal grave en los que la diálisis es inminente o cuando la función renal sigue deteriorándose a pesar de la interrupción del fármaco nocivo **(fig. 310-1 y cuadro 310-2)**.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Es un trastorno autoinmunitario dirigido sobre todo contra las glándulas exocrinas, en particular las glándulas lagrimales y salivales. Por consiguiente, causa síntomas como sequedad ocular y bucal que constituyen el "síndrome seco" **(cap. 354)**. La nefritis tubulointersticial con predominio de infiltrado linfocítico es la manifestación renal más frecuente del síndrome de Sjögren y puede acompañarse de RTA distal, diabetes insípida nefrógena e insuficiencia renal moderada. El diagnóstico se apoya con un resultado positivo para anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B) en suero. Un alto porcentaje de enfermos con síndrome de Sjögren también tiene hipergammaglobulinemia policlonal. Al principio, el tratamiento es con glucocorticoides, aunque algunos pacientes necesitan tratamiento de sostén con azatioprina o mofetilo de micofenolato para prevenir la recurrencia (fig. 310-1 y cuadro 310-2).

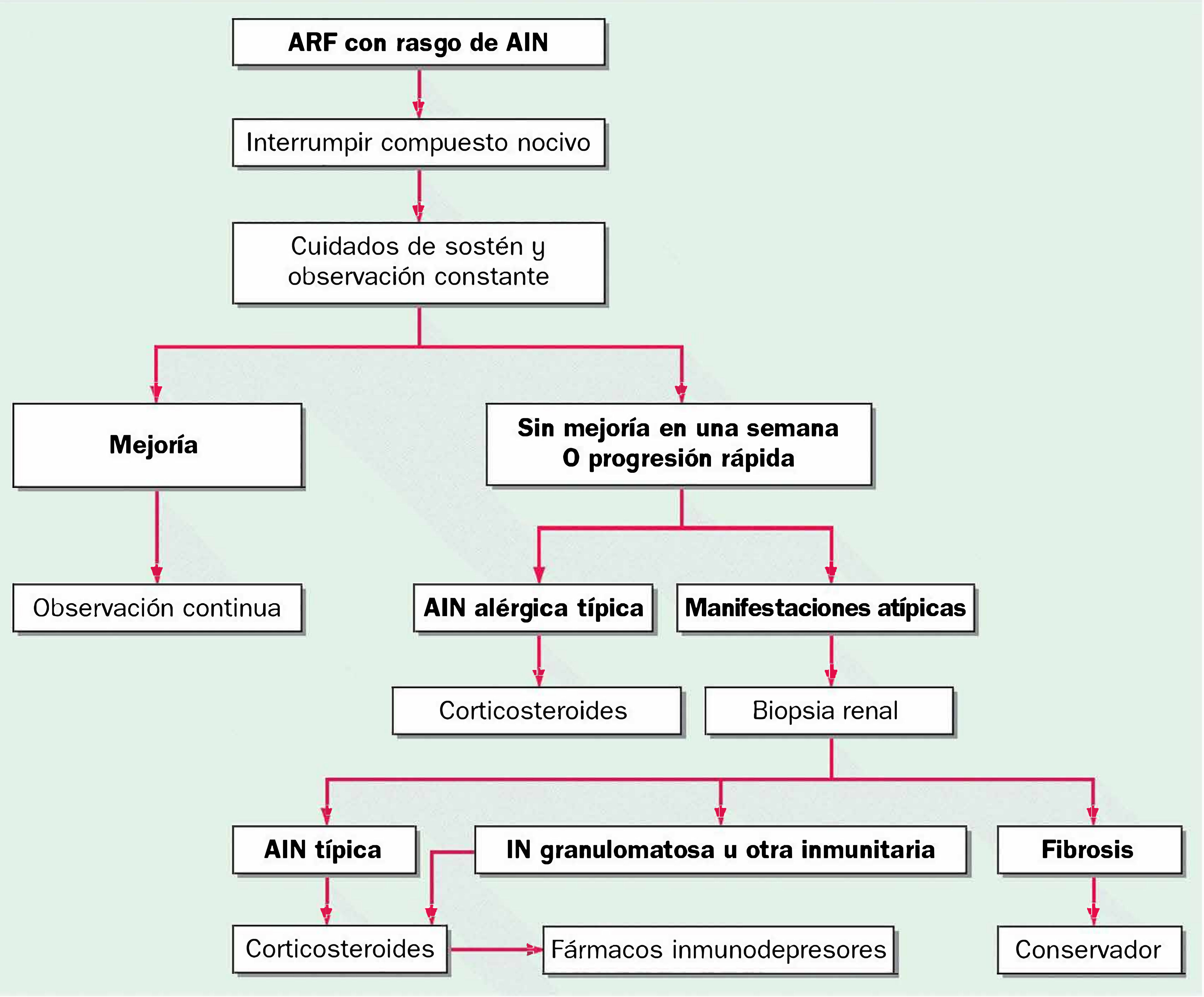


FIGURA 310-1 Algoritmo para el tratamiento de la nefritis intersticial aguda (AIN) alérgica y otras modalidades inmunitarias. ARF, insuficiencia renal aguda; IN, nefritis intersticial. Véase el texto con respecto a los inmunodepresores usados para la AIN resistente o recurrente. *(Modificado de S Reddy, DJ Salant: Ren Fail 20:829, 1998.)*

CUADRO 310-2 Indicaciones para corticosteroides e inmunodepresores en la nefritis intersticial

Indicaciones absolutas

- Síndrome de Sjögren
- Sarcoidosis
- Nefritis intersticial por SLE
- Adultos con TINU
- Nefritis intersticial granulomatosa idiopática y por otras causas

Indicaciones relativas

- AIN idiopática o causada por fármacos con:
  - Progresión rápida de insuficiencia renal
  - Infiltrados difusos en la biopsia renal
  - Necesidad inminente de diálisis
  - Recuperación tardía
- Niños con TINU
- AIN posinfecciosa con recuperación tardía (¿?)

AIN, nefritis intersticial aguda; SLE, lupus eritematoso sistémico; TINU, nefritis tubulointersticial con uveítis.

Fuente: Modificado de S Reddy, DJ Salant. Ren Fail 20:829, 1998.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL CON UVEÍTIS

La nefritis tubulointersticial con uveítis (TINU, *tubulointerstitial nephritis with uveitis*) es una enfermedad autoinmunitaria de causa desconocida; constituye <5% de todos los casos de AIN, afecta a las mujeres con una frecuencia mayor que a los varones y la mediana de la edad de inicio es de 15 años. Además de la nefritis intersticial con predominio de linfocitos **(fig. 310-2)**, su característica distintiva es la uveítis anterior dolorosa, a menudo bilateral y que se acompaña de visión borrosa y fotofobia. El diagnóstico suele ser confuso por el hecho de que los síntomas oculares preceden o acompañan a la nefropatía sólo en un tercio de los casos; otras manifestaciones no renales son fiebre, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y artralgia. La presencia de estos síntomas y el aumento de creatinina, piuria estéril y proteinuria leve, manifestaciones del síndrome de Fanconi, además del incremento en la velocidad de eritrosedimentación, deben generar la sospecha de este padecimiento. Por lo general, las pruebas serológicas de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes son negativas y la TINU es un diagnóstico de exclusión después de considerar otras causas de uveítis y nefropatía, como síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, sarcoidosis y lupus eritematoso sistémico. Las manifestaciones clínicas casi siempre se resuelven en forma espontánea en niños, pero es más probable que tengan una evolución recurrente en los adultos. Por lo regular, las manifestaciones renales y oculares responden bien a los glucocorticoides orales, aunque a veces es necesario el tratamiento de sostén con fármacos, como metotrexato, azatioprina o micofenolato para prevenir las recurrencias (fig. 310-1 y cuadro 310-2).

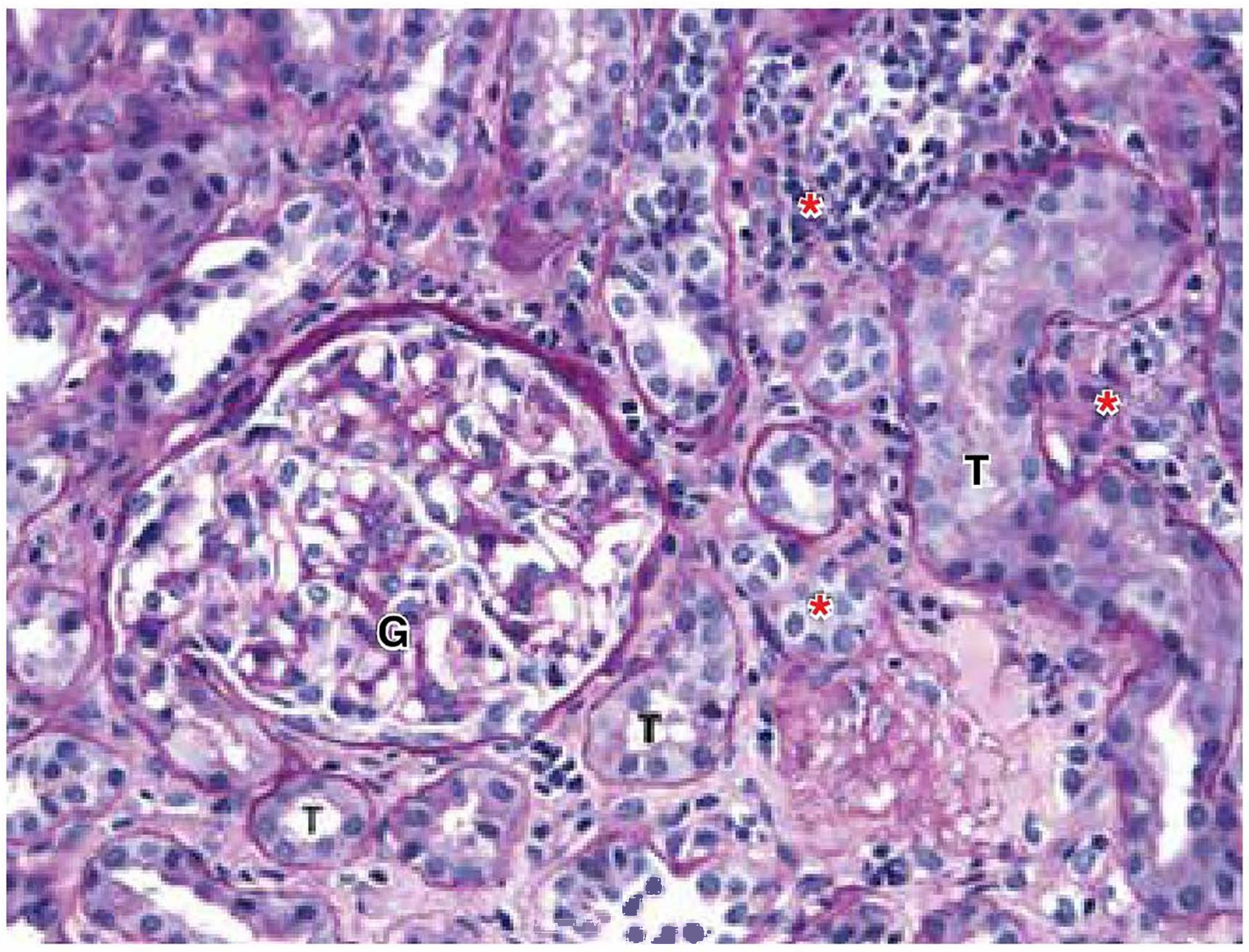


FIGURA 310-2 Nefritis intersticial aguda (AIN) en un paciente que se presentó con iritis aguda, febrícula, velocidad de eritrosedimentación de 103, piuria y cilindros celulares en el examen general de orina, además de creatinina sérica alta nueva de 2.4 mg/100 mL. Tanto la AIN como la iritis mejoraron después de administrar metilprednisolona IV. Esta imagen de la biopsia renal teñida con PAS muestra infiltrado intersticial de células mononucleares (*asteriscos*), edema que separa los túbulos (T) y un glomérulo normal (G). Algunos de los túbulos contienen detritos celulares y células inflamatorias infiltradas. Los datos de esta biopsia son indistinguibles de los que se observarían en caso de AIN inducida por fármacos. PAS, ácido peryódico de Schiff.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

En la mayoría de los casos de nefritis por lupus clase III o IV, existe una reacción inflamatoria intersticial de células mononucleares **(cap. 308)** y es posible identificar depósitos de complejos inmunitarios en las membranas basales tubulares en ~50% de los casos. Sin embargo, a veces predomina la inflamación tubulointersticial y puede manifestarse con hiperazoemia y RTA tipo IV, en lugar de datos de glomerulonefritis.

NEFRITIS INTERSTICIAL GRANULOMATOSA

Algunos pacientes tienen manifestaciones de AIN, pero con una evolución prolongada y recurrente. La biopsia renal de tales enfermos revela un infiltrado inflamatorio más crónico, con granulomas y células gigantes multinucleadas. Lo más frecuente es que no se identifique una enfermedad relacionada o una causa. Sin embargo, algunos de estos casos tienen, o las generan después, manifestaciones pulmonares, cutáneas o sistémicas de *sarcoidosis*, como la hipercalcemia. La mayoría de los sujetos experimenta cierta mejoría de la función renal si se trata pronto con glucocorticoides, antes del surgimiento de fibrosis intersticial notoria y atrofia tubular (cuadro 310-2). Es probable que se necesiten otros fármacos inmunodepresores en quienes tengan recurrencias frecuentes cuando se interrumpen los esteroides. A veces, los que recaen con frecuencia cuando se interrumpen los esteroides necesitan otros inmunodepresores (fig. 310-1). Es preciso descartar tuberculosis antes de iniciar el tratamiento porque esta infección también es fuente de nefritis intersticial granulomatosa.

ENFERMEDAD SISTÉMICA RELACIONADA CON IgG4

En fecha reciente, se describió una modalidad de AIN caracterizada por infiltrado inflamatorio denso que contiene células plasmáticas que expresan IgG4 como parte de un síndrome conocido como enfermedad sistémica relacionada con IgG4. También hay presencia variable de pancreatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal y sialadenitis esclerosante crónica (simula síndrome de Sjögren). Las lesiones fibróticas que forman pseudotumores en los órganos afectados pronto sustituyen a los infiltrados inflamatorios iniciales y a menudo derivan en biopsia o extirpación por el temor de una neoplasia maligna. Aunque no se comprende del todo la participación de IgG4 en la patogenia, los glucocorticoides han dado buenos resultados como tratamiento de primera elección en este grupo de trastornos, una vez que se diagnostican de forma correcta.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA IDIOPÁTICA

Algunos pacientes tienen manifestaciones clínicas e histológicas típicas de AIN, pero sin evidencia de exposición a fármacos ni manifestaciones clínicas o serológicas de una enfermedad autoinmunitaria. La presencia de algunos casos de autoanticuerpos contra un antígeno tubular, similar al identificado en ratas con una forma inducida de nefritis intersticial, sugiere la participación de una respuesta autoinmunitaria. Como la TINU y la nefritis intersticial granulomatosa, la AIN idiopática responde al tratamiento con glucocorticoides, aunque puede seguir una evolución recurrente que necesita tratamiento de sostén con otro inmunodepresor (fig. 310-1 y cuadro 310-2). Recientemente, se identificaron casos en los que se observó que los autoanticuerpos que pueden ser importantes en la patogénesis de la enfermedad se dirigen a los antígenos expresados por el túbulo colector o el borde en cepillo del túbulo proximal.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA RELACIONADA CON INFECCIÓN

La AIN también puede ocurrir como reacción inflamatoria local a la infección microbiana (cuadro 310-1) y debe distinguirse de la pielonefritis bacteriana aguda **(cap. 130)**. La pielonefritis bacteriana aguda por lo general no causa insuficiencia renal aguda, a menos que afecte ambos riñones o cause choque séptico. Hoy día, la AIN relacionada con infección casi siempre se observa en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo receptores de trasplante renal con reactivación de poliomavirus BK **(caps. 138 y 307)**.

PADECIMIENTOS POR DEPÓSITOS DE CRISTALES Y TUBULOPATÍAS OBSTRUCTIVAS

Es posible que haya insuficiencia renal aguda cuando se depositan cristales de varios tipos en las células tubulares y el intersticio o cuando obstru-

yen los túbulos. La insuficiencia renal aguda oligúrica, a menudo acompañada de dolor en el flanco por obstrucción tubular, puede observarse en pacientes tratados con sulfadiazina para toxoplasmosis, indinavir y atazanavir para VIH y aciclovir intravenoso para infecciones graves por virus herpes. El análisis de orina revela cristales de sulfonamida en "gavilla de trigo"; cúmulos individuales o paralelos de cristales de indinavir con forma de aguja, o cristales birrefringentes rojos-verdes de aciclovir con forma de aguja. Este efecto adverso casi siempre se desencadena por hipovolemia y es reversible mediante la reposición con solución salina y la interrupción del fármaco. También hay informes de AIN evidente por depósito de cristales de indinavir, distinta de la enfermedad obstructiva.

La obstrucción tubular aguda también es causa de insuficiencia renal oligúrica en pacientes con *nefropatía aguda por urato*. Casi siempre es resultado de la hiperuricemia grave por síndrome de lisis tumoral en personas con trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos tratados con fármacos citotóxicos, aunque también puede ser espontánea antes de iniciar el tratamiento **(cap. 71)**. La cristalización de ácido úrico en los túbulos y el sistema colector produce obstrucción parcial o completa de los túbulos colectores, la pelvis renal o el uréter. Hay un precipitado denso de cristales birrefringentes de ácido úrico en la orina, casi siempre en presencia de hematuria microscópica o macroscópica. El uso profiláctico de alopurinol reduce el riesgo de nefropatía por ácido úrico, pero no aporta beneficio alguno cuando ya se produjo la lisis tumoral. Una vez que aparece la oliguria, los intentos para aumentar el flujo tubular y la solubilidad del ácido úrico mediante diuresis alcalina tienen cierto beneficio. Sin embargo, casi siempre es necesario el tratamiento de urgencia con hemodiálisis o rasburicasa, una oxidasa de urato recombinante, para disminuir con rapidez la concentración de ácido úrico y restaurar la función renal.

El depósito de cristales de oxalato de calcio en las células tubulares y el intersticio puede causar disfunción renal permanente en pacientes que sobreviven a la intoxicación por etilenglicol, en aquellos con hiperoxaluria entérica por resección ileal o un procedimiento de derivación en el intestino delgado y en sujetos con hiperoxaluria hereditaria **(cap. 312)**. La *nefropatía aguda por fosfato* es una complicación infrecuente, pero grave, de las preparaciones con fosfato de sodio usadas como laxante o para la preparación intestinal previa a la colonoscopia. Es resultado del depósito de cristales de fosfato de calcio en los túbulos y el intersticio y ocurre sobre todo en sujetos con daño renal subyacente e hipovolemia. Por consiguiente, estas preparaciones deben evitarse en personas con insuficiencia renal crónica.

■ NEFROPATÍA POR CILINDROS DE CADENA LIGERA

Los pacientes con mieloma múltiple pueden generar insuficiencia renal aguda en presencia de hipovolemia, infección o hipercalcemia o después de exposición a NSAID o medio de contraste radiográfico. Debe considerarse el diagnóstico de nefropatía por cilindros de cadena ligera (LCCN, *light chain cast nephropathy*), a menudo conocida como *riñón del mieloma*, en pacientes que no se recuperan cuando se corrige el factor desencadenante o en cualquier anciano con insuficiencia renal aguda sin otra explicación.

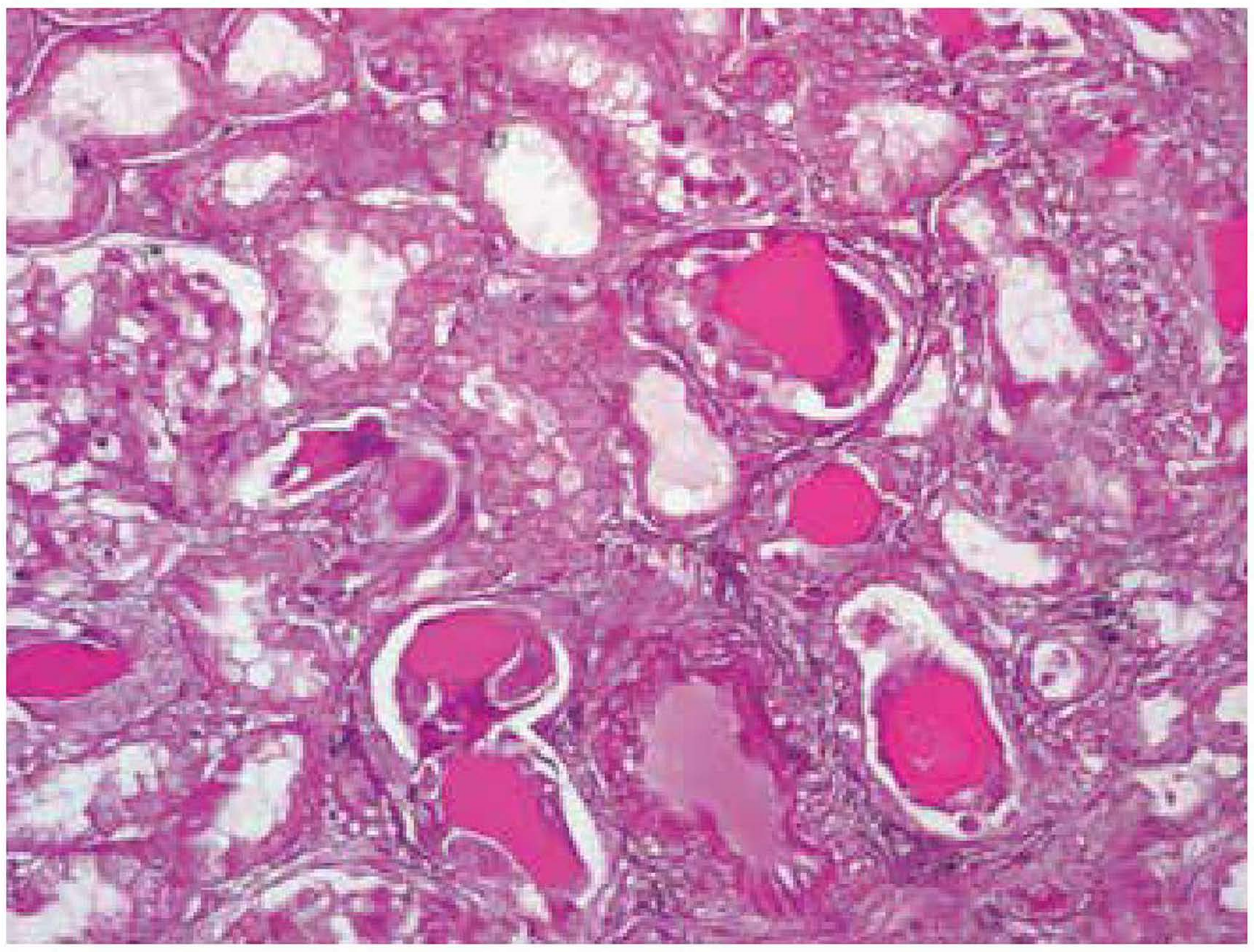


FIGURA 310-3 Aspecto histológico de la nefropatía por cilindros de mieloma. La biopsia renal con tinción de hematoxilina-eosina muestra muchos túbulos atróficos llenos de cilindros eosinofílicos (consistentes en proteínas de Bence-Jones), rodeados por reacción con células gigantes. *(Con autorización y por cortesía del Dr. Michael N. Koss, University of Southern California Keck School of Medicine.)*

En este padecimiento, las cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (proteínas de Bence-Jones) filtradas forman agregados intratubulares con proteína de Tamm-Horsfall en el túbulo distal. Además de obstruir el flujo tubular en las nefronas afectadas, los túbulos inducen una reacción de células gigantes o de cuerpo extraño y pueden causar rotura tubular, lo cual genera fibrosis intersticial **(fig. 310-3)**. Si bien la LCCN casi siempre ocurre en personas con mieloma múltiple diagnosticado y una gran carga plasmática de células, este padecimiento también puede considerarse como posible diagnóstico en personas con gammapatía monoclonal conocida, incluso en ausencia de mieloma evidente. Las cadenas ligeras monoclonales filtradas también pueden causar manifestaciones renales menos pronunciadas en ausencia de obstrucción debido a la toxicidad directa de las células tubulares proximales y la formación de cristales intracelulares. Esto podría causar trastornos tubulares aislados, como RTA o el síndrome de Fanconi completo.

Diagnóstico Los indicios clínicos para el diagnóstico incluyen anemia, dolor óseo, hipercalcemia y un desequilibrio aniónico más estrecho de lo normal a causa de hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. Las tiras reactivas urinarias detectan albúmina, pero no cadenas ligeras de inmunoglobulina. Sin embargo, la detección en el laboratorio de cantidades altas de proteína en una muestra de orina obtenida al azar y el resultado negativo en la tira reactiva son muy indicadoras de que la orina contiene proteína de Bence-Jones. Deben enviarse suero y orina para la electroforesis de proteínas e inmunofijación a fin de detectar e identificar una posible banda monoclonal. Hay un método sensible disponible en clínica para detectar cadenas ligeras libres en orina y suero.

TRATAMIENTO
Nefropatía por cilindros de cadena ligera

Los objetivos terapéuticos son corregir los factores desencadenantes, como hipovolemia e hipercalcemia, interrumpir las sustancias nefrotóxicas y tratar la discrasia subyacente de plasmocitos **(cap. 107)**. La plasmaféresis para eliminar cadenas ligeras tiene valor cuestionable para este tipo de nefropatía.

■ INFILTRACIÓN LINFOMATOSA DEL RIÑÓN

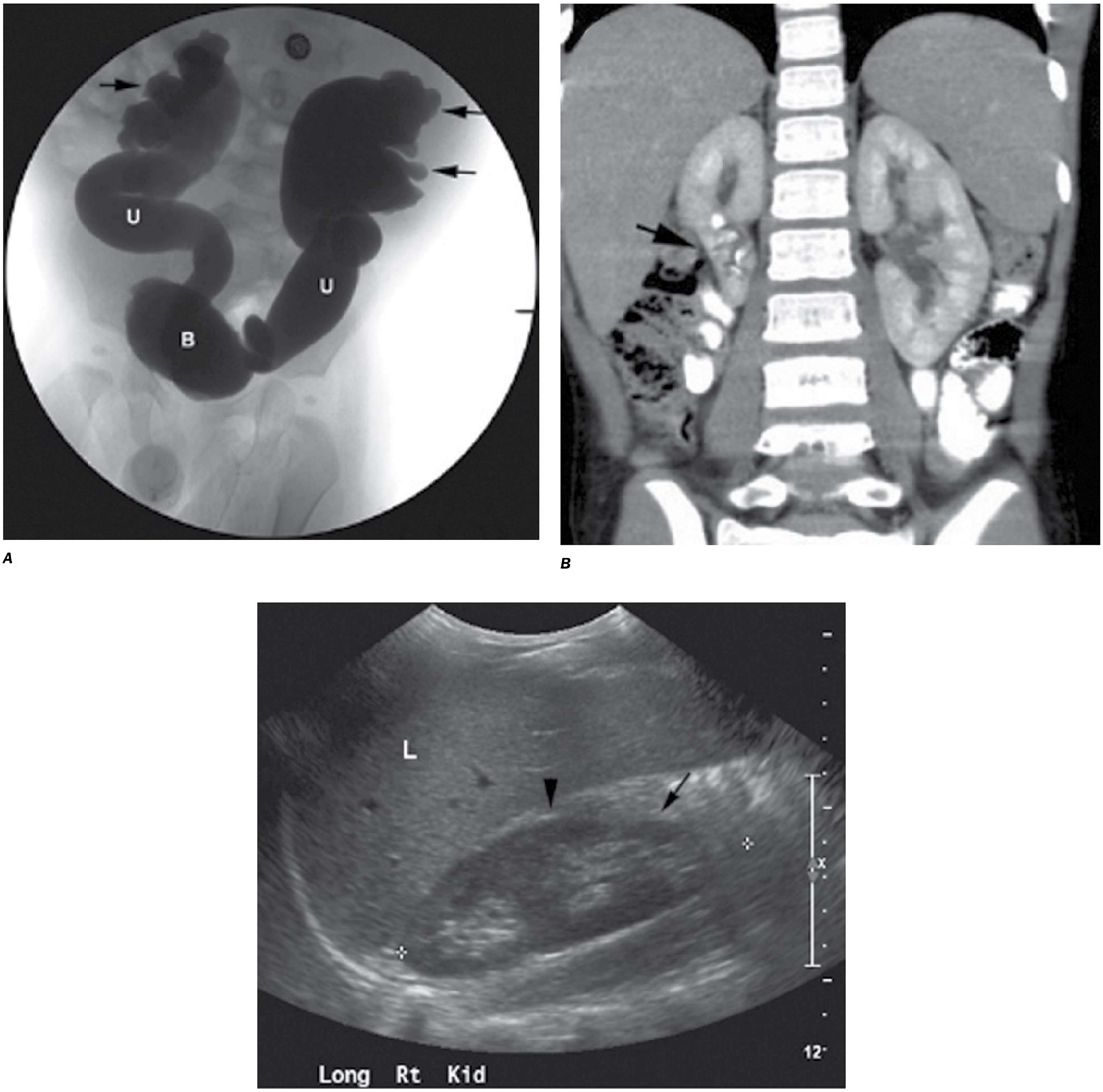
La infiltración intersticial con linfocitos B malignos es un dato frecuente en la necropsia de pacientes que mueren por leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin, aunque éste casi siempre es un hallazgo incidental. En raras ocasiones, los infiltrados causan crecimiento masivo de los riñones e insuficiencia renal aguda oligúrica. Las dosis altas de glucocorticoides y la quimioterapia subsiguiente a menudo permiten la recuperación de la función renal, pero el pronóstico en tales casos casi siempre es malo.

ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES CRÓNICAS

La mejoría en las medidas de salud pública y laboral, junto con la prohibición de analgésicos disponibles en mostrador que contengan fenacetina en Estados Unidos, permitió un descenso drástico en la incidencia de nefritis intersticial crónica (CIN, *chronic interstitial nephritis*) por exposición a metales pesados, en especial plomo y cadmio, y por nefropatía generada por analgésicos. En la actualidad, la CIN suele ser resultado de isquemia renal o una enfermedad glomerular primaria **(cap. 308)**. Otras modalidades importantes de CIN son resultado de anomalías en el desarrollo o de enfermedades hereditarias, como nefropatía por reflujo o nefropatía drepanocítica y es probable que no se descubran hasta la adolescencia o la edad adulta. Si bien es imposible revertir el daño que ya se produjo, en tales casos es posible prevenir el deterioro adicional o, al menos, disminuir la velocidad del mismo mediante el tratamiento de la hipertensión glomerular, un denominador común en el surgimiento de la FSGS secundaria y la pérdida progresiva de las nefronas funcionales. Por tanto, el conocimiento y la detección temprana de pacientes con riesgo podrían impedir que llegaran a la nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*).

■ REFLUJO VESICOURETERAL Y NEFROPATÍA POR REFLUJO

La nefropatía por reflujo es consecuencia del reflujo vesicoureteral (VUR, *vesicoureteral reflux*) u otra anomalía urológica en la infancia temprana.



A B C

FIGURA 310-4 Radiografías de reflujo vesicoureteral (VUR) y nefropatía por reflujo. ***A.*** Cistouretrograma por micción en un lactante de 7 meses de vida con VUR grave bilateral demostrado por dilatación de los cálices (*flechas*) y uréteres tortuosos dilatados (U) que entran en la vejiga (B). ***B.*** Imagen por CT abdominal (reconstrucción en plano coronal) en un niño que muestra cicatrización grave de la parte inferior del riñón derecho (*flecha*). ***C.*** Ecograma del riñón derecho que muestra pérdida del parénquima en el polo inferior por cicatrización (*flecha*) e hipertrofia de la región media (*punta de flecha*). *(Con autorización y por cortesía del Dr. George Gross, University of Maryland Medical Center.)*

Antes se llamaba *pielonefritis crónica* porque se creía que era resultado de infecciones urinarias recurrentes en la infancia. El VUR se produce por el flujo urinario retrógrado anormal desde la vejiga a uno o ambos uréteres y riñones a causa de válvulas ureterovesicales mal situadas e insuficientes **(fig. 310-4)**. Aunque el reflujo estéril de alta presión puede afectar el crecimiento normal de los riñones, cuando se acompaña de infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*) recurrentes en la infancia temprana, el resultado es la cicatrización intersticial en parches con atrofia tubular. La pérdida de nefronas funcionales da lugar a hipertrofia de los glomérulos restantes y, al final, FSGS secundaria. La nefropatía por reflujo a menudo pasa inadvertida hasta la edad adulta temprana, cuando se detecta nefropatía crónica durante una valoración de rutina o durante el embarazo. Los adultos afectados a menudo permanecen asintomáticos, aunque es posible que refieran el antecedente de enuresis prolongada o UTI recurrentes durante la infancia y que presentan insuficiencia renal variable, hipertensión, proteinuria leve a moderada y sedimento urinario sin datos notables. Cuando están afectados ambos riñones, con frecuencia la enfermedad progresa de manera inexorable durante varios años hasta la nefropatía en etapa terminal, a pesar de la ausencia de infecciones urinarias vigentes o reflujo. La anomalía en un solo riñón puede pasar desapercibida, excepto por la presencia de hipertensión. La ecografía renal en adultos casi siempre muestra riñones pequeños, asimétricos, con márgenes irregulares, corteza adelgazada y regiones de hipertrofia compensadora (fig. 310-4).

CUADRO 310-3 Principales causas de necrosis papilar
Nefropatía por analgésicos
Nefropatía drepanocítica
Diabetes con infección de vías urinarias
Consumo prolongado de NSAID (poco frecuente)

NSAID; antiinflamatorios no esteroideos.

TRATAMIENTO

Reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo

Conservar la orina estéril en la infancia limita la cicatrización de los riñones; está indicada la reimplantación quirúrgica de los uréteres en la vejiga para restaurar el buen funcionamiento en niños pequeños con reflujo considerable y persistente, pero no es eficaz ni está indicada en adolescentes o adultos cuando ya existe cicatrización. El control intensivo de la presión arterial con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) o un antagonista del receptor para angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blocker*) y otros fármacos reduce la proteinuria y puede impedir en forma importante el deterioro adicional de la función renal.

NEFROPATÍA DREPANOCÍTICA

La patogenia y manifestaciones clínicas de la nefropatía drepanocítica se describen en el **capítulo 311**. Es posible que haya evidencia de lesión tubular en la infancia y adolescencia temprana en forma de poliuria debido a la disminución en la capacidad de concentración o acidosis tubular renal tipo IV RTA, años antes de la pérdida notable de nefronas y proteinuria por FSGS secundaria. La detección temprana de estas anomalías renales leves o de la microalbuminuria en un niño con nefropatía drepanocítica amerita consulta con un nefrólogo o tratamiento con dosis bajas de ACEI. Puede aparecer necrosis papilar por la isquemia ocasionada por la deformación de eritrocitos en drepanocitos en la vasculatura medular, que es hipoxémica e hipertónica, y manifestarse por hematuria macroscópica y obstrucción ureteral por las papilas isquémicas desprendidas **(cuadro 310-3)**.

ANOMALÍAS TUBULOINTERSTICIALES RELACIONADAS CON GLOMERULONEFRITIS

Las glomerulopatías primarias a menudo se acompañan de daño en los túbulos y el intersticio. En ocasiones, esto se debe al mismo proceso patológico que afecta glomérulo, túbulos e intersticio, como en el caso del depósito de complejos inmunitarios en la nefritis por lupus. Sin embargo, lo más frecuente es que haya cambios tubulointersticiales como consecuencia de la disfunción glomerular prolongada. Los posibles mecanismos por los que la enfermedad glomerular puede causar lesión tubulointersticial incluyen daño de las células epiteliales mediado por proteinuria, activación de células tubulares por citocinas y complemento y reducción del flujo sanguíneo peritubular que causa isquemia tubulointersticial distal, sobre todo en el caso de glomérulos en desuso por glomerulonefritis grave. En estas circunstancias, a menudo es difícil descubrir la causa inicial de la lesión en la biopsia renal cuando el paciente ya presenta nefropatía avanzada.

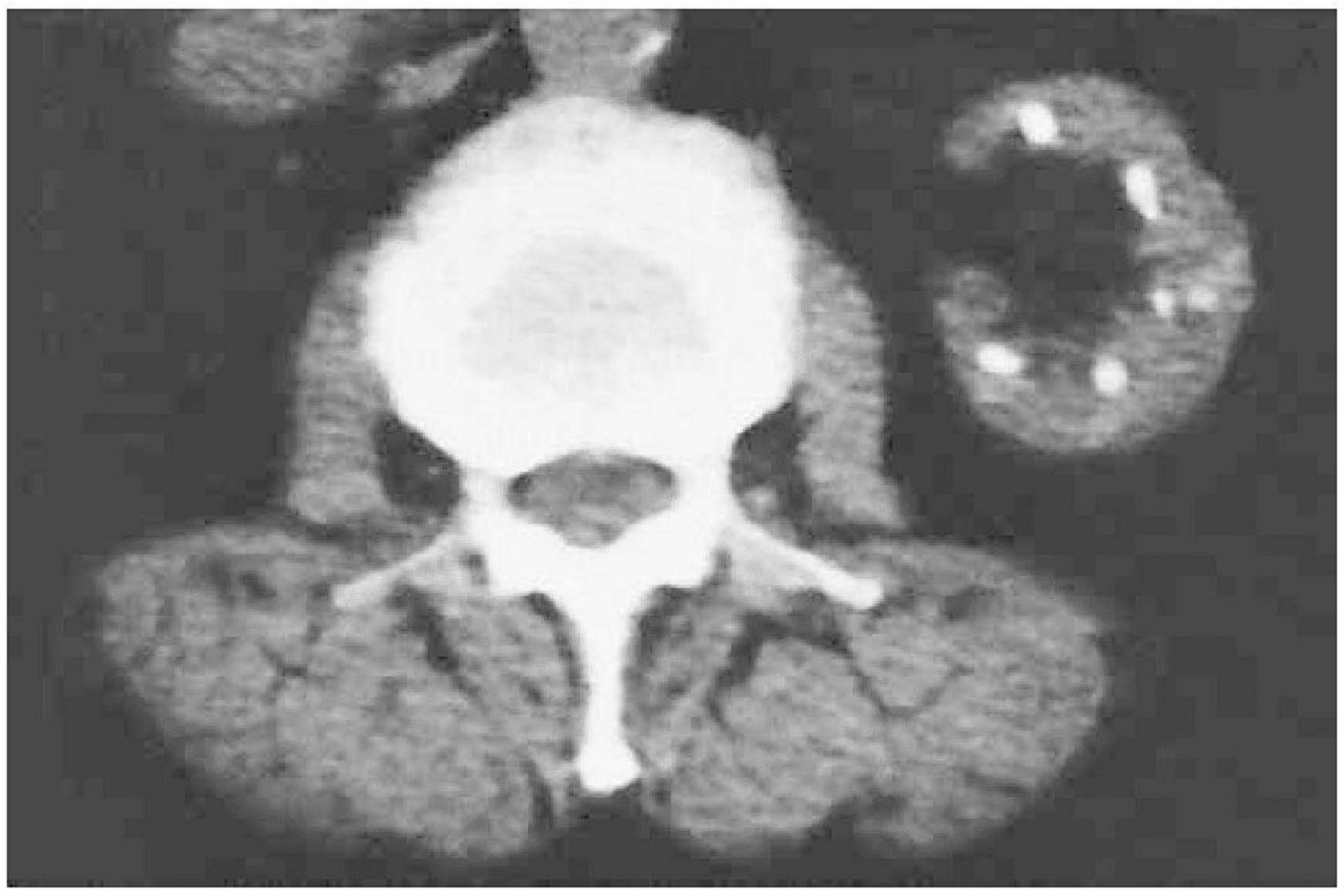


FIGURA 310-5 Aspecto radiográfico de nefropatía por analgésico. Una imagen por CT sin contraste muestra riñón izquierdo atrófico con calcificaciones papilares con patrón en guirnalda. *(Con autorización de Macmillan Publishers, Ltd., MM Elseviers et al., Kidney International 48:1316, 1995.)*

NEFROPATÍA POR ANALGÉSICO

La nefropatía por analgésico se debe al uso prolongado de preparaciones analgésicas compuestas que contienen fenacetina (prohibida en Estados Unidos desde 1983), ácido acetilsalicílico y cafeína. En su modalidad típica, la nefropatía por analgésico se caracteriza por insuficiencia renal, necrosis papilar (310-3) atribuible a la supuesta concentración tóxica del fármaco en la médula interna y un conjunto de datos radiográficos que incluyen riñones pequeños y cicatrizados con calcificaciones papilares, visualizadas mejor en la CT **(fig. 310-5)**. También es probable que haya poliuria por incapacidad para la concentración y acidosis metabólica sin ampliación del desequilibrio aniónico por daño tubular. La eliminación de las papilas necróticas desprendidas puede causar hematuria macroscópica y cólico ureteral por la obstrucción. Las personas con nefropatía en etapa terminal generada por analgésico tienen un riesgo de neoplasia maligna urotelial mayor al de los pacientes con insuficiencia renal por otras causas. Estudios recientes de cohorte en individuos con función renal basal normal sugieren que el uso crónico moderado de las preparaciones analgésicas disponibles hoy día en Estados Unidos, incluido paracetamol (acetaminofeno) y NSAID, no parece causar el conjunto de datos conocidos, como nefropatía por analgésicos, aunque las personas con deficiencia de volumen y quienes tienen nefropatía crónica poseen mayor riesgo de toxicidad renal por NSAID. No obstante, se recomienda que los consumidores de grandes dosis de acetaminofeno y NSAID se sometan a estudios de detección de nefropatía.

NEFROPATÍA POR ÁCIDO ARISTOLÓQUICO

En fecha reciente se estableció un vínculo entre dos formas de CIN en apariencia no relacionadas, la nefropatía por plantas medicinales chinas y la nefropatía endémica de los Balcanes: la sustancia etiológica subyacente es el ácido aristolóquico y ahora se denominan en conjunto nefropatía por ácido aristolóquico (AAN, *aristolochic acid nephropathy*). En la nefropatía por plantas medicinales chinas, descrita por primera vez a principio de la década de 1990 en mujeres jóvenes que tomaban preparaciones tradicionales con plantas medicinales chinas como parte de un régimen para pérdida de peso, uno de los compuestos nocivos se identificó como ácido aristolóquico, un carcinógeno conocido de la planta *Aristolochia*. Se han usado múltiples especies de *Aristolochia* en remedios herbolarios tradicionales durante siglos y aún están disponibles a pesar de la prohibición oficial de su uso en muchos países. La evidencia molecular también implicó al ácido aristolóquico en la nefropatía endémica de los Balcanes, una TIN crónica observada sobre todo en pueblos localizados en todas las afluentes del río Danubio y descrita por primera vez en la década de 1950. Si bien no se conoce con certeza la vía de exposición exacta, la contaminación de las preparaciones del cereal local con semillas de especies de *Aristolochia* parece la más probable. Después de la exposición prolongada, el ácido aristolóquico produce fibrosis intersticial renal con escasez relativa de infiltrados celulares. El sedimento urinario es blando, con pocos leucocitos y sólo proteinuria leve. La anemia puede ser desproporcionadamente grave con respecto al nivel de disfunción renal. A fin de establecer el diagnóstico definitivo de AAN se necesitan dos de las tres siguientes características: imagen histológica característica en la biopsia renal, confirmación de la ingestión de ácido aristolóquico y detección de aductos aristolactam-DNA en el riñón o el tejido de las vías urinarias. Estas últimas lesiones representan una firma molecular del daño del DNA causado por el ácido aristolóquico y a menudo consiste en transversiones características A:T a T:A. Debido a esta actividad mutágena, la AAN se acompaña de una incidencia muy alta de neoplasias malignas uroteliales de las vías urinarias altas; el riesgo tiene que ver con la acumulación de dosis. Se indica vigilancia con CT, ureteroscopia y citología urinaria, y debe considerarse la nefroureterectomía cuando el paciente llega a la ESRD.

NEFRITIS INTERSTICIAL CARIOMEGÁLICA

La nefritis intersticial cariomegálica es una forma inusual de nefropatía crónica de progresión lenta con proteinuria leve, fibrosis intersticial, atrofia tubular y núcleos con crecimiento extraño en las células epiteliales del túbulo proximal. Se ha vinculado con mutaciones en *FAN1*, una nucleasa que participa en la reparación del DNA, que puede hacer que los portadores de la mutación sean susceptibles a los factores ambientales que dañan el DNA.

NEFROPATÍA POR LITIO

El uso de sales de litio para el tratamiento de la enfermedad maniaco-depresiva puede tener varias secuelas renales, la más frecuente de las cuales es la diabetes insípida nefrógena, manifestada por poliuria y polidipsia. El litio se acumula en las células principales del túbulo colector porque ingresa por los conductos del sodio del epitelio (ENaC), donde inhibe la glucógeno cinasa sintasa 3β y regula a la baja los conductos de agua para acuaporinas, regulados por vasopresina. Con menor frecuencia, la TIN crónica aparece después del consumo prolongado de litio (>10-20 años) y lo más probable es que ocurra en pacientes con episodios repetidos de concentraciones altas de litio. Los datos en la biopsia renal incluyen fibrosis intersticial y atrofia tubular que no guarda proporción con el grado de glomeruloesclerosis o valvulopatía, infiltrado linfocítico escaso y pequeños quistes o dilatación del túbulo distal y túbulo colector, muy característicos de este padecimiento. El grado de fibrosis intersticial se relaciona con la duración y con la dosis acumulada de litio. Las personas con nefropatía por litio casi siempre permanecen asintomáticas, con proteinuria leve, pocos leucocitos urinarios y presión arterial normal. Algunos pacientes generan proteinuria más grave por FSGS secundaria, lo cual contribuye a la pérdida adicional de la función renal.

TRATAMIENTO
Nefropatía por litio

La función renal debe vigilarse de manera regular en los pacientes que toman litio y es preciso ser cauteloso en personas con nefropatía subyacente. El uso de amilorida para inhibir la entrada de litio en los ENaC es eficaz para prevenir y tratar la diabetes insípida nefrógena inducida por litio, pero no está claro si previene la CIN inducida por dicho elemento. Una vez que se detecta la nefropatía por litio, la interrupción del fármaco en un intento por detener el deterioro renal adicional puede ser difícil, ya que el litio es un estabilizador eficaz del estado de ánimo que pocas veces pueden sustituir de manera efectiva otros fármacos. Además, a pesar de la interrupción del litio, la nefropatía crónica de estas personas a menudo es irreversible y puede progresar despacio hasta la nefropatía en etapa terminal. La estrategia más prudente es vigilar con frecuencia la concentración de litio y ajustar la dosis para evitar que alcance concentraciones tóxicas (de preferencia <1 meq/L). Esto es muy importante, ya que el litio se elimina con menor eficacia a medida que disminuye la función renal. En los pacientes con proteinuria notable, debe iniciarse un ACEI o un antagonista del receptor de angiotensina.

NEFROTOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Los inmunodepresores inhibidores de la calcineurina (CNI, *calcineurin inhibitor*) ciclosporina y tacrolimús pueden causar lesión renal aguda y crónica. Las modalidades agudas pueden ser consecutivas a causas vasculares, como vasoconstricción, a la aparición de microangiopatía trombótica o a tubulopatía tóxica. La lesión renal crónica inducida por CNI casi siempre se observa en receptores de trasplante de órganos sólidos (incluidos corazón-pulmón e hígado), se manifiesta con un descenso lento, pero irreversible, de la tasa de filtración glomerular, con proteinuria leve e hipertensión arterial. La hiperpotasemia es una complicación relativamente frecuente y se debe, en parte, a la resistencia tubular a la aldosterona. Los cambios histológicos en el tejido renal incluyen fibrosis intersticial en parches y atrofia tubular, a menudo con un patrón "en franjas". Además, la vasculatura intrarrenal con frecuencia muestra hialinosis, y también puede haber glomeruloesclerosis focal. Es posible que existan cambios similares en pacientes que reciben CNI para enfermedades autoinmunitarias, aunque las dosis casi siempre son más bajas en comparación con las utilizadas en el trasplante de órganos. La reducción de la dosis o la omisión de CNI parecen mitigar los cambios tubulointersticiales crónicos, pero aumentan el riesgo de rechazo y pérdida del injerto.

NEFROPATÍA POR METALES PESADOS (PLOMO)

Los metales pesados, como el plomo o el cadmio, pueden causar un proceso tubulointersticial después de la exposición prolongada. Esta enfermedad se diagnostica ya pocas veces pues la exposición a metales pesados se ha reducido mucho por los riesgos conocidos del plomo para la salud y su eliminación consecuente de la mayor parte de productos comerciales y combustibles. No obstante, quizá ocurra exposición laboral en personas que trabajan en la fabricación o la destrucción de baterías, eliminación de pintura con plomo o fabricación de aleaciones y equipo eléctrico (cadmio) en países donde la regulación industrial es menos estricta. Además, el consumo de whisky ilegal destilado en recipientes contaminados con plomo ha sido una de las fuentes más frecuentes de exposición con dicho metal.

Los signos tempranos de intoxicación con plomo son atribuibles a la disfunción tubular proximal, sobre todo hiperuricemia causada por la secreción disminuida de urato. La tríada de "gota saturnina", hipertensión e insuficiencia renal obliga al médico a preguntar de manera específica sobre exposición al plomo. Por desgracia, la valoración de la carga de plomo no es tan sencilla como solicitar una prueba sanguínea; los métodos preferibles incluyen la medición del plomo urinario después de la infusión de un compuesto quelante o a través de una fluoroscopia radiográfica del hueso.

Varios estudios recientes mostraron una relación entre la exposición crónica a concentraciones bajas de plomo y el descenso en la función renal, aunque cualquiera de estos dos factores podría haber sido el fenómeno primario. En las personas con CIN de origen desconocido y una carga corporal total alta de plomo, el tratamiento quelante repetido reduce la velocidad de deterioro de la función renal.

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Los padecimientos que generan concentraciones demasiado altas o bajas de ciertos electrólitos y productos del metabolismo también propician nefropatía crónica, si no se tratan.

NEFROPATÍA CRÓNICA POR ÁCIDO ÚRICO

En la actualidad, pocas veces se observa el conjunto de datos patológicos que corresponde a la *nefropatía por gota*, y tiene más interés histórico que importancia clínica, ya que la gota casi siempre se controla bien con alopurinol y otros fármacos. Sin embargo, cada vez hay más datos de que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para el surgimiento de nefropatía crónica, tal vez por daño endotelial. Las complejas interacciones de la hiperuricemia, la hipertensión y la insuficiencia renal todavía no se comprenden del todo.

En la actualidad, es más probable encontrar la nefropatía por gota en pacientes con gota tofácea grave e hiperuricemia prolongada consecutivas a un trastorno hereditario en el metabolismo de la purina **(cap. 410)**. Esto debe distinguirse de la nefropatía hiperuricémica juvenil, una forma de enfermedad renal medular quística causada por mutaciones en la uromodulina (UMOD) **(cap. 309)** y ahora agrupada en la categoría más grande de la enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante. En el estudio histológico, la característica de la nefropatía gotosa es la presencia de depósitos cristalinos de ácido úrico y sales de urato monosódico en el parénquima renal. Estos depósitos no sólo causan obstrucción intrarrenal, también inducen una respuesta inflamatoria, lo cual genera infiltración linfocítica, reacción de células gigantes a cuerpo extraño y, al final, fibrosis, sobre todo en las regiones medular y papilar del riñón. Como los pacientes con gota a menudo tienen hipertensión e hiperlipidemia, los cambios degenerativos de las arteriolas renales quizá sean un elemento llamativo de las anomalías histológicas, desproporcionados con las otras anomalías morfológicas. En clínica, la nefropatía gotosa es una causa de nefropatía crónica gradual. En la parte temprana de la evolución, la tasa de filtración glomerular puede ser casi normal, muchas veces a pesar de cambios morfológicos en el intersticio medular y cortical, proteinuria y decremento en la capacidad para concentrar la orina. El tratamiento con alopurinol y la alcalinización de la orina casi siempre logran prevenir la nefrolitiasis por ácido úrico y las consecuencias de la litiasis renal recurrente, sin embargo, la nefropatía gotosa puede ser intratable con esas medidas. Además, no se ha demostrado que el uso de alopurinol en la hiperuricemia asintomática mejore la función renal.

NEFROPATÍA HIPERCALCÉMICA

(Véase también el cap. 403) La hipercalcemia crónica, como la que ocurre en el hiperparatiroidismo primario, la sarcoidosis, el mieloma múltiple, la intoxicación por vitamina D o las metástasis óseas, propicia enfermedad tubulointersticial e insuficiencia renal progresiva. La lesión inicial es un cambio degenerativo focal en los epitelios renales, sobre todo en los túbulos colectores, los túbulos distales y las asas de Henle. La necrosis de las células tubulares produce obstrucción de la nefrona y estasis de la orina intrarrenal, lo cual favorece la precipitación local de sales de calcio y la infección. Al final hay dilatación y atrofia de los túbulos, además de fibrosis

intersticial, infiltración con leucocitos mononucleares y depósito intersticial de calcio (nefrocalcinosis). También es posible que haya depósito de calcio en los glomérulos y las paredes de las arteriolas renales.

En el cuadro clínico, la alteración más llamativa es la incapacidad para concentrar la orina al máximo debido a la baja respuesta de los túbulos colectores a la vasopresina y al transporte anómalo de sodio y cloro en el asa de Henle. Quizá haya descenso en la tasa de filtración glomerular y en el flujo sanguíneo renal, tanto en la hipercalcemia aguda como en la prolongada. Al final, la hipercalcemia descontrolada causa daño tubulointersticial grave e insuficiencia renal manifiesta. Las radiografías abdominales muestran nefrocalcinosis y nefrolitiasis, esta última por la hipercalciuria que a menudo acompaña a la hipercalcemia.

El tratamiento consiste en reducir la concentración sérica de calcio hasta valores normales y corregir la anomalía primaria en el metabolismo del calcio (cap. 403). La disfunción renal de la hipercalcemia aguda quizá sea del todo reversible, sin embargo, es probable que la insuficiencia renal gradual progresiva causada por hipercalcemia no mejore, incluso con la corrección de la alteración en el calcio.

NEFROPATÍA HIPOPOTASÉMICA

Los pacientes con hipopotasemia prolongada y grave por el abuso crónico de laxantes o diuréticos, el vómito subrepticio o el hiperaldosteronismo primario pueden originar una lesión tubular reversible caracterizada por degeneración vacuolar de las células en los túbulos proximales y distales. Al final quizá haya atrofia tubular y dilatación quística acompañadas de fibrosis intersticial, lo cual conduce a nefropatía crónica irreversible. La corrección oportuna de la hipopotasemia previene el avance, pero la hipopotasemia persistente propicia nefropatía en etapa terminal.

PERSPECTIVA MUNDIAL

Las causas de CIN y aguda varían mucho en el mundo. La nefropatía por analgésicos todavía se observa en países donde las preparaciones analgésicas con fenacetina aún están disponibles. Los adulterantes que contienen las plantas medicinales y los medicamentos tradicionales no regulados conllevan el riesgo de nefritis intersticial tóxica, como lo ejemplifica la contaminación con ácido aristolóquico de preparaciones herbales para perder peso. La contaminación de fuentes de alimentos con toxinas, como el brote reciente de nefrolitiasis e insuficiencia renal aguda por contaminación con melamina de una fórmula láctea infantil, implica un riesgo constante. La exposición a gran escala a ácido aristolóquico todavía es frecuente en muchos países asiáticos, donde es habitual el empleo de la medicina tradicional china. Aunque la exposición industrial a plomo y cadmio ya casi desapareció como causa de CIN en países desarrollados, todavía es un riesgo de toxicidad renal en países en los que la exposición está menos controlada. Aún se describen nuevas formas endémicas de nefropatía. Más notoria es la nefropatía encontrada entre los trabajadores de las plantaciones costeras del Pacífico en América Central que se estima que ha cobrado 20 000 vidas hasta el momento debido al desarrollo de la enfermedad renal en etapa terminal. Esta entidad se denominó nefropatía mesoamericana, aunque mecanismos fisiopatológicos similares también pueden estar en juego en otras formas regionales de enfermedad renal crónica en Sri Lanka y el sureste de la India. Aunque se propusieron diversos factores etiológicos, la causa más probable parece estar relacionada con episodios repetitivos de exposición al calor, deshidratación o depleción de volumen, y los consiguientes cambios metabólicos que conducen a uricosuria y niveles elevados de vasopresina. En estas formas de enfermedad renal recién descritas se han propuesto como contribuyentes el calentamiento global y la variabilidad regional de la temperatura.

LECTURAS ADICIONALES

Bleyer AJ, Kmoch S: Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Of names and genes. Kidney Int 86:459, 2014.

Correa-Rotter R *et al.*: CKD of unknown origin in Central America: The case for a Mesoamerican nephropathy. Am J Kidney Dis 63:506, 2014.

Muriithi AK *et al.*: Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. Kidney Int 87:458, 2015.

Praga M *et al.*: Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant 30:1472, 2015.

Raissian Y *et al.*: Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 22:1343, 2011.

311 Lesión vascular del riñón

Ronald S. Go,
Nelson Leung

La circulación renal es compleja y se caracteriza por una red arteriolar con perfusión abundante que llega a las estructuras glomerulares corticales adyacentes a los vasos rectos de menor flujo que descienden a los segmentos medulares. Las alteraciones en los vasos grandes, como la estenosis de la arteria renal y la enfermedad aterotrombótica, se describen en otro capítulo (cap. 322). Aquí se examinan los padecimientos primarios de los vasos microscópicos renales, muchos de los cuales se acompañan de trombosis y hemólisis.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

La microangiopatía trombótica (TMA, *thrombotic microangiopathy*) es una lesión patológica que se caracteriza por células endoteliales dañadas en las arteriolas y capilares terminales. Las plaquetas y los trombos hialinos que producen oclusión parcial o completa forman parte integral de la histopatología de la TMA. Por lo general, la TMA es concomitante a anemia hemolítica microangiopática (MAHA, *microangiopathic hemolytic anemia*), con sus rasgos típicos de trombocitopenia y esquistocitos. En el riñón, la TMA se caracteriza por células endoteliales edematosas y un patrón membranoproliferativo en el glomérulo. Los trombos de fibrina pueden extenderse al polo vascular arteriolar, lo que causa colapso glomerular y, a veces, necrosis cortical. En los riñones que se recuperan de la TMA aguda quizá se desarrolle glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria. Las enfermedades relacionadas con esta lesión son púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*), síndrome hemolítico-urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*), hipertensión maligna, crisis renal por esclerodermia, síndrome antifosfolípido, preeclampsia/síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo), infección por VIH y nefropatía por radiación. La TMA también ocurre en la glomerulopatía relacionada con la neoplasia mieloproliferativa (MPN, *myeloproliferative neoplasm*) y síndrome POEMS (polineuropatía, endocrinopatía, organomegalia, gammapatía monoclonal y cambios en la piel) que no están relacionadas con MAHA.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO Y PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

El HUS y la TTP son los prototipos de MAHA. Antes, el HUS y la TTP se distinguían sobre todo por sus diferencias clínicas y epidemiológicas. La TTP es más frecuente en adultos y se pensaba que incluía afectación neurológica con mayor frecuencia. El HUS es más común en niños, sobre todo cuando se relaciona con diarrea hemorrágica. Sin embargo, el HUS atípico (aHUS) puede comenzar en el adulto y las mejores pruebas revelaron que la afectación neurológica es tan frecuente en el HUS como en la TTP. Por consiguiente, el HUS y la TTP ahora deben diferenciarse y tratarse según sus características fisiopatológicas específicas.

Síndrome hemolítico-urémico A grandes rasgos, el HUS se define por MAHA y deterioro renal; hay al menos cuatro variantes. La más frecuente es HUS por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC, *Escherichia coli Shiga toxin-producing*), que también se conoce como D^+ (con diarrea) HUS o HUS por *E. coli* enterohemorrágica (EHEC). La mayoría de los casos se observa en niños <5 años, aunque los adultos también son susceptibles, como lo demuestra el brote de 2011 en el norte de Europa. La diarrea, a menudo sanguinolenta, precede 1 semana a la MAHA en más de 80% de los casos. Ocurre dolor abdominal, cólico y vómito, pero casi nunca hay fiebre. Los síntomas neurológicos como disfasia, hiperreflexia, visión borrosa, deficiencias de memoria, encefalopatía, perseveración y agrafia, aparecen a menudo, sobre todo en adultos. En los casos graves puede haber convulsiones e infarto cerebral. El HUS STEC se debe a las toxinas Shiga (Stx1 y Stx2), también llamadas *verotoxinas*. Estas toxinas son producidas por ciertas cepas de *E. coli* y *Shigella dysenteriae*. En Estados Unidos y Europa, la cepa más frecuente de STEC es O157:H7, pero el HUS se ha reportado con otras cepas (O157/H^-, O111:H^-, O26:H11/H^-, O145:H28 y O104:H4). Después de su ingreso a la circulación, la toxina Shiga se une con el receptor superficial para glucolípidos globotriaosilceramida (Gb3),

que se expresa de manera abundante en las células de la microvasculatura renal. Cuando se une, la toxina entra a las células, induce citocinas inflamatorias (interleucina o [IL-8], proteína 1 quimiotáctica de monocitos [MCP-1] y factor 1 derivado de células estromales [SDF-1]) y receptores para quimiocina (CXCR4 y CXCR7); esta acción activa la agregación plaquetaria y el proceso microangiopático. *Streptococcus pneumoniae* también puede producir el HUS. Ciertas cepas generan una neuraminidasa que separa las fracciones de ácido N-acetilneuramínico que por lo normal cubren el antígeno de Thomsen-Freidenreich en las plaquetas y células endoteliales. La exposición de este antígeno que en condiciones normales está oculto a la IgM ya formada produce MAHA grave.

El HUS atípico o el medicado con complemento es resultado de la regulación anormal de este último, que puede ser congénita o adquirida. Los sujetos afectados tienen concentración baja de C3 y normal de C4, características de la activación de la vía alternativa. La deficiencia de factor H, el defecto más frecuente, se ha asociado a familias con aHUS. El factor H compite con el factor B para impedir la formación de C3bBb, y actúa como cofactor para el factor I, que tiene efecto proteolítico sobre C3b. Se han identificado >70 mutaciones del factor H. Casi todas son con cambio de aminoácido, que producen anomalías en la región terminal C, lo que afecta su unión con C3b, pero no su concentración. Otras mutaciones ocasionan concentraciones bajas o ausencia completa de la proteína. También se han reportado deficiencias en otras proteínas reguladoras del complemento, como el factor I, factor B, proteína cofactor de membrana (CD46), C3, proteína 1 relacionada con factor H del complemento (CFHR1), CFHR3, CFHR5 y trombomodulina. Por último, se descubrió una variante autoinmunitaria de aHUS. El HUS tipo DEAP (deficiente en proteína plasmática CFHR y positivo para autoanticuerpo CFH) ocurre cuando se forma un autoanticuerpo contra el factor H. El DEAP HUS a menudo se relaciona con una deleción de un fragmento de 84 kb del cromosoma que codifica CFHE1 y CFHR3. El autoanticuerpo bloquea la unión del factor H con C3b y la C3 convertasa unida a la superficie. La lesión renal es grave y produce enfermedad en etapa terminal. La gravedad y recurrencia de la lesión después del trasplante dependen de la proteína reguladora del complemento.

Púrpura trombocitopénica trombótica Por lo general, la TTP se caracteriza por cinco elementos: MAHA, trombocitopenia, síntomas neurológicos, fiebre e insuficiencia renal. La fisiopatología de la TTP implica la acumulación de multímeros ultragrandes de factor de Von Willebrand como resultado de la ausencia o disminución marcada de la actividad de la proteasa plasmática ADAMTS13, desintegrina y metaloproteinasa con una fracción de trombospondina tipo 1, miembro 13. La TTP se define ahora como MAHA vinculada con la actividad de ADAMTS13 (<5-10%). Estos multímeros ultragrandes forman coágulos y eritrocitos deformes, lo que resulta en MAHA; sin embargo, la ausencia de ADAMTS13 no puede producir TTP. Se requiere un desencadenante inflamatorio adicional (como infección, cirugía, pancreatitis o embarazo) para iniciar la púrpura trombocitopénica trombótica clínica. Es probable que esto se encuentre mediado por péptidos de neutrófilos humanos que inhiben la división del factor de Von Willebrand por ADAMTS13.

Los datos del *Oklahoma TTP/HUS Registry* sugieren una incidencia de 2.9 casos/10^6 pacientes en Estados Unidos; la mediana de edad de inicio es 40 años. La incidencia es nueve veces mayor entre las personas de raza negra. Igual que el lupus eritematoso sistémico, la incidencia de TTP es casi tres veces más alta en mujeres que en varones; sin tratamiento, la TTP tiene una tasa de mortalidad >90%. Incluso con el tratamiento moderno, 20% de los pacientes muere en el primer mes por complicaciones de la trombosis microvascular.

La forma clásica de la TTP es la idiopática, casi siempre resultado de una deficiencia de ADAMTS13. Aunque a la TTP siempre se le consideró como relacionada con una infección, neoplasia maligna e inflamación intensa (p. ej., pancreatitis), la actividad de ADAMTS13 casi nunca disminuye en estos padecimientos, así que no debe ser considerada TTP. En la TTP idiopática, la formación de un autoanticuerpo contra ADAMTS13 (IgG o IgM) aumenta su depuración o inhibe su actividad. El síndrome de Upshaw-Schülman es un padecimiento hereditario caracterizado por deficiencia congénita de ADAMTS13. En estos pacientes, la TTP puede iniciar en las primeras semanas de edad, aunque en algunos casos no se manifiesta hasta la edad adulta, sobre todo durante el embarazo. Se cree que factores ambientales y genéticos influyen en el desarrollo de la TTP. La transfusión plasmática es una estrategia efectiva de prevención y tratamiento.

La TMA inducida por fármacos es una complicación reconocida del tratamiento con algunos antineoplásicos, inmunodepresores y quinina; se han descrito dos mecanismos distintos. El daño endotelial (con rasgos patológicos similares a los del HUS) o tóxico es la principal causa de TMA que surge en relación con los antineoplásicos (p. ej., mitomicina C, gemcitabina) e inmunodepresores (ciclosporina, interferón, tacrolimús y sirolimús). Este proceso casi siempre depende de la dosis. Otra posibilidad es que la TMA aparezca como resultado de autoanticuerpos inducidos por fármacos; es menos probable que esta forma dependa de la dosis, y en realidad ocurre después de una sola dosis en pacientes con exposición previa. La deficiencia de ADAMTS13 se encuentra en menos de la mitad de los pacientes con TTP relacionada con clopidogrel. Parece que la quinina induce autoanticuerpos contra los granulocitos, linfocitos, células endoteliales y los complejos plaquetarios de glucoproteína Ib/IX o IIb/IIIa, pero no contra ADAMTS13. La TTP relacionada con quinina es más frecuente en las mujeres. Hay informes de TMA con fármacos que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular, como bevacizumab; el mecanismo no se comprende del todo.

TRATAMIENTO
HUS y TTP

El tratamiento debe basarse en la fisiopatología. La TTP mediada por autoanticuerpos y DEAP HUS responden a la combinación de intercambio de plasma y administración de prednisona. Además de retirar los autoanticuerpos, el intercambio plasmático con plasma fresco congelado sustituye ADAMTS13. Los intercambios plasmáticos dos veces al día con administración de rituximab pueden ser efectivos en los casos resistentes. La infusión de plasma casi siempre es suficiente para sustituir el ADAMTS13 en el síndrome de Upshaw-Schülman. La plasmaféresis debe considerarse si se necesitan volúmenes más grandes. La TMA inducida por fármacos secundaria al daño endotelial, casi nunca responde al intercambio plasmático, y se trata con la interrupción del fármaco y medidas de apoyo. De igual manera, el STEC HUS debe tratarse con medidas de apoyo. La plasmaféresis no ha sido efectiva. Los fármacos que reducen la motilidad y los antibióticos aumentan la incidencia de HUS en niños, pero en fecha reciente se observó que la azitromicina reduce la duración de la diseminación bacteriana en los adultos. La infusión e intercambio de plasma es efectiva en ciertos tipos de aHUS, ya que reemplaza las proteínas reguladoras del complemento. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal para C5 aprobado para su uso en aHUS, que demostró detener MAHA y mejorar la función renal. En el HUS relacionado con neuraminidasa deben administrarse antibióticos y eritrocitos lavados; la plasmaféresis puede ser de utilidad. Sin embargo, es importante evitar la transfusión de plasma y sangre entera porque estos productos contienen IgM, que puede agravar la MAHA. Por último, hay informes de deficiencia combinada de factor H y ADAMTS13. Los pacientes afectados casi siempre responden menos a la infusión de plasma, un resultado que ilustra la complejidad del tratamiento de estos casos.

CUADRO 311-1 Criterios para identificar la lesión renal microangiopática relacionada con trasplante de células madre hematopoyéticas

INTERNATIONAL WORKING GROUP	*BLOOD AND MARROW TRANSPLANT CLINICAL TRIALS NETWORK TOXICITY COMMITTEE*
4% de esquistocitos en sangre	Fragmentación de eritrocitos y al menos 2 esquistocitos por campo de gran aumento
Trombocitopenia nueva, prolongada o progresiva	Aumento concurrente en la concentración de LDH sobre el valor basal
Aumento súbito y persistente de la concentración de LDH	Prueba de Coombs directa e indirecta negativa
Descenso de la hemoglobina o aumento en la necesidad de transfusión de eritrocitos	Disfunción renal y neurológica concurrente sin otras explicaciones
Descenso en la concentración de haptoglobina	

Nota: Estas características subrayan la necesidad de identificar las vías de la hemólisis y la trombocitopenia que acompañan el deterioro de la función renal.
LDH, lactato deshidrogenasa.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA RELACIONADA CON TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

La microangiopatía trombótica relacionada con trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT-TMA, *hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy*) surge después del HSCT con una incidencia de ~8%. Los factores etiológicos incluyen regímenes de acondicionamiento, inmunodepresión, infecciones y enfermedad injerto contra hospedador. Otros factores de riesgo son sexo femenino e injertos de donadores con discrepancia de antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*). Por lo general, la HSCT-TMA ocurre en los 100 días siguientes al trasplante. El **cuadro 311-1** muestra las definiciones de la HSCT-TMA usadas para los estudios clínicos. El diagnóstico puede ser difícil, ya que son frecuentes la trombocitopenia, anemia e insuficiencia renal después del HSCT. La tasa de mortalidad de HSCT-TMA es alta (75% en 3 meses). La mayoría de los pacientes tiene >10% de actividad de ADAMTS13 y la plasmaféresis es provechosa en <25% de los casos. Se recomienda la interrupción de los inhibidores de la calcineurina y tratamiento de infecciones o síndrome de obstrucción sinusoidal. El tratamiento con rituximab y defibrotida también puede ser útil.

TMA RELACIONADA CON VIH

La TMA relacionada con VIH es una complicación que se observaba sobre todo antes del uso difundido del tratamiento antirretroviral de alta actividad. Se presenta en pacientes con sida avanzado y recuentos bajos de linfocitos T CD4+, aunque puede ser la primera manifestación de la infección por VIH. La presencia de MAHA, trombocitopenia e insuficiencia renal es sugestiva, pero se necesita biopsia renal para el diagnóstico, ya que otras nefropatías también se relacionan con infección por VIH. La trombocitopenia impide la biopsia en algunos casos. Se desconoce el mecanismo de lesión, aunque el VIH propicia apoptosis de las células endoteliales. La actividad de ADAMTS13 no se reduce en estos pacientes. La infección concomitante con citomegalovirus es otro factor de riesgo. El tratamiento antiviral efectivo es esencial, en tanto que la plasmaféresis debe limitarse a pacientes con evidencia de TTP.

NEFROPATÍA POR RADIACIÓN

La radiación local o corporal total puede producir lesión microangiopática. El riñón es uno de los órganos más sensibles a la radiación y la lesión puede desarrollarse con tan solo 4-5 Gy. Dicha lesión se caracteriza por insuficiencia renal, proteinuria e hipertensión, que casi siempre se desarrollan ≥6 meses después de la exposición a la radiación. La biopsia renal revela TMA típica con daño de las células glomerulares, tubulares y vasculares, pero pocas veces hay evidencia sistémica de MAHA. Debido a su alta incidencia después del HSCT alogénico, la nefropatía por radiación a menudo se conoce como *nefropatía por trasplante de médula ósea*. No hay un tratamiento específico, aunque la evidencia obtenida por observación apoya el bloqueo del sistema renina-angiotensina.

ESCLERODERMIA (ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA)

La nefropatía es frecuente (hasta en 52%) en los pacientes con esclerodermia diseminada; 20% de los casos es resultado directo de una crisis renal esclerodérmica. Otras manifestaciones renales de la esclerodermia incluyen formas de lesión renal aguda transitorias (prerrenales) o relacionadas con medicamentos (p. ej., relacionada con D-penicilamina, antiinflamatorios no esteroideos o ciclosporina). La crisis renal esclerodérmica ocurre en 12% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa, pero sólo en 2% de aquellos con esclerosis sistémica limitada. La crisis renal esclerodérmica es la manifestación más grave de afectación renal, y se caracteriza por hipertensión acelerada, un deterioro rápido de la función renal, proteinuria nefrótica y hematuria. La hipertensión puede acompañarse de retinopatía y encefalopatía. La retención de sal y agua con lesión microvascular puede causar edema pulmonar. Las manifestaciones cardiacas como miocarditis, pericarditis y arritmias, indican un pronóstico muy sombrío. Aunque la MAHA ocurre en más de la mitad de los pacientes, la coagulopatía es rara.

La lesión renal en la crisis renal esclerodérmica se caracteriza por proliferación de la íntima y media de la arteria arqueada con estenosis luminal; se le describe como "piel de cebolla" y en ocasiones conlleva colapso glomerular por el flujo sanguíneo reducido. En el examen histológico, la crisis renal esclerodérmica es indistinguible de la hipertensión maligna, con la que puede coexistir; son frecuentes la necrosis fibrinoide y la trombosis. Antes de contar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), la mortalidad de la crisis renal esclerodérmica era >90% en 1 mes. La introducción del bloqueo del sistema renina-angiotensina ha reducido la mortalidad a 30% a 3 años. Casi dos tercios de los pacientes con crisis renal esclerodérmica necesitan apoyo con diálisis, 50% recupera la función renal ($t_{1/2}$, 1 año). En pacientes con esclerodermia se han descrito glomerulonefritis y vasculitis relacionadas con los anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos y lupus eritematoso sistémico. Se identificó una relación con un patrón punteado de anticuerpos antinucleares y con anticuerpos contra las RNA polimerasas I y III. El anti-U3-RNP permite identificar a pacientes jóvenes con riesgo de crisis renal esclerodérmica. Por el contrario, el anticuerpo anticentromérico es un factor predictivo negativo para este trastorno. Debido a la superposición entre la crisis renal esclerodérmica y otros trastornos autoinmunitarios, se recomienda una biopsia renal en pacientes con afectación renal atípica, sobre todo si no hay hipertensión.

El tratamiento de primera línea consiste en inhibidores de la ACE, a menos que estén contraindicados. El objetivo terapéutico es reducir la presión arterial sistólica en 20 mm Hg y la diastólica en 10 mm Hg cada 24 h hasta que se normalice. Cabe emplear un tratamiento antihipertensivo adicional una vez que se llegue a la dosis máxima del inhibidor de la ACE. Tanto los inhibidores de la ACE como los antagonistas del receptor para angiotensina II son efectivos, aunque los datos sugieren que los primeros son superiores. La inhibición de la ACE sola no previene la crisis renal esclerodérmica, pero reduce el impacto de la hipertensión. El iloprost intravenoso se usa en Europa para controlar la presión arterial y mejorar la perfusión renal. No se recomienda el trasplante renal durante 2 años después del inicio de la diálisis, ya que puede retrasar la recuperación.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

(Cap. 350) Se caracteriza por predisposición a la trombosis sistémica (arterial y venosa) y morbilidad fetal mediada por anticuerpos antifosfolípidos, sobre todo anticuerpos contra cardiolipina (IgG, IgM o IgA), anticoagulantes del lupus o anticuerpos contra glucoproteína I β-2 (antiβ2GPI), y puede ser primario o secundario al lupus eritematoso sistémico. Los pacientes con anticuerpos contra cardiolipina y antiβ2GPI parecen tener el riesgo más alto de trombosis. El compartimiento vascular dentro del riñón es el principal sitio de afectación renal. Es frecuente la arterioesclerosis en las arterias arqueadas e intralobulillares. En estas últimas es común la hiperplasia fibrosa de la íntima, caracterizada por engrosamiento de la íntima por la intensa proliferación celular miofibroblástica con depósito de matriz extracelular, junto con imágenes en piel de cebolla. Hay oclusiones arteriales y arteriolares fibrosas y fibrocelulares en más de dos tercios de las muestras de biopsia. La necrosis cortical y la atrofia cortical focal en ocasiones son resultado de la oclusión vascular, a menudo se encuentra TMA en las muestras de biopsia renal, aunque casi nunca se observan los signos de MAHA y consumo plaquetario. La TMA es muy frecuente en la variante catastrófica del síndrome antifosfolípido. En pacientes con este síndrome quizá haya otras glomerulopatías, incluyendo nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal y glomerulonefritis pauciinmunitaria en medialuna.

El síndrome antifosfolípido afecta vasos grandes y puede constituir el nido proximal cerca del orificio para la trombosis de la arteria renal. La trombosis de la arteria renal es probable, y debe sospecharse en pacientes con anticoagulante del lupus que padecen proteinuria de niveles nefróticos. En ocasiones progresa a nefropatía en etapa terminal y la trombosis se forma en el acceso vascular y los aloinjertos renales. La hipertensión es frecuente. El tratamiento incluye anticoagulación de por vida. Los glucocorticoides controlan la hipertensión acelerada. La inmunodepresión y la plasmaféresis son útiles en los episodios catastróficos de síndrome antifosfolípido, pero no reducen la trombosis recurrente.

SÍNDROME HELLP

El síndrome HELLP (hemólisis, incremento de enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo) es una complicación peligrosa del embarazo relacionada con lesión microvascular. Ocurre en 0.2-0.9% de todos los embarazos y en 10-20% de las mujeres con preeclampsia grave; este síndrome conlleva una mortalidad de 7.4-34%. Por lo general surge en el tercer trimestre, 10% de los casos ocurre antes de la semana 27 y 30%, después del parto. Aunque hay una marcada relación entre el síndrome HELLP y la preeclampsia, un 20% de los casos no va precedido por preeclampsia identificada. Los factores de riesgo son placentación anormal, antecedente familiar y cifras altas de mRNA fetal para FLT1 (receptor 1 para el factor de crecimiento endotelial vascular) y endoglina. Las pacientes con síndrome HELLP tienen concentraciones más altas de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva (IL-1Ra e IL-6) y HLA-DR soluble que aquellas con preeclampsia sola.

La mitad de las mujeres con síndrome de HELLP sufre insuficiencia renal, aunque la etiología no se comprende bien. Algunos datos sugieren que la insuficiencia renal es resultado de la preeclampsia y la necrosis tubular aguda. Los hallazgos histológicos renales son los de la TMA, con edema de las células endoteliales y oclusión de la luz capilar, pero casi nunca hay trombos luminales; sin embargo, los trombos se vuelven más frecuentes en la eclampsia y el síndrome de HELLP graves. Aunque la insuficiencia renal es común, el órgano que define este síndrome es el hígado. Los hematomas hepáticos subcapsulares a veces producen rotura espontánea del hígado y pueden poner en peligro la vida. Las complicaciones neurológicas, como el infarto cerebral, la hemorragia cerebral y del tronco del encéfalo, y el edema cerebral, son otras complicaciones que ponen en peligro la vida. Las complicaciones no letales incluyen desprendimiento placentario, pérdida permanente de la visión por retinopatía semejante a la de Purtscher (vasculopatía hemorrágica y oclusiva), edema pulmonar, hemorragia y muerte fetal.

Muchas características son compartidas por el síndrome de HELLP y la MAHA. El diagnóstico del síndrome se complica por el hecho de que aHUS y TTP también pueden desencadenarse por el embarazo, y son comunes las mutaciones del complemento (30-40%). Las pacientes con síndrome antifosfolípido también tienen riesgo alto de síndrome de HELLP. Un antecedente de MAHA antes del embarazo tiene valor diagnóstico. El nivel sérico de actividad de ADAMTS13 se reduce en 30-60% en el síndrome de HELLP, pero no hasta los niveles que se observan en TTP (<5%). La determinación del cociente entre lactato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa puede ser útil; este cociente es de 13:1 en pacientes con síndrome de HELLP y preeclampsia, a diferencia de 29:1 en pacientes sin preeclampsia. Otros marcadores, como la antitrombina III (disminuida en el síndrome de HELLP, pero no en la TTP) y el dímero D (aumentado en el síndrome, pero no en la TTP), también pueden ser útiles. El síndrome de HELLP casi siempre se resuelve de manera espontánea después del parto, aunque un pequeño porcentaje de casos ocurre después del parto. Los glucocorticoides disminuyen los marcadores inflamatorios, aunque dos estudios controlados con distribución al azar no demostraron un beneficio sustancial. Debe considerarse la plasmaféresis si la hemólisis no responde a los glucocorticoides y al parto, sobre todo si no se descartó la TTP.

Glomerulopatía relacionada con neoplasia mieloproliferativa

Mientras que la MAHA está presente a menudo en la TMA, esto no es cierto para todas las lesiones. Ahora se reconocen dos padecimientos que se presentan con TMA renal pero sin evidencia de MAHA sistémica. El primero es la glomerulopatía relacionada con MPN. La MPN representa un grupo de trastornos clonales que incluyen leucemia mielógena crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis primaria, mastocitosis sistémica, leucemia eosinofílica crónica no especificada, leucemia neutrofílica crónica y MPN inclasificable; estos pacientes presentan alteraciones renales y proteinuria de rango nefrótico. La glomerulopatía relacionada con MPN ocurre por lo general tarde en la evolución del trastorno hematológico, ya que el tiempo promedio desde el diagnóstico de MPN a glomerulopatía fue de 7 años 2 meses. La biopsia renal muestra expansión del mesangio, hipercelularidad, esclerosis mesangial y segmentaria, hialinosis luminal, pérdida de podocitos superpuestos, adherencias a la cápsula de Bowman y duplicación de las membranas basales glomerulares. La eliminación del proceso podálico varía de 30-95%. Es común la arterioesclerosis y varía de leve a grave; también se ha observado hialinosis arteriolar. A veces ocurre hematopoyesis extramedular, sobre todo en pacientes con mielofibrosis. En ocasiones se desarrolla glomerulopatía relacionada con MPGN mientras los pacientes están en tratamiento con hidroxiurea e inhibidores de JAK2. No hay tratamiento estándar disponible. Se ha probado bloqueo de RAS y corticosteroides con resultados mixtos.

Síndrome de POEMS Es una enfermedad sistémica caracterizada por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel. La neuropatía periférica con déficit motorsensorial grave es el sello distintivo de la enfermedad. Otra característica es que >95% de la cadena monoclonal ligera es del isotipo lambda. La IgA también constituye un 50% de la proteína monoclonal. La organomegalia puede afectar cualquier órgano y se presenta como linfadenopatía; en el riñón, la hipertrofia es unilateral. Un estudio sugiere que la diferencia en el tamaño del riñón se debe a contracción unilateral; sin embargo, un estudio volumétrico mostró que el agrandamiento es responsable en algunos pacientes de la diferencia en el tamaño del riñón. La glomerulomegalia es rara. La apariencia lobular, hinchazón de las células endoteliales, hipercelularidad, mesangiolisis, microaneurismas y el agrandamiento glomerular, son reminiscentes de glomerulonefritis membranoproliferativa. La mayoría de los pacientes presenta alteraciones renales de leves a moderadas y proteinuria de bajo grado. Es rara la progresión a enfermedad renal en etapa terminal.

NEFROPATÍA DREPANOCÍTICA

Las complicaciones renales en la drepanocitosis se deben a la oclusión de los vasos rectos en la médula renal. La baja presión parcial de oxígeno y la elevada osmolaridad predisponen a la polimerización de la hemoglobina S y la deformación falciforme de los eritrocitos. Las secuelas incluyen hipostenuria, hematuria y necrosis papilar (que también puede ocurrir en el rasgo falciforme). El riñón responde con aumentos del flujo sanguíneo y de la tasa de filtración glomerular mediados por las prostaglandinas. Esta dependencia de las prostaglandinas puede explicar el mayor descenso de la tasa de filtración glomerular con los antiinflamatorios no esteroideos en estos pacientes que en otros. Los glomérulos casi siempre están crecidos. Se cree que la fragmentación intracapilar y la fagocitosis de los eritrocitos falciformes son los causantes de la lesión semejante a la glomerulonefritis membranoproliferativa; en los casos más avanzados se ve glomeruloesclerosis segmentaria focal. Existe proteinuria en 20-30% y la proteinuria en el intervalo nefrótico se relaciona con la progresión hacia la insuficiencia renal. Los inhibidores de la ACE reducen la proteinuria, aunque no hay datos sobre la prevención de la insuficiencia renal. Los pacientes con drepanocitosis también son más proclives a la insuficiencia renal aguda. Se cree que la causa refleja es la oclusión microvascular relacionada con rabdomiólisis no traumática, fiebre alta, infección y deformación falciforme generalizada. Se observa nefropatía crónica en 12-20% de los pacientes. A pesar de la frecuencia de la enfermedad renal, la hipertensión no es frecuente en pacientes con drepanocitosis.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

La trombosis de la vena renal puede manifestarse con dolor en el flanco, sensibilidad, hematuria, disminución de la función renal y proteinuria, o puede ser asintomática. En ocasiones, la trombosis de la vena renal se identifica durante un estudio por embolia pulmonar. Afecta con mayor frecuencia la vena renal izquierda y en dos tercios de los casos la trombosis es bilateral. Las causas pueden dividirse en tres categorías amplias: daño endotelial, estasis venosa e hipercoagulabilidad. La homocistinuria, intervención endovascular y la cirugía, pueden causar daño endotelial vascular. La deshidratación, que es más frecuente entre los varones, es causa frecuente de estasis en la población pediátrica. La estasis también puede ser resultado de la compresión y torsión de las venas renales por procesos retroperitoneales, como fibrosis retroperitoneal y neoplasias abdominales. Con el síndrome antifosfolípidos, la trombosis llega a ocurrir en toda la circulación renal, incluyendo las venas renales. En ocasiones la trombosis venosa renal es secundaria al síndrome nefrótico, en particular la nefropatía membranosa. Otros estados hipercoagulables menos relacionados con la trombosis de la vena renal son las proteínas C y S, deficiencia de antitrombina, factor V Leiden, neoplasia maligna diseminada y anticonceptivos orales. El síndrome nefrótico grave también predispone a los pacientes a la trombosis venosa renal.

La detección diagnóstica puede hacerse con ecografía Doppler, que es más sensible que la ecografía simple. La angiografía por CT tiene sensibilidad cercana a 100%. La angiografía por MRI es otra opción, pero es más costosa. El tratamiento para la trombosis de la vena renal consiste en anticoagulación y tratamiento de la causa subyacente. La trombólisis endovascular se considera en los casos graves. En ocasiones puede realizarse la nefrectomía si las complicaciones ponen en peligro la vida. A menudo se usan filtros en la vena cava para prevenir la migración de los trombos.

LECTURAS ADICIONALES

Al-Nouri ZL *et al.*: Drug-induced thrombotic microangiopathy: A systematic review of published reports. Blood 125:616, 2015.

Bose N *et al.*: Scleroderma renal crisis. Sem Arthritis and Rheumatism 44:687, 2015.

Bresin E *et al.*: Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. J Am Soc Nephrol 24:475, 2013.

George JN, Nester CM: Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 371:1847, 2014.

Go RS *et al.*: Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. Mayo Clin Proc 91:1189, 2016.

312 Nefrolitiasis

Gary C. Curhan

La nefrolitiasis, o enfermedad por cálculos renales, es una enfermedad común, dolorosa y de alto costo. Cada año se gastan miles de millones de dólares estadounidenses en actividad relacionada con la nefrolitiasis, aplicándose la mayor parte de los costos en el tratamiento quirúrgico de cálculos existentes. Un cálculo puede formarse por cristalización de factores litógenos en las vías urinarias superiores y después desplazarse hacia el uréter y causar cólico renal. Aunque la nefrolitiasis rara vez es letal, los pacientes la reportan el peor dolor que han experimentado a lo largo de su vida. La evidencia sobre la cual se basan las recomendaciones no son tan fuertes como sería deseable; sin embargo, los expertos concuerdan en que puede evitarse la recurrencia de casi todos los cálculos mediante la valoración cuidadosa y con recomendaciones dirigidas. El tratamiento preventivo podría ser de por vida; por tanto, el paciente debe comprender su enfermedad y realizarse las intervenciones apropiadas.

Existen varios tipos de cálculos renales. Es importante identificar el tipo de cálculo para tener información sobre el pronóstico y selección del régimen profiláctico óptimo. Los más comunes son los cálculos de oxalato de calcio (~75%), fosfato de calcio (~15%), ácido úrico (~8%), estruvita (~1%) y cisteína (<1%). Muchos cálculos son una mezcla de cristales (p. ej., oxalato de calcio y fosfato de calcio) y también contienen proteína en la matriz de los cálculos. Rara vez están compuestos de fármacos como aciclovir, indinavir y triamtereno. Los cálculos infecciosos, si no se tratan de manera apropiada, llegan a tener consecuencias devastadoras y ocasionar nefropatía en etapa terminal. Debe enseñarse a los médicos estrategias para prevenir su recurrencia y morbilidad relacionada.

EPIDEMIOLOGÍA

La nefrolitiasis es una enfermedad global. Los hallazgos sugieren incremento en la prevalencia, tal vez por la occidentalización de los hábitos del estilo de vida (p. ej., cambios dietéticos, incremento del índice de masa corporal). Los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey* del periodo 2007-2010 indican que hasta 19% de los varones y 9% de las mujeres desarrollarán al menos un cálculo renal a lo largo de su vida. La prevalencia es ~50% más baja en individuos de raza negra que en caucásicos. La incidencia de nefrolitiasis (tasa a la cual un individuo previamente no afectado desarrollará su primer cálculo) también varía de acuerdo con la edad, sexo y grupo étnico. Entre los varones caucásicos, la incidencia anual máxima es de ~3.5 casos/1 000 habitantes hacia los 40 años de edad, y disminuye a ~2 casos/1 000 habitantes para los 70 años. En mujeres blancas, en la cuarta década de la vida, la incidencia anual es de ~2.5 casos/1 000 habitantes; la cifra disminuye a ~1.5/1 000 habitantes hacia los 50 años y después de este periodo. Además de los costos médicos relacionados con la nefrolitiasis, ésta tiene un impacto económico sustancial, ya que afecta a personas en edad laboral. Una vez que un individuo presenta un cálculo renal, es importante prevenir las recurrencias. La tasa publicada de éstas varía según los métodos de definición y de diagnóstico utilizados. Algunos reportes se basan en eventos sintomáticos y otros en estudios de imagen. La mayor parte de los expertos concuerdan en que debe considerarse la evidencia radiográfica de un segundo cálculo para identificar la recurrencia, incluso si el cálculo no ha causado síntomas.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

La nefrolitiasis es una enfermedad sistémica. Varias enfermedades predisponen a la formación de cálculos, incluyendo malabsorción en el tubo digestivo (p. ej., enfermedad de Crohn, cirugía de derivación gástrica), hiperparatiroidismo primario, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y acidosis tubular renal distal. En individuos con antecedente de nefrolitiasis pueden manifestarse varias enfermedades más, como hipertensión, gota, enfermedad cardiovascular, colelitiasis, disminución de la densidad mineral ósea y nefropatía crónica.

Aunque la nefrolitiasis no causa directamente infecciones de vías urinarias (UTI, *upper urinary infection*) superiores, una UTI en caso de obstrucción por cálculos urinarios es una urgencia urológica ("pus bajo presión") y es necesaria una intervención urgente para restablecer el drenaje urinario.

PATOGENIA

Al analizar los procesos que participan en la formación de cristales, es importante considerar la orina como una solución compleja. Es de utilidad clínica el concepto de *súper saturación* (el punto en el cual la concentración de un producto excede su capacidad de solubilidad). Sin embargo, aunque la orina en la mayor parte de los individuos se encuentra muy saturada respecto a uno o más tipos de cristales, los inhibidores de la cristalización evitan que se formen cálculos urinarios continuos. Desde el punto de vista clínico, el inhibidor más importante de los cálculos con calcio es el citrato en orina. La supersaturación se calcula como una cifra (más que medirse directamente) y no predice de manera perfecta la formación de cálculos, aunque es una guía útil, ya que integra múltiples factores que se miden en la orina recolectada en 24 h.

Estudios recientes han cambiado el modelo para el sitio de inicio de formación de los cálculos. Las biopsias renales de individuos con tendencia a formar cálculos han revelado fosfato de calcio en el intersticio renal. Se ha pensado que este fosfato de calcio se deposita en la extremidad del asa de Henle y entonces se extiende hacia la papila y causa erosión a través del epitelio papilar, donde proporciona el sitio para el depósito de oxalato de calcio y cristales de fosfato de calcio. La mayor parte de los cálculos de oxalato de calcio crece en el fosfato de calcio en la punta de la papila renal (*placa de Randall*). Los tapones tubulares de fosfato de calcio pueden ser el evento que inicia el desarrollo de cálculos. Así, este proceso de formación puede empezar varios años antes de que el cálculo se detecte clínicamente. Los procesos que involucran el depósito intersticial se encuentran bajo investigación.

FACTORES DE RIESGO

Se clasifican en dietéticos, no dietéticos o urinarios, y varían con base en el tipo de cálculo y sus características clínicas.

Factores de riesgo dietéticos Los pacientes que desarrollan cálculos a menudo modifican su dieta; los estudios que han valorado de manera retrospectiva la dieta se han visto afectados por sesgos. Algunos han examinado la relación entre la dieta y los cambios en la composición litógena de la orina, utilizando un cálculo de súper saturación. Sin embargo, la composición de la orina no predice perfectamente el riesgo y no todos los componentes que modifican el riesgo se incluyen en el cálculo de las supersaturación. Se realizan estudios prospectivos sobre las asociaciones dietéticas que analizan la formación real de cálculos como resultado. Los factores dietéticos que se asocian con incremento en el riesgo de nefrolitiasis incluyen proteínas animales, oxalato, sodio, sacarosa y fructosa. Los factores dietéticos relacionados con reducción de riesgo incluyen calcio, potasio y citrato.

CALCIO El calcio dietético requiere atención especial. Aunque en el pasado se sospechaba que incrementaba el riesgo de formación de cálculos, varios estudios prospectivos observacionales y clínicos aleatorizados y grupo control demostraron que el consumo más elevado de calcio se relaciona con *disminución* en el riesgo de formación de cálculos. Esto quizá se deba a reducción en la absorción intestinal de oxalato dietético, lo cual disminuye las concentraciones de oxalato en la orina. Está contraindicada una dieta con bajo contenido de calcio, ya que puede contribuir a la disminución de la densidad mineral ósea en individuos con tendencia a la formación de cálculos.

Pese a una biodisponibilidad similar, los complementos de calcio pueden incrementar el riesgo de formación de cálculos. La discrepancia entre los riesgos del calcio dietético y los complementos de calcio quizá obedezcan al tiempo en el que se consume el calcio complementario o al incremento en el consumo total de calcio, lo que ocasiona excreción de calcio urinario en cifras más elevadas.

OXALATO El oxalato urinario se deriva de la producción endógena y absorción de oxalato dietético. A causa de su biodisponibilidad baja y a menudo variable, gran parte del oxalato en los alimentos podría no absorberse con facilidad, sin embargo, la absorción quizá sea más elevada en individuos que forman cálculos. Estudios observacionales han demostrado que el oxalato dietético es un factor de riesgo débil para la formación de cálculos, pero en la orina, constituye un riesgo elevado, por tanto, serían beneficiosos los esfuerzos para evitar el consumo de grandes cantidades.

OTROS NUTRIENTES Se han estudiado varios nutrientes en la formación de cálculos. El mayor consumo de proteínas de origen animal puede incrementar la excreción de calcio y ácido úrico, y disminuir la excreción de citrato en la orina, factores que aumentan el riesgo de formación de cálculos. El alto contenido de sodio y sacarosa incrementa la excreción de calcio, independientemente del consumo de dicho mineral. Al ingerir más potasio disminuye la excreción de calcio y muchos alimentos ricos en potasio incrementan la excreción de citrato en la orina por su contenido alcalino.

Otros factores dietéticos que de manera inconsistente se han asociado con disminución en el riesgo de formación de cálculos incluyen el magnesio y el citrato.

La administración de complementos de vitamina C se asocian con mayor riesgo de cálculos de oxalato de calcio, tal vez por las concentraciones altas de oxalato en la orina. Por tanto, los individuos que tienden a formar cálculos de oxalato de calcio deben evitar dichos complementos. Aunque dosis elevadas de vitamina B_6 complementario pueden ser beneficiosos en ciertos pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1, se desconocen los beneficios de la administración de complementos de vitamina B_6 en otros pacientes.

LÍQUIDOS Y BEBIDAS El riesgo de formación de cálculos se incrementa conforme disminuye el volumen urinario. Cuando el gasto urinario es <1 L/día, el riesgo se duplica. El consumo de líquidos es el principal determinante del volumen urinario y se ha demostrado su importancia en la prevención de cálculos renales en estudios observacionales y en estudios clínicos con asignación al azar y grupo control. Los estudios observacionales han encontrado que el café, té, cerveza, vino y jugo de naranja se asocian con disminución en el riesgo de formación de cálculos; en tanto que el consumo de bebidas endulzadas con azúcar lo propicia.

Factores de riesgo no dietéticos La edad, grupo étnico, estatura y medio ambiente, son factores importantes para la nefrolitiasis. La incidencia de enfermedad por cálculos renales es más elevada en varones caucásicos de edad madura, pero también pueden formarse en lactantes e individuos de edad avanzada. Existe variabilidad geográfica, con mayor prevalencia en el sudeste de Estados Unidos. El aumento de peso incrementa el riesgo y la prevalencia de nefrolitiasis en ese país, en parte por la prevalencia de la obesidad. Las influencias ambientales y ocupacionales disminuyen el volumen urinario; por ejemplo, factores importantes incluyen trabajar en ambientes cálidos o carecer de acceso al consumo de agua o al baño.

Factores de riesgo urinario • **VOLUMEN URINARIO** Como se mencionó, los bajos volúmenes urinarios incrementan las concentraciones de factores litógenos, lo que es una situación común y un factor susceptible de modificación. Un estudio clínico con asignación al azar demostró la eficacia de incrementar el consumo de líquidos y aumentar el volumen urinario para reducir el riesgo de recurrencia de cálculos.

CALCIO URINARIO La mayor excreción de calcio en orina aumenta la posibilidad de formación de cálculos de oxalato de calcio y fosfato de calcio. Aunque a menudo se utiliza el término *hipercalciuria*, no existe un punto de referencia aceptado que diferencie entre la excreción urinaria de calcio normal y anormal. De hecho, la relación entre el calcio urinario y la formación de cálculos parece ser continua; así, debe evitarse el uso de un umbral arbitrario. Las cifras de excreción de calcio en orina son más elevadas en individuos con antecedente de nefrolitiasis; sin embargo, se comprenden mal los mecanismos. El aumento en la absorción intestinal de calcio es un factor importante, otro factor podría ser el incremento del recambio óseo (con reducción resultante en la densidad mineral ósea). Son poco comunes la pérdida primaria de calcio renal, con disminución de las concentraciones séricas de calcio y aumento de la hormona paratiroidea (PTH) (con concentraciones normales de 25-hidroxivitamina D).

OXALATO URINARIO El aumento de la excreción urinaria de oxalato incrementa la probabilidad de formación de cálculos de oxalato de calcio. Al igual que para el calcio urinario, no existe una definición para la excreción "anormal" de oxalato en la orina que se haya aceptado ampliamente. Dado que la relación entre oxalato urinario y cálculos es continua, no es de utilidad la simple dicotomización de la excreción de oxalato urinario para la valoración del riesgo. Las dos fuentes de oxalato urinario son la generación endógena y el consumo dietético. El oxalato dietético es el principal factor y también la fuente que puede ser modificada. El aumento en el consumo de calcio dietético reduce la absorción de oxalato gastrointestinal, por tanto, reduce el oxalato en la orina.

CITRATO URINARIO Es un inhibidor natural de los cálculos con calcio; así, la disminución en la excreción de citrato en la orina incrementa el riesgo de formación de cálculos. La reabsorción de citrato está influida por el pH intracelular del túbulo proximal. La acidosis metabólica, incluida la derivada de un mayor consumo de carne animal, reduce la excreción de citrato al incrementar la reabsorción del citrato filtrado; sin embargo, una proporción notable de pacientes tiene cifras bajas de citrato en la orina por razones que permanecen poco claras.

ÁCIDO ÚRICO EN ORINA El aumento de las concentraciones urinarias de ácido úrico (un factor de riesgo para la formación de cálculos de ácido úrico) se encuentra en individuos con consumo excesivo de purinas y es una enfermedad genética poco común que ocasiona producción excesiva de ácido úrico. Esta característica no parece estar relacionada con el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio.

pH URINARIO El pH urinario influye en la solubilidad de algunos tipos de cristales. Los cálculos de ácido úrico se forman sólo cuando el pH urinario se encuentra de manera consistente en cifras ≤5.5, mientras que los cálculos de fosfato de calcio tienen mayor probabilidad de formarse con un pH urinario ≥6.5. La cistina es más soluble con un pH urinario elevado. Los cálculos de oxalato de calcio no se ven influidos por el pH urinario.

Factores de riesgo genéticos El riesgo de nefrolitiasis se duplica en individuos con antecedentes familiares de formación de cálculos. Esa asociación quizá se deba a una combinación de predisposición genética y exposiciones ambientales similares. Varios trastornos monógenos causan nefrolitiasis, pero aún deben determinarse los factores genéticos que contribuyen a las formas comunes de enfermedad por cálculos urinarios.

Los dos padecimientos monogénicos más comunes y mejor identificados que propician la formación de cálculos son la hiperoxaluria primaria y la cistinuria. La *hiperoxaluria primaria* es una enfermedad autosómica recesiva que causa generación excesiva de oxalato endógeno en el hígado, con la formación subsiguiente de cálculos de oxalato de calcio y depósito de cristales en los órganos. El depósito intraparenquimatoso de oxalato de calcio en el riñón puede ocasionar insuficiencia renal. La *cistinuria* es un trastorno autosómico recesivo que causa reabsorción anormal de aminoácidos dibásicos filtrados. La excreción urinaria excesiva de cistina, sustancia muy poco soluble, ocasiona cálculos de cistina; éstos son visibles en las radiografías simples y a menudo se manifiestan como cálculos coliformes o cálculos bilaterales múltiples. Los episodios repetidos de obstrucción e instrumentación llegan a provocar una reducción en la tasas de filtración glomerular.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Nefrolitiasis

Recién se publicaron guías basadas en evidencias para la evaluación y tratamiento de la nefrolitiasis. Aunque son limitadas en varios aspectos, existen abordajes estándar para pacientes con presentaciones agudas y crónicas que pueden guiar razonablemente la valoración clínica.

Por lo general, se requieren semanas a meses (en ocasiones incluso mucho más) para que un cálculo renal aumente de tamaño hasta ser detectable clínicamente. Aunque la eliminación del cálculo es un evento espectacular, la formación y crecimiento de los cálculos son asintomáticos. Un cálculo puede permanecer en el riñón sin causar signos (p. ej., hematuria) o síntomas (como dolor) por años o incluso por decenios antes de hacerse aparente. Así, es importante recordar que el inicio de los síntomas, que por lo general se atribuye al desplazamiento de cálculos en el uréter, no mejora la información sobre el sitio donde en realidad se formó el cálculo. Se desconocen los factores que causan el desplazamiento de los cálculos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay dos presentaciones comunes para los individuos con un evento agudo por cálculos renales: cólico renal y hematuria macroscópica indolora. El cólico renal es un nombre inapropiado, porque el dolor por lo general no cede por completo; más bien varía su intensidad. Cuando un cálculo se desplaza hacia el uréter, la primera molestia es dolor de inicio súbito, unilateral, en el flanco.

La intensidad del dolor puede incrementarse con rapidez y no hay factores que lo alivien; este dolor, que a menudo se acompaña de náuseas y vómito, puede irradiarse dependiendo de la ubicación del cálculo. Si el cálculo se aloja en la porción superior del uréter, el dolor puede irradiarse en dirección anterior; si se ubica en la porción inferior del uréter, el dolor puede irradiarse hacia el testículo ipsolateral en varones o hacia el labio mayor ipsolateral en mujeres. En ocasiones el paciente tiene hematuria macroscópica sin dolor.

Otros diagnósticos llegan a confundirse con cólico renal agudo. Si el cálculo se aloja en la unión ureteropélvica derecha, los síntomas simulan colecistitis aguda. Si obstruye el uréter en un punto donde cruza el borde pélvico derecho, los síntomas quizá se asemejen a apendicitis

aguda; la obstrucción en el borde pélvico izquierdo llega a confundirse con diverticulitis aguda. Si el cálculo se encuentra en el uréter en la unión ureterovesical, el paciente tal vez experimente urgencia urinaria y polaquiuria, en mujeres, estos síntomas podrían llevar al diagnóstico incorrecto de cistitis bacteriana; la orina contendrá eritrocitos y leucocitos, pero los urocultivos son negativos. Un cálculo que cause obstrucción e infección proximal quizá se manifieste como pielonefritis aguda. La infección de vías urinarias junto con obstrucción ureteral, es una urgencia médica que requiere el restablecimiento inmediato del drenaje mediante una endoprótesis ureteral o nefrostomía percutánea. Otras enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen dolor muscular o del esqueleto, herpes zóster, úlcera duodenal, aneurisma de aorta abdominal, enfermedades ginecológicas, estenosis del uréter u obstrucción ureteral por factores diferentes a cálculos como coágulos sanguíneos o desprendimiento de una papila. Existen enfermedades extraluminales que ocasionan compresión y obstrucción del uréter; sin embargo, por el inicio gradual, estas enfermedades no suelen manifestarse con cólico renal.

DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN

La química sanguínea en suero suele ser normal, pero puede haber incremento en el recuento de leucocitos. El examen del sedimento de orina suele mostrar eritrocitos y leucocitos, y en ocasiones cristales **(fig. 312-1)**. La ausencia de hematuria no descarta un cálculo, en particular cuando éste obstruyó por completo el flujo de la orina.

El diagnóstico se establece con base en la anamnesis, exploración física y examen de orina. Por tanto, quizá no sea necesario esperar la confirmación radiográfica antes de iniciar el tratamiento de los síntomas. El diagnóstico se confirma con estudios apropiados de imagen, de preferencia CT helicoidal, que tiene elevada sensibilidad, permite la visualización de cálculos de ácido úrico (que suelen considerarse "radiolúcidos") y no requiere el uso de un medio de contraste radiográfico **(fig. 312-2)**. La CT helicoidal detecta cálculos de hasta 1 mm, que pueden pasar desapercibidos con otras modalidades de imagen.

La CT helicoidal por lo general revela cálculos en el uréter o con evidencia reciente de su paso (p. ej., reforzamiento perinefrítico o hidronefrosis), mientras que en las radiografías simples de abdomen (que incluyen riñón, uréter y vejiga) pueden pasarse por alto los cálculos en el riñón o en el uréter, incluso si son radioopacos y no se proporcionó información sobre la obstrucción. La ecografía abdominal ofrece la ventaja de evitar la radiación y proporciona datos sobre la hidronefrosis, pero no suele ser tan sensible como la CT, y es posible obtener imágenes sólo del riñón y tal vez del segmento proximal del uréter; la mayor parte de los cálculos ureterales no son detectables por ecografía.

Muchos pacientes que experimentan su primer episodio de cólico renal buscan atención médica de urgencia. Los estudios clínicos con asignación al azar han demostrado que la administración parenteral de antiinflamatorios no esteroideos (como ketorolaco) son tan eficaces como los opioides para aliviar los síntomas, y se acompañan de menos efectos secundarios. La administración excesiva de líquidos no ha demostrado ser beneficiosa; por tanto, el objetivo debe ser mantener la euvolemia. Si el dolor puede controlarse de manera adecuada y el paciente puede tomar líquidos por VO, puede evitarse la hospitalización. El uso de un α bloqueador puede incrementar la tasa de eliminación espontánea de cálculos.

Debe posponerse la intervención urológica a menos que existan datos de infección de vías urinarias, una baja probabilidad de paso espontáneo del cálculo (p. ej., cálculo que mida ≥ 6 mm o en presencia de anomalías anatómicas) o dolor intratable. Una opción es colocar una endoprótesis en el uréter o por vía cistoscópica, pero este procedimiento suele requerir anestesia general y la endoprótesis es bastante molesta, también propicia hematuria macroscópica e incrementa el riesgo de infección de vías urinarias.

Si está indicada alguna intervención, la más apropiada se establece con base en el tamaño, ubicación y composición del cálculo; la anato-

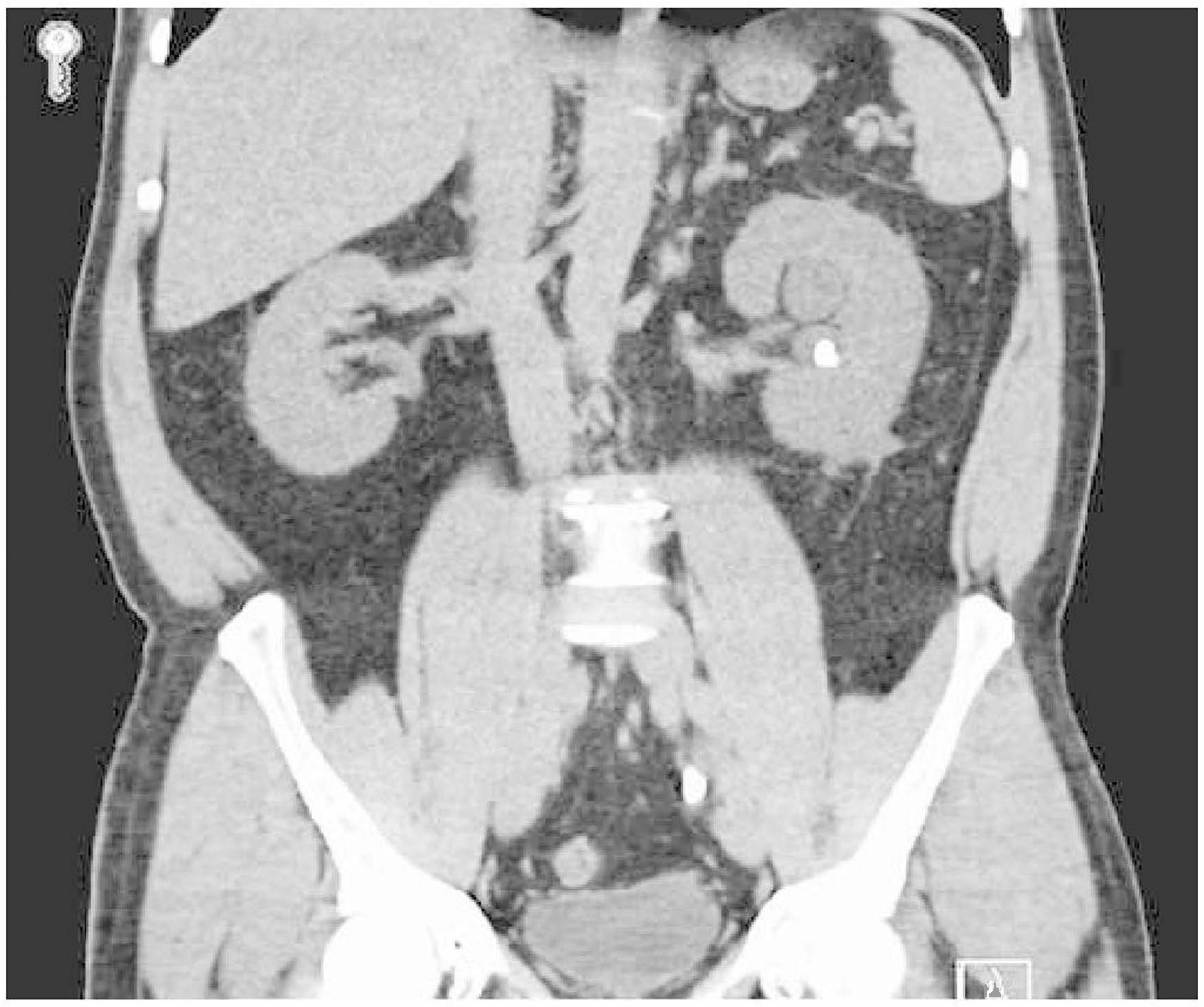


FIGURA 312-2 CT coronal sin medio de contraste en un paciente que acudió con cólico renal izquierdo. Se observa un cálculo que causa obstrucción en la porción distal del uréter izquierdo al nivel de S1, el cual mide 10 mm en su dimensión máxima. Existe hidroureteronefrosis izquierda grave, lo que se asocia con reforzamiento de la grasa perirrenal izquierda. Además, se observa un cálculo renal izquierdo de 6 mm que no causa obstrucción en la región interpolar. *(Imagen cortesía del Dr. Stuart Silverman, Brigham and Women's Hospital.)*

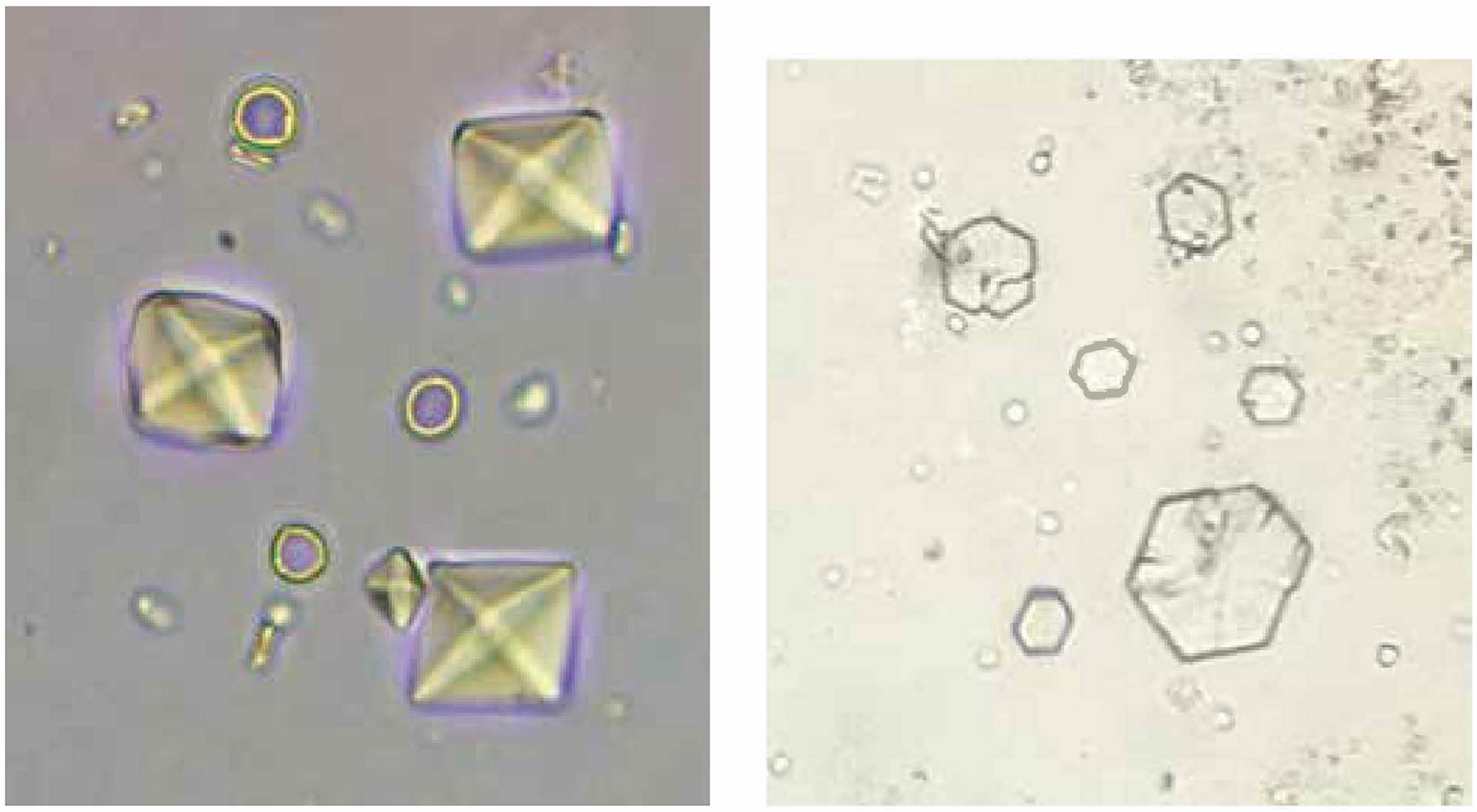


FIGURA 312-1 Sedimento urinario de pacientes con cálculos de oxalato de calcio (*izquierda*) y en un paciente con cálculos de cistina (*derecha*). Los cristales dilatados de oxalato de calcio tienen forma piramidal, y los cálculos de cistina adquieren una forma hexagonal. *(Imagen izquierda por cortesía del Dr. John Lieske, Mayo Clinic.)*

PARTE 9 Trastornos renales y de vías urinarias

mía de las vías urinarias y la experiencia del urólogo. Una opción con menos penetración corporal, la litotripsia con choque de onda extracorpórea, utiliza ondas de choque generadas fuera del organismo para fragmentar el cálculo. Un acceso endourológico, ahora en mayor uso que la litotripsia mencionada, puede eliminar el cálculo mediante extracción con canastilla o fragmentación con láser. La extracción a través de nefrostolitotomía de cálculos más grandes de las vías urinarias superiores tiene mayor probabilidad de eliminarlos por completo. Los avances en los métodos e instrumentación urológica han eliminado la necesidad de procedimientos quirúrgicos abiertos, como la ureterolitotomía o pielolitotomía.

VALORACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE CÁLCULOS

Más de 50% de los individuos que forman cálculos por primera vez presenta recurrencia a los 10 años. Está indicada la valoración cuidadosa para identificar factores predisponentes que pueden modificarse para reducir el riesgo. Es apropiado proceder con la valoración incluso después de la formación del primer cálculo, porque las recurrencias son comunes y suelen ser susceptibles de prevención con modificaciones del estilo de vida a bajo costo o con otros tratamientos.

ANAMNESIS

La anamnesis detallada, obtenida del paciente y de una revisión amplia del expediente médico, debe incluir número y frecuencia de los episodios (para diferenciar el paso de cálculos de la formación de los mismos) y los estudios previos de imagen, intervenciones, valoraciones y tratamientos. La anamnesis debe incluir antecedentes de infecciones de vías urinarias, cirugía bariátrica, gota, hipertensión y diabetes mellitus. El antecedente familiar de cálculos renales quizá revele predisposición genética. Es esencial obtener una lista completa de los fármacos que ha recibido el paciente, incluyendo los de prescripción y aquellos de venta libre, así como complementos de vitaminas y minerales. El interrogatorio respecto al funcionamiento de aparatos y sistemas debe dirigirse a la identificación de posibles factores causales relacionados con bajo volumen urinario (p. ej., incremento de las pérdidas insensibles, bajo consumo de líquidos) y malabsorción de tubo digestivo, así como saber la frecuencia con que el paciente orina a lo largo del día y la noche.

Evidencia creciente ha demostrado la participación de la dieta en la formación de cálculos renales. Así, debe realizarse un interrogatorio sobre los antecedentes alimentarios, que incluya información sobre los hábitos dietéticos (comidas y bocadillos), consumo de calcio, alimentos ricos en oxalato (espinaca, ruibarbo, papa) y líquidos (las bebidas específicas que suelen consumirse y la cantidad). Debe evaluarse con mucho cuidado la cantidad y frecuencia del uso de suplementos de vitaminas y minerales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Valora el peso corporal, presión arterial, dolor en el ángulo costovertebral y edema de extremidades inferiores así como signos de otras enfermedades sistémicas como hiperparatiroidismo primario y gota.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Deben cuantificarse las siguientes sustancias si no se han medido en fechas recientes: electrólitos (para detectar hipopotasemia o acidosis tubular renal), creatinina, calcio y ácido úrico. También se miden las concentraciones de PTH si hay aumento de las concentraciones de calcio en orina o suero. A menudo se miden los niveles de 25-hidroxivitamina D junto con la PTH para percibir una posible elevación secundaria de los valores de PTH en casos de insuficiencia de vitamina D.

El examen de orina, incluyendo el análisis del sedimento, puede proporcionar información útil. En individuos con cálculos renales residuales asintomáticos, a menudo hay leucocitos y eritrocitos en orina. Si existe la posibilidad de infección, se realiza urocultivo. El examen del sedimento puede revelar cristales **(fig. 312-1)** que ayudan a identificar el tipo de cálculos y proporcionan información pronóstica, ya que la cristaluria es un factor de riesgo fuerte para la formación de nuevos cálculos.

Los resultados de la recolección de orina de 24 h sirven como base para las recomendaciones terapéuticas. Debe diferirse la modificación del estilo de vida hasta que se complete la recolección de orina. El paciente debe recolectar al menos dos muestras de orina de 24 h mientras consume su dieta normal, con el consumo habitual de líquido. Deben cuantificarse los siguientes factores: volumen total, calcio, oxalato, citrato, ácido úrico, sodio, potasio, fósforo, pH y creatinina. Cuando se encuentre disponible, también es útil conocer la súper saturación calculada. Existe una variabilidad sustancial de un día al otro en la excreción de 24 h de muchos factores relevantes; por tanto, es importante obtener los resultados de dos recolecciones antes de someter al paciente a cambios en el estilo de vida a largo plazo o a la administración de fármacos. La interpretación de los resultados de la recolección de orina de 24 h debe considerar que ésta se realiza en días de la semana, cuando el paciente permanece en su domicilio; los hábitos del individuo pueden diferir de manera notable (ya sea beneficiosa o nociva) en el trabajo o fuera del hogar. No se recomiendan pruebas especializadas como la administración de cargas de calcio o la restricción de éste, ya que no influyen en las indicaciones clínicas.

El análisis de la composición de los cálculos es esencial si se cuenta con un fragmento de ellos; debe alentarse a los pacientes a recuperar los cálculos eliminados. El tipo de cálculo no puede determinarse con certeza a partir de los resultados de la recolección de orina de 24 h, pero los de ácido úrico puro pueden identificarse con unidades bajas de Hounsfield en la CT.

ESTUDIOS DE IMAGEN

La prueba diagnóstica ideal es la CT helicoidal sin medio de contraste; si no se realiza durante un episodio agudo, debe considerarse para establecer de manera definitiva la carga inicial de cálculos. Los estudios de imagen subóptimos quizá no detecten cálculos residuales que, si se eliminan más tarde, podrían confundirse con cálculos de formación reciente. En tal caso, un régimen preventivo podría ser modificado de manera innecesaria como consecuencia de un cálculo preexistente.

Las recomendaciones para los estudios de imagen de vigilancia deben ajustarse al paciente. La CT proporciona la mejor información, pero la dosis de radiación es más elevada que con otras modalidades; por tanto, la CT se realiza sólo si los resultados ocasionarán cambios en las recomendaciones clínicas. Aunque son menos sensibles, la ecografía renal y las radiografías simples que incluyan riñón, uréter y vejiga suelen utilizarse para reducir la exposición a la radiación, reconociendo sus limitaciones.

PREVENCIÓN DE LA FORMACIÓN DE NUEVOS CÁLCULOS

Las recomendaciones dependen del tipo de cálculo y del resultado de la valoración metabólica. Una vez que se han descartado posibles causas secundarias de formación de cálculos, susceptibles de corrección (p. ej., hiperparatiroidismo primario), se realizan modificaciones en la composición de la orina para reducir el riesgo de nuevas formaciones. Los elementos presentes en la orina varían de manera continua, y el riesgo asociado es continuo; así, no existe un umbral definido. La clasificación de los resultados como "normal" y "anormal" puede causar confusiones y debe evitarse.

Para todos los tipos de cálculos, la dilución de la orina reduce la probabilidad de su formación. El volumen urinario debe ser de al menos 2 L por día, por las diferencias en la pérdida insensible de líquidos y el consumo de líquidos de fuentes alimentarias, el consumo total de líquido requerido varía de un individuo a otro. Más que especificar cuánto líquido debe beberse, es de mayor utilidad educar el paciente sobre *cuánto líquido adicional debe consumir* para obtener un volumen urinario deseable en 24 h. Por ejemplo, si el volumen urinario es de 1.5 L/día, se recomienda beber al menos 500 mL adicionales por día, a fin de alcanzar la cifra ideal de 2 L/día.

RECOMENDACIONES PARA TIPOS ESPECÍFICOS DE CÁLCULOS

Oxalato de calcio Los factores de riesgo para estos cálculos de calcio incluyen concentraciones más elevadas de calcio, mayor concentración de oxalato y cifras más bajas de citrato en la orina. Este tipo de cálculo no es sensible al pH en intervalos fisiológicos.

Los individuos con excreción más elevada de calcio en la orina tienden a absorber porcentajes más elevados del calcio ingerido. No obstante, la restricción de calcio dietético no es beneficiosa y, de hecho, podría ser nociva (véase antes "Factores de riesgo dietéticos"). En estudios clínicos con asignación al azar realizados en varones con cifras elevadas de calcio en orina y formación de cálculos recurrentes de oxalato de calcio, un régimen alimentario que contenga 1 200 mg de calcio y un bajo consumo de sodio y de proteínas animales reduce de manera significativa la formación sub-

siguiente de cálculos, en comparación con aquellos con un régimen dietético con bajo contenido de calcio (400 mg/día). Debe evitarse el consumo excesivo (>1 200 mg/día).

Los diuréticos tiazídicos en dosis más elevadas de las empleadas para el tratamiento de la hipertensión, pueden disminuir de manera sustancial la excreción de calcio urinario. Varios estudios clínicos con asignación al azar y grupo control han demostrado que tales diuréticos, más a menudo clortalidona, reducen en ~50% la recurrencia de cálculos de oxalato de calcio. Cuando se prescribe un diurético tiazídico, es esencial la restricción de sodio dietético para obtener la reducción deseada en la excreción de calcio urinario y minimizar las pérdidas de potasio urinario. Los bisfosfonatos pueden reducir dicha excreción en algunos individuos, aunque no existen datos de que este grupo de fármacos disminuya la formación de cálculos; hasta la fecha, no se recomienda la administración de bisfosfonatos sólo con el fin de evitar la formación de cálculos, aunque se les puede administrar para tratar a personas con pérdida ósea leve.

La disminución en el oxalato urinario, a su vez, reduce la supersaturación de oxalato de calcio. En pacientes con la forma común de nefrolitiasis, se evita la administración de dosis elevadas de complementos de vitamina C porque es la única forma conocida para reducir la producción endógena de oxalato.

El oxalato es un producto del metabolismo terminal; por tanto, cualquier oxalato dietético que se absorba se excretará en la orina. Reducir la absorción de oxalato exógeno comprende dos métodos. En el primero, es prudente evitar el consumo de alimentos que contengan grandes cantidades de oxalato, como espinaca, ruibarbo y papa. Sin embargo, no se ha demostrado que la restricción extrema de oxalato disminuya la recurrencia de formación de cálculos, y podría ser nocivo para la salud, dado que existen otros beneficios de muchos otros alimentos que erróneamente se consideran ricos en oxalato. Existe controversia respecto a la relevancia clínica de la medición del contenido de oxalato en alimentos (p. ej., biodisponibilidad). La absorción de oxalato se reduce por un mayor consumo de calcio; por tanto, los individuos con oxalato urinario con cifras más elevadas a lo ideal deben asesorarse para que consuman cantidades adecuadas de calcio. La absorción de oxalato puede verse influida por la microbiota intestinal, dependiendo de la presencia de bacterias que desdoblan oxalato. A la fecha, no existen tratamientos para alterar la microbiota de manera que se obtengan beneficios en la excreción de oxalato urinario a largo plazo.

El citrato es un inhibidor natural de la formación de cálculos de oxalato de calcio y de fosfato de calcio. El consumo de altas cantidades de alimentos ricos en compuestos alcalinos (frutas y hortalizas) puede incrementar el citrato urinario. Para pacientes con bajas concentraciones de citrato en orina en quienes las modificaciones de la dieta no aumenta de manera adecuada el citrato en la orina, la adición de compuestos alcalinos complementarios (por lo general citrato de potasio o bicarbonato) incrementa la excreción de citratos en la orina. Las sales de sodio, como el bicarbonato de sodio, aunque tienen éxito para incrementar las concentraciones de citrato en la orina, se evitan por los efectos secundarios del sodio en la excreción de calcio urinario. El pH de la orina en el rango fisiológico no influye en la formación de cálculos de oxalato cálcico.

Reportes previos sugieren que altas concentraciones de ácido úrico pueden incrementar el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio, pero estudios más recientes no apoyan esta asociación. Sin embargo, el alopurinol redujo la recurrencia de cálculos en un estudio clínico con asignación al azar y grupo control, en pacientes con cálculos de oxalato de calcio y con altas concentraciones de ácido úrico en la orina. La falta de asociación entre las concentraciones de ácido úrico y los cálculos de oxalato de calcio sugieren que hay mecanismos diferentes en los beneficios observados con el alopurinol.

Las modificaciones dietéticas adicionales pueden ser beneficiosas para reducir la recurrencia de cálculos. Las restricciones en el consumo de proteína animal no láctea (p. ej., carnes rojas, pollo, mariscos) es un método razonable y puede ocasionar mayor excreción de citrato y menor excreción de calcio. Además, la disminución del consumo de sodio a <2.5 g/día puede disminuir la excreción urinaria de calcio. Debe disminuirse el consumo de sacarosa y fructosa.

Para apegarse a un patrón dietético más fácil de manejar para los pacientes que la modificación de nutrientes individuales, la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) proporciona una opción apropiada y fácilmente disponible. Los estudios clínicos con asignación al azar han demostrado de manera concluyente que la dieta DASH disminuye la presión arterial. A la fecha, sólo se cuenta con datos de estudios observacionales, pero se ha demostrado una asociación fuerte e inversamente proporcional entre la dieta DASH y el riesgo de formación de cálculos.

Fosfato de calcio Los cálculos de fosfato de calcio comparten factores de riesgo con los cálculos de oxalato de calcio, incluyendo concentraciones más elevadas de este elemento en la orina y menores concentraciones de citrato urinario, pero existen factores adicionales que requieren atención. Los niveles elevados de fosfato en la orina y un pH urinario elevado (típicamente ≥6.5) se asocian con incremento de la probabilidad de formación de cálculos de fosfato de calcio. Dichos cálculos son más comunes en pacientes con acidosis tubular renal distal e hiperparatiroidismo primario.

No existen estudios clínicos con asignación al azar sobre los cuales hacer recomendaciones preventivas para la formación de cálculos de fosfato de calcio, por lo que las intervenciones se dirigen a la modificación de los factores de riesgo reconocidos. Los diuréticos tiazídicos (con restricción de sodio) pueden utilizarse para reducir el calcio urinario, como se describió antes para los cálculos de oxalato de calcio. En pacientes con bajas concentraciones de citrato en la orina, pueden utilizarse complementos alcalinos (p. ej., citrato de potasio) para incrementarlas; sin embargo, debe vigilarse su pH urinario porque la administración de complementos alcalinos puede incrementarse, aumentando el riesgo de formación de cálculos. Debido a que estos pacientes tienden a presentar un defecto en la acidificación urinaria, la reducción de su pH no es una opción. La reducción en el fosfato dietético puede ser beneficiosa para reducir la excreción de fosfato en la orina.

Ácido úrico Los principales factores de riesgo para cálculos de ácido úrico son un pH urinario bajo persistente y elevada excreción de ácido úrico. El pH urinario es la influencia predominante en la solubilidad del ácido úrico; por tanto, la base para la prevención de formación de cálculos de ácido úrico incluye el incremento del pH urinario. La alcalinización de la orina se logra con facilidad al aumentar el consumo de alimentos ricos en compuestos alcalinos (p. ej., frutas y hortalizas) y reducir el de alimentos que producen ácidos (p. ej., carne animal). Si es necesario, pueden utilizarse complementos con sales de bicarbonato o citrato (de preferencia, citrato de potasio) para alcanzar el pH ideal de 6.5 a lo largo del día y de la noche.

La excreción de ácido úrico urinario se determina por la producción del mismo, se trata del producto terminal del metabolismo de las purinas; así, la disminución en el consumo de alimentos que contienen purinas propicia la reducción de la excreción de ácido úrico urinario. Cabe hacer notar que las concentraciones séricas de ácido úrico dependen de la fracción de excreción del mismo y, por tanto, no proporcionan información sobre la excreción de ácido úrico en la orina. Por ejemplo, un individuo con producción de grandes cantidades de ácido úrico y excreción fraccional elevada concurrente de ácido úrico, tendrá una gran excreción de éste con concentraciones séricas normales (o incluso baja). Si la alcalinización de la orina no es exitosa y las modificaciones dietéticas no reducen lo suficiente la excreción de ácido úrico, entonces el uso de un inhibidor de la xantina oxidasa, como el alopurinol o febuxostat, pueden reducir la excreción en 40-50%.

Cistina La excreción de cistina no se modifica con facilidad. Su restricción en la dieta a largo plazo no es factible y es poco probable que tenga éxito; por tanto, el objetivo para la prevención de cálculos de cistina es incrementar la solubilidad de esta sustancia, lo que se logra con farmacoterapia que se une de manera covalente a la cistina (tiopronina y penicilamina) y fármacos que incrementan en el pH urinario. La tiopronina es el medicamento preferido por su mejor perfil de efectos secundarios. El alcalinizante preferido pH urinario de 7.5 es el citrato de potasio o el bicarbonato de sodio, ya que las sales de sodio pueden incrementar la excreción de cistina. Al igual que con todos los tipos de cálculos, sobre todo en pacientes con cistinuria, conservar un volumen urinario elevado es un componente esencial del régimen de prevención.

Estruvita Los cálculos de estruvita, también conocidos como cálculos por infección o cálculos de triple fosfato, se forman sólo cuando ocurre infección de las vías urinarias altas con bacterias productoras de ureasa, como *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* o bacterias del género *Providencia*. La ureasa producida por estas bacterias causa hidrólisis de la urea y puede elevar el pH urinario a cifras suprafisiológicas (>8.0). Los cálculos de estruvita pueden crecer con rapidez y ocupar la pelvis renal (*cálculos coliformes*).

Los cálculos de estruvita requieren la eliminación completa por un urólogo; puede evitarse la formación de nuevos cálculos mediante la prevención de la infección de vías urinarias. En pacientes con infecciones recurrentes de vías urinarias (p. ej., algunos individuos con alteración quirúrgica del drenaje urinario o lesión de la médula espinal), el ácido acetohidroxámico

es un inhibidor de la ureasa cuyo uso puede considerarse; sin embargo, este fármaco debe utilizarse con precaución por sus posibles efectos secundarios.

VIGILANCIA A LARGO PLAZO

En términos generales, los regímenes de prevención descritos no corrigen el proceso fisiopatológico subyacente; deben ser seguidos por los pacientes a lo largo de la vida, y es esencial ajustar las recomendaciones de una forma aceptable para el paciente. A menudo el paciente olvida los eventos agudos por cálculos renales y regresa a sus antiguos hábitos (p. ej., consumo inadecuado de líquidos), así que es importante la vigilancia a largo plazo, que incluya varias recolecciones de orina de 24 h, para asegurar que se haya implementado un régimen preventivo y que reduzca el riesgo de nueva formación de cálculos.

Deben planificarse estudios de imagen de vigilancia. Muchos pacientes con episodios recurrentes de cólico renal que los lleva a las salas de urgencias a menudo son sometidos a CT de repetición. La CT proporciona la mejor información, pero se acompaña de dosis de radiación sustancialmente más elevadas en comparación con las radiografías simples de abdomen, las cuales pueden pasar por alto los cálculos pequeños; el ultrasonido tiene una capacidad limitada para determinar el número y tamaño de los cálculos. El objetivo en la vigilancia a largo plazo debe reducir la exposición a la radiación, lo que debe equilibrarse contra la información diagnóstica obtenida.

LECTURAS ADICIONALES

Pearle MS *et al*.: Medical management of kidney stones: AUA guideline. J Urol 192:316, 2014.

Prochaska ML *et al*.: Insights into nephrolithiasis from the Nurses' Health Studies. Am J Public Health 106:1638, 2016.

313 Obstrucción de vías urinarias

Julian L. Seifter

La obstrucción del flujo de orina, con la estasis consecuente y el aumento de la presión en las vías urinarias, afecta las funciones de los conductos renales y urinarios, lo cual es causa frecuente de nefropatía aguda y crónica (nefropatía obstructiva). El reconocimiento temprano y el tratamiento oportuno de la obstrucción de las vías urinarias (UTO, *urinary tract obstruction*) puede prevenir o revertir los efectos devastadores sobre la estructura y la función renales, y disminuir la susceptibilidad a la hipertensión, infección y formación de cálculos. La obstrucción crónica propicia pérdida permanente de masa renal (atrofia renal) y capacidad excretora. Dado que la enfermedad obstructiva en ocasiones es secundaria a enfermedad inflamatoria, vascular o maligna subyacente grave, la familiaridad con los hallazgos clínicos, pruebas diagnósticas apropiadas y abordaje terapéutico son de gran importancia para el médico.

ETIOLOGÍA

La obstrucción del flujo urinario puede ser consecuencia del *bloqueo mecánico intrínseco* o *extrínseco*, así como por *alteraciones funcionales* no acompañadas de oclusión fija del sistema de drenaje urinario. La obstrucción mecánica puede ocurrir en cualquier parte del aparato urinario, desde los túbulos o cálices renales hasta el meato uretral externo (uropatía obstructiva). Los sitios de estrechamiento normal, como las uniones ureteropélvica y ureterovesical, cuello vesical y meato uretral, son sitios frecuentes de obstrucción. Cuando la UTO baja se ubica arriba del nivel de la vejiga, produce dilatación unilateral del uréter (*hidrouréter*) y del sistema pielocaliceal (*hidronefrosis*); las lesiones en la vejiga o distales a ésta causan afectación bilateral.

En el **cuadro 313-1** se mencionan las formas frecuentes de obstrucción. Las causas pediátricas incluyen *malformaciones congénitas*, como estenosis de la unión ureteropélvica e inserción anómala del uréter en la vejiga, que es el origen más frecuente. El reflujo vesicoureteral sin infección urinaria u obstrucción del cuello vesical se resuelve con la edad. La reinserción del uréter en la vejiga está indicada si el reflujo es grave y es improbable la mejoría espontánea, cuando la función renal se deteriora o si recurren las infecciones urinarias a pesar del tratamiento antimicrobiano crónico. El reflujo vesicoureteral puede causar hidronefrosis prenatal y, si es grave, genera infecciones urinarias recurrentes, hipertensión y cicatrización renal en la infancia. Las válvulas uretrales posteriores son la causa más frecuente de hidronefrosis bilateral en los niños varones. En los adultos, la UTO se debe sobre todo a *anomalías adquiridas*; predominan los tumores pélvicos, cálculos y estenosis uretral. La ligadura o lesión del uréter durante procedimientos quirúrgicos pélvicos o colónicos pueden causar hidronefrosis, la cual, cuando es unilateral, puede pasar inadvertida. Asimismo, la uropatía obstructiva quizá sea resultado de una neoplasia extrínseca (carcinoma cervicouterino o colónico) o de trastornos inflamatorios. Los linfomas y tumores pélvicos o colónicos con afectación retroperitoneal son causa de obstrucción ureteral. Hasta 50% de los varones >40 años puede tener síntomas de las vías urinarias bajas derivados de la hipertrofia prostática benigna, aunque estos síntomas también se presentan sin obstrucción de la salida vesical.

CUADRO 313-1 Causas mecánicas frecuentes de obstrucción urinaria

URÉTER	SALIDA VESICAL	URETRA
Congénitas		
Estenosis u obstrucción de la unión ureteropélvica Estenosis u obstrucción y reflujo en la unión ureterovesical Ureterocele Uréter retrocaval	Obstrucción del cuello vesical Ureterocele	Válvulas uretrales posteriores Válvulas uretrales anteriores Estenosis Estenosis del meato Fimosis
Anomalías intrínsecas adquiridas		
Cálculos Inflamación Infección Traumatismo Papilas desprendidas Tumor Coágulos sanguíneos	Hiperplasia prostática benigna Cáncer prostático Cáncer vesical Cálculos Neuropatía diabética Enfermedad de médula espinal Fármacos anticolinérgicos y antagonistas α adrenérgicos	Estenosis Tumor Cálculos Traumatismo Fimosis
Anomalías extrínsecas adquiridas		
Útero gestante Fibrosis retroperitoneal Aneurisma aórtico Leiomiomas uterinos Carcinoma de útero, próstata, vejiga, colon, recto Linfoma Enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis Ligadura quirúrgica accidental	Carcinoma cervicouterino, colónico Traumatismo	Traumatismo

La *alteración funcional del flujo urinario* ocurre cuando la micción se altera por el control anormal de la micción en los centros pontino o sacro. Puede ser asintomática o acompañarse de síntomas de las vías urinarias bajas, como polaquiuria, urgencia, incontinencia posmiccional, nicturia, pujo para orinar, lentitud del chorro, vacilación o una sensación de vaciamiento incompleto. En la anamnesis debe buscarse un traumatismo, lesión en la espalda, cirugía, diabetes, trastornos neurológicos o psiquiátricos y fármacos. Las causas incluyen vejiga neurógena con uréter adinámico y reflujo vesicoureteral. En los niños, el reflujo a veces causa hidrouréter e hidronefrosis unilateral o bilateral graves. La incontinencia urinaria por rebosamiento combinada con la fecal pueden requerir evaluación urgente por probable síndrome de cauda equina. La retención urinaria puede ser efecto de fármacos adrenérgicos α, anticolinérgicos y opiáceos. La hidronefrosis en el embarazo se debe a los efectos relajantes de la progesterona en el músculo liso de la pelvis renal y a la compresión ureteral por el crecimiento del útero, con más frecuencia del lado derecho.

Los recursos diagnósticos para identificar la obstrucción anatómica incluyen mediciones del flujo urinario y del volumen residual posterior a la micción. El volumen de la vejiga puede evaluarse con facilidad mediante ultrasonido de cabecera. La cistouretroscopia y los estudios urodinámicos pueden reservarse para el paciente sintomático a fin de valorar la fase de llenado (cistometría), la relación presión-volumen de la vejiga, la distensibilidad y capacidad de la vejiga. El análisis de la presión-flujo permite valorar la contractilidad de la vejiga y la resistencia de la salida vesical durante la micción. La obstrucción vesical se caracteriza por presión alta en las mujeres, y en los varones el diagnóstico de obstrucción de la salida vesical se basa en la velocidad del flujo y la presión durante la micción. El cistouretrograma de micción puede ayudar a valorar el vaciamiento incompleto y las alteraciones en el cuello vesical y la uretra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología y manifestaciones clínicas de la UTO se resumen en el **cuadro 313-2**. El *dolor del costado*, síntoma que lleva al paciente a buscar atención médica, es resultado de la distensión del sistema colector o de la cápsula renal. La intensidad del dolor depende más de la velocidad con la que ocurra la distensión que de la magnitud de la misma. La obstrucción supravesical aguda, como la causada por un cálculo alojado en el uréter **(cap. 312)**, produce un dolor intenso conocido como *cólico renal*. El dolor a menudo se irradia a la parte inferior del abdomen, los testículos o los labios de la vagina. Por el contrario, las causas más graduales de la obstrucción, como la estenosis crónica de la unión ureteropélvica, pueden causar poco o ningún dolor y, aun así, generar destrucción total del riñón afectado. El dolor en el costado que ocurre sólo con la micción es patognomónico del reflujo vesicoureteral.

La obstrucción del flujo urinario aumenta la presión hidrostática proximal al sitio de oclusión. Esta acumulación de la presión es la que causa el dolor, distensión del sistema colector renal y aumento de la presión intratubular que inicia la disfunción tubular. En los primeros días de la obstrucción, la dilatación del sistema colector puede ser mínima. A medida que la presión hidrostática aumentada se transmite al espacio urinario de los glomérulos, la filtración disminuye o se detiene por completo.

La *hiperazoemia* surge cuando se afecta la función excretora, con obstrucción de la salida vesical, obstrucción pélvica renal o ureteral bilateral o afectación unilateral en un paciente con riñón funcional solitario. Debe sospecharse obstrucción bilateral completa cuando la insuficiencia renal aguda se acompaña de anuria. Cualquier sujeto con insuficiencia renal no explicada por otra causa o con antecedente de nefrolitiasis, hematuria, diabetes mellitus, crecimiento prostático, intervención quirúrgica pélvica, traumatismo o tumor, debe valorarse en busca de UTO.

En la situación aguda, la obstrucción bilateral parcial puede simular hiperazoemia prerrenal con orina concentrada y retención de sodio. La resistencia vascular renal quizá esté aumentada, sin embargo, con la obstrucción más prolongada, los síntomas de *poliuria* y *nocturia* suelen acompañar la UTO parcial, y son resultado de la pérdida de hipertonicidad medular con disminución de la capacidad de concentración renal. La falta de producción de orina libre de sal (natriuresis) se debe a la regulación negativa de la reabsorción de sal en el túbulo proximal y de proteínas transportadoras, incluyendo Na^+, K^+ adenosina trifosfatasa (ATPasa), cotransportador NaK_2Cl (NaK_2Cl) en la rama ascendente gruesa y el canal epitelial del Na^+ (ENaC) en las células de los conductos colectores. Además de los efectos directos en los mecanismos de transporte renal, el aumento de PGE_2 (por inducción de COX-2), angiotensina II (con su disminución de transportadores de Na^+) y péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*) (por expansión de volumen en el paciente hiperazoémico) contribuye al decremento de la reabsorción de sal en toda la nefrona.

La regulación anómala de los conductos de agua acuaporina 2 en el túbulo colector contribuye a la poliuria. Por lo general, la alteración no mejora con la administración de vasopresina, por lo cual aquélla es una modalidad de diabetes insípida nefrógena adquirida.

Las fluctuaciones amplias en el gasto urinario del paciente con hiperazoemia siempre indican la posibilidad de UTO intermitente o parcial. Si el consumo de líquido es insuficiente, quizá haya deshidratación grave e hipernatremia, sin embargo, como con otras causas de disfunción renal, los excesos en el consumo de sal y agua propician edema e hiponatremia.

La UTO parcial bilateral produce *acidosis tubular renal distal adquirida, hiperpotasemia* y *pérdida renal de sal*. La H^+-ATP-asa, situada en la membrana apical de las células intercaladas del túbulo colector, es crucial para la secreción distal de H^+. En la UTO se interrumpe el tránsito de las bombas intracelulares de H^+ del citoplasma a la membrana celular. La disminución funcional del ENaC, localizado en la membrana apical de las células principales del túbulo colector vecino, contribuye al decremento de la reabsorción de Na^+ (pérdida de sal), y, por tanto, menor secreción de K^+ por los conductos del potasio. La excreción de amonio (NH_4^+), importante para la eliminación de H^+, está alterada. Estas anomalías en la función tubular se acompañan de daño tubulointersticial renal. La hiperazoemia con hiperpotasemia y acidosis metabólica obliga a considerar pronto la UTO.

El intersticio renal se vuelve edematoso y se infiltra con células inflamatorias mononucleares desde etapas tempranas de la UTO. Más tarde se produce fibrosis intersticial y atrofia de las papilas y la médula, precedentes a estos mismos procesos en la corteza. El aumento de la angiotensina II que se observa en la UTO, contribuye a la respuesta inflamatoria y a la acumulación de fibroblastos mediante mecanismos que implican a las citocinas estimulantes de la fibrosis. Con el tiempo, este proceso conduce a daño renal crónico.

Siempre debe considerarse la UTO en pacientes con infecciones urinarias o urolitiasis. La estasis urinaria favorece el crecimiento de microorganismos. Las bacterias que dividen la urea se relacionan con cálculos de fosfato de magnesio y amonio (estruvita). La *hipertensión* es frecuente en la obstrucción unilateral aguda y subaguda, casi siempre como consecuencia del aumento en la liberación de renina por el riñón afectado. La nefropatía crónica por UTO bilateral, casi siempre relacionada con expansión del volumen extracelular, podría causar hipertensión importante. La *eritrocitosis*, una complicación poco frecuente de la uropatía obstructiva, se debe al aumento de la producción de eritropoyetina.

CUADRO 313-2 Fisiopatología de la obstrucción ureteral bilateral

EFECTOS HEMODINÁMICOS	EFECTOS TUBULARES	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Aguda		
↑ Flujo sanguíneo renal ↓ GFR ↓ Flujo sanguíneo medular ↑ Prostaglandinas vasodilatadoras, óxido nítrico	↑ Presiones ureteral y tubular ↑ Reabsorción de Na^+, urea, agua	Dolor (distensión de la cápsula) Hiperazoemia Oliguria o anuria
Crónica		
↓ Flujo sanguíneo renal ↓↓ GFR ↑ Prostaglandinas vasoconstrictoras ↑ Producción de renina-angiotensina	↓ Osmolalidad medular ↓ Capacidad concentradora Daño estructural, atrofia parenquimatosa ↓ Funciones de transporte para Na^+, K^+, H^+	Hiperazoemia Hipertensión Poliuria insensible a AVP Natriuresis Acidosis hiperpotasémica, hiperclorémica
Liberación de la obstrucción		
↑ Lento en GFR (variable)	↓ Presión tubular ↑ Carga de soluto por nefrona (urea, NaCl) Presencia de factores natriuréticos	Diuresis posterior a la obstrucción Posibilidad de deficiencia de volumen y desequilibrio electrolítico por las pérdidas de Na^+, K^+, PO_4^{2-}, Mg^{2+} y agua

AVP, vasopresina de arginina; GFR, índice de filtración glomerular.

DIAGNÓSTICO

El antecedente de dificultad para orinar, dolor, infección o cambio en el volumen urinario son frecuentes. Se puede obtener evidencia de distensión renal o vesical por palpación o percusión abdominal. La exploración rectal y genital detecta crecimiento o carácter nodular de la próstata; tono alterado del esfínter rectal o un tumor rectal o pélvico.

El análisis urinario revela hematuria, piuria y bacteriuria. El sedimento urinario es normal, incluso si la obstrucción causa hiperazoemia marcada y daño estructural extenso. A veces, la radiografía abdominal muestra nefrocalcinosis o un cálculo radioopaco. Como se indica en la **figura 313-1**, si se sospecha UTO, debe insertarse un catéter vesical. Se usa ecografía abdominal para valorar el tamaño de los riñones y la vejiga, así como el contorno pielocaliceal. La ecografía tiene especificidad y sensibilidad ~90% para la detección de hidronefrosis. Los resultados positivos falsos se relacionan con diuresis, quistes renales o pelvis extrarrenal, una variante congénita normal. La obstrucción congénita de la unión ureteropélvica (UPJ,

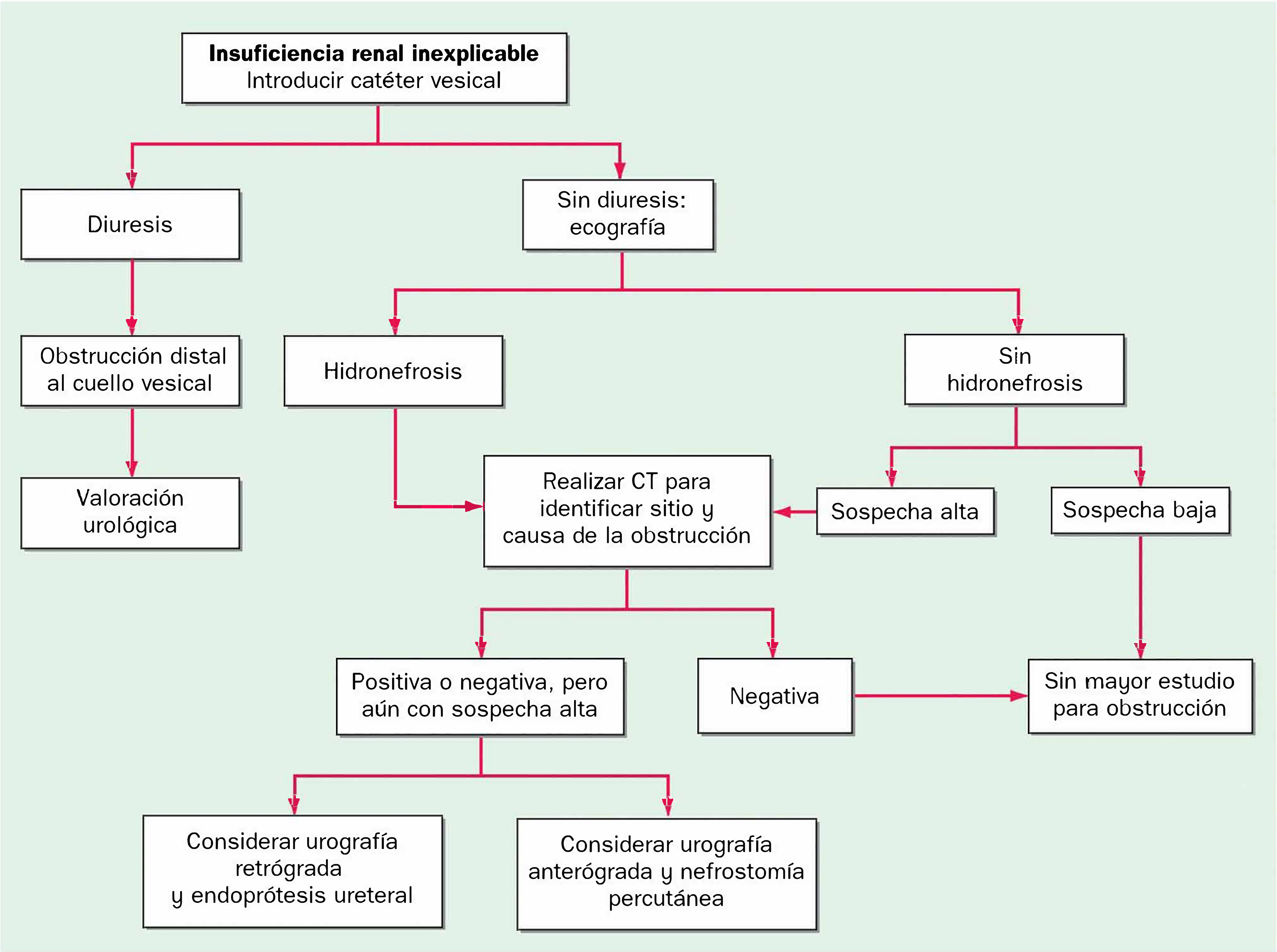


FIGURA 313-1 Estrategia diagnóstica para la obstrucción urinaria en la insuficiencia renal inexplicable. CT, tomografía computarizada.

ureteropelvic junction) puede confundirse con enfermedad quística renal. La ecografía puede no mostrar hidronefrosis cuando la obstrucción tiene <48 h de evolución o se acompaña de reducción del volumen, cálculos en "astas de ciervo", fibrosis retroperitoneal o enfermedad renal infiltrativa. La ecografía Doppler doble detecta el aumento en el índice de resistencia en la UTO.

Los adelantos recientes en la tecnología han creado alternativas al urograma intravenoso, que alguna vez fue el estudio estándar para valorar la UTO. La CT de alta resolución con múltiples filas detectoras tiene ventajas para visualizar el retroperitoneo, además de identificar los sitios intrínsecos y extrínsecos de obstrucción. Las CT sin contraste mejoran la visualización de las vías urinarias en el paciente con daño renal, y son más seguras para personas con riesgo de nefropatía por el medio de contraste. La urografía por resonancia magnética es una técnica prometedora, pero por ahora no es mejor que la CT y conlleva el riesgo de ciertas sustancias con gadolinio en pacientes con insuficiencia renal. La CT puede definir el sitio de obstrucción, identificar y caracterizar los cálculos renales, y demostrar la dilatación de los cálices, pelvis renal y uréter por encima de la obstrucción. El uréter quizá se aprecie retorcido en la obstrucción crónica. Las exploraciones con radionúclidos quizá proporcionen la función renal diferencial, pero brindan menos detalles anatómicos que la CT. A veces se administra furosemida para aumentar la detección con las imágenes y distinguir la obstrucción funcional de la anatómica. El aumento en el flujo urinario quizá provoque dolor de un proceso obstructivo agudo.

Para facilitar la visualización de una lesión sospechada en un uréter o una pelvis renal, debe intentarse la *urografía retrógrada* o *anterógrada*. Estos procedimientos no conllevan el riesgo de lesión renal aguda inducida por el medio de contraste en personas con insuficiencia renal. El acceso retrógrado exige cateterización del uréter afectado bajo control cistoscópico, mientras que la técnica anterógrada implica la colocación percutánea de un catéter hasta la pelvis renal. Aunque la técnica anterógrada podría lograr la descompresión inmediata de una lesión obstructiva unilateral, al principio muchos urólogos intentan la técnica retrógrada, a menos que la cateterización sea infructuosa.

La cistouretrografía por micción es valiosa para el diagnóstico de reflujo vesicoureteral y obstrucciones en el cuello vesical y la uretra. Las imágenes posteriores a la micción revelan orina residual. La visualización endoscópica por parte del urólogo a menudo permite la identificación precisa de lesiones en uretra, próstata, vejiga y orificios ureterales.

TRATAMIENTO

Obstrucción urinaria

La UTO complicada por infección exige alivio inmediato del bloqueo para prevenir la septicemia y el daño renal progresivo. La infección amerita intervención urológica rápida. El drenaje puede hacerse por nefrostomía, ureterostomía o cateterización ureteral, uretral o suprapúbica; a veces es necesario el tratamiento antibiótico prolongado. Las infecciones crónicas o recurrentes en un riñón obstruido con función disminuida quizá necesiten nefrectomía. Cuando no hay infección, la intervención quirúrgica se retrasa hasta que se recupera el equilibrio acidobásico, de líquidos y electrólitos. No obstante, debe confirmarse el sitio de obstrucción lo antes posible. Se recomienda el alivio de la obstrucción en pacientes con retención urinaria, infecciones urinarias recurrentes, dolor persistente o pérdida progresiva de la función renal. La hipertrofia prostática benigna puede tratarse con antagonistas α adrenérgicos e inhibidores de la reductasa-5α. El cólico renal puede tratarse con antiinflamatorios, ya que el edema contribuye a la obstrucción por cálculos ureterales y los bloqueadores α adrenérgicos también pueden ser beneficiosos. El uso de opiáceos en pacientes con función renal disminuida puede ser peligroso y deben usarse con precaución. La obstrucción funcional originada por vejiga neurógena quizá se alivie con la micción frecuente y fármacos colinérgicos.

PRONÓSTICO

Con el alivio de la obstrucción, el pronóstico sobre el retorno de la función renal depende mucho de si hubo daño renal irreversible. Cuando no se alivia la obstrucción, la evolución depende de si fue completa o incompleta, bilateral o unilateral y de la presencia o la ausencia de infección urinaria. La obstrucción completa con infección puede dar como resultado la

destrucción total del riñón en unos días. La filtración glomerular se puede recuperar luego del alivio completo de la obstrucción de 1-2 semanas de duración, pero después de 8 semanas, la recuperación es improbable. Si no hay evidencia de irreversibilidad, deben realizarse los esfuerzos necesarios para descomprimir la obstrucción con la esperanza de restaurar la función renal, al menos de forma parcial. Es factible un gammagrama renal con radionúclido realizado después de un periodo prolongado de descompresión para predecir la reversibilidad de la disfunción renal.

DIURESIS POSTERIOR A LA OBSTRUCCIÓN

El alivio de la obstrucción completa bilateral, no unilateral, a menudo causa poliuria, la cual puede ser masiva. La orina casi siempre es hipotónica y quizá contenga grandes cantidades de cloruro de sodio, potasio, fosfato y magnesio. La natriuresis se debe en parte a la excreción de la urea retenida (diuresis osmótica), los factores natriuréticos acumulados durante la uremia y la menor reabsorción de sal y agua hasta el momento en que se restablece el flujo. La urea retenida se excreta con el mejoramiento de la GFR, lo que produce diuresis osmótica y aumenta el volumen urinario de agua sin electrólitos. Las concentraciones urinarias de sodio y potasio que cuando son agregadas son menores que el sodio sérico, son evidencia de excreción de agua libre de electrólitos. En la mayoría de los casos, la diuresis produce la excreción *apropiada* de los excesos retenidos de sal y agua. Cuando el volumen y la composición extracelulares se normalizan, la diuresis casi siempre disminuye de forma espontánea. En ocasiones, la expansión yatrógena del volumen extracelular es la causa o mantiene la diuresis observada en el periodo posterior a la obstrucción. La sustitución con líquidos intravenosos en cantidades menores a las pérdidas urinarias casi siempre evita esta complicación. Es necesaria la administración intensa de líquido si hay hipovolemia, hipotensión o trastornos en las concentraciones séricas de electrólitos.

La pérdida de agua sin electrólitos con urea puede causar hipernatremia. Las mediciones del gasto urinario, concentraciones séricas y urinarias de sodio y la osmolalidad, deben guiar la sustitución intravenosa apropiada. Es indispensable la sustitución con solución salina al 0.45%. El alivio de la obstrucción puede ir seguido de pérdidas urinarias de sal y agua lo bastante graves para originar deshidratación intensa y colapso vascular. En estos pacientes, la disminución de la capacidad tubular de reabsorción es la causa probable de la diuresis intensa. El tratamiento apropiado en estos pacientes consiste en la administración intravenosa de soluciones con sal para sustituir las deficiencias de sodio y agua.

LECTURAS ADICIONALES

Frokiaer J, Zeidel ML: Urinary tract obstruction, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 10th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2015, pp 1257-1282.

Meldrum KK: Pathophysiology of urinary tract obstruction, in *Campbell-Walsh Urology*, 11th ed, AJ Wein *et al*. (eds). Philadelphia, Elsevier; 2016, pp 1089-1103.

Smith-Bindman R *et al*.: Ultrasonography versus computed tomography for suspected nephrolithiasis. N Engl J Med 371:1100, 2014.

Stoller ML: Urinary obstruction & stasis, in *Smith and Tanagho's General Urology*, 18th ed, JW McAninch, TF Lue (eds). New York, McGraw-Hill, 2013, pp. 170-182.

Tanagho EA, Nguyen HT: Vesicoureteral reflux, in Smith and Tanagho's *General Urology*, 18th ed, WJ McAninch, TF Lue (eds). New York, McGraw-Hill, 2013, pp. 182-197.

Sección 1 Enfermedades del tubo digestivo

314 Estudio del paciente con enfermedades del tubo digestivo

William L. Hasler, Chung Owyang

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El tubo digestivo se extiende de la boca al ano y comprende órganos con diferentes funciones: éstos se separan por esfínteres engrosados y especializados con control independiente para dividir en compartimientos al intestino. La pared intestinal está organizada en capas perfectamente definidas que contribuyen a las actividades funcionales de cada región. La mucosa actúa como una barrera que se opone al contenido de la luz o bien como un lugar de transferencia de líquidos o nutrimentos. El músculo intestinal liso junto con el sistema nervioso entérico media la propulsión de una región a la siguiente. Muchos de los órganos de estas vías poseen una capa serosa que, además de tener una función de sostén, permite la penetración de algunas sustancias del exterior.

Las interacciones con otros aparatos y sistemas satisfacen las necesidades intestinales y del organismo. Los conductos pancreaticobiliares transportan bilis y enzimas que se vacían en el duodeno. Una abundante red de vasos es modulada por la actividad del tubo digestivo. Los conductos linfáticos participan en las actividades inmunitarias de los intestinos. Los nervios intrínsecos de la pared intestinal permiten el control básico para la propulsión y la regulación de los líquidos. Los estímulos nerviosos extrínsecos efectúan el control voluntario o involuntario en grados que son específicos para cada región intestinal.

FUNCIONES DEL TUBO DIGESTIVO

Existen dos funciones básicas: asimilación de nutrimentos y eliminación de sustancias de desecho. En la boca se procesa el alimento, mezclado con la amilasa salival que luego pasa hacia la luz intestinal. El esófago impulsa el bolo alimenticio al estómago y el esfínter inferior esofágico impide que el contenido gástrico refluya hacia la boca. La mucosa esofágica tiene una estructura escamosa protectora que no permite que haya una difusión ni absorción importante. Las actividades propulsoras del esófago son sólo aborales, impulsan en sentido descendente y contrario a la boca y están coordinadas con la relajación de los esfínteres superior e inferior del esófago durante la deglución.

El estómago continúa la preparación de los alimentos, al triturar y mezclar el bolo con pepsina y ácido. El ácido gástrico esteriliza la porción proximal del intestino. El estómago almacena el alimento; la porción distal del estómago presenta contracciones fásicas que impulsan los residuos sólidos hasta llevarlos hacia el píloro, donde son impulsados repetidas veces en sentido proximal para mayor mezclado y trituración antes de ser vaciados en el duodeno y, por último, el estómago secreta factor intrínseco para la absorción de la vitamina B_{12}.

El intestino delgado (SB, *small bowel*) realiza gran parte de la absorción de nutrimentos en la zona. La mucosa muestra una estructura vellosa, con la que se tiene una máxima superficie de absorción, y posee enzimas y elementos de transporte especializados. En la porción proximal del duodeno, el alimento triturado en el estómago es mezclado con jugo pancreático y bilis para facilitar su digestión. El jugo pancreático contiene las principales enzimas para digerir carbohidratos, proteínas y grasas y también bicarbonato, para optimizar el pH y así activar dichas enzimas. La bilis secretada por el hígado y almacenada en la vesícula biliar es esencial para la digestión de los lípidos en el intestino. El yeyuno, que es la porción proximal, tiene una estructura óptima para la absorción rápida de los nutrimentos degradados y de casi todos los minerales; el íleon está mejor adaptado para la absorción de vitamina B_{12} y ácidos biliares. La bilis contiene subproductos de la desintegración de eritrocitos, toxinas, fármacos con o sin modificaciones metabólicas y colesterol. La función motora del SB lleva residuos no digeridos hasta el colon para su preparación. El SB termina en la válvula ileocecal, estructura esfinteriana que impide el relujo coloileal y conserva la esterilidad del SB.

El colon deshidrata la materia fecal, reduciendo el volumen desde 1 000 a 1 500 mL hasta 100 a 200 mL que finalmente se expulsan por el recto; está colonizado por numerosas bacterias que fermentan carbohidratos no digeribles y ácidos grasos de cadena corta. Otras funciones del microbioma intestinal son modular las actividades inmunitaria y fisiológica. El tiempo de tránsito en el esófago es de segundos, pero la estancia del bolo en el estómago y después en el SB va de minutos a horas; el desplazamiento por el colon necesita, en muchas personas, de 24 h o más. Las características motoras del colon tienen una naturaleza oscilatoria, que facilita la deshidratación lenta de materia fecal. Las contracciones del colon son en vaivén, lo que promueve la desecación fecal. La porción proximal del colon logra el mezclado y la absorción de líquidos; la porción distal presenta contracciones peristálticas y movimientos en masa que logran la expulsión de las heces. El colon termina en el ano, estructura con control voluntario e involuntario que permite retener el bolo fecal hasta ser expulsado en un medio apropiado.

MODULACIÓN INTESTINAL EXTRÍNSECA

La función gastrointestinal (GI) es modificada por factores externos al intestino. El intestino está en continuidad física con el entorno externo. De ese modo, actúan mecanismos de protección contra los efectos nocivos de alimentos, fármacos, toxinas y patógenos. Los mecanismos inmunitarios de la mucosa incluyen poblaciones de linfocitos y células plasmáticas permanentes que se ubican en la capa epitelial y la lámina propia, respaldadas por cadenas de ganglios linfáticos que impiden el paso de sustancias nocivas a la circulación. Los péptidos antimicrobianos secretados en las células de Paneth defienden contra patógenos luminales. Todas las sustancias que se absorben hacia el torrente sanguíneo se filtran a través del hígado por medio de la circulación portal. Los nervios intrínsecos controlan la mayor parte de las actividades básicas del intestino, los impulsos nerviosos extrínsecos modulan muchas funciones. Muchos de los reflejos del SB normales implican vías nerviosas extrínsecas que viajan por los nervios vago y esplácnico. El eje cerebro-tubo digestivo modifica en mayor medida la función en regiones que no se encuentran bajo regulación voluntaria. Por ejemplo, el estrés tiene efectos potentes sobre las funciones motora, secretora y sensitiva del intestino.

DESCRIPCIÓN DE LAS ENFERMEDADES GI

Son resultado de anomalías que se ubican dentro o fuera del tubo digestivo y varían en cuanto a gravedad desde las que generan síntomas leves y no inducen morbilidad a largo plazo, hasta aquellas con síntomas resistentes o de desenlaces adversos. Los padecimientos pueden afectar a un solo órgano o mostrar afectación difusa en muchos sitios.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES GI

Estas enfermedades son manifestaciones de alteraciones de la asimilación de nutrimentos o la evacuación de desechos o de las actividades que dan soporte a estas funciones centrales.

Alteración de la digestión y la absorción Las enfermedades gástricas, intestinales, biliares y pancreáticas pueden alterar la digestión y la absorción. La deficiencia de lactasa produce gas y diarrea tras consumir lácteos y no tiene resultado adverso. Otras deficiencias enzimáticas intestinales generan síntomas similares tras la ingestión de otros carbohidratos simples. La celiaquía, el crecimiento bacteriano excesivo, la enteritis infecciosa, la ileítis de Crohn y el daño por radiación, que modifican la digestión o la absorción de forma más difusa, causan anemia, deshidratación, trastornos electrolíticos o desnutrición. Anomalías de la hipersecreción gástrica, como el síndrome de Zollinger-Ellison, dañan la mucosa intestinal, alteran la activación de las enzimas pancreáticas y aceleran el tránsito por el exceso de ácido gástrico. La obstrucción biliar por estenosis o neoplasias altera la digestión de las grasas. La liberación anómala de enzimas pancreáticas en la pancreatitis crónica o el cáncer pancreático limita la digestión intraluminal y puede conducir a desnutrición.

Alteración de la secreción Algunas enfermedades GI se deben a una mala regulación de la secreción intestinal. La hipersecreción de ácido gástrico ocurre en el síndrome de Zollinger-Ellison, la hiperplasia de células G, el síndrome de antro retenido y en casos de úlceras duodenales. En cambio, los pacientes con gastritis atrófica o anemia perniciosa liberan ácido gástrico escaso o carecen de éste. Las enfermedades inflamatorias e infecciosas del SB y el colon causan la pérdida de líquidos por la alteración de

la absorción o el aumento de la secreción. Entre los padecimientos hipersecretores del SB y el colon más frecuentes están las infecciones virales agudas, las crónicas causadas por *Giardia* o criptosporidios, la proliferación bacteriana excesiva en el SB, diarrea por malabsorción de sales biliares, la colitis microscópica, la diarrea de los diabéticos y el abuso de algunos laxantes. Causas menos frecuentes son los grandes adenomas vellosos del colon y las neoplasias endocrinas, con producción excesiva de transmisores secretagogos de origen tumoral, como el polipéptido intestinal vasoactivo.

Alteración del tránsito intestinal Dichas alteraciones suelen ser consecuencia de obstrucciones mecánicas. La oclusión del esófago casi siempre es resultado de estenosis inducidas por ácido o esofagitis eosinofílica por una neoplasia. La obstrucción pilórica surge por enfermedad ulcerosa péptica o cáncer gástrico. La obstrucción del SB suele ser consecuencia de adherencias, pero a veces aparece en la enfermedad de Crohn y en las estenosis inducidas por radiación o fármacos y, con menor frecuencia, por neoplasias malignas. La causa más frecuente de obstrucción colónica es el cáncer del colon, no obstante que en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), se genera estenosis por inflamación, al igual que tras algunas infecciones, como la diverticulitis o luego de la administración de algunos fármacos.

El retraso de la propulsión también ocurre por alteración motora. La acalasia se caracteriza por peristalsis anómala en el cuerpo del esófago y una relajación incompleta del esfínter esofágico inferior. La gastroparesia consiste en el retraso sintomático del vaciamiento gástrico de los alimentos por alteración de la motilidad del estómago. La pseudoobstrucción intestinal induce retraso intenso del tránsito en el SB por alguna lesión de los nervios entéricos o del músculo liso. El estreñimiento por tránsito lento deriva de una propulsión anómala en todo el colon; también se debe a afectaciones en la vía de salida, como prolapso rectal, intususcepción y alteraciones de la sinergia (una incapacidad para la relajación anal o puborrectal al intentar la defecación).

Los trastornos de tránsito acelerado son menos comunes que los de tránsito lento. El vaciamiento gástrico rápido se presenta en el síndrome del vaciamiento rápido consecutivo a vagotomía, con hipersecreción gástrica, y, en algunos casos, dispepsia funcional y síndrome de vómito cíclico. Los patrones de motilidad intestinal o colónica acentuada son la causa de la diarrea en el síndrome de colon irritable. El tránsito acelerado con hiperdefecación se observa en el hipertiroidismo.

Desregulación inmunitaria Muchos trastornos inflamatorios del tubo digestivo son consecuencia de alteraciones en la función inmunitaria de éste. La inflamación de la mucosa en la celiaquía es consecuencia de la ingestión de alimentos que contienen gluten. Algunas personas con alergia alimentaria también muestran poblaciones inmunitarias alteradas. La gastroenteritis eosinófila es un cuadro inflamatorio en el que hay importante número de eosinófilos en la mucosa. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son trastornos de origen indeterminado que generan daño en la mucosa, en particular al colon. Las colitis microscópicas, las de tipo linfocítico y colagenoso, presentan infiltrados subepiteliales en el colon, sin daño visible de la mucosa. Bacterias, virus y protozoarios pueden producir ileítis o colitis en algunos pacientes. Se ha propuesto que las alteraciones del microbioma intestinal (llamada disbiosis) desencadenan brotes de IBD, celiaquía e IBS.

Alteración de la circulación sanguínea intestinal Algunas regiones del tubo digestivo están expuestas al riesgo variable de daño isquémico por disminución de la perfusión. Se sabe de casos raros de gastroparesia que son consecuencia del bloqueo del tronco celiaco y de las arterias mesentéricas superiores. Trastornos más frecuentes son las isquemias intestinales y del colon, que surgen a causa de embolia arterial, trombosis arterial o venosa y deficiencia de riego por deshidratación, septicemia, hemorragia o disminución del gasto cardiaco. Todos aquellos pueden originar daños en la mucosa, con hemorragia e incluso perforación de la pared intestinal. La isquemia crónica puede ocasionar estenosis intestinal. Algunos casos de enterocolitis por la radiación se caracterizan por disminución del flujo sanguíneo de la mucosa.

Degeneración neoplásica Todo el tubo digestivo es susceptible a degeneración maligna, en diversos grados. En Estados Unidos, el cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente y suele aparecer después de los 50 años de edad. En el mundo, el cáncer gástrico es particularmente prevalente en algunas regiones de Asia. El cáncer esofágico surge con el reflujo crónico de ácido o en personas con el antecedente largo de abuso de alcohol o tabaco. Las neoplasias de yeyuno e íleon son raras y aparecen vinculadas con algunos padecimientos inflamatorios primarios. Los cánceres de ano se manifiestan en zonas en que hubo inflamación o infección de dicho órgano. Las neoplasias malignas de páncreas y conductos biliares ocasionan dolor intenso, reducción de peso e ictericia y conllevan mal pronóstico. El carcinoma hepatocelular casi siempre nace en el marco de la hepatitis viral crónica o de cirrosis de otros orígenes. La mayor parte de las neoplasias GI muestra características histológicas carcinomatosas; sin embargo, también se observan linfomas y tumores de otros tipos celulares.

Trastornos sin anomalías orgánicas evidentes Los trastornos GI más frecuentes no muestran ninguna anomalía en las pruebas bioquímicas o estructurales e incluyen síndrome de colon irritable, dispepsia funcional, dolor torácico funcional y pirosis funcional. Estos trastornos muestran afectaciones de la función motora del tubo digestivo; sin embargo, la relevancia patogénica que tienen es incierta. Las respuestas sensitivas viscerales exageradas a la estimulación nociva pueden inducir malestar en estos trastornos. Los síntomas en otros pacientes se deben a la alteración del procesamiento de las sensaciones de dolor visceral en el SNC. Algunos pacientes con intestino funcional y síntomas intensos tienen trastornos emocionales importantes durante la realización de las pruebas psicométricas. Las anomalías inmunitarias leves pueden contribuir también a los síntomas funcionales.

Influencia genética Si bien muchos trastornos GI se deben a factores del entorno, otros son hereditarios. Los familiares de individuos con IBD tienen predisposición genética a la aparición de la misma. En ciertos trastornos hereditarios, ocurren neoplasias colónicas y esofágicas. Se describen algunos síndromes infrecuentes de dismotilidad de origen genético. Incluso se observa mayor incidencia familiar en los trastornos intestinales funcionales, no obstante esto podría ser un comportamiento secundario aprendido de la enfermedad familiar más que un factor hereditario verdadero.

SÍNTOMAS DE LAS ENFERMEDADES GI

Son frecuentes el dolor abdominal, pirosis, náusea y vómito, alteración de la defecación, hemorragia GI e ictericia (cuadro 314-1).

Dolor abdominal Suele ocurrir en enfermedades GI y en trastornos extraintestinales, como los que afectan al aparato genitourinario, la pared abdominal, el tórax o la columna vertebral. Por lo general, se localiza en la línea media y se define mal; el dolor parietal está circunscrito y el enfermo lo describe con precisión. Las enfermedades inflamatorias dolorosas incluyen úlcera péptica, apendicitis, diverticulitis, enfermedad intestinal inflamatoria, pancreatitis, colecistitis y enterocolitis infecciosa. Otras causas intraabdominales de dolor son la litiasis biliar y la pancreatitis. Los cuadros viscerales no inflamatorios que originan dolor son isquemia mesentérica y

CUADRO 314-1 Causas frecuentes de síntomas comunes del tubo digestivo

DOLOR ABDOMINAL	NÁUSEA Y VÓMITO	DIARREA	HEMORRAGIA DE TUBO DIGESTIVO	ICTERICIA OBSTRUCTIVA
Apendicitis	Fármacos	Infección	Enfermedad ulcerosa	Cálculos en conductos biliares
Litiasis biliar	Obstrucción de tubo digestivo	Escasa absorción de carbohidratos	Esofagitis	Colangiocarcinoma
Pancreatitis	Trastornos motores	Enfermedad inflamatoria intestinal	Várices	Colangitis
Diverticulitis	Trastorno intestinal funcional	Colitis microscópica	Lesiones vasculares	Colangitis esclerosante
Enfermedad ulcerosa	Infección intestinal	Trastorno intestinal funcional	Neoplasias	Estenosis de la ampolla de Vater
Esofagitis	Embarazo	Celiaquía	Divertículos	Carcinoma de la ampolla de Vater
Obstrucción de tubo digestivo	Endocrinopatías	Insuficiencia pancreática	Hemorroides	Pancreatitis
Enfermedad intestinal inflamatoria	Cinetosis	Hipertiroidismo	Grietas o fisuras	Tumor pancreático
Trastorno intestinal funcional	Enfermedades del sistema nervioso central	Isquemia	Enfermedad intestinal inflamatoria	
Vasculopatía		Tumor endocrino	Colitis infecciosa	
Causas ginecológicas				
Cálculos renales				

neoplasias. Las causas más frecuentes de dolor abdominal son el síndrome de colon irritable y la dispepsia funcional.

Pirosis Es una sensación de ardor retroesternal, se notifica de forma intermitente por al menos 40% de la población. En su forma clásica, se piensa que es resultado del reflujo gastroesofágico excesivo de ácido. Sin embargo, algunos pacientes muestran una exposición normal del esófago al ácido y quizá su trastorno provenga de una hipersensibilidad de los nervios que se distribuyen en la mucosa esofágica.

Náusea y vómito Son causados por enfermedades GI, fármacos, toxinas, infecciones agudas y crónicas, endocrinopatías, alteraciones laberínticas y enfermedades del sistema nervioso central. Por lo general las obstrucciones mecánicas del tercio superior del intestino se excluyen como causas de náuseas y vómitos crónicos, sin embargo, también ocasionan síntomas intensos las alteraciones de la propulsión, como la gastroparesia y la pseudoobstrucción intestinal. La náusea y el vómito también son notificados con frecuencia por pacientes con síndrome de colon irritable y trastornos funcionales de la parte superior del intestino (incluida náusea idiopática crónica y vómito funcional).

Alteración de la defecación Es un síntoma frecuente en casos de enfermedades GI. El paciente puede referir el estreñimiento como la defecación poco frecuente, el esfuerzo para defecar, la expulsión de heces duras o una sensación de que la evacuación fue incompleta; entre las causas del estreñimiento están obstrucciones, trastornos motores del colon, fármacos y endocrinopatías, como el hipotiroidismo y el hiperparatiroidismo. Puede haber diarrea en forma de defecaciones frecuentes, expulsión de heces blandas o acuosas, urgencia para defecar o sensación de tenesmo. En el diagnóstico diferencial de la diarrea, hay innumerables entidades patológicas que incluyen infecciones, trastornos inflamatorios, malabsorción y uso de fármacos. El colon irritable origina estreñimiento, diarrea o un cuadro clínico en que alternan uno y otra; es frecuente la expulsión de moco en las heces, en tanto que la expulsión de pus caracteriza a las enfermedades inflamatorias. En casos de malabsorción, aparece esteatorrea.

Hemorragia GI Cualquier porción del tubo digestivo puede sangrar. Con mayor frecuencia, la hemorragia de tubo digestivo alto se manifiesta con melena o hematemesis, y la de la parte baja origina expulsión de sangre rojo vivo o heces de color rojo oscuro. A pesar de lo mencionado, a veces se expulsa por el recto sangre roja que proviene de zonas altas que sangran con abundancia, en tanto que la pérdida lenta de sangre en el colon ascendente puede ocasionar melena. El cuadro clínico inicial de la hemorragia crónica lenta puede ser el de una anemia ferropénica. Las causas más frecuentes de hemorragia de tubo digestivo alto son las enfermedades ulcerosas, la gastroduodenitis y la esofagitis. Otros orígenes son los relacionados con hipertensión portal, neoplasias, desgarros de la unión gastroesofágica y lesiones vasculares. Las causas de hemorragia de tubo digestivo bajo son hemorroides, fisuras anales, divertículos, colitis isquémica, neoplasias, IBD, colitis infecciosa, colitis farmacológica, malformaciones arteriovenosas y otras lesiones vasculares.

Ictericia Es resultado de alguna enfermedad prehepática, intrahepática o poshepática. Las causas poshepáticas incluyen trastornos biliares, como coledocolitiasis, colangitis aguda, colangitis esclerosante primaria y otras estenosis, así como neoplasias y trastornos pancreáticos, como pancreatitis aguda o crónica, estenosis y tumores malignos.

Otros síntomas Éstos también denotan la presencia de alguna enfermedad del tubo digestivo. La disfagia, la odinofagia y el dolor retroesternal inexplicado sugieren algún trastorno esofágico. El paciente con entidades patológicas esofagofaríngeas señala una sensación de globo, que también se observa en trastornos funcionales del tubo digestivo. La pérdida de peso, la anorexia y la fatiga son síntomas inespecíficos de neoplasias malignas, inflamaciones, trastornos motores intestinales y enfermedades pancreáticas, de la mucosa del SB y de diversos padecimientos psiquiátricos. La IBD se vincula con disfunción hepatobiliar, lesiones cutáneas y oculares, así como artritis. La celiaquía puede aparecer junto con la dermatitis herpetiforme. La ictericia puede causar prurito. Diversas enfermedades sistémicas pueden tener manifestaciones GI. A veces, el lupus sistémico origina isquemia intestinal, con un cuadro inicial de dolor o hemorragia. El estrés sobreagudo o las quemaduras graves pueden ocasionar úlceras gástricas.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD GI

Se inicia con la anamnesis y la exploración física minuciosas. En casos específicos, están indicados estudios adicionales para analizar la estructura o la función del tubo digestivo. En algunos pacientes son normales los estudios diagnósticos. En estos casos, se utilizan características sintomáticas validadas para el diagnóstico más firme de un trastorno funcional.

ANAMNESIS

La anamnesis para valorar enfermedad GI posee varios componentes. Las características y la duración de los síntomas sugieren causas específicas. Los síntomas de duración breve por lo común son consecuencia de infección aguda, exposición a toxinas o inflamación o isquemia de comienzo súbito. Los síntomas que han durado mucho denotan la posibilidad de algún cuadro inflamatorio o neoplásico crónico o de un trastorno funcional. La ingestión de alimentos empeora los síntomas originados por obstrucción mecánica, isquemia, IBD y trastornos funcionales GI. Por lo contrario, el consumo de alimentos o de antiácidos puede aplacar los síntomas de úlcera. El dolor de las úlceras surge en intervalos intermitentes que se prolongan durante semanas o meses, en tanto que el de conductos biliares comienza de forma repentina y dura varias horas. El dolor de la inflamación aguda, como en la pancreatitis grave, es intenso y persiste días o semanas. La defecación alivia el malestar en la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de colon irritable. Los trastornos funcionales GI se exacerban con el estrés. El despertar súbito de un sueño profundo por dolor sugiere una causa orgánica más que funcional. La diarrea por malabsorción suele mejorar con el ayuno, en tanto la diarrea secretora persiste aun sin la ingestión de alimentos.

La relación de los síntomas con otros factores reduce los diagnósticos posibles. Los síntomas obstructivos relacionados con cirugía abdominal previa generan la sospecha de adherencias, en tanto la presencia de heces diarreicas tras la gastrectomía o la extirpación de la vesícula biliar apuntan al síndrome de vaciamiento rápido o diarrea poscolecistectomía. El inicio de los síntomas tras un viaje induce a la búsqueda de alguna infección entérica. Los fármacos pueden propiciar dolor, alteración de los hábitos intestinales o hemorragia GI. La celiaquía tiene prevalencia más alta en individuos con ascendencia del norte de Europa, en tanto la IBD es más frecuente en algunas poblaciones judías. Ciertos antecedentes sexuales pueden generar inquietud en cuanto a la presencia de enfermedades de transmisión sexual o inmunodepresión.

Durante casi 40 años, muchos grupos de trabajo han sido convocados para definir criterios sintomáticos que mejoren el diagnóstico de los trastornos funcionales del tubo digestivo y reduzcan al mínimo el número de métodos diagnósticos innecesarios. Los llamados criterios de Roma son los más aceptados y se basan en síntomas. Sin embargo, cuando se comprobaron utilizando los hallazgos de las investigaciones estructurales en el IBS y dispepsia funcional, la especificidad diagnóstica fue de sólo 55 a 75%, lo que indica la necesidad de seleccionar de forma minuciosa las pruebas que se deben utilizar en los pacientes con riesgo elevado de padecer alguna enfermedad orgánica.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Ésta complementa los datos obtenidos en la anamnesis. Las anomalías de los signos vitales aportan indicios diagnósticos y orientan en cuanto a la necesidad de intervenciones inmediatas. La fiebre sugiere inflamación o neoplasia. Se observan cambios ortostáticos cuando hay hemorragia abundante, deshidratación, septicemia o alteraciones del sistema nervioso autónomo. Las alteraciones cutáneas, oculares o articulares pueden apuntar a diagnósticos específicos. El estudio del cuello con valoración de la deglución permite saber si hay disfagia. Las manifestaciones iniciales de las enfermedades cardiopulmonares pueden consistir en dolor abdominal o náusea; por esa razón, es importante explorar los pulmones y el corazón. Por medio del tacto vaginal, se puede saber si el dolor abdominal proviene del aparato reproductor de la mujer. En el tacto rectal, es posible identificar sangre, lo cual denota a veces lesión de la mucosa intestinal o neoplasia o una tumoración inflamatoria palpable como en la apendicitis. Las metabolopatías y los trastornos motores del tubo digestivo se acompañan a veces de neuropatía periférica.

La inspección del abdomen puede revelar la presencia de distensión por obstrucción, tumores o ascitis o anomalías vasculares en el caso de algunas hepatopatías. En la pancreatitis grave, aparecen equimosis. En la auscultación, se detectan soplos o roces por vasculopatías o neoplasias hepáticas. La ausencia de ruidos intestinales es manifestación de íleo adinámico, en tanto que los ruidos de tono alto hiperactivos caracterizan a la obstrucción intestinal. Con la percusión, se valora el tamaño del hígado y también la matidez cambiante propia de la ascitis. En la palpación, se pueden identificar hepatoesplenomegalia y tumoraciones neoplásicas o inflamatorias. La isquemia intestinal desencadena un dolor intenso espontáneo, pero escaso dolor a la palpación. Algunos individuos con dolor visceral tienen molestias generalizadas, en tanto los que tienen dolor parietal o peritonitis

presentan dolor bien delimitado, a menudo con resistencia muscular involuntaria, rigidez o rebote. Las personas con dolor musculoesquelético de la pared abdominal pueden presentar exacerbación del dolor a la palpación con las maniobras de Valsalva o con la elevación de la extremidad inferior en extensión.

MÉTODOS PARA LA VALORACIÓN DEL PACIENTE

Los datos de laboratorio y los estudios radiográficos y gammagráficos ayudan a corroborar el diagnóstico cuando se sospecha la presencia de enfermedades GI. El aparato digestivo también puede estudiarse desde el interior, por medio de endoscopias y mediante el análisis del contenido de la luz. Los resultados de dichos métodos pueden complementarse con técnicas histopatológicas en tejidos del tubo digestivo.

Pruebas de laboratorio Algunos métodos de laboratorio elegidos facilitan el diagnóstico de las enfermedades GI. La anemia ferropénica sugiere pérdida de sangre por la mucosa, en tanto que la deficiencia de vitamina B_{12} puede ser consecuencia de alteraciones del yeyuno-íleon, el estómago o el páncreas. Ambos trastornos pueden ser consecuencia del consumo insuficiente por vía bucal. La leucocitosis y el aumento de la velocidad de eritrosedimentación y de la concentración de la proteína C reactiva son propios de los padecimientos inflamatorios, en tanto la leucopenia se detecta en caso de viremia. El vómito o la diarrea intensos desencadenan trastornos electrolíticos, anomalías acidobásicas y aumento del nitrógeno ureico sanguíneo. La enfermedad pancreaticobiliar o hepática debe sospecharse ante el incremento de las enzimas pancreáticas o hepáticas. Las pruebas tiroideas, el cortisol y las concentraciones de calcio se solicitan para excluir síntomas GI de origen endocrino. Se solicita prueba de embarazo en mujeres con náusea de origen desconocido. Las pruebas serológicas permiten la búsqueda de celiaquía, IBD, conjuntivopatías y síndromes paraneoplásicos de dismotilidad. Las concentraciones hormonales se solicitan si se sospecha neoplasia endocrina. Los tumores intraabdominales sintetizan otros marcadores tumorales que incluyen al antígeno carcinoembrionario CA 19-9 y la α-fetoproteína. Las pruebas en sangre también permiten vigilar el tratamiento farmacológico en algunas afectaciones, como con las concentraciones de metabolitos de las tiopurinas en la IBD. En las regiones donde existe IBD, se están llevando a cabo investigaciones en busca de biomarcadores nuevos que permitan pronosticar la evolución longitudinal y la respuesta al tratamiento. Se toman muestras de otros líquidos corporales en determinadas circunstancias. El líquido ascítico se analiza para detectar infección, neoplasias malignas o signos de hipertensión portal. En la orina, se lleva a cabo detección de un tumor carcinoide, porfiria o intoxicación por metales pesados.

Contenido luminal Puede proporcionar indicios útiles para el diagnóstico. Las muestras de heces se cultivan en busca de patógenos o leucocitos o parásitos o antígeno de *Giardia*. El material de aspiración duodenal se estudia en busca de parásitos o se cultiva para identificar una proliferación bacteriana excesiva. La grasa de las heces se cuantifica en casos de posible malabsorción. Hay elevación de la calprotectina o lactoferrina fecal en enfermedades inflamatorias como IBD. En cuadros diarreicos se miden los electrólitos. Se realiza detección de laxantes si se sospecha abuso de éstos. Con pruebas inmunoquímicas y de DNA en heces, se detecta cáncer de colon en poblaciones con riesgo bajo. El ácido gástrico se mide para excluir la posibilidad de gastrinoma. Se realizan pruebas de pH esofágico para los síntomas resistentes de reflujo de ácido, en tanto que las técnicas de impedancia permiten valorar el reflujo no ácido. El jugo pancreático se analiza para medir la concentración de enzimas o el contenido de bicarbonato y así descartar la insuficiencia exocrina pancreática.

Endoscopia Es útil para valorar el tubo digestivo y puede esclarecer el diagnóstico de las causas de hemorragia, dolor, náusea y vómito, reducción de peso, alteraciones de la función intestinal y fiebre. En el cuadro 314-2, se incluyen las indicaciones más comunes para practicar endoscopia. La de la zona alta del tubo digestivo valora esófago, estómago y duodeno, en tanto que la colonoscopia estudia colon y porción distal del íleon. La endoscopia del tubo digestivo alto es recomendable como el primer método de estudio anatómico en sujetos con hemorragia en dicha zona, sospecha de enfermedad ulcerosa, esofagitis, neoplasia, malabsorción y metaplasia de Barrett, porque es posible observar de manera directa la anomalía y obtener un fragmento para biopsia. La colonoscopia es la técnica más indicada para la detección y la vigilancia de cáncer de colon, así como para el diagnóstico de colitis consecutiva a infección, isquemia, radiación y IBD. Por medio de la sigmoidoscopia, se explora el colon hasta el ángulo esplénico y casi siempre se utiliza para descartar la inflamación u obstrucción distal del colon en personas jóvenes sin riesgo de cáncer de colon. En el caso de hemorragia GI de difícil diagnóstico originada por malformaciones arteriovenosas o úlceras superficiales, la exploración del SB se lleva a cabo mediante enteroscopia, endoscopia con cápsula o enteroscopia con doble globo. La endoscopia con cápsula también permite visualizar la enfermedad de Crohn en el intestino delgado en individuos con estudios de bario negativos. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreaticography*) permite establecer el diagnóstico en la enfermedad pancreática y biliar. La ecografía endoscópica valora la extensión de la enfermedad en caso de neoplasias del tubo digestivo; excluye coledocolitiasis; valora pancreatitis, pseudoquistes pancreáticos y estudio de la continuidad anal.

Un área novedosa es la creación de protocolos imagenológicos nuevos que permitan obtener biopsias ópticas para definir la histología de la mucosa y detectar displasia en ciertas circunstancias. Los métodos utilizados comprenden las imágenes de banda estrecha y la cromoendoscopia en colitis y la endomicroscopia confocal con láser y la tomografía con coherencia óptica en el esófago de Barrett y vigilancia del cáncer gástrico.

Estudios radiográficos y gammagráficos Con los estudios radiográficos, se valoran enfermedades de estructuras del intestino y extraluminales. El uso del material de contraste ingerido o aplicado por el recto, como el bario, permite la definición de la mucosa; mediante la radiografía con medio de contraste, también se pueden analizar el tránsito intestinal y la disfunción del piso pélvico. La deglución de la papilla de bario es el procedimiento inicial usado para valorar la disfagia y descartar anillos o estenosis leves y buscar acalasia, en tanto que los estudios radiográficos GI con material de contraste en el yeyuno-íleon permiten identificar con certeza tumores intestinales e ileítis de Crohn. Los enemas de contraste se realizan cuando no se obtienen resultados satisfactorios o está contraindicada la colonoscopia. Por medio de la ecografía y la tomografía computarizada

CUADRO 314-2 Indicaciones frecuentes para endoscopia

ENDOSCOPIA DEL TUBO DIGESTIVO ALTO	COLONOSCOPIA	COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA	ECOGRAFÍA Y ENDOSCOPIA	ENDOSCOPIA CON CÁPSULA	ENDOSCOPIA CON DOBLE GLOBO
Dispepsia a pesar del tratamiento Dispepsia con signos de enfermedad orgánica Vómito resistente al tratamiento Disfagia Hemorragia de tubo digestivo alto Anemia Pérdida de peso Malabsorción Anomalías radiográficas de biopsia Polipectomía Colocación de gastrostomía Vigilancia de la metaplasia de Barrett Paliación de neoplasias Muestras de tejido y líquido duodenal Extracción de cuerpos extraños Ablación endoscópica de la mucosa o de la mucosa displásica de Barrett Endoprótesis en sitios de estenosis	Detección de cáncer Hemorragia de tubo digestivo bajo Diarrea Polipectomía Obstrucción Anomalías radiográficas y de biopsia Vigilancia del cáncer: antecedentes familiares, antecedentes de pólipos o cáncer, colitis Paliación de neoplasias Extracción de cuerpos extraños Colocación de endoprótesis en sitios de estenosis	Ictericia Síntomas después de intervenciones quirúrgicas en conductos biliares Colangitis Pancreatitis por litiasis biliar Tumor en páncreas, conductos biliares o ampolla de Vater Pancreatitis no explicada Pancreatitis con dolor persistente Fístulas Anomalías radiográficas y de biopsia Drenaje pancreático biliar Obtención de muestras de bilis Manometría en esfínter de Oddi	Estadificación de neoplasias Identificación y biopsia de tumoraciones submucosas Cálculos en colédoco Pancreatitis crónica Drenaje de pseudoquiste Continuidad anal	Hemorragia de tubo digestivo de origen desconocido Sospecha de enfermedad de Crohn en el intestino delgado	Ablación de fuentes de hemorragia en intestino delgado Biopsia de úlceras o tumores sospechosos en intestino delgado

(CT, *computed tomography*) se valoran regiones que no son accesibles al endoscopio o a los estudios con material de contraste, como hígado, páncreas, vesícula biliar, riñones y el plano retroperitoneal y son útiles para diagnosticar tumores, colecciones de líquido, hipertrofia de órganos y, en el caso de la ecografía, cálculos biliares. La colonografía con CT y la resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) parecen ser una alternativa a la exploración colonoscópica en la detección sistemática del cáncer colónico. La MR permite estudiar los conductos pancreaticobiliares para descartar neoplasias, cálculos y colangitis esclerosante, y detectar tumores hepáticos benignos o malignos. La enterografía especializada con CT o MR permite determinar la intensidad de la IBD. La angiografía excluye la isquemia mesentérica e identifica la diseminación de las neoplasias. Las técnicas colangiográficas también permiten el acceso al árbol biliar cuando existe ictericia obstructiva. La CT y la MR pueden diagnosticar oclusión mesentérica, con lo cual se limita la exposición a los medios de contraste angiográficos. La CT por emisión de positrones puede diferenciar entre enfermedad maligna y benigna en varios aparatos y sistemas.

Los gammagramas valoran anomalías estructurales y cuantifican el tránsito luminal. Los gammagramas con radioisótopos para detectar hemorragias localizan los sitios sangrantes en casos de hemorragia abundante, a fin de orientar el tratamiento con endoscopia, angiografía o cirugías. El uso de gammagramas con leucocitos marcados con isótopos radiactivos permite identificar abscesos intraabdominales no detectados en la CT. Los datos de la gammagrafía de los conductos biliares complementan los de la ecografía en la valoración de la colecistitis. La gammagrafía para cuantificar el vaciamiento esofágico y gástrico es una técnica con utilidad probada, en tanto que se usan con menor frecuencia los procedimientos para medir el tránsito por el yeyuno-íleon o el colon.

Estudios histopatológicos Las biopsias endoscópicas de mucosa valoran enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas. Las biopsias rectales profundas facilitan el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung o amiloidosis. La biopsia hepática está indicada en sujetos con anomalías en la función hepática, ictericia inexplicada, después del trasplante de hígado para descartar un rechazo y para definir el grado de inflamación en casos de hepatitis viral crónica antes de dar los antivirales. Las biopsias guiadas por CT o ecografía valoran enfermedades intraabdominales inaccesibles por endoscopia.

Pruebas funcionales Éstas son útiles cuando las pruebas estructurales no son diagnósticas. Además de los análisis de ácido gástrico y función pancreática, las técnicas manométricas regionales permiten la valoración funcional de la actividad motora. La manometría esofágica es útil si se sospecha acalasia, la manometría de SB valora la pseudoobstrucción y la manometría de colon estudia la inercia de esta porción de intestino. Ahora se dispone de una cápsula inalámbrica para valorar la motilidad, con la cual se pretende cuantificar el tránsito y la actividad contráctil del estómago, el intestino delgado y el colon, en una sola prueba. La manometría anorrectal con prueba de expulsión de globo se utiliza en caso de incontinencia de origen indeterminado o estreñimiento por disfunción de la vía de salida. La manometría anorrectal y la electromiografía también valoran la función anal en caso de incontinencia fecal. En la manometría de los conductos biliares, se busca identificar la disfunción del esfínter de Oddi, ante un dolor inexplicado de dichos conductos. La determinación de hidrógeno en el aliento mientras el paciente guarda ayuno luego de administrar monosacárido u oligosacárido VO, permite detectar intolerancia a carbohidratos y proliferación bacteriana en el intestino delgado. La prueba del aliento con urea busca infección persistente por *Helicobacter pylori*, y la prueba del aliento con vaciamiento gástrico recientemente aprobada es una alternativa a la gammagrafía para el diagnóstico de gastroparesia.

TRATAMIENTO

Enfermedad del tubo digestivo

Los tratamientos dependen de la causa de los síntomas; hoy en día, incluyen modificaciones de la alimentación, fármacos, tratamiento de la disbiosis intestinal, técnicas endoscópicas o radiográficas invasivas, cirugías y métodos orientados a corregir influencias externas.

En vista de la predisposición hereditaria de muchas enfermedades cirugías, en algunos pacientes está indicado realizar pruebas genéticas.

MODIFICACIÓN NUTRICIONAL

Consiste en medidas terapéuticas que aplacan los síntomas, corrigen alteraciones patológicas o sustituyen la ingestión normal de alimentos con el uso de fórmulas entéricas o parenterales. Los cambios que mejoran los síntomas pero no revierten una anomalía orgánica son la restricción de lactosa por deficiencia de lactasa, alimentos líquidos en las gastroparesias, restricción de carbohidratos con el síndrome de vaciamiento rápido y alimentación con bajos FODMAP (*fermentable oligo dimonosaccharides and polyols* [oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables]) en el síndrome de colon irritable. Un ejemplo de modificación que sirve como tratamiento primario para corregir la inflamación de la mucosa es la dieta sin gluten en la celiaquía. Las dietas de eliminación mejoran la histología en algunos casos de esofagitis eosinofílica. Los triglicéridos de cadena media administrados por vía intestinal sustituyen las grasas normales en las personas con síndrome de intestino corto o afectación grave del íleon. En pacientes que no pueden deglutir con seguridad, se administran líquidos por gastrostomía. Se considera la alimentación entérica por yeyunostomía en los síndromes de dismotilidad gástrica que impiden la alimentación por el estómago. La sobrealimentación intravenosa se utiliza en personas con disfunción generalizada del tubo digestivo que no toleran o no pueden mantenerse con nutrición entérica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se cuenta con algunos fármacos para tratar las enfermedades GI. Se gastan recursos considerables en medicamentos de venta sin receta. Se ofrecen muchos fármacos de prescripción para tratamiento continuo o a corto plazo. Los tratamientos alternativos tienen gran aceptación, cuando no se obtiene alivio con el tratamiento tradicional.

Fármacos de venta libre Se utilizan para combatir síntomas GI leves. Los antiácidos y los antagonistas de receptores histamínicos H_2 aplacan los síntomas por reflujo gastroesofágico mientras que los antiflatulentos, la dispepsia. Los inhibidores más potentes de la secreción de ácido, como los antagonistas de la bomba de protones, se venden sin receta para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) crónica. Los complementos de fibra, los ablandadores de heces, los enemas y los laxantes se utilizan para el estreñimiento. Los laxantes se catalogan como estimulantes osmóticos (que incluyen preparaciones isotónicas que contienen polietilenglicol) y carbohidratos con absorción limitada. Los antidiarreicos de venta libre incluyen subsalicilato de bismuto, combinaciones con caolín pectina y loperamida. Los complementos de enzimas incluyen píldoras de lactasa para pacientes con intolerancia a la lactosa y galactocinasa α bacteriana para la flatulencia excesiva. Existen cápsulas de venta libre que contienen aceite de menta para las molestias en el IBS y la dispepsia, mientras que los antiflatulentos y adsorbentes reducen los síntomas ocasionados por el gas. Debe vigilarse el uso de fármacos de venta libre por periodos prolongados para síntomas crónicos y persistentes.

Fármacos de venta con receta Estos fármacos se han aprobado para diversas enfermedades GI. Se recomiendan los supresores potentes de la secreción de ácido para la GERD, incluidos los inhibidores de la bomba de protones, cuando los de venta libre resultan insuficientes. En ocasiones excepcionales se utilizan citoprotectores para las úlceras intestinales proximales. Los procinéticos estimulan la propulsión del tubo digestivo en la gastroparesia y la pseudoobstrucción. Los inductores de la secreción se prescriben en caso de estreñimiento resistente a otros fármacos y en caso de estreñimiento por opiáceos se ofrecen antagonistas periféricos de los mismos. Los antidiarreicos de venta con receta incluyen opioides, antiespasmódicos anticolinérgicos, tricíclicos, quelantes de ácidos biliares y antagonistas de la serotonina. Los antiespasmódicos y los antidepresivos también son útiles para el tratamiento del dolor abdominal funcional; y los narcóticos se utilizan para el control del dolor en padecimientos orgánicos, como las neoplasias diseminadas y la pancreatitis crónica. Los antieméticos de distintas clases reducen la náusea y el vómito. Las enzimas pancreáticas potentes disminuyen la malabsorción y el dolor causado por la enfermedad pancreática. Los antisecretores, como el octreótido, un análogo de la somatostatina, se utilizan para los trastornos con hipersecreción. Los antimicrobianos se administran para la enfermedad ulcerosa generada por *Helicobacter pylori*, diarrea infecciosa, diverticulitis, crecimiento excesivo de bacterias intestinales y enfermedad de Crohn. Los antiinflamatorios y los inmunodepresores se usan en la colitis ulcerosa, la colitis microscópica, la celiaquía resistente y la vasculitis intestinal. La quimioterapia con o sin radioterapia se ofrece en caso de neoplasias GI. La mayor parte de éstas responde mal a este tipo de tratamiento, en tanto los linfomas pueden curarse con la misma intervención.

Tratamientos complementarios y medicina alternativa Éstos se comercializan para los síntomas GI específicos. Jengibre, acupresión y acues-

timulación se recomiendan para el control de la náusea, en tanto se ha estudiado la piridoxina para el tratamiento de ese síntoma durante el primer trimestre del embarazo. Preparaciones herbolarias como STW 5 (Iberogast, mezcla de 9 hierbas) son útiles en los casos de dispepsia funcional y IBS. Las preparaciones de enzimas pancreáticas con baja potencia se venden como coadyuvantes generales para la digestión, pero hay pocos datos de eficacia.

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS HACIA LA DISBIOSIS INTESTINAL

Algunos casos de IBS con diarrea persistente responden a los antibióticos no absorbibles. Los antibióticos VO constituyen el pilar del tratamiento de la proliferación bacteriana. Los probióticos que contienen cultivos bacterianos activos y los prebióticos que nutren de manera selectiva a las bacterias comensales no nocivas, se utilizan como complementos en muchos casos de diarrea infecciosa y IBS. El trasplante de heces fecales de donante en el colon por medio de colonoscopia o enema es un tratamiento efectivo y aceptado para la colitis recurrente y rebelde por *Clostridium difficile.*

ENDOSCOPIA Y RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTAS

En el tratamiento de enfermedades GI, a menudo se efectúan intervenciones luminales simples. Con la aspiración por sonda nasogástrica, se descomprime la zona alta del tubo digestivo en caso de íleo adinámico u obstrucción mecánica. El lavado nasogástrico por medio de solución salina o agua en las personas con hemorragia de tubo digestivo alto permite conocer la rapidez con que se pierde sangre y ayuda a evacuar el líquido hemático antes de la endoscopia. Es posible emprender la alimentación entérica por una sonda nasogástrica o nasoentérica. Los enemas alivian la retención fecal o ayudan en la evacuación de gases en caso de pseudoobstrucción colónica aguda. Se puede dejar una sonda rectal colocada para permitir la eliminación del gas en la parte distal del colon en pacientes con pseudoobstrucción colónica y otros trastornos que evolucionan con distensión del colon.

La endoscopia es útil con fines diagnósticos y terapéuticos. Se utiliza para controlar la hemorragia por úlceras, malformaciones vasculares, tumores, várices y hemorroides. La ligadura de várices y hemorroides con bandas elásticas, colocadas mediante endoscopia, detiene la hemorragia de estos sitios, en tanto que pueden usarse grapas colocadas de manera endoscópica para ocluir sitios de hemorragia arterial. Los aerosoles de cianoacrilato y polvo hemostático han sido estudiados para detener la hemorragia GI intensa. Con la endoscopia se pueden extirpar pólipos o reducir el volumen de las neoplasias que estrechan la luz. La colonoscopia se utiliza para retirar el gas luminal en algunos casos de pseudoobstrucción colónica. En algunos casos, la resección endoscópica de la mucosa y las técnicas con radiofrecuencia permiten la ablación de las lesiones de esófago de Barrett con displasia o el cáncer superficial y cáncer gástrico incipiente. La obstrucción de la luz intestinal y el árbol pancreático biliar se alivia con dilatación endoscópica o colocando endoprótesis de plástico o metal expandibles. La colangioscopia ayuda con la litotripsia en el conducto biliar común, la ablación de pequeños tumores ductales y la colocación de endoprótesis en la vesícula biliar para facilitar el drenaje en los que no son candidatos quirúrgicos. También se han diseñado métodos endoscópicos para la pancreatocistogastrostomía, necrosectomía pancreática y la colocación de marcadores de referencia para dirigir la radioterapia pancreática y rectal. La endoscopia es útil para introducir una sonda de alimentación gástrica. La miotomía endoscópica transbucal se realiza actualmente en el esfínter esofágico inferior en la acalasia y en el píloro en la gastroparesia por endoscopistas capacitados. Se dispone de tratamientos endoscópicos para el reflujo ácido. Asimismo, se utilizan métodos bariátricos endoscópicos como la colocación de globos intragástricos, tratamiento de aspiración, gastroplastia y derivación duodenal.

Las técnicas radiológicas son útiles en enfermedades GI. La hemorragia que no se controla con intervención endoscópica se trata por medios angiográficos; las estenosis se tratan con dilatación o endoprótesis por endoscopia. Enemas con medio de contraste reducen el vólvulo y evacuan el aire en la pseudoobstrucción colónica. El drenaje por CT o ecografía en muchos casos evita la cirugía. La colangiografía transhepática percutánea alivia la obstrucción biliar cuando está contraindicada la ERCP. Se utiliza la derivación portosistémica intrahepática yugular para hemorragia por várices que no se corrigen con endoscopia. Se pueden fragmentar cálculos biliares en pacientes no elegibles para cirugía. Algunos métodos radiológicos tienen ventaja sobre la endoscopia para la gastroenterostomía. Los catéteres venosos centrales pueden colocarse con el auxilio de técnicas radiológicas.

CIRUGÍA

La cirugía se realiza para curar la enfermedad, controlar los síntomas sin curación, mantener la nutrición o como paliativo en caso de neoplasias no curables. Se pueden curar con cirugía trastornos como diverticulitis, colecistitis, apendicitis y abscesos intraabdominales, mientras que se controlan los síntomas, por ejemplo, en el caso de enfermedad de Crohn. La cirugía es obligada para complicaciones de úlceras como hemorragia, obstrucción, perforación y obstrucción intestinal que no responde al tratamiento conservador. Se realiza funduplicatura de la unión gastroesofágica para esofagitis ulcerosa grave y reflujo ácido resistente al tratamiento. La acalasia responde a las cirugías que reducen el tono del esfínter esofágico inferior. Para trastornos motores se ha utilizado la implantación de estimuladores eléctricos y de dispositivos eléctricos para esfínteres artificiales en casos de incontinencia fecal. Puede ser necesaria la cirugía para colocar sondas de yeyunostomía para alimentación a largo plazo. La decisión de realizar la cirugía depende del contexto clínico. En todos los casos los beneficios de la operación se comparan con las posibles complicaciones posoperatorias.

TRATAMIENTO DIRIGIDO A INFLUENCIAS EXTERNAS

Algunos síntomas gastrointestinales responden a tratamientos psicológicos, incluida la psicoterapia, modificación conductual e hipnosis, por ejemplo, en trastornos funcionales del colon. Los pacientes con disfunción psicológica y con poca respuesta al tratamiento dirigido se benefician de estas formas de tratamiento. Los métodos de biorretroalimentación se han aceptado para el tratamiento de incontinencia fecal resistente al tratamiento o el estreñimiento ocasionado por disinergia.

LECTURAS ADICIONALES

Beg S *et al*.: The use of optical imaging techniques in the gastrointestinal tract. Frontline Gastroenterol 7:207, 2016.

Goodman RP, Chung DC: Clinical genetic testing in gastroenterology. Clin Transl Gastroenterol 7:e167, 2016.

Panes J *et al*.: Advances in use of endoscopy, radiology, and biomarkers to monitor inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 152:362, 2017.

Peery AF *et al*.: Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. Gastroenterology 149:1731, 2015.

Schreuders EH *et al*.: Advances in fecal tests for colorectal cancer screening. Curr Treat Options Gastroenterol 14:152, 2016.

Weilert F, Binmoeller KF: New endoscopic technologies and procedural advances for endoscopic hemostasis. Clin Gastroenterol Hepatol 14: 1234, 2016.

315 Endoscopia de tubo digestivo

Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

La endoscopia del tubo digestivo se intentó durante más de 200 años, pero la introducción de gastroscopios semirrígidos a la mitad del siglo XX marcó el amanecer de la era de la endoscopia moderna. A partir de los grandes avances en la tecnología endoscópica, se han observado cambios espectaculares en el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades del tubo digestivo. Los instrumentos endoscópicos innovadores y las modalidades endoscópicas terapéuticas siguen ampliando el uso de la endoscopia en la atención del paciente.

Los endoscopios flexibles actuales ofrecen imágenes electrónicas de video generadas por un dispositivo de carga acoplada en la punta del endoscopio. El mando del operador permite desviar la punta del endoscopio; una serie de haces de fibra óptica o diodos emisores de luz iluminan la punta del endoscopio; y los distintos canales para trabajar permiten lavar, succionar e introducir instrumentos **(fig. 315-1)**. Los cambios progresivos en el diámetro y rigidez de los endoscopios han hecho más fácil el procedimiento y mejorado la tolerancia del paciente.

FIGURA 315-1 Endoscopio del aparato digestivo. Se muestra un colonoscopio convencional con perillas que regulan la desviación de la punta, botones para la succión e insuflación de aire (*flechas sencillas*) y un canal de trabajo para introducir accesorios (*flechas dobles*).

PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

ENDOSCOPIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO

Para la endoscopia de tubo digestivo alto, también denominada esofagogastroduodenoscopia (EGD), se pasa un endoscopio flexible por la boca hacia el esófago, el estómago, el bulbo duodenal y la segunda porción del duodeno. El procedimiento es el método más adecuado para explorar la mucosa del tubo digestivo proximal **(fig. 315-2)**. Si bien la serie radiográfica gastroduodenal tiene una exactitud similar para el diagnóstico de úlcera duodenal **(fig. 315-3)**, la EGD es mejor para la detección de úlceras gástricas **(fig. 315-4)** y las lesiones planas de la mucosa, como el esófago de Barrett **(fig. 315-5)**; asimismo, permite la obtención directa de biopsias y el tratamiento endoscópico. En Estados Unidos, se administra sedación intravenosa consciente a la mayor parte de los pacientes para disminuir la ansiedad y el malestar que genera el procedimiento; no obstante, en muchos países la EGD se lleva a cabo de manera sistemática tan sólo con anestesia faríngea tópica. La tolerancia del paciente a la EGD que se realiza sin sedación mejora si se utiliza un endoscopio ultradelgado, de 5 mm de diámetro, que puede pasarse ya sea por la boca o la nariz.

COLONOSCOPIA

Consiste en pasar un colonoscopio flexible por el conducto anal, hacia el recto y el colon. En >95% de los casos, se llega al ciego y a menudo es posible examinar el íleon terminal **(fig. 315-6)**. La colonoscopia es el método de referencia para las imágenes de la mucosa del colon **(fig. 315-7)**. La colonoscopia tiene sensibilidad mayor que el enema con bario para la colitis **(fig. 315-8)**, los pólipos **(fig. 315-9)** y el cáncer **(fig. 315-10)**. La colonografía mediante CT es una técnica que está surgiendo y compite con la colonoscopia en cuanto a la exactitud para detectar los pólipos y el cáncer, aunque puede no ser sensible para la detección de lesiones planas, como los pólipos dentados **(fig. 315-11)**. En Estados Unidos, suele administrarse sedación consciente antes de la colonoscopia, pero en muchos casos con un paciente dispuesto y un técnico hábil se puede hacer el procedimiento sin sedación.

SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBLE

La sigmoidoscopia flexible es similar a la colonoscopia, pero sólo visualiza el recto y una porción variable del hemicolon izquierdo, de manera característica hasta 60 cm respecto del borde anal. Este procedimiento produce cólico intestinal, pero es breve y suele realizarse sin sedación. La sigmoidoscopia flexible se aplica sobre todo para la valoración de la diarrea y la hemorragia de la región distal del recto.

ENDOSCOPIA DEL INTESTINO DELGADO

En la actualidad se utilizan tres técnicas para valorar el intestino delgado, con mucha frecuencia en pacientes que presentan una hemorragia con posible origen en el intestino delgado. Para la *endoscopia con cápsula*, el sujeto deglute una cápsula desechable que contiene un chip con cámara fabricada con tecnología CMOS (CMOS, *complementary metal-oxide-semiconductor*). Se transmiten imágenes fijas a color **(fig. 315-12)** por vía inalámbrica hacia un receptor, con velocidad de varios cuadros por segundo, hasta que la batería de la cápsula se agota o cuando se elimina al defecar. La endoscopia con cápsula permite visualizar una mayor extensión de la mucosa del intestino delgado en comparación con el endoscopio convencional, en la actualidad es sólo un procedimiento diagnóstico. Los pacientes con antecedente de cirugía intestinal previa o enfermedad de Crohn tienen el riesgo de retener la cápsula en el sitio de una estenosis intestinal oculta desde el punto de vista clínico y en ellos muchas veces está indicado administrar una "cápsula de permeabilidad" que consta de material biodegradable radiológicamente opaco.

Para la *enteroscopia de avance* se utiliza un endoscopio largo similar en diseño a un panendoscopio. El enteroscopio se introduce hasta el intestino delgado, en ocasiones con ayuda de una cubierta que le confiere rigidez y se extiende de la boca al intestino delgado. Suele alcanzarse el yeyuno (en su porción proximal o media) y el canal del instrumento permite la obtención de biopsias y el tratamiento endoscópico.

La inserción más profunda en el intestino delgado puede lograrse mediante *enteroscopia con globo único* o *doble* o bien con un sobretubo como tornillo que gira (enteroscopia espiral) para plegar el intestino delgado sobre el endoscopio **(fig. 315-13, video V5-1)**. En la enteroscopia con globo es posible visualizar todo el intestino delgado en algunos pacientes, cuando se utiliza tanto la vía oral como la anal. Pueden tomarse biopsias y

A

B

FIGURA 315-2 Exploración endoscópica alta normal. ***A.*** Esófago. ***B.*** Unión gastroesofágica. ***C.*** Fondo gástrico. ***D.*** Cuerpo gástrico. ***E.*** Antro gástrico. ***F.*** Píloro. ***G.*** Bulbo duodenal. ***H.*** Segunda porción del duodeno.

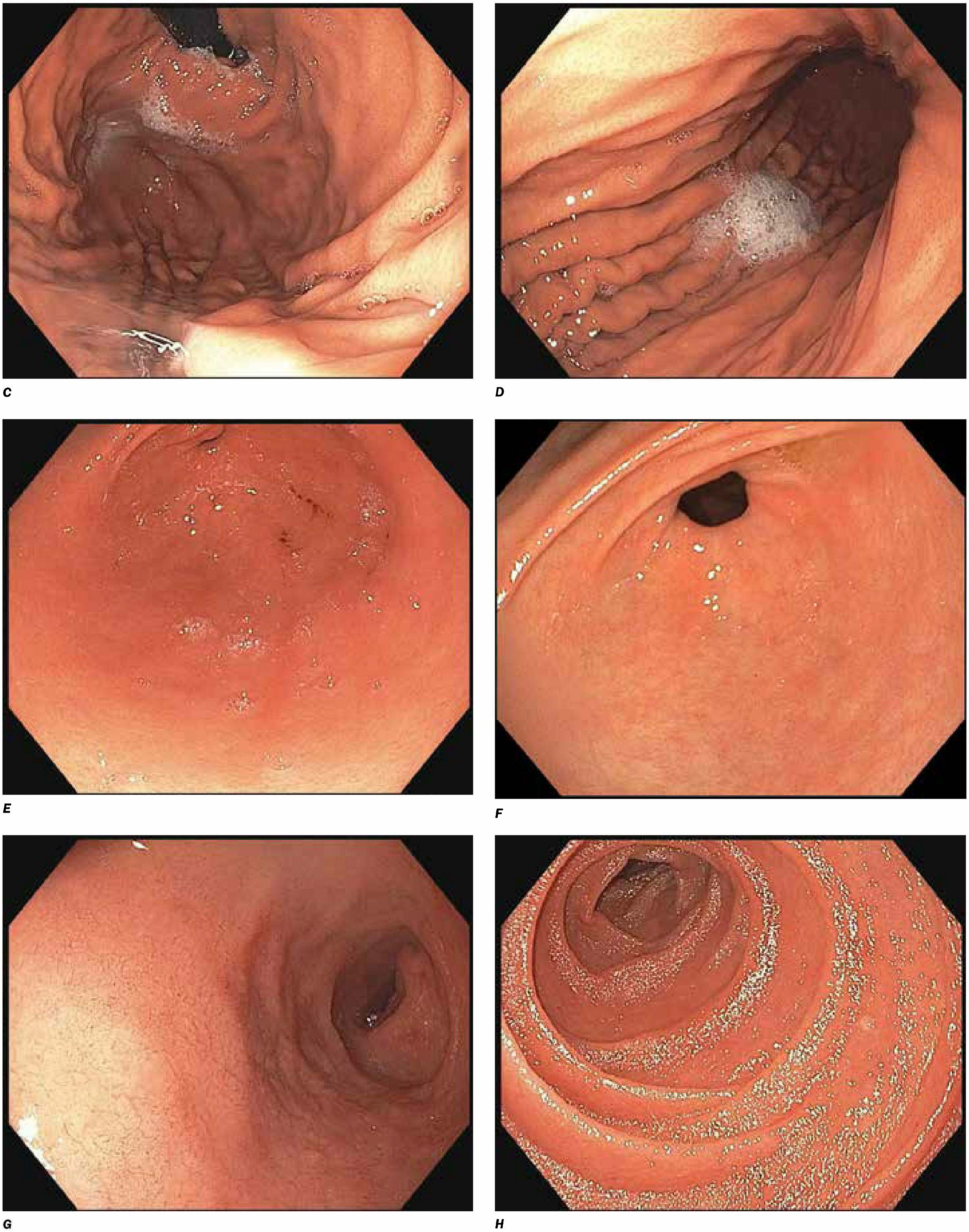
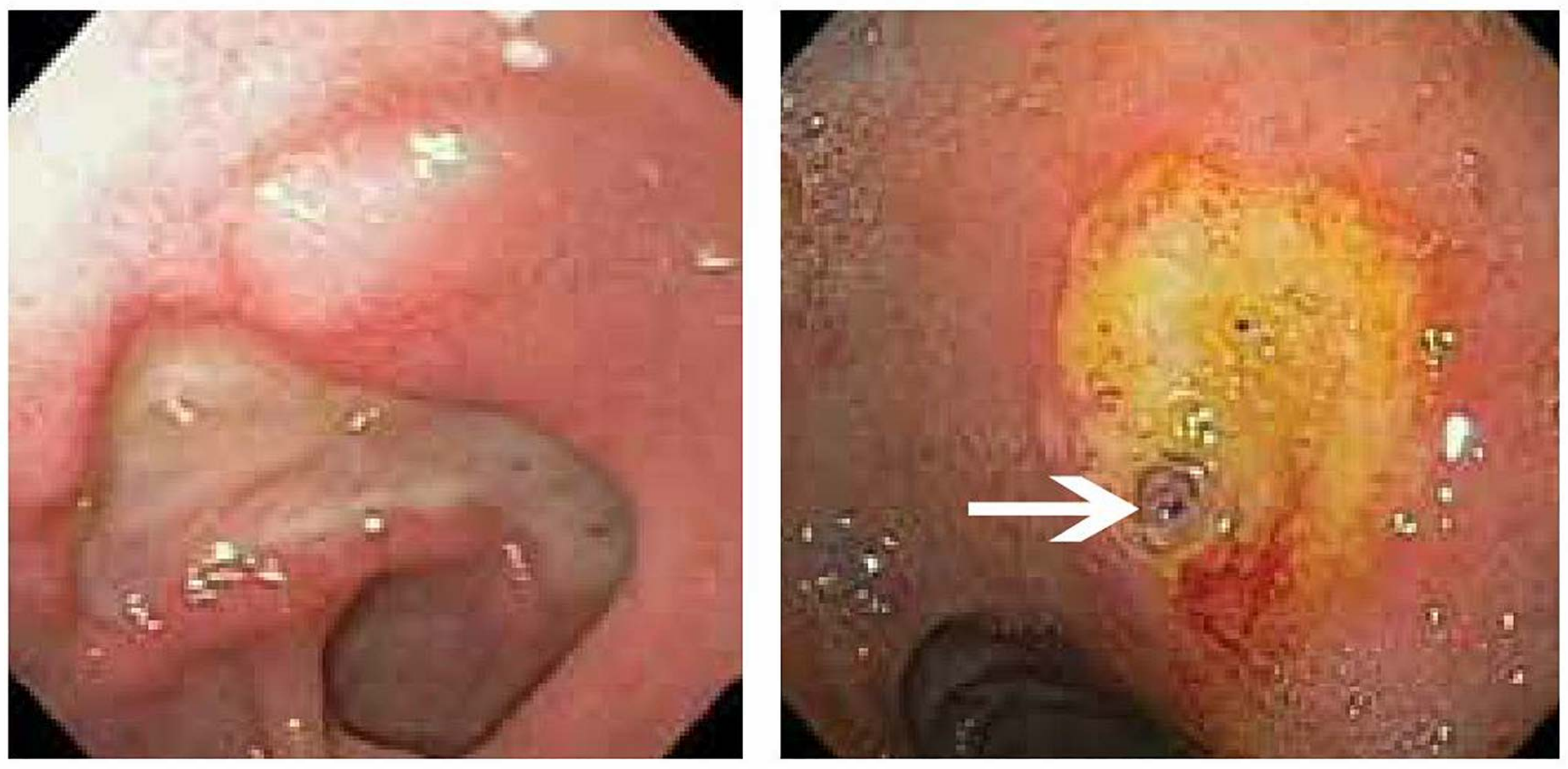
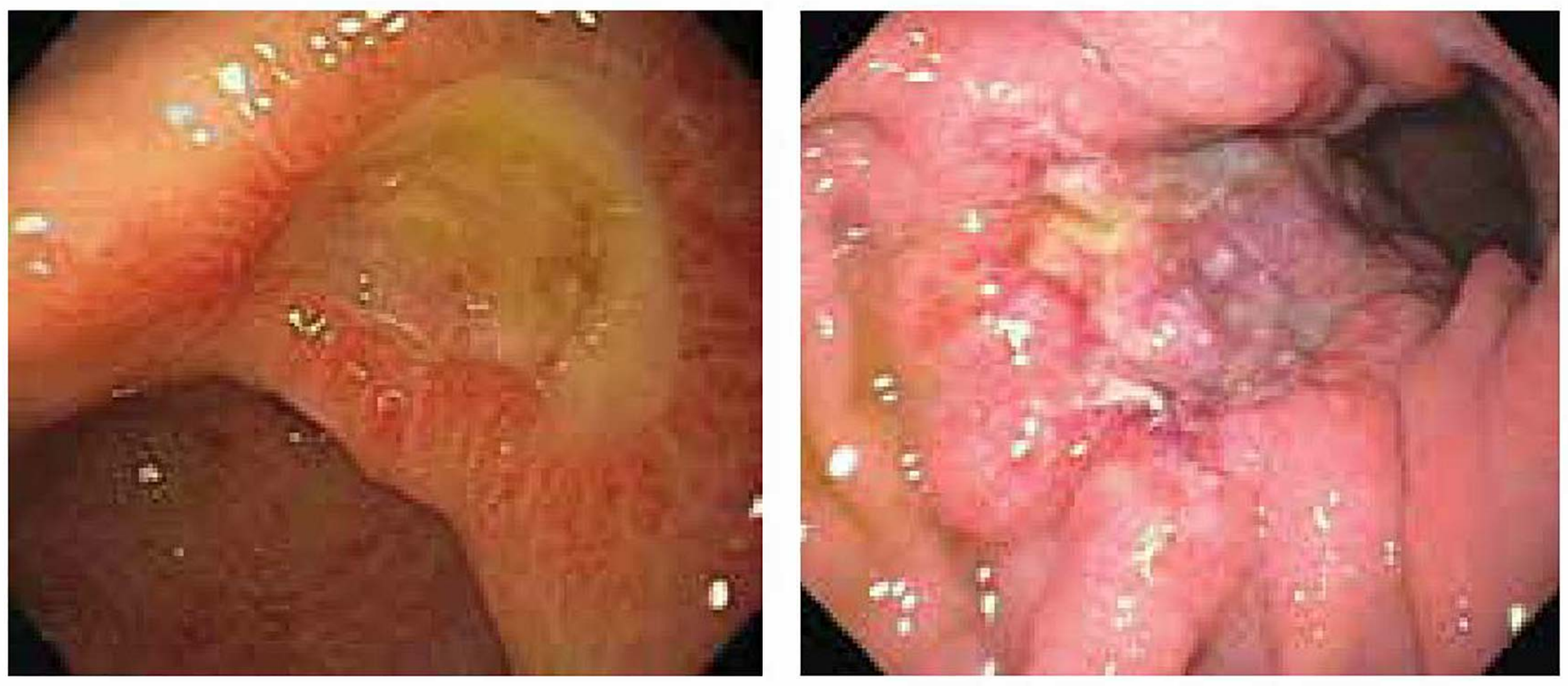


FIGURA 315-2 (*Continuación*)



A B

FIGURA 315-3 Úlceras duodenales. *A.* Úlcera con base limpia. ***B.*** Úlcera con vaso visible (*flecha*) en un paciente con hemorragia reciente.



A B

FIGURA 315-4 Úlceras gástricas. *A.* Úlcera gástrica benigna. ***B.*** Úlcera gástrica maligna que afecta la curvatura mayor del estómago.

aplicarse medidas terapéuticas endoscópicas durante el proceso de visualización del intestino delgado **(fig. 315-14)**.

COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA

Durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), se introduce un endoscopio con visión lateral por la boca hasta el duodeno, se identifica el ámpula de Vater y con un catéter plástico delgado acanalado, se introduce material de contraste hacia el conducto biliar y el conducto pancreático bajo guía fluoroscópica **(fig. 315-15)**. Si existe indicación, es posible abrir el esfínter de Oddi con la técnica de esfinterotomía endoscópica **(fig. 315-16)**. Es posible recuperar cálculos de los conductos, realizarse biopsias, dilatarse estenosis o aplicar endoprótesis en ellas **(fig. 315-17)**, así como colocar endoprótesis si hay fuga ductal **(fig. 315-18)**. Es frecuente que se lleve a cabo la ERCP con fines terapéuticos, pero sigue siendo importante para el diagnóstico, y para obtener muestras hísticas del conducto biliar.

ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

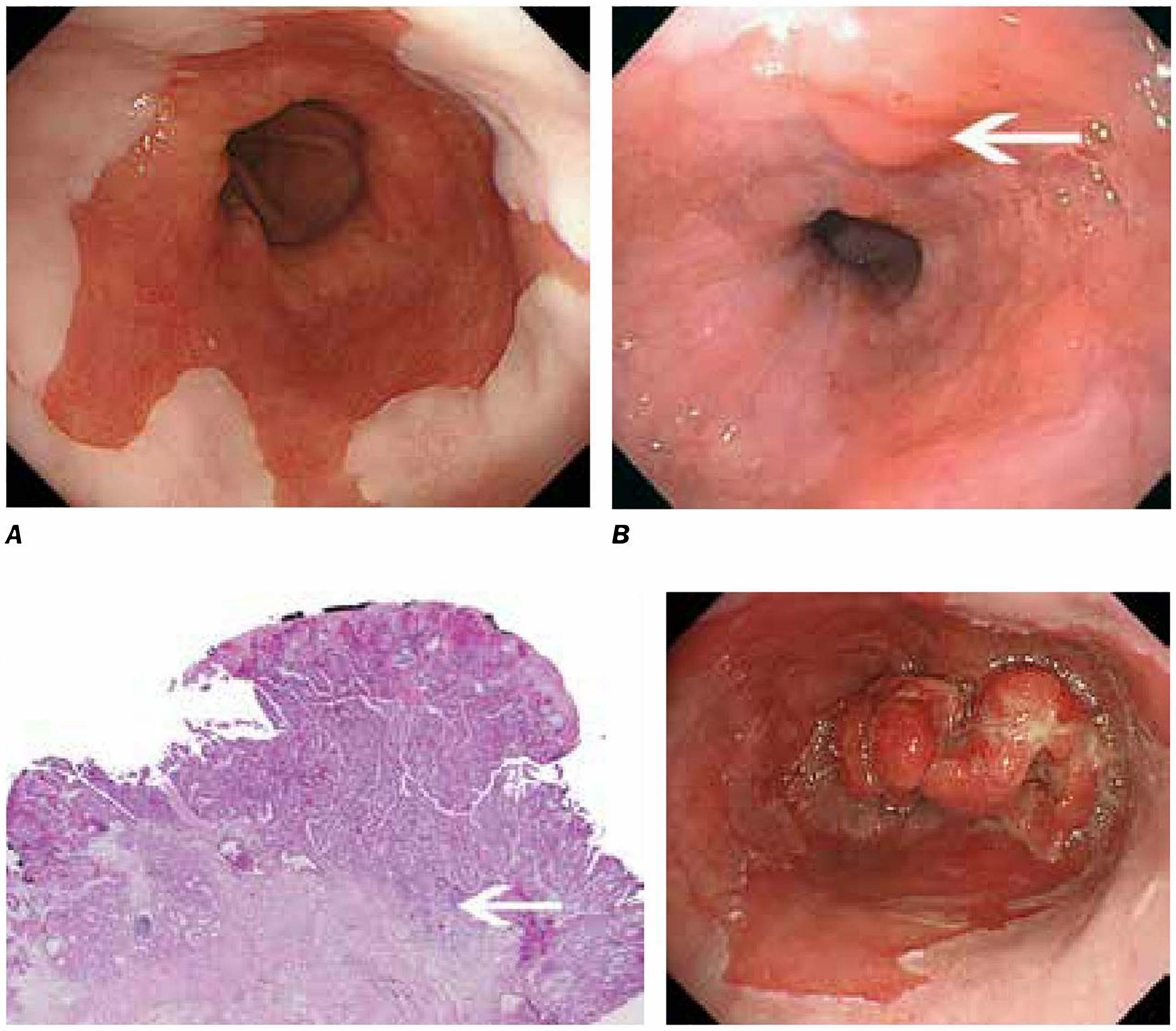
La ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) utiliza transductores ultrasónicos de alta frecuencia que se incorporan en la punta de un endoscopio flexible. Se obtienen imágenes ecográficas de la pared intestinal y los órganos adyacentes, los vasos y los ganglios linfáticos y otras estructuras. Al sacrificar la profundidad de la penetración de la ecografía y llevar el transductor ultrasónico cerca del área de interés mediante la endoscopia, se obtienen imágenes de alta resolución. La EUS ofrece la estadificación local preoperatoria más exacta en las neoplasias esofágicas, pancreáticas y rectales **(fig. 315-19)**, pero no detecta las metástasis más distantes. La EUS también resulta eficaz para el diagnóstico de litiasis del conducto biliar, enfermedad de la vesícula biliar, lesiones intestinales submucosas y pancreatitis crónica. Es posible obtener aspiraciones con aguja fina y biopsias profundas de tumoraciones y ganglios linfáticos ubicados en el mediastino posterior, el abdomen, el páncreas, el retroperitoneo y la pelvis mediante guía con EUS **(fig. 315-20)**. Cada vez se realizan más procedimientos por medio de guía con EUS, como drenaje de abscesos, pseudoquistes y necrosis pancreática hacia la luz intestinal **(video V5-2)**, neurólisis del plexo celiaco para el tratamiento del dolor pancreático, ablación con etanol de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, tratamiento de las hemorragias de tubo digestivo y drenaje de conductos biliares y pancreáticos obstruidos.

CIRUGÍA ENDOSCÓPICA TRANSLUMINAL A TRAVÉS DE ORIFICIOS NATURALES (NOTES, *Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*)

La NOTES es un conjunto de métodos endoscópicos que consiste en introducir el endoscopio o alguno de sus accesorios dentro o por la pared del tubo digestivo para llevar a cabo intervenciones de tipo diagnóstico o terapéutico. Algunas NOTES, como la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) o necrosectomía endoscópica de la necrosis pancreática, ya son técnicas clínicas establecidas **(video V5-2)**; otras, como la miotomía endoscópica transbucal (POEM, *peroral endoscopic myotomy*) para acalasia **(fig. 315-21)**, la tumorectomía endoscópica transbucal (POET, *peroral endoscopic tumorectomy*) **(fig. 315-22)** y la resección endoscópica de espesor completo de lesiones murales del tubo digestivo **(fig. 315-23, video V5-3)** son opciones terapéuticas emergentes de mínima invasión. En la actualidad, la NOTES es un área de innovación continua e investigación endoscópica.

RESECCIÓN ENDOSCÓPICA Y TÉCNICAS PARA CERRAR LAS HERIDAS

La resección mucosa endoscópica (EMR, *endoscopic mucosal resection*) **(video V5-4)** y la disección submucosa endoscópica (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) **(fig. 315-24, video V5-5)** son dos técnicas muy utilizadas para la resección de neoplasias digestivas benignas y malignas en estadio incipiente. Además de poder obtener muestras más grandes para una valoración histopatológica y un diagnóstico más exactos, estas técnicas son potencialmente curativas para ciertas lesiones displásicas y carcinomas intramucosos focales de esófago, estómago y colon. También hay dispositivos especiales para cerrar defectos de la EMR y ESD, así como fístulas y perforaciones del tubo digestivo. Durante años se han utilizado clips endoscópicos que se despliegan por el canal de trabajo del endoscopio para el tratamiento de lesiones hemorrágicas, pero la creación de clips más

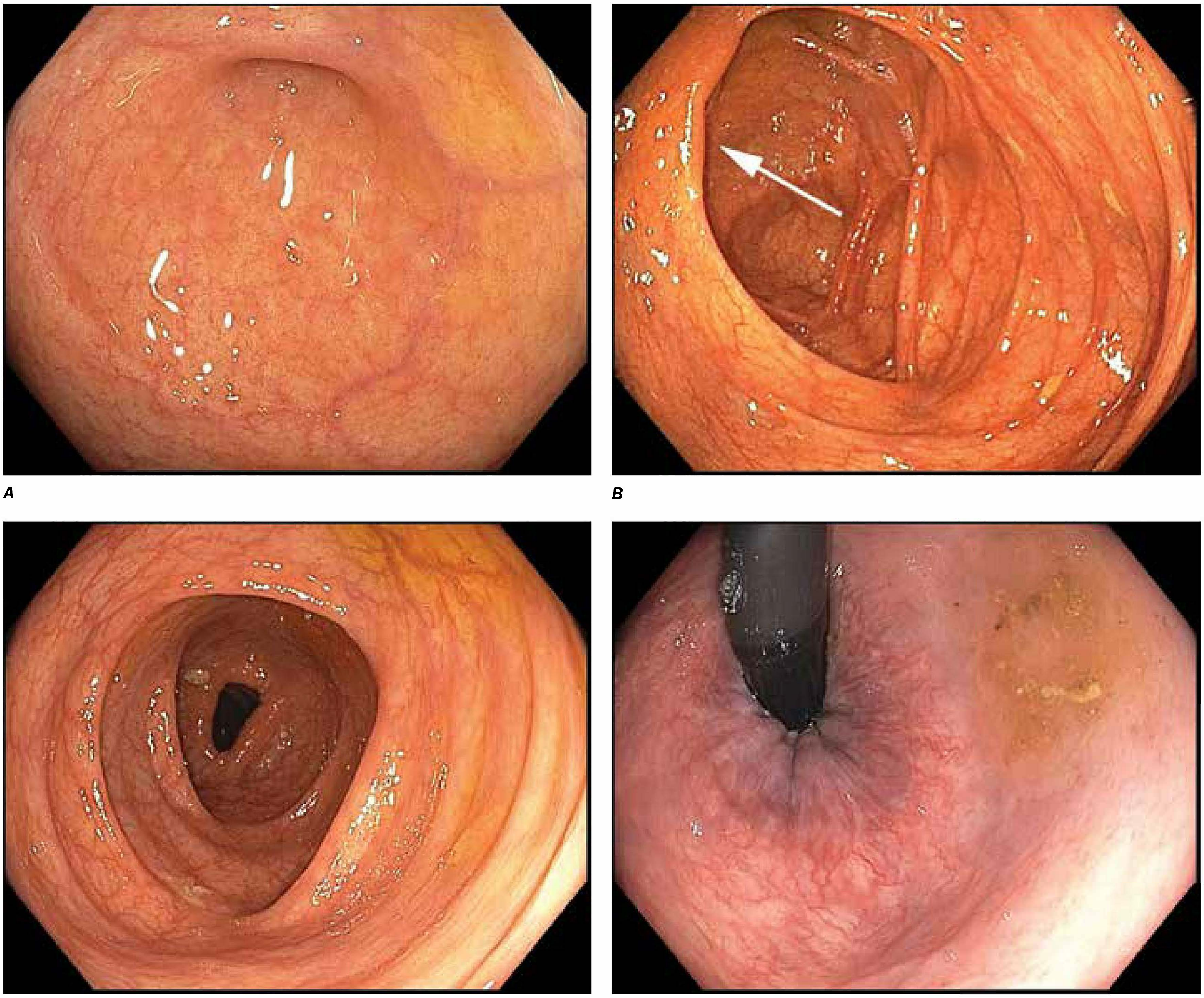


A B C D

FIGURA 315-5 Esófago de Barrett. *A.* Lenguas rosadas de mucosa de Barrett que se extienden en sentido proximal a partir de la unión gastroesofágica. ***B.*** Esófago de Barrett con nódulo sospechoso (*flecha*), el cual se identifica durante un seguimiento endoscópico. ***C.*** Dato histológico de adenocarcinoma intramucoso en el nódulo que se resecó por vía endoscópica. El tumor se extiende dentro de la submucosa esofágica (*flecha*). ***D.*** Esófago de Barrett con adenocarcinoma avanzado local.

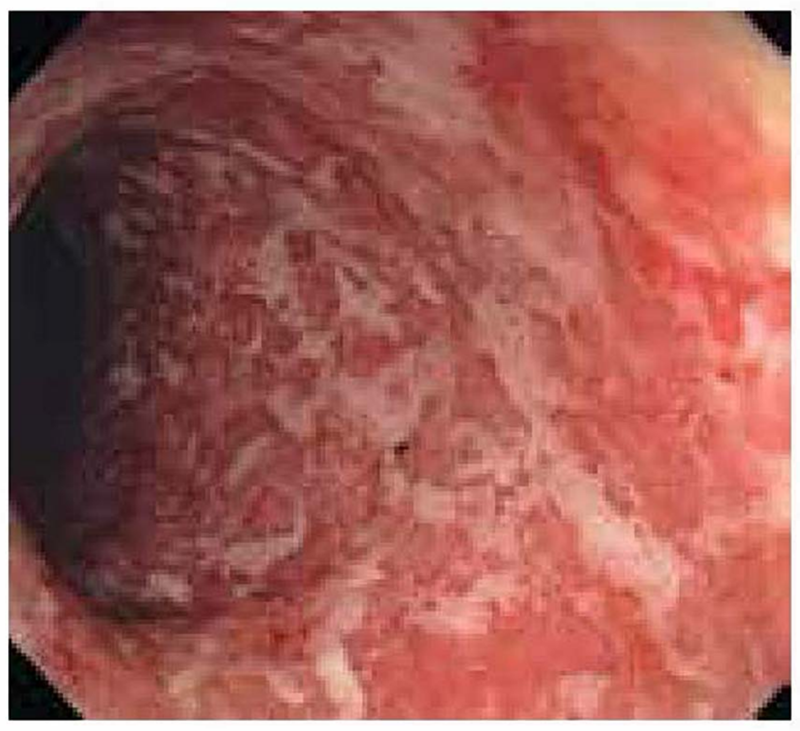
A *B*

FIGURA 315-6 Proyección colonoscópica de la porción terminal del íleon. ***A.*** Aspecto normal de la porción terminal del íleon (TI). ***B.*** Proyección normal de las vellosidades en el examen ponderado para TI con inmersión acuática.



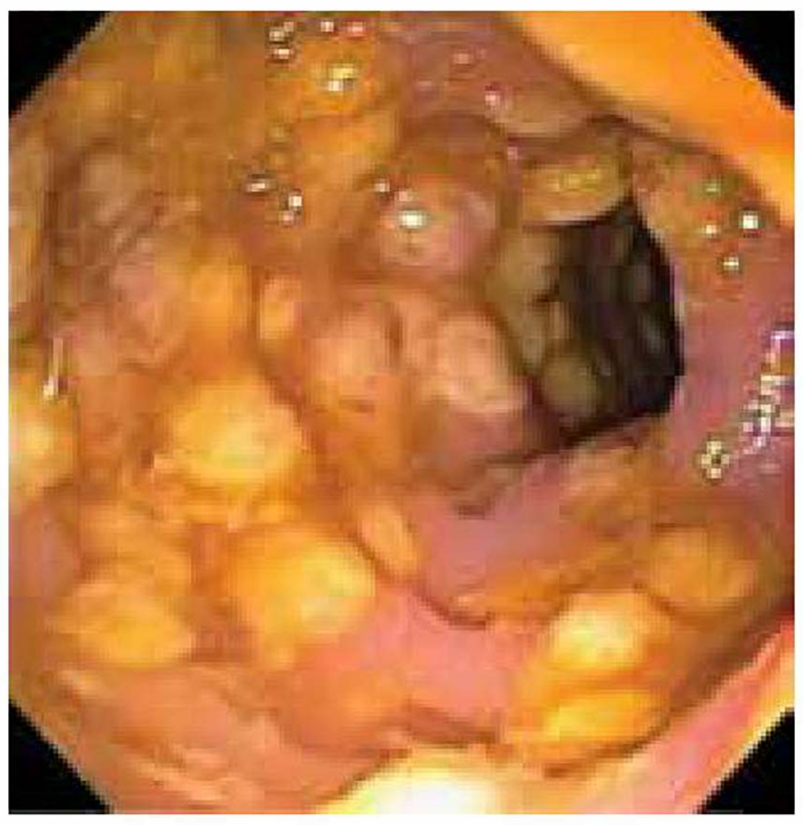
A *B* *C* *D*

FIGURA 315-7 Exploración colonoscópica normal. ***A.*** Ciego con vista del orificio del apéndice. ***B.*** Válvula ileocecal. ***C.*** Colon de aspecto normal. ***D.*** Recto (proyección en retroflexión).

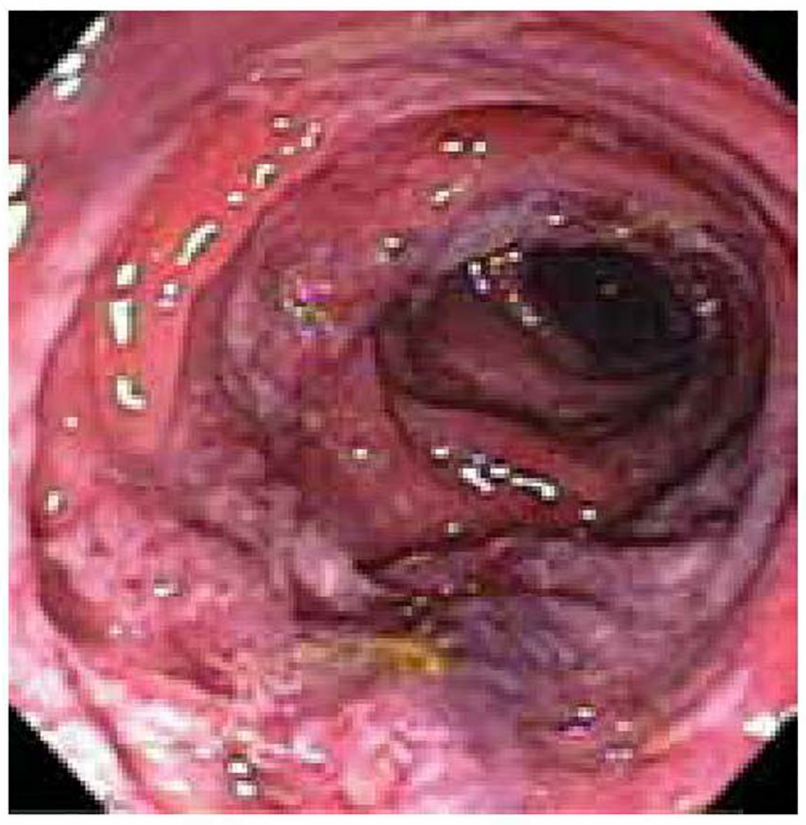


A

B

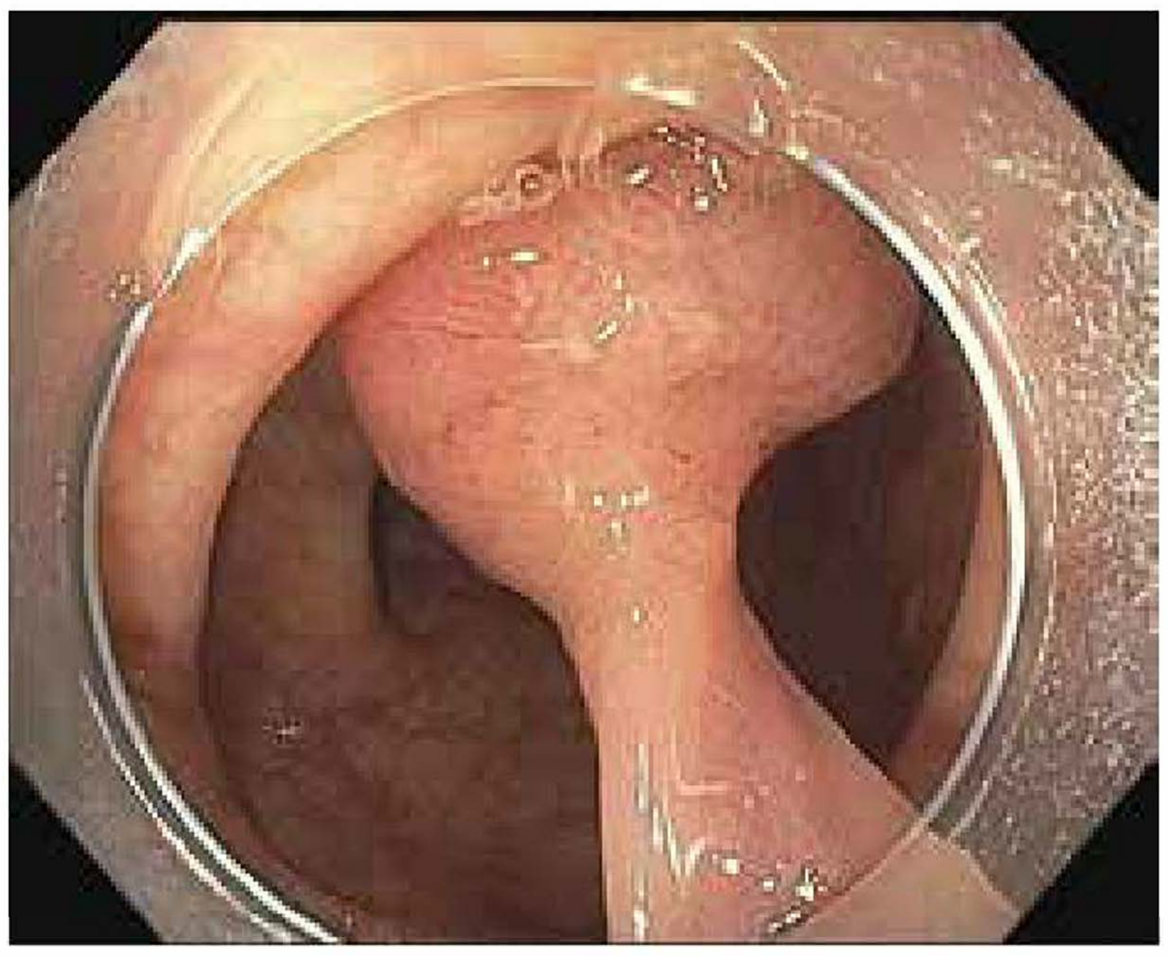


C

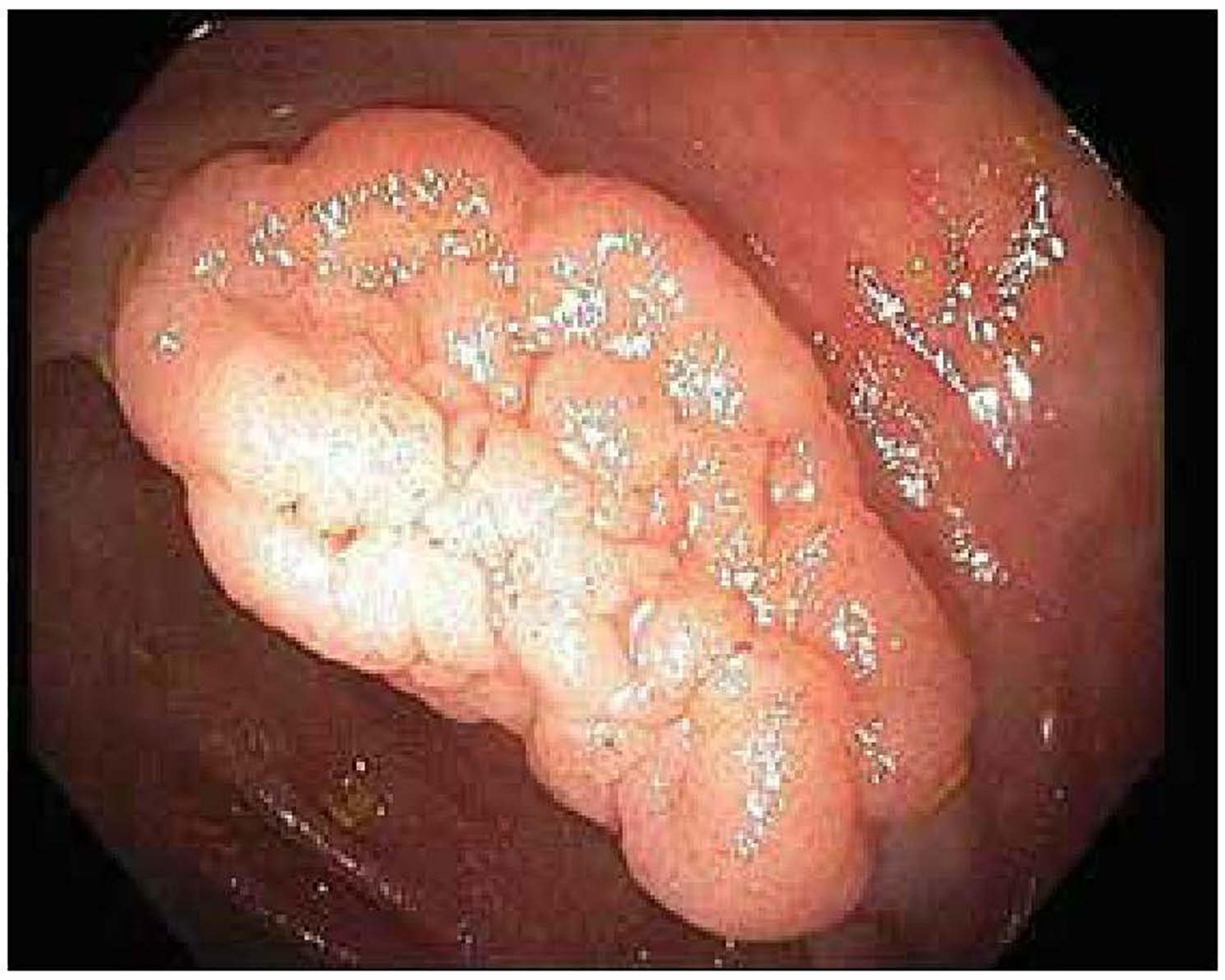


D

FIGURA 315-8 Causas de colitis. ***A.*** Colitis ulcerosa crónica con ulceraciones y exudados difusos. ***B.*** Colitis de Crohn grave, con úlceras profundas. ***C.*** Colitis pseudomembranosa con pseudomembranas amarillas adherentes. ***D.*** Colitis isquémica con edema en parches de la mucosa, hemorragia subepitelial y cianosis.



A



B

FIGURA 315-9 Pólipos colónicos. ***A.*** Pólipo colónico pedunculado con un tallo grueso que se encuentra cubierto con mucosa normal (*flecha*). ***B.*** Pólipo rectal sésil.

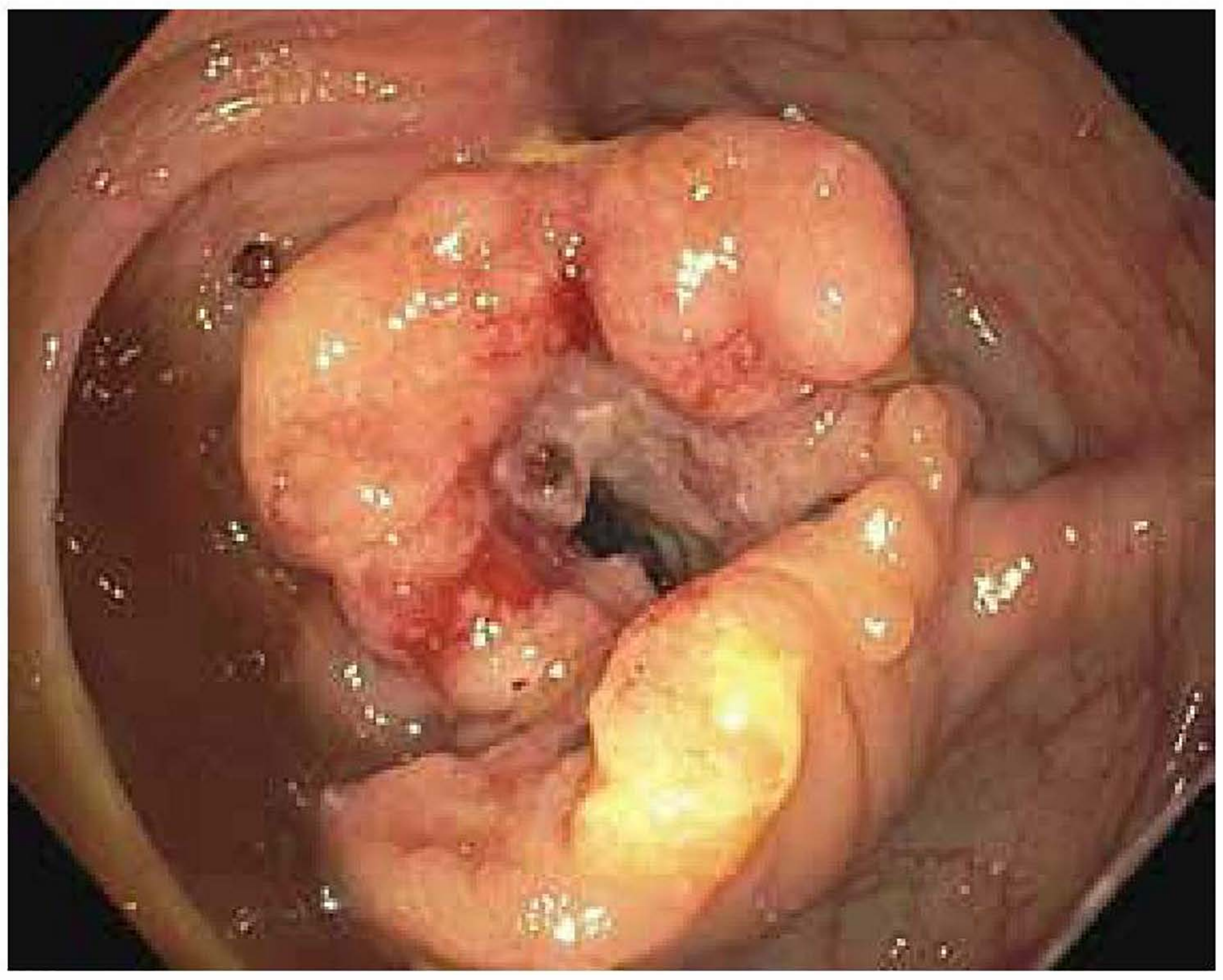
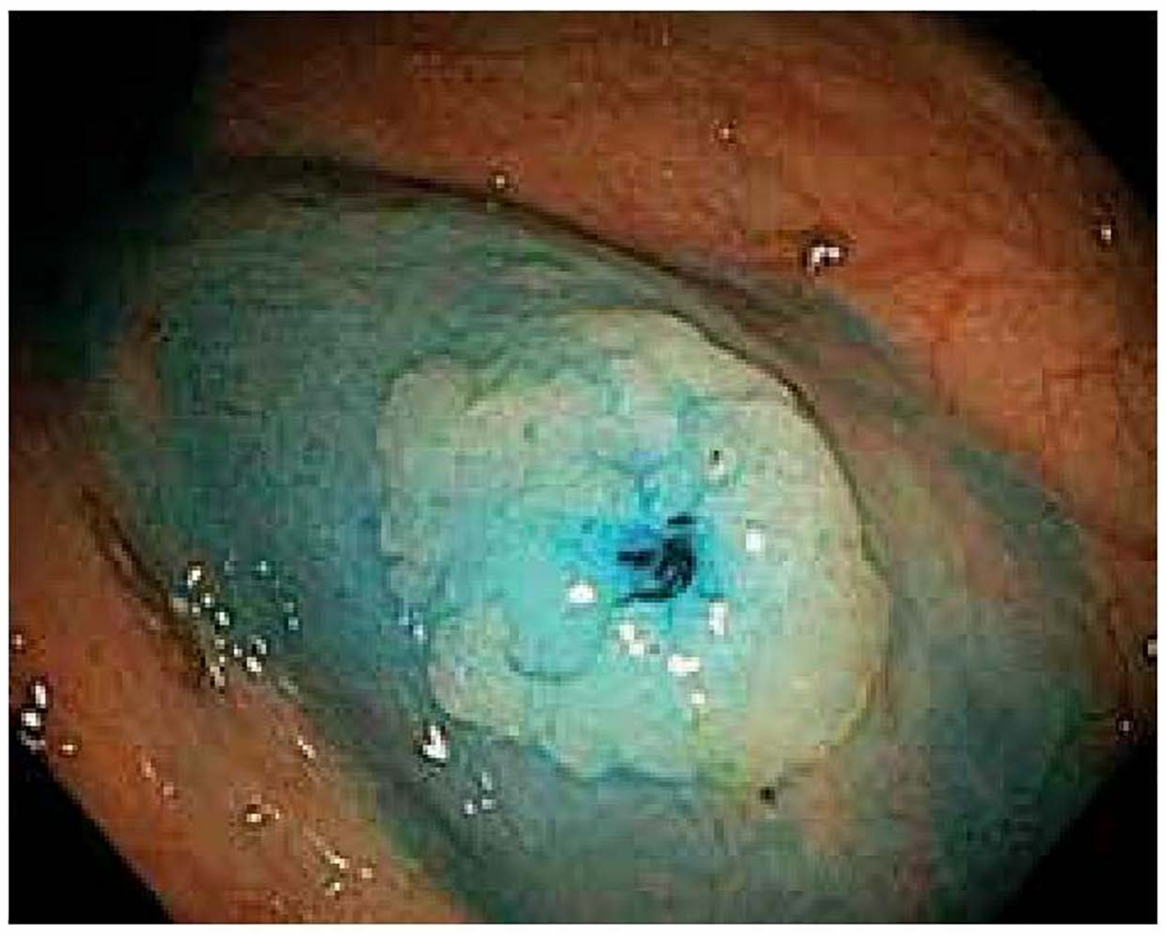


FIGURA 315-10 Adenocarcinoma del colon ulcerado con crecimiento intraluminal.

A

B



C

FIGURA 315-11 Pólipo dentado plano en el ciego. ***A.*** Aspecto de la lesión en una imagen utilizando luz blanca convencional. ***B.*** Patrones mucosos y límites de la lesión resaltados con una imagen de banda estrecha. ***C.*** Levantamiento submucoso de la lesión con colorante (azul de metileno) inyectado antes de la resección.

FIGURA 315-12 Imagen de endoscopia con cápsula que muestra una ectasia vascular en el yeyuno.

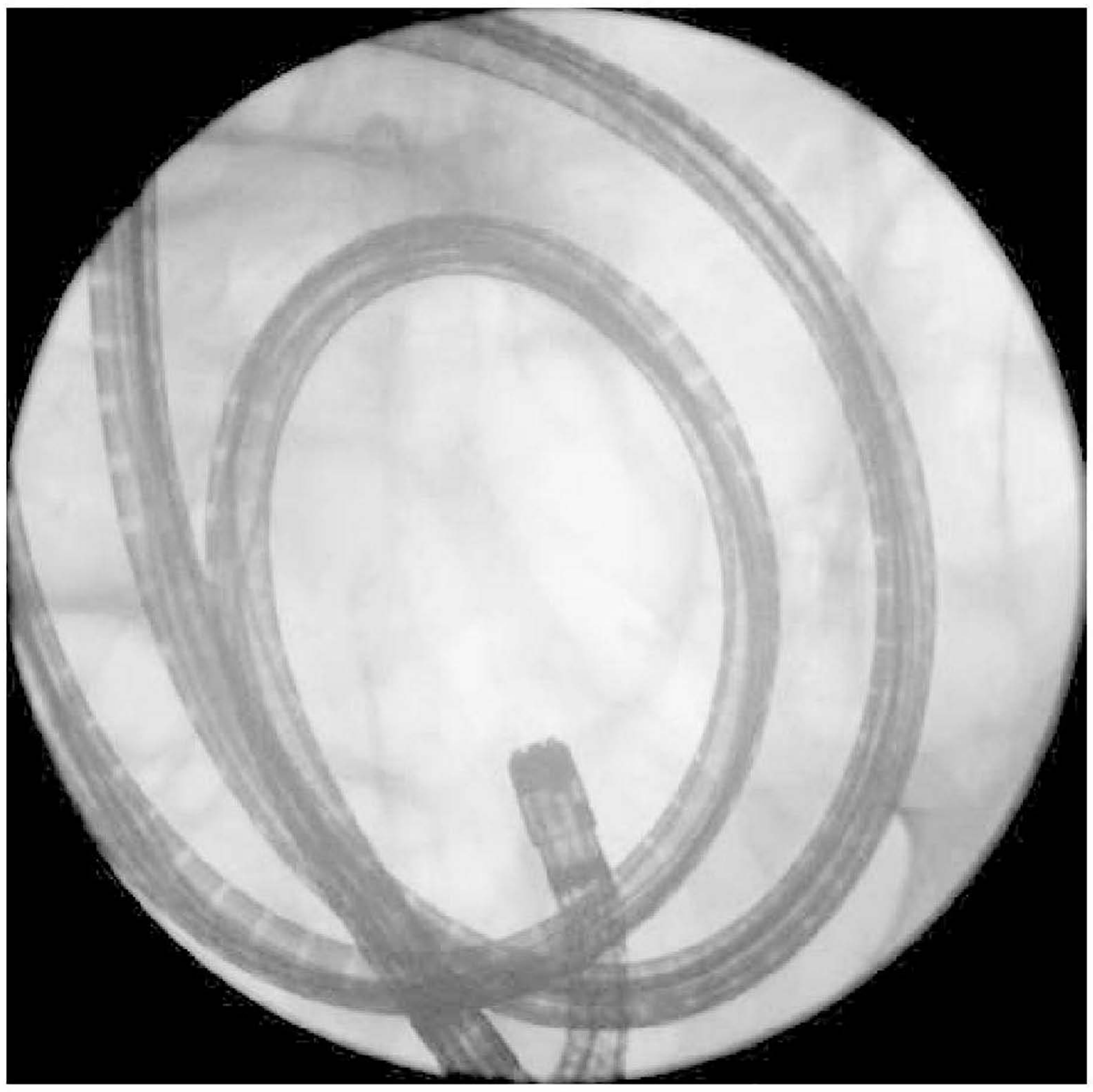
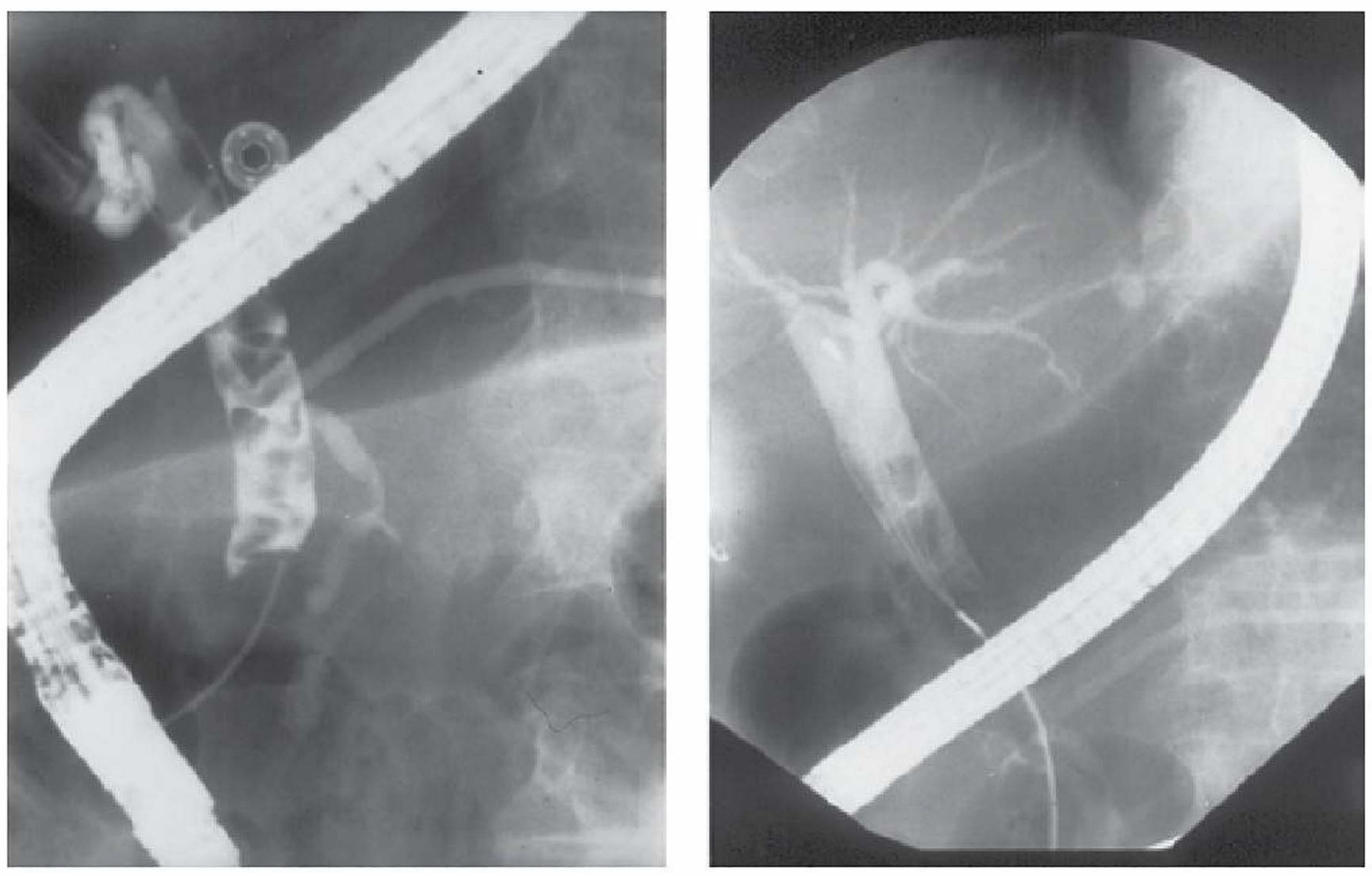


FIGURA 315-13 Radiografía de doble globo enteroscópica dentro del intestino delgado.

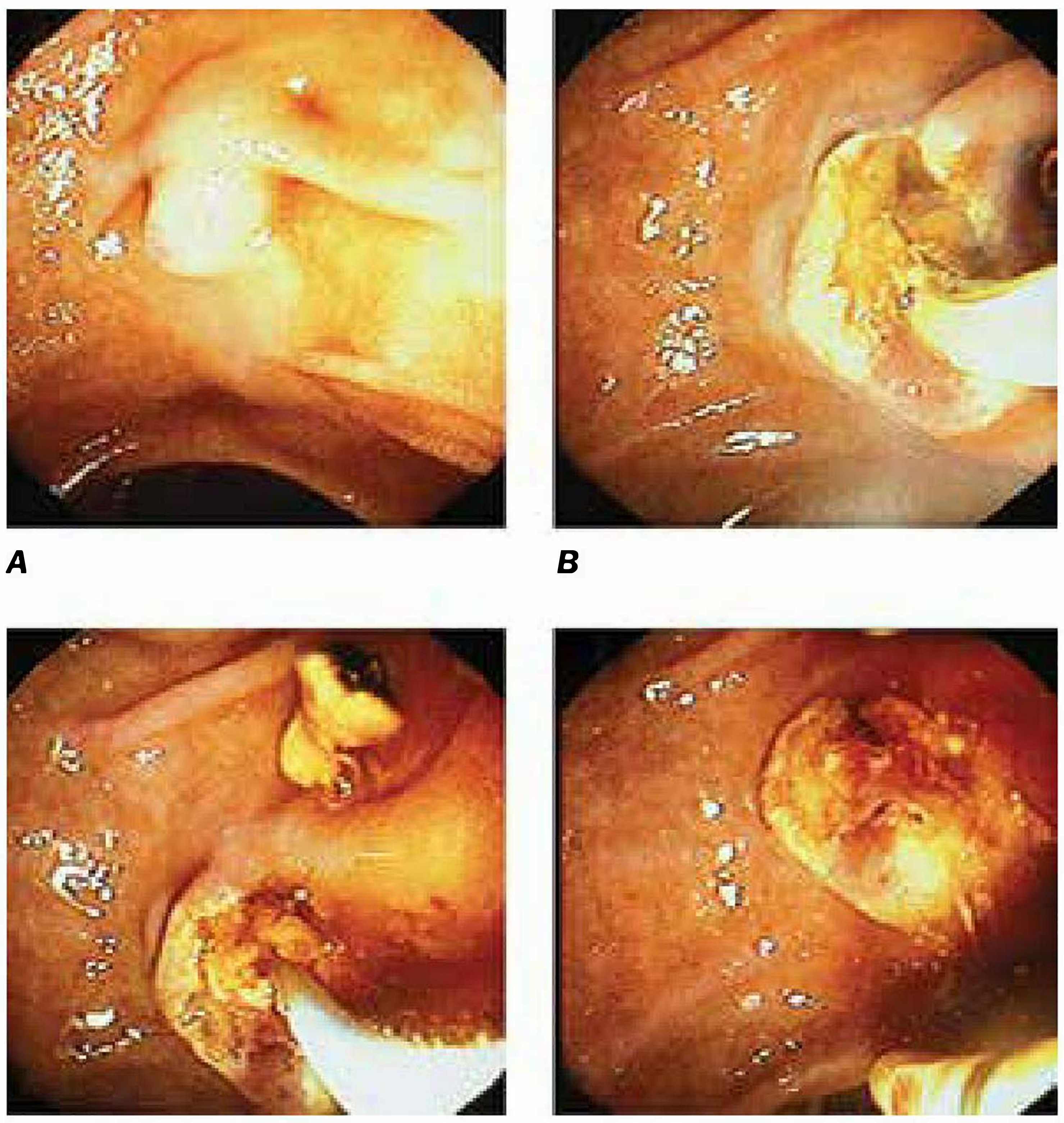
A ***B*** ***C***

FIGURA 315-14 Estenosis proximal del íleon inducida por antiinflamatorios no esteroideos, la cual se diagnostica mediante endoscopia con doble globo. *A.* Estenosis ileal que produce síntomas de obstrucción. ***B.*** Dilatación con globo de la estenosis ileal. ***C.*** Aspecto de la estenosis tras la dilatación.



A ***B***

FIGURA 315-15 Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica para la detección de cálculos en el conducto biliar y colangitis. *A.* Cálculos facetados identificados en el colédoco. ***B.*** Los cálculos se extraen con una canasta de Dormia tras una esfinterotomía endoscópica. Hay un absceso pequeño que se comunica con el conducto hepático izquierdo.



C ***D***

FIGURA 315-16 Esfinterotomía endoscópica. *A.* Ampolla de Vater de aspecto normal. ***B.*** Se realiza una esfinterotomía con el electrocauterio. ***C.*** Los cálculos del conducto biliar se extraen con un catéter con globo. ***D.*** Aspecto final de la esfinterotomía.

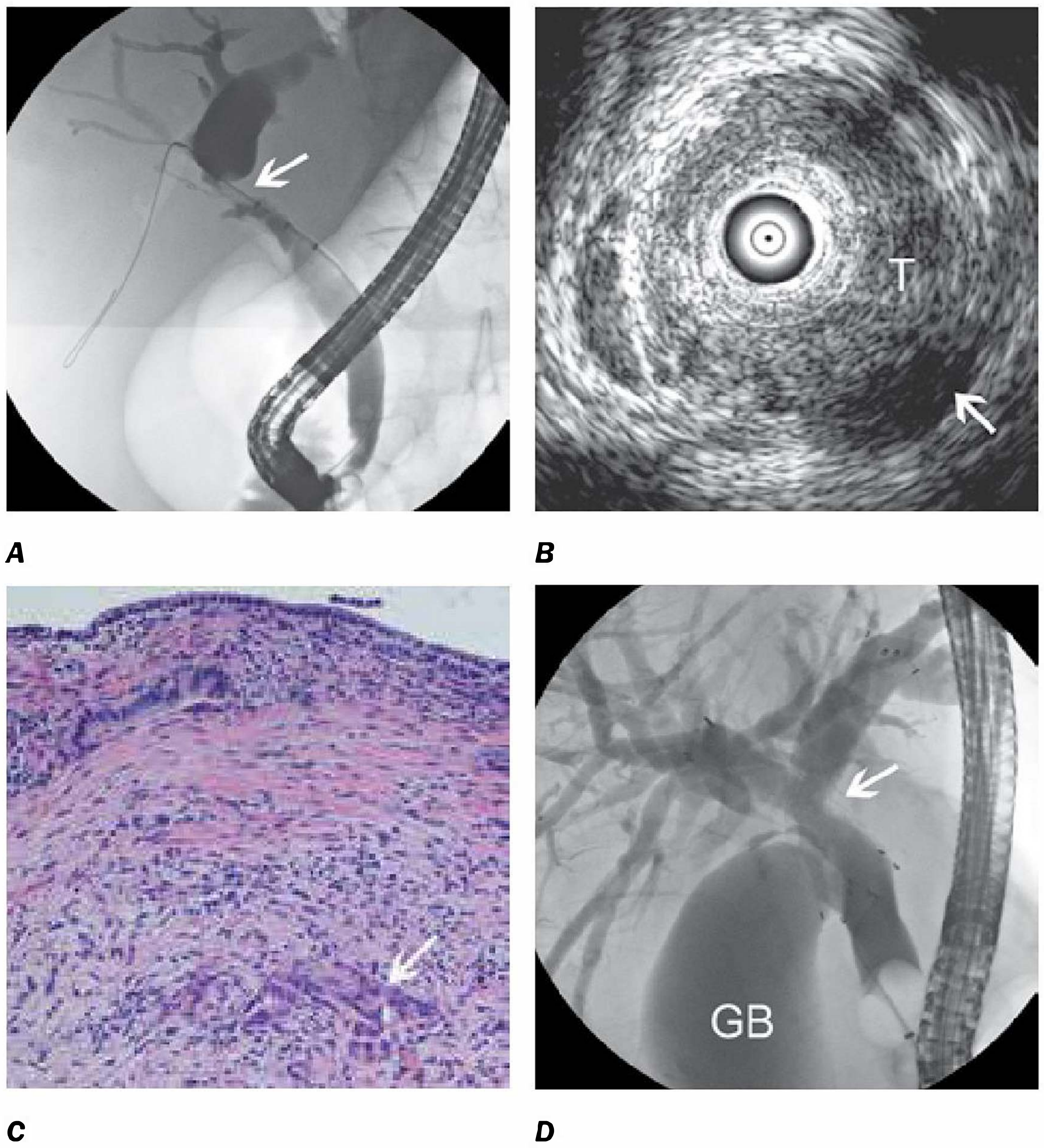


FIGURA 315-17 Diagnóstico, estadificación y tratamiento paliativo endoscópicos de un colangiocarcinoma del hilio hepático. *A.* Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en un paciente con ictericia obstructiva, que demuestra una estenosis con aspecto maligno en la confluencia de los conductos biliares, que se extiende hacia los conductos intrahepáticos izquierdo y derecho. ***B.*** Ecografía intraductal de la estenosis biliar, que revela un engrosamiento intenso de la pared del conducto biliar consecutiva a una tumoración (T) y atrapamiento parcial de la arteria hepática (*flecha*). ***C.*** Biopsia intraductal que se obtiene durante la ERCP y en la cual se demuestra la infiltración de células malignas en la submucosa de la pared del conducto biliar (*flecha*). ***D.*** Colocación endoscópica de endoprótesis metálicas autoexpandibles bilaterales (*flecha*) que alivian la obstrucción biliar. GB, vesícula biliar. *(Imagen C cortesía y utilizada con autorización del Dr. Thomas Smyrk.)*

resistentes sobre el endoscopio ha facilitado el cierre endoscópico de las fístulas y perforaciones del tubo digestivo que antes no se podían corregir por esta vía **(video V5-6)**. También es posible la sutura endoscópica y esta técnica se utiliza para cerrar perforaciones y defectos grandes **(fig. 315-25)**, fugas en anastomosis y fístulas. Otras indicaciones potenciales de la sutura endoscópica son la fijación de una endoprótesis para evitar su desplazamiento **(fig. 315-26, video V5-7)** y las técnicas bariátricas endoscópicas. Es probable que estas técnicas sean cada vez más importantes para la atención de los pacientes.

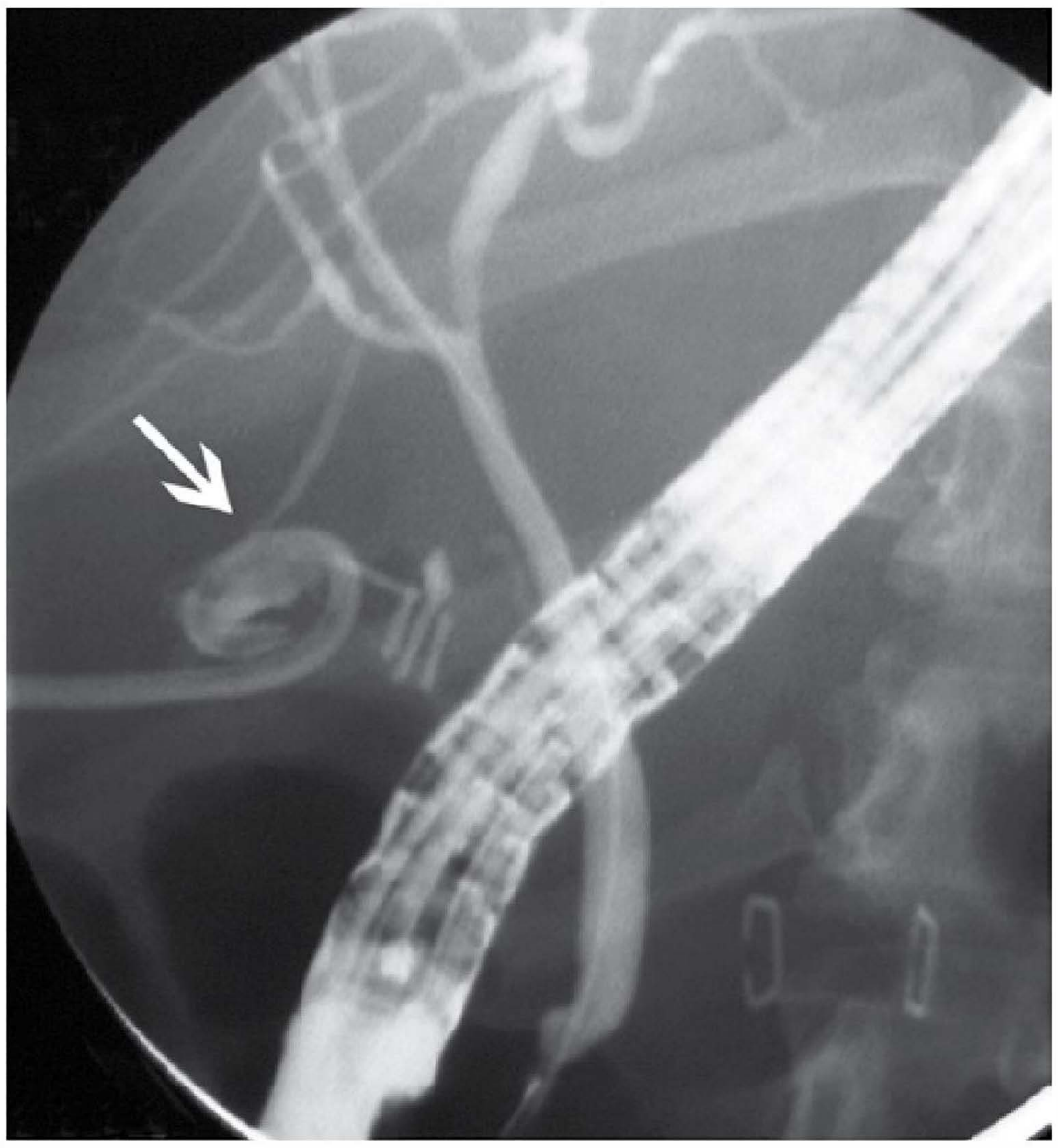


FIGURA 315-18 Fuga biliar (*flecha*) de un conducto de Luschka, tras la colecistectomía laparoscópica. El contraste se fuga desde un conducto intrahepático derecho pequeño hacia la fosa vesical, a partir de la cual fluye hasta la cola de cochino de un catéter de drenaje percutáneo.

RIESGOS DE LA ENDOSCOPIA

Los fármacos que se utilizan para la sedación consciente pueden causar depresión respiratoria o reacciones alérgicas. Todos los procedimientos endoscópicos conllevan cierto riesgo de hemorragia y perforación del tubo digestivo. Estos riesgos son más bien bajos para la panendoscopia y la colonoscopia diagnóstica (<1:1 000 procedimientos), pero alcanzan una proporción de 0.5 a 5% cuando se realizan procedimientos terapéuticos, como EMR y ESD, el control de una hemorragia o la dilatación de una estenosis. Los riesgos de la EUS diagnóstica (sin aspiración con aguja) son similares a los de la panendoscopia diagnóstica.

Muy pocas veces hay complicaciones infecciosas en la mayor parte de los procedimientos endoscópicos. Algunos métodos conllevan una incidencia más alta de bacteriemia posterior y es posible que estén indicados antibióticos profilácticos **(cuadro 315-1)**. Para utilizar antitrombóticos antes de una técnica endoscópica se debe tener en cuenta el riesgo hemorrágico del procedimiento, el fármaco y el estado del paciente, como se resume en el **cuadro 315-2**.

La ERCP conlleva otros riesgos. Se presenta pancreatitis en cerca del 5% de los pacientes que se someten a ERCP y hasta en 30% de aquellos con disfunción del esfínter de Oddi. Los individuos anictéricos jóvenes con conductos normales presentan un riesgo más alto. La pancreatitis genera-

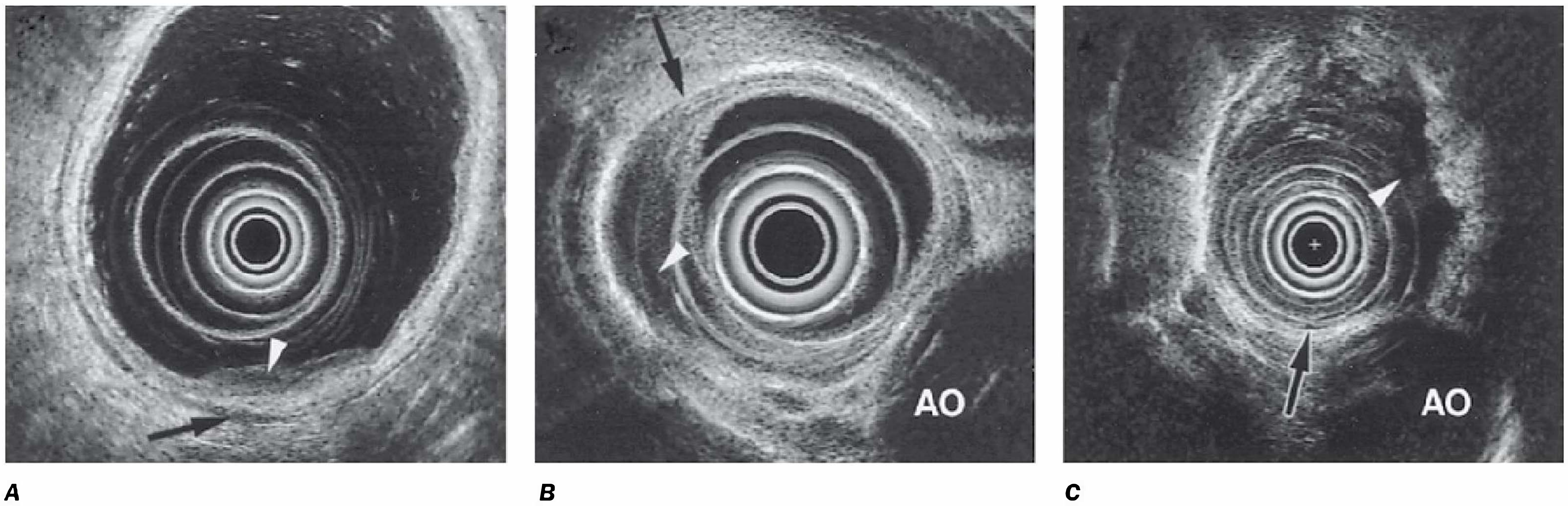


FIGURA 315-19 Estadificación local de los cánceres del tubo digestivo con ecografía endoscópica. En cada ejemplo, la cabeza de flecha blanca señala la ubicación del tumor primario, en tanto la flecha negra indica la muscular propia de la pared intestinal. ***A.*** Cáncer gástrico en estadio T1. El tumor no invade la mp. ***B.*** Cáncer esofágico en estadio T2. El tumor invade la mp. ***C.*** Cáncer esofágico en estadio T3. El tumor se extiende a través de la mp hasta alcanzar el tejido circundante y ejerce presión focal sobre la aorta (AO).

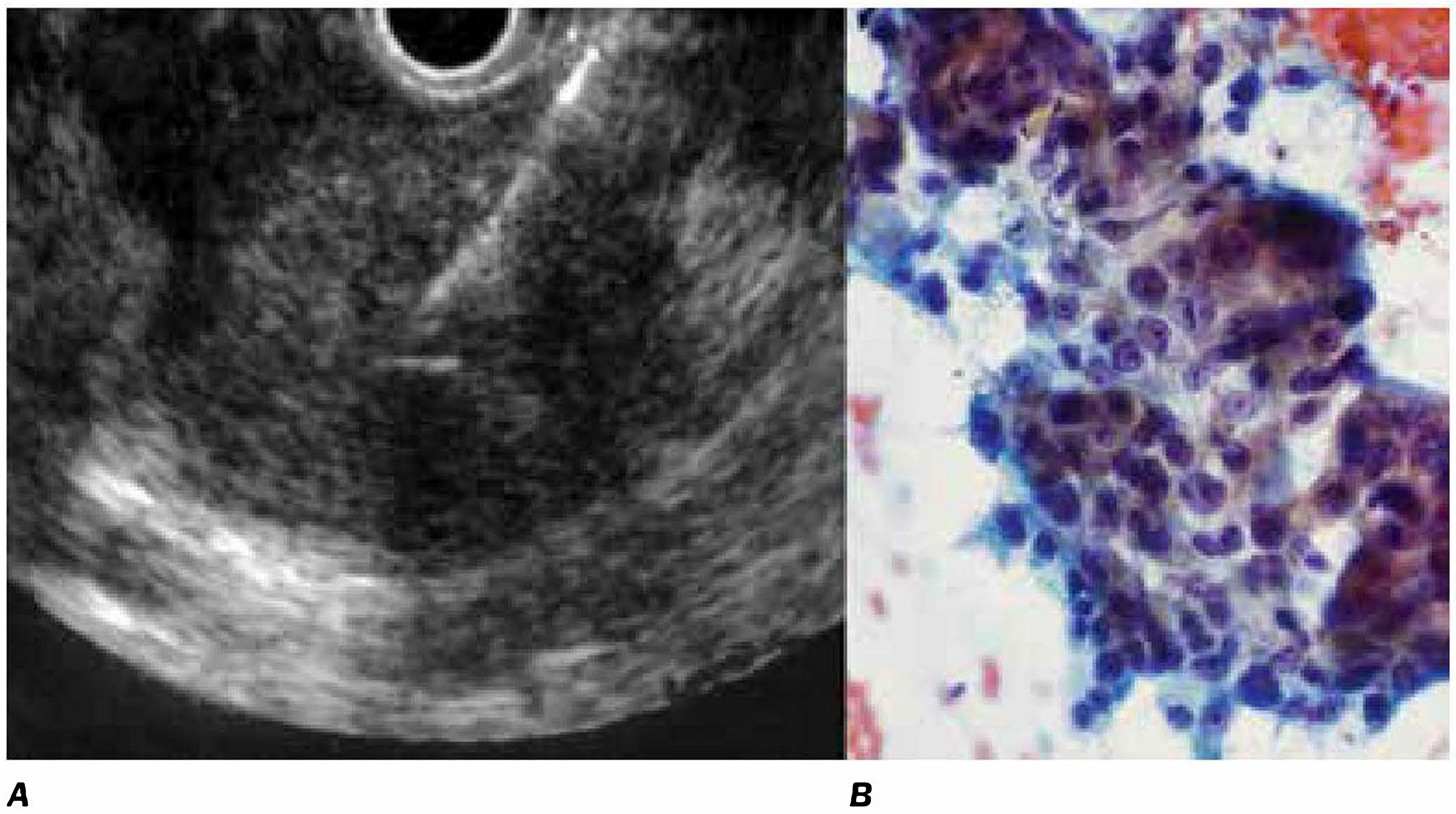


FIGURA 315-20 **Aspiración con aguja fina guiada mediante ecografía endoscópica.** ***A.*** Imagen ecográfica de una aguja calibre 22 que se pasa a través de la pared del duodeno y se coloca en posición dentro de una masa hipoecoica en la cabeza del páncreas. ***B.*** Micrografía de las células malignas aspiradas. *(Imagen B cortesía y utilizada con autorización del Dr. Michael R. Henry.)*

da por ERCP suele ser leve y resolverse en forma espontánea, pero cuando es grave puede ocasionar hospitalización prolongada, intervención quirúrgica, diabetes o la muerte cuando es grave. En cerca de 1% de las esfinterotomías endoscópicas se presenta hemorragia importante. Como consecuencia de una ERCP puede surgir colangitis ascendente, infección de los pseudoquistes, perforación retroperitoneal y formación de abscesos.

La colocación de una sonda de gastrostomía percutánea durante la EGD se relaciona con una incidencia de 10 a 15% de complicaciones, las más de las veces infecciones de la herida. Fascitis, neumonía, hemorragia **(fig. 315-27)**, síndrome de enterramiento del botón interno de la sonda de gastrostomía y lesión colónica pueden ocurrir tras la colocación de la sonda de gastrostomía.

ENDOSCOPIA DE URGENCIA

HEMORRAGIA AGUDA DE TUBO DIGESTIVO

La endoscopia constituye la técnica diagnóstica y terapéutica más importante en las personas que presentan hemorragia aguda de tubo digestivo. Dicha hemorragia se detiene de

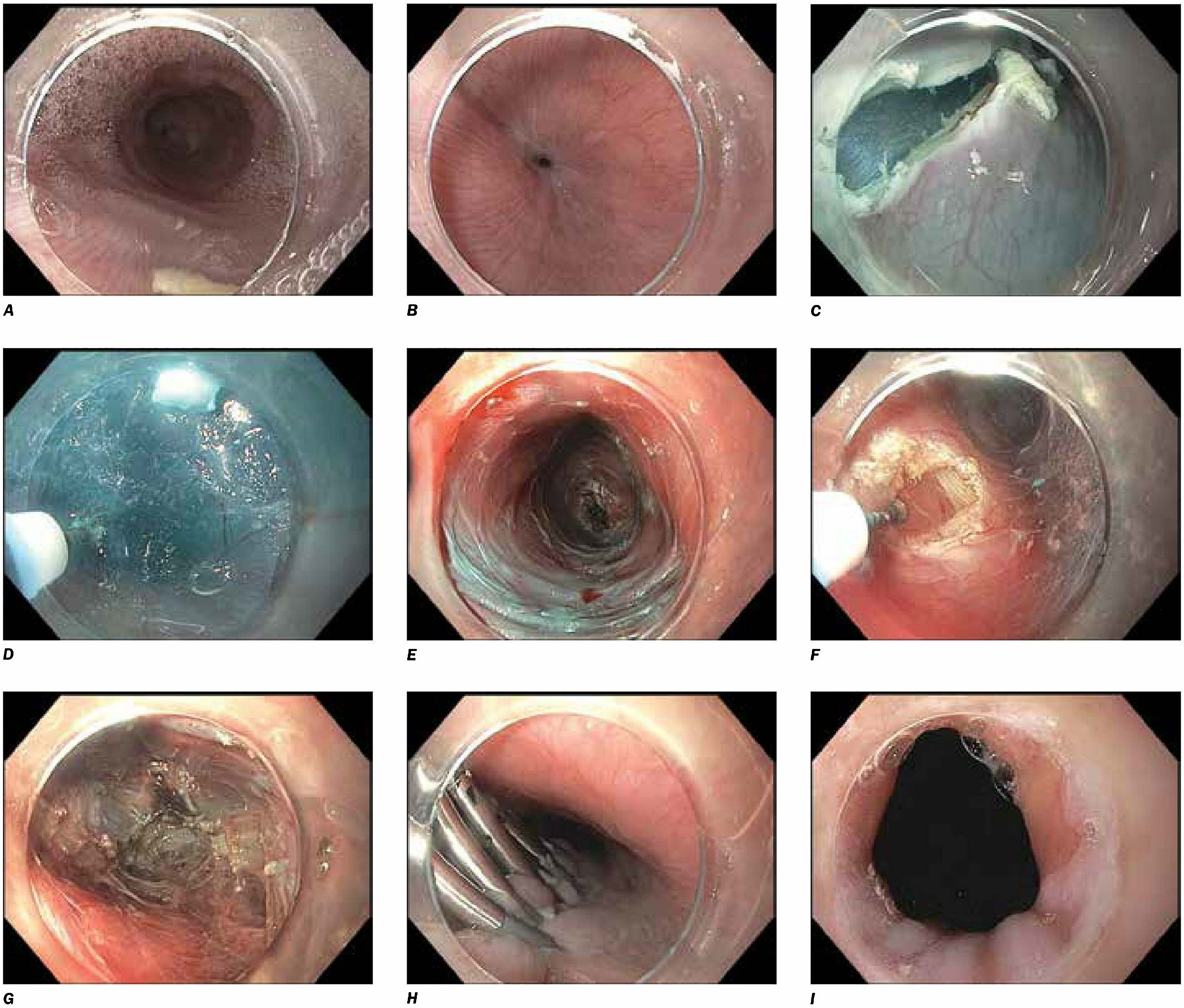


FIGURA 315-21 Miotomía endoscópica transbucal (POEM) para acalasia. ***A.*** Esófago dilatado sin peristalsis con retención de secreciones. ***B.*** Región del esfínter esofágico inferior hipertónico (LES, *lower esophageal sphincter*). ***C.*** Incisión en la mucosa (mucosotomía) 10 cm proximal al LES. ***D.*** Disección submucosa utilizando un bisturí electroquirúrgico después de penetrar por vía endoscópica a través de la mucosotomía hasta el espacio submucoso. ***E.*** Conclusión del túnel submucoso hasta el cardias. ***F.*** Comienzo de la miotomía de la capa muscular propia distal al sitio de la mucosotomía. ***G.*** Conclusión de la miotomía del cardias. ***H.*** Cierre de la mucosotomía con grapas. ***I.*** Unión gastroesofágica abierta después de la miotomía.

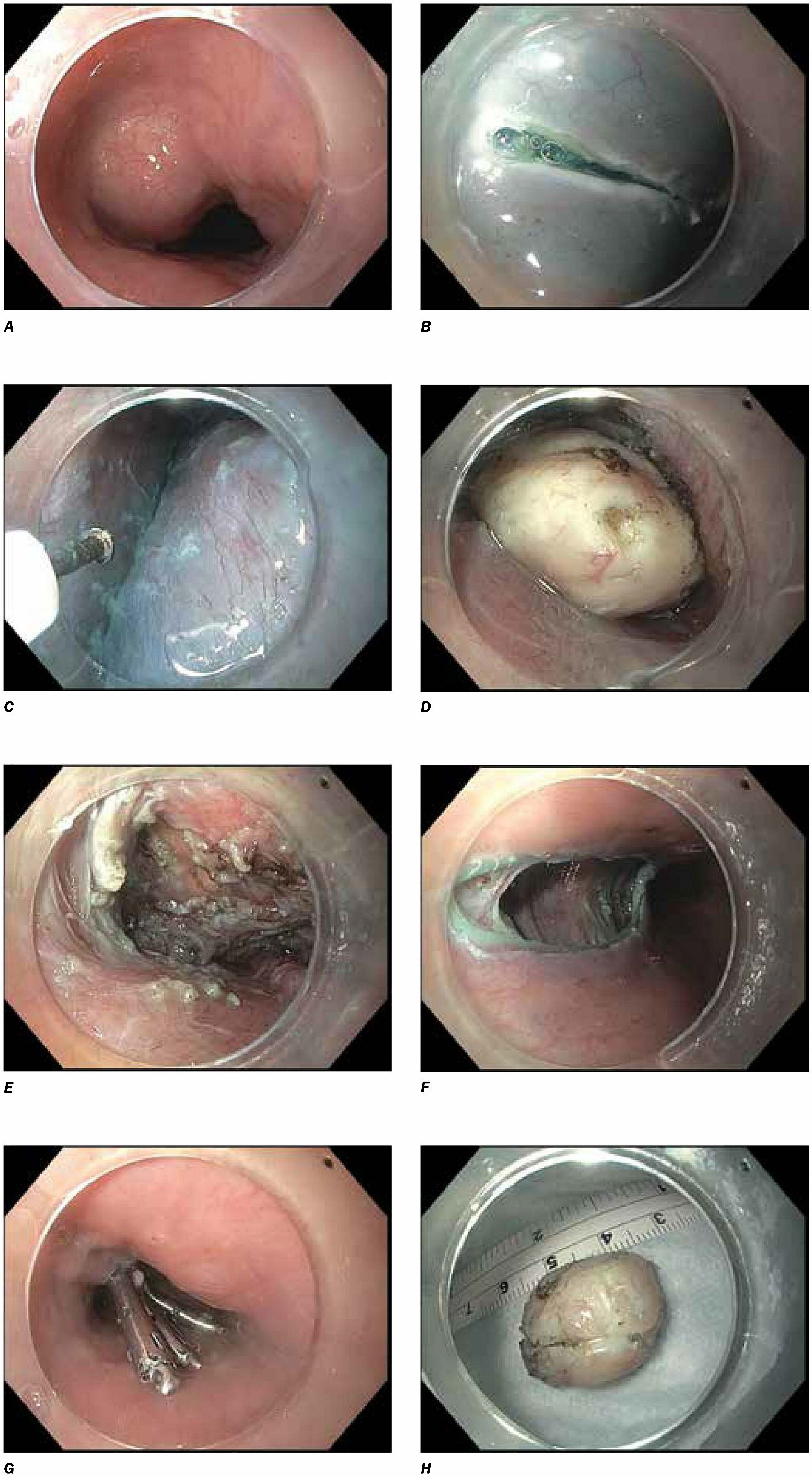


FIGURA 315-22 Tumorectomía endoscópica transbucal (POET). ***A.*** Lesión subepitelial en la porción media del esófago. ***B.*** Incisión en la mucosa (mucosotomía) a 5 cm proximales a la lesión. ***C.*** Disección de la submucosa y creación de un túnel hasta el sitio de la lesión. ***D.*** Disección de la lesión desde su unión con la capa muscular propia. ***D.*** Defecto después de la resección a través de la muscular propia. ***F.*** Sitio de la mucosotomía. ***G.*** Cierre de la mucosotomía con grapas. ***H.*** Muestra extirpada (leiomioma).

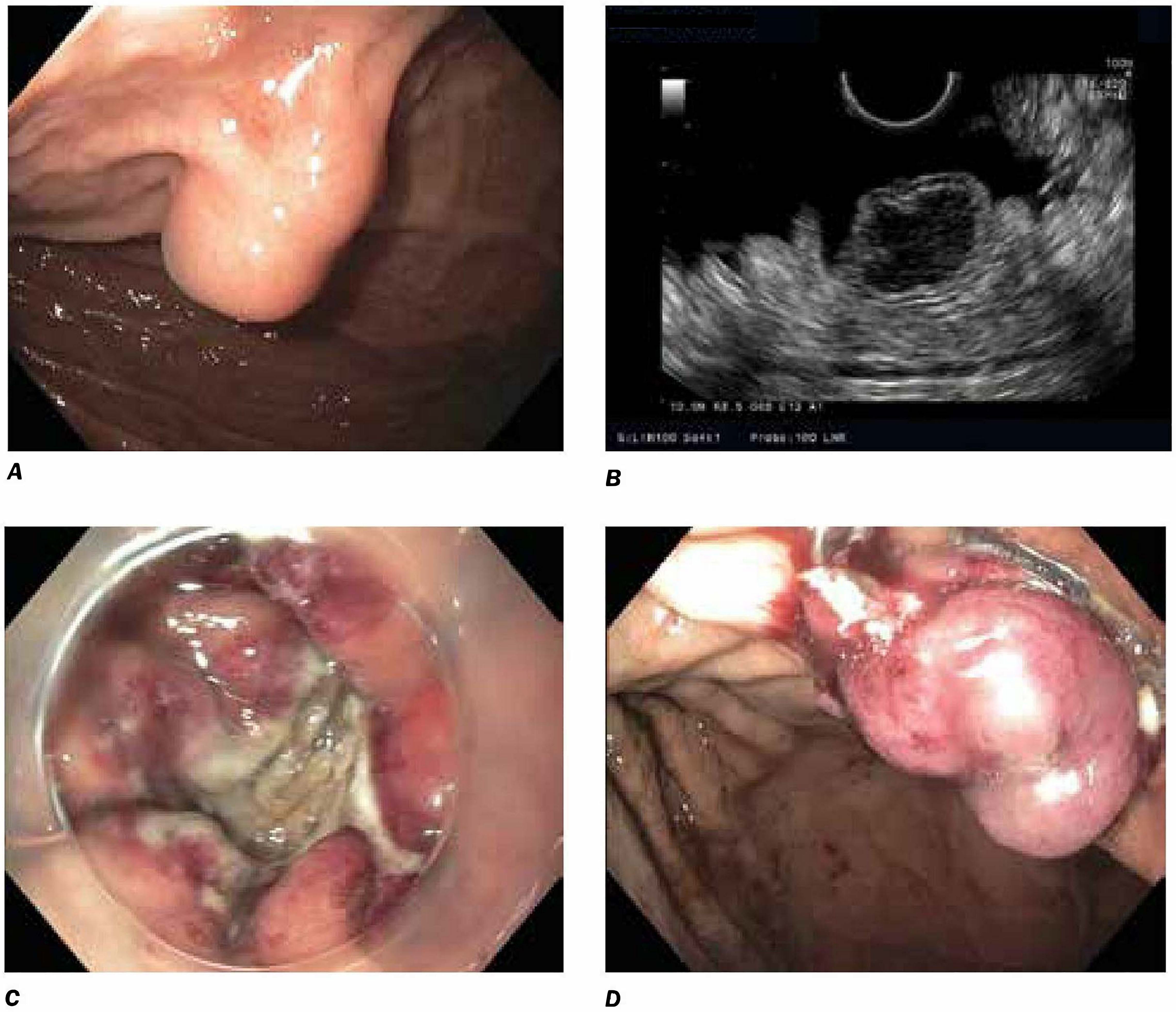


FIGURA 315-23 Resección endoscópica de espesor completo de un tumor del estroma digestivo. ***A.*** Lesión subepitelial en el tercio proximal del estómago. ***B.*** Lesión hipoecoica originada a partir de la cuarta capa (muscular propia) en la ecografía endoscópica. ***C.*** Defecto de la resección de espesor completo. ***D.*** Cierre del defecto utilizando un clip montado sobre el mismo dispositivo.

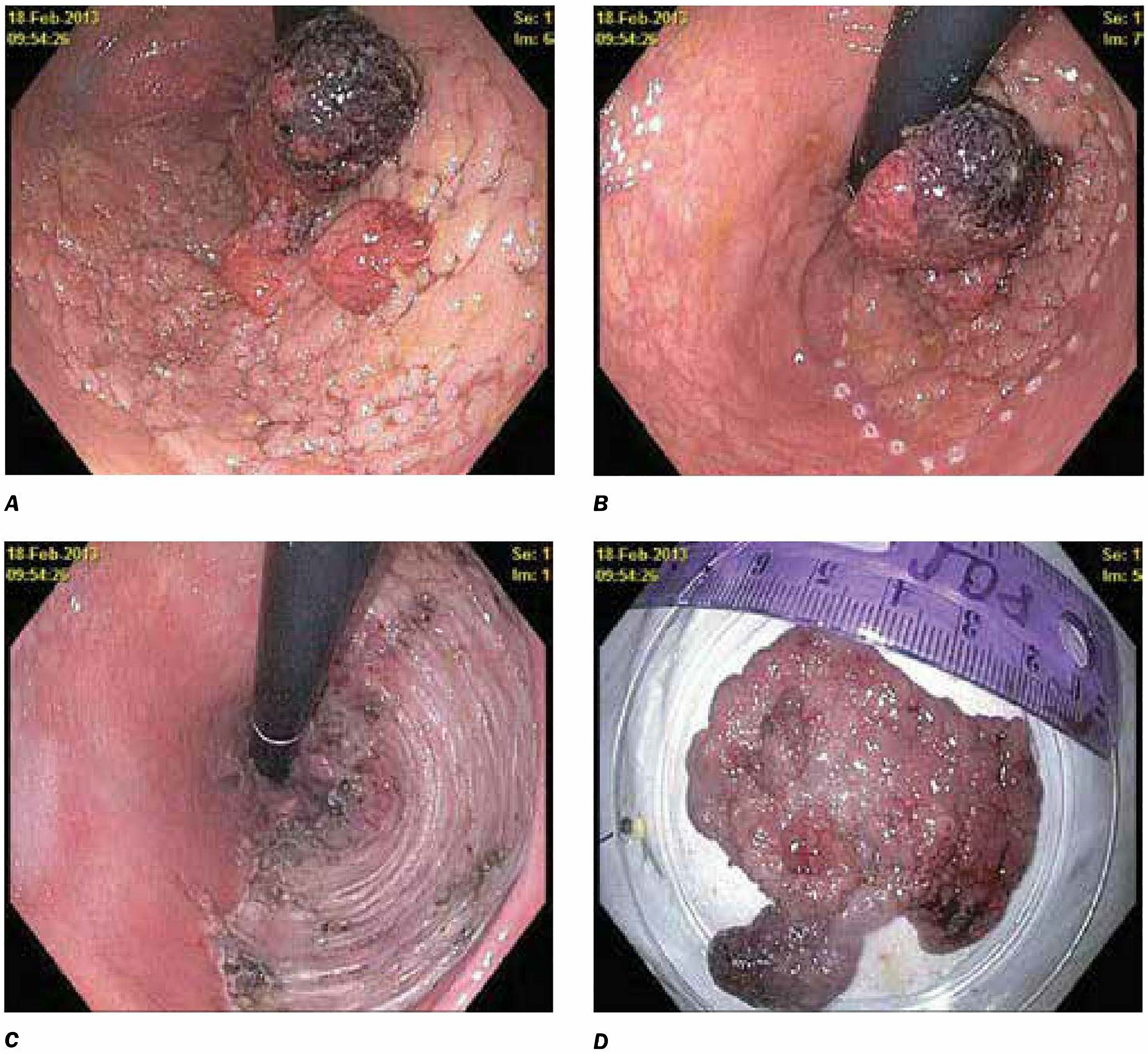


FIGURA 315-24 Disección endoscópica de la submucosa. ***A.*** Gran adenoma rectal distal plano con lobulación central. ***B.*** Se marca la periferia de la lesión con puntos de coagulación. ***C.*** Defecto rectal después de la disección endoscópica de la submucosa. ***D.*** Pieza extraída en bloque.

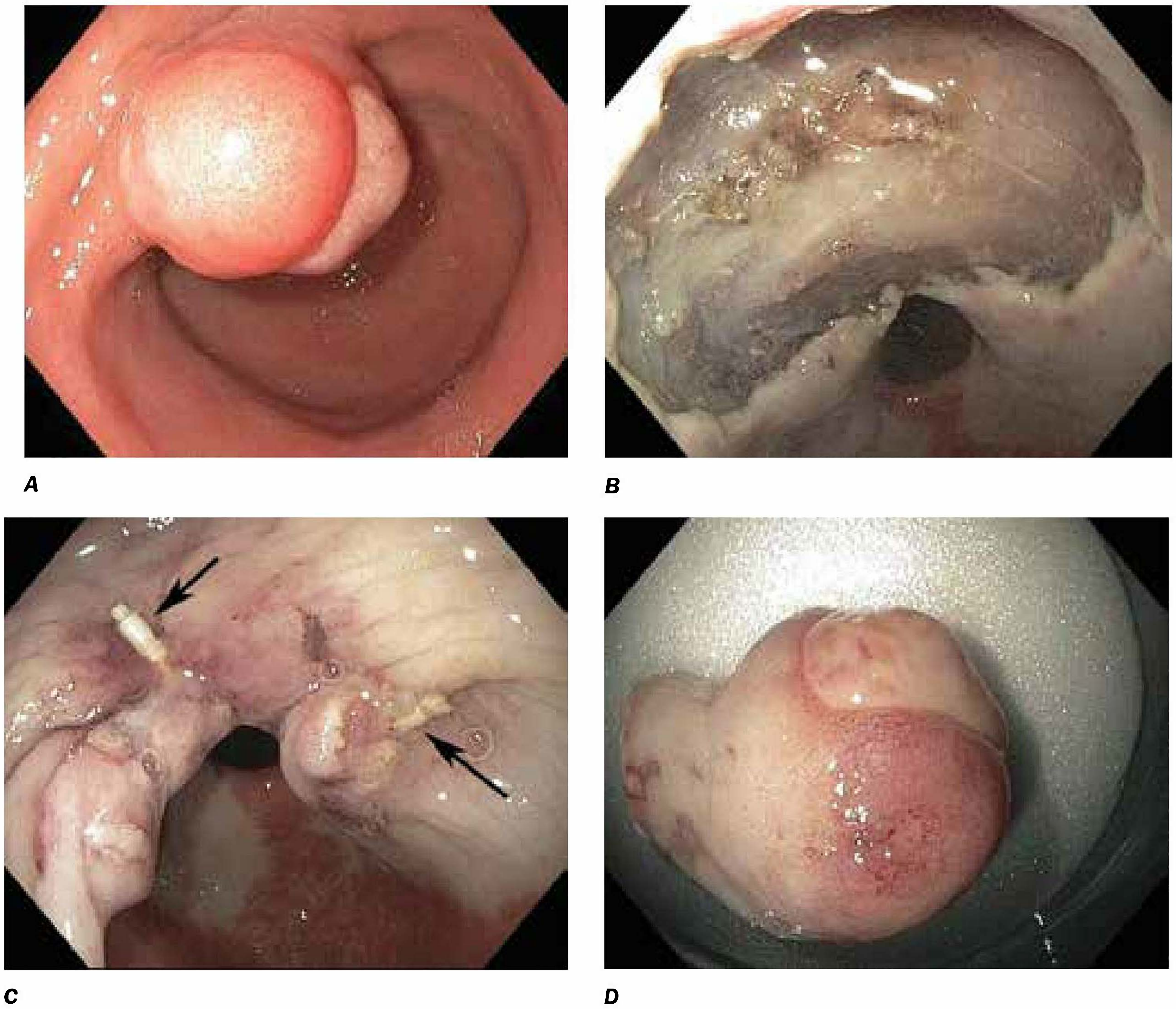


FIGURA 315-25 Cierre de un gran defecto por medio de sutura endoscópica. ***A.*** Pólipo fibroide inflamatorio ulcerado en el antro. ***B.*** Gran defecto después de la disección submucosa endoscópica de la lesión. ***C.*** Cierre del defecto utilizando suturas endoscópicas (*flechas*). ***D.*** Pieza resecada.

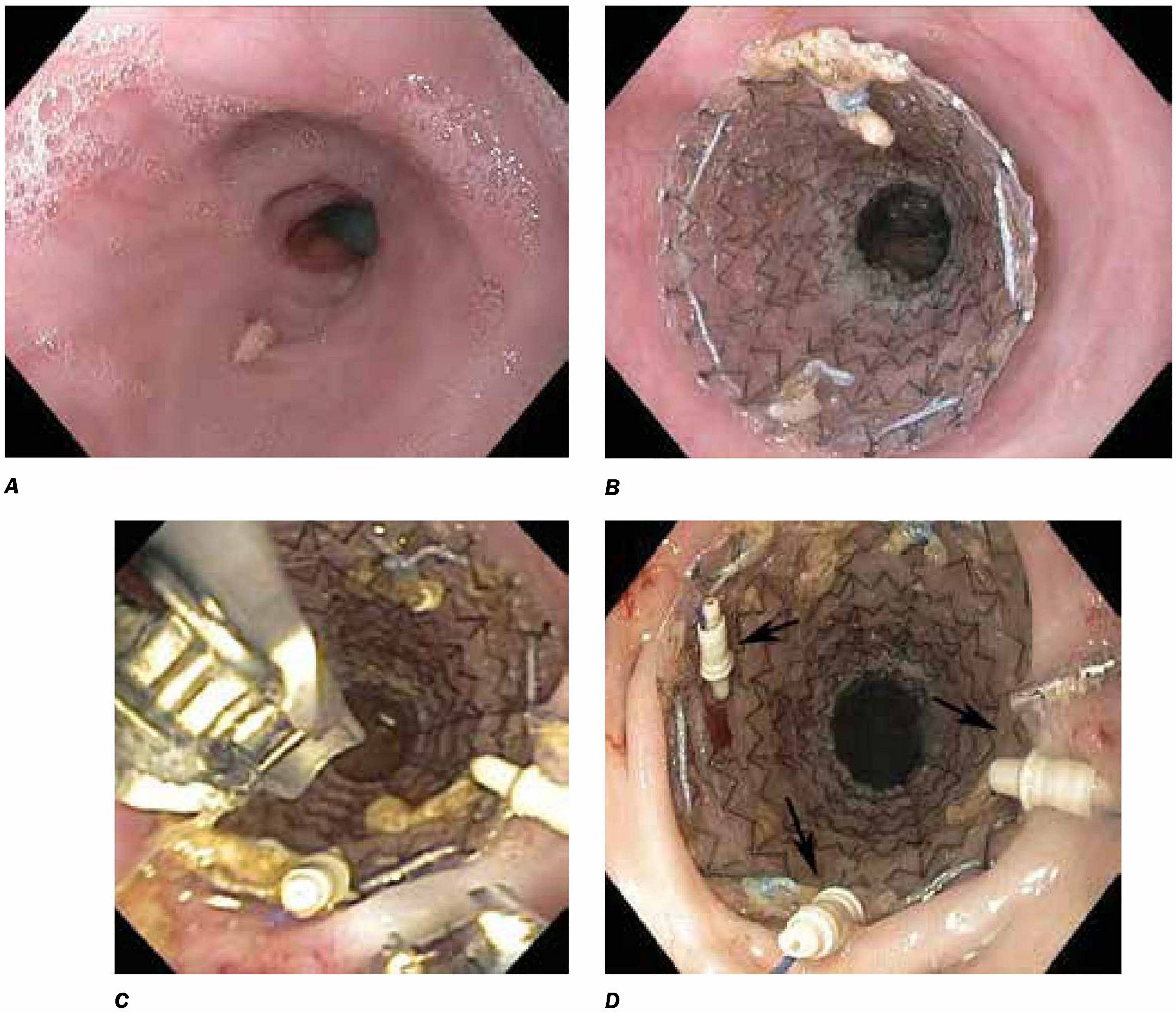


FIGURA 315-26 Prevención del desplazamiento de la endoprótesis utilizando suturas endoscópicas. ***A.*** Estenosis anastomótica esofagogástrica resistente a la dilatación con globo. ***B.*** Colocación temporal de una endoprótesis esofágica cubierta. ***C.*** Dispositivo para sutura endoscópica utilizado para fijar la endoprótesis a la pared esofágica. ***D.*** Fijación de la endoprótesis con suturas endoscópicas (*flechas*).

CUADRO 315-1 Profilaxis antibiótica para los procedimientos endoscópicos

ESTADO DEL PACIENTE	PROCEDIMIENTO CONSIDERADO	OBJETIVO DE LA PROFILAXIS	PROFILAXIS ANTIMICROBIANA PREVIA AL PROCEDIMIENTO
Cualquier anomalía cardiaca	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de la endocarditis infecciosa	No hay indicación
Obstrucción de conductos biliares en ausencia de colangitis	ERCP con drenaje completo	Prevención de colangitis	No se recomienda
Obstrucción de conductos biliares en ausencia de colangitis	ERCP con drenaje incompleto anticipado (p. ej., colangitis esclerosante, estenosis del hilio)	Prevención de la colangitis	Se recomienda; continuar con antibióticos tras el procedimiento
Acumulación de líquido pancreático estéril (p. ej., pseudoquiste, necrosis), con comunicación con el conducto pancreático	ERCP	Prevención de la infección del quiste	Se recomienda; continuar con antibióticos tras el procedimiento
Acumulación de líquido pancreático estéril	Drenaje transmural	Prevención de la infección del quiste	Se recomienda
Lesión sólida en el tubo digestivo alto	EUS-FNA	Prevención de la infección local	No se recomienda[a]
Lesión sólida en el tubo digestivo bajo	EUS-FNA	Prevención de la infección local	No se recomienda[a]
Lesiones quísticas en la distribución del tubo digestivo (incluido el mediastino y páncreas)	EUS-FNA	Prevención de la infección del quiste	Se recomienda
Todos los pacientes	Colocación endoscópica percutánea de sonda de alimentación	Prevención de la infección en torno al estómago	Se recomienda[b]
Cirrosis con hemorragia aguda de tubo digestivo	Se necesita para todos los pacientes, de manera independiente a la realización de procedimientos endoscópicos	Prevención de complicaciones infecciosas y reducción de la mortalidad	Se recomienda desde el ingreso[c]
Diálisis peritoneal continua	Endoscopia de la parte baja del aparato digestivo	Prevención de una peritonitis bacteriana	Se recomienda
Injerto vascular sintético y otro tipo de dispositivos cardiovasculares no valvulares	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de infección del injerto y el dispositivo	No se recomienda[d]
Prótesis articulares	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de la artritis séptica	No se recomienda[e]

[a] Tasas bajas de bacteriemia e infección local. [b] Cefazolina o un antibiótico con espectro equivalente de la flora bucal o cutánea. [c] El riesgo de infección bacteriana que se relaciona con la cirrosis y la hemorragia de tubo digestivo se encuentra bien definido; se recomienda administrar ceftriaxona o alguna quinolona. [d] No se informan casos de infección en relación con la endoscopia. [e] Riesgo muy bajo de infección.

ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EUS-FNA, ecografía endoscópica con aspiración con aguja fina; GI, gastrointestinal.

Fuente: Adaptado de MA Kashab *et al.*: Gastrointest Endosc 81:81, 2015; con autorización de Elsevier.

forma espontánea en la mayor parte de los casos, pero algunos de los pacientes tienen hemorragia persistente o recurrente, que puede poner en riesgo la vida. Hay factores clínicos que predicen la recurrencia del sangrado y ayudan a identificar a los individuos que tienen más probabilidad de beneficiarse con una endoscopia urgente y la hemostasia endoscópica, angiográfica o quirúrgica.

Valoración inicial Se centra en la magnitud de la hemorragia, con base en la modificación ortostática de los signos vitales, la frecuencia de hematemesis o melena y, en algunos casos, los datos generados en el lavado gástrico. La disminución del hematócrito y la hemoglobina son fenómenos tardíos en la evolución clínica y no constituyen signos confiables de la magnitud de la hemorragia aguda. La aspiración y lavado con sonda nasogástrica también se utilizan para valorar la magnitud de la hemorragia, pero ya no se llevan a cabo en forma sistemática para este fin. Esta valoración inicial, que debe llevarse a cabo mucho antes de que se identifique de manera confiable el origen de la hemorragia, permite orientar las medidas de apoyo inmediatas para el paciente, clasificar a los enfermos para determinar quiénes irán a la unidad de cuidados intensivos y programar la endoscopia. La gravedad de la hemorragia inicial constituye la indicación más importante para la endoscopia de urgencia, puesto que una hemorragia intensa inicial incrementa la probabilidad de persistencia o recurrencia del sangrado. En las personas con hipotensión en reposo o cambios ortostáticos de los signos vitales, hematemesis de repetición, aspirado nasogástrico hemorrágico que no se elimina mediante el lavado con volumen alto, al igual que en aquellos con necesidad de transfusión sanguínea, debe valorarse una endoscopia urgente. Además, los individuos con cirrosis, coagulopatía, insuficiencia respiratoria o renal y los >70 años de edad tienen más probabilidad de presentar hemorragia recurrente importante y de obtener más beneficios con la evaluación y el tratamiento oportunos.

La valoración inicial del paciente también sugiere la ubicación, proximal o distal, de la fuente de hemorragia del tubo digestivo. Más del 90% de los sujetos con melena tiene hemorragia proximal al ligamento de Treitz y cerca del 85% de los individuos con hematoquecia tiene sangrado colónico. La melena puede deberse a una hemorragia del intestino delgado o el hemicolon derecho, en especial en ancianos con tránsito colónico lento. En contrario, algunas personas con hematoquecia masiva pueden sangrar de una fuente del tubo digestivo proximal, como una lesión gástrica de Dieulafoy o una úlcera duodenal, con tránsito intestinal rápido. Debe pensarse en una endoscopia proximal temprana en este tipo de pacientes.

La endoscopia debe practicarse una vez que el individuo recibe reanimación con soluciones intravenosas y transfusión, según se necesite. La coagulopatía importante o la trombocitopenia suelen tratarse antes de la endoscopia, porque la corrección de estas anomalías podría eliminar la hemorragia, y las técnicas para la hemostasia endoscópica son limitadas en estos individuos. Las alteraciones metabólicas también deben atenderse. Debe valorarse la intubación endotraqueal para proteger las vías respiratorias antes de llevar a cabo una endoscopia proximal en personas con hematemesis reciente de repetición, encefalopatía, y sospecha de hemorragia varicosa. Una sola dosis de eritromicina (3-4 mg/kg o 250 mg) administrada por vía IV 30 a 90 minutos antes de la endoscopia de tubo digestivo alto acelera el vaciamiento gástrico y elimina la sangre o los coágulos del estómago para mejorar la visualización endoscópica.

La mayor parte de los enfermos con hematoquecia importante puede someterse a una colonoscopia semielectiva. Los estudios clínicos comparativos no han demostrado beneficio frente a la colonoscopia de urgencia en los pacientes hospitalizados con hematoquecia, si bien los individuos con episodios masivos o recurrentes y abundantes de hematoquecia se deben someter a una colonoscopia de urgencia tras un lavado colónico rápido con una solución de polietilenglicol. La colonoscopia permite establecer el diagnóstico con más frecuencia que los estudios con radionúclidos o la angiografía en caso de hemorragia del tubo digestivo distal y es posible aplicar un tratamiento endoscópico en algunos individuos. La colonoscopia de urgencia se dificulta por una mala visualización debido a hemorragia abundante persistente con inestabilidad hemodinámica recurrente, y es necesario utilizar otras técnicas (como la angiografía o la colectomía subtotal de urgencia). En estas personas, también debe descartarse una hemorragia masiva cuyo origen sea el tubo digestivo proximal, lo cual debe excluirse con endoscopia proximal. Al comienzo de la evolución de un cuadro de hemorragia rectal masiva, deben visualizarse por vía endoscópica las mucosas del ano y el recto, porque podrían identificarse lesiones sangrantes dentro o cerca del conducto anal, que fueran susceptibles de tratamiento con técnicas hemostáticas endoscópicas o quirúrgicas transanales.

Úlcera péptica El aspecto endoscópico de las úlceras pépticas aporta información pronóstica útil y orienta sobre la necesidad de aplicar tratamientos endoscópicos en individuos con hemorragia aguda (fig. 315-28). Las úlceras con bases limpias se relacionan con un riesgo bajo, de entre 3 y 5%, de hemorragia recurrente; los individuos con melena y una úlcera con base limpia suelen darse de alta del servicio de urgencias o del área de

CUADRO 315-2 Manejo de los antitrombóticos antes de los procedimientos endoscópicos

FÁRMACO	RIESGO HEMORRÁGICO DEL PROCEDIMIENTO	MANEJO	INTERVALO ENTRE LA ÚLTIMA DOSIS Y EL PROCEDIMIENTO	COMENTARIOS
Warfarina	Bajo[a]	Continuar	N/A	Cerciorarse que el INR no sea supraterapéutico
	Alto[b]	Interrumpir	3 a 7 días (por lo general 5), el INR debe ser ≤1.5 para el procedimiento	Considerar el tratamiento transitorio con heparina;[c] no suele haber peligro al reanudar la warfarina el mismo día o al día siguiente
Dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán	Bajo[a]	Continuar o suspender la dosis matutina el día del procedimiento	N/A	
Dabigatrán	Alto[b]	Suspender	2 a 3 días si la GFR es ≥50 mL/min, 3-4 días si la GFR es de 30-49 mL/min	No se recomienda administrar tratamiento transitorio; reanude el fármaco cuando el riesgo hemorrágico es bajo
Rivaroxabán, apixabán, endoxabán	Alto[a]	Suspender	2 días si la GFR es ≥60 mL/min, 3 días si la GFR es de 30-59 mL/min, 4 días si la GFR es <30 mL/min	No se recomienda administrar tratamiento transitorio; reanude el fármaco cuando el riesgo hemorrágico es bajo
Heparina	Bajo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Interrumpir	4-6 h para la heparina no fraccionada	Saltarse una dosis si se utiliza heparina de bajo peso molecular
Ácido acetilsalicílico	Cualquiera	Continuar	N/A	El ácido acetilsalicílico de dosis reducida no incrementa de manera importante el riesgo de los procedimientos endoscópicos
Ácido acetilsalicílico con dipiridamol	Bajo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Interrumpir	2-7 días	Pensar en continuar sólo con ácido acetilsalicílico
Antagonistas de los receptores de P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticlopidina, ticagrelor, cangrelor	Bajo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Endoprótesis en su sitio: revisar el caso con el cardiólogo Sin endoprótesis coronaria: interrumpir, considerar la sustitución del tratamiento por ácido acetilsalicílico	5 días (clopidogrel o ticagrelor), 7 días (prasugrel), 10-4 días (ticlopidina)	Riesgo de trombosis de una endoprótesis liberadora de fármacos durante 12 meses después de la inserción o un mes después de la inserción de una endoprótesis coronaria de metal

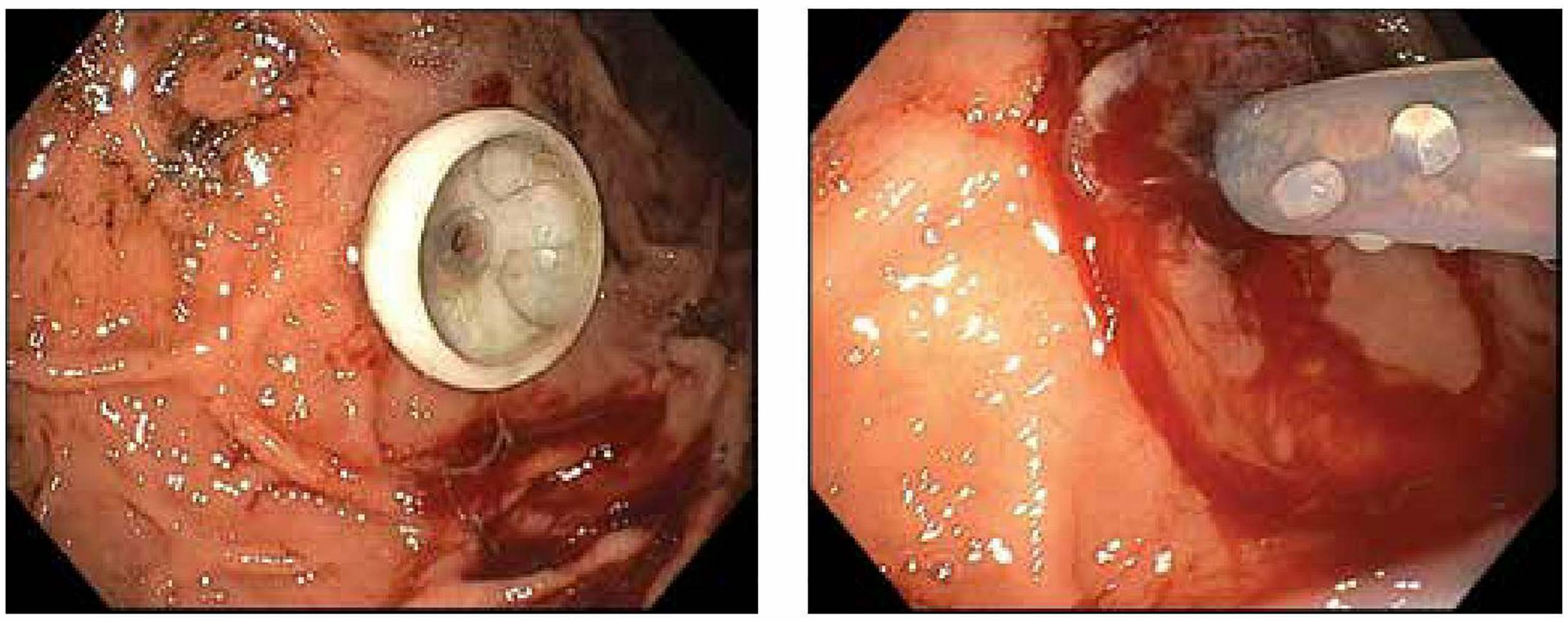
[a] Los procedimientos endoscópicos de riesgo bajo comprenden esofagogastroduodenoscopia (EGD) o colonoscopia con o sin biopsia, ecografía endoscópica (EUS) sin aspiración con aguja fina (FNA) y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) con cambio de endoprótesis. [b] Los procedimientos endoscópicos de alto riesgo son EGD o colonoscopia con dilatación, polipectomía o ablación térmica; gastrostomía endoscópica percutánea; EUS con FNA; y ERCP con esfinterotomía o drenaje de pseudoquistes. [c] En los pacientes que interrumpen la warfarina y tienen riesgo alto de padecer tromboembolias se puede contemplar el tratamiento "puente" con heparina; incluidos aquellos con 1) fibrilación auricular con una puntuación ≥2 en CHA2DS2-VASc, válvulas mecánicas o antecedente de apoplejía; 2) válvula mitral mecánica; 3) válvula aórtica mecánica con otros factores de riesgo tromboembólicos o con una válvula aórtica mecánica de las primeras generaciones, y 4) aquellos con tromboembolias venosas en los últimos 3 meses o trombofilia grave de fondo.

GFR, tasa de filtración glomerular; INR, índice internacional normalizado; N/A, no aplicable.

Fuente: RD Acosta *et al.*: Gastrointest Endosc 83:3, 2016; AM Veitch *et al.*: Gut 65:374, 2016.

endoscopia si son jóvenes, confiables y no padecen otras enfermedades. Las máculas pigmentadas planas y los coágulos adherentes que cubren la base de la úlcera tienen un riesgo de recurrencia de la hemorragia de 10 a 20%, respectivamente. El tratamiento endoscópico suele valorarse en las úlceras con un coágulo adherente. Cuando se observa un tapón plaquetario que protruye por una pared vascular en la base de la úlcera (denominado coágulo centinela o vaso visible), el riesgo de recurrencia de la hemorragia es de 40%. Este dato suele conducir a un tratamiento endoscópico para disminuir la tasa de hemorragia recurrente. En ocasiones, se observa sangrado activo a la presión en una úlcera, lo cual conlleva un riesgo de 90% de hemorragia persistente si no se aplican medidas terapéuticas.

El tratamiento endoscópico de las úlceras con características de riesgo alto suele reducir la tasa de recurrencia de la hemorragia hasta 5 a 10%. Se dispone de varias técnicas hemostáticas, como la inyección de epinefrina o un esclerosante dentro y en torno al vaso (fig. 315-29), la "coagulación por aposición" del vaso en la base de la úlcera mediante una sonda térmica



A *B*

FIGURA 315-27 Hemorragia secundaria a una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*). *A.* Paciente con melena secundaria a una PEG reciente. ***B.*** Al aflojar el soporte interno de la sonda se observó hemorragia activa proveniente del interior del trayecto de la PEG.

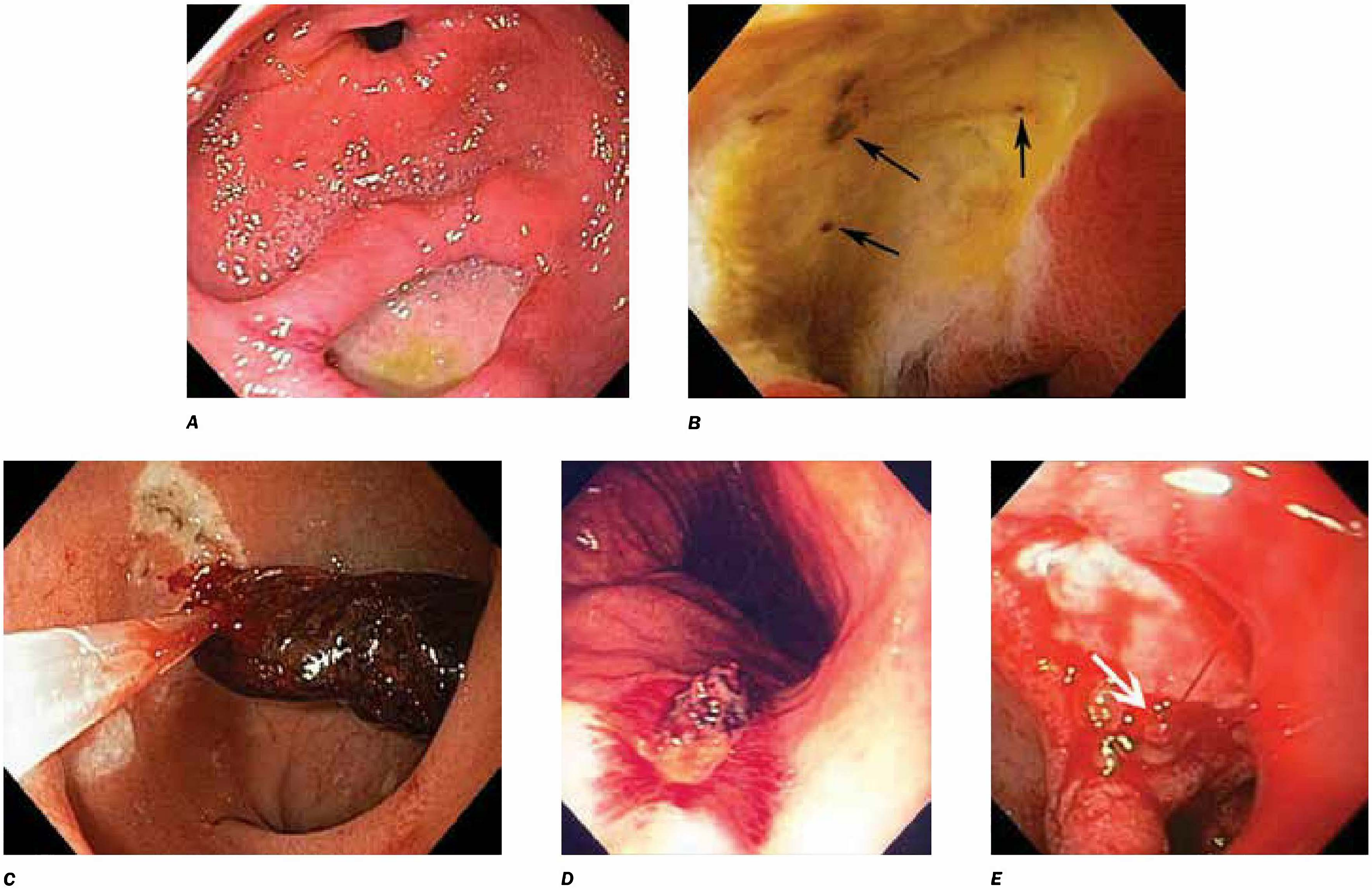


FIGURA 315-28 Estigmas de hemorragias en úlceras pépticas. ***A.*** Úlcera en el antro gástrico con una base limpia. ***B.*** Úlcera duodenal con manchas pigmentadas planas (*flechas*). ***C.*** Úlcera duodenal con un coágulo denso y pegajoso. ***D.*** Úlcera gástrica con una protuberancia/vaso visible. ***E.*** Úlcera duodenal con hemorragia activa (*flecha*).

que se presiona contra el sitio de sangrado **(fig. 315-30)**, la colocación de hemoclips **(fig. 315-31)** o una combinación de estas modalidades **(video V5-8)**. A la par del tratamiento endoscópico, la administración de un inhibidor de la bomba de protones reduce el riesgo de recurrencia de la hemorragia y mejora la evolución del paciente.

Várices Dos estrategias complementarias guían el tratamiento de las várices sangrantes: las medidas terapéuticas locales de las várices sangrantes y el control de la hipertensión portal subyacente. Los tratamientos locales, como la escleroterapia endoscópica de las várices, la ligadura endoscópica con bandas y el taponamiento con globo con una sonda de Sengstaken-Blakemore, permiten controlar de manera eficaz una hemorragia aguda en la mayor parte de los individuos, aunque las medidas terapéuticas que reducen la presión portal (tratamiento farmacológico, derivaciones quirúrgicas o colocación de derivaciones portosistémicas intrahepáticas mediante guía radiográfica) también desempeñan una función importante.

La ligadura endoscópica de las várices (EVL, *endoscopic variceal ligation*) se encuentra indicada para la prevención de un primer sangrado (profilaxis primaria) de várices esofágicas grandes **(fig. 315-33)**, en particular en personas en quienes los β bloqueadores están contraindicados o no se toleran. La EVL también constituye el tratamiento endoscópico de preferencia para el control de la hemorragia activa de las várices esofágicas, así como para su erradicación subsiguiente (profilaxis secundaria). Durante la EVL, se succiona una várice hacia el interior de un capuchón que se ajusta al extremo del endoscopio, y del capuchón sale una banda de caucho que liga la várice **(fig. 315-34, video V5-9)**. La EVL controla la hemorragia aguda hasta en 90% de los casos. Son frecuentes las complicaciones de la EVL, como hemorragia ulcerosa posterior al bandeo y estenosis esofágica. La escleroterapia endoscópica de las várices (EVS, *endoscopic variceal sclerotherapy*) consiste en la inyección de una solución esclerosante trombógena en el interior o cerca de las várices esofágicas. La EVS también detiene las hemorragias agudas en la mayoría de los pacientes, pero por lo general se utiliza como tratamiento de rescate cuando falla la ligadura con banda por su mayor tasa de complicaciones frente a la EVL. La hemorragia procedente de várices fúndicas gástricas grandes **(fig. 315-35)** se soluciona mejor con una inyección endoscópica de cianoacrilato ("pegamento") **(video V5-10)**, porque la EVL o la EVS de estas várices se relaciona con una tasa alta de hemorragia recurrente. Entre las complicaciones de la inyección de cianoacrilato están la infección y la embolización del pegamento hacia otros órganos, como pulmones, encéfalo y bazo.

Una vez aplicado el control de la hemorragia aguda, es posible comenzar un ciclo programado de tratamiento endoscópico con el propósito de erradicar las várices esofágicas y prevenir la recurrencia de la hemorragia

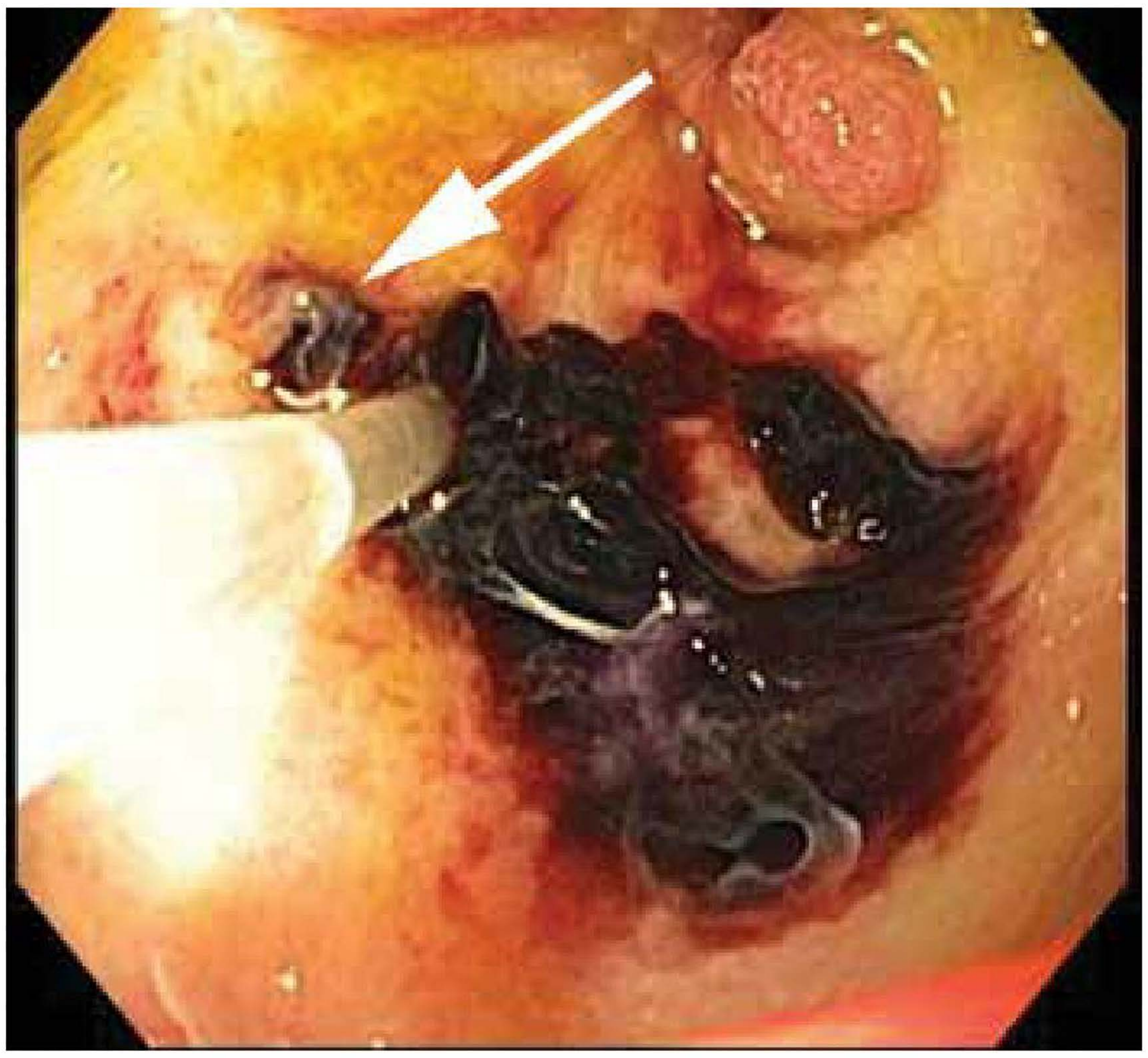


FIGURA 315-29 Inyección de adrenalina en una úlcera duodenal con un vaso visible (*flecha*) y un coágulo pegajoso.

FIGURA 315-30 **Úlcera duodenal tratada por medio de coagulación por contacto con una sonda térmica.**

meses o años después. Sin embargo, esta medida terapéutica de largo plazo tiene menos éxito y previene la recurrencia de la hemorragia en cerca del 50% de los pacientes. Los tratamientos farmacológicos que reducen la presión portal tienen eficacia similar y las dos modalidades pueden combinarse.

Lesión de Dieulafoy Esta lesión, que también se denomina *arteria de calibre persistente*, corresponde a una arteriola de gran calibre que se ubica justo abajo de la mucosa del tubo digestivo y sangra a través de una erosión puntiforme de la mucosa **(fig. 315-36)**. La lesión de Dieulafoy se observa con

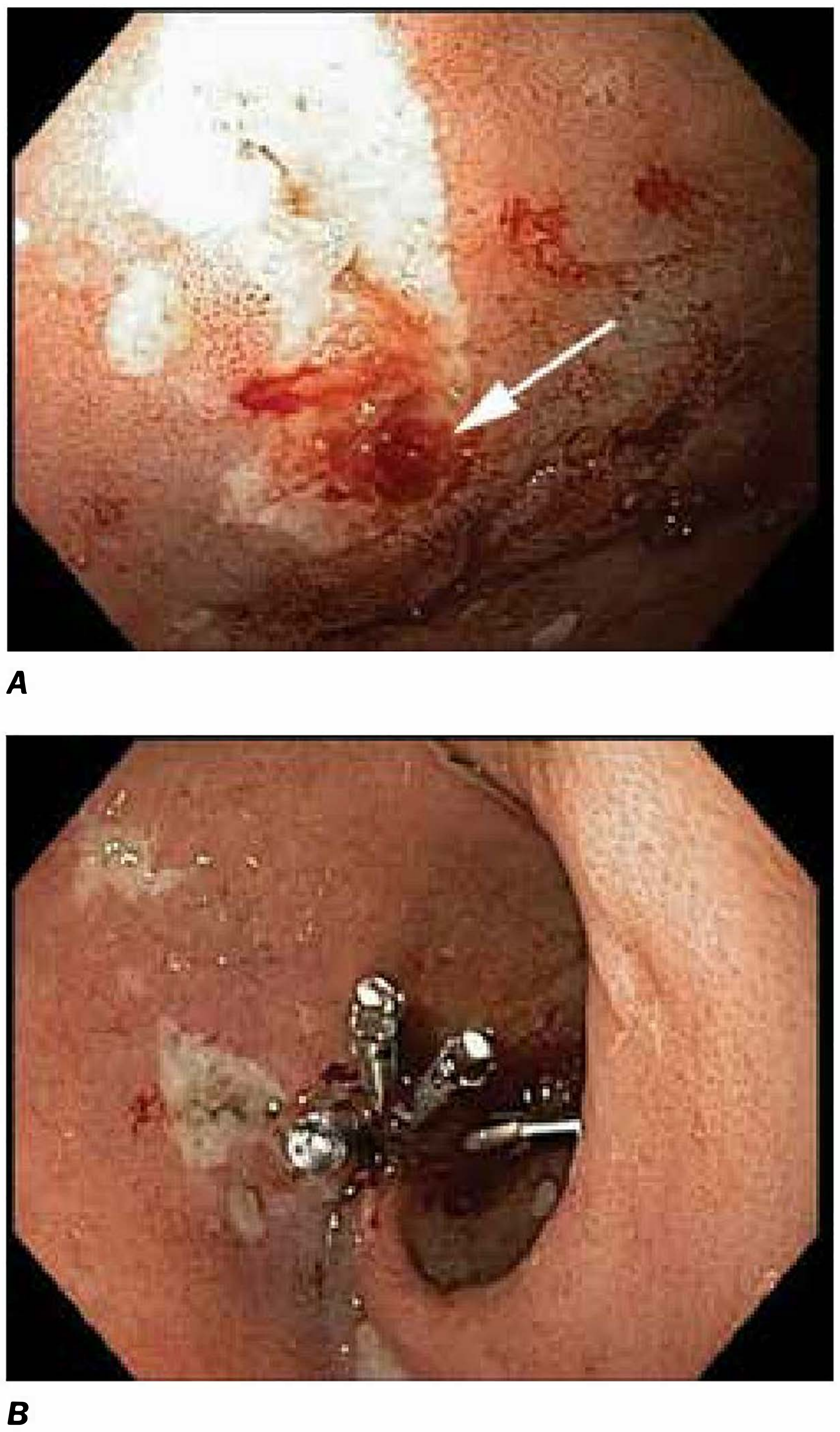


FIGURA 315-31 **Hemostasia de una úlcera utilizando grapas a través del endoscopio. *A.*** Úlcera duodenal superficial con un vaso visible (*flecha*). ***B.*** Hemostasia garantizada después de colocar varias grapas.

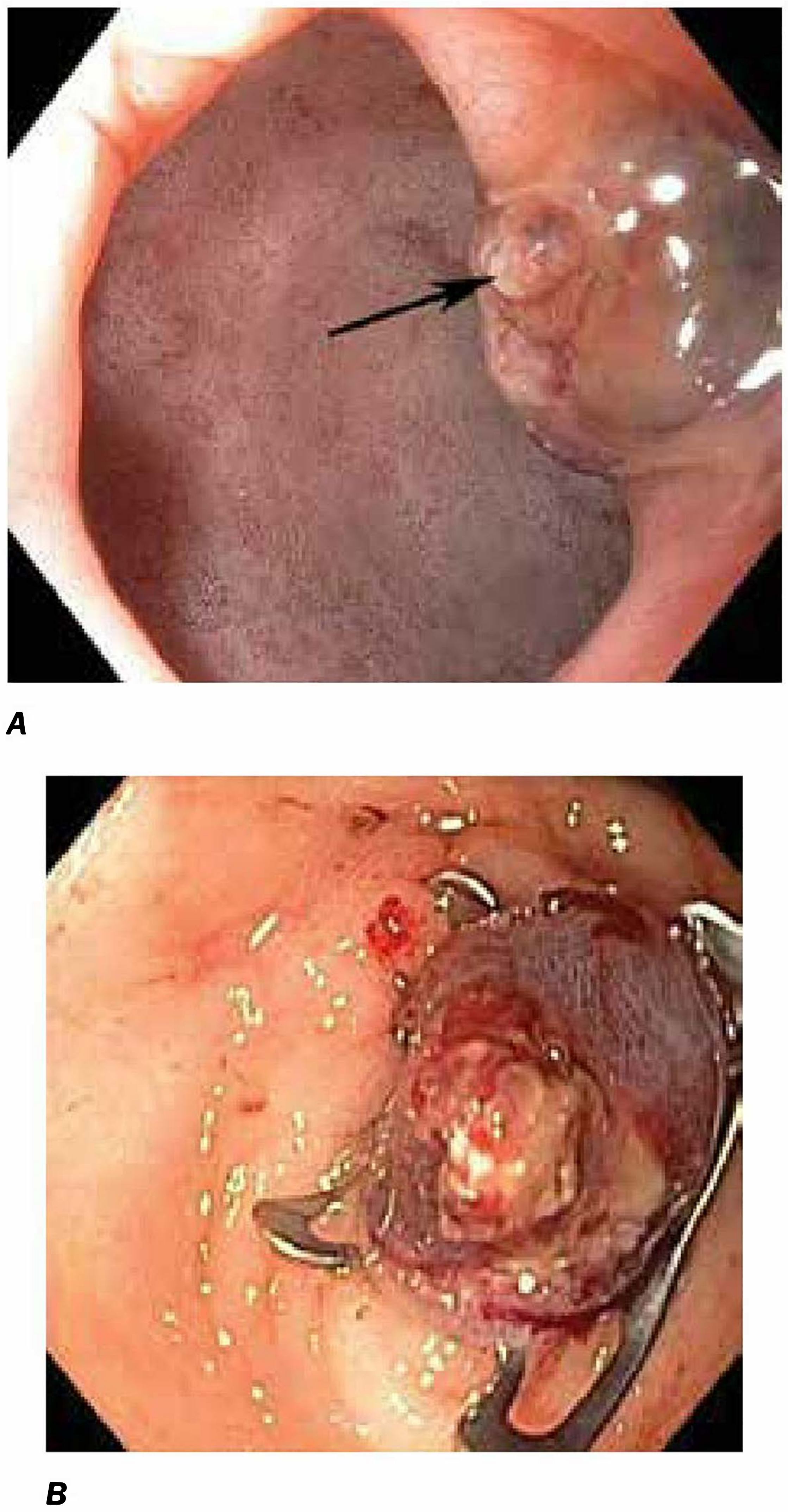


FIGURA 315-32 **Hemostasia endoscópica de una úlcera hemorrágica. *A.*** Úlcera en conducto del píloro con un vaso visible (*flecha*). ***B.*** Hemostasia de la úlcera con la colocación de un clip sobre el mismo dispositivo.

más frecuencia en la curvatura menor de la porción proximal de la cavidad gástrica, genera una hemorragia arterial importante y puede ser difícil de diagnosticar; es frecuente que sólo se le reconozca cuando se repite la endoscopia por hemorragia recurrente. El tratamiento endoscópico, como la coagulación térmica o la ligadura con banda, suele ser eficaz para el control de la hemorragia y la ablación del vaso subyacente una vez que la lesión se identifica **(video V5-11)**. Las medidas terapéuticas de rescate, como la embolización angiográfica o la sutura quirúrgica, se tienen en cuenta cuando el tratamiento endoscópico fracasa.

Desgarro de Mallory-Weiss Un desgarro de Mallory-Weiss es una rotura lineal de la mucosa que se ubica en cercanía o a través de la unión gastroesofágica y que con frecuencia se relaciona con arqueo o vómito **(fig. 315-37)**. Cuando el desgarro rompe una arteriola submucosa, puede presentarse hemorragia abundante. La endoscopia es la mejor opción para el diagnóstico y un desgarro con sangrado activo puede atenderse por esta vía

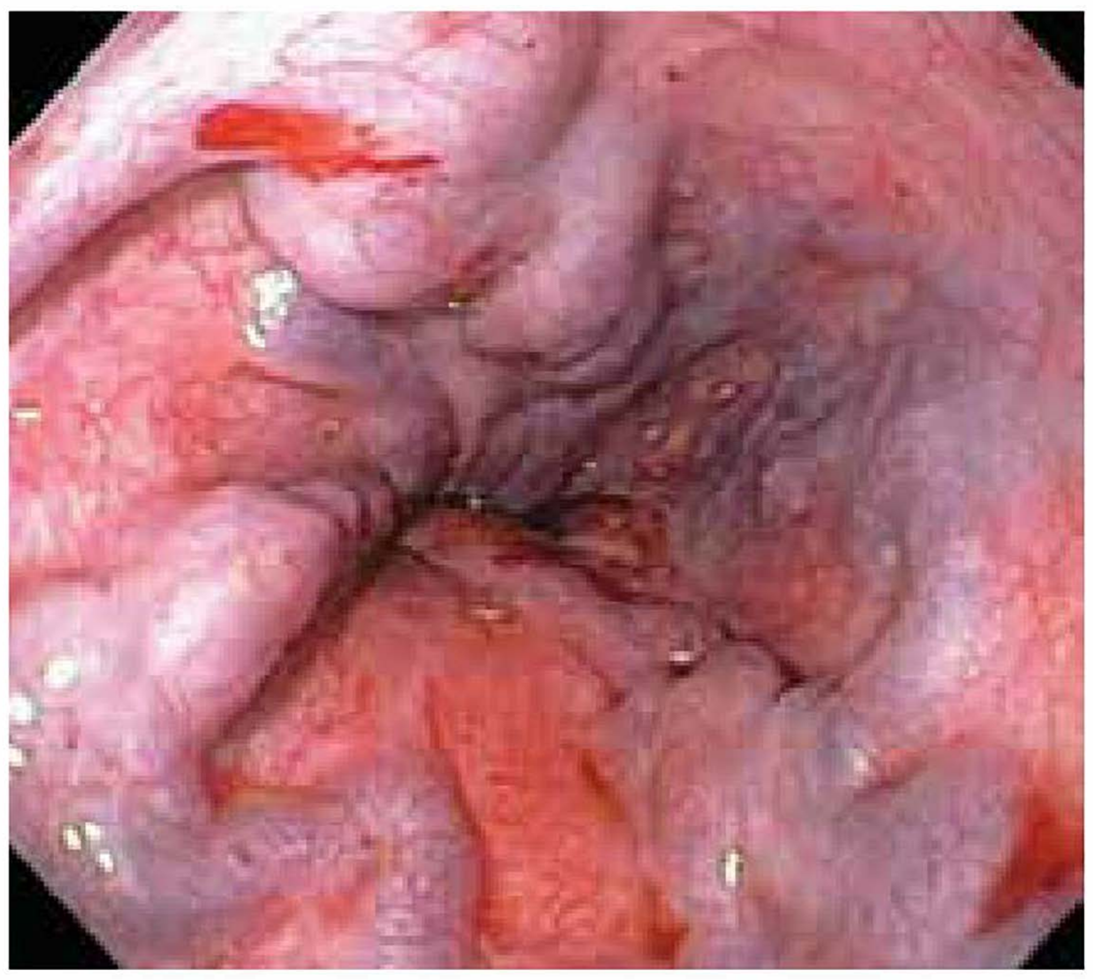


FIGURA 315-33 **Várices esofágicas.**

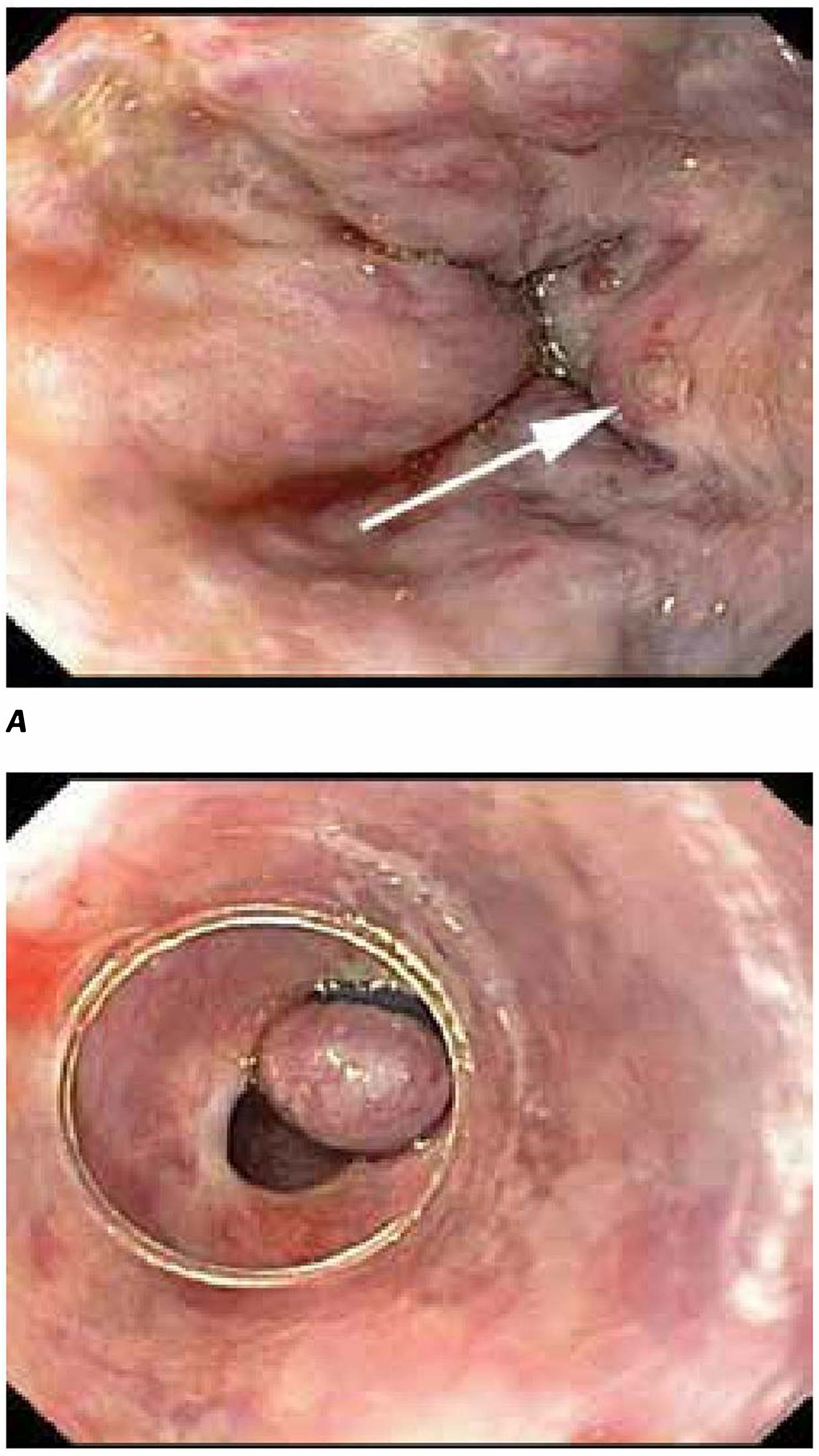


FIGURA 315-34 Ligadura con banda endoscópica de várices esofágicas. ***A.*** Grandes várices esofágicas con huellas de hemorragia reciente caracterizada por un tapón de fibrina (*flecha*). ***B.*** Ligadura con banda de las várices.

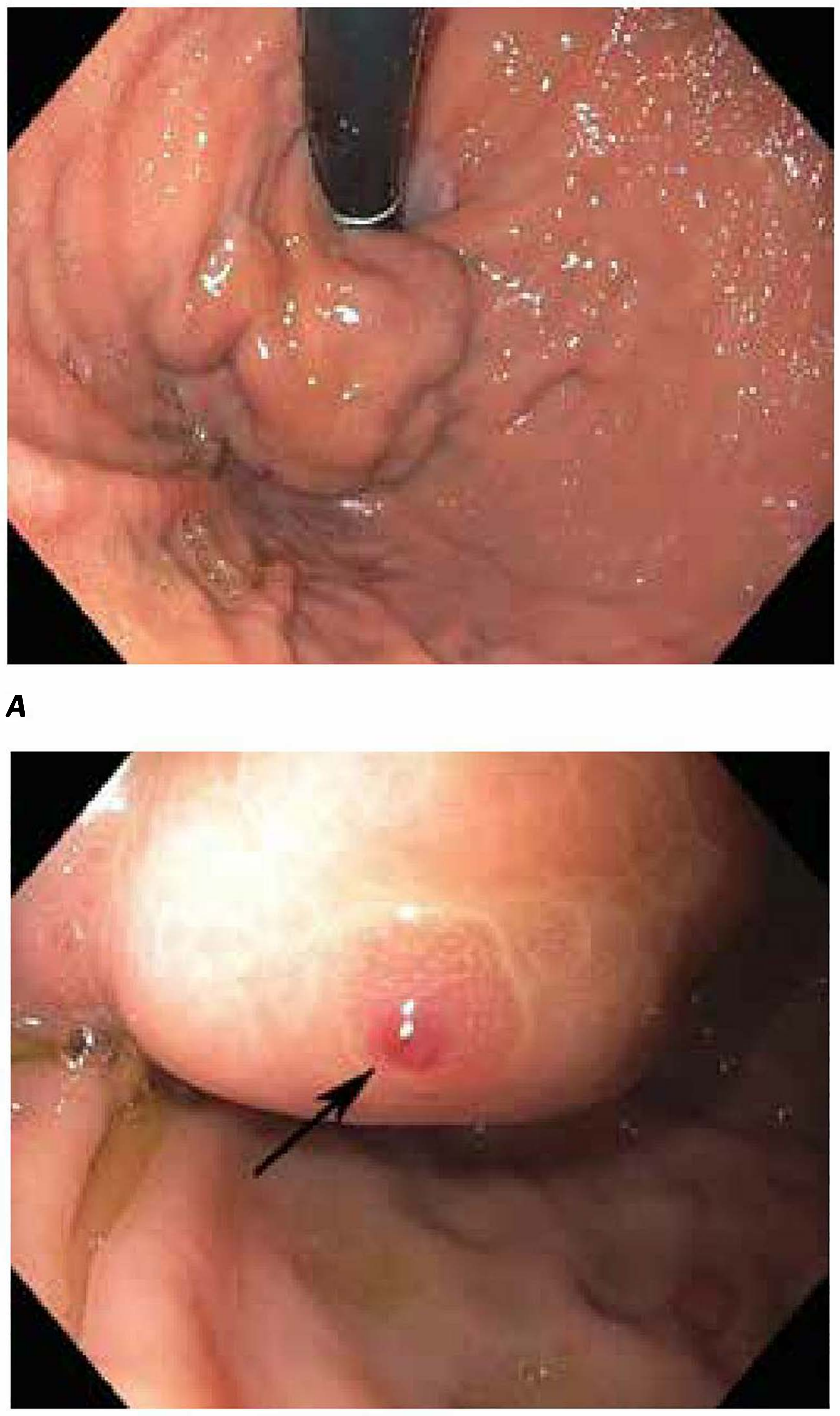


FIGURA 315-35 Várices gástricas. ***A.*** Grandes várices en el fondo gástrico. ***B.*** Huellas de hemorragia reciente de las mismas várices gástricas (*flecha*).

mediante inyección de epinefrina, coagulación por aposición, ligadura con banda o colocación de hemoclips **(video V-12)**. A diferencia de la úlcera péptica, un desgarro de Mallory-Weiss con un coágulo centinela sin hemorragia en su base rara vez vuelve a sangrar, por lo cual no se necesita tratamiento endoscópico.

Ectasias vasculares Éstas son anomalías vasculares planas de la mucosa, que se diagnostican mejor con endoscopia. Suelen producir hemorragia intestinal lenta y pueden aparecer ya sea de forma esporádica o con un patrón bien definido de distribución (p. ej., ectasia vascular del antro gástrico [GAVE, *gastric antral vascular ectasia*] o "estómago en sandía") **(fig. 315-38)**. Las ectasias vasculares cecales, la GAVE y las ectasias rectales inducidas por radiación responden en muchas ocasiones al tratamiento de ablación endoscópico local, como la coagulación con plasma de argón **(video V5-13)**. Algunos pacientes con ectasias vasculares difusas en intestino delgado (que se relacionan con la insuficiencia renal crónica y la telangiectasia hemorrágica hereditaria) siguen sangrando a pesar del tratamiento endoscópico de lesiones accesibles por la endoscopia convencional. En estos casos puede ser conveniente la enteroscopia profunda y el tratamiento endoscópico, las medidas farmacológicas con octreótido o estrógenos y progestágenos o la enteroscopia transoperatoria.

Divertículos colónicos Los divertículos se forman en los sitios en que las arterias nutricias penetran la pared muscular del colon en su camino hacia la mucosa del mismo **(fig. 315-39)**. La arteria que se ubica en la base del divertículo puede sangrar y generar hematoquecia indolora abundante. La colonoscopia se encuentra indicada en personas con hematoquecia y sospecha de hemorragia diverticular, porque tienen que excluirse otras causas de sangrado (como ectasias vasculares, colitis y cáncer de colon). Además, es posible observar y tratar durante la colonoscopia los divertículos con hemorragia activa **(fig. 315-40, video V5-14)**.

OBSTRUCCIÓN DEL TUBO DIGESTIVO Y PSEUDOOBSTRUCCIÓN

La endoscopia es útil para la valoración y el tratamiento de algunas variantes de obstrucción del tubo digestivo. Una excepción importante es la obstrucción del intestino delgado por adherencias quirúrgicas que casi nunca se diagnostica o trata por medios endoscópicos. La obstrucción y la pseudoobstrucción esofágicas, gastroduodenales y colónicas pueden diagnosticarse y con frecuencia tratarse por vía endoscópica.

Obstrucción esofágica aguda La obstrucción esofágica por alimentos impactados **(fig. 315-41)** o algún cuerpo extraño ingerido **(fig. 315-42)** pueden poner en riesgo la vida y representan una urgencia endoscópica. Si no recibe tratamiento, el paciente puede generar ulceración, isquemia y perforaciones esofágicas. Los sujetos con obstrucción esofágica persistente muchas veces presentan sialorrea y suelen tener incapacidad para de-

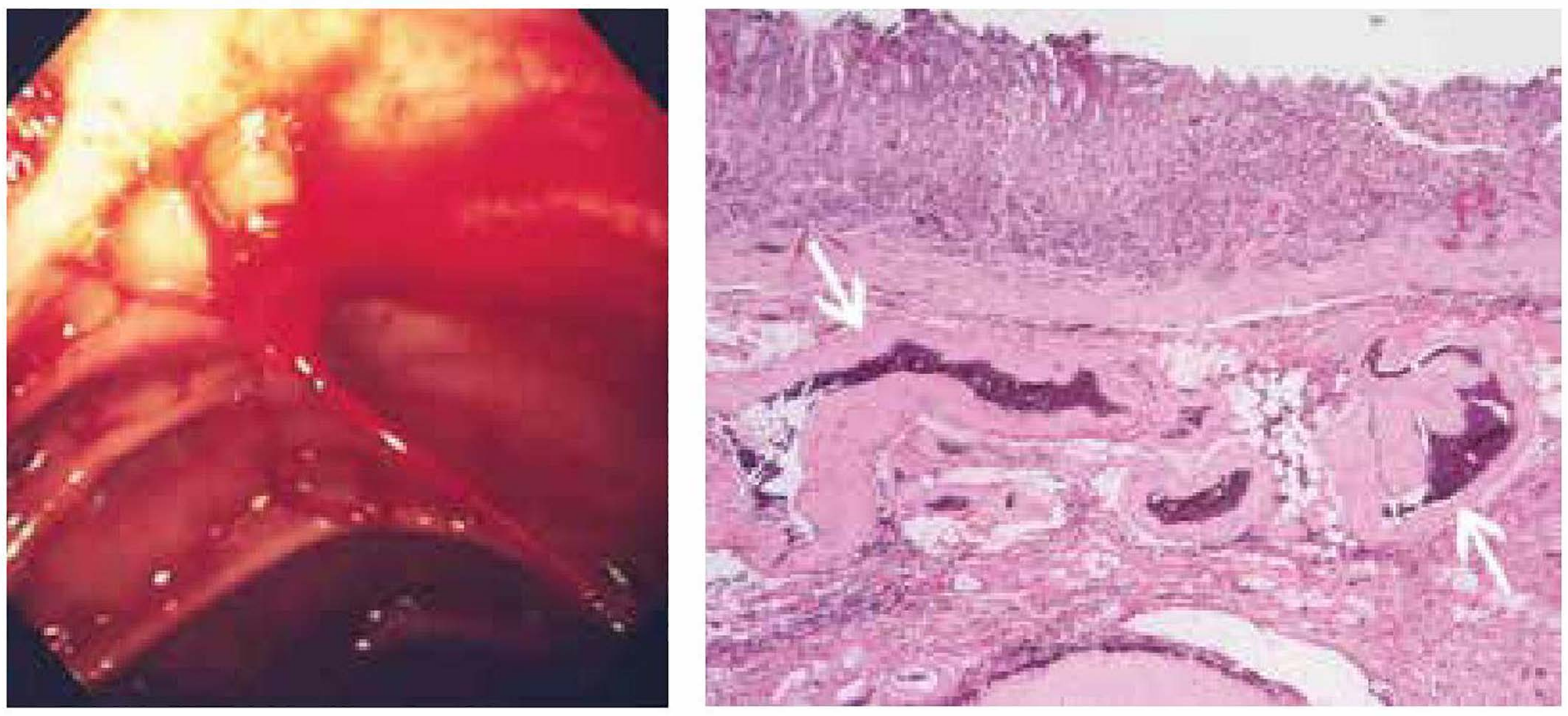


FIGURA 315-36 Lesión de Dieulafoy. ***A.*** Hemorragia activa yeyunal en una lesión de Dieulafoy. No hay lesión de fondo en la mucosa. ***B.*** Histología de una lesión gástrica de Dieulafoy. Se observa una arteria persistente (*flechas*) en la submucosa gástrica, inmediatamente bajo la mucosa.

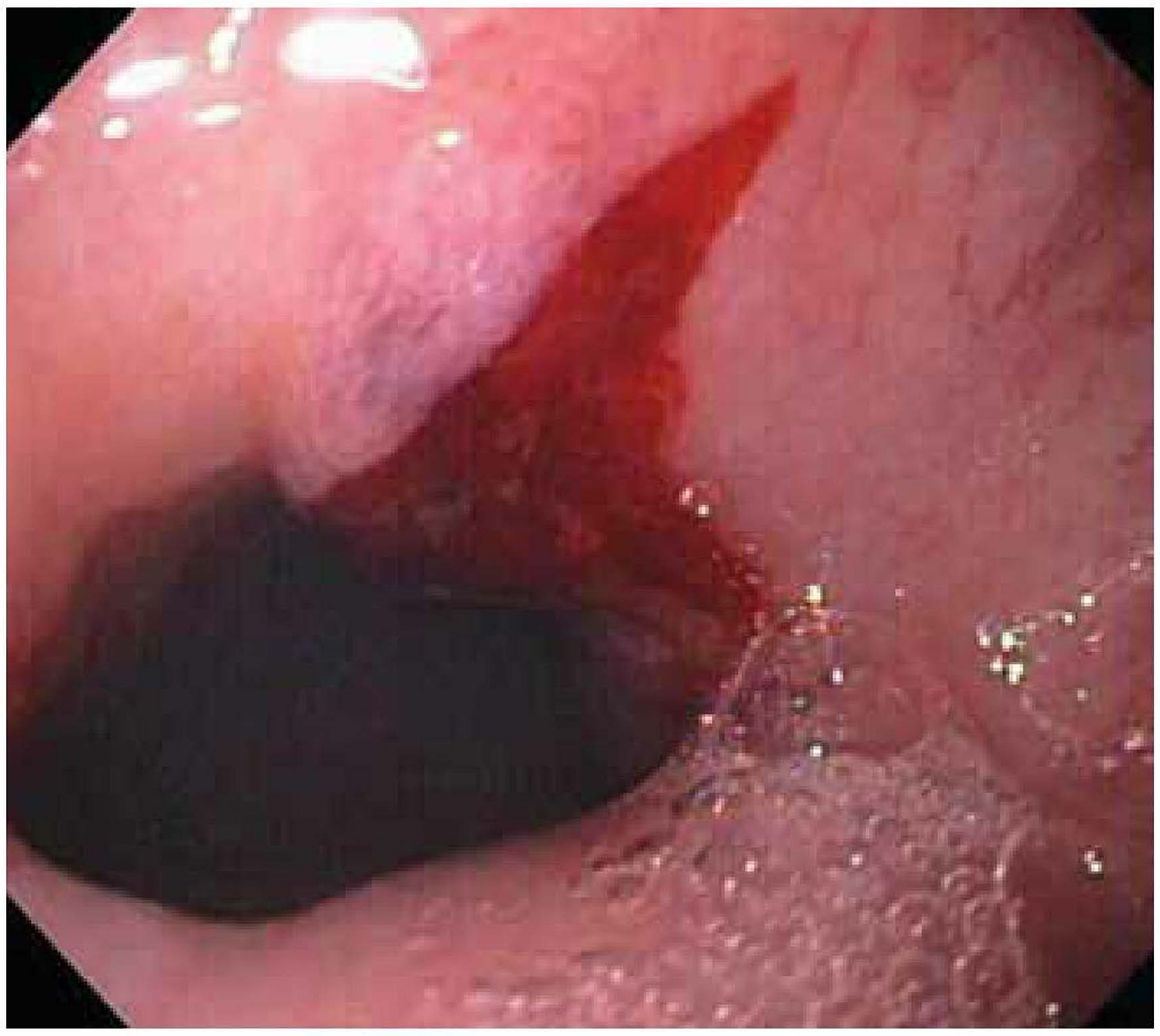


FIGURA 315-37 Desgarro de Mallory-Weiss, que se observa en la unión gastroesofágica.

glutir agua; en ocasiones, sorbos de una bebida carbonatada, nifedipina o nitratos sublinguales o el glucagón intravenoso pueden eliminar la impactación esofágica de alimentos, pero en la mayor parte de las personas existe un pliegue, un anillo o una estenosis subyacentes y resulta necesaria la extracción endoscópica del bolo de alimento que causa la obstrucción. La endoscopia constituye la mejor prueba inicial en estos pacientes, porque con frecuencia es posible el retiro endoscópico del material que causa la obstrucción y en muchas ocasiones se puede determinar la presencia de enfermedad esofágica subyacente. Antes de la endoscopia, debe pensarse en radiografías de tórax y cuello en individuos con fiebre, obstrucción de 24 h o más de evolución o ingestión de un objeto cortante, como una espina de pescado. Los estudios radiográficos con contraste interfieren con la endoscopia subsiguiente y no se recomiendan en casi ningún individuo con un cuadro clínico de obstrucción esofágica.

Obstrucción de la salida gástrica Se debe en muchas ocasiones a neoplasias gástricas, duodenales o pancreáticas o a la ulceración péptica crónica con estenosis del píloro **(fig. 315-43)**. Los pacientes vomitan alimentos con digestión parcial muchas horas después de ingerirlos. La descompresión gástrica con una sonda nasogástrica y el lavado subsiguiente para eliminar el material retenido constituyen el primer paso del tratamiento. Si se desea, el diagnóstico puede entonces confirmarse mediante la aplicación de una prueba de carga de solución salina. La endoscopia resulta útil para el diagnóstico y el tratamiento. Los pacientes con estenosis pilórica benigna pueden atenderse mediante dilatación endoscópica con globo del píloro; asimismo, un ciclo de dilatación endoscópica permite el alivio a largo plazo de los síntomas en cerca del 50% de los casos. En la colonoscopia de urgencia para el tratamiento de la estenosis pilórica benigna también se pueden utilizar endoprótesis metálicas con luz yuxtapuesta completamente cubiertas (LAMS, *lumen-apposing metal stents*) **(video V5-15)**. La obstrucción maligna de la salida gástrica puede aliviarse por medios endoscópicos con la colocación de endoprótesis expansibles en quienes tienen neoplasia maligna inoperable **(video V5-16)**.

Obstrucción y pseudoobstrucción colónicas Ambos padecimientos se presentan con distensión y malestar abdominal, timpanismo y dilatación del colon por gas, visible en la radiografía abdominal simple. El aspecto radiográfico puede ser el característico de una afectación específica, como en el caso del vólvulo del sigmoides **(fig. 315-44)**. Tanto la obstrucción como la pseudoobstrucción estructurales pueden desencadenar una perforación colónica si no reciben tratamiento. La pseudoobstrucción aguda del colon constituye una variante de íleo colónico, que suele atribuirse a trastornos electrolíticos, administración de narcóticos y anticolinérgicos, inmovilidad (tras la intervención quirúrgica) o hemorragia o tumor retroperitoneal. Es frecuente observar varios factores causales. La colonoscopia, el enema con contraste hidrosoluble o la CT sirven para buscar alguna lesión obstructiva y diferenciar la obstrucción de una pseudoobstrucción. Debe pensarse en uno de estos estudios diagnósticos si el paciente no presenta factores de riesgo claros para pseudoobstrucción, si las radiografías no muestran aire en el recto o si el individuo no mejora cuando se atienden las causas subyacentes de la pseudoobstrucción. El riesgo de perforación cecal en la pseudoobstrucción se incrementa cuando el diámetro del ciego excede 12 cm y es posible lograr la descompresión del colon mediante la administración intravenosa de neostigmina o por medios colonoscópicos **(fig. 315-45)**. La mayor parte de los pacientes debe someterse a un tratamiento conservador de prueba (con corrección de los trastornos electrolíticos, eliminación de fármacos lesivos e incremento de la movilización) antes de un procedimiento para descompresión con penetración corporal de la pseudoobstrucción del colon.

La obstrucción del colon es una indicación para la intervención de urgencia. Antes era posible realizar una colostomía de drenaje urgente y una segunda intervención quirúrgica subsiguiente tras la preparación intestinal, a fin de tratar la causa subyacente de la obstrucción. La colocación colonoscópica de una endoprótesis expansible es una alternativa para aliviar la obstrucción de origen maligno sin recurrir a una intervención quirúrgica de urgencia, y permitir la preparación intestinal para realizar un procedimiento programado en una sola fase **(fig. 315-46, video V5-17)**.

OBSTRUCCIÓN BILIAR AGUDA

El dolor constante e intenso que se presenta cuando un cálculo biliar obstruye de forma aguda el colédoco suele llevar al paciente al hospital. El diagnóstico de litiasis en el conducto biliar se sospecha cuando el sujeto presenta ictericia o cuando las pruebas de función hepática o las concentraciones de las enzimas pancreáticas se encuentran altas en el suero; se confirma mediante EUS, colangiografía con resonancia magnética (MRCP) o colangiografía directa (por vías endoscópica, percutánea o transoperatoria). La ERCP es hoy en día el medio principal para el diagnóstico y el tratamiento de la litiasis del colédoco (figs. 315-15 y 315-16), aunque también se pueden extraer a través de la exploración laparoscópica del conducto biliar en el momento de la colecistectomía. En algunos casos es necesario realizar un drenaje biliar percutáneo radiográfico.

Estudios de imágenes del conducto biliar En tanto la ecografía abdominal tan sólo identifica una minoría de cálculos en el conducto biliar, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) y la EUS tienen una exactitud >90% y desempeñan una función importante en el diagnóstico. Algunos ejemplos de estas modalidades se muestran en la **figura 315-47**.

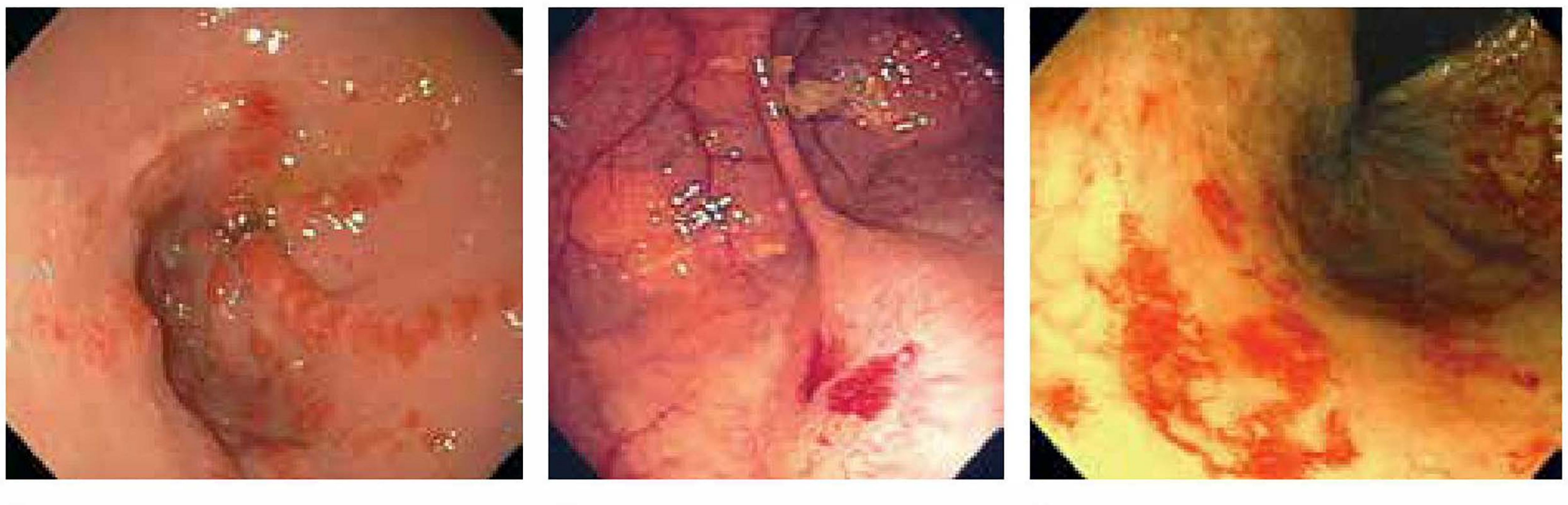


FIGURA 315-38 Ectasias vasculares del tubo digestivo. ***A.*** Ectasia vascular en el antro gástrico ("estómago en sandía"), que se caracteriza por tiras de ectasias vasculares prominentes, planas o elevadas. ***B.*** Ectasias vasculares en el ciego. ***C.*** Ectasias vasculares inducidas por radiación en el recto, en un paciente sometido a un tratamiento previo por cáncer de próstata.

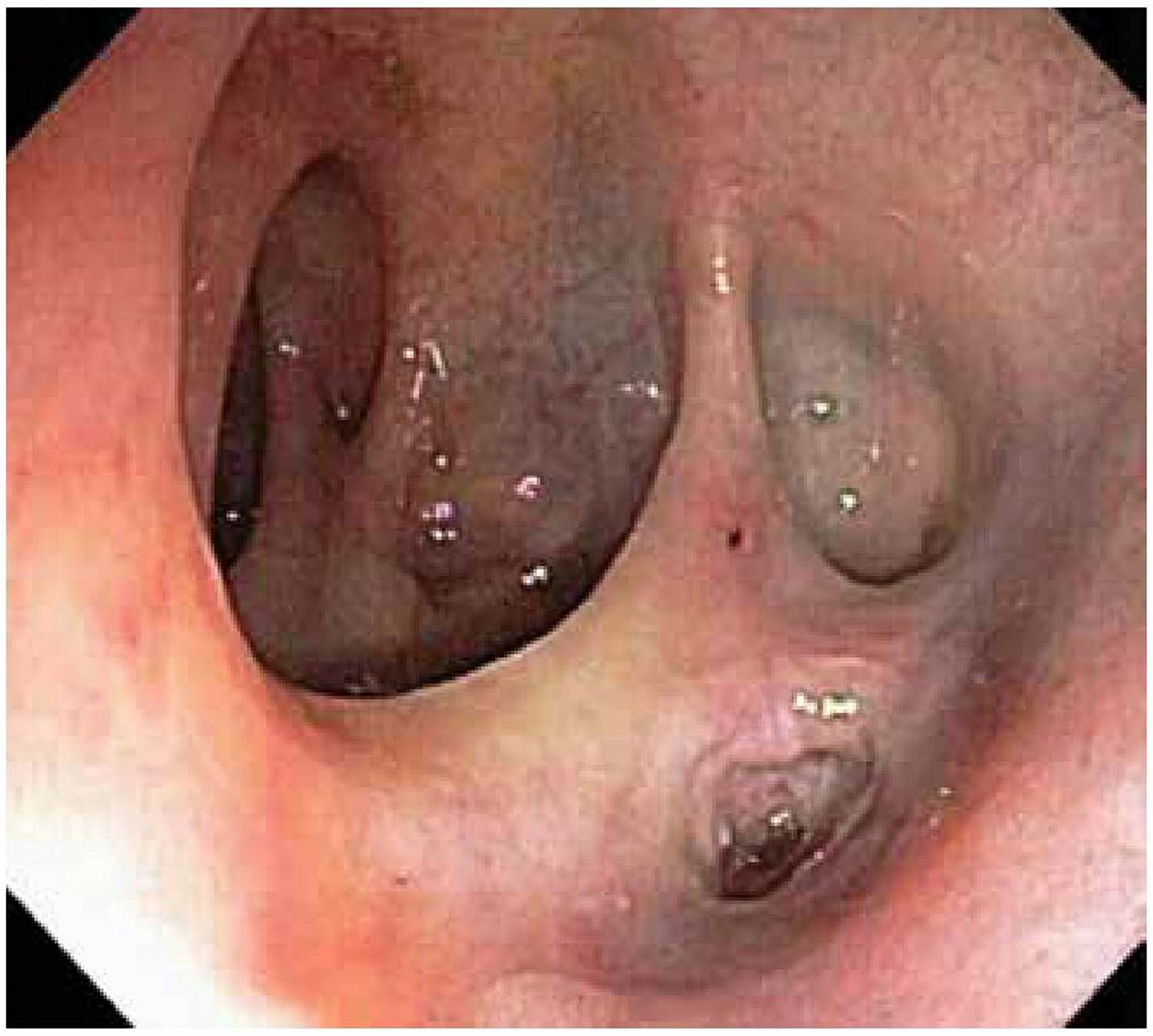


FIGURA 315-39 Divertículos colónicos.

Cuando se sospecha litiasis en el conducto biliar y se necesita tratamiento urgente (como en el individuo con ictericia obstructiva y septicemia biliar), la ERCP es el procedimiento de elección porque sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico y permite un tratamiento inmediato **(video V5-18)**. Cuando es relativamente poco probable un cálculo persistente en los conductos biliares (como sucede en el paciente con pancreatitis por cálculos biliares), la ERCP se puede sustituir por un estudio de imagen menos penetrante como EUS, MRCP o colangiografía transoperatoria durante la colecistectomía, con lo que el paciente se evita el riesgo y las molestias de la ERCP.

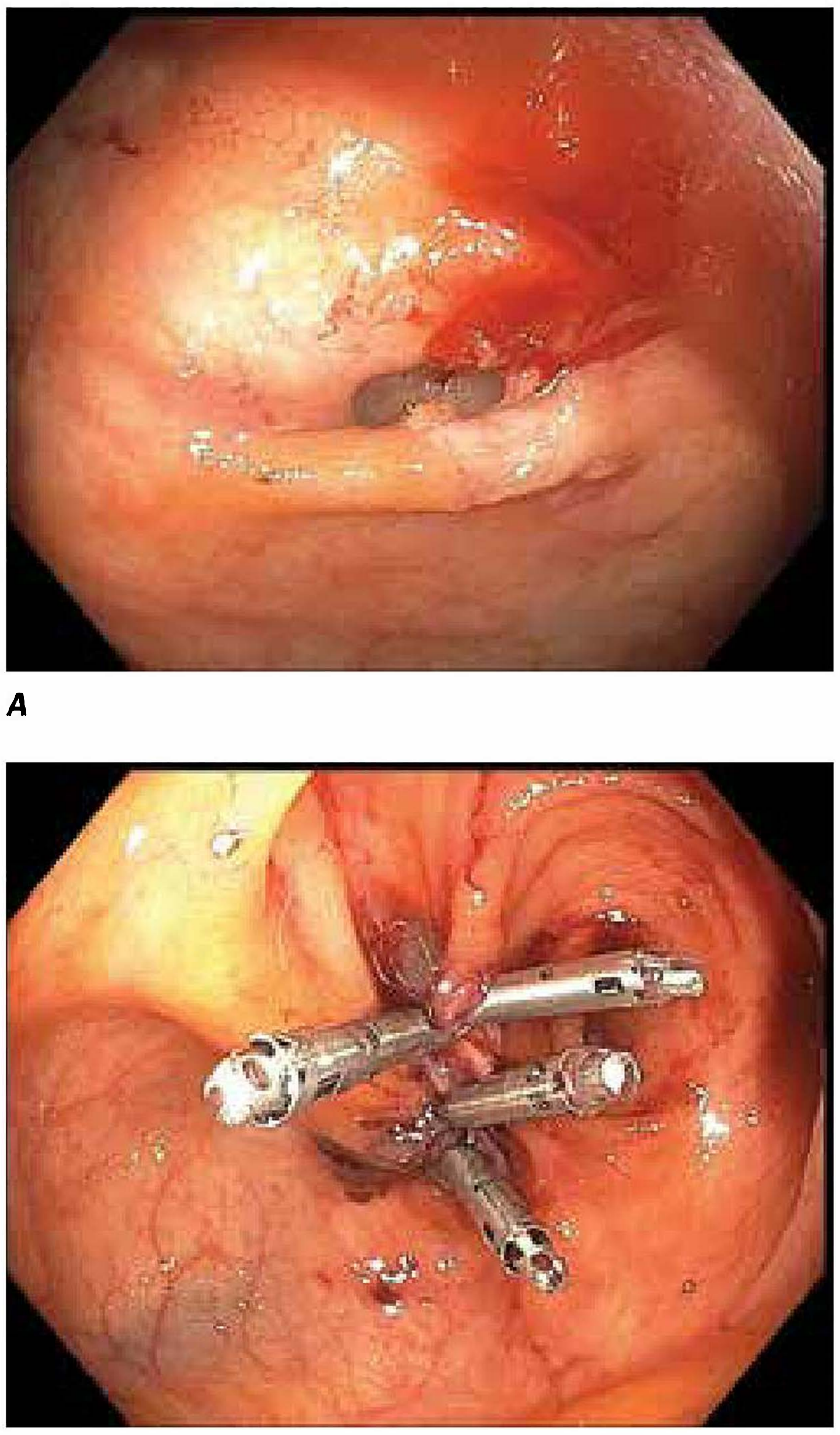


FIGURA 315-40 **Hemorragia diverticular.** ***A.*** Divertículo sigmoideo con hemorragia activa ***B.*** Hemostasia lograda con clips endoscópicos.

FIGURA 315-41 **Impacción de alimento** (carne) en el esófago.

Colangitis ascendente En casi 70% de los pacientes con colangitis ascendente y septicemia biliar, se detecta la tríada de Charcot de ictericia, dolor abdominal y fiebre. Estos enfermos se atienden de forma inicial con administración de líquidos y antibióticos IV. A menudo se lleva a cabo una ecografía abdominal para valorar la existencia de litiasis en la vesícula biliar y dilatación del conducto biliar. Sin embargo, es posible que el conducto biliar no esté dilatado en una fase temprana de la obstrucción biliar aguda. El tratamiento médico suele mejorar el estado clínico del individuo, lo que ofrece un lapso de casi 24 h en el que debe establecerse el drenaje biliar, casi siempre mediante ERCP. Una tardanza indebida puede desencadenar la recrudescencia de la septicemia evidente e incrementar las tasas de morbilidad y mortalidad. Además de la tríada de Charcot, la presencia adicional de estado de choque y confusión (péntada de Reynolds) se vincula con una tasa alta de mortalidad y debe inducir a una intervención urgente para restablecer el drenaje biliar.

Pancreatitis biliar Los cálculos biliares pueden desencadenar pancreatitis aguda cuando pasan por la ampolla de Vater. La pancreatitis consecutiva a litiasis biliar suele implicar el paso de un cálculo hacia el duodeno y sólo cerca del 20% de los pacientes alberga un cálculo en la ampolla o en el colédoco. Es más frecuente encontrar cálculos retenidos en individuos con ictericia, aumento de las enzimas hepáticas en suero tras la hospitalización, pancreatitis grave o colangitis ascendente superpuesta.

La ERCP urgente disminuye la tasa de morbilidad en la pancreatitis generada por litiasis biliar en un subgrupo de pacientes con retención de cálculos en el conducto biliar. No está claro si el beneficio de la ERCP pue-

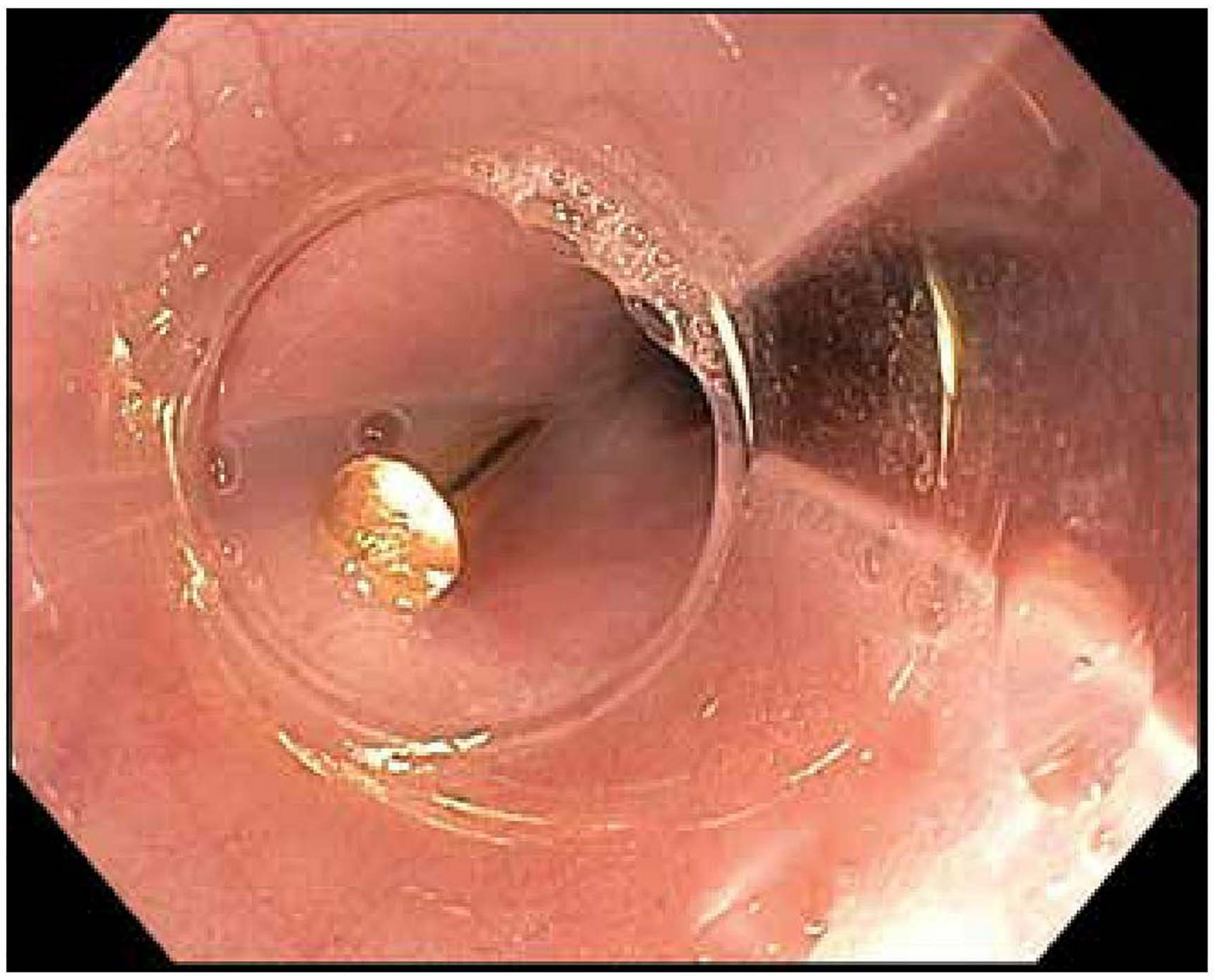
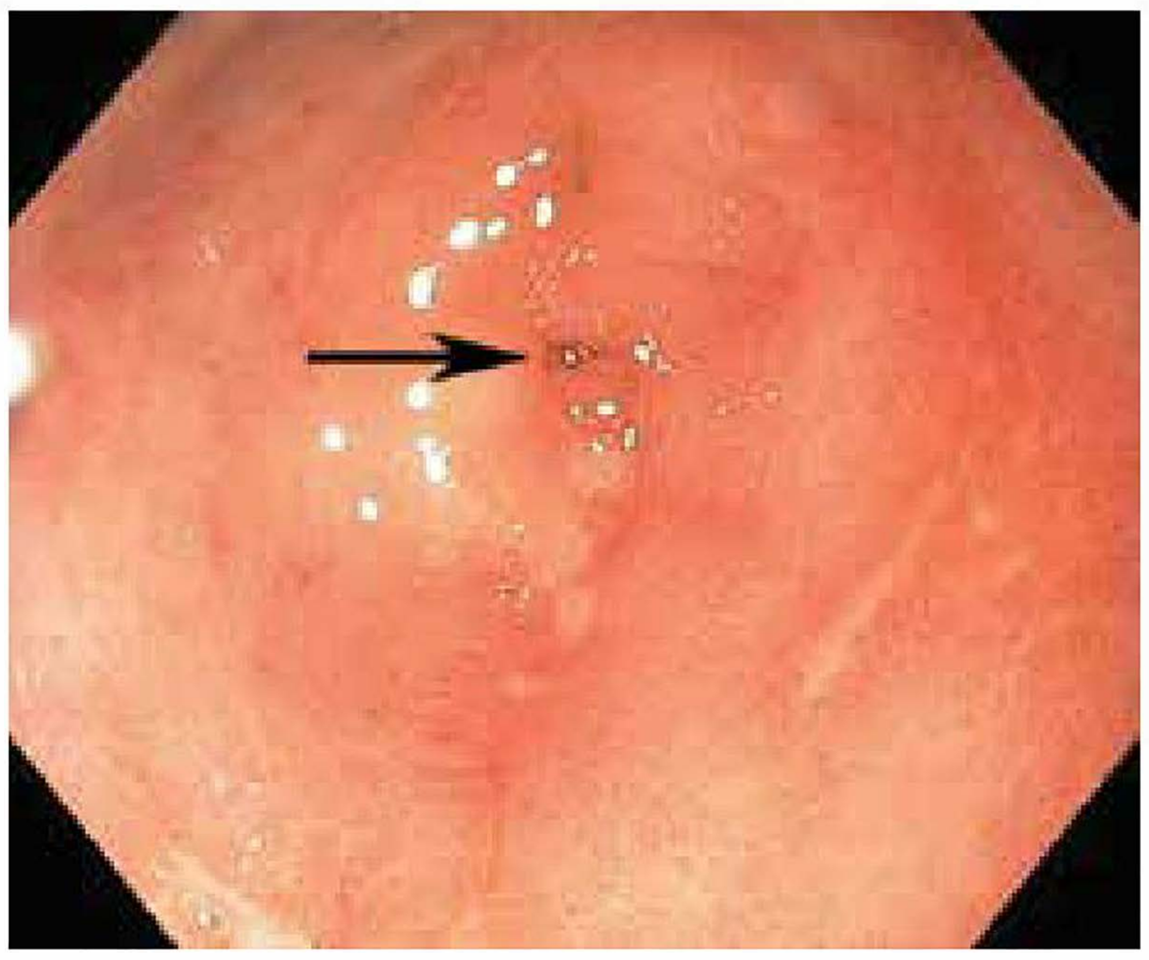
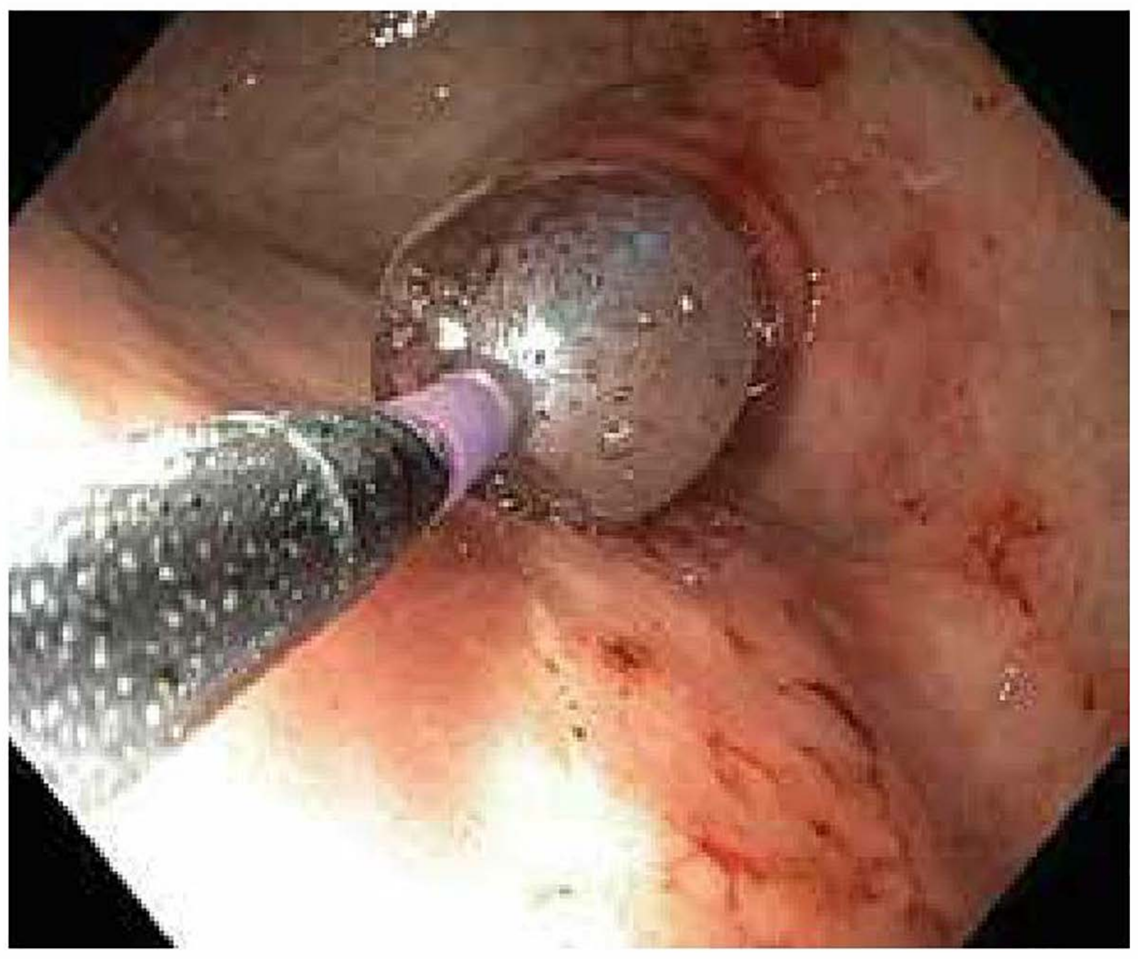


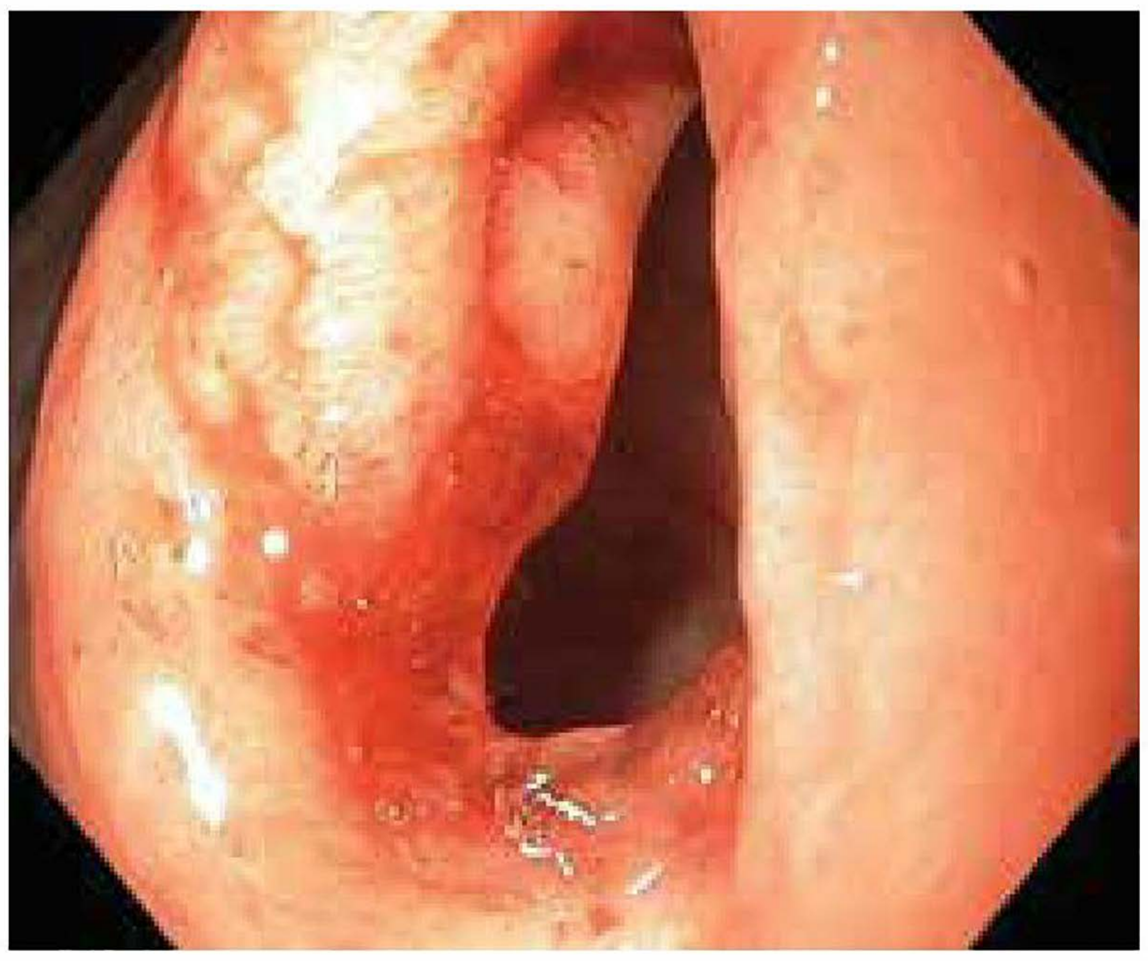
FIGURA 315-42 Clavo atorado en el esófago.



A



B



C

FIGURA 315-43 Obstrucción de la salida gástrica por estenosis pilórica. *A.* Secuelas de una úlcera por antiinflamatorios no esteroideos con estenosis pronunciada del píloro (*flecha*). ***B.*** Dilatación con globo de la estenosis. ***C.*** Aspecto del anillo del píloro después de la dilatación.

da atribuirse en especial al tratamiento y la prevención de la colangitis ascendente o al alivio de la obstrucción del conducto pancreático. La ERCP se justifica al comienzo de la pancreatitis por cálculos biliares si se sospecha colangitis ascendente, sobre todo en un paciente con ictericia. La ERCP urgente también parece beneficiar a los individuos en los que se predice la aparición de una pancreatitis grave mediante la aplicación de un índice clínico de gravedad, como el de Glasgow o el de Ranson. Puesto que el beneficio de la ERCP se restringe a los pacientes con retención de cálculos en el conducto biliar, una estrategia inicial con MRCP o EUS para el diagnóstico disminuye el uso de ERCP en pancreatitis por cálculos biliares y mejora la evolución clínica porque reduce las complicaciones de esta técnica.

ENDOSCOPIA PROGRAMADA

DISPEPSIA

Es un malestar ardoroso o doloroso crónico o recurrente que se localiza en la parte superior del abdomen y puede deberse a distintos procesos, como

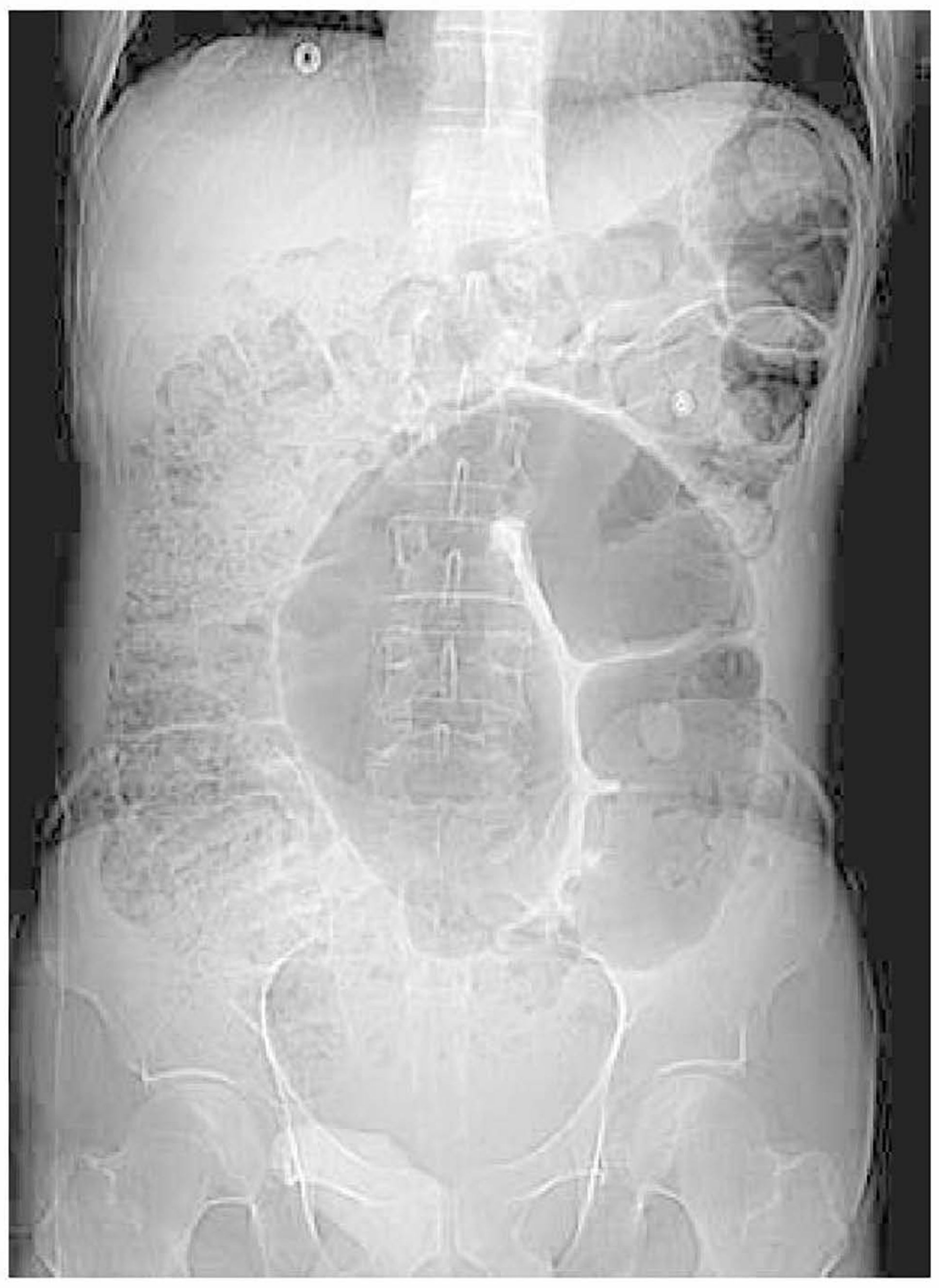


FIGURA 315-44 Vólvulo sigmoideo con aspecto radiográfico de "tubo interno doblado".

reflujo gastroesofágico, enfermedad ulcerosa péptica y "dispepsia no ulcerosa", una categoría heterogénea que incluye trastornos de la motilidad, la susceptibilidad y la somatización. Las neoplasias gástricas y esofágicas son causas menos frecuentes de dispepsia. La anamnesis exhaustiva permite un diagnóstico diferencial exacto de la dispepsia en tan sólo 50% de los casos. En el resto, la endoscopia puede constituir un recurso diagnóstico útil, en especial en los pacientes cuyos síntomas no se eliminan con el tratamiento contra *Helicobacter pylori* o un régimen empírico de tratamiento antiácido. La endoscopia debe llevarse a cabo desde el inicio en los individuos con dispepsia y datos de alarma, como pérdida de peso o anemia ferropénica.

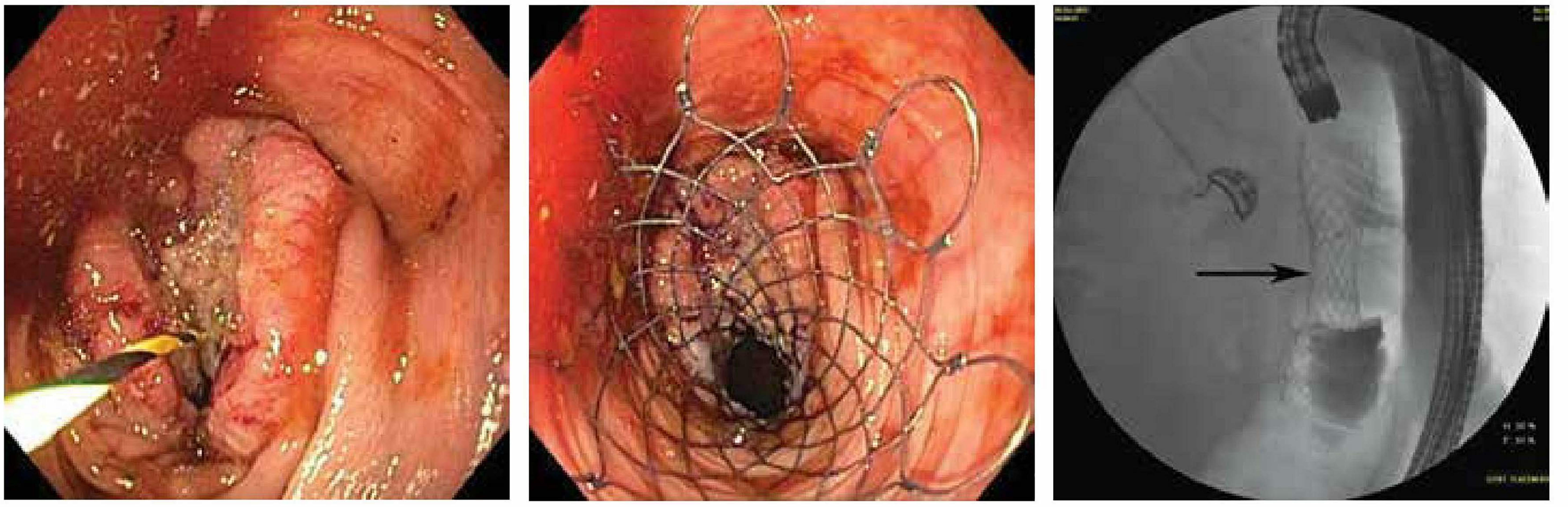
ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Cuando hay síntomas clásicos de reflujo gastroesofágico, como regurgitación y pirosis, suelen ser suficientes el diagnóstico provisional y el tratamiento empírico. La endoscopia constituye una prueba sensible para el

A

B

FIGURA 315-45 Pseudoobstrucción aguda del colon. *A.* Dilatación aguda del colon que se presenta en un paciente poco después de una intervención quirúrgica de rodilla. ***B.*** Colocación colonoscópica de una sonda para descompresión, con mejoría notoria de la dilatación del colon.



A B C

FIGURA 315-46 Carcinoma obstructivo de colon. ***A.*** Adenocarcinoma de colon que provoca estenosis pronunciada de la luz en la porción distal del colon transverso. ***B.*** Colocación endoscópica de una endoprótesis de metal autoexpandible. ***C.*** Radiografía de la endoprótesis expandida a través del tumor obstructivo con una leve estenosis residual (*flecha*).

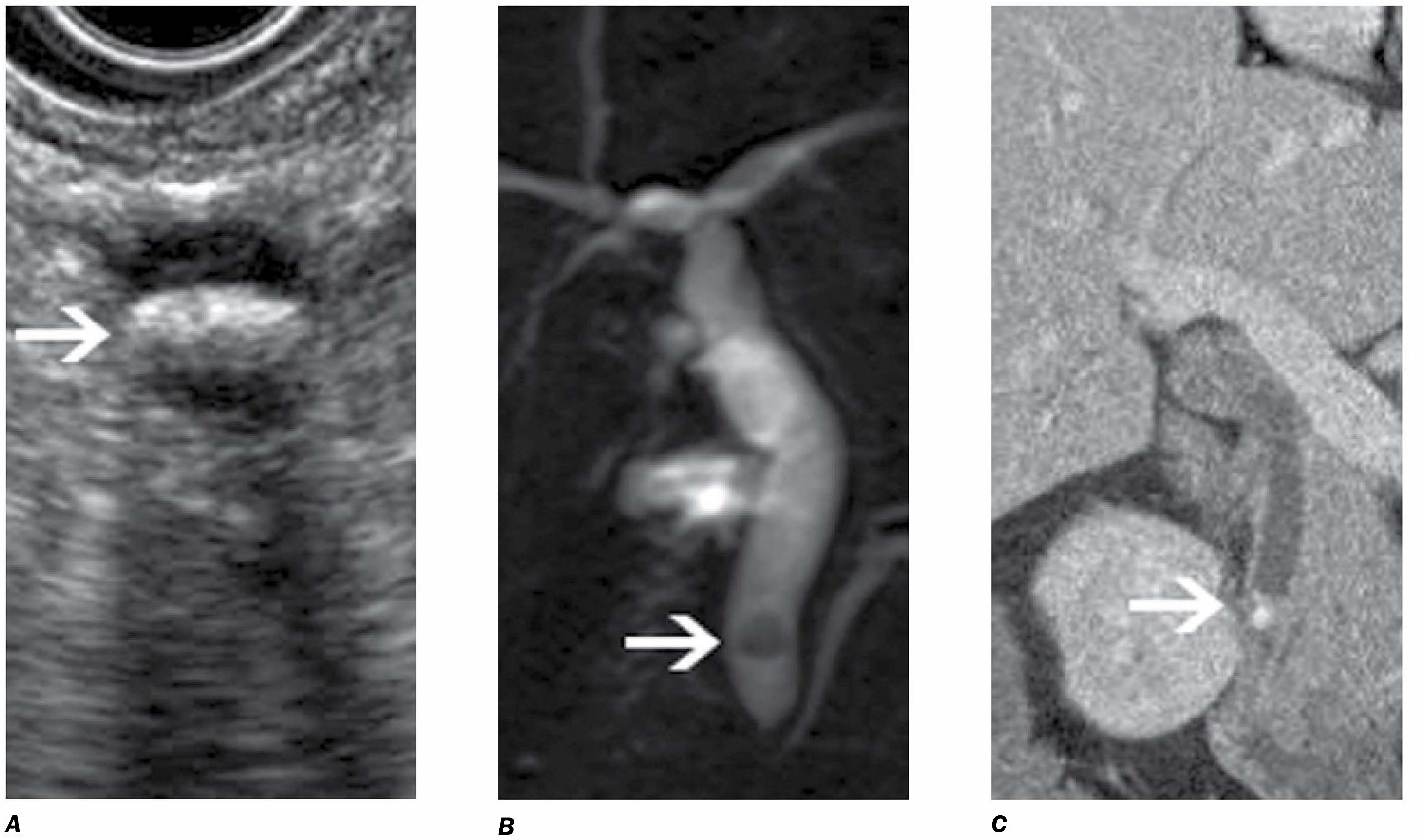
diagnóstico de esofagitis **(fig. 315-48)**, pero puede pasar por alto el diagnóstico de enfermedad por reflujo no erosivo (NERD, *nonerosive reflux disease*), puesto que algunos pacientes presentan reflujo sintomático sin esofagitis. La prueba más sensible para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) es la vigilancia extrahospitalaria del pH durante 24 h. La endoscopia está indicada en personas con síntomas de reflujo resistentes al tratamiento antisecretor, en los individuos con síntomas de alarma, como disfagia, pérdida de peso o hemorragia de tubo digestivo y en aquellos con dispepsia recurrente tras el tratamiento, que no guarda relación clara con el reflujo de acuerdo con las características clínicas. Es posible pensar en la endoscopia en individuos con GERD de larga evolución (≥10 años) con síntomas frecuentes, porque presentan un riesgo seis veces más alto de padecer esófago de Barrett que un individuo con síntomas de reflujo <1 año de evolución.

Esófago de Barrett Es una metaplasia cilíndrica especializada que sustituye la mucosa plana normal del esófago distal en algunas personas con GERD. El epitelio de Barrett constituye un factor de riesgo importante para el adenocarcinoma esofágico y se detecta con facilidad mediante la endoscopia, por el desplazamiento proximal de la unión escamocolumnar (fig. 315-5). Se debe pensar en un estudio de detección con EGD del esófago de Barrett en pacientes con antecedentes crónicos (≥10 años) de síntomas de GERD. La biopsia endoscópica constituye el método de referencia para confirmar el esófago de Barrett y para la displasia o el cáncer que derivan de la mucosa de Barrett.

Se recomienda la EGD periódica con biopsias para la vigilancia de pacientes con esófago de Barrett. La resección endoscópica (EMR o ESD) y la ablación se realizan cuando se encuentran displasia de grado alto o cáncer intramucoso en la mucosa de Barrett. Aunque los lineamientos recomiendan la observación y vigilancia de la displasia de grado bajo en la mucosa de Barrett, la evidencia reciente sugiere que el tratamiento endoscópico puede ser adecuado en algunos pacientes. La ablación por radiofrecuencia (RFS, *radiofrequency ablation*) es la modalidad ablativa más usual para el tratamiento endoscópico del esófago de Barrett; también se dispone de otras modalidades, como la crioterapia.

ÚLCERA PÉPTICA

En general ocasiona dolor o ardor epigástricos, que muchas veces se presentan durante la noche y se alivian con rapidez tras el consumo de alimentos o antiácidos. Si bien la endoscopia es la prueba diagnóstica más sensible para la úlcera péptica, no constituye una estrategia rentable en individuos jóvenes con síntomas dispépticos similares a los ulcerosos, a menos que se encuentre disponible a bajo costo. Los pacientes con sospecha de úlcera péptica deben valorarse para descartar infección por *Helicobacter pylori*. La serología (infección previa o activa), las pruebas del aliento con urea marcada (infección activa) y las pruebas en heces constituyen estrate-



A B C

FIGURA 315-47 Métodos de imágenes para el conducto biliar. Las *flechas* señalan los cálculos en el conducto biliar. ***A.*** Ecografía endoscópica (EUS). ***B.*** Colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP). ***C.*** Tomografía computarizada (CT) helicoidal.

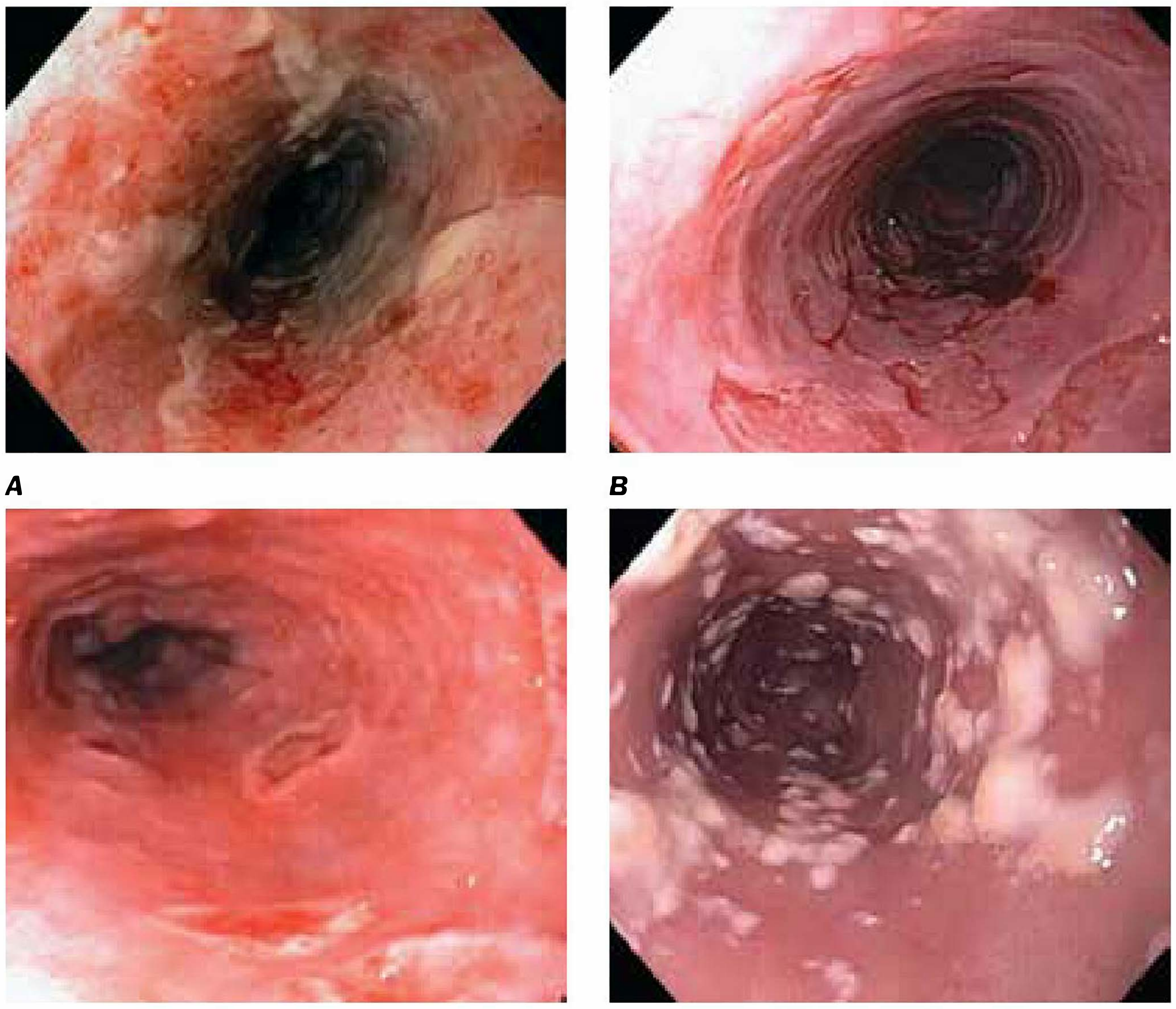


FIGURA 315-48 Causas de esofagitis. *A.* Esofagitis grave por reflujo con ulceración y friabilidad de la mucosa. *B.* Esofagitis por citomegalovirus. *C.* Esofagitis por virus del herpes simple, con ulceraciones superficiales con aspecto en diana. *D.* Esofagitis por *Candida* con placas blanquecinas adheridas a la mucosa esofágica.

gias sin penetración corporal y menos costosas que la endoscopia con toma de biopsia. Los pacientes mayores de 50 años, los sujetos con síntomas de alarma y aquellos con síntomas persistentes a pesar del tratamiento, deben someterse a endoscopia para excluir una neoplasia maligna.

DISPEPSIA NO ULCEROSA

La dispepsia no ulcerosa puede relacionarse con distensión y, a diferencia de la úlcera péptica, tiende a no remitir y a recurrir. La mayoría de los pacientes describe un alivio marginal con el tratamiento antiácido, procinético y contra *H. pylori* y se le refiere para endoscopia con el objetivo de excluir una úlcera resistente y valorar otras causas. Si bien la endoscopia permite excluir otros diagnósticos, su efecto sobre el tratamiento de los individuos con dispepsia no ulcerosa es limitado.

DISFAGIA

Alrededor del 50% de los pacientes con dificultad para deglutir tiene alguna obstrucción mecánica; el resto tiene un trastorno de la motilidad, como acalasia o espasmo esofágico difuso. La anamnesis exhaustiva suele señalar algún diagnóstico provisional y conducir a la aplicación apropiada de pruebas diagnósticas. Las estenosis esofágicas **(fig. 315-49)** de manera característica producen disfagia progresiva, primero a sólidos y luego a líquidos; los trastornos de la motilidad muchas veces generan disfagia intermitente, tanto de sólidos como de líquidos. Algunos trastornos subyacentes cuentan con características clínicas singulares: el anillo de Schatzki **(fig. 315-50)** origina disfagia episódica a los sólidos, que suele ocurrir al comenzar a comer; los trastornos motores bucofaríngeos transcurren de manera característica con dificultad para iniciar la deglución (*disfagia de transferencia*) y reflujo nasal o tos durante la deglución; de igual manera, la acalasia puede producir regurgitación nocturna de los alimentos no digeridos.

Cuando se sospecha obstrucción mecánica, la endoscopia resulta útil como prueba diagnóstica inicial, porque permite la obtención inmediata de muestra para biopsia y la dilatación de las estenosis, las tumoraciones o los anillos. La presencia de bordes lineales y anillos corrugados múltiples diseminados en un esófago con estenosis ("*esófago felino*") debe inducir la sospecha de esofagitis eosinofílica, una causa que se reconoce cada vez más en la disfagia recurrente y la impacción de alimentos **(fig. 315-51)**. La introducción a ciegas o forzada del endoscopio puede desencadenar la perforación en pacientes con estenosis del esófago cervical o un divertículo de Zenker, pero la introducción suave de un endoscopio bajo visión directa resulta bastante segura. La endoscopia quizá pase por alto la identificación de una estenosis leve o algún anillo en ciertos pacientes.

Cuando es evidente la disfagia por transferencia o se sospecha un trastorno de la motilidad esofágica, los estudios diagnósticos iniciales más apropiados son la radiografía esofágica o el análisis de deglución con video, o ambos. Es posible valorar con ellos el mecanismo de deglución bucofaríngeo, la peristalsis esofágica y el esfínter esofágico inferior. En algunos trastornos, también puede resultar importante una manometría esofágica subsiguiente para establecer el diagnóstico.

Diversas causas de disfagia se pueden corregir con tratamientos endoscópicos. Las estenosis benignas, los anillos y las membranas se dilatan con un balón que se introduce a través del endoscopio **(fig. 315-52)** o un dilatador de polivinilo que se introduce sobre un alambre guía. En ciertos casos, las estenosis fibróticas delgadas responden a la electroincisión con aguja bisturí **(fig. 315-53)** cuando no se solucionan por medio de dilatación. Las endoprótesis esofágicas cubiertas se utilizan para mejorar la disfagia por una obstrucción maligna **(fig. 315-54)** y la miotomía endoscópica flexible constituye una opción para el divertículo de Zenker **(video V5-19)**. Los avances recientes en la endoscopia submucosa han permitido la creación de técnicas, como POEM **(video V5-20)** y POET **(video V5-21)** para el tratamiento de la acalasia y algunos tumores esofágicos subepiteliales, respectivamente.

FIGURA 315-49 Estenosis esofágica péptica por esofagitis.

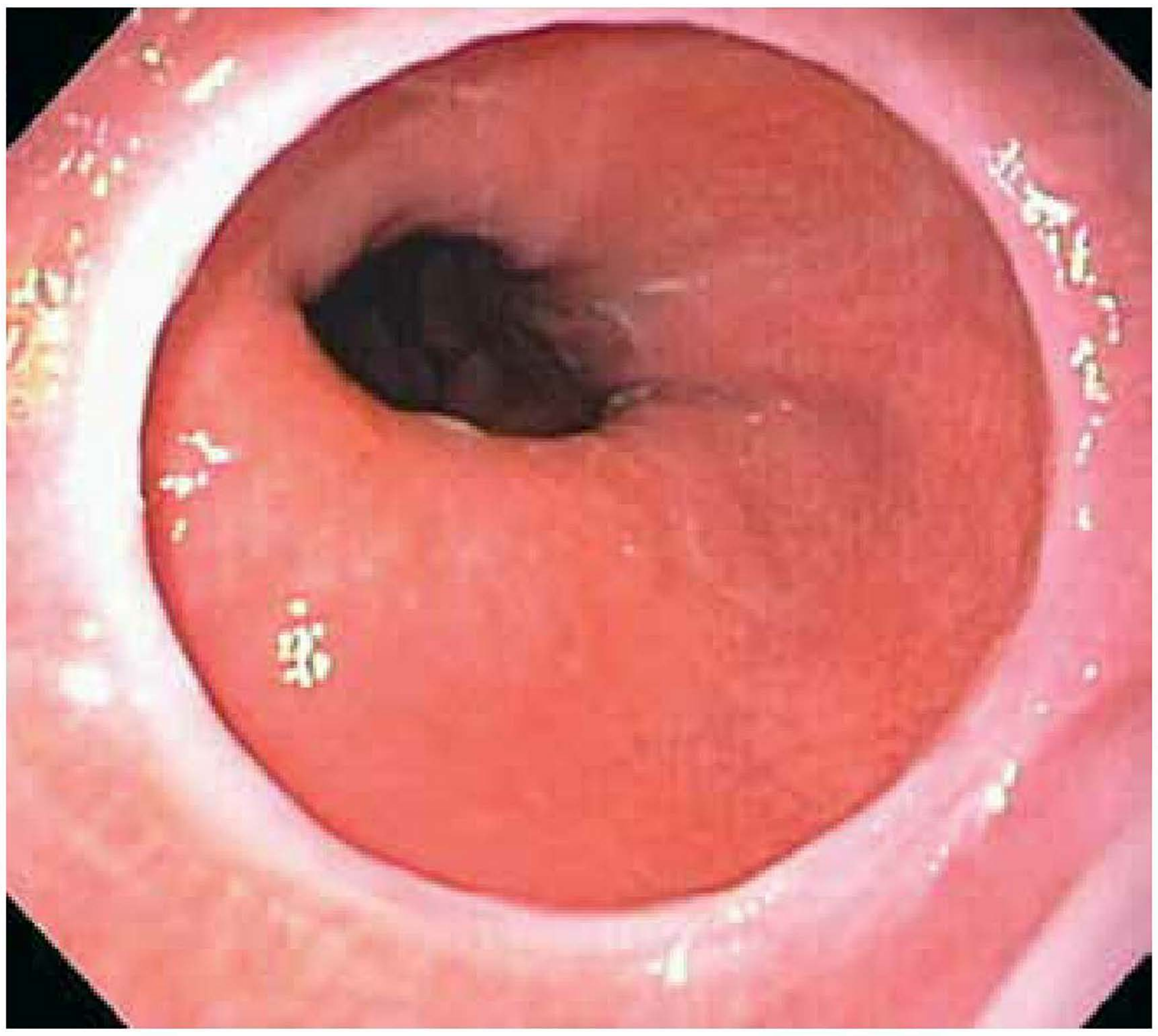


FIGURA 315-50 **Anillo de Schatzki** en la unión gastroesofágica.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DE LA OBESIDAD

La mayoría de los estadounidenses padece sobrepeso u obesidad y la diabetes ligada a la obesidad se ha convertido en un problema importante de salud pública. La cirugía bariátrica es el método más efectivo para bajar de peso y además se ha demostrado que reduce la mortalidad a largo plazo en los obesos, pero muchos pacientes no se someten a cirugía. Se han diseñado algunos tratamientos endoscópicos para la obesidad que comprenden la inserción de un balón intragástrico o una derivación duodeno yeyunal, la colocación percutánea de una sonda gástrica para aspirar el contenido gástrico después de las comidas o la gastroplastia endoscópica en manga, en la que se sutura por vía endoscópica para reducir la luz del cuerpo gástrico **(video V5-22)**. Los estudios prospectivos demuestran que estos tratamientos inducen una pérdida de 7 a 20% del peso corporal y diversos grados de regulación glucémica. Se están estudiando otros métodos endoscópicos. La eficacia a largo plazo del tratamiento bariátrico endoscópico actualmente se desconoce.

TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS

La endoscopia es muy importante en el tratamiento de neoplasias malignas del tubo digestivo. Las neoplasias en estadio incipiente circunscritas a las capas superficiales de la mucosa digestiva se pueden eliminar con las técnicas de resección mucosa endoscópica (EMR, *endoscopic mucosal resection*) (video V5-4) o disección submucosa endoscópica (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) (video V5-5). La terapia fotodinámica (PDT, *photodynamic therapy*) y la ablación por radiofrecuencia (RFA, *radiofrequency ablation*) son métodos efectivos para la ablación de la displasia de alta malignidad y el cáncer intramucoso en el esófago de Barrett **(video V5-23)**. Los tumores del estroma gástrico se pueden extraer en bloque por medio de resección endoscópica de espesor total (video V5-3). En general, las técnicas endoscópicas ofrecen la ventaja de ser métodos terapéuticos con penetración mínima, pero dependen de otras técnicas de imagen (como CT, resonancia magnética [MRI], tomografía con emisión de positrones [PET] y EUS) para excluir la posibilidad de metástasis a distancia o cáncer circunscrito avanzado que se tratarían mejor por medio de cirugía u otros métodos. La decisión de tratar un cáncer digestivo incipiente por vía endoscópica casi siempre se toma en conjunto con un cirujano u oncólogo o ambos.

El tratamiento paliativo endoscópico de las neoplasias digestivas alivia los síntomas y en muchos casos prolonga la supervivencia. Es posible aliviar una obstrucción maligna colocando una prótesis por vía endoscópica (**figs.** 315-17, 315-54 y **315-55**; videosV5-16, V5-17) y la hemorragia de tubo digestivo maligna también a menudo se contiene por vía endoscópica. La neurólisis del plexo celiaco mediante guía con EUS muchas veces alivia el dolor del cáncer pancreático.

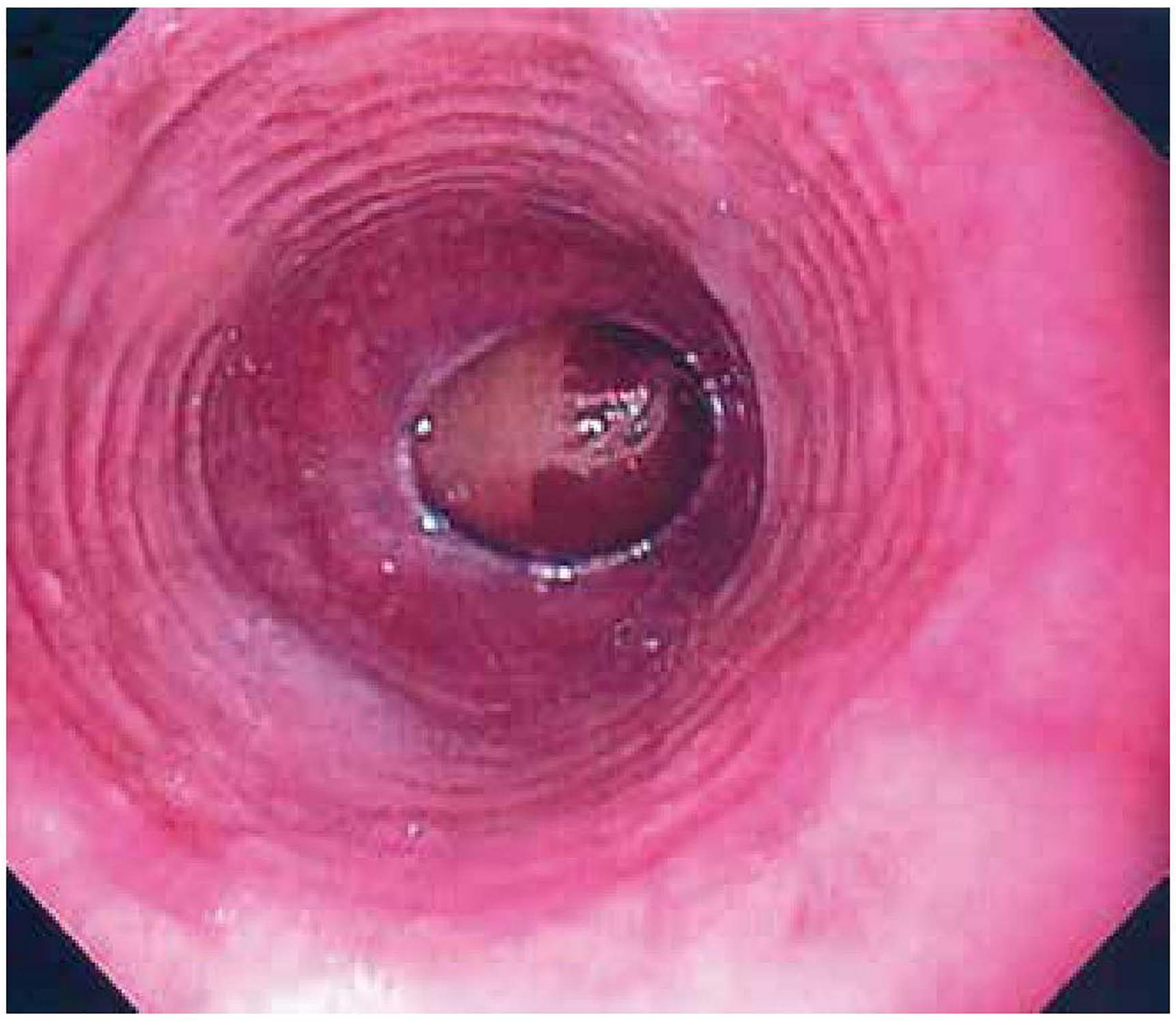


FIGURA 315-51 **Esofagitis eosinofílica con anillos circulares múltiples en el esófago, que producen un aspecto corrugado,** con una uva impactada en la unión esofagogástrica estrecha. Para establecer este diagnóstico se necesita una biopsia, con un dato histológico >15 a 20 eosinófilos por campo de alto poder.

ANEMIA Y SANGRE OCULTA EN HECES

La anemia ferropénica puede atribuirse a una absorción deficiente de hierro (como en el esprúe celiaco) o, con más frecuencia, a la pérdida hemática crónica. Tiene que sospecharse de hemorragia intestinal en varones y posmenopáusicas con anemia ferropénica, y la colonoscopia está indicada en este tipo de pacientes incluso en ausencia de sangre oculta detectable en heces. Alrededor del 30% de los individuos muestra pólipos colónicos grandes, 10% evoluciona con cáncer colorrectal y otros más tienen lesiones vasculares en el colon. Cuando no se encuentra en el colon una fuente convincente de pérdida de sangre, debe valorarse una panendoscopia; si no se encuentran lesiones, se obtienen biopsias duodenales para excluir esprúe **(fig. 315-56)**. La valoración del intestino delgado por medio de endoscopia con cápsula **(fig. 315-57)**, enterografía con CT o resonancia magnética (MR) o enteroscopia con globo es útil cuando ni la EGD ni la colonoscopia permiten establecer el diagnóstico.

Las pruebas de sangre oculta en heces detectan la hemoglobina o la fracción hemo y tienen la susceptibilidad más alta cuando la hemorragia es colónica, pero también pueden detectar una hemorragia abundante del tubo digestivo proximal. Los pacientes >50 años o los que tienen algún antecedente heredofamiliar de neoplasia de colon con sangre oculta en una muestra de heces de aspecto normal deben someterse a colonoscopia para excluir una neoplasia colorrectal. El desempeño diagnóstico es menor que en la anemia ferropénica. La indicación de realizar una panendoscopia también depende de los síntomas del paciente.

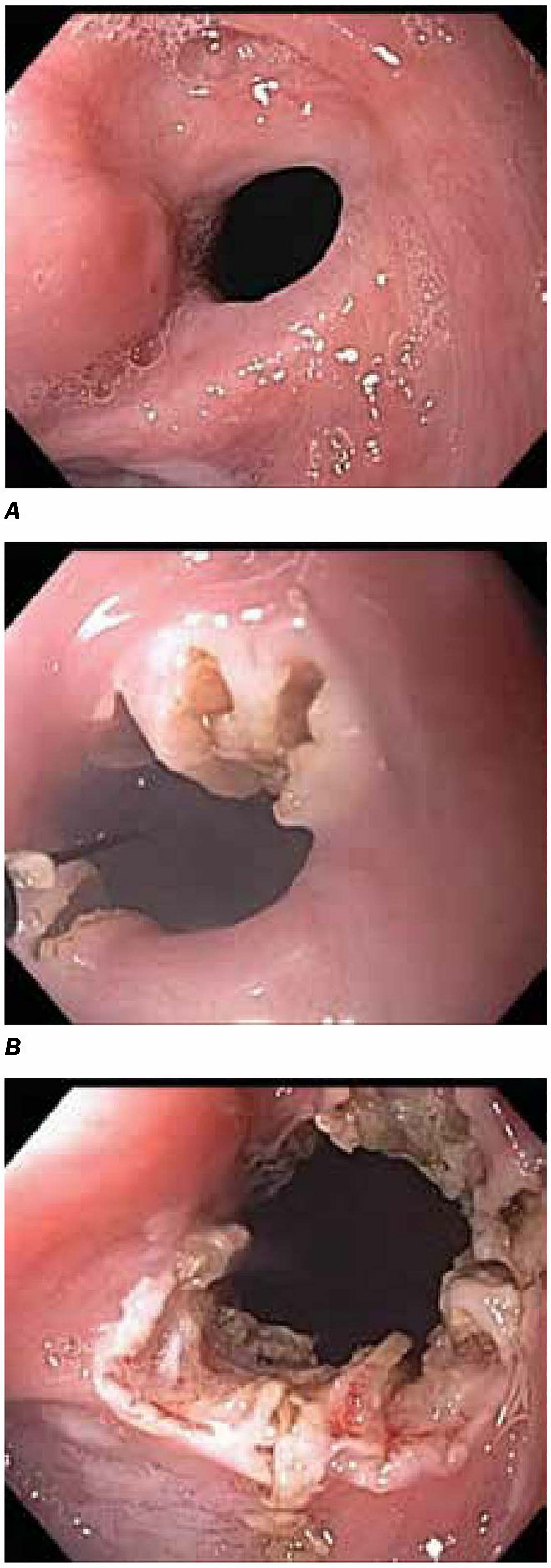
El intestino delgado puede ser fuente de hemorragia intestinal crónica, en especial si no hay datos diagnósticos en la colonoscopia y la panendoscopia. La conveniencia de valorar el intestino delgado varía con la situación clínica y adquiere mayor importancia en quienes la hemorragia produce anemia crónica o recurrente. A diferencia del mal desempeño diagnóstico de los estudios radiográficos del intestino delgado, se obtienen resultados positivos en la endoscopia con cápsula en 50-70% de los enfermos con sospecha de hemorragia intestinal. El dato hallado con mayor frecuencia corresponde a las ectasias vasculares de la mucosa. La enterografía CT y MR detecta con exactitud tumoraciones del intestino delgado e inflamación y es útil también en la valoración inicial del intestino. Es posible realizar una enteroscopia profunda tras la endoscopia con cápsula para tomar muestra para biopsia de las lesiones o aplicar tratamiento específico, como coagulación con plasma de argón en caso de las ectasias vasculares **(fig. 315-58)**.

DETECCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL

La mayor parte de los cánceres del colon surge de adenomas colónicos preexistentes y el cáncer colorrectal puede prevenirse en gran medida con la detección y la extirpación de los pólipos adenomatosos **(video V5-24)**. La elección de una estrategia para detección en una persona asintomática depende de los antecedentes personales y familiares. Los individuos con enfermedad intestinal inflamatoria, antecedente de pólipos o cáncer colorrectales, parientes con pólipos adenomatosos o cáncer o con ciertos síndromes de cáncer familiar **(fig. 315-59)** se encuentran en riesgo más alto de padecer cáncer colorrectal. Por lo general, se considera que un individuo sin estos factores tiene riesgo promedio.

A *B* *C*

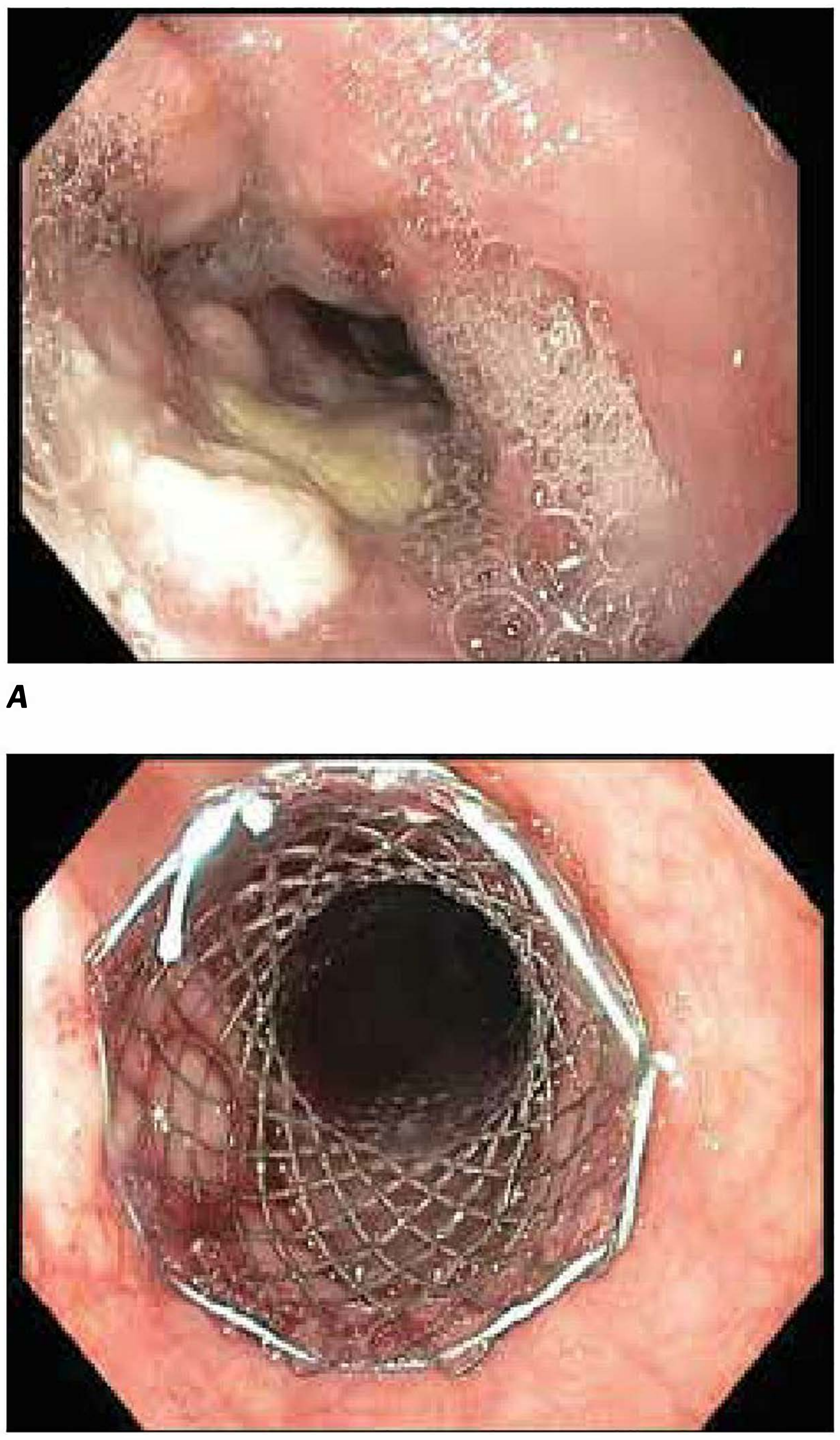
FIGURA 315-52 Tratamiento endoscópico de la estenosis péptica. ***A.*** Estenosis péptica. ***B.*** Dilatación con globo de la estenosis a través del endoscopio. ***C.*** Aumento del diámetro luminal después de la dilatación.



A *B* *C*

FIGURA 315-53 Tratamiento endoscópico de una estenosis de la anastomosis esofagogástrica. ***A.*** Estenosis anastomótica recurrente no obstante la dilatación periódica con globo. ***B.*** Electroincisión de la estenosis. ***C.*** Mejoría del orificio luminal después del tratamiento.

Las estrategias para detección se resumen en el cuadro 315-3. Si bien se demostró que las pruebas de sangre oculta en heces reducen la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal, no permiten detectar algunas neoplasias ni muchos pólipos y la visualización directa del colon es una estrategia de detección más eficaz. Pueden utilizarse ya sea la sigmoidoscopia o la colonoscopia para la detección del cáncer en individuos asintomáticos con riesgo promedio. La elección de la sigmoidoscopia se basaba en el dato histórico de que la mayor parte de los cánceres colorrectales se generaba en el recto y el hemicolon izquierdo y que los pacientes con tumores colónicos en el lado derecho contaban con pólipos en el hemicolon izquierdo. Sin embargo, en las últimas décadas, la distribución de los cánceres del colon se modificó en Estados Unidos y hay un número proporcional menor de cánceres rectales y en hemicolon izquierdo que en el pasado. Estudios grandes estadounidenses sobre colonoscopia para detección en individuos con riesgo promedio demuestran que los cánceres se distribuyen casi en proporción idéntica entre el hemicolon izquierdo y el derecho; asi-



A *B*

FIGURA 315-54 Tratamiento paliativo de la disfagia maligna. ***A.*** Cáncer obstructivo en el tercio distal del esófago. ***B.*** Colocación de una endoprótesis paliativa.

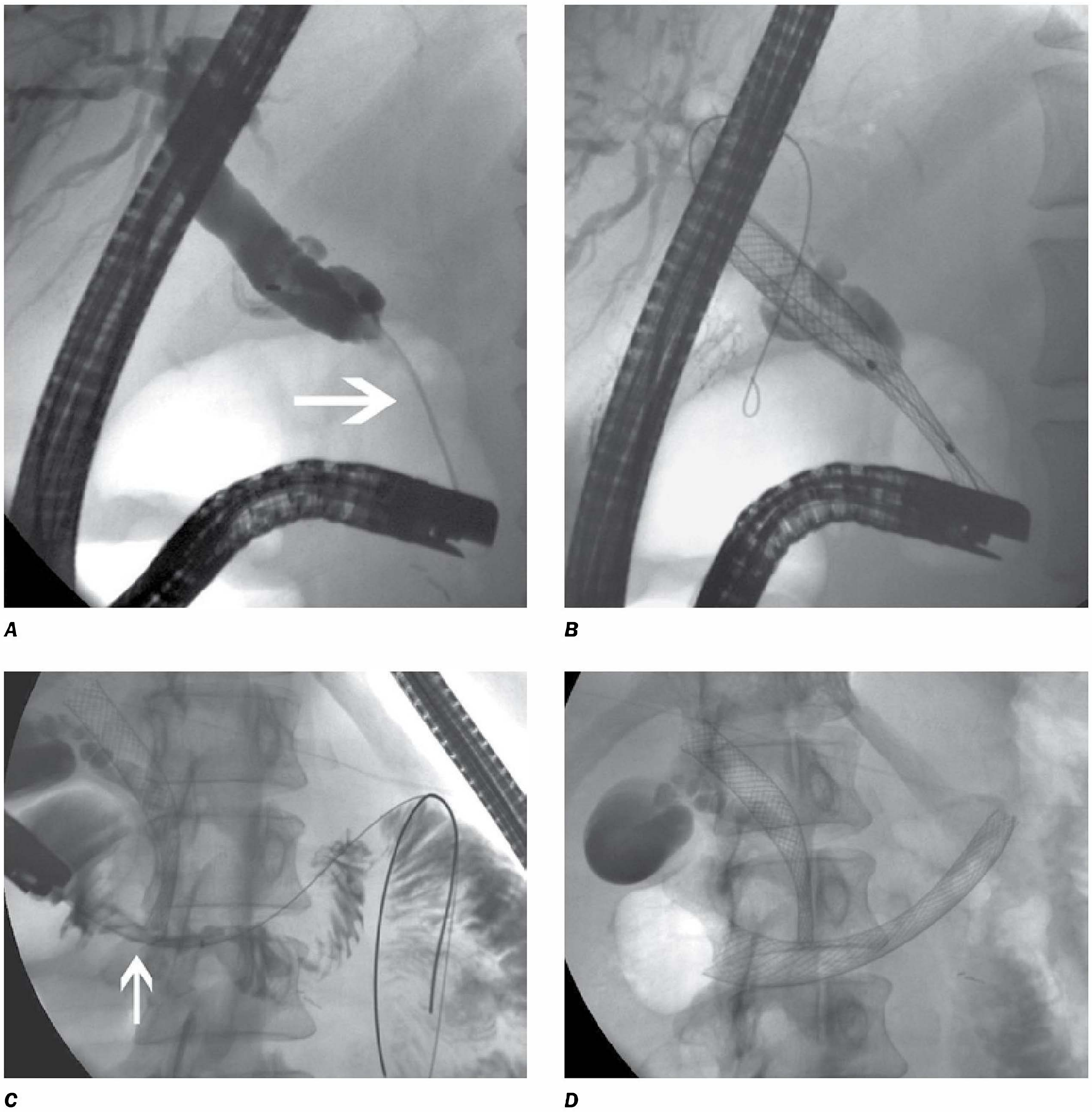


FIGURA 315-55 Endoprótesis metálicas autoexpandibles (SEMS, *self-expanding metal stents*) en conducto biliar y duodeno, para el tratamiento de la obstrucción consecutiva a cáncer pancreático. ***A.*** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que revela una estenosis distal en el conducto biliar (*flecha*). ***B.*** Colocación de una SEMS biliar. ***C.*** Inyección de contraste que demuestra la estenosis duodenal (*flecha*). ***D.*** SEMS biliar y duodenal en posición.

mismo, 50% de las personas con lesiones en el lado derecho carece de pólipos en el hemicolon izquierdo. Así, la visualización de todo el colon parece ser la estrategia óptima para la detección y la prevención del cáncer colorrectal.

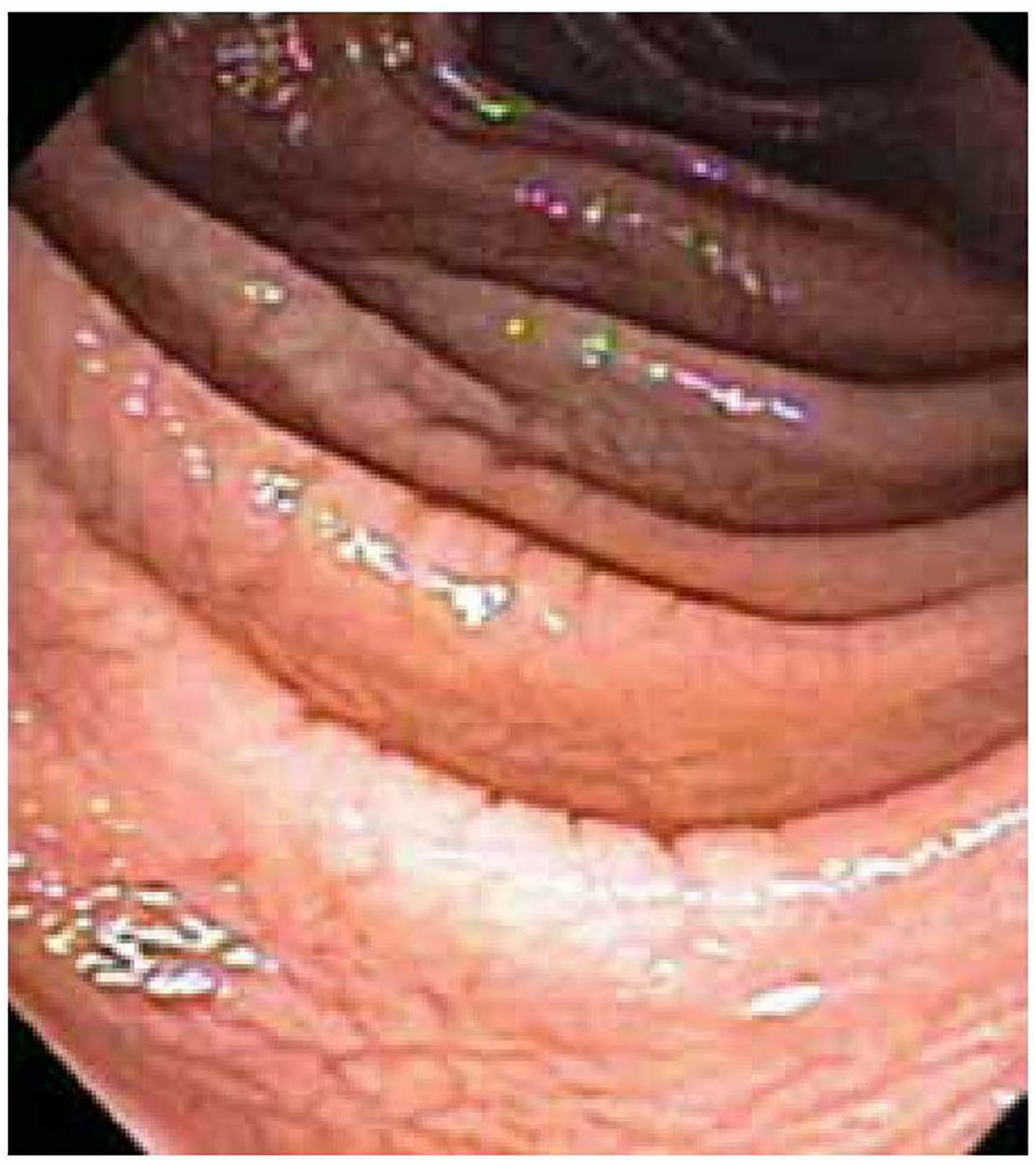


FIGURA 315-56 Pliegues duodenales festoneados en un paciente con celiaquía.

La *colonoscopia virtual* (VC, *virtual colonoscopy*) es una técnica radiográfica con la que se obtienen imágenes del colon mediante CT tras la insuflación transrectal de la luz colónica. La reconstrucción computarizada de las imágenes tomográficas genera un "vuelo" virtual por toda la luz del colon, lo cual simula a la colonoscopia **(fig. 315-60)**. Los datos hallados durante la colonoscopia virtual con frecuencia hacen necesaria una colonoscopia convencional subsiguiente para confirmación y tratamiento.

DIARREA

La mayor parte de los casos de diarrea es aguda y se resuelve en forma espontánea y se debe a infecciones o uso de fármacos. La diarrea crónica

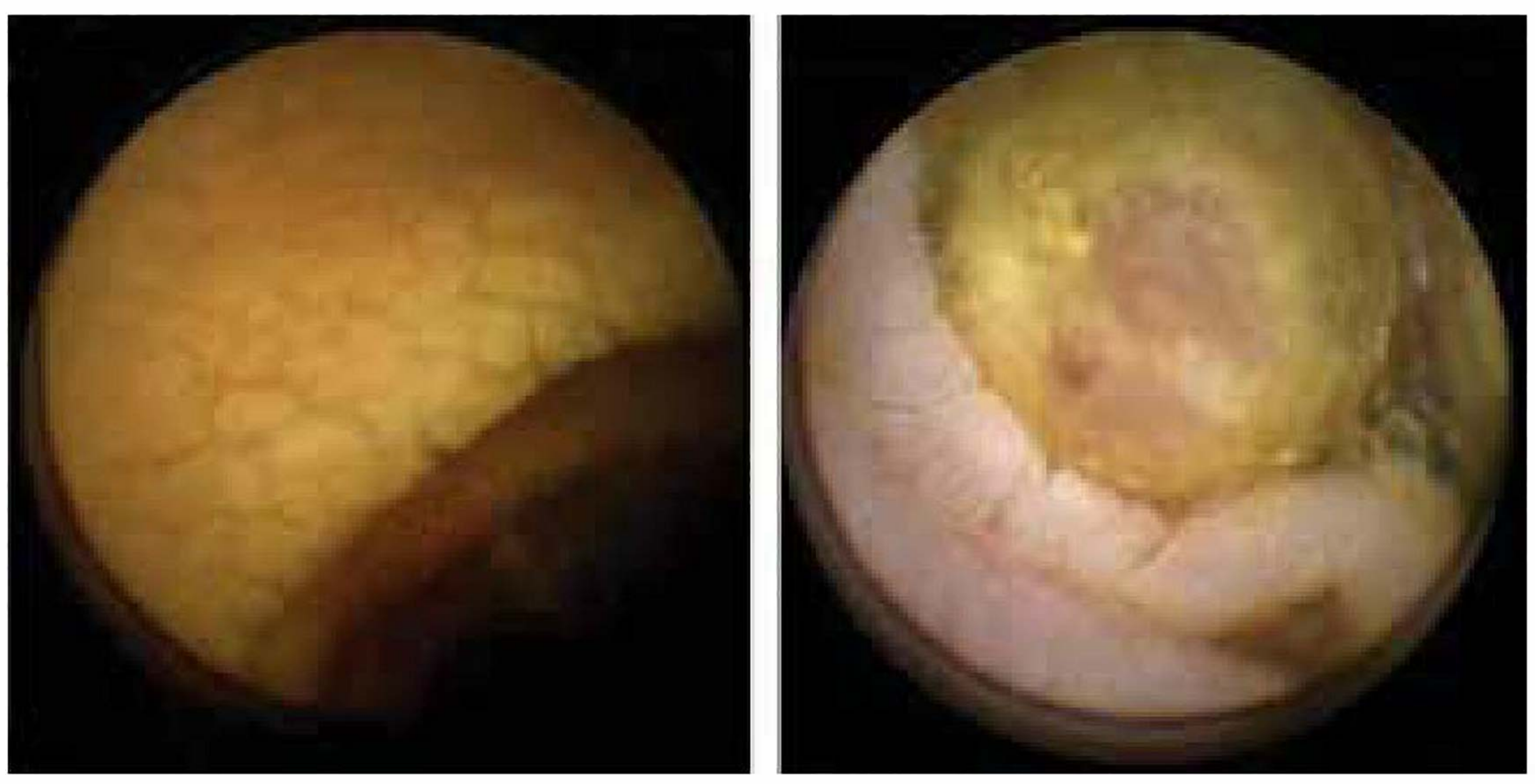
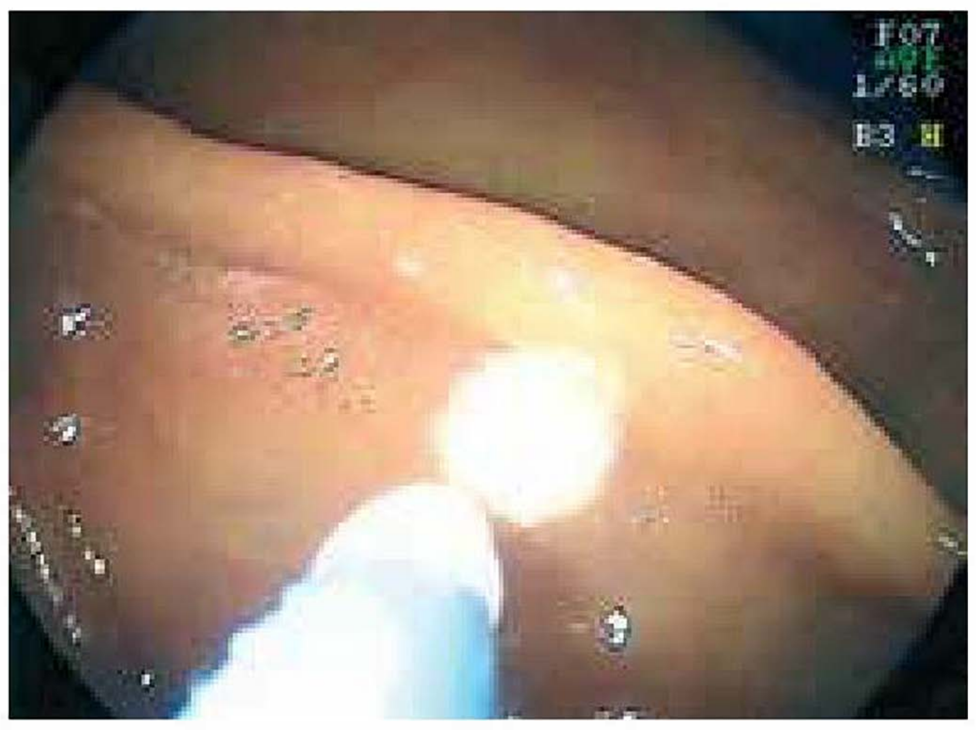


FIGURA 315-57 Imágenes de endoscopia con cápsula de un pliegue festoneado del yeyuno (*izquierda*) y un tumor en el íleon (*derecha*) en un paciente con esprúe celiaco. *(Imágenes cortesía y utilizadas con autorización de la Dra. Elizabeth Rajan.)*

A



B

FIGURA 315-58 ***A.*** Ectasia vascular en la región media del yeyuno, que se identifica mediante endoscopia con doble globo. ***B.*** Ablación de la ectasia vascular mediante coagulación con plasma de argón.

(que persiste >6 semanas) es con más frecuencia consecutiva a un trastorno primario inflamatorio, por malabsorción o de la motilidad; es menos probable que se elimine de manera espontánea y por lo general exige una valoración diagnóstica. Los pacientes con diarrea crónica o diarrea aguda grave de causa desconocida se someten muchas veces a endoscopia si las pruebas en heces son negativas a microorganismos patógenos. La decisión de solicitar estudios endoscópicos depende de la situación clínica.

Las personas con síntomas colónicos y datos como diarrea sanguinolenta, tenesmo, fiebre o leucocitos en heces, suelen someterse a sigmoidoscopia o colonoscopia para identificar una colitis (fig. 315-8). La sigmoidoscopia es una prueba inicial apropiada en casi todos los casos. Por el contrario, los pacientes con síntomas y datos que sugieren enfermedad en el intestino delgado, como aquellos con heces líquidas abundantes, pérdida de peso importante y malabsorción de hierro, calcio o grasas, pueden someterse a endoscopia proximal con obtención de aspirado duodenal para la identificación de crecimiento bacteriano excesivo, así como biopsias para la valoración de enfermedades de la mucosa, como el esprúe celiaco.

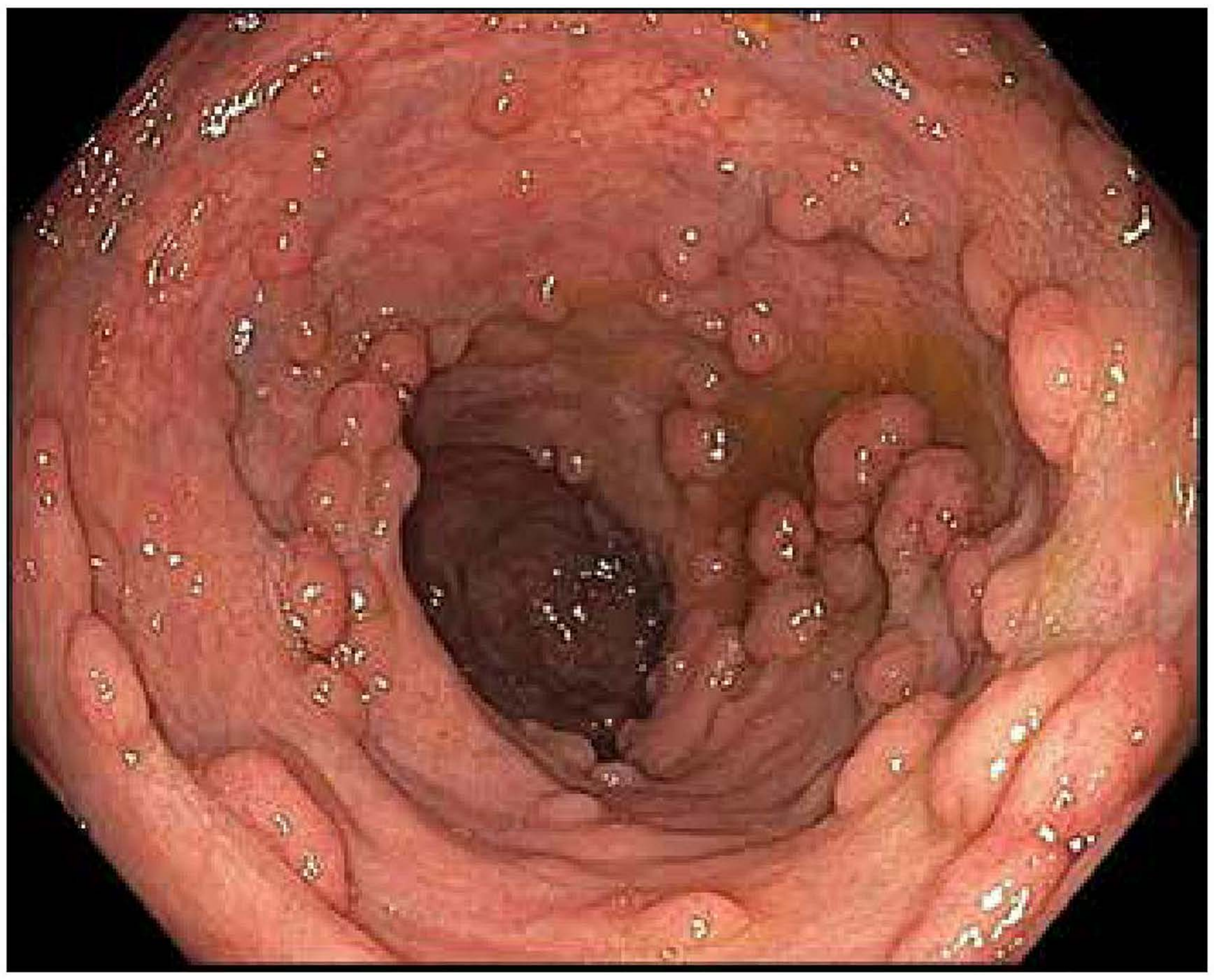


FIGURA 315-59 **Pólipos colónicos innumerables** de distintos tamaños en un paciente con síndrome de poliposis adenomatosa familiar.

Muchos pacientes con diarrea crónica presentan patrones distintos a los antes descritos. En caso de antecedente crónico de estreñimiento y diarrea alternantes desde el comienzo de la edad adulta, sin datos como sangre en heces o anemia, puede establecerse el diagnóstico de síndrome de intestino irritable sin recurrir a la visualización directa del tubo digestivo. La esteatorrea y el dolor en la parte superior del abdomen pueden inducir a la valoración del páncreas, más que del intestino. Los pacientes con diarrea crónica que no pueden clasificarse con facilidad, en muchas ocasiones son sometidos a colonoscopia inicial para explorar todo el colon y el íleon terminal con el objetivo de identificar alguna enfermedad inflamatoria o neoplasia **(fig. 315-61)**.

HEMATOQUECIA MENOR

La sangre fresca que se elimina con o sobre heces formadas de color pardo suele ser de origen rectal, anal o sigmoideo distal **(fig. 315-62)**. Los pacientes que presentan incluso cantidades insignificantes de hematoquecia deben estudiarse mediante sigmoidoscopia flexible y anoscopia, con el propósito de excluir pólipos o cáncer en el colon distal. Los individuos que refieren sangre fresca tan sólo en el papel de baño, sin la observación de sangre en el excusado o sobre las heces, suelen tener sangrado de una lesión en el conducto anal. En la mayor parte de estos casos, resultan suficientes para el diagnóstico una inspección externa cuidadosa, un tacto rectal y una proctoscopia con anoscopia.

PANCREATITIS

Alrededor del 20% de los pacientes con pancreatitis carece de una causa identificable tras el estudio clínico habitual (lo cual incluye la revisión del uso de fármacos y el consumo de alcohol, concentraciones séricas de triglicéridos y calcio, ecografía abdominal y CT o MR). La valoración endoscópica permite establecer un diagnóstico específico en casi todos estos individuos; esto con frecuencia modifica la atención clínica. El estudio endoscópico es en particular apropiado si el paciente tiene el antecedente de más de un episodio de pancreatitis.

La microlitiasis (o la presencia de cristales microscópicos en la bilis) es una de las causas principales de pancreatitis aguda de origen antes desconocido y en ocasiones se observa durante la ecografía abdominal como depósito laminar de lodo o cúmulos de material ecógeno flotante en la vesícula biliar. La EUS de la vesícula biliar es quizás el medio con mayor sensibilidad para el diagnóstico de microlitiasis no identificada previamente.

La pancreatitis crónica sin detección previa, la neoplasia pancreática o el páncreas diviso pueden diagnosticarse ya sea con ERCP o EUS. La pancreatitis autoinmunitaria a menudo se sospecha con base en los hallazgos de la CT, MR o análisis serológicos, pero en ocasiones se diagnostica durante una EUS y exige una biopsia pancreática guiada con EUS, para establecer un diagnóstico histológico.

La pancreatitis grave muchas veces desencadena la formación de acumulaciones líquidas en el páncreas. Tanto los pseudoquistes como las áreas de necrosis pancreática confinada pueden drenarse hacia el estómago o el duodeno por vía endoscópica mediante técnicas endoscópicas transpapilares y transmurales. La necrosis pancreática puede tratarse por medio de necrosectomía endoscópica directa (video V5-2) a través de un sitio de drenaje transmural creado por vía endoscópica.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

La estadificación local de los cánceres esofágico, gástrico, pancreático, de conductos biliares y del recto puede lograrse mediante EUS (fig. 315-19). La EUS con aspiración con aguja fina (fig. 315-20) permite en el presente la valoración preoperatoria más exacta en el caso de tumores locales y la estadificación ganglionar, pero no detecta casi ninguna de las metástasis a distancia. Los detalles del estadio del tumor local pueden orientar las decisiones terapéuticas, que incluyen la posibilidad de resección y la necesidad de tratamiento neoadyuvante. La EUS con biopsia transesofágica con aguja también permite valorar la presencia de cáncer pulmonar no microcítico en los ganglios mediastínicos.

ENDOSCOPIA DE ACCESO ABIERTO

Es frecuente que los médicos de atención primaria programen de manera directa procedimientos endoscópicos sin obtener antes una interconsulta gastroenterológica, lo cual también se conoce como *endoscopia de acceso abierto*. Cuando las indicaciones para la endoscopia son claras y apropiadas, los riesgos del procedimiento son bajos y el paciente comprende lo que debe esperar, la endoscopia de acceso directo facilita la valoración del enfermo y reduce los costos.

Los individuos que se refieren para una endoscopia de acceso abierto deben contar con una anamnesis clínica y una exploración física recientes,

CUADRO 315-3 Estrategias para detección del cáncer colorrectal

	ELECCIONES Y RECOMENDACIONES	COMENTARIOS
Pacientes con riesgo promedio		
Individuos asintomáticos ≥50 años de edad (≥45 años en estadounidenses de raza negra)	Colonoscopia cada 10 años[a]	Estrategia de preferencia para la prevención del cáncer
	Prueba inmunoquímica en heces (fit, *fecal immunochemical test*) anual o prueba para detección de sangre oculta (FOBT), múltiples registros de muestras caseras	Estrategia para detección del cáncer; no permite encontrar muchos pólipos; colonoscopia si son positivos
	Colonografía con CT cada 5 años	Colonoscopia si son positivos
	Sigmoidoscopia flexible cada 5 años	No permite detectar pólipos ni cánceres colónicos; colonoscopia si el resultado es positivo
	Enema de bario con doble contraste cada 5 años	Menor sensibilidad que la colonoscopia o la colonografía mediante CT, no detecta algunos cánceres y colonoscopia si el resultado es positivo
	DNA en heces fecales cada 3 años	No detecta muchos pólipos; colonoscopia si los resultados son positivos
Antecedente personal de poliposis o cáncer colorrectal		
1 o 2 adenomas pequeños (<1 cm) con displasia de bajo grado	Repetir la colonoscopia en 5-10 años	Se asume la resección completa del pólipo; el intervalo puede variar con el historial y los antecedentes familiares
3 a 10 adenomas o cualquier adenoma de alta malignidad[b]	Repetir la colonoscopia en 3 años; colonoscopia subsiguiente con base en los datos hallados	Se asume la resección completa del pólipo
≥10 adenomas	Repetir colonoscopia en <3 años, con base en el juicio clínico	Pensar en el estudio mediante FAP o HNPCC; véanse las recomendaciones más adelante
Extirpación escalonada de un pólipo sésil	Exploración en 2 a 6 meses para verificar la extirpación completa	
Pólipos hiperplásicos pequeños (<1 cm) en sigmoides y recto	Repetir colonoscopia en 10 años	Aquellos con síndrome de poliposis hiperplásica ameritan un seguimiento más frecuente
Adenoma/pólipo dentado sésil <10 mm, sin displasia	Repetir colonoscopia en 5 años	
Adenoma/pólipo dentado sésil ≥10 mm o con displasia, o pólipo dentado ≥2 cm	Repetir colonoscopia en 3 años	El síndrome de poliposis dentada amerita un seguimiento más frecuente
Pólipo dentado ≥1 cm extirpado parcialmente	Exploración en 2 a 6 meses para verificar la extirpación completa	
Cáncer colónico	Valorar todo el colon en torno al momento de la resección y repetir la colonoscopia en 1 año	Colonoscopia ulterior en 3 años si el examen a 1 año es normal
Enfermedad intestinal inflamatoria		
Pancolitis ulcerosa o de Crohn de larga evolución (>8 años), o colitis ulcerosa en hemicolon izquierdo con más de 15 años de evolución	Colonoscopia con biopsias cada 1 a 2 años	Considere la posibilidad de una cromoendoscopia o alguna otra técnica imagenológica avanzada para detectar displasia plana durante la colonoscopia
Antecedente familiar de poliposis o cáncer colorrectal		
Parientes en primer grado sólo con adenomas tubulares pequeños	Igual que personas con riesgo promedio	
Pariente en primer grado con CRC o adenoma avanzado a los ≥60 años de edad	Colonoscopia cada 10 años a partir de los 40	
Pariente de primer grado con CRC o adenoma avanzado a los <60 años de edad, O dos parientes de primer grado con CRC o adenomas avanzados a cualquier edad	Colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 o 10 años antes de la edad a la cual se estableció el diagnóstico en el familiar afectado más joven	
FAP	Sigmoidoscopia o colonoscopia anual, a partir de los 10 o 12 años de edad	Valorar asesoría y estudios genéticos
HNPCC	Colonoscopia cada 2 años a partir de los 20 a 25 años de edad (o 10 antes que el familiar de primer grado afectado) y hasta los 40 años y cada año a partir de entonces	Pensar en el estudio histológico para la detección de inestabilidad microsatelital en muestras tumorales en pacientes que cumplen con los criterios de Bethesda; considerar asesoría y pruebas genéticas

[a] Supone una buena preparación de colon y una exploración completa de ciego. [b] Adenoma de alta malignidad: cualquier adenoma ≥1 cm o que contiene displasia de alto grado o características vellosas.

CRC, cáncer colorrectal; FAP, poliposis adenomatosa familar; HNPCC, cáncer colorrectal hereditario sin FIT, prueba inmunoquímica fecal; FOBT, sangre oculta en heces fecales.

Fuente: Adaptado de la *United States Preventative Services Task Force Guidelines*, publicadas en 2016 (https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/ UpdateSummary Final/colorectal-cancer-screening2?ds=1&s=colorectal) accessed on enero 2, 2017, y American Cancer Society Guidelines actualizadas en 2016 (http://www.cancer.org/cancer/colonandrec tumcancer/moreinformation/colonandrectumcancerearlydetection/colorectal-cancer-early-detection-acs-recommendations) accesibles desde enero 2, 2017.

así como una revisión de fármacos. Debe disponerse de una valoración de este tipo cuando el paciente llega al área de endoscopia. Los sujetos con inestabilidad cardiovascular o respiratoria no deben referirse de forma directa para una endoscopia de acceso abierto. Los pacientes con trastornos específicos y que se someterán a determinados procedimientos deben recibir antibióticos profilácticos antes de la endoscopia (cuadro 315-1). Además, algunos individuos que reciben anticoagulantes o antiagregantes necesitan un ajuste de tales fármacos antes de la endoscopia, según el riesgo de hemorragia del procedimiento y el riesgo de episodio tromboembólico que conlleva su estado (cuadro 315-2).

Entre las indicaciones frecuentes para EGD de acceso abierto se encuentran: dispepsia resistente al tratamiento empírico apropiado, disfagia, hemorragia de tubo digestivo y anorexia o saciedad temprana persistentes. La colonoscopia de acceso abierto se necesita con frecuencia en varones o en posmenopáusicas con anemia ferropénica, en individuos >50 años con sangre oculta en heces, en personas con antecedente de poliposis adenomatosa o cáncer colorrectal y para la detección del cáncer colorrectal. La sigmoidoscopia flexible se lleva a cabo en muchas ocasiones como una técnica de acceso abierto.

Cuando los pacientes se refieren para una colonoscopia de acceso abierto, el médico de atención primaria necesita elegir una opción para la preparación del colon. Entre las preparaciones orales que se usan con frecuencia están la solución de lavado con polietilenglicol, con o sin ácido cítrico. Un régimen con "dosis fraccionadas" mejora la calidad de la preparación del

FIGURA 315-60 Imagen de colonoscopia virtual de un pólipo colónico (*flecha*). *(Imagen por cortesía y utilizada con autorización del Dr. Jeff Fidler.)*

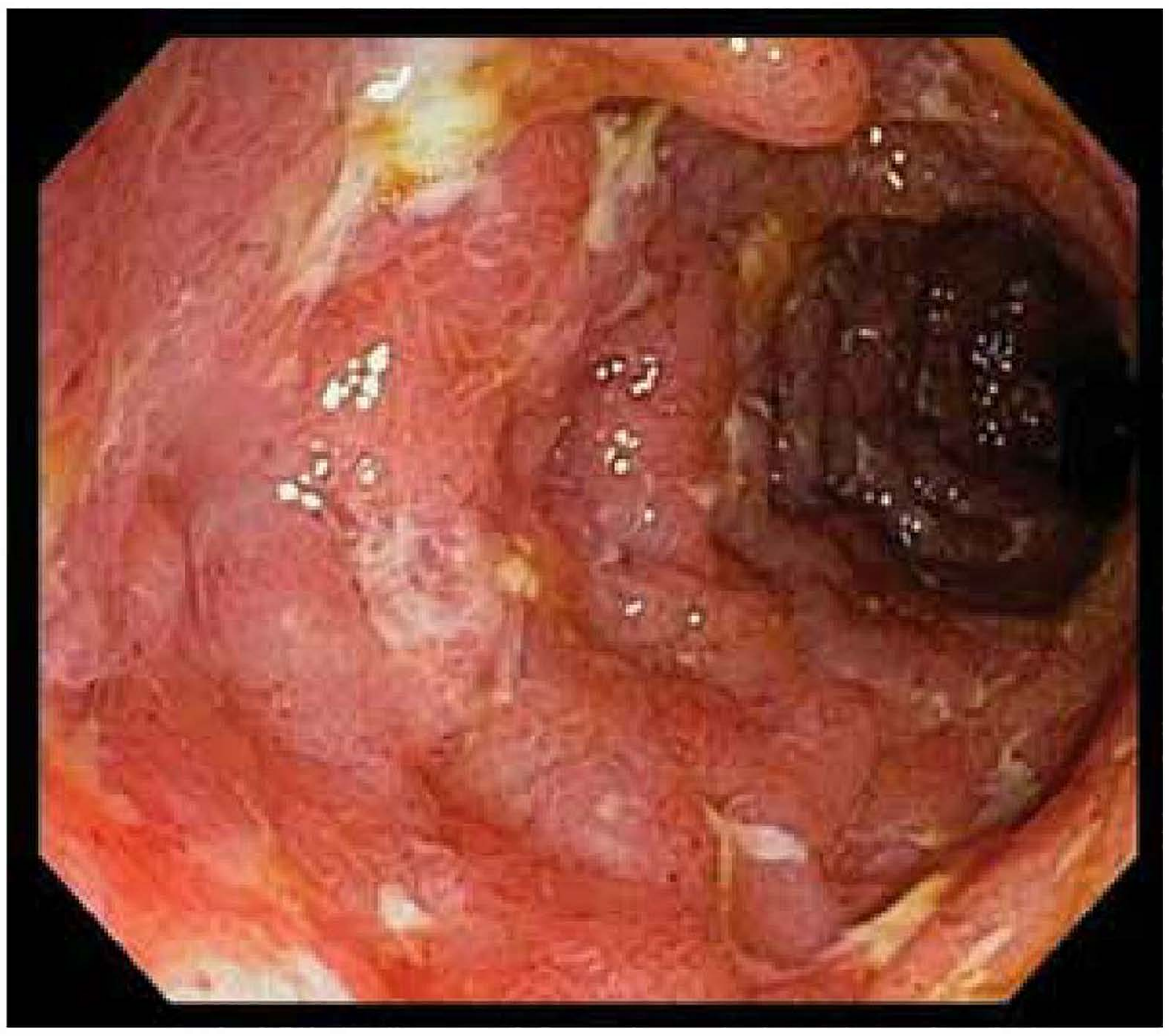


FIGURA 315-61 Ileítis de Crohn.

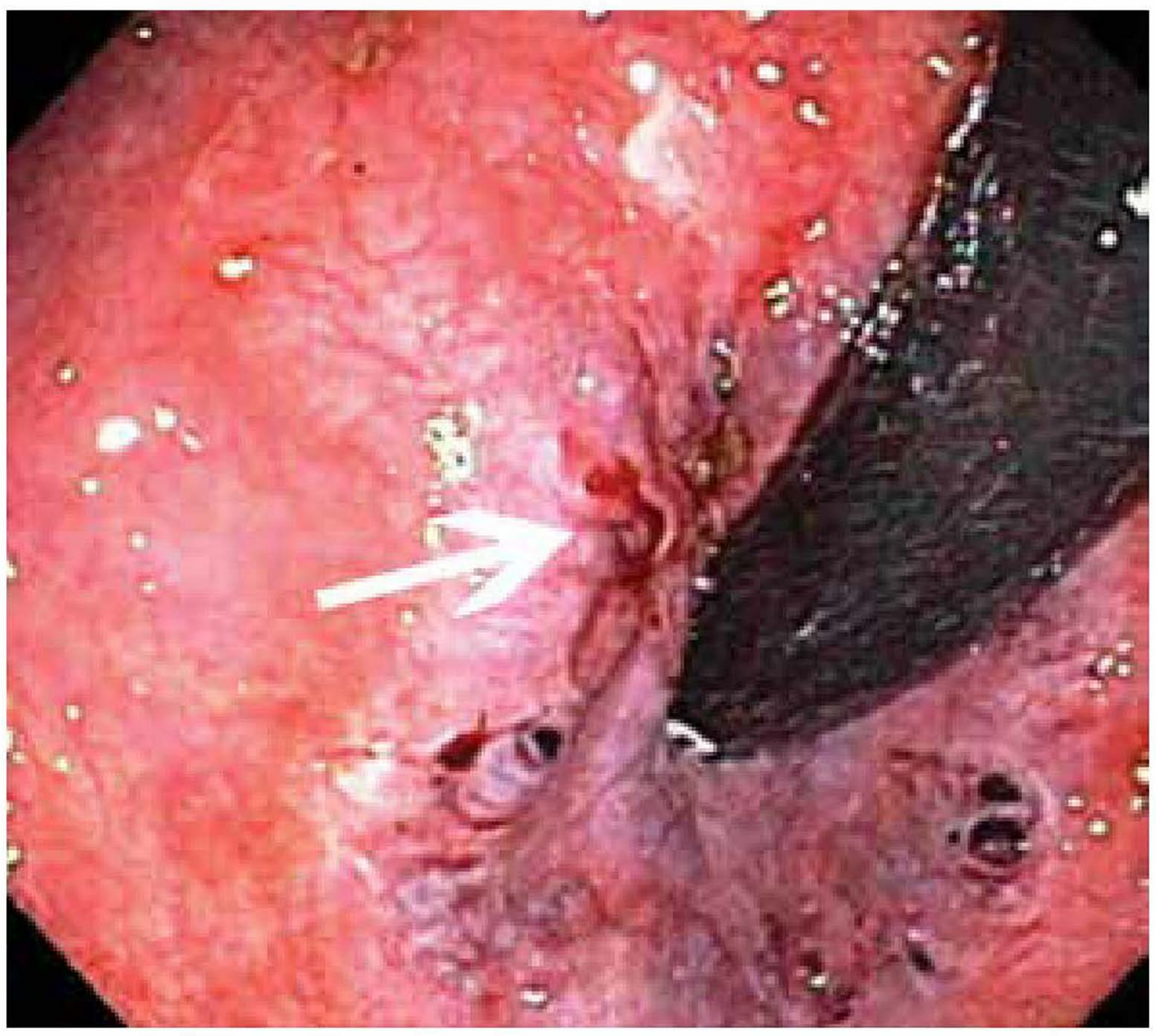


FIGURA 315-62 Hemorroides internas con hemorragia (*flecha*), en una vista mediante retroflexión del recto.

colon. Las preparaciones con fosfato de sodio pueden producir anomalías hidroelectrolíticas y toxicidad renal, en especial en pacientes con insuficiencia renal o cardiaca congestiva, y en >70 años de edad.

LECTURAS ADICIONALES

ASGE Standards of Practice Committee *et al.*: Appropriate use of GI endoscopy. Gastrointest Endosc 75:1127, 2012.

ASGE Standards of Practice Committee *et al.*: Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. Gastrointest Endosc 81:81, 2015.

ASGE Standards of Practice Committee *et al.*: Open-access endoscopy. Gastrointest Endosc 81:1326, 2015.

Garcia-Tsao G *et al.*: Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology 65:310, 2017.

Gralnek IM *et al.*: Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 47:a1, 2015.

Lin JS *et al.*: Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review. JAMA 315:2576, 2016.

Shaheen NJ *et al.*: ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 111:30, 2016.

Strate LL *et al.*: ACG Clinical Guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 111:459, 2016.

316 Enfermedades del esófago

Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL ESÓFAGO

El esófago es un tubo muscular hueco que pasa por el mediastino posterior para unir a la hipofaringe con el estómago, con un esfínter en cada extremo. Su función es transportar alimentos y líquidos entre estos extremos y, el resto del tiempo, se mantiene vacío. La fisiología de la deglución, la motilidad esofágica y la disfagia de los tipos bucal y faríngeo se describen en el capítulo 40. Las enfermedades esofágicas pueden manifestarse por disfunción o dolor. Las alteraciones funcionales principales son los trastornos de la deglución y el reflujo gastroesofágico excesivo. El dolor, en ocasiones indistinguible de aquel de origen cardiaco, puede deberse a inflamación, infección, dismotilidad o neoplasia.

SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD ESOFÁGICA

La historia clínica sigue siendo un elemento central para la valoración de los síntomas esofágicos. La anamnesis clínica exhaustiva en muchas ocasiones agiliza el tratamiento. Entre los detalles importantes, se encuentran la ganancia o la pérdida de peso, la hemorragia de tubo digestivo y los hábitos alimentarios, que incluyen el horario de consumo de alimentos, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Los síntomas esofágicos principales son pirosis, regurgitación, dolor torácico, disfagia, odinofagia y sensación de distensión.

La *pirosis* (agruras) es el síntoma esofágico más frecuente y se caracteriza por malestar o sensación ardorosa retroesternal que tiene origen en el epigastrio y puede irradiarse hacia el cuello. La pirosis es un síntoma intermitente, que se experimenta con más frecuencia después de comer, durante el ejercicio y al mantenerse recostado en decúbito; se alivia al beber agua o tomar un antiácido, pero puede presentarse con frecuencia e interferir con las actividades normales, inclusive con el sueño. La relación entre la pirosis y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) es tan estrecha que el tratamiento empírico de la GERD se ha convertido en una estrategia aceptada. A pesar de esto, el término "agruras" se utiliza muchas veces en forma inapropiada, o se hace referencia al síntoma utilizando otros términos tales como "indigestión" o "eructos", por lo que es importante aclarar el significado que implican.

La *regurgitación* es el retorno sin esfuerzo de los alimentos o los líquidos hacia la faringe, sin acompañarse de náusea o arqueo. Los pacientes refieren la presencia de un líquido ácido o que genera ardor en la garganta o la boca, que también puede contener partículas de alimento no digerido. La flexión, los eructos o las maniobras que incrementan la presión intra-

abdominal pueden generar regurgitación. El médico necesita discriminar entre regurgitación, vómito y rumiación. El *vómito* es precedido por la náusea y se acompaña de arqueo. La *rumiación* es un comportamiento en el que se regurgita el alimento deglutido de forma reciente y luego vuelve a deglutirse de manera repetida, hasta por una hora. Si bien hay cierto vínculo entre la rumiación y el retraso mental, el comportamiento también se observa en individuos sin alteraciones.

El *dolor torácico* es un síntoma esofágico frecuente con características similares al de origen cardiaco, lo cual en ocasiones dificulta su diferenciación. El dolor esofágico suele experimentarse como una sensación de tipo opresivo en la región central del tórax, que se irradia hacia la parte media de la espalda, las extremidades superiores o la mandíbula. La similitud con el dolor de origen cardiaco es posible puesto que los dos órganos comparten un plexo nervioso y las terminales nerviosas de la pared esofágica no discriminan bien entre los estímulos. La distensión o incluso la estimulación química del esófago (p. ej., con ácido) se percibe en muchas ocasiones como dolor torácico. El reflujo gastroesofágico es la causa más frecuente de dolor torácico de origen esofágico.

La *disfagia* esofágica **(cap. 40)** se describe con frecuencia como una sensación de que los alimentos "se adhieren" o incluso se alojan en el tórax. Es indispensable diferenciar la disfagia específica a los alimentos sólidos de la disfagia a líquidos y a sólidos, la disfagia episódica de la constante y la disfagia progresiva de la estática. Si la disfagia ocurre tanto con líquidos como con alimentos sólidos, sugiere la existencia de un trastorno de la motilidad, como acalasia. En cambio, la disfagia que sólo se presenta con los alimentos sólidos indica una estenosis, un anillo o un tumor. Debe resaltarse que la percepción de un paciente en cuanto a la ubicación del alimento en el esófago es bastante imprecisa. Alrededor del 30% de las obstrucciones en el esófago distal se refiere como disfagia cervical. En estos casos, la ausencia de los síntomas concomitantes que suelen acompañar a la disfagia bucofaríngea, como aspiración, regurgitación nasofaríngea, tos, sialorrea o afectación neuromuscular evidente, debe sugerir una causa esofágica.

La *odinofagia* es el dolor que puede generarse o exacerbarse con la deglución. Aunque por lo general se considera distinta de la disfagia, la odinofagia a menudo se acompaña de disfagia.La odinofagia es más habitual en la esofagitis por píldoras o infecciosa que en la esofagitis por reflujo y debe obligar a buscar estas entidades patológicas. Cuando la odinofagia ocurre en la GERD, es probable que se relacione con una úlcera esofágica o una erosión profunda.

La *sensación de distensión*, que también se denomina "globo faríngeo", corresponde a la percepción de una protuberancia o sensación de plenitud en la garganta, que se percibe de manera independiente a la deglución. Aunque estos pacientes con frecuencia son referidos para valoración de disfagia, la sensación de distensión se alivia en muchas ocasiones con el acto de deglutir. Como lo implica su otro nombre (*globus hystericus*), la sensación de distensión ocurre con frecuencia en casos de ansiedad o en los trastornos obsesivo-compulsivos. La experiencia clínica enseña que con frecuencia este dato puede atribuirse a la GERD.

La *acidez gástrica* es una salivación excesiva que se debe a un reflejo vagal que desencadena la acidificación de la mucosa esofágica. No se trata de un síntoma común. Los individuos afectados describen una sensación desagradable de llenado rápido de la boca con un líquido acuoso salado, muchas veces a la par de la pirosis.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

ENDOSCOPIA

La endoscopia, que también se conoce como esofagogastroduodenoscopia (EGD), constituye la mejor prueba para valorar el tubo digestivo proximal. Los instrumentos modernos permiten obtener imágenes en color de gran calidad de la luz esofágica, gástrica y duodenal. Los endoscopios también cuentan con un tubo para instrumentación por el cual se introducen pinzas para obtener biopsias, catéteres para inyectar sustancias terapéuticas, dilatadores con globo o instrumentos hemostáticos. Las ventajas fundamentales de la endoscopia respecto de la radiografía con bario son: 1) más sensibilidad para la detección de lesiones de la mucosa; 2) sensibilidad mucho mayor para detectar anomalías que se identifican sobre todo por una coloración anómala, como la metaplasia de Barrett o lesiones vasculares; 3) capacidad para obtener muestras de biopsia para la realización de análisis histológicos de las anomalías sospechosas, y 4) posibilidad de dilatar las estenosis durante la exploración. La desventaja principal de la endoscopia es el costo y la utilización de sedantes o anestésicos.

ESTUDIO RADIOGRÁFICO

La radiografía con contraste del esófago, el estómago y el duodeno puede revelar reflujo del medio de contraste, hernia hiatal, granulaciones de la mucosa, erosiones, ulceraciones y estenosis. La sensibilidad de la radiografía en comparación con la de la endoscopia para la detección de esofagitis varía, según informes, de entre 22 y 95%, y en la esofagitis de mayor gravedad (p. ej., con ulceración o estenosis) las tasas de detección son más altas. Por el contrario, la sensibilidad de la radiografía con bario para encontrar estenosis esofágicas supera la de la endoscopia, en especial cuando el estudio se realiza junto con la deglución de pan empapado con bario o una tableta de bario de 13 mm. Los estudios con bario también aportan una valoración de la función y la morfología del esófago, que quizá la endoscopia no permita. Algunas enfermedades en las que las imágenes radiográficas son complemento de la valoración endoscópica son la fístula traqueoesofágica, las alteraciones posquirúrgicas de la anatomía y la compresión esofágica extrínseca. La patología hipofaríngea y los trastornos del músculo cricofaríngeo pueden apreciarse mejor en el estudio radiográfico que en la endoscopia, en particular si se acompaña de un registro fluoroscópico con video de secuencia rápida. La desventaja principal de la radiografía con bario es que rara vez elimina la necesidad de una endoscopia. Un estudio de este tipo, ya sea positivo o negativo, suele ir seguido de una valoración endoscópica para obtener biopsias, instituir tratamiento o aclarar los datos en el caso de una exploración positiva o para brindar mayor certidumbre cuando los resultados son negativos.

ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

Los instrumentos para la ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) combinan un endoscopio con un transductor de ecografía, que generan una imagen transmural del tejido que circunda la punta del endoscopio. La ventaja primordial de la EUS respecto de otras técnicas de imágenes radiográficas es que la resolución es mucho mayor por la proximidad del transductor de ecografía al área que se explora. Los instrumentos disponibles pueden obtener imágenes radiales (360 grados, corte transversal) o una imagen lineal curveada que permite guiar la aspiración con aguja fina de las estructuras que se observan, como ganglios linfáticos o tumores. Las aplicaciones esofágicas principales de la EUS son la estadificación del cáncer esofágico, la valoración de la displasia del esófago de Barrett y el estudio de los tumores submucosos.

MANOMETRÍA ESOFÁGICA

La manometría esofágica o prueba de motilidad consiste en la colocación de un catéter sensor de presión dentro del esófago para luego observar la contractilidad tras la realización de degluciones de prueba. Los esfínteres esofágicos superior e inferior se observan como regiones de alta presión que se relajan durante la deglución, en tanto que el esófago interesfintérico muestra contracciones peristálticas. La manometría sirve para diagnosticar trastornos de la motilidad (acalasia, espasmo esofágico difuso) y valorar la integridad peristáltica antes de la intervención quirúrgica de la enfermedad por reflujo. Con los adelantos tecnológicos mejoró la manometría esofágica y se convirtió en una topografía de alta resolución de la presión esofágica **(fig. 316-1)**. La manometría también puede combinarse con vigilancia intraluminal de impedancia. Los registros de impedancia utilizan un catéter con electrodos pareados. Los contenidos luminales del esófago que entran en contacto con los electrodos disminuyen (líquido) o aumentan (aire) la señal de impedancia, lo cual permite detectar el tránsito anterógrado o retrógrado del bolo esofágico.

ESTUDIOS PARA EL REFLUJO

Es frecuente que la GERD se diagnostique en ausencia de esofagitis endoscópica, que normalmente definiría a la enfermedad. Esto ocurre cuando se ha administrado un tratamiento parcial del padecimiento, cuando hay una susceptibilidad anómala de la mucosa esofágica o cuando se carece de explicación evidente. En esta situación, las pruebas para el reflujo pueden demostrar la exposición esofágica excesiva al jugo gástrico que refluye y ello constituye la anomalía fisiológica de la GERD. Esto puede lograrse con un registro extrahospitalario de 24 a 96 h del pH esofágico, ya sea mediante el uso de un transmisor inalámbrico susceptible al pH que se ancla a la mucosa esofágica o con un electrodo alámbrico que se introduce por vía transnasal, cuya punta se ubica en el esófago distal. Con cualquiera de los dos métodos, el resultado se expresa como porcentaje del día en que el pH es <4 (lo cual revela reflujo ácido reciente) y los valores >5% corresponden a GERD. Las pruebas para el reflujo resultan útiles cuando hay síntomas atípicos o es imposible explicar una falta de respuesta al tratamiento. La vigilancia intraluminal de la impedancia puede agregarse a la del pH para detectar episodios de reflujo, sin importar si son o no ácidos, lo que tiene el potencial de incrementar la sensibilidad del estudio.

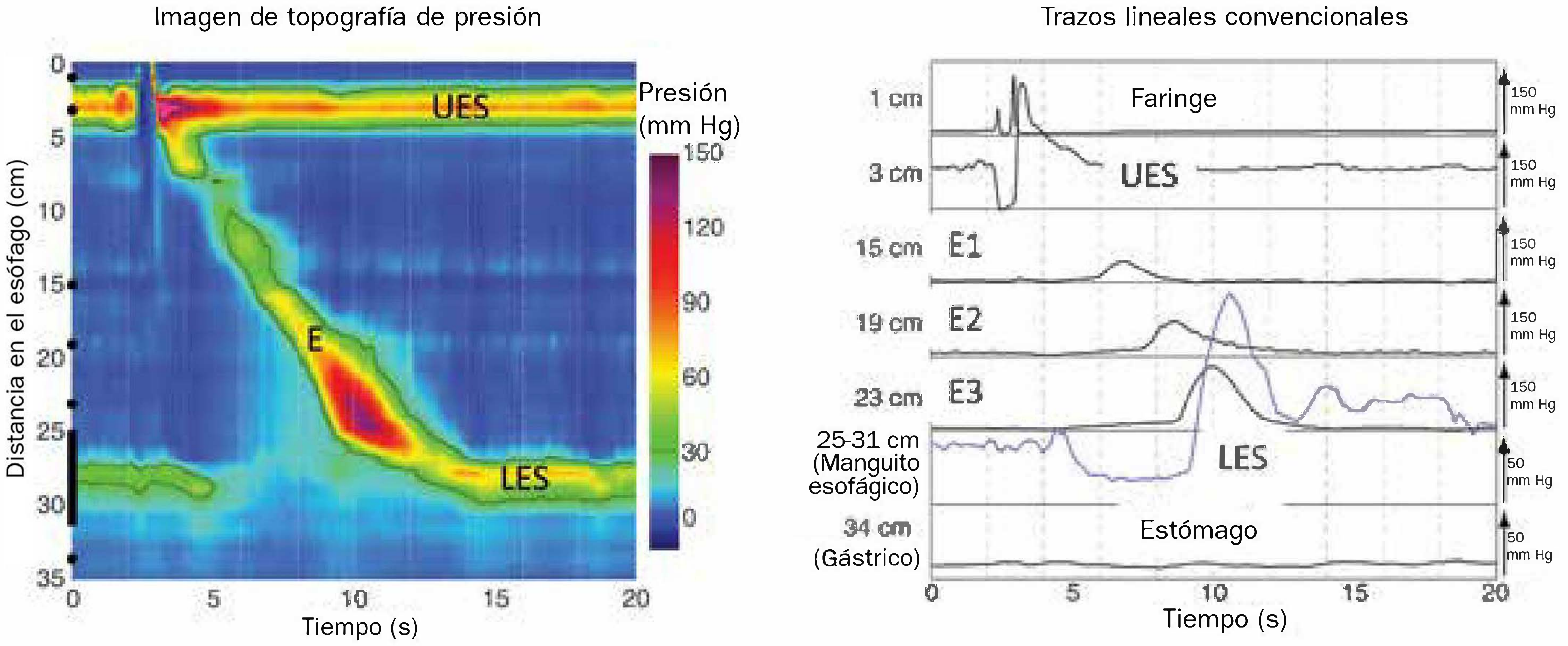


FIGURA 316-1 Topografía de alta resolución de la presión esofágica (*derecha*) y manometría convencional (*izquierda*) de una deglución normal. LES, esfínter esofágico inferior; E, cuerpo del esófago; UES, esfínter esofágico superior.

TRASTORNOS ESTRUCTURALES

HERNIA HIATAL

Se trata de una hernia de vísceras, con más frecuencia en la cavidad gástrica, hacia el mediastino, a través del hiato esofágico del diafragma. Se distinguen cuatro tipos de hernia hiatal y el tipo I o hernia hiatal deslizante constituye por lo menos 95% de todos los casos. Una hernia hiatal deslizante es aquella en la cual la unión gastroesofágica y el cardias gástrico se deslizan en dirección cefálica a consecuencia del debilitamiento del ligamento frenoesofágico, que une la unión gastroesofágica al diafragma, en el nivel del hiato. La incidencia de las hernias por deslizamiento aumenta con la edad. Como su nombre lo indica, las hernias por deslizamiento se agrandan ante el incremento de la presión intraabdominal, la deglución y la respiración. En términos conceptuales, son consecuencia del desgaste: el aumento de la presión intraabdominal por obesidad central, embarazo, etc., así como factores hereditarios que predisponen a la anomalía. Lo más importante de las hernias por deslizamiento es la propensión de los individuos afectados a presentar GERD.

Las hernias hiatales de los tipos II, III y IV son subtipos de hernias paraesofágicas en las cuales la hernia hacia el mediastino incluye alguna estructura visceral distinta del cardias gástrico. En las hernias paraesofágicas de los tipos II y III, el fondo gástrico también se hernia y la diferencia consiste en que en la tipo II, la unión gastroesofágica permanece fija en el hiato, en tanto la tipo III es una hernia mixta, por deslizamiento y paraesofágica. En las hernias hiatales del tipo IV, pasan vísceras distintas del estómago al interior del mediastino, con más frecuencia el colon. En las hernias paraesofágicas de los tipos II y III, la cavidad gástrica se invierte al tiempo que se hernia y las hernias paraesofágicas grandes pueden ocasionar la inversión completa de dicha cavidad, el vólvulo gástrico e incluso la estrangulación de la víscera. Debido a este riesgo, es frecuente que se recomiende la reparación quirúrgica en las hernias paraesofágicas grandes, especialmente cuando son sintomáticas.

ANILLOS Y MEMBRANAS

Un anillo mucoso en el esófago inferior, que también se denomina *anillo B*, es un estrechamiento membranoso delgado que se ubica en la unión planocilíndrica de la mucosa **(fig. 316-2)**. Se desconoce su origen, pero los anillos B pueden demostrarse en alrededor de 10 a 15% de las personas y suelen ser asintomáticos. Cuando el diámetro de la luz es <13 mm, los anillos distales suelen relacionarse con disfagia episódica a alimentos sólidos y se denominan anillos de Schatzki. En general, los pacientes son >40 años de edad, lo cual coincide más con una causa adquirida y no congénita. El anillo de Schatzki es uno de los orígenes más frecuentes de retención intermitente de alimentos, misma que también se conoce como "síndrome del asadero", porque la carne es una causa típica. Los anillos sintomáticos se tratan con facilidad mediante dilatación.

Las constricciones similares a membranas en la región superior del esófago pueden ser de origen congénito o inflamatorio. Es posible demostrar la existencia de membranas esofágicas cervicales asintomáticas en cerca del 10% de las personas y de forma característica se originan a lo largo de la pared anterior del esófago. Cuando son de tipo circunferencial, pueden producir disfagia intermitente a sólidos, de manera similar a lo que ocurre con los anillos de Schatzki y se controlan de modo semejante, mediante dilatación. La combinación de membranas esofágicas proximales sintomáticas y anemia ferropénica en las mujeres de mediana edad constituye el síndrome de Plummer-Vinson.

DIVERTÍCULOS

Los divertículos esofágicos se catalogan de acuerdo con su ubicación y los más comunes son los epifrénicos, los hipofaríngeos (de Zenker) y los medioesofágicos. Los divertículos epifrénicos y de Zenker son divertículos falsos que consisten en la hernia de la mucosa y la submucosa a través de la capa muscular del esófago. Estas lesiones se deben al incremento de la presión intraluminal por una obstrucción distal. En el caso de los divertículos de Zenker, la obstrucción corresponde a una estenosis producida por el músculo cricofaríngeo (esfínter esofágico superior) y la hernia hipofaríngea ocurre las más de las veces en el área natural de resistencia baja que se conoce como *triángulo de Killian* **(fig. 316-3)**. Los divertículos de Zenker pequeños suelen ser asintomáticos, pero cuando aumentan tanto de tamaño que retienen alimentos y saliva pueden vincularse con disfagia, halitosis y aspiración. Su tratamiento consiste en diverticulectomía quirúrgica y miotomía cricofaríngea o en un proceso de marsupialización en el cual se utiliza una engrapadora endoscópica para seccionar el cricofaríngeo.

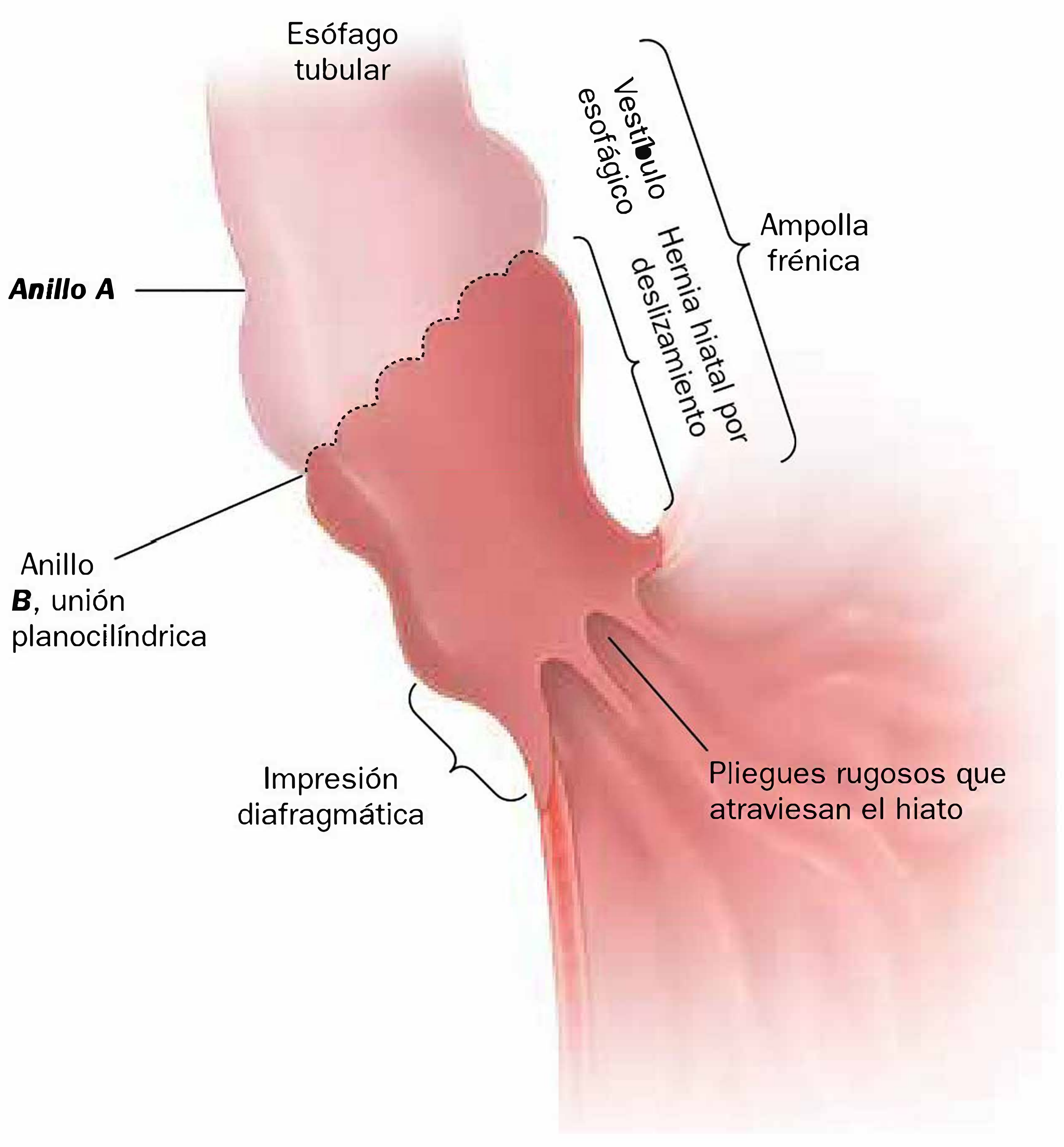
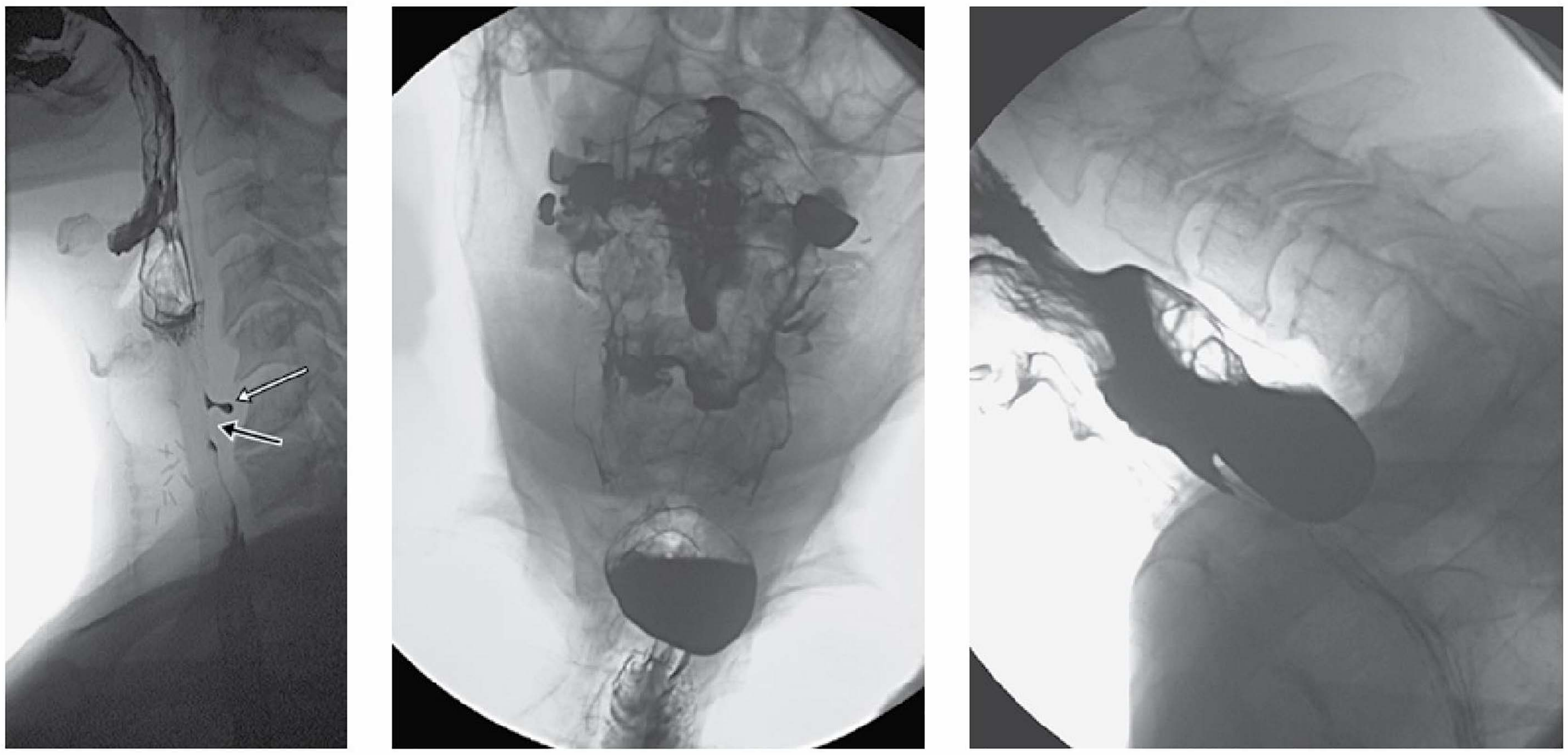


FIGURA 316-2 Anatomía radiográfica de la unión gastroesofágica.



A B C

FIGURA 316-3 Ejemplos de un divertículo de Zenker pequeño (*A*) y grande (*B*, *C*), que deriva del triángulo de Killian en la región distal de la hipofaringe. Los divertículos más pequeños sólo se hacen evidentes durante la deglución, en tanto los mayores retienen los alimentos y los líquidos.

Los divertículos epifrénicos se relacionan con la acalasia, enfermedades esofágicas hipercontráctiles o alguna estenosis esofágica distal. Los divertículos medioesofágicos pueden producirse por tracción procedente de algún punto de inflamación adyacente (de manera característica, tuberculosis), en cuyo caso constituyen divertículos verdaderos que afectan todas las capas de la pared esofágica, o por la pulsión que se vincula con los trastornos motores del esófago. Los divertículos medioesofágicos y epifrénicos suelen ser asintomáticos hasta que crecen tanto que retienen alimentos y originan disfagia y regurgitación. Los síntomas que pueden atribuirse a los divertículos tienden a guardar una relación más cercana con el trastorno esofágico subyacente que con el tamaño de las lesiones. Los divertículos grandes pueden extirparse por vía quirúrgica, en general junto con una miotomía si se identifica el trastorno de la motilidad de fondo. La pseudodiverticulosis esofágica intramural difusa es una entidad patológica inusual que surge por la dilatación de los conductos secretores de las glándulas esofágicas de la submucosa **(fig. 316-4)**. La candidiasis esofágica y las estenosis esofágicas proximales con frecuencia coexisten con este trastorno.

TUMORES

El cáncer esofágico ocurre en cerca de 4.5:100 000 personas en Estados Unidos, con una tasa de mortalidad tan sólo un poco <4.4:100 000. Es casi 10 veces menos común que el cáncer colorrectal, pero causa la muerte en cerca de 25% más de pacientes. Estas estadísticas destacan tanto la rareza como la letalidad del cáncer esofágico. Una tendencia notable es el cambio del tipo de cáncer esofágico dominante epidermoide al adenocarcinoma, el cual tiene una importante relación con la enfermedad por reflujo y la metaplasia de Barrett. Otras diferencias entre los tipos celulares son la predilección del adenocarcinoma por el esófago distal en varones de raza blanca y la ubicación esofágica más proximal del carcinoma epidermoide en varones de raza negra, con factores de riesgo adicionales, como tabaquismo, consumo de alcohol, lesión cáustica e infección por el virus del papiloma humano **(cap. 76)**.

La presentación clásica del cáncer esofágico es la disfagia progresiva con alimentos sólidos y la pérdida de peso. Entre los síntomas relacionados están la odinofagia, la deficiencia de hierro y, en los tumores del tercio medio del esófago, la disfonía consecutiva a la lesión del nervio laríngeo recurrente. Por lo general, se trata de datos de enfermedad invasora local o incluso metastásica, que se manifiesta por fístulas traqueoesofágicas y parálisis de las cuerdas vocales. Aun cuando se detecta como una lesión pequeña, el cáncer esofágico tiene una supervivencia baja porque la abundancia de vasos linfáticos esofágicos permite la metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales.

Los tumores esofágicos benignos son infrecuentes y suelen descubrirse de forma incidental. En orden decreciente de frecuencia de presentación, los tipos celulares corresponden a leiomiomas, pólipos fibrovasculares, papilomas escamosos, tumores de células granulosas, lipomas, neurofibromas y pólipos fibroides inflamatorios. Suelen volverse sintomáticos sólo una vez que se relacionan con disfagia y ameritan la extirpación sólo bajo las mismas circunstancias.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

La anomalía esofágica congénita más común es la atresia esofágica, que afecta a alrededor de uno por cada 5 000 nacidos vivos. La atresia puede presentarse ante distintas transformaciones, cuyo denominador común es que durante el desarrollo no se logra la fusión entre el esófago proximal y el distal, y se vincula con una fístula traqueoesofágica, de modo más frecuente con exclusión del segmento distal. También puede observarse una

FIGURA 316-4 Pseudodiverticulosis esofágica intramural relacionada con obstrucción crónica. Las invaginaciones del contraste hacia el interior de la pared esofágica delinean las glándulas esofágicas profundas.

configuración de tipo H, en la cual sí hubo fusión del esófago pero persiste una fístula traqueoesofágica. La atresia esofágica suele reconocerse y corregirse por medios quirúrgicos durante los primeros días de vida. Sus complicaciones posteriores en la vida son la disfagia por estenosis de la anastomosis o la ausencia de peristalsis y reflujo, que puede ser grave. Las anomalías menos frecuentes del desarrollo son la estenosis esofágica congénita, las membranas y las duplicaciones.

La disfagia también puede ser consecuencia de anomalías congénitas que provocan una compresión extrínseca del esófago. En la disfagia lusoria, el esófago se encuentra comprimido por una arteria subclavia derecha aberrante que se desprende de la aorta descendente y pasa por detrás del esófago. También puede haber anillos vasculares que circunden y constriñan al esófago.

La mucosa gástrica heterotópica, que también se conoce como parche esofágico en islote, corresponde a un foco de epitelio de tipo gástrico que se ubica en el esófago cervical proximal; su prevalencia estimada es de 4 a 5%. Se piensa que el parche en islote se genera por una sustitución incompleta del epitelio estratificado del embrión por epitelio plano. La mayor parte de los parches se mantiene asintomática, pero puede producir ácido porque en su mayoría contiene epitelio gástrico de tipo fúndico, con células parietales.

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD ESOFÁGICA

Estos trastornos son afectaciones que pueden atribuirse a la disfunción neuromuscular del esófago, la cual con frecuencia se vincula con disfagia, dolor torácico o pirosis. Las entidades patológicas principales son acalasia, espasmo esofágico difuso (DES, *difusse esophageal spasm*) y GERD. Los trastornos de la motilidad también pueden deberse a alteraciones patológicas más amplias, como pseudoacalasia, enfermedad de Chagas y esclerodermia. En este análisis no se incluyen las enfermedades que afectan la faringe y el esófago proximal, cuya disfunción casi siempre forma parte de un proceso patológico neuromuscular más generalizado.

ACALASIA

Es una enfermedad inusual generada por la pérdida de las células ganglionares del plexo mientérico esofágico, con incidencia poblacional aproximada de 1-3:100 000 y que suele presentarse entre los 25 y los 60 años de edad. En la enfermedad de larga evolución, se observa aganglionosis. El padecimiento afecta tanto a las neuronas ganglionares excitadoras (colinérgicas), como a las neuronas ganglionares inhibidoras (óxido nítrico). En términos funcionales, las neuronas inhibidoras median la relajación del esfínter esofágico inferior (LES, *lower esophageal sphincter*) para la deglución, así como la propagación secuencial de la peristalsis. Su ausencia conduce a una relajación anómala del LES para la deglución, así como falta de peristalsis. Cada vez hay más datos que indican que la causa definitiva de la degeneración de las células ganglionares en la acalasia es un proceso autoinmunitario que puede atribuirse a una infección latente por el virus del herpes simple tipo 1, combinada con predisposición genética.

La acalasia de larga evolución se caracteriza por una dilatación progresiva y una deformidad sigmoidea del esófago, con hipertrofia del LES. Sus manifestaciones clínicas pueden incluir disfagia, regurgitación, dolor torácico y pérdida de peso. La mayor parte de los individuos refiere disfagia tanto a sólidos como a líquidos. La regurgitación se presenta cuando se retienen alimentos, líquidos y secreciones en el esófago dilatado. Los pacientes con acalasia avanzada se encuentran en mayor riesgo de generar bronquitis, neumonía o absceso pulmonar por la regurgitación y la aspiración crónicas. El dolor torácico es frecuente en una fase temprana de la evolución de la acalasia y se piensa que resulta del espasmo esofágico. Los enfermos describen un dolor retroesternal constrictivo, semejante a la opresión, que en ocasiones se irradia hacia el cuello, las extremidades superiores, la mandíbula y la espalda. De manera paradójica algunas personas refieren pirosis, que puede ser un equivalente al dolor torácico. El tratamiento de la acalasia alivia menos el dolor torácico que la disfagia o la regurgitación.

El diagnóstico diferencial de la acalasia incluye DES, enfermedad de Chagas y pseudoacalasia. La enfermedad de Chagas es endémica en las regiones centrales de Brasil, Venezuela y el norte de Argentina y se transmite por la mordedura de una chinche (besucona), la cual transmite al protozoario *Trypanosoma cruzi*. La fase crónica de la enfermedad surge años después de la infección y es consecuencia de la destrucción de las células ganglionares autónomas en todo el organismo, lo cual abarca las del corazón, el intestino, las vías urinarias y las vías respiratorias. La infiltración tumoral, que se observa con más frecuencia con el carcinoma del fondo gástrico o el esófago distal, puede simular a la acalasia idiopática. Esta "pseudoacalasia" resultante origina hasta 5% de los casos sospechosos y es más probable en pacientes ancianos, con síntomas de inicio súbito (<1 año) y pérdida de peso. Por eso la endoscopia debe formar parte de la valoración de la acalasia. Cuando la sospecha clínica de pseudoacalasia es importante, quizá sean valiosos los estudios de CT o la ecografía endoscópica. En raras ocasiones, la pseudoacalasia se debe a un síndrome paraneoplásico en el cual hay anticuerpos antineuronales circulantes.

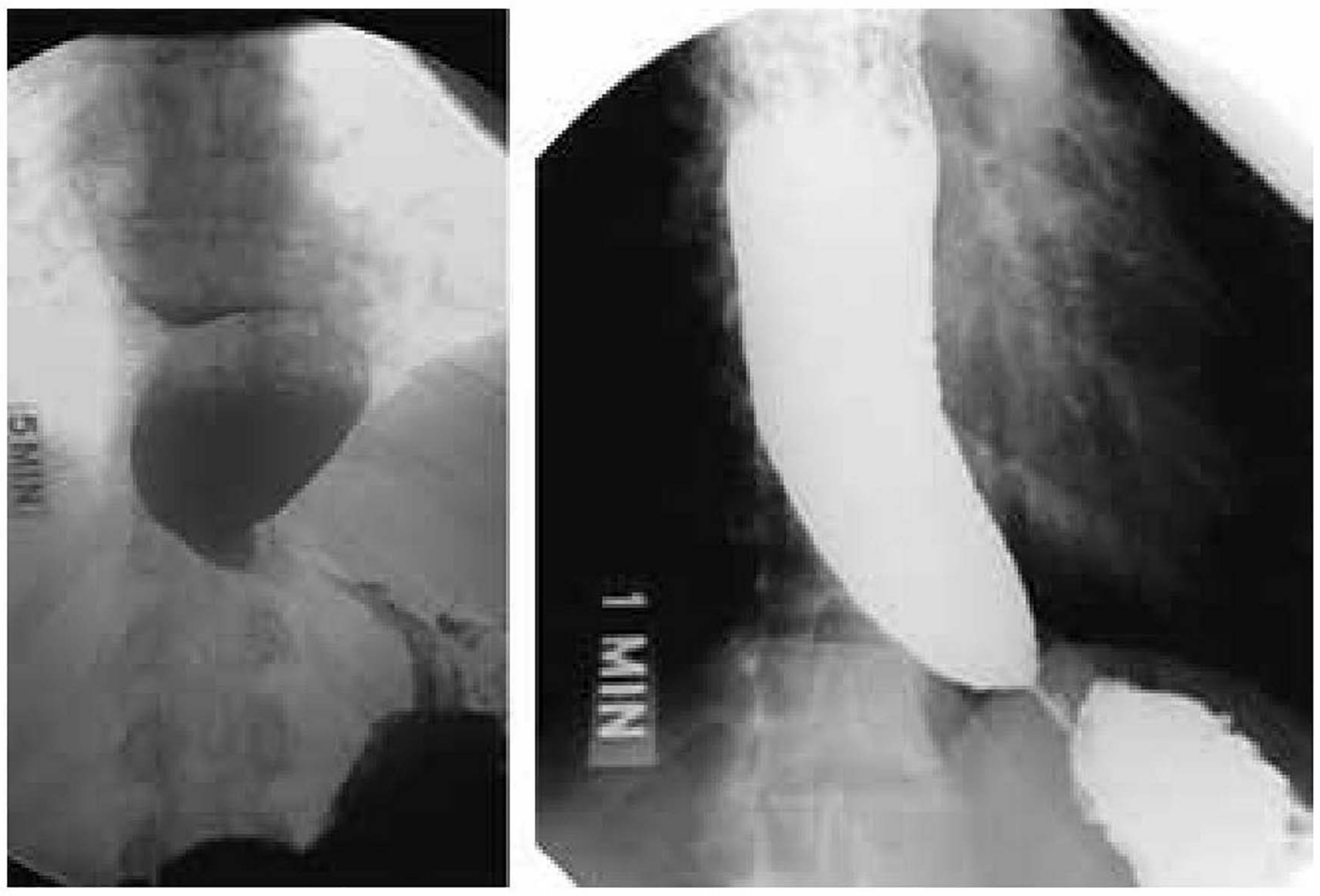


FIGURA 316-5 Acalasia con dilatación esofágica, reducción del calibre en la unión gastroesofágica y un nivel hidroaéreo en el esófago. El ejemplo de la izquierda muestra la deformidad sigmoidea en un caso muy avanzado.

La acalasia se diagnostica con un estudio radiográfico con trago de bario, una manometría esofágica o ambos; la endoscopia desempeña una función más bien menor, excepto por la exclusión de la pseudoacalasia. El estudio de deglución de bario muestra un esófago dilatado con vaciamiento deficiente, un nivel hidroaéreo y un estrechamiento progresivo al nivel del LES que confiere al contraste una distribución en pico **(fig. 316-5)**. En ocasiones, es posible observar un divertículo epifrénico. En la acalasia de larga evolución, el esófago puede adquirir una configuración sigmoidea. Los criterios diagnósticos de la acalasia en la manometría esofágica son la relajación inadecuada del LES y la ausencia de peristalsis. La manometría de alta resolución ha permitido algunos avances en este diagnóstico; pueden diferenciarse tres subtipos de acalasia con base en el patrón de presurización del esófago carente de peristalsis **(fig. 316-6)**. Puesto que la manometría identifica la enfermedad temprana, antes de que ocurra la dilatación esofágica y la retención de alimentos, constituye la prueba diagnóstica más sensible.

No se cuenta con estrategia conocida alguna para prevenir o revertir la acalasia. El tratamiento se orienta a reducir la presión del LES, de tal manera que la gravedad y la presurización esofágica faciliten el vaciamiento del esófago. Es raro que se recupere la peristalsis, si es que se restituye. Sin embargo, en muchos casos es posible demostrar después de un tratamiento efectivo, vestigios de peristalsis enmascarados por presurización y dilatación esofágicas antes del tratamiento. La presión de LES se reduce con tratamiento farmacológico, dilatación neumática con balón o miotomía quirúrgica. No hay estudios clínicos grandes con grupo testigo sobre las alternativas terapéuticas y la estrategia terapéutica óptima es motivo de debate. La farmacoterapia es poco eficaz, pero puede ser útil para ganar tiempo. Se administran nitratos o antagonistas de los conductos del calcio antes de los alimentos y se recomienda precaución por sus efectos sobre la presión arterial. La inyección de toxina botulínica dentro del LES por vía endoscópica inhibe la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas y mejora la disfagia en cerca del 66% de los casos durante por lo menos 6 meses. El sildenafilo u otros inhibidores de la fosfodiesterasa disminuyen de manera eficaz la presión del LES, pero algunas cuestiones prácticas limitan su aplicación clínica en la acalasia.

Las únicas medidas terapéuticas con resultados duraderos para la acalasia son la dilatación neumática y la miotomía de Heller. La dilatación neumática, para la cual se informa una eficacia que varía entre 32 y 98%, es una técnica endoscópica que consiste en colocar un dilatador de globo cilíndrico indeformable a lo largo del LES, que se insufla hasta alcanzar un diámetro de 3 a 4 cm. La complicación principal es la perforación, cuya incidencia es de 0.5-5%. El procedimiento quirúrgico más habitual para la acalasia es la miotomía de Heller por vía laparoscópica, que suele llevarse a cabo junto con algún procedimiento antirreflujo (funduplicatura parcial); se refieren resultados buenos a excelentes en 62 a 100% de los casos. En un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo europeo se demostró una tasa de respuesta equivalente de cerca del 90% tanto para la

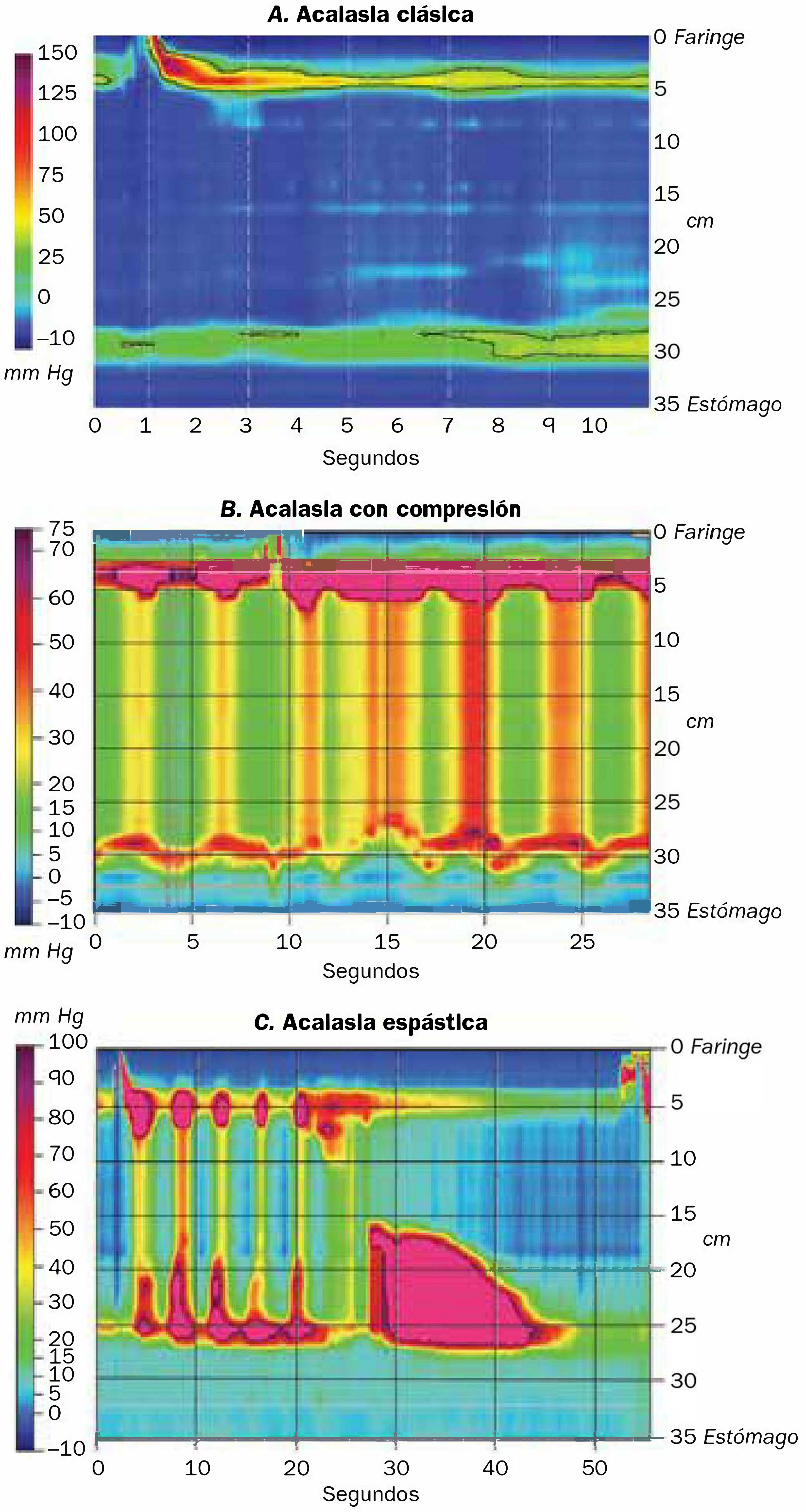


FIGURA 316-6 Tres subtipos de acalasia: clásica (*A*), con compresión esofágica (*B*) y acalasia espástica (*C*), que se identifican mediante topografía de presión. Todas se caracterizan por alteración de la relajación del esfínter esofágico inferior y ausencia de peristalsis. Sin embargo, en la acalasia clásica existe presurización mínima del cuerpo esofágico, en tanto en la acalasia con compresión esofágica se observa presurización sustancial de los líquidos y, en la acalasia espástica, se identifican contracciones esofágicas espásticas.

dilatación neumática como para la miotomía laparoscópica de Heller durante un seguimiento a 5 años.En ocasiones, los pacientes con enfermedad avanzada no responden a la dilatación neumática ni a la miotomía de Heller. En estos casos resistentes, una resección esofágica con elevación gástrica o la transposición de un segmento del colon transverso quizá constituyan la única opción a la alimentación mediante gastrostomía.

Se introdujo una estrategia endoscópica para la miotomía de LES conocida como miotomía esofágica transoral. En esta técnica se crea un túnel submucoso dentro de la pared esofágica a través del cual se seccionan el músculo circular de LES y el tercio distal del esófago por medio de electrocauterio. Los estudios a corto plazo de su eficacia han sido favorables. Algunas de sus ventajas potenciales respecto de la vía laparoscópica convencional son que se evitan las lesiones quirúrgicas del hiato diafragmático y la recuperación es más rápida.

En la acalasia sin tratamiento o con medidas terapéuticas inadecuadas, la dilatación esofágica predispone a la esofagitis por estasis. La esofagitis por estasis prolongada es la explicación más factible del vínculo que hay entre la acalasia y el cáncer epidermoide esofágico. Los tumores surgen años después de aparecida la acalasia, por lo general cuando hay un esófago muy dilatado y el riesgo general de cáncer epidermoide se incrementa 17 veces en comparación con los testigos.

ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO

El DES (*diffuse esophageal spasm*) se manifiesta por episodios de disfagia y dolor torácico que pueden atribuirse a contracciones esofágicas anómalas acompañadas de una relajación normal del LES durante la deglución. Aparte de esto, hay poco consenso. La fisiopatología y la evolución natural del DES se encuentran mal definidas. En términos radiográficos, el DES se caracteriza por contracciones terciarias o un "esófago en sacacorchos" **(fig. 316-7)**, pero en muchos casos estas alteraciones corresponden de hecho a la acalasia. En términos manométricos, se proponen diferentes características definitorias, entre las cuales se encuentran la actividad desorganizada ("espástica") del esófago distal, las contracciones espontáneas y repetidas o las contracciones de gran amplitud o prolongadas. El consenso actual, derivado de estudios con manometría de alta resolución, es definir la presencia de contracciones en el tercio distal del esófago con una latencia corta en relación con el intervalo de la contracción faríngea, disfunción que indica déficit de las neuronas del plexo mientérico inhibidor. Cuando se define de esta manera limitada **(fig. 316-8)**, el DES es en realidad mucho menos frecuente que la acalasia.

El dolor torácico esofágico se asemeja mucho a la angina de pecho. Las características que sugieren el origen esofágico son la aparición de dolor no vinculado con el ejercicio, prolongado, que interrumpe el sueño, relacionado con la alimentación y que se alivia con antiácidos, a la vez que se acompaña de pirosis, disfagia o regurgitación. Sin embargo, todas estas características coinciden con el dolor cardiaco, que aún debe constituir el primer diagnóstico diferencial. Por otra parte, incluso dentro de las enfermedades esofágicas, tanto el dolor torácico como la disfagia también son característicos de la esofagitis péptica o infecciosa. Sólo una vez excluidas estas entidades patológicas más frecuentes mediante la valoración o el tratamiento debe buscarse un diagnóstico de DES.

Aunque el DES se diagnostica mediante manometría, la endoscopia permite identificar otras lesiones estructurales e inflamatorias que pudieran inducir dolor torácico. En la radiografía, un "esófago en sacacorchos", un "esófago en cuentas de rosario", los pseudodivertículos o el rizamiento esofágico permiten identificar al DES, pero también se observan en la acalasia espástica. Dadas esta vaguedad para la definición de DES y la heterogeneidad de pacientes que se eligen para inclusión en estudios clínicos terapéuticos, no sorprende que los resultados de estos últimos sean decepcionantes. Sólo hay estudios clínicos pequeños sin grupo testigo que refieren respuesta a nitratos, antagonistas de los conductos del calcio, hidralazina, toxina botulínica y ansiolíticos. El único estudio clínico con grupo testigo que mostró eficacia se llevó a cabo con un ansiolítico. El tratamiento

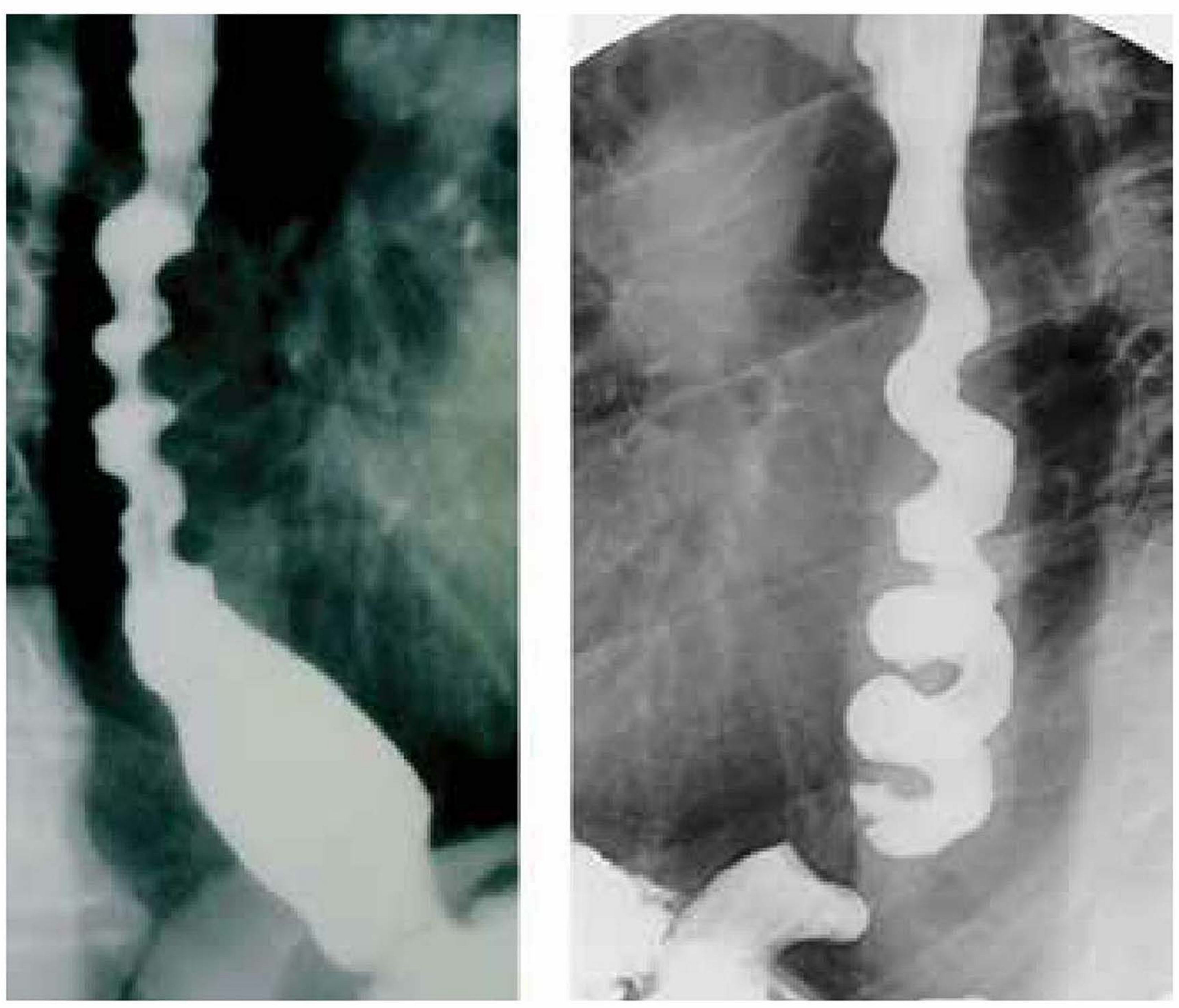


FIGURA 316-7 Espasmo esofágico difuso. El esófago característico "en sacacorchos" deriva de la contracción espástica del músculo circular en la pared esofágica; de manera más precisa, se trata de músculo con disposición helicoidal. Estos datos también son propios de la acalasia espástica.

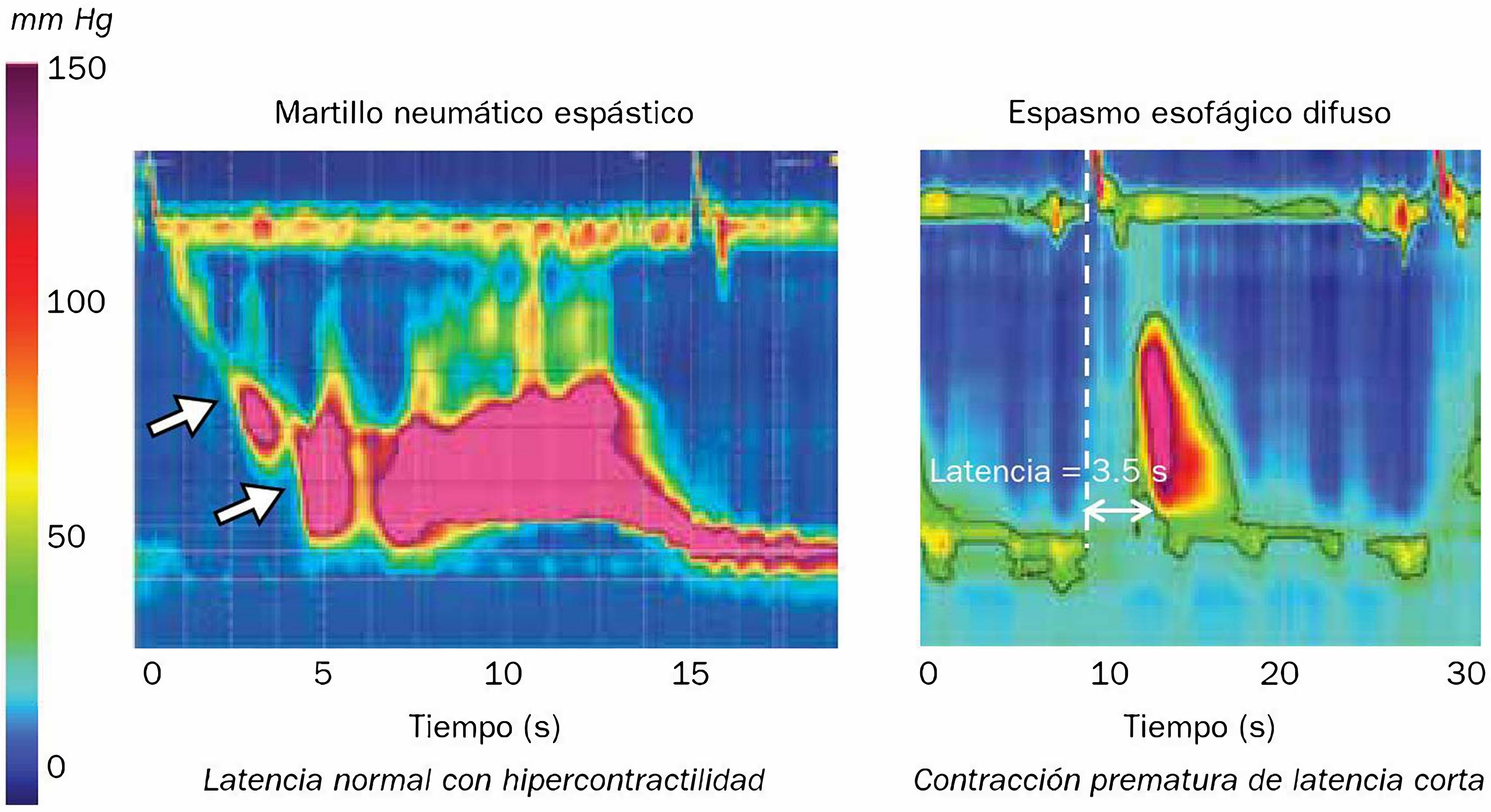


FIGURA 316-8 Topografía de la presión esofágica de las dos variantes principales del espasmo esofágico: martillo neumático espástico (*izquierda*) y espasmo esofágico difuso (*derecha*). El martillo neumático espástico se define por las contracciones en extremo vigorosas y repetitivas, con inicio normal de la peristalsis y latencia normal de la contracción. El espasmo esofágico difuso es similar, pero se define ante todo por una latencia corta (prematura) de la contracción.

quirúrgico (miotomía extensa o incluso esofagectomía) debe valorarse sólo cuando se observa pérdida de peso importante o dolor insoportable. Estas indicaciones son en extremo inusuales.

DATOS MANOMÉTRICOS NO ESPECÍFICOS

Los estudios manométricos realizados para valorar el dolor torácico o la disfagia refieren con frecuencia anomalías menores (peristalsis hipertensa o hipotensa, hipertensión del LES), que son insuficientes para diagnosticar acalasia o DES. Estos datos tienen significado dudoso. El reflujo y los diagnósticos psiquiátricos, en particular la ansiedad y la depresión, son frecuentes entre estos individuos. En >50% de estas personas, se detecta un umbral de dolor visceral más bajo y síntomas de síndrome de colon irritable. Como consecuencia, el tratamiento de estos enfermos debe dirigirse ya sea contra el trastorno esofágico más frecuente (GERD) o afectaciones más generales, como depresión o neurosis de somatización, las cuales se identifican de manera concomitante.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La concepción actual de GERD es que comprende una familia de padecimientos que tienen en común su origen en el reflujo gastroesofágico, el cual desencadena síntomas problemáticos o manifestaciones potenciales esofágicas y extraesofágicas. Se calcula que 10-15% de los adultos en Estados Unidos se encuentra afectado por GERD; no obstante, este cálculo se basa tan sólo en la pirosis crónica de notificación espontánea. En relación con el esófago, la variedad de lesiones comprende esofagitis, estenosis, esófago de Barrett y adenocarcinoma (fig. 316-9). Causa inquietud particular la incidencia cada vez mayor del adenocarcinoma esofágico, una tendencia epidemiológica que surge en paralelo a la incidencia creciente de GERD. En 2013, se presentaron alrededor de 8 000 casos de adenocarcinoma esofágico en Estados Unidos (50% de todos los cánceres esofágicos); se calcula que la incidencia de esta enfermedad se incrementó entre dos y seis veces durante los últimos 20 años.

FISIOPATOLOGÍA

El subgrupo de pacientes con GERD mejor definido presenta esofagitis, si bien constituye una minoría en general. La esofagitis aparece cuando el ácido gástrico y la pepsina que refluyen originan necrosis de la mucosa esofágica y generan erosiones y úlceras. Debe señalarse que es normal cierto grado de reflujo gastroesofágico, el cual guarda relación fisiológica con el mecanismo del eructo (relajación transitoria del LES), pero la esofagitis proviene del reflujo excesivo, que muchas veces tiene que ver con que el jugo gástrico que refluye no se elimina bien. Limitar el reflujo al que es fisiológicamente normal depende de la integridad anatómica y fisiológica de la unión esofagogástrica, un esfínter complejo integrado tanto por el LES como por el diafragma crural circundante. Se reconocen tres mecanismos dominantes de incompetencia de la unión esofagogástrica: 1) relajaciones transitorias del LES (un reflejo vagovagal en el cual la relajación del LES se genera por la distensión gástrica); 2) hipotensión del LES, o 3) distorsión anatómica de la unión esofagogástrica, que puede incluir la hernia hiatal. Debe señalarse que el tercer factor, la rotura anatómica de la unión esofagogástrica, tiene tanta importancia en sí mismo como porque interactúa con los dos primeros mecanismos. Las relajaciones transitorias del LES constituyen la fuente de por lo menos 90% del reflujo en sujetos normales o en pacientes con GERD sin hernia hiatal, pero los pacientes con este último trastorno muestran mecanismos con características más heterogéneas. Los factores que tienden a exacerbar el reflujo sin importar el mecanismo son la obesidad abdominal, el embarazo, los estados de hipersecreción gástrica, el retraso del vaciamiento gástrico, la alteración de la peristalsis esofágica y la glotonería.

Después de que tiene lugar el reflujo ácido, la peristalsis retorna el líquido que refluye hacia la cavidad gástrica y la eliminación del ácido se completa mediante el amortiguamiento del ácido residual con el bicarbonato que contiene la saliva que se deglute. Como consecuencia, dos causas

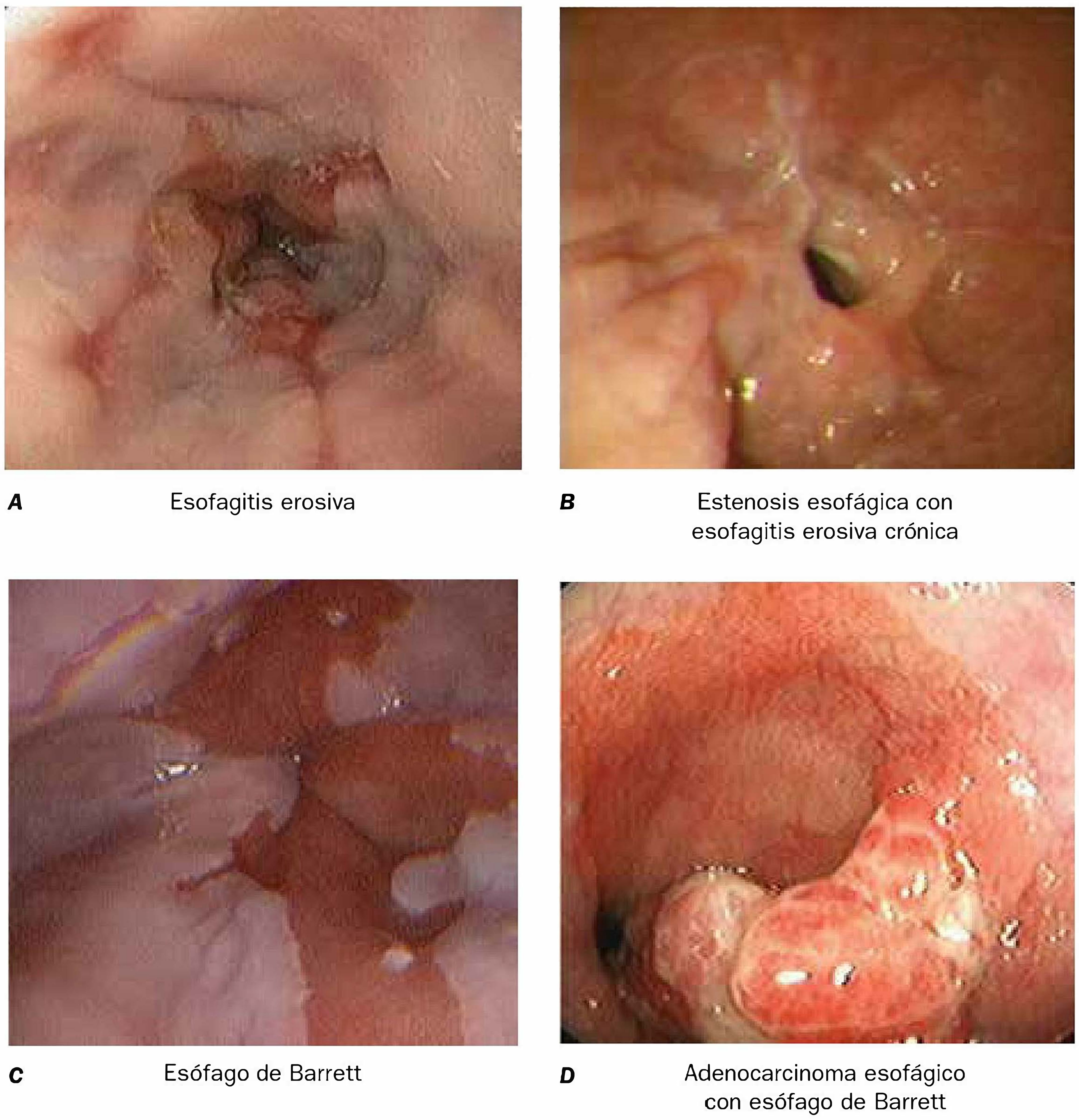


FIGURA 316-9 Aspecto endoscópico de (*A*) la esofagitis péptica, (***B***) una estenosis péptica, (***C***) la metaplasia de Barrett y (***D***) un adenocarcinoma que surge en un área del esófago de Barrett.

del retraso de la eliminación del ácido son la alteración de la peristalsis y la disminución de la salivación. El vaciamiento peristáltico anormal puede atribuirse a una alteración de la peristalsis o al reflujo superpuesto que se relaciona con la hernia hiatal. Cuando hay reflujo superpuesto, el líquido que se retiene dentro de la hernia hiatal por deslizamiento refluye de nuevo hacia el interior del esófago durante la relajación del LES por la deglución, fenómeno que no tiene lugar en condiciones normales.

El modelo fisiopatológico de la GERD implica que el jugo gástrico lesione el epitelio esofágico. Sin embargo, la hipersecreción de ácido gástrico no suele ser un factor dominante en la aparición de la esofagitis. Una excepción evidente corresponde al síndrome de Zollinger-Ellison, que se relaciona con esofagitis grave en cerca del 50% de los pacientes. Otra excepción se observa en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*, que puede contar con un efecto protector que deriva de la inducción de gastritis atrófica y la disminución concomitante de la acidez. Pepsina, bilis y enzimas pancreáticas mezcladas con las secreciones gástricas también pueden lesionar el epitelio esofágico, pero sus propiedades dañinas pueden aminorarse sin el ambiente ácido o depender de la acidez para su activación. Se justifica prestar atención a la bilis, porque persiste en el líquido que refluye,a pesar de los fármacos para eliminar el ácido. La bilis puede atravesar la membrana celular y causar lesión celular grave en un entorno ácido débil y también está implicada como cofactor en la patogenia de la metaplasia de Barrett y el adenocarcinoma. De ahí que la causticidad del reflujo gástrico no tiene que ver sólo con el ácido clorhídrico.

SÍNTOMAS

La pirosis y la regurgitación son síntomas típicos de la GERD. Un poco menos frecuentes son la disfagia y el dolor torácico. En cada caso, operan mecanismos potenciales múltiples en la génesis de los síntomas, que superan los conceptos básicos de erosión de la mucosa y activación de los nervios aferentes sensitivos. De manera específica, la hipersensibilidad y el dolor funcional se reconocen cada vez con más frecuencia como cofactores. No obstante, la estrategia clínica que predomina es la administración de tratamiento empírico con inhibidores del ácido y se reserva la valoración complementaria para quienes no responden. Algunas excepciones importantes son las personas con dolor torácico o disfagia persistente, síntomas que pueden revelar afectaciones más delicadas. En el caso del dolor torácico, debe descartarse de forma cuidadosa la cardiopatía. En el caso de disfagia persistente, el reflujo crónico puede conducir a estenosis péptica o adenocarcinoma, trastornos que se benefician con la detección temprana y la administración del tratamiento específico.

Los síndromes extraesofágicos que muestran una relación establecida con GERD son tos crónica, laringitis, asma y erosión de las piezas dentales. Se ha propuesto que muchas otras afectaciones, entre ellas faringitis, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, sinusitis crónica, arritmias, apnea del sueño y neumonía recurrente por broncoaspiración, tienen una asociación con GERD. Sin embargo, en ambos casos es importante destacar la diferencia entre el término "asociación"y "relación causal". En muchos casos es probable que los trastornos coexistan porque comparten mecanismos patógenos, más que por una relación causal estricta. Los mecanismos potenciales de las manifestaciones extraesofágicas de GERD son regurgitación con contacto directo entre el líquido que refluye y las estructuras supraesofágicas o aquellos mediados por un reflejo vagovagal, en el que el reflujo origina activación de los nervios aferentes esofágicos que desencadenan reflejos vagales eferentes, como broncospasmo, tos o arritmias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por lo general, los síntomas de GERD son bastante característicos, pero es necesario diferenciarlos de los de esofagitis infecciosa, por píldoras o de tipo eosinofílico, enfermedad ulcerosa péptica, dispepsia, cólico biliar, coronariopatía y trastornos de la motilidad esofágica. Es indispensable descartar con oportunidad la coronariopatía por sus consecuencias letales. Los componentes restantes del diagnóstico diferencial pueden identificarse mediante endoscopia, serie gastrointestinal proximal o ecografía de conductos biliares, según resulte apropiado. La esofagitis erosiva en la unión esofagogástrica constituye un signo endoscópico de GERD, pero se identifica sólo en 33% de los pacientes con esta enfermedad. Suelen identificarse con facilidad las causas de la esofagitis mediante endoscopia con biopsia de la mucosa, que resulta necesaria para identificar infección o valorar la inflamación eosinofílica. En cuanto al aspecto en la endoscopia, las ulceraciones que se observan en la esofagitis péptica suelen ser solitarias y distales, en tanto las ulceraciones infecciosas son puntiformes y difusas. La esofagitis eosinofílica de manera característica muestra anillos esofágicos múltiples, surcos lineales o exudado puntiforme blanco y estenosis. Las ulceraciones esofágicas que derivan de la esofagitis por píldoras suelen ser únicas y profundas en sitios de estenosis luminal, en especial cerca de la carina, pero no afectan el esófago distal.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la GERD tienen que ver con la esofagitis crónica (hemorragia y estenosis) y con la relación que hay entre la GERD y el adenocarcinoma esofágico. Sin embargo, tanto la esofagitis como las estenosis pépticas son cada vez menos frecuentes desde que se cuenta con los potentes fármacos antisecretores. En cambio, la consecuencia histológica más grave de la GERD es la metaplasia de Barrett, con el riesgo concomitante de adenocarcinoma esofágico y la incidencia de estas lesiones ha aumentado, no disminuido, en la era de la supresión potente de ácido. La metaplasia de Barrett, la cual se reconoce en la endoscopia por la presencia de lengüetas mucosas eritematosas que se extienden en sentido proximal desde la unión gastroesofágica (fig. 316-9) o en el estudio histopatológico por el dato de metaplasia del epitelio cilíndrico especializado, se vincula con incremento sustancial del riesgo de adenocarcinoma esofágico.

La metaplasia de Barrett puede evolucionar a adenocarcinoma a través de etapas intermedias de displasia leve o grave **(fig. 316-10)**. Como consecuencia de este riesgo, las áreas en que existe epitelio de Barrett y en especial cualquier región incluida con irregularidad de la mucosa deben someterse a biopsia de forma extensa. Se calcula que la tasa de aparición de cáncer es de 0.1 a 0.3% por año, aunque las imprecisiones en cuanto a definición y extensión de la metaplasia de Barrett necesarias para establecer el diagnóstico, contribuyen a la variabilidad y la inconsistencia de la valoración de este riesgo. El grupo que muestra el riesgo más alto lo conforman los varones obesos de raza blanca en el sexto decenio de la vida. Sin embargo, a pesar de que se practica con frecuencia, la utilidad de la detección endoscópica y los programas de vigilancia que pretenden controlar el riesgo del adenocarcinoma no se han establecido. También debe señalarse que no se cuenta con evidencia importante que confirme que el tratamiento antisecretor agudo o la intervención quirúrgica antirreflujo induzcan la regresión del esófago de Barrett o prevengan el adenocarcinoma.

Si bien el tratamiento del esófago de Barrett sigue siendo motivo de controversia, el dato de displasia en el epitelio de Barrett, en particular grave, obliga a la intervención adicional. Además de la tasa alta de progresión a adenocarcinoma, también hay una prevalencia alta de cáncer concomi-

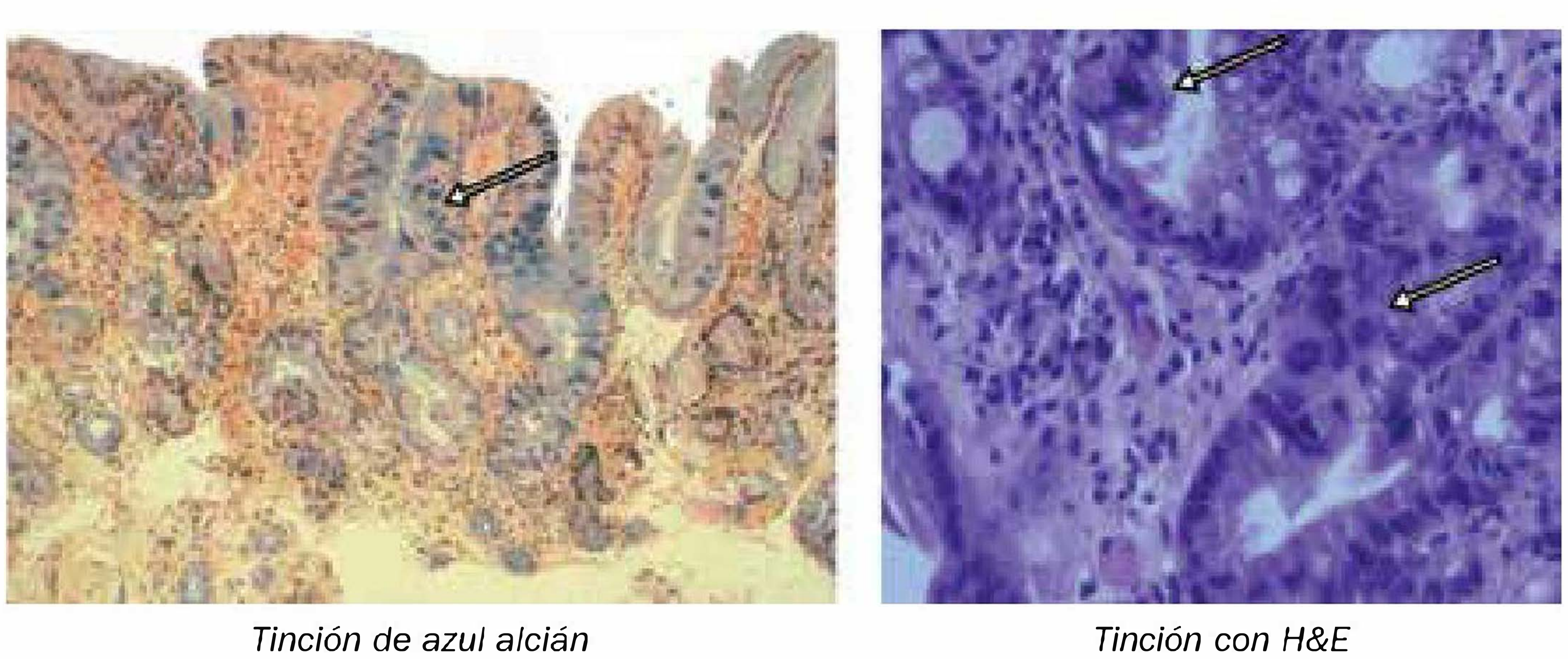


FIGURA 316-10 Estudio histopatológico de la metaplasia de Barrett y de una displasia grave del epitelio de Barrett. H&E, hematoxilina y eosina.

tante que no se reconoce en la displasia de alta malignidad. Las recomendaciones terapéuticas para el esófago de Barrett con una displasia de alto grado han evolucionado en los últimos años. Desde el punto de vista histórico, la esofagectomía era el mejor tratamiento para dicha displasia. Sin embargo, la esofagectomía muestra una mortalidad que varía entre 3 y 10%, así como morbilidad y los estudios prospectivos recientes han demostrado la eficacia de la ablación de la mucosa con mucho menos morbilidad y prácticamente sin mortalidad. Por tanto, las guías actuales de la Asociación recomiendan la ablación endoscópica de la mucosa para el tratamiento de la displasia de alto grado.

TRATAMIENTO

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Se recomiendan modificaciones del estilo de vida como medida terapéutica de GERD. En términos generales, pueden clasificarse en tres categorías: 1) evitar los alimentos que reducen la presión del esfínter esofágico inferior, lo cual los convierte en inductores de reflujo (es común que entre otros se incluyan alimentos grasosos, alcohol, menta, pimienta, y quizás el café y el té); 2) evitar los alimentos ácidos que son esencialmente irritantes (frutas cítricas, alimentos a base de jitomate), y 3) adoptar conductas que lleven al mínimo el reflujo y la pirosis. En general, hay evidencia mínima que respalde la eficacia de estas medidas. Sin embargo, la experiencia clínica indica que algunos subgrupos de pacientes se benefician con recomendaciones específicas que tengan en cuenta sus antecedentes y síntomas particulares. A un individuo con trastorno del sueño por pirosis nocturna quizá le convenga elevar la cabecera de la cama y no consumir alimentos antes de irse a acostar. La recomendación que puede aplicarse de modo más general es la reducción de peso. Si bien sus beneficios en cuanto al reflujo no pueden asegurarse, tanto la relación epidemiológica cercana entre el índice de masa corporal y la GERD, como las ventajas secundarias para la salud de la pérdida de peso son indiscutibles.

El tratamiento farmacológico dominante para la GERD es el uso de inhibidores de la secreción del ácido gástrico; existen datos abundantes que respaldan su eficacia. La disminución de la acidez del jugo gástrico por fármacos no impide el reflujo, pero mejora los síntomas y permite que la esofagitis sane. La utilidad de los fármacos es paralela a su potencia antisecretora. Los inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitors*) son más eficaces que los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H_2RA, *histamine$_2$ receptor antagonists*), y ambos son mejores comparados con placebo. No hay diferencias importantes entre los PPI y sólo se logra una ganancia moderada si se incrementa su dosis.

Resulta paradójico que la frecuencia y la intensidad con que se percibe la pirosis guarda poca relación con la presencia o la gravedad de la esofagitis. Cuando los tratamientos de la GERD se valoran en función de la curación de la pirosis, tanto la eficacia como las diferencias entre los fármacos se encuentran menos definidas respecto de lo que ocurre con la desaparición objetiva de la esofagitis. Si bien la jerarquía en cuanto a eficacia persiste, las tasas de eficacia que se observan son más bajas y varían mucho, lo cual quizá refleje la heterogeneidad entre pacientes.

Los síntomas de reflujo tienden a ser crónicos, sin importar la existencia de esofagitis. De esta manera, una estrategia de tratamiento común consiste de PPI o H_2RA por tiempo indefinido y según se necesite para el control de síntomas. Los efectos secundarios de los PPI suelen ser mínimos. Se han publicado unos cuantos casos raros de nefritis intersticial e hipomagnesemia pronunciada y reversible. Con el tratamiento pueden afectarse la absorción de vitamina B_{12} y hierro, así como incrementarse la susceptibilidad a las infecciones entéricas, en particular la colitis por *Clostridium difficile*. Los estudios de observación han identificado cierta relación entre el contacto con PPI y nefropatía, demencia y enfermedades cardiovasculares, pero el índice de peligro publicado en estos estudios resultó ser reducido y la posibilidad de sesgo de confusión residual no reconocido fue sustancial. Los estudios de población también indican un riesgo un poco mayor de fracturas óseas con la administración crónica de PPI, lo que sugiere una deficiencia en la absorción de calcio, pero los estudios prospectivos no han corroborado esto. Sin embargo, al igual que con cualquier fármaco, la dosis de PPI se reduce al mínimo necesario para la indicación clínica.

La funduplicatura de Nissen laparoscópica, en la cual la porción proximal del estómago se pliega en torno al esófago distal para crear una barrera antirreflujo, es una alternativa quirúrgica para el tratamiento de la GERD crónica. Igual que con los PPI, la evidencia en cuanto a la utilidad de la funduplicatura es mayor como tratamiento de la esofagitis y los estudios clínicos con grupo testigo sugieren una eficacia similar a la del tratamiento con PPI. Sin embargo, los beneficios de la funduplicatura deben sopesarse contra el potencial de efectos nocivos, lo cual incluye su morbilidad y mortalidad quirúrgicas, la disfagia posoperatoria, la falla o dehiscencia que exigen reintervención, la incapacidad para eructar y el incremento de la distensión, la flatulencia y los síntomas intestinales después de la intervención quirúrgica.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EoE, *eosinophilic esophagitis*) se reconoce cada vez más en adultos y niños en todo el mundo. Los estudios en población abierta sugieren que su prevalencia es 4 a 6 casos por 10 000, con predilección por varones caucásicos de 30 a 40 años de edad. La prevalencia creciente de la EoE puede atribuirse a una combinación de mayor incidencia y cada vez más conciencia de la enfermedad. También hay una sobreposición importante cuya causa no se comprende del todo entre la EoE y la GERD, que pueden confundir el diagnóstico del padecimiento en muchos casos.

La EoE se diagnostica con base en la combinación de síntomas esofágicos típicos y biopsias esofágicas de la mucosa, que revela inflamación del epitelio escamoso con predominio de eosinófilos. Entre las causas secundarias de la eosinofilia esofágica se encuentran GERD, hipersensibilidad a fármacos, trastornos del tejido conjuntivo, síndrome hipereosinofílico, enfermedad de Crohn e infección. La evidencia actual indica que la EoE es un trastorno inmunitario inducido por la sensibilización contra antígenos en individuos susceptibles. Los factores de la alimentación son muy importantes tanto en la patogenia como en el tratamiento de la EoE. También contribuyen algunos aeroalérgenos, pero la evidencia es más débil. La evolución natural de la EoE se desconoce, pero se sabe que existe mayor riesgo de estenosis esofágica paralelo a la duración de la enfermedad sin tratamiento.

Se debe descartar EoE en niños y adultos con disfagia y alimentos impactados en el esófago. En los preadolescentes, algunos de los síntomas de EoE son dolor torácico abdominal, náusea, vómito y aversión a los alimentos. Otros síntomas de los adultos son dolor torácico atípico y pirosis, en especial pirosis resistente al tratamiento con PPI. En la mayoría de los pacientes hay antecedentes atópicos de alergia alimentaria, asma, eccema o rinitis alérgica. Hasta en 50% de los casos se demuestra eosinofilia periférica, pero la especificidad de este hallazgo es problemática ante el contexto de atopia concomitante. Los hallazgos endoscópicos característicos en el esófago son pérdida de la trama vascular (edema), anillos esofágicos múltiples, surcos de orientación longitudinal y exudado punteado **(fig. 316-11)**.

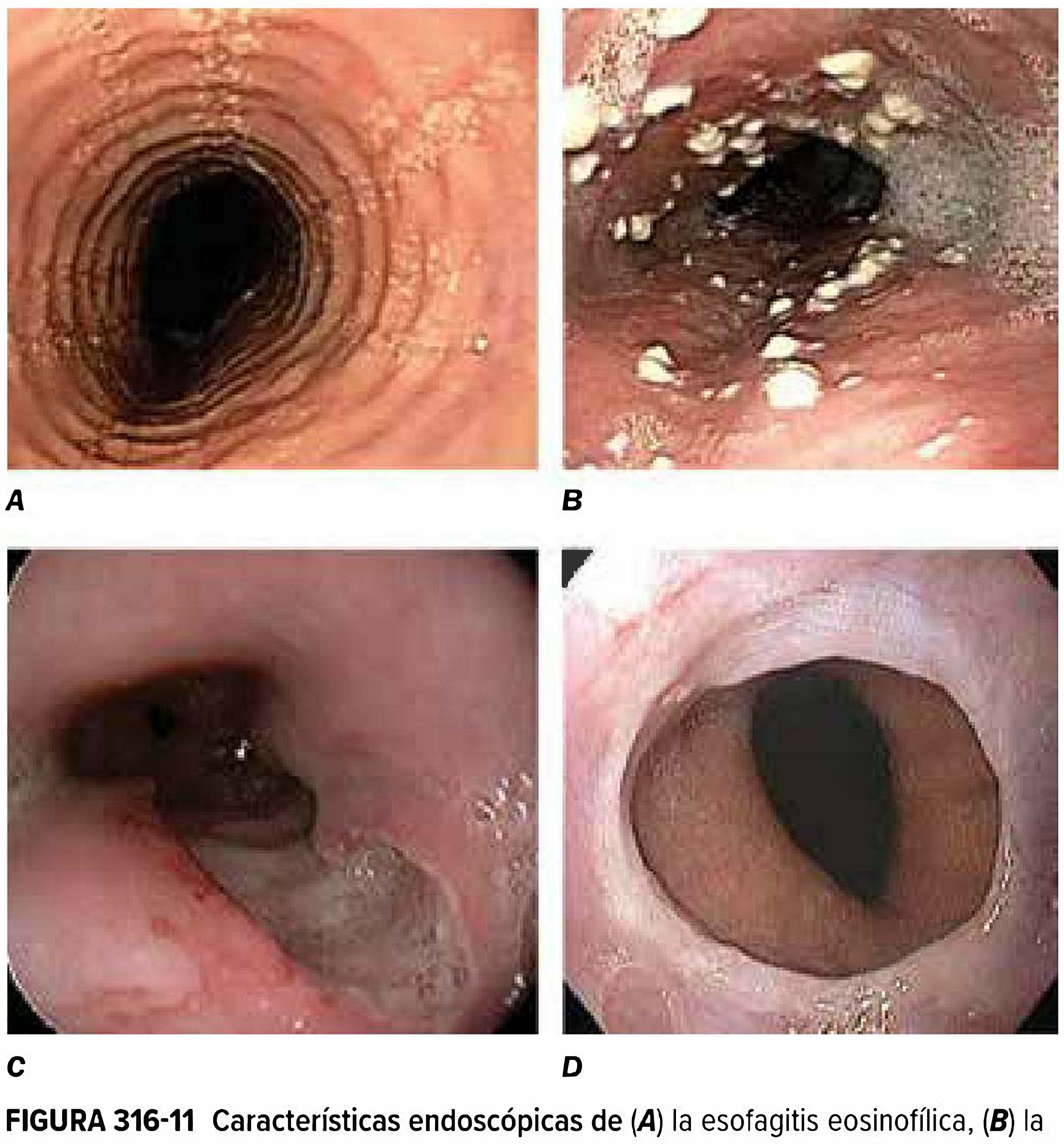


FIGURA 316-11 Características endoscópicas de (*A*) la esofagitis eosinofílica, (*B*) la esofagitis por *Candida*, (***C***) una úlcera gigante relacionada con VIH y (***D***) un anillo de Schatzki.

FIGURA 316-12 Histopatología de la esofagitis eosinófila (EoE) que muestra la infiltración del epitelio escamoso esofágico con eosinófilos. También se observan hiperplasia de células basales y fibrosis de la lámina propia. En la enfermedad por reflujo gastroesofágico también se observa inflamación eosinófila.

La confirmación histológica se establece al demostrar eosinofilia en la mucosa esofágica (densidad de eosinófilos ≥15 por campo de alto poder **(fig. 316-12)**. Algunas complicaciones de la EoE son estenosis esofágica, esófago de menor calibre, alimentos impactados y perforación esofágica.

Las metas del tratamiento en la EoE son reducir los síntomas y prevenir complicaciones. Una vez que se demuestra eosinofilia esofágica, los pacientes se someten a un régimen de PPI como medida práctica para excluir la posibilidad de que la GERD contribuya a la inflamación de la mucosa esofágica. En 30-150% de los casos en que se sospecha EoE se confirma eosinofilia esofágica que responde a los PPI, y que se caracteriza por la eliminación de mucosa eosinófila. Los pacientes con síntomas persistentes e inflamación eosinofílica después del tratamiento con PPI son posibles candidatos para otros tratamientos como dietas de eliminación o glucocorticoides tópicos deglutidos. Las dietas a base de fórmulas elementales son muy efectivas pero están limitadas por su sabor. Llama la atención que las pruebas para diagnosticar alergia con IgE sérica o pruebas cutáneas tienen poca sensibilidad y especificidad para identificar los alimentos que incitan la respuesta inflamatoria esofágica. En niños con EoE son efectivas las pruebas cutáneas combinadas con parches atópicos, pero necesitan comprobación ulterior. Asimismo, la eliminación empírica de los alimentos alergénicos más comunes (leche, trigo, huevo, soya, nueces y mariscos) seguida de su reintroducción sistemática, ha sido un tratamiento efectivo tanto en niños como adultos con EoE. El objetivo de esta estrategia de eliminación de alimentos es identificar uno o varios alimentos que desencadenan el problema. Los glucocorticoides tópicos deglutidos (propionato de fluticasona o de budesonida) son muy efectivos, pero la enfermedad con frecuencia recurre cuando se interrumpen. Los glucocorticoides sistémicos se reservan para pacientes graves con EoE resistente a tratamientos menos efectivos. Con la dilatación esofágica se logra aliviar la disfagia en individuos con fibroestenosis. Sin embargo, la dilatación se debe considerar en forma conservadora por el riesgo de producir laceraciones o perforaciones murales esofágicas profundas en el esófago rígido que es característico de esta enfermedad.

ESOFAGITIS INFECCIOSA

Con el mayor uso de inmunodepresores para el trasplante de órganos y para las enfermedades inflamatorias crónicas y de quimioterapia, junto con la epidemia del sida, las infecciones por *Candida*, por virus del herpes y por citomegalovirus (CMV) se han vuelto relativamente frecuentes. Si bien es inusual, la esofagitis infecciosa también se presenta en individuos sin trastornos inmunitarios, en quienes los microorganismos más frecuentes son el virus del herpes simple y *Candida albicans*. Entre los pacientes con sida, la esofagitis infecciosa se hace más frecuente a medida que desciende el recuento de CD4; son muy pocos los casos cuando el recuento de CD4 es >200 y se tornan frecuentes cuando tal cifra es <100. El VIH mismo también puede vincularse con un síndrome de resolución espontánea de ulceración esofágica aguda, con úlceras bucales y exantema maculopapular en el momento de la seroconversión. Además, algunos pacientes con enfermedad avanzada presentan úlceras esofágicas profundas y persistentes que se tratan con glucocorticoides orales o talidomida. Sin embargo, con el uso generalizado de inhibidores de la proteasa, se ha observado una reducción de estas complicaciones del VIH.

Sin importar el microorganismo infectante, la odinofagia es una manifestación característica de la esofagitis infecciosa; disfagia, dolor torácico y hemorragia también son frecuentes. La odinofagia es rara en la esofagitis por reflujo, por lo que su presencia siempre debe despertar la sospecha de que la causa es otra.

ESOFAGITIS POR *CANDIDA*

Normalmente *Candida* se identifica en la faringe, pero puede adquirir cualidades patógenas e inducir esofagitis en un hospedador inmunodeprimido; *C. albicans* es la especie más frecuente. La esofagitis por *Candida* también se observa en la estasis esofágica consecutiva a trastornos motores esofágicos y divertículos. Los pacientes se quejan de odinofagia y disfagia. Si hay candidiasis bucal, es apropiado el tratamiento empírico pero la coinfección es frecuente y los síntomas persistentes obligan a una endoscopia temprana con obtención de muestra para biopsia, que constituye la valoración diagnóstica más útil. La esofagitis por *Candida* tiene un aspecto característico, con placas blancas friables. En muy pocas ocasiones, la esofagitis por *Candida* se complica con hemorragia, perforación, estenosis o diseminación sistémica. El tratamiento preferido es fluconazol oral (200 a 400 mg el primer día, seguidos de 100 a 200 mg/día) durante 14 a 21 días. Los pacientes resistentes al fluconazol tal vez respondan al voriconazol o posaconazol. También, los pacientes con respuesta deficiente o aquéllos imposibilitados para deglutir fármacos pueden recibir tratamiento con una equinocandina intravenosa.

ESOFAGITIS HERPÉTICA

El virus del herpes simple tipos 1 y 2 puede generar esofagitis. Algunas veces coexisten vesículas en nariz y labios, las cuales sugieren un origen herpético. El virus de varicela-zóster también causa esofagitis en niños con varicela o adultos con herpes zóster. Los datos endoscópicos característicos consisten en vesículas y ulceraciones pequeñas prominentes. Puesto que las infecciones por herpes simple se limitan al epitelio plano, es muy probable que las biopsias de los bordes de la úlcera revelen los núcleos en "vidrio molido" característicos, los cuerpos de inclusión eosinofílicos de Cowdry tipo A y las células gigantes. El cultivo o los análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) ayudan a identificar las cepas resistentes al aciclovir. En los individuos con buena respuesta inmunitaria se administra aciclovir (200 mg por VO cinco veces al día por 7 a 10 días), pero esta enfermedad se resuelve en forma espontánea después de un periodo de 1 a 2 semanas. En los pacientes con inmunodepresión se administra aciclovir (400 mg por VO cinco veces al día por 14 a 21 días), famciclovir (500 mg por VO c/8 h) o valaciclovir (1 g por VO c/8 h). En los pacientes con odinofagia grave, el aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h durante 7 a 14 días) reduce esta morbilidad.

CITOMEGALOVIRUS

La esofagitis por CMV sólo se presenta en pacientes con inmunodepresión, en particular los receptores de trasplante. El CMV suele activarse a partir de un estado latente. En los estudios endoscópicos, las lesiones por CMV se observan como úlceras serpiginosas sobre una mucosa por lo demás normal, en particular en la región distal del esófago. Las biopsias de las bases de la úlcera permiten el rendimiento diagnóstico más alto, por el dato de los cuerpos de inclusión nucleares o citoplásmicos grandes patognomónicos. Los métodos inmunohistológicos con anticuerpos monoclonales contra CMV y las pruebas de hibridación *in situ* resultan útiles para el diagnóstico temprano. Hay poca información sobre el tratamiento de la esofagitis por CMV. Los estudios sobre el tratamiento de los problemas digestivos por CMV demuestran la eficacia del ganciclovir (5 mg/kg c/12 h por vía IV) y valganciclovir (900 mg c/12 h, por VO). El tratamiento se prolonga hasta la cicatrización, lo que tarda entre 3 y 6 semanas. En los casos recurrentes se administra tratamiento de mantenimiento.

TRAUMATISMO MECÁNICO Y LESIÓN YATRÓGENA

PERFORACIÓN ESOFÁGICA

La mayor parte de los casos de perforación esofágica se deben a instrumentación del esófago o traumatismo. También, el vómito o el arqueo forzados pueden inducir una rotura espontánea de la unión gastroesofágica (síndrome de Boerhaave). Es menos frecuente que la esofagitis corrosiva o las neoplasias desencadenen la perforación. La perforación por instrumentos durante la endoscopia o la colocación de una sonda nasogástrica suelen afectar la hipofaringe o la unión gastroesofágica. La perforación también puede ocurrir en el sitio de una estenosis, durante la eliminación endoscópica de una retención alimentaria o la dilatación esofágica. La perforación del esófago desencadena dolor retroesternal de tipo pleurítico, que puede vincularse con neumomediastino o con enfisema subcutáneo. La mediastinitis es una complicación importante de la perforación esofágica y su reconocimiento temprano es esencial para optimizar la evolución. La CT de tórax tiene la sensibilidad más alta para la detección del aire en el mediastino. La perforación esofágica se confirma con un trago de medio de contraste; por lo general, Gastrografín, seguido de bario diluido. El tratamiento consiste en la succión nasogástrica y la administración parenteral de antibióticos de amplio espectro, junto con drenaje quirúrgico temprano y reparación de las fugas no contenidas. El tratamiento conservador con ayuno y administración de antibióticos sin intervención quirúrgica puede resultar apropiado en los casos de perforación instrumental menor que se detecta de forma temprana. La colocación de clips o endoprótesis por vía endoscópica quizás esté indicada en lesiones inoperables, como en el caso de perforaciones yatrógenas o casos no operables como tumores perforados.

DESGARRO DE MALLORY-WEISS

El vómito, el arqueo o la tos vigorosa pueden propiciar un desgarro que no atraviese la pared del esófago en la unión gastroesofágica, el cual es causa frecuente de hemorragia del tubo digestivo proximal. La mayor parte de los pacientes se presenta con hematemesis. El antecedente de vómito puede anticiparse, pero no siempre es evidente. La hemorragia suele interrumpirse de manera espontánea, pero de persistir tal vez responda a la aplicación local de epinefrina o la cauterización, la colocación de clips endoscópicos o la embolización angiográfica. Muy pocas veces se necesita intervención quirúrgica.

ESOFAGITIS POR RADIACIÓN

Este trastorno puede complicar el tratamiento de los cánceres torácicos, en especial de mama y pulmón; el riesgo es proporcional a la dosis de radiación. Los fármacos para radiosensibilización, como doxorrubicina, bleomicina, ciclofosfamida y cisplatino, también aumentan el riesgo. La disfagia y la odinofagia pueden perdurar semanas o meses tras el tratamiento. La mucosa esofágica se observa eritematosa, edematosa y friable. La fibrosis submucosa y los cambios hísticos degenerativos, así como la formación de estenosis, pueden ocurrir años después de la exposición a la radiación. Exponerse a una dosis de radiación >5 000 cGy se vincula con aumento del riesgo de estenosis esofágica. El tratamiento de la esofagitis aguda por radiación es de apoyo. Las estenosis crónicas se tratan con dilatación esofágica.

ESOFAGITIS CORROSIVA

La lesión esofágica por cáusticos debida a la ingestión de álcalis o, con menos frecuencia, ácidos, puede ser de origen accidental o por intento de suicidio. La ausencia de una lesión bucal no excluye la afectación potencial del esófago. Por eso, se recomienda la valoración endoscópica oportuna para valorar y calificar la lesión de la mucosa esofágica. La lesión corrosiva grave puede desencadenar perforación esofágica, hemorragia, estenosis y muerte. No se ha demostrado que los glucocorticoides mejoren la evolución clínica de la esofagitis corrosiva aguda y éstos no se recomiendan. La cicatrización de una lesión cáustica más grave se relaciona a menudo con formación de estenosis intensa y, en muchas ocasiones, se necesita la dilatación repetida.

ESOFAGITIS POR COMPRIMIDOS

Ocurre cuando un comprimido se deglute y no alcanza a transitar por todo el esófago y se aloja en la luz de éste. Por lo general, esto se atribuye a "malos hábitos para la ingestión de comprimidos": consumo insuficiente de líquido con el comprimido o recostarse de inmediato después de tomarlo. El sitio más frecuente donde las tabletas se alojan es la región media del esófago, cerca de su cruce con la aorta o la carina. La compresión extrínseca que generan estas estructuras detiene el desplazamiento de la píldora o la cápsula. Desde su notificación inicial en 1970, se han informado >1 000 casos de esofagitis por comprimidos, lo cual sugiere que no se trata de un episodio inusual. Se encuentra implicada gran variedad de fármacos; entre ellos, los más comunes son doxiciclina, tetraciclina, quinidina, difenilhidantoinato, cloruro de potasio, sulfato ferroso, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) y bisfosfonatos.

Los síntomas típicos de la esofagitis por comprimidos son dolor torácico y odinofagia de inicio súbito. De manera característica, el dolor surge en un periodo de horas o despierta al individuo. El clásico antecedente de haber ingerido alguna píldora para un padecimiento particular evita la necesidad de realizar pruebas diagnósticas en la mayoría de los pacientes. Cuando se lleva a cabo la endoscopia, se hace evidente una ulceración o inflamación circunscrita. En términos histológicos, resulta típica la inflamación aguda. En ocasiones, las imágenes de CT de tórax revelan un engrosamiento esofágico que coincide con la inflamación transmural. Si bien la anomalía suele desaparecer en algunos días o semanas, los síntomas quizá persistan durante meses y surja estenosis en los casos graves. No se conoce ningún tratamiento específico que acelere el proceso de cicatrización, pero es frecuente que se prescriban antisecretores para eliminar el reflujo concomitante como factor agravante. Cuando la cicatrización genera estenosis, se encuentra indicada la dilatación.

CUERPOS EXTRAÑOS Y RETENCIÓN ALIMENTARIA

Los alimentos o los cuerpos extraños pueden alojarse en el esófago y producir una obstrucción completa, lo cual desencadena incapacidad para manejar las secreciones (formación de espuma en la boca) y dolor torácico intenso. La retención alimentaria puede presentarse por una estenosis, un carcinoma, un anillo de Schatzki, esofagitis eosinofílica o tan sólo por comer de manera descuidada. Si no se resuelve de forma espontánea, el alimento impactado se retira por vía endoscópica. El uso de enzimas para ablandar la carne y facilitar el paso del bolo alimenticio no se recomienda, por la posibilidad de lesión esofágica. A veces se intenta el tratamiento con glucagón (1 mg IV) antes de usar la extracción endoscópica. Después del tratamiento de urgencia, los pacientes deben valorarse para descartar causas potenciales de la retención e indicar medidas terapéuticas según se necesiten.

MANIFESTACIONES ESOFÁGICAS DE LA ENFERMEDAD SISTÉMICA

ESCLERODERMA Y COLAGENOPATÍAS VASCULARES

El escleroderma esofágico (hipotensión del LES y ausencia de peristalsis esofágica) se describió primero como una manifestación del escleroderma o de otras colagenopatías vasculares y se pensaba que era específico de los mismos. Sin embargo, se demostró después que esta nomenclatura no era precisa y se desechó porque cerca del 50% de los pacientes a los que se aplicaba, no presentaba enfermedad sistémica identificable y con frecuencia la única vinculación identificable correspondía a la enfermedad por reflujo. Cuando se presenta escleroderma esofágico como manifestación de una colagenopatía vascular, los datos histopatológicos corresponden a la infiltración y la destrucción de la muscular propia del esófago, con depósito de colágena y fibrosis. Se desconoce la patogenia de la ausencia de peristalsis y de la hipotensión del LES cuando no existe colagenopatía vascular. De manera independiente a la causa subyacente, las anomalías manométricas predisponen a los pacientes a GERD grave por una función inadecuada de barrera del LES, lo cual se combina con una eliminación esofágica deficiente del ácido que refluye. También puede observarse disfagia, pero por lo general es leve y se soluciona si se come en posición vertical y se consumen líquidos para facilitar el vaciamiento de los sólidos.

ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Diferentes trastornos dermatológicos (pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, penfigoide cicatrizal, síndrome de Behçet, epidermólisis ampollosa) pueden afectar la bucofaringe y el esófago, en particular en el tercio proximal, con formación de ampollas, vesículas, membranas y estenosis. Suele ser eficaz el tratamiento con glucocorticoides. El liquen plano erosivo, el síndrome de Stevens-Johnson y la enfermedad de injerto contra hospedador también pueden alterar el esófago. La dilatación esofágica quizá sea necesaria para tratar las estenosis.

LECTURAS ADICIONALES

Dellon ES *et al.*: ACG Clinical Guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 108:679, 2013.

Furuta GT, Katzka DA: Eosinophilic esophagitis. N Engl J Med 373:1640, 2015.

Kahrilas PJ: Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med 359:1700, 2008.

Kahrilas PJ, Boeckxstaens G: The spectrum of achalasia: Lessons from studies of pathophysiology and high-resolution manometry. Gastroenterology 145:954, 2013.

Kahrilas PJ *et al.*: American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 135:1392, 2008.

Pandolfino JE, Gawron AJ: Achalasia: A systematic review. JAMA 313: 1841, 2015.

Shaheen NJ *et al.*: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. Am J Gastroenterol 111:30, 2016.

Spechler SJ, Souza RF: Barrett's esophagus. N Engl J Med 371:836, 2014.

317 Enfermedad por úlcera péptica y trastornos relacionados

John Del Valle

ÚLCERA PÉPTICA

Una *úlcera péptica* se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno que produce un defecto local o excavación a causa de inflamación activa. Si bien el dolor epigástrico urente exacerbado por el ayuno y que mejora con los alimentos constituye un complejo sintomático vinculado con la enfermedad por úlcera péptica (PUD, *peptic ulcer disease*), ahora se sabe que >90% de los pacientes con este complejo sintomático (dispepsia) no padece úlcera y que la mayoría de los pacientes con úlcera péptica permanece asintomática. Las úlceras se producen en el estómago o el duodeno y con frecuencia son de naturaleza crónica. Los trastornos pépticos son muy comunes en Estados Unidos y afectan a unos cuatro millones de individuos (casos nuevos y recurrencias) al año. La prevalencia de la úlcera péptica a lo largo de la vida en Estados Unidos se aproxima a 12% en varones y 10% en mujeres. La PUD afecta de manera significativa la calidad de vida al alterar el bienestar general del paciente y contribuye en grado sustancial al ausentismo laboral. Además, se calcula que cada año se registran unas 15 000 defunciones como consecuencia de complicaciones de la PUD. El efecto económico de este trastorno común ha sido enorme, con una carga calculada por costos directos e indirectos para la salud de casi 6 000 millones de dólares por año en Estados Unidos, con un gasto de 3 000 millones de dólares por hospitalización y 2 000 millones por visitas a consultorios, con disminución de la productividad y pérdida de días laborales y un costo cercano a 1 000 millones de dólares.

FISIOLOGÍA GÁSTRICA

Anatomía gástrica El epitelio que recubre al estómago está constituido por pliegues que contienen fositas gástricas microscópicas, cada una ramificada a su vez en cuatro o cinco glándulas gástricas formadas por células epiteliales muy especializadas. La composición de las glándulas gástricas varía con su localización anatómica. Las que se encuentran en el cardias comprenden <5% del área glandular gástrica total y contienen células mucosas y endocrinas. Hasta 75% de las glándulas gástricas se encuentra dentro de la mucosa oxíntica y contiene células del cuello mucoso, parietales, principales, endocrinas, enterocromafines y semejantes a las enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like*) **(fig. 317-1)**. Las glándulas pilóricas poseen células mucosas y endocrinas (incluidas las células de gastrina) y se encuentran en el antro.

La célula parietal, también conocida como célula oxíntica, se encuentra de modo habitual en el cuello o istmo o la glándula oxíntica. La célula parietal en reposo o no estimulada muestra tubulovesículas citoplásmicas prominentes y canalículos intracelulares que contienen microvellosidades

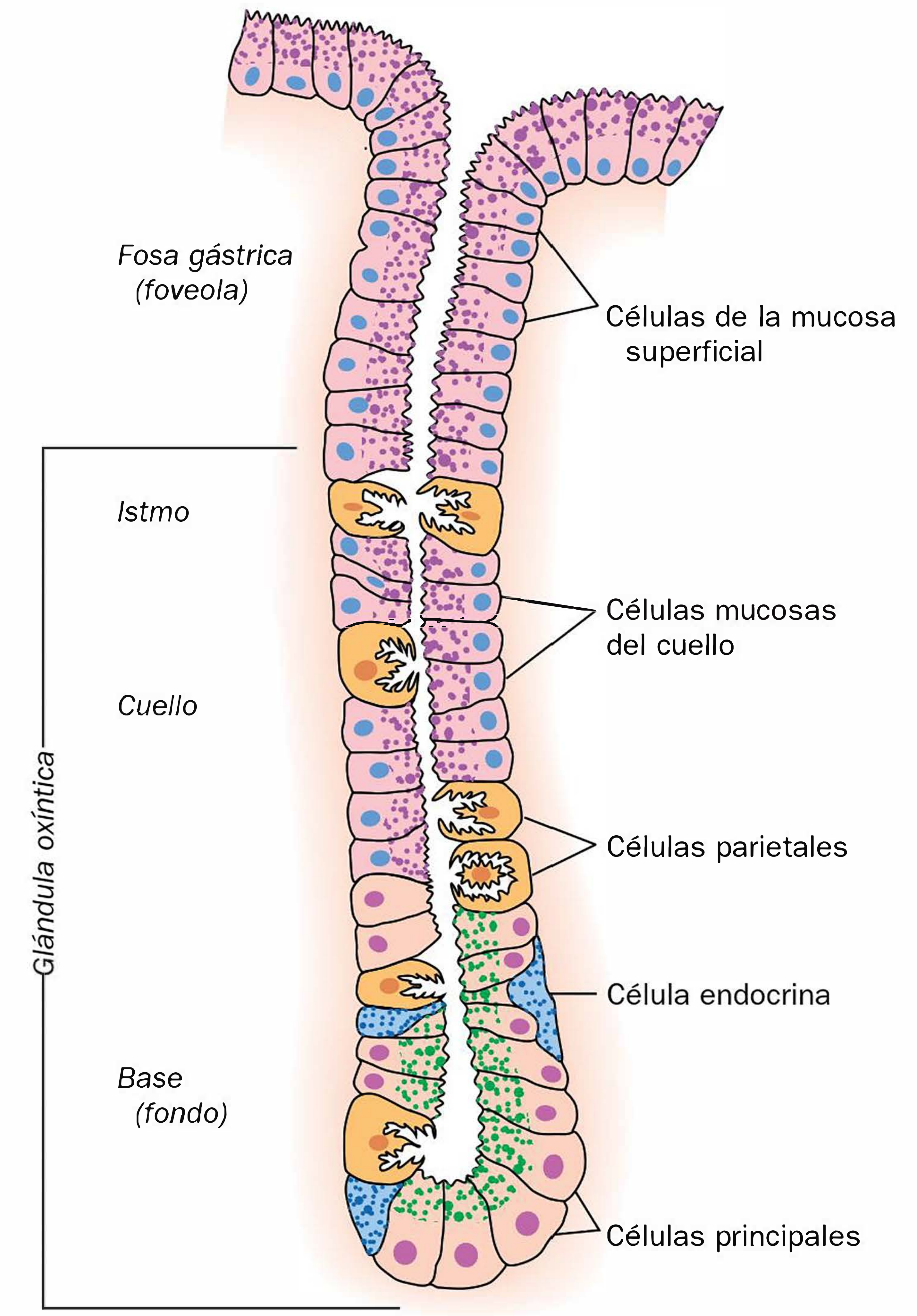


FIGURA 317-1 Representación esquemática de la glándula oxíntica gástrica. *(Adaptada de S Ito, RJ Winchester: J Cell Biol 16:541, 1963. © 1963 Ito and Winchester.)*

cortas situadas a lo largo de su superficie apical **(fig. 317-2)**. La H^+,K^+-adenosina trifosfatasa (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) se expresa en la membrana tubulovesicular; cuando se estimula la célula, esta membrana, junto con las membranas apicales, se transforma en una densa red de canalículos intracelulares apicales que contienen largas microvellosidades. La secreción ácida, un proceso que requiere un gran consumo de energía, se produce en la superficie de los canalículos apicales. Numerosas mitocondrias (30-40% del volumen total de la célula) generan la energía necesaria para la secreción.

Defensa de la mucosa gastroduodenal El epitelio gástrico está sometido a la constante acción de una serie de factores nocivos endógenos, como HCl, pepsinógeno y pepsina y sales biliares. Además, un flujo constante de sustancias exógenas, como fármacos, alcohol y bacterias, se encuentra con la mucosa gástrica. Un intrincado sistema biológico de defensa protege la mucosa de lesiones y permite reparar las que surjan.

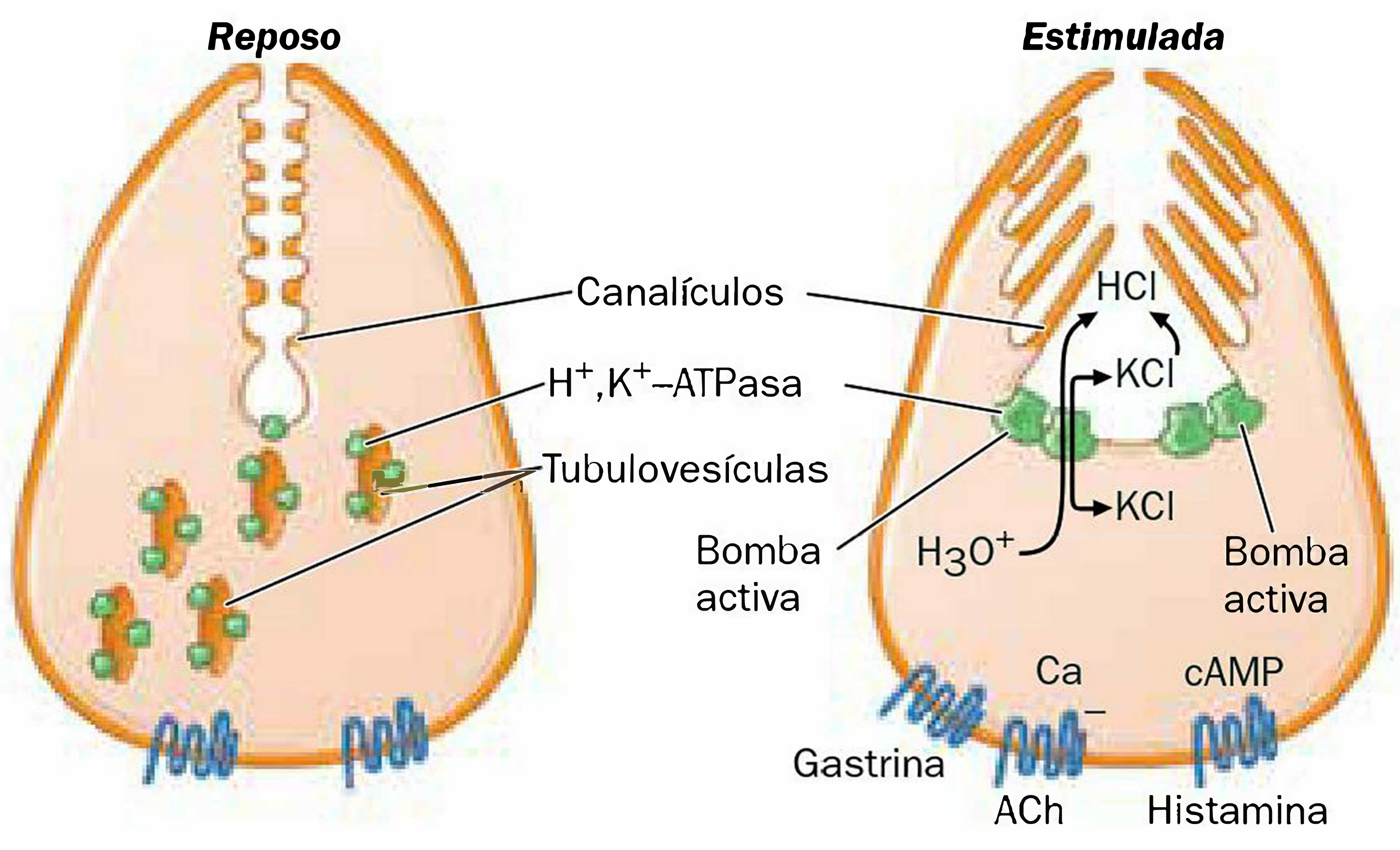


FIGURA 317-2 Célula parietal gástrica sometida a transformación después de ser estimulada por un secretagogo. ACh, acetilcolina; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. *(Adaptada de SJ Hersey, G Sachs: Physiol Rev 75:155, 1995.)*

El sistema de defensa de la mucosa se puede visualizar como una barrera de tres niveles, compuesta por elementos preepiteliales, epiteliales y subepiteliales **(fig. 317-3)**. La primera línea de defensa es una capa de moco, bicarbonato y fosfolípido, que actúa como barrera fisicoquímica contra múltiples moléculas, incluidos los iones hidrógeno. Las células epiteliales de la superficie gastroduodenal secretan de forma regular el moco, formado sobre todo por agua (95%) y una mezcla de fosfolípidos y glucoproteínas (mucina). El gel mucoso funciona como una capa de agua inmóvil que impide la difusión de iones y moléculas como la pepsina. El bicarbonato, secretado por las células epiteliales de superficie de la mucosa gastroduodenal en el gel mucoso, forma un gradiente de pH que varía entre 1 y 2 a nivel de la superficie de la luz gástrica y alcanza 6 a 7 a lo largo de la superficie celular epitelial.

Las células de la superficie epitelial proporcionan la siguiente línea de defensa mediante diversos factores, como la producción de moco, los transportadores iónicos que mantienen el pH intracelular, así como la generación de bicarbonato y las uniones estrechas intracelulares. Las células epiteliales superficiales generan proteínas de choque térmico que impiden la desnaturalización de las proteínas y protegen a las células de ciertos factores, como aumento de temperatura, agentes citotóxicos o tensión oxidativa. Las células epiteliales también producen péptidos y catelicidinas de la familia del factor trébol, que también participan en la protección y la regeneración de la superficie celular. Si la barrera preepitelial es superada, las células epiteliales gástricas que bordean el lugar de la lesión pueden migrar para restituir una región dañada (*restitución*). Este proceso tiene lugar al margen de la división celular y requiere un flujo sanguíneo ininterrumpido y un pH alcalino en el medio circundante. Diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), el factor transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) α y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*)

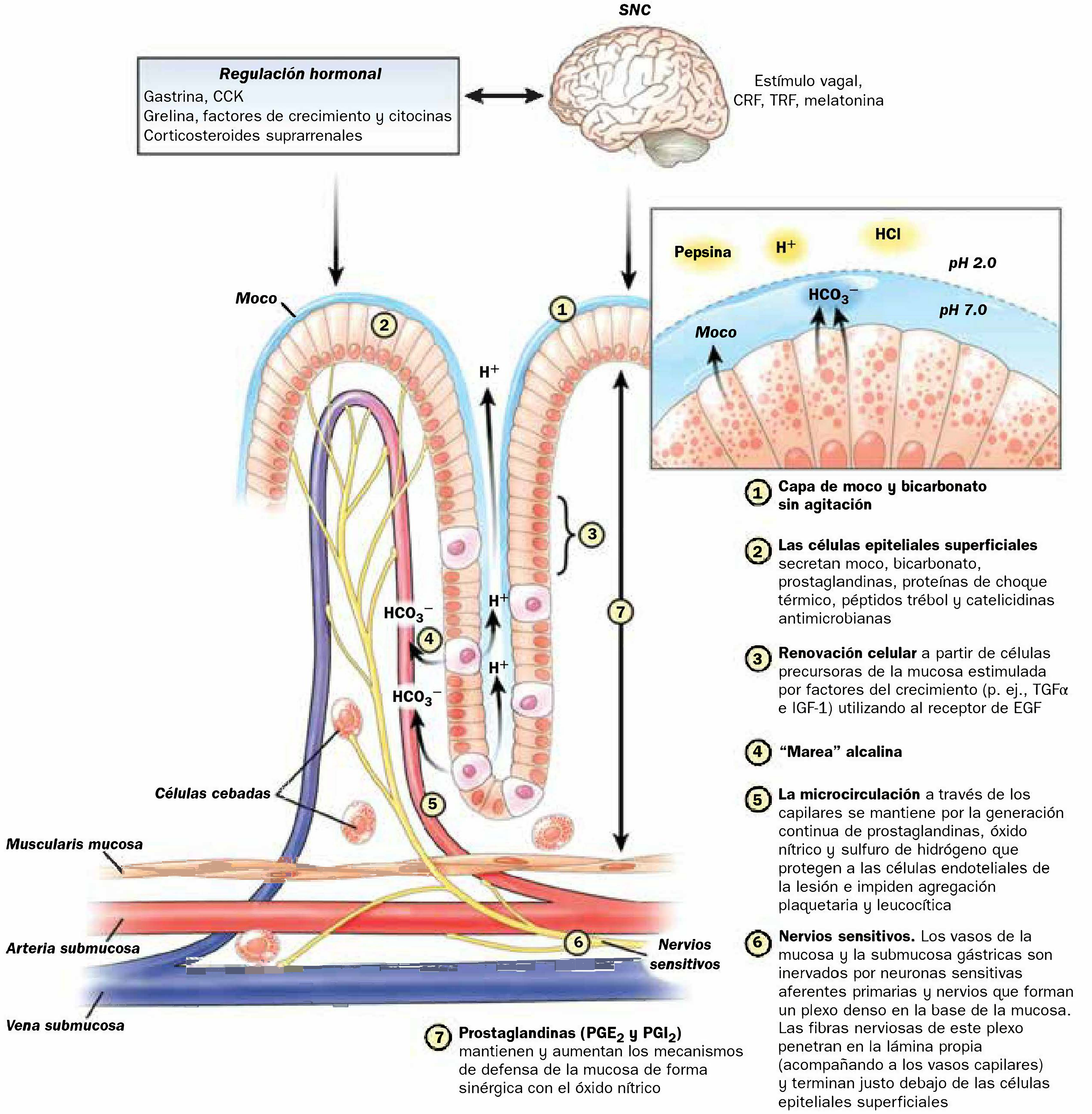


FIGURA 317-3 Componentes que contribuyen a la defensa y la reparación de la mucosa gastroduodenal. CCK, colecistocinina; CRF, factor liberador de corticotropina; EGF, factor de crecimiento epidérmico; HCl, clorhidrato; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; TGF-α, factor transformador del crecimiento α; TRF, factor liberador de tirotropina; SNC, sistema nervioso central. *(Modificada y actualizada a partir de Tarnawski A. Cellular and molecular mechanisms of mucosal defense and repair. En: Yoshikawa T, Arakawa T. Bioregulation and Its Disorders in the Gastrointestinal Tract. Tokio, Japón: Blackwell Science, 1998:3-17.)*

básico regulan el proceso de restitución. Los defectos de mayor tamaño, que no se pueden reparar de modo eficaz mediante la restitución, exigen proliferación celular. Las prostaglandinas y los factores de crecimiento como EGF y TGF-α regulan la regeneración de las células epiteliales. Al tiempo que se renuevan las células epiteliales, se forman nuevos vasos (*angiogénesis*) dentro del lecho microvascular lesionado. Tanto el FGF como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*) son importantes en la regulación de la angiogénesis de la mucosa gástrica. Además, en fecha reciente se encontró que el péptido gástrico, gastrina (véase adelante) estimula la proliferación, migración e invasión celular y la angiogénesis. Probablemente también regula a las células germinativas gástricas.

Un elaborado sistema microvascular en la submucosa gástrica es el componente fundamental del sistema de reparación y defensa epitelial, al proporcionar HCO_3^-, que neutraliza el ácido generado por las células parietales. Además, este lecho microcirculatorio proporciona un aporte adecuado de micronutrimentos y oxígeno, a la vez que elimina los subproductos tóxicos metabólicos. Varios de los factores que se producen en el mismo sitio incluidos óxido nítrico (NO) (véase adelante), sulfuro de hidrógeno y prostaciclina, contribuyen a la vía protectora vascular por medio de vasodilatación de la microcirculación.

Las prostaglandinas tienen una función central en el sistema de defensa y reparación del epitelio gástrico **(fig. 317-4)**. La mucosa gástrica contiene abundantes concentraciones de prostaglandinas, que regulan la liberación de bicarbonato y moco en la mucosa, inhiben la secreción de las células parietales y son importantes en el mantenimiento del flujo sanguíneo mucoso y la restitución celular epitelial. Las prostaglandinas se derivan del ácido araquidónico esterificado, que se forma a partir de fosfolípidos (membrana celular) por la acción de la fosfolipasa A_2. Una enzima esencial que controla el paso limitante de la velocidad de la síntesis de prostaglandinas es la ciclooxigenasa (COX), que se presenta en dos isoformas (COX-1, COX-2), cada una de las cuales posee diferentes características con respecto a estructura, distribución en los tejidos y expresión. La COX-1 se expresa en múltiples tejidos del organismo, como estómago, plaquetas, riñones y células endoteliales. Esta isoforma se expresa de manera constitutiva y tiene una función importante en la preservación de la integridad de la función renal, la agregación plaquetaria y la integridad de la mucosa del tubo digestivo. Por el contrario, la expresión de la COX-2 se induce por estímulos inflamatorios y ocurre en macrófagos, leucocitos, fibroblastos y células sinoviales. Los efectos benéficos de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) sobre la inflamación de los tejidos se debe a la inhibición de la COX-2; en cambio, la toxicidad de estos fármacos (p. ej., ulceración del tubo digestivo y trastorno de la función renal) se relaciona con la inhibición de la isoforma COX-1. Los NSAID muy selectivos para COX-2 quizá proporcionen el efecto benéfico de atenuar la inflamación de los tejidos con mínima toxicidad sobre el tubo digestivo. Los inhibidores selectivos de COX-2 tienen efectos adversos sobre el aparato cardiovascular, con mayor riesgo de infarto del miocardio. Por tanto, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) retiró dos de estos fármacos (valdecoxib y rofecoxib) del comercio (véase más adelante).

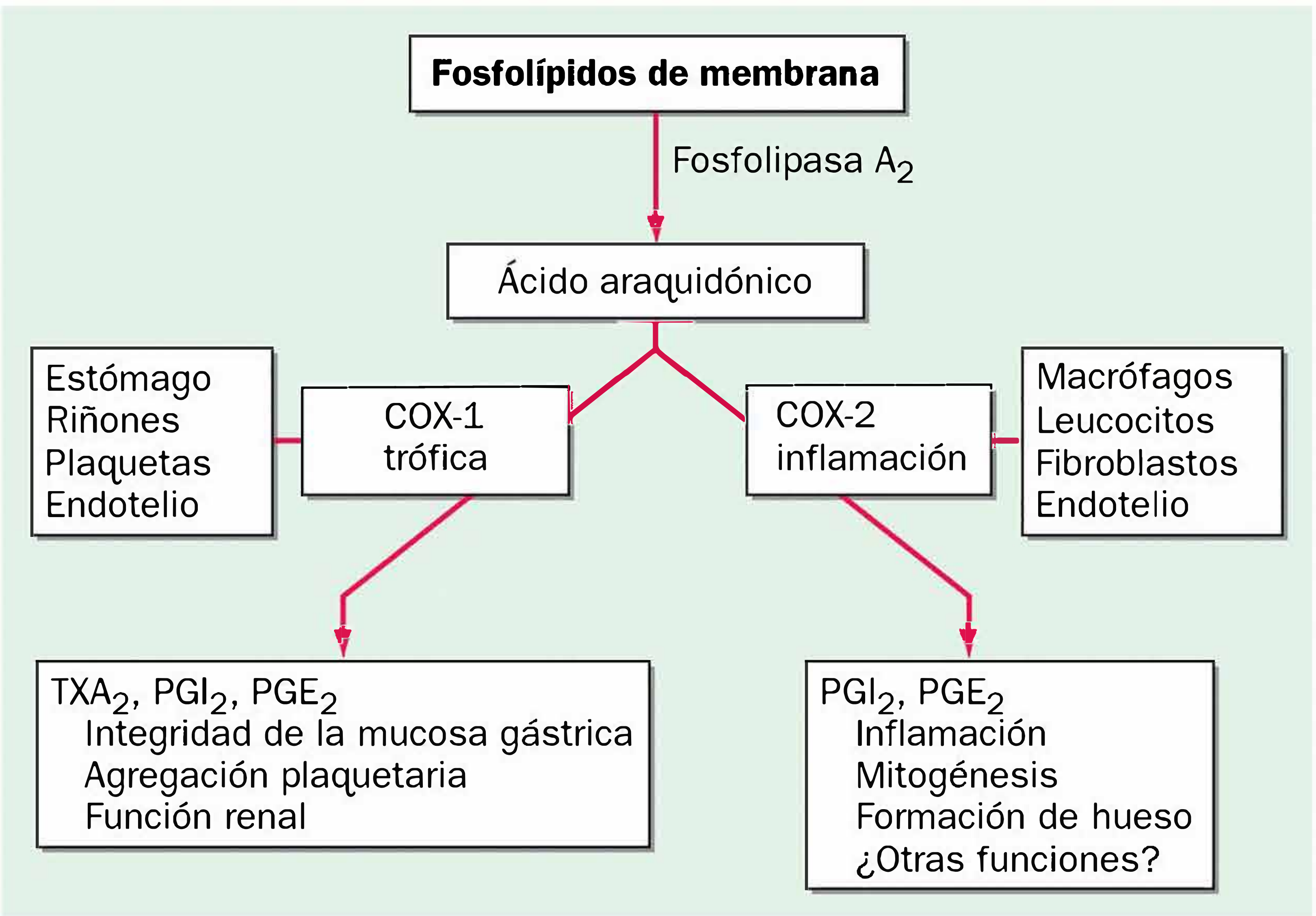


FIGURA 317-4 Representación esquemática de los pasos observados en la síntesis de prostaglandina E_2 (PGE_2) y prostaciclina (PGI_2). Se muestran también las características y la distribución de las enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y 2. TXA_2, tromboxano A_2.

El óxido nítrico es importante para mantener la integridad de la mucosa gástrica. La mucosa expresa de forma constitutiva a la enzima NO sintasa que contribuye a la citoprotección al estimular la mucosa gástrica con aumento de la perfusión de la mucosa y la conservación de la función de barrera de las células epiteliales. También colabora con el sistema nervioso central (SNC) y con algunos factores hormonales al regular las defensas de la mucosa a través de vías múltiples (fig. 317-3).

Desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori* y sus efectos en la patología gástrica, se ha esclarecido que el estómago tiene un sistema inmunitario inherente complejo y elaborado. Aunque la descripción detallada del sistema inmunitario gástrico rebasa el ámbito de este capítulo, vale la pena subrayar varias características. La respuesta inmunitaria gástrica a ciertos microorganismos patógenos como *H. pylori* (véase adelante) abarca una interrelación extensa entre los componentes innatos (célula dendrítica, células epiteliales, neutrófilos y macrófagos) y los de adaptación (linfocitos B y T). Los linfocitos T colaboradores (células Th y Th reg) se han estudiado de manera extensa y al parecer tienen una función importante en una amplia gama de fisiología gástrica que se extiende desde la secreción gástrica hasta el recambio de células epiteliales a través de la producción de diversas citocinas.

El descubrimiento de *H. pylori* también permitió comprender que el estómago, que antiguamente se pensaba que carecía de microorganismos por su ambiente altamente adverso (ácido y pepsina) también puede hospedar comunidades bacterianas que constan de cientos de filotipos, conocidos también como microbiota. El marco conceptual del microbioma ha recibido mucha atención a la luz de su importancia en la salud y enfermedad del ser humano. Todavía no se establece la importancia general del microbioma gástrico y sus efectos en la patología gástrica, pero probablemente la alteración de la homeostasis de los microorganismos tendrá una participación importante en varios aspectos de ciertas enfermedades como PUD, gastritis y cáncer gástrico.

Fisiología de la secreción gástrica El ácido clorhídrico y el pepsinógeno son dos de las sustancias principales que secreta el estómago capaces de producir lesión gástrica. Ambos contribuyen a la digestión de proteínas, la absorción de hierro, calcio, magnesio y vitamina B_{12} y la destrucción de las bacterias ingeridas. El ácido se secreta en estado basal y bajo un estímulo. La producción basal de ácido tiene un patrón circadiano y es mayor durante la noche y menor durante la mañana. Los factores principales que contribuyen a la secreción basal de ácido son los estímulos colinérgicos a través del nervio vago y los estímulos histaminérgicos de origen gástrico circunscrito. La secreción estimulada de ácido gástrico tiene tres fases, según sea el sitio donde se origina la señal (cefálica, gástrica e intestinal). La vista, el olfato y el gusto de los alimentos constituyen los componentes de la fase cefálica, que estimulan la secreción gástrica a través del nervio vago. La fase gástrica se activa una vez que el alimento penetra en el estómago. Este componente de la secreción es accionado por los nutrientes (aminoácidos y aminas), que estimulan de manera directa (a través de los receptores de peptonas y aminoácidos) e indirecta (a través del estímulo de neuronas peptídicas intramurales que liberan gastrina) a la célula G para que libere gastrina, que a su vez activa a la célula parietal por medio de mecanismos directos e indirectos. La distensión de la pared gástrica también provoca liberación de gastrina y producción de ácido. La última fase de la secreción de ácido gástrico empieza cuando el alimento penetra en el intestino; dicha fase se halla bajo regulación de la distensión de la luz y la asimilación de nutrientes. Durante dicha etapa también empiezan a funcionar unas vías que inhiben la generación de ácido gástrico. Las células endocrinas de la mucosa gástrica (células D) producen la hormona digestiva somatostatina en respuesta al HCl. La somatostatina inhibe la producción de ácido por medio de mecanismos tanto directos (célula parietal) como indirectos (menor liberación de histamina a partir de las células ECL, liberación de grelina desde las células Gr y de gastrina desde las células G). Otros factores nerviosos (centrales y periféricos) y humorales (amilina, péptido natriurético auricular [ANP, *atrial natriuretic peptide*], colecistocinina, grelina, interleucina 11 [IL-11], obestatina, secretina y serotonina) también participan para contrarrestar la secreción de ácido. En circunstancias fisiológicas, estas fases son simultáneas. La grelina, hormona reguladora del apetito expresada en las células Gr del estómago y su péptido análogo motilina (que se libera a partir del duodeno) aumentan la secreción gástrica de ácido al estimular la liberación de histamina desde las células ECL, pero este dato todavía se debe confirmar.

Las células parietales productoras de ácido se ubican en la glándula oxíntica, adyacente a otros elementos celulares (célula ECL, célula D) que son importantes durante la secreción gástrica **(fig. 317-5)**. Esta célula singular también produce factor intrínseco (IF, *intrinsic factor*) e IL-11. La cé-

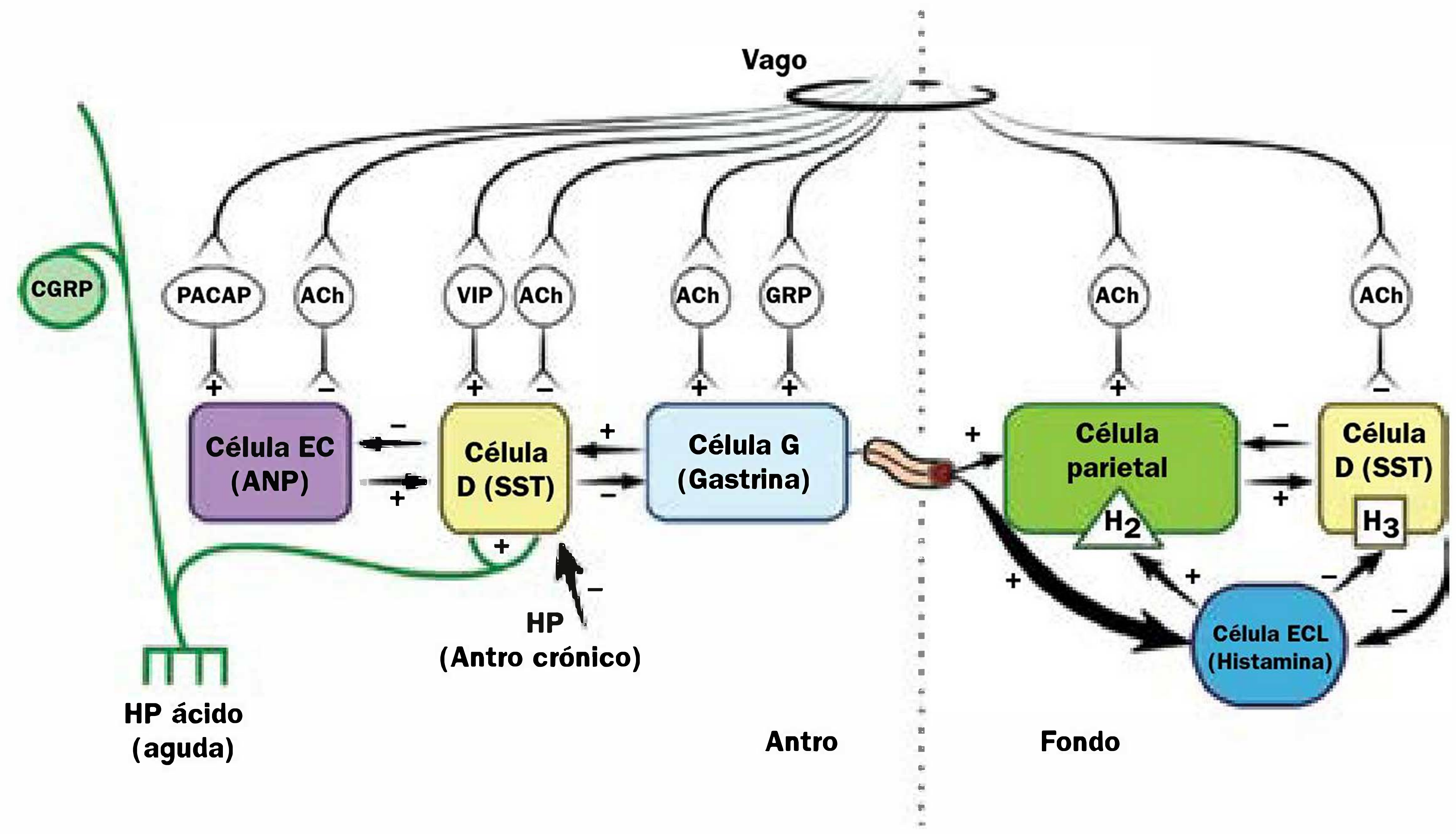


FIGURA 317-5 Regulación de la secreción de ácido gástrico en el ámbito celular. ACh, acetilcolina; ANP, péptido natriurético auricular; CGRP, péptido relacionado con el gen de calcitonina; EC, enterocromafín; ECL, células semejantes a las enterocromafines; GRP, péptido liberador de gastrina; PACAP, péptido activador de la adenilato-ciclasa hipofisaria; SST, somatostatina; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

lula parietal expresa receptores para diversos estimulantes de la secreción de ácido, incluidas histamina (H_2), gastrina (colecistocinina B y receptor de gastrina) y acetilcolina (muscarínico, M_3). La unión de la histamina con el receptor H_2 provoca la activación de adenilato ciclasa y de las vías del fosfoinositol, que a su vez provocan aumento del monofosfato cíclico de adenosina (AMP) y calcio intracelular, respectivamente. La activación de la gastrina y los receptores muscarínicos tiene como resultado la activación de la vía de señales de la proteína cinasa C/fosfoinosítido. A su vez, cada una de estas vías de señales regula una serie de secuencias descendentes de cinasas que regulan a la bomba secretora de ácido, H^+,K^+-ATPasa. El descubrimiento de que diversos ligandos y sus receptores correspondientes activan a diferentes vías de señales explica la razón del incremento de secreción de ácido cuando se combinan histamina y gastrina o acetilcolina. Lo más importante es que esta observación explica la razón por la cual el bloqueo de un tipo de receptor (H_2) reduce el estímulo para la secreción de ácido a través de sustancias que activan a diversas vías (gastrina, acetilcolina). Las células parietales también expresan receptores para ligandos que inhiben la producción de ácido (péptido 1 similar a glucagón, prostaglandinas, somatostatina y EGF). Asimismo, la histamina estimula la secreción de ácido gástrico de forma indirecta al estimular al receptor de histamina H_3 en las células D, lo cual impide la liberación de somatostatina.

La enzima H^+,K^+-ATPasa produce la elevada concentración de H^+. Se trata de una proteína unida a membrana compuesta por dos subunidades, α y β. El sitio catalítico activo se encuentra dentro de la subunidad α; la función de la subunidad β todavía no es clara. Esta enzima utiliza energía química del trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) para transferir iones H^+ del citoplasma de las células parietales a los canalículos secretores, al intercambiarlos por K^+. La H^+,K^+-ATPasa se ubica dentro de los canalículos secretores y en tubulovesículas citoplásmicas no secretoras. Éstas son impermeables al K^+, lo cual produce una bomba inactiva en esta localización. La distribución de las bombas entre las vesículas no secretoras y los canalículos secretores varía con la actividad de las células parietales (fig. 317-2). Las bombas de protones se reciclan a la fase inactiva en las vesículas citoplásmicas una vez que cesa la activación de las células parietales. Se supone que la ezrrina (proteína fijadora de actina), actina, miosina, factor sensible a la N-etilmaleimida de los receptores de la proteína soluble (SNARE, *soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors*), proteínas G pequeñas de la familia Rab y proteínas secretoras y portadoras de la membrana (SCAMPS, *secretory carrier membrane protein*) participan en la translocación de la membrana de las células parietales. Además, la secreción de ácido requiere varios conductos del cloruro y potasio en la membrana de las células parietales apicales y basolaterales.

Las células principales, que se encuentran sobre todo en el fondo gástrico, sintetizan y secretan pepsinógeno, el precursor inactivo de la enzima proteolítica pepsina. El entorno ácido del estómago produce el desdoblamiento de precursores inactivos a pepsina y proporciona un pH bajo (<2) necesario para la actividad de la pepsina. Ésta disminuye de manera significativa hasta un pH de 4, se desactiva de manera irreversible y sufre desnaturalización a un pH ≥7. Muchos de los secretagogos que estimulan la secreción de ácido también activan la liberación de pepsinógeno. Aún debe establecerse la participación precisa de la pepsina en la patogenia de la PUD.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA PUD

La PUD incluye las úlceras gástrica y duodenal (DU, *duodenal ulcer*). Las *úlceras* se definen como roturas en la superficie de la mucosa con un tamaño >5 mm, que abarcan hasta la submucosa. Las úlceras duodenales y las úlceras gástricas (GU, *gastric ulcers*) comparten muchas características comunes en términos patogénicos, diagnósticos y terapéuticos, pero varios factores diferencian a una de la otra. Los factores de riesgo más frecuentes para PUD incluyen *H. pylori* y NSAID, con una proporción de posibilidades calculada en Estados Unidos de 3.7 y 3.3, respectivamente. Los factores de riesgo adicionales (proporción de posibilidades) incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2.34), insuficiencia renal crónica (2.29), consumo de tabaco (1.99), anteriores consumidores de tabaco (1.55), edad avanzada (1.67), tres o más visitas al médico en un año (1.49), arteriopatía coronaria (1.46), antecedentes de consumo de alcohol (1.29), estadounidenses afrodescendientes (1.20), obesidad (1.18) y diabetes (1.13). Más adelante se describen los mecanismos de estos factores de riesgo que causan enfermedad ulcerosa péptica.

Epidemiología • **ÚLCERAS DUODENALES** Se calcula que las DU se producen en 6-15% de la población occidental. Su incidencia declinó de manera constante de 1960 a 1980 y se ha mantenido estable desde entonces. Las tasas de mortalidad, la necesidad de intervención quirúrgica y las visitas al médico han disminuido >50% durante los últimos 30 años. Las razones de esta reducción en la frecuencia de las DU se relacionan tal vez con el descenso de la frecuencia de *H. pylori*. Antes del descubrimiento de esta bacteria, la evolución natural de la DU estaba marcada por recurrencias constantes después del tratamiento inicial. La erradicación de *H. pylori* ha reducido esta tasa de recurrencias >80%.

ÚLCERAS GÁSTRICAS Las GU tienden a aparecer después que las DU, con un máximo de incidencia en el sexto decenio de edad. Más de 50% de las GU se produce en varones y son menos frecuentes que las DU, quizás a causa de la mayor probabilidad de que las GU evolucionen de forma asintomática y tan sólo aparezcan cuando se genera una complicación. Los estudios necroscópicos sugieren una incidencia similar para ambos tipos de úlcera.

Histopatología • **ÚLCERAS DUODENALES** Las DU aparecen sobre todo en la primera porción del duodeno (>95%) y casi 90% se ubica en los primeros 3 cm siguientes al píloro; casi siempre miden ≤1 cm de diámetro, aunque algunas veces pueden alcanzar 3 a 6 cm (úlcera gigante); están delimitadas con claridad y su profundidad alcanza en ocasiones la *muscularis propria*. La base de la úlcera se forma casi siempre por necrosis eosinófila con fibrosis circundante. Las DU malignas son muy raras.

ÚLCERAS GÁSTRICAS A diferencia de las DU, las GU pueden ser malignas, por lo que debe obtenerse una biopsia en cuanto se descubran. Por lo general, las GU benignas se localizan distales a la unión entre el antro y la mucosa secretora ácida. Las GU benignas son muy raras en el fondo gástrico y tienen similitud histológica con las duodenales. Las GU benignas asociadas con *H. pylori* también se vinculan con gastritis antral. En cambio, las GU relacionadas con NSAID no se acompañan de gastritis activa crónica, pero pueden mostrar evidencia de gastropatía química, por lo regular con hiperplasia foveolar, edema de la lámina propia y regeneración epitelial en ausencia de *H. pylori*. También es posible que las fibras de músculo liso se extiendan hacia las porciones superiores de la mucosa, donde no se encuentran de forma típica.

Fisiopatología • **ÚLCERAS DUODENALES** *H. pylori* y NSAID explican la mayor parte de las DU. En los pacientes con DU se han descrito muchas alteraciones de la secreción ácida. Entre ellas, la secreción ácida media basal y nocturna puede hallarse incrementada en los pacientes con DU en comparación con los testigos; no obstante, el grado de superposición entre los individuos con DU y los testigos es considerable. La causa de la altera-

ción de este proceso secretor no es clara, aunque la infección por *H. pylori* podría contribuir a ello. La secreción de bicarbonato está notoriamente reducida en el bulbo duodenal de los enfermos con una DU activa en comparación con los testigos. Una infección por *H. pylori* quizá también posea importancia en este proceso (véase adelante).

ÚLCERAS GÁSTRICAS Tal y como se observa en las DU, gran parte de las GU se puede atribuir a la infección por *H. pylori* o a una lesión de la mucosa inducida por NSAID. Las GU que aparecen en el área prepilórica o las del cuerpo relacionadas con DU o una cicatriz duodenal tienen patogenia similar a éstas. La secreción de ácido gástrico (basal y estimulada) tiende a ser normal o estar disminuida en los pacientes con GU. Cuando ésta aparece en presencia de concentraciones mínimas de ácido, existe una alteración de los factores de defensa de la mucosa. Las GU se clasifican según sea su ubicación. Las de tipo I aparecen en el cuerpo gástrico y se acompañan a menudo de una producción reducida de ácido gástrico; las de tipo II aparecen en el antro y la cantidad de ácido gástrico es reducida o normal; las de tipo III aparecen a 3 cm del píloro y suelen acompañarse de úlceras duodenales y una producción normal o excesiva de ácido gástrico; asimismo, las de tipo IV surgen en el cardias y se vinculan con hipoproducción de ácido gástrico.

***H. PYLORI* Y TRASTORNOS PÉPTICOS** La infección gástrica por la bacteria *H. pylori* subyace en la mayor parte de los casos de PUD **(cap. 158)**. Este microorganismo también puede ser importante en la aparición de linfomas que se originan en el tejido linfoide relacionado con las mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) y el adenocarcinoma gástrico. Aunque ya se ha determinado la secuencia del genoma completo de *H. pylori*, todavía no es claro de qué forma este microorganismo, que se encuentra en el estómago, produce ulceración del duodeno. Probablemente los esfuerzos para erradicar a *H. pylori* reduzcan el cáncer gástrico en las poblaciones de alto riesgo, en especial en individuos que no han padecido gastritis atrófica crónica ni metaplasia gástrica.

La bacteria La bacteria, denominada de forma inicial *Campylobacter pyloridis*, es un microorganismo microaerófilo gramnegativo con forma de bastón que se encuentra de modo habitual en las porciones más profundas del gel de moco que recubre la mucosa gástrica o entre la capa de moco y el epitelio gástrico. Puede fijarse al epitelio gástrico, pero en circunstancias normales no parece invadir las células. Su conformación le permite vivir en el medio agresivo del estómago. Tiene forma de S (0.5 a 3 μm de tamaño) y contiene múltiples flagelos recubiertos. Al principio, *H. pylori* reside en el antro, pero con el tiempo se desplaza hacia segmentos más proximales del estómago. Es capaz de transformarse en una forma variante cocoide, que representa un estado inactivo que puede facilitar la supervivencia en condiciones adversas. Se ha definido la secuencia del genoma de *H. pylori* (1.65 millones de pares de bases) y codifica a casi 1 500 proteínas. Entre ellas existen factores que son determinantes esenciales de la patogenia mediada por *H. pylori* y la colonización, como proteína de membrana externa (proteínas Hop), ureasa y citotoxina vacuolante (Vac A). Además, la mayor parte de las cepas de *H. pylori* contiene un fragmento genómico que codifica la isla de patogenia cag (cag-PAI, *cag pathogenicity island*). Algunos de los genes que integran la cag-PAI codifican componentes de la isla de secreción tipo IV que transpone Cag A al interior de las células hospedadoras. Una vez dentro de la célula, la Cag A activa fenómenos celulares que son importantes en la proliferación celular y la producción de citocinas. *H. pylori* tiene también una diversidad genética extensa que refuerza su capacidad de promover la enfermedad. La primera etapa en la infección por *H. pylori* depende de la movilidad de la bacteria y su capacidad de producir ureasa. Esta última elabora amoniaco a partir de la urea, fase esencial para alcalinizar el pH del entorno. Otros factores bacterianos son catalasa, lipasa, adhesinas, factor activador de plaquetas y pic B (que induce citocinas). Existen múltiples cepas de *H. pylori* y se caracterizan por su capacidad para expresar varios de los factores (Cag A, Vac A y otros). Es posible que las diferentes enfermedades vinculadas con la infección por *H. pylori* sean atribuibles a cepas distintas de microorganismos con propiedades patógenas específicas.

Epidemiología La prevalencia de *H. pylori* varía en todo el planeta y depende en gran medida del estándar global de vida en cada región. En zonas en desarrollo, 80% de la población puede estar infectada al cumplir 20 años, mientras que la prevalencia es de 20 a 50% en países industrializados. En cambio, en Estados Unidos los niños raras veces tienen dicho microorganismo. La prevalencia global de *H. pylori* en Estados Unidos se aproxima a 30% y las personas que nacieron antes de 1950 tienen una tasa mayor de infección respecto de quienes nacieron después. Alrededor de 10% de los estadounidenses <30 años de edad está colonizado por la bacteria. La tasa de infección por *H. pylori* en naciones industrializadas ha disminuido en grado sustancial en decenios recientes. El incremento constante de la prevalencia de dicho microorganismo observado conforme envejece la persona se debe en mayor medida a un efecto de cohorte, que refleja una mayor transmisión en un lapso en que las cohortes más tempranas eran los niños. Se ha calculado con modelos matemáticos que la mejoría en la atención de la salud en la segunda mitad del siglo XIX redujo de modo notable la transmisión de *H. pylori.* Además, con la tasa actual de intervención se ha calculado que al final se erradicará dicho microorganismo de Estados Unidos. Dos factores que predisponen a tasas mayores de colonización son estatus socioeconómico bajo y menor nivel educativo. Son estos factores y no la raza los que dan lugar a que la tasa de infección por *H. pylori* en sujetos afrodescendientes e hispanos duplique la tasa observada en individuos de raza blanca de edad similar. Otros factores de riesgo para desarrollar la infección por el microorganismo son: 1) nacer o vivir en un país pobre; 2) hacinamiento en el hogar; 3) condiciones de vida antihigiénicas; 4) insalubridad de alimentos o agua, y 5) exposición al contenido gástrico de una persona infectada.

La transmisión de *H. pylori* se produce de persona a persona por vía oral o fecal-oral. El riesgo de infección ha decrecido en los países pobres. La tasa de infección en Estados Unidos ha descendido en >50% en comparación con la registrada hace 30 años.

Fisiopatología La infección por *H. pylori* se vincula casi siempre con una gastritis activa crónica, pero sólo 10 a 15% de los individuos infectados manifiesta una úlcera péptica evidente. La razón de esta diferencia se desconoce, pero quizá se debe a una combinación del hospedador y factores de la bacteria, algunos de los cuales se mencionan más adelante. Los estudios iniciales sugieren que >90% de todas las úlceras duodenales estaba vinculado con *H. pylori*, pero la bacteria está presente en sólo 30 a 60% de los individuos que presentan GU y en 50 a 70% de los pacientes con DU. La fisiopatología de las úlceras no relacionadas con *H. pylori* ni con consumo de NSAID (o con el raro síndrome de Zollinger-Ellison [ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*]) se ha tornado más relevante conforme se reduce la incidencia del microorganismo, en particular en los países occidentales (véase más adelante).

El resultado final concreto de la infección por *H. pylori* (gastritis, úlcera péptica, linfoma MALT, cáncer de estómago) se determina por una compleja interrelación entre factores del hospedador y la bacteria **(fig. 317-6)**.

Factores bacterianos: H. pylori facilita su propia estancia gástrica, induce daño de la mucosa y evita las defensas del hospedador. Las diversas cepas de *H. pylori* producen distintos factores de virulencia, incluidos γ-glutamil transpeptidasa (GGT), producto del gen A asociado a citotoxina (cagA, *citotoxin-associated gene A*) y toxina vacuolizante de componentes de virulencia (vac A, *virulence components vacuolating toxin*), además patrones moleculares asociados al microorganismo patógeno (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) como flagelos y lipopolisacáridos (LPS). Una región específica del genoma bacteriano, la isla de patogenicidad (cag-PAI), codifica los factores de virulencia Cag A y pic B. Vac A también contribuye a la patogenia, aunque no se codifica en la isla patógena. Estos factores de virulencia, combinados con otros componentes bacterianos, dañan la mucosa, en parte gracias a que tienen como destinatarias las células inmunitarias

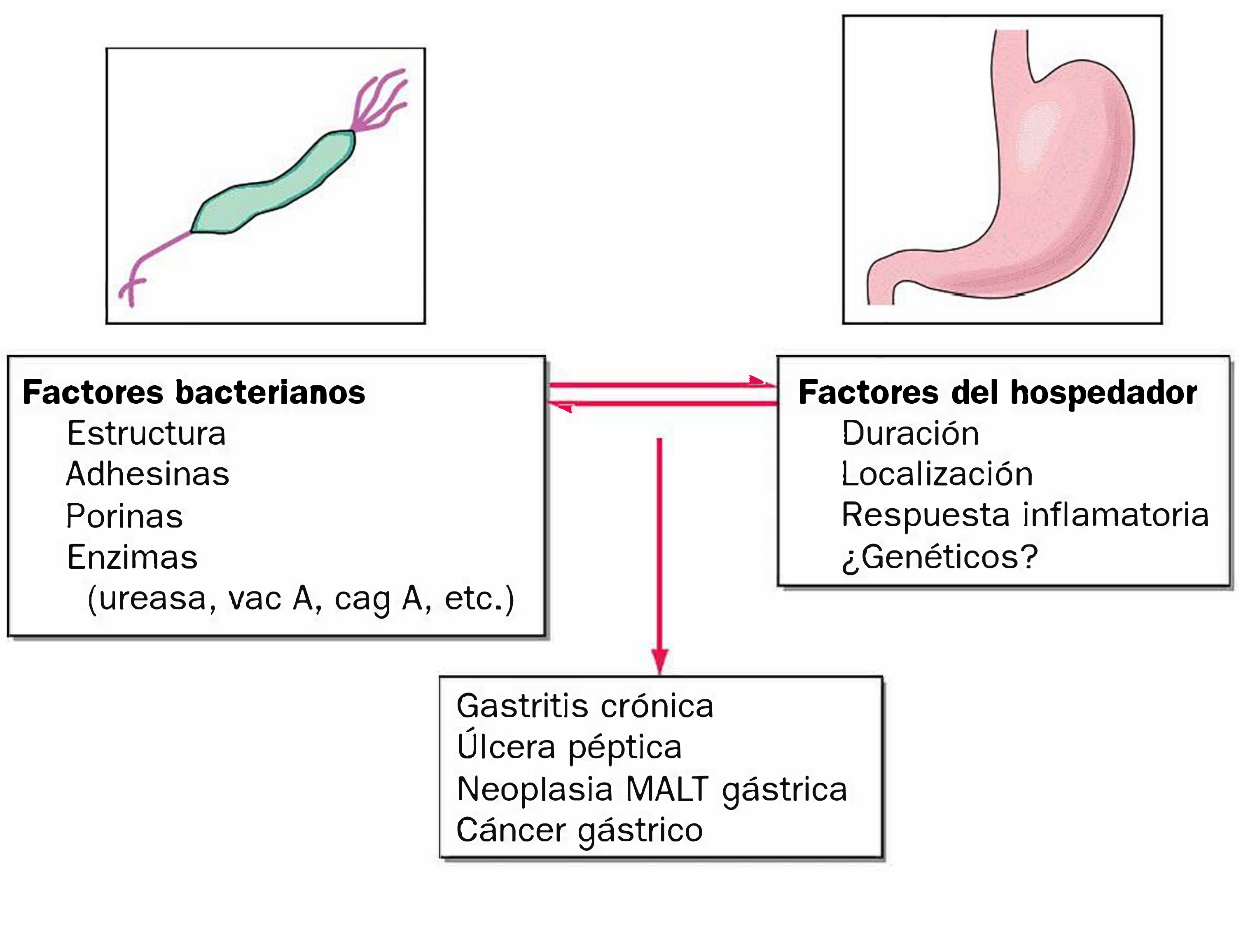


FIGURA 317-6 Bacterias y factores del hospedador importantes en la determinación de la enfermedad del tubo digestivo inducida por *H. pylori*. MALT, tejido linfoide relacionado con las mucosas.

del hospedador. Por ejemplo, Vac A tiene como destinatarios a los linfocitos T CD4 humanos al inhibir su proliferación y, además, alteran la función normal de los linfocitos B y T CD8, los macrófagos y las células cebadas. En estudios múltiples se ha demostrado que las cepas de *H. pylori* que contienen cag-PAI elevan más el riesgo de padecer úlceras pépticas, lesiones gástricas premalignas y cáncer gástrico que las cepas que carecen de cag-PAI. Además, *H. pylori* puede inhibir de manera directa la actividad de H^+,K^+-ATPasa de las células parietales a través de un mecanismo dependiente de Cag A, que explica en parte la baja producción de ácido observada en la infección aguda con el microorganismo. La ureasa permite que las bacterias vivan en el estómago ácido y genera NH_3, que daña a las células epiteliales. Las bacterias liberan factores de superficie que son quimiotácticos para los neutrófilos y monocitos, lo cual a su vez contribuye a la lesión de las células epiteliales (véase más adelante). *H. pylori* produce proteasas y fosfolipasas que degradan al complejo de glucoproteínas y lípidos en el gel de la mucosa, al reducir de esta manera la eficacia de la defensa de primera línea de la mucosa. *H. pylori* genera adhesinas (OMP similar a BabA), que facilitan la adherencia de la bacteria a las células epiteliales gástricas. Si bien el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas participa a menudo en la infección, el LPS de *H. pylori* posee una actividad inmunitaria reducida frente a la de otros microorganismos y promueve la inflamación crónica latente.

Factores del hospedador: los estudios en gemelos sugieren que quizás existe una predisposición genética para la adquisición de *H. pylori.* La respuesta inflamatoria a *H. pylori* comprende atracción de neutrófilos, linfocitos (T y B), macrófagos y células plasmáticas. El microorganismo produce una lesión circunscrita al adherirse a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) clase II expresado en las células epiteliales gástricas, lo cual provoca muerte celular (*apoptosis*). Además, las cepas bacterianas que codifican a Cag-PAI introducen Cag A en las células del hospedador, con lesión de más células y activación de vías celulares que participan en la producción de citocinas y la represión de los genes supresores de tumores. El epitelio gástrico de los individuos con *H. pylori* eleva la concentración de varias citocinas, como interleucina (IL) 1α/β, IL-2, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis* factor) α, e interferón (IFN) γ. Asimismo, la infección por *H. pylori* induce una respuesta humoral tanto de la mucosa como generalizada que no permite erradicar a la bacteria sino que daña aún más los compuestos de la célula epitelial. Otros mecanismos por medio de los cuales *H. pylori* afecta a las células epiteliales son: 1) activación de la producción mediada por neutrófilos de oxígeno reactivo o especies de nitrógeno que aumentan el recambio de células epiteliales; y 2) apoptosis por su interacción con los linfocitos T (linfocitos T colaboradores 1 o T_H1) e IFN-γ. Por último, el estómago del ser humano se encuentra colonizado por diversos microorganismos comensales que alteran la probabilidad de una infección por *H. pylori* y daño ulterior de la mucosa. Además, la colonización del estómago por *H. pylori* probablemente modifica la composición de la microbiota gástrica. El impacto que tiene este último fenómeno sobre la fisiopatología gástrica aún se desconoce. Asimismo, al parecer *H. pylori* regula la formación de NO a través de diversos mecanismos que a su vez contribuyen a los efectos citotóxicos del microorganismo. Específicamente, los factores derivados de *H. pylori* como ureasa o la bacteria misma, estimulan la expresión de NO sintetasa (NOS2) en los macrófagos y en las células epiteliales gástricas provocando la liberación de NO y su efecto citotóxico ulterior sobre las células circundantes. Además, *H. pylori* provoca la formación de 8-nitroguanina (8-NO2-Gua), que junto con la oncoproteína CagA contribuye a la aparición del cáncer gástrico.

La razón por la cual *H. pylori* causa DU aún se desconoce. Los estudios sugieren que *H. pylori* en las DU es más virulento. Además, ciertos factores bacterianos, como el gen A promotor de DU (*dupA*), se relacionan con estas últimas. Otro factor que tal vez participe corresponde a que la metaplasia gástrica en el duodeno de los pacientes con DU, quizá consecutiva a una mayor exposición al ácido (véase más adelante), permite que *H. pylori* se le una y produzca una lesión circunscrita después de la reacción del hospedador. Otra hipótesis establece que la infección del antro por *H. pylori* eleva la producción de ácido, incrementa el ácido duodenal y daña la mucosa. En los individuos con *H. pylori* aumenta la liberación de gastrina basal y estimulada (alimentos, péptido liberador de gastrina [GRP, *gastrin-releasing peptide*]) y disminuyen las células D secretoras de somatostatina. Es probable que la infección por *H. pylori* induzca mayor secreción de ácido por medio de acciones directas e indirectas de *H. pylori* y diversas citocinas proinflamatorias (IL-8, TNF e IL-1) sobre las células G, D y parietales **(fig. 317-7)**. Por el contrario, las GU se acompañan de pangastritis inducida por *H. pylori* y secreción normal o reducida de ácido gástrico. La infección por *H. pylori* también se ha vinculado con una menor producción de

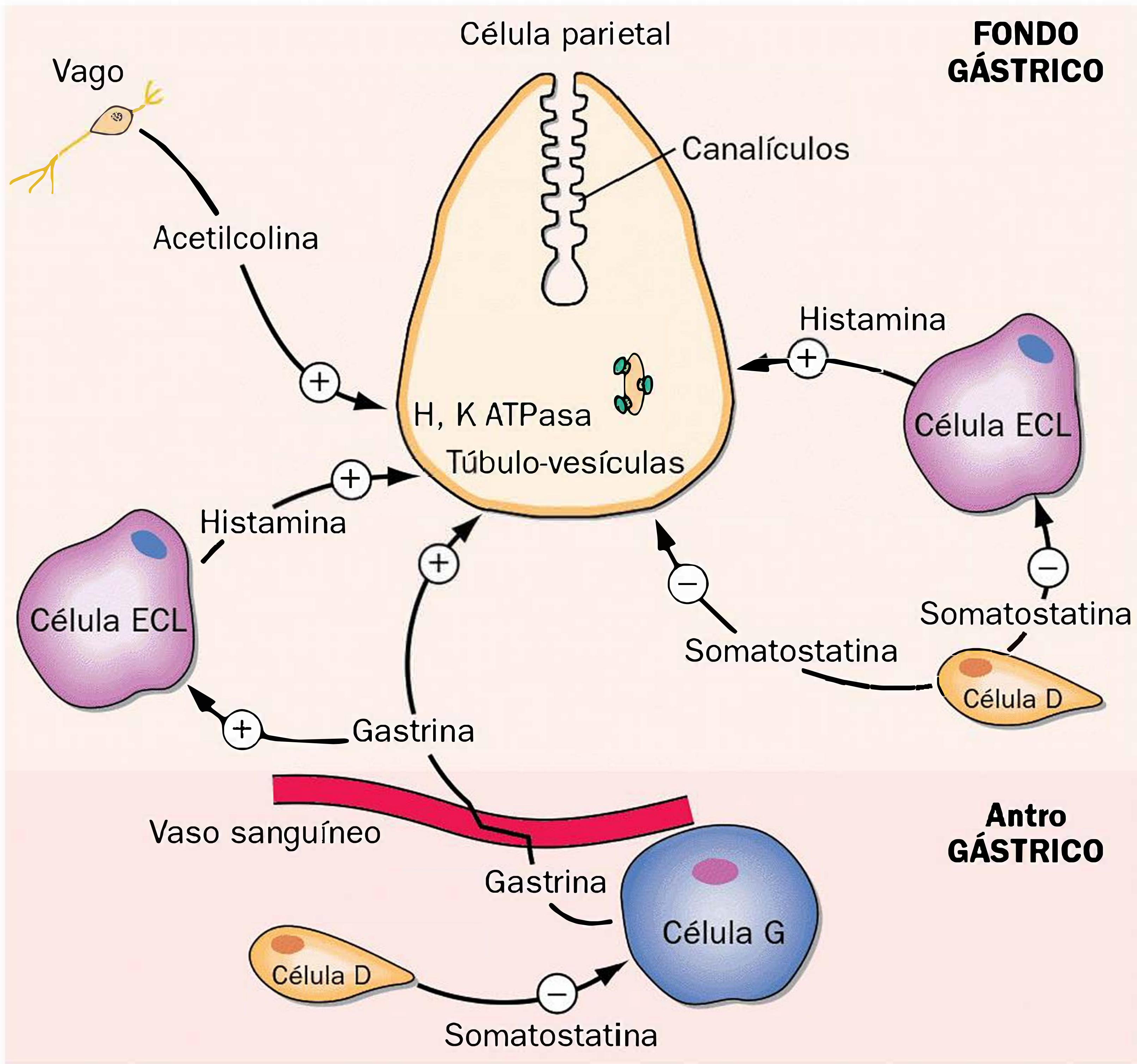


FIGURA 317-7 Resumen de los posibles mecanismos por los cuales *H. pylori* puede producir alteraciones en la secreción gástrica. D, célula de somatostatina; ECL, células semejantes a las enterocromafines; G, célula G. *(Adaptada de J Calam et al.: Gastroenterology 113:543, 1997.)*

bicarbonato en la mucosa duodenal. Se cuenta con información que apoya y objeta cada una de estas interesantes teorías. Por tanto, todavía se desconoce el mecanismo por medio del cual la infección por *H. pylori* del estómago provoca DU.

En resumen, el efecto final de *H. pylori* sobre el aparato digestivo es variable y depende de diversos factores, microbianos y del hospedador. El tipo y la distribución de la gastritis son directamente proporcionales a la afección gástrica y duodenal final que se observa. De manera específica, la presencia de gastritis, sobre todo del antro, se acompaña de DU; la gastritis que abarca en especial el cuerpo predispone a GU, atrofia gástrica y, al final, carcinoma gástrico **(fig. 317-8)**.

ENFERMEDAD POR NSAID • Epidemiología Los NSAID constituyen un grupo de fármacos utilizados con gran frecuencia globalmente y en Estados Unidos. Se calcula que en el mundo se gastan 7 000 millones de dólares por año en NSAID, más de 30 000 millones en tabletas que se venden en mostrador y se venden más de 100 millones de recetas anuales sólo en Estados Unidos. En realidad, después de la introducción de los inhibidores

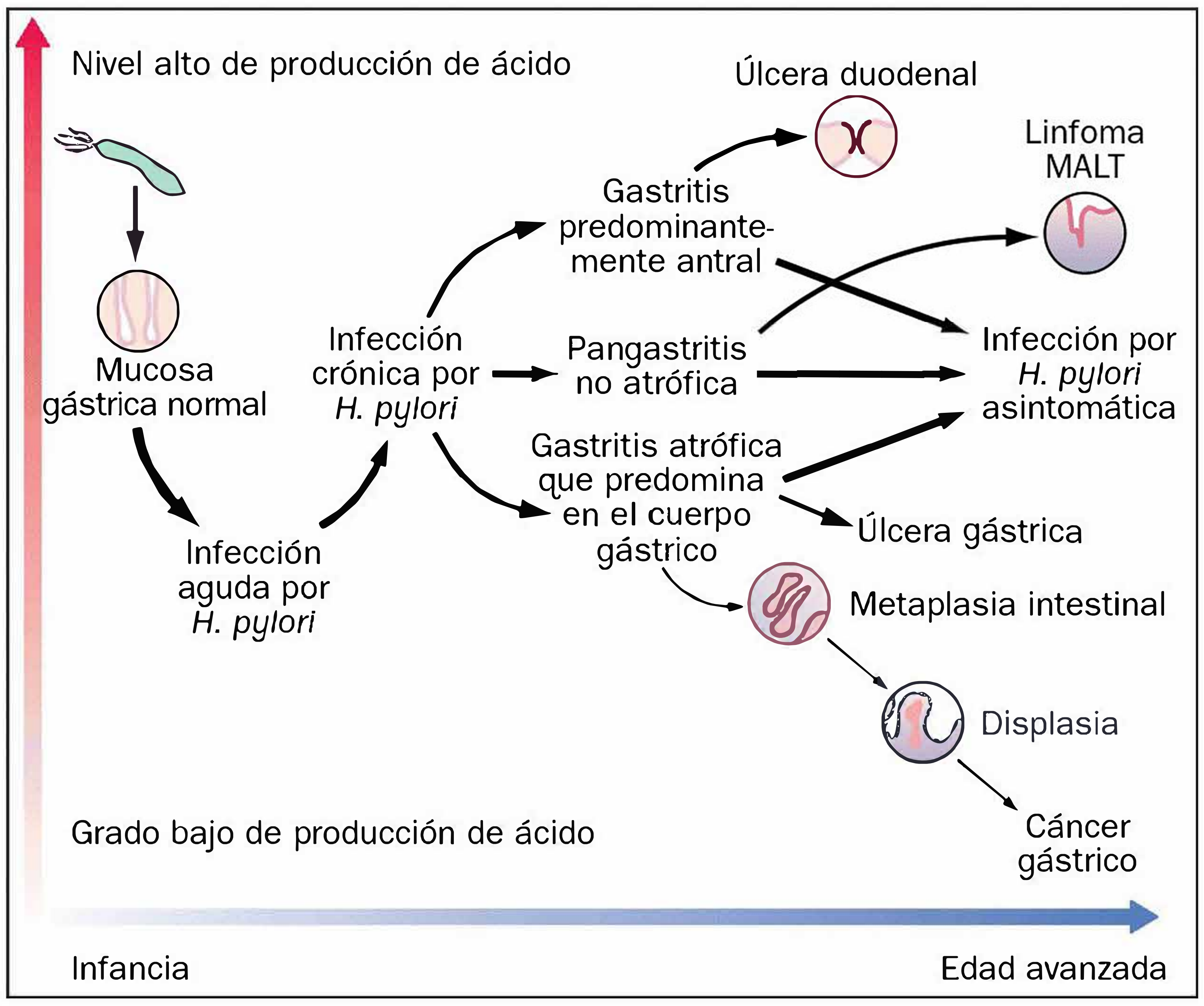


FIGURA 317-8 Evolución natural de la infección por *H. pylori*. MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas. *(Con autorización de S Suerbaum, P Michetti: N Engl J Med 347:1175, 2002.)*

de COX-2 en el 2000, el número de prescripciones de NSAID fue >111 millones con un costo de 4 800 millones de dólares. Los efectos secundarios farmacológicos y las complicaciones de los NSAID se consideran la toxicidad relacionada con fármacos más común en Estados Unidos. El espectro de la morbilidad por NSAID varía desde náusea y dispepsia (con una prevalencia de 50 a 60%) hasta complicaciones digestivas graves, como úlcera péptica demostrada por medio de endoscopia (15 a 30% de los individuos que consumen NSAID con regularidad) complicada con hemorragia o perforación hasta en 1.5% de los usuarios por año. Se calcula que la hemorragia digestiva por NSAID provoca entre 60 000 y 120 000 hospitalizaciones anuales y la muerte por efectos adversos de los NSAID alcanza hasta 16 000 por año en Estados Unidos. Cerca de 4 a 5% padece úlceras sintomáticas durante el primer año. Por desgracia, los síntomas dispépticos no son directamente proporcionales a la enfermedad inducida por NSAID. Más de 80% de los individuos con complicaciones graves por NSAID no manifestó dispepsia precedente. En vista de la ausencia de signos de alarma, es importante identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir morbilidad y mortalidad al utilizar NSAID. Incluso 75 mg/día de ácido acetilsalicílico pueden provocar úlceras digestivas graves; por consiguiente, ninguna dosis de NSAID es del todo inocua. En realidad, la incidencia de lesiones de la mucosa (úlceras y erosiones) en personas que consumen dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg) se ha calculado en 8 y hasta 60%. Al parecer, la infección por *H. pylori* incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal relacionada con úlcera péptica en consumidores crónicos de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Los factores de riesgo establecido incluyen edad avanzada, antecedente de úlcera, administración simultánea de glucocorticoides, dosis elevadas de NSAID, múltiples NSAID, consumo simultáneo de anticoagulantes, clopidogrel y enfermedades multisistémicas o graves. Los posibles factores de riesgo incluyen infección concomitante con *H. pylori*, tabaquismo y consumo de alcohol.

Fisiopatología Las prostaglandinas desempeñan una función crítica en la conservación de la integridad de la mucosa gastroduodenal y su reparación. Por tanto, la interrupción de su síntesis puede afectar las defensas y la reparación de la mucosa, con lo cual se facilita la lesión de la mucosa a través de mecanismos sistémicos. Estudios en animales han demostrado que la adherencia de neutrófilos a la microcirculación gástrica desempeña una función esencial en el inicio de la lesión de la mucosa inducida por NSAID. En la **figura 317-9** se muestra un resumen de vías patogenéticas por medio de las cuales los NSAID administrados por vía sistémica pueden provocar lesión de la mucosa. En varios genes se han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*), incluidos aquellos que codifican a ciertos tipos del citocromo P450 (véase más adelante), interleucina 1β (IL-1β), angiotensinógeno (AGT) y polipéptido de transporte de iones orgánicos (SLCO1B1), pero estos hallazgos requieren confirmación en estudios mayores.

La mucosa también se daña como resultado del contacto tópico con NSAID, que provocan una mayor permeabilidad de la superficie epitelial. Muchos NSAID y el ácido acetilsalicílico son ácidos débiles que permanecen en una forma lipófila no ionizada en el ambiente gástrico. En estas circunstancias, los NSAID se desplazan a través de las membranas lipídicas de las células epiteliales y lesionan a la célula una vez que quedan atrapados en su interior en forma ionizada. Asimismo, tales fármacos tópicos alteran la superficie mucosa, lo que posibilita la retrodifusión de H^+ y pepsina, con lo cual se daña aún más la célula epitelial. Además, las preparaciones amortiguadas o con capa entérica también tienen riesgo de producir úlceras pépticas. Los NSAID dañan la mucosa al producir otros mediadores proinflamatorios como TNF y leucotrienos a través de la activación simultánea de la vía de la lipooxigenasa.

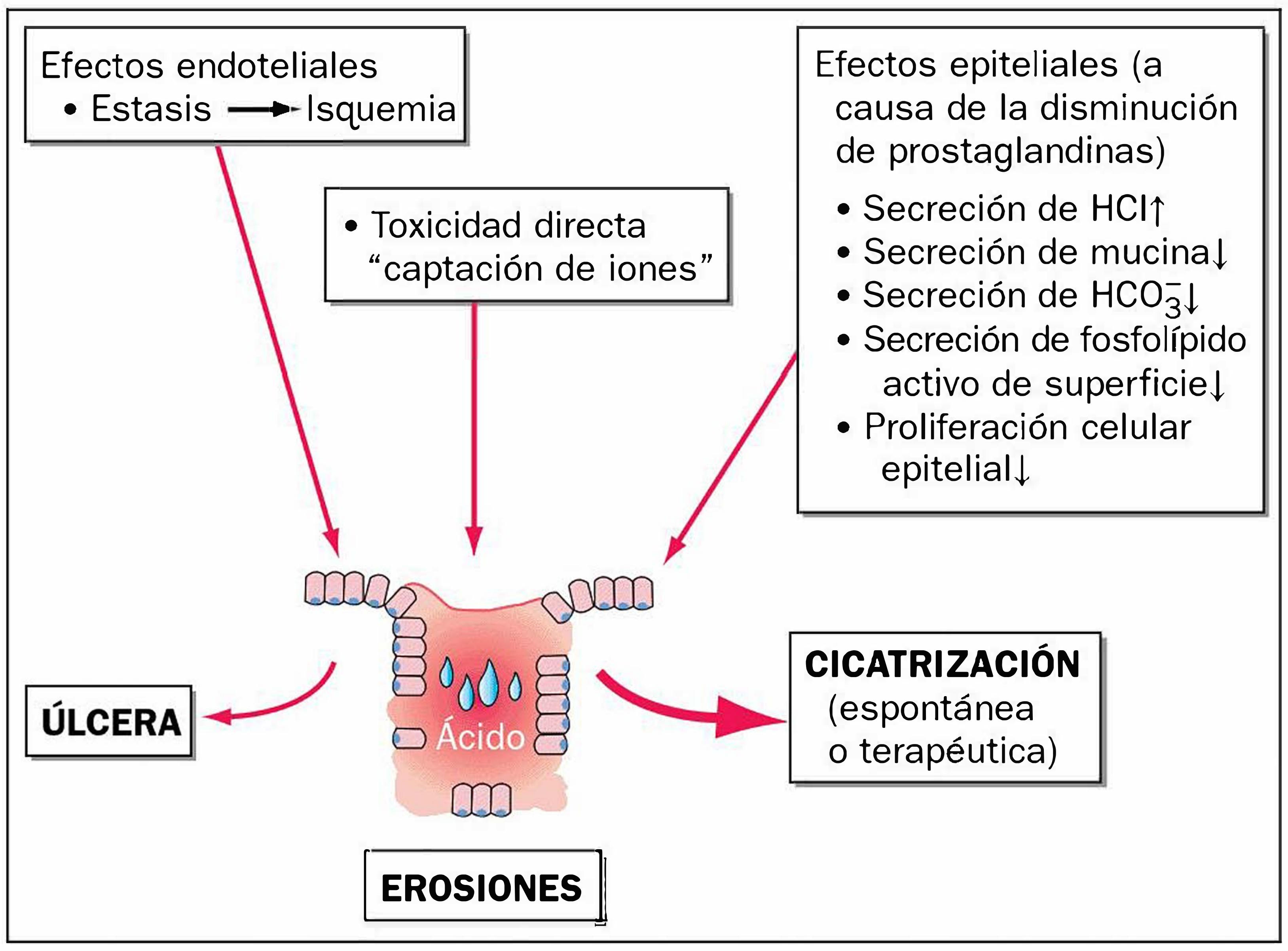


FIGURA 317-9 Mecanismos por los cuales los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) producen lesión de la mucosa. *(Adaptada con autorización de J Scheiman et al.: J Clin Outcomes Management 3:23, 1996. Copyright 2003 Turner White Communications, Inc., www.turner-white.com. Utilizado con permiso.)*

La interrelación entre *H. pylori* y NSAID en la patogenia de la úlcera péptica es compleja. Los metanálisis apoyan la conclusión de que estos factores agresivos son independientes, así como los factores de riesgo sinérgicos para PUD y sus complicaciones, como hemorragia de tubo digestivo. Por ejemplo, la erradicación de *H. pylori* reduce la probabilidad de complicaciones gastrointestinales en los individuos en riesgo hasta el nivel observado en los sujetos con riesgo promedio de padecer complicaciones por NSAID.

FACTORES PATOGÉNICOS NO RELACIONADOS CON *H. PYLORI* NI NSAID EN LA PUD Se afirma que el tabaquismo contribuye a la patogenia de la PUD. Se ha informado que los fumadores tienen úlceras con más frecuencia que los no fumadores y, además, el tabaquismo dificulta la cicatrización, atenúa la respuesta al tratamiento y aumenta las complicaciones de las úlceras, como la perforación. El mecanismo encargado de una mayor diátesis ulcerosa en los fumadores se desconoce. Algunas teorías refieren el vaciamiento gástrico deficiente, la producción reducida de bicarbonato en el tercio proximal del duodeno, el mayor riesgo de padecer infección por *H. pylori* y la generación de radicales libres nocivos para la mucosa inducidos por el cigarrillo. Quizá también haya predisposición genética ulcerosa. Los parientes en primer grado de pacientes con una úlcera duodenal muestran tres veces más probabilidades de padecer una úlcera; sin embargo, la participación de *H. pylori* en los contactos es muy importante. Otros factores de riesgo genéticos que elevan la posibilidad de PUD son el grupo sanguíneo O y el estado no secretor. Sin embargo, *H. pylori* se adhiere de preferencia a los antígenos del grupo O. Se han propuesto factores genéticos adicionales para la predisposición de ciertos individuos a desarrollar PUD, hemorragia del tubo digestivo alto, o ambas. De manera específica, los genes que codifican a las enzimas del citocromo P450 que metabolizan los NSAID 2C9 y 2C8 (CYP2C9 y CYP2C8) pueden ser genes susceptibles para la PUD inducida por NSAID, pero por desgracia estos estudios no han sido consistentes para demostrar este nexo. En un protocolo realizado en Reino Unido, los polimorfismos de *CYP2C19*17* de ganancia de la función se relacionaron con PUD en un grupo de caucásicos, cualquiera que fuera la causa de la úlcera. Estos hallazgos deben confirmarse con estudios más amplios. El estrés psicológico aparece contribuir a la PUD, pero los protocolos enfocados en la participación de factores psicológicos en su patogenia han generado resultados inconsistentes. Aunque la PUD se vincula con ciertos rasgos de personalidad (neurosis), los mismos rasgos están presentes en individuos con dispepsia no ulcerosa (NUD, *nonulcer dyspepsia*) y otros trastornos orgánicos y funcionales.

También se ha considerado que la dieta participa en la génesis de las enfermedades pépticas. Ciertos alimentos y bebidas pueden causar dispepsia, pero no existen estudios convincentes que revelen una relación entre la formación de úlcera y una dieta particular. Los trastornos crónicos específicos que tienen un nexo sólido con PUD incluyen: 1) edad avanzada, 2) enfermedad pulmonar crónica, 3) insuficiencia renal crónica, 4) cirrosis, 5) nefrolitiasis, 6) deficiencia de antitripsina α_1 y 7) mastocitosis sistémica. Los trastornos con posible vinculación incluyen 1) hiperparatiroidismo, 2) arteriopatía coronaria, 3) policitemia vera, 4) pancreatitis crónica, 5) antecedentes de consumo de alcohol, 6) obesidad, 7) grupo afroamericano y 8) tres o más visitas al médico en un año.

Múltiples factores pueden tener importancia en la patogenia de PUD. Las dos causas predominantes son infección por *H. pylori* e ingestión de NSAID. La incidencia de úlcera no relacionada con *H. pylori* o NSAID podría estar en aumento. En el **cuadro 317-1** se presentan otras causas menos comunes de PUD. Estos agentes causales deben considerarse conforme decrece la incidencia de infección por *H. pylori*. Al margen de los factores favorecedores o lesivos, las úlceras pépticas surgen como consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos de protección y reparación de la mucosa y los factores agresores. El ácido gástrico tiene una función esencial en la lesión de la mucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis El dolor abdominal es común a muchos trastornos digestivos, incluidas las úlceras duodenal y gástrica, pero tiene escaso valor como elemento predictivo de su presencia. Hasta 87% de los pacientes con en-

CUADRO 317-1 Úlceras no causadas *por H. pylori* o NSAID

Patogenia de la PUD no relacionada con *H. pylori* o NSAID
Infección
Citomegalovirus
Virus del herpes simple
Helicobacter heilmannii
Toxinas o fármacos
Bisfosfonatos
Quimioterapia
Clopidogrel
Cocaína
Glucocorticoides (cuando se combinan con NSAID)
Micofenolato de mofetilo
Cloruro de potasio
Diversos
Basofilia en enfermedades mieloproliferativas
Obstrucción duodenal (p. ej., páncreas anular)
Enfermedades infiltrativas
Isquemia
Radioterapia
Infiltración eosinófila
Sarcoidosis
Enfermedad de Crohn
Estados de hipersecreción idiopáticos

NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

fermedad de la mucosa inducida por los NSAID puede presentarse por una complicación (hemorragia, perforación y obstrucción) sin síntomas previos. A pesar de esta escasa correlación, la anamnesis y la exploración física cuidadosas son componentes esenciales del estudio de un paciente en el que se sospeche una úlcera péptica.

El dolor epigástrico, descrito como urente o lacerante, se puede presentar con la DU como con la GU. La molestia también se describe como una sensación dolorosa mal definida o como hambre dolorosa. El patrón típico del dolor de la úlcera duodenal aparece de 90 min a 3 h después de una comida y se alivia a menudo con antiácidos o alimentos. El dolor que produce al paciente por la noche (entre la medianoche y las 3:00 a.m.) es el síntoma más diferenciador, dado que 66% de los pacientes con DU tiene esta molestia. Por desgracia, también está presente en 33% de los sujetos con dispepsia no ulcerosa (véase más adelante). Los ancianos tienen menos probabilidades de sufrir dolor abdominal como manifestación de PUD y pueden presentarse con complicaciones como úlcera sangrante o perforación. El patrón del dolor en la GU puede ser distinto al de DU, ya que las molestias tal vez se desencadenen con la ingestión de alimentos. La náusea y la pérdida de peso son más frecuentes en los individuos con GU. La endoscopia detecta úlceras en <30% de los enfermos con dispepsia.

Se desconoce el mecanismo que hace posible la aparición del dolor abdominal en los pacientes con úlcera. Entre las posibles explicaciones se encuentran activación inducida por ácido de los receptores químicos del duodeno, aumento de la sensibilidad duodenal a los ácidos biliares y la pepsina o alteración de la motilidad gastroduodenal.

La variación en la intensidad o la distribución del dolor abdominal, así como el inicio de síntomas acompañantes, como náusea, vómito o ambos, pueden ser indicadores de una complicación de la úlcera. La dispepsia constante, que no mejora con los alimentos o los antiácidos o se irradia a la espalda puede indicar una úlcera penetrante (a páncreas). El inicio súbito de dolor abdominal intenso y generalizado puede ser indicio de perforación. El empeoramiento del dolor con las comidas, la náusea y el vómito de alimento no digerido sugiere una obstrucción del orificio de salida gástrico. Las heces negras o los "posos de café" en el vómito indican hemorragia.

Exploración física La hiperestesia epigástrica es el dato más frecuente en los pacientes con úlcera gástrica o duodenal. El dolor se sitúa a la derecha de la línea media en 20% de los casos. Por desgracia, el valor predictivo de este dato es relativamente bajo. La exploración física es esencial para detectar signos de complicaciones de la úlcera. La taquicardia y el ortostatismo sugieren deshidratación consecutiva al vómito o una hemorragia digestiva activa. Un abdomen tenso, como una tabla, sugiere perforación. El chapoteo a la sucusión indica líquido retenido en el estómago, lo cual hace pensar en obstrucción del orificio de salida gástrico.

Complicaciones relacionadas con la PUD • **HEMORRAGIA DEL TUBO DIGESTIVO** Ésta es la complicación más frecuente de la PUD. Se calcula que ocurre hemorragia en 19.4 a 57 por cada 100 000 individuos en la población general o en casi 15% de los pacientes. La hemorragia y las complicaciones de la PUD aparecen más a menudo en individuos >60 años de edad. La tasa de mortalidad a 30 días es hasta de 2.5 a 10%. La mayor incidencia en ancianos se debe quizá a un mayor consumo de NSAID. Además, hasta 80% de la mortalidad en la hemorragia relacionada con PUD se debe a causas no hemorrágicas, como falla de múltiples órganos (24%), complicaciones pulmonares (24%) y cáncer (34%).

Alrededor de 50% de los pacientes con hemorragia vinculada con úlcera no presenta signos o síntomas de alarma.

PERFORACIÓN Ésta es la segunda complicación más común de la úlcera, se notifica en 6 a 7% de los pacientes con PUD, con una tasa prevista de mortalidad a 30 días >20%. Al igual que en el caso de la hemorragia, su incidencia en ancianos parece ser más elevada a causa de un consumo mayor de NSAID. Hoy en día la perforación de DU es menos frecuente, gracias a la mayor proporción con la que se erradica *H. pylori*, pero ocurre mayor frecuencia de perforación de GU inducidas por NSAID. La *penetración* es una forma de perforación en la cual el lecho ulceroso tuneliza hasta un órgano adyacente. Las DU tienden a penetrar en dirección posterior, hacia el páncreas, y causar pancreatitis, mientras que las GU lo hacen hacia el lóbulo hepático izquierdo. También se han descrito fístulas gastrocólicas relacionadas con GU.

OBSTRUCCIÓN DEL ORIFICIO DE SALIDA GÁSTRICO Dicha obstrucción es la complicación menos frecuente vinculada con la úlcera y ocurre en 1 o 2% de los enfermos. Un paciente puede presentar una obstrucción relativa originada por la inflamación y el edema provocados por una úlcera situada en la región peripilórica. Este proceso se resuelve con frecuencia cuando la úlcera cicatriza. También es posible que exista una obstrucción mecánica fija consecutiva a la cicatrización en las áreas peripilóricas. En este caso es necesaria la endoscopia para proceder a una dilatación con globo o intervenir de manera quirúrgica. Los signos y los síntomas de obstrucción mecánica pueden aparecer de forma gradual. Saciedad temprana, náusea, vómito, aumento del dolor abdominal posprandial y pérdida de peso deben hacer pensar en una obstrucción del orificio de salida gástrico como posible diagnóstico.

Diagnóstico diferencial La lista de trastornos del tubo digestivo y de otro tipo que pueden simular una úlcera de estómago o duodeno es bastante extensa. El diagnóstico más frecuente en pacientes con dolor abdominal alto es dispepsia funcional (FD, *functional dispepsia*) o dispepsia esencial, que se refiere a un grupo de enfermedades heterogéneas caracterizadas por dolor abdominal alto sin una úlcera. Los síntomas varían desde plenitud posprandial y saciedad precoz hasta dolor urente epigástrico. La dicotomía de este complejo sintomático ha permitido identificar dos subcategorías de FD que comprenden al síndrome de distrés posprandial (PDS, *postprandial distress syndrome*) y el síndrome de dolor epigástrico (EPS, *epigastric pain syndrome*). Se ha descrito dispepsia en 30% de la población de Estados Unidos. Hasta 80% de los sujetos que solicitan atención médica por dispepsia presenta un estudio diagnóstico negativo. La causa de la FD aún no se ha establecido, pero los estudios más recientes sugieren que algunos estados posinfecciosos, ciertos alimentos y la infección por *H. pylori* contribuyen a la patogenia de esta enfermedad tan frecuente.

Otros procesos patológicos que pueden presentarse con síntomas "tipo úlcera" comprenden tumores digestivos proximales, reflujo gastroesofágico, vasculopatías, enfermedad pancreatobiliar (cólico biliar, pancreatitis crónica) y enfermedad de Crohn gastroduodenal.

Valoración diagnóstica En vista del escaso valor predictivo que tiene el dolor abdominal con respecto a la presencia de una úlcera gastroduodenal y las múltiples enfermedades que pueden tener los mismos síntomas, el médico tiene con frecuencia la necesidad de descartar una úlcera. Para ello es preciso realizar un estudio radiográfico (con bario) o una endoscopia. Sin embargo, un gran porcentaje de pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad ulcerosa padece NUD; las pruebas para *H. pylori* y el tratamiento con antibióticos (véase más adelante) es apropiado para individuos por lo demás sanos y <45 años de edad antes de iniciar la valoración diagnóstica (cap. 41).

Los estudios con bario del tubo digestivo proximal se utilizan aún con frecuencia como primera prueba diagnóstica del estudio de una úlcera. La

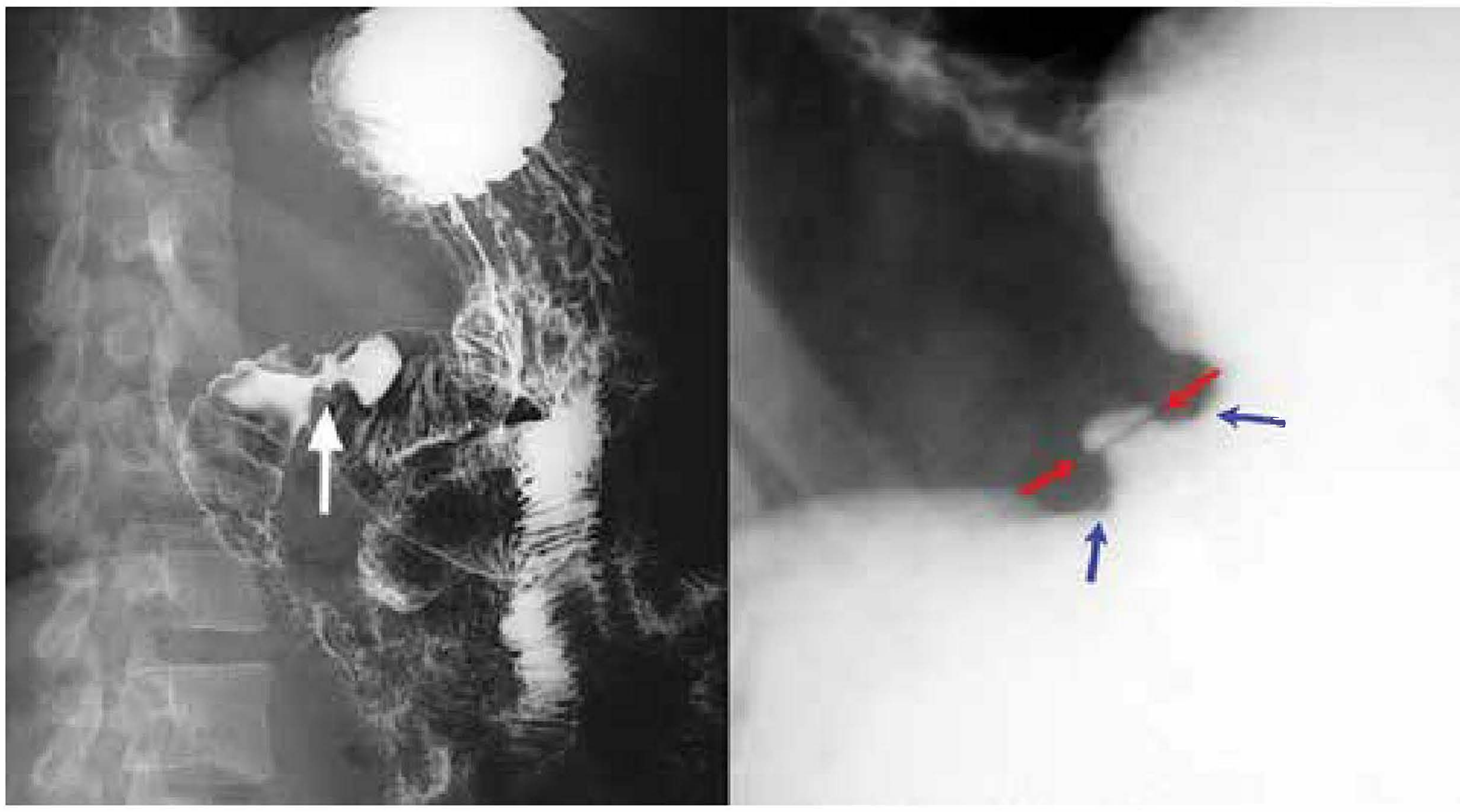


FIGURA 317-10 **Estudio con bario que muestra:** (***A***) úlcera duodenal benigna; (***B***) úlcera gástrica benigna.

sensibilidad de las antiguas papillas de bario de contraste único para identificar una úlcera duodenal alcanza el 80%, mientras que las técnicas de doble contraste proporcionan tasas de detección hasta de 90%. Su sensibilidad disminuye en las úlceras pequeñas (<0.5 cm), cuando hay cicatrices previas o en los pacientes posoperatorios. Una DU se observa como un cráter bien delimitado, de modo habitual en el bulbo **(fig. 317-10*A*)**. La presencia de una GU puede manifestar una enfermedad benigna o maligna. De manera característica, la GU benigna aparece como un cráter bien definido con pliegues mucosos radiantes que se originan en el borde de la úlcera **(fig. 317-10*B*)**. Las úlceras >3 cm de tamaño o las que se vinculan con un tumor son casi siempre malignas. Por desgracia, hasta 8% de las GU de aspecto radiográfico benigno es en realidad maligno en la endoscopia o la intervención quirúrgica. Por ello, luego de los estudios radiográficos que demuestran la presencia de una úlcera gástrica es necesario realizar una endoscopia con biopsia.

La endoscopia constituye el medio más sensible y específico de estudiar el tubo digestivo superior **(fig. 317-11)**. Además de permitir la visualización directa de la mucosa, facilita la documentación fotográfica de las anomalías mucosas y hace factibles las biopsias de los tejidos para descartar lesiones malignas (úlceras gástricas) o infección por *H. pylori.* El estudio endoscópico es especialmente útil para identificar lesiones demasiado pequeñas para identificarse en la exploración radiográfica, así como para estudiar alteraciones radiográficas atípicas o determinar si una úlcera es el origen de una hemorragia.

En el **capítulo 158** se revisan los métodos para diagnosticar *H. pylori*, y en el **cuadro 317-2** se muestra un resumen. Se han creado diversos métodos de ureasa para biopsia (PyloriTek, CLOtest, Hpfast, Pronto Dry), cuyas sensibilidad y especificidad son >90 a 95%. También se han creado algunos métodos sin penetración corporal para detectar el microorganismo. Tres tipos de estudios utilizados de manera sistemática son los métodos serológicos, la prueba de urea marcada con ^{13}C o ^{14}C en el aliento y el método para detectar antígeno de *H. pylori* (Hp) en las heces (prueba de anticuerpos monoclonales). Las pruebas de antígeno de Hp en orina parecen ser promisorias.

En ocasiones deben llevarse a cabo pruebas específicas, como determinación de gastrina sérica y análisis del ácido gástrico, o es necesaria una comida simulada en individuos con úlcera péptica complicada o resistente (véase más adelante "Síndrome de Zollinger-Ellison"). También pueden requerirse pruebas para hallar ácido acetilsalicílico u otros NSAID (en sangre u orina) en pacientes con PUD resistente negativa para *H. pylori*.

TRATAMIENTO

Enfermedad por úlcera péptica

Antes del descubrimiento de *H. pylori*, el tratamiento de la úlcera péptica se centraba en el antiguo adagio de Schwartz: "no hay ácido, no hay úlcera". Aunque la secreción de ácido es todavía importante en la patogenia de la úlcera péptica, hoy día su tratamiento se basa en la erradicación de *H. pylori* y en las medidas terapéuticas o la prevención de la enfermedad inducida por NSAID. En el **cuadro 317-3** se resumen los fármacos más empleados en el tratamiento de trastornos ácido-pépticos.

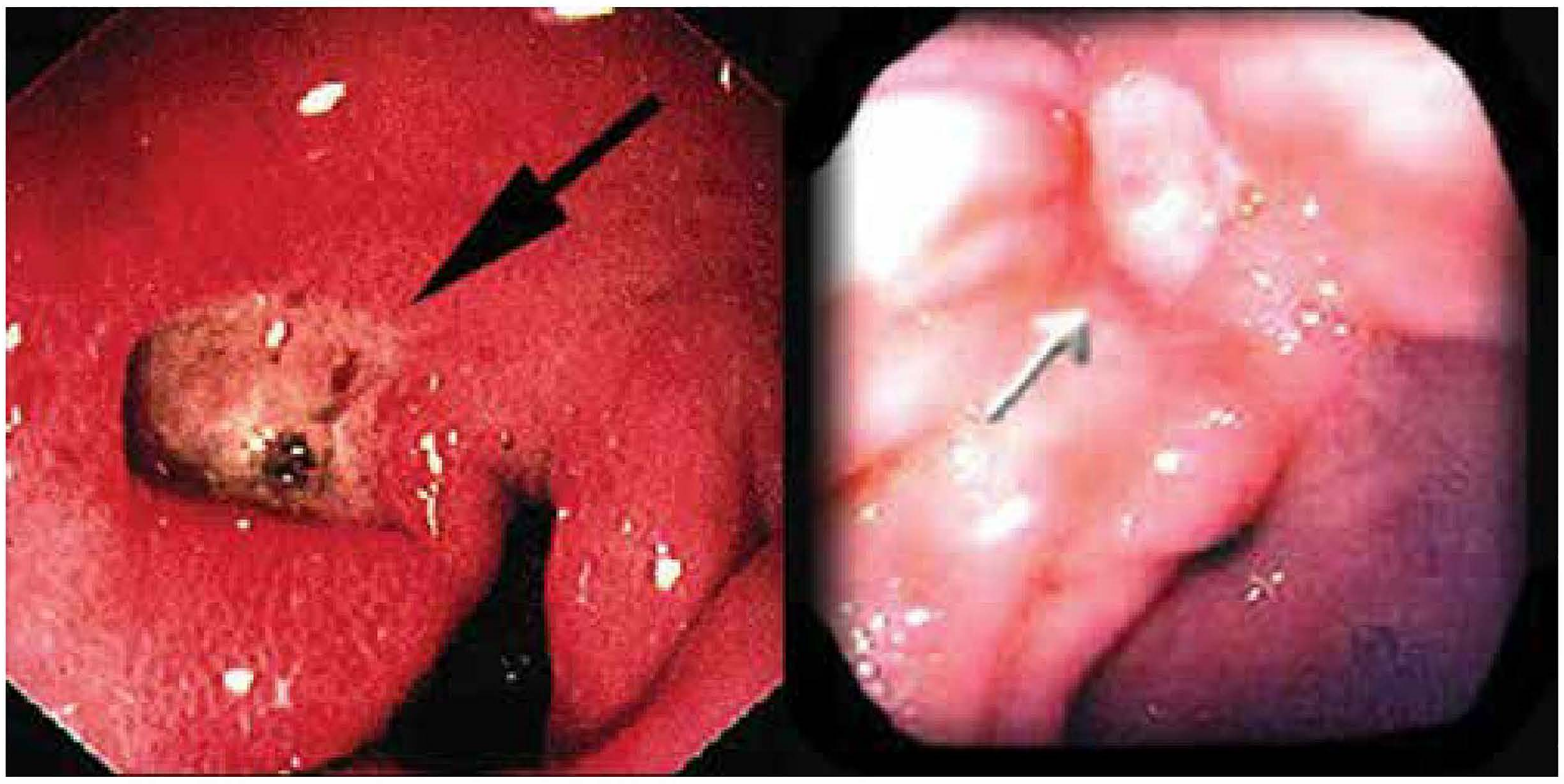


FIGURA 317-11 **Endoscopia que demuestra:** (***A***) úlcera duodenal benigna; (***B***) úlcera gástrica benigna.

CUADRO 317-2 Métodos de detección para *H. pylori*

PRUEBA	SENSIBILIDAD/ ESPECIFICIDAD, %	COMENTARIOS
Invasiva (endoscopia y toma de muestra para biopsia)		
Ureasa rápida	80 a 95/95 a 100	Método sencillo; resultados negativos falsos si en fecha reciente se usaron PPI, antimicrobianos o compuestos de bismuto
Estudio histológico	80 a 90/>95	Requiere preparación histopatológica y tinción; aporta datos histológicos
Cultivo	—/—	Técnica lenta, costosa y que depende de la experiencia; permite conocer la sensibilidad a los antimicrobianos
No invasiva		
Serología	>80/>90	Método económico y cómodo; es inútil para la vigilancia temprana
Detección de urea en el aliento	>90/>90	Técnica sencilla y rápida; útil para la vigilancia temprana; produce resultados negativos falsos con el tratamiento reciente (véase el método de ureasa rápida); exposición a radiación en bajas dosis con el método que usa ^{14}C
Antígeno en heces	>90/>90	Barato, cómodo

PPI, inhibidores de la bomba de protones.

FÁRMACOS NEUTRALIZADORES O INHIBIDORES DEL ÁCIDO

Antiácidos Antes de comprender la importancia de la histamina para estimular la actividad de las células parietales, la neutralización de los ácidos secretados por medio de antiácidos constituyó la base del tratamiento de las úlceras pépticas. Sin embargo, en el presente rara vez se usan como fármaco principal, aunque muchos pacientes los consumen con frecuencia para aliviar los síntomas de dispepsia. El preparado más utilizado es la mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. El primero causa algunas veces estreñimiento y disminución de fosfato, mientras que el hidróxido de magnesio puede ablandar las heces. Muchos de los antiácidos de uso habitual tienen una combinación de hidróxido de magnesio y aluminio para evitar estos efectos secundarios. Los preparados que contienen magnesio no deben utilizarse en los enfermos con insuficiencia renal crónica por el riesgo de hipermagnesemia y el aluminio puede provocar neurotoxicosis crónica en estos enfermos.

CUADRO 317-3 Fármacos utilizados para el tratamiento de la PUD

TIPO DE FÁRMACO O MECANISMO	EJEMPLOS	DOSIS
Fármacos supresores del ácido		
Antiácidos	Cualquier marca comercial	100 a 140 meq/L, 1 y 3 h después de las comidas y al acostarse
Antagonistas de los receptores H_2	Cimetidina	400 mg c/12 h
	Ranitidina	300 mg al acostarse
	Famotidina	40 mg al acostarse
	Nizatidina	300 mg al acostarse
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol	20 mg/día
	Lansoprazol	30 mg/día
	Rabeprazol	20 mg/día
	Pantoprazol	40 mg/día
	Esomeprazol	20 mg/día
	Dexlansoprazol	30 mg/día
Fármacos protectores de la mucosa		
Sucralfato	Sucralfato	1 g c/6 h
Análogos de prostaglandinas	Misoprostol	200 μg c/6 h
Compuestos con bismuto	Subsalicilato de bismuto (BSS)	Véanse los regímenes contra *H. pylori* (cuadro 317-4)

El carbonato cálcico y el bicarbonato sódico son potentes antiácidos con capacidad variable de causar complicaciones. La administración a largo plazo de carbonato de calcio (que se convierte en cloruro de calcio en el estómago) puede ocasionar un síndrome de leche y alcalinos (hipercalcemia, hiperfosfatemia con posible calcinosis renal y avance a insuficiencia renal). El bicarbonato de sodio puede inducir alcalosis diseminada.

Antagonistas de los receptores H_2 Hoy en día están disponibles cuatro fármacos de este grupo (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina) y sus estructuras guardan homología con la histamina. Aunque cada uno tiene diferente potencia, todos inhiben de modo notable la secreción ácida basal y estimulada a grados comparables cuando se utilizan en dosis terapéuticas. Además, se obtienen tasas similares de cicatrización de la úlcera con cada uno de ellos cuando se prescriben en dosis correctas. En el presente, este grupo de fármacos se usa de manera regular para tratar las úlceras activas (durante 4 a 6 semanas) en combinación con los antimicrobianos dirigidos a erradicar *H. pylori* (véase más adelante).

La cimetidina fue el primer antagonista de los receptores H_2 empleado para el tratamiento de la úlcera péptica.

La cimetidina puede tener efectos secundarios antiandrogénicos leves que causan ginecomastia e impotencia, sobre todo en personas tratadas con dosis altas durante periodos prolongados (meses o años). Dada la capacidad de la cimetidina de inhibir al citocromo P450, es necesario vigilar de cerca el empleo concomitante de algunos fármacos, como warfarina, difenilhidantoinato y teofilina cuando se utilizan a largo plazo. Otros efectos secundarios reversibles y raros descritos con la cimetidina son confusión e incremento de los valores séricos de aminotransferasas, creatinina y prolactina. La ranitidina, famotidina y nizatidina son más potentes que la cimetidina como antagonistas de los receptores H_2. Pueden administrarse una vez al día al acostarse por las noches para la prevención de la úlcera, lo cual se llevaba a cabo más a menudo antes del descubrimiento de *H. pylori* y del perfeccionamiento de los inhibidores de las bombas de protones (PPI, *proton pump inhibitors*). Los pacientes pueden desarrollar tolerancia a los antagonistas de H_2, una situación poco común con los PPI (véase adelante). Los regímenes posológicos nocturnos afines o equivalentes son cimetidina 800 mg, ranitidina 300 mg, famotidina 40 mg y nizatidina 300 mg.

Otros efectos tóxicos reversibles raros que se han descrito con los antagonistas de los receptores H_2 son pancitopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia, con prevalencia que varía de 0.01 a 0.2%. La cimetidina y la ranitidina (en menor grado) pueden unirse al citocromo P450 hepático, mientras que la famotidina y la nizatidina no lo hacen.

Inhibidores de la bomba de protones (H^+,K^+-ATPasa) El omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol son derivados benzimidazólicos sustituidos, que de forma covalente se unen a la H^+,K^+-ATPasa y la inhiben de manera irreversible. El esomeprazol es el enantiómero S del omeprazol, que es una mezcla racémica de los isómeros ópticos S y R. El isómero R de lansoprazol, dexlansoprazol, es el PPI aprobado en fecha más reciente para uso clínico. Su ventaja notificada es un sistema dual de liberación, dirigido a mejorar el tratamiento de la GERD. Son los inhibidores del ácido más potentes disponibles. El omeprazol y lansoprazol son los PPI utilizados por mayor tiempo. Los dos son lábiles a la acción de ácidos y se administran en la forma de gránulos con capa entérica en una cápsula de liberación prolongada que se disuelve en el intestino delgado a pH de 6. El lansoprazol se encuentra disponible en tabletas solubles orales que pueden tomarse con o sin agua, una ventaja para individuos que tienen disfagia notoria. La cinética de absorción es similar a la de las cápsulas. Además, se dispone de una combinación de lansoprazol con naproxeno dirigida a reducir las lesiones del tubo digestivo relacionadas con el consumo de NSAID (véase más adelante). El omeprazol se encuentra disponible en forma de gránulos con cubierta no entérica mezclada con bicarbonato de sodio en un polvo que puede ingerirse o administrarse por sonda nasogástrica. El bicarbonato de sodio tiene dos propósitos: proteger al omeprazol de la degradación por el ácido y favorecer la alcalinización gástrica rápida con la subsiguiente activación de la bomba de protones, lo cual facilita la rápida acción de los PPI. El pantoprazol y rabeprazol se encuentran disponibles como tabletas con cubierta entérica. El primero también está disponible en forma de preparación parenteral para su administración intravenosa. Estos fármacos son compuestos lipófilos; cuando penetran en la célula parietal, son protonados y atrapados en el medio ácido del sistema tubulovesicular y canalicular. Inhiben de forma potente todas las fases de la secreción del ácido gástrico. El comienzo

de la acción es rápido, con un efecto inhibidor máximo del ácido entre 2 y 6 h después de la administración y la inhibición dura 72 a 96 h. Con dosis diarias repetidas se observa un efecto inhibidor progresivo del ácido; se suprime la producción de ácido basal y la inducida por secretagogos en >95% después de 1 semana de tratamiento. La semivida de los PPI es de casi 18 h, por lo cual la secreción gástrica de ácido puede tardar 2 a 5 días en recuperar cifras normales una vez que se interrumpe su administración. Dado que es necesario que las bombas estén activadas para que estos fármacos surtan efecto, su eficacia es máxima si se proporcionan antes de una comida (excepto en las fórmulas de liberación inmediata de omeprazol) (p. ej., por la mañana, antes del desayuno). Se ha observado hipergastrinemia leve o moderada en los pacientes que toman estos fármacos. En algunos animales a los que se ha administrado el fármaco durante la fase de desarrollo preclínico se han formado tumores carcinoides. Sin embargo, la extensa experiencia obtenida con seres humanos no ha demostrado la aparición de tales tumores en el estómago. Los valores séricos de gastrina retornan a la normalidad 1 a 2 semanas después de interrumpir el tratamiento. Se ha descrito hipersecreción de ácido gástrico de rebote en los individuos sin *H. pylori* una vez que interrumpen los PPI. Incluso se ha observado después de un ciclo terapéutico relativamente corto (2 meses) y dura hasta 2 meses después de suspender el PPI. El mecanismo comprende hiperplasia inducida por gastrina e hipertrofia de las células ECL secretoras de histamina. La importancia clínica de esta observación es que en estas personas los síntomas de reflujo gastroesofágico o dispepsia, aumentan al suspender el PPI. Para prevenir este fenómeno, la dosis de PPI se reduce de forma gradual y se cambia por un antagonista de los receptores de H_2. La inflamación inducida por *H. pylori* y la reducción concomitante en la producción de ácido explica la razón por la cual esto no sucede en los pacientes con *H. pylori.* También se inhibe la producción de IF, pero es raro observar anemia por deficiencia de vitamina B_{12}, quizá por los depósitos tan abundantes de esta vitamina. Tal y como ocurre con los fármacos que provocan hipoclorhidria significativa, los PPI interfieren con la absorción de ciertos compuestos, como ketoconazol, ampicilina, hierro y digoxina. Los primeros PPI (omeprazol, lansoprazol) anulaban al citocromo P450 hepático. Al parecer, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol no interactúan con los fármacos que se metabolizan en el sistema del citocromo P450. La importancia clínica de esta observación todavía se desconoce. Es importante tener cautela al usar teofilina, warfarina, diazepam, atazanavir y difenilhidantoinato de manera simultánea con PPI.

La lista de efectos secundarios potenciales por administración prolongada de PPI ha crecido de manera constante a lo largo de los años. Estos fármacos se utilizan con frecuencia puesto que ya existen varias presentaciones que se venden en el mostrador. Además, hasta 70% de las recetas actuales de PPI de largo plazo son innecesarias. Para interpretar los múltiples estudios es necesario tomar en consideración que la mayor parte correspondió a estudios retrospectivos de observación donde no fue posible explicar completamente los factores que provocan confusión.

La supresión prolongada de ácido, en especial con PPI, se ha vinculado con una mayor frecuencia de neumonía extrahospitalaria e infección tanto extrahospitalaria como hospitalaria por *Clostridium difficile*. En un metanálisis se demostró un riesgo de infección por *Clostridium difficile* >74% y un riesgo 2.5 veces mayor de reinfección frente a los no usuarios. A la luz de estas inquietudes, la FDA publicó un aviso respecto del vínculo entre la infección por *Clostridiun difficile* y el uso de PPI. Aunque se pensaba que el riesgo de padecer peritonitis bacteriana espontánea en los cirróticos era mayor, los datos aquí son menos contundentes. Se supone que el efecto de los cambios inducidos por los PPI en el microbioma del hospedador participa en el mayor riesgo de padecer la infección, pero esta teoría aún se debe confirmar. Estas observaciones deben confirmarse, pero advierten al médico que tenga cautela cuando recomienda estos fármacos durante un tiempo prolongado, en particular en ancianos con riesgo de padecer neumonía o infección por *C. difficile*.

Un estudio basado en población reveló que el uso prolongado de PPI incrementa la frecuencia de fracturas de cadera en ancianas. El riesgo absoluto de fracturarse se mantuvo bajo, pese al incremento observado con la dosis y la duración de la supresión de ácido. El mecanismo de esta observación se desconoce y se debe confirmar antes de emitir recomendaciones para suspender estos fármacos en los pacientes que mejoran con ellos. El uso a largo plazo de PPI se ha referido en el desarrollo de deficiencia de hierro, vitamina B_{12} y magnesio. En un metaanálisis de nueve estudios observacionales se encontró un incremento de 40% de hipomagnesemia en usuarios de PPI frente a los no usuarios. Una estrategia que se debe considerar en los pacientes que necesitan recibir PPI durante un tiempo prolongado es evaluar la biometría hemática completa buscando datos de anemia ferropénica o por deficiencia de vitamina B_{12}, concentración de la vitamina B_{12} y la concentración de magnesio después de usar los PPI por 1 o 2 años, pero estas recomendaciones no se basan en evidencia ni las apoyan los expertos. Los PPI pueden ejercer una acción negativa en el efecto antiplaquetario del clopidogrel. Aunque existe evidencia inconsistente y no definitiva, se ha observado un pequeño incremento de la mortalidad y la tasa de nuevas hospitalizaciones por episodios coronarios en individuos que reciben PPI en forma simultánea con clopidogrel. Más tarde, tres metaanálisis publicaron una correlación inversa entre el uso de clopidogrel e PPI; por tanto, la influencia de esta interacción farmacológica en la mortalidad no se ha establecido con claridad. El mecanismo supone la competición de PPI y clopidogrel por el mismo citocromo P450 (CYP2C19). No es claro si esto es un efecto de clase de los PPI; en apariencia, existe al menos una ventaja teórica del pantoprazol en comparación con otros PPI, pero esto no se ha confirmado. Las interacciones farmacológicas son en particular relevantes en el caso del uso común de ácido acetilsalicílico y clopidogrel para la prevención de episodios coronarios y la eficacia de PPI para prevenir la hemorragia del tubo digestivo en estos individuos. La FDA ha emitido varias recomendaciones en espera de evidencia adicional para dilucidar el efecto del tratamiento de PPI en comparación con el uso del clopidogrel. El personal sanitario debe continuar la prescripción de clopidogrel en pacientes que lo requieren y revalorar la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento con PPI. En términos prácticos es preciso considerar algunas recomendaciones: los pacientes que reciban clopidogrel con ácido acetilsalicílico, en especial aquellos con factores de riesgo gastrointestinal para hemorragia, deben someterse a tratamiento protector gastrointestinal. Aunque se ha considerado opcional el uso de antagonistas H_2 en dosis elevadas, no parecen ser tan eficaces como los PPI. Si se administran PPI, algunos recomiendan suministrarlos con intervalos de al menos 12 h entre los PPI y el clopidogrel para reducir la competencia de estos dos fármacos en el citocromo P450. Una opción es administrar PPI 30 min antes del desayuno y el clopidogrel al momento de acostarse por la noche. Los datos para recomendar un PPI sobre otro son insuficientes. Algunas preocupaciones con el uso prolongado de PPI son: mayor riesgo cardiaco independientemente del uso de clopidogrel, demencia, insuficiencia renal tanto aguda como crónica. Nuevamente, los datos a menudo son retrospectivos y no se eliminaron en forma constante las variables que provocan confusión, por lo que es difícil establecer una asociación definitiva entre los PPI y los efectos mencionados. En el **cuadro 317-4** aparece un resumen de los efectos secundarios con sus riesgos relativos. Finalmente, lo más importante es estar consciente del uso prolongado e incorrecto de los PPI. Los pacientes ≥65 años tienen alto riesgo para algunos de los efectos secundarios a largo plazo de los PPI ya mencionados, en parte por la elevada prevalencia de enfermedades crónicas concomitantes. Por tanto, es importante elegir de forma cuidadosa a los individuos, en especial entre personas de edad avanzada, que requieren tratamiento con PPI a largo plazo, e interrumpir el tratamiento en los individuos que no lo necesitan.

Se siguen creando nuevos inhibidores de ácido para solucionar la necesidad de contar con mejores fármacos para el tratamiento de la GERD. Por ejemplo, se están estudiando bloqueadores modificados de H_2 con mayor potencia y duración, así como PPI nuevos con una vida media más larga y mayor potencia. Por ejemplo, el tenatoprazol es un PPI que contiene un anillo de imidazopiridina en lugar del anillo benzimidazólico, lo cual favorece la inhibición irreversible de la bomba de protones. Este fármaco tiene una semivida más prolongada que otros PPI y puede ser benéfico para inhibir la secreción ácida nocturna, lo cual tiene importancia notable en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se están estudiando otros PPI con una vida media más larga y combinados con otros fármacos, pero los detalles rebasan el alcance de este capítulo. Una segunda clase de fármaco es un antagonista competitivo de la bomba de potasio-ácido (P-CAB, *potassium-competitive acid pump antagonists*). Estos compuestos inhiben la secreción de ácido gástrico a través de la unión competitiva con el potasio de la H^+,K^+-ATPasa. El revaprazan y venoprazan son los primeros fármacos aprobados para ser utilizados en Corea y Japón, respectivamente.

CITOPROTECTORES

Sucralfato Éste es un complejo de sal de sacarosa en el que los grupos hidroxilo se han sustituido por hidróxido de aluminio y sulfato. Este

CUADRO 317-4 Evidencia que apoya los efectos secundarios potenciales de los inhibidores de la bomba de protones

EFECTO SECUNDARIO	OR AJUSTADO (95% CI)
Insuficiencia renal crónica	1.50 (1.11-1.90)
Insuficiencia renal aguda	2.52 (2.27-2.79)
Nefritis intersticial aguda	3.00 (1.47-6.14)
Hipomagnesemia	1.43 (1.08-1.88)
Clostridium difficile	1.74 (1.47-2.85)
Neumonía extrahospitalaria	1.34 (1.14-1.57)
Neumonía extrahospitalaria	1.05 (0.89-1.25)
Fractura ósea	1.33 (1.15-1.54)

OR, cociente de posibilidades.

Fuente: Adaptado de AJ Schoenfeld, D Grady: Adverse effects associated with proton pump inhibitors. JAMA Intern Med 176:172, 2016.

compuesto es insoluble en agua, se convierte en una pasta viscosa en el estómago y duodeno, y se une en especial a los puntos de ulceración activa. El sucralfato puede actuar por diversos mecanismos: como barrera fisicoquímica, al promover la acción trófica cuando se une con factores de crecimiento como EGF, al incrementar la síntesis de prostaglandinas, al estimular la secreción de moco y bicarbonato y al favorecer la defensa y la reparación de la mucosa. La toxicosis por este fármaco es rara y el efecto adverso más frecuente es estreñimiento (2 a 3%). Debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal crónica para no causar neurotoxicidad inducida por aluminio. La hipofosfatemia y la formación de bezoar gástrico son otros efectos comunicados de forma ocasional. La dosis habitual de sucralfato es de 1 g c/6 h.

Preparación con bismuto Sir William Osler consideraba que los compuestos de bismuto eran el fármaco de elección para el tratamiento de la úlcera péptica. El resurgimiento del empleo de estos fármacos se debe a sus efectos contra *H. pylori*. El subcitrato coloidal de bismuto (CBS, *colloidal bismuth subcitrate*) y el subsalicilato de bismuto (BSS, *bismuth subsalicylate*) son los preparados más utilizados. Los mecanismos por los cuales estos fármacos inducen la cicatrización de la úlcera no son claros. Los efectos adversos con el empleo a corto plazo incluyen heces oscuras, estreñimiento y oscurecimiento de la lengua. Cuando se consumen a largo plazo, en especial el CBS, que se absorbe con facilidad, pueden producir neurotoxicidad. Estos compuestos son de uso común para el tratamiento de *H. pylori* (véase más adelante).

Análogos de las prostaglandinas Dada su función central en la conservación de la integridad y la reparación de la mucosa, se crearon análogos estables de las prostaglandinas para el tratamiento de la úlcera péptica. Se cree que el mecanismo por el cual este fármaco de absorción rápida ejerce su efecto terapéutico es la preservación de la defensa y la reparación de la mucosa. El efecto tóxico más frecuente de este fármaco es la diarrea (10 a 30% de incidencia). Otros efectos tóxicos importantes son hemorragias y contracciones uterinas; el misoprostol está contraindicado en las mujeres que pueden estar embarazadas y las que están en edad de concebir deben conocer con claridad los posibles efectos tóxicos del fármaco. La dosis terapéutica habitual es de 200 μg c/6 h.

Otros fármacos Con anterioridad se prescribían diversos compuestos, incluidos anticolinérgicos y antidepresivos tricíclicos, para el tratamiento de la úlcera péptica, pero en vista de sus efectos adversos y de la creación de antisecretores potentes, ahora se utilizan muy poco.

TRATAMIENTO DE *H. PYLORI*

El objetivo médico del tratamiento de la PUD es aliviar los síntomas (dolor o dispepsia), favorecer la cicatrización de la úlcera y evitar la recurrencia y complicaciones. La gran influencia de la comprensión de la participación de *H. pylori* en la enfermedad péptica ha sido la capacidad de evitar la recurrencia. La erradicación documentada de *H. pylori* en pacientes con PUD se vincula con una disminución notable de la recurrencia de úlcera a <10 a 20%, en comparación con 59% en pacientes con GU y 67% en individuos con DU cuando no se elimine el microorganismo. La erradicación del patógeno puede ocasionar disminución de la hemorragia ulcerosa recurrente. El efecto de la erradicación en la perforación por úlcera es poco claro.

Se han realizado amplios esfuerzos para determinar cuáles de los múltiples individuos con infección por *H. pylori* deben recibir tratamiento. Diversas conferencias de consenso en todo el mundo han concluido que *H. pylori* debe erradicarse en pacientes con PUD documentada. Esto es cierto cualquiera que sea el tiempo de presentación (primer episodio o no), gravedad de los síntomas, presencia de factores de confusión como la ingestión de NSAID o úlcera en posible remisión. Algunos han recomendado el tratamiento de pacientes con antecedente de PUD documentada con resultados positivos para *H. pylori* en las pruebas de heces o del aliento. Entre 60 y 90% de los enfermos con linfoma MALT gástrico experimenta remisión completa del tumor en respuesta a la erradicación de *H. pylori*. El *Maastricht IV/Florence Consensus Report* recomienda un intento terapéutico para pacientes con dispepsia no sometida a estudio, si la incidencia local de *H. pylori* es >20%. Las guías clínicas del American College of Gastroenterology (ACG) (elaboradas para Norteamérica) recomiendan que las personas <60 años de edad con dispepsia no estudiada se sometan a pruebas y tratamiento de *H. pylori.* Además, este informe de consenso recomienda la realización de pruebas y erradicación de *H. pylori* en personas que recibirán NSAID (incluido el ácido acetilsalicílico en dosis bajas) a largo plazo, en particular si existe antecedente de PUD. Estos individuos deben continuar el tratamiento con PPI y la erradicación porque esta última sola no elimina el riesgo de úlceras gastroduodenales en pacientes que ya reciben NSAID a largo plazo. El tratamiento de sujetos con dispepsia no ulcerosa para prevenir el cáncer gástrico o individuos con GERD que requieren supresión de ácido a largo plazo es aún motivo de controversia. Las guías del American College of Gastroenterology sugieren la erradicación de *H. pylori* en personas sometidas a resección de cáncer gástrico en etapas tempranas. El *Maastricht IV/Florence Consensus Report* también valoró el tratamiento para *H. pylori* en la prevención del cáncer gástrico y recomendó considerar la erradicación en las siguientes situaciones: familiares de primer grado de miembros de la familia con cáncer gástrico; pacientes con neoplasias gástricas previas tratadas con resección endoscópica o subtotal; individuos con riesgo de gastritis (pangastritis grave o gastritis con predominio del cuerpo) o atrofia grave; sujetos con inhibición del ácido gástrico por más de 1 año; individuos con factores de riesgo ambientales fuertes para cáncer gástrico (tabaquismo intenso, elevada exposición a polvos, carbón, cuarzo o cemento, o trabajadores de las canteras) y pacientes positivos para *H. pylori* con temor de cáncer gástrico. Por último, las guías clínicas del ACG recomiendan realizar pruebas de *H. pylori* y ofrecer su erradicación a los pacientes con anemia ferropénica inexplicable y púrpura trombocitopénica idiopática.

Se han valorado múltiples fármacos en el tratamiento de *H. pylori*. No existe uno solo eficaz para la erradicación del microorganismo. El tratamiento combinado por 14 días se acompaña de la mayor eficacia, aunque los regímenes con administración secuencial de antibióticos también parecen promisorios (véase adelante). Un ciclo corto de administración (7 a 10 días), aunque resulta atractivo, no ha demostrado ser tan útil como los esquemas de 14 días. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia son amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, claritromicina y los compuestos de bismuto.

En el **cuadro 317-5** se muestran los regímenes terapéuticos sugeridos para la erradicación de *H. pylori*. La elección de una de estas combinaciones en particular depende de diversos factores, entre ellos eficacia, tolerancia del paciente, resistencia a alguno de los antimicrobianos y costo. El objetivo del tratamiento inicial de erradicación debe ser la obtención de una tasa de buenos resultados de 85 a 90%. No se recomiendan tratamientos con dos fármacos (PPI más amoxicilina, PPI y claritromicina, ranitidina con citrato de bismuto más claritromicina) porque los estudios han demostrado que las tasas de erradicación son <80 a 85%. La combinación de bismuto, metronidazol y tetraciclina fue el primer esquema de tres fármacos que demostró eficacia contra *H. pylori*. La combinación de dos antimicrobianos con un PPI, un antagonista de H_2 o un compuesto de bismuto tiene tasas de buenos resultados comparables. La adición de un supresor del ácido favorece el alivio rápido de los síntomas y suele potenciar la erradicación de la bacteria.

El tratamiento triple, aunque es eficaz, tiene diversas limitaciones, por ejemplo el riesgo de incumplimiento del paciente y la aparición de efectos secundarios. Se ha intentado resolver el problema del cumplimiento al simplificar la posología, de tal modo que los enfermos pueden tomar el fármaco sólo dos veces al día. Los regímenes más sencillos (con dos compuestos) y más cortos (7 a 10 días) no son tan eficaces como el tratamiento triple durante 14 días. Hoy en día se dispone de dos formulaciones que contienen el tratamiento completo contra *H. pylori*: lansoprazol, claritromicina y amoxicilina y BSS, tetraciclina y metronidazol. El primer grupo de fármacos se administra dos veces al día

CUADRO 317-5 Tratamientos de primera línea para la infección por *H. pylori*				
RÉGIMEN	**FÁRMACOS (DOSIS)**	**FRECUENCIA POSOLÓGICA**	**DURACIÓN (DÍAS)**	**APROBADO POR LA FDA**
Claritromicina triple	PPI (dosis habitual o doble)	c/12 h	14	Sí[a]
	Claritromicina (500 mg)			
	Amoxicilina (1 g) o metronidazol (500 mg c/8 h)			
Bismuto cuádruple	PPI (dosis habitual)	c/12 h	10-14	No[b]
	Subcitrato de bismuto (120-300 mg) o subsalicilato (300 mg)	c/6 h		
	Tetraciclina (500 mg)	c/6 h		
	Metronidazol (250-500 mg)	c/6 h (250) c/6 a 8 h (500)		
Concomitantes	PPI (dosis habitual)	c/12 h	10-14	No
	Claritromicina (500 mg)			
	Amoxicilina (1 g)			
	Nitroimidazol (500 mg)[c]			
Secuencial	PPI (dosis habitual)	c/12 h	5-7	No
	PPI, claritromicina (500 mg) + nitroimidazol (500 mg)[c]	c/12 h	5-7	
Híbrido	PPI (dosis habitual) + amoxicilina (1 g)	c/12 h	7	No
	PPI, amoxicilina, claritromicina (500 mg), nitroimidazol (500 mg)[c]	c/12 h	7	
Levofloxacina triple	PPI (dosis habitual o doble) + amoxicilina (1 g)	c/12 h	5-7	No
	Levofloxacina (500 mg)	Diariamente		
	Amoxicilina (1 g)	c/12 h		
Levofloxacina secuencial	PPI (dosis habitual o doble) + amoxicilina (1 g)	c/12 h	5-7	No
	PPI, amoxicilina, levofloxacina (500 mg diarios), nitroimidazol (500 mg)[c]	c/12 h	5-7	
CARGA	Levofloxacina (250 mg)	Diariamente	7-10	No
	PPI (dosis doble)	Diariamente		
	Nitazoxanida (500 mg)	c/12 h		
	Doxiciclina (100 mg)	Diariamente		

[a] Muchas combinaciones de PPI, claritromicina y amoxicilina han sido aprobadas por la FDA. El régimen a base de PPI, claritromicina y metronidazol no es un tratamiento aprobado por la FDA. [b] La combinación de PPI, bismuto, tetraciclina y metronidazol durante 10 días es un régimen terapéutico aprobado por la FDA. [c] Metronidazol o tinidazol.

FDA, Food and Drug Administration; PPI, inhibidor de la bomba de protones.

Fuente: Adaptado de WD Chey *et al.*: ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol 112:212, 2017.

durante 14 días, mientras que el segundo se proporciona cuatro veces al día junto con un antisecretor (PPI o antagonista de H_2), también por al menos 14 días. El tratamiento triple con claritromicina debe evitarse si la resistencia de *H. pylori* a este fármaco es >15%.

Se han notificado efectos secundarios hasta en 20-30% de los pacientes que reciben tratamiento triple. El bismuto puede producir heces negruzcas, estreñimiento y oscurecimiento de la lengua. La complicación más temida con la amoxicilina es la colitis pseudomembranosa, que aparece en <1 a 2% de los pacientes. La amoxicilina también puede causar diarrea relacionada con antibióticos, náusea, vómito, exantema cutáneo y reacciones alérgicas. El uso simultáneo de probióticos puede atenuar algunos efectos secundarios de los antibióticos (véase más adelante). Se ha informado que la tetraciclina causa lesiones cutáneas y, muy rara vez, hepatotoxicidad y anafilaxia.

Una preocupación importante al tratar a los pacientes que tal vez no lo necesitan es la posible aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos. La incidencia y el tipo de cepas de *H. pylori* resistentes a antimicrobianos varían en todo el mundo. Se han descrito cepas resistentes a metronidazol, claritromicina, amoxicilina y tetraciclina, estas dos últimas con menos frecuencia. Las cepas resistentes a antimicrobianos son la causa más común de fracaso terapéutico en los pacientes que lo cumplen. Por desgracia, las pruebas de resistencia *in vitro* no predicen el resultado en los pacientes. En el caso de *H. pylori*, no se realizan cultivos y antibiograma de manera sistemática. Aunque se ha encontrado resistencia al metronidazol hasta en 30% de las cepas aisladas en Estados Unidos y 80% en los países en desarrollo, el tratamiento triple es eficaz para erradicar el microorganismo en >50% de los sujetos infectados con cepas resistentes. Se observa resistencia a claritromicina en 13-16% de los individuos en Estados Unidos y resistencia a la amoxicilina <1%; la resistencia al metronidazol y claritromicina se aproxima a 5%. En Estados Unidos se ha publicado que la resistencia a la tetraciclina y rifabutina (véase adelante) es <2%. Puesto que la información sobre la resistencia antimicrobiana de *H. pylori* en tiempo real es escasa, se debe interrogar al paciente acerca de su contacto previo con antibióticos para la toma de decisiones y como sustituto de resistencia antimicrobiana potencial, en especial cuando se trata de macrólidos. En pacientes que han utilizado previamente macrólidos se debe excluir la claritromicina. Las guías clínicas del ACG recomiendan una estrategia para seleccionar los antibióticos contra *H. pylori* **(fig. 317-12)**.

El hecho que el tratamiento triple no erradique a *H. pylori* casi siempre se debe a la infección por un patógeno resistente. En el **cuadro 317-6** se muestran tratamientos de rescate para *H. pylori*. El paso siguiente debe ser el uso de cuatro productos (cuadro 317-4), entre los cuales el metronidazol se sustituye por claritromicina (o viceversa). Se ha utilizado con buenos resultados la combinación de PPI, amoxicilina y rifabutina durante 10 días (tasa de curación de 86%) en personas infectadas por cepas resistentes. Regímenes adicionales para el tratamiento de segunda elección incluyen tratamiento triple basado en levofloxacina (levofloxacina, amoxicilina, PPI) por 10 días y tratamiento triple con furazolidona (furazolidona, amoxicilina, PPI) por 14 días. Por desgracia, no existe un régimen terapéutico de aceptación universal para pacientes que no han tenido respuesta a dos ciclos de antimicrobianos. Si no se logra la erradicación en un sujeto que cumple con el tratamiento, debe valorarse la realización de cultivos y estudios de sensibilidad de los antimicrobianos. Un desafío para esta estrategia es que tanto el cultivo como las pruebas de sensibilidad toman tiempo y no están disponibles en todos los laboratorios, por lo que no siempre es posible obtener información sobre la resistencia de *H. pylori*. Se están diseñando técnicas que no se basan en cultivos, utilizando marcadores moleculares para establecer la resistencia potencial en estudios de heces fecales, pero aún no están disponibles en forma extendida. Factores adicionales que pueden reducir las tasas de erradicación incluyen el país de origen del paciente (más elevada en el noreste asiático que en otras partes de Asia o Europa) y el tabaquismo. Además, un metaanálisis indica que incluso los regímenes más eficaces (tratamiento cuádruple con PPI, bismuto, tetraciclina y metronidazol y tratamiento triple con PPI, claritromicina y amoxicilina) no erradican por completo al microorganismo (<80%), lo cual subraya la necesidad de establecer medidas terapéuticas más eficaces.

Entre 15-25% de los pacientes tratados con un régimen de primera elección puede permanecer infectado por el microorganismo y por tanto se han explorado otros tratamientos. Un método promisorio con-

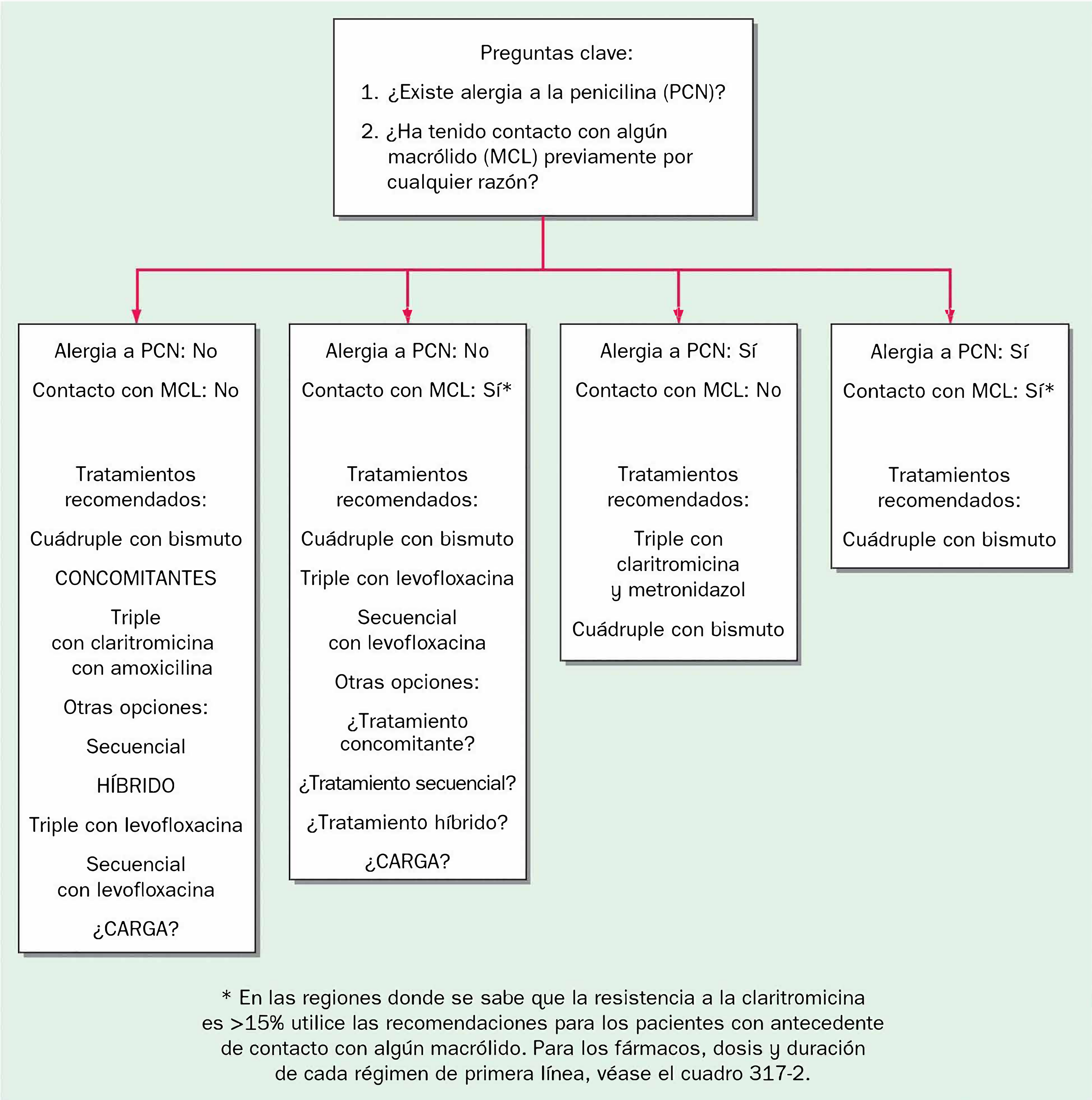


FIGURA 317-12 **Estrategia para seleccionar los antibióticos para los pacientes con infección por *H. pylori*.** *(Adaptado de WD Chey et al.: ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol 112:212, 2017.)*

CUADRO 317-6 Tratamientos de rescate para la infección por *H. pylori*

RÉGIMEN	FÁRMACOS (DOSIS)	FRECUENCIA POSOLÓGICA	DURACIÓN (DÍAS)	APROBADO POR LA FDA
Bismuto cuádruple	PPI (dosis habitual)	c/12 h	14	No[a]
	Subcitrato de bismuto (120-300 mg) o subsalicilato (300 mg)	c/6 h		
	Tetraciclina (500 mg)	c/6 h		
	Metronidazol (500 mg)	c/6-8 h		
Levofloxacina triple	PPI (dosis habitual)	c/12 h	14	No
	Levofloxacina (500 mg)	c/6 h		
	Amoxicilina (1 g)	c/12 h		
Concomitantes	PPI (dosis habitual)	c/12 h	10-14	No
	Claritromicina (500 mg)	c/12 h		
	Amoxicilina (1 g)	c/12 h		
	Nitroimidazol (500 mg)	c/6 h o c/8 h		
Rifabutina triple	PPI (dosis doble)	c/12 h	10	No
	Rifabutina (300 mg)	Diariamente		
	Amoxicilina (1 g)	c/12 h		
Dosis elevada doble	PPI (dosis habitual o doble)	c/6 h o c/8 h	14	No
	Amoxicilina (1 g c/8 h o 750 mg c/6 h)	c/6 h o c/8 h		

[a] El PPI, bismuto, tetraciclina y metronidazol recetados por separado no constituyen un régimen terapéutico aprobado por la FDA. Sin embargo, Pylera, combinación que contiene subcitrato de bismuto, tetraciclina y metronidazol combinado con un PPI durante 10 días constituye un régimen aprobado por la FDA.

FDA, Food and Drug Administration; PPI, inhibidor de la bomba de protones.

Fuente: Adaptado de WD Chey *et al*.: ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol 112:212–238, 2017.

siste en el tratamiento secuencial. Los regímenes estudiados consisten en 5 días de amoxicilina y un PPI, seguido por 5 días más de PPI más tinidazol y claritromicina o levofloxacina. Un régimen prometedor que ha mostrado beneficios de menor duración, facilidad de consumo y menos costo es un tratamiento simultáneo de 5 días (PPI c/12 h; amoxicilina, 1 g c/12 h; levofloxacina, 500 mg c/12 h; y tinidazol, 500 mg c/12 h). Los estudios iniciales han demostrado tasas de erradicación >90% con buena tolerancia del paciente. La confirmación de estos resultados y la aplicabilidad de este método deben confirmarse en Estados Unidos, aunque algunos expertos recomiendan abandonar el tratamiento triple basado en claritromicina en Estados Unidos por el tratamiento concomitante o los tratamientos alternativos secuenciales ya mencionados.

Los nuevos métodos sin antibióticos se han explorado en un esfuerzo por mejorar las tasas de erradicación de *H. pylori*. Se ha estudiado el tratamiento previo de los pacientes mediante la administración de *N*-acetilcisteína como mucolítico para destruir la biocapa de *H. pylori*, y por tanto para modificar la resistencia de los antibióticos, pero se necesitan más estudios para confirmar la aplicabilidad de este método. Estudios *in vitro* sugieren que ciertos probióticos como los *Lactobacillus* o sus metabolitos pueden inhibir la proliferación de *H. pylori*. Varios estudios clínicos han intentado la administración de probióticos en un esfuerzo por incrementar la erradicación mediada por antibióticos, con resultados variables. En términos generales, el uso de ciertos probióticos, como *Lactobacillus* sp., *Saccharomyces* sp., *Bifidobacterium* sp. y *Bacillus clausii*, no altera al parecer las tasas de erradicación pero reduce en grado considerable los efectos secundarios relacionados con antibióticos, incluidos náusea, disgeusia, diarrea, molestias abdominales o dolor, lo que incrementa la tolerabilidad a los tratamientos contra *H. pylori*. Se necesitan estudios adicionales para confirmar los beneficios potenciales de los probióticos en este contexto.

En Estados Unidos es poco común la reinfección (<1% por año) luego de la erradicación exitosa de *H. pylori*. Si aquélla ocurre en los primeros 6 meses después de completar el tratamiento, la explicación más probable es el agravamiento más que la reinfección.

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES GÁSTRICAS O DUODENALES RELACIONADAS CON NSAID

Las intervenciones médicas para lesiones de la mucosa relacionadas con NSAID incluyen el tratamiento de una úlcera activa y la prevención primaria de futuras lesiones. Las recomendaciones para el tratamiento y la prevención primaria de lesiones de la mucosa relacionadas con NSAID se enumeran en el **cuadro 317-7**. De manera ideal, el agente lesivo debe interrumpirse en la primera etapa del tratamiento de una úlcera activa inducida por NSAID. Si esto es posible, entonces está indicado el tratamiento con un inhibidor de la producción de ácido (antagonistas H_2, PPI). No siempre es factible la interrupción del tratamiento con NSAID por la gravedad de la afección subyacente del paciente. Sólo los PPI pueden favorecer la cicatrización de úlceras gástricas o duodenales, al margen de que se interrumpan o no los NSAID.

El uso extendido de NSAID ha despertado cierta preocupación por la mayor probabilidad de efectos secundarios tanto digestivos como cardiovasculares. La estrategia para la prevención primaria comprende evitar el fármaco, utilizar la menor dosis posible durante el periodo más corto, utilizar NSAID que en teoría son menos nocivos o preparaciones tópicas nuevas de NSAID u otros tratamientos médicos concomitantes para evitar el daño inducido por NSAID. Algunos NSAID no selectivos con menos efectos secundarios digestivos y cardiovasculares son el naproxeno y el ibuprofeno, aunque su efecto benéfico se elimina si se utilizan dosis más altas. La prevención primaria de ulceración inducida por NSAID puede llevarse a cabo con misoprostol (200 μg c/6 h) o un PPI. Los antagonistas de H_2 en dosis altas (famotidina, 40 mg c/12 h) han sido promisorios para prevenir la ulceración documentada por endoscopia, aunque son mejores los PPI. Los inhibidores muy selectivos de COX-2, celecoxib y rofecoxib, son 100 veces más selectivos para la inhibición de COX-2 que los NSAID estándar, con la producción de lesión de la mucosa gástrica o duodenal comparable a la obtenida con el placebo; su uso llevó al incremento de los episodios cardiovasculares, lo cual orilló a su retiro del mercado. Se suscitaron precauciones adicionales cuando el estudio CLASS demostró que la ventaja del celecoxib para evitar complicaciones del tubo digestivo se compensaba cuando se utiliza de forma simultánea ácido acetilsalicílico en dosis bajas. Por tanto, el tratamiento de protección gástrica es necesario en individuos que toman inhibidores de la COX-2 y emplean profilaxis con ácido acetilsalicílico. Por último, mucho del trabajo realizado para demostrar los beneficios de los inhibidores de la COX-2 y los PPI en la lesión del tubo digestivo se efectuó en personas con riesgo promedio; es poco claro si se consigue el mismo beneficio en individuos con alto riesgo. Por ejemplo, el uso simultáneo de warfarina con inhibidores de la COX-2 se vinculó con tasas más altas de hemorragia del tubo digestivo similares a las observadas en pacientes que tomaban NSAID no selectivos. La combinación de factores, lo cual incluye el retiro de la mayor parte de los inhibidores de la COX-2 del comercio, la observación de que el ácido acetilsalicílico en dosis bajas parece reducir los efectos beneficiosos de los inhibidores selectivos de la COX-2, y el uso creciente del ácido acetilsalicílico para la profilaxis de los episodios cardiovasculares, han alterado de manera notable el tratamiento para protección gástrica durante el consumo de NSAID. El American College of Gastroenterology publicó normas sobre la administración de NSAID, las cuales se muestran en el **cuadro 317-8**. Los individuos sin riesgo cardiovascular que no consumen ácido acetilsalicílico y que carecen de riesgo de padecer complicaciones digestivas pueden recibir un NSAID no selectivo sin protección gástrica. En aquellos sin riesgo cardiovascular, pero con un riesgo potencial elevado (hemorragia previa u otros factores de riesgo de tubo digestivo) de padecer efectos adversos digestivos por NSAID, se prescribe con cautela un inhibidor selectivo de COX-2 combinado con misoprostol o dosis elevadas de un PPI. Los individuos con riesgo digestivo moderado pero sin riesgo cardiovascular reciben un inhibidor de COX-2 solo o con un NSAID no selectivo con misoprostol o un PPI. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular que necesitan dosis reducidas de ácido acetilsalicílico y tienen un potencial bajo de padecer efectos secundarios inducidos por los NSAID, son elegibles para recibir medicamentos distintos a NSAID o incluso NSAID tradicionales como naproxeno (menos efectos secundarios cardiovasculares) combinados con protección gástrica, en caso necesario. Por último, los individuos con riesgos cardiovascular y digestivo que necesitan ácido acetilsalicílico reciben tratamiento sin NSAID; sin embargo, cuando ésta no es una opción, se les proporciona protección gástrica con algún tipo de NSAID. En cualquier paciente en quien sea posible la prescripción de un tratamiento tradicional prolongado con NSAID, pese a su riesgo, también se debe considerar la posibilidad de solicitar pruebas para detectar *H. pylori* e instituir medidas terapéuticas si el resultado es positivo. Es difícil asegurar el uso de protectores gastrointestinales con NSAID, incluso en enfermos con alto riesgo.

CUADRO 317-7 Recomendaciones para el tratamiento de la lesión mucosa inducida por antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)

CONTEXTO CLÍNICO	RECOMENDACIÓN
Úlcera activa	
Interrupción de NSAID	Antagonista de receptor H_2 o PPI
Continuar con NSAID	PPI
Tratamiento profiláctico	Misoprostol
	PPI
	Inhibidor selectivo de COX-2
Infección por *H. pylori*	Erradicación si hay úlcera activa o existen antecedentes de úlcera péptica

COX-2, isoenzima de la ciclooxigenasa; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PPI, inhibidor de la bomba de protones.

CUADRO 317-8 Guía para tratamiento con NSAID

	RIESGO GI BAJO/NULO POR NSAID	RIESGO GI POR NSAID
Sin riesgo CV (sin ácido acetilsalicílico)	NSAID tradicionales	Coxib *o* NSAID tradicionales + PPI *o* misoprostol Probable tratamiento sin NSAID
Con riesgo CV (quizás ácido acetilsalicílico)	NSAID tradicionales + PPI *o* misoprostol si el riesgo digestivo requiere protección gástrica Prever la posibilidad de tratamiento sin NSAID	Agregar protector gástrico si se prescribe un NSAID tradicional Quizá tratamiento sin NSAID

CV, cardiovascular; PPI, inhibidor de la bomba de protones; GI, gastrointestinal.

Fuente: Adaptado de AM Fendrick: Am J Manag Care 10:740, 2004. Con autorización de INTELLISPHERE, LLC, Copyright Clearence Center.

Esto se debe en parte a la prescripción insuficiente de los agentes protectores apropiados; en ocasiones, la dificultad se relaciona con el apego terapéutico del paciente. Esto último puede deberse a olvidos del sujeto para tomar múltiples píldoras o por la preferencia de no tomar píldoras adicionales, sobre todo en ausencia de síntomas gastrointestinales. Hoy en día se encuentran disponibles en el comercio varias píldoras que combinan NSAID con protectores gástricos, incluidos famotidina con doble dosis mezclada con ibuprofeno, diclofenaco con misoprostol y naproxeno con esomeprazol. Aunque los estudios iniciales sugieren mejor apego terapéutico y ventajas en cuanto al costo cuando se toman estos fármacos combinados, no se ha establecido su beneficio clínico en comparación con el uso por separado. Otra preocupación en relación con las complicaciones de los NSAID en el tubo digestivo es la tasa relativamente baja de cumplimiento de los médicos con las guías que establecen las medidas preventivas. Una intervención que abarcó educación profesional, informática para facilitar la revisión e incentivos económicos para las prácticas de revisar los expedientes de los pacientes evaluando su pertinencia, demostró una tasa menor de recetas peligrosas de antiplaquetarios y NSAID con cierta tendencia hacia mejores resultados clínicos. Los esfuerzos continúan hacia el diseño de NSAID más inocuos, incluidos NSAID tópicos, presentaciones de NSAID que se absorban rápidamente (polvo de diclofenaco de potasio mezclado con algún amortiguador, tecnología Prosorb y SoluMatrix), NSAID que liberan NO, NSAID que liberan sulfuro de hidrógeno, inhibidores dobles de COX/5-LOX, profármacos de NSAID o medicamentos que puedan secuestrar con eficacia a los NSAID libres sin interferir con su eficacia.

ATENCIÓN Y TRATAMIENTO: RESUMEN

Todavía perdura la controversia acerca de cuál es la mejor medida en el caso de un paciente que sufre dispepsia **(cap. 41)**. El descubrimiento de *H. pylori* y su función en la patogenia de las úlceras ha añadido una nueva variable a esta ecuación. Con anterioridad, si un paciente <50 años de edad presentaba dispepsia, sin signos ni síntomas alarmantes de una complicación ulcerosa o un tumor maligno, solía recomendarse un tratamiento de prueba con supresión del ácido. Aunque algunos todavía practican esta estrategia, en la **figura 317-13** se muestra la conducta terapéutica que hoy en día cuenta con mayor respaldo. Se solicita la referencia a un gastroenterólogo por la posible necesidad de practicar una endoscopia y para el posible estudio y tratamiento si ésta es negativa.

Una vez que se demuestra la presencia de una úlcera (GU o DU), el punto más importante que debe determinarse es si la producen *H. pylori* o los NSAID. En el primer caso, al margen de que se hayan administrado o no NSAID, se recomienda instituir tratamiento triple durante 14 días, seguido de la administración de fármacos supresores del ácido (antagonistas de H_2, PPI) durante un total de 4 a 6 semanas. La erradicación de *H. pylori* se debe documentar 4 semanas después de concluido el antibiótico. La prueba preferida para documentar la erradicación son los estudios de laboratorio basados en pruebas de antígenos monoclonales en heces o la prueba del aliento con urea marcada (UBT, *urea breath test*). Cuando se comprueba la erradicación de *H. pylori* con UBT o antígeno en las heces fecales, el paciente no debe recibir antisecretores. Los estudios serológicos son inútiles para demostrar la erradicación del microorganismo patógeno, ya que los títulos de anticuerpos descienden con lentitud y muchas veces no son indetectables. Algunos autores recomiendan que todos los individuos con enfermedad ulcerosa complicada, o los pacientes debilitados, sean tratados con supresores del ácido a largo plazo, por lo cual la demostración de la erradicación de *H. pylori* pierde interés en este caso. A la vista de las discrepancias que existen en la práctica, es preferible analizar con el paciente las posibles opciones disponibles.

Diversos aspectos diferencian la conducta terapéutica frente a una GU o DU. Las GU, en especial las del cuerpo y el fondo, tienen el riesgo de ser malignas. De modo inicial se deben tomar múltiples biopsias de una úlcera gástrica; incluso si son negativas para células malignas, es necesario repetir la endoscopia a fin de comprobar la cicatrización a las 8 a 12 semanas y efectuar de nuevo biopsias si la úlcera está aún presente. Alrededor de 70% de las úlceras gástricas en las que se demuestra al final la presencia de un tumor maligno suele mostrar cicatrización notable (aunque en general incompleta). Está indicada la repetición de la endoscopia en pacientes con úlcera duodenal si los síntomas persisten pese al tratamiento médico o si se sospechan complicaciones.

Una gran parte (>90%) de las GU y DU cicatriza con el tratamiento convencional señalado. Una GU que no cicatrice después de 12 sema-

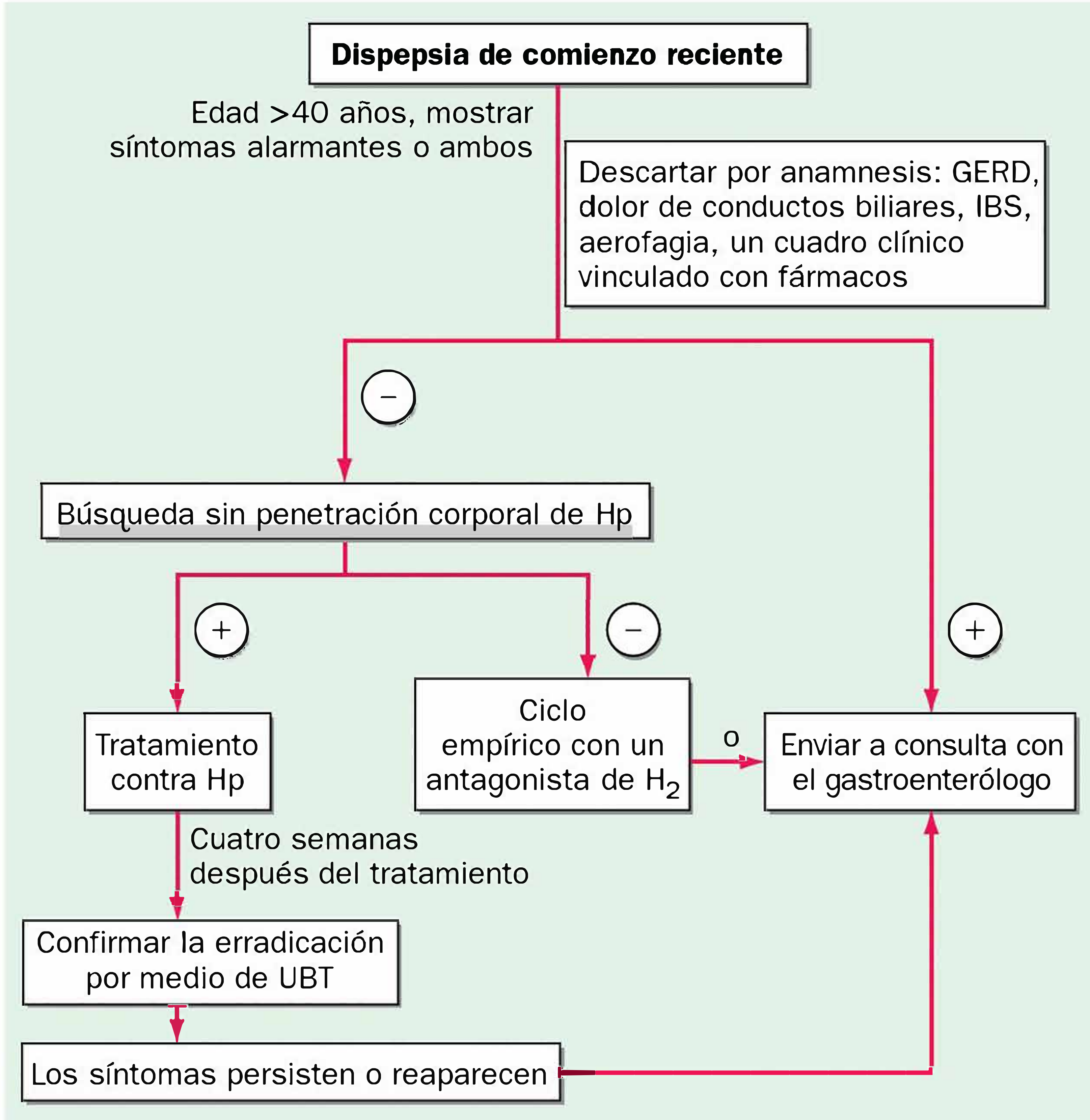


FIGURA 317-13 Visión global de la dispepsia de inicio reciente. GERD, enfermedad por reflujo gastroesofágico; Hp, *Helicobacter pylori*; IBS, síndrome de intestino irritable; UBT, prueba del aliento con urea marcada. *(Adaptada de BS Anand and DY Graham: Endoscopy 31:215, 1999.)*

nas y una DU que no lo haga luego de 8 semanas de tratamiento deben considerarse resistentes. Puesto que se han excluido incumplimiento del paciente y persistencia de la infección por *H. pylori*, es necesario descartar que el sujeto esté consumiendo NSAID, ya sea de forma inadvertida o subrepticia. Además, debe suprimirse el consumo de cigarrillos. En una GU es indispensable excluir de manera meticulosa la presencia de un tumor maligno. A continuación debe concederse atención a los estados de hipersecreción de ácido gástrico, como ZES (véase más adelante "Síndrome de Zollinger-Ellison") o la modalidad idiopática, que puede excluirse con análisis del ácido gástrico. Aunque un subgrupo de pacientes presenta hipersecreción de ácido gástrico de causa poco clara como factor que contribuye a las úlceras resistentes, hay que excluir el síndrome de Zollinger-Ellison (ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*) con una prueba de gastrina en ayuno o de estimulación de secretina (véase más adelante). Más de 90% de las úlceras resistentes (DU y GU) cicatriza después de 8 semanas de tratamiento con dosis más altas de un PPI (omeprazol, 40 mg/día; lansoprazol, 30 a 60 mg/día). Esta dosis mayor es también eficaz para mantener la remisión. En este momento quizá sea necesario empezar a considerar la intervención quirúrgica; no obstante, se deben descartar otras causas inhabituales de úlceras resistentes antes de recomendar la intervención quirúrgica. Las causas infrecuentes de úlceras resistentes que pueden diagnosticarse mediante biopsia gástrica o duodenal incluyen isquemia, enfermedad de Crohn, amiloidosis, sarcoidosis, linfoma, gastroenteritis eosinófila o infecciones (citomegalovirus [CMV], tuberculosis o sífilis).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La intervención quirúrgica en casos de PUD puede considerarse "planeada" para tratar enfermedad médicamente resistente o una situación de urgencia para combatir alguna complicación de la úlcera. La creación de medidas farmacológica y endoscópica para tratar la enfermedad péptica y sus complicaciones ha reducido de modo sustancial el número de intervenciones quirúrgicas necesarias contra esta enfermedad, con una reducción >90% en la cirugía programada para úlcera en los últimos cuatro decenios. Las úlceras resistentes son en extremo raras, por lo cual la intervención quirúrgica suele ser en general indispensable para tratar las complicaciones relacionadas con PUD.

La hemorragia es la complicación más frecuente de las úlceras y ocurre en casi 15 a 25% de los enfermos. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más común en los pacientes geriátricos (por encima del sexto decenio de la vida). En gran parte de los casos, la hemorragia se interrumpe de manera espontánea, si bien en otros es necesario el

tratamiento endoscópico (cap. 315). Los PPI orales y parenterales también reducen la frecuencia de nuevos cuadros de hemorragia ulcerosa en pacientes sometidos a tratamiento endoscópico. Las personas que no reaccionan a la intervención endoscópica o que son resistentes a ella necesitan una intervención quirúrgica (casi 5% de los sujetos que requieren transfusión).

En casi 2-3% de los pacientes con DU se observan perforaciones peritoneales libres y las perforaciones de GU inducidas por NSAID son más frecuentes. El cuadro clásico de una víscera perforada es el inicio repentino de dolor abdominal intenso con signos peritoneales y evidencia de neumoperitoneo en la placa abdominal, pero este cuadro se observa sólo en 66% de los pacientes. Esto último es en especial cierto en los ancianos (>70 años de edad), obesos y pacientes con inmunodepresión. Al igual que en el caso de la hemorragia, hasta 10% de estos casos no muestra síntomas previos de úlcera. Los retrasos en el diagnóstico claramente aumentan la mortalidad y por tanto es fundamental sospechar la presencia de este problema e intervenir lo más pronto posible con succión nasogástrica, PPI intravenoso, antibióticos y consulta con el cirujano. En 10% de los enfermos con perforación puede surgir hemorragia concomitante, lo cual eleva en grado considerable la mortalidad. La úlcera péptica puede penetrar también en órganos adyacentes, sobre todo en el caso de una úlcera duodenal posterior, que en ocasiones avanza a páncreas, colon, hígado o árbol biliar.

Las úlceras del conducto pilórico o duodenales tal vez produzcan obstrucción del orificio de salida gástrico en 2 a 3% de los pacientes. Esto se debe a la formación de cicatrices crónicas o un trastorno de la motilidad a causa de la inflamación o el edema con espasmo pilórico. Los pacientes manifiestan saciedad temprana, náusea, vómito de alimentos sin digerir y pérdida de peso. El tratamiento conservador con aspiración nasogástrica, hidratación y nutrición intravenosas, así como fármacos antisecretores, está indicado durante 7 a 10 días con la esperanza de eliminar una obstrucción funcional. Si persiste la obstrucción mecánica, la endoscopia con dilatación por globo puede ser eficaz. La intervención quirúrgica se propone cuando fracasen todos los tratamientos previos.

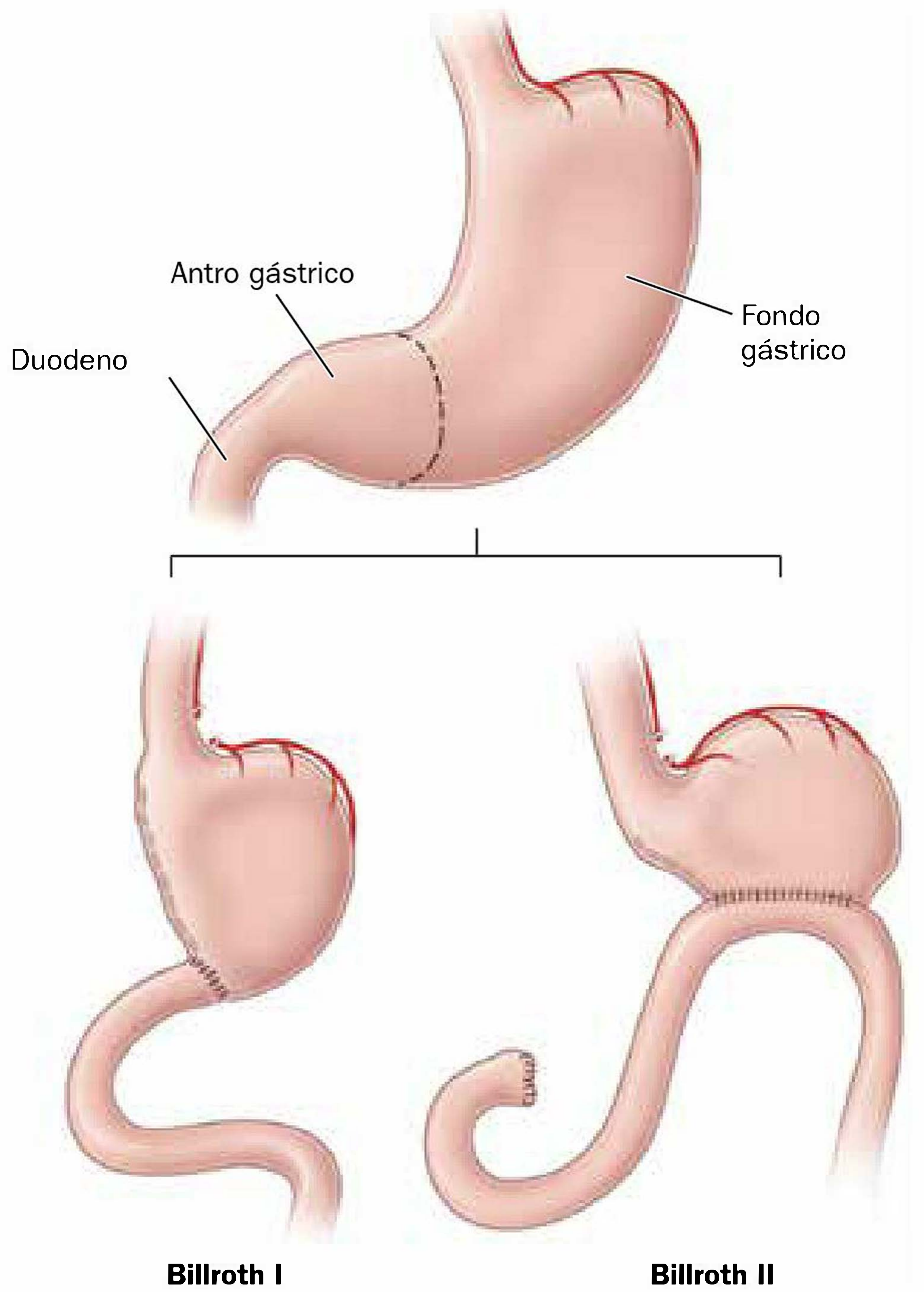


FIGURA 317-14 Representación esquemática de las técnicas de Billroth I y II.

Cirugías específicas para las úlceras duodenales Están diseñadas para disminuir la secreción de ácido gástrico. Las técnicas más utilizadas son: 1) vagotomía y drenaje (mediante piloroplastia, gastroduodenostomía o gastroyeyunostomía); 2) vagotomía supraselectiva (que no precisa un procedimiento de drenaje), y 3) vagotomía con antrectomía. El procedimiento específico realizado depende de las circunstancias: cirugía programada o urgente, grado y extensión de la ulceración duodenal, causa de la úlcera (*H. pylori*, NSAID, cáncer) y la experiencia del cirujano. Además, se ha observado una tendencia notable a la disminución de la necesidad de cirugía en la atención de PUD resistente al tratamiento y, cuando éste es necesario, se prefieren las intervenciones quirúrgicas de mínima penetración corporal y con conservación de la anatomía.

La vagotomía es un componente común de todas las técnicas y su objetivo es reducir la secreción de ácido al eliminar el estímulo colinérgico del estómago. Por desgracia, tanto la vagotomía troncal como la selectiva (que no afecta las ramas celiaca y hepática) producen atonía gástrica a pesar de que reducen con éxito la secreción ácida basal (BAO, *basal acid output*, disminuida en 85%) y la secreción ácida máxima (MAO, *maximal acid output*; reducida en 50%). Por tanto, es necesario realizar una técnica de drenaje mediante piloroplastia o gastroduodenostomía para compensar la alteración de la motilidad gástrica inducida por la vagotomía. Este procedimiento tiene tasa de complicaciones intermedia y tasa de recurrencia de la úlcera de 10%. Para reducir al mínimo esta dismotilidad gástrica se ideó la vagotomía supraselectiva (también conocida como vagotomía de las células parietales, superselectiva o proximal). En esta técnica sólo se seccionan las fibras vagales que inervan la porción del estómago que contiene células parietales, sin afectar así las fibras importantes para regular la motilidad gástrica intacta. Aunque esta técnica produce una disminución inmediata tanto de la BAO como de la secreción ácida estimulada, ambas se recuperan con el tiempo. Después del primer año posoperatorio, la secreción de ácido basal y la estimulada se aproximan a 30 y 50%, respectivamente, de los valores preoperatorios. Las tasas de recurrencia de la úlcera son mayores en casos de vagotomía altamente selectiva (≥10%), si bien las tasas de complicación globales son las más bajas de los tres métodos.

La técnica que proporciona la tasa más baja de recurrencia de la úlcera (1%), aunque también la que produce la tasa más elevada de complicaciones, es la vagotomía (troncal o selectiva) combinada con antrectomía. Esta última se practica para eliminar un estimulante adicional de la secreción de ácido gástrico, la gastrina. Después de la antrectomía se utilizan casi siempre dos tipos de reanastomosis, la gastroduodenostomía (Billroth I) o la gastroyeyunostomía (Billroth II) (fig. 317-14). Es preferible la técnica de Billroth I, pero la presencia de inflamación duodenal intensa o cicatrices residuales puede impedir su realización. Los estudios prospectivos y con asignación al azar confirman que la gastrectomía parcial, seguida de una reconstrucción en Y de Roux, tiene mejores resultados clínicos, endoscópicos e histológicos que la reconstrucción de Billroth II.

De estas técnicas, la única de contexto electivo es la vagotomía altamente selectiva, con excepción de las situaciones en las que las recurrencias ulcerosas son elevadas (úlceras prepilóricas y las que son resistentes al tratamiento médico). En estas circunstancias, se prefiere utilizar la vagotomía y la antrectomía.

Estas técnicas se llevaban a cabo por medio de una laparotomía convencional. El advenimiento de la intervención quirúrgica laparoscópica ha posibilitado efectuar vagotomía altamente selectiva, vagotomía y piloroplastia truncales y vagotomía con antrectomía truncal por esta vía. También ha aumentado el número de laparoscopias para el tratamiento de la úlcera péptica. La reparación laparoscópica de la úlcera péptica perforada es inocua, sencilla para el cirujano experimentado, y se acompaña de menor dolor posquirúrgico, aunque tarda más que la intervención quirúrgica abierta. Tampoco se han observado diferencias de consideración con ambas técnicas en cuanto a las complicaciones ulteriores a la operación o la duración de la hospitalización.

Cirugías específicas para úlceras gástricas La localización y la presencia de una DU concomitante condicionan la técnica quirúrgica realizada para tratar una úlcera gástrica. La antrectomía (incluida la úlcera) con una anastomosis de Billroth I es el tratamiento de elección de una úlcera antral. Sólo se practica la vagotomía si hay úlcera duodenal. Aunque se ha propuesto efectuar una resección de la úlcera con vagotomía y una técnica de drenaje, la mayor incidencia de recurrencia de la úlcera hace que esta medida sea poco aconsejable. Las úlceras localizadas cerca de la unión gastroesofágica pueden necesitar una intervención más radical, como una gastrectomía subtotal con esofagogastroyeyunostomía en Y de Roux (técnica de Csendes). Una intervención quirúrgica menos drástica consiste en llevar a cabo antrectomía, biop-

sia intraoperatoria de la úlcera y vagotomía (técnica de Kelling-Madlener) y quizá esté indicada en individuos debilitados con úlcera gástrica alta. Con esta técnica, la tasa de recurrencia de la úlcera se aproxima a 30%.

Complicaciones relacionadas con la cirugía Las complicaciones observadas después de la cirugía de la PUD se vinculan sobre todo con la extensión de la modificación anatómica realizada. La alteración mínima (vagotomía supraselectiva) se vincula con la tasa más alta de recurrencias de la úlcera y la más baja de trastornos del tubo digestivo. Las técnicas quirúrgicas más radicales presentan una tasa más baja de recurrencias de la úlcera, pero la mayor incidencia de disfunciones del tubo digestivo. En conjunto, la morbilidad y la mortalidad relacionadas con estas técnicas son bastante bajas. La morbilidad vinculada con la vagotomía y la antrectomía o la piloroplastia es ≤5% y la mortalidad se aproxima a 1%. La vagotomía supraselectiva tiene tasas de morbilidad y mortalidad más bajas, de 1 y 0.3%, respectivamente.

Además de las posibles consecuencias tempranas de cualquier intervención quirúrgica intraabdominal (hemorragia, infección, tromboembolia), se pueden producir gastroparesia, goteo del muñón duodenal y obstrucción del asa aferente.

Úlcera recurrente El riesgo de recurrencia de la úlcera se relaciona de forma directa con la técnica utilizada. Las que reaparecen después de una resección gástrica parcial tienden a generarse en la anastomosis (úlcera anastomótica o marginal). El dolor abdominal epigástrico es el síntoma de presentación más frecuente (>90%). La intensidad y la duración del dolor tienden a ser más progresivas que las observadas con las úlceras duodenales antes de la intervención quirúrgica.

Las úlceras pueden recurrir por diversas razones, como vagotomía incompleta, drenaje inadecuado, antro retenido y, con menor probabilidad, persistencia o recurrencia de la infección por *H. pylori.* Es preciso excluir el ZES antes de la intervención quirúrgica. El empleo subrepticio de NSAID es una razón de úlceras recurrentes después de la cirugía, en especial si lo que orilló a la intervención inicial fue una úlcera inducida por esos fármacos. Cuando se han excluido *H. pylori* y NSAID como factores etiológicos, es necesario explorar la posibilidad de una vagotomía incompleta o un antro gástrico retenido. En este último caso hay que determinar los valores plasmáticos de gastrina en ayuno. Si están elevados, se debe considerar la posibilidad de antro retenido o ZES (véase más adelante). La vagotomía incompleta puede descartarse sólo con un análisis del ácido gástrico combinado con alimentación simulada. En esta prueba se mide la secreción de ácido gástrico mientras el paciente ve, huele y mastica una comida (sin deglutirla). Con este estudio se valora la fase cefálica de la secreción gástrica, que está mediada por el neumogástrico. Un incremento de la secreción de ácido gástrico como respuesta a la comida simulada es prueba de que el nervio neumogástrico está intacto. Una elevación de las concentraciones de polipéptido pancreático sérico >50% en los 30 min siguientes a una alimentación fingida también sugieren nervio vago intacto.

El tratamiento médico con antagonistas de H_2 hace posible la cicatrización de las úlceras posoperatorias en 70 a 90% de los pacientes. La eficacia de los PPI no está del todo confirmada en este grupo de enfermos, pero se pueden esperar tasas más altas de cicatrización que las obtenidas con los antagonistas de H_2. Tal vez sea necesario repetir la intervención quirúrgica (vagotomía completa, gastrectomía parcial) en un pequeño subgrupo de personas que no responden a un tratamiento médico agudo.

Síndromes del asa aferente Aunque rara vez se ven hoy en día como consecuencia de una menor práctica de la anastomosis de Billroth II, pueden ocurrir dos tipos de síndrome de asa aferente en pacientes sometidos a resección gástrica parcial de este tipo. El más común es la proliferación bacteriana en el asa aferente a causa de la estasis. Los individuos pueden experimentar dolor abdominal posprandial, distensión abdominal y diarrea, acompañados de malabsorción de grasas y vitamina B_{12}. Los casos resistentes a los antimicrobianos pueden requerir la revisión quirúrgica del asa. El otro síndrome del asa aferente, menos común, puede presentarse con dolor abdominal intenso y distensión que aparece 20 a 60 min después de las comidas. Al dolor le siguen con frecuencia náusea y vómito de material con contenido biliar. Tanto el dolor como la distensión pueden mejorar con el vómito. Se presupone que la causa de este cuadro clínico es un drenaje incompleto de la bilis y las secreciones pancreáticas del asa aferente, que está parcialmente obstruida. Los casos resistentes a las medidas dietéticas quizá necesiten revisión quirúrgica o conversión de anastomosis de Billroth II a gastroyeyunostomía en Y de Roux.

Síndrome de vaciamiento gástrico rápido Este síndrome consiste en signos y síntomas vasomotores y del tubo digestivo y ocurre en pacientes sometidos a vagotomía y drenaje (en especial con las técnicas de Billroth). Hay dos fases de la evacuación gástrica rápida, la temprana y la tardía. La primera tiene lugar 15 a 30 min después de las comidas y consiste en molestias abdominales tipo cólico, náusea, diarrea, eructos, taquicardia, palpitaciones, diaforesis, mareo ligero y, en raras ocasiones, síncope. Estos signos y síntomas se producen por el rápido vaciamiento de los contenidos gástricos hiperosmolares en el intestino delgado, lo cual propicia la salida de líquido hacia la luz intestinal, con contracción del volumen plasmático y distensión intestinal aguda. Se asume que la liberación de hormonas vasoactivas del tubo digestivo (polipéptido intestinal vasoactivo, neurotensina, motilina) también puede intervenir en este padecimiento.

La fase tardía de la evacuación gástrica rápida se produce por lo general 90 min a 3 h después de las comidas. Durante esta fase predominan los síntomas vasomotores (mareo ligero, diaforesis, palpitaciones, taquicardia y síncope). Se cree que este componente de la evacuación gástrica rápida es consecutivo a la hipoglucemia producida por una liberación excesiva de insulina.

El síndrome de evacuación gástrica rápida es más notorio después de las comidas ricas en carbohidratos simples (en especial sacarosa) y de gran osmolaridad. La ingestión de grandes cantidades de líquidos también puede contribuir a su aparición. Hasta 50% de los pacientes con vagotomía y drenaje puede experimentar estos síntomas en alguna medida. Los signos y los síntomas mejoran con frecuencia con el tiempo, aunque en 1% de los pacientes tal vez se presente un cuadro clínico grave y prolongado.

Las modificaciones dietéticas son la clave del tratamiento de los sujetos con síndrome de evacuación gástrica rápida. La ingestión de comidas en pequeña cantidad y muchas veces al día (seis), sin carbohidratos simples y con la eliminación de los líquidos de las comidas, son las medidas más importantes. Este tratamiento dietético se complementa con antidiarreicos y anticolinérgicos. La goma guar y la pectina, que incrementan la viscosidad del contenido intraluminal, pueden ser beneficiosas en personas más sintomáticas. En el tratamiento de las fases tardías del vaciamiento rápido ha sido benéfica la acarbosa, un inhibidor de la glucosidasa α que retrasa la digestión de carbohidratos ingeridos. Asimismo, el análogo de la somatostatina octreótido ha sido útil en los casos resistentes a la dieta. Este fármaco se administra por vía subcutánea (50 μg c/8 h), con ajuste de la dosis en función de la respuesta clínica. Una preparación de octreótido de depósito, de acción prolongada, puede administrarse cada 28 días y proporciona alivio sintomático comparable al fármaco de acción corta. Además, los pacientes aumentan de peso y la calidad de vida parece ser mejor con la preparación de acción prolongada.

Diarrea posvagotomía Hasta 10% de los pacientes tal vez solicite atención médica para el tratamiento de la diarrea posvagotomía. Esta complicación se observa con mayor frecuencia después de la vagotomía troncal, practicada rara vez hoy en día. Las personas tal vez se quejen de diarrea intermitente que suele ocurrir 1 o 2 h después de las comidas. En ocasiones, los síntomas son graves y constantes. El cuadro clínico se debe a un trastorno de la motilidad originado por la interrupción de las fibras vagales que inervan el intestino. Otros factores pueden ser decremento de la absorción de nutrimentos (véase más adelante), mayor excreción de ácidos biliares y liberación de factores luminales que favorecen la secreción. La administración de difenoxilato o loperamida es útil con frecuencia para controlar los síntomas. Quizá también sea útil en los casos graves el agente quelante de sales biliares colestiramina. La inversión quirúrgica de un segmento de 10 cm de yeyuno reduce en grado considerable el número de deposiciones en un subgrupo de estos pacientes.

Gastropatía por reflujo biliar Un subgrupo de los enfermos sujetos a gastrectomía parcial presenta un cuadro clínico consistente en dolor abdominal, saciedad temprana, náusea y vómito y, como único dato, un eritema mucoso en el estómago restante. El estudio histológico de la mucosa gástrica revela una inflamación mínima, si bien con presencia de lesión en las células epiteliales. Este padecimiento se clasifica como gastropatía o gastritis por reflujo biliar o alcalino. Aunque se ha referido el reflujo biliar como causa de este trastorno, su mecanismo se desconoce. Los fármacos procinéticos, colestiramina y sucralfato han mostrado cierta eficacia terapéutica. Los síntomas graves y resistentes requieren algunas veces la realización de una gammagrafía con ^{99m}Tc-HIDA para demostrar la presencia de reflujo o una prueba de

sobrecarga alcalina, en la cual se infunde en el estómago NaOH 0.1 *N*, a fin de reproducir los síntomas del paciente. En los casos graves se ha practicado una derivación quirúrgica de las secreciones pancreatobiliares, para separarlas del estómago restante mediante una gastroyeyunostomía en Y de Roux, utilizando un asa larga de Roux (50 a 60 cm). El vómito biliar mejora, aunque pueden persistir la saciedad temprana y la distensión hasta en 50% de los casos.

Mala digestión y malabsorción Es posible la pérdida de peso hasta en 60% de los pacientes después de llevar a cabo una resección gástrica parcial. Los sujetos pueden experimentar pérdida de peso de 10% del peso corporal, el cual se estabiliza en los 3 meses siguientes a la operación. Un componente importante de este adelgazamiento es la disminución de la ingestión. Sin embargo, también puede aparecer esteatorrea leve. Las razones de la mala digestión o la absorción deficiente son descenso de la síntesis de ácido gástrico, vaciamiento rápido del estómago, decremento de la dispersión de los alimentos en el estómago, menor concentración luminal de bilis y respuesta secretora pancreática a la ingestión, así como tránsito intestinal rápido.

Después de la gastrectomía parcial se puede observar descenso de los valores séricos de vitamina B_{12}. Esto casi nunca se debe a déficit del factor intrínseco (IF), dado que en la antrectomía se elimina un número mínimo de células parietales (origen del IF). El decremento de la vitamina B_{12} puede deberse a que las bacterias en proliferación compiten por ella o a que la hipoclorhidria impide separarla de la proteína a la que está unida.

La anemia ferropénica puede ser una consecuencia del trastorno de la absorción del hierro de la dieta en los pacientes con gastroyeyunostomía de Billroth II. La absorción de sales de hierro es normal en estos individuos, por lo cual es de esperar una respuesta favorable al aporte oral de complementos férricos. En estos casos también puede surgir un déficit de folato con anemia concomitante. Tal deficiencia suele ser consecutiva al decremento de la absorción o la ingestión.

La malabsorción de vitamina D y calcio, que produce osteoporosis y osteomalacia, es frecuente después de gastrectomía parcial y gastroyeyunostomía (Billroth II). La osteomalacia puede ocurrir como complicación tardía hasta en 25% de los pacientes sometidos a gastrectomía parcial. Las fracturas óseas son el doble de frecuentes en los varones después de intervención quirúrgica gástrica en comparación con la población testigo. Pueden pasar años antes de que las radiografías demuestren la disminución de la densidad ósea. En los sujetos con osteomalacia es posible identificar elevación de la fosfatasa alcalina, reducción del calcio sérico, dolor óseo y fracturas patológicas. La gran incidencia de estos trastornos en este subgrupo de enfermos justifica tratarlos con vitamina D y complementos de calcio por tiempo indefinido. El tratamiento reviste especial importancia en las mujeres. La deficiencia de cobre también se ha notificado en pacientes sometidos a operaciones que impiden el paso a través del duodeno, sitio donde se absorbe sobre todo el cobre. Los sujetos pueden presentarse con un síndrome poco común que incluye ataxia, mielopatía y neuropatía periférica.

Adenocarcinoma gástrico La incidencia de adenocarcinoma del muñón gástrico se incrementa 15 años después de la resección. Algunos autores han publicado un incremento de cuatro a cinco veces de cáncer gástrico 20 a 25 años después de la resección. La patogenia no es clara, pero puede incluir reflujo alcalino, proliferación bacteriana o hipoclorhidria. No se ha dilucidado la participación de la detección endoscópica y la mayor parte de las guías no recomienda su uso.

Complicaciones adicionales Se ha informado esofagitis por reflujo y mayor incidencia de cálculos biliares y colecistitis en pacientes sometidos a gastrectomía subtotal. Esto último parece deberse a la menor contractilidad de la vesícula biliar relacionada con la vagotomía y la falta de paso de los alimentos a través del duodeno, lo que produce disminución de la liberación posprandial de colecistocinina.

TRASTORNOS RELACIONADOS

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

El síndrome de Zollinger-Ellison se define por diátesis grave de úlcera péptica secundaria a hipersecreción gástrica de ácido por liberación no regulada de gastrina a partir de tumores endocrinos que se originan en células no β (gastrinomas). Al inicio, el ZES se tipificó como una ulceración agresiva y resistente al tratamiento, en la cual la gastrectomía total proporcionaba la única oportunidad para mejorar la supervivencia. Hoy en día, puede curarse mediante la resección quirúrgica hasta en 40% de los pacientes.

Epidemiología La frecuencia verdadera del ZES se desconoce pero los cálculos indican que varía de 0.1-1% en las personas que acuden con PUD y entre 0.1-3 individuos por año son diagnosticados con esta enfermedad rara. Es ligeramente más frecuente en mujeres que en varones y la mayoría de los pacientes se diagnostica entre los 30 y 50 años de edad. Los gastrinomas se clasifican como tumores esporádicos (80%) y aquellos relacionados con neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) de tipo 1 (véase más adelante). La amplia disponibilidad y el uso de PPI han originado una disminución de la referencia de pacientes para valoración por gastrinomas, retraso del diagnóstico y más diagnósticos positivos falsos de ZES. En realidad, el diagnóstico puede retrasarse por 6 o más años después de la aparición de los síntomas consistentes con ZES.

Fisiopatología La hipergastrinemia surgida a partir de un tumor autónomo es la causa de las manifestaciones clínicas del ZES. La gastrina estimula la secreción de ácido a través de los receptores de gastrina presentes en las células parietales, lo cual da lugar a la liberación de histamina de las células enterocromafines. La gastrina también tiene una acción trófica sobre las células epiteliales gástricas. La hipergastrinemia de larga duración provoca un notable incremento de la secreción de ácido gástrico, tanto por estimulación de las células parietales como por aumento de su masa celular. La elevación de la secreción de ácido gástrico causa úlcera péptica, esofagitis erosiva y diarrea.

Distribución del tumor Los primeros estudios sugerían que la mayor parte de los gastrinomas se producía en el páncreas, pero una cantidad notable de lesiones es extrapancreática. Alrededor de 80% de estos tumores se identifica dentro del hipotético triángulo de los gastrinomas (confluencia de los conductos cístico y colédoco por arriba, unión de la segunda con la tercera porción del duodeno por abajo y unión del cuello y el cuerpo del páncreas medialmente). Los tumores duodenales constituyen las lesiones no pancreáticas más frecuentes; entre 50 y 75% de los gastrinomas se reconocen en esa zona. Los tumores duodenales son pequeños, de lento crecimiento y tienen menos probabilidad de proyectar metástasis que las lesiones pancreáticas. Otras localizaciones extrapancreáticas menos habituales son estómago, huesos, ovarios, corazón, hígado y ganglios linfáticos. Más de 60% de los tumores se consideran malignos y 30-50% de los enfermos presenta múltiples lesiones o enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Desde el punto de vista histológico, las células productoras de gastrina están bien diferenciadas y expresan marcadores típicos de las neoplasias endocrinas (cromogranina, enolasa neuroespecífica).

Manifestaciones clínicas La hipersecreción de ácido gástrico produce los signos y los síntomas observados en los sujetos con ZES. La úlcera péptica es la manifestación clínica más frecuente y ocurre en >90% de los enfermos con gastrinoma. La presentación inicial y la localización de la úlcera (bulbo duodenal) pueden ser indistinguibles de las propias de la úlcera péptica común. Las situaciones clínicas que deben hacer sospechar la presencia de un gastrinoma son las úlceras de ubicaciones insólitas (segunda parte del duodeno y más abajo), las resistentes al tratamiento médico habitual, las que recurren después de una intervención quirúrgica reductora de la secreción ácida, las que presentan complicaciones evidentes (hemorragia, obstrucción y perforación) o las que ocurren en ausencia de *H. pylori* o ingestión de NSAID. Hay síntomas de origen esofágico hasta en 66% de los pacientes con ZES, con un espectro que varía entre la esofagitis leve y la ulceración manifiesta con estenosis y mucosa de Barrett.

La diarrea es la siguiente manifestación clínica más habitual y aparece hasta en 50% de los individuos; aunque muchas veces ésta se vincula con úlcera péptica, puede presentarse también de manera independiente. La causa de la diarrea es multifactorial y consecuencia de la notable sobrecarga de volumen del intestino delgado, la inactivación de las enzimas pancreáticas por el ácido y la lesión de la superficie del epitelio intestinal por el ácido. La lesión epitelial puede causar mala digestión y malabsorción leves de nutrimentos. La diarrea tiene también un componente secretor producido por el efecto estimulador directo de la gastrina sobre los enterocitos o por la secreción concomitante de otras hormonas por el tumor, como el péptido intestinal vasoactivo.

Los gastrinomas surgen en presencia del síndrome MEN 1 **(caps. 80 y 381)** en casi 25% de los pacientes. Este trastorno autosómico dominante afecta sobre todo a tres órganos: glándulas paratiroides (80 a 90%), páncreas (40 a 80%) e hipófisis (30 a 60%). El síndrome es efecto de mutaciones desactivadoras del gen supresor de tumores *MEN1*, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 11q13. El gen codifica a la menina, que tiene una función importante en la replicación del DNA y la regulación de

la transcripción. El diagnóstico genético se establece por secuenciación del gen *MEN1*, que puede revelar mutaciones en 70-90% de los casos típicos de MEN 1. Una familia puede tener una mutación desconocida, lo cual hace imposible el diagnóstico genético y por tanto ciertos individuos pueden requerir diagnóstico clínico, que depende de la existencia de tumores en dos de tres órganos endocrinos (paratiroides, páncreas/duodeno o hipófisis) o bien de antecedentes familiares de MEN 1 y uno de los tumores en órganos endocrinos. En virtud del efecto estimulador del calcio en la secreción gástrica, el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia observados en enfermos con MEN 1 pueden tener un efecto directo en la enfermedad ulcerosa. La resolución de la hipercalcemia por paratiroidectomía reduce la gastrina y la producción de ácido gástrico en personas con gastrinoma. Una característica distintiva adicional en pacientes con ZES y MEN 1 es la elevada incidencia de tumor carcinoide gástrico (en comparación con individuos con gastrinomas esporádicos). El ZES que se presenta y diagnostica en etapas tempranas en sujetos con MEN 1 puede tener una evolución más lenta en comparación con el gastrinoma esporádico. Los gastrinomas tienden a ser más pequeños, múltiples y se ubican en la pared duodenal más a menudo de lo que se observa en personas con ZES esporádico. Establecer el diagnóstico de MEN 1 es crítico a fin de proporcionar asesoramiento genético a los pacientes y sus familiares y también para determinar el método quirúrgico recomendado. Por tanto, en los pacientes con gastrinomas se debe buscar MEN I interrogando de manera detallada los antecedentes heredofamiliares y obteniendo diversos indicadores séricos como concentraciones de calcio, hormona paratiroidea, prolactina y polipéptido pancreático.

Diagnóstico Las mediciones bioquímicas de secreción de ácido y gastrina en sujetos con sospecha de ZES desempeñan una función importante para establecer este diagnóstico infrecuente. Muchas veces, en casos de sospecha de ZES, se inicia tratamiento con PPI en un esfuerzo por atenuar los síntomas y reducir la probabilidad de complicaciones relacionadas con la exposición al ácido. La presencia de PPI, que disminuye la secreción de ácido y puede elevar las concentraciones de gastrina en ayuno en individuos normales, hace posible establecer el diagnóstico en aquellos individuos con ciertas dificultades para el diagnóstico. Se ha descrito morbilidad significativa relacionada con las diátesis pépticas cuando se interrumpe el tratamiento con PPI en enfermos con gastrinoma; por tanto, está indicada la interrupción sistemática de estos fármacos (véase más adelante). El primer paso en la valoración de un paciente con probable ZES consiste en obtener las concentraciones de gastrina en ayuno. Varios indicios clínicos hacen surgir la sospecha de este diagnóstico, los cuales se muestran en el **cuadro 317-9**. Las concentraciones de gastrina en ayuno obtenidas con métodos fiables suelen ser <150 pg/mL. Una concentración normal de gastrina en ayuno en dos ocasiones separadas, en especial en personas que reciben PPI, prácticamente descarta el diagnóstico. Casi todos los individuos con gastrinoma muestran concentraciones de gastrina >150 a 200 pg/mL. Las mediciones de gastrina en ayuno deben repetirse para confirmar la sospecha clínica. Algunos análisis bioquímicos comerciales utilizados para la medición de gastrina sérica pueden ser imprecisos. La especificidad variable de los anticuerpos utilizados ha registrado resultados positivos y negativos falsos de las concentraciones de gastrina en ayuno, lo que dificulta establecer un diagnóstico preciso de ZES.

Múltiples alteraciones pueden producir incremento de las concentraciones de gastrina en ayuno, la más frecuente de las cuales es la hipoclorhidria gástrica y la aclorhidria, con o sin anemia perniciosa. El ácido gástrico induce inhibición por retroalimentación de la liberación de gastrina.

CUADRO 317-9 Cuantificación de gastrina sérica en ayuno
Úlceras múltiples
Úlceras en sitios poco comunes; cuadro que se acompaña de esofagitis intensa; úlceras resistentes al tratamiento, con recurrencias frecuentes; en caso de no ingerir NSAID o tener infección por *H. pylori*
Individuos con úlceras en espera de una intervención quirúrgica
Antecedente familiar extenso de ulceropatía péptica
Lapso después de operar una úlcera recurrente
Hiperclorhidria basal
Diarrea o esteatorrea no explicada
Hipercalcemia
Antecedente familiar de tumor de islotes pancreáticos, hipófisis o paratiroides
Pliegues gástricos o duodenales prominentes

Una menor producción de ácido provoca la falla subsiguiente en la vía inhibidora por retroalimentación, lo que da lugar a hipergastrinemia neta. Las concentraciones de gastrina se hallan elevadas en pacientes que consumen fármacos antisecretores para el tratamiento de los trastornos acidopépticos y dispepsia. La infección por *H. pylori* también produce hipergastrinemia. Causas adicionales del incremento de gastrina incluyen antro gástrico retenido, hiperplasia de células G, obstrucción pilórica, insuficiencia renal, obstrucción masiva de intestino delgado y alteraciones como artritis reumatoide, vitiligo, diabetes mellitus y feocromocitoma. Aunque las concentraciones de gastrina en ayuno >10 veces de lo normal son muy sugestivas de ZES, dos terceras partes de los pacientes muestran concentraciones de gastrina en ayuno que se superponen a las concentraciones registradas en los trastornos más comunes ya mencionados, en especial si el enfermo ha recibido PPI. El efecto de los PPI en las concentraciones de gastrina y la secreción de ácido persiste varios días después de interrumpir los PPI; por tanto, deben interrumpirse al menos 7 días antes de la realización de la prueba. Durante este periodo, el paciente debe recibir un antagonista de la histamina H_2, como la famotidina, dos o tres veces por día. Ese tipo de fármaco tiene un efecto más corto en la secreción de gastrina y ácido y debe interrumpirse 24 h antes de cuantificar las concentraciones de gastrina en ayuno o para realizar alguna de las pruebas descritas más adelante. El paciente puede ingerir antiácidos al final del día y los suspende unas 12 h antes de efectuar la prueba. Es fundamental considerar las complicaciones relacionadas con la hipersecreción de ácido gástrico durante el periodo en que se interrumpe la administración de PPI.

El siguiente paso para establecer el diagnóstico bioquímico de gastrinoma consiste en valorar la secreción de ácido. No es necesario realizar nada más si se identifica una menor producción de ácido en ausencia de PPI. Puede medirse el pH del líquido gástrico obtenido durante la endoscopia o mediante aspiración nasogástrica; un pH <3 sugiere gastrinoma, pero un pH >3 no es de utilidad para descartar el diagnóstico. En tales situaciones, en las que el pH es >3, debe solicitarse análisis formal del ácido gástrico si dicho estudio está disponible. La producción basal de ácido gástrico normal en pacientes sometidos a cirugía no gástrica suele ser <5 meq/h. Una BAO >15 meq/h en presencia de hipergastrinemia se considera patognomónica de ZES, aunque hasta 12% de los individuos con PUD común puede tener elevación de BAO en un grado menor que puede superponerse a las concentraciones registradas en individuos con ZES. En un esfuerzo por mejorar la sensibilidad y especificidad de los estudios de secreción gástrica se ha utilizado la proporción de BAO/MAO mediante administración intravenosa de pentagastrina como una forma de incrementar al máximo la producción de ácido; una proporción BAO/MAO >0.6 es indicativa de ZES. La pentagastrina no se encuentra disponible en Estados Unidos, lo cual hace prácticamente imposible la medición de MAO. Se ha desarrollado un método endoscópico para la cuantificación de la producción de ácido gástrico, pero se requiere validación.

Las pruebas de inducción de gastrina se han creado para intentar distinguir las diferentes causas de hipergastrinemia y son útiles sobre todo en los pacientes con estudios secretores de ácido indeterminados. Estas pruebas son la de estimulación de secretina y el estudio de infusión de calcio. La prueba de inducción de gastrina más sensible y específica para el diagnóstico del gastrinoma es el estudio de secretina. Un incremento de la gastrina ≥120 pg en los 15 min siguientes a la inyección de secretina tiene sensibilidad y especificidad >90% para el ZES. La hipoclorhidria o la aclorhidria inducidas por PPI genera una prueba de secretina positiva falsa, por lo cual es importante interrumpir este fármaco 1 semana antes de efectuar la prueba.

El estudio con calcio es menos sensible y específico que la prueba de secretina, además de que es más laborioso y tiene más probabilidades de causar efectos secundarios, por lo cual se utiliza rara vez cuando las manifestaciones clínicas del paciente indican ZES, pero el resultado de la prueba de secretina es dudoso.

Localización del tumor Una vez que se ha confirmado el diagnóstico bioquímico de gastrinoma es necesario localizar el tumor. Se han empleado múltiples estudios de imagen en un esfuerzo por mejorar la capacidad de detección del tumor **(cuadro 317-10)**. La amplia gama de susceptibilidades se debe a las tasas variables de éxito alcanzadas por los diferentes grupos de investigadores. La ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) permite obtener imágenes del páncreas con gran resolución (<5 mm). Esta modalidad es de particular utilidad para excluir neoplasias pequeñas en el páncreas y valorar la presencia de ganglios linfáticos circundantes, así como afección vascular, pero no es muy sensible para reconocer lesiones duodenales. Varios tipos de tumores endocrinos expresan receptores de superficie celular para somatostatina, específicamente el subtipo 2 (SSTR2).

CUADRO 317-10 Sensibilidad de los estudios de imagen en el síndrome de Zollinger-Ellison

ESTUDIO	SENSIBILIDAD (%)	
	GASTRINOMA PRIMARIO	GASTRINOMA METASTÁSICO
Ecografía	21 a 28	14
CT	55 a 70	>85
Angiografía selectiva	35 a 68	33-86
Muestra de vena porta	70 a 90	N/A
SASI	55 a 78	41
MRI	55 a 70	>85
Gammagrafía con octreótido	67 a 86	80-100
EUS	80 a 100	N/A

CT, tomografía computarizada; EUS, ecografía endoscópica; MRI, imagen por resonancia magnética; gammagrafía con octreótido, exploración con pentreótido marcado con ^{111}In; SASI, inyección arterial selectiva de secretina (*selective arterial secretin injection*).

Esto permite la ubicación, estadificación y pronóstico de la respuesta terapéutica a los análogos de la somatostatina (véase adelante) por gastrinomas. La herramienta gammagráfica funcional original que mide la captación del análogo estable de la somatostatina ^{111}In-pentreótido (OctreoScan) ha demostrado un índice de sensibilidad y especificidad >80%. En fecha reciente se creó la PET-CT con ^{68}Ga-DOTATATE y es mejor que el OctreoScan para valorar la presencia de un tumor en los pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados como gastrinomas, con una sensibilidad y especificidad >90%, por lo que constituye el estudio imagenológico funcional de elección cuando se cuenta con él.

Hasta 50% de los pacientes presenta enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El éxito en el control de la hipersecreción de ácido gástrico ha cambiado el énfasis del tratamiento al conseguir la curación mediante la intervención quirúrgica. La detección del tumor primario y la exclusión de enfermedad metastásica son esenciales ante este cambio en el objetivo terapéutico. Una vez que se confirma el diagnóstico bioquímico, se realiza al paciente una CT de abdomen, MRI o OctreoScan/PET-CT con ^{68}Ga-DOTATATE (dependiendo de la disponibilidad) para excluir la posibilidad de cáncer metastásico. Cuando se descarta enfermedad metastásica, un cirujano experto en cirugía endocrina puede intentar la laparotomía exploradora con ecografía transoperatoria o transiluminación. En otros centros hospitalarios, antes de la cirugía se realiza una exploración cuidadosa de la región peripancreática con ecografía endoscópica, acompañada por exploración endoscópica del duodeno en busca de tumores primarios. La inyección selectiva arterial de secretina puede ser de utilidad para la localización de tumores en un subgrupo de enfermos. La extensión del diagnóstico y el método quirúrgico debe equilibrarse de forma cuidadosa con las condiciones fisiológicas generales del paciente y la evolución natural de un gastrinoma de lento crecimiento.

TRATAMIENTO
Síndrome de Zollinger-Ellison

El tratamiento de los tumores endocrinos funcionales está dirigido al alivio de los signos y los síntomas relacionados con la sobreproducción hormonal, la resección curativa del tumor y el intento de controlar el crecimiento de la enfermedad metastásica.

Los PPI son el tratamiento preferido y han disminuido la necesidad de practicar gastrectomía total. Al inicio, las dosis de PPI tienden a ser más altas que las utilizadas para el tratamiento del reflujo gastroesofágico o la úlcera péptica. La dosis inicial de omeprazol, lansoprazol, rabeprazol o esomeprazol debe encontrarse en el límite de 60 mg en dosis divididas en un periodo de 24 h. La dosificación puede ajustarse para lograr una BAO <10 meq/h (durante los efectos farmacológicos) en pacientes no sometidos a intervención quirúrgica y <5 meq/h en personas que han sido objeto con anterioridad de cirugía para reducir la producción de ácido. Los análogos de la somatostatina tienen efectos inhibidores sobre la liberación de gastrina en tumores que poseen receptores e inhiben la secreción de ácido gástrico en cierta medida, pero los PPI tienen la ventaja de reducir la actividad de las células parietales en un menor grado. Pese a esto, el octreótido puede considerarse como tratamiento auxiliar de los PPI en individuos con tumores que expresan receptores de somatostatina y tienen síntomas acidopépticos de difícil control con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones.

El propósito final de la intervención quirúrgica es lograr la curación definitiva. Al conocer mejor la distribución del tumor, se han obtenido tasas inmediatas de curación hasta de 33% con intervalos sin cáncer de 10 años incluso de 95% en algunos sujetos con gastrinoma sometidos a cirugía. El resultado positivo depende en gran parte de la experiencia del equipo quirúrgico que trata estos tumores infrecuentes. El tratamiento quirúrgico del gastrinoma en los enfermos con MEN 1 es aún controversial por la dificultad para eliminar la tumoración en estos pacientes. A diferencia de los resultados posoperatorios alentadores observados en los individuos con la variedad esporádica, sólo 6% de los enfermos con MEN 1 carece de este tumor 5 años después de la intervención quirúrgica. Además, a diferencia de los pacientes con ZES esporádico, la evolución clínica de personas con MEN 1 es benigna y rara vez ocasiona mortalidad relacionada con enfermedad, por lo que se recomienda diferir la operación temprana. Algunos grupos sugieren la cirugía sólo si se documenta con claridad la presencia de una lesión, no metastásica, mediante estudios estructurales. Otros autores recomiendan un método más intensivo, en el cual se explora a todos los pacientes sin metástasis hepáticas y todos los tumores detectados en el duodeno se someten a resección; esto se continúa con enucleación de las lesiones en la cabeza pancreática seguida de pancreatectomía distal. Los resultados de los dos métodos no se han definido con claridad. Las intervenciones quirúrgicas laparoscópicas pueden proporcionar un método atractivo en el futuro, pero hasta la fecha parece tener beneficios limitados en sujetos con gastrinoma porque un porcentaje significativo de los tumores puede ser extrapancreático y difícil de localizar con un método laparoscópico. Por último, los pacientes seleccionados para cirugía deben ser individuos cuyo estado de salud les permita tolerar operaciones más agresivas y obtener beneficios a largo plazo de tales intervenciones, a menudo incluso después de 10 años.

Por lo general, el tratamiento de los tumores endocrinos metastásicos aún es deficiente; los gastrinomas no son la excepción. En vista de que en muchos casos el tumor crece de forma inconstante y muchas personas con metástasis permanecen estables durante periodos bastante prolongados, muchos médicos recomiendan evitar el tratamiento dirigido contra el tumor hasta que es imposible detener su avance o aparecen síntomas resistentes a los PPI. Ciertas medidas médicas, como el tratamiento biológico (IFN-α, análogos de la somatostatina de acción prolongada, isótopos radiactivos de receptores peptídicos), la quimioterapia (estreptozotocina, 5-fluorouracilo y doxorrubicina) y la embolización de la arteria hepática tienen efectos adversos considerables sin que la supervivencia se prolongue de manera notable. El uso de temozolomida con capecitabina ha demostrado una regresión radiográfica y una supervivencia sin avance en los pacientes con NET bien diferenciado en el rango de 70% y 18 meses, respectivamente. El tratamiento por vía general con análogos de somatostatina radiomarcados (radiomarcación de receptores peptídicos, PRRT, *peptide receptor radiotherapy*) se ha utilizado para los tumores neuroendocrinos metastásicos y al parecer es muy prometedor en términos radiográficos, sintomáticos y de supervivencia sin avance, pero se necesitan más estudios. También se valoran ahora otros tratamientos novedosos, como la ablación con radiofrecuencia o la crioablación de las lesiones hepáticas, así como la aplicación de fármacos que bloquean la vía de receptores de crecimiento endotelial vascular (sunitinib) o el destinatario mamífero de la rapamicina **(cap. 80)**.

Los tratamientos quirúrgicos que incluyen la citorreducción y el trasplante hepático para metástasis hepáticas han mostrado beneficios limitados.

Las tasas de supervivencia globales a los 5 y 10 años de los pacientes con gastrinoma son de 62 a 75% y 47 a 53%, respectivamente. Los individuos en quienes es posible resecar todo el tumor o en aquellos en que la laparotomía es negativa tienen tasas de supervivencia a 5 y 10 años >90%. Los pacientes en los que se efectúa una resección incompleta del tumor muestran supervivencia a 5 y 10 años de 43 y 25%, respectivamente, mientras que los sujetos que presentan metástasis hepáticas revelan supervivencia <20% a los 5 años. Los indicadores pronósticos favorables son localización de los tumores primarios en la pared duodenal, tumores aislados de los ganglios linfáticos, presencia de MEN 1 y neoplasias indetectables en la exploración quirúrgica. El pronóstico es insatisfactorio en personas cuya enfermedad ha durado menos tiempo, en casos de valores mayores de gastrina (>10 000 pg/mL), presencia de grandes tumoraciones primarias en páncreas (>3 cm de diámetro), diseminación metastásica en ganglios linfáticos, hígado y

huesos, así como en el síndrome de Cushing. La proliferación y el crecimiento rápido de las metástasis hepáticas también son un signo que anticipa un resultado malo.

LESIÓN DE LA MUCOSA RELACIONADA CON ESTRÉS

Los pacientes en estado de choque, septicemia, quemaduras masivas, traumatismos graves o traumatismos craneoencefálicos pueden experimentar alteraciones erosivas agudas de la mucosa gástrica o úlceras manifiestas con hemorragia. Denominadas úlceras o gastritis aguda, estas lesiones se observan más a menudo en las porciones del estómago productoras de ácido (fondo y cuerpo). La presentación más común suele ser la hemorragia digestiva, que puede ser mínima, pero que puede amenazar la vida del paciente. La insuficiencia respiratoria que necesita ventilación mecánica y la coagulopatía subyacente son factores de riesgo de hemorragia, que tiende a presentarse 48 a 72 h después de la lesión o agresión aguda.

Desde el punto de vista histológico, las lesiones por estrés no contienen inflamación o *H. pylori*, de tal modo que el término "gastritis" es incorrecto. Aunque la elevación de la secreción de ácido gástrico puede identificarse en pacientes con úlceras agudas después del traumatismo cefálico (úlceras de Cushing) y quemaduras graves (úlceras de Curling), la isquemia de la mucosa, la pérdida de las barreras protectoras normales del estómago, la liberación sistémica de citocinas, la baja motilidad del tubo digestivo y la tensión oxidativa también participan de manera notable en la patogenia. El ácido debe contribuir a la lesión en virtud de que se observa una reducción significativa cuando se utilizan inhibidores de ácido como profilaxis para la gastritis por estrés.

La mejoría en el tratamiento general de pacientes en la unidad de cuidados intensivos ha llevado a una reducción significativa de la incidencia de hemorragia gastrointestinal por úlceras por estrés. La disminución calculada de la hemorragia es de 20 a 30% a <5%. Esta mejoría ha suscitado cierta controversia con respecto a la necesidad del tratamiento profiláctico. La elevada mortalidad relacionada con la hemorragia gastrointestinal profusa en clínica inducida por esfuerzo (>40%) y el beneficio limitado del tratamiento médico (endoscópico, angiográfico) y quirúrgico en pacientes con hemorragia que causa compromiso hemodinámico relacionado con úlceras o gastritis por estrés apoyan el uso de medidas preventivas en individuos con alto riesgo (enfermos con ventilación mecánica, coagulopatía, falla de múltiples órganos o quemaduras graves). Un metaanálisis que comparó los antagonistas H_2 con los PPI para la prevención de las úlceras agudas de importancia clínica y hemorragia gastrointestinal evidente demostró la superioridad de los PPI, sin el incremento del riesgo de infecciones nosocomiales, mayor mortalidad o estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos. Por tanto, los PPI son el tratamiento preferido para la profilaxis en casos de estrés. Los PPI orales son la mejor opción si el enfermo puede tolerar la administración entérica. El pantoprazol se encuentra disponible en forma de preparación intravenosa para individuos sin la posibilidad de administración entérica. Cuando ocurre hemorragia pese a estas medidas, las alternativas incluyen endoscopia, aplicación intraarterial de vasopresina o embolización. Si todas fallan, se considera la intervención quirúrgica. Pueden practicarse la vagotomía y la antrectomía, las cuales constituyen mejores métodos en comparación con la gastrectomía total, dado que esta última tiene una elevada tasa de mortalidad en estas situaciones.

GASTRITIS

El término *gastritis* debe reservarse para la inflamación histológicamente demostrada de la mucosa gástrica. La gastritis no es el eritema mucoso observado durante la endoscopia ni es indistinta del término "dispepsia". Los factores etiológicos que provocan la gastritis son múltiples y heterogéneos. La gastritis se ha clasificado con base en su cronología (aguda o crónica), características histológicas y distribución anatómica o mecanismo patógeno propuesto **(cuadro 317-11)**.

La correlación entre los datos histológicos de la gastritis, el cuadro clínico de dolor abdominal o dispepsia y los datos endoscópicos en la inspección de la mucosa gástrica es escasa. Por tanto, no se puede hablar de manifestaciones clínicas típicas de gastritis.

Gastritis aguda Las causas más frecuentes de gastritis aguda son infecciosas. La infección aguda por *H. pylori* induce gastritis; sin embargo, la gastritis aguda de esta causa no se ha estudiado de manera extensa. Se describe como un padecimiento de presentación súbita con dolor epigástrico, náusea y vómito y los limitados estudios histológicos de la mucosa disponibles demuestran un intenso infiltrado de neutrófilos con edema e hiperemia. Si no se trata, el trastorno avanza a la gastritis crónica. Después de la infección aguda por *H. pylori* quizás aparezca una hipoclorhidria que dure más de 1 año.

CUADRO 317-11 Clasificación de las gastritis

I. Gastritis aguda
  A. Infección aguda por *H. pylori*
  B. Otras gastritis infecciosas agudas
    1. Bacteriana (además de *H. pylori*)
    2. *Helicobacter heilmannii*
    3. Flegmonosa
    4. Micobacterias
    5. Sífilis
    6. Virales
    7. Parasitarias
    8. Micóticas
II. Gastritis atrófica crónica
  A. Tipo A: autoinmunitaria, predominante en el cuerpo gástrico
  B. Tipo B: relacionada con *H. pylori*, predominante en el antro gástrico
  C. Indeterminada
III. Modalidades poco frecuentes de gastritis
  A. Linfocítica
  B. Eosinófila
  C. Enfermedad de Crohn
  D. Sarcoidosis
  E. Gastritis granulomatosa aislada
  F. Gastritis de cuerpos de Russell

Una infección bacteriana del estómago o gastritis flemonosa es un trastorno raro, aunque potencialmente letal, que se caracteriza por infiltrados inflamatorios agudos intensos y difusos en toda la pared de la cavidad gástrica, en ocasiones acompañados de necrosis. Los pacientes que la presentan con mayor frecuencia son aquellos de edad avanzada, alcohólicos y enfermos con sida. Las posibles causas yatrógenas son polipectomía e inyección de tinta china en la mucosa. Los microorganismos relacionados con esta entidad patológica son estreptococos, estafilococos, *Escherichia coli, Proteus* y *Haemophilus*. El fracaso de las medidas de mantenimiento y el tratamiento antimicrobiano tal vez haga necesaria una gastrectomía.

Otros tipos de gastritis infecciosa surgen en pacientes inmunodeprimidos, como los enfermos con sida, que pueden presentar gastritis por herpes simple o citomegalovirus (CMV). En este último caso se observan inclusiones intranucleares en el estudio histológico.

Gastritis crónica Este padecimiento se identifica de modo histológico por un infiltrado celular inflamatorio formado sobre todo por linfocitos y células plasmáticas, con muy escasos neutrófilos. La inflamación suele distribuirse en placas y afecta de modo inicial las porciones superficial y glandular de la mucosa gástrica. Algunas veces, el cuadro avanza a una destrucción glandular más grave, con atrofia y metaplasia. La gastritis crónica se ha clasificado en función de sus características histológicas. Éstas incluyen cambios atróficos superficiales y atrofia gástrica. La relación de gastritis atrófica con el desarrollo de cáncer gástrico ha llevado al desarrollo de marcadores endoscópicos y serológicos de gravedad. Algunos de ellos incluyen inspección macroscópica y clasificación de las anomalías de la mucosa durante la endoscopia habitual, endoscopia con aumento y endoscopia con imágenes de banda estrecha o imágenes con autofluorescencia, así como la medición de varios biomarcadores séricos que incluyen las mediciones de pepsinógeno I y II, gastrina 17 y estudios serológicos contra *H. pylori*. Aún se estudia la utilidad clínica de estas herramientas.

La fase temprana de la gastritis crónica es la *gastritis superficial*. Los cambios inflamatorios se limitan a la lámina propia de la mucosa, con edema e infiltrados celulares que separan las glándulas gástricas intactas. La siguiente etapa es la *gastritis atrófica*. El infiltrado inflamatorio se profundiza en la mucosa, con distorsión y destrucción progresivas de las glándulas. La etapa final de la gastritis crónica es la *atrofia gástrica*. Se pierden las estructuras glandulares y el infiltrado inflamatorio es escaso. En una endoscopia, la mucosa se visualiza muy fina, lo cual permite observar con claridad los vasos sanguíneos subyacentes.

Las glándulas gástricas pueden sufrir una transformación morfológica en la gastritis crónica. La metaplasia intestinal señala la conversión de las glándulas gástricas a un fenotipo de intestino delgado, con glándulas mucosas intestinales que contienen células caliciformes (en copa). Estos cambios metaplásicos pueden variar en cuanto a su distribución, de placas a una extensa afectación del estómago. La metaplasia intestinal es un importante factor predisponente para cáncer gástrico **(cap. 76)**.

La gastritis crónica también se clasifica con base en la localización predominante. El tipo A se refiere a la modalidad principal en el organismo (autoinmunitaria), mientras que el tipo B es la forma de predominio central (relacionada con *H. pylori*). Esta clasificación es artificial, dada la dificultad para distinguir estas dos entidades patológicas. Se ha utilizado el término *gastritis AB* para describir un trastorno mixto que afecta el antro y el cuerpo gástricos.

GASTRITIS TIPO A La modalidad menos común de los dos tipos de gastritis afecta en particular al fondo y el cuerpo, sin alterar el antro. De manera tradicional, esta modalidad de gastritis es la que se ha vinculado con la anemia perniciosa **(cap. 95)** en presencia de anticuerpos circulantes contra células parietales y factor intrínseco; por tanto, se denomina también *gastritis autoinmunitaria.* La infección por *H. pylori* puede provocar una gastritis de distribución similar. Las características del cuadro autoinmunitario no están siempre presentes.

Los anticuerpos contra las células parietales se han detectado en >90% de los pacientes con anemia perniciosa y hasta en 50% de los sujetos con gastritis tipo A. Los anticuerpos anticélulas parietales están dirigidos contra la H^+,K^+-ATPasa. Los linfocitos T también intervienen en la lesión de esta forma de gastritis. Un subgrupo de pacientes con infección por *H. pylori* crea anticuerpos contra H^+,K^+-ATPasa, lo cual puede producir el patrón de gastritis atrófica observado en algunos individuos con esta infección. Se cree que el mecanismo incluye la similitud molecular entre LPS de *H. pylori* y H^+,K^+-ATPasa.

Los anticuerpos contra células parietales y la gastritis atrófica se observan en los parientes de los enfermos con anemia perniciosa. Estos anticuerpos están presentes en hasta 20% de los individuos >60 años de edad y en casi 20% de los pacientes con vitiligo y enfermedad de Addison. Alrededor de 50% de los pacientes con anemia perniciosa presenta anticuerpos contra antígenos tiroideos y cerca de 30% de los casos de enfermedad tiroidea tiene anticuerpos circulantes anticélulas parietales. Los anticuerpos anti-factor intrínseco son más específicos que los anteriores para la gastritis tipo A y están presentes en casi 40% de los pacientes con anemia perniciosa. Otra característica que apoya la hipótesis de que esta gastritis tiene origen autoinmunitario es la gran incidencia de los haplotipos específicos de histocompatibilidad familiar, como el antígeno leucocítico humano (HLA) B8 y el DR3.

En esta forma de gastritis, el objetivo preferente es la glándula gástrica que contiene las células parietales, lo cual ocasiona aclorhidria. Las células parietales son el origen del factor intrínseco, cuya falta produce déficit de vitamina B_{12} y sus secuelas (anemia megaloblástica, disfunción neurológica).

El ácido gástrico tiene una importante función para inhibir por retroalimentación la liberación de gastrina de las células G. La aclorhidria, junto con el hecho de que la mucosa antral (donde se localizan las células G) no se afecta en esta enfermedad, ocasiona hipergastrinemia. Las concentraciones de gastrina pueden estar muy elevadas (>500 pg/mL) en los pacientes con anemia perniciosa. La hiperplasia de las células enterocromafines, con desarrollo evidente de tumores carcinoides gástricos, puede ser otra consecuencia de los efectos tróficos de la gastrina. La hipergastrinemia con aclorhidria se puede observar también en la gastritis tipo A no relacionada con anemia perniciosa.

GASTRITIS TIPO B Esta gastritis (o de predominio antral) es la modalidad más frecuente de gastritis crónica. Se debe a infección por *H. pylori.* Aunque se ha descrito como "de predominio antral", probablemente esta denominación sea errónea, ya que hay diversos estudios que demuestran el avance de la inflamación hacia el cuerpo y el fondo gástricos en los individuos infectados. La conversión a una pangastritis depende del tiempo; se calcula que se precisan 15 a 20 años. Esta modalidad de gastritis se incrementa con la edad y está presente casi en la totalidad de las personas >70 años de vida. Los datos histológicos mejoran después de erradicar *H. pylori*. El número de microorganismos de esta especie presentes disminuye de manera notable con el avance a atrofia gástrica y el grado de inflamación se corresponde con la cuantía de estos microorganismos. Al principio, cuando los signos son de manera predominante antrales, la cantidad de *H. pylori* es máxima y se observa un denso infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, acompañado de infiltración celular epitelial con leucocitos polimorfonucleares **(fig. 317-15)**.

La gastritis atrófica multifocal y la atrofia gástrica, con aparición posterior de metaplasias, se han observado en las gastritis crónicas inducidas por *H. pylori*. Esto puede llevar al final a la aparición de un adenocarcinoma gástrico (fig. 317-8; **cap. 76**). La infección por *H. pylori* se considera ahora un factor de riesgo independiente para el cáncer gástrico. Los estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo han demostrado una incidencia

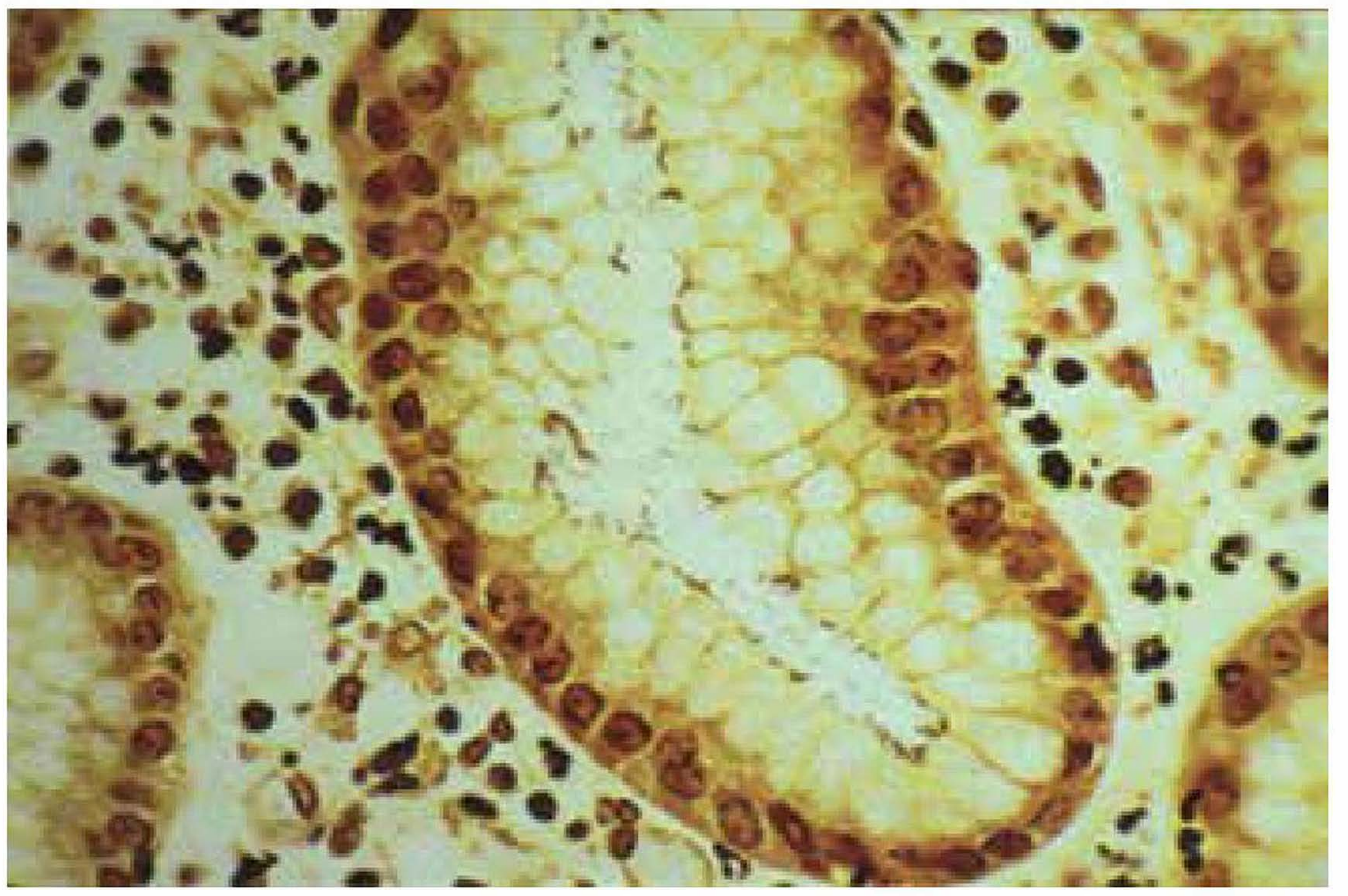


FIGURA 317-15 Gastritis crónica y *H. pylori*. La tinción argéntica de Steiner de la mucosa gástrica superficial muestra abundantes microorganismos en tonalidad oscura que recubren la porción apical de la superficie epitelial. Obsérvese que no hay invasión hística.

más alta de infección por *H. pylori* en los pacientes con adenocarcinoma gástrico en comparación con los testigos. La seropositividad para *H. pylori* se vincula con un aumento del riesgo de sufrir cáncer de estómago de tres a seis veces. Este riesgo puede ser hasta de nueve veces después de considerar la falta de exactitud de la prueba serológica en las personas de edad avanzada. Se desconoce el mecanismo por el cual la infección por *H. pylori* genera cáncer, pero parece estar relacionada con inflamación crónica inducida por el microorganismo. La erradicación de *H. pylori* como medida preventiva general para cáncer gástrico se ha sometido a valoración, pero aún no se recomienda.

La infección por *H. pylori* se vincula también con el surgimiento de linfoma MALT gástrico, que es un linfoma de células B de bajo grado **(cap. 104)**. La estimulación crónica de los linfocitos T provocada por la infección favorece la síntesis de citocinas que propician el crecimiento del tumor de linfocitos B. Debe realizarse estadificación del tumor con CT de abdomen y EUS. El crecimiento tumoral depende aún de la presencia de *H. pylori*, de tal modo que la erradicación del agente patógeno se relaciona muchas veces con la regresión completa del tumor. Esta última puede tardar más de 1 año después de tratar la infección. Estos pacientes deben vigilarse mediante EUS cada 2 o 3 meses. Si el tumor se estabiliza o disminuye de tamaño, no es necesario ningún otro tratamiento. Si crece, puede haberse transformado en un linfoma B de gran malignidad y, en ese caso, pierde la respuesta a la erradicación de *H. pylori*.

TRATAMIENTO
Gastritis crónica

El tratamiento de la gastritis crónica está dirigido a sus secuelas y no a la inflamación subyacente. A los pacientes con anemia perniciosa es necesario administrarles complementos parenterales de vitamina B_{12} a largo plazo. A menudo se recomienda la erradicación de *H. pylori* incluso si no hay PUD ni linfoma MALT de baja malignidad. La opinión de los expertos indica que los pacientes con gastritis atrófica complicada por metaplasia intestinal sin displasia se deben monitorizar con endoscopias cada 3 años.

Otras modalidades de gastritis La *gastritis linfocítica* se caracteriza desde el punto de vista histológico por una intensa infiltración del epitelio superficial por linfocitos. El proceso infiltrativo se encuentra sobre todo en el cuerpo del estómago y está formado por células T maduras y plasmocitos. Se desconoce la causa de esta forma de gastritis crónica. Se ha descrito en pacientes con esprúe celiaco, aunque se desconoce si existe un factor común vinculado con ambas entidades patológicas. Ningún síntoma específico sugiere la gastritis linfocítica. Algunos pacientes presentan engrosamiento de los pliegues en la endoscopia. Éstos están recubiertos con frecuencia de pequeños nódulos que contienen una depresión o erosión central; esta forma de enfermedad se denomina *gastritis varioliforme*. Es probable que *H. pylori* no tenga una participación importante en la gastritis linfocítica. El tratamiento con glucocorticoides o cromoglicato sódico ha obtenido resultados poco claros.

Un rasgo característico de la *gastritis eosinófila* es la intensa infiltración por eosinófilos de cualquier capa del estómago (mucosa, *muscularis propia* y serosa). Muchas veces, los individuos afectados presentan además eosinofilia circulante y manifestaciones clínicas de alergia generalizada. La afectación puede variar entre enfermedad gástrica aislada y gastroenteritis eosinófila difusa. Predomina la alteración antral, en cuyo caso se observan en la endoscopia prominentes pliegues edematosos, que pueden provocar obstrucción del orificio de salida. Los pacientes pueden buscar atención a causa de molestias epigástricas, náusea y vómito. El tratamiento con glucocorticoides ha resultado útil.

Diversas enfermedades generales pueden vincularse con *gastritis granulomatosa*. La anomalía gástrica se ha observado en la enfermedad de Crohn y puede variar desde infiltrados granulomatosos que sólo se observan en las biopsias gástricas a ulceración manifiesta con formación de estenosis. La enfermedad de Crohn gástrica casi siempre se relaciona con enfermedad del intestino delgado. Diversas infecciones raras pueden ocasionar gastritis granulomatosa, como histoplasmosis, candidiasis, sífilis y tuberculosis. Otras causas inusuales de esta forma de gastritis son sarcoidosis, gastritis granulomatosa idiopática y granulomas eosinófilos que afectan el estómago. Establecer el agente etiológico específico de esta modalidad de gastritis puede resultar difícil y, en ocasiones, es necesario llevar a cabo endoscopias repetidas con biopsia y citología. Algunas veces se requiere incluso una biopsia quirúrgica de todo el grosor de la pared del estómago para excluir la presencia de un tumor maligno.

La gastritis de cuerpos de Russell (RBG, *Russell body gastritis*) es una lesión de la mucosa de causa desconocida que tiene un aspecto endoscópico pseudotumoral. Desde el punto de vista histológico, se define por la presencia de numerosas células plasmáticas que contienen cuerpos de Russell (RB, *Russell bodies*) que expresan cadenas ligeras kappa y lambda. Sólo se han informado 10 casos y siete de ellos se han relacionado con infección por *H. pylori*. La lesión puede confundirse con un proceso neoplásico, pero es de naturaleza benigna y no se conoce la evolución de estas lesiones. Algunos casos han experimentado resolución de la lesión cuando se erradica *H. pylori*.

ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER

La MD (*Ménétrier's disease*) es una gastropatía infrecuente que se caracteriza por pliegues mucosos grandes y tortuosos. La enfermedad inicia en promedio a los 40 a 60 años de edad con predominio en varones. El diagnóstico diferencial de pliegues gástricos grandes incluye ZES, cáncer (linfoma, carcinoma infiltrante), causas infecciosas (CMV, histoplasmosis, sífilis, tuberculosis), gastritis polipósica profunda y trastornos infiltrativos como sarcoidosis. La MD se confunde más a menudo con pólipos gástricos múltiples (uso prolongado de PPI) o síndromes de poliposis familiar. Los pliegues mucosos en la MD son con frecuencia más prominentes en el cuerpo y el fondo, sin afectar el antro gástrico. Desde el punto de vista histológico, se observa hiperplasia foveolar masiva (hiperplasia de la superficie y de células mucosas glandulares) y una reducción notable de glándulas oxínticas, células parietales y células principales. Esta hiperplasia produce pliegues evidentes. Las cavidades de las glándulas gástricas se hacen más grandes y se tornan extremadamente dilatadas y tortuosas. Aunque la lámina propia puede contener un infiltrado inflamatorio crónico leve que incluye eosinófilos y células plasmáticas, la MD no se considera una forma de gastritis. La causa de esta manifestación clínica poco habitual en niños es a menudo CMV, pero en adultos se desconoce la causa. Se ha demostrado expresión excesiva del factor de crecimiento TGF-α en pacientes con MD. La expresión excesiva de TGF-α, a su vez, ocasiona estimulación excesiva de la vía de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) e incremento de la proliferación de células mucosas y ello produce hiperplasia foveolar.

La presentación clínica en adultos suele ser insidiosa y progresiva. El dolor epigástrico, náusea, vómito, anorexia, edema periférico y pérdida de peso son signos y síntomas en pacientes con MD. Puede ocurrir hemorragia gastrointestinal oculta, pero es poco frecuente la hemorragia evidente y, cuando está presente, es resultado de erosiones superficiales de la mucosa. En realidad, la hemorragia se observa más a menudo en uno de los cuadros comunes que simulan MD, la poliposis gástrica. Alrededor de 20-100% de los pacientes (según sea el tiempo de presentación) desarrollan una gastropatía perdedora de proteínas por hipersecreción de moco gástrico acompañada de hipoalbuminemia y edema. La secreción de ácido gástrico suele reducirse o estar ausente por la disminución de las células parietales. Los pliegues gástricos grandes se identifican con facilidad con radiografías (trago de bario) o métodos endoscópicos. Es necesaria la endoscopia con biopsia profunda de la mucosa, de preferencia de espesor completo con técnicas de asa, para establecer el diagnóstico y descartar otras enfermedades que pueden manifestarse de forma similar. Una biopsia no diagnóstica puede orillar a realizar una biopsia de espesor total por medios quirúrgicos con el fin de descartar cáncer. Aunque algunos autores consideran a la MD como una enfermedad premaligna, no se ha definido el riesgo de progresión neoplásica. Como parte de la valoración inicial de pacientes con pliegues gástricos grandes debe incluirse la biometría hemática completa, gastrina sérica, albúmina sérica, CMV y estudios serológicos contra *H. pylori*, así como pruebas de pH en el aspirado gástrico durante la endoscopia, para todo paciente con pliegues gástricos grandes.

TRATAMIENTO
Enfermedad de Ménétrier

El tratamiento médico con fármacos anticolinérgicos, prostaglandinas, PPI, prednisona, análogos de somatostatina (octreótido) y antagonistas de receptores H_2 proporciona resultados variables. Las úlceras deben tratarse con métodos habituales. El descubrimiento de que la MD se relaciona con estimulación excesiva de la vía de EGFR ha llevado al uso exitoso del anticuerpo inhibidor de EGF cetuximab en estos pacientes. De forma específica, cuatro de siete pacientes que completaron un ciclo de tratamiento de 1 mes con este fármaco mostraron remisión histológica casi completa y mejoría de los síntomas. El cetuximab se considera el tratamiento de primera línea para la MD; la gastrectomía total se reserva para la enfermedad grave con pérdida de proteínas sustancial y persistente pese al tratamiento con este fármaco.

LECTURAS ADICIONALES

Basuroy R *et al.*: Neuroendocrine tumors. Gastroenterol Clin N Am 45:487, 2016.

Chan JA, Kulke MH: Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors: Current and future therapy. Surg Oncol Clin N Am 25:423, 2016.

Chey WD *et al.*: ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. Am J Gastroenterol 112:212, 2017.

Clancy TE: Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. Hematol Oncol Clin N Am 30:103, 2016.

Davis JL, Ripley RT: Postgastrectomy syndromes and nutritional considerations following gastric surgery. Surg Clin N Am 97:277, 2017.

Dreischulte T: Safer prescribing—A trial of education, informatics, and financial incentives. N Engl J Med 374:1053, 2016.

Epelboym I, Mazeh H: Zollinger-Ellison Syndrome: Classical considerations and current controversies. Oncologist 19:44, 2014.

Graham DY: *Helicobacter pylori* update: Gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. Gastroenterology 148:719, 2015.

Hunt RH *et al.*: The stomach in health and disease. Gut 64:1650, 2015.

Kim HU: Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. Clin Endosc 48:285, 2015.

Laine L: Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. N Engl J Med 374:2367, 2016.

McCarberg BH, Cryer B: Evolving therapeutic strategies to improve nonsteroidal anti-inflammatory drug safety. Am J Ther 22:167, 2015.

Melcarne L *et al.*: Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 6:723, 2016.

Patel KA, Howden CW: Update on the diagnosis and management of *Helicobacter pylori* infection in adults. J Clin Gastroenterol 49:461, 2015.

Pelletier JP *et al.*: Efficacy and safety of oral and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum 45:S22, 2016.

Scarpignato C *et al.*: Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease—A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med 14:179, 2016.

Schoenfeld AJ, Grady D: Adverse effects associate with proton pump inhibitors. JAMA Int Med 176:172, 2016.

Schubert ML: Gastric acid secretion. Curr Opin Gastroenterol 32:452, 2016.

Singh S *et al.*: Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. Cancer Treat Rev 47:32, 2016.

Sugano K *et al.*: Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 64:1353, 2015.

Talley NJ: Functional dyspepsia: New insights into pathogenesis and therapy. Korean J Intern Med 31:444, 2016.

Vinik AI, Chaya C: Clinical presentation and diagnosis of neuroendocrine tumors. Hematol Oncol Clin N Am 30:21, 2016.

318 Trastornos de la absorción

Henry J. Binder

Los trastornos de la absorción representan una amplia variedad de procesos con múltiples causas y diversas manifestaciones clínicas. Casi todos estos problemas clínicos se relacionan con *disminución* de la absorción intestinal de uno o más nutrientes de la dieta, y con frecuencia se los denomina *síndrome de malabsorción* (absorción deficiente). Este término no es el más correcto, ya que representa un estado fisiopatológico, pero *no* proporciona una explicación etiológica del problema subyacente y por tanto no debe considerarse un diagnóstico final adecuado. Las únicas situaciones clínicas en que la absorción está *incrementada* son la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson, en las que aumenta la absorción de hierro y cobre, respectivamente.

La mayor parte de estos trastornos clínicos se acompaña de *esteatorrea*, un incremento de la excreción de grasas en las heces >7% de la ingestión de grasa en la dieta. Algunas alteraciones de la absorción no se vinculan con esteatorrea: el déficit primario de lactasa, que representa ausencia congénita de la enzima disacaridasa (lactasa) en el borde en cepillo del intestino delgado, causa tan sólo "malabsorción" de lactosa y la anemia perniciosa se acompaña de un notable descenso de la absorción intestinal de cobalamina (vitamina B_{12}) a causa de la ausencia del factor intrínseco de las células parietales gástricas, necesario para la absorción de cobalamina.

Los trastornos de la absorción deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial de la diarrea **(cap. 42)**. En primer lugar, la diarrea se relaciona o es consecuencia del descenso de la absorción de uno o más nutrientes de la dieta. La diarrea puede ser secundaria al proceso intestinal causante de la esteatorrea, o a la propia esteatorrea. De este modo, la enfermedad celiaca (véase más adelante) se vincula con extensos cambios morfológicos en la mucosa del intestino delgado y una menor absorción de diversos nutrientes de la dieta; por el contrario, la diarrea de la esteatorrea es el resultado del efecto de los ácidos grasos de la dieta no absorbidos sobre el transporte de iones en el intestino, por lo regular el colon. Por ejemplo, los ácidos oleico y ricinoleico (un ácido graso hidroxilado por bacterias que es también el componente activo del aceite de ricino, un laxante de uso frecuente) inducen la secreción activa de iones Cl en el colon, de modo más probable como consecuencia del incremento del Ca intracelular. Además, la diarrea puede causar una esteatorrea leve (<11 g de excreción de grasas con una ingestión de 100 g de ésta en la dieta). En segundo lugar, la mayoría de los pacientes refiere diarrea, no malabsorción de grasas. En tercer lugar, muchos trastornos intestinales que se presentan con diarrea como síntoma predominante (p. ej., colitis ulcerosa, diarrea del viajero secundaria a la enterotoxina producida por *Escherichia coli*) no implican en todos los casos decremento de la absorción de algún nutrimento de la dieta.

La diarrea es un síntoma (cuando el término se utiliza para describir un patrón de evacuación intestinal) que puede reflejar una menor consistencia de las heces, mayor volumen de éstas o incremento del número de evacuaciones, o bien cualquier combinación de estos tres cambios. Por el contrario, la diarrea como *signo* es un aumento cuantitativo del contenido de agua de las heces o un peso >200 a 225 mL o gramos por 24 h cuando se consume una dieta de estilo occidental. Los individuos que consumen una dieta rica en fibra pueden tener un volumen de heces hasta de 400 g/24 h. En consecuencia, el médico debe precisar en cada paciente lo que significa para él diarrea. Casi 10% de los individuos referidos con el gastroenterólogo para valoración adicional de diarrea inexplicada no tiene incremento del agua de las heces, cuando esta variable se determina por medios cuantitativos. Tales enfermos pueden tener evacuaciones pequeñas, frecuentes, con ligera reducción de la consistencia, además de urgencia rectal, lo que sugiere proctitis pero sin incremento del volumen o el peso de las heces. Además, algunos pacientes describen su incontinencia fecal como diarrea por vergüenza social. Es de gran importancia establecer si la diarrea es secundaria a la menor absorción de uno o más nutrientes dietéticos, más que a la secreción de líquidos y electrólitos en el intestino delgado, el colon o ambos. La primera se conoce como *diarrea osmótica*, mientras que la última se denomina *diarrea secretora*. Por desgracia, tanto los elementos secretores como los osmóticos pueden presentarse de forma simultánea en el mismo trastorno; por tanto, esta distinción no siempre es precisa. No obstante, dos estudios pueden ayudar a establecer esta distinción (cuantificación de electrólitos en heces y observación del efecto del ayuno en el volumen de las heces).

La demostración del efecto del ayuno prolongado (>24 h) en el volumen de las heces puede sugerir que un *nutriente en la dieta* es la causa de la diarrea. La diarrea secretora que se relaciona con diarrea del viajero inducida por enterotoxinas no se modifica con el ayuno prolongado, dado que la estimulación de la secreción de líquidos y electrólitos intestinales inducido por enterotoxinas no se altera por el consumo de alimentos. En cambio, la diarrea secundaria a malabsorción de lactosa en la deficiencia primaria de lactasa puede interrumpirse durante el ayuno prolongado. En consecuencia, una reducción sustancial del volumen de heces con el ayuno del paciente durante la recolección cuantitativa de heces que dure al menos 24 h es evidencia preliminar de que la diarrea se vincula con malabsorción de un nutriente dietético. La persistencia del volumen de las heces durante el ayuno indica que la diarrea sea probablemente secretora y que la causa *no* es un nutriente de la dieta. Por consiguiente, un secretagogo luminal (p. ej., enterotoxina de *E. coli*) o circulante (péptido intestinal vasoactivo) puede ser la causa de la persistencia inalterada de la diarrea de un sujeto durante el ayuno prolongado. Los efectos observados con el ayuno pueden compararse o relacionarse con las cuantificaciones de electrólitos y osmolalidad en heces.

La medición de electrólitos en heces y su osmolalidad requiere la comparación de las concentraciones de Na^+ y K^+ en el líquido de las heces con la osmolalidad de las mismas a fin de determinar la presencia o ausencia de desequilibrio osmótico en heces. Se utiliza la siguiente fórmula:

$$2 \times ([Na^+] \text{ en heces} + [K^+] \text{ en heces}) \leq \text{osmolalidad en heces}$$

La concentración de los cationes se duplica para calcular la de los aniones en heces. La presencia de un desequilibrio osmótico significativo requiere la presencia de una(s) sustancia(s) en heces diferente del sodio/potasio/aniones, lo que podría explicar la diarrea del paciente. De manera original se medía la osmolalidad de las heces, pero casi siempre es mayor de los 290 a 300 mOsm/kg H_2O necesarios, lo que refleja degradación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos, ya sea justo antes de la defecación o en el contenedor mientras la muestra se encuentra en espera de análisis químico, incluso cuando las heces se refrigeran. Como resultado, la osmolalidad en heces debe asumirse en 300 mOsm/kg H_2O. Una baja osmolalidad de las heces (<290 mOsm/kg H_2O) refleja la adición de orina diluida o agua, indicativa de acumulación de orina y heces, lo que se conoce como diarrea simulada, una variante del síndrome de Münchausen. Cuando la diferencia calculada con la fórmula es >50, existe un desequilibrio osmótico; su presencia sugiere que la diarrea se debe a un nutriente dietético no absorbido, por ejemplo un ácido graso, un carbohidrato o ambos. Cuando esta diferencia es <25 se presupone que la causa de la diarrea no es un nutrimento de la dieta. Dado que pueden concurrir factores osmóticos (p. ej., malabsorción de un nutrimento) y secretores en la diarrea, esta distinción es algunas veces menos clara con el paciente real respecto de cuando se utiliza como ejemplo en una exposición. De manera ideal, la presencia de un desequilibrio osmótico se relaciona con un notable descenso de la producción de heces durante un ayuno prolongado, mientras que es probable que se vincule con los cuadros de diarrea que no se reducen en grado sustancial durante un periodo de ayuno.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

La longitud del intestino delgado y el colon se aproxima a 300 y 80 cm, respectivamente. Sin embargo, el área de superficie funcional efectiva es casi 600 veces mayor que la de un tubo hueco debido a pliegues, vellosidades (en el intestino delgado) y microvellosidades. El área de superficie funcional del intestino delgado es un poco mayor que la de una cancha de tenis para dobles. Además de la digestión y absorción de los nutrientes, el epitelio intestinal tiene muchas otras funciones:

1. *Barrera y defensa inmunitaria.* El intestino está expuesto a un gran número de posibles antígenos, microorganismos entéricos e invasores, y es extraordinariamente eficaz para evitar la entrada de casi todos estos agentes. La mucosa intestinal también sintetiza y libera globulina IgA secretora.
2. *Absorción y secreción de líquidos y electrólitos.* El intestino absorbe 7 a 8 L de agua por día, un volumen que incluye el consumo de líquidos en la dieta (1 a 2 L/día) y secreciones salivales, gástrica, pancreática, biliar e intestinal (6 a 7 L/día). Diversos estímulos, en especial bacterias y enterotoxinas bacterianas, inducen la secreción de líquidos y electrólitos que podría provocar diarrea **(cap. 128)**.
3. *Síntesis y secreción de diversas proteínas.* La mucosa intestinal es uno de los principales lugares de producción de proteínas, incluidas las apolipoproteínas.

4. *Producción de diversas aminas y péptidos bioactivos.* El intestino es el órgano endocrino de mayor tamaño de todo el organismo y produce diversas aminas (p. ej., 5-hidroxitriptófano) y péptidos que actúan como mediadores hormonales y paracrinos de la función intestinal.

En términos anatómicos, el intestino delgado y el colon difieren entre sí porque aquél tiene vellosidades y éste carece de ellas, además de que son también funcionalmente distintos porque la digestión y absorción de los nutrientes tiene lugar en el intestino delgado, pero no en el colon. No existen características anatómicas precisas que separen duodeno, yeyuno e íleon, aunque ciertos nutrientes se absorben sólo en áreas específicas del intestino delgado. No obstante, las células vellosas de éste (y las del epitelio superficial del colon) y las células de las criptas presentan características anatómicas y funcionales diferentes. Las células epiteliales intestinales se renuevan de manera continua, de tal modo que las células epiteliales nuevas proliferantes situadas en la base de las criptas se desplazan en 48 a 72 h hasta la punta de las vellosidades (o superficie del colon), donde se localizan las células epiteliales bien desarrolladas con funciones digestivas y de absorción. Este gran ritmo de recambio celular explica la resolución relativamente rápida de las diarreas y otros efectos secundarios sobre el tubo digestivo durante la quimioterapia, ya que se producen con rapidez células nuevas que no han estado expuestas a los agentes tóxicos. Igual importancia tiene el modelo de la separación de la función de las células vellosas o superficiales y las de las criptas. Las enzimas hidrolíticas digestivas están presentes sobre todo en el borde en cepillo de las células epiteliales vellosas. Las funciones de absorción y secreción también son independientes; por su parte, la función de las células vellosas o superficiales, de manera fundamental pero no exclusiva, es la absorción, en tanto que la función secretora está localizada en las criptas del intestino delgado y el colon.

Los nutrientes, minerales y vitaminas se absorben por uno o más mecanismos de transporte activo. Los mecanismos dependen de energía y están mediados por proteínas de transporte de membrana. Estos procesos de transporte dan lugar a un movimiento *neto* de una sustancia contra un gradiente de concentración electroquímico o en ausencia de él. La absorción intestinal de aminoácidos y monosacáridos, por ejemplo la glucosa, es también una forma especializada de transporte activo (*transporte activo secundario*). El movimiento de estos nutrientes transportados de forma activa contra un gradiente de concentración depende del sodio y se debe al gradiente de este ion a través de la membrana apical. La Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) mantiene el gradiente de sodio; ésta también se denomina bomba de sodio y se localiza en la membrana basolateral, que expulsa el sodio y mantiene una concentración intracelular baja de este ion, así como un gradiente de sodio en la membrana apical. Como consecuencia de ello, la absorción activa de glucosa y la absorción de Na^+ estimulada por glucosa precisan tanto de la proteína de transporte de la membrana apical, SGLT1, como de la Na^+,K^+-ATPasa basolateral. Además de favorecer la absorción de Na^+, la glucosa estimula la absorción de Na^+ y líquido; este efecto es la base fisiológica de la rehidratación oral para el tratamiento de la diarrea **(cap. 42). En el capítulo 42 se revisan los mecanismos de absorción y secreción de líquidos y electrólitos en el intestino.**

Aunque las células del epitelio intestinal son mediadores cruciales de la absorción de iones y agua, los diversos tipos de células en la lámina propia (p. ej., células cebadas, macrófagos, miofibroblastos) y el sistema nervioso entérico interactúan con el epitelio para regular la función de las células de la mucosa. La función intestinal es consecuencia de respuestas integradas e interacciones de las células del epitelio intestinal y el músculo intestinal.

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares no están presentes en la dieta, sino que se sintetizan en el hígado por una serie de pasos enzimáticos que representan el catabolismo del colesterol. La interrupción de la circulación enteropática de ácidos biliares puede reducir las concentraciones séricas de colesterol en 10% antes de que se establezca un nuevo estado de equilibrio. Los ácidos biliares pueden ser primarios o secundarios. Los primarios se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y los secundarios a partir de los ácidos biliares primarios en el intestino por acción de enzimas bacterianas colónicas. Los dos principales ácidos biliares en seres humanos son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico; los dos ácidos biliares secundarios más abundantes son los ácidos desoxicólico y litocólico. El hígado sintetiza alrededor de 500 mg de ácidos biliares por día; éstos se conjugan con taurina o glicina (para formar ácidos biliares tauroconjugados y glucoconjugados, respectivamente) y se secretan en el duodeno en la bilis. Las funciones principales de los ácidos biliares son: 1) favorecer el flujo de bilis, 2) solubilizar el colesterol y fosfolípidos en la vesícula biliar mediante la formación de micelas mixtas y 3) incrementar la digestión de lípidos dietéticos y su absorción para formar micelas mixtas en la porción proximal del intestino delgado.

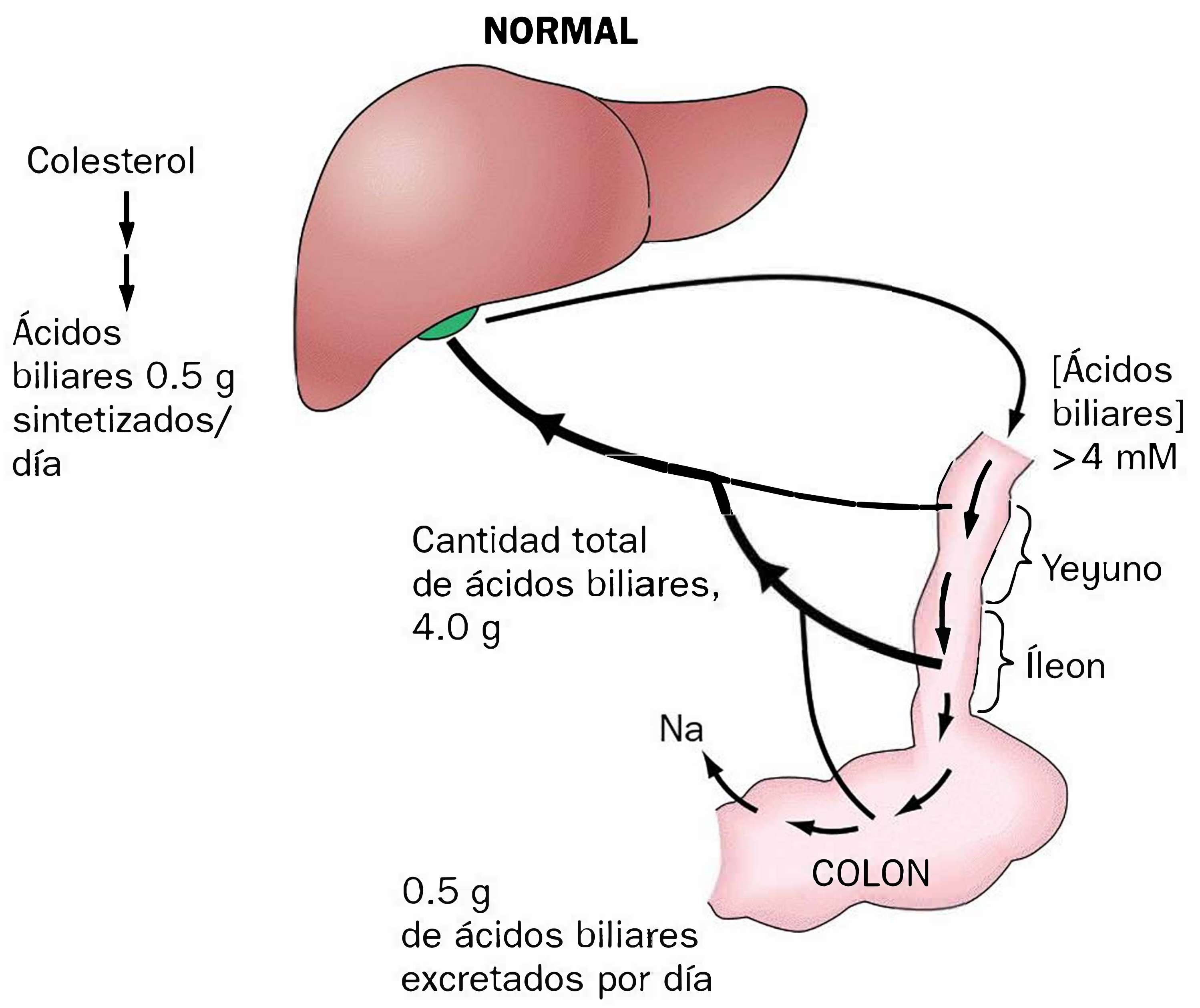


FIGURA 318-1 Representación esquemática de la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Se sintetizan a partir del catabolismo del colesterol en el hígado. Se secretan en la bilis y se almacenan en la vesícula biliar entre las comidas y por la noche. La presencia de alimento en el duodeno induce la liberación de colecistocinina, que es un potente estimulante de la contracción vesicular, lo que hace que los ácidos biliares entren en el duodeno. Se absorben en mayor medida por un proceso de transporte dependiente de sodio (Na) localizado sólo en el íleon. Una cantidad relativamente pequeña de ácidos biliares (alrededor de 500 mg) no se absorbe en un periodo de 24 h y se pierde en las heces. Las pérdidas fecales de ácidos biliares se compensan con la síntesis. Por tanto, la cantidad total de ácidos biliares presente en el organismo en cualquier momento es casi de 4 g y circula dos veces durante cada comida o de seis a ocho veces en un periodo de 24 h.

Los ácidos biliares se absorben sobre todo por un proceso activo, dependiente de Na^+, que tiene lugar de manera exclusiva en el íleon; en menor grado se absorben por un proceso de transporte no mediado por transportadores en el yeyuno, íleon y colon. Los ácidos biliares conjugados que entran al colon se desconjugan por acción de las enzimas bacterianas del colon. Los ácidos biliares no conjugados se absorben con rapidez por difusión no iónica. Las enzimas bacterianas colónicas también producen deshidroxilación de los ácidos biliares a ácidos biliares secundarios.

Los ácidos biliares que se absorben del intestino regresan al hígado a través de la vena porta y después se excretan de nueva cuenta **(fig. 318-1)**. La síntesis de ácidos biliares se autorregula en gran medida por acción de la enzima 7α-hidroxilasa, la enzima inicial en la degradación del colesterol. Una disminución del volumen de los ácidos biliares que regresan al hígado a partir del intestino se relaciona con incremento de la síntesis de ácidos biliares y el catabolismo de colesterol, lo que contribuye a mantener la reserva de ácidos biliares relativamente constante. Sin embargo, la capacidad de aumentar la síntesis de ácidos biliares se limita a 2 a 2.5 veces (véase más adelante). El tamaño de la reserva de ácidos biliares se aproxima a 4 g. Esta reserva circula a través de la circulación enterohepática casi dos veces durante cada comida o seis a ocho veces en un periodo de 24 h. Una cantidad relativamente pequeña de ácidos biliares no se absorbe y se excreta cada día con las heces; esta pérdida fecal es similar a la síntesis hepática de ácidos biliares.

Los defectos en cualquiera de los pasos de la circulación enteropática de ácidos biliares pueden ocasionar reducción de la concentración duodenal de ácidos biliares conjugados, con el consecuente desarrollo de esteatorrea. Por ello, la esteatorrea puede deberse a alteraciones de la síntesis y excreción de los ácidos biliares, en su estado físico en la luz intestinal, o de su reabsorción **(cuadro 318-1)**.

Síntesis El descenso de la síntesis de ácidos biliares y la consiguiente esteatorrea se han demostrado en las hepatopatías crónicas, aunque la esteatorrea no es casi nunca una característica destacada del cuadro clínico de estos pacientes.

Secreción Pese a que la secreción de ácidos biliares puede reducir o desaparecer cuando hay una obstrucción biliar, la esteatorrea rara vez es un

CUADRO 318-1 Defectos en la circulación enterohepática de ácidos biliares

PROCESO	DEFECTO FISIOPATOLÓGICO	EJEMPLO
Síntesis	Disfunción hepática	Cirrosis
Secreción biliar	Disfunción canalicular	Cirrosis biliar primaria
Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados	Proliferación bacteriana	Diverticulosis yeyunal
Reabsorción	Disfunción ileal	Enfermedad de Crohn

problema médico trascendental en estos pacientes. Por el contrario, la cirrosis biliar primaria representa un defecto de la excreción canalicular de los aniones orgánicos, incluidos los ácidos biliares, y no es raro que se vincule con esteatorrea y sus consecuencias, por ejemplo osteopatía crónica. Por tanto, la osteopenia/osteomalacia y otras anomalías óseas crónicas que a menudo se observan en los pacientes con cirrosis biliar primaria y otros síndromes colestásicos son secundarias a la esteatorrea, que provoca malabsorción de calcio y vitamina D, así como los efectos de la colestasis (es decir, ácidos biliares y citocinas inflamatorias).

Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados En los síndromes de proliferación bacteriana relacionados con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica se observa un incremento en el intestino delgado de la microflora bacteriana colónica. La esteatorrea es consecuencia sobre todo del decremento de los ácidos biliares conjugados secundario a su desconjugación por las bacterias del colon. Otros dos mecanismos complementarios favorecen el trastorno resultante en la formación de micelas: 1) los ácidos biliares no conjugados se absorben con rapidez en el yeyuno por difusión no iónica, lo que induce un descenso de su concentración duodenal; y 2) la concentración micelar crítica (CMC, *critical micellar concentration*) de ácidos biliares no conjugados es más alta que la de conjugados, y los primeros son menos eficaces que los segundos para la formación de micelas.

Reabsorción La disfunción ileal provocada por la enfermedad de Crohn o una resección quirúrgica produce un descenso de la reabsorción de ácidos biliares en el íleon y un *incremento* del paso de ácidos biliares al intestino grueso. Las consecuencias clínicas (diarreas, con o sin esteatorrea) se determinan por el *grado* de disfunción ileal y la *respuesta* de la circulación enterohepática a la pérdida de ácidos biliares **(cuadro 318-2)**. Los pacientes con enfermedad o resección ileal limitada presentan con frecuencia diarrea, aunque no esteatorrea. La diarrea secundaria a la estimulación de la secreción activa de iones cloruro en los ácidos biliares en el colon se conoce como *diarrea por ácidos biliares* o *enteropatía colerética* y responde con rapidez a la colestiramina, una resina fijadora de cationes. No se desarrolla la esteatorrea porque la síntesis hepática de ácidos biliares se incrementa para compensar la tasa de pérdida de ácidos biliares en heces, lo que ocasiona la conservación de la reserva de ácidos biliares y las concentraciones intraduodenales de ácidos biliares. Por el contrario, los pacientes con pérdidas mayores por enfermedades ileales o resección intestinal tienen a menudo diarrea y esteatorrea que no responde al tratamiento con colestiramina. En esta situación, la enfermedad ileal se vincula con incremento del volumen de los ácidos biliares que llegan al colon; sin embargo, la síntesis hepática no puede incrementarse lo suficiente para conservar la reserva de ácidos biliares. Como consecuencia, las concentraciones intraduodenales de ácidos biliares se reducen a un punto menor de la CMC y esto provoca alteración de la formación de micelas y esteatorrea. La segunda situación se conoce a menudo como *diarrea por ácidos grasos*. Es posible que la colestiramina no sea eficaz (e incluso puede exacerbar la diarrea por el agotamiento adicional de las concentraciones intraduodenales de ácidos biliares); no obstante, puede ser eficaz una dieta con bajo contenido de grasa para reducir la entrada de ácidos grasos en el colon. Dos características clínicas (la longitud de la resección ileal y el grado de esteatorrea) pueden predecir si un paciente individual responde al tratamiento con colestiramina. Por desgracia, estos factores pronósticos son imperfectos y muchas veces es necesario un ciclo terapéutico con colestiramina para determinar si un paciente individual se beneficia del tratamiento con colestiramina. En el cuadro 318-2 se comparan las características de la diarrea por ácidos biliares (disfunción ileal leve) y las de la diarrea de ácidos grasos (disfunción ileal grave).

CUADRO 318-2 Comparación entre diarrea por ácidos biliares y por ácidos grasos

	DIARREA POR ÁCIDOS BILIARES	DIARREA POR ÁCIDOS GRASOS
Magnitud de la enfermedad ileal	Limitada	Extensa
Absorción ileal de ácidos biliares	Reducida	Reducida
Excreción fecal de ácidos biliares	Aumentada	Aumentada
Pérdida fecal de ácidos biliares compensada por síntesis hepática	Sí	No
Cantidad total de ácidos biliares	Normal	Reducida
Ácidos biliares intraduodenales	Normales	Reducida
Esteatorrea	No o leve	>20 g
Respuesta a la colestiramina	Sí	No
Respuesta a la dieta baja en grasas	No	Yes

La diarrea por ácidos biliares también puede ocurrir en ausencia de inflamación ileal o resección de íleon y se distingue por retención anormal de ^{75}SeHCAT y reducción de la liberación ileal del factor 19 de crecimiento de los fibroblastos, un regulador negativo de la síntesis de ácidos biliares, con un consecuente incremento de la síntesis de ácidos biliares y secreción que excede la absorción de ácidos biliares en el íleon. La diarrea en estos pacientes responde al tratamiento con colestiramina.

LÍPIDOS

La esteatorrea es resultado de uno o más defectos en la digestión y absorción de las grasas de la dieta. La cantidad promedio de grasas ingeridas en Estados Unidos es de 120 a 150 g/día y su absorción es lineal con la ingestión. La cantidad total de grasas que se presentan al intestino delgado es considerablemente mayor, ya que por la bilis se secretan cada día grandes cantidades de lípidos (véase antes "Circulación enterohepática de ácidos biliares"). Las grasas están compuestas por tres tipos de ácidos grasos: los de cadena larga (LCFA, *long-chain fatty acids*), los de cadena media (MCFA, *medium-chain fatty acids*) y los de cadena corta (SCFA, *short-chain fatty acids*) **(cuadro 318-3)**. La grasa de la dieta está compuesta de forma exclusiva por triglicéridos de cadena larga (LCT, *long-chain triglycerides*), es decir, glicerol unido mediante enlaces éster a tres LCFA. Aunque gran parte de los LCFA de la dieta tiene una longitud de la cadena de carbono de 16 a 18, los ácidos grasos con cadenas de carbono de longitud >12 se metabolizan de

CUADRO 318-3 Comparación de los diferentes tipos de ácidos grasos

	CADENA LARGA	CADENA MEDIA	CADENA CORTA
Longitud de la cadena de carbonos	>12	8-12	<8
Presentes en la dieta	En grandes cantidades	En pequeñas cantidades	No
Origen	En la dieta como triglicéridos	Sólo en pequeñas cantidades en la dieta como triglicéridos	Degradación bacteriana en el colon de hidratos de carbono no absorbidos a ácidos grasos
Sitio principal de absorción	Intestino delgado	Intestino delgado	Colon
Requiere lipólisis pancreática	Sí	No	No
Requiere formación de micelas	Sí	No	No
Presencia en las heces	Mínima	No	Importante

CUADRO 318-4 Defectos en la absorción y digestión de lípidos en la esteatorrea

FASE, PROCESO	DEFECTO FISIOPATOLÓGICO	EJEMPLO
Digestiva		
Formación de lipólisis	Disminución de la secreción de lipasa	Pancreatitis crónica
Formación de micelas	Disminución de ácidos biliares intraduodenales	Véase el cuadro 318-1
Absortiva		
Captación y reesterificación en la mucosa	Disfunción mucosa	Enfermedad celiaca
Posabsortiva		
Formación de quilomicrones	Lipoproteínas β ausentes	Abetalipoproteinemia
Salida del intestino	Linfáticos anormales	Linfangiectasia intestinal

la misma forma; los ácidos grasos saturados e insaturados también se tratan de manera idéntica.

La asimilación de los lípidos de la dieta requiere tres procesos integrados: 1) una fase intraluminal o digestiva; 2) una fase mucosa o absortiva, y 3) una fase de envío, o posabsortiva. Una alteración en cualquiera de las fases de este proceso puede provocar esteatorrea **(cuadro 318-4)**. Por tanto, es esencial que cualquier paciente con esteatorrea sea estudiado para identificar el defecto fisiológico específico dentro del proceso total de absorción y digestión de los lípidos, dado que el tratamiento se determina por la causa específica.

La fase digestiva tiene dos componentes, la *lipólisis* y la *formación de micelas*. Aunque los lípidos de la dieta se hallan en forma de LCT, la mucosa intestinal es incapaz de absorber los triglicéridos; antes es necesario hidrolizarlos **(fig. 318-2)**. El paso inicial en la digestión de los lípidos es la formación de emulsiones de lípidos finamente dispersados, lo cual se consigue mediante la masticación y las contracciones gástricas. La lipólisis, que es la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres, monoglicéridos y glicerol por medio de la lipasa, inicia en el estómago por la lipasa lingual y gástrica que necesita un pH óptimo de 4.5 a 6. Entre 20-30% de la lipólisis total ocurre en el estómago. Este proceso lo completa en el duodeno y el yeyuno proximal la lipasa pancreática, que se inactiva a un pH <7.0. La lipólisis pancreática se potencia en alto grado por la presencia de una segunda enzima pancreática, la colipasa, la cual facilita el movimiento de la lipasa hacia el triglicérido.

La alteración de la lipólisis es una causa de esteatorrea y puede producirse en presencia de insuficiencia pancreática secundaria a pancreatitis crónica en los adultos, o fibrosis quística en los niños y adolescentes. La lipólisis normal se puede mantener con una secreción pancreática máxima de lipasa de casi 5%; por ello, la esteatorrea es una manifestación tardía de estos trastornos. La reducción del pH intraluminal también puede alterar la lipólisis, ya que la lipasa pancreática se inactiva a un pH <7. En consecuencia, cerca de 15% de los pacientes con gastrinoma **(cap. 317)** que presentan un incremento considerable de la secreción de ácido gástrico por la producción ectópica de gastrina (por lo general a partir de un adenoma de las células de los islotes) tiene diarrea, y algunos presentan esteatorrea, que se considera secundaria a la inactivación de la lipasa pancreática por el ácido. De forma similar, los pacientes con pancreatitis crónica (disminución de la secreción de lipasa) sufren con frecuencia una disminución de la secreción de bicarbonato pancreático, que también ocasiona reducción del pH intraduodenal y desactivación de la lipasa pancreática endógena o la lipasa administrada con fines terapéuticos.

La denominada capa de agua tranquila recubre la membrana de las microvellosidades del intestino delgado; se trata de una fase acuosa relativamente estancada que deben atravesar los productos de la lipólisis, en su mayor parte insolubles en agua. Las micelas mixtas hidrosolubles proporcionan el mecanismo para que los productos insolubles en agua de la lipólisis alcancen la membrana plasmática luminal de las células epiteliales vellosas, que es el lugar donde se absorben los lípidos. Las micelas mixtas son agregados moleculares compuestos por ácidos grasos, monoglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ácidos biliares conjugados. Se forman cuando la concentración de ácidos biliares conjugados es superior a la CMC, que difiere entre los diferentes ácidos grasos presentes en la luz del intestino delgado. Los ácidos grasos conjugados, sintetizados en el hígado y excretados hacia el duodeno con la bilis, se regulan por la circulación enterohepática (véase antes). La esteatorrea puede deberse a un trastorno del movimiento de los ácidos grasos a través de la capa de agua tranquila en dos situaciones: 1) incremento del grosor relativo de esa capa acuosa, como sucede en los síndromes de proliferación bacteriana (véase más adelante) secundarios a estasis funcional (p. ej., en la esclerodermia), y 2) descenso de la concentración *duodenal* de ácidos biliares conjugados por debajo de su CMC, lo que altera la formación de micelas. De este modo, la esteatorrea puede ser resultado de uno o más defectos en la circulación enterohepática de ácidos biliares.

La captación y reesterificación representan la *fase absortiva* de la digestión-absorción de lípidos. Aunque se ha pensado que la causante podría ser la difusión pasiva, es posible que exista un proceso mediado por transportador en la captación de ácidos grasos y monoglicéridos. Cualquiera que sea el proceso de captación, los ácidos grasos y monoglicéridos son reesterificados por una serie de pasos enzimáticos en el retículo endoplásmico para generar triglicéridos, la forma en que los lípidos salen de la célula epitelial intestinal. Los trastornos de la absorción de lípidos como efecto de inflamación de la mucosa (p. ej., enfermedad celiaca) o resección intestinal también pueden producir esteatorrea.

Los triglicéridos reesterificados precisan de la formación de *quilomicrones* para poder salir de las células epiteliales del intestino delgado y movilizarse al hígado a través de los linfáticos. Los quilomicrones están compuestos por una lipoproteína β y contienen triglicéridos, colesterol, ésteres de colesterol y fosfolípidos; se introducen en los linfáticos y no en la vena porta. Los defectos en la *fase posabsortiva* de la digestión/absorción de lípidos también pueden producir esteatorrea, aunque estos trastornos son raros. La abetalipoproteinemia o acantocitosis es un raro proceso de alteración de la síntesis de lipoproteínas β relacionado con eritrocitos anormales (acantocitos), problemas neurológicos y esteatorrea **(cap. 400)**. En los pacientes con abetalipoproteinemia, la lipólisis, la formación de micelas y la captación de lípidos son normales, pero los triglicéridos reesterificados no pueden salir de las células epiteliales por la falta de producción de quilomicrones. Las muestras para biopsia de intestino delgado obtenidas de estos individuos en estado posprandial revelan células epiteliales de intestino delgado ricas en lípidos que tienen un aspecto del todo normal después de 72 a 96 h de ayuno. De la misma forma, las anomalías de los linfáticos intestinales (p. ej., linfangiectasia intestinal) pueden relacionarse con esteatorrea y pérdida de proteínas (véase más adelante). La esteatorrea puede surgir por defectos en cualquiera de los diversos pasos de la digestión/absorción de lípidos.

El mecanismo de digestión/absorción de lípidos se limita a los lípidos *dietéticos*, que están formados casi de manera exclusiva por LCT (cuadro 318-3). Los triglicéridos de cadena mediana (MCT, *medium-*

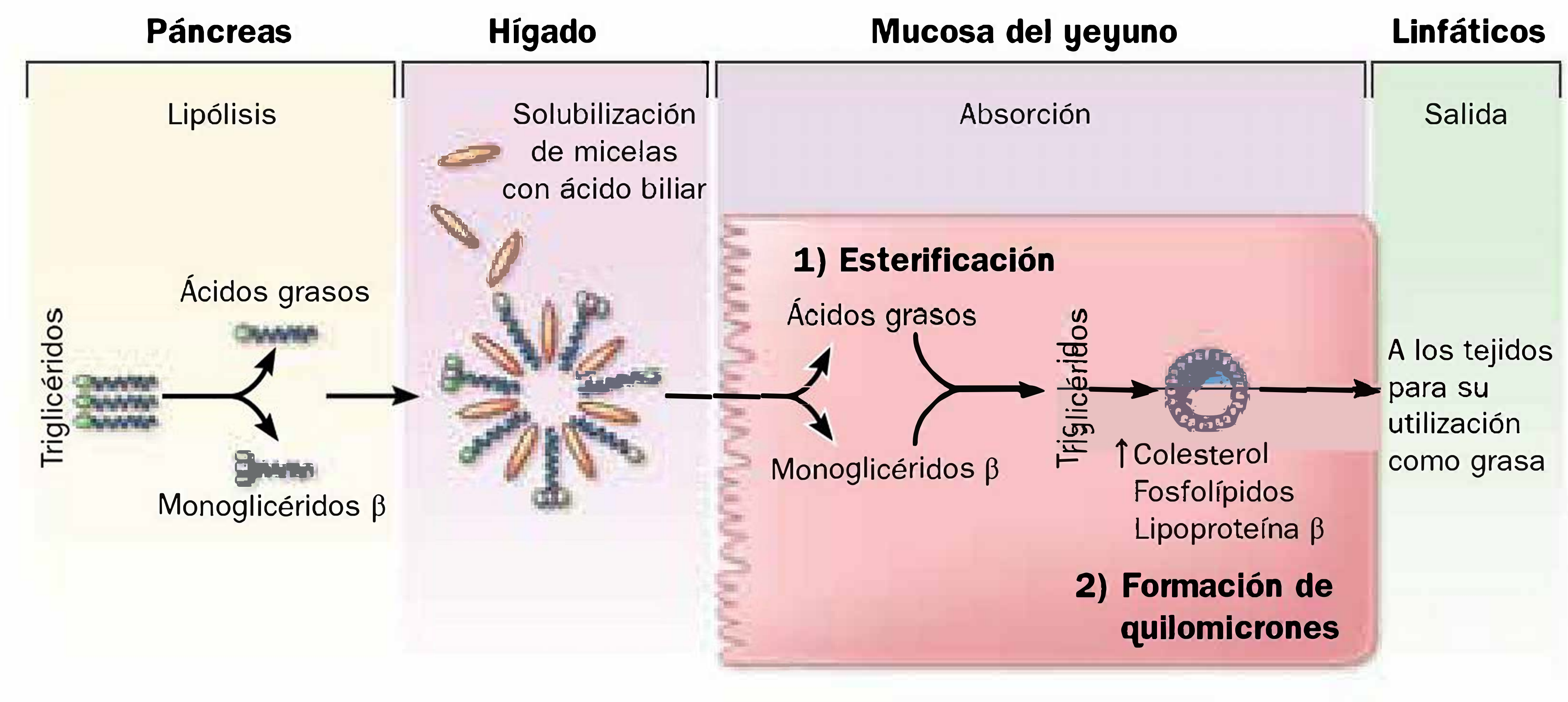


FIGURA 349-2 Representación esquemática de la digestión y absorción de lípidos. Los lípidos de la dieta se hallan en forma de triglicéridos de cadena larga (LCT). El proceso total puede dividirse en: 1) una fase digestiva que comprende la lipólisis y la formación de micelas, y que precisa la presencia de lipasa pancreática y ácidos biliares conjugados, respectivamente, en el duodeno; 2) una fase absortiva de captación mucosa y reesterificación, y 3) una fase posabsortiva que comprende la formación de quilomicrones y su salida desde las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos. *(Cortesía de John M. Dietschy, MD; con autorización.)*

chain triglycerides), compuestos por ácidos grasos con cadenas de longitud de ocho a 12 carbonos, están presentes en grandes cantidades en el aceite de coco y se utilizan como complemento nutricional. Los MCT pueden digerirse y absorberse por una vía diferente de la que participa en la digestión y absorción de LCT; en algún tiempo, los MCT fueron una promesa para el tratamiento de la esteatorrea de casi todas las causas. Por desgracia, tienen menos eficacia terapéutica de la prevista por razones que no se comprenden por completo y a menudo su uso no se acompaña de incremento del peso corporal.

A diferencia de los LCT, los MCT no requieren lipólisis pancreática ya que se absorben intactos en las células del epitelio intestinal. Además, la formación de micelas no es necesaria para la absorción de MCT (o MCFA, que sufren hidrólisis por acción de la lipasa pancreática). Los MCT se absorben de manera más eficaz que los LCT por las siguientes razones: 1) la tasa de absorción es más elevada para los MCT respecto de los LCFA; 2) después de la absorción, los MCFA no sufren reesterificación; 3) luego de la absorción, los MCT experimentan hidrólisis a MCFA; 4) los MCT no requieren la formación de quilomicrones para salir de las células del epitelio intestinal; 5) la vía de MCT sale a través de la vena porta y no de los linfáticos. Por tanto, la absorción de MCT es mayor que la de LCT en casos de insuficiencia pancreática, alteraciones con menor concentración de ácidos biliares en el duodeno, enfermedades de la mucosa del intestino delgado, abetalipoproteinemia y linfangiectasia intestinal.

Los SCFA no son lípidos dietéticos, sino que se sintetizan por enzimas de bacterias colónicas a partir de carbohidratos no absorbidos y son los aniones que se presentan en mayores concentraciones en las heces (80 a 130 mM). Los SCFA presentes en las heces son en particular acetato, propionato y butirato, cuya cadena de carbonos tiene longitudes de 2, 3 y 4, respectivamente. El butirato es el nutriente principal para las células del epitelio colónico y su deficiencia puede relacionarse con uno o más tipos de colitis. Los SCFA conservan calorías y carbohidratos: los carbohidratos que no se absorben por completo en el intestino delgado no lo hacen en el colon por la ausencia de disacaridasas y SGLT1, la proteína transportadora que media la absorción de monosacáridos. Por el contrario, los SCFA se absorben con rapidez y estimulan la absorción colónica de NaCl y agua. La mayor parte de los casos de diarrea relacionada con antibióticos no secundaria a *Clostridium difficile* se debe a supresión de la microbiota colónica por antibióticos, con la consecuente reducción de la producción de SCFA. Dado que *C. difficile* representa 15-20% de todos los casos de diarrea vinculada con antibióticos, una disminución relativa de la producción colónica de SCFA probablemente sea la causa de la mayor parte de casos de diarrea por antibióticos.

Las manifestaciones clínicas de esteatorrea son resultado del trastorno subyacente que cause su desarrollo y de la esteatorrea misma. Según sean su grado y la proporción de aporte dietético, la malabsorción significativa de grasa puede provocar pérdida de peso. La esteatorrea por sí sola puede ocasionar la diarrea; si la causa primaria no se ha identificado, una dieta escasa en grasas alivia con frecuencia la diarrea al disminuir su excreción fecal. La esteatorrea se vincula a menudo con un déficit de vitaminas liposolubles, por lo que es necesario utilizar complementos con presentaciones hidrosolubles de estas vitaminas.

Los trastornos de la absorción también se pueden relacionar con malabsorción de otros nutrientes, la mayor parte de las veces carbohidratos, con o sin decremento de la digestión y absorción de lípidos de la dieta. Por tanto, el conocimiento del mecanismo de la digestión y absorción de los carbohidratos, las proteínas y otros minerales y vitaminas es un elemento útil en la valoración de los pacientes con trastorno de la absorción intestinal de nutrientes.

CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos en la dieta están presentes en forma de almidón, disacáridos (sacarosa y lactosa) y glucosa. Se absorben sólo en el intestino delgado y sólo en forma de monosacáridos. Por consiguiente, antes de su absorción, el almidón y los disacáridos deben digerirse hasta monosacáridos por la amilasa pancreática y las disacaridasas del borde en cepillo intestinal. La absorción de monosacáridos se produce mediante un proceso dependiente de Na mediado por la proteína de transporte del borde en cepillo, SGLT1.

La absorción deficiente de lactosa es el único trastorno de importancia clínica de la absorción de los carbohidratos. La lactosa, que es el disacárido presente en la leche, tiene que digerirse por la lactasa del borde en cepillo hasta sus dos monosacáridos constituyentes, glucosa y galactosa. La lactasa está presente en casi todas las especies durante el periodo posnatal, pero desaparece en todo el reino animal, excepto en el ser humano. La actividad de la lactasa persiste en muchos individuos durante toda la vida.

CUADRO 318-5 Déficit primario de lactasa en adultos de grupos étnicos

GRUPO ÉTNICO	PREVALENCIA DE DÉFICIT DE LACTASA, %
Europeos del norte	5-15
Mediterráneos	60-85
Africanos de raza negra	85-100
Estadounidenses de raza negra	45-80
Estadounidenses caucásicos	10-25
Indios estadounidenses	50-95
Estadounidenses de origen mexicano	40-75
Asiáticos	90-100

Fuente: Tomado de FJ Simoons: Am J Dig Dis 23:963, 1978.

Existen dos formas diferentes de déficit de lactasa, el primario y el secundario. En el *déficit primario de lactasa* se observa disminución o ausencia de la enzima, la cual está determinada de forma genética, mientras que el resto de las características de la absorción intestinal y de las enzimas del borde en cepillo es normal. En una serie de grupos no caucásicos, la carencia primaria de lactasa es frecuente en la vida adulta. En realidad, los individuos del norte de Europa y los estadounidenses son los únicos grupos que conservan la actividad de lactasa del intestino delgado a lo largo de la vida adulta. En el **cuadro 318-5** se presenta la incidencia de deficiencia primaria de lactasa de varios grupos étnicos. La persistencia de lactasa en adultos es una anomalía por un defecto en la regulación de su maduración. Por el contrario, el *déficit secundario de lactasa* se produce en relación con enfermedades de la mucosa del intestino delgado que cursan con alteraciones de la estructura y la función de otras enzimas del borde en cepillo y los procesos de transporte. La carencia secundaria de lactasa se observa con frecuencia en la enfermedad celiaca.

Dado que la digestión de la lactosa es el paso más lento en comparación con la absorción de glucosa/galactosa, el déficit de lactasa se vincula con una malabsorción importante de lactosa. Algunos individuos con absorción deficiente de lactosa manifiestan síntomas como diarrea, dolor abdominal, cólicos o flatos. La mayoría de los individuos con déficit primario de lactasa no tiene síntomas. Dado que la intolerancia a la lactosa se puede relacionar con síntomas sugerentes de síndrome de colon irritable, su persistencia en un individuo con intolerancia a la lactosa que mantiene una dieta estricta sin lactosa indica que los síntomas están relacionados con síndrome de colon irritable.

El desarrollo de los síntomas en la intolerancia a la lactosa se vincula con diversos factores:

1. *Cantidad de lactosa en la dieta.*
2. *Velocidad de vaciamiento gástrico.* Los síntomas son más frecuentes cuando el estómago se vacía con rapidez respecto de cuando el vaciamiento es más lento. Por tanto, es más probable que la leche descremada cause síntomas de intolerancia que la leche entera, ya que la velocidad de vaciamiento gástrico de la primera es más rápida. De modo similar, la diarrea que se observa después de gastrectomía subtotal a menudo es consecuencia de intolerancia a la lactosa porque el vaciamiento gástrico se acelera en los pacientes con gastroyeyunostomía.
3. *Tiempo de tránsito en el intestino delgado.* Aunque el intestino delgado y el colon contribuyen al desarrollo de los síntomas, muchos de los que aparecen en la carencia de lactasa están relacionados con la interacción entre las bacterias del colon y la lactosa no absorbida. Un tránsito más rápido en el intestino delgado favorece la aparición de los síntomas.
4. *Compensación en el colon mediante la síntesis de SCFA a partir de la lactosa no absorbida.* La reducción de la microflora del colon, que puede deberse a la administración de antibióticos, también se vincula con un incremento de los síntomas después de la ingestión de lactosa, sobre todo en un individuo con déficit de lactasa.

La malabsorción de glucosa-galactosa o los monosacáridos también puede inducir diarrea y se debe a la ausencia congénita de SGLT1. La diarrea aparece cuando estos individuos ingieren carbohidratos que contienen monosacáridos transportados de manera activa (p. ej., glucosa, galactosa), lo cual no sucede cuando los monosacáridos de la dieta no se transportan por un mecanismo activo (p. ej., fructosa). La proteína de transporte del borde en cepillo GLUT 5 absorbe a la fructosa, un proceso de difusión facilitada que no depende de Na y que se diferencia del de la SGLT1. Por el contrario, algunos individuos experimentan diarrea después de consumir

grandes cantidades de sorbitol, un glúcido utilizado en los dulces para diabéticos; la absorción del sorbitol es mínima a causa de la falta de un mecanismo de transporte de absorción intestinal para tal compuesto.

PROTEÍNAS

Las proteínas están presentes en los alimentos casi de modo exclusivo como polipéptidos, por lo que es necesario que se sometan a una extensa hidrólisis hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos antes de poder absorberse. La proteólisis ocurre tanto en el estómago como en el intestino delgado; tiene la mediación de la pepsina secretada en forma de pepsinógeno por las células principales gástricas y por el tripsinógeno y otras peptidasas provenientes de las células acinares pancreáticas. Estas proenzimas, el pepsinógeno y el tripsinógeno, deben activarse a pepsina (por la propia pepsina en presencia de pH <5) y tripsina (por la enzima del borde en cepillo intestinal enterocinasa, y luego por la tripsina). Las proteínas se absorben mediante sistemas de transporte separados para dipéptidos y tripéptidos y para los diferentes tipos de aminoácidos, por ejemplo los neutros y los dibásicos. Los trastornos de la digestión y absorción de proteínas o aminoácidos son raros en clínica, incluso en presencia de extensa inflamación de la mucosa del intestino delgado. No obstante, existen tres raros trastornos genéticos que afectan la digestión/absorción de las proteínas: 1) el *déficit de enterocinasa* se debe a la ausencia de la enzima del borde en cepillo que convierte la proenzima tripsinógeno en tripsina, y se vincula con diarrea, retraso del crecimiento e hipoproteinemia; 2) el *síndrome de Hartnup*, un defecto del transporte de aminoácidos neutros, se caracteriza por un exantema de tipo pelagroide y síntomas neuropsiquiátricos, y 3) la *cistinuria*, un defecto de transporte de los aminoácidos dibásicos, se acompaña de cálculos renales y pancreatitis crónica.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Malabsorción

Las claves proporcionadas por la anamnesis, los síntomas y las observaciones preliminares iniciales tienen valor para limitar las pruebas de laboratorio y los estudios radiológicos extensos, inespecíficos y costosos. Por ejemplo, un médico que valora a un paciente con síntomas indicativos de malabsorción, sometido poco tiempo antes a resección extensa del intestino delgado por isquemia mesentérica, debe dirigir la valoración inicial casi de modo exclusivo a decidir si un síndrome del intestino corto puede explicar todo el cuadro clínico. De modo similar, el desarrollo de un esquema de deposiciones sugerente de esteatorrea en un paciente con alcoholismo prolongado y pancreatitis crónica debe enfocarse en el estudio de la función del páncreas exocrino.

En la actualidad, pocas veces se observa el cuadro clínico típico de la malabsorción en la mayor parte de Estados Unidos. En consecuencia, las enfermedades de malabsorción deben sospecharse en individuos con signos y síntomas menos graves y con indicios sutiles de malabsorción de un *solo* nutrimento, más que en casos con signos evidentes de malabsorción de múltiples nutrientes.

Aunque la diarrea puede deberse a cambios en los movimientos de líquido y electrólitos en el intestino delgado o el colon, los nutrientes de la dieta se absorben casi por completo en el intestino delgado. Por consiguiente, la demostración de que está disminuida la absorción de un nutrimento de la dieta proporciona una prueba inequívoca de enfermedad del intestino delgado, aunque también pueda existir una disfunción del colon (p. ej., la enfermedad de Crohn puede afectar tanto al intestino delgado como al colon). La absorción de los nutrientes de la dieta puede ser segmentaria o difusa a lo largo de todo el intestino delgado, y es específica de cada localización. Por tanto, por ejemplo, el calcio, hierro y ácido fólico se absorben de forma exclusiva por procesos de transporte activo en el intestino delgado proximal, en particular en el duodeno; por el contrario, los mecanismos de transporte activo para la absorción de cobalamina y ácidos biliares están presentes sólo en el íleon. Por consiguiente, en un individuo al que años atrás se le ha practicado una resección intestinal, y cuyos detalles no se conocen, la presencia de signos de absorción deficiente de calcio, ácido fólico y hierro, pero no de cobalamina, debe llevar al médico a pensar que lo más probable es que se hayan resecado duodeno y yeyuno, pero no íleon.

Algunos nutrientes, como glucosa, aminoácidos y lípidos, se absorben a través de todo el intestino delgado, aunque hay indicios de que su velocidad de absorción es mayor en los segmentos proximales que en los distales. No obstante, después de la resección segmentaria del intestino delgado, los segmentos restantes sufren una "adaptación" morfológica y funcional para favorecer la absorción. Esta adaptación es secundaria a la presencia de nutrientes luminales y a estímulos hormonales, y en los seres humanos puede tardar varios meses en completarse después de la resección. La adaptación es esencial en los individuos que han sufrido una resección masiva del intestino delgado o del colon para posibilitar su supervivencia.

Muchas veces es muy difícil determinar si existe esteatorrea e identificar su causa específica. El estudio de referencia es todavía la determinación cuantitativa y programada de la grasa fecal. Desde un punto de vista práctico, la recolección de heces es invariablemente difícil y a menudo es incompleta, ya que nadie desea manipular las heces. Una prueba cualitativa (tinción de Sudán III) se encuentra disponible desde hace mucho tiempo para documentar el incremento de grasa en heces. Esta prueba es rápida y económica, pero como método cualitativo no establece el grado de malabsorción de grasas y es preferible utilizarla como estudio de detección preliminar. Una gran parte de las pruebas hematológicas, de aliento e isotópicas que se han desarrollado tiene las siguientes limitaciones: 1) no mide de forma directa la absorción de grasas; 2) tiene excelente sensibilidad cuando la esteatorrea es evidente y grave pero escasa sensibilidad cuando la esteatorrea es leve (p. ej., análisis para quimiotripsina fecal, elastasa, que pueden permitir distinguir entre las causas pancreáticas y no pancreáticas de la esteatorrea), o 3) no ha sobrevivido a la transición desde el laboratorio de investigación hasta su aplicación comercial.

Sin embargo, los estudios habituales de laboratorio (es decir, biometría hemática completa, tiempo de protrombina, determinación de proteínas en suero, fosfatasa alcalina) pueden sugerir una disminución de nutrientes de la dieta, en especial hierro, folato, cobalamina y vitaminas D y K. Otros estudios adicionales son las determinaciones de los valores séricos de caroteno, colesterol, albúmina, hierro, folato y cobalamina. Las concentraciones séricas de caroteno pueden estar también reducidas si el paciente no come hortalizas frondosas.

Si se sospecha esteatorrea o trastorno de la absorción de otros nutrientes, la anamnesis, las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio pueden ayudar a detectar el déficit de un nutrimento de la dieta, en especial de las vitaminas liposolubles A, D, E o K. De este modo, la presencia de signos de enfermedad metabólica ósea con fosfatasa alcalina elevada o valores séricos de calcio reducidos indicaría malabsorción de vitamina D. El déficit de vitamina K se sospecha por un incremento del tiempo de protrombina en un individuo sin hepatopatía y que no consume anticoagulantes. La anemia macrocítica obliga a identificar una posible malabsorción de cobalamina o ácido fólico. La anemia ferropriva en ausencia de hemorragia oculta del tubo digestivo, ya sea en varones o en mujeres que no están menstruando, requiere una valoración de malabsorción de hierro y descartar enfermedad celiaca, dado que el hierro se absorbe de manera exclusiva en la porción proximal del intestino delgado.

Sin embargo, algunas veces debe llevarse a cabo una recolección cuantitativa de heces con horario (por 72 h), de preferencia mientras el paciente recibe una dieta definida, a fin de determinar el contenido de grasa en heces y establecer el diagnóstico de esteatorrea. La presencia de esteatorrea requiere valoración adicional para identificar el proceso fisiopatológico que causa el defecto de la digestión/absorción de lípidos dietéticos (cuadro 318-4). Otros estudios incluyen la prueba de D-xilosa, biopsia de la mucosa duodenal, estudio radiológico del intestino delgado y pruebas de función pancreática exocrina.

PRUEBA DE D-XILOSA EN ORINA

La prueba de D-xilosa en orina para la absorción de carbohidratos proporciona una valoración de la función de la mucosa de la porción proximal del intestino delgado. La D-xilosa es una pentosa que se absorbe casi de forma exclusiva en la porción proximal del intestino delgado. Por lo general, dicha prueba se realiza mediante la administración de 25 g de D-xilosa y con recolección de orina por 5 h. Una prueba anormal (excreción <4.5 g) refleja en particular enfermedad de la mucosa duodenal/yeyunal. La prueba también puede ser anormal en pacientes con síndrome de asa ciega (sobre todo como consecuencia de una mucosa intestinal anormal), y es posible obtener un resultado positivo falso en pacientes con grandes acumulaciones de líquido en un tercer espacio (es decir, ascitis o líquido pleural). La facilidad para obtener una biopsia de la mucosa del intestino delgado proximal mediante endoscopia y la elevada tasa de negativos falsos de la prueba de la D-xilosa han hecho que disminuya su empleo. Cuando se sospecha una enfermedad de la mucosa intestinal se debe practicar una biopsia.

ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS

El estudio radiológico del intestino delgado con medio de contraste de bario (estudio o serie de intestino delgado) proporciona información importante en un paciente en el que se presupone o sospecha malabsorción. Estas pruebas se efectúan casi siempre combinadas con el examen de esófago, estómago y bulbo duodenal, y se administra una cantidad insuficiente de bario para permitir el análisis adecuado de la mucosa del intestino delgado, en especial del íleon; muchos radiólogos especialistas en el aparato digestivo modifican la técnica y realizan una serie de intestino delgado en la que se administra una gran cantidad de bario por vía oral, sin analizar el esófago y el estómago, o mediante un estudio de enteroclisis en el que se introduce una gran cantidad de bario en el duodeno mediante una sonda colocada bajo control fluoroscópico. Además, muchas de las características diagnósticas descritas de modo inicial por los radiólogos para señalar la presencia de una enfermedad del intestino delgado (p. ej., floculación o segmentación) rara vez se visualizan con las suspensiones de bario actuales. En cualquier caso, en manos experimentadas una prueba con contraste de bario aporta todavía información relevante. Por ejemplo, cuando existe afectación extensa de la mucosa, la dilatación del intestino se manifiesta como dilución del bario por el incremento de la secreción de líquido intestinal **(fig. 318-3)**. Un estudio con contraste de bario normal *no* excluye la posibilidad de que exista enfermedad del intestino delgado. Sin embargo, las radiografías de intestino delgado son de utilidad para valorar alteraciones anatómicas, como estenosis y fístulas (como en la enfermedad de Crohn) o síndrome de asa ciega (p. ej., múltiples divertículos yeyunales), y definir la extensión de la resección quirúrgica previa. Otros estudios de imagen para valorar la integridad de la morfología del intestino delgado son la enterografía por CT y la enterografía por resonancia magnética. La endoscopia con cápsula y la enteroscopia con doble globo son dispositivos útiles en la valoración diagnóstica de las enfermedades de intestino delgado.

BIOPSIA DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO

Una biopsia de la mucosa del intestino delgado es esencial como parte del estudio de un paciente con esteatorrea demostrada o diarrea crónica (que dura >3 semanas) **(cap. 42)**. El fácil acceso actual a las técnicas de endoscopia para explorar el estómago y el duodeno ha hecho que se utilicen de manera constante como método preferido para obtener material histológico de la mucosa del intestino delgado proximal. Las principales indicaciones de la biopsia del intestino delgado son estudio de un paciente 1) con sospecha o demostración de esteatorrea, o con diarrea crónica, y 2) alteraciones difusas o focales de la mucosa del intestino delgado encontradas en una serie radiológica del intestino delgado. Las lesiones que se observan en la biopsia del intestino delgado se pueden clasificar en tres grupos **(cuadro 318-6)**:

1. *Lesiones difusas específicas.* Son relativamente escasas las enfermedades que se relacionan con alteración de la absorción de nutrientes y que presentan alteraciones histopatológicas específicas de la mucosa del intestino delgado en la biopsia. La *enfermedad de Whipple* se caracteriza por la presencia de macrófagos positivos a la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*) en la lámina propia, mientras que los bacilos también presentes suelen requerir identificación mediante microscopia electrónica **(fig. 318-4)**. La *abetalipoproteinemia* se distingue por aspecto normal de la mucosa, excepto por la presencia de células absortivas de la mucosa que contienen lípidos en la fase posprandial y que desaparecen después de un periodo prolongado de ingestión libre de grasas o ayuno. El *déficit de inmunoglobulina* se relaciona con diversos datos histopatológicos en la biopsia de la mucosa intestinal. La principal característica es ausencia o reducción considerable del número de células plasmáticas en la lámina propia; la estructura de la mucosa puede ser perfectamente normal o plana, es decir, con atrofia de las vellosidades. Dado que los pacientes con déficit de inmunoglobuli-

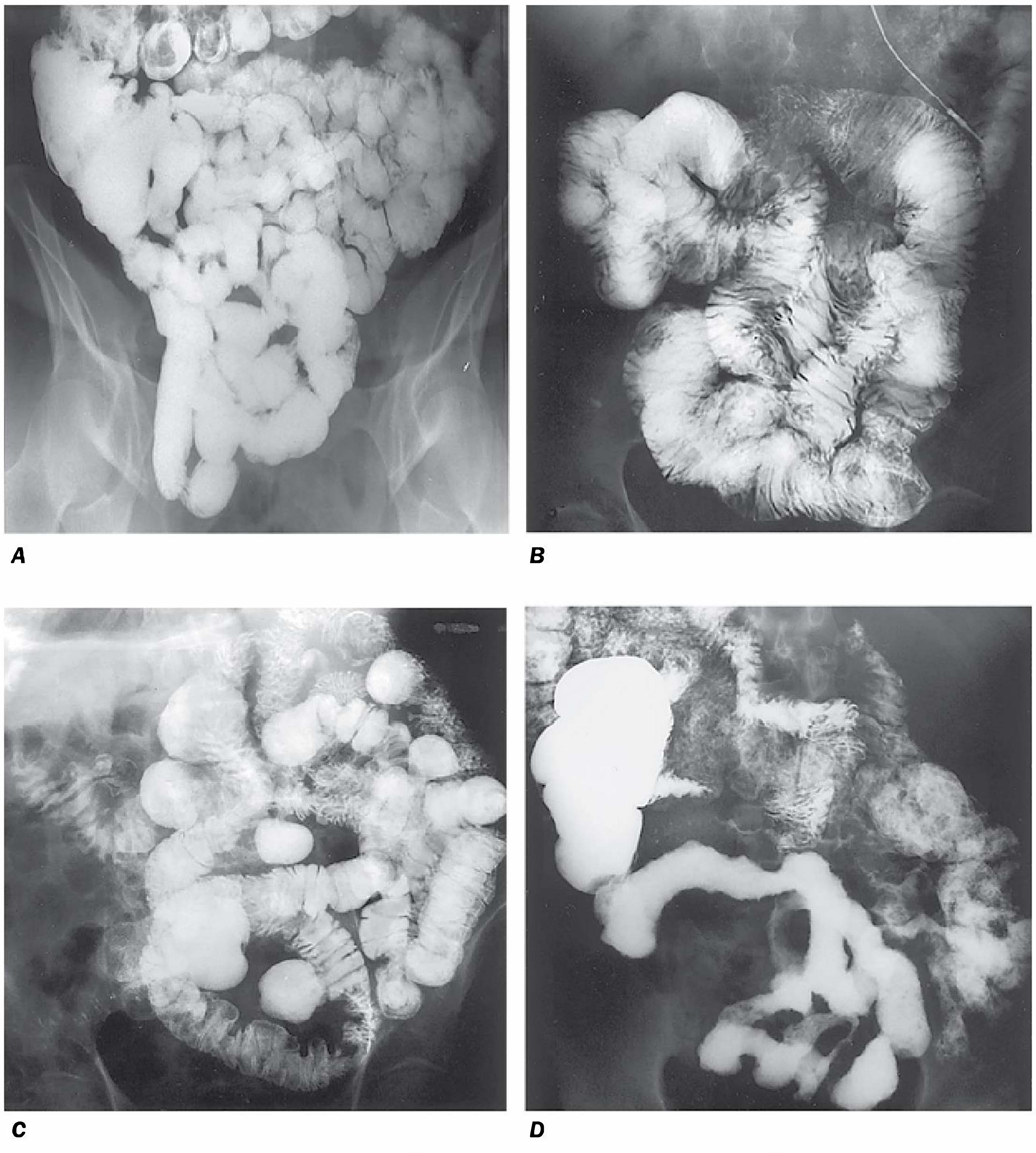


FIGURA 318-3 Radiografía con contraste de bario del intestino delgado. *A.* Individuo normal. ***B.*** Enfermedad celiaca. ***C.*** Diverticulosis yeyunal. ***D.*** Enfermedad de Crohn. *(Cortesía de Morton Burrell, MD, Yale University; con autorización.)*

CUADRO 318-6 Enfermedades diagnosticables con biopsias de la mucosa del intestino delgado

LESIONES	DATOS FISIOPATOLÓGICOS
Difusas, específicas	
Enfermedad de Whipple	La lámina propia incluye macrófagos que contienen material positivo a la tinción con ácido peryódico de Schiff
Agammaglobulinemia	Ausencia de células plasmáticas; vellosidades normales o ausentes ("mucosa plana")
Abetalipoproteinemia	Vellosidades normales; células epiteliales vacuoladas con grasa en la fase posprandial
Segmentarias específicas	
Linfoma intestinal	Células malignas en lámina propia y submucosa
Linfangiectasia intestinal	Linfáticos dilatados; vellosidades engrosadas
Gastroenteritis eosinófila	Infiltración por eosinófilos de la lámina propia y la mucosa
Amiloidosis	Depósitos de amiloide
Enfermedad de Crohn	Granulomas no caseificantes
Infección por uno o más microorganismos (véase el texto)	Microorganismos específicos
Mastocitosis	Infiltración de la lámina propia por mastocitos
Difusa, inespecífica	
Enfermedad celiaca	Vellosidades cortas o ausentes; infiltrado mononuclear; lesión de células epiteliales; hipertrofia de criptas
Esprúe tropical	Similar a la enfermedad celiaca
Proliferación bacteriana	Lesión segmentaria de las vellosidades; infiltración de linfocitos
Déficit de folato	Vellosidades cortas, disminución de mitosis en las criptas; megalocitosis
Déficit de vitamina B_{12}	Similar al déficit de folato
Enteritis por radiación	Similar al déficit de folato
Síndrome de Zollinger-Ellison	Ulceración y erosión de la mucosa por el ácido
Desnutrición proteínica-calórica	Atrofia de vellosidades; proliferación bacteriana secundaria
Enteritis inducida por fármacos	Datos histológicos variables

nas están infectados a menudo por *Giardia lamblia*, muchas veces son visibles trofozoítos de *Giardia* en la biopsia.

2. *Lesiones específicas en placas.* Diversas enfermedades producen una mucosa anormal en el intestino delgado con una distribución en placas. Como consecuencia, se obtienen muestras de biopsia de forma aleatoria, que en ausencia de anomalías observadas durante la endoscopia pueden no revelar signos diagnósticos. El *linfoma* intestinal se diagnostica en ocasiones a partir de una biopsia de la mucosa al identificar la presencia de células malignas en la lámina propia y la submucosa **(cap. 104)**. La presencia de linfáticos dilatados en la submucosa, y algunas veces también en la lámina propia, indica *linfangiectasia* relacionada con hipoproteinemia secundaria a la pérdida de proteínas en el intestino. La *gastroenteritis eosinófila* representa un grupo heterogéneo de trastornos con diversas presentaciones y síntomas que comparten la presencia de un infiltrado eosinófilo en la lámina propia, con o sin eosinofilia periférica. La naturaleza irregular del infiltrado, así como su presencia en la submucosa, hace que muchas veces no se reconozca este dato histopatológico en la biopsia. Dado que en la *enfermedad de Crohn* la afectación es submucosa, y no siempre continua, la biopsia de la mucosa no es la técnica de elección para diagnosticar la enfermedad de Crohn duodenal **(cap. 319)**. Los depósitos de amiloide pueden identificarse por la tinción con rojo Congo en algunos pacientes con *amiloidosis* que afecta al intestino **(cap. 108)**.
3. *Lesiones inespecíficas y difusas.* La *enfermedad celiaca* se manifiesta por el aspecto característico de la mucosa en la biopsia de mucosa duodenal/porción proximal de yeyuno que *no* es diagnóstica de esta enfermedad. El diagnóstico de enfermedad celiaca se establece por la respuesta clínica, histológica e inmunológica al régimen alimenticio sin gluten. El *esprúe tropical* (véase más adelante) se acompaña de datos histológicos similares a los de la enfermedad celiaca después de tener contacto con el trópico o subtrópico, pero no responde a la limitación del gluten; por lo general, los síntomas mejoran con antibióticos y folato.

En las biopsias de intestino delgado pueden identificarse varios microorganismos, lo que permite establecer un diagnóstico correcto. En ocasiones, la biopsia se realiza de manera específica para diagnosticar una infección (p. ej., enfermedad de Whipple o giardiasis). En la mayor parte de otros casos, la infección se detecta de manera incidental durante el estudio diagnóstico para diarrea o por otros síntomas abdominales. Muchas de estas infecciones aparecen en individuos con inmunodepresión y diarrea; los agentes causales incluyen *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, microsporidios, *Cyclospora*, *Toxoplasma*, citomegalovirus, adenovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare* y *G. lamblia*. En individuos con inmunodepresión, la identificación de *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* o *Histoplasma* en la biopsia duodenal refleja casi siempre infección sistémica. Además de la enfermedad múltiple e infecciones en el hospedador con inmunodepresión, la biopsia de intestino delgado rara vez se utiliza como modalidad diagnóstica primaria para infección. Incluso la giardiasis se diagnostica con mayor facilidad con estudios de antígenos en heces y aspiración duodenal, no tanto por biopsia duodenal.

Los pacientes con esteatorrea requieren valoración de la *función exocrina del páncreas*, la cual es anormal a menudo en la pancreatitis crónica. La prueba de secretina reúne las secreciones pancreáticas por intubación duodenal, seguida de administración intravenosa de secretina, y es la única prueba que mide de manera directa la función exocrina del páncreas, pero se encuentra disponible sólo en unos cuantos centros especializados. Los métodos endoscópicos (colangiopancreatografía endoscópica retrógrada, ecografía endoscópica) proporcionan una valoración excelente de la anatomía de los conductos pancreáticos, pero no valoran la función exocrina **(cap. 340)**.

En el **cuadro 318-7** se resumen los resultados de las pruebas de D-xilosa, la prueba de Schilling y la biopsia de mucosa del intestino delgado en pacientes con esteatorrea de diversas causas.

ENTIDADES PATOLÓGICAS ESPECÍFICAS

ENFERMEDAD CELIACA

La *enfermedad celiaca* es una causa de malabsorción de uno o más nutrientes. Aunque este trastorno se consideró de forma inicial como una enfermedad particular de caucásicos, en especial de personas descendientes de europeos, observaciones recientes han establecido que es una afección común con manifestaciones proteínicas, distribución mundial y una incidencia calculada en Estados Unidos hasta de un caso en 113 personas. Su incidencia se ha incrementado en los últimos 50 años. La enfermedad celiaca tiene muchos otros nombres, entre ellos esprúe no tropical, esprúe celiaco, enfermedad celiaca del adulto y enteropatía sensible al gluten. Se desconoce la causa del padecimiento, si bien son importantes factores ambientales, inmunológicos y genéticos. La enfermedad celiaca se considera la "punta del iceberg" de la enfermedad. Un pequeño número de individuos tiene síntomas y manifestaciones típicas relacionados con la malabsorción de nutrientes a lo largo de una evolución variada; el inicio de los síntomas puede ocurrir en cualquier momento desde el primer año de vida hasta el octavo decenio de la vida. Un gran número de individuos tiene "enfermedad celiaca atípica" con signos que no tienen relación evidente con la malabsorción intestinal (p. ej., anemia, osteopenia, infecundidad y síntomas neurológicos). Por último, un número incluso mayor de personas sufre "enfermedad celiaca asintomática"; en esencia, no presentan síntomas pese a la histopatología anormal del intestino delgado y los estudios serológicos anormales (véase más adelante).

La característica distintiva de la enfermedad celiaca es una biopsia anormal de intestino delgado (fig. 318-4) y la respuesta del trastorno (incluidos síntomas y cambios histológicos en la biopsia de intestino delgado) con la eliminación del gluten en la dieta. Los cambios histológicos tienen una distribución de proximal a distal en cuanto a su gravedad, lo cual tal vez refleje la exposición de la mucosa intestinal a diversas cantidades de gluten dietético. Los síntomas no se relacionan en todos los casos con los cambios histológicos, en particular porque muchos pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad celiaca pueden cursar asintomáticos o presentar sólo síntomas leves (a menudo sin manifestaciones gastrointestinales).

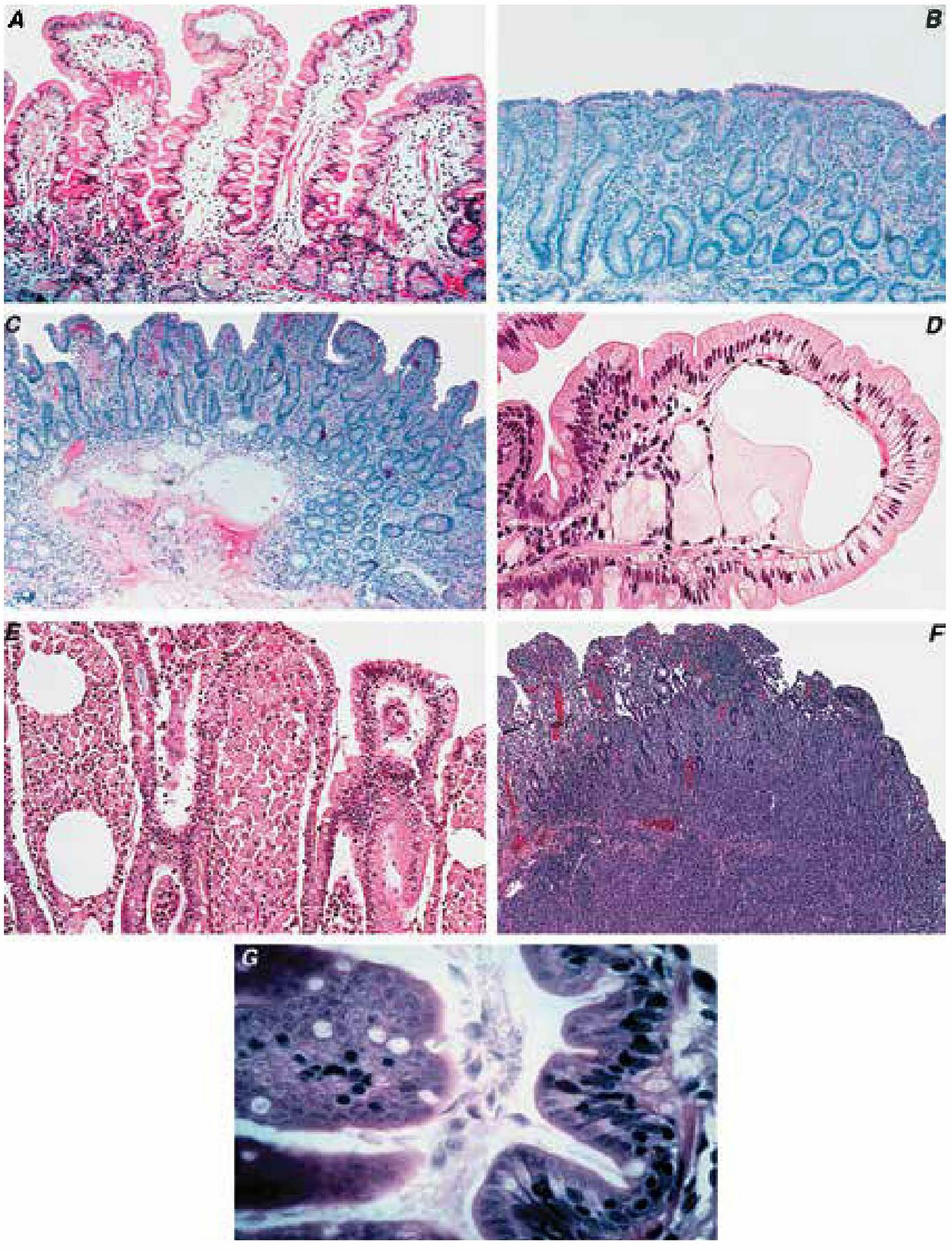


FIGURA 318-4 **Biopsias de mucosa del intestino delgado.** ***A.*** Individuo normal. ***B.*** Enfermedad celiaca no tratada. ***C.*** Enfermedad celiaca tratada. ***D.*** Linfangiectasia intestinal. ***E.*** Enfermedad de Whipple. ***F.*** Linfoma. ***G.*** Giardiosis. *(Cortesía de Marie Robert, MD, Yale University; con permiso.)*

Los síntomas de la enfermedad celiaca pueden aparecer con la introducción de los cereales en la dieta del lactante, aunque con frecuencia se produce una remisión espontánea durante el segundo decenio de la vida que puede ser permanente, o algunas veces es seguida de la reaparición de los síntomas varios años después. En otros pacientes, los síntomas de la afección aparecen por primera vez a cualquier edad durante la vida adulta. En muchos casos son frecuentes las remisiones y exacerbaciones espontáneas. Los síntomas varían desde una grave malabsorción de múltiples nutrientes con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y las consecuencias de la disminución de los nutrientes (es decir, anemia y metabolopatía ósea) hasta la ausencia de cualquier síntoma gastrointestinal, pero con signos de disminución de un único nutrimento (p. ej., déficit de hierro o folato, osteomalacia o edemas por pérdida de proteínas). Se ha identificado a familiares asintomáticos de pacientes con enfermedad celiaca que son portadores de esta enfermedad, mediante biopsia del intestino delgado o estudios serológicos (p. ej., anticuerpos antiendomisiales, transglutaminasa hística (tTG, *tissue transglutaminase*), péptidos de gliadina desaminados). La disponibilidad de estos "estudios serológicos celiacos" ha dado por resultado un incremento sustancial en el diagnóstico de la enfermedad y en la actualidad el diagnóstico se establece sobre todo en los pacientes sin síntomas "típicos" pero que presentan cuadros clínicos atípicos y asintomáticos.

Etiología Se desconoce la causa de la enfermedad celiaca, aunque factores ambientales, genéticos e inmunitarios parecen contribuir a su de-

CUADRO 318-7 Resultados de estudios diagnósticos en la esteatorrea de diversas causas

	PRUEBA DE D-XILOSA	PRUEBA DE SCHILLING	BIOPSIA DE MUCOSA DUODENAL
Pancreatitis crónica	Normal	50% anormal; si es anormal se normaliza con enzimas pancreáticas	Normal
Síndrome de proliferación bacteriana	Normal o sólo ligeramente anormal	Con frecuencia anormal; si es anormal se normaliza después de los antibióticos	Por lo regular normal
Enfermedad ileal	Normal	Anormal	Normal
Enfermedad celiaca	Disminuida	Normal	Anormal: probablemente "plana"
Linfangiectasia intestinal	Normal	Normal	Anormal: "linfáticos dilatados"

sarrollo. Un factor *ambiental* es la clara relación de la enfermedad con la gliadina, un compuesto del gluten presente en trigo, cebada y centeno. Tal nexo se demuestra por el efecto favorable de la restricción de gluten en el tratamiento y porque su instilación en el recto y el íleon distal de apariencia normal en pacientes con enfermedad celiaca puede provocar cambios morfológicos en cuestión de horas.

Es fundamental un componente *inmunológico* en la patogenia de la enfermedad celiaca, que comprende reacciones inmunitarias de adaptación e innatas. Se acompaña de anticuerpos séricos (IgA antigliadina, antiendomisio y antianticuerpos tTG) pero no se sabe si estos anticuerpos son primarios o secundarios al daño hístico. El anticuerpo antiendomisio tiene una sensibilidad de 90 a 95% y una especificidad de 90 a 95%; el antígeno reconocido por el anticuerpo antiendomisial es tTG, que desamina a la gliadina y ésta es presentada a HLA-DQ2 o HLA-DQ8 (véase más adelante). Muchas veces se utilizan estudios de anticuerpos para identificar a los pacientes con enfermedad celiaca; los individuos con estos anticuerpos se someten a una biopsia duodenal. Este autoanticuerpo no se ha vinculado con un(os) mecanismo(s) patógeno(s) como causa de la enfermedad celiaca. Sin embargo, es útil para establecer la frecuencia verdadera de la enfermedad en la población general. Un ciclo de tratamiento de 4 semanas con prednisolona induce remisión en un paciente con enfermedad celiaca que no deja de consumir gluten y convierte la biopsia de duodeno anormal "plana" en una de aspecto más normal. Además, los péptidos de gliadina interactúan con los linfocitos T específicos para gliadina que median la lesión quística que inducen liberación de una o mas citocinas (p. ej., interferón γ) que causan lesión hística.

En la enfermedad celiaca también participan *factores genéticos*. La frecuencia del trastorno sintomático varía en las diversas poblaciones (muy elevada en las personas de raza caucásica, reducida en las de raza negra y asiáticos) y es de 10% en los familiares en primer grado de los individuos con enfermedad celiaca; sin embargo, los estudios serológicos proporcionan pruebas claras de que existe el padecimiento en todo el mundo. Además, los pacientes con enfermedad celiaca expresan los alelos HLA-DQ2 o HLA-DQ8, pero pocas personas que expresan DQ2/DQ8 desarrollan el trastorno. La ausencia de DQ2/DQ8 excluye el diagnóstico de enfermedad celiaca.

Diagnóstico Se necesita una biopsia de intestino delgado para establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca (fig. 318-4). En los pacientes con síntomas y datos de laboratorio sugestivos de malabsorción o deficiencia de algún nutriente y con una prueba positiva de anticuerpos tTG se debe realizar una biopsia. Puesto que el cuadro clínico de la enfermedad celiaca es a menudo sutil, sin datos manifiestos de malabsorción o deficiencia de nutrientes, es importante mantener un umbral relativamente bajo para la indicación de una biopsia. Es más prudente llevar a cabo la biopsia que obtener otra prueba de absorción intestinal, que no permite excluir ni establecer el diagnóstico con certeza.

El diagnóstico requiere la detección de cambios histológicos característicos en la biopsia de intestino delgado, junto con una respuesta clínica e histológica rápida después del inicio de una dieta sin gluten. Si se detectan anticuerpos IgA contra el endomisio o contra tTg en los estudios serológicos, éstos también deben desaparecer una vez que se instituye la alimentación sin gluten. Con el incremento del número de pacientes diagnosticados con enfermedad celiaca (sobre todo por estudios serológicos), el espectro de cambios histológicos observado en la biopsia duodenal se ha incrementado e incluye datos que no son tan graves como los cambios habituales observados en la figura 318-4. Los cambios típicos que se observan en la biopsia duodenal/yeyunal se restringen a la mucosa e incluyen 1) incremento del número de linfocitos intraepiteliales; 2) ausencia o disminución de la altura de las vellosidades causantes de un aspecto aplanado e incremento de la proliferación de células de las criptas, lo que da origen a hiperplasia de la cripta y pérdida de las estructuras vellosas con atrofia de las vellosidades, pero no de la mucosa; 3) aspecto cuboidal e identificación de núcleos que ya no están orientados en dirección basal en las células de la superficie epitelial, y 4) mayor número de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia (fig. 318-4*B*). Aunque estas características son comunes de la enfermedad celiaca, *no* son diagnósticas porque puede desarrollarse un aspecto similar en el esprúe tropical, enteritis eosinófila e intolerancia a las proteínas de la leche en niños, y en ocasiones en casos de linfoma, proliferación bacteriana excesiva, enfermedad de Crohn y gastrinoma con hipersecreción de ácido. Sin embargo, un aspecto histológico característico que se torna normal después del inicio de una dieta sin gluten establece el diagnóstico de enfermedad celiaca (fig. 318-4*C*). No es necesaria la administración de gluten, con o sin biopsia adicional de intestino delgado.

Varios pacientes muestran *sensibilidad al gluten*, es decir, presentan síntomas gastrointestinales que responden a la restricción de gluten sin desarrollar el trastorno. Se desconoce la base para la sensibilidad al gluten.

Falta de respuesta a la restricción de gluten La causa más común de síntomas persistentes en pacientes que satisfacen los criterios para el diagnóstico de enfermedad celiaca es el *consumo continuo de gluten*. El gluten se encuentra en muchos productos y deben realizarse esfuerzos significativos para eliminarlo de la dieta. El uso de harina de arroz en lugar de la de trigo es de gran utilidad y varios grupos de apoyo proporcionan ayuda importante a personas con este padecimiento y a sus familiares. Más de 90% de los individuos que tienen datos característicos de enfermedad celiaca responde a la restricción completa de gluten en la dieta. El resto lo constituye un grupo heterogéneo (alteración que también se conoce como *enfermedad celiaca* o *esprúe resistente al tratamiento*) que incluye a algunos pacientes que 1) responden a la restricción de otras proteínas dietéticas (p. ej., soya); 2) reaccionan al tratamiento con glucocorticoides; 3) tienen síntomas transitorios (cuyos datos clínicos y morfológicos desaparecen después de varios meses o años), o 4) no responden a todas las medidas y tienen resultados letales, con o sin complicaciones documentadas de la enfermedad celiaca, como desarrollo de linfoma de linfocitos T o enteropatía autoinmunitaria.

Se han desarrollado métodos terapéuticos que no incluyen una dieta sin gluten y que utilizan peptidasas para desactivar a los péptidos tóxicos de gliadina y moléculas pequeñas y antagonizar la captación de péptidos tóxicos a través de las uniones estrechas del intestino.

Mecanismo de la diarrea La diarrea en la enfermedad celiaca tiene varios mecanismos patogénicos. La diarrea puede ser secundaria a 1) esteatorrea, que es consecuencia sobre todo de los cambios de la función de la mucosa yeyunal; 2) deficiencia secundaria de lactasa, un efeto de los cambios de la función enzimática del borde en cepillo yeyunal; 3) malabsorción de ácidos biliares que da origen a la secreción de líquido inducido por los ácidos biliares en el colon (en casos con enfermedad más extensa que afecta al íleon), y 4) excreción de líquidos endógenos por hiperplasia de las criptas. Los pacientes con enfermedad celiaca y la afección más grave pueden mejorar de manera transitoria con una *restricción dietética en grasa y lactosa* en espera de los efectos plenos de la restricción total de gluten, que constituye el tratamiento primario.

Enfermedades concomitantes La enfermedad celiaca se relaciona con dermatitis herpetiforme (DH), aunque todavía no ha sido posible explicar la causa de este nexo. Los pacientes con DH presentan lesiones papulovesiculares características que responden a la dapsona. Casi todos los sujetos con DH tienen alteraciones histopatológicas en el intestino delgado consistentes con enfermedad celiaca, aunque por lo regular mucho más leves y de distribución menos difusa. La mayoría de los pacientes con DH presenta síntomas digestivos leves o permanece asintomática. Por el contrario, pocos enfermos con enfermedad celiaca tienen dermatitis herpetiforme.

Asimismo, la enfermedad celiaca se acompaña de diabetes mellitus tipo 1; deficiencia de IgA, síndrome de Down y síndrome de Turner. La importancia clínica de la relación existente entre la enfermedad celiaca y la diabetes estriba en que, si bien la diarrea líquida abundante sin evidencia de malabsorción suele diagnosticarse como "diarrea diabética" **(cap. 396)**, se debe realizar un análisis de anticuerpos antiendomisio o una biopsia de intestino delgado para excluir la posibilidad de enfermedad celiaca.

Complicaciones La complicación más importante de la enfermedad celiaca es el desarrollo de un tumor maligno. La incidencia de neoplasias gastrointestinales y no gastrointestinales, así como de linfomas intestinales, se incrementa en individuos con enfermedad celiaca. Por razones desconocidas, la incidencia de linfomas en pacientes con enfermedad celiaca es más alta en Irlanda y el Reino Unido que en Estados Unidos. La posibilidad del linfoma debe tomarse en consideración siempre que un sujeto con enfermedad celiaca deje de evolucionar bien con una dieta sin gluten y de responder a este régimen, o en un paciente con signos clínicos e histopatológicos consistentes con enfermedad celiaca que no responda a la exclusión del gluten de la dieta. Otras complicaciones posibles son el desarrollo de úlceras intestinales independientes del linfoma, el llamado esprúe resistente (véase antes) y el esprúe colagenoso. En el *esprúe colagenoso* existe una capa de material tipo colágeno por debajo de la membrana basal; estos pacientes no suelen reaccionar a la exclusión del gluten de la dieta y con frecuencia tienen mal pronóstico.

ESPRÚE TROPICAL

El *esprúe tropical* es un síndrome mal comprendido que afecta tanto a expatriados como a nativos de algunas regiones tropicales (no en todas), y se manifiesta por diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso y carencias nutricionales, entre las que se incluyen las de folato y cobalamina. Esta enfermedad afecta a 5 a 10% de la población en algunas regiones tropicales.

La diarrea crónica en un medio tropical se debe casi siempre a infecciones producidas por *G. lamblia*, *Yersinia enterocolitica*, *C. difficile*, *Cryptosporidium parvum* y *Cyclospora cayetanensis.* El esprúe tropical no debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial mientras no se excluya la presencia de quistes y trofozoítos en tres muestras de heces. **En los capítulos 128, 129 y 197 se exponen las infecciones crónicas del aparato digestivo y la diarrea en pacientes con o sin sida.**

La mucosa del intestino delgado en individuos que viven en zonas tropicales no es idéntica a la de los que residen en climas templados. En residentes de regiones tropicales, las biopsias revelan una modificación leve de la estructura de las vellosidades, con un discreto incremento de las células mononucleares en la lámina propia, en ocasiones tan intenso como el que se observa en la enfermedad celiaca. Estos cambios se observan tanto en residentes nativos como en expatriados que viven en regiones tropicales, suelen relacionarse con disminuciones moderadas de la función absortiva y se normalizan cuando el individuo se muda o vuelve a una zona templada.

Algunos autores han sugerido que los cambios identificados en la enteropatía tropical y en el esprúe tropical representan diferentes grados de un espectro de una sola entidad, aunque no se cuenta con pruebas convincentes que apoyen esta hipótesis.

Etiología El esprúe tropical responde a los antibióticos, por lo cual el consenso señala que quizá es producido por uno o más microorganismos. Sin embargo, se desconocen la causa y patogenia. En primer lugar, su distribución no es uniforme en todas las regiones tropicales; por el contrario, se observa en ubicaciones específicas como el sur de la India, las Filipinas y varias islas del Caribe (p. ej., Puerto Rico, Haití) pero es raro en África, Jamaica o el sureste de Asia. En segundo lugar, algunas personas no manifiestan síntomas de esprúe tropical sino hasta mucho tiempo después de haber abandonado la región endémica. Por esta razón, la enfermedad celiaca (a menudo conocida como esprúe celiaco) se denominó de forma original *esprúe no tropical* para diferenciarlo de la variante tropical. En tercer lugar, se han identificado microorganismos múltiples en la muestra de yeyuno obtenida por aspiración pero la constancia entre los diversos estudios es reducida. En algunos estudios de esprúe tropical se ha observado *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *E. coli*, mientras que en otros se identifica una toxina producida por una o más de estas bacterias. En cuarto lugar, la frecuencia del esprúe tropical ha disminuido en grado considerable en los últimos dos o tres decenios, quizá al mejorar la higiene en muchos países tropicales. Algunos autores han conjeturado que esta reducción de la incidencia se debe al empleo más difundido de antibióticos en la diarrea aguda, en especial en viajeros que visitan regiones tropicales desde países templados. En quinto lugar, es necesario dilucidar el significado de la carencia de ácido fólico en la patogenia del esprúe tropical. El ácido fólico se absorbe de forma exclusiva en el duodeno y el yeyuno proximal, y la mayoría de los pacientes con esprúe tropical presenta signos de malabsorción y deficiencia de folato. Aunque el déficit de folato puede provocar cambios en la mucosa del intestino delgado que se corrigen al reponerlo, los primeros estudios que comunicaron que el esprúe tropical podía curarse con ácido fólico no explicaron la "agresión" inicial que era causante de la malabsorción de folato.

El modelo clínico del esprúe tropical varía en diferentes zonas del mundo (p. ej., el de la India difiere del de Puerto Rico). No es raro que los individuos de la India refieran al principio una enteritis aguda antes de sufrir esteatorrea y malabsorción. Por el contrario, los habitantes de Puerto Rico presentan un comienzo más gradual de los síntomas y una respuesta mejor a los antibióticos respecto de la enfermedad producida en otros lugares. Es posible que el esprúe tropical de las diferentes regiones del mundo no sea la misma enfermedad; quizá se trate de entidades clínicas similares con causas diferentes.

Diagnóstico La prueba diagnóstica de elección del esprúe tropical es una biopsia intestinal, que muestra anormalidad de la mucosa en un individuo con diarrea crónica y signos de malabsorción, que reside o ha vivido en fecha reciente en un país tropical. La biopsia del intestino delgado no presenta características patognomónicas de la enfermedad, pero se asemeja a la enfermedad celiaca y algunas veces es indistinguible de ella (fig. 318-4). La biopsia del esprúe tropical presenta menos alteraciones en la estructura de las vellosidades y más infiltrado mononuclear de la lámina propia. Al contrario de lo observado en la enfermedad celiaca, las características histológicas del esprúe tropical están presentes con intensidad similar a lo largo de todo el intestino, y la exclusión del gluten de la dieta no produce mejoría clínica ni histopatológica del cuadro.

TRATAMIENTO
Esprúe tropical

Los antibióticos de amplio espectro y el ácido fólico son en general curativos, en particular si el paciente abandona el área tropical y no vuelve. Deben administrarse tetraciclinas hasta por 6 meses y a menudo producen mejoría en 1 a 2 semanas. El ácido fólico administrado como monoterapia induce una remisión hematológica, así como mejoría del apetito, aumento de peso y algunos cambios morfológicos en la biopsia de intestino delgado. Dada la intensa carencia de folato, por lo general se administra ácido fólico con los antibióticos.

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Éste es un término descriptivo de los problemas clínicos diversos que aparecen después de la resección de una longitud variable de intestino delgado; o en raras ocasiones es congénito, como la enfermedad de inclusión de microvellosidades. Los factores que determinan el tipo y la magnitud de los síntomas son 1) el segmento específico que se reseca (yeyuno frente a íleon), 2) la longitud del segmento resecado, 3) la integridad de la válvula ileocecal, 4) si también se extirpa una porción de intestino grueso, 5) la enfermedad residual en el intestino delgado o grueso restante (p. ej., enfermedad de Crohn, enfermedad de la arteria mesentérica) y 6) el grado de adaptación del intestino restante. El síndrome del intestino corto puede ocurrir a cualquier edad desde los recién nacidos hasta los ancianos.

En los adultos tres situaciones exigen resecciones intestinales: 1) enfermedad vascular mesentérica, incluidos aterosclerosis, fenómenos trombóticos y vasculitis; 2) enfermedades primarias de mucosa y submucosa, como la enfermedad de Crohn, y 3) intervenciones sin enfermedad previa del intestino delgado, como en caso de traumatismos.

Después de la resección del intestino delgado, el segmento residual experimenta una adaptación estructural y funcional que puede requerir 6 a 12 meses. La ingestión ininterrumpida de nutrientes y calorías de los alimentos es necesaria para estimular la adaptación a través del contacto directo con la mucosa intestinal, la liberación de una o más hormonas intestinales y las secreciones pancreáticas y de vías biliares. Por ello es importante conservar la nutrición entérica y la administración de calorías, en particular en los comienzos del posoperatorio, incluso si se realizó una ablación intestinal amplia que obligó a usar nutrición parenteral (PN, *parenteral nutrition*). Durante varios meses no se conoce la capacidad que tienen tales enfermos de absorber nutrientes, sino hasta que se completa la adaptación.

Múltiples factores, además de la ausencia de la mucosa intestinal (necesaria para la absorción de lípidos, líquidos y electrólitos), contribuyen a la diarrea y la esteatorrea de estos pacientes. La resección del íleon, y sobre todo de la válvula ileocecal, conlleva con frecuencia una diarrea más intensa que en la resección yeyunal. Cuando falta parte o la totalidad del íleon, la diarrea puede ser efecto de un incremento del ingreso de sales biliares al colon, lo que estimula la secreción de líquidos y electrólitos. La ausencia de válvula ileocecal induce también decremento del tiempo de tránsito intestinal y proliferación de bacterias procedentes del colon. La presencia del colon (o una gran parte) se vincula con diarrea menos intensa y menor probabilidad de *insuficiencia intestinal* (la incapacidad para conservar el estado nutricional sin nutrición parenteral) como consecuencia de la fermentación de carbohidratos no absorbidos hasta SCFA. Estos últimos se observan en el colon, estimulan la reabsorción de sodio y agua, y mejoran el equilibrio general de líquidos. La intolerancia a la lactosa que aparece como consecuencia de la eliminación de la mucosa que contiene lactasa y de la hipersecreción gástrica también contribuye a la diarrea.

Además de la diarrea, esteatorrea o ambas, se observan varios síntomas no intestinales en algunos pacientes. La frecuencia de cálculos renales de oxalato de calcio se incrementa en grado significativo en pacientes con resección de intestino delgado y colon intacto; este incremento de la frecuencia se debe a la mayor absorción de oxalato en el colon, con *hiperoxaluria entérica* subsiguiente. Los dos posibles mecanismos sugeridos para el incremento de la absorción de oxalato en el colon incluyen: 1) aumento de los ácidos biliares y grasos que acentúa la permeabilidad de la

mucosa colónica y da origen a una mayor absorción de oxalato; y 2) aumento de los ácidos grasos que se unen al calcio, lo cual produce una mayor cantidad de oxalato soluble que más tarde se absorbe. Dado que son relativamente pocos los alimentos ricos en oxalato (p. ej., espinacas, ruibarbo, té), la restricción dietética sola no es un tratamiento adecuado. La colestiramina (una resina de unión aniónica) y el calcio han demostrado ser útiles en la reducción de la hiperoxaluria. De modo similar, se observa un incremento de la incidencia de cálculos biliares de colesterol relacionada con una menor cantidad total de ácidos biliares, lo que provoca supersaturación de colesterol en la bilis vesicular. En muchos pacientes hay hipersecreción gástrica de ácido después de la resección de grandes porciones del intestino delgado. La causa no es clara, pero tal vez se relacione con la pérdida de la inhibición hormonal de la secreción de ácido o con el incremento de los valores de gastrina a causa de un menor catabolismo de la gastrina circulante en el intestino delgado. La secreción de ácido gástrico resultante puede ser un factor significativo para la aparición de diarrea y esteatorrea. Un pH reducido en el duodeno puede inactivar la lipasa pancreática o precipitar los ácidos biliares duodenales, lo cual incrementa la esteatorrea, y un aumento de la secreción gástrica puede ocasionar una sobrecarga de volumen relativa, dada la menor capacidad absortiva del intestino delgado. Inhibir la secreción del ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones puede ayudar a reducir la diarrea y la esteatorrea.

TRATAMIENTO
Síndrome de intestino corto

El tratamiento del síndrome de intestino corto depende de la gravedad de los síntomas y la capacidad del individuo para mantener el equilibrio calórico y electrolítico sólo con la ingestión oral. El tratamiento inicial consiste en el empleo prudente de opiáceos (incluida la codeína) para reducir la producción de heces y establecer una dieta eficaz. Si el colon se encuentra *in situ*, la dieta inicial debe ser baja en grasas y rica en carbohidratos con el fin de reducir la diarrea por la estimulación con ácidos grasos de la secreción de líquidos en el colon. Deben intentarse dietas con bajo contenido de MCT (cuadro 318-3) y lactosa y que contengan fibra soluble. En ausencia de válvula ileocecal, se debe considerar la posibilidad de un crecimiento bacteriano excesivo y tratarlo. Si la hipersecreción de ácido gástrico puede contribuir a la diarrea y esteatorrea, puede ser de utilidad el uso de un inhibidor de la bomba de protones. Por lo general, ninguno de estos métodos terapéuticos proporciona una solución instantánea, pero cada una contribuye a la reducción de la diarrea incapacitante.

El estado de vitaminas y minerales del paciente debe vigilarse; se inicia el tratamiento de sustitución, si está indicado. Las vitaminas liposolubles, folato, cobalamina, calcio, hierro, magnesio y zinc son los factores más críticos a vigilar en forma regular. Si estos métodos no tienen éxito, se establece la nutrición parenteral domiciliaria, la cual se continúa por varios años. El trasplante de intestino delgado se ha establecido como un posible método para individuos con resección extensa del intestino que no pueden mantenerse sin nutrición parenteral, es decir, aquellos con insuficiencia intestinal. Se ha aprobado el uso de un análogo recombinante de péptido 2 parecido a glucagón (GLP-2; teduglutida) para su uso en pacientes con síndrome de intestino corto dependiente de nutrición parenteral, con base en su capacidad para incrementar el crecimiento intestinal y mejorar la absorción.

SÍNDROMES DE PROLIFERACIÓN BACTERIANA

Estos síndromes comprenden un grupo de trastornos que cursan con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica, cuya característica común es la proliferación de las bacterias del colon en el intestino delgado. Esta proliferación bacteriana se debe a la estasis causada por trastornos del peristaltismo (*estasis funcional*), cambios en la anatomía intestinal (*estasis anatómica*) o una comunicación directa entre el intestino delgado y el colon. Estos trastornos también se han denominado *síndrome de intestino estancado* o *síndrome de asa ciega*.

Patogenia Las manifestaciones de los síndromes de proliferación bacteriana son una consecuencia directa de la presencia de cantidades crecientes de flora bacteriana del colon, como *E. coli* o *Bacteroides*, en el intestino delgado. La *anemia macrocítica* se debe al déficit de cobalamina y no de folato. Una gran parte de las bacterias necesita cobalamina para proliferar y a medida que aumenta la concentración bacteriana agotan la relativamente escasa cobalamina ingerida con la dieta. La *esteatorrea* se debe a un trastorno en la formación de micelas como resultado de la baja concentración intraduodenal de ácidos biliares conjugados y la presencia de ácidos biliares no conjugados. Ciertas bacterias, por ejemplo *Bacteroides*, desconjugan a los ácidos biliares conjugados hasta formas no conjugadas. Los ácidos biliares no conjugados se absorben con más rapidez que los ácidos biliares conjugados y, en consecuencia, se reduce la concentración intraduodenal de ácidos biliares. Además, la CMC de los ácidos biliares no conjugados es más alta que la de los conjugados, lo que induce un decremento de la formación de micelas. La *diarrea* se debe, al menos en parte, a la esteatorrea, cuando ésta existe. No obstante, algunos pacientes manifiestan diarrea *sin* esteatorrea y en tal caso se presupone que las bacterias del colon producen una o más enterotoxinas bacterianas que son las causantes de la secreción de líquido y la diarrea.

Etiología La causa de estos diferentes trastornos es la proliferación bacteriana en la luz del intestino delgado a causa de la estasis anatómica o funcional, o de una comunicación entre el intestino delgado, relativamente estéril, y el colon, con sus elevadas concentraciones de bacterias aerobias y anaerobias. Se conocen múltiples ejemplos de estasis *anatómica*: 1) presencia de uno o más divertículos (tanto en el duodeno como en el yeyuno) (fig. 318-3*C*); 2) fístulas y estenosis relacionadas con la enfermedad de Crohn (fig. 318-3*D*); 3) un asa aferente duodenal proximal después de gastrectomía subtotal y gastroyeyunostomía; 4) derivación intestinal, por ejemplo para el tratamiento de la obesidad, y 5) dilatación en el sitio de una anastomosis intestinal previa. Estas alteraciones anatómicas suelen vincularse con la pérdida de la continuidad del peristaltismo propagado en uno o más segmentos del intestino, lo que origina estasis y proliferación bacteriana. Los síndromes de proliferación bacteriana excesiva también ocurren en *ausencia* de un asa anatómica ciega, en caso de estasis *funcional*. Se observan disminución del peristaltismo y proliferación bacteriana en ausencia de un asa ciega en la esclerodermia (enfermedad en la que existe dismotilidad en esófago e intestino delgado) **(cap. 353)**. La estasis funcional y la proliferación bacteriana se pueden vincular también con diabetes mellitus, o producirse en el intestino delgado cuando existe una comunicación directa con el colon, como en la resección ileocolónica, o algunas veces después de realizar una anastomosis enterocólica, que permite la entrada de bacterias en el intestino delgado por la eliminación de la válvula ileocecal.

Diagnóstico Se sospecha por la combinación de concentraciones bajas de cobalamina con folato elevado, ya que las bacterias entéricas producen con frecuencia compuestos de folato que se absorben en el duodeno. De manera ideal, los síndromes de proliferación bacteriana excesiva se diagnostican por la demostración de cifras aumentadas de bacterias colónicas aerobias y anaerobias y aspirado yeyunal obtenido por medio de sonda. Sin embargo, estas pruebas especializadas rara vez están disponibles. La prueba de hidrógeno en el aliento con la administración de lactulosa (un disacárido no digerible) se ha utilizado para detectar la proliferación bacteriana excesiva. A menudo, el diagnóstico se sospecha por los datos clínicos y se confirma por la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO
Síndrome de proliferación bacteriana

El tratamiento primario debe dirigirse siempre que sea posible a la corrección quirúrgica del asa ciega anatómica. En ausencia de estasis funcional es importante definir las relaciones anatómicas encargadas de la proliferación bacteriana y la estasis. Por ejemplo, la proliferación bacteriana secundaria a estrechamientos, la presencia de uno o más divertículos o un asa aferente proximal se pueden curar al corregir de modo quirúrgico la alteración anatómica. Por el contrario, la estasis funcional de la esclerodermia o ciertas estasis anatómicas (p. ej., los divertículos yeyunales múltiples) no se pueden corregir con cirugía y es necesario tratarla con antibióticos de amplio espectro. La tetraciclina era el tratamiento inicial de elección; no obstante, debido a la resistencia creciente, se han empleado otros antibióticos, como metronidazol, amoxicilina/ácido clavulánico, rifaximina y cefalosporinas. El antibiótico debe administrarse durante unas 3 semanas o hasta la remisión de los síntomas. Si bien la evolución natural de estos trastornos es crónica, no se administran antibióticos de manera continua. Por lo general, los síntomas remiten en las primeras 2 a 3 semanas de la antibioticoterapia inicial. No es necesario repetir el tratamiento hasta la recidiva de los

síntomas. En caso de recurrencias frecuentes, existen diversas modalidades terapéuticas, pero el uso de antibióticos durante 1 semana por mes, se presenten o no síntomas, es muy eficaz.

Por desgracia, el tratamiento del síndrome de proliferación bacteriana es en esencia empírico, y no existen estudios clínicos que apoyen un antibiótico específico, la duración del tratamiento o la mejor medida ante las recaídas. La proliferación bacteriana puede ocurrir también como componente de otra afección crónica, como la enfermedad de Crohn, la enteritis por radiación o el síndrome de intestino corto. En estos casos, el tratamiento de la proliferación bacteriana no resuelve el problema subyacente, aunque puede ser muy importante para aliviar los problemas clínicos que produce.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un trastorno multisistémico crónico que se relaciona con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, artralgias y problemas del sistema nervioso central (SNC) y cardiacos, producida por la bacteria *Tropheryma whipplei*. Mientras no fue posible identificarla mediante la reacción en cadena de la polimerasa, la clave de la enfermedad de Whipple era la presencia de macrófagos positivos a PAS en el intestino delgado (fig. 318-4*E*) y en otros órganos que presentaban signos de enfermedad.

Etiología *T. whipplei*, un bacilo grampositivo pequeño (50 a 500 nm) que se incluye en el grupo de Actinobacteria, tiene baja virulencia pero elevada capacidad de infección. Los síntomas de enfermedad de Whipple son relativamente mínimos en comparación con la carga bacteriana en múltiples tejidos.

Presentación clínica El inicio de la enfermedad es insidioso y se caracteriza por diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, pérdida de peso, artropatía migratoria de grandes articulaciones y fiebre, así como síntomas oftalmológicos y del SNC. La demencia es un síntoma relativamente tardío y de pronóstico en extremo malo, en especial en pacientes que experimentan recaídas después de la inducción de remisión con antibióticos. Por razones inexplicables, la enfermedad aparece sobre todo en varones caucásicos de edad madura. Por lo general, la esteatorrea en estos individuos se considera secundaria a lesiones de la mucosa del intestino delgado y obstrucción linfática por incremento del número de macrófagos positivos a PAS en la lámina propia del intestino delgado.

Diagnóstico Se sospecha por la presencia de una afección multisistémica en un paciente con diarrea y esteatorrea. La biopsia de tejidos de intestino delgado y otros órganos que pueden estar afectados (p. ej., hígado, ganglios linfáticos, corazón, ojos, SNC o membranas sinoviales), dados los síntomas del paciente, es la valoración primaria. La presencia de macrófagos positivos a PAS que contienen los característicos bacilos pequeños sugiere el diagnóstico. Sin embargo, los macrófagos con *T. whipplei* pueden confundirse con macrófagos positivos a PAS que contienen complejo de *M. avium*, que pueden ser la causa de diarrea en individuos con sida. La identificación de bacilos de *T. whipplei* fuera de los macrófagos es el indicador más importante de enfermedad activa que su presencia en los macrófagos. En la actualidad es factible el crecimiento de *T. whipplei* en medios de cultivo.

TRATAMIENTO
Enfermedad de Whipple

El tratamiento de la enfermedad de Whipple consiste en la administración prolongada de antibióticos. El régimen actual de elección es la ceftriaxona o meropenem durante 2 semanas seguido de TMP-SMX por VO (160/800 mg) cada 12 h durante 1 año. Los macrófagos positivos a PAS pueden persistir después del tratamiento exitoso y la presencia del bacilo fuera de los macrófagos indica persistencia de la infección o es un signo temprano de recaída. La recurrencia de la actividad de la enfermedad, en especial la demencia, es un signo pronóstico en extremo adverso y exige utilizar antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica. Si no se tolera el trimetoprim-sulfametoxazol, la alternativa es el cloranfenicol.

ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

La *enteropatía perdedora de proteínas* no es una enfermedad específica, sino que describe a un grupo de trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales que cursan con hipoproteinemia y edema en ausencia de proteinuria o defectos de la síntesis proteínica, por ejemplo una hepatopatía crónica. Estas alteraciones se caracterizan por pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo. En condiciones normales, casi 10% del catabolismo proteínico total ocurre a través del tubo digestivo. Se han obtenido pruebas de un incremento de la pérdida de proteínas por esta vía en más de 65 enfermedades distintas, que en esencia pueden clasificarse en tres grupos: 1) ulceraciones de la mucosa, en las cuales la pérdida de proteínas representa en particular una exudación a través de la mucosa lesionada, por ejemplo en la colitis ulcerosa, los carcinomas gastrointestinales y la úlcera péptica; 2) mucosa no ulcerada pero con lesiones evidentes, de tal manera que la pérdida de proteínas se produce por la alteración de la permeabilidad del epitelio lesionado, por ejemplo en la enfermedad celiaca y la enfermedad de Ménétrier del intestino delgado y el estómago, respectivamente, y 3) disfunción linfática, como efecto de una enfermedad linfática primaria o secundaria a una obstrucción linfática parcial que puede ser resultado de adenomegalia o cardiopatía.

Diagnóstico Éste se sospecha con la presencia de edemas periféricos y valores séricos bajos de albúmina y globulina en ausencia de enfermedad renal y hepática. Es excepcional que un paciente con enteropatía perdedora de proteínas tenga disminución selectiva *sólo* de albúmina o *sólo* de globulinas. Por tanto, la intensa reducción de la albúmina sérica con globulinas normales no es indicativa de estudio de una posible enteropatía perdedora de proteínas, sino más bien indicio de la presencia de una enfermedad renal o hepática. Asimismo, los valores séricos reducidos de globulinas y normales de albúmina probablemente sean consecuencia de la menor síntesis de globulinas, más que de un incremento de su pérdida a través del intestino. Se ha documentado una mayor pérdida de proteínas hacia el tubo digestivo por la administración de una de varias proteínas radiomarcadas y su cuantificación en heces durante un periodo de 24 a 48 h. Por desgracia, ninguna de estas proteínas radiomarcadas se encuentra disponible para su uso clínico regular. La α_1 antitripsina es una proteína que representa a casi 4% de las proteínas totales en el suero, que es resistente a la proteólisis y que puede utilizarse para detectar la pérdida aumentada de proteínas séricas en el tubo digestivo, pero no para valorar las pérdidas de proteínas gástricas por su degradación en un entorno ácido. La eliminación de α_1 antitripsina se cuantifica por medición del volumen de heces y sus concentraciones plasmáticas y en heces. Además de la pérdida de proteínas por los linfáticos anormales y distendidos, pueden perderse linfocitos a través de los linfáticos, con la consecuente linfopenia relativa. En consecuencia, una linfopenia en un paciente con hipoproteinemia indica mayor pérdida de proteínas hacia el tubo digestivo.

Los pacientes con aumento de la pérdida proteínica por vía gastrointestinal a causa de una obstrucción linfática presentan con frecuencia también esteatorrea y diarrea. La esteatorrea se debe a la alteración del flujo linfático, ya que los quilomicrones con lípidos salen de las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos (cuadro 318-4; fig. 318-4). En ausencia de una obstrucción mecánica o anatómica linfática, la disfunción linfática intestinal intrínseca, con o sin disfunción linfática en las extremidades periféricas, se ha denominado *linfangiectasia intestinal*. Asimismo, casi 50% de los individuos con enfermedad linfática periférica intrínseca (enfermedad de Milroy) presenta también linfangiectasia e hipoproteinemia. Aparte de la esteatorrea y el incremento de la pérdida de proteínas, el resto de las funciones absortivas intestinales es normal en este trastorno.

Otras causas En los pacientes que parecen tener una enteropatía perdedora de proteínas idiopática sin ninguna enfermedad gastrointestinal evidente, se debe explorar la presencia de una cardiopatía, en especial una valvulopatía del lado derecho con pericarditis crónica **(caps. 263 y 265)**. En algunas ocasiones, la hipoproteinemia es la única forma de presentación de estos dos tipos de cardiopatía. La enfermedad de Ménétrier (también llamada *gastropatía hipertrófica*) es una entidad poco frecuente que afecta el cuerpo y el fondo del estómago, y se caracteriza por pliegues gástricos grandes, reducción de la secreción ácida del estómago y, en algunas ocasiones, incremento de la pérdida de proteínas por el estómago.

TRATAMIENTO
Enteropatía perdedora de proteínas

Dado que la pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo es casi siempre secundaria a una enfermedad específica, el tratamiento debe dirigirse en particular a la causa subyacente y no a la hipoproteinemia. Por ejemplo, si existe una hipoproteinemia significativa con edema pe-

CUADRO 318-8 Clasificación de los síndromes de malabsorción

Digestión inadecuada
- Posgastrectomía[a]
- Déficit o inactivación de lipasa pancreática
  - Insuficiencia pancreática exocrina
    - Pancreatitis crónica
    - Carcinoma de páncreas
    - Fibrosis quística
    - Insuficiencia pancreática: congénita o adquirida
- Gastrinoma: inactivación de la lipasa por el ácido
- Fármacos: orlistat

Reducción de la concentración intraduodenal de ácido biliar o alteración de la formación de micelas
- Enfermedad hepática
  - Enfermedad parenquimatosa hepática
  - Hepatopatía colestásica
- Proliferación bacteriana en el intestino delgado:

Estasis anatómica	Estasis funcional
Asa aferente	Diabetes[a]
Estasis/asa ciega	Esclerodermia[a]
Asa/estrechamientos/fístulas	Pseudoobstrucción intestinal

- Interrupción de la circulación enterohepática de sales biliares
  - Reacción ileal
  - Enfermedad de Crohn[a]
- Fármacos (que se unen a las sales biliares o las precipitan): neomicina, colestiramina, carbonato de calcio
- Alteración de la absorción mucosa/pérdida o defecto de la mucosa
  - Resección o derivación intestinal[a]
  - Inflamación, infiltración o infecciones:

Enfermedad de Crohn[a]	Enfermedad celiaca
Amiloidosis	Esprúe colagenoso
Esclerodermia[a]	Enfermedad de Whipple[a]
Linfoma[a]	Enteritis por radiación[a]
Enteritis eosinófila	Déficit de folato y vitamina B_{12}
Mastocitosis	Infecciones: giardiosis
Esprúe tropical	Enfermedad de injerto contra hospedador

Trastornos genéticos
- Déficit de disacaridasa
- Agammaglobulinemia
- Abetalipoproteinemia
- Enfermedad de Hartnup
- Cistinuria

Alteración del aporte de nutrientes hacia o desde el intestino:

Obstrucción linfática	Trastornos circulatorios
Linfoma[a]	Insuficiencia cardiaca congestiva
Linfangiectasia	Pericarditis constrictiva
	Aterosclerosis mesentérica
	Vasculitis

Trastornos endocrinos y metabólicos
- Diabetes[a]
- Hipoparatiroidismo
- Insuficiencia suprarrenal
- Hipertiroidismo
- Síndrome carcinoide

[a] La malabsorción se produce por más de un mecanismo.

CUADRO 318-9 Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de los trastornos de malabsorción

SIGNO O SÍNTOMA	MECANISMO
Pérdida de peso/desnutrición	Anorexia, absorción deficiente de nutrientes
Diarrea	Trastorno de la absorción o secreción de agua y electrólitos; secreción de líquido en el colon por ácidos biliares dihidroxilados y ácidos grasos no absorbidos
Flatos	Fermentación bacteriana de carbohidratos no absorbidos
Glositis, queilosis, estomatitis	Déficit de hierro, vitamina B_{12}, folato y vitamina A
Dolor abdominal	Distensión o inflamación intestinales, pancreatitis
Dolor óseo	Absorción deficiente de calcio o vitamina D, carencia de proteínas, osteoporosis
Tetania, parestesias	Absorción deficiente de calcio y magnesio
Debilidad	Anemia, disminución de electrólitos (en especial de K^+)
Hiperazoemia, hipotensión	Disminución de líquidos y electrólitos
Amenorrea, disminución de la libido	Pérdida de proteínas y calorías, hipopituitarismo secundario
Anemia	Trastorno de la absorción de hierro, folato, vitamina B_{12}
Hemorragias	Absorción deficiente de vitamina K, hipoprotrombinemia
Ceguera nocturna, xeroftalmía	Absorción deficiente de vitamina A
Neuropatía periférica	Déficit de vitamina B_{12} y tiamina
Dermatitis	Déficit de vitamina A, zinc y ácidos grasos esenciales

riférico producida por enfermedad celiaca o colitis ulcerosa, el tratamiento inicial debe ser, respectivamente, dieta sin gluten o mesalamina. Cuando el aumento de la pérdida de proteínas se debe a obstrucción linfática, es esencial establecer la causa de esta obstrucción. La radiografía permite identificar la presencia de adenopatías mesentéricas o un linfoma. Asimismo, es importante excluir una cardiopatía como causa de la enteropatía perdedora de proteínas mediante ecocardiografía o, en algunas ocasiones, cateterismo derecho.

El aumento de la pérdida de proteínas que ocurre en la linfangiectasia intestinal es consecuencia de la distensión de los linfáticos en relación con malabsorción de lípidos. La hipoproteinemia se trata con una dieta baja en grasa y la administración de MCT (cuadro 318-3), los cuales no salen de las células epiteliales intestinales por los linfáticos, sino a través de la vena porta.

RESUMEN

En el cuadro 318-8 se muestra una clasificación fisiopatológica de muchos trastornos que producen malabsorción. En el cuadro 318-9 se resume la fisiopatología de las diversas manifestaciones clínicas de la malabsorción.

LECTURAS ADICIONALES

Binder HJ: Role of colonic short chain fatty acid transport in diarrhea. Annu Rev Physiol 72:297, 2010.

Carroll RE *et al.*: Management and complications of short bowel syndrome: An updated review. Curr Gastroenterol Rep 18:40, 2016.

Desnues B, Al Moussawi K, Fenollar F: New insights into Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections. Microbes Infect 12:1102, 2010.

Ghoshal UC *et al.*: Tropical sprue in 2014: The new face of an old disease. Curr Gastroenterol Rep 16:391, 2014.

Hill ID *et al.*: NASPGHAN Clinical Report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr 63:156, 2016.

Kelly CP *et al.*: Advances in diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 148:1175, 2015.

Korpe PS, Petri WA: Environmental enteropathy: critical implications of a poorly studied condition. Trends Mol Med 18:328, 2012.

Rezaeie A, Pimentel M, Rao SS: How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: An evidence-based approach. Curr Gastroenterol Rep 18:8, 2016.

319 Enfermedad intestinal inflamatoria

Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

La enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, *inflammatory bowel disease*) es un trastorno inmunitario crónico del intestino. Sus dos tipos principales son la colitis ulcerosa (UC, *ulcerative colitis*) y la enfermedad de Crohn (CD, *Crohn's disease*).

CONSIDERACIONES GLOBALES: EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas más elevadas de incidencia de UC y CD se han reportado en el norte de Europa, en Reino Unido y Estados Unidos. Los países del Pacífico, lo que incluye Nueva Zelanda y Australia, que comparten muchos posibles factores de riesgo ambiental y antecedentes genéticos similares que los originarios de Europa y de Norteamérica tienen tasas más elevadas de incidencia de IBD.

Las tasas de incidencia más elevadas se encuentran en Canadá (19.2 por 100 000 habitantes para UC y 20.2 para CD, el norte de Europa (24.3 por 100 000 habitantes para UC en Islandia y 10.6 por 100 000 habitantes para enfermedad de Crohn en el Reino Unido) y Australia (17.4 por 100 000 habitantes para UC y 29.3 por 100 000 habitantes para CD). La prevalencia es más elevada en Europa (505 casos por 100 000 habitantes para UC en Noruega y 322 por 100 000 habitantes para CD en Italia) y Canadá (248 por 100 000 habitantes para UC y 319 por 100 000 habitantes para CD) **(cuadro 319-1)**. Con base en estas estimaciones, alrededor de 0.6% de la población canadiense padece IBD.

En naciones que se han occidentalizado, entre ellas China, Corea del Sur, India, Líbano, Irán, Tailandia y países de las Antillas Francesas y el norte de África, la IBD parece emerger, lo cual destaca la importancia de los factores ambientales en la patogenia de la enfermedad. En Japón, la prevalencia de CD se ha incrementado con rapidez de 2.9 casos por 100 000 habitantes en 1986 a 13.5 por 100 000 habitantes en 1998, mientras que la prevalencia de UC en Corea del Sur se ha cuadruplicado, de 7.6 por 100 000 habitantes en 1997 a 30.9 por 100 000 habitantes en el año 2005. En Hong Kong, la prevalencia de UC casi se ha triplicado de 2.3 en 1997 a 6.3 por 100 000 habitantes en un periodo de 9 años. En Singapur, la prevalencia de CD se incrementó de 1.3 en 1990 a 7.2 por 100 000 habitantes en el año 2004. En China, el número de casos de UC aumentó cuatro veces entre 1981 y 1990 y de 1991 al año 2000.

La mayor migración a sociedades occidentales ha tenido efectos en la incidencia y prevalencia de la IBD. La prevalencia de UC entre individuos provenientes del sur de Asia que emigraron al Reino Unido (UK) fue más elevada en comparación con la población europea del UK (17 casos por 100 000 personas en comparación con 7 casos por 100 000). Los pacientes españoles que emigraron al interior de Europa o bien, aquellos que lo hicieron a América Latina, desarrollaron IBD más a menudo que los testigos. Los individuos que se desplazaron de países occidentales y que regresaron a su país de origen también demostraron mayor riesgo de desarrollar IBD.

La incidencia máxima de UC y CD se observa en la segunda a cuarta décadas de la vida; 78% de los estudios de CD y 51% de los de UC informan la incidencia más elevada entre aquellos con 20 y 29 años. Se registra una segunda elevación leve de la incidencia entre la séptima y la novena décadas de la vida. La proporción entre varones y mujeres oscila entre 0.51 y 1.58 para estudios de UC y entre 0.34 y 1.65 para estudios de CD, lo que sugiere que el diagnóstico de IBD no es específico para el género. La IBD en población pediátrica (pacientes <18 años) comprende 20-25% de todos los pacientes con IBD y casi 5% de todos los pacientes con IBD tienen menos de 10 años. La IBD de inicio muy temprano (VEOIBD, *very early onset IBD*) se ha definido como aquella IBD que ocurre en niños <6 años y la IBD de la lactancia se observa en niños <2 años. La VEOIBD y la IBD de la lactancia afectan principalmente el colon, son resistentes al tratamiento farmacológico estándar y los pacientes a menudo tienen antecedentes familiares fuertes de IBD, con al menos un familiar de primer grado afectado. Alrededor de 25% de los pacientes tiene inmunodeficiencia subyacente. En algunos casos, la IBD de la lactancia o la VEOIBD pueden ser causadas por diversas mutaciones genéticas aisladas, poco comunes.

La mayor incidencia de IBD se encuentra en caucásicos y de origen judío, pero la incidencia de IBD en latinoamericanos y en población asiática se ha incrementado, como se mencionó ya. Las áreas urbanas tienen una mayor prevalencia de IBD que las rurales y las clases socioeconómicas elevadas tienen mayor prevalencia que la clase socioeconómica baja.

Los estudios epidemiológicos han identificado varios factores ambientales potenciales que se relacionan con el riesgo de la enfermedad **(fig. 319-1)**. En la población caucásica, el tabaquismo es un factor de riesgo importante para IBD con efectos contrarios en la UC (razón de probabilidades [OR], 0.58) y CD (OR, 1.76), en tanto que, en otros grupos étnicos con diferente susceptibilidad genética, el tabaquismo puede ser de menor importancia. Existe un efecto protector de la apendicectomía previa con apendicitis confirmada (reducción de 13 a 26%), en particular en personas jóvenes para el desarrollo de UC entre diferentes regiones geográficas y poblaciones. Existe un nexo leve con el desarrollo de CD, pero puede deberse a sesgos en el diagnóstico. El uso de anticonceptivos orales se ha asociado con el riesgo de CD con una tasa de riesgo reportada de hasta 2.82 en usuarios actuales y de 1.39 en exfumadores. La relación entre consumo de anticonceptivos orales y UC se limita a mujeres con antecedentes de tabaquismo. Existe una vinculación entre la administración de antibióticos y el desarrollo de IBD en la infancia en niños que reciben uno o más antibióticos durante el primer año de vida, los cuales presentan un aumento de 2.9 veces del riesgo de desarrollar IBD durante la infancia. La alimentación al seno materno también puede proteger contra el desarrollo de IBD. La gastroenteritis infecciosa con patógenos (p. ej., *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*) eleva el riesgo de IBD en dos a tres veces. Las dietas ricas en proteínas animales, azúcares, endulzantes, aceites, pescado, mariscos y grasas dietéticas, en especial ácidos grasos ω-6 y bajo contenido de ácidos grasos ω-3, se han referido en el riesgo mayor de IBD. Se ha reportado un efecto protector de la vitamina D sobre el riesgo de enfermedad de Crohn.

La IBD es un padecimiento de índole familiar en 5 a 10% de los pacientes **(fig. 319-2)**; en algunos de ellos, la afección tiene un comienzo temprano, en el primer decenio de la vida y, en el caso de la enfermedad de Crohn, concordancia del sitio anatómico y el tipo clínico dentro de las generaciones familiares. En el resto de los pacientes se observa IBD incluso sin que existan antecedentes familiares al respecto (es decir, casos esporádicos). Si una persona tiene IBD, el riesgo de por vida de que un pariente de primer grado tenga la enfermedad se aproxima a 10%. Si dos progenitores tienen IBD, cada hijo tiene una posibilidad de 36% de afectarse. En estudios en gemelos, 38 a 58% de los gemelos monocigotos muestra concordancia respecto de CD y 6 a 18% concordancia en relación con UC, en tanto que 4% de los gemelos dicigotos concuerda en cuanto a CD y 0 a 2% concuerda con UC en cohortes suecas y danesas. Los riesgos de sufrir IBD son mayores en parientes de primer grado de judíos que en sujetos no judíos: 7.8 contra 5.2%, en el caso de CD y 4.5% contra 1.6% respecto de la UC.

CUADRO 319-1 Epidemiología de la enfermedad intestinal inflamatoria

	COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
Incidencia (Estados Unidos) por persona-años	0 a 19.2 por 100 000	0 a 20.2 por 100 000
Edad de inicio	Segunda a cuarta décadas de la vida y de la séptima a la novena	Segunda a cuarta décadas de la vida y de la séptima a la novena
Grupo étnico	Judíos > caucásicos no judíos > estadounidenses de raza negra > latinoamericanos > asiáticos	
Relación mujeres/varones	0.51 a 1.58	0.34 a 1.65
Tabaquismo	Puede prevenir la enfermedad (razón de probabilidades, 0.58)	Puede causar la enfermedad (razón de probabilidades, 1.76)
Anticonceptivos orales	Sin incremento del riesgo	Razón de probabilidades, 1.4
Apendicectomía	Efecto protector (reducción del riesgo de 13 a 26%)	Sin efecto protector
Gemelos monocigotos	Concordancia de 6 a 18%	Concordancia de 38 a 58%
Gemelos dicigóticos	Concordancia de 0 a 2%	Concordancia de 4%
Uso de antibióticos en el primer año de vida	2.9× riesgo de desarrollar IBD en la infancia	

IBD, enfermedad intestinal inflamatoria.

CONSIDERACIONES GLOBALES: FENOTIPOS DE IBD

Existen diferencias étnicas en la distribución y conducta de IBD que pueden reflejar variaciones genéticas subyacentes y que tienen implicaciones importantes para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Los estadounidenses de raza negra y los individuos de origen latinoamericano tienen distribución ileocólica de la CD. Datos ob-

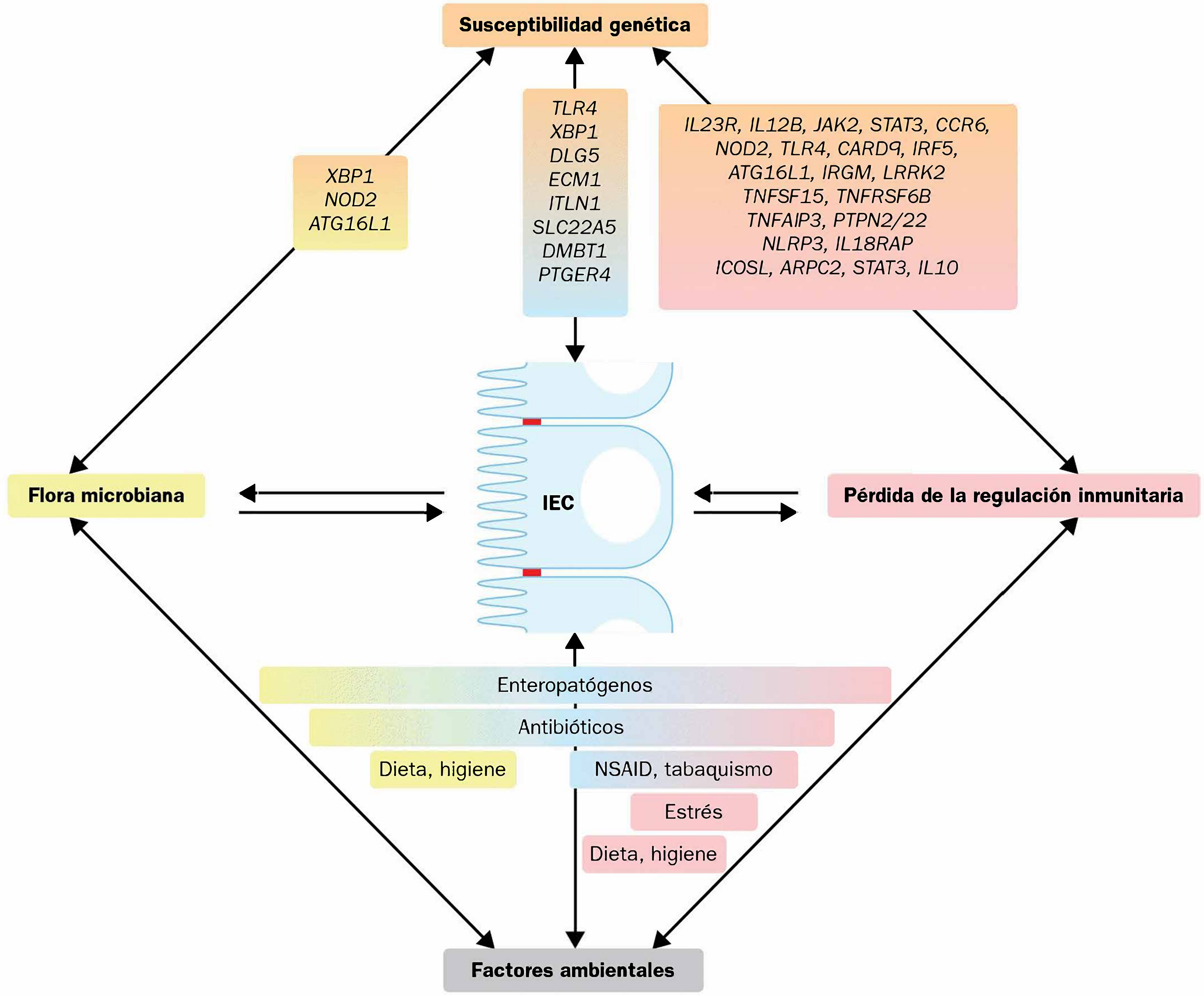


FIGURA 319-1 Patogenia de la enfermedad intestinal inflamatoria. En la IBD ocurre una pérdida de la regulación tridireccional entre la flora comensal (microbiota), células del epitelio intestinal (IEC) y el sistema inmunitario de la mucosa, lo que ocasiona inflamación crónica. Cada uno de estos tres factores se ve afectado por aspectos genéticos y ambientales que determinan el riesgo de la enfermedad. NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *(Tomado de A Kaser et al.: Annu Rev Immunol 28:573, 2010.)*

tenidos de Asia oriental han observado que la distribución ileocólica de la CD es el fenotipo más común de esta enteropatía (50.5 a 71%) y la enfermedad perianal es más común en pacientes de Asia oriental (30.3 a 58.8%) en comparación con los caucásicos (25.1 a 29.6%). La enfermedad pancolónica es más común que la colitis del lado izquierdo con la proctitis entre estadounidenses de raza negra, latinoamericanos y asiáticos con UC. Los pacientes asiáticos de edad avanzada con UC (edad >60 años) tienden a tener una evolución más agresiva. Entre los estadounidenses de raza negra, la manifestación extraintestinal predominante es la afección articular, que se reporta en intervalos de 15.7 a 29.6%. También es común la afección ocular en estadounidenses de raza negra y varía de 7.1 a 13%. Las manifestaciones dermatológicas son la manifestación extraintestinal más

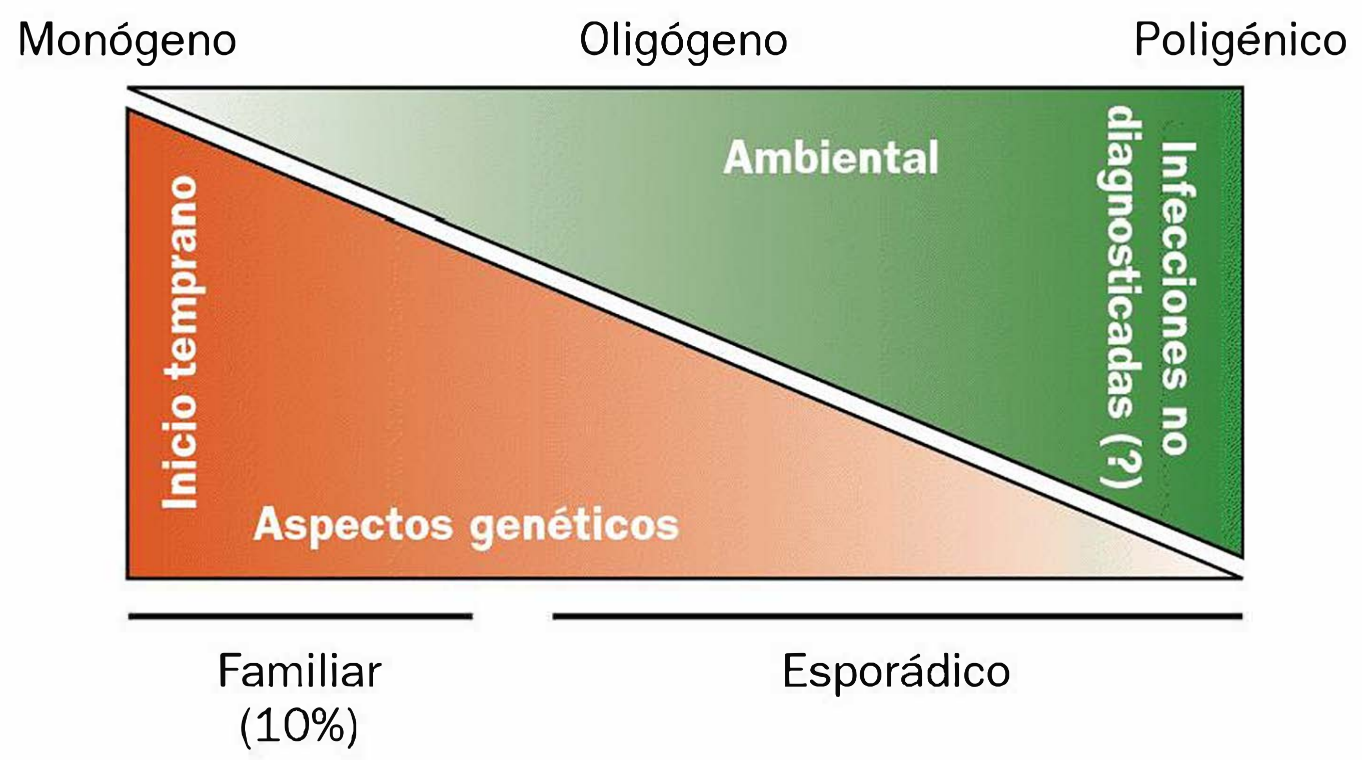


FIGURA 319-2 Modelo para la naturaleza sindromática de la enfermedad intestinal inflamatoria. Factores genéticos y ambientales que influyen de manera variable en el desarrollo y manifestaciones fenotípicas de IBD. En un extremo se ejemplifica la IBD como un trastorno mendeliano simple, como se observa en "la IBD de inicio temprano" por defectos genéticos únicos como *IL10*, *IL10RA* e *IL10RB*; en el otro extremo puede ejemplificarse como se describió para las enfermedades infecciosas emergentes. *(Tomado de A Kaser et al.: Dig Dis 28:395, 2010.)*

común en latinoamericanos (10 a 13%). Existen pocos datos acerca de los aspectos de la enfermedad en latinoamericanos, en relación con la incidencia y prevalencia de IBD en estadounidenses de raza negra y asiáticos con IBD fuera de Asia. Estas variaciones étnicas implican la importancia de diferentes factores genéticos o ambientales o ambos, en la patogenia de esta alteración.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Bajo condiciones fisiológicas, existe una homeostasis normal entre la microbiota comensal, las células epiteliales que recubren el interior del intestino (células epiteliales intestinales [IEC, *intestinal epitelial cells*]) y las células inmunitarias en los tejidos (fig. 319-1). Una hipótesis señala que cada uno de estos tres compartimientos mayores del huésped funciona en conjunto como un "supraorganismo" integrado (microbiota, IEC y células inmunitarias) que se afectan por factores ambientales específicos (p. ej., tabaquismo, antibióticos, enteropatógenos) y factores genéticos que, en huéspedes susceptibles, alteran la homeostasis de manera interactiva y acumulada, lo cual culmina en un estado crónico de pérdida de la regulación de la inflamación; esto es, la IBD. Aunque la activación crónica del sistema inmunitario de la mucosa puede representar una respuesta apropiada ante agentes infecciosos, la búsqueda de tal microorganismo ha sido infructuosa en casos de IBD. En consecuencia, la IBD se considera hasta la fecha como una reacción inmunitaria inapropiada a la microbiota comensal endógena (autóctona) en el intestino, con o sin algunos componentes autoinmunitarios. Los intestinos sanos, no inflamados, contienen un gran número de células inmunitarias que se hallan en un estado de activación singular, en el cual el intestino está restringido por la respuesta inmunitaria plena a la microbiota comensal y antígenos dietéticos por vías reguladoras muy potentes que funcionan en el sistema inmunitario (p. ej., linfocitos T reguladores que expresan factor de transcripción FoxP3 y suprimen la inflamación). Durante la evolución de infecciones u otros estímulos ambientales en el huésped sano tiene lugar activación plena del tejido linfoide relacionado con el intestino, pero se sustituye con rapidez por la atenuación de

la reacción inmunitaria y la reparación de los tejidos. En la IBD, tal proceso puede no regularse con normalidad.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Se conocen las bases genéticas de la IBD a partir de su aparición en el contexto de varios síndromes genéticos y el desarrollo de IBD grave, resistente al tratamiento, en etapas tempranas de la vida en defectos de un solo gen que afectan el sistema inmunitario **(cuadro 319-2)**. Éstas incluyen, por ejemplo, mutaciones en los genes que codifican la interleucina-10 (IL-10), el receptor de IL-10 (IL-10R), proteína 4 asociada con linfocitos T citotóxicos (CTLA4, *cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4*), proteína 2 del factor citosólico de neutrófilos (NCF2, *neutrophil cytosolic factor 2 protein*), proteína inhibidora de la apoptosis relacionada con el cromosoma X (XIAP, *X-linked inhibitor of apoptosis protein*), proteína fijadora similar a beige y que responde a los lipopolisacáridos (LRBA, *lipopolysaccharide responsive and beige-like anchor protein*) o proteína 7A del dominio de repetición de tetratricopéptido (TTC7) entre muchos otros genes que participan en las interacciones entre huésped y comensal. Además, la IBD tiene un origen familiar en al menos 10% de los individuos afectados (fig. 319-2). En la mayor parte de los pacientes, la IBD se considera un trastorno poligénico que da origen a múltiples subgrupos clínicos en individuos con UC y CD. Diversos métodos genéticos han dilucidado muchos de los factores genéticos que afectan el riesgo de estas enfermedades, lo que incluye estudios de posibles genes, análisis de asociación y estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) que se enfocan en la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del genoma humano que causan enfermedad y, en fechas más recientes, la secuenciación del genoma entero. Los GWAS han identificado hasta la fecha 200 *loci* genéticos, de los cuales 100 se han vinculado con fenotipos de la enfermedad **(cuadro 319-3)**. Estas similitudes genéticas explican la superposición de inmunopatogenia y las observaciones epidemiológicas de ambas enfermedades en las mismas familias y las respuestas similares a los tratamientos. Como se desconocen en gran medida las variantes causales específicas para cada gen o *locus* identificado, no es claro si las semejanzas

CUADRO 319-2 Trastornos genéticos primarios relacionados con IBD

NOMBRE	RELACIÓN GENÉTICA	FENOTIPO
Síndrome de Turner	Pérdida parcial o total del cromosoma X	Aparece junto con UC y CD del colon
Hermansky-Pudlak	Cromosoma 10q23 autosómico recesivo	Colitis granulomatosa, albinismo oculocutáneo, disfunción plaquetaria y fibrosis pulmonar
Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Trastorno recesivo ligado al cromosoma X, pérdida de la función de la proteína WAS	Colitis, inmunodeficiencia, disfunción grave de plaquetas y trombocitopenia
Enfermedad por depósito de glucógeno	Deficiencia de la proteína de transporte de tipo B1 de la glucosa-6-fosfato	Colitis granulomatosa, aparece en la lactancia con hipoglucemia, retraso del crecimiento, hepatomegalia y neutropenia
Poliendocrinopatía por desregulación inmunitaria; enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX)	Pérdida del factor de transcripción FoxP3 y la función de linfocitos T reguladores	Enteropatía autoinmunitaria similar a la UC con endocrinopatía (diabetes tipo 1 o tiroiditis neonatal), dermatitis
IBD de comienzo temprano	IL-10 y función de receptor de IL-10 deficiente	IBD grave y resistente desde el inicio de la vida

CD, enfermedad de Crohn; IBD, enfermedad intestinal inflamatoria; IL, interleucina; UC, colitis ulcerosa.

CUADRO 319-3 Ejemplos de *loci* genéticos relacionados con CD, UC, o ambas

CROMOSOMA	GEN PUTATIVO	NOMBRE DEL GEN	FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA	CD	UC
Respuesta de proteína no plegada, autofagia y metabolismo					
5q31	*SLC22A5*	Familia 22 de portador de soluto, miembro 5	Transportador de carnitina β	+	
7p21	*AGR2*	Gradiente anterior 2	Respuesta de proteína no plegada	+	+
17q21	*ORMDL3*	Miembro vinculado a orosomucoide 3 similar a 1	Respuesta de proteína no plegada y síntesis de lípidos	+	+
22q12	*XBP1*	Proteína 1 que se une a la homeosecuencia X	Respuesta de proteína no plegada	+	+
2q37	*ATG16L1*	Autofagia de ATG16 relacionada con 16 similar a 1	Autofagia	+	
5q33	*IRGM*	Inmunidad relacionada con la familia de GTPasa, M	Autofagia	+	
13q14	*C13orf1*	FAMIN/LACC1	Regulador inmunometabólico	+	
12q12	*LRRK2*	Repeticiones de cinasa 2 rica en leucina	Autofagia	+	
Inmunidad innata					
1q23	*ITLN1*	Intelectina 1	Unión bacteriana	+	
16q12	*NOD2*	Dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene 2	Percepción bacteriana y activación de autofagia	+	
Inmunidad adaptativa					
1p31	*IL23R*	Receptor de interleucina 23	Estimulación células Th17	+	+
1q32	*IL10*	Interleucina 10	Citocina vinculada a Treg		+
5q33	*IL12B*	Interleucina 12B	Cadena de IL-12/IL-23 de IL-12 p40	+	+
18p11	*PTPN2*	Tirosina fosfatasa proteínica, que no pertenece al receptor de tipo 2	Regulación de linfocitos T	+	
Inflamación					
3p21	*MST1*	Estimulación de macrófago 1	Activación de macrófago	+	+
5p13	*PTGER4*	Receptor 4 de prostaglandina E	Receptor de PGE_2	+	+
6q23	*TNFAIP3*	Proteína 3 inducida-alfa del factor de necrosis tumoral (A20)	Regulación del receptor similar a Toll	+	
6q27	*CCR6*	Receptor 6 de quimiocina (motivo C-C)	Migración de célula dendrítica	+	
9p24	*JAK2*	Cinasa Janus 2	Señalización IL-6R e IL-23R	+	+
17q21	*STAT3*	Transductor de señales y activador de la transcripción 3	Señalización IL-6R, IL-23R e IL-10R	+	+

CD, enfermedad de Crohn; GTPasa, guanosina trifosfatasa; IL, interleucina; PGE_2, prostaglandina E_2, UC, colitis ulcerosa.
Fuente: Con autorización de A Kaser *et al.*: Ann Rev Immunol 28:573, 2010; B Khor *et al.*: Nature 474:307, 2011 y L Jostins *et al.*: Nature 491:119, 2012.

en los factores de riesgo genéticos relacionados con CD y UC que se observan se comparten en los planos estructural o funcional. El riesgo conferido por cada gen o *locus* identificado es diferente y casi siempre pequeño, de forma tal que hasta 20% de la variación genética se explica por la información genética disponible. Además, muchos de los factores de riesgo genéticos identificados también se han vinculado con riesgo para otras afecciones inmunitarias, lo cual sugiere una vía inmunogenética relacionada en la patogenia de múltiples trastornos y ello explica respuestas comunes a tipos similares de tratamientos biológicos (p. ej., tratamientos contra el factor de necrosis tumoral) y tal vez por la aparición simultánea de estos trastornos. Las enfermedades y los factores de riesgo genéticos que se comparten con IBD incluyen artritis reumatoide (*TNFAIP3*), psoriasis (*IL23R*, *IL12B*), espondilitis anquilosante (*IL23R*), diabetes mellitus tipo 1 (*IL10*, *PTPN2*), asma (*ORMDL3*) y lupus eritematoso sistémico (*TNFAIP3*, *IL10*), entre otros.

Los factores genéticos definidos hasta la fecha que median el riesgo para IBD han resaltado la importancia de varios mecanismos comunes de la enfermedad (cuadro 319-3). Éstos incluyen los siguientes: genes vinculados con procesos biológicos fundamentales de las células, como el retículo endoplásmico (ER) y la tensión metabólica (p. ej., *XBP1*, *ORMDL3*, *OCTN*), el cual sirve para regular la actividad secretora de las células que participan en respuestas a la microbiota comensal, como las células de Paneth y las células caliciformes y la manera en la cual las células intestinales responden a los productos metabólicos de las bacterias; factores relacionados con la inmunidad innata y la autofagia (p. ej., *NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM*, *JAK2*, *STAT3, C13orf31*) que funcionan en las células inmunitarias innatas (del parénquima y hematopoyéticas) para responder y eliminar de manera eficaz a las bacterias, micobacterias y virus; aquellos relacionados con la regulación de la inmunidad adaptativa (p. ej., *IL23*R, *IL12B*, *IL10*, *PTPN2*), que regulan el equilibrio entre las citocinas inflamatorias y antiinflamatorias (reguladoras) y, por último, factores que participan en el desarrollo y resolución de la inflamación (p. ej., *MST1*, *CCR6*, *TNFAIP3*, *PTGER4*) y al final la atracción de leucocitos y la producción de mediadores inflamatorios. Algunos de estos *loci* se relacionan con subtipos específicos de enfermedad, como los de asociación entre los polimorfismos *NOD2* y CD fibroestenosante o *ATG16L1* y enfermedad fistulizante, en especial en el íleon. Sin embargo, aún debe definirse la utilidad clínica de estos factores de riesgo genético para el diagnóstico o para establecer el pronóstico y respuestas terapéuticas.

MICROBIOTA COMENSAL Y IBD

La microbiota comensal endógena del intestino desempeña una función central en la patogenia de la IBD. Los seres humanos nacen estériles y adquieren la microbiota comensal a partir de la madre al atravesar el conducto del parto y más tarde de fuentes ambientales. Una configuración estable hasta de 1 000 especies de bacterias logra una biomasa cercana a 10^{12} unidades formadoras de colonias por gramo de heces hacia los 3 años, la cual persiste hasta la vida adulta; cada ser humano posee una combinación singular de especies. Además, el intestino contiene otras formas de vida microbiana que incluyen arqueobacterias, virus y protistas. La microbiota se considera un componente crítico y de sostenimiento del microorganismo. El establecimiento y la conservación de la composición de la microbiota intestinal y su función se encuentran bajo control del huésped (p. ej., respuestas inmunitarias y epiteliales), factores ambientales (p. ej., dieta y antibióticos) y quizá genéticos (p. ej., *NOD2*) (fig. 319-1). A su vez, la microbiota a través de sus componentes estructurales y actividad metabólica tiene influencia importante en las funciones epitelial e inmunitaria del huésped, que a través de efectos epigenéticos pueden tener consecuencias prolongadas. Durante las etapas tempranas de la vida, cuando se establece la microbiota comensal, estos efectos microbianos en el huésped pueden tener particular importancia para determinar los factores de riesgo para IBD en etapas avanzadas de la vida. Los componentes específicos de la microbiota pueden favorecer o proteger contra la enfermedad. La microbiota comensal en pacientes con UC y CD es diferente de la de los individuos no afectados, un estado de disbiosis que sugiere la presencia de microorganismos que estimulan la aparición de la enfermedad (p. ej., proteobacterias como *Escherichia coli* enteroinvasora y adherente) entre las cuales la reacción inmunitaria se dirige o se pierde ante microorganismos que pueden ocultar la inflamación (p. ej., Firmicutes como *Faecalibacterium prausnitzii*). Muchos de los cambios de la microbiota comensal ocurren como efecto de la inflamación. Además, los agentes que alteran la microbiota intestinal como el metronidazol, ciprofloxacina y dietas elementales pueden mejorar la CD. Esta última puede responder a la derivación fecal, lo que demuestra la capacidad del contenido luminal de exacerbar la enfermedad.

DEFECTOS DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA EN IBD

En circunstancias normales, el sistema inmunitario de las mucosas no reacciona al contenido luminal por la tolerancia bucal (mucosas). Cuando una persona ingiere antígenos solubles, en vez de subcutáneos o intramusculares, se induce una insensibilidad que es específica para cada antígeno. En la inducción de la tolerancia bucal intervienen múltiples mecanismos, como la deleción o anergia de linfocitos T que reaccionan a antígeno o la inducción de los linfocitos T CD4+ que suprimen la inflamación intestinal (p. ej., linfocitos T reguladores que expresan el factor de transcripción FoxP3), que secretan citocinas antiinflamatorias como la interleucina (IL) 10, IL-35 y el factor transformador de crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor β*). Es probable que la tolerancia bucal impida la reacción inmunitaria a antígenos de alimentos y la microbiota comensal de la luz intestinal. En la IBD, no se suprime la inflamación, por lo que se pierde el control de ésta. No se conocen por completo los mecanismos de esta supresión inmunitaria regulada.

En modelos murinos con bloqueo génico ($^{-/-}$) o transgénicos (Tg) de IBD, incluidos aquellos que se dirigen a genes con relación demostrada con riesgo para enfermedad de seres humanos, han revelado que la deleción de citocinas específicas (p. ej., IL-2, IL-10, TGF-β) o de sus receptores, la deleción de moléculas relacionadas con el reconocimiento de antígenos de linfocitos T (p. ej., receptores de antígenos de linfocitos T) o la interferencia con la función de barrera de IEC y la regulación de las respuestas a bacterias comensales (p. ej., XBP1, N-caderina, glucoproteínas del moco o factor nuclear κB [NF-κB]) ocasionan colitis o enteritis espontánea. En la mayor parte de las circunstancias, la inflamación intestinal en estos modelos animales requiere la presencia de microbiota comensal. Sin embargo, en algunos casos, la activación de ciertos elementos del sistema inmunitario intestinal puede verse exacerbada por la ausencia de bacterias que ocasionan colitis graves lo que resalta las propiedades protectoras que contiene la microbiota comensal. En consecuencia, diversas alteraciones específicas pueden ocasionar activación inmunitaria por microbiota comensal e inflamación dirigida a los intestinos en el ratón. Aún debe definirse cómo se relacionan éstas con la IBD humana, pero son consistentes con respuestas inapropiadas de huéspedes con susceptibilidad genética a la microbiota comensal.

CASCADA INFLAMATORIA EN IBD

En la UC y en la enfermedad de Crohn, la inflamación probablemente surja por predisposición genética del huésped en el contexto de factores ambientales que aún deben definirse. Una vez que se había iniciado en la IBD por sensibilidad inmunitaria innata anormal de las bacterias por las células parenquimatosas (IEC) y las células hematopoyéticas (p. ej., células dendríticas), la respuesta inflamatoria inmunitaria se ve perpetuada por la activación de linfocitos T cuando se acoplan con vías reguladoras inadecuadas. Una cascada secuencial de mediadores inflamatorios amplía la respuesta, haciendo de cada paso un posible objetivo terapéutico. Las citocinas inflamatorias de las células inmunitarias innatas como IL-1, IL-6 y TNF tienen diversos efectos en los tejidos. Favorecen la fibrogénesis, la producción de colágena, la activación de metaloproteinasas hísticas y la producción de otros mediadores inflamatorios; también activan una cascada de coagulación en los vasos sanguíneos locales (p. ej., incrementando la producción de factor de Von Willebrand). Estas citocinas normalmente se producen en respuesta a la infección, pero suelen desactivarse o inhibirse en el tiempo apropiado para limitar el daño hístico. En la IBD su actividad no está regulada, ocasionando un desequilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Algunas citocinas activan a otras células inflamatorias (macrófagos y linfocitos B), mientras que otras más actúan de manera indirecta para atraer otros linfocitos, leucocitos inflamatorios y células mononucleares del torrente sanguíneo hacia el intestino mediante interacciones entre receptores quimiotácticos de leucocitos (p. ej., integrina α4β7) y adresinas en el endotelio vascular (p. ej., MadCAM1). Los linfocitos T CD4+ colaboradores (T_H) que favorecen la inflamación son los tres principales tipos, todos los cuales se relacionan con colitis en modelos animales y quizá en seres humanos: linfocitos T_H1 (que secretan interferón [IFN] γ), linfocitos T_H2 (que liberan IL-4, IL-5, IL-13) y linfocitos T_H17 (que secretan IL-17, IL-21). Los linfocitos T_H17 pueden brindar función protectora. Las células inmunitarias innatas que carecen de receptores de linfocitos T también están presentes en el intestino y se polarizan a los mismos destinos funcionales y pueden participar de la misma forma en la IBD. Los linfocitos T_H1 inducen la inflamación granulomatosa transmural que simula CD; los linfocitos T_H2 y linfocitos citolíticos naturales relacionados secretores de IL-4, IL-5 e IL-13 inducen una inflamación de la mucosa superficial que se comporta como UC en modelos en animales; los linfocitos T_H17 pueden activar la atracción de neutrófilos. Sin embar-

go, la neutralización de citocinas producidas por estas células, como IFN-γ o IL-17, ha mostrado eficacia en estudios clínicos de tratamiento. Cada uno de estos subgrupos de linfocitos T tiene regulación cruzada entre sí. Las vías de las citocinas T_H1 se inician con IL-12, una citocina fundamental en la patogenia de modelos experimentales de inflamación de la mucosa. IL-4 e IL-23, junto con IL-6 y TGF-β, inducen a las células T_H2 y T_H17, respectivamente, mientras que IL-23 inhibe la función supresora de los linfocitos T reguladores. Los macrófagos activados secretan TNF e IL-6.

Estas características de la reacción inmunitaria en IBD explican los efectos terapéuticos beneficiosos de los anticuerpos para bloquear las citocinas proinflamatorias o la señalización a través de sus receptores (p. ej., anti-TNF, anti-IL-12, anti-IL-23, anti IL-6 o inhibidores de la cinasa Janus [JAK]) o moléculas relacionadas con el reclutamiento de leucocitos (p. ej., anti-α4β7). Eso también resalta la utilidad potencial de las citocinas que inhiben la inflamación y favorecen a los linfocitos T reguladores o favorecen la barrera intestinal (p. ej., IL-10) en el tratamiento de IBD. Los fármacos como los compuestos de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, *5-aminosalicylic acid*) son potentes inhibidores de estos mediadores inflamatorios mediante la inhibición de factores de transcripción como NF-κB que regulan su expresión.

PATOLOGÍA

COLITIS ULCEROSA: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

La UC es una enfermedad de la mucosa que abarca por lo regular el recto y se extiende en sentido proximal hasta afectar parte o la totalidad del colon. Se ha observado que en 40 a 50% de los pacientes la enfermedad se circunscribe al recto y rectosigmoides; en 30 a 40% de los individuos, la enfermedad rebasa el sigmoides pero no compromete todo el colon y en 20% la colitis es total. La propagación proximal ocurre en continuidad sin que haya zonas de mucosa indemne. Cuando está afectado todo el colon, la inflamación se extiende 2 a 3 cm en el íleon terminal en 10 a 20% de los casos. Los cambios endoscópicos de la *ileítis por reflujo* son superficiales, leves y de escasa importancia clínica. Si bien las variaciones en la actividad macroscópica pueden sugerir zonas no afectadas, las biopsias de la mucosa con aspecto normal revelan casi siempre anomalías. Por ello es importante obtener fragmentos múltiples para biopsia de mucosa de apariencia sana, en sentido proximal o distal, durante la endoscopia. Un dato importante es que el tratamiento médico eficaz cambia el aspecto de la mucosa al grado de que las zonas no afectadas o todo el colon pueden aparecer normales bajo el microscopio.

La mucosa con inflamación leve muestra eritema y una superficie granulosa fina que se asemeja a la lija. En la enfermedad más grave, la mucosa es hemorrágica, edematosa y está ulcerada **(fig. 319-3)**. En la afección prolongada pueden identificarse pólipos de origen inflamatorio (pseudopólipos) como consecuencia de la regeneración epitelial. La mucosa puede tener aspecto normal en fase de remisión, pero en sujetos que han tenido la enfermedad por muchos años el aspecto es atrófico y sin rasgos característicos y todo el colon muestra estenosis y acortamiento. Los individuos con enfermedad fulminante pueden padecer colitis tóxica o megacolon, en que la pared intestinal se adelgaza y hay graves úlceras en la mucosa, situación que puede culminar en la perforación.

FIGURA 319-3 Colitis ulcerosa. Enfermedad difusa de la mucosa (no segmentaria) con amplias zonas de úlceras. No hay engrosamiento de la pared intestinal ni aspecto en "empedrado". *(Tomado con autorización del Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

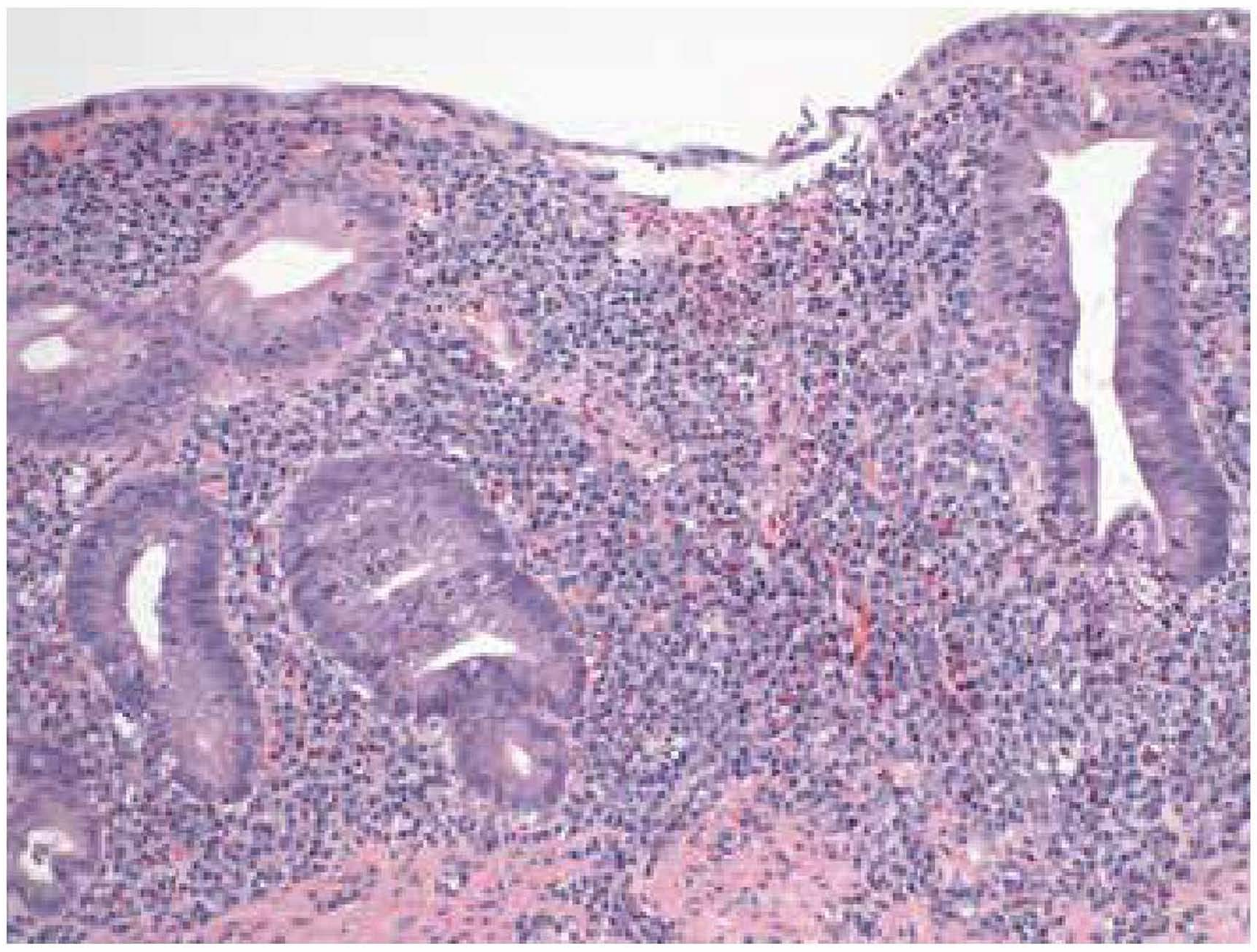


FIGURA 319-4 Vista de la mucosa colónica con resolución media en la colitis ulcerosa que muestra inflamación mixta difusa, linfoplasmacitosis basal, atrofia de criptas e irregularidad y erosión superficial. Estas características son típicas de la UC activa crónica. *(Con autorización del Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

COLITIS ULCEROSA: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Los datos histológicos guardan relación con la apariencia endoscópica y la evolución clínica de la UC. El proceso se circunscribe a la mucosa y la submucosa superficial y deja indemnes capas más profundas, excepto en casos de enfermedad fulminante. En la UC, dos signos histológicos importantes sugieren su carácter crónico y permiten diferenciarla de la colitis infecciosa o aguda que cede por sí sola. En primer lugar, la configuración de las criptas del colon se deforma; las criptas pueden ser bífidas y en escaso número, a menudo con un espacio entre la base de la cripta y la capa muscular de la mucosa. En segundo lugar, algunos enfermos tienen plasmacitos basales y múltiples agregados linfoides basales. Pueden aparecer signos como congestión vascular de la mucosa con edema y hemorragia focal e infiltrado de células inflamatorias, como neutrófilos, linfocitos, plasmacitos y macrófagos. Los neutrófilos invaden el epitelio, por lo general en las criptas, lo que da lugar a criptitis y, al final, abscesos en las criptas **(fig. 319-4)**. Los cambios ileales en individuos con ileítis por reflujo consisten en atrofia de vellosidades y regeneración de criptas con incremento de la inflamación, un mayor número de neutrófilos y mononucleares en la lámina propia, criptitis irregular y abscesos en criptas.

ENFERMEDAD DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

La enfermedad de Crohn (CD) puede afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Entre 30 y 40% de los pacientes presenta enfermedad sólo en el intestino delgado, 40 a 55% en el intestino delgado y el colon y 15 a 25% sólo colitis. En tres cuartas partes de los individuos con afectación del intestino delgado, el íleon terminal está comprometido en 90% de los casos. A diferencia de lo que sucede en la UC, en la que casi siempre está afectado el recto, dicha región se encuentra a menudo indemne en la CD. La enfermedad de Crohn es segmentaria, con zonas intactas rodeadas de intestino enfermo **(fig. 319-5)**. En un tercio de los enfermos se forman fístulas perirrectales, fisuras, abscesos o estenosis anal, sobre todo en los que tienen afectación del colon. En casos raros, la CD puede abarcar también hígado y páncreas.

A diferencia de la UC, la enfermedad de Crohn es un proceso transmural. En el plano endoscópico, las úlceras superficiales aftosas o pequeñas caracterizan a la enfermedad leve; cuando la afección es más activa, las ulceraciones estrelladas se funden en sentido longitudinal y transversal para delimitar islotes de mucosa que a menudo son normales en términos histológicos. Este aspecto es característico de la enfermedad de Crohn, tanto en la endoscopia como en la exploración con bario. Tal y como sucede

FIGURA 319-5 Enfermedad de Crohn del colon en la que se observa engrosamiento de la pared, con estenosis, úlceras serpiginosas lineales e imagen "en empedrado" de la mucosa. *(Con autorización del Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

con la UC, en la enfermedad de Crohn también se pueden formar pseudopólipos.

La CD activa se distingue por inflamación focal y formación de trayectos fistulosos que se resuelven con fibrosis y estenosis del intestino. La pared intestinal aumenta de grosor y se vuelve estrecha y fibrótica, lo que provoca obstrucciones intestinales crónicas y recurrentes. Las proyecciones del mesenterio engrosado encapsulan el intestino ("infiltración adiposa") y la inflamación de la serosa y el mesenterio favorecen las adherencias y la formación de fístulas.

ENFERMEDAD DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Las primeras lesiones son úlceras aftoides y abscesos crípticos focales con laxos agregados de macrófagos, que forman granulomas no caseificantes en todas las capas de la pared intestinal **(fig. 319-6)**. Los granulomas pueden verse en ganglios linfáticos, mesenterio, peritoneo, hígado y páncreas. Los granulomas constituyen una manifestación patognomónica de CD, pero rara vez se los identifica en las biopsias de mucosa. Otras características histológicas son los agregados linfoides submucosos o subserosos (en particular fuera de las áreas de ulceración), las zonas respetadas macroscópica y microscópicamente y la inflamación transmural que se acompaña de fisuras que penetran con profundidad en la pared intestinal y algunas veces forman trayectos fistulosos o abscesos locales.

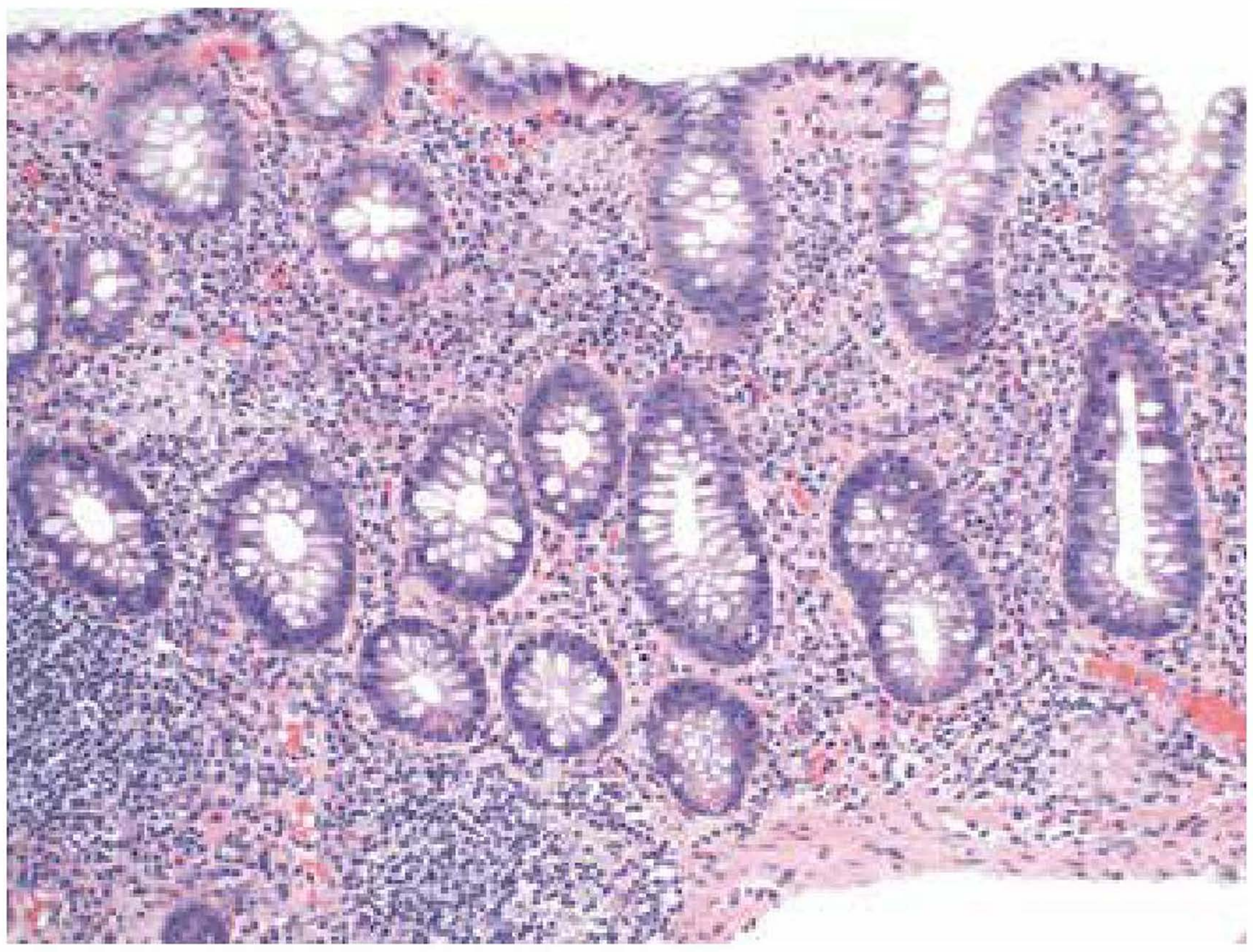


FIGURA 319-6 Vista de la colitis de Crohn con resolución media que muestra inflamación aguda y crónica mixta, atrofia de criptas y múltiples granulomas epitelioides pequeños en la mucosa. *(Con autorización del Dr. R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

COLITIS ULCEROSA

Signos y síntomas Los principales síntomas de la UC son diarrea, rectorragia, tenesmo, secreción de moco y dolor abdominal de tipo cólico. La intensidad de los síntomas depende de la extensión de la enfermedad. Aunque en general suele tener una manifestación aguda, los síntomas casi siempre ya han estado presentes durante semanas a meses. En ocasiones, la diarrea y la hemorragia son tan intermitentes y leves, que el paciente no solicita atención médica.

Los enfermos de proctitis suelen arrojar sangre roja no modificada o moco sanguinolento, mezclado con las heces o sobre la superficie de heces formadas normales. También presentan tenesmo o urgencia con sensación de haber evacuado de manera incompleta, pero rara vez tienen dolor abdominal. Con la proctitis o la proctosigmoiditis, el tránsito proximal se lentifica, lo que puede justificar el estreñimiento que es frecuente en los pacientes con enfermedad distal.

Cuando la enfermedad se extiende más allá del recto, la sangre suele mezclarse con las heces o bien, ocurre diarrea sanguinolenta. La motilidad del colon se altera con la inflamación y el tránsito por el intestino inflamado es rápido. Cuando la diarrea es grave las deposiciones son líquidas, con sangre, pus y materia fecal. A menudo la diarrea es nocturna o posprandial. Si bien el dolor intenso no es un síntoma destacado, algunos pacientes con enfermedad activa presentan molestias abdominales inferiores vagas o cólicos centrales leves. Los retortijones y el dolor abdominal intensos se pueden vincular con crisis intensas de la enfermedad. Otros síntomas en la enfermedad moderada a grave son anorexia, náusea, vómito, fiebre y pérdida de peso.

Los signos físicos de la proctitis son dolor a la palpación del conducto anal y presencia de sangre en el tacto rectal. Cuando la enfermedad es más extensa, el paciente tiene dolor con la palpación directa sobre el colon. Los individuos con colitis tóxica presentan dolor intenso y hemorragia y en el megacolon se produce timpanismo hepático. En ambos casos puede haber signos de peritonitis si ha ocurrido perforación. En el **cuadro 319-4** se muestra la clasificación de la actividad de la enfermedad.

Datos de laboratorio, endoscópicos y radiográficos La enfermedad activa puede acompañarse de un incremento de los reactivos de fase aguda (proteína C reactiva [CRP, *C-reactive protein*]), recuento plaquetario, velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y disminución de la concentración de hemoglobina. La detección de lactoferrina en heces es un estudio muy sensible y constituye un marcador específico para detectar inflamación intestinal. Las cifras de calprotectina en heces guardan relación con la inflamación histológica, anticipan las recidivas y detectan la inflamación de los fondos de saco rectouterino o rectovesical. La lactoferrina fecal y la calprotectina se han vuelto parte integral del tratamiento de la IBD y se utilizan a menudo para descartar inflamación activa en el diagnóstico diferencial de síntomas de colon irritable o proliferación bacteriana excesiva. En sujetos muy graves, la concentración sérica de albúmina disminuye con gran rapidez. Puede identificarse leucocitosis, pero no constituye un indicador específico de actividad patológica. La proctitis o la proctosigmoiditis rara vez producen el incremento de la pro-

CUADRO 319-4 Colitis ulcerosa: presentación de la enfermedad

	LEVE	MODERADA	GRAVE
Movimientos intestinales	<4 por día	4 a 6 por día	>6 por día
Sangre en heces	Escasa	Moderada	Intensa
Fiebre	No	Media <37.5°C	Media >37.5 °C
Taquicardia	No	<90 de pulso medio	>90 de pulso medio
Anemia	Leve	>75%	≤75%
Velocidad de sedimentación	<30 mm		>30 mm
Aspecto endoscópico	Eritema, disminución del patrón vascular, granulación fina	Eritema intenso, granulación gruesa, ausencia de marcas vasculares, hemorragia de contacto, ausencia de ulceraciones	Hemorragias espontáneas, ulceraciones

FIGURA 319-7 Colonoscopia en un caso de colitis ulcerosa aguda: inflamación intensa del colon con eritema, friabilidad y exudados. *(Con autorización del Dr. M. Hamilton, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

teína C reactiva. El diagnóstico se basa en los antecedentes del paciente, los síntomas clínicos, la ausencia de bacterias, toxina de *C. difficile,* huevos y parásitos en las heces, el aspecto sigmoidoscópico **(fig. 315-4*A*)** y la configuración histológica de las muestras de recto o colon para biopsia.

La sigmoidoscopia sirve para valorar la actividad patológica y por lo regular se realiza antes del tratamiento. Si no hay una exacerbación aguda, se recurre a la colonoscopia para valorar la magnitud y la actividad de la enfermedad **(fig. 319-7)**. La enfermedad moderada en el estudio endoscópico se caracteriza por eritema, disminución de la trama vascular y friabilidad leve. La moderada se define por eritema considerable, ausencia del perfil vascular, friabilidad y erosiones y, en la enfermedad grave, hay hemorragia y úlceras espontáneas. Las características histológicas cambian con mayor lentitud que las manifestaciones clínicas, pero también sirven para estadificar la actividad de la enfermedad.

Complicaciones Sólo 15% de los pacientes con UC presenta al principio una enfermedad catastrófica. La hemorragia masiva ocurre con crisis graves de la enfermedad en 1% de los casos y el tratamiento de ésta en general detiene la hemorragia. No obstante, si el enfermo necesita 6 a 8 U de sangre en 24 a 48 h, está indicado realizar una colectomía. El *megacolon tóxico* se define como un colon transverso con diámetro >6 cm, con pérdida de las haustras en los pacientes con crisis graves de UC. Se produce en 5% de las crisis y puede precipitarse por alteraciones electrolíticas y narcóticos. Alrededor del 50% de las dilataciones agudas se resuelve con tratamiento médico solo, pero es necesario realizar una colectomía de urgencia en los casos que no mejoran. La perforación es la complicación local más peligrosa y los signos físicos de peritonitis no siempre son evidentes, en especial si el paciente recibe tratamiento con glucocorticoides. Aunque la perforación es rara, la tasa de mortalidad como complicación del megacolon tóxico es cercana a 15%. Además, los individuos pueden sufrir colitis tóxica y perforaciones tan graves que éstas se manifiestan antes de la dilatación del colon.

Se presentan estenosis en 5 a 10% de los enfermos y casi siempre representan un problema en la colitis ulcerosa debido a la posibilidad de una neoplasia subyacente. Si bien se pueden formar estenosis benignas por la inflamación y la fibrosis que ocurre en la UC, las estenosis que son infranqueables con el colonoscopio se consideran malignas hasta demostrar lo contrario. Una estenosis que impide el paso del colonoscopio es una indicación para el tratamiento quirúrgico. Los pacientes con UC presentan algunas veces fisuras anales, abscesos perianales o hemorroides, pero las lesiones perianales extensas deben sugerir más bien la presencia de enfermedad de Crohn.

ENFERMEDAD DE CROHN

Signos y síntomas Aunque la CD casi siempre se manifiesta como una inflamación aguda o crónica del intestino, el proceso inflamatorio evoluciona conforme a uno de los dos siguientes modelos de enfermedad: fibroestenótico-obstructivo o penetrante-fistuloso, cada uno con tratamiento y pronóstico diferentes. La localización de la enfermedad influye también en las manifestaciones clínicas.

ILEOCOLITIS Dado que el sitio más frecuente de la inflamación es el íleon terminal, la presentación típica de la ileocolitis es la de antecedentes crónicos de episodios recurrentes de dolor en el cuadrante inferior derecho con diarrea. Algunas veces la presentación inicial imita una apendicitis aguda, con intenso dolor en el cuadrante inferior derecho, una tumoración palpable, fiebre y leucocitosis. El dolor suele ser cólico; precede a la defecación y se alivia con ella. Por lo regular se observa febrícula. La fiebre con elevaciones sugiere la formación de un absceso abdominal. La pérdida de peso es frecuente (en general de 10 a 20% del peso corporal) como consecuencia de diarrea, anorexia y temor a comer.

En ocasiones se palpa una tumoración inflamatoria en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Esta tumoración está compuesta por intestino inflamado, mesenterio adherido e indurado y adenopatías abdominales. Su aumento de tamaño puede provocar obstrucción del uréter derecho o inflamación vesical, que se manifiesta por disuria y fiebre. El "signo de la cuerda" en los estudios de bario es consecuencia de la estenosis grave de las asas intestinales, lo que hace que la luz intestinal adquiera el aspecto de un hilo de algodón deshilachado. Esto es causado por llenado incompleto de la luz como consecuencia del edema, irritabilidad y espasmos asociados con inflamación y ulceraciones. El signo puede observarse en las fases estenótica y no estenótica de la enfermedad.

La obstrucción intestinal puede adoptar diversas formas. En las primeras etapas de la enfermedad, el edema de la pared intestinal y el espasmo producen obstrucción intermitente y síntomas progresivos de dolor posprandial. Con el transcurso de los años esta inflamación persistente avanza de manera gradual a estrechamiento y estenosis fibrótica. La diarrea disminuye y al final provoca una obstrucción intestinal crónica con estreñimiento. También se producen episodios agudos de obstrucción, desencadenados por la inflamación y el espasmo del intestino o algunas veces por la impacción de alimento no digerido o fármacos. Estos episodios suelen resolverse con líquidos intravenosos y descompresión gástrica.

La inflamación grave de la región ileocecal puede ocasionar un adelgazamiento localizado de la pared, con microperforaciones y formación de fístulas con las asas adyacentes, la piel o la vejiga o bien un absceso mesentérico. De manera característica, las fístulas enterovesicales cursan con disuria o infecciones vesicales recurrentes o, menos a menudo, con neumaturia o fecaluria. Las fístulas enterocutáneas siguen los planos de los tejidos de menor resistencia y por lo general drenan a través de cicatrices abdominales previas. Las fístulas enterovaginales son raras y se presentan con dispareunia o secreción vaginal indolora y maloliente. Es poco probable que se desarrollen sin una histerectomía previa.

YEYUNOILEÍTIS La enfermedad inflamatoria extensa se vincula con pérdida de la superficie digestiva y absortiva, lo que provoca malabsorción y esteatorrea. También da lugar a deficiencias nutricionales por la ingestión insuficiente y pérdidas entéricas de proteínas y otros nutrientes. La malabsorción intestinal puede provocar anemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, coagulopatía e hiperoxaluria con nefrolitiasis en pacientes con el colon intacto. Muchos enfermos necesitan consumir hierro oral y a menudo intravenoso. Las fracturas vertebrales son efecto de una combinación de deficiencia de vitamina D, hipocalcemia y administración prolongada de glucocorticoides. En enfermedades extensas del segmento yeyunoileal se observa pelagra por deficiencia de niacina y la malabsorción de la vitamina B_{12} puede originar anemia megaloblástica y síntomas neurológicos. Otros nutrientes importantes que deben medirse y sustituirse en caso de deficiencia son el ácido fólico y las vitaminas A, E y K. Las concentraciones de minerales como zinc, selenio, cobre y magnesio suelen ser bajas en personas con inflamación extensa del intestino delgado o resecciones de ese órgano y también hay que sustituirlas. Casi todos los pacientes deben recibir complementos multivitamínicos con calcio y vitamina D todos los días.

La diarrea es característica de la enfermedad activa; entre sus causas se encuentran: 1) proliferación bacteriana en la estasis obstructiva o la fistulización; 2) malabsorción de ácidos biliares a causa de las alteraciones o la resección del íleon terminal, y 3) inflamación intestinal, que reduce la absorción de agua e incrementa la secreción de electrólitos.

COLITIS Y ENFERMEDAD PERIANAL Los pacientes con colitis tienen febrícula, malestar general, diarrea, dolor abdominal cólico y algunas veces hematoquecia. Las hemorragias macroscópicas producidas por úlceras profundas del colon no son tan frecuentes como en la UC y ocurren en alrededor de la mitad de los pacientes que tienen sólo afectación del colon. Apenas 1 a 2% sufre hemorragias masivas. El dolor se debe al paso de materia fecal

por los segmentos estenóticos e inflamados del colon. La pérdida de la elasticidad rectal es otra causa de diarrea en los pacientes con colitis de Crohn. El megacolon tóxico es infrecuente, pero se ha relacionado con inflamación grave y enfermedad transitoria.

La formación de estenosis ocurre en el colon en 4 a 16% de los pacientes y ocasiona síntomas de obstrucción intestinal. Si el endoscopista no puede franquear una estenosis en la colitis de Crohn, se considera la resección quirúrgica, sobre todo si el enfermo tiene síntomas de obstrucción crónica. Asimismo, la enfermedad que afecta al colon puede fistulizar el estómago o duodeno y provocar vómitos fecaloides o bien intestino delgado proximal o medio y dar lugar a malabsorción por "cortocircuito" y proliferación bacteriana. Alrededor del 10% de las mujeres con colitis de Crohn presenta una fístula rectovaginal.

La enfermedad perianal afecta a cerca de un tercio de los pacientes con colitis de Crohn y se manifiesta por incontinencia, hemorroides grandes, estenosis anales, fístulas anorrectales y abscesos perirrectales. No todos los pacientes con fístulas perianales presentan signos endoscópicos de inflamación en el colon.

ENFERMEDAD GASTRODUODENAL Los signos y síntomas de la afectación de la porción superior del tubo digestivo son náusea, vómito y dolor epigástrico. Los enfermos suelen tener una gastritis negativa para *Helicobacter pylori.* La segunda porción del duodeno es afectada con mayor frecuencia que el bulbo. Las fístulas que abarcan estómago o duodeno tienen su origen en el intestino delgado o el grueso y no significan siempre que exista enfermedad en el tubo digestivo alto. Los individuos con enfermedad de Crohn gastroduodenal avanzada pueden sufrir obstrucción pilórica crónica. Casi 30% de los niños diagnosticados con enfermedad de Crohn tiene afección esofagogastroduodenal.

Estudios de laboratorio, endoscópicos y radiográficos Las anomalías en los exámenes de laboratorio incluyen incremento de la tasa de eritrosedimentación y de las concentraciones de proteína C reactiva. En la enfermedad más grave, los hallazgos incluyen hipoalbuminemia, anemia y leucocitosis. Se han utilizado las concentraciones de calprotectina fecal y lactoferrina para diferenciar la IBD del síndrome de colon irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*), para valorar si la CD se encuentra activa y para detectar recurrencia posoperatoria de CD.

Entre los datos endoscópicos de CD figuran zonas del recto indemnes, úlceras aftosas, fístulas y lesiones con zonas sanas. Con la colonoscopia es posible explorar y obtener piezas de biopsia de tumoraciones o estenosis y también para estudio histopatológico del íleon terminal. La endoscopia de tubo digestivo alto permite identificar la afectación gastroduodenal en individuos con manifestaciones en dicha zona. Las estenosis de íleon o colon pueden dilatarse con globos que se introducen por el colonoscopio. Las estenosis ≤4 cm o las que están en sitios de anastomosis reaccionan mejor a la dilatación endoscópica. La tasa de perforación llega al 10%. Casi todos los endoscopistas dilatan sólo las estenosis fibróticas y no las que tienen zonas de inflamación activa. El estudio con cápsula endoscópica (WCE, *wireless capsule endoscopy*) permite la visualización directa de toda la mucosa del intestino delgado **(fig. 319-8)**. El índice de confirmación diagnóstica para detectar lesiones que sugieren CD activa es mayor con WCE respecto de la enterografía con CT o resonancia magnética (MR) o estudios de tránsito de intestino delgado. La endoscopia con cápsulas endoscópicas no se puede utilizar en estenosis del intestino delgado. La retención de la cápsula se observa en <1% de individuos en quienes se sospecha CD, pero en pacientes con CD establecida las tasas de retención son de 4 a 6%. Es de utilidad la administración de cápsulas de permeabilidad en personas con CD, las cuales empiezan a disolverse 30 h después de su ingestión. Puede obtenerse una radiografía de abdomen unas 30 h después de la ingestión de la cápsula y su identificación en el intestino delgado sugiere estenosis.

En la CD, los hallazgos radiográficos tempranos en el intestino delgado incluyen engrosamiento de los pliegues y ulceraciones aftosas. En el intestino delgado más a menudo se observa un patrón de "empedrado" por las ulceraciones longitudinales y transversales que a menudo afectan al intestino delgado. En la enfermedad más avanzada pueden detectarse estenosis, fístulas, tumoraciones inflamatorias y abscesos. Los datos macroscópicos tempranos de CD de colon son las úlceras aftosas. Estas úlceras pequeñas son a menudo múltiples y están separadas por mucosa normal interpuesta. A medida que progresa la enfermedad, las aftas aumentan de tamaño, se tornan más profundas y en ocasiones se fusionan una con otra hasta crear úlceras longitudinales, estrelladas, serpiginosas y lineales **(fig. 315-4*B*)**.

La inflamación transmural de la CD produce disminución del diámetro de la luz y limitación de la distensibilidad. Conforme las úlceras adquieren mayor profundidad, pueden iniciar la formación de fístulas. Aunque

FIGURA 319-8 Imagen de cápsula endoscópica en un paciente con enfermedad de Crohn del íleon que muestra ulceraciones y estenosis de la luz intestinal. *(Con autorización del Dr. S Reddy, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

se ha observado una precisión similar con enterografía por CT (CTE), enterografía por MRI (MRE) y con la serie de intestino delgado (SBFT, *small-bowel follow-through*), en la identificación de inflamación activa de intestino delgado, la CTE y la MRE han probado ser superiores a la SBFT en la detección de complicaciones extraluminales, lo que incluye fístulas, trayectos fistulosos y abscesos. Sin embargo, se considera que es mejor la MRI porque logra mejor contraste de los tejidos blandos y tiene la ventaja adicional de evitar la exposición a radiaciones ionizantes **(figs. 319-9 y 319-10)**. La falta de radiación ionizante es en particular atractiva en pacientes jóvenes y cuando es necesario obtener imágenes seriadas para vigilar la respuesta al tratamiento. La ecografía ha ganado aceptación, en especial en Europa, para valorar la extensión y actividad de la CD. La MRI pélvica es superior a la CT para revelar lesiones pélvicas como abscesos isquiorrectales y fístulas perianales **(fig. 319-11)**.

Complicaciones La enfermedad de Crohn es un trastorno transmural, por lo que surgen adherencias en la serosa que permiten la formación directa de fístulas y disminuyen la incidencia de perforación libre. La perforación aparece en 1 a 2% de los casos, por lo regular en el íleon, pero algunas veces en el yeyuno o como complicación del megacolon tóxico. La peritonitis de la perforación libre, en particular en el colon, puede ser letal. En 10 a 30% de sujetos con enfermedad de Crohn surgen abscesos intraabdominales y pélvicos en algún momento de la evolución de la enfermedad. El tratamiento habitual consiste en el drenaje percutáneo del absceso, guiado por CT. A pesar del drenaje adecuado, muchos individuos necesitan extirpación del segmento intestinal afectado. El drenaje percutáneo tiene una tasa muy alta de fracasos en el caso de abscesos de la pared abdominal. La administración de glucocorticoides sistémicos agrava el peligro de abscesos intraabdominales y pélvicos en personas con CD que nunca habían sido operadas. Otras complicaciones son la obstrucción intestinal en 40% de los pacientes, hemorragia masiva, malabsorción y enfermedad perianal grave.

Marcadores serológicos Las manifestaciones y la progresión de la enfermedad son muy variables en los pacientes con CD. En algunos aparecen actividad leve y evolucionan en forma satisfactoria con fármacos que suelen ser seguros y poco activos, pero muchos otros presentan enfermedad más grave y en ocasiones sufren complicaciones graves que obligan a realizar una intervención quirúrgica. Con los tratamientos biológicos actuales y en fase de estudio es posible detener la progresión de la enfermedad y ofrecer a los individuos con enfermedad de Crohn moderada o grave una mejor calidad de vida. Los tratamientos biológicos conllevan riesgos potenciales, como infección y neoplasias malignas; en condiciones ideales es deseable identificar en el momento del diagnóstico a los pacientes que

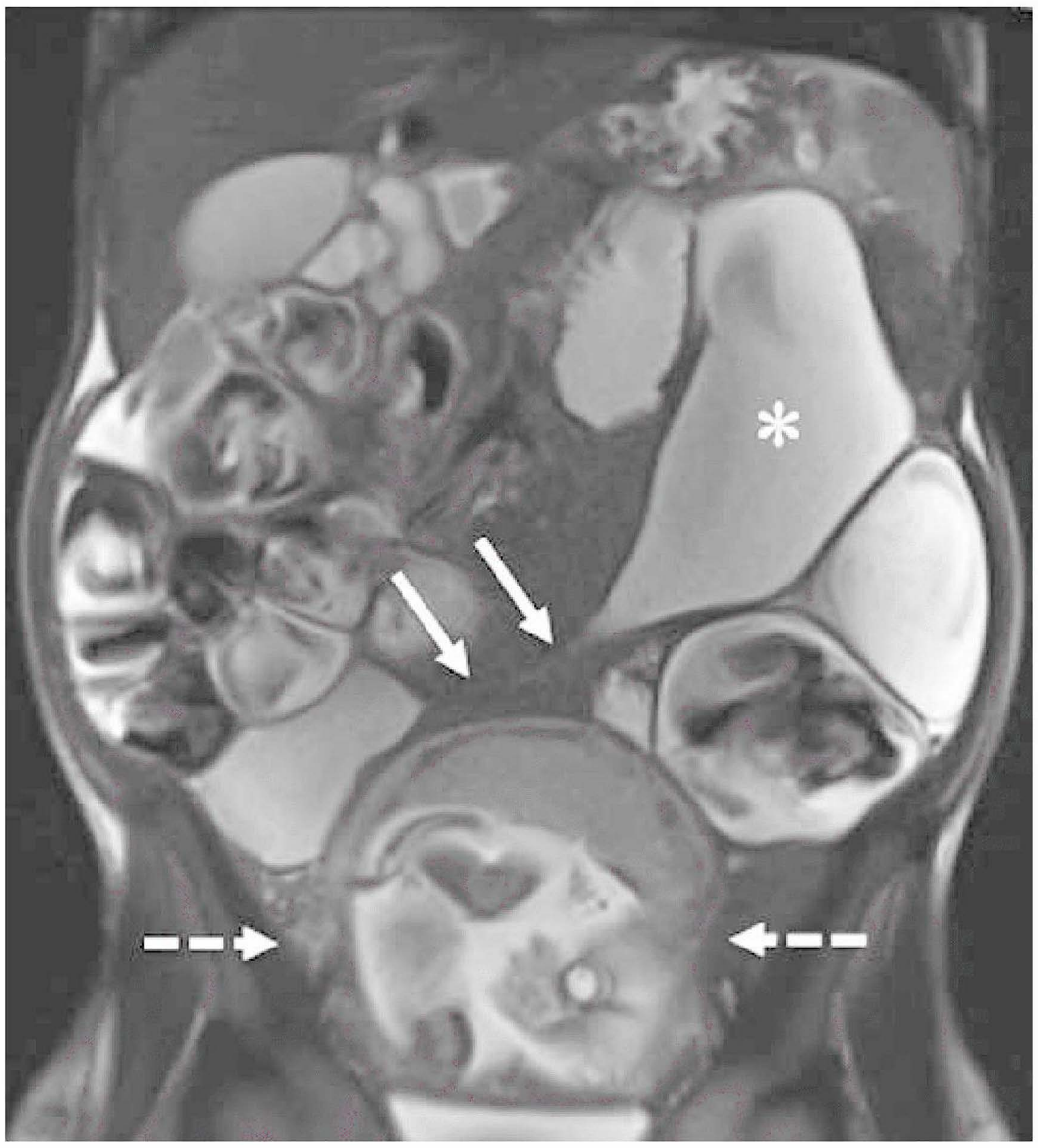


FIGURA 319-9 Resonancia magnética coronal obtenida con una toma de medio de Fourier con ponderación T2 y saturación de grasa en una mujer embarazada de 27 años (23 semanas de embarazo). La paciente tenía enfermedad de Crohn y recibió tratamiento con 6-mercaptopurina y prednisona. Acudió con dolor abdominal, distensión, vómito y obstrucción de intestino delgado. La imagen revela una estenosis de 7 a 10 cm de longitud en el íleon terminal (*flechas blancas*) que causa obstrucción y dilatación significativa del intestino delgado proximal (*asterisco blanco*). Se observa un feto en el útero (*flechas punteadas*). *(Con autorización de Drs. J.F.B. Chick and P.B. Shyn, Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)*

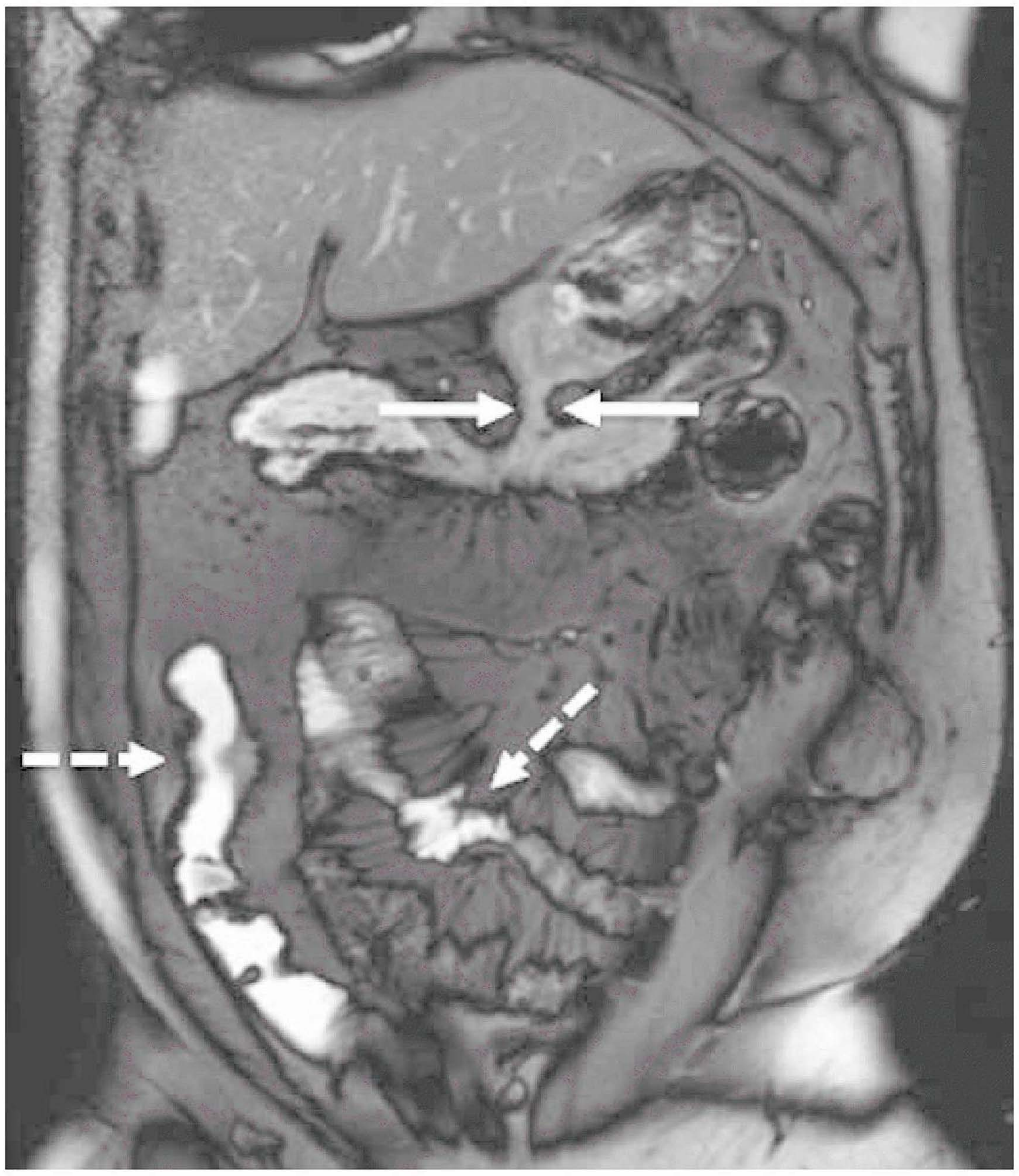


FIGURA 319-10 Corte coronal equilibrado sin precesión, con ponderación T2 y saturación de la grasa que se obtuvo en un hombre de 32 años con enfermedad de Crohn y episodios previos de obstrucción intestinal, fístulas y abscesos. Había recibido tratamiento con 6-mercaptopurina y acudió con distensión abdominal y diarrea. La imagen demostró una nueva fístula gastrocólica (*flechas blancas continuas*). También se observó afección multifocal del intestino delgado y el íleon terminal (*flechas blancas punteadas*). *(Con autorización de Drs. J.F.B. Chick and P.B. Shyn, Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)*

necesitan un tratamiento médico más radical. Tal planteamiento también se aplica a los enfermos de UC.

Para obtener buenos resultados en el diagnóstico de IBD y diferenciar entre CD y UC, la eficacia de estos métodos serológicos depende de la prevalencia de IBD en una población específica. El aumento de los títulos de anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) se ha asociado con CD, mientras que el incremento en las concentraciones de anticuerpos contra el citoplasma nuclear de neutrófilos (pANCA) se observa más a menudo en pacientes con UC. Sin embargo, cuando se valoró en un metaanálisis de 60 estudios, la sensibilidad y especificidad del patrón ASCA+/pANCA- para la identificación de CD fue de 55 y 93%, respectivamente. Además de ASCA, muchos otros anticuerpos contra proteínas bacterianas (Omp-C e I2), flagelina (CBir1) y carbohidratos bacterianos han sido estudiados y se han asociado con CD, lo que incluye laminorribósido (ALCA), quitobiósido (ACCA) y manobiósido (SMCA). Estos marcadores serológicos tienden a tener baja sensibilidad porque el incremento en sus concentraciones ocurre por otras enfermedades autoinmunitarias, infecciones e inflamación fuera del tubo digestivo.

Los factores clínicos descritos en el diagnóstico predicen mejor la evolución natural de la enfermedad de Crohn que los estudios serológicos. Se ha demostrado que la necesidad inicial de emplear glucocorticoides, la edad menor de 40 años al momento de establecer el diagnóstico y la presencia de enfermedad perianal guardan una relación independiente con la posterior CD incapacitante, después de 5 años. Salvo circunstancias especiales (como antes de considerar la posibilidad de elaborar una anastomosis con bolsa anoileal [IPAA, *ileoanal pouch anastomosis*] en una persona con colitis indeterminada), los marcadores serológicos poseen sólo mínima utilidad clínica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UC Y CD

La UC y la enfermedad de Crohn poseen características similares a muchas otras enfermedades. Al no contar con una prueba diagnóstica fundamental, se utiliza una combinación de manifestaciones **(cuadro 319-5)**. Una vez que se establece el diagnóstico de IBD, es imposible en el comienzo distinguir entre UC y CD hasta en 15% de los casos, los cuales se denominan *colitis indeterminada*. Por fortuna, en casi todos los enfermos, la verdadera naturaleza de la colitis primaria u oculta se manifiesta más adelante en la evolución del trastorno. Cerca del 5% (límites, 1 a 20%) de las piezas de resección del colon es difícil de clasificar como afectadas de UC o CD porque sus características histológicas coinciden.

ENFERMEDAD INFECCIOSA

Las infecciones del intestino delgado y el colon pueden simular UC o CD. Sus causas pueden ser bacterias, hongos, virus o protozoarios **(cuadro 319-6)**. La colitis por *Campylobacter* llega a producir un aspecto endoscópico similar al de la UC grave y en ocasiones provoca la recidiva de una UC previa. *Salmonella* produce diarrea acuosa o sanguinolenta, náusea y vómito. La shigelosis provoca diarrea acuosa, dolor abdominal y fiebre seguidos de tenesmo rectal y la evacuación de sangre y moco por el recto. Los tres tipos de infecciones suelen remitir de manera espontánea, aunque 1% de los pacientes infectados por *Salmonella* se convierte en portador asintomático. La infección por *Yersinia enterocolitica* ocurre sobre todo en el íleon terminal y provoca ulceraciones de la mucosa, invasión de neutrófilos y engrosamiento de la pared ileal. Otras infecciones bacterianas que pueden simular IBD son la producida por *C. difficile*, que cursa con diarrea acuosa, tenesmo, náusea y vómito y la secundaria a *E. coli*, tres de cuyos grupos causan algunas veces colitis. Hay cepas de *E. coli* enterohemorrágicas, enteroinvasoras y enteroadherentes, todas las cuales pueden producir diarrea sanguinolenta e hiperestesia abdominal. El diagnóstico de colitis bacteriana se realiza al enviar muestras de heces para cultivo y análisis de toxina de *C. difficile*. La gonorrea, *Chlamydia* y la sífilis también pueden producir proctitis.

La afectación gastrointestinal por micobacterias ocurre sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, aunque puede afectar también a individuos con respuesta inmunitaria normal. Predominan las localizaciones ileal distal y cecal y los enfermos presentan síntomas de obstrucción del intestino delgado y una tumoración abdominal dolorosa. El diagnóstico se establece de manera directa por colonoscopia con biopsia y cultivo. La infección por

FIGURA 319-11 Resonancia magnetica en un corte axial, con ponderación T2 obtenida de un varón de 39 años con enfermedad de Crohn que muestra un defecto en el esfínter interno, en la posición de las 6:00 a la mitad del conducto anal (*flecha blanca hueca*) que se comunica con una acumulación interesfintérica de 1.1 cm en la posición de las 7:00 (*flecha blanca rellena*) que conduce a un absceso perianal de tamaño moderado en la fosa isquioanal anal (*asterisco*). *(Cortesía de Drs. J.S. Quon and P.B. Shyn, Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; con autorización.)*

CUADRO 319-6 Enfermedades que simulan una IBD

Causas infecciosas		
Bacterianas	**Micobacterias**	**Virus**
Salmonella	Tuberculosis	Citomegalovirus
Shigella	*Mycobacterium avium*	Herpes simple
Toxigénica	**Parasitarias**	VIH
Escherichia coli	Amebosis	**Hongos**
Campylobacter	*Isospora*	Histoplasmosis
Yersinia	*Trichuris trichiura*	*Candida*
Clostridium difficile	Anquilostomosis	*Aspergillus*
Gonorrea	*Strongyloides*	
Chlamydia trachomatis		
Causas no infecciosas		
Inflamatorias	**Neoplásicas**	**Fármacos y productos químicos**
Apendicitis	Linfoma	NSAID
Diverticulitis	Carcinoma metastásico	Fosfosoda
Colitis derivativa	Carcinoma de íleon	Catárticos
Colitis colagenosa/linfocítica	Tumor carcinoide	Oro
Colitis isquémica	Poliposis familiar	Anticonceptivos orales
Colitis/enteritis por radiación		Cocaína
Úlcera rectal solitaria		Ipilimumab
Gastroenteritis eosinófila		Micofenolato mofetilo
Colitis neutropénica		
Síndrome de Behçet		
Enfermedad de injerto contra huésped		

IBD, enfermedad intestinal inflamatoria; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

CUADRO 319-5 Características diferenciales clínicas, endoscópicas y radiológicas

	COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
Clínicas		
Sangre macroscópica en heces	Sí	Ocasional
Moco	Sí	Ocasional
Síntomas generales	Ocasionales	Frecuentes
Dolor	Ocasional	Frecuente
Masa abdominal	Rara	Sí
Afección perineal importante	No	Frecuente
Fístulas	No	Sí
Obstrucción del intestino delgado	No	Frecuente
Obstrucción del colon	Rara	Frecuente
Respuesta a los antibióticos	No	Sí
Recaída después de la cirugía	No	Sí
Endoscópicas		
Recto respetado	Rara	Frecuente
Enfermedad continua	Sí	Ocasional
"Empedrado"	No	Sí
Granulomas en la biopsia	No	Ocasional
Radiográficas		
Intestino delgado claramente anormal	No	Sí
Íleon terminal anormal	No	Sí
Colitis segmentaria	No	Sí
Colitis asimétrica	No	Sí
Estenosis	Ocasional	Frecuente

el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* se produce en los estadios avanzados de la infección por VIH y en otros estados de inmunodepresión profunda y suele manifestarse en la forma de infección general con diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y malabsorción. El diagnóstico se establece mediante frotis y cultivo para bacilos acidorresistentes del material de biopsia de la mucosa.

Aunque la mayoría de los pacientes con colitis viral tiene inmunodepresión, las proctitis por citomegalovirus (CMV) y herpes simple pueden presentarse en personas con buena reacción inmunitaria. El CMV se detecta más a menudo en esófago, colon y recto, si bien puede afectar el intestino delgado. Los síntomas consisten en dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, fiebre y pérdida de peso. En caso de enfermedad grave son posibles la necrosis y perforación. El diagnóstico se determina cuando se identifican las inclusiones intranucleares características en las células de la mucosa en la biopsia. La infección por herpes simple del tubo digestivo está limitada a la bucofaringe, la región anorrectal y el área perianal. Los síntomas consisten en dolor anorrectal, tenesmo, estreñimiento, adenopatías inguinales, dificultad para la micción y parestesias en el sacro. El diagnóstico se establece mediante biopsia rectal con identificación de las inclusiones celulares características y cultivo viral. El VIH puede provocar por sí mismo diarrea, náusea, vómito y anorexia. Las biopsias de intestino delgado muestran atrofia parcial de las vellosidades; también es posible observar proliferación bacteriana y malabsorción de grasas en el intestino delgado.

Los parásitos protozoarios incluyen *Isospora belli*, que puede provocar infección que se resuelve en forma espontánea en huéspedes sanos, pero causa diarrea acuosa profusa y crónica y pérdida de peso en los pacientes con sida. *Entamoeba histolytica* o parásitos relacionados infectan a cerca del 10% de la población mundial; los síntomas consisten en dolor abdominal, tenesmo, heces blandas frecuentes con sangre y moco y dolor a la palpación del abdomen. La colonoscopia revela úlceras puntiformes focales con mucosa normal entre ellas; el diagnóstico se realiza por biopsia o determinación de anticuerpos antiamebianos en suero. La colitis amebiana fulminante es rara, pero tiene mortalidad >50%.

Otras infecciones parasitarias que pueden simular IBD son anquilostomosis (*Necator americanus*), tricurosis (*Trichuris trichiura*) y estrongiloidosis (*Strongyloides stercoralis*). En pacientes con inmunodepresión grave es po-

sible identificar *Candida* o *Aspergillus* en la submucosa. La histoplasmosis diseminada puede afectar la zona ileocecal.

ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS

La diverticulitis puede confundirse con enfermedad de Crohn desde los puntos de vista clínico y radiográfico. Ambas enfermedades producen fiebre, dolor abdominal, tumoración abdominal dolorosa, leucocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, obstrucción parcial y fístulas. La enfermedad perianal o la ileítis en series de intestino delgado favorecen el diagnóstico de CD. Asimismo, las alteraciones significativas de la mucosa, visibles en la endoscopia, son más probables en la CD que en la diverticulitis. La recaída endoscópica o clínica después de una resección segmentaria también favorece el diagnóstico de CD. La colitis vinculada con los divertículos es similar a la de la CD, pero las alteraciones de la mucosa se restringen a colon descendente y sigmoides.

La colitis isquémica se confunde muchas veces con una IBD. El proceso isquémico puede ser crónico y difuso como la UC o segmentario como la CD. La inflamación del colon producida por la isquemia se resuelve con rapidez o puede persistir y provocar cicatrizaciones transmurales y estenosis. Esta enfermedad se debe considerar como una posibilidad diagnóstica en los ancianos después de reparar un aneurisma aórtico abdominal o cuando el paciente presenta un estado de hipercoagulabilidad o un trastorno cardiaco o vascular periférico grave. Los enfermos suelen manifestar dolor de comienzo súbito en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, urgencia para defecar y evacuación de sangre roja brillante. El estudio endoscópico demuestra con frecuencia aspecto normal del recto y transición repentina a un área de inflamación en el colon descendente y el ángulo esplénico.

Los efectos de la radioterapia sobre el tubo digestivo pueden ser difíciles de distinguir de una IBD. Los síntomas agudos aparecen entre 1 y 2 semanas después de comenzar la radioterapia. Cuando se irradian el recto y el sigmoides, los pacientes pueden sufrir diarrea mucosa y sanguinolenta y tenesmo, como sucede en la UC distal. Cuando se afecta el intestino delgado, la diarrea es frecuente. Los síntomas tardíos son malabsorción y pérdida de peso. En ocasiones también ocurren estenosis por obstrucción y proliferación bacteriana. Las fístulas pueden penetrar en la vejiga, la vagina o la pared abdominal. La sigmoidoscopia flexible revela una mucosa granular, friable, con numerosas telangiectasias y en ocasiones úlceras escasas. La biopsia es diagnóstica.

El síndrome de úlcera rectal solitaria es raro y puede confundirse con una IBD. Ocurre en personas de todas las edades y es efecto de un trastorno de la evacuación y una falta de relajación de los músculos puborrectales. Las úlceras solitarias o múltiples pueden deberse a hiperactividad del esfínter anal, elevación de la presión intrarrectal durante la defecación o extracción digital de heces. Los pacientes se quejan de estreñimiento con heces duras acompañadas de sangre y moco. Otros síntomas son dolor abdominal, diarrea, tenesmo y dolor perineal. La úlcera, que mide hasta 5 cm de diámetro, se observa en la cara anterior o anterolateral, 3 a 15 cm del margen anal. La biopsia es diagnóstica.

Diversos tipos de colitis se han vinculado con el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como la colitis *de novo*, la reactivación de una IBD y la proctitis provocada por el empleo de supositorios. La mayoría de los pacientes con colitis relacionada con NSAID tiene diarrea y dolor abdominal y puede sufrir complicaciones como estenosis, hemorragia, obstrucción, perforación y fístulas. Es esencial suprimir el empleo de estos fármacos y en los casos de IBD reactivada está indicado el tratamiento tradicional.

Se han comunicado complicaciones con los dos fármacos utilizados en el entorno hospitalario que simulan IBD. El primero es ipilimumab, un fármaco que se dirige al antígeno citotóxico de linfocitos T (CTLA-4) y que corrige la inhibición de linfocitos T; se utiliza para el tratamiento del melanoma metastásico. El ipilimumab puede causar colitis autoinmunitaria que a menudo se asocia con diarrea: los pacientes con diarrea de grado 3 o mayor y aquellos con colitis diagnosticada con colonoscopia a menudo requieren tratamiento con glucocorticoides o con infliximab. El segundo es el micofenolato mofetilo (MMF), un fármaco inmunodepresor prescrito para prevenir el rechazo de trasplantes. La colitis relacionada con MMF es común y puede ocurrir en más de 30% de quienes toman el fármaco. El tratamiento consiste en reducción de la dosis o interrupción del fármaco. Hay reportes de casos de asociación de etanercept (proteína de fusión FC contra el receptor de TNF) con aparición de CD o UC de nueva aparición.

COLITIS ATÍPICAS

Las dos colitis atípicas (colitis colagenosa y linfocítica) tienen aspecto endoscópico del todo normal. La colitis colagenosa tiene dos componentes histológicos principales: aumento del depósito de colágeno subepitelial y colitis con incremento de los linfocitos intraepiteliales. La proporción entre mujeres y varones es de 9:1 y la mayor parte de los pacientes se presenta en la sexta o séptima década de la vida. El principal síntoma es la diarrea crónica acuosa. El tratamiento varía desde la administración de sulfasalazina o mesalamina y difenoxilato con atropina hasta bismuto, budesonida, prednisona o bien azatioprina/6-mercaptopurina para la enfermedad resistente al tratamiento. Los factores de riesgo incluyen tabaquismo, consumo de NSAID, inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores β, así como antecedente de enfermedades autoinmunitarias.

La colitis linfocítica tiene características similares a las de la colitis colagenosa, incluidos edad al momento de inicio y manifestaciones clínicas, pero la incidencia es casi igual en varones y mujeres y no se observan depósitos subepiteliales de colágeno en el estudio histopatológico. Sin embargo, los linfocitos intraepiteliales se incrementan. Un factor de riesgo adicional es el uso de sertralina (pero no de bloqueadores β). La frecuencia de enfermedad celiaca aumenta en la colitis linfocítica y fluctúa entre 9 y 27%. Es necesario descartar la enfermedad celiaca en todos los pacientes con colitis linfocítica, en particular cuando la diarrea no responde al tratamiento estándar. El tratamiento es similar al de la colitis colagenosa, con la excepción de la dieta sin gluten para quienes tienen enfermedad celiaca.

La colitis derivativa es un proceso inflamatorio que se origina en segmentos de intestino grueso que son excluidos de la circulación fecal. Por lo regular aparece en individuos con ileostomía o colostomía cuando se ha creado una fístula mucosa o una bolsa de Hartmann. En términos clínicos, los pacientes presentan secreción de moco o sangre por el recto. En la endoscopia se pueden observar eritema, granulación, friabilidad y, en los casos más graves, ulceraciones. La histología muestra zonas de inflamación activa con focos de criptitis y abscesos de las criptas. La estructura de las criptas es normal y esto la diferencia de la UC. Puede ser imposible distinguirla de la CD. Algunas veces resultan útiles los enemas de ácidos grasos de cadena corta, aunque el tratamiento definitivo es la reanastomosis quirúrgica.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Hasta un tercio de los pacientes con BID tiene por lo menos una manifestación extraintestinal.

DERMATOLÓGICAS

El eritema nodoso (EN) ocurre hasta en 15% de los sujetos con CD y en 10% de los individuos con UC. Las crisis suelen corresponder con la actividad intestinal; las lesiones cutáneas se desarrollan una vez que aparecen los síntomas intestinales y con frecuencia el paciente presenta, además, artritis periférica. Las lesiones del EN son nódulos rojos, calientes y tensos, que miden de 1 a 5 cm de diámetro y aparecen en la cara anterior de las extremidades inferiores, los tobillos, las pantorrillas, los muslos y los brazos. El tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

La piodermia gangrenosa (PG) se observa en 1 a 12% de los pacientes con UC y es menos frecuente en la enfermedad de Crohn. Aunque ocurre después de establecer el diagnóstico de la IBD, puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas intestinales, tiene un curso independiente de la enfermedad intestinal, responde mal a la colectomía e incluso puede desarrollarse años después de la proctocolectomía. Por lo regular se vincula con enfermedad grave. Las lesiones aparecen en la cara dorsal de los pies y las piernas, aunque también pueden surgir en brazos, tórax, estoma o incluso cara. La PG empieza como una pústula que se extiende de manera concéntrica para socavar con rapidez la piel sana. A continuación, se ulceran las lesiones, con bordes violáceos rodeados de un anillo de eritema. En el centro contienen tejido necrótico con sangre y exudado. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y crecer hasta alcanzar los 30 cm. En ocasiones es muy difícil tratar tales lesiones y obligan a utilizar antibióticos y glucocorticoides por vía IV, dapsona, azatioprina, talidomida, ciclosporina IV, infliximab o adalimumab.

Otras manifestaciones dermatológicas son la piodermia vegetante que aparece en áreas intertriginosas, la pioestomatitis vegetante que afecta las membranas mucosas, el síndrome de Sweet, la dermatosis neutrófila y la CD metastásica, un trastorno raro que se caracteriza por la formación de granulomas cutáneos. La psoriasis afecta a 5 a 10% de los pacientes de IBD y no guarda relación con la actividad intestinal congruente con las posibles bases inmunogenéticas que comparten estas enfermedades. Los acrocordones cutáneos perianales se encuentran en 75 a 80% de los pacientes con CD, en especial cuando hay afectación del colon. Las lesiones de la mucosa bucal son comunes en los individuos con CD y raras en los que padecen UC y consisten en estomatitis aftosa y lesiones en "empedrado" de la mucosa bucal.

REUMATOLÓGICAS

Las artritis periféricas se presentan en 15 a 20% de los pacientes con IBD, más a menudo con la enfermedad de Crohn y empeoran con las exacerbaciones de la actividad intestinal. Son asimétricas, poliarticulares y migratorias y afectan con mayor frecuencia las articulaciones grandes y las extremidades superiores e inferiores. El tratamiento se dirige a reducir la inflamación intestinal. En la UC grave, la colectomía con frecuencia cura la artritis.

La espondilitis anquilosante (AS, *ankylosing spondylitis*) ocurre en 10% de los individuos con IBD y es más frecuente en la CD que en la UC. Alrededor de dos tercios de los pacientes con IBD tienen una prueba de AS positiva para el antígeno HLA-B27. La actividad de la AS no guarda relación con la del intestino y no remite con los glucocorticoides o la colectomía. Por lo general afecta la columna y la pelvis y produce síntomas de dolor lumbar difuso, dolor en las nalgas y rigidez matutina. Su evolución es continua y progresiva, lo que causa lesiones permanentes y deformidades del esqueleto. El tratamiento contra TNF reduce la inflamación raquídea y mejora el estado funcional y la calidad de vida.

La sacroileítis es simétrica, aparece con igual frecuencia en la UC que en la CD, es muchas veces asintomática, no guarda relación con la actividad intestinal y no siempre avanza a AS. Otras manifestaciones reumáticas incluyen osteoartropatía hipertrófica, osteomielitis pélvica-femoral y policondritis recidivante.

OCULARES

La incidencia de complicaciones oculares en la IBD es de 1 a 10%. Las más frecuentes son conjuntivitis, uveítis-iritis anterior y epiescleritis. La uveítis se vincula con la colitis de la UC y la de la CD, puede aparecer durante periodos de remisión y en ocasiones se produce después de la resección del intestino. Los síntomas consisten en dolor ocular, fotofobia, visión borrosa y cefalea. La intervención rápida, algunas veces con glucocorticoides generalizados, es esencial para prevenir la formación de cicatrices y el deterioro de la visión. La epiescleritis es un trastorno benigno que se presenta con síntomas de dolor ocular urente leve. Aparece en 3 a 4% de los pacientes con IBD, sobre todo en la colitis de Crohn y se trata con glucocorticoides por vía tópica.

HEPATOBILIARES

La esteatosis hepática es detectable en alrededor de la mitad de las biopsias hepáticas anormales de pacientes con CD y UC; los enfermos suelen tener hepatomegalia. El hígado graso es a menudo consecuencia de la combinación de una enfermedad crónica debilitante, desnutrición y tratamiento con glucocorticoides. La colelitiasis se presenta en 10 a 35% de los pacientes con CD con ileítis o resección ileal. La formación de cálculos biliares se debe a la malabsorción de los ácidos biliares a consecuencia del decremento de la cantidad total de sales biliares y la secreción de bilis litógena.

La colangitis esclerosante primaria (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) es una enfermedad caracterizada por inflamación y fibrosis de conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos que culmina con frecuencia en cirrosis de origen biliar e insuficiencia hepática; cerca del 5% de los sujetos con UC tiene PSC, pero 50 a 75% de los individuos con PSC muestra IBD. La PSC es menos frecuente en individuos con CD. A pesar de que se puede identificar después de diagnosticar IBD, la colangitis esclerosante primaria se puede detectar antes o incluso años después de la proctocolectomía. En concordancia con lo anterior, las bases inmunogenéticas de PSC parecen coincidir con UC, pero con algunas diferencias, según estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*), a pesar de que en IBD y PSC se advierte positividad a pANCA. Muchos individuos no tienen síntomas en el momento del diagnóstico y cuando los hay consisten en fatiga, ictericia, dolor abdominal, fiebre, anorexia y malestar general. La prueba diagnóstica común de referencia es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), pero también es sensible y específica la colangiopancreatografía con resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*). Esta última técnica es razonable como método diagnóstico inicial en niños y permite visualizar irregularidades, estenosis multifocales y dilataciones en todos los niveles del árbol biliar. En sujetos con PSC, ERCP y MRCP identifican múltiples estenosis en conductos biliares que alternan con segmentos relativamente normales.

Los pólipos en la vesícula biliar en pacientes con PSC tienen una elevada incidencia de malignidad incluso si la tumoración tiene menos de 1 cm de diámetro. Debe realizarse cada año la vigilancia ecográfica. La colocación de endoprótesis por endoscopia puede ofrecer alivio y paliación en casos de colestasis secundaria a obstrucción de conductos biliares. Los sujetos con enfermedad sintomática terminan por mostrar cirrosis e insuficiencia hepática en término de 5 a 10 años y al final necesitan trasplante de hígado. Los pacientes con PSC tienen un riesgo permanente de 10 a 15% de presentar colangiocarcinoma y en ellos es imposible el trasplante de hígado. Los individuos con IBD y PSC muestran un mayor riesgo de sufrir cáncer de colon y es importante someterlos a estudios de vigilancia cada año por medio de colonoscopia y biopsia.

Además, la colangiografía arroja resultados normales en un pequeño porcentaje de individuos que tienen una variedad de PSC conocida como *colangitis esclerosante primaria de conductos pequeños*; es probable que tal variedad conocida algunas veces como "pericolangitis" sea una forma de PSC que afecta conductos biliares de calibre pequeño. Sus signos bioquímicos e histológicos son similares a los de la PSC típica. Al parecer tiene un pronóstico mucho mejor que la PSC común, aunque puede evolucionar y convertirse en esta última. La hepatitis granulomatosa y la amiloidosis hepática son manifestaciones extraintestinales de IBD mucho más infrecuentes.

UROLÓGICAS

Las complicaciones genitourinarias más frecuentes son cálculos, obstrucción ureteral y fístulas. La máxima frecuencia de nefrolitiasis (10 a 20%) se registra en pacientes con CD después de la resección del intestino delgado. Los cálculos de oxalato cálcico se forman como consecuencia de la hiperoxaluria, debida al incremento de la absorción de oxalato de la dieta. En condiciones normales, el calcio de la dieta se combina con el oxalato intraluminal para formar sales insolubles de oxalato cálcico, que se eliminan por las heces. Sin embargo, en los individuos con disfunción del íleon, los ácidos grasos no absorbidos se unen al calcio y dejan libre el oxalato. Éste pasa al colon, donde se absorbe con facilidad, en especial cuando hay una inflamación de la mucosa.

OSTEOPATÍAS METABÓLICAS

La disminución de la masa ósea ocurre en 14 a 42% de los pacientes con IBD. El riesgo aumenta con glucocorticoides, ciclosporina, metotrexato y nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*). La absorción deficiente y la inflamación mediadas por IL-1, IL-6 y TNF y otros mediadores inflamatorios también contribuyen a una baja densidad ósea. Se ha observado un incremento de la incidencia de fracturas de cadera, columna vertebral, muñeca y costillas: 36% en la enfermedad de Crohn y 45% en la UC. El riesgo absoluto de una fractura osteoporótica es de casi 1% por persona por año. Las tasas de fractura, sobre todo en la columna y la cadera, fueron máximas en los ancianos (>60 años). En un estudio se observó una razón de probabilidades de 1.72 para fracturas vertebrales y de 1.59 para fractura de cadera. La gravedad de la enfermedad predijo el riesgo de una fractura. Sólo 13% de los pacientes con IBD que han sufrido una fractura recibe algún tipo de tratamiento para ella. Hasta 20% de la masa ósea puede perderse por año con el empleo crónico de glucocorticoides. El efecto depende de la dosis. La budesonida también suprime el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y, por tanto, implica el riesgo de causar osteoporosis.

La osteonecrosis se caracteriza por muerte de osteocitos y adipocitos y, con el tiempo, colapso óseo. El dolor se exacerba con el movimiento y el edema de las articulaciones. Afecta las caderas con más frecuencia que las rodillas y hombros y en una serie 4.3% de los pacientes presentó osteonecrosis al cabo de 6 meses de comenzar con glucocorticoides. El diagnóstico se confirma con gammagrafías óseas o MRI y el tratamiento consiste en analgesia, descompresión medular, osteotomía y sustitución articular.

TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS

Los enfermos con IBD están expuestos a un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial incluso si su enfermedad es inactiva. Los factores que explican el estado de hipercoagulabilidad han incluido anomalías de la interacción plaquetaria-endotelial, hiperhomocisteinemia, alteraciones de la cascada de la coagulación, deterioro de la fibrinólisis, afectación de las microvesículas que transportan el factor hístico, alteración del sistema de coagulación normal por autoanticuerpos, así como una predisposición genética. Se ha observado una gran variedad de vasculitis que afectan vasos de calibres pequeño, mediano y grande.

OTROS TRASTORNOS

Las manifestaciones cardiopulmonares más frecuentes son endocarditis, miocarditis, pleuropericarditis y neumopatía intersticial. La amiloidosis secundaria o reactiva se observa algunas veces en sujetos con IBD prolongada, en particular en individuos con CD. El material amiloide se deposita de forma sistémica y provoca diarrea, estreñimiento e insuficiencia renal. La nefropatía se puede tratar de manera satisfactoria con colquicina. La pancreatitis es una manifestación extraintestinal muy poco frecuente de IBD y es consecuencia de fístulas duodenales; CD ampollar; cálculos ve-

siculares; PSC; uso de fármacos como 6-mercaptopurina, azatioprina o, en ocasiones excepcionales, fármacos del tipo 5-ASA; pancreatitis autoinmunitaria y CD primaria del páncreas.

TRATAMIENTO

Enfermedad intestinal inflamatoria

FÁRMACOS 5-ASA

Dichos fármacos logran inducir y conservar la remisión de la UC. Tienen una función menor en inducir la remisión de la CD, pero imprecisa en la conservación de ésta. Los nuevos preparados de aminosalicilato sin sulfa suministran cantidades mayores del ingrediente farmacológicamente activo, que es la sulfasalazina (5-ASA, mesalamina), al sitio de enteropatía activa, al tiempo que atenúan los efectos tóxicos generales. El receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-γ, *peroxisome proliferator activated receptor* γ) puede mediar la acción terapéutica de 5-ASA al disminuir la localización nuclear del NFκB. Las presentaciones de aminosalicilatos sin sulfa incluyen otros portadores ligados a azo, dímeros de 5-ASA y preparados de liberación prolongada y controlada. Cada una de ellas tiene la misma eficacia que la sulfasalazina cuando se utilizan en concentraciones equimolares.

La estructura molecular de la *sulfasalazina* facilita la distribución al colon porque permite que la molécula intacta pase por el intestino delgado y experimente sólo absorción parcial y que en el colon la degraden las azorreductasas bacterianas que separan el enlace azo que liga las fracciones sulfa y 5-ASA. La sulfasalazina es eficaz contra UC leve o moderada y se administra de modo ocasional en la colitis de Crohn, pero sus numerosos efectos secundarios limitan su empleo. A pesar de ser más eficaz en dosis altas, cuando se administra a razón de 6 u 8 g/día, 30% de los pacientes presenta reacciones alérgicas o efectos secundarios intolerables, como cefalea, anorexia, náusea y vómito atribuibles a la fracción sulfapiridínica. Las reacciones de hipersensibilidad, independientes de las concentraciones de sulfapiridínicos, son erupciones, fiebre, hepatitis, agranulocitosis, neumonitis por hipersensibilidad, pancreatitis, empeoramiento de la colitis y anomalías reversibles de los espermatozoides. La sulfasalazina también puede reducir la absorción de ácido fólico y es importante que los pacientes reciban complementos de dicho ácido.

La *balsalazida* contiene un enlace azo que une la mesalamina a la molécula portadora 4-aminobenzoil-β-alanina y es eficaz en el colon.

La mesalamina con cubierta entérica con 5-ASA se libera en entornos con pH >7. La desintegración y la degradación completa del comprimido se produce en diferentes zonas del intestino que van desde el intestino delgado hasta el ángulo esplénico; tiene un tiempo mayor de permanencia en el estómago cuando se ingiere con la comida. Una forma de la mesalamina se ha retirado en fechas recientes del comercio y se ha sustituido con otra que carece de dibutil ftalato (DBP), un ingrediente inactivo de la cubierta entérica del fármaco retirado. El DBP se ha relacionado con efectos secundarios en el aparato reproductor masculino de animales en dosis muy elevadas.

Otra formulación de mesalamina (Multi-Matrix System [MMX]) está diseñada para liberar mesalamina en el colon. La tecnología MMX incorpora mesalamina en una matriz lipófila dentro de una matriz hidrofílica encapsulada en un polímero resistente a la degradación con un pH bajo (<7) para retrasar la liberación a lo largo del colon. El perfil de seguridad parece comparable con otras formulaciones de 5-ASA.

Una formulación más contiene gránulos encapsulados de mesalamina que suministran el fármaco en el íleon terminal y colon a través de un mecanismo de liberación extendida patentado. La cubierta externa se disuelve a un pH >6. Además, hay un centro de matriz polimérica que colabora en la liberación sostenida a lo largo del colon. Como los otros fármacos se administran una vez al día, se esperan beneficios en cuanto a mejor apego terapéutico en comparación con las dos a cuatro dosis necesarias para otras preparaciones de mesalamina.

Otra preparación más de mesalamina utiliza una cubierta de etilcelulosa para permitir la absorción de agua hacia pequeños lechos que contienen mesalamina. El agua disuelve la 5-ASA, que después se difunde fuera del lecho hacia la luz intestinal. La desintegración de la cápsula ocurre en el estómago. Las microesferas se dispersan a lo largo de todo el tubo digestivo desde el intestino delgado hasta la porción distal del colon en ayuno y después del consumo de alimentos.

Existe una versión encapsulada de la mesalamina utilizada en Europa para la inducción y mantenimiento de la remisión por varios años.

En el **cuadro 319-7** se muestran las dosis apropiadas de compuestos de 5-ASA. Casi 50 a 75% de los pacientes con UC leve a moderada mejoran con dosis de 5-ASA equivalentes a 2 g/día de mesalamina; la respuesta a la dosis continúa hasta al menos 4.8 g/día.

Los efectos secundarios más comunes de los fármacos 5-ASA incluyen cefalea, náusea, alopecia y dolor abdominal. Efectos secundarios poco comunes de 5-ASA incluyen daño renal, hematuria, pancreatitis y empeoramiento paradójico de la colitis. Cada año deben verificarse las pruebas de función renal y realizarse examen general de orina.

Los enemas tópicos están compuestos por mesalamina y son eficaces en la UC distal leve a moderada. El tratamiento combinado con mesalamina por vía bucal y enema es más eficaz que cualquier tratamiento solo para la UC distal y extensa.

Los supositorios están compuestos por mesalamina y son eficaces para el tratamiento de la proctitis.

GLUCOCORTICOIDES

La mayor parte de los pacientes con UC moderada a grave se beneficia de la administración oral o parenteral de glucocorticoides. La prednisona se inicia casi siempre en dosis de 40 a 60 mg/día para la UC activa que no responde al tratamiento con 5-ASA. Los glucocorticoides parenterales pueden administrarse en forma de hidrocortisona, 300 mg/día o metilprednisolona, 40-60 mg/día. La budesonida es un nuevo glucocorticoide para el tratamiento de UC que se libera por completo en el colon y tiene mínimo o nulo efecto secundario de los glucocorticoides. La dosis es de 9 mg/día durante 8 semanas y no es necesaria la reducción gradual de la dosis. Los glucocorticoides de aplicación tópica también son útiles para la colitis distal y pueden servir como tratamiento coadyuvante en los pacientes con afectación rectal además de enfermedad más proximal. Los enemas o espumas de hidrocortisona controlan la enfermedad activa, aunque todavía no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de mantenimiento. Estos glucocorticoides se absorben en grado significativo por el recto y pueden provocar supresión suprarrenal si se administran por tiempo prolongado. El tratamiento tópico con 5-ASA es más eficaz que el tratamiento tópico con esteroides en la UC distal.

CUADRO 319-7 Preparados de 5-ASA orales

FÁRMACO Y PRESENTACIÓN	FÓRMULA	ÓRGANO EN QUE ACTÚA	DOSIS DIARIAS
Enlace azo			
Sulfasalazina (500 mg)	Sulfapiridina-5-ASA	Colon	3 a 6 g (cuadro agudo) 2 a 4 g (mantenimiento)
Balsalazida (750 mg)	Aminobenzoil-alanina-5-ASA	Colon	6.75 a 9 g
De liberación prolongada			
Mesalamina (400, 800 mg)	Cubierta externa (pH 7)	Zona distal del íleon-colon	2.4 a 4.8 g (fase aguda) 1.6 a 4.8 g (mantenimiento)
Mesalamina (1.2 g)	Mesalamina MMX (SPD476)	Íleon-colon	2.4 a 4.8 g
Liberación controlada			
Mesalamina (250, 500, 1 000 mg)	Microgránulos con etilcelulosa	Estómago-colon	2 a 4 g (fase aguda) 1.5 a 4 g (mantenimiento)
Liberación prolongada y extendida			
Mesalamina (0.375 g)	Mecanismo de liberación extendida	Íleon-colon	1.5 g (mantenimiento)

Los glucocorticoides son también eficaces para el tratamiento de la CD moderada a grave e inducen una tasa de remisión de 60 a 70%, en comparación con 30% del placebo. Los efectos sistémicos de las presentaciones habituales de glucocorticoides obligaron a elaborar preparados más potentes que se absorben en menor grado y que tienen un metabolismo más intenso de primer paso. Los estudios con budesonida de liberación ileal controlada han tenido resultados casi iguales a los que se logran con la prednisona en casos de CD ileocolónica, con menores efectos corticoideos adversos. La budesonida se utiliza durante dos a tres meses en dosis de 9 mg/día que se disminuyen en forma lenta. Los glucocorticoides no son eficaces en el tratamiento de mantenimiento de la UC ni de la CD. Una vez que se ha inducido la remisión clínica se deben retirar de manera gradual según sea la actividad clínica, casi siempre a un ritmo no superior a 5 mg/semana. Por lo regular se pueden reducir hasta los 20 mg/día en un periodo de 4 a 5 semanas, aunque algunas veces se necesitan varios meses para interrumpirlos por completo.

Los efectos secundarios son numerosos, como retención de líquidos, estrías abdominales, redistribución de grasa, hiperglucemia, cataratas subcapsulares, osteonecrosis, osteoporosis, miopatías, trastornos emocionales y síntomas de supresión. La mayor parte de estos efectos secundarios, además de la osteonecrosis, están relacionados con la dosis y la duración del tratamiento.

ANTIBIÓTICOS

Éstos no son útiles en el tratamiento de la UC activa o inactiva. Sin embargo, la inflamación de la bolsa ileal, que aparece en un tercio de los pacientes con UC después de la colectomía y la anastomosis anoileal, suele responder al tratamiento con metronidazol o ciprofloxacina.

El *metronidazol* es eficaz en la CD activa inflamatoria, fistulosa y perianal y puede evitar las recaídas después de la resección ileal. La dosis más eficaz es de 15 a 20 mg/kg por día divididos en tres dosis; en general se puede mantener por varios meses. Los efectos secundarios más frecuentes son náusea, sabor metálico y reacciones de tipo disulfiram. Es posible que ocurra neuropatía periférica con la administración prolongada (varios meses) y en raras ocasiones se vuelve permanente a pesar de interrumpir el tratamiento. La *ciprofloxacina* (500 mg dos veces al día) también es beneficiosa para tratar CD inflamatoria, perianal y fistulosa, pero en fecha reciente se la ha vinculado con tendinitis y rotura del tendón de Aquiles. Ambos antibióticos, ciprofloxacina y metronidazol, pueden utilizarse por periodos cortos a causa de sus efectos secundarios.

AZATIOPRINA Y 6-MERCAPTOPURINA

La azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP) son análogos de la purina que se utilizan de forma simultánea con tratamiento biológico o, menos a menudo, como inmunodepresores aislados. La azatioprina se absorbe con rapidez y se convierte a 6-MP, que más tarde se metaboliza al producto terminal activo, ácido tioinosínico, un inhibidor de la síntesis de oligonucleótidos de purina y de la proliferación celular. Puede observarse su eficacia desde las 3 a 4 semanas, pero puede tardar hasta 4 a 6 meses. El apego terapéutico puede vigilarse al cuantificar las concentraciones de 6-tioguanina y de 6-metil mercaptopurina, productos terminales del metabolismo de 6-MP. Las dosis utilizadas varían de 2 a 3 mg/kg/día para la azatioprina y de 1 a 1.5 mg/kg por día para 6-MP.

Aunque la azatioprina y la 6-MP son bien toleradas, ocurre pancreatitis en 3 a 4% de los pacientes, lo cual se observa por lo general en las primeras semanas de tratamiento y es del todo reversible cuando se interrumpe la administración del fármaco. Otros efectos secundarios incluyen náusea, fiebre, lesiones cutáneas y hepatitis. La supresión de la médula ósea (en particular leucopenia) se vincula con la dosis y a menudo aparece en forma tardía, por lo que se requiere vigilancia regular con biometría hemática completa (CBC). Además, uno de cada 300 individuos carece de tiopurina metiltransferasa, la enzima que participa en el metabolismo del fármaco a los productos terminales inactivos (6-metil mercaptopurina); 11% adicional de la población es heterocigota con actividad enzimática intermedia. Ambos se acompañan de incremento del riesgo de toxicidad por acumulación de metabolitos activos de 6-tioguanina. Aunque puede realizarse seguimiento de las concentraciones de 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina para determinar la dosis correcta del fármaco y disminuir la toxicidad, la dosis basada en el peso es una alternativa aceptable. Las biometrías hemáticas completas y las pruebas de función hepática deben vigilarse con frecuencia cualquiera que sea la dosis.

METOTREXATO

El metotrexato (MTX) inhibe la dihidrofolato reductasa, lo que provoca una alteración de la síntesis del DNA. Otras propiedades antiinflamatorias pueden estar relacionadas con el decremento de la producción de IL-1. Se utiiza más a menudo de forma simultánea con tratamiento biológico para disminuir la formación de anticuerpos y mejorar la respuesta de la enfermedad. El intervalo de dosis para la administración intramuscular (IM) o subcutánea (SC) varía de 15 a 25 mg por semana. Los posibles efectos tóxicos de este fármaco son leucopenia y fibrosis hepática, por lo que deben efectuarse biometrías hemáticas completas periódicas y vigilar las enzimas hepáticas. La importancia de la biopsia hepática en los pacientes tratados a largo plazo con MTX no está clara, pero es probable que se limite a los enfermos con enzimas hepáticas elevadas. La neumonitis por hipersensibilidad es una complicación rara, aunque grave del tratamiento.

CICLOSPORINA

La ciclosporina (CSA) es un péptido lipofílico con un efecto inhibidor sobre los sistemas inmunitarios celular y humoral. La ciclosporina bloquea la producción de IL-2 por los linfocitos T cooperadores. La ciclosporina se une a la ciclofilina y este complejo inhibe a la calcineurina, una enzima fosfatasa citoplásmica que interviene en la activación de los linfocitos T. La ciclosporina también inhibe en forma indirecta el funcionamiento de linfocitos B al bloquear los linfocitos T cooperadores. Comienza a surtir efecto con más rapidez que la 6-MP y la azatioprina.

La CSA es más eficaz administrada en dosis de 2 a 4 mg/kg por día IV en la UC grave resistente a los glucocorticoides IV, con una tasa de respuesta de 82%. Puede constituir una alternativa a la colectomía. Los resultados a largo plazo con CSA por VO no son tan sorprendentes, aunque si el enfermo empezó el tratamiento con 6-MP o azatioprina después del egreso del hospital es posible mantener la remisión. Para la dosis de 2 mg/kg, las concentraciones, determinadas mediante radioinmunoanálisis monoclonal o análisis de cromatografía líquida de alto desempeño, deben mantenerse entre 150 y 350 ng/mL.

La CSA puede producir efectos tóxicos importantes y es necesario vigilar con frecuencia la función renal. Los efectos secundarios más comunes son hipertensión, hiperplasia gingival, hipertricosis, parestesias, temblores, cefalea y alteraciones de los electrólitos. El incremento de la creatinina obliga a reducir la dosis o suspender el fármaco. Otra posible complicación del tratamiento son las convulsiones, en especial si el sujeto tiene hipomagnesemia o si los valores séricos de colesterol son <3.1 mmol/L (<120 mg/100 mL). Se han descrito infecciones oportunistas, en particular la neumonía por *Pneumocystis carinii*, con el tratamiento inmunodepresor combinado; por este motivo es necesario administrar profilaxis. Se han informado reacciones adversas graves en 15% de enfermos en un estudio grande y consistieron en nefrotoxicidad que no mejoraba con los ajustes posológicos, infecciones graves, convulsiones, anafilaxia y muerte de dos pacientes. Esta elevada incidencia sugiere que se necesita vigilancia muy rigurosa por parte de médicos expertos en centros de atención especializada. Para comparar el tratamiento intravenoso con ciclosporina contra el infliximab se condujo un estudio clínico grande en Europa por parte del grupo GETAID. Los resultados indicaron respuesta idéntica a 7 días entre la ciclosporina en dosis de 2 mg/kg (con dosis ajustadas para lograr concentraciones de 150 a 250 ng/mL) e infliximab (5 mg/kg); en ambos grupos se consiguieron tasas de respuesta de 85%. Se presentaron infecciones graves en cinco de 55 pacientes con ciclosporina y en cuatro de 56 con infliximab. Las tasas de respuesta fueron similares en ambos grupos al día 98 en individuos tratados con ciclosporina oral en comparación con infliximab con la dosis habitual de inducción y régimen de mantenimiento (40 y 46%, respectivamente). Dado que se demostró eficacia similar de CSA e infliximab en la UC grave, la mayor parte de los médicos confía en el infliximab más que en la CSA en estos enfermos.

TACROLIMÚS

Es un antibiótico macrólido con propiedades inmunomoduladoras similares a la CSA. Es 100 veces más potente que la CSA y no depende de la integridad de la mucosa con la presencia de bilis para su absorción. Estas propiedades farmacológicas permiten que el tacrolimús tenga una buena absorción por VO, pese a la afectación de la porción proximal del intestino delgado con la enfermedad de Crohn. Se ha demostrado su eficacia en niños con IBD resistente al tratamiento y adultos con compromiso extenso del intestino delgado. También es eficaz en adultos con UC y CD resistentes al tratamiento o dependientes de glucocorticoides, así como en la CD fistulizante y resistente al tratamiento.

Éstos se reservan por lo regular para pacientes con enfermedad moderada a grave con CD. Las personas que reaccionan a los tratamientos biológicos experimentan una mejoría de los síntomas clínicos, tienen una mejor calidad de vida, menos discapacidad, fatiga y depresión y un número menor de cirugías y hospitalizaciones.

Tratamiento contra el factor de necrosis tumoral El primer tratamiento biológico aprobado para la CD con actividad moderada a grave y también para el tratamiento de la UC fue el *infliximab*, un anticuerpo IgG1 dirigido contra TNF-α. De los sujetos con CD activa que no mejoran con glucocorticoides, 6-MP o 5-ASA, 65% reacciona al infliximab IV (5 mg/kg) y 33% logra la remisión completa. En el estudio ACCENT I (*A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen*) se valoró el infliximab en un nuevo tratamiento de largo plazo y se observó que de los pacientes que presentaron una respuesta inicial, 40% conservó la remisión durante 1 año, como mínimo, con la repetición de aplicaciones intravenosas lentas de infliximab cada 8 semanas.

El *infliximab* también es eficaz en la CD con fístulas perianales y enterocutáneas resistentes al tratamiento y en el estudio ACCENT II se obtuvo una tasa de respuesta de 68% (disminución de 50% del material de drenaje de la fístula) y una tasa de remisión completa de 50%. Se necesita repetir la venoclisis, por lo regular cada 8 semanas, para continuar con los beneficios terapéuticos en muchos pacientes.

En el estudio SONIC (*Study of Biologic and Immunomodulator-Naive Patients with Crohn's Disease*) se compararon la combinación de infliximab y azatioprina, el infliximab solo y la azatioprina sola en personas que no habían recibido inmunomoduladores ni fármacos biológicos y que tenían enfermedad de Crohn moderada a grave. A un año, el grupo del infliximab más azatioprina registró una tasa de remisión sin glucocorticoides de 46% en comparación con 35% para el infliximab solo y de 24% para la azatioprina sola. También se observó cicatrización completa de la mucosa en la semana 26 con el tratamiento combinado, ya sea con infliximab o con azatioprina solo (44 contra 30 y 17%). Los efectos secundarios fueron similares entre ambos grupos.

Dos estudios clínicos grandes de infliximab en la UC moderada a grave también mostraron eficacia con una tasa de respuesta de 37 a 49%; casi 20% de los pacientes mantuvo la remisión después de 54 semanas. Las dosificaciones para UC y CD son idénticas, con dosis de inducción a las semanas 0, 2 y 6 y cada 8 semanas en lo sucesivo. Se realizó un estudio similar al SONIC en pacientes con UC moderada a grave. Después de 16 semanas de tratamiento, los enfermos con UC que recibieron azatioprina más infliximab tuvieron una tasa de remisión sin glucocorticoides de 40%, en comparación con 24% y de 22% en aquellos que recibieron azatioprina e infliximab solos, respectivamente. Ésta es evidencia adicional para un tratamiento más intensivo para CD y UC moderadas a graves.

El *adalimumab* es un anticuerpo IgG1 monoclonal humano recombinante que contiene sólo secuencias de péptidos y se inyecta en el tejido subcutáneo. El adalimumab se une al TNF y neutraliza su función al bloquear la interacción entre dicho factor y su receptor en la superficie celular. Por tanto, ejerce al parecer un mecanismo de acción similar al del infliximab, pero con menor capacidad inmunógena. En Estados Unidos se ha aprobado el uso del adalimumab para tratar CD moderada a grave. El estudio CHARM (*Crohn's Trial of the Fully Human Adalimumab for Remission Maintenance*) es un estudio del adalimumab administrado para mantenimiento en personas que mejoraron con el tratamiento de inducción de dicho fármaco. En este estudio, cerca del 50% de los pacientes había recibido infliximab con anterioridad. Las tasas de remisión variaron de 42 a 48% en personas que no habían recibido infliximab al año, en comparación con tasas de remisión de 31 a 34% en individuos que habían recibido el infliximab. Otro estudio clínico mostró una tasa de remisión de 21% a 4 semanas en pacientes que respondieron de modo inicial y después presentaron falla terapéutica al infliximab. Los resultados en UC son similares con tasas de remisión sostenida a 1 año de 22% (12.4% en el grupo que recibió placebo) entre pacientes sin exposición previa a antagonistas de TNF y una tasa de remisión sostenida a 1 año de 10.2% (3% en el grupo de placebo) en pacientes que previamente habían recibido antagonistas del TNF. En la práctica clínica, la tasa de remisión en personas que reciben adalimumab se eleva con el incremento de la dosis a 40 mg por semana en lugar de cada 2 semanas.

Certolizumab pegol es una forma pegilada de la porción Fab de un anticuerpo contra TNF suministrada por vía subcutánea una vez al mes. Su administración subcutánea fue eficaz para la inducción de respuesta clínica en pacientes con CD inflamatoria activa. En el estudio clínico PRECISE II (*Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease*) de tratamiento de mantenimiento con certolizumab en individuos que respondieron a la inducción con dicho fármaco, los resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio CHARM. A la semana 26, el subgrupo de pacientes que no habían recibido infliximab tuvo una respuesta de 69% en comparación con 44% en sujetos que ya habían recibido el infliximab.

Golimumab es otro anticuerpo IgG1 por completo humano dirigido contra TNF-α que se ha aprobado en la actualidad para el tratamiento de la UC activa moderada a grave. Al igual que el adalimumab y el certolizumab, el golimumab se administra por vía subcutánea.

Efectos secundarios de los tratamientos anti-TNF • **Desarrollo de anticuerpos** El desarrollo de anticuerpos contra infliximab (ATI) se vincula con mayor riesgo de reacciones durante la administración intravenosa y disminución de la respuesta al tratamiento. La práctica actual no incluye administrar el fármaco de acuerdo con las necesidades o en forma episódica en lugar de la administración periódica (cada 8 semanas) porque es más probable que los pacientes desarrollen ATI. En términos generales, los ATI están presentes cuando disminuye la calidad de la respuesta o su duración después de la administración del fármaco. Existen análisis comerciales para la detección de anticuerpos contra infliximab y adalimumab y las concentraciones de dichos fármacos para establecer el grado óptimo de dosificación. Si un paciente tiene cifras elevadas de ATI y bajas de infliximab, es mejor cambiar a otro tratamiento contra TNF. La mayor parte de las reacciones agudas a la administración intravenosa pueden tratarse con glucocorticoides y antihistamínicos. Algunas reacciones pueden ser graves y quizá se necesite un cambio en el tratamiento, en especial si los pacientes tienen ATI. Hoy en día es práctica común añadir un inmunomodulador, como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato al tratamiento con antagonistas de TNF a fin de evitar la formación de anticuerpos.

Linfoma no Hodgkin (NHL) El riesgo basal de NHL en pacientes con CD es de 2:10 000, que es ligeramente más elevado que en la población general. El tratamiento con azatioprina, con 6-MP o con ambos incrementa el riesgo a casi 4:10 000. El riesgo más elevado de NHL asociado con tiopurina se observa en pacientes mayores de 65 años que usan activamente tiopurinas (tasa de incidencia anual por 1 000 años-paciente de 5.41), con un riesgo moderado en individuos entre 50 y 65 años (tasa de incidencia de 2.58 en comparación con una tasa de incidencia de 0.37 en pacientes menores de 50 años). Es difícil valorar si los fármacos antagonistas de TNF se asocian con linfoma, porque la mayor parte de los pacientes recibe tiopurinas. Después del ajuste para los tratamientos simultáneos, no se encontró exceso de riesgo de linfoma en un estudio danés con potencia estadística adecuada de un grupo de pacientes con IBD expuestos a antagonistas de TNF.

Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL) El HSTCL es casi siempre letal en pacientes con o sin CD. En individuos con CD, los episodios notificados al *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FDA AERS) y la investigación de informes de casos en PubMed y Embase demostraron un total de 37 casos. Casi 86% de los pacientes correspondía a varones, con una mediana de edad de 26 años. Los enfermos habían padecido CD por una media de 10 años antes del diagnóstico de HSTCL. Se habían empleado 6-MP o azatioprina en 36 casos y otros 28 habían recibido infliximab. De los 28 casos, 27 habían consumido 6-MP o azatioprina. En otro caso había antecedentes de exposición al infliximab y adalimumab.

Lesiones cutáneas Las lesiones cutáneas psoriasiformes de inicio reciente se desarrollaron en casi 5% de los pacientes con IBD tratados con antagonistas del TNF. Más a menudo, éstas pueden tratarse de manera tópica y rara vez puede interrumpirse, disminuirse o cambiarse el tratamiento con antagonistas de TNF. Los pacientes con IBD pueden tener un elevado riesgo intrínseco, inexplicado, para desarrollar melanoma; este riesgo aumenta casi al doble con antagonistas de TNF, pero no con tiopurinas. El riesgo de cáncer cutáneo diferente al melanoma aumenta con tiopurinas y fármacos biológicos, en especial en periodos de vigilancia de 1 año o más. Los pacientes con estos fármacos deben someterse a exploración de la piel al menos una vez por año.

Infecciones Todos los fármacos antagonistas de TNF se vinculan con riesgo elevado de infecciones, en particular reactivación de tuberculosis latente e infecciones micóticas oportunistas, entre ellas histo-

plasmosis y coccidioidomicosis diseminadas. Se recomienda que los sujetos reciban una vacuna con derivado proteínico purificado (PPD) o una prueba de QuantiFERON-TB, así como radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con antagonistas de TNF. Los pacientes >65 años tienen una elevada tasa de infecciones y muerte con infliximab o adalimumab en comparación con aquellos <65 años.

Otros Se ha informado la lesión hepática aguda por reactivación del virus de la hepatitis B y por los efectos autoinmunitarios y de la colestasis. Rara vez, el infliximab y otros antagonistas de TNF se han relacionado con neuritis óptica, convulsiones, exacerbación de nuevo inicio de síntomas clínicos y evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple. Pueden exacerbarse los síntomas en pacientes con insuficiencia cardiaca con clase funcional III/IV de la *New York Heart Association*.

ANTAGONISTAS DE LAS INTEGRINAS

Éstas se expresan en la superficie celular de los leucocitos y son mediadores de la adhesión leucocítica al endotelio vascular. La integrina α4 junto con sus subunidades β1 o β7 interactúan con los ligandos endoteliales conocidos como moléculas de adhesión. La interacción entre α4β7 y la molécula de adhesión celular adresina mucosa (MAdCAM-1) es importante en el tránsito de linfocitos a la mucosa intestinal.

El *natalizumab* es un anticuerpo IgG4 humanizado recombinante dirigido contra la integrina α4 que ha demostrado ser eficaz en la inducción y mantenimiento de pacientes con CD. Se aprobó en febrero de 2008 para el tratamiento de enfermos con CD resistente al tratamiento o que no toleran los antagonistas de TNF. Las tasas de respuesta y remisión a 3 meses son de casi 60 y 40%, respectivamente, con tasas de remisión sostenida de casi 40% a 36 semanas.

El natalizumab ya no se utiliza ampliamente para la enfermedad de Crohn por el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*). El factor de riesgo más importante para el desarrollo de PML es la exposición al poliomavirus John Cunningham (JC), que se observa en 50 a 55% de la población adulta. Los otros dos factores de riesgo para el desarrollo de PML son una duración prolongada del tratamiento, en especial de más de 2 años y tratamiento previo con inmunodepresores. Los individuos con estos tres factores de riesgo tienen un riesgo calculado de 11:1 000.

A principios del año 2012, la FDA aprobó un enzimoinmunoanálisis comercial (ELISA) para búsqueda de anticuerpos contra el virus JC (*Stratify JCV Antibody ELISA*; Focus Diagnostics, Cypress, CA). La prueba tiene una precisión de 99% para estratificar el riesgo de PML. Se recomienda que todos los pacientes se analicen antes de iniciar el tratamiento con natalizumab. Los estudios serológicos para el virus JC se miden cada 6 meses porque 1 a 2% de los enfermos experimenta seroconversión cada año. El natalizumab se administra por vía IV en dosis de 300 mg cada 4 semanas. Se recomienda no utilizarlo en combinación con fármacos inmunodepresores.

Vedolizumab, otro inhibidor del tráfico de leucocitos es un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra la integrina α4β7 que tiene la capacidad de expresar inmunodepresión intestinal selectiva. El vedolizumab está indicado para pacientes con CD y UC que han presentado una respuesta inadecuada o pérdida de la respuesta a los antagonistas de TNF con fármacos inmunomoduladores o bien, que se han vuelto intolerantes a los mismos o que han presentado respuesta inadecuada o dependencia demostrada a los glucocorticoides. También es una opción para pacientes con anticuerpos contra JCV positivos, porque a diferencia del natalizumab, inhibe la adherencia de un subgrupo de linfocitos T intestinales a MAdCAM-1, pero no a las moléculas de adhesión vascular-1. Vedolizumab disminuye la inflamación del tubo digestivo sin inhibir las respuestas inmunitarias sistémicas ni afectar el tráfico de leucocitos al sistema nervioso central. Vedolizumab se administra por vía intravenosa cada 8 semanas después de tres dosis de inducción a las semanas 0, 2 y 6. En el estudio clínico GEMINI I (un estudio multicéntrico, de fase 3, con asignación al azar, con grupo testigo que recibía placebo que valoró la inducción y mantenimiento de respuesta clínica y remisión mediante MLN002 en pacientes con UC moderada a grave), 42% de los pacientes con UC tratados cada 8 semanas y 45% de los individuos que recibieron tratamiento cada 4 semanas se encontraron en remisión clínica a la semana 52 en comparación con 16% en el grupo testigo que recibió placebo. En el estudio clínico GEMINI II, las tasas de remisión clínica para pacientes con enfermedad de Crohn tratados con vedolizumab fueron de 36 a 39% en comparación con 22% en el grupo que recibió placebo a las 52 semanas.

Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano, antagoniza la actividad biológica de IL-12 e IL-23 a través de su subunidad común p40, al inhibir la interacción de estas citocinas con sus receptores en los linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales y células presentadoras de antígeno. En fecha reciente recibieron aprobación de la FDA para su uso en pacientes con CD que han presentado falla terapéutica o que son intolerantes al tratamiento inmunomodulador o con corticosteroides, pero que nunca han presentado falla el tratamiento con antagonistas de TNF o que fueron intolerantes al tratamiento con uno o más de los fármacos antagonistas de TNF. El resultado para la dosis de inducción IV más alta, de 6 mg/kg por vía IV y para las dosis subsiguientes de 90 mg cada 8 semanas en un estudio clínico importante fue de 41.7% de tasa de remisión en comparación con 27.4% para el grupo placebo a las 22 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn que no presentaron respuesta al tratamiento con antagonistas de TNF.

TRATAMIENTOS EN DESARROLLO CLÍNICO

Tofacitinib es un inhibidor oral de las cinasas Janus 1, 3 y en menor intensidad la 2. Se espera que antagonice la señalización que afecta a las citocinas que contienen una cadena gamma común, lo que incluye IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Estas citocinas son integrales para la activación, función y proliferación de los linfocitos. En estudios clínicos se ha demostrado su eficacia en la UC moderada a grave.

Productos biosimilares. La FDA define a un fármaco biosimilar como un "producto biológico muy similar al producto de referencia a pesar de diferencias menores en los componentes clínicamente inactivo". No existen diferencias clínicamente significativas entre los productos biológicos y los productos de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia del producto. El producto biosimilar del infliximab, CT-P13 ha recibido aprobación y se encuentra disponible en casi 70 países y muchos otros productos biosimilares al infliximab y adalimumab se están fabricando a la fecha. Los productos biosimilares pueden recibir aprobación sin la realización de estudios clínicos con asignación al azar. La FDA examina las consideraciones de calidad como el sistema de expresión, proceso de fabricación, valoración fisicoquímica, actividad funcional, unión a receptores y propiedades inmunoquímicas, medición de impurezas, estabilidad bajo condiciones de tensión y el efecto de la formulación del producto y embarque. Como los biosimilares probablemente costarán la tercera parte de los fármacos de referencia, es probable que se utilicen ampliamente en el futuro cercano en Estados Unidos.

Ozanimod es un agonista oral de los receptores de esfingosina-1-fosfato en los subtipos 1 y 5 que causa secuestro de linfocitos periféricos y posible disminución en el número de linfocitos activados circulantes en el tubo digestivo. En un estudio clínico de fase 2 de ozanimod en 197 pacientes con UC moderada a grave a las 32 semanas 21% de los pacientes que recibieron 1 mg de ozanimod logró remisión clínica, en comparación con 6% en el grupo que recibió placebo. Se están realizando estudios clínicos de fase 3.

TRATAMIENTOS NUTRICIONALES

Los antígenos de los alimentos pueden estimular la respuesta inmunitaria de la mucosa. Los individuos con enfermedad de Crohn activan mejoran con el reposo intestinal, junto con TPN. El reposo intestinal y la TPN tienen la misma eficacia que los glucocorticoides para inducir la remisión de CD activa, pero no sirven como tratamiento de mantenimiento. La nutrición entérica en la forma de preparados elementales o a base de péptidos es tan eficaz como los glucocorticoides o TPN, pero estas dietas no tienen un sabor agradable. Las dietas entéricas pueden aportar nutrientes al intestino delgado que son vitales para la proliferación celular y no generan las complicaciones de la TPN. A diferencia de la CD, los tratamientos nutricionales no reducen la inflamación en UC. En la **figura 319-12** se muestra el tratamiento médico habitual de la UC y la CD.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Colitis ulcerosa Cerca de 50% de los sujetos con UC crónica extensa se somete a intervención quirúrgica en los primeros 10 años de su enfermedad. Las indicaciones para realizar cirugía se incluyen en el **cuadro 319-8**. La morbilidad de la proctocolectomía se acerca a 20% si es programada, 30% si es urgencia leve y 40% si se realiza como método de urgencia que pone en peligro la vida. Los riesgos principales son hemorragia, contaminación y septicemia y daño de nervios. La operación más indicada es la IPAA.

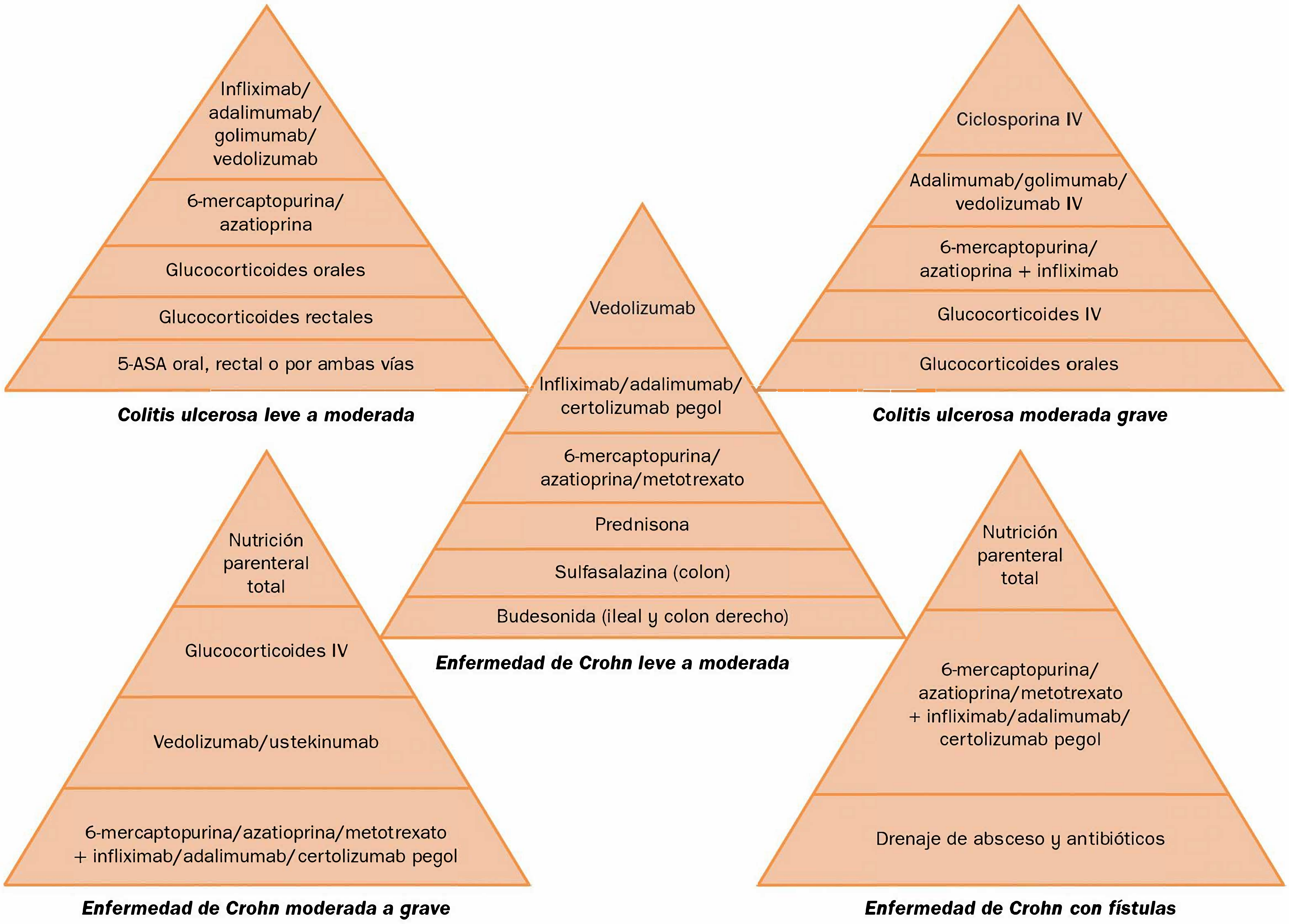


FIGURA 319-12 Tratamiento médico de la IBD. 5-ASA, ácido 5-aminosalicílico; CD, enfermedad de Crohn; UC, colitis ulcerosa.

La UC es una enfermedad de la mucosa, por lo que la mucosa del recto puede disecarse y extirparse hasta la línea dentada del ano o unos 2 cm en sentido proximal a dicho sitio anatómico de referencia. El íleon se adapta en la forma de bolsa o depósito que sirve como un neorrecto; dicha bolsa ileal se sutura en forma circunferencial al ano en una técnica terminoterminal. Si se realiza con gran cuidado, esta operación conserva el esfínter anal y se mantiene la continencia fecal. La morbilidad operatoria global es de 10% y la principal complicación es la obstrucción intestinal. La ineficacia de la bolsa obliga a transformar la técnica anterior en una ileostomía permanente, lo que sucede en 5 a 10% de los casos. Por lo regular queda como problema residual la inflamación moderada de la mucosa rectal, por lo que se necesita vigilancia por endoscopia. Sólo de modo ocasional se ha detectado displasia primaria de la mucosa ileal de la bolsa.

En general, las personas con IPAA tienen seis a 10 defecaciones al día. De acuerdo con los índices validados de calidad de vida, se señala un mejor rendimiento en deportes y actividad sexual respecto de la ileostomía. La complicación más frecuente de la IPAA es la inflamación de la bolsa continente en cerca del 30 al 50% de los individuos con UC. Este síndrome consiste en incremento de la frecuencia de defecaciones, heces acuosas, cólicos, urgencia para defecar, derrame nocturno de heces, artralgias, malestar y fiebre. Las biopsias de tejido de la bolsa permiten distinguir entre la inflamación verdadera de la bolsa y CD subyacente. La inflamación de la bolsa mejora casi siempre con antibióticos, pero 3 a 5% de los pacientes permanece resistente al tratamiento y puede necesitar glucocorticoides, inmunomoduladores y administración de anticuerpos contra TNF o incluso extracción y eliminación de la bolsa. Un preparado probiótico muy concentrado con cuatro cepas de *Lactobacillus*, tres cepas de *Bifidobacterium* y una cepa de *Streptococcus salivarius* previene el inicio de inflamación de la bolsa cuando se toma todos los días.

CUADRO 319-8 Indicaciones para cirugía

COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
Enfermedad resistente	De intestino delgado
Enfermedad fulminante	Estenosis y obstrucción que no responden al tratamiento médico
Megacolon tóxico	Hemorragia masiva
Perforación de colon	Fístula resistente
Hemorragia cólica masiva	Absceso
Enfermedad extracólica	De colon y recto
Obstrucción del colon	Enfermedad intratable
Profilaxis de cáncer de colon	Enfermedad fulminante
Displasia o cáncer de colon	Enfermedad perianal que no responde al tratamiento médico
	Fístula resistente
	Obstrucción del colon
	Profilaxis del cáncer
	Displasia o cáncer de colon

Enfermedad de Crohn La mayoría de los pacientes con CD precisa al menos una intervención quirúrgica durante su vida. La necesidad de la cirugía se relaciona con la duración de la enfermedad y el lugar afectado. Los individuos con enfermedad en el intestino delgado tienen 80% de probabilidades de necesitar intervención quirúrgica. En los que sólo sufren colitis, el riesgo es de 50%. El tratamiento quirúrgico es una opción sólo cuando la farmacoterapia ha fracasado o las complicaciones obligan a su aplicación. En el cuadro 319-8 se muestran las indicaciones para el tratamiento quirúrgico.

Enfermedad del intestino delgado Dado que la CD es crónica y recurrente, sin una curación quirúrgica clara, se debe extirpar la menor cantidad posible de intestino delgado. Las alternativas quirúrgicas actuales del tratamiento de la CD obstructiva son la resección local del segmento afectado y la estenoplastia. La resección quirúrgica del segmento enfermo es la técnica que se aplica con mayor frecuencia y en gran parte de los casos es posible realizar una anastomosis primaria para restituir la continuidad. Si se ha extirpado ya una buena parte del intestino delgado y las estenosis son cortas, con zonas intermedias de mucosa normal, se debe practicar una estenoplastia para evitar un intestino de longitud funcionalmente insuficiente. El área estenosada se incide en sentido longitudinal y la incisión se sutura de manera trans-

versal, ensanchando así la zona estenótica. Las complicaciones de esta técnica son íleo prolongado, hemorragias, fístulas, abscesos, fístulas y reestenosis.

Se han publicado datos de que la mesalamina, los antibióticos nitroimidazólicos, 6-MP/azatioprina, infliximab y adalimumab son todos mejores que el placebo para evitar la reaparición posoperatoria de la enfermedad de Crohn. De esa lista, la menos eficaz es la mesalamina y los efectos secundarios de los antibióticos nitroimidazólicos limitan su uso. Entre los factores de riesgo para la reaparición pronta de la enfermedad figuran tabaquismo, enfermedad penetrante (fístulas internas, abscesos u otras manifestaciones de penetración de la pared intestinal), recidiva temprana a partir de una operación previa, múltiples operaciones o edad muy temprana al momento de la primera operación. En este grupo de pacientes debe considerarse la administración de un tratamiento posoperatorio intensivo con 6-MP/azatioprina, infliximab o adalimumab. También se recomienda la valoración endoscópica, mediante colonoscopia si es posible, para detectar recurrencia de la enfermedad de Crohn 6 meses después de la operación.

Enfermedad colorrectal Un porcentaje cada vez mayor de personas con colitis de Crohn necesita intervención quirúrgica porque su enfermedad no puede tratarse, es fulminante o se localiza en la zona anorrectal. Se dispone de varias alternativas, desde el empleo de ileostomía temporal en asa hasta la extirpación de segmentos del colon afectado o incluso todo el colon y el recto. En individuos con afectación segmentaria se puede practicar la ablación segmentaria del colon con anastomosis primaria. En 20 a 25% de individuos con colitis extensa, el recto queda indemne en grado suficiente para pensar en conservarlo. Muchos cirujanos asumen que la práctica de IPAA está contraindicada en la enfermedad de Crohn por la elevada incidencia de ineficacia de la bolsa. La colostomía de derivación ayuda a curar la enfermedad perianal grave o las fístulas rectovaginales, pero la enfermedad casi siempre reaparece con la reanastomosis. Estos pacientes necesitan a menudo proctocolectomía total e ileostomía.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y EMBARAZO

Las mujeres con UC y CD inactivas tienen tasas de fecundidad normales; las trompas de Falopio pueden mostrar cicatrices por el proceso inflamatorio de CD, en particular en el lado derecho, por la proximidad del íleon terminal. Además, abscesos y fístulas perirrectales, perineales y rectovaginales pueden ocasionar dispareunia. La infecundidad en varones puede provenir del uso de la sulfasalazina, pero se revierte cuando se interrumpe su administración. En mujeres que tienen anastomosis con bolsa ileoanal en J, la mayor parte de los estudios muestra que se reduce la tasa de fecundidad a casi 50 a 80% de lo normal. Esto se debe a la cicatrización u obstrucción de la trompa de Falopio como consecuencia de la inflamación pélvica.

En la UC y CD leves o inactivas, los resultados fetales son casi normales. La evolución de CD y UC durante el embarazo se correlaciona sobre todo con la actividad de la enfermedad al momento de la concepción. Las pacientes deben mantenerse en remisión por 6 meses antes de concebir. La mayor parte de las mujeres con CD puede tener un parto vaginal, pero debe preferirse la operación cesárea para personas con abscesos y fístulas anorrectales y perirrectales para reducir la probabilidad de formación de fístulas o que éstas se extiendan hacia la cicatriz de episiotomía. A menos que se deseen múltiples hijos, las pacientes con UC y IPAA deben considerar la operación cesárea por el riesgo mayor de incontinencia fecal a futuro.

La sulfasalazina, mesalamina y balsalazida son seguras para su uso en el embarazo y durante la lactancia, con el inconveniente de que deben administrarse complementos de folato cuando se administre sulfasalazina. Los fármacos tópicos a base de 5-ASA también son seguros en el embarazo y la lactancia. Por lo regular, los glucocorticoides son inocuos durante el embarazo y están indicados en mujeres con actividad moderada a intensa de la enfermedad. La cantidad de glucocorticoides que recibe el lactante por la leche materna es mínima. Los antibióticos más inocuos para utilizar contra la CD en el embarazo, por lapsos breves (semanas, no meses), son ampicilina y cefalosporinas. El metronidazol puede usarse en el segundo o tercer trimestre. La ciprofloxacina origina lesiones de cartílago en animales inmaduros y es mejor no prescribirla porque no se cuenta con datos de sus efectos en el crecimiento y el desarrollo humanos.

La 6-MP y la azatioprina plantean pocos o ningún riesgo durante el embarazo, aunque la experiencia con ellos es escasa. Si a la paciente no se le puede suprimir el tratamiento o la enfermedad sufre una exacerbación que hace necesario utilizar 6-MP/azatioprina durante la gestación, el tratamiento debe mantenerse con el consentimiento informado de la paciente. La leche materna muestra concentraciones insignificantes de 6-MP/azatioprina cuando se la ha medido en un número reducido de mujeres.

Son pocos los datos sobre CSA en el embarazo. En un número pequeño de pacientes de IBD grave tratadas con CSA IV durante el embarazo fue posible completar en forma satisfactoria 80% de los embarazos sin que surgieran efectos tóxicos renales o malformaciones congénitas. Sin embargo, ante la falta de datos, tal vez sea mejor no utilizar CSA, a menos que la paciente necesite cirugía si no toma CSA.

El metotrexato está contraindicado en el embarazo y la lactancia. En un estudio prospectivo grande no hubo incremento del riesgo de mortinatos o abortos espontáneos con la administración de infliximab, adalimumab o certolizumab, todos estos fármacos de clase B. El infliximab y adalimumab son anticuerpos IgG1 que se transportan de manera activa a través de la placenta a finales del segundo y el tercer trimestres del embarazo. Los recién nacidos pueden tener concentraciones séricas de infliximab y adalimumab hasta los 12 meses de edad y debe evitarse la administración de vacunas de microorganismos vivos durante este periodo. El certolizumab cruza la placenta por difusión pasiva y las concentraciones séricas y sanguíneas de cordón son mínimas. Los fármacos antagonistas de TNF son relativamente seguros durante la lactancia. Se ha notificado en leche materna la presencia de concentraciones mínimas de infliximab y adalimumab, pero no de certolizumab. Estas concentraciones no son de importancia clínica. Se recomienda que los fármacos no se cambien durante el embarazo a menos que sea necesario con base en el estado médico de la IBD. El vedolizumab y natalizumab parecen ser seguros durante el embarazo, aunque los datos son limitados. Existen pocos datos disponibles sobre el uso de ustekinumab durante el embarazo.

La cirugía en UC debe practicarse sólo para indicaciones de urgencia, entre ellas hemorragia grave, perforación y megacolon resistente al tratamiento médico. La colectomía total y la ileostomía conllevan un riesgo de 50% de aborto espontáneo posoperatorio. La mortalidad fetal también es elevada en mujeres que requieren cirugía por CD. Las pacientes con IPAA tienen mayor frecuencia de evacuaciones nocturnas durante el embarazo, lo que se resuelve después del parto. Se ha observado obstrucción transitoria del intestino delgado o íleon hasta en 8% de las pacientes con ileostomía.

CÁNCER EN LA ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

COLITIS ULCEROSA

Los pacientes con UC de larga evolución tienen mayor riesgo de desarrollar displasia epitelial colónica y carcinoma **(fig. 319-13)**.

El riesgo de neoplasia en la UC crónica se incrementa con la duración y extensión de la enfermedad. La diferencia del elevado riesgo relativo en un metaanálisis grande (2% después de 10 años, 8% luego de 20 años y 18% después de 30 años de la enfermedad), se observó una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal con el paso del tiempo, posiblemente por mejor control de la inflamación, mejor vigilancia colonoscópica, colectomías más frecuentes y el uso de quimioprofilaxis con 5-ASA. Las tasas de cáncer de colon son más elevadas que en la población general y la vigilancia colonoscópica es la norma de atención.

FIGURA 319-13 Vista de displasia leve con resolución media en un paciente con colitis ulcerosa crónica. Las criptas con displasia leve se encuentran interpuestas entre criptas en regeneración. *(Con autorización del Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

Se recomienda la colonoscopia anual o bienal con múltiples biopsias para pacientes con colitis extensa >8 a 10 años de evolución (con compromiso mayor de una tercera parte del colon) o 12 a 15 años de proctosigmoiditis (menos de una tercera parte pero que afecta no sólo al recto) y se ha utilizado de forma amplia para la detección y vigilancia de la displasia y cáncer subsiguientes. Los factores de riesgo para cáncer en UC incluyen enfermedad de larga duración, enfermedad extensa, antecedentes familiares de cáncer de colon, PSC, estenosis colónica y presencia de pseudopólipos posinflamatorios en la colonoscopia.

ENFERMEDAD DE CROHN

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de colon en la colitis de Crohn son enfermedad extensa de larga duración, segmentos de colon desfuncionalizados, estenosis colónica, PSC y antecedentes familiares de cáncer de colon. Los riesgos de cáncer en CD y UC tal vez sean equivalentes para enfermedad de extensión y duración similares. En el estudio CESAME, un estudio prospectivo, observacional, realizado en Francia que incluyó a un grupo de pacientes con IBD, las tasas uniformadas de incidencia de cáncer colorrectal fueron de 2.2 para todos los pacientes con IBD (intervalo de confianza [CI] de 95%, 1.5 a 3.0; $p < 0.001$) y de 7.0 para pacientes con colitis extensa de larga evolución (enfermedad de Crohn y UC) (95% CI, 4.4 a 10.5; $p < 0.001$). En consecuencia, la misma forma de vigilancia endoscópica empleada para la UC se recomienda para pacientes con colitis de Crohn crónica. Puede usarse un colonoscopio pediátrico para pasar a través de las estenosis estrechas en pacientes con CD, pero debe considerarse la cirugía en personas sintomáticas con estenosis que no pueden franquearse.

TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA Y CÁNCER

La displasia puede ser plana o polipoide. Si se encuentra displasia plana de alta malignidad en la vigilancia colonoscópica, el tratamiento habitual es la colectomía para UC y la resección segmentaria o la colectomía para CD. Si se encuentra displasia plana de baja malignidad (fig. 319-13), la mayor parte de los investigadores recomienda la colectomía inmediata. Los adenomas pueden ocurrir de manera simultánea en individuos con UC y CD con colitis crónica y pueden extirparse por vía endoscópica en el caso de que las biopsias de la mucosa circundante se encuentren sin displasia. La colonoscopia con alta definición y gran aumento y los colorantes atomizados han incrementado la tasa de detección de displasias.

Los pacientes con IBD también tienen un riesgo mayor de otras neoplasias malignas. Los individuos con enfermedad de Crohn corren un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin, leucemia y síndromes mielodisplásicos. La afectación perianal crónica, grave y complicada en los pacientes con enfermedad de Crohn guarda relación con un riesgo más elevado de cáncer en la parte baja del recto y el conducto anal (cáncer epidermoide). Si bien el riesgo absoluto de adenocarcinoma del intestino delgado en los sujetos con enfermedad de Crohn es bajo (2.2% a 25 años en un estudio), los pacientes con enfermedad crónica y difusa del intestino delgado deben someterse a detección sistemática.

LECTURAS ADICIONALES

Beaugerie L, Itzkowitz SH: Cancers complicating inflammatory bowel disease. N Engl J Med 372:15, 2014.

Bonovas S: Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systemic review and network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 14:1385, 2016.

Columbel JF *et al.*: The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut 66:839, 2017.

Ha C, Kornbluth A: A critical review of biosimilars in IBD: The confluence of biologic drug development, regulatory requirements, clinical outcomes, and big business. Inflamm Bowel Dis 22:2513, 2016.

Julsgaard M: Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns and effects on infection. Gastroenterology 151:110, 2016.

Ng SC: Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. Gut 62:630, 2013.

Panes J, Jairath V, Levesque BG: Advances in use of endoscopy, radiology and biomarkers to monitor inflammatory bowel disease. Gastroenterology 152:362, 2017.

Regueiro M: Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. Gastroenterology 150:1568, 2016.

Sandborn WJ: Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med 367:12, 2012.

Sandborn WJ: Tofactitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 376:1723, 2017.

320 Síndrome de colon irritable

Chung Owyang

El síndrome de colon irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*) es un trastorno digestivo caracterizado por alteración de los hábitos intestinales y dolor o malestar abdominales en ausencia de anomalías estructurales detectables. No hay marcadores diagnósticos claros para esta enfermedad, por lo que su diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas. En 2016 se actualizaron los criterios de Roma III para el diagnóstico de IBS dando origen a los criterios de Roma IV **(cuadro 320-1)**. En todo el mundo, casi 10 a 20% de los adultos y adolescentes tiene síntomas consistentes con IBS y en la mayor parte de los estudios se observa un predominio en mujeres. Los síntomas aparecen y desaparecen con el paso del tiempo y a menudo se superponen con otros trastornos funcionales, como fibromialgias, cefaleas, dorsalgia o síntomas genitourinarios. La gravedad de los síntomas varía y puede alterar de manera significativa la calidad de vida, lo que da origen a altos costos de atención médica. Los adelantos en investigación básica, mecánica y clínica han permitido conocer mejor este trastorno y las causas fisiológicas y psicosociales que lo determinan. Intervienen de manera variable los siguientes factores: alteración de la motilidad gastrointestinal (GI), hiperalgesia visceral, trastornos de la interacción entre encéfalo e intestino, procesamiento anormal en el sistema nervioso central (SNC), episodios autónomos y hormonales, factores genéticos y ambientales y trastornos psicosociales, todos los cuales dependen del individuo. Este progreso puede dar origen a mejores métodos de tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El IBS es un trastorno que afecta a individuos de todas las edades, aunque la mayoría de los pacientes inicia con síntomas antes de los 45 años. Los individuos de mayor edad tienen menor frecuencia notificada. Se establece el diagnóstico de IBS en mujeres dos o tres veces más que en varones y éstas constituyen hasta 80% de la población con IBS grave. Como se indica en el cuadro 320-1, los síntomas fundamentales para el diagnóstico de IBS son dolor o molestias abdominales. Estos síntomas mejoran con la defecación o bien pueden relacionarse con cambios de la frecuencia de las evacuaciones o la forma de las heces. En comparación con los criterios de Roma III, los criterios de Roma IV son más estrictos y requieren la presencia de dolor abdominal con una frecuencia mínima de una vez por semana y se elimina el término "molestias" como uno de los criterios. El estreñimiento o la diarrea indolora no satisfacen los criterios diagnósticos para clasificar la alteración como IBS. Los síntomas de apoyo que no son parte de los criterios diagnósticos incluyen esfuerzo durante la defecación, urgencia, tenesmo, evacuación de moco y distensión abdominal.

Dolor abdominal Con base en los criterios diagnósticos actuales para IBS, el dolor o molestias abdominales son requisitos para el diagnóstico clínico de IBS. La intensidad y ubicación del dolor abdominal en el IBS son muy variables. Con frecuencia éste es episódico y de tipo cólico, aunque es posible que se superponga a un fondo de molestia constante. Puede ser un dolor tan leve que se pasa por alto o puede interferir con las actividades cotidianas. A pesar de ello, casi nunca se observa desnutrición por consumo insuficiente de calorías en el síndrome de colon irritable. La privación de sueño es también rara porque el dolor abdominal aparece casi siempre durante las horas de vigilia. Sin embargo, los enfermos con IBS intenso suelen despertarse repetidas veces por la noche y en consecuencia el dolor nocturno es un factor poco útil para diferenciar entre la enteropatía orgánica y la funcional. El dolor se exacerba con las comidas o la tensión emocional y se resuelve con la expulsión de gases o excremento. Además, las mujeres con IBS señalan a menudo que sus síntomas empeoran durante las fases premenstrual y menstrual.

CUADRO 320-1 Criterios diagnósticos de Roma IV para el síndrome de colon irritable[a]

Dolor abdominal recurrente, en promedio al menos 1 día por semana durante los últimos 3 meses, asociado con dos o más de los siguientes criterios:

1. Relacionado con la defecación
2. Asociado con cambios en la frecuencia de las evacuaciones
3. Asociado con cambios en la forma (aspecto) de las heces

[a] Se cumplen los criterios durante los últimos 3 meses con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.

PARTE 10 Trastornos del aparato digestivo

Alteración de los hábitos intestinales Ésta es la manifestación clínica más constante del IBS. Las características predominantes son el estreñimiento alternado con diarrea, por lo general con predominio de uno de los dos. Al principio, el estreñimiento es episódico, pero con el tiempo se vuelve continuo y cada vez más intratable con laxantes. Por lo regular, las heces son duras y de calibre estrecho, tal vez como reflejo de la deshidratación excesiva provocada por retención prolongada en el colon y espasmo. La mayoría de los pacientes también experimenta una sensación de evacuación incompleta, lo que produce intentos repetidos de defecación en un corto periodo. Los individuos en quienes el estreñimiento es el síntoma predominante pueden sufrirlo durante semanas o meses, interrumpido por breves lapsos de diarrea. En otros casos es la diarrea el síntoma predominante, en la forma de deposiciones poco voluminosas de heces blandas, casi siempre <200 mL. En el IBS no ocurre diarrea nocturna. La diarrea se puede agravar por el estrés o la comida. Algunas veces, la deposición se acompaña de grandes cantidades de moco. La hemorragia no es característica del IBS, a menos que haya hemorroides y no se observan malabsorción ni pérdida de peso.

Los subtipos de rasgos intestinales son muy inestables. En poblaciones de pacientes con tasas de prevalencia cercanas a 33% de IBS con predominio de la diarrea (IBS-D), IBS con predominio del estreñimiento (*IBS-constipation*, IBS-C) e IBS mixto (IBS-M), 75% de los pacientes cambió de subtipo y 29% lo hizo entre IBS-C y IBS-D en el lapso de un año. La heterogeneidad y evolución variable de las evacuaciones en el IBS incrementan la dificultad de realizar estudios de fisiopatología y clínicos.

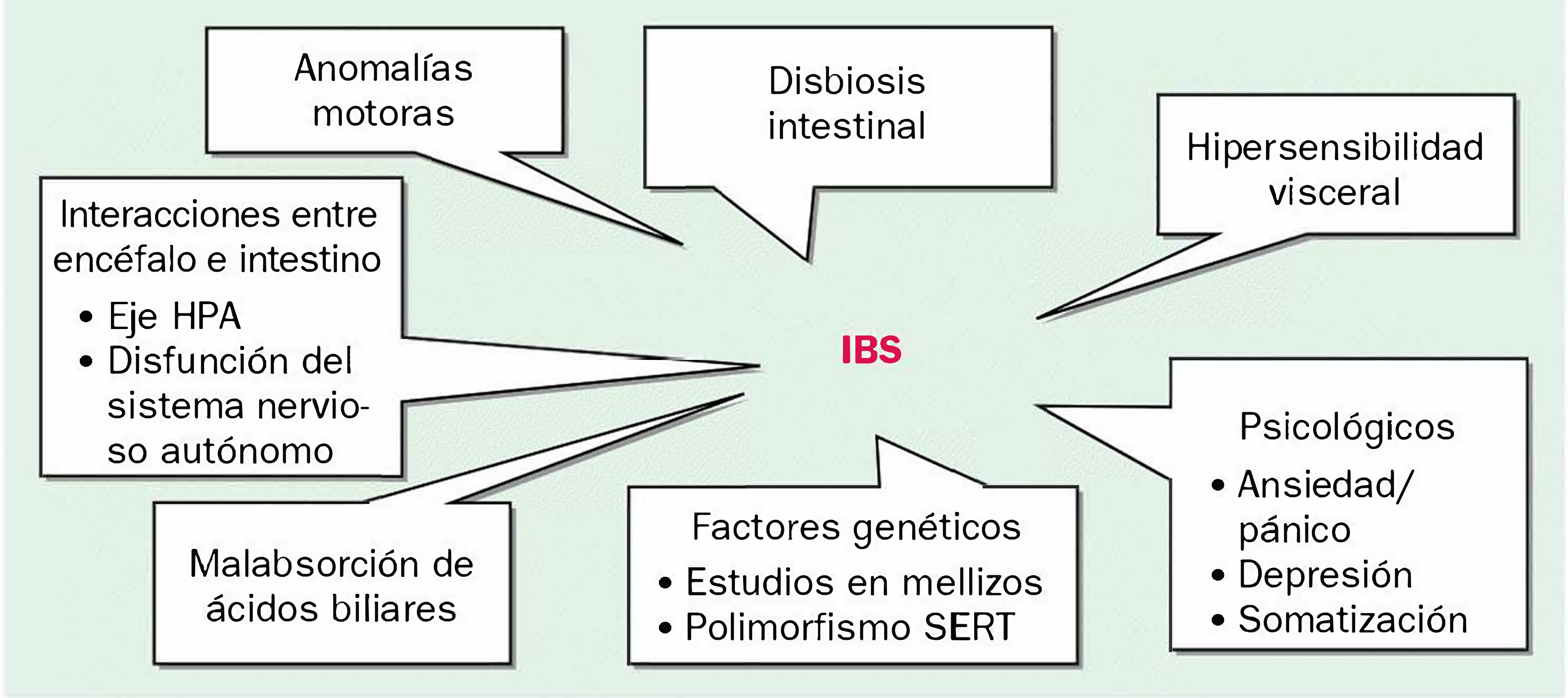


FIGURA 320-1 Fisiopatología del IBS. La causa de IBS probablemente sea multifactorial. Los pacientes a menudo muestran datos de hipersensibilidad visceral y anomalías motoras. Muchos pacientes con IBS tienen incremento de la ansiedad, de la depresión o de ambas y sus síntomas a menudo se exacerban con el estrés físico o mental, lo que sugiere una interacción entre el encéfalo y el intestino. Estudios genéticos sugieren que pocos pacientes con IBS pueden tener anomalías genéticas que afecten el sistema de transporte de serotonina en los nervios entéricos. Hasta 30% de los pacientes con IBS puede tener malabsorción de ácidos biliares. En muchos pacientes con IBS se ha reportado disbiosis intestinal y alteración de la permeabilidad de la mucosa. Esto puede ocasionar inflamación subclínica de la mucosa.

Gas y flatulencia Los pacientes con IBS se quejan a menudo de distensión abdominal e incremento de los eructos o flatulencias, que se atribuyen a un aumento del gas intestinal. Aunque algunos enfermos con estos síntomas tienen en realidad mayor cantidad de gas, las determinaciones cuantitativas revelan que la mayoría de quienes expresan este síntoma no genera más cantidad de gas intestinal de la normal. Muchos de los individuos con IBS tienen trastornos del tránsito de cargas de gases intestinales y menor tolerancia a éstas. Además, estos pacientes tienden a experimentar reflujo de gas desde la porción más distal del intestino hasta la más proximal, lo que podría explicar los eructos.

Algunas personas con meteorismo también presentan distensión visible con aumento del perímetro abdominal. Los dos síntomas son más frecuentes en mujeres y en las personas que tienen calificaciones generales más altas de la *Somatic Symptom Checklist*.

Síntomas del tubo digestivo alto Se ha observado que 25 a 50% de los enfermos de IBS refiere dispepsia, pirosis, náusea y vómito, lo que sugiere que tal vez estén afectadas otras áreas del intestino además del colon. Los registros ambulatorios prolongados de motilidad de intestino delgado en individuos con IBS muestran una incidencia elevada de anomalías en el intestino delgado durante el periodo diurno o de vigilia; las características motoras nocturnas no fueron diferentes respecto de las de los testigos sanos. Hay una gran superposición entre el cuadro de dispepsia y el de IBS. La prevalencia de IBS es mayor en sujetos con dispepsia (31.7%) que en personas que no señalaron las manifestaciones de este trastorno (7.9%). Por lo contrario, en individuos con IBS, 55.6% indicó tener síntomas de dispepsia. Además, los síntomas funcionales del abdomen cambian con el tiempo; las personas con dispepsia o IBS predominante pueden fluctuar entre ambos. La prevalencia de trastornos gastrointestinales funcionales es estable con el transcurso del tiempo, pero el cuadro sintomático es muy variable. Muchas veces, cuando los síntomas desaparecen, se debe a que los sujetos los cambian por otros, no a una resolución completa. Por esa razón es concebible que la dispepsia funcional y el IBS constituyan dos manifestaciones de un solo trastorno más amplio del tubo digestivo. Además, los síntomas de IBS prevalecen en sujetos sin cardiopatías pero con dolor torácico, lo cual sugiere la superposición con otros trastornos intestinales funcionales.

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia del IBS se conoce mal, aunque para explicarla se han propuesto la actividad anormal motora y sensitiva del intestino, una disfunción nerviosa central, trastornos psicológicos, inflamación de la mucosa, estrés y se han propuesto factores como la malabsorción de ácidos biliares y la disbiosis intestinal **(fig. 320-1)**.

Anomalías motoras gastrointestinales Los estudios de la actividad mioeléctrica y motora del colon en una situación basal no estimulada no han delineado trastornos constantes en el IBS. En cambio, las alteraciones motoras de dicho órgano son más notables en condiciones de estimulación en el caso de IBS. Las personas con este síndrome pueden presentar mayor actividad motora rectosigmoide incluso 3 h después de consumir una comida. De modo similar, la insuflación de globos intrarrectales en individuos con IBS en quienes predominan la diarrea o el estreñimiento produce notable actividad contráctil desencadenada por la distensión y dicha actividad puede ser prolongada. Los registros del colon transverso, descendente y sigmoides muestran que el índice de motilidad y la amplitud máxima de las contracciones propagadas de alta amplitud (HAPC, *high-amplitude propagating contractions*) en pacientes con IBS propensos a la diarrea fueron más altos que en los individuos sanos, lo cual se relacionó con tránsito colónico rápido y se acompañó de dolor abdominal.

Hipersensibilidad visceral Al igual que sucede en los estudios de actividad motora, estos pacientes tienen con frecuencia respuestas sensitivas excesivas a los estímulos viscerales. La frecuencia de percepciones de intolerancia a alimentos es cuando menos dos veces mayor en estos pacientes que en la población general. El dolor posprandial se ha vinculado de forma cronológica con la penetración del bolo alimentario en el ciego en 74% de los enfermos. Por otra parte, el ayuno prolongado en sujetos con IBS se acompaña a menudo de notable mejoría de los síntomas. La insuflación de un globo rectal produce sensaciones tanto indoloras como dolorosas con volúmenes más bajos en pacientes con síndrome de colon irritable que en los testigos sanos, sin alterar la tensión rectal, lo que sugiere una disfunción aferente visceral. Estudios similares demuestran hipersensibilidad gástrica y esofágica en personas con dispepsia no ulcerosa y dolor cardiaco no torácico, lo que formula la posibilidad de que todos estos trastornos tengan una base fisiopatológica similar. Los lípidos disminuyen los umbrales en que el sujeto percibe por vez primera gases, molestia y dolor, en caso de IBS. Por consiguiente, los síntomas posprandiales en sujetos con IBS podrían explicarse en parte por un componente sensitivo muy intensificado que depende de algunos nutrimentos en la respuesta gastrocólica. A diferencia de la mayor sensibilidad del intestino, los enfermos con IBS no muestran dicha hipersensibilidad en otros sitios del cuerpo. Por tal razón, las alteraciones de vías aferentes en el IBS muestran al parecer selectividad por la inervación visceral y dejan indemnes vías somáticas. En la actualidad se investigan los mecanismos que explicarían tal hipersensibilidad visceral. Se ha propuesto que estas respuestas excesivas quizá se deban a 1) aumento de la sensibilidad del órgano final, con atracción de nociceptores "silenciosos"; 2) hiperexcitabilidad espinal con activación de óxido nítrico y quizá también de otros neurotransmisores; 3) regulación endógena (cortical y troncal) de la transmisión nociceptiva caudal, y 4) con el tiempo, posible desarrollo de una hiperalgesia a largo plazo a causa del desarrollo de neuroplasticidad, que provoca cambios permanentes o semipermanentes en las respuestas nerviosas a la estimulación visceral crónica o recurrente.

Trastornos de la regulación del sistema nervioso central La relación clínica de los trastornos emocionales y el estrés con la exacerbación de los síntomas, así como la respuesta terapéutica a los tratamientos que actúan sobre la corteza cerebral, sugiere de manera clara la participación

de factores del SNC en la patogenia del IBS. Los estudios de imagen funcional del encéfalo, como la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) mostraron que, en respuesta a la estimulación colónica distal, la corteza del cíngulo, una región del encéfalo que participa en los procesos de atención y la selección de respuestas, presentó mayor activación en pacientes con IBS. La modulación de esta región se vincula con cambios en la sensación de dolor. Además, los pacientes con IBS muestran también activación preferencial del lóbulo prefrontal, el cual contiene la red de vigilancia en el encéfalo que incrementa el estado de alerta. Esto puede representar una forma de disfunción cerebral que ocasiona mayor percepción del dolor visceral.

Manifestaciones psicológicas anormales Hasta en 80% de los sujetos con IBS se identifican rasgos psiquiátricos anormales, en particular en los atendidos en centros de referencia; sin embargo, no predomina alguna entidad psiquiátrica particular. Muchos de estos enfermos tienen síntomas excesivos en reacción con la distensión visceral, anomalía que persiste incluso después de descartar factores psicológicos.

Los factores psicológicos modifican los umbrales del dolor en sujetos con IBS porque el estrés altera los umbrales sensitivos. Se ha señalado un vínculo entre el abuso sexual o físico previo y la aparición de IBS. Los estudios clínicos sugieren que el IBS tiene un fuerte componente que involucra interacciones de factores genéticos y epigenéticos en etapas tempranas de la vida. Éstos pueden modular la red neural relacionada con los estímulos emocionales, con el control del sistema nervioso central autónomo o ambos, así como integración somatosensitiva. El abuso se vinculó con un mayor señalamiento de dolor, angustia psicológica y resultados insatisfactorios en cuanto a la salud. Los estudios de MRI funcional del encéfalo muestran mayor activación de la corteza del cíngulo en sus zonas posterior y mesodorsal, zonas que al parecer intervienen en el procesamiento de las emociones en personas con IBS que tienen el antecedente de abuso sexual.

En consecuencia, los sujetos con IBS muestran a menudo una mayor reactividad motora del colon e intestino delgado a diversos estímulos y alteración de la sensación visceral, que se acompaña de menores umbrales sensitivos; esto podría ser efecto de trastornos de la regulación de los sistemas nervioso central y entérico.

IBS posinfeccioso El IBS puede inducirse por infecciones del tubo digestivo. En una investigación de 544 pacientes con gastroenteritis bacteriana confirmada, en 25% surgió con posterioridad IBS. Por el contrario, cerca del 33% de sujetos con IBS tuvo una enfermedad aguda "similar a la gastroenteritis" en el comienzo de su cuadro sintomático crónico de IBS; este grupo de IBS "posinfeccioso" está compuesto más bien por mujeres y afecta a las de menor edad, no a las de mayor. Entre los factores de riesgo para que surja IBS posinfeccioso figuran, en orden de importancia, larga duración de la enfermedad inicial, efectos tóxicos de la cepa bacteriana infectante, tabaquismo, marcadores de inflamación en la mucosa, género femenino, depresión, hipocondriasis y sucesos adversos de la vida en los 90 días anteriores. Una edad >60 años podría proteger a la persona de IBS posinfeccioso, en tanto que la antibioticoterapia se ha vinculado con un agravamiento del riesgo. Los microorganismos que intervinieron en la infección inicial son *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*; existe mayor posibilidad de que los pacientes con infección por *Campylobacter* que muestran resultados positivos para una toxina tengan IBS posinfeccioso. El mayor número de células enteroendocrinas de la mucosa del recto, el incremento de la cantidad de linfocitos T y el aumento de la permeabilidad del intestino son cambios agudos después de enteritis por *Campylobacter* que pueden persistir por más de un año y contribuir al IBS posinfeccioso.

Activación inmunitaria e inflamación de la mucosa Algunos sujetos con IBS muestran signos persistentes de inflamación mínima de la mucosa, con participación de linfocitos y mastocitos activados y una mayor expresión de citocinas proinflamatorias. Otros estudios también indican que las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) de pacientes con IBS muestran liberación anormal de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1β y TNF. Estas anomalías pueden contribuir a la secreción epitelial anormal y la hipersensibilidad visceral. Muchas pruebas señalan que algunos miembros de la superfamilia de conductos catiónicos de potencial del receptor transitorio (TRP, *transient receptor potential*) como los conductos TRPV1 (vaniloide) son esenciales para el desencadenamiento y la persistencia de la hipersensibilidad visceral. La inflamación de mucosas puede aumentar la expresión de TRPV1 en el sistema nervioso entérico. En el IBS se ha observado una mayor expresión de los conductos TRPV1 en las neuronas sensitivas del intestino, expresión que al parecer guarda relación con la hipersensibilidad visceral y el dolor abdominal. Resulta interesante que estudios en seres humanos identifiquen una mayor permeabilidad intestinal en personas con IBS-D. El estrés psicológico y la ansiedad intensifican la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que a su vez puede alterar la permeabilidad intestinal. Un estudio clínico demostró que 39% de los pacientes con IBS-D tienen incremento de la permeabilidad intestinal cuantificada con la proporción de lactulosa/manitol. Estos pacientes con IBS también demostraron una calificación elevada del índice de gravedad de trastorno intestinal funcional (FBDSI, *functional bowel disorder severity index*) e incremento de la hipersensibilidad a estímulos nociceptivos viscerales dolorosos. Esto proporciona un vínculo funcional entre la atención psicológica, la activación inmunitaria y la producción de síntomas en pacientes con IBS.

Alteración de la flora intestinal Se ha detectado una elevada prevalencia de proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado en sujetos con IBS, con base en la prueba positiva del hidrógeno de lactulosa en el aliento. Sin embargo, tal hallazgo lo han objetado datos de otros estudios en los que no se reconoció mayor incidencia de proliferación bacteriana excesiva con base en el cultivo de material yeyunal aspirado. Pueden surgir alteraciones en la prueba de H_2 en el aliento, por el tránsito intestinal rápido, lo cual puede ocasionar interpretaciones erróneas. Por tal razón, no hay certeza de la utilidad de pruebas para identificar la proliferación bacteriana excesiva del intestino delgado en personas con IBS.

Los estudios que utilizaron valoraciones independientes de cultivo, como el análisis génico de la fracción 16S de rRNA, detectaron diferencias significativas entre el perfil molecular de la microbiota fecal de pacientes de IBS y las de sujetos sanos. Veintidós estudios, que abarcaron 827 individuos, reportaron cambios significativos en la comunidad microbiana de individuos sanos en comparación con pacientes con diferentes subtipos de IBS. Pese a su falta de consenso en las diferencias microbianas exactas entre pacientes con IBS y testigos, en términos generales los pacientes con IBS tienen menores proporciones de bacterias de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* e incremento en la proporción de Firmicutes:Bacteroidetes. Se ha especulado que estos cambios pueden tener relación con la tensión emocional y la dieta. Se ha reportado una reducción transitoria en los lactobacilos en modelos en animales sometidos a estrés en etapas tempranas de la vida. Por otra parte, los Firmicutes son el filo dominante en adultos que consignen una dieta rica en grasas y proteínas de origen animal. Es concebible que la disbiosis intestinal actúe en combinación con la susceptibilidad genética y lesiones ambientales que pueden alterar la permeabilidad de la mucosa e incrementar la presentación de antígenos en las células inmunitarias en la lámina propia. Esto ocasiona activación de las células cebadas y alteración de la función neuronal entérica y del músculo liso ocasionando los síntomas de IBS. Además, la liberación de citocinas y quimiocinas por inflamación de la mucosa puede generar síntomas gastrointestinales adicionales como fatiga crónica, dolor muscular y ansiedad **(fig. 320-2)**.

Vías anormales de serotonina Las células enterocromafines que contienen serotonina (5-HT) en el colon aumentan en un subgrupo de pacientes de IBS-D, en comparación con sujetos sanos o pacientes de colitis ulcerosa. Aún más, los valores posprandiales plasmáticos de 5-HT fueron mayores en grado significativo en dicho subgrupo de pacientes, en comparación con los testigos sanos. La triptófano hidroxilasa 1 (TPH1) es la enzima limitante de la velocidad de la reacción en la biosíntesis de 5-HT en las células enterocromafines; el polimorfismo funcional TPH1 ha demostrado tener asociación con subtipos de IBS. La serotonina interviene de forma notoria en la regulación de la motilidad del tubo digestivo y la percepción visceral, razón por la cual su mayor liberación puede propiciar los síntomas posprandiales de estos pacientes y sentar la base teórica para el uso de antagonistas de ella en el tratamiento de este trastorno.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Síndrome de colon irritable

El IBS es un trastorno en el cual no se han identificado alteraciones patognomónicas y por tanto su diagnóstico depende de la identificación de manifestaciones clínicas positivas y la eliminación de otras afecciones orgánicas. Se han elaborado criterios basados en síntomas para diferenciar a sujetos con IBS de aquellos que tienen enfermedades orgánicas e incluyen los criterios de Manning, Roma I, Roma II, Roma III y Roma IV. Los criterios de Roma IV para el diagnóstico de IBS fueron publicados en 2016 (cuadro 320-1) y definieron al IBS con base en el dolor abdominal y alteración del hábito intestinal que ocurre con frecuencia suficiente en los pacientes afectados. Para confirmar el diagnóstico son útiles los datos de la anamnesis y la exploración física cui-

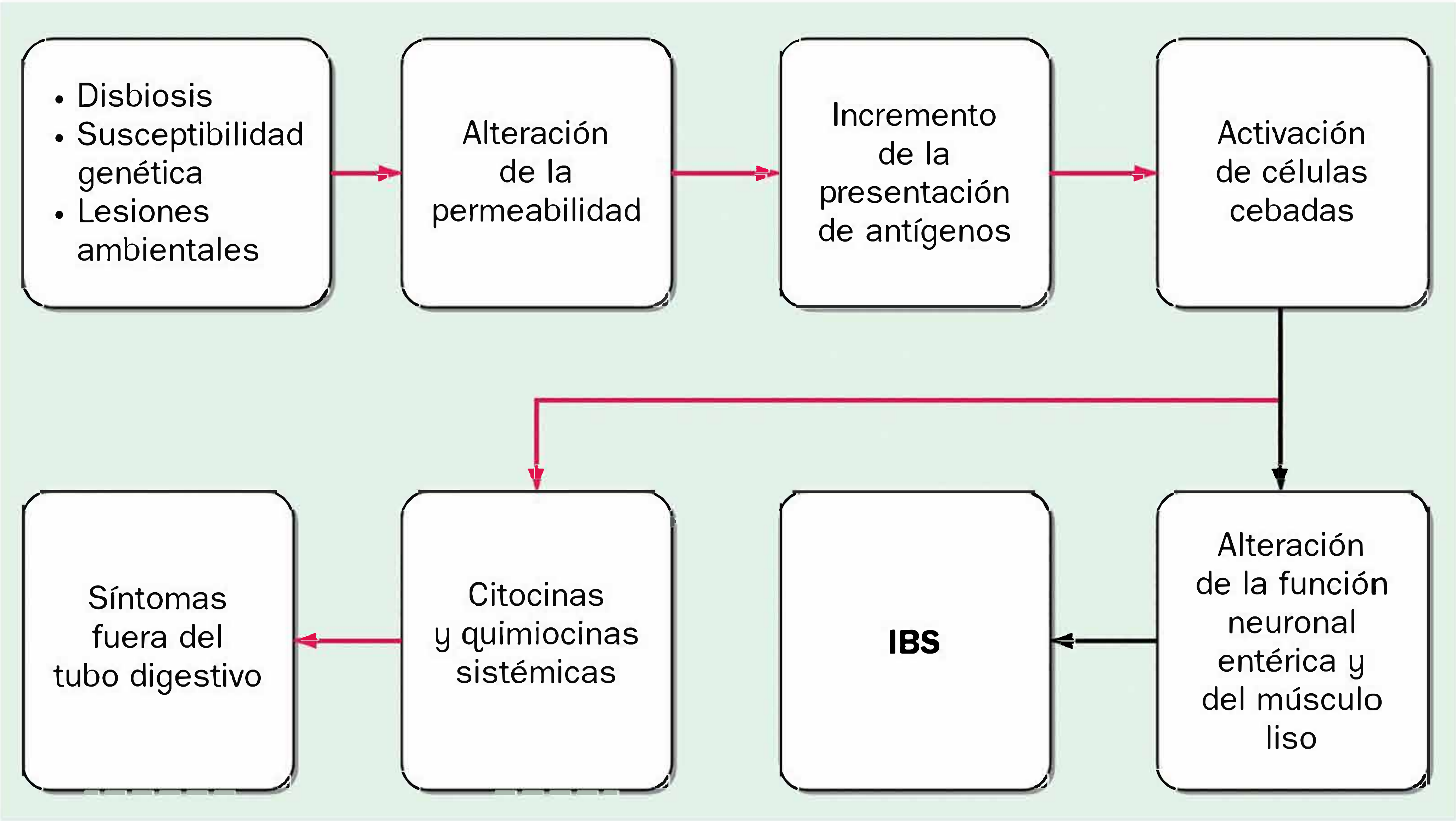


FIGURA 320-2 Disbiosis intestinal y IBS. La disbiosis intestinal actúa en combinación con factores genéticos y ambientales que pueden alterar la permeabilidad intestinal, e incrementar la presentación de antígenos ocasionando activación de las células cebadas. Los productos de la desgranulación de las células cebadas pueden alterar la función neuronal y del músculo liso ocasionando los síntomas de IBS. Las citocinas y quimiocinas generadas por la inflamación de la mucosa pueden causar síntomas como fibromialgia, fatiga crónica y cambios en el estado de ánimo. *(Adaptado de NJ Talley, AA Fodor: Gastroenterology 141: 1555, 2011.)*

dadosas. Los signos clínicos que sugieren IBS incluyen: repetición del dolor en la mitad inferior del abdomen con alteración de los hábitos defecatorios en un lapso sin deterioro progresivo; comienzo de síntomas durante periodos de tensión o alteraciones emocionales, ausencia de otras manifestaciones sistémicas como fiebre y adelgazamiento y expulsión de pequeños volúmenes de excremento sin signos de sangre.

Por otra parte, la aparición del trastorno por primera vez en la senectud, su curso progresivo desde el comienzo, la diarrea persistente después de 48 h de ayuno y la presencia de diarrea nocturna o esteatorrea se oponen al diagnóstico de IBS.

Dado que la mayor parte de los síntomas de este trastorno (dolor abdominal, flatulencia y alteración del hábito intestinal) corresponde a molestias frecuentes de otros muchos trastornos orgánicos gastrointestinales, la lista de posibles diagnósticos diferenciales es larga. Las características, la localización y el momento en que aparece el dolor son útiles para sugerir un trastorno específico. El dolor debido a IBS que se produce en la región epigástrica o periumbilical debe diferenciarse de enfermedades del árbol biliar, enfermedad ulcerosa péptica, isquemia intestinal y carcinoma de estómago y páncreas. Si el dolor aparece de manera principal en la porción inferior del abdomen es necesario descartar enfermedad diverticular del colon, enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y carcinoma de colon. El dolor posprandial acompañado de flatulencia, náusea y vómito sugiere gastroparesia u obstrucción intestinal parcial. La infestación intestinal por *Giardia lamblia* u otros parásitos puede causar síntomas similares. Cuando la diarrea es el principal síntoma se deben descartar deficiencia de lactasa, abuso de laxantes, malabsorción, esprúe celiaco, hipertiroidismo, enfermedad intestinal inflamatoria y diarrea infecciosa. Por otra parte, el estreñimiento puede ser un efecto secundario de múltiples fármacos, como anticolinérgicos, antihipertensivos y antidepresivos. Las endocrinopatías como hipotiroidismo e hipoparatiroidismo también deben considerarse en el diagnóstico diferencial del estreñimiento, en especial si están presentes otros signos o síntomas generales de estas endocrinopatías. Además, la porfiria aguda intermitente y la intoxicación por plomo pueden tener manifestaciones clínicas similares a las del síndrome de colon irritable, con estreñimiento doloroso como principal síntoma. Estas posibilidades se sospechan por su presentación clínica y se confirman con los análisis de sangre y orina adecuados.

Se necesitan pocos estudios para pacientes con síntomas típicos de IBS y sin manifestaciones clínicas de alarma. Los estudios innecesarios pueden ser costosos e incluso peligrosos. La American Gastroenterological Association ha definido factores que deben tenerse en cuenta cuando se seleccione la profundidad de la valoración diagnóstica. Entre ellos se incluyen duración de los síntomas, cambio de éstos con el tiempo, edad y género del paciente, persona que lo remite, estudios diagnósticos previos, antecedentes familiares de neoplasias malignas colorrectales y grado de disfunción psicosocial. De este modo, un individuo joven con síntomas leves precisa un mínimo estudio diagnóstico, mientras que una persona mayor o un individuo con síntomas que progresan con rapidez quizá deban someterse a un estudio más detallado para descartar enfermedades orgánicas. En general, en la mayoría de los pacientes se realiza biometría hemática completa y rectosigmoidoscopia; además, en quienes presentan diarrea es necesario analizar las heces en busca de huevos y parásitos. En los pacientes con diarrea persistente sin respuesta a los antidiarreicos simples puede indicarse una biopsia del colon sigmoides para descartar colitis microscópica. En los individuos >40 años también debe realizarse un enema con doble medio de contraste (bario y aire) o una colonoscopia. Si los síntomas principales son diarrea y meteorismo es necesario descartar la posibilidad de deficiencia de lactasa por medio de una prueba de hidrógeno en el aliento o mediante la valoración después de consumir durante 3 semanas una dieta sin lactosa. El gas excesivo con distensión abdominal incrementa la posibilidad de proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado y esto debe descartarse con la realización de una prueba de hidrógeno de glucosa en aliento. Algunos pacientes con IBS-D pueden padecer esprúe celiaco que no se diagnostica; sus síntomas responden a la dieta sin gluten y la realización de pruebas para su detección en pacientes con IBS puede evitar años de morbilidad y costos relacionados con la atención médica. Estudios de análisis de toma de decisiones muestran que las pruebas serológicas para esprúe celiaco en pacientes con IBS-D tienen un costo aceptable cuando su prevalencia es >1% y es la conducta dominante cuando se encuentra >8%. En los pacientes con síntomas concurrentes de dispepsia puede ser aconsejable realizar una prueba de tránsito gastrointestinal superior o una esofagogastroduodenoscopia. En los pacientes con dolor posprandial en el cuadrante superior derecho se debe efectuar una ecografía para descartar la presencia de colelitiasis. Los datos de laboratorio que hacen poco probable el diagnóstico de IBS son los que indican anemia, velocidad de eritrosedimentación alta, leucocitos o sangre en heces y un volumen de heces >200 a 300 mL/día. Estos datos sugieren otros diagnósticos posibles.

TRATAMIENTO
Síndrome de colon irritable

Orientación al paciente y modificaciones de la dieta Tranquilizar al paciente y explicarle con detalle la naturaleza funcional de este trastorno y la manera de evitar los alimentos que lo desencadenen son los primeros pasos importantes para orientarlo e introducir modificaciones en la dieta. Algunas veces, conocer los hábitos alimenticios puede revelar cuáles son las sustancias (como café, disacáridos, leguminosas y col) que agravan los síntomas. El consumo excesivo de fructosa y edulcorantes artificiales, como sorbitol o manitol, puede causar diarrea, distensión abdominal, cólicos o flatulencia. Debe recomendarse un ciclo terapéutico en el que se eliminen los alimentos que parecen producir los síntomas. Sin embargo, los enfermos deben evitar las dietas poco nutritivas. En enfermos con IBS se ha demostrado la utilidad de

CUADRO 320-2 Algunos alimentos comunes que aportan FODMAP

TIPO DE ALIMENTO	FRUCTOSA LIBRE	LACTOSA	FRUCTANOS	GALACTOOLIGOSACÁRIDOS	POLIOLES
Frutas	Manzana, cereza, mango, pera, sandía		Durazno, caqui, sandía		Manzana, albaricoque, pera, aguacate, moras, cereza, mandarina, ciruela fresca y pasas
Verduras	Espárragos, alcachofas, guisantes dulces		Alcachofas, betabeles, coles de Bruselas, achicoria, hinojo, ajo, puerro, cebolla, guisantes		Coliflor, setas, guisantes blancos
Granos y cereales			Trigo, centeno, cebada		
Nueces y semillas			Pistaches		
Leche y productos lácteos		Leche, yogur, helados de crema, flanes, quesos tiernos			
Leguminosas			Leguminosas, lentejas, garbanzos	Leguminosas, garbanzos, lentejas	
Otros	Miel de abeja, jarabe de maíz rico en fructosa		Bebidas a base de achicoria		
Aditivos			Inulina, FOS		Sorbitol, manitol, maltitol, xilitol, isomalt

FODMAP, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables; FOS, fructooligosacáridos.
Fuente: Adaptado con autorización de PR Gibson *et al.*: Am J Gastroenterol 107:657, 2012.

una dieta con cantidades pequeñas de oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP, *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols*) **(cuadro 320-2)**.

Sustancias voluminógenas Los regímenes alimentarios ricos en fibra, como el salvado o los coloides hidrófilos, se utilizan a menudo para el tratamiento de IBS. La retención de agua por la fibra puede contribuir a aumentar el volumen de las heces, por la capacidad que tiene tal material inerte de incrementar la expulsión de bacterias en las heces. La fibra también acelera el tránsito por el colon en muchas personas. En pacientes propensos a la diarrea, el tránsito por todo el colon es más rápido que el promedio; sin embargo, la fibra vegetal de alimentos puede retrasar el tránsito. Además, en virtud de sus propiedades hidrófilas, las sustancias voluminógenas retienen agua y evitan por tanto la hidratación o deshidratación excesiva de las heces. Esta última observación puede explicar la experiencia clínica que indica que una dieta con abundante fibra vegetal alivia la diarrea en algunos individuos con IBS. En fecha reciente, los complementos a base de *psyllium* (Plantago) han disminuido la percepción de distensión rectal de los pacientes, lo cual implica que la fibra puede tener un efecto positivo en la función aferente visceral.

Los efectos beneficiosos de la fibra alimentaria en las funciones del colon sugieren que ésta sería un tratamiento eficaz en individuos con IBS, pero los estudios comparativos con fibra alimentaria han arrojado resultados variables. Esto no debe causar sorpresa, ya que el IBS es un trastorno heterogéneo en el cual algunos enfermos tienen estreñimiento y otros diarrea de manera predominante. Muchas investigaciones han identificado incremento del peso de las heces, acortamiento de los tiempos de tránsito por el colon y mejoría del estreñimiento. Otras han destacado los beneficios en individuos en quienes alternan la diarrea y el estreñimiento, con dolor y distensión abdominal; sin embargo, muchos de los estudios no han detectado respuestas en los individuos con IBS en que predominan la diarrea o el dolor. Los diferentes preparados de fibra pueden tener efectos disímiles en síntomas seleccionados del IBS. En una comparación cruzada de diferentes preparados de fibra se observó que *psyllium* produce mejoría más notable en la frecuencia de la defecación y el dolor abdominal que el salvado. Además, los preparados a base de *psyllium* tienden a causar distensión y timpanismo menos intensos. A pesar de los datos dudosos sobre la eficacia, muchos gastroenterólogos consideran que está justificado intentar en individuos con IBS-C el uso de sustancias voluminógenas o hidrófilas. Es importante comenzar el consumo de fibra vegetal insoluble con una dosis indicada y ajustarla con lentitud en cantidades crecientes, según lo tolere el paciente en un lapso de varias semanas hasta alcanzar una dosis de 20 a 30 g de fibra alimentaria y complementaria total al día. Incluso cuando este esquema se utiliza en forma juiciosa, la ingestión de fibra exacerba el timpanismo, la flatulencia, el estreñimiento y la diarrea.

Antiespasmódicos Los médicos han observado que los anticolinérgicos pueden proporcionar un alivio temporal de los síntomas, como los cólicos dolorosos relacionados con los espasmos intestinales. Aunque los estudios clínicos con grupo testigo han obtenido resultados variables, los datos apoyan en general el empleo de fármacos anticolinérgicos para el dolor. Un metaanálisis de 26 estudios clínicos doble ciego con antiespasmódicos en IBS demostró un mejor resultado en la mejoría global (62%) y la reducción del dolor abdominal (64%) en comparación con el placebo (35 y 45%, respectivamente), lo que sugiere eficacia en algunos pacientes. Los fármacos son más eficaces cuando se prescriben antes del dolor previsible. Los estudios fisiológicos demuestran que los anticolinérgicos inhiben el reflejo gastrocólico; por tanto, para el dolor posprandial es preferible administrar los antiespasmódicos 30 min antes de las comidas, de tal modo que se alcancen concentraciones sanguíneas eficaces poco tiempo antes del momento en que se prevé el inicio del dolor. La mayor parte de los anticolinérgicos contiene alcaloides naturales de la belladona, que pueden producir xerostomía, dificultad urinaria y retención, visión borrosa y mareo. Deben usarse con cautela en ancianos. Algunos médicos prefieren utilizar anticolinérgicos sintéticos, como la diciclomina, que actúan menos sobre las secreciones de las mucosas y, por tanto, producen menos efectos secundarios.

Antidiarreicos Los compuestos a base de opiáceos con acción periférica son los fármacos iniciales más indicados en el IBS. Los estudios fisiológicos demuestran incremento de las contracciones segmentarias del colon, retraso del tránsito fecal, aumento de las presiones anales y decremento de la percepción rectal con estos fármacos. Cuando la diarrea es grave, en especial en la variante de diarrea indolora del IBS, se pueden prescribir dosis bajas de loperamida, 2 a 4 mg c/4 a 6 h hasta un máximo de 12 g/día. Estos fármacos son menos adictivos que el ácido paregórico, la codeína o la tintura de opio. En general, el intestino no se torna tolerante a los efectos antidiarreicos de los opiáceos y no es necesario incrementar las dosis para mantener su efecto. Estos fármacos son más útiles si se toman antes de los momentos de estrés previsibles que causan la diarrea. Sin embargo, en ocasiones una dosis elevada de loperamida ocasiona cólicos intestinales porque incrementa las contracciones segmentarias del colon. Otro fármaco antidiarreico que puede utilizarse en pacientes con IBS es la resina de colestiramina, un fijador de ácidos biliares, que pueden emplearse hasta en 30% de los pacientes con IBS-D con malabsorción de ácidos biliares.

Antidepresivos Además de mejorar el estado de ánimo, los antidepresivos tienen diversos efectos fisiológicos que pueden ser beneficiosos en el IBS. En los pacientes en que predomina la diarrea, el antidepresivo tricíclico imipramina retrasa la propagación del complejo migratorio motor del tránsito yeyunal, así como el tránsito bucocecal y de todo el intestino, lo que indica que tiene un efecto inhibidor motor. Algunos estudios sugieren, además, que los antidepresivos tricíclicos también pueden modificar la actividad nerviosa aferente visceral.

Varios estudios señalan que los antidepresivos tricíclicos pueden ser eficaces en algunos pacientes con IBS. En un estudio de 2 meses de duración con desipramina se observó una mejoría en el dolor abdomi-

nal en 86% de los pacientes en comparación con 59% de los que recibieron placebo. Otro estudio de desipramina en 28 pacientes con IBS mostró mejoría de la frecuencia de las evacuaciones, diarrea, dolor y depresión. Cuando se estratificó con base en el síntoma predominante, se identificó mejoría en los pacientes con IBS-D, sin mejoría percibida en pacientes con IBS-C. Los efectos beneficiosos de los compuestos tricíclicos en el tratamiento de IBS parecen ser independientes de sus efectos sobre la depresión. Los beneficios terapéuticos de los síntomas intestinales ocurren con mayor rapidez y con dosis más bajas. La eficacia de los fármacos antidepresivos de otras clases químicas en el tratamiento de IBS no está tan bien valorada. A diferencia de los fármacos tricíclicos, la paroxetina, un fármaco del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), aceleran el tránsito bucocecal, lo que eleva las posibilidades de que este fármaco sea útil en pacientes con IBS-C. El citalopram es un SSRI que disminuye la percepción de distensión rectal y reduce la magnitud de la respuesta gastrocólica en voluntarios sanos. Un estudio pequeño de citalopram con grupo testigo con placebo en pacientes con IBS notificó reducciones del dolor. Sin embargo, estos hallazgos no pudieron confirmarse en otro estudio con testigos y asignación al azar, el cual demostró que dosis de 20 mg de citalopram/día durante 4 semanas no fueron mejores que el placebo para tratar a individuos con IBS que no padecían depresión. Por tal razón, se necesitan confirmaciones adicionales de la eficacia de los SSRI en el tratamiento de IBS.

Tratamiento contra la flatulencia El tratamiento del exceso de gases (meteorismo) rara vez es satisfactorio, excepto cuando hay aerofagia manifiesta o deficiencia de disacaridasa. Es importante recomendar a los pacientes que consuman los alimentos en forma lenta y no mastiquen goma de mascar ni beban bebidas carbonatadas. El meteorismo puede disminuir si mejora un síndrome intestinal intercurrente como IBS o estreñimiento. Si el meteorismo se acompaña de diarrea que empeora después de ingerir productos lácteos, frutas frescas, verduras o jugos, es conveniente realizar más estudios o probar una dieta de exclusión. Evitar los alimentos fermentables o flatógenos, hacer ejercicio, perder el exceso de peso e ingerir carbón vegetal activado son remedios inocuos, pero su utilidad no se ha demostrado. Los regímenes dietéticos con bajo contenido de FODMAP han demostrado ser bastante eficaces para reducir los gases y la distensión abdominal (véase Dieta con bajo contenido de FODMAP). Los datos sobre el empleo de factores tensioactivos como la simeticona son inconsistentes. Los antibióticos pueden ser útiles en un subgrupo de personas con IBS, cuyo síntoma predominante es el meteorismo. La solución oral de glucosidasa β que se obtiene sin prescripción médica puede reducir la expulsión de gases por el recto sin disminuir el meteorismo y el dolor. Las enzimas pancreáticas mitigan el meteorismo, la generación de gases y la sensación de plétora cuando se ingieren alimentos hipercalóricos y con grasa abundante.

Modulación de la flora intestinal Como la alteración de la flora colónica (disbiosis intestinal) puede contribuir a la patogenia de IBS, esto ha ocasionado mayor interés en el uso de antibióticos, prebióticos y probióticos para el tratamiento de IBS **(fig. 320-3)**.

Antibióticos La antibioticoterapia beneficia a un subgrupo de enfermos de IBS. En un estudio doble ciego, con grupo testigo con placebo y con asignación al azar, se observó que las dosis de neomicina de 500 mg dos veces al día durante 10 días fueron más eficaces que el placebo para mejorar las calificaciones de los síntomas en enfermos de IBS. La rifaximina, un fármaco oral no absorbible, es el antibiótico mejor estudiado para el tratamiento de IBS. En una investigación doble ciego en que los testigos recibieron placebo, los pacientes que ingirieron rifaximina en una dosis de 550 mg dos veces al día durante 2 semanas presentaron mejoría sustancial de los síntomas globales de IBS, en comparación con el placebo. La rifaximina es el único antibiótico que generó un beneficio sostenido y demostrado después de terminar el tratamiento en pacientes de IBS. El fármaco mostró características satisfactorias de seguridad y el perfil de tolerabilidad, en comparación con los antibióticos sistémicos. En la revisión sistemática y el metaanálisis de cinco estudios en sujetos con IBS se reconoció que la rifaximina fue más eficaz que el placebo contra los síntomas y el timpanismo globales (razón de probabilidades de 1.57) con un número necesario para tratar (NNT, *number needed to treat*) de 10.2. El beneficio terapéutico pequeño fue semejante al observado con otras formas terapéuticas instituidas contra el IBS. Sin embargo, no se han acumulado suficientes datos para recomendar el uso sistemático de dicho antibiótico en el tratamiento de IBS.

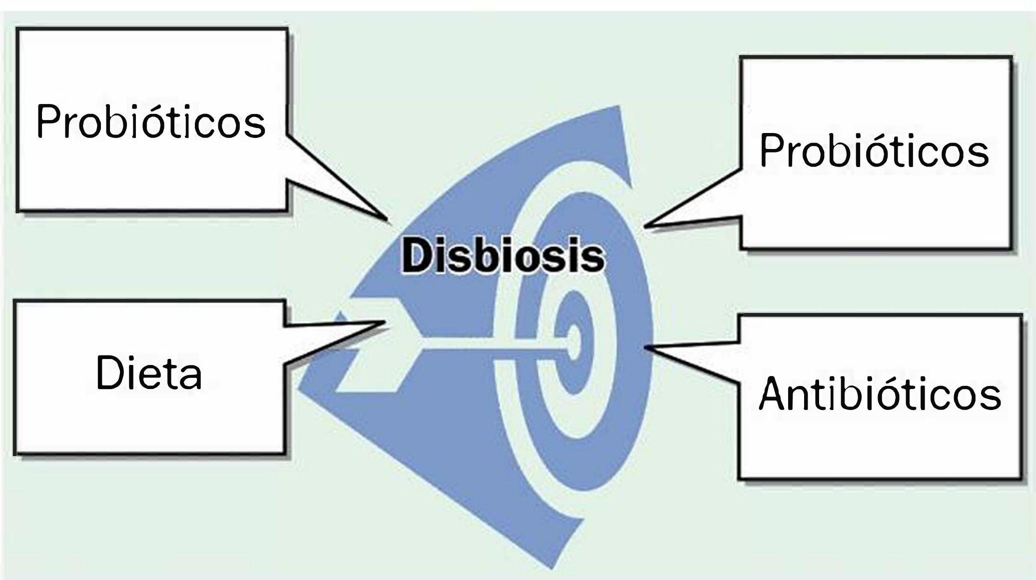


FIGURA 320-3 Disbiosis intestinal: un posible objetivo terapéutico. Pueden utilizarse prebióticos, probióticos y dieta con bajo contenido de FODMAP para modular la flora intestinal y para el tratamiento del IBS.

Prebióticos Son ingredientes alimenticios no digeribles que estimulan la proliferación o la actividad de bacterias en el tubo digestivo. Se han realizado cuatro estudios clínicos con asignación al azar para valorar los efectos de los prebióticos. Tres de los cuatro estudios reportaron que los prebióticos empeoraron o no produjeron mejoría de los síntomas de IBS. Esto no es de sorprender dados los efectos secundarios de la dieta rica en carbohidratos sobre los síntomas de IBS.

Probióticos Éstos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, proporcionan beneficios a la salud del hospedador. En el metaanálisis de 10 investigaciones con probióticos en pacientes de IBS se identificó alivio significativo del dolor y el timpanismo con el uso de *Bifidobacterium breve, B. longum* y *Lactobacillus acidophilus* en comparación con el placebo. Sin embargo, no se advirtieron cambios en la frecuencia de defecación o la consistencia de las heces. Se necesitan estudios a gran escala con pacientes en los que se defina con precisión el fenotipo de IBS para corroborar la eficacia de tales probióticos.

Dieta con bajo contenido de FODMAP La dieta rica en FODMAP (oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables) a menudo desencadena síntomas de IBS en los pacientes. Los FODMAP se absorben mal en el intestino delgado y sufren fermentación por acción de las bacterias en el colon dando origen a gases y carbohidratos con actividad osmótica **(fig. 320-4)**. Al mismo tiempo, al entrar al colon, los FODMAP pueden actuar como nutrientes para bacterias colónicas y favorecer la proliferación de bacterias comensales gramnegativas que pueden inducir daño epitelial e inflamación subclínica de la mucosa. La fructosa y los triptanos inducen síntomas de IBS en una forma de-

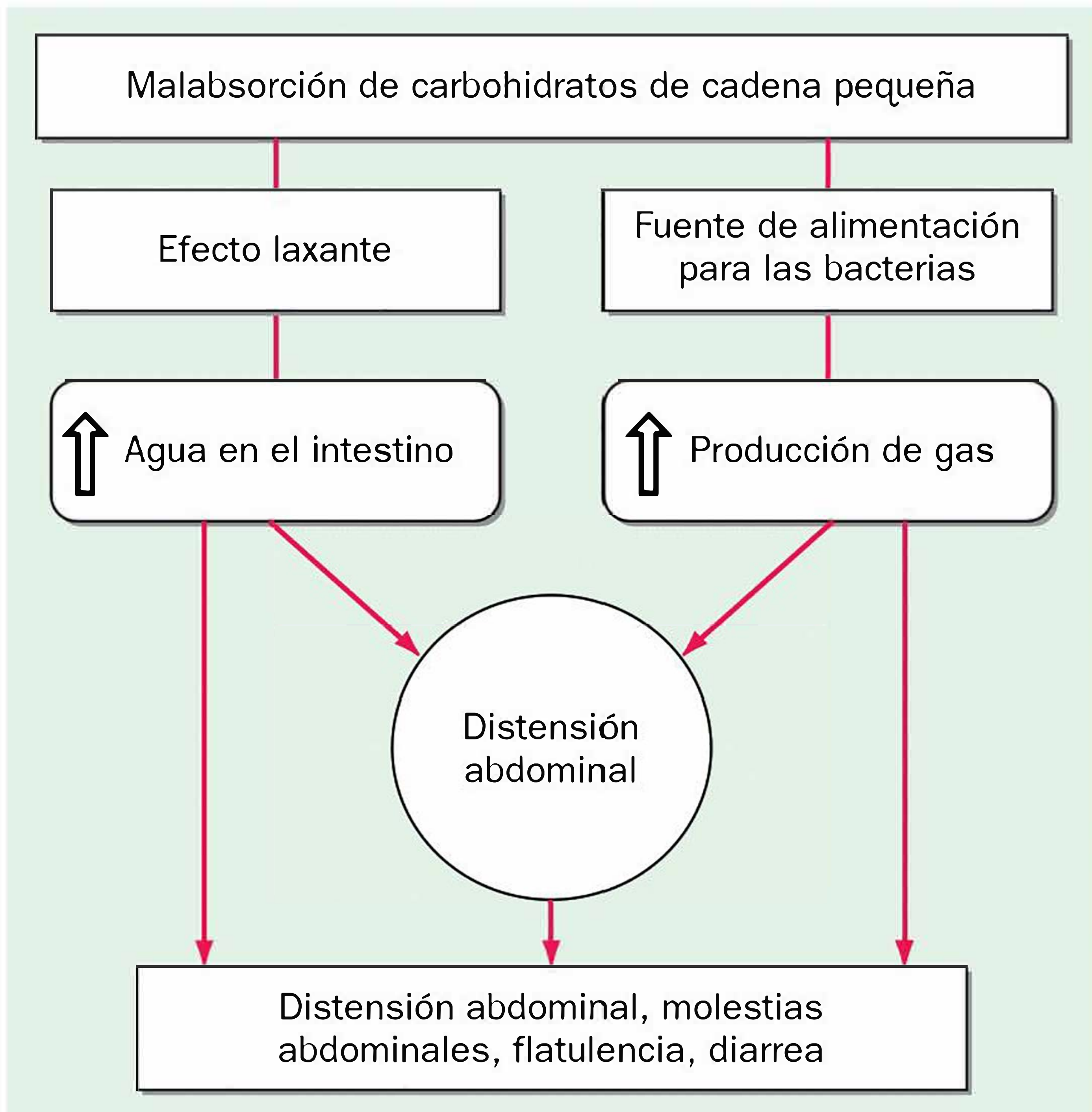


FIGURA 320-4 Patogenia de los síntomas relacionados con FODMAP. Los FODMAP se absorben mal en el intestino delgado y sufren fermentación por acción de bacterias para producir gas y carbohidratos con actividad osmótica. Estos eventos actúan en combinación para causar distensión abdominal, flatulencia y diarrea. Los FODMAP pueden servir como nutrientes para las bacterias del colon lo que puede inducir inflamación de la mucosa (figura creada utilizando los datos de la dirección electrónica http:// www.nutritiontoyou.com/wp-content/uploads/2014/06/IBS-symptoms.png).

pendiente de la dosis. Por el contrario, una dieta con bajo contenido de FODMAP reduce los síntomas de IBS. Un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo demostró que una dieta de 4 semanas con bajo contenido de FODMAP mejoraba los síntomas en 68% de los pacientes con IBS en comparación con 23% con la dieta habitual. Las dietas con bajo contenido de FODMAP reducen de manera significativa la distensión abdominal, el dolor, la eliminación de flatos y la diarrea. Un estudio clínico, doble ciego con asignación al azar que incluyó a 92 pacientes con IBS demostró que más de 50% de los pacientes con dieta con bajo contenido de FODMAP tuvieron mejorías importantes en el dolor abdominal en comparación con 20% del grupo testigo. Estas observaciones demostraron una eficacia impresionante en la dieta con bajo contenido de FODMAP para muchos pacientes con IBS y, de confirmarse, podría justificar la recomendación de administrar dietas con bajo contenido de FODMAP como tratamiento de primera línea para pacientes con IBS.

Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina Se han estudiado los antagonistas de los receptores de serotonina como tratamiento contra el IBS-D. La serotonina que actúa en los receptores de 5-HT$_3$ intensifica la sensibilidad de las neuronas aferentes que provienen del intestino. En los seres humanos, un antagonista de los receptores de 5-HT$_3$ como el alosetrón disminuye la percepción de la estimulación visceral dolorosa en caso de IBS; también induce la relajación rectal, amplía la distensibilidad del recto y retrasa el tránsito por el colon. Los datos del metaanálisis de 14 investigaciones con grupo testigo y asignación al azar realizados con alosetrón o cilancetrón indicaron que estos antagonistas eran más eficaces que el placebo para obtener mejoría global de los síntomas del IBS, así como alivio del dolor abdominal y las molestias abdominales. Es más probable que estos fármacos ocasionen estreñimiento en personas con IBS, en quienes hay alternancia de diarrea y estreñimiento. Hasta 0.2% de los pacientes que utilizaron el antagonista de 5-HT$_3$ presentó al final colitis isquémica en comparación con síntomas nulos en el grupo testigo. En la vigilancia posterior del fármaco se identificaron 84 casos de colitis isquémica, incluidos 44 en que fue necesaria la cirugía y cuatro fallecimientos. Como consecuencia, el fabricante retiró el fármaco del mercado en el año 2000. El alosetrón se introdujo de nueva cuenta bajo los auspicios de un programa reciente de control de riesgos, en el cual los enfermos firman un convenio entre médico y paciente; ello ha limitado su uso en gran medida.

Los nuevos agonistas de los receptores de 5-HT$_4$ como el tegaserod muestran actividad procinética al estimular el peristaltismo. Este fármaco aceleró el tránsito intestinal y por el colon ascendente en sujetos con IBS y estreñimiento. Estudios clínicos en que participaron >4 000 enfermos de IBS-C notificaron disminuciones en las molestias y mejoría en el estreñimiento y el meteorismo, en comparación con el placebo. El principal efecto secundario fue la diarrea. Sin embargo, el tegaserod también se retiró del mercado; un metaanálisis reveló el incremento de la frecuencia de episodios cardiovasculares graves.

Activadores de los conductos del cloruro La lubiprostona es un ácido graso dicíclico que estimula los conductos del cloruro en la membrana apical de las células del epitelio intestinal. La secreción de cloruro induce el desplazamiento pasivo de sodio y agua al interior del intestino y mejora la función de dicho órgano. La lubiprostona oral fue eficaz para tratar el IBS con predominio de estreñimiento en investigaciones multicéntricas grandes de fases II y III con asignación al azar, doble ciego, en las que los testigos recibieron placebo. Las respuestas fueron mucho mayores en individuos que recibieron 8 µg de lubiprostona dos veces al día durante 3 meses respecto de quienes recibieron placebo. En términos generales, el fármaco fue muy bien tolerado. Los principales efectos secundarios son náusea y diarrea. La lubiprostona pertenece a una nueva clase de compuestos para el tratamiento del estreñimiento crónico, con IBS o sin él.

CUADRO 320-3 Espectro de gravedad del IBS

	LEVE	MODERADO	GRAVE
Manifestaciones clínicas			
Prevalencia	70%	25%	5%
Correlación con las funciones intestinales	+++	++	+
Síntomas constantes	0	+	+++
Dificultades psicosociales	0	+	+++
Problemas de atención de la salud	+	++	+++
Tipo de atención	Médico general	Especialista	Referencia a un centro especializado

CUADRO 320-4 Fármacos posibles para un síntoma predominante en el IBS

SÍNTOMA	FÁRMACO	DOSIS
Diarrea	Loperamida	2-4 mg cuando sea necesario/ dosis máxima de 12 g/día
	Colestiramina, resina	4 g con los alimentos
	Alosetrón[a]	0.5-1 mg c/12 h (para IBS grave, mujeres)
Estreñimiento	Cáscara de psyllium	3-4 g c/12 h con los alimentos, después ajustar
	Metilcelulosa	2 g c/12 h con los alimentos, después ajustar
	Policarbofilato cálcico	1 g, 1-4 veces al día
	Lactulosa, jarabe	10-20 g c/12 h
	Sorbitol al 70%	15 mL c/12 h
	Polietilenglicol 3350	17 g en 250 mL de agua una vez al día
	Lubiprostona	24 mg c/12 h
	Hidróxido de magnesio	30-60 mL una vez al día
	Linaclotida	290 µg diarios
Dolor abdominal	Relajantes del músculo liso	1-4 veces al día
	Antidepresivos tricíclicos	Iniciar con 25-50 mg al ir a la cama por las noches y después ajustar la dosis
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Iniciar con dosis pequeñas, incrementar según sea necesario
Gases y timpanismo	Dieta baja en FODMAP	
	Probióticos	Diariamente
	Rifaximina	550 mg c/12 h

[a] Disponible sólo en Estados Unidos.
FODMAP, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.
Fuente: Tomado y adaptado de GF Longstreth *et al.*: Gastroenterology 130:1480, 2006.

Agonista de la guanilato ciclasa C La linaclotida es un agonista de la guanilato ciclasa C (GC-C, *guanylate cyclase*-C), un péptido de 14 aminoácidos que casi no se absorbe y que se fija a la superficie luminal del epitelio intestinal y activa a GC-C. Tal activación induce la generación del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) y estimula la secreción de líquido, sodio y bicarbonato. En modelos en animales, la linaclotida acelera el tránsito a través de tubo digestivo y aminora la nocicepción visceral. La acción analgésica de dicho agonista tiene al parecer mediación de cGMP que actúa en fibras de dolor aferentes distribuidas en el aparato digestivo. Una investigación comparativa, doble ciego, de fase III indicó que la administración única de 290 µg diarios de linaclotida mejoró en grado significativo el dolor abdominal, el timpanismo y las defecaciones espontáneas. El único efecto adverso notable de esta conducta fue la diarrea que surgió en 4.5% de los pacientes. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de este fármaco para tratar el estreñimiento en pacientes de IBS-C.

Resumen La conducta terapéutica en caso de IBS depende de la gravedad del problema **(cuadro 320-3)**. Casi todos los pacientes con el síndrome muestran manifestaciones poco intensas. Por lo regular reciben atención en servicios de atención primaria, tienen escasas dificultades psicosociales o no las tienen y a menudo no acuden a solicitar asistencia médica. El tratamiento comprende casi siempre enseñanza, tranquilización verbal y modificaciones en la dieta y el modo de vida. Un grupo menor mostró síntomas moderados, por lo regular intermitentes y se relacionaron con alteraciones de las funciones intestinales, es decir, empeoró el cuadro con el consumo de alimento o el estrés y mejoró con la defecación. En el caso de pacientes de IBS-D, los tratamientos incluyen fármacos enteroactivos, como antiespasmódicos, antidiarreicos, fijadores de ácidos biliares y los nuevos moduladores de serotonina **(cuadro 320-4)**. En el caso de los pacientes de IBS-C, el consumo mayor de fibra insoluble y el uso de productos osmóticos como el polietilenglicol permiten alcanzar resultados satisfactorios. Si la persona tiene un cuadro de estreñimiento más grave, cabe considerar el uso de un producto que abra los conductos de cloruro (lubiprostona) o un agonista de GC-C (linaclotida). Si en los pacientes de IBS predominan los

gases y el timpanismo, con una dieta con bajo contenido de FODMAP se puede obtener alivio significativo. Algunos enfermos se benefician de los probióticos y la administración de rifaximina. Una proporción pequeña de pacientes de IBS tiene síntomas intensos y resistentes y por lo general se refieren a centros especializados y a menudo tienen dolor constante y dificultades psicosociales. El último grupo de pacientes se trata mejor con antidepresivos y otras medidas psicológicas (cuadro 320-4). Los estudios clínicos para demostrar el éxito de la dieta con bajo contenido de FODMAP para mejorar los síntomas de IBS y mejorar la calidad de vida proporcionaron evidencia fuerte que apoya el uso de este método dietético en el tratamiento de IBS. De confirmarse estas observaciones, puede ocasionar el uso de dieta con bajo contenido de FODMAP como tratamiento de primera línea para pacientes con IBS con síntomas moderados a graves.

LECTURAS ADICIONALES

Barbara G *et al.*: The immune system in irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil 17:349, 2011.

Drossman DA: Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. Gastroenterology 150:1262, 2016.

Eswaran SL *et al.*: A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. Am J Gastroenterol 111:1824, 2016.

Mayer EA *et al.*: Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. Gastroenterology 146:1500; 2014.

Mayer EA *et al.*: Towards a systems view of IBS. Nar Rev Gastroenterol Hepatol 12:592, 2015.

Natividad JM, Verdu EF: Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. Pharmacological Research 69:42, 2013.

Simren M *et al.*: Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. Gut 62:159, 2013.

Talley NJ, Fodor AA: Bugs, stool, and the irritable bowel syndrome: Too much is as bad as too little? Gastroenterology 141:1555, 2011.

321 Diverticulosis y trastornos anorrectales frecuentes

Rizwan Ahmed, Susan L. Gearhart

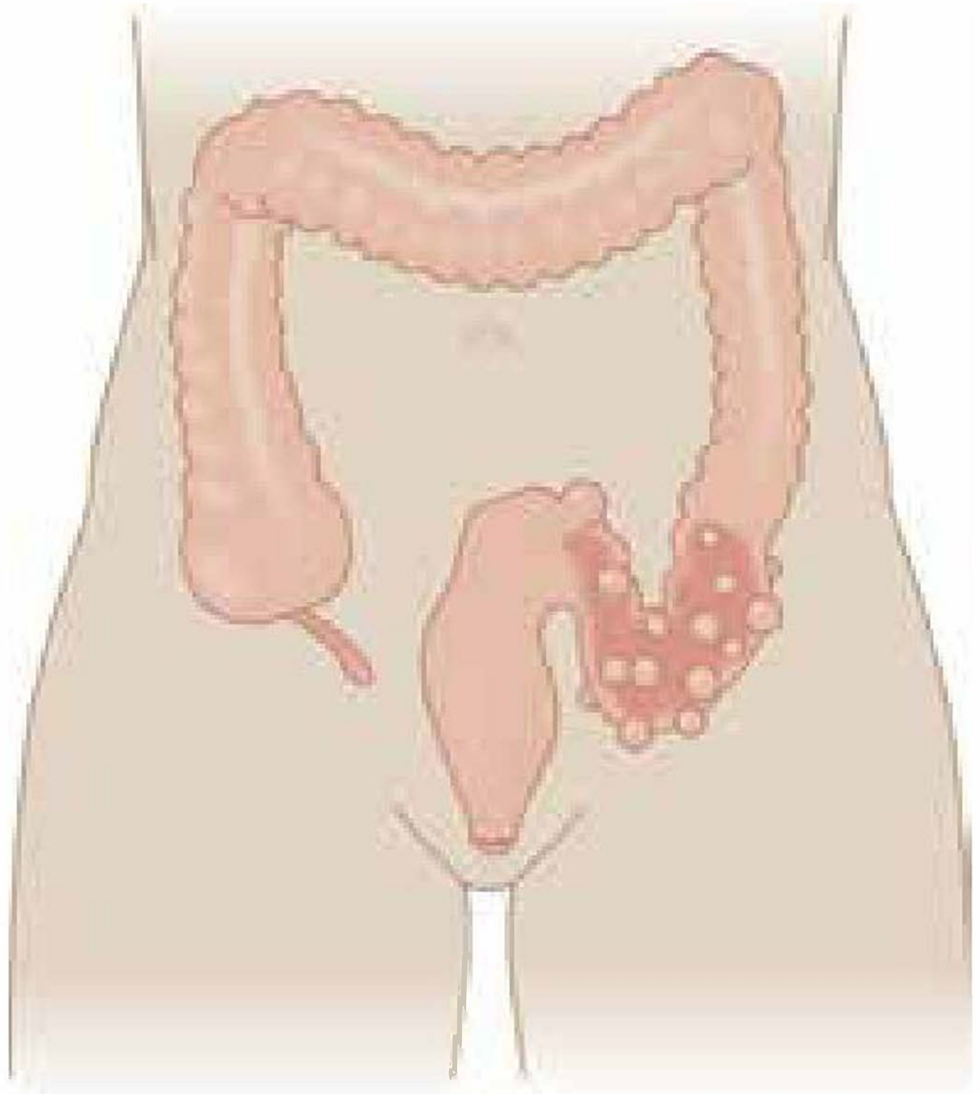


FIGURA 321-1 Vistas macroscópica y microscópica de la diverticulosis del sigmoide. Las *flechas* señalan un divertículo inflamado con la pared diverticular constituida sólo por mucosa.

DIVERTICULOSIS

Incidencia y epidemiología En Estados Unidos, la diverticulosis afecta a 60% de la población >60 años y hasta 30% de los individuos con enfermedad diverticular experimenta síntomas recurrentes. La enfermedad diverticular se ha convertido en la quinta enfermedad gastrointestinal más costosa en Estados Unidos y es la principal indicación para ablación programada del colon. La incidencia de enfermedad diverticular se encuentra al alza. Por fortuna, sólo 20% de los pacientes con diverticulosis desarrolla enfermedad diverticular y cerca de 4% exige hospitalización. La mayoría de los individuos con la enfermedad refiere una calidad de vida más deficiente y más depresión que sus contrapartes, algo que antes se pasaba por alto, lo que incrementa los costos de la atención sanitaria. Con anterioridad, la diverticulosis estaba confinada a los países desarrollados, pero tras la adopción de la alimentación occidental de las naciones subdesarrolladas la diverticulosis aumentó en todo el mundo. Los inmigrantes de Estados Unidos padecen la afección con la misma frecuencia que los nativos estadounidenses. La prevalencia entre varones y mujeres es similar, pero los primeros tienden a manifestarla antes. La media de edad al momento de la presentación se ha modificado para afectar a una población más joven.

Anatomía y fisiopatología En el intestino se forman dos tipos de divertículos: verdaderos y falsos (o pseudodivertículos). Los primeros son una hernia sacciforme de toda la pared intestinal, mientras que en los segundos se proyectan sólo la mucosa y submucosa a través de la muscular propia del colon **(fig. 321-1)**. El tipo de divertículo que afecta más a menudo al colon es el pseudodivertículo. Los divertículos se observan con más frecuencia en el lado izquierdo y colon sigmoide; no se forman en el recto. Sin embargo, en las poblaciones asiáticas, 70% de los divertículos se halla en el colon derecho y el ciego. Yamanda *et al.* encontraron diverticulosis colónica derecha en 22% de los pacientes japoneses sometidos a colonoscopia. La *diverticulitis* es la inflamación de un divertículo. En la patogenia de la diverticulosis se consideraba con anterioridad que la única causa era la escasa fibra de la alimentación y que la diverticulitis aparecía de modo repentino cuando estos divertículos se obstruían. No obstante, la evidencia indica que la patogenia es más compleja y multifactorial. Los divertículos se forman en el punto donde la arteria nutricia (*vasos rectos*) penetra a través de la capa muscular propia, lo que genera una solución de continuidad de la pared del colon. Es probable que esta limitación anatómica sea consecuencia de la zona de presión relativamente elevada en la porción muscular del colon sigmoide. Por consiguiente, las contracciones de mayor amplitud, combinadas con evacuaciones duras y un gran contenido de grasa en la luz del sigmoide en una región débil de la pared del colon, tienen como resultado la formación de estos divertículos. En consecuencia, los *vasos rectos* se comprimen o erosionan y ello provoca una perforación o hemorragia. La inflamación crónica de baja intensidad parece desempeñar una función clave en la degeneración neuronal que ocasiona trastornos en la motilidad y elevación de las presiones intraluminales. Como efecto, se originan protrusiones en la pared colónica en los sitios donde ésta es más débil. Además, al conocer mejor la microbiota intestinal se ha advertido que la disbiosis constituye un aspecto importante de esta enfermedad.

Cuadro inicial, valoración y tratamiento de la hemorragia diverticular La hemorragia de un divertículo de colon es la causa más frecuente de hematoquecia en los pacientes >60 años, pero sólo 20% de los indi-

viduos con diverticulosis padece hemorragia digestiva. Los pacientes con más riesgo de sufrir una hemorragia tienden a ser más hipertensos, padecer aterosclerosis y consumir en forma habitual ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos. La mayor parte de las hemorragias se resuelve de forma espontánea con reposo intestinal. El riesgo de sufrir una nueva hemorragia a lo largo de la vida es de 25%.

Para localizar de manera inicial la hemorragia diverticular es necesario realizar una colonoscopia, angiografía por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de planos múltiples o gammagrafía con eritrocitos marcados. Si el individuo se encuentra estable, la hemorragia activa puede tratarse con angiografía. Si la angiografía mesentérica permite reconocer el sitio de la hemorragia, el vaso se cierra de modo satisfactorio con espirales en 80% de los casos. Más tarde se vigila al enfermo mediante colonoscopias, cuando es necesario, en busca de signos de isquemia de colon. Otra opción es la ablación segmentaria del colon para eliminar el riesgo de una hemorragia ulterior. Este método es más aconsejable en los individuos que reciben anticoagulantes en forma crónica. Sin embargo, con la embolización altamente selectiva con espirales, la tasa de isquemia de colon es <10% y el riesgo de una hemorragia aguda recurrente es <25%. Los resultados a largo plazo (40 meses) indican que más de 50% de los pacientes con hemorragia diverticular aguda tratados con angiografía altamente selectiva se ha sometido a un tratamiento definitivo. Otra opción más se basa en administrar una solución selectiva de vasopresina para detener la hemorragia, pero este método se ha vinculado con complicaciones graves, incluidos infarto del miocardio e isquemia intestinal. Además, la hemorragia recurre en 50% de los enfermos cuando se suspende la solución.

Se recomienda la cirugía en pacientes inestables o que han padecido una hemorragia que requiere la administración de seis unidades en las últimas 24 h. Cuando la hemorragia está circunscrita se lleva a cabo una ablación segmentaria. Si la hemorragia no se identifica en forma definitiva, muchas veces es necesario practicar una colectomía subtotal. En los individuos sin otras enfermedades graves es posible efectuar una ablación quirúrgica con anastomosis primaria. En los pacientes que han recibido >10 unidades de sangre se ha registrado una tasa más elevada de dehiscencia de la anastomosis.

Cuadro inicial, valoración y estadificación de la diverticulitis La diverticulitis aguda no complicada (también conocida como enfermedad diverticular sintomática no complicada) se presenta de forma característica con fiebre, anorexia, dolor en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen y obstipación **(cuadro 321-1)**. En <25% de los casos, el cuadro inicial puede ser de peritonitis generalizada, lo cual indica perforación diverticular. Si se forma un absceso pericolónico, la persona puede mostrar distensión abdominal y signos de peritonitis localizada. En los estudios de laboratorio se reconoce leucocitosis. En raras ocasiones, el paciente presenta un nivel hidroaéreo en el cuadrante inferior izquierdo en la radiografía simple de abdomen; se trata de un divertículo gigante del colon sigmoide y se corrige con ablación quirúrgica para evitar la perforación inminente.

El diagnóstico de diverticulitis se establece mejor con la tomografía computarizada, en la cual se identifican los signos siguientes: divertículos en el colon sigmoide, engrosamiento de la pared del colon >4 mm e inflamación de la grasa pericólica ± acumulación de material de contraste o líquido. En 20% de los pacientes se presenta un absceso abdominal. Los síntomas del síndrome de colon irritable **(cap. 320)** son similares a los de la diverticulitis. Por tanto, la diverticulitis sospechada que no satisface los criterios en la CT o que no se acompaña de leucocitosis o fiebre no es una diverticulosis. Otros trastornos que se encuentran en el diagnóstico diferencial de diverticulosis incluyen quiste ovárico, endometriosis, apendicitis aguda y enfermedad pélvica inflamatoria.

CUADRO 321-1 Presentación de la diverticulosis

Diverticulosis no complicada, 75%
Dolor abdominal
Fiebre
Leucocitosis
Anorexia/estreñimiento crónico
Diverticulosis complicada, 25%
Absceso, 16%
Perforación, 10%
Estenosis, 5%
Fístula, 2%

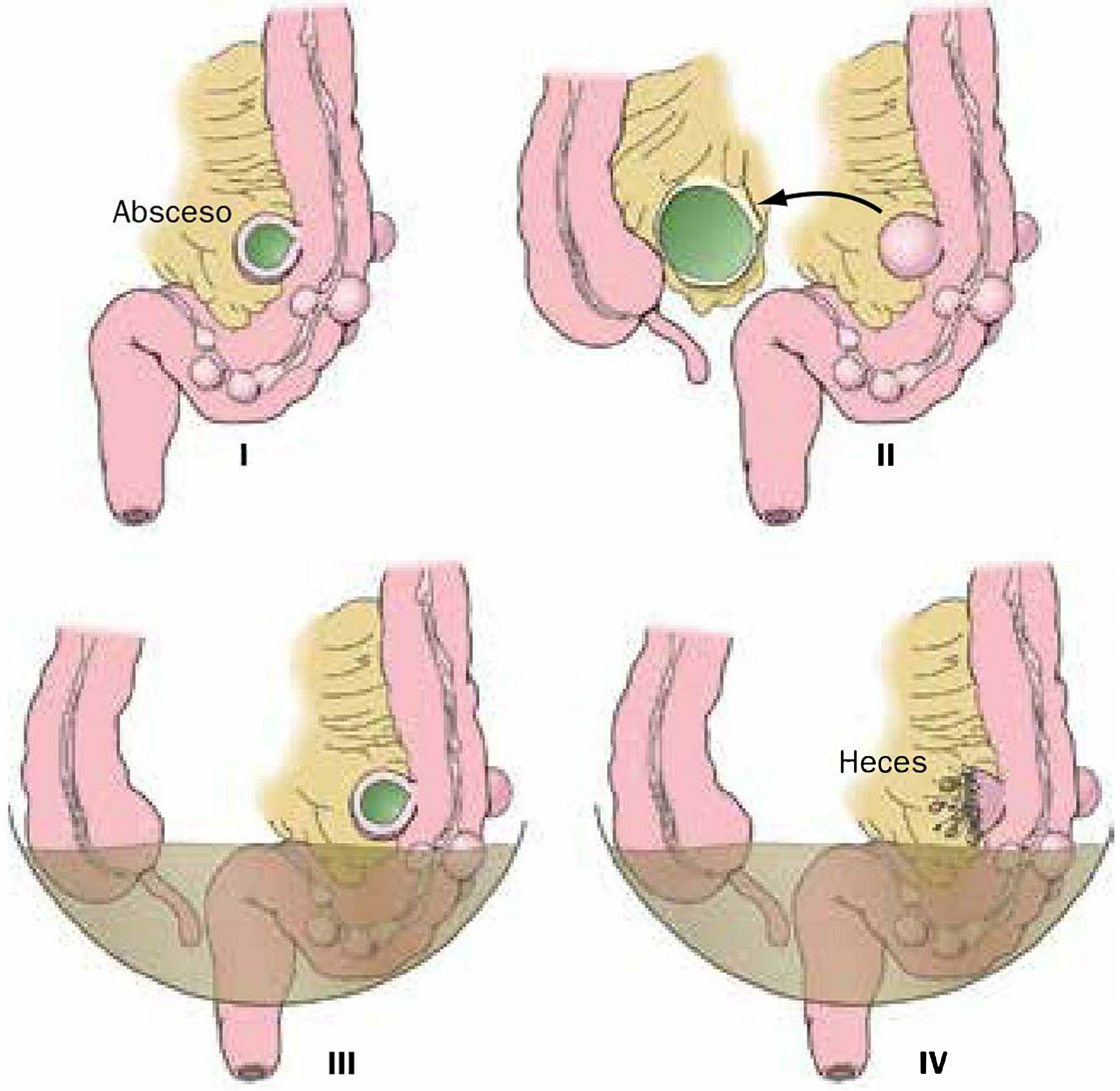


FIGURA 321-2 Clasificación de Hinchey de las diverticulitis. Etapa I: diverticulitis perforada con absceso paracólico tabicado. Etapa II: diverticulitis perforada cerrada de modo espontáneo con formación distal de un absceso. Etapa III: diverticulitis perforada no comunicante, con peritonitis fecal (está obstruido el cuello del divertículo y por ello no puede expulsarse libremente el material de contraste en las imágenes radiográficas). Etapa IV: perforación y comunicación libre con peritoneo, de la cual surge peritonitis fecal.

A pesar de que se han objetado los beneficios de la colonoscopia en la valoración de los pacientes con diverticulosis, todavía se considera importante el procedimiento para excluir cáncer colorrectal. La epidemiología paralela del cáncer colorrectal y diverticulosis suscita preocupación suficiente para realizar una valoración endoscópica antes de la cirugía. Por consiguiente, es necesario efectuar una colonoscopia unas 6 semanas después de un episodio de diverticulitis.

La *diverticulosis complicada* se define como una afección que se acompaña de un absceso o perforación y, con menos frecuencia, de una fístula (cuadro 321-1). La diverticulosis perforada se estadifica mediante el sistema de clasificación de Hinchey **(fig. 321-2)**. Este sistema se ideó para predecir los resultados posteriores al tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada. En años recientes, el sistema de estadificación de Hinchey se modificó para incluir el desarrollo del flemón o absceso temprano (etapa Ia de Hinchey). Un absceso pericólico se considera como etapa Ib de Hinchey. En la diverticulosis complicada con formación de fístula, los sitios comunes incluyen fístulas cutáneas, vaginales o vesiculares. Estos trastornos se manifiestan por la eliminación de heces a través de la piel o la vagina o la presencia de aire en el chorro urinario (neumaturia). Las fístulas colovaginales son más comunes en las mujeres sometidas a una histerectomía.

TRATAMIENTO

Diverticulosis

TRATAMIENTO MÉDICO

La diverticulosis asintomática identificada en estudios de imagen o durante una colonoscopia se trata mejor mediante modificaciones de la dieta. Aunque son limitados los datos relacionados con los riesgos dietéticos en la enfermedad diverticular **(cuadro 321-2)**, los pacientes pueden beneficiarse de una dieta rica en fibra que incluye 30 g de fibra por día. Son de utilidad los complementos dietéticos de fibra como *psyllium plantago*, fibra de polipropileno o metilcelulosa. El uso de fibra incrementa el tiempo de tránsito colónico y por tanto evita la elevación de la presión intraluminal que ocasiona el desarrollo de diverticulosis. En fumadores aumenta al parecer la incidencia de diverticulosis complicada; por tal motivo, es preciso alentar a los pacientes a abstenerse de fumar. La recomendación histórica de no comer nueces no se basa más que en datos empíricos.

CUADRO 321-2 Uso de la fibra en el tratamiento de la enfermedad diverticular (DD)

PUBLICACIÓN, AÑO DEL ESTUDIO	PACIENTES (N)	INTERVENCIÓN	DURACIÓN DEL ESTUDIO	RESULTADOS
Lancet, 1977	18	Pan de trigo o salvado	3 meses	Reducción significativa de la calificación de los síntomas
BMJ, 1981	58	Salvado, psyllium, placebo	16 semanas	Sin diferencia
J Gastroenterol, 1977	30	Metilcelulosa	3 meses	Reducción significativa de los síntomas
BMJ, 2011	47 033	Vegetariano o no vegetariano	11.6 años	Los vegetarianos tienen 31% de riesgo de DD
Gastroenterology, 2012	2 104	Consumo de fibra	12 años	La fibra se relaciona con mayor riesgo de DD
Jama, 2008	47 288	Nueces, maíz, rosetas de maíz	18 años	Una dieta rica en nueces, maíz y rosetas de maíz se acompaña de un menor riesgo de recurrencias
Ann R Coll Surg Engl, 1985	56	Consumo de fibra	66 meses	La dieta rica en fibras se relaciona con reducción de 19% de la recurrencia de los síntomas

Modificado a partir de A Turis, A Papa, S Danese: Review Article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. Aliment Parmacol Ther 42:664, 2015.

La enfermedad diverticular sintomática no complicada con confirmación de la inflamación e infección en el colon debe tratarse de modo inicial con reposo intestinal. El uso sistemático de antibióticos en la enfermedad diverticular no complicada no demostró beneficios en el tiempo para la resolución de los síntomas, en las complicaciones o en el riesgo de recurrencia. Sin embargo, los datos son limitados y los antibióticos son todavía el modelo terapéutico. Se recomienda la hospitalización si el paciente es incapaz de alimentarse por vía oral, si tiene múltiples enfermedades adjuntas, si no hay mejoría con el tratamiento ambulatorio y si se ve afectado por diverticulitis complicada. Casi 75% de los individuos hospitalizados por diverticulitis aguda mejora con tratamiento médico que incluya un régimen antibiótico adecuado. El régimen antibiótico actual recomendado incluye cefalosporinas de tercera generación o ciprofloxacina y metronidazol, dirigidos a bacilos aerobios gramnegativos y bacterias anaerobias. Por desgracia, con los fármacos anteriores no se combate a los enterococos y es recomendable agregar a este régimen ampicilina para pacientes que no mejoran. De modo alternativo podría ser eficaz la monoterapia con una penicilina de tercera generación o piperacilina IV o la combinación oral de penicilina/ácido clavulánico. El ciclo usual de antibioticoterapia comprende 7-10 días, si bien este lapso se halla bajo investigación. Es importante que el paciente reciba una dieta limitada mientras cede el dolor.

Hoy en día ha cambiado el tratamiento médico para prevenir los síntomas tras la resolución de la crisis. Los factores de riesgo establecido para recurrencia sintomática incluyen individuos más jóvenes, formación de absceso diverticular y crisis más frecuentes (>2 por año). Los nuevos objetivos terapéuticos son la inflamación del colon y la disbiosis; la diverticulosis se considera una enfermedad intestinal funcional acompañada de inflamación leve. Sin embargo, el uso de fármacos antiinflamatorios (mesalazina) en estudios clínicos con asignación al azar no ha demostrado efecto en las tasas de recurrencia en comparación con el placebo solo. Algunos autores han sugerido que los fármacos antiinflamatorios tienen mayor utilidad en pacientes con enfermedad diverticular que sufren colitis segmentaria (enfermedad diverticular relacionada con colitis segmentaria). En la enfermedad diverticular también se ha valorado el uso de medidas terapéuticas dirigidas a la disbiosis mediante reacción en cadena de la polimerasa. Las muestras de heces fecales de personas que consumen una alimentación rica en fibra han demostrado un contenido bacteriano distinto del de las evacuaciones de los individuos que consumen una alimentación con escasa fibra y grasa abundante. Los gastroenterólogos cada vez utilizan más los probióticos para diversas afecciones intestinales y se ha demostrado que previenen la diverticulitis recurrente. De modo específico, los probióticos que contienen cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium* pueden ser beneficiosos, aunque una revisión sistemática reciente no mostró beneficios por el uso de probióticos. La rifaximina (antibiótico de amplio espectro que no se absorbe bien), comparada con la fibra aislada, se acompaña de 30% menos síntomas recurrentes por diverticulosis no complicada.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los factores de riesgo preoperatorios que influyen en los índices de mortalidad posoperatorios incluyen clase más alta del estado físico en la escala de la American Society of Anesthesiologists (ASA) **(cuadro 321-3)** e insuficiencia orgánica preexistente. En individuos calificados como de bajo riesgo (P1 y P2 de la ASA) puede considerarse la cirugía en enfermos que no mejoran con rapidez con las medidas no quirúrgicas. En el caso de diverticulosis sin complicaciones, los estudios señalan que es posible continuar el tratamiento no quirúrgico después de dos crisis, sin que aumente el riesgo de perforación que obligue a practicar una colostomía. Sin embargo, en personas sometidas a tratamiento inmunodepresor, en caso de insuficiencia renal crónica o colagenopatías-vasculopatías, se incrementa el riesgo de perforación cinco veces durante las crisis repetitivas. El tratamiento quirúrgico está indicado en todos los pacientes con bajo riesgo quirúrgico y diverticulosis complicada.

Entre los objetivos del tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular figuran controlar la septicemia, eliminar complicaciones como fístulas u obstrucción, extirpar el segmento enfermo del colon y restaurar la continuidad intestinal. Aunque deben conseguirse estos objetivos, debe procurarse la disminución de la morbilidad, la duración de la hospitalización y los costos y maximizar la supervivencia y calidad de vida. En el **cuadro 321-4** se presentan las operaciones indicadas más a menudo con base en la clasificación de Hinchey y la morbilidad y mortalidad previstas. Las opciones actuales para la enfermedad diverticular no complicada incluyen ablación abierta o laparoscópica del área enferma con reanastomosis al rectosigmoide. La conservación de porciones del sigmoide puede ocasionar recurrencia temprana de la enfermedad. Los beneficios de la ablación laparoscópica respecto de las técnicas quirúrgicas abiertas incluyen el alta más temprana (por lo menos 1 día), menor uso de narcóticos, menores complicaciones posoperatorias y una reanudación más pronta del trabajo.

Las opciones para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular complicada **(fig. 321-3)** incluyen procedimientos abiertos o laparoscópicos: 1) derivación proximal del flujo fecal con ileostomía o colostomía y sutura de parche de epiplón con colocación de dren, 2) ablación con colostomía y fístula mucosa o cierre del extremo distal del intestino con formación de bolsa de Hartmann (procedimiento de Hartmann), 3) ablación con anastomosis (coloproctostomía) o 4) ablación con anastomosis y derivación (coloproctostomía con ileostomía o colostomía en asa), 5) técnica laparoscópica de lavado y drenaje sin la derivación, como se describió para pacientes con clase de Hinchey III; sin embargo, se ha informado un incremento del riesgo de tres veces en la peritonitis recurrente que requiere intervención quirúrgica sin lavado.

Los pacientes con etapa Ia de Hinchey se tratan con antibioticoterapia seguida de ablación y anastomosis en término de 6 semanas. Los pacientes con enfermedad en etapas Ib y II de Hinchey se tratan con drenaje percutáneo seguido de ablación con anastomosis unas 6

CUADRO 321-3 Sistema de clasificación del estado físico de la *American Society of Anesthesiologists*

P1	Paciente sano y normal
P2	Paciente con enfermedad sistémica poco intensa
P3	Paciente con enfermedad sistémica grave
P4	Paciente con enfermedad sistémica grave, que constituye una amenaza constante para la vida
P5	Paciente moribundo que no sobrevivirá sin la operación
P6	Paciente declarado con muerte cerebral cuyos órganos se extraen para donación

CUADRO 321-4 Resultados después del tratamiento quirúrgico para la enfermedad diverticular complicada con base en el sistema de estadificación de Hinchey modificado

ETAPA DE HINCHEY	MÉTODO OPERATORIO	ÍNDICE (%) DE FUGAS POR LA ANASTOMOSIS	MORBILIDAD GLOBAL, %
Ia (flemón pericólico)	Ablación de colon, laparoscópica o abierta	43	15
Ib (absceso pericólico)	Drenaje percutáneo seguido de ablación colónica laparoscópica o abierta	3	15
II	Drenaje percutáneo seguido de ablación colónica laparoscópica o abierta, con o sin procedimiento de derivación proximal con creación de estoma	3	15
III	Lavado laparoscópico y drenaje *o* Ablación laparoscópica o abierta con derivación proximal (estoma) *o* Procedimiento de Hartmann	3	30% de riesgo de peritonitis que requiere reoperación si no se practica ablación Morbilidad general de 50% Mortalidad general de 15%
IV	Procedimiento de Hartmann *o* Derivación proximal	—	Morbilidad general de 50% Mortalidad general de 15%

semanas más tarde. Las normas actuales de la American Society of Colon and Rectal Surgeons sugieren, además de administrar antibióticos, crear drenaje percutáneo bajo guía por CT del absceso diverticular >3 cm y con una pared definida. Los abscesos que miden <5 cm se resuelven sólo con antibióticos. Las contraindicaciones del drenaje percutáneo son la ausencia de una vía de acceso percutánea, neumoperitoneo y peritonitis fecal. El drenaje de un absceso diverticular se acompaña de tasas de falla de 20-25%. Se lleva a cabo una operación urgente si fracasa el drenaje percutáneo y si el individuo desarrolla peritonitis generalizada; en la mayor parte de los casos es necesario el tratamiento con el procedimiento de Hartmann (ablación del colon sigmoide con colostomía terminal y creación de un muñón rectal). En casos seleccionados es posible considerar medidas no operatorias. En un estudio sin asignación al azar, el tratamiento no quirúrgico de abscesos paracólicos aislados (etapa I de Hinchey) se acompañó de una cifra de recidiva de tan sólo 20% a los 2 años. Más de 80% de las personas con abscesos distantes (etapa II de Hinchey) necesitan ablación quirúrgica por recurrencia de los síntomas.

El tratamiento de la enfermedad en etapa III de Hinchey es controversial. En esta población de pacientes no se presenta peritonitis fecal y se presupone que la perforación se ha sellado. En términos históricos, la etapa III de Hinchey se trata con procedimiento de Hartmann o anastomosis primaria y derivación proximal. Varios estudios han evaluado los resultados a corto y largo plazos para el lavado peritoneal laparoscópico con el fin de eliminar la contaminación peritoneal y colocar drenes que revelen si existe comunicación con la luz intestinal. Sin embargo, este procedimiento se ha vinculado con un riesgo mayor de reintervención quirúrgica por peritonitis continua. En términos generales, las tasas de creación de estomas son más bajas con el uso del lavado peritoneal laparoscópico. En la etapa IV de Hinchey o presencia de peritonitis fecal no debe intentarse la anastomosis de ningún tipo. La conducta limitada en estos pacientes se acompaña de menor mortalidad.

Síntomas recurrentes En 10% de los enfermos reaparecen los síntomas abdominales después de la ablación quirúrgica de la enfermedad diverticular. La enfermedad recurrente aparece cuando la extirpación quirúrgica fue insuficiente. La retención de un segmento de colon rectosigmoide enfermo genera una incidencia doble de recidivas. La presencia del colon irritable también puede precipitar recurrencias sintomáticas. Las personas sometidas a ablación quirúrgica por supuesta diverticulitis y síntomas de cólicos abdominales crónicos y defecaciones irregulares con expulsión de heces blandas indicativas de colon irritable tienen resultados funcionales más insatisfactorios.

TRASTORNOS COMUNES DE ANO Y RECTO

PROLAPSO RECTAL

Incidencia y epidemiología El prolapso rectal es seis veces más frecuente en mujeres que en varones. La incidencia más elevada del prolapso rectal se encuentra en las mujeres >60 años. Las mujeres con dicho trastorno muestran una mayor incidencia de alteraciones del piso pélvico que incluyen incontinencia urinaria, rectocele, cistocele y enterocele. Casi 20% de los niños con prolapso tiene fibrosis quística. En todo menor con un cuadro inicial de prolapso se practica la prueba de medición de cloruro en el sudor. Otras entidades relacionadas con menor frecuencia comprenden el síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de úlcera rectal solitaria, hipotiroidismo congénito, enfermedad de Hirschsprung, demencia, retraso mental y esquizofrenia.

Anatomía y fisiopatología El prolapso rectal es la protrusión circunferencial de todas las capas de la pared rectal a través del orificio anal. A menudo se relaciona con colon sigmoide redundante, laxitud pélvica y tabique rectovaginal (saco de Douglas) profundo. Al principio se consideraba que el prolapso rectal se debía a una intususcepción rectal interna incipiente, lo cual ocurre en el segmento superior hasta el segmento medio del recto. Se presuponía que éste era el primer paso en una evolución inevitable al prolapso externo de todo el espesor de la pared. Sin embargo,

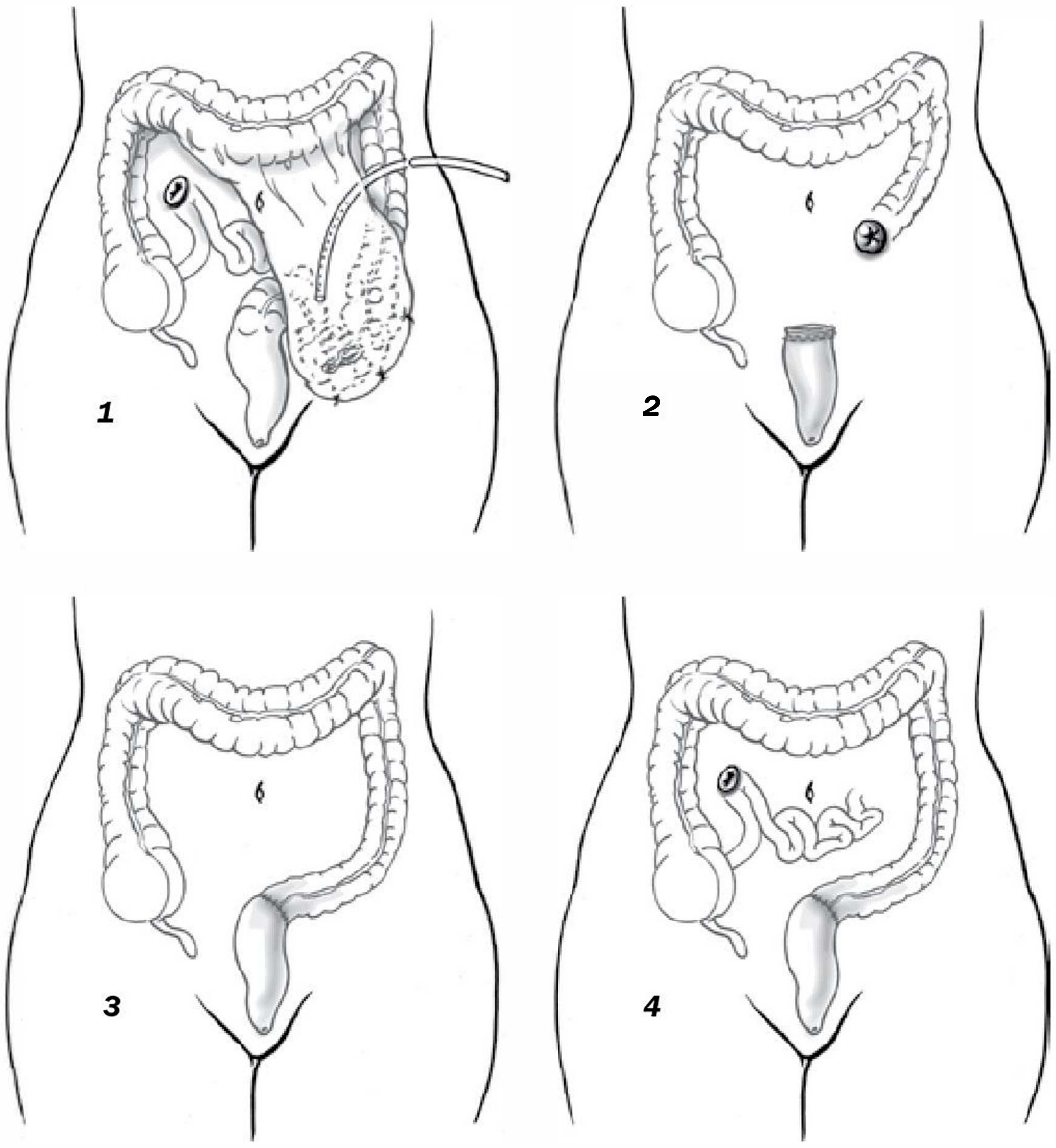


FIGURA 321-3 Métodos de tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada. ***1.*** Drenaje, colgajo de pedículo de epiplón y derivación proximal. ***2.*** Procedimiento de Hartmann. ***3.*** Ablación sigmoidea con coloproctostomía. ***4.*** Ablación sigmoidea con coloproctostomía y derivación proximal.

sólo uno de 38 pacientes con prolapso interno vigilados por >5 años sufrió al final prolapso de todas las capas del recto. Otros autores han sugerido que el prolapso con esas características es consecuencia del daño observado en la inervación de los músculos del piso pélvico o los nervios pudendos, por distensión repetida al pujar durante la defecación. La lesión de los nervios pudendos debilitaría los músculos del piso pélvico, incluidos los esfínteres anales externos. La lesión bilateral del nervio pudendo se relaciona en grado más notorio con prolapso e incontinencia que la lesión unilateral.

Presentación y valoración En el prolapso externo, la mayor parte de los pacientes refiere tumoraciones anales, hemorragia rectal y mala higiene perianal. El prolapso del recto se presenta casi siempre tras la defecación y se reduce en forma espontánea o exige que el enfermo reduzca el prolapso de forma manual. El estreñimiento se presenta en ~30-67% de los pacientes con prolapso rectal. Ocurren grados diferentes de incontinencia fecal en 50-70% de los casos. Los pacientes con prolapso rectal interno experimentan de modo inicial síntomas como estreñimiento e incontinencia. Otros datos relacionados son obstrucción anal (anismo) en 30% de los casos, inercia del colon en 10% y síndrome de úlcera rectal solitaria en 12%.

La valoración en el consultorio se lleva a cabo mejor después que el paciente ha recibido un enema, lo cual permite la protrusión del prolapso. Es necesario hacer una distinción importante entre el prolapso rectal de espesor completo y el prolapso de la mucosa aislado relacionado con hemorroides **(fig. 321-4)**. El prolapso de la mucosa se reconoce por los surcos radiales más que por los pliegues circunferenciales alrededor del ano y se debe a un aumento de la laxitud del tejido conjuntivo entre la submucosa y el músculo subyacente del conducto anal. La valoración del prolapso también incluye cistoproctografía y colonoscopia. Estos estudios permiten valorar los trastornos concomitantes en el piso pélvico y descartar un cáncer o un pólipo como la punta directriz del prolapso. Si el prolapso se acompaña de estreñimiento crónico, el paciente debe someterse a un proctograma durante la defecación y un estudio de marcadores radioopacos, el cual hace posible determinar si hay anismo o inercia colónica. El anismo es resultado de tratar de defecar contra un piso pélvico cerrado y también se conoce como *músculo puborrectal sin relajación.* Esto puede aparecer cuando no ocurre la horizontalización del recto en la fluoroscopia mientras el paciente trata de defecar. En la inercia colónica, un estudio de marcadores radioopacos revela retención >20% de los marcadores en la radiografía abdominal 5 días después de la deglución. En individuos con incontinencia fecal es preciso realizar una valoración ecográfica y manométrica endoanal que incluya el estudio de los nervios pudendos y los músculos del esfínter anal que ellos inervan antes de la intervención quirúrgica para tratar el prolapso (véase "Incontinencia fecal" más adelante).

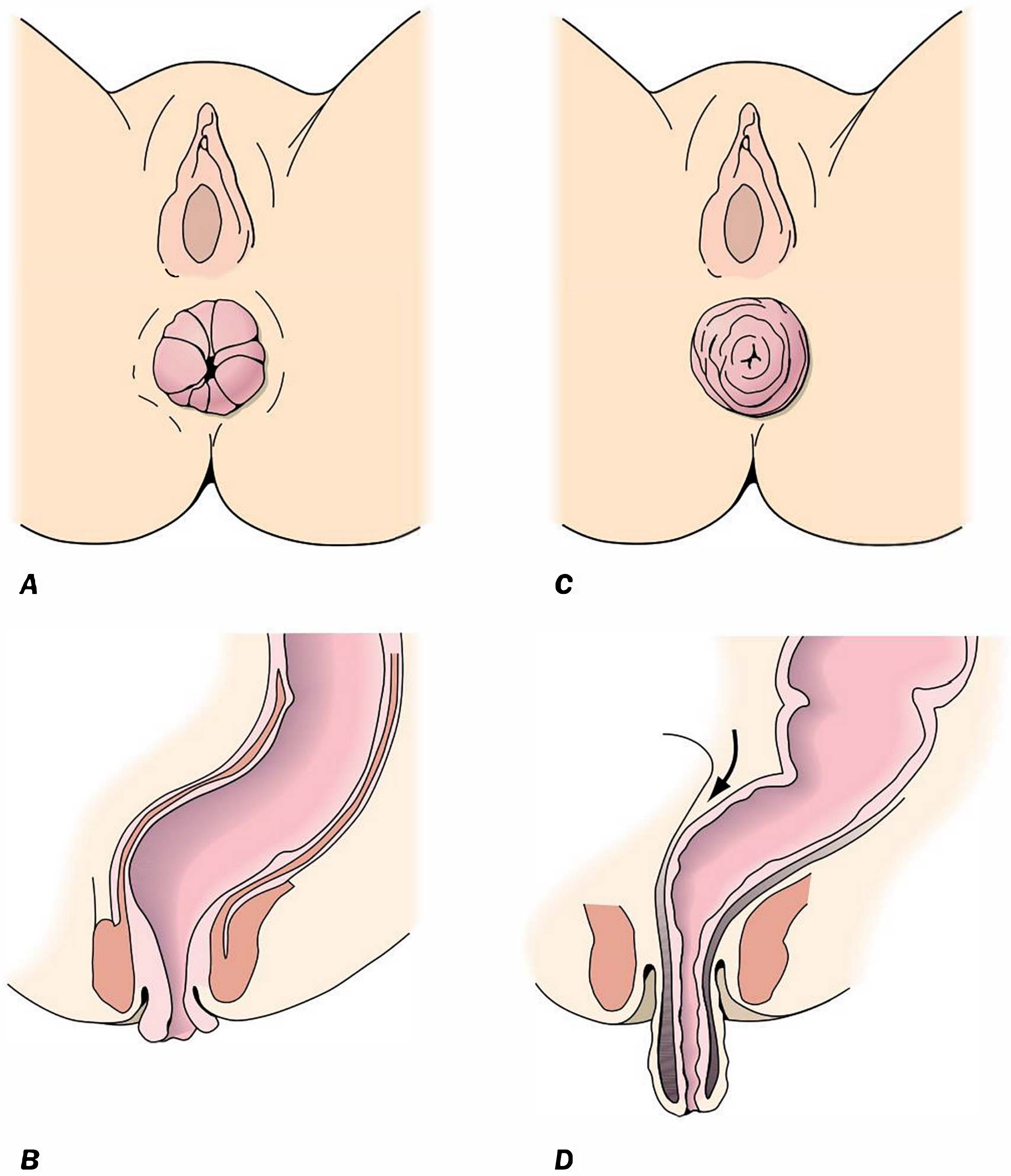


FIGURA 321-4 Magnitud del prolapso rectal. Sólo prolapso de la mucosa (***A, B,*** vista sagital). Prolapso de todas las capas del recto relacionado con redundancia del colon rectosigmoide y fondo de saco de Douglas profundo (***C, D,*** vista sagital).

TRATAMIENTO

Prolapso rectal

Las medidas médicas para tratar el prolapso rectal son limitadas e incluyen agentes para dar volumen a las heces o complementos de fibra para facilitar la defecación. El elemento básico del tratamiento es la corrección quirúrgica del prolapso. Por lo regular se utilizan dos vías de acceso: la transabdominal y la transperineal. La práctica de la primera vía se ha acompañado de menores cifras de recurrencia, pero la segunda es más útil en algunos individuos que tienen otras enfermedades graves coexistentes.

La vía de acceso transperineal incluye la proctectomía transanal (método de Altmeier), la proctectomía de la mucosa (técnica de Delorme) o la colocación de un alambre de Tirsch que rodee al ano. Con la vía de acceso transperineal se intenta extirpar el recto y el colon sigmoide redundante. La vía transabdominal común incluye sutura presacra o rectopexia con malla (Ripstein) con ablación (procedimiento de Frykman-Goldberg) o sin ablación del sigmoide redundante. En términos generales se reserva la ablación del colon para individuos con estreñimiento y obstrucción rectoanal. La rectopexia ventral es un método efectivo de reparación abdominal del prolapso de todo el espesor que no necesita ablación del sigmoide (véase la descripción más adelante). Esta reparación tiene mejores resultados funcionales que otras reparaciones abdominales. En la actualidad es posible llevar a cabo técnicas transabdominales efectivas por vía laparoscópica o, en fecha más reciente, con técnicas robóticas sin mayores recurrencias. La finalidad de la técnica transabdominal es restablecer la anatomía normal al eliminar el intestino redundante y unir de nueva cuenta el tejido de sostén del recto a la fascia presacra. La alternativa final es una proctectomía abdominal con colostomía terminosigmoidea. En caso de inercia total del colon, definida por el antecedente de estreñimiento y una prueba de marcadores radioopacos positiva, se efectúa una colectomía subtotal con anastomosis ileosigmoidea o rectal en el momento de la rectopexia.

Con anterioridad, la presencia de un prolapso rectal interno identificado en los estudios imagenológicos se consideraba una enfermedad no quirúrgica y se recomendaba la biorretroalimentación. Sin embargo, sólo 33% de estos pacientes muestra una resolución satisfactoria de los síntomas con la biorretroalimentación. En estos individuos existen dos cirugías que son más efectivas que la biorretroalimentación: la ablación rectal transanal con grapas y la rectopexia ventral laparoscópica. La primera técnica **(fig. 321-5)** se lleva a cabo a través del ano en los pacientes con prolapso interno. Se introduce una engrapadora circular

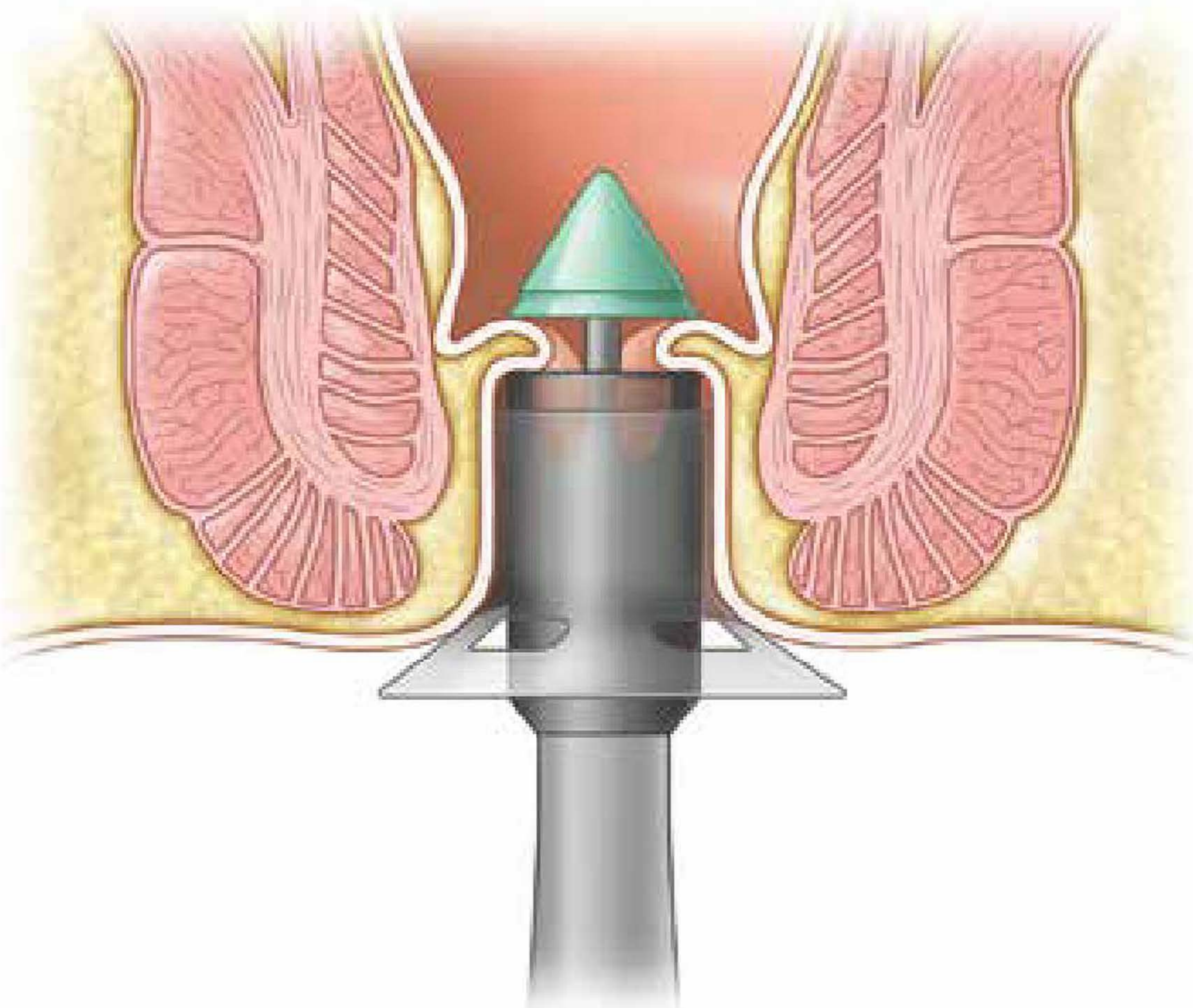


FIGURA 321-5 Ablación rectal transanal con engrapadora. Esquema de la colocación del dispositivo de engrapado circular.

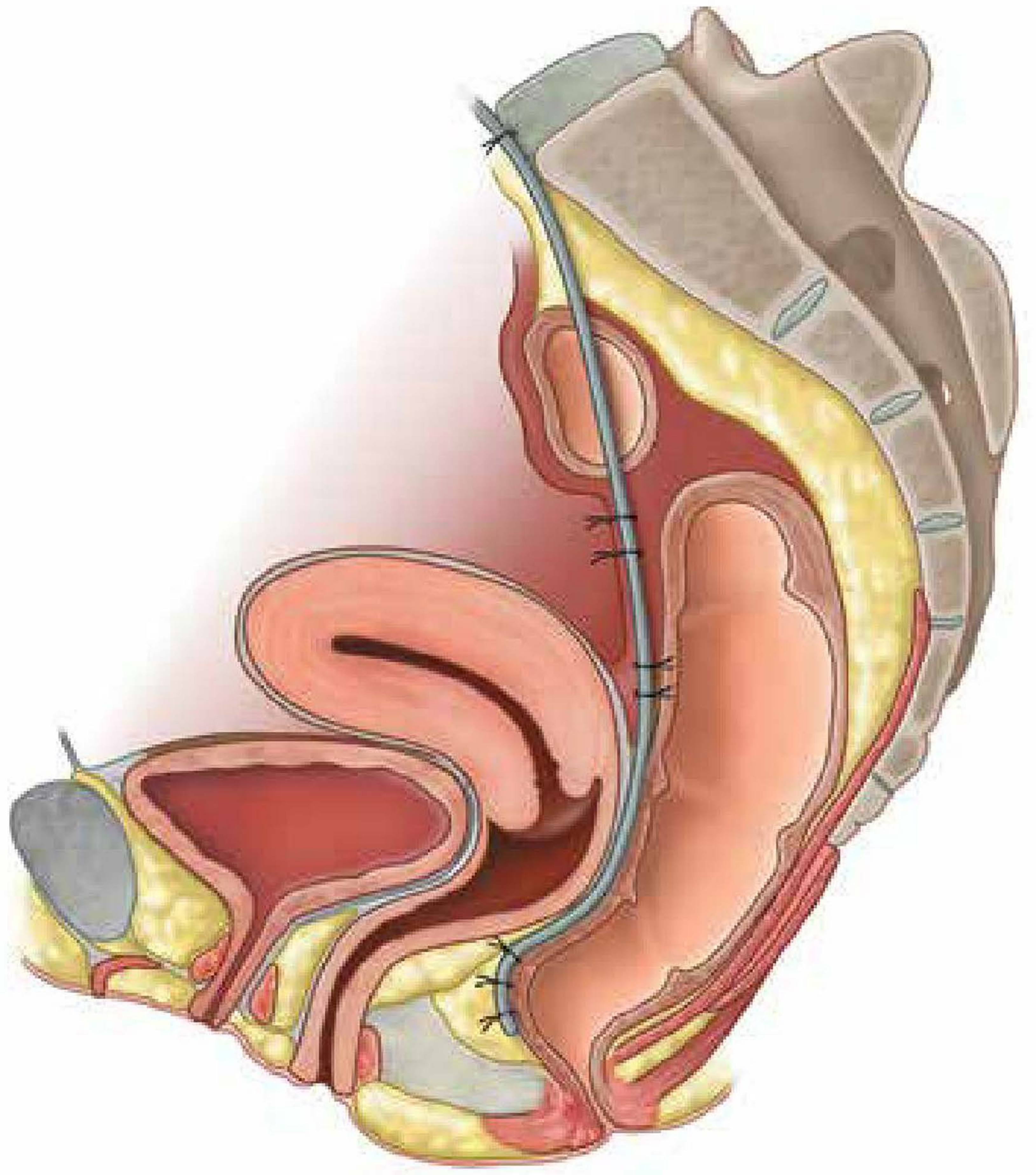


FIGURA 321-6 **Rectopexia ventral laparoscópica.** El operador abre el fondo de saco de Douglas y fija la malla a la zona anterolateral del recto, el fondo de saco vaginal y el sacro y así reduce el prolapso interno y cierra cualquier defecto del tabique rectovaginal. *(Tomado de A D'Hoore et al.: Br J Surg 91-1500, 2004.)*

por el ano; el prolapso interno se identifica y se liga con grapas. La segunda **(fig. 321-6)** se realiza a través de la vía abdominal. Se crea un orificio en el peritoneo en el lado izquierdo de la unión rectosigmoidea y este orificio se continúa en sentido inferior por delante del recto hasta el fondo de saco de Douglas. No se efectúa la movilización rectal, con lo que se evita la posible lesión de un nervio autónomo. La malla se fija a las porciones anterior y lateral del recto, el fondo de saco vaginal y el promontorio del sacro, lo que hace posible cerrar el tabique rectovaginal y corregir el prolapso interno. En ambos procedimientos, la recurrencia a 1 año fue reducida (<10%) y los síntomas mejoraron en más de 75% de los pacientes.

INCONTINENCIA FECAL

Frecuencia y epidemiología La incontinencia fecal es la evacuación involuntaria de materia fecal cuando menos de 1 mes de duración en una persona con una edad mínima de 4 años. La prevalencia de incontinencia fecal en Estados Unidos es de 0.5-11%. La mayoría de los pacientes corresponde a mujeres >65 años. La frecuencia de incontinencia es mayor en las mujeres que han tenido hijos. Casi 50% de los pacientes con incontinencia fecal padece también incontinencia urinaria. La mayor parte de la incontinencia es resultado de una lesión obstétrica del piso pélvico, ya sea durante el embarazo o el parto. Hasta en 32% de las mujeres el esfínter anatómico se lesiona después del parto, al margen de la presencia de una lesión visible del perineo. Los factores de riesgo en el momento del parto son trabajo de parto prolongado, aplicación de fórceps y necesidad de una episiotomía. Los síntomas de incontinencia se manifiestan hasta 20 años o más después de la lesión obstétrica. En el **cuadro 321-5** se mencionan las enfermedades conocidas que contribuyen a la incontinencia fecal.

Anatomía y fisiopatología El esfínter anal se integra con un anillo esfintérico interno y otro externo. El anillo interno está formado por músculo liso y es una continuación de las fibras circulares de la pared del recto. Recibe fibras del plexo mientérico intestinal y por ello se halla bajo control involuntario. El esfínter externo del ano es en realidad una continuación del músculo elevador del ano y se encuentra bajo control voluntario. Recibe inervación motora del nervio pudendo. La lesión obstétrica puede desgarrar las fibras musculares en sentido anterior en el momento del parto; ello produce un defecto anterior manifiesto que se reconoce en la ecografía endoanal. La lesión también puede ser consecuencia del estiramiento de los nervios pudendos durante el embarazo o el nacimiento del feto a través del conducto del parto.

CUADRO 321-5 Trastornos médicos que contribuyen a las manifestaciones de la incontinencia fecal

Trastornos neurológicos
• Demencia
• Tumor cerebral
• Apoplejía (enfermedad cerebral vascular)
• Esclerosis múltiple
• Tabes dorsal
• Lesiones en la cola de caballo
Trastornos musculoesqueléticos
• Miastenia grave
• Miopatías, distrofia muscular
Cuadros diversos
• Hipotiroidismo
• Síndrome de colon irritable
• Diabetes
• Diarrea intensa
• Esclerodermia

Presentación y valoración Los pacientes pueden mostrar grados diversos de incontinencia fecal. La menor o de poca intensidad incluye incontinencia para la expulsión de gases y algunas veces derrame de excrementos líquidos. La mayor incluye la incapacidad frecuente de controlar la expulsión de heces sólidas. Como resultado de la incontinencia fecal, las personas tienen deficiente higiene perianal. Más allá de los problemas inmediatos que surgen con la incontinencia fecal, los enfermos suelen estar retraídos de su entorno y deprimidos. Por esta razón, los índices de calidad de vida son componentes importantes de la valoración de estos individuos.

Para valorar la incontinencia fecal se necesita una historia clínica detallada y una exploración clínica minuciosa con tacto rectal. El tono débil del esfínter en el tacto rectal y la ausencia de reflejo anal (regulado a nivel de S1) indican disfunción neurógena. Algunas cicatrices perineales representan lesiones quirúrgicas. Otros estudios que son útiles para el diagnóstico de incontinencia fecal son la manometría anal, la latencia motora de nervios terminales pudendos y la ecografía endoanal. En los centros especializados en incontinencia fecal existe un laboratorio de fisiología anorrectal en el que se utilizan métodos estandarizados para valorar la fisiología anorrectal. La manometría anorrectal mide las presiones de reposo y durante la contracción del conducto anal con un catéter intraluminal que se llena de agua. Uno de los métodos actuales de manometría anorrectal es un sistema tridimensional de alta resolución con un dispositivo de perfusión continua de 12 catéteres que permite la delineación fisiológica de anomalías anatómicas. Los estudios de los nervios pudendos valoran la función de la inervación nerviosa del conducto anal mediante un electrodo digital en este sitio. Las lesiones por distensión de estos nervios tienen como resultado una respuesta tardía del músculo esfintérico a un estímulo, lo que indica una latencia prolongada. Por último, la ecografía endoanal valora la magnitud de la lesión de los músculos del esfínter antes de la reparación quirúrgica. Por desgracia, estas investigaciones dependen de cada usuario y en muy pocos estudios se ha demostrado que estas pruebas pronostican el resultado de una cirugía. También se ha empleado la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) pero no se ha establecido su aplicación sistemática en la incontinencia fecal.

Los trastornos aislados del piso pélvico son raros. La mayoría de los pacientes con incontinencia fecal padece algún grado de incontinencia urinaria. Asimismo, la incontinencia fecal forma parte del espectro del prolapso de órganos pélvicos. Es por esta razón que muchos pacientes manifiestan síntomas de defecación obstruida e incontinencia fecal. Es importante llevar a cabo una valoración detallada por medio de una MRI dinámica o cinedefecografía en busca de otros defectos. La reparación quirúrgica de la incontinencia, sin tomar en consideración otros defectos, reduce el éxito de la intervención.

TRATAMIENTO
Incontinencia fecal

Una de las medidas en el tratamiento médico de la incontinencia fecal consiste en instituir formas de aumentar el volumen de las evacuaciones, lo cual ayuda a incrementar la sensación fecal. Estas medidas comprenden fibra complementaria, loperamida, difenoxilato y fijadores de ácidos biliares. Estas sustancias endurecen las heces fecales y retrasan la frecuencia de los movimientos intestinales, por lo que son útiles en los pacientes con síntomas mínimos a leves. Además, estos individuos pueden someterse a un tipo de fisioterapia llamada biorretroalimentación. Este tratamiento ayuda a reforzar el esfínter anal externo y entrena al mismo tiempo al enfermo para relajarse con la defecación y evitar un esfuerzo innecesario y lesionar aún más los músculos del esfínter. El éxito de la biorretroalimentación ha sido variable y depende de la motivación del paciente. Este método es al menos inocuo y carece de riesgos. La mayoría de los pacientes mejora en cierta medida. Es por esta razón que se lo debe incorporar en las primeras recomendaciones de todo enfermo con incontinencia fecal.

El "método ideal" para el tratamiento de la incontinencia fecal con un defecto esfintérico aislado es la esfinteroplastia por superposición. En ésta, el esfínter anal externo, el tejido cicatrizal y el esfínter interno identificado se disecan y se liberan del tejido adiposo y conjuntivo circundante y a continuación se efectúa una reparación por superposición para reconstruir el anillo muscular y restablecer su función. Sin embargo, los resultados a largo plazo de esta técnica poseen una tasa de fracasos de 50% en los siguientes 5 años.

Otras opciones son los tratamientos alternativos, como la estimulación de los nervios sacros, inyecciones que incrementan el colágeno y "anillos magnéticos". La primera es una adaptación de una técnica diseñada para el tratamiento de la incontinencia urinaria y es ideal para los pacientes con un esfínter anal íntegro pero débil. Se coloca un estimulador temporal en el tercer nervio sacro. Cuando los síntomas mejoran al menos 50%, se coloca un estimulador permanente bajo la piel. Los resultados a largo plazo de la estimulación sacra son prometedores, ya que casi 80% de los pacientes manifiesta una reducción mínima de 50% de los episodios de incontinencia. Esta reducción se ha mantenido en los estudios hasta de 5 años. Las inyecciones de colágeno se han utilizado durante varios años. Más de 50% de los pacientes incontinentes tratados con ácido hialurónico estabilizado de origen no animal logra una reducción de 50% en los episodios de incontinencia y esos resultados se mantienen hasta por 2 años. Hasta la fecha, este tratamiento inyectable no se encuentra disponible en todos los sitios. Los anillos magnéticos se implantan alrededor de los músculos del esfínter anal. Aún se hallan bajo estudio sus resultados a largo plazo y hoy día se utilizan sólo como tratamiento paliativo.

Por último, en la actualidad se prueba la administración de células madre para aumentar el volumen de los músculos del esfínter. Las células madre se obtienen del propio músculo del paciente, se cultivan y luego se implantan en su complejo esfintérico. Este procedimiento no es frecuente por sus costos elevados y la necesidad de otros procedimientos. Se esperan los resultados de los estudios clínicos.

ENFERMEDAD HEMORROIDAL

Frecuencia y epidemiología Más de un millón de individuos en el mundo occidental padecen hemorroides sintomáticas cada año. La prevalencia de la enfermedad hemorroidal no es selectiva para edad o género. Sin embargo, la edad es un factor de riesgo. La prevalencia de enfermedad hemorroidal es menor en los países subdesarrollados. La alimentación occidental típica con escasa fibra y abundante grasa se acompaña de estreñimiento y esfuerzo, con la formación de hemorroides sintomáticas.

Anatomía y fisiopatología Los cojinetes hemorroidales son parte normal del conducto anal. Las estructuras vasculares contenidas en este tejido ayudan a la continencia al prevenir la lesión del músculo del esfínter. Los tres principales complejos hemorroidales que atraviesan el conducto anal son: izquierdo lateral, derecho anterior y derecho posterior. La ingurgitación y el esfuerzo provocan prolapso de este tejido en el conducto anal. Con el tiempo, el sistema anatómico de soporte del complejo hemorroidal se debilita y expone este tejido al segmento externo del conducto anal, donde es propenso a lesionarse. Las hemorroides se clasifican en internas o externas. Estas últimas se originan por debajo de la línea dentada, están cubiertas de epitelio escamoso y se acompañan de un componente interno. Cuando las hemorroides externas se trombosan son dolorosas. Las hemorroides internas aparecen por arriba de la línea dentada, están cubiertas de mucosa y epitelio de la zona de transición y constituyen la mayor parte de las hemorroides. La clasificación regular de la enfermedad hemorroidal se basa en el descenso desde su ubicación interna normal hasta la posición externa prolapsada (cuadro 321-6).

CUADRO 321-6 Estadificación y tratamiento de las hemorroides

ETAPA	DESCRIPCIÓN DE LA CLASIFICACIÓN	TRATAMIENTO
I	Hipertrofia con hemorragia	Complementos de fibra Curso corto de supositorios de cortisona Escleroterapia Coagulación infrarroja
II	Protrusión con reducción espontánea	Complementos de fibra Ciclo terapéutico breve con supositorios de cortisona Escleroterapia Coagulación infrarroja
III	Protrusión que obliga a la reducción manual	Complementos de fibra Ciclo terapéutico breve con supositorios de cortisona Colocación de bandas elásticas Hemorroidectomía quirúrgica
IV	Protrusión irreductible	Complementos de fibra Supositorio de cortisona Hemorroidectomía quirúrgica

Presentación y valoración Por lo regular, el enfermo acude al médico por dos razones: hemorragia y protrusión. El dolor es menos frecuente que el provocado por las fisuras anales y, en caso de aparecer, se describe como una molestia sorda por ingurgitación del tejido hemorroidal. El dolor intenso puede indicar trombosis de una hemorroide. La hemorragia de las hemorroides se describe como la expulsión indolora de sangre roja brillante que se observa en el agua del retrete o al limpiarse. Algunos pacientes tienen como cuadro inicial una hemorragia notable que algunas veces causa anemia; sin embargo, hay que descartar la presencia de una neoplasia en el colon en enfermos anémicos. El individuo con un cuadro inicial de una masa prominente refiere incapacidad de mantener la higiene perianal y puede mostrar preocupación por algún posible cáncer.

El diagnóstico de enfermedad hemorroidal se establece en la exploración física. El médico inspecciona la región perianal en busca de signos de trombosis o excoriación y después practica un tacto cuidadoso. Al realizar la anoscopia se concede atención particular a la posición conocida de la enfermedad hemorroidal. Se pide a la persona que puje; si le resulta difícil, es posible realizar la maniobra cuando esté sentado en el retrete y notificar al médico el momento en que sobresalen los tejidos. Es importante diferenciar entre la imagen circunferencial de un prolapso de todas las capas del recto y la naturaleza radial de las hemorroides que muestran prolapso (véase antes "Prolapso rectal"). Se definen la etapa y la localización de los complejos hemorroidales.

TRATAMIENTO
Enfermedad hemorroidal

El tratamiento de las hemorroides sangrantes se basa en la etapa de la enfermedad (cuadro 321-6). En toda persona que sangra deben considerarse otras causas posibles. En individuos jóvenes sin el antecedente familiar de cáncer colorrectal, la enfermedad hemorroidal puede tratarse de manera inicial y, si persiste la hemorragia, se lleva a cabo un estudio colonoscópico. En los ancianos no sometidos a un estudio de detección en busca de cáncer colorrectal deben programarse una colonoscopia o una sigmoidoscopia flexible.

Con raras excepciones, las hemorroides con trombosis aguda pueden resecarse en las primeras 72 h mediante una incisión elíptica. Se indican baños de asiento, consumo de fibra y ablandadores de heces. Los tratamientos adicionales para las hemorroides sangrantes incluyen los procedimientos de consultorio como ligadura con bandas de

goma, coagulación infrarroja y escleroterapia. La sensibilidad inicia al nivel de la línea dentada; por tanto, todos los procedimientos pueden realizarse sin molestias por vía endoscópica o en el consultorio. Las bandas se colocan alrededor del tejido ingurgitado, lo que ocasiona isquemia y fibrosis. Esta medida ayuda a colocar el tejido más proximal en el conducto anal. Algunos pacientes manifiestan dolor sordo durante 24 h después de la ligadura. Durante la escleroterapia se inyectan 1-2 mL de alguna sustancia esclerosante (casi siempre tetradecil sulfato de sodio) con una aguja calibre 25 en la submucosa del complejo hemorroidal. Es importante evitar la inyección en la circunferencia del conducto anal, puesto que puede haber estenosis.

Para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad hemorroidal, las técnicas preferidas son hemorroidectomía con ablación, desarterialización transhemorroidal o hemorroidectomía con grapas ("procedimiento para prolapso o hemorroides"). La eficacia de estos métodos quirúrgicos para el tratamiento de las hemorroides sintomáticas de tercer y cuarto grados es similar. Sin embargo, puesto que en la hemorroidectomía con suturas se elimina el tejido circundante hasta el borde anal, también se extirpan los molestos pólipos anales. La hemorroidectomía con engrapadora produce menos molestias; sin embargo, este procedimiento no elimina los colgajos de piel anal e incrementa el número de complicaciones relacionadas con el uso de dispositivos de engrapado. La desarterialización transhemorroidal se lleva a cabo bajo guía ecográfica para ligar los vasos sanguíneos del tejido anal, lo que reduce de esta manera la ingurgitación hemorroidal. No deben efectuarse procedimientos en hemorroides de pacientes inmunodeprimidos o que tienen proctitis activa. Asimismo, la hemorroidectomía de urgencia por hemorroides sangrantes posee una mayor tasa de complicaciones.

Entre las complicaciones agudas que surgen con el tratamiento de las hemorroides figuran dolor, infección, recidiva de la hemorragia y retención de orina. Es preciso tener gran cuidado de colocar de manera adecuada las bandas elásticas y evitar la hidratación excesiva en personas programadas para hemorroidectomía. Entre las complicaciones tardías se encuentran la incontinencia fecal como consecuencia de la lesión del esfínter durante la disección. La estenosis del ano surge algunas veces por escisión excesiva y en ella se pierden los puentes de piel y mucosa necesarios para la nueva epitelización. Por último, puede aparecer un *ectropión* (la mucosa del recto sobresale del conducto anal). Las personas con ectropión refieren "ano húmedo" como consecuencia de que no pueden evitar la emisión de excremento, una vez que la mucosa rectal queda al descubierto por debajo de la línea dentada.

ABSCESOS ANORRECTALES

Incidencia y epidemiología La aparición de un absceso perianal es más frecuente en varones que en mujeres, en una proporción de 3:1. Su incidencia máxima se localiza entre el tercero a quinto decenios de la vida. El dolor perianal por la presencia del absceso es el que origina 15% de las visitas al consultorio del cirujano colorrectal. El trastorno es más prevalente en inmunodeprimidos como los diabéticos, los que tienen algún trastorno hematológico o enfermedad inflamatoria intestinal y en individuos positivos para VIH. Es necesario considerar estos trastornos en toda persona que muestre infecciones perianales repetitivas.

Anatomía y fisiopatología Un absceso anorrectal es una cavidad anormal llena de líquido situada en dicha región. La aparición del absceso es consecuencia de la infección de las glándulas que rodean al conducto anal. En circunstancias normales, estas glándulas liberan hacia el conducto un moco que facilita la defecación. Si, de forma accidental, penetra excremento en estas glándulas, se infectan y producen abscesos. Estos últimos se localizan en el área perianal en 40-50% de los pacientes; son isquiorrectales en 20-25%, interesfintéricos en 2-5% y superiores al elevador del ano en 2.5% de los casos (fig. 321-7).

Presentación y valoración El dolor perianal y la fiebre son los signos que definen al absceso. El individuo puede tener dificultad para orinar y expulsa sangre en las heces. El cuadro inicial de un absceso prostático incluye signos similares, como la disuria. Las personas con absceso prostático tienen por lo regular el antecedente de enfermedades recurrentes de transmisión sexual. En la exploración física se advierte con facilidad una zona fluctuante grande. Los datos de los estudios habituales de laboratorio indican leucocitosis. Rara vez se necesitan métodos diagnósticos, salvo en la valoración de un absceso recurrente. La CT o la MRI tienen una exactitud de 80% para identificar el drenaje incompleto. Si hay preocupación por la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, puede realizarse una exploración con un sigmoidoscopio rígido o flexible en el momento de drenar el absceso para valorar la inflamación de la región rectosigmoidea. La valoración más completa en busca de enfermedad de Crohn incluye la práctica de una colonoscopia completa y una serie radiográfica de intestino delgado.

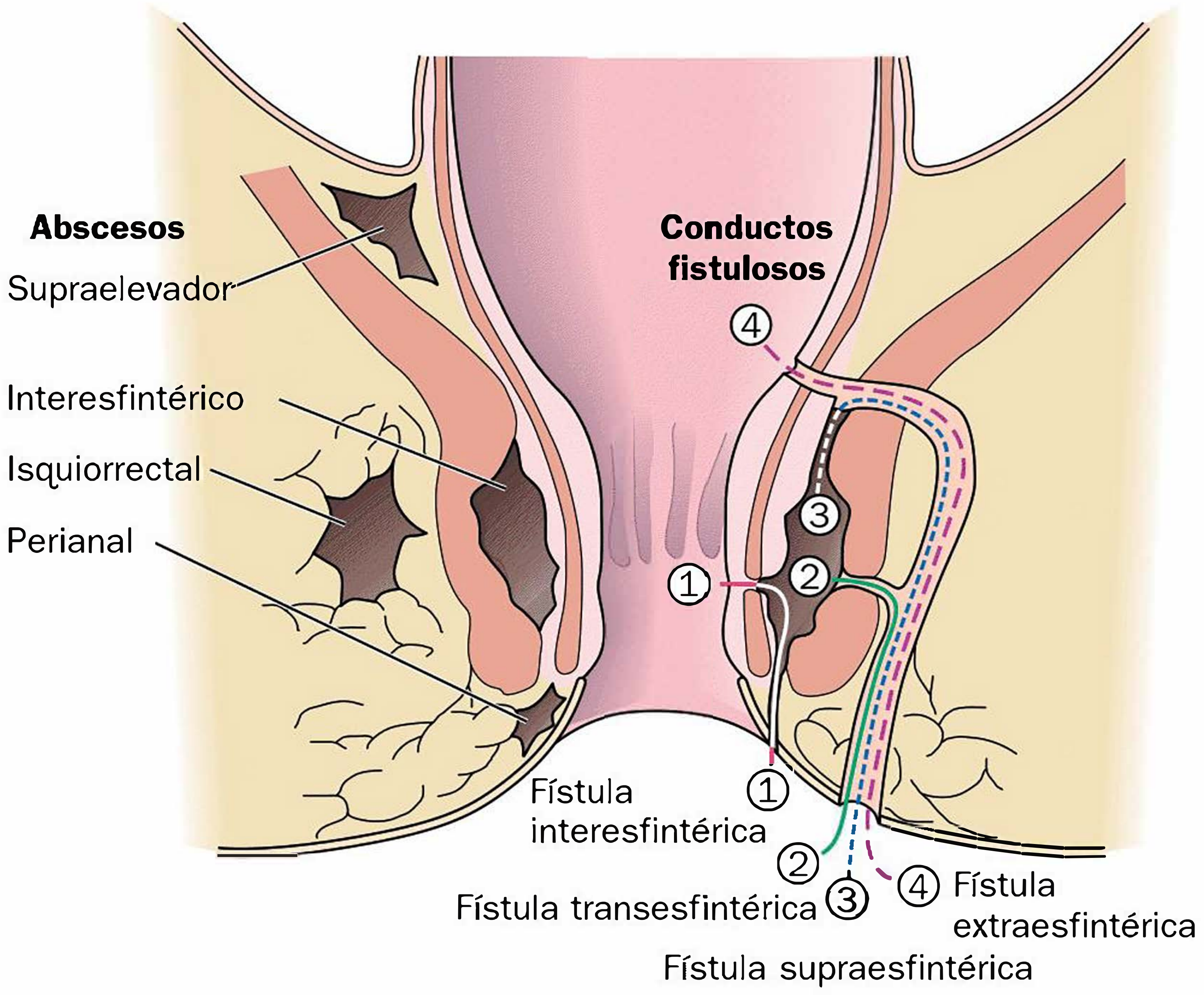


FIGURA 321-7 Localizaciones frecuentes de los abscesos anorrectales (*izquierda*) y las fístulas anales (*derecha*).

TRATAMIENTO
Absceso anorrectal

Al igual que en cualquier absceso, el método ideal es el drenaje. En ocasiones basta el drenaje en el consultorio de un absceso anorrectal no complicado. Se traza una incisión cerca del borde anal y se introduce un dren de Mallenkot dentro de la cavidad del absceso. Para los pacientes con un absceso complicado, diabéticos o inmunodeprimidos, el drenaje se coloca en el quirófano bajo anestesia. Estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer fascitis necrosante. La función de los antibióticos en el tratamiento de los abscesos anorrectales es muy limitada. Los antibióticos se necesitan sólo en los pacientes inmunodeprimidos o con una prótesis valvular cardiaca, prótesis articulares, diabetes o enfermedad inflamatoria intestinal.

FÍSTULA ANAL

Incidencia y epidemiología La incidencia y prevalencia de los cuadros fistulosos de la zona perianal corresponden a las del absceso anorrectal (se calcula una cifra de uno en 10 000 individuos). En promedio, 30-40% de los abscesos culmina en la aparición de una fístula anal. La mayor parte de ellas tiene origen criptoglandular, pero 10% se relaciona con enfermedad intestinal inflamatoria, tuberculosis, cánceres y radiación.

Anatomía y fisiopatología La fístula del ano se define como la comunicación anormal de una cavidad de absceso con un orificio interno identificable dentro del conducto anal. Dicho orificio se localiza casi siempre al nivel de la línea dentada, donde las glándulas anales penetran en el conducto anal. Las personas que perciben la expulsión continua de material de drenaje después de tratar un absceso perianal tienen con toda probabilidad una fístula anal. Estas fístulas se clasifican según sea su relación con los músculos del esfínter anal: 70% es interesfintérica, 23% transesfintérica, 5% supraesfintérica y 2% extraesfintérica (fig. 321-7).

Presentación y valoración La persona con una fístula anal refiere que percibe la salida constante de material de drenaje desde la región perianal junto con una tumoración firme, que se intensifica con la defecación. Es difícil conservar la higiene de dicha zona. La mejor forma de valorar a la persona y detectar una fístula consiste en explorarla bajo anestesia. En el momento de la exploración se practica una anoscopia en busca del orificio interno. La aplicación de peróxido de hidrógeno diluido facilita la identificación del orificio. En vez de la anestesia, también se puede recurrir a la

MRI con un electrodo endoanal que identifica el trayecto fistuloso en 80% de los casos. Después de drenar el absceso y colocar una sonda de Mallenkot, conviene practicar un fistulograma a través de ella en busca de algún conducto fistuloso oculto. La regla de Goodsall indica que la fístula externa posterior desemboca en el conducto anal en la línea media posterior y que la anterior lo hace en la cripta más cercana. Las fístulas con orificios de salida situados a >3 cm del borde anal pueden tener una extensión ascendente como complicación y quizá no cumplan con la norma de Goodsall.

TRATAMIENTO
Fístula anal

La fístula con drenaje recién diagnosticada se trata mejor con la colocación de un sedal, un asa de material de sutura para vasos o seda, colocados a través del trayecto fistuloso para conservar así el conducto abierto y amortiguar la inflamación circundante que surge con el bloqueo repetitivo del conducto anómalo. Una vez que ha disminuido la inflamación es posible identificar la relación exacta del trayecto fistuloso con los esfínteres anales. En los casos de la fístula interesfintérica y las transesfintéricas bajas (que abarquen menos de la tercera parte del músculo), se realiza una fistulotomía simple sin comprometer la continencia. En la fístula transesfintérica más alta cabe practicar un colgajo por avance anorrectal, en combinación con drenaje con catéter o uso de adhesivo de fibrina. Los trayectos fistulosos muy largos (>2 cm) y angostos reaccionan mejor con la fibrina, en comparación con los más cortos. En el tratamiento de una fístula simple se ha utilizado la ligadura sencilla del trayecto fistuloso interno (método LIFT, *ligation of the internal fistula tract*) con buenos resultados.

Es importante que los pacientes consuman una dieta que incluya agentes para aumentar el volumen de las heces, analgésicos no narcóticos y baños de asiento después de la operación de la fístula. Entre las complicaciones tempranas de estos métodos se hallan retención de orina y hemorragia; entre las tardías, que son raras (<10%), figuran la incontinencia temporal y la permanente. Después de la fistulotomía, las recurrencias son de 0-18%, mientras que tras el colgajo anorrectal y técnica de LIFT las recurrencias son de 20-30%. Se encuentra en estudio el uso de implantes de células madre al momento de la reparación de la enfermedad fistulosa recidivante.

FISURA ANAL

Incidencia y epidemiología Las fisuras anales afectan a personas de cualquier edad, pero son más frecuentes entre los decenios tercero a quinto de edad. Constituyen la causa más frecuente de hemorragia rectal en los lactantes. Su prevalencia es igual en mujeres y varones; se relaciona con estreñimiento, diarrea, infecciones causantes, traumatismo perianal y enfermedad de Crohn.

Anatomía y fisiopatología Después de la defecación puede haber traumatismo del conducto anal, en su porción anterior o, con mayor frecuencia, en la posterior. La irritación causada por el traumatismo en dicha estructura eleva la presión en reposo del esfínter interno. Los vasos que irrigan el esfínter y la mucosa del ano penetran en sentido lateral. Por esa razón, el mayor tono del esfínter origina una isquemia relativa en la región de la fisura y dificulta la cicatrización después de la lesión. La fisura que no se encuentra en posición posterior o anterior obliga a considerar otras causas, como tuberculosis, sífilis, enfermedad de Crohn y cánceres.

Presentación y valoración Es fácil diagnosticar una fisura con los datos de la anamnesis. El síntoma típico es el dolor vinculado de forma estrecha con la defecación y que no cede. La expulsión de sangre roja brillante en el caso de la fisura es menos abundante que la observada con las hemorroides. En la exploración se advierte que casi todas las fisuras se hallan en posición posterior o anterior. La que se localiza en sentido lateral puede ser preocupante porque quizá su naturaleza no sea tan benigna y obliga a descartar trastornos sistémicos. La fisura crónica se reconoce por la presencia de una papila anal hipertrófica en su extremo proximal y una hemorroide centinela, o bien un colgajo cutáneo en el extremo distal. A menudo se observan dentro de la base de la grieta las fibras circulares del esfínter interno hipertrófico. Si se practica una manometría anal, los signos patognomónicos son la elevación de la presión de reposo y una deformidad "dentada" con contracciones paradójicas de los músculos esfintéricos.

TRATAMIENTO
Fisura anal

El tratamiento de las fisuras agudas es conservador. En personas estreñidas es posible utilizar ablandadores de heces, aumentar la cantidad de fibra de la alimentación y usar anestésicos locales, glucocorticoides y baños de asiento; con tales medidas sanan 60-90% de ellas. Se considera que una fisura es crónica cuando ha persistido por >6 semanas; en ella pueden probarse modalidades orientadas a reducir la presión de reposo del conducto anal, como el ungüento de nifedipina aplicado tres veces al día y la toxina botulínica de tipo A en dosis incluso de 20 unidades inyectadas en el esfínter interno a cada lado de la fisura. El tratamiento quirúrgico comprende la dilatación anal y la esfinterotomía interna lateral. Por lo general hay que seccionar un tercio del esfínter interno; los músculos se identifican con facilidad porque están hipertrofiados. Las cifras de recidiva después del tratamiento no quirúrgico son altas, pero es mayor el peligro de incontinencia después de la esfinterotomía. La esfinterotomía interna lateral produce más a menudo incontinencia en mujeres.

Agradecimiento
Los autores agradecen a Cory Sandore las ilustraciones que aportó para este capítulo. El Dr. Gregory Bulkley contribuyó en este apartado en una edición anterior y parte de ese material se ha conservado aquí.

LECTURAS ADICIONALES

Bharucha AE, Rao SSC, Shin AS: Surgical interventions and the use of device-aided therapy for the treatment of fecal incontinence and defecatory disorders. Clin Gastroenterol Hepatol 15:1844, 2017.

Cotter TG *et al.*: Approach to the patient with hematochezia. Mayo Clin Proc 92:797, 2017.

Guttenplan M: The evaluation and office management of hemorrhoids for the gastroenterologist. Curr Gastroenterol Rep 19:30, 2017.

Prichard D, Bharucha AE: Management of pelvic floor disorders: Biofeedback and more. Curr Treat Options Gastroenterol 12:456, 2014.

Salfity HV *et al.*: Minimally invasive incision and drainage technique in the treatment of simple subcutaneous abscess in adults. Am Surg 83: 699, 2017.

Sugrue J *et al.*: Sphincter-sparing anal fistula repair: Are we getting better? Dis Colon Rectum 60:1071, 2017.

Tursi A: Dietary pattern and colonic diverticulosis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 20:409, 2017.

322 Insuficiencia vascular mesentérica

Satinderjit Locham, Mahmoud Malas

ISQUEMIA INTESTINAL

FRECUENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Cuando la perfusión esplácnica no satisface las demandas metabólicas de los intestinos aparece isquemia intestinal, que tiene como resultado isquemia hística. La isquemia mesentérica tiene una frecuencia de dos a tres individuos por 100 000 y tiende a incrementarse en los ancianos. La demora en el diagnóstico y tratamiento tiene como resultado una mortalidad más elevada, mientras que las intervenciones inmediatas muchas veces salvan la vida. La isquemia intestinal se subclasifica de acuerdo con la causa, la cual determina el tratamiento: 1) isquemia mesentérica oclusiva, 2) isquemia mesentérica no oclusiva y 3) trombosis mesentérica venosa.

Los factores de riesgo para la isquemia mesentérica oclusiva tienen por lo general un inicio repentino y comprenden fibrilación auricular, infarto

reciente del miocardio, valvulopatía cardiaca y cateterismo cardiaco o vascular reciente, todos los cuales provocan coágulos embólicos que alcanzan la circulación mesentérica. La isquemia mesentérica no oclusiva, también conocida como "angina intestinal", es casi siempre más insidiosa y más frecuente en ancianos con aterosclerosis. Los individuos con aterosclerosis crónica también pueden sufrir una embolia aguda que produce obstrucción completa. La isquemia mesentérica no obstructiva también se observa en personas que reciben soluciones con dosis elevadas de vasopresores, pacientes con choque cardiógeno o séptico y sujetos con sobredosis de cocaína. La isquemia mesentérica no obstructiva es la enfermedad digestiva más frecuente que complica a la cirugía cardiovascular. La incidencia de colitis isquémica posterior a una reparación programada de aorta es de 5 a 9% y esta frecuencia se triplica en pacientes sometidos a reparación de urgencia. La trombosis mesentérica venosa es menos frecuente y casi siempre se acompaña de un estado de hipercoagulación con deficiencia de proteína C o S, deficiencia de antitrombina III, policitemia vera y carcinoma.

ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La perfusión sanguínea de los intestinos se muestra en la **figura 322-1**. Para evitar la lesión por isquemia existen abundantes vasos colaterales entre los principales troncos mesentéricos y ramas de las arcadas mesentéricas. Los vasos colaterales del intestino delgado son abundantes y confluyen con los del duodeno y los del lecho del páncreas. Los que están en las paredes del colon confluyen al nivel del ángulo esplénico y las porciones descendente y sigmoides del colon. Estas zonas, que tienen un riesgo inherente de disminución de flujo sanguíneo, se conocen como *puntos de Griffiths* y *Sudeck*, respectivamente, que son las localizaciones más comunes de la isquemia del colon (fig. 322-1, zonas sombreadas). La circulación esplácnica recibe hasta 30% del gasto cardiaco. Las respuestas protectoras para evitar la isquemia intestinal comprenden abundantes colaterales, autorregulación del flujo de sangre y capacidad para incrementar la extracción de oxígeno.

La isquemia oclusiva es resultado de disminución o interrupción del flujo sanguíneo por un émbolo o por trombosis progresiva en una gran arteria que lleva sangre al intestino. Los émbolos nacen del corazón en más del 75% de los casos y se alojan sobre todo inmediatamente distales al sitio en que surge la arteria cólica media de la arteria mesentérica superior (SMA, *superior mesenteric artery*). Se necesita la trombosis progresiva de al menos dos de los grandes vasos que llevan sangre a los intestinos para que surja angina intestinal crónica. La isquemia no oclusiva es una constricción excesiva de los vasos mesentéricos (vasoespasmo arteriolar) en reacción a sobrecargas fisiológicas graves como el estado de choque. Sin tratamiento, las úlceras tempranas agudas de la mucosa evolucionan hasta una lesión que abarca todas las capas del intestino. Incluso durante las primeras etapas de la isquemia se observa una translocación de bacterias a través de la mucosa intestinal, lo que tiene como resultado bacteriemia que puede ocasionar septicemia.

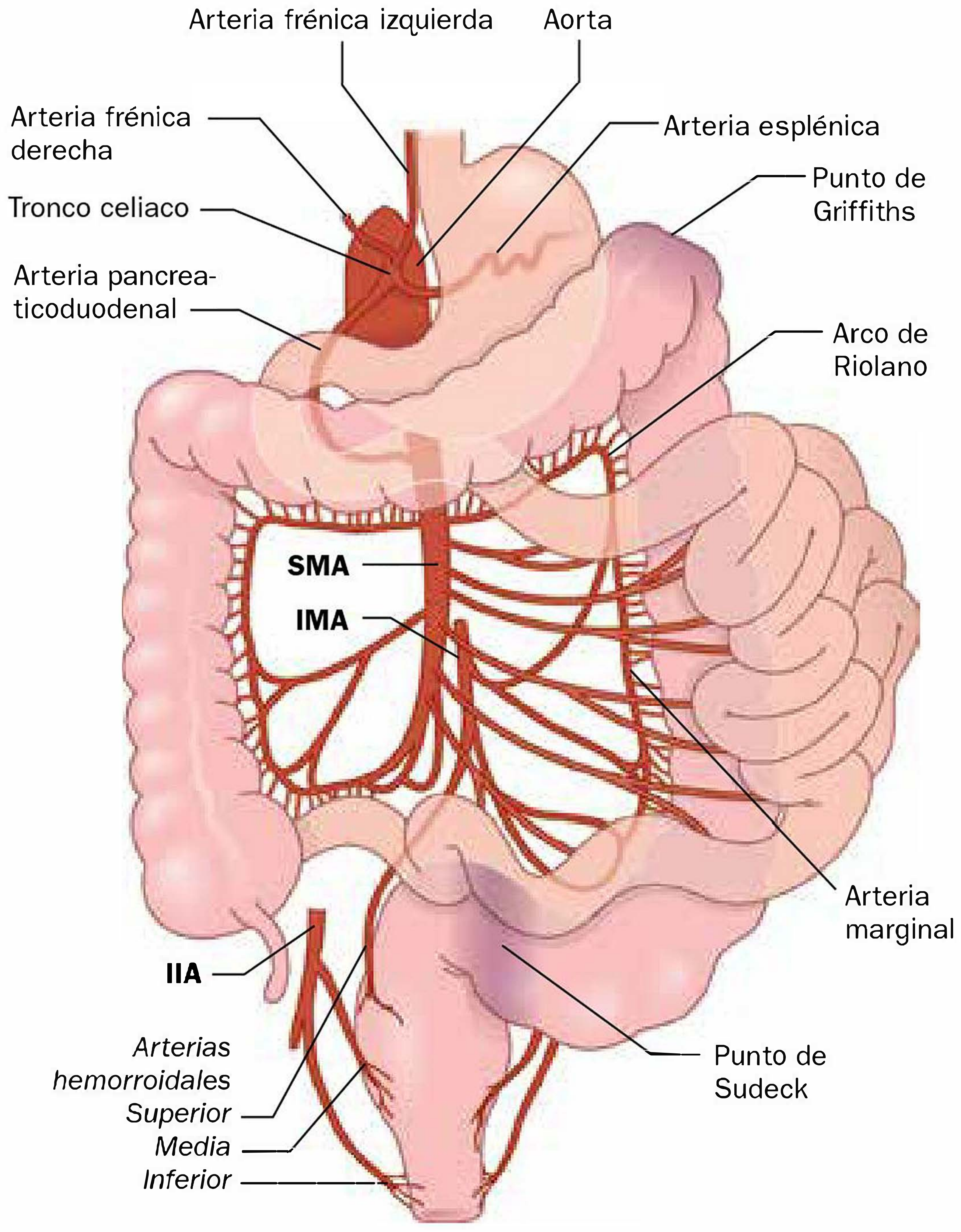


FIGURA 322-1 La perfusión sanguínea de los intestinos procede de la arteria celiaca, las arterias mesentéricas superior (SMA) e inferior (IMA, *inferior mesenteric artery*) y ramas de la arteria iliaca interna (IIA, *internal iliac artery*). Los puntos de Sudeck y Griffiths, señalados por zonas sombreadas, son áreas limítrofes dentro de la red de vasos del colon y localizaciones frecuentes de isquemia.

CUADRO INICIAL, VALORACIÓN Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de isquemia intestinal constituye uno de los más difíciles en la práctica clínica. La tasa de mortalidad es mayor a 50%. El indicador más importante de la supervivencia es el diagnóstico y el tratamiento oportunos. En el **cuadro 322-1** se incluye una revisión general del diagnóstico y el tratamiento de cada forma de isquemia intestinal.

La isquemia mesentérica aguda que proviene de un émbolo o una trombosis arterial tiene como manifestación inicial un dolor abdominal agudo e intenso que no cede y que no guarda proporción con los demás signos físicos. Los síntomas acompañantes pueden ser náusea y vómito, diarrea transitoria, anorexia y sangre en los excrementos. Con excepción de la mínima distensión abdominal y de la hipoactividad de los ruidos intestinales, no son muy notorios los signos detectados en la exploración abdominal temprana. Signos ulteriores demostrarán la aparición de peritonitis y colapso cardiovascular. En la valoración de la isquemia intestinal aguda es preciso practicar las pruebas habituales de laboratorio que incluyan biometría hemática completa, química sanguínea, perfil de coagulación, medición de gases en sangre arterial, valores de amilasa, lipasa, ácido láctico, tipo sanguíneo y pruebas cruzadas y enzimas de origen cardiaco. Cualquiera que sea la necesidad de una operación urgente, se recomienda el internamiento inmediato a una cama con monitores o a la unidad de cuidados intensivos para administración de líquidos y valoración más minuciosa. Si se piensa en la posibilidad de que exista isquemia intestinal, debe consultarse al servicio quirúrgico. A menudo se decide operar cuando el índice de sospecha es elevado por la historia y la y exploración clínicas pese a los resultados normales en los análisis de laboratorio.

Otras modalidades diagnósticas que son útiles pero que no deben retrasar la práctica de la operación son electrocardiograma (ECG), ecocardiograma, radiografías de abdomen, tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y angiografía mesentérica. En fechas más recientes, la ecografía dúplex del mesenterio y la espectroscopia de luz visible durante la colonoscopia han demostrado eficacia. En el ECG se puede identificar alguna arritmia que denote el posible sitio de origen de los émbolos. En la radiografía simple de abdomen se reconocen signos como aire intraperitoneal libre, que indica la perforación de una víscera hueca y la necesidad de una exploración quirúrgica de urgencia. Entre los primeros signos de isquemia intestinal que se identifican en las radiografías de abdomen figura el edema parietal intestinal, conocido como "signo de la huella digital". Al evolucionar la isquemia, se identifica aire dentro de la pared intestinal (neumatosis intestinal) y dentro del sistema venoso portal. Otros signos posibles son las calcificaciones de la aorta y sus tributarias que reflejan la presencia de enfermedad aterosclerótica. Con la administración de un medio de contraste oral e IV, la angiografía dinámica por CT con reconstrucción tridimensional es un método muy sensible para identificar la isquemia intestinal. En la enfermedad embólica aguda es mejor llevar a cabo la angiografía mesentérica durante la operación. Una ecografía dúplex mesentérica que demuestre una velocidad máxima de flujo con cifras altas en la SMA posee un valor diagnóstico, cuando es positiva, cercano al 80% para la isquemia mesentérica. Más importante aún, una ecografía dúplex negativa prácticamente descarta el diagnóstico de isquemia mesentérica. Las imágenes dúplex sirven de estudio de detección; se necesitan más investigaciones con angiografía. La limitación principal de la ecografía dúplex es el fenotipo corporal; en los pacientes obesos la utilidad de las imágenes es reducida. Sin embargo, en individuos con un problema crónico, el "miedo a los alimentos" genera menos apetito y por tanto menos grasa abdominal y las imágenes dúplex son claras. Para el diagnóstico de isquemia crónica se pueden utilizar técnicas endoscópicas con espectroscopia de luz visible. Cuando se sospecha isquemia mesentérica de colon, la endoscopia para valorar el ángulo esplénico es una herramienta diagnóstica excelente en los enfermos con insuficiencia renal crónica que no toleran el medio de contraste intravenoso.

CUADRO 322-1 Resumen del tratamiento de la isquemia intestinal aguda

CUADRO PRIMARIO	MÉTODO ESENCIAL PARA EL DIAGNÓSTICO OPORTUNO	TRATAMIENTO DE LA CAUSA PRIMARIA	TRATAMIENTO DE LA LESIÓN ESPECÍFICA	TRATAMIENTO DE CONSECUENCIAS SISTÉMICAS
Isquemia mesentérica arteriooclusiva 1. Embolia arterial	Angiografía por tomografía computarizada (CT) Laparotomía temprana	Anticoagulantes Cardioversión Trombectomía proximal	Laparotomía Embolectomía Derivación vascular Valorar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Asegurar hidratación Aplicar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno No usar vasoconstrictores
2. Trombosis arterial	Ecografía dúplex Angiografía	Anticoagulantes Hidratación	Método endovascular: trombólisis, angioplastia y endoprótesis Endarterectomía/trombectomía o derivación vascular Valorar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Administrar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco No usar vasoconstrictores
Trombosis mesentérica venosa Trombosis venosa	CT espiral Angiografía con fase venosa	Anticoagulantes Hidratación masiva	Anticoagulantes ± laparotomía/trombectomía/trombólisis dirigida con catéter Valorar la viabilidad del intestino y extirpar las zonas desvitalizadas	Aplicar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco No usar vasoconstrictores
Isquemia mesentérica no oclusiva	Vasoespasmo: angiografía Deficiencia de perfusión: CT espiral, o colonoscopia	Asegurar la hidratación Apoyar el gasto cardiaco Evitar el uso de vasoconstrictores	Vasoespasmo Vasodilatadores por vía intraarterial Deficiencia de perfusión Laparotomía tardía Valorar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Asegurar la hidratación Administrar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco No usar vasoconstrictores

Fuente: Tomado con autorización de GB Bulkley, en JL Cameron (ed): *Current Surgical Therapy*, 2a ed. Toronto, BC Decker, 1986.

El estudio ideal para el diagnóstico de obstrucción arterial aguda es la angiografía y el tratamiento es la laparotomía. No se debe diferir la exploración quirúrgica cuando se sospecha isquemia mesentérica oclusiva aguda o cuando existe evidencia de deterioro clínico o peritonitis franca. La finalidad de la exploración quirúrgica es extirpar el intestino enfermo y restablecer la irrigación. Se deben explorar los intestinos delgado y grueso desde el ligamento de Treitz. Muchas veces, el patrón de la isquemia intestinal indica el grado de obstrucción arterial. En el caso de obstrucción de la SMA, donde el émbolo yace proximal al origen de la arteria cólica media, se deja la parte proximal del yeyuno, aunque el resto del intestino delgado hasta el colon transverso se encuentre isquémico. El tratamiento quirúrgico de la isquemia mesentérica aguda de intestino delgado es la embolectomía por arteriotomía; se efectúa una pequeña incisión en la arteria a través de la cual se extrae el coágulo. Otro método para resolver la trombosis aguda es la trombólisis con angioplastia tras colocar una endoprótesis. Sin embargo, esta técnica se utiliza con mayor frecuencia para la isquemia mesentérica crónica. Ante un resultado poco satisfactorio se establece una derivación entre la aorta o arteria iliaca hasta la SMA.

El cuadro inicial de la isquemia mesentérica que no es oclusiva ni vasoespástica incluye dolor abdominal generalizado, anorexia, sangre en los excrementos y distensión abdominal. A menudo, estos pacientes están obnubilados y quizá los signos físicos no ayuden a establecer el diagnóstico. A fin de corroborar el diagnóstico de isquemia intestinal avanzada se buscan signos como leucocitosis, acidosis metabólica, mayores concentraciones de amilasa o creatina fosfocinasa, acidosis láctica o todos ellos; sin embargo, estos signos quizá no reflejen la presencia de isquemia reversible o necrosis franca. Los marcadores de isquemia intestinal que se hallan en investigación son el dímero D, la glutatión *S* transferasa, el factor activador de plaquetas (PAF, *platelet-activating factor*) y la cuantificación del pH de la mucosa. Cualquiera que sea la necesidad de una cirugía de urgencia, se recomienda el internamiento inmediato para atención con monitores o en una unidad de cuidados intensivos para administración de líquidos y una valoración más completa. Las primeras manifestaciones de la isquemia intestinal son secuestro de líquido en la pared intestinal, lo que implica una pérdida del volumen intersticial. Se necesita la administración intensiva de líquidos. Para optimizar el aporte de oxígeno se administra oxígeno por vía nasal y transfusiones sanguíneas. Se administran antibióticos de amplio espectro para lograr actividad suficiente contra microorganismos patógenos entéricos, entre los que se incluyen microorganismos gramnegativos y anaerobios. La medición frecuente de los signos vitales, la diuresis, los gases en sangre y las cantidades de lactato son de máxima importancia y también la exploración frecuente del abdomen. Es importante no utilizar fármacos vasoconstrictores y dejar que la sola administración de líquidos conserve la función hemodinámica.

Si se teme una colitis isquémica es necesario realizar una colonoscopia para valorar la integridad de la mucosa del colon. La visualización de la región rectosigmoide señala disminución de la integridad de la mucosa, que se acompaña más a menudo de isquemia mesentérica no oclusiva o algunas veces de enfermedad oclusiva como resultado de la pérdida inmediata del flujo de la arteria mesentérica inferior después de operaciones de la aorta. La clasificación de la isquemia de la mucosa del colon la divide en *leve*, con mínimo eritema de la mucosa, o *moderada*, con úlceras pálidas de la mucosa y manifestaciones de extensión a la capa muscular de la pared intestinal. La colitis isquémica *grave* se manifiesta con úlceras grandes que confieren a la mucosa un color oscuro o verduzco consistente con la necrosis de todas las capas de la pared intestinal. El grado de reversibilidad se puede anticipar por los signos mucosos siguientes: el eritema leve se relaciona con reversibilidad casi completa (100%); el moderado es reversible en casi 50% y la necrosis franca señala la muerte del tejido intestinal. La colonoscopia puede realizarse como método de vigilancia para descartar la progresión de la colitis isquémica.

La laparotomía en la isquemia mesentérica no oclusiva está indicada si aparecen signos de peritonitis o empeoran las manifestaciones endoscópicas, o bien si el estado del enfermo no mejora con la administración intensiva de líquidos. El tratamiento óptimo de la colitis isquémica es la ablación del segmento isquémico del intestino y la creación de un estoma proximal. Es mejor no realizar la anastomosis primaria en individuos con isquemia intestinal aguda.

La trombosis mesentérica venosa puede tener un inicio de dolor gradual o súbito. Entre sus síntomas figuran dolor abdominal mal delimitado, náusea y vómito. Los datos de la exploración comprenden distensión abdominal con dolor leve o moderado a la palpación y signos de deshidratación. El diagnóstico de trombosis mesentérica se establece a menudo mediante tomografía computarizada espiral del abdomen con medio de contraste por vía oral e IV. Los hallazgos en la angiografía por CT con fase venosa incluyen engrosamiento de la pared intestinal y ascitis. El medio de contraste intravenoso demuestra una fase arterial tardía y un coágulo en la vena mesentérica superior. La finalidad del tratamiento es mejorar el estado hemodinámico y corregir las anormalidades electrolíticas con reanimación hídrica masiva.

Se instituyen antibióticos por vía intravenosa y anticoagulantes. En caso de llevar a cabo una laparotomía y en presencia de sospecha de trombosis mesentérica venosa, se instituye de inmediato la anticoagulación con heparina y se extirpa el intestino enfermo. De las enfermedades intestinales agudas, la insuficiencia venosa mesentérica es la que tiene el mejor pronóstico.

La isquemia intestinal crónica se acompaña de angina intestinal o dolor abdominal posprandial por la necesidad de una mayor circulación intestinal después de las comidas. Estos pacientes manifiestan cólicos y dolor abdominal después de ingerir alimentos. Muchas veces adelgazan y padecen además diarrea crónica. El dolor abdominal sin adelgazamiento no es angina mesentérica crónica. La exploración física identifica con frecuencia a un paciente desnutrido con un soplo abdominal y otras manifestaciones de aterosclerosis. La valoración de los vasos mesentéricos por ecografía dúplex es cada vez más aceptada. Es importante llevarla a cabo en ayuno puesto que la presencia de más gas en el intestino impide observar las anormalidades de la circulación en los vasos o la ausencia de una respuesta vasodilatadora a los alimentos durante la prueba. Esta herramienta se utiliza muchas veces como prueba de detección en pacientes con síntomas sugestivos de isquemia mesentérica crónica. El estudio ideal para confirmar una obstrucción arterial mesentérica es la angiografía mesentérica. Este estudio permite identificar y llevar a cabo acciones para el tratamiento de la aterosclerosis dentro de la luz vascular y además permite valorar la permeabilidad de los vasos mesentéricos restantes. En presencia de insuficiencia renal o alergia al medio de contraste es difícil llevar a cabo la angiografía mesentérica. Cuando está contraindicado administrar medio de contraste, otra opción es la angiografía por resonancia magnética.

Dentro del manejo de la isquemia intestinal crónica es importante el tratamiento médico de la aterosclerosis con ejercicio, suspensión del tabaquismo y administración de antiplaquetarios e hipolipemiantes. Antes de llevar a cabo cualquier acción en una isquemia mesentérica crónica es importante realizar una valoración cardiaca completa. Las técnicas endovasculares más modernas evitan la necesidad de una cirugía en ciertos pacientes. El tratamiento de la isquemia mesentérica crónica es la angioplastia con endoprótesis vascular y tiene una tasa de éxito a largo plazo de 80%. En los pacientes que necesitan una exploración quirúrgica, el método utilizado depende de los resultados de la angiografía mesentérica. Es importante valorar los intestinos delgado y grueso en toda su longitud, iniciando en el ligamento de Treitz. La irrigación se restablece durante la laparotomía por medio de una endarterectomía o derivación de los vasos mesentéricos.

En ocasiones es difícil establecer la viabilidad intestinal durante la cirugía en los sujetos con sospecha de isquemia intestinal. Después de la revascularización, se debe observar la pared intestinal en busca de la recuperación del color rosado y la peristalsis. También es posible palpar las arterias mesentéricas principales y aplicar un flujómetro de Doppler en el borde antimesentérico de la pared intestinal, pero ninguno indica en forma definitiva la presencia de viabilidad. En los casos dudosos se administra 1 g de fluoresceína sódica por vía intravenosa y se observa el patrón de reperfusión intestinal bajo luz ultravioleta con una lámpara de Wood común (3 600 A). El área sin fluorescencia >5 mm de diámetro sugiere ausencia de viabilidad. Si la duda persiste, la revaloración entre 24 y 48 h después de la cirugía permite delimitar al intestino no viable. La anastomosis intestinal primaria en los pacientes con intestino isquémico es preocupante, por lo que la reconstrucción intestinal tardía y la reanastomosis se deben diferir hasta la segunda laparotomía exploradora.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Cory Sandore las ilustraciones que proporcionó para este capítulo. Susan Gearhart participó en la elaboración de este capítulo en la 19a. edición.

LECTURAS ADICIONALES

Deng QW *et al.*: Risk factors for postoperative acute mesenteric ischemia among adult patients undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care 42:294, 2017.

Salsano G *et al.*: What is the best revascularization strategy for acute occlusive arterial mesenteric ischemia: Systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 41:27, 2018.

Sise MJ: Acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 94:165-81, 2014.

323 Obstrucción intestinal aguda

Danny O. Jacobs

EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas décadas ha disminuido la morbilidad y mortalidad por obstrucción intestinal aguda. No obstante, el diagnóstico aún es difícil y no se ha modificado de manera significativa el tipo de complicaciones que sufre el paciente. La extensión de la obstrucción mecánica típicamente se describe como parcial, grave o completa, lo que suele correlacionarse con el riesgo de complicaciones y con la urgencia con la cual debe corregirse el proceso subyacente. La obstrucción a menudo también se describe como "simple" o "estrangulada" si hay insuficiencia vascular e isquemia intestinal evidentes.

La obstrucción intestinal aguda ocurre por obstrucción *mecánica* o por una anomalía en la motilidad cuando no existe obstrucción. En este último caso, la anomalía se describe como *funcional*. La obstrucción intestinal mecánica puede ser causada por enfermedades extrínsecas, anomalías de la pared intestinal o intraluminales **(cuadro 323-1)**. Cada una de estas amplias categorías incluye muchas enfermedades que pueden impedir la propulsión intestinal. Las enfermedades intrínsecas que pueden causar obstrucción intestinal suelen ser congénitas, inflamatorias, neoplásicas o tener origen traumático, aunque la intususcepción y lesión por radiación también pueden ser una causa.

La obstrucción intestinal aguda representa 1 a 3% de todas las hospitalizaciones y casi 25% de todas las hospitalizaciones urgentes al servicio de cirugía general. Casi 80% de los casos afecta al intestino delgado y una tercera parte de los pacientes muestra datos de isquemia significativa. La tasa de mortalidad para pacientes con estrangulamiento que son operados en las primeras 24 a 30 h del inicio de los síntomas suele ser cercana a 8%, pero se triplica después de este periodo.

Las enfermedades extrínsecas más a menudo causan obstrucción mecánica del intestino delgado. En Estados Unidos y Europa, casi todos los casos son ocasionados por adherencias posoperatorias, carcinomatosis o herniación de la pared abdominal anterior. La carcinomatosis más a menudo se origina por cánceres ováricos, pancreáticos, gástricos o coriónicos, aunque rara vez pueden ocurrir enfermedades de órganos distantes como mama y piel. Las adherencias causan la mayor parte de los casos de obstrucción posoperatoria temprana que requiere reintervención. En muchos pacientes tratados con éxito por obstrucción de intestino delgado por adherencias, la obstrucción puede recidivar. Casi 20% de los pacientes que

CUADRO 323-1 Causas más comunes de obstrucción intestinal aguda

Enfermedad extrínseca
Adherencias (en especial por cirugía abdominal previa), hernias internas o externas, neoplasias (lo que incluye carcinomatosis y cáncer extraintestinal, más a menudo de tipo ovárico), endometriosis, abscesos intraperitoneales y esclerosis idiopática
Enfermedad intrínseca
Congénita (p. ej., malrotación, atresia, estenosis, duplicación intestinal, formación de quistes y bandas congénitas; esta última poco común en adultos)
Inflamación (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, en especial enfermedad de Crohn, pero también diverticulitis, radiación, tuberculosis, linfogranuloma venéreo y esquistosomiasis)
Neoplasia (nota: es poco común el cáncer primario de intestino delgado; el cáncer colónico obstructivo puede comportarse como obstrucción de intestino delgado si hay insuficiencia de la válvula ileocecal)
Traumática (p. ej., formación de hematoma, estenosis en anastomosis)
Por otras causas, lo que incluye intususcepción (donde el punto de intususcepción suele ser un pólipo o un tumor en adultos), vólvulo, obstrucción duodenal por la arteria mesentérica superior, radiación o lesión isquémica y aganglionosis (enfermedad de Hirschsprung)
Anomalías intraluminales
Bezoares, heces, cuerpos extraños lo que incluye bario espeso, cálculos (que alcanzan la luz a través de una fístula colecistoentérica), enterolitos

CUADRO 323-2 Incidencia de la obstrucción aguda de intestino delgado y colon

CAUSA	INCIDENCIA
Adherencias posoperatorias	>50%
Neoplasias	~20%
Hernias (en especial ventrales o internas, en las cuales se incrementa el riesgo de estrangulamiento)	~10%
Enfermedad intestinal inflamatoria, otras causas de inflamación (la obstrucción puede resolverse si cede la inflamación aguda y el edema)	~5%
Intususcepción, vólvulo y otras enfermedades diversas	<15%

reciben tratamiento conservador y 5 a 30% de los que se tratan con medios quirúrgicos requerirán nueva hospitalización en un lapso de 10 años.

Las operaciones de la porción inferior del abdomen, lo que incluye apendicectomía y procedimientos colorrectales y ginecológicos, son en especial propensas a crear adherencias que ocasionan obstrucción intestinal **(cuadro 323-2)**. El riesgo de hernia interna se incrementa con procedimientos abdominales como la cirugía laparoscópica o la derivación gástrica en Y de Roux. Aunque los procedimientos laparoscópicos pueden producir menos adherencias posoperatorias en comparación con la cirugía abierta, no se ha eliminado el riesgo de formación de adherencias que produzcan obstrucción.

El vólvulo, que sucede cuando ocurre una torsión intestinal sobre su eje mesentérico, puede causar obstrucción parcial o completa, e insuficiencia vascular. El colon sigmoides es el afectado más a menudo y representa casi dos terceras partes de todos los casos de vólvulo y 4% de todos los casos de obstrucciones de colon. El ciego y el íleon terminal pueden sufrir vólvulo o bien, el ciego puede sufrir basculamiento. Los factores de riesgo incluyen internamiento en instituciones, la presencia de enfermedades neuropsiquiátricas que requieran fármacos psicotrópicos, estreñimiento crónico y envejecimiento; los pacientes por lo general se presentan en la octava o novena década de la vida.

El vólvulo de colon es más común en Europa oriental, Rusia y África que en Estados Unidos. Rara vez ocurre por adherencias o hernias que causan obstrucción colónica. El cáncer del colon descendente y recto causa casi dos terceras partes de los casos, seguido por la diverticulitis y el vólvulo.

La obstrucción funcional, también conocida como *íleo* y *pseudoobstrucción* se manifiesta con trastornos de la motilidad que evita que el contenido intestinal sea impulsado en sentido distal y sin la presencia de obstrucción mecánica. El íleo que ocurre después de cirugía intraabdominal más a menudo se identifica por obstrucción funcional del intestino delgado, aunque existen muchas otras causas **(cuadro 323-3)**. Aunque el íleo posoperatorio más a menudo es transitorio, es la razón más común por la cual se retrasa el alta hospitalaria. La pseudoobstrucción del colon, también conocida como síndrome de Ogilvie, es una enfermedad relativamente poco común. Algunos pacientes con dicho síndrome tienen trastornos de la motilidad del colon por anomalías en el sistema nervioso autónomo que pueden ser genéticos.

CUADRO 323-3 Causas más comunes de íleo (trastorno funcional o pseudoobstrucción del intestino)

Procedimientos intraabdominales, lesión de la columna lumbar o procedimientos quirúrgicos en la columna lumbar y pelvis
Anomalías metabólicas o electrolíticas, en especial hipopotasemia e hipomagnesemia, pero también hiponatremia, uremia e hiperglucemia grave
Fármacos como opioides, antihistamínicos y algunos psicotrópicos (p. ej., haloperidol, antidepresivos tricíclicos) y fármacos anticolinérgicos
Isquemia intestinal
Inflamación o hemorragia intraabdominal o retroperitoneal
Neumonía de los lóbulos inferiores
Radiación transoperatoria (probablemente por daño muscular)
Septicemia
Hiperparatiroidismo
Pseudoobstrucción intestinal (síndrome de Ogilvie)
Íleo secundario a miopatías viscerales hereditarias o adquiridas y neuropatías que afectan la coordinación neural miocelular
Algunas colagenopatías como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia

FISIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones de obstrucción intestinal aguda dependen de la naturaleza del proceso patológico subyacente, su ubicación y los cambios en el flujo sanguíneo **(fig. 323-1)**. El incremento de la contractilidad intestinal, que ocurre en dirección proximal *y* distal a la obstrucción, es una respuesta característica. Más tarde, la peristalsis intestinal disminuye conforme el intestino o la porción proximal del estómago se dilata en un punto proximal a la obstrucción y se llena con secreciones gastrointestinales y con aire deglutido. Aunque el aire deglutido es el principal factor para la distensión intestinal, también puede acumularse aire intraluminal por fermentación, producción local de dióxido de carbono y alteración de la difusión de gases.

La dilatación intraluminal también incrementa la presión intraluminal. Cuando la presión intraluminal excede la presión venosa, se obstruye el drenaje venoso y linfático. Sobreviene edema y sufre hipoxia la porción proximal del intestino delgado al sitio de la obstrucción. En las 12 h siguientes a la obstrucción puede identificarse necrosis epitelial. Por último, ocurre compromiso de la irrigación arterial que ocasiona isquemia, necrosis de espesor total y perforación. La estasis incrementa el recuento de bacterias en el yeyuno e íleon. Bacterias como *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella* y otros patógenos pueden recuperarse de cultivos intestinales, de ganglios linfáticos mesentéricos, del torrente sanguíneo y de otros sitios.

Otras manifestaciones dependen del grado de hipovolemia, de la respuesta metabólica del paciente y de la presencia o ausencia de isquemia intestinal asociada. El edema inflamatorio finalmente incrementa la producción de moléculas reactivas de oxígeno y activa a los neutrófilos y macrófagos, los cuales se acumulan en la pared intestinal. Su acumulación, junto con cambios en la inmunidad innata, alteran el proceso secretor y neuromotor. La deshidratación es causada por pérdida de la capacidad de absorción intestinal normal y por acumulación de líquidos en la pared gástrica, intestinal e intraperitoneal.

La anorexia y vómito tienden a incrementar la pérdida de volumen intravascular. En el peor escenario esto se identifica más a menudo después de obstrucción distal con vómito que causa pérdida gástrica de potasio, hidrógeno y cloruro, mientras que la deshidratación estimula la reabsorción de bicarbonato en el túbulo contorneado proximal. La acumulación intraperitoneal de líquido, en especial en pacientes con obstrucción intestinal grave, puede incrementar la presión intraabdominal lo suficiente para desplazar el diafragma y dificultar la ventilación, impedir el retorno venoso sistémico y favorecer la inestabilidad vascular. El compromiso hemodinámico grave puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica y fuga microvascular generalizada.

Ocurre obstrucción de asa cerrada cuando hay oclusión de los segmentos proximal y distal de un segmento intestinal, por ejemplo, por vólvulo o hernia. Es el precursor más común del estrangulamiento, pero no todas las lesiones de asa cerrada sufren estrangulamiento. El riesgo de insuficiencia vascular, inflamación sistémica, compromiso hemodinámico e isquemia intestinal irreversible es mucho más elevado en pacientes con obstrucción de asa cerrada. Los cambios histopatológicos ocurren con mayor rapidez y está indicada la intervención quirúrgica de urgencia. La isquemia intestinal irreversible progresa a necrosis transmural incluso si se alivia la obstrucción. Es importante recordar que los pacientes con obstrucción colónica distal grave con válvula ileocecal funcional pueden presentarse con obstrucción de asa cerrada. En este último caso, el ciego sufre dilatación progresiva de forma tal que la necrosis isquémica ocasiona perforación cecal. El riesgo es generalmente más elevado cuando el diámetro del ciego es >10 a 12 cm, de acuerdo con la ley de Laplace. Los pacientes con obstrucción distal del colon con insuficiencia de la válvula ileocecal se presentan en etapas avanzadas de la evolución de la enfermedad y pueden simular los datos de una obstrucción de la porción distal del intestino delgado.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Aunque los signos y síntomas de presentación pueden ser confusos, muchos pacientes con obstrucción aguda pueden diagnosticarse con precisión después de una anamnesis y exploración física cuidadosas. La obstrucción del intestino delgado con estrangulación es difícil de diagnosticar con rapidez. La identificación temprana permite el tratamiento precoz, lo que disminuye el riesgo de progresión de la enfermedad o de otras causas de morbilidad excesiva.

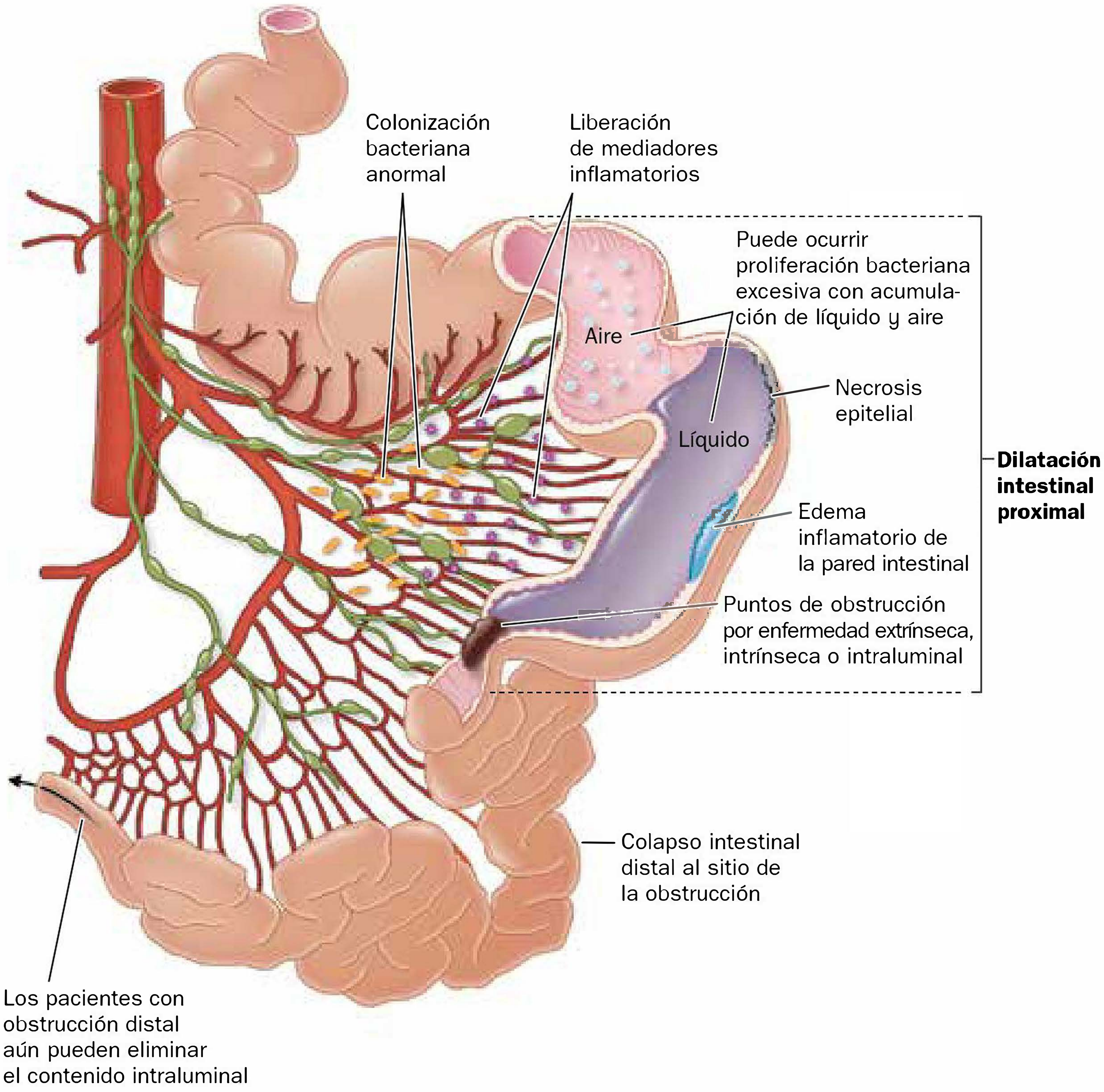


FIGURA 323-1 Cambios fisiopatológicos en la obstrucción de intestino delgado.

Los signos cardinales incluyen dolor abdominal cólico, distensión abdominal, vómito y obstipación. Se acumula más líquido intraluminal en pacientes con obstrucción distal, lo que por lo general ocasiona mayor distensión, mayor incomodidad y vómito tardío. Este tipo de vómito es fecaloide cuando hay proliferación bacteriana excesiva. Los pacientes con obstrucción más proximal a menudo se presentan con menos distensión abdominal, pero vómito más intenso. Los elementos útiles de la anamnesis incluyen antecedentes de cirugía, incluida la herniorrafia, así como antecedentes de cáncer o de enfermedad intestinal inflamatoria.

La mayoría de los pacientes, incluso con obstrucción simple, tiene aspecto de enfermedad grave; pueden tener oliguria, hipotensión y taquicardia por pérdida grave de volumen intravascular. La fiebre es preocupante para el estrangulamiento o para cambios inflamatorios sistémicos. Los ruidos intestinales y la actividad funcional del intestino son difíciles de interpretar. Muchos pacientes con obstrucción del intestino delgado en etapas iniciales tienen ruidos intestinales de tono alto "musicales" y episodios de borgborismos. En la enfermedad avanzada, los ruidos intestinales pueden estar ausentes o hipoactivos conforme disminuye la actividad peristáltica. Esto contrasta con los datos comunes en pacientes con íleo o con pseudoobstrucción cuando los ruidos intestinales suelen estar ausentes o hipoactivos desde el inicio. Por último, los pacientes con obstrucción parcial pueden continuar evacuando gases y heces y aquellos con obstrucción completa pueden evacuar el contenido intestinal presente en un sitio distal a la obstrucción.

Deben explorarse todas las incisiones quirúrgicas. La presencia de dolor abdominal o de una tumoración inguinal sugiere hernia encarcelada como causa de la obstrucción. El dolor abdominal a la palpación incrementa la preocupación sobre la presencia de complicaciones como isquemia, necrosis o peritonitis. El dolor intenso con localización o signos de irritación peritoneal es sospechoso de obstrucción de asa cerrada o con estrangulamiento. Es importante recordar que el dolor puede estar fuera de proporción con las manifestaciones a la exploración física, simulando los datos de pacientes con isquemia mesentérica aguda. Los pacientes con vólvulo de colon se presentan con las manifestaciones clásicas de obstrucción de asa cerrada: dolor abdominal intenso, vómito y obstipación. Puede ser evidente distensión abdominal asimétrica y una tumoración con timpanismo a la percusión.

Los pacientes con íleo o pseudoobstrucción pueden tener signos y síntomas similares a los de obstrucción intestinal. Aunque es común la distensión abdominal, no suele haber el dolor abdominal cólico típico y los pacientes podrían no presentar náusea o vómito. La eliminación regular y continua de heces o flatos ha ayudado a diferenciar a los pacientes con íleo de aquellos con obstrucción intestinal mecánica completa.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DE IMAGEN

Las pruebas de laboratorio deben incluir biometría hemática completa y mediciones en suero de electrólitos y creatinina. Las valoraciones seriadas son de utilidad. La hemoconcentración leve con ligera elevación del recuento de leucocitos a menudo ocurre después de la obstrucción intestinal simple. El vómito y deshidratación pueden causar hipopotasemia, hipocloremia, aumento de la relación de nitrógeno ureico sanguíneo/creatinina y alcalosis metabólica. Los pacientes pueden cursar con hiponatremia al momento de la hospitalización porque han intentado rehidratarse con soluciones hipotónicas. Un resultado positivo en heces de guayaco y la anemia ferropriva sugieren cáncer.

Los recuentos elevados de leucocitos con presencia de formas inmaduras o la presencia de acidosis metabólica son motivo de preocupación en casos de pérdida grave de volumen o necrosis isquémica y septicemia. En este momento, no existen pruebas de laboratorio de utilidad especial para identificar obstrucción simple o estrangulada, aunque el incremento en las concentraciones séricas de D-lactato, isoenzimas BB de creatina cinasa o concentraciones de proteínas transportadoras de ácidos grasos intestinales puedan sugerir esto último.

Aún están evolucionando las recomendaciones para estudios diagnósticos de imagen. En todos los casos, cuando se consideran las imágenes

diagnósticas, es fundamental no retrasar la valoración por el cirujano ni la cirugía cuando los signos y síntomas del paciente sugieren fuertemente obstrucción intestinal grave o completa o la presencia de compromiso intestinal. Las radiografías abdominales, que pueden incluir proyecciones anteroposterior o transversal, pueden indicar la necesidad de intervención quirúrgica de urgencia en pacientes que no se encuentran en el periodo posoperatorio inmediato. Un patrón de niveles hidroaéreos "en escalera" o un asa de intestino delgado con un diámetro >2.5 cm con poco o ningún aire en el colon son datos clásicos en pacientes con obstrucción intestinal, aunque estos datos pueden ser dudosos en algunos pacientes con enfermedad documentada. Se observa poco gas intestinal en pacientes con obstrucción proximal del intestino delgado o en pacientes con luz intestinal llena de líquido. Las radiografías simples de abdomen, en posición de pie en pacientes con obstrucción de colon por lo general muestran dilatación colónica. Los niveles hidroaéreos podrían no ser tan obvios si la válvula ileocecal se encuentra funcional. Aunque puede ser difícil diferenciarlo del íleo, la obstrucción de intestino delgado es más probable cuando se observan niveles hidroaéreos sin distensión colónica significativa. La presencia de aire libre sugiere perforación en pacientes que no se han sometido en fecha reciente a procedimientos quirúrgicos. En pacientes con vólvulo puede observarse una imagen llena de gas con forma de "grano de café" con sombras de dilatación.

Los estudios de imagen más refinados podrían consumir tiempo innecesario y ser costosos, sin embargo, en casos en que el diagnóstico no es claro, podrían ser beneficiosos. La tomografía computarizada (CT) es la modalidad de imagen más utilizada. Su sensibilidad para detectar obstrucción intestinal es de casi 95% (78 a 100%) en pacientes con obstrucción grave, con una especificidad de 96% y precisión ≥95%. Su precisión para el diagnóstico de obstrucción de asa cerrada es mucho más baja (60%). También pueden proporcionar información útil con respecto a la ubicación o identificación de circunstancias particulares en las cuales se requiere la intervención quirúrgica de urgencia. En pacientes con evidencia de medio de contraste en el ciego en 4 a 24 h después de la administración oral, es de esperarse que se mejore la sensibilidad y especificidad (cercana a 95% para cada una). Por ejemplo, los estudios con contraste podían demostrar un "pico de loro", un "asa en C" con una deformidad "en espiral" en la CT en el sitio donde ocurre la torsión con obstrucción de la luz cuando hay un vólvulo de colon. Las radiografías de abdomen pueden ser el estudio inicial que, a diferencia de la CT, podrían no diferenciar con precisión otras causas de trastornos de la motiidad colónica. En la **figura 323-2** se reproducen ejemplos de imágenes obtenidas por CT.

La valoración ecográfica es en especial difícil de interpretar pero puede ser sensible y apropiada para valorar a pacientes embarazadas o en quienes podría estar contraindicada o ser inapropiada la exposición a los rayos X.

La CT con medio de contraste entérico e IV también puede identificar la isquemia. La alteración en el reforzamiento de la pared intestinal es el dato temprano más específico, pero su sensibilidad es baja. El gas venoso mesentérico, el neumoperitoneo y la neumatosis intestinal son manifestaciones tardías que indican la presencia de necrosis intestinal. La CT después de un enema con medio de contraste hidrosoluble puede ayudar a diferenciar íleo o la pseudoobstrucción de la obstrucción colónica distal en pacientes con datos de distensión colónica y de intestino delgado. La CT con enteroclisis puede identificar con precisión la neoplasia como causa de la obstrucción intestinal. Los enemas con contraste o la colonoscopia casi siempre son necesarios para identificar la causa de obstrucción colónica aguda.

Los estudios con bario suelen estar contraindicados en pacientes con evidencia firme de obstrucción intestinal grave o completa, en especial cuando se presentan de manera aguda. El bario nunca debe administrarse por vía oral a pacientes con posible obstrucción hasta que se haya descartado el diagnóstico. En todos los demás casos, tales estudios sólo deben realizarse en circunstancias excepcionales y con gran precaución porque los pacientes con obstrucción intestinal significativa pueden desarrollar concreciones de bario, lo que actúa como una fuente adicional de obstrucción y algunos que podrían haberse recuperado necesitarían intervención quirúrgica. La opacificación con bario también puede ocasionar que estudios con imágenes transversales o angiografía no se puedan interpretar.

TRATAMIENTO

Obstrucción intestinal aguda

La mejoría en la comprensión de la fisiopatología de la obstrucción intestinal y la importancia de la reanimación con líquidos, la reposición de electrólitos, descompresión intestinal y uso selecto de antibióticos han contribuido probablemente a la reducción en la mortalidad por obstrucción intestinal aguda. Los pacientes deben estabilizarse tan pronto como sea posible. La aspiración por sonda nasogástrica causa descompresión del estómago, disminuye la distensión adicional por aire deglutido, mejora la comodidad del paciente y reduce el riesgo de broncoaspiración. Se valora el gasto urinario utilizando un catéter de Foley. En algunos casos, por ejemplo en pacientes con cardiopatías, debe vigilarse la presión venosa central. El uso de antibióticos es motivo de controversia; está indicada la administración profiláctica si es necesa-

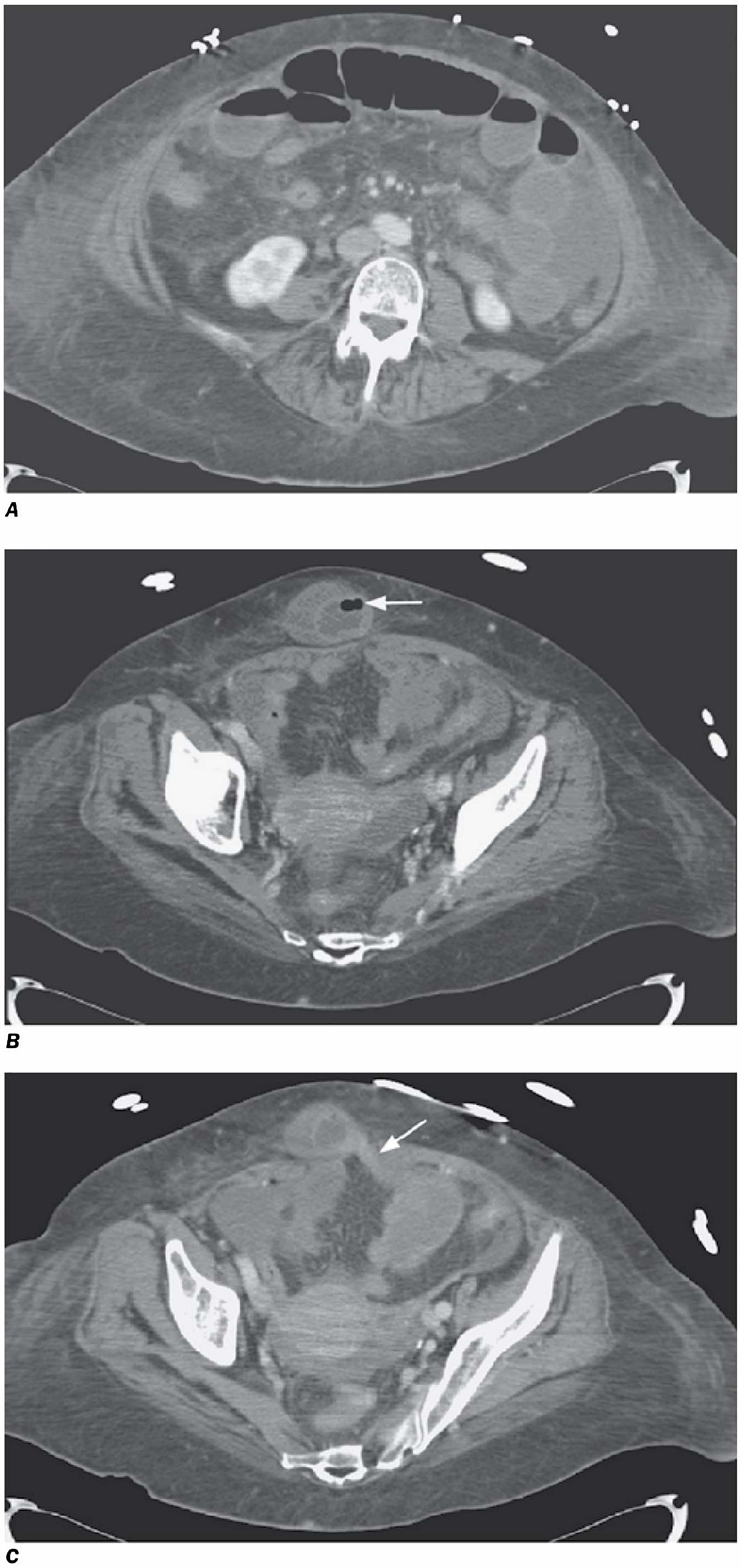


FIGURA 323-2 CT con medio de contraste oral o IV que muestra (***A***) datos de dilatación de intestino delgado con niveles hidroaéreos compatibles con obstrucción de intestino delgado; (***B***) obstrucción parcial de intestino delgado por una hernia ventral encarcelada (*flecha*) y (***C***) distal al sitio de la hernia se observan asas intestinales colapsadas (*flecha*). *(Tomado de W Silen: Acute intestinal obstruction, in DL Longo et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.)*

ria la cirugía. La obstrucción intestinal completa es indicación para cirugía. La colocación de endoprótesis está indicada y puede ser posible en algunos pacientes con obstrucción grave por cáncer en etapa IV no susceptible de resección. La colocación de endoprótesis también permite la preparación intestinal para cirugía programada. Como las opciones terapéuticas son tan variables, debe establecerse el diagnóstico preciso tan pronto como sea posible en el preoperatorio.

ÍLEO

Los pacientes con íleo reciben tratamiento de sostén con líquidos intravenosos y descompresión nasogástrica mientras se trata la patología subyacente. El tratamiento farmacológico no ha demostrado eficacia o rentabilidad. Sin embargo, los antagonistas de los receptores opioides μ con actividad en la periferia (p. ej., alvimopan y metilnaltrexona) pueden acelerar la recuperación gastrointestinal en algunos pacientes sometidos a cirugía abdominal.

PSEUDOOBSTRUCCIÓN COLÓNICA (ENFERMEDAD DE OGILVIE)

La neostigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que incrementa la actividad colinérgica (parasimpática), que puede estimular la motilidad colónica. Algunos estudios han demostrado que posee eficacia moderada para aliviar la pseudoobstrucción colónica aguda. Es el método terapéutico más común y puede utilizarse cuando se tiene la certeza que no existe obstrucción mecánica. Es necesaria la vigilancia cardiaca y debe disponerse de inmediato de atropina. La administración IV induce defecación y eliminación de flatos en un tiempo de 10 min en la mayor parte de los pacientes que presentan respuesta. La obstrucción simpática con anestesia epidural puede aminorar la pseudoobstrucción en algunos pacientes.

VÓLVULO

En pacientes con vólvulo sigmoideo a menudo es posible la descompresión utilizando una sonda flexible introducida a través de un otoscopio rígido o con sigmoidoscopio flexible. La descompresión exitosa causa liberación súbita de gas en líquido con evidencia de disminución de la distensión abdominal, lo que permite que la corrección definitiva se lleve a cabo de manera programada. El vólvulo cecal más a menudo requiere laparotomía o corrección laparoscópica.

ESTRATEGIAS TRANSOPERATORIAS

Casi 60 a 80% de pacientes selectos con obstrucción intestinal mecánica pueden tratarse de manera exitosa con medios conservadores. La mayor parte de los casos de obstrucción inducida por radiación también se trata por medios no quirúrgicos, siempre que sea posible. En la mayor parte de los casos, es prudente la valoración por un cirujano general si existe duda sobre obstrucción con estrangulación u otra anomalía que deba corregirse de manera urgente. El deterioro significa la necesidad de intervención. Para ese momento, la decisión de que el paciente continúe con tratamiento no quirúrgico debe basarse sólo en el juicio clínico, aunque como se describe antes, puede ser útil la obtención de estudios de imagen. La frecuencia de las complicaciones mayores después de la operación varía de 12 a 47%, con mayor riesgo en tratamientos con resección y el estado de salud del paciente. El riesgo se incrementa para pacientes con clase III o mayor de la American Society of Anesthesiologists (ASA).

Durante la intervención quirúrgica, la obstrucción intestinal se define por la presencia de dilatación proximal al sitio de obstrucción con colapso de las asas distales. La estrategia transoperatoria depende del problema subyacente y va desde la lisis de adherencias a la resección con o sin estoma de derivación hasta la resección primaria con anastomosis. La resección está indicada cuando existe duda sobre la viabilidad intestinal después del alivio de la obstrucción. Los métodos laparoscópicos son útiles para pacientes con obstrucción temprana cuando no se espera que existan adherencias extensas. Algunos pacientes con obstrucción grave por enfermedad maligna que no son elegibles para resección pueden beneficiarse de procedimientos de derivación.

INTUSUSCEPCIÓN EN ADULTOS Y CÁLCULO BILIAR

Es prudente la resección primaria. La reducción manual cuidadosa de cualquier asa intestinal afectada puede limitar la cantidad de intestino que debe extirparse. Podría ser necesaria la creación de un estoma proximal si se ve afectado el colon no preparado. El sitio más común de obstrucción intestinal en pacientes con íleo biliar es el íleon (60%). El cálculo entra al tubo digestivo más a menudo a través de una fístula colecistoduodenal. Por lo general se extrae mediante una enterolitotomía quirúrgica. No se recomienda la atención de la enfermedad vesicular durante una operación urgente.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL POSOPERATORIA

La obstrucción intestinal mecánica posoperatoria temprana es aquella que ocurre en las primeras 6 semanas después de la operación. En la mayor parte de los casos son parciales y es de esperarse su resolución espontánea. Tiende a responder y a comportarse de manera diferente a la obstrucción intestinal mecánica clásica y puede ser muy difícil diferenciarla del íleo posoperatorio. Se debe tener un alto índice de sospecha para un sitio de obstrucción definitiva en pacientes sometidos a procedimientos laparoscópicos. Los sujetos que primero presentaron íleo y más tarde desarrollaron síntomas de obstrucción después de un restablecimiento de la función intestinal normal tienen más probabilidad de padecer obstrucción posoperatoria verdadera del intestino delgado. Entre más tiempo tarden en resolverse los síntomas de obstrucción del paciente después de la hospitalización, mayor probabilidad existe de que éste requiera cirugía.

Agradecimiento
Los autores agredecen la sabiduría y experiencia del doctor William Silen.

LECTURAS ADICIONALES

Catena F *et al*.: Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention. World J Gastrointest Surg 27: 222, 2016.
Ferrada P *et al*.: Surgery or stenting for colonic obstruction: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. J Trauma Acute Care Surg 80:659, 2016.
Jaffe T, Thompson WM: Large-bowel obstruction in the adults: Classic radiographic and CT findings, etiology and mimics. Radiology 275:651, 2015.
Paulson EK, Thompson WM: Review of small-bowel obstruction: The diagnosis and when to worry. Radiology 275:332, 2015.
Perry H *et al*.: Relative accuracy of emergency CT in adults with nontraumatic abdominal pain. Brit Inst Rad 89:20150416, 2016.
Taylor MR, Lalani N: Adult small bowel obstruction. Acad Emerg Med 20:528, 2013.

324 Apendicitis aguda y peritonitis

Danny O. Jacobs

APENDICITIS AGUDA

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La apendicitis ocurre más a menudo en sociedades del Occidente aunque su incidencia ha disminuido por razones desconocidas. La apendicitis aguda continúa como la enfermedad más común que requiere tratamiento quirúrgico y que afecta el abdomen, con una tasa de 100 casos por cada 100 000 años-persona en Europa y en el continente americano casi 11 casos por 10 000 personas cada año. Casi 9% de los varones y 7% de las mujeres experimentarán un episodio a lo largo de su vida. La apendicitis ocurre más a menudo entre los 10 y 19 años de edad, aunque la edad promedio al momento del diagnóstico parece incrementarse de manera gradual, al igual que la frecuencia de la enfermedad en estadounidenses de raza negra, asiáticos e indígenas. En términos generales, 70% de los pacientes tiene <30 años y en su mayor parte son varones.

Una de las complicaciones más comunes y la causa más importante de morbilidad y mortalidad excesivas es la perforación, ya sea que se encuentre limitada y localizada o bien, que se extienda a toda la cavidad perito-

neal. A diferencia de la tendencia observada para la apendicitis y la apendicectomía, la incidencia de apendicitis perforada se ha incrementado (casi 20 casos por 100 000 años-persona). Se desconocen las causas de este fenómeno. Casi 20% de los pacientes tiene evidencia de perforación al momento de la presentación, pero el porcentaje de riesgo es mucho más elevado en pacientes <5 años o >65 años.

PATOGENIA DE LA APENDICITIS Y DE LA PERFORACIÓN APENDICULAR

La apendicitis se describió por primera vez en 1886 por Reginald Fitz. Su causa aún no se comprende por completo. Los fecalitos, los residuos alimentarios digeridos de manera incompleta, la hiperplasia linfoide, cicatrización intraluminal, tumores, bacterias, virus y enfermedad intestinal inflamatoria se han relacionado con la inflamación del apéndice y apendicitis.

Aunque no se ha demostrado, la obstrucción de la luz apendicular parece ser un paso importante en el desarrollo de la apendicitis en algunos casos. La obstrucción causa proliferación bacteriana excesiva y distensión abdominal, lo cual incrementa la presión intraluminal y esto puede inhibir el flujo de linfa y sangre en algunos casos. Más tarde puede ocurrir trombosis vascular y necrosis isquémica con perforación de la porción distal del apéndice. Cualquier perforación que ocurra cerca de la base del apéndice debe hacer surgir la sospecha de otro proceso patológico. La mayor parte de los pacientes que sufrían perforación la presentarán antes de ser valorados por un cirujano.

Los fecalitos apendiculares (apendicolitos) se encuentran en casi 50% de los pacientes con apendicitis gangrenosa con perforación, pero rara vez se identifican en individuos con enfermedad simple. Como se mencionó antes, se ha incrementado la incidencia de apendicitis perforada, pero no de apendicitis no complicada. La tasa de apendicitis perforada y no perforada tiene correlación en varones, pero no en mujeres. En conjunto estas observaciones sugieren que el proceso fisiopatológico subyacente es diferente y que la apendicitis simple no siempre se perfora. Además, algunos casos de apendicitis aguda simple pueden resolverse de manera espontánea o con antibioticoterapia y existe una posibilidad remota de enfermedad recurrente. Se desconoce la frecuencia relativa de estos eventos. Se ha estudiado intensivamente el uso de antibióticos para el tratamiento de la apendicitis no complicada. Datos preliminares indican que hasta 70% de los pacientes que acuden con apendicitis no complicada con diagnóstico establecido por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y que reciben tratamiento sólo con antibióticos no presentará recurrencia de la enfermedad por al menos 1 año. Estos hallazgos resaltan la importancia de la toma de decisiones clínicas y de la valoración del riesgo cuando se describen y analizan las opciones terapéuticas en pacientes que presuntamente tienen enfermedad simple, por ejemplo, para decidir quién es elegible para tratamiento no quirúrgico y quién no. Esto último es pertinente dada la dificultad para valorar qué pacientes podrían progresar a la perforación y cuáles no.

Parece que existen dos categorías amplias de pacientes con apendicitis: aquellos con enfermedad complicada con gangrena o perforación y aquellos sin estas complicaciones. Cuando ocurre perforación, la fuga resultante puede permanecer contenida por el epiplón o por los tejidos circundantes para dar origen a un absceso. La perforación libre por lo general causa peritonitis grave. Estos pacientes también pueden desarrollar trombosis supurativa infecciosa de la vena porta y sus tributarias junto con abscesos intrahepáticos. El pronóstico de los pacientes que desarrollan esta temible complicación es muy malo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los métodos más refinados para el diagnóstico, tratamiento de sostén e intervención quirúrgica probablemente expliquen la notable disminución en el riesgo de mortalidad por apendicitis simple a <1%. Sin embargo, aún es importante identificar a pacientes que podrían tener apendicitis en etapas tan tempranas como sea posible. Los pacientes con persistencia de los síntomas y que no han mejorado después de 48 horas tendrán más probabilidad de sufrir perforación o de desarrollar otras complicaciones.

La apendicitis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de dolor abdominal para todo paciente de cualquier edad a menos que exista la certeza de que el órgano se extirpó antes **(cuadro 324-1)**.

CUADRO 324-1 Algunas enfermedades que simulan apendicitis

Absceso hepático	Gastroenteritis o colitis
Adenitis mesentérica	Hepatitis
Colecistitis u otras enfermedades de la vesícula biliar	Infección de vías urinarias
Diverticulitis	Mittelschmerz
Diverticulitis de Meckel	Neumonía de lóbulos inferiores
Endometriosis	Obstrucción del intestino delgado
Enfermedad de Crohn	Pancreatitis
Enfermedad inflamatoria pélvica	Quiste ovárico roto u otras enfermedades quísticas de los ovarios
Enfermedad renal, incluida nefrolitiasis	Torsión del epiplón
Embarazo ectópico	Úlcera gástrica o duodenal

La ubicación anatómica del apéndice cecal, la cual varía, influye de manera directa en la forma en que el paciente busca atención médica. Los sitios donde pueda encontrarse el apéndice varían desde diferencias locales en la forma en que el cuerpo y la punta del apéndice se colocan con respecto a sus inserciones al ciego **(figs. 324-1 y 324-2)**, hasta el sitio donde en realidad está ubicado al apéndice cecal en la cavidad peritoneal, por ejemplo en su ubicación típica en el cuadrante inferior derecho del abdomen, pelvis, flanco derecho, cuadrante superior derecho del abdomen (como puede observarse durante el embarazo) o incluso en el lado izquierdo del abdomen para pacientes con malrotación o con colon muy redundante.

El diagnóstico diferencial de la apendicitis es muy amplio, por lo que puede ser difícil decidir si un paciente tiene apendicitis **(cuadro 324-2)**. Muchos pacientes podrían no presentar los datos clásicos descritos para la anamnesis o exploración física y algunos podrían no tener dolor abdominal al inicio del proceso patológico. Para la anamnesis apropiada es necesario detectar y valorar los síntomas que podrían sugerir diagnósticos alternativos.

¿Cuáles son los síntomas clásicos? Al inicio ocurren síntomas inespecíficos. Los pacientes pueden observar cambios en el hábito intestinal, malestar y quizá dolor abdominal vago, intermitente, de tipo cólico, en el epigastrio o en la región periumbilical. Más tarde, en 12 a 24 h, el dolor migra hacia el cuadrante inferior derecho del abdomen, donde se torna más agudo y puede ubicarse de manera definitiva a causa de la inflamación transmural cuando el apéndice irrita el peritoneo parietal. La situación del peritoneo parietal puede relacionarse con resistencia muscular localizada. Los pacientes con apendicitis más a menudo reportan que la náusea, si está presente, apareció después del desarrollo de dolor abdominal, lo que puede ayudar a diferenciar a estos pacientes de aquellos con gastroenteritis, por ejemplo, cuando ocurre primero la náusea. El vómito, si se presenta, también ocurre después del inicio del dolor abdominal y por lo general es leve y escaso. Así, deben valorarse con cuidado el momento de inicio de los síntomas y las características del dolor del paciente y cualquier otro dato asociado. La anorexia es tan común que debe cuestionarse el diagnóstico en ausencia de este síntoma.

Llegar al diagnóstico correcto es más difícil cuando el apéndice no se ubica en el cuadrante inferior derecho del abdomen, en mujeres en edad fértil y en niños muy pequeños o pacientes de edad avanzada. Como el diagnóstico diferencial de la apendicitis es amplio, a menudo el aspecto fundamental es decidir si el paciente tiene apendicitis o alguna otra enfermedad que requiera intervención quirúrgica inmediata. Un motivo de pre-

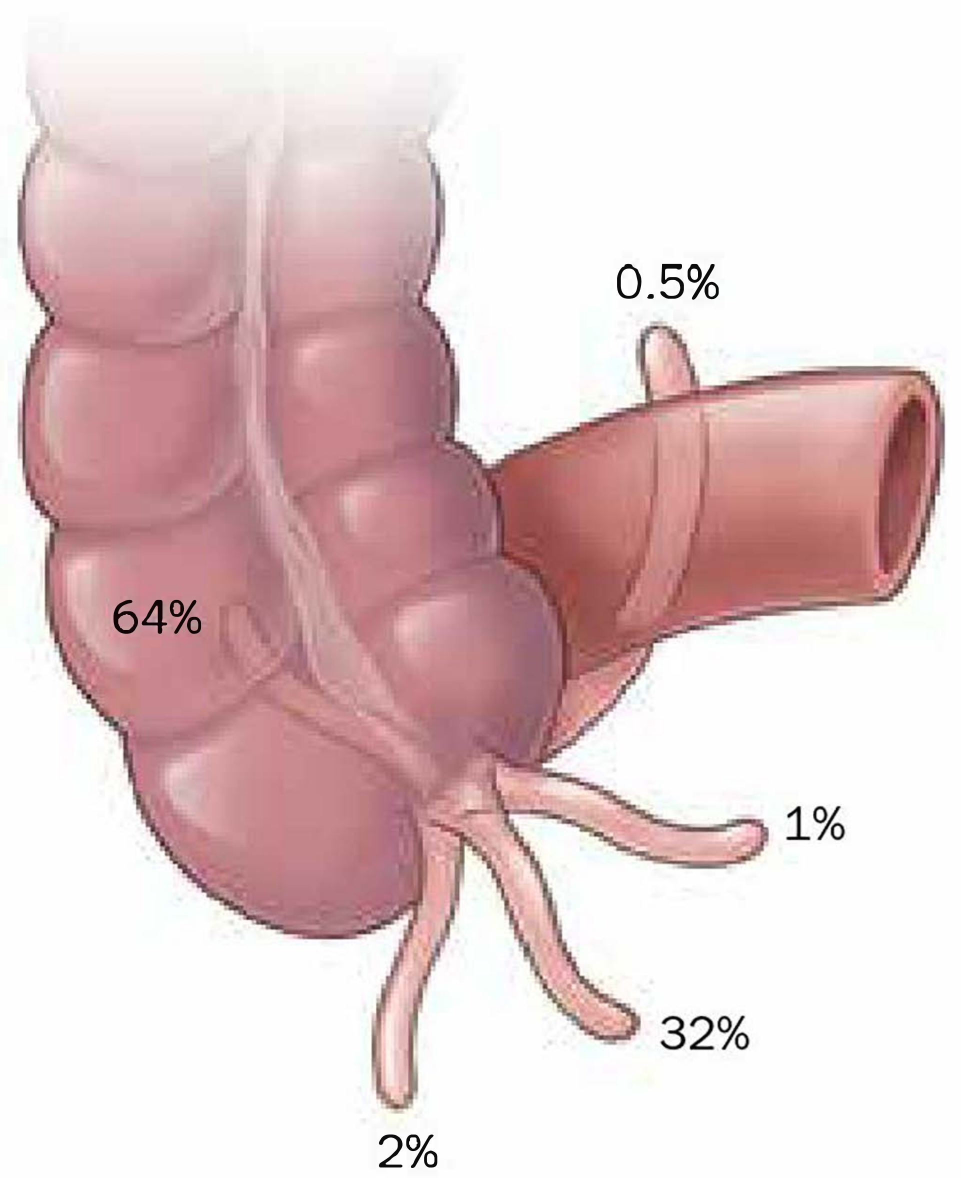


FIGURA 324-1 Variaciones anatómicas regionales del apéndice.

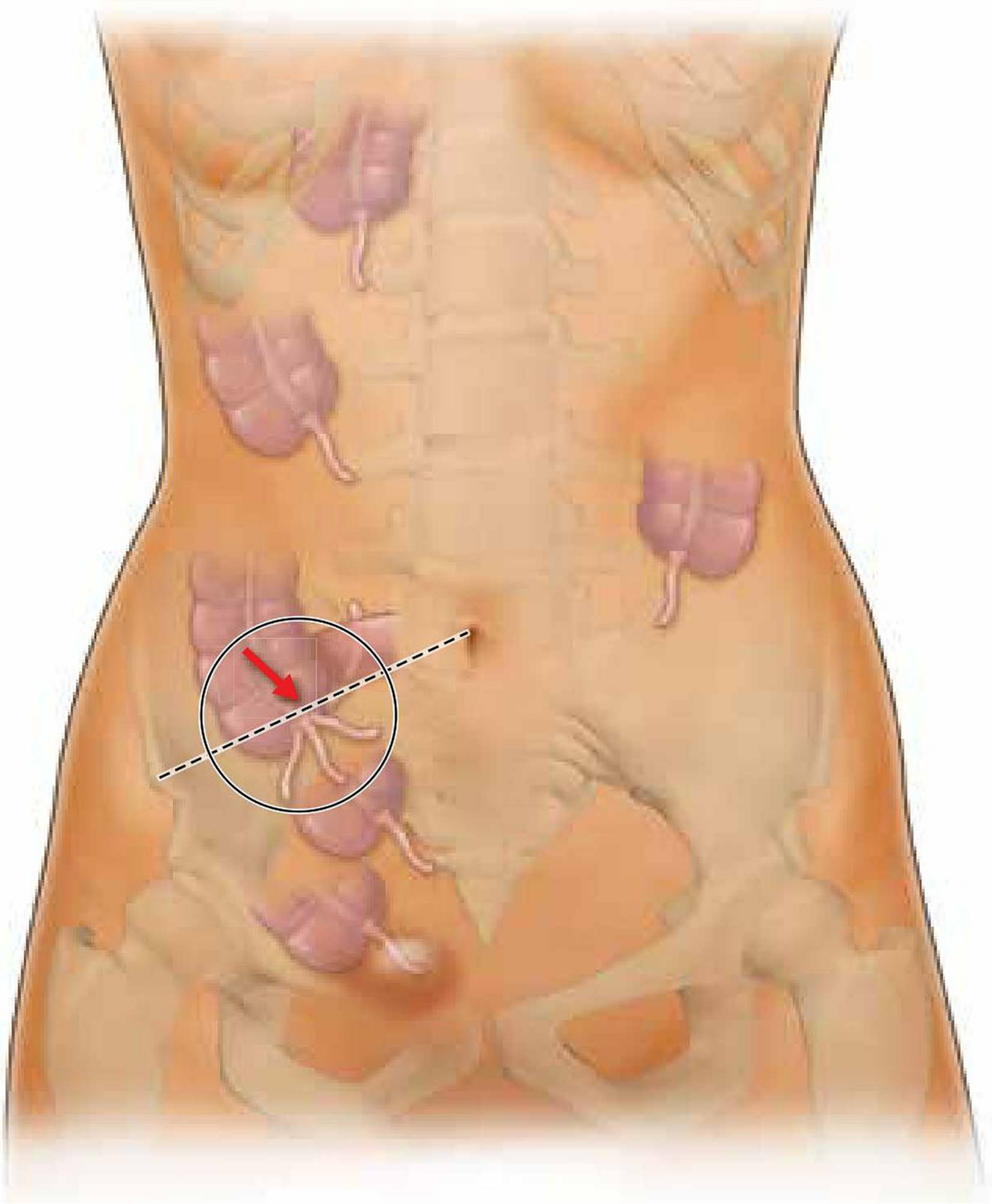


FIGURA 324-2 Ubicación del apéndice y del ciego.

CUADRO 324-3 Frecuencia relativa de algunos signos de presentación	
SIGNOS	**FRECUENCIA (%)**
Dolor abdominal	>95%
Dolor a la palpación en el cuadrante inferior derecho del abdomen	>90%
Signo de rebote	30-70%
Dolor durante tacto rectal	30-40%
Dolor a la movilización del cuello uterino	30%
Resistencia muscular	~10%
Signo de psoas	3-5%
Signo del obturador	5-10%
Signo de Rovsing	5%
Tumoración palpable	<5%

ocupación es la probabilidad de que el retraso en el diagnóstico sea mayor si el apéndice tiene una posición anómala. Todos los pacientes deben someterse a tacto rectal. Un apéndice inflamado y ubicado por detrás del ciego o por debajo del borde pélvico puede producir muy poco dolor en la pared abdominal anterior.

Los pacientes con apendicitis pélvica tal vez presenten disuria, poliuria, diarrea o tenesmo. Podrían experimentar sólo dolor en la región suprapúbica a la palpación o durante tacto rectal o pélvico. Es obligado realizar exploración pélvica en la mujer con el fin de descartar enfermedades del aparato reproductor femenino que causan dolor abdominal y que pueden simular apendicitis como enfermedad pélvica inflamatoria, embarazo ectópico y torsión ovárica. Continúa el interés en la capacidad de diversos sistemas de calificación para predecir apendicitis o la necesidad de realizar estudios de imagen. Sin embargo, ninguna de estas herramientas de decisión disponibles hasta ahora parecen ser capaces de superar o de obviar la necesidad de la opinión de un experto clínico. En el cuadro 324-3 se muestra la frecuencia relativa de algunos síntomas de presentación.

Los pacientes con apendicitis simple normalmente tienen aspecto de padecer sólo una enfermedad leve, con incremento ligero del pulso y de la temperatura por arriba de las cifras normales. El personal sanitario debe estar atento a otros procesos patológicos posibles además de apendicitis o bien, de la presencia de complicaciones como perforación, formación de flemón o absceso cuando la temperatura sea >38.3 °C o si hay escalofrío.

Los pacientes con apendicitis por lo general permanecen inmóviles para evitar la irritación peritoneal causada por el movimiento y podrían reportar cierta molestia cuando el automóvil golpea sobre obstáculos en el trayecto al hospital, al toser, al estornudar o con otras acciones que replican la maniobra de Valsalva. Debe realizarse exploración sistemática y completa del abdomen, iniciando en el área donde el paciente no reporta dolor, si es posible. Por lo general se identifica el punto de dolor máximo en el cuadrante inferior derecho del abdomen o cerca del punto de McBurney, que se ubica a casi un tercio de la distancia a lo largo de una línea que se origina en la cresta iliaca anterosuperior y se dirige a la cicatriz umbilical. La presión suave en el cuadrante inferior izquierdo puede desencadenar dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen si el apéndice se ubica en este sitio. Esto se conoce como signo de Rovsing (cuadro 324-4). A menudo se detectan mejor los datos de irritación peritoneal por la percusión suave de la pared abdominal, al sacudir la cama o camilla del paciente o al golpear suavemente los pies.

La presentación y los patrones de dolor atípicos son comunes, en especial en pacientes muy jóvenes o de edad muy avanzada. El diagnóstico de apendicitis en niños es en especial difícil porque tienden a responder de manera espectacular a la estimulación y puede ser difícil obtener una anamnesis adecuada. Además, es importante recordar que en los niños puede encontrarse un epiplón pequeño, lo que hace menos probable que se delimite una perforación apendicular. Es útil observar al niño en un entorno tranquilo.

Los signos y síntomas de apendicitis pueden ser sutiles en personas de edad avanzada y podrían no reaccionar de manera tan enérgica a la apendicitis como las personas más jóvenes. El dolor, si se percibe, podría ser mínimo y podría haberse originado en el cuadrante inferior derecho del abdomen o donde se ubique el apéndice. Es posible no detectarlo en lo absoluto si es intermitente; podría ser una molestia significativa sólo con la palpación profunda. Los síntomas predominantes pueden ser la náusea, anorexia y vómito. En casos poco comunes los pacientes podían presentarse con signos y síntomas de obstrucción intestinal baja como consecuencia de la inflamación apendicular y la formación de un flemón o absceso.

CUADRO 324-2 Frecuencia relativa de síntomas de presentación común	
SÍNTOMA	**FRECUENCIA**
Anorexia	>70%
Diarrea	4-16%
Dolor abdominal	>95%
Estreñimiento	4-16%
Fiebre	10-20%
Náusea	>65%
Migración del dolor al cuadrante inferior derecho del abdomen	50-60%
Vómito	50-75%

CUADRO 324-4 Signos clásicos de apendicitis en pacientes con dolor abdominal	
MANIOBRA	**HALLAZGOS**
Signo de Rovsing	La palpación en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen causa dolor en el cuadrante inferior derecho
Signo del obturador	La rotación interna de la cadera causa dolor, lo que sugiere la posibilidad de un apéndice inflamado, ubicado en la pelvis
Signo del iliopsoas	La extensión de la cadera del lado derecho causa dolor sobre la región posterolateral de la cadera, lo que sugiere apendicitis retrocecal

PRUEBAS DE LABORATORIO

Estas pruebas no identifican a pacientes con apendicitis. El recuento de leucocitos se encuentra con elevación leve a moderada en casi 70% de los pacientes con apendicitis simple (con leucocitosis de 10 000 a 18 000 células/μL). En casi 95% de los casos hay una "desviación a la izquierda" con incremento de los leucocitos polimorfonucleares inmaduros. Puede ser prudente hacer una preparación para detectar drepanocitos en individuos con ancestros de África, España, el Mediterráneo o la India. Deben cuantificarse las concentraciones de amilasa y lipasa.

El examen general de orina está indicado para descartar enfermedades genitourinarias que pueden simular apendicitis aguda, pero pueden encontrarse eritrocitos o leucocitos como manifestación inespecífica. Sin embargo, un apéndice inflamado que presiona sobre el uréter o vejiga puede causar piuria estéril o hematuria. A toda mujer en edad fértil debe solicitarse una prueba de embarazo. Están indicados los cultivos de secreciones cervicouterinas si se sospecha enfermedad inflamatoria pélvica. La anemia y las pruebas de guayaco en heces con resultado positivo deben hacer surgir la sospecha sobre enfermedades o complicaciones, como el cáncer.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las radiografías simples de abdomen rara vez son de utilidad y no se solicitan de manera sistemática a menos que el médico sospeche sobre otras enfermedades como obstrucción intestinal, perforación visceral o litiasis urinaria. Menos de 5% de los pacientes presenta un fecalito radioopaco en el cuadrante inferior derecho del abdomen. La presencia de un fecalito no es diagnóstica de apendicitis, aunque su presencia en una ubicación donde el paciente refiere dolor sugiere y se asocia con una mayor probabilidad de complicaciones.

La eficacia de la ecografía como herramienta diagnóstica depende en gran medida del operador; incluso en manos expertas, podría no observarse el apéndice cecal. Su sensibilidad general es de 0.86 con especificidad de 0.81. La ecografía, en especial las técnicas intravaginales, parecen ser de gran utilidad para identificar enfermedades pélvicas en mujeres. Los datos ecográficos que sugieren la presencia de apendicitis incluyen engrosamiento de la pared, aumento del diámetro apendicular y la presencia de líquido libre. La práctica habitual en muchas instituciones hospitalarias es realizar en primer lugar ecografía y continuar con otros estudios de imagen sólo si los resultados son dudosos.

La sensibilidad y especificidad de la CT son de 0.94 y 0.95, respectivamente. Así, las imágenes por CT, dado su elevado valor predictivo negativo, pueden ser de gran utilidad si existe duda diagnóstica, aunque los estudios realizados en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad podrían no reportar datos radiográficos típicos. En pacientes donde no existe certeza diagnóstica, retrasar la cirugía para realizar una CT no parece incrementar el riesgo de perforación. La CT es el mejor método para valorar la gravedad de la apendicitis aguda en ausencia de manifestaciones peritoneales que indican perforación, absceso o sospecha de cáncer asociado.

Los datos sugestivos en la CT incluyen dilatación >6 mm con engrosamiento de la pared, luz apendicular que no se llena con medio de contraste presente en la luz intestinal y tejido graso o aire alrededor del apéndice, lo que sugiere inflamación **(figs. 324-3 y 324-4)**. La presencia de aire luminal o medio de contraste no es consistente con el diagnóstico de apendicitis. Además, la falta de visualización del apéndice es un dato inespecífico que no debe utilizarse para descartar la presencia de inflamación apendicular o periapendicular.

POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES

La apendicitis es la urgencia quirúrgica extrauterina más común en cirugía general observada durante el embarazo. Los síntomas tempranos como náusea y anorexia pueden ser pasados por alto. El diagnóstico de apendicitis en mujeres embarazadas es en especial difícil porque el útero aumentado de tamaño desplaza el apéndice a una posición más elevada sobre el flanco derecho o incluso hasta el cuadrante superior derecho del abdomen o bien, porque el útero gestante puede dificultar la detección de los datos físicos típicos. La ecografía puede facilitar el diagnóstico temprano. Se requiere un elevado índice de sospecha por los efectos de la apendicitis no reconocida y no tratada en el feto. Por ejemplo, la tasa de mortalidad fetal es cuatro veces más elevada (de 5 a 20%) en pacientes con perforación.

Los pacientes con inmunodepresión pueden presentar sólo dolor leve a la palpación y podrían tener muchos otros procesos patológicos comprendidos en el diagnóstico diferencial, lo que incluye infecciones atípicas por micobacterias, citomegalovirus u hongos. La enterocolitis es un motivo de preocupación y puede presentarse en pacientes que tienen dolor abdominal, fiebre y neutropenia por la quimioterapia. La CT puede ser de gran utilidad, aunque es importante no ser demasiado precavido y retrasar la intervención quirúrgica de los pacientes que se cree podrían tener apendicitis, en espera de dicho estudio.

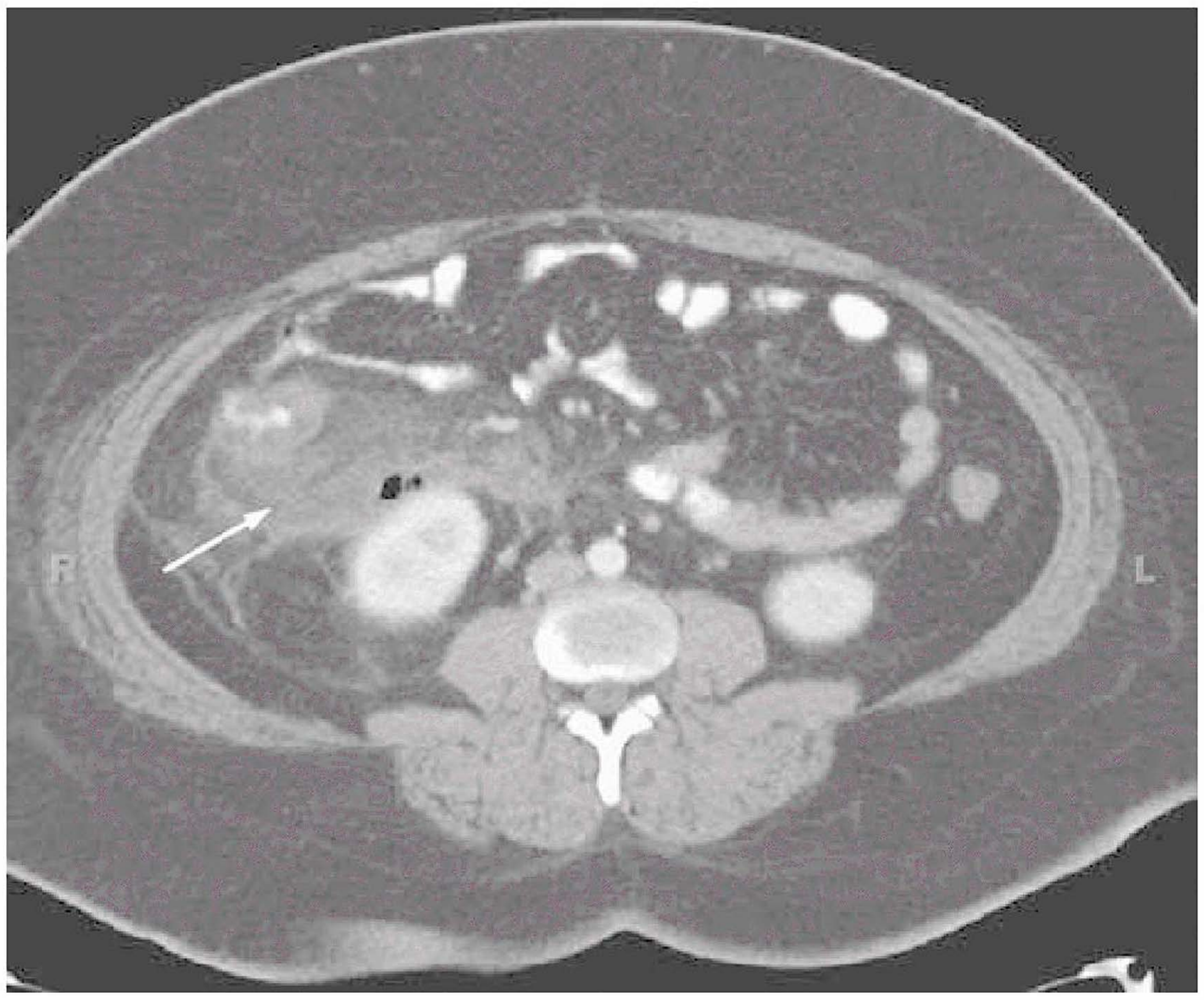


FIGURA 324-3 CT con medio de contraste oral e intravenoso en un caso de apendicitis aguda. Se observa engrosamiento de la pared apendicular y aumento de la densidad periapendicular (*flecha*).

TRATAMIENTO
Apendicitis aguda

En ausencia de contraindicaciones, un paciente con datos clínicos sugestivos por la anamnesis y la exploración física con datos de laboratorio que apoyen el diagnóstico deben ser sometidos a apendicectomía de manera urgente. En muchos casos no se requieren estudios de imagen, pero a menudo se obtienen antes de solicitar la valoración por el cirujano. En pacientes en quienes la valoración es sugestiva pero no convincente, son apropiados los estudios de imagen y otros estudios adicionales.

La CT puede indicar con precisión la presencia de apendicitis o de otra enfermedad intraabdominal que sea indicación para cirugía. Siempre que exista duda diagnóstica, es prudente mantener en observación

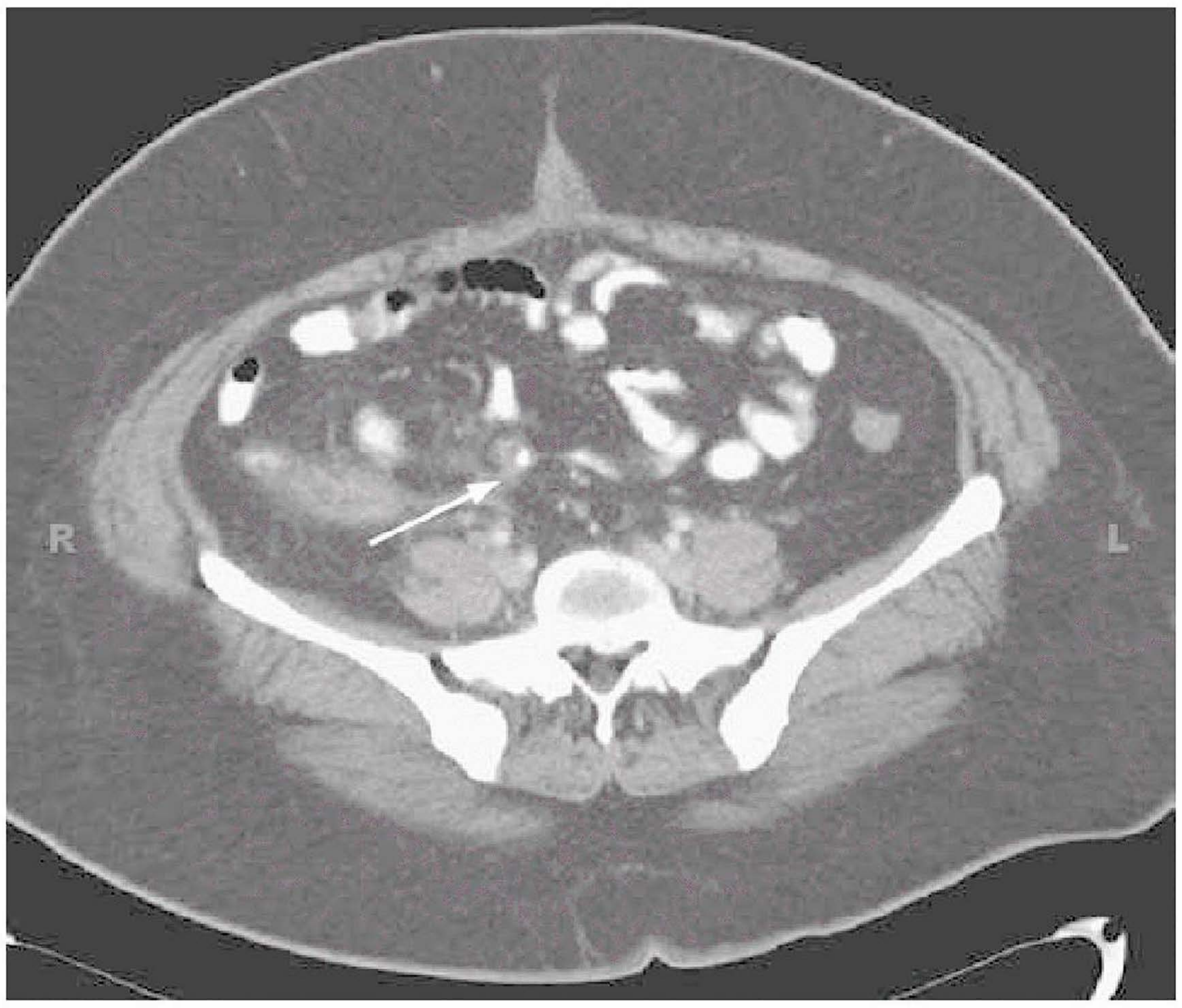


FIGURA 324-4 Fecalito apendicular (*flecha*).

al paciente y repetir la exploración abdominal en un lapso de 6 a 8 h. Cualquier evidencia de progresión de la enfermedad es indicación para intervención quirúrgica. Pueden administrarse analgésicos narcóticos a pacientes con dolor intenso.

Todos los pacientes deben prepararse por completo para cirugía y corregir cualquier anomalía de líquidos y electrólitos. La apendicectomía, laparoscópica o abierta, es el tratamiento preferido para pacientes con apendicitis no complicada, aunque la mayor parte de los procedimientos se realiza por accesos de mínima invasión. El tratamiento de los pacientes que se presentan con una tumoración que sugiere un flemón o absceso puede ser más difícil. Ellos evolucionan mejor con antibióticos de amplio espectro, drenaje si el absceso es >3 cm de diámetro y líquidos parenterales y reposo intestinal si parece haber respuesta al tratamiento conservador. El apéndice puede extirparse con mayor facilidad 6 a 12 semanas más tarde, una vez que haya disminuido la inflamación.

La apendicectomía laparoscópica representa la mayor parte de los casos de apendicectomía realizadas en las culturas occidentales y se asocia con menos dolor posoperatorio, estancia prolongada más breve, reanudación más rápida de las actividades cotidianas y menor probabilidad de complicaciones superficiales de la herida, aunque se incrementa el riesgo de formación de absceso intraabdominal.

El acceso laparoscópico puede utilizarse cuando existe duda sobre el diagnóstico exacto. El acceso laparoscópico puede facilitar la exposición en pacientes muy obesos. En ausencia de complicaciones, la mayor parte de los pacientes puede ser dada de alta en 24 a 40 h después de la operación. Las complicaciones posoperatorias más comunes son la fiebre y la leucocitosis. La persistencia de estos datos después del quinto día debe hacer surgir la sospecha de posible absceso intraabdominal. La tasa de mortalidad para la apendicitis no complicada, no perforada, es de 0.1 a 0.5%, lo que se acerca al riesgo de la anestesia general. La tasa de mortalidad por apendicitis perforada o por otras enfermedades complicadas es mucho más elevada, y va desde 3% en la población general hasta 15% en individuos de edad avanzada.

PERITONITIS AGUDA

La peritonitis aguda con la inflamación del peritoneo visceral y parietal, más a menudo se origina, aunque no siempre, por perforación de una víscera hueca. Ésta se conoce como *peritonitis secundaria*, a diferencia de la *peritonitis primaria* o *espontánea*, cuando no puede identificarse una fuente intraabdominal específica. En cualquier caso, la inflamación puede ser localizada o difusa.

ETIOLOGÍA

Microorganismos infecciosos pueden contaminar la cavidad peritoneal después de la contaminación procedente de una víscera hueca, por una herida penetrante de la pared abdominal o por la introducción de un cuerpo extraño como un catéter de diálisis peritoneal que más tarde se infectó. La peritonitis secundaria más a menudo es ocasionada por perforación apendicular, divertículos de colon o perforación gástrica o duodenal. También puede ocurrir como complicación de infarto intestinal, hernias encarceladas, cáncer, enfermedad intestinal inflamatoria, obstrucción intestinal o vólvulo. Las enfermedades que pueden causar peritonitis bacteriana secundaria, así como sus mecanismos, se enumeran en el cuadro 324-5. Más de 90% de los casos de peritonitis bacteriana espontánea ocurren en pacientes con ascitis o hipoproteinemia (<1 g/L).

La peritonitis aséptica más a menudo es causada por presencia anormal de líquidos fisiológicos como jugo gástrico, bilis, enzimas pancreáticas, sangre u orina. Puede ser causada por los efectos de cuerpos extraños normalmente estériles como compresas quirúrgicas o instrumental. Rara vez ocurre como complicación de enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico, porfiria y fiebre familiar del Mediterráneo. La irritación química causada por ácido gástrico y por enzimas pancreáticas activadas es muy intensa y puede ocurrir infección bacteriana secundaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas cardinales de peritonitis son dolor abdominal agudo, típicamente intenso con dolor a la palpación y fiebre. La manera en que el paciente refiere el dolor depende de su salud general y si la inflamación es difusa o localizada. Las personas de edad avanzada o con inmunodepresión podrían no responder de manera tan enérgica a la irritación. La peritonitis difusa, generalizada, a menudo se identifica como dolor abdominal difuso a la palpación con resistencia muscular local, rigidez de la pared abdominal y otros datos de irritación del peritoneo parietal. Las manifestaciones físicas pueden identificarse sólo en una región específica del abdomen si el proceso inflamatorio intraperitoneal se limita o permanece contenido en pacientes con apendicitis no complicada o diverticulitis. Los ruidos intestinales suelen estar ausentes o hipoactivos.

La mayor parte de los pacientes se presenta con taquicardia y signos de pérdida de volumen con hipotensión. Las pruebas de laboratorio por lo general revelan leucocitosis significativa y los pacientes podrían tener acidosis grave. Los estudios radiográficos muestran dilatación y edema asociado de la pared intestinal. El aire libre u otros datos de fuga requieren atención y podrían representar una urgencia quirúrgica. En pacientes estables con ascitis está indicada la paracentesis diagnóstica, con realización de pruebas en el líquido para cuantificación de proteínas, lactato deshidrogenasa y medición del recuento celular.

CUADRO 324-5 Enfermedades que causan peritonitis bacteriana secundaria

Perforación intestinal	Perforación o fuga de otros órganos
Adherencias	Colecistitis
Apendicitis traumática (contusiones o traumatismo penetrante)	Fuga biliar (p. ej., después de biopsia hepática)
Dehiscencia de anastomosis	Hemorragias intraperitoneales
Diverticulitis	Lesión traumática u otro tipo de rotura de la vejiga
Enfermedad ulcerosa péptica	Pancreatitis
Hernia estrangulada	Salpingitis
Inflamación	**Pérdida de la integridad del peritoneo**
Ingestión de cuerpo extraño	Absceso perirrenal
Intususcepción	Diálisis peritoneal u otros dispositivos permanentes
Neoplasias	Quimioterapia intraperitoneal
Obstrucción	Traumatismos
Vascular (lo que incluye isquemia o embolia)	Yatrógena (p. ej., cuerpo extraño posoperatorio)
Yatrógena (lo que incluye perforación endoscópica)	

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Mientras que la tasa de mortalidad puede ser <10% para pacientes razonablemente sanos con peritonitis localizada relativamente no complicada, se han reportado tasas de mortalidad >40% para individuos con inmunodepresión o de edad avanzada. El tratamiento exitoso depende de la corrección de cualquier anomalía electrolítica, el restablecimiento del volumen de líquidos y la estabilización del aparato cardiovascular, la antibioticoterapia apropiada y la corrección quirúrgica de cualquier anomalía subyacente.

Agradecimiento

Los autores agradecen la sabiduría y experiencia del doctor William Silen en esta actualización del capítulo de apendicitis aguda y peritonitis.

LECTURAS ADICIONALES

Andersson RE: Short-term complications and long-term morbidity of laparoscopic and open appendicectomy in a national cohort. Br J Surg 101:1135, 2014.

Buckius MT *et al*.: Changing epidemiology of acute appendicitis in the United States: Study period 1993-2008. J Surg Res 175:185, 2012.

Drake FT *et al*.: Time to appendectomy and risk of perforation in acute appendicitis. JAMA Surg 149:837, 2014.

Flum DR: Acute appendicitis—appendectomy of the "antibiotics first" strategy. N Engl J Med 372:1937, 2015.

Ohle R *et al*.: The Alvarado score for predicting acute appendicitis: A systematic review. BMC Med 9:139, 2011.

Salminen P *et al*.: Antibiotic therapy versus appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. JAMA 313:2340, 2015.

Vons C *et al*.: Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: An open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 377:1573, 2011.

325 Necesidades nutricionales y valoración nutricional

Johanna Dwyer

Los *nutrientes* son sustancias que no se sintetizan en cantidades suficientes en el cuerpo y por tanto deben ser suministrados a través de la dieta. Las necesidades de nutrientes de grupos de personas sanas han sido cuantificadas de manera experimental. La ausencia de nutrientes esenciales altera el crecimiento, causa disfunción orgánica e imposibilidad para mantener el balance de nitrógeno o el estado adecuado de otros nutrientes. Para una buena salud, el ser humano necesita nutrientes que le proporcionen energía (proteínas, grasas y carbohidratos), vitaminas, minerales y agua. Las necesidades de los nutrientes específicos comprenden nueve aminoácidos esenciales, varios ácidos grasos, cuatro vitaminas liposolubles, 10 vitaminas hidrosolubles, fibra dietética y colina. La alimentación debe aportar también varias sustancias inorgánicas, incluidos cuatro minerales, siete oligoelementos, tres electrólitos y los ultraoligoelementos.

Las cantidades necesarias de nutrientes esenciales difieren con la edad y el estado fisiológico. Los nutrientes condicionalmente esenciales no son imprescindibles en la alimentación, pero deben de suministrarse a las personas que no los sintetizan en la medida suficiente, por ejemplo aquellos con defectos genéticos o estados patológicos como infección, enfermedad o traumatismo con implicaciones nutricionales, así como lactantes con inmadurez del desarrollo. Por ejemplo, es probable que los lactantes prematuros necesiten inositol, taurina, arginina y glutamina. Muchos otros compuestos tanto orgánicos, como inorgánicos que están presentes en los alimentos, como pesticidas, plomo, sustancias que se encuentran tanto en plantas como en animales y agentes microbianos también pueden tener efectos sobre la salud.

NECESIDADES DE NUTRIENTES ESENCIALES

Energía Para que el peso permanezca estable, el aporte de energía debe ser equivalente al gasto energético. Las formas más importantes de dicho gasto son el gasto energético en reposo (REE, *resting energy expenditure*) y la actividad física; otras formas menores son el costo energético del metabolismo de los alimentos (efecto térmico de los alimentos o acción dinamicoespecífica) y la termogénesis por temblor (como la termogénesis inducida por el frío). El aporte energético medio es de alrededor de 2 600 kcal/día en el varón estadounidense y 1 800 kcal/día en la mujer, aunque estas cifras pueden variar con la talla corporal y el nivel de actividades. Las fórmulas para calcular de modo aproximado el REE ayudan a valorar las necesidades de energía de una persona con un peso estable. Así, en el caso de los varones, el REE = 900 + 10m, y en el de las mujeres, REE = 700 + 7m, donde m es la masa en kilogramos. Para ajustar el REE calculado según el grado de actividad física se multiplica por 1.2 para las personas sedentarias, por 1.4 para la actividad moderada y por 1.8 para las personas muy activas. El resultado final, el requerimiento energético calculado (EER), proporciona un cálculo aproximado de las necesidades calóricas totales en estado de equilibrio energético para una persona de cierta edad, sexo, peso, talla y nivel de actividad física. **Para una revisión más amplia del equilibrio energético en salud y enfermedad, véase el capítulo 327.**

Proteínas Las proteínas de alimentos comprenden las integradas por aminoácidos esenciales y de otro tipo, que se necesitan para la síntesis de tales compuestos. Los nueve aminoácidos esenciales son: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina/cistina, fenilalanina/tirosina, treonina, triptófano y valina. Algunos aminoácidos, como la alanina, pueden utilizarse para producción de energía y gluconeogénesis. Cuando el aporte energético es insuficiente debe aumentarse la ingestión de proteínas, ya que los aminoácidos ingeridos se derivan hacia las vías de síntesis y oxidación de glucosa. Cuando la privación de energía es extrema aparece la desnutrición proteínico-calórica **(cap. 327)**.

En el adulto, la ración alimenticia recomendada (RDA, *recommended dietary allowance*) de proteínas es de aproximadamente 0.8 g/kg de peso corporal ideal al día, admitiendo que las necesidades de energía están cubiertas y que las proteínas son de un valor biológico relativamente alto. En la actualidad, para una alimentación sana se recomienda que por lo menos 10 a 14% de las calorías proceda de las proteínas. La mayor parte de regímenes alimentarios de los estadounidenses proporciona al menos estas cantidades. El valor biológico tiende a ser mayor en las proteínas de origen animal, seguidas de las de las legumbres (frijoles), los cereales (arroz, trigo, maíz) y los tubérculos. Las combinaciones de proteínas vegetales que complementan sus respectivos valores biológicos o las combinaciones de proteínas animales y vegetales pueden incrementar el valor biológico y reducir las necesidades proteínicas totales. En personas sanas con dietas adecuadas, el momento del día en que se ingiere proteína tiene poco efecto.

El consumo de proteínas debe de incrementarse durante el crecimiento, el embarazo, la lactancia y la rehabilitación después de una lesión o en casos de desnutrición. La tolerancia a las proteínas de la dieta disminuye en casos de insuficiencia renal (que producen uremia) y en casos de insuficiencia hepática. El consumo normal de proteínas puede precipitar encefalopatía en pacientes con cirrosis hepática.

Grasas y carbohidratos Las grasas constituyen una fuente concentrada de energía y en promedio aportan 34% de las calorías de las dietas estadounidenses. Sin embargo, para una salud óptima el consumo de grasa no debe exceder más de 30% de las calorías totales. Las grasas saturadas y las grasas trans deben limitarse a menos de 10% de las calorías y las grasas poliinsaturadas a menos de 10% de las calorías, de las cuales las grasas monoinsaturadas comprenden el resto del consumo de grasas. Al menos 45 a 55% de las calorías totales deben provenir de carbohidratos. El encéfalo necesita en promedio 100 g de glucosa/día como sustrato energético; otros tejidos utilizan aproximadamente 50 g/día. Unos más (como el encéfalo y los eritrocitos) dependen de la glucosa que proviene de fuentes exógenas o de proteólisis muscular. Con el paso del tiempo, es posible que se produzcan algunas adaptaciones en las necesidades de carbohidratos en otros tejidos durante estados hipocalóricos. Como la grasa (9 kcal/g), los carbohidratos (4 kcal/g) y la proteína (4 kcal/g), el alcohol (etanol) aporta energía (7 kcal/g), pero no es un nutriente.

Agua En los adultos, bastan 1 a 1.5 mL de agua/kcal de energía consumida para cubrir las variaciones normales de los niveles de actividad física, la sudoración y la carga de solutos de la alimentación en condiciones normales. Las pérdidas de agua suelen ser de 50 a 100 mL/día por las heces, 500 a 1 000 mL/día por la evaporación o respiración y, dependiendo de la carga renal de solutos, ≥1 000 mL/día por la orina. Si las pérdidas externas aumentan, la ingestión deberá ser proporcional a ellas para evitar la deshidratación. La fiebre incrementa las pérdidas de agua en alrededor de 200 mL/día por grado centígrado de elevación; las pérdidas diarreicas son variables y pueden alcanzar incluso 5 L/día en los casos graves. La sudoración profusa, el ejercicio vigoroso y el vómito también incrementan las pérdidas de agua. Cuando la función renal es normal y el aporte de solutos suficiente, los riñones pueden compensar el aumento del consumo de agua eliminando hasta 18 L/día de exceso **(cap. 374)**. Sin embargo, la diuresis obligada puede poner en peligro el estado de hidratación cuando la ingestión es escasa o si las pérdidas aumentan en las enfermedades o lesiones renales.

Las necesidades de agua de los lactantes son mayores, debido a la mayor proporción entre su superficie corporal y su volumen, la capacidad limitada del riñón inmaduro para administrar cargas de solutos altas y la imposibilidad de comunicar que tienen sed. Durante el embarazo se requieren 30 mL/día adicionales. Durante la lactancia, la producción de leche incrementa dichas necesidades en unos 1 000 mL/día o 1 mL por cada mililitro de leche producida. Hay que prestar atención especial a las necesidades de agua de los ancianos, cuya cantidad total de agua orgánica es menor, suelen tener menor sensación de sed y pueden estar tomando diuréticos.

Otros nutrientes **Véase en el capítulo 326 una descripción detallada de vitaminas y oligoelementos.**

CONSUMOS DE ALIMENTO DE REFERENCIA Y APORTES RECOMENDADOS

Por fortuna, es posible mantener la vida y el bienestar humanos aun con variaciones bastante amplias de la mayor parte de los nutrientes. Sin embargo, la capacidad para la adaptación no es infinita; un consumo excesivo o insuficiente de un nutriente podría tener efectos secundarios o alterar los beneficios para la salud que se confieren a algún nutriente en particular. Por tanto, se han desarrollado recomendaciones sobre el consumo de nutrientes, que son de gran utilidad en la práctica clínica. Estos cálculos cuantitativos de los aportes de elementos nutritivos reciben, en conjunto, el nombre de valores de *Ingesta Diaria Recomendada* (DRI, *dietary reference intakes*). Las DRI sustituyen a la *ración alimenticia recomendada* (RDA), úni-

cos valores de referencia utilizados en Estados Unidos desde el decenio de 1990. Las DRI abarcan las *necesidades promedio calculadas* (EAR, *estimated average requirement*) de elementos nutritivos y otros tres valores de referencia utilizados para la planificación: las RDA, el *consumo adecuado* (AI, *adequate intake*,) y el *límite superior* seguro (UL, *upper level*). Los DRI también incluyen intervalos de distribución de macronutrientes (AMDR, *acceptable macronutrient distribution ranges*) para proteínas, grasas y carbohidratos. Las DRI actuales para vitaminas y elementos se muestran en los **cuadros 325-1 y 325-2**, respectivamente. El **cuadro 325-3** muestra Las DRI para el agua y macronutrientes. **Los EER se describen en el capítulo 327 sobre el balance de energía en la salud y la enfermedad.**

Necesidades promedio calculadas Cuando las enfermedades clásicas originadas por deficiencias alimentarias como el raquitismo (deficiencia de vitamina D y calcio), escorbuto (deficiencia de vitamina C), la xeroftalmía (deficiencia de vitamina A) y la desnutrición proteínico-calórica eran habituales, se suponía que la ausencia de signos clínicos de deficiencia alimentaria equivalía a una nutrición adecuada. Más tarde se comprobó que existían alteraciones bioquímicas y de otro tipo mucho antes de que la deficiencia se hiciera clínicamente evidente. Por tanto, los criterios para definir una alimentación adecuada se establecen utilizando estos marcadores biológicos, cuando ello es posible. Se otorga prioridad a las pruebas bioquímicas, fisiológicas o conductuales sensibles que reflejan los cambios tempranos en los procesos regulatorios; el mantenimiento de las reservas corporales de nutrientes; o si está disponible, a la cantidad de un nutriente que minimice el riesgo de una enfermedad crónico-degenerativa. Los esfuerzos actuales se centran en esta última variable, pero los marcadores relevantes no siempre están disponibles, y los retrasos prolongandos entre el consumo y los resultados de la enfermedad complican más la situación.

Los tipos de evidencia y criterios utilizados para establecer las necesidades nutricionales varían por nutriente, edad y grupo fisiológico. La EAR es la cantidad de un nutriente que se considera adecuada para 50% de las personas sanas de un grupo de edad y sexo específicos. La EAR no es un cálculo eficaz de la idoneidad nutricional del individuo, puesto que no es sino la mediana de las necesidades de un grupo; 50% de las personas de un grupo se encuentra por debajo de las necesidades y el otro 50% está por encima de ellas. Por tanto, una persona que ingiera regularmente la EAR correrá un riesgo de 50% de tener una nutrición insuficiente. Esto justifica el uso clínico de otras pautas, más útiles, que se describen a continuación.

Raciones alimenticias recomendadas La RDA, el consumo ideal de nutrientes para la planificación de regímenes alimentarios de individuos, es el nivel promedio de consumo de alimentos por día que cubre las necesidades de nutrientes de casi todas las personas sanas de un sexo, edad, forma de vida o situación fisiológica (como embarazo o lactancia) específicos. Se define estadísticamente como dos desviaciones estándar (*standard deviations*, SD) por encima de la EAR, para garantizar la cobertura continua de las necesidades de la persona. La herramienta en línea http://fnic.nal.usda.gov/interactiveDRI/ permite a los profesionales de la salud calcular recomendaciones individualizadas para una planificación dietética basada en las DRI. Las RDA se utilizan para formular buenas guías de alimentación como la MyPlate Food Guide del U. S. Department of Agriculture (USDA) (www.supertracker.usda.gov/default.aspx) para individuos, para crear listas de intercambios de alimentos para la planificación terapéutica del régimen alimentario y como un método estándar para describir el contenido nutricional de los alimentos procesados y los complementos dietéticos que contienen nutrientes.

El riesgo de que la alimentación no sea adecuada aumenta conforme el consumo disminuye por debajo de las RDA. Sin embargo, éstos representan un criterio claramente generoso para valorar la adecuación de los nutrientes. Por ejemplo, las RDA exceden, por definición, las necesidades reales de toda la población, salvo 2 o 3%. Por tanto, muchas personas consumen cantidades suficientes de elementos nutritivos aunque su consumo sea inferior a las raciones alimenticias recomendadas. En las etiquetas de los alimentos, el contenido nutricional en un producto se establece por peso o como porcentaje del valor diario (DV, *daily value*), una variante de las RDA utilizadas para el etiquetado de alimentos sobre información nutricional que, para adultos, representa la cifra más elevada de RDA para un adulto que consuma un régimen alimentario de 2 000 kcal/día.

Aporte adecuado No es posible establecer la RDA de algunos nutrientes, porque su EAR se desconoce. En estos casos, el AI se basa en aproximaciones a los consumos observados o calculados a nivel experimental, de personas sanas. En las DRI establecidas hasta la fecha se propone más bien el AI, en lugar de las RDA, para los niños menores de un año, y lo mismo sucede con el cromo, flúor, manganeso, sodio, potasio, ácido pantoténico, biotina, colina y agua consumidos por personas de todas las edades. En fecha reciente se revisaron las recomendaciones de consumo para la vitamina D y el calcio, y ahora se dispone de cálculos más precisos.

Niveles superiores tolerables de ingestión de nutrientes Las personas sanas no obtienen un beneficio conocido con el consumo de nutrientes en cantidades superiores a la RDA o al AI. En realidad, un consumo excesivo de nutrientes puede alterar las funciones orgánicas y provocar trastornos agudos, progresivos o incluso permanentes. Los UL tolerables son los niveles más altos de consumo crónico (en general, diario) de un nutriente que probablemente no suponen riesgo alguno de efectos adversos para la salud de la mayor parte de la población. No se han publicado datos sobre los efectos adversos de cantidades grandes de muchos nutrientes, y en otros casos no son suficientes para definir el límite superior (UL). Por tanto, la falta de ese límite *no* significa que no existan los peligros de la situación en el consumo abundante (efectos adversos). Los nutrientes en los alimentos consumidos a menudo rara vez exceden del UL. Sin embargo, alimentos muy enriquecidos y complementos nutricionales proporcionan cantidades más concentradas de nutrientes por relación y por tanto, conllevan el riesgo potencial de toxicidad. Los complementos nutricionales están etiquetados con información nutricional que expresa la cantidad de nutriente en unidades absolutas y como porcentaje de las necesidades diarias con base en las relaciones recomendadas. El consumo total de nutrientes incluye alimentos, complementos y medicamentos de venta sin receta, como antiácidos, no debe exceder lo recomendado en las RDA.

Intervalos de distribución aceptable de macronutrientes (AMDR) Los AMDR no se determinan de manera experimental; más bien son rangos aproximadados para consumo de macronutrientes que proporcionan energía (proteínas, carbohidratos y grasa); que el National Academy of Medicine's (antes Institute of Medicine, IOM) Food and Nutrition Board considera que son saludables. Estos intervalos incluyen 10 a 35% de calorías provenientes de proteínas, 20 a 35% de calorías provenientes de grasas y 45 a 65% de calorías provenientes de carbohidratos. El alcohol también proporciona energía pero no se considera un nutriente y no se muestran recomendaciones para su consumo.

FACTORES QUE ALTERAN LAS NECESIDADES DE NUTRIENTES

Las DRI dependen de la edad, el sexo, el ritmo de crecimiento, el embarazo, la lactancia, la actividad física, la composición de la alimentación, las enfermedades concomitantes y los fármacos utilizados. Cuando la diferencia entre la cantidad suficiente y el exceso de un elemento nutritivo es pequeña, resulta más difícil planificar la alimentación.

Factores fisiológicos El crecimiento, la actividad física extenuante, el embarazo y la lactancia aumentan las necesidades de energía y de varios elementos nutritivos esenciales. Las primeras aumentan durante el embarazo debido a las demandas del crecimiento fetal y, durante la lactancia, a causa del incremento energético necesario para la producción de leche. Las necesidades de energía disminuyen con la pérdida de masa corporal magra, principal componente del REE. Las necesidades energéticas de las personas mayores, sobre todo >70 años, tienden a ser más bajas con respecto a las de las personas más jóvenes, ya que el tejido magro, actividad física y la salud, a menudo disminuyen con la edad.

Composición de la dieta La composición de la dieta influye en la biodisponibilidad y en la utilización de los nutrientes. Por ejemplo, el consumo de grandes cantidades de calcio o plomo puede alterar la absorción de hierro; la captación de hierro no ligado al hemo puede alterarse por una carencia en la alimentación de ácido ascórbico y aminoácidos. Cuando la cantidad de aminoácidos esenciales no es suficiente, la utilización de las proteínas por el organismo puede disminuir, un caso raro en la dieta estadounidense. Los alimentos de origen animal como la leche, los huevos y la carne tienen un valor biológico mayor, ya que poseen la mayor parte de los aminoácidos necesarios y en las cantidades adecuadas. Las proteínas vegetales del maíz, la soja (soya), arroz y el trigo tienen menor valor biológico y para una utilización óptima por el organismo deben combinarse con las de otros vegetales o con proteínas animales o enriquecidos con los aminoácidos deficientes.

Vía de administración Las RDA sólo se aplican al consumo oral. Cuando los nutrientes se administran por vía parenteral, se utilizan a veces valores similares para calcular el aporte de aminoácidos, glucosa (carbohidratos), grasas, sodio, cloro, potasio y la mayor parte de las vitaminas, ya que su absorción intestinal es casi de 100%. Sin embargo, la biodisponibi-

CUADRO 325-1 Ingesta diaria recomendada (DRI): Ingesta dietaria recomendada y consumo adecuado de vitaminas

ETAPA DE VIDA	VITAMINA A (μg/d)[a]	VITAMINA C (mg/d)	VITAMINA D (μg/d)[b,c]	VITAMINA E (mg/g)[d]	VITAMINA K (μg/d)	TIAMINA (mg/d)	RIBOFLAVINA (mg/d)	NIACINA (mg/d)[e]	VITAMINA B_6 (mg/d)	ÁCIDO FÓLICO (μg/d)[f]	VITAMINA B_{12} (μg/d)	ÁCIDO PANTOTÉNICO (mg/d)	BIOTINA (μg/d)	COLINA (mg/d)[g]
Lactantes														
0-6 meses	400*	40*	10	4*	2.0*	0.2*	0.3*	2*	0.1*	65*	0.4*	1.7*	5*	125*
6-12 meses	500*	50*	10	5*	2.5*	0.3*	0.4*	4*	0.3*	80*	0.5*	1.8*	6*	150*
Niños														
1-3 años	**300**	**15**	**15**	**6**	30*	**0.5**	**0.5**	**6**	**0.5**	**150**	**0.9**	2*	8*	200*
4-8 años	**400**	**25**	**15**	**7**	55*	**0.6**	**0.6**	**8**	**0.6**	**200**	**1.2**	3*	12*	250*
Varones														
9-13 años	**600**	**45**	**15**	**11**	60*	**0.9**	**0.9**	**12**	**1.0**	**300**	**1.8**	4*	20*	375*
14-18 años	**900**	**75**	**15**	**15**	75*	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.3**	**400**	**2.4**	5*	25*	550*
19-30 años	**900**	**90**	**15**	**15**	120*	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.3**	**400**	**2.4**	5*	30*	550*
31-50 años	**900**	**90**	**15**	**15**	120*	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.3**	**400**	**2.4**	5*	30*	550*
51-70 años	**900**	**90**	**15**	**15**	120*	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.7**	**400**	**2.4**[h]	5*	30*	550*
>70 años	**900**	**90**	**20**	**15**	120*	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.7**	**400**	**2.4**[h]	5*	30*	550*
Mujeres														
9-13 años	**600**	**45**	**15**	**11**	60*	**0.9**	**0.9**	**12**	**1.0**	**300**	**1.8**	4*	20*	375*
14-18 años	**700**	**65**	**15**	**15**	75*	**1.0**	**1.0**	**14**	**1.2**	**400**[i]	**2.4**	5*	25*	400*
19-30 años	**700**	**75**	**15**	**15**	90*	**1.1**	**1.1**	**14**	**1.3**	**400**[i]	**2.4**	5*	30*	425*
31-50 años	**700**	**75**	**15**	**15**	90*	**1.1**	**1.1**	**14**	**1.3**	**400**[i]	**2.4**	5*	30*	425*
51-70 años	**700**	**75**	**15**	**15**	90*	**1.1**	**1.1**	**14**	**1.5**	**400**	**2.4**[h]	5*	30*	425*
>70 años	**700**	**75**	**20**	**15**	90*	**1.1**	**1.1**	**14**	**1.5**	**400**	**2.4**[h]	5*	30*	425*
Embarazo														
14-18 años	**750**	**80**	**15**	**15**	75*	**1.4**	**1.4**	**18**	**1.9**	**600**[j]	**2.6**	6*	30*	450*
19-30 años	**770**	**85**	**15**	**15**	90*	**1.4**	**1.4**	**18**	**1.9**	**600**[j]	**2.6**	6*	30*	450*
31-50 años	**770**	**85**	**15**	**15**	90*	**1.4**	**1.4**	**18**	**1.9**	**600**[j]	**2.6**	6*	30*	450*
Lactancia														
14-18 años	**1 200**	**115**	**15**	**19**	75*	**1.4**	**1.6**	**17**	**2.0**	**500**	**2.8**	7*	35*	550*
19-30 años	**1 300**	**120**	**15**	**19**	90*	**1.4**	**1.6**	**17**	**2.0**	**500**	**2.8**	7*	35*	550*
31-50 años	**1 300**	**120**	**15**	**19**	90*	**1.4**	**1.6**	**17**	**2.0**	**500**	**2.8**	7*	35*	550*

Nota: Esta tabla (tomada de los reportes de DRI; véase www.nap.edu) presenta las raciones alimenticias recomendadas (RDA) en **negritas** y el consumo adecuado (AI) en tipo normal, seguido de un asterisco (*). Una RDA es la ingestión dietética diaria promedio suficiente para cubrir los requerimientos del nutrimento de casi todos los individuos sanos (97-98%) en un grupo. La RDA se calcula a partir de una necesidad promedio calculada (EAR). Si no se cuenta con evidencia científica suficiente para establecer una EAR y por tanto, para calcular una RDA, casi siempre se desarrolla un AI. Para lactantes sanos alimentados con leche materna, un AI es la ingestión media. Se cree que el AI para otros grupos de edades y sexo específicos cubre las necesidades de todos los sujetos sanos de esos grupos, pero la falta o la incertidumbre acerca de los datos hace imposible especificar con confianza el porcentaje de personas cubiertas por esta ingesta.

[a] Como equivalentes de actividad de retinol (RAE). Un RAE = 1 μg de retinol, 12 μg de β caroteno, 24 μg de α caroteno o 24 μg de criptoxantina-β. El RAE para los carotenoides provitamina A dietéticos es dos veces más alto que el equivalente de retinol (RE), mientras que el RAE para la vitamina A ya formada es igual al RE. [b] Como colecalciferol; 1 μg de colecalciferol = 40 IU de vitamina D. [c] Con la suposición de exposición mínima a la luz solar. [d] Como tocoferol-α. El tocoferol-α incluye un tocoferol-α-RRR, la única forma de tocoferol-α natural que existe en los alimentos, y las formas 2R-estereoisométricas de tocoferol-α (tocoferol-α RRR, RSR, RRS y RSS) que se encuentran en alimentos fortificados y suplementos. No incluye las formas 2S-estereoisométricas de tocoferol-α (tocoferol-α SRR, SSR, SRS y SSS) que también se encuentran en alimentos fortificados y suplementos. [e] Como equivalentes de niacina (NE). 1 mg de niacina = 60 mg de triptófano; 0-6 meses = niacina preformada (no NE). [f] Como equivalentes de folato dietético (DEF). 1 DEF = 1 μg de folato en alimentos = 0.6 μg de ácido fólico de alimentos fortificados o como suplemento ingerido con alimento = 0.5 μg de un suplemento tomado con el estómago vacío. [g] Aunque ya se establecieron los AI para colina, hay pocos datos para valorar si se necesita un suministro dietético de colina en todas las etapas de la vida, y es posible que el requerimiento de colina pueda cubrirse con la síntesis endógena en algunas de estas etapas. [h] Como 10 a 30% de las personas de edad avanzada tiene malabsorción de la vitamina B_{12} unida con los alimentos, se recomienda que los mayores de 50 años cubran su RDA sobre todo con el consumo de alimentos fortificados con vitamina B_{12} o un suplemento que la contenga. En vista de la evidencia que vincule la ingestión insuficiente de folato con los defectos del tubo neural en el feto, se recomienda que todas las mujeres capaces de concebir consuman 400 μg de folato en suplementos o alimentos fortificados, además del folato ingerido con los alimentos de una dieta variada. [j] Se asume que las mujeres continuarán el consumo de 400 μg en suplementos o alimentos fortificados hasta que se confirme el embarazo e inicien la atención prenatal, lo que por lo general ocurre después del final del periodo periconcepción, el periodo crítico para la formación del tubo neural.

Fuente: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies (http://www.iom.edu/ACtivities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.aspx).

CUADRO 325-2 Ingesta diaria recomendada (DRI): recomendaciones dietéticas y consumos adecuados de los elementos

GRUPO DE ETAPA DE LA VIDA	CALCIO (mg/d)	CROMO (μg/d)	COBRE (μg/d)	FLÚOR (mg/d)	YODO (μg/d)	HIERRO (mg/d)	MAGNESIO (mg/d)	MANGANESO (mg/d)	MOLIBDENO (μg/d)	FÓSFORO (mg/d)	SELENIO (μg/d)	ZINC (mg/d)	POTASIO (g/d)	SODIO (g/d)	CLORO (g/d)
Lactantes															
Nacimiento a 6 meses	200*	0.2*	200*	0.01*	110*	0.27*	30*	0.003*	2*	100*	15*	2*	0.4*	0.12*	0.18*
6-12 meses	260*	5.5*	220*	0.5*	130*	**11**	75*	0.6*	3*	275*	20*	**3**	0.7*	0.37*	0.57*
Niños															
1-3 años	**700**	11*	**340**	0.7*	**90**	**7**	**80**	1.2*	**17**	**460**	**20**	**3**	3.0*	1.0*	1.5*
4-8 años	**1 000**	15*	**440**	1*	**90**	**10**	**130**	1.5*	**22**	**500**	**30**	**5**	3.8*	1.2*	1.9*
Varones															
9-13 años	**1 300**	25*	**700**	2*	**120**	**8**	**240**	1.9*	**34**	**1 250**	**40**	**8**	4.5*	1.5*	2.3*
14-18 años	**1 300**	35*	**890**	3*	**150**	**11**	**410**	2.2*	**43**	**1 250**	**55**	**11**	4.7*	1.5*	2.3*
19-30 años	**1 000**	35*	**900**	4*	**150**	**8**	**400**	2.3*	**45**	**700**	**55**	**11**	4.7*	1.5*	2.3*
31-50 años	**1 000**	35*	**900**	4*	**150**	**8**	**420**	2.3*	**45**	**700**	**55**	**11**	4.7*	1.5*	2.3*
51-70 años	**1 000**	30*	**900**	4*	**150**	**8**	**420**	2.3*	**45**	**700**	**55**	**11**	4.7*	1.3*	2.0*
>70 años	**1 200**	30*	**900**	4*	**150**	**8**	**420**	2.3*	**45**	**700**	**55**	**11**	4.7*	1.2*	1.8*
Mujeres															
9-13 años	**1 300**	21*	**700**	2*	**120**	**8**	**240**	1.6*	**34**	**1 250**	**40**	**8**	4.5*	1.5*	2.3*
14-18 años	**1 300**	24*	**890**	3*	**150**	**15**	**360**	1.6*	**43**	**1 250**	**55**	**9**	4.7*	1.5*	2.3*
19-30 años	**1 000**	25*	**900**	3*	**150**	**18**	**310**	1.8*	**45**	**700**	**55**	**8**	4.7*	1.5*	2.3*
31-50 años	**1 000**	25*	**900**	3*	**150**	**18**	320	1.8*	**45**	**700**	**55**	**8**	4.7*	1.5*	2.3*
51-70 años	**1 200**	20*	**900**	3*	**150**	**8**	**320**	1.8*	**45**	**700**	**55**	**8**	4.7*	1.3*	2.0*
>70 años	**1 200**	20*	**900**	3*	**150**	**8**	**320**	1.8*	**45**	**700**	**55**	**8**	4.7*	1.2*	1.8*
Embarazadas															
14-18 años	**1 300**	29*	**1 000**	3*	**220**	**27**	**400**	2.0*	**50**	**1 250**	**60**	**12**	4.7*	1.5*	2.3*
19-30 años	**1 000**	30*	**1 000**	3*	**220**	**27**	**350**	2.0*	**50**	**700**	**60**	**11**	4.7*	1.5*	2.3*
31-50 años	**1 000**	30*	**1 000**	3*	**220**	**27**	**360**	2.0*	**50**	**700**	**60**	**11**	4.7*	1.5*	2.3*
Madres lactantes															
14-18 años	**1 300**	44*	**1 300**	3*	**290**	**10**	**360**	2.6*	**50**	**1 250**	**70**	**13**	5.1*	1.5*	2.3*
19-30 años	**1 000**	45*	**1 300**	3*	**290**	**9**	**310**	2.6*	**50**	**700**	**70**	**12**	5.1*	1.5*	2.3*
31-50 años	**1 000**	45*	**1 300**	3*	**290**	**9**	**320**	2.6*	**50**	**700**	**70**	**12**	5.1*	1.5*	2.3*

Nota: Esta tabla (tomada de los reportes de DRI; véase www.nap.edu) presenta las raciones alimenticias recomendadas (RDA) en **negritas** y consumo adecuado (AI) en tipo normal, seguido de un asterisco (*). Una RDA es la ingestión dietética diaria promedio suficiente para cubrir los requerimientos del nutrimento de casi todos los individuos sanos (97-98%) en un grupo. La RDA se calcula a partir de una necesidad promedio calculada (EAR). Si no se cuenta con evidencia científica suficiente para establecer un EAR y por tanto, para calcular una RDA, casi siempre se desarrolla un AI. Para lactantes sanos alimentados con leche materna, un AI es la ingestión media. Se cree que el AI para otros grupos de edades y sexo específicos cubre las necesidades de todos los sujetos sanos de esos grupos, pero la falta o la incertidumbre acerca de los datos hace imposible especificar con confianza el porcentaje de personas cubiertas por esta ingesta.

Fuentes: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies (http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryRIs/DRIs-Tables.aspx), basado en: *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride* (1997); *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B_6, Folate, Vitamin B_{12}, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline* (1998): *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids* (2000); y *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc* (2001); *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate* (2005); y *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* (2011). Estos reportes pueden consultarse en www.nap.edu

CUADRO 325-3 Ingesta diaria recomendada (DRI): recomendaciones dietéticas e ingestiones adecuadas para agua total y macronutrientes

GRUPO DE ETAPA DE LA VIDA	AGUA TOTAL[a] (L/d)	CARBOHIDRATO (g/d)	FIBRA TOTAL (g/d)	GRASA (g/d)	ÁCIDO LINOLEICO (g/d)	ÁCIDO LINOLÉNICO-α (g/d)	PROTEÍNA[b] (g/d)
Lactantes							
Nacimiento a 6 meses	0.7*	60*	ND[c]	31*	4.4*	0.5*	9.1*
6-12 meses	0.8*	95*	ND	30*	4.6*	0.5*	**11.0**
Niños							
1-3 años	1.3*	**130**	19*	ND	7*	0.7*	**13**
4-8 años	1.7*	**130**	25*	ND	10*	0.9*	**19**
Varones							
9-13 años	2.4*	**130**	31*	ND	12*	1.2*	**34**
14-18 años	3.3*	**130**	38*	ND	16*	1.6*	**52**
19-30 años	3.7*	**130**	38*	ND	17*	1.6*	**56**
31-50 años	3.7*	**130**	38*	ND	17*	1.6*	**56**
51-70 años	3.7*	**130**	30*	ND	14*	1.6*	**56**
>70 años	3.7*	**130**	30*	ND	14*	1.6*	**56**
Mujeres							
9-13 años	2.1*	**130**	26*	ND	10*	1.0*	**34**
14-18 años	2.3*	**130**	26*	ND	11*	1.1*	**46**
19-30 años	2.7*	**130**	25*	ND	12*	1.1*	**46**
31-50 años	2.7*	**130**	25*	ND	12*	1.1*	**46**
51-70 años	2.7*	**130**	21*	ND	11*	1.1*	**46**
>70 años	2.7*	**130**	21*	ND	11*	1.1*	**46**
Embarazadas							
14-18 años	3.0*	**175**	28*	ND	13*	1.4*	**71**
19-30 años	3.0*	**175**	28*	ND	13*	1.4*	**71**
31-50 años	3.0*	**175**	28*	ND	13*	1.4*	**71**
Madres lactantes							
14-18	3.8*	**210**	29*	ND	13*	1.3*	**71**
19-30 años	3.8*	**210**	29*	ND	13*	1.3*	**71**
31-50 años	3.8*	**210**	29*	ND	13*	1.3*	**71**

Nota: Esta tabla (tomada de los reportes de DRI; véase www.nap.edu) presenta las raciones alimenticias recomendadas (RDA) en negritas y el consumo adecuado (AI) en tipo normal, seguido de un asterisco (*). Una RDA es la ración alimenticia recomendada diaria promedio suficiente para cubrir las necesidades del nutriente de casi todos los individuos sanos (97-98%) en un grupo. La RDA se calcula a partir de una necesidad promedio calculada (EAR). Si no se cuenta con evidencia científica suficiente para establecer una EAR y por tanto, para calcular una RDA, casi siempre se desarrolla un AI. Para lactantes sanos alimentados con leche materna, un AI es la ingestión media. Se cree que el AI para otros grupos de edades y sexo específicos cubre las necesidades de todos los sujetos sanos de esos grupos, pero la falta o la incertidumbre acerca de los datos hace imposible especificar con confianza el porcentaje de personas cubiertas por este consumo.

[a] El agua total incluye toda el agua contenida en alimentos, bebidas y agua como tal. [b] Basado en gramos de proteína por kilogramo de peso para el peso corporal de referencia (p. ej., para adultos, 0.8 g/kg de peso corporal para el peso de referencia). [c] No determinado.

Fuentes: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies (http://www.iom.edu/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.aspx), basado en: *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids* (2002/2005) y *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate* (2005). Estos reportes pueden consultarse en www.nap.edu

lidad oral de la mayor parte de los elementos minerales puede ser sólo 50% de la lograda por vía parenteral. En cuanto a determinados nutrientes que no se almacenan fácilmente en el organismo o que no se depositan en grandes cantidades, el momento de su administración también puede ser importante. Por ejemplo, los aminoácidos no pueden utilizarse para la síntesis de proteínas si no se aportan juntos; en caso contrario, se destinarán a la producción de energía, aunque en personas sanas que ingieren dietas adecuadas, la distribución de la ingestión de proteína a lo largo del día tiene poco efecto en la salud.

Enfermedad Las enfermedades por deficiencia dietética incluyen desnutrición proteicocalórica, anemia ferropénica, bocio (por deficiencia de yodo), raquitismo y osteomalacia (deficiencia de vitamina D), xeroftalmía (deficiencia de vitamina A), anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico), escorbuto (deficiencia de vitamina C/ácido ascórbico), beriberi (deficiencia de tiamina) y pelagra (deficiencia de niacina y triptófano) **(caps. 326 y 327)**. Cada cuadro de deficiencia se caracteriza por desequilibrios a nivel celular entre el aporte de nutrientes o de energía y las necesidades nutricionales del organismo para crecimiento, conservación y otras funciones. Se han reconocido los desequilibrios en el ingreso de nutrientes como factores de riesgo de algunas enfermedades degenerativas crónicas como las grasas saturadas y el colesterol en la arteriopatía coronaria; el sodio en la hipertensión; la obesidad en los cánceres endometrial y mamario dependientes de hormonas y el etanol en el alcoholismo. Sin embargo, son múltiples los orígenes y patogenias de tales enfermedades, y la alimentación (dieta) es tan sólo uno de los muchos factores. Por ejemplo, la osteoporosis se vincula con la deficiencia de calcio, algunas veces secundaria a deficiencia de vitamina D, y también con factores de riesgo de tipo ambiental (p. ej., tabaquismo, vida sedentaria), fisiológicos (déficit de estrógenos), genéticos (p. ej., defectos del metabolismo de la colágena) y al consumo de fármacos (uso prolongado de esteroides e inhibidores de la aromatasa) **(cap. 404)**.

VALORACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN

En situaciones clínicas, la valoración nutricional es un proceso iterativo que incluye: 1) detección de desnutrición; 2) valoración del régimen alimentario y de otros datos para establecer la presencia o ausencia de desnutrición y sus posibles causas; 3) planificación e implementación del tratamiento nutricional más apropiado, y 4) revalorar las recomendaciones para asegurar que los alimentos se han consumido. Algunas enfermedades afectan a la biodisponibilidad, a las necesidades, a la utilización o a la eliminación de determinados nutrientes. En estos casos pueden requerirse determinaciones específicas de distintos elementos nutritivos o sus biomarcadores para valorar su aporte sustitutivo apropiado **(cap. 326)**.

Casi todos los servicios de asistencia sanitaria disponen de procesos de detección sistemática de la nutrición que permiten identificar una posible desnutrición del paciente hospitalizado. La Joint Commission, que acredita y certifica a las organizaciones de cuidado de salud en Estados Unidos, exige un programa de detección sistemática de la nutrición, pero no hay referencias con validación o reconocimiento universal. Los factores que suelen valorarse son: peso anormal para la talla o índice de masa corporal (es decir [*body mass index,* BMI] <19 o >25), cambios de peso (perdida o ganancia involuntarias >5 kg en los últimos 6 meses) **(cap. 43)**, diagnósticos con implicaciones conocidas con la nutrición (enfermedades metabólicas, cualquier trastorno que afecte al aparato gastrointestinal, alcoholismo), prescripción dietética terapéutica en el momento actual, mal apetito crónico, problemas de masticación o deglución o intolerancias alimentarias importantes, necesidad de ayuda para la preparación o adquisición de alimentos, para comer o para otros aspectos del cuidado personal, y aislamiento social. En los pacientes hospitalizados es necesario efectuar nuevas evaluaciones periódicas del estado nutricional, por lo menos una vez a la semana.

Cuando la detección sistemática de la nutrición indica un alto riesgo de desnutrición, está indicada una valoración alimentaria más completa. El tipo variará según el contexto clínico, la gravedad de la enfermedad y la estabilidad del paciente.

Atención a casos agudos Situaciones de cuidados intensivos, anorexia, diversas enfermedades, procedimientos diagnósticos y medicamentos pueden afectar el consumo de alimentos. En estas circunstancias, el objetivo consiste en identificar y evitar las alimentaciones insuficientes y en asegurar una alimentación apropiada. En estos casos de asistencia aguda, la valoración dietética debe centrarse en lo que el paciente come en ese momento, en si puede y quiere comer, y en si tiene algún problema de alimentación. El consumo de alimentos se valora mediante la información obtenida de la observación de las comidas, la historia clínica, los antecedentes, la exploración física y el estado antropométrico, biomecánico y valoraciones del estado funcional. El objetivo es reunir la información suficiente para establecer la probabilidad de una desnutrición secundaria a un consumo dietético deficiente u otras causas, con el fin de establecer si está indicado un tratamiento nutricional **(cap. 328)**.

La simple observación puede ser suficiente para sospechar que el consumo oral es deficiente. Entre estas observaciones se encuentran las notas de los especialistas en dietética y las del personal de enfermería; observación de la frecuencia con que un paciente rehúsa comer o la cantidad de alimentos que permanece en las bandejas, la frecuencia de las pruebas y procedimientos que es probable obliguen a omitir una comida, las órdenes dietéticas nutricionalmente incorrectas, como "dieta líquida" o "sólo líquidos claros" durante más de unos pocos días; la fiebre, los trastornos gastrointestinales, el vómito, la diarrea, el estado comatoso y enfermedades o tratamientos que implican cualquier parte del tubo digestivo. Los pacientes con enfermedades agudas relacionadas con la alimentación, como la diabetes, necesitan una valoración especial, ya que una dieta incorrecta puede exacerbar su trastorno y afectar de manera adversa a otros tratamientos. Los valores bioquímicos anormales [albúmina sérica <35 g/L (<3.5 mg/100 mL), colesterol sérico <3.9 mmol/L (<150 mg/100 mL)] son inespecíficos, pero pueden indicar la necesidad de una valoración más profunda del estado nutricional.

La mayor parte de los regímenes alimenticios terapéuticos ofrecidos en hospitales se calculan para satisfacer las necesidades individuales de nutrientes y las RDA, *en caso de que se consuman.* Las excepciones incluyen los líquidos claros, algunas dietas líquidas, regímenes alimentarios de preparación para la realización de pruebas clínicas (p. ej., para la preparación de procedimientos gastrointestinales), que son inadecuados para varios nutrientes y que, en la medida de lo posible, no deben utilizarse por más de 24 horas. Hasta 50% de los alimentos servidos a los pacientes hospitalizados queda intacto, lo que impide aceptar que el consumo de nutrientes de dichos pacientes sea adecuado. Por tanto, al hacer la valoración dietética hay que comparar la cantidad y el tipo de alimentos de la dieta suministrada con los consumidos por el paciente. Hay que consignar y corregir las desviaciones importantes en el consumo de energía, proteínas, líquidos u otros nutrientes de especial importancia para el paciente o su enfermedad, particularmente cuando la estancia hospitalaria se prolonga.

El seguimiento de la nutrición adquiere especial importancia en los pacientes graves y cuando la estancia hospitalaria se prolonga. También es necesaria una valoración especial de la nutrición en los enfermos alimentados por vía enteral o parenteral, y ésta debe hacerse por médicos expertos en soporte nutricional o por especialistas titulados en dietética **(cap. 328)**.

Pacientes ambulatorios El objetivo de la valoración dietética de los enfermos ambulatorios consiste en establecer si la alimentación habitual conlleva o no, por sí misma, riesgo para la salud o contribuye a sustentar los problemas crónicos. También sirve de base para planificar una alimentación que cumpla los objetivos terapéuticos, al tiempo que garantiza su cumplimiento. La valoración dietética ambulatoria debe revisar la adecuación de los consumos de alimentos habituales y actuales, incluidos los suplementos de vitaminas y minerales, complementos nutricionales orales, alimentos medicinales, otros complementos dietéticos, la medicación y el alcohol, ya que todo ello puede afectar al estado nutricional del paciente. Debe centrarse en los componentes de la alimentación con mayor probabilidad de estar implicados o de verse comprometidos por un diagnóstico concreto y por las eventuales enfermedades concomitantes. Debe de revisarse el consumo de más de un día para proporcionar una mejor representación de la dieta habitual, ya que sobre esto se pueden basar las recomendaciones dietéticas personalizadas.

Existen muchas formas de valorar si la alimentación habitual de un paciente es adecuada. Entre ellas se encuentran las guías alimentarias, las listas de intercambio de alimentos, los antecedentes alimentarios o los cuestionarios sobre la frecuencia de los alimentos. Una guía alimentaria muy utilizada para las personas sanas es *Choose My Plate* del U.S. Department of Agriculture (USDA), que es útil como guía general para evitar la ingestión inadecuada de nutrientes esenciales, así como los excesos probables en las cantidades de grasa (sobre todo grasas saturadas y trans), sodio, azúcar y alcohol consumidas **(cuadro 325-4)**. La gráfica *Choose My Plate* hace énfasis en el balance entre las calorías y las necesidades nutricionales, alienta el aumento en la ingestión de frutas y verduras, granos integrales y leche descremada, junto con el consumo reducido de sodio y bebidas azucaradas con alto contenido calórico. La versión en línea de la guía incluye una calculadora que ajusta el número de raciones sugeridas para pacientes sanos con distinto peso, sexo, edad y etapas de la vida para ayudarles a cubrir sus necesidades, al tiempo que se evitan los excesos (http://www.supertracker.usda.gov/default.aspx y www.ChooseMyPlate.gov). Los pacientes que siguen patrones alimentarios étnicos o poco comunes pueden necesitar instrucción adicional sobre la forma en que deben clasificarse los alimentos y los tamaños apropiados de porción que constituyen una ración.

CUADRO 325-4 *Choose my plate:* una guía para la planeación dietética individualizada

	EJEMPLOS DE TAMAÑOS ESTÁNDAR DE LA PORCIÓN CON EL NIVEL ENERGÉTICO INDICADO		
FACTOR DIETÉTICO, UNIDAD DE MEDIDA (RECOMENDADA)	**BAJO: 1 600 kcal**	**MODERADO: 2 200 kcal**	**ALTO: 2 800 kcal**
Frutas, tazas (enfoque en frutas)	1.5	2	2.5
Verduras, tazas (variar las verduras)	2	3	3.5
Granos, eq oz (al menos la mitad de granos integrales)[a]	5	7	10
Alimentos con proteína, eq oz (optar por proteína magra)[b]	5	6	7
Lácteos, tazas u onzas (elegir alimentos ricos en calcio)	3	3	3
Calorías "vacías", kcal[d]	120	260	400
Sodio, mg	<2 300 en todos los niveles calóricos		
Actividad física, min	Al menos 150 min de actividad física variada a la semana con todos los niveles energéticos.		

Nota: Los aceites (antes listados con porciones de 5, 6 y 8 cucharaditas para los niveles energéticos bajo, moderado y alto, respectivamente) ya no se indican por separado en *Choose My Plate*, sino que se incluyen en la categoría de calorías vacías/azúcar agregada con SOFAS (calorías de grasas sólidas y azúcares agregados). El límite es el número restante de calorías en cada patrón alimentario después de la ingestión de las cantidades recomendadas de los alimentos densos en nutrientes.

[a] Por ejemplo, una ración equivale a 1 rebanada de pan, 1 taza de cereal listo para comer o 0.5 taza de arroz, pasta o cereal cocidos. [b] Por ejemplo, una ración equivale a 30 g de carne magra, pollo o pescado; 1 huevo; 1 cucharada de mantequilla de cacahuate; 0.25 taza de frijoles cocidos; o 15 g de nueces o semillas. [c] Por ejemplo, una ración equivale a 1 taza de leche o yogur, 45 g de queso natural o 60 g de queso procesado. dAntes llamado "recomendación calórica discrecional". Las porciones se calculan por el número de calorías restantes después de considerar todas las asignaciones previas.

eq oz, equivalente de onzas.

Fuente: Datos del *U.S. Department of Agriculture* (http://www.Choosemyplate.gov).

El proceso de revisión de la guía con los pacientes facilita la transición a patrones de consumo más sanos e identifica grupos de alimentos que se consumen en cantidades excesivas o insuficientes con base en las recomendaciones dietéticas. Para pacientes con dietas con objetivos terapéuticos, la valoración contra listas de intercambio puede ser útil. Entre éstas se encuentran, por ejemplo, la lista de intercambio para la diabetes de la American Diabetes Association o las listas para intercambio de alimentos para enfermos renales de la Academy of Nutrition and Dietetics.

VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

La evaluación total del estado nutricional se reserva para individuos en estado grave de salud o que están expuestos a un riesgo nutricional muy alto cuando no se identifica el origen de la malnutrición después del estudio clínico inicial y la evaluación alimentaria. Abarca dimensiones múltiples, como la corroboración del consumo de alimentos, antropometría, mediciones bioquímicas en sangre y orina, examen clínico, antecedentes personales (de salud) y valoración del estado funcional. Las prescripciones dietéticas terapéuticas y los planes de menú para la mayor parte de las enfermedades se encuentran disponibles en prácticamente todos los hospitales y en la Academy of Nutrition and Dietetics. **Para un análisis más amplio de la valoración nutricional véase el capítulo 327.**

CONSIDERACIONES GLOBALES

Las DRI (por ejemplo, EAR, UL y las necesidades de energía) calculan las necesidades fisiológicas con base en evidencia experimental. Asumiendo que se realicen los ajustes apropiados para la edad, sexo, talla corporal y nivel de actividad física, deben ser aplicables a individuos en la mayor parte del mundo. Sin embargo, otros valores no son transportables. Los AI se basan en consumos individualizados y adecuados en población estadounidense y canadiense, que parece ser compatible con un buen estado de salud, más que con evidencia experimental directa basada en estudios grandes. De la misma forma, los AMDR representan la opinión de expertos sobre consumos aproximados de energía asumiendo que los nutrientes sean saludables en poblaciones estadounidenses. Como tal, deben ser utilizadas con precaución en otras situaciones. Los estándares basados en nutrientes, como las DRI han sido desarrollados por la organización mundial de la salud/Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y agricultura (OMS/FAO) y se encuentran disponibles en la página electrónica http://www.who.int/nutrition/topics/nutrecomm/en/index.html. El European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies publica de manera periódica sus recomendaciones en el *EFSA Journal*. Otros países han realizado recomendaciones similares. Los diferentes estándares pueden tener similitudes en sus conceptos, definiciones y recomendaciones de nutrientes, pero hay ciertas diferencias de las DRI por los criterios funcionales elegidos, las diferencias ambientales, el periodo de revisión de la evidencia y por el juicio de expertos.

LECTURAS ADICIONALES

Brannon PM *et al.*: Scanning for new evidence to prioritize updates to the Dietary Reference Intakes: Case studies for thiamin and phosphorus. Am J Clin Nur 104:1366, 2016.

Forster H *et al.*: Personalised nutrition: The role of new dietary assessment methods. Proc Nutr Soc 75:96, 2016.

Gibson RS: *Principles of Nutritional Assessment*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2005.

Lupton JR *et al.*: Nutrient reference value: Non-communicable disease endpoints–A conference report. Eur J Nutr 55 SUPPL 1:S1-10, 2016.

Ocke MC: Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: Dietary quality scales and dietary pattern analysis. Proc Nutr Soc 72:191, 2013.

Otten JJ *et al.*: *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. Washington, DC, National Academies Press, 2006.

Potischman N, Freudenheim JL: Biomarkers of nutritional exposure and nutritional status: An overview. J Nutr 133:873S, 2003.

Report of the Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes and Upper Reference Levels of Nutrients, and the Steering Committtee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board: Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment. Washington, DC, National Academies Press, 2008.

Willett WC: *Nutritonal Epidemiology*, 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 2012.

Yetley EA *et al.*: Options for basing Dietary Reference Intakes (DRIs) on chronic disease endpoints report from a joint US-/Canadian-sponsored working group. Am J Clin Nutr 105:249S, 2017.

326 Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos

Paolo M. Suter, Robert M. Russell

Las vitaminas son componentes indispensables en la alimentación del ser humano dado que en el cuerpo no se sintetizan o lo hacen en forma inadecuada. Sólo se necesitan cantidades pequeñas de estas sustancias para llevar a cabo reacciones bioquímicas esenciales (p. ej., al actuar como coenzimas o grupos prostéticos). Son poco comunes las deficiencias evidentes de vitaminas y oligoelementos en los países occidentales por la abundancia de alimentos variados y de bajo costo; el enriquecimiento de los alimentos y el uso de complementos. Sin embargo, pueden aparecer deficiencias de múltiples nutrientes en personas con enfermedades o alcoholismo crónicos. Después de la cirugía de derivación gástrica, los pacientes se encuentran en alto riesgo de múltiples deficiencias de nutrientes. Además, las deficiencias subclínicas de vitaminas y oligoelementos que se diagnostican por exámenes de laboratorio son muy comunes en la población normal, en especial en la población geriátrica. Por el contrario, por el uso amplio de complementos de nutrientes, está incrementándose la importancia fisiopatológica y clínica de los efectos tóxicos por nutrientes.

Las poblaciones víctimas de hambrunas, afectadas por catástrofes y los desplazados y refugiados están en mayor riesgo de desnutrición proteínica-energética y deficiencias clásicas de micronutrientes (vitamina A, hierro, yodo), así como tiamina (beriberi), riboflavina, vitamina C (escorbuto), y niacina (pelagra).

Los depósitos corporales de vitaminas y minerales varían en gran medida. Por ejemplo, los depósitos de vitamina B_{12} y A son abundantes, y es posible que un adulto manifieste deficiencia hasta después de 1 año o más de haber consumido una dieta insuficiente. No obstante, el folato y la tiamina se agotan dentro de las primeras semanas de carencia. Las modalidades terapéuticas eliminan nutrientes esenciales del cuerpo, por ejemplo, la hemodiálisis o los diuréticos eliminan vitaminas hidrosolubles, que deben ser repuestas con suplementos.

Las vitaminas y oligoelementos desempeñan varias funciones en las enfermedades: 1) las deficiencias de vitaminas y minerales pueden ser causadas por estados patológicos como malabsorción. 2) La deficiencia o exceso de vitaminas y minerales puede causar enfermedad por sí misma (p. ej., intoxicación por vitamina A y hepatopatías). 3) Las vitaminas y minerales en dosis elevadas pueden utilizarse como fármacos (p. ej., niacina para la hipercolesterolemia). Como el tema ya se revisó en otra parte de esta obra, los aspectos hematológicos relacionados con las vitaminas y minerales **(caps. 93 y 95)** no se revisarán o se considerarán muy brevemente en este capítulo, al igual que las vitaminas y minerales relacionadas con el hueso (vitamina D, calcio, fósforo, magnesio; **cap. 402**).

VITAMINAS

Véanse también cuadro 326-1 y figura 326-1.

TIAMINA (VITAMINA B_1)

La tiamina fue la primera vitamina B identificada y, por tanto, se le llamó vitamina B_1. Funciona en la descarboxilación de los α cetoácidos (p. ej., el piruvato α cetoglutarato), y los aminoácidos de cadena ramificada, por lo que es esencial para la generación de energía. Además, el pirofosfato de tiamina actúa como coenzima para una reacción de transcetolasa que media la conversión de fosfatos de hexosa y pentosa. Se ha postulado que la tiamina es muy importante en la conducción de nervios periféricos, pero no se conocen las reacciones químicas exactas que fundamentan esta función.

Fuentes alimentarias En Estados Unidos, la ingestión mediana de tiamina proveniente de los alimentos es de 2 mg/día. Las principales fuentes de tiamina son la levadura, las vísceras, el cerdo, las legumbres, la carne de res, los granos enteros y las nueces. El arroz blanco y los granos contienen poca tiamina; por tanto, esta deficiencia es más frecuente en culturas que dependen en gran medida de una alimentación con abundante arroz. El té, el café (regular o descafeinado), el pescado crudo y los mariscos contienen tiaminasas, que destruyen la vitamina. Por ello, en teoría, consumir grandes cantidades de café o té podría disminuir los depósitos corporales de tiamina.

Deficiencia En gran medida, la deficiencia de tiamina en el mundo es resultado de un consumo alimentario insuficiente. En los países occiden-

CUADRO 326-1 Principales manifestaciones clínicas de la desnutrición vitamínica

NUTRIENTE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	NIVEL ALIMENTICIO POR DÍA ASOCIADO A UNA DEFICIENCIA EVIDENTE EN LOS ADULTOS	FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA DEFICIENCIA
Tiamina	Beriberi: neuropatía, debilidad muscular y emaciación, cardiomegalia, edema, oftalmoplejía, confabulación	<0.3 mg/1 000 kcal	Alcoholismo, uso crónico de diuréticos, hiperémesis, tiaminasas en los alimentos
Riboflavina	Lengua magenta, estomatitis angular, seborrea, queilosis, síntomas oculares, vascularización corneal	<0.4 mg	Alcoholismo, individuos con mala alimentación y consumo reducido de productos lácteos
Niacina	Pelagra: exantema pigmentado de las áreas expuestas al sol, lengua roja brillante, diarrea, apatía, pérdida de la memoria, desorientación	<9.0 equivalentes de niacina	Alcoholismo, deficiencia de vitamina B_6, deficiencia de riboflavina, deficiencia de triptófano
Vitamina B_6	Seborrea, glositis, convulsiones, neuropatía, depresión, confusión, anemia microcítica	<0.2 mg	Alcoholismo, isoniazida
Folato	Anemia megaloblástica, glositis atrófica, depresión, aumento de homocisteína	<100 μg/d	Alcoholismo, sulfasalazina, pirimetamina, triamtireno
Vitamina B_{12}	Anemia megaloblástica, pérdida de la sensibilidad vibratoria y de posición, marcha anormal, demencia, impotencia, pérdida del control vesical e intestinal, aumento de homocisteína y del ácido metilmalónico	<1.0 μg/d	Atrofia gástrica (anemia perniciosa), enfermedad ileal distal, vegetarianismo estricto, fármacos que reducen la acidez gástrica (p. ej., antagonistas H_2), metformina
Vitamina C	Escorbuto: petequias, equimosis, cabello rizado, encías inflamadas y sangrantes, derrame articular, cicatrización deficiente, fatiga	<10 mg/d	Tabaquismo, alcoholismo
Vitamina A	Xeroftalmía, ceguera nocturna, manchas de Bitot, hiperqueratosis folicular, alteración del desarrollo embrionario, disfunción inmunitaria	<300 μg/d	Absorción deficiente de lípidos, infección, sarampión, alcoholismo, desnutrición proteínica-energética
Vitamina D	Raquitismo: deformación ósea, rosario raquítico, piernas arqueadas; osteomalacia	<2.0 μg/d	Envejecimiento, falta de exposición a la luz solar, absorción deficiente de lípidos, piel muy pigmentada
Vitamina E	Neuropatía periférica, ataxia espinocerebelar, atrofia de músculo estriado, retinopatía	No está descrita a menos que exista un factor contribuyente subyacente	Se presenta sólo con absorción deficiente de lípidos o anomalías del metabolismo/transporte de la vitamina E
Vitamina K	Incremento del tiempo de protrombina, hemorragia	<10 μg/d	Absorción deficiente de lípidos, hepatopatía, uso de antibióticos

tales, la principal causa de este trastorno es el alcoholismo y las enfermedades crónicas como el cáncer. El alcohol interfiere directamente con la absorción de tiamina y con la síntesis de pirofosfato de tiamina, al tiempo que incrementa su excreción urinaria. La tiamina siempre debe ser sustituida cuando se realimenta a un paciente con alcoholismo, ya que la reposición de carbohidratos sin la administración adecuada de tiamina puede precipitar deficiencia aguda de esta vitamina, con acidosis láctica. Otras poblaciones en riesgo son las mujeres con hiperémesis gravídica prolongada y anorexia, pacientes con mal estado nutricional general que reciben glucosa parenteral y pacientes sometidos a cirugía bariátrica de derivación (*síndrome de Wernicke bariátrico*) y pacientes que reciben tratamiento crónico con diuréticos (p. ej., en la hipertensión o en la insuficiencia cardiaca) por incremento de las pérdidas de tiamina en orina. La deficiencia materna de tiamina provoca beriberi infantil en los lactantes alimentados con leche materna. La deficiencia de esta vitamina puede ser un factor subyacente en los accidentes por vehículos motorizados y se podría pasar por alto en caso de traumatismo craneoencefálico.

En las etapas iniciales de la deficiencia de tiamina se presenta anorexia y síntomas inespecíficos (p. ej., irritabilidad, disminución de la memoria de corto plazo). Los casos crónicos provocan *beriberi*, que se clasifica por lo general en húmedo y seco, aunque existe una superposición importante entre ambas categorías. En cualquier variante de beriberi, los pacientes se quejan de dolor y parestesia. El *beriberi húmedo* se presenta sobre todo con síntomas cardiovasculares, por la alteración del metabolismo energético del miocardio y la disautonomía; se presenta después de consumir 3 meses de dieta deficiente en tiamina. Los pacientes se presentan con cardiomegalia, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva de gasto elevado, edema periférico y neuritis periférica. Los individuos con *beriberi seco* se presentan con neuropatía periférica simétrica de los sistemas motor y sensorial con hiporreflexia. La neuropatía afecta las piernas de manera considerable, y existe dificultad para incorporarse después de estar en cuclillas.

Los alcohólicos con deficiencia crónica de tiamina también tienen manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) conocidas como *encefalopatía de Wernicke*, que consiste en nistagmo horizontal, oftalmoplejía (por debilidad de uno o más músculos extraoculares), ataxia cerebelar y alteración mental **(cap. 445)**. Cuando hay una pérdida adicional de la memoria y psicosis de confabulación, el cuadro se conoce como *síndrome de Wernicke-Korsakoff*. A pesar del cuadro clínico típico y del antecedente, este trastorno no se diagnostica en la medida correcta.

El diagnóstico de deficiencia de tiamina con pruebas de laboratorio por lo general se hace con una prueba enzimática funcional de la actividad de la transcetolasa medida antes y después de la adición de pirofosfato de tiamina. Una estimulación >25% con la adición de pirofosfato de tiamina (un coeficiente de actividad de 1.25) se interpreta como anormal. También se pueden medir la tiamina o los ésteres fosforilados de tiamina en suero o en sangre por medio de cromatografía líquida de alta eficacia para detectar las deficiencias.

TRATAMIENTO
Deficiencia de tiamina

En la deficiencia aguda de tiamina, con signos cardiovasculares o neurológicos, deben administrarse 200 mg de tiamina c/8 h por vía intravenosa hasta que ya no ocurra mejoría adicional en los síntomas agudos; más tarde se administra tiamina por vía oral (10 mg por día) hasta que se logre la recuperación completa. Se presenta mejoría cardiovascular y oftalmopléjica en las primeras 24 h. Las otras manifestaciones se resuelven en forma gradual, aunque la psicosis en el síndrome de Wernicke-Korsakoff puede ser permanente o persistir durante varios meses. Se deben corregir al mismo tiempo otras deficiencias de nutrientes.

Efectos tóxicos A pesar de que se ha informado anafilaxia después de administrar dosis altas de tiamina intravenosa, no se han registrado efectos secundarios por consumir alimentos o complementos en dosis altas. Los complementos de tiamina se pueden comprar sin prescripción médica en dosis de incluso 50 mg/día.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B_2)
La riboflavina es importante para el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteína, lo cual refleja su participación como coenzima respiratoria y donadora de electrones. Las enzimas que contienen dinucleótido de flavina y adenina (FAD, *flavin adenine dinucleotide*) o mononucléotido de flavina (FMN, *flavin mononucleotide*) como grupos prostéticos se conocen como *flavoenzimas* (p. ej., ácido succínico deshidrogenasa, monoaminooxidasa, glutatión reductasa). El FAD es un cofactor para la metiltetrahidrofolato-rreductasa y, por tanto, modula el metabolismo de la homocisteína. También participa en el metabolismo de fármacos y esteroides, incluidas las reacciones de desintoxicación.

Pese a que se sabe mucho acerca de las reacciones químicas y enzimáticas de la riboflavina, las manifestaciones clínicas de su deficiencia son inespecíficas y similares a las de otras deficiencias del complejo B. La deficiencia de riboflavina se manifiesta por lesiones en las superficies mu-

cocutáneas de la boca y la piel. Además de dichas manifestaciones, se han descrito vascularización corneal, anemia y cambios de la personalidad en los casos de carencia de riboflavina.

Deficiencia y exceso La deficiencia de riboflavina casi siempre se presenta por carencia nutricional. En Estados Unidos, las fuentes alimentarias más importantes son la leche, otros productos lácteos y panes y cereales enriquecidos; pero también son buenas alternativas la carne magra, el pescado, el huevo, el brócoli y las legumbres. La riboflavina es en extremo fotosensible y la leche se debe mantener en recipientes que protegen contra la fotodegradación. El diagnóstico de la deficiencia de riboflavina con pruebas de laboratorio se puede realizar mediante el recuento de eritrocitos o las concentraciones urinarias de la vitamina, también con la determinación de la actividad de la glutatión reductasa eritrocítica, con la adición de FAD o sin ella. La capacidad que tiene el tubo digestivo para absorber riboflavina es limitada (casi 20 mg si se administran en una dosis oral), por ello no se han descrito efectos tóxicos por riboflavina.

NIACINA (VITAMINA B_3)

El término *niacina* se refiere al ácido nicotínico y a la nicotinamida y sus derivados biológicamente activos. El ácido nicotínico y la nicotinamida sirven como precursores de dos coenzimas, el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*) y fosfato de NAD (NADP), los cuales son importantes en numerosas reacciones de oxidación

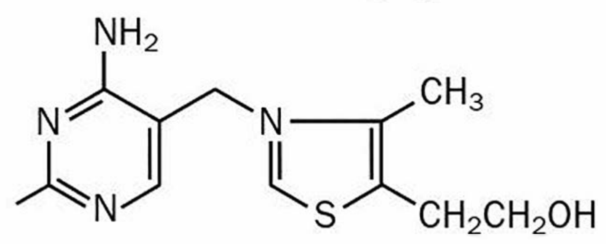
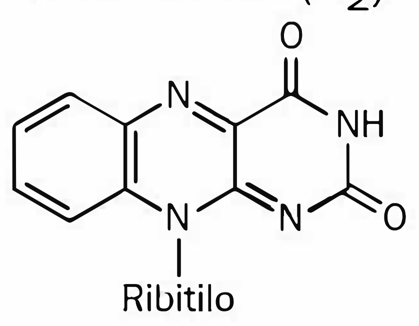
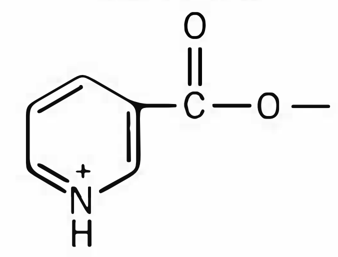
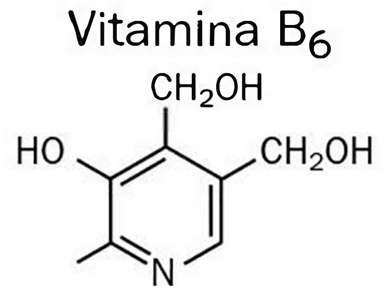
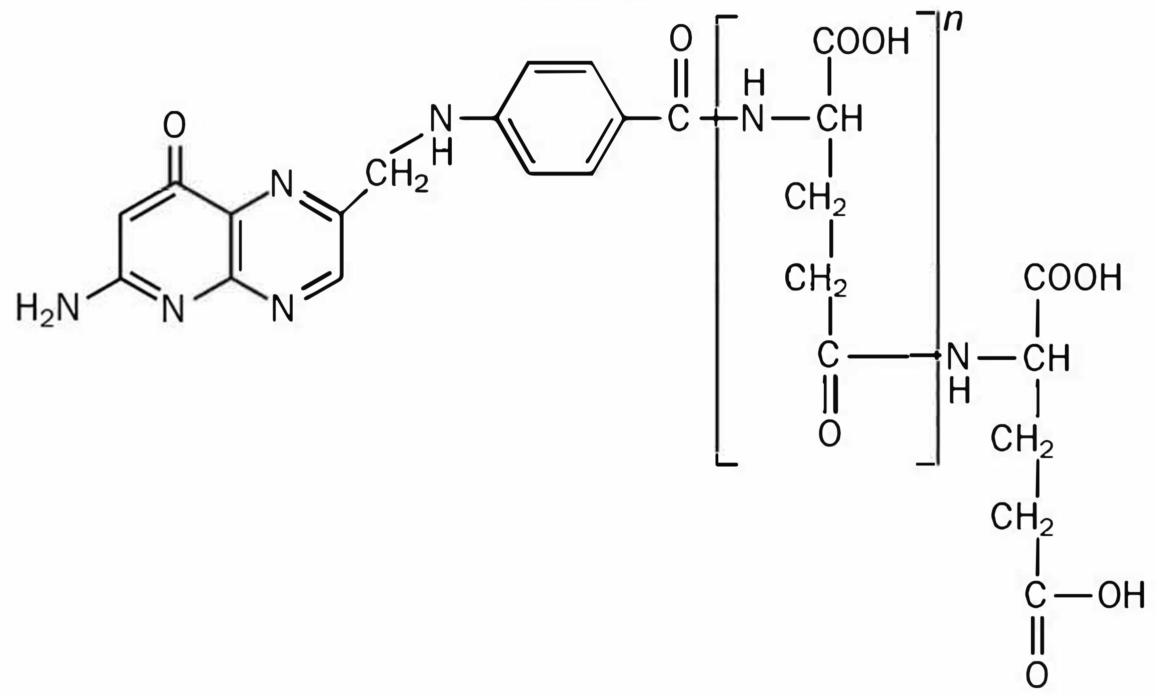
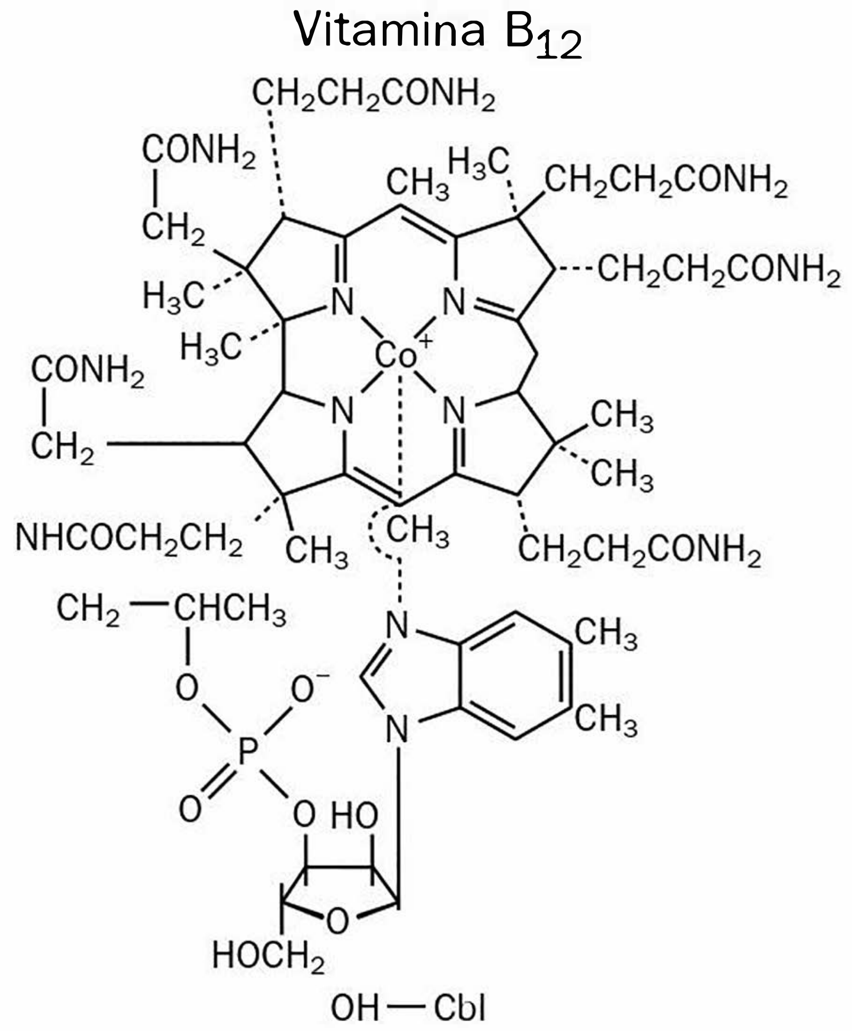
Vitamina	Derivado activo o forma de cofactor	Principal función
Tiamina (B_1) 	Pirofosfato de tiamina	Coenzima para la escisión de enlaces carbono-carbono; metabolismo de aminoácidos y carbohidratos
Riboflavina (B_2) 	Mononucleótido de flavina (FMN) y dinucleótido de flavina y adenina (FAD)	Cofactor para reacciones de oxidación y reducción, y unido en forma covalente a grupos prostéticos en algunas enzimas
Niacina 	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)	Coenzimas para la oxidación y reacciones de reducción
Vitamina B_6 	Fosfato de piridoxal	Cofactor para enzimas del metabolismo de aminoácidos
Folato 	Formas poliglutamato de (5, 6, 7, 8) tetrahidrofolato con uniones de unidad de carbono	Coenzima para transferencia de un carbono en el ácido nucleico y metabolismo de aminoácidos
Vitamina B_{12} 	Metilcobalamina Adenosilcobalamina	Coenzima para la metionina sintasa y L-metilmalonil-CoA mutasa

FIGURA 326-1 Estructuras y funciones principales de las vitaminas relacionadas con trastornos en los seres humanos.

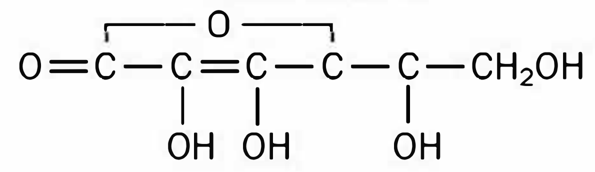
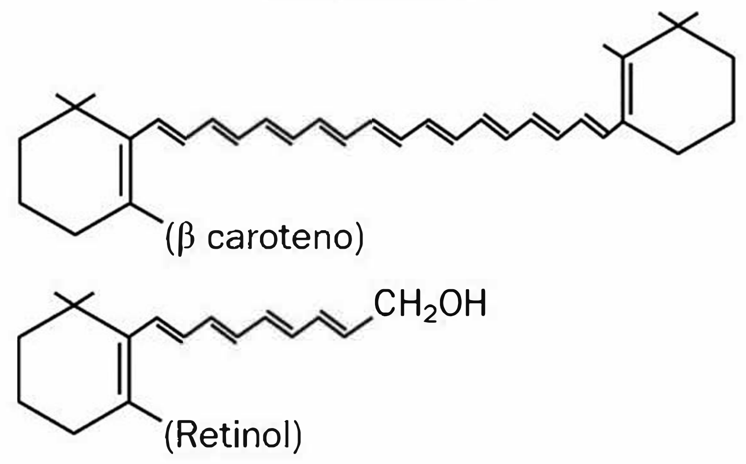
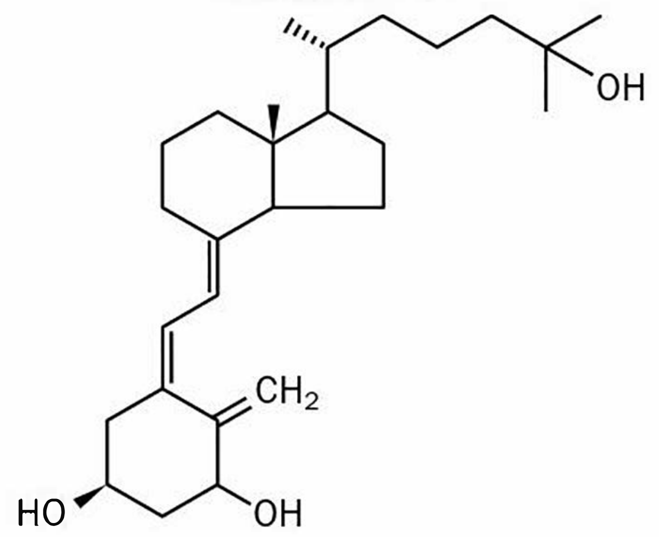
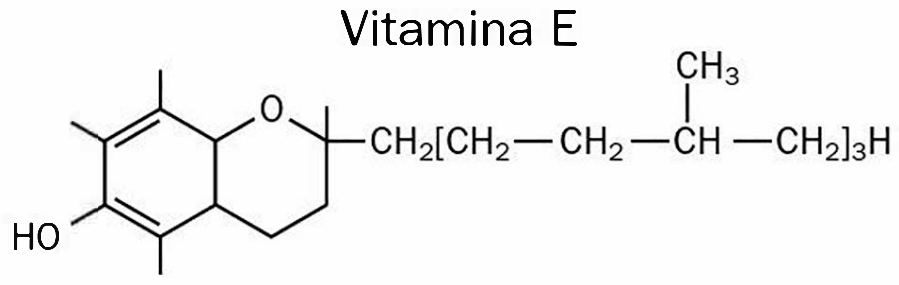
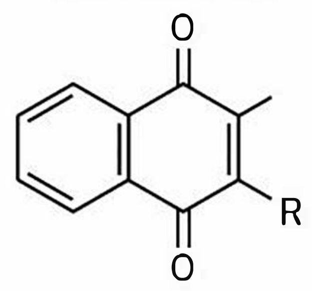
Vitamina	Derivado activo o forma de cofactor	Principal función
Vitamina C 	Ácido ascórbico y ácido dihidroascórbico	Participación como ion de oxidorreducción en muchas reacciones biológicas de oxidación y transferencia de hidrógeno
Vitamina A 	Retinol, retinaldehído, y ácido retinoico	Formación de rodopsina (vista) y glucoproteína (función de células epiteliales); también regula la transcripción de genes)
Vitamina D 	1,25-dihidroxivitamina D	Mantenimiento de las concentraciones sanguíneas de calcio y fósforo; hormona antiproliferativa
Vitamina E 	Tocoferoles y tocotrienoles	Antioxidantes
Vitamina K 	Vitamina K hidroquinona	Cofactor para la carboxilación postraduccional de muchas proteínas, incluidos factores de coagulación esenciales

FIGURA 326-1 (*Continuación*)

y reducción en el organismo. Además, NAD y NADP son activos en las reacciones de transferencia de difosfato de adenina-ribosa involucradas en la reparación del DNA y movilización de calcio.

Metabolismo y necesidades El ácido nicotínico y la nicotinamida se absorben muy bien del estómago y el intestino delgado. La biodisponibilidad de la niacina proveniente de los frijoles, la leche, la carne de res y el huevo es alta; no obstante, la de los cereales es más baja. Dado que la harina está enriquecida con niacina "libre" (es decir, en la forma que no es coenzima), la biodisponibilidad es excelente. La media de ingestión en Estados Unidos excede en forma considerable la ración alimenticia recomendada (RDA, *recommended dietary allowance*).

El aminoácido triptófano se puede convertir en niacina con una eficiencia de 60:1 por peso. De esta forma, la RDA de la niacina se expresa en equivalentes de niacina. En los casos de deficiencias de vitamina B_6 o riboflavina, y en presencia de isoniazida, existe una menor conversión de triptófano en niacina. Los productos de excreción urinaria de niacina incluyen 2-piridona y 2-metil nicotinamida; su medición sirve para diagnosticar deficiencia de niacina.

Deficiencia La deficiencia de niacina produce *pelagra*, que se observa sobre todo en personas que consumen una alimentación a base de maíz en zonas de China, África e India. En Norteamérica, se encuentra pelagra en los alcohólicos; en sujetos con defectos congénitos de la absorción intestinal y renal de triptófano (enfermedad de Hartnup; **cap. 413**), y en pacientes con síndrome carcinoide **(cap. 80)** en el cual hay un aumento de la conversión de triptófano en serotonina. La isoniazida es un fármaco antituberculoso que es análogo estructural de la niacina y puede precipitar pelagra. En los casos de hambruna o desplazamiento de poblaciones, los casos de pelagra surgen por la carencia absoluta de niacina, pero también por la deficiencia de micronutrientes indispensables para la conversión de triptófano en niacina (p. ej., hierro, riboflavina, y piridoxina). Los primeros síntomas de pelagra son pérdida del apetito, debilidad generalizada e irritabilidad, dolor abdominal y vómito. Después se presenta glositis con lengua roja brillante y un exantema pigmentado y escamoso característico, con predominio en las zonas expuestas a la luz solar. Este exantema se conoce como *collar de Casal* porque forma un círculo alrededor del cuello; se observa en casos avanzados. Es posible encontrar vaginitis y esofagitis. También son parte del síndrome de pelagra la diarrea (una parte se debe a proctitis y otra a absorción deficiente), depresión, convulsiones y demencia. Las principales manifestaciones de este síndrome en ocasiones se conocen como "las cuatro D": *d*ermatitis, *d*iarrea y *d*emencia que llevan al *d*eceso.

TRATAMIENTO

Pelagra

El tratamiento de la pelagra consiste en administrar suplementos orales de 100 a 200 mg de nicotinamida o ácido nicotínico tres veces al día durante 5 días. Las dosis elevadas de ácido nicotínico (2 g/día en presentación de liberación tardía) se utilizan para el tratamiento de la concentración elevada de colesterol y triglicéridos y/o lipoproteínas de alta densidad reducidas sin que ofrezca algún beneficio comprobado en los criterios de valoración cardiovascular **(cap. 400)**.

Efectos tóxicos Se ha observado rubor mediado por prostaglandina secundario a la unión de la vitamina a un receptor acoplado a proteína G, con dosis diarias de apenas 30 mg de niacina cuando se toma como complemento o como tratamiento para la dislipidemia. No hay pruebas de efectos tóxicos por niacina procedente de fuentes alimentarias. El rubor siempre

inicia en la cara y se acompaña de sequedad de la piel, prurito, parestesia y cefalea. El rubor se encuentra sujeto a taquifilaxia y a menudo mejora con el tiempo. La premedicación con ácido acetilsalicílico mejora estos síntomas. La náusea, el vómito y el dolor abdominal también se presentan con dosis similares de niacina. La reacción secundaria más grave de la niacina de liberación sostenida es su efecto hepatotóxico, que se manifiesta en forma de ictericia con elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Se han informado pocos casos de hepatitis fulminante que necesiten trasplante hepático con dosis de 3 a 9 g/día. Otras reacciones tóxicas incluyen intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, edema macular y quistes maculares. La adición de ácido nicotínico en formulaciones para la dislipidemia con inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis. El límite superior de la ingestión diaria de niacina se ha establecido en 35 mg. Sin embargo, este límite superior no guarda relación con el uso terapéutico de la niacina.

PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

La vitamina B_6 se refiere a una familia de compuestos que incluyen piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sus derivados 5′-fosfato. El fosfato de 5′-piridoxal (PLP, *pyridoxal phosphate*) es un cofactor para más de 100 enzimas involucradas en el metabolismo de aminoácidos. La vitamina B_6 también participa en la síntesis de hemo y neurotransmisores y en el metabolismo del glucógeno, lípidos, esteroides, bases esfingoides y varias vitaminas, en especial la conversión de triptófano en niacina.

Fuentes alimentarias Las plantas contienen vitamina B_6 en forma de piridoxina, en tanto que los tejidos de animales contienen PLP y fosfato de piridoxamina. La vitamina B_6 proveniente de las verduras es menos biodisponible que la de los tejidos animales. Fuentes alimentarias abundantes son las legumbres, las nueces, el pan integral y la carne de res, pero está presente en todos los grupos de alimentos.

Deficiencia Los síntomas de deficiencia de vitamina B_6 incluyen cambios epiteliales, como los que se observan con frecuencia en carencias de otras vitaminas del complejo B. Además, la deficiencia grave de esta vitamina provoca neuropatía periférica, resultados anormales en el electroencefalograma y cambios de personalidad que inducen depresión y confusión. En los lactantes es posible observar diarrea, convulsiones y anemia. La anemia microcítica hipocrómica es provocada por la disminución de la síntesis de hemoglobina dado que la primera enzima involucrada en la biosíntesis de hemo (la aminolevulinato sintetasa) necesita PLP como cofactor **(cap. 93)**. En algunos informes de casos, se ha referido disfunción plaquetaria. La vitamina B_6 es indispensable para la conversión de homocisteína en cistationina, por ello es posible que la deficiencia crónica de bajo grado de esta vitamina provoque hiperhomocisteinemia y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular **(cap. 413)**. Independientemente de la homocisteína, las concentraciones bajas de vitamina B_6 circulante se han relacionado con inflamación y aumento de la proteína C reactiva.

Ciertos fármacos, como la isoniazida, la L-dopa, la penicilamina y la cicloserina interactúan con PLP por una reacción con los grupos carbonilo. Para evitar que se presente neuropatía, es necesario administrar piridoxina junto con isoniazida. El aumento en la proporción de AST con ALT que se observa en la hepatopatía alcohólica refleja la dependencia relativa de la ALT de la vitamina B_6. Los síndromes de dependencia de vitamina B_6 en los que se necesitan dosis farmacológicas de ella son poco frecuentes; incluyen la deficiencia de cistationina β sintasa, anemias reactivas a piridoxina (en especial la sideroblástica) y atrofia de las circunvoluciones con degeneración coriorretiniana por disminución de la actividad de la enzima mitocondrial ornitina aminotransferasa. En estas situaciones, se necesitan dosis de 100 a 200 mg/día de vitamina B_6 oral para el tratamiento.

Las náuseas y vómito intensos durante el embarazo responden en ocasiones a la piridoxina combinada con doxilamina. Se han utilizado dosis altas de vitamina B_6 para tratar el síndrome del túnel del carpo, el síndrome premenstrual, la esquizofrenia, el autismo y la neuropatía diabética, pero no han sido eficaces.

El diagnóstico de deficiencia de vitamina B_6 con pruebas de laboratorio por lo general se basa en concentraciones plasmáticas de PLP bajas (<20 nmol/L). El tratamiento de la deficiencia de esta vitamina es con 50 mg/día de la misma; se administran dosis más altas de 100 a 200 mg/día si el cuadro está relacionado con el uso de otros fármacos. No se debe administrar vitamina B_6 con L-dopa porque la vitamina interfiere en la acción de este fármaco.

Efectos tóxicos El límite superior normal para la vitamina B_6 se ha establecido en 100 mg/día, a pesar de que no se han relacionado efectos secundarios con consumos altos de la vitamina proveniente sólo de los alimentos. Cuando se presenta toxicidad, provoca una importante neuropatía sensitiva, que impide que los pacientes caminen. Se han informado algunos casos de fotosensibilidad y dermatitis.

FOLATO (VITAMINA B_{12})

Véase el capítulo 95.

VITAMINA C

Tanto el ácido ascórbico (sólo el isómero L) como su producto oxidado, ácido dihidroascórbico, son biológicamente activos. Las acciones de la vitamina C incluyen actividad antioxidante, contribuye a mejorar la absorción de hierro no hemo, biosíntesis de carnitina, conversión de dopamina en noradrenalina y síntesis de muchas hormonas peptídicas. La vitamina C también es importante para el metabolismo y entrecruzamiento del tejido conjuntivo (hidroxilación de la prolina), además de ser un componente de muchos sistemas enzimáticos que metabolizan fármacos, en particular de los sistemas oxidasa de función mixta.

Absorción y fuentes alimentarias La vitamina C se absorbe casi por completo si se administran <100 mg en una sola dosis; sin embargo sólo se absorbe 50% o menos si la dosis es >1 g. En casos de ingestión más alta, hay mayor degradación y excreción fecal y urinaria.

Algunas fuentes alimentarias importantes de vitamina C son los cítricos, las verduras verdes (en especial, brócoli), los jitomates y las papas. Consumir cinco raciones de frutas y verduras al día aporta más de la RDA de 90 mg/día en los varones y 75 mg/día en las mujeres. Además, cerca de 40% de la población estadounidense consume vitamina C como complemento, en el que las "formas naturales" de la vitamina no son más biodisponibles que las sintéticas. Tanto el tabaquismo como la hemodiálisis, el embarazo, la lactancia y el estrés (p. ej., infección, traumatismos) parecen aumentar los requerimientos de vitamina C).

Deficiencia La deficiencia de vitamina C provoca escorbuto. En Estados Unidos, esto se observa más entre las personas de bajos recursos y en los ancianos, en alcohólicos que consumen <10 mg/día de vitamina C y en sujetos que consumen dietas macrobióticas. La deficiencia de vitamina C también se presenta en adultos jóvenes cuya alimentación está muy desequilibrada. Además de fatiga generalizada, los síntomas de escorbuto reflejan, de manera primordial, alteración de la formación de tejido conjuntivo maduro e incluyen hemorragias cutáneas (petequias, equimosis, hemorragias perifoliculares); encías inflamadas y sangrantes; y manifestaciones de hemorragia en las articulaciones, la cavidad peritoneal, el pericardio y las glándulas suprarrenales. En los niños, la deficiencia de vitamina C puede ocasionar alteración del crecimiento óseo. El diagnóstico de deficiencia de vitamina C con pruebas de laboratorio se realiza con base en una concentración baja en plasma o en leucocitos.

La administración de vitamina C (200 mg/día) mejora los síntomas de escorbuto en cuestión de días. Las dosis altas de complemento de vitamina C (p. ej., de 0.2 hasta varios gramos por día) reducen ligeramente los síntomas y la duración de las infecciones respiratorias altas. También se ha informado que los complementos son útiles en el síndrome de Chédiak-Higashi **(cap. 60)** y en la osteogénesis imperfecta **(cap. 406)**. Se ha declarado que las dietas ricas en vitamina C reducen la incidencia de ciertos tipos de cáncer, en particular el esofágico y el gástrico. Si se comprueba, este efecto podría ser consecuencia de que la vitamina C tiene la facultad de evitar la conversión de nitritos y aminas secundarios en nitrosaminas carcinógenas. En los estudios de laboratorio se ha observado evidencia de la posible participación de los efectos prooxidativos del ácido ascórbico parenteral en el tratamiento de los cánceres avanzados.

Efectos tóxicos Tomar >2 g de vitamina C en una sola dosis puede provocar dolor abdominal, diarrea y náusea. Dado que la vitamina C se puede metabolizar a oxalato, se teme que el uso crónico de complementos de vitamina C provoque una mayor prevalencia de cálculos renales. Sin embargo, con excepción de los pacientes con nefropatía preexistente, esta asociación no se ha confirmado en varios estudios. Sin embargo, es razonable aconsejar a los pacientes que tengan antecedentes de cálculos renales que no tomen dosis altas de esta vitamina. También existe un riesgo no demostrado, pero posible, de que las dosis altas en forma crónica pudieran estimular la sobrecarga de hierro e intoxicación por hierro. Las dosis altas de vitamina C pueden inducir hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y las dosis >1 g/día pueden causar reacciones de guayaco negativas falsas y también pueden interferir en las pruebas de glucosa urinaria. Las dosis altas interfieren en el efecto de ciertos fármacos (p. ej., bortezomib en pacientes con mieloma).

BIOTINA

La biotina es una vitamina hidrosoluble que participa en la expresión génica, en la gluconeogénesis y en la síntesis de ácidos grasos y funciona como transportador de CO_2 en la superficie de enzimas carboxilasa citosólicas y mitocondriales. La vitamina también funciona en el catabolismo de aminoácidos específicos (p. ej., leucina) y en la regulación génica por biotinilación de histonas. Algunas fuentes alimentarias excelentes son las vísceras como hígado o riñón, la soya y otros tipos de frijol, la levadura y las yemas de huevo; sin embargo, la clara de huevo contiene la proteína avidina, la cual se fija con fuerza a la vitamina y reduce su biodisponibilidad.

La deficiencia de biotina por un consumo bajo es poco frecuente, más bien la deficiencia se debe a errores metabólicos. Ha sido posible inducir deficiencia de biotina por medio de la alimentación experimental de claras de huevo y alimentación parenteral sin biotina en pacientes con intestino corto. En los adultos, la deficiencia de esta vitamina provoca cambios mentales (depresión, alucinaciones), parestesia, anorexia y náusea. Es posible observar un exantema escamoso, seborreico y eritematoso alrededor de los ojos, la nariz y la boca, así como en las extremidades. En los lactantes, la deficiencia de biotina se manifiesta como hipotonía, letargo y apatía. Además, los lactantes pueden presentar alopecia y el exantema característico que abarca las orejas. El diagnóstico de laboratorio de deficiencia de biotina puede establecerse con base en la disminución de las concentraciones urinarias de biotina (o de sus metabolitos principales), incremento de la excreción urinaria de ácido 3-hidroxiisovalérico después de la administración de leucina o bien, disminución de la actividad de las enzimas dependientes de biotina en los linfocitos (p. ej., propionil-CoA carboxilasa). El tratamiento consiste en dosis farmacológicas de biotina, de incluso 10 mg/día. No se conocen casos de toxicidad.

ÁCIDO PANTOTÉNICO (VITAMINA B_5)

El ácido pantoténico es un componente de la coenzima A y la fosfopanteteína, que están involucradas en el metabolismo de ácidos grasos y en la síntesis de colesterol, hormonas esteroideas y todos los compuestos formados de las unidades isoprenoides. Además, el ácido pantoténico participa en la acetilación de proteínas. La vitamina se excreta en la orina, y el diagnóstico con pruebas de laboratorio se establece con base en concentraciones urinarias bajas de la misma.

La vitamina se encuentra en todos los alimentos. El hígado, la levadura, las yemas de huevo, los granos enteros y las verduras son fuentes muy importantes. La deficiencia de ácido pantoténico en seres humanos se ha demostrado sólo en alimentaciones experimentales con poco contenido de ácido pantoténico o con la administración de un antagonista específico. Los síntomas de deficiencia de esta vitamina son inespecíficos e incluyen alteraciones gastrointestinales, depresión, calambres musculares, parestesia, ataxia e hipoglucemia. Se cree que la deficiencia de ácido pantoténico ha causado el síndrome de pies ardientes que se observó en prisioneros de guerra durante la Segunda Guerra Mundial. No se ha informado toxicidad por esta vitamina.

COLINA

La colina es un precursor de la acetilcolina, fosfolípidos y betaína. Es necesaria para la integridad estructural de membranas celulares, neurotransmisión colinérgica, metabolismo de lípidos y colesterol, metabolismo del grupo metilo y señalización transmembrana. En fecha reciente se estableció un consumo adecuado recomendado de 550 mg/día para varones adultos y 425 mg/día para mujeres adultas; no obstante, ciertos polimorfismos genéticos pueden aumentar las necesidades de un individuo. Se cree que la colina es un nutriente "condicionalmente esencial" dado que existe síntesis *de novo* en el hígado, la cual es menor que la utilización de la vitamina sólo cuando hay ciertas condiciones de estrés (p. ej., hepatopatía alcohólica). Los requerimientos dietéticos para la colina dependen del estado de otros nutrientes involucrados en el metabolismo de los grupos metilo (folato, vitamina B_{12}, vitamina B_6 y metionina) por lo que varía ampliamente. La colina está distribuida en forma amplia en los alimentos (p. ej., yema de huevo, germen de trigo, vísceras y leche) en forma de lecitina (fosfatidilcolina). Se ha presentado deficiencia de colina en pacientes que reciben nutrición parenteral sin tal compuesto. La deficiencia provoca hígado graso, aumento de las concentraciones de aminotransferasa y daño del músculo estriado con incremento de creatina fosfocinasa. El diagnóstico de deficiencia de colina se hace en la actualidad con base en sus concentraciones plasmáticas, pero algunas condiciones inespecíficas (p. ej., el ejercicio intenso) pueden suprimir las concentraciones plasmáticas.

Los efectos tóxicos por colina provocan hipotensión, sudoración colinérgica, diarrea, sialorrea y olor a pescado. El límite superior de la colina se ha establecido en 3.5 g/día. Por su capacidad para reducir las concentraciones de colesterol y homocisteína, se ha sugerido el tratamiento con colina para pacientes dementes y aquellos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los beneficios de tal tratamiento no han sido bien documentados. Las dietas restringidas en colina y betaína tienen valor terapéutico en la trimetilaminuria (síndrome de olor a pescado).

FLAVONOIDES

Los flavonoides constituyen una gran familia de polifenoles que contribuyen con el aroma, el sabor y el olor de frutas y verduras. Los principales grupos de flavonoides alimenticios incluyen antocianidinas en las bayas; catequinas en el té verde y el chocolate; flavonoles (quercitina) en el brócoli, col rizada, poro, ajo, y en la piel de uvas y manzanas; e isoflavonas (genisteína) en legumbres. Las isoflavonas tienen baja biodisponibilidad y son metabolizadas de manera parcial por la flora intestinal. Se estima que el consumo alimentario de flavonoides está entre 10 y 100 mg/día, aunque es muy probable que ésta no sea la cantidad real pues se desconocen sus concentraciones en muchos alimentos. Se ha demostrado que varios flavonoides tienen actividad antioxidante y que afectan la señalización celular. A partir de estudios epidemiológicos de observación y de algunos estudios realizados (en seres humanos y animales), se ha postulado que los flavonoides participan en la prevención de varias enfermedades crónicas, incluidas la enfermedad neurodegenerativa, la diabetes y la osteoporosis. No se ha demostrado la importancia y utilidad final de sus compuestos contra enfermedades en seres humanos.

VITAMINA A

La vitamina A, en sentido estricto, se refiere al retinol. Sin embargo, los metabolitos oxidados, retinaldehído y ácido retinoico, también son compuestos con actividad biológica. El término *retinoides* incluye todas las moléculas (incluso las sintéticas) que guardan una relación química con el retinol. El retinaldehído (11-*cis*) es la forma esencial de la vitamina A que se necesita para una vista normal, en tanto que el ácido retinoico es necesario para una morfogenia normal, el crecimiento y la diferenciación celular. El ácido retinoico no participa en la vista y, a diferencia del retinol, no tiene ninguna función en la reproducción. La vitamina A también tiene una función en el aprovechamiento del hierro, la inmunidad humoral, la inmunidad mediada por linfocitos T, en la actividad de los linfocitos T citotóxicos y en la fagocitosis.

La vitamina A se encuentra disponible en los alimentos del hombre en dos formas: preformada como ésteres y como provitamina A en los carotenoides. Hay más de 600 carotenoides en la naturaleza, y cerca de 50 se pueden metabolizar a vitamina A. El β caroteno es el carotenoide más común en el aporte alimenticio que tiene una actividad provitamina A. En los seres humanos, se absorben fracciones importantes de carotenoides intactos y se almacenan en el hígado y en el tejido adiposo. Se estima que 12 μg o más (4 a 27 μg) de β caroteno holo-*trans* es equivalente a 1 μg de actividad de retinol, y para otros carotenoides alimenticios provitamina A (p. ej., criptoxantina, α caroteno) se requieren 24 μg o más para tal equivalencia. La equivalencia de vitamina A para un complemento de β caroteno en una solución oleosa es de 2:1.

Metabolismo El hígado contiene cerca de 90% de las reservas de vitamina A y la secreta en forma de retinol, el cual se une a la proteína de unión con el retinol. Una vez que esto sucede, el complejo de proteína de unión con el retinol interactúa con una segunda proteína, la transtiretina. Este complejo trimolecular evita que la vitamina A se filtre por el glomérulo renal para proteger al cuerpo de la toxicidad por retinol y permite que sea captado por receptores específicos de superficie celular que reconocen a la proteína de unión con el retinol. Cierta cantidad de vitamina A entra en las células periféricas incluso si no está unida a la proteína de unión con el retinol. Después de que entra en la célula se une a una serie de proteínas de unión con retinol intracelulares, que funcionan como agentes de fijación y transporte, así como coligandos para reacciones enzimáticas. Ciertas células también contienen proteínas de unión con ácido retinoico, las cuales tienen funciones de fijación pero también llevan al ácido retinoico hacia el núcleo y permiten su metabolismo.

El ácido retinoico es un ligando para ciertos receptores nucleares que actúan como factores de transcripción. Dos familias de receptores (receptores del ácido retinoico [RAR] y receptores retinoides X [RXR]) son activos en la transcripción génica mediada por retinoides. Los receptores de retinoides regulan la transcripción al unirse como complejos diméricos a sitios específicos del DNA, los elementos de respuesta de ácido retinoico, en genes efectores (cap. 370). Los receptores también pueden estimular o reprimir la expresión génica en respuesta a sus ligandos. Los RAR se unen al ácido retinoico todo-*trans* y al ácido retinoico 9-*cis*, mientras que los RXR se unen únicamente al ácido 9-*cis*-retinoico.

Los receptores de retinoides tienen una función importante en el control de la proliferación y diferenciación celular. Los RXR se dimerizan con otros receptores nucleares para actuar como correguladores de genes que responden a retinoides, hormona tiroidea y calcitriol. Los agonistas de RXR inducen sensibilidad insulínica en forma experimental, tal vez porque son cofactores para los receptores del proliferador activado de peroxisoma, que median también el metabolismo de los ácidos grasos y carbohidratos y son objetivo de diversos fármacos, incluidas las tiazolidinedionas (p. ej., rosiglitazona y pioglitazona) **(cap. 397)**.

Fuentes alimentarias El equivalente de actividad de retinol (RAE, *retinol activity equivalent*) se usa para expresar el valor de vitamina A del alimento: 1 RAE se define como 1 μg de retinol (0.003491 mM), 12 μg de β caroteno y 24 μg de otros carotenoides provitamina A. En la literatura médica más antigua, a menudo se expresaba la vitamina A en unidades internacionales (IU, *international units*), y 1 μg de retinol era igual a 3.33 IU de retinol y 20 IU de β caroteno. Aunque estas IU ya no se utilizan en forma científica, todavía se observan en publicaciones de la industria alimentaria, en intervenciones de salud pública en países de bajos recursos.

El hígado, el pescado y el huevo son excelentes fuentes alimentarias de vitamina A preformada; las fuentes vegetales de carotenoides provitamina A son las frutas y verduras color verde oscuro y las de color muy intenso. Cocer en forma moderada los vegetales aumenta la liberación de carotenoides para que el intestino los capte. Otro factor que facilita su absorción es la grasa del alimento. La alimentación exclusivamente al seno materno satisface la necesidad de vitamina A del lactante siempre y cuando la madre posea bastante vitamina A y el volumen de leche sea suficiente. Si la madre no consume suficiente vitamina A, padece alguna enfermedad o el lactante fue de pretérmino, probablemente la leche materna no proporcione bastante vitamina A como para evitar su carencia. En los países en desarrollo, la carencia nutricional crónica es la principal causa de deficiencia de vitamina A y se agrava en casos de infección. En la infancia temprana, el estado carencial de vitamina A es resultado de un aporte insuficiente de alimentos de origen animal y aceites comestibles (ambos son caros), lo que se suma a una falta de disposición estacional de frutas y verduras y a la carencia de productos alimenticios fortificados en el mercado. Los factores que interfieren con el metabolismo de la vitamina A también afectan su estado o función. Por ejemplo, la deficiencia concomitante de zinc puede interferir en la movilización de vitamina A de los depósitos hepáticos. El alcohol interfiere en la conversión de retinol a retinaldehído en el ojo porque compite por la alcohol (retinol) deshidrogenasa. Los fármacos que interfieren en la absorción de la vitamina A son aceite mineral, neomicina y colestiramina.

Deficiencia La deficiencia de vitamina A es endémica en áreas en las cuales la mala alimentación es crónica, en especial en el sur de Asia, en África subsahariana, en algunas partes de Latinoamérica y en el Pacífico occidental, incluidas partes de China. En general, para valorar el estado de la vitamina A se mide el retinol sérico (valor normal, 1.05 a 3.50 μmol/L [30 a 100 μg/100 mL]) o por gota de sangre o se realizan pruebas de adaptación a la oscuridad. Se encuentran disponibles métodos con isótopos estables o con biopsia hepática para cuantificar las reservas corporales totales de vitamina A. Como se juzga por la deficiencia de retinoides séricos (<0.70 μmol/L [20 μg /100 mL]), la deficiencia de vitamina A en todo el mundo se presenta en 190 millones de niños en edad preescolar, de los cuales >5 millones de individuos han presentado manifestaciones oculares de deficiencia, lo que se conoce como *xeroftalmía.* Este trastorno comprende periodos más leves de ceguera nocturna y serosis conjuntival (sequedad) con *manchas de Bitot* (manchas blancas de epitelio queratinizado que aparecen en la esclerótica y se observan en 1-5% de los niños en las poblaciones con deficiencia así como úlceras y necrosis raras de la córnea que pueden causar ceguera. La *queratomalacia* (ablandamiento de la córnea) provoca cicatrices corneales que dejan ciegos a por lo menos 250 mil niños cada año, y se relaciona con un índice de mortalidad de 4 a 25%. Sin embargo, la deficiencia de vitamina A en cualquier etapa representa un mayor riesgo de mortalidad por diarrea, disentería, sarampión, paludismo y enfermedad respiratoria. La deficiencia de vitamina A puede alterar las barreras y las defensas inmunitarias innatas y adquiridas contra infecciones. En áreas donde la deficiencia es muy prevalente, la administración de complementos de vitaminas puede reducir notablemente el riesgo de mortalidad infantil (en 23-34%, en promedio). Cerca de 10% de las mujeres embarazadas desnutridas también padece ceguera nocturna, determinada por los antecedentes, durante la segunda mitad del embarazo, y esta deficiencia moderada de vitamina A se relaciona con un mayor riesgo de infección materna y una mayor tasa de mortalidad. La deficiencia materna de vitamina A también exacerba el aporte reducido de vitamina A con los riesgos que conlleva en el recién nacido. En el sur de Asia, donde la carencia materna es preponderante, el hecho de administrar al lactante una sola dosis oral (50 000 IU) de vitamina A poco después del nacimiento ha reducido la mortalidad infantil ≥10%, mientras que en las poblaciones africanas donde la carencia materna de vitamina A es menor no se han observado efectos, lo que revela las diferencias en el riesgo de la carencia y los beneficios de los complementos en las distintas regiones.

TRATAMIENTO

Deficiencia de vitamina A

La vitamina A se encuentra disponible en el mercado para el tratamiento y prevención en presentaciones esterificadas (p. ej., acetato, palmitato), que son más estables que otras presentaciones. Cualquier etapa de xeroftalmía debe ser tratada con 60 mg (o RAE) o 200 000 IU de vitamina A en solución oleosa, que por lo general es contenida en una cápsula blanda de gel. La misma dosis se repite 1 y 14 días después. Las dosis se deben reducir a la mitad en pacientes de 6 a 11 meses de edad. Las madres con ceguera nocturna o manchas de Bitot deben recibir 3 mg diarios de vitamina A por vía oral durante tres meses. Estos esquemas son eficaces, menos caros y más fáciles de conseguir que la vitamina A inyectable mezclable en agua. Un complemento cada 4 a 6 meses para niños de 6 meses a 5 años de edad (tanto positivos como negativos para el VIH) en áreas de alto riesgo. Para fines preventivos, los lactantes de 6 a 11 meses de edad deben recibir 30 mg de vitamina A; los niños de 12 a 59 meses de edad, 60 mg. Por razones que se desconocen, la vitamina A en los recién nacidos reduce la mortalidad infantil, pero en los primeros 5 meses de edad no se ha comprobado su eficacia para mejorar la supervivencia en contextos de alto riesgo.

La deficiencia de vitamina A no complicada se presenta muy pocas veces en países industrializados. Es probable que un grupo de alto riesgo, el de los lactantes de peso extremadamente bajo al nacer (<1 000 g), tenga deficiencia de vitamina A, por lo que se deben dar complementos de 1 500 μg (o RAE) de vitamina A tres veces a la semana durante 1 mes. El sarampión grave en cualquier sociedad puede provocar deficiencia de vitamina A secundaria. Los niños hospitalizados con sarampión deben recibir dos dosis de 60 mg de vitamina A en 2 días consecutivos. La deficiencia de vitamina A se presenta con mucha frecuencia en pacientes con enfermedades que alteran la absorción (p. ej., celiaquía, síndrome de intestino corto) que tienen una adaptación anormal a la oscuridad o síntomas de ceguera nocturna sin otros cambios oculares. Casi siempre estos pacientes se diagnostican en entornos de atención avanzada donde se les trata durante 1 mes con 15 mg diarios de una preparación de vitamina A miscible con agua. Posteriormente se administra una dosis menor de mantenimiento y la cantidad exacta se establece vigilando el retinol sérico. Otras aplicaciones del ácido retinoico en la medicina son el tratamiento de la leucemia promielocítica **(cap. 100)** y del acné cístico, puesto que inhibe la queratinización, reduce la secreción de sebo y quizá modifica la reacción inflamatoria **(cap. 53)**.

No se han observado signos o síntomas específicos como consecuencia de la deficiencia de carotenoides. Se ha postulado que el β caroteno sería un quimioprotector eficaz contra el cáncer porque numerosos estudios epidemiológicos demostraron que las dietas con alto contenido de β caroteno guardaban relación con menores incidencias de cáncer del sistema respiratorio y digestivo. Sin embargo, estudios de intervención en fumadores observaron que el tratamiento con dosis altas de β caroteno en realidad provocó más casos de cáncer de pulmón que el tratamiento con placebo. Se ha sugerido que los carotenoides que no corresponden a provitamina A, como la luteína y zeaxantina confieren protección contra la degeneración macular, pero en un estudio intervencionista de gran escala no se encontraron efectos beneficiosos, excepto en personas con bajas concentraciones de luteína. Se ha propuesto el uso del licopeno, un carotenoide que no es precursor de la vitamina A, para la protección contra el cáncer de próstata. La eficacia de estas sustancias no se ha comprobado con estudios de intervención, y se desconocen los mecanismos subyacentes a estas supuestas acciones biológicas.

Las técnicas selectivas de cultivo de plantas que producen un contenido más alto de provitamina A pueden mejorar la carencia de vitamina A en países de bajos recursos. Además, un alimento modificado genéticamente que se desarrolló hace poco (*arroz dorado*) mostró una mejor proporción de conversión de β caroteno a vitamina A de aproximadamente 3:1.

Efectos tóxicos Los efectos tóxicos agudos de la vitamina A se detectaron primero en exploradores del Ártico que comieron hígado de oso polar y también se han observado después de la administración de 150 mg en adultos o 100 mg en niños. La toxicidad aguda se manifiesta por aumento de la presión intracraneal, vértigo, diplopía, fontanelas abultadas en niños, convulsiones y dermatitis exfoliativa; y puede provocar la muerte. En niños que se están tratando por deficiencia de vitamina A según los protocolos mencionados antes, se presenta un abultamiento transitorio de la fontanela en 2% de los casos, así como náusea transitoria, vómito y cefalea en 5% de los preescolares. La intoxicación crónica por vitamina A es una preocupación importante en países industrializados y se ha presentado en adultos normales que ingieren 15 mg/día y en niños que ingieren 6 mg/día durante un periodo de varios meses. Las manifestaciones son piel seca, queilosis, glositis, vómito, alopecia, desmineralización y dolor óseo, hipercalcemia, linfadenomegalia, hiperlipidemia, amenorrea y características de pseudotumor cerebral con hipertensión intracraneal y papiledema. La fibrosis hepática con hipertensión portal también puede ser resultado de intoxicación crónica con vitamina A. La administración de cantidades excesivas de vitamina A a mujeres embarazadas ha ocasionado aborto espontáneo y malformaciones congénitas, lo que incluye anomalías craneofaciales y cardiopatías valvulares. En el embarazo, la dosis diaria de vitamina A no debe exceder los 3 mg. Los derivados de retinoide disponibles en el mercado también son tóxicos, incluido el ácido 13 *cis*-retinoico, que se ha relacionado con defectos congénitos. Por tanto, se debe asegurar la anticoncepción durante al menos 1 año y quizá más tiempo en mujeres que han tomado ácido 13 *cis*-retinoico.

En niños desnutridos, se consideran complementos de vitamina A (30 a 60 mg) en función de la edad en varios ciclos durante 2 años para ampliar los efectos inespecíficos de las vacunas. Sin embargo, por razones que se desconocen, en un contexto africano se ha observado cierto efecto negativo sobre la mortalidad en niñas que no han recibido el esquema completo de vacunación.

Las dosis altas de carotenoides no provocan síntomas tóxicos, pero se deben evitar en fumadores porque hay un mayor riesgo de cáncer pulmonar. Las dosis muy altas de β caroteno (casi 200 mg/día) se han utilizado para tratar o prevenir los exantemas cutáneos de la protoporfiria eritropoyética. La carotenemia, que se caracteriza por un color amarillento de la piel (pliegues de las palmas de las manos y plantas de los pies) pero no de las escleróticas, puede presentarse después de la ingestión >30 mg de β caroteno al día. Los pacientes hipotiroideos son en particular susceptibles al desarrollo de carotenemia por una alteración de la degradación de caroteno a vitamina A. La disminución de los carotenos de la dieta desaparece la coloración amarilla de la piel y la carotenemia durante un periodo de 30 a 60 días.

VITAMINA D

El metabolismo de la vitamina D liposoluble se describe en detalle en el **capítulo 402**. Los efectos biológicos de esta vitamina son regulados por receptores de vitamina D, que se encuentran en la mayor parte de los tejidos; la unión con estos receptores expande de manera potencial las acciones de la vitamina D hasta muchos otros sistemas celulares y órganos (p. ej., células inmunitarias, cerebro, mama, colon y próstata) además de los efectos endocrinos clásicos sobre el metabolismo del calcio y el fosfato y la salud ósea. Se postula que la vitamina D es importante para mantener una función normal de muchos tejidos no esqueléticos como el músculo (incluido el cardiaco), para la función inmunitaria y la inflamación, así como la proliferación y la diferenciación celulares. Los estudios han mostrado que podría ser útil como tratamiento complementario en casos de tuberculosis, psoriasis y esclerosis múltiple o para la prevención de ciertos cánceres. La insuficiencia de vitamina D puede aumentar el riesgo de diabetes mellitus tipo 1, enfermedad cardiovascular (resistencia a la insulina, hipertensión o inflamación de bajo grado) o disfunción cerebral (p. ej., depresión). Sin embargo, aún se desconoce la participación fisiológica precisa de la vitamina D en estas enfermedades no óseas y la importancia de esta participación.

La piel es una fuente principal de vitamina D, la cual se sintetiza por la exposición a rayos ultravioleta B (UV-B; longitud de onda, 290 a 320 nm). Con excepción del pescado, los alimentos (a menos que estén fortificados) contienen sólo pocas cantidades de esta vitamina. La vitamina D_2 (ergocalciferol) se obtiene de fuentes vegetales y es la forma química que se encuentra en algunos complementos.

Deficiencia Para valorar el estado de la vitamina D se ha medido la 25-dihidroxivitamina D (25[OH] vitamina D); no obstante, no existe un consenso acerca de un método de estudio uniforme o de las concentraciones séricas óptimas. La concentración óptima podría, de hecho, ser diferente según la enfermedad de la que se trate. Los datos epidemiológicos y de experimentación indican que las concentraciones de 25(OH) vitamina D >20 ng/mL (≥50 nmol/L; para convertir ng/mL a nmol/L, multiplíquese por 2.496) es suficiente para una buena salud ósea. Algunos expertos recomiendan concentraciones séricas más elevadas (p. ej., >30 ng/mL) para otras acciones deseables de la vitamina D. No existe suficiente evidencia como para recomendar el complemento combinado de vitamina D y calcio como estrategia preventiva primaria (frente a la prevención secundaria) para reducir la frecuencia de fracturas en hombres sanos y mujeres premenopáusicas.

Los factores de riesgo para deficiencia de vitamina D son edad avanzada, falta de exposición a la luz solar (en especial en personas que viven en latitudes del hemisferio norte), absorción deficiente de grasa, y obesidad. El *raquitismo* representa la enfermedad clásica de la deficiencia de vitamina D. Los signos de carencia de esta vitamina son mialgias, debilidad y dolor óseo. Algunos de estos efectos son independientes del consumo de calcio.

En fecha reciente, la U.S. National Academy of Sciences recientemente recomendó que la mayoría de los norteamericanos adultos reciban 600 IU/día de vitamina D (RDA = 15 mg/día o 600 IU/día; **cap. 325**). Sin embargo, para personas mayores de 70 años, la RDA se establece en 20 μg/día (800 IU/día). Se debe fomentar el consumo de alimentos fortificados o enriquecidos, así como la exposición solar permitida en personas con riesgo de deficiencia de vitamina D. Si no se puede lograr una ingestión adecuada, se deben tomar complementos, en especial durante los meses de invierno. La deficiencia de vitamina D se puede tratar con la administración VO de 50 000 IU/semana durante 6 a 8 semanas seguidas de una dosis de mantenimiento de 800 IU/día (20 μg/día) procedente de los alimentos y complementos después de lograr concentraciones plasmáticas normales. Existe incertidumbre en torno a la dosis terapéutica óptima (alta o baja) para los ancianos con riesgo de sufrir caídas. Los efectos fisiológicos de la vitamina D_2 y D_3 son idénticos cuando se ingieren durante periodos prolongados.

Efectos tóxicos El límite superior de consumo se ha establecido en 4 000 IU/día. Contrario a las creencias anteriores, la intoxicación aguda por vitamina D es rara y por lo general es causada por el consumo sin control y excesivo de complementos o prácticas de fortificación de alimentos inadecuadas. Las concentraciones plasmáticas elevadas de 1,25 $(OH)_2$ vitamina D y calcio son características centrales de los efectos tóxicos y obligan a la interrupción de la administración de complementos de vitamina D y calcio; además, podría ser necesario el tratamiento de la hipercalcemia.

VITAMINA E

La vitamina E es la designación colectiva de todos los esteroisómeros de tocoferoles y tocotrienoles, pero sólo los tocoferoles RR cubren las necesidades humanas. La vitamina E actúa como un antioxidante que degrada cadenas y es un eficiente degradador de radicales piroxilo que protege de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad y a las grasas poliinsaturadas en las membranas. Una red de otros antioxidantes (p. ej., vitamina C, glutatión) y enzimas mantienen a la vitamina E en un estado reducido. La vitamina E también inhibe la síntesis de prostaglandinas y las actividades de la proteína cinasa C y de la fosfolipasa A_2.

Absorción y metabolismo Después de su absorción, la vitamina E es captada por los quilomicrones en el hígado, y un transporte proteínico de tocoferol α media el transporte intracelular de la vitamina E y su incorporación en las lipoproteínas de muy baja densidad. El transporte proteínico tiene una afinidad particular por la forma isomérica RRR de tocoferol α; de esta manera, este isómero natural tiene la actividad más biológica.

Necesidades La vitamina E está ampliamente distribuida en los alimentos y es más abundante en el aceite de girasol, en el de cártamo y en el aceite de germen de trigo; los tocotrienoles γ están presentes en el aceite de soya y en el de maíz. La vitamina E también se encuentra en la carne de res, nueces y cereales, y en pequeñas cantidades en frutas y verduras. Las grageas de vitamina E que contienen dosis de 50 a 1 000 mg son ingeridas por cerca de 10% de la población estadounidense. La RDA de vitamina E es de 15 mg/día (34.9 μmol o 22.5 IU) en todos los adultos. Es posible que cuando se siguen dietas ricas en grasas poliinsaturadas se necesite un consumo mayor de vitamina E.

No existe la deficiencia alimenticia de vitamina E, sólo se observa en casos graves de enfermedades prolongadas con absorción deficiente, como la celiaquía, o después de la resección del intestino delgado o de la cirugía bariátrica. Los niños con fibrosis quística o colestasis prolongada pueden padecer deficiencia de esta vitamina que se caracteriza por arreflexia y anemia hemolítica. Los niños con abetalipoproteinemia no pueden absorber o transportar vitamina E y desarrollan deficiencia muy rápido. También

existe una variante familiar de deficiencia aislada de vitamina E; se debe a un defecto en el transporte proteínico de α tocoferol. La deficiencia de vitamina E provoca degeneración de los axones mielínicos grandes y ocasiona síntomas de la columna vertebral y espinocerebelares. La neuropatía periférica se caracteriza al principio por arreflexia, con progresión a una marcha atáxica, y por disminución de la sensibilidad a la vibración y a la posición. La oftalmoplejía, miopatía esquelética y retinopatía pigmentada también pueden ser características de la deficiencia de vitamina E. La deficiencia de vitamina E como la de selenio en el hospedador aumentan ciertas mutaciones virales y, por tanto, su virulencia. El diagnóstico de la deficiencia de vitamina E con pruebas de laboratorio se realiza con base en las concentraciones sanguíneas bajas de α tocoferol (<5 μg/mL, o <0.8 mg de tocoferol α por gramo de lípidos totales).

TRATAMIENTO
Deficiencia de vitamina E

La deficiencia sintomática de vitamina E se debe tratar con 800 a 1 200 mg de α tocoferol al día. Es posible que los pacientes con abetalipoproteinemia necesiten incluso 5 000 a 7 000 mg/día. Los niños con deficiencia sintomática de vitamina E se deben tratar con 400 mg/día por vía oral de ésteres mezclables en agua; otra alternativa son 2 mg/kg/día por vía intramuscular. Las dosis altas de vitamina E protegen contra la fibroplasia retrolenticular inducida por oxígeno y displasia broncopulmonar, así como hemorragia intraventricular de la prematurez. Se ha sugerido que esta vitamina aumenta el desempeño sexual, trata la claudicación intermitente y retrasa el proceso de envejecimiento, pero no hay pruebas de estas propiedades. Cuando se administra junto con otros antioxidantes, puede ayudar a prevenir la degeneración macular. La vitamina E tiene efectos terapéuticos favorables en los pacientes no diabéticos ni cirróticos con NASH (esteatohepatitis no alcohólica). Se ha demostrado que las dosis alta (60 a 800 mg/día) de vitamina E en estudios clínicos comparativos para mejorar los parámetros de la función inmunitaria y reducir los resfriados entre residentes de instituciones geriátricas, pero los estudios de intervención utilizando vitamina E para prevenir problemas cardiovasculares o cáncer no han demostrado su eficacia y, a dosis mayores de 400 mg/día, la vitamina E incluso puede aumentar la mortalidad por todas las causas y el riesgo de cáncer prostático.

Efectos tóxicos Todas las formas de vitamina E se absorben y pueden contribuir a la toxicidad; sin embargo, el riesgo de efectos tóxicos parece ser más bajo en tanto la función hepática sea normal. Las dosis altas de vitamina E (>800 mg/día) pueden reducir la agregación plaquetaria e interferir en el metabolismo de la vitamina K y, por tanto, están contraindicadas en pacientes que toman warfarina y antiplaquetarios (como ácido acetilsalicílico y clopidogrel). Se han informado casos de náusea, flatulencia y diarrea con dosis >1 g/día.

VITAMINA K

Hay dos formas naturales de vitamina K: la K_1, también conocida como *filoquinona*, proveniente de fuentes vegetales, y la vitamina K_2, o *menaquinona*, que se sintetiza por la flora bacteriana y se encuentra en el tejido hepático. La filoquinona se puede convertir a menaquinona en algunos órganos.

Se necesita vitamina K para la carboxilación postraducción del ácido glutámico, lo cual es necesario para la unión del calcio con las proteínas carboxiladas γ como la protrombina (factor II); los factores VII, IX y X; la proteína C; la proteína S, y las proteínas que se encuentran en el hueso (osteocalcina) y músculo liso vascular (p. ej., matriz de proteína Gla). Sin embargo, se desconoce la importancia de la vitamina K en la mineralización ósea y en la prevención de la calcificación vascular. Los fármacos semejantes a la warfarina inhiben la γ carboxilación al evitar la conversión de la vitamina K en su forma activa, hidroquinona.

Fuentes alimentarias La vitamina K se encuentra en verduras frondosas verdes como la col rizada y las espinacas, y también hay cantidades importantes en la margarina y en el hígado. La vitamina K está presente en los aceites vegetales; los de olivo, canola y soya tienen una cantidad particularmente mayor. La ingestión diaria promedio de los estadounidenses se estima en 100 μg/día.

Deficiencia Los síntomas de deficiencia de vitamina K se deben a hemorragia, y los recién nacidos son en particular susceptibles por los depósitos bajos de grasa, las concentraciones bajas de la vitamina K en la leche materna, la esterilidad del tubo digestivo infantil, la inmadurez hepática y el transporte placentario deficiente. La hemorragia intracraneal, así como la hemorragia de tubo digestivo y de la piel, se pueden presentar en los lactantes con deficiencia de esta vitamina, 1 a 7 días después de su nacimiento. Es por ello que se administra vitamina K (0.5 a 1 mg IM) en forma profiláctica al nacer.

La deficiencia de vitamina K en adultos se observa en pacientes con enfermedad crónica del intestino delgado (p. ej., celiaquía, enfermedad de Crohn), en sujetos con obstrucción de la vía biliar, o después de la resección del intestino delgado. El tratamiento con antibióticos de amplio espectro puede precipitar la deficiencia de vitamina K al reducir las bacterias intestinales que sintetizan menaquinonas y al inhibir el metabolismo de la vitamina K. En pacientes en tratamiento con warfarina, el fármaco orlistat contra la obesidad puede provocar cambios en el Índice internacional normalizado por absorción deficiente de vitamina K. La deficiencia de vitamina K por lo general se diagnostica con base en la prolongación del tiempo de protrombina o disminución de los factores de coagulación, aunque también pueden cuantificarse las concentraciones de vitamina K directamente por cromatografía líquida de alta presión. La deficiencia de vitamina K se trata con una dosis parenteral de 10 mg. Para pacientes con absorción deficiente crónica, se deben dar 1 a 2 mg/día por vía oral, o 1 a 2 mg/semana por vía parenteral. Es posible que en los pacientes con hepatopatía se incremente el tiempo de protrombina por la destrucción de los hepatocitos, así como por la deficiencia de vitamina K. Si el aumento de dicho parámetro no mejora con la administración de vitamina K, se puede deducir que la causa no es la deficiencia vitamínica.

Efectos tóxicos Los efectos tóxicos por filoquinonas y menaquinonas alimentarias no se han descrito. Las dosis altas de vitamina K pueden alterar las acciones de los anticoagulantes orales.

MINERALES
Véase cuadro 326-2.

CALCIO
Véase el capítulo 402.

ZINC

El zinc es un componente integral de muchas metaloenzimas corporales e interviene en la síntesis y estabilización de proteínas, DNA y RNA y tiene una función estructural en los ribosomas y las membranas. El zinc es necesario para la unión de los receptores hormonales esteroides y otros tantos factores de transcripción para el DNA. El zinc es absolutamente indispensable para la espermatogenia normal, el crecimiento fetal y el desarrollo fetal.

Absorción La absorción del zinc de la dieta se inhibe con el fitato, la fibra, el oxalato, el hierro y el cobre alimenticios, así como con ciertos fármacos, incluidos penicilamina, valproato sódico y etambutol. La carne de res, los mariscos, las nueces y las legumbres son buenas fuentes de zinc biodisponible, en tanto que el zinc presente en granos y legumbres está menos disponible para absorción.

Deficiencia Se ha descrito una deficiencia leve de zinc en muchas enfermedades, como la diabetes mellitus, el VIH/sida, la cirrosis, el alcoholismo, la enteropatía inflamatoria, los síndromes de absorción deficiente y la drepanocitosis. En estas enfermedades, la deficiencia leve crónica puede causar alteraciones del crecimiento en niños, disminución de la percepción de los sabores (*hipogeusia*) y alteración de la función inmunológica. La deficiencia grave crónica de zinc se ha descrito como causa de hipogonadismo y enanismo en varios países del Medio Oriente. En estos niños, el cabello hipopigmentado es también parte del síndrome. La acrodermatitis enteropática es un trastorno raro autosómico recesivo caracterizado por anomalías en la absorción de zinc. Las manifestaciones clínicas incluyen diarrea, alopecia, debilidad muscular, depresión, irritabilidad y exantema que abarca las extremidades, la cara y el perineo. El exantema se caracteriza por costras vesiculares y pustulares con escamas y eritema. Algunos pacientes con enfermedad de Wilson han desarrollado deficiencia de zinc como consecuencia del tratamiento con penicilamina (cap. 408).

La deficiencia de zinc es prevalente en muchos países en vías de desarrollo y por lo general coexiste con otras deficiencias de micronutrientes (en especial deficiencia de hierro). La administración de zinc (20 mg/día, hasta la recuperación) puede ser una estrategia terapéutica eficaz para la enfermedad diarreica y neumonía en niños con edad ≥6 meses.

En general, para establecer el diagnóstico de deficiencia de zinc se determina la concentración sérica <12 μmol/L (<70 μg/100 mL). El embarazo y el uso de anticonceptivos orales pueden causar una depresión leve de las

concentraciones séricas de este elemento, y la hipoalbuminemia por cualquier causa provoca reducción de zinc. En las situaciones de tensión intensa (enfermedades pero también recuperación después el ejercicio) muchas veces el zinc se redistribuye del suero hacia los tejidos. La deficiencia de zinc se trata con 60 mg de zinc elemental por vía oral dos veces al día. Se ha informado que las pastillas de gluconato de zinc (13 mg de zinc elemental cada 2 h mientras el paciente está despierto) reducen la duración y los síntomas del resfriado común en los adultos, pero los estudios muestran resultados confusos.

Efectos tóxicos La toxicidad aguda por zinc después de la ingestión oral provoca diarrea, vómito y fiebre. Los humos de zinc provenientes de la soldadura también pueden ser tóxicos y provocan fiebre, disnea, sialorrea, sudoración y cefalea. Las dosis altas crónicas de zinc deprimen la función inmunológica y provocan anemia hipocrómica como resultado de la deficiencia de cobre. Las presentaciones intranasales se deben evitar porque en ocasiones provocan daño irreversible de la mucosa nasal y anosmia.

COBRE

El cobre es una parte integral de numerosos sistemas enzimáticos, como las amino oxidasas, ferroxidasa (ceruloplasmina), citocromo-c oxidasa, superóxido dismutasa y dopamina hidroxilasa. El cobre también es un componente importante de la ferroproteína, una proteína de transporte involucrada en la transferencia basolateral de hierro durante la absorción proveniente del eritrocito. Como tal, el cobre desempeña una función importante en el metabolismo del hierro, en la síntesis de melanina, en la producción de energía, en la síntesis de neurotransmisores y en el funcionamiento del SNC; en la síntesis y entrecruzamiento de la elastina y el colágeno; y en la degradación de radicales superóxido. Las fuentes alimentarias incluyen mariscos, hígado, nueces, legumbres, salvado y vísceras.

Deficiencia La deficiencia alimentaria de cobre es relativamente rara, pero se ha descrito en lactantes prematuros que se alimentan con dietas a base de leche y en lactantes con absorción deficiente (cuadro 326-2). Se ha informado anemia con deficiencia de cobre (resistente al tratamiento con hierro) en sujetos con enfermedades de absorción deficiente y en el síndrome nefrótico y pacientes en tratamiento para la enfermedad de Wilson con dosis altas de zinc oral, el cual interfiere en la absorción de cobre. El *síndrome del pelo ensortijado* es una alteración metabólica ligada al cromosoma X, en donde existe alteración del metabolismo del cromo caracterizada por retraso mental, hipocupremia y disminución de la ceruloplasmina circulante (cap. 406). Este síndrome es causado por mutaciones en el gen de transporte de cobre *ATP7A*. Los niños con esta enfermedad por lo general mueren en los primeros 5 días por aneurismas disecantes o por rotura cardiaca. La aceruloplasminemia es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente caracterizada por sobrecarga de hierro en los tejidos, deterioro mental, anemia microcítica y concentraciones séricas bajas de hierro y cobre.

El diagnóstico de deficiencia de cobre por lo general se establece con base en las concentraciones séricas bajas de cobre (<65 μg/100 mL) y ceruloplasmina (<20 mg/100 mL). Las concentraciones séricas de cobre se incrementan en el embarazo y en condiciones de estrés dado que la ceruloplasmina es un reactante de fase aguda y 90% del cobre circulante está unido a ella.

Efectos tóxicos En general, la toxicidad por cobre es accidental (cuadro 326-2). En casos graves, se presenta después insuficiencia renal, hepática y coma. En la enfermedad de Wilson, las mutaciones en el gen de transporte de cobre *ATP7B* provocan su acumulación en hígado y encéfalo, con concentraciones sanguíneas bajas por la reducción de ceruloplasmina (cap. 408).

SELENIO

El selenio, en forma de selenocisteína, es un componente de la enzima glutatión peroxidasa, la cual sirve para proteger a las proteínas, membranas celulares, lípidos y ácidos nucleicos de las mo-

CUADRO 326-2 Deficiencias y efectos tóxicos de los metales

ELEMENTO	DEFICIENCIA	EFECTO TÓXICO	NIVEL SUPERIOR DE CONSUMO (ALIMENTICIO) TOLERABLE
Boro	No hay una función biológica determinada	Defectos del desarrollo, esterilidad masculina, atrofia testicular	20 mg/d (extrapolado de datos obtenidos en animales)
Calcio	Reducción de la masa ósea, osteoporosis	Insuficiencia renal (síndrome de leche y alcalinos), nefrolitiasis, alteración de la absorción de hierro, diuréticos tiazídicos	2 500 mg/d (leche y alcalinos)
Cobre	Anemia, retraso del crecimiento, defectos en la queratinización y pigmentación del cabello, hipotermia, cambios degenerativos en la elastina aórtica, osteopenia, deterioro mental	Náusea, vómito, diarrea, insuficiencia hepática, temblor, deterioro mental, anemia hemolítica, disfunción renal	10 mg/d (toxicidad hepática)
Cromo	Alteración de la tolerancia a la glucosa	*Laboral:* insuficiencia renal, dermatitis, cáncer de pulmón	No determinado
Flúor	Aumento de caries dentales	Fluorosis ósea y dental, osteoesclerosis	10 mg/d (fluorosis)
Fósforo	Raquitismo (osteomalacia), debilidad muscular proximal, rabdomiólisis, parestesia, ataxia, convulsiones, confusión, insuficiencia cardiaca, hemólisis, acidosis	Hiperfosfatemia	4 000 mg/d
Hierro	Anomalías musculares, coiloniquia, pica, anemia, disminución del desempeño laboral, alteración del desarrollo cognitivo, trabajo de parto prematuro, aumento de la mortalidad materna perinatal	Efectos gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, estreñimiento), sobrecarga de hierro con daño a órganos, toxicidad sistémica aguda y crónica, incremento de la susceptibilidad al paludismo, incremento en el riesgo de asociación con ciertas enfermedades crónicas (p. ej., diabetes)	45 mg/d de hierro elemental (efectos secundarios gastrointestinales)
Manganeso	Alteración del crecimiento y del desarrollo óseo, de la reproducción, y del metabolismo de lípidos y carbohidratos; exantema en la parte superior del cuerpo	*General:* neurotoxicidad, síntomas parkinsonianos *Laboral:* síndrome semejante a encefalitis, síndrome semejante a Parkinson, psicosis, neumoconiosis	11 mg/d (neurotoxicidad)
Molibdeno	Anomalías neurológicas graves	Anomalías reproductivas y fetales	2 mg/d (extrapolado de datos obtenidos en animales)
Selenio	Miocardiopatía, insuficiencia cardiaca, degeneración de músculo estriado	*General:* alopecia, náusea, vómito, uñas anormales, inestabilidad emocional, neuropatía periférica, laxitud, aliento con olor a ajo, dermatitis *Laboral:* carcinomas de pulmón y nariz, necrosis hepática, inflamación pulmonar	400 μg/d (cambios en el cabello y las uñas)
Yodo	Crecimiento tiroideo, disminución de T_4, cretinismo	Disfunción tiroidea, erupciones acneiformes	1 110 μg/d (disfunción tiroidea)
Zinc	Retraso del crecimiento, disminución del gusto y el olfato, alopecia, dermatitis, diarrea, disfunción inmunitaria, retraso del crecimiento y desarrollo, atrofia gonadal, malformaciones congénitas	*General:* reducción de la absorción de cobre, gastritis, sudoración, fiebre, náusea, vómito *Laboral:* dificultad respiratoria, fibrosis pulmonar	40 mg/d (alteraciones en el metabolismo del cobre)

léculas oxidantes. Como tal, el selenio se está estudiando en forma activa como quimioprotector contra ciertas neoplasias malignas, como el cáncer de próstata. Sin embargo, no se sabe si el selenio es efectivo como sustancia quimiopreventiva o si aumenta el riesgo de cáncer (p. ej., cáncer de próstata). La selenocisteína también se encuentra en enzimas desyodinasas, las cuales median la desyodación de la tiroxina a triyodotironina **(cap. 375)**. Las fuentes alimenticias ricas en selenio son los mariscos, la carne magra y los cereales, pero el contenido de selenio en el cereal está determinado por la concentración que se encuentra en el suelo. Los países con bajas concentraciones en el suelo incluyen partes de Escandinavia, China y Nueva Zelanda.

La *enfermedad de Keshan* es una miocardiopatía que se encuentra en niños y mujeres jóvenes que viven en regiones de China en las cuales el consumo de selenio es bajo (<20 μg/día). Las deficiencias concomitantes de yodo y selenio empeoran las manifestaciones clínicas de cretinismo. La ingestión crónica de cantidades altas de selenio provoca selenosis, que se caracteriza por cabello y uñas quebradizos y pérdida de los mismos, aliento con olor a ajo, exantema, miopatía, irritabilidad, y otras anomalías del sistema nervioso.

CROMO

El cromo potencia la acción de la insulina en pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa, quizá al aumentar la señalización de la insulina mediada por el receptor, aunque su utilidad en el tratamiento de la diabetes tipo 2 es incierta. Además, en algunos pacientes se ha informado mejoría en los perfiles sanguíneos de lípidos. No se ha sustentado la utilidad de los complementos de cromo en la formación de músculo. Las fuentes alimenticias ricas en cromo incluyen levadura, carne de res y productos de grano. El cromo es el estado trivalente que se encuentra en complementos y no es tóxico; sin embargo, el cromo-6 es un producto de la soldadura de acero inoxidable y se conoce su efecto como carcinógeno pulmonar y provoca daño hepático, renal y del SNC.

MAGNESIO

Véase el capítulo 402.

FLÚOR, MANGANESO Y ULTRAOLIGOELEMENTOS

No se ha descrito la función esencial del flúor en los seres humanos, pero es útil en el mantenimiento de la estructura de los dientes y el hueso. La fluorosis en los adultos provoca defectos de manchas y picaduras en el esmalte de los dientes, así como huesos quebradizos (fluorosis ósea).

Las deficiencias de manganeso y molibdeno se han informado en pacientes con anomalías genéticas raras y en pocos pacientes que reciben nutrición parenteral total. Se han identificado varias enzimas específicas del manganeso (p. ej., manganeso superóxido dismutasa). Se ha informado que las deficiencias de manganeso provocan desmineralización ósea, crecimiento deficiente, ataxia, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, y convulsiones.

Los ultraoligoelementos se definen como aquellos que se necesitan en cantidades <1 mg/día. No se ha establecido qué ultraoligoelementos son esenciales, pero es claro que el selenio, el cromo y el yodo lo son **(cap. 375)**. El molibdeno es necesario para la actividad del sulfito oxidasa y la xantina oxidasa, y su deficiencia provoca lesiones óseas y encefálicas.

LECTURAS ADICIONALES

Boyce SG *et al.*: Can composite nutritional supplement based on the current guidelines prevent vitamin and mineral deficiency after weight loss surgery? Obes Surg 26:966, 2016.

Colleen R *et al.*: Revisiting vitamin C and cancer. Science 350:1317, 2015.

Day E *et al.*: Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome in people who abuse alcohol. Cochrane Data-base Syst Rev 7:CD004033, 2013.

Imdad A *et al.*: Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. Cochrane Database Syst Rev 3:CD008524, 2017.

Stevens GA *et al.*: Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: A pooled analysis of population-based surveys. Lancet Glob Health 3:e528, 2015.

Vinceti M, Rothman KJ: More results but no clear conclusion on selenium and cancer. Am J Clin Nutr 104:245, 2016.

WHO: Guideline: Vitamin A supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2011.

327 Desnutrición y valoración nutricional

Gordon L. Jensen

La desnutrición ocurre en 30 a 50% de los pacientes hospitalizados según la institución y los criterios que se usen. La cicatrización deficiente de heridas, el compromiso del estado inmunitario y el aumento de la mortalidad están entre los resultados adversos notables relacionados con la desnutrición. Ahora se reconoce que la inflamación aguda y crónica contribuye a la fisiopatología de la desnutrición relacionada con una enfermedad o una lesión. La presencia de inflamación también puede hacer que los indicadores de la valoración nutricional, como la albúmina y la prealbúmina, sean poco confiables, y la inflamación reduce las respuestas favorables a los tratamientos nutricionales. Para guiar la atención apropiada, es necesario valorar y diagnosticar en forma apropiada la desnutrición. La valoración de la nutrición es una evaluación integral para diagnosticar un síndrome de desnutrición y guiar la intervención y los resultados esperados. A menudo, los pacientes se valoran después de haber sido identificados en procedimientos de detección realizados por personal de enfermería o nutrición antes de las 24 h del ingreso al hospital. La detección tiende a enfocarse de manera explícita en unas cuantas variables de riesgo, como la pérdida de peso, la ingestión dietética alterada y diagnósticos médicos o quirúrgicos de alto riesgo. De preferencia, los profesionales de la salud complementan esta detección con una técnica sistemática para la valoración integral de la nutrición que considera las contribuciones de la inflamación que sirven como base para las nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en los síndromes de desnutrición.

SÍNDROMES DE DESNUTRICIÓN

Desde hace mucho tiempo, la hambruna y la inanición han sido las principales causas de desnutrición y se mantienen así en países en desarrollo. Sin embargo, con las mejoras en la agricultura, educación, salud pública, atención médica y estándares de vida, la desnutrición en presencia de enfermedad, cirugía y lesión se ha vuelto una preocupación frecuente en todo el mundo. Ahora, el concepto de desnutrición abarca tanto la falta de nutrimentos como la sobrenutrición (obesidad). El uso de las definiciones históricas de los síndromes de desnutrición en los criterios diagnósticos es problemático, porque su sensibilidad y confiabilidad entre observadores son bajas. Las definiciones se superponen y son frecuentes la confusión y el diagnóstico erróneo. Además, algunos enfoques no reconocen la desnutrición en las personas obesas. Aunque los síndromes típicos de marasmo, kwashiorkor y desnutrición proteico-calórica todavía se usan, este capítulo resaltará nuevas perspectivas para el diagnóstico de los síndromes de desnutrición.

La *Subjective Global Assessment*, una valoración nutricional integral que incluyó estrés metabólico de la enfermedad como componente, se describió y validó en la década de 1980. En 2010, un Comité Directivo de Consenso Internacional incorporó una nueva apreciación del papel de la respuesta inflamatoria a su nomenclatura propuesta para el diagnóstico nutricional en adultos en la práctica clínica. La *desnutrición relacionada con inanición*, cuando existe inanición crónica sin inflamación (anorexia nerviosa o depresión mayor con falta de interés en la comida), *desnutrición relacionada con enfermedad crónica*, cuando la inflamación es crónica y de intensidad leve a moderada (p. ej., falla orgánica, cáncer pancreático u obesidad sarcopénica) y la *desnutrición relacionada con enfermedad o lesión aguda*, cuando la inflamación es aguda e intensa (p. ej., infección grave, quemaduras, traumatismo o lesión cefálica contusa). En 2012, la Academy of Nutrition and Dietetics y la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) amplió este enfoque con nomenclatura correspondiente que incluía desnutrición en presencia de circunstancias sociales y ambientales, desnutrición en el contexto de enfermedad crónica y desnutrición en presencia de enfermedad o lesión aguda. Se propusieron características clínicas para respaldar un diagnóstico que abarca la presencia de enfermedad o lesión, ingestión deficiente de alimentos, pérdida de peso y hallazgos físicos de pérdida de grasa y tono muscular, edema o disminución de la fuerza de prensión. En 2016, la European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) adoptó de manera formal un constructo basado en la inflamación similar a estos enfoque anteriores. También en 2016, la Global Leadership Initiative on Malnutrition, un esfuerzo conjunto de ASPEN, ESPEN y la Federación Latinoamericana de Nutrición Parenteral y Enteral, la Parenteral and Enteral Society of Asia y otras sociedades de nutri-

ción se embarcaron en un esfuerzo para identificar criterios basados en evidencia que se difundirían por todo el mundo para usarlos según lo dictara la preferencia regional.

Estudios recientes sugieren que estos nuevos enfoques para el diagnóstico de la desnutrición tienen utilidad similar para predecir resultados adversos. Esto no es sorprendente, ya que comparten varios criterios comunes, incluidos un estrés metabólico de una enfermedad como componente que es un indicador sustituto de inflamación. Independiente al enfoque que se elija, la valoración de los pacientes puede facilitarse si se usan los indicadores de la desnutrición e inflamación descritos más adelante.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

Por desgracia no hay un indicador clínico o de laboratorio único del estado nutricional completo. Por tanto, la valoración requiere una integración

CUADRO 327-1 Elementos del interrogatorio y exploración física

ELEMENTO	NOTAS
Datos de antecedentes	
Peso corporal	Preguntar sobre el peso usual, peso máximo y pérdida de peso deliberada. Una pérdida de 4.5 kg (10 libras) de peso durante 6 meses es notable y una pérdida >10% del peso usual es pronóstica de resultados clínicos. Usar expedientes médicos, familia y cuidadores como recursos de información.
Trastornos médicos y quirúrgicos, enfermedad crónica	Buscar trastornos médicos o quirúrgicos que pueden poner al sujeto en riesgo nutricional por aumento de requerimientos o por compromiso de la ingestión o asimilación, como : enfermedad crítica, quemaduras graves, cirugía abdominal mayor, traumatismo múltiple, lesión cefálica cerrada, cirugía gastrointestinal previa, hemorragia digestiva grave, fístula enterocutánea, obstrucción gastrointestinal, isquemia mesentérica, pancreatitis aguda grave, pancreatitis crónica, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celiaca, crecimiento bacteriano excesivo, neoplasia maligna sólida o hematológica, trasplante de médula ósea, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y falla o trasplante de órgano: renal, hepático, cardiaco, pulmonar o intestinal. Varios trastornos o enfermedades se caracterizan por respuesta inflamatoria aguda grave, que incluye enfermedad crítica, infección grave/septicemia, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, quemaduras graves, cirugía abdominal mayor, traumatismo múltiple y lesión cefálica cerrada. Muchos trastornos o enfermedades tienen una mayor relación con una respuesta inflamatoria crónica leve a moderada. Los ejemplos incluyen enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrosis quística, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celiaca, pancreatitis crónica, artritis reumatoide, tumores sólidos, neoplasias malignas hematológicas, obesidad sarcopénica, diabetes mellitus, síndrome metabólico, accidente vascular cerebral, enfermedad neuromuscular, demencia, falla/trasplante orgánico (riñón, hígado, corazón, pulmón o intestino), enfermedad periodontal, úlceras por presión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Nótese que las exacerbaciones agudas, infecciones u otras complicaciones pueden superponer una respuesta inflamatoria aguda en tales trastornos o enfermedades. Los ejemplos de trastornos relacionados con la inanición que suelen tener un componente inflamatorio menor o nulo incluyen anorexia nerviosa o ingestión reducida en presencia de depresión mayor.
Signos/síntomas constitucionales	La fiebre o hipotermia sugiere una respuesta inflamatoria activa. La taquicardia también es frecuente. La anorexia es otra manifestación de la respuesta inflamatoria y a menudo también es un efecto colateral de tratamientos y medicamentos.
Dificultades para alimentación/molestias gastrointestinales	La dentición deficiente y los problemas con la deglución pueden afectar la ingestión oral. El vómito, náusea, dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, estreñimiento y hemorragia gastrointestinal pueden ser signos de trastornos gastrointestinales que ponen al sujeto en riesgo nutricional.
Trastornos de la alimentació	Buscar distorsión de la imagen corporal, ejercicio compulsivo, amenorrea, vómito, pérdida dental, caries dental y uso de laxantes, diuréticos o ipecacuana.
Uso de medicamentos	Muchos fármacos afectan la ingestión o asimilación de nutrientes. Revisar las posibles interacciones entre fármacos o entre fármacos y nutrientes. La consulta de un farmacéutico puede ser de utilidad.
Prácticas dietéticas y uso de suplementos	Buscar prácticas dietéticas, incluidas dietas terapéuticas, para reducción de peso, vegetarianas, veganas, macrobióticas y dietas de moda. Registrar también el uso de suplementos dietéticos, como vitaminas, minerales y herbales. Preguntar sobre ingestión dietética. Se cuenta con herramientas para recuerdo, registro y frecuencia de alimentos. Se calcula que 50% o más de los adultos toma suplementos dietéticos.
Influencias en el estado nutricional	Preguntar sobre factores como ambiente de la vivienda, estado funcional (actividades de la vida diaria y actividades instrumentales de la vida diaria), dependencia, estado de cuidador, recursos, dentición, abuso de alcohol o sustancias, salud mental (depresión o demencia) y estilo de vida.
Datos de la exploración física	
Índice de masa corporal (BMI)	BMI = peso en kg/(talla en metros^2). BMI <18.5 kg/m^2 propuesto para detección de desnutrición según los lineamientos de los National Institutes of Health. El BMI de 15 kg/m^2 o menos se relaciona con mayor mortalidad. La comparación con el peso corporal ideal para la talla también puede obtenerse de tablas de referencia. Notar el estado de hidratación y edema al momento de medir el peso corporal.
Pérdida de peso	Buscar si hay pérdida de masa muscular y grasa subcutánea. La atrofia muscular temporal y cervical es fácil de observar. La antropometría, incluidos pliegues cutáneos y perímetros, pueden ser útiles, pero requieren entrenamiento para que sean confiables.
Debilidad/pérdida de fuerza	La disminución de la fuerza de prensión manual y extensión de la pierna se relacionan con la pérdida de masa muscular en la desnutrición. Puede haber debilidad de las extremidades inferiores en la deficiencia de tiamina.
Edema periférico	El edema periférico puede confundir las mediciones de peso y a menudo se observa cuando disminuyen las proteínas viscerales, así como en estados inflamatorios. También puede haber edema en la deficiencia de tiamina.
Exploración del pelo	Los hallazgos en el pelo indican ciertas deficiencias de nutrientes. Pérdida: proteína, B_{12}, folato. Frágil: biotina. Cambio de color: zinc. Seco: vitaminas A y E. Fácil de arrancar: proteína, biotina, zinc. Rizado, en tirabuzón: vitaminas A y C. La alopecia es frecuente en personas con desnutrición grave. Preguntar sobre pérdida excesiva de pelo en la almohada o al peinarse.

(continúa)

CUADRO 327-1 Elementos del interrogatorio y exploración física (*continuación*)

ELEMENTO	NOTAS
Exploración de la piel	Hallazgos cutáneos indicativos de ciertas deficiencias nutricionales. Descamación; riboflavina. Petequias: vitaminas A y C. Hemorragia perifolicular: vitamina C. Equimosis: vitaminas C y K. Xerosis, descamación semejante a salvado: ácidos grasos esenciales. Pigmentación, agrietamiento, costras: niacina. Lesiones acneiformes, queratosis folicular, xerosis: vitamina A. Dermatitis acro-orificial, eritematosa, vesicular/ampollar y pustular: zinc. Puede haber dermatitis nutricional característica y hallazgos cutáneos en diversas deficiencias nutricionales. Las heridas y úlceras por presión también deben considerarse como indicadores de compromiso del estado nutricional.
Exploración ocular	Los hallazgos oculares son indicativos de ciertas deficiencias nutricionales. Manchas de Bitot: vitamina A. Xerosis: vitamina A. Blefaritis angular: riboflavina. Preguntar también sobre dificultades para la visión nocturna/ceguera nocturna, indica deficiencia de vitamina A.
Examen peribucal	Hallazgos peribucales indicativos de ciertas deficiencias nutricionales. Estomatitis angular y queilosis: complejo B, hierro y proteína. Glositis: niacina, folato y vitamina B_{12}. Lengua magenta: riboflavina. Encías sangrantes, gingivitis, pérdida dental: vitamina C. La estomatitis angular, queilosis y glositis se relacionan con deficiencias de vitaminas y minerales. Notar la dentición deficiente, caries y pérdida dental. También deben reconocerse la dificultad para la deglución y alteración del reflejo nauseoso.
Exploración de extremidades	Hallazgos en extremidades indicativos de ciertas deficiencias nutricionales. Artralgia: vitamina C. Dolor en pantorrillas: tiamina. Las extremidades también pueden mostrar pérdida de masa muscular y edema periférico. Los hallazgos neurológicos en las extremidades también pueden ser resultado de las deficiencias descritas más adelante.
Examen del estado mental/sistema nervioso	Hallazgos mentales y del sistema nervioso que indican ciertas deficiencias nutricionales. Oftalmoplejía y caída del pie: tiamina. Parestesia: tiamina, vitamina B_{12} y biotina. Disminución de sensibilidad de vibración y posición: vitamina B_{12}. Ansiedad, depresión y alucinaciones: niacina. Trastorno de la memoria: vitamina B_{12}. Hiporreflexia, pérdida de los reflejos tendinosos de la extremidad inferior: tiamina y vitamina B_{12}. Realizar valoraciones formales cognitiva y para depresión cuando sea apropiado. La demencia y depresión son causas frecuentes de desnutrición entre las personas de edad avanzada. El síndrome de Wernicke-Korsakoff puede observarse en la deficiencia grave de tiamina.
Valoración funcional	Observar y valorar el desempeño físico cuando esté indicado: marcha, levantamientos de la silla, escalones subidos y equilibrio. Esto proporciona medidas complejas del estado neurológico integrado, coordinación y fuerza.

Fuente: Adaptado con autorización a partir de G Jensen: *Nutritional Syndromes*. *Smart Medicine/PIER*. Philadelphia, American College of Physicians, 2013.

sistemática de datos de diversas fuentes. Las deficiencias de micronutrientes con relevancia clínica pueden detectarse en relación con cualquier síndrome de desnutrición, pero la descripción detallada de su valoración escapa al alcance de este capítulo **(cap. 326)**. Sin embargo, los hallazgos físicos característicos de las deficiencias de micronutrientes se resumen en el **cuadro 327-1**.

Antecedentes médicos/quirúrgicos y diagnóstico clínico El conocimiento de los antecedentes médicos y quirúrgicos del paciente, así como de los diagnósticos clínicos relacionados, es muy útil para discernir la probabilidad de desnutrición e inflamación. La pérdida de peso involuntaria es un indicador bien validado en la valoración nutricional y a menudo se relaciona también con la enfermedad o trastorno inflamatorio subyacente. El grado y duración de la pérdida de peso determinan su relevancia clínica. Una pérdida del 10% del peso corporal durante 6 meses tiene relevancia clínica, mientras que una pérdida del 30% del peso corporal en el mismo periodo es grave y pone en peligro la vida. Como el antecedente de la pérdida de peso a menudo no está disponible o no es confiable, debe investigarse con el paciente, en los expedientes médicos, con los familiares y cuidadores cuando sea apropiado para contar con una trayectoria válida del peso.

Diversos trastornos o enfermedades se caracterizan por una respuesta inflamatoria aguda, mientras que otros suelen relacionarse con una respuesta inflamatoria crónica leve a moderada, y que puede ser recurrente y remitente (cuadro 327-1). También es frecuente que los fenómenos inflamatorios agudos se superpongan a los de trastornos crónicos; por ejemplo, un paciente con nefropatía crónica ingresa al hospital por una infección. El ambiente inflamatorio, sobre todo cuando es grave, puede modificar los requerimientos nutricionales porque eleva el gasto energético en reposo y favorece el catabolismo muscular y las pérdidas de nitrógeno. La inflamación también promueve la anorexia, reduce la ingestión de alimento y compromete más el estado nutricional. Es probable que haya deterioro continuado porque la presencia de inflamación reduce el beneficio de las intervenciones nutricionales y a su vez la desnutrición consecuente puede disminuir la efectividad de los tratamientos médicos. También es obligado reconocer trastornos médicos o quirúrgicos que pongan al paciente en un riesgo mayor de desnutrición porque implican mayores requerimientos nutricionales o porque afectan la ingestión o asimilación (cuadro 327-1).

La valoración nutricional también debe incluir la revisión de medicamentos, con atención a los efectos colaterales indeseables como anorexia, xerostomía, náusea, diarrea y estreñimiento. Es preciso identificar las interacciones posibles entre fármacos y nutrientes.

Signos clínicos y exploración física Los indicadores clínicos inespecíficos de la inflamación incluyen fiebre, hipotermia y taquicardia. La exploración física enfocada en la nutrición debe identificar el edema, así

 como signos de aumento o pérdida de peso y deficiencias nutricionales específicas. La exploración minuciosa debe enfocarse de manera particular en las partes del cuerpo con un alto índice de recambio celular (p. ej., pelo, piel, boca, lengua), ya que es más probable que muestren signos visibles de deficiencias nutricionales (cuadro 327-1). No deben pasar inadvertidos los signos físicos de pérdida de peso relacionados con la masa muscular y de grasa subcutánea, pero es probable que estos cambios no sean fáciles de identificar cuando hay edema considerable.

Datos antropométricos Se recomienda medir el peso corporal en cada visita a la clínica u hospitalización para poder vigilar una trayectoria confiable del cambio de peso. Los pacientes deben pesarse de manera consistente, sin ropa exterior ni zapatos. Para asegurar mediciones válidas, son esenciales la calibración de las básculas y el entrenamiento apropiado del personal. Pueden usarse básculas de silla o cama para los que no pueden ponerse de pie. Para las personas capaces, la talla debe medirse en bipedestación sin zapatos con un estadiómetro. Si un adulto no puede ponerse de pie en forma segura, la talla puede calcularse al duplicar la medida de la brazada (desde la hendidura esternal hasta el extremo del dedo más largo). La talla de las personas mayores frágiles también puede estimarse a partir de la medición de la altura de la rodilla con un calibrador.

El peso corporal a menudo se estandariza para la talla a fin de obtener un peso ideal comparativo, pero las tablas de referencia disponibles requieren la valoración subjetiva de la complexión y ofrecen pocos datos de referencia para muchos grupos poblacionales relevantes, incluidos los ancianos. Se obtiene una medición simple del tamaño corporal y una medición indirecta de la adiposidad corporal con el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*), definido como el peso (kg)/talla (m^2). Las categorías de BMI de los National Institutes of Health para adultos son: BMI <18.5 = peso insuficiente; BMI 18.5-24.9 = deseable; BMI 25.0-29.9 = sobrepeso; y BMI ≥30 = obesidad. Los Centers for Medicare and Medicaid Services propusieron un intervalo de BMI más alto deseable para personas de 65 años o más en su sistema de indicadores de calidad: BMI ≥23 y <30.

Aunque las mediciones antropométricas usuales, como los pliegues cutáneos y perímetros pueden ser útiles, su utilidad en la atención habitual del paciente ha sido limitada porque es necesario el entrenamiento del médico para lograr una confiabilidad adecuada. Las metodologías de valoración de la composición corporal incluyen análisis por impedancia bioeléctrica (BIA, *bioelectrical impedance analysis*), absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA, *dual-energy x-ray absorciometry*), tomografía computarizada (CT) e imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Las modalidades imagenológicas se han convertido en la for-

CUADRO 327-2 Composición corporal, datos de laboratorio y otros estudios

PRUEBA	NOTAS
Estudios de composición corporal	
Antropometría	La medición de pliegues cutáneos y perímetros requiere entrenamiento para ser confiable. El coeficiente de variación típico es ≥10%.
Impedancia bioeléctrica	Con base en la resistencia diferencial de los tejidos corporales. El equipo es portátil. Medición adecuada del agua corporal. Requiere una validación específica en la población de las ecuaciones de regresión.
Desplazamiento de agua	Impráctica en la mayoría de las instituciones clínicas. Pesaje en un tanque de agua. Medición con referencia histórica.
Técnicas de conteo corporal total y dilución de isótopo	Metodologías en investigación. Isótopo natural ^{40}K para medir la masa celular corporal mediante el conteo corporal total. Medición del agua corporal total por volumen de dilución del tritio, deuterio o agua marcada con ^{18}O.
Pletismografía aérea	Metodología en investigación. El sujeto se sienta dentro de una cámara BodPod de tamaño moderado. Validada contra el desplazamiento de agua y la impedancia.
Absorciometría de rayos X de energía doble (DEXA)	A menudo se usa para medir la densidad ósea, pero puede usarse para medir tejidos blandos con el software apropiado. Permite comparar los componentes troncal y apendicular. Exposición modesta a rayos X.
Imágenes con tomografía computarizada (CT) o imagen por resonancia magnética (MRI)	Métodos de investigación más modernos para visualizar los compartimientos tisulares del cuerpo. Permite cuantificar la grasa visceral. Costosa y la CT implica exposición a rayos X.
Pruebas de laboratorio y otros estudios	
Albúmina	Carece de sensibilidad y especificidad para desnutrición. Potente indicador de riesgo para morbilidad y mortalidad. Medición sustituta de lesión, enfermedad o inflamación subyacente. Su vida media es de 14-20 días. Considerar también enfermedad hepática, síndrome nefrótico y enteropatía con pérdida de proteínas.
Prealbúmina	Sensible a los cambios de corto plazo en la inflamación y nutrición proteínica, con vida media de 2-3 días. Por lo demás, tiene las mismas limitaciones que la albúmina, con poca sensibilidad y especificidad para desnutrición. La concentración puede descender en la insuficiencia hepática y aumentar en la insuficiencia renal.
Transferrina	Reactante de fase aguda, también se altera por trastornos en el estado del hierro. Vida media de 8-10 días. Carece de sensibilidad y especificidad para desnutrición.
Proteína de unión con retinol	Responde a los cambios de muy corto plazo en el estado nutricional, pero su utilidad también está limitada por la respuesta al estrés y la inflamación. Vida media de 12 h. También se altera en la deficiencia de vitamina A y enfermedad renal.
Proteína C reactiva	Es un reactante de fase aguda. Por lo general se eleva si hay un proceso inflamatorio activo.
Colesterol	A menudo, el colesterol es bajo (<160 mg/100 mL) en personas desnutridas con una enfermedad grave subyacente. No se relaciona con la ingestión dietética en muchas situaciones clínicas. Se relaciona con aumento de complicaciones y mortalidad. Parece que el colesterol bajo también es un dato inespecífico de un estado de salud deficiente que refleja un trastorno inflamatorio mediado por citocinas. Los veganos y los pacientes con hipertiroidismo también pueden tener colesterol bajo.
Caroteno	Indicador inespecífico de malabsorción e ingestión nutricional deficiente.
Citocinas	Se investiga el uso pronóstico de las mediciones de citocinas como indicadores del estado inflamatorio.
Electrólitos, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), creatinina y glucosa	Vigilar anormalidades consistentes con estado de deshidratación o hidratación excesiva y purgas (alcalosis por contracción). El BUN también puede descender en presencia de una reducción marcada de la masa celular corporal. El BUN y la creatinina se elevan en la insuficiencia renal. La hiperglucemia puede ser un indicador inespecífico de la respuesta inflamatoria.
Biometría hemática completa con diferencial	Detección de anemias nutricionales (hierro, B_{12} y folato), linfopenia (desnutrición) y trombocitopenia (vitamina C y folato). Puede haber leucocitosis en la respuesta inflamatoria.
Conteo de linfocitos totales	La linfopenia relativa (conteo de linfocitos totales <1 200/mm^3) es un marcador inespecífico de desnutrición.
Cociente de células T cooperadoras/supresoras	El cociente puede disminuir en pacientes con desnutrición grave. Inespecífico del estado nutricional.

(*continúa*)

CUADRO 327-2 Composición corporal, datos de laboratorio y otros estudios (*continuación*)

PRUEBA	NOTAS
Balance de nitrógeno	La orina de 24 h puede analizarse para medir el nitrógeno ureico urinario (UUN) y calcular el balance de nitrógeno, que es una indicación del grado de catabolismo y adecuación del reemplazo de proteínas. Requiere recolección exacta de orina y función renal normal. Balance de nitrógeno = (proteína/6.25) − (UUN + 4). Por lo general es negativo en presencia de respuesta inflamatoria aguda intensa.
3-Metilhistidina urinaria	Indicador del catabolismo urinario y suficiencia de proteína. Se libera con la degradación de proteína miofibrilar y se excreta sin reutilizarla. La medición en orina requiere dieta sin carne por 3 días antes de la recolección.
Índice creatinina-peso (CHI)	CHI = (excreción de creatinina en orina de 24 h/creatinina urinaria ideal para el género y la talla) × 100. Indicador de reducción muscular. Requiere recolección urinaria exacta y función renal normal.
Tiempo de protrombina/Índice internacional normalizado (INR)	Indicador inespecífico del estado de vitamina K. Se prolonga en la insuficiencia hepática.
Micronutrientes específicos	Cuando hay sospecha, pueden medirse diversos micronutrientes específicos: tiamina, riboflavina, niacina, folato, piridoxina, vitaminas A, C, D, E, B_{12}, zinc, hierro, selenio, carnitina y homocisteína (indicador del estado de B_{12}, folato y piridoxina).
Prueba cutánea, antígenos de memoria	Prueba de hipersensibilidad tardía. Los pacientes desnutridos a menudo son anérgicos, esto no es específico del estado nutricional.
Electrocardiograma	Los pacientes con desnutrición grave y masa celular corporal reducida pueden tener voltaje bajo e intervalo QT prolongado. Estos hallazgos no son específicos de desnutrición.
Fluoroscopia (video)	Útil para evaluar sospecha de trastornos en la deglución.
Estudios endoscópicos y de rayos X del tubo digestivo	Útiles para evaluar alteración en la función, motilidad y obstrucción.
Absorción de grasa	La grasa fecal en 72 h puede usarse para cuantificar el grado de malabsorción.
Prueba de Schilling	Identificar la causa de absorción alterada de vitamina B_{12}.
Calorimetría indirecta	Puede usarse el carrito metabólico para determinar el gasto energético en reposo (REE) a fin de hacer un cálculo exacto de las necesidades energéticas. El REE elevado es un signo de la respuesta inflamatoria sistémica.

Fuente: Adaptado con autorización a partir de G Jensen: *Nutritional Syndromes. Smart Medicine/PIER*. Philadelphia, American College of Physicians, 2013.

ma más moderna de hacer mediciones precisas de la masa muscular. Es posible aprovechar los estudios de CT o MRI que se realizan con otros fines clínicos para evaluar la musculatura.

Indicadores de laboratorio Los hallazgos de laboratorio **(cuadro 327-2)** son sólo una parte de la valoración nutricional integral y deben usarse combinados con otros elementos de la valoración para hacer un diagnóstico apropiado de un síndrome de desnutrición. Aunque la albúmina o la prealbúmina séricas se miden a menudo en pacientes con sospecha de desnutrición, su utilidad está limitada por su sensibilidad y especificidad bajas como indicadores del estado nutricional. Los pacientes con valores bajos de albúmina o prealbúmina pueden o no estar desnutridos cuando se realiza una valoración nutricional integral, ya que estas proteínas disminuyen con facilidad con la respuesta sistémica a la lesión, enfermedad o inflamación. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda positivo que puede medirse para ayudar a distinguir si hay inflamación activa manifiesta. Si la proteína C reactiva está elevada y la albúmina o prealbúmina están disminuidas, es probable que la inflamación sea un factor contribuyente. Como se reconoce que la proteína C reactiva tiene limitaciones como medición en un punto temporal determinado, pueden ser útiles las tendencias en su valor durante la evolución clínica. La investigación sugiere que la interleucina 6 y quizá otras citocinas también parecen prometedoras como indicadores del estado inflamatorio. Los indicadores de laboratorio inespecíficos que se relacionan a menudo con la respuesta inflamatoria incluyen leucocitosis e hiperglucemia. Las pruebas adicionales que pueden obtenerse para ayudar a confirmar la presencia de una respuesta inflamatoria incluyen nitrógeno ureico sanguíneo en 24 h y calorimetría indirecta. En presencia de una respuesta inflamatoria sistémica aguda grave, se esperan un balance negativo del nitrógeno y aumento del gasto energético en reposo.

Valoración dietética La valoración dietética puede usarse para detectar la ingestión insuficiente o desbalanceada de alimentos o nutrientes. Aunque la valoración dietética en las instituciones de atención al paciente puede ser muy difícil, a veces se usan el recuerdo de 24 h y el interrogatorio dietético modificado. Un interrogatorio dietético modificado se enfoca en explorar los tipos y frecuencias de ingestión de alimentos específicos de interés. A menudo es necesario el acceso a varios recursos para obtener la información sobre antecedentes dietéticos, como el paciente, expedientes médicos, familiares y cuidadores. Es muy recomendable la consulta de un nutriólogo certificado. Es preciso revisar las prácticas dietéticas y suplementos en busca de efectos insuficientes o tóxicos. Como los pacientes a menudo acuden a los médicos con fenómenos médicos agudos agregados a trastornos de salud crónicos, es frecuente que tengan disminución de la ingestión de alimentos y desnutrición por largos periodos antes de la valoración. Por tanto, es obligatorio no pasar por alto la ingestión dietética alterada para poder realizar una intervención apropiada.

La valoración continua está indicada cuando se inicia la alimentación parenteral o enteral, ya que es necesario discernir la cantidad de fórmula que se administra en realidad y que el paciente recibe. En particular con la alimentación enteral, a menudo se interrumpe u omite para realizar procedimientos, por problemas de tolerancia o colocación incorrecta de la sonda. Por tanto, no es inusual que tales pacientes reciban alimentación insuficiente por periodos prolongados. Cuando una persona empieza la transición a alimentación oral, es obligatorio vigilar las cantidades de alimento y suplementos que en realidad consume, además de su tolerancia a la alimentación. Las comidas a menudo se retrasan u omiten para realizar pruebas o procedimientos. Si es posible, debe preguntarse al paciente sobre la ingesta, ya que la inspección de la bandeja es muy poco confiable como indicador del consumo.

Resultados funcionales La desnutrición avanzada se acompaña de disminución de la masa y la función musculares, lo cual puede detectarse con mediciones de la fuerza y desempeño físico. La fuerza de prensión manual, medida con un simple dinamómetro de prensión, es la valoración clínica habitual más práctica. En personas mayores frágiles se usan pruebas de desempeño físico como la marcha cronometrada, levantamientos de la silla y pasos de escalera para la valoración completa de las funciones integradas.

El declive del estado funcional general observado en la desnutrición avanzada se relaciona con deficiencias de nutrientes y alteración de las funciones orgánicas. La cicatrización deficiente de heridas y el compromiso inmunitario son ejemplos de tales alteraciones. Los parámetros de mejoría en la cicatrización de heridas y la restauración de la respuesta a los antígenos de memoria en pruebas de hipersensibilidad tardía pueden medirse para demostrar mejorías con la reposición nutricional, aunque debe considerarse que estos son resultados de variables múltiples para los que la mejoría del estado nutricional es sólo una variable.

LECTURAS ADICIONALES

Cederholm T *et al.*: ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 36:49, 2017.

Cederholm T, Jensen GL: To create a consensus on malnutrition diagnostic criteria. JPEN J Parenter Enteral Nutr 41:311, 2017.

Detsky AS *et al.*: What is Subjective Global Assessment of nutritional status? J Parenter Enteral Nutr 11:8, 1987.

Guerra RS *et al.*: Usefulness of six diagnostic and screening measures for undernutrition in predicting length of hospital stay: A comparative analysis. J Acad Nutr Diet 115:927, 2015.

Jensen GL: Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes: A provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine. J Parenter Enteral Nutr 30:453, 2006.
Jensen GL: Malnutrition and inflammation—"Burning down the house": Inflammation as an adaptive physiologic response versus self-destruction? J Parenter Enteral Nutr 39:56, 2015.
Jensen GL: Global leadership conversation: Addressing malnutrition. J Parenter Enteral Nutr 40:455, 2016.
Jensen GL, Hsiao PY, Wheeler D: Adult nutrition assessment tutorial. J Parenter Enteral Nutr 36:267, 2012.
Jensen GL *et al.*: Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. J Parenter Enteral Nutr 34:156, 2010.
White JV *et al.*: Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (under-nutrition). J Parenter Enteral Nutr 36:275, 2012.

328 Nutrición enteral y parenteral

L. John Hoffer, Bruce R. Bistrian, David F. Driscoll

Existen tres tipos de apoyo nutricional especializado (SNS, *specialized nutritional support*): 1) soporte nutricional voluntario optimizado, que se usa cuando las barreras del paciente para la nutrición adecuada pueden superarse con atención especial en los detalles de la manera en que se conforma, prepara y sirve la comida, además de su consumo vigilado; 2) nutrición enteral (EN, *enteral nutrition*) forzada, en la que una fórmula nutriente líquida se suministra a través de una sonda colocada en el estómago o el intestino delgado, y 3) nutrición parenteral (PN, *parenteral nutrition*), en la que se infunde una mezcla nutricionalmente completa de aminoácidos cristalinos, glucosa, emulsiones de triglicéridos, minerales, electrólitos y micronutrientes en forma directa a la corriente sanguínea.

¿Cuándo necesita SNS un paciente hospitalizado? Cuando está indicado el SNS ¿cómo debe proporcionarse? En este capítulo se revisan los principios fisiológicos en los que se basa el uso correcto del SNS y presenta información práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de trastornos nutricionales en pacientes adultos hospitalizados.

El tratamiento de los trastornos nutricionales intrahospitalarios sigue tres pasos: 1) detección y diagnóstico; 2) identificación de la gravedad y urgencia del tratamiento de un trastorno nutricional en el contexto clínico general, y 3) selección de la modalidad de SNS, su composición y los detalles para suministrarlo. Para seguir estos pasos de manera efectiva, los médicos requieren un conocimiento general de la fisiología nutricional, requerimientos de nutrientes, la fisiopatología y diagnóstico de los trastornos nutricionales, además de estar familiarizados con las indicaciones, ventajas, riesgos y administración de distintos tipos de SNS. Como la mayoría de los médicos no tiene entrenamiento completo en nutrición clínica, deben colaborar con nutriólogos clínicos y farmacéuticos especializados cuando prescriban EN y PN.

FISIOLOGÍA NUTRICIONAL

(Caps. 325-327)

Energía El gasto energético total (TEE, *total energy expenditure*) se compone del gasto energético en reposo (REE, *resting energy expenditure*) (casi 24 kcal/kg de peso corporal adulto normal/día), gasto energético por actividad (casi 12 kcal/kg en personas sedentarias sanas) y el efecto térmico del alimento (10% del TEE). El TEE de un adulto sano es de casi 36 kcal/kg. El REE puede medirse por calorimetría indirecta o puede estimarse con diversas ecuaciones predictivas que incluyen el peso, talla, edad, sexo y a veces factores relacionados con la enfermedad. La fiebre y algunas formas de enfermedad grave aumentan el REE. Por lo general, la casi inanición prolongada activa una reducción adaptadora en el REE, la actividad física voluntaria y el efecto térmico del alimento. A grandes rasgos, el TEE de un paciente señala la cantidad de energía dietética que debe consumir y metabolizar para mantener su reserva de grasa corporal (y proteína) existentes. La cantidad de energía que en realidad *requiere* puede ser menor que el TEE (como en el tratamiento de la obesidad) o mayor al TEE (en la rehabilitación nutricional de pacientes caquécticos).

Proteína y aminoácidos La proteína es un nutriente esencial porque el recambio corporal total de proteínas, un proceso continuo de síntesis de proteínas y degradación hasta los aminoácidos que las constituyen, se relaciona con el catabolismo obligado de los aminoácidos hasta dióxido de carbono, agua, carbohidratos, amonio, urea y ácido sulfúrico. El catabolismo de los aminoácidos puede reducirse como adaptación cuando disminuye la ingestión de proteínas, pero no por debajo de cierta tasa inferior conocida como mínimo proteínico. Después del ajuste por la ineficiencia de la retención de proteína exógena, esta tasa define la ingestión dietética mínima necesaria de proteínas para mantener la homeostasis proteínica corporal total y el balance cero del nitrógeno (N). Las proteínas de interés nutricional, incluidas las que forman los tejidos con actividad metabólica del cuerpo, conocidos como masa celular corporal (BCM, *body cell mass*), representan 16% del nitrógeno (N) por peso. El músculo esquelético representa casi 80% de la BCM y 40 a 50% del peso corporal en los adultos jóvenes con peso normal. La excreción de 1 g de N del cuerpo, sobre todo como N ureico urinario, implica la pérdida de 6.25 g de proteína formada y (como la BCM es de casi 80% de agua tisular) cerca de 31 g de BCM, casi todo como tejido muscular.

La ingestión diaria de proteína más baja compatible con un balance N cero, cerca de 0.65 g/kg de peso corporal, es el requerimiento mínimo promedio de proteínas de un adulto sano. Para considerar la variabilidad interpersonal, se agregan dos desviaciones estándar para calcular la ingestión diaria mínima "segura" o "recomendada" de proteína de 0.80 g/kg de peso corporal normal. La ingestión de proteína mayor al requerimiento mínimo casi nunca tiene consecuencias, ya que los aminoácidos excesivos suelen ser fáciles de catabolizar. El consumo promedio de proteína en las sociedades saludables es cercano al doble del requerimiento mínimo promedio.

Muchas enfermedades (o su tratamiento) aumentan el requerimiento proteínico de la dieta porque 1) incrementan la pérdida de aminoácidos del cuerpo (como en la malabsorción y la pérdida de proteínas a través de exudados de heridas, fístulas o diarrea inflamatoria), lo que retira aminoácidos de la circulación (tratamiento de reemplazo renal), o 2) aumenta el catabolismo de la proteína muscular (como en el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides). Los pacientes graves con catabolismo proteínico a menudo excretan 15 g N/día o más en la orina cuando no se suministra proteína en la dieta. Este ritmo de pérdida de N implica una pérdida de $15 \times 6.25 = 94$ g de proteína muscular, equivalente a una libra (454 g) de músculo perdida cada día. La provisión generosa suficiente de proteína permite minimizar este tipo de atrofia muscular y existe un acuerdo general en que los pacientes con catabolismo de proteínas tienen un requerimiento dietético de proteína mucho mayor que el de las personas sanas. No se ha determinado la magnitud exacta del incremento, pero la recomendación más frecuente para pacientes con enfermedades con catabolismo proteínico es de 1.5 g de proteína/kg de peso corporal normal al día, cerca de la ingestión habitual de proteína de los individuos sanos en sociedades saludables.

Interacción proteína-energía La deficiencia de energía, deliberada como en el tratamiento reductor de peso, o inadvertida como ocurre a menudo en pacientes hospitalizados, aumenta la pérdida de aminoácidos del músculo e incrementa el requerimiento de proteína en la dieta. El mecanismo que explica el efecto de pérdida de proteína en la deficiencia energética difiere del que media la atrofia muscular inducida por inflamación, y no se comprende bien la interacción entre estos procesos diferentes. Sin embargo, parece que la inflamación sistémica disminuye, pero no evita el efecto ahorrador de proteína de la provisión generosa de proteínas, siempre que éstas se combinen con alguna fuente exógena de energía (p. ej., 50% del TEE). Una provisión de energía mayor de 50-70% del TEE tiene poco efecto ahorrador de proteína en esta situación y las cantidades adicionales de glucosa y el volumen de líquido necesarios para alcanzarla a menudo tienen efectos adversos.

Micronutrientes Las cantidades mínimas de nueve vitaminas hidrosolubles (vitaminas B y la vitamina C) y cuatro vitaminas liposolubles (A, D, E y K), ocho minerales (calcio, fosfato, potasio, sodio, cloro, magnesio, zinc y hierro), ácidos grasos esenciales y varios elementos traza esenciales (en particular selenio, cobre y yodo) se necesitan toda la vida para evitar enfermedades por deficiencia y la muerte. Los pacientes hospitalizados por más de unos cuantos días a menudo consumen cantidades adecuadas de alimento y los micronutrientes que aporta.

Las deficiencias evidentes de potasio, sodio, magnesio, fosfato y hierro ocurren tan a menudo en pacientes hospitalizados que es habitual la prác-

tica de vigilarlos y corregirlos. Muchos fármacos usados en la medicina de atención aguda inducen pérdida renal de potasio, magnesio o zinc que amerita aumentos adecuados en su suministro. Las pérdidas gastrointestinales por sondas de drenaje nasogástrico o pérdidas intestinales por fístulas o diarrea generan pérdidas de potasio, sodio, calcio, magnesio y zinc que se agregan al requerimiento diario normal.

Aunque menos estudiadas, y sin embargo, frecuentes, existen deficiencias subclínicas o no identificadas de calcio, zinc, vitamina D, vitamina C y quizá otros micronutrientes. Los médicos a menudo asumen que el consumo de la dieta regular del hospital protege a los pacientes de estas deficiencias. Esta suposición no está justificada cuando el estado nutricional del enfermo era limítrofe o deficiente al ingresar al hospital y persiste la insuficiencia durante toda su estancia en la institución. Estos pacientes tienen riesgo de diversas enfermedades por deficiencia de micronutrientes, además de los síntomas y discapacidad creados por la inanición continua en el hospital.

DESNUTRICIÓN PROTEÍNICA-CALÓRICA Y SUS VARIANTES

La decisión de iniciar el SNS debe justificarse con un diagnóstico nutricional bien formulado y debe definir un objetivo terapéutico explícito. Este capítulo se enfoca en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la *desnutrición proteínica-calórica* (PEM, *protein-energy malnutrition*). La PEM es la enfermedad causada por el consumo insuficiente de energía y proteína (inanición) con el agotamiento consecuente de la BCM y la grasa corporal. Las características patológicas que diferencian la PEM, que es una enfermedad, del proceso fisiológico de la inanición que conduce a ella surgen cuando la BCM ya experimenta una deficiencia lo bastante grave para afectar actividades fisiológicas específicas. Existen muchos sinónimos de la PEM simple, inducida por inanición: enfermedad por inanición, enfermedad por hambre, inanición y en fechas más recientes, desnutrición relacionada con inanición (SM, *starvation-related malnutrition*).

En condiciones normales, el cuerpo se adapta a la inanición mediante la reducción del gasto energético y la limitación del catabolismo proteínico, en parte mediante alteraciones en el metabolismo celular reguladas por hormonas y por el sistema nervioso, y en parte por reducción de su masa muscular. Estas adaptaciones permiten la supervivencia prolongada durante la inanición no letal, pero la supervivencia se logra a un costo que incluye letargo, tendencia a la hipotermia, atrofia muscular (incluidos los músculos cardiaco y respiratorios), adelgazamiento de la piel y discapacidad funcional. Es fácil detectar las características diagnósticas cardinales de la PEM en la exploración física simple: atrofia muscular generalizada y agotamiento del tejido adiposo subcutáneo. Sin embargo, con mucha frecuencia la PEM intrahospitalaria permanece sin diagnóstico, en parte por falta de conocimiento y atención de los profesionales de salud y en parte porque la PEM se superpone y a menudo se confunde con otros trastornos frecuentes que también causan atrofia muscular.

Terminología Los términos usados para describir los trastornos nutricionales a menudo son ambiguos y confusos. "Desnutrición" es un término amplio que se refiere de manera indiscriminada a la suma total de las situaciones nutricionales que dan lugar a la inanición, el proceso fisiológico de la inanición y la PEM que puede derivar de ella. Hasta que se estandarice mejor esta terminología, se sugiere que los trabajadores de la salud distingan de manera explícita entre 1) situaciones que generan un riesgo de ingestión insuficiente de nutrientes, 2) situaciones en las que en realidad hay ingestión insuficiente de nutrientes específicos y crea un riesgo discernible de desarrollar una enfermedad nutricional específica y 3) las enfermedades específicas mismas, que se enumeran más adelante.

Desnutrición relacionada con inanición (desnutrición proteínico-calórica no complicada) La PEM se diagnostica cuando la exploración física revela atrofia muscular generalizada y disminución (no siempre agotamiento) del tejido adiposo subcutáneo por consumo insuficiente o malabsorción crónico de alimento. La PEM siempre se acompaña de pérdida de peso, aunque es posible que la pérdida de peso sola no revele su gravedad total, ya que el volumen de líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*) y por tanto, el peso corporal, aumentan, a veces mucho a causa del edema. La SM es la PEM "no complicada" debida sólo a la inanición prolongada. La adaptación es un rasgo importante de la SM que aumenta la probabilidad de supervivencia al reducir el gasto energético y ralentizar el recambio proteínico del cuerpo, lo que disminuye o detiene la pérdida de proteína y grasa corporales. El riesgo de complicaciones, incluida la muerte, aumenta conforme se agrava la deficiencia de BCM. Una deficiencia de 50% de la BCM pone a los adultos jóvenes sin compromiso adicional en el límite de la supervivencia; los pacientes de mayor edad con enfermedades concomitantes tienen un riesgo aún mayor. Las personas con SM se sienten mal, carecen de fuerza, son frágiles y tienen riesgo de hipotermia. La gravedad de la SM se revela en la exploración física y en la evaluación de la fuerza y función física del paciente.

La causa principal de SM en todo el mundo es la privación involuntaria de alimento. Las causas de SM en los pacientes hospitalizados son muchas. Incluyen la privación de alimento inadvertida o indicada por el médico; depresión o sufrimiento psicológico; dolor o náusea mal controlados; alimento mal presentado y poco atractivo; barreras de comunicación; anorexia nerviosa; discapacidad física o sensorial (incluida disgeusia); candidiasis bucal, disfagia y otras dificultades mecánicas para la ingestión; obstrucción parcial del esófago, estómago o intestino; angina intestinal; y muy a menudo, combinaciones de estas causas.

Desnutrición y caquexia relacionadas con enfermedad crónica
Estos dos términos se refieren a la PEM inducida por inanición que se complica por la inflamación sistémica crónica. La desnutrición relacionada con enfermedad crónica (CDM, *chronic disease-related malnutrition*) es muy prevalente entre pacientes con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, enfermedades crónicas graves hepáticas, renales, cardiacas o pulmonares, y ciertos cánceres inflamatorios. La CDM causa y se agrava por la anorexia: una marcada renuencia a comer suficiente alimento, incluso cuando no hay barrera para hacerlo. La CDM se caracteriza por un aumento moderado en el catabolismo de proteína muscular; atrofia y debilidad musculares; fatiga y disminución de la actividad voluntaria, y adaptación alterada a la inanición, todo lo cual contribuye a un círculo vicioso que agrava la CDM. Por fortuna, la deficiencia nutricional debida al bajo ingreso (consumo de alimento insuficiente debido a anorexia) a menudo es una causa más relevante de la CDM que el aumento en la pérdida de nutrientes (aumento del catabolismo de aminoácidos y REE), lo que hace a la CDM susceptible de intervención nutricional mientras se suministra el tratamiento a la enfermedad primaria. La anorexia de la CDM inhibe menos a las personas que tenían un apetito abundante antes de la enfermedad y un fenotipo proclive a la obesidad que a las personas delgadas que solían comer poco.

Desnutrición relacionada con enfermedad aguda El término desnutrición relacionada con enfermedad aguda (ADM, *acute disease-related malnutrition*) se refiere a un ambiente metabólico-nutricional específico que genera un riesgo muy alto de PEM, no a una enfermedad existente. Un sinónimo de ADM es "enfermedad grave catabólica". La inflamación sistémica intensa que acompaña la lesión tisular grave y la septicemia causa atrofia muscular muy rápida y grave (y aumenta en grado variable el REE) en una situación en la que la ingestión voluntaria de alimento es imposible. Las personas con ADM suelen ser tratadas en la unidad de cuidados intensivos. Pueden o no tener PEM al inicio de la ADM, pero es seguro que la desarrollen en unos días o unas cuantas semanas, a menos que su enfermedad médica o quirúrgica sea tratada de manera efectiva y se proporcione el SNS apropiado.

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

Las características anatómicas cardinales de la PEM, atrofia muscular generalizada y disminución de la grasa corporal, se revelan en una exploración física apropiada, pero lo que debiera ser un diagnóstico sencillo a menudo pasa inadvertido. Esta sección explica los detalles y limitaciones del diagnóstico de PEM y la valoración de su gravedad.

Masa muscular Una vez que se atrae la atención del examinador a la atrofia muscular generalizada, es fácil de identificar y su gravedad puede determinarse casi a la primera mirada. El problema para el diagnóstico de PEM en el hospital, aparte de la simple falta de atención, es que la atrofia muscular generalizada tiene muchas causas: atrofia muscular relacionada con la edad (sarcopenia), atrofia muscular por desuso secundaria a la escasa movilidad y reposo en cama, tratamiento glucocorticoide en dosis altas, ciertas enfermedades endocrinas y enfermedades musculares primarias o neuromusculares. En realidad, la atrofia muscular es tan frecuente entre los pacientes hospitalizados que los profesionales de la salud a menudo la consideran de manera errónea como una característica usual, incluso definitoria, de la enfermedad primaria del paciente. En realidad, muy a menudo la atrofia muscular se debe a SM o CDM, al menos en parte. Por tanto, representa una *complicación* potencialmente remediable de la enfermedad primaria del paciente, más que una *característica* de ésta. Siempre

que un profesional médico detecte atrofia muscular generalizada, debe revisar la situación general del paciente e identificar cuáles son las causas posibles pertinentes; en particular, cuáles son tratables y prevenibles. La combinación de edad avanzada, atrofia muscular por desuso e inanición es muy frecuente. La edad avanzada es irreversible, pero la provisión suficiente de proteínas y energía combinada con rehabilitación física puede salvar la vida.

La atrofia muscular, sin importar cuál sea su causa, es muy peligrosa en la ADM porque los pacientes en esta situación están más cerca de la BCM limítrofe o letal. Además, su masa reducida de proteína muscular es incapaz de liberar aminoácidos a la circulación a un ritmo suficiente para cubrir la necesidad de síntesis proteínica en sitios de lesión y curación, y dentro de la reserva central de proteína para regular el proceso inmunoinflamatorio.

Tejido adiposo subcutáneo La deficiencia grave de tejido adiposo es suficiente para diagnosticar PEM, pero no es un criterio *necesario*. La epidemia moderna de obesidad ha creado una población de personas obesas con inflamación crónica e inanición cuya atrofia muscular supera a su pérdida de grasa. Una exploración física enfocada distingue con facilidad los grupos musculares de estos pacientes de la grasa subcutánea y revela su PEM moderada, a veces grave.

Volumen de ECF En condiciones normales, el volumen de ECF representa ~20% del peso corporal. La inanición crónica aumenta el volumen de ECF, en ocasiones lo suficiente para causar edema en las regiones inferiores ("edema por inanición"). Los pacientes hospitalizados con CDM a menudo tienen otros trastornos causantes de edema, incluida hipoalbuminemia con su reducción relacionada en la presión oncótica plasmática. A menos que se identifique y se corrija, el aumento en el volumen de ECF puede enmascarar el grado real de deficiencia de tejido muscular y adiposo en pacientes con PEM.

Índice de masa corporal El índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) se define como el peso corporal (kg) dividido entre el cuadrado de la talla (m^2). El BMI normal varía entre 20 y 25 kg/m^2. El BMI >25 casi siempre indica aumento de grasa corporal; el BMI <20 indica disminución de masa muscular y de grasa corporal. La supervivencia durante la inanición grave depende de las reservas de grasa y proteínas. Un BMI de 11-13 casi siempre es incompatible con la vida. Algunos lineamientos y criterios de inclusión en estudios clínicos definen la "desnutrición", en este contexto como sinónimo de PEM, como un BMI <16 o 17. Esta simplificación excesiva puede conducir a un error grave. Es cierto que un BMI de 17 es consistente con PEM, ya que la constitución corporal de tal BMI sólo puede crearse si se desecha una gran cantidad de BCM y tejido adiposo. Pero un BMI >17 no descarta la PEM. Muchos pacientes con PEM tienen BMI normal o superior al normal debido a la obesidad residual o al incremento del volumen de ECF.

BMI visual Después de cierta práctica, los clínicos pueden predecir con exactitud el BMI de pacientes sin obesidad ni edema mediante el examen de su constitución muscular. El BMI visual es útil para cuantificar y comunicar la gravedad de la PEM del paciente. Una vez adquirida, esta habilidad puede usarse para estimar la gravedad de la PEM en pacientes obesos o edematosos, en los que el BMI es poco confiable, si se enfoca la atención en su constitución muscular al mismo tiempo que se descuenta su grasa subcutánea y edema. El BMI también puede usarse para calcular el "peso corporal seco normalizado" de un paciente. El peso corporal seco normalizado de una persona de 1.75 m con BMI visual de $17 = 1.75^2 \times 17 = 52$ kg. Como los objetivos de proteína y energía se basan en el peso corporal normal, este cálculo es útil en situaciones en las que el peso corporal real es poco confiable o difícil de medir.

Valoración de laboratorio y técnica Las pruebas de laboratorio tienen tres propósitos principales en la valoración y tratamiento de la PEM.

MASA MUSCULAR La ecografía portátil es una técnica que puede ser valiosa para cuantificar la masa muscular en sitios específicos del cuerpo, pero no es necesario ni adecuado que sustituya a la evaluación inmediata y completa que el examinador realiza con los ojos, manos y mente.

INFLAMACIÓN SISTÉMICA La presencia o ausencia de inflamación sistémica distingue la SM de la CDM/caquexia. Los indicadores de laboratorio más útiles de inflamación sistémica son un valor bajo de albúmina sérica y uno elevado de proteína C reactiva. La inflamación sistémica aumenta la permeabilidad de las paredes capilares a moléculas grandes; el desplazamiento osmótico resultante aumenta el volumen del ECF. La reserva intravascular de albúmina se redistribuye en este volumen más grande, lo que reduce su concentración sérica. También es probable que contribuya el catabolismo de la albúmina aumentado. La atrofia muscular y la deficiencia proteínica en la dieta perpetúan la hipoalbuminemia inducida por la inflamación, ya que la proteína muscular y la dieta proporcionan los aminoácidos necesarios para la síntesis hepática de albúmina.

A menudo se dice que la hipoalbuminemia indica o diagnostica la "desnutrición". Esto es incorrecto. La hipoalbuminemia indica la presencia de inflamación sistémica, que al inducir anorexia y aumentar el catabolismo proteínico, genera un alto riesgo de que se desarrolle PEM, pero la PEM puede existir o no en ese momento. La hipoalbuminemia no mejorará mientras persista la inflamación sistémica, incluso con la terapia nutricional óptima prolongada. Una vez que la inflamación sistémica ceda, se necesitarán varias semanas de nutrición óptima para que la concentración sérica de albúmina se normalice.

INTENSIDAD DEL CATABOLISMO PROTEÍNICO El rasgo definitorio de la enfermedad con catabolismo de proteínas (como ocurre en forma más intensa en la ADM, aunque también en la CDM) es el aumento del catabolismo de aminoácidos musculares. Las situaciones que aumentan la pérdida de proteína corporal pueden identificarse con la medición del ritmo de pérdida de N corporal. La mayor parte del N sale del cuerpo en la orina (casi todo en la urea, amonio y creatinina), las heces, piel y otras vías menores. Por lo general, el N total no se mide en laboratorios hospitalarios, pero siempre puede medirse la urea urinaria. En condiciones normales, la urea representa cerca de 85% del N urinario. Existen fórmulas que calculan la pérdida total de N sólo a partir de la excreción urinaria de urea en 24 h. Una fórmula validada reciente calcula la pérdida diaria total de N (g) como g N en urea urinaria/0.85 + 2.

El catabolismo neto de la proteína muscular sigue una cinética aproximada de primer orden ("degradación"), de manera que el ritmo de pérdida de N del músculo es proporcional a la cantidad total existente de N disponible que puede perderse. Los pacientes con atrofia muscular y catabolismo proteínico pierden menos N corporal por día en cantidades absolutas que las personas con catabolismo semejante y masa muscular normal, aunque de cualquier manera tienen mayor riesgo de sucumbir a su enfermedad grave. La interpretación del ritmo de pérdida de N del paciente debe evaluarse en el contexto de la masa muscular existente.

Valoración nutricional instrumental Muchos instrumentos de valoración nutricional declaran que identifican la "desnutrición" mediante la enumeración y suma de una lista de factores de riesgo, resultados de laboratorio y hallazgos físicos. Estas herramientas a menudo tienen dificultades por la ambigüedad en el significado pretendido de la "desnutrición" y no distinguen entre la detección y el diagnóstico. El diagnóstico es el proceso de identificación de una entidad patológica conocida en un paciente particular, por ejemplo SM o CDM, luego de considerar los antecedentes médicos del sujeto, los hallazgos pertinentes de la exploración física y los reportes de laboratorio o de imágenes. El diagnóstico también implica una estimación de la probabilidad de que dicho diagnóstico sea correcto y un juicio sobre su gravedad. En contraste, la detección es la aplicación de una prueba que identifica a las personas con riesgo lo bastante alto de cierta enfermedad para ameritar la aplicación de procedimientos definitivos a fin de establecer o descartar el diagnóstico, o que identifica a los individuos con riesgo suficiente de desarrollar la enfermedad para ameritar intervenciones preventivas. Las herramientas de detección y los factores predictivos de riesgo son útiles, pero es un error confundirlos con un diagnóstico clínico.

Valoración global subjetiva El instrumento formal mejor validado y más útil para diagnosticar SM y CDM (y juzgar su gravedad) sin mover al paciente es la valoración global subjetiva. Con este método, el examinador refleja la totalidad de 1) los antecedentes del paciente (evidencia de consumo insuficiente de alimento, pérdida de peso y presencia de factores, como enfermedad gastrointestinal e inflamación sistémica, que son predictivos sustanciales de la capacidad disminuida para ingerir alimento suficiente); 2) composición corporal actual del paciente (masa muscular, grasa subcutánea y volumen del ECF), y 3) su estado funcional (fuerza y movilidad). Luego se toma un momento para formar un juicio intuitivo sobre si el paciente A) no tiene SM ni CDM; B) si está en la zona indeterminada de la SM o CDM posible o leve o C) definitivamente tiene SM o CDM. También se llega a una conclusión sobre la urgencia con la que se requiere una intervención nutricional.

APOYO NUTRICIONAL ESPECIALIZADO

Apoyo nutricional voluntario optimizado Cuando es factible, esta es la estrategia de elección porque incluye y le da el poder al paciente, alienta la movilización y reacondicionamiento, es consistente con los objetivos de la medicina centrada en el paciente y está libre de riesgos. Su desventaja es que requiere mucho tiempo, es laboriosa y demanda interés y atención en las necesidades específicas de los pacientes individuales.

Nutrición enteral Es la nutrición suministrada a través de una sonda de alimentación colocada por la nariz hasta el estómago o más allá, en el duodeno, mediante un mini procedimiento quirúrgico en el que se introduce la sonda de alimentación a través de la pared abdominal en el estómago o un sitio más distal en el yeyuno mediante un endoscopio, o en una cirugía abierta para llegar al estómago o al intestino delgado. La EN es el tratamiento de elección cuando la nutrición voluntaria optimizada es imposible o falló. Es relativamente sencilla, segura, barata y mantiene las funciones digestivas, de absorción y de barrera inmunitaria del tubo digestivo. La EN permite administrar cantidades exactas conocidas de nutrientes, las sondas de alimentación flexibles de pequeño calibre hacen que la colocación sea fácil y aceptable para la mayoría de los pacientes. Las bombas de infusión a un ritmo constante aumentan la confiabilidad del suministro de nutrientes. Los pacientes son candidatos para EN cuando la nutrición voluntaria optimizada no es posible o fracasó, y si la función del tubo digestivo es adecuada y es posible establecer el acceso.

Productos para EN Las formas más frecuentes de EN son fórmulas comerciales con composiciones definidas.

FÓRMULAS POLIMÉRICAS ESTÁNDAR Son las fuentes más usuales de EN. Están disponibles en una gran variedad de formatos que casi siempre cumplen los requerimientos nutricionales de una persona sana normal. Los carbohidratos proporcionan la mayor parte de la energía. Las proteínas (de caseína, suero de leche o soya) se encuentran intactas y requieren enzimas pancreáticas normales para la digestión y absorción. Estos productos son isotónicos o casi isotónicos, y proporcionan entre 1 000 y 2 000 kcal y 50-70 g de proteína por litro.

FÓRMULAS POLIMÉRICAS CON FIBRA La adición de fibra dietética a las fórmulas a veces mejora la función intestinal y la tolerancia a la alimentación. Las fibras fermentables (solubles), como la pectina y el guar, son metabolizadas por las bacterias colónicas, lo que genera ácidos grasos de cadena corta que son sustrato energético para los colonocitos. Las fibras no fermentables (insolubles) aumentan el volumen fecal, mejoran la peristalsis y pueden mejorar la diarrea.

FÓRMULAS ELEMENTALES Y SEMIELEMENTALES Los macronutrientes de estas fórmulas están hidrolizados de manera parcial o completa. Están diseñadas sobre todo para pacientes con mala digestión y malabsorción ya conocidas, aunque a veces se usan en forma empírica en personas que mantuvieron un reposo intestinal prolongado o que están graves, pero sin evidencia sólida de su superioridad; también se usan cuando el paciente no tolera la fórmula polimérica estándar.

FÓRMULAS REFORZADORAS INMUNITARIAS (IEF, *IMMUNE-ENHANCING FORMULAS*) Además de proporcionar macronutrientes y cantidades convencionales de micronutrientes, las IEF contienen grandes cantidades de ciertos nutrientes diseñados para modular de manera favorable la respuesta inmunitaria: en particular arginina y ácidos grasos n-3, pero también diversas combinaciones de glutamina, nucleótidos y antioxidantes. Es difícil valorar las IEF porque hay muchas formulaciones distintas en el mercado y las poblaciones de pacientes estudiados son muy heterogéneas. Los estudios clínicos con IEF perioperatorias en pacientes que se someten a cirugía gastrointestinal electiva y en personas con lesión cerebral traumática aportan evidencia adecuada de su beneficio. Todavía no se demuestra el beneficio de las IEF en otros tipos de enfermedades graves.

FÓRMULAS ENRIQUECIDAS EN PROTEÍNAS La mayoría de las fórmulas de EN aportan calorías y proteína en una proporción adecuada para una persona sana, mientras que las fórmulas enriquecidas en proteínas aportan cerca de 90 g de proteína y 1 000 kcal/L. En un principio se comercializaron para cubrir el mayor requerimiento de proteínas relacionado con la nutrición hipocalórica en pacientes obesos; ahora estos productos se usan cada vez más para proporcionar una cantidad generosa de proteínas sin calorías excesivas a los pacientes con catabolismo proteínico.

OTRAS FÓRMULAS Existe una amplia variedad de productos de EN para enfermedades específicas en pacientes con diabetes o enfermedad hepática, renal o pulmonar. Los detalles y evidencia relacionados con estos productos escapan al alcance de este capítulo.

Nutrición parenteral Suministra un régimen nutricional completo en forma directa a la corriente sanguínea en forma de aminoácidos cristalinos, glucosa, emulsiones de triglicéridos, minerales (calcio, fosfato, magnesio y zinc), electrólitos y micronutrientes. Debido a su elevada osmolaridad (>1 200 mOsm/L) y su volumen a menudo alto, la PN se infunde en una vena central en los adultos. Existen mezclas para PN listas para usar que por lo general contienen 4-7% de aminoácidos hídricos y 20-25% de glucosa (con o sin electrólitos), están disponibles en bolsas de dos cámaras (aminoácidos y glucosa) o de tres cámaras (aminoácidos, glucosa y lípidos) mezcladas con vitaminas, minerales traza y electrólitos que se agregan justo antes de la infusión. Aunque son convenientes y rentables, estos productos tienen una composición fija de nutrientes, por lo que se dosifican según el volumen requerido para cubrir las necesidades calóricas. En algunas situaciones, en particular en la ADM, se justifica una estrategia más costosa que usa un mezclador estéril controlado por computadora para producir combinaciones de aminoácidos y glucosa que cumplen los requerimientos exactos de proteína y energía de pacientes individuales.

Por ejemplo, 1 litro de mezcla estándar lista para usar de aminoácidos al 5% y glucosa al 25% aporta 50 g de aminoácidos (equivalente a 41.5 g de sustrato proteínico) y 1 000 kcal; el uso de esta solución para cubrir el requerimiento de 1.5-2.0 g/kg de proteína en un paciente de 70 kg con enfermedad aguda necesita la infusión de 2.5-3.4 L de líquido y una cantidad quizá excesiva de energía (2 500-3 300 kcal). Cuando un paciente tiene una reserva apropiada de grasa, la evidencia clínica apoya cada vez más la seguridad y eficacia de la nutrición alta en proteína e hipocalórica moderada en la ADM. Una mezcladora estéril puede producir una receta exacta apropiada para un paciente así. Por ejemplo, un litro de mezcla de 600 mL de aminoácidos al 15%, 300 mL de glucosa al 70% y 100 mL de mezcla de electrólitos y micronutrientes contiene 90 g de aminoácidos (equivalente a 75 g de sustrato proteínico) y 1 020 kcal (1 g de aminoácidos hidratados mezclados aporta 3.3 kcal; 1 g de glucosa aporta 3.4 kcal; 1 g de emulsión lipídica aporta ~10 kcal). Cuando se usa una mezcladora, el requerimiento elevado de proteína de este paciente puede cubrirse con menos volumen y se evita el suministro excesivo de calorías.

Aminoácidos La síntesis de proteínas requiere 21 aminoácidos α, nueve de los cuales son esenciales y 11 son no esenciales porque se sintetizan con facilidad a partir de un aminoácido esencial (metionina o fenilalanina), o de los precursores carbohidratos muy accesibles y los grupos amino aportados por la reserva corporal abundante de aminoácidos no esenciales con interconversión rápida. Un aminoácido, la arginina, es esencial en ciertas condiciones. Las mezclas de aminoácidos para PN varían un poco, pero todas ellas aportan cantidades apropiadas de aminoácidos esenciales y arginina, al tiempo que compensan su falta de glutamina (y en ocasiones de glutamato o aspartato) al incluir grandes cantidades de glicina y otros aminoácidos no esenciales. La contribución específica de cada aminoácido no esencial a una mezcla nutricional es menos importante que la cantidad total de N no esencial que aporta. El estado hidratado de los aminoácidos libres en la PN reduce su densidad calórica de 4.0 a 3.3 kcal/g y reduce en 17% la cantidad de sustrato proteínico que proporcionan. Por ejemplo, 100 g de aminoácidos mezclados libres proporcionan 83 g de sustrato proteínico y 340 kcal.

Carbohidratos y lípidos El carbohidrato de la PN es glucosa monohidratada (3.4 kcal/g). Las emulsiones de lípidos aportan calorías y los aminoácidos esenciales n-6 y n-3. Las emulsiones lipídicas habituales se basan sólo en aceite de soya, pero se están cambiando por emulsiones mixtas que incluyen triglicéridos de cadena mediana, ácidos grasos n-9 monoinsaturados y ácidos grasos n-3. Se cuenta con emulsiones de aceite de soya puro; una mezcla con 80% de aceite de oliva y 20% de aceite de soya; y una mezcla de 30% de aceite de soya, 30% de triglicéridos de cadena mediana, 25% de aceite de oliva y 15% de aceite de pescado. Las emulsiones de lípidos complejas están más enriquecidas con ácidos grasos n-3 y menos ácidos grasos poliinsaturados n-6 que el aceite de soya, que es más proclive a la peroxidación de lípidos y podría promover la formación de los derivados proinflamatorios n-6. Como regla general, el ritmo de infusión de lípidos no debe ser mayor de 8 g/h (para un paciente de 70 kg) o 175 g (1 925 kcal) al día.

Minerales, micronutrientes y elementos traza Las concentraciones predeterminadas de electrólitos, minerales y micronutrientes en las

 soluciones para PN están diseñadas para cubrir los requerimientos normales y se ajustan para cubrir los requerimientos a menudo anormales y cambiantes de los pacientes individuales. Como son inestables, las mezclas multivitamínicas se inyectan en las bolsas de PN justo antes de entregarlas para su administración. Los requerimientos de vitaminas hidrosolubles son mayores que los requerimientos orales estándar porque los pacientes hospitalizados a menudo tienen deficiencias vitamínicas o mayores requerimientos, y porque la administración intravenosa de vitaminas aumenta las pérdidas urinarias. La vitamina C se degrada en forma espontánea en las soluciones de PN, incluso cuando se protegen de la luz. La cantidad de vitamina D en los productos intravenosos de vitaminas es insuficiente. Las sales de hierro son incompatibles con la mayoría de las soluciones para PN.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Indicaciones, selección y provisión de apoyo nutricional especializado

El SNS es complicado, y la cantidad y calidad de la evidencia clínica que respalda sus distintos usos son limitadas. Aun así, las enfermedades causadas por desnutrición son muy prevalentes; agravan los resultados clínicos, y son prevenibles y tratables. Los médicos tienen la responsabilidad de prevenir, diagnosticar y tratar estas enfermedades, y realizan su labor en forma apropiada cuando tienen la guía de un conocimiento sólido de los principios nutricionales, observación astuta, razonamiento clínico riguroso y colaboración con nutriólogos y farmacéuticos clínicos especializados.

La mayoría de los pacientes hospitalizados no requiere SNS. Muchos de ellos mejoran con el tratamiento apropiado de su enfermedad primaria. Otros tienen una enfermedad terminal cuya evolución en declive no se detendrá con el SNS. Los pacientes que no pueden comer suficiente alimento del hospital y que tienen o están en riesgo de SM o CDM son prospectos para el soporte nutricional voluntario optimizado. Cuando esta estrategia es insuficiente o falla, se consideran los puntos a favor y en contra del SNS invasivo. La decisión de suministrar u omitir EN o PN se basa en una síntesis de cuatro factores: 1) la confirmación de que es probable que la ingestión de nutrientes sea insuficiente por muchos días; 2) el paciente tiene atrofia muscular importante (por cualquier causa) o agotamiento adiposo; 3) las necesidades nutricionales del sujeto son altas (como en la diarrea inflamatoria, fístulas enterocutáneas, exudados o un estado catabólico de proteínas marcado), y 4) el juicio razonado de que el SNS es un prospecto razonable para mejorar el resultado clínico o la calidad de vida del paciente. Cuando la persona ya tiene PEM (y es probable que el tratamiento mejore su bienestar y resultado clínico), la decisión se inclina en favor de la intervención. Es importante hacer un diagnóstico formal y documentar la PEM y sus variantes. El diagnóstico formal enfoca la atención en la urgencia de la situación y guía la selección, composición y urgencia del tratamiento nutricional.

TRATAMIENTO CON EN

La EN está indicada cuando los pacientes no pueden ingerir alimento suficiente y es improbable que lo hagan por mucho tiempo, su tubo digestivo es funcional y accesible, y la nutrición voluntaria optimizada es imposible o insuficiente para cubrir las necesidades nutricionales del sujeto. La EN se usa más a menudo en casos con alteración del estado de conciencia, disfagia grave, disfunción grave u obstrucción del tubo digestivo superior, necesidad de ventilación mecánica y enfermedad grave en general. Además, a menudo surgen situaciones en las que la ingestión voluntaria de alimento de un paciente se limita mucho por una combinación de anorexia, náusea, vómito, dolor, delirio, depresión, sufrimiento, dificultades para masticar, candidiasis no diagnosticada, alimento poco atractivo y discapacidad física y sensorial (incluida disgeusia). En estas situaciones complicadas, difíciles y cambiantes, el diagnóstico de SM o CDM debe inclinar la decisión hacia la EN.

La isquemia intestinal, la obstrucción mecánica, peritonitis y hemorragia gastrointestinal son contraindicaciones para la EN. La coagulopatía grave, várices esofágicas, ausencia de reflejo nauseoso, hipotensión, íleo adinámico, pancreatitis, diarrea, náusea y vómito no son contraindicaciones absolutas, pero aumentan el riesgo de complicaciones y reducen la probabilidad de que la EN tenga éxito para lograr su objetivo nutricional.

Inicio, evolución y monitorización La inserción de una sonda de alimentación y el suministro de EN son procedimientos médicos que requieren consentimiento informado voluntario. La alimentación por sonda nasogástrica procede cuando la función gastrointestinal es adecuada con respecto a la contractilidad gástrica (p. ej., gasto de la sonda nasogástrica <1 200 mL/día), contractilidad intestinal (ausencia de proceso patológico intraabdominal confirmado o sospechado, abdomen no distendido y ruidos intestinales detectables, aunque la *ausencia* de ruidos intestinales no es una contraindicación en sí misma), y función colónica adecuada (evacuación de heces y flatos). Después de obtener el consentimiento, y de colocar y verificar la posición correcta de la sonda apropiada (casi siempre una sonda nasogástrica para la alimentación de corto plazo), la cabecera de la cama se eleva al menos 30° y se mantiene así para reducir el riesgo de regurgitación. Se infunde una fórmula polimérica estándar, casi siempre con un ritmo inicial de 50 mL/h y se aumenta en 25 mL/h cada 4-8 h hasta alcanzar el ritmo deseado. Las fórmulas elementales se inician a un menor ritmo y se avanzan con más lentitud. La alimentación intragástrica permite usar una fórmula de osmolaridad más alta. La alimentación por bolo intragástrico es una opción (200-400 mL de solución de alimentación infundida durante 15-60 min a intervalos regulares, con verificación del contenido gástrico residual cada 4 h). La alimentación en bolo no es posible con la vía yeyunal, la cual requiere vigilancia para detección de dolor abdominal, distensión y ruidos intestinales cada 4 h.

Complicaciones y su tratamiento Las complicaciones más frecuentes de la EN son aspiración de fórmula regurgitada o vomitada, diarrea, trastornos de líquidos y electrólitos, hiperglucemia, náusea, dolor abdominal, estreñimiento y falta de logro del objetivo nutricional.

Broncoaspiración Los pacientes debilitados con retraso del vaciamiento gástrico, alteración del reflejo nauseoso y tos inefectiva tienen riesgo alto de neumonía por broncoaspiración. La broncoaspiración es muy frecuente en pacientes con ventilación mecánica. La neumonía relacionada con ventilador por lo general se debe a la aspiración de patógenos microbianos de la boca y la faringe junto a los manguitos de las sondas endotraqueal o de traqueostomía, pero la succión traqueal induce tos y regurgitación gástrica. Las medidas para prevenir la neumonía relacionada con ventilador incluyen elevación de la cabecera de la cama, higiene bucal y descontaminación gastrointestinal, algoritmos dirigidos por enfermería para el avance de la fórmula y en ocasiones, alimentación pospilórica. La EN no debe omitirse cuando hay volúmenes residuales gástricos menores de 300 a 400 mL en ausencia de otros signos de intolerancia gastrointestinal (náusea, vómito, dolor abdominal intenso, distensión abdominal). La EN continua a menudo se tolera mejor que la alimentación en bolo y es la única opción para la alimentación yeyunal.

Diarrea Es frecuente cuando hay compromiso de la función intestinal por enfermedad o fármacos (más a menudo, antibióticos de amplio espectro). Una vez que se descartan las causas infecciosas, la diarrea relacionada con EN puede controlarse con el uso de una fórmula con fibra o la adición de un antidiarreico a la fórmula. Los bloqueadores H_2 o los inhibidores de la bomba de protones pueden ayudar a reducir el volumen neto de líquido que llega al colon. La diarrea no suele afectar la absorción de macronutrientes, ya que los aminoácidos, lípidos y glucosa se absorben en su mayor parte en el intestino delgado proximal a intermedio. Como los nutrientes luminales tienen efectos tróficos en la mucosa intestinal, a menudo es apropiado persistir con la alimentación con sonda a pesar de la diarrea moderada y tolerable, incluso si requiere apoyo complementario de líquidos parenterales. Salvo en pacientes con alteración marcada de la absorción en el intestino delgado, no hay indicaciones bien establecidas para las fórmulas elementales, aunque pueden usarse en forma empírica cuando la diarrea persiste a pesar del uso de fórmulas enriquecidas con fibra y antidiarreicos.

Intolerancia gastrointestinal Los volúmenes residuales gástricos demasiado grandes, la distensión abdominal, dolor y náusea son angustiantes para los pacientes, aumentan la carga de trabajo de enfermería y retrasan la progresión de la EN. Estos problemas pueden evitarse o minimizarse si se asegura el balance hidroelectrolítico normal, se previene la hiperglucemia grave y cuando un paciente experimenta náusea, vómito o distensión abdominal, con el uso prudente de antieméti-

cos y procinéticos (y en ocasiones inhibidores de la bomba de protones) en forma regular, no sólo cuando sean necesarios. Los pacientes con gastroparesia requieren alimentación pospilórica.

Alteraciones en el volumen de líquido, electrólitos y glucosa sanguínea El propósito esencial de la EN es proporcionar macronutrientes a un ritmo apropiado. Las fórmulas de EN aportan cantidades estándar de líquido, electrólitos, minerales y micronutrientes. No están diseñadas para corregir requerimientos anormales de volumen de líquido, electrólitos y minerales, que varían mucho entre los pacientes y pueden cambiar con rapidez. En cierta medida, los requerimientos anormales de volumen de líquido pueden resolverse si se eligen fórmulas de EN con la osmolaridad adecuada, pero los pacientes con una enfermedad activa tienen requerimientos muy variables y cambiantes de líquidos, electrólitos y control de la glucosa. El estado de la glucosa sanguínea debe vigilarse con regularidad y hay que tomar medidas para mantener la homeostasis, como líquidos intravenosos, electrólitos e insulina.

Falla en el logro del objetivo nutricional A menudo la EN se retrasa o se interrumpe en los pacientes con enfermedades activas. Las razones son múltiples: pruebas diagnósticas y procedimientos (incluida diálisis), terapia física u ocupacional, una sonda obstruida o desplazada e intolerancia a la EN. Cuando la velocidad del flujo es baja, la fórmula en la punta de la sonda de alimentación puede precipitarse por el ácido gástrico y causar una oclusión. La irrigación inadecuada de la sonda, las fórmulas densas y la introducción de medicamentos sólidos mal homogeneizados también causan obstrucción de la sonda. El resultado final es el retraso en la progresión de la EN y la falta de cobertura de las necesidades nutricionales del paciente. Los periodos cortos de provisión calórica insuficiente casi nunca tienen consecuencias en pacientes con reservas adiposas adecuadas, pero la provisión deficiente de proteína es un problema grave, aunque por desgracia poco investigado. El cociente entre proteína y calorías de la mayoría de las fórmulas de EN es apropiado para personas sanas y por tanto, demasiado bajo para pacientes con requerimientos altos de proteína. Las fórmulas altas en proteína son adecuadas cuando la EN progresa con mucha lentitud o cuando la persona tiene un requerimiento alto de proteína, PEM preexistente o es obeso y se beneficiaría con la nutrición hipocalórica.

EN en la unidad de cuidados intensivos La mayoría de los pacientes graves no puede comer nada, dependen por completo del SNS. La EN tiene dos propósitos en la unidad de cuidados intensivos. El primero es cubrir los requerimientos de micronutrientes del paciente, sobre todo su requerimiento a menudo muy elevado de proteína. El segundo propósito es infundir los nutrientes en el intestino a un ritmo que mantenga la barrera intestinal y las funciones inmunitarias normales en presencia de una respuesta inflamatoria sistémica que amenaza la integridad intestinal y la función inmunitaria. Los lineamientos actuales recomiendan iniciar la EN lo más pronto posible después de la reanimación con líquidos y estabilización del paciente. El ritmo inicial es 10-20 kcal/h. Esta velocidad de suministro de EN aporta cerca de 25 g de proteína y ~500 kcal/día a los pacientes que necesitan >100 g de proteína y >1 800 kcal al día. Una vez que se instala la EN, la velocidad de administración se aumenta según la tolerancia, hasta llegar al objetivo nutricional del sujeto. Sin embargo, con mucha frecuencia la EN no alcanza la provisión de proteínas deseada, incluso después de una semana o más en la unidad de cuidados intensivos. Los productos nuevos altos en proteínas para EN pueden reducir la gravedad de esta limitación de proteína.

TRATAMIENTO CON PN

Es más costosa, requiere más recursos, conlleva más riesgos y requiere más experiencia y conocimientos que la EN. Se usa cuando está indicado el SNS invasivo y la EN es imposible, inapropiada o incapaz de cubrir las necesidades nutricionales del paciente. Los riesgos de la PN son los de la inserción y mantenimiento de un catéter venoso central (lesión traumática por la inserción, infección grave y trombosis venosa), alergia a algunos de sus componentes; anormalidades en la glucosa, electrólitos, magnesio, fosfato y balance acidobásico; los efectos adversos de los grandes volúmenes de líquidos intravenosos. La PN prolongada puede causar disfunción hepática, sobre todo cuando suministra calorías excesivas.

INICIO, EVOLUCIÓN, MONITORIZACIÓN Y SUSPENSIÓN

La PN puede iniciarse después de la reanimación hemodinámica del paciente; luego de establecer la homeostasis de la glucosa, electrólitos y acidobásica; y cuando el paciente tolere los volúmenes de líquido necesarios. En los adultos, la elevada osmolaridad de las soluciones para PN, las demandas de líquidos y la necesidad de esterilidad estricta requieren que se infunda a través de un puerto especializado en un catéter venoso central. Cada vez se favorecen más los catéteres centrales insertados por vía periférica (PICC, *peripherally inserted central catheters*), aunque limitan la vigilancia de infección por el catéter por el intercambio de alambre. Los catéteres en la vena yugular o femoral se desaconsejan porque es muy difícil mantener un vendaje seco y estéril sobre el sitio de inserción. La dosis inicial de glucosa no debe ser mayor de 200 g/día para evitar la hiperglucemia (o en pacientes susceptibles, el síndrome por realimentación). Por otra parte, la dosis completa requerida de aminoácidos puede administrarse desde el primer día (esta opción no está disponible cuando se usan soluciones para PN ya mezcladas). La dosis de glucosa se aumenta todos los días hasta que se aproxima al requerimiento energético del paciente. Las emulsiones de lípidos se agregan después de la primera semana.

La glucosa sanguínea capilar se vigila varias veces al día y se agrega insulina regular subcutánea a la mezcla de PN cuando se necesite para mantener concentraciones de glucosa sérica promedio <140 mg/100 mL y >80 mg/100 mL. La dosis de insulina regular requerida para lograr esto en un día determinado puede agregarse al día siguiente a la solución de PN. La dosis de insulina aumenta casi en forma proporcional a la dosis ascendente de glucosa. Son útiles ciertas referencias. La secreción endógena basal de insulina es de casi 30 unidades/día en personas sanas. Cuando se requiere insulina para pacientes no diabéticos sin catabolismo, 10 unidades de insulina regular cubren cerca de 100 g de glucosa infundida. Las personas con diabetes no dependiente de insulina requieren cerca de 20 unidades/100 g de glucosa. Los pacientes no catabólicos con diabetes dependiente de insulina casi siempre necesitan el doble de la dosis de insulina que usan en casa, ya que la glucosa parenteral es un secretagogo más potente de insulina que los carbohidratos orales y porque parte de la insulina se adhiere a la bolsa de infusión. Como regla general (para un paciente con peso corporal seco de 70 kg), el ritmo de infusión de glucosa no debe ser mayor de ~500 g (1 700 kcal) al día en pacientes graves, y no debe rebasar ~350 g (1 200 kcal) en los enfermos graves. Se recomiendan ritmos de infusión de glucosa incluso más bajos (p. ej., 200 g/día) si previenen o minimizan la hiperglucemia en pacientes resistentes a la insulina.

En general, los beneficios de limitar la provisión de glucosa, lípidos y volumen de líquido en la ADM justifican la nutrición hipocalórica durante las primeras 2 semanas de SNS, siempre que la deficiencia calórica se contrarreste con el suministro generoso de aminoácidos. Los lípidos a menudo se introducen después de la primera semana de PN y pueden contrarrestar las limitaciones calóricas. Las concentraciones séricas de triglicéridos se miden antes de iniciar las infusiones de lípidos para detectar la hipertrigliceridemia preexistente (casi siempre definida como >400 mg/100 mL), que es una contraindicación relativa. Pueden infundirse todos los días o dos a tres veces por semana. Con el aumento de la apreciación de los efectos adversos de la administración excesiva de glucosa, ha crecido el interés en el uso de emulsiones lipídicas como fuente de energía. En general, el ritmo de infusión de lípidos no debe ser mayor de ~50 g (500 kcal) al día en la enfermedad grave.

Vigilancia bioquímica La bioquímica sérica (urea, creatinina, electrólitos, glucosa, magnesio, fosfato, calcio y albúmina) se miden antes de iniciar la PN y se vigila a diario durante los primeros días, luego dos veces por semana o según sea necesario. Los triglicéridos séricos y las pruebas de función hepática (y a menudo la ferritina) se miden en la valoración basal y de nuevo una vez que se establece la PN para confirmar que las infusiones de lípidos son bien toleradas. El balance de N (calculado a partir de la excreción de N ureico en orina de 24 h) es útil al inicio para evaluar la gravedad del catabolismo proteínico en pacientes con CDM o ADM a fin de identificar a los pacientes que requieren una provisión mayor de aminoácidos, y durante la PN para determinar si el balance de PN del paciente mejora con el tratamiento. La ferritina sérica debe medirse cada 2 meses, aunque la duración usual de la PN intrahospitalaria es menor de esto.

Suspensión La PN se reduce en forma gradual y se suspende en cuanto el paciente pueda nutrirse de manera suficiente por vía enteral. La dosis de la PN se reduce conforme aumenta la ingestión de alimento. Como regla general, una vez que el paciente tolera la mitad a dos tercios de su requerimiento de alimento por vía enteral y no hay una barrera mecánica o de otro tipo a las mejoras adicionales en la ingestión, la PN puede suspenderse. La transición a la nutrición oral es lenta para muchos pacientes con CDM. La nutrición voluntaria optimizada es preferible a la EN invasiva para estas personas porque es segura, efectiva, fomenta el bienestar y los prepara para el egreso. Resulta tentador suspender la PN como una forma de estimular el mayor consumo de alimento, debe resistirse tal tentación. La PN no causa anorexia, su suspensión tampoco estimula el apetito. La suspensión prematura de la PN puede retrasar la progresión del paciente hasta el consumo de alimento voluntario completo, ya que causa ansiedad y recrea las condiciones de la inanición. La suspensión de la PN es más exitosa con el fomento de la actividad física, con la optimización de la nutrición voluntaria (incluso alimentos traídos de casa), con apoyo emocional y con paciencia. Por otra parte, los pacientes que están al límite de la nutrición oral adecuada a menudo se benefician con la salida del hospital, la seguridad y el placer de estar en casa y comer alimentos preparados en casa son estímulos potentes.

Limitaciones, efectos colaterales y complicaciones • **Complicaciones de los catéteres centrales** Los pacientes que reciben PN tienen mayor riesgo de infecciones sanguíneas que otras personas con catéteres venosos centrales. El riesgo se reduce con una técnica de inserción aséptica apropiada, el cuidado meticuloso del vendaje y el contar con un puerto sólo para la PN. La trombosis venosa en el brazo inducida por el catéter es una complicación infrecuente, pero importante.

Hiperglucemia La complicación metabólica más frecuente de la PN es la hiperglucemia en pacientes con resistencia a la insulina debido a diabetes mellitus no dependiente de insulina, tratamiento con dosis altas de glucocorticoides o inflamación sistémica grave; el problema se agrava con la administración de glucosa a un ritmo demasiado alto. Las concentraciones de glucosa son más fáciles de mantener <140 mg/100 mL con el menor riesgo de hipoglucemia si se infunden cantidades hipocalóricas de glucosa y si es necesario, se cubre el requerimiento de energía con lípidos intravenosos. En la ADM, los beneficios de usar la dosis más baja de insulina, hiperinsulinemia mínima y menor riesgo de hipoglucemia, casi siempre rebasan el objetivo dudoso de igualar con rapidez la provisión calórica con el gasto energético del paciente.

Hipoglucemia La hipoglucemia reactiva es infrecuente, pero puede ocurrir cuando la PN alta en glucosa y sin insulina se suspende en forma súbita. Se previene si se reduce la velocidad de infusión de la PN a 50 mL/h por 1-2 h antes de suspenderla (o de cambiarla por glucosa al 10%), o cuando la vía oral es posible, con el suministro de un bocadillo. Lo más frecuente es que la hipoglucemia ocurra cuando la intensidad del estrés metabólico del paciente (o su dosis de glucocorticoide) disminuya sin un ajuste descendente apropiado en la dosis de insulina. Este problema se evita con la medición frecuente de la glucosa capilar y la atención cuidadosa en las dosis de medicamentos y en las condiciones generales de la persona.

Hiperglucemia e hiperpotasemia artificiales Las muestras sanguíneas deben extraerse en forma cuidadosa y adecuada del PICC de puerto doble. La mezcla de la muestra incluso con una cantidad diminuta de solución de PN indica hiperglucemia e hiperpotasemia falsas, y puede llevar a un error de tratamiento. El problema se identifica cuando la concentración de glucosa sérica (y el potasio) aparente aumenta en forma súbita sin razón y el valor muy alto de glucosa no concuerda con las lecturas concurrentes de glucosa capilar.

Sobrecarga de volumen La glucosa hipertónica intravenosa estimula una respuesta de insulina mucho más intensa que la glucosa oral. La insulina es una potente hormona antinatriurética y antidiurética, potencia la retención de sodio y agua. En esta situación es probable la retención neta de líquido cuando la provisión total de líquido rebasa los 2 L/día en pacientes que no tienen grandes pérdidas gastrointestinales. El problema de la sobrecarga de volumen puede reducirse si se preparan soluciones de PN con una mezcladora, con la infusión de glucosa a un ritmo que minimice la necesidad de insulina exógena y si se evita la sobrealimentación en general. El ingreso de sodio tiene una función importante en la retención de líquido. La retención de líquido neta puede minimizarse si se limita el suministro de sodio a 20-30 mM/día (con ajuste para las pérdidas gástricas o intestinales de sodio), ya que cuando la función renal es normal y la secreción de hormona antidiurética no aumenta, las concentraciones urinarias de sodio suelen ser <10 mM/L.

Hipertrigliceridemia Esta complicación ocurre cuando la velocidad de infusión de lípidos rebasa la capacidad de eliminación de triglicéridos plasmáticos. La insuficiencia renal, septicemia, el exceso de glucosa (que estimula la lipogénesis), diabetes mellitus, dosis altas de glucocorticoides y la falla orgánica múltiple reducen la eliminación de triglicéridos. Las complicaciones posibles, pero no bien documentadas de la hipertrigliceridemia grave inducida por PN son la alteración de la respuesta inmunitaria, mayor riesgo de pancreatitis aguda y alteración hemodinámica pulmonar.

Disfunción hepática Los incrementos leves en las concentraciones de las enzimas hepáticas séricas pueden ocurrir en las 2-4 semanas siguientes al inicio de la PN, pero en la mayoría de los casos se normalizan, incluso si se continúa la PN. Aunque la disfunción hepática de relevancia clínica es frecuente en niños, no lo es en adultos, siempre que se eviten el exceso de suministro energético y el hígado graso consecuente. En ocasiones hay colestasis intrahepática después de muchas semanas de PN continua y por lo general es de origen multifactorial. La PN cíclica, en la que se infunde la PN sólo por 12 h del día, puede prevenir o reducir la gravedad de esta complicación.

PN EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Las guías actuales recomiendan iniciar la EN tan pronto el paciente grave se reanime y estabilice y se cuente con un acceso enteral. La EN se incrementa en los días siguientes para llegar al objetivo nutricional del enfermo. Si el objetivo no se ha alcanzado después de 7 a 10 días, se recomienda la PN rica en aminoácidos, sobre todo cuando persiste el catabolismo de proteínas. La PN generosa en aminoácidos (85-140 g de sustrato proteínico/día para un paciente de 70 kg) e hipocalórica (1 200-1 400 kcal/día) limita el riesgo y la gravedad de la hiperglucemia y la sobrecarga de volumen, y puede mejorar los resultados clínicos en esta situación. Las emulsiones de lípidos con base de soya deben evitarse durante la primera semana de PN en la unidad de cuidados intensivos; las emulsiones lipídicas alternativas pueden ser seguras y beneficiosas.

CONDICIONES CLÍNICAS ESPECIALES

Ancianos Además de otras fragilidades fisiológicas, los ancianos a menudo tienen atrofia muscular relacionada con la edad que se complica por la atrofia muscular por desuso. Estos factores los ponen en riesgo alto de PEM y los convierten en prospectos para el SNS temprano.

Inactividad La actividad física y la nutrición adecuada son interdependientes. La actividad física reducida disminuye el apetito y la rehabilitación física y los beneficios emocionales que conlleva restauran el optimismo y el apetito. La provisión completa de nutrientes mantendrá o normalizará muchas actividades fisiológicas en los pacientes encamados, pero no incrementa la masa muscular.

Insuficiencia renal La provisión de proteínas no debe reducirse en presencia de lesión renal, a menos que no se cuente con terapia de reemplazo renal. El suministro de proteína y vitamina C debe aumentarse cuando se usa la terapia de reemplazo renal, ya que elimina grandes cantidades de aminoácidos y vitamina C de la circulación.

Insuficiencia hepática Los pacientes con enfermedad hepática grave son prospectos para SNS porque toleran poco la inanición y a menudo ya tienen CDM cuando ingresan al hospital. El SNS debe ser generoso en calorías y sobre todo en proteína, la cual debe proporcionarse a pesar de un riesgo elevado de encefalopatía hepática. El riesgo de encefalopatía puede disminuirse con la atención cuidadosa al balance de líquido y electrólitos, y con la diseminación del suministro de proteína durante el día para adaptarse a la capacidad reducida del hígado para eliminar el amoniaco derivado de los aminoácidos.

SNS perioperatorio Los pacientes que esperan una cirugía mayor electiva se benefician con SNS preoperatorio por 7 a 10 días, si existe SM (o sobre todo CDM). Cuando es posible y se implementa en forma apropiada, la nutrición voluntaria optimizada es preferible, pero cuando un paciente ingresó al hospital, por definición su condición es semiurgente, y la EN o la PN alcanzarán el objetivo nutricional del paciente con más rapidez. El SNS preoperatorio mejora la inmunidad y reduce las complicaciones posoperatorias, pero no aumenta las concentraciones séricas de albúmina y no debe proporcionarse por más de 7 a 10 días con ese objetivo en mente. La EN o PN preoperatoria más prolongada puede conferir ligeros beneficios nutricionales adicionales, pero se contrarrestan por sus riesgos y las consecuencias de la hospitalización prolongada y el retraso de la cirugía. La operación no debe posponerse en pacientes con inanición cuya masa muscular es normal o sólo un poco disminuida, y que no tienen inflamación sistémica, ya que toleran bien incluso la cirugía mayor no complicada sin SNS preoperatorio. La urgencia de la cirugía a menudo impide el SNS preoperatorio, por lo demás indicado. La PN posoperatoria temprana suele estar indicada en estos casos, ya que tienen mayor riesgo de complicaciones posoperatorias y es muy improbable que consuman una cantidad suficiente de alimento en forma voluntaria en muchos días. Los pacientes que sólo tienen atrofia muscular leve, que no tienen inflamación sistémica ni complicaciones posoperatorias, no requieren PN posoperatoria, a menos que 1) no se logre la alimentación oral adecuada para los días 5-7 después de la operación, o 2) que haya indicaciones de que la alimentación voluntaria se retrasará más. Los indicadores de advertencia incluyen náusea o dolor mal controlado; alteración de la función gástrica, del intestino delgado o colon; desbalance de electrólitos séricos; alteración del estado mental; incapacidad para movilizarse de la cama, o sospecha de una infección en el sitio quirúrgico o una fuga anastomótica. La EN perioperatoria intensificadora inmunitaria parece reducir la morbilidad en pacientes que se someten a cirugía gastrointestinal mayor electiva.

Hierro y PN La deficiencia de hierro es frecuente en los pacientes hospitalizados con enfermedad aguda. Los factores de riesgo para deficiencia de hierro intrahospitalaria incluyen ingestión nutricional insuficiente, enfermedad gastrointestinal y extracciones sanguíneas frecuentes. La deficiencia de hierro intrahospitalaria a menudo pasa inadvertida porque la anemia relacionada con la inflamación es mucho más frecuente y aumenta las concentraciones de ferritina sérica, una proteína positiva de fase aguda. El requerimiento normal de hierro parenteral es sólo de cerca de 1 mg/día, pero como este metal es un catalizador muy activo de las reacciones oxidativas, no se incluye en las mezclas para PN. Por lo general, las concentraciones de ferritina sérica deben medirse cuando se inicie la PN y de nuevo a intervalos de casi 8 semanas. Un descenso en el volumen eritrocítico medio (incluso dentro del intervalo normal bajo) o una concentración intermedia de ferritina sérica en presencia de inflamación sistémica es muy sugestiva de deficiencia de hierro. Debe indicarse el hierro intravenoso según los lineamientos estándar. También debe escribirse una orden de terminación para evitar el riesgo de sobredosis inadvertida de hierro. Hay que evitar el reemplazo de hierro durante la fase aguda de la enfermedad grave porque un aumento sustancial en la concentración sérica de hierro podría aumentar la susceptibilidad a algunas infecciones bacterianas, pero está indicado en la SM y la CDM para mejorar la anemia ferropénica y para proporcionar los beneficios no hematológicos de la nutrición con hierro suficiente.

Zinc No se considera lo suficiente que 1 litro de diarrea secretora contiene casi 12 mg de zinc. Los pacientes con fístulas intestinales o diarrea crónica de volumen elevado requieren esta cantidad de zinc aparte del requerimiento diario de 15 mg para evitar la deficiencia del mineral. El zinc puede suministrarse por vía enteral o parenteral (por su baja biodisponibilidad, 12 mg de zinc parenteral equivalen a 30 mg de zinc elemental oral).

Cáncer El SNS tiene un papel crucial en el tratamiento contra el cáncer. Muchos cánceres (sobre todo los que afectan el tubo digestivo o inducen inflamación sistémica) y la mayoría de los tratamientos contra ellos generan condiciones para inanición y a menudo causan SM o CDM. La prevención o tratamiento de estas enfermedades puede mejorar la calidad de vida de la persona y su tolerancia al tratamiento antineoplásico. Como regla general, la EN y la PN no se prescriben a pacientes que no se someten a tratamiento anticanceroso activo porque los efectos colaterales y complicaciones del SNS invasivo no se contrarrestan con una mejor evolución de la enfermedad. En algunos casos, la enfermedad tiene una progresión inexorable pero lenta, por lo que el paciente podría morir por inanición mucho antes que por el cáncer. La EN o PN suelen ser apropiadas en estos casos.

Demencia avanzada La nutrición voluntaria optimizada es la alternativa clave en esta situación y puede usarse para corregir problemas como la discapacidad y la disfagia en pacientes que muestran un placer discernible al comer. No hay evidencia de que la EN o la PN mejoren la calidad o duración de la vida de personas con demencia avanzada y con poco o nulo interés en la comida, y sus efectos colaterales y complicaciones son desagradables, a veces peligrosos.

SÍNDROME POR REALIMENTACIÓN

El síndrome por realimentación puede ocurrir en pacientes con inanición durante la primera semana de reposición nutricional, si se introducen carbohidratos con mucha rapidez. La provisión de carbohidratos estimula la secreción de insulina, que debido a su efecto antinatriurético expande el volumen del ECF cuando se suministra un exceso de sodio. El edema por realimentación puede minimizarse si se limita mucho la administración de sodio y se incrementa despacio el suministro de carbohidrato. La realimentación con carbohidrato puede estimular lo suficiente la glucosa-6-fosfato y la síntesis de glucógeno para reducir mucho las concentraciones séricas de fosfato. La realimentación mejora el REE reducido adaptador de los pacientes con SM y estimula la retención de N, la síntesis de nuevas células y la rehidratación celular. El fosfato, potasio, magnesio y zinc son frecuentes y peligrosos durante la realimentación. Su estado debe vigilarse y hay que aportar suplementos apropiados. La deficiencia aguda de tiamina es una complicación devastadora, pero prevenible, de la realimentación, incluso con soluciones de glucosa simple. Puede haber insuficiencia cardiaca izquierda en personas predispuestas. Los factores desencadenantes de la insuficiencia cardiaca izquierda son el aumento súbito del volumen intravascular por la administración de líquidos y glucosa, lo cual estimula la secreción de insulina, con la retención renal de sodio relacionada; aumenta la demanda cardiaca por el incremento del REE en un paciente con atrofia del ventrículo izquierdo y volumen por latido bajo; y deficiencias miocárdicas de potasio, fósforo o magnesio. Es posible que haya arritmias cardiacas. La realimentación puede desencadenar el beriberi húmedo en poblaciones pobres y desnutridas.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Las enfermedades macronutricionales son las mismas en todo el mundo, pero su prevalencia varía con las diferencias regionales en la prevalencia de enfermedades médicas y quirúrgicas primarias que las inducen y las dos causas más importantes de inanición: pobreza y desigualdad social. La SM limítrofe prolongada es tan frecuente en algunas partes del mundo que la Organización Mundial de la Salud acuñó el término *deficiencia energética crónica* (CED, *chronic energy deficiency*) para describirla. La CED se clasifica en tres niveles de gravedad: grado I, BMI 17.0-18.4; grado II, BMI 16.0-16.9, y grado III, BMI <16. En adultos por lo demás sanos, la CED de grados II y III se relaciona con mayor probabilidad de días de enfermedad, menor capacidad laboral, función reproductiva reducida y desempeño más pobre en la lactancia. La actividad física voluntaria disminuye en la CED grado III, que es equivalente al diagnóstico de SM.

LECTURAS ADICIONALES

Derenski K *et al.*: Parenteral nutrition basics for the clinician caring for the Adult Patient. Nutr Clin Pract 31:578, 2016.

Esuro AA, Hummell AC: Enteral formulas in nutrition support practice: Is there a better choice for your patient? Nutr Clin Pract 31:709, 2016.

Lembeck ME *et al.*: The role of intravenous fluids and enteral or parenteral nutrition in patients with life-limiting illness. Med Clin North Am 100: 1131, 2016.

McClave SA *et al.*: Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). J Parenter Enteral Nutr 40:159, 2016.

WHITE JV *et al.*: Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). J Parenter Enteral Nutr 36:275, 2012.

Sección 3 Enfermedad hepática y del árbol biliar

329 Estudio del paciente con hepatopatía

Marc G. Ghany, Jay H. Hoofnagle

El diagnóstico preciso de hepatopatía se puede establecer con la anamnesis cuidadosa, exploración física y algunas pruebas de laboratorio. En ciertas circunstancias, los estudios radiológicos son útiles o incluso diagnósticos. La biopsia hepática es aún el criterio de referencia en el estudio de la hepatopatía, pero ahora es menos necesaria para el diagnóstico que para la determinación del grado y el estadio de la enfermedad. Los métodos no invasivos para valorar el estadio pulmonar han sido cada vez más útiles y en una porción de pacientes incluso permiten evitar la biopsia. En este capítulo se presentan el diagnóstico y el tratamiento de la hepatopatía, y se revisa en forma breve la estructura y la función del hígado, así como las principales manifestaciones clínicas de la hepatopatía y la aplicación de anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio, estudios radiográficos y biopsia hepática.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL HÍGADO

El hígado es el órgano más grande del organismo, pesa entre 1 y 1.5 kg, por lo que representa de 1.5 a 2.5% de la masa corporal magra. Su tamaño y aspecto varían y normalmente se ajustan a la forma general del cuerpo (largo y estrecho o corto y ancho); se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen, por debajo de la parrilla costal derecha y apoyado sobre el diafragma, y se proyecta de modo variable en el cuadrante superior izquierdo. Es mantenido en su posición por fijaciones ligamentarias al diafragma, peritoneo, grandes vasos y órganos gastrointestinales superiores. El hígado recibe un doble aporte sanguíneo: cerca del 20% del flujo sanguíneo es sangre rica en oxígeno procedente de la arteria hepática y 80% es sangre rica en nutrimentos que proviene de la vena porta que se origina en estómago, intestino, páncreas y bazo.

Gran parte de las células del hígado son hepatocitos, que constituyen dos tercios de la masa hepática. Las restantes son células de Kupffer (miembros del sistema reticuloendotelial), células estrelladas (de Ito o almacenadoras de grasa), células endoteliales y vasos sanguíneos, células de los conductillos biliares y estructuras de soporte. Observado al microscopio de luz, el hígado aparece bien organizado en lobulillos, con áreas portales en la periferia y venas centrales en el centro de cada lobulillo. Sin embargo, en términos funcionales el hígado está organizado en ácinos que reciben sangre de la arteria hepática y de la vena porta procedente de las áreas portales o porta (zona 1), que luego fluye por los sinusoides hasta las venas hepáticas terminales (zona 3); los hepatocitos que están en el área intermedia constituyen la zona 2. La ventaja de considerar al ácino como unidad fisiológica del hígado es que ayuda a entender los patrones morfológicos de muchas enfermedades vasculares y biliares, que no se explican con la disposición lobulillar.

Las áreas portales del hígado están formadas por pequeñas venas, arterias y conductos biliares y linfáticos, organizados en un estroma formado por una matriz de soporte y pequeñas cantidades de colágeno. La sangre que fluye por las áreas portales es distribuida a través de los sinusoides, pasando de la zona 1 a la zona 3 de los ácinos y drenando en las venas hepáticas terminales ("venas centrales"). La bilis secretada fluye en sentido opuesto, en un patrón de contracorriente de la zona 3 a la zona 1. Los sinusoides están tapizados por células endoteliales únicas, las cuales tienen prominentes fenestraciones de tamaño variable, lo que permite el flujo libre de plasma pero no de elementos celulares. Por eso, el plasma puede ponerse en contacto directo con los hepatocitos en el espacio subendotelial de Disse.

Los hepatocitos tienen polaridades diferentes; el lado basolateral de éstos se alinea en el espacio de Disse y presenta en su superficie gran cantidad de microvellosidades; tiene actividad endocítica y pinocítica con captación pasiva y activa de nutrimentos, proteínas y otras moléculas. El polo apical del hepatocito forma las membranas canaliculares a través de las cuales se secretan los componentes de la bilis. Los canalículos de los hepatocitos forman una fina red, que se funde con los elementos de los conductillos biliares cerca de las áreas portales. En general, las células de Kupffer se sitúan en el interior del espacio vascular sinusoidal y representan el principal grupo de macrófagos fijos en el cuerpo. Las células estrelladas están localizadas en el espacio de Disse, pero no son prominentes a menos que estén activadas y entonces producen colágeno y matriz. Los eritrocitos se mantienen en el espacio sinusoidal en tanto que la sangre fluye por los lobulillos, pero los leucocitos pueden migrar a través de las células endoteliales o alrededor de ellas hacia el espacio de Disse y de ahí a las áreas portales, de donde pueden volver a la circulación a través del sistema linfático.

Los hepatocitos desempeñan funciones numerosas y vitales para mantener la homeostasia y la salud. Estas funciones son la síntesis de muchas de las proteínas séricas esenciales (albúmina, proteínas transportadoras, factores de coagulación, muchos factores hormonales y de crecimiento), la producción de bilis y sus transportadores (ácidos biliares, colesterol, lecitina, fosfolípidos), la regulación de los nutrimentos (glucosa, glucógeno, lípidos, colesterol, aminoácidos) y el metabolismo y conjugación de los compuestos lipófilos (bilirrubina, cationes, fármacos) para excretarlos por la bilis o la orina. Medir estas actividades para valorar la función hepática es complicado por la multiplicidad y variabilidad de estas funciones. Las pruebas de función hepática más utilizadas son las determinaciones séricas de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. La concentración sérica de bilirrubina representa una medida de la conjugación y excreción hepáticas, en tanto que las concentraciones séricas de albúmina y el tiempo de protrombina miden la síntesis de proteínas. Las alteraciones en cualesquiera de estos tres parámetros son típicas de la disfunción hepática. La insuficiencia hepática manifiesta es incompatible con la vida, y las funciones del hígado son demasiado complejas y diversas para poder ser sustituidas por una bomba mecánica, una membrana de diálisis o una infusión de una mezcla de hormonas, proteínas y factores de crecimiento.

HEPATOPATÍAS

Aunque son muchas las causas de hepatopatía **(cuadro 329-1)**, en la clínica por lo general se presentan agrupadas sólo en unos cuantos patrones, que suelen clasificarse como hepatocelulares, colestásicos (obstructivos) o mixtos. En las *enfermedades hepatocelulares* (como las hepatitis virales o la hepatopatía alcohólica) predominan lesión, inflamación y necrosis hepáticas. En las *enfermedades colestásicas* (como colelitiasis, obstrucción maligna, cirrosis biliar primaria o muchas hepatopatías inducidas por fármacos) predominan las características de inhibición del flujo biliar. En la forma mixta se observan signos de lesiones hepatocelular y colestásica (como en las formas colestásicas de la hepatitis viral y en muchos trastornos del hígado inducidos por fármacos). El patrón de inicio y la importancia de los síntomas pueden sugerir con rapidez el diagnóstico, en especial si se tienen en cuenta los principales factores de riesgo, como edad y género del paciente y sus antecedentes de exposición o de conductas de riesgo.

Los síntomas típicos de presentación de la hepatopatía son ictericia, astenia, prurito, dolor en el cuadrante superior derecho, náusea o poco apetito, distensión abdominal y hemorragia intestinal. No obstante, en la actualidad en muchos casos se establece el diagnóstico de hepatopatía antes de que se manifiesten los síntomas porque se observan alteraciones en las pruebas de bioquímica hepática realizadas como parte de la exploración física sistemática o como técnica de detección para donaciones de sangre, contratación de seguros o solicitudes de empleo. La amplia disponibilidad de pruebas hepáticas hace relativamente sencillo demostrar o descartar una lesión en el hígado, en alguien en quien se sospeche.

La valoración de los pacientes con hepatopatía debe dirigirse a: 1) establecer el diagnóstico etiológico; 2) determinar la gravedad de la enfermedad (*grado*), y 3) establecer el estadio de la enfermedad (*estadificación*). El *diagnóstico* debe centrarse en el tipo de enfermedad, por ejemplo lesión hepatocelular, colestásica o mixta, así como en el diagnóstico etiológico específico. El *estadio* se refiere a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad: activa o inactiva y leve, moderada o grave. En la *estadifica-*

CUADRO 329-1 Hepatopatías

Hiperbilirrubinemia hereditaria	**Afectación hepática en enfermedades sistémicas**
Síndrome de Gilbert	Sarcoidosis
Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II	Amiloidosis
Síndrome de Dubin-Johnson	Enfermedades por almacenamiento de glucógeno
Síndrome de Rotor	Celiaquía
Hepatitis virales	Tuberculosis
Hepatitis A	*Mycobacterium avium intracellulare*
Hepatitis B	**Síndromes colestásicos**
Hepatitis C	Colestasis posoperatoria benigna
Hepatitis D	Ictericia de la septicemia
Hepatitis E	Nutrición parenteral total: ictericia inducida
Otras (hepatitis por virus de Epstein-Barr [mononucleosis], virus del herpes, adenovirus)	Colestasis del embarazo
Hepatitis criptógena	Colangitis y colecistitis
Enfermedades hepáticas inmunitarias y autoinmunitarias	Obstrucción biliar extrahepática (cálculos, estenosis, cáncer)
Cirrosis biliar primaria	Atresia biliar
Hepatitis autoinmunitaria	Enfermedad de Caroli
Colangitis esclerosante	Criptosporidiosis
Síndromes de superposición	**Hepatopatía inducida por fármacos**
Enfermedad de injerto contra hospedador	Patrones hepatocelulares (isoniazida, acetaminofeno)
Rechazo de aloinjerto	Patrones colestásicos (metiltestosterona)
Hepatopatías genéticas	Patrones mixtos (sulfonamidas, difenilhidantoinato)
Déficit de antitripsina α_1	Esteatosis microvesicular y macrovesicular (metotrexato, fialuridina)
Hemocromatosis	**Lesión vascular**
Enfermedad de Wilson	Enfermedad venooclusiva
Colestasis intrahepática recurrente benigna	Síndrome de Budd-Chiari
Colestasis intrahepática familiar progresiva, tipos I-III	Hepatitis isquémica
Otras (galactosemia, tirosinemia, fibrosis quística, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher)	Congestión pasiva
Hepatopatía alcohólica	Trombosis de la vena porta
Hígado graso agudo	Hiperplasia nodular regenerativa
Hepatitis alcohólica aguda	**Tumoraciones**
Cirrosis de Laënnec	Carcinoma hepatocelular
Hígado graso no alcohólico	Colangiocarcinoma
Esteatosis	Adenoma
Esteatohepatitis	Hiperplasia nodular focal
Hígado graso agudo del embarazo	Tumores metastásicos
	Abscesos
	Quistes
	Hemangioma

ción se estima el momento en el curso de la evolución natural de la enfermedad, si es aguda o crónica, precoz o tardía, precirrótica, cirrótica o terminal. El objetivo de este capítulo es introducir los conceptos generales más importantes en la valoración de un paciente con hepatopatía que pueden ayudar a entender los diagnósticos que se exponen en capítulos posteriores.

ANAMNESIS

La anamnesis debe centrarse en los síntomas de la hepatopatía (su naturaleza, patrón de aparición y avance) y en los posibles factores de riesgo. Las manifestaciones de enfermedad hepática pueden ser generales, como astenia, debilidad, náusea, pérdida de apetito y malestar general, o más específicas del hígado, como ictericia, coluria, heces claras, prurito, dolor abdominal y meteorismo. Los síntomas pueden sugerir también la presencia de cirrosis, hepatopatía terminal o complicaciones de la cirrosis, como hipertensión portal. En términos generales, el conjunto de síntomas y su patrón de inicio, más que un síntoma específico, son los que orientan hacia la causa.

La fatiga es el síntoma más frecuente y característico de la hepatopatía. Se describe de forma variable como letargo, debilidad, falta de atención, malestar general, aumento de la necesidad de dormir, falta de resistencia y poca energía. La astenia en la hepatopatía generalmente aparece después de la actividad o el ejercicio y rara vez se presenta o es grave por la mañana luego de un descanso adecuado (fatiga por la tarde en lugar de matinal). La fatiga en la hepatopatía suele ser intermitente y su intensidad varía de una hora a otra y de un día a otro. En algunos pacientes no queda claro si la fatiga se debe a la enfermedad hepática o a otros problemas, como estrés, ansiedad, alteraciones del sueño o una enfermedad concurrente.

La náusea aparece en la hepatopatía más grave y puede acompañar a la fatiga o ser provocada por olores de los alimentos o por la ingestión de comidas grasosas. Puede haber vómito, pero rara vez es persistente o importante. La falta de apetito con pérdida de peso es habitual en las hepatopatías agudas, pero rara en las crónicas, excepto en la cirrosis avanzada. La diarrea es poco frecuente en la enfermedad hepática, excepto cuando hay ictericia grave, en cuyo caso la falta de ácidos biliares en el intestino puede provocar esteatorrea.

La molestia o el dolor en el cuadrante superior derecho ("dolor de hígado") aparece en muchas hepatopatías y suele estar marcado por dolor con la palpación sobre el área hepática. El dolor se origina por la distensión o irritación de la cápsula de Glisson, que rodea al hígado y tiene muchas inervaciones. El dolor intenso es más frecuente en enfermedades de la vesícula biliar, abscesos hepáticos y enfermedad venooclusiva grave, aunque algunas veces acompaña a la hepatitis aguda.

El prurito aparece con la hepatopatía aguda, de manera rápida en el caso de la ictericia obstructiva (producida por obstrucción biliar o por colestasis inducida por fármacos) y algo más tardíamente en la enfermedad hepatocelular (hepatitis aguda). También hay prurito en las hepatopatías crónicas, por lo general en las formas colestásicas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, donde muchas veces es el síntoma de presentación, incluso antes que la ictericia. No obstante, puede haber prurito en cualquier hepatopatía, en especial una vez que se ha establecido la cirrosis.

La ictericia es el síntoma fundamental de la hepatopatía y quizás el marcador más fiable de la gravedad. Los pacientes suelen referir un oscurecimiento de la orina antes de que aparezca una ictericia evidente de la esclerótica. La ictericia rara vez es detectable cuando el valor de bilirrubina es <43 μmol/L (2.5 mg/100 mL). Con la colestasis grave ocurre también depuración del color de las heces y esteatorrea. La ictericia con coluria suele indicar hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) y es típica de la anemia hemolítica y de los trastornos genéticos de la conjugación de la bilirrubina, de los que la forma benigna y más frecuente es el síndrome de Gilbert, y la más rara y grave, el síndrome de Crigler-Najjar. El síndrome de Gilbert afecta hasta 5% de la población; la ictericia es más notable después del ayuno y con el estrés.

En la anamnesis deben buscarse factores de riesgo de hepatopatía como alcohol, fármacos (incluidos plantas medicinales, píldoras anticonceptivas y medicamentos de venta sin receta), hábitos personales, actividad sexual, viajes, exposición a personas ictéricas o con otros factores de riesgo, uso de drogas inyectadas, cirugía reciente, transfusiones antiguas o recientes de sangre y hemoderivados, ocupación, exposición accidental a sangre o a agujas y antecedentes familiares de hepatopatía.

Para valorar el riesgo de hepatitis aguda, tiene particular importancia una anamnesis cuidadosa de la actividad sexual, en la que se debe incluir el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y, en los varones, los antecedentes de relaciones homosexuales. La exposición sexual es una vía frecuente de transmisión de la hepatitis B, aunque rara para la hepatitis C. También es importante el antecedente familiar de hepatitis, hepatopatía y cáncer hepático. Ocurre la transmisión maternofetal en los dos tipos de hepatitis. La transmisión vertical de la hepatitis B puede ahora prevenirse con inmunización pasiva y activa del lactante en el momento del nacimiento, aunque ahora se recomienda agregar tratamiento antiviral durante el tercer trimestre del embarazo en madres con una concentración de DNA del HBV >200 000 IU/mL. En cambio, la transmisión vertical de la hepatitis C es poco frecuente, aunque no hay un solo método confiable para evitarla. La transmisión es más común en madres que también están infectadas con VIH y, asimismo, guarda relación con el trabajo de parto prolongado y difícil, la rotura prematura de membranas y la vigilancia fetal con dispositivos internos. Los antecedentes de drogas inyectadas, incluso en un pasado remoto, son de gran importancia para valorar el riesgo de hepatitis B y C. La inyección de drogas es en la actualidad el factor de riesgo más frecuente de hepatitis C. La transfusión con sangre o hemoderivados ya no es un factor de riesgo importante para la hepatitis viral aguda. Sin embargo, las transfusiones sanguíneas recibidas antes de la introducción

de inmunoanálisis enzimáticos sensibles para los anticuerpos del virus de hepatitis C (anti-HCV, *antibody to hepatitis* C *virus*) en 1992 constituyen un factor de riesgo importante de hepatitis crónica C. Las transfusiones de sangre anteriores a 1986, cuando se introdujo la detección de anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B son también un factor de riesgo de la hepatitis B. El viaje a una región subdesarrollada del mundo, la exposición a personas con ictericia y la exposición a niños pequeños en guarderías son factores de riesgo para la hepatitis A. Los tatuajes y las perforaciones (factores de riesgo para las hepatitis B y C) y la ingestión de mariscos (factor de riesgo para la hepatitis A) se mencionan muchas veces, pero en realidad son formas poco frecuentes de exposición a las hepatitis adquiridas.

La hepatitis E es una de las causas más frecuentes de ictericia en Asia y África, pero se observa poco en los países desarrollados. En fecha reciente se describieron en países desarrollados, incluido Estados Unidos, casos de hepatitis E sin relación con viajes (*autóctonos*), y al parecer se debieron a cepas del virus de hepatitis E endémicos en ganado porcino y algunos animales salvajes (genotipos 3 y 4). Si bien algunos casos se han relacionado con el consumo de carne de cerdo, venado o jabalí cruda o mal cocida, casi todos los casos de hepatitis E surgen sin exposición identificada, sobre todo en ancianos varones sin los factores de riesgo típicos de la hepatitis viral. La infección por hepatitis E se puede tornar crónica en personas con inmunodepresión (como las que reciben trasplantes o quimioterapia, o pacientes infectados por VIH), en quienes se manifiesta con anomalías de enzimas séricas, en ausencia de marcadores de hepatitis B o C.

Los antecedentes de abuso de alcohol son importantes para valorar la causa de la hepatopatía, al igual que para planificar el tratamiento y las recomendaciones. En Estados Unidos, por ejemplo, al menos 70% de los adultos bebe algo de alcohol, aunque el consumo abundante es menos frecuente; en los estudios de población sólo 5% toma más de dos copas al día y el consumo promedio se sitúa entre 11 y 15 g. La cantidad de alcohol asociada a un incremento de la tasa de hepatopatía alcohólica probablemente sea de más de dos copas (22 a 30 g) al día en las mujeres y tres copas (33 a 45 g) en los varones. La mayoría de los pacientes con cirrosis alcohólica tiene un consumo diario mucho mayor y ha bebido en exceso durante ≥10 años antes de que apareciera la hepatopatía. Para valorar el consumo de alcohol, la anamnesis debe centrarse también en si existe abuso o dependencia. El alcoholismo se define, en general, por los patrones de comportamiento y las consecuencias del consumo de alcohol, no en función de la cantidad de alcohol ingerida. El *abuso* se define por un patrón repetitivo de consumo de alcohol que repercute en las actividades sociales, familiares, laborales o en la salud del individuo. Por su parte, la *dependencia* se define como una conducta de búsqueda de alcohol, a pesar de sus efectos adversos. Muchos alcohólicos muestran tanto dependencia como abuso y la dependencia se considera la forma más grave y avanzada de alcoholismo. Una estrategia de utilidad clínica para diagnosticar dependencia y abuso de alcohol es el cuestionario CAGE **(cuadro 329-2)**, que se recomienda aplicar en todas las anamnesis.

Los antecedentes familiares pueden ayudar a valorar la hepatopatía. Las causas familiares de enfermedad hepática son enfermedad de Wilson, hemocromatosis y déficit de α_1 antitripsina, y hepatopatías pediátricas hereditarias poco frecuentes, como colestasis intrahepática familiar, colestasis intrahepática recurrente benigna y síndrome de Alagille. La aparición de hepatopatía grave en la infancia o la adolescencia, con antecedentes familiares de enfermedad hepática o trastornos neuropsiquiátricos, debe llevar a investigar una posible enfermedad de Wilson. Antecedentes familiares de cirrosis, diabetes o insuficiencias endocrinas y la aparición de hepatopatía en la edad adulta deben sugerir hemocromatosis y obligan a investigar el estado del hierro. En los pacientes adultos con estudios anormales del hierro se justifica un genotipo del gen *HFE* para buscar las mutaciones C282Y y H63D típicas de la hemocromatosis familiar. En los niños y adolescentes con sobrecarga de hierro, es necesario buscar otras causas de hemocromatosis distintas de *HFE*. Los antecedentes familiares de enfisema deben llevar a investigar los valores de α_1 antitripsina y, si son bajos, el fenotipo del inhibidor de proteasa (Pi).

CUADRO 329-2 Cuestionario CAGE[a]

ACRÓNIMO	PREGUNTA
C	¿Ha sentido alguna vez la necesidad de dejar de beber (*Cut*)?
A	¿Le han irritado (*Annoyed*) las críticas de las personas acerca de su modo de beber?
G	¿Se ha sentido alguna vez culpable (*Guilty*) o mal por lo que bebe?
E	¿Ha necesitado tomar una copa al levantarse para calmar los nervios o para quitarse una resaca (*Eyeopener*)?

[a] Una respuesta afirmativa debe despertar sospechas sobre problemas con el alcohol y más de una es clara indicación de que existe abuso o dependencia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración física rara vez se observan signos de disfunción hepática en un paciente sin síntomas o datos de laboratorio, y pocos signos de hepatopatía son específicos de un diagnóstico. Por ello, la exploración física más que sustituir, complementa otras pruebas diagnósticas. En muchos pacientes, la exploración física es normal a menos que la enfermedad sea aguda o grave y avanzada. En cualquier caso, la exploración física es muy importante porque puede ser la primera prueba que indique insuficiencia hepática, hipertensión portal o descompensación hepática. Además, la exploración física puede revelar signos, vinculados con factores de riesgo o con enfermedades acompañantes, que apunten a un diagnóstico específico.

Los datos físicos típicos de hepatopatía son ictericia, hepatomegalia, hiperestesia hepática, esplenomegalia, hemangiomas aracniformes, eritema palmar y excoriaciones. Los signos de enfermedad avanzada son pérdida de masa muscular, ascitis, edema, dilatación de las venas abdominales, hedor hepático, asterixis, confusión mental, estupor y coma. En varones con cirrosis, en particular la relacionada con el consumo de alcohol, se identifican a veces signos de hiperestrogenemia, como ginecomastia, atrofia testicular y pérdida de la distribución capilar masculina.

La ictericia se aprecia mejor si se explora la esclerótica del ojo bajo luz natural. En individuos de piel clara el color amarillo de la piel puede ser evidente, en tanto que en los sujetos de piel oscura es posible detectar la ictericia en las mucosas debajo de la lengua. La ictericia pocas veces es detectable si la concentración sérica de bilirrubina es <43 μmol/L (2.5 mg/100 mL), aunque sí suele serlo por debajo de este valor durante el periodo de recuperación (por la unión a las proteínas y los tejidos de la bilirrubina conjugada).

Los hemangiomas aracniformes y el eritema plantar se producen tanto en la hepatopatía aguda como en la crónica; estas manifestaciones son muy notorias en las personas con cirrosis, aunque pueden aparecer en individuos normales y son frecuentes durante el embarazo. Los hemangiomas aracniformes son arteriolas superficiales y tortuosas y, a diferencia de las telangiectasias simples, en general se llenan desde el centro hacia la periferia. Aparecen sólo en brazos, cara y parte superior del torso; pueden ser pulsátiles y difíciles de detectar en individuos con piel oscura.

La hepatomegalia no es un signo muy confiable de hepatopatía por la variabilidad del tamaño y forma del hígado y las dificultades físicas para valorar el tamaño hepático por medio de percusión y palpación. La hepatomegalia evidente es típica de cirrosis, enfermedad venooclusiva, metástasis o neoplasias malignas primarias de hígado y hepatitis alcohólica. La valoración cuidadosa del borde hepático también puede mostrar dureza inusual, irregularidad en su superficie o nódulos evidentes. Quizás el dato físico más fiable en la exploración sea la hiperestesia hepática. Es importante que el médico busque con cuidado mediante comparación percusiva de los cuadrantes superiores derecho e izquierdo, molestias cuando el hígado es comprimido o tocado.

La esplenomegalia, que se presenta en muchos trastornos médicos, puede ser un signo físico sutil pero importante en la hepatopatía. La disponibilidad actual de la ecografía para la valoración esplénica permite confirmar el dato físico.

Los signos de hepatopatía avanzada son pérdida de masa muscular y de peso, así como hepatomegalia, hematomas, ascitis y edema. La ascitis se aprecia mejor cuando se intenta detectar la matidez cambiante por medio de percusión. La ecografía permite confirmar la ascitis en los casos dudosos. Los edemas periféricos pueden aparecer con o sin ascitis. En los pacientes con hepatopatía avanzada otros factores que contribuyen con frecuencia al edema son hipoalbuminemia, insuficiencia venosa, insuficiencia cardiaca y fármacos.

La insuficiencia hepática se define como la aparición de signos y síntomas de encefalopatía hepática en la persona con hepatopatía aguda o crónica grave. El primer signo de encefalopatía puede ser sutil e inespecífico: cambios en el patrón de sueño, modificaciones de la personalidad, irritabilidad y torpeza mental. Después aparecen confusión, desorientación, estupor y, finalmente, coma. En la insuficiencia hepática aguda puede haber hiperexcitabilidad y manía. Los datos físicos comprenden asterixis y temblor involuntario del cuerpo y la lengua. El *hedor hepático* hace referencia a un olor un poco dulce y amoniacal que es frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática, en especial si hay un cortocircuito portal-veno-

so o sangre alrededor del hígado. Es necesario excluir otras causas de coma y desorientación, en especial desequilibrios electrolíticos, empleo de sedantes e insuficiencia respiratoria o renal. La aparición de encefalopatía hepática durante la hepatitis aguda es el principal criterio para el diagnóstico de hepatitis fulminante e indica un pronóstico desfavorable. En la hepatopatía crónica, la encefalopatía suele ser desencadenada por una complicación médica, como hemorragia de tubo digestivo, diuresis excesiva, uremia, deshidratación, desequilibrio electrolítico, infección, estreñimiento o empleo de analgésicos narcóticos.

Una medida útil en la encefalopatía hepática es hacer un examen cuidadoso del estado mental y utilizar una prueba de formación de series, que consiste en una serie de 25 círculos numerados que el paciente debe conectar entre sí lo más rápido posible con un lápiz. En condiciones normales, la prueba se realiza en 15 a 30 s y se prolonga en forma considerable en pacientes con encefalopatía hepática precoz. Otras pruebas son dibujar objetos abstractos o comparar una firma con otras previas. Estudios más complejos, por ejemplo la electroencefalografía y los potenciales evocados visuales permiten detectar formas leves de encefalopatía, pero pocas veces son de utilidad clínica.

Otros signos de hepatopatía avanzada son hernia umbilical por ascitis, venas prominentes en el abdomen y *cabeza de medusa*, que son venas colaterales que se irradian desde el ombligo como consecuencia de la recanalización de la vena umbilical. En los pacientes con cirrosis a veces se observa ensanchamiento de la presión diferencial y signos de circulación hiperdinámica como consecuencia de retención de líquido y sodio, aumento del gasto cardiaco y reducción de las resistencias periféricas. Las personas con cirrosis e hipertensión portal prolongadas son propensas a padecer el síndrome hepatopulmonar, definido por la tríada de hepatopatía, hipoxemia y cortocircuitos arteriovenosos pulmonares. Este síndrome se caracteriza por platipnea y ortodesoxia, que representan disnea y desaturación de oxígeno que, de manera paradójica, se presentan cuando el sujeto asume la posición erecta. La medición de la saturación de oxígeno por medio de oximetría de pulso constituye una prueba confiable de la presencia de síndrome hepatopulmonar.

En la hepatopatía son frecuentes diversos trastornos y cambios cutáneos. La hiperpigmentación es típica en las enfermedades colestásicas crónicas avanzadas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante. En estos mismos trastornos, como consecuencia de la retención y el incremento de los valores séricos de lípidos y colesterol se producen xantelasma y xantomas del tendón. En la hemocromatosis, si los valores de hierro permanecen altos durante un periodo prolongado se produce también una pigmentación gris pizarra. Las vasculitis mucocutáneas con púrpura palpable, en especial de las extremidades inferiores, son típicas de la crioglobulinemia de la hepatitis C crónica, pero también pueden ocurrir en la hepatitis B crónica.

Algunos signos físicos apuntan a hepatopatías específicas. Los anillos de Kayser-Fleischer se producen en la enfermedad de Wilson y consisten en un pigmento de cobre color dorado-marrón que se deposita en la membrana de Descemet en la periferia de la córnea; se observa mejor con lámpara de hendidura. La contractura de Dupuytren y el crecimiento de la parótida sugieren alcoholismo crónico y hepatopatía alcohólica. En el hígado metastásico o en el carcinoma hepatocelular primario, los síntomas de caquexia y consunción pueden ser notables, al igual que una hepatomegalia dura o un soplo hepático.

DIAGNÓSTICO DE HEPATOPATÍA

En el **cuadro 329-3** se muestran las causas principales de hepatopatía y los signos diagnósticos básicos, y en la **figura 329-1**, un algoritmo para la valoración del paciente en quien se sospecha enfermedad del hígado. Aspectos específicos del diagnóstico se exponen en capítulos posteriores. Las causas más frecuentes de hepatopatía aguda son hepatitis viral (en particular A, B y C), lesión hepática inducida por fármacos, colangitis y hepatopatía alcohólica. Por lo común es necesaria la biopsia de hígado para el diagnóstico y tratamiento de hepatopatía aguda, y las excepciones son situaciones en que no hay certeza del diagnóstico, a pesar de estudios clínicos y de laboratorio. La biopsia de hígado ayuda a establecer el diagnóstico de hepatopatía inducida por fármacos y hepatitis alcohólica aguda.

Las causas más frecuentes de hepatopatía crónica, en orden general de frecuencia, son hepatitis C crónica, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis B crónica, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis y enfermedad de Wilson. El virus de hepatitis E es una causa rara de hepatitis crónica y los casos surgen más a menudo en personas con inmunodeficiencia o inmunodepresión. Para casi ninguna hepatopatía se han elaborado criterios diagnósticos estrictos, pero la biopsia de hígado puede asumir enorme

CUADRO 329-3 Pruebas diagnósticas importantes en las hepatopatías más frecuentes

ENFERMEDAD	PRUEBA DIAGNÓSTICA
Hepatitis A	IgM anti-HAV
Hepatitis B	
Aguda	HBsAg e IgM anti-HBc
Crónica	HBsAg y HBeAg y/o DNA de HBV
Hepatitis C	Anti-HCV y RNA de HCV
Hepatitis D (delta)	HBsAg y anti-HDV
Hepatitis E	IgM anti-HEV y RNA de HVE
Hepatitis autoinmunitaria	ANA o SMA, valores altos de IgG e histología compatible
Cirrosis biliar primaria	Anticuerpos antimitocondriales, valores de IgM altos e histología compatible
Colangitis esclerosante primaria	P-ANCA, colangiografía
Hepatopatía inducida por fármacos	Antecedente de ingestión de fármacos
Hepatopatía alcohólica	Antecedente de consumo excesivo de alcohol e histología compatible
Esteatohepatitis no alcohólica	Datos ecográficos o de CT de hígado graso e histología compatible
Enfermedad por déficit de α_1 antitripsina	Valores reducidos de α_1 antitripsina, fenotipos PiZZ o PiSZ
Enfermedad de Wilson	Disminución de ceruloplasmina sérica y aumento del cobre hepático
Hemocromatosis	Aumento de la saturación de hierro y la ferritina sérica; pruebas genéticas de mutaciones del gen *HFE*
Cáncer hepatocelular	Valor de fetoproteína α (> 500 ng/mL); tumoración en ecografía o CT

HAV, HBV, HCV, HDV, HEV: virus de las hepatitis A, B, C, D o E; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc, anticuerpo contra antígeno central de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; ANA, anticuerpos antinucleares; SMA, anticuerpos contra músculo liso (*smooth-muscle antibody*); P-ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear.

importancia en el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica y alcohólica y enfermedad de Wilson (en este último caso, medir en forma cuantitativa el nivel de cobre en hígado).

Pruebas de laboratorio El diagnóstico de hepatopatía se facilita en gran medida con las pruebas sensibles y fiables de función y lesión hepáticas disponibles en la actualidad. Una típica batería de pruebas sanguíneas utilizada como valoración inicial de hepatopatía es la determinación de los valores de alanina y aspartato aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total, albúmina y tiempo de protrombina. En general, el patrón de las anomalías apunta a una enfermedad hepática hepatocelular o colestásica y ayuda a decidir si la alteración es aguda o crónica y si hay cirrosis e insuficiencia hepática. Con base en estos resultados se pueden solicitar otras pruebas diagnósticas. Otras pruebas de laboratorio de gran utilidad son determinación de *glutamiltranspeptidasa* γ, para establecer si los incrementos de la fosfatasa alcalina se deben a hepatopatía; serología de hepatitis, para definir el tipo de hepatitis viral, y marcadores autoinmunitarios, para diagnosticar cirrosis biliar primaria (anticuerpo a*ntimitocondrial*), colangitis esclerosante (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear) y hepatitis autoinmunitaria (anticuerpos antinucleares, contra músculo liso y antimicrosomas hepáticos-renales). En el **cuadro 329-3** se enumeran las alteraciones de laboratorio y hepatopatías frecuentes.

En el capítulo 330 se resume el uso e interpretación de las pruebas de función hepática.

Diagnóstico por estudios de imagen Se han logrado grandes adelantos en la visualización del hígado, aunque ningún método es tan exacto para demostrar una cirrosis subyacente. De las muchas modalidades para visualizar el hígado, la ecografía, tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) e imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonan-*

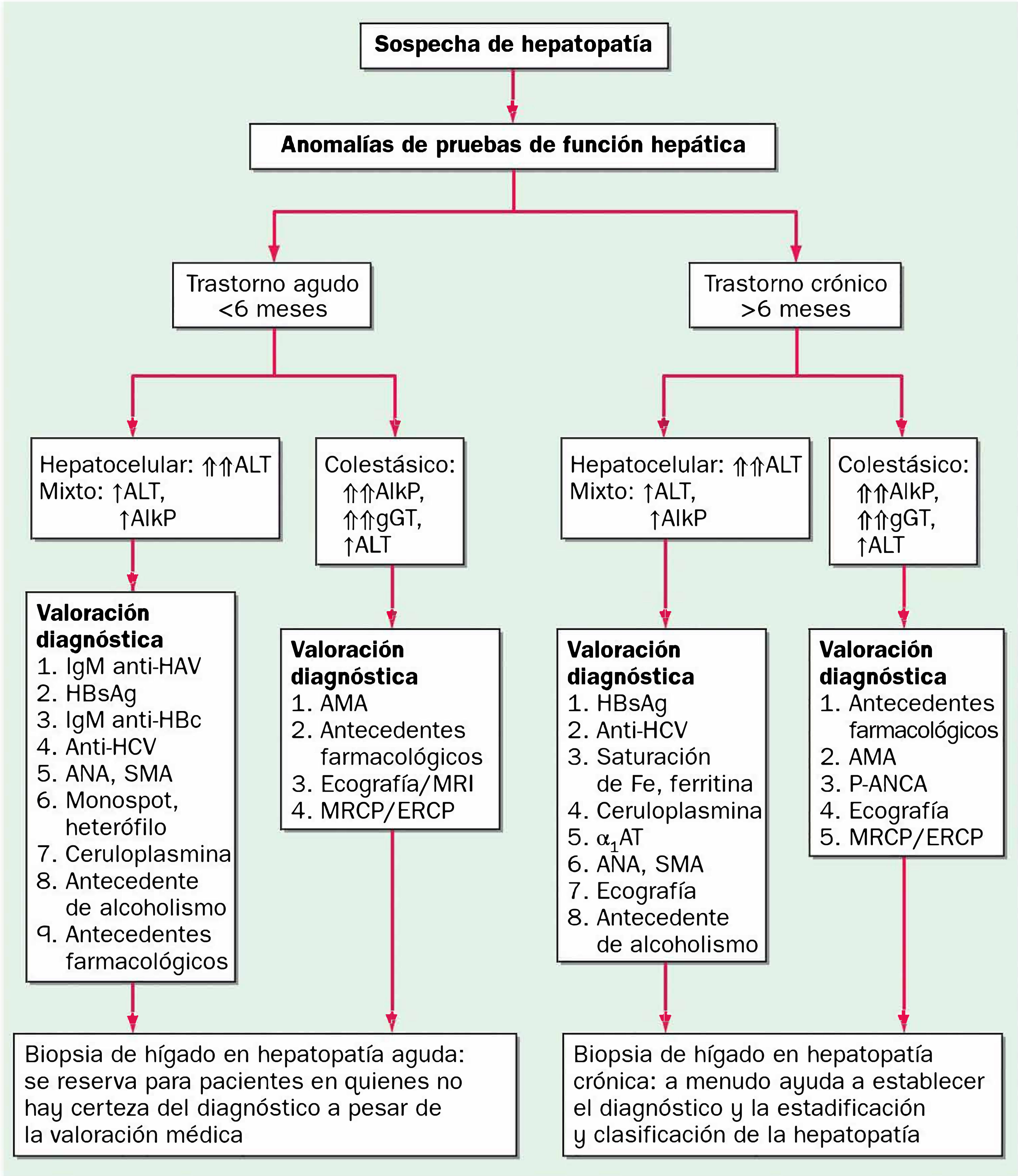


FIGURA 329-1 Algoritmo para valorar resultados anormales de las pruebas de la función hepática. En caso de sospechar hepatopatía, una estrategia adecuada para la valoración sería la práctica inicial de las pruebas habituales de función hepática, como cuantificaciones séricas de bilirrubina, albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (AlkP, *alkaline phosphatase*). Los resultados obtenidos (complementados a veces con la medición de la glutamiltranspeptidasa γ; gGT) determinarán si el perfil de las anomalías es hepatocelular, colestásico o mixto. Además, la duración de los síntomas o las anomalías indicará si la enfermedad es aguda o crónica. Si el trastorno es agudo y si los datos de anamnesis, métodos de laboratorio y estudios de imagen no orientan el diagnóstico, convendrá realizar biopsia de hígado para definir el diagnóstico. Si es crónica, la biopsia de hígado será útil no sólo para el diagnóstico, sino para estadificar la actividad y el estado de evolución de la enfermedad. Esta estrategia se aplica en general a personas sin deficiencias inmunitarias. En caso de pacientes infectados de VIH o que recibieron un trasplante de médula ósea u órgano sólido, la valoración diagnóstica debe incluir la búsqueda de infecciones por microorganismos oportunistas (p. ej., adenovirus, citomegalovirus, *Coccidioides* y virus de la hepatitis E) y también trastornos vasculares inmunitarios (enfermedad venooclusiva, enfermedad de rechazo de injerto contra hospedador). HAV, HCV: virus de hepatitis A o C; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; anti-HBc, anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B; ANA, anticuerpos antinucleares; SMA, anticuerpo contra músculo de fibra lisa; MRI, imágenes por resonancia magnética; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; α_1AT, antitripsina α_1; AMA, anticuerpo antimitocondrial (*antimitochondrial antibody*); P-ANCA, anticuerpo citoplásmico contra neutrófilos perinuclear.

ce imaging) son las más utilizadas y se complementan entre sí. En general, la ecografía y la CT tienen gran sensibilidad para detectar dilataciones de las vías biliares y son las técnicas de elección para estudiar al paciente en quien se sospeche una ictericia obstructiva. Las tres modalidades permiten detectar hígado graso, cuyo aspecto es brillante en los estudios de imágenes. También se pueden utilizar modificaciones de la CT y MRI para medir la cantidad de grasa hepática, lo que ayuda a vigilar el tratamiento de los pacientes con hígado graso. Los métodos de elección para visualizar el árbol biliar son la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*). La primera posee algunas ventajas en relación con la segunda; no necesita medio de contraste ni aplicación de radiación ionizante, las imágenes se generan con mayor rapidez, depende menos de los operadores y no conlleva el riesgo de pancreatitis. La MRCP es mejor que la ecografía y la CT para detectar coledocolitiasis, aunque es menos específica. La MRCP ayuda al diagnóstico de obstrucción de conductos biliares y anomalías congénitas de estas vías, pero la ERCP es más útil para valorar las lesiones de la ampolla de Vater y la colangitis esclerosante primaria. La ERCP permite visualizar la ampolla y el colédoco y obtener muestras de biopsia en forma directa y también realizar ecografía intraductal. Asimismo, permite realizar diversas técnicas terapéuticas en pacientes con ictericia obstructiva, como esfinterotomía, extracción de cálculos y colocación de catéteres nasobiliares y endoprótesis biliares. La ecografía Doppler y la MRI se utilizan para estudiar la vascularización y la hemodinámica hepática, así como para vigilar las derivaciones vasculares colocadas con técnicas quirúrgicas o radiológicas, como las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares. La CT con multidetector o técnica espiral y la MRI con medio de contraste son los métodos de elección para identificar y valorar tumoraciones en el hígado, estadificar tumores hepáticos y hacer una valoración preoperatoria. En lo que respecta a las tumoraciones, la sensibilidad de los estudios de imágenes hepáticas es cada vez mayor; por desgracia, persiste el problema de la especificidad y a menudo se necesitan dos o incluso tres estudios para confirmar el diagnóstico. La ecografía con medio de contraste es un nuevo método para investigar las lesiones hepáticas y las resalta de manera similar a la tomografía transversal o la MRI con medio de contraste. Sus principales ventajas son la valoración en tiempo real de la perfusión hepática en todas las fases vasculares sin peligro de tener efectos nefrotóxicos ni contacto con radiaciones. Otras ventajas son su disponibilidad extendida y su costo bajo. Sus limitaciones comprenden el fenotipo del paciente y la habilidad del operador. La ecografía es la técnica recomendada para detectar carcinoma hepatocelular. La ecografía, CT y MRI con medio de contraste son adecuadas para investigar aún más las lesiones que se detectan en la ecografía. El American College of Radiologists diseñó el *Liver Imaging Reporting and Data System* ((LI-RADS) para estandarizar la manera de informar y recolectar datos de la CT, MR y ecografía con medio de contraste para el carcinoma hepatocelular (HCC). Este sistema permite realizar informes más constantes y reduce las variaciones y errores en la interpretación de las imágenes.

En fecha reciente, se aprobó la elastografía transitoria ecográfica para medir la rigidez hepática, puesto que ofrece la valoración indirecta de la fibrosis y la cirrosis; esta técnica permite eliminar la necesidad de obtener una biopsia hepática cuando la única indicación es valorar el estadio de una enfermedad. La elastografía con resonancia magnética es más sensible que la que utiliza ecografía, pero su costo también es mayor, requiere de una programación anticipada y de quipo especial. Se están realizando estudios para conocer si la elastografía del hígado es un instrumento adecuado para vigilar la fibrosis y la evolución de la enfermedad. Por último, las técnicas radiológicas intervencionistas permiten obtener fragmentos de biopsia de lesiones solitarias, la ablación por radiofrecuencia y la quimioembolización de lesiones cancerosas, la colocación de drenes en abscesos hepáticos, la medición de la presión portal y la creación de derivaciones vasculares en individuos con hipertensión portal. La modalidad se elige en función de factores como disponibilidad, costo y experiencia del radiólogo con cada técnica.

Biopsia hepática Es aún la piedra angular en la valoración de los pacientes con hepatopatía, en particular con hepatopatías crónicas. En casos seleccionados, la biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico, pero casi siempre es más útil para valorar la gravedad (grado) y el estadio de la lesión hepática, predecir el pronóstico y vigilar la respuesta al tratamiento. El tamaño de la biopsia hepática es un factor importante que determina su fiabilidad; se necesitan 1.5 a 2 cm para la valoración exacta de la fibrosis. Puesto que la biopsia hepática constituye una técnica invasiva y tiene complicaciones, se debe utilizar sólo cuando va a contribuir de manera material a las decisiones sobre manejo y tratamiento. En lo futuro, los medios no invasivos para valorar la actividad de la enfermedad (estudios sanguíneos) y fibrosis (elastografía y marcadores de fibrosis) sustitui-

rán la biopsia hepática en la valoración de la etapa y el grado de la enfermedad.

DETERMINACIÓN DEL GRADO Y ESTADIFICACIÓN DE LA HEPATOPATÍA

El grado hace referencia a la valoración de la gravedad o actividad de la hepatopatía y la divide en aguda o crónica, activa o inactiva y leve, moderada o grave. La biopsia hepática es el método más exacto para valorar la gravedad, sobre todo en la hepatopatía crónica. Se ha monitorizado la actividad de la enfermedad con la cuantificación sérica de aminotransferasas como una forma conveniente y no invasiva, pero no siempre reflejan de manera fiable su gravedad. Por ello, un valor sérico normal de aminotransferasas en pacientes con antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) en suero puede indicar el estado de portador inactivo del HBsAg o reflejar una hepatitis B crónica leve o una hepatitis B con actividad fluctuante. Las pruebas serológicas para el antígeno e de la hepatitis B y para el DNA del virus de la hepatitis B pueden ayudar a aclarar estos diferentes patrones, aunque estos marcadores también pueden fluctuar y cambiar con el tiempo. De modo similar, en la hepatitis C crónica, las aminotransferasas séricas pueden ser normales a pesar de que exista una actividad moderada de la enfermedad. Por último, tanto en la esteatohepatitis alcohólica como en la no alcohólica, las aminotransferasas son poco fiables como reflejo de la gravedad. En estos trastornos la biopsia hepática orienta el tratamiento y las recomendaciones terapéuticas, en particular si el tratamiento es difícil, prolongado y costoso, como sucede en el caso de las hepatitis virales crónicas. De las diversas escalas numéricas bien verificadas para estadificar la actividad de la hepatopatía crónica, las más utilizadas son METAVIR, el índice de actividad histológica y la escala histológica de Ishak.

La biopsia hepática es también el método más exacto para valorar el estadio de la enfermedad como incipiente o avanzada, precirrótica y cirrótica. La estadificación es aplicable sobre todo a las hepatopatías crónicas, en las que es posible el avance a cirrosis y hepatopatía terminal, lo que puede tardar años o décadas. Las manifestaciones clínicas, los estudios bioquímicos y las técnicas de imagen ayudan a determinar el estadio, pero en general sólo son anormales en los estadios intermedios o finales de la cirrosis. Los métodos sin penetración corporal que sugieren la presencia de fibrosis avanzada incluyen incrementos pequeños de la bilirrubina; prolongación del tiempo de protrombina; disminuciones leves de la albúmina sérica y trombocitopenia moderada (que suele ser el primer signo que denota el agravamiento de la fibrosis). Se han utilizado combinaciones de resultados de análisis de sangre para crear modelos que permitan predecir la hepatopatía avanzada, pero éstos no son tan fiables para utilizarse con regularidad y sólo distinguen la afectación avanzada de la incipiente **(cuadro 329-4)**. En fecha reciente, se propuso la elastografía y las pruebas del aliento, no invasivas, con compuestos marcados con ^{13}C para detectar las fases incipientes de fibrosis y disfunción hepática, pero no se ha comprobado su confiabilidad y reproducibilidad. Una limitación importante de los marcadores incruentos es que muchas veces son modificados por la actividad patológica. Aun la elastografía está limitada a este respecto, en el sentido de que mide la rigidez hepática, no la fibrosis que en sí misma es modificada por la inflamación, edema, necrosis de los hepatocitos y celularidad intrasinusoidal (células inflamatorias, malignas o drepanocíticas).

Por tanto, por el momento las etapas incipientes de la fibrosis son detectables sólo con biopsia hepática. Para valorar el estadio de la enfermedad, el grado de fibrosis suele usarse como un índice cuantitativo. Este grado suele clasificarse en 0 a 4+ (índice de actividad histológica) o 0 a 6+ (escala de Ishak). La estadificación es importante en mayor medida para el pronóstico y para orientar el tratamiento de las complicaciones. Los pacientes con cirrosis son elegibles para métodos de detección sistemática y vigilancia en busca de várices esofágicas y carcinoma hepatocelular. Los que no tienen cirrosis avanzada no necesitan someterse a detección. Una vez que aparece cirrosis, se utilizan otros sistemas de puntuación para valorar si la enfermedad es compensada o descompensada y su pronóstico. La cirrosis también se puede estadificar en forma clínica. Un sistema fiable es la clasificación modificada de Child-Pugh, que consiste en un sistema de puntuación de 5 a 15: puntuaciones de 5 y 6 corresponden a la clase A de Child-Pugh ("cirrosis compensada"), las puntuaciones de 7 a 9 indican clase B y las puntuaciones de 10 a 15, clase C **(cuadro 329-4)**. Este sistema de puntuación se diseñó en un principio para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo antes de cirugía descompresiva portal. El sistema de puntuación de Child-Pugh es un método pronóstico bastante confiable de supervivencia en muchas hepatopatías y predice la probabilidad de complicaciones graves de la cirrosis, como hemorragias por várices y peritonitis bacteriana espontánea. Este esquema de clasificación se utilizó para valorar el pronóstico en la cirrosis y como criterio estándar para determinar si el paciente era elegible para trasplante de hígado (clase B, Child-Pugh). En fechas recientes ha sido sustituido por el modelo de hepatopatía en etapa terminal (MELD, *model for end-stage liver disease*) para este último propósito. La puntuación MELD es un sistema obtenido en forma prospectiva cuya finalidad es anticipar el pronóstico de individuos con hepatopatía e hipertensión portal. Se calcula a partir de tres variables obtenidas por métodos no invasivos: el tiempo de protrombina expresado como Índice internacional normalizado (INR, *international normalized* ratio) y las concentraciones de bilirrubina y creatinina séricas. El potencial de la puntuación MELD para pronosticar el resultado de un trasplante hepático se vigila de manera regular y fue modificado para aumentar su precisión y mejorar la asignación de los hígados donados. Estas modificaciones comprenden la concentración sérica de sodio como factor en el modelo y la revaloración de los componentes de MELD. En los niños (<12 años de edad) se utiliza otro sistema de puntuación de hepatopatía terminal pediátrica (PELD, *pediatric end-staged liver disease*). La elastografía transitoria también se ha utilizado para estadificar la cirrosis y se ha demostrado que es útil para pronosticar complicaciones como várices hemorrágicas, ascitis y muerte por el problema hepático.

CUADRO 329-4 Algunos métodos no invasivos para valorar la fibrosis y cirrosis hepáticas

MÉTODO	PARÁMETROS	FIBROSIS AVANZADA	CIRROSIS
APRI	AST, recuento plaquetario	>1	>1.5 (1-2)
ELF	Edad, ácido hialurónico, MMP-3, TIMP-1	>7.7	>9.3
FIB-4	Edad, AST, ALT, recuento plaquetario	>1.45	>3.25
*Fibro Test	Haptoglobina, macroglobulina α_2, apolipoproteina A1, γGT, bilirrubina total	>0.45	>0.63
TE	Mide la velocidad de una onda cortante generada por la vibración a través del tejido hepático	>7.3 kPa	>15 kPa (9-26.5 kPa)
ARFI	Mide la velocidad de una onda cortante generada por fuerzas de irradiación acústica a través del tejido hepático	>1.3 m/s	>1.87 m/s

* Modelos patentados

Nota: Los criterios de valoración presentados en el cuadro se derivaron principalmente de pacientes con hepatitis C crónica. Los criterios de valoración para los modelos y pruebas no invasivas presentados en este cuadro varían en las distintas hepatopatías y en los diversos pacientes con la misma enfermedad en poblaciones diferentes.

ALT, alanina aminotransferasa; APRI, proporción entre AST y plaquetas; ARFI, imágenes por excitación de fuerzas de radiación acústica; AST, aspartato aminotransferasa; ELF, prueba mejorada de fibrosis hepática; γGT, gamma glutamil-transpeptidasa; MMP-3, metaloproteinasa-3; TIMP-1, inhibidor hístico de la metaloproteinasa-1; TE, elastografía transitoria.

CUADRO 329-5 Clasificación de Child-Pugh de la cirrosis

	PUNTUACIÓN PARA LA CALIFICACIÓN TOTAL			
FACTOR	UNIDADES	1	2	3
Bilirrubina sérica	μmol/L	<34	34-51	>51
	mg/100 mL	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Albúmina sérica	g/L	>35	30-35	<30
	g/100 mL	>3.5	3.0-3.5	<3.0
Tiempo de protrombina	Segundos que se prolonga	<4	4-6	>6
	INR[a]	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascitis		Ninguna	Control fácil	Control inadecuado
Encefalopatía de origen hepático		Ninguna	Mínima	Fase avanzada

[a] Índice internacional normalizado.

Nota: La puntuación de Child-Pugh se calcula sumando las puntuaciones de los cinco factores y va de 5 a 15 puntos. La clase de Child-Pugh es A (puntuación de 5 a 6); B (7 a 9), o C (≥10). La descompensación denota la presencia de cirrosis con una puntuación ≥7 de Child-Pugh (clase B). Este nivel ha sido el criterio aceptado para incluir al paciente en la lista de espera de trasplante de hígado.

El sistema MELD ofrece un método más objetivo para valorar la gravedad de la enfermedad y tiene menos variaciones entre los distintos centros que la puntuación de Child-Pugh, así como mayor rango de valores. En Estados Unidos, hoy en día, se utilizan los sistemas MELD y PELD para establecer la lista de prioridad para trasplantes hepáticos. En internet existen calculadoras de MELD y PELD: (http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98).

ASPECTOS INESPECÍFICOS DEL TRATAMIENTO DE INDIVIDUOS CON HEPATOPATÍA

En capítulos subsecuentes se revisan aspectos específicos del tratamiento de formas diferentes de hepatopatía aguda o crónica, pero algunos puntos son aplicables por igual a cualquier individuo con hepatopatía; comprenden recomendaciones en cuanto al consumo de bebidas alcohólicas, fármacos, vacunas y vigilancia en busca de las complicaciones de la hepatopatía. La persona con hepatopatía debe consumir muy poco o nada de alcohol. Todos los individuos cuya hepatopatía fue causada por el alcohol, cirróticos y pacientes que reciben tratamiento con interferón contra hepatitis B o C deben abstenerse del consumo de bebidas alcohólicas. En lo que se refiere a inmunizaciones, todo individuo con hepatopatía debe recibir la vacuna contra hepatitis A y los que presenten factores de riesgo, la vacuna contra hepatitis B. También se deben prescribir las vacunas contra influenza y neumococos, de conformidad con las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention. Las personas con hepatopatía deben tener mucho cuidado de no tomar cualquier fármaco, salvo los más necesarios. Los efectos tóxicos inducidos por fármacos en el hígado pueden simular muchas formas de hepatopatía y originar exacerbaciones de hepatitis y cirrosis crónicas; hay que sospechar el efecto de fármacos en cualquier situación en que se desconozca el origen de la exacerbación. Por último, hay que vigilar la aparición de complicaciones de la hepatopatía crónica, como hemorragia de várices y carcinoma hepatocelular. En los cirróticos está justificada la endoscopia de tubo digestivo alto para valorar la presencia de várices y recibirán por tiempo prolongado β antagonistas en caso que se detecten várices de grueso calibre. Sin embargo, en los cirróticos también se justifica la detección y la vigilancia a largo plazo para detectar la aparición de carcinoma hepatocelular. No se ha definido el régimen óptimo de esta vigilancia, pero una estrategia adecuada es realizar ecografía del hígado a intervalos de 6 a 12 meses.

LECTURA ADICIONAL

Patel K, Bedossa P, Castera L: Diagnosis of liver fibrosis: Present and future. Semin Liver Dis 35:166, 2015.

330 Valoración de la función hepática

Daniel S. Pratt

Hay varias pruebas de utilidad para valorar la función hepática; incluyen pruebas bioquímicas, radiológicas y anatomopatológicas.

Las pruebas bioquímicas, a menudo conocidas como "pruebas de función hepática" pueden utilizarse para 1) detectar la presencia de hepatopatía; 2) distinguir entre los diferentes tipos de trastornos del hígado; 3) valorar la magnitud de una lesión hepática conocida, y 4) vigilar la respuesta al tratamiento. Las pruebas hepáticas tienen sus limitaciones; por su falta de sensibilidad y especificidad pueden ser normales en pacientes con hepatopatías graves y anormales en casos con trastornos que no afectan el hígado. Rara vez sugieren un diagnóstico específico, más bien hacen pensar en un grupo general de hepatopatías, como la hepatocelular o la colestásica, lo que sirve para dirigir estudios posteriores. El hígado lleva a cabo miles de funciones bioquímicas, aunque la mayor parte no puede medirse con facilidad con las pruebas de laboratorio. Éstas miden sólo algunas de esas funciones. Muchas de estas pruebas, como las de aminotransferasas o la de fosfatasa alcalina, no miden la función hepática, sino que detectan la presencia de lesión celular hepática o interferencias en el flujo biliar. Por eso, no hay una sola prueba que permita al médico valorar con exactitud la capacidad funcional total del hígado.

Para incrementar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de laboratorio para detectar hepatopatías, se utilizan como una batería. En la práctica clínica, las de mayor uso son las mediciones de bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, albúmina y tiempo de protrombina. Cuando más de una de estas pruebas es anormal o si la alteración persiste en determinaciones seriadas, la probabilidad de que exista una hepatopatía es alta. Si todos los resultados son normales, la probabilidad de haber pasado por alto una hepatopatía oculta es baja.

Bilirrubina sérica **(Véase también cap. 45)** La bilirrubina, un producto de la rotura del anillo de porfirina de las proteínas que contienen hemo, se encuentra en la sangre en forma de dos fracciones, conjugada y no conjugada. La fracción no conjugada, también conocida como fracción indirecta, es insoluble en agua y se une a la albúmina en sangre. La fracción de bilirrubina conjugada (directa) es hidrosoluble y, por tanto, puede excretarse por el riñón. se han informado concentraciones normales de bilirrubina sérica total de 1 a 1.5 mg/100 mL, y 95% de la población sana tiene entre 0.2 y 0.9 mg/100 mL. Si la fracción directa es <15% del total, se considera que toda la bilirrubina es indirecta. El límite superior normal de la bilirrubina conjugada que se informa con más frecuencia es de 0.3 mg/100 mL.

El aumento de la fracción no conjugada de la bilirrubina rara vez se debe a una hepatopatía. Un incremento aislado puede observarse sobre todo en los trastornos hemolíticos y en algunas enfermedades genéticas, como los síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar **(cap. 45)**. La hiperbilirrubinemia no conjugada aislada (bilirrubina alta, aunque <15% de la directa) obliga a investigar la presencia de hemólisis **(fig. 330-1)**. En ausencia de hemólisis, una hiperbilirrubinemia no conjugada aislada en un paciente por lo demás sano puede atribuirse a síndrome de Gilbert y no se necesitan más estudios.

En cambio, la hiperbilirrubinemia conjugada casi siempre implica enfermedad hepática o de las vías biliares. El paso que limita la velocidad en el metabolismo de la bilirrubina no es la conjugación, sino el transporte de la bilirrubina conjugada al interior de los canalículos biliares. Por eso, el aumento de la fracción conjugada puede observarse en cualquier tipo de hepatopatía, lo que incluye insuficiencia hepática fulminante. En muchas de ellas se incrementan tanto la fracción conjugada como la no conjugada. Excepto cuando existe hiperbilirrubinemia no conjugada pura, la fración de la bilirrubina rara vez ayuda a determinar la causa de la ictericia.

Si bien el grado de incremento de la bilirrubina sérica no se ha valorado de manera crítica como indicador pronóstico, es importante en diversas enfermedades. En la hepatitis viral, entre más alta es la bilirrubina sérica, mayor es el daño hepatocelular. La bilirrubina sérica total guarda relación con un desenlace sombrío en la hepatitis alcohólica. También constituye un componente fundamental de la calificación del *Model for End Stage Liver Disease* (MELD), recurso utilizado para calcular la supervivencia de los pacientes con hepatopatía terminal y valorar el riesgo quirúrgico de los pacientes con cirrosis. La bilirrubina sérica total alta en un paciente con hepatopatía farmacológica indica un daño más grave.

La bilirrubina no conjugada se une siempre a la albúmina sérica y no es filtrada por el riñón. Por tanto, cualquier cantidad de bilirrubina que aparezca en la orina es conjugada; su presencia implica que existe hepatopatía. En teoría, una prueba de orina con tira reactiva puede aportar la misma información que la fracción de bilirrubina sérica. Esta prueba tiene exactitud de casi 100%. Las fenotiazinas pueden dar una lectura positiva falsa en la prueba con comprimidos Ictotest. En pacientes que se recuperan de ictericia, la bilirrubina urinaria desaparece antes que la bilirrubina sérica.

Enzimas séricas El hígado contiene miles de enzimas, algunas de las cuales están presentes en el suero en concentraciones muy bajas. Estas enzimas no tienen una función conocida en el suero y actúan como otras proteínas séricas. Están distribuidas en el plasma y en el líquido intersticial y presentan semividas características, en general de días. Se sabe muy poco sobre el catabolismo de las enzimas séricas, aunque es probable que sean eliminadas por las células del sistema reticuloendotelial. El incremento de la actividad de una enzima determinada en el suero se considera, sobre todo, un reflejo del incremento de su velocidad de entrada en el suero desde las células hepáticas dañadas.

Las pruebas de enzimas hepáticas se pueden agrupar en dos categorías: 1) enzimas cuyo incremento sérico refleja lesión de los hepatocitos; 2) enzimas cuyo incremento sérico refleja colestasis.

ENZIMAS QUE REFLEJAN DAÑO DE LOS HEPATOCITOS Las aminotransferasas (transaminasas) son indicadores sensibles de lesión de los hepatocitos y

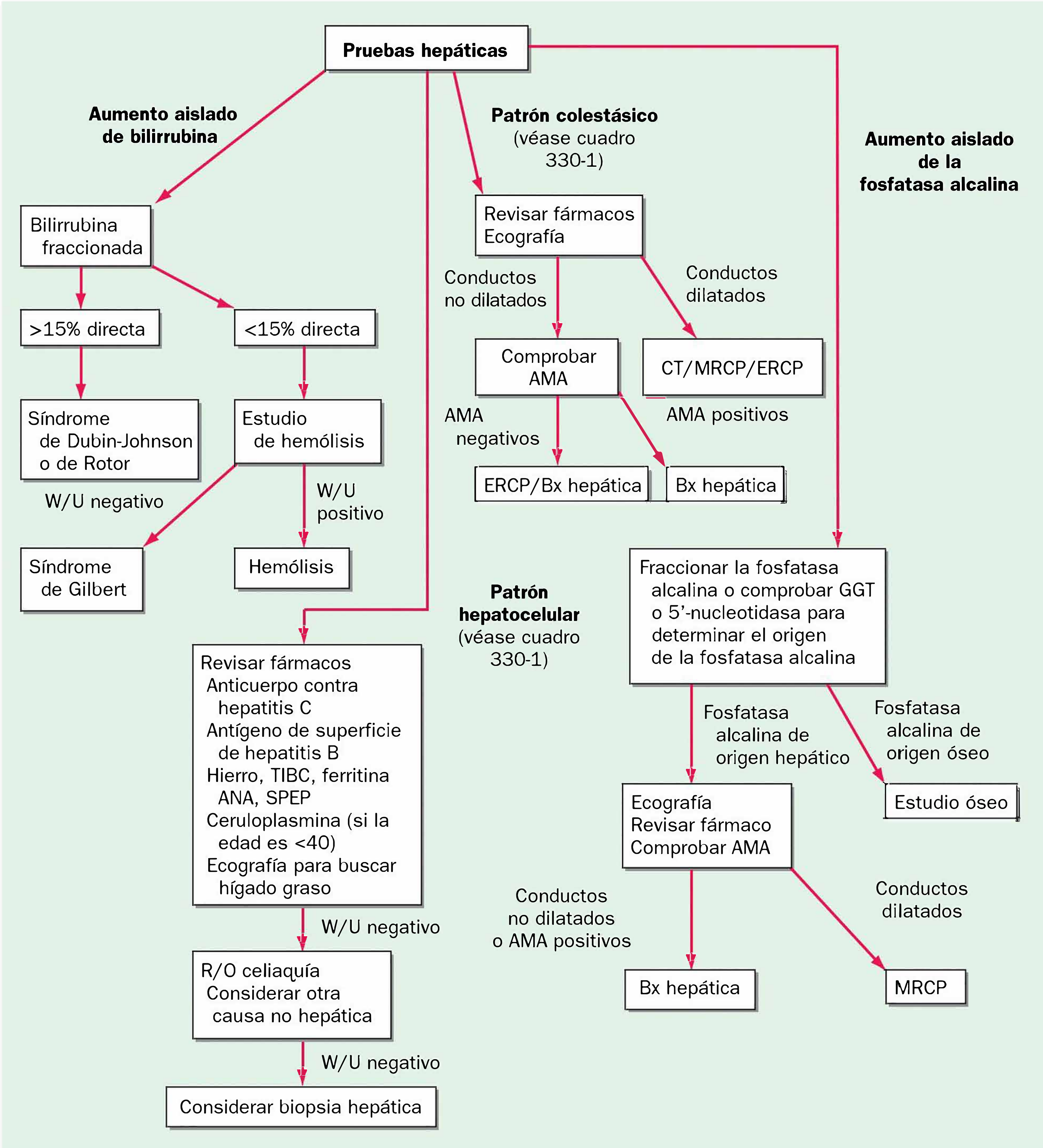


FIGURA 330-1 Algoritmo para valorar los resultados siempre anormales de pruebas hepáticas. AMA, anticuerpo antimitocondrial (*antimitochondrial antibody*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); Bx, biopsia; CT, tomografía computarizada (*computed tomography*); ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*); GGT, γ-glutamiltranspeptidasa; MRCP, *colangiopancreatografía por resonancia magnética* (*magnetic resonance cholangiopancreatography*); R/O, descartar; SPEP, electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis*); TIBC, capacidad total de captación de hierro (*total iron-binding capacity*); W/U, estudio.

son muy útiles para detectar enfermedades hepatocelulares agudas, como las hepatitis. Aquéllas son la aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) y la alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*). La AST se encuentra en hígado, músculo cardiaco, músculo esquelético, riñones, encéfalo, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. La ALT se encuentra sobre todo en el hígado y, por tanto, constituye un indicador más específico de daño hepático. Las aminotransferasas suelen estar presentes en el suero en concentraciones bajas. Estas enzimas son liberadas a la sangre en mayores cantidades cuando se lesiona la membrana del hepatocito, lo que provoca aumento de su permeabilidad. No es necesario que se produzca necrosis de las células hepáticas para que se liberen las aminotransferasas, por lo que hay poca relación entre el grado de lesión de los hepatocitos y el valor de las aminotransferasas. Por ello, su incremento absoluto no tiene ninguna importancia para el pronóstico de trastornos hepatocelulares agudos.

Los límites normales de aminotransferasas varían mucho entre los laboratorios, pero por lo general son de 10 a 40 IU/L. Estas variaciones se deben a razones técnicas; no hay estándares de referencia que permitan establecer el límite superior normal de ALT y AST. Algunos autores recomiendan revisar los límites normales de las aminotransferasas según el género y el índice de masa corporal, pero otros tienen en cuenta los costos potenciales y los beneficios inciertos de este cambio.

Cualquier tipo de lesión de los hepatocitos puede producir incrementos leves de las aminotransferasas séricas. Valores de hasta 300 IU/L son inespecíficos y pueden aparecer en cualquier trastorno hepático. Los aumentos mínimos de ALT en donadores de sangre asintomáticos raras veces indican hepatopatía grave; los estudios han demostrado que la esteatosis hepática es la explicación más probable. Los aumentos pronunciados (es decir, >1 000 IU/L) se producen casi de manera exclusiva en los trastornos donde hay lesión hepatocelular extensa, como: 1) hepatitis virales, 2) lesión hepática isquémica (hipotensión prolongada o insuficiencia cardiaca aguda) o 3) lesiones hepáticas inducidas por toxinas o fármacos.

El patrón de incremento de las aminotransferasas puede ayudar a establecer el diagnóstico. En la mayor parte de los trastornos hepatocelulares agudos la ALT es más alta o igual que la AST. La razón cociente AST:ALT suele ser <1 en los pacientes con hepatitis viral crónica y esteatosis hepática no alcohólica, pero se ha observado que conforme aparece cirrosis, esta razón se incrementa a >1. Una relación AST:ALT >2:1 es sugerente, en tanto que una >3:1 hace muy probable una hepatopatía alcohólica. La AST rara vez supera las 300 IU/L en la hepatopatía alcohólica, en tanto que la ALT con frecuencia es normal. Un valor bajo de ALT en suero se debe al déficit de fosfato de piridoxal inducido por el alcohol.

En la ictericia obstructiva, las aminotransferasas no suelen estar muy altas. Una excepción notable ocurre durante la fase aguda de la obstruc-

ción biliar provocada por el paso de un cálculo al colédoco. En esta situación, las aminotransferasas pueden aumentar por un lapso breve hasta las 1 000 a 2 000 IU/L. Sin embargo, estos valores disminuyen con rapidez y las pruebas de función hepática evolucionan hacia un patrón típico de colestasis.

ENZIMAS QUE REFLEJAN COLESTASIS En la colestasis, las actividades de fosfatasa alcalina, 5′-nucleotidasa y glutamil transpeptidasa γ (GGT, *gamma glutamyl transpeptidase*) suelen aumentar. Las dos primeras se encuentran en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos o cerca de ella, en tanto que la GGT se localiza en el retículo endotelial y en las células epiteliales de los conductos biliares. Como reflejo de su localización más difusa en el hígado, el incremento sérico de la GGT es menos específico de colestasis que el de las otras dos enzimas. Algunos han recomendado el empleo de la GGT para identificar a los pacientes que beben alcohol de manera oculta. Su falta de especificidad hace que su aplicación en este contexto sea cuestionable.

La fosfatasa alcalina sérica normal está formada por muchas isoenzimas distintas procedentes de hígado, hueso, placenta y, menos a menudo, intestino delgado. Los pacientes >60 años de edad pueden tener aumento leve de la fosfatasa alcalina (1 a 1.5 veces el valor normal), en tanto que los individuos con grupos sanguíneos O y B pueden tener incrementos de la fosfatasa alcalina sérica luego de ingerir una comida grasosa a causa del paso de la fosfatasa alcalina intestinal a la sangre. También aumenta de manera no patológica en los niños y adolescentes que experimentan crecimiento óseo rápido y en la última etapa de los embarazos normales por el influjo de fosfatasa alcalina placentaria.

El aumento de la fosfatasa alcalina de origen hepático no es por completo específico de colestasis y un incremento inferior a tres veces el valor normal puede observarse en casi cualquier tipo de hepatopatía. Los aumentos superiores a cuatro veces el valor normal se producen sobre todo en individuos con trastornos hepáticos colestásicos, hepatopatías infiltrativas, como neoplasias malignas, y trastornos óseos caracterizados por un rápido recambio de hueso (p. ej., enfermedad de Paget). En las osteopatías el incremento se debe al aumento de las isoenzimas óseas. En las enfermedades hepáticas, el incremento casi siempre es secundario al aumento de la isoenzima hepática.

Si una fosfatasa alcalina sérica alta es el único dato anormal en una persona con aspecto sano o si el grado de aumento es mayor de lo esperado por el contexto clínico, se debe identificar el origen de la isoenzima alta (fig. 330-1). Este problema puede abordarse de dos formas. La primera, y la más precisa, es el fraccionamiento de la fosfatasa alcalina por medio de electroforesis. La segunda, la mejor corroborada y que está más disponible, es la cuantificación de la 5′-nucleotidasa en suero o GGT. Estas enzimas rara vez se incrementan en otros trastornos que no sean las hepatopatías.

En ausencia de ictericia o aminotransferasas altas, un incremento de la fosfatasa alcalina de origen hepático con frecuencia sugiere colestasis temprana y con menor frecuencia, infiltración hepática por tumor o granulomas. Otros trastornos que causan aumentos aislados de la fosfatasa alcalina son enfermedad de Hodgkin, diabetes, hipertiroidismo, insuficiencia cardiaca congestiva, amiloidosis y enfermedad intestinal inflamatoria.

El valor sérico de fosfatasa alcalina no ayuda a distinguir entre colestasis intrahepática y extrahepática. En esencia, no hay diferencias entre los valores que se encuentran en la ictericia obstructiva producida por cáncer, un cálculo en el colédoco, colangitis esclerosante o estenosis del conducto biliar. Los valores aumentan de manera similar en los pacientes con colestasis intrahepática producida por hepatitis secundaria a fármacos, cirrosis biliar primaria, rechazo de trasplante hepático y, con mucho menos frecuencia, esteatohepatitis inducida por alcohol. Los valores también están muy altos en los trastornos hepatobiliares que se observan en los pacientes con sida (p. ej., colangiopatía del sida a causa de citomegalovirus o infección por criptosporidiosis y tuberculosis con afectación hepática).

PRUEBAS QUE CUANTIFICAN LA FUNCIÓN BIOSINTÉTICA DEL HÍGADO

Albúmina sérica Esta proteína se sintetiza de manera casi exclusiva en los hepatocitos; tiene semivida larga, de 18 a 20 días, y se degrada alrededor del 4% por día. Dado su recambio lento, no es un buen indicador de disfunción hepática aguda o leve; en los trastornos hepáticos agudos, como las hepatitis virales, en la hepatotoxicidad producida por fármacos y en la ictericia obstructiva, se observan cambios mínimos de la albúmina sérica. En la hepatitis, los valores de albúmina <3 g/100 mL deben hacer pensar en la posibilidad de hepatopatía crónica. La hipoalbuminemia es más frecuente en los trastornos hepáticos crónicos, como cirrosis, y por lo general refleja lesión hepática grave y descenso de la síntesis de albúmina. La excepción la constituyen los pacientes con ascitis, en quienes la síntesis puede ser normal o incluso incrementarse, pero los valores son bajos por el incremento del volumen de distribución. Sin embargo, la hipoalbuminemia no es específica de hepatopatía y puede producirse en la desnutrición proteínica de cualquier causa, así como en las enteropatías con pérdida de proteínas, el síndrome nefrótico y las infecciones crónicas que se asocian a incrementos prolongados de la interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral en suero, que inhiben la síntesis de albúmina. La albúmina sérica no debe utilizarse como prueba de detección en los individuos en quienes no se sospecha hepatopatía. Un estudio clínico de pacientes consecutivos en los que no había indicaciones para medir la albúmina sérica determinó que si bien 12% tenía pruebas anormales, tan sólo se observaron datos de importancia clínica en 0.4% de los casos.

Globulinas séricas Son un grupo de proteínas formadas por globulinas γ (inmunoglobulinas), producidas por los linfocitos B y por globulinas α y β, producidas sobre todo en los hepatocitos. Las gammaglobulinas están altas en las hepatopatías crónicas, como hepatitis crónica y cirrosis. En ésta, el incremento de la concentración sérica de globulina γ se debe a un aumento de la síntesis de anticuerpos, algunos de los cuales están dirigidos contra las bacterias intestinales. Esto se debe a que el hígado cirrótico es incapaz de eliminar los antígenos bacterianos que normalmente llegan al hígado por la circulación hepática.

Los incrementos en la concentración de isotipos específicos de globulinas γ ayudan con frecuencia a detectar algunas hepatopatías crónicas. Los aumentos policlonales difusos de IgG son frecuentes en la hepatitis autoinmunitaria; el aumento >100% debe alertar al médico sobre esta posibilidad. El incremento de IgM es frecuente en la cirrosis biliar primaria, en tanto que la IgA aumenta en la hepatopatía alcohólica.

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Con excepción del factor VIII, que es producido por las células endoteliales vasculares, los factores de la coagulación sanguínea se elaboran de manera exclusiva en los hepatocitos. Sus semividas séricas son mucho más cortas que las de la albúmina, pues oscilan entre 6 h para el factor VII y 5 días para el fibrinógeno. A causa de este rápido recambio, la determinación de los factores de la coagulación es la mejor técnica para medir la función de la síntesis hepática y ayuda tanto a establecer el diagnóstico como a determinar el pronóstico de las hepatopatías parenquimatosas agudas. Para este propósito es útil la determinación del *tiempo de protrombina sérico*, que mide en conjunto los factores II, V, VII y X. La biosíntesis de los factores II, VII, IX y X depende de la vitamina K. El Índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) permite expresar el grado de anticoagulación durante el tratamiento con warfarina. El INR estandariza el tiempo de protrombina según las características del reactivo de tromboplastina utilizado en cada laboratorio y se expresa en forma de índice internacional de sensibilidad (ISI, *International Sensitivity Index*); por tanto, para calcular el INR se utiliza el ISI.

El tiempo de protrombina puede aumentar en la hepatitis y en la cirrosis, al igual que en los trastornos con déficit de vitamina K, como la ictericia obstructiva o la malabsorción de grasas de cualquier causa. En las hepatitis virales agudas y en otras hepatopatías agudas y crónicas, una prolongación considerable del tiempo de protrombina (>5 s) por encima del control y que no se corrige con la administración parenteral de vitamina K, es un signo de mal pronóstico. El INR, la bilirrubina sérica total y la creatinina forman parte de la calificación MELD, que se utiliza para medir la descompensación hepática y para asignar los órganos para trasplante hepático.

OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Aunque las pruebas pueden guiar al médico hacia un grupo de hepatopatías, para realizar el diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas radiográficas y bioquímicas, como se muestra en la figura 330-1. A continuación se revisan las pruebas más utilizadas, y las no invasivas para valoración de fibrosis hepática.

Amoniaco sanguíneo El amoniaco es producido por el organismo durante el metabolismo normal de las proteínas y también por las bacterias intestinales, sobre todo las del colon. El hígado es esencial para la desintoxicación de amoniaco, que convierte en urea y se elimina por los riñones. El músculo estriado también participa en la desintoxicación de amoniaco, que se combina con ácido glutámico para formar glutamina. Los pacientes con hepatopatía avanzada por lo general tienen pérdida de masa

muscular, lo que tal vez contribuya a su hiperamonemia. Algunos médicos utilizan el amoniaco sanguíneo para detectar encefalopatía o vigilar la función de síntesis hepática, aunque emplearlo para cualquiera de estas indicaciones plantea algunos problemas. Apenas hay relación entre la presencia o el grado de encefalopatía aguda y el incremento del amoniaco sanguíneo; a veces permite identificar hepatopatía oculta en pacientes con trastornos del estado mental. También hay poca relación entre el amoniaco sérico en sangre y la función hepática. El amoniaco puede aumentar en los pacientes con hipertensión portal grave y cortocircuitos portales que evitan el hígado, incluso con una función hepática normal o casi normal. Se ha demostrado que las concentraciones altas de amoniaco en sangre arterial guardan relación con el desenlace en la insuficiencia hepática fulminante.

Biopsia hepática percutánea Éste es un procedimiento seguro que se lleva a cabo con facilidad con anestesia local y guía ecográfica, a la cabecera del paciente. Tiene utilidad demostrada en los siguientes casos: 1) enfermedad hepatocelular de causa incierta; 2) hepatitis prolongada con posibilidad de transformación a hepatitis autoinmunitaria; 3) hepatomegalia no explicada; 4) esplenomegalia no explicada; 5) defectos de llenado hepático en las técnicas radiográficas; 6) fiebre de origen desconocido, y 7) estadificación del linfoma maligno. La biopsia hepática es más exacta en los trastornos que producen cambios difusos en todo el hígado y es susceptible de errores de muestreo en los trastornos infiltrativos focales. La biopsia hepática no debe ser la primera técnica diagnóstica en el estudio de la colestasis. Primero es necesario valorar la situación del árbol biliar en busca de signos de obstrucción. Las contraindicaciones para llevar a cabo una biopsia hepática percutánea incluyen ascitis grave y prolongación del INR. En estas circunstancias se puede realizar la biopsia por medio de una vía de acceso transyugular.

Métodos no invasivos para detectar fibrosis hepática Si bien la biopsia de hígado es la norma para valorar la fibrosis hepática, se han creado métodos no invasivos para medir la fibrosis hepática, y parecen promisorios; comprenden pruebas multiparamétricas orientadas a detectar y clasificar en etapas el grado de fibrosis hepática, así como técnicas de imagen. De las pruebas de sangre multiparamétricas, el estudio llamado FibroTest (que se distribuye con el nombre de FibroSure en Estados Unidos) es el que ha recibido las mejores evaluaciones. Este método incorpora haptoglobina, bilirrubina, GGT, apoliproteína A-I y macroglobulina-α2, y se ha observado que tiene valores predictivos positivo y negativo altos para el diagnóstico de fibrosis avanzada en sujetos con hepatitis C, B crónica y hepatopatía alcohólica, así como en individuos que reciben metotrexato contra la psoriasis. La elastografía transitoria (TE), que se comercializa con el nombre de FibroScan, y la elastografía por resonancia magnética (MRE, *magnetic resonance elastography*), han obtenido la aprobación de la FDA de Estados Unidos para utilizarse en pacientes con hepatopatía. La TE no invasiva, mide la rigidez del hígado, por medio de ondas ecográficas; se demostró su precisión para identificar fibrosis avanzada en casos de hepatitis C crónica, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, esteatosis grasa no alcohólica y hepatitis crónica recurrente después de trasplante de hígado. Se ha observado que la MRE es mejor que la TE para estadificar etapas de fibrosis hepática en pacientes con diversas hepatopatías crónicas, pero es necesario un escáner de resonancia magnética.

Ecografía Ésta es la primera prueba diagnóstica que debe utilizarse en pacientes con sospecha de colestasis, con base en las pruebas hepáticas, en busca de dilatación de vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas o de cálculos. Además, esta técnica revela lesiones expansivas en el interior del hígado, permite al médico distinguir entre lesiones quísticas y tumoraciones sólidas y facilita la realización de biopsias percutáneas. La ecografía con Doppler permite determinar la permeabilidad de la vena porta, la arteria hepática y las venas hepáticas, así como la dirección del flujo sanguíneo. Es la primera prueba que se debe realizar en individuos en quienes se sospeche síndrome de Budd-Chiari.

APLICACIÓN DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

La mejor manera de mejorar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de hepatopatías es realizar una batería que incluya aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina, así como el empleo prudente de las demás pruebas descritas en este capítulo. En el **cuadro 330-1** se muestra cómo los parámetros de las pruebas hepáticas pueden conducir al médico hacia una categoría de enfermedades, a partir de la cual realizar otros estudios. Sin embargo, es importante recordar que ningún grupo de pruebas hepáticas proporcionará necesariamente un diagnóstico. Con frecuencia, para que surja un patrón diagnóstico es necesario repetir estas pruebas en diferentes ocasiones a lo largo de días o semanas. La figura 330-1 es un algoritmo para la valoración de las pruebas hepáticas que siempre son anormales.

CUADRO 330-1 Perfiles de pruebas hepáticas en trastornos hepatobiliares

TRASTORNO	BILIRRUBINA	AMINOTRANSFERASAS	FOSFATASA ALCALINA	ALBÚMINA	TIEMPO DE PROTROMBINA
Hemólisis, síndrome de Gilbert	Normal hasta 86 μmol/L (5 mg/100 mL) 85% por fracciones indirectas Sin bilirrubinuria	Normales	Normal	Normal	Normal
Necrosis hepatocelular aguda (viral y por fármacos, hepatotoxinas, insuficiencia cardiaca aguda)	Ambas fracciones pueden estar aumentadas El pico habitualmente sigue a las aminotransferasas Bilirrubinuria	Aumentadas, a menudo >500 IU ALT >AST	Normal a <3× aumento normal	Normal	Generalmente normal. Si >5× sobre el control y no se corrige con vitamina K parenteral, sugiere mal pronóstico
Hepatocelulares crónicos	Ambas tracciones pueden estar altas Bilirrubinuria	Aumentada, pero en general <300 IU	Normal a <3× aumento normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Hepatitis alcohólica, cirrosis	Ambas fracciones pueden estar altas Bilirrubinuria	AST:ALT >2 sugiere hepatitis o cirrosis alcohólica	Normal a <3× aumento normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Colestasis intrahepática y extrahepática	Ambas fracciones pueden estar altas	Incremento normal a moderado	Alta, con frecuencia >4× incremento normal	Normal, a menos que sea crónica	Normal Si está prolongado, se corregirá con vitamina K parenteral
(Ictericia obstructiva) Enfermedades infiltrativas (tumor, granulomas); obstrucción parcial de vía biliar	Bilirrubinuria Habitualmente normal	Muy pocas veces >500 IU Normal o un poco alta	Alta, a menudo >4× aumento normal Fraccionar o confirmar origen hepático con 5′-nucleotidasa o glutamiltranspeptidasa γ	Normal	Normal

CONSIDERACIONES GLOBALES

Los métodos y principios presentados en este capítulo se pueden aplicar en todo el mundo. Las causas de anomalías de las pruebas hepáticas varían con cada región. En los países en desarrollo, las enfermedades infecciosas son más a menudo la causa de las anomalías en las pruebas de función hepática que en las naciones desarrolladas.

Agradecimiento

Este capítulo constituye una versión revisada del que corresponde a la edición anterior, del cual fue coautor Marshall M. Kaplan.

LECTURAS ADICIONALES

Kamath PS, Kim WR: The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). Hepatology 45:797, 2007.

Kaplan M: Alkaline phosphatase. Gastroenterology 62:452, 1972.

Martínez SM *et al*.: Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology 53:325, 2011.

Prati D *et al*.: Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 137:1, 2002.

331 Hiperbilirrubinemias

Allan W. Wolkoff

METABOLISMO DE LAS BILIRRUBINAS

Los detalles del metabolismo de la bilirrubina se describen en el **capítulo 45.** Las hiperbilirrubinemias se entienden mejor si se consideran como alteraciones de aspectos específicos del metabolismo y transporte de la bilirrubina, lo que aquí se revisa de manera somera como se ilustra en la **figura 331-1**.

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hemo. Se ha observado que 70 a 90% proviene de la degradación de la hemoglobina de eritrocitos viejos. La bilirrubina producida en la periferia es transportada al hígado en el interior del plasma; aquí, debido a su insolubilidad en soluciones acuosas, está fuertemente unida a la albúmina. En circunstancias normales, los hepatocitos retiran la bilirrubina de la circulación de manera rápida y eficaz. Su transferencia de la sangre a la bilis comprende cuatro fases diferentes, pero interrelacionadas (fig. 331-1):

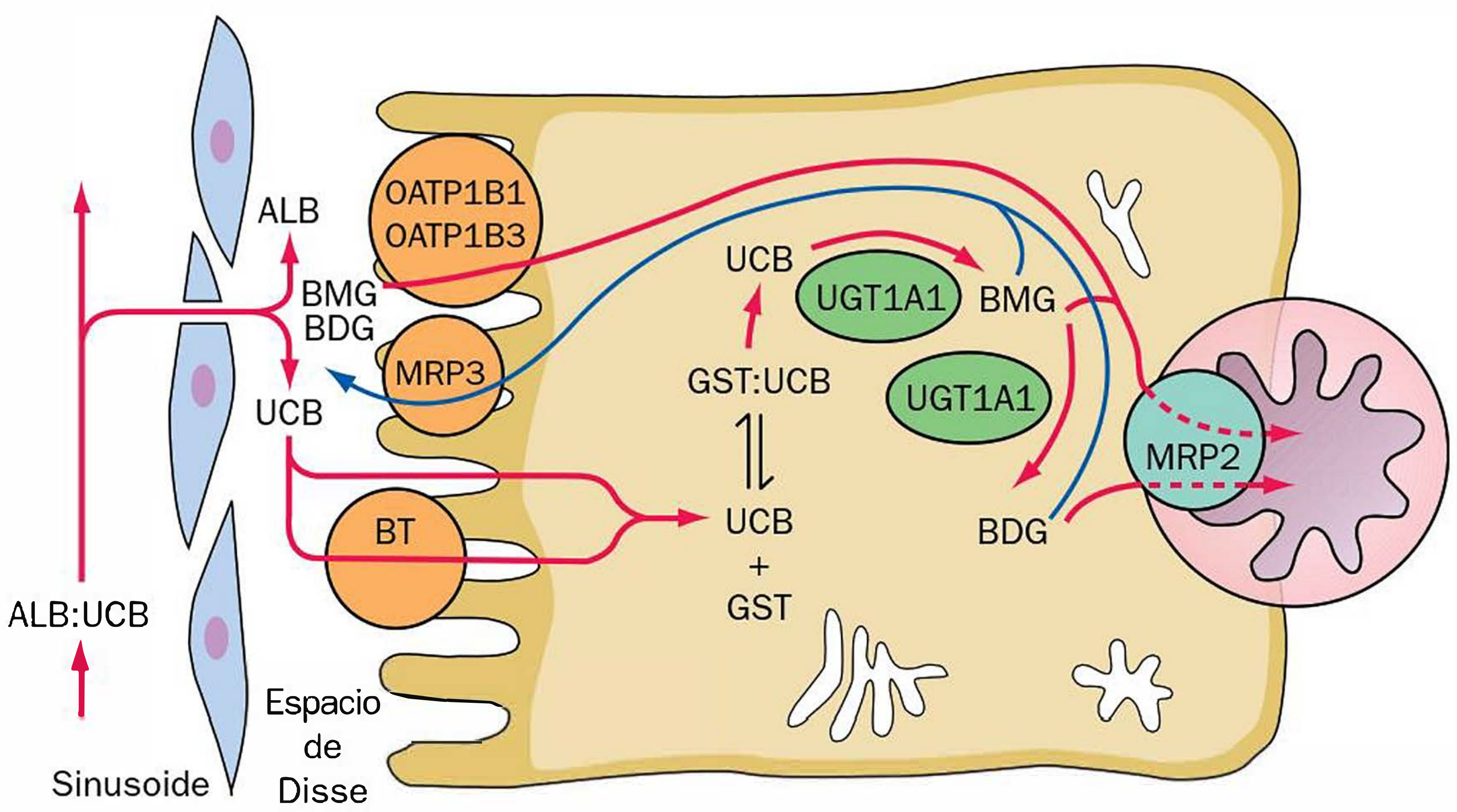


FIGURA 331-1 Transporte hepatocelular de las bilirrubinas. La bilirrubina unida a albúmina en la sangre sinusoidal pasa a través de las células endoteliales fenestradas para alcanzar la superficie del hepatocito y entra en la célula por medio de procesos de difusión facilitada y simple. Dentro de la célula se une a glutatión-S-transferasas y es conjugada por la bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1) a monoglucurónidos y diglucurónidos, que son transportados en forma activa a través de la membrana canalicular hacia la bilis. Además de esta excreción directa de los glucurónidos de bilirrubina, una parte es transportada al interior de la circulación porta por MRP3 y sometida a recaptación en el interior del hepatocito por OATP1B1 y OATP1B3. ALB, albúmina; BDG, diglucurónido de bilirrubina; BMG, monoglucurónido de bilirrubina; BT, transportador de bilirrubina propuesto; GST, glutatión-S-transferasa; MRP2 y MRP3, proteínas 2 y 3 asociadas a resistencia a múltiples fármacos; OATP1B1 y OATP1B3, proteínas 1B1 y 1B3 de transporte de aniones orgánicos; UCB, bilirrubina no conjugada; UGT1A1, bilirrubina-UDP-glucuronosiltransferasa.

1. *Captación hepatocelular:* la captación de la bilirrubina por el hepatocito sigue una cinética regulada por el portador. Si bien se han señalado diversos posibles transportadores de bilirrubina, no se ha identificado al verdadero transportador.
2. *Unión intracelular:* dentro del hepatocito, la bilirrubina se mantiene en solución al unirse como ligando no sustrato a varias de las glutatión-S-transferasas, antes denominadas ligandinas.
3. *Conjugación:* la bilirrubina es conjugada con una o dos fracciones de ácido glucurónido por acción de una difosfato de uridina (UDP, *uridine diphosphate*)-glucuronosil transferasa específica, para formar monoglucurónido y diglucurónido de bilirrubina, respectivamente. En la conjugación se rompe el enlace de hidrógeno interno que reduce la solubilidad de la bilirrubina en las soluciones, y los conjugados de glucurónido resultantes son muy solubles en agua. La conjugación es indispensable para la excreción de bilirrubina a través de la membrana del conductillo hepático y de ahí a la bilis. Las UDP-glucuronosil transferasas se han clasificado en familias génicas con base en el grado de homología entre los mRNA de las diversas isoformas. Las variantes que conjugan la bilirrubina y otros sustratos han sido llamadas familia *UGT1;* son expresadas a partir de un complejo génico único por el uso de un promotor alternativo. Este complejo génico contiene múltiples primeros exones específicos de sustrato llamados A1, A2, etc. **(fig. 331-2)**, cada uno de los cuales posee su propio promotor y cada uno codifica la mitad amino terminal de una isoforma específica. Además, se conocen cuatro exones comunes (exones 2 a 5) que codifican la mitad carboxilo terminal compartida por todas las isoformas de *UGT1*. Los diversos primeros exones codifican los sitios específicos de unión del sustrato aglicónico de cada isoforma, en tanto que los exones compartidos codifican el sitio de unión para el donador glúcido, el ácido UDP-glucurónico y el dominio transmembrana. El exón A1 y los cuatro exones comunes, denominados en conjunto gen UGT1A1 (fig. 331-2), codifican la enzima de máxima importancia fisiológica, la bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1). Un corolario funcional de la organización del gen *UGT1* es que la mutación de uno de los primeros exones modificará sólo una isoforma de enzima. En cambio, la mutación de los exones 2 a 5 alterará todas las isoformas codificadas por el complejo génico *UGT1.*
4. *Excreción por vías biliares:* hasta fecha reciente se pensaba que los monoglucurónidos y los diglucurónidos de bilirrubina se excretaban directamente a través de la membrana plasmática canalicular al interior de los conductillos biliares por un proceso de transporte que dependía de ATP mediado por una proteína de membrana canalicular llamada *proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos* (MRP2, *multidrug resistance-associated protein 2*). Las mutaciones de MRP2 ocasionan el síndrome de Dubin-Johnson (véase adelante). Sin embargo, hay estudios en sujetos con síndrome de Rotor (véase adelante) que señalan que después de la formación, parte de los glucurónidos son transportados a la circulación porta por una proteína de membrana sinusoidal llamada *proteína 3 asociada a resistencia a múltiples fármacos* (MRP3, *multidrug resistance-associated protein 3*) para ser llevados de nuevo al interior del hepatocito por los transportadores sinusoidales de captación de membrana llamados *proteína 1B1 de transporte de aniones orgánicos* (OATP1B1, *organic anion transport protein 1B1*) y OATP1B3.

ASPECTOS EXTRAHEPÁTICOS DE LA ELIMINACIÓN DE LAS BILIRRUBINAS

Bilirrubina en el intestino Después de su secreción en la bilis, la bilirrubina conjugada llega al duodeno y pasa por el tubo digestivo sin ser reabsorbida por la mucosa intestinal. Una fracción importante es transformada por el metabolismo bacteriano del intestino en urobilinógeno, un compuesto incoloro hidrosoluble. Éste pasa por ciclos enterohepáticos; el que no es captado por el hepatocito llega a la circulación general y una parte de él es eliminada por los riñones. Por lo común la bilirrubina no conjugada no llega al intestino, excepto en los recién nacidos, o por vías alternativas poco conocidas, en casos de hiperbilirrubinemia no conjugada grave (como el síndrome de Crigler-Najjar tipo I [CN-I]). La bilirrubina no conjugada que llega al intestino se reabsorbe de manera parcial, lo que amplifica cualquier hiperbilirrubinemia subyacente.

Excreción renal de conjugados de bilirrubina La bilirrubina no conjugada no se excreta en la orina porque está unida muy fuertemente a la albúmina para su filtración eficaz por los glomérulos y no hay un meca-

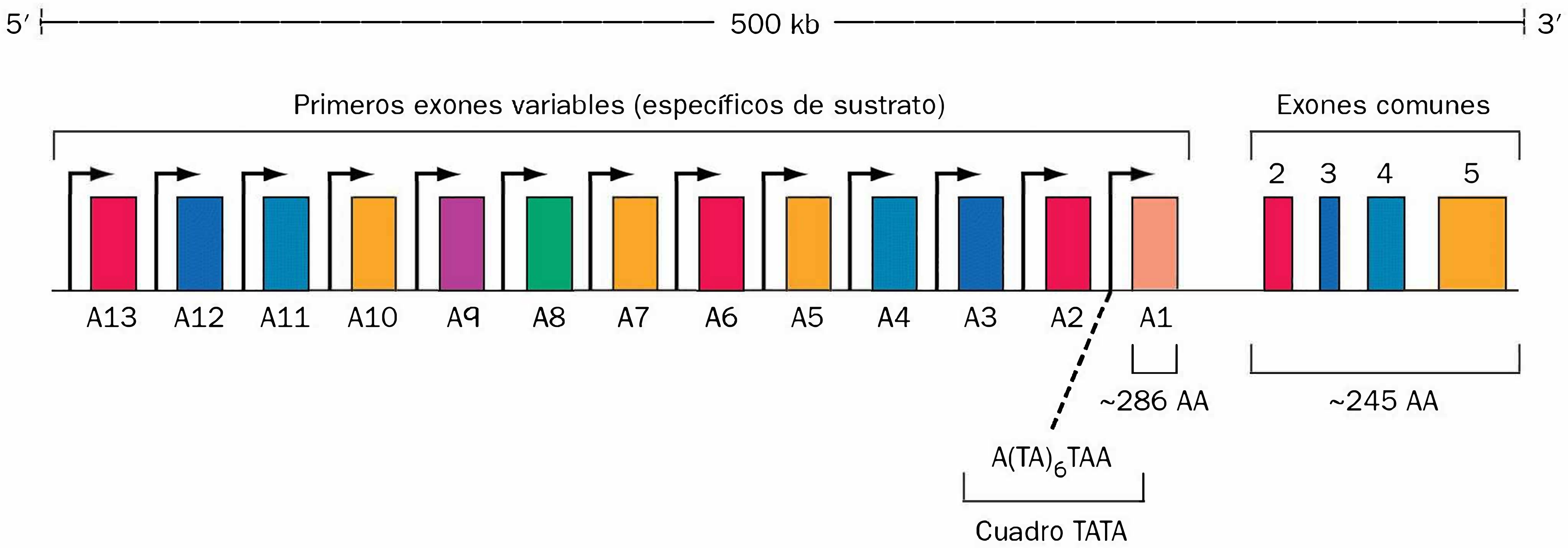


FIGURA 331-2 Organización estructural del complejo génico *UGT1* humano. Este gran complejo en el cromosoma 2 contiene al menos 13 primeros exones específicos de sustrato (A1, A2, etc.). Cuatro de ellos son pseudogenes, por lo que se expresan nueve isoformas de UGT1 con diferentes especificidades de sustrato. Cada exón 1 posee su propio promotor y codifica los casi 286 aminoácidos con especificidad de sustrato en el extremo amino terminal de las diversas isoformas codificadas por *UGT1*, y los exones comunes 2 a 5 que codifican los 245 aminoácidos del extremo carboxilo terminal comunes a todas las isoformas. Los mRNA de las isoformas específicas se ensamblan por empalme de un primer exón particular (como sería el exón A1 específico de bilirrubina) a los exones 2 a 5. El mensaje resultante codifica una enzima completa, en este caso la bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1). Las mutaciones del primer exón afectan sólo a una isoforma. Las que ocurren en los exones 2 a 5 afectan todas las enzimas codificadas por el complejo UGT1.

nismo tubular para su secreción renal. En cambio, los conjugados de bilirrubina se filtran con facilidad en el glomérulo y aparecen en la orina en enfermedades que se caracterizan por una mayor cantidad de estos conjugados en la circulación. Debe tenerse en mente que el riñón puede actuar como "válvula de escape" para la bilirrubina conjugada. En consecuencia, el nivel de la ictericia en pacientes con hiperbilirrubinemia conjugada puede empeorar en presencia de insuficiencia renal.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS BILIRRUBINAS QUE CAUSAN HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA

MAYOR PRODUCCIÓN DE BILIRRUBINA

Hemólisis La mayor destrucción de eritrocitos hace que aumente el recambio de bilirrubina y surja hiperbilirrubinemia no conjugada; en caso de que la función hepática sea normal, este signo suele ser moderado. En particular, la médula ósea sólo es capaz de incrementar de manera sostenida ocho veces la producción de eritrocitos en reacción a factores hemolíticos de sobrecarga. Por tanto, la sola hemólisis no origina hiperbilirrubinemia sostenida de más de alrededor de 68 μmol/L (4 mg/100 mL). Cifras más altas denotan disfunción hepática concomitante. Cuando la hemólisis es la única alteración en un individuo por lo demás sano, el resultado es una hiperbilirrubinemia no conjugada pura, en la cual la fracción directa medida en un laboratorio clínico típico es ≤15% de la bilirrubina sérica total. En presencia de una enfermedad generalizada, que puede producir cierto grado de disfunción hepática, la hemólisis puede dar lugar a un componente de hiperbilirrubinemia conjugada además de un incremento de la concentración sérica de bilirrubina no conjugada. La hemólisis prolongada provoca la precipitación de sales de bilirrubina en la vesícula o el árbol biliar, lo que induce la formación de cálculos en los que la bilirrubina, más que el colesterol, es el principal componente. Estos cálculos pigmentarios pueden producir colecistitis aguda o crónica, obstrucción biliar o cualquier otra consecuencia sobre el árbol biliar de la enfermedad calculosa.

Eritropoyesis ineficaz Durante la maduración de los eritrocitos se pueden perder cantidades pequeñas de hemoglobina en el momento de la extrusión nuclear y una fracción de los eritrocitos en desarrollo se destruye en el interior de la médula. En condiciones normales, estos procesos generan una pequeña proporción de la bilirrubina producida. En diversos trastornos, como talasemia mayor, anemias megaloblásticas por déficit de folato o vitamina B_{12}, porfiria congénita eritropoyética, intoxicación por plomo y diversas anemias diseritropoyéticas congénitas y adquiridas, la fracción de bilirrubina total producida procedente de la eritropoyesis ineficaz se incrementa y alcanza hasta 70% del total, lo que puede ser suficiente para producir grados leves de hiperbilirrubinemia no conjugada.

Varios La degradación de la hemoglobina de las acumulaciones extravasculares de eritrocitos, como los que se producen en los infartos masivos de tejido o los grandes hematomas, puede provocar hiperbilirrubinemia no conjugada transitoria.

REDUCCIÓN DE LA DEPURACIÓN HEPÁTICA DE BILIRRUBINA

Disminución en la captación hepática Se piensa que la menor captación hepática de bilirrubina contribuye a la hiperbilirrubinemia no conjugada del síndrome de Gilbert (GS, *Gilbert's syndrome*), aunque no se ha dilucidado la base molecular de esta alteración (véase más adelante). Se ha informado que algunos fármacos inhiben la captación de bilirrubina, como ácido flavaspídico, novobiocina y rifampicina, así como algunos medios de contraste usados en colecistografía. La hiperbilirrubinemia no conjugada resultante cede cuando se interrumpe el medicamento.

Afectación de la conjugación • ICTERICIA NEONATAL FISIOLÓGICA La bilirrubina producida por el feto se elimina por la placenta y por el hígado de la madre. Inmediatamente después del nacimiento, el hígado del recién nacido se encarga de la depuración y eliminación de la bilirrubina. Sin embargo, muchos procesos de la fisiología hepática todavía no están del todo desarrollados en ese momento. Los valores de UGT1A1 son bajos y otras vías de excreción permiten el paso de la bilirrubina no conjugada al intestino. Dado que la microflora intestinal que convierte la bilirrubina en urobilinógeno aún no está bien desarrollada, se produce una circulación enterohepática de bilirrubina no conjugada. En consecuencia, la mayoría de los recién nacidos experimenta una hiperbilirrubinemia no conjugada leve entre los días 2 a 5 después del nacimiento. En general, los valores máximos son <85 a 170 μmol/L (5 a 10 mg/100 mL) y disminuyen hasta llegar a las concentraciones normales del adulto en el transcurso de 2 semanas a medida que maduran los mecanismos de eliminación de la bilirrubina. La premadurez, asociada con frecuencia a una inmadurez más profunda de la función hepática y a hemólisis, provoca niveles más altos de hiperbilirrubinemia no conjugada. Un rápido aumento de la concentración de bilirrubina no conjugada o valores absolutos >340 μmol/L (20 mg/100 mL), colocan al lactante en riesgo de kernícterus (encefalopatía bilirrubínica). En estas circunstancias, la bilirrubina cruza la barrera hematoencefálica inmadura y se precipita en los ganglios basales y en otras áreas del encéfalo. Las consecuencias van desde daño neurológico grave hasta la muerte. Las opciones terapéuticas son la fototerapia, que convierte la bilirrubina en fotoisómeros hidrosolubles que se excretan en forma directa en la bilis y la exanguinotransfusión. Los mecanismos canaliculares encargados de la excreción de bilirrubina también son inmaduros en el momento del nacimiento y en ocasiones su maduración ocurre después de la de la UGT1A1. Esto puede producir hiperbilirrubinemia neonatal conjugada transitoria, en especial en recién nacidos con hemólisis.

DEFECTOS ADQUIRIDOS DE LA CONJUGACIÓN En la hepatitis avanzada o la cirrosis se puede observar un decremento leve de la capacidad de conjugación de la bilirrubina. No obstante, en este contexto la conjugación se conserva mejor que otros aspectos de la eliminación de la bilirrubina, como la excreción canalicular. Varios fármacos, incluyendo pregnanediol, novobiocina, cloranfenicol, gentamicina y atazanavir pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada al inhibir la actividad de UGT1A1. La conjugación de bilirrubina puede inhibirse con algunos ácidos grasos presentes en la leche materna, pero no en el suero de madres cuyos lactantes tienen hiper-

CUADRO 331-1 Principales características diferenciales entre síndromes de Gilbert y de Crigler-Najjar

CARACTERÍSTICAS	SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO I	SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR TIPO II	SÍNDROME DE GILBERT
Bilirrubina sérica total, µmol/L (mg/100 mL)	310-755 (en general >345) (18-45 [comúnmente >20])	100-430 (en general ≤345) (6-25 [en general ≤20])	En general, ≤70 µmol/L (≤4 mg/100 mL) en ausencia de ayuno o hemólisis
Pruebas de función hepática habituales	Normal	Normal	Normal
Respuesta al fenobarbital	Ninguna	Disminuye la bilirrubina >25%	Disminuye la bilirrubina a la normalidad
Kernícterus	Común	Rara	No
Histología hepática	Normal	Normal	En general, normal; aumento del pigmento lipofuscina en algunos casos
Características de la bilis			
Color	Pálida o incolora	Pigmentada	Color negro normal
Fracciones de bilirrubina	>90% no conjugada	Principal fracción (media: 57%) monoconjugados	Principalmente diconjugados, aunque los monoconjugados están altos (media 23%)
Actividad de bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa	Por lo común ausente; vestigios en algunos pacientes	Muy reducida: 0 a 10% de lo normal	Reducida: en general, 10-33% de lo normal
Herencia (todas autosómicas)	Recesiva	Predominantemente recesiva	Mutación promotora: recesiva Mutación de sentido alterado: 7-8 dominantes; 1 se describió como recesiva

bilirrubinemia neonatal excesiva (*ictericia por leche materna*). También, algunos de estos lactantes tienen una mayor circulación enterohepática de bilirrubina. La patogenia de la ictericia por leche materna parece ser diferente de la de la hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitoria (síndrome de Lucey-Driscoll), en la que hay un inhibidor de UGT1A1 en el suero materno.

DEFECTOS HEREDITARIOS EN LA CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA

Se han identificado tres trastornos familiares caracterizados por diferentes grados de hiperbilirrubinemia no conjugada. Las manifestaciones clínicas que definen a cada uno de ellos se exponen más adelante **(cuadro 331-1)**. Aunque se sabe desde hace décadas que estos trastornos reflejan diferentes grados de deficiencia en la capacidad de conjugar la bilirrubina, los adelantos recientes de la biología molecular del complejo génico *UGT1* han aclarado sus interrelaciones y clarificado algunas características que antes eran desconcertantes.

Síndrome de Crigler-Najjar tipo I El CN-I se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada impresionante de entre 340 y 765 µmol/L (20 a 45 mg/100 mL), aparece en el periodo neonatal y persiste durante toda la vida. Otras pruebas bioquímicas hepáticas habituales, como las aminotransferasas séricas y la fosfatasa alcalina, son normales, y no hay indicios de hemólisis. La histología hepática es también en esencia normal, excepto en ocasiones por la presencia de cúmulos de bilis en los canalículos. Los glucurónidos de bilirrubina están muy reducidos o ausentes en la bilis y no hay expresión constitutiva detectable de la actividad de UGT1A1 en el tejido hepático. Ni la actividad de UGT1A1 ni la concentración sérica de bilirrubina responden a la administración de fenobarbital o de otros inductores enzimáticos. La bilirrubina no conjugada se acumula en el plasma, de donde se elimina con lentitud por vías alternativas que incluyen el paso directo a la bilis y al intestino delgado, posiblemente a través de fotoisómeros de bilirrubinas. Esto explica la presencia de pequeñas cantidades de urobilinógeno en heces. En la orina no se observa bilirrubina. Descrita por primera vez en 1952, esta enfermedad es rara (con prevalencia estimada de 0.6 a 1.0 por millón). Muchos pacientes proceden de comunidades apartadas en términos geográficos o sociales, donde la consanguinidad es frecuente y el análisis de la genealogía sugiere un patrón de herencia autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes (tipo IA) tiene defectos de la conjugación de glucurónidos de diversos sustratos, además de la bilirrubina, como varios fármacos y otros xenobióticos. Estos individuos presentan una mutación en uno de los exones comunes (2 a 5) del gen *UGT1* (fig. 331-2). En un subgrupo más pequeño (tipo IB), el defecto está limitado en gran medida a la conjugación de la bilirrubina, y la mutación causante se sitúa en el exón A1 específico de la bilirrubina. La glucuronidación de estrógenos es regulada por UGT1A1 y es defectuosa en todos los pacientes con CN-I. Se han identificado >30 lesiones genéticas diferentes de *UGT1A1* causantes del CN-I, como deleciones, inserciones, alteraciones en los sitios intrónicos de empalme entre donador y receptor, salto de exones y mutaciones puntuales que introducen codones de interrupción prematura o alteran aminoácidos importantes. La característica común es que todos ellos codifican proteínas sin actividad enzimática de bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa o con actividad mínima.

Antes de que existiera la fototerapia, la mayoría de los pacientes con CN-I moría de *kernícterus* (encefalopatía bilirrubínica) en la lactancia o la infancia temprana. Algunos vivían hasta el principio de la edad adulta sin lesiones neurológicas manifiestas, aunque pruebas más sensibles solían indicar una lesión cerebral leve pero progresiva. Si no se realizaba trasplante hepático, la muerte era el desenlace a causa de una encefalopatía bilirrubínica tardía, con frecuencia después de una enfermedad febril inespecífica. Si bien se ha utilizado el simple trasplante de hepatocitos en un pequeño número de casos de CN-I, el trasplante hepático en las primeras etapas **(cap. 338)** sigue ofreciendo la mejor esperanza para prevenir la lesión encefálica y la muerte. Se espera que en el futuro, el tratamiento de sustitución génica sea una opción .

Síndrome de Crigler-Najjar tipo II (CN-II) En 1962 se identificó este trastorno como una entidad propia, y se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada notable, sin anomalías en las demás pruebas hepáticas habituales o estudios histológicos de hígado, ni hemólisis. Se diferencia del CN-I por varias características específicas (cuadro 331-1): 1) aunque hay considerable superposición, las concentraciones medias de bilirrubina son más bajas en el CN-II; 2) por esta razón, el CN-II se asocia pocas veces a kernícterus; 3) la bilis tiene un color intenso y están presentes glucurónidos de bilirrubina, con aumento sorprendente de monoglucurónidos; 4) suele haber UGT1A1 en el hígado en concentraciones reducidas (en general, ≤10% de lo normal), si bien puede ser indetectable con métodos más antiguos o menos sensibles, y 5) aunque casi siempre se detecta durante la lactancia, en algunos casos la hiperbilirrubinemia no se reconoce sino hasta etapas más tardías de la vida y, en un caso, hasta los 34 años de edad. Al igual que en el CN-I, la mayor parte de los casos de CN-II muestra alteraciones en la conjugación de otros compuestos, como salicilamida y mentol, pero a veces el defecto se limita a la bilirrubina. La reducción de las concentraciones séricas de bilirrubina en >25% como respuesta a los inductores enzimáticos como el fenobarbital distingue el CN-II del CN-I, si bien esta respuesta no siempre se obtiene al comienzo de la lactancia y casi nunca se acompaña de una inducción cuantificable de UGT1A1. Las concentraciones de bilirrubina durante la administración de fenobarbital no retornan a la normalidad, sino que suelen mantenerse en el intervalo de 51 a 86 µmol/L (3 a 5 mg/100 mL). Aunque la incidencia de kernícterus en el CN-II es baja, se han producido algunos casos no sólo en lactantes sino también en adolescentes y adultos, con frecuencia en el contexto de enfermedad intercurrente, ayuno o algún otro factor que aumente en forma temporal la concentración sérica de bilirrubina por encima del nivel basal y reduzca las concentraciones séricas de albúmina. Por esta razón, se recomienda de manera generalizada fenobarbital; una sola dosis al momento de acostarse suele ser suficiente para mantener las concentraciones plasmáticas de bilirrubina dentro de límites clínicamente seguros.

Se han identificado >100 mutaciones diferentes en el gen *UGT1* como causa de CN-I o CN-II. Se observó que las mutaciones de sentido alterado son más frecuentes en aquellos pacientes con CN-II de lo que se esperaría en este fenotipo menos grave. Su característica común es que codifican bi-

lirrubina UDP-glucuronosiltransferasa con actividad enzimática muy reducida, aunque detectable. El espectro de actividad enzimática residual explica los diferentes niveles de gravedad fenotípica de la hiperbilirrubinemia resultante. El análisis molecular demostró que una gran mayoría de los pacientes con CN-II es homocigota o heterocigota compuesta para las mutaciones CN-II y que los individuos portadores de un alelo mutado y otro completamente normal presentan concentraciones normales de bilirrubina.

Síndrome de Gilbert (GS) Se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada leve, pruebas hepáticas habituales e histología hepática normales, excepto por un leve incremento del pigmento lipofuscina en algunos pacientes. Las concentraciones séricas de bilirrubina suelen ser <51 μmol/L (<3 mg/100 mL), aunque son frecuentes valores tanto más altos como más bajos. El espectro de la hiperbilirrubinemia se superpone al del CN-II en las concentraciones séricas de bilirrubina 86 a 136 μmol/L (5 a 8 mg/100 mL). En el otro extremo de la escala, no es tan fácil distinguir entre casos leves de GS y un estado normal. Las concentraciones de bilirrubina fluctúan mucho en un mismo individuo y al menos 25% de los pacientes presenta concentraciones temporalmente normales durante monitoreo prolongado. Las concentraciones más altas se asocian a situaciones de estrés, fatiga, consumo de alcohol, reducción de la ingestión calórica y enfermedades intercurrentes, en tanto que el aumento de la ingestión calórica o la administración de inductores enzimáticos reduce las concentraciones de bilirrubina. El GS suele diagnosticarse en la pubertad o poco después, o en la vida adulta por medio de estudios habituales en los que se incluyen análisis bioquímicos. En general, la actividad de UGT1A1 se reduce a 10 a 35% de lo normal y los pigmentos biliares en la bilis muestran un característico aumento de monoglucurónidos de bilirrubina. Los estudios de cinética de radiobilirrubina indican que en promedio la depuración hepática de bilirrubina se reduce a un tercio de lo normal. La administración de fenobarbital normaliza tanto la concentración sérica de bilirrubina como la depuración hepática. Sin embargo, si la actividad de UGT1A1 no mejora, en muchos casos indica la posible coexistencia de un defecto adicional. El análisis compartimental de los datos cinéticos de la bilirrubina sugieren que los pacientes con GS pueden tener un defecto en la captación de bilirrubina y en su conjugación, aunque esto no se ha demostrado de forma directa. En algunos casos se observan defectos de la captación hepática de otros aniones orgánicos, que al menos en forma parcial comparten un mecanismo de captación con la bilirrubina, como la sulfobromoftaleína y el verde indocianina (ICG, *indocyanine green*). El metabolismo y el transporte de ácidos biliares que no utilizan el mecanismo de captación de la bilirrubina son normales. Se ha informado que la magnitud de los cambios en la concentración plasmática de bilirrubina inducidos por las pruebas de estimulación, como el ayuno de 48 h o la administración IV de ácido nicotínico, permite distinguir entre los pacientes con GS y los individuos normales. Sin embargo, otros estudios contradicen esta afirmación. Además, en términos teóricos, los resultados de estos estudios no ofrecen más información que las simples determinaciones de las concentraciones séricas basales de bilirrubina. Los estudios familiares indican que el GS y las anemias hemolíticas hereditarias, como la esferocitosis hereditaria, el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y el rasgo talasémico β, se distribuyen de manera independiente. Se cree que los informes de hemólisis hasta en 50% de los pacientes con GS reflejan una mejor detección de casos, ya que los enfermos que comparten estos dos trastornos presentan concentraciones más altas de bilirrubina y es más probable que estén ictéricos que los individuos que sólo tienen uno de los dos defectos.

El GS es frecuente y muchas series sitúan su prevalencia en ≥8%. El predominio masculino sobre el femenino se describe entre 1.5:1 y >7:1. Sin embargo, estas proporciones pueden ser en buena medida artefactos, ya que los varones normales tienen valores medios de bilirrubina más altos que las mujeres normales y el diagnóstico del síndrome de Gilbert con frecuencia se basa en la comparación con los valores normales establecidos para los varones. La gran prevalencia de esta enfermedad en la población general puede explicar la frecuencia descrita de hiperbilirrubinemia no conjugada leve en los receptores de trasplante hepático. En gran parte de los estudios publicados, la distribución, metabolismo y eliminación de casi todos los xenobióticos metabolizados por glucuronidación parecen ser normales en el GS, al igual que el metabolismo oxidativo de fármacos. La principal excepción es el metabolismo del antitumoral irinotecán (CPT-11). Su metabolito activo (SN-38) es glucuronizado de manera específica por la bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa. La administración de CPT-11 a pacientes con GS ha provocado diversos efectos tóxicos, como diarrea resistente al tratamiento y mielosupresión. Algunos artículos sugieren también que la eliminación de mentol, benzoato de estradiol, acetaminofeno, tolbutamida y rifamicina SV puede ser anormal. Aunque algunos de estos estudios han sido criticados y no se han comunicado complicaciones clínicas por el empleo de esas sustancias en estos pacientes, se debe ser prudente al recetarlas (así como cualquier otro fármaco metabolizado principalmente por glucuronidación) a pacientes con GS. También se debe hacer notar que los inhibidores de la proteasa del VIH indinavir y atazanavir (cap. 197) inhiben la UGT1A1, lo que produce hiperbilirrubinemia más acentuada en individuos con GS preexistente.

Los primeros estudios de la genealogía en el GS eran congruentes con una herencia autosómica dominante con expresividad variable. Sin embargo, los estudios del gen *UGT1* en esta enfermedad han señalado diversas bases genéticas moleculares para el trastorno fenotípico y distintos tipos de herencia. Los estudios realizados con pacientes europeos y estadounidenses detectaron que la mayoría de los sujetos con GS tenía regiones de codificación normales de UGT1A1, aunque era homocigota para la inserción de un TA extra (es decir, $A[TA]_7TAA$ en lugar de $A[TA]_6TAA$) en la región promotora del primer exón. Esta base genética parece ser necesaria, aunque no suficiente, para la expresión clínica de la enfermedad, ya que 15% de los testigos normales también era homocigoto para esta variante. Aunque normales conforme a los criterios habituales, estos individuos presentaban concentraciones un poco más altas de bilirrubina que los demás testigos estudiados. Los heterocigotos para esta anomalía tenían concentraciones de bilirrubina idénticas a los homocigotos para el alelo $A[TA]_6TAA$. La prevalencia del alelo $A[TA]_7TAA$ en la población general occidental es de 30%, en cuyo caso 9% sería homocigota. Esta proporción es un poco mayor que la prevalencia de GS en función de parámetros puramente fenotípicos. Se ha sugerido que otras variables, como una hemólisis leve o un defecto en la captación de bilirrubina, podrían estar dentro de los factores que potencian la expresión fenotípica del defecto.

La expresión fenotípica del GS debida sólo a la anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$ se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Se han identificado varias cohortes de CN-II en las que hay también un alelo que contiene una región codificadora normal, pero la anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$. Los heterocigotos para CN-II que tienen el promotor $A[TA]_6TAA$ son fenotípicamente normales, en tanto que los que poseen $A[TA]_7TAA$ expresan el trastorno fenotípico del GS. El GS en estas cohortes podría ser también el resultado de la homocigosidad para la anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$. En individuos japoneses se han observado siete mutaciones diferentes de sentido alterado en el gen *UGT1* que producen GS con patrón de herencia dominante. Otra paciente japonesa con hiperbilirrubinemia no conjugada leve era homocigota para la mutación de sentido alterado en el exón 5. El GS parecía ser recesivo en la familia de esta paciente.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS BILIRRUBINAS QUE CAUSAN HIPERBILIRRUBINEMIA MIXTA O PREDOMINANTEMENTE CONJUGADA

En la hiperbilirrubinemia producida por hepatopatía adquirida (p. ej., hepatitis aguda, cálculos en el colédoco) suele haber incremento de las concentraciones séricas de bilirrubina conjugada y no conjugada. Aunque la obstrucción del árbol biliar o la lesión colestásica hepatocelular en ocasiones pueden presentarse con una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada, en general no es posible distinguir entre las causas intrahepáticas y las extrahepáticas de la ictericia con base en los valores séricos o las proporciones relativas de bilirrubina no conjugada y conjugada. La principal razón para cuantificar ambos tipos de bilirrubina en suero es hacer una diferenciación inicial de los trastornos parenquimatosos hepáticos y obstructivos (que cursan con hiperbilirrubinemia mixta conjugada y no conjugada) de los trastornos hereditarios y hemolíticos, antes expuestos, que se asocian a hiperbilirrubinemia no conjugada.

DEFECTOS FAMILIARES DE LA FUNCIÓN EXCRETORA HEPÁTICA

Síndrome de Dubin-Johnson (DJS) Este trastorno benigno, poco común, se caracteriza por hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada de baja intensidad (cuadro 331-2). En general, las concentraciones totales de bilirrubina se sitúan entre 34 y 85 μmol/L (2 y 5 mg/100 mL), aunque en algunas ocasiones son normales o alcanzan valores de hasta 340 a 430 μmol/L (20 a 25 mg/100 mL) y pueden fluctuar mucho en cada paciente. El grado de hiperbilirrubinemia puede aumentar por la presencia de enfermedades intercurrentes, la administración de anticonceptivos orales y embarazo. Como la hiperbilirrubinemia se debe sobre todo a incremento de la bilirrubina conjugada, por lo general hay bilirrubinuria. Aparte del incremento de los valores séricos de bilirrubina, el resto de los paráme-

CUADRO 331-2 Principales características diferenciales de trastornos hereditarios en la función de los canalículos biliares

	DJS	ROTOR	PFIC1	BRIC1	PFIC2	BRIC2	PFIC3
Gen	*ABCCA*	*SLCO1B1/SLCO1B3*	*ATP8B1*	*ATP8B1*	*ABCB11*	*ABCB11*	*ABCB4*
Proteína	MRP2	OATP1B1/1B3	FIC1	FIC1	BSEP	BSEP	MDR3
Colestasis	No	No	Sí	Episódico	Sí	Episódico	Sí
GGT en suero	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	↑↑
Ácidos biliares en suero	Normal	Normal	↑↑	↑↑ durante los episodios	↑↑	↑↑ durante los episodios	↑↑
Manifestaciones clínicas	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás función hepática normal; pigmento oscuro en el hígado, valores característicos de coproporfirinas urinarias	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás funcionamiento hepático normal; hígado sin pigmentación anormal	Colestasis grave que inicia en la infancia	Episodios recidivantes de colestasis que inician a cualquier edad	Colestasis grave que inicia en la infancia	Episodios recidivantes de colestasis que inician a cualquier edad	Colestasis grave que inicia en la infancia; disminución de los fosfolípidos biliares

BRIC, colestasis intrahepática recurrente benigna; BSEP, proteína excretora de sales biliares; DJS, síndrome de Dubin-Johnson; GGT, glutamiltransferasa γ; MRP2, proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos; OATP1A/1B, proteínas 1B1 y 1B3 transportadoras de anión orgánico; PFIC, colestasis intrahepática familiar progresiva; ↑↑, aumentada.

tros bioquímicos hepáticos son normales. La exploración física suele ser normal, excepto por la presencia de ictericia, aunque en ocasiones hay hepatoesplenomegalia.

Los enfermos con DJS suelen estar asintomáticos; algunos pacientes refieren síntomas generales vagos y es común que ya hayan sido sometidos a extensos estudios diagnósticos (a menudo innecesarios) por una ictericia no explicada y sufren gran ansiedad. En las mujeres el trastorno puede ser subclínico hasta que se embarazan o empiezan a tomar anticonceptivos orales, momento en que la hiperbilirrubinemia bioquímica se convierte en ictericia manifiesta. Incluso en estas situaciones son normales el resto de las pruebas de función hepática, incluidas las de fosfatasa alcalina y actividades de transaminasas.

Una característica esencial del DJS es que en los lisosomas de los hepatocitos centrolobulillares se acumula un pigmento granular muy negro. En consecuencia el hígado también puede verse negro a simple vista. Se cree que este pigmento procede de los metabolitos de la adrenalina que no se excretan en forma normal. Puede desaparecer durante los brotes de hepatitis viral, para volver a acumularse poco a poco después de la recuperación.

En el DJS está afectada la excreción biliar de una serie de compuestos aniónicos, como varias sustancias colecistográficas y la sulfobromoftaleína (BSP, *bromsulphalein*), un colorante sintético que se utilizaba antes en una prueba de función hepática. En esta prueba se determinaba la tasa de desaparición de la BSP del plasma después de administrar un bolo IV. La BSP se conjuga con glutatión en el hepatocito; en condiciones normales el conjugado resultante se excreta con rapidez en el canalículo. Los pacientes con DJS muestran un incremento característico de su concentración plasmática 90 min después de la inyección, a causa del reflujo de la BSP conjugada hacia la circulación procedente de los hepatocitos. Colorantes como el verde de indocianina (ICG), que son captados por los hepatocitos pero que no sufren ninguna metabolización antes de su excreción biliar, no muestran este fenómeno de reflujo. Los estudios con infusión continua de BSP sugieren que existe una reducción del tiempo de concentración plasmática máxima ($t_{máx}$) de la excreción biliar. También en este síndrome es normal la eliminación de ácidos biliares, incluida la captación hepatocelular y la excreción biliar. Estos individuos tienen concentraciones séricas y biliares normales de ácidos biliares y no presentan prurito.

Por analogía con lo observado en diversas cepas de ratas mutantes, se ha descubierto que el defecto selectivo en la excreción biliar de los conjugados de bilirrubina y de algunos otros compuestos orgánicos (pero no de los ácidos biliares) que caracteriza al DJS en seres humanos, refleja expresiones defectuosas de MRP2, un transportador de membrana canalicular dependiente de ATP. Varias mutaciones diferentes del gen *MRP2* producen el fenotipo de Dubin-Johnson, que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Aunque sin duda el MRP2 es importante en la excreción biliar de bilirrubina conjugada, el hecho de que el pigmento siga excretándose en ausencia del transportador sugiere que otras proteínas transportadoras, todavía desconocidas, intervienen de manera secundaria en este proceso.

Los pacientes con DJS también tienen una anomalía diagnóstica en la eliminación urinaria de coproporfirina. Hay dos isómeros naturales de coproporfirina, I y III. En condiciones normales, cerca del 75% de la coproporfirina en orina es el isómero III. Sin embargo, en la orina de los pacientes con DJS, aunque el contenido total de coproporfirina es normal, >80% es isómero I. Los heterocigotos para el síndrome muestran un patrón intermedio. La base molecular de este fenómeno sigue sin dilucidarse.

Síndrome de Rotor Este trastorno autosómico recesivo benigno es similar en términos clínicos al DJS (cuadro 331-2), aunque se observa todavía con menos frecuencia. Una de las principales diferencias fenotípicas es que el hígado de los pacientes con síndrome de Rotor no presenta aumento de la pigmentación y su aspecto es por completo normal. La única anomalía en las pruebas habituales de laboratorio es un incremento de la bilirrubina sérica total debido a un aumento predominante de la bilirrubina conjugada. Esto se acompaña de bilirrubinuria. Hay otras características que diferencian los síndromes de Rotor y Dubin-Johnson. En el de Rotor, la vesícula biliar suele visualizarse con la colecistografía oral, al contrario de lo que sucede en el síndrome de Dubin-Johnson. El patrón de eliminación urinaria de coproporfirina también es diferente. El del síndrome de Rotor es similar al de muchos trastornos adquiridos de la función hepatobiliar, en los que la coproporfirina I, el principal isómero en la bilis, refluye del hepatocito hacia la circulación y se elimina por la orina. Así, en el síndrome de Rotor, la eliminación urinaria total de coproporfirina está muy incrementada, a diferencia de los valores normales que se observan en el DJS. Aunque la fracción de coproporfirina I está elevada en la orina, suele ser <70% del total, en comparación con ≥80% del DJS. Ambas enfermedades pueden distinguirse también por sus patrones de excreción de BSP. Si bien la depuración de la BSP del plasma en el síndrome de Rotor se retrasa, no hay reflujo de BSP conjugada hacia la circulación como se observa en el DJS. Los análisis cinéticos de los estudios de infusión plasmática de BSP sugieren la presencia de un defecto en el almacenamiento intrahepatocelular de este compuesto. Esto nunca se ha demostrado en forma directa. Estudios recientes indican que las bases moleculares del síndrome de Rotor son consecuencia de la deficiencia simultánea de los transportadores de membrana plasmática OATP1B1 y OATP13, todo lo cual ocasiona menor recaptación de la bilirrubina conjugada que ha sido expulsada por bombeo de la célula al interior de la circulación porta por MRP3 (fig. 331-1).

Colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC) Es un trastorno poco frecuente caracterizado por crisis recurrentes de prurito e ictericia. El episodio típico inicia con malestar leve y aumento de los valores séricos de aminotransferasas, seguido en forma rápida de aumento de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina conjugada y aparición de ictericia y prurito. Los primeros episodios pueden diagnosticarse en forma errónea como hepatitis viral aguda. Los episodios colestásicos, que pueden comenzar en la infancia o en la vida adulta, tienen duración variable entre varias semanas y algunos meses, después de los cuales la resolución clínica y bioquímica es completa. Los intervalos entre las crisis pueden variar de varios meses a años. Entre los episodios, la exploración física es normal, al igual que los valores séricos de ácidos biliares, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina. El trastorno es familiar y tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. La colestasis intrahepática recurrente benigna se considera una enfermedad benigna en tanto que no produce cirrosis ni hepatopatía terminal. Sin embargo, los episodios de ictericia y prurito pueden ser prolongados y debilitantes y muchos pacientes han sido sometidos a trasplante hepático para aliviar los síntomas intratables e incapacitantes. El tratamiento durante el episodio colestásico es sintomático; no hay un tratamiento específico que prevenga o acorte la aparición de los episodios.

En fecha reciente se identificó un gen denominado *FIC1*, que se ha descubierto se encuentra mutado en los pacientes con BRIC. Resulta curioso que este gen se expresa con fuerza en el intestino delgado, pero tan sólo de forma débil en el hígado. La proteína codificada por *FIC1* tiene poca similitud con los genes que son importantes en la excreción canalicular biliar de diversos compuestos. Por el contrario, parece ser miembro de una familia de adenosina trifosfatasa (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) de tipo P que transporta aminofosfolípidos de la cara externa a la interna en diversas membranas celulares. No se ha dilucidado la relación que guarda con la biopatología de la enfermedad. Se ha descrito una segunda forma de BRIC genotípicamente idéntica, denominada BRIC tipo 2, que resulta de mutaciones en la proteína excretora de sales biliares (BSEP, *bile salt excretory protein*), la proteína que se encuentra defectuosa en la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC, *progressive familial intrahepatic cholestasis*) tipo 2 (cuadro 331-2). Se desconoce de qué manera algunas mutaciones en esta proteína producen el fenotipo de BRIC episódico.

Colestasis intrahepática familiar progresiva (FIC) La FIC (*familial intrahepatic cholestasis*) progresiva se aplica a tres síndromes fenotípicamente relacionados (cuadro 331-2). El tipo 1 (enfermedad de Byler) se presenta en la lactancia temprana en forma de colestasis que en un principio puede ser episódica. Sin embargo, a diferencia de la BRIC, la enfermedad de Byler progresa a desnutrición, retraso del crecimiento y hepatopatía terminal durante la infancia. Este trastorno es también consecuencia de una mutación en *FIC1*. La relación funcional entre la proteína de FIC1 y la patogenia de la colestasis en estos trastornos se desconoce. Se han descrito otros dos tipos de FIC progresiva (tipos 2 y 3). El tipo 2 se asocia a una mutación en la proteína denominada *hermana de la glucoproteína p*, que es el principal exportador canalicular biliar de ácidos biliares y que ahora se conoce como *proteína excretora de sales biliares*. Como se mencionó con anterioridad, algunas mutaciones de esta proteína tienen relación con BRIC tipo 2, más que con el fenotipo FIC progresivo tipo 2. El tipo 3 se ha asociado a una mutación en MDR3, una proteína que es esencial para la excreción canalicular biliar normal de los fosfolípidos. Aunque los tres tipos de FIC tienen fenotipos clínicos similares, sólo el tipo 3 se vincula con valores séricos altos de glutamiltransferasa γ (GGT). Por el contrario, la actividad de esta enzima es normal o sólo se incrementa un poco en la BRIC sintomática y en los tipos 1 y 2 de FIC progresiva. En casi 33% de los pacientes con PFIC clínica y GGT normal no se encuentran mutaciones en FIC1 o BSEP. Estudios recientes han demostrado que los pacientes con mutaciones en *NR1H4*, el gen que codifica el receptor de farnesoide X (FXR), un receptor nuclear de hormonas activado por ácidos biliares, tienen un síndrome idéntico a PFIC2 con ausencia de expresión de BSEP. Las mutaciones en la proteína 2 de uniones estrechas (TJP2) también se han asociado con colestasis grave con concentraciones normales de GGT, tal vez por alteración de las uniones estrechas en el canalículo biliar.

LECTURAS ADICIONALES

Canu G *et al.*: Gilbert and Crigler Najjar syndromes: An update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database. Blood Cells Mol Dis 50:273, 2013.

Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D: Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences. Gastroenterology 146:1625, 2014.

Gomez-Ospina N *et al.*: Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Nat Commun 7: 10713, 2016.

Hansen TW: Biology of bilirubin photoisomers. Clin Perinatol 43:277, 2016.

Lamola AA: A pharmacologic view of phototherapy. Clin Perinatol 43:259, 2016.

Memon N *et al.*: Inherited disorders of bilirubin clearance. Pediatr Res 79: 378, 2016.

Rodrigues C *et al.*: Impact of UGT1A1 gene variants on total bilirubin levels in Gilbert syndrome patients and in healthy subjects. Blood Cells Mol Dis 48:166, 2012.

Sambrotta M *et al.*: Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. Nat Genet 46:326, 2014.

Soroka CJ, Boyer JL: Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: Therapeutic implications of BSEP mutations. Mol Aspects Med 37:3, 2014.

van de Steeg E *et al.*: Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. J Clin Invest 122:519, 2012.

Wolkoff AW: Organic anion uptake by hepatocytes. Compr Physiol 4: 1715, 2014.

332 Hepatitis viral aguda

Jules L. Dienstag

La hepatitis viral aguda es una infección generalizada que afecta sobre todo al hígado. Casi todos los casos de hepatitis viral aguda se producen por uno de estos cinco microorganismos virales: virus de la hepatitis A (HAV, *hepatitis A virus*), virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*), virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*), microorganismo delta asociado al HBV o virus de la hepatitis D (HDV, *hepatitis D virus*) y virus de la hepatitis E (HEV, *hepatitis E virus*). Todos estos virus de hepatitis humana son virus con RNA, salvo el de hepatitis B, que tiene DNA, pero se replica igual que un retrovirus. Aunque se caracterizan por sus propiedades antigénicas y moleculares, en términos clínicos todos los virus de la hepatitis producen enfermedades similares. Éstas oscilan, por una parte, entre la enfermedad asintomática que pasa inadvertida y la infección aguda fulminante y letal en todos los tipos y, por otra, entre las infecciones persistentes subclínicas y la hepatopatía crónica que progresa con rapidez, con cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular, frecuente en los tipos transmitidos por vía hematológica (HBV, HCV y HDV).

VIROLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Hepatitis A El HAV es un RNA virus sin envoltura, de 27 nm y resistente al calor, ácido y éter, que se integra dentro del género *Hepatovirus* de la familia picornavirus **(fig. 332-1)**. Su virión contiene cuatro polipéptidos en la cápside, denominados VP1 a VP4, generados por escisión postraduccional a partir del producto poliproteínico de un genoma de 7 500 nucleótidos. La actividad viral se anula por medio de ebullición durante 1 min, por contacto con formaldehído y cloro, o con radiación ultravioleta. A pesar de la variación en la secuencia de nucleótidos de hasta 20% entre las cepas aisladas de HAV, aunque se reconocen cuatro genotipos que afectan a los seres humanos, todas las cepas de este virus son indistinguibles en términos inmunitarios y pertenecen a un serotipo. El HAV humano puede infectar y causar hepatitis en chimpancés, tamarinos (monos tití) y varias especies de monos. En fecha reciente se identificó un *Hepatovirus* hepatotrópico relacionado en varias especies de focas comunes; es muy probable que comparta una línea evolutiva común con el HAV humano, aunque no hay evidencia histológica de lesión o inflamación hepáticas. La hepatitis A tiene un periodo de incubación aproximado de 4 semanas. El virus sólo se reproduce en el hígado, pero está presente en bilis, heces y sangre durante la fase final del periodo de incubación y en la fase presintomática y preictérica de la enfermedad. A pesar de la persistencia del virus en el hígado, su paso a las heces, la viremia y la infecciosidad disminuyen de manera rápida una vez que la ictericia se hace evidente. El HAV puede cultivarse *in vitro* de modo reproducible.

Se pueden detectar anticuerpos contra HAV (anti-HAV) durante la enfermedad aguda, cuando se incrementa la actividad de las aminotransferasas séricas y aún hay virus en las heces. Esta respuesta precoz se debe sobre todo a los anticuerpos de tipo IgM y se mantiene durante varios meses (casi tres) y, raras veces, de 6 a 12. Sin embargo, durante la convalecencia los anticuerpos contra HAV que predominan son de tipo IgG **(fig. 332-2)**. Por tanto, el diagnóstico de hepatitis A durante la fase aguda de la enfermedad se basa en la demostración de anti-HAV de tipo IgM. Una vez superada la enfermedad aguda, los anti-HAV de tipo IgG se detectan de forma indefinida y los pacientes con anti-HAV son inmunes a la reinfección. La actividad de anticuerpos neutralizantes es paralela a la aparición de anti-HAV; la IgG contra HAV presente en las inmunoglobulinas se encarga de la protección que éstas confieren contra la infección por HAV.

Hepatitis B El HBV es un DNA virus con estructura genómica muy compacta; a pesar de su tamaño pequeño, de 3 200 pares de bases dispuestos de forma circular, el DNA del HBV codifica la síntesis de cuatro grupos de productos virales y tiene una compleja estructura multiparticulada. El HBV consigue su economía genómica gracias a una estrategia eficaz de codificación de proteínas por cuatro genes superpuestos: S, C, P y X **(fig. 332-3)**, como se explicará más adelante. Aunque antes se consideraba que el HBV era un virus singular, ahora se le incluye dentro de una familia de virus de animales, los hepadnavirus (DNA virus hepatotropos) y se clasifica como hepadnavirus tipo 1. Virus similares infectan ciertas especies de marmotas, ardillas de tierra y árbol, además de patos de Pekín, sólo por mencionar los animales estudiados con mayor cuidado; se ha encontrado evidencia de virus antiguos similares a HBV en fósiles de aves primitivas; en peces con-

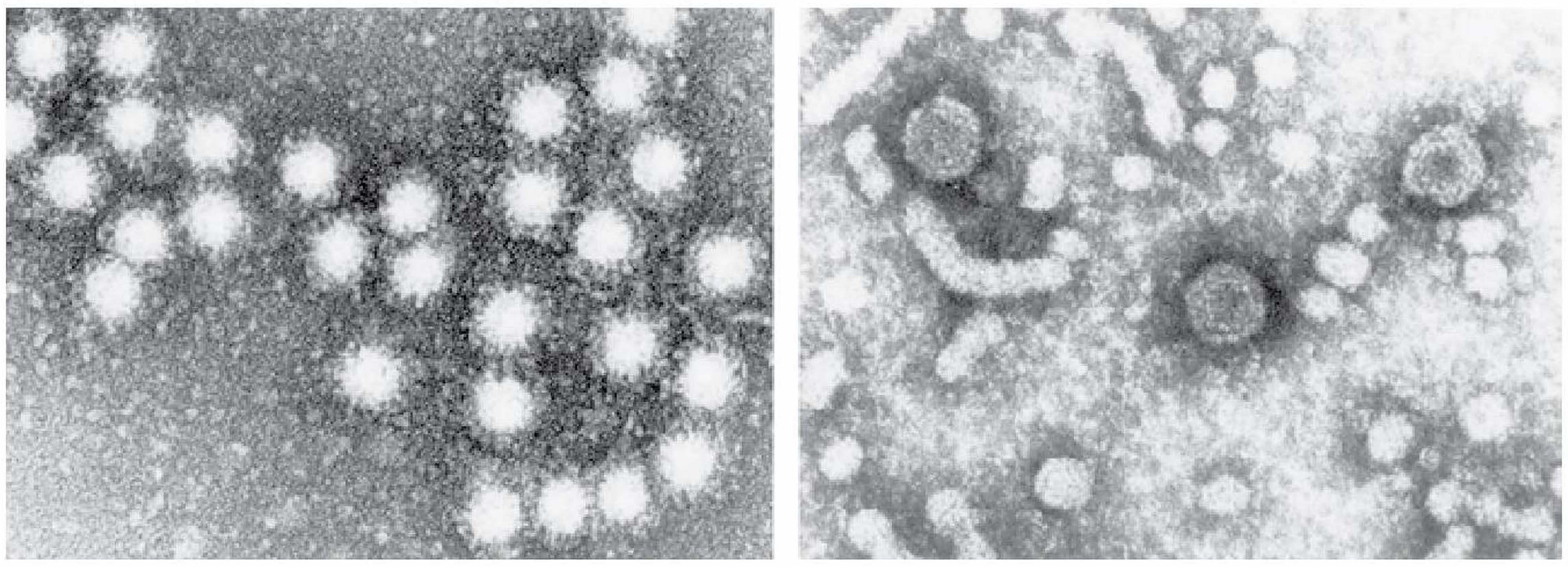


FIGURA 332-1 Microfotografías electrónicas de partículas de virus de la hepatitis A y suero de un paciente con hepatitis B. ***Izquierda:*** partículas de virus de la hepatitis A de 27 nm purificadas de las heces de un paciente con hepatitis A aguda y agregadas por medio de anticuerpos al virus de la hepatitis A. ***Derecha:*** suero concentrado de un paciente con hepatitis B, que demuestra los viriones de 42 nm, con formas tubulares y partículas esféricas de 22 nm de antígeno de superficie de la hepatitis B. 132 000×. (La hepatitis D semeja a los viriones de 42 nm de la hepatitis B pero es más pequeña, 35 a 37 nm; la hepatitis E se asemeja al virus de la hepatitis A pero es un poco más grande, de 32 a 34 nm; se ha visualizado la hepatitis C como una partícula de 55 nm.)

temporáneos se han identificado virus similares a HBV. Al igual que HBV, todos estos virus muestran las tres variedades morfológicas características, tienen equivalentes de los antígenos de la envoltura y de la nucleocápside del HBV, se multiplican dentro del hígado pero están presentes fuera de él, contienen su propia DNA polimerasa endógena, tienen genomas que en parte son bicatenarios y en parte monocatenarios, se asocian a hepatitis agudas y crónicas, así como a carcinoma hepatocelular, además de disponer de una estrategia de replicación única entre los DNA virus, pero característica de los retrovirus. La entrada del HBV a los hepatocitos es mediada por la unión a un receptor polipeptídico cotransportador de taurocolato sódico. En lugar de reproducir de forma directa su DNA a partir de una plantilla de DNA, los hepadnavirus dependen de una transcripción inversa (efectuada por la DNA polimerasa) de una cadena de DNA de polaridad negativa a partir de un RNA pregenómico intermediario. Después, la DNA polimerasa dependiente de DNA transcribe una cadena de DNA de polaridad positiva desde la plantilla de polaridad negativa; en el núcleo del hepatocito esa cadena positiva es convertida en DNA circular cerrado por un enlace covalente. A su vez, ese DNA circular sirve de plantilla para el RNA mensajero y el RNA pregenómico. El RNA mensajero traduce las proteínas virales mientras que las proteínas y el genoma son empacados en viriones y secretados fuera del hepatocito. Aunque el HBV es difícil de cultivar *in vitro* según el procedimiento tradicional a partir de muestras clínicas, se ha conseguido transfectar varias líneas celulares con DNA del virus de la hepatitis B. Estas células transfectadas favorecen la reproducción *in vitro* del virus completo, así como de sus proteínas constituyentes.

PROTEÍNAS Y PARTÍCULAS VIRALES De los tres tipos de partículas del HBV **(cuadro 332-1)**, los más abundantes son las partículas de 22 nm, que pueden presentar forma esférica o de filamentos largos; antigénicamente no difieren de la proteína superficial externa o la proteína de la envoltura del HBV, y se considera que representan un exceso de proteína de la envoltura viral. En una proporción en suero 100 o 1 000 veces menor que las esferas y túbulos, se encuentran unas partículas más grandes (de 42 nm), esféricas, con doble envoltura, que son viriones íntegros del HBV (fig. 332-1). La proteína de la envoltura expresada en la superficie externa del virión y en las estructuras tubulares y esféricas de menor tamaño se denomina *antígeno de superficie de la hepatitis* B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*). La concentración de HBsAg y de partículas virales en la sangre puede alcanzar 500 μg/mL y 10 trillones de partículas/mL, respectivamente. La proteína de la envoltura o HBsAg es el producto del gen S del virus de la hepatitis B.

Los subdeterminantes de la envoltura de HBsAg son un antígeno común con grupo reactivo, *a*, que comparten todas las partículas HBsAg y uno de varios antígenos con especificidad de subtipo (*d* o *y*, *w* o *r*) y otras especificidades. Los virus de hepatitis B pertenecen por lo menos a uno de ocho subtipos y 10 genotipos (A-J). La distribución geográfica de genotipos y subtipos es variable: los genotipos A (que corresponden al subtipo *adw*) y D (*ayw*) predominan en Estados Unidos y Europa, en tanto que los genotipos B (*adw*) y C (*adr*) predominan en Asia. La evolución clínica y el desenlace son independientes del subtipo, pero el genotipo B al parecer ocasiona hepatopatía y cirrosis de evolución menos rápida, y una menor posibilidad de carcinoma hepatocelular, o retraso en su aparición, en comparación con los genotipos C o D. Hay mayor posibilidad de que las personas con el genotipo A eliminen la viremia circulante y alcancen la seroconversión de HBeAg y HBsAg, ambas de manera espontánea y en respuesta a fármacos antivirales. Además, las mutaciones "prenucleares" son favorecidas por determinados genotipos (véase adelante).

En dirección 5′ del gen S se encuentran los genes pre-S (fig. 332-3), que codifican los productos génicos pre-S, entre los que figuran los receptores de superficie del HBV para la albúmina sérica humana polimerizada y para las proteínas de la membrana hepatocítica. La región pre-S en realidad está constituida por dos componentes, pre-S1 y pre- S2. Dependiendo de dónde se inicie el proceso de traducción del gen pueden sintetizarse tres productos diferentes del gen HBsAg. El producto proteínico del gen S es el HBsAg (*proteína mayor*), el producto de la región S más la región adyacente pre-S2 es la *proteína intermedia*, y el producto de las regiones pre-S1 más pre-S2 más S es la *proteína grande*. En comparación con las partículas pequeñas, esféricas y tubulares del HBV, el virión completo de 42 nm contiene una mayor proporción de proteína grande. Durante la infección por el HBV se pueden detectar tanto las proteínas pre-S como sus respectivos anticuerpos, y el periodo de antigenemia pre-S parece coincidir con la síntesis de otros marcadores de replicación viral, como se explica más adelan-

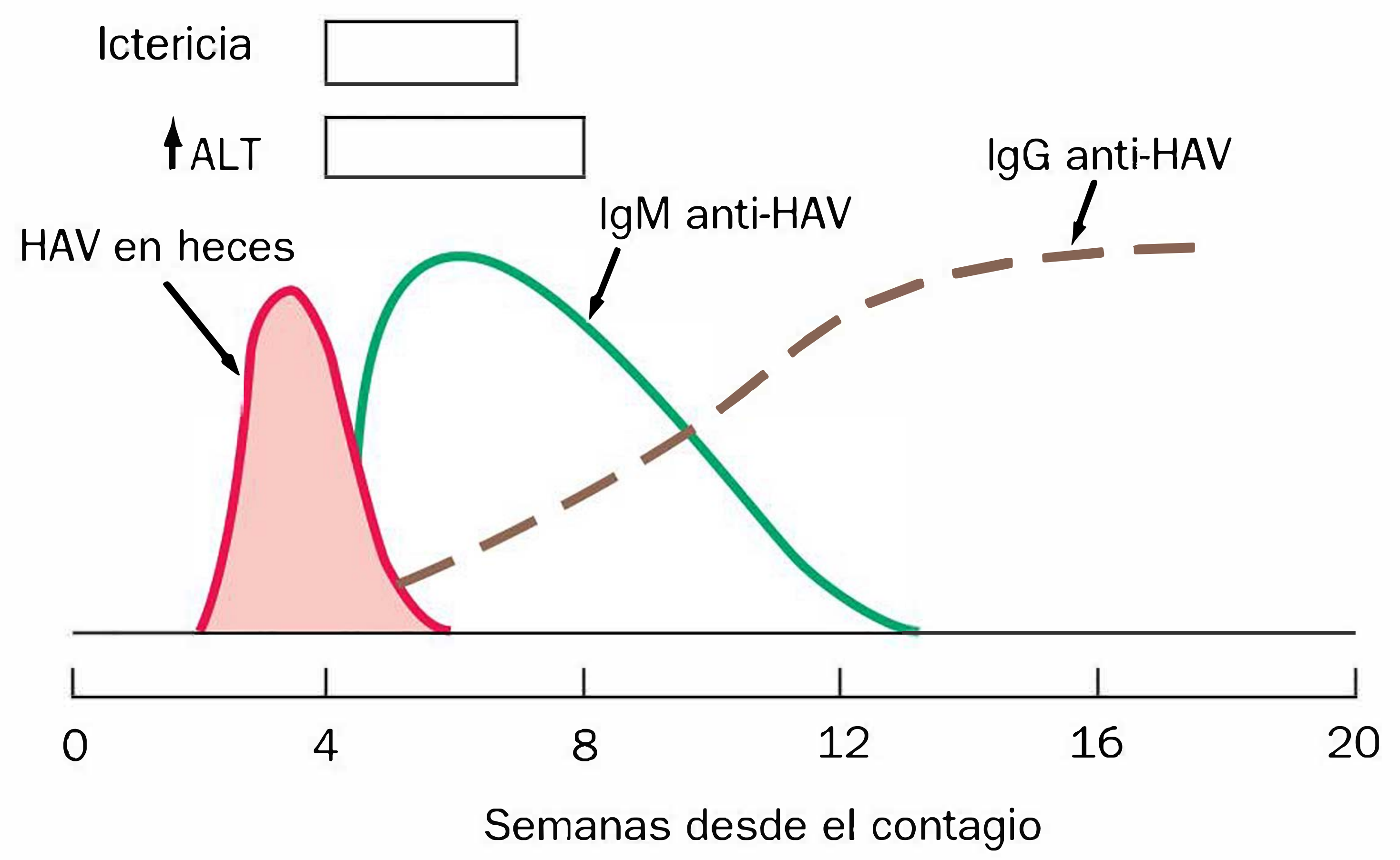


FIGURA 332-2 Esquema de los datos clínicos y de laboratorio típicos de la hepatitis viral A (HAV). ALT, alanina aminotransferasa.

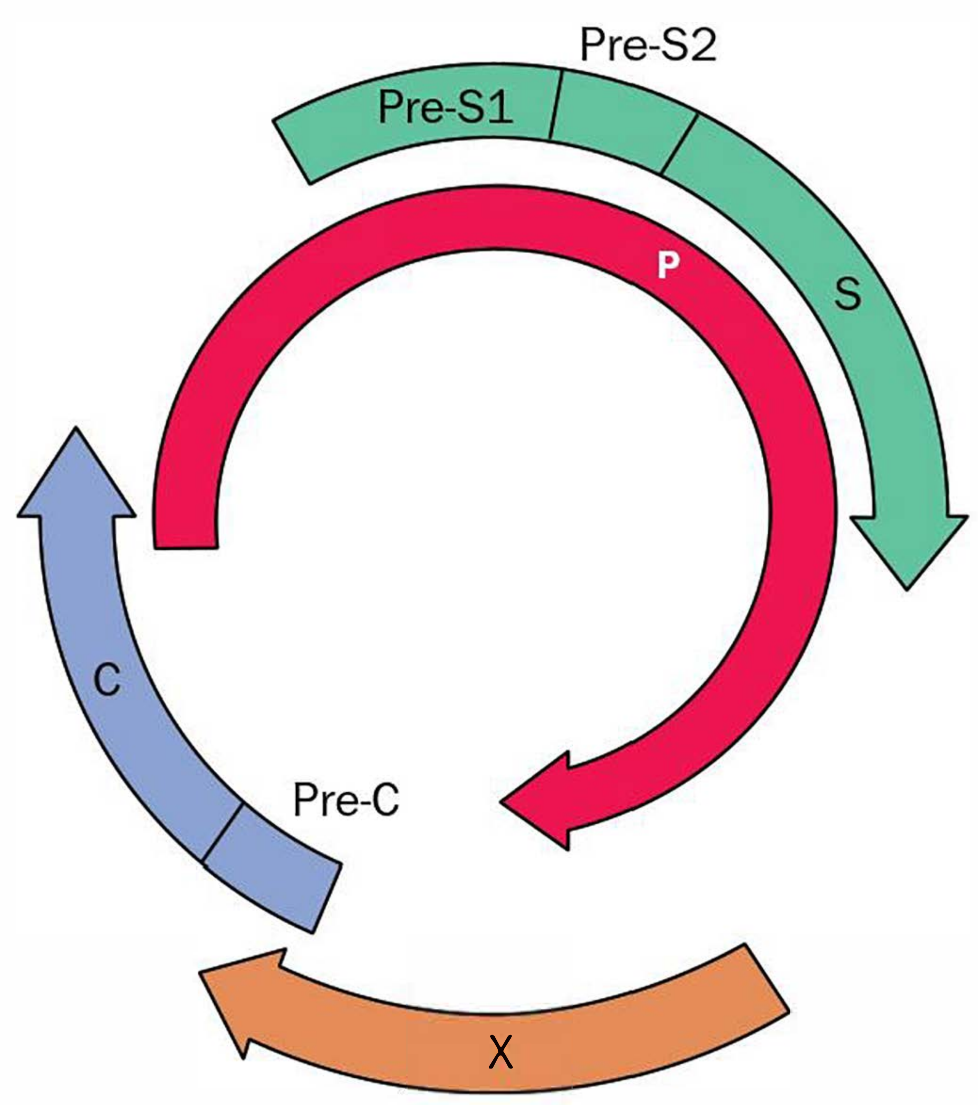


FIGURA 332-3 Estructura genómica compacta del virus de la hepatitis B (HBV). Esta estructura, con genes superpuestos, permite al HBV codificar la síntesis de múltiples proteínas. El gen S codifica la proteína "mayor" de la envoltura, HBsAg. Los genes pre-S1 y pre-S2, situados en dirección 5′ del gen S, se combinan con éste para codificar dos proteínas muy grandes, la proteína "intermedia", producto de pre-S2 + S y la proteína "grande", producto de pre-S1 + pre-S2 + S. El gen de mayor tamaño es el P, que codifica la DNA polimerasa. El gen C codifica dos proteínas de la nucleocápside: HBeAg, una proteína soluble secretada (inicio a partir de la región pre-C del gen) y HBcAg, la proteína intracelular del núcleo (inicio después de pre-C). El gen X codifica la síntesis de HBxAg, que puede transactivar la transcripción de genes virales y celulares; su importancia clínica se desconoce, pero puede contribuir a la carcinogenia al unirse a p53.

CUADRO 332-1 Nomenclatura y características de los virus de hepatitis

TIPO DE HEPATITIS	PARTÍCULA VIRAL, nm	MORFOLOGÍA	GENOMA[a]	CLASIFICACIÓN	ANTÍGENO(S)	ANTICUERPOS	OBSERVACIONES
HAV	27	Icosaédrico, sin envoltura	RNA de 7.5 kb, lineal, ss, +	Hepatovirus	HAV	Anti-HAV	Excreción temprana por las heces Diagnóstico: IgM contra HAV Infección previa: IgG anti-HAV
HBV	42	Virión de doble capa (superficie y núcleo) esférico	DNA de 3.2 kb circular, ss/ds	Hepadnavirus	HBsAg HBcAg HBeAg	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Virus transmitido por la sangre; estado de portador Diagnóstico fase aguda: HBsAg, IgM contra HBc Diagnóstico fase crónica: IgG contra HBc, HBsAg Marcadores de replicación: HBeAg, DNA del HBV Hígado, linfocitos, otros órganos
	27	Núcleo y nucleocápside			HBcAg HBeAg	Anti-HBc Anti-HBe	La nucleocápside contiene DNA y DNA polimerasa; presente en el núcleo de los hepatocitos; el HBcAg no circula; el HBeAg (soluble, no forma partículas) y el DNA del HBV circula: correlación con la infectividad y con viriones completos
	22	Esférico y filamentoso; representa material en exceso de la envoltura viral			HBsAg	Anti-HBs	HBsAg detectable en >95% de los pacientes con hepatitis B aguda; se observa en suero, líquidos corporales y citoplasma de los hepatocitos; el anti-HBs aparece después de la infección: anticuerpo protector
HCV	Cerca de 50-80	Con envoltura	RNA de 9.4 kb, lineal, ss, +	Hepacivirus	HCV antígeno central	Anti-HCV	Microorganismo de transmisión sanguínea, antes denominado virus de la hepatitis no A, no B Diagnóstico fase aguda: anti-HCV, RNA del HCV Diagnóstico fase crónica: anti-HCV, RNA del HCV; localización citoplásmica en los hepatocitos
HDV	35-37	Partícula híbrida con envoltura de HBsAg y centro del HDV	RNA de 1.7 kb, circular, ss, −	Se parece a los viroides y a los virus satélites de las plantas (género Deltavirus)	HBsAg HDAg	Anti-HBs Anti-HDV	Virus RNA defectuoso, necesita la función cooperadora del HBV (hepadnavirus); el antígeno del HDV está presente en el núcleo de los hepatocitos Diagnóstico: anti-HDV, RNA del HDV; coinfección HBV-HDV; IgM anti-HBc y anti-HDV; sobreinfección por HDV: IgG anti-HBc y anti-HDV
HEV	32-34	Icosaédrico sin envoltura	RNA de 7.6 kb, lineal, ss, +	Hepevirus	Antígeno HEV	Anti-HEV	Microorganismo de hepatitis de transmisión entérica; raro en Estados Unidos; se detecta en Asia, países mediterráneos y Centroamérica Diagnóstico: IgM-IgG anti-HEV (métodos no siempre disponibles); virus en heces, bilis, citoplasma de los hepatocitos

[a] s, monocatenario (*single-strand*); ss/ds, parcialmente monocatenario, parcialmente bicatenario (*single-strand/double strand*); −, polaridad negativa; +, polaridad positiva.
Nota: Véase texto para abreviaturas.

te. Sin embargo, las proteínas pre-S tienen escasa importancia clínica y no se les incluye en los repertorios sistemáticos de pruebas serológicas.

El virión intacto de 42 nm contiene una partícula interna de la nucleocápside, de 27 nm. El gen C codifica la síntesis de las proteínas de la nucleocápside. El antígeno que se expresa en la superficie de la nucleocápside se denomina *antígeno central del virus de la hepatitis* B (HBcAg, *hepatitis B core antigen*), cuyo anticuerpo correspondiente es el anti-HBc. Un tercer antígeno del HBV es el *antígeno e del virus de la hepatitis* B (HBeAg, *hepatitis B e antigen*), una proteína soluble de la nucleocápside que no forma partículas y que difiere en términos inmunitarios del HBcAg, aunque también es un producto del gen C. El gen C tiene dos codones iniciadores, una región precentral y una región central (fig. 332-3). Si la traducción se inicia en la región precentral, el producto proteínico es el HBeAg, con un péptido señalizador que lo fija al retículo endoplásmico liso y permite la secreción del antígeno a la circulación. Si la traducción se inicia en la región central, el producto proteínico es el HBcAg, que carece de péptido señalizador y no se secreta, sino que se ensambla dentro de las partículas de la nucleocápside unidas al RNA, incorporándolo y que, al final, contienen el DNA del HBV. En la nucleocápside también se acomoda una DNA polimerasa que controla la replicación y reparación del DNA del HBV. Cuando se completa el empaque dentro de las proteínas virales, cesa la síntesis de cadena de polaridad positiva incompleta; este hecho explica la zona discontinua monocatenaria y las variaciones en la longitud de esta zona. Las partículas del HBcAg permanecen en el hepatocito, donde con facilidad se identifican por medio de tinciones histoquímicas y son exportadas tras su encapsulamiento por una envoltura de HBsAg. Por tanto, en el suero no circulan partículas centrales desnudas. La proteína de la nucleocápside que sí se secreta, el HBeAg, constituye un marcador cualitativo conveniente y que se detecta con facilidad en la replicación del HBV y del grado de infectividad relativa.

Un suero HBsAg-positivo que contenga HBeAg tiene muchas más probabilidades de ser muy infeccioso y de acompañarse de la presencia de viriones de hepatitis B y de DNA del HBV, como se explicará más adelante, que un suero HBeAg-negativo o anti-HBe-positivo. Por ejemplo, las embarazadas portadoras de HBsAg que son HBeAg-positivas transmiten de manera casi invariable (>90%) la infección por el virus de hepatitis B a sus hijos, en tanto que las mujeres portadoras de HBsAg con anti-HBe lo hacen en raras ocasiones (10 a 15%).

En los primeros momentos de la evolución de la hepatitis B aguda aparece HBeAg de manera transitoria; su desaparición asegura una mejoría clínica y la resolución de la infección. En una infección aguda, la persistencia del HBeAg en el suero durante >3 meses puede indicar que surgirá una infección crónica, en tanto que su presencia durante la hepatitis B crónica tiende a vincularse con reproducción viral activa, infectividad y lesión hepática inflamatoria (excepto durante las primeras décadas después de la infección por HBV adquirida en la etapa perinatal; véase más adelante).

El tercero y más grande de los genes del HBV, el gen P (fig. 332-3), codifica la síntesis de la DNA polimerasa del HBV; como ya se señaló, esta enzima posee actividades de la DNA polimerasa dependiente de DNA y de transcriptasa inversa dependiente del RNA. El cuarto gen es el X, que codifica la síntesis de una proteína pequeña que no forma partículas, *antígeno x de hepatitis B* (*HBxAg, hepatitis B x antigen*) y que es capaz de transactivar la transcripción de genes virales y celulares (fig. 332-3). En el citoplasma, el HBxAg efectúa la liberación de calcio (tal vez de la mitocondria), que activa las vías de transducción de señales que estimulan la transcripción inversa del HBV y la replicación del DNA del HBV. Esta transactivación puede intensificar la replicación del HBV, lo cual produce la asociación clínica observada entre la expresión del HBxAg y los anticuerpos contra este antígeno en individuos con hepatitis crónica grave y carcinoma hepatocelular. La actividad transactivadora puede intensificar la trans-

cripción y la replicación de otros virus además del HBV, como el VIH. Los elementos celulares transactivados por X incluyen el gen del interferón γ humano y los genes de histocompatibilidad mayor clase I; es posible que tales efectos contribuyan a la mayor susceptibilidad de los hepatocitos infectados por HBV a la acción de linfocitos T citolíticos. La expresión de X también induce la muerte celular programada (apoptosis). Sin embargo, es escasa la importancia clínica del HBxAg y los estudios de detección no forman parte de la práctica clínica habitual.

MARCADORES SEROLÓGICOS Y VIRALES Después de que una persona se infecta con HBV, el primer marcador viral detectable en el suero en las primeras 12 semanas, por lo general entre las 8 y las 12 semanas, es el HBsAg **(fig. 332-4)**. La presencia de HbsAg circulante precede al aumento de la actividad de aminotransferasas séricas y a los síntomas clínicos por 2 a 6 semanas y se sigue detectando durante toda la fase ictérica o sintomática de la hepatitis B aguda e incluso después. En los casos típicos, el HBsAg deja de detectarse al cabo de 1 o 2 meses de la aparición de la ictericia y raras veces persiste >6 meses. Una vez que desaparece el HBsAg, se detecta en el suero el anticuerpo contra HBsAg (anti-HBs), que a partir de entonces persiste de manera indefinida. Dado que el HBcAg está enclaustrado dentro de una envoltura del HBsAg, no se detecta con los métodos habituales en el suero de los pacientes con infección por el HBV. Por otra parte, el anti-HBc es fácil de detectar en el suero al cabo de 1 a 2 semanas de la aparición del HBsAg y semanas o meses antes de que existan concentraciones detectables de anti-HBs. Dado que varía el momento de aparición de anti-HBs después de la infección por HBV, en ocasiones hay un espacio de varias semanas o más entre la desaparición del HBsAg y la aparición de anti-HBs. En este intervalo, el anti-HBc puede constituir el único dato serológico de infección actual o reciente por HBV; de hecho, la sangre con anti-HBc en ausencia de HBsAg o de anti-HBs se ha asociado a la aparición de hepatitis B por transfusión. Sin embargo, debido en parte a que la sensibilidad de los inmunoanálisis para HBsAg y anti-HBs ha mejorado, dicho periodo de intervalo es raro en la actualidad. En algunas personas, transcurridos varios años desde la infección por HBV, el anti-HBc puede persistir en la sangre durante más tiempo que el anti-HBs. Por tanto, la detección aislada de anti-HBc no indica necesariamente reproducción viral activa; la mayor parte de las veces en que se detecta sólo anti-HBc, la infección por HBV ocurrió mucho antes. En raras ocasiones, sin embargo, la presencia aislada de anti-HBc es signo de una concentración baja de viremia de hepatitis B donde el HBsAg está por debajo del umbral de detección; a veces el anti-HBc representa una reacción inmunitaria cruzada o positiva falsa. Para distinguir entre infección reciente y antigua por HBV, se determina el tipo de inmunoglobulina que constituye el anti-HBc. El anti-HBc tipo IgM (IgM anti-HBc) predomina más o menos los 6 primeros meses después de producida la infección aguda, en tanto que la IgG anti-HBc es el tipo predominante de anti-HBc transcurrido este periodo. Por tanto, los pacientes con hepatitis B actual o reciente, incluidos los que están en la fase de intervalo de anti-HBc, tienen IgM anti-HBc en el suero. En aquellos individuos que se recuperaron de hepatitis B con anterioridad y en los portadores de infección crónica por HBV, el anti-HBc es sobre todo de tipo IgG. En raras ocasiones (≤1 al 5% de los enfermos con infección aguda por HBV), la concentración de HBsAg resulta demasiado baja para detectarse; en estos casos, la presencia de IgM anti-HBc sirve para establecer el diagnóstico de hepatitis B aguda. En los pocos enfermos con hepatitis B crónica en los que aparece anti-HBc de forma aislada porque la concentración de HBsAg está por debajo del umbral de sensibilidad de los inmunoanálisis disponibles (portadores de baja concentración), el anti-HBc es de tipo IgG. Por lo general, en las personas que se han recuperado de hepatitis B persiste la positividad de anti-HBs y anti-HBc de forma indefinida.

La relación temporal entre la aparición de anti-HBs y la resolución de la infección por HBV, junto con la observación de que las personas con anti-HBs en el suero están protegidas contra la reinfección por HBV, sugiere que el *anticuerpo protector es el anti-HBs*. Por tanto, las estrategias de prevención de la infección por HBV se basan en dotar a las personas vulnerables de anti-HBs circulante (véase más adelante). En ocasiones, en casi 10% de los pacientes con hepatitis B crónica se detectan anti-HBs de baja afinidad en concentraciones bajas. Este anticuerpo está dirigido contra un determinante de subtipo diferente del que representa el HbsAg del paciente; se considera que su presencia refleja el estímulo de un clon relacionado de células productoras de anticuerpos, pero carece de importancia clínica y no es un signo de resolución inminente de la hepatitis B. Estos individuos con HbsAg y dichos anti-HBs no neutralizantes se deben clasificar como portadores de una infección de HBV crónica.

El otro marcador serológico fácilmente detectable de la infección por HBV, HBeAg, aparece de forma simultánea con HBsAg o poco después. Su aparición coincide de manera temporal con los altos grados de replicación del virus y refleja la presencia de viriones intactos en la circulación y DNA de HBV detectable (con la notable excepción de pacientes con mutaciones prenucleares que no pueden sintetizar HBeAg [véase más adelante "Variantes moleculares"]). Durante los periodos de máxima replicación también se expresan las proteínas pre-S1 y pre-S2, pero los métodos de detección de estos productos génicos no están disponibles de manera sistemática. En las infecciones por HBV que se resuelven de forma espontánea, el HBeAg deja de detectarse poco tiempo después de que el aumento de la actividad de aminotransferasas alcanza el máximo y antes de que desaparezca el HBsAg; a continuación aparece el anti-HBe, lo que coincide con un periodo de infectividad relativamente más bajo (fig. 332-4). Dado que los marcadores de replicación del HBV aparecen de manera transitoria durante la infección aguda, la determinación de estos marcadores tiene poca utilidad en los casos típicos de infección aguda por HBV. Por el contrario, los marcadores de replicación viral ofrecen información valiosa en los pacientes con infecciones crónicas.

Si se toma como punto de partida el perfil típico de marcadores de las infecciones agudas por HBV, en la infección crónica el HBsAg continúa detectándose >6 meses, el anti-HBc es sobre todo del tipo IgG y el anti-

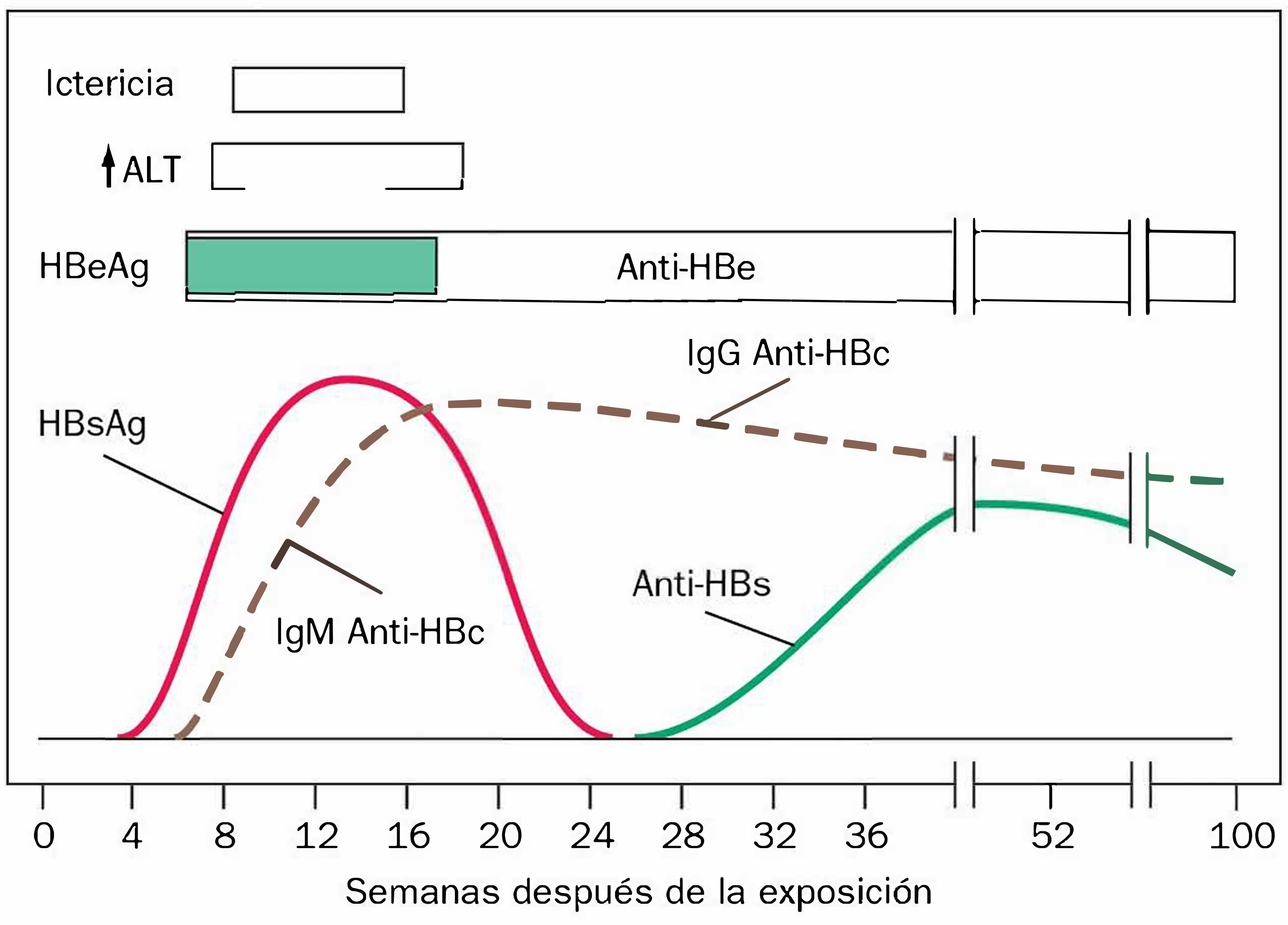


FIGURA 332-4 Esquema de las características clínicas y de laboratorio de la hepatitis B aguda. ALT, alanina aminotransferasa.

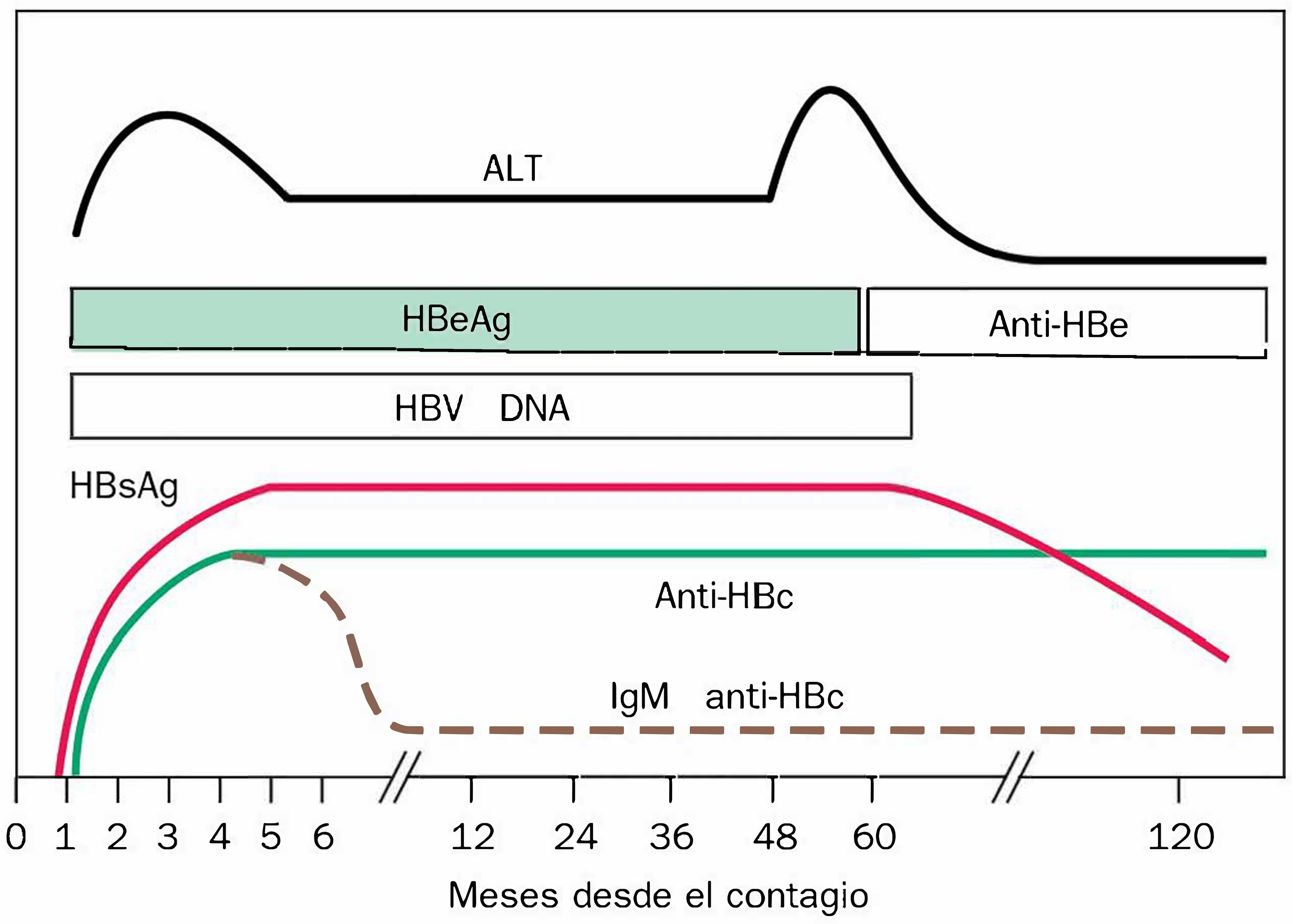


FIGURA 332-5 Esquema de las características de laboratorio típicas de la hepatitis viral B crónica. El HBeAg y el DNA del HBV se pueden detectar en el suero durante la fase de reproducción de la infección crónica, que se acompaña de infectividad y lesión hepática. La seroconversión de la fase de replicación a la fase sin replicación se produce a una velocidad aproximada de 10% al año y va precedida de un aumento de la actividad de ALT similar a la de la hepatitis aguda; durante la fase sin replicación, la infectividad y el daño hepático son limitados. En la hepatitis B crónica, negativa para HBeAg y asociada a mutaciones en la región precentral del genoma del HBV, la hepatitis B crónica con replicación ocurre sin que haya antígeno e de hepatitis B (HBeAg).

HBs no se detecta o sólo en concentraciones bajas (véase "Datos de laboratorio") **(fig. 332-5)**. Durante el periodo inicial de la infección crónica por HBV, se puede observar DNA de HBV tanto en el suero como en los núcleos de los hepatocitos, donde está presente de forma libre o episómica. Esta *fase de replicación* relativamente alta de la infección por HBV corresponde al periodo de mayor infectividad y de máxima lesión hepática; el HBeAg es un marcador cualitativo y el DNA del HBV un marcador cuantitativo de esta fase de replicación, durante la cual circulan las tres formas de HBV, incluidos los viriones íntegros. Con el tiempo, dicha fase de replicación de la infección crónica por HBV da cabida a una fase relativamente *sin replicación*. Esto ocurre a una velocidad cercana al 10% anual; se acompaña de seroconversión del HBeAg-positivo a anti-HBe-positivo. En la mayor parte de los casos, esta seroconversión coincide con un aumento agudo y transitorio, similar a una hepatitis aguda, de la actividad de las aminotransferasas, atribuidas a la eliminación regulada por inmunidad celular de los hepatocitos infectados por el virus. En la fase sin replicación de la infección crónica, si se detecta el DNA del HBV en el núcleo de los hepatocitos, suele estar integrado en el genoma del hospedador. En esta fase, sólo circulan formas esféricas y tubulares de HBV, pero no *viriones íntegros*, y el daño hepático remite. Muchos de estos pacientes serían clasificados como *portadores asintomáticos de* HBV. En realidad, las designaciones *con replicación y sin replicación* son relativas; aun en la fase sin replicación, puede detectarse replicación del HBV a concentraciones de cerca $\leq 10^3$ viriones con sondas de amplificación muy sensibles, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*); por debajo de este umbral de replicación, la lesión hepática y la infectividad del HBV se limitan a un grado insignificante. Aun así, las distinciones son considerables en términos fisiopatológicos y clínicos. En ocasiones, la infección sin replicación por HBV se convierte de nuevo en infección con replicación. Tales reactivaciones espontáneas se acompañan de la reexpresión del HBeAg y el DNA de HBV, y en ocasiones IgM anti-HBc, lo mismo que por exacerbaciones de la lesión hepática. Debido a que pueden reaparecer altos valores de IgM anti-HBc durante las exacerbaciones agudas de la hepatitis crónica B, no siempre es confiable basarse en la IgM anti-HBc por contraposición a la IgG anti-HBc para distinguir entre la infección por hepatitis B aguda y crónica, de forma respectiva; en tales casos, es muy útil la anamnesis del paciente y vigilancia adicional con el paso del tiempo para ayudar a distinguir entre la hepatitis B aguda *de novo* y la exacerbación aguda de una infección por hepatitis B crónica.

VARIANTES MOLECULARES Ocurren variaciones en todo el genoma del HBV y las variantes del HBV aisladas en casos clínicos en que no se expresan proteínas virales típicas y se han atribuido a mutaciones únicas o múltiples de diversas locaciones génicas. Por ejemplo, se han identificado variantes que carecen de proteínas de la nucleocápside (por lo general), de la envoltura (muy raro) o ambos tipos. Hay dos tipos de mutaciones del HBV que han merecido una atención especial. Una de ellas se identificó por primera vez en los países mediterráneos, en pacientes con una infección crónica grave por HBV y el DNA del virus era detectable, pero tenían anti-HBe en lugar de HBeAg. Se comprobó que estos individuos estaban infectados por un HBV mutado que albergaba una mutación en la región pre-C que hacía que el virus fuera incapaz de codificar la síntesis de HBeAg. Aunque se conocen varios sitios de posible mutación en la región pre-C, la región del gen C necesaria para que se exprese el HBeAg (véase antes "Virología y etiología"), la más frecuente en estos enfermos es una sustitución de una única base, G por A, en el nucleótido 1896 del antepenúltimo codón del gen pre-C. Esta sustitución origina el cambio de codón TGG para el triptófano por el codón de detención (TAG), que impide la traducción del HBeAg. Otra mutación en la región promotora central impide que se transcriba la región que codifica la síntesis del HBeAg y da lugar a un fenotipo negativo para el HBeAg. Los pacientes con estas mutaciones en la región precentral y que no pueden secretar HBeAg tienden a padecer una hepatopatía grave que progresa con más rapidez a cirrosis; también pueden identificarse en una fase más tardía de la evolución natural de la hepatitis B crónica, cuando la enfermedad está más avanzada. En un mismo individuo pueden coexistir un HBV "tipo natural" con un HBV con mutaciones en la región precentral o puede emerger un HBV mutado durante la infección por el HBV normal. Además, en Israel y Japón se han producido brotes epidémicos de hepatitis B fulminante atribuidos a una fuente común de infección por un mutante precentral. Sin embargo, en Estados Unidos y Europa occidental la hepatitis B fulminante se produce en pacientes infectados por el tipo normal de HBV, sin que haya mutantes precentrales, y tanto éstos como otros virus con mutaciones en otras regiones del genoma del HBV aparecen con cierta frecuencia en los enfermos con formas más leves, típicas y de resolución espontánea de infección por HBV. La hepatitis crónica negativa para HBeAg con mutaciones en la región precentral es en la actualidad la forma de hepatitis B más frecuente en países del Mediterráneo y Europa. En Estados Unidos, donde prevalece el genotipo A del HBV (menos propenso a la mutación G1896A), el HBV mutante precentral es mucho menos frecuente; sin embargo, como resultado de la inmigración de Asia y Europa, la proporción de individuos infectados con hepatitis B negativos para HBeAg ha aumentado en Estados Unidos y hoy en día representan alrededor del 30 al 40% de los pacientes con hepatitis B crónica. Es característico de la hepatitis B crónica negativa para HBeAg la menor concentración de DNA de HBV (por lo general $\leq 10^5$ copias/mL) y uno de varios tipos de actividad de aminotransferasa (incrementos persistentes, fluctuaciones periódicas por arriba del límite normal y fluctuaciones periódicas entre el límite normal y el alto).

La segunda variedad importante de mutantes del HBV son los *mutantes de escape*, en los que ocurre la sustitución de un solo aminoácido, glicina por arginina, en la posición 145 del determinante inmunodominante *a*, compartido por todos los subtipos de HBsAg. Esta alteración del HBsAg tiene como consecuencia un cambio crucial en la conformación, que da lugar a la pérdida de la actividad neutralizante del anti-HBs. Este mutante específico HBV/*a* se ha observado en dos situaciones, de inmunización activa y pasiva, en las que la presión inmunitaria humoral puede favorecer una modificación evolutiva ("escape") en el virus en un pequeño número de receptores de vacuna de la hepatitis B que adquieren la infección por HBV a pesar de la aparición previa de anti-HBs neutralizante y en receptores de un trasplante de hígado infectado por HBV tratados con una preparación muy potente de anti-HBs monoclonal humano. Aunque estas mutaciones no se han observado con frecuencia, el que ocurran hace temer que puedan complicar las estrategias de vacunación y el diagnóstico serológico.

Diferentes tipos de mutaciones surgen durante el tratamiento antiviral de la hepatitis B crónica con análogos nucleosídicos; tal "YMDD" y otras mutaciones similares en el motivo de polimerasa de HBV se describen en el capítulo 334.

LOCALIZACIONES EXTRAHEPÁTICAS Los antígenos de la hepatitis B y el DNA de HBV se han identificado fuera del hígado, en sitios como ganglios linfáticos, médula ósea, linfocitos circulantes, bazo y páncreas. Aunque el virus no parece asociarse a lesión hística en ninguna de estas localizaciones extrahepáticas, se ha aducido su presencia en estos reservorios "remotos" para explicar (pero no es necesario) la recurrencia de la infección por HBV después de un trasplante hepático ortotópico. La importancia clínica de este HBV extrahepático es limitada.

Hepatitis D El microorganismo de la hepatitis delta, o HDV, es el único miembro del género *Deltavirus*; es un RNA virus defectuoso que infecta de forma simultánea con HBV y necesita la función cooperadora de este virus (u otro hepadnavirus) para replicarse y expresarse. Un poco más pequeño que el HBV, el HDV es un virus sensible al formol, de 35 a 37 nm y tiene estructura híbrida. Su nucleocápside expresa el antígeno de HDV (HDAg), que no muestra analogía con ninguno de los antígenos del HBV y contiene el genoma viral. El núcleo del HDV está "encapsulado" dentro de una envoltura externa del HBsAg que no se diferencia del de HBV, salvo por la proporción de las proteínas mayor, intermedia y grande del HBsAg. El genoma es un RNA pequeño, monocatenario, circular, con 1 700 nucleótidos y polaridad negativa que no es homólogo con el DNA del HBV (salvo por una pequeña región del gen de la polimerasa), pero que tiene características y el modelo de círculo giratorio de replicación común a los genomas de los virus satélite vegetales o los viroides. El RNA de HDV contiene muchas áreas de complementariedad interna; por tanto, puede plegarse sobre sí mismo mediante pareamiento de bases internas para formar una estructura cilíndrica, inusual y muy estable que contiene una ribozima muy estable que se divide y liga a sí misma. El RNA del HDV necesita la RNA polimerasa II del hospedador para replicarse en el núcleo del hepatocito, vía la síntesis de RNA dirigida por RNA, por transcripción del RNA genómico en un RNA antigenómico complementario (cadena positiva); a su vez, el RNA antigenómico sirve de plantilla para la síntesis ulterior del RNA genómico. El RNA de HDV sólo tiene un marco de lectura abierto y el HDAg, un producto de la cadena antigenómica, es la única proteína conocida de HDV. El HDAg existe en dos formas: una especie pequeña de 195 aminoácidos que facilita la replicación del RNA del HDV, y una especie grande de 214 aminoácidos que parece suprimir la replicación, pero que es necesaria para el ensamble del antígeno en viriones. Se ha demostrado que los antígenos de HDV se unen de forma directa a la RNA polimerasa II y con ello estimulan la transcripción. Aunque el apoyo funcional del HBV resulta esencial para que se originen los viriones completos de hepatitis D y se produzca el daño hepático, la replicación intracelular del RNA

del HDV es posible sin que haya HBV. Se ha descrito la existencia de heterogeneidad genómica en muestras de HDV, pero no se ha señalado que esta diversidad genética tenga algunas consecuencias fisiopatológicas o clínicas. El espectro clínico de la hepatitis D es el mismo de los ocho genotipos identificados, de entre los que predomina el genotipo 1.

El HDV puede infectar a una persona de forma simultánea con HBV (*coinfección*) o sobreinfectar a un individuo que ya está infectado por HBV (*sobreinfección*); cuando la infección por HDV es transmitida por un individuo con un subtipo HBsAg determinado a un receptor positivo para HBsAg que tiene un subtipo diferente, el HDV asume el subtipo de HBsAg del receptor y no el del donador. Dado que el HDV depende por completo del HBV, la duración de la infección por HDV depende de la duración de la infección por HBV (y no puede rebasarla). La replicación de HDV tiende a suprimir la de HBV; en consecuencia, los individuos con hepatitis D muestran menores niveles de replicación de HBV. El antígeno del HDV se expresa sobre todo en los núcleos de los hepatocitos y a veces aparece en el suero. Durante la fase aguda de la infección por HDV predomina el anti-HDV de tipo IgM y pueden transcurrir 30 a 40 días entre la aparición de los síntomas y la detección de anti-HDV. En la infección de curación espontánea, el anti-HDV está presente en títulos bajos y de manera transitoria; raras veces continúa tras la desaparición del HBsAg y del antígeno del HDV. En la infección crónica por HDV, el anti-HDV circula en concentraciones altas y se detectan anti-HDV de tipo IgM e IgG. Durante la replicación del HDV se pueden detectar antígeno del HDV en el hígado y RNA del HDV en el suero y el hígado.

Hepatitis C El virus de hepatitis C, que antes de ser identificado se denominaba "de la hepatitis no A, no B", es un RNA virus de 9 600 nucleótidos, con sentido positivo, monocatenario y lineal, cuyo genoma es semejante en organización al de los flavivirus y pestivirus; el HCV es el único integrante del género *Hepacivirus* en la familia Flaviviridae. El genoma del HCV contiene un solo marco de lectura abierto de gran tamaño (ORF) (gen) que codifica una poliproteína viral de unos 3 000 aminoácidos, la cual es desdoblada después de la traducción para generar 10 proteínas virales. El extremo 5′ del genoma consiste en una región no traducida (que contiene un sitio de entrada en el ribosoma interno [IRES, *internal ribosomal entry site*]) adyacente a los genes para cuatro proteínas estructurales, la proteína central de la nucleocápside, C, y dos envolturas glucoproteínicas, E1 y E2. La región 5′ no traducida y el gen central se conservan en alto grado entre los genotipos, pero las proteínas de membrana son codificadas por la región hipervariable, que varía de una cepa a otra y que permite al virus evadir la contención inmunitaria del hospedador dirigida a las envolturas proteínicas del virus que son accesibles. El extremo 3′ del genoma también incluye una región no traducida y contiene los genes de siete proteínas no estructurales (NS, *nonstructural*): p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. La p7 es una proteína del conducto iónico en la membrana, necesaria para el ensamblado eficaz y la liberación de HCV. La cisteína proteasa NS2 desdobla NS3 y lo separa de NS2, y la serina proteasa de NS3-4A desdobla todas las proteínas en dirección 3′ a partir de la poliproteína. Entre las proteínas NS que son importantes en la replicación viral están la NS3 helicasa, la serina proteasa NS3-4A, la fosfoproteína NS5A, multifuncional y presente en la membrana, que es un componente esencial de la red membranosa de la replicación viral (junto con NS4B) y la RNA polimerasa que depende de RNA NS5B **(fig. 332-6)**. Debido a que HCV no se replica por medio de un producto intermediario de RNA, no se incorpora al genoma del hospedador. HCV tiende a circular en títulos relativamente bajos de 10^3-10^7 viriones/mL, por lo que sigue siendo difícil visualizar las partículas virales de 50 a 80 nm. Aun así, la velocidad de replicación de HCV es muy alta, de 10^{12} viriones al día con una semivida de 2.7 h. El chimpancé es un animal modelo útil, pero difícil de tratar. Si bien no se cuenta con un modelo animal pequeño, reproducible y consistente, se ha documentado la replicación de HCV en un modelo murino inmunodeprimido que contiene trasplantes de hígado humano y en un ratón y una rata transgénicos modelos. Si bien es difícil la replicación *in vitro*, los replicones de líneas celulares derivadas del carcinoma hepatocelular sustentan la replicación de RNA de HCV íntegro, truncado o genéticamente manipulado (pero no viriones intactos); se ha demostrado que las partículas retrovirales de HCV pseudotipificadas e infecciosas generan proteínas funcionales de cubierta. En 2005 se describió en sistemas de cultivo celular la replicación completa de HCV y viriones intactos de 55 nm. La entrada de HCV en el interior del hepatocito se hace por un receptor que no es específico de hígado (CD81) y la claudina-1, proteína hepatoespecífica de unión firme. Una lista cada vez mayor de otros receptores del hospedador a los cuales se fija HCV al penetrar en la célula comprende ocludina, receptores de lipoproteína de baja densidad, glucosaminoglucanos, el receptor B1 con función fagocítica y el receptor del factor de crecimiento epidérmico, entre otros. El HCV, al provenir del mismo mecanismo de ensamblado y secreción de las lipoproteínas de baja densidad y muy baja densidad, es una lipoviropartícula y se disimula como lipoproteína, lo cual puede limitar su visibilidad para el sistema inmunitario adaptativo y explicar su facultad de evadir la contención y eliminación inmunitaria. Después de la penetración del virus y el desprendimiento de su cubierta, comienza la traducción por parte de IRES en la membrana del retículo endoplásmico, y la poliproteína HCV es desdoblada durante la traducción y después de ésta por proteasas celulares del hospedador, así como proteasas NS2-3 y NS3-4A de HCV. Entre los cofactores del hospedador que participan en la replicación de HCV están la ciclofilina A que se liga a NS5A y origina cambios de conformación necesarios para la replicación viral, y MiR-122 microRNA hepatoespecífico del hospedador.

Por medio de secuenciación de nucleótidos se han identificado al menos seis genotipos diferentes del HCV (y genotipo 7 menor), y >50 subtipos. Los genotipos difieren uno de otro en su homología de secuencia en ≥30% y los subtipos lo hacen en cerca del 20%. Como las divergencias entre las cepas del HCV pertenecientes a un genotipo o un subtipo y aislados en un mismo hospedador pueden no ser suficientes para definir un genotipo diferente, estas diferencias intragenotípicas se denominan *cuasiespecies* y difieren en su homología de secuencia tan sólo en un pequeño porcentaje. La diversidad de genotipos y cuasiespecies del HCV, debida a su tasa alta de mutación, interfiere en una inmunidad humoral eficaz. Se ha demostrado la existencia de anticuerpos neutralizantes contra el HCV, pero suelen ser de corta duración y no se ha probado que la infección por HCV induzca inmunidad prolongada contra la reinfección por diferentes especímenes virales o incluso por el mismo espécimen. Por tanto, tras la infección aguda por HCV no parece que surja inmunidad *heteróloga ni homóloga*. Algunos genotipos del HCV están presentes en todo el mundo, en tanto que otros muestran una mayor limitación geográfica (véase más adelante "Epidemiología y manifestaciones mundiales"). Además, hay diferencias en los genotipos en cuanto a su capacidad de reacción a los antivirales, pero no en su patogenicidad o evolución clínica (excepto el genotipo 3, en el cual la esteatosis hepática y la evolución clínica son más parecidas).

Los inmunoanálisis de tercera generación disponibles en la actualidad, que incorporan proteínas del núcleo, NS3 y regiones NS5, detectan anticuerpos contra HCV durante la infección aguda. El indicador más sensible de la infección por HCV es la presencia de RNA del HCV, para el que se necesita amplificación molecular por medio de PCR o amplificación mediada por transcripción (TMA, *transcription mediated amplification*) **(fig. 332-7)**. Para estandarizar la cuantificación de RNA del HCV en los análisis de laboratorio y comerciales, el RNA del HCV se informa en unidades internacionales (IU) por mililitro; se dispone de análisis cuantitativos con un espectro dinámico amplio que permiten detectar RNA de HCV con una

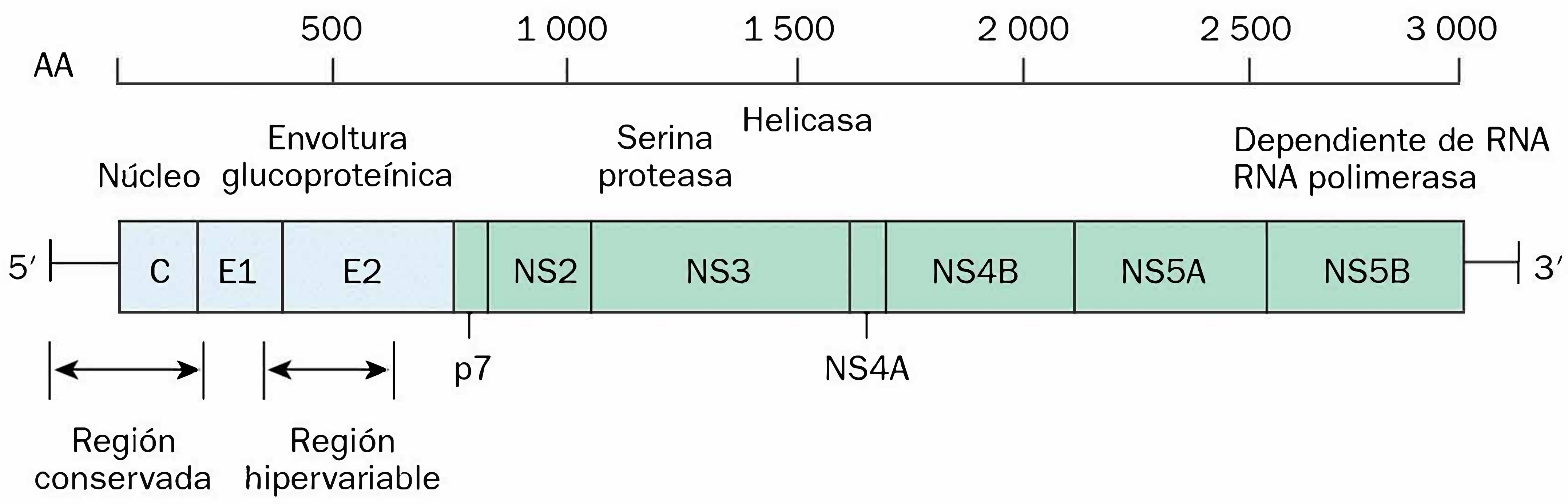


FIGURA 332-6 Organización del genoma del virus de hepatitis C y sus proteínas de 3 000 aminoácidos (AA). Los tres genes estructurales en el extremo 5′ se sitúan en la región central, C, que codifica la nucleocápside y las regiones de la cubierta, E1 y E2, que codifican las glucoproteínas de la cubierta. La región 5′ sin traducir y la región C se conservan de un modo notable entre los microorganismos aislados, en tanto que el dominio E2 de la cubierta contiene la región hipervariable. En el extremo 3′ se observan siete regiones no estructurales (NS): p7, proteína de membrana vecina a las proteínas estructurales que al parecer actúa como conducto iónico; NS2 que codifica una cisteína proteasa; NS3 que codifica una serina proteasa y una RNA helicasa; NS4 y NS4B; NS5A, con su proteína propia de la membrana multifuncional, componente esencial de la red membranosa de replicación viral, y NS5B que codifica una RNA polimerasa que depende de RNA. Después de la traducción de la poliproteína en su totalidad, proteasas del hospedador y virales desdoblan proteínas individuales.

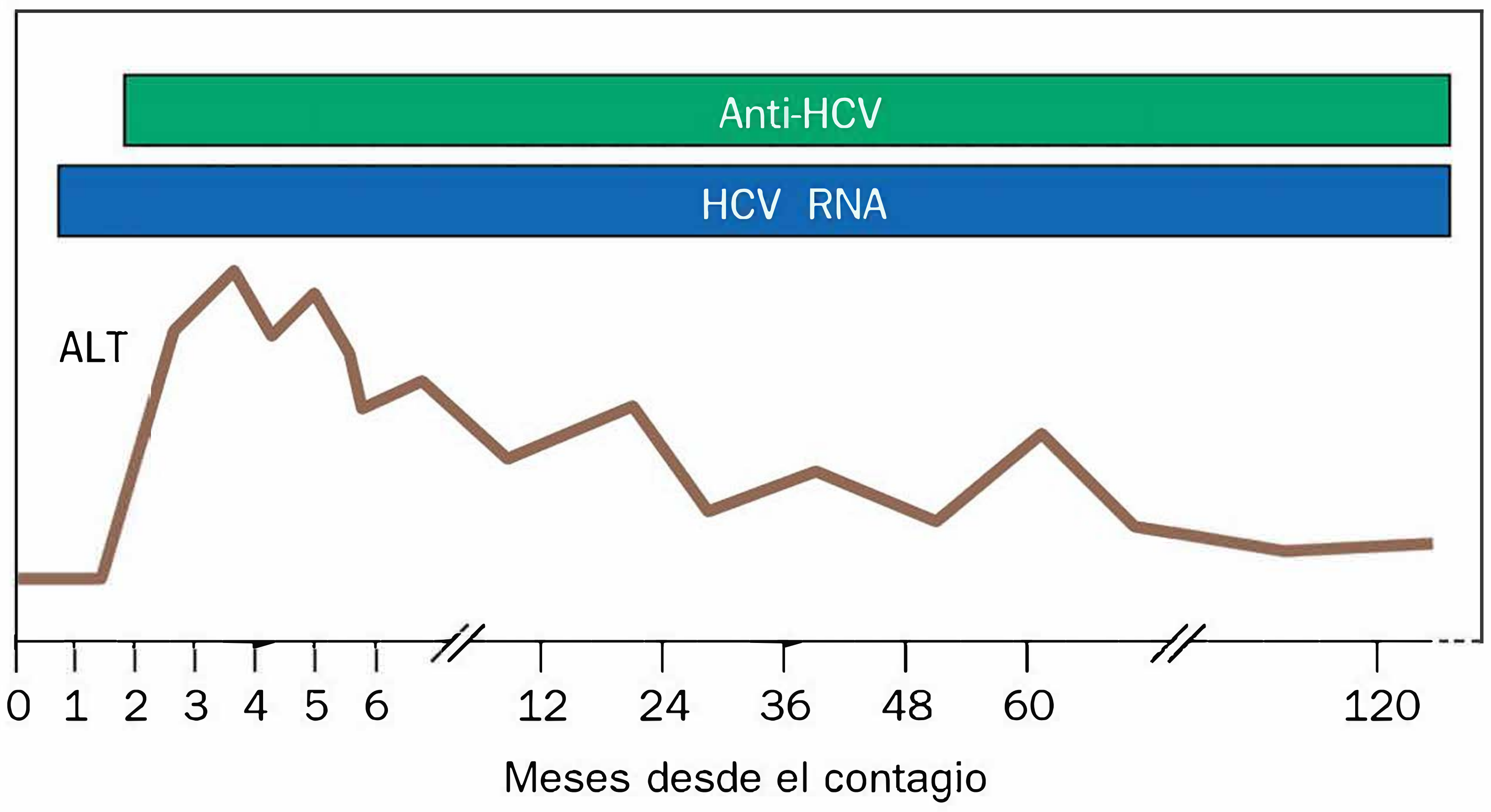


FIGURA 332-7 Esquema de los datos de laboratorio característicos de la hepatitis C aguda que progresa hacia la cronicidad. El RNA del virus de la hepatitis C (HCV) es el dato inicial, que precede al incremento de la alanina aminotransferasa (ALT) y a la aparición de antígeno de anti-HCV.

sensibilidad de hasta 5 IU/mL. El RNA de HCV se puede detectar al cabo de pocos días de haber sufrido la exposición al virus, mucho antes de que aparezca el anti-HCV; tiende a persistir mientras dure la infección por HCV. La utilización de sondas moleculares sensibles para el RNA de HCV ha puesto de manifiesto la existencia del HCV con actividad de replicación en los linfocitos de la sangre periférica de personas infectadas; sin embargo, igual que ocurre con la presencia del HBV en los linfocitos, se ignora la trascendencia clínica de la infección linfocítica por el HCV.

Hepatitis E La hepatitis por HEV, que antes se denominaba *no A, no B, epidémica* o *de transmisión entérica*, es una enfermedad infecciosa transmitida por vía entérica que causa hepatitis primaria con manifestaciones clínicas, sobre todo en India, Asia, África y Centroamérica; en estas zonas geográficas, el HEV es la causa más frecuente de hepatitis aguda; al parecer, 33% de la población mundial se ha infectado. Este microorganismo, con características epidemiológicas semejantes a las de la hepatitis A, es un virus similar al HAV de 27 a 34 nm, sin membrana, termoestable, con un genoma de 7 200 nucleótidos, RNA monocatenario, de sentido positivo. El HEV tiene tres marcos de lectura (ORF, *open reading frames*) (genes), de los cuales el de mayor tamaño, *ORF1*, codifica la síntesis de proteínas no estructurales que intervienen en la replicación del virus (replicasa viral). Un gen de tamaño mediano, *ORF2*, codifica la proteína de la nucleocápside, la principal proteína no estructural, y el gen más pequeño, *ORF3*, codifica una proteína estructural que participa en la secreción de partículas virales. Todos los aislados de HEV parecen pertenecer a un solo serotipo, pese a la heterogeneidad genómica de hasta 25% y la existencia de cinco genotipos, de los cuales sólo se han detectado cuatro en seres humanos; los genotipos 1 y 2 (comunes en los países en vías de desarrollo) parecen ser más virulentos, mientras que los genotipos 3 (el más común en Estados Unidos y Europa) y 4 (observado en China) son más atenuados y ocasionan infecciones subclínicas. La contribución a la perpetuación de este virus son reservorios animales, sobre todo cerdos, pero también se encuentran en camellos, ciervos, ratas y conejos, entre otros. Sin embargo, no existe homología genómica ni antigénica entre HEV y HAV u otros picornavirus; HEV, a pesar de que se parece a los calicivirus, es tan diferente de cualquier microorganismo conocido que posee su propia clasificación dentro de un género propio, *Hepevirus* dentro de la familia Hepeviridae. El virus se ha detectado en heces, bilis e hígado y se excreta en las heces durante la etapa final del periodo de incubación. Es posible detectar tanto IgM anti-HEV durante los comienzos de la infección aguda e IgG anti-HEV predominantemente durante los primeros 3 meses. La infección aguda se acompaña de la presencia de RNA de HEV en suero y heces; la viremia se resuelve conforme sobreviene la recuperación clínica y bioquímica, mientras que la presencia de RNA de HEV en heces puede persistir después de la viremia por varias semanas. En la actualidad es poca la disponibilidad y confiabilidad de los estudios serológicos/virológicos por infección de HEV; todavía no reciben autorización o aprobación por parte de la FDA, pero se realizan en laboratorios especializados (p. ej., en Estados Unidos, en los Centers for Disease Control and Prevention).

PATOGENIA

En circunstancias normales, no hay constancia de que ninguno de los virus de la hepatitis sea directamente citopático para los hepatocitos. Los datos disponibles sugieren que las manifestaciones clínicas y la evolución que siguen a la lesión hepática aguda propia de una hepatitis viral son determinadas por las respuestas inmunitarias del hospedador. De las hepatitis virales se ha estudiado de forma más amplia la inmunopatogénesis de las hepatitis B y C.

Hepatitis B En el caso del HBV, la existencia de portadores de hepatitis B inactivos con características histológicas y función hepáticas normales sugiere que el virus no es directamente citopático. El hecho de que pacientes con deficiencias en la inmunocompetencia celular sean más proclives a permanecer infectados de forma crónica que a eliminar el virus, respalda la importancia de las respuestas inmunitarias celulares en la patogenia de la lesión hepática secundaria al HBV. El modelo con mayor base experimental está constituido por linfocitos T citolíticos sensibilizados de forma específica para reconocer antígenos del hospedador y del HBV en la superficie de las células hepáticas. Algunos datos de laboratorio hacen pensar que son proteínas de la nucleocápside (HBcAg y tal vez, HBeAg), presentes en la membrana celular en mínimas cantidades, los antígenos virales blanco que, junto con antígenos del hospedador, inducen a los linfocitos T citolíticos a destruir los hepatocitos infectados por el HBV. Se han invocado diferencias en la intensidad de la respuesta de los linfocitos T citolíticos CD8+; en la concentración de linfocitos T CD4+ cooperadores con especificidad de HBV; en la atenuación, depleción y agotamiento de linfocitos T específicos de virus; en las mutaciones de escape de epítopo de linfocitos T virales que permiten al virus evadir la contención de los linfocitos T, y en la elaboración de las citocinas antivirales por los linfocitos T, para explicar las diferencias en los desenlaces entre los pacientes que se recuperan tras sufrir una hepatitis aguda y aquellos que progresan hacia una hepatitis crónica, así como las existentes entre los que sufren una hepatitis leve y los afectados por una forma grave (fulminante) de infección aguda por el virus de hepatitis B.

Si bien durante la hepatitis B aguda se produce una intensa reacción de los linfocitos T citolíticos que elimina los hepatocitos infectados por el virus, en chimpancés infectados de manera experimental se ha observado que >90% del DNA de HBV desaparece del hígado y de la sangre antes de producirse la infiltración máxima del hígado por los linfocitos T y antes de que aparezcan la mayor parte de los indicios bioquímicos e histológicos de lesión hepática. Esta observación sugiere que las citocinas inflamatorias, sin importar los mecanismos antivirales citopáticos, participan en la respuesta inmunitaria temprana a la infección por HBV; se ha demostrado que este efecto representa la eliminación de los productos intermedios de la replicación del HBV del citoplasma y del DNA viral circular (cerrado por enlace covalente) del núcleo de los hepatocitos infectados. A su vez, la respuesta inmunitaria innata a la infección por HBV es mediada en gran medida por la citotoxicidad de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) activados por citocinas inmunodepresoras (como interleucina [IL] 10 y el factor transformador del crecimiento [TGF, *transforming growth factor*] β), señales reducidas que provienen de la expresión de un receptor inhibidor (p. ej., complejo de histocompatibilidad mayor) o incremento de señales por la activación de la expresión de receptores en los hepatocitos infectados. Además, los linfocitos NK disminuyen el número de linfocitos CD4+ cooperadores, con lo cual se reduce el número de linfocitos CD8+ y hay agotamiento de la respuesta de linfocitos T con especificidad de virus, contra la infección por HBV. Por último, se considera que las respuestas de linfocitos T citolíticos específicos de HBV-antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) del sistema inmunitario adaptativo son las que intervienen en la recuperación después de la infección por HBV.

Continúa el debate sobre la importancia relativa de los factores virales y del hospedador en la patogenia de la lesión hepática asociada al HBV y su evolución. Como ya se dijo, las mutaciones genéticas del HBV en la región precentral se han vinculado con los desenlaces más graves de la infección por HBV (hepatitis crónica grave y hepatitis fulminante), lo que sugiere que, en determinadas circunstancias, el grado de capacidad patógena depende del virus, no del hospedador. El hecho de que la infección concomitante por HDV y HBV se asocie a una lesión hepática más grave que la infección aislada por el HBV y que las células transfectadas *in vitro* con el gen del antígeno del HDV expresen el antígeno del HDV y a continuación sufran necrosis en ausencia de cualquier influencia inmunitaria, son argumentos a favor de un efecto viral sobre la capacidad patógena. Del mismo modo, en los pacientes sometidos a trasplante hepático por infección crónica por HBV en fase terminal, a veces se produce una lesión hepática que progresa con rapidez en el nuevo hígado. Esta evolución clínica se asocia a un aspecto histológico poco habitual del nuevo hígado, la *hepatitis colestática fibrosante* que, desde el punto de vista ultraestructural, representa un rebosamiento celular por cantidades abrumadoras de HBsAg. Esta observación sugiere que, bajo la influencia de los potentes fármacos inmunodepresores necesarios para impedir el rechazo del injerto, el HBV puede

tener un efecto citopático directo sobre los hepatocitos, independiente del sistema inmunitario.

Aunque no se conoce todavía el mecanismo exacto de la lesión hepática en la infección por HBV, los estudios sobre las proteínas de la nucleocápside han arrojado cierta luz sobre la profunda tolerancia inmunitaria al HBV en los niños nacidos de madres con infección crónica por HBV con tasa alta de replicación (positivas para HBeAg). En ratones transgénicos que expresan el HBeAg, la exposición intrauterina al HBeAg, que es lo suficientemente pequeña como para cruzar la placenta, induce tolerancia en los linfocitos T a las dos proteínas de la nucleocápside. A su vez, esto puede explicar por qué, cuando la infección se produce a una edad temprana de la vida, no tiene lugar la eliminación inmunitaria y se origina una infección larvada o indefinida. Una explicación alternativa de por qué el daño hepático intenso no acompaña a la infección neonatal por HBV, pero predispone a la infección crónica, es un funcionamiento defectuoso en los linfocitos T específicos contra HBV durante la exposición *in utero* al HBV.

Es preciso establecer una distinción importante entre la infección por HBV adquirida al nacimiento, común en zonas endémicas, como el Lejano Oriente, y la infección adquirida en la vida adulta, común en Occidente. La infección en el periodo neonatal tiene relación con la adquisición de tolerancia inmunitaria al HBV, la falta de presentación de una hepatitis aguda, pero el establecimiento casi invariable de infección crónica a menudo de por vida. La infección por HBV adquirida durante el periodo neonatal puede culminar décadas más tarde en cirrosis y carcinoma hepatocelular (véase más adelante "Complicaciones y secuelas"). Por el contrario, cuando la infección por HBV se adquiere durante la adolescencia o las primeras etapas de la vida adulta, la respuesta inmunitaria del hospedador a los hepatocitos infectados por HBV tiende a ser intensa, una enfermedad semejante a la hepatitis aguda es la regla y la falta de recuperación es la excepción. Después de la infección adquirida en la vida adulta, es rara la cronicidad y el riesgo de carcinoma hepatocelular es muy bajo. Con base en estas observaciones, algunos expertos clasifican la infección por HBV en una fase "inmunotolerante", una fase "inmunorreactiva" y una fase inactiva. Esta formulación un poco simplista no es aplicable del todo al adulto típico en Occidente con la hepatitis B aguda que se resuelve de forma espontánea, en quien no ocurre un periodo de tolerancia inmunitaria. Incluso entre individuos con infección neonatal adquirida por HBV, en quienes la tolerancia inmunitaria parece establecerse de forma definitiva, se han demostrado respuestas inmunológicas a la infección por HBV, además de brotes intermitentes de actividad proinflamatoria hepática señalan las primeras décadas de la vida durante las cuales la lesión hepática parece inactiva (señalado por algunos autores como fase de "tolerancia inmunitaria"; sin embargo, de forma más precisa, es un periodo de disociación entre la replicación de alta intensidad de HBV y la ausencia de lesión hepática inflamatoria). Además, aun cuando en las décadas posteriores surja lesión hepática clínicamente manifiesta y fibrosis progresiva (la llamada fase inmunorreactiva o de inmunotolerancia), sigue siendo importante el grado de tolerancia inmunitaria al HBV. Con más exactitud, en los pacientes con infección por HBV adquirida durante la fase neonatal, hay un equilibrio dinámico entre la tolerancia y la intolerancia, cuyo desenlace determina la expresión clínica de la infección crónica. Las personas infectadas en el periodo neonatal tienen un nivel relativamente mayor de tolerancia inmunitaria durante las primeras décadas de vida y un nivel más bajo (aunque rara vez ausente) de tolerancia (y actividad proinflamatoria que refleja el nivel de replicación viral) en los últimos años de la vida.

Hepatitis C Las inmunorreacciones celulares y la elaboración por los linfocitos T de citocinas antivirales contribuyen a contener la infección y la patogenia de la lesión hepática asociada a la hepatitis C. El hecho de que HCV tenga tanta eficiencia para evadir tales mecanismos inmunitarios es una demostración de su capacidad tan evolucionada para transgredir las respuestas inmunitarias del hospedador y perturbarlas en múltiples niveles. Después de la exposición a HCV, las células de los hospedadores identifican los motivos de productos virales (receptores de reconocimientos de patrones) que diferencian al virus de "elementos autógenos", con lo cual se pueden elaborar interferones y otras citocinas que activan las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. En los pacientes con hepatitis C crónica se ha demostrado la presencia intrahepática de linfocitos T citolíticos restringidos al HLA de clase I dirigidos contra los antígenos de la nucleocápside, la envoltura y la proteína viral no estructural. Sin embargo, estas respuestas de los linfocitos T citolíticos específicas contra el virus no guardan relación con el grado de lesión hepática o con la recuperación. Aun así, ha surgido un consenso que respalda la participación en la patogenia de la lesión de hígado vinculada con HCV, de los linfocitos T cooperadores CD4+ activados por virus, que a través de las citocinas que elaboran, estimulan a los linfocitos T citotóxicos CD8+ específicos de HCV. Estas respuestas al parecer son más fuertes (mayor en número, más diversas en especificidad de antígenos virales, más efectivas en términos funcionales y más duraderas) en sujetos que se recuperan de HCV, que en quienes tienen infección crónica. Como factores que contribuyen a la infección crónica están un defecto en la proliferación de CD4+ que origina la contracción rápida de las respuestas a dichos linfocitos, mutaciones en los epítopos virales dirigidos a linfocitos T CD8+ que permiten que HCV escape a los mecanismos inmunitarios de eliminación y el incremento de receptores de inhibidores en linfocitos T agotados y funcionalmente deficientes. Se ha dirigido la atención a la inmunidad adaptativa, pero se ha demostrado que las proteínas de HCV interfieren en la inmunidad innata al bloquear las respuestas de interferón tipo 1 e inhibir la señalización del interferón y las moléculas efectoras en la cascada de señales de este último. Se han vinculado algunos alelos de HLA con la hepatitis C de resolución espontánea; de ellos el más convincente es el haplotipo CC en el gen *IL28B* que codifica el interferón λ3, componente de una defensa antiviral inmunitaria innata. El vínculo con *IL28B* es todavía más potente cuando se combina con *DQB1*03:01* clase II de HLA. El vínculo entre los polimorfismos que no dependen de CC *IL28B* y el hecho de no eliminar la infección por HCV se ha explicado por una variante de cambio del marco de lectura del cromosoma 19q13.13, en el sentido 5′ de *IL28B*, el polimorfismo ΔG que crea un ORF en el nuevo gen de interferón (*IFN-λ4*) vinculado con una menor capacidad de eliminación de HCV. Otro factor que contribuye a limitar la infección por HCV son los linfocitos NK del sistema inmunitario innato que actúan cuando hay subexpresión de las moléculas clase I de HLA indispensables para que la inmunidad adaptativa cumpla su función de forma satisfactoria. La citotoxicidad de linfocitos NK periféricos e intrahepáticos es disfuncional en la infección por HCV persistente. Además de la complejidad de la respuesta inmunitaria, se ha demostrado que el centro de HCV, NS4B y NS5B suprimen la vía del factor nuclear inmunorregulador (NF)-κB, con lo cual disminuyen las proteínas antiapoptóticas y con ello se intensifica la vulnerabilidad a la muerte celular mediada por el factor α de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado que las personas con hepatitis C y alelos desfavorables *IL28B* (no CC vinculadas con disminución de mecanismos de eliminación de HCV) muestran depresión de la función inmunitaria de linfocitos NK/innata. Es importante señalar que el surgimiento de una diversidad importante de cuasiespecies virales y la variación en la secuencia de HCV permiten al virus evadir los intentos del hospedador de contener la infección por HCV mediante mecanismos inmunitarios humorales y celulares.

Por último, se ha invocado la reactividad cruzada entre los antígenos virales (HCV NS3 y NS5A) y los autoantígenos del hospedador (citocromo P450 2D6) para explicar la relación entre la hepatitis C y un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria y anticuerpos al antígeno microsómico hepatorrenal (LKM, *liver-kidney microsomal*) (anti-LKM) **(cap. 334)**.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

La lesión hística mediada por inmunocomplejos parece tener un efecto patógeno en las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B aguda. El síndrome ocasional prodrómico similar a la enfermedad del suero observado en la hepatitis B aguda al parecer depende del almacenamiento de inmunocomplejos circulantes del HBsAg-anti-HBs en las paredes de vasos sanguíneos de los tejidos, lo cual activa el sistema de complemento y disminuye sus valores séricos.

Los pacientes con hepatitis B crónica pueden sufrir otras enfermedades por inmunocomplejos. A veces se detecta una glomerulonefritis con síndrome nefrótico; en la membrana basal glomerular se han hallado depósitos de HBsAg, inmunoglobulinas y C3. Aunque la vasculitis generalizada (poliarteritis nodosa) ocurre en mucho menos del 1% de los enfermos con infección por el HBV, 20 a 30% de los individuos con poliarteritis nodosa tiene HBsAg en el suero **(cap. 356)**. En estos pacientes se ha comprobado que las arteriolas afectadas de mediano y pequeño tamaños contienen HBsAg, inmunoglobulinas y componentes del complemento. Otra manifestación extrahepática de la hepatitis viral, la crioglobulinemia mixta esencial (EMC, *essential mixed cryoglobulinemia*), al principio se consideró asociada a la hepatitis B. Este trastorno se caracteriza en términos clínicos por artritis y vasculitis cutánea (púrpura palpable) y serológicamente por la presencia de inmunocomplejos circulantes capaces de precipitar en frío, que contienen más de un tipo de inmunoglobulina **(caps. 308 y 356)**. Muchos pacientes con este síndrome tienen hepatopatía crónica, pero la asociación con la infección por HBV es limitada; una proporción sustancial de pacientes tiene infección crónica por HCV, con complejos inmunitarios circulantes que contengan RNA de HCV. La glomerulonefritis por complejos inmunitarios es otra manifestación extrahepática reconocida de

la hepatitis C. Los trastornos por complejos inmunitarios se han relacionado, aunque con poca frecuencia, con hepatitis A y E. En la hepatitis E, se han propuesto complicaciones neurológicas poco comunes ocasionadas por mecanismos inmunitarios, por infección directa del sistema nervioso central (SNC) o por ambas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones morfológicas típicas de todos los tipos de hepatitis viral son similares y consisten en infiltrado panlobulillar de células mononucleares, necrosis de hepatocitos, hiperplasia de las células de Kupffer y grados variables de colestasis. Hay regeneración de hepatocitos, manifestada por numerosas figuras de mitosis, células multinucleadas y formación de "rosetas" o "pseudoácinos". El infiltrado mononuclear está constituido sobre todo por linfocitos pequeños, aunque en ocasiones se observan células plasmáticas y eosinófilos. La lesión celular hepática consiste en degeneración y necrosis de los hepatocitos, colapsos celulares, abombamiento de las células y degeneración acidófila de los hepatocitos (que forman los denominados cuerpos de Councilman o apoptóticos). En la infección crónica por HBV, pero no en la aguda, pueden observarse hepatocitos grandes con citoplasma de aspecto similar al vidrio esmerilado; se ha comprobado que estas células contienen HBsAg y se les puede identificar histoquímicamente con orceína o fucsina aldehídica. En la hepatitis viral no complicada, la red de reticulina está conservada.

En la hepatitis C, la lesión histológica destaca a menudo por la escasa presencia de inflamación, el marcado incremento de la activación de las células del revestimiento sinusoidal, la existencia de cúmulos linfoides y de grasa (frecuente en el genotipo 3 y ligado al aumento de fibrosis) y, a veces, por lesiones de los conductos biliares cuyas células epiteliales parecen estar apiladas sin interrupción de la membrana basal. En la hepatitis D a veces se detecta esteatosis microvesicular. Un dato histológico frecuente de la hepatitis E es la presencia de colestasis pronunciada. También se ha descrito una variante colestásica de hepatitis A aguda que se resuelve de manera muy lenta.

En algunos pacientes con hepatitis aguda se observa una lesión histológica más grave, la *necrosis hepática en puentes*, también denominada *necrosis subaguda* o *confluente* o *hepatitis de interfase*. La formación de "puentes" entre los lóbulos se debe a la desaparición de amplios grupos de células hepáticas, con colapso de la red de reticulina. De manera característica, el puente está formado por retículo condensado, restos inflamatorios y células hepáticas en degeneración y une entre sí espacios portales adyacentes, espacios portales con venas centrolobulillares o estas venas en sí. Se ha considerado que esta lesión tiene importancia pronóstica; muchos de los pacientes en los que se describió por primera vez siguieron una evolución subaguda que terminó en la muerte al cabo de unas semanas o meses con una hepatitis crónica grave o en una cirrosis. Sin embargo, no se ha podido confirmar la asociación entre la necrosis en puentes y un pronóstico sombrío en los pacientes con hepatitis aguda. Por tanto, aunque la presencia de esta lesión en los pacientes con hepatitis crónica posee importancia pronóstica **(cap. 334)**, su demostración durante la hepatitis aguda tiene menos significado y ya no se realizan biopsias hepáticas de forma sistemática para identificar esta lesión en los pacientes con hepatitis aguda. En la *necrosis hepática masiva* (hepatitis fulminante, "atrofia aguda amarilla"), el dato más llamativo en la necropsia es la presencia de un hígado pequeño, retraído y blando. El estudio histológico pone de manifiesto necrosis masiva y desaparición de hepatocitos en la mayor parte de los lobulillos, con colapso amplio y condensación de la red de reticulina. Si se necesita corroboración histológica en el tratamiento de la hepatitis fulminante o muy grave, se debe obtener tejido para biopsia por la vía transyugular guiada con angiografía, que se puede llevar a cabo incluso en presencia de alguna coagulopatía grave.

Por medio de estudios inmunohistoquímicos y de microscopia electrónica, se han localizado HBsAg en el citoplasma y la membrana plasmática de hepatocitos infectados. Por el contrario, el HBcAg predomina en el núcleo, pero en ocasiones se han identificado cantidades pequeñas en el citoplasma y en la membrana celular. El antígeno de HDV se localiza en el núcleo del hepatocito, en tanto que los antígenos de HAV, HCV y HEV se detectan en el citoplasma.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES MUNDIALES

Antes de que se dispusiera de pruebas serológicas para la identificación de los virus de la hepatitis, todos los casos de hepatitis viral se etiquetaban como hepatitis "sérica" o "infecciosa". Sin embargo, los mecanismos de transmisión se superponen y *la diferenciación clara entre los distintos tipos de hepatitis viral no puede basarse sólo en las características clínicas o epidemiológicas* **(cuadro 332-2)**. La forma más segura de distinguir entre los distintos tipos de hepatitis viral se basa en los análisis serológicos específicos.

Hepatitis A *Este microorganismo se transmite casi de forma exclusiva por la vía fecal-oral*. La diseminación del HAV de una persona a otra aumenta con la mala higiene personal y el hacinamiento; se han detectado brotes epidémicos, así como casos individuales, cuyo origen tiene que ver con alimentos, agua, leche, frambuesas y fresas congeladas, cebollinos importados de México y mariscos (p. ej., las vieiras importadas de Filipinas utilizadas para elaborar sushi ocasionaron el brote epidémico de Hawái de 2016). También es frecuente la diseminación intrafamiliar e intrainstitucional. Las primeras observaciones epidemiológicas sugirieron que la hepatitis A se manifiesta más al final del otoño y a comienzos del invierno. En las zonas templadas se han registrado brotes epidémicos cada 5 a 20 años, a medida que emergían nuevos segmentos de población no inmune; sin embargo, en los países desarrollados la incidencia de la hepatitis tipo A está disminuyendo, quizá como resultado de mejores condiciones sanitarias, y ya no se observa este esquema cíclico. No se ha identificado un estado de portador de HAV después de la hepatitis aguda; la perpetuación del virus en la naturaleza depende, al parecer, de la infección subclínica no epidémica y no manifiesta o de la contaminación vinculada con reservorios ambientales.

En la población general, la prevalencia del anti-HAV, un marcador excelente de infección previa por HAV, se incrementa con la edad y el estado socioeconómico bajo. En la década de 1970 se detectaban indicios serológicos de infección previa por HAV en cerca del 40% de la población urbana de Estados Unidos sin que la mayoría de estos sujetos recordara haber padecido una hepatitis sintomática. Sin embargo, en las décadas siguientes la prevalencia de anti-HAV ha ido disminuyendo en Estados Unidos. En países en vías de desarrollo, la exposición, la infección y la consiguiente inmunidad son casi universales en la infancia. Conforme disminuye en los países desarrollados la frecuencia de infecciones subclínicas en la infancia, emerge una cohorte de adultos predispuestos. La hepatitis A tiende a ser más sintomática en los adultos; por tanto, y paradójicamente, a medida que disminuye la frecuencia de la infección por HAV, las enfermedades clínicamente evidentes e incluso graves causadas por él aumentan en la población adulta predispuesta. El viaje a zonas endémicas constituye una fuente habitual de infección en adultos de áreas no endémicas. Otros focos epidemiológicos de infección por HAV identificados en fecha más reciente son las guarderías, las unidades de cuidados intensivos neonatales, los varones que tienen relaciones sexuales con otros varones, los adictos a drogas por vía intravenosa y contactos muy cercanos no vacunados de niños de adopción internacional recién llegados, de los cuales muchos provienen de países con un grado intermedio o alto de endemicidad de hepatitis A. Aunque la hepatitis A se contagia raras veces por la sangre, se han identificado varios brotes en receptores de concentrados de factores de coagulación. En Estados Unidos, la introducción de los programas de vacunación contra la hepatitis A en los niños que radican en estados con alta frecuencia, han logrado una reducción >70% en la incidencia anual de nuevas infecciones por virus de la hepatitis A y ha modificado la prevalencia de nuevas infecciones desde niños hasta adultos jóvenes. Con base en la *U.S. Public Health Service National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2007 a 2012, la prevalencia de anticuerpos contra HAV en la población estadounidense ≥20 años ha disminuido a 24.2% desde una cifra de 29.5%, cuantificada en la encuesta realizada de 1999 a 2006 de NHANES. La vacunación infantil universal explicó una elevada prevalencia de inmunidad inducida por la vacuna en niños entre 2 y 19 años de edad, pero la prevalencia más baja específica para la edad de anticuerpos contra HAV (16.1 a 17.6%) ocurre en adultos de la cuarta y quinta décadas de la vida, de forma respectiva (con edades de 30 a 49 años). Este subgrupo poblacional permaneció susceptible a la infección por virus de la hepatitis A durante viajes a regiones endémicas y por el consumo de alimentos contaminados, en especial de alimentos importados de países endémicos.

Hepatitis B Se sabe desde hace mucho tiempo que la vía percutánea es una de las más importantes en la transmisión de hepatitis B, pero la denominación anticuada de "hepatitis sérica" no es exacta para el espectro epidemiológico de la infección por HBV que hoy se conoce. Como se verá, gran parte de las hepatitis transmitidas por transfusión sanguínea no son causadas por el HBV; además, en cerca de dos tercios de los pacientes con hepatitis aguda tipo B no hay antecedentes de ninguna exposición percutánea identificable. En la actualidad se acepta que muchos casos de hepatitis tipo B se deben a formas menos evidentes de transmisión no percutánea o percutánea encubierta. Se ha detectado HBsAg en casi todos los líquidos corporales de las personas infectadas y al menos algunos de estos líquidos corporales (en especial semen y saliva) se han revelado infecciosos,

CUADRO 332-2 Manifestaciones clínicas y epidemiológicas de las hepatitis virales

CARACTERÍSTICAS	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubación (días)	15-45, media 30	30-180, media 60-90	15-160, media 50	30-180, media 60-90	14-60, media 40
Comienzo	Agudo	Gradual o agudo	Gradual o agudo	Gradual o agudo	Agudo
Edad más frecuente	Niños, adultos jóvenes	Adultos jóvenes (vía sexual y percutánea), niños de hasta 3-4 años	Cualquier edad, pero más frecuente en adultos	Cualquier edad (como el HBV)	Adultos jóvenes (20-40 años); casos esporádicos: ancianos (>60 años)
Transmisión					
Fecal-oral	+++	–	–	–	+++
Percutánea	Infrecuente	+++	+++	+++	–
Perinatal	–	+++	±[a]	+	–
Sexual	±	++	±[a]	++	–
Clínica					
Gravedad	Leve	A veces grave	Moderada	A veces grave	Leve
Fulminante	0.1%	0.1-1%	0.1%	5-20%[b]	1-2%[e]
Progresión a la cronicidad	No	Ocasional (1-10%) (90% de neonatos)	Frecuente (85%)	Frecuente[d]	No[f]
Estado de portador	No	0.1-30%[c]	1.5-3.2%	Variable[g]	No
Cáncer	No	+ (infección neonatal)	+	±	No
Pronóstico	Excelente	Empeora con la edad y la debilidad	Reservado	Agudo, favorable crónico, adverso	Bueno
Profilaxis	Ig, vacuna inactivada	HBIG, vacuna recombinante	No	Vacuna del HBV (ninguna en portadores de HBV)	Vacuna
Tratamiento	No	Interferón Lamivudina Adefovir Interferón pegilado[h] Entecavir[h] Telbivudina Tenofovir[h]	Interferón pegilado ribavirina telaprevir,[i] boceprevir,[i] simeprevir, sofosbuvir, ledipasvir, paritaprevir/ritonavir ombitasvir, dasabuvir daclatasvir, velpatasvir, grazoprevir, elbasvir	Interferón pegilado ±	No[j]

[a] Sobre todo con infección simultánea por VIH y con viremia alta en el caso inicial; más probable en personas con múltiples parejas sexuales o con enfermedades de transmisión sexual; el riesgo es de alrededor del 5%. [b] Hasta 5% en la coinfección aguda HBV/HDV; hasta 20% en la sobreinfección por HDV de la infección crónica por HBV. [c] Varía mucho en distintas zonas del mundo y en subpoblaciones dentro de cada país; véase el texto. [d] En la coinfección aguda HBV/HDV, la frecuencia de cronicidad es la misma que para HBV; en la sobreinfección por HDV la cronicidad es constante. [e] 10-20% en embarazadas. [f] Excepto como se observa en personas con inmunodepresión que reciben aloinjerto de hígado u otros hospedadores inmunodeprimidos. [g] Es común en países del Mediterráneo, rara en Estados Unidos y Europa occidental. [h] Fármacos de primera línea. [i] Ya no se recomienda. [j] Informes ocasionales y estudios retrospectivos sugieren que el interferón pegilado y la ribavirina o la combinación de ambos son eficaces para tratar la hepatitis crónica E observada en personas con inmunodepresión; se ha utilizado con éxito ribavirina como monoterapia en casos de hepatitis E aguda grave.

HBIG, concentrado inmunoglobulínico de hepatitis B. Véase texto para abreviaturas.

aunque menos que el suero, cuando se administran por vía percutánea o no percutánea a animales de experimentación. Entre las vías no percutáneas de transmisión del HBV se ha demostrado que la oral es una ruta de contagio potencial pero ineficaz. Por otra parte, las dos vías no percutáneas cuyo impacto se considera más importante son el contacto íntimo (en especial si es sexual) y la transmisión perinatal.

En el África subsahariana se considera que el contacto cercano entre los niños pequeños es un factor esencial que contribuye al mantenimiento de la frecuencia de hepatitis B en la población. La transmisión perinatal ocurre en niños nacidos de madres con hepatitis B crónica o (raro) de madres que padecen hepatitis B aguda durante el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio inmediato. La transmisión perinatal es rara en Estados Unidos y Europa occidental, pero muy frecuente en el Lejano Oriente y en los países en desarrollo, donde supone la principal forma de perpetuación del HBV. Aunque no se conoce el modo exacto en que se produce la transmisión perinatal y a pesar de que cerca del 10% de las infecciones puede ser de adquisición intrauterina, los datos epidemiológicos sugieren que la mayor parte de las infecciones se presenta en el momento del parto y no guarda relación con la lactancia materna (que no está contraindicada en mujeres con hepatitis B). La probabilidad de transmisión perinatal del HBV depende de la presencia de HBeAg: 90% de las madres positivas para HBeAg transmite la infección a sus hijos, a diferencia de sólo 10 a 15% de las madres anti-HBe-positivas. En casi todos los casos, la infección aguda en el recién nacido es asintomática, pero es muy probable que el niño conserve la infección crónica.

Hay >350 a 400 millones de personas con infecciones crónicas por HBV en el mundo, que constituyen el principal reservorio de hepatitis B en la especie humana. La presencia de HBsAg en suero es poco frecuente (0.1 a 0.5%) en las poblaciones sanas de Estados Unidos y Europa occidental; sin embargo, en el Lejano Oriente y en algunos países tropicales se ha observado una prevalencia de 5 a 20%, lo mismo que en las personas con síndrome de Down, lepra lepromatosa, leucemias, enfermedad de Hodgkin o poliarteritis nodosa, pacientes con nefropatías crónicas en tratamiento con hemodiálisis y usuarios de drogas intravenosas.

Otros grupos con tasas altas de infección por el HBV son cónyuges de personas con infección aguda, personas promiscuas (en especial los varones que tienen relaciones sexuales con varones), profesionales dedicados a la atención de la salud que están expuestos a sangre, personas que precisan transfusiones repetidas, en especial de concentrados obtenidos de donaciones múltiples (p. ej., hemofílicos), personas que trabajan o residen en centros para pacientes con deficiencias del desarrollo, presidiarios y, en menor medida, familiares de los pacientes con infección crónica. En los donadores de sangre voluntarios, la prevalencia de anti-HBs, que refleja infección previa por el HBV, oscila entre 5 y 10%, pero esta tasa es más alta en estratos de nivel socioeconómico bajo, en ancianos y personas (incluidas las mencionadas antes) que están expuestas a hemoderivados. Gracias a la detección sistemática del virus en la sangre de donadores que es tan sensible, el riesgo de adquirir infección por HBV a través de una transfusión sanguínea es de uno en 230 000.

La prevalencia de la infección, sus modos de transmisión y la conducta humana cooperan para regular patrones epidemiológicos, distintos en cada región geográfica, de la infección por HBV. En el Lejano Oriente y África, la hepatitis B es una enfermedad de recién nacidos y niños pequeños que se prolonga por medio de un ciclo de transmisión materno-neonatal. En Estados Unidos y Europa occidental, la hepatitis B es, en esencia, una enfermedad de la adolescencia y de las primeras etapas de la vida adulta, periodos en que suelen ser más frecuentes los contactos sexuales y la exposición percutánea recreativa o laboral. Sin embargo, en cierta medida esta dicotomía entre regiones geográficas con prevalencia alta y con prevalencia baja se ha reducido al mínimo por la migración procedente de zonas con alta prevalencia a otras con prevalencia baja. Por ejemplo, en Estados Unidos los datos de la NHANES del año 2007 a 2012 revelaron una prevalencia global de infección por HBV (con HBsAg detectables) de 0.3%; sin embargo, la prevalencia en personas asiáticas, 93% de aquellos nacidos en el extranjero, fue 10 veces más elevada, de 3.1%, lo que representa casi 50% de la carga nacional en Estados Unidos. La introducción de la vacuna contra hepatitis B a principios de la década de 1980 y la adopción de políticas de vacunación universal en la infancia en muchos países

CUADRO 332-3 Poblaciones de alto riesgo para las que se recomienda la detección sistemática de la infección por HBV

Personas nacidas en países o regiones con prevalencia alta (≥8%) e intermedia (≥2%) de infección por HBV, incluidos inmigrantes y niños adoptados, así como personas nacidas en Estados Unidos que no se vacunaron en la lactancia y cuyos padres inmigraron de regiones con HBV endémica
Contactos domésticos y sexuales de personas con hepatitis B
Lactantes nacidos de madres positivas para HBsAg
Personas que hayan usado drogas intravenosas
Personas con múltiples contactos sexuales o antecedente de enfermedad de transmisión sexual
Varones que tienen relaciones sexuales con varones
Internos de instituciones correccionales
Personas con cifras altas de alanina aminotransferasa o de aspartato aminotransferasa
Donadores de sangre, plasma, órganos, tejidos y semen
Pacientes con infección por HCV o VIH
Pacientes con hemodiálisis
Embarazadas
Personas que son fuente de sangre o líquidos corporales que podrían constituir una indicación para profilaxis después de exposición (p. ej., pinchazo de aguja, exposición de mucosas, violación sexual)
Personas que necesitan tratamiento inmunodepresor o citotóxico (incluso la administración de fármacos contra el factor α de necrosis tumoral por trastornos reumatológicos o enfermedad intestinal inflamatoria)

ha propiciado un descenso drástico cercano al 90% en la incidencia de nuevas infecciones por HBV en esos países, además de evitar las terribles consecuencias de la infección crónica, como el carcinoma hepatocelular. En Estados Unidos, como lo demostró la NHANES de 2007 a 2012, después de la implementación de la vacunación universal infantil en 1991, disminuyeron los resultados positivos en los estudios serológicos para HBsAg en niños de 6 a 19 años hasta 0.03%, una reducción de 85%. Las poblaciones y grupos en los que se recomienda la detección de la infección por HBV se enumeran en el cuadro 332-3.

Hepatitis D La infección por HDV tiene distribución mundial, pero existen dos patrones epidemiológicos. En los países mediterráneos (África del norte, Europa del sur y Oriente Medio), la infección por HDV es endémica en los sujetos con hepatitis B y se transmite sobre todo por rutas no percutáneas, en especial el contacto personal íntimo. En zonas no endémicas, como Estados Unidos (donde la hepatitis D es rara entre individuos con hepatitis B crónica) y norte de Europa, la infección por HDV está restringida a personas con exposición frecuente a sangre y hemoderivados, en particular drogadictos (en especial entre usuarios de drogas intravenosas infectados con VIH) y hemofílicos. En Estados Unidos, la prevalencia de infección por HDV en la población estadounidense fue de 0.02% (NHANES, 1999 a 2012); sin embargo, entre personas positivas para HBsAg, la prevalencia de infección por HBV es más elevada en usuarios de drogas intravenosas (11%) y hemofílicos (19%). La infección por HDV puede ser introducida en una población por drogadictos o por emigración desde zonas endémicas a otras que no lo son. Por tanto, los movimientos migratorios y las conductas humanas que facilitan el contacto percutáneo intervienen de modo importante en la introducción y propagación de la infección por HDV. A veces, la epidemiología migratoria de la hepatitis D se pone de manifiesto a través de brotes explosivos de hepatitis grave, como los que han ocurrido en pueblos remotos de Sudamérica (p. ej., "Fiebre de Lábrea" en la cuenca del Amazonas) o en algunas ciudades de Estados Unidos. A la larga, estos brotes de hepatitis D (ya sean en coinfección con hepatitis B aguda o por sobreinfección de sujetos ya infectados por HBV) pueden desdibujar los límites entre zonas endémicas y no endémicas. A escala mundial, se observa un decremento en la frecuencia de infección por HDV al final de la década de 1990. Incluso en Italia, un área endémica de esta forma de hepatitis, las medidas de salud pública introducidas para desterrar la infección por HBV (p. ej., vacunación masiva contra la hepatitis B) originaron en la década de 1990 un descenso de 1.5%/año en la prevalencia de infección por virus de hepatitis D. Aun así, la frecuencia de la infección por HDV en la primera década del siglo xx no ha descendido por debajo de los niveles alcanzados durante la década de 1990; el reservorio se ha mantenido por los sobrevivientes infectados durante las décadas de 1970 y 1980 y por las personas que han migrado en fecha reciente (p. ej., Europa oriental y Asia central) de países todavía endémicos a países menos endémicos.

Hepatitis C La búsqueda sistemática de HBsAg en donadores de sangre y la eliminación de las donaciones retribuidas de sangre a principios de la década de 1970 redujo la frecuencia de las hepatitis secundarias a transfusiones, pero no las eliminó. Durante esa década, la probabilidad de adquirir hepatitis tras recibir sangre procedente de donadores voluntarios analizada para identificar HBsAg era de casi 10% por paciente (hasta 0.9% por unidad transfundida); 90 a 95% de estos casos se clasificaba como hepatitis "no A, no B" con base en criterios de exclusión serológica de las hepatitis A y B. En los pacientes que necesitaban transfusión de derivados obtenidos de múltiples donaciones, como concentrados de factores de coagulación, el riesgo era aún mayor, de hasta 20 a 30%.

Durante la década de 1980, la autoexclusión voluntaria como donadores de sangre de las personas con factores de riesgo para el sida y la introducción del análisis de anti-VIH en los donadores redujo aún más la probabilidad de sufrir una hepatitis secundaria a transfusión hasta límites <5%. A finales de la década de 1980 y comienzos de la de 1990, la aplicación, primero de marcadores indirectos de hepatitis no A no B (aminotransferasa de alanina [ALT, *alanine aminotransferase*] y anti-HBc, que identifican donadores de sangre con mayor probabilidad de transmitir la hepatitis no A no B a los receptores) y después, cuando se descubrió el HCV, de los inmunoanálisis de primera generación para el anti-HCV, redujo aún más la frecuencia de hepatitis por transfusiones. Un análisis prospectivo de la hepatitis secundaria a transfusiones realizado entre 1986 y 1990 mostró que la incidencia de hepatitis asociada a transfusión en un hospital universitario urbano había descendido de una tasa inicial de 3.8% por paciente (0.45% por unidad transfundida) hasta 1.5% por paciente (0.19% por unidad) después de introducir los marcadores indirectos, y a 0.6% por paciente (0.03% por unidad) tras la aparición de los análisis para el anti-HCV de primera generación. La introducción de los análisis anti-HCV de segunda generación redujo la frecuencia de hepatitis C relacionada con transfusiones a niveles casi imperceptibles, uno en 100 000; estos logros se complementaron con la aplicación de pruebas de PCR automatizadas de sangre donada para determinar RNA de HCV, lo cual ha traído consigo una disminución del riesgo de la infección con HCV por transfusiones a uno en 2.3 millones de transfusiones.

Además de contagiarse por las transfusiones, la hepatitis C puede transmitirse por otras vías percutáneas, como el uso de drogas por vía intravenosa. Por otra parte, este virus también se contrae por exposición laboral a la sangre y la probabilidad de resultar infectado aumenta en las unidades de hemodiálisis. Aunque la frecuencia de hepatitis C asociada con transfusión disminuyó como resultado de la detección de sangre de donadores, la frecuencia general de hepatitis permaneció similar hasta la década de 1990, cuando la frecuencia global de casos informados disminuyó a 80%, en paralelo con la reducción en el número de nuevos casos en usuarios de drogas intravenosas. Luego de la eliminación de las unidades de plasma positivas para anti-HCV de la mezcla de sangre de donaciones, se han producido algunos casos esporádicos de hepatitis C en receptores de preparados de inmunoglobulinas (Ig) para uso intravenoso, aunque no intramuscular.

Los datos serológicos de infección por HCV se presentan en 90% de los pacientes con un antecedente de hepatitis relacionada con transfusiones (casi todos ocurrieron antes de 1992, cuando se introdujeron los análisis para detección de HCV de segunda generación); en los hemofílicos y otros pacientes tratados con factores de la coagulación; en los usuarios de drogas intravenosas; en 60 a 70% de los pacientes con hepatitis "no A, no B" esporádicas que carecen de factores de riesgo identificables; en 0.5% de los donadores de sangre voluntarios; y en la encuesta NHANES más reciente realizada en Estados Unidos entre 1999 y 2002, en 1.6% de la población general en Estados Unidos, lo que se traduce en 4.1 millones de personas (3.2 millones con viremia),de los cuales la mayoría desconoce que tiene la infección. Aún más, las encuestas poblacionales de ese tipo no incluyen grupos de alto riesgo, como personas en prisión y usuarios activos de drogas intravenosas, lo cual denota que la prevalencia real es todavía mayor. En muchos países se obtienen frecuencias de infección por HCV similares y se sabe que en todo el mundo hay 170 millones de personas infectadas, pero en algunos países como Egipto hay prevalencias de infección por dicho virus extraordinariamente altas, país en el cual >20% de la población (incluso 50% en personas que nacieron antes de 1960) en algunas ciudades está infectada. La gran frecuencia observada en Egipto se atribuye al equipo contaminado utilizado durante procedimientos médicos y prácticas de inyección riesgosas en las décadas de 1950 a 1980 (durante una campaña para erradicar la esquistosomosis con tártaro emético intravenoso). En Estados Unidos, los estadounidenses de raza negra y los de origen mexicano tienen mayores frecuencias de infección por HCV que los caucásicos. Datos de la NHANES demostraron que entre 1988 y 1994, los varones adultos de 30 a 40 años de edad tenían la mayor prevalencia

de infección por HCV; no obstante en una encuesta realizada entre 1999 y 2002, el intervalo de edad con incidencia máxima se había modificado a los de 40 a 49 años. Un aumento en la mortalidad por hepatitis C ha ido en paralelo a esta tendencia temporal; aumentó desde 1995, sobre todo en el grupo de 45 a 65 años de edad. Por eso, pese a una reducción de 80% en las nuevas infecciones por HCV durante la década de 1990, la prevalencia de la infección por HCV en la población fue mantenida por una cohorte envejecida que había adquirido sus infecciones 30 o 40 años antes, durante las décadas de 1960 y 1970, como resultado predominante del uso de drogas lúdicas. En el mapeo filogenético retrospectivo >45 000 genotipos de HCV, el aislamiento 1a reveló que la hepatitis C epidémica surgió en Estados Unidos entre 1940 y 1965, y alcanzó su cifra máxima en 1950; tuvo una alineación temporal con la expansión de los procedimientos médicos después de la Segunda Guerra Mundial (lo que incluyó la reutilización de las jeringas de vidrio). Así, ocurrió un incremento yatrógeno de HSV no sólo en Egipto, sino también en Estados Unidos; en dicho país, las inoculaciones ocurridas mediante procedimientos médicos realizados en la década de 1950 se manifestaron entre 1960 y 1970 en receptores de trasplantes y usuarios de drogas intravenosas, incluso en aquellos cuyo consumo se limitaba a una breve experimentación durante la adolescencia.

En la encuesta NHANES de 2003 a 2010, la prevalencia de infección por HCV (reactividad al RNA de HCV) en Estados Unidos disminuyó a 1% (2.7 millones de personas) de una cifra de 1.3% (3.2 millones de personas) en comparación con la década previa (NHANES, 1999 a 2002), lo que se atribuye a las muertes en población infectada con HCV. A medida que disminuyó la mortalidad por la infección del VIH después de 1999, la mortalidad ajustada a la edad causada por infecciones por HCV rebasó las de la infección por VIH en 2007; >70% de los fallecimientos vinculados con HCV ocurrieron en la cohorte de personas nacidas entre 1945 y 1965, periodo de auge de la natalidad. Para el año 2012, la mortalidad por HCV había sobrepasado las muertes por VIH, tuberculosis, hepatitis B y otras 57 enfermedades infecciosas de notificación obligatoria (es decir, *todas* las enfermedades infecciosas) informadas a los Centers for Disease Control and Prevention. En la NHANES de 1999 a 2002, en comparación con la prevalencia de 1.6% de infección por HCV en la población, la prevalencia en la cohorte nacida entre 1945 y 1965 fue de 3.2%, lo que representa tres cuartas partes de todas las personas infectadas. En consecuencia, en el año 2012 en Estados Unidos, los Centers for Disease Control and Prevention recomendaron someter a pruebas sistemáticas para detectar hepatitis C a toda persona nacida entre 1945 y 1965 sin valoración del riesgo, recomendación que ha sido rentable y que se espera identificar 800 000 personas infectadas. Por la disponibilidad de un tratamiento antiviral eficaz, tales métodos de detección tienen la posibilidad de evitar 200 000 casos de cirrosis y 47 000 casos de carcinoma hepatocelular, además de evitar 120 000 muertes relacionadas con hepatitis; con la disponibilidad de nuevos fármacos antivirales de acción directa, de nueva generación (eficacia >95%, **cap. 334**), se espera que la detección y tratamiento de la generación de *Baby boomers* con hepatitis C reduzcan la carga de enfermedad asociada con HCV en 50 a 70% para el año 2050.

La hepatitis C compone 40% de las hepatopatías crónicas, es la indicación más frecuente para trasplante de hígado y se calcula que es la causa de 8 000 a 10 000 fallecimientos al año en Estados Unidos. La distribución de los genotipos de HCV varía en las diferentes partes del mundo. En todo el mundo, el genotipo 1 es el más común. En Estados Unidos, el genotipo 1 contribuye con 70% de las infecciones por HCV, en tanto que los genotipos 2 y 3 contribuyen al 30% restante; entre los estadounidenses de raza negra, la frecuencia del genotipo 1 es aún más alta, es decir, de 90%. El genotipo 4 predomina en Egipto; el genotipo 5 está ubicado en Sudáfrica; el genotipo 6 en Hong Kong, y el genotipo 7 en África central. La mayoría de los donadores asintomáticos de sangre que resultan tener anticuerpos contra HCV y cerca del 20 al 30% de los casos notificados de hepatitis C aguda no corresponde a algún grupo reconocido de riesgo; sin embargo, muchos donadores de sangre con esas características recordaron haber seguido comportamientos de riesgo cuando se les interrogó de manera cuidadosa.

Por ser una infección transmitida por la sangre, el HCV también se transmite por vía sexual y perinatal; sin embargo, en el caso de la hepatitis C, ambos modos de transmisión son ineficaces. Aunque el 10 al 15% de los pacientes con hepatitis C aguda refiere un posible contagio sexual, la mayor parte de los estudios no ha demostrado la transmisión sexual de este microorganismo. La posibilidad de transmisión sexual y perinatal se ha calculado en cerca del 5%, pero en estudios prospectivos parece ser sólo de 1% entre las parejas sexuales monógamas, tasas muy por debajo de las observadas en las infecciones por VIH y HBV. La transmisión sexual parece confinarse a subgrupos como personas con múltiples parejas sexuales

CUADRO 332-4 Poblaciones de alto riesgo para las que se recomienda la detección sistemática de la infección por HCV

Personas nacidas entre 1945 y 1965
Personas que han usado drogas intravenosas
Pacientes infectados con VIH
Hemofílicos tratados con concentrados de factor de coagulación antes de 1987
Pacientes que han tenido hemodiálisis por tiempo prolongado
Personas con aumento inexplicable de la concentración de aminotransferasa
Personas que recibieron transfusión o trasplante antes de julio de 1992
Receptores de sangre u órganos de un donador positivo para hepatitis C
Niños nacidos de mujeres con hepatitis C
Personal de salud, de seguridad pública o de urgencias médicas después de una lesión por aguja o exposición mucosa a sangre contaminada con HCV
Parejas sexuales de pacientes con hepatitis C

y enfermedades de transmisión sexual; por ejemplo, se han informado brotes aislados de infección por HCV de transmisión sexual en varones infectados con VIH que tienen relaciones sexuales con varones. La lactancia materna no incrementa el riesgo de infección por HCV entre una madre infectada y su hijo. La infección de los trabajadores sociales no es mucho más alta que la de la población general; sin embargo, estos trabajadores tienen más probabilidades de adquirir la infección por punciones accidentales con agujas; la eficacia de esta vía es alrededor del 3%. La infección de los contactos domésticos del paciente también es rara.

Además de las personas nacidas entre 1945 y 1965, en el **cuadro 332-4** se incluyen otros grupos con una mayor frecuencia de infección por HCV. En personas con inmunodepresión posiblemente no se detecten concentraciones de anticuerpos contra HCV y el diagnóstico puede exigir pruebas de RNA de HCV. Los casos agudos nuevos de hepatitis C son raros fuera de la comunidad que utiliza drogas intravenosas, pero los casos diagnosticados en fecha reciente son frecuentes en personas por lo demás sanas que tuvieron un lapso breve de experimentación con ese tipo de drogas, como se señaló previamente, 30 a 40 años antes. Los casos de ese tipo pasaron inadvertidos durante años hasta que se pudieron identificar gracias a estudios de detección sistemática para exámenes médicos habituales, solicitudes de seguro o intentos de donación de sangre. A pesar de que se ha continuado la disminución de la incidencia anual de nuevas infecciones por HCV, la tasa de las mismas ha aumentado a partir de 2002, potenciada por la epidemia reciente de uso de opioides, en una nueva cohorte de usuarios jóvenes de drogas intravenosas, de 15 a 24 años (que incluyó más de 66% de todos los casos agudos), quienes, a diferencia de los miembros de cohortes anteriores, no han aprendido a tomar precauciones para evitar infecciones hematógenas.

Hepatitis E La hepatitis E, identificada en India, Asia, África, Oriente Medio y Centroamérica, se parece a la hepatitis A en su mecanismo de diseminación enteral. Los casos detectados de forma habitual se producen por contaminación del suministro de agua, como ocurre tras las lluvias monzónicas, pero también ocurren casos esporádicos aislados. Un dato epidemiológico que diferencia al HEV de otros microorganismos de transmisión entérica es la baja frecuencia de la transmisión interpersonal desde los sujetos infectados a los que están en contacto cercano con ellos. Grandes brotes de transmisión hídrica en áreas endémicas han sido vinculados con los genotipos 1 y 2; se observan en poblaciones que son inmunes a HAV, predominan en adultos jóvenes y explican prevalencias de anticuerpos de 30 a 80%. En zonas no endémicas del mundo, como Estados Unidos, es muy rara la hepatitis E aguda con manifestaciones clínicas; sin embargo, según los datos de la encuesta NHANES de 1988-1994 realizada por el Public Health Service de Estados Unidos, la prevalencia de anti-HEV fue de 21%, lo cual reflejó infecciones subclínicas, e infección por genotipos 3 y 4, predominantemente en varones >60 años de edad. En áreas no endémicas, el HEV apenas explica todos los casos de hepatitis esporádica; sin embargo, en Estados Unidos se han detectado casos importados de áreas endémicas. Los datos refuerzan la posibilidad de un reservorio zoonótico de HEV predominantemente en cerdos, que pudiera explicar gran parte de las infecciones subclínicas en áreas no endémicas. Una distribución elevada previamente no identificada de infección por HEV, asociada con la ingestión de productos derivados del cerdo, se descubrió en Europa occidental (p. ej., Alemania, con una incidencia anual calculada de 300 000 casos y prevalencia de 17% de anticuerpos contra HEV en adultos; Francia tiene una prevalencia de 22% de anticuerpos contra HEV en donadores de sangre sanos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Síntomas y signos La hepatitis viral aguda se presenta después de un periodo de incubación que varía con el virus causal. Por lo general, el periodo de incubación de la hepatitis A oscila entre 15 y 45 días (media de 4 semanas), el de las hepatitis B y D entre 30 y 180 días (media de 8 a 12 semanas), el de la hepatitis C entre 15 y 160 días (media de 7 semanas) y el de la hepatitis E entre 14 y 60 días (media de 5 a 6 semanas). Los *síntomas prodrómicos* de la hepatitis viral aguda son generales y bastante variables. Los síntomas que indican afectación general, como anorexia, náusea, vómito, fatiga, malestar, artralgias, mialgias, cefalea, fotofobia, faringitis, tos y coriza, pueden preceder en 1 a 2 semanas a la aparición de la ictericia. La náusea y el vómito, así como la anorexia, con frecuencia se acompañan de alteraciones del olfato y el gusto. La fiebre baja, de entre 38 y 39 °C, es más frecuente en las hepatitis A y E que en las B o C, salvo cuando la hepatitis B va precedida de un síndrome similar a la enfermedad del suero; en raras ocasiones los síntomas generales se acompañan de fiebre de 39.5 a 40 °C. El paciente puede observar orina oscura y heces del color de la arcilla 1 a 5 días antes de aparecer clínicamente la ictericia.

Al aparecer la *ictericia clínica* suelen disminuir los síntomas generales prodrómicos, aunque algunos pacientes experimentan una ligera pérdida de peso (de 2.5 a 5 kg) que se mantiene durante toda la fase ictérica. El hígado está agrandado, es doloroso y pueden existir dolor y molestias en el cuadrante superior derecho. En raras ocasiones, los pacientes presentan colestasis que sugiere una obstrucción biliar extrahepática. De 10 a 20% de los pacientes con hepatitis viral presenta esplenomegalia y adenopatías cervicales. También en ocasiones poco comunes durante la fase ictérica se producen algunas telangiectasias que desaparecen durante la convalecencia. Durante la *fase de recuperación* los síntomas generales ceden, pero aún suelen persistir una hepatomegalia leve y ciertas alteraciones en la bioquímica hepática. La duración de la fase posictérica es variable, entre 2 y 12 semanas; en general es mayor en las hepatitis B y C agudas. Es de esperar la recuperación clínica y bioquímica completa 1 a 2 meses después de todos los casos de hepatitis A y E, y de 3 a 4 meses después del inicio de la ictericia en 75% de los casos de resolución espontánea, no complicados, de hepatitis B y C (en adultos sanos, la hepatitis B aguda cede de forma espontánea en 95 a 99% de los casos, mientras que la hepatitis C lo hace sólo en cerca de 15 a 20%). En los restantes se retrasa la recuperación bioquímica. Una proporción sustancial de pacientes con hepatitis viral nunca experimenta ictericia.

La infección por HDV puede ocurrir en presencia de infección aguda o crónica por HBV; la duración de la infección por el HBV determina la duración de la infección por el HDV. Cuando las infecciones agudas por HBV y HDV se confirman de forma simultánea, las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden no diferir de las de la infección por HBV aislada, aunque en ocasiones son más graves. Al contrario de lo ocurrido en los pacientes con infección *aguda* por HBV, los pacientes con infección *crónica* por HBV pueden mantener de manera indefinida la replicación del HDV, como cuando surge la infección aguda por HBV en presencia de una infección aguda por HBV sin resolver y más a menudo cuando se sobreañade hepatitis D aguda a una hepatitis B crónica primaria. En estos casos, la sobreinfección por HDV se parece a una exacerbación clínica o a un episodio similar a una hepatitis viral aguda en un sujeto que ya está infectado de forma crónica con HBV. La sobreinfección con HDV de un paciente con hepatitis B crónica suele inducir deterioro clínico (véase más adelante).

Los episodios clínicos similares a una hepatitis aguda en las personas con hepatitis B crónica no sólo se deben a sobreinfecciones por otros microorganismos causantes de hepatitis, sino que pueden acompañar la seroconversión espontánea del HBeAg a anti-HBe o ser consecuencia de una reactivación espontánea, es decir, del retroceso desde una infección sin replicación a otra con replicación. Estas reactivaciones pueden presentarse también en los pacientes sometidos a inmunodepresión con fines terapéuticos en caso de infección crónica por HBV cuando se interrumpe la administración de los fármacos citotóxicos/inmunodepresores; en estos casos, se considera que la restauración de la competencia inmunitaria permite el restablecimiento de la citólisis regulada por células de los hepatocitos infectados por HBV, que antes estaba inhibida. En ocasiones las exacerbaciones clínicas agudas de hepatitis B crónica representan la aparición de un mutante precentral (véase antes "Virología y etiología") y la evolución ulterior de estos enfermos puede caracterizarse por exacerbaciones periódicas. La quimioterapia con citotóxicos puede reactivar también la hepatitis C crónica, y la administración de productos contra TNF-α puede reactivar los virus de hepatitis B y C.

Datos de laboratorio Las aminotransferasas séricas aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) y alanina aminotransferasa (ALT) (llamadas antes transaminasa sérica glutámica oxalacética [SGOT, *serum glutamic oxalo-acetic transaminase*] y transaminasa sérica glutámica pirúvica [SGPT, *serum glutamic pyruvic transaminase*]) muestran un incremento variable durante la fase prodrómica de la hepatitis viral aguda que precede al aumento de la concentración de bilirrubina (figs. 332-2 y 332-4). Sin embargo, el incremento de estas enzimas no guarda relación con el grado de lesión hepatocítica. La máxima elevación oscila entre 400 y 4 000 IU o más; estas concentraciones suelen alcanzarse cuando el enfermo presenta ictericia clínicamente evidente y disminuyen de manera progresiva durante la fase de recuperación de la hepatitis aguda. El diagnóstico de hepatitis anictérica se basa en las manifestaciones clínicas y en el aumento de las aminotransferasas.

Cuando la concentración sérica de bilirrubina es >43 μmol/L (2.5 mg/100 mL), se observa ictericia en la esclerótica o en la piel. Cuando aparece ictericia, lo habitual es que la concentración de bilirrubina se incremente hasta límites que fluctúan entre 85 y 340 μmol/L (5 a 20 mg/100 mL). La bilirrubina sérica puede seguir aumentando a pesar de que se inicie un descenso de las concentraciones de aminotransferasas séricas. En la mayor parte de los casos, la bilirrubina total se reparte de manera equitativa entre las fracciones conjugada y no conjugada. Las concentraciones de bilirrubina >340 μmol/L (20 mg/100 mL) que persisten durante tiempo prolongado en el curso de la enfermedad suelen asociarse a formas graves de ésta. Sin embargo, en algunos individuos con anemia hemolítica subyacente, como los afectados de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o de drepanocitosis, es frecuente detectar concentraciones altas de bilirrubina sérica, debido a la hemólisis sobreañadida. En estos pacientes se han observado concentraciones de bilirrubina >513 μmol/L (30 mg/100 mL), que no implican necesariamente un pronóstico desfavorable.

La neutropenia y la linfopenia son transitorias y van seguidas de linfocitosis relativa. Durante la fase aguda son frecuentes los linfocitos atípicos (entre 2 y 20%). En los pacientes con hepatitis viral aguda es importante determinar el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*), porque un aumento puede poner de manifiesto un trastorno grave de la función de síntesis, que a su vez indica la existencia de una necrosis hepatocelular extensa e implica un pronóstico peor. A veces puede detectarse un aumento del PT con sólo ligeros aumentos de las concentraciones séricas de aminotransferasas y de bilirrubina. La náusea y el vómito prolongado, la ingestión insuficiente de carbohidratos y las reservas insuficientes de glucógeno hepático son factores que pueden contribuir a la hipoglucemia observada en algunos pacientes con hepatitis viral grave. La fosfatasa alcalina sérica puede ser normal o estar sólo un poco alta, en tanto que en la hepatitis viral aguda no complicada es raro que descienda la albúmina sérica. En algunos individuos se ha observado esteatorrea leve y transitoria, así como hematuria microscópica leve y proteinuria mínima.

Durante la hepatitis viral aguda es frecuente un difuso y ligero aumento de la globulina γ. Durante la fase aguda de la hepatitis, las IgG e IgM séricas están aumentadas en alrededor de la tercera parte de los pacientes, aunque el incremento de IgM es más característico de la hepatitis A aguda. Durante el periodo agudo de la hepatitis viral pueden detectarse anticuerpos contra el músculo liso y contra otros elementos celulares y a veces se comprueban títulos bajos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpo heterófilo. En las hepatitis C y D pueden aparecer anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (anti-LKM, *antibodies to liver-kidney microsomes*); sin embargo, la clase de anticuerpos anti-LKM es diferente en cada tipo de hepatitis y en ambos casos también difiere de los que se detectan en la hepatitis crónica autoinmunitaria tipo 2 **(cap. 334)**. Los autoanticuerpos de la hepatitis viral son inespecíficos y pueden aparecer en el curso de otras enfermedades virales y generales. Por el contrario, los anticuerpos específicos de virus, que aparecen durante la infección por virus de hepatitis o después de ésta, son marcadores serológicos con utilidad diagnóstica.

Como ya se dijo, en la actualidad se dispone de pruebas serológicas que permiten establecer el diagnóstico de hepatitis A, B, D y C, pero en la práctica clínica habitual no se dispone de pruebas para detectar el HAV en heces o en suero. Por tanto, el diagnóstico de hepatitis tipo A se basa en la identificación de IgM del anti-HAV durante la fase aguda de la enfermedad (fig. 332-2). En este análisis, el factor reumatoide puede originar positivos falsos.

Se puede diagnosticar una infección por HBV si se detecta HBsAg en el suero. En raras ocasiones, la concentración de HBsAg es demasiado baja para detectarse durante la infección aguda por HBV, incluso con la actual generación de inmunoanálisis de alta sensibilidad. En estos casos, el diagnóstico puede establecerse por la presencia de IgM del anti-HBc.

El título del HBsAg tiene poca relación con la gravedad clínica de la enfermedad. Es más, puede haber una relación inversa entre la concentración

sérica de HBsAg y el grado de lesión hepatocelular. Por ejemplo, los títulos son más altos en pacientes inmunodeprimidos, más bajos en la hepatopatía crónica (aunque más altos en las formas leves de hepatitis crónica que en las graves) y muy bajos en la hepatitis aguda fulminante. Estas observaciones sugieren que, en la hepatitis B, el grado de lesión hepatocelular y la evolución clínica guardan quizá más relación con las variaciones en la respuesta inmunitaria del paciente frente al HBV que con la cantidad de HBsAg circulante. Sin embargo, en las personas con buena respuesta inmunitaria existe una correlación entre los marcadores de *replicación* del HBV y la lesión hepática (véase adelante).

Otro marcador serológico que puede ser valioso en los individuos con hepatitis B es el HBeAg, que encuentra su principal utilidad clínica como indicador del grado de infectividad. Como el HBeAg está presente de modo constante durante la fase temprana de la hepatitis B aguda, su determinación está indicada sobre todo en el seguimiento de la infección crónica.

En los pacientes con antigenemia de superficie del HBV de duración desconocida (p. ej., donadores de sangre en los que se detecta positividad para HBsAg), la determinación de la IgM del anti-HBc puede ayudar a diferenciar entre una infección aguda o reciente (IgM del anti-HBc positiva) o una infección crónica por HBV (IgM del anti-HBc negativa, IgG del anti-HBc positiva). En los pacientes con títulos altos de factor reumatoide puede haber positivos falsos para IgM del anti-HBc. También puede haber reexpresión de IgM del anti-HBc durante la reactivación aguda de hepatitis B crónica.

En los pacientes con hepatitis B *aguda* es raro detectar anti-HBs en presencia de HBsAg, pero de 10 a 20% de las personas con infección *crónica* por HBV puede tener concentraciones bajas de anti-HBs. Este anticuerpo no está dirigido contra el determinante *a* común de grupo, sino contra el determinante de subtipo heterotípico (p. ej., HBsAg del subtipo *ad* con anti-HBs del subtipo *y*). En casi todos los casos, este espectro serológico no puede atribuirse a infección por dos subtipos diferentes del HBV y la presencia de este anticuerpo no puede interpretarse como un anuncio de la depuración inminente del HBsAg. Cuando se detecta este anticuerpo, su presencia carece de importancia clínica conocida (véase antes Virología y etiología).

Tras la inmunización con la vacuna de la hepatitis B, compuesta sólo por HBsAg, el único marcador serológico que aparece es el anti-HBs. El **cuadro 332-5** muestra un resumen de los patrones serológicos que suelen encontrarse en relación con la hepatitis B y sus interpretaciones. Ya se dispone de métodos para detectar DNA del HBV en el hígado y en el suero. Al igual que el HBeAg, el DNA del HBV es un indicador de replicación del HBV, pero los análisis de DNA del HBV son más sensibles y cuantitativos. Los análisis de hibridación de primera generación para DNA del HBV tuvieron una sensibilidad de 10^5 a 10^6 viriones/mL, un umbral relativo por debajo del cual la infectividad y la lesión hepática son limitadas y por lo general no es detectable HBeAg. En la actualidad, los análisis de DNA del HBV se han modificado desde la hibridación insensible hasta los análisis de amplificación, por ejemplo, el análisis basado en la PCR, que permite detectar un mínimo de 10 o 100 viriones/mL; entre los análisis de PCR disponibles, los más útiles son aquellos con una sensibilidad más alta (5 a 10 IU/mL) y el intervalo dinámico más grande (10^0 a 10^9 IU/mL). Con el aumento de la sensibilidad, los análisis de amplificación siguen siendo positivos muy por debajo de los niveles de infectividad y lesión hepática. Estos marcadores ayudan al seguimiento de la replicación del HBV en los pacientes con hepatitis B crónica que reciben quimioterapia antiviral **(cap. 334)**. Excepto en las primeras décadas de la vida después de una infección por HBV adquirida en fase perinatal (véase antes), en adultos con buena función inmunitaria y hepatitis crónica B, hay una correlación general entre el nivel de replicación de HBV, tal como se refleja por el nivel de DNA de HBV sérico, y el grado de lesión hepática. Hay un paralelismo entre los títulos altos de DNA del HBV, la expresión marcada de antígenos virales y la actividad necroinflamatoria en el hígado, salvo que una inmunodepresión interfiera en las respuestas de los linfocitos T citolíticos frente a las células infectadas por el virus; la disminución de la replicación del HBV con fármacos antivirales tiende a asociarse a una mejora de la histología hepática. En los pacientes con hepatitis B crónica, la concentración alta de DNA del HBV aumenta el riesgo de cirrosis, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular (véase más adelante "Complicaciones y secuelas").

En pacientes con hepatitis C es frecuente el aumento intermitente de las aminotransferasas. Se puede establecer un diagnóstico serológico específico de hepatitis C si se demuestra la presencia de anti-HCV en el suero. Si se utilizan inmunoanálisis de segunda o tercera generación, se puede detectar anti-HCV en la hepatitis C aguda ya durante la fase inicial de aumento de la actividad de las aminotransferasas y continúa siendo detectable después de la recuperación (infrecuente) de la infección crónica y durante ella (común). La falta de especificidad puede ocasionar confusión en los inmunoanálisis para anti-HCV, sobre todo en personas con una baja probabilidad de infección previa, como son los donadores de sangre voluntarios o en personas con factor reumatoide en la circulación, que puede unirse de manera no específica a los reactivos del análisis; en estas circunstancias se puede utilizar análisis para RNA de HCV el cual permitirá distinguir entre las determinaciones positivas verdaderas y las positivas falsas de anti-HCV. Éste es el análisis más sensible para detectar una infección por HCV y constituye la norma para establecer un diagnóstico de hepatitis C. El RNA del HCV puede detectarse ya antes de que se produzca el aumento de la actividad de las aminotransferasas y de la aparición del anti-HCV en los pacientes con hepatitis C aguda. Además, en los individuos con hepatitis C crónica (incluso en algunas personas con pruebas de función hepática normal, es decir, en portadores asintomáticos) el RNA del HCV sigue detectándose por tiempo indefinido, en la mayor parte de las ocasiones de modo continuo y en otras de modo intermitente. En la pequeña minoría de pacientes con hepatitis C carentes de anti-HCV, el diagnóstico puede basarse en la detección de RNA del HCV. Si todos estos análisis son negativos y el paciente presenta hepatitis después de una exposición percutánea a sangre o hemoderivados, se debe sospechar el diagnóstico de hepatitis originada por otro microorganismo aún no identificado.

Para detectar el RNA del HCV se necesitan técnicas de amplificación. A la fecha, tales objetivos de amplificación (síntesis de múltiples copias del genoma viral) se logran por PCR, en la cual se realiza transcripción inversa del RNA viral para obtener el DNA complementario y después se amplifica por ciclos repetidos de síntesis de DNA. Los análisis cuantitativos de PCR proporcionan una medición de la "carga viral" relativa; los análisis actuales de PCR tienen una sensibilidad de 10 (límite de detección más bajo) a 25 (límite de cuantificación más bajo) IU/mL y un intervalo dinámico amplio (10 a 10^7 IU/mL). La determinación de concentraciones de RNA de HCV no es un marcador fiable de la gravedad de la enfermedad o del pronóstico, pero es de utilidad para predecir la respuesta relativa al tratamiento antiviral. Lo mismo es cierto para las determinaciones del genotipo de HCV **(cap. 334)**. La vigilancia del RNA de HCV durante y después del tratamiento antiviral es el método ideal para determinar la respuesta al tratamiento y la respuesta a largo plazo.

Algunos pacientes con hepatitis C tienen anti-HBc aislado en sangre, algo que pone de manifiesto la frecuencia con que determinados grupos

CUADRO 332-5 Características serológicas más frecuentes de la infección por hepatitis B

HBsAg	ANTI-HBs	ANTI-HBc	HBeAg	ANTI-HBe	INTERPRETACIÓN
+	–	IgM	+	–	Hepatitis B aguda de alta infectividad[a]
+	–	IgG	+	–	Hepatitis B crónica de alta infectividad
+	–	IgG	–	+	1. Hepatitis B aguda tardía o crónica de baja infectividad 2. Hepatitis B sin el antígeno HBeAg ("mutante precentral") (crónica o rara vez aguda)
+	+	+	+/–	+/–	1. HBsAg de un subtipo y anti-HBs heterotípica (común) 2. Proceso de seroconversión de HBsAg a anti-HBs (rara)
–	–	IgM	+/–	+/–	1. Hepatitis B aguda 2. "Ventana" anti-HBc
–	–	IgG	–	+/–	1. Portador de bajo nivel de hepatitis B 2. Hepatitis B en el pasado inmediato
–	+	IgG	–	+/–	Recuperación de hepatitis B
–	+	–	–	–	1. Inmunización con HBsAg (después de vacunación) 2. Hepatitis B en el pasado inmediato (?) 3. Resultado positivo falso

[a] IgM contra HBc puede reaparecer durante la reactivación aguda de la hepatitis B crónica.
Nota: Véase texto para abreviaturas.

PARTE 10 Trastornos del aparato digestivo

de población están expuestos a diversos microorganismos productores de hepatitis y transmitidos por la sangre. En estos casos, el anti-HBc es casi siempre del tipo IgG y suele indicar una infección por HBV ocurrida en un pasado remoto (DNA de HBV indetectable); esto raras veces constituye una infección actual por HBV con un nivel bajo de viremia. La detección de anticuerpos contra HCV en ausencia de RNA del virus significa una recuperación espontánea o inducida por medios terapéuticos ("curación") de la hepatitis C.

La existencia de infección por HDV puede establecerse si se demuestra en el hígado el antígeno del HDV o, lo que es más práctico, la seroconversión del anti-HDV (aumento del título o aparición *de novo* de anti-HDV). El antígeno del HDV circulante, también diagnóstico de infección aguda, sólo es detectable, si acaso, durante un corto periodo. Dado que el anti-HDV deja de detectarse una vez que desaparece el HBsAg, es difícil confirmar un diagnóstico serológico retrospectivo de infección aguda de resolución espontánea simultánea por HBV y HDV. El diagnóstico oportuno de la infección aguda se puede obstaculizar por el retraso en la aparición de anti-HDV, que quizá sea de hasta 30 o 40 días.

Cuando un paciente con hepatitis aguda tiene HBsAg y anti-HDV en el suero, la determinación del tipo de anti-HBc ayuda a confirmar la relación entre las infecciones por HBV y HDV. Aunque la IgM anti-HBc no permite distinguir de manera *absoluta* entre la infección aguda por HBV y la crónica, su presencia es un indicador confiable de infección reciente, y su ausencia, de infección en un pasado remoto. En la infección aguda simultánea por HBV y HDV se detectará IgM del anti-HBc, en tanto que en la infección aguda por HDV sobreañadida a infección crónica por HBV, el anti-HBc será del tipo IgG. Los análisis para RNA de HDV, disponibles en laboratorios especializados, que ya se encuentran estandarizados, pueden utilizarse para confirmar la infección por HBV y para vigilar el tratamiento durante la infección crónica.

La evolución serológica/virológica de los episodios durante la hepatitis C aguda es por completo análoga a la observada en la hepatitis A aguda, con dispersión breve de virus por las heces y viremia, y una respuesta temprana de IgM del anti-HEV, que predomina más o menos en los primeros 3 meses, pero que termina después de una temporada larga en que se detecta IgG del anti-HEV. Se disponen de métodos diagnósticos de confiabilidad diversa para identificar hepatitis E, pero se utilizan de manera habitual más bien fuera de Estados Unidos. En este país, los Centers for Disease Control and Prevention realizan los métodos serológicos/virológicos diagnósticos, así como otros laboratorios especializados.

Muy pocas veces se necesita o está indicada la biopsia hepática en la hepatitis viral aguda, salvo cuando hay dudas diagnósticas o datos clínicos que indiquen hepatitis crónica.

Para valorar la hepatitis viral aguda se puede aplicar un algoritmo diagnóstico. Un paciente con hepatitis aguda debe someterse a cuatro pruebas serológicas: HBsAg, IgM anti-HAV, IgM anti-HBc y anti-HCV (**cuadro 332-6**). La presencia de HBsAg, con o sin IgM anti-HBc, indica infección por HBV. Si hay IgM anti-HBc, la infección por HBV es aguda. Si no existe IgM anti-HBc, la infección por HBV se considera crónica. Se puede confirmar el diagnóstico de hepatitis B aguda en ausencia de HBsAg si se detecta IgM anti-HBc. El diagnóstico de hepatitis A aguda se basa en la presencia de IgM anti-HAV. Si la IgM anti-HAV coexiste con HBsAg, puede corroborarse el diagnóstico de infección simultánea por HAV y HBV. Si se detecta IgM del anti-HBc (con o sin HBsAg), el paciente padece de manera simultánea hepatitis A y B agudas, en tanto que si no se detecta IgM anti-HBc, el paciente padece una hepatitis A aguda sobreañadida a una infección crónica por HBV. Si se detecta y se confirma la presencia de anti-HCV hay razones para diagnosticar una hepatitis C aguda. En ocasiones, para confirmar el diagnóstico es necesario determinar el RNA del HCV o repetir los análisis de anti-HCV durante la enfermedad. La ausencia de cualquier marcador serológico apoya el diagnóstico de hepatitis "no A, no B, no C" si el contexto epidemiológico es el adecuado.

En los pacientes con hepatitis crónica, los análisis iniciales deben ser HBsAg y anti-HCV. La presencia de anti-HCV apoya y la determinación del RNA del HCV confirma el diagnóstico de hepatitis C crónica. Si se confirma un diagnóstico serológico de hepatitis B crónica, está indicado realizar análisis de HBeAg y anti-HBe para valorar el grado de infectividad. La determinación de DNA del HBV en estos pacientes constituye un método más sensible y cuantitativo de valorar la replicación viral y resulta, por tanto, muy útil durante el tratamiento antiviral (**cap. 334**). En pacientes con hepatitis B crónica, sin HBeAg y actividad normal de aminotransferasa, a menudo se necesitan análisis seriados para distinguir entre la portación inactiva y la hepatitis B crónica negativa para HBeAg con actividad viral y necroinflamatoria fluctuante. En los individuos con hepatitis B, la determinación de anti-HDV parece útil en las siguientes circunstancias: casos graves y fulminantes, casos crónicos graves, casos de exacerbación similar a una hepatitis aguda en los pacientes con hepatitis B crónica, personas con exposiciones percutáneas frecuentes y personas que viven en zonas donde la infección por HDV es endémica.

CUADRO 332-6 Estudio diagnóstico simplificado en pacientes con hepatitis aguda

ANÁLISIS SEROLÓGICOS EN EL SUERO DEL PACIENTE				INTERPRETACIÓN DIAGNÓSTICA
HBsAg	IgM ANTI-HAV	IgM ANTI-HBc	ANTI-HCV	
+	–	+	–	Hepatitis B aguda
+	–	–	–	Hepatitis B crónica
+	+	–	–	Hepatitis A aguda superpuesta a hepatitis B crónica
+	+	+	–	Hepatitis A y B agudas
–	+	–	–	Hepatitis A aguda
–	+	+	–	Hepatitis A y B agudas (HBsAg por debajo del umbral de detección)
–	–	+	–	Hepatitis B aguda (HBsAg por debajo del umbral de detección)
–	–	–	+	Hepatitis C aguda

Nota: Véase texto para abreviaturas.

PRONÓSTICO

Casi todos los pacientes antes sanos con hepatitis A se recuperan por completo sin ninguna secuela clínica. Del mismo modo, en la hepatitis B aguda, de 95 a 99% de los pacientes sigue una evolución favorable y se recupera por completo. No obstante, hay determinadas manifestaciones clínicas y datos de laboratorio que anuncian una evolución más complicada y prolongada. Los pacientes ancianos y con enfermedades subyacentes graves pueden seguir una evolución prolongada y tienen más probabilidades de sufrir una hepatitis grave. Las manifestaciones clínicas iniciales de ascitis y edema periférico o síntomas de encefalopatía hepática sugieren un mal pronóstico. Además, la prolongación del PT, la concentración baja de albúmina sérica, la hipoglucemia o tasas muy altas de bilirrubina, sugieren afectación hepatocelular grave. Los pacientes con estas características clínicas y de laboratorio necesitan hospitalización inmediata. La mortalidad en las hepatitis A y B es muy baja (cerca de 0.1%), pero aumenta en pacientes ancianos o con enfermedades debilitantes subyacentes. La tasa de mortalidad en individuos con hepatitis B aguda cuya situación clínica exige su ingreso es de 1%. La hepatitis C es menos grave durante la fase aguda que la hepatitis B y la posibilidad de que sea anictérica es mayor; la mortalidad es infrecuente, pero se desconoce su tasa exacta. En epidemias de hepatitis E transmitidas a través del agua en India y en el resto de Asia, la tasa de mortalidad es de 1 a 2% y hasta de 10 a 20% en embarazadas. Como factores que contribuyen a la hepatitis E fulminante en países endémicos (pero sólo muy rara vez o que no ocurre en absoluto en países no endémicos) están los casos de hepatitis C aguda que se sobreañaden a alguna hepatopatía crónica primaria (hepatopatía "aguda sobre forma crónica"). Los pacientes con hepatitis B y D agudas simultáneas no presentan necesariamente una mayor tasa de mortalidad que los afectados sólo por hepatitis B aguda; sin embargo, en varios brotes epidémicos recientes de infección aguda simultánea por HBV y HDV en drogadictos, la tasa de mortalidad ha sido de cerca del 5% del total de casos. En los casos de sobreinfección por HDV en una persona con hepatitis B crónica, la probabilidad de sufrir una hepatitis fulminante y de morir aumenta de forma considerable. Aunque la tasa de mortalidad de la hepatitis D no se ha definido con exactitud, en brotes epidémicos de sobreinfección grave por HDV de poblaciones concretas con tasa alta de portadores de hepatitis B, la tasa de mortalidad es >20%.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Una pequeña proporción de pacientes con hepatitis A sufre una recaída de la hepatitis al cabo de semanas o meses de la recuperación evidente de la hepatitis aguda. Las recaídas se caracterizan por recurrencia de los síntomas, incremento de las aminotransferasas, en ocasiones ictericia y eliminación fecal del HAV. Otra forma poco habitual de hepatitis A es la *hepatitis colestásica*, caracterizada por ictericia colestásica prolongada y prurito. En raras ocasiones, las alteraciones en los resultados

de las pruebas hepáticas persisten durante muchos meses, incluso hasta 1 año; pero aunque se produzcan estas complicaciones, la hepatitis A es una enfermedad que se resuelve de forma espontánea y no progresa a hepatopatía crónica. Durante la fase prodrómica de la hepatitis B aguda, aparece en 5 a 10% de los individuos un síndrome similar a la enfermedad del suero que se caracteriza por artralgias o artritis, erupción, angioedema y, en raras ocasiones, hematuria y proteinuria. Este síndrome se produce antes de que surja clínicamente la ictericia y con cierta frecuencia se diagnostica de manera errónea como enfermedades reumatológicas. El diagnóstico se establece con la concentración de aminotransferasas séricas, que casi siempre están altas, y el HBsAg en el suero. Como ya se dijo, la crioglobulinemia mixta esencial es un trastorno por inmunocomplejos que complica la hepatitis C crónica y es parte del espectro de las enfermedades linfoproliferativas por linfocitos B, que en raras situaciones evolucionan hasta transformarse en linfoma de linfocitos B **(cap. 104)**. También se ha prestado atención a los vínculos entre la hepatitis C y los trastornos cutáneos como la porfiria cutánea tardía y el liquen plano. Se desconoce si existe algún mecanismo de tales vínculos. Por último, con respecto a la dependencia de HCV de la secreción de lipoproteína y las vías de ensamble, y de las interacciones de HCV con el metabolismo de la glucosa, la infección por HCV podría complicarse con esteatosis hepática, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina (y otras manifestaciones del síndrome metabólico) y diabetes mellitus tipo 2. Tanto la esteatosis hepática como la resistencia a la insulina parecen acelerar la fibrosis hepática y disminuir la capacidad de respuesta al tratamiento antiviral **(cap. 334)**.

La complicación más temible de la hepatitis viral es la *hepatitis fulminante* (necrosis masiva del hígado); por fortuna es rara. Se observa de manera predominante en las hepatitis B, D y E, pero algunos casos fulminantes raros de hepatitis A ocurren más a menudo en ancianos y en personas con alguna hepatopatía crónica subyacente, que incluye, según algunos informes, hepatitis B y C crónicas. La hepatitis B comprende >50% de los casos de hepatitis fulminante y una proporción considerable de ellos está vinculada con la infección por HDV, y otros casos, con la hepatitis C crónica subyacente. La hepatitis fulminante es rara en la hepatitis C, pero como ya se dijo, complica 1 a 2% de todos los casos de hepatitis E y hasta 20% de los casos en embarazadas. Los pacientes suelen presentar signos y síntomas tempranos de encefalopatía hepática que puede desembocar en coma profundo. El hígado suele ser pequeño y el tiempo de protrombina (PT) está muy aumentado. La combinación de decremento rápido del tamaño del hígado, aumento muy rápido de la concentración de bilirrubina y prolongación marcada del PT, incluso con decremento de la concentración de aminotransferasas, junto con signos clínicos de confusión, desorientación, somnolencia, ascitis y edema, indica que el paciente sufre insuficiencia hepática con encefalopatía. Es frecuente el edema cerebral. Los episodios terminales habituales son compresión del tronco del encéfalo, hemorragia de tubo digestivo, septicemia, insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular e insuficiencia renal. La mortalidad es muy alta (>80% en individuos en coma profundo), pero los enfermos que sobreviven pueden experimentar una recuperación bioquímica e histológica completas. Si se localiza a tiempo un hígado de donador, el trasplante hepático puede salvar la vida a los enfermos con hepatitis fulminante **(cap. 338)**.

Es muy importante documentar la desaparición del HBsAg después de la recuperación clínica aparente de una hepatitis B aguda. Antes de que se dispusieran de métodos de laboratorio adecuados para distinguir entre hepatitis aguda y exacerbaciones agudas de una hepatitis B crónica (*reactivaciones espontáneas*), los datos disponibles sugerían que alrededor del 10% de los pacientes mantenía la positividad del HBsAg durante >6 meses desde el comienzo clínicamente evidente de una hepatitis B aguda. En la mitad de estas personas, en los años siguientes se comprobaba la desaparición del antígeno de la circulación, pero el otro 5% seguía siendo HBsAg positivo de forma crónica. Observaciones más recientes sugieren que la tasa real de infección crónica posterior a una hepatitis B aguda clínicamente manifiesta es de 1% en adultos jóvenes, normales y con buena respuesta inmunitaria. Es posible que los cálculos más altos de antes hayan estado sesgados por la inclusión inadvertida de casos de exacerbación aguda en pacientes con infección crónica; estos individuos con positividad crónica para HBsAg antes de sufrir la exacerbación raras veces experimentan la seroconversión a la negatividad del HBsAg. Sin importar si la tasa de cronicidad es de 10 o 1%, estos pacientes tienen anti-HBc en el suero; el anti-HBs puede no detectarse o detectarse sólo en títulos bajos dirigidos contra el subtipo antigénico de especificidad opuesta (véase antes "Datos de laboratorio"). Estos individuos pueden: 1) ser portadores asintomáticos; 2) presentar una hepatitis crónica leve, o 3) padecer una hepatitis moderada a grave, con o sin cirrosis. La probabilidad de convertirse en portador de HBsAg después de haber sufrido una infección aguda por HBV es muy alta en recién nacidos, personas con síndrome de Down, pacientes en hemodiálisis crónica y sujetos inmunodeprimidos, incluidos los infectados por VIH.

La *hepatitis crónica* es una complicación tardía importante de la hepatitis B aguda que se presenta en una pequeña proporción de los pacientes con enfermedad aguda, pero que es más común en quienes presentan infección crónica sin haber experimentado una enfermedad aguda, como suele ocurrir después de una infección neonatal o de una infección en un hospedador inmunodeprimido **(cap. 334)**. Los datos clínicos y de laboratorio que siguen sugieren la progresión de una hepatitis aguda hacia una hepatitis crónica: 1) ausencia de resolución completa de síntomas clínicos como anorexia, pérdida de peso y fatiga, así como persistencia de hepatomegalia; 2) presencia de necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia hepática, lo que coincide con una hepatitis prolongada y grave; 3) ausencia de normalización completa de aminotransferasas, bilirrubina y globulinas en el suero en los 6 a 12 meses después de la enfermedad aguda, y 4) presencia mantenida de HBeAg por >3 meses y de HBsAg durante >6 meses después de iniciada la hepatitis aguda.

Si bien la hepatitis D aguda no aumenta la probabilidad de cronicidad de una hepatitis B aguda simultánea, la hepatitis D puede incrementar la gravedad de la hepatitis B crónica. La sobreinfección por hepatitis D puede transformar una hepatitis B crónica asintomática o leve en una hepatitis crónica grave y progresiva y cirrosis; también puede acelerar la evolución de la hepatitis B crónica. Algunas sobreinfecciones por HDV en pacientes con hepatitis B crónica originan hepatitis fulminante. Como se definió en estudios longitudinales >30 años, las tasas anuales de cirrosis en sujetos con hepatitis D crónica es de 4%, respectivamente. Aunque las infecciones por HDV y HBV se asocian a hepatopatía grave, en algunos casos sólo producen una hepatitis leve e incluso un estado de portador asintomático, y la enfermedad puede volverse poco activa después de los primeros años de la infección.

Después de infección aguda por HCV, la posibilidad de que persista en la forma de *infección* crónica va de 85 a 90%. Muchos pacientes con hepatitis C crónica no tienen síntomas, pero puede surgir cirrosis hasta en 20% luego de 10 a 20 años de la enfermedad aguda; en algunas series de casos se notificó cirrosis incluso en 50% de los enfermos de hepatitis C crónica. Entre los pacientes con cirrosis y hepatitis crónica C, el riesgo anual de una descompensación hepática es de alrededor del 4%. A pesar de que esta última forma de la enfermedad compone al menos 40% de los casos de hepatopatía crónica y de enfermos a quienes se realiza un trasplante de hígado por hepatopatía terminal en Estados Unidos y Europa, en la mayoría de los enfermos de hepatitis C crónica las cifras de morbilidad y mortalidad son limitadas en los primeros 20 años de haber comenzado la infección. Es posible que en la progresión de esta hepatitis influyan genotipos de la hepatitis C, fecha de contagio, duración de la infección, inmunodepresión, consumo excesivo de bebidas alcohólicas como trastorno coexistente, otras infecciones por virus de hepatitis y coinfección por VIH. De hecho, en sujetos con infección por VIH **(cap. 197)** se identifican con frecuencia cada vez mayor, casos de hepatitis B y C crónicas de evolución rápida. En cambio, ni HAV ni HEV originan hepatopatía crónica. Sin embargo, se han observado casos de hepatitis E crónica (incluida la cirrosis y la hepatopatía en etapa terminal) en personas con inmunodepresión que reciben órganos en trasplante, en las que reciben quimioterapia con citotóxicos y en individuos con infección por VIH. En pacientes con hepatitis crónica (p. ej., causada por hepatitis B o C, alcohol, etc.) en países endémicos, se ha informado que la hepatitis E es la causa de insuficiencia hepática aguda sobreañadida a la crónica, sin embargo, en la mayor parte de los casos que se experimentan en pacientes provenientes de países no endémicos, no se ha encontrado que HEV contribuya a la descompensación hepática en pacientes con hepatitis crónica.

Las personas con hepatitis B crónica, en particular las que adquirieron la infección durante los primeros años de vida y en especial quienes son portadores de HBeAg y altas concentraciones de DNA de HBV, tienen un riesgo alto de padecer carcinoma hepatocelular. El riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular se incrementa con el nivel de replicación de HBV. La tasa anual de carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis es cercana a 3%. El riesgo de carcinoma hepatocelular también se incrementa en los pacientes con hepatitis C crónica, casi de manera exclusiva en individuos con cirrosis y casi siempre después de al menos varias décadas, en general tres, después del comienzo de la enfermedad **(cap. 78)**. Entre pacientes cirróticos con hepatitis C crónica, el riesgo anual de carcinoma hepatocelular es cercano a 1 a 4%.

Complicaciones poco comunes de la hepatitis viral incluyen pancreatitis, miocarditis, neumonía atípica, anemia clásica, mielitis transversa y neuropatía periférica. En niños, la hepatitis B puede presentarse rara vez con

hepatitis anictérica, con un exantema papular no pruriginoso en cara, nalgas y extremidades, y linfadenopatía (acrodermatitis papular de la infancia o síndrome de Gianotti-Crosti).

Raras veces la hepatitis autoinmunitaria (cap. 334) se desencadena por un ataque de hepatitis aguda que cede de forma espontánea, como sucede después de hepatitis A, B y C agudas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ciertas enfermedades virales, como la mononucleosis infecciosa o las causadas por citomegalovirus, herpes simple y virus coxsackie, así como la toxoplasmosis, comparten determinadas características clínicas con la hepatitis viral y originan un incremento de las aminotransferasas séricas y, con menor frecuencia, de la concentración de bilirrubina sérica. Análisis como la determinación de anticuerpos heterófilos y las pruebas serológicas para identificar estos microorganismos pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial si las determinaciones de HBsAg, anti-HBc, IgM anti-HAV y anti-HCV son negativas. Casi todas las infecciones virales generales pueden producir aumentos de las aminotransferasas; otras causas raras de lesión hepática que se confunden con hepatitis viral son las infecciones por *Leptospira, Candida, Brucella, Mycobacteria* y *Pneumocystis*. Es muy importante obtener con cuidado los antecedentes de los medicamentos administrados al paciente, puesto que muchos fármacos y algunos anestésicos pueden producir hepatitis aguda o colestasis (cap. 333). La misma importancia tienen los antecedentes inexplicables de "episodios repetidos" de hepatitis aguda, que deben alertar al médico sobre la posibilidad de que el trastorno subyacente sea una hepatitis crónica (cap. 334). También es necesario tener presente la hepatitis alcohólica, aunque las concentraciones de aminotransferasas séricas no suelen estar tan altas y se observan otros estigmas de alcoholismo. La presencia en la biopsia hepática de infiltración grasa, reacción inflamatoria neutrófila y "hialina alcohólica" son datos que apoyan un origen alcohólico de la lesión hepática más que viral. Dado que la hepatitis aguda puede manifestarse con dolor en el cuadrante superior derecho, náusea, vómito, fiebre e ictericia, es frecuente confundirla con colecistitis aguda, coledocolitiasis o colangitis ascendente. Los pacientes con hepatitis aguda toleran mal la cirugía y, por tanto, es importante excluir este diagnóstico; en casos poco claros, puede ser necesario realizar una biopsia hepática percutánea antes de la laparotomía. En los pacientes ancianos, la hepatitis viral con mucha frecuencia se diagnostica como ictericia obstructiva secundaria a coledocolitiasis o a carcinoma del páncreas. Dado que la hepatitis aguda en el anciano puede ser bastante grave y que la mortalidad quirúrgica es alta, es necesario realizar un estudio exhaustivo que incluya análisis bioquímicos, estudios radiográficos del árbol biliar e incluso una biopsia hepática para excluir una hepatopatía parenquimatosa primaria. Otra situación clínica que puede simular una hepatitis aguda es la insuficiencia ventricular derecha con congestión hepática pasiva o los síndromes de hipoperfusión, como el que acompaña a choque, hipotensión grave o insuficiencia ventricular izquierda. En esta amplia variedad de trastornos hay que incluir también todos aquellos que interfieren en el retorno venoso al corazón, como el mixoma auricular derecho, la pericarditis constrictiva, la obstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o la enfermedad venooclusiva. Las manifestaciones clínicas suelen diferenciar estos trastornos vasculares de la hepatitis viral. Durante el embarazo pueden confundirse con la hepatitis viral el hígado graso agudo del embarazo, la colestasis del embarazo, la eclampsia y el síndrome HELLP (*h*emólisis, alteración de los análisis hepáticos [*el*evated *l*iver tests] y descenso [*l*ow] de las *p*laquetas). En muy raras ocasiones, los tumores con metástasis hepáticas pueden simular una hepatitis viral aguda e incluso fulminante. En ocasiones se confunden con la hepatitis viral aguda trastornos genéticos o metabólicos del hígado (como la enfermedad de Wilson o la deficiencia de antitripsina α_1) y también el hígado graso no alcohólico.

TRATAMIENTO

Hepatitis viral aguda

La mayor parte de las personas con hepatitis aguda (en especial hepatitis A, B y E) se recupera de forma espontánea y no requiere tratamiento antiviral específico. En la hepatitis B, cerca del 99% de los adultos antes sanos que presentan un cuadro clínico evidente de hepatitis aguda se recupera por completo; por tanto, es poco probable que el tratamiento antiviral mejore las tasas de recuperación y no es necesario administrarlo. En casos infrecuentes de hepatitis B aguda grave, se ha intentado con éxito el tratamiento con un análogo nucleosídico en las dosis orales usadas para tratar la hepatitis B crónica (cap. 334). Si bien no se han realizado estudios clínicos para documentar la eficacia de este método, la mayoría de los expertos recomienda instaurar tratamiento antiviral con un análogo nucleosídico (entecavir o tenofovir, que son los fármacos más potentes y con menor probabilidad de generar resistencia) contra la hepatitis B aguda y grave, pero no con la forma leve a moderada. El tratamiento debe continuar hasta que hayan transcurrido 3 meses de la seroconversión de HBsAg, o 6 meses de la seroconversión de HBeAg.

En los casos típicos de hepatitis C aguda, la recuperación es poco común (entre 15 a 20% en la mayor parte de las experiencias); la regla es la progresión a la hepatitis crónica y pequeños estudios clínicos realizados durante la era de los regímenes con interferón sugirieron que el tratamiento antiviral con ciclos (por lo general de 24 semanas de duración) de interferón α estándar o pegilado, como monoterapia, podría reducir la tasa de casos crónicos de manera considerable al inducir una respuesta sostenida en 30 a 70% de los pacientes (con base en metaanálisis de estudios publicados) y en hasta 98% según un estudio multicéntrico alemán pequeño (tratamiento iniciado en promedio 3 meses después de la infección). En la época actual del tratamiento sin interferón, como en el año 2016, diferentes tratamientos de administración oral, de corta duración (la mayor parte de ellos con duración de 12 semanas), bien tolerados y de gran eficacia (tasas de respuesta virológica sostenida >90 a 95%) con regímenes combinados (inhibidores de la polimerasa, inhibidores de la proteasa, inhibidores de NS5A o combinaciones de éstos) que se encontraban disponibles para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica (cap. 334); los mismos tratamientos se encuentran disponibles y se recomiendan para el tratamiento de pacientes con hepatitis C aguda. Aunque no se ha determinado la duración del tratamiento para la hepatitis C aguda, en un estudio de 20 pacientes la hepatitis C aguda se resolvió después de un tratamiento de 6 semanas de duración. En el año 2016, la European Association for the Study of the Liver (EASL) recomendó 8 semanas de tratamiento para la hepatitis C aguda (cap. 334) con un régimen antiviral de acción directa apropiado para el genotipo que consistió en sofosbuvir más uno de los tres inhibidores de NS5A aprobados, sin ribavirina (12 semanas para pacientes con hepatitis C aguda y con nivel basal de RNA de HCV >1 millón de IU/mL o coinfección por VIH).

Debido a que puede ocurrir recuperación espontánea y como la mayor parte de los casos de hepatitis C no son graves desde el punto de vista clínico o de rápida progresión, un método recomendado consiste en retrasar el tratamiento antiviral para hepatitis C aguda por al menos 12 a 16 semanas e incluso hasta 6 meses (después de lo cual es poco probable la recuperación). Los pacientes con ictericia, aquellos con genotipo 1 de HCV, mujeres, infección en edades tempranas, cifras bajas de RNA de HCV, coinfección con HBV y ausencia de uso de drogas intravenosas tienen más posibilidades de recuperarse de la hepatitis C aguda, al igual que las personas que tienen marcadores genéticos asociados con recuperación espontánea (haplotipo *IL28B* CC). A causa de la notable reducción en las últimas tres décadas en la frecuencia de hepatitis C aguda, las oportunidades de identificar y tratar a pacientes con hepatitis C aguda son poco comunes, con excepción de dos subgrupos de pacientes: 1) en trabajadores de la salud que experimentan lesiones por agujas contaminadas con virus de la hepatitis C (accidentes laborales), vigilancia de las concentraciones de ALT y la presencia de RNA de HCV para identificar hepatitis C aguda en cerca de 3%, y este grupo debería recibir tratamiento; 2) en usuarios de drogas intravenosas, el riesgo de hepatitis C aguda se encuentra al alza y el uso epidémico de opioides ha contribuido a la amplificación de la infección por HCV entre usuarios de dicho tipo de drogas. Tales pacientes son elegibles para tratamiento antiviral y se han obtenido grandes éxitos en los esfuerzos para combinar el tratamiento antiviral con el tratamiento de rehabilitación por consumo de drogas.

Aparte de estas consideraciones terapéuticas específicas, en gran parte de los casos de hepatitis viral aguda típica no suele ser necesario ningún tratamiento específico. Aunque las formas clínicas graves exigen hospitalización, la mayoría de los pacientes no necesita atención hospitalaria. El reposo en cama estricto y prolongado no es esencial para la recuperación total, pero muchos individuos mejoran con una restricción de la actividad física. Es recomendable que la dieta sea hipercalórica y dado que muchos pacientes sienten náusea al final del día, el aporte calórico principal se tolera mejor por la mañana. La nutrición intravenosa es necesaria en la fase aguda si el paciente sufre vómito persistente y no puede alimentarse de manera adecuada por vía oral. Hay que evitar los fármacos que causan efectos secundarios como colestasis y aquellos que son metabolizados por el hígado. Si surge prurito intenso es útil la colestiramina, resina que secuestra sales biliares. El

tratamiento con glucocorticoides no es de utilidad en la hepatitis viral aguda, ni siquiera en los casos graves que se acompañan de necrosis en puentes, y puede ser nocivo e incluso aumentar el riesgo de cronicidad (p. ej., para la hepatitis B aguda).

Casi nunca es necesario el aislamiento físico de los pacientes con hepatitis en una habitación y baño individual, salvo en aquellos casos de hepatitis A o E con incontinencia fecal o de hepatitis B (con o sin hepatitis D concomitante) o C con hemorragia profusa y no controlada. Debido a que la mayoría de los pacientes hospitalizados con hepatitis A no excreta el HAV por las heces o lo hace en muy pequeña cantidad, la posibilidad de que transmitan el HAV durante su hospitalización es baja. Por tanto, las incómodas *precauciones enterales ya no se recomiendan.* Deben utilizarse guantes para manejar los cómodos o la materia fecal de los pacientes con hepatitis A, pero estas precauciones no difieren de las que se recomiendan en todos los individuos hospitalizados. En los pacientes con hepatitis B y C hay que hacer hincapié en las precauciones con la sangre (es decir, usar guantes para evitar el contacto directo con sangre y otros líquidos corporales). No son necesarias las precauciones enterales. Nunca está de más insistir en la importancia de medidas higiénicas sencillas, como lavarse las manos. Las precauciones adoptadas con todos los pacientes deben aplicarse a los que tienen hepatitis viral. Los pacientes hospitalizados deben ser dados de alta cuando se haya producido una mejoría clínica apreciable, acompañada de un descenso considerable de las cifras de aminotransferasas y de bilirrubina séricas y la normalización del tiempo de protrombina. Un aumento leve de las aminotransferasas no contraindica que el paciente reanude de manera gradual su actividad normal.

En la *hepatitis fulminante*, el objetivo del tratamiento es mantener al paciente con vida mediante el control del equilibrio hidroelectrolítico, el apoyo circulatorio y respiratorio, el control de la hemorragia, la corrección de la hipoglucemia y el tratamiento de otras complicaciones del estado de coma, en la esperanza de que se produzca la regeneración y la recuperación del hígado. Se debe restringir el consumo de proteínas y administrar lactulosa oral. Los estudios con grupo testigo han demostrado que el tratamiento con glucocorticoides no es eficaz. Asimismo, la exanguinotransfusión, plasmaféresis, circulación cruzada, perfusión cruzada de hígado porcino, hemoperfusión y los dispositivos de asistencia hepática extracorporales, no han demostrado mejorar las tasas de supervivencia; sin embargo, los cuidados intensivos minuciosos como la antibioticoterapia profiláctica representan un factor que parece mejorarla. Se recurre al trasplante hepático ortotópico cada vez con más frecuencia, y los resultados son excelentes en pacientes con hepatitis fulminante **(cap. 338)**. La hepatitis C fulminante es muy poco común; sin embargo, en la hepatitis B fulminante se ha utilizado con éxito tratamiento antiviral oral, como informe anecdótico. En la hepatitis E clínicamente grave (con ictericia y coagulopatía), se han realizado informes anecdóticos de tratamiento exitoso con ribavirina (600 mg c/12 h, 15 mg/kg). Por desgracia, cuando ocurre hepatitis E fulminante en embarazadas (como se produce en hasta 20% de las embarazadas con hepatitis E aguda), está contraindicada la administración de ribavirina, ya que es teratógena.

PROFILAXIS

Ya que las posibilidades terapéuticas en la hepatitis viral aguda son limitadas y dado que el tratamiento antiviral de la hepatitis viral crónica es complicado, costoso y no resulta eficaz en todos los enfermos **(cap. 334)**, el énfasis se centra en la prevención mediante inmunización. El planteamiento de la profilaxis es diferente para cada tipo de hepatitis viral. En el pasado, la inmunoprofilaxis se basaba sólo en la inmunización pasiva con preparaciones de globulinas que contenían anticuerpos y que habían sido sometidas a purificación por medio de fraccionamiento con etanol en frío a partir del plasma de centenares de donadores sanos. En la actualidad, la inmunización activa con vacunas contra las hepatitis A y B es el método preferido de prevención.

Hepatitis A Se dispone de inmunización pasiva con inmunoglobulina (Ig) y de inmunización activa con una vacuna de virus muertos. Todas las preparaciones de Ig contienen una concentración suficiente de anti-HAV para ser protectoras. Cuando se administra antes de la exposición o durante la fase inicial del periodo de incubación, la Ig previene la hepatitis A clínicamente manifiesta. Para la profilaxis posexposición de contactos cercanos (en el hogar, la actividad sexual o en instituciones) de personas con hepatitis A, se recomienda administrar 0.02 mL/kg lo antes posible después de la exposición; esto puede ser eficaz hasta 2 semanas después de la exposición. No es necesario establecer una profilaxis para los contactos ocasionales (oficina, fábrica, colegio u hospital), en la mayoría de los ancianos, que probablemente serán inmunes, ni en los portadores conocidos de anti-HAV en suero. En guarderías infantiles, la detección de casos de hepatitis A en los niños o el personal debe estimular la aplicación de inmunoprofilaxis en la guardería y en los familiares de los niños. Cuando se detecta la mayor parte de los brotes epidémicos de hepatitis A que tienen un mismo origen, el periodo de incubación suele estar demasiado avanzado para que la Ig sea eficaz; sin embargo, la profilaxis puede reducir la frecuencia de casos secundarios. En las personas que viajan a zonas tropicales, países en desarrollo o a otras zonas que no forman parte de las rutas turísticas habituales, antes de que se dispusiera de una vacuna se recomendaba la profilaxis con Ig. Cuando el viaje duraba <3 meses, se administraban 0.02 mL/kg; para viajes más largos, o cuando la residencia se encontraba en estas zonas, se recomendaba una dosis de 0.06 ml/kg cada 4 a 6 meses. La administración de globulina derivada de plasma es inocua; todos los lotes contemporáneos de Ig se someten a procedimientos de inactivación viral y no deben tener RNA de HCV, según lo indiquen los métodos de PCR. La administración intramuscular del lote de Ig no se ha acompañado de transmisión de HBV, HCV ni VIH.

Se ha comprobado que una vacuna inactivada con formol, obtenida de una cepa del HAV atenuada en cultivo de tejidos, es inocua, inmunógena y eficaz para prevenir la hepatitis A. Está aprobado su empleo en personas de al menos 1 año de edad y parece conferir protección adecuada al cabo de 4 semanas de la primera dosis. Si puede administrarse al menos 4 semanas antes de que se vaya a producir una posible exposición, como un viaje a una zona endémica, la vacuna contra la hepatitis A constituye el método de elección para la inmunoprofilaxis *preexposición*. Si el viaje es más inminente, debe administrarse Ig (0.02 mL/kg) en un sitio de inyección distinto, junto con la primera dosis de vacuna. Dado que la vacuna proporciona una protección muy duradera (pueden mantenerse concentraciones protectoras de anti-HAV hasta 20 años después de la vacunación), las personas en riesgo permanente (p. ej., que viajen con frecuencia a áreas endémicas o que residan en ellas durante periodos prolongados) deben vacunarse; la vacuna elimina la necesidad de administrar inyecciones repetidas de Ig. Poco después de su introducción, la vacuna de la hepatitis A se recomendaba en los niños que vivían en comunidades con una alta frecuencia de infección por HAV; en 1999, esta recomendación se amplió e incluyó a todos los niños que vivían en estados, países y comunidades con tasas altas de infección por HAV. Ya desde 2006, el Advisory Committee on Immunization Practices del Public Health Service de Estados Unidos recomendaba la *vacunación sistemática para la hepatitis A en todos los niños.* Otros pacientes elegibles para recibir la vacuna de la hepatitis A son personal militar, poblaciones con brotes epidémicos cíclicos de hepatitis A (p. ej., los nativos de Alaska), empleados de guarderías infantiles, cuidadores de primates, trabajadores de laboratorio expuestos a la hepatitis A o a muestras de heces, niños de comunidades con gran frecuencia de hepatitis A y pacientes con hepatopatía crónica. Debido al riesgo alto de hepatitis A fulminante (observada en algunas experiencias, pero no confirmada en otras) entre los pacientes con hepatitis C crónica, estas personas son elegibles para vacunación contra la hepatitis A, al igual que aquellas con hepatitis B crónica. También deben vacunarse otras poblaciones con riesgo alto conocido de hepatitis A, como los varones que tienen relaciones sexuales con varones, los consumidores de drogas intravenosas, las personas con trastornos de la coagulación que necesitan administración frecuente de concentrados de factores de coagulación; los individuos que viajan de Estados Unidos a países con nivel endémico intermedio o alto de hepatitis A; profilaxis posterior a la exposición para contactos de pacientes con hepatitis A; y personas que viven en la misma casa, así como otros contactos cercanos de niños adoptados provenientes de países en los que la hepatitis A tiene un carácter endémico alto o moderado. Las recomendaciones de dosis y frecuencia difieren para las dos vacunas aprobadas **(cuadro 332-7)**; todas las inyecciones son intramusculares. Hay informes de que la vacuna contra hepatitis A es eficaz para prevenir los casos secundarios de hepatitis A aguda en una misma familia y en guarderías infantiles profilaxis. En vista de que con la vacuna se obtiene protección de larga duración y es más sencilla de usar, en 2006 el Immunization Practices Advisory Committee del Public Health Service de Estados Unidos, se pronunció a favor del uso de la vacuna contra hepatitis A en vez de Ig para la profilaxis después de exposición de personas sanas de 2 a 40 años de vida; en el caso de personas de menor o mayor edad, en pacientes con inmunodepresión y sujetos con hepatopatía crónica, se continuará el uso de inmunoglobulina concentrada. En Estados Unidos, la mortalidad informada por hepatitis A disminuyó a la vez que se redujo la incidencia anual de infecciones nuevas por la vacunación contra hepatitis A.

CUADRO 332-7 Calendario de vacunación contra hepatitis A

EDAD EN AÑOS	NÚM. DE DOSIS	DOSIS	CALENDARIO EN MESES
HAVRIX (GlaxoSmithKline)[a]			
1-18	2	720 ELU[b] (0.5 mL)	0, 6-12
≥19	2	1 440 ELU (1 mL)	0, 6-12
VAQTA (Merck)			
1-18	2	25 unidades (0.5 mL)	0, 6-18
≥19	2	50 unidades (1 mL)	0, 6-18

[a] Una combinación de esta vacuna de hepatitis A y la vacuna de la hepatitis B, TWINRIX, está indicada para la protección simultánea contra estos dos virus en los adultos (edad ≥18 años). Cada dosis de 1.0 mL contiene 720 ELU de vacuna de la hepatitis A y 20 μg de vacuna de la hepatitis B. Estas dosis son recomendadas en los meses 0, 1 y 6. [b] Unidades de enzimoinmunoanálisis (ELU, *enzyme-linked immunoassay units*).

Hepatitis B Hasta 1982, la prevención de la hepatitis B consistía en la inmunoprofilaxis pasiva, ya fuera con Ig ordinaria, que tenía un bajo contenido de anti-HBs, o con inmunoglobulina de la hepatitis B (HBIG, *hepatitis B immunoglobulin*), con título alto de anti-HBs. Nunca se ha demostrado, y sigue siendo cuestionable, la eficacia de la Ig ordinaria; se ha puesto incluso en duda la eficacia de la HBIG, demostrada en varios ensayos clínicos, y su contribución parece limitarse a reducir la frecuencia de la *enfermedad* clínica, no a prevenir la *infección*. La primera vacuna para la inmunización activa, que apareció en 1982, se obtuvo a partir de partículas esféricas de 22 nm purificadas no infecciosas de HBsAg, extraídas del plasma de portadores sanos de HBsAg. En 1987, la vacuna obtenida del plasma se sustituyó por una vacuna obtenida por ingeniería genética a partir de una levadura recombinante. Esta última vacuna está formada por partículas de HBsAg no glucosiladas, pero por lo demás indistinguibles del HBsAg natural; en Estados Unidos hay dos vacunas recombinantes autorizadas. Las recomendaciones actuales para su empleo profiláctico pueden dividirse en función de que se apliquen antes o después de la exposición.

La profilaxis contra la hepatitis B *previa a la exposición* en situaciones de exposición frecuente (profesionales dedicados a la atención de la salud que están en riesgo de contacto con sangre; policías preventivos; pacientes y personal de unidades de hemodiálisis; personas que viven o trabajan en instituciones dedicadas a la atención de minusválidos; usuarios de drogas intravenosas; presos con largas condenas de reclusión; personas con múltiples parejas sexuales o que tienen enfermedades de transmisión sexual; varones que tienen relaciones sexuales con varones; enfermos que, como los hemofílicos, necesitan tratamiento prolongado con cantidades altas de hemoderivados; contactos domésticos y sexuales de personas con infección crónica con HBV; personas que viven en zonas endémicas o que viajan con frecuencia a éstas; niños menores de 18 años que no hayan sido vacunados, y niños no vacunados nativos de Alaska o de las islas del Pacífico o que convivan con inmigrantes de la primera generación procedentes de países endémicos; personas nacidas en países con prevalencia ≥2% de infección por HVB; individuos con hepatopatía crónica; sujetos <60 años de edad con diabetes mellitus [los que tengan ≥60 años, a discreción del médico]; individuos con nefropatía terminal; personas con infección por VIH), se recomiendan tres inyecciones IM (en el deltoides, no en el glúteo) de vacuna contra la hepatitis B en los meses 0, 1 y 6 (en el **cuadro 332-8** se resumen otros programas opcionales). El embarazo *no* supone una contraindicación para recibir la vacuna. En zonas poco endémicas para HBV, como Estados Unidos, no se ha demostrado que la estrategia de vacunar a las personas pertenecientes a grupos de alto riesgo sea eficaz, a pesar de que se dispone de vacunas contra la hepatitis B seguras y eficaces. La incidencia de nuevos casos de hepatitis B continúa aumentando en Estados Unidos después de la introducción de las vacunas; <10% de las personas incluidas en los grupos de alto riesgo han sido vacunadas realmente y cerca del 30% de las personas que contrae hepatitis B aguda esporádica no pertenece a ningún grupo de alto riesgo. Por tanto, para influir sobre la frecuencia de la infección por HBV en una zona poco endémica, como Estados Unidos, se aconseja la vacunación universal en la infancia. En los niños no vacunados nacidos después de la implantación de la vacunación universal en la lactancia, se aconseja vacunar al comienzo de la adolescencia, a los 11 o 12 años de edad; esta recomendación se ha extendido y ahora se incluye a todos los niños no vacunados entre los 0 y 19 años. En regiones donde la infección por HBV es hiperendémica (p. ej., Asia), la vacunación universal en niños ha ocasionado una reducción notable a 30 años (cercana al 70 a 90%) en las complicaciones de hepatitis B, lo que incluye mortalidad relacionada con hepatopatías y carcinoma hepatocelular.

Hay dos vacunas recombinantes contra la hepatitis B que son semejantes. Una de ellas contiene 10 μg de HBsAg (Recombivax-HB) y la otra, 20 μg de HBsAg (Engerix-B). Las dosis recomendadas de cada inyección difieren entre ambos preparados (cuadro 332-8). También se dispone de combinaciones de vacuna de la hepatitis B con otras vacunas infantiles (cuadro 332-8).

En las personas no vacunadas que se exponen al HBV se recomienda profilaxis *después de la exposición* con una combinación de HBIG (para obtener de forma rápida títulos altos de anti-HBs circulante) y de vacuna contra la hepatitis B (para conseguir una inmunidad prolongada y aprovechar la posible eficacia de la vacuna para atenuar la enfermedad clínica si se administra después del contagio). En el caso de la exposición *perinatal* de niños nacidos de madres HBsAg-positivas, se debe administrar por vía IM una sola dosis de 0.5 mL de HBIG en el muslo *inmediatamente después del nacimiento*, seguida de un ciclo completo con tres inyecciones de vacuna recombinante contra la hepatitis B (véanse antes las dosis en este capítulo), la primera de las cuales se administrará dentro de las primeras 12 h de vida. En las personas que hayan sufrido una inoculación percutánea directa o una exposición transmucosa a sangre o líquidos corporales positivos para HBsAg (p. ej., punciones accidentales con *aguja*, otras inoculaciones a través de una mucosa o ingestión), se administrará lo antes posible una dosis única intramuscular de 0.06 mL/kg de HBIG, seguida de un ciclo completo de vacunación contra la hepatitis B que se iniciará antes de transcurrir 1 semana. Para embarazadas con altas concentraciones de DNA de HBV ($>2 \times 10^5$ IU/mL), la adición de análogos nucleósidos antivirales (p. ej., tenofovir, un fármaco de clase B durante el embarazo, **cap. 334)** durante el tercer trimestre del embarazo reduce aún más la transmisión perinatal. Las personas que hayan sufrido una exposición por *contacto sexual* con un enfermo con hepatitis B aguda, deben administrarse una sola dosis por vía IM de 0.06 mL/kg de HBIG antes de que hayan pasado 14 días desde la exposición, seguida de un ciclo completo de vacunación. Cuando se recomienda aplicar HBIG y vacuna contra la hepatitis B, pueden admi-

CUADRO 332-8 Esquemas de vacunación contra la hepatitis B antes de la exposición

EDAD EN AÑOS	NÚM. DE DOSIS	DOSIS	ESQUEMA, MESES
RECOMBIVAX-HB (Merck)[a]			
Lactantes, niños (<1-10 años)	3	5 μg (0.5 mL)	0, 1-2, 4-6
Adolescentes (11-19 años)	3 o 4	5 μg (0.5 mL)	0-2, 1-4, 4-6 *o* 0, 12, 24 *o* 0, 1, 2, 12
	O		
Adultos (≥20 años)	2	10 μg (1 mL)	0, 4-6 (edad 11-15)
Pacientes en hemodiálisis[b]	3	10 μg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6
<20 años	3	5 μg (0.5 mL)	0, 1, 6
≥20 años	3	40 μg (4 mL)	0, 1, 6
ENGERIX-B (GlaxoSmithKline)[c]			
Lactantes, niños (<1-10 años)	3 o 4	10 μg (0.5 mL)	0, 1-2, 4-6 *o* 0, 1, 2, 12
Adolescentes (10-19 años)	3 o 4	10 μg (0.5 mL)	0, 1-2, 4-6 *o* 0, 12, 24 *o* 0, 1, 2, 12
Adultos (≥20 años)	3 o 4	20 μg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6 *o* 0, 1, 2, 12
Pacientes en hemodiálisis[b]			
<20 años	4	10 μg (0.5 mL)	0, 1, 2, 6
≥20 años	4	40 μg (2 mL)	0, 1, 2, 6

[a] Este laboratorio fabrica una combinación autorizada de vacuna de la hepatitis B y vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis*, Comvax, para utilizarse en lactantes y niños pequeños. Debe consultarse en el instructivo del producto la dosis y el esquema. [b] Este grupo también incluye otras personas con inmunodepresión. [c] Este laboratorio fabrica dos vacunas de la hepatitis B combinada: 1) Twinrix, vacuna de la hepatitis B recombinante más vacuna de la hepatitis A inactivada, que está indicada para la protección simultánea contra estos dos virus en los adultos (edad ≥18 años). Cada dosis de 1.0 mL contiene 720 ELU de vacuna de la hepatitis A y 20 μg de vacuna de la hepatitis B. Estas dosis se recomiendan en los meses 0, 1 y 6. 2) Pediatrix, vacuna de la hepatitis B recombinante más difteria y toxoide tetánico, tos ferina y poliovirus inactivado, está indicada para utilizarse en lactantes y niños pequeños. Debe consultarse en el instructivo del producto dosis y esquemas.

nistrarse al mismo tiempo, pero en distinto sitio. Es recomendable buscar anti-HBs en adultos después de un ciclo de vacunación, para corroborar que poseen inmunidad, pero dado que es casi unánime en lactantes la inmunogenicidad a la vacuna de hepatitis B, no se recomienda buscar anti-HBs después de la vacunación en niños.

No se sabe cuánto dura exactamente la protección de la vacuna contra la hepatitis B; sin embargo, alrededor del 80 o 90% de los sujetos con buena respuesta inmunitaria que han sido vacunados conserva tasas protectoras de anti-HBs durante al menos 5 años, y de 60 a 80% durante 10 años, y se ha corroborado que los anticuerpos protectores persisten al menos 20 años después de la vacunación en la lactancia. Después, incluso si deja de detectarse el anti-HBs, persiste la protección contra la hepatitis B clínicamente manifiesta, contra la antigenemia de superficie de la hepatitis B y contra la infección crónica por HBV. En la actualidad no se recomienda administrar de forma sistemática dosis de *refuerzo*, salvo en las personas inmunodeprimidas en las que no se detecte anti-HBs o en aquellas con buena respuesta inmunitaria que sigan expuestas a posibles inoculaciones con material HBsAg-positivo tras la desaparición de anti-HBs. En concreto, en el caso de los pacientes en hemodiálisis se recomienda la determinación anual de anti-HBs tras la vacunación; se aconseja administrar dosis de refuerzo cuando la concentración de anti-HBs desciende <10 mIU/mL. Como ya se dijo, para personas expuestas al riesgo de sufrir hepatitis A y B, se cuenta con una vacuna combinada que contiene 720 U de enzimoinmunoanálisis de HAV inactivada y 20 µg de HBsAg obtenido por bioingeniería (se aplica en los meses 0, 1 y 6).

Hepatitis D La infección por HDV puede evitarse si se vacuna a las personas predispuestas contra la hepatitis B. No hay un solo producto disponible para realizar inmunoprofilaxis de la sobreinfección por HDV en personas con infección crónica por HBV; en estos casos se recomienda evitar las exposiciones percutáneas y restringir los contactos íntimos con personas que padezcan la infección por HDV.

Hepatitis C Se ha comprobado que la Ig no previene de manera eficaz la hepatitis C y ya no se recomienda su uso en la profilaxis posterior a la exposición en casos de exposición perinatal, por punción o por vía sexual. Si bien se ha obtenido un prototipo de vacuna que induce anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del HCV, actualmente en la práctica no es factible utilizar ninguna vacunación contra la hepatitis C. La heterogeneidad viral marcada por el genotipo y las cuasiespecies, así como la celeridad con que este virus evade los anticuerpos neutralizantes a consecuencia de la rapidez de sus mutaciones, hacen que este virus constituya un objetivo difícil para conseguir la inmunoprofilaxis con una vacuna. Se ha logrado prevenir la hepatitis C asociada a transfusión por medio de una serie de medidas aplicadas a lo largo del tiempo: exclusión de los donadores que venden su sangre y utilización del suministro proporcionado por donadores voluntarios; estudio sistemático de la sangre donada con marcadores sustitutos, como la ALT (que ya no se recomienda) y el anti-HBc, que son marcadores que identifican un segmento de la población de donadores con un riesgo alto de sufrir infecciones de transmisión sanguínea; exclusión de donadores pertenecientes a grupos de alto riesgo de sida y aplicación de pruebas de detección de anti-VIH y análisis cada vez más sensibles para detectar infecciones por HCV.

En ausencia de inmunización activa o pasiva, la prevención de la hepatitis C se basa en cambios de conducta y precauciones que deben seguirse para limitar la exposición a personas infectadas. Las recomendaciones emitidas para identificar a los pacientes con hepatitis clínicamente asintomática como elegibles para recibir tratamiento médico ofrecen el beneficio secundario de que permiten identificar a las personas cuyos contactos podrían estar en riesgo de infectarse. Se ha recomendado un programa para identificar a las personas que fueron transfundidas antes de 1992 con sangre de donadores en los que después se detectó hepatitis C. Además, se recomienda la prueba de anti-HCV para personas que nacieron entre 1945 y 1965, cualquiera que haya recibido una transfusión sanguínea o un órgano trasplantado antes de la introducción de las pruebas de detección de segunda generación en 1992, los que alguna vez consumieron drogas intravenosas (u otras drogas ilegales por vías no inyectadas), los pacientes con diálisis crónica, las personas con trastornos de coagulación que recibieron factores de coagulación preparados antes de 1987 con hemoderivados mezclados, personas con concentraciones altas de aminotransferasa, trabajadores de la salud expuestos a sangre positiva para HCV o agujas contaminadas, receptores de sangre u órganos de un donador positivo para hepatitis C, sujetos infectados con VIH, personal de salud y seguridad pública después de punción con aguja u otra exposición no percutánea a material infectado con HCV, parejas sexuales de pacientes con hepatitis C y niños nacidos de mujeres positivas para HCV (cuadro 332-4).

En el caso de las parejas sexuales monógamas y estables, la transmisión sexual de la hepatitis C es poco probable y no se recomiendan métodos preventivos de barrera. En las personas con múltiples parejas sexuales o con enfermedades de transmisión sexual, el riesgo de adquirir la hepatitis C es mayor, por lo que se recomienda el uso de métodos de barrera (preservativos de látex). Una persona con hepatitis C no debe compartir con sus parejas sexuales y los miembros de su familia instrumentos como navajas de afeitar, cepillos de dientes y cortaúñas. No se recomiendan precauciones especiales en el caso de los niños nacidos de madres con hepatitis C y no es necesario restringir la lactancia materna.

Hepatitis E Aún no se confirma si la Ig previene la hepatitis E. Se creó una vacuna del genotipo 1 recombinante inocua y eficaz, que protege también contra otros genotipos y está disponible en regiones endémicas, pero no en Estados Unidos. La protección provista por la vacuna china frente a la hepatitis E es de duración prolongada, documentada en un ensayo clínico de 4.5 años.

LECTURAS ADICIONALES

Buckley GJ, Strom BL (eds): *Eliminating the Public Health Problem of Hepatitis B and C in the United States: Phase One Report*. Washington DC, National Academies Press, 2016. Available from http://www.nap.edu/23407. Accessed September 22, 2016.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. MMWR 61(RR-4):1, 2012.

Debing Y *et al*.: Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. J Hepatol 65:200, 2016.

Denniston MM *et al*.: Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010. Ann Intern Med 160:293, 2014.

Douam F *et al*.: The mechanism of HCV entry into host cells. Prog Mol Biol Transl Sci 129:63, 2015.

Joy JB *et al*.: The spread of hepatitis C virus genotype 1a in North America: A retrospective phylogenetic study. Lancet Infect Dis 16:698, 2016.

Lin H-H *et al*.: Changing hepatitis D virus epidemiology in a hepatitis B virus endemic area with a national vaccination program. Hepatology 61: 1870, 2016.

Pan CQ *et al*.: Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. N Engl J Med 374:2324, 2016.

Roberts H *et al*.: Prevalence of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in U.S. households: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1988-2012. Hepatology 63:388, 2016.

Trépo C *et al*.: Hepatitis B virus infection. Lancet 384:2053, 2014.

333 Hepatitis inducida por tóxicos y por fármacos

William M. Lee, Jules L. Dienstag

La lesión hepática es una consecuencia posible de cualquier xenobiótico, lo que incluye toxinas industriales, fármacos y cualquier medicamento complementario y alternativo (CAM, *complementary and alternative medications*). En los pacientes con insuficiencia hepática aguda, la causa más común es la lesión hepática inducida por fármacos (DILI, *drug-induced liver injury*) y la evidencia de hepatotoxicidad detectada durante los estudios clínicos de desarrollo de fármacos la razón más común por la que estos compuestos no alcanzan el estado de aprobación. La lesión hepática inducida por fármacos requiere una anamnesis cuidadosa para identificar la exposición a los compuestos químicos utilizados en el trabajo o en el hogar, fármacos de prescripción o de venta sin receta y medicamentos herbales o complementos dietéticos. Los fármacos hepatotóxicos pueden ocasionar lesión directa del hepatocito, por ejemplo a través de radicales libres o compuestos metabólicos intermedios que causan peroxidación de la membrana lipídica y que ocasionan lesión de las células hepáticas. Un fármaco o sus metabolitos pueden activar componentes del sistema inmunitario innato o adaptativo, estimular vías de apoptosis o iniciar la lesión de las vías de expresión

de bilis **(fig. 333-1)**. La interferencia con las bombas de los conductos biliares puede permitir que los ácidos biliares endógenos se acumulen, ocasionando lesión hepática. A su vez, tales lesiones secundarias pueden causar necrosis de los hepatocitos, presión de los conductillos biliares, ocasionar colestasis o bloquear las vías de movimiento de lípidos, inhibir la síntesis de proteínas o alterar la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, dando origen a acidosis láctica y acumulación intracelular de triglicéridos (que se expresa desde el punto de vista histológico como esteatosis microvesicular). En otros casos, los metabolitos de los fármacos sensibilizan a los hepatocitos a citocinas tóxicas. Las diferencias observadas entre los receptores susceptibles y no susceptibles de fármacos puede ser atribuible a haplotipos HLA (*human leukocyte antigens*) que determinan la unión de términos relacionados con fármacos en la superficie celular, así como a polimorfismos en la elaboración de citocinas protectoras, que actúan por competencia, como se ha sugerido para la hepatotoxicidad por paracetamol (véase adelante). Los mecanismos inmunitarios pueden incluir linfocitos citotóxicos o citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. Además, se ha demostrado la participación de la activación de transportadores nucleares, como el receptor constitutivo de androstano (CAR, *constitutive androstane receptor*) o en fechas más recientes, el receptor X de pregnano (PXR, *pregnane X receptor*) en la inducción de hepatotoxicidad farmacológica.

METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

La mayor parte de los fármacos, que son insolubles en agua, sufre una serie de pasos metabólicos que culminan en una forma hidrosoluble apropiada para su excreción renal o a través de la bilis. Este proceso inicia con la oxidación o metilación mediada por oxigenasas microsómicas de función mixta, el citocromo P450 (reacción de fase I), seguida por la glucuronidación o sulfatación (reacción de fase II) o bien, la inactivación por glutatión. La mayor parte de la hepatotoxicidad farmacológica es mediada por metabolitos tóxicos de fase I, pero el agotamiento de glutatión, que evita la desactivación de compuestos nocivos por acción de la glutatión S-transferasa también puede contribuir.

LESIÓN HEPÁTICA CAUSADA POR FÁRMACOS

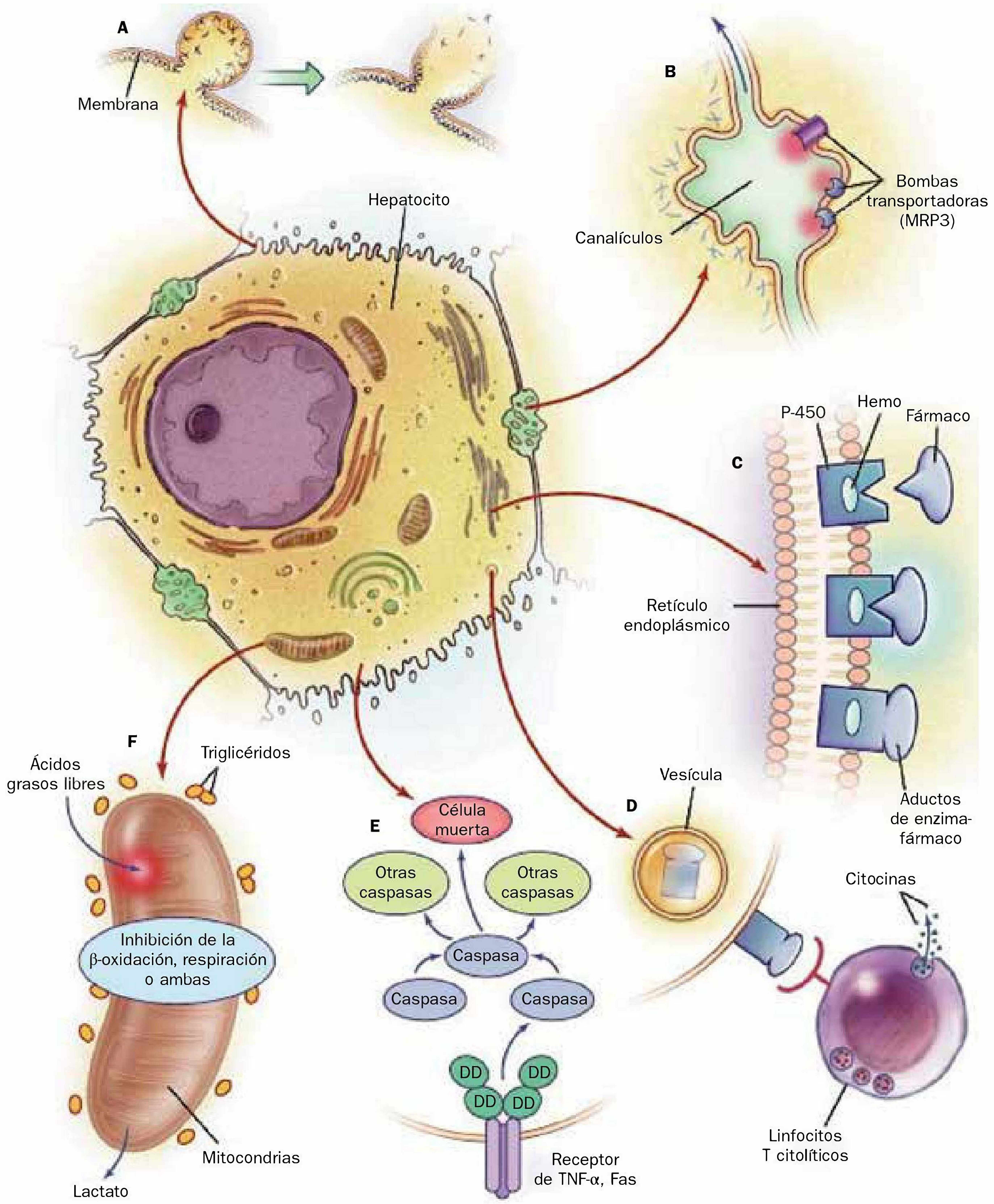
En general, se han reconocido dos tipos principales de hepatotoxicidad química: 1) toxicidad directa y 2) toxicidad idiosincrásica. Como se muestra en el **cuadro 333-1**, ocurre hepatitis tóxica directa con regularidad predecible en individuos expuestos a una sustancia agresora y de una manera dependiente de la dosis. El periodo latente entre la exposición y la lesión hepática suele ser breve (a menudo varias horas), aunque las manifestaciones clínicas pueden retrasarse por 24 a 48 h. Las sustancias que producen hepatitis tóxica suelen ser venenos sistémicos o son convertidos en el hígado a metabolitos tóxicos. Las hepatotoxinas directas causan anomalías morfológicas que son características razonables y reproducibles para cada toxina. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno característicamente producen una necrosis zonal centrolobulillar, mientras que el envenenamiento por fósforo amarillo por lo general causa lesión periportal. Los péptidos hepatotóxicos de *Amanita phalloides* por lo general producen necrosis hepática masiva; la dosis letal de toxina es cercana a 10 mg, que es la cantidad que se encuentra en un hongo venenoso. La lesión hepática, que a menudo sólo es un aspecto de la toxicidad producida por hepatotoxinas directas, puede pasar desapercibida hasta que aparece ictericia.

En las reacciones farmacológicas idiosincrásicas, la aparición de hepatitis es poco común (1 de cada 10^3 a 10^5 pacientes) de manera impredecible; la respuesta no es claramente dependiente de la dosis como la lesión relacionada con hepatotoxinas directas; la lesión hepática puede ocurrir en cualquier momento durante un periodo breve después de la exposición a la sustancia. Datos recientes sugieren que la mayor parte de los agentes causales que producen toxicidad idiosincrásica se administran en dosis diarias que excedan 100 mg, lo que sugiere la participación de la dosis; los fármacos con baja potencia deben administrarse en dosis más elevadas para alcanzar la posibilidad de lograr los "efectos deseados". La adición de la dificultad para predecir o identificar la hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos incluye la aparición de elevaciones leves, transitorias, no progresivas de aminotransferasas séricas, que se resuelve con el uso continuo del fármaco. Tal mecanismo de "adaptación", mecanismo que se desconoce, está bien identificado para fármacos como la isoniazida (INH), valproato, difenilhidantoinato e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Las manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad como el exantema, artralgias, fiebre, leucocitosis y eosinofilia ocurren en casi 25% de los pacientes con reacciones de hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos, pero son característicos de ciertos fármacos y no de otros. Se ha propuesto que la lesión inmunitaria primaria y la hepatotoxicidad directa se relacionan con diferencias idiosincrásicas en la producción de metabolitos tóxicos, para explicar las reacciones farmacológicas idiosincrásicas. Los datos más actuales parecen implicar una respuesta del sistema inmunitario adaptativo a la formación de compuestos estimuladores inmunitarios que dan origen a la activación metabólica de fase I del fármaco causal. Las diferencias en la susceptibilidad del hospedador pueden ocasionar una cinética variable de la generación de metabolitos tóxicos y polimorfismos genéticos en las vías del metabolismo de fármacos o activación de citocinas; además, ciertos haplotipos HLA se han asociado con la hepatotoxicidad de ciertos fármacos, como amoxicilina-clavulanato y flucloxacilina. Sin embargo, en ocasiones las características clínicas de una reacción alérgica (eosinofilia hística prominente, autoanticuerpos, etc.) son difíciles de ignorar y sugieren la activación de vías de IgE. Se observan unos cuantos casos de hepatotoxicidad farmacológica asociados con autoanticuerpos, lo que incluye una clase de anticuerpos contra los microsomas renales y hepáticos, anti-LKM2, dirigidos contra las enzimas del citocromo P450.

Las reacciones idiosincrásicas ocasionan patrones morfológicos que son más variables que los producidos por toxinas directas; una sustancia a menudo es capaz de causar diversas lesiones, aunque ciertos patrones tienden a predominar. Dependiendo de la sustancia involucrada, puede sobrevenir hepatitis idiosincrásica en un cuadro clínico y morfológico indistinguible del de la hepatitis viral (p. ej., por isoniazida o ciprofloxacina). La denominada lesión hepatocelular es la forma más común, que se caracteriza por necrosis punteada en el lóbulo hepático, predominio de infiltrado linfocítico que es similar al observado en casos de hepatitis aguda A, B o C. La colestasis inducida por fármacos varía de leve a formas crecientemente más graves: 1) colestasis leve con lesión hepatocelular limitada (p. ej., estrógenos, andrógenos con sustitución 17,α); 2) colestasis inflamatoria (p. ej., amoxicilina con clavulanato [el antibiótico implicado más a menudo en los casos de lesión hepática inducida por fármacos], oxacilina, estolato de eritromicina); 3) colangitis esclerosante (p. ej., después de la administración intrahepática de floxuridina, un quimioterapéutico para metástasis hepáticas por carcinoma colónico primarios), y 4) desaparición de los conductillos biliares, colestasis "ductopénica", similar a la observada en el rechazo crónico **(cap. 338)** después del trasplante hepático (p. ej., carbamazepina, levofloxacina). Puede ocurrir colestasis por la unión de fármacos a transportadores de la membrana canicular, acumulación de ácidos biliares tóxicos por insuficiencia de la bomba canicular o por defectos genéticos en las proteínas transportadoras de los canalículos. Desde el punto de vista clínico, la diferencia entre interacciones hepatocelulares y reacciones de colestasis se indican por medio de un valor R, la proporción entre alanina aminotransferasa (ALT) con fosfatasa alcalina, las cuales se expresan como múltiplos del límite superior normal. Un valor de $R > 5.0$ se asocia con lesión hepatocelular, una cifra de $R < 2.0$ con lesión colestásica y cifras entre 2.0 y 5.0 se relacionan con lesión hepatocelular-colestásica.

Las alteraciones morfológicas también incluyen la formación de puentes de necrosis hepática (p. ej., metildopa) o con menor frecuencia, granulomas hepáticos (p. ej., sulfonamidas). Algunos fármacos ocasionan esteatosis macrovesicular o microvesicular o esteatohepatitis, que en algunos casos se ha relacionado con disfunción mitocondrial y peroxidación lipídica. La hepatotoxicidad grave relacionada con esteatohepatitis más a menudo es consecuencia de toxicidad mitocondrial, que se reconoce cada vez con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento con antirretrovirales con inhibidores de la transcriptasa inversa para infección por VIH (p. ej., zidovudina, didanosina), aunque muchos de estos fármacos se han suspendido por hepatotoxicidad **(cap. 197)**. En términos generales, la hepatotoxicidad mitocondrial de los antirretrovirales es reversible, pero la hepatotoxicidad no reversible asociada con lesión mitocondrial (inhibición de la DNA polimerasa γ) fue la causa de la insuficiencia hepática aguda encontrada en los primeros estudios clínicos de la fialuridina, un fármaco hoy abandonado, análogo de la pirimidina, con actividad antiviral potente contra el virus de la hepatitis B. Otro objetivo potencial para la hepatotoxicidad farmacológica idiosincrásica son las células del recubrimiento sinusoidal; cuando estas células se lesionan, por ejemplo como ocurre con los antineoplásicos en dosis elevadas (p. ej., ciclofosfamida, melfalán, busulfán) administrados antes del trasplante de médula ósea, puede sobrevenir enfermedad venooclusiva. La hiperplasia regenerativa nodular, una forma sutil de hipertensión portal también puede producirse por lesión vascular al endotelio en la vena porta después de quimioterapia sistémica, por ejemplo con oxaliplatino, como parte de un tratamiento adyuvante para el cáncer de colon.

No todas las reacciones farmacológicas hepáticas adversas pueden clasificarse como tóxicas o idiosincrásicas. Por ejemplo, los anticonceptivos orales, que combinan compuestos estrogénicos y progestágenos pueden ocasionar alteración de las pruebas de función hepática y en ocasiones, ictericia; sin embargo, no producen necrosis o cambios grasos, manifestaciones de hipersensibilidad que suelen estar ausentes; la susceptibilidad al



A. Rotura de la membrana celular.
B. Lesión de los canalículos biliares (alteración de las bombas de transporte).
C. Unión covalente entre P450 y el fármaco (aductos farmacológicos).
D. Aductos farmacológicos dirigidos a los linfocitos T citolíticos/citocinas.
E. Activación de las vías de apoptosis por TNF-α/Fas.
F. Inhibición de la función mitocondrial.

FIGURA 333-1 Mecanismos potenciales de lesión hepática inducida por fármacos. El hepatocito normal puede verse afectado por fármacos a través de (***A***) alteración de la homeostasis intracelular de calcio que conduce a desensamble de fibrillas de actina en la superficie del hepatocito, dando origen a la formación de ampollas en la membrana celular, rotura y lisis celular; (***B***) alteración de los filamentos de actina cerca de los canalículos (porción especializada de la célula que causa la excreción biliar), lo que conduce a pérdida de los procesos vellosos e interrupción de las bombas transportadoras, como la proteína 3 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP3), que a su vez evita la expresión de bilirrubinas y otros compuestos orgánicos; (***C***) unión covalente de las enzimas del citocromo P450 que contienen moléculas hemo para el fármaco, con lo que se crean aductos no funcionales; (***D***) migración de estos aductos de enzima-fármaco a la superficie celular en las vesículas, para actuar como inmunógenas para el ataque citolítico por los linfocitos T, estimulando una respuesta inmunitaria que involucra a los linfocitos T citolíticos y citocinas; (***E***) activación de las vías apoptóticas por el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) o Fas (DD indica dominio de muerte), desencadenando una cascada de caspasas intercelulares, dando origen a la muerte celular programada; o (***F***) inhibición de la función mitocondrial por un efecto dual en la β-oxidación de las enzimas de la cadena respiratoria, ocasionando falla en el metabolismo de ácidos grasos libres, falta de respiración aerobia y acumulación de lactato y moléculas reactivas de oxígeno (que pueden alterar el DNA mitocondrial). Los metabolitos tóxicos excretados en la bilis pueden dañar el epitelio de los conductos biliares (no se muestra). CTL, linfocitos T citolíticos. *(Reproducido de WM Lee: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 349:474, 2003, con autorización.)*

CUADRO 333-1 Algunas características de la lesión hepática tóxica y farmacoinducida

CARACTERÍSTICAS	EFECTO TÓXICO DIRECTO[a]		IDIOSINCRÁSICO[a]			OTROS[a]
	TETRACLORURO DE CARBONO	PARACETAMOL	AMOXICILINA-CLAVULANATO	ISONIAZIDA	CIPROFLOXACINA	ESTEROIDES ESTRÓGENOS/ ANDRÓGENOS[a]
Toxicidad predecible y relacionada con la dosis	+	+	0	0	0	+
Periodo de latencia	Breve	Breve	Inicio tardío	Variable	Puede ser breve	Variable
Artralgias, fiebre, exantema, eosinofilia	0	0	0	0	0	0
Morfología hepática	Necrosis, infiltración adiposa	Necrosis centrilobulillar	Hepatocelular mixta/ colestásica	Lesión hepatocelular similar a la de la hepatitis viral	Lesión hepatocelular similar a la de la hepatitis viral	Colestasis sin inflamación portal

[a] Los fármacos mencionados son ejemplos típicos.

desarrollo de colestasis inducida por anticonceptivos orales parece estar determinada por aspectos genéticos. La colestasis inducida por estrógenos es más común en mujeres con colestasis del embarazo, un trastorno relacionado con defectos genéticos en proteínas transportadoras canaliculares relacionadas con resistencia farmacológica. Una complicación poco común del tratamiento con anticonceptivos orales es la dilatación de los sinusoides hepáticos, localizada en la zona periportal del lóbulo hepático.

Cualquier reacción idiosincrásica que ocurre en ≤1:10 000 receptores causa que esta lesión pase desapercibida en la mayor parte de los estudios clínicos, la cual incluye a sólo unos cuantos miles de receptores. La U.S. FDA y las compañías farmacológicas han aprendido a buscar indicaciones, incluso sutiles, de toxicidad grave y a vigilar de manera regular el número de sujetos en estudios clínicos en quienes se desarrollan elevaciones de aminotransferasas, como un posible indicador de toxicidad más grave. Incluso más válido como indicador de hepatotoxicidad grave es la aparición de ictericia en pacientes incluidos en un estudio clínico con fármacos, lo que se conoce como "ley de Hy", que recibe su nombre por Hyman Zimmerman, uno de los pioneros en el campo de la hepatotoxicidad farmacológica. Este científico reconoció que si ocurre ictericia durante estudios clínicos de fase III, es mucho más probable la aparición hepática grave, con una proporción de 10:1 entre los casos de ictericia e insuficiencia hepática (10 pacientes con ictericia con un paciente con insuficiencia hepática aguda). Así, encontrar casos de la ley de Hy durante el desarrollo de fármacos a menudo lleva al rechazo de la aprobación, en particular si cualquiera de los sujetos tuvo malos resultados. La troglitazona, antagonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ, fue el primero en su clase de tiazolidinedionas, fármacos sensibilizantes a la insulina. Aunque en retrospectiva, los casos de ictericia de la ley de Hy ocurrieron durante estudios clínicos de fase III, no se identificaron casos de insuficiencia hepática hasta la comercialización del fármaco, lo que resalta la importancia de la vigilancia después de la comercialización con el fin de identificar fármacos tóxicos y favorecer su retiro del mercado. Por fortuna, dicha hepatotoxicidad no es una característica de las tiazolidinedionas de segunda generación como rosiglitazona y pioglitazona; en estudios clínicos, la frecuencia de elevaciones de aminotransferasas en pacientes tratados con estos fármacos no difiere de la de los individuos que recibieron placebo y son extremadamente poco comunes los reportes aislados de lesión hepática en los individuos que recibieron estos fármacos.

En muchos casos es difícil demostrar que un episodio de lesión hepática fue causado por un fármaco en particular. La lesión hepática inducida por fármacos casi siempre es un diagnóstico presuncional y muchos otros trastornos producen características clínico-patológicas similares. Así, podría ser difícil establecer un factor causal y se requiere el análisis de diversas variables para llevar a cierto grado de certeza, lo que incluye la relación temporal (tiempo de inicio, tiempo de resolución), características clínicas y bioquímicas, tipo de lesión (hepatocelular o colestásica), características extrahepáticas, probabilidad de que una sustancia dada se considere la causa con base en registros anteriores y descartar otras causas potenciales. Los sistemas de calificación como el método RUCAM (*Roussel-Uclad Causality Assessment Method*) aún persiste con cierto grado de falta de certeza y no se adopta ampliamente. A la fecha, la U.S. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) se basa en la opinión estructurada de expertos en un proceso que requiere datos detallados sobre cada caso, una revisión amplia por tres expertos, los cuales llegan a un consenso en una escala de cinco grados de probabilidad (definida, probabilidad alta, probable, posible, poco probable); sin embargo, este método no es práctico para su aplicación clínica sistemática.

En términos generales, la hepatotoxicidad farmacológica no es más frecuente en personas con hepatopatía crónica subyacente, aunque pueden amplificarse la gravedad de los resultados. Las excepciones reportadas incluyen hepatotoxicidad por ácido acetilsalicílico, metotrexato, isoniazida (sólo en ciertas experiencias), tratamiento antirretroviral para infección por VIH y ciertos fármacos como regímenes de preparación para trasplante de médula ósea en presencia de hepatitis C.

TRATAMIENTO

Enfermedad hepática inducida por tóxicos y por fármacos

El tratamiento es en gran medida de sostén, con excepción de la toxicidad por paracetamol (para la cual es eficaz la *N*-acetilcisteína, véase más adelante). En pacientes con hepatitis fulminante por hepatotoxicidad medicamentosa, el trasplante hepático puede salvar la vida **(cap. 338)**. Está indicado suspender el fármaco al primer signo de reacción adversa. Varios estudios han sugerido que ocurren resultados letales con el uso de un fármaco al encontrar síntomas y signos de lesión hepática. En el caso de toxinas directas, la afección hepática no debe desviar la atención en la afección renal o de otros órganos, la cual también puede poner en riesgo la supervivencia. En ocasiones se utilizan varios fármacos pero su utilidad es cuestionable: los glucocorticoides para hepatotoxicidad farmacológica con características alérgicas, silibinina para hepatotoxicidad por envenenamiento con hongos; tampoco se ha demostrado la utilidad del ácido ursodesoxicólico para hepatotoxicidad farmacológica con colestasis y no se recomienda. Un estudio doble ciego, con asignación al azar con grupo testigo que analizó el uso de *N*-acetilcisteína para la insuficiencia hepática aguda no relacionada con paracetamol, que incluyó casos de DILI, demostró beneficio en particular para pacientes con encefalopatía hepática en etapas iniciales; sin embargo, el fármaco no ha recibido aprobación de la FDA para esta indicación.

En el **cuadro 333-2** se enumeran diversas clases de compuestos químicos, con ejemplos del patrón de lesión hepática que producen. Ciertos fármacos parecen causar el desarrollo de lesiones agudas y crónicas. Por ejemplo, la nitrofurantoína, minociclina, hidralazina y metildopa se han asociado con hepatitis crónica moderada a grave con características autoinmunitarias. El metotrexato, tamoxifeno y amiodarona se han implicado en el desarrollo de cirrosis. La hipertensión portal en ausencia de cirrosis puede ocasionar alteraciones en la estructura hepática producida por intoxicación por vitamina A o por arsénico, exposición industrial a cloruro de vinilo o administración de dióxido de torio. Las últimas tres sustancias mencionadas se han asociado con angiosarcoma hepático. Los anticonceptivos orales se han implicado en el desarrollo de adenoma hepático y, con menor frecuencia, de carcinoma hepatocelular y de oclusión de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Otra lesión poco común, la meiosis hepática (quistes sanguíneos en el hígado) se ha observado en algunos pacientes tratados con esteroides anabólicos o anticonceptivos. La existencia de estos trastornos hepáticos amplía el espectro de lesión hepática inducida por agentes químicos y hace énfasis en la necesidad de una anamnesis meticulosa en todos los pacientes con disfunción hepática. Es de gran utilidad la página electrónica LiverTox, que contiene información actualizada sobre la lesión hepática inducida por fármacos, la cual se encuentra dis-

CUADRO 333-2 Principales alteraciones en la morfología hepática producidas por algunos de los fármacos y compuestos químicos utilizados a menudo[a]

CAMBIO MORFOLÓGICO PRINCIPAL	TIPO DE FÁRMACO	EJEMPLO
Colestasis	Esteroides anabólicos	Metiltestosterona, muchos otros complementos para fisicoculturismo
	Antibióticos	Estolato de eritromicina, nitrofurantoína, rifampicina, amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina
	Anticonvulsivantes	Carbamazepina
	Antidepresivos	Duloxetina, mirtazapina, antidepresivos tricíclicos
	Antiinflamatorios	Sulindaco
	Antiplaquetarios	Clopidogrel
	Antihipertensivos	Irbesartán, fosinopril
	Antitiroideos	Metimazol
	Antagonistas de los conductos del calcio	Nifedipina, verapamilo
	Inmunodepresores	Ciclosporina
	Hipolipemiantes	Ezetimiba
	Oncoterapéuticos	Esteroides anabólicos, busulfán, tamoxifeno, irinotecán, citarabina, temozolomida
	Anticonceptivos orales	Noretindrel con mestranol
	Hipoglucemiantes orales	Clorpropamida
	Tranquilizantes	Cloropromazina[b]
Hígado graso	Antiarrítmicos	Amiodarona
	Antibióticos	Tetraciclina (IV, dosis elevadas)
	Anticonvulsivantes	Ácido valproico
	Antivirales	Didesoxinucleósidos (p. ej., zidovudina), inhibidores de la proteasa (p. ej., indinavir, ritonavir)
	Oncoterapéuticos	Asparaginasa, metotrexato, tamoxifeno
Hepatitis	Anestésicos	Halotano, fluotano
	Antiandrógenos	Flutamida
	Antibióticos	Isoniazida,[c] rifampicina, nitrofurantoína, telitromicina, minociclina,[d] pirazinamida, trovafloxacina[e]
	Anticonvulsivos	Difenilhidantoinato, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital
	Antidepresivos	Iproniazida, amitriptilina, trazodona, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, sertralina, nefazodona[e]
	Antimicóticos	Ketoconazol, fluconazol, itraconazol
	Antihipertensivos	Metildopa,[c] captoprilo, enalaprilo, lisinoprilo, losartán
	Antiinflamatorios	Ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, sulindaco, bromafenaco
	Antipsicóticos	Risperidona
	Antivirales	Zidovudina, didanosina, estavudina, nevirapina, ritonavir, indinavir, tipranavir, zalcitabina
	Antagonistas de los conductos del calcio	Nifedipina, verapamilo, diltiazem
	Inhibidor de la colinesterasa	Tacrina
	Diurético	Clorotiazida
	Laxantes	Oxifenisatina[c,e]
	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina	Atomoxetina
	Hipoglucemiantes orales	Troglitazona,[e] acarbosa
Hepatitis mixta/colestasis	Antibióticos	Amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim con sulfametoxazol
	Antibacterianos	Clindamicina
	Antimicóticos	Terbinafina
	Antihistamínicos	Ciproheptadina
	Inmunodepresores	Azatioprina
	Hipolipemiantes	Ácido nicotínico, lovastatina, ezetimiba
Tóxica (necrosis)	Analgésicos	Paracetamol
	Hidrocarburos	Tetracloruro de carbono
	Metales	Fósforo amarillo
	Setas	*Amanita phalloides*
	Solventes	Dimetilformamida
Granulomas	Antiarrítmicos	Quinidina, diltiazem
	Antibióticos	Sulfonamidas
	Anticonvulsivos	Carbamazepina
	Antiinflamatorios	Fenilbutazona
	Inhibidor de la xantina oxidasa	Alopurinol
Lesión vascular	Quimioterapéuticos	Oxaliplatino, melfalán

[a] Varias sustancias causan más de un tipo de lesión hepática y aparecen en más de una categoría. [b] Rara vez se relaciona con lesiones similares a cirrosis biliar primaria. [c] En ocasiones se asocia con hepatitis crónica con necrosis hepática en puente o bien, con cirrosis. [d] Relacionada con síndrome similar a hepatitis autoinmunitaria. [e] Se retiró del comercio por hepatotoxicidad grave.

ponible a través del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases y de la National Library of Medicine (www.livertox.nih.gov).

A continuación se mencionan patrones de lesión hepática adversa para algunos agentes prototípicos.

HEPATOTOXICIDAD POR PARACETAMOL (TOXICIDAD DIRECTA)

El paracetamol representa la causa más prevalente de insuficiencia hepática aguda en el mundo occidental; hasta 72% de los pacientes con hepato-

toxicidad por paracetamol en Escandinavia (frecuencia un poco inferior en el Reino Unido y Estados Unidos) progresa a encefalopatía y coagulopatía. El paracetamol causa necrosis hepática centrolobulillar relacionada con la dosis después de una sola ingestión, ya sea por ingestión intencional con fines suicidas o sobredosis no intencionales por periodos prolongados, cuando se utilizan múltiples preparaciones farmacológicas o cantidades inadecuadas del fármaco por varios días, por ejemplo para el alivio del dolor o de la fiebre. En tales casos, la administración de 8 g por día, el doble de la dosis máxima recomendada, durante varios días puede ocasionar con facilidad insuficiencia hepática. El uso de combinaciones de opioides-paracetamol parece ser en particular nocivo, porque puede ocurrir habituación a los opioides con incremento gradual en la combinación de opioides-paracetamol a lo largo de días o semanas. Una dosis única de 10 a 15 g, en ocasiones cantidades menores, puede producir evidencia clínica de lesión hepática. La enfermedad fulminante y letal suele relacionarse (aunque no de manera invariable) con la ingestión ≥25 g. Las concentraciones en sangre de paracetamol se correlacionan con la gravedad de la lesión hepática (concentraciones >300 μg/mL 4 h después de la ingestión indican daño grave; concentraciones <150 μg/mL sugieren que es poco probable la lesión hepática). La náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y estado de choque son manifestaciones iniciales que ocurren 4 a 12 h después de la ingestión. Luego de 24 a 48 h, cuando ceden estas manifestaciones, se hace aparente la lesión hepática. Las anomalías máximas y la insuficiencia hepática son evidentes después de 3 a 5 días de la ingestión y no son raras las concentraciones de aminotransferasas >10 000 IU/L (cifras superiores a las que se observan en pacientes con hepatitis viral). Puede haber insuficiencia renal y lesión miocárdica. Ya sea que durante la anamnesis pueda encontrarse información respecto a la sobredosis, debe sospecharse hepatotoxicidad por paracetamol por la presencia de concentraciones sumamente elevadas de aminotransferasas, en asociación con bajas concentraciones de bilirrubinas, combinación que es característica de esta lesión hiperaguda. Las características bioquímicas obligan a una anamnesis cuidadosa si esto es posible; sin embargo, la negación o la alteración del estado mental pueden confundir los esfuerzos diagnósticos. En tal situación, es razonable el diagnóstico presuncional y debe iniciarse tratamiento con el antídoto probado, *N*-acetilcisteína, cuyo uso es seguro y ha demostrado eficacia incluso cuando la lesión ya se encuentra en evolución.

El paracetamol se metaboliza de manera predominante por reacciones de fase II a metabolitos inocuos de sulfato y glucurónido; sin embargo, una pequeña proporción de éste se metaboliza por reacciones de fase I a metabolitos hepatotóxicos formados por los compuestos originales mediante el citocromo P450 CYP2E1. Este metabolito, *N*-acetil-p-benzoquinonaimina (NAPQI), se destoxifica por la unión con glutatión "hepatoprotector" para convertirse en ácido mercaptúrico, el cual es soluble en agua y se excreta por vía renal. Cuando se forman cantidades excesivas de NAPQI o cuando las concentraciones de glutatión son bajas, se han agotado y superado las concentraciones de glutatión, ocurre unión covalente a las macromoléculas nucleofílicas del hepatocito formando "aductos" de paracetamol-proteínas. Estos aductos, que pueden cuantificarse en suero por cromatografía líquida de alto desempeño, son marcadores diagnósticos promisorios de hepatotoxicidad por paracetamol; se encuentran bajo desarrollo análisis de aductos de paracetamol-cisteína que podrían realizarse a lado de la cama del paciente. La unión de paracetamol a macromoléculas del hepatocito parece ocasionar necrosis hepática; se desconocen la secuencia y mecanismos precisos. La lesión hepática puede potenciarse por la administración previa de alcohol, fenobarbital, isoniazida o de otros fármacos; por enfermedades que estimulan el sistema de oxidasas mixtas o por estados como la inanición (lo que incluye la incapacidad para mantener el consumo oral durante enfermedades febriles graves) lo cual reduce las concentraciones hepáticas de glutatión. El alcohol induce el citocromo P450 CYP2E1; en consecuencia, en individuos con alcoholismo crónico puede producirse un metabolito tóxico de NAPQI después de la ingestión de paracetamol, pero aún es motivo de debate la participación del alcohol en la potenciación de la lesión aguda por paracetamol. El alcohol también suprime la producción de glutatión hepático. Por tanto, en individuos con alcoholismo crónico, la dosis tóxica de paracetamol podría ser de tan sólo 2 g y a los individuos que consumen alcohol debe informárseles de manera específica sobre los peligros de consumir aun dosis habituales de paracetamol. En un estudio realizado en el año 2006, se identificaron elevaciones de aminotransferasas en 31 a 44% de sujetos sanos tratados por 14 días con la dosis máxima recomendada de paracetamol, 4 g por día (administrada sola o en combinación de paracetamol-opioides); aún debe establecerse la importancia clínica de estos hallazgos, porque se observaron cambios transitorios y no relacionados con incremento en la concentración de bilirrubinas. La infección subyacente por virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*) parece relacionarse con incremento en el riesgo de lesión hepática aguda en pacientes hospitalizados por sobredosis de paracetamol, pero en términos generales, los individuos con hepatopatía no alcohólica toleran bien las dosis recomendadas de paracetamol. El uso de éste en pacientes con cirrosis no se ha relacionado con descompensación hepática. Por otra parte, por la relación entre el consumo de paracetamol y la lesión hepática y por el escaso margen de seguridad entre las dosis seguras y tóxicas, la FDA recomendó que la dosis diaria de paracetamol se reduzca de 4 a 3 g (o aun menos en quienes consumen alcohol de manera crónica), que los productos que contengan paracetamol se etiqueten de manera clara y que se mencione en el empaque la posibilidad de lesión hepática por productos que contengan paracetamol. En medicamentos combinados con opioides, el límite para el componente de paracetamol se ha reducido a 325 mg por tableta.

TRATAMIENTO

Sobredosis de paracetamol

El tratamiento incluye lavado gástrico, medidas de sostén y administración oral de carbón activado o colestiramina para evitar la absorción del fármaco residual. El carbón activado y la colestiramina parecen no ser eficaces si se administran después de 30 min de la ingestión con paracetamol; si se utilizan, debe realizarse lavado gástrico antes de administrar otras sustancias por VO. La posibilidad, probabilidad y alto riesgo de hepatotoxicidad pueden derivarse de un gráfico de nomograma **(fig. 333-2)**, que se encuentra fácilmente disponible en los servicios de urgencias, en función de las concentraciones plasmáticas de paracetamol medidas después de 8 h de la ingestión. En pacientes con concentraciones sanguíneas elevadas de paracetamol (>200 μg/mL cuantificadas a las 4 h o >100 μg/mL a 8 h de la ingestión), la administración de *N*-acetilcisteína reduce la gravedad de la necrosis hepática. Este fármaco proporciona un grupo donador sulfhidrilo para reponer el glutatión, el cual es necesario para transformar los metabolitos tóxicos en menos nocivos, que de otra manera se unirían de forma covalente con los enlaces sulfhidrilo a las proteínas celulares, dando origen a la formación de aductos de proteína-metabolitos farmacológicos. El tratamiento debe iniciar en las 8 h siguientes a la ingestión, pero puede ser al menos parcialmente efectivo cuando se administra hasta 24 a 36 h después de la sobredosis. La administración tardía de compuestos de sulfhidrilo es de utilidad incierta. El uso sistemático de *N*-acetilcisteína ha reducido de manera sustancial la aparición de hepatotoxicidad letal por

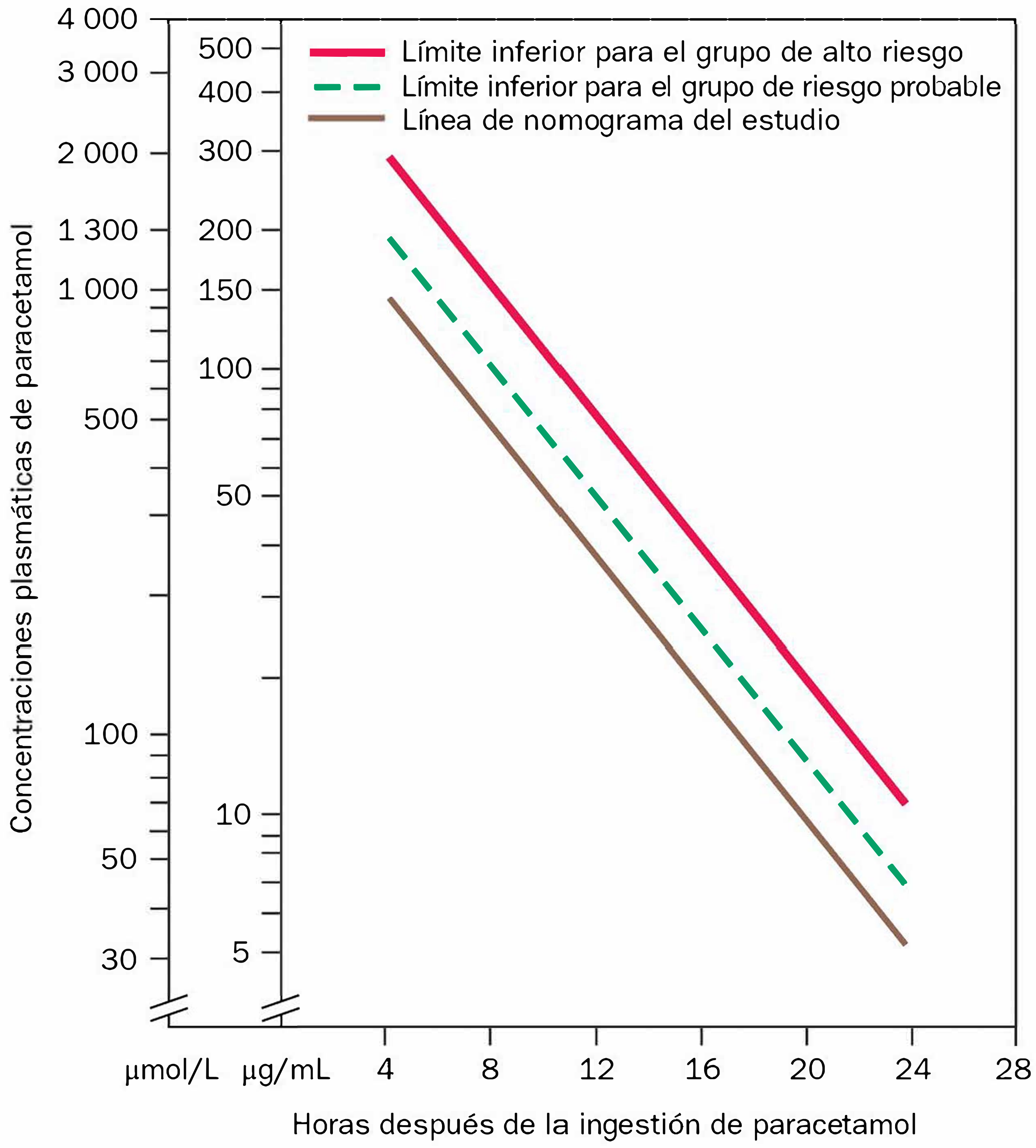


FIGURA 333-2 Nomograma para definir el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol, con base en la concentración plasmática inicial del fármaco. *(BH Rumack, H Matthew: Pediatrics 55:871, 1975.)*

paracetamol. La *N*-acetilcisteína puede administrarse por VO, pero más a menudo se utiliza como solución IV, con una dosis de carga inicial de 140 mg/kg durante 1 h, seguido de 70 mg/kg cada 4 h por 15 a 20 dosis. Siempre que se encuentre un paciente con posible hepatotoxicidad por paracetamol, debe establecerse contacto con el centro de control local de envenenamientos. El tratamiento puede interrumpirse cuando las concentraciones plasmáticas de paracetamol indican que el riesgo de lesión hepática es bajo. Si ocurren signos de insuficiencia hepática (p. ej., ictericia progresiva, coagulopatía, confusión) pese al tratamiento con *N*-acetilcisteína por hepatotoxicidad por paracetamol, la única opción podría ser el trasplante hepático. La cuantificación de concentraciones de lactato en sangre arterial en etapas tempranas puede diferenciar a los pacientes que quizá requerirán trasplante hepático (concentraciones de lactato >3.5 mmol/L) de aquellos que sobrevivirán sin éste. En casi 75% de los pacientes con lesión grave por paracetamol ocurre lesión renal aguda, que casi siempre sucede en forma espontánea.

Los sobrevivientes a una sobredosis aguda de paracetamol rara vez tienen lesión hepática subsiguiente o secuelas.

HEPATOTOXICIDAD POR ISONIAZIDA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

La isoniazida es un fármaco fundamental en la mayor parte de los regímenes profilácticos y terapéuticos contra la tuberculosis, pese a que se ha reconocido desde hace mucho tiempo como una hepatotoxina. En casi 10% de los pacientes tratados con INH ocurre aumento de las concentraciones de aminotransferasas durante las primeras semanas de tratamiento; sin embargo, estas elevaciones ceden de forma espontánea en la mayor parte de los casos leves (cifras de ALT <200 IU/L) y se resuelven pese al uso continuo del fármaco. Esta respuesta adaptativa permite continuar con el fármaco si los síntomas y las elevaciones progresivas de las enzimas no se continúan después de las elevaciones iniciales. La lesión hepática aguda, hepatocelular, inducida por INH es evidente con un periodo de latencia variable de hasta 6 meses y es más frecuente en alcohólicos y en pacientes que toman ciertos fármacos, como barbitúricos, rifampicina y pirazinamida. Si se alcanza el umbral clínico de la encefalopatía, es probable que la lesión hepática grave sea letal porque se requiera trasplante hepático. La biopsia hepática revela cambios morfológicos similares a los observados en la hepatitis viral o puentes de necrosis hepática. La lesión hepática sustancial parece estar relacionada con la edad, con incremento importante después de los 35 años de edad; la mayor frecuencia ocurre en pacientes >50 años y es más baja en individuos <20 años. Incluso para pacientes >50 años de edad vigilados cuidadosamente durante el tratamiento, ocurre hepatotoxicidad en sólo 2% de ellos, por debajo del riesgo estimado que se deriva de experiencias previas. La fiebre, exantema, eosinofilia y otras manifestaciones de alergia medicamentosa son claramente poco comunes. Se han detectado anticuerpos contra INH en individuos que reciben isoniazida, pero aún no está claro el vínculo causal con la lesión hepática. Se ha observado un cuadro clínico similar de hepatitis crónica en unos cuantos pacientes. Muchos programas de salud pública que requieren profilaxis con INH para individuos con prueba positiva de tuberculina o pruebas de sangre (Quantiferon o T-Spot) requieren monitoreo mensual de las concentraciones de aminotransferasas, aunque esta práctica está en duda. Es más eficaz para limitar las reacciones graves alertar a los pacientes sobre síntomas como náusea, fatiga o ictericia, ya que la mayor parte de letalidad ocurre con el uso continuo de INH pese a enfermedad clínica aparente.

HEPATOTOXICIDAD POR VALPROATO DE SODIO (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

Éste es un anticonvulsivante útil en el tratamiento de las convulsiones de tipo "pequeño mal" y de otros trastornos convulsivos, que se ha relacionado con el desarrollo de toxicidad hepática grave y rara vez con defunciones, sobre todo en niños pero también en adultos. Entre los niños en lista de espera para trasplante hepático, el valproato es el antiepiléptico implicado más a menudo. Las elevaciones asintomáticas en las concentraciones de aminotransferasas séricas se han reconocido hasta en 45% de los pacientes tratados. Sin embargo, estos cambios "adaptativos" parecen no tener importancia clínica, porque en la mayor parte de los pacientes no se observa hepatotoxicidad mayor pese a la farmacoterapia continua. En pacientes poco comunes en quienes se encuentra ictericia, encefalopatía y datos de insuficiencia hepática, el examen histológico del hígado revela grasa microvesicular y puentes de necrosis hepática, con predominio en la región centrolobulillar. También podría observarse lesión de los conductos biliares. Lo más probable es que el valproato de sodio no sea un hepatotóxico directo, sino que su metabolito, el ácido 4-pentenoico puede causar la lesión hepática. La hepatotoxicidad por valproato es más común en personas con deficiencias enzimáticas mitocondriales y puede aminorarse con la administración de carnitina, sustancia que se agota con la administración de valproato. En fecha reciente la toxicidad por valproato se ha vinculado con haplotipos HLA (*DR4* y *B*1502*) y con mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial gamma 1.

HEPATOTOXICIDAD POR NITROFURANTOÍNA (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

Este antibiótico, utilizado a menudo para infecciones de vías urinarias, puede ocasionar hepatitis aguda con resultados letales o más a menudo, hepatitis crónica de gravedad variable pero indistinguible de la hepatitis crónica autoinmunitaria. Estos dos escenarios pueden reflejar la frecuencia de uso y reúso del fármaco para el tratamiento de cistitis recurrente en mujeres. Aunque la mayor parte de los agentes tóxicos manifiesta la lesión en los 6 meses siguientes a la primera ingestión, la nitrofurantoína puede tener un periodo de latencia mucho más prolongado, quizá en parte por su uso intermitente y recurrente. Los autoanticuerpos contra componentes nucleares, músculo liso y mitocondrias parecen ceder después de la resolución de la infección; sin embargo, podría ser necesaria la administración de glucocorticoides o de otros fármacos inmunodepresores para resolver la lesión autoinmunitaria; podría observarse cirrosis en casos que no se identifican con rapidez. La fibrosis pulmonar intersticial se manifiesta con tos crónica y disnea y se resuelve lentamente con la interrupción del fármaco. Los datos histológicos son idénticos a los de la hepatitis autoinmunitaria. Puede observarse un patrón patológico similar con la minociclina que se utiliza de manera repetida para el tratamiento del acné en adolescentes así como con la administración de hidralazina y alfametildopa.

HEPATOTOXICIDAD POR AMOXICILINA CON CLAVULANATO (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA MIXTA)

A la fecha, éste es el fármaco implicado más a menudo en las lesiones hepáticas farmacoinducidas en Estados Unidos y en Europa (cuyo nombre comercial más frecuente es Augmentin); causa un síndrome muy específico de lesión mixta o de predominio colestásico. Como puede ocurrir hepatotoxicidad después del tratamiento con amoxicilina con clavulanato luego de un periodo de latencia relativamente largo, la lesión hepática podría manifestarse al momento de interrumpir el fármaco o después de la suspensión del mismo. La elevada prevalencia de hepatotoxicidad refleja en parte la frecuencia de uso de este fármaco para infecciones de vías respiratorias, lo que incluye neumonía extrahospitalaria. El mecanismo de hepatotoxicidad permanece poco claro, pero la lesión hepática parece ser causada por toxicidad por amoxicilina, que es potenciada en cierta forma por el clavulanato, que *per se* parece no ser tóxico. Los síntomas incluyen náusea, anorexia, fatiga e ictericia (que puede ser prolongada) junto con prurito. Son poco comunes las lesiones cutáneas. A veces, la amoxicilina con clavulanato, al igual que otros hepatotóxicos colestásicos, causa lesión permanente a los conductos biliares de pequeño calibre, por lo que se conoce como "síndrome de desaparición de los conductillos biliares". En dicho síndrome, la lesión hepática al inicio es mínima con excepción de colestasis grave; sin embargo, con el paso del tiempo, las alteraciones histológicas en los conductos biliares son sustituidas por falta de conductos identificables y finalmente por la falta de los mismos en biopsias subsiguientes.

HEPATOTOXICIDAD POR DIFENILHIDANTOINATO (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

Este fármaco es la base en el tratamiento de los trastornos convulsivos y en casos poco comunes se ha relacionado con el desarrollo de lesión hepática grave similar a la hepatitis que ocasiona insuficiencia hepática fulminante. En muchos pacientes, la hepatitis se asocia con fiebre, linfadenopatía, lesiones cutáneas (síndrome de Stevens-Johnson o dermatitis exfoliativa), leucocitosis y eosinofilia, lo que sugiere un mecanismo de hipersensibilidad mediado por mecanismos inmunitarios. Pese a estas observaciones, la evidencia sugiere que la idiosincrasia metabólica puede ser la causa de la lesión hepática. En el hígado, el difenilhidantoinato se convierte a metabolitos por acción del citocromo P450, lo que incluye óxidos de hidrocarburos aromáticos (arenos). Estos metabolitos suelen metabolizarse por acción de las epóxido hidrolasas. Un defecto (genético o adquirido) en la actividad de la epóxido hidrolasas podría permitir la unión covalente de óxidos de areno a las macromoléculas hepáticas, lo que ocasiona lesión hepática. La lesión hepática por lo general se manifiesta en los dos primeros meses después de iniciado el tratamiento con difenilhidantoinato. Con la excepción de la abundancia de eosinófilos en el hígado, las manifestaciones clínicas, bioquímicas e histológicas simulan una hepatitis viral. En casos poco comunes, la lesión de los conductos biliares puede ser la característica

sobresaliente de la hepatotoxicidad por difenilhidantoinato, con colestasis intrahepática como característica sobresaliente. Las elevaciones asintomáticas de las concentraciones de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina se han observado en una proporción cuantificable de pacientes que reciben difenilhidantoinato a largo plazo. Estos cambios hepáticos, según refieren algunos autores, representan las potentes propiedades de inducción enzimática del difenilhidantoinato y que desde el punto de vista histológico se acompañan por hinchazón de los hepatocitos en ausencia de actividad necroinflamatoria o datos de hepatopatía crónica.

HEPATOTOXICIDAD POR AMIODARONA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

En 15 a 50% de los pacientes tratados con este antiarrítmico potente ocurren elevaciones leves de las aminotransferasas séricas, que pueden permanecer estables o disminuir pese a la continuación del fármaco. Tales anomalías pueden aparecer días o meses después de haber iniciado el tratamiento. Una proporción de aquellos individuos con elevación de las concentraciones de aminotransferasas presenta hepatomegalia detectable y en <5% de los pacientes se desarrolla hepatopatía de importancia clínica. Las características que representan un efecto directo del fármaco en el hígado y que son comunes en la mayor parte de los individuos que reciben el fármaco a largo plazo son fosfolipidosis ultraestructural, no acompañada de hepatopatía clínica, así como interferencia con la función del metabolismo de otros fármacos en el hígado. El derivado catiónico anfifílico es el principal metabolito de la desetilamiodarona que se acumula en los lisosomas y mitocondrias hepáticos así como en el epitelio de los conductos biliares. Las elevaciones relativamente comunes en las concentraciones de aminotransferasas también se consideran como un efecto hepatotóxico directo predecible y dependiente de la dosis. Por otra parte, en pacientes poco comunes con hepatopatía sintomática, aparente en la clínica, la lesión hepática es similar a la observada en la hepatopatía alcohólica. La lesión hepática pseudoalcohólica puede variar desde la esteatosis, la infiltración neutrofílica y con cuerpos de Mallory, similar a la hepatitis alcohólica, hasta la cirrosis. La microscopia electrónica muestra cuerpos laminares lisosómicos ricos en fosfolípidos, lo que puede ayudar a diferenciar la hepatotoxicidad por amiodarona de la hepatitis alcohólica típica. Esta categoría de lesión hepática parece ser metabólica idiosincrásica que permite que se produzcan metabolitos hepatotóxicos. Rara vez, la lesión hepatocelular idiosincrásica simula una hepatitis viral o bien, ocurre hepatitis colestásica. En ocasiones se han observado granulomas hepáticos. Como la amiodarona tiene una semivida larga, la lesión hepática puede persistir por meses una vez que se interrumpe la administración del fármaco.

HEPATOTOXICIDAD POR ERITROMICINA (REACCIÓN COLESTÁSICA IDIOSINCRÁSICA)

El efecto secundario más importante relacionado con eritromicina, más común en niños que en adultos, es la ocurrencia poco frecuente de reacción colestásica. Aunque la mayor parte de estas reacciones se ha relacionado con el estolato de eritromicina, otros derivados de la eritromicina también pueden causarlas. La reacción por lo general inicia en las primeras 2 o 3 semanas de tratamiento e incluye náusea, vómito, fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, ictericia, leucocitosis y elevación moderada de las concentraciones de aminotransferasas y fosfatasa alcalina. Las manifestaciones clínicas pueden simular colecistitis aguda o colangitis bacteriana. La biopsia hepática revela colestasis variable; la inflamación portal comprende linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos así como focos dispersos de necrosis de hepatocitos. Los síntomas y datos de laboratorio suelen ceder en unos cuantos días después de haber suspendido los fármacos y no se ha encontrado evidencia de la enfermedad durante el periodo de vigilancia. Aún es necesario definir el mecanismo preciso de la enfermedad.

HEPATOTOXICIDAD POR ANTICONCEPTIVOS ORALES (REACCIÓN COLESTÁSICA)

Semanas a meses después la administración de combinaciones de esteroides estrógenos y progestágenos en anticonceptivos orales ocasiona colestasis intrahepática con prurito e ictericia en un número pequeño de pacientes. Los pacientes con ictericia idiopática recurrente del embarazo, prurito grave del embarazo o antecedente familiar de estos trastornos parecen ser, en especial, susceptibles. Con excepción de las pruebas bioquímicas hepáticas, los estudios de laboratorio son normales y no suele haber manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad. La biopsia hepática revela colestasis con tapones débiles en canalículos dilatados y células hepáticas con tinción muy evidente con bilirrubinas. A diferencia de la colestasis inducida por clorpromazina, no hay inflamación portal. La lesión es reversible al interrumpir la administración del fármaco. Los dos esteroides de este medicamento actúan de manera sinérgica en la función hepática, aunque los estrógenos podrían ser la principal causa. Los anticonceptivos orales están contraindicados en pacientes con antecedente de ictericia recurrente del embarazo. El tratamiento con anticonceptivos orales también se ha relacionado con tumoraciones principalmente benignas y rara vez malignas en el hígado, oclusión de las venas hepáticas y dilatación de los sinusoides periféricos. La hiperplasia nodular focal del hígado no es más frecuente en mujeres que consumen anticonceptivos orales.

ESTEROIDES ANABÓLICOS (REACCIÓN COLESTÁSICA)

La forma más común de lesión hepática causada por fármacos complementarios y alternativos es colestasis grave asociada con el uso de esteroides anabólicos por fisicoculturistas. Las sustancias de venta no regulada se adquieren en gimnasios y tiendas de alimentos saludables como complementos dietéticos, los cuales pueden contener esteroides anabólicos y son consumidos por los deportistas para mejorar su desempeño. La ictericia en varones jóvenes que se acompaña de un perfil colestásico, más que de hepatitis, casi de manera invariable apunta al consumo de una sustancia del grupo de los andrógenos. Tales fármacos tienen el potencial de dañar las bombas de transporte de bilis y causar colestasis intensa; el tiempo de inicio es variable y la resolución, que es la regla, puede requerir varias semanas a meses. Al inicio pueden ocurrir anorexia, náusea y malestar general, seguido de prurito en algunos, aunque no en todos los pacientes. Las concentraciones séricas de aminotransferasas suelen encontrarse por debajo de 100 IU/L y las concentraciones de fosfatasa alcalina en suero suelen presentar elevaciones moderadas con concentraciones de bilirrubina que con frecuencia se encuentran por arriba de 342 μmol/L (20 mg/100 mL). El examen del tejido hepático revela colestasis sin inflamación o necrosis sustancial. Los esteroides anabólicos también han sido utilizados en el tratamiento de la insuficiencia de médula ósea. En estos casos se han reportado dilatación de los sinusoides hepáticos y peliosis hepática en pocos pacientes al igual que adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular.

HEPATOTOXICIDAD POR TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

Esta combinación de antibióticos se utiliza con frecuencia para infecciones de vías urinarias en personas inmunocompetentes y para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en individuos con inmunodepresión (pacientes receptores de trasplante o personas con sida). Conforme se incrementa su uso, aumenta la frecuencia con la que se reconoce hepatotoxicidad. Es muy poco probable, pero cuando ocurre, la hepatotoxicidad por trimetoprim con sulfametoxazol tiene un periodo de latencia relativamente uniforme de varias semanas y a menudo se acompaña de eosinofilia, exantema cutáneo y otras características de una reacción de hipersensibilidad. Desde los puntos de vista bioquímico e histológico, predomina la necrosis hepatocelular aguda, pero son bastante frecuentes las características colestásicas. En ocasiones ocurre colestasis y necrosis y, con muy poca frecuencia, se observa un patrón de lesión hepática colangiolítico grave. En la mayor parte de los casos, la lesión hepática cede en forma espontánea, pero se han reportado algunos casos de letalidad. La hepatotoxicidad se atribuye al componente del sulfametoxazol del fármaco y tiene características similares a las que se observan con otras sulfonamidas; puede observarse eosinofilia hística con formación de granulomas. El riesgo de hepatotoxicidad por trimetoprim con sulfametoxazol se incrementa en personas con infección por VIH.

INHIBIDORES DE LA DE HMG-COA REDUCTASA (ESTATINAS) (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA MIXTA, HEPATOCELULAR Y COLESTÁSICA)

En casi 1 a 2% de los pacientes que toman lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o algunos de los nuevos fármacos del grupo de las estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia ocurre elevación asintomática y reversible de la actividad de aminotransferasas (incremento de hasta tres veces). Los cambios histológicos similares a hepatitis aguda, la necrosis centrilobulillar y la colestasis centrilobulillar se han descrito en un número muy pequeño de casos. En una mayor proporción, las elevaciones menores de las aminotransferasas aparecen durante las primeras semanas de tratamiento. La vigilancia cuidadosa y los exámenes de laboratorio pueden diferenciar entre los pacientes con cambios menores y transitorios (que pueden continuar con el tratamiento) de aquellos con cambios más graves y sostenidos (que deben interrumpir el tratamiento). Como las elevaciones significativas de las aminotransferasas son poco comunes después del uso de estatinas y no difieren en los metaanálisis de frecuencia de tales anomalías en los individuos que recibieron placebo, un grupo de

expertos en enfermedades hepáticas recomendaron a la National Lipid Association's Safety Task Force que no era necesario cuantificar las pruebas de función hepática en pacientes que reciben tratamiento con estatinas y que el tratamiento con éstas no debería interrumpirse en pacientes con elevaciones asintomáticas y aisladas de aminotransferasas durante el tratamiento. La hepatotoxicidad por estatinas no se incrementa en pacientes con hepatitis C crónica, esteatosis hepática u otras hepatopatías subyacentes; las estatinas pueden utilizarse con seguridad en tales pacientes.

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (ESTEATOSIS, COLESTASIS)

La nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*) a menudo se complica con hepatitis colestásica atribuible a esteatosis, colestasis o cálculos biliares (o barro biliar). La esteatosis o esteatohepatitis puede ser consecuencia del consumo excesivo de calorías provenientes de carbohidratos en esos complementos nutricionales y la forma predominante de hepatopatía relacionada con TPN en adultos. La frecuencia de esta complicación se ha reducido de manera sustancial mediante la introducción de fórmulas de TPN equilibradas que se basan en los lípidos como fuente alternativa de calorías. La colestasis y colelitiasis, que son causadas por la falta de estimulación del flujo y secreción de bilis son consecuencia de la falta de consumo de alimentos por VO y la forma predominante de hepatopatía relacionada con TPN en lactantes, en especial en prematuros. A menudo, la colestasis en los recién nacidos es multifactorial, a lo que contribuyen otros factores como septicemia, hipoxemia e hipotensión; a veces, la colestasis inducida por TPN en recién nacidos culmina en hepatopatía crónica e insuficiencia hepática. Cuando las anomalías en las pruebas de función hepática relacionadas con TPN ocurren en adultos, la primera intervención es equilibrar la fórmula de TPN con más lípidos. En recién nacidos con colestasis relacionada con TPN, la adición de alimentación por VO puede aminorar el problema. Las intervenciones terapéuticas que sugieren ser beneficiosas, aunque no lo han demostrado, incluyen la administración de colecistocinina, ácido ursodesoxicólico, *S*-adenosil metionina y taurina.

MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS Y COMPLEMENTARIOS (HEPATITIS IDIOSINCRÁSICA, ESTEATOSIS)

Los medicamentos herbolarios que no tienen eficacia científica demostrada y que carece de información de seguridad por agencias reguladoras a la fecha representan >20% de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos en Estados Unidos. Además de los esteroides anabólicos, la categoría más común de productos dietéticos o herbolarios son las sustancias para perder peso. Incluidos en los remedios herbolarios relacionados con hepatitis tóxica se encuentran Jin Bu Huan, xiao-chai-hutang, camedrio, chaparral, senna, muérdago, plantas herbáceas del género *Scutellaria*, genciana, consuelda (contiene alcaloides de pirrolizidina), ma huang, polen de abeja, raíz de valeriana, aceite de poleo, kava, celidonia, *Callilepis laureola*, Lipo-Kinetix, Hydroxycut, complementos nutricionales herbolarios y tés herbales que contengan *Camellia sinensis* (extracto de té verde). Están bien identificadas las lesiones histológicas similares a hepatitis aguda que ocurren después del uso de Jin Bu Huan: necrosis hepatocelular focal, infiltración mononuclear mixta de la vía portal, necrosis por coagulación, degeneración apoptósica de los hepatocitos, eosinofilia hística y esteatosis microvesicular. Las megadosis de vitamina A pueden lesionar el hígado, así como los alcaloides de pirrolizidina, que a menudo contaminan a las preparaciones herbolarias chinas y que pueden causar lesión venooclusiva que ocasiona obstrucción sinusoidal de la vena hepática. Como algunos medicamentos alternativos inducen toxicidad a través de metabolitos activos, en alcohol y los fármacos que estimulan las enzimas del citocromo P450 pueden incrementar la toxicidad de algunos de estos productos. Por el contrario, algunos fármacos alternativos también estimulan al citocromo P450 y pueden ocasionar o amplificar la toxicidad de hepatotoxinas reconocidas. Dado el uso amplio de preparaciones herbolarias mal definidas, es probable que se encuentre hepatotoxicidad con frecuencia creciente; por tanto, los antecedentes de consumo de fármacos en pacientes con hepatopatía aguda y crónica deben incluir el uso de "medicamentos alternativos" y preparaciones de venta sin receta adquiridas en almacenes de "alimentos saludables".

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA ACTIVIDAD (HAART) PARA INFECCIÓN POR VIH (LESIÓN TÓXICA MITOCONDRIAL, IDIOSINCRÁSICA, ESTEATOSIS; HEPATOCELULAR, COLESTÁSICA Y MIXTA)

El reconocimiento de hepatotoxicidad farmacológica en personas con infección por VIH se complica en esta población por muchas causas alternativas de lesión hepática (hepatitis viral crónica, infiltración grasa, enfermedades infiltrativas, infecciones micobacterianas, etc.), pero la hepatotoxicidad medicamentosa relacionada con HAART es un tipo emergente común de lesión hepática en personas infectadas con VIH **(cap. 197)**. Aunque ningún fármaco antiviral se ha identificado como una hepatotoxina potente, los regímenes combinados que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa pueden causar hepatotoxicidad en casi 10% de los pacientes tratados. Los fármacos implicados más a menudo incluyen combinaciones de nucleósidos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa como zidovudina, didanosina y, en menor grado, estavudina; los inhibidores de la proteasa ritonavir indinavir (y amprenavir cuando se utiliza en combinación con ritonavir) así como tipranavir; los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, nevirapina y en menor grado, efavirenz. Estos fármacos causan lesión hepatocelular predominante así como lesión colestásica; el uso prolongado (>6 meses) de inhibidores de la transcriptasa inversa se ha asociado con lesión mitocondrial, esteatosis y acidosis láctica. La hiperbilirrubinemia indirecta es consecuencia de la inhibición directa de la actividad de conjugación de bilirrubinas por acción de la UDP-glucuronosiltransferasa, por lo general sin elevación de la actividad de las aminotransferasas o de la fosfatasa alcalina, ocurre en casi 10% de los pacientes tratados con indinavir, un inhibidor de la proteasa. Diferenciar el impacto de la hepatotoxicidad por HAART en pacientes con VIH y coinfección por virus de la hepatitis es difícil por lo siguiente: 1) las hepatitis B y C pueden afectar la evolución de la infección por VIH y la respuesta al HAART y 2) el HAART puede tener un impacto en la hepatitis viral crónica. Por ejemplo, la reconstitución inmunitaria con HAART puede ocasionar lesión hepática mediada por mecanismos inmunitarios en pacientes con coinfección con hepatitis B crónica si se interrumpe el tratamiento antiviral para la hepatitis B (p. ej., con lamivudina, un análogo nucleósido) o si surge resistencia al análogo nucleósido. La infección por VIH, en especial con recuentos bajos de linfocitos T CD4+ incrementa la tasa de fibrosis hepática relacionada con hepatitis C crónica y el tratamiento con HAART puede incrementar las concentraciones séricas de aminotransferasas y el RNA de HCV en pacientes con coinfección con hepatitis C. No debe utilizarse didanosina o estavudina en combinación con ribavirina en pacientes con coinfección de VIH/HCV, por el riesgo de toxicidad mitocondrial grave y acidosis láctica.

Agradecimiento
El Dr. Kurt J. Isselbacher contribuyó en este capítulo en ediciones previas de esta obra.

LECTURAS ADICIONALES

Björnsson ES, Hoofnagle JL: Categorization of drugs implicated in causing liver injury: Critical assessment based upon published case reports. Hepatology 63:590, 2016.

Chalasani N *et al.*: Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study. Gastroenterology 148: 1340, 2015.

Chen M *et al.*: A model to predict severity of drug-induced liver injury in humans. Hepatology 64:931, 2016.

Fontana RJ *et al.*: Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. Gastroenterology 147:96, 2014.

Goldberg DS *et al.*: Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system. Gastroenterology 148:1353, 2015.

Hayashi PH *et al.*: Under-reporting and poor adherence to monitoring guidelines for severe cases of isoniazid hepatotoxicity. Clin Gastroenterol Hepatol 13:1676, 2015.

Hoofnagle JH *et al.*: LiverTox: A website on drug-induced liver injury. Hepatology 57:873, 2013. Available from www.livertox.nih.gov. Accessed September 26, 2016.

Kaplowitz N, Deleve LD (eds): *Drug-Induced Liver Disease*, 3rd ed. London, Elsevier/Academic Press, 2013.

Lee WM *et al.*: Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology 137:856, 2009.

Medina-Caliz I *et al.*: Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. J Hepatol 65:532, 2016.

334 Hepatitis crónica

Julies L. Dienstag

La hepatitis crónica comprende varios trastornos hepáticos de causa y gravedad variables que se caracterizan por inflamación y necrosis hepáticas que persisten durante >6 meses. Las variedades leves no avanzan o lo hacen en forma lenta, en tanto que las más graves se acompañan de cicatrización y organización estructural que, en fases avanzadas, culminan en cirrosis. Se han identificado varios tipos de hepatitis crónica: viral, inducida por fármacos **(cap. 333)** y autoinmunitaria. En muchos casos, los datos clínicos y de laboratorio son insuficientes para clasificar un caso dentro de una de estas tres categorías; se cree que estos casos "idiopáticos" también corresponden al grupo de hepatitis crónica autoinmunitaria. Por último, en algunos sujetos con trastornos hereditarios/metabólicos, como la enfermedad de Wilson (sobrecarga de cobre), deficiencia de antitripsina α_1 **(caps. 337 y 408)** y en el hígado graso no alcohólico **(cap. 336)**, se observan signos clínicos y datos de laboratorio propios de la hepatitis crónica e incluso dichos signos aparecen en algunos sujetos con lesión alcohólica del hígado **(cap. 335)**. Si bien todas las variedades de hepatitis crónica comparten algunas características clínicas, bioquímicas e histopatológicas, las hepatitis crónicas virales y autoinmunitarias difieren entre sí lo suficiente como para describirse por separado. **Véase la descripción de la hepatitis aguda en el capítulo 332.**

CLASIFICACIÓN DE LAS HEPATITIS CRÓNICAS

Éstas comparten una serie de características histopatológicas según el sitio y la extensión de la lesión. La lesión varía desde las formas más leves, antes *denominadas hepatitis crónica persistente* y *hepatitis crónica lobulillar*, hasta la forma más grave, antes conocida como *hepatitis crónica activa*. Cuando se propusieron estas denominaciones se pensaba que eran importantes para el pronóstico, pero las observaciones más recientes lo han puesto en duda. La clasificación de la hepatitis crónica basada en su mayor parte en las características histopatológicas ha sido sustituida por una clasificación más informativa que se basa en una combinación de variables clínicas, serológicas e histológicas. La clasificación de las hepatitis crónicas se basa en: 1) la causa, 2) la actividad histológica o *grado* y 3) la magnitud del avance o *estadio*. Por tanto, ni las manifestaciones clínicas ni los rasgos histológicos (para los que se necesita una biopsia hepática o marcadores no invasivos de fibrosis) considerados por separado bastan para definir y diferenciar las distintas categorías de hepatitis crónica.

CLASIFICACIÓN SEGÚN SU CAUSA

Las manifestaciones clínicas y serológicas permiten establecer el diagnóstico de *hepatitis viral crónica* causada por virus de hepatitis B, hepatitis B más D o hepatitis C; *hepatitis autoinmunitaria*, que comprende dos subcategorías, I y II (tal vez III), según sus características serológicas; *hepatitis crónica asociada con fármacos*; y una categoría de causa desconocida o hepatitis crónica criptógena **(cuadro 334-1)**. Más adelante se describen éstas con más detalle.

CLASIFICACIÓN EN GRADOS

El grado de actividad necroinflamatoria histológica se basa en el examen de la biopsia hepática. Las características histológicas más importantes son el grado de *necrosis periportal* y la rotura de la placa limitante de hepatocitos periportales por células inflamatorias (denominada *necrosis en sacabocados* o *hepatitis de interfaz*); el grado de necrosis confluente que enlaza o forma puentes entre las estructuras vasculares (entre venas porta o, lo que es más importante, entre venas porta y venas centrolobulillares) y que se denomina necrosis en puentes; el grado de degeneración y necrosis focal hepatocítica en el seno del lobulillo hepático y el grado de *inflamación portal*. Se han elaborado algunos sistemas cuantitativos en los que se consideran los signos histológicos anteriores y los más difundidos son el índice de actividad histológica (HAI, *histologic activity index)*, utilizado a menudo en Estados Unidos y el índice METAVIR, que se usa en Europa **(cuadro 334-2)**. Si se tiene en cuenta la presencia y la intensidad de estos aspectos de la actividad histológica, la hepatitis crónica puede clasificarse como leve, moderada o grave.

CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS

Para establecer el estadio de la hepatitis crónica, que refleja el grado de avance de la enfermedad, se tiene en cuenta el grado de fibrosis. Cuando la fibrosis es tan extensa que los tabiques fibrosos delimitan nódulos de parénquima y alteran la estructura normal del lobulillo hepático, la lesión histológica se define como *cirrosis*. La estadificación se basa en el grado de fibrosis según se clasifica en una escala numérica de 0 a 6 (HAI) o de 0 a 4 (METAVIR) (cuadro 334-2). Se han introducido varias estrategias sin penetración corporal para conocer la etapa histológica hepática, como los biomarcadores séricos de fibrosis y los estudios de imagen para determinar la elasticidad hepática.

HEPATITIS CRÓNICA VIRAL

Ambas formas de hepatitis transmitidas por vía entérica, la hepatitis A y E, se resuelven en forma espontánea y no causan hepatitis crónica (no obstante, hay informes excepcionales de casos en los que la hepatitis A sirve como desencadenante de la hepatitis autoinmunitaria en personas con susceptibilidad genética o en los que la hepatitis E **[cap. 332]** puede causar hepatopatía crónica en hospedadores inmunodeprimidos, como después de trasplante hepático). Por el contrario, en los pacientes con hepatitis B y C crónicas, así como en los portadores de hepatitis D crónica superpuesta a una hepatitis B crónica, se observa toda la diversidad clinicopatológica de la variedad crónica.

CUADRO 334-1 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio de la hepatitis crónica

TIPO DE HEPATITIS	ESTUDIO(S)	AUTOANTICUERPOS	TRATAMIENTO
Hepatitis B crónica	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, HBV DNA	Poco comunes	IFN-α, PEG IFN-α Fármacos orales: Primera línea: entecavir, tenofovir Segunda línea: lamivudina, adefovir, telbivudina
Hepatitis C crónica	Anti-HCV, HCV RNA	Anti-LKM1[a]	Combinación de PEG IFN-α y ribavirina[b] Fármacos orales de acción directa: sofosbuvir, ledipasvir, velpatasvir paritaprevir reforzado con ritonavir, ombitasvir, dasabuvir elbasvir, grazoprevir daclatasvir, simeprevir
Hepatitis D crónica	Anti-HDV, HDV RNA, HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN-α, PEG IFN-α[c]
Hepatitis autoinmunitaria	ANA[d] (homogéneos), anti-LKM1 (±) hiperglobulinemia	ANA, anti-LKM1 anti-SLA[e]	Prednisona, azatioprina
Por fármacos	—	Raros	Interrupción del fármaco
Criptógena	Todos negativos	Ninguno	Prednisona (?), azatioprina (?)

[a] Anticuerpos contra microsomas hepáticos renales tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria tipo II y algunos casos de hepatitis C). [b] Administrado como combinación triple con PEG IFN y ribavirina. Entre la redacción y la publicación de este capítulo, se aprobaron dos nuevos fármacos para la hepatitis C, simeprevir y sofosbuvir (véase www.hcvguidelines.org). [c] Los estudios clínicos iniciales sugirieron un beneficio con IFN-α; PEG IFN-α es tanto o más efectivo y ya sustituyó al IFN-α estándar. [d] Anticuerpo antinuclear (hepatitis autoinmunitaria tipo I). [e] Anticuerpos contra el antígeno hepático soluble (hepatitis autoinmunitaria tipo III).

HBc, núcleo de hepatitis B (*hepatitis B core*); HBeAg, antígeno de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; HCV, virus de hepatitis C; HDV, virus de hepatitis D; IFN-α, interferón α; IgG, inmunoglobulina G; LKM, microsoma hepatorrenal; PEG IFN-α, interferón α pegilado; SLA, antígeno hepático soluble (*soluble liver antigen*).

CUADRO 334-2 Grados histológicos y estadificación de la hepatitis crónica

	ÍNDICE DE ACTIVIDAD HISTOLÓGICA (HAI)[a]		METAVIR[b]	
CARACTERÍSTICA HISTOLÓGICA	**GRAVEDAD**	**CALIF.**	**GRAVEDAD**	**CALIF.**
Actividad necroinflamatoria (grado)				
Necrosis periportal, que comprende necrosis en sacabocados (PN) o necrosis en puentes (BN)	Ninguna	0	Ninguna	0
	Leve	1	Leve	1
	Leve/moderada	2	Moderada	2
	Moderada	3	Grave	3
	Grave	4		
			Necrosis en puente	Sí
				No
Necrosis intralobulillar — Confluente	• Ninguna	0	Ninguna	0
	• Focal	1	Moderada	1
	• Zona 3 algunos	2	Grave	2
	• Zona 3 la mayor parte	3		
	• Zona 3 + BN pocos	4		
	• Zona 3 + BN múltiples	5		
	• Panacinar/multiacinar	6		
Focal	• Ninguna	0		
	• ≤1 foco/10 × campo	1		
	• 2-4 focos/10 × campo	2		
	• 5-10 focos/10 × campo	3		
	• >10 focos/10 × campo	4		
Inflamación portal	Ninguna	0		
	Leve	1		
	Moderada	2		
	Moderada/intensa	3		
	Intensa	4		
	Total	0-18	A0-A3[c]	
Fibrosis (etapa)				
Ninguna		0	F0	
Fibrosis portal, algunos		1	F1	
Fibrosis portal, la mayoría		2	F1	
Puentes de fibrosis, escasos		3	F2	
Puentes de fibrosis, muchos		4	F3	
Cirrosis incompleta		5	F4	
Cirrosis		6	F4	
	Total	6	4	

[a] Ishak K, Baptista A, Bianchi L. *et al.*: *histologic grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 22:696, 1995.* [b] Bedosa P. Poynar T, Fench METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. Hepatology 24;289, 1996. [c] Grado de necroinflamación: A0, ninguno; A1, leve; A2, moderada; A3, grave.

HEPATITIS B CRÓNICA

La probabilidad de que una hepatitis B aguda se convierta en hepatitis crónica varía con la edad. La infección adquirida al nacer es una hepatitis aguda asintomática, pero la probabilidad de que se transforme en infección crónica es de 90%, en tanto que la infección de un adulto joven y con buena respuesta inmunitaria casi siempre causa una hepatitis aguda con manifestaciones clínicas claras, pero con riesgo de cronicidad de tan sólo 1%. Sin embargo, la mayor parte de los casos de hepatitis B crónica en adultos se da en pacientes que nunca han padecido un episodio con manifestaciones clínicas de hepatitis viral aguda. La dimensión de la lesión hepática (grado) en los pacientes con hepatitis B crónica es variable y fluctúa desde la ausencia de lesión en los portadores asintomáticos hasta un daño leve o incluso grave. Los datos histológicos en los adultos con hepatitis B crónica son importantes para el pronóstico. En un estudio extenso de pacientes con hepatitis B crónica, los investigadores establecieron que la supervivencia a 5 años era de 97% en las personas con hepatitis persistente (hepatitis crónica leve), de 86% en los pacientes con hepatitis crónica activa (hepatitis crónica moderada o grave) y de sólo 55% en quienes presentaban hepatitis crónica activa con cirrosis posnecrótica. La supervivencia a 15 años en este grupo fue de 77, 66 y 40%, respectivamente. Por otra parte, varios estudios más recientes impiden ser tan optimistas respecto del pronóstico de los pacientes con hepatitis crónica leve: más del 25% de los pacientes que antes se clasificaban como portadores de hepatitis crónica persistente degeneró en variedades más graves de hepatitis crónica y cirrosis durante un seguimiento de 1 a 13 años.

En los individuos con hepatitis B crónica, la velocidad de reproducción del virus de hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) es más importante que las características histológicas. Tal y como se describió en el **capítulo 332**, la infección crónica por HBV no siempre se acompaña de antígeno e de hepatitis B en el suero (HBeAg, *hepatitis B e antigen*) y, en general, en el caso de la hepatitis B crónica con HBeAg y sin HBeAg, la concentración de DNA del HBV guarda relación con la lesión hepática y el riesgo de progresión. En la *hepatitis B crónica con HBeAg* se han reconocido dos fases según el grado relativo de reproducción del HBV. La *fase de replicación* relativa se caracteriza por la presencia en el suero de HBeAg y cifras de DNA de HBV $>10^3$ a 10^4 viriones/mL, a veces $>10^9$ viriones/mL; por la presencia de antígenos de nucleocápside detectables dentro de los hepatocitos (sobre todo antígeno central de hepatitis B [HBcAg]; por su alta infectividad y por la lesión hepática que causa. En cambio, la *fase* relativa *sin replicación* se caracteriza por la ausencia del marcador sérico ordinario de la replicación del HBV (HBeAg), la aparición de anticuerpos antiHBe, concentraciones de DNA del HBV por debajo de un umbral cercano a 10^3 viriones/mL, la ausencia de HBcAg intrahepatocítico, por ser poco contagiosa y por la lesión hepática mínima. Durante la fase de replicación, la hepatitis crónica tiende a ser más grave, en tanto que en la fase sin replicación es mínima o leve e incluso algunos pacientes son portadores inactivos de hepatitis B. La probabilidad de que un enfermo con hepatitis B crónica con HBeAg experimente conversión espontánea de la fase de replicación relativa a la fase sin replicación es de casi 10% anual. Sin embargo, las diferencias en la replicación de HBV y la categoría histológica no siempre coinciden. En pacientes con infección crónica por HBV reactiva para HBeAg, sobre todo cuando se adquiere al nacer o en la infancia temprana, como se reconoce a menudo en países asiáticos, es frecuente una dicotomía entre los niveles muy altos de replicación de HBV durante los primeros decenios de vida (cuando la tolerancia a HBV del hospedador es relativamente alta) y niveles insignificantes de lesión hepática. A pesar del carácter relativamente inmediato y en apariencia benigno de la hepatopatía por muchos decenios en esta población, los individuos con infección por HBV adquirida en la infancia son los que al final tienen un mayor riesgo de padecer cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*) **(cap. 78)**. **En el capítulo 332 se muestra un análisis de la patogenia de la lesión hepática en pacientes con hepatitis B crónica.**

La *hepatitis B crónica sin HBeAg* (la infección crónica por HBV con replicación viral activa, DNA del HBV fácilmente identificable pero sin HBeAg [anticuerpos anti-HBe positivos]) es más frecuente que la hepatitis B crónica con HBeAg en los países del Mediterráneo, Europa y Asia (y, de manera correspondiente, de otros genotipos del HBV diferentes al A). Frente a los pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, los sujetos con hepatitis B crónica sin HBeAg tienen concentraciones de DNA del HBV que son varias decenas de unidades menores (no más que 10^5 a 10^6 viriones/mL) que las observadas en el subgrupo positivo para HBeAg. Gran parte de estos casos representa mutaciones prenucleares o del promotor central que se adquieren en una etapa tardía de la evolución natural de la enfermedad (sobre todo de inicio precoz; intervalo de edad de 40 a 55 años, a una edad más avanzada que en la hepatitis B crónica con HBeAg); estas mutaciones impiden la traducción del HBeAg del componente prenuclear del genoma del HBV (mutantes prenucleares) o se caracterizan por el descenso regulado de la transcripción del mRNA prenuclear (mutantes de promotor nuclear; **cap. 332**). Aunque la concentración de DNA del HBV tiende a ser menor que la que se observa en individuos con hepatitis B crónica con HBeAg, los enfermos con hepatitis B crónica sin HBeAg manifiestan una lesión hepática progresiva (complicada por cirrosis y HCC) y experimentan reactivación episódica de la hepatopatía que se refleja en los niveles fluctuantes de la actividad de la aminotransferasa ("exacerbaciones"). La actividad bioquímica e histológica de la infección sin HBeAg tiende a guardar una relación cercana con los grados de replicación

del HBV, a diferencia del caso antes mencionado de los pacientes asiáticos con hepatitis B crónica con HBeAg durante los primeros decenios de su infección por HBV. Las cifras de replicación de HBV son el factor de riesgo más importante para el desarrollo ulterior de cirrosis y HCC en pacientes negativos y positivos para HBeAg (después de los decenios iniciales de infección "relativamente sin replicación"). Si bien los niveles de DNA del HBV son menores y pueden suprimirse con mayor facilidad mediante el tratamiento hasta llegar a niveles no detectables en sujetos sin el antígeno HBe de la hepatitis crónica B (en comparación con sujetos que sí lo tienen), es menos factible en los pacientes negativos para HBeAg lograr respuestas sostenidas que permitan interrumpir el uso de los antivirales (véase adelante). Los portadores inactivos son individuos con antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) circulante, concentración sérica normal de aminotransferasa, HBeAg no identificable y DNA del HBV indetectable o $\leq 10^3$ viriones/mL. Estas características serológicas aparecen no sólo en los portadores inactivos, sino también en enfermos con hepatitis B crónica sin HBeAg durante periodos de inactividad relativa; para distinguir entre ambas es necesario realizar un seguimiento bioquímico y virológico durante muchos meses.

Son muchas *las manifestaciones clínicas* de la hepatitis B crónica y van desde la infección asintomática hasta una enfermedad debilitante que degenera incluso en insuficiencia hepática terminal y letal. Como ya se dijo, el comienzo de la enfermedad en la mayoría de los pacientes suele ser gradual, con las muy contadas excepciones en las que la enfermedad crónica representa el fracaso terapéutico de una hepatitis B aguda evidente en términos clínicos. **En el capítulo 332 se revisan las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio que acompañan la conversión de una hepatitis B aguda en la variedad crónica.**

La *fatiga* es un síntoma frecuente y en los casos más graves o avanzados también lo es la ictericia continua o intermitente. Estos enfermos tienen fases intermitentes de ictericia pronunciada, recrudecimiento del malestar general y la anorexia, así como aumento de la fatiga que recuerdan a la hepatitis aguda; estas exacerbaciones aparecen de manera espontánea y a menudo coinciden con signos de reactivación virológica, aceleran la evolución de la lesión hepática y, si se trata de un sujeto con cirrosis establecida, originan descompensación hepática. En la fase terminal de la hepatitis crónica aparecen complicaciones de la cirrosis, como ascitis, edema, várices gastroesofágicas hemorrágicas, encefalopatía hepática, coagulopatía o hiperesplenismo. En ocasiones son estas complicaciones las que llevan al paciente a buscar atención médica por primera vez. Las complicaciones extrahepáticas de la hepatitis B crónica, similares a las que se observan durante la fase prodrómica de la hepatitis B aguda, se asocian al depósito de complejos inmunitarios circulantes formados por antígenos del virus B y sus anticuerpos correspondientes. Estas alteraciones comprenden artralgias y artritis, que son frecuentes y menos a menudo lesiones purpúreas cutáneas (vasculitis leucocitoclástica), glomerulonefritis por complejos inmunitarios y vasculitis generalizada (poliarteritis nodosa) **(caps. 332 y 356)**.

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis B crónica no permiten distinguir bien entre las variedades histológicas más peligrosas y las menos graves. En la variedad B crónica, el aumento de las aminotransferasas suele ser moderado, pero a veces oscila entre 100 y 1 000 U. Lo mismo que en la hepatitis B aguda, la alanino aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*) suele aumentar más que la aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*); sin embargo, una vez que se ha establecido la cirrosis, la AST tiende a superar a la ALT. La actividad de la fosfatasa alcalina suele ser normal o tiene un incremento insignificante. En los casos graves se detecta un aumento moderado de la bilirrubina sérica [51.3 a 171 μmol/L (3 a 10 mg/100 mL)]. En los pacientes graves o en fase terminal, hay hipoalbuminemia y prolongación del tiempo de protrombina. Al contrario de lo que sucede en la hepatitis autoinmunitaria, en la hepatitis B crónica es característica la ausencia de hiperglobulinemia y autoanticuerpos circulantes identificables. **En el capítulo 332 se describen con detalle los marcadores virales de la infección crónica por el HBV.**

TRATAMIENTO

Hepatitis B crónica

Si bien es más probable que la hepatitis B avance a cirrosis cuando es grave que cuando es leve o moderada, todas las variedades de hepatitis B crónica pueden ser progresivas, sobre todo en individuos con replicación activa del HBV. Además, en poblaciones de enfermos de hepatitis B crónica que están en peligro de presentar carcinoma hepatocelular **(cap. 78)**, el riesgo alcanza su nivel máximo en los que tienen replicación ininterrumpida y de alta intensidad del HBV y es menor en personas que tenían en un principio DNA del HBV en cifras altas y que disminuyeron en forma espontánea con el paso del tiempo. Por tanto, el tratamiento de la hepatitis B crónica se centra en contener el nivel de replicación del virus. Aunque los estudios clínicos tienden a centrarse en los puntos de valoración clínica logrados entre 1 o 2 años (p. ej., supresión del DNA de HBV a cifras indetectables, ausencia de HBeAg/HBsAg, mejoría en los aspectos histológicos, normalización de las concentraciones de ALT), estas mejoras a corto plazo se traducen en reducción en el riesgo de progresión clínica, descompensación hepática, HCC, trasplante hepático y muerte; se han documentado regresión de la cirrosis y de las várices esofágicas con la supresión farmacológica a largo plazo de la replicación de HBV. Además, se ha demostrado el restablecimiento de la función de los linfocitos T específicos contra HBV después de la supresión exitosa de la replicación de HBV con tratamiento antiviral. Hasta la fecha se han autorizado cinco fármacos para tratar la hepatitis B crónica: el interferón (INF) α inyectable; el interferón pegilado [IFN de acción prolongada unido a polietilenglicol (PEG), conocido como PEG IFN]; y los fármacos orales lamivudina, adefovir dipivoxilo, entecavir, telbivudina, tenofovir y fumarato de disoproxilo (TDF).

El tratamiento antiviral de la hepatitis B evoluciona en forma rápida desde mediados de la década de 1990, lo mismo que la sensibilidad de las pruebas para DNA del HBV. Cuando se investigaron el IFN y la lamivudina en estudios clínicos, se midió el DNA del HBV por medio del análisis de hibridación insensible con umbrales de detección de 10^5 a 10^6 viriones/mL; cuando se analizaron en estudios clínicos el adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir y PEG IFN, se midió el DNA del HBV por medio del análisis de amplificación sensible (reacción en cadena de la polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*]) con umbrales de detección de 10^2 a 10^3 viriones/mL. Es útil reconocer estas diferencias cuando se comparan los resultados de los estudios clínicos que establecieron la eficacia de estos tipos de tratamiento (descritos más adelante en orden cronológico de publicación de estos estudios de eficacia).

INTERFERÓN

El IFN-α fue el primer fármaco aprobado (1992) para la *hepatitis B crónica*. El interferón ordinario ya no se utiliza para tratar la hepatitis B, pero tiene importancia histórica porque generó conocimientos importantes sobre el tratamiento antiviral en general. En los adultos con buena respuesta inmunitaria que tienen hepatitis B crónica con HBeAg (que tiende a acompañarse de una concentración alta de DNA del HBV [$>10^5$ a 10^6 viriones/mL] y datos histológicos de hepatitis crónica en la biopsia hepática), un esquema de IFN por vía subcutánea durante 16 semanas en una dosis diaria de 5 millones de U o de 10 millones de U tres veces por semana, logra un descenso del HBeAg y del DNA del HBV identificable por medio de hibridación (es decir, una reducción a valores $<10^5$ a 10^6 viriones/mL) en cerca del 30% de los pacientes con una mejoría concomitante en los datos histológicos hepáticos. Se observa seroconversión del HBeAg a anti-HBe en casi el 20% y en los primeros estudios el HBsAg desaparecía en alrededor del 8% de los enfermos. Los buenos resultados con el interferón y la seroconversión a menudo se acompañan de un aumento repentino de la actividad de aminotransferasa similar al que se observa en la hepatitis aguda; se dice que la causa es que se estimula a los linfocitos T citolíticos para que fagociten los hepatocitos infectados por HBV. Después de un tratamiento exitoso, rara vez hay recaídas (1 o 2%). La posibilidad de reaccionar al IFN es mayor en los individuos con una menor concentración de DNA del HBV y aumento considerable de ALT. Si bien los niños reaccionan igual que los adultos, la administración de IFN en niños muy pequeños infectados al nacer se acompañan de resultados poco satisfactorios. Asimismo, el tratamiento con IFN no ha sido eficaz en sujetos inmunodeprimidos, en asiáticos con incremento mínimo o leve de ALT o en individuos con hepatitis B crónica descompensada (en quienes este tratamiento incluso puede ser nocivo porque algunas veces desencadena descompensación y se acompaña de efectos adversos graves). En los individuos en quienes desaparece el antígeno HBe durante el tratamiento, el seguimiento a largo plazo ha demostrado que 80% termina por perder el antígeno de superficie (HBsAg), es decir, todos los marcadores serológicos de infección y su ALT se normaliza en un lapso de 9 años después del tratamiento. Además, entre los que mejoran con el interferón se ha corroborado una supervivencia más prolongada sin complicaciones, así como una menor frecuencia de carcinoma hepatocelular, lo que refuerza la conclusión de que el tratamiento con interferón mejora la evolución natural de la hepatitis B crónica.

Los primeros estudios del tratamiento breve con IFN en pacientes con *hepatitis B crónica sin* HBeAg fueron decepcionantes; detenían la

replicación del HBV de manera transitoria durante el tratamiento, pero nunca generaban respuestas antivirales sostenidas. Sin embargo, en los estudios siguientes con IFN en sujetos con hepatitis crónica B sin HBeAg, se ha señalado que ciclos más duraderos, incluso de 1½ años, produjeron remisiones sostenidas corroboradas que duraron varios años, con supresión del DNA del HBV y actividad de aminotransferasa en cerca del 20%.

Las complicaciones del tratamiento con IFN consisten en un cuadro pseudogripal generalizado; supresión de médula ósea; inestabilidad emocional (irritabilidad, depresión, ansiedad); reacciones autoinmunitarias (en particular tiroiditis autoinmunitaria) y diversos efectos secundarios como alopecia, exantema, diarrea e insensibilidad y hormigueo de las extremidades. Con la posible excepción de la tiroiditis autoinmunitaria, todos estos efectos secundarios son reversibles cuando se disminuye la dosis o se interrumpe el tratamiento.

Si bien el IFN dejó de ser competitivo frente a la nueva generación de antivirales, representó el primer fármaco antiviral con que se obtuvieron buenos resultados y sentó una norma contra la cual se pueden valorar fármacos nuevos, en aspectos como la obtención de respuestas virológicas, serológicas, bioquímicas e histológicas duraderas, consolidación del beneficio virológico y bioquímico en los años siguientes al tratamiento y mejoría en la evolución natural de la hepatitis B crónica. El IFN ordinario ha sido sustituido por PEG IFN de acción prolongada (véase adelante) y las personas que no responden al IFN son tratadas con algunos de los nuevos análogos nucleosídicos orales.

LAMIVUDINA

La lamivudina, un didesoxinucleósido, constituyó el primero de los análogos nucleosídicos en ser aprobado en Estados Unidos (en 1998) para el tratamiento de la hepatitis B; inhibe la actividad de la transcriptasa inversa de VIH y de HBV y es un fármaco eficaz y potente en sujetos con hepatitis B crónica. Si bien fármacos nuevos y más potentes la han sustituido, la lamivudina todavía se utiliza en regiones del mundo donde aún no se aprueban los fármacos más recientes o son muy costosos. En estudios clínicos realizados en pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, el tratamiento con 100 mg diarios de lamivudina durante 48 a 52 semanas suprimió el DNA del HBV en una mediana de casi 5.5 $\log_{10}$ réplicas/mL y logró concentraciones no identificables, según se determinó por medio de análisis de amplificación de PCR, en cerca del 40% de los casos. El tratamiento redujo el HBeAg en 32-33% de los casos; la seroconversión del HBeAg (es decir, la conversión de positivo para HBeAg a positivo para anti-HBe) en 16-21%; normalización de la ALT en 40-75%; mejora en las características histológicas en 50-60% de los casos; retraso en la aparición de fibrosis en 20-30% y prevención del avance hacia cirrosis. Se observan respuestas del HBeAg aun en subgrupos que muestran resistencia a IFN (p. ej., aquellos con concentraciones altas de DNA del HBV) o que no respondieron con anterioridad al mismo. De la misma manera que para el tratamiento de la hepatitis B crónica con IFN, los individuos con una actividad de ALT casi normal no tienden a experimentar respuestas del HBeAg (pese a la supresión del DNA del HBV) y aquellos con concentraciones de ALT cinco veces mayores que el límite superior normal pueden esperar tasas de seroconversión del HBeAg a 1 año de 50-60%. En general, la seroconversión del HBeAg se restringe a pacientes que logran la supresión del DNA del HBV a $<10^4$ copias/mL (equivalentes a casi 10^3 viriones/mL). Las respuestas de HBeAg inducidas por lamivudina se acompañan de una tasa de seroconversión de HBsAg posterior al tratamiento similar a la obtenida después de respuestas de HBeAg con IFN. Entre los pacientes occidentales que tienen respuestas de HBeAg durante un curso terapéutico de 1 año y en los que la respuesta se sostiene 4 a 6 meses después del final del tratamiento, la respuesta es duradera en la mayor parte de los casos (>80%); por tanto, el logro de una respuesta de HBeAg representa un punto viable para detener el tratamiento. Hay informes de menor durabilidad en pacientes asiáticos; por tanto, para apoyar la durabilidad de las respuestas de HBeAg, los enfermos deben recibir un ciclo terapéutico de consolidación ≥ 6 meses en países occidentales y ≥ 1 año en pacientes asiáticos después de la seroconversión de HBeAg (véanse más adelante las guías de tratamiento). Es necesario mantener una vigilancia estricta después del tratamiento para identificar pronto la reactivación de HBV y reanudar el tratamiento. Cuando el HBeAg no se modifica con la lamivudina, la tendencia actual es continuar el tratamiento hasta que ocurra una respuesta del HBeAg, pero algunas veces se necesita un tratamiento prolongado para suprimir la replicación del HBV y, a su vez, limitar la lesión hepática; la seroconversión del HBeAg aumenta hasta 50% después de 5 años de tratamiento. El restablecimiento histológico persiste con el tratamiento después del primer año; tras un esquema acumulado de 3 años de tratamiento con lamivudina, la actividad necroinflamatoria disminuye en la mayoría de los pacientes y se ha demostrado que incluso la cirrosis retrocede a etapas precirróticas hasta en 75% de los casos.

Durante el primer año de tratamiento con lamivudina, la reducción del HBsAg ha sido mínima y esta observación se considera como una ventaja del IFN frente a la lamivudina; sin embargo, al comparar en forma directa el IFN ordinario y la monoterapia con lamivudina, se observó que la reducción de HBsAg era poco frecuente en ambos grupos. Los estudios en los que se administró lamivudina e IFN combinados no mostraron ninguna ventaja del tratamiento combinado frente a la monoterapia con lamivudina ni en los enfermos que nunca habían recibido tratamiento ni en los que antes no habían respondido al IFN.

En pacientes con *hepatitis B crónica* sin HBeAg, es decir, con mutaciones prenucleares y de promotor nuclear del HBV, el tratamiento con lamivudina durante 1 año suprime el DNA del HBV y normaliza la ALT en 75% de los pacientes y provoca recuperación histológica en 66% de los casos. Se ha demostrado que el tratamiento suprime la cantidad de DNA del HBV aproximadamente 4.5 $\log_{10}$ copias/mL (los niveles iniciales de DNA del HBV son menores que en sujetos que tienen hepatitis B con HBeAg) y que la disminuye a niveles no detectables en cerca de 70% de los casos, de acuerdo con los resultados obtenidos en los análisis sensibles de amplificación con PCR. Si en el comienzo no tienen HBeAg, los pacientes con hepatitis B crónica (negativos para HBeAg) no pueden alcanzar una respuesta de HBeAg, que constituye el momento idóneo para interrumpir el tratamiento en los pacientes que sí tienen HBeAg; de manera casi invariable, la regla es que cuando se interrumpe el tratamiento se reactiva el trastorno. Por tanto, estos pacientes necesitan tratamiento de largo plazo; en años sucesivos aumenta la proporción en que hay supresión de DNA del HBV y ALT normal.

Los efectos secundarios de tipo clínico y de laboratorio que genera la lamivudina son insignificantes, casi idénticos a los observados en quienes reciben placebo. Aun así, es necesario reducir las dosis de dicho fármaco en personas que muestran disminución de la depuración de creatinina. Durante la administración de dicho fármaco, 25% de los pacientes exhibe incremento transitorio de la ALT similar al que se observa durante la administración de IFN y durante las seroconversiones espontáneas del HBeAg a anti-HBe. Estos aumentos de ALT quizá son consecuencia de la reactivación de los linfocitos T citolíticos cuando se suprime la replicación del HBV. Sin embargo, se observan aumentos similares de esta enzima con frecuencia idéntica en quienes reciben placebo, pero los incrementos de ALT que acompañan a la seroconversión del HBeAg se limitan sólo a los sujetos que reciben lamivudina. Cuando se interrumpe la lamivudina 1 año después de utilizarla, entre 20 y 30% de los pacientes muestra aumentos de dos o tres tantos de ALT, lo cual representa una renovación de la lesión del hepatocito a medida que el HBV se replica de nuevo. Si bien estas exacerbaciones después del tratamiento casi siempre son transitorias y leves, se han observado exacerbaciones pronunciadas en unos cuantos casos, sobre todo en cirróticos, lo que obliga al seguimiento clínico y virológico minucioso y constante después de interrumpir el tratamiento. Varios expertos opinan que no se debe interrumpir el tratamiento en los cirróticos porque las exacerbaciones resultantes pueden desencadenar una descompensación.

La monoterapia con lamivudina a largo plazo, se acompaña de mutaciones de metionina a valina (M204V) o de metionina a isoleucina (M204I), principalmente en el aminoácido 204 del motivo tirosina-metionina-aspartato-aspartato (YMDD) de la DNA polimerasa del HBV, de manera análoga a las mutaciones que ocurren en los pacientes con VIH que reciben este fármaco. Durante 1 año de tratamiento, entre 15 y 30% de los enfermos muestra estas mutaciones de YMDD; la frecuencia aumenta con cada año de tratamiento y alcanza 70% en el quinto año. Al final, las personas con mutantes YMDD experimentan degradación de las respuestas clínicas, bioquímicas e histológicas; por tanto, si el tratamiento se inicia con un solo fármaco como la lamivudina, la aparición de resistencia a ella (que se manifiesta en términos clínicos por el hecho de que los niveles suprimidos de DNA del HBV y de ALT vuelven a ser lo que eran antes del tratamiento) se trata con la adición de otro antiviral al que las variantes de YMDD sean sensibles (como adefovir, tenofovir; véase adelante).

En la actualidad, si bien la lamivudina es muy segura y aún se utiliza en forma generalizada en otras partes del mundo, en Estados Unidos y Europa se sustituyó por antivirales más potentes que tienen mejores

características de resistencia (véase más adelante); ya no se recomienda como tratamiento de primera línea. No obstante, como primer antiviral oral eficaz contra la hepatitis B, la lamivudina ha demostrado que los inhibidores de la polimerasa producen beneficios virológico, serológico, bioquímico e histológico. Además, está demostrado que la lamivudina es eficaz en el tratamiento de los pacientes con hepatitis B descompensada (en quienes está contraindicado el IFN), en algunos de los cuales mejora la descompensación. Asimismo, en individuos cirróticos o con fibrosis avanzada, se ha comprobado que la lamivudina logra disminuir el riesgo de progresión hacia descompensación hepática y, en cierto grado, el riesgo de carcinoma hepatocelular. En los 5 años siguientes a la introducción en Estados Unidos del tratamiento con lamivudina para hepatitis B, la referencia de pacientes con hepatopatía terminal relacionada con HBV para trasplante hepático se redujo cerca del 30%, lo que respalda aún más el efecto beneficioso del tratamiento antiviral en la evolución natural de la hepatitis B crónica.

La administración de lamivudina sola provoca de manera invariable la aparición rápida de variantes de YMDD en los pacientes con infección por VIH, por lo cual habrá que buscar en todo sujeto con hepatitis B crónica anticuerpos contra VIH antes del tratamiento; si se identifica esta infección, está contraindicado administrar la lamivudina sola en la dosis diaria de 100 mg que se usa contra el HBV. Estos pacientes deben recibir tratamiento contra VIH y HBV, con un régimen farmacológico contra VIH que incluya como mínimo dos fármacos activos contra HBV o que se complemente con ellos; el tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*) suele incluir dos fármacos con actividad contra HBV (como tenofovir y emtricitabina), pero si la lamivudina es parte del régimen, la dosis diaria es de 300 mg **(cap. 197)**. No se ha definido la inocuidad de la lamivudina durante el embarazo; sin embargo, no es teratógena en roedores y se ha administrado de manera segura en embarazadas con infección por VIH y también por HBV. La administración de lamivudina en los últimos meses del embarazo a mujeres con una gran carga de virus de hepatitis B en la sangre (≥10^8 IU/mL) disminuye la posibilidad de transmitir la hepatitis B en la etapa perinatal.

ADEFOVIR DIPIVOXILO

Con una dosis diaria de 10 mg del análogo nucleotídico acíclico adefovir dipivoxilo, que es el profármaco del adefovir, disminuye el DNA del HBV en cerca de 3.5 a 4 $\log_{10}$ copias/mL y tiene la misma eficacia en el tratamiento de sujetos que no recibieron el fármaco y en los que no mejoran con IFN. En la hepatitis B crónica positiva para HBeAg, se demostró que un ciclo de adefovir dipivoxilo de 48 semanas produjo mejoría histológica (y disminuyó la progresión de la fibrosis) y normalización de ALT en poco más de la mitad de los pacientes; seroconversión de HBeAg en 12%; desaparición de HBeAg en 23% y supresión del DNA del HBV hasta un nivel no detectable en 13 a 21% de los sujetos, de acuerdo con los resultados de la PCR. A semejanza de lo observado con IFN y lamivudina, hay mayor posibilidad de que con el adefovir dipivoxilo se alcance una respuesta de HBeAg en sujetos con un nivel inicial alto de ALT; en sujetos tratados con adefovir con nivel de ALT >5 veces el límite superior de lo normal y se produjeron seroconversiones de HBeAg en 25% de los casos. La durabilidad de las respuestas de HBeAg inducidas por adefovir es alta (91% en un estudio); por tanto, es posible confiar en que la respuesta de HBeAg es el momento idóneo para interrumpir el tratamiento con adefovir, después de un periodo de tratamiento de consolidación, como se señaló antes. Si bien son escasos los datos sobre el efecto del tratamiento que rebasa el primer año, las respuestas bioquímicas, serológicas y virológicas mejoran de manera progresiva con la continuación del tratamiento.

En personas con *hepatitis B crónica* sin HBeAg, 48 semanas de administración de 10 mg de adefovir dipivoxilo/día produjeron mejoría histológica en 66% de los enfermos, normalización de ALT en 75% y supresión de los niveles de DNA hasta no ser detectados por medio de PCR en 50 y 66% de los casos. Como ocurrió con la lamivudina, ante la imposibilidad de obtener en este grupo respuestas del HBeAg (momento para interrumpir el tratamiento), cuando se interrumpe la administración de adefovir la infección se reactiva, por lo que es necesario prolongar el tratamiento por tiempo indefinido. Después del primer año, el tratamiento consolida los logros obtenidos durante este lapso; después de 5 años de tratamiento se ha observado mejoría en la inflamación hepática y la resolución de la fibrosis en 75% de los casos; la concentración de ALT fue normal en 70% y no se detectó DNA del HBV en casi el 70%. En un estudio, la interrupción de adefovir después de 5 años fue seguida por la supresión sostenida del DNA de HBV y la ALT, pero la mayoría de los pacientes negativos para HBeAg se trata por tiempo indefinido, a menos que se logre la pérdida de HBsAg, aunque esto es muy raro.

El adefovir contiene un enlazador acíclico flexible en lugar del anillo L-nucleósido de la lamivudina y así se evita el bloqueo estérico que originan los aminoácidos mutados. Además, la estructura molecular del adefovir fosforilado es muy similar a la de su sustrato natural; por tanto, las mutaciones para el adefovir también afectarían la unión del sustrato natural, el dATP. Al parecer, éstas son algunas de las razones por las que es menos probable la resistencia al adefovir dipivoxilo que a la lamivudina; durante 1 año de tratamiento en un estudio clínico no se observó resistencia. Sin embargo, en años siguientes comenzó a surgir resistencia al adefovir [asparagina a treonina en el aminoácido 236 (N236T) y alanina a valina o treonina en el aminoácido 181 (A181V/T), sobre todo], situación que se observó en 2.5% de los pacientes después de 2 años, pero en 29% después de 5 años de tratamiento (informado en pacientes sin HBeAg). En individuos infectados en forma simultánea por HBV y VIH y que tienen un recuento normal de linfocitos T CD4+, el adefovir dipivoxilo es eficaz para suprimir de manera sorprendente el HBV (5 $\log_{10}$ en un estudio). Además, es eficaz en HBV por mutantes YMDD resistente a lamivudina y puede administrarse cuando surjan dichas variantes inducidas por lamivudina. Cuando aparece la resistencia a lamivudina, es mejor agregar adefovir (se conserva la lamivudina para prevenir la aparición de resistencia al adefovir) en lugar de sustituirla por adefovir. Casi siempre, los sujetos con HBV por mutantes contra adefovir reaccionan a la lamivudina (o fármacos más recientes como entecavir, véase adelante). Cuando se estudió el adefovir para tratar la infección por VIH, se necesitaron dosis de 60 a 120 mg para suprimir dicho virus, las cuales tuvieron efectos renales tóxicos. Incluso con dosis de 30 mg/día, en 10% de los pacientes se observan incrementos de creatinina de 44 μmol/L (0.5 mg/100 mL); sin embargo, con la dosis de 10 mg, eficaz contra HBV, rara vez aparecen estos aumentos. En caso de que sí surjan efectos tóxicos en riñones, pocas veces lo hacen antes de los 6 a 8 meses de tratamiento. A pesar de que la lesión tubular renal es un posible efecto secundario infrecuente y que se recomienda la medición seriada de creatinina durante la farmacoterapia, el índice terapéutico del adefovir dipivoxilo es alto y los efectos tóxicos renales observados en estudios clínicos con dosis mayores fueron reversibles. En sujetos con nefropatía subyacente, habrá que disminuir la frecuencia de administración del adefovir dipivoxilo a cada 48 h si la depuración de creatinina es de 30 a 49 mL/min; a cada 72 h si es de 10 a 29 mL/min y a una vez por semana, después de diálisis, en sujetos sometidos a hemodiálisis. El adefovir dipivoxilo es un fármaco que se tolera muy bien y los aumentos de ALT durante el tratamiento y después de interrumpirlo son similares a los observados y descritos antes en el renglón de estudios clínicos de la lamivudina. Una ventaja del adefovir es su perfil de resistencia relativamente favorable; sin embargo, no tiene la misma potencia que otros fármacos aprobados, no suprime DNA del HBV con la misma rapidez o uniformidad como lo hacen los demás, es el que tiene menor posibilidad de producir seroconversión de HBeAg y en 20 a 50% de los pacientes no se logra la reducción de 2 $\log_{10}$ de DNA del HBV ("pacientes que no responden de manera primaria"). Por estas razones, ya no se recomienda como tratamiento de primera línea el adefovir, que ha sido sustituido en individuos que no recibieron antes lamivudina y en quienes son resistentes a ella, por el tenofovir, el análogo nucleotídico más potente y con menor posibilidad de generar resistencia (véase más adelante).

INTERFERÓN PEGILADO

Después de que se demostró la eficacia del PEG IFN de acción prolongada en el tratamiento de la hepatitis C (véase adelante), este fármaco, de uso más cómodo, se estudió en el tratamiento de la hepatitis B crónica. La administración de PEG IFN una vez por semana es más eficaz que la administración más frecuente del IFN ordinario y se han realizado algunos estudios a gran escala en que se compararon PEG IFN y análogos nucleosídicos orales en individuos con hepatitis B crónica positivos para HBeAg y negativos para HBeAg.

En sujetos con hepatitis B crónica HBeAg-positivos, se realizaron dos estudios a gran escala. Uno valoró la administración de PEG IFN-α 2b (100 μg cada semana por 32 semanas para seguir con 50 μg a la semana por otras 20 semanas hasta completar 52 semanas, con un grupo de comparación de PGE IFN con lamivudina VO) en 307 sujetos. El otro consistió en la administración de PEG IFN α-2a (180 μg cada semana por 48 semanas) en 814 enfermos en su mayor parte asiáticos, de los cuales

75% tuvo ALT ≥2 × el límite superior de lo normal, con grupos de comparación de lamivudina como fármaco único y una combinación de PEG IFN más lamivudina. Al finalizar el tratamiento (48 a 52 semanas), en los grupos en que se usó sólo PEG IFN, se produjo desaparición de HBeAg en cerca del 30% de los casos; hubo seroconversión de HBeAg en 22 a 27%; no se pudo detectar DNA del HBV (<400 copias/mL, con PCR) en 10 a 25%; cifras normales de ALT en 34 a 39% y una media de disminución en DNA del HBV de 2 $\log_{10}$ copias/mL (PEG IFN α-2b) a 4.5 $\log_{10}$ copias/mL (PEG IFN α-2a). Seis meses después de concluir el tratamiento con PEG IFN en estos estudios, se observó reducción del HBeAg en cerca del 35%, seroconversión del HBeAg en alrededor del 30%, DNA del HBV no identificable en 7 a 14%, ALT normal en 32-41% y reducción media del DNA del HBV de 2 a 2.4 $\log_{10}$ copias/mL. Si bien la combinación de PEG IFN y lamivudina fue superior al final del tratamiento en una o más variables serológicas virológicas o bioquímicas, ni el grupo que recibió la combinación de fármacos (en ambos estudios) ni el grupo de pacientes que recibió sólo lamivudina (en el estudio de PEG IFN α-2a) mostró algún beneficio frente a los grupos que recibieron monoterapia con PEG IFN 6 meses después del tratamiento. Asimismo, ocurrió seroconversión para HBsAg en 3 a 7% de los enfermos que recibieron PEG IFN (con o sin lamivudina); algunas de estas seroconversiones se identificaron hacia el final del tratamiento, pero muchas se observaron durante el periodo de seguimiento después del tratamiento. La probabilidad de que desaparezca HBeAg en pacientes positivos para HBeAg tratados con PEG IFN tiene que ver con el genotipo HBV A >B >C >D (mostrado para PGE IFN α-2b, pero no para α-2a). En el año 2005 se aprobó en Estados Unidos el uso de PEG IFN-α 2a para la hepatitis B; no se aprobó el uso de PEG IFN-α 2b para hepatitis B, aunque se utiliza en otros países.

Algunas autoridades en la materia, con base en los resultados anteriores, concluyeron que la administración de PEG IFN solo debía ser el tratamiento más indicado de primera línea en la hepatitis B crónica HBeAg-positiva; sin embargo, se ha puesto en duda dicha conclusión. A pesar de que un ciclo finito de 12 meses con PEG IFN produjo una cifra de respuesta sostenida (6 meses después del tratamiento) mayor que la alcanzada con un nucleósido oral/análogo nucleotídico, la comparación tiene un factor de confusión por el hecho de que los fármacos orales no se interrumpieron al final del primer año. Más bien, administrados por VO y sin efectos secundarios, los fármacos orales se extienden de modo indefinido o hasta que aparece una respuesta en HBeAg. La tasa de respuestas del HBeAg después de 2 años de recibir por VO el análogo nucleosídico es por lo menos tan alta y quizá mayor que la que se alcanza con PEG IFN después de un año; un factor a favor de los fármacos orales es que no se necesitan inyecciones y tampoco hay efectos secundarios difíciles de tolerar; por otra parte, los costos médicos directos e indirectos y las incomodidades son menores. Las respuestas del HBsAg con la administración de PEG IFN aparecen en una proporción tan pequeña de pacientes que es cuestionable someter a todos los enfermos a la administración de PEG IFN por el beneficio mínimo de las respuestas de HBsAg durante el tratamiento o inmediatamente después de realizado en esa minoría minúscula. Además, las respuestas del HBsAg aparecen en una proporción similar de individuos tratados con los análogos nucleosídicos/nucleotídicos de generaciones originales en los años que *siguen* al tratamiento y con los nuevos análogos nucleosídicos más potentes, la frecuencia de la desaparición del HBsAg en el primer año de tratamiento es igual a la obtenida con PEG IFN y es rebasada durante el segundo año (véase adelante). Por supuesto, la resistencia no es un problema durante el tratamiento con PEG IFN, pero el riesgo de que aparezca es mucho menor con los fármacos nuevos (≤1% incluso de 3 a 6 años en pacientes que no habían recibido tratamiento, en los que recibieron entecavir y en los tratados con tenofovir; véase adelante). Por último, el nivel de inhibición del DNA del HBV que se puede lograr con los fármacos nuevos e incluso con la lamivudina, rebasa al que se podía alcanzar con PEG IFN en algunos casos, en varios órdenes de magnitud.

En la hepatitis B crónica sin HBeAg, los datos de un estudio con PEG IFN α-2a (180 μg a la semana durante 8 semanas frente a los grupos de comparación de lamivudina como fármaco único y también el tratamiento combinado) en 564 pacientes, indicó que la administración de PEG IFN solo, al final del tratamiento produjo supresión de DNA del HBV en una media de 4.1 $\log_{10}$ copias/mL, DNA del HBV no detectable (<400 copias/mL según PCR) en 63%; ALT normal en 38% y desaparición de HBsAg en 4% de los casos. Si bien la lamivudina sola y la combinación de ella con PEG IFN fueron superiores al PEG IFN al final del tratamiento, no se advirtió una ventaja evidente de la lamivudina sola o en combinación, en relación con PEG IFN como monoterapia 6 meses después del tratamiento (supresión de DNA del HBV en una media de 2.3 $\log_{10}$ copias/mL, DNA del HBV no detectable en 19% y ALT normal en 59% de los casos). En los sujetos que participaron en este estudio vigilados incluso durante 5 años, entre el 66% vigilado que había recibido en un principio PEG IFN, 17% conservó la supresión de DNA del HBV a <400 copias/mL, pero sólo en 22% de ese grupo la ALT permaneció normal; la desaparición de HBsAg aumentó poco a poco hasta llegar a 12%. En el 50% vigilado que había sido tratado en un principio con lamivudina sola, DNA del HBV permaneció <400 copias/mL en 7% y ALT fue normal en 16%; para el quinto año, 3.5% mostró desaparición de HBsAg. Tal como ocurrió con el tratamiento de IFN ordinario en individuos sin HBeAg, mucho después de haber recibido PEG IFN, si bien un pequeño subgrupo conservó sus respuestas, la proporción que obtuvo un beneficio fue muy baja, lo que planteó dudas en cuanto a la utilidad relativa de un periodo finito con PEG IFN en comparación con un ciclo más largo con un análogo nucleosídico oral potente y de poca resistencia en estos pacientes. Además, no se ha confirmado el valor del PEG IFN para la hepatitis B crónica negativa para HBeAg. En el único estudio clínico controlado de PEG IFN para hepatitis B crónica sin HBeAg, se comparó el régimen para hepatitis C de PEG IFN más ribavirina con PEG IFN en monoterapia. En este estudio, la supresión del DNA de HBV (<400 copias/mL) sólo ocurrió en 7.5% de los dos grupos combinados y ningún sujeto del estudio perdió el HBsAg.

En pacientes tratados con PEG IFN, las respuestas de HBeAg y HBsAg se relacionan con el genotipo CC de *IL28B*, el genotipo favorable identificado en estudios de PEG IFN para la hepatitis C crónica. Además, se demostró que la reducción cuantitativa de HBsAg se relaciona y es predictiva de la respuesta a PEG IFN en la hepatitis B crónica. Si las cifras de HBsAg no descienden en las primeras 12 a 24 semanas o no llegan a <20 000 viriones/mL para la semana 24, es improbable que el tratamiento con PEG IFN sea efectivo y debe interrumpirse. Son de interés observaciones similares en los niveles de HbsAg en pacientes tratados con fármacos orales, pero de relevancia clínica limitada, dado que es muy elevada la probabilidad de respuestas virológicas durante tal tratamiento.

ENTECAVIR

Es un inhibidor de polimerasa análogo de la ciclopentilo guanosina (aprobada en 2005), de administración VO, al parecer es el más potente de todos los antivirales contra HBV y comparte con la lamivudina la característica de ser muy bien tolerado. En un estudio de 709 sujetos, en individuos HBeAg-positivos se comparó la ingestión diaria de 0.5 mg de entecavir con la de 100 mg de lamivudina, al día. A las 48 semanas se observó que el entecavir era superior a la lamivudina en lo que se refiere a supresión de DNA del HBV (en una media de 6.9 en comparación con 5.5 $\log_{10}$ copias/mL), porcentaje de DNA del HBV no detectable (<300 copias/mL según PCR), 67 en comparación con 36%; a la mejoría histológica (mejoría en la puntuación de HAI necroinflamatoria ≥2 puntos), 72 frente a 62% y ALT normal (68 frente a 60%). Con los dos tratamientos, el porcentaje de desaparición de HBeAg fue casi idéntico (22 frente a 20%) y también de seroconversión (21 frente a 18%). En sujetos tratados con entecavir durante 96 semanas, el DNA del HBV fue indetectable de manera acumulada en 80% de ellos (frente a 39% con lamivudina) y se produjeron seroconversiones de HBeAg en 31% de los pacientes (frente a 26% con lamivudina). Después de 3 a 6 años de entecavir, se han observado seroconversiones de HBeAg de 39 a 44% y desaparición de HBsAg en 5 a 6%. De manera semejante, en un estudio con 638 sujetos, incluidos pacientes sin HBeAg, en la semana 48 con ingestión diaria de 0.5 mg de entecavir los resultados fueron mejores que los obtenidos con 100 mg de lamivudina al día en lo que se refiere a supresión de DNA del HBV (media de 5.0 en comparación con 4.5 $\log_{10}$ copias/mL) y al porcentaje con DNA del HBV detectable (90 frente a 72%); mejoría histológica (70 frente a 61%) y ALT normal (78 frente a 71%). En pacientes que no habían sido tratados, en los que habían recibido entecavir durante 96 semanas de tratamiento no se observaron mutaciones propias de la resistencia y en una cohorte de sujetos tratados incluso durante 5 años, apareció resistencia en 1.2% de los casos. Las seroconversiones de HbeAg inducidas con entecavir son tan duraderas como las obtenidas con otros antivirales. Su gran predisposición a no generar resistencia, junto con su gran potencia, hacen del entecavir un fármaco de primera línea para sujetos con hepatitis B crónica.

El entecavir también es eficaz contra las infecciones por HBV resistente a lamivudina. En un estudio de 286 sujetos resistentes a este últi-

mo fármaco, el entecavir en una dosis diaria alta de 1 mg, fue mejor que la lamivudina, de acuerdo con las mediciones en la semana 48, en lo que se refiere a lograr la supresión de DNA del HBV (con una media de 5.1 en comparación con 0.48 log_{10} copias/mL); la imposibilidad de detectar DNA del HBV (72% frente a 19%); y la ALT normal (61%, frente a 15%); en la desaparición de HBeAg (10% en comparación con 3%) y en la seroconversión de HBeAg (8% en comparación con 3%). Sin embargo, en esta población de pacientes que habían recibido lamivudina, a las 48 semanas apareció resistencia al entecavir en 7% de los enfermos. Para que surja la resistencia al fármaco se necesita una mutación de YMDD y otra mutación más en alguno de otros sitios (p. ej., T184A, S202G/I o M250V), pero se ha registrado incremento progresivo hasta llegar a 43% a los 4 años y 57% a 6 años, en la resistencia al entecavir en sujetos con hepatitis B crónica resistentes también a la lamivudina; por esa razón, el entecavir no es una opción tan atractiva como adefovir o tenofovir en individuos con hepatitis B resistente a lamivudina.

En los estudios clínicos, entecavir tiene un excelente perfil de seguridad; además, los episodios de ALT durante el tratamiento y después de éste son relativamente infrecuentes y leves en los sujetos tratados con entecavir. Es necesario disminuir sus dosis en individuos con reducción de la depuración de creatinina. El entecavir tiene una actividad antiviral baja contra VIH y no se puede utilizar como fármaco único para combatir la infección por HBV en personas que tienen coinfección con VIH y HBV.

TELBIVUDINA

Es un análogo citosínico, tiene eficacia similar a la del entecavir, pero muestra una potencia un poco menor para suprimir DNA del HBV (una mediana de reducción un poco menos notable de 6.4 log_{10} en la enfermedad HBeAg positiva; una disminución similar de 5.2 log_{10} en la enfermedad sin HBeAg). En su estudio de registro, la dosis diaria de 600 mg de telbivudina oral, suprimió DNA del HBV hasta <300 copias/mL en 60% de pacientes HBeAg-positivos y 88% en los HBeAg-negativos; disminución de ALT a niveles normales en 77% de sujetos HBeAg positivos y 74% en los HBeAg-negativos y mejoría del cuadro histológico en 65% de los sujetos HBeAg-positivos y 67% de los HBeAg-negativos. La resistencia a la telbivudina (mutaciones en M204I y no M204V) fue menos frecuente que la resistencia a la lamivudina al finalizar 12 meses, pero las mutaciones de resistencia después de 2 años de tratamiento se observaron incluso en 22% de los enfermos. La telbivudina, aunque en términos generales se tolera muy bien, se ha asociado a una frecuencia baja de incrementos asintomáticos del nivel de creatina cinasa y otra todavía menor de neuropatía periférica; habrá que reducir la frecuencia de administración en sujetos con disminución de la depuración de creatinina. A pesar de que posee una potencia excelente, el perfil inferior de resistencia de la telbivudina ha limitado su atractivo como fármaco; no se recomienda como tratamiento de primera línea ni se utiliza en forma generalizada.

TENOFOVIR

El fumarato de tenofovir disoproxilo, un análogo nucleosídico acíclico y un potente antirretroviral utilizado para combatir la infección por VIH (aprobado para el tratamiento de la hepatitis B en 2008), es similar al adefovir, pero muestra mayor potencia para suprimir DNA del HBV e inducir respuestas de HBeAg; es muy activo contra HBV de tipo natural y asimismo HBV resistente a lamivudina y también activo en sujetos cuya respuesta al adefovir es lenta o escasa. El tenofovir oral en una sola dosis diaria de 300 mg durante 48 semanas suprimió DNA del HBV en 6.2 log_{10} [hasta niveles no detectables (<400 copias/mL) en 76% de los enfermos] en pacientes con HBeAg y 4.6 log_{10} (hasta niveles no detectables en 93% de los enfermos) en pacientes sin HBeAg; disminuyó ALT hasta niveles normales en 68% de enfermos con HBeAg y en 76% de sujetos sin HBeAg y mejoró el cuadro histológico en 74% de enfermos con HBeAg y en 72% de los enfermos sin HBeAg. En pacientes con HBeAg, las seroconversiones ocurrieron en 21% para el final del año uno, en 27% para el año dos, 24% para el tercer año y 40% para el año cinco con tenofovir; la pérdida de HBsAg se alcanzó en 3% para el final del primer año, en 6% al final del segundo y en 85 para el año cinco. Después de 5 años de tratamiento con tenofovir, 87% de los pacientes tuvo una mejoría histológica, incluso descenso en la puntuación de fibrosis (51%) y regresión de la cirrosis (71%). Los perfiles de seguridad a 5 años (toxicidad renal insignificante en 1% y reducción leve de la densidad ósea en cerca del 0.5%) y de resistencia (ningún caso registrado en 5 años) de tenofovir son muy favorables también. Por tanto, tenofovir ha sustituido a adefovir como tratamiento de primera línea para hepatitis B crónica y como fármaco agregado para la hepatitis B crónica resistente a lamivudina. Los estudios de tenofovir y entecavir revisados en el año 2015 no mostraron diferencias en términos de riesgo a largo plazo y toxicidad renal y ósea; sin embargo, en pacientes tratados con tenofovir se han reportado casos de insuficiencia renal aguda y bajas concentraciones de fosfato en sangre. En aquellos pacientes que reciben tenofovir no se recomienda la vigilancia de la densidad mineral ósea, pero si se recomienda la vigilancia de una probable lesión renal (medición de las concentraciones de creatinina y fosfato, glucosa y proteínas en orina). En personas con disminución de la depuración de creatinina habrá que disminuir la frecuencia de administración del tenofovir.

En el cuadro 334-3 se establece una comparación de los seis antivirales que se usan en la actualidad y en la figura 334-1 se incluyen sus potencias relativas para suprimir DNA del HBV.

TRATAMIENTO COMBINADO

Si bien la combinación de lamivudina y PEG IFN suprime mejor el DNA del HBV que la monoterapia con cualquiera de ambos fármacos por separado (y tiene menos probabilidades de acompañarse de resistencia a la lamivudina), esta combinación utilizada durante 1 año no es mejor que el tratamiento con PEG IFN durante el mismo periodo para lograr respuestas persistentes. Hasta el momento, las combinaciones de nucleósidos/nucleótidos orales no han superado la eficacia virológica, serológica o bioquímica del más potente de los fármacos combinados administrados en forma individual. En un estudio de 2 años con entecavir y tenofovir combinados, comparados con entecavir en monoterapia para un subgrupo pequeño de pacientes con niveles muy altos de DNA de HBV ($\geq 10^8$ viriones/mL), la disminución del DNA de HBV a <50 viriones/mL fue mayor en el grupo con la combinación (79% contra 62%). Sin embargo, no se observaron diferencias en las respuestas o algún otro criterio de valoración entre los grupos con régimen combinado y con monoterapia, ni siquiera en el subgrupo con cifras altas de DNA de HBV. Por otra parte, la combinación de fármacos que no muestran resistencia cruzada (como lamivudina y adefovir o tenofovir), tiene la posibilidad de disminuir el riesgo o quizá incluso evitar del todo la aparición de resistencia a fármacos. En lo futuro, es posible que el modelo terapéutico cambie de la estrategia actual de monoterapia secuencial a un tratamiento combinado de prevención, tal vez no para todos los pacientes, sino para subgrupos (p. ej., enfermos inmunodeprimidos con niveles muy altos de DNA de HBV); sin embargo, es una tarea en extremo difícil diseñar y llevar a cabo estudios clínicos en que se demuestre que las combinaciones farmacológicas superan la eficacia y el perfil de resistencia del entecavir o tenofovir solo. En estudios clínicos iniciales de adefovir como tratamiento de rescate para resistencia a la lamivudina, la adición de adefovir a lamivudina (tratamiento combinado) se consideró como una mejor estrategia que la sustitución de lamivudina con la monoterapia con adefovir, con base en las recomendaciones terapéuticas de 2016 de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), aunque son insuficientes los datos que apoyan la adición o cambio de estos fármacos. Por tanto, mientras que los principios virológicos favorecerían la adición a diferencia del cambio, con base en las recomendaciones actuales que incluyen fármacos más potentes de primera línea, como entecavir para la resistencia a tenofovir y tenofovir para la resistencia a entecavir, ambas estrategias son aceptables. Para pacientes que han adquirido resistencia a múltiples fármacos (tanto para análogos nucleósidos [lamivudina, entecavir, telbivudina] y análogos nucleótidos [adefovir, tenofovir]) el tratamiento combinado de entecavir y tenofovir ha demostrado ser muy eficaz para suprimir el DNA de HBV y superar la resistencia farmacológica.

ANTIVIRALES Y ESTRATEGIAS NUEVAS

Además de los siete antivirales aprobados en Estados Unidos contra la hepatitis B, se ha observado que con la emtricitabina, un análogo citosínico fluorado muy similar en estructura, eficacia y perfil de resistencia a la lamivudina, no se obtiene ventaja alguna en comparación con esta última. Se ha aprobado la combinación de emtricitabina y tenofovir para tratar la infección por VIH y es una combinación atractiva contra la hepatitis B; sin embargo, no se ha aprobado la emtricitabina sola ni en combinación para combatir dicha forma de hepatitis. Se han dejado de estudiar algunos antivirales que fueron promisorios en un principio por sus efectos tóxicos (p. ej., la clevudina, que se vinculó con miopatía durante su fase de estudio en seres humanos). Como se mencionó antes, la formulación actual de tenofovir, TDF, se ha asociado con toxicidad renal y con pérdida de la densidad ósea, en especial en pacientes

CUADRO 334-3 Comparación de interferón pegilado (PEG IFN), lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir en el tratamiento de hepatitis B crónica

CARACTERÍSTICA	PEG IFN[b]	LAMIVUDINA	ADEFOVIR	ENTECAVIR	TELBIVUDINA	TENOFOVIR
Vía de administración	Inyección subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Duración del tratamiento[c]	48-52 semanas	≥52 semanas	≥48 semanas	≥48 semanas	≥52 semanas	≥48 semanas
Tolerancia	Mal tolerado	Bien tolerada	Bien tolerado; se recomienda la medición seriada de la creatinina	Bien tolerado	Se tolera bien	Se tolera bien; se recomienda la medición seriada de creatinina
Seroconversión a HBeAg						
Un año de Rx	18-20%	16-21%	12%	21%	22%	21%
>1 año de Rx	NA	Hasta 50% a 5 años	43% a 3 años[d]	31% a 2 años 44% a 6 años	30% a los 2 años	40% a los 5 años
Reducción de DNA del HBV en $\log_{10}$ (media de copias/mL)						
Con HBeAg	4.5	5.5	Mediana 3.5-5	6.9	6.4	6.2
Sin HBeAg	4.1	4.4-4.7	Mediana 3.5-3.9	5.0	5.2	4.6
PCR negativa para DNA del HBV (<300-400 copias/mL; <1 000 copias/mL para adefovir) al final del año 1						
Con HBeAg	10-25%	36-44%	13-21%	67% (91% a 4 años)	60%	76%
Sin HBeAg	63%	60-73%	48-77%	90%	88%	93%
Normalización de ALT al término del primer año						
Con HBeAg	39%	41-75%	48-61%	68%	77%	68%
Sin HBeAg	34-38%	62-79%	48-77%	78%	74%	76%
Desaparición de HBsAg al término del primer año	3-4%	≤1%	0%	2%	<1%	3%
Primer año	12% al término de 5 años 1 año de Rx	No hay datos	5% a los 5 años	6% a los 6 años	No hay datos	8% a los 5 años
Mejoría histológica (reducción ≥2 puntos en HAI) al primer año						
Con HBeAg	38% 6 meses después	49-62%	53-68%	72%	65%	74%
Sin HBeAg	48% 6 meses después	61-66%	64%	70%	67%	72%
Resistencia al tratamiento antiviral	Ninguno	15-30% a un año 70% a 5 años	Ninguno a 1 año 29% a 5 años	≤1% al año[e] 1.2% a los 6 años[e]	Incluso 5% al año Incluso 22% a los 2 años	0% al año 0% hasta el 8o. año
Categoría en embarazo	C	C[f]	C	C	B	B
Costo (dólares estadounidenses) por 1 año	~18 000	~2 500	~6 500	~8 700[g]	~6 000	~6 000

[a] En general, estas comparaciones están basadas en datos sobre cada fármaco analizado en forma individual comparado con placebo en los estudios clínicos que se realizan para la autorización del medicamento. Debido a que, salvo contadas excepciones, estas comparaciones no se basan en análisis directos de estos fármacos, deben interpretarse con precaución las ventajas y desventajas relativas. [b] Si bien el interferón α ordinario administrado todos los días o tres veces por semana está autorizado como tratamiento de la hepatitis B crónica, ha sido sustituido por el interferón pegilado (PEG IFN), el cual se administra una vez por semana y es más eficaz. El interferón ordinario no ofrece ventajas frente al interferón pegilado. [c] Duración del tratamiento en estudios sobre eficacia clínica; su uso en la práctica es variable. [d] Debido a un error en la asignación al azar generado por la computadora que dio origen a la asignación errónea del fármaco en lugar del placebo durante el segundo año del tratamiento en el estudio clínico, la frecuencia de seroconversión para HBeAg después del primer año es una estimación (análisis de Kaplan-Meier) basal en el pequeño subgrupo en el que se administró correctamente el adefovir. [e] 7% durante 1 año de tratamiento (43% al cuarto año) en sujetos resistentes a la lamivudina. [f] A pesar de su designación clase C, la lamivudina tiene un amplio récord de seguridad en el embarazo en mujeres con VIH/sida. [g] Cerca de 17 400 dólares estadounidenses en el caso de pacientes resistentes a lamivudina.

ALT, alanino aminotransferasa; HAI, índice de actividad histológica; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; NA, no aplicable; PEG IFN, interferón pegilado; PCR, reacción en cadena de polimerasa; Rx, tratamiento.

con infección por VIH y menos en pacientes con infección por HBV. Una nueva preparación, el tenofovir alafenamida (TAF), es un profármaco del tenofovir que se metaboliza al fármaco activo en el órgano efector (el hígado en el caso de la infección por HBV); dicho efecto dirigido permite el suministro de dosis más elevadas al hígado, con notable disminución de la exposición sistémica. Los estudios en pacientes con hepatitis B crónica tratada con 25 mg de TAF o 300 mg de TDF demostraron eficacia virológica comparable y menor reducción de la densidad mineral ósea y de la tasa de filtración glomerular calculada para TAF. Con base en los mejores perfiles de seguridad renal y ósea en comparación con TDF, TAF ha sido aprobada para la infección por HBV y proporciona una alternativa segura a TDF en pacientes con elevaciones de la creatinina sérica relacionadas con TDF, con reducciones en el fósforo sérico o ambos. Los antivirales de acción directa (DAA, *direct-acting antivirals*) han sido muy exitosos en el tratamiento de la hepatitis B crónica; sin embargo, la mayoría de los pacientes requiere tratamiento de larga duración, por lo general indefinido. De manera ideal, sería bienvenido un método para lograr la "curación" (erradicación de la infección por HBV) con tratamiento de duración finita. A la fecha, se están investigando métodos novedosos, lo que incluye inhibidores de la entrada viral, inhibidores del ensamble de la nucleocápside, inhibidores de la secreción de HBV (liberación de HbsAg), inmunomoduladores (agonistas de los receptores de tipo Toll, vacunas de linfocitos T, antagonistas de la muerte celular programada [PD-1], reconstitución de las respuestas inmunitarias innatas [p. ej., gen-1 inducible por ácido retinoico, RIG-1, reconocimiento de mRNA de HBV y activación de la señalización inmunitaria innata) y respuestas inmunitarias adaptativas, desactivación/inhibición/desdoblamiento de DNA circular cerrado por enlaces covalentes (ccc, *covalently closed circular*), interferencia de RNA e inhibidores de HBx. Han empezado a aparecer datos que apoyan varios de estos métodos no convencionales, pero ninguno ha demostrado "curar" la hepatitis B y es probable que ninguno sea competitivo, a menos que pueda demostrarse que van más allá de los antivirales actuales para lograr la recuperación (seroconversión de HbsAg) por la infección por HBV. Por último, se concedió a la monoterapia importancia inicial en la creación de antivirales contra hepatitis B; no se ha precisado si las combinaciones terapéuticas aportarán eficacia adicional o sinérgica.

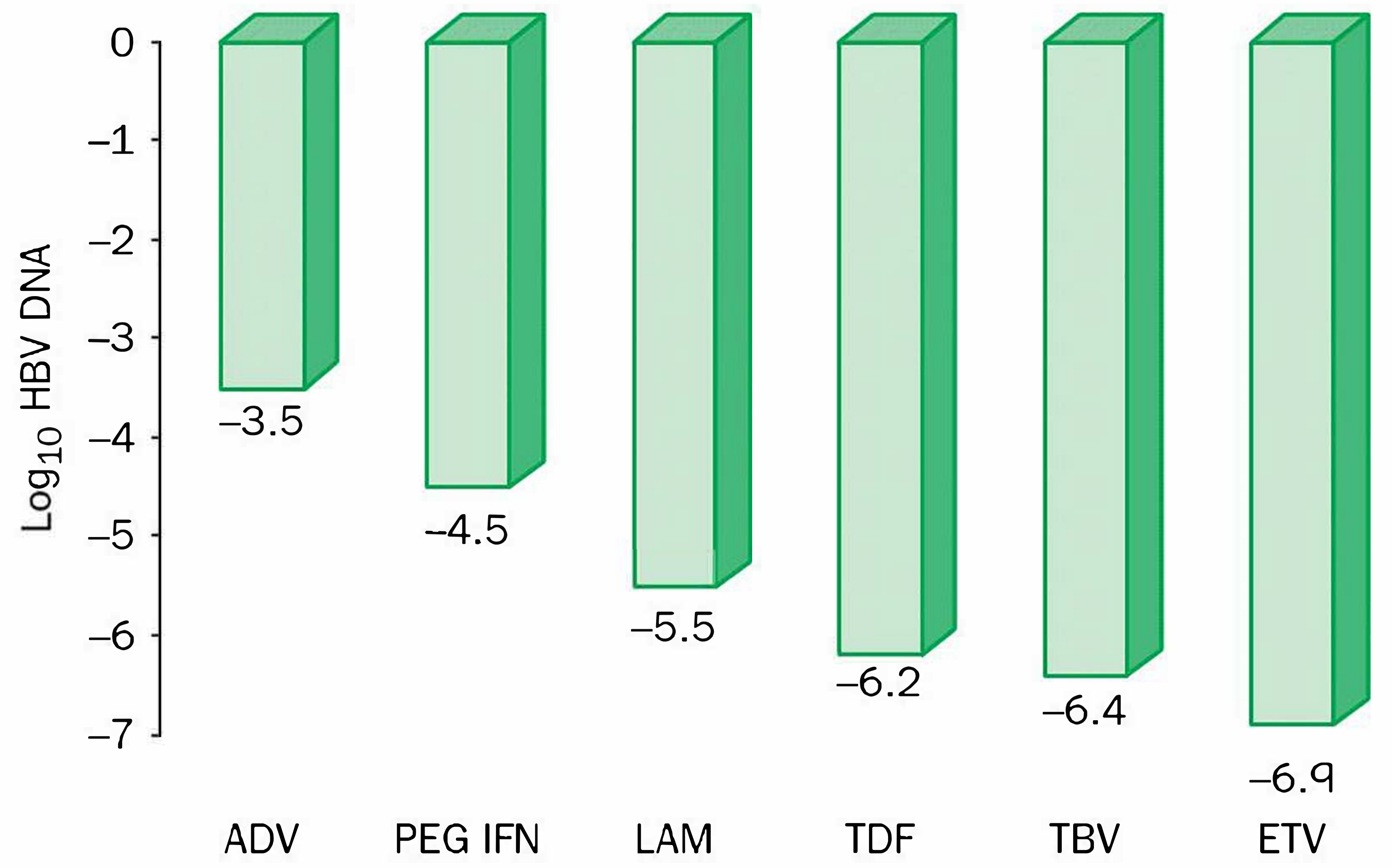


FIGURA 334-1 Potencia relativa de los antivirales contra hepatitis B tal como se refleja por la mediana de disminución de $\log_{10}$ en el DNA de HBV en la hepatitis B crónica (HBeAg-positivo). Estos datos se tomaron de informes individuales de estudios grandes de registro, con grupo testigo y asignación al azar, que sirvieron de base para la aprobación de los fármacos. En muchos casos, estos datos no representan comparaciones directas entre los fármacos, porque las poblaciones en estudio fueron diferentes, las variables iniciales de los pacientes no siempre fueron uniformes y también varió la sensibilidad y el intervalo dinámico de los estudios de DNA del HBV que se utilizaron en las investigaciones. ADV, adefovir dipivoxilo; PEG IFN, interferón pegilado α-2a; LAM, lamivudina; TDF, fumarato de tenofovir disoproxilo; TBV, telbivudina; ETV, entecavir.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Algunas sociedades de expertos y grupos de médicos conocedores han intentado plantear recomendaciones terapéuticas para individuos con hepatitis B crónica; las de mayor autoridad y actualización (y sin el respaldo financiero de compañías farmacéuticas) son las de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y de la European Association for the Study of the Liver (EASL). Las recomendaciones muestran diferencias mínimas, pero ha surgido consenso en relación con muchos de los puntos importantes **(cuadro 334-4)**. No se recomienda tratamiento alguno, ni se cuenta con él, para los portadores inactivos de virus de hepatitis B "sin capacidad de replicación" (HBeAg no detectables, con cifras normales de ALT y DNA del HBV $\leq 10^3$ IU/mL corroborado en forma seriada en el transcurso del tiempo). En sujetos con HBeAg detectables y niveles de DNA del HBV $>2 \times 10^4$ IU/mL, el AASLD recomienda tratamiento para personas con niveles de ALT >2 × el límite superior de lo normal. (La EASL recomienda administrar tratamiento a los enfermos HBeAg-positivos, si los niveles de DNA del HBV $>2 \times 10^3$ IU/mL y ALT por arriba del límite superior de lo normal.) En el caso de pacientes con HBeAg y ALT ≤2 × límite superior de lo normal, en quienes las respuestas sostenidas no son probables y que necesitarían tratamiento durante muchos años, no se recomienda en la actualidad el tratamiento antiviral. Este patrón es frecuente en los primeros decenios de la vida entre sujetos asiáticos infectados desde el nacimiento; incluso en este grupo, habría que considerar la posibilidad de emprender tratamiento para quienes tienen >40 años de edad, ALT en un rango del doble al normal o antecedente familiar de carcinoma hepatocelular, en particular si la biopsia hepática indica actividad necroinflamatoria o fibrosis moderada a grave. En este grupo, cuando al final aumenta ALT en etapas posteriores de la vida, habrá que emprender el tratamiento antiviral. En sujetos con hepatitis crónica B sin HBeAg, con ALT >2 × el límite superior de lo normal (por arriba del límite superior de lo normal, según la EASL) y DNA del HBV $>2 \times 10^3$ IU/mL, se recomienda el tratamiento antiviral. Si el DNA del HBV es $>2 \times 10^3$ IU/mL y ALT es 1 a >2 × el límite superior de lo normal debe considerarse la biopsia hepática para llegar a la decisión de administrar tratamiento si la lesión del hígado es importante (en este subgrupo sería recomendable el tratamiento conforme a las guías de la EASL, porque hay incremento de ALT). Con base en las recomendaciones actuales de la AASLD, el tratamiento antiviral con fármacos orales puede interrumpirse después de la seroconversión de HBeAg en individuos no cirróticos y el periodo sugerido de tratamiento de consolidación es de 12 meses con vigilancia estrecha en busca de viremia recurrente (dosis mensual durante 6 meses y después cada 3 meses hasta completar

CUADRO 334-4 Recomendaciones para el tratamiento de hepatitis B crónica[a]

ESTADO DEL HBeAg	CLÍNICAS	DNA DEL HBV (IU/mL)	ALT	RECOMENDACIÓN
Positivo para HBeAg	[b]	$>2 \times 10^4$	≤2 × ULN[c,d]	No administrar tratamiento; vigilancia. En sujetos >40 años con el antecedente familiar de carcinoma hepatocelular y en los que la ALT permanece al doble del valor de referencia, la biopsia hepática ayuda a decidir la administración del tratamiento
	Hepatitis crónica	$>2 \times 10^4$[d]	>2 × ULN[d]	Administrar tratamiento[e]
	Cirrosis compensada	$>2 \times 10^3$	< o > ULN	Administrar tratamientos con fármacos orales pero no con PEG IFN[e]
	Cirrosis descompensada	$<2 \times 10^3$	>ULN	Administrar tratamiento[e] con fármacos orales[g], pero no con PEG IFN;
		Detectable	< o > ULN	referir al enfermo para trasplante de hígado
		No detectable	< o > ULN	Observar; referir al enfermo para trasplante de hígado
Negativo para HBeAg	[b]	$\leq 2 \times 10^3$	≤ULN	Portador inactivo; no es necesario el tratamiento
	Hepatitis crónica	$>10^3$	1 a >2 × ULN[d]	Considerar la biopsia hepática; administrar tratamiento[h] si en la biopsia se observa inflamación o fibrosis moderada a grave
	Hepatitis crónica	$>10^4$	>2 × ULN[d]	Administrar tratamiento[h,i]
	Cirrosis compensada	$>2 \times 10^3$	< o > ULN	Administrar tratamiento[e] con fármacos orales, pero no con PEG IFN
		$<2 \times 10^3$	>ULN	Considerar el tratamiento[f]
	Cirrosis descompensada	Detectable	< o > ULN	Administrar tratamiento[h] con fármacos orales[g], pero no con PEG IFN; referir al enfermo para trasplante de hígado
		No detectable	< o > ULN	Observar; referir al enfermo para trasplante de hígado

[a] Con base en guías de la práctica señaladas por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Excepto cuando se indica en las notas al pie del cuadro, las guías son similares a las publicadas por la European Association for the Study for Liver (EASL). [b] La hepatopatía tiende a ser leve o sin actividad clínica; la mayoría de estos pacientes no se somete a biopsia hepática. [c] Este perfil es común en los primeros decenios de vida en enfermos asiáticos infectados desde el nacimiento. [d] Conforme a las guías de la EASL, administrar tratamiento si las cifras de DNA del HBV es $>2 \times 10^3$ viriones/mL y ALT >ULN. [e] Uno de los fármacos orales potentes que tiene menor tendencia a generar resistencia (entecavir o tenofovir) o PEG IFN se puede utilizar como fármaco de primera línea (véase el texto). Estos fármacos orales, pero no PEG IFN, deberán utilizarse en el caso de pacientes resistentes o intolerantes al interferón y con inmunodeficiencia. El PEG IFN se administra cada semana por inyección subcutánea durante 1 año; los fármacos orales se administran todos los días durante 1 año como mínimo y se continúa su uso por tiempo indefinido o hasta que se han cumplido por lo menos 6 meses como mínimo después de que ocurrió la seroconversión de HBeAg. [f] Conforme a las guías de la EASL, son elegibles para tratamiento los sujetos con cirrosis compensada y DNA del HBV detectable en cualquier nivel, incluso si la ALT es normal. Muchos autores recomiendan el tratamiento indefinido incluso si hay HBeAg después de la seroconversión de dicho antígeno. [g] Si surge resistencia, se puede perder el beneficio antiviral y agravarse el deterioro en la cirrosis descompensada, por lo que se recomienda un régimen que genere poca resistencia, como entecavir o tenofovir solo o en combinación con lamivudina, que muestra mayor tendencia a generar resistencia (o telbivudina) más adefovir. Es urgente la administración del tratamiento. [h] La seroconversión de HBeAg no constituye una opción, por lo que el objetivo del tratamiento es suprimir DNA del HBV y conservar la ALT en límites normales. PEG IFN se administra por inyección subcutánea cada semana durante 1 año; hay que tener la precaución de esperar un intervalo de 6 meses después del tratamiento antes de definir si la respuesta fue sostenida, porque la mayor parte de dichas respuestas se pierde después de esa fecha. Los fármacos orales como entecavir o tenofovir se administran todos los días, casi siempre por tiempo indefinido o hasta que las respuestas virológicas y bioquímicas se acompañen de seroconversión de HBsAg, lo que sucede muy pocas veces. [i] En ancianos y personas con fibrosis avanzada, hay que pensar en disminuir el umbral de DNA del HBV a $>2 \times 10^3$ viriones/mL.

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; ALT, alanino aminotransferasa; EASL, European Association for the Study of the Liver; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; PEG IFN, interferón pegilado; ULN, límites superiores de lo normal.

1 año) después de la interrupción del tratamiento. Para pacientes con hepatitis crónica negativa para HBeAg, las recomendaciones actuales con fármacos orales consisten en tratamiento indefinido; aunque se carece de datos suficientes, puede considerarse la interrupción del tratamiento en este grupo de pacientes después de la desaparición de HBsAg.

En individuos con cirrosis compensada, ante el hecho de que el tratamiento antiviral retrasa la progresión clínica, se recomienda el tratamiento sin importar el estado de HBeAg y de ALT, siempre y cuando se detecte DNA del HBV >2 × 10³ IU/mL (detectable en cualquier nivel conforme a la EASL); se recomienda la vigilancia seriada sin tratamiento para sujetos con DNA del HBV <2 × 10³ IU/mL, salvo que haya aumento del nivel de ALT. En el caso de individuos con cirrosis descompensada, se recomienda el tratamiento sin importar el estado serológico y bioquímico, siempre y cuando se detecte DNA del HBV. Es importante valorar a los sujetos con cirrosis descompensada para saber si son elegibles para trasplante de hígado.

De los siete fármacos disponibles para tratar la hepatitis, PEG IFN ha sustituido al IFN ordinario; el entecavir ha sustituido a la lamivudina y el tenofovir al adefovir. Se recomiendan como tratamiento de primera línea PEG IFN, entecavir o tenofovir (cuadro 334-3). El PEG IFN debe administrarse durante un tiempo finito, alcanza la tasa más alta de respuesta de HBeAg después de un año de tratamiento y no es propicio para mutaciones virales, pero obliga a aplicar inyecciones subcutáneas y se acompaña de incomodidades y de intolerabilidad. Los análogos nucleosídicos orales necesitan ser administrados por largo tiempo en casi todos los pacientes y cuando se usan solas, la lamivudina y la telbivudina permiten el surgimiento de mutaciones virales, en menor grado con el adefovir y en casos excepcionales con el entecavir (excepto en sujetos a los que se ha administrado lamivudina) y el tenofovir. Con los fármacos orales no se necesitan inyecciones ni la incómoda vigilancia de laboratorio, se toleran muy bien, mejoran el cuadro histológico en 50 a 90% de los pacientes, suprimen DNA del HBV de manera más profunda que el PEG IFN y son eficaces incluso en sujetos que no mejoran con IFN. Si bien es menos probable que los fármacos orales originen respuestas de HBeAg en el primer año de tratamiento, en comparación con PEG IFN, la administración de fármacos orales tiende a prolongarse después del primer año y al finalizar el segundo año genera respuestas de HBeAg (e incluso respuestas de HBsAg) similares en frecuencia a las alcanzadas después de 1 año de PEG IFN (y sin los efectos secundarios acompañantes) **(cuadro 334-5)**. En una revisión sistemática realizada en el año 2016 de 1 716 pacientes que participaron en 25 estudios clínicos, se encontró que las respuestas al tratamiento con fármacos orales eran duraderas. En pacientes con hepatitis B crónica reactiva para HBeAg, las tasas acumuladas de seroconversiones duraderas para HBeAg que se mantuvieron después de la interrupción del tratamiento con análogos nucleósidos/nucleótidos (lo que incluyó a todos los fármacos orales) fueron de 92 y 88% a 12 y 24 meses después del tratamiento, respectivamente, lo que no se vio afectado por la reacción de la respuesta de HBeAg después del tratamiento de consolidación (más de 6 meses en todos los estudios analizados); la tasa acumulada de remisión bioquímica duradera después del tratamiento en esta población fue de 76%. Incluso para pacientes con hepatitis B crónica negativa para HBeAg, para la cual la mayor parte de los autores recomienda tratamiento de duración indefinida, las tasas acumuladas de remisión virológica mantenida después de la interrupción del tratamiento con fármacos orales fueron de 44, 31 y 30% a 12, 24 y 36 meses, respectivamente después del tratamiento y la tasa acumulada de remisión bioquímica duradera en esta población fue de 57%.

CUADRO 334-5 Comparación entre el interferón pegilado y los análogos nucleosídicos orales en el tratamiento de la hepatitis B crónica

	PEG IFN	ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS
Administración	Inyección semanal	Todos los días, orales
Tolerabilidad	Poco tolerado, vigilancia intensiva	Se toleran bien, vigilancia limitada
Duración del tratamiento	Tiempo limitado, 48 semanas	≥1 año; indefinido en muchos pacientes
Media máxima de supresión de DNA del HBV	4.5 $\log_{10}$	6.9 $\log_{10}$
Eficacia si DNA del HBV muestra nivel alto (≥10⁹ IU/mL)	No	Sí
Seroconversión de HBeAg		
Durante el primer año de tratamiento	~30%	~20%
Durante >1 año de tratamiento	No aplicable	30% (año 2)-50% (año 5)
Enfermo HBeAg-negativo Supresión de DNA del HBV después de tratamiento	17% a los 5 años	7% a los 4 años (lamivudina)
Desaparición de HBsAg		
Durante el primer año de tratamiento	3-4%	0-3%
Durante >1 año de tratamiento	No aplicable	3-8% a los 5 años de tratamiento
Después de 1 año de tratamiento (sujetos negativos para HBeAg)	12% a los 5 años	3.5% a los 5 años
Resistencia al antiviral	Ninguna	Lamivudina: ~30% al año; ~70% a los 5 años Adefovir: 0% en el primer año; ~30% a los 5 años Telbivudina: incluso 4% el primer año; 22% al segundo año Entecavir: ≤1.2% hasta el sexto año Tenofovir: 0% hasta el quinto año
Uso en cirrosis, trasplantes e inmunodepresión	No	Sí
Costo de 1 año de tratamiento	++++	+ a ++

ABV, virus de hepatitis B; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; PEG IFN, interferón pegilado.

Aunque el adefovir y tenofovir son seguros, se recomienda la vigilancia de la función renal (p. ej., creatinina y fosfato en suero, proteínas y glucosa en orina). Con la experiencia sustancial con lamivudina durante el embarazo (véase antes) no se ha identificado teratogénesis; aunque se utiliza ampliamente durante el embarazo, la lamivudina aún se clasifica como fármaco de categoría C durante el embarazo. Aunque los interferones no parecen causar anomalías congénitas, poseen propiedades antiproliferativas y deben evitarse durante el embarazo. El adefovir durante el embarazo no se ha asociado con defectos congénitos; sin embargo, el riesgo de aborto espontáneo puede incrementarse y el adefovir se ha clasificado como fármaco de categoría C durante el embarazo. No se han publicado datos sobre seguridad del entecavir durante el embarazo (categoría C durante el embarazo). Datos suficientes en animales y limitados en seres humanos sugieren que la telbivudina y tenofovir (ambos fármacos de categoría B durante el embarazo) pueden utilizarse con seguridad durante la gestación; sin embargo, la telbivudina no es un fármaco aceptable de primera línea. En términos generales, con excepción de lamivudina y tenofovir y hasta que se disponga de datos adicionales, debe evitarse el uso de otros antivirales para hepatitis B o bien, deben utilizarse con extrema precaución durante el embarazo.

Para niños de 2 a 18 años con hepatitis B reactiva a HBeAg (la mayor parte de los niños será reactiva para HBeAg; no se han realizado estudios en niños con hepatitis B crónica negativa para HBeAg), se recomienda el tratamiento si hay cifras detectables de DNA de HBV y hay elevación de las concentraciones de ALT, pero no si las concentraciones de esta enzima son normales. Cada uno de los fármacos disponibles, con excepción de la telbivudina, se han aprobado para diferentes grupos de edad en niños (IFN α-2b estándar para niños ≥1 año; PEG IFN α-2a para niños ≥5 años de edad [aprobado para la hepatitis C, no para la hepatitis B, pero puede utilizarse en esta última]; lamivudina y entecavir en niños ≥2 años de edad; adefovir y tenofovir para edades ≥12 años). Deben consultarse los prospectos de envase para consultar las dosis en niños.

Como se señaló antes, algunos médicos prefieren comenzar el tratamiento con PEG IFN, en tanto que otros y también algunos pacientes prefieren los fármacos VO como tratamiento de primera línea. En el caso de cirrosis descompensada, la aparición de resistencia puede deteriorar todavía más la situación y hacer que se pierda la eficacia antiviral. Por tanto, en dicho subgrupo de enfermos es muy bajo el umbral para depender del tratamiento con un perfil de resistencia muy favorable (como el entecavir o el tenofovir) o en combinación. Será mejor no administrar PEG IFN en personas con cirrosis compensada o descompensada.

En los pacientes con hepatitis B crónica terminal que se someten a un trasplante hepático, la infección del hígado trasplantado casi siempre reincide cuando no se da tratamiento antiviral. La mayoría de los pacientes se convierte en portador virémico de alto grado con lesión hepática mínima. Antes de que existiera el tratamiento antiviral, una proporción impredecible experimentaba lesión hepática grave por hepatitis B, en ocasiones por una hepatitis similar a la fulminante y otras veces por la repetición rápida de la hepatitis B crónica grave original **(cap. 332)**. Sin embargo, hoy en día la prevención de la hepatitis B recurrente después del trasplante de hígado se logra de manera definitiva con la combinación de inmunoglobulina para hepatitis B con uno de los análogos nucleosídicos o nucleotídicos orales **(cap. 338)**. Los datos preliminares sugieren que los fármacos orales nuevos, más potentes y con menor tendencia a la resistencia, pueden usarse en lugar de inmunoglobulina para hepatitis B como tratamiento posterior al trasplante. En pacientes en los cuales se ha documentado que al momento del trasplante hepático tienen cifras indetectables de DNA de HBV en suero y cccDNA emigrado (con bajo riesgo de recurrencia de la infección por HBV), un estudio clínico preliminar sugirió que después de recibir 5 años tratamiento combinado, podrían interrumpirse de manera secuencial la inmunoglobulina contra hepatitis B y el tratamiento con fármacos VO (a lo largo de un periodo de 2 a 6 meses) con una tasa de éxito de 90%, con vigilancia a lo largo de 6 años después de la interrupción del tratamiento y una tasa de seroconversión con anti-HBs de 60% (con cierta reaparición transitoria de DNA de HBV, de HbsAg, o de ambos).

Los pacientes con coinfección por HBV y VIH pueden mostrar hepatopatía progresiva causada por HBV y en ocasiones exacerbación grave de la hepatitis B, la cual es consecuencia de la reconstitución inmunitaria después del ART. Es importante no administrar lamivudina como fármaco único en individuos con estas dos infecciones, porque pronto surge resistencia de VIH y abarca al otro virus. El adefovir se ha utilizado con buenos resultados para combatir la hepatitis B crónica en sujetos infectados por HBV y también VIH, pero ya no se le considera como fármaco de primera línea contra HBV. El entecavir tiene una actividad menor contra VIH y puede ocasionar resistencia del VIH; por eso, será mejor no administrarlo cuando están presentes las infecciones por ambos virus. En Estados Unidos se ha aprobado el tenofovir y su combinación con emtricitabina en un solo comprimido para usar contra VIH y constituye una combinación excelente para tratar la infección por HBV en sujetos que también están infectados por VIH. En términos generales, incluso en los pacientes con coinfección por HBV y VIH que aún no cumplen los criterios terapéuticos para combatir la infección por VIH, se recomienda tratar las infecciones por ambos virus.

Los pacientes con hepatitis B crónica sometidos a quimioterapia citotóxica como tratamiento para cáncer y los pacientes tratados con inmunodepresores, antagonistas de citocinas o del factor de necrosis tumoral (el riesgo varía, del más elevado [p. ej., fármacos que disminuyen las cifras de linfocitos B, derivados de antraciclina, corticosteroides en dosis moderadas a altas por 4 semanas o más] a moderado [p. ej., inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, inhibidores de citocinas o de la integrina, inhibidores de tirosina cinasa, corticosteroides en dosis bajas por ≥ 4 semanas] a la más baja [p. ej., fármacos inmunodepresores como metotrexato y azatioprina, corticosteroides intraarticulares y cualquier dosis de corticosteroides por menos de 1 semana]) experimentan aumento de la replicación de HBV y expresión viral en la membrana de los hepatocitos durante la quimioterapia, asociado con supresión de la inmunidad celular. Una vez que se interrumpe la quimioterapia, estos enfermos están en peligro de que se reactive la hepatitis B, situación que suele ser grave y a veces letal. Dicha reactivación de rebote representa la restauración de la función de los linfocitos T citolíticos contra el órgano blanco enriquecido, en la expresión de HBV. El tratamiento preventivo con el primero de los antivirales VO contra HBV, lamivudina, antes del inicio de la quimioterapia, demostró reducir el riesgo de reactivación de forma sustancial; el tratamiento después de la reactivación fue menos eficaz. Los nuevos antivirales VO, más potentes, entecavir y tenofovir son incluso más eficaces para prevenir la reactivación de la hepatitis B y se acompañan de menor riesgo de resistencia farmacológica a los antivirales y son el tratamiento preferido. Se desconoce la duración óptima del tratamiento antiviral después de completar la quimioterapia, pero se sugiere un tratamiento de 6 meses (12 meses para los fármacos que reducen el número de linfocitos B) para portadores inactivos de hepatitis B y un tratamiento de mayor duración en pacientes con cifras basales de DNA de HBV $>2 \times 10^3$ viriones/mL, hasta que se satisfagan los puntos de valoración clínicos estándar (cuadro 334-4). Es común la reactivación de la hepatitis B asociada con la quimioterapia (4-68%, con mediana de 25% en un metaanálisis) en personas con infección activa por HBV (reactivas a HbsAg); sin embargo, tal reactivación puede ocurrir con menos frecuencia en personas que han eliminado el HbsAg, pero que expresan anticuerpos anti-HBc (riesgo moderado, <10%) y rara vez (<5%) incluso en personas con evidencia serológica de recuperación de la infección por HBV (reactivo a anti-HBs y anti-HBc). Por tanto, la mayor parte de los autores (p. ej., Centers for Disease Control and Prevention; AASLD; American Gastroenterological Association; EASL) recomienda la detección de HbsAg y anti-HBc (con o sin anti-HBs) en todo paciente sometido a quimioterapia y proporcionar profilaxis antiviral para personas con reactividad a HbsAg así como realizar vigilancia continua durante el tratamiento en personas reactivas a anti-HBc y anti-HBs que reciban tratamiento y de ser así, cuando ocurra la reactivación.

HEPATITIS D CRÓNICA (HEPATITIS DELTA)

Algunas veces la hepatitis D crónica es consecutiva a la coinfección aguda por HBV, pero no con más frecuencia que en el caso de infección aislada por el HBV. Es decir, aunque la coinfección por el virus de hepatitis D (*hepatitis D virus,* HDV) aumenta la gravedad de la hepatitis B aguda, el HDV no aumenta la probabilidad de avanzar a hepatitis B crónica. Sin embargo, cuando ocurre sobreinfección por HDV en una persona con infección crónica previa por HBV, la regla es una infección prolongada por HDV y su consecuencia lógica es el recrudecimiento de la hepatopatía. Salvo por su gravedad, las hepatitis B y D crónicas tienen las mismas manifestaciones clínicas y datos de laboratorio que la hepatitis B. La hepatitis por lo general es crónica y relativamente grave con o sin cirrosis y la excepción es la hepatitis crónica leve. Sin embargo, en ocasiones se observa hepatitis leve y en algunos casos raros se produce un estado de portador inactivo en sujetos con hepatitis B y D crónicas y observaciones recientes sugieren que la enfermedad puede tornarse poco activa después de varios años de infección. Un dato serológico que distingue a la hepatitis D crónica es la presencia en la circulación de anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (anti-LKM, *antibodies to liver-kidney microsomes*); sin embargo, los anti-LKM detectados en la hepatitis D se denominan anti-LKM3, están dirigidos contra la difosfato de uridina glucuronosiltransferasa y difieren de los anti-LKM1 que se observan en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en un subgrupo de enfermos con hepatitis C crónica (véase adelante). **Las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio de la infección crónica por el virus de la hepatitis D (HDV) se revisan en el capítulo 332.**

TRATAMIENTO

Hepatitis D crónica

El tratamiento no está bien definido y los fármacos antivirales convencionales no pueden dirigirse para que actúen sobre la RNA polimerasa de la célula hospedadora de la cual depende la replicación de HDV. Los glucocorticoides son ineficaces y no se emplean. Los estudios clínicos preliminares con interferón α sugieren que las dosis habituales administradas durante el tiempo acostumbrado sólo reducen los niveles de RNA del HDV y la actividad de las aminotransferasas mientras dura el tratamiento, pero carecen de efecto sobre la evolución de la enfermedad. En cambio, las dosis altas de interferón α (9 millones de U tres veces por semana) durante 12 meses se acompañan del cese persistente de la replicación del HDV y de mejoría clínica hasta en 50% de los casos. Asimismo, se ha observado que la eficacia del tratamiento persiste durante 15 años y que esto conlleva una reducción del grado de necrosis e inflamación hepáticas, resolución de la fibrosis avanzada (mejoramiento de la etapa) y eliminación de RNA del HDV en algunos pacientes. Un método terapéutico sugerido es la administración de dosis elevadas de IFN, por periodos prolongados, al menos 1 año y en individuos que presentan respuesta, la ampliación del tratamiento hasta la eliminación del RNA de HDV y de HbsAg; dicha ampliación a un segundo año no proporciona ventajas y han sido poco comunes las respuestas después de haber completado el tratamiento. El PEG IFN ha demostrado ser más eficaz en el tratamiento de la hepatitis D crónica (p. ej., después de 48 semanas de tratamiento, asociado con cifras indetectables de HDV, con duración de al menos 24 semanas después del tratamiento en 25-50% de los pacientes) y es el reemplazo más conveniente en lugar del IFN estándar; sin embargo, durante la vigilancia del tratamiento a largo plazo ocurrió pérdida de la respuesta virológica (reapa-

rición de RNA de HDV) (mediana de 4.5 años) >50% de los individuos que responden a las 24 semanas después del tratamiento. Incluso prolongando el tratamiento con PEG IFN por 5 años y con dosis de hasta 270 μg por semana (PEG IFN-α2a), se informó en un estudio clínico pequeño que incluyó 13 pacientes, logrando mejoría serológica, virológica, histológica, bioquímica y clínica y con respuestas virológicas sostenidas (SVR) en sólo tres pacientes (58 a 246 semanas de observación después del tratamiento). Ninguno de los antivirales análogos nucleósidos para hepatitis B fue eficaz en el tratamiento de la hepatitis D y la adición de nucleósidos orales al PEG IFN no fue más eficaz que la monoterapia con IFN solo. El tratamiento con PEG IFN es el recomendado y es con mucho el más satisfactorio. Se han realizado estudios clínicos preliminares con un inhibidor de la prenilación de administración oral, lonafarnib, y con un inhibidor de la entrada viral de HBV/HDV hacia los hepatocitos myrcludex B. La prenilación, consiste en la adición del prenil lípido farnesilo a un antígeno grande de HDV, que es necesario para que esta proteína de HDV interactúe y forme partículas virales secretadas que posean HbsAg. En 14 pacientes tratados c/12 h por 28 días con 100 o 200 mg de lonafarnib, las cifras de RNA de HDV disminuyeron 0.73 $\log_{10}$ viriones/mL y 1.54 $\log_{10}$ viriones/mL, respectivamente, antes de presentar el rebote después de completar el tratamiento. La entrada del virus de la hepatitis B a los hepatocitos requiere la unión del extremo amino terminal de un péptido pre-S1 miristolado de un HbsAg grande a un péptido cotransportador de taurocolato de sodio, el receptor funcional para HBV en los hepatocitos. En un estudio clínico de 24 pacientes con asignación al azar se valoró la aplicación de myrcludex B, un lipopéptido miristolado homólogo sintético que compite por la unión con HbsAg (con una mediana basal de 4.1 a 4.2 $\log_{10}$ copias/mL de RNA de HDV) para que recibiera tratamiento por 24 semanas con myrcludex B (2 mg/día por vía SC) como monoterapia o en combinación con PEG IFN y comparado con PEG IFN solo. En los tres grupos se observó reducción en el RNA de HBV, en 1.67 $\log_{10}$ copias/mL (en dosis de ocho pacientes el RNA se tornó indetectable), 2.59 $\log_{10}$ copias/mL (en cinco de ocho pacientes el RNA se tornó indetectable) y 2.17 $\log_{10}$ copias/mL (en dosis de ocho pacientes el RNA se tornó indetectable), respectivamente. Sin embargo, no ocurrieron cambios en las cifras de HbsAg, lo que sería de esperarse. En estos dos estudios clínicos exploradores, de corta duración, no se lograron respuestas sostenidas y se encontraron efectos tóxicos (p. ej., vómito intermitente y pérdida de peso [lonafarnib] y elevaciones transitorias de la amilasa y lipasa [myrcludex B]); sin embargo, a partir de estos estudios clínicos de "pruebas de principio", se realizarán estudios clínicos más grandes y más definitivos.

En sujetos con hepatopatía terminal que es consecuencia de la hepatitis D crónica, el trasplante de hígado ha sido eficaz. Si en el hígado recién trasplantado reaparece la hepatitis D sin la expresión de la hepatitis B (un perfil serológico poco común en personas con buena respuesta inmunitaria, pero frecuente en individuos con trasplante), será escasa la lesión hepática. De hecho, los resultados de trasplantar el hígado en casos de hepatitis D crónica son mejores de los que se logran con la hepatitis B crónica; en dichos casos, conviene combinar un concentrado inmunoglobulínico contra hepatitis B y un análogo nucleosídico **(cap. 338)**.

HEPATITIS C CRÓNICA

Sea cual sea el mecanismo epidemiológico de contagio del virus de hepatitis C (HCV), la hepatitis crónica es el cuadro que sigue a la hepatitis C aguda en 50-70% de los casos; la infección crónica es frecuente incluso en sujetos en quienes se normalizan los niveles de aminotransferasas después de la hepatitis C aguda, lo que incrementa la posibilidad de infección crónica por HCV a 85% después de la hepatitis C aguda. Había pocos datos que explicaran las diferencias de hospedadores asociadas a la infección crónica hasta que en fecha reciente se identificó la variación en un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en el cromosoma 19, *IL28B* (el cual codifica al interferón-λ3), lo que permitió distinguir entre los sujetos que responden y los que no responden a los antivirales (véase adelante). Las mismas variantes guardaron relación con la resolución espontánea después de infección aguda: 53% en el caso del genotipo C/C, 30% en el caso del genotipo C/T, pero sólo 23% en el genotipo T/T. La relación con la eliminación de HCV después de una infección aguda es incluso más fuerte cuando el haplotipo *IL28B* se combina con el haplotipo G/G de un SNP cercano al HLA clase II *DBQ1*03:01*.

En individuos con hepatitis C crónica vigilados durante 20 años, en 20 a 25% de ellos el cuadro progresó a cirrosis. Esto sucede incluso en pacientes con hepatitis crónica relativamente leve en términos clínicos, incluidos los que están asintomáticos, que muestran sólo incrementos mínimos de la actividad de aminotransferasa y en quienes la hepatitis crónica es benigna, en la biopsia de hígado. De hecho, en los grupos de pacientes con hepatitis C crónica compensada (sin complicaciones propias de las hepatopatías crónicas y con una síntesis hepática normal), la prevalencia de cirrosis alcanza hasta 50%. La mayor parte de los casos de hepatitis C se diagnostica en individuos asintomáticos sin antecedente de hepatitis C aguda (p. ej., los que se descubren cuando el sujeto desea donar sangre, adquirir un seguro de vida o se somete a una serie de análisis de rutina). En muchos de estos casos el origen de la infección por HCV se desconoce, aunque en una gran proporción de pacientes es posible establecer el antecedente de exposición percutánea, tan olvidado en el pasado y es probable que contribuya a la mayor parte de las infecciones; casi todas estas infecciones fueron adquiridas en las décadas de 1960 y 1970, pero recibieron atención clínica varias décadas después.

En cerca del 33% de las personas con hepatitis C crónica, la actividad de la aminotransferasa es normal o casi normal; aunque 33-50% de estos pacientes exhibe hepatitis crónica en la biopsia de hígado, en general la magnitud de la lesión hepática y el estadio de la fibrosis tienden a ser reducidos. En algunos casos la lesión hepática es más grave e incluso puede degenerar en cirrosis, quizá como resultado de la actividad histológica previa. En las personas en quienes persiste la actividad normal de aminotransferasas ≥5 a 10 años, muy pocas veces hay progresión histológica; sin embargo, alrededor del 25% de personas con actividad normal de aminotransferasa experimenta después incrementos de esta variable y la lesión histológica es progresiva una vez que reaparece la actividad bioquímica anormal. Por tanto, se recomienda el seguimiento clínico constante, incluso en individuos con actividad normal de la aminotransferasa.

Pese a esta tasa tan alta de progresión de la hepatitis C crónica y de que ésta puede degenerar en insuficiencia hepática, el pronóstico a largo plazo en la mayoría de los casos es relativamente benigno. La mortalidad a los 10 y 20 años de los pacientes con hepatitis C crónica por una transfusión no difiere de la que se observa en una población similar de pacientes transfundidos que no sufrieron hepatitis C. Aunque en el grupo de hepatitis es mayor la probabilidad de muerte por insuficiencia hepática y alrededor del 15% de estos enfermos sufre de descompensación hepática en un lapso de 10 años, la mayoría (casi 60%) de los enfermos permanece asintomática y compensada, sin secuelas clínicas de hepatopatía crónica. En general, las hepatitis C crónicas consideradas como grupo tienden a progresar de manera lenta y gradual en la gran mayoría de los pacientes, pero en 25% de los casos degenera en cirrosis avanzada. De hecho, debido a la prevalencia tan importante de la infección por HCV y a que una parte de los pacientes evoluciona inexorablemente hacia la hepatopatía terminal, la hepatitis C es la indicación más frecuente para el trasplante hepático **(cap. 338)**. En Estados Unidos, la hepatitis C representaba hasta 40% de todos los casos de hepatopatía crónica; para el año 2007, la mortalidad causada por la hepatitis C sobrepasó el número de muertes causadas por VIH/sida y para el año 2012, las muertes ocasionadas por hepatitis C superaban a las asociadas con otras enfermedades infecciosas de notificación obligatoria (VIH, tuberculosis, hepatitis B y otras 57 enfermedades infecciosas). Además, como la prevalencia de la infección por HCV es mucho más alta en la cohorte de *"baby boomers"* nacida entre 1945 y 1965, tres cuartos de las muertes por hepatitis C ocurren en esta cohorte de edad. Es posible que el sesgo de remisión explique los desenlaces más graves descritos en cohortes de pacientes informados por los centros de atención especializada (evolución a 20 años ≥20%), frente a los desenlaces más benignos en cohortes de pacientes vigilados desde el principio de la hepatitis aguda por hemoderivados o identificados en entornos extrahospitalarios (evolución a 20 años de sólo 4-7%). Sin embargo, aún no se explican los márgenes tan amplios de la progresión a cirrosis que se han descrito y de 2% en 17 años en una población de mujeres con hepatitis C por inmunoglobulina anti-D contaminada, a 30% en un periodo ≤11 años en receptores de inmunoglobulina intravenosa contaminada.

Se ha publicado que es más probable la progresión de la hepatopatía en pacientes con hepatitis C crónica cuando son ancianos, cuando su duración es más prolongada, su etapa y grado histológico son avanzados, en el genotipo 1, ante una diversidad de cuasiespecies más complejas, cuando se incrementa el hierro hepático, en presencia de trastornos hepáticos concomitantes (hepatopatía alcohólica, hepatitis B crónica, hemocromatosis, deficiencia de antitripsina α_1 y esteatohepatitis), en presencia de infección por VIH y obesidad. Sin embargo, entre las variables la principal es la duración de la infección y es probable que muchas otras reflejen en cierta medida la duración de la enfermedad (p. ej., la diversidad de las cuasiespecies, la acumulación hepática de hierro). Ninguna otra característica epidemiológica o clínica de la hepatitis C crónica (p. ej., gravedad de la hepa-

titis aguda, grado de actividad de la aminotransferasa, cantidad de RNA del HCV, presencia o ausencia de ictericia durante la hepatitis aguda) permite predecir el desenlace final. Pese al carácter relativamente benigno de la hepatitis C crónica en muchos pacientes, la cirrosis sucesiva se ha vinculado con la aparición tardía (varias décadas después) de HCC **(cap. 78)**; la tasa anual de HCC en cirróticos con hepatitis C es de 1-4% y ocurre sobre todo en quienes han tenido infección por HCV por ≥30 años.

Quizá el mejor indicador pronóstico en la hepatitis C crónica sean las características histopatológicas del hígado; la velocidad con que aparece la fibrosis hepática puede ser lenta, moderada o rápida. Los pacientes con necrosis e inflamación leve, así como los que presentan fibrosis limitada, tienen un pronóstico excelente y progresión limitada a cirrosis. Por el contrario, en individuos con actividad necroinflamatoria o fibrosis moderada o grave (que comprende puentes o tabiques fibrosos) es muy probable que la infección degenere en cirrosis en el transcurso de 10 a 20 años. El ritmo de progresión de la fibrosis puede acelerarse por factores tales como la infección concurrente por VIH, otras causas de hepatopatía, consumo excesivo de alcohol y esteatosis hepática. Entre los enfermos con cirrosis compensada por hepatitis C, la supervivencia a 10 años se acerca al 80%; la tasa anual de mortalidad es de 2 a 6% anual, la de descompensación es de 4 a 5% anual y, como ya se dijo, la de carcinoma hepatocelular de 1 a 4% anual. Se han realizado cálculos de la evolución de la hepatitis C crónica, basados en los datos disponibles sobre prevalencia de la infección por HCV en la población estadounidense sobre la tasa de progresión de la enfermedad. Considerando principalmente la frecuencia de hepatitis C crónica en la generación de *Baby boomers*, se estima que la prevalencia máxima ocurrió en el año 2015. La frecuencia calculada de cirrosis en pacientes estadounidenses con hepatitis C fue del 5% en 1990, del 25% en el año 2010 y del 37% en el año 2020. Se espera que la mortalidad máxima ocurra en el año 2032. **En el capítulo 332 se revisan datos sobre la patogenia de la lesión hepática en sujetos con hepatitis C crónica.**

Las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis C crónica son semejantes a las descritas antes para la hepatitis B crónica. En términos generales, la fatiga es la manifestación más frecuente y la ictericia es rara. Las complicaciones extrahepáticas mediadas por complejos inmunitarios, propias de la hepatitis C crónica son menos frecuentes que en el caso de la hepatitis B crónica (a pesar de que las técnicas para identificar complejos inmunitarios en sujetos con hepatitis C crónica suelen generar resultados positivos), con la excepción de la crioglobulinemia mixta esencial **(cap. 332)** que se acompaña de vasculitis cutánea y glomerulonefritis membranoproliferativa, así como trastornos linfoproliferativos como el linfoma de linfocitos B y la gammapatía monoclonal no explicada. Además, la hepatitis C crónica ha generado complicaciones extrahepáticas que no guardan relación con la lesión por complejos inmunitarios; entre ellas está el síndrome de Sjögren, el liquen plano, la porfiria cutánea tardía, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico (que comprende resistencia a la insulina y esteatohepatitis).

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis C crónica son similares a los que se observan en los pacientes con hepatitis B crónica, pero la concentración de la aminotransferasa tiende a fluctuar más (el perfil característico intermitente de la actividad de la aminotransferasa) y es más baja, sobre todo en individuos con hepatitis de larga evolución. Un dato interesante y que en ocasiones induce a error en los enfermos con hepatitis C crónica es la presencia de autoanticuerpos. En raras ocasiones, los individuos con hepatitis autoinmunitaria (véase más adelante en este capítulo) e hiperglobulinemia exhiben resultados positivos falsos en los inmunoanálisis con anti-HCV. Por otra parte, algunos pacientes con hepatitis C crónica confirmada por métodos serológicos poseen anticuerpos anti-LKM circulantes. Estos anticuerpos son tipo anti-LKM1, como los que se detectan en los individuos con hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (véase más adelante en este capítulo) y están dirigidos contra una secuencia de 33 aminoácidos del P450 IID6. La aparición de anti-LKM1 en algunos pacientes con hepatitis C crónica obedece a la analogía parcial de la secuencia entre el epítopo reconocido por los anti-LKM1 y dos segmentos de la poliproteína del HCV. Además, la presencia de este autoanticuerpo en algunos individuos con hepatitis C crónica sugiere que quizá la autoinmunidad contribuye a la patogenia de la hepatitis C crónica.

Los rasgos histopatológicos de la hepatitis C crónica, en especial aquellos que la distinguen de la hepatitis B, se revisan en el capítulo 332.

TRATAMIENTO

Hepatitis C crónica

El tratamiento de la hepatitis C crónica ha evolucionado en forma sustancial en los últimos 20 años desde que se introdujo el IFN-α para esta

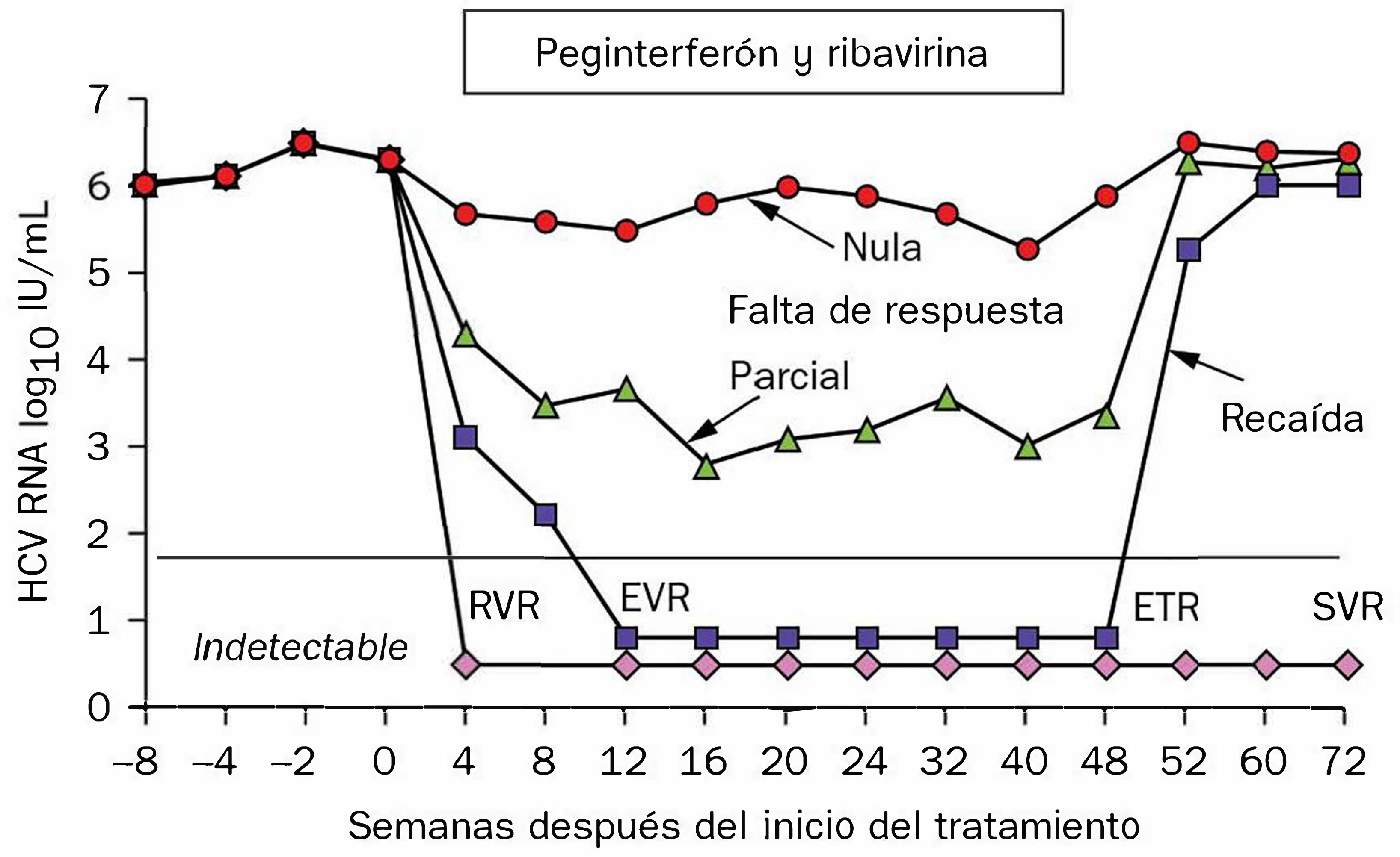


FIGURA 334-2 Clasificación de las respuestas virológicas con base en los resultados durante y después de un curso terapéutico antiviral de 48 semanas de interferón pegilado (PEG IFN) más ribavirina en pacientes con hepatitis C, genotipo 1 o 4 (para los genotipos 2 y 3, el ciclo terapéutico debe ser de 24 semanas). Los sujetos sin respuesta pueden clasificarse como sujetos con respuesta nula (reducción del RNA del virus de hepatitis C [HCV] <2 $\log_{10}$ viriones/mL) o sujetos con respuesta parcial (reducción de RNA HCV ≥2 $\log_{10}$ viriones/mL, pero sin supresión hasta hacerlo indetectable) para la semana 24 de tratamiento. En los sujetos con respuesta, el RNA de HCV puede volverse indetectable en 4 semanas, como se muestra con pruebas de amplificación sensibles (RVR, respuesta virológica rápida); puede disminuir ≥2 $\log_{10}$ viriones/mL en 12 semanas (respuesta virológica temprana, EVR; si el RNA HCV es indetectable a las 12 semanas, se designa como EVR "completa"); o al final del tratamiento, 48 semanas (ETR, respuesta al final del tratamiento). En los sujetos con respuesta, si el RNA HCV permanece indetectable por 24 semanas después de la ETR, semana 72, el paciente tiene una respuesta virológica sostenida (SVR), pero si el RNA del HCV se vuelve detectable de nuevo, se considera que el paciente tiene una recaída. La SVR a las 24 semanas del tratamiento (SVR_{24}) ha sustituido a la SVR a las 12 semanas (SVR_{12}), que ha demostrado ser equivalente a SVR_{24}. En pacientes que reciben tratamiento DAA, los resultados de RVR y EVR son irrelevantes, ya que se cumplen en la mayor parte de los pacientes. *(Reproducido con autorización de Marc G. Ghany, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health y la American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 49:1335, 2009.)*

indicación. Los recursos terapéuticos han aumentado y ahora incluyen el PEG IFN con ribavirina y en 2011 se introdujeron los inhibidores de la proteasa telaprevir y boceprevir usados en combinación con PEG IFN y ribavirina en pacientes con el genotipo 1 de HCV. El campo del tratamiento antiviral para hepatitis C se transformó a partir del año 2013, con la aprobación de sofosbuvir, el primer análogo nucleósido. Para el año 2016, se encontraban disponibles al menos seis regímenes combinados de fármacos antivirales de acción directa, todos ellos de administración oral, muy eficaces (>95%), con baja tasa de resistencia, bien tolerados y de corta duración (por lo general 12 semanas). Es instructiva la notable evolución histórica del tratamiento antiviral para hepatitis C.

LA ERA DEL INTERFERÓN (1991-2011)

El tratamiento basado en interferón fue sustituido por los fármacos antivirales de acción directa introducidos en el segundo decenio del siglo XXI; sin embargo, se aprendieron muchas lecciones importantes con respecto al tratamiento antiviral para la hepatitis C crónica a partir de la experiencia con el tratamiento con interferón y muchas de las limitaciones del tratamiento con interferón se superaron con la generación actual de antivirales de acción directa (así como las disparidades en la respuesta al tratamiento). Cuando se aprobó por primera vez, el IFN-α se administraba por inyección subcutánea tres veces por semana durante 6 meses, aunque alcanzaba una respuesta virológica sostenida (SVR, *sustained virologic response*) **(fig. 334-2)** (definida como la disminución de RNA del HCV a niveles no detectables por la PCR cuando se medían ≥24 semanas después de haber terminado el tratamiento) <10%. Al duplicar la duración del tratamiento (sin incrementar la dosis ni cambiar los preparados de IFN) aumentaba la cifra de SVR a cerca del 20% y al agregar todos los días al régimen de ribavirina un nucleósido guanosínico oral, la tasa de SVR aumentaba a 40%. La ribavirina sola no es eficaz ni disminuye los niveles de RNA del HCV, pero mejora la eficacia de IFN porque disminuye la posibilidad de recidiva virológica una vez que se alcanza la respuesta al final del tratamiento (ETR, *end-treat-*

ment response) (fig. 334-2) (respuesta medida durante el tratamiento y que se conserva hasta el final). Entre los mecanismos planteados para explicar la acción de la ribavirina están una disminución directa sutil de la replicación del HCV; inhibición de la actividad de inosina monofosfato deshidrogenasa (y disminución acompañante de las reservas de guanosina); modulación inmunitaria; inducción de mutación virológica grave e intensificación de la expresión génica estimulada por interferón. A pesar de que se comprende mal el mecanismo de acción de la rivabirina, este fármaco tiene una actividad leve de apoyo para los DAA (véase más adelante). La administración de interferón origina la activación de la vía de transducción de señales JAK-STAT que culmina en la elaboración intracelular de genes y sus productos proteínicos que poseen propiedades antivirales. Las proteínas de la hepatitis C inhiben la señalización de JAK-STAT en varias fases de toda la vía y el interferón exógeno restaura la expresión de los genes estimulados por interferón, así como sus efectos antivirales.

El tratamiento con la combinación de PEG IFN y ribavirina incrementó el grado de respuesta (frecuencia de SVR) hasta 55% en forma general, >40% en genotipos 1 y 4 y a >80% en genotipos 2 y 3. Incluso en ausencia de respuestas bioquímicas y virológicas se observa mejoría histológica en cerca del 75% de los pacientes que recibe tratamiento. En la hepatitis C crónica, las concentraciones de ALT disminuyen con rapidez durante el tratamiento y se logra hasta 90% de respuesta virológica en las primeras 12 semanas de tratamiento; son poco comunes las respuestas después de este periodo. La mayor parte de las recaídas ocurre en las primeras 12 semanas de tratamiento; por tanto, una SVR a la semana 12 después del tratamiento (SVR_{12}) equivale en términos generales a SVR a la semana 24 y la SVR_{12} se ha vuelto el nuevo estándar. Las SVR son muy duraderas; se ha documentado la presencia de concentraciones normales de ALT, mejoría histológica y ausencia de RNA de HCV en suero un decenio después del tratamiento exitoso y prácticamente no se escucha de "recaídas" 2 años después de que se logre la respuesta sostenida. Así, una respuesta virológica sostenida al tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica equivale a curación, la cual se continúa con mejorías notables en los resultados de la enfermedad hepática (véase más adelante).

Las variables del paciente que se correlacionan con respuesta virológica sostenida al tratamiento con IFN incluyen genotipo favorable (genotipos 2 y 3 a diferencia de los genotipos 1 y 4; genotipo 1b a diferencia del genotipo 1a), bajas concentraciones basales de RNA de HCV (<800 000 viriones/mL), baja diversidad de cuasiespecies de HCV y hepatitis leve desde el punto de vista histológico con mínima fibrosis, en especial en ausencia de cirrosis; buena respuesta inmunitaria, bajas concentraciones de hierro en hígado, edad ≤40 años; género femenino; ausencia de obesidad, de resistencia a la insulina, de diabetes mellitus tipo 2 y de esteatosis hepática. Las concentraciones elevadas de RNA de HCV, la enfermedad hepática avanzada desde el punto de vista histopatológico y una elevada diversidad de cuasiespecies de HCV van de la mano con la duración de la infección y disminución de la respuesta a IFN. También aspectos relacionados con mala respuesta al tratamiento con interferón son la raza negra (que contribuye a la elevada proporción de infección por el genotipo 1, aunque no lo explica por completo, cinética viral más lenta al inicio del tratamiento, alteración de la inmunidad específica contra HCV y diferencias genéticas del hospedador en los alelos *IL28B*, lo que se describe más adelante), grupo étnico latinoamericano y bajo apego terapéutico (<80% de las dosis de interferón y ribavirina y <80% de la duración prescrita del tratamiento). Los pacientes cuya enfermedad tenía menos probabilidades de progresar fueron los que tuvieron mayor probabilidad de responder al IFN y viceversa. Para pacientes tratados con combinaciones de IFN y ribavirina, el tratamiento para los individuos con genotipo 1 por lo general requirieron tratamiento durante 48 semanas con SVR en el intervalo de 40 a 45%, mientras que aquellos con los genotipos 2 y 3, a las 24 semanas del tratamiento, tuvieron SVR en el intervalo de 80% (aunque el ajuste en la duración del tratamiento debería indicarse con base en la rapidez de la respuesta o de cofactores asociados, véase más adelante).

Los cambios genéticos en el virus pudieran explicar las diferencias en el grado de respuesta al tratamiento en algunos enfermos (p. ej., entre los sujetos con genotipo 1b, la respuesta a IFN aumenta en personas con mutaciones por sustitución de aminoácidos en la proteína no estructural del gen 5A). Como se describió antes, cuando se abordó la recuperación espontánea de hepatitis C aguda, se ha demostrado que las variantes génicas del interferón descubiertas en fecha reciente en los estudios de asociaciones del genoma completo influyen en gran medida en el grado de respuesta de los sujetos con genotipo 1 a los antivirales. En estudios de enfermos tratados con PEG IFN y ribavirina, las variantes del polimorfismo de un solo nucleótido *IL28B* que codifican IFN-λ3 (IFN de tipo III, cuyos receptores están distribuidos de manera más separada que los receptores de IFN-α y más concentrados en los hepatocitos), guardan relación significativa con la capacidad de respuesta. Los sujetos que son homocigotos para el alelo C en dicho *locus* poseen la máxima posibilidad de alcanzar una SVR cercana a 80%), los homocigotos en relación con el alelo T en dicho *locus* son los que tienen menor posibilidad de alcanzar SVR cercana a 25%) y los que son heterocigotos en ese *locus* (C/T) muestran un nivel intermedio de capacidad de respuesta (SVR en alrededor del 35%).

Los efectos secundarios del tratamiento con IFN se describen en la sección de tratamiento de la hepatitis B crónica. El efecto secundario más notable del tratamiento con ribavirina es la hemólisis y, se espera una reducción en las concentraciones de hemoglobina de hasta 2 a 3 g o bien, reducción del hematócrito en 5 a 10%, pero una proporción pequeña e impredecible de individuos presenta hemólisis grave y rápida, que ocasiona anemia sintomática; por tanto, es crucial la vigilancia estrecha de las biometrías hemáticas y debe evitarse el uso de ribavirina en pacientes con arteriopatía coronaria o enfermedad cerebrovascular, en quienes la anemia puede precipitar un evento isquémico; en pacientes con insuficiencia renal (el fármaco se excreta por dicha vía) y en el embarazo (el fármaco es teratógeno, lo que obliga a un uso meticuloso de métodos anticonceptivos durante y varios meses después del tratamiento en mujeres en edad fértil [porque a causa de las propiedades antiproliferativas del interferón, también está contraindicado durante el embarazo]). Cuando surge anemia sintomática, puede ser necesario disminuir la dosis de ribavirina o agregar eritropoyetina para aumentar los niveles de eritrocitos; se ha demostrado que dicha hormona mejora la calidad de vida del enfermo, pero no la posibilidad de alcanzar SVR. Si se interrumpe el uso de ribavirina durante el tratamiento, las tasas de SVR descienden, pero se conservará el grado de respuesta en la medida que no se interrumpa la ribavirina y la dosis total de dicho antiviral rebase el 60% de la dosis planeada.

La ribavirina provoca también congestión nasal y broncoalveolar, prurito y desencadena gota. El tratamiento combinado con IFN y ribavirina es más difícil de tolerar que la monoterapia con IFN y es más probable que ocurran reducciones de la dosis e interrupción del tratamiento.

Los estudios sobre cinética viral demostraron que a pesar de que la semivida del virión en suero es de sólo 2 o 3 h, la concentración del HCV se mantiene por una tasa alta de reproducción de 10^{12} viriones de hepatitis C por día. El IFN-α bloquea la producción de viriones o su liberación, con una eficacia que aumenta cuando se incrementan las dosis del fármaco; además, la tasa calculada de muerte de células infectadas durante la administración de IFN guarda relación inversa con el número de virus; los sujetos con la tasa más rápida de muerte de hepatocitos infectados son los que mayor posibilidad tienen de llegar a niveles de RNA del HCV no detectables a los 90 días; en la práctica, el hecho de no alcanzar una respuesta virológica temprana (EVR, *early virologic response*), que es una disminución $\geq 2 \log_{10}$ en el RNA del HCV para la semana 12, anticipa la imposibilidad de obtener SVR después. De igual manera, las personas en quienes en 4 semanas no se detecta RNA del HCV (es decir, las que logran una respuesta virológica rápida [RVR, *rapid virologic response*]) tienen muchas posibilidades de obtener una respuesta virológica sostenida (fig. 334-2). No obstante, en la práctica la inducción con IFN en dosis altas no ha generado tasas más altas de respuesta sostenida.

En el tratamiento de la hepatitis C crónica los IFN ordinarios han sido sustituidos desde el inicio del año 2001 por los PEG IFN. La eliminación de éstos es hasta siete veces más prolongada que la de los INF ordinarios, es decir, tienen una semivida mucho más prolongada y alcanzan concentraciones duraderas, que permiten administrarlo una vez por semana (en lugar de tres veces por semana). En vez de las concentraciones máximas (y sus efectos secundarios) y las concentraciones mínimas (cuando no se cuenta con el fármaco) que suelen asociarse a la administración frecuente de IFN de acción breve, la administración de los PEG IFN da lugar a concentraciones que son más estables y consistentes en el tiempo. La monoterapia con PEG IFN una vez por semana es dos veces más eficaz que la monoterapia con IFN ordinario y casi tan eficaz como la combinación de IFN ordinario y ribavirina; se toleran casi igual que los interferones ordinarios pero sin la trombocitopenia y leucopenia difíciles de corregir que acompañan a los IFN ordinarios. Durante la mayor parte de la década previa a 2011, cuando se introdujeron los inhibidores de la proteasa para el genotipo 1 del HCV

(véase más adelante), el estándar de atención era una combinación de PEG IFN más ribavirina para todos los genotipos de HCV.

Se encuentran disponibles dos PEG IFN: PEG IFN-α2b, una molécula lineal de PEG unida a IFN-α2b y PEG IFN-α2a, una molécula de PEG más grande, ramificada, de 40 kD unida a IFN-α2a; a causa de su mayor tamaño y volumen de distribución extravascular más pequeño, PEG IFN-α2a puede administrarse en dosis uniforme independiente del peso, mientras que la dosis más pequeña de PEG IFN-α2b, que tiene un volumen de distribución mucho más amplio, depende del peso corporal. La dosis estándar de PEG IFN-α2a fue de 180 μg y de PEG IFN-α2b de 1.5 μg/kg. La dosis de ribavirina adoptada para ambos PEG IFN fue, para el genotipo 1, 1 000 mg (para pacientes <75 kg) a 1 200 mg para pacientes ≥ 75 kg y para los genotipos 2 y 3, 800 mg; más tarde se aprobó un intervalo de dosis más amplio de dosis/peso para PEG IFN-α2b en pacientes con genotipo 1: <65 kg, 800 mg; 65-85 kg, 1 000 mg; >85-105 kg, 1 200 mg y >105 kg, 1 400 mg. Para ambos fármacos, la duración recomendada del tratamiento fue de 48 semanas para el genotipo 1 y de 24 semanas para los genotipos 2 y 3 (que son un poco más resistentes al tratamiento, lo que justifica el tratamiento completo por 48 semanas, en especial en individuos con fibrosis hepática avanzada o cirrosis o con cifras elevadas de RNA de HCV). Entre ambos PEG IFN, en los estudios clínicos de registro el PEG IFN-α2a pareció tolerarse un poco mejor y ser más eficaz que PEG IFN-α2b (SVR para el genotipo 1: 41-51% en comparación con 40-42%, respectivamente) al igual que en estudios clínicos comparativos y en revisiones sistemáticas de estudios clínicos con asignación al azar (SVR genotipos 1-4: 48-55% en comparación con 32-40%, respectivamente).

Hasta la introducción en el año 2011 de los inhibidores de la proteasa, a menos que existieran contraindicaciones para la administración de ribavirina (véase antes), la combinación de PEG IFN más ribavirina era la conducta recomendada. Incluso después de la introducción de inhibidores de la proteasa para los genotipos 1 y 4, la combinación de PEG IFN y ribavirina permanecía como el estándar de atención para pacientes con genotipos 2 y 3 hasta finales del año 2013. Para pacientes tratados con combinaciones de PEG IFN y ribavirina, las mediciones cuantitativas de RNA de HCV a las 12 semanas fue de utilidad para guiar el tratamiento; si para ese tiempo no se había logrado una reducción en el RNA de HCV, eran insignificantes las posibilidades de lograr una SVR y el tratamiento adicional era fútil. Si el RNA de HCV hacia la semana 12 se había reducido en 2 $\log_{10}$ (EVR) la posibilidad de SVR al final del tratamiento era cercana a 66%; si el RNA de HCV hacia la semana 12 era indetectable (EVR "completa") las posibilidades de una SVR superaban 80% (fig. 334-2).

La frecuencia de SVR al tratamiento con PEG IFN y ribavirina puede incrementarse al ajustar el tratamiento con base en las variables basales y la respuesta virológica al tratamiento continuo. Pueden mejorar en cierta medida las tasas de SVR en pacientes con variables basales y comparándolas con la respuesta (p. ej., RNA de HCV >800 000 viriones/mL, peso >85 kg) al incrementar la dosis de PEG IFN (p. ej., hasta 270 μg de PEG IFN-α2a), incrementar la dosis de ribavirina hasta 1 600 mg/día (si se tolera o si se administra eritropoyetina complementaria) o ambas; o bien, al prolongar el tratamiento de 48 a 72 semanas para pacientes con genotipo 1 y respuesta virológica lenta (incapacidad para reducir con rapidez las concentraciones de RNA de HCV a cifras indetectables en 4 semanas [ausencia de RVR]). Por el contrario, en pacientes con genotipo 1 (y 4) que tuvieron RVR por 4 semanas (lo que ocurre en ≤20% de los casos), en especial en el subgrupo con concentraciones basales bajas de RNA de HCV, acortar la duración a 24 semanas ocasionó tasas de SVR cercanas a 90%. Las respuestas al tratamiento con IFN y ribavirina disminuyeron en pacientes con inmunodepresión y en pacientes con coinfección por VIH-HCV, está contraindicado en pacientes con hepatopatía descompensada y nefropatía en etapa terminal. La naturaleza molesta del tratamiento con IFN y ribavirina (inyecciones, vigilancia por laboratorio molesta y subgrupos de pacientes relacionados con mala respuesta, la necesidad de tratamiento individualizado y reglas de futilidad, etc.) fueron prácticamente eliminadas (en el año 2016) con la administración de antivirales de acción directa para todos los genotipos (véase más adelante). La mayor parte de las variables relacionadas con mala respuesta al tratamiento con IFN se tornaron irrelevantes y las subpoblaciones de pacientes de tratamiento difícil empezaron a experimentar respuestas a los DAA que fueron indistinguibles de las respuestas en pacientes estándar (véase más adelante).

Se ha demostrado que en las personas con una infección crónica por HCV se incrementa la mortalidad por trastornos hepáticos. Por otra parte, está demostrado que el tratamiento antiviral exitoso de la hepatitis C crónica que conduce a SVR mejora la supervivencia (y reduce la necesidad de trasplante hepático), disminuye el riesgo de insuficiencia hepática, la muerte por causas hepáticas y por todas las causas, retrasa la progresión de la hepatitis C crónica y revierte la fibrosis e incluso la cirrosis. Mientras que la supervivencia a 10 y 20 años en ausencia de SVR se reduce en pacientes cirróticos con hepatitis C crónica, la supervivencia a estos intervalos después de SVR se ha encontrado que es indistinguible de la que se encuentra en la población general. Aunque el tratamiento exitoso reduce la mortalidad y la insuficiencia hepática (reducción de tres a cuatro veces a 10 años) en pacientes cirróticos (y en aquellos con fibrosis avanzada) y reduce la necesidad de trasplante hepático y la probabilidad de HCC (reducción de 14 veces a 10 años), persiste el riesgo de muerte relacionado con enfermedad hepática y HCC, sin embargo, aunque con menor intensidad, se requieren vigilancia clínica continua y vigilancia para el cáncer después de lograr SVR en individuos cirróticos. Por otra parte, en caso de no haber SVR, el tratamiento con IFN no disminuye el riesgo de carcinoma hepatocelular. De manera similar, en el caso de personas que no mejoran con la combinación de PEG IFN y ribavirina, tres estudios clínicos de PEG IFN como forma de mantenimiento a largo plazo, no han señalado ninguna reducción del peligro de progresión histológica o de descompensación clínica, incluida la aparición de carcinoma hepatocelular. Por fortuna, ahora estos sujetos sin respuesta pueden tratarse con un régimen basado en un inhibidor de la proteasa (véase a continuación).

INHIBIDORES DE LA PROTEASA DE PRIMERA GENERACIÓN (2011-2013)

El genoma RNA de HCV codifica una sola poliproteína que se divide durante y después de la traducción mediante proteasas del hospedador y codificadas por el virus. Una proteasa que participa en la división de la poliproteína viral es una proteína viral NS3-4A con actividad de proteasa de serina. Telaprevir y boceprevir son inhibidores de la proteasa de serina dirigidos contra NS3-4A. En 2011, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó el uso de telaprevir y boceprevir como los primeros fármacos DAA de administración oral combinados con PEG IFN y ribavirina para el tratamiento de hepatitis C con genotipo 1 (no para otros genotipos) en adultos con hepatopatía estable, ya fuera que nunca hubieran sido tratados o que el tratamiento previo hubiera fallado. Aunque hoy en día han sido sustituidos por regímenes de administración oral más eficaces, estos fármacos de primera clase representaron un avance en el tratamiento de la hepatitis C crónica y establecieron un punto de referencia contra el cual podían compararse los tratamientos subsiguientes.

Como se desarrolla resistencia con rapidez durante la monoterapia con telaprevir y boceprevir, estos fármacos deben utilizarse en combinación con PEG IFN y ribavirina. En particular, ribavirina parece reducir de manera significativa las tasas de recaída en los regímenes basados en un inhibidor de la proteasa, por lo que es improbable que los sujetos que no pueden tomar o son intolerantes a la ribavirina se beneficien con la adición de estos fármacos. Todos los regímenes actuales con telaprevir y boceprevir consisten en periodos de tratamiento triple (inhibidor de la proteasa más PEG IFN más ribavirina) y periodos de tratamiento doble (PEG IFN más ribavirina). Los regímenes con telaprevir comienzan con 12 semanas de tratamiento triple seguidas de tratamiento doble durante un periodo que depende del estado del RNA de HCV a las semanas 4 y 12 ("tratamiento guiado por respuesta") y el tratamiento previo. Los regímenes basados en boceprevir consisten en un periodo de inicio de 4 semanas con tratamiento doble (PEG IFN-ribavirina) seguido de tratamiento triple y, en algunos casos, una extensión adicional del tratamiento doble, con duración guiada por la respuesta del RNA de HCV a las semanas 4, 8 y 24, así como del tratamiento previo.

Para pacientes con el genotipo 1 del HCV, los inhibidores de la proteasa mejoraron la frecuencia de RVR y SVR en comparación con PEG IFN más ribavirina solos. En individuos sin tratamiento previo que reciben telaprevir, se observa una SVR hasta en 79% de los sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento triple seguido de 12 a 36 semanas de tratamiento doble; entre los que tuvieron EVR (RNA de HCV indetectable a las semanas 4 y 12) y se interrumpió el tratamiento guiado por la respuesta a la semana 24 (12 semanas de tratamiento triple, luego 12 semanas de tratamiento doble), la tasa de SVR fue 83-92%. En los estudios con boceprevir en pacientes sin tratamiento previo, se observó SVR en 59-66% de los enfermos y entre aquellos con RNA de HCV indetectable a las 8 semanas, la tasa de SVR aumentó a 86-88%. Un aspecto que añade complejidad al tratamiento con estos inhibidores de la proteasa fueron las reglas absolutas de futilidad para interrumpir el tratamiento, es decir, la ausencia de reducciones de RNA de HCV en puntos

críticos del tratamiento, que se demostró eran predictores invariables de la ausencia de respuesta (telaprevir: RNA de HCV >1 000 viriones/mL a la semana 4 o 12 o niveles detectables a la semana 24; boceprevir: RNA de HCV ≥100 viriones/mL a la semana 12 o detectable a la semana 24).

En pacientes tratados previamente sin éxito con PEG IFN más ribavirina, el tratamiento con telaprevir logró SVR en 83 a 88% de los individuos que previamente habían presentado recaídas, 54 a 59% de los individuos con respuesta parcial (RNA de HCV reducida en ≥2 $\log_{10}$ viriones/mL pero no a cifras indetectables) y 29 a 33% en individuos con nula respuesta (reducción de RNA de HCV <2 $\log_{10}$ viriones/mL). Con el boceprevir ocurrió una tasa similar de degradación en la SVR en función de la respuesta previa; en 75% de los individuos con recaída previa, en 40-52% en individuos con respuesta parcial; en 30-40% en individuos con una respuesta. En una proporción sustancial de individuos que no respondieron a los inhibidores de la proteasa, pueden identificarse sustituciones relacionadas con resistencia (RAS, *resistance-associated substitutions*; antes conocidas como variantes relacionadas con resistencia, RAV) pero no se lograron estas variantes y surgieron nuevamente HCV de tipo silvestre en la mayor parte de los casos en 1.5 a 2 años. Las SVR a estos inhibidores de la proteasa fueron más elevadas en los individuos que habían presentado recaídas previas y en pacientes sin exposición previa al tratamiento (grupos étnicos caucásico > raza negra), más baja en individuos con respuesta parcial, aún más baja en individuos con respuesta nula y más baja en cirróticos que previamente no habían presentado respuesta, para los cuales no se obtuvo beneficio con el tratamiento con PEG IFN y ribavirina. Las respuestas a los regímenes triples con inhibidores de la proteasa son más altas en individuos con *IL28B* C que en los que tienen genotipos distintos a C, mayores con HCV genotipo 1b que con genotipo 1a, mayores en etapa de fibrosis menos avanzada que en la más avanzada, en sujetos blancos que en los negros, en los que tienen menor índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) que en aquellos con BMI alto; y para boceprevir, mayor con descenso >1 $\log_{10}$ del RNA de HCV durante 4 semanas de tratamiento de inicio con PEG IFN-ribavirina. La edad y los niveles de RNA de HCV tienen menos influencia y la resistencia a la insulina no tuvo influencia sobre la respuesta a los fármacos antivirales.

Ambos inhibidores de la proteasa tuvieron efectos tóxicos sustanciales. Telaprevir se asoció con exantema intenso, generalizado (tronco y extremidades), a menudo confluente, maculopapular, pruriginoso en casi 6% de los pacientes tratados (que requirió vigilancia dermatológica cuidadosa en todos los pacientes y tratamiento con corticosteroides sistémicos en los individuos con afección más grave). Otros efectos secundarios comunes incluyeron prurito, sensación urente rectal, náusea, diarrea, fatiga, disgeusia (alteración del sentido del gusto) y anemia, que requirieron vigilancia estrecha, que pueden ser relativamente resistentes al tratamiento, en ocasiones se requiere transfusión o incluso hospitalización (en especial en cirróticos que previamente no presentaron respuesta al tratamiento). Ocurrió anemia en casi 50% de los pacientes tratados con boceprevir, neutropenia en hasta 30% y trombocitopenia en 3-4%. Otros efectos secundarios de boceprevir incluyeron fatiga, náusea, cefalea, disgeusia, resequedad de boca, vómito y diarrea.

Ambos fármacos se acompañaban de una carga inconvenientemente elevada de píldoras y debían administrarse c/8 h con los alimentos (TVR con una comida con 20 g de grasa). El uso de inhibidores de la proteasa se complica aún más por las numerosas interacciones farmacológicas. Telaprevir y boceprevir se eliminan e inhiben al sistema CYP3A4, por lo que estos fármacos no pueden administrarse con otros fármacos que induzcan al sistema enzimático CYP3A4 o que dependan de éste para su eliminación. Debe tenerse cuidado de examinar las posibles interacciones entre los inhibidores de la proteasa y otros fármacos que reciba el paciente y se cuenta con una página electrónica conveniente para verificar las interacciones farmacológicas (www.hep-drug interactions.org).

Pese a la mejoría en la SVR con tratamientos con inhibidores de la proteasa para el genotipo 1 en comparación con PEG IFN y ribavirina (p. ej., en pacientes sin tratamiento previo 66-79% *vs.* 38-44%), el tratamiento triple con inhibidores de la proteasa se vio obstaculizado por la amplificación de la intolerancia, la complejidad de los regímenes guiados por la respuesta y las reglas de futilidad para interrupción del tratamiento, la inconveniencia de la dosificación c/8 h con los alimentos, la elevada carga de píldoras, la necesidad de inyecciones de PEG IFN y ribavirina junto con su intolerabilidad y múltiples interacciones farmacológicas. Además, los efectos secundarios parecen ser más intensos y molestos una vez que los fármacos se introdujeron a la práctica, en especial en individuos cirróticos que no respondieron al tratamiento, en quienes los estudios reportados de Europa mostraron efectos secundarios graves hasta en 45% de los casos y muerte hasta en 3% de los casos. Todos estos problemas, al igual que la rápida aceleración del progreso en los tratamientos orales con DAA de la siguiente generación (véase más adelante) redujeron el entusiasmo por estos nuevos antivirales; después de un breve periodo como tratamiento recomendado (2011 a 2013), estos fármacos se tornaron obsoletos y ya no se recomiendan.

TRATAMIENTO ACTUAL COMBINADO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (2013 A LA FECHA)

Desde finales del año 2013, el número de nuevos fármacos antivirales para hepatitis C se ha incrementado de manera sustancial y a la fecha, el tratamiento con PEG IFN ha sido sustituido por seis regímenes terapéuticos: fármacos administrados todos por VO, sin interferón, muy eficaces (SVR >95%), bien tolerados, con barreras elevadas para la resistencia, dosificación simple y baja carga de píldoras, con duraciones de tratamiento de 8 a 12 semanas y en muchos casos, con eficacia pangenotípica **(cuadro 334-6)**. Estos fármacos se distribuyen en tres clases de DAA: inhibidores de la proteasa NS3/4 (que desdoblan la poliproteína única de HCV en las proteínas estructurales y no estructurales que la constituyen), inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la polimerasa NS5B (que interfieren con la RNA polimerasa dependiente de RNA [una replicasa] que participa en la síntesis de RNA viral) e inhibidores de NS5A (que interfieren con la fosfoproteína esencial asociada a la membrana para la replicación compleja del RNA de HVC).

El primero de los nuevos fármacos DAA (aprobado en noviembre de 2013) fue el simeprevir, un inhibidor de la proteasa de segunda generación para el genotipo 1, seguido un poco más tarde (diciembre de 2013) por sofosbuvir, un inhibidor de polimerasa nucleósido pangenotípico. Para el genotipo 1, ambos fármacos deben combinarse con PEG IFN y ribavirina; para los genotipos 2 y 3, sofosbuvir se administra en combinación con ribavirina, sin PEG IFN; sin embargo, estos regímenes terapéuticos han sido sustituidos por combinaciones de fármacos DAA, todos de administración oral, sin IFN y rara vez es necesaria la administración de ribavirina, conservándose sólo para indicaciones muy limitadas.

Simeprevir: cuando se utiliza simeprevir con PEG IFN, su eficacia (genotipo 1b >1a) fue similar a la de los inhibidores de la proteasa de primera generación, pero se requería de la dosificación una vez al día sin la complejidad de un tratamiento guiado por la respuesta. Similar a los inhibidores de la proteasa de primera generación, el simeprevir se ha visto obstaculizado por muchas interacciones farmacológicas y efectos secundarios (lo que incluye fotosensibilidad, exantema e hiperbilirrubinemia leve); además, los pacientes con polimorfismo Q80K de HCV NS3 tienen una notable reducción de la eficacia farmacológica, por lo que es necesario realizar pruebas genéticas previas al tratamiento y descalificar a una proporción sustancial (casi un 33%) de los individuos posiblemente elegibles para tratamiento. Pocas características del simeprevir apoyan su uso en combinación con PEG IFN y ribavirina. Por otra parte, la combinación de simeprevir (150 mg) con sofosbuvir (400 mg) durante 12 semanas fue eficaz en el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo (SVR_{12} de 97%) o pacientes con tratamiento previo sin cirrosis (SVR_{12} de 95%) y en pacientes sin tratamiento previo (SVR_{12} de 88%) o individuos resistentes al tratamiento (SVR_{12} de 79%) de individuos con cirrosis (que es uno de los regímenes recomendados para el genotipo 1).

Sofosbuvir: es el primer DAA que no es inhibidor de la proteasa que fue aprobado para su uso, el cual tiene un excelente perfil: gran potencia, barreras elevadas para la resistencia, actividad pangenotípica, es bien tolerado, con efectos secundarios limitados (más a menudo fatiga leve, insomnio, cefalea y náusea), de administración una vez al día y relativamente exento de interacciones farmacológicas mayores. El sofosbuvir tiene eficacia en todos los genotipos (1 a 6); en pacientes sin tratamiento previo e individuos que no respondieron a tratamientos previos con regímenes con PEG IFN e inhibidores de la proteasa; con regímenes con PEG IFN y ribavirina o sin IFN; en combinación con ribavirina o con inhibidores de NS5A y para periodos de tratamiento breves de 8 a 12 semanas o prolongados hasta por 24 semanas. A la fecha, el sofosbuvir se utiliza en combinación con simeprevir, un inhibidor de la proteasa (como se describió antes) o más a menudo, con uno de tres inhibidores de NS5A. Así, el sofosbuvir es un componente de cuatro de los seis regímenes recomendados de DAA para el genotipo 1, dos de los cuatro regímenes para el genotipo 4 y para los dos regímenes para los genotipos 2, 3, 5 y 6 **(cuadro 334-6)**.

Sofosbuvir/ledipasvir: la combinación de DAA que ha tenido una participación dominante en el tratamiento de la hepatitis C es la admi-

CUADRO 334-6 Indicaciones y recomendaciones para el tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica[a]

Indicaciones estándar para el tratamiento

Todo paciente con infección crónica por HCV (con niveles detectables de RNA de HCV, con o sin elevación de ALT) con excepción de aquellos con corta esperanza de vida a causa de enfermedades asociadas.

Cualquier etapa de fibrosis: la prioridad más elevada es para la fibrosis avanzada [etapa 3 de METAVIR]/cirrosis [etapa 4 de METAVIR] (ya no se recomienda la biopsia antes del tratamiento, ha sido sustituida por mediciones no invasivas de la fibrosis, p. ej., estudios de imagen para determinar la elasticidad hepática).

Respuesta en grupos previamente resistentes al tratamiento con interferón (coinfección de VIH-HCV, insuficiencia renal, estadounidenses de raza negra, grupo étnico latinoamericano, haplotipo *IL28B* no C, obesidad, resistencia a la insulina, descompensación hepática, etc.) no disminuye a los regímenes combinados de antivirales de acción directa.

Recomendación para repetir el tratamiento

Los individuos que presentaron recaída, respuesta parcial o que no respondieron después de un psicoterapéutico previo con interferón o con antivirales de acción directa (véanse más adelante las recomendaciones específicas para el genotipo).

No se recomienda el tratamiento antiviral

Embarazo: no existen estudios clínicos de administración de antivirales de acción directa durante el embarazo. Está contraindicada la ribavirina durante el embarazo; por tanto, cualquier régimen que incluya ribavirina debe evitarse. Sofosbuvir; sofosbuvir + ledipasvir, y paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir se clasifican como fármacos de categoría B durante el embarazo, pero otros antivirales de acción directa no tienen clasificación durante el embarazo. Por tanto, estos tratamientos no están indicados de manera sistemática durante el embarazo y deben utilizarse con precaución, sólo si los beneficios del tratamiento sobrepasan los posibles riesgos para el feto.

Regímenes terapéuticos con base en las recomendaciones de AASLD-IDSA, wwww.hcvguidelines.org)[b]

La European Association for the Study of the Liver (EASL) publicó recomendaciones en el año 2016; en el pie de nota de este cuadro se resumen las diferencias en las recomendaciones de AASLD-IDSA.[c]

SIN TRATAMIENTO PREVIO O DESPUÉS DE RECAÍDAS CON TRATAMIENTO PREVIO CON PEG IFN/RIVABIRINA

Genotipo 1a

ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas (considerar 8 semanas para pacientes no cirróticos con HCV RNA $<6 \times 10^6$ viriones/mL)

paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + RBV 12 semanas (sin cirrosis) o 24 semanas (cirrosis)

sofosbuvir + simeprevir 12 semanas (sin cirrosis) o ± RBV 24 semanas (cirrosis)

daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas (sin cirrosis) o ± RBV 24 semanas (cirrosis)

grazoprevir + elbasvir 12 semanas (sin cirrosis o cirrosis sin RAS ELB de NS5A) o + RBV × 16 semanas (RAS ELB de NS5A)

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

Genotipo 1b

ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas (considerar 8 semanas para pacientes no cirróticos con HCV RNA $<6 \times 10^6$ viriones/mL)

paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir 12 semanas

sofosbuvir + simeprevir 12 semanas (sin cirrosis) o ± RBV 24 semanas (cirrosis)

daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas (sin cirrosis) o ± RBV 24 semanas (cirrosis)

grazoprevir + elbasvir 12 semanas

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

Genotipo 2

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

daclatasvir + sofosbuvir (sin cirrosis) 12 semanas o 16-24 semanas (cirrosis)

Genotipo 3

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas (sin cirrosis) o ± RBV 24 semanas (cirrosis)

Genotipo 4

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas

paritaprevir/r + ombitasvir + RBV 12 semanas (sin dasabuvir)

grazoprevir + elbasvir 12 semanas

Genotipos 5, 6

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas

FALLA AL TRATAMIENTO PREVIO CON PEG IFN/RIBAVIRINA, SIN CIRROSIS

Genotipo 1a

ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas

paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + RBV 12 semanas

sofosbuvir + simeprevir 12 semanas

daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas

grazoprevir + elbasvir 12 semanas (sin RAS ELB de NS5A) o + RBV × 16 semanas (RAS ELB de NS5A)

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

Genotipo 1b

ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas

paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir 12 semanas

sofosbuvir + simeprevir 12 semanas

daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas

grazoprevir + elbasvir 12 semanas

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

Genotipo 2

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas

Genotipo 3

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

daclatasvir + sofosbuvir 12 semanas

Genotipo 4

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas

paritaprevir/r + ombitasvir + RBV 12 semanas (sin dasabuvir)

grazoprevir + elbasvir 12 semanas (antecedente de recaída) o + RBV 16 semanas (antecedente de falta de respuesta)

Genotipos 5, 6

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas

FRACASO DE TRATAMIENTO PREVIO CON PEG IFN/RIBAVIRINA, CIRROSIS COMPENSADA

Genotipo 1a

ledipasvir + sofosbuvir + RBV 12 semanas

ledipasvir + sofosbuvir 24 semanas

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

grazoprevir + elbasvir 12 semanas (sin RAS ELB de NS5A) o + RBV × 16 semanas (RAS ELB de NS5A)

paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + RBV 24 semanas

sofosbuvir + simeprevir ± RBV 24 semanas (sin variante Q80K)

daclatasvir + sofosbuvir ± RBV 24 semanas

Genotipo 1b

ledipasvir + sofosbuvir + RBV 12 semanas

ledipasvir + sofosbuvir 24 semanas

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

grazoprevir + elbasvir 12 semanas

paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir 12 semanas

sofosbuvir + simeprevir ± RBV 24 semanas

daclatasvir + sofosbuvir ± RBV 24 semanas

Genotipo 2

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

sofosbuvir + daclatasvir 16 o 24 semanas

Genotipo 3

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

daclatasvir + sofosbuvir + RBV 24 semanas

Genotipo 4

sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas

ledipasvir + sofosbuvir + RBV 12 semanas

(*continúa*)

CUADRO 334-6 Indicaciones y recomendaciones para el tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica[a] (*continuación*)

	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS CON DISMINUCIÓN DE LA RESPUESTA A LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA
paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + RBV 12 semanas (sin dasabuvir)	Genotipo y subtipo (el genotipo 1a responde menos que el genotipo 1b a varios fármacos)
grazoprevir + elbasvir 12 semanas (antecedente de recaída) o + RBV 16 semanas (antecedente de falta de respuesta al tratamiento)	Experiencias terapéuticas
ledipasvir + sofosbuvir 24 semanas	Fibrosis avanzada (fibrosis en puente, cirrosis)
Genotipos 5, 6	Bajo apego terapéutico
sofosbuvir + velpatasvir 12 semanas	
ledipasvir + sofosbuvir 12 semanas	

[a] Nuevas recomendaciones evolucionan con rapidez y continuarán publicándose; para recomendaciones terapéuticas actualizadas, véase la dirección electrónica www.hcvguidelines.org
[b] Las recomendaciones de clase I se presentan en **negritas**; las restantes corresponden a recomendaciones de clase II.
[c] Las siguientes recomendaciones de EASL difieren de las publicadas por AASLD-IDSA (nótese que, aunque se mencionan como recomendaciones de EASL no se recomienda realizar de manera sistemática pruebas basales para RAS, pero si se dispone de pruebas de resistencia fiables, los resultados pueden utilizarse para guiar el tratamiento):

Genotipo 1

Para el genotipo 1, no se recomienda administrar simeprevir + sofosbuvir.

Para el genotipo 1a los pacientes con tratamiento previo (fracasos terapéuticos con IFN) se tratan con sofosbuvir + ledipasvir y deben recibir adicionalmente ribavirina con base en el peso corporal. Si se dispone de pruebas fiables para RAS, la ribavirina se necesita sólo si existen al inicio RAS y en tales pacientes, está contraindicada la ribavirina, el tratamiento con sofosbuvir + ledipasvir debe prolongarse a 24 semanas.

Para el genotipo 1b, en pacientes no cirróticos, sin tratamiento previo puede considerarse la administración de paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir de 8 semanas de duración.

Genotipo 2

Las recomendaciones de EASL son las mismas que para AASLD-IDSA.

Genotipo 3

El tratamiento de pacientes con fracaso de regímenes con IFN, es sofosbuvir + velpatasvir + daclatasvir, si no se cuenta con pruebas basales de RAS y se añade ribavirina con base en el peso corporal. Si se dispone de pruebas de resistencia, la ribavirina se necesita sólo si existen RAS basales y en tales pacientes, si no existe contraindicación para la ribavirina, el tratamiento debe prolongarse por 24 meses.

Genotipo 4

Los pacientes con tratamiento previo (fracaso con regímenes terapéuticos con IFN) que reciben tratamiento con sofosbuvir + ledipasvir deben recibir ribavirina con base en el peso corporal y, en tales pacientes, si está contraindicada la ribavirina, el tratamiento debe prolongarse a 24 semanas.

El tratamiento de pacientes con fracaso de regímenes con IFN, es grazoprevir + elbasvir, si el RNA de HCV es >800 000 IU/mL, debe añadirse ribavirina con base en el peso corporal y el tratamiento debe prolongarse a 16 semanas.

Las recomendaciones de EASL tienen dos opciones terapéuticas adicionales para el genotipo 4 (cirróticos o no cirróticos) que no han sido incluidos en las guías de AASLD-IDSA: sofosbuvir más daclatasvir y sofosbuvir + simeprevir. Para ambas opciones, los pacientes sin tratamiento previo deben recibir por 12 semanas tratamiento sin ribavirina; los pacientes con tratamiento previo (fracaso con regímenes terapéuticos con IFN) deben recibir tratamiento con ribavirina por 12 semanas o, si está contraindicada la ribavirina, sin este fármaco durante 24 semanas.

Genotipo 5 y 6

Los pacientes con fracaso con regímenes terapéuticos con IFN, que reciben tratamiento con sofosbuvir + ledipasvir deben recibir ribavirina con base en el peso corporal y, en tales pacientes, si existen contraindicaciones para la ribavirina, el tratamiento debe prolongarse a 24 semanas.

La EASL recomienda una opción terapéutica adicional para los genotipos 5 y 6 (cirróticos o no cirróticos) que no están incluidos en las guías AASLD-IDSA: sofosbuvir + daclatasvir. Los pacientes sin tratamiento previo deben recibir tratamiento sin ribavirina; los pacientes con tratamiento previo (fracaso terapéutico a regímenes con IFN) deben recibir tratamiento con ribavirina por 12 semanas o, si está contraindicada la ribavirina, administrar el tratamiento sin ribavirina por 24 semanas.

Dosis farmacológicas: sofosbuvir 400 mg; ledipasvir 90 mg; paritaprevir 150 mg; ritonavir 100 mg; ombitasvir 25 mg; dasabuvir 250 mg; ribavirina con base en el peso corporal: 1 000 mg (<75 kg)-1 200 mg (≥75 kg); simeprevir 150 mg; daclatasvir 60 mg; elbasvir 50 mg; grazoprevir 100 mg; velpatasvir 100 mg.

AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*; ALT, alanino aminotransferasa; ELB NS5A RAS, sustituciones asociadas a resistencia NS5A a elbasvir; HCV, virus de la hepatitis C; IFN, interferón; IDSA, *Infectious Diseases Society of America*; PEG IFN, interferón pegilado; IU, unidades internacionales (1 IU/mL equivale a alrededor de 2.5 copias/mL); RAS, sustituciones asociadas a resistencia; RBV, ribavirina.

nistración de sofosbuvir (400 mg) más ledipasvir, un inhibidor de NS5A (90 mg) en una píldora de dosis fija de administración una vez al día, la cual fue aprobada en octubre de 2014 para el genotipo 1 y en noviembre de 2015 para los genotipos 4, 5 y 6. Los estudios clínicos de fase III se realizaron en el tratamiento de pacientes no cirróticos sin tratamiento previo, en el tratamiento de pacientes cirróticos y no cirróticos sin tratamiento previo y en el tratamiento de pacientes cirróticos con tratamiento previo y pacientes no cirróticos tratados durante 8, 12 o 24 semanas, con o sin ribavirina. En el tratamiento de individuos no cirróticos sin tratamiento previo, se obtuvo SVR_{12} en 97-99% de los sujetos y no se observaron beneficios de prolongar el tratamiento de 12 a 24 semanas o mediante la adición de ribavirina. Además, para el tratamiento de pacientes no cirróticos sin tratamiento previo con cifras iniciales de RNA de HCV $<6 \times 10^6$ viriones/mL, una duración de tratamiento de 8 semanas fue tan eficaz como el tratamiento por 12 semanas (SVR_{12} de 94-95%), que puede ser una consideración para la proporción de pacientes. En pacientes cirróticos, se logró SVR_{12} en 97-100% de los sujetos sin tratamiento previo (no se obtuvieron ventajas de prolongar el tratamiento de 12 a 24 semanas o de añadir ribavirina); sin embargo, para pacientes cirróticos que previamente no habían respondido al tratamiento con interferón, el tratamiento por 12 semanas fue inferior (SVR_{12} de 86%) al tratamiento con 24 semanas (SVR_{12} de 100%). Esta combinación, que es igualmente eficaz para pacientes con coinfección por VIH-HCV y en pacientes estadounidenses de raza negra, ha demostrado ser muy eficaz en pacientes con cirrosis descompensada y en pacientes con hepatitis C después de trasplante hepático y después del trasplante renal. Por otra parte, no se ha establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en pacientes con insuficiencia renal avanzada y todos los regímenes que contienen sofosbuvir pueden asociarse con bradicardia grave en pacientes que reciben amiodarona, un fármaco antiarrítmico, en especial cuando se utiliza en combinación con β bloqueadores; están contraindicadas las combinaciones que contengan sofosbuvir en individuos que reciben amiodarona. Las interacciones farmacológicas son pocas, pero los inductores de P-gp, como la hierba de San Juan y la rifampicina y los inhibidores de la bomba de protones de ácido gástrico, como el omeprazol, pueden reducir las concentraciones de sofosbuvir/ledipasvir. En términos generales, la respuesta al sofosbuvir/ledipasvir no se reduce en pacientes con RAS basal para estos fármacos, con la excepción de pacientes con tratamiento previo con RAS inicial a estos fármacos, que tienen RAS inicial para NS5A (para quienes la EASL recomienda añadir ribavirina o, si está contraindicado este fármaco, prolongar el tratamiento a 24 semanas).

Paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y dasabuvir: la combinación de ritonavir (100 mg) en combinación con paritaprevir (150 mg), un inhibidor de la proteasa; ombitasvir (25 mg), un inhibidor de NS5A; dasabuvir (2% 50 mg), un inhibidor no nucleósidos de la polimerasa con o sin ribavirina con base en el peso corporal (para un total de cinco fármacos) fue aprobado en diciembre de 2014 para los genotipos 1 y 4. La combinación de paritaprevir/ritonavir y ombitasvir, en preparación en una sola tableta se administra una vez al día y dasabuvir (una píldora separada) y ribavirina con base en el peso corporal (cuando se incluyen el régimen) se administran c/12 h. En estudios clínicos, esta combinación logró tasas de SVR_{12} de 87-100% en el tratamiento de pacientes con y sin tratamientos previos con genotipo 1; sin ribavirina, esta combinación en el genotipo 1a produce 7% menos respuestas que para el genotipo 1b. Por tanto, en el tratamiento de pacientes con genotipo 1a sin tratamiento previo, esta combinación se administra *con* ribavirina por 12 semanas en ausencia de cirrosis (SVR_{12} de 95-97%) o por 24 semanas en presencia de cirrosis compensada (SVR_{12} de 94%), mientras que en pacientes con genotipo 1b, la combinación no requiere ribavirina y la duración del tratamiento es por 12 semanas para individuos cirróticos y no cirróticos (SVR_{12} de 99-100%). En individuos que previamente no respondieron, sin cirrosis, la combinación se administra por 12 semanas *con* ribavirina en el genotipo 1a (SVR_{12} de 96%) y *sin* ribavirina en

el genotipo 1b (SVR_{12} de 100%). En individuos con cirrosis que previamente no respondieron al tratamiento, la combinación se administra por 24 semanas *con* ribavirina en el genotipo 1a (SVR_{12} de 100% en individuos con recaídas previas y con respuesta parcial, 95% en individuos que previamente presentaron respuesta nula [en quienes el tratamiento sin ribavirina se asoció con SVR_{12} de 80%]), pero sólo por 12 semanas y *sin* ribavirina en el genotipo 1b (SVR_{12} de 100%). Para el genotipo 4, el régimen se administra por 12 semanas con ribavirina, pero sin dasabuvir en el tratamiento de pacientes con y sin tratamiento previo (SVR_{12} de 100%), lo que incluye aquellos con cirrosis compensada. En julio de 2016 la FDA aprobó una preparación de acción prolongada de dasabuvir, lo que permite la administración c/24 h en lugar de c/12 h; para el genotipo 1a, se continúa con la dosificación de ribavirina c/12 h.

Esta combinación es bien tolerada con efectos secundarios sistémicos leves, por ejemplo, fatiga, astenia, insomnio, cefalea y prurito. Pueden ocurrir hiperbilirrubinemia (de predominio no conjugada) y elevaciones de la actividad de alanino aminotransferasa, pero se resuelven durante el tratamiento o poco después de éste. A causa de la hiperbilirrubinemia ocasional y posible hepatotoxicidad (la FDA publicó una alerta en octubre de 2015 con respecto a insuficiencia o descompensación hepáticas en pacientes cirróticos tratados), esta combinación no se recomienda para pacientes con cirrosis descompensada y los pacientes cirróticos tratados deben ser vigilados estrechamente en busca de descompensación; sin embargo, la eficacia y seguridad de esta combinación se ha demostrado en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Similar a otros regímenes que contienen inhibidores de la proteasa, son comunes las interacciones farmacológicas con otros compuestos que inducen CYP3A4 o que dependen de CYP3A4 para su eliminación. Es importante verificar las posibles interacciones farmacológicas antes de iniciar el tratamiento con esta combinación farmacológica (www.hep-druginteractions.org). La respuesta a este régimen de múltiples fármacos no se reduce a pacientes con RAS basal a estos fármacos.

En comparación con sofosbuvir/ledipasvir, este régimen tiene la desventaja de requerir tratamiento con ribavirina c/12 h para el genotipo 1a y está contraindicado en cirrosis descompensada; sin embargo, tiene la ventaja de ofrecer un régimen de 12 semanas sin ribavirina para pacientes con respuesta nula previa con cirrosis y proporciona una opción para pacientes con insuficiencia renal.

Sofosbuvir y daclatasvir: daclatasvir, un inhibidor de NS5A, en combinación con sofosbuvir, un inhibidor de la polimerasa, recibieron aprobación de la FDA en julio de 2015 para el genotipo 3 y en febrero de 2016 para el genotipo 1 (guías de la AASLD-Infectious Diseases Society of America [IDSA], véase más adelante, lo que incluye recomendaciones para el genotipo 2; en agosto de 2014 esta combinación recibió aprobación en Europa para los genotipos 1, 2, 3 y 4 y la EASL la recomienda para todos estos genotipos y también para los genotipos 5 y 6). Al momento de su aprobación para el genotipo 3, el daclatasvir satisfizo una necesidad atendida de manera inadecuada con otras combinaciones disponibles de DAA. Aunque los datos del genotipo 3 son más robustos, los estudios clínicos de esta combinación en genotipos 1 y 2 apoyan su eficacia y su recomendación como tratamiento de primera línea (genotipo 1) y como tratamiento alternativo (genotipo 2), en algunos casos, en combinación con ribavirina (cuadro 334-6). Daclatasvir, una tableta de 60 mg y sofosbuvir, una tableta separada de 400 mg, se administran c/24 h por 12 a 24 semanas.

En estudios clínicos en pacientes con y sin tratamiento previo, las tasas de SVR_{12} para 12 semanas de tratamiento con daclatasvir más sofosbuvir fueron de 98% con el genotipo 1 (resultados comparables con los genotipos 1a y 1b), 92% para el genotipo 2 y 89% para el genotipo 3. Para pacientes no cirróticos, la adición de ribavirina o la ampliación del tratamiento a 24 semanas no mejoró la eficacia. En pacientes con cirrosis compensada, datos prospectivos limitados y datos de estudios observacionales en cohortes sugirieron que el tratamiento extendido las 24 semanas, con o sin ribavirina, mejoraba la eficacia. En cirróticos, se logró SVR_{12} en 93% de los pacientes con clases A y B de Child-Pugh pero sólo en 56% de pacientes con cirrosis descompensada de clase C. Para pacientes con el genotipo 3 y cirrosis, la combinación fue eficaz en pacientes sin tratamiento previo (SVR_{12} de 94%), pero menos en individuos que previamente no presentaron respuesta (SVR_{12} de 69%). Los resultados en pacientes con coinfección por VIH-HCV fueron comparables.

Al igual que otras combinaciones de sofosbuvir-inhibidores de NS5A, la combinación de daclatasvir más sofosbuvir es bien tolerada (fatiga leve, cefalea, náusea y diarrea en 5-14%), pero puede causar bradicardia grave cuando se administra en combinación con amiodarona (está contraindicada), en especial con β bloqueadores. Como el daclatasvir es un sustrato de CYP3A, los inductores de dicho sistema enzimático pueden reducir las concentraciones de daclatasvir y los inhibidores reducen sus concentraciones. De la misma forma, daclatasvir, un inhibidor de P-gp, OATP1B1 y 1B3 y de BCP, pueden incrementar las concentraciones de los fármacos que son sustrato de estos transportadores. Como se mencionó antes para otros DAA, se recomienda la verificación de las posibles interacciones farmacológicas antes de iniciar el tratamiento (www.hep-druginteractions.org). Se reduce la respuesta a las combinaciones terapéuticas que contienen daclatasvir en pacientes cirróticos con genotipo 1a y tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos con genotipo 3 con RAS basales asociadas con daclatasvir-inhibidores de NS5A.

Aunque la combinación de daclatasvir-sofosbuvir se aprobó para los genotipos 1 y 3 y se recomienda como alternativa para el genotipo 2, la eficacia mejor documentada y la simplicidad de otros regímenes terapéuticos ha limitado el uso de esta combinación farmacológica.

Elbasvir/grazoprevir: elbasvir (50 mg), un inhibidor de NS5A, combinado en una píldora de dosis fija con grazoprevir (100 mg), un inhibidor de la proteasa NS3/4 fue aprobado en enero de 2016 para su administración una vez al día (con o sin alimentos) para el tratamiento de los genotipos 1 y 4. En estudios clínicos, un ciclo terapéutico de 12 semanas fue eficaz para pacientes con y sin tratamientos previos, sin cirrosis o con cirrosis compensada. En pacientes sin tratamiento previo, esta combinación alcanzó SVR_{12} en 92% de los pacientes con el genotipo 1a, 99% con el genotipo 1b y 100% con el genotipo 4 (sin embargo, en un número muy pequeño de pacientes); se incluyó a 10 pacientes con el genotipo 6, pero sólo 80% logró SVR_{12}. Los pacientes cirróticos y no cirróticos tuvieron tasas comparables de SVR_{12}, 97-94%, respectivamente. Para esta combinación farmacológica, 11% de los pacientes con genotipo 1a portaba polimorfismos NS5A, es decir, RAS al inicio. Si están presentes, estas RAS en NS5A reducen la eficacia de elbasvir/grazoprevir (a diferencia de RAS basal para la mayor parte de otros regímenes combinados de DAA descritos antes y más adelante) de 99 a 58% en pacientes sin tratamiento previo. Por tanto, todos los pacientes con genotipo 1a requieren pruebas basales de RAS; si están presentes estas RAS, la ampliación del tratamiento a 16 semanas y la adición de ribavirina con base en el peso corporal llevarán la SVR_{12} hasta niveles esperados cercanos a 100%. En pacientes con tratamiento previo se estudiaron la prolongación del tratamiento a 16 semanas y la adición de ribavirina; sin embargo, en términos generales en ausencia de RAS basales para NS5A, las tasas no se incrementaron sobre las que se encontraron sin ribavirina para el tratamiento por 12 semanas (94 a 97%). Para el genotipo 1a, entre individuos que previamente no respondieron al tratamiento con PEG IFN y ribavirina, 12 semanas de tratamiento con elbasvir/grazoprevir fueron suficientes sin la necesidad de ribavirina, con excepción de pacientes con RAS basales para NS5A, quienes requirieron 16 semanas de tratamiento y la adición de ribavirina. En individuos sin respuesta previa al tratamiento con inhibidores de la proteasa, incluso de RAS basales para NS5A, debe añadirse ribavirina al régimen de 12 semanas; en presencia de RAS basales para NS5A, el tratamiento debe prolongarse a 16 semanas y debe añadirse ribavirina. Para el genotipo 1b las RAS para NS5A no son un problema y sólo un subgrupo requirió modificación del ciclo terapéutico de 12 semanas para individuos que previamente no respondieron al tratamiento con inhibidores de la proteasa, a quienes se les añadió ribavirina. Para el genotipo 4, el régimen recomendado para todos los individuos que no respondieron previamente (ya sea con el IFN y ribavirina o regímenes con inhibidores de la proteasa) es de 16 semanas de elbasvir/grazoprevir más ribavirina (cuadro 334-6).

Esta combinación es tan eficaz en pacientes con coinfección con VIH-HCV como en pacientes con insuficiencia renal avanzada (incluidos aquellos que requieren hemodiálisis); sin embargo, está contraindicada en la cirrosis descompensada. Al igual que otros regímenes de inhibidores de la proteasa, elbasvir/grazoprevir puede asociarse con elevaciones de las aminotransferasas y posible hepatotoxicidad; como estos fármacos se excretan por vía hepática, en la hepatopatía descompensada puede ocurrir elevación sustancial de las concentraciones plasmáticas del fármaco. Por tanto, en todos los pacientes tratados se deben realizar mediciones de alanino aminotransferasa de forma periódica durante el tratamiento y el fármaco debe interrumpirse cuando las elevaciones excedan 10 veces la cifra de referencia o si ocurren elevaciones de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina o tiempo de protrombina.

Elbasvir/grazoprevir es bien tolerado, con sólo cifras bajas de efectos secundarios leves (fatiga, cefalea, náusea en 5-11% de los casos) que

se observan con la misma frecuencia en individuos que reciben placebo. Elbasvir y grazoprevir son sustratos para CYP3A, están sujetas a múltiples interacciones farmacológicas. Por tanto, esta combinación no debe utilizarse con inductores potentes de CYP3A; por el contrario, los inhibidores de CYP3A y OATP1B1 pueden ocasionar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de elbasvir/grazoprevir. Se recomienda verificar las posibles interacciones farmacológicas antes de iniciar el tratamiento (www.hep-druginteractions.org).

En comparación con otros regímenes disponibles para los genotipos 1 y 4, elbasvir/grazoprevir tiene la desventaja o inconveniente de que requiere pruebas basales de RAS de NS5A, pero tiene la ventaja de un régimen comparable para cirróticos y no cirróticos, para el tratamiento de pacientes con y sin tratamiento previo y para pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal.

Sofosbuvir/velpatasvir: la combinación en una píldora, de dosis fija de velpatasvir (100 mg), un inhibidor muy potente pangenotípico de NS5A, junto con sofosbuvir, inhibidor de la polimerasa (400 mg) fue aprobado para su uso en junio de 2016 para los genotipos 1 a 6 para el tratamiento de pacientes cirróticos y no cirróticos con o sin tratamiento previo. No es necesario administrar ribavirina, lo que incluye pacientes con los genotipos 2 y 3, con excepción de los pacientes con cirrosis descompensada.

En una serie de estudios clínicos, esta combinación por 12 semanas en ausencia de ribavirina mostró una eficacia de 99% para la SVR_{12} (intervalo de 97 a 100%) en los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 y 95% en el genotipo 3. Las RAS basales de NS5A no tuvieron impacto en la respuesta.

Antes de la disponibilidad de esta combinación farmacológica, los pacientes con genotipo 3, en especial aquellos con cirrosis y con antecedente de respuesta nula a otros tratamientos, demostraron ser el subgrupo de pacientes más resistentes al tratamiento. En pacientes sin tratamiento previo con genotipo 3, el tratamiento por 12 semanas con sofosbuvir/velpatasvir (SVR_{12} de 95%) fue mejor que 24 semanas de sofosbuvir más ribavirina (SVR_{12} de 80%). En pacientes con genotipo 3, la combinación de sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas fue comparable en individuos no cirróticos (SVR_{12} de 97%) y en pacientes con tratamiento previo (SVR_{12} de 91%), fue superior en todas estas categorías a 24 semanas de sofosbuvir más ribavirina (87, 66, 86 y 63%, respectivamente). En cirróticos sin respuesta previa al tratamiento, la mayor parte de los regímenes terapéuticos sin IFN para genotipo 3 (lo que incluye daclatasvir más sofosbuvir, aprobados específicamente para este genotipo) lograron tasas de SVR_{12} en el intervalo de 60-75% mientras que la combinación de PEG IFN, ribavirina y sofosbuvir deberían incrementar la SVR_{12} a intervalos entre 80-90%. Para pacientes con tratamiento previo con genotipo 3, el sofosbuvir/velpatasvir en pacientes cirróticos y no cirróticos tiene eficacia similar (91-89% de SVR_{12}, respectivamente); este fue el SVR_{12} más elevado registrado para cirróticos con infección por genotipo 3 que no respondieron al tratamiento previo con regímenes DAA sin IFN. Por último, en pacientes con genotipos 1 a 4 y 6 con cirrosis clase B descompensada (75% de los cuales tenía tratamiento previo) el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir más ribavirina por 12 semanas tuvo una SVR_{12} de 94%; este resultado fue mejor que para sofosbuvir/velpatasvir sin ribavirina por 12 semanas (SVR_{12} de 83%) o 24 semanas (SVR_{12} de 86%).

Al igual que otros DAA, sofosbuvir/velpatasvir fue muy bien tolerado; en pacientes no cirróticos y cirróticos compensados, se observó cefalea leve y fatiga en más de 10% de los casos; esto ocurrió en una proporción comparable de individuos que recibieron placebo; en la cirrosis descompensada, se observaron más de 10% de los casos de fatiga leve, cefalea, náusea, insomnio, diarrea y anemia (la ribavirina fue parte de este régimen). Al igual que otros regímenes que contienen sofosbuvir, no debe administrarse la combinación de sofosbuvir/velpatasvir con amiodarona (posibilidad de bradicardia grave); además, los inductores de P-gp y los inductores moderados a potentes de CYP3A pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir, de velpatasvir o de ambos. Se recomienda verificar las interacciones farmacológicas antes del tratamiento (www.hep-druginteractions.org). Las RAS iniciales no influyen en la respuesta a esta combinación farmacológica.

FUTURO DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA (2017 A LA FECHA)

La mayor parte de los tratamientos necesita satisfacer los regímenes actuales de DAA descritos antes; sin embargo, se encuentran en desarrollo varias combinaciones farmacológicas pangenotípicas de alta potencia. Por ejemplo, un inhibidor de la proteasa que se encuentra en investigación (voxilaprevir) añadido a una combinación de inhibidor de la polimerasa/inhibidor de NS5A como sofosbuvir/velpatasvir da origen a una *combinación farmacológica triple* bien tolerada con SVR_{12} de 97% en todos los genotipos de HCV y subgrupos de pacientes. Esto incluye cirróticos/no cirróticos, pacientes con y sin tratamiento previo, incluidos aquellos que recibieron tratamiento con inhibidores de NS5A y los resultados fueron independientes del número de DAA que hubieran recibido y no se observaron efectos en las cifras iniciales de RAS de NS5A. Varias combinaciones experimentales pueden permitir duraciones mayores del tratamiento. En un estudio exploratorio pequeño una combinación administrada por 6 semanas de sofosbuvir más un fármaco pangenotípico experimental, con gran potencia y baja resistencia del grupo de los inhibidores de NS5A (odalasvir) logró SVR_{12} en 100% de 12 pacientes con infección por genotipo 1. De la misma forma, una combinación triple por 6 semanas que incluyó odalasvir con simeprevir, un inhibidor de la proteasa y un inhibidor experimental de la polimerasa ("AL-335"), tuvo una SVR_{12} de 100% en 20 pacientes no cirróticos sin tratamiento previo con infección por el genotipo 1. En estudios clínicos de fase II, 8 semanas de una combinación experimental de dos DAA pangenotípicos de gran potencia, un inhibidor de la proteasa ("ABT-493") más un inhibidor de NS5A ("ABT-530"), tuvo SVR_{12} de 100% en pacientes no cirróticos sin tratamiento previo con genotipos 1, 2 y 3. En cirróticos con genotipo 3 y en pacientes con genotipos 4, 5 y 6, el tratamiento por 12 semanas con combinación de DAA tuvo una SVR_{12} de 100%. En pacientes con antecedente de fracaso terapéutico con DAA, 12 semanas de esta combinación doble fueron suficientes para lograr $SVR_{12} \geq 95\%$; no se observó influencia en las tasas de SVR_{12} de las RAS basales ni de las NS5A basales. No se encontraron problemas de seguridad y es limitada la posibilidad de interacciones farmacológicas. Estas combinaciones promisorias se encuentran en estudios clínicos de fases II y III.

Menos avanzado se encuentra el desarrollo de inhibidores de proteínas del hospedador, como los inhibidores no inmunodepresores de la cicloserina A (que interactúan con NS5A durante la replicación del HCV) y los antagonistas no codificantes de administración subcutánea de microRNA-122 expresado en el hígado (que favorece la replicación de HCV). Dado el progreso acelerado de los DAA de administración oral, con tratamientos de corta duración y gran eficacia, estos métodos alternativos podrían no ser prácticos o competitivos; el desarrollo de ambos métodos se ha retrasado por el surgimiento de efectos tóxicos como pancreatitis asociada con inhibidores de la cicloserina y la ictericia relacionada con microRNA-122.

Aunque los datos relacionados con el impacto de los DAA sobre el estado natural de la hepatitis C crónica aún son limitados, datos preliminares indican que el tratamiento exitoso se asocia con reducción gradual en la progresión de la fibrosis y regresión de la fibrosis avanzada (cirrosis), mejoría en la supervivencia en pacientes con cirrosis descompensada y disminución en el número de pacientes con hepatitis C enviados para trasplante hepático. Con base en la prevalencia conocida, en la evolución y tasa de progresión de la hepatitis C crónica y de la eficacia de los tratamientos DAA y su impacto en las complicaciones de la hepatitis C, estimaciones han sugerido que la disponibilidad y aplicación de estos tratamientos tienen la posibilidad de reducir la carga de la enfermedad relacionada con hepatitis C, lo que incluye muerte de causa hepática, HCC, cirrosis descompensada y trasplante hepático en 50 a 70% entre los años 2015 y 2050.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Como el ritmo de desarrollo de nuevos fármacos y la aprobación de éstos ha sido demasiado rápida, la AASLD y la IDSA han proporcionado consensos de recomendaciones terapéuticas actualizadas para pacientes con hepatitis C; esas recomendaciones, que se revisan de forma regular con base en los nuevos datos, están disponibles en la dirección electrónica www.hcvguidelines.org y deben consultarse antes de iniciar el tratamiento (334-6). La EASL publica recomendaciones terapéuticas similares (pero no idénticas) cada año para la hepatitis C (www.easl.eu), en fecha más reciente en septiembre de 2016. En el cuadro 334-6 se muestran las diferencias entre las recomendaciones terapéuticas de AASLD-IDSA y EASL.

Antes del tratamiento, debe determinarse el genotipo de HCV, porque el genotipo dicta qué regímenes terapéuticos están indicados (cuadro 334-6). La vigilancia de las concentraciones séricas de RNA de HCV antes, durante y después del tratamiento son cruciales para valorar la respuesta a las medidas terapéuticas; además, las concentraciones basales pueden contribuir a determinar la duración del tratamiento (p. ej., en pacientes no cirróticos con genotipo 1 y cifras de RNA de

HCV <6 × 10^6 viriones/mL, puede considerarse la administración por 8 semanas [en lugar de las 12 semanas habituales] de sofosbuvir/ledipasvir). El objetivo del tratamiento es erradicar el RNA de HCV durante el tratamiento y documentar que el virus permanece indetectable por al menos 12 semanas después de completar el tratamiento (SVR_{12}). Se han publicado varios reportes que describen la reactivación de la hepatitis B, a menudo grave, durante y después del tratamiento con DAA en pacientes coinfectados con HCV y HBV. Por tanto, se recomienda la detección de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento DAA para la hepatitis C (que debe realizarse para determinar el estado inmunitario contra HBV como preludio para recomendar la vacunación contra hepatitis B en pacientes con hepatitis C crónica) y el tratamiento de la infección por HBV (para aquellos que satisfacen los criterios, véase antes) debe iniciarse antes o en forma simultánea con el tratamiento contra HCV.

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Los pacientes con hepatitis C crónica que tienen RNA de HCV detectable en suero, ya sea que se eleven o no las concentraciones de aminotransferasas y con hepatitis crónica de cualquier grado y etapa son elegibles para el tratamiento antiviral con fármacos DAA. La única excepción serían los pacientes con esperanza de vida corta o para aquellos en los cuales el tratamiento de la hepatitis C no tendrá influencia en la longevidad. Para pacientes con hepatopatía avanzada, el tratamiento temprano tiene una gran prioridad. Aunque los pacientes con actividad normal de aminotransferasas tienden a progresar histológicamente con gran lentitud o no avanzan en lo absoluto, responden al tratamiento antiviral al igual que los pacientes con concentraciones elevadas de aminotransferasas; por tanto, tales pacientes son elegibles para el tratamiento antiviral. Como se mencionó antes, el tratamiento antiviral ha demostrado mejorar la supervivencia y la supervivencia sin complicaciones, así como enlentecer la progresión y revertir la fibrosis.

El genotipo de HCV determina el régimen que debe seleccionarse (cuadro 334-6). De la misma forma, la ausencia o presencia de cirrosis/fibrosis avanzada determinará las opciones terapéuticas a partir de las cuales debe realizarse la selección, lo que incluye los antivirales que deben utilizarse, la duración del tratamiento y la necesidad de administrar ribavirina (cuadro 334-6). La biopsia hepática antes del tratamiento para conocer el grado histológico y la etapa de la enfermedad proporcionan información sustancial con respecto a la progresión de la hepatitis C en el pasado, tiene utilidad pronóstica para la progresión a futuro y puede identificar factores histológicos como esteatosis y la etapa de la fibrosis, que pueden influir en la respuesta al tratamiento. Conforme el tratamiento ha mejorado para pacientes con una amplia variedad de gravedad histológica y conforme las mediciones no invasivas de la etapa de la fibrosis (p. ej., la valoración de la elasticidad hepática por métodos de imagen) han ganado precisión y aceptación, los métodos no invasivos han sustituido a los estudios histológicos en la mayor parte de los casos. Si se presenta cirrosis/fibrosis avanzada antes del tratamiento, el riesgo de HCC, aunque se reduce sustancialmente con el tratamiento exitoso, no se elimina y está indicado realizar estudios de imagen dos veces por año para vigilar una probable HCC (así como la vigilancia endoscópica en busca de várices esofágicas en intervalos de 1 a 3 años), incluso después de una SVR. En pacientes con fibrosis de baja intensidad al inicio, lograr una SVR permite la interrupción de tal vigilancia.

Los pacientes que presentaron recaída o que no respondieron a un ciclo de tratamiento con IFN o con fármacos DAA son elegibles para un nuevo tratamiento con DAA (cuadro 334-6). Para pacientes que no respondieron al tratamiento combinado con DAA, las opciones incluyen incrementar la duración del tratamiento con el régimen fallido, añadir ribavirina o cambiar la clase farmacológica (p. ej., después de un fracaso con inhibidores de la proteasa y la polimerasa, cambiar a una combinación que contenga inhibidores de NS5A). En presencia de cirrosis o de la necesidad de un nuevo tratamiento urgente, los pacientes que no respondieron al tratamiento combinado con inhibidores de la proteasa más inhibidor de la polimerasa o que no presentaron respuesta a una combinación con NS5A son elegibles para pruebas de RAS y tratamiento personalizado con base en pruebas de resistencia. Si no se cuenta con pruebas fiables de RAS, las opciones incluyen la adición de ribavirina o la prolongación de la duración del tratamiento. Para individuos que previamente no respondieron a un tratamiento con IFN, son muy eficaces los regímenes que contienen inhibidores de NS5A; sin embargo, en especial en pacientes cirróticos puede encontrarse disminución de la respuesta. Para este grupo relativamente resistente, de manera ideal, deben elegirse los regímenes de NS5A más potentes/eficaces para proporcionar a tales pacientes la mejor posibilidad de responder al tratamiento y evitar el surgimiento de RAS para NS5A. Detalles adicionales para el tratamiento de tales subgrupos de pacientes pueden encontrarse en la dirección electrónica www.hcvguidelines.org

Las personas con hepatitis C aguda también son elegibles para tratamiento antiviral **(cap. 332)** con los mismos fármacos DAA aprobados para la hepatitis C crónica; se ha recomendado el retraso en el inicio del tratamiento por un periodo de observación de 12 a 16 semanas (o incluso de hasta 6 meses) para permitir la recuperación espontánea, en especial a la luz del hecho de que la mayor parte de los casos de hepatitis C aguda no son clínicamente graves o rápidamente progresivos. La duración del tratamiento para la hepatitis C aguda no se ha determinado de manera definitiva, sin embargo, en un estudio pequeño de 20 pacientes, 6 semanas de tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir fueron suficientes para lograr 100% de SVR_{12}. Con base en las recomendaciones de 2016 de la EASL, los pacientes con hepatitis C aguda deben recibir tratamiento por 8 semanas con un régimen DAA apropiado para el genotipo que consista en sofosbuvir más uno de los tres inhibidores aprobados de la NS5A sin ribavirina (prolongado a 12 semanas para pacientes con hepatitis C aguda y coinfección con VIH o pacientes con hepatitis C aguda y concentraciones basales de RNA de HCV >1 millón de viriones/mL). En pacientes con hepatitis C crónica leve desde los puntos de vista bioquímico e histológico, la tasa de progresión es lenta; sin embargo, tales pacientes responden igual de bien al tratamiento antiviral en comparación con aquellos con elevación de las aminotransferasas y hepatitis más grave desde el punto de vista histológico. A causa del elevado costo de los tratamientos DAA, la prioridad inicial más elevada se asigna a los pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis; sin embargo, este método controversial dependió de algunas aseguradoras médicas y organizaciones que administran beneficios de farmacias (*Pharmacy benefit management*) para retirar el tratamiento de pacientes con fibrosis de baja intensidad. Por desgracia, retrasar el tratamiento hasta que ocurra fibrosis avanzada ocasiona que se pierda la oportunidad de prevenir las consecuencias funestas de la hepatitis C crónica (insuficiencia hepática, muerte/trasplante, HCC), las cuales pueden reducirse, pero no eliminarse por completo una vez que se ha establecido la fibrosis avanzada. Por tanto, el tratamiento para pacientes con enfermedad breve se justifica, así como su rentabilidad.

Los pacientes con cirrosis compensada pueden responder al tratamiento y su probabilidad de presentar respuesta sostenida con DAA es comparable a la que obtienen individuos no cirróticos. Los pacientes con cirrosis descompensada y aquellos que no son elegibles para tratamiento antiviral con IFN, responden bien a los regímenes terapéuticos con DAA que consisten de combinaciones de inhibidores de la polimerasa e inhibidores de NS5A (p. ej., sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir); sin embargo, los inhibidores de la proteasa que contienen combinaciones se han asociado con potencial hepatotoxicidad y descompensación hepática y están contraindicados en este subgrupo de pacientes. Los pacientes con cirrosis descompensada deben ser enviados a un centro de trasplante hepático. Los DAA son muy eficaces no sólo para pacientes con hepatopatía en etapa terminal en espera de trasplante hepático sino también para pacientes con hepatitis C recurrente después de trasplante hepático. De manera ideal, los pacientes deben recibir tratamiento antes del trasplante hepático; sin embargo, un motivo de preocupación es que la erradicación de la infección por HCV descalificará tales pacientes como receptores de hígado de donador de personas con infección con HCV, lo que reduce el número de posibles donadores y limita la accesibilidad a órganos de donador y al trasplante oportuno. Además, la respuesta al tratamiento DAA parece reducirse en pacientes con cirrosis descompensada y con calificaciones altas en el modelo para hepatopatía en etapa terminal (MELD, *model for end-stage liver disease*); en este subgrupo, la respuesta después del trasplante hepático debería ser sustancialmente mejor. Por tanto, se han expresado recomendaciones (apoyadas por la EASL) de posponer el tratamiento con DAA en pacientes con calificaciones altas de MELD para hepatopatía en etapa terminal asociada con HCV hasta después de trasplante hepático; la decisión sobre iniciar el tratamiento antes o después del trasplante debe individualizarse de manera meticulosa para cada paciente, con base en factores como la calificación MELD, tiempo anticipado antes de disponer del órgano de donador, la estabilidad clínica relativa y las enfermedades asociadas **(cap. 338)**. La vasculitis cutánea y renal de la crioglobulinemia mixta esencial asociada con HCV **(cap. 332)** puede responder al tratamiento antiviral, pero las respuestas obtenidas fueron poco comunes después de interrumpir el

tratamiento en la era de IFN y se recomienda la prolongación potencialmente por periodos indefinidos de tratamiento. Hoy en día que se dispone de DAA más eficaces, un ciclo de tratamiento combinado con sofosbuvir ha demostrado producir tasas de SVR_{12} que exceden 80% en individuos con vasculitis crioglobulinémica. Reportes anecdóticos sugieren que el tratamiento antiviral con IFN puede ser eficaz en la porfiria cutánea tardía o el liquen plano asociado con hepatitis C; aún debe documentarse si los tratamientos DAA más atractivos son eficaces en estos grupos.

En pacientes con coinfección de HCV-VIH, la hepatitis C progresa con mayor rapidez y gravedad que en pacientes infectados sólo con HCV. Aunque los pacientes con coinfección por HCV/VIH responden menos bien a los tratamientos antivirales con IFN para hepatitis C, responden de manera similar que en pacientes con infecciones asiladas por HCV a los regímenes combinados de DAA. En pacientes infectados con HCV-VIH, la ribavirina puede potenciar la toxicidad de didanosina (p. ej., acidosis láctica) y la lipoatrofia de la estavudina y la zidovudina puede exacerbar la anemia hemolítica asociada con la administración de ribavirina; por tanto, deben evitarse estas combinaciones farmacológicas.

Los pacientes con antecedente de uso de drogas inyectables y alcoholismo pueden tratarse de manera exitosa para la hepatitis C crónica, de preferencia en combinación con programas de tratamiento para el consumo de alcohol y drogas. Además, como los usuarios de drogas inyectables, como fuente de trasmisión a otras personas, representa un método desproporcionado para perpetuar la diseminación de la infección por HCV en la población, el impacto del tratamiento de usuarios de drogas inyectables activas se amplifica al reducir tal transmisión. Las combinaciones orales aprobadas de DAA son eficaces en pacientes con insuficiencia renal leve y no requieren ajuste de la dosis; sin embargo, en pacientes con afección renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min), existen datos limitados sobre el uso de combinaciones que contengan sofosbuvir. Para tales pacientes, lo que incluye aquellos sometidos a hemodiálisis, las combinaciones recomendadas son 12 semanas de elbasvir/grazoprevir para los genotipos 1a, 1b, y 4 o 12 semanas de paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y dasabuvir, si las concentraciones de hemoglobina exceden 10 g/100 mL, es un régimen alternativo, pero requiere la vigilancia en busca de anemia hemolítica inducida por ribavirina. Para pacientes con afección renal grave y genotipos 2, 3, 5, o 6, de HCV, se recomienda la administración de PEG IFN con dosis bajas de ribavirina (200 mg/día, si las concentraciones de hemoglobina exceden 10 g/100 mL). Después del trasplante renal, las cifras de SVR_{12} en pacientes tratados con combinaciones aprobadas de DAA de administración oral han alcanzado 100%.

No están disponibles estudios clínicos de uso de DAA durante el embarazo. La ribavirina está contraindicada durante el embarazo; por tanto, cualquier régimen que incluye ribavirina debe evitarse. Sofosbuvir; sofosbuvir más ledipasvir y paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y dasabuvir se clasifican durante el embarazo como fármacos de categoría B; los otros DAA no tienen clasificación durante el embarazo. Por tanto, estos tratamientos no están indicados de manera sistemática durante el embarazo y deben utilizarse con precaución, sólo si los beneficios del tratamiento obligan a su uso y si este está justificado, tomando en consideración los riesgos fetales potenciales.

Elección entre las opciones terapéuticas disponibles: los médicos tratantes se ven abrumados por el gran número de combinaciones recomendadas para DAA de administración oral. En algunos casos, la aprobación de la combinación depende de las compañías aseguradoras; sin embargo, haciendo un lado los aspectos relacionados con los costos, ¿de qué forma el médico debe elegir entre las opciones disponibles? El régimen más popular ha sido sofosbuvir/ledipasvir en dosis fija, en una píldora, que es eficaz para todos los genotipos con la excepción de los genotipos 2 y 3, que además no requiere pruebas RAS basales y que pueden utilizarse en pacientes no cirróticos con genotipo 1 y cifras bajas de viremia por periodos tan breves como ocho semanas. Para los genotipos 2 y 3, la administración de sofosbuvir/velpatasvir en dosis fija, en una píldora parece ser la combinación preferida; como esta combinación es eficaz en todos los genomas, en el futuro, con fines de simplicidad, los médicos pueden recurrir a un régimen de "uno que se ajuste para todos los pacientes" (con excepción de aquellos con insuficiencia renal avanzada). Además, este régimen es el único que puede utilizarse en casi todas las situaciones (con independencia del genotipo, experiencia del tratamiento y presencia de cirrosis) sin ribavirina y la duración del cual es de casi 12 semanas; entre las excepciones se encuentran: *a*) se recomienda ribavirina para la cirrosis descompensada, *b*) la EASL recomienda añadir ribavirina en pacientes con tratamiento previo con infección por el genotipo 3 o si está contraindicada la ribavirina, prolongando el tratamiento a 24 semanas (cuadro 334-6, pie de nota *c*). Como se mencionó antes, los regímenes DAA que contienen inhibidores de la proteasa (elbasvir/grazoprevir; paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y dasabuvir; simeprevir y sofosbuvir) están contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada. Para la insuficiencia renal avanzada se ha documentado la eficacia y seguridad de elbasvir/grazoprevir y de paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y dasabuvir, pero no para las combinaciones de sofosbuvir-inhibidores de NS5A.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

DEFINICIÓN

Es un trastorno crónico caracterizado por necrosis hepatocelular sostenida e inflamación, por lo general con fibrosis, que tiende a degenerar en cirrosis e insuficiencia hepática. Cuando reúne todos los criterios de gravedad, este tipo de hepatitis crónica alcanza una tasa de mortalidad a seis meses de hasta 40%. Con base en estimaciones actuales de la evolución natural de la hepatitis autoinmunitaria tratada, la supervivencia a 10 años es de 80 a 98% para pacientes tratados y 67% para los no tratados. La importancia de las manifestaciones extrahepáticas de la autoinmunidad, al igual que las anomalías seroinmunitarias de este trastorno, apoyan un proceso inmunitario como base de su patogenia; este concepto se refleja en los calificativos de *hepatitis lupoide* y *hepatitis de células plasmáticas*. Sin embargo, no siempre aparecen autoanticuerpos ni otras características típicas de la autoinmunidad; es probable que muchas de las categorías más amplias de hepatitis crónica "idiopática" o criptógena, quizá la mayor parte, sean de origen autoinmunitario. Los casos en que se ha excluido la posibilidad de un virus hepatotrópico, trastornos metabólicos o genéticos (incluida la esteatosis hepática no alcohólica) y fármacos hepatotóxicos representan una variedad de trastornos hepáticos heterogéneos de origen desconocido, gran parte de los cuales posiblemente corresponden a hepatitis autoinmunitaria.

INMUNOPATOGENIA

La evidencia sugiere que la lesión hepática progresiva en pacientes con hepatitis autoinmunitaria es consecuencia del ataque inmunitario celular dirigido contra el hígado en situaciones en que la tolerancia inmunitaria se pierde o falla, actuando contra antígenos hepáticos propios. Con toda probabilidad, la predisposición a la autoinmunidad es heredada, en tanto que la especificidad hepática de esta lesión se desencadena por factores ambientales (p. ej., químicos, farmacológicos [minociclina] o virales). Por ejemplo, se han comunicado casos de pacientes en que episodios de hepatitis A, B o C aguda al parecer benignos desembocaron en una hepatitis autoinmunitaria, quizá por predisposición genética. Los datos que respaldan la patogenia autoinmunitaria en este tipo de hepatitis son los siguientes: 1) las lesiones histopatológicas hepáticas constan sobre todo de linfocitos T citotóxicos y células plasmáticas; 2) son frecuentes los autoanticuerpos circulantes (antinucleares, antimúsculo liso, antitiroideos, etc.; véase adelante), el factor reumatoide y la hiperglobulinemia; 3) la frecuencia de otras enfermedades autoinmunitarias (como tiroiditis, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmunitaria, colitis ulcerosa, glomerulonefritis proliferativa, diabetes mellitus juvenil y síndrome de Sjögren) es mayor en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en sus familiares; 4) en los individuos con hepatitis autoinmunitaria son frecuentes los haplotipos de histocompatibilidad que acompañan a ciertas enfermedades autoinmunitarias, como antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) B1, B8, DR3 y DR4, así como el haplotipo extendido *DRB1*0301* y alelos *DRB1*0401* y 5) este tipo de hepatitis crónica responde al tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores, que son eficaces en numerosos trastornos autoinmunitarios.

En la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria al parecer son importantes los mecanismos de inmunidad celular. Estudios *in vitro* han sugerido que, en los pacientes con esta enfermedad, los linfocitos se sensibilizan frente a proteínas de la membrana de los hepatocitos y destruyen los hepatocitos. Se postula que el mimetismo molecular mediante antígenos de reacción cruzada que contienen epítopos similares a los antígenos hepáticos activan estos linfocitos T, que infiltran y dañan el hígado. Es probable que también sean importantes las anomalías en la regulación inmunitaria de los linfocitos citotóxicos (alteración de las influencias regulatorias de linfocitos T CD4+ CD25+). Los estudios de predisposición genética a la hepatitis autoinmunitaria demuestran que ciertos haplotipos se relacionan con el trastorno, como se mencionó antes, como los polimorfismos en los antígenos de los linfocitos T citotóxicos (*CTLA-4*) y el factor de necrosis tumoral α (*TNFS*2*). Todavía no se definen del todo los factores desencade-

nantes precisos, las influencias genéticas y los mecanismos citotóxicos e inmunorreguladores importantes en este tipo de lesión hepática.

Algunos indicios intrigantes sobre la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria provienen de la observación de que los autoanticuerpos circulantes son frecuentes en pacientes con este trastorno. Entre los autoanticuerpos descritos en estos casos existen los dirigidos contra el núcleo (llamados anticuerpos antinucleares [ANA], casi siempre con un patrón homogéneo) y contra el músculo liso (los anticuerpos antimúsculo liso, dirigidos contra la actina, vimentina y esqueletina), anticuerpos contra F-actina, anti-LKM (véase más adelante), anticuerpos contra "antígeno hepático soluble" (dirigido contra una proteína supresora de RNA de transferencia uracilo-guanina-adenina), anticuerpos contra actinina α y anticuerpos contra los receptores de asialoglucoproteína hepática específica (o "lectina hepática") y otras proteínas de la membrana del hepatocito. Aunque algunos de esos anticuerpos son marcadores útiles para el diagnóstico, no se ha establecido su participación en la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria.

Se ha comprobado que los mecanismos de inmunidad humoral intervienen en la génesis de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis autoinmunitaria e idiopática. Las artralgias, artritis, vasculitis cutáneas y glomerulonefritis que ocurren en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria parecen ser mediadas por el depósito de complejos inmunitarios circulantes en los vasos del tejido afectado, seguido de la activación del complemento, inflamación y lesión hística. Mientras que en la hepatitis viral aguda y crónica se pueden identificar complejos virales antígeno-anticuerpo específicos, en la hepatitis autoinmunitaria no se ha establecido la naturaleza de los inmunocomplejos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchas de las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a las descritas en la hepatitis viral crónica. El comienzo de la enfermedad puede ser gradual o abrupto; la enfermedad en un principio puede comportarse como una *hepatitis aguda* y confundirse con ella y no son raros los antecedentes de brotes recurrentes que habían sido calificados de hepatitis aguda. En casi 25% de los pacientes, el diagnóstico se establece en ausencia de síntomas, con base en las anomalías de las pruebas hepáticas de laboratorio. Un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria tiene manifestaciones diferentes. Estos enfermos suelen ser mujeres jóvenes o de edad madura con hiperglobulinemia pronunciada y una concentración alta de ANA circulantes. Éste es el grupo con fenómeno de lupus eritematoso (LE) positivo (hepatitis denominada en un principio "lupoide") en el que son frecuentes otras manifestaciones de autoinmunidad. A menudo se acompaña de fatiga, malestar general, anorexia, amenorrea, acné, artralgias e ictericia. Algunas veces aparecen artritis, erupciones maculopapulosas (como vasculitis cutáneas), eritema nodoso, colitis, pleuritis, pericarditis, anemia, hiperazoemia y síndrome seco (queratoconjuntivitis, xerostomía). En otros casos, la causa que obliga al paciente a solicitar atención médica es una complicación de la cirrosis, como ascitis o edema (por hipoalbuminemia), encefalopatía, hiperesplenismo, coagulopatía o várices sangrantes.

La evolución de la hepatitis autoinmunitaria es muy variable. En pacientes con enfermedad leve o lesiones histológicas limitadas (p. ej., necrosis fragmentaria sin puentes), la evolución a cirrosis es limitada, pero incluso en este subgrupo, la vigilancia clínica es importante para detectar la progresión; hasta la mitad de los sujetos sin tratamiento evoluciona a cirrosis en 15 años. En Estados Unidos, la cirrosis al momento de la detección es más frecuente en personas de raza negra que en los caucásicos. En los pacientes con una hepatitis autoinmunitaria sintomática y grave (concentración de aminotransferasa 10 veces mayor que lo normal; hiperglobulinemia marcada; lesiones histológicas activas "agresivas", como necrosis en puentes, colapso multilobulillar o cirrosis), la mortalidad a los 6 meses sin tratamiento puede alcanzar 40%. Este nivel de gravedad sólo se da en 20% de los casos; la evolución de la enfermedad leve es variable, a veces marcada por remisiones y exacerbaciones espontáneas. Entre los signos que implican un mal pronóstico figuran la presencia de colapso multilobulillar cuando se establece el diagnóstico y la bilirrubina que no desciende al cabo de 2 semanas de tratamiento. El paciente muere por insuficiencia hepática, coma hepático, otras complicaciones de la cirrosis (p. ej., hemorragia por várices esofágicas) o una infección intercurrente. En los individuos con cirrosis ya establecida, el carcinoma hepatocelular constituye una complicación tardía **(cap. 78)**.

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a los de la hepatitis viral crónica. La bioquímica hepática está siempre alterada, pero tiene relación con la gravedad clínica o los datos histopatológicos de cada caso concreto. Muchos pacientes con hepatitis autoinmunitaria tienen resultados normales de la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y gammaglobulinas, con incremento mínimo de la aminotransferasa. La concentración sérica de AST y ALT es alta y oscila entre 100 y 1 000 U. En los casos graves, la bilirrubina sérica se incrementa un poco [51 a 171 μmol/L (3 a 10 mg/100 mL)]. En los pacientes con hepatitis muy activa o avanzada aparece hipoalbuminemia. La concentración sérica de la fosfatasa alcalina se incrementa un poco o es casi normal. En un pequeño porcentaje de pacientes la actividad de la fosfatasa alcalina aumenta en forma considerable; en dichos pacientes los datos clínicos y de laboratorio se superponen con los de la cirrosis biliar primaria **(cap. 337)**. El tiempo de protrombina se incrementa con frecuencia, sobre todo en las fases avanzadas o activas de la enfermedad.

En la hepatitis autoinmunitaria es frecuente encontrar hipergammaglobulinemia policlonal (>2.5 g/100 mL), factor reumatoide y, como ya se dijo, autoanticuerpos circulantes. Los más característicos son los ANA, con un patrón de tinción homogéneo. Los anticuerpos antimúsculo liso son menos específicos, pues también se detectan con frecuencia en la hepatitis viral crónica. La gran concentración de gammaglobulinas en la sangre de algunos pacientes con hepatitis autoinmunitaria provoca que reaccionen en forma inespecífica con los inmunoanálisis de fase sólida para detectar anticuerpos virales. Esto ha ocurrido sobre todo en los análisis de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, como ya se señaló. En la práctica, los estudios de autoanticuerpos en la hepatitis autoinmunitaria han permitido identificar nuevas variedades de esta enfermedad. La *hepatitis autoinmunitaria tipo I* es el síndrome clásico que afecta a mujeres jóvenes y se acompaña de hiperglobulinemia importante, signos lupoides y anticuerpos antinucleares en la circulación, así como los marcadores HLA-DR3 o HLA-DR4 (en particular *B8-DRB1*03*). La hepatitis autoinmunitaria tipo 1 también se acompaña de autoanticuerpos contra la actina y anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos perinucleares (pANCA, *perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies*) atípicos. Incluido en el espectro de hepatitis autoinmunitaria se encuentra un subgrupo de pacientes que carece de ANA y anticuerpos anti-LKM1, pero que poseen anticuerpos circulantes contra antígenos hepáticos solubles. La mayor parte de estos pacientes son mujeres y tienen características clínicas similares o quizá más graves que otros pacientes con hepatitis autoinmunitaria tipo I.

La *hepatitis autoinmunitaria tipo II*, frecuente en los niños y en las poblaciones del Mediterráneo, se acompaña de los haplotipos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 y está vinculada con los anti-LKM, no con los ANA. De hecho, los anticuerpos anti-LKM representan un grupo heterogéneo de anticuerpos. En la hepatitis autoinmunitaria tipo II el anticuerpo es anti-LKM1 dirigido contra el citocromo P450 2D6. Éste es el mismo anticuerpo anti-LKM que se observa en algunos pacientes con hepatitis C crónica. En la hepatitis farmacoinducida se encuentran anticuerpos anti-LKM2 y los anti-LKM3 (dirigidos contra difosfato de uridina glucuroniltransferasas) en pacientes con hepatitis D crónica. Otro autoanticuerpo que se identifica en la *hepatitis autoinmunitaria tipo II* se dirige contra la ciclodesaminasa de formiminotransferasa del citosol hepático (anticitosol hepático 1).

Las anomalías histopatológicas de la biopsia hepática son similares a las descritas en la hepatitis viral crónica. Se observa un infiltrado a base de mononucleares que expande la tríada portal y que rebasa la lámina de los hepatocitos periportales hasta penetrar en el parénquima (la llamada *hepatitis de interfaz* o *necrosis segmentaria*) y en la hepatitis autoinmunitaria comprende la presencia de plasmocitos. La actividad necroinflamatoria es el signo que caracteriza al parénquima lobulillar y las pruebas de regeneración hepatocelular se reflejan en la formación de "rosetas", engrosamiento de las láminas de hepatocitos y "pseudolobulillos" regenerativos. Con frecuencia se observa fibrosis septal y fibrosis que forma puentes y cirrosis. En pacientes con hepatitis autoinmunitaria temprana que se manifiesta como una enfermedad aguda semejante a hepatitis, existen informes de necrosis lobulillar y centrolobulillar, a diferencia de la periportal más frecuente. Rara vez se identifica lesión de los conductos biliares y granulomas; sin embargo, un subgrupo de enfermos con hepatitis autoinmunitaria exhibe signos histológicos, bioquímicos y serológicos que se superponen con los de la cirrosis biliar primaria **(cap. 337)**.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Un grupo internacional ha propuesto un conjunto de criterios para corroborar el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria. La exclusión de trastornos hepáticos causados por alteraciones genéticas, hepatitis viral, efectos hepatotóxicos de los fármacos y alcoholismo se vincula con criterios de diagnóstico de inclusión como hiperglobulinemia, autoanticuerpos y signos histológicos característicos. Dicho grupo internacional también ha propuesto un sistema integral de calificación diagnóstica que rara vez se necesita en los casos típicos, pero que puede ser de gran utilidad cuando no existen estos rasgos típicos. Los factores que favorecen el diagnóstico son:

género femenino; incremento predominante de la aminotransferasa; aumento de las globulinas; presencia de autoanticuerpos antinucleares contra músculo liso y LKM1; coexistencia con otras enfermedades autoinmunitarias; signos histológicos característicos (hepatitis de interfaz, plasmocitos y rosetas); marcadores de HLA-DR3 o DR4 y respuesta al tratamiento (véase más adelante en este capítulo). Un sistema de calificación más simplificado y más específico se basa en cuatro variables: autoanticuerpos, concentración sérica de IgG, rasgos histológicos típicos o compatibles y ausencia de marcadores de hepatitis viral. Algunos de los elementos que no confirman el diagnóstico son aumento predominante de la fosfatasa alcalina, anticuerpos antimitocondriales, marcadores de hepatitis viral, uso de fármacos hepatotóxicos o abuso de bebidas alcohólicas; cambios biliares histológicos o algunos signos histológicos atípicos como infiltración grasa, sobrecarga de hierro e inclusiones virales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En sus fases iniciales, la hepatitis crónica es similar a una *hepatitis viral aguda típica* **(cap. 332)**. Sin un estudio histológico es difícil distinguir sólo con base en los criterios clínicos o bioquímicos entre una hepatitis crónica grave y otra variedad más leve. En la adolescencia, la *enfermedad de Wilson* **(caps. 337 y 408)** puede manifestarse con los rasgos propios de una hepatitis crónica mucho antes de que aparezcan las manifestaciones neurológicas y los anillos de Kayser-Fleischer; en este grupo de edad, ceruloplasmina sérica y el cobre sérico y urinario, además de la concentración hepática de cobre, permiten establecer el diagnóstico correcto. La *cirrosis posnecrótica* o *criptógena* y *la cirrosis biliar primaria* **(cap. 337)** comparten manifestaciones clínicas con la hepatitis autoinmunitaria, con la hepatitis alcohólica **(cap. 335)** y la esteatohepatitis no alcohólica **(cap. 336)**, pero en el comienzo puede mostrar las mismas manifestaciones clínicas que la hepatitis autoinmunitaria. Las valoraciones de anamnesis, bioquímicas, serológicas e histológicas suelen ser suficientes para distinguir entre estas entidades y la hepatitis autoinmunitaria. Por supuesto, la diferenciación entre hepatitis crónica autoinmunitaria ("idiopática") y viral no siempre es sencilla, en especial cuando se detectan anticuerpos antivirales en pacientes con enfermedad autoinmunitaria o cuando aparecen autoanticuerpos en individuos con enfermedad viral. Además, la presencia de alteraciones extrahepáticas como artritis, vasculitis cutánea o pleuritis (por no mencionar la presencia de autoanticuerpos circulantes) provoca cierta confusión con algunas *enfermedades reumáticas* como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Los datos clínicos y bioquímicos de lesión necroinflamatoria progresiva del hígado permiten distinguir la hepatitis crónica de estas otras enfermedades, que no se acompañan de hepatopatía grave. Raras veces, la obstrucción del drenaje venoso hepático (síndrome de Budd-Chiari) se manifiesta con datos indicativos de hepatitis autoinmunitaria, pero la hepatomegalia dolorosa, ascitis y las imágenes vasculares ofrecen los indicios diagnósticos característicos. Otras consideraciones diagnósticas son celiaquía y hepatopatía isquémica, que es fácil de distinguir por los datos clínicos y de laboratorio de la hepatitis autoinmunitaria.

Por último, en ocasiones los signos de hepatitis autoinmunitaria se superponen con los de algunos trastornos biliares autoinmunitarios como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria **(caps. 337 y 339)** o, incluso en casos más raros, colangitis autoinmunitaria sin anticuerpos antimitocondriales. Estos síndromes que se superponen son difíciles de clasificar y a menudo el factor diferenciador que permite confirmar el diagnóstico es su respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

Hepatitis autoinmunitaria

La base del tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria son los glucocorticoides. Varios estudios clínicos han demostrado que este tratamiento induce una mejoría sintomática, clínica, bioquímica e histológica y prolonga la supervivencia. En 80% de los pacientes cabe esperar una respuesta terapéutica. Por desgracia, en estudios clínicos no se ha demostrado que el tratamiento prevenga la evolución final a cirrosis. Sin embargo, hay informes de casos de reversión de la fibrosis y la cirrosis en pacientes que responden al tratamiento y las respuestas terapéuticas rápidas en menos de 1 año sí se traducen en un decremento de la progresión a la cirrosis. Aunque algunos expertos recomiendan prednisolona, que es el metabolito hepático de la prednisona, esta última tiene la misma eficacia y es la preferida por la mayoría de los autores. El tratamiento puede iniciarse con 20 mg/día, pero en Estados Unidos el esquema más común consiste en una dosis inicial de 60 mg/día. Esta dosis se va reduciendo en forma gradual a lo largo de 1 mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 20 mg/día. Otra opción con la misma eficacia es comenzar con la mitad de la dosis de prednisona (30 mg/día) y azatioprina (50 mg/día). La azatioprina se administra en dosis de 50 mg/día mientras se reduce la prednisona en el transcurso de 1 mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. La ventaja de este esquema combinado es que se reducen las complicaciones graves del tratamiento con esteroides (que en ocasiones ponen en peligro la vida) de 66 a menos de 20% de los casos a lo largo de los 18 meses previstos de tratamiento. El análisis genético para identificar variantes alélicas de tiopurina S-metiltransferasa no se relaciona con citopenias por azatioprina ni con la eficacia y no se realiza de manera habitual en pacientes con hepatitis autoinmunitaria. En los regímenes combinados, la 6-mercaptopurina puede sustituirse por su profármaco azatioprina, pero muy pocas veces es necesario hacerlo. La azatioprina aislada no induce la remisión, ni tampoco el tratamiento con esteroides en días alternos. La experiencia limitada con budesonida en pacientes no cirróticos sugiere que este esteroide puede ser eficaz; sin embargo, unos cuantos estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo con budesonida no han demostrado eficacia consistente. Si bien se ha demostrado que su administración es eficaz en el caso de hepatitis autoinmunitaria grave (AST ≥10 veces el límite superior de lo normal o ≥5 veces el límite superior de lo normal junto con un nivel de globulina sérica mayor de dos veces lo normal o incluso que exceda tal límite, junto con necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia de hígado; presencia de síntomas), tal tratamiento no está indicado contra las formas leves de hepatitis crónica ni se ha corroborado su eficacia en casos de hepatitis autoinmunitaria leve o asintomática.

Al cabo de pocos días o semanas de tratamiento, mejoran la astenia, anorexia, malestar general e ictericia; la mejoría bioquímica comienza en un lapso de varias semanas o meses, con descenso de la bilirrubina y gammaglobulinas séricas y aumento de la albúmina sérica. La concentración sérica de la aminotransferasa suele disminuir pronto, pero el descenso aislado de AST o ALT no constituye un indicio confiable de recuperación; la mejoría histológica, caracterizada por disminución del infiltrado mononuclear y de la necrosis hepatocelular, se demora entre 6 y 24 meses. Sin embargo, la concentración de la aminotransferasa, interpretada con precaución, es un indicador válido del grado de actividad de la enfermedad y muchos autores no recomiendan las biopsias hepáticas seriadas para confirmar el éxito del tratamiento, modificarlo o interrumpirlo. La rapidez de la respuesta es más frecuente en ancianos (≥69 años) y personas con HLA *DBRI*04*; las personas que reaccionan de manera rápida a veces evolucionan con menor lentitud hasta mostrar cirrosis y llegar a la necesidad de trasplante de hígado, pero tienen casi la misma posibilidad que los que reaccionan con mayor lentitud, a presentar recaídas después del tratamiento. El tratamiento debe durar al menos 12 a 18 meses. Tras reducirlo en forma gradual hasta su suspensión, la probabilidad de una recaída asciende, como mínimo, a 50%, incluso aunque la histología hepática haya mejorado hasta mostrar sólo hepatitis crónica leve y la mayoría de los pacientes precisa un tratamiento de mantenimiento indefinido. La administración aislada de azatioprina (2 mg/kg de peso corporal al día) después de interrumpir el tratamiento con prednisona reduce la frecuencia de las recaídas. El tratamiento a largo plazo con dosis bajas de prednisona (≤10 mg/día) han mostrado mantener la hepatitis autoinmunitaria, sin el riesgo teórico de depresión de la médula ósea inducida por la azatioprina y en mujeres jóvenes, en edad fértil, la posible teratogénesis; sin embargo, el tratamiento de mantenimiento con azatioprina es más eficaz para mantener la remisión.

En los pacientes resistentes al tratamiento médico se refuerza con dosis altas de glucocorticoides como monoterapia (60 mg/día) o combinados (30 mg/día) y dosis altas de azatioprina (150 mg/día). Después de 1 mes la dosis de prednisona se reduce 10 mg mensuales y la de azatioprina se reduce 50 mg mensuales hasta alcanzar las dosis de mantenimiento ordinarias finales. Las personas que no mejoran con dicho régimen pueden ser tratadas con ciclosporina, tacrolimús o micofenolato mofetilo. De la misma forma, en el estudio de exploración, se reportaron beneficios clínicos de la administración intravenosa de anticuerpos monoclonales dirigidos al factor de necrosis tumoral (infliximab) y contra el antígeno CD20 de los linfocitos B (rituximab) (acompañado de mejoras en las concentraciones de aminotransferasas, de las concentraciones de inmunoglobulinas G, actividad inflamatoria histológica) como tratamiento de rescate para la hepatitis autoinmunitaria resistente al tratamiento. A la fecha, sólo datos anecdóticos, de un número pequeño de pacientes apoyan estos tratamientos alternativos. Si el tratamiento médico fracasa o si la hepatitis crónica progresa a cirrosis y se

asocia con complicaciones de descompensación hepática que ponen en riesgo la vida, el único recurso es el trasplante hepático **(cap. 338)**; en pacientes con hepatitis autoinmunitaria grave la incapacidad de mejorar las concentraciones de bilirrubina después de 2 semanas de tratamiento debe hacer que se considere el trasplante hepático para tales pacientes. La recurrencia de la hepatitis autoinmunitaria en un hígado recién trasplantado ocurre rara vez en la mayor parte de las experiencias, pero ocurre hasta en 35 a 40% de los casos según lo reportado por otros autores; no obstante, la supervivencia del paciente y del injerto a 5 años excede 80%.

Al igual que todos los pacientes con hepatopatía crónica, los pacientes con hepatitis autoinmunitaria deben recibir vacunación contra hepatitis A y B, de manera ideal antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor, si esto es práctico. Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y cirrosis deben ser sometidos a estudios de detección para HCC con ecografía a intervalos de 6 meses y a búsqueda de várices gastroesofágicas con endoscopia de tubo digestivo alto a intervalos de 1 a 3 años, con base en la gravedad de la enfermedad.

LECTURAS ADICIONALES

AASLD/IDSA HCV GUIDANCE PANEL. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology 2015;62:932-954. Updated regularly and available at http://www.hcvguidelines.org. Con acceso el 22 de septiembre de 2016.

Carbone M, Neuberger JM: Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. J Hepatol 60:210, 2014.

European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 57:167, 2012.

European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. J Hepatol 63:971, 2015.

European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2016 en prensa. Disponible en la dirección electrónica http://dx.doi.org/10.1016/j. jhep.2016.09.001. con acceso el 22 de septiembre de 2016.

Lok ASG *et al.*: Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 63:284, 2016.

Manns MP *et al.*: AASLD Practice Guidelines: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 51;2193, 2010.

Pawlotsky J-M *et al.*: From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. J Hepatol 62:S87, 2015.

Terrault N *et al.*: AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 63:261, 2016.

Wedemeyer H *et al.*: Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med 364:322, 2011.

335 Hepatopatía alcohólica

Mark R. Maillard, Michael F. Sorrell

La ingestión crónica y excesiva de alcohol es la principal causa de hepatopatía y explica casi 50% de la mortalidad por cirrosis. La patología de la hepatopatía alcohólica consiste en tres lesiones principales y la lesión progresiva rara vez existe en forma pura: 1) hígado graso, 2) hepatitis alcohólica y 3) cirrosis. El hígado graso existe en >90% de los bebedores cotidianos y los que beben en forma compulsiva. Un porcentaje mucho menor de los bebedores con alcoholismo intenso progresa a hepatitis alcohólica, considerada precursora de cirrosis. El pronóstico de hepatopatía alcohólica grave es funesto; la mortalidad de pacientes con este trastorno concurrente con cirrosis es cercana a 60% a 4 años. Aunque el alcohol se considera una toxina hepática directa, sólo 10 a 20% de los alcohólicos desarrolla hepatitis alcohólica. Se desconoce la explicación para esta aparente paradoja, pero implica una interacción compleja entre factores facilitadores, como los patrones de ingestión, dieta, obesidad y género. No hay herramientas diagnósticas que permitan predecir la susceptibilidad individual a la hepatopatía alcohólica.

CUADRO 335-1 Factores de riesgo para hepatopatía alcohólica

FACTOR DE RIESGO	COMENTARIO
Cantidad	En los varones, 40-80 mg/día de etanol causan hígado graso; 160 g/día por 10-20 años causan hepatitis o cirrosis. Sólo 15% de los alcohólicos desarrolla hepatopatía alcohólica.
Género	Las mujeres tienen mayor susceptibilidad a la hepatopatía alcohólica con cantidades >20 g/día; es probable que dos bebidas al día sean seguras.
Hepatitis C	La infección por HCV concurrente con hepatopatía alcohólica se relaciona con gravedad a menor edad, cambios histológicos más avanzados y menor supervivencia.
Genética	La proteína 3 que contiene dominio de fosfolipasa semejante a patatina (PNPLA3) se relaciona con cirrosis alcohólica.
Hígado graso	La lesión alcohólica no requiere desnutrición, pero la obesidad y el hígado graso no alcohólico son factores de riesgo. Los pacientes deben recibir atención vigorosa nutricional de apoyo.

CONSIDERACIONES GLOBALES

El alcohol es el tercer factor de riesgo más grande para la carga de enfermedad. El consumo dañino del alcohol causa 3.5 millones de muertes cada año. La mayor parte de la mortalidad atribuida al alcohol es secundaria a la cirrosis. La mortalidad por cirrosis tiene relación directa con el consumo de alcohol y los países de Europa oriental representan la carga más significativa. La cirrosis y sus complicaciones tienen una relación cercana con el aumento del volumen de alcohol consumido *per cápita*, sin importar el género.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La cantidad y la duración del consumo de alcohol son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de hepatopatía alcohólica **(cuadro 335-1)**. Está menos clara la función de las diversas bebidas; o sea, vino, cerveza o destilados, y del patrón de consumo (diario o en episodios compulsivos). El avance después de la etapa de hígado graso parece requerir factores de riesgo adicionales aún por definir. Aunque existen predisposiciones genéticas para el alcoholismo **(cap. 445)**, el género es un determinante sólido para la hepatopatía alcohólica. Las mujeres son más susceptibles a la lesión hepática por alcohol que los varones. Desarrollan enfermedad hepática avanzada con un consumo mucho menor de etanol. En general, el tiempo que tarda en desarrollarse la enfermedad hepática tiene relación directa con la cantidad de alcohol consumido. Para calcular el consumo de alcohol, es útil comprender que una cerveza, 120 mL de vino o 30 mL de destilados con 80% contienen casi 12 g de etanol. El umbral para desarrollo de hepatopatía alcohólica es mayor en varones (>14 bebidas por semana), mientras que las mujeres tienen mayor riesgo para lesión hepática al consumir más de siete bebidas por semana. Las diferencias genéricas se deben a efectos aún no comprendidos del estrógeno, la proporción de grasa corporal y el metabolismo gástrico del alcohol. La obesidad, una dieta rica en grasa y el efecto protector del café se han postulado como participantes en el desarrollo del proceso patogénico.

La infección crónica con el virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*) **(cap. 334)** es una morbilidad concomitante relevante en la progresión de la hepatopatía alcohólica a la cirrosis en los bebedores crónicos y excesivos. Incluso el consumo leve a moderado de alcohol de 15 a 30 g al día aumenta el riesgo de cirrosis y cáncer hepatocelular en personas infectadas con HCV. Los pacientes con lesión hepática alcohólica e infección por HCV desarrollan hepatopatía descompensada a una edad más joven y tienen una supervivencia general menor. Es posible que haya aumento en las reservas hepáticas de hierro y rara vez, porfiria cutánea tardía como consecuencia de los procesos nocivos superpuestos secundarios al abuso del alcohol y la infección por HCV.

Se desconoce la patogenia de la lesión hepática alcohólica. La base conceptual actual es que el alcohol actúa como hepatotoxina directa y que la desnutrición no tiene una función relevante. La ingestión de etanol inicia una cascada inflamatoria por su metabolismo, lo que induce diversas respuestas metabólicas. La esteatosis por la lipogénesis, síntesis de ácidos grasos y decremento de la oxidación de los ácidos grasos parece secundaria a los efectos del factor de transcripción regulador del esterol y el receptor α activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR-α, *peroxisome proliferator-activated receptor α*). La endotoxina proveniente del intestino inicia un proceso patogénico a través del receptor 4 similar a *Toll* y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor α*) que facilita la apoptosis del hepatocito y la necrosis. La lesión celular y la liberación de endotoxina iniciada

por el etanol y sus metabolitos también activan las vías de inmunidad innata y adaptadora que liberan citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF-α), quimiocinas e inducen la proliferación de linfocitos T y B. El efecto de la ingestión crónica de etanol en la permeabilidad intestinal influye la entrada hepática de lipopolisacáridos, así como la disbiosis del microbioma, lo que contribuye aún más al proceso patógeno. La producción de aductos tóxicos de proteína-aldehído, la generación de equivalentes reductores y la tensión oxidativa también contribuyen a la lesión hepática. Al final, la lesión del hepatocito y la regeneración alterada después del consumo de alcohol se relacionan con la activación de células estelares y producción de colágena, que son los fenómenos clave en la fibrogénesis. La fibrosis resultante del consumo continuo de alcohol determina el trastorno estructural del hígado y la fisiopatología relacionada.

PATOLOGÍA

El hígado tiene un repertorio limitado de respuestas a la lesión. El hígado graso es la respuesta histológica inicial y más frecuente a los estímulos hepatotóxicos, incluida la ingestión excesiva de alcohol. La acumulación de grasa dentro de los hepatocitos perivenulares coincide con la localización de la deshidrogenasa alcohólica, la principal enzima para el metabolismo del etanol. La ingestión continua de alcohol induce la acumulación de grasa en todo el lobulillo hepático. A pesar del intenso cambio adiposo y distorsión de los hepatocitos con la grasa macrovesicular, el cese del consumo permite la normalización de la estructura hepática y el contenido de grasa. El hígado graso alcohólico siempre se ha considerado completamente benigno, pero similar al espectro de la hepatopatía adiposa no alcohólica, la aparición de la esteatohepatitis y ciertos rasgos patológicos, como las mitocondrias gigantes, la fibrosis perivenular y la grasa macrovesicular pueden relacionarse con lesión hepática progresiva.

La transición del hígado graso a la hepatitis alcohólica es imprecisa. La característica de la hepatitis alcohólica es la lesión del hepatocito caracterizada por degeneración globosa, necrosis irregular, infiltrado polimorfonuclear y fibrosis en el espacio perivenular y perisinusoidal de Disse. A menudo existen cuerpos de Mallory-Denk en los casos avanzados, pero no son específicos ni necesarios para establecer el diagnóstico. Se cree que la hepatitis alcohólica es precursora de la cirrosis. Sin embargo, como el hígado graso, es reversible cuando se suspende el consumo alcohólico. La cirrosis se encuentra hasta en 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica demostrada por biopsia y su regresión es incierta, incluso con la abstención.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones del hígado graso alcohólico son sutiles y por lo general se detectan en una consulta médica por alguna razón al parecer no relacionada. A menudo, el único dato clínico es la hepatomegalia insospechada. En ocasiones, los pacientes con hígado graso se presentan con incomodidad en el cuadrante superior derecho, náusea y raras veces, ictericia. La diferenciación entre el hígado graso alcohólico y el no alcohólico es difícil, a menos que se confirme un antecedente exacto del consumo de etanol. Siempre que exista hígado graso, debe realizarse un interrogatorio minucioso y sensible sobre el consumo de alcohol. Las preguntas validadas estándar detectan los problemas vinculados con el alcohol **(cap. 445)**. La hepatitis alcohólica se relaciona con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La fiebre, nevos en araña, ictericia y dolor abdominal que simula un cuadro de abdomen agudo representan el extremo del espectro, mientras que muchos pacientes se encuentran asintomáticos. Puede haber hipertensión portal, ascitis o hemorragia por várices en ausencia de cirrosis. La detección de las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica es central para iniciar un diagnóstico efectivo y apropiado, y una estrategia terapéutica. Es importante reconocer que los pacientes con cirrosis alcohólica a menudo tienen manifestaciones clínicas idénticas a las de la cirrosis por otras causas.

CUADRO 335-2 Diagnóstico de laboratorio de hígado graso alcohólico y hepatitis alcohólica

PRUEBA	COMENTARIO
AST	Aumenta 2 a 7 veces, <400 IU/L, mayor que ALT
ALT	Aumenta 2 a 7 veces, <400 IU/L
AST/ALT	Casi siempre >1
GGTP	Inespecífico de etanol, fácil de inducir, se eleva en todas las formas de hígado graso
Bilirrubina	Puede aumentar mucho en la hepatitis alcohólica a pesar del incremento modesto de la fosfatasa alcalina.

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGTP, γ-glutamil transpeptidasa.

MANIFESTACIONES DE LABORATORIO

Los pacientes con hepatopatía alcohólica a menudo se identifican mediante pruebas de detección rutinarias. Las alteraciones de laboratorio típicas en el hígado graso son inespecíficas e incluyen aumentos modestos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y γ-glutamil transpeptidasa (GGTP), a menudo acompañados de hipertrigliceridemia e hiperbilirrubinemia. En la hepatitis alcohólica y en contraste con otras causas de hígado graso, la AST y ALT casi siempre se elevan dos a siete veces. Rara vez son >400 IU y el cociente AST/ALT es >1 **(cuadro 335-2)**. La hiperbilirrubinemia se acompaña de aumentos modestos en la concentración de fosfatasa alcalina. El trastorno de la función sintética de los hepatocitos indica enfermedad más grave. La hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en la lesión hepática avanzada. La ecografía es útil para detectar la infiltración adiposa del hígado y para determinar el tamaño del órgano. La demostración ecográfica de la inversión del flujo en la vena porta, ascitis y colaterales venosos intraabdominales indica lesión hepática grave, con menor probabilidad de reversión completa.

PRONÓSTICO

Los pacientes graves con hepatitis alcohólica tienen tasas de mortalidad a corto plazo (30 días) >50%. La hepatitis alcohólica grave va precedida por coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina >5 s), anemia, concentraciones de albúmina sérica <25 g/L (2.5 mg/100 mL), bilirrubina sérica >137 μmol/L (8 mg/100 mL), insuficiencia renal y ascitis. Una función discriminadora calculada en 4.6 X (prolongación del tiempo de protrombina sobre el control [segundos]) + bilirrubina sérica (mg/100 mL) permite identificar a los pacientes con mal pronóstico (función discriminadora >32). Una calificación en el *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) **(cap. 338)** ≥21 también se relaciona con mortalidad significativa en la hepatitis alcohólica. La presencia de ascitis, hemorragia por várices, encefalopatía profunda o síndrome hepatorrenal predice un pronóstico funesto. La etapa patológica de la lesión puede ser útil para predecir el pronóstico. La biopsia hepática debe realizarse siempre que sea posible para establecer el diagnóstico y guiar las decisiones terapéuticas.

TRATAMIENTO

Hepatopatía alcohólica

La abstinencia completa de alcohol es la piedra angular del tratamiento. La omisión total del consumo de alcohol se relaciona con mejoría en la supervivencia y la posible reversión de la lesión histológica, cualquiera que sea el cuadro clínico inicial. La referencia de los pacientes a terapeutas con experiencia en alcoholismo o a programas para tratamiento de alcoholismo deben formar parte rutinaria del manejo de pacientes con hepatopatía alcohólica. La atención debe dirigirse a los estados nutricional y psicosocial en los periodos de valoración y tratamiento. Como los datos sugieren que los mecanismos patógenos de la hepatitis alcohólica implican la liberación de citocina y la perpetuación

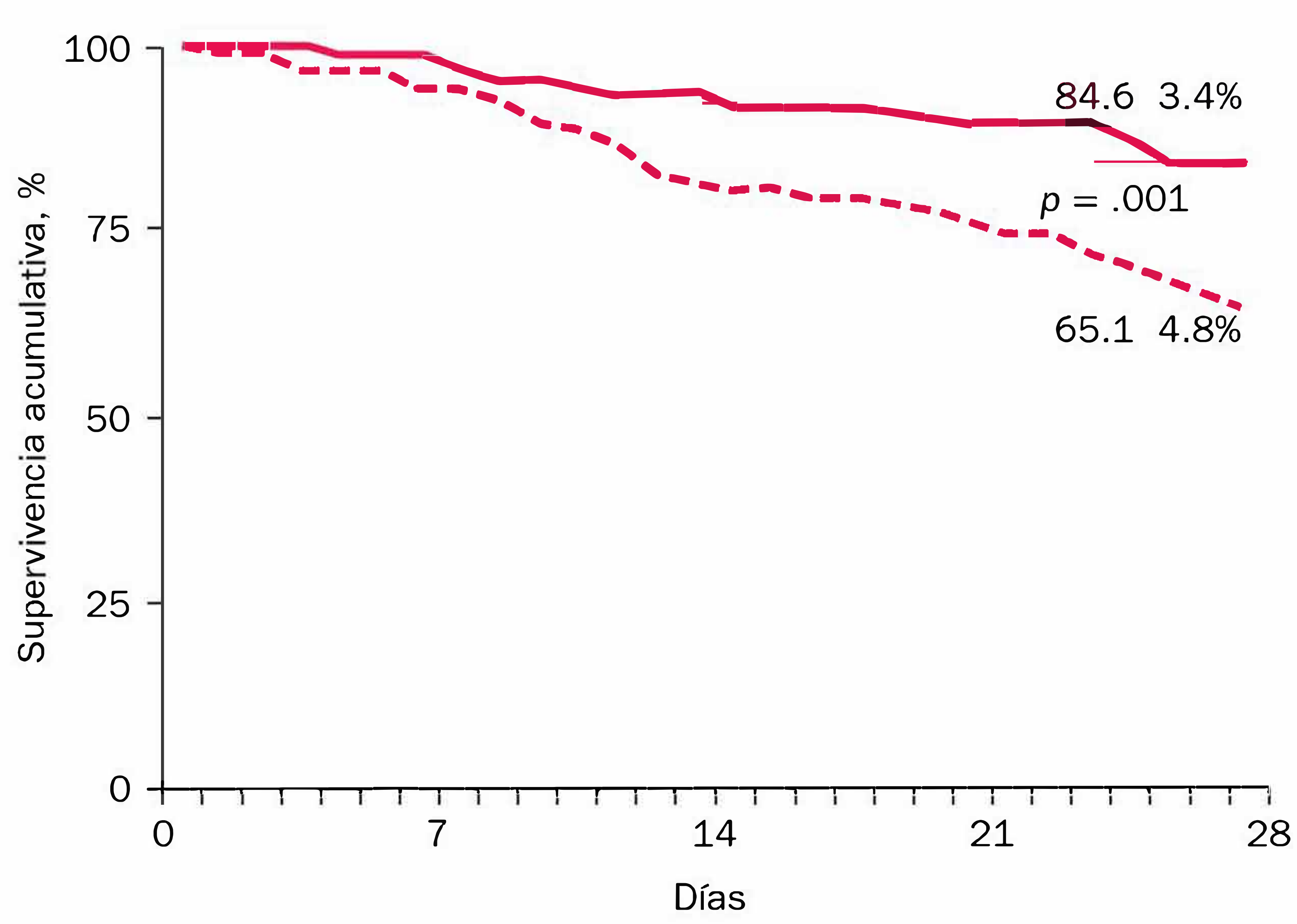


FIGURA 335-1 Efecto del tratamiento con glucocorticoides en la hepatitis alcohólica grave en la supervivencia de corto plazo: el resultado de un metaanálisis de datos individuales de tres estudios. Prednisolona, línea continua; placebo, línea punteada. *(Adaptada a partir de P Mathurin et al.: J Hepatol 36:480, 2002, con autorización de Elsevier Science.)*

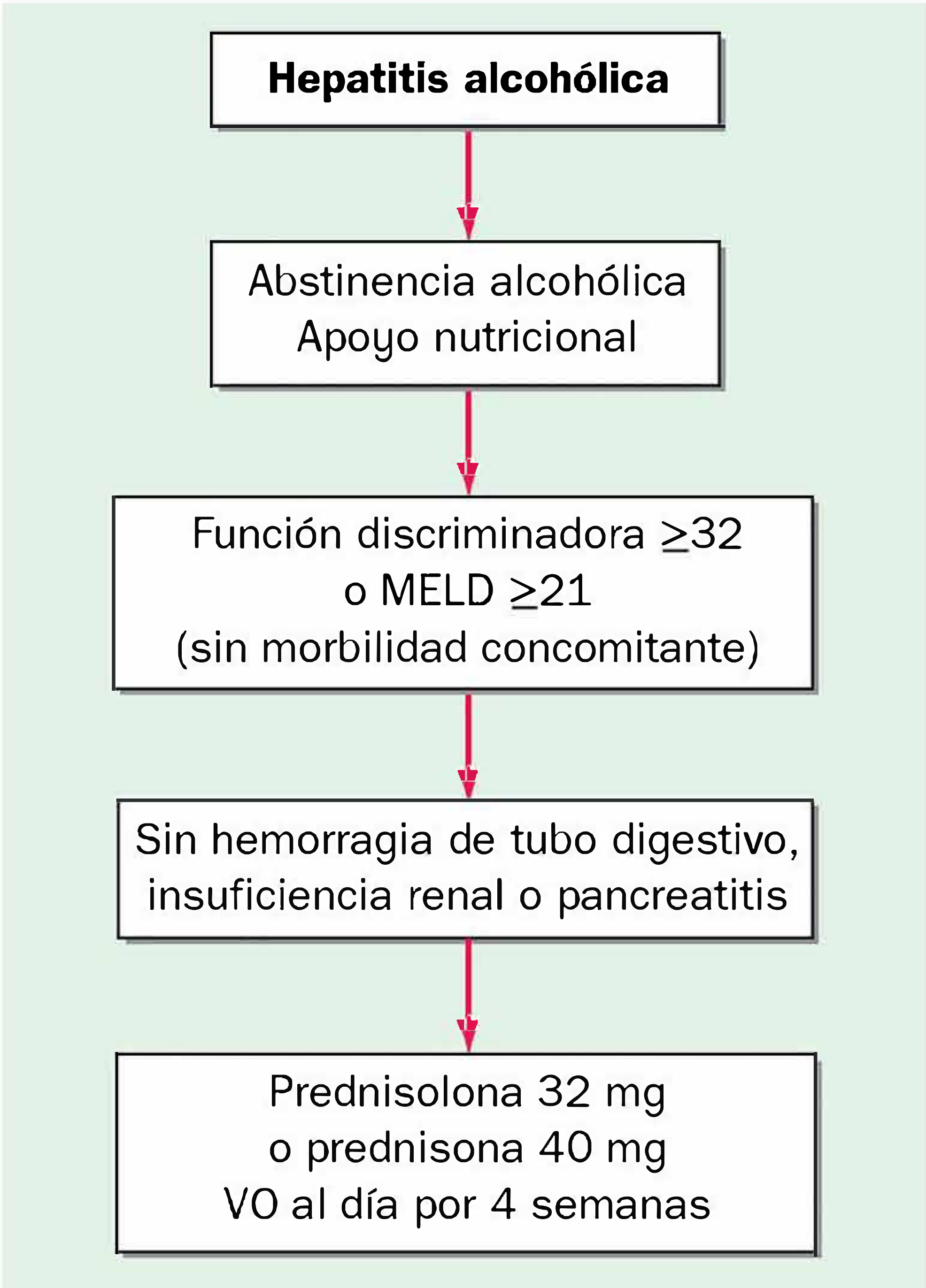


FIGURA 335-2 Algoritmo terapéutico para hepatitis alcohólica. Identificados por una función discriminadora calculada >32 o MELD >20 (véase el texto), los pacientes con hepatitis alcohólica grave sin hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal o pancreatitis serían prospectos para la administración de glucocorticoides o pentoxifilina.

de la lesión por procesos inmunitarios, se ha valorado en forma extensa a los glucocorticoides en el tratamiento del trastorno. Los pacientes con hepatitis alcohólica grave, definida como una función discriminadora >32 o MELD >20, deben recibir 40 mg al día de prednisona, o 32 mg al día de prednisolona por 4 semanas, seguidos de reducción gradual del esteroide **(fig. 335-1)**. Los criterios de exclusión incluyen hemorragia gastrointestinal activa, insuficiencia renal y pancreatitis. Los pacientes con infección pueden recibir tratamiento simultáneo con antibióticos y esteroides. Las mujeres con encefalopatía por hepatitis alcohólica grave son elegibles para los glucocorticoides. Una calificación de Lille >0.45 en http://www.lillemodel.com, emplea las variables anteriores al tratamiento más el cambio en la bilirrubina total al día 7 de tratamiento con glucocorticoides para identificar a los pacientes que no responden a éste.

La participación de la expresión de TNF-α y la actividad del receptor en la lesión hepática alcohólica ha llevado a examinar a la pentoxifilina, un inhibidor inespecífico de TNF, ya sea por sí mismo o en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave. En un estudio, la pentoxifilina mostró mejora en la supervivencia como tratamiento de la hepatitis alcohólica grave, sobre todo por la disminución del síndrome hepatorrenal. Estudios clínicos subsiguientes no mostraron beneficio por la administración de pentoxifilina, ya sea sola o en combinación con prednisolona **(fig. 355-2)**.

El trasplante hepático es una indicación aceptada para el tratamiento en algunos pacientes con complicaciones de la cirrosis en etapa terminal. Los resultados son iguales o superiores a otras indicaciones para el trasplante. En general, la adecuación del paciente al trasplante debe revalorarse después de un periodo definido de sobriedad. Por lo general, los pacientes con hepatitis alcohólica no son elegibles al trasplante por el riesgo percibido de mayor mortalidad quirúrgica y las tasas elevadas de recidiva después del trasplante. En fecha reciente, un grupo multidisciplinario europeo publicó excelentes resultados del trasplante a largo plazo en pacientes bien seleccionados con hepatitis alcohólica franca. La aplicación general del trasplante en tales pacientes debe esperar los resultados confirmatorios de otros autores.

LECTURAS ADICIONALES

MATHURIN P *et al.*: Corticosteroids improves short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 36:480, 2002.

SANYAL AJ *et al.*: Alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 150:8 (suppl), 2016.

THURZ MR *et al.*: Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. N Engl J Med 372:1619, 2015.

336 Hepatopatía grasa no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica

Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl

INCIDENCIA, PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN NATURAL

La hepatopatía grasa no alcohólica (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) es la hepatopatía crónica más frecuente en muchas partes del mundo, incluido Estados Unidos. Los estudios de imágenes abdominales poblacionales demuestran hígado graso al menos en 25% de los adultos estadounidenses. Como la gran mayoría de estas personas niega el consumo de cantidades perjudiciales de alcohol (definidas como más de una bebida al día en mujeres o de dos bebidas al día en varones), se considera que tienen NAFLD. Este trastorno tiene una marcada relación con el sobrepeso/obesidad y la resistencia a la insulina. Sin embargo, también puede ocurrir en individuos delgados y es muy frecuente en los que tienen depósitos adiposos escasos (o sea, lipodistrofia). Al parecer, los factores étnicos o raciales también influyen en la acumulación de grasa en el hígado; la prevalencia documentada de NAFLD es menor en estadounidenses de raza negra (cerca del 25%), más alta en estadounidenses de origen hispano (cerca del 50%) e intermedia en los caucásicos (cerca del 33%).

La NAFLD abarca un espectro de patología hepática con distintos pronósticos clínicos. La simple acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos (esteatosis hepática) es el extremo clínico más benigno del espectro. En el lado contrario, en el extremo clínico más ominoso están la cirrosis **(cap. 337)** y el cáncer hepático primario **(cap. 78)**. El riesgo de desarrollar cirrosis es muy bajo en personas con esteatosis hepática crónica, pero aumenta cuando la esteatosis se complica por la muerte e inflamación importante de los hepatocitos (o sea, esteatohepatitis no alcohólica [NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*]). La NASH misma es, también, un trastorno heterogéneo; a veces mejora hacia esteatosis o imagen histológica normal, a veces se mantiene estable por años, pero en ocasiones produce acumulación

CUADRO 336-1 Otras causas de esteatosis hepática

- Hepatopatía alcohólica
- Hepatitis (sobre todo el genotipo 3)
- Defectos congénitos del metabolismo
  - Abetalipoproteinemia
  - Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol
  - Galactosemia
  - Enfermedad por almacenamiento de glucógeno
  - Intolerancia hereditaria a la fructosa
  - Homocistinuria
  - Deficiencia sistémica de carnitina
  - Tirosinemia
  - Síndrome de Weber-Christian
  - Enfermedad de Wilson
  - Enfermedad de Wolman
- Fármacos **(cuadro 336-2)**
- Diversos
  - Exposición industrial a petroquímicos
  - Enfermedad intestinal inflamatoria
  - Lipodistrofia
  - Crecimiento bacteriano excesivo
  - Inanición
  - Nutrición parenteral
- Procedimientos quirúrgicos
  - Derivación biliopancreática
  - Resección extensa del intestino delgado
  - Derivación gástrica
  - Derivación yeyunoileal
- Síndrome de Reye
- Hígado graso agudo del embarazo
- Síndrome HELLP (anemia hemolítica, aumento de enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo)

progresiva de tejido cicatricial fibroso que termina en cirrosis. Una vez que aparece la cirrosis relacionada con NAFLD, la incidencia anual de cáncer hepático primario puede llegar al 3%.

Las imágenes abdominales no permiten determinar cuáles individuos con NAFLD tienen muerte celular e inflamación hepáticas relacionadas (o sea, NASH), y aún no se cuenta con pruebas sanguíneas específicas para diagnosticar NASH. Sin embargo, los estudios poblacionales que han usado la cifra alta de ALT (alamina aminotransferasa) como marcador de lesión hepática indican que cerca del 6 al 8% de los adultos estadounidenses tiene aumento de la ALT sérica que no puede explicarse por el consumo excesivo de alcohol, otras causas conocidas de enfermedad por hígado graso **(cuadro 336-1)**, hepatitis viral o hepatopatías congénitas o inducidas por fármacos. Como la prevalencia de estos aumentos "criptógenos" de ALT se incrementa con el índice de masa corporal, se presume que se deben a NASH. Por tanto, en cualquier momento determinado, la NASH está presente en casi 25% de los individuos con NAFLD (o sea, cerca del 6% de la población general adulta de Estados Unidos tiene NASH).

Los estudios transversales más pequeños en los que se realizaron biopsias hepáticas a pacientes con NASH en centros de referencia de tercer nivel demostraron de manera consistente fibrosis avanzada o cirrosis en casi 25% de esas cohortes. Por tanto, por extrapolación se desarrolla cirrosis en casi 6% de las personas con NAFLD (o sea, en casi 1.5-2% de la población estadounidense general). El riesgo de fibrosis hepática avanzada es más alto en personas con NASH >45 a 50 años de edad, en las que tienen sobrepeso u obesidad y en los diabéticos tipo 2. Los factores hereditarios afectan claramente la susceptibilidad a la esteatosis hepática, NASH, fibrosis hepática y cáncer hepático. Estudios recientes en mellizos sugieren que la herencia explica casi 50% del riesgo para desarrollar cirrosis. Ciertas variantes en PNPLA3 (un gen que codifica una enzima que participa en el tráfico intracelular de lípidos) tiene correlación consistente con la susceptibilidad a esteatosis hepática, cirrosis y cáncer hepático. El polimorfismo en otros genes que participan en la homeostasis de lípidos (p. ej., TM6SF2 y MBOAT7) también los sugiere como posibles factores de riesgo para NAFLD. Los factores de riesgo epigenético (rasgos hereditarios que no ocasionan cambios directos en el DNA) pueden influir también en la patogenia de NAFLD y en la progresión basada en evidencia de que la exposición intrauterina influye en la susceptibilidad a la obesidad y al síndrome metabólico en la adolescencia.

Los expertos han predicho que la NAFLD será la principal indicación para trasplante hepático en Estados Unidos para el año 2020. Como ocurre con la cirrosis causada por otras hepatopatías, la causada por NAFLD aumenta el riesgo de cáncer hepático primario. También hay informes de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma intrahepático (ICC, *intrahepatic cholangiocarcinoma*) en pacientes con NAFLD sin cirrosis, lo que sugiere que la NAFLD misma puede ser un trastorno premaligno. La cirrosis por NAFLD, NASH y NAFLD no se limita a los adultos. Todas se han documentado en niños. Al igual que en los adultos, la obesidad y la resistencia a la insulina son los principales factores de riesgo para la NAFLD pediátrica. Por tanto, la incidencia y prevalencia crecientes de obesidad infantil sugieren que en el futuro es probable que NAFLD contribuya aún más a la carga de enfermedad hepática para la sociedad.

PATOGENIA

Los mecanismos subyacentes a la patogenia y progresión de NAFLD no están del todo claros. Los mecanismos más conocidos se refieren a la esteatosis hepática. Está demostrado que se origina cuando los mecanismos de los hepatocitos para la síntesis de triglicéridos (p. ej., captación de lípidos y lipogénesis *de novo*) rebasan los mecanismos para la disposición de triglicéridos (p. ej., degradación metabólica y exportación de lipoproteínas), lo que conduce a la acumulación de grasa (o sea, triglicéridos) en el interior de los hepatocitos. La obesidad estimula la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos porque altera la microflora intestinal que tiene más fuentes energéticas de la dieta y porque altera la permeabilidad intestinal. La disminución de la función de la barrera intestinal aumenta la exposición del hígado a los productos provenientes del intestino, que estimulan a las células hepáticas para generar mediadores inflamatorios que inhiben las acciones de la insulina. Los depósitos adiposos de la obesidad también producen un exceso de factores solubles (adipocinas) que inhiben la sensibilidad hística a la insulina. La resistencia a la insulina induce hiperglucemia. Esto estimula al páncreas para producir más insulina a fin de mantener la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, la hiperinsulinemia también induce la captación de lípidos, la síntesis de grasa y su almacenamiento. El resultado neto es la acumulación hepática de triglicéridos (o sea, esteatosis).

El triglicérido no es hepatotóxico por sí mismo. Sin embargo, sus precursores (p. ej., ácidos grasos y diacilgliceroles) y subproductos metabólicos (p. ej., especies reactivas de oxígeno) pueden dañar los hepatocitos, lo que se conoce como lipotoxicidad de los hepatocitos. La lipotoxicidad también inicia la generación de otros factores (p. ej., citocinas inflamatorias, mediadores hormonales) que alteran la regulación de los sistemas que mantienen la viabilidad de los hepatocitos en condiciones normales. El resultado neto es más muerte de hepatocitos. A su vez, los hepatocitos que mueren liberan varios factores que activan las respuestas de cicatrización dirigidas a reemplazar (regenerar) los hepatocitos perdidos. Esta reparación implica la expansión transitoria de otros tipos celulares, como miofibroblastos y células progenitoras, que producen y degradan la matriz, remodelan la vasculatura y generan los hepatocitos sustitutos, además de atraer células inmunitarias que liberan factores moduladores de la lesión y reparación hepáticas. La NASH es la manifestación morfológica de la lipotoxicidad y las respuestas de cicatrización de lesiones resultantes. Como la gravedad y duración de la lesión hepática lipotóxica determinan la intensidad y duración de la reparación, las características histológicas y los resultados de NASH son variables. La cirrosis y el cáncer hepático son resultados potenciales de NASH crónica. La cirrosis se debe a la reparación inútil; o sea, la acumulación progresiva de células de cicatrización de lesiones, matriz fibrosa y vasculatura anormal (cicatrización), en lugar de la reconstrucción/regeneración eficiente del parénquima hepático. Los cánceres hepáticos primarios se desarrollan cuando las células hepáticas con transformación maligna escapan a los mecanismos que controlan el crecimiento regenerativo normal. No se comprenden bien los mecanismos que permiten la reparación inútil (cirrosis) y la carcinogénesis hepática. Como la regeneración hepática normal es un proceso muy complejo, hay múltiples oportunidades para la pérdida de regulación y, por tanto, para la heterogeneidad patológica. Hasta ahora, esta heterogeneidad ha dificultado el desarrollo de pruebas diagnósticas y tratamientos para la reparación hepática defectuosa/mal regulada (o sea, cirrosis y cáncer). Por tanto, las estrategias actuales se centran en evitar la reparación anómala mediante la prevención o reducción de la lesión hepática lipotóxica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de NAFLD se demuestra con un aumento de grasa hepática en ausencia de niveles peligrosos de consumo de alcohol. Los umbrales de la ingestión potencialmente perjudicial de alcohol se establecieron en más

CUADRO 336-2 Fármacos relacionados con esteatosis hepática

- Fármacos citotóxicos y citostáticos
  - L-asparaginasa
  - Azacitidina
  - Azaserina
  - Bleomicina
  - Metotrexato
  - Puromicina
  - Tetraciclina
  - Doxiciclina
- Metales
  - Antimonio
  - Sales de bario
  - Cromatos
  - Fósforo
  - Sales raras de número atómico bajo
  - Compuestos de talio
  - Compuestos de uranio
- Otros fármacos y toxinas
  - Amiodarona
  - 4,4′-dietilaminoetoxihexesterol
  - Etionina
  - Bromuro de etilo
  - Estrógenos
  - Glucocorticoides
  - Tratamiento antirretroviral de alta actividad
  - Hidralazina
  - Hipoglicina
  - Orotato
  - Maleato de perhexilina
  - Safrol
  - Tamoxifeno

de una bebida al día para mujeres y dos bebidas al día para varones, con base en la evidencia epidemiológica de que la prevalencia de los aumentos de aminotransferasa sérica se incrementa cuando el consumo de alcohol rebasa de manera habitual esos niveles. En esos estudios, una bebida se definió como 10 g de etanol, por lo que equivale a una lata de cerveza, 120 mL de vino o 45 mL (una medida) de bebidas destiladas. Deben descartarse otras causas de acumulación adiposa en el hígado (sobre todo la exposición a ciertos fármacos, **cuadro 336-2**) y lesión hepática (p. ej., hepatitis viral, hepatopatía autoinmunitaria, sobrecarga de hierro o cobre, deficiencia de antitripsina α_1). Por tanto, para establecer el diagnóstico de NAFLD no se necesitan pruebas invasivas; se establece con la anamnesis y la exploración física, imágenes hepáticas (la ecografía es una modalidad de primera línea aceptable; la tomografía computarizada [CT, *computed tomography*] o la imagen por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*] mejoran la sensibilidad para detección de grasa hepática, pero elevan el costo) y análisis de sangre para descartar otras hepatopatías. Es importante subrayar la posibilidad de que el tamaño del hígado no aumente, y que las aminotransferasas séricas y las pruebas de función hepática (p. ej., bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina) sean del todo normales en personas con NAFLD. Como todavía no hay una prueba sanguínea específica para NAFLD, la confianza en este diagnóstico aumenta con la identificación de los factores de riesgo para NAFLD. Éstos incluyen aumento del índice de masa corporal, resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2 y otros parámetros indicativos de síndrome metabólico (p. ej., hipertensión sistémica, dislipidemia, hiperuricemia o gota, enfermedad cardiovascular, **cap. 401**) en el paciente o miembros de su familia.

La determinación de la gravedad de la lesión hepática por NAFLD y la cicatrización relacionada es más difícil (o sea, estadificación de NAFLD) que el mero diagnóstico de NAFLD. Sin embargo, la estadificación es crucial porque es necesaria para definir el pronóstico y, por tanto, hacer las recomendaciones terapéuticas. El objetivo de la estadificación es distinguir a los pacientes con NASH de los que tienen esteatosis simple, e identificar cuáles de los pacientes con NASH tienen fibrosis avanzada. La probabilidad a 10 años de desarrollar morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado en la esteatosis es insignificante, por lo que este subgrupo de pacientes con NAFLD tiende a tratarse de manera conservadora (véase más adelante). En cambio, están justificados la monitorización más intensiva y el tratamiento en pacientes con NASH, y el subgrupo con fibrosis avanzada amerita un estudio más minucioso e intervención, ya que hay un claro aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado a 10 años.

Las estrategias para la estadificación pueden separarse en pruebas no invasivas (p. ej., análisis sanguíneos, exploración física e imágenes) y técnicas invasivas (p. ej., biopsia hepática). La evidencia de disfunción hepática (p. ej., hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina) o de hipertensión portal (p. ej., trombocitopenia) en las pruebas sanguíneas y los estigmas de hipertensión portal en la exploración física (p. ej., angiomas en araña, eritema palmar, esplenomegalia, ascitis, dedos hipocráticos, encefalopatía) sugieren un diagnóstico de NAFLD avanzada. Sin embargo, en la actualidad la biopsia hepática es el estándar de referencia para establecer la gravedad de la lesión y fibrosis hepáticas porque es más sensible y específica que estas otras pruebas. Aunque implica invasión, la biopsia hepática pocas veces se complica con secuelas graves, como hemorragia considerable, dolor o punción inadvertida de otros órganos; es relativamente segura. Sin embargo, la biopsia conlleva un error potencial de muestreo, a menos que se obtengan cilindros de tejido de 2 cm o más de largo. Además, el examen del tejido en un solo punto temporal no es confiable para determinar si hay regresión o progresión de los procesos patológicos. Por lo general, el riesgo de las biopsias hepáticas en serie en intervalos cortos se considera inaceptable fuera de estudios de investigación. Estas limitaciones de la biopsia hepática han motivado el desarrollo de técnicas no corporales que permitan estadificar NAFLD. Como ocurre con muchos otros tipos de enfermedades hepáticas crónicas, en la NAFLD la concentración de aminotransferasas séricas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT]) no son un reflejo confiable de la gravedad de la lesión celular hepática, la extensión de la muerte celular hepática o la inflamación y fibrosis hepáticas relacionadas. Por tanto, son parámetros imperfectos para determinar cuáles individuos con NAFLD tienen NASH. Esto ha ocasionado esfuerzos para identificar mejores marcadores para NASH y en particular para fibrosis hepática, porque la etapa de fibrosis predice los resultados finales en el hígado y la mortalidad por NASH. Los algoritmos que combinan varios exámenes de laboratorio (p. ej., calificaciones ELF, BARD, calificación de fibrosis de NAFLD, calificación APRI) son de cierta utilidad para separar a los pacientes con NASH con fibrosis hepática leve en comparación con enfermedad avanzada. Al combinar estas pruebas con nuevos métodos de imagen que permiten la cuantificación no invasiva de la grasa hepática (p. ej., MRI utilizando fracción grasa de densidad de protones [MRI-PDFF]) y la rigidez hepática, un marcador de fibrosis hepática (p. ej., elastografía por resonancia magnética [MRE, *magnetic resonance elastography*] y elastografía transitoria, FibroScan) mejora su poder predictivo **(cap. 330)**. Estas nuevas herramientas se están utilizando de forma seriada para vigilar la progresión y regresión de la fibrosis en pacientes con NAFLD. Como consecuencia, la biopsia hepática con fines de estadificación se está restringiendo a pacientes que no pueden estratificarse utilizando de manera fiable estos métodos no invasivos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE NAFLD

La mayoría de los sujetos con NAFLD permanece asintomática. El diagnóstico a menudo se hace cuando se notan cifras anormales de aminotransferasas hepáticas o manifestaciones de hígado graso en una valoración realizada por otras razones. La NAFLD puede diagnosticarse también durante el estudio del dolor abdominal vago en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia o por el aspecto anormal del hígado al momento de una cirugía abdominal. Entre 50 y 90% de los sujetos son obesos. La mayoría de los pacientes con NAFLD también tiene otras manifestaciones de síndrome metabólico **(cap. 401)**. Algunos tienen estigmas de hepatopatía crónica, como angiomas en araña, eritema palmar o esplenomegalia. En una pequeña minoría de pacientes con NAFLD avanzada, las complicaciones de la hepatopatía en etapa terminal (p. ej., ictericia, rasgos de hipertensión portal como ascitis, o hemorragia por várices) son los hallazgos iniciales.

La relación de NAFLD con obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular es bien conocida. Otras relaciones incluyen fatiga crónica, alteraciones del estado de ánimo, apnea obstructiva del sueño, disfunción tiroidea y síndrome de dolor crónico. La NAFLD es un factor de riesgo independiente para el síndrome metabólico **(cap. 401)**. Los estudios longitudinales sugieren que los pacientes con NASH tienen un riesgo dos o tres veces mayor de padecer síndrome metabólico. De igual manera, los estudios muestran que los individuos con NASH tienen mayor riesgo de sufrir hipertensión y diabetes mellitus. La presencia de NAFLD también tiene una relación independiente con disfunción endotelial, aumento de grosor de la íntima carotídea y el número de placas en las arterias carótidas y coronarias. Estos datos indican que NAFLD tiene muchos efectos nocivos en la salud en general.

TRATAMIENTO DE NAFLD

Puede dividirse en tres componentes: 1) tratamiento específico de la hepatopatía por NAFLD; 2) tratamiento de la morbilidad relacionada con NAFLD, y 3) tratamiento de las complicaciones de la NAFLD avanzada. El análisis siguiente se centra en los tratamientos específicos de NAFLD, con cierta mención de su efecto en la morbilidad principal de NAFLD (resistencia a la insulina/diabetes, obesidad y dislipidemia). El tratamiento de las complicaciones de la NAFLD avanzada incluye el de las complicaciones de la cirrosis e hipertensión portal, incluidos cánceres hepáticos primarios. Las estrategias para alcanzar estos objetivos son similares a las empleadas en otras hepatopatías crónicas y se revisan en otra parte del libro **(caps. 337 y 78)**.

En la actualidad no existen tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para NAFLD. Por tanto, la estrategia actual se centra en mejorar los factores de riesgo para NASH (es decir, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia). Con base en el conocimiento de la evolución natural de NAFLD, sólo los pacientes con NASH o los que tienen manifestaciones de fibrosis hepática en la biopsia se consideran prospectos para tratamiento farmacológico dirigido. Es probable que esta estrategia cambie a medida que se comprenda mejor la fisiopatología de la enfermedad y surjan blancos terapéuticos potenciales.

Dieta y ejercicio Los cambios en el estilo de vida y la dieta son la base para el tratamiento de NAFLD. Muchos estudios indican que la modificación del estilo de vida puede mejorar las aminotransferasas séricas y la esteatosis hepática; la pérdida de al menos 3 a 5% del peso corporal mejora la esteatosis, pero se necesita una pérdida mayor (de hasta 10%) para mejorar la esteatohepatitis. Parecen similares los beneficios de los distintos contenidos de macronutrimentos en la dieta (p. ej., dietas con pocos carbohidratos en comparación con dietas con poca grasa, dietas con grasas saturadas o insaturadas) y las distintas magnitudes de restricción calórica. En los adultos con NAFLD, los regímenes de ejercicio que mejoran la condición física pueden ser suficientes para reducir la esteatosis hepática, pero todavía se desconoce su efecto en otros aspectos de la histología hepática. Por desgracia, casi ningún paciente con NAFLD logra una pérdida ponderal sostenible. Aunque hay fármacos, como orlistat, topiramato y fen-

termina, que facilitan la pérdida de peso, su función en el tratamiento de NAFLD todavía es experimental.

Tratamientos farmacológicos Se han intentado varios fármacos en la investigación y la clínica. No hay un compuesto aprobado por la FDA para el tratamiento de NAFLD. Por tanto, se mantiene como un área de investigación activa. Como la NAFLD tiene una marcada relación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 **(caps. 396 y 397)**, se ha examinado la eficacia de varios fármacos sensibilizadores a la insulina. La *metformina*, un compuesto que mejora la sensibilidad hepática a la insulina, se ha evaluado en varios estudios pequeños abiertos en adultos y en un estudio reciente más grande, prospectivo, con distribución al azar en niños (denominado estudio TONIC). Aunque varios de los estudios de NASH en adultos sugirieron mejoras en las aminotransferasas y la histología hepática, la metformina no mejoró la imagen histológica hepática en el estudio TONIC de niños con NASH. Por tanto, por ahora no se recomienda como tratamiento para NASH. También se han realizado estudios abiertos sin grupo testigo que investigaron el uso de *tiazolidinedionas* (*pioglitazona* y *rosiglitazona*) en adultos con NASH. Esta clase de fármacos mejora la resistencia sistémica a la insulina. Tanto pioglitazona como rosiglitazona redujeron las aminotransferasas y mejoraron algunos de los rasgos histológicos de NASH en pequeños estudios sin grupo testigo. Un extenso estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo tratado con placebo patrocinado por los National Institutes of Health, el estudio PIVEN (*Pioglitazone vs Vitamine E vs Placebo for the treatment of 247 Nondiabetic Adults with NASH*) demostró que la resolución de la NASH histológica es más frecuente en sujetos tratados con pioglitazona (30 mg/día) que con placebo durante 18 meses (47% frente a 21%; $p = 0.001$). Sin embargo, muchos sujetos del grupo con pioglitazona ganaron peso y la fibrosis hepática no mejoró. Además, hay que señalar que no se ha establecido la seguridad y eficacia de largo plazo de las tiazolidinedionas en pacientes con NASH. El seguimiento por 5 años de sujetos tratados con rosiglitazona demostró que no se redujo la fibrosis hepática, y la rosiglitazona se relacionó con aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular a largo plazo. Por tanto, no se recomienda como tratamiento para NAFLD. Es probable que la pioglitazona sea más segura porque en un metaanálisis reciente se relacionó con menor mortalidad general, infarto del miocardio y apoplejía. Sin embargo, debe tenerse cautela cuando se considere su empleo en pacientes con disfunción miocárdica.

También se han valorado los *antioxidantes* en el tratamiento de NAFLD porque se cree que la tensión oxidativa contribuye a la patogenia de NASH. La *vitamina E*, un antioxidante poco costoso, pero potente, se ha examinado en varios estudios pequeños con niños y adultos, con resultados variables. En todos esos estudios, la vitamina E fue bien tolerada y la mayoría mostró mejoras modestas en la concentración de aminotransferasas, manifestaciones radiográficas de esteatosis hepática y rasgos histológicos de NASH. La vitamina E (800 IU/día) también se comparó con placebo en los estudios PIVENS y TONIC. En PIVENS, la vitamina E fue el único compuesto que alcanzó el criterio de valoración predeterminado (o sea, mejoría de la esteatohepatitis, inflamación lobulillar y calificación de esteatosis, sin aumento en la calificación de fibrosis). Este criterio de valoración se cumplió en 43% de los pacientes del grupo con vitamina E ($p = 0.001$ frente a placebo), en 34% del grupo con pioglitazona ($p = 0.04$ frente a placebo) y en 19% del grupo placebo. La vitamina E también mejoró la histología de NASH en pacientes pediátricos con NASH (estudio TONIC). Sin embargo, un estudio poblacional reciente sugirió que el tratamiento prolongado con vitamina E puede aumentar el riesgo de mortalidad cardiovascular. Por tanto, la vitamina E sólo puede considerarse como tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes con NASH no diabéticos. Además, debido a sus posibles efectos negativos en la salud cardiovascular, debe tenerse cautela hasta que se defina mejor la relación entre riesgos y beneficios y la eficacia terapéutica de largo plazo de la vitamina E. El ácido ursodesoxicólico (un ácido biliar que mejora ciertas enfermedades colestásicas) y la *betaína* (metabolito de la colina que aumenta la concentración de SAM y reduce el daño oxidativo celular) no ofrecen ningún beneficio histológico en comparación con el placebo en pacientes con NASH. Hay datos experimentales que respaldan el uso de *ácidos grasos omega-3* en NAFLD, pero un extenso estudio multicéntrico con grupo testigo tratado con placebo no pudo demostrar un beneficio histológico. Se están valorando otros tratamientos farmacológicos en pacientes con NAFLD (p. ej., *probióticos, agonistas del receptor X de farnesoide, inhibidores del transporte de ácidos biliares intestinales, agonistas del factor de crecimiento de los fibroblastos, fármacos anticitocinas, agonistas de péptido similar a glucagón, antagonistas de dipeptidil IV, agonistas duales PPAR-alfa/PPAR-delta, moduladores de la fibrosis hepática*); sin embargo, no existen datos suficientes para justificar su uso como práctica clínica habitual en el tratamiento de la NASH.

Las *estatinas* son una clase de compuestos importante en el tratamiento de la dislipidemia y para reducir el riesgo cardiovascular. No hay datos que sugieran que las estatinas causan insuficiencia hepática en pacientes con cualquier hepatopatía crónica, incluida NAFLD. La incidencia de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con NAFLD que toman estatinas tampoco es distinta a la de controles sanos o pacientes con otras hepatopatías crónicas. Además, varios estudios sugieren que las estatinas mejoran la cifra de aminotransferasas y los rasgos histológicos en pacientes con NASH. Aun así, continúa la renuencia para usar estatinas en pacientes con NAFLD. La falta de evidencia de que estos fármacos dañen el hígado en sujetos con NAFLD, combinada con el riesgo alto de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en dichos pacientes, justifica el uso de estatinas para tratar la dislipidemia en pacientes con NAFLD/NASH.

Cirugía bariátrica Si bien existe interés en la cirugía bariátrica como tratamiento para NAFLD, una revisión Cochrane publicada en fecha reciente concluyó que la falta de estudios clínicos con asignación al azar o estudios clínicos adecuados impide la valoración definitiva de los beneficios y daños de la cirugía bariátrica como tratamiento para NASH. La mayor parte de los estudios de cirugía bariátrica muestran que en general es segura para personas con hepatopatía crónica compensada y que mejora la esteatosis hepática y la necroinflamación (o sea, rasgos de NAFLD/NASH), pero los efectos en la fibrosis hepática han sido variables. Persiste la preocupación porque algunos de los estudios prospectivos más grandes sugieren que la fibrosis hepática podría progresar después de la cirugía bariátrica. Por tanto, la revisión Cochrane consideró prematuro recomendar este procedimiento como tratamiento primario para NASH. Esta opinión fue puesta en duda por un estudio reciente que demostró que la etapa de fibrosis mejoró en los 5 años siguientes después de la intervención quirúrgica en casi 50 de los pacientes en una cohorte grande de cirugía bariátrica. Sin embargo, la mayor parte de estos individuos tenía fibrosis relativamente leve al inicio y por tanto, es poco claro si ocurrirían resultados similares en individuos con hepatopatía más avanzada. Hay un acuerdo general en que los pacientes con cirrosis por NAFLD e hipertensión portal deben descartarse como prospectos para la cirugía bariátrica. Sin embargo, debido a la evidencia creciente sobre los beneficios de esta operación en las complicaciones del síndrome metabólico en personas con obesidad resistente, no está contraindicada para los pacientes elegibles con NAFLD o NASH.

Trasplante hepático Los pacientes con NAFLD que llegan a la hepatopatía en etapa terminal deben valorarse para trasplante hepático **(cap. 338)**. En general, los resultados del trasplante hepático en enfermos bien seleccionados con NAFLD son buenos, pero las enfermedades concomitantes vinculadas con NAFLD, como diabetes mellitus, obesidad y enfermedad cardiovascular, a menudo limitan la posibilidad del trasplante. La NAFLD puede recurrir después del trasplante. Los factores de riesgo para la recurrencia o desarrollo nuevo de NAFLD luego del trasplante hepático son múltiples e incluyen hipertrigliceridemia, obesidad, diabetes mellitus y tratamientos inmunodepresores, en particular glucocorticoides.

CONSIDERACIONES GLOBALES DE SALUD

La epidemia de obesidad es un fenómeno global que crece en forma acelerada. En todo el mundo hay >1 000 millones de adultos con sobrepeso, de los que al menos 300 millones son obesos. La prevalencia mundial de obesidad se ha duplicado desde 1980. Como secuela de la epidemia de obesidad, le siguen muchas enfermedades, incluida NAFLD. Ésta es la hepatopatía más frecuente en países occidentales y la forma de hepatopatía crónica con crecimiento más rápido en todo el mundo. La carga económica atribuible directamente a NAFLD ya es enorme (se calcula en 103 000 millones de dólares estadounidenses por año en Estados Unidos y casi 35 000 millones de euros por año para cuatro países de la unión europea) y se calcula que se incremente en 10 veces para el año 2025. El conocimiento actual sobre la evolución natural de NAFLD se basa sobre todo en estudios de sujetos caucásicos que desarrollaron sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico en la edad adulta. Se desconoce el impacto de la epidemia de obesidad infantil en la patogenia/progresión de NAFLD. Los datos nuevos demuestran que la NAFLD avanzada, incluidos cirrosis y cáncer hepático primario, puede surgir en niños, lo que genera la preocupación de que la NAFLD de inicio en la infancia pudiera tener una evolución más agresiva que la forma típica adquirida en el adulto. Algunas de las regiones más pobladas del mundo están en medio de revoluciones industriales y ciertos contaminantes ambientales parecen exacerbar la NAFLD. Algunos estudios también sugieren que el riesgo de cirrosis relacionada con NASH y NAFLD puede ser mayor en ciertos grupos étnicos, como los asiáticos, ciertos hispanos e indígenas norteamericanos, y

más bajo en otros como los estadounidenses de raza negra, en comparación con los caucásicos. Aunque todas estas variables dificultan los esfuerzos para predecir el impacto neto de esta hepatopatía relacionada con la obesidad, parece probable que la NAFLD permanezca como una causa importante de hepatopatía crónica mundial en el futuro cercano.

■ LECTURAS ADICIONALES

Angulo P *et al.*: Fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Mechanisms and clinical implications. Semin Liver Dis 35:132, 2015.

Chalasani N *et al.*: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 142:1592, 2012.

European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO): EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 64:1388, 2016.

Sanyal AJ *et al.*: Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 362:1675, 2010.

337 Cirrosis y sus complicaciones

Bruce R. Bacon

La cirrosis es un trastorno que se define por sus características histopatológicas y tiene muchas manifestaciones y complicaciones clínicas, algunas de las cuales pueden ser letales. En el pasado se consideraba que la cirrosis era irreversible; sin embargo, es evidente que cuando se elimina la agresión fundamental que ha producido la cirrosis, se puede resolver la fibrosis. Esto es más perceptible con el tratamiento satisfactorio de la hepatitis C crónica; sin embargo, la resolución de la fibrosis también se observa en pacientes con hemocromatosis que se han tratado en forma satisfactoria y enfermos con hepatopatía alcohólica que han suspendido el consumo de alcohol.

Sea cual sea la causa de la cirrosis, las características patológicas consisten en la aparición de fibrosis de un grado tal que se produce una distorsión estructural y se forman nódulos de regeneración. Esto da por resultado una disminución de la masa hepatocelular y, por tanto, de la función, lo mismo que alteraciones en el flujo sanguíneo. La estimulación de la fibrosis ocurre cuando se activan las células estrelladas hepáticas, lo cual conlleva la formación de mayores cantidades de colágeno y otros compuestos de la matriz extracelular.

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis son resultado de cambios patológicos y reflejan la gravedad de la hepatopatía. La mayoría de los hepatólogos valora el grado y la estadificación de la lesión mediante el análisis de muestras de biopsia hepática. Estos esquemas de clasificación por grados y etapas varían entre los estados patológicos y se han ideado para la mayor parte de los trastornos, como la hepatitis viral crónica, la hepatopatía no alcohólica y la cirrosis biliar primaria. La fibrosis avanzada suele incluir formación de nódulos que se designa como etapa 3 y la cirrosis que se designa como etapa 4. Los pacientes con cirrosis tienen grados variables de compensación en la función hepática y es preciso distinguir entre los que presentan una cirrosis estable y compensada y los que tienen una cirrosis descompensada. Los enfermos que padecen complicaciones de su hepatopatía y que se han descompensado deben considerarse para un trasplante hepático. Para muchas de las complicaciones de la cirrosis se necesitará tratamiento específico. La *hipertensión portal* es una complicación importante de la cirrosis descompensada e interviene en la aparición de la ascitis y la hemorragia por várices esofagogástricas, dos complicaciones que significan una cirrosis descompensada. La disfunción hepatocelular resulta en ictericia, trastornos de la coagulación e hipoalbuminemia y contribuye a la encefalopatía portosistémica. Las complicaciones de la cirrosis son, en esencia, las mismas, sea cual sea la causa. No obstante, es útil clasificar a los pacientes según la causa de su hepatopatía **(cuadro 337-1)**; a los enfermos se les divide en los siguientes grupos generales: cirrosis alcohólica, cirrosis por hepatitis viral crónica, cirrosis biliar y otras causas menos frecuentes como cirrosis cardiaca, cirrosis criptógena y demás causas diversas.

CUADRO 337-1 Causas de cirrosis

Alcoholismo	Cirrosis cardiaca
Hepatitis viral crónica	Hepatopatía metabólica hereditaria
Hepatitis B	Hemocromatosis
Hepatitis C	Enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmunitaria	Deficiencia de antitripsina α_1
Esteatohepatitis no alcohólica	Fibrosis quística
Cirrosis biliar	Cirrosis criptógena
Cirrosis biliar primaria	
Colangitis esclerosante primaria	
Colangiopatía autoinmunitaria	

CIRROSIS ALCOHÓLICA

El consumo crónico y excesivo de bebidas alcohólicas resulta en diferentes tipos de hepatopatía crónica, como la hepatopatía, hepatitis y cirrosis alcohólicas. Asimismo, el consumo excesivo de alcohol contribuye a la lesión hepática en pacientes con otras hepatopatías, como hepatitis C, hemocromatosis y en los enfermos con hígado graso relacionado con la obesidad. El consumo crónico de alcohol produce fibrosis sin que ocurra inflamación o necrosis concomitantes. La fibrosis puede ser centrolobulillar, pericelular o periportal. Cuando la fibrosis alcanza cierto grado, se destruye la estructura normal del hígado y se sustituyen los hepatocitos con nódulos regenerativos. En la cirrosis alcohólica, los nódulos generalmente tienen un diámetro <3 mm; esta forma de cirrosis se conoce como *micronodular*. Al suspender el consumo de alcohol se pueden formar nódulos de mayor tamaño, lo que da origen a una cirrosis micronodular y macronodular mixta.

Patogenia El alcohol es la droga más utilizada en Estados Unidos y más del 66% de los adultos lo consume al menos una vez por año. Alrededor del 30% ha tenido una ingestión alcohólica en el último mes y más del 7% de los adultos consume con regularidad más de dos bebidas por día. Por desgracia, más de 14 millones de adultos en Estados Unidos cumplen con los criterios diagnósticos de abuso o dependencia alcohólica. En el mismo país la hepatopatía crónica es la décima causa más común de defunción en los adultos y la cirrosis alcohólica contribuye con casi el 40% de los decesos por cirrosis.

El etanol se absorbe en su mayor parte por el intestino delgado y, en menor grado, por el estómago. La alcohol deshidrogenasa (ADH, *alcohol dehydrogenase*) gástrica inicia el metabolismo del alcohol. Tres sistemas enzimáticos realizan el metabolismo hepático del alcohol: ADH citosólica, el sistema microsómico oxidante de etanol (MEOS, *microsomal ethanol oxidizing system*) y la catalasa peroxisómica. La mayor parte de la oxidación del etanol ocurre por medio de la ADH para formar acetaldehído, el cual es una molécula muy reactiva que puede tener múltiples efectos. Por último, el acetaldehído es metabolizado a acetato por la deshidrogenasa de aldehído (ALDH, *aldehyde dehydrogenase*). La ingestión de etanol incrementa la acumulación intracelular de triglicéridos al aumentar la captación de ácidos grasos y reducir la oxidación de ácidos grasos y la secreción de lipoproteína. Se altera la síntesis de proteína, la glucosilación y la secreción. La lesión oxidativa de las membranas del hepatocito ocurre a consecuencia de la formación de especies de oxígeno reactivo; el acetaldehído es una molécula muy reactiva que se combina con proteínas para formar aductos de proteína y acetaldehído, los cuales interfieren en las actividades enzimáticas específicas, entre las que se incluyen la formación de microtúbulos y el tránsito de proteína hepática. Después de la lesión del hepatocito mediada por acetaldehído, determinadas especies de oxígeno reactivo desencadenan la activación de las células de Kupffer. En consecuencia, se producen citocinas profibrinógenas que inician y perpetúan la activación de la célula estrellada, con la producción resultante de un exceso de colágeno y matriz extracelular. El tejido conjuntivo aparece en las zonas periportales y pericentrales y tarde o temprano conecta las tríadas portales con las venas centrales formando nódulos regenerativos. Se produce una lisis de hepatocitos y con el aumento en la producción y almacenamiento de colágeno, aunado a una destrucción constante del hepatocito, el hígado se contrae y se retrae. En general, este proceso tarda de años a décadas y son necesarias lesiones repetidas.

FIGURA 337-1 Eritema palmar. La imagen muestra el eritema palmar en un sujeto con cirrosis alcohólica. Tiene localización periférica en la palma y palidez central.

Manifestaciones clínicas Para establecer el diagnóstico de hepatopatía alcohólica se requiere anamnesis precisa respecto de la cantidad y duración del consumo de alcohol. Los pacientes con hepatopatía alcohólica presentan síntomas no específicos como dolor vago en el cuadrante superior derecho, fiebre, náusea y vómito, diarrea, anorexia y malestar general. Otra posibilidad es que tengan complicaciones más específicas de la hepatopatía crónica, como son ascitis, edema o hemorragia de la porción superior del tubo digestivo. Muchos casos se descubren en forma incidental en la necropsia o durante una cirugía programada. Otras manifestaciones clínicas comprenden el desarrollo de ictericia o encefalopatía. El inicio súbito de cualquiera de estas complicaciones puede ser el fenómeno que orille al paciente a buscar atención médica. A otros individuos se les detecta la enfermedad en el curso de una valoración de sus estudios de laboratorio sistemáticos. En la exploración física el hígado y el bazo suelen estar aumentados de tamaño y el borde hepático es firme y nodular. Otros datos frecuentes incluyen ictericia de la esclerótica, eritema palmar **(fig. 337-1)**, telangiectasias **(fig. 337-2)**, crecimiento de la glándula parótida, hipocratismo digital, emaciación muscular o la aparición de edema y ascitis. Los varones pueden tener una disminución del pelo corporal y ginecomastia, lo mismo que atrofia testicular, lo cual es consecuencia de anomalías hormonales o de un efecto tóxico directo del alcohol sobre los testículos. En las mujeres con cirrosis alcohólica avanzada suelen ocurrir irregularidades menstruales y algunas pueden presentar amenorrea. Los cambios suelen revertirse después de suspender el consumo de alcohol.

Los estudios de laboratorio son normales en pacientes con cirrosis alcohólica compensada en fase incipiente. También, en la hepatopatía avanzada suelen presentarse muchas anomalías. Es posible que ocurra anemia por hemorragia de tubo digestivo crónica, deficiencias nutricionales o hiperesplenismo causado por la hipertensión portal o como un efecto supresor directo del alcohol sobre la médula ósea. Una forma singular de anemia

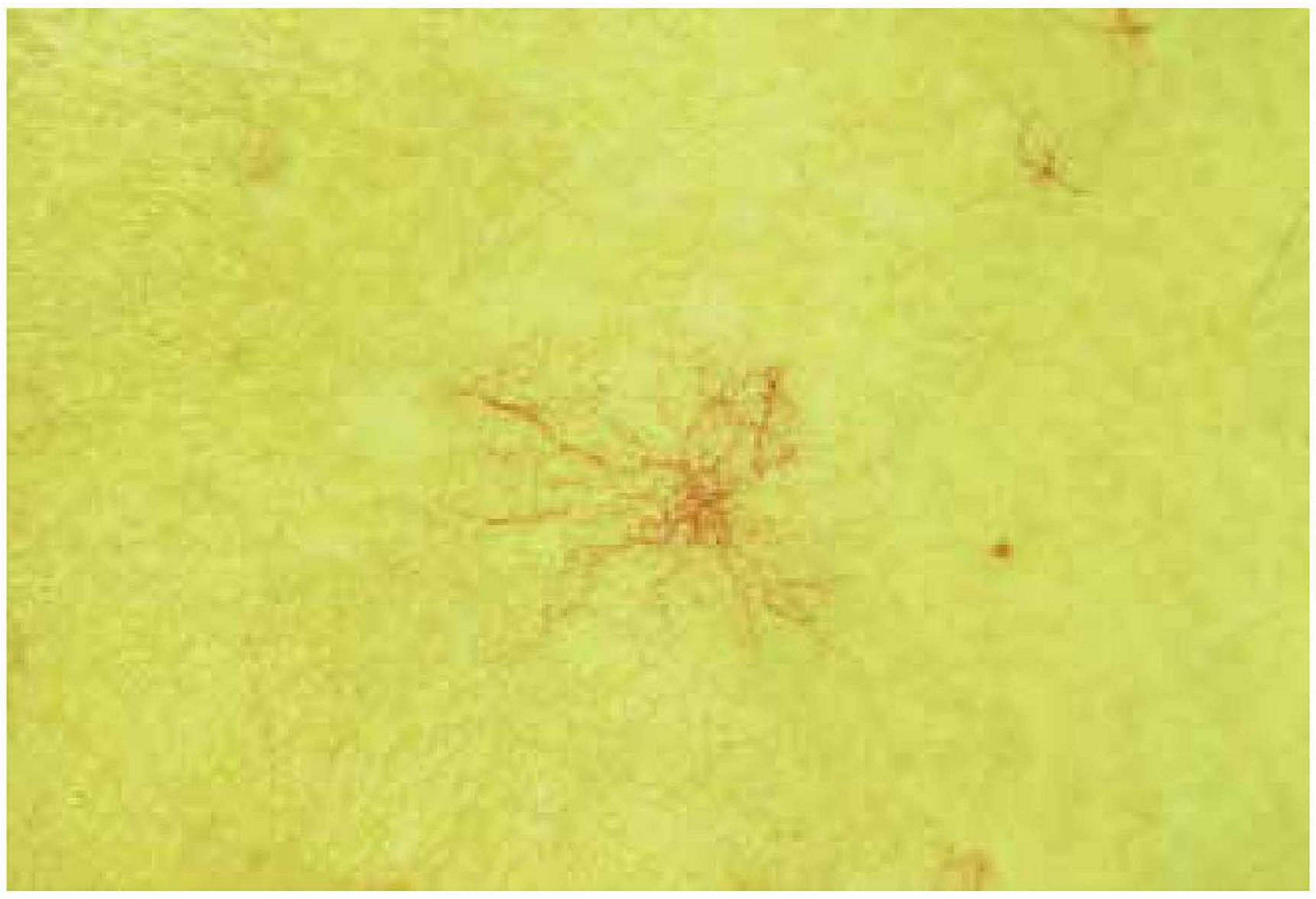


FIGURA 337-2 Telangiectasias aracniformes. La imagen muestra una telangiectasia aracniforme en una persona con cirrosis por hepatitis C. Cuando se comprime la zona central con el dedo y luego se retira, la arteriola se llena desde el centro y se distribuye en sentido periférico.

hemolítica (con células en espolón y acantocitos) denominada *síndrome de Zieve* puede presentarse en individuos con hepatitis alcohólica grave. La cantidad de plaquetas suele estar reducida en las primeras etapas de la enfermedad, lo que refleja la hipertensión portal con hiperesplenismo. La bilirrubina total sérica es normal o está aumentada en caso de enfermedad avanzada. La bilirrubina directa a menudo se encuentra un poco alta en pacientes con bilirrubina total normal, pero es típico que la anomalía evolucione conforme se agrava la enfermedad. Los tiempos de protrombina a menudo están prolongados y por lo general no responden a la administración de vitamina K parenteral. Las concentraciones séricas de sodio suelen ser normales, excepto que los pacientes tengan ascitis, en cuyo caso están reducidas, lo cual en gran parte se debe a la ingestión excesiva de agua libre. Lo habitual es que se incrementen las concentraciones séricas de la alanina y la aspartato aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*; AST, *aspartate aminotransferase*), sobre todo en sujetos que continúan bebiendo, situación en que las concentraciones de AST superan las de ALT, por lo común en una proporción de 2:1.

Diagnóstico Se considera que los pacientes que tienen alguna de las manifestaciones clínicas antes mencionadas, datos de la exploración física o estudios de laboratorio, tienen una hepatopatía alcohólica. Sin embargo, para establecer el diagnóstico es necesario saber con toda seguridad que el paciente continúa consumiendo alcohol en forma excesiva. Asimismo, es necesario considerar o descartar otras formas de hepatopatía crónica (p. ej., hepatitis viral crónica o hepatopatías metabólicas o autoinmunitarias) o si ya existe, valorar una relación causal con el consumo de alcohol. La biopsia hepática ayuda a confirmar un diagnóstico, pero por lo general cuando los pacientes presentan hepatitis alcohólica y todavía continúan su hábito alcohólico, se pospone la biopsia hepática hasta que se haya mantenido la abstinencia por lo menos durante 6 meses, a fin de determinar si hay una enfermedad residual no reversible.

En los enfermos que han tenido complicaciones de cirrosis y que siguen bebiendo, la supervivencia a 5 años es <50%. En cambio, en los que pueden conservar la abstinencia, el pronóstico es mucho más favorable. En los individuos con hepatopatía avanzada, el pronóstico sigue siendo desfavorable; sin embargo, en los que logran mantenerse abstemios, el trasplante hepático es una opción viable.

TRATAMIENTO
Cirrosis alcohólica

El tratamiento de pacientes con hepatopatía alcohólica incluye principalmente la abstinencia; un buen estado nutricional y supervisión médica a largo plazo para tratar las complicaciones subyacentes que ocurran. Las complicaciones como la ascitis y el edema, la hemorragia por várices o la encefalopatía portosistémica necesitan atención y tratamiento específicos. En ocasiones, cuando no hay infección, se administran glucocorticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave. Se ha demostrado mejoría de la supervivencia en algunos estudios. El tratamiento se restringe a los individuos con un valor de función discriminante (DF, *discriminant function*) >32. La DF se calcula como la bilirrubina total sérica más la diferencia en el tiempo de protrombina del paciente en comparación con el testigo (en segundos) multiplicado por 4.6. En los enfermos en quienes este valor es >32 hay una mejor supervivencia a los 28 días con el empleo de glucocorticoides.

Otros tratamientos que se han utilizado son la pentoxifilina oral, que disminuye la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y otras citocinas proinflamatorias. A diferencia de los glucocorticoides, que se acompañan de complicaciones, la pentoxifilina es relativamente fácil de administrar y tiene escasos efectos secundarios. Se han intentado diversos tratamientos nutricionales con alimentación parenteral o enteral; sin embargo, no está claro si alguna de estas modalidades ha mejorado en grado importante la supervivencia.

En estudios recientes se han utilizado inhibidores del TNF-α administrados por vía parenteral, como infliximab o etanercept. Los primeros resultados no han demostrado efectos secundarios; no obstante, no se observó mejoría en la supervivencia. Se han utilizado esteroides anabólicos, propiltiouracilo, antioxidantes, colquicina y penicilamina pero no muestran alguna ventaja clara y no se recomiendan.

Como ya se mencionó, la parte fundamental del tratamiento es suspender el consumo de alcohol. Experiencias recientes con fármacos que disminuyen la avidez por el alcohol, como el acamprosato cálcico, han sido favorables. Muchos pacientes pueden tomar otros medicamentos necesarios aun cuando tengan cirrosis. El empleo de paracetamol

no suele ser recomendable en pacientes con hepatopatía. Sin embargo, si se consumen no más de 2 g de este fármaco al día, en general no hay problemas.

CIRROSIS POR HEPATITIS B O C VIRAL CRÓNICA

De los pacientes expuestos al virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*), alrededor del 80% presenta hepatitis C crónica y de ellos, 20 a 30% padecerá cirrosis en un lapso de 20 a 30 años. Muchos de estos individuos también han consumido bebidas alcohólicas, de manera que se desconoce la verdadera incidencia de la cirrosis debida sólo a hepatitis C. No obstante, ésta representa un número importante de pacientes. Se debe esperar que un porcentaje incluso más alto continúe hasta desarrollar cirrosis en un periodo más largo. En Estados Unidos, se estima que 5 a 6 millones de personas han estado expuestas al virus de la hepatitis C, de las cuales unos 4 millones tienen viremia crónica. En todo el mundo, casi 170 millones de individuos tienen hepatitis C y en algunas zonas del mundo (p. ej., Egipto) llega hasta 15% la población infectada. El virus de la hepatitis C es un virus no citopático y es posible que la lesión hepática sea regulada por factores inmunitarios. El avance de la hepatopatía por hepatitis C crónica se caracteriza por fibrosis de base portal con puentes de fibrosis y formación de nódulos, que culmina tarde o temprano en la aparición de la cirrosis. En la cirrosis por hepatitis C crónica, el hígado se encuentra pequeño y retraído y en la biopsia hepática se ven las manifestaciones características de una mezcla de cirrosis micronodular y macronodular. Además del aumento en la fibrosis que se observa en la cirrosis consecutiva a la hepatitis C se encuentra un infiltrado inflamatorio en zonas portales con hepatitis de la interfaz y en ocasiones lesión e inflamación hepatocelular de los lóbulos. En los individuos con genotipo 3 del HCV, a menudo se presenta esteatosis.

Se observan datos semejantes en sujetos con cirrosis por hepatitis B crónica. De los individuos expuestos al virus de hepatitis B, cerca del 5% padecerá la forma crónica de la enfermedad y alrededor del 20% de ese grupo de enfermos tendrá cirrosis. Las tinciones especiales para los antígenos central de hepatitis B (HBc, *hepatitis B core*) y de superficie del mismo virus (HBs, *hepatitis B surface*) mostrarán resultados positivos, y pueden identificarse hepatocitos en vidrio esmerilado que denotan la presencia del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg, *HBs antigen*). En Estados Unidos hay cerca de 2 millones de portadores de hepatitis B, en tanto que en otras partes del mundo donde el virus de hepatitis B (HBV, *hepatitis V virus*) es endémico, como Asia, el sureste asiático y países subsaharianos, hasta 15% de la población puede estar infectada y haber adquirido la infección por transmisión vertical al momento de nacer. Por tanto, se considera que hay más de 300 a 400 millones de personas con hepatitis B en todo el mundo. Alrededor del 25% de estas personas a la larga desarrollará cirrosis.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico Los pacientes con cirrosis por hepatitis C o B crónica presentan los síntomas y signos habituales de la hepatopatía crónica. Son síntomas frecuentes: fatiga, malestar, dolor vago en el cuadrante superior derecho y anomalías de laboratorio. Para el diagnóstico es necesaria una valoración de laboratorio meticulosa, que incluye pruebas de RNA del HCV cuantitativas y análisis de genotipo de HCV, o estudios serológicos de la hepatitis B que incluyen HBsAg, anti-HBs, HBeAg (antígeno e de la hepatitis B), anti-HBe y determinación cuantitativa de las concentraciones de DNA del virus de hepatitis B.

TRATAMIENTO
Cirrosis por hepatitis B o C viral crónica

El tratamiento de las complicaciones de la cirrosis gira en torno al tratamiento específico del tipo de hepatitis, se trate de hemorragia por várices esofágicas, ascitis y edema o encefalopatía. En individuos con hepatitis B crónica, múltiples estudios han demostrado efectos beneficiosos del tratamiento antiviral, el cual es eficaz para la supresión viral, según se manifiesta por una disminución en las concentraciones de DNA del HBV y una mejora en las características histológicas al disminuir la inflamación y la fibrosis. Diversos estudios clínicos y series de casos demostraron que los pacientes con hepatopatía descompensada pueden compensarse con el tratamiento antiviral orientado contra la hepatitis B. Los fármacos disponibles en la actualidad son lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir y tenofovir. También se puede utilizar interferón α para tratar la hepatitis B, pero no debe administrarse en cirróticos. La mayor parte de los pacientes tratados por hepatitis B recibió entecavir o tenofovir (cap 334).

El tratamiento de individuos con cirrosis causada por hepatitis C es un poco más difícil, porque no suele ser fácil tratar los efectos secundarios del interferón pegilado y la ribavirina. En los últimos años los regímenes terapéuticos con interferón han sustituido los protocolos antivirales de acción directa con gran éxito (tasa de curación >95%), son bien tolerados, por lo general de corta duración (8 a 12 semanas) pero son costosos. Estos fármacos han revolucionado el tratamiento de la hepatitis C (cap. 334).

CIRROSIS POR HEPATITIS AUTOINMUNITARIA E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Otras causas de cirrosis poshepatítica son la hepatitis autoinmunitaria y la cirrosis consecutiva a esteatohepatitis no alcohólica. Muchos pacientes con hepatitis autoinmunitaria (AIH, *autoimmune hepatitis*) presentan cirrosis ya establecida. Es típico que no se beneficien del tratamiento inmunodepresor con glucocorticoides o azatioprina porque la AIH se ha "extinguido". En estos casos, la biopsia hepática no demuestra un infiltrado inflamatorio importante. Para establecer el diagnóstico se necesitan marcadores inmunitarios positivos como anticuerpo antinuclear (ANA) o anticuerpos contra músculo liso (ASMA, *anti-smooth-muscle antibody*). Cuando los pacientes con AIH presentan cirrosis e inflamación activa acompañada de incremento de las enzimas hepáticas, el empleo de inmunodepresores conlleva un beneficio considerable.

Cada vez es más frecuente que los individuos con esteatohepatitis no alcohólica evolucionen a la cirrosis. Dada la epidemia de obesidad que crece en los países occidentales, se identifica a un número mayor de pacientes con hígado graso no alcohólico (cap. 336). De éstos, un subgrupo importante padece esteatohepatitis no alcohólica y evoluciona a una fibrosis y cirrosis acentuadas. En los últimos años, cada vez se ha reconocido más que muchos enfermos que se consideraban portadores de cirrosis criptógena de hecho tienen esteatohepatitis no alcohólica. A medida que avanza su cirrosis, se tornan catabólicos y luego pierden los signos indicativos de esteatosis que se observan en la biopsia. El tratamiento de las complicaciones de la cirrosis consecutiva a AIH o de la esteatohepatitis no alcohólica es similar al de otras formas de cirrosis.

CIRROSIS BILIAR

La cirrosis biliar tiene características patológicas que son diferentes de la cirrosis alcohólica o de la cirrosis poshepatítica y, sin embargo, las manifestaciones de la hepatopatía terminal son las mismas. La hepatopatía colestásica es resultado de lesiones necroinflamatorias, procesos congénitos o metabólicos o compresión externa de las vías biliares. Por consiguiente, dos categorías reflejan los sitios anatómicos de la retención anormal de bilis: *intrahepática* y *extrahepática*. Es importante la distinción por razones terapéuticas evidentes. La obstrucción extrahepática se beneficia de la descompresión quirúrgica o endoscópica de las vías biliares, en tanto que los procesos colestásicos intrahepáticos no mejorarán con estas intervenciones y necesitan una estrategia diferente.

Las principales causas de los síndromes de colestasis crónica son la cirrosis biliar primaria (PBC, *primary biliary cholangitis*), la colangitis autoinmunitaria (AIC, *autoimmune cholangitis*), la colangitis esclerosante primaria (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) y la ductopenia idiopática del adulto. Estos síndromes por lo general se distinguen clínicamente entre sí por las pruebas de anticuerpos, los datos colangiográficos y la presentación clínica. Sin embargo, todos comparten las manifestaciones histopatológicas de la colestasis crónica, como estasis de colato, depósito de cobre, transformación xantomatosa de los hepatocitos y fibrosis biliar irregular. Además, puede haber inflamación portal crónica, actividad de la zona limítrofe e inflamación lobular crónica. La ductopenia es resultado de esta enfermedad progresiva ya que los pacientes desarrollan cirrosis.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La PBC (*primary biliary cholangitis*) se presenta en casi 100 a 200 individuos por millón y hay una fuerte preponderancia en las mujeres con una mediana de edad de casi 50 años al momento del diagnóstico. Se desconoce la causa de PBC; se caracteriza por inflamación y necrosis portal de los colangiocitos en las vías biliares de calibres pequeño y mediano. Prevalecen las manifestaciones colestásicas y la cirrosis biliar se caracteriza por un incremento en la concentración de bilirrubina e insuficiencia hepática progresiva. El trasplante hepático es el tratamiento indicado en pacientes con

cirrosis descompensada debida a PBC. Se han propuesto diversos tratamientos, pero el del ácido ursodesoxicólico (UDCA, *ursodeoxycholic acid*) es el único aprobado que tiene cierto grado de eficacia, ya que reduce la rapidez de progresión de la enfermedad. En el año 2016 se aprobó el ácido obeticólico para su uso en pacientes con PBC con respuesta inadecuada a UDCA. Otros fármacos se encuentran en diversas etapas de desarrollo.

Los anticuerpos antimitocondriales (AMA, *antimitochondrial antibodies*) se presentan en cerca del 90% de los pacientes con PBC. Estos autoanticuerpos reconocen proteínas de la membrana intermitocondrial que son enzimas del complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDC, *pyruvate dehydrogenase complex*), el complejo enzimático de la 2-oxoácido deshidrogenasa de cadena ramificada y el complejo de la 2-oxoglutarato deshidrogenasa. La mayor parte se relaciona con la piruvato deshidrogenasa. Estos autoanticuerpos no son patógenos, sino más bien marcadores que ayudan a establecer un diagnóstico de PBC.

Anatomía patológica Los análisis histopatológicos de las biopsias hepáticas de pacientes con PBC han resultado en la identificación de cuatro etapas distintivas de la enfermedad. La lesión incipiente se denomina *colangitis destructiva no supurante crónica* y es un proceso inflamatorio necrosante de las vías portales. Las vías biliares medianas y pequeñas son infiltradas con linfocitos y experimentan destrucción de los conductos. Puede ocurrir fibrosis leve y a veces estasis biliar. Conforme avanza, el infiltrado inflamatorio se vuelve menos intenso, pero se reduce el número de vías biliares y hay proliferación de conductillos biliares más pequeños. El aumento de la fibrosis sobreviene con la expansión de la fibrosis periportal hacia la fibrosis conectora. Al final, sobreviene cirrosis, que puede ser micronodular o macronodular.

Manifestaciones clínicas En la actualidad, a la mayoría de los pacientes con PBC se les establece el diagnóstico mucho antes de las manifestaciones de la enfermedad terminal y la mayoría de ellos en realidad no presenta síntomas. Cuando ocurren éstos, los más destacados consisten en un grado importante de fatiga desproporcionada a lo que cabría esperar por la gravedad de la hepatopatía o la edad del paciente. Ocurre prurito en casi 50% de los enfermos al momento del diagnóstico y llega a ser debilitante. Puede ser intermitente y por lo general es muy molesto por las noches. En algunos casos, el prurito aparece hacia el término del embarazo y hay casos a los que se les ha diagnosticado colestasis gestacional más que PBC. El prurito que se presenta antes de la aparición de la ictericia indica enfermedad grave y un pronóstico desfavorable.

La exploración física puede mostrar ictericia y otras complicaciones de la hepatopatía crónica que incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis y edema. Otras manifestaciones que son específicas de la PBC incluyen hiperpigmentación, xantelasma y xantoma, que guardan relación con las alteraciones en el metabolismo del colesterol que se observan en esta enfermedad. La hiperpigmentación se manifiesta en el tronco y en los brazos y se observa en zonas de exfoliación y liquenificación relacionadas con el rascado progresivo a causa del prurito. El dolor óseo resultante de la osteopenia o la osteoporosis a veces se presenta al momento del diagnóstico.

Datos de laboratorio Los datos de laboratorio en la PBC muestran anomalías colestásicas en las enzimas hepáticas con elevación en la glutamiltranspeptidasa γ y la fosfatasa alcalina (ALP, *alkaline phosphatase*), junto con aumento leve en las aminotransferasas (ALT y AST). Las inmunoglobulinas casi siempre se incrementan, en particular la IgM. La hiperbilirrubinemia por lo general se presenta una vez que ha aparecido la cirrosis. La trombocitopenia, la leucopenia y la anemia se observan en pacientes con hipertensión portal e hiperesplenismo. La biopsia hepática muestra las manifestaciones antes descritas y resultan evidentes a todo hepatólogo experimentado. Hasta 10% de los individuos con PBC característica tendrá manifestaciones de AIH también y se definen como portadores de un síndrome "superpuesto". A estos enfermos se les trata como a los pacientes con PBC y pueden evolucionar a la cirrosis con la misma frecuencia que los pacientes típicos con cirrosis biliar primaria. Algunos pacientes también requieren fármacos inmunodepresores.

Diagnóstico En pacientes con anomalías crónicas en las enzimas hepáticas colestáticas se sospecha PBC. Se presenta a menudo en mujeres de mediana edad. Los estudios de anticuerpos antimitocondriales (AMA) son negativos y habrá de recordarse que hasta en 10% de los sujetos con PBC son negativos los AMA. La biopsia hepática es muy importante en estos enfermos con PBC negativa para AMA. En los que son negativos para AMA con enzimas hepáticas colestáticas se descartará colangitis esclerosante primaria por medio de una colangiografía.

TRATAMIENTO
Cirrosis biliar primaria

El tratamiento de las manifestaciones típicas de la cirrosis no es diferente para la PBC que para otras formas de cirrosis. Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico mejora las manifestaciones bioquímicas e histológicas de la enfermedad. La mejoría es mayor cuando el tratamiento se inicia en una etapa incipiente; la posibilidad de una mejoría importante con el ácido ursodesoxicólico es reducida en pacientes con PBC que presentan manifestaciones de cirrosis. El ácido ursodesoxicólico se administra en dosis de 13 a 15 mg/kg por día; no suele tolerarse bien el fármaco y algunos enfermos tienen prurito que se agrava con el inicio del tratamiento. Una pequeña proporción presentará diarrea o cefalea como efecto secundario del medicamento. Está demostrado que el ácido ursodesoxicólico reduce la velocidad de la progresión de la cirrosis biliar primaria, pero no la resuelve ni cura la enfermedad. Casi 30 a 40% de los pacientes con PBC no tiene una respuesta satisfactoria a UDCA, casi 50% de estos pacientes tendrá mejoría significativa con el ácido obeticólico. Los pacientes con PBC necesitan seguimiento a largo plazo por un médico experimentado en la enfermedad. En algunos individuos se considera el trasplante hepático en caso de descompensación hepática.

Los principales síntomas de la PBC son fatiga y prurito y es importante el tratamiento sintomático. Se han intentado diferentes formas de tratar la fatiga, pero ninguna de ellas ha dado resultado; se recomendarán las siestas frecuentes. El prurito se trata con antihistamínicos, antagonistas de receptores opiáceos (naltrexona) y rifampicina. La colestiramina, un fármaco fijador de sales biliares, ha sido de utilidad en algunos pacientes pero es difícil de tomar. Se ha utilizado la plasmaféresis algunas veces en pacientes con prurito intratable grave. Hay una mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis en individuos con hepatopatía colestásica y deben realizarse estudios de la densidad ósea. El tratamiento con un bisfosfonato se instaurará cuando se identifique la enfermedad ósea.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Al igual que en la cirrosis biliar primaria, aún se desconoce la causa de la colangitis esclerosante primaria. Este trastorno es un síndrome colestásico crónico que se caracteriza por inflamación difusa y fibrosis que afecta a todo el árbol biliar y que origina una colestasis crónica. Este proceso patológico tarde o temprano produce obstrucción del árbol biliar intrahepático y extrahepático, lo que desencadena cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Todavía no se conoce la causa de la colangitis esclerosante primaria pese a muchas investigaciones acerca de los diversos mecanismos relacionados con infecciones bacterianas y virales, toxinas, predisposición genética y mecanismos inmunitarios, todos los cuales han sido postulados como participantes en la patogenia y la progresión de este síndrome.

Los cambios patológicos que se presentan en la PSC muestran proliferación de las vías biliares, lo mismo que ductopenia y colangitis fibrosa (pericolangitis). A menudo, los cambios de la colangitis esclerosante primaria que se observan en la biopsia hepática no son patognomónicos y para establecer el diagnóstico deben obtenerse estudios de imágenes de las vías biliares. A veces se observa fibrosis periductal en piezas de biopsia y es de gran utilidad para establecer el diagnóstico. A medida que progresa la enfermedad, la cirrosis biliar es la manifestación terminal final de la PSC.

Manifestaciones clínicas Éstas son las mismas que se observan en la hepatopatía colestásica y consisten en fatiga, prurito, esteatorrea, deficiencias de vitaminas liposolubles y las consecuencias relacionadas. Al igual que en la PBC, la fatiga es intensa y no específica. El prurito a veces es debilitante y guarda relación con la colestasis. La intensidad del prurito no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Se puede presentar osteopatía metabólica, como la que se observa en la PBC y debe tratarse (véase antes en este capítulo).

Datos de laboratorio Es típico que a los pacientes con PSC se les identifique durante la valoración de las enzimas hepáticas anormales. La mayoría de los enfermos tiene un incremento por lo menos del doble en las concentraciones de ALP y también pueden tener aumento de las aminotransferasas. Las concentraciones de albúmina están reducidas y los tiempos de protrombina prolongados en una proporción sustancial de los

casos al momento del diagnóstico. Puede corregirse en cierto grado el tiempo de protrombina prolongado con la vitamina K parenteral. Un pequeño subgrupo de enfermos tiene elevaciones en la aminotransferasa de más de cinco tantos el límite superior de lo normal y, en ocasiones, manifestaciones de hepatitis autoinmunitaria en la biopsia. Se considera que estos individuos tienen un síndrome superpuesto de colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmunitaria. Los autoanticuerpos a menudo son positivos en pacientes con el síndrome superpuesto, pero es típico que sean negativos en los que sólo tienen colangitis esclerosante primaria. Un autoanticuerpo, el anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear (P-ANCA, *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*) es positivo en cerca del 65% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria. Más del 50% de los individuos con esta última enfermedad también presenta colitis ulcerosa (UC, *ulcerative colitis*); por consiguiente, una vez que se establece un diagnóstico de colangitis esclerosante primaria se llevará a cabo la colonoscopia para buscar datos de colitis ulcerosa.

Diagnóstico Para establecer el diagnóstico definitivo de colangitis esclerosante primaria se necesitan estudios colangiográficos. Durante los últimos años, la colangiopancreatografía por resonancia magnética se ha utilizado como el estudio de imágenes preferible para la valoración inicial. Una vez que se detecta a los pacientes de esta manera, algunos investigadores consideran que también debe realizarse la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica para asegurarse de si existe o no una estenosis dominante. Los datos colangiográficos típicos en la colangitis esclerosante primaria son la formación de estenosis multifocales y la formación de cuentas que afectan tanto las vías biliares intrahepáticas como las extrahepáticas. Sin embargo, aunque la afectación puede ser sólo de las vías biliares intrahepáticas o de las extrahepáticas, lo común es que ambas resulten afectadas. Por lo general estas estenosis son cortas y con segmentos interpuestos de vías biliares normales o un poco dilatadas que tienen una distribución difusa y que producen el aspecto típico de rosario. La vesícula biliar y el conducto cístico pueden estar afectados hasta en 15% de los casos. Los pacientes con estenosis difusa de las vías biliares intrahepáticas de grado avanzado tienen un pronóstico global desfavorable. En forma gradual sobreviene cirrosis biliar y los enfermos evolucionan a una hepatopatía descompensada con todas las manifestaciones de la ascitis, la hemorragia por várices esofágicas y la encefalopatía.

TRATAMIENTO
Colangitis esclerosante primaria

No hay un tratamiento específico para la colangitis esclerosante primaria. Un estudio terminado en fechas recientes, con dosis elevadas (20 mg/kg por día) de UDCA encontró que era nocivo. Algunos médicos utilizan UDCA en "dosis PBC" de 13 a 15 mg/kg por día con reportes anecdóticos de mejoría. La dilatación endoscópica de las estenosis dominantes es de utilidad, pero el tratamiento final es el trasplante hepático. Una complicación temida de la colangitis esclerosante primaria es el desarrollo de colangiocarcinoma, que es una contraindicación relativa para el trasplante hepático. Son frecuentes los síntomas de prurito y el tratamiento es el mencionado con anterioridad para este problema en pacientes con cirrosis biliar primaria (véase antes).

CIRROSIS CARDIACA

Definición Algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva crónica del lado derecho tienen lesiones hepáticas crónicas y cirrosis cardiaca. Ésta es una causa cada vez más rara de hepatopatía crónica dados los adelantos logrados en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Etiología y patología En el caso de la insuficiencia cardiaca derecha prolongada se presenta un aumento en la presión venosa que se transmite por la vena cava inferior y las venas hepáticas a las sinusoides hepáticas, las cuales se dilatan y se congestionan de sangre. El hígado aumenta de tamaño y se edematiza y con la congestión pasiva prolongada y la isquemia relativa a causa de la circulación deficiente, los hepatocitos centrolobulillares experimentan necrosis, lo cual ocasiona una fibrosis pericentral. La fibrosis puede extenderse hacia la periferia del lóbulo hasta que ocurre una fibrosis de distribución similar que causa cirrosis.

Manifestaciones clínicas Es típico que los pacientes tengan signos de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) y presenten un hígado firme y aumentado de tamaño en la exploración física. Las concentraciones de ALP se incrementan en forma característica y las aminotransferasas pueden estar normales o un poco aumentadas de manera que la AST por lo general está más alta que la ALT. Es poco probable que los pacientes presenten hemorragia por várices o encefalopatía.

Diagnóstico Suele establecerse en pacientes con cardiopatía clara con elevación de la ALP y hepatomegalia. La biopsia hepática muestra un patrón de fibrosis que puede reconocer un hepatólogo experimentado. Se puede diferenciar del síndrome de Budd-Chiari al observar la extravasación de eritrocitos en este último síndrome, pero no en la hepatopatía cardiaca. La flebopatía obstructiva también afecta el flujo de salida hepático y tiene manifestaciones características en la biopsia de hígado. La flebopatía obstructiva puede observarse en circunstancias de preparación para el trasplante de médula ósea con radioterapia y quimioterapia; también puede verse con la ingestión de determinadas tisanas, lo mismo que con alcaloides de la pirrolizidina. Es típico que esto se observe en países del Caribe y raras veces en Estados Unidos. El tratamiento se basa en la atención de la cardiopatía subyacente.

OTROS TIPOS DE CIRROSIS

Hay otras causas menos frecuentes de hepatopatía crónica que pueden evolucionar a la cirrosis e incluyen hepatopatías metabólicas hereditarias como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la deficiencia de antitripsina α_1 (α_1AT) y la fibrosis quística. En todos estos trastornos, las manifestaciones de la cirrosis son similares, con algunas variaciones menores a las observadas en otros pacientes con otras causas de cirrosis.

La *hemocromatosis* es un trastorno hereditario del metabolismo del hierro que produce un aumento progresivo en el depósito hepático de este metal, lo cual, con el tiempo, desencadena fibrosis portal que progresa a cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer hepatocelular. Si bien la frecuencia de hemocromatosis es relativamente común, con una susceptibilidad genética que ocurre en uno de cada 250 individuos, la frecuencia de las manifestaciones terminales debidas a la enfermedad es relativamente baja y <5% de los pacientes que son genotípicamente susceptibles evolucionará a la hepatopatía grave por hemocromatosis. El diagnóstico se establece con los estudios séricos de hierro que muestran un incremento en la saturación de transferrina y un aumento en la concentración de ferritina, aunados a anomalías identificadas por medio del análisis de la mutación de *HFE*. El tratamiento es simple y consiste en flebotomías terapéuticas que se realizan con regularidad.

La *enfermedad de Wilson* es un trastorno hereditario de la homeostasis del cobre con incapacidad para excretar el exceso de cobre, lo que lleva a su acumulación en el hígado. Este trastorno es relativamente raro y afecta a uno de cada 30 000 individuos. Es típico que afecte a adolescentes y adultos jóvenes. El diagnóstico rápido, antes que las manifestaciones terminales se vuelvan irreversibles, puede llevar a una mejoría clínica significativa. Para establecer el diagnóstico es necesario determinar las concentraciones de ceruloplasmina, las cuales se encuentran bajas; las concentraciones de cobre en orina de 24 h, que están altas; los datos típicos en la exploración física, como son los anillos corneales de Kayser-Fleischer y los datos característicos en la biopsia hepática. El tratamiento es con fármacos que producen quelación del cobre.

La *deficiencia de α_1AT* se debe a un trastorno hereditario que produce un plegamiento anormal de la proteína α_1AT, lo que imposibilita la secreción de esta proteína por el hígado. No se sabe cómo la proteína retenida desencadena hepatopatía. Los pacientes con deficiencia de α_1AT con máximo riesgo para padecer hepatopatía crónica tienen el genotipo ZZ, pero sólo 10 a 20% de estos individuos la manifestará. El diagnóstico se establece con la determinación de las concentraciones de α_1AT y el fenotipo. En la biopsia de hígado se observan glóbulos característicos resistentes a diastasa que captan el ácido peryódico de Schiff (PAS). El único tratamiento eficaz es el trasplante hepático, que es curativo.

La *fibrosis quística* es un trastorno hereditario raro que afecta a caucásicos que descienden de europeos del norte. Se puede presentar una cirrosis tipo biliar y algunos pacientes obtienen el beneficio del empleo crónico del ácido ursodesoxicólico.

PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

La evolución clínica de los pacientes con cirrosis avanzada a menudo se complica por el número de secuelas importantes relacionadas con la enfermedad, sea cual sea la causa fundamental de la hepatopatía. Éstas incluyen hipertensión portal y sus consecuencias de hemorragia por várices gastroesofágicas, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía hepática, peritoni-

CUADRO 337-2 Complicaciones de la cirrosis

Hipertensión portal	Coagulopatía
Várices gastroesofágicas	Deficiencia de factor
Gastropatía hipertensiva portal	Fibrinólisis
Esplenomegalia, hiperesplenismo	Trombocitopenia
Ascitis	Osteopatía
Peritonitis bacteriana espontánea	Osteopenia
Síndrome hepatorrenal	Osteoporosis
Tipo 1	Osteomalacia
Tipo 2	Anomalías hematológicas
Encefalopatía hepática	Anemia
Síndrome hepatopulmonar	Hemólisis
Hipertensión portopulmonar	Trombocitopenia
Desnutrición	Neutropenia

tis bacteriana espontánea (SBP, *spontaneous bacterial peritonitis*), síndrome hepatorrenal (HRS, *hepatorenal syndrome*) y carcinoma hepatocelular **(cuadro 337-2)**.

HIPERTENSIÓN PORTAL

La *hipertensión portal* se define como la elevación del gradiente de presión venosa hepática a >5 mm Hg. La hipertensión portal es causada por una combinación de dos procesos hemodinámicos que ocurren en forma simultánea: 1) un aumento en la resistencia intrahepática al paso del flujo sanguíneo a través del hígado como consecuencia de cirrosis y nódulos regenerativos y 2) un incremento del flujo sanguíneo esplácnico consecutivo a vasodilatación en el lecho vascular esplácnico. La hipertensión portal es la causa directa de las dos principales complicaciones de la cirrosis, la hemorragia por várices y la ascitis. La *hemorragia por várices* es un problema inmediato que puede ser letal con una mortalidad de 20 a 30% asociada a cada episodio hemorrágico. El sistema venoso portal normalmente drena la sangre de estómago, intestino, bazo, páncreas y vesícula biliar, en tanto que la vena porta se forma por la confluencia de las venas mesentérica superior y esplénica. La sangre desoxigenada del intestino delgado drena hacia la vena mesentérica superior junto con la sangre de la cabeza del páncreas, el colon ascendente y parte del colon transverso. A la inversa, la vena esplénica drena el bazo y el páncreas y a ella se une la vena mesentérica inferior, que trae sangre del colon transverso y de la porción descendente del colon y también de los dos tercios superiores del recto. Por consiguiente, la vena porta normalmente recibe sangre de casi todo el aparato digestivo.

CUADRO 337-3 Clasificación de la hipertensión portal

Prehepática
Trombosis de la vena porta
Trombosis de la vena esplénica
Esplenomegalia masiva (síndrome de Banti)
Hepática
Presinusoidal
Esquistosomosis
Fibrosis hepática congénita
Sinusoidal
Cirrosis: muchas causas
Hepatitis alcohólica
Postsinusoidal
Obstrucción sinusoidal hepática (síndrome venooclusivo)
Poshepática
Síndrome de Budd-Chiari
Membranas en la vena cava inferior
Causas cardiacas
Miocardiopatia restrictiva
Pericarditis constrictiva
Insuficiencia cardiaca congestiva grave

Las causas de la hipertensión portal suelen subclasificarse como prehepáticas, intrahepáticas y poshepáticas **(cuadro 337-3)**. Las causas prehepáticas de la hipertensión portal son las que afectan al sistema venoso portal antes que entre en el hígado; incluyen trombosis de la vena porta y trombosis de la vena esplénica. Las causas poshepáticas comprenden las que afectan las venas hepáticas y el drenaje venoso del corazón; incluyen síndrome de Budd-Chiari, flebopatía obstructiva y congestión cardiaca crónica del lado derecho. Las causas intrahepáticas contribuyen a >95% de los casos de hipertensión portal y están representadas por las principales formas de la cirrosis. Las causas intrahepáticas de la hipertensión portal pueden subdividirse en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales. Estas últimas comprenden enfermedad venooclusiva, en tanto que las presinusoidales comprenden fibrosis hepática congénita y esquistosomosis. Las causas sinusoidales están relacionadas con la cirrosis por diversas causas.

La cirrosis es la causa más frecuente de hipertensión portal en Estados Unidos y se encuentra hipertensión portal de importancia clínica en >60% de los cirróticos. La obstrucción de la vena porta puede ser idiopática o presentarse junto con cirrosis o con infección, pancreatitis o traumatismo abdominal.

Los trastornos de la coagulación que pueden causar trombosis de la vena porta son policitemia verdadera; trombocitosis idiopática; deficiencias en proteína C, proteína S, antitrombina 3 y factor V de Leiden, así como anomalías en el gen que regula la producción de protrombina. Algunos pacientes tienen un trastorno mieloproliferativo que no llega a producir síntomas.

Manifestaciones clínicas Las tres principales complicaciones de la hipertensión portal son las várices gastroesofágicas con hemorragia, ascitis e hiperesplenismo. Por consiguiente, los pacientes pueden presentar hemorragia de la porción superior del tubo digestivo causada por várices esofágicas o gástricas identificadas en el examen endoscópico, con la aparición de ascitis y edema periférico o esplenomegalia y plaquetopenia y leucopenia concomitantes en los estudios de laboratorio sistemáticos.

VÁRICES ESOFÁGICAS En el último decenio se ha vuelto una práctica común la detección por endocopia de várices esofágicas en cirróticos conocidos. Esta práctica ha demostrado que casi 33% de los pacientes con cirrosis confirmada en el examen histopatológico presenta várices. Entre 5 y 15% de los cirróticos por año padece várices y se estima que gran parte de ellos presentará várices durante su vida. Asimismo, se prevé que alrededor del 33% de los pacientes con várices tendrá hemorragia. Algunos factores anticipan el riesgo de hemorragia, como la intensidad de la cirrosis (clase de Child, calificación de MELD), el punto máximo de la presión en cuña de la vena hepática, el tamaño y ubicación de la várice y algunos estigmas endoscópicos, como los signos de rojo cardenal, manchas hematoquísticas, eritema difuso, color azuloso, manchas rojo cereza o blancas en pezón. Las personas con la forma tensa de la ascitis están expuestas también a un mayor peligro de hemorragia de las várices.

Diagnóstico En los cirróticos en quienes se realiza un seguimiento crónico, la aparición de hipertensión portal suele manifestarse por trombocitopenia, presentación de esplenomegalia o surgimiento de ascitis, encefalopatía o várices esofágicas con o sin hemorragia. En pacientes no diagnosticados con anterioridad, cualesquiera de estas manifestaciones será motivo de valoración adicional para determinar si existe hipertensión portal y hepatopatía. Las várices se identificarán por endoscopia. La CT o MRI abdominal, ayuda a demostrar un hígado nodular y encontrar cambios de hipertensión portal con circulación colateral intraabdominal. Si es necesario, se realiza radiología intervencionista para determinar las presiones en cuña y libre de la vena hepática, que permitirán el cálculo del gradiente de presión en cuña a presión libre, el cual es equivalente a la presión portal. El gradiente promedio normal de presiones en cuña libre es de 5 mm Hg y los pacientes con un gradiente >12 mm Hg corren el riesgo de hemorragia por várices.

TRATAMIENTO

Hemorragia por várices

El tratamiento de la hemorragia por várices como una complicación de la hipertensión portal se divide en dos categorías: 1) profilaxis primaria y 2) prevención de la recidiva de la hemorragia una vez que se ha presentado una hemorragia por várices. Para la profilaxis primaria se necesita la detección sistemática por medio de endoscopia de todos los pacientes con cirrosis. Una vez que se identifican las várices con mayor

PARTE 10 Trastornos del aparato digestivo

riesgo de sangrar, se puede efectuar la profilaxis primaria con la administración de antagonistas β adrenérgicos no selectivos o por medio de la ligadura de las várices con bandas elásticas. Se han comunicado en la literatura múltiples ensayos clínicos comparativos con placebo sobre el propranolol o el nadolol. Los estudios más rigurosos fueron los que sólo incluyeron a los pacientes con un incremento significativo en las várices o con gradientes de presión de la vena hepática >12 mm Hg. Los enfermos tratados con antagonistas β adrenérgicos tienen un menor riesgo de hemorragia por várices que los tratados con placebo en un periodo de 1 y 2 años de seguimiento. También hay una disminución en la mortalidad relacionada con la hemorragia por várices. Por desgracia, la supervivencia global mejoró en sólo un estudio. Otros estudios han demostrado que el grado de reducción de la presión portal es una característica significativa para determinar el éxito del tratamiento. Por tanto, se ha sugerido que se puede recurrir a las mediciones repetidas de la presión de la vena hepática como guía para la farmacoterapia; sin embargo, esto tiene un costo demasiado elevado. En diversos estudios se ha valorado la ligadura de las várices con bandas elásticas y la escleroterapia de las várices como métodos para efectuar la profilaxis primaria.

La ligadura endoscópica de las várices (EVL, *endoscopic variceal ligation*) ha alcanzado un nivel de éxito y comodidad entre la mayoría de los gastroenterólogos que atienden a pacientes con estas complicaciones de la hipertensión portal. Por consiguiente, es recomendable que los cirróticos que se someten a detección sistemática de hipertensión portal y se encuentran con várices de gran tamaño reciban antagonistas β adrenérgicos o profilaxis primaria por medio de ligadura endoscópica de las várices.

La estrategia con los pacientes una vez que han presentado hemorragia por várices consiste primero en tratar la hemorragia aguda, que puede ser letal, y después prevenir una nueva hemorragia. La prevención de la hemorragia adicional suele lograrse con la ligadura de las várices con banda elástica en forma repetida hasta que se obliteren las várices. Para el tratamiento de la hemorragia aguda es necesaria la sustitución de líquido y hemoderivados, así como la prevención de la hemorragia subsiguiente con ligadura endoscópica de las várices.

El tratamiento de la hemorragia aguda por várices implica el empleo de vasoconstrictores, por lo general somatostatina u octreótido. La vasopresina se usaba antes, pero ya no suele emplearse. El taponamiento con globo (sonda de Sengstaken-Blakemore o sonda de Minnesota) se puede utilizar en pacientes que no se someten a tratamiento endoscópico inmediato o que necesitan estabilización previa al tratamiento endoscópico. El control de la hemorragia se logra en la gran parte de los casos; sin embargo, la hemorragia vuelve a presentarse en casi todos los pacientes si no se ha instaurado el tratamiento endoscópico definitivo. El octreótido, un vasoconstrictor esplácnico directo, se administra en dosis de 50 a 100 μg/h en infusión continua. La cirugía endoscópica constituye el tratamiento de primera opción para controlar la hemorragia aguda. Algunos endoscopistas utilizan la escleroterapia como tratamiento inicial, sobre todo cuando la hemorragia es abundante. La ligadura de las várices con banda se utiliza para controlar la hemorragia aguda en >90% de los casos y se repetirá hasta que se haya logrado la obliteración de todas las várices. Cuando las várices esofágicas se extienden hacia la parte proximal del estómago, la ligadura con banda tiene menos éxito. En estas situaciones, cuando la hemorragia continúa procedente de las várices gástricas, se considerará la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Con esta técnica se crea una derivación portosistémica por medio de un acceso percutáneo utilizando una endoprótesis metálica expansible, que se avanza bajo control angiográfico hasta las venas hepáticas y luego por el parénquima hepático para crear un cortocircuito portocaval directo. Esto ofrece una alternativa al tratamiento quirúrgico de la descompresión aguda de la hipertensión portal. La encefalopatía puede presentarse hasta en 20% de los pacientes después de la TIPS y es muy problemática en ancianos y en los que ya han tenido encefalopatía. La derivación portosistémica intrahepática transyugular se reservará para los individuos en quienes el tratamiento endoscópico o médico no da resultados o en aquellos que representan un riesgo quirúrgico alto. Puede ser útil mientras se realiza el trasplante. La transección esofágica quirúrgica es un procedimiento que raras veces se utiliza y que, en general, se acompaña de un pronóstico desfavorable.

PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA RECIDIVANTE

Una vez que los pacientes han presentado una hemorragia aguda y se han tratado de manera satisfactoria, se prestará atención a la prevención de la hemorragia recidivante. Para esto es necesaria una ligadura de las várices con banda elástica en forma repetida hasta que éstas se obliteren. La administración de antagonistas β adrenérgicos confiere un beneficio complementario en los pacientes que se están sometiendo de manera recurrente a ligaduras de las várices con banda; sin embargo, una vez que se han obliterado las várices, disminuye la necesidad de antagonistas β adrenérgicos. Pese a la obliteración satisfactoria de las várices, muchos enfermos tendrán gastropatía hipertensiva portal que se complica con hemorragia. Los antagonistas β adrenérgicos no selectivos ayudan a prevenir una nueva hemorragia por gastropatía hipertensiva portal después que se han obliterado las várices **(fig. 337-3)**.

El procedimiento de derivación portosistémica se realiza con menos frecuencia desde el advenimiento de la TIPS; no obstante, este procedimiento se considerará en los pacientes con una función de síntesis hepática satisfactoria que podrían beneficiarse de una cirugía de descompresión portal.

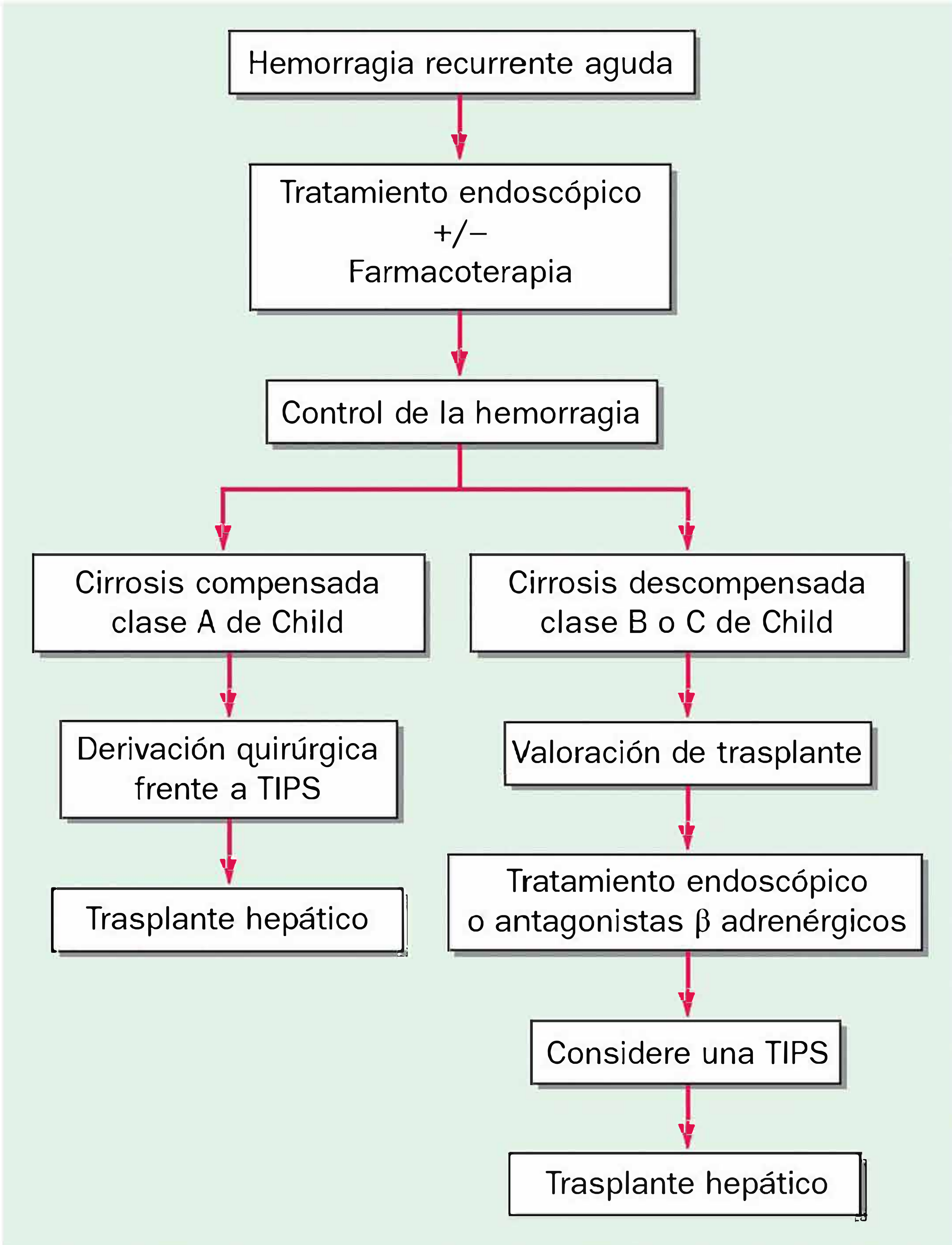


FIGURA 337-3 Tratamiento de la hemorragia recurrente por várices. Este algoritmo describe una estrategia de tratamiento para los pacientes con hemorragias recurrentes por várices esofágicas. En general, el tratamiento inicial consiste en endoscopia, a menudo complementada con farmacoterapia. Con el control de la hemorragia es necesario tomar la decisión respecto de si los pacientes deberán someterse a una derivación quirúrgica o a una TIPS (si corresponden a la clase A de Child) y considerarse para trasplante o si deberán someterse a una TIPS y considerarse para trasplante (si son clase B o C de Child). TIPS, Derivación portosistémica intrahepática transyugular.

ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO

La esplenomegalia congestiva es frecuente en pacientes con hipertensión portal. Las manifestaciones clínicas incluyen: esplenomegalia en la exploración física y la aparición de trombocitopenia y leucopenia en cirróticos. Algunos enfermos tendrán dolor abdominal importante en el cuadrante superior izquierdo o en el lado izquierdo a causa de la esplenomegalia con ingurgitación del bazo. La esplenomegalia por sí misma no suele necesitar tratamiento específico, si bien la esplenectomía se puede realizar en forma satisfactoria en circunstancias muy especiales.

El hiperesplenismo con la aparición de trombocitopenia es una manifestación frecuente en los cirróticos y suele ser el primer signo de hipertensión portal.

ASCITIS

Definición Es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Con mucho, la causa más frecuente de ascitis es la hipertensión portal relacio-

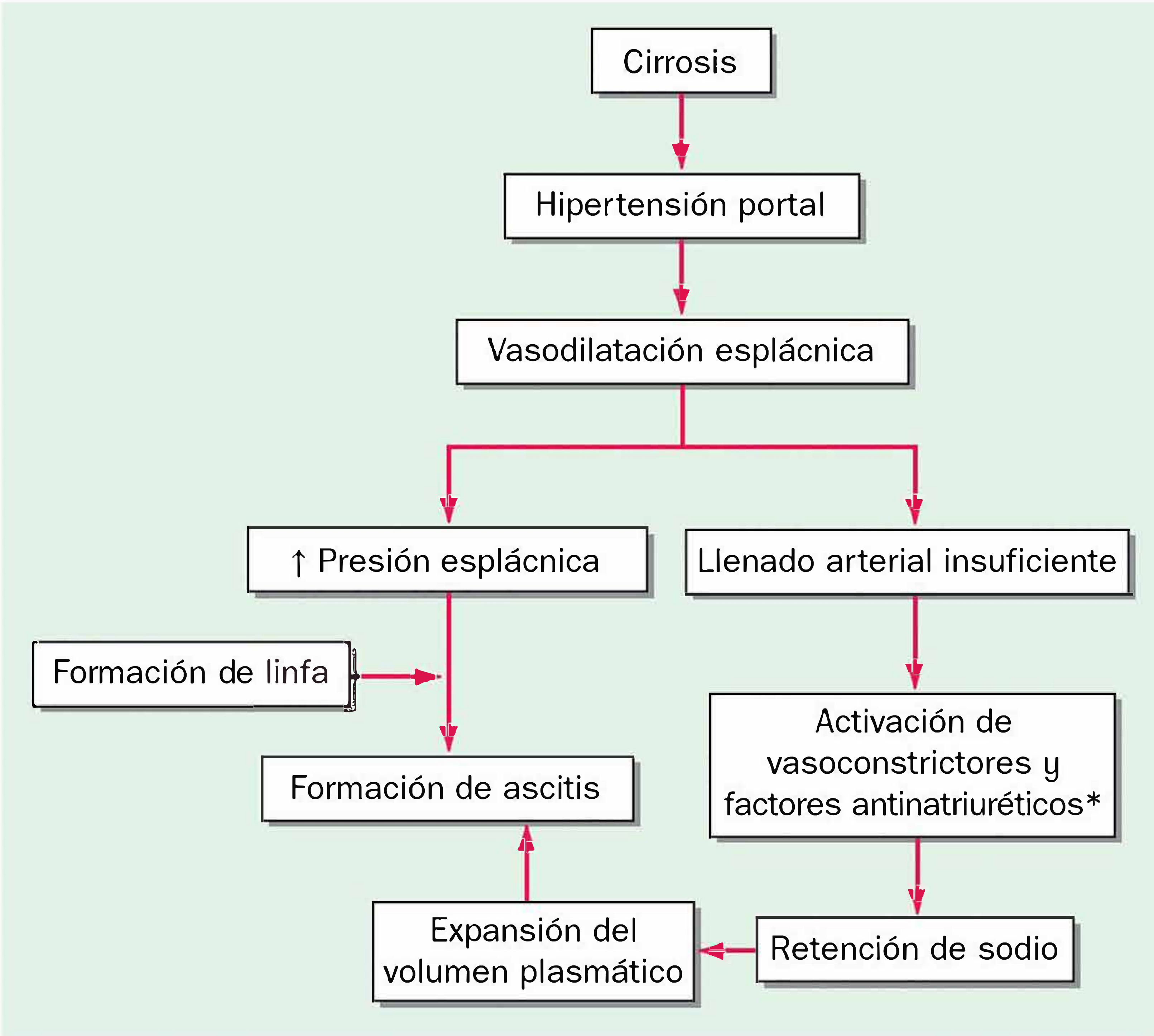


FIGURA 337-4 Aparición de la ascitis en la cirrosis. Este diagrama de flujo ilustra la importancia de la hipertensión portal con la vasodilatación esplácnica en la patogenia de la ascitis. *Factores antinatriuréticos incluyen el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático.

nada con cirrosis; sin embargo, habrá que recordar que también pueden concurrir las causas malignas o infecciosas de la ascitis y, por supuesto, la diferenciación cuidadosa de otras causas es importante en la atención del paciente.

Patogenia La presencia de hipertensión portal contribuye a la aparición de ascitis en los cirróticos (fig. 337-4). Hay un incremento en la resistencia intrahepática, que produce un aumento de la presión portal, pero también hay vasodilatación del sistema arterial esplácnico, lo cual, a su vez, produce un aumento en la afluencia venosa portal. Estas dos anomalías resultan en un aumento de la producción de linfa esplácnica. Los factores vasodilatadores como el óxido nítrico son causa del efecto vasodilatador. Estos cambios hemodinámicos originan retención de sodio al desencadenar la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la aparición de hiperaldosteronismo. Los efectos renales de un aumento en la aldosterona que conduce a la retención de sodio también contribuyen a la aparición de la ascitis. La retención de sodio produce acumulación de líquido y expansión del volumen de líquido extracelular, lo cual conlleva la formación de edema periférico y ascitis. La retención de sodio es la consecuencia de la respuesta homeostática causada por el llenado insuficiente de la circulación arterial a consecuencia de la vasodilatación arterial en el lecho vascular esplácnico. Debido a que el líquido retenido se está filtrando en forma constante fuera del compartimiento intravascular hacia la cavidad peritoneal, no se logra la sensación de llenado vascular y continúa el proceso. La hipoalbuminemia y la reducción en la presión oncótica plasmática también contribuyen a la difusión de líquido del compartimiento vascular hacia la cavidad peritoneal. La hipoalbuminemia se debe a una merma en la función sintética del hígado cirrótico.

Manifestaciones clínicas En general, los pacientes advierten un incremento del perímetro abdominal que a menudo se acompaña de la aparición de edema periférico. La aparición de ascitis suele ser gradual y es muy sorprendente que algunos enfermos esperen tanto tiempo y se distiendan tanto antes de buscar atención médica. Los pacientes por lo general tienen un mínimo de 1 a 2 L de líquido en el abdomen antes de percatarse que está aumentando su perímetro abdominal. Si el líquido ascítico es masivo se altera la función respiratoria y los individuos refieren disnea. También puede ocurrir hidrotórax hepático en estas circunstancias y contribuir a los síntomas respiratorios. Los pacientes con ascitis masiva a menudo están desnutridos y presentan emaciación muscular y fatiga y debilidad excesivas.

Diagnóstico Se establece por medio de la exploración física y a menudo se complementa con estudios de imágenes abdominales. Los pacientes tendrán flancos prominentes, pueden tener una onda líquida o presentar matidez cambiante. Para determinar esto, se pide a los enfermos que, desde una posición supina, se volteen sobre su lado izquierdo o derecho, y se observa el movimiento de la matidez con la percusión. Se pueden detectar grados sutiles de ascitis por medio de ecografía o CT. El hidrotórax hepático es más frecuente en el lado derecho e implica una abertura en el diafragma con el flujo libre de líquido ascítico hacia la cavidad torácica.

Cuando los pacientes presentan ascitis por primera vez, se recomienda llevar a cabo una paracentesis diagnóstica a fin de caracterizar el líquido. Esto incluirá la determinación del contenido de proteína total y de albúmina, biometría hemática con diferencial y cultivos. En las condiciones apropiadas se determina la amilasa y se lleva a cabo el estudio citológico. En los cirróticos, la concentración de proteína del líquido ascítico es muy baja y la mayoría de los enfermos tiene una concentración de proteína en líquido ascítico <1 g/100 mL. La creación del gradiente de albúmina entre suero y ascitis (SAAG, *serum ascites-to-albumin gradient*) ha sustituido la descripción del líquido exudativo o trasudativo. Cuando el gradiente entre la concentración sérica de albúmina y la concentración de albúmina en líquido ascítico es >1.1 g/100 mL, es muy probable que la causa de la ascitis sea la hipertensión portal; esto suele ser el caso en los cirróticos. Cuando el gradiente es <1.1 g/100 mL, se considerarán las causas infecciosas o malignas de la ascitis. Si las concentraciones de proteína en líquido ascítico son muy bajas, los pacientes corren un mayor riesgo de padecer una peritonitis bacteriana espontánea. Una alta concentración de eritrocitos en el líquido ascítico significa una punción traumática, un cáncer hepatocelular o rotura de una várice epiploica. Cuando el nivel absoluto de polimorfonucleares es >250 células/μL, habrá que pensar en la posibilidad de que el líquido ascítico esté infectado. Se deben obtener cultivos del líquido ascítico, y para ello se utiliza la inoculación de medios de cultivo a la cabecera del enfermo.

TRATAMIENTO
Ascitis

Los pacientes con pequeños volúmenes de ascitis por lo general pueden tratarse con restricción de sodio de la dieta. Gran parte de las dietas promedio en Estados Unidos contienen 6 a 8 g de sodio por día y si los pacientes comen en restaurantes o en establecimientos de comida rápida, la cantidad de sodio de su dieta sobrepasa esta cantidad. Por consiguiente, es muy difícil que los enfermos modifiquen sus hábitos alimentarios para ingerir <2 g de sodio por día, que es la cantidad recomendable. Los pacientes a menudo se sorprenden de darse cuenta de la cantidad de sodio que contiene la dieta estándar estadounidense y por consiguiente es importante hacerles llegar folletos didácticos. A menudo, una recomendación sencilla radica en consumir alimentos frescos o congelados, evitar alimentos enlatados o procesados, que por lo general se conservan con sodio. Cuando hay una cantidad moderada de ascitis, por lo general se necesitan diuréticos. Lo habitual es iniciar la espironolactona en dosis de 100 a 200 mg/día en una sola toma y se puede añadir furosemida en dosis de 40 a 80 mg/día, sobre todo en caso de edema periférico. En los enfermos que nunca antes han recibido diuréticos, la ineficacia de las dosis antes mencionadas sugiere que no están cumpliendo con una dieta con restricción de sodio. Si se confirma el cumplimiento de la prescripción y no se está movilizando el líquido ascítico se aumenta la espironolactona a 400 a 600 mg/día y se incrementa la furosemida a 120 a 160 mg/día. Si todavía persiste la ascitis con estas dosis de diuréticos en quienes cumplen con una dieta de poco sodio, entonces se considera que se trata de una *ascitis resistente* y se contemplarán otros tratamientos como paracentesis repetidas de gran volumen o un procedimiento de TIPS (fig. 337-5). Estudios recientes han demostrado que este procedimiento, si bien permite controlar la ascitis, no mejora la supervivencia en estos pacientes. Por desgracia, la TIPS suele acompañarse de una mayor frecuencia de encefalopatía hepática y debe considerarse en forma cuidadosa analizando cada caso. El pronóstico en los cirróticos con ascitis es desfavorable y algunos estudios han demostrado que menos del 50% de los pacientes sobrevive 2 años después de iniciada la ascitis. Por consiguiente, se considerará el trasplante hepático en los enfermos que comienzan con ascitis.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Ésta es una complicación frecuente y grave de la ascitis que se caracteriza por infección espontánea del líquido ascítico sin un origen intraabdominal. En los cirróticos con ascitis tan grave que necesitan hospitalización, la

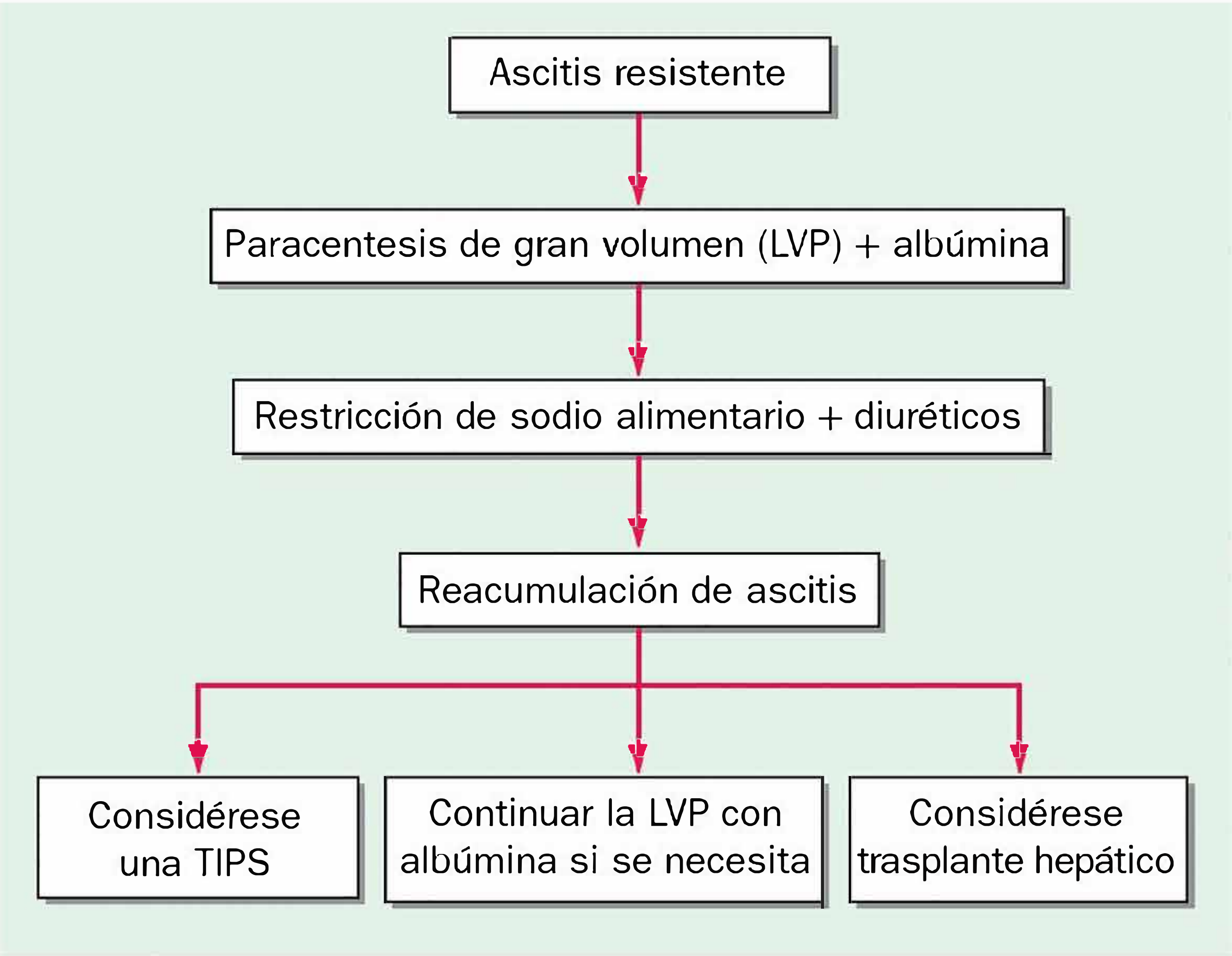


FIGURA 337-5 Tratamiento de la ascitis resistente. De los pacientes que presentan hiperazoemia en el curso de la administración de diuréticos en el tratamiento de su ascitis, algunos necesitarán paracentesis de gran volumen (LVP) repetidas, algunos pueden considerarse para la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) y en otros más el trasplante hepático sería una opción adecuada. Todas estas decisiones habrán de individualizarse.

peritonitis bacteriana espontánea puede presentarse hasta en 30% de los pacientes con una tasa de mortalidad intrahospitalaria de 25%. La translocación bacteriana es el supuesto mecanismo del desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea y consiste en que la microflora intestinal atraviesa el intestino hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y esto ocasiona bacteriemia y siembra bacteriana en el líquido ascítico. Los microorganismos más comunes son *Escherichia coli* y otras bacterias intestinales; sin embargo, también se encuentran bacterias grampositivas como *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* y especies del género *Enterococcus*. Si se identifican más de dos microorganismos, se considera peritonitis bacteriana secundaria debida a una víscera perforada. El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se establece con un recuento absoluto de neutrófilos >250 células/μL, en el líquido. Se obtendrán cultivos a la cabecera del paciente cuando se obtenga líquido ascítico por medio de punción. Los enfermos con ascitis presentan fiebre, alteraciones en el estado mental, incremento del recuento leucocítico y dolor o malestar abdominal o pueden no presentar alguna de estas manifestaciones. Por tanto, es necesario tener un alto grado de sospecha clínica y las punciones peritoneales son importantes para establecer el diagnóstico. El tratamiento es con una cefalosporina de segunda generación, de manera que la cefotaxima es el antibiótico que se utiliza con más frecuencia. En los pacientes con hemorragia por várices aumenta la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea y se recomienda la profilaxis cuando ocurre hemorragia de la porción superior del tubo digestivo. Asimismo, en los individuos que han tenido uno o varios episodios de peritonitis bacteriana espontánea y que se han recuperado, se utiliza la administración de antibióticos una vez por semana como profilaxis de la recurrencia de peritonitis bacteriana espontánea.

SÍNDROME HEPATORRENAL

Este síndrome es una forma de insuficiencia renal funcional sin patología renal que ocurre en cerca del 10% de los pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. Se presentan alteraciones notables en la circulación renal arterial en los sujetos con el síndrome hepatorrenal; éstas incluyen aumento en la resistencia vascular que se acompaña de reducción en la resistencia vascular periférica. Es probable que la causa de la vasoconstricción renal sea multifactorial y no se ha dilucidado bien. El diagnóstico suele establecerse cuando hay una gran cantidad de ascitis en personas que tienen un aumento progresivo en la creatinina. El síndrome hepatorrenal tipo 1 se caracteriza por una alteración gradual en el funcionamiento renal y una disminución importante de la depuración de creatinina entre 1 y 2 semanas después de la presentación. El síndrome hepatorrenal tipo 2 se caracteriza por disminución en la tasa de filtración glomerular e incremento en la concentración sérica de creatinina, pero es muy estable y conlleva un mejor pronóstico que el síndrome hepatorrenal tipo 1.

El síndrome hepatorrenal suele presentarse en pacientes con ascitis resistente y es indispensable excluir otras causas de insuficiencia renal aguda. Por desgracia el tratamiento ha sido difícil, y antes se utilizaban dopamina o análogos de la prostaglandina como vasodilatadores renales. Los estudios realizados en forma cuidadosa no han logrado demostrar un beneficio claro con estas estrategias terapéuticas. En la actualidad, los pacientes se tratan con midodrina, un agonista α, junto con octreótido y albúmina intravenosa. El mejor tratamiento para el síndrome hepatorrenal es el trasplante hepático; la recuperación del funcionamiento renal es típica en estas circunstancias. En los sujetos con el síndrome hepatorrenal tipo 1 o tipo 2, el pronóstico es desfavorable, a menos que se lleve a cabo el trasplante en un periodo breve.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía portosistémica es una complicación grave de la hepatopatía crónica y se define en términos generales como una alteración en el estado mental y en el funcionamiento cognitivo que se presenta en pacientes con insuficiencia hepática. En la lesión hepática aguda con insuficiencia hepática fulminante, la aparición de encefalopatía es un requisito para el diagnóstico de una insuficiencia fulminante. La encefalopatía es mucho más frecuente en sujetos con hepatopatía crónica. Las neurotoxinas derivadas del intestino que no son eliminadas por el hígado debido a los cortocircuitos vasculares y la disminución en la masa hepática llegan al encéfalo y ocasionan los síntomas que se conocen como encefalopatía hepática. Es típico observar un incremento de las concentraciones de amoniaco en pacientes con encefalopatía hepática, pero la correlación entre la gravedad de la hepatopatía y la magnitud del aumento de las concentraciones de amoniaco a menudo no es satisfactoria y la mayoría de los hepatólogos no se basa en las concentraciones de amoniaco para establecer un diagnóstico. Otros compuestos y metabolitos que contribuyen a la aparición de encefalopatía son algunos neurotransmisores falsos y mercaptanos.

Manifestaciones clínicas En la insuficiencia hepática aguda, los cambios en el estado mental ocurren en un lapso de semanas a meses. Se observa edema cerebral en estos pacientes, con encefalopatía grave que se acompaña de edema de la sustancia gris. La herniación cerebral es una complicación temida del edema cerebral en la insuficiencia hepática aguda y el tratamiento tiene como propósito disminuir el edema con manitol y la administración prudente de líquidos intravenosos.

Los cirróticos a menudo padecen encefalopatía como resultado de episodios desencadenantes como hipopotasemia, infección, incremento en la carga de proteína alimentaria o trastornos electrolíticos. Los pacientes pueden estar confusos o mostrar un cambio en la personalidad. De hecho, se muestran muy violentos y difíciles de tratar; también pueden tener mucho sueño y dificultades para despertarse. Debido a que son tan frecuentes los episodios desencadenantes, deben investigarse con sumo cuidado. Si los pacientes tienen ascitis, se efectuará punción para descartar la infección. Se buscarán datos de hemorragia de tubo digestivo y se hidratará en forma apropiada a los enfermos. Los electrólitos deben determinarse y las anomalías corregirse. En los enfermos con encefalopatía, suele haber asterixis. Ésta se desencadena haciendo que el paciente extienda los brazos y doble las muñecas hacia atrás. Con esta maniobra, los individuos con encefalopatía tienen un movimiento súbito de la muñeca hacia adelante. Para esto se necesita que los pacientes cooperen con el médico que los examina y, por supuesto, no se puede realizar en pacientes con encefalopatía grave o que se encuentran en coma hepático.

El diagnóstico de encefalopatía hepática es clínico y un médico experimentado es quien debe reconocer y conjuntar todas las manifestaciones. A menudo, cuando los pacientes tienen encefalopatía por primera vez, no se percatan de lo que transcurre, pero una vez que la han experimentado pueden identificarla y a menudo se automedican para modificar el desarrollo o el agravamiento de la encefalopatía.

TRATAMIENTO

Encefalopatía hepática

El tratamiento es multifactorial; deben tratarse los factores desencadenantes ya mencionados. A veces, lo único que se necesita es la hidratación y la corrección del desequilibrio electrolítico. Antes, se consideraba la restricción de la proteína alimentaria en individuos con encefalopatía; sin embargo, se piensa que la repercusión negativa de esta medida en la nutrición global supera el beneficio de tratar la encefalopatía y, por tanto, no es recomendable. Puede obtenerse cierto beneficio si se sustituye la proteína animal con proteína vegetal en algunos pacientes con encefalopatía difícil de tratar. La parte fundamental del tratamiento de la encefalopatía, además de corregir los factores desencadenantes, es la administración de lactulosa, un disacárido no ab-

sorbible, que produce acidificación del medio colónico. Sobreviene catarsis, que contribuye a la eliminación de productos de nitrógeno en el intestino causantes del desarrollo de la encefalopatía. La meta del tratamiento con lactulosa es estimular dos a tres deposiciones blandas por día. Se les pide a los pacientes que ajusten la cantidad de lactulosa que ingieren para lograr el efecto adecuado. Los antibióticos que no se absorben bien a menudo se utilizan como fármacos complementarios en pacientes que han tenido dificultades con la lactulosa. La administración de neomicina y metronidazol se ha empleado para reducir los efectos secundarios de cada uno: la neomicina para la insuficiencia renal y la ototoxicidad y el metronidazol por la neuropatía periférica. En fecha reciente, la rifaximina en dosis de 550 mg dos veces al día ha sido muy eficaz para tratar la encefalopatía, sin los efectos secundarios conocidos de la neomicina o del metronidazol. La complementación con zinc puede ser útil en pacientes con encefalopatía y es relativamente inocua. La aparición de encefalopatía en enfermos con hepatopatía crónica es un signo de pronóstico desfavorable, pero puede tratarse en la mayor parte de los casos.

DESNUTRICIÓN EN LA CIRROSIS

Dado que el hígado interviene sobre todo en la regulación del metabolismo proteínico y energético del organismo, no es de sorprender que los pacientes con hepatopatía avanzada suelan presentar desnutrición. Cuando los enfermos tienen cirrosis, son más catabólicos y se metaboliza la proteína muscular. Existen múltiples factores que contribuyen a la desnutrición en la cirrosis, como el consumo deficiente de alimentos, las alteraciones en la absorción intestinal de nutrientes y los trastornos en el metabolismo de las proteínas. Los complementos alimenticios en los cirróticos ayudan a evitar el catabolismo.

ANOMALÍAS EN LA COAGULACIÓN

La coagulopatía se presenta en casi todos los cirróticos. Disminuye la síntesis de los factores de la coagulación y se altera la depuración de anticoagulantes. Además, es posible que ocurra trombocitopenia por el hiperesplenismo consecutivo a la hipertensión portal. Los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K son los factores II, VII, IX y X. La vitamina K necesita excreción biliar para su absorción subsiguiente; por tanto, en los individuos con síndromes colestásicos crónicos, a menudo disminuye la absorción de esta vitamina y su administración intravenosa o intramuscular puede corregir de una manera rápida esta anomalía. Es más común que disminuya la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K debido a una disminución de la masa hepática y, en estas circunstancias, la administración de vitamina K por vía parenteral no mejora los factores de la coagulación ni el tiempo de protrombina. La función plaquetaria suele ser anormal en pacientes con hepatopatía crónica, además de disminuir la concentración a consecuencia del hiperesplenismo.

OSTEOPATÍA EN LA CIRROSIS

La osteoporosis es frecuente en pacientes con hepatopatía colestásica crónica debido a la absorción deficiente de vitamina D y a una disminución en la ingestión de calcio. La tasa de resorción ósea sobrepasa la de formación de hueso nuevo en los cirróticos produciendo una pérdida de hueso. La absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA, *dual x-ray absorptiometry*) es un método útil para documentar osteoporosis u osteopenia en pacientes con hepatopatía crónica. Cuando una DEXA muestra disminución de la masa ósea, el tratamiento consistirá en administrar bisfosfonatos que son eficaces para la osteoporosis y para inhibir la resorción ósea.

ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS EN LA CIRROSIS

Existen múltiples manifestaciones hematológicas en la cirrosis, incluida anemia por diversas causas, como hiperesplenismo, hemólisis, deficiencia de hierro y tal vez deficiencia de folato por desnutrición. La macrocitosis es una anomalía frecuente en la morfología eritrocítica que se observa en pacientes con hepatopatía crónica y puede verse neutropenia como resultado del hiperesplenismo.

LECTURAS ADICIONALES

AASLD/IDSA HCV Guidance Panel: Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology 62:932, 2015.

Garcia-Tsao G *et al.*: Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Am J Gastroenterol 102:2086, 2007.

Runyon BA: Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis: Update 2012. Hepatology 57:1651, 2013.

Terrault NA *et al.*: AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 63:261, 2016.

Vilstrup H *et al.*: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 60:715, 2014.

338 Trasplante hepático

Raymond T. Chung, Jules L. Dienstag

El trasplante hepático, que es la sustitución del hígado original enfermo por un órgano sano (aloinjerto), ha progresado de ser un procedimiento experimental que se realizaba en individuos muy graves hasta una técnica que salva la vida y que se practica mucho antes de la evolución a hepatopatía terminal. La modalidad más avanzada en términos técnicos y la preferida es el *trasplante ortotópico*: se extrae el órgano original y se coloca el donado en el mismo sitio anatómico. Al inicio, lo realizó en la década de 1960 Thomas Starzl en la University of Colorado y más tarde en la University of Pittsburgh y luego Roy Calne en Cambridge, Inglaterra; el trasplante hepático se efectúa de manera sistemática en todo el mundo. Los buenos resultados, medidos por la supervivencia anual, han mejorado de casi 30% en la década de 1970 a >90% hoy en día. Estas posibilidades mayores de prolongar la vida fueron consecuencia de depuraciones de la técnica operatoria, mejoría en la obtención y conservación de órganos, progresos en el tratamiento inmunodepresor y, quizá de mayor trascendencia, la selección del paciente y el momento de la intervención. A pesar de la morbilidad y la mortalidad perioperatorias y los aspectos técnicos y asistenciales del método y sus costos, el trasplante de hígado se ha vuelto el procedimiento de elección en individuos elegibles cuya hepatopatía aguda o crónica es progresiva y letal y que no mejora con tratamiento médico. Con base en el éxito actual, el número de trasplantes hepáticos se ha incrementado cada año; en 2017, 8 082 pacientes recibieron aloinjertos hepáticos en Estados Unidos. Aun así, la demanda de hígados todavía rebasa la disponibilidad. En 2018, había 13 925 pacientes en la lista de espera de trasplante hepático en Estados Unidos. En reacción a esta escasez de órganos, muchos centros de trasplante han comenzado a complementar el injerto de hígado obtenido de cadáver con el injerto de un órgano de donador vivo.

INDICACIONES

Los prospectos potenciales para trasplante hepático son niños y adultos que, en ausencia de contraindicaciones (véase adelante), sufren una enfermedad hepática grave e irreversible para la cual se agotaron o no existen los tratamientos médicos o quirúrgicos alternativos. *El momento de la operación es crucial.* En realidad, se considera que la mejoría en la programación y selección de los pacientes ha contribuido más al éxito del trasplante hepático desde la década de 1980 en adelante que todos los impresionantes avances técnicos e inmunitarios combinados.

Aunque la enfermedad debe estar avanzada y deben proporcionarse oportunidades de estabilización o recuperación espontánea o inducida por fármacos, el procedimiento debe efectuarse lo bastante temprano para dar al procedimiento quirúrgico una buena oportunidad de éxito.

Lo ideal es considerar el trasplante en pacientes con enfermedad hepática y etapa terminal que experimentan o tuvieron alguna complicación con peligro para la vida por la descompensación hepática o que deterioró su calidad de vida hasta grados inaceptables. Pese a que los individuos con cirrosis bien compensada pueden sobrevivir muchos años, muchas personas con hepatopatía crónica casi estable tienen una enfermedad mucho más avanzada de lo que aparentan. Como se explica más adelante, cuanto mejor sea el estado de un paciente antes del trasplante, más alta será la tasa de éxito anticipada. La decisión sobre *cuándo* trasplantar es compleja y requiere el juicio combinado de un equipo experimentado de hepatólo-

CUADRO 338-1 Indicaciones para trasplante hepático

NIÑOS	ADULTOS
Atresia biliar	Cirrosis biliar primaria
Hepatitis neonatal	Cirrosis biliar secundaria
Fibrosis hepática congénita	Colangitis esclerosante primaria
Síndrome de Alagille[a]	Hepatitis autoinmunitaria
Enfermedad de Byler[b]	Enfermedad de Caroli[c]
Déficit de antitripsina α_1	Cirrosis criptógena
Trastornos congénitos del metabolismo	Hepatitis crónica con cirrosis
Enfermedad de Wilson	Trombosis de las venas suprahepáticas
Tirosinemia	Hepatitis fulminante
Enfermedades por almacenamiento de glucógeno	Cirrosis alcohólica
Enfermedades por almacenamiento lisosómico	Hepatitis viral crónica
Protoporfiria	Tumores malignos hepatocelulares primarios
Enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I	Adenomas hepáticos
Hipercolesterolemia familiar	Esteatohepatitis no alcohólica
Hiperoxaluria primaria de tipo I	Polineuropatía amiloide familiar
Hemofilia	

[a] Displasia arteriohepática con escasez de conductos biliares y malformaciones congénitas, como estenosis pulmonar. [b] Colestasis intrahepática, insuficiencia hepática progresiva, retraso mental y del crecimiento. [c] Dilataciones quísticas múltiples en los conductos biliares intrahepáticos.

gos, cirujanos de trasplante, anestesiólogos y especialistas en servicios de apoyo, además del consentimiento bien informado del paciente y su familia.

TRASPLANTE EN NIÑOS

Las indicaciones del trasplante en la infancia se muestran en el **cuadro 338-1**. La más frecuente es la *atresia biliar*. Los *trastornos hereditarios o genéticos del metabolismo* relacionados con insuficiencia hepática constituyen otra indicación importante de trasplante en niños y adolescentes. En la enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I y en determinados trastornos hereditarios del ciclo de la urea o del metabolismo de los aminoácidos o del lactato-piruvato, el trasplante puede ser el único modo de evitar el deterioro progresivo de la función del sistema nervioso central (SNC), a pesar de que el hígado original sea estructuralmente normal. El trasplante combinado de hígado y corazón ha conseguido mejoras espectaculares de la función cardiaca y las concentraciones de colesterol en niños con hipercolesterolemia homocigótica familiar; se ha realizado con éxito el trasplante combinado de hígado y riñón en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo I. En hemofílicos con hepatitis secundaria a transfusiones e insuficiencia hepática, el trasplante hepático ha tenido como consecuencia la normalización de la síntesis del factor VIII.

TRASPLANTE EN ADULTOS

El trasplante hepático está indicado en las *cirrosis* avanzadas de cualquier causa (cuadro 338-1). En la *colangitis esclerosante* y *la enfermedad de Caroli* (múltiples dilataciones quísticas del árbol biliar intrahepático), las infecciones y septicemias recurrentes, causadas por obstrucción fibrótica e inflamatoria de las vías biliares, pueden ser una indicación de trasplante. Dado que la cirugía previa en la vía biliar puede dificultar el trasplante hepático y constituir una contraindicación relativa para esta intervención, la derivación quirúrgica de las vías biliares ha quedado proscrita en los pacientes con colangitis esclerosante. En individuos sometidos a trasplante por *trombosis de las venas hepáticas* (*síndrome de Budd-Chiari*), es esencial establecer un tratamiento anticoagulante en el posoperatorio; los trastornos mieloproliferativos subyacentes deben tratarse con anterioridad, pero no contraindican el trasplante hepático. Si es posible localizar un donador con rapidez, antes de la aparición de complicaciones que pongan en peligro la vida, incluido el edema cerebral, los pacientes con insuficiencia hepática aguda son aptos para el trasplante. Los sujetos con *cirrosis alcohólica*, *hepatitis viral crónica* y *cáncer hepatocelular primarios* son los prospectos más frecuentes para trasplante de hígado. Las tres categorías se consideran de riesgo alto, pero es posible plantear y realizar el trasplante en individuos muy bien seleccionados y en la actualidad las indicaciones más comunes para hacerlo son la hepatitis C crónica y la hepatopatía alcohólica, que abarcan 40% de todos los adultos elegibles para este procedimiento. En los pacientes con cirrosis alcohólica se considera una opción adecuada el trasplante si se cumplen los criterios estrictos de abstinencia y reformación; sin embargo, tales criterios no evitan la recidiva hasta en 25% de los pacientes. En casos bien seleccionados, en un número limitado de centros, se ha efectuado con éxito el trasplante para hepatitis alcohólica *aguda*. Sin embargo, como los pacientes con este trastorno todavía son consumidores activos de alcohol y dado que existe la preocupación del abuso continuado del alcohol, la hepatitis alcohólica aguda no es una indicación habitual para el trasplante hepático. En los individuos con hepatitis C crónica, las tasas de supervivencia del aloinjerto y del paciente son equiparables a los de otros subgrupos de enfermos que se han sometido a trasplante; empero, es invariable la recidiva de la infección en el órgano donador, la hepatitis C recidivante tiene una evolución insidiosa, la cirrosis del aloinjerto sobreviene en 20 a 30% a los 5 años, y la cirrosis y la insuficiencia del órgano en una etapa tardía se presentan cada vez con más frecuencia después de los 5 años. Con la introducción de antivirales muy eficaces de acción directa contra el HCV, se prevé una mejoría significativa de los resultados del aloinjerto en los próximos años. En individuos con hepatitis B crónica, y en ausencia de medidas para impedir su recurrencia, la supervivencia después del trasplante disminuye de 10 a 20%; no obstante, el empleo profiláctico del concentrado de inmunoglobulina de hepatitis B (HBIg, *hepatitis B immune globulin*) durante el injerto y después de éste, mejora las posibilidades de buenos resultados hasta un grado similar al observado en aquellos individuos con causas no virales de la descompensación hepática. Los fármacos antivirales orales específicos (p. ej., entecavir, disoproxilo fumarato de tenofovir) **(cap. 334)**, son útiles en la profilaxis y tratamiento de hepatitis B recidivante, lo que facilita más el manejo de los pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatitis B en etapa terminal; en la mayoría de los centros de trasplante se utiliza una combinación de HBIg y fármacos antivirales para tratar a los pacientes con hepatitis B. Más adelante se describen con detalle los aspectos relacionados con la recidiva de la enfermedad. Los sujetos con tumores hepatobiliares primarios no metastásicos (carcinoma hepatocelular primario [HCC, *hepatocellular carcinoma*], colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide y adenomas hepáticos múltiples o masivos) se han sometido a trasplante hepático; sin embargo, en algunas neoplasias hepatobiliares malignas, la supervivencia global es significativamente más baja que para otras categorías de enfermedades hepáticas. En la mayoría de los centros de trasplante se han comunicado tasas de supervivencia libres de recidiva a 5 años en individuos con carcinoma hepatocelular no resecable por tumores individuales <5 cm de diámetro o por tres o menos lesiones, todas <3 cm, comparables a las observadas en pacientes sometidos a trasplante por indicaciones no malignas. En consecuencia, el trasplante hepático está restringido en la actualidad a los sujetos cuyas neoplasias hepáticas malignas satisfacen estos criterios. Se encuentra bajo valoración ampliar los criterios para los individuos con carcinoma hepatocelular. Dado que la probabilidad de recidiva del colangiocarcinoma es muy elevada, sólo en algunos pacientes muy seleccionados con enfermedad circunscrita se valora el trasplante después de quimioterapia intensiva y radioterapia.

CONTRAINDICACIONES

Las *contraindicaciones absolutas* para el trasplante incluyen enfermedades multiorgánicas potencialmente letales, infecciones bacterianas o micóticas extrahepáticas incontrolables, enfermedades cardiovasculares o pulmonares avanzadas preexistentes, anomalías congénitas múltiples tal vez letales o no corregibles, cáncer metastásico y consumo excesivo de drogas o alcohol **(cuadro 338-2)**. Dado que los pacientes muy bien seleccionados en su sexta o incluso séptima década de vida se han sometido a trasplante con resultados satisfactorios, la edad avanzada ya no se considera en sí misma una contraindicación absoluta; sin embargo, en los individuos de edad más avanzada se lleva a cabo una valoración preoperatoria más minuciosa para descartar cardiopatía isquémica y otros trastornos concomitantes. No obstante, debe considerarse la edad avanzada (>70 años) como una *contraindicación relativa*. Otras contraindicaciones relativas comprenden trombosis de la vena porta y las nefropatías preexistentes no acompañadas de hepatopatía (que puede ser una consideración inmediata para trasplante combinado de hígado y riñón), septicemia intrahepática o biliar, hipoxemia grave (Po_2 <50 mm Hg) como resultado de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda, hipertensión portopulmonar con presiones medias de la arteria pulmonar (>35 mm Hg), cirugía hepatobiliar extensa previa, cualquier trastorno psiquiátrico grave no controlado y falta de su-

CUADRO 338-2 Contraindicaciones para el trasplante hepático

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Infección extrahepatobiliar no erradicada	Edad >70 años
Septicemia activa no tratada	Operaciones hepatobiliares extensas previas
Anomalías congénitas no corregibles que acortan la vida	Trombosis de vena porta
Toxicomanías o abuso de alcohol	Insuficiencia renal no atribuible a enfermedad hepática
Enfermedad cardiopulmonar avanzada	Cáncer extrahepático previo (excepto cáncer cutáneo no melanomatoso)
Cánceres extrahepatobiliares (excepto cáncer cutáneo no melanomatoso)	Obesidad mórbida
Metástasis cancerosas en el hígado	Desnutrición o consunción intensa
Colangiocarcinoma	Incumplimiento de órdenes médicas
Sida	Seropositividad de VIH con dificultad para controlar la viremia por VIH o CD4 <100/μL
Enfermedades generalizadas letales	Septicemia intrahepática Hipoxemia intensa a consecuencia de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda (Po_2 <50 mm Hg) Hipertensión pulmonar grave (presión de la arteria pulmonar media >35 mm Hg) Trastorno psíquico no controlado

ficiente apoyo social. Cualesquiera de estas contraindicaciones relativas es insuficiente por sí misma para impedir el trasplante. Por ejemplo, el problema de la trombosis de la vena porta puede superarse si se confecciona un injerto de la vena porta del hígado donador y se trasplanta a la vena mesentérica superior del receptor. Ahora que el tratamiento antirretroviral de alta actividad ha mejorado en grado considerable la supervivencia de personas con infección por VIH **(cap. 197)**, y dado que la hepatopatía en etapa terminal causada por las hepatitis C y B crónicas ha surgido como una fuente importante de morbilidad y mortalidad en la población infectada por VIH, el trasplante hepático se ha realizado con éxito en la actualidad en algunas personas con infección por VIH que tienen un control excelente de la infección por este virus. Algunos pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ >100/μL y con supresión farmacológica de la viremia de VIH se someten a trasplante por hepatopatía en etapa terminal. Las personas infectadas con VIH que recibieron aloinjertos hepáticos por hepatopatía en etapa terminal secundaria a hepatitis B crónica logran tasas de supervivencia comparables a las de pacientes sin VIH que se someten al trasplante por la misma indicación. En cambio, la recurrencia del virus de hepatitis C (HCV) en el aloinjerto ha limitado el éxito de largo plazo en individuos con hepatopatía en etapa terminal secundaria a este virus. También en este caso se anticipa que la disponibilidad de antivirales de acción directa contra HCV mejoren de manera significativa los resultados de los aloinjertos (véase adelante y el cap. 334).

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

SELECCIÓN DEL ÓRGANO DONADO (CADÁVER)

El hígado de un cadáver para trasplante se obtiene sobre todo de personas que han muerto por traumatismo craneoencefálico. Los órganos de este tipo de donadores <60 años son aceptables si cumplen con los criterios siguientes: estabilidad hemodinámica, oxigenación adecuada, ausencia de infección por bacterias u hongos, ausencia de traumatismos abdominales y disfunción hepática y negatividad serológica para virus de hepatitis B y C y VIH. En ocasiones se utiliza el órgano de donadores con hepatitis B y C (p. ej., el caso de receptores que han padecido las dos formas de hepatitis, respectivamente). Rara vez se usa el órgano donado que posee anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B (anti-HBc) y se utiliza si es apremiante la necesidad de contar con él y es posible tratar de manera profiláctica con antivirales a sus receptores. Se conservan de manera artificial las funciones cardiovasculares y respiratorias hasta que se extrae el hígado. El trasplante de órganos de donadores enfermos que han fallecido por enfermedades cardiacas puede realizarse con buenos resultados cuando se reduce el tiempo de isquemia y se conservan las características histológicas del hígado. Otros aspectos importantes en la selección del donador son la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO y el volumen del órgano, es decir, la comparación entre el donador y el receptor; sin embargo, en situaciones de urgencia o escasez de órganos se pueden emplear hígados con incompatibilidad de ABO o la mitad de la víscera. No se necesita tipificación hística para la compatibilidad del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) y la presencia de anticuerpos citotóxicos preformados contra HLA no impide llevar a cabo el trasplante hepático. Después de perfundir con una solución fría de electrólitos, el hígado donado se extrae y se empaca en hielo. El uso de la solución de la University of Wisconsin (UW), con abundante lactobionato y rafinosa, ha permitido retardar la crioisquemia hasta 20 h; sin embargo, un límite más razonable puede ser 12 h. Las mejores técnicas para la obtención de múltiples órganos del mismo donador han ampliado la posibilidad de disponer del hígado, pero todavía la demanda supera por mucho al número de órganos. En la actualidad, todos los hígados donados en Estados Unidos se distribuyen a través de la United Network for Organ Sharing (UNOS) para distribuir los órganos disponibles con base en consideraciones regionales y situación aguda del receptor. Los receptores que necesitan cuidados intensivos son los que tienen la prioridad absoluta, pero siguen en evolución las medidas de asignación y distribución que equilibran las urgencias máximas con los mejores resultados en cuanto a la distribución de órganos de cadáveres. La asignación basada en la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP), que utiliza cinco variables clínicas (etapa de la encefalopatía, ascitis, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina) y el tiempo de espera, se ha sustituido por la asignación basada en la simple urgencia, calculada con base en la puntuación del *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD). Esta puntuación se basa en un modelo matemático que incluye bilirrubina, creatinina y tiempo de protrombina expresados en Índice internacional normalizado (INR) **(cuadro 338-3)**. No se toman en consideración el tiempo de espera (excepto como elemento de desempate entre dos receptores con las mismas puntuaciones MELD) ni los resultados después del trasplante, pero se ha demostrado que la puntuación MELD es el mejor elemento predictivo de la mortalidad antes del trasplante, satisface el criterio actual de que las necesidades médicas deben ser el factor determinante y decisivo, y elimina los aspectos subjetivos que conlleva el sistema de puntuación CTP (presencia y grado de ascitis y encefalopatía hepática) y las diferencias en los lapsos de espera en diferentes regiones de Estados Unidos.Los datos recientes indican que los receptores de hígado con calificaciones MELD <15 tuvieron tasas de mortalidad posterior al trasplante más altas que los pacientes con clasificación similar que permanecieron en la lista de espera. Esta observación condujo a la modificación de las dis-

CUADRO 338-3 Criterios de la *United Network For Organ Sharing* para trasplante hepático aplicables a la lista de espera

Estado 1	Insuficiencia hepática fulminante (lo que incluye falta de funcionamiento primario del injerto y trombosis de la arteria hepática en los primeros 7 días después del trasplante, al igual que enfermedad de Wilson con descompensación aguda)[a]
La calificación del *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), en una escala continua,[b] determina la asignación del resto de los órganos de donador. Este modelo se basa en el siguiente cálculo:	
3.78 × $\log_e$ bilirrubina (mg/100 mL) ± 11.2 × $\log_e$ Índice internacional normalizado (INR) ± 9.57 × $\log_e$ creatinina (mg/100 mL) ± 6.43 (× 0 por hepatopatía alcohólica y colestásica, × 1 por todos los tipos de hepatopatía).[c,d,e]	
Se dispone de cálculos en línea para determinar las calificaciones de MELD, como el siguiente: http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/professionalresources.asp?index=9.	

[a] En niños <18 años de edad, el estado 1 incluye insuficiencia hepática aguda o crónica más hospitalización en una unidad de cuidados intensivos o metabolopatías. El estado 1 se utiliza en personas con insuficiencia hepática fulminante y supera a la calificación del MELD. [b] La escala del MELD es continua, con 34 grados que fluctúan entre 6 y 40. Por lo general, los órganos de donador no están disponibles, a menos que la calificación del MELD sea >20. [c] Los pacientes con carcinoma hepatocelular en etapa T2 reciben 22 puntos específicos de enfermedad. [d] Incluye la creatinina en virtud de que la función renal es un factor validado para predecir la supervivencia en pacientes con hepatopatía. En adultos sometidos a diálisis dos veces por semana, la creatinina en la ecuación se establece en una cifra de 4 mg/100 mL. [e] En niños <18 años de edad se emplea la escala *Pediatric End-Stage Liver Disease* (PELD). Este parámetro se basa en albúmina, bilirrubina, INR, deficiencia de crecimiento y edad. El estado 1 se retiene.

posiciones de la UNOS para asignar los órganos donadores a los pacientes elegibles con puntuaciones MELD >15 dentro de la organización de procuración local o regional antes de ofrecer el órgano a pacientes locales con calificaciones <15. En el año 2016, la puntuación MELD fue modificada para incorporar al sodio sérico, otro factor predictivo importante para la supervivencia en pacientes elegibles para recibir un trasplante de hígado (puntuación MELD-Na).

La máxima prioridad (estado 1) todavía se reserva para los pacientes con insuficiencia hepática fulminante o injerto con falla primaria. Los pacientes elegibles para trasplante de hígado que tienen carcinoma hepatocelular quizá no tengan descompensación suficiente para competir por un órgano donado, con base en los criterios de urgencia; además, la espera larga de un órgano de cadáver provoca a menudo proliferación del tumor más allá de los límites aceptables para realizar el trasplante; en tal situación se asignan a esos pacientes puntos MELD adicionales (cuadro 338-3). Otras excepciones del MELD en enfermedades específicas incluyen hipertensión portopulmonar, síndrome hepatopulmonar, polineuropatía amiloide familiar, hiperoxaluria primaria (requiere trasplante renal y hepático), hepatopatía de la fibrosis quística y algunos casos muy bien seleccionados de colangiocarcinoma hiliar.

TRASPLANTE DE DONADOR VIVO

Algunas veces, en particular en el caso del trasplante hepático en niños, puede fraccionarse el órgano de cadáver entre dos receptores (un adulto y un niño). Otra alternativa más viable que ha tenido aceptación cada vez mayor consiste en trasplantar el lóbulo derecho del hígado de un adulto sano a otro adulto. El trasplante del lóbulo izquierdo (segmento lateral izquierdo) del donador vivo, que se introdujo en los comienzos de 1990 para aliviar la extraordinaria escasez de órganos donados para niños de corta edad, constituye en la actualidad alrededor de un 33% de todos los trasplantes en niños. Debido a la escasez de órganos de cadáver, se ha considerado cada vez con mayor frecuencia el trasplante de donador vivo con un lóbulo derecho de mayor tamaño en los adultos; no obstante, no es de esperar que el trasplante hepático de donador vivo resuelva la escasez de órganos. En el año 2017 se realizaron 367 de estos procedimientos, lo cual representa sólo alrededor de 5% de todas las operaciones de trasplante hepático efectuadas en Estados Unidos.

El trasplante de un órgano de donador vivo puede acortar el lapso de espera y el tiempo de crioisquemia; se practica en circunstancias planificadas, no en una situación de urgencia y puede salvar la vida en individuos que no pueden esperar un órgano de cadáver. Por supuesto, el aspecto contrario es el riesgo que implica para el donador sano (con una media de 10 semanas de discapacidad médica; complicaciones de vías biliares en casi 5%; complicaciones posoperatorias, como infección de la incisión, obstrucción del intestino delgado y eventraciones en 9-19% e incluso la muerte en 0.2-0.4% de los donadores), así como la mayor frecuencia de complicaciones de vías biliares (15-32%) y vasculares (10%) en el receptor. Los donadores deben participar de manera voluntaria sin necesidad de coerción y el personal del trasplante debe realizar esfuerzos para descartar factores coercitivos sutiles o psicológicos inapropiados, además de informar con cuidado al donador y al receptor los posibles beneficios y riesgos del método. Los donadores deben tener 18 a 60 años de edad; tipo sanguíneo compatible con el del receptor; no mostrar problemas médicos crónicos ni antecedentes de una cirugía abdominal importante; mostrar relación genética o emocional con el receptor y superar una serie de valoraciones clínicas, bioquímicas y serológicas a fin de identificar trastornos médicos que los inhabilitarían. El receptor debe cumplir con los mismos criterios de la UNOS que quienes recibirán el aloinjerto de un cadáver. En este momento se recopilan datos integrales sobre los resultados del trasplante hepático entre dos adultos con donador vivo (www.nih.a2all.org).

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La recuperación del hígado natural del receptor es un procedimiento técnico difícil, sobre todo en presencia de hipertensión portal, circulación colateral afectada y várices extensas, y sobre todo en presencia de cicatrización por operaciones abdominales previas. La combinación de hipertensión portal y coagulopatía (tiempo de protrombina prolongado y trombocitopenia) se traduce en elevadas necesidades de transfusión de hemoderivados. Después de disecar la vena porta y las venas cavas inferiores infrahepática y suprahepática, el cirujano diseca la arteria hepática y el colédoco. Como paso siguiente, extrae el hígado original y coloca el órgano donado. Durante la fase anhepática sobreviene coagulopatía, hipoglucemia, hipocalcemia e hipotermia, que debe corregir el equipo de anestesiología. Las anastomosis entre las venas cavas, venas portas, arterias hepáticas y vías biliares se realizan en ese orden; en el caso de los conductos biliares se practica una sutura término-terminal de ambos conductos o, si el conducto biliar del receptor no se puede utilizar para la reconstrucción, como ocurre en la colangitis esclerosante (fig. 338-1), se practica una coledocoyeyunostomía de asa en Y de Roux. Una cirugía habitual de trasplante dura 8 h, pero oscila entre 6 y 18 h. Dada la hemorragia excesiva, pueden requerirse grandes volúmenes de sangre, hemoderivados y expansores de volumen; las mejoras en la técnica quirúrgica y la experiencia han hecho que disminuyan en gran medida las necesidades de sangre.

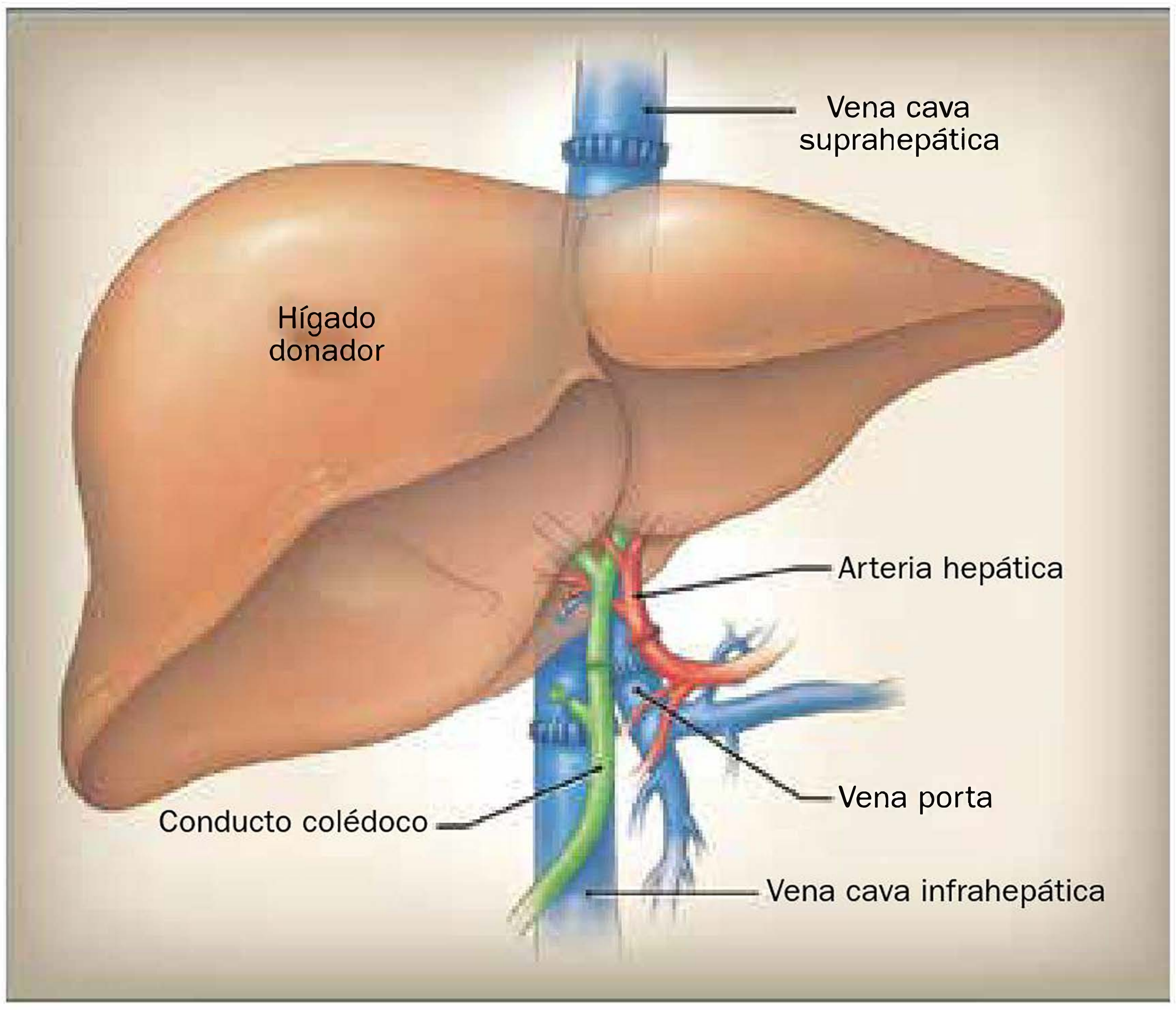


FIGURA 338-1 Anastomosis en el trasplante hepático ortotópico. Las anastomosis se realizan en la secuencia siguiente: 1) vena cava suprahepática e infrahepática; 2) vena porta; 3) arteria hepática; y 4) anastomosis de los conductos colédocos. *(Adaptada a partir de JL Dienstag, AB Cosimi: N Engl J Med 367:1483, 2012.)*

Como se menciona, entre las nuevas alternativas del trasplante ortotópico de hígado se incluyen el empleo de un segmento de la glándula, en el cual un órgano donado se divide y se coloca en dos receptores, así como métodos de donadores vivos, en los que se obtienen del donador los lóbulos izquierdo (para niños o adultos pequeños) o derecho (para adultos) para colocarlos en el receptor. En la técnica practicada en adultos, una vez que se extrae del donador el lóbulo derecho se anastomosa la vena hepática derecha del órgano donado al segmento residual del mismo vaso del receptor, seguido de las anastomosis de vena porta y arteria hepática entre el órgano donado y el receptor. Por último, se practican las anastomosis de conductos biliares, conducto a conducto (si se considera una maniobra práctica) o a través de una anastomosis en Y de Roux. El trasplante heterotópico en que el hígado donado se coloca sin extraer el hígado original no ha tenido buenos resultados ni aceptación, excepto en unos cuantos centros. Para apoyar a individuos en estado muy grave hasta contar con un órgano donado idóneo, varios centros de la especialidad estudian métodos de perfusión extracorpórea con cartuchos bioartificiales, elaborados con hepatocitos fijados en sistemas de fibra hueca y que se utilizan como dispositivos de auxilio hepático temporal, pero no se ha definido su eficacia. Para superar la escasez de órganos donados, se investiga el trasplante de hepatocitos y el xenotrasplante con órganos de origen no humano (p. ej., porcinos) modificados de manera genética.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO POSOPERATORIO

TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

La disponibilidad de la ciclosporina en 1980 como inmunodepresor contribuyó en grado considerable al aumento de la supervivencia después del trasplante hepático. La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, inhibe la activación temprana de los linfocitos T y actúa de forma específica sobre las funciones de estos linfocitos que derivan de su interacción con su receptor y que utilizan la vía de transducción de señales dependiente del calcio; como consecuencia de ello, la actividad de la ciclosporina suprime

la activación del gen de la linfocina y bloquea las interleucinas 2, 3 y 4, el factor de necrosis tumoral α y otras linfocinas. La ciclosporina inhibe también funciones de los linfocitos B. Este proceso ocurre sin afectar a las células de división rápida de la médula ósea, lo que puede relacionarse con la baja frecuencia de infecciones generalizadas tras el trasplante. El efecto secundario más frecuente e importante de la ciclosporina es su nefrotoxicidad. Este fármaco causa una lesión tubular que depende de la dosis e induce vasoespasmo arterial renal directo. Por tanto, es de gran importancia vigilar la función renal para controlar el tratamiento con ciclosporina, lo cual incluso puede ser un indicador más fidedigno que la determinación de las concentraciones sanguíneas del fármaco. La nefrotoxicosis es reversible y puede controlarse al reducir la dosis. Otros efectos adversos del tratamiento con ciclosporina son hipertensión, hiperpotasemia, temblor, hirsutismo, intolerancia a la glucosa e hiperplasia gingival.

El tacrolimús, un antibiótico macrólido tipo lactona aislado del hongo de tierra japonés, *Streptomyces tsukubaensis*, tiene el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina, pero es 10 a 100 veces más potente. Al principio se utilizó como tratamiento "de rescate" para pacientes que experimentaban rechazo a pesar del uso de la ciclosporina; se observó que el tacrolimús se acompañaba de menor frecuencia de rechazo a pesar del uso de la ciclosporina; se advirtió además que este fármaco se acompañaba de menor frecuencia de los rechazos agudo y crónico, resistentes al tratamiento. Aunque la supervivencia del paciente y la del injerto son las mismas con ambos compuestos, las ventajas que ofrece el tacrolimús en cuanto a reducir los episodios de rechazo, la necesidad de dosis complementarias de glucocorticoides y el riesgo de infecciones bacterianas o por citomegalovirus (CMV) han simplificado el tratamiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Además, la absorción oral de tacrolimús es más predecible que la de la ciclosporina, en especial durante el posoperatorio inmediato, cuando la sonda de drenaje en T interfiere con la circulación enterohepática de la ciclosporina. Como consecuencia, el tacrolimús ha sustituido a la ciclosporina en la mayor parte de los centros de trasplante para la inmunodepresión primaria y se administra por VO desde el principio, sin recurrir a la vía IV. Los centros de trasplante que prefieren la ciclosporina disponen en la actualidad de un nuevo preparado microemulsionado que se absorbe mejor.

Pese a que el tacrolimús es más potente que la ciclosporina, también es más tóxico y las probabilidades de que deba suspenderse por sucesos adversos son mayores; el espectro de toxicidad es similar al de la ciclosporina. Los efectos adversos más habituales son nefrotoxicosis y neurotoxicosis; esta última (temblor, convulsiones, alucinaciones, psicosis, coma) es más frecuente y más grave en individuos tratados con tacrolimús. Ambos fármacos inducen diabetes mellitus, pero este último no provoca hirsutismo ni hiperplasia gingival. Dado que existe superposición entre la toxicidad de la ciclosporina y el tacrolimús, en particular en relación con la nefrotoxicidad, y si se considera que el tacrolimús reduce la eliminación de ciclosporina, no deben administrarse en forma simultánea. Debido a que el 99% del tacrolimús se metaboliza en el hígado, la disfunción hepática reduce su eliminación; en la insuficiencia primaria del injerto (cuando, por razones técnicas o por daño isquémico anterior a su implantación, el órgano trasplantado es defectuoso y no funciona con normalidad desde el principio), la dosis de tacrolimús debe reducirse de manera sustancial, en particular en los niños. Tanto la ciclosporina como el tacrolimús se metabolizan mediante el sistema del citocromo P450 IIIA, por lo que los fármacos inductores de este sistema (p. ej., difenilhidantoinato, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina) reducen la concentración disponible de ciclosporina y tacrolimús; y los fármacos que suprimen al citocromo P450 (como eritromicina, fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol, verapamilo, diltiazem, danazol, metoclopramida, el inhibidor de la proteasa de VIH ritonavir y los inhibidores de la proteasa de HCV telaprevir y boceprevir) aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y tacrolimús. En realidad, algunas veces se usa itraconazol para ayudar a reforzar la concentración del tacrolimús. Al igual que la azatioprina, el tacrolimús y la ciclosporina parecen elevar el riesgo de procesos linfoproliferativos malignos (véase adelante), que es más probable que ocurran antes con ciclosporina o tacrolimús respecto de la azatioprina. Debido a estos efectos secundarios, para el tratamiento inmunodepresor se prefieren los regímenes de ciclosporina o tacrolimús con prednisona y un antimetabolito (azatioprina o ácido micofenólico), todos en dosis bajas.

El ácido micofenólico, un inhibidor del metabolismo de la purina no nucleosídico obtenido como producto de la fermentación de varias especies de *Penicillium*, es otro inmunodepresor empleado cada vez más en pacientes sometidos a trasplante hepático. Ya se demostró que el micofenolato es mejor que la azatioprina para prevenir el rechazo después de trasplante renal, cuando se usa con otros inmunodepresores comunes, y ya se adoptó su empleo también para el trasplante hepático. Los efectos adversos más frecuentes del micofenolato son la supresión medular y las molestias gastrointestinales.

En pacientes con disfunción renal anterior al trasplante o con deterioro renal transoperatorio o posoperatorio inmediato, tal vez no sea práctico el tratamiento con tacrolimús o ciclosporina; en estas circunstancias, puede ser adecuada la inducción o mantenimiento de la inmunodepresión con globulina antitimocítica (ATG, timoglobulina) o anticuerpos monoclonales contra los linfocitos T (OKT3). El tratamiento con estos fármacos ha sido muy eficaz para revertir el rechazo agudo en el periodo posterior al trasplante y es el tratamiento regular para el rechazo agudo que no responde a los bolos de metilprednisolona. Los datos disponibles apoyan el uso de inducción con timoglobulina para retrasar el uso del inhibidor de la calcineurina (CNI, *calcineurin inhibitor*) y su nefrotoxicidad consecuente. Las infusiones IV de timoglobulina se complican algunas veces con fiebre y escalofrío, que pueden aminorarse con la administración previa de antipiréticos y una dosis baja de glucocorticoides. Es posible que las infusiones de OKT3 se compliquen por fiebre, escalofrío y diarrea o edema pulmonar, el cual puede ser letal. Como el OKT3 es un inmunodepresor potente, también es más probable que su empleo se complique por infecciones oportunistas o trastornos linfoproliferativos; por tanto, debido a la disponibilidad de inmunodepresores alternativos, ahora el OKT3 se utiliza pocas veces.

El sirolimús, un inhibidor del objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), bloquea los fenómenos finales de la activación de los linfocitos T; está aprobado para el trasplante renal, pero no para receptores de trasplante hepático por la relación informada con una mayor frecuencia de trombosis arterial hepática en el mes siguiente al trasplante. En pacientes con nefrotoxicidad por CNI está demostrado que las conversiones a sirolimús son eficaces para prevenir el rechazo, con mejoras acompañantes de la función renal. Debido a sus marcados efectos antiproliferativos, el sirolimús también se ha sugerido como inmunodepresor de utilidad en individuos con antecedentes de neoplasia maligna o cáncer actual, como el HCC. Los efectos secundarios incluyen hiperlipidemia, edema periférico, úlceras bucales y neumonitis intersticial. El everolimús es un derivado hidroxietilo del sirolimús que también ejerce una protección exitosa contra el rechazo agudo cuando se administra junto con dosis bajas de tacrolimús, con menor daño renal en comparación con la administración regular del tacrolimús. El everolimús y el sirolimús comparten un perfil común de episodios adversos. El principio más importante de la inmunodepresión señala que el método ideal implica un equilibrio entre la inmunodepresión y la competencia inmunitaria. En general, dada la inmunodepresión suficiente, casi siempre es reversible el rechazo agudo del aloinjerto hepático. Por otra parte, el rechazo agudo tratado en forma incompleta predispone a la aparición del rechazo crónico, lo cual pone en riesgo la supervivencia del injerto. Por otro lado, si la dosis acumulada del tratamiento inmunodepresor es demasiado elevada, el paciente puede sucumbir a una infección oportunista. En la hepatitis C, los pulsos de glucocorticoides o la administración de OKT3 aceleran la hepatitis recurrente del aloinjerto, si bien el empleo sistemático de tratamiento con DAA para eliminar el HCV del aloinjerto debe suprimir o reducir considerablemente este problema. Para complicar las cosas, el rechazo agudo es difícil de distinguir desde el punto de vista histológico de la hepatitis C recidivante. Por consiguiente, los fármacos inmunodepresores deben utilizarse con cautela, con estricta atención a las consecuencias infecciosas del tratamiento y la confirmación cuidadosa del diagnóstico de rechazo agudo. En este sentido, se ha hecho lo posible por reducir el empleo de glucocorticoides, una parte fundamental de los esquemas de inmunodepresión y en algunos casos se puede lograr la inmunodepresión sin esteroides. Los pacientes que experimentan trasplante hepático por enfermedades autoinmunitarias, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria y colangitis esclerosante primaria tienen menos posibilidades de evitar los glucocorticoides.

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS

Las complicaciones del trasplante hepático pueden dividirse en hepáticas y no hepáticas **(cuadros 338-4 y 338-5)**. Además, existen complicaciones posoperatorias inmediatas y tardías. Por lo regular, los sujetos sometidos a trasplante hepático han estado enfermos por periodos prolongados y es probable que estén desnutridos y emaciados. El efecto de tal enfermedad crónica y la falla sistémica múltiple que acompaña a la insuficiencia hepática exigen que la atención se continúe en el periodo posoperatorio. Debido a las pérdidas masivas de líquido y los desplazamientos de líquido que ocurren durante la operación, es probable que persista la sobrecarga de

CUADRO 338-4 Complicaciones no hepáticas del trasplante de hígado

CATEGORÍA	COMPLICACIONES
Sobrecarga de líquidos	Arritmias
	Insuficiencia cardiaca congestiva
	Miocardiopatía
Afección pulmonar	Neumonía
	Permeabilidad de los capilares vasculares pulmonares
	Sobrecarga de líquidos
Disfunción renal	Hiperazoemia prerrenal
	Lesión por hipoperfusión (necrosis tubular aguda)
	Nefrotoxicosis por fármacos
	↓ Perfusión renal secundaria a ↑ presión intraabdominal
Hematológicas	Anemia secundaria a hemorragia gastrointestinal o intraabdominal
	Anemia hemolítica, anemia aplásica
	Trombocitopenia
Infecciones	Bacterianas: infecciones precoces, frecuentes en el posoperatorio
	Micóticas/parasitarias: infecciones oportunistas tardías
	Virales: infecciones oportunistas tardías, recidiva de la hepatitis
Neuropsiquiátricas	Convulsiones
	Encefalopatía metabólica
	Depresión
	Dificultades del ajuste psicosocial
Trastornos del donador	Infecciones
	Tumores
Tumores malignos	Linfoma de linfocitos B (trastornos linfoproliferativos postrasplante)
	Neoplasias *de novo* (en especial carcinoma epidermoide)

CUADRO 338-5 Complicaciones hepáticas del trasplante de hígado

Disfunciones hepáticas frecuentes después de cirugía mayor	
Prehepáticas	Depósitos pigmentados
	Hemólisis
	Acumulaciones de sangre (hematomas, derrames abdominales)
Intrahepáticas	
Precoces	Hepatotoxicosis por fármacos y anestesia
	Hipoperfusión (hipotensión, choque, septicemia)
	Colestasis benigna posoperatoria
Tardías	Hepatitis secundaria a transfusión
	Exacerbación de hepatopatía primaria
Poshepáticas	Obstrucción biliar
	↓ Depuración renal de la bilirrubina conjugada (disfunción renal)
Disfunciones hepáticas exclusivas del trasplante hepático	
Fracaso primario del injerto	
Afección vascular	Obstrucción de la vena porta
	Trombosis de la arteria hepática
	Goteo de las anastomosis con hemorragia intraabdominal
Trastornos de los conductos biliares	Estenosis, obstrucción, goteo
Rechazo	
Recidiva de la hepatopatía primaria	

líquidos durante el periodo posoperatorio inmediato, lo que pone a prueba la reserva cardiovascular; este efecto puede amplificarse en presencia de disfunción renal transitoria y aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. Son esenciales la monitorización continua de las funciones cardiovascular y pulmonar; las medidas para mantener la integridad del compartimiento intravascular y para tratar la sobrecarga de volumen extravascular; y la atención escrupulosa a las fuentes y sitios potenciales de infección. También es posible la inestabilidad cardiovascular causada por el desequilibrio electrolítico que puede acompañar a la reperfusión del hígado donado, así como por la restauración de la resistencia vascular sistémica después del implante. La función pulmonar puede afectarse todavía más por la parálisis del hemidiafragma derecho secundaria a la lesión del nervio frénico. El estado hiperdinámico con aumento del gasto cardiaco característico de los enfermos con insuficiencia hepática se revierte con rapidez después del trasplante hepático exitoso.

Otras situaciones que requieren control inmediato son las que originan disfunción renal. La hiperazoemia prerrenal, la lesión aguda del riñón secundaria a hipoperfusión (necrosis tubular aguda) y la toxicosis renal por antibióticos, tacrolimús o ciclosporina, son frecuentes en el periodo posoperatorio y en ocasiones requieren diálisis. El síndrome urémico hemolítico puede presentarse con la ciclosporina, el tacrolimús o el OKT3. Algunas veces, la hemorragia intraperitoneal posoperatoria es suficiente para elevar la presión intraabdominal, lo que a su vez reduce la perfusión renal. Este efecto se corrige con rapidez cuando se disminuye la distensión abdominal y se practica una laparotomía exploradora para identificar y ligar el sitio sangrante y eliminar la sangre acumulada en el peritoneo.

Asimismo, es posible que ocurra anemia como consecuencia de hemorragia del tubo digestivo alto o por hemólisis transitoria, que puede ser autoinmunitaria, sobre todo si se trasplanta un hígado del grupo sanguíneo O a un receptor del grupo A o B. Esta anemia hemolítica autoinmunitaria tiene mediación de los linfocitos intrahepáticos del donador que reconocen los antígenos A o B en la sangre del receptor. Dicho proceso es transitorio y se resuelve una vez que el hígado injertado recibe grandes cantidades de linfocitos procedentes de la médula ósea del receptor; la hemólisis puede tratarse con transfusión del grupo sanguíneo O al administrar dosis elevadas de glucocorticoides. También es frecuente detectar trombocitopenia transitoria. La anemia aplásica es un acontecimiento tardío y poco frecuente, pero se ha registrado casi en 30% de los pacientes que reciben trasplante hepático por hepatitis aguda grave de causa desconocida.

Las infecciones bacterianas, micóticas o virales son frecuentes en el posoperatorio y pueden poner en riesgo la vida. Al poco tiempo del trasplante predominan las infecciones posoperatorias habituales (neumonía, infecciones de la herida, derrames intraabdominales, infecciones urinarias e infecciones de catéteres intravenosos) sobre las oportunistas; pueden afectar a las vías biliares y al propio hígado. Una vez transcurrido el primer mes posoperatorio, se pone de relieve el precio que debe pagarse por la inmunodepresión y predominan las infecciones oportunistas: citomegalovirus y virus del herpes, hongos (*Aspergillus, Candida,* enfermedad por criptococos), micobacterias (*Pneumocystis, Toxoplasma*), así como bacterianas (*Nocardia*, *Legionella* y *Listeria*). En raras ocasiones, las infecciones de aparición temprana se transmiten a través del hígado del donador, ya sea que las padezca el propio donador o se adquieran durante la extracción y manipulación del órgano. Las hepatitis virales *de novo* adquiridas a través del hígado del donador, o de manera excepcional ahora por los hemoderivados transfundidos, aparecen al cabo de los periodos de incubación típicos para los agentes causantes (que superan de forma amplia el primer mes). Es claro que las infecciones que ocurren en un receptor inmunodeprimido se deben identificar y tratar con prontitud; se administra tratamiento antibiótico profiláctico de manera sistemática en el posoperatorio inmediato. El empleo de trimetoprim-sulfametoxazol reduce la incidencia de neumonía posoperatoria por *Pneumocystis carinii*. La profilaxis antiviral para CMV con ganciclovir debe instituirse en personas con riesgo elevado (p. ej., cuando el órgano del donador seropositivo para CMV se implanta en un receptor seronegativo para CMV).

Las complicaciones neuropsiquiátricas incluyen convulsiones (casi siempre en relación con toxicidad por ciclosporina y tacrolimús), encefalopatía metabólica, depresión y dificultades del ajuste psicosocial. En raras ocasiones se transmiten enfermedades del donador al receptor a través del injerto. Además de las infecciones virales y bacterianas se han registrado casos de tumores malignos procedentes del donador. Las enfermedades linfoproliferativas postrasplante, en especial los linfomas de linfocitos B, son una complicación bien conocida del uso de inmunodepresores, como azatioprina, tacrolimús y ciclosporina (véase antes). Se ha comprobado que el virus de Epstein-Barr contribuye a la génesis de algunos de estos tumores, que pueden reducirse al disminuir el tratamiento inmunodepresor. Las

neoplasias nuevas aparecen cada vez con más frecuencia después del trasplante hepático, en particular los carcinomas epidermoides. Se debe llevar a cabo una detección sistemática.

Algunas de las complicaciones de largo plazo del trasplante hepático, atribuibles más bien a fármacos inmunodepresores, son la diabetes mellitus y la osteoporosis (por glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina), así como hipertensión, hiperlipidemia e insuficiencia renal crónica (por el uso de ciclosporina y tacrolimús). Un componente común de la atención después del trasplante es la vigilancia seriada y el tratamiento de estos trastornos; en algunos casos mejoran con modificaciones del régimen inmunodepresor, en tanto que en otros es necesario iniciar el tratamiento específico del trastorno. El análisis de una extensa base de datos de Estados Unidos mostró que la prevalencia de insuficiencia renal era de 18% al quinto año y de 25% al décimo después del trasplante hepático. De igual manera, la frecuencia elevada de diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y síndrome metabólico vuelve a los pacientes susceptibles a la enfermedad cardiovascular después del trasplante hepático; si bien las complicaciones hepáticas explican la mayor parte de la mortalidad después del trasplante, la insuficiencia renal y la enfermedad cardiovascular son las otras causas principales de mortalidad tardía después del trasplante hepático.

COMPLICACIONES HEPÁTICAS

La disfunción hepática después de un trasplante de hígado se asemeja a las complicaciones hepáticas que se presentan luego de intervenciones de cirugía mayor abdominal o cardiotorácica. Sin embargo, pueden producirse además complicaciones hepáticas, como fracaso primario del injerto, afección vascular, defecto, obstrucción o rechazo de la anastomosis biliar. Como sucede en otros tipos de cirugía, puede aparecer ictericia posoperatoria por causas prehepáticas, hepáticas y poshepáticas. Las causas *prehepáticas* son las que originan una sobrecarga masiva de pigmento de la hemoglobina procedente de transfusiones, hemólisis, hematomas, equimosis y otras acumulaciones de sangre. La afección *intrahepática precoz* se debe a los efectos de los fármacos hepatotóxicos y la anestesia; a la lesión por hipoperfusión secundaria a hipotensión, septicemia y choque; y a la colestasis benigna posoperatoria. Las causas *intrahepáticas tardías* de afección hepática incluyen exacerbación de la anomalía primaria. Las causas *poshepáticas* de disfunción del hígado son obstrucción biliar y decremento de la eliminación renal de la bilirrubina conjugada. Las complicaciones hepáticas exclusivas del trasplante hepático son fracaso primario del injerto por lesión isquémica del órgano durante su extracción; alteración vascular secundaria a trombosis o estenosis en las anastomosis de la vena porta o la arteria hepática; goteo de las anastomosis vasculares; estenosis, obstrucción o goteo de la anastomosis del conducto biliar común; recidiva del trastorno hepático primario (véase más adelante) y rechazo.

RECHAZO DEL INJERTO

A pesar del empleo de inmunodepresores, el rechazo del hígado trasplantado ocurre aún en la mayoría de los enfermos y comienza después de 1 o 2 semanas luego de la intervención. Los signos clínicos que sugieren el rechazo son fiebre, dolor en hipocondrio derecho y decremento del volumen y la concentración de pigmentos de la bilis. Puede aparecer leucocitosis, pero los indicadores más confiables son los aumentos de las concentraciones séricas de bilirrubina y aminotransferasas. Dada la falta de sensibilidad de estos análisis, puede resultar difícil diferenciar entre el rechazo y la obstrucción biliar, el fracaso primario del injerto, la afección vascular, la hepatitis viral, la infección por citomegalovirus, la hepatotoxicosis por fármacos y la recidiva de la enfermedad primaria. La visualización radiográfica de las vías biliares o la biopsia hepática percutánea pueden ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Los rasgos morfológicos del rechazo agudo son infiltración portal, lesión de los conductos biliares e inflamación endotelial ("endotelialitis"). Algunos de estos datos se asemejan a los de la enfermedad de injerto contra hospedador, la cirrosis biliar primaria o la hepatitis C recidivante del injerto. En cuanto se sospecha rechazo del trasplante, el tratamiento consiste en metilprednisolona IV en bolos repetidos. Si esto no detiene el rechazo, muchos centros utilizan timoglobulina u OKT3. Se debe tener precaución al tratar el rechazo agudo con la administración intermitente de glucocorticoides u OKT3 en individuos con infección por el virus de la hepatitis C en virtud del alto riesgo de desencadenar una hepatitis C recidivante en el aloinjerto. La disponibilidad de DAA para el HCV debe reducir considerablemente esta inquietud.

El rechazo crónico es una posibilidad evolutiva relativamente rara que puede seguir a brotes repetidos de rechazo agudo u ocurrir sin episodios previos de rechazo. Desde el punto de vista morfológico, el rechazo crónico se caracteriza por colestasis progresiva, necrosis parenquimatosa focal, infiltración por mononucleares, lesiones vasculares (fibrosis de la íntima, células espumosas bajo la íntima, necrosis fibrinoide) y fibrosis. Este proceso puede manifestarse en la forma de ductopenia (síndrome de los conductos biliares evanescentes, que es más común en enfermos sometidos a trasplante de hígado por enfermedad hepática autoinmunitaria). La reversibilidad del rechazo crónico es limitada; en los pacientes con rechazo crónico resistente al tratamiento, el nuevo trasplante ha ofrecido resultados promisorios.

RESULTADOS

SUPERVIVENCIA

La supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático ha mejorado de manera gradual desde 1983. Las tasas de supervivencia a 1 año aumentaron de casi 70% a principios de la década de 1980 hasta 85 a 90% de 2003 a la fecha. En la actualidad, la supervivencia a los 5 años se aproxima a 60%. Un punto importante es la relación entre el estado clínico anterior al trasplante y la evolución. En pacientes sometidos a trasplante de hígado cuando su grado de compensación es alto (p. ej., aún trabajaban o sólo estaban parcialmente incapacitados), lo habitual es que la tasa de supervivencia al año sea >85%. En aquellos cuyo nivel de descompensación obligaba a un tratamiento hospitalario continuo antes del trasplante, la tasa de supervivencia al año es muy cercano a 70%, mientras que en personas tan descompensadas que precisaban apoyo vital en una unidad de cuidados intensivos, la tasa de supervivencia al año fue de casi 50%. Desde que en 2002 la UNOS adoptó el sistema MELD para la asignación de órganos, se ha observado que la supervivencia después del trasplante ha resultado afectada en forma adversa para los receptores potenciales con calificaciones de MELD >25, en los que se considera una enfermedad muy grave. Por consiguiente, cualquiera que sea el esquema de asignación, la elevada gravedad de la enfermedad antes del trasplante se corresponde con una menor supervivencia después de él. Otro aspecto importante al analizar la supervivencia es la distinción entre pacientes de alto y bajo riesgos. En los individuos que no se catalogan como de "alto riesgo" se han registrado tasas de supervivencia de 85 y 80% al cabo de 1 y 5 años, respectivamente. Por el contrario, en los sujetos considerados de alto riesgo (cáncer, hepatitis fulminante, edad >65 años, insuficiencia renal adjunta, necesidad de asistencia respiratoria, trombosis de la vena porta o antecedente de cortocircuito portocava o múltiples intervenciones en el hipocondrio derecho), las estadísticas de supervivencia descienden a 60% al año y a 35% a los 5 años. La supervivencia del nuevo trasplante efectuado por fracaso primario del injerto se aproxima a 50%. Las causas de fracaso del trasplante hepático cambian a lo largo del tiempo. Durante los 3 primeros meses se debe sobre todo a complicaciones de tipo técnico, infecciones posoperatorias y hemorragias. Transcurrido este plazo, lo más probable es que se deba a infección, rechazo o recidiva de la enfermedad primaria (como tumor o hepatitis viral).

RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

Las manifestaciones de hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria suelen superponerse a las del rechazo o la lesión de conductos biliares después del trasplante. No se ha dilucidado si la hepatitis autoinmunitaria y la colangitis esclerosante reaparecen después del trasplante de hígado; los datos que apoyan la hepatitis autoinmunitaria recurrente (incluso en 33% de enfermos en algunas series) son más convincentes que los que se han aducido en favor de la colangitis esclerosante recurrente. De modo similar, existen informes de cirrosis biliar primaria recurrente después de trasplante de hígado; no obstante, los signos histológicos de este tipo de cirrosis y el rechazo agudo son prácticamente idénticos y aparecen con la misma frecuencia en individuos con cirrosis biliar primaria que en sujetos a quienes se practica el trasplante por otras causas. La presentación de una lesión inflamatoria florida en las vías biliares es muy sugestiva de la recidiva de la cirrosis biliar primaria, pero esta lesión puede observarse en el rechazo agudo. Algunos trastornos hereditarios como enfermedad de Wilson y deficiencia de antitripsina α_1 no han reaparecido después del trasplante; sin embargo, en algunas personas con hemocromatosis se ha observado reaparición de las alteraciones del metabolismo del hierro. Puede resurgir la trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari); el problema se puede reducir al mínimo si se tratan los trastornos linfoproliferativos primarios y también con el uso de anticoagulantes. Puesto que el colangiocarcinoma experimenta casi siempre

recidiva, en la actualidad se ofrece en pocos centros el trasplante a estos pacientes; pese a ello, algunos sujetos muy bien seleccionados con colangiocarcinomas en etapa I o II confirmados durante la cirugía de trasplante hepático, en combinación con quimioterapia y radioterapia neocomplementarias, experimentan pronósticos excelentes. En los enfermos con carcinoma hepatocelular intrahepático que cumplen con los criterios para trasplante, las tasas de supervivencia a 1 y 5 años son similares a las observadas en pacientes con enfermedades no malignas sometidos a trasplante hepático. Por último, los trastornos metabólicos como la esteatohepatitis no alcohólica experimentan muchas veces recidiva, en especial si no se altera la predisposición metabólica subyacente. Es frecuente el síndrome metabólico después del trasplante hepático como resultado de la esteatosis hepática no alcohólica recurrente, fármacos inmunodepresores y en pacientes con hepatitis C, en relación con el efecto de la infección por HCV en la resistencia a la insulina, diabetes y esteatosis hepática.

La hepatitis A recurre después del trasplante en casos de hepatitis A fulminante, pero la reinfección aguda no impone secuelas clínicas graves. En la hepatitis B fulminante no es la norma la recurrencia; sin embargo, en ausencia de medidas profilácticas, la hepatitis B recurre casi siempre después del trasplante por hepatitis B crónica terminal. Antes de contar con antivirales profilácticos, el tratamiento inmunodepresor que bastaba para evitar el rechazo de aloinjerto causaba de manera inevitable incrementos extraordinarios del número de partículas virales de hepatitis B, al margen de las cifras anteriores al trasplante. La supervivencia global del injerto y del paciente era muy insatisfactoria y algunos enfermos presentaban reactivación rápida de lesiones graves (hepatitis crónica grave o incluso fulminante) después del trasplante. Antes de estar disponibles los regímenes antivirales, un problema identificado era la *hepatitis colestásica fibrótica*, que era una lesión de evolución rápida, acompañada de intensa hiperbilirrubinemia, prolongación sustancial del tiempo de protrombina (sin proporción con los incrementos relativamente pequeños de la actividad de aminotransferasa) e insuficiencia hepática de evolución rápida. Se sugirió que esta lesión representaba un "ahogamiento" del hepatocito por la densidad abrumadora de proteínas del virus de hepatitis B. También se observaban con mayor frecuencia algunas complicaciones como septicemia y pancreatitis en individuos que recibieron hígado en trasplante a causa de hepatitis B antes de la introducción de los antivirales. La introducción de la profilaxis a largo plazo con HBIg revolucionó el trasplante de hígado en la hepatitis B crónica. No se ha demostrado que la vacunación preoperatoria contra hepatitis B; el interferón (IFN) preoperatorio o posoperatorio, o la profilaxis corta (≤2 meses) con HBIg sean eficaces. Sin embargo, un análisis retrospectivo de los datos de varios cientos de pacientes europeos vigilados por 3 años después del trasplante mostró que la profilaxis prolongada (≥6 meses) con HBIg se relaciona con un menor riesgo de reinfección por HBV, de casi 75 a 35%, y un descenso aproximado de la mortalidad de 50 a 20%.

Gracias al uso a largo plazo de la HBIg después del trasplante hepático por hepatitis crónica B, en Estados Unidos, también se han observado mejoras similares en la evolución de estos pacientes, con una tasa de supervivencia al año de 75-90%. Hoy en día, con la profilaxis con HBIg, la evolución del trasplante hepático por hepatitis crónica B es indistinguible de la evolución del trasplante por otras hepatopatías sin relación con esa infección viral; en esencia, esta medida ha conseguido eliminar todos los problemas médicos específicos del trasplante por hepatitis B crónica. La inmunoprofilaxis pasiva con HBIg se inicia durante la fase anhepática de la intervención y se repite los 6 primeros días del posoperatorio, para seguir después con infusiones a intervalos regulares de 4 a 6 semanas o, de forma alternativa, cuando la concentración anti-HBs desciende por debajo de 100 mIU/mL. La disposición actual en la mayoría de los centros es continuar la HBIg por tiempo indefinido, que puede agregar cerca de 20 000 dólares por año al costo de la atención. Algunos centros valoran ahora regímenes que cambian a la administración menos frecuente o la aplicación IM en el periodo postrasplante tardío o, en los pacientes de bajo riesgo, el mantenimiento con tratamiento antiviral solo (véase adelante). Aun así, algunas veces se produce una infección "intercurrente" por hepatitis B.

La disponibilidad actual de antivirales como entecavir y disoproxilo fumarato de tenofovir **(cap. 334)** mejoran aún más el pronóstico del trasplante hepático para hepatitis B crónica. Cuando estos fármacos se administran a sujetos con hepatopatía descompensada, una fracción de ellos mejora en grado suficiente para diferir el inminente trasplante de la glándula. Además, se puede utilizar este fármaco para evitar la recidiva de la infección por HBV cuando se administra *antes* del trasplante, para tratar la hepatitis B que reaparece *luego* del injerto, incluidos los individuos que recaen a pesar de la profilaxis con HBIg y para revertir la evolución de la hepatitis colestásica fibrótica por lo demás letal. Los estudios clínicos han demostrado que el tratamiento antiviral con entecavir o tenofovir reduce de forma notable la multiplicación del HBV y en ocasiones incluso elimina el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg); reduce la concentración alanina aminotransferasa (ALT); y mejora los rasgos histológicos de necrosis e inflamación. En la actualidad, muchos de los centros de trasplante de hígado combinan HBIg con lamivudina, adefovir, entecavir o disoproxilo fumarato de tenofovir. En los individuos de bajo riesgo sin viremia de hepatitis B detectable al momento del trasplante, varios estudios clínicos sugirieron que la profilaxis antiviral parece suficiente, sin HBIg, o con un régimen de duración definida de HBIg para prevenir la infección del aloinjerto con HBV. En los pacientes en quienes se demuestra en el momento del trasplante de hígado que poseen DNA indetectable de HBV en el suero y se cccDNA en el hígado (es decir, un riesgo reducido de padecer infección recurrente por el HBV), un estudio clínico preliminar sugiere que, después de recibir 5 años de tratamiento combinado, el tratamiento tanto con HBIg como con fármacos por VO se puede suspender de manera secuencial (a lo largo de un periodo de 6 meses) con un índice de éxito, vigilado durante una mediana de 6 años después de suspenderlo, de 90% y una seroconversión de anti-HBs de 60% (no obstante la reaparición transitoria de DNA de HBV o HBsAg o ambos, en algunos de estos pacientes).

Los esquemas antivirales profilácticos aplicados a pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatitis B crónica se usan también para enfermos sin hepatitis B que reciben órganos de donadores con anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B (anti-HBc). Aquellos que recibirán el hígado por la combinación de hepatitis crónica B y D tienen menor posibilidad de presentar lesión recurrente de la glándula que los enfermos a quienes se realiza el trasplante sólo por hepatitis B; aun así, se debe plantear el tratamiento profiláctico ordinario después del trasplante contra hepatitis B a individuos con los dos tipos de virosis.

La indicación más frecuente para el trasplante de hígado es la hepatopatía terminal por hepatitis C crónica. Para los pacientes sometidos a un trasplante de hígado por hepatitis C, en vista de la historia natural agresiva de la hepatitis C recurrente del aloinjerto, la supervivencia tanto del injerto como del paciente se redujeron considerablemente frente a otras indicaciones para recibir un trasplante.

La aprobación de varios antivirales de acción directa (DAA, *direct-acting antiviral*) nuevos y regímenes de DAA sin IFN contra HCV tendrá un efecto sustancial en el tratamiento y resultado de la infección por HCV previa y posterior al trasplante. Estas medidas terapéuticas 1) permiten eliminar la viremia en un porcentaje sustancial de sujetos cirróticos descompensados, lo que previene la infección recurrente en el aloinjerto y quizá incluso mejore el estado clínico de estos enfermos, con retraso o eliminación de la necesidad del reemplazo hepático; y 2) producen respuestas virológicas sostenidas en una proporción mucho más alta de personas con infección por HCV en el aloinjerto, debido a la mejora en la eficacia y tolerabilidad del tratamiento antiviral. De manera ideal, los pacientes deben recibir tratamiento antes del trasplante de hígado. Sin embargo, una inquietud es que la erradicación de la infección por el HCV disminuya la puntuación MELD y reduzca la prioridad de recibir un órgano donante en algunos pacientes que aún necesitan el trasplante por descompensación hepática continua y reducción importante en la calidad de vida. Además, la eliminación de la infección por el HCV antes del trasplante descalificaría a dichos pacientes para aceptar hígados de donante con infección por el HCV, ya que adquirirían los virus potenciales del donante, lo que limitaría su acceso a los órganos de donante y al trasplante oportuno. Por tanto, se debe considerar la posibilidad de posponer el tratamiento con DAA en pacientes con una puntuación MELD alta por insuficiencia hepática terminal vinculada con el HCV hasta después del trasplante de hígado; sin embargo, aún no se establece un umbral exacto en el que el paciente debe recibir tratamiento antes o después del trasplante. No obstante, la estrategia terapéutica se debe individualizar con esmero para cada paciente con base en una serie de factores como la puntuación MELD, el intervalo antes de contar con un órgano de donante, la estabilidad clínica relativa y las comorbilidades.

En fecha reciente se han utilizado combinaciones de DAA con éxito contra el HCV en el aloinjerto y éstas comprenden ledipasvir + sofosbuvir + ribavirina; velpatasvir + sofosbuvir + ribavirina, y grazoprevir/pibrentasvir. (Para analizar las guías actualizadas, véase www.hcvguidelines.org). En los pacientes con infección recurrente por el HCV después de un trasplante de hígado, cada uno de estos regímenes ha logrado índices de respuesta cercanos a los que se observan en poblaciones de pacientes compensadas que no han recibido trasplantes.

Un pequeño número de receptores de aloinjertos ha sucumbido al daño hepático precoz asociado al HCV, síndrome que recuerda a la hepatitis

 colestásica fibrosante (véase antes) observada de forma poco común. Sin embargo, en la actualidad el uso sistemático de regímenes a base de DAA inmediatamente después del trasplante, antes de que comiencen estas variedades de cuadros, debe tener consecuencias profundas en la frecuencia de la hepatitis C recurrente grave del aloinjerto.

Los pacientes que reciben un trasplante hepático por cirrosis alcohólica avanzada corren el riesgo de reanudar su consumo de alcohol tras el trasplante, lo cual supone un riesgo potencial de recurrencia de la lesión hepática alcohólica. En la actualidad, la hepatopatía alcohólica es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático (20-25% de todos los trasplantes) y gran parte de los centros de trasplante investiga de manera meticulosa a los sujetos elegibles para prever quiénes se mantendrán abstemios. La recidiva es más frecuente en personas cuya abstinencia anterior al trasplante duró <6 meses. En los individuos con cirrosis alcohólica que mantienen la abstinencia puede realizarse el trasplante hepático con éxito y los resultados son comparables a los obtenidos en los demás grupos de pacientes con hepatopatía crónica; para ello es necesario abordar el tratamiento con un equipo interdisciplinario, en el que estén integrados expertos en el consejo sobre adicciones.

CALIDAD DE VIDA DESPUÉS DEL TRASPLANTE

La mayoría de los pacientes postrasplante que sobreviven a los primeros meses y que escapan del rechazo crónico o de las infecciones incontrolables obtiene una rehabilitación completa. El desajuste psicosocial interfiere en el cumplimiento del tratamiento en un pequeño número de pacientes, pero la mayoría se adapta y sigue los regímenes terapéuticos inmunodepresores, que deben mantenerse por tiempo indefinido. En un estudio, 85% de los pacientes que sobrevivieron al trasplante reanudó actividades remuneradas. En realidad, algunas mujeres se han embarazado y han tenido gestaciones a término después del trasplante, sin que se detecten alteraciones en sus hijos.

LECTURAS ADICIONALES

AASLD/IDSA HCV Guidance Panel: Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology 62:932, 2015. (Updated regularly, available at *http://www.hcvguidelines.org*). Accessed Mar 28, 2018.

European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 64:433, 2016.

Fung J *et al*.: Outcomes including liver histology after liver transplantation for chronic hepatitis B using oral antiviral therapy alone. Liver Transpl 21:1504, 2015.

Gane EJ *et al*.: Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. Liver Transpl 19:268, 2013.

Kwo PY *et al*.: An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. N Engl J Med 371:2375, 2014.

Lenci I *et al*.: Complete hepatitis B virus prophylaxis withdrawal in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant recipients after longterm minimal immunosuppression. Liver Transpl 22:1205, 2016.

Lucey MR *et al*.: Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transpl 19:3, 2013.

Manns M *et al*.: Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Infectious Diseases 16:685, 2016.

Martin P *et al*.: Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology 59:1145, 2014.

Poordad F *et al*.: Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. Hepatology 63:1493, 2016.

339 Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares

Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

FISIOLOGÍA DE LA PRODUCCIÓN Y EL FLUJO DE BILIS

SECRECIÓN Y COMPOSICIÓN DE LA BILIS

La bilis formada en los lobulillos hepáticos es segregada en una compleja red de canalículos, conductillos y conductos biliares que discurren al lado de los linfáticos, de las ramas de la vena porta y de la arteria hepática en los espacios portales situados entre los lobulillos hepáticos. Dichos conductos biliares interlobulillares confluyen en otros conductos de mayor calibre, los cuales a su vez se juntan para formar los conductos hepáticos izquierdo y derecho, de cuya unión surge el conducto hepático común. Éste es enlazado por el conducto cístico para dar lugar al colédoco (CBD), que desemboca en el duodeno (a menudo tras haberse unido con el conducto pancreático principal) por la ampolla de Vater.

La bilis hepática es un líquido isotónico cuya composición electrolítica es similar a la del plasma. La composición electrolítica de la bilis vesicular difiere de la de la bilis hepática porque gran parte de los aniones inorgánicos, cloruro y bicarbonato, han sido eliminados por reabsorción a través del epitelio de la vesícula biliar. Como resultado de la reabsorción de agua, la concentración de solutos totales en la bilis aumenta de 3 a 4 g/100 mL en la bilis hepática y 10 a 15 g/100 mL en la vesicular.

Los principales solutos que componen la bilis, según su porcentaje molar, son los ácidos biliares (80%), lecitina y cantidades menores de otros fosfolípidos (16%) y colesterol no esterificado (4%). En el estado litógeno, la cifra de colesterol puede alcanzar 8 a 10%. Otros constituyentes son la bilirrubina conjugada, proteínas (inmunoglobulinas, albúmina, metabolitos de hormonas y otras proteínas metabolizadas en el hígado), electrólitos, moco y a menudo fármacos y sus metabolitos.

La secreción total diaria de bilis hepática es de 500 a 600 mL. Muchas sustancias captadas o sintetizadas por los hepatocitos se secretan en los canalículos biliares. La membrana canalicular forma microvellosidades y se asocia a microfilamentos de actina, microtúbulos y otros elementos contráctiles. Antes de su secreción en la bilis, muchas sustancias captadas por los hepatocitos se conjugan, en tanto que otras, como los fosfolípidos, una parte de los ácidos biliares primarios y parte del colesterol, son sintetizados *de novo* en el hepatocito. Existen tres mecanismos importantes para la regulación del flujo biliar: 1) transporte activo de los ácidos biliares de los hepatocitos a los canalículos; 2) transporte activo de otros aniones orgánicos, y 3) secreción colangiocelular. Este último fenómeno es regulado por secretina y depende del monofosfato de adenosina (AMP) cíclico y en última instancia induce la secreción de sodio y bicarbonato al interior del conductillo.

La secreción vectorial activa de los constituyentes biliares procedentes de la sangre porta al interior de los conductillos biliares es impulsada por un conjunto de sistemas de transporte polarizados en los dominios basolateral (sinusoidal) y canalicular de la membrana plasmática del hepatocito. En el ser humano se han clonado dos sistemas de captación de sales biliares por sinusoides, el cotransportador de sodio/taurocolato (NTCP, SLC10A1) y las proteínas que transportan aniones orgánicos (OATP), que también portan diversos aniones orgánicos que no corresponden a sales biliares. Se han identificado varios sistemas de transporte canalicular que dependen de ATP, "bombas de exportación" (proteínas transportadoras de secuencias de aminoácidos que se unen al ATP, también conocidas como transportadores ABC), y de ellos los más importantes son: la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, ABCB11); la bomba de exportación de conjugados (MRP2, ABCC2), que regula la excreción canalicular de diversos conjugados anfífilos formados por la conjugación de fase II (monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina y fármacos); la bomba de exportación de múltiples fármacos (MDR1, ABCB1), que actúa en compuestos catiónicos hidrófobos y la bomba de exportación de fosfolípidos (MDR3, ABCB4). Dos hemitransportadores ABCG5/G8, que actúan en pareja, constituyen el transportador de colesterol y fitosterol canaliculares. La F1C1 (ATP8B1) es una transferasa de aminofosfolípido ("flipasa") esencial para mantener la asimetría del lípido de la membrana canalicular. La membra-

na de los conductillos también contiene sistemas de transporte independientes de ATP, como la isoforma 2 (AE2, SLC4A2) del intercambiador de aniones Cl/HCO_3 para la secreción de bicarbonato por los conductillos. En el caso de la mayor parte de estos transportadores se han identificado defectos genéticos que se manifiestan por diversas formas de colestasis o defectos de la excreción de bilis. La F1C1 se encuentra defectuosa en la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (PFIC1) y en la colestasis intrahepática recurrente benigna tipo 1 (BRIC1) que provoca ablación de todas las demás funciones del transportador que dependen del ATP. La BSEP es defectuosa en PFIC2 y BRIC2. Las mutaciones de MRP2 (ABCC2) producen el síndrome de Dubin-Johnson, una forma hereditaria de hiperbilirrubinemia conjugada **(cap. 331)**. Una MDR3 (ABCB4) defectuosa causa PFIC-3. Los ABCG5/G8, semitransportadores canaliculares del colesterol y otros esteroles neutrales, están defectuosos en la sitosterolemia. El regulador transmembranario de la fibrosis quística (CFTR, ABCC7) situado en las células epiteliales de las vías biliares pero no en las membranas canaliculares, se encuentra defectuoso en la fibrosis quística, lo cual se acompaña de alteraciones en la regulación del pH colangiocelular durante la formación de bilis en los conductillos y hepatopatía colestásica crónica, lo que llega a ser causa de cirrosis biliar.

ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares primarios, cólico y quenodesoxicólico (CDCA), se sintetizan en el hígado a partir de colesterol, son conjugados con glicina o taurina y se excretan a la bilis. Los ácidos biliares secundarios, desoxicolato y litocolato, se forman en el colon como metabolitos bacterianos de los ácidos biliares primarios. Sin embargo, el ácido litocólico se absorbe mucho menos en el colon que el ácido desoxicólico. Otro ácido biliar secundario, que se detecta en muy pequeñas cantidades, es el ácido ursodesoxicólico (UDCA), un estereoisómero del quenodesoxicolato. En la bilis normal, la proporción entre conjugados de glicina y taurina es de alrededor de 3:1.

Los ácidos biliares son moléculas parecidas a detergentes que en solución acuosa y por encima de una concentración crítica de alrededor de 2 mM forman agregados moleculares denominados *micelas*. El colesterol solo es poco soluble en medios acuosos y su solubilidad en la bilis depende tanto de la concentración de lípidos como de la relación molar porcentual de ácidos biliares y lecitina. Los índices normales de estos componentes favorecen la formación de *micelas mixtas* solubilizadoras, en tanto que los índices anormales favorecen la precipitación de cristales de colesterol en la bilis a través de una fase de cristal líquido intermedio.

Además de facilitar la excreción biliar de colesterol, los ácidos biliares son necesarios para la absorción normal de las grasas alimentarias en el intestino, por medio de un mecanismo de transporte micelar **(cap. 318)**. Los ácidos biliares son también un promotor fisiológico del flujo biliar hepático y un estímulo para el transporte de agua y de electrólitos en el intestino delgado y el colon.

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

En condiciones normales, el organismo conserva muy bien los ácidos biliares. Los ácidos biliares no conjugados y en menor grado también los conjugados, se absorben por *difusión pasiva* a lo largo de todo el intestino; sin embargo, en términos cuantitativos es mucho más importante para la recirculación de las sales biliares el *mecanismo de transporte activo* de ácidos biliares conjugados en el íleon distal **(cap. 318)**. Los ácidos biliares reabsorbidos penetran en la sangre portal y son captados pronto por los hepatocitos, que los vuelven a conjugar y a excretar a la bilis (circulación enterohepática).

La cantidad total de ácidos biliares en el organismo es de 2 a 4 g. Durante la digestión de una comida, esta dotación sufre al menos uno o más ciclos enterohepáticos, según el volumen y la composición de la comida. En condiciones normales, la reserva de ácidos biliares circula casi cinco a 10 veces al día. En el intestino se absorbe cerca del 95% de los ácidos biliares, de modo que la pérdida fecal de éstos oscila entre 0.2 y 0.4 g/día. En el estado estable esta pérdida fecal se compensa con una síntesis equivalente de ácidos biliares en el hígado, por lo que el contenido corporal total de ácidos biliares permanece estable. Los ácidos biliares en el intestino liberan factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19) hacia la circulación, el cual se transporta al hígado donde inhibe la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol mediante la inhibición de la enzima limitante de la velocidad de reacción del citocromo P4507A1 (CYP7A1) y también favorece la relajación de la vesícula biliar. Aunque la pérdida de sales biliares por las heces suele ser compensada por un aumento de la síntesis hepática, la capacidad máxima de síntesis es de alrededor de 5 g/día, y puede resultar insuficiente para sustituir las reservas de ácidos biliares si existe un trastorno pronunciado de la reabsorción intestinal de sales biliares.

La expresión de los transportadores ABC en la circulación enterohepática y de las enzimas que limitan la velocidad de la síntesis de ácidos biliares y colesterol son reguladas en forma coordinada por receptores nucleares, que constituyen factores de transcripción activados por ligandos. La bomba que exporta sales biliares hepáticas (BSEP, ABCB11) es estimulada por el receptor X farnesoide (FXR), sensor de ácidos biliares que también reprime la síntesis de ácidos biliares. La expresión del transportador de colesterol, ABCG5/G8, es estimulada por el receptor X hepático (LXR), que es un sensor de oxisterol.

FUNCIONES DE LA VESÍCULA BILIAR Y DE LOS ESFÍNTERES

Durante el ayuno, el esfínter de Oddi constituye una zona de resistencia de alta presión al paso de la bilis procedente del conducto colédoco al duodeno. Esta contracción tónica sirve para: 1) impedir el reflujo del contenido duodenal a los conductos biliar y pancreático y 2) permitir que la vesícula se llene de bilis. El principal factor que controla el vaciamiento de la vesícula es la hormona peptídica colecistocinina (CCK), que es liberada por la mucosa duodenal en respuesta a la ingestión de grasas y aminoácidos. Los efectos de la CCK son: 1) contracción potente de la vesícula; 2) disminución de la resistencia del esfínter de Oddi, y 3) estímulo del flujo de bilis al duodeno.

La bilis hepática es "concentrada" en la vesícula por un proceso de absorción de agua y electrólitos a través de la mucosa que consume energía. Casi toda la reserva de ácidos biliares puede estar acumulada en la vesícula tras una noche de ayuno, para ser liberada al duodeno con la primera comida del día. La capacidad normal de la vesícula es de casi 30 mL de bilis.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las anomalías de las vías biliares se observan con alguna frecuencia e incluyen las que afectan el número, tamaño y forma de la vesícula (agenesia vesicular, duplicaciones, vesícula rudimentaria o "gigante" y divertículos). El *gorro frigio* es una entidad clínicamente inocua en la cual un tabique (o un pliegue) parcial o completo separa el fondo del cuerpo de la vesícula. No son raras las anomalías de la posición o de la suspensión de la vesícula, como su situación a la izquierda o intrahepática, su emplazamiento posterior o la "vesícula flotante". Este último trastorno predispone a la torsión aguda, el vólvulo o la herniación de la vesícula.

CÁLCULOS BILIARES

Epidemiología y patogenia Este trastorno es muy frecuentes en la mayor parte de los países occidentales. La formación de cálculos biliares se incrementa después de los 50 años de edad. En Estados Unidos la tercera versión de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) ha revelado que la prevalencia general de cálculos biliares es de 7.9% en varones y de 16.6% en mujeres. La prevalencia fue elevada en latinoamericanos de origen mexicano (8.9% en varones, 26.7 % en mujeres), intermedia en caucásicos no latinoamericanos (8.6% en varones, 16.6% en mujeres) y baja en estadounidenses de raza negra (5.3% en varones, 13.9% en mujeres).

Los cálculos se forman por composición anormal de la bilis. Se dividen en dos tipos principales: cálculos de colesterol y cálculos de pigmento. Los cálculos de colesterol representan más del 90% de todos los cálculos biliares en países occidentales industrializados. Los cálculos biliares de colesterol por lo general contienen >50% de monohidrato de colesterol, además de una mezcla de sales biliares, de pigmentos biliares, proteínas y ácidos grasos. Los cálculos pigmentados constan en su mayor parte de bilirrubinato de calcio; contienen <20% de colesterol y se clasifican en tipos "negros" y "pardos", estos últimos se forman a consecuencia de infecciones biliares crónicas.

CÁLCULOS DE COLESTEROL Y BARRO BILIAR El colesterol es relativamente insoluble en agua y debe experimentar una dispersión acuosa en el seno de las micelas o de las vesículas, para lo cual necesita de la participación de un segundo lípido que lo solubilice. El colesterol y los fosfolípidos son secretados en la bilis en forma de vesículas de capa doble unilaminares, que se convierten en micelas mixtas formadas por ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol por la acción de los ácidos biliares. Si existe un exceso de colesterol en proporción con la cantidad de fosfolípidos y ácidos biliares, las vesículas inestables de colesterol permanecen, agregándose en grandes vesículas multilaminares a partir de las cuales precipitan los cristales de colesterol **(fig. 339-1)**.

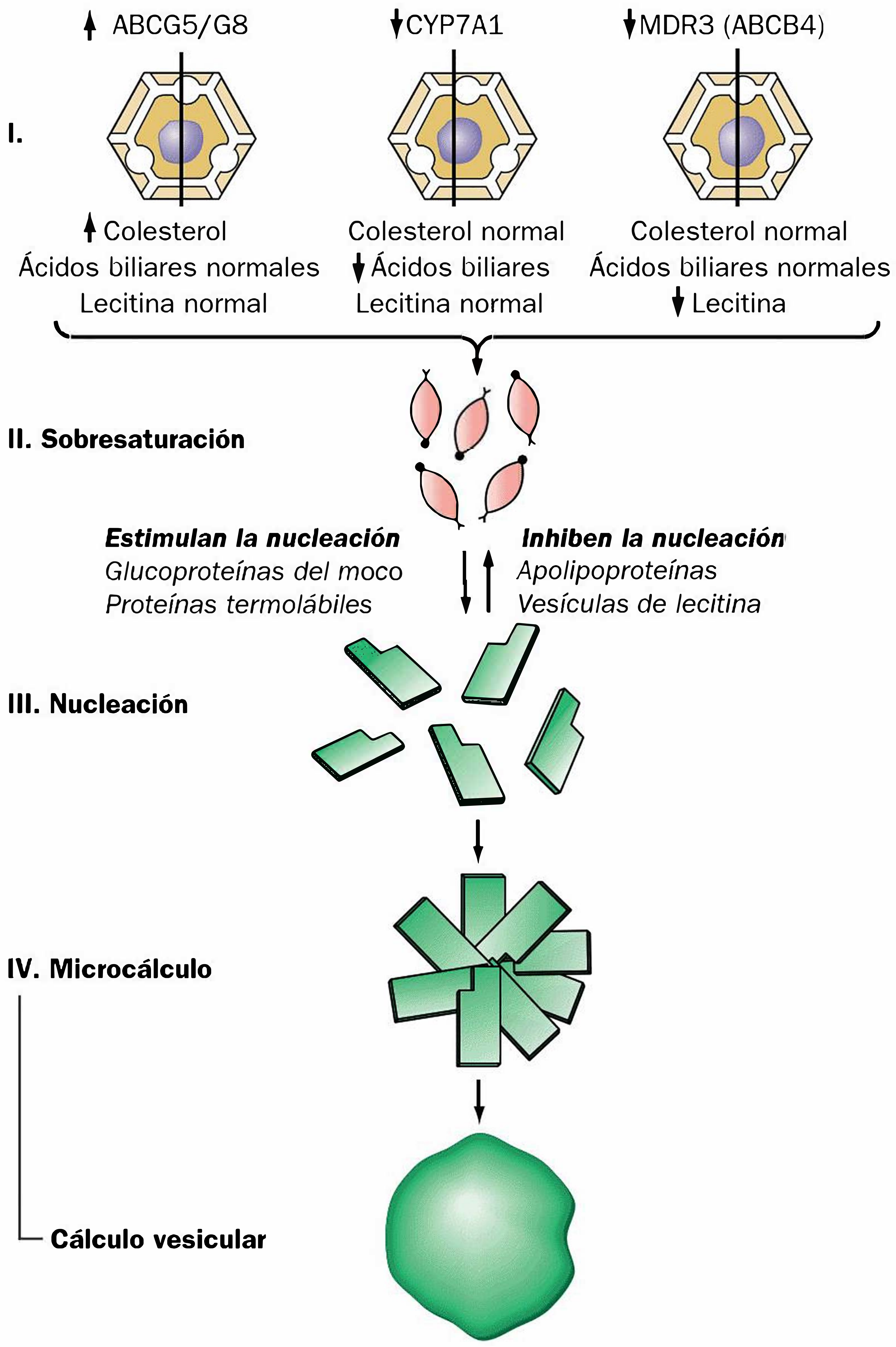


FIGURA 339-1 Esquema de la patogenia de la formación de cálculos vesiculares de colesterol. Las situaciones o factores que aumentan la proporción entre el colesterol por una parte y los ácidos biliares y los fosfolípidos (lecitina) por la otra, facilitan la formación de cálculos. La ABCB4, transportadora de casete que se une a ATP; ABCG5/8, transportador G5/G8 del casete que se une al ATP (ABC); CYP7A1, citocromo P-450 7A1; MDR3, proteína 3 de multirresistencia, también denominada bomba de exportación de fosfolípidos.

Hay varios mecanismos importantes en la producción de bilis litógena (formadora de cálculos). El más importante es el incremento de la secreción biliar de colesterol. Esto puede ocurrir en caso de obesidad, síndrome metabólico, dietas hipercalóricas y ricas en colesterol o uso de fármacos (p. ej., clofibrato) y puede ser consecuencia de: 1) aumento de la actividad de la dehidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), la enzima que reduce la velocidad de síntesis hepática de colesterol, y de un incremento de la captación hepática de colesterol desde la sangre. En los pacientes con cálculos biliares, el colesterol alimentario *incrementa* la secreción de colesterol biliar. Esto no ocurre en aquellos individuos sin colelitiasis que consumen dietas ricas en colesterol. Además de factores ambientales como dietas ricas en calorías y en colesterol, los factores genéticos desempeñan una función importante en las enfermedades de las vías biliares. Un estudio extenso sobre los cálculos biliares asintomáticos en gemelos suecos proporcionó datos sólidos indicativos de la intervención de factores genéticos en la patogenia de la litiasis biliar. Los factores genéticos representaron 25%, los factores ambientales compartidos 13%, y los factores ambientales individuales 62% de la variación fenotípica entre gemelos monocigotos. Se ha observado polimorfismo de un solo nucleótido del gen que codifica el transportador hepático de colesterol ABCG5/G8 en 21% de los individuos con cálculos biliares, pero sólo en 9% de la población general. Se cree que aumenta la función del transportador de colesterol y contribuye a la hipersecreción del mismo. Se encuentra una alta prevalencia de colelitiasis entre los familiares de primer grado de pacientes que la padecen, así como en ciertos grupos étnicos, como los indios americanos y chilenos y los hispanos chilenos. Se ha identificado un rasgo genético común en estas poblaciones por medio del análisis del DNA mitocondrial. En algunos pacientes se observa a veces menor conversión hepática del colesterol en ácidos biliares, lo cual aumenta la relación litógeno/ácidos biliares. Si bien la mayor parte de los cálculos de colesterol tiene un fundamento poligénico, hay causas monogénicas (mendelianas) raras. En fecha reciente se describió una mutación del gen *CYP7A1* que origina deficiencia de la colesterol 7 hidroxilasa, enzima que cataliza la fase inicial del catabolismo del colesterol y la síntesis de ácidos biliares. El estado homocigoto se acompaña de hipercolesterolemia y cálculos biliares. El fenotipo se expresa en el estado heterocigoto, por lo cual las mutaciones en el gen *CYP7A1* pueden contribuir a la susceptibilidad a la litiasis biliar por colesterol en la población. Las mutaciones en el gen *MDR3* (ABCB4) que codifica la bomba de exportación de fosfolípido en la membrana canalicular del hepatocito pueden originar secreción deficiente de fosfolípidos en la bilis, con lo cual ocurre sobresaturación del colesterol en ella y formación de cálculos de colesterol en la vesícula y en los conductos biliares. Por esta razón, el exceso de colesterol biliar respecto de los ácidos biliares y los fosfolípidos depende en su mayor parte de la hipersecreción del colesterol, pero también puede contribuir la hiposecreción de estos dos elementos (ácidos o fosfolípidos). Otro trastorno más del metabolismo de ácidos biliares que quizá contribuye a la sobresaturación de bilis con colesterol es la mayor conversión de ácido cólico en ácido desoxicólico, con sustitución de la reserva de ácido cólico por una reserva más amplia de ácido desoxicólico. Esto puede ser consecuencia de una mayor deshidroxilación del ácido cólico y una mayor absorción del ácido desoxicólico recién formado. La mayor secreción de desoxicolato se acompaña de hipersecreción de colesterol en la bilis.

Aunque la sobresaturación de colesterol en la bilis es un requisito importante para la formación de cálculos, no basta por sí sola para desencadenar la precipitación del colesterol *in vivo*. La mayoría de las personas con bilis sobresaturada no genera cálculos, porque el tiempo necesario para que los cristales de colesterol sufran nucleación y aumenten de tamaño es mayor que el tiempo que permanece la bilis en la vesícula.

Un importante mecanismo es la *nucleación* de los cristales de colesterol monohidratado, que está muy acelerada en la bilis litógena humana. La nucleación acelerada del colesterol monohidratado en la bilis puede deberse a un *exceso de factores pronucleadores* o a una deficiencia de *factores antinucleadores*. Algunas glucoproteínas mucínicas y no mucínicas parecen actuar como factores pronucleadores, mientras que las apolipoproteínas AI y AII y otras glucoproteínas actúan como factores antinucleadores. Las partículas de pigmento posiblemente participan como factores nucleadores. En un análisis genómico amplio de las concentraciones de bilirrubina sérica, la variante del gen del síndrome de Gilbert de uridina difosfato-glucuroniltransferasa 1 A1 (*UGT1A1*) se asoció con la presencia de enfermedad por cálculos biliares. Como la mayor parte de los cálculos biliares relacionados con la variante *UGT1A1* se relacionó con cálculos de colesterol, esos resultados apuntan a la participación de las partículas de pigmento en la patogenia de los cálculos biliares. Es probable que la nucleación y el crecimiento de los cristales de colesterol monohidratado tengan lugar en el interior de una capa de gel de mucina. La fusión de las vesículas produce cristales líquidos que, a su vez, se nuclean y generan cristales sólidos de colesterol monohidratado. El crecimiento mantenido de los cristales ocurre por nucleación directa de moléculas de colesterol procedentes de las vesículas biliares sobresaturadas, unilaminares o multilaminares.

Un tercer mecanismo importante en la formación de los cálculos de colesterol es la *hipomotilidad de la vesícula biliar*. Si la vesícula vaciara por completo toda la bilis sobresaturada o que contiene cristales, los cálculos no podrían crecer. Un alto porcentaje de pacientes con cálculos biliares presenta alteraciones en el vaciamiento vesicular. Los estudios ecográficos demuestran que estos individuos presentan un mayor volumen vesicular durante el ayuno y también después de una comida de prueba (volumen residual) y que el vaciamiento fraccional después de la estimulación vesicular es menor. La incidencia de cálculos biliares se incrementa en enfermedades relacionadas con vaciamiento infrecuente o alterado de la vesícula biliar como el ayuno, nutrición parenteral o embarazo y en pacientes que utilizan fármacos que inhiben la motilidad de la vesícula biliar.

El barro biliar es un material mucoso espeso que al microscopio presenta cristales de lecitina-colesterol, cristales de monohidrato de colesterol, bilirrubinato cálcico y hebras de mucina o un gel mucoso. Es característico que el barro biliar se disponga como una capa en forma de media luna en la zona más declive de la vesícula y se identifique por generar ecos característicos en la ecografía (véase más adelante en este capítulo). La presencia de barro biliar implica la existencia de dos alteraciones: 1) un trastorno del equilibrio normal entre la secreción vesicular de mucina y su eliminación y 2) nucleación de los solutos biliares. Hay varias observaciones que indican que el barro biliar es un precursor de la litiasis biliar. En un estudio en el cual se realizó un seguimiento prospectivo de 96 pacientes con barro biliar mediante ecografías seriadas, se observó que en 18% el barro

biliar desapareció y no reapareció por al menos 2 años; en 60% el barro biliar desapareció para reaparecer después; se formaron cálculos biliares en 14% (8% asintomáticos, 6% sintomáticos) y 6% experimentó dolor biliar intenso, con o sin pancreatitis aguda. Se realizó colecistectomía en 12 pacientes, en seis por dolor biliar secundario a la colelitiasis y en tres por la presencia de síntomas en sujetos que habían sufrido episodios anteriores de pancreatitis y que tenían barro biliar sin cálculos biliares; la pancreatitis no reapareció en ningún caso después de la colecistectomía. Hay que hacer hincapié en que el barro biliar puede aparecer en relación con trastornos que originen hipomotilidad de la vesícula, como intervenciones quirúrgicas, quemaduras, nutrición parenteral total, embarazo y empleo de anticonceptivos orales, todos los cuales se acompañan de un riesgo mayor de formación de cálculos biliares. Sin embargo, el barro biliar implica sobresaturación de la bilis con colesterol o bilirrubinato de calcio.

Hay otras dos situaciones que se asocian a la formación de cálculos de colesterol o de barro biliar. Son el embarazo y la pérdida rápida de peso a través de una dieta con bajo contenido calórico. Durante la gestación se producen dos cambios fundamentales que contribuyen a crear un "estado colelitógeno": 1) aumento notable de la saturación de colesterol en el tercer trimestre y 2) contracción lenta de la vesícula en respuesta a comidas ordinarias, con lo cual es menor su vaciamiento. La relación causal directa entre el embarazo y estas alteraciones queda refrendada por varios estudios que demuestran la desaparición de éstas después del parto. Durante el embarazo aparece barro biliar en 20 a 30% de las mujeres y cálculos biliares en 5 a 12%. Si bien el barro biliar es un dato frecuente durante la gestación, suele ser asintomático y por lo general desaparece de manera espontánea luego del parto. Los cálculos biliares son menos frecuentes y suelen causar cólicos biliares; también pueden desaparecer después del parto, al disolverse en forma espontánea cuando la bilis vuelve a estar insaturada de colesterol en el puerperio.

Cerca del 10 al 20% de las personas que experimenta una reducción rápida del peso corporal inducida por una dieta muy hipocalórica sufre litiasis biliar. En un estudio realizado con 600 pacientes que siguieron una dieta de 520 kcal/día durante 3 meses, la administración de ácido ursodesoxicólico (UDCA) en dosis de 600 mg/día resultó muy eficaz para evitar la formación de cálculos biliares; sólo 3% de los que recibieron UDCA presentó cálculos, a diferencia del 28% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes con obesidad tratados con banda gástrica, 500 mg/día de UDCA redujeron el riesgo de formación de cálculos biliares de 30 a 8% en un periodo de vigilancia de 6 meses.

En resumen, la colelitiasis de colesterol se produce como consecuencia de una serie de trastornos: 1) sobresaturación de la bilis por colesterol; 2) nucleación de colesterol monohidratado con retención posterior de cristales y crecimiento del cálculo, y 3) alteración de la función motora de la vesícula con retraso en su vaciamiento y estasis biliar. En el **cuadro 339-1** se señalan otros factores importantes que predisponen a la formación de cálculos de colesterol.

CUADRO 339-1 Factores que predisponen la formación de cálculos de colesterol y de pigmento

Cálculos de colesterol

1. Factores demográficos/genéticos. Prevalencia más alta en indios estadounidenses, indios chilenos e hispanoamericanos chilenos, originarios de Europa del norte, Norteamérica y Asia; es más baja su frecuencia en Japón; predisposición familiar, aspectos hereditarios.
2. Obesidad, síndrome metabólico: reserva y secreción de ácidos biliares normales, pero incremento de la secreción biliar de colesterol.
3. Pérdida de peso: movilización del colesterol de los tejidos que lleva a un aumento en la secreción de colesterol mientras disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares.
4. Hormonas sexuales femeninas.
   a. Los estrógenos estimulan a los receptores de lipoproteína en el hígado, aumentan la captación del colesterol alimentario e incrementan la secreción biliar de colesterol.
   b. Los estrógenos naturales, otros estrógenos y los anticonceptivos orales llevan a una disminución en la secreción de sales biliares y una menor conversión de colesterol en ésteres de colesterilo.
5. Embarazo: alteración del vaciamiento de la vesícula biliar causado por la progesterona en combinación con influencia de estrógenos, los cuales incrementan la secreción de colesterol biliar.
6. Edad creciente: aumento de la secreción biliar de colesterol, disminución del tamaño de la reserva de ácidos biliares, menor secreción de sales biliares.
7. Hipomotilidad de la vesícula biliar que causa estasis y formación de barro biliar.
   a. Nutrición parenteral prolongada.
   b. Ayuno.
   c. Embarazo.
   d. Fármacos como octreótido.
8. Tratamiento con clofibrato: mayor secreción biliar de colesterol.
9. Disminución en la secreción de ácidos biliares.
   a. Cirrosis biliar primaria.
   b. Defecto genético del gen *CYP7A1*.
10. Disminución de la secreción de fosfolípido: defecto genético del gen *MDR3*.
11. Diversos.
   a. Dieta rica en calorías y grasas.
   b. Lesiones de la médula espinal.

Cálculos de pigmento

1. Factores demográficos/genéticos: Asia, condiciones rurales.
2. Hemólisis crónica.
3. Cirrosis alcohólica.
4. Anemia perniciosa.
5. Fibrosis quística.
6. Infección crónica de las vías biliares, infecciones parasitarias.
7. Edad cada vez mayor.
8. Enfermedades ileales, resección ileal o derivación intestinal.

CÁLCULOS DE PIGMENTO Los cálculos de pigmento negro están compuestos de bilirrubinato cálcico puro o complejos similares a polímeros con calcio y glucoproteínas de mucina. Son más frecuentes en individuos que tienen estados hemolíticos crónicos (con aumento de la bilirrubina conjugada en la bilis), cirrosis hepática, síndrome de Gilbert y fibrosis quística. Los cálculos vesiculares en individuos con enfermedades o extirpación del íleon o derivaciones de este segmento por lo común son también de pigmento negro. La recirculación enterohepática de bilirrubina contribuye a su patogenia. Los cálculos pardos están compuestos de sales de calcio con bilirrubina no conjugada y diversas cantidades de colesterol y proteínas. Son producto de la presencia de mayores cantidades de bilirrubina no conjugada insoluble en la bilis, que se precipita para formar cálculos. La desconjugación del monoglucurónido o el diglucurónido de bilirrubina, ambos compuestos solubles, puede estar regulada por la glucuronidasa β endógena, pero también suele deberse a hidrólisis alcalina espontánea. En ocasiones, la enzima también se genera cuando la bilis está infectada en forma crónica por bacterias y estos cálculos son pardos. La formación de cálculos biliares pigmentarios es muy notoria en personas de origen asiático y con frecuencia se asocia a infecciones del árbol biliar (cuadro 339-1).

Diagnóstico

Los métodos disponibles para el diagnóstico de colelitiasis y de otras enfermedades de la vesícula biliar se detallan en el **cuadro 339-2**. La ecografía de la vesícula es un método muy exacto para el diagnóstico de colelitiasis y ha sustituido a la colecistografía oral **(fig. 339-2*A*)**. Es posible identificar con seguridad cálculos biliares de hasta 1.5 mm de diámetro, siempre que se apliquen criterios firmes (p. ej., "sombreado" acústico de las opacidades presentes en el interior de la vesícula que se modifica por efecto de la gravedad cuando el paciente se mueve). En los centros médicos de referencia, las tasas de falsos positivos y de falsos negativos de la ecografía en aquellos pacientes con cálculos biliares oscilan entre 2 y 4%. El barro biliar es un material de baja actividad ecógena que tiene como característica la formación de una capa en la zona más declive de la vesícula. Esta capa se mueve con los cambios posturales pero no genera sombra acústica; estas dos características diferencian el barro biliar de los cálculos. La ecografía también puede servir para valorar el vaciamiento de la vesícula.

La radiografía simple de abdomen permite detectar cálculos biliares si contienen el suficiente calcio para ser radioopacos (10 a 15% de los cálculos de colesterol y mixtos y alrededor del 50% de los cálculos pigmentarios). La radiografía simple también puede ayudar al diagnóstico de colecistitis enfisematosa, vesícula de porcelana, "leche cálcica" e íleo biliar.

Históricamente, la colecistografía oral fue un método útil para diagnosticar cálculos vesiculares, aunque ha sido sustituida en gran medida por la ecografía y se considera obsoleta. Se puede usar para valorar el libre tránsito en el conducto cístico y el vaciamiento vesicular. Además, por medio de esta técnica se puede definir el tamaño así como el número de los cálculos y al mismo tiempo saber si están calcificados.

CUADRO 339-2 Valoración de la vesícula biliar

VENTAJAS DIAGNÓSTICAS	LIMITACIONES DIAGNÓSTICAS	COMENTARIOS
Ecografía de la vesícula biliar		
Rápida Identificación exacta de los cálculos biliares (>95%) Visión simultánea de la vesícula, hígado, conductos biliares y páncreas La gammagrafía "en tiempo real" permite valorar el volumen de la GB y su contractilidad No es limitada por la ictericia ni por el embarazo Permite detectar cálculos muy pequeños	Gas intestinal Obesidad mórbida Ascitis	Procedimiento de elección para la detección de cálculos
Radiografía abdominal simple		
Costo bajo Fácilmente disponible	Diagnósticos positivos relativamente escasos Contraindicada en embarazo	Datos patognomónicos en: cálculos biliares calcificados Bilis caliza, GB en porcelana Colecistitis enfisematosa Íleo biliar
Radiografía abdominal simple (HIDA, DIDA, etc.)		
Identificación exacta de la obstrucción del conducto cístico Valoración simultánea de las vías biliares	Contraindicada en embarazo Bilirrubina sérica >103-205 μmol/L (6-12 mg/100 mL) Colecistografía de baja resolución	Indicada para la confirmación de una sospecha de colecistitis aguda; menos sensible y menos específica en la colecistitis crónica; útil para el diagnóstico de colecistopatía alitiásica, sobre todo si se administra con CCK para valorar el vaciamiento de la vesícula biliar

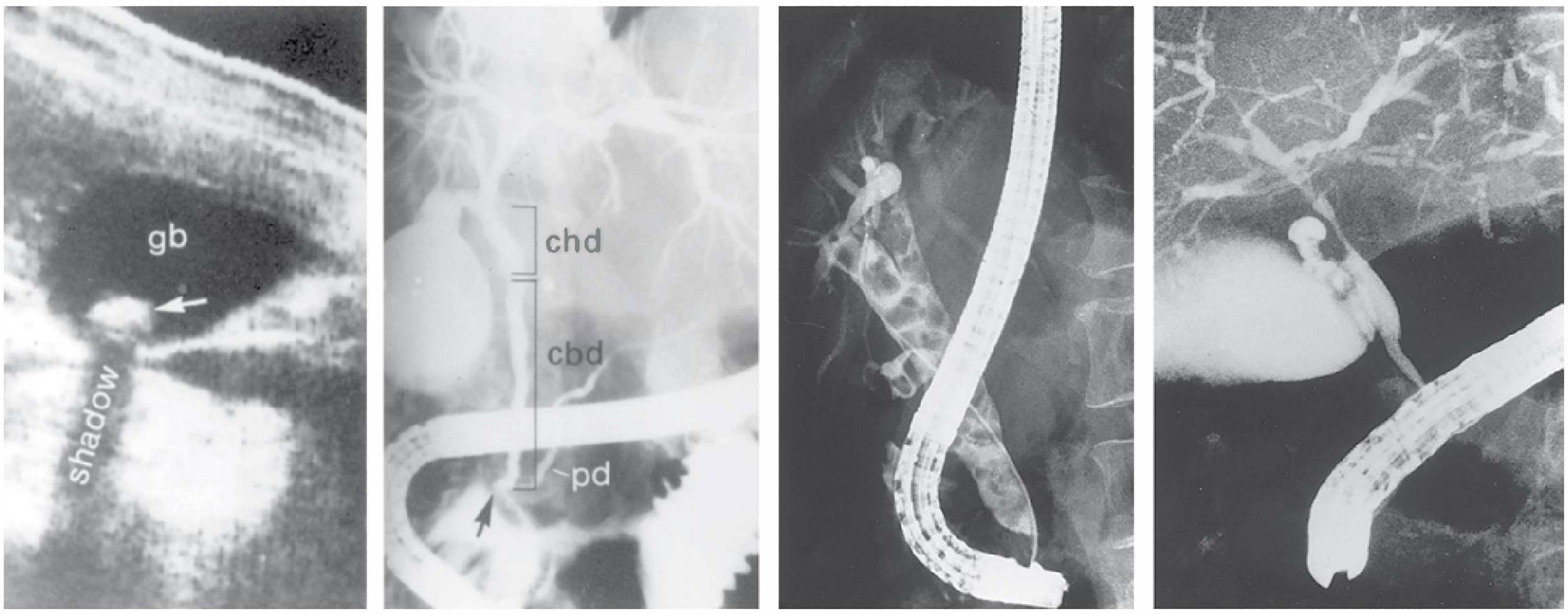
CCK, Colecistocinina; GB, vesícula biliar.

Los radiofármacos del tipo de los ácidos iminodiacéticos *N*-conjugados (HIDA, DIDA, DISIDA, etc.) marcados con ^{99m}TC son extraídos en forma rápida de la sangre y excretados a través del árbol biliar en grandes concentraciones, incluso en presencia de incrementos leves o moderados de bilirrubina sérica. La imposibilidad de rellenar la vesícula aunque se consiga visualizar las vías biliares, puede indicar obstrucción del conducto cístico, colecistitis aguda o crónica o ausencia quirúrgica de la vesícula. Estas pruebas de imagen encuentran su mejor aplicación en el diagnóstico de la colecistitis aguda.

Síntomas de colelitiasis Los cálculos biliares suelen producir síntomas si originan inflamación u obstrucción después de emigrar hasta el conducto cístico o alcanzar el conducto colédoco. El signo más específico de la litiasis vesicular es el cólico biliar, que a menudo es un dolor constante y prolongado (véase más adelante). La obstrucción del conducto cístico o colédoco por un cálculo produce un aumento de la presión intraluminal y distensión de la víscera, que no puede aliviarse por contracciones biliares reiteradas. El dolor visceral resultante suele ser intenso y sostenido o se manifiesta como una sensación de presión en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho, que con frecuencia se irradia hacia la región interescapular, la escápula derecha o el hombro.

El cólico vesicular o biliar surge en forma muy repentina y su gran intensidad persiste a veces de 30 min a 5 h, para ceder poco a poco o con rapidez. Es constante y no intermitente, como sugeriría el término cólico, que en realidad habría que considerar como un nombre equívoco aunque de uso muy amplio. El episodio de dolor vesicular que persiste más de 5 h debe despertar la sospecha de colecistitis aguda (véase más adelante). Los episodios de dolor vesicular suelen acompañarse de náusea y vómito. El incremento de la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina o de ambas sugiere la presencia de un cálculo en el colédoco. La fiebre o los escalofríos con dolor vesicular suelen señalar una complicación como colecistitis, pancreatitis o colangitis. Es importante no confundir con este dolor, la presencia de plétora epigástrica vaga, dispepsia, eructos o flatulencia, en particular después de consumir una comida grasosa. Estos síntomas pueden ser referidos por personas con colelitiasis o sin ella, pero no son específicos de los cálculos biliares. El cólico vesicular puede ser desencadenado por el consumo de una comida grasosa, por comer en abundancia después de un ayuno prolongado o por una comida normal; suele ser nocturno y ocurre a las pocas horas de acostarse.

Evolución El descubrimiento de colelitiasis en un paciente asintomático o cuyos síntomas no son atribuibles a la propia colelitiasis es un problema clínico habitual. Alrededor de 60 a 80% de las personas con cálculos biliares asintomáticos permanece sin síntomas en periodos de vigilancia de hasta 25 años. La probabilidad de desarrollar síntomas en los 5 años siguientes al diagnóstico es de 2 a 4% por año y disminuye en los años sucesivos en 1 a 2%. La incidencia anual de la complicación es de casi 0.1 a 0.3%. Se comprobó que los pacientes que permanecían asintomáticos al cabo de 15 años raras veces presentaban síntomas en el seguimiento posterior y la mayoría de los enfermos que experimentó complicaciones de su colelitiasis presentó síntomas *previos* de alarma. En diabéticos con cálculos asintomáticos se ha llegado a conclusiones similares. El análisis de decisiones ha sugerido que: 1) el riesgo acumulado de muerte por colelitiasis



A *B* *C* *D*

FIGURA 339-2 Ejemplos de estudios ecográficos y radiográficos de las vías biliares. ***A.*** Ecografía donde se observa distensión de la vesícula que contiene un gran cálculo solitario (*flecha*) que genera una sombra acústica. ***B.*** ERCP en que se identifican rasgos normales de la anatomía de vías biliares. Además del endoscopio y de la gran vesícula vertical llena de material de contraste, se observan el conducto hepático (CHD), el colédoco (CBD) y el conducto de Wirsung o pancreático (PD); la *flecha* señala la ampolla de Vater. ***C.*** ERC donde se detecta coledocolitiasis. Las vías biliares están dilatadas e incluyen múltiples cálculos radiotransparentes. ***D.*** ERCP que indica colangitis esclerosante. El colédoco presenta zonas con estenosis y angostamientos.

en la que se mantiene una actitud expectante es bajo y 2) no se recomienda la colecistectomía profiláctica.

Las complicaciones que exigen colecistectomía son mucho más frecuentes en personas con cálculos biliares que han presentado síntomas de cólico biliar. Los pacientes en quienes se detectaron los cálculos en la juventud son más propensos a sufrir síntomas de colelitiasis que aquellos en que el diagnóstico inicial se realizó después de los 60 años. Los sujetos con diabetes mellitus y colecistitis tal vez sean más vulnerables a las complicaciones infecciosas, pero la magnitud del riesgo de complicaciones biliares sépticas en los pacientes diabéticos no está por completo definida.

TRATAMIENTO

Cálculos biliares

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El riesgo de que aparezcan síntomas o complicaciones que precisen tratamiento quirúrgico es bastante bajo (ver antes) en la mayoría de los pacientes con cálculos biliares asintomáticos. Por tanto, la recomendación de someterse a una colecistectomía en caso de colelitiasis quizá debe basarse en el análisis de tres factores: 1) presencia de síntomas con la frecuencia e intensidad suficientes para interferir en las actividades normales del paciente; 2) la existencia de una complicación previa de colelitiasis, como colecistitis aguda, pancreatitis, fístula biliar, etc., o 3) la existencia de una o más enfermedades que expongan al paciente a un riesgo alto de complicaciones de la colelitiasis (p. ej., vesícula calcificada o de porcelana, o un episodio previo de colecistitis aguda con independencia de la situación sintomática en el momento en que se realiza la valoración). Los pacientes con cálculos muy grandes (>3 cm de diámetro) o los que albergan cálculos en una vesícula con una anomalía congénita, deben considerarse también elegibles para una colecistectomía profiláctica. Aunque la edad temprana es un factor preocupante en sujetos con colelitiasis asintomática, en la actualidad pocos expertos recomendarían la colecistectomía sistemática en todos los pacientes jóvenes con cálculos biliares asintomáticos. La colecistectomía laparoscópica es un método con penetración mínima para extirpar la vesícula y sus cálculos. Debido a que reduce mucho la estancia hospitalaria y a su bajo costo, éste es el método de elección en la mayoría de los enfermos referidos para colecistectomía programada.

A partir de varios estudios que involucran más de 4 000 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, surgen los siguientes cuatro puntos clave: 1) ocurren complicaciones en casi 4% de los pacientes, 2) hay conversión a laparotomía abierta en 5% de los casos, 3) la tasa de defunción es notablemente baja (<0.1%) y 4) la tasa de lesiones es baja (0.2 a 0.6%) y es comparable con la que se encuentra en la colecistectomía abierta. Estos datos indican por qué la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el método de elección para tratar la colelitiasis sintomática.

TRATAMIENTO MÉDICO: DISOLUCIÓN DE LOS CÁLCULOS BILIARES

En pacientes muy bien seleccionados con vesícula funcional y con cálculos radiotransparentes con diámetro <10 mm puede lograrse una disolución completa en alrededor del 50% de los casos al cabo de 6 meses a 2 años. Para obtener un buen resultado en un tiempo razonable, este tratamiento debe restringirse para los cálculos radiotransparentes menores de 5 mm de diámetro. La dosis de UDCA debe ser de 10 a 15 mg/kg/día. Los cálculos que miden más de 10 mm rara vez se disuelven. Los cálculos de pigmento no responden al tratamiento con UDCA. Quizá no más de 10% de los pacientes con colelitiasis *sintomática* sea elegible para este tratamiento. En ellos, además, se agrega el frustrante problema de la recidiva de los cálculos (30 a 50% en un seguimiento de 3 a 5 años) y el inconveniente de tener que tomar un fármaco costoso hasta por 2 años. Las ventajas y el éxito de la colecistectomía laparoscópica han reducido en gran medida la disolución de los cálculos en aquellos pacientes que no desean la cirugía o no son elegibles para someterse a una colecistectomía programada. Sin embargo, los enfermos con cálculos biliares de colesterol que presentan coledocolitiasis recidivante después de una colecistectomía deben recibir tratamiento prolongado con ácido ursodesoxicólico.

COLECISTITIS AGUDA Y CRÓNICA

Colecistitis aguda La inflamación aguda de la pared vesicular suele presentarse tras la obstrucción del conducto cístico por un cálculo. La respuesta inflamatoria puede desencadenarse por tres factores: 1) *inflamación mecánica* producida por el aumento de la presión intraluminal y la distensión, con la subsiguiente isquemia de la mucosa y de la pared vesicular; 2) *inflamación química* originada por la liberación de lisolecitina (debida a la acción de la fosfolipasa sobre la lecitina de la bilis) y por otros factores hísticos locales, y 3) *inflamación bacteriana*, que puede intervenir en 50 a 85% de los pacientes con colecistitis aguda. Los microorganismos identificados con mayor frecuencia en los cultivos de la bilis de estos pacientes son *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, *Streptococcus* y *Clostridium.*

A menudo, la colecistitis aguda comienza como un cólico biliar que empeora de manera progresiva. Cerca del 60 al 70% de los pacientes refiere haber padecido ataques que se resolvieron de manera espontánea. Conforme avanza el episodio, el dolor de la colecistitis aguda se hace más generalizado y afecta todo el cuadrante superior derecho del abdomen. Como en el cólico biliar, el dolor de la colecistitis puede irradiarse a la zona interescapular, a la escápula derecha o al hombro. A veces se hacen aparentes los signos de inflamación peritoneal, como el incremento del dolor con la percusión o al respirar hondo. El paciente está anoréxico y con frecuencia tiene náusea. El vómito es relativamente frecuente y puede causar síntomas y signos de reducción de volumen vascular y extravascular. La ictericia es poco común al comienzo de la colecistitis aguda, aunque es posible que se presente cuando el edema inflamatorio afecta las vías biliares y los ganglios linfáticos circundantes.

Es característica la fiebre de grado bajo, pero no comunes los escalofríos. La palpación del cuadrante superior derecho es dolorosa casi siempre. En 25 a 50% de los pacientes se palpa una vesícula biliar distendida y dolorosa. La inspiración profunda o la tos mientras se está realizando la palpación subcostal en el cuadrante superior derecho suele aumentar el dolor y detener los movimientos respiratorios (signo de Murphy). Es frecuente que exista signo de rebote localizado en el cuadrante superior derecho, lo mismo que distensión abdominal y disminución de los ruidos intestinales, como consecuencia de íleo paralítico, pero no suele haber signos peritoneales generalizados ni rigidez abdominal, salvo que haya ocurrido perforación.

El diagnóstico de colecistitis aguda suele basarse en una anamnesis característica y en la exploración física. La tríada de dolor en cuadrante superior derecho de comienzo brusco, fiebre y leucocitosis es muy sugerente. Lo habitual es detectar una leucocitosis de 10 000 a 15 000 células/μL con desviación a la izquierda de la fórmula leucocítica. La bilirrubina sérica se incrementa un poco [<85.5 μmol/L (5 mg/100 mL)] en menos de la mitad de los pacientes, mientras que alrededor del 25% muestra ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas (en general, menos de cinco veces el máximo normal). La ecografía muestra cálculos en 90 a 95% de los casos y ayuda a detectar signos de inflamación de la vesícula biliar, algunos de los cuales son engrosamiento de la pared, líquido pericolecístico y dilatación de las vías biliares. La gammagrafía biliar (p. ej., con HIDA) puede confirmar el diagnóstico si se visualiza la vía biliar sin que aparezca la vesícula.

Alrededor del 75% de los pacientes que se someten a tratamiento médico experimenta remisión de los síntomas agudos al cabo de 2 a 7 días tras la hospitalización. Sin embargo, en el 25% restante aparece alguna complicación de la colecistitis a pesar del tratamiento conservador (véase más adelante). En estas circunstancias hay que proceder en forma rápida a la intervención quirúrgica. Del 75% de los pacientes con colecistitis aguda que experimentó remisión de los síntomas, alrededor del 25% sufre una remisión de la colecistitis antes de 1 año y 60% sufrirá al menos un nuevo ataque de colecistitis en los 6 años siguientes. En vista de la evolución de la enfermedad, la colecistitis aguda exige tratamiento quirúrgico precoz siempre que sea posible. El síndrome de Mirizzi es una complicación rara en la que un cálculo vesicular se impacta en el conducto cístico o el cuello de la vesícula, con lo cual comprime el colédoco, lo obstruye y origina ictericia. En la imagen ecográfica se identifican cálculos que están por fuera del conducto hepático. Por medio de ERCP **(fig. 339-2*B*)** o PTC o MRCP por lo común se podrá demostrar la compresión extrínseca y característica del colédoco. La intervención quirúrgica consiste en extraer el conducto cístico, la vesícula afectada y el cálculo impactado. El diagnóstico preoperatorio del síndrome es importante para no lesionar el colédoco.

COLECISTITIS ALITIÁSICA En 5 a 10% de pacientes con colecistitis aguda no se detecta en la intervención quirúrgica obstrucción alguna del conducto cístico por un cálculo. En más de la mitad de estos casos no se encuentra alguna explicación para esta inflamación alitiásica. Existe un riesgo muy alto de sufrir una colecistitis alitiásica asociada a traumatismos o quemaduras graves, en el puerperio de un parto prolongado o en el posoperatorio de cirugías grandes, ortopédicas o de otro tipo, que no involucren al árbol biliar. Puede complicar periodos de hiperalimentación parenteral prolon-

gados. En algunos de estos enfermos la causa es barro biliar en el conducto cístico. Otros factores desencadenantes son vasculitis, adenocarcinoma obstructivo de la vesícula, diabetes mellitus, torsión de la vesícula, infecciones bacterianas "inusuales" de la vesícula (p. ej., por *Leptospira, Streptococcus, Salmonella* o *Vibrio cholerae*) e infestaciones parasitarias vesiculares. También se puede observar colecistitis alitiásica en otros procesos de enfermedad generalizados (sarcoidosis, enfermedades cardiovasculares, tuberculosis, sífilis, actinomicosis, etc.).

Aunque las manifestaciones clínicas de la colecistitis alitiásica son indiferenciables de las de la colecistitis con cálculos, el cuadro de una enfermedad grave subyacente complicada con inflamación aguda de la vesícula es característico de la enfermedad alitiásica. La ecografía, la CT y los estudios con radionúclidos que ponen de manifiesto una vesícula agrandada, tensa y estática, sin ningún cálculo y con vaciamiento deficiente por periodos largos, pueden ayudar a establecer el diagnóstico en algunos casos. La frecuencia de complicaciones en la colecistitis alitiásica es mayor que en la litiásica. El éxito del tratamiento de la colecistitis alitiásica aguda depende sobre todo del diagnóstico y la intervención quirúrgica oportunos, y se debe prestar especial atención a los cuidados posoperatorios.

COLECISTOPATÍA ALITIÁSICA La dismotilidad de la vesícula biliar puede originar dolor recurrente en individuos sin cálculos vesiculares. Se puede utilizar el octapéptido de CCK en goteo intravenoso para medir la fracción de expulsión vesicular durante la gammagrafía vesicular. Los datos quirúrgicos han incluido anomalías como colecistitis crónica, hipertrofia de músculo vesicular, estenosis notable del conducto cístico o estas dos últimas anomalías juntas. Algunos de los pacientes pudieran tener también el antecedente de vesiculopatía. Pueden emplearse los siguientes criterios para identificar a los pacientes con colecistopatía alitiásica: 1) episodios recurrentes de dolor en el cuadrante superior derecho con las características del dolor de origen biliar; 2) gammagrafía vesicular con CCK anormal, con una fracción de eyección vesicular inferior a 40%, y 3) la infusión de CCK provoca la reaparición del dolor en el paciente. Un dato más sería la identificación de una vesícula agrandada en la ecografía. Por último, hay que señalar que la disfunción del esfínter de Oddi puede producir también dolor recurrente en el cuadrante superior derecho y alteraciones en la gammagrafía vesicular con colecistocinina.

COLECISTITIS ENFISEMATOSA Se considera que la denominada colecistitis enfisematosa comienza como una colecistitis aguda (litiásica o alitiásica), seguida de isquemia o gangrena de la pared vesicular y de infección por microorganismos productores de gas. Las bacterias cultivadas con mayor frecuencia en estas circunstancias son anaerobias, como *Clostridium welchii* o *Clostridium perfringens* y aerobias, como *E. coli*. Esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en varones ancianos y en pacientes con diabetes mellitus. Las manifestaciones clínicas son prácticamente indistinguibles de las de la colecistitis no gaseosa. El diagnóstico suele hacerse por medio de radiografía simple de abdomen, que muestra gas en el interior de la luz vesicular el cual diseca la pared vesicular y forma un anillo gaseoso o bien se extiende hacia los tejidos perivesiculares. La morbimortalidad de la colecistitis enfisematosa es considerable. Es obligado el tratamiento quirúrgico inmediato, junto con la antibioticoterapia adecuada.

Colecistitis crónica La inflamación crónica de la pared vesicular se asocia casi siempre a la presencia de cálculos en la vesícula y se considera una consecuencia de episodios repetidos de colecistitis aguda o subaguda o de la irritación mecánica persistente de la pared vesicular. Se detectan bacterias en la bilis en más del 25% de pacientes con colecistitis crónica. Es probable que la presencia de bilis infectada en un sujeto con colecistitis crónica a quien se practica colecistectomía programada no agrave el riesgo operatorio. La colecistitis crónica puede ser asintomática durante años, evolucionar hasta una vesiculopatía sintomática o colecistitis aguda o bien acompañarse de complicaciones en el inicio (véase más adelante en este capítulo).

Complicaciones de la colecistitis • **EMPIEMA E HIDROPESÍA** El empiema de la vesícula suele ser consecuencia del avance de la colecistitis aguda con obstrucción persistente del conducto cístico hacia la sobreinfección de la bilis estancada por una bacteria piógena. El cuadro clínico es similar al de la colangitis, con fiebre alta, dolor intenso en el cuadrante superior derecho, leucocitosis marcada y, a menudo, postración. El empiema de la vesícula implica un riesgo alto de septicemia por gramnegativos o perforación vesicular. Debe efectuarse una intervención quirúrgica urgente con la adecuada protección antibiótica en cuanto se sospeche el diagnóstico.

La hidropesía o mucocele vesicular puede deberse también a la obstrucción prolongada del conducto cístico, en general por un cálculo único de gran tamaño. En este caso, la luz de la vesícula obstruida se distiende de manera gradual, ya sea por la acumulación de moco (mucocele) o de un trasudado líquido (hidropesía) producido por las células del epitelio de la mucosa. La exploración física muestra una masa visible, que se palpa con facilidad e indolora, que con frecuencia rebasa el cuadrante superior derecho y llega hasta la fosa iliaca derecha. El paciente con hidropesía vesicular suele estar asintomático, aunque también puede presentar dolor crónico en el cuadrante superior derecho. Está indicada la colecistectomía puesto que el trastorno puede complicarse con empiema, perforación o gangrena.

GANGRENA Y PERFORACIÓN La gangrena de la vesícula se debe a isquemia de su pared y a necrosis hística completa o en focos. Suele ser consecuencia de distensión acentuada de la vesícula, vasculitis, diabetes mellitus, empiema o torsión que origina oclusión arterial. A menudo la gangrena facilita la perforación de la vesícula, pero esta alteración puede aparecer sobre una colecistitis crónica sin existir signos premonitorios de alarma. Casi siempre las *perforaciones localizadas* son limitadas por el epiplón o por adherencias generadas por episodios recurrentes de inflamación de la vesícula. La sobreinfección bacteriana del contenido extravasado de la vesícula induce la formación de abscesos. El mejor tratamiento en la mayoría de los pacientes es la colecistectomía, pero algunos sujetos graves pueden controlarse con colecistostomía y drenaje del absceso. La *perforación libre* es menos frecuente, pero tiene una tasa de mortalidad cercana al 30%. Estos pacientes pueden experimentar un alivio brusco pero transitorio del dolor en el cuadrante superior derecho cuando se descomprime la vesícula distendida, seguido de signos de peritonitis generalizada.

FORMACIÓN DE FÍSTULAS E ÍLEO BILIAR La inflamación con formación de adherencias puede originar la *fistulización* de un órgano adyacente que se haya adherido a la vesícula. Las fístulas del duodeno son las más frecuentes, seguidas por las que afectan al ángulo hepático del colon, el estómago o el yeyuno, la pared abdominal y la pelvis renal. Se han detectado fístulas bilioentéricas clínicamente "silenciosas" que complican la colecistitis crónica hasta en 5% de los enfermos sometidos a colecistectomía. Las fístulas colecistoentéricas asintomáticas pueden diagnosticarse en ocasiones al detectar gas en el árbol biliar en radiografías simples de abdomen. Los estudios con contraste de bario o la endoscopia del tubo digestivo superior o del colon pueden poner de manifiesto la fístula. El tratamiento en los pacientes sintomáticos suele ser la colecistectomía, con exploración del conducto colédoco y cierre del trayecto fistuloso.

El *íleo biliar* es una obstrucción intestinal mecánica debida al paso de un gran cálculo biliar a la luz intestinal. El cálculo suele penetrar en el duodeno a través de una fístula colecistoentérica establecida a ese nivel. El lugar donde se produce la obstrucción por el cálculo impactado suele ser la válvula ileocecal, siempre que el calibre del intestino delgado sea normal. La mayoría de los pacientes no refiere antecedentes de síntomas biliares ni manifiesta alteraciones sugerentes de colecistitis o fistulización. Se considera que los cálculos grandes (>2.5 cm de diámetro) predisponen a la formación de fístulas debido a la erosión gradual del fondo vesicular. En algunas ocasiones el diagnóstico se confirma por medio de radiografía simple de abdomen (p. ej., en caso de obstrucción de intestino delgado con gas en el árbol biliar [pneumobilia] y un cálculo biliar calcificado ectópico) o estudio gastrointestinal con bario (fístula colecistoduodenal con obstrucción del intestino delgado a la altura de la válvula ileocecal). La laparotomía con extracción del cálculo (o propulsión de éste hacia el colon) es el procedimiento preferido para aliviar la obstrucción. Debe realizarse también la evacuación de los cálculos de gran tamaño que contenga la vesícula. En general, no se debe actuar sobre la vesícula y su conexión con el intestino.

LECHE CÁLCICA Y VESÍCULA DE PORCELANA Pueden segregarse sales de calcio a la luz vesicular en concentración suficiente para que el calcio precipite y se produzca una opacificación difusa e imprecisa de la bilis, o bien un efecto de velo en la radiografía simple de abdomen. Esta alteración, conocida como leche cálcica o bilis calcárea, suele carecer de importancia clínica, pero de detectarse se recomienda realizar una colecistectomía porque la leche cálcica suele depositarse en vesículas hidrópicas. En la alteración denominada *vesícula de porcelana* se puede detectar en la radiografía simple de abdomen el depósito de sales de calcio en el seno de la pared de una vesícula afectada por una inflamación crónica. Se recomienda la colecistectomía en todos los pacientes con vesícula de porcelana porque en un porcentaje alto de casos este dato parece tener relación con el desarrollo posterior de carcinoma de la vesícula biliar.

TRATAMIENTO
Colecistitis aguda

TRATAMIENTO MÉDICO

Aunque la base del tratamiento de la colecistitis aguda y de sus complicaciones sigue siendo la cirugía, puede ser necesario un periodo de estabilización en el hospital antes de llevar a cabo la colecistectomía. Hay que eliminar la ingestión oral y pueden estar indicadas la aspiración nasogástrica, la sustitución de la pérdida de volumen extracelular y la corrección de las alteraciones electrolíticas. La analgesia suele tratarse con meperidina o con NSAID, como el cetorolaco o con opioides, como la morfina e hidromorfona, que suelen emplearse para la analgesia. En general, están indicados los antibióticos IV a los pacientes con colecistitis aguda grave, incluso aunque en las fases iniciales del proceso inflamatorio no se haya producido aún la sobreinfección bacteriana de la bilis. La antibioticoterapia se guía por la identidad de los microorganismos más comunes que quizá intervengan, que son *E. coli*, especies de *Klebsiella* y especies de *Streptococcus*. Los antibióticos eficaces incluyen piperacilina con tazobactam, ceftriaxona más metronidazol y levofloxacina más metronidazol. Conviene agregar un fármaco como el metronidazol, que es activo contra anaerobios, si se sospecha colecistitis gangrenosa o enfisematosa. El imipenem/meropenem es un antibiótico parenteral potente que provee una protección de amplio espectro contra bacterias que ocasionan colangitis ascendente. Sin embargo, debe reservarse para las infecciones letales más graves cuando han fracasado otros esquemas **(cap. 156)**. Las complicaciones posoperatorias como infección de la herida, formación de absceso o septicemia se reducen en pacientes tratados con antibióticos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El momento óptimo para la intervención quirúrgica en los pacientes con colecistitis aguda depende de su estabilización. La tendencia predominante es la intervención inmediata, en parte por las presiones para reducir la estancia hospitalaria. Tal vez la colecistectomía o la colecistostomía de urgencia son adecuadas en la mayoría de los enfermos en los que existe la sospecha o la certeza de que se ha producido una complicación de la colecistitis aguda, como empiema, colecistitis enfisematosa o perforación. Los pacientes con colecistitis aguda no complicada se someten a una colecistectomía laparoscópica programada lo antes posible, de preferencia en las primeras 42 a 72 h después del diagnóstico. La tasa de complicaciones no aumenta en los pacientes que se someten a una colecistectomía rápida en lugar de una tardía (>6 semanas después del diagnóstico). Es preferible practicar una intervención tardía en: 1) pacientes cuya situación clínica general implique un riesgo inaceptable en caso de cirugía precoz y 2) pacientes en quienes el diagnóstico de colecistitis aguda sea dudoso. La colecistectomía precoz (dentro de las 72 h) es el tratamiento de elección en la mayoría de los enfermos con colecistitis aguda. Las cifras de mortalidad de la colecistectomía de urgencia en la mayor parte de los centros van de 1 a 3%, en tanto que el riesgo de muerte por colecistectomía programada o precoz se aproxima al 0.5% en los pacientes de menos de 60 años. Por supuesto, el riesgo quirúrgico aumenta si existen enfermedades de otros órganos o sistemas relacionadas con la edad y en presencia de complicaciones a corto o a largo plazos de la enfermedad vesicular. Los pacientes debilitados o graves con colecistitis deben ser tratados con colecistostomía y colocación de un tubo de drenaje en la vesícula. La colecistectomía programada puede entonces aplazarse.

Complicaciones poscolecistectomía Éstas incluyen atelectasias y otras alteraciones pulmonares, formación de abscesos (a menudo subfrénicos), hemorragias internas o externas, fístulas bilioentéricas y escapes de bilis. La ictericia puede poner de manifiesto la absorción de la bilis contenida en una acumulación de líquido intraabdominal tras un escape biliar o una obstrucción mecánica del conducto colédoco por un cálculo retenido, coágulos de sangre en su luz o compresión extrínseca.

En términos generales, la colecistectomía es una cirugía muy eficaz que consigue un alivio completo o casi completo de los síntomas preoperatorios en 75 a 90% de los casos. La causa más frecuente de síntomas persistentes después de la colecistectomía es una enfermedad extrabiliar que no había sido detectada (p. ej., esofagitis por reflujo, enfermedad ulcerosa péptica, pancreatitis o más a menudo, síndrome de intestino irritable). Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes es una alteración de la vía biliar extrahepática la que ocasiona la persistencia de los síntomas. Estos síndromes poscolecistectomía pueden obedecer a: 1) estenosis biliares; 2) cálculos biliares retenidos; 3) síndrome de muñón del conducto cístico; 4) estenosis o discinesia del esfínter de Oddi, o 5) diarrea o gastritis inducida por sales biliares.

SÍNDROME DE MUÑÓN DEL CONDUCTO CÍSTICO Cuando la colangiografía no mostraba los cálculos retenidos en pacientes sometidos a colecistectomía, era común atribuirlos a una enfermedad en un muñón largo (>1 cm) del conducto cístico (síndrome de muñón del conducto cístico), la presencia de síntomas similares a los del cólico biliar o la colecistitis. Sin embargo, un análisis cuidadoso revela que las alteraciones poscolecistectomía son imputables a otras causas en la mayoría de los pacientes a quienes el complejo sintomático se atribuyó en un principio a la existencia de un muñón largo del conducto cístico. Así, hay que investigar en forma exhaustiva otros factores en la producción de los síntomas poscolecistectomía antes de adscribirlos al síndrome de muñón largo del conducto cístico.

ESTENOSIS PAPILAR , DISCINESIA DEL ESFÍNTER DE ODDI Y DISCINESIA BILIAR Los síntomas de cólico biliar acompañados de signos de obstrucción biliar recurrente, intermitente, pueden ser producidos por colecistopatía alitiásica, estenosis del esfínter de Oddi o discinesia de dicho esfínter. Se considera que la estenosis papilar se debe a inflamación aguda o crónica de la ampolla de Vater o a hiperplasia glandular del segmento papilar. Se han propuesto cinco criterios para definir la estenosis papilar: 1) dolor de la porción superior del abdomen, en general en cuadrante superior derecho o epigastrio; 2) pruebas hepáticas anormales; 3) dilatación de la vía biliar principal en el estudio con ERCP o MRCP; 4) retraso (>45 min) en el vaciamiento del material de contraste del conducto biliar, y 5) incremento de la presión basal del esfínter de Oddi. Después de la exclusión de colecistopatía acalculosa, el tratamiento consiste en esfinteroplastia endoscópica o quirúrgica para asegurar la permeabilidad de la porción distal de la vía biliar y de los conductos pancreáticos. Cuantos más criterios de los antes expuestos estén presentes, tanto mayor es la probabilidad de que un paciente tenga un grado de estenosis papilar que justifique su corrección. En general, los factores que se consideran como indicaciones para la esfinterotomía son: 1) duración prolongada de los síntomas; 2) falta de respuesta al tratamiento sintomático; 3) existencia de limitaciones graves, y 4) que el paciente la prefiera a la cirugía (siempre que comprenda con claridad los riesgos de uno y otro métodos).

Los trastornos biliares por discinesia del esfínter de Oddi se caracterizan por tres criterios: 1) dolor de tipo biliar, 2) ausencia de cálculos u otras anomalías biliares y 3) elevación de las enzimas hepáticas o dilatación de la vía biliar común, pero no ambas. En este contexto, la gammagrafía hepatobiliar o la manometría del esfínter de Oddi pueden apoyar el diagnóstico. La presencia de alteración de las enzimas hepáticas y la dilatación de la vía biliar común pueden hacer surgir la sospecha de obstrucción. Los posibles mecanismos para considerar disfunción del esfínter de Oddi son espasmo del esfínter, desnervación sensitiva que origina hipertonía y alteraciones en la secuencia o la frecuencia de las ondas de contracción esfinteriana. Cuando un estudio exhaustivo no ha logrado detectar otras causas del dolor y los datos colangiográficos y manométricos sugieren un diagnóstico de discinesia biliar, se ha propuesto el tratamiento médico con nitritos o anticolinérgicos para inducir la relajación farmacológica del esfínter pero no se ha valorado en estudios clínicos detallados. La EBS o la esfinteroplastia quirúrgica está indicada en los pacientes que no responden a un intento de tratamiento médico de dos o tres meses, en especial si las presiones basales del esfínter de Oddi están elevadas. Casi 45% de tales pacientes tienen alivio del dolor a largo plazo después de EBS. Esta técnica se ha convertido en el procedimiento de elección para extraer cálculos de la vía biliar y para tratar otros problemas biliares y pancreáticos.

DIARREA Y GASTRITIS INDUCIDAS POR SALES BILIARES Los pacientes posoperados de colecistectomía pueden presentar signos y síntomas de gastritis que se han atribuido a reflujo duodenogástrico de la bilis. Sin embargo, no existen datos seguros de que aumente la incidencia de gastritis biliar con la extirpación quirúrgica de la vesícula. La colecistectomía induce cambios persistentes en el tránsito intestinal, que afectan de manera notable los hábitos intestinales. La colecistectomía acorta el tiempo de tránsito intestinal al acelerar el paso del bolo fecal a través del colon, en especial el ascendente, con lo que se provoca un incremento de la pérdida fecal de ácidos biliares y un cambio de su composición hacia ácidos biliares secundarios que favorecen la aparición de diarrea, es decir, de ácido desoxicólico. La diarrea que es suficientemente intensa (más de tres deposiciones líquidas por día) se puede clasificar como diarrea poscolecistectomía y se observa en 5 a 10% de los pacientes sometidos a esta cirugía de forma programada. El tratamiento con un fármaco secuestrador de ácidos biliares,

 como la colestiramina o colestipol, con frecuencia es eficaz para aliviar la diarrea.

COLECISTOSIS HIPERPLÁSICAS

La denominación colecistosis *hiperplásicas* se utiliza para definir un grupo de alteraciones de la vesícula caracterizadas por proliferación excesiva de componentes hísticos normales.

La *adenomiomatosis* se caracteriza por proliferación benigna del epitelio de la superficie vesicular, que muestra combinaciones variables de formaciones glanduloides, senos extramurales, estenosis transversales o formación de nódulos fúndicos ("adenoma" o "adenomioma").

La *colesterolosis* se caracteriza por el depósito anormal de lípidos, en especial ésteres de colesterol, dentro de los macrófagos en la lámina propia de la pared vesicular. En su forma difusa ("vejiga en fresa"), la mucosa vesicular tiene color rojo ladrillo salpicado de manchitas lipídicas de color amarillo intenso. La forma localizada muestra "pólipos colesterólicos" únicos o múltiples, que tachonan la pared vesicular. Existen cálculos vesiculares de colesterol casi en la mitad de los casos. Tanto en la adenomiomatosis como en la colesterolosis está indicada la colecistectomía si son sintomáticas o si hay colelitiasis.

La prevalencia de pólipos vesiculares en la población de adultos es de alrededor del 1 al 4% y predomina de manera notable en varones. Los tipos de pólipos de la vesícula biliar incluyen pólipos de colesterol, adenomiomas, pólipos inflamatorios y adenomas (poco comunes). Se han observado en un lapso quinquenal pocos cambios significativos en sujetos asintomáticos con pólipos vesiculares <6 mm de diámetro y pocos cambios en los pólipos de 7 a 9 mm. Se recomienda practicar colecistectomía en enfermos sintomáticos y también en pacientes asintomáticos >50 años de edad o en aquellos cuyos pólipos tienen >10 mm de diámetro o se acompañan de cálculos o crecimiento de pólipos en la ecografía seriada.

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS BILIARES

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Atresia e hipoplasia biliar Las lesiones atrésicas e hipoplásicas de los conductos biliares extrahepáticos y de los intrahepáticos de mayor calibre son las alteraciones biliares con importancia clínica más frecuentes en la primera infancia. El cuadro clínico es el de una ictericia obstructiva grave durante el primer mes de vida, con heces pálidas. Si se sospecha atresia de vías biliares con base en los datos clínicos, de laboratorio y de los estudios de imagen, el diagnóstico se confirma con la exploración quirúrgica y la colangiografía operatoria. Alrededor del 10% de los casos de atresia biliar es susceptible de tratamiento con coledocoyeyunostomía en Y de Roux, se realiza un procedimiento de Kasai (portoenterostomía hepática) en un intento por restablecer en forma parcial el flujo biliar. La mayoría de los pacientes, incluso aquellos en quienes la anastomosis enterobiliar tuvo éxito, sufre, a la larga, colangitis crónica, fibrosis hepática extensa e hipertensión portal.

Quistes del colédoco El conducto colédoco puede presentar una dilatación quística que afecta su porción libre, lo que origina un quiste, o bien su segmento intraduodenal, que induce la formación de un divertículo. En esta última situación, el reflujo crónico de jugo pancreático hacia el árbol biliar puede producir inflamación y estenosis de los conductos biliares extrahepáticos, algo que resulta en colangitis u obstrucción biliar. Debido a que el proceso puede ser gradual, alrededor del 50% de los pacientes inicia los síntomas después de los 10 años de edad. El diagnóstico puede hacerse por medio de ecografía, CT abdominal, MRC o colangiografía. Sólo la tercera parte de los pacientes muestra la tríada clásica de dolor abdominal, ictericia y tumoración abdominal. La detección ecográfica de un quiste separado de la vesícula debe sugerir el diagnóstico de quiste de colédoco, que puede confirmarse si se demuestra la entrada de los conductos biliares extrahepáticos en el seno del quiste. El tratamiento quirúrgico consiste en la extirpación del "quiste" y en el establecimiento de una anastomosis bilioentérica. Los pacientes con quistes del colédoco corren un gran riesgo de padecer después un colangiocarcinoma.

Ectasia biliar congénita La dilatación de los conductos biliares intrahepáticos puede afectar los conductos biliares de mayor calibre (enfermedad de Caroli), los conductos interlobulillares e intralobulillares (fibrosis hepática congénita), o unos y otros. En la enfermedad de Caroli, las manifestaciones clínicas consisten en colangitis recurrente, formación de abscesos en el seno y alrededor de los conductos afectados y, en algunas ocasiones, formación de cálculos en el interior de los conductos biliares intrahepáticos ectásicos. La ecografía, la MRI y la CT son de gran utilidad diagnóstica para demostrar dilatación quística de los conductos intrahepáticos. Por lo regular se inicia antibioticoterapia inmediata en un intento de limitar la frecuencia y gravedad de las crisis recurrentes de colangitis. Es muy frecuente que la enfermedad progrese hasta cirrosis biliar secundaria con hipertensión portal, obstrucción biliar extrahepática, colangiocarcinoma o episodios recurrentes de septicemia con formación de absceso en el hígado.

COLEDOCOLITIASIS

Fisiopatología y manifestaciones clínicas El paso de cálculos biliares a la vía biliar ocurre en casi 10 a 15% de los pacientes con colelitiasis. La incidencia de cálculos en la vía biliar común se incrementa conforme avanza la edad del paciente, de forma que hasta 25% de los pacientes de edad avanzada puede tener un cálculo en el colédoco al momento de la colecistectomía. Los cálculos biliares no detectados permanecen en la vía biliar en 1 a 5% de los pacientes sometidos a colecistectomía. La abrumadora mayor parte de cálculos en la vía biliar son cálculos de colesterol formados en la vesícula biliar, los cuales pasan hacia la vía biliar extrahepática a través del conducto cístico. Los cálculos primarios que se originan *de novo* en los conductos suelen ser cálculos de pigmento pardos que se desarrollan en pacientes con 1) parasitosis hepatobiliar o colangitis crónica, recurrente; 2) anomalías congénitas de la vía biliar (en especial enfermedad de Caroli); 3) dilatación, esclerosis o estenosis de la vía biliar, o 4) un defecto del gen *MDR3* (ABCB4) que conduce a alteración de la secreción de fosfolípidos (bajas concentraciones de colesterol asociado con fosfolípidos que causan colelitiasis). Los cálculos en la vía biliar común pueden cursar asintomáticos por años, pueden ser evacuados de manera espontánea hacia el duodeno o (más a menudo) pueden presentarse con cólico biliar o sus complicaciones.

Complicaciones • COLANGITIS Ésta puede ser aguda o crónica y sus síntomas se deben a la inflamación, que en general se debe a una obstrucción al menos parcial del flujo de la bilis. En alrededor del 75% de los cultivos de bilis de los pacientes con colangitis aguda se recuperan bacterias al poco tiempo de aparecer los síntomas. La presentación característica de la colangitis aguda consiste en cólico biliar, ictericia y fiebre séptica con escalofríos (tríada de Charcot). Los hemocultivos suelen ser positivos y es típico que haya leucocitosis. La *colangitis aguda no supurativa* es la forma más habitual y puede responder de manera relativamente rápida a las medidas de apoyo y al tratamiento antibiótico. En la *colangitis aguda supurativa*, sin embargo, la presencia de pus a presión en un sistema ductal obstruido por completo origina síntomas de toxicosis grave: confusión mental, estupor, bacteriemia y choque séptico. La respuesta a los antibióticos como tratamiento exclusivo en estas circunstancias es relativamente escasa; con frecuencia aparecen abscesos hepáticos múltiples y la mortalidad se aproxima al 100%, salvo que por medio de endoscopia o cirugía se elimine con rapidez la causa de la obstrucción y se drene la bilis infectada. El tratamiento endoscópico de la colangitis bacteriana es tan eficaz como la intervención quirúrgica. La ERCP con esfinterotomía endoscópica es segura y constituye el procedimiento de primera elección tanto para establecer un diagnóstico definitivo como para proporcionar un tratamiento eficaz.

ICTERICIA OBSTRUCTIVA La obstrucción gradual del conducto colédoco a lo largo de semanas o meses suele producir prurito o ictericia como manifestaciones iniciales, sin que existan síntomas de cólico biliar o de colangitis. Puede aparecer ictericia indolora en pacientes con coledocolitiasis, pero esta manifestación es mucho más característica de la obstrucción biliar secundaria a un tumor maligno de la cabeza del páncreas, los conductos biliares o la ampolla de Vater.

En los pacientes cuya obstrucción biliar es secundaria a coledocolitiasis, a menudo se observa colecistitis crónica litiásica asociada y en esta situación la vesícula biliar es relativamente poco distensible. La ausencia de una vesícula palpable en la mayoría de los enfermos con obstrucción biliar por cálculos en la vía biliar es la base de la ley de Courvoisier; esto es, que la presencia de una vesícula palpable y agrandada hace pensar que la obstrucción biliar es secundaria a un tumor maligno más que a una enfermedad litiásica. La obstrucción biliar provoca dilatación progresiva de los conductos biliares intrahepáticos conforme aumenta la presión dentro del árbol biliar. El flujo de la bilis hepática se ve interrumpido y la regurgitación de la bilirrubina conjugada a la sangre produce ictericia asociada a orina oscura (bilirrubinuria) y heces poco pigmentadas (acolia).

Se debe sospechar la existencia de cálculos en el conducto colédoco en todo paciente con colecistitis cuya concentración sérica de bilirrubina rebase los 85.5 μmol/L (5 mg/100 mL). La concentración máxima de bilirru-

bina no suele superar los 256.5 μmol/L (15 mg/100 mL) en individuos con coledocolitiasis, salvo que exista una hepatopatía o nefropatía asociada o algún otro trastorno que favorezca la hiperbilirrubinemia intensa. Concentraciones de bilirrubina sérica ≥342 μmol/L (20 mg/100 mL) deben sugerir la posibilidad de obstrucción neoplásica. La fosfatasa alcalina sérica está alta casi siempre en la obstrucción biliar. Con frecuencia, el aumento de la fosfatasa alcalina precede a la aparición clínica de la ictericia y puede ser la única anomalía en los análisis habituales de función hepática. Las transaminasas pueden elevarse de dos a 10 veces, en especial si la obstrucción ha sido de inicio agudo. Después de eliminar el proceso obstructivo, los incrementos de las aminotransferasas suelen normalizarse de manera rápida, mientras que la concentración sérica de bilirrubina puede tardar de 1 a 2 semanas en llevarlo a cabo. El incremento de la fosfatasa alcalina suele ceder en forma lenta y ocurre poco después de la disminución de bilirrubina en suero.

PANCREATITIS Las alteraciones del árbol biliar son los procesos detectados con mayor frecuencia en los pacientes con pancreatitis aguda no alcohólica. Los signos bioquímicos de inflamación pancreática complican 15% de los casos de colecistitis aguda y >30% de los de coledocolitiasis; el factor común en ambos casos parece ser el paso de cálculos a través del conducto biliopancreático. Se debe sospechar pancreatitis concomitante en los pacientes con síntomas de colecistitis en los que existe: 1) dolor de espalda o a la izquierda de la línea abdominal media; 2) vómito prolongado con íleo paralítico, o 3) derrame pleural, en especial si es izquierdo. El tratamiento quirúrgico de la litiasis biliar suele acompañarse de la resolución de la pancreatitis.

CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA Ésta puede complicar la obstrucción prolongada o intermitente de las vías biliares, haya o no colangitis recurrente. Aunque esta complicación puede apreciarse en pacientes con coledocolitiasis, es más frecuente en casos de obstrucción prolongada por estenosis o neoplasia. Una vez establecida, la cirrosis biliar secundaria puede seguir avanzando aunque se elimine el proceso obstructivo y su progresión a cirrosis hepática grave puede originar hipertensión portal o insuficiencia hepática y muerte. La obstrucción biliar prolongada puede verse complicada también por una deficiencia clínicamente importante de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Diagnóstico y tratamiento En términos generales, el diagnóstico de coledocolitiasis se establece por medio de una colangiografía **(cuadro 339-3)**, ya sea preoperatoria mediante una ERC **(fig. 339-2*C*)**, o por medio de una MRCP o en el transoperatorio durante la cirugía. Hasta 15% de los pacientes sometidos a colecistectomía tiene cálculos en la vía biliar principal. Cuando se sospechan cálculos en el colédoco antes de la colecistectomía laparoscópica, el método preferido es la ERCP preoperatoria con papilotomía endoscópica y extracción del cálculo. No sólo permite eliminar los cálculos sino también ayuda a definir la anatomía del árbol biliar en relación con el cístico. Los cálculos del colédoco se sospechan en pacientes con litiasis biliar que tienen algunos de los siguientes factores de riesgo: 1) un antecedente de ictericia o pancreatitis, 2) pruebas anormales de funcionamiento hepático y 3) datos ecográficos de dilatación del colédoco o cálculos en el conducto. Como alternativa, cuando la colangiografía transoperatoria revela retención de cálculos, se lleva a cabo la ERCP posoperatoria. Es de esperar que se reduzca más la necesidad de la ERCP preoperatoria a medida que mejoran las técnicas laparoscópicas para la exploración de las vías biliares.

El uso generalizado de la colecistectomía laparoscópica y de la ERCP ha reducido la incidencia de enfermedades complicadas del árbol biliar y la necesidad de realizar coledocolitotomías, así como de drenar por medio de una sonda en T los conductos biliares. La esfinterotomía endoscópica seguida de la salida espontánea o bien de la extracción de los cálculos representa el método de elección en el tratamiento de los pacientes con cálculos en la vía biliar principal, sobre todo en los ancianos o en los de alto riesgo.

TRAUMATISMOS, ESTENOSIS Y HEMOBILIA

Las estenosis benignas de los conductos biliares extrahepáticos son consecuencia de traumatismos quirúrgicos en la mayoría de los casos y acontecen en una de cada 500 colecistectomías. Las estenosis pueden manifestarse como pérdida de bilis o formación de abscesos en el posoperatorio inmediato o como obstrucción biliar o colangitis hasta dos o más años después del traumatismo que las causó. El diagnóstico se efectúa por medio de colangiografía endoscópica o percutánea. El cepillado endoscópico de las estenosis biliares es un método eficaz para establecer la naturaleza de la lesión y es más fiable que la citología biliar aislada. Cuando se obtiene una citología exfoliativa positiva, el diagnóstico de estenosis neoplásica queda confirmado. Este método cobra especial importancia en pacientes con PSC, que están predispuestos a padecer colangiocarcinomas. Normalmente, un cirujano experto logra corregir el trastorno por medio de una anastomosis entre el conducto y el intestino, aunque las tasas de mortalidad por complicaciones quirúrgicas, colangitis recurrente o cirrosis biliar secundaria son elevadas.

La hemobilia puede ser consecuencia de una lesión traumática o quirúrgica del hígado o de las vías biliares, de la rotura intraductal de un absceso hepático o de un aneurisma de la arteria hepática, de la hemorragia de un tumor biliar o hepático, o de complicaciones mecánicas de coledocolitiasis o de parasitosis hepatobiliares. Procedimientos diagnósticos como biopsia hepática o colangiografía percutánea transhepática o la inserción transhepática de un catéter de drenaje biliar, pueden producir también hemobilia. Los pacientes se presentan a menudo, con la tríada clásica de cólico biliar, ictericia obstructiva y melena o sangre oculta en heces. El diagnóstico se basa a veces en los signos colangiográficos de coágulos de sangre en el árbol biliar, pero puede ser necesario confirmarlo por medio de una angiografía selectiva. Aunque los casos leves de hemobilia pueden resolverse sin necesidad de cirugía, con frecuencia hay que proceder a la ligadura quirúrgica del vaso sangrante.

COMPRESIÓN EXTRÍNSECA DE LAS VÍAS BILIARES

En ocasiones se puede producir una obstrucción biliar parcial o completa como consecuencia de la compresión extrínseca de las vías biliares. La causa más frecuente de esta modalidad de ictericia obstructiva es el carcinoma de la cabeza del páncreas. También puede producirse obstrucción biliar como complicación de una pancreatitis aguda o crónica o debido a la afectación de los ganglios linfáticos del hilio hepático por un linfoma o un carcinoma metastásico. Este último trastorno debe diferenciarse de la colestasis secundaria a la infiltración tumoral masiva del hígado.

PARASITOSIS HEPATOBILIARES

La infestación del árbol biliar por helmintos adultos o sus huevos puede producir una colangitis piógena crónica recurrente, con o sin abscesos hepáticos múltiples, cálculos biliares u obstrucción biliar. Esta alteración es relativamente rara, pero se observa en habitantes del sur de China y otras zonas del sudeste asiático. Los parásitos más habituales son trematodos, como *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini* u *Opisthorchis felineus* y *Fasciola hepatica*. El árbol biliar puede verse también afectado por la migración intraductal de individuos adultos de *Ascaris lumbricoides* desde el duodeno o por la rotura dentro de su luz de quistes hidatídicos hepáticos, producidos por variedades de *Echinococcus.* El diagnóstico se establece por medio de colangiografía y por la presencia de los huevos característicos en el análisis de las heces. Cuando hay obstrucción, el tratamiento preferido es la laparotomía bajo cobertura antibiótica, con exploración de la vía biliar principal y un procedimiento de drenaje biliar.

COLANGITIS ESCLEROSANTE

La colangitis esclerosante primaria (PSC) o idiopática es un trastorno caracterizado por un proceso progresivo de tipo inflamatorio, esclerosante y obliterante que afecta los conductos biliares extrahepáticos o intrahepáticos. La enfermedad ocurre hasta en 90% de los casos asociada a una enfermedad intestinal inflamatoria, en especial colitis ulcerosa. También puede asociarse con pancreatitis autoinmunitaria; a síndromes de fibroesclerosis multifocal, como la fibrosis retroperitoneal, mediastínica o periureteral; la tiroiditis de Riedel o el pseudotumor de la órbita.

La colangitis por inmunoglobulina G4 es una enfermedad de las vías biliares descrita en fecha reciente cuya causa se desconoce y se manifiesta por medio de características bioquímicas y colangiográficas idénticas a las de la PSC, a menudo se acompaña de pancreatitis autoinmunitaria y otras enfermedades fibrosantes y se caracteriza por incremento de la IgG4 sérica e infiltración de células plasmáticas con IgG4 en los conductos biliares y tejido hepático. A diferencia de la PSC, no se acompaña de enfermedad inflamatoria intestinal y se sospecha cuando se observa elevación de IgG4 sérica y pancreatitis inexplicable. El tratamiento inicial de elección son los glucocorticoides. Una vez que se suspenden los esteroides, en especial cuando existe una estenosis proximal, la enfermedad a menudo recurre. En algunos casos es necesario prolongar el tratamiento con glucocorticoides, azatioprina, o ambos, después de una recaída o cuando la respuesta es inadecuada **(cap. 341)**.

Los pacientes con PSC suelen mostrar síntomas y signos de obstrucción biliar crónica o intermitente: dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, ictericia, prurito, o colangitis aguda. En fases tardías pueden aparecer obstrucción biliar completa, cirrosis biliar secundaria, insuficiencia hepática o hipertensión portal con várices sangrantes. El diagnóstico

CUADRO 339-3 Valoración de las vías biliares

VENTAJAS DIAGNÓSTICAS	LIMITACIONES	CONTRAINDICACIONES	COMPLICACIONES	COMENTARIO
Ecografía hepatobiliar				
Rápida Gammagrafía simultánea de la vesícula biliar, el hígado, las vías biliares y el páncreas Identificación precisa de las vías biliares dilatadas No limitada por ictericia o embarazo Control para la biopsia con aguja fina	Gas intestinal Obesidad mórbida Ascitis Bario Obstrucción parcial de las vías biliares Visualización deficiente de la porción distal del colédoco	Ninguna	Ninguna	Procedimiento inicial de elección para investigar posible obstrucción de las vías biliares
Tomografía computarizada				
Gammagrafía simultánea de vesícula biliar, hígado, vías biliares y páncreas Identificación precisa de conductos biliares dilatados y tumoraciones No limitada por ictericia, gas, obesidad, o ascitis Imágenes de gran resolución Control para la biopsia con aguja fina	Caquexia extrema Artefacto de movimiento Íleo Obstrucción parcial de las vías biliares	Embarazo	Reacción al medio de contraste yodado, si se utiliza	Indicado para valorar tumoraciones hepáticas o pancreáticas Procedimiento de elección en la investigación de posibles obstrucciones biliares si las limitaciones diagnósticas impiden la ecografía hepatobiliar
Colangiopancreatografía con resonancia magnética				
Modalidad útil para visualizar conductos pancreáticos y biliares Tiene una sensibilidad excelente para dilatación de las vías biliares, estenosis biliar y anomalías intraductales Permite identificar dilatación o estenosis del conducto pancreático, estenosis del conducto pancreático y páncreas divisum	No permite ofrecer intervención terapéutica Costo alto	Claustrofobia Determinados metales (hierro)	Ninguna	
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica				
Pancreatografía simultánea Mejor visualización de la porción distal de las vías biliares Citología biliar o pancreática Esfinterotomía endoscópica y extracción de cálculos Manometría biliar	Obstrucción gastroduodenal Anastomosis bilioentérica en Y de Roux	Embarazo Pancreatitis aguda Enfermedades cardiopulmonares graves	Pancreatitis Colangitis, septicemia Pseudoquiste pancreático infectado Perforación (rara) Hipoxemia, aspiración	Colangiografía de elección en: Ninguna dilatación de conductos Enfermedad pancreática, ampollosa o gastroduodenal Cirugía biliar previa La esfinterotomía endoscópica es una posibilidad de tratamiento
Colangiografía transhepática percutánea				
De gran utilidad cuando las vías biliares están dilatadas Mejor visualización de la parte proximal de las vías biliares Citología/cultivo biliar Drenaje transhepático percutáneo	Conductos no dilatados o escleróticos	Embarazo Coagulopatía no corregible Ascitis masiva Absceso hepático	Hemorragia Hemobilia Peritonitis biliar Bacteriemia, septicemia	Indicada cuando está contraindicada o fracasa la ERCP
Ecografía endoscópica				
Método más sensible para detectar cálculos en la ampolla de Vater				Excelente para la detección de coledocolitiasis

ERCP, Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. GB, vesícula biliar; HBUS, ecografía hepatobiliar.

suele realizarse al detectar estenosis multifocales, difusamente distribuidas, con segmentos intermedios de conductos normales o dilatados, lo que produce en la colangiografía un aspecto de rosario (fig. 339-2*D*). Si se sospecha este trastorno, quizá las técnicas colangiográficas de elección son la MRCP y la ERCP. Una vez establecido el diagnóstico de colangitis esclerosante es necesario investigar la existencia de posibles enfermedades asociadas, en especial de enfermedad intestinal inflamatoria crónica.

En un estudio reciente se describe la evolución natural y el desenlace de 305 pacientes de origen sueco con colangitis esclerosante primaria; 134 (44%) se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico y, como parece lógico, tuvieron una tasa de supervivencia significativamente más alta. Los factores independientes predictivos de mal pronóstico fueron edad, concentración de bilirrubina sérica y presencia de cambios histológicos hepáticos. En 24 pacientes (8%) se encontró colangiocarcinoma. La enfermedad intestinal inflamatoria estaba muy asociada a la colangitis esclerosante primaria y su prevalencia en la población de este estudio fue de 81%. El síndrome de cirrosis biliar primaria añadido a hepatitis autoinmunitaria (AIH, *autoimmune hepatitis*) se caracteriza por manifestaciones clínicas, bioquímicas e histológicas de AIH y por manifestaciones colangiográficas de cirrosis biliar primaria

La PSC de conductos finos se define por la presencia de colestasis crónica y una imagen histológica hepática compatible con PSC, pero con datos normales en el colangiograma. La PSC de conductos finos se detecta en alrededor del 5% de los individuos con PSC y puede representar una etapa más temprana de PSC que conlleva un pronóstico mucho mejor a largo plazo. Sin embargo, la enfermedad puede progresar hasta la forma

clásica de PSC, hepatopatía terminal o ambas posibilidades y obligar más adelante a realizar trasplante de hígado.

En pacientes con sida es posible demostrar, por medio de colangiopancreatografía, cambios de muy diversa índole en las vías biliares, así como obstrucción de conductos pancreáticos y a veces pancreatitis **(cap. 197)**. Además, las lesiones en las vías biliares en pacientes con sida incluyen infección y cambios colangiopancreatográficos semejantes a los de la PSC: 1) ataque difuso exclusivamente de los conductos biliares intrahepáticos; 2) afectan de la misma forma a los conductos intrahepáticos y extrahepáticos; 3) estenosis de la ampolla de Vater; 4) estenosis de la porción intrapancreática del colédoco, y 5) afectación del conducto de Wirsung o pancreático. Los microorganismos infecciosos que participan son *Cryptosporidium*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, citomegalovirus, *Microsporidia* e *Isospora*. La esfinterotomía por ERCP, aunque a veces conlleva algunos riesgos, permite disminuir de manera considerable el dolor en pacientes con sida y estenosis ampollar.

TRATAMIENTO

Colangitis esclerosante

El tratamiento con colestiramina es útil para controlar los síntomas de prurito y los antibióticos son beneficiosos si el cuadro clínico se complica con colangitis. Los complementos de vitamina D y de calcio pueden ayudar a evitar la pérdida de masa ósea que se observa con frecuencia en los pacientes con colestasis crónicas. No se ha demostrado eficacia con el tratamiento de glucocorticoides, metotrexato y ciclosporina en la PSC. El UDCA en dosis altas (28-30 mg/kg) no ha sido eficaz en prolongar la supervivencia. En los casos con obstrucción biliar completa o avanzada (estenosis dominante) pueden estar indicadas la dilatación con globo o la colocación de endoprótesis. Sólo raras veces está indicada la cirugía. Los intentos de realizar una anastomosis bilioentérica o de colocar una endoprótesis pueden verse complicados por colangitis recurrentes y acelerar, de hecho, el proceso estenosante. El pronóstico es desfavorable, con supervivencia media de 9 a 12 años después de establecer el diagnóstico, sin importar el tratamiento empleado. Hay cuatro variables que predicen la supervivencia en los pacientes con colangitis esclerosante primaria (edad, concentración de bilirrubina sérica, estadio histológico y presencia de esplenomegalia) y que sirven de base para una calificación del nivel de riesgo. La colangitis esclerosante primaria es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático.

LECTURAS ADICIONALES

Baron TH *et al*.: Interventional approaches to gallbladder disease. N Engl J Med 373:357, 2015.

Lindor K *et al*.: American College of Gastroenterology (ACG) Guidelines: Primary Sclerosing Cholangitis. Hepatology 51:660, 2010.

Ryl JK *et al*.: Clinical features of acute acalculous cholecystitis. J Clin Gastroenterol 36:166, 2003.

Strasberg S: Clinical practice. Acute calculous cholecystitis. N Engl J Med 358:2804, 2008.

Sección 4 Trastornos del páncreas

340 Estudio del paciente con enfermedad pancreática

Darwin L. Conwell, Norton J. Greenberger, Peter A. Banks

GENERALIDADES

Como se señala en el **capítulo 341**, tanto las manifestaciones clínicas como las causas de la pancreatitis, son muy variadas. Aunque se reconoce que este trastorno es secundario a menudo al abuso de alcohol y a enfermedades de las vías biliares, también puede ser causado por fármacos, mutaciones genéticas, traumatismos e infecciones virales y puede asociarse a trastornos metabólicos y del tejido conjuntivo. Además, en cerca de 30% de los pacientes con pancreatitis aguda y en 25 a 40% de los enfermos con pancreatitis crónica, no se determina la causa.

La incidencia de pancreatitis aguda es de 5-35/100 000 nuevos casos por año en todo el mundo, con una tasa de mortalidad cercana a 3%. La incidencia de pancreatitis crónica es cercana a cuatro a ocho casos por 100 000 habitantes por año con una prevalencia de 26 a 42 casos por 100 000 habitantes. El número de pacientes hospitalizados que padecieron pancreatitis aguda y crónica en Estados Unidos se ha incrementado en gran medida y, hoy día, se calcula la existencia de 274 119 casos de pancreatitis aguda y 19 724 de pancreatitis crónica. La pancreatitis aguda es el diagnóstico del aparato digestivo más frecuente que requiere hospitalización en Estados Unidos. Se calcula que los costos por las pancreatitis aguda y crónica corresponden a 3 000 millones de dólares por año en cuanto a la atención de la salud. Estos números pueden subestimar la incidencia y la prevalencia verdaderas porque la pancreatitis no alcohólica se ha ignorado en gran medida. En la necropsia, la prevalencia de pancreatitis crónica varía de 0.04-5%.

El diagnóstico de pancreatitis aguda por lo general se define con base en la combinación de pruebas de laboratorio, estudios de imagen y sintomatología. El diagnóstico de pancreatitis crónica, en especial la enfermedad leve, se ve obstaculizado por la inaccesibilidad relativa del páncreas a la exploración directa y a la falta de especificidad del dolor abdominal relacionado con pancreatitis crónica. Muchos pacientes con este trastorno no tienen aumento de las concentraciones de amilasa o lipasa. Algunos tienen signos y síntomas de insuficiencia pancreática exocrina (PEI, *pancreatic exocrine insufficiency*), lo que permite demostrar de manera objetiva una pancreatopatía. Sin embargo, hay una gran reserva funcional exocrina pancreática. Debe afectarse más de 90% del páncreas para que se manifieste la digestión deficiente de grasas y proteínas. Es mucho más probable que las pruebas indirectas no invasivas de la función exocrina pancreática (elastasa en heces) sean anormales en pacientes con pancreatopatía manifiesta (calcificación del páncreas, esteatorrea o diabetes mellitus) que en sujetos con enfermedad oculta. Las pruebas directas e invasivas de la función secretora del páncreas (análisis de secretina), son las más sensibles y específicas para detectar pancreatitis crónica temprana cuando los estudios de imagen son dudosos o normales.

PRUEBAS ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO DE PANCREATOPATÍA

Diversos análisis han sido eficaces para valorar la función pancreática exocrina. En el **cuadro 340-1** y la **figura 340-1**, se presentan ejemplos de pruebas específicas y de su utilidad en el diagnóstico de las pancreatitis aguda y crónica. En la mayor parte de las instituciones, las pruebas de función pancreática se realizan si el diagnóstico de pancreatopatía sigue siendo una posibilidad después de que los estudios no invasivos (ecografía, tomografía computarizada [CT, *computed tomography*], colangiopancreatografía por resonancia magnética [MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*]) o las pruebas no invasivas (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*], ecografía endoscópica [EUS, *endoscopic ultrasonography*]) son normales o no concluyentes. Al respecto, las pruebas con estimulación directa del páncreas son las más sensibles.

Enzimas pancreáticas en líquidos corporales La concentración sérica de amilasa se utiliza de manera generalizada para detección sistemática de pancreatitis aguda en el paciente con dolor abdominal agudo o con dorsalgia. Las cifras mayores al triple del límite normal alto (3× ULN, *upper limit of normal*) combinadas con dolor epigástrico sugieren fuertemente el diagnóstico de pancreatitis aguda. En la pancreatitis aguda, la amilasa sérica suele aumentar en las primeras 24 h del proceso y permanece alta durante 3 a 7 días. Las concentraciones retornan a la normalidad en 7 días, salvo que exista rotura del conducto pancreático, obstrucción de los conductos o formación de un pseudoquiste. Alrededor de 85% de los pacientes con pancreatitis aguda tiene un aumento de amilasa sérica. Los valores son normales si: 1) se retrasa (2 a 5 días) la obtención de muestras de sangre; 2) el trastorno subyacente es una pancreatitis crónica en lugar de una aguda, y 3) hay hipertrigliceridemia. Se ha observado que los sujetos con esta última y pancreatitis comprobada presentan concentraciones bajas falsas de amilasa y de actividad de la lipasa. En ausencia de datos objetivos de pancreatitis en la ecografía abdominal, la CT, la MRCP o la EUS, el incremento moderado de amilasa o lipasa ayuda a establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica.

La amilasa sérica aumenta en otras enfermedades **(cuadro 340-2)**, en parte porque esta enzima existe en diversos órganos. Además del páncreas

CUADRO 340-1 Pruebas útiles para el diagnóstico de pancreatitis aguda y crónica y tumores pancreáticos

PRUEBA	PRINCIPIO	COMENTARIO
Enzimas pancreáticas en líquidos corporales		
Lipasa sérica	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de la enzima sérica	Enzima preferida para el diagnóstico de pancreatitis aguda
Amilasa		
1. Suero	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de las enzimas séricas pancreáticas	Método sencillo; confiable si los resultados de la prueba son tres veces mayores que el límite superior de lo normal
2. Orina	En la pancreatitis aguda, aumenta la eliminación de amilasa por riñones	Uso infrecuente
3. Líquido ascítico	La lesión de la glándula o del conducto pancreático hace que aumente la concentración de amilasa	Puede ayudar a establecer el origen de la ascitis; quizá se encuentren resultados positivos falsos en la obstrucción intestinal y la úlcera perforada; también puede medirse la lipasa
4. Líquido pleural	En la pancreatitis hay derrame pleural exudativo	Resultados positivos falsos con el carcinoma pulmonar y la perforación esofágica
Estudios anatomohistológicos del páncreas		
Métodos radiográficos y con radionúclidos		
1. Radiografías simples de abdomen	Puede ser anormal en pancreatitis aguda y crónica	Casi nunca se usan
2. Serie gastroduodenal		Casi nunca se usan
3. Ecografía	Puede aportar datos de edema, inflamación, calcificación, pseudoquistes y tumoraciones patológicas	Método sencillo, no invasivo; es factible hacer estudios seriados; útil en el diagnóstico de pseudoquiste restringido por la interferencia de gas intestinal
4. Tomografía computarizada (CT)	Permite la visualización detallada del páncreasy estructuras vecinas, acumulación de líquido pancreático, pseudoquiste, grado de necrosiso enfermedad intersticial	Útil en el diagnóstico de calcificación pancreática, dilatación de los conductos del páncreas y tumores de la glándula; con ésta no se puede diferenciar entre las tumoraciones inflamatorias y las neoplásicas
5. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (MRCP)	La técnica tridimensional se ha utilizado para producir imágenes muy útiles del sistema de conductos biliares y pancreáticos por medio de una técnica no invasiva	Ha sustituido en gran medida a la ERCP como método diagnóstico no invasivo
6. Ecografía endoscópica (EUS)	El transductor de alta frecuencia utilizado en la EUS produce imágenes de muy alta resolución y señala los cambios en el conducto pancreático y el parénquima con mayor detalle	Se puede utilizar para valorar cálculos biliares, pancreatitis crónica y carcinoma pancreático
7. Colangiopancreatografía por resonancia magnética (ERCP)	La canulación del conducto pancreático y el colédoco permite observar la porción ductal del sistema pancreatobiliar	Procedimiento terapéutico inicial; invasor
Biopsia pancreática con guía por ecografía o CT	Biopsia por aspiración percutánea de lesiones formadoras de masa del páncreas	Alta certeza diagnóstica; se evita la laparotomía; puede realizarse con EUS para la valoración de pancreatitis crónica y autoinmunitaria y carcinoma pancreático
Pruebas de función exocrina del páncreas		
Estimulación directa del páncreas con análisis del contenido duodenal		
1. Prueba de secretina	La secretina hace que se genere mayor volumen de jugo pancreático y HCO_3^-; la respuesta secretora del páncreas depende de la masa funcional de tejido pancreático	Método lo suficientemente sensible para detectar enfermedad oculta; incluye intubación duodenal y colocación de tubo gastroduodenal para fluoroscopia; no hay una definición precisa de la respuesta enzimática normal. Existe superposición de datos con la pancreatitis crónica; gran capacidad de reserva secretora del páncreas; hoy día se efectúa en sólo unos cuantos centros médicos
2. Prueba de secretina endoscópica	Sustituye la necesidad de colocar un tubo en el duodeno	Lo suficientemente sensible como para detectar enfermedad oculta; valor negativo altamente predictivo; evita la intubación y fluoroscopia; requiere de sedación
Medición de productos de digestión intraluminal		
1. Estimación cuantitativa de grasas en las heces	La ausencia de enzimas lipolíticas torna deficiente la digestión de las grasas	Método de referencia y fiable para definir la intensidad de la malabsorción; no diferencia entre digestión y absorción deficientes
Medición de enzimas pancreáticas en heces		
1. Elastasa	Secreción pancreática de enzimas proteolíticas; no se degrada en el intestino	La precisión diagnóstica es mejor si la concentración es <100 μg/g obtenida de heces sólidas

y las glándulas salivales, se observan pequeñas cantidades de amilasa en los tejidos de trompas uterinas, pulmones, tiroides y amígdalas y diversos tumores la generan (carcinomas pulmonar, esofágico, mamario y ovárico). Las mediciones de isoamilasa no distinguen con exactitud el aumento de las concentraciones sanguíneas de amilasa por pancreatitis auténtica, de aquel cuya causa no es de origen pancreático. En pacientes con hiperamilasemia inexplicada, la medición de macroamilasa puede evitar numerosas pruebas en pacientes con este trastorno poco común.

El incremento de la amilasa en el líquido de ascitis ocurre en la pancreatitis aguda y en: 1) la ascitis por rotura del conducto pancreático principal o un pseudoquiste con escape del contenido, y 2) otros trastornos abdominales que simulan pancreatitis (p. ej., obstrucción intestinal, infarto intestinal y úlcera péptica perforada). Hay un aumento de la amilasa en el líquido pleural en casos de pancreatitis aguda y crónica, carcinoma de pulmón y perforación esofágica. La lipasa puede ser ahora la enzima más indicada para establecer un diagnóstico de pancreatitis aguda. Ningún análisis sanguíneo aislado es fiable para el diagnóstico de pancreatitis aguda en los pacientes con insuficiencia renal. El aumento de las enzimas pancreáticas suele ser menor de tres veces el límite superior normal. Saber si un paciente con insuficiencia renal y dolor abdominal tiene pancreatitis continúa siendo un problema clínico difícil. Un estudio comprobó que en pacientes con disfunción renal, la concentración sérica de amilasa se incrementaba sólo cuando la depuración de creatinina era <0.8 mL/s (<50 mL/min). En tales sujetos, la concentración sérica de amilasa fue de modo in-

FIGURA 340-1 Estrategia diagnóstica para el paciente con sospecha de pancreatitis crónica (CP, *chronic pancreatitis*). La ecografía endoscópica (EUS) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (sMRCP/MRCP) son opciones adecuadas para el diagnóstico en lugar de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP).

variable <500 IU/L en ausencia de pruebas objetivas de pancreatitis aguda. En ese estudio, las concentraciones séricas de lipasa y tripsina fueron paralelas a los valores de amilasa sérica. Sin olvidar estas limitaciones, la prueba de detección que se recomienda en la pancreatitis aguda en caso de nefropatías es la lipasa sérica.

Estudios relacionados con la estructura del páncreas • ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS La radiografía simple de abdomen, que antes ofrecía información útil en casos de pancreatitis aguda y crónica, ha sido superada por estudios de imagen más detallados (ecografía, EUS, CT, MRCP).

La *ecografía* puede aportar información importante en casos de pancreatitis aguda y crónica, pseudoquiste y carcinoma de páncreas. Las imágenes ecográficas pueden indicar edema, inflamación y calcificación (no tan evidente en las radiografías simples de abdomen), así como pseudoquistes, tumoraciones y cálculos biliares. En la pancreatitis aguda, existe un agrandamiento característico del páncreas. La apariencia usual de los pseudoquistes pancreáticos es la de una acumulación de líquido, redondeada y lisa. El carcinoma de páncreas distorsiona los puntos de referencia habituales y las tumoraciones >3 cm suelen detectarse como lesiones sólidas y localizadas. La ecografía suele ser el procedimiento inicial en la mayoría de los pacientes en quienes se sospecha pancreatopatía. No obstante, la obesidad y el exceso de gas intestinal interfieren en las ecografías.

La *CT* es el mejor método diagnóstico por imagen para la valoración inicial de un posible trastorno pancreático crónico y de las valoraciones de las complicaciones de la pancreatitis aguda y crónica. Es muy útil en la detección de acumulaciones agudas de líquido pancreático y peripancreático, lesiones que contienen líquido como pseudoquistes, necrosis separada por una pared, depósitos de calcio **(cap. 341, figs. 341-1, 341-2 y 341-4)** y neoplasias pancreáticas. La pancreatitis aguda se caracteriza por: 1) aumento de tamaño de la silueta pancreática; 2) distorsión del contorno pancreático, y 3) líquido pancreático con coeficientes de atenuación distintos de los del páncreas normal. Se pueden utilizar medios de contraste hidrosolubles para opacificar el estómago y el duodeno durante las CT, con lo cual se logra una mejor delimitación de los diversos órganos y posibles tumoraciones. Las CT dinámicas (con administración IV rápida de material de contraste) ayudan a determinar la extensión de necrosis pancreática y predecir la morbilidad y la mortalidad. La CT proporciona imágenes claras con mucha mayor rapidez y, en esencia, evita artefactos causados por el movimiento del paciente. Si se confirma pancreatitis aguda con análisis serológico y exploración física, la CT en los primeros 3 días no se recomienda para evitar su uso excesivo y reducir costos. El beneficio principal de la CT en la pancreatitis aguda es el diagnóstico de necrosis pancreática en pacientes que no responden al tratamiento conservador en las primeras 72 h.

La *ecografía endoscópica* (EUS) proporciona imágenes de alta resolución del parénquima y el conducto pancreático por medio de un transductor fijo a un endoscopio que puede colocarse directamente encima de la superficie del páncreas a través del estómago o el duodeno. La EUS y la MRCP han sustituido en gran parte a la ERCP para fines diagnósticos en muchas instituciones. La EUS permite obtener información sobre el conducto pan-

CUADRO 340-2 Causas de hiperamilasemia e hiperamilasuria

Pancreatopatías

I. Pancreatitis
  A. Aguda
  B. Crónica: obstrucción de los conductos
  C. Complicaciones de la pancreatitis
    1. Pseudoquiste pancreático
    2. Ascitis por rotura del conducto pancreático
    3. Necrosis pancreática
II. Traumatismo pancreático
III. Carcinoma pancreático

Trastornos no pancreáticos

I. Insuficiencia renal
II. Lesiones de las glándulas salivales
  A. Parotiditis
  B. Cálculo
  C. Sialadenitis por radiación
  D. Cirugía maxilofacial
III. Hiperamilasemia "tumoral"
  A. Carcinoma de pulmón, esófago, mama o de ovario
IV. Macroamilasemia
V. Quemaduras
VI. Cetoacidosis diabética
VII. Embarazo
VIII. Trasplante renal
IX. Traumatismo craneoencefálico
X. Fármacos: opiáceos

Otros trastornos abdominales

I. Enfermedad de conductos biliares: colecistitis, coledocolitiasis
II. Enfermedad intraabdominal
  A. Úlcera péptica perforada o penetrante
  B. Obstrucción o inflamación intestinal
  C. Rotura de embarazo ectópico
  D. Peritonitis
  E. Aneurisma aórtico
  F. Hiperamilasemia posoperatoria

creático además del parénquima y tiene muy pocas complicaciones, a diferencia del 5 al 10% de la pancreatitis ulterior a ERCP. La EUS es eficaz también en la detección de cálculos del colédoco en la pancreatitis aguda. Asimismo, las tumoraciones pancreáticas pueden ser objeto de biopsia mediante EUS en casos de sospecha de cáncer pancreático y es posible administrar fármacos para bloquear los nervios a través de inyección con aguja fina por EUS en quienes sufren dolor pancreático por pancreatitis crónica o cáncer. La EUS se ha estudiado como modalidad diagnóstica para casos de pancreatitis crónica. Se han elaborado criterios para anomalías en la EUS en la pancreatopatía crónica grave. Hay un acuerdo general en que la presencia de cinco o más de los nueve criterios enumerados en el **cuadro 340-3** tienen alto valor pronóstico para pancreatitis crónica. Estudios recientes en los que se compara la EUS y la ERCP con la prueba de secretina, en enfermos con dolor abdominal inexplicable y sospecha de pancreatitis crónica, muestran precisión diagnóstica similar en la detección de los cambios iniciales de la pancreatitis crónica. Aún no se define la utilidad exacta de la EUS en comparación con la CT, la ERCP o las pruebas de funcionamiento pancreático en el diagnóstico oportuno de la pancreatitis crónica.

CUADRO 340-3 Criterios ecosonográficos endoscópicos para el diagnóstico de pancreatitis crónica (criterios = 9)

DUCTAL	PARENQUIMATOSA
Cálculos	Filamentos ecógenos
Conductos marginales principales hiperecoicos	Focos ecógenos
Conducto principal irregular	Contorno lobular
Dilatación del conducto principal	Quiste
Ramas laterales visibles	

La MRI y la MRCP se están utilizando para observar los conductos biliares y pancreático, así como el parénquima del páncreas tanto en la pancreatitis aguda como en la crónica. Para obtener imágenes diagnósticas en la pancreatitis crónica se están utilizando técnicas turbo-eco-spin tridimensionales, con respiración detenida, para producir imágenes excelentes de MRCP. Es posible observar el colédoco y el conducto pancreático principal, pero aún se duda de si pueden detectarse cambios de manera uniforme en los conductos secundarios. Estos últimos no se observan en el páncreas normal. La MRCP con secretina ha surgido como un método para valorar los cambios en los conductos. En las imágenes anteroposteriores, aquellas con ponderación T2 o con acumulación de líquido, se diferencian los restos necróticos de líquido en áreas de necrosis y la ponderación T1 permite diagnosticar hemorragia en un probable pseudoaneurisma roto.

Tanto la EUS como la MRCP han sustituido en gran medida a la ERCP para la valoración diagnóstica de pancreatopatía. A medida que se perfeccionen estas técnicas, serán las pruebas diagnósticas de elección para valorar el conducto pancreático. La ERCP todavía se necesita para el tratamiento de las lesiones de los conductos biliares y pancreático. La ERCP tiene una utilidad principalmente terapéutica una vez que la CT, la EUS o la MRCP han detectado anomalías para las que se necesita un tratamiento endoscópico con penetración. Asimismo, la ERCP ayuda a esclarecer los datos confusos descubiertos con otros estudios de imagen **(cap. 341, fig. 341-1)**. El carcinoma de páncreas se caracteriza por estenosis u obstrucción del conducto pancreático o del colédoco; ambas suelen presentar alteraciones (signo del conducto doble). En la pancreatitis crónica, las anomalías en la ERCP en el conducto pancreático principal y de sus principales ramas se han definido en la clasificación de Cambridge. La presencia de estenosis e irregularidad de los conductos puede dificultar la diferenciación entre pancreatitis crónica y carcinoma. Es importante tener en cuenta que los cambios de la ERCP interpretados como indicadores de pancreatitis crónica quizá se deban en realidad a los efectos del envejecimiento sobre el conducto pancreático o a secuelas de un episodio reciente de pancreatitis aguda. El envejecimiento puede causar alteraciones ductales importantes, pero no modifica los resultados de las pruebas de función pancreática (es decir, la prueba de la secretina). En la mayor parte de los pacientes, se ha observado incremento de las concentraciones séricas o urinarias de amilasa después de la ERCP y pancreatitis clínica en 5-10% de los enfermos. Datos recientes sugieren que la colocación de endoprótesis en el conducto pancreático y la aplicación de indometacina por vía rectal pueden disminuir la incidencia de pancreatitis por ERCP. Este procedimiento rara vez se realiza con fines diagnósticos y debe evitarse en especial en sujetos con alto riesgo.

BIOPSIA PANCREÁTICA CON GUÍA RADIOGRÁFICA La biopsia por aspiración percutánea o una biopsia con aguja gruesa de una tumoración pancreática por lo regular distingue un proceso inflamatorio de una neoplasia pancreática.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

Las pruebas de función pancreática (cuadro 340-1) se pueden dividir en las siguientes categorías:

1. *Estimulación directa del páncreas* con la administración IV de secretina, seguida de obtención y medición del contenido duodenal.

   La prueba de la secretina, utilizada para detectar pancreatopatías difusas, se basa en el principio fisiológico de que la respuesta secretora pancreática guarda una relación directa con la masa funcional de tejido pancreático. En la determinación ordinaria, se administra secretina por vía IV en dosis de 0.2 μg/kg de secretina sintética humana en bolo. Los valores normales de la prueba habitual son: 1) volumen producido >2 mL/kg/h; 2) concentración de bicarbonato (HCO_3^-) >80 mM/L, y 3) bicarbonato generado >10 mM/L en 1 h. La medición más reproducible con el mayor nivel de discriminación entre sujetos normales y pacientes con pancreatitis crónica parece ser la concentración máxima de bicarbonato. Un punto de referencia <80 mM/L se considera anormal y sugiere anomalías en la función secretora, que se observa más a menudo en casos de pancreatitis crónica en etapas tempranas.

   Puede haber disociación entre los resultados del análisis de secretina y otras pruebas de función absortiva. Por ejemplo, los pacientes con pancreatitis crónica suelen tener una producción anormalmente baja de HCO_3^- después de la secretina, pero conservan normal la excreción de grasa fecal. Por tanto, la prueba de secretina mide la capacidad secretora del epitelio de los conductos, mientras que la excreción de grasa fecal refleja de forma indirecta la actividad lipolítica intraluminal. La esteatorrea no aparece sino hasta que las concentraciones de lipasa dentro de la luz disminuyen de manera considerable, lo cual subraya que sólo se necesitan pequeñas cantidades de enzimas para las ac-

tividades digestivas intraluminales. Debe señalarse que una prueba de secretina anormal sólo indica que existe una lesión pancreática crónica. Esto se observa comúnmente en la pancreatitis crónica.

2. *Medición de enzimas pancreáticas en las heces*, como la elastasa.

La medición de los *productos intraluminales de la digestión*, es decir, las fibras musculares no digeridas, la grasa en las heces y el nitrógeno fecal, se estudia en el **capítulo 318**. La cantidad de elastasa en heces refleja la producción pancreática de esta enzima proteolítica. La disminución de la actividad de elastasa-1 (FE-1) en heces es una prueba excelente para detectar insuficiencia pancreática exocrina (PEI, *pancreatic exocrine insufficiency*) en pacientes con pancreatitis crónica y fibrosis quística. La concentración de FE-1 >200 μg/g es normal, una concentración de 100 a 200 μg/g se considera leve y la concentración >100 μg/g se considera grave para PEI. Aunque la prueba es simple y no requiere penetración corporal, puede proporcionar resultados positivos falsos y tiene una baja sensibilidad. Las concentraciones fecales <50 μg/g son definitivas para PEI en el caso de que la muestra de heces sea sólida.

En los capítulos 318 y 341 también se describen las pruebas que ayudan a establecer el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina y en el diagnóstico diferencial de la malabsorción.

LECTURAS ADICIONALES

Conwell DL, Wu BU: Chronic pancreatitis: Making the diagnosis. Clin Gastroenterol Hepatol 10:1088, 2012.

Conwell DL *et al*.: American Pancreatic Association practice guidelines in chronic pancreatitis: Evidence-based report on diagnostic guidelines. Pancreas 43:1143, 2014.

Hart PA *et al*.: Endoscopic pancreas fluid collection: Methods and relevance for clinical care and translational science. Am J Gastroenterol 111: 1258, 2016.

Yadav D, Lowenfels AB: The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 144:1252, 2013.

341 Pancreatitis aguda y crónica

Darwin L. Conwell, Peter A. Banks, Norton J. Greenberger

BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN EXOCRINA DEL PÁNCREAS

GENERALIDADES

El páncreas secreta diariamente 1 500 a 3 000 mL de líquido alcalino isoosmótico (pH >8) que contiene unas 20 enzimas. Las secreciones de dicha glándula aportan las enzimas y el bicarbonato necesarios para desempeñar la principal actividad digestiva del aparato gastrointestinal y generar un pH óptimo para que tales enzimas funcionen.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

La función exocrina del páncreas recibe la influencia de la interacción íntima de los sistemas hormonal y nervioso. El ácido gástrico es el estímulo para la liberación de secretina por parte de la mucosa duodenal (células S) que estimula la secreción de agua y electrólitos de las células canaliculares (ductales) del páncreas. La liberación de colecistocinina (CKK) de la mucosa proximal del yeyuno y del duodeno (células de Ito) es desencadenada en gran medida por la acción de ácidos grasos de cadena larga, aminoácidos esenciales (triptófano, fenilalanina, valina, metionina), y el propio ácido estomacal. La CCK induce la secreción de abundantes enzimas por parte de las células acinares del páncreas. El *sistema nervioso parasimpático* (a través del nervio neumogástrico o vago) ejerce control significativo en la secreción pancreática. La secreción inducida por la secretina y CCK depende de las funciones permisivas de las vías aferente y eferente vagales, situación particularmente válida en lo que se refiere a la secreción enzimática, en tanto que la secreción de agua y bicarbonato depende en grado sumo de los efectos hormonales de la secretina y, en grado menor, de CCK. Asimismo, la estimulación vagal modifica y se manifiesta en la liberación del péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), agonista de la secretina. La secreción exocrina del páncreas recibe también la influencia de neuropéptidos inhibidores como la somatostatina, el polipéptido pancreático, el péptido YY, el neuropéptido Y, la encefalina, la pancrestatina, y los péptidos vinculados con el gen de calcitonina, glucagón y alanina. El polipéptido pancreático y el péptido YY actúan fundamentalmente en nervios extrapancreáticos, pero la somatostatina actúa en múltiples sitios. Un neurotransmisor importante es también el óxido nítrico (NO, *nitric oxide*).

SECRECIÓN DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

El bicarbonato es el ion de importancia fisiológica dentro de la secreción pancreática. Las células ductales lo secretan predominantemente al extraerlo del plasma (93%), en mayor grado del que se obtiene del metabolismo intracelular (7%). El bicarbonato llega al interior del conducto (luz) a través del cotransportador de bicarbonato de sodio, y por despolarización causada por la salida de cloruro a través del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). La secretina y el VIP se ligan a la superficie basolateral y hacen que aumente la concentración del segundo mensajero intracelular, el AMP cíclico, que actúa en la superficie apical de las células ductales y con ello se abre el CFTR para inducir la secreción. La CCK, al actuar como neuromodulador, potencia extraordinariamente los efectos estimulantes de la secretina. La acetilcolina también interviene de manera importante en la secreción de células ductales. El bicarbonato intraluminal secretado por las células ductales neutraliza el ácido gástrico y crea el pH adecuado para la actividad de enzimas pancreáticas y sales biliares en el alimento ingerido.

SECRECIÓN DE ENZIMAS

La célula acinar es una estructura muy particularizada y se ocupa de la secreción de enzimas pancreáticas. Las proteínas sintetizadas por el retículo endoplásmico rugoso son procesadas en el aparato de Golgi para biodestinarse al sitio adecuado, sea gránulos de zimógeno, lisosomas u otros compartimientos celulares. Los gránulos de zimógeno migran a la región apical de la célula acinar, en espera de la respuesta estimulante nerviosa u hormonal apropiada. El páncreas secreta enzimas amilolíticas, lipolíticas y proteolíticas al interior de los conductos. Las *enzimas amilolíticas,* como la amilasa, hidrolizan almidón hasta la forma de oligosacáridos y de disacárido maltosa. Las *enzimas lipolíticas* incluyen lipasa, fosfolipasa A_2 y colesterol esterasa. Las sales biliares inhiben la lipasa en aislamiento, pero la colipasa, otro constituyente de la secreción pancreática, se une a la lipasa e impide su inhibición. Las sales biliares activan la fosfolipasa A y la colesterol esterasa. Las *enzimas proteolíticas* incluyen las endopeptidasas (tripsina, quimotripsina) que actúan en los enlaces peptídicos internos de proteínas y polipéptidos; exopeptidasas (carboxipeptidasas, aminopeptidasas) que actúan en las terminaciones carboxilo y amino libres de los péptidos, respectivamente, y la elastasa. Las enzimas proteolíticas son secretadas en la forma de precursores zimogénicos inactivos. También hay secreción de ribonucleasas (desoxirribonucleasas, ribonucleasa). La *enterocinasa*, enzima que se identifica en la mucosa duodenal, desdobla el enlace de lisina/isoleucina del triptógeno para formar tripsina. Esta última, a su vez, activa los otros zimógenos proteolíticos y la fosfolipasa A_2 en un fenómeno de cascada. Todas las enzimas pancreáticas actúan dentro de pH óptimos, en límites alcalinos. El sistema nervioso desencadena la secreción de enzimas del páncreas; la estimulación neurológica es colinérgica y comprende la inervación extrínseca por parte del nervio neumogástrico y la inervación ulterior por nervios colinérgicos intrapancreáticos. Los neurotransmisores estimuladores son la acetilcolina y los péptidos liberadores de gastrina; dichos neurotransmisores activan sistemas de segundo mensajero que dependen de calcio y, como resultado, se liberan zimógenos al interior del conducto pancreático. El VIP aparece en los nervios intrapancreáticos y potencia el efecto de la acetilcolina. A diferencia de lo observado en otras especies, las células acinares de seres humanos no poseen receptores de CCK. La CCK en concentraciones fisiológicas estimula la secreción pancreática al activar las fibras vagales aferentes e intrapancreáticas.

AUTOPROTECCIÓN DEL PÁNCREAS

El páncreas impide su propia digestión por mecanismos como: 1) el empacado de proteasas pancreáticas en la forma de protoenzimas precursoras; 2) la homeostasia de calcio intracelular (la baja concentración de calcio intracelular en el citosol de la célula acinar induce la destrucción de la tripsina activada espontáneamente); 3) equilibrio acidobásico, y 4) la síntesis

de inhibidores de proteasa, protectores (inhibidor tripsínico de secreción pancreática [PSTI] o SPINK1), que se unen e inactivan 20% de la actividad de tripsina intracelular. La quimotripsina C también ejerce lisis de la tripsina y la inactiva. Los inhibidores de proteasa mencionados están presentes en la célula acinar, en las secreciones pancreáticas y en las fracciones plasmáticas de globulinas α_1 y α_2. La pérdida de cualesquiera de los cuatro mecanismos de protección culmina en una activación prematura de las enzimas, la autodigestión y la pancreatitis aguda.

EJE ENTEROPANCREÁTICO E INHIBICIÓN RETROALIMENTARIA

La secreción de enzimas por el páncreas es controlada, al menos de forma parcial, por un mecanismo de retroalimentación negativa inducida por la presencia de proteasas serínicas activas en el duodeno. Para ilustrar el punto, la perfusión del interior del duodeno con fenilalanina (que estimula la digestión temprana) causa un incremento inmediato en las concentraciones plasmáticas de CCK y también una mayor secreción de quimotripsina y otras enzimas pancreáticas. Sin embargo, la perfusión simultánea con tripsina (que estimula la digestión tardía), aplaca las dos respuestas. En cambio, la perfusión del interior del duodeno con inhibidores proteásicos en realidad causa hipersecreción enzimática. Las pruebas disponibles refuerzan el concepto de que el duodeno contiene un péptido llamado *factor liberador de CCK* (CCK-RF) que participa en la liberación de colecistocinina. Al parecer, las proteasas serínicas inhiben la secreción pancreática al inactivar un péptido liberador de CCK en el interior del intestino delgado. Por consiguiente, el resultado integral de la secreción de bicarbonato y de enzimas depende de un proceso retroalimentario que incluye el bicarbonato y las enzimas pancreáticas. La acidificación del duodeno libera secretina, que estimula las vías vagales y nerviosas de otra índole, para activar las células canaliculares pancreáticas que secretan bicarbonato, sustancia que neutraliza el ácido duodenal; así se completa el asa retroalimentaria. Las proteínas de alimentos se ligan a proteasas, lo cual hace que aumente el nivel de CCK-RF libre. En este punto es liberada la colecistocinina a la sangre en concentraciones fisiológicas, y actúa predominantemente por medio de vías nerviosas (vagales-vagales), lo cual hace que comience la secreción de enzimas pancreáticas mediadas por acetilcolina. El páncreas continúa secretando proteasas, hasta que quedan digeridas las proteínas en el interior del duodeno. En ese punto, la secreción proteásica del páncreas disminuye a concentraciones basales y se completa esta etapa del proceso de retroalimentación.

PANCREATITIS AGUDA

GENERALIDADES

Estimaciones recientes en Estados Unidos del *Nationwide Inpatient Sample* indican que la pancreatitis aguda es la entidad gastrointestinal principal más frecuente en hospitalizados. La incidencia de este trastorno varía también en diferentes países y depende de su causa (como bebidas alcohólicas, cálculos vesiculares, factores metabólicos), y fármacos **(cuadro 341-1)**. La incidencia anual varía de 13 a 45/100 000 personas. La pancreatitis aguda es la causa de >250 000 hospitalizaciones por año. El promedio de duración de la hospitalización es de 4 días, con una mediana de costo de 6 096 dólares y una mortalidad de 1%. El costo anual calculado se acerca a 2 600 millones de dólares. Los índices de hospitalización aumentan con la edad, son 88% mayores en personas de raza negra, y son más altos en varones que en mujeres. La tasa ajustada a edades de altas hospitalarias por el diagnóstico de pancreatitis aguda aumentó a 62% entre 1988 y 2004. De 2000 a 2009, la tasa aumentó 30%. Por todo lo expuesto, está en aumento la frecuencia de pancreatitis aguda y es una carga notable en los costos asistenciales y utilización de recursos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La pancreatitis aguda tiene muchas causas (cuadro 341-1), pero no se han dilucidado en detalle los mecanismos por los cuales los cuadros en cuestión desencadenan la inflamación del páncreas. En Estados Unidos los cálculos biliares y el alcohol ocasionan 80 a 90% de los casos de pancreatitis aguda. Los cálculos vesiculares siguen siendo la causa principal de pancreatitis aguda en casi todas las series (30 a 60%). El riesgo de pancreatitis aguda en personas que tienen cuando menos un cálculo vesicular <5 mm de diámetro es cuatro veces mayor que el de pacientes con cálculos de mayor tamaño. El alcohol es la segunda causa más común, propicia 15 a 30% de los casos de esta enfermedad en Estados Unidos. La incidencia de pancreatitis en alcohólicos es sorprendentemente pequeña (5/100 000), lo cual indica que además del volumen de alcohol ingerido, otros factores, como el tabaquismo, modifican la susceptibilidad de la persona a presentar daño pancreático. La pancreatitis aguda aparece en 5 a 10% de pacientes después de ERCP. Se ha demostrado que después de ERCP la frecuencia de pancreatitis disminuye con el uso de una endoprótesis profiláctica y la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, indometacina). Entre los factores de riesgo de pancreatitis después de ERCP están esfinterotomía de la papila menor, disfunción del esfínter de Oddi, antecedente de pancreatitis después de ERCP, tener menos de 60 años, más de dos inyecciones de medio de contraste en el conducto de Wirsung, y la preparación y experiencia del endoscopista.

La hipertrigliceridemia es la causa de pancreatitis aguda en 1.3 a 3.8% de los casos; las concentraciones de triglicéridos en suero por lo común son >1 000 mg/100 mL. Muchos pacientes con hipertrigliceridemia, cuando son examinados más adelante, muestran signos de una perturbación oculta y básica en el metabolismo de lípidos, quizá sin relación con la pancreatitis. Ellos están predispuestos a presentar episodios repetitivos de pancreatitis. Cualquier factor (como fármacos, drogas, alcohol) que incremente en forma repentina el nivel de triglicéridos séricos puede desencadenar una crisis de pancreatitis aguda. Las personas con deficiencia de apolipoproteína CII muestran una mayor incidencia de pancreatitis; dicha apolipoproteína activa la lipoproteína lipasa que es importante para eliminar los quilomicrones desde la corriente sanguínea. Los enfermos de diabetes mellitus que han desarrollado cetoacidosis y las pacientes que reciben algunos fármacos como los anticonceptivos ingeribles, también pueden presentar hipertrigliceridemia. En promedio, 0.1 a 2% de casos de pancreatitis aguda provienen de la intervención de fármacos; estos últimos causan pancreatitis por una reacción de hipersensibilidad o por la genera-

CUADRO 341-1 Causas de pancreatitis aguda

Causas comunes
Cálculos vesiculares (incluida la microlitiasis)
Alcohol (alcoholismo agudo y crónico)
Hipertrigliceridemia
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), en particular después de manometría de vías biliares
Fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valproico, fármacos antirretrovirales, ácido 5-aminosalicílico [5-ASA])
Traumatismo (en particular el traumatismo no penetrante del abdomen)
Estado ulterior a operaciones (intervenciones abdominales y no abdominales)
Causas poco comunes
Causas vasculares y vasculitis (estado isquémico/con deficiencia de riego después de cirugía cardiaca)
Conjuntivopatías y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
Cáncer del páncreas
Hipercalcemia
Divertículo periampollar
Páncreas divisum
Pancreatitis hereditaria
Fibrosis quística
Insuficiencia renal
Infecciones (parotiditis, infección por virus coxsackie o citomegálico, echovirus y parásitos)
Variante autoinmunitaria (p. ej., tipo 1 y tipo 2)
Causas por considerar en pacientes con crisis repetitivas de pancreatitis aguda sin una causa identificada
Enfermedad oculta del árbol biliar o conductos pancreáticos en particular microlitiasis o sedimentos biliares
Fármacos o drogas
Abuso de alcohol
Metabólicas: hipertrigliceridemia, hipercalcemia
Anatómicas: páncreas divisum
Cáncer pancreático
Neoplasia mucinosa papilar intracanalicular (IPMN)
Pancreatitis hereditaria
Fibrosis quística
Variantes autoinmunitarias
Variante idiopática

ción de algún metabolito tóxico, aunque en algunos casos no se sabe cuál de los mecanismos en cuestión interviene (cuadro 341-1).

En lo que se refiere al cuadro histopatológico, las pancreatitis agudas varían desde la *intersticial* (se conserva la circulación sanguínea del páncreas) que por lo común es autorremitente, hasta la *necrosante* (se interrumpe el riego sanguíneo al páncreas), en la cual la magnitud de la necrosis puede guardar relación con la intensidad del ataque y sus complicaciones de orden general. En la actualidad la teoría patogénica aceptada es la autodigestión, y con arreglo a ella, surge la pancreatitis cuando las enzimas proteolíticas (tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y enzimas lipolíticas como la fosfolipasa A_2) son activadas en la célula acinar del páncreas y no en el interior del intestino. Se piensa que diversos factores (como endotoxinas, exotoxinas, infecciones virales, isquemia, estrés oxidativo, calcio lisosómico y traumatismo directo) facilitan la activación prematura de la tripsina. Las enzimas proteolíticas activadas, en particular la tripsina, además de digerir los tejidos pancreáticos y peripancreáticos, activan otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa A_2. También puede haber activación espontánea de la tripsina.

ACTIVACIÓN DE ENZIMAS PANCREÁTICAS EN LA PATOGENIA DE LA PANCREATITIS AGUDA

Estudios recientes han sugerido que la pancreatitis es un cuadro que evoluciona en tres fases. La *fase inicial* se caracteriza por activación de enzimas digestivas intrapancreáticas y daño de células acinares. La activación de la tripsina al parecer es mediada por las hidrolasas lisosómicas como la catepsina B, que se localiza junto con las enzimas digestivas en organelos intracelulares. Hoy día se piensa que el daño de las células acinares es consecuencia de la activación de la tripsina. La *segunda fase* de la pancreatitis comprende la activación, quimoatracción y secuestro de leucocitos y macrófagos en el páncreas, con lo cual se intensifica la reacción inflamatoria en el interior de la glándula. Se ha señalado que la disminución de neutrófilos inducida por administración previa de suero antineutrófilo disminuye la intensidad de la pancreatitis experimental. También hay datos que apoyan el concepto de que los neutrófilos activan el tripsinógeno; de este modo, la activación intrapancreática del tripsinógeno por las células acinares podría ser un proceso bifásico (una fase temprana que no depende de neutrófilos y otra tardía que depende de esta célula). La *tercera fase* de la pancreatitis proviene de los efectos de enzimas proteolíticas y citocinas activadas, liberadas por el páncreas inflamado en órganos distantes. Las enzimas proteolíticas activadas, en particular la tripsina, además de digerir tejidos pancreáticos y peripancreáticos, también excita otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa A_2. Las enzimas y las citocinas ya activas digieren la membrana celular y causan proteólisis, edema, hemorragia intersticial, daño vascular, y necrosis de las variedades coagulativa, grasa y de células del parénquima. La lesión y muerte celulares resultan en liberación de péptidos bradicinínicos, sustancias vasoactivas e histamina, que producirán vasodilatación, mayor permeabilidad vascular y edema con efectos profundos en muchos órganos. Como resultado de esta cascada de efectos locales y a distancia, aparecerán a veces síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) e insuficiencia de múltiples órganos y puede ocurrir falla orgánica múltiple como consecuencia de esta cascada de efectos locales y a distancia.

Diversos factores genéticos intensifican la susceptibilidad, modifican la intensidad o tienen las dos acciones, de generar daño pancreático en la pancreatitis aguda, la recurrente y la crónica. Los principales factores de susceptibilidad genética giran alrededor del control de la actividad de tripsina dentro de la célula acinar pancreática, en parte porque fueron identificados como genes elegibles asociados con el control de la tripsina intrapancreática. Se han identificado cinco variantes genéticas vinculadas con la susceptibilidad a la aparición de pancreatitis. Los genes identificados comprenden: 1) el gen de tripsinógeno catiónico (*PRSS1*); 2) el gen inhibidor de tripsina secretora pancreática (*SPINK1*); 3) el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*); 4) el gen de la quimotripsina C (*CTRC*), y 5) el gen receptor captador de calcio (*CASR*). Están en marcha investigaciones de otras variantes genéticas, y seguramente a la lista anterior se agregarán nuevos genes en lo futuro. Cuando se descubran los genes aparecerán múltiples situaciones médicas, éticas y psicológicas y se recomienda en tal caso el envío a consejeros genéticos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dolor abdominal

El *dolor abdominal* es el principal síntoma de la pancreatitis aguda. Varía desde una molestia leve hasta un dolor intenso, constante e incapacitante. En forma característica, el dolor constante y terebrante (perforante) se sitúa en el epigastrio y la región periumbilical y puede radiar al dorso, el tórax, los flancos y la mitad inferior del vientre. Manifestaciones frecuentes son náusea, vómito y distensión abdominal por hipomotilidad gástrica e intestinal y por peritonitis química.

En la *exploración física* por lo común se advierte que el paciente está en una situación de angustia, adolorido y ansioso. Son bastante frecuentes signos como febrícula, taquicardia e hipotensión. Es común que surja choque y puede ser resultado de: 1) hipovolemia, como consecuencia de exudado de proteínas de sangre y plasma al espacio retroperitoneal; 2) mayor formación y liberación de péptidos cinínicos que originan vasodilatación y mayor permeabilidad vascular, y 3) efectos sistémicos de enzimas proteolíticas y lipolíticas liberadas a la circulación. En contadas ocasiones hay ictericia y, al aparecer, por lo común depende del edema de la cabeza del páncreas por compresión, y del segmento intrapancreático del colédoco o paso de un cálculo o arenillas vesiculares. Los nódulos eritematosos en la piel por necrosis de grasa subcutánea pueden aparecer en contadas ocasiones. En 10 a 20% de los pacientes se advierten hallazgos pulmonares que incluyen estertores basales, atelectasia y derrame pleural, y este último ocurre con mayor frecuencia en el lado izquierdo. Aparecen dolor al tacto y rigidez muscular abdominal en grado variable, pero en comparación con el dolor intenso, los signos pueden ser menos impresionantes. También disminuyen o desaparecen los ruidos intestinales. En la mitad superior del abdomen, en etapas ulteriores en la enfermedad (entre la cuarta y sexta semanas) se advierte pancreatomegalia, por la acumulación aguda de líquido, necrosis tabicada o un pseudoquiste pueden palparse en la porción superior del abdomen en etapas avanzadas de la evolución de la enfermedad. Puede aparecer una coloración azulosa pálida alrededor del ombligo (signo de Cullen) como consecuencia del hemoperitoneo y los flancos pueden mostrar zonas de color azuloso-rojizo-violáceo o verde pardusco (signo de Turner), que refleja la catabolia hística de hemoglobina por pancreatitis necrosante intensa con hemorragia.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las concentraciones de amilasa y lipasa séricas que aumentan tres veces o más en relación con los datos normales, indican prácticamente el diagnóstico si se descartan perforación intestinal, isquemia e infarto. El método preferido es la medición de la lipasa sérica. Sin embargo, hay que destacar que no existe correlación entre la intensidad de la pancreatitis y el grado de incremento de los niveles de lipasa y de amilasa séricas. Después de 3 a 7 días, incluso con manifestaciones incesantes de pancreatitis, las cifras séricas totales de amilasa tienden a normalizarse. Sin embargo, los niveles de isoamilasa y lipasa pancreáticos pueden permanecer en puntos altos durante 7 a 14 días. Hay que observar que los incrementos de amilasa en suero y en orina aparecen en muchas situaciones diferentes de la pancreatitis **(cap. 340, cuadro 340-2)**. Como aspecto importante, las personas con *acidemia* (pH arterial ≤7.32) pueden presentar incrementos espurios de la amilasa sérica; este dato explica por qué las personas con cetoacidosis diabética pueden mostrar incrementos extraordinarios de la amilasa sérica sin otras manifestaciones de pancreatitis aguda. La actividad de lipasa sérica aumenta en paralelo con la actividad de la amilasa y es más específica que la de esta última. La medición de la lipasa sérica puede ser útil para diferenciar causas pancreáticas de la hiperamilasemia, de las no pancreáticas. La *leucocitosis* (15 000 a 20 000 leucocitos/μL) aparece frecuentemente. Los individuos con la enfermedad más grave pueden tener hemoconcentración con valores de hematócrito >44%, hiperazoemia prerrenal o ambas entidades, con una concentración de BUN >22 mg/100 mL, que es consecuencia de la pérdida de plasma en el espacio retroperitoneal y la cavidad peritoneal.

La *hemoconcentración* puede ser el signo indicador de enfermedad más grave (como necrosis pancreática), en tanto que la hiperazoemia es un factor notable de riesgo de mortalidad. La *hiperglucemia* es frecuente y proviene de múltiples factores como son disminución de la liberación de insulina e incremento de la de glucagón y la mayor generación de glucocorticoides y catecolaminas suprarrenales. La *hipocalcemia* se observa en casi 25% de los pacientes y no se conoce en detalle su patogenia. Estudios tempranos sugirieron que se trastornaba la respuesta de la glándula paratiroides ante la disminución de calcio sérico, pero observaciones ulteriores no lo han confirmado. En ocasiones hay saponificación intraperitoneal del calcio por acción de ácidos grasos en áreas de necrosis grasa, con disolución o suspensión de grandes cantidades (incluso 6.0 g) en el líquido ascítico. La "formación de jabón" mencionada también puede ser notable en

CUADRO 341-2 Definiciones revisadas del sistema de Atlanta de signos morfológicos de pancreatitis aguda

SIGNO MORFOLÓGICO	DEFINICIÓN	CRITERIOS DE LA CT
Pancreatitis intersticial	Inflamación aguda del parénquima pancreático y tejidos peripancreáticos sin necrosis hística identificable	Contraste del parénquima pancreático por intervención de un medio intravenoso de contraste No hay signos de necrosis peripancreática
Pancreatitis necrosante	Inflamación que acompaña a la necrosis del parénquima pancreático, necrosis peripancreática o ambas entidades	Ausencia del contraste en el parénquima pancreático por uso de un medio de contraste IV, presencia de signos de necrosis peripancreática o ambos factores (véase más adelante ANC y WON)
Cúmulos de líquido pancreático agudo	Líquido peripancreático que acompaña a la pancreatitis edematosa intersticial y que no coexiste con necrosis peripancreática. El término es válido sólo para áreas de líquido peripancreático identificadas en las primeras 4 semanas de haber comenzado la pancreatitis edematosa intersticial y sin las características de un pseudoquiste	El trastorno aparece en el marco de pancreatitis edematosa intersticial Cúmulo homogéneo con densidad de líquido Circunscrito a planos aponeuróticos peripancreáticos normales No hay cápsula parietal definible que rodee el cúmulo Situado junto al páncreas (no hay extensión intrapancreática)
Pseudoquiste pancreático	Cúmulo encapsulado de líquido dentro de una pared inflamatoria definida por lo común fuera del páncreas, con mínima necrosis o sin ella; esta entidad suele aparecer >4 semanas de haber comenzado la pancreatitis edematosa intersticial	Alteración perfectamente circunscrita por lo común redonda u oval Densidad homogénea de líquido No hay un componente que no sea líquido Pared definida, es decir, cúmulo totalmente encapsulado La maduración por lo común necesita >4 a partir de haber comenzado la pancreatitis aguda; aparece después de pancreatitis edematosa intersticial
Cúmulo necrótico agudo (ANC)	Cúmulo que contiene cantidades variables de líquido y tejido necrótico, que surge en la pancreatitis necrosante; la necrosis puede abarcar el parénquima de la glándula, tejidos peripancreáticos o abarcar ambas situaciones	El trastorno aparece solamente en el marco de pancreatitis necrosante aguda Densidad heterogénea y no líquida en grados variables en sitios diferentes (alguno tiene aspecto homogéneo desde el comienzo de la evolución) No hay cápsula parietal definible que rodee el cúmulo Sitio: intrapancreático, extrapancreático o ambos
Necrosis tabicada (WON)	Cúmulo maduro encapsulado de necrosis pancreática, peripancreática o ambas con formación de una pared inflamatoria definida. La WON suele aparecer >4 semanas a partir del inicio de la pancreatitis necrosante	Heterogénea con densidad de líquido y fase no líquida con grados variables de loculaciones (algunas pueden parecer homogéneas) Pared definida, es decir, encapsulación completa Sitio: intrapancreático, extrapancreático o ambos Para la maduración por lo común se necesita el transcurso de 4 semanas después de haber comenzado la pancreatitis necrosante aguda

Fuente: Con autorización de P Banks *et al.*: Gut 62:102, 2013.

personas con pancreatitis, hipocalcemia leve y con escasa o nula ascitis manifiesta. La *hiperbilirrubinemia* (bilirrubina sérica >4.0 mg/100 mL) se observa en alrededor de 10% de los pacientes. Sin embargo, la ictericia es transitoria y las concentraciones de bilirrubina sérica vuelven a lo normal en 4 a 7 días. También hay incremento pasajero de las concentraciones de fosfatasa alcalina y aspartato aminotransferasa, y siguen un trayecto paralelo a las cifras de bilirrubina sérica y pueden orientar hacia la presencia de una enfermedad vesicular o inflamación en la cabeza del páncreas. En 5 a 10% de los pacientes se observa *hipertrigliceridemia* y los niveles de amilasa sérica en tales personas suelen mostrar un carácter normal espurio **(cap. 340)**. En promedio, 5 a 10% de los pacientes tiene *hipoxemia* (Po_2 arterial ≤60 mm Hg) que puede anticipar el inicio de ARDS. Por último, el electrocardiograma a veces muestra trazos anormales en la pancreatitis aguda, con trastornos del segmento ST y la onda T, que remedan la isquemia del miocardio.

En la sala de urgencias se recomienda la práctica de una ecografía abdominal como modalidad diagnóstica inicial, y es más útil para identificar litiasis vesicular y valorar la cabeza del páncreas.

Los criterios de Atlanta revisados han destacado con nitidez las características morfológicas de la pancreatitis aguda en una imagen de CT: 1) pancreatitis intersticial; 2) pancreatitis necrosante; 3) cúmulos de líquidos en forma aguda en páncreas; 4) pseudoquiste pancreático; 5) cúmulo necrótico agudo (ANC), y 6) necrosis pancreática tabicada (WON) **(cuadro 341-2 y fig. 341-1)**. **Los estudios radiológicos útiles en el diagnóstico de pancreatitis aguda se exponen en el capítulo 340 y en el cuadro 340-1.**

DIAGNÓSTICO

La aparición de cualquier dolor intenso y agudo en el abdomen o en el dorso debe sugerir la posibilidad de pancreatitis aguda. El diagnóstico se confirma con dos de los tres criterios siguientes: 1) dolor típico en el epigastrio que a veces irradia al dorso; 2) incremento de tres o más tantos del nivel de lipasa, amilasa sérica, o ambas, y 3) signos confirmatorios de pancreatitis aguda en estudios imagenológicos tomográficos del abdomen. Las personas también tienen náusea, vómito, fiebre, taquicardia y datos anormales en la exploración abdominal. En los estudios de laboratorio se identifica a veces leucocitosis, hipocalcemia e hiperglucemia. Los marcadores de intensidad (aunque no se necesitan para el diagnóstico) pueden incluir la hemoconcentración (hematócrito >44%); hiperazoemia en el internamiento (BUN >22 mg/100 mL), SIRS y signos de insuficiencia de órganos **(cuadro 341-3)**.

En el *diagnóstico diferencial* es necesario incluir las entidades siguientes: 1) perforación de víscera hueca, en particular úlcera péptica; 2) colecistitis aguda y cólico biliar; 3) obstrucción intestinal aguda; 4) oclusión vascular mesentérica; 5) cólico renal; 6) infarto inferior del miocardio; 7) aneurisma aórtico disecante; 8) conjuntivopatías con vasculitis; 9) neumonía, y 10) cetoacidosis diabética. A veces es difícil diferenciar la colecistitis aguda respecto de la pancreatitis aguda, porque en ambos trastornos puede estar aumentada la amilasa sérica. El dolor que nace de vías biliares se desplaza más hacia el lado derecho o el epigastrio, que el presente en la zona periumbilical o el cuadrante superior izquierdo, y puede ser más intenso; por lo común no hay íleo adinámico. La ecografía es útil para definir el diagnóstico de colelitiasis y colecistitis. La obstrucción intestinal por factores mecánicos se diferencia de la pancreatitis por el antecedente del dolor que se intensifica y que disminuye, por datos de la exploración abdominal y por CT del abdomen, en que se advierten cambios característicos de la obstrucción mecánica. La oclusión vascular mesentérica aguda suele sospecharse en sujetos ancianos débiles con leucocitosis intensa, distensión abdominal y diarrea sanguinolenta, confirmado por CT o angiografía por MRI. Las vasculitis secundarias del lupus eritematoso sistémico y la poliarteritis nodosa se confunden a veces con la pancreatitis, en particular porque esta última puede surgir como complicación de tales enfermedades. La cetoacidosis diabética suele acompañarse de dolor abdominal e incremento de las concentraciones de amilasa sérica total, y por ello remeda muy íntimamente a la pancreatitis aguda. Sin embargo, en la cetoacidosis no aumenta la concentración de lipasa sérica.

EVOLUCIÓN CLÍNICA, DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES

La Clasificación Revisada de Atlanta: 1) define fases de la pancreatitis aguda; 2) define la intensidad de dicho trastorno, y 3) esclarece las definiciones imagenológicas que serán señaladas adelante.

Fases de la pancreatitis aguda Se han definido dos fases de la pancreatitis aguda: temprana (<2 semanas) y tardía (>2 semanas), que describe la evolución hospitalaria de la enfermedad. En la *fase temprana* de la pancreatitis aguda que dura 1 a 2 semanas, la intensidad se define por

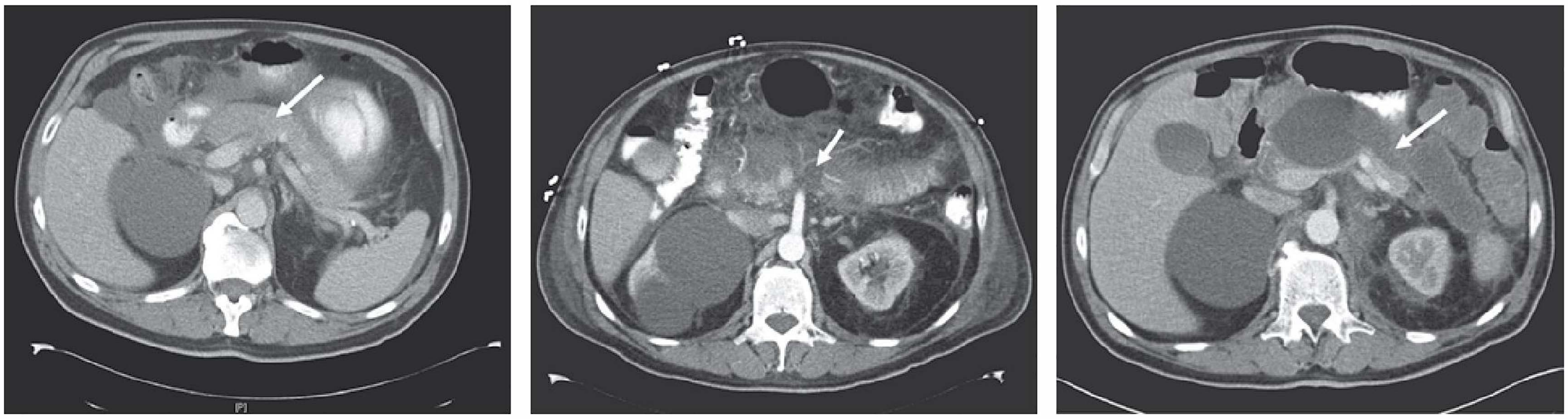


FIGURA 341-1 Evolución de la pancreatitis aguda según imágenes por CT. *A.* Imagen con contraste del abdomen realizada en el internamiento de una persona con parámetros clínicos y bioquímicos que sugerían pancreatitis aguda. Se destaca el contraste anormal del parénquima pancreático (*flecha*), que sugiere pancreatitis intersticial. ***B.*** Imagen con medio de contraste del abdomen realizada en el mismo paciente 6 días después por fiebre persistente y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En este punto el páncreas muestra notables áreas sin contraste, compatibles con la aparición de necrosis, particularmente en la región del cuerpo y del cuello (*flecha*). Es de notarse que en ninguna de las tomografías iniciales obtenidas dentro de las primeras 48 h de la hospitalización se concedió importancia a la necrosis o no fue identificada. ***C.*** Imagen con medio de contraste del abdomen realizada en el mismo paciente 2 meses después del episodio inicial de pancreatitis aguda. La tomografía en este punto demuestra la presencia de un cúmulo de líquidos compatible con necrosis pancreática tabicada (*flecha*). *(Por cortesía y permiso del Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital.)*

parámetros clínicos y no por signos morfológicos. Casi todos los pacientes presentan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y en caso de persistir, el paciente está predispuesto a presentar insuficiencia orgánica. Es necesario valorar tres aparatos para definir lo que constituye la insuficiencia: respiratoria, cardiovascular y renal. La insuficiencia se define como una calificación de dos puntos o más en cualesquiera de los tres órganos mencionados, por empleo del sistema cuantitativo Marshall modificado. La insuficiencia persistente de órgano (>48 h) es el signo clínico más importante en lo que se refiere a la intensidad de un episodio de pancreatitis aguda. Se considera como insuficiencia multiorgánica o multisistémica la que afecta más de un órgano. Por lo común no se necesita ni se recomienda CT en las primeras 48 h de hospitalización en caso de pancreatitis aguda.

La *fase tardía* se caracteriza por la evolución lenta y duradera de la enfermedad y porque a veces se necesitan estudios de imagen en busca de complicaciones locales. La insuficiencia persistente de un órgano es el parámetro clínico de intensidad más importante como lo es en la fase temprana. Los pacientes en esta etapa pueden necesitar medidas de apoyo como diálisis renal, ventilación mecánica o nutrición complementaria por vía nasoyeyunal o parenteral. El signo radiográfico de máxima importancia para identificar esta fase es la aparición de pancreatitis necrosante en la CT. La necrosis por lo común prolonga la hospitalización y en caso de infectarse obliga a intervención quirúrgica, endoscópica o percutánea.

CUADRO 341-3 Pancreatitis aguda grave

Factores de riesgo de gravedad
• Edad >60 años
• Obesidad, BMI >30
• Otros cuadros coexistentes (Índice de comorbilidad de Charlson)
Marcadores de gravedad en el internamiento o en término de 24 h
• SIRS (definido por la presencia de 2 criterios o más):
• Temperatura central <36° o >38 °C
• Frecuencia cardiaca >90 lpm
• Más de 20 rpm o Pco_2 <32 mm Hg
• Recuento leucocítico >12 000 células/μL; <4 000/μL o 10% de formas en banda
• APACHE II
• Hemoconcentración (valor hematócrito >44%)
• BUN en el internamiento (>22 mg/100 mL)
• Calificación de BISAP
• (B) *B*UN >25 mg/100 mL
• (I) Deterioro (*impaired*) del estado psíquico
• (S) *S*IRS: ≥2 de 4 presentes
• (A) Edad (*age*) >60 años
• (P) Derrame *p*leural
• Insuficiencia de órganos (calificación modificada de Marshall)
• Cardiovascular: BP sistólica <90 mm Hg; frecuencia cardiaca >130 lpm
• Pulmonares: Pao_2 <60 mm Hg
• Riñones: creatinina sérica >2.0 mg%
Marcadores de intensidad durante la hospitalización
• Insuficiencia persistente de órgano
• Necrosis pancreática

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; BMI, índice de masa corporal; BISAP, Índice directo de intensidad en la pancreatitis aguda; BP, tensión arterial; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Intensidad de la pancreatitis aguda Se han definido tres clasificaciones de la gravedad: leve, moderadamente grave y grave. La *pancreatitis aguda leve* no presenta complicaciones locales ni insuficiencia de órganos. Casi todos los pacientes con la forma aguda intersticial tienen pancreatitis leve. En la forma aguda leve la enfermedad cede por sí sola de manera espontánea, por lo común en término de 3 a 7 días después de emprender el tratamiento. Se puede reanudar la ingesta de alimentos si la persona tiene hambre, su función intestinal es normal y no tiene náusea ni vómito. En forma típica, como el alimento inicial, se ha recomendado la dieta clara o líquida total; sin embargo, es razonable el permitir una dieta sólida con poca grasa después de la recuperación de un episodio de pancreatitis aguda leve.

La *pancreatitis aguda moderadamente grave* se caracteriza por insuficiencia pasajera de órganos (muestra resolución en <48 h) o complicaciones locales o sistémicas sin que exista insuficiencia persistente de órganos. En estos casos puede haber o no necrosis, pero a veces surge alguna complicación local como la acumulación de líquido, que obliga a que la hospitalización dure más de una semana.

La *pancreatitis aguda grave* se caracteriza por insuficiencia persistente de órgano (>48 h) que puede ser única o múltiple. Hay que practicar CT o MRI en busca de necrosis, complicaciones, o ambos factores. En caso de haber alguna complicación local, el tratamiento depende de los síntomas clínicos, manifestaciones de infección, madurez del cúmulo de líquido y estabilidad clínica del paciente. No se recomienda administrar antibióticos con fin profiláctico.

Estudios de imagen en la pancreatitis aguda En éstos se identifican dos tipos de pancreatitis que son *intersticial* o *necrosante*, con base en las características del páncreas después de estudios con medio de contraste intravenoso. Las imágenes de CT se valoran mejor 3 a 5 días dentro de la hospitalización cuando la persona no mejora con las medidas de apoyo, para buscar complicaciones locales como la necrosis. Estudios recientes señalan el uso excesivo de CT en la pancreatitis aguda, y por el hecho de que no es mejor que el juicio clínico en los primeros días de tratamiento del trastorno agudo. Los criterios revisados también definen la terminología por aplicar a las complicaciones locales y acumulación de líquidos, junto con la plantilla de imágenes por CT para orientar en la notificación de hallazgos. Los signos morfológicos locales se resumen en el cuadro 341-1. La *pancreatitis intersticial* se observa en 90 a 95% de las hospitalizaciones por pancreatitis aguda y se caracteriza por visceromegalia difusa, contraste homogéneo con el medio idóneo y cambios inflamatorios leves o adherencias peripancreáticas. Los síntomas por lo común muestran resolución en término de 1 semana de la hospitalización. La *pancreatitis necrosante*

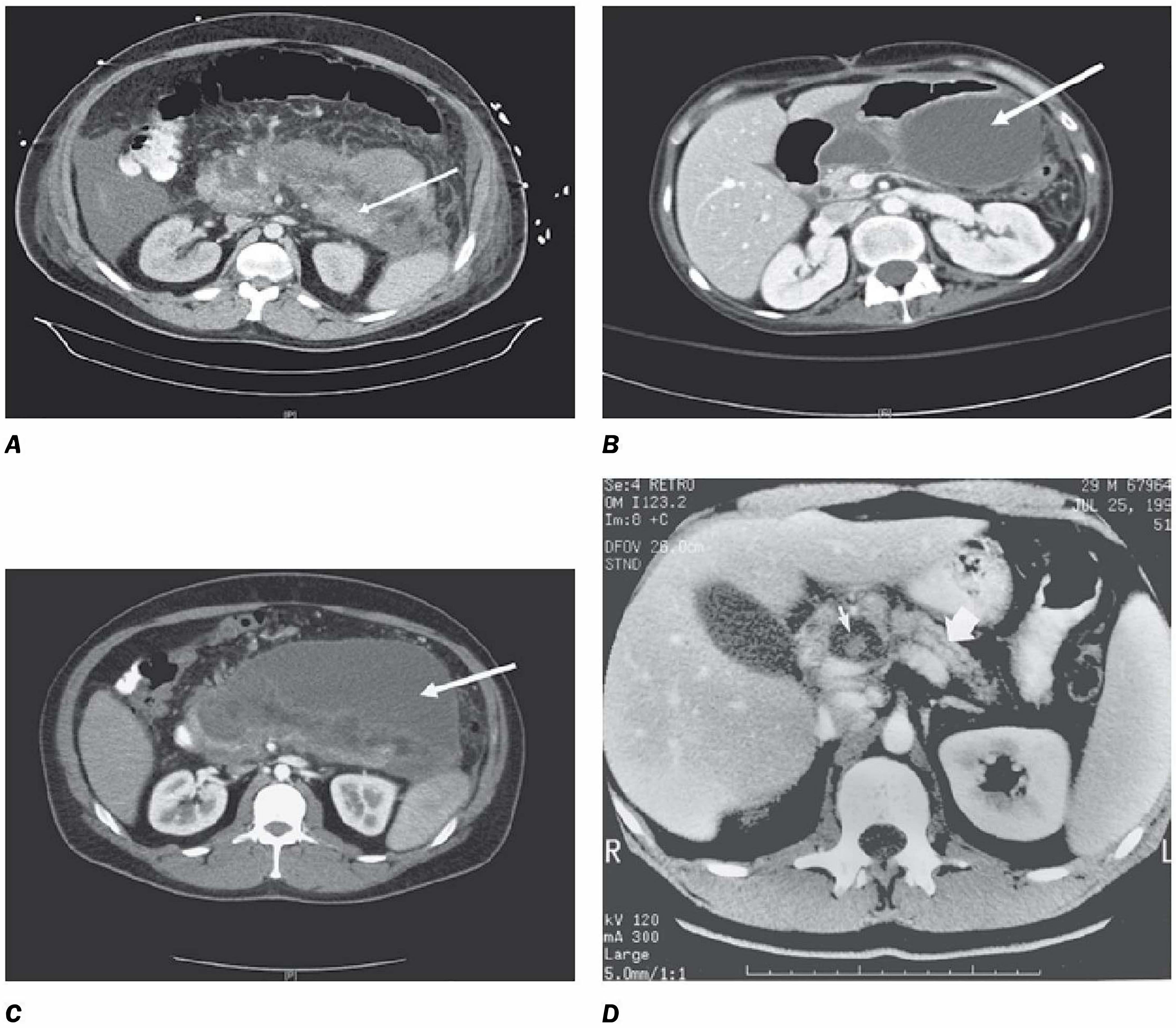


FIGURA 341-2 ***A.*** Pancreatitis necrosante aguda: imagen por CT. La imagen con medio de contraste indica pancreatitis aguda con necrosis. La *flecha* señala el contraste parcial del cuerpo/cola del páncreas rodeado de líquido, con disminución del contraste en el cuello/cuerpo. ***B.*** Cúmulo agudo de líquido: imagen de CT. La tomografía con medio de contraste indica un cúmulo de líquido en el plano retroperitoneal (*flecha*) que comprime el estómago lleno de aire y nace del páncreas, en una persona con pancreatitis necrosante aguda inducida por asparaginasa. ***C.*** Necrosis pancreática tabicada: CT. La tomografía computarizada indica notable necrosis tabicada del páncreas y área peripancreática (*flecha*) en una persona con pancreatitis necrosante. Adenda: en años anteriores, es posible que se hayan interpretado erróneamente como pseudoquistes estos hallazgos de CT (fig. 341-2*B* y 341-2*C*). ***D.*** CT espiral que muestra un pseudoquiste (*flecha pequeña*) con un pseudoaneurisma (área clara en el *pseudoquiste*). Se advierte que el conducto de Wirsung (*flecha grande*) es visible a pesar de que el conducto muestra dilatación mínima en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. *(A, B, C, por cortesía del Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital; D, por cortesía del Dr. PR Ros, Brigham and Women's Hospital.)*

aparece en 5 a 10% de los internamientos por pancreatitis aguda, y no evoluciona hasta después de transcurridos algunos días de internamiento. Se caracteriza porque el parénquima pancreático no capta el medio de contraste intravenoso y no presenta intensificación, por la presencia de manifestaciones de necrosis peripancreática, o por ambos factores. Con arreglo a los criterios de Atlanta revisados, la evolución natural de la necrosis pancreática y peripancreática es variable, porque el tejido puede seguir siendo sólido o licuarse, permanecer estéril o infectarse y persistir o desaparecer con el transcurso del tiempo. La identificación de complicaciones locales por medio de CT y en particular la necrosis, es de máxima importancia en individuos que no mejoran con medidas terapéuticas porque los pacientes con necrosis infectada y estéril están expuestos al máximo riesgo de morir **(figs. 341-1*B*, 341-2 y 341-3)**. La mediana de prevalencia de insuficiencia de órganos es de 54% en la pancreatitis necrosante; la prevalencia de dicha insuficiencia quizá sea un poco mayor en la necrosis infectada, en comparación con la variante estéril. En el caso de un solo órgano o sistema en insuficiencia, la mortalidad es de 3 a 10%, pero aumenta 47% si son varios los órganos o sistemas en insuficiencia.

TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS AGUDA

Se describe de manera breve el tratamiento de pacientes de pancreatitis aguda desde el momento del diagnóstico en la sala de urgencias, a la hospitalización inmediata y por último el momento de alta y se destacan las características más notables con base en la gravedad y en las complicaciones. Es importante destacar que 85 a 90% de los casos de pancreatitis aguda son autorremitentes y ceden espontáneamente, por lo común en término de 3 a 7 días después de comenzar el tratamiento, y no aparecen insuficiencia de órganos ni complicaciones locales.

El tratamiento de la pancreatitis aguda comienza en la sala de urgencias. Una vez confirmado el diagnóstico, se comienza la fluidoterapia intensiva, se administran analgésicos intravenosos, se valora la gravedad e intensidad, y se buscan causas que pudieran trascender en las medidas inmediatas o agudas. Hay que pensar en el internamiento en una sala de cuidados intermedios o cuidados intensivos para los pacientes que no mejoran con la fluidoterapia intensiva en la sala de urgencias, para seguir con dicha fluidoterapia intensiva, el monitoreo hemodinámico y la corrección de la necrosis o la insuficiencia de órganos.

Tratamiento con líquidos y valoración de la respuesta El tratamiento más importante de la pancreatitis aguda es la fluidoterapia intravenosa intensiva y segura. Se hace ayunar en forma absoluta al paciente para que el páncreas esté inactivo; se administran analgésicos narcóticos por vía endovenosa para aliviar el dolor abdominal y, por medio de una cánula nasal, se administran 2 L de oxígeno complementario.

En el comienzo se administran en bolo las soluciones intravenosas como la de Ringer con lactato o solución salina normal (fisiológica) a razón de 15 a 20 mL/kg de peso (1 050 a 1 400 mL), seguidos por 3 mg/kg de peso

FIGURA 341-3 ***A.*** Fístula pancreaticopleural: fuga por el conducto pancreático en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Fuga del conducto pancreático (de Wirsung) (*flecha*) demostrada en el momento en que se hizo el pancreatograma retrógrado en una persona con exacerbación aguda de pancreatitis aguda o crónica inducida por alcohol. ***B.*** Fístula pancreaticopleural: CT. CT con medio de contraste (proyección coronal) en que las *flechas* demuestran el trayecto fistuloso con interrupción del conducto de Wirsung y fístula pleural pancreática. ***C.*** Fístula pancreaticopleural: radiografía de tórax. Gran derrame pleural en el hemitórax izquierdo por rotura del conducto de Wirsung. El análisis del líquido pleural indicó incremento de la concentración de amilasa. *(Cortesía del Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital.)*

por hora (200 a 250 mL/h), para conservar la diuresis en niveles >0.5 mL/kg/h. Cada 6 a 8 h se valorarán los signos vitales, la saturación de oxígeno y cambios de los signos de la exploración física por medio de valoraciones directas para optimizar la reanimación con líquidos. Se ha demostrado que la solución de Ringer con lactato disminuye la inflamación sistémica (disminuye las cifras de CRP al momento de la hospitalización) y pudiera ser una solución de cristaloides mejor que la solución salina normal. Se recomienda la *estrategia de reanimación particularizada* con medición del valor hematócrito y BUN cada 8 a 12 h para asegurar la adecuación de la fluidoterapia y medir en forma seriada la respuesta al tratamiento, en el entendido de que una estrategia menos intensiva en este sentido necesita a veces de las formas menos graves de pancreatitis. El incremento de BUN durante la hospitalización, además de acompañarse de hidratación inadecuada, también se vincula con una cifra mayor de mortalidad intrahospitalaria.

La disminución del valor hematócrito y del BUN en las primeras 12 a 24 h, es una prueba de peso de que se administran líquidos en volumen suficiente. Se continúan las mediciones seriadas y la valoración directa en busca de sobrecarga hídrica y se conservan con el ritmo corriente la velocidad de goteo de soluciones. Se necesitan a veces ajustes en la fluidoterapia en sujetos con trastornos cardiacos, pulmonares o renales. El incremento del valor hematócrito o de BUN durante las mediciones seriadas debe tratarse con un "estímulo" volumétrico repetitivo a base de bolos de 2 L de cristaloides, seguidos por aceleración de la velocidad de administración, a razón de 1.5 mg/kg/h. Si no hay mejoría en los dos parámetros (permanecen altos o no disminuyen) a pesar de esta estimulación con el bolo y el incremento de la velocidad de administración, se recomienda decididamente la transferencia a la unidad de cuidados intensivos para vigilancia hemodinámica seriada.

Valoración de la gravedad y triage hospitalario En la sala de urgencias se valora la gravedad de la pancreatitis aguda para facilitar la selección y transferencia a hospitalización, o a cuidados intermedios o a la unidad de cuidado intensivo. El *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP) incorpora cinco parámetros clínicos y de laboratorio obtenidos en las primeras 24 h de hospitalización (cuadro 341-3): BUN >25 mg/100 mL; deterioro del estado psíquico (calificación de coma de Glasgow <15), SIRS, edad >60 años e indicio radiográfico de derrame pleural, que pueden ser útiles para cuantificar la gravedad. La presencia de tres o más de los factores mencionados se acompañó de un incremento sustancial en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en personas con pancreatitis aguda. Además, el aumento del valor hematócrito >44% y BUN en el internamiento >22 mg/100 mL se acompañaron de un cuadro más grave y agudo de pancreatitis. Puede ser útil incorporar los índices anteriores con la respuesta global del individuo a la fluidoterapia inicial en la sala de urgencias con la finalidad de seleccionar y asignar a los pacientes al servicio apropiado del hospital para enfermedades agudas.

En términos generales, los individuos con menores calificaciones de BISAP, valor hematócrito y BUN de internamiento tienden a mejorar con las medidas iniciales y son enviados a una sala común hospitalaria para continuar la atención. Si a las 24 h no ha aparecido SIRS, es poco posible que el paciente presente insuficiencia de órgano y necrosis. En estas situaciones, habrá que considerar el envío a una unidad de cuidado intermedio, en caso de contar con ella, a los pacientes que muestran SIRS persistente a las 24 h o cuadros primarios coexistentes (como neumopatía obstructiva crónica, insuficiencia congestiva cardiaca). En los pacientes con calificaciones de BISAP mayores y elevación del valor hematócrito y BUN en el internamiento y que no mejoran con la fluidoterapia inicial y presentan manifestaciones de insuficiencia respiratoria, hipotensión o insuficiencia de órganos, hay que considerar el internamiento directo en la unidad de cuidados intensivos.

Consideraciones especiales con base en la etiología En la sala de urgencias se recomienda la realización de anamnesis cuidadosa, revisión de medicamentos, estudios escogidos de laboratorio (perfil de funcionamiento hepático, triglicéridos séricos, calcio sérico) y una ecografía abdominal para identificar causas que pudieran influir en el tratamiento de la fase aguda. La primera modalidad más indicada de estudio de imagen es la ecografía abdominal y con ello se valorará la vesícula, el colédoco y también la cabeza del páncreas.

PANCREATITIS POR LITIASIS BILIAR Los pacientes con manifestaciones de colangitis ascendente (leucocitosis cada vez mayor, incremento de la concentración de enzimas hepáticas) deben ser sometidos a ERCP en término de 24 a 48 h de internamiento. Los pacientes con pancreatitis por litiasis biliar están expuestos a un mayor riesgo de recidiva y hay que prestar consideración a la práctica de colecistectomía durante el mismo internamiento o en un lapso de 4 a 6 semanas después del alta. Una alternativa en pacientes que no son elegibles para cirugía sería realizar una esfinterotomía biliar endoscópica antes del alta.

HIPERTRIGLICERIDEMIA Los triglicéridos séricos >1 000 mg/100 mL son un signo de pancreatitis aguda. Las medidas iniciales pueden incluir insulina, heparina o plasmaféresis. En el caso de tratamiento extrahospitalario se necesita el control de la diabetes en caso de haberla, administración de hipolipemiantes, adelgazamiento y evitar el consumo de fármacos que incrementen las concentraciones de lípidos.

Otras causas posibles que pudieran influir en la atención de fase aguda intrahospitalaria incluyen *hipercalcemia, pancreatitis autoinmunitaria, pancreatitis después de ERCP* y *la variedad farmacoinducida*. El tratamiento del hiperparatiroidismo o cánceres es eficaz para disminuir la calcemia. La pancreatitis autoinmunitaria reacciona con la corticoterapia. La colocación de una endoprótesis en el conducto de Wirsung y la administración rectal de indometacina son medidas eficaces para disminuir la pancreatitis después de ERCP. Es importante interrumpir el consumo de fármacos que causan la inflamación del páncreas; se ha dicho que en esta situación intervienen múltiples farmácos, pero solamente 30 han sido probados y estudiados (Clase 1A) y tienen participación causal.

Medidas nutricionales Es posible administrar una dieta sólida con poca grasa a personas con pancreatitis aguda leve después que haya cedido el dolor abdominal. Hay que pensar en la nutrición enteral 2 a 3 días después del internamiento en sujetos con una forma más grave de pancreatitis en vez de nutrición parenteral total (TPN). La alimentación enteral conserva la integridad de la barrera intestinal, limita el cambio de sitio de bacterias, es menos cara y causa menos complicaciones que la TPN. Está en fase de investigación la comparación de alimentación gástrica con la enteral nasoyeyunal.

Tratamiento de complicaciones locales (Cuadro 341-4) Los pacientes que presentan signos de deterioro clínico a pesar de la fluidoterapia intensiva y la medición hemodinámica seriada deben ser sometidos a estudios en busca de complicaciones locales que pueden incluir necrosis, formación de pseudoquistes, rotura del conducto de Wirsung, complicaciones vasculares peripancreáticas e infecciones extrapancreáticas. Se recomienda la atención multidisciplinaria por un grupo que incluya especialidades como gastroenterología, cirugía, radiología intervencionista y especialistas en cuidados intensivos, y también habrá que pensar en la posibilidad de transferir al paciente a un centro de pancreatología.

NECROSIS El tratamiento de la necrosis obliga a contar con un grupo multidisciplinario de asistencia. Se hará la aspiración percutánea de la zona necrótica con tinción de Gram y cultivo del material obtenido si hay signos incesantes de infección pancreática posible como leucocitosis sostenida, fiebre o insuficiencia de órgano. En la actualidad no se concede importancia a los *antibióticos con fin profiláctico* en la pancreatitis necrosante. Es razonable comenzar el uso de antibióticos de amplio espectro en una persona cuyo aspecto es de sepsis en tanto se esperan los resultados de la tinción de Gram y los cultivos. Si estos últimos son negativos, se interrumpirá el uso de antibióticos para llevar al mínimo el riesgo de que surjan infecciones sobreañadidas por oportunistas u hongos. En caso de fiebre persistente en un lapso de 5 a 7 días se repetirá la aspiración con aguja fina y la tinción de Gram, así como el cultivo de la necrosis pancreática. También se considerará la posibilidad de repetir los estudios de imagen como CT o MRI ante cualquier cambio en la evolución clínica para identificar complicaciones (como trombosis, hemorragia, síndrome de compartimiento abdominal).

En términos generales, la *necrosis estéril* suele tratarse con medidas conservadoras salvo que surjan complicaciones. Una vez confirmado el diagnóstico de *necrosis infectada* e identificado algún microorganismo, habrá que emprender el uso de antibióticos particularizados. Hay que pensar en el desbridamiento pancreático y extirpación de zonas necróticas como tratamiento definitivo de la *necrosis infecciosa*, pero la decisión clínica suele incluir la influencia de la respuesta a la antibioticoterapia y el estado clínico global del enfermo. Las complicaciones locales sintomáticas, como se definen en los criterios revisados de Atlanta, pueden obligar a iniciar tratamiento definitivo.

En algunos centros se han informado buenos resultados de una estrategia escalonada (drenaje transgástrico percutáneo o endoscópico, si es necesario, seguido de extirpación abierta de zonas necróticas). Se observó que 33% de los pacientes en que se obtuvieron buenos resultados con la estrategia escalonada no necesitó cirugía abdominal mayor. En una in-

CUADRO 341-4 Complicaciones de la pancreatitis aguda
Locales
Necrosis
Estéril
Infectada
Necrosis tabicada
Cúmulos de líquido pancreático
Pseudoquiste pancreático
Interrupción del conducto de Wirsung o ramas secundarias
Ascitis pancreática
Afectación de órganos vecinos por acción de la pancreatitis necrosante
Trombosis de vasos sanguíneos (vena esplénica o porta)
Fístula entérica/pancreática
Infarto intestinal
Ictericia obstructiva
Sistémicas
Pulmonares
Derrame pleural
Atelectasia
Líquido de mediastino
Neumonitis
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Hipoxemia (no identificada)
Cardiovasculares
Hipotensión
Hipovolemia
Cambios inespecíficos en ST-T del electrocardiograma que remeda el infarto del miocardio
Derrame pericárdico
Hematológicos
Coagulación intravascular diseminada
Hemorragia gastrointestinal
Ulceropatía péptica
Gastritis erosiva
Necrosis pancreática hemorrágica con erosión de grandes vasos sanguíneos
Trombosis de vena porta o esplénica; hemorragia de várices
Riñones
Oliguria (<300 mL/día)
Hiperazoemia
Trombosis de arteria, vena renal o ambas
Necrosis tubular aguda
Metabólicas
Hiperglucemia
Hipertrigliceridemia
Hipocalcemia
Encefalopatía
Amaurosis repentina (retinopatía de Purtscher)
Sistema nervioso central
Psicosis
Émbolos de grasa
Necrosis grasa
Tejidos subcutáneos (nódulos eritematosos)
Huesos
Diversos (mediastino, pleura, sistema nervioso)

vestigación con asignación al azar se señalaron ventajas de una estrategia endoscópica inicial en comparación con la cirugía inicial con extirpación de zonas necróticas en pacientes escogidos que necesitaban intervención por necrosis tabicada (WON) sintomática. En conjunto, la estrategia más conservadora para tratar la necrosis pancreática infectada ha evolucionado en el transcurso de los años bajo la supervisión minuciosa de un grupo multidisciplinario. Si es posible llevar a cabo con seguridad durante 4 a 6 semanas tratamiento conservador, para permitir la resolución de los cúmulos pancreáticos o el "tabicamiento", y la intervención quirúrgica o endoscópica, en términos generales es mucho más segura y tolerada por el paciente.

PSEUDOQUISTES La incidencia de pseudoquistes es pequeña y casi todos los cúmulos agudos muestran resolución con el paso del tiempo. Menos de 10% de los pacientes muestra persistencia de los cúmulos de líquidos después de 6 semanas, lo cual cumpliría con la definición de pseudoquiste. Es necesario drenar solamente por medio de cirugía, endoscopia o bien por vía percutánea, los cúmulos sintomáticos.

ROTURA DEL CONDUCTO DE WIRSUNG La rotura del conducto de Wirsung puede manifestarse por síntomas de dolor abdominal cada vez más intenso o falta de aire, bajo condiciones de una acumulación de líquido cada vez mayor. El diagnóstico se confirma por colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP) o por ERCP. La colocación de una endoprótesis pancreática a manera de puente para conectar ambos cabos del conducto, durante al menos 6 semanas, tiene una eficacia >90% en la resolución de la fuga. Son menos eficaces las endoprótesis que no actúan como puentes (25-50%).

COMPLICACIONES PERIVASCULARES Tales complicaciones pueden incluir *trombosis de la vena esplénica* con várices gástricas y pseudoaneurismas. Las *várices gástricas* sangran <5% de las veces. Se puede diagnosticar cualquier hemorragia letal por una rotura de un *pseudoaneurisma* y tratar con angiografía y embolización mesentérica.

INFECCIONES EXTRAPANCREÁTICAS Las infecciones nosocomiales se manifiestan incluso en 20% de pacientes de pancreatitis aguda. Es importante la monitorización de dichos enfermos en busca de neumonía, infecciones de vías urinarias en fase de evolución e infección en los sitios de punción. Son importantes durante la hospitalización los cultivos ininterrumpidos de orina, la vigilancia por medio de radiografías de tórax y el cambio sistemático de catéteres intravenosos.

Medidas de vigilancia Las hospitalizaciones en caso de pancreatitis aguda moderadamente grave y en la forma grave duran semanas o meses y a menudo comprenden un periodo de internamiento en la unidad de cuidados intensivos y rehabilitación ambulatoria o de cuidados subagudos de enfermería. En la valoración de vigilancia se tratará de identificar la aparición de diabetes, insuficiencia exocrina, colangitis recurrente o la aparición de cúmulos de líquidos infectados. Como se mencionó se realiza colecistectomía en término de 4 a 6 semanas del alta en caso de ser posible en sujetos con pancreatitis por vesiculopatía calculosa no complicada.

PANCREATITIS RECIDIVANTE

En promedio, 25% de los pacientes que han presentado un ataque de pancreatitis aguda, mostrará una recidiva. Los dos factores causales más comunes son consumo de bebidas alcohólicas y colelitiasis. En sujetos con pancreatitis recidivante sin una causa manifiesta en el diagnóstico diferencial se incorporarán entidades como enfermedad oculta de vías biliares que incluye microlitiasis, hipertrigliceridemia, fármacos, cáncer de páncreas, páncreas divisum y fibrosis quística (cuadro 341-1). En una serie de 31 pacientes cuyo diagnóstico inicial fue el de pancreatitis aguda idiopática o recidivante se observó que 23 tenían calculopatía vesicular oculta. De ese modo, en promedio, 66% de pacientes con pancreatitis aguda repetitiva sin una causa manifiesta, en realidad tiene alguna enfermedad calculosa vesicular oculta por microlitiasis. Los defectos genéticos como ocurre en la pancreatitis hereditaria y mutaciones de fibrosis quística pueden causar pancreatitis recidivante. Otras enfermedades del árbol biliar y los conductos pancreáticos que causan pancreatitis aguda son coledococele; tumores de la ampolla de Vater; pancreatitis divisum, y cálculos, estenosis y tumores del conducto de Wirsung. Se sabe que 2 a 4% de los pacientes de carcinoma pancreático tendrá como cuadro inicial pancreatitis aguda.

PANCREATITIS EN PERSONAS CON SIDA

La incidencia de pancreatitis aguda ha aumentado en individuos con sida por dos causas: 1) la elevada incidencia de infecciones del páncreas como las causadas por virus citomegálico, *Cryptosporidium* y el complejo de *Mycobacterium avium*; y 2) uso frecuente de fármacos por parte de pacientes de sida como didanosina, pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazol, e inhibidores de proteasa. La incidencia ha disminuido extraordinariamente gracias a los progresos en la terapéutica (cap. 197).

PANCREATITIS CRÓNICA E INSUFICIENCIA EXOCRINA PANCREÁTICA

FISIOPATOLOGÍA

La pancreatitis crónica es un proceso patológico caracterizado por daño irreversible del páncreas, situación distinta de la de cambios reversibles que se observan en la pancreatitis aguda (cuadro 341-4). Apenas se comienzan a esclarecer los fenómenos que desencadenan y perpetúan el proceso inflamatorio en dicha glándula. Sea cual sea el mecanismo lesivo,

CUADRO 341-5 Pancreatitis crónica e insuficiencia exocrina pancreática: sistema de clasificación TIGAR-0

Tóxicas-metabólicas
Alcohólicas
Tabaquismo
Hipercalcemia
Hiperlipidemia
Insuficiencia renal crónica
Fármacos: abuso de fenacetina
Toxinas: compuestos organotínicos (como el dicloruro de dibutilina, DBTC)
Idiopáticos
Comienzo temprano
Comienzo tardío
Tropical
Genéticos
Tripsinógeno catiónico (*PRSS1*)
Gen regulador de conductancia transmembranaria de fibrosis quística (*CFTR*)
Receptor captador de calcio (*CASR*)
Gen de quimotripsina C (*CTRC*)
Gen inhibidor de tripsina secretora pancreática (*SPINK1*)
Autoinmunitarios
Pancreatitis crónica autoinmunitaria tipo 1
Sistémica IgG4
Pancreatitis crónica autoinmunitaria tipo 2
Pancreatitis repetitiva y aguda grave
Posnecrótica (pancreatitis aguda grave)
Pancreatitis aguda repetitiva
Enfermedades vasculares/isquemia
Inducida por radiación
Obstructiva
Páncreas divisum
Obstrucción de conducto (p. ej., por un tumor)
Quistes preampollares en la pared duodenal
Cicatrices postraumáticas del conducto pancreático

DBTC, dicloruro de dibutilina; TIGAR-O, pancreatitis tóxica-metabólica, idiopática, genética, autoinmunitaria, recurrente y grave aguda, obstructiva.

se ha podido advertir que la activación de células estrelladas que resulta en excreción de citocinas y producción de proteínas de la matriz extracelular es la causa de la inflamación aguda y crónica, y el depósito de colágeno en el páncreas. Sobre tal base, el trastorno se define por la presencia de anormalidades histológicas e incluyen en forma crónica inflamación, fibrosis y destrucción progresiva del tejido exocrino y finalmente el endocrino (atrofia). Se han vinculado diversas causas con la pancreatitis crónica, que causa las manifestaciones cardinales de la enfermedad como dolor abdominal, esteatorrea, adelgazamiento y diabetes mellitus **(cuadro 341-5)**.

Se creía que el alcohol era la causa primaria de la pancreatitis crónica, pero otros factores contribuyen también a la enfermedad porque no todos los bebedores consuetudinarios terminan por mostrar un pancreatopatía. Se advierte un vínculo neto entre el tabaquismo y la pancreatitis crónica. El humo del cigarrillo intensifica la susceptibilidad a la autodigestión del páncreas que predispone a trastornos de la función del CFTR de células canaliculares. El tabaquismo es un factor de riesgo independiente pero que depende de dosis, en lo que se refiere a la pancreatitis crónica y la pancreatitis aguda recidivante. Consumir alcohol y fumar tabaco se vincula con fibrosis pancreática, calcificaciones y progresión de la enfermedad.

La identificación reciente de las células estrelladas del páncreas (PSC) ha ampliado los conocimientos sobre las respuestas celulares primarias que explicarían la aparición y el desarrollo de la pancreatitis crónica. De modo específico, se piensa que las PSC intervienen para conservar la arquitectura normal del páncreas, que puede ser modificada a fibrogénesis en caso de pancreatitis crónica. La hipótesis del episodio pancreático agudo centinela (SAPE) describe de manera uniforme los fenómenos en la patogenia de la pancreatitis crónica. Se piensa que el alcohol o estímulos adicionales inducen la destrucción del colágeno normal en el parénquima pancreático, fenómeno mediado por la metaloproteinasa de matriz, lo cual más tarde permitirá la remodelación pancreática. Las citocinas proinflamatorias, el factor α de necrosis tumoral (TNF-α), las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) y complejos oxidantes, tienen la capacidad de inducir la actividad de PSC y, como consecuencia, habrá síntesis de nuevo colágeno. Además de los estímulos que aportan las citocinas, los oxidantes o los factores de crecimiento, las PSC también poseen una vía autocrina autoactivadora mediada por TGF-β, que podría explicar la evolución en la enfermedad en el caso de la pancreatitis crónica, incluso después de que se eliminan los estímulos nocivos.

CONSIDERACIONES CAUSALES

En Estados Unidos el alcoholismo es la causa más común de pancreatitis crónica clínicamente manifiesta en adultos, en tanto que la fibrosis quística lo es en los niños. Incluso 25% de los adultos con pancreatitis crónica tiene la forma *idiopática*. Investigaciones recientes han señalado que hasta 15% de las personas con dicha forma de pancreatitis puede mostrar el cuadro inflamatorio por defectos genéticos (cuadro 341-5).

Whitcomb *et al.*, estudiaron algunas familias grandes con pancreatitis crónica hereditaria y pudieron identificar un defecto que altera al gen que codifica el tripsinógeno. También se han descrito otros defectos adicionales de dicho gen; el defecto impide la destrucción de la tripsina activada prematuramente y le confiere resistencia al efecto protector intracelular del inhibidor de tripsina. Se ha planteado la hipótesis de que dicha activación continua de las enzimas digestivas dentro de la glándula culmina en la lesión aguda y, por último, en pancreatitis crónica. Desde el descubrimiento inicial del defecto de mutación *PRSS1* se han detectado otras enfermedades genéticas (cuadro 341-5).

Otros grupos de investigadores han corroborado las mutaciones de *CFTR*. Este gen actúa como un canal de cloro regulado por AMP cíclico. En personas con fibrosis quística la elevada concentración de macromoléculas bloquea los conductos pancreáticos. Es necesario apreciar, a pesar de todo, que se advierte enorme heterogeneidad en la relación con el defecto del gen *CFTR*. Se han identificado más de 1 000 mutaciones supuestas del gen recién mencionado. Los intentos de dilucidar la relación entre el genotipo y las manifestaciones pancreáticas han sido obstaculizadas por el número de mutaciones. La posibilidad de detectar las mutaciones de *CFTR* ha permitido saber que el espectro clínico de la enfermedad es más amplio de lo que se pensó originalmente. Dos estudios han esclarecido el vínculo entre las mutaciones del gen *CFTR* y otra forma monosintomática de la fibrosis quística (p. ej., pancreatitis crónica). Se ha estimado que en personas con pancreatitis idiopática la frecuencia de mutaciones del gen *CFTR* sólo es 11 veces la frecuencia esperada, y la frecuencia de dos alelos mutantes es 80 veces mayor que la frecuencia prevista. En tales estudios, los pacientes eran adultos al momento del diagnóstico de pancreatitis; ninguno tuvo manifestaciones clínicas de neumopatía y los resultados de la prueba de sudor no confirmaron la presencia de fibrosis quística. No hay certeza de la prevalencia de las mutaciones de ese tipo y se necesitan indudablemente más estudios. Además, queda por dilucidar las consecuencias terapéuticas y pronósticas de estos datos en lo que se refiere al tratamiento de la pancreatitis. Se necesita la vigilancia a largo plazo de los pacientes afectados. Las mutaciones de *CFTR* son frecuentes en la población general. No se sabe si la sola mutación de *CFTR* causará pancreatitis como enfermedad recesiva autosómica. En un estudio se valoró a 39 pacientes de pancreatitis crónica idiopática para calcular el riesgo que conllevaban las mutaciones. Los individuos con dos mutaciones de *CFTR* (heterocigotos compuestos) mostraron función de dicho gen en un nivel que quedó situado en un punto intermedio entre la fibrosis quística típica y los portadores de fibrosis quística, y tuvieron un riesgo 40 veces mayor de presentar pancreatitis. La presencia de una mutación en *SPINK1* de *N34S* incrementó 20 veces más el riesgo. La combinación de dos mutaciones de *CFTR* y una mutación de *SPINK1* de *N34S* agravó 900 veces el riesgo de pancreatitis. El conocimiento de los defectos genéticos y las alteraciones anterógradas en la expresión de proteínas ha permitido que se elabore una nueva geneterapia en niños de fibrosis quística que potencia el canal de CFTR y con ello se logra mejoría en la función pulmonar, calidad de vida e incremento ponderal. El cuadro 341-5 incluye causas identificadas de pancreatitis crónica y de insuficiencia exocrina pancreática.

PANCREATITIS AUTOINMUNITARIA **(CUADRO 341-6)**

La AIP (*autoimmune pancreatitis*) es un trastorno poco frecuente con un origen al parecer autoinmunitario con datos característicos de estudios de laboratorio, histológicos y morfológicos. En fecha reciente se simplificó la nomenclatura para incluir AIP y (IDCP, *idiopathic duct centric pancreatitis*).

CUADRO 341-6 Signos clínicos de la pancreatitis autoinmunitaria (AIP)

- Síntomas poco intensos, por lo común dolor abdominal, pero sin ataques frecuentes de la pancreatitis aguda
- Hinchazón difusa y pancreatomegalia
- Se sabe que 66% de los pacientes tiene como cuadro inicial ictericia obstructiva o una "masa" en la cabeza del páncreas que tiene apariencia de carcinoma
- Angostamiento irregular difuso del conducto de Wirsung (en MRCP o ERCP)
- Mayores concentraciones de globulinas gamma en suero, en particular IgG4
- Presencia de otros autoanticuerpos (ANA); factor reumatoide (RF)
- El trastorno puede surgir con otras enfermedades autoinmunitarias, síndrome de Sjögren, colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerosa o artritis reumatoide
- Cambios en conductos biliares extrapancreáticos como estenosis del colédoco y de conductos intrahepáticos
- Calcificaciones pancreáticas (raras)
- En las biopsias pancreáticas se identifica fibrosis extensa e infiltración linfoplasmacítica
- Los glucocorticoides son eficaces para aplacar los síntomas, disminuir el volumen del páncreas y revertir los cambios histopatológicos

ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética.

En la AIP tipo 1, el páncreas muestra afectación como parte de la enfermedad sistémica de IgG4 **(cap. 361)** y cumple con los criterios de HISORt que se definen luego. Los signos histopatológicos pancreáticos característicos comprenden infiltrados linfoplasmacíticos, fibrosis laminada y abundantes células IgG4. Es una pancreatitis ductocéntrica idiopática confirmada histológicamente, con infiltrados granulocíticos de la pared de conductillos (denominados GEL), pero sin células IgG4 positivas y afectación sistémica. Este trastorno se limita sólo al páncreas.

La AIP fue descrita inicialmente como una pancreatopatía primaria, pero ahora se acepta que se acompaña de otros trastornos de supuesto origen autoinmunitario y por ello se le ha denominado enfermedad sistémica IgG4 **(cap. 361)**. Las manifestaciones clínicas incluyen colangitis vinculada con IgG4, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa, fibrosis mediastínica y adenopatía, tiroiditis autoinmunitaria, nefritis tubulointersticial, fibrosis retroperitoneal, periaortitis crónica, sialadenitis esclerosante crónica y enfermedad de Mikulicz. Pocas veces surgen síntomas leves, por lo común dolor abdominal y pancreatitis aguda recidivante. Aún más, la AIP no es una causa frecuente de pancreatitis recidivante idiopática.

En pacientes que fuman y consumen alcohol, puede ocurrir también pérdida de peso y diabetes de inicio reciente. Es frecuente un perfil obstructivo en las pruebas de función hepática (incremento desproporcionado de fosfatasa alcalina sérica y aumento mínimo de aminotransferasa sérica). El incremento de las concentraciones séricas de IgG4 constituye un marcador de la enfermedad, en especial en poblaciones del hemisferio occidental. Ocurre elevación de IgG4 sérica en casi dos terceras partes de los pacientes con AIP. En los estudios con CT se identifican anormalidades en la mayor parte de los pacientes e incluyen agrandamiento difuso y focal, y un aumento de tamaño preciso de la cabeza del páncreas. En ERCT o MRCP se identifican zonas estenóticas del colédoco en más de 33% de los pacientes de AIP; pueden incluir estenosis del colédoco, estenosis del conducto intrahepático o angostamientos de la zona proximal del colédoco con angostamiento acompañante del segmento pancreático de dicho conducto. Se ha denominado al cuadro anterior colangitis autoinmunitaria por IgG4. Entre los signos histológicos característicos están infiltrados linfoplasmacíticos extensos con fibrosis densa alrededor de conductos pancreáticos y también la presencia de un infiltrado linfoplasmacítico, y el resultado es la flebitis obliterante.

Los criterios "HISORt" de la Clínica Mayo indican que se puede diagnosticar AIP por la presencia de al menos dos de los cinco criterios enumerados a continuación y de donde toman su nombre: 1) *His*tología; 2) estudios de *I*magen; 3) *S*erología (incremento de las concentraciones séricas de IgG4); 4) *O*tros órganos afectados, y 5) *R*espuesta al *t*ratamiento con glucocorticoides con mejoría de las manifestaciones pancreáticas y extrapancreáticas.

Los glucocorticoides han sido eficaces para aliviar los síntomas, disminuir el tamaño del páncreas y revertir las características histopatológicas en individuos con AIP. Los pacientes pueden reaccionar impresionantemente a su administración en un lapso de entre 2 y 4 semanas. La prednisona por lo común se administra en una dosis inicial de 40 mg/día durante 4 semanas, para iniciar una etapa de disminución de la dosis diaria a razón de 5 mg/semana, con base en la medición seriada de parámetros clínicos. El alivio de los síntomas, cambios seriados en los estudios de imagen abdominal y mejoría en las pruebas de función hepática son parámetros que deben vigilarse. La respuesta inadecuada a los glucocorticoides en un lapso de 2 a 4 semanas debe despertar la sospecha de un cáncer de páncreas u otras formas de pancreatitis crónica. Un informe internacional multicéntrico reciente revisó 1 064 pacientes de AIP. Con los corticosteroides se logró remisión clínica de 99% de personas con el tipo I y de 92% de pacientes con IDCP que recibían esteroides. Sin embargo, la enfermedad reapareció en 31% de individuos con el tipo I y en 9% de quienes tenían IDCP. Para el tratamiento de recidiva del trastorno en caso de AIP, con los glucocorticoides se obtuvieron buenos resultados en 201 de 295 pacientes (68%) y con la azatioprina se obtuvieron resultados satisfactorios en 52 de 58 pacientes (85%). Un corto número de enfermos reaccionó favorablemente a 6-mercaptopurina, rituximab, ciclosporina y ciclofosfamida. Las personas con AIP y IDCP reaccionaron muy favorablemente a la corticoterapia inicial. La recidiva fue frecuente en individuos con el trastorno AIP, en particular los que tuvieron estenosis de vías biliares. Muchas de las recidivas surgieron cuando se interrumpió el uso de los glucocorticoides. Los pacientes con síntomas resistentes y estenosis por lo común necesitan medidas inmunomoduladoras, como se describió antes. El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B, que ha demostrado ser muy eficaz para inducir y mantener la remisión. Pocas veces ocurren cánceres intercríticos después del diagnóstico de AIP.

Características clínicas de la pancreatitis crónica Las personas con dicho trastorno solicitan atención médica en especial por dos manifestaciones: dolor abdominal o digestión deficiente y pérdida de peso. El dolor puede tener localización, intensidad y frecuencia muy variables; puede ser constante o intermitente con intervalos frecuentes indoloros. El consumo de alimentos puede exacerbarlo y originar temor a comer, con pérdida de peso ulterior. El espectro del dolor abdominal varía desde leve a muy intenso, y una consecuencia frecuente es la dependencia de narcóticos. La digestión deficiente se manifiesta por diarrea crónica, esteatorrea, adelgazamiento y fatiga. Las personas con dolor crónico pueden evolucionar y llegar a la digestión deficiente; en promedio 20% de ellas acudirá por primera vez con manifestaciones de la deficiencia digestiva sin el antecedente de dolor abdominal. Los individuos con pancreatitis crónica presentan morbilidad y mortalidad notables y utilizan los recursos de la sociedad en grado apreciable. A pesar de la esteatorrea, como dato sorprendente muy pocas veces surgen deficiencias clínicamente manifiestas de vitaminas liposolubles. Los signos físicos de estas personas por lo común son poco notables, de tal manera que existe una diferencia entre la intensidad del dolor abdominal y los signos objetivos, que suelen consistir en hiperestesia leve a la palpación.

El diagnóstico de pancreatitis crónica temprana o leve puede ser difícil porque no existen biomarcadores para la enfermedad. A diferencia de la pancreatitis aguda, en la variante crónica no hay incremento extraordinario de las concentraciones séricas de amilasa y de lipasa. El incremento de la concentración de bilirrubina y fosfatasa alcalina en suero puede denotar colestasis como consecuencia de estenosis del colédoco, causada por inflamación crónica. En muchos pacientes hay trastorno de la tolerancia a la glucosa con incremento de la glucemia en el ayuno. La elastasa-1 fecal y la arquitectura histológica del intestino delgado son útiles en la valoración de personas en quienes se sospecha esteatorrea pancreática; la concentración de la primera será anormal y la imagen de la segunda será normal en tales pacientes. La disminución en la concentración de la elastasa fecal a <100 μg/g de heces sugiere netamente una insuficiencia exocrina pancreática profunda.

La valoración radiográfica del paciente en quien se sospecha pancreatitis crónica varía desde un enfoque no penetrante, a otro más penetrante. La CT abdominal **(fig. 341-4*A, B*)** representa la modalidad inicial más indicada, luego la MRI **(fig. 341-4*C*)**, la ecografía endoscópica y pruebas de función pancreática. Además de descartar la presencia de un pseudoquiste y cáncer pancreático, con la CT se pueden identificar calcificaciones, dilatación de conductos o atrofia de páncreas. La CT y la MRCP abdominales facilitan mucho el diagnóstico de pancreatopatía, pero el método diagnóstico con la mayor sensibilidad y especificidad es la estimulación hormonal con secretina. Los resultados de dicha prueba se tornan anormales cuando se pierde ≥60% de la función exocrina del páncreas, situación que suele guardar relación precisa con el comienzo del dolor abdominal crónico. No se ha definido la utilidad de la ecografía endoscópica (EUS) para el diagnóstico de la fase temprana de la pancreatitis crónica. En esta enfermedad se han descrito nueve características endosonográficas. Se considera

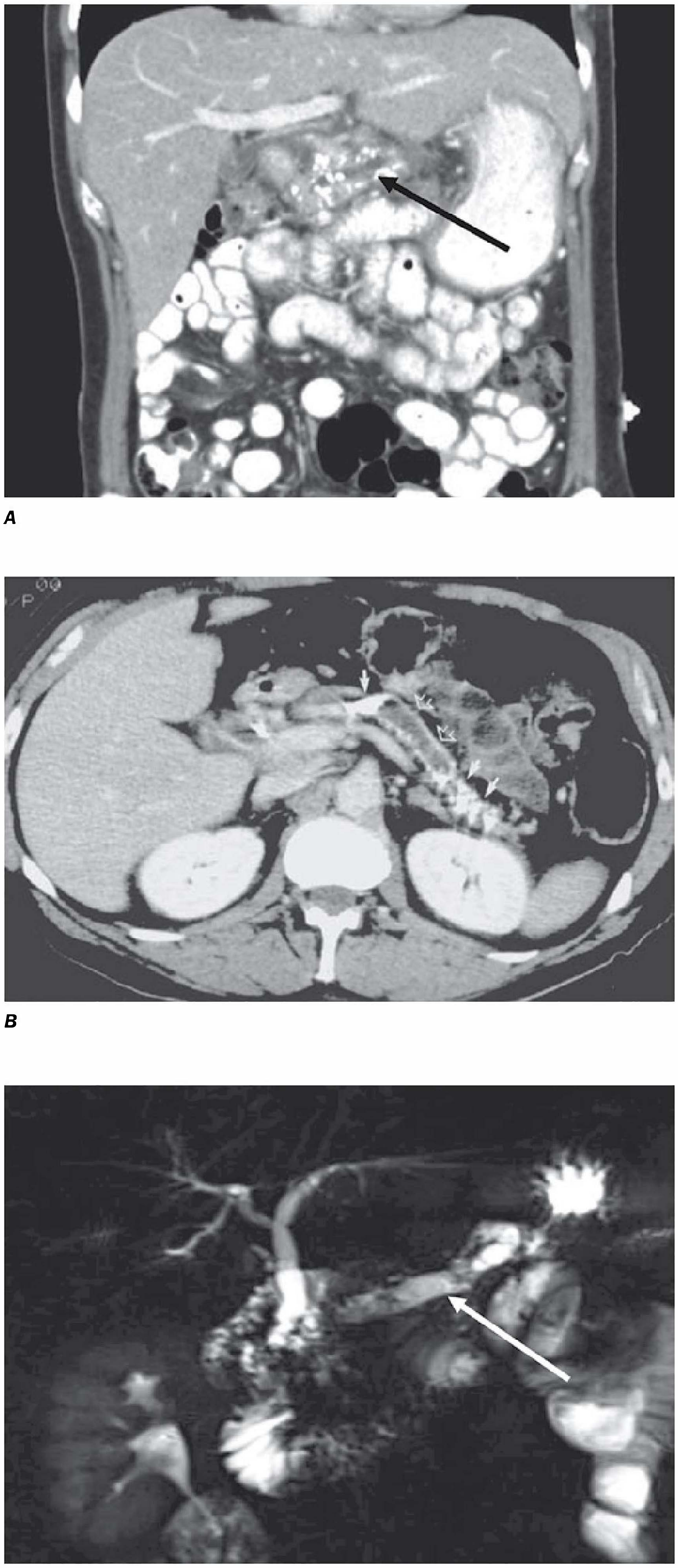


FIGURA 341-4 ***A.*** Pancreatitis crónica y cálculos pancreáticos: imagen en la CT. En la CT con medio de contraste del abdomen hay signos de atrofia del páncreas con múltiples calcificaciones y cálculos en el parénquima y dilatación del conducto de Wirsung (*flecha*). ***B.*** En la CT con medio de contraste en el abdomen hay signos de atrofia pancreática con múltiples calcificaciones (*flecha*). Se advierte la dilatación extraordinaria del conducto de Wirsung en este corte por el cuerpo y la cola del páncreas (*flechas abiertas*). ***C.*** Pancreatitis crónica en la colangiopancreatografía por resonancia magnética: dilatación del conducto de Wirsung con defecto de llenado. MRI con medio de contraste de gadolinio/MRCP en que se advierte dilatación del conducto de Wirsung (*flecha*) en pancreatitis crónica con múltiples defectos de llenado que sugieren cálculos del conducto de Wirsung. *(A, C, por cortesía del Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital.)*

CUADRO 341-7 Complicaciones de la pancreatitis crónica

Dolor abdominal crónico	Ictericia
Adicción a narcóticos	Estenosis de vías biliares, cirrosis biliar o ambas
Diabetes mellitus/trastorno de la tolerancia a la glucosa	Pseudoquiste
Gastroparesia	Osteopatía metabólica
Absorción deficiente/digestión deficiente	Cáncer pancreático

como confirmación diagnóstica de la variante crónica la presencia de cinco o más características. La EUS no tiene la suficiente sensibilidad para detectar la pancreatitis crónica en fase temprana, si se utiliza sola **(cap. 340)**, y puede denotar signos positivos en pacientes que tienen dispepsia e incluso en individuos con envejecimiento normal. Datos recientes sugieren que la EUS se puede combinar con una prueba endoscópica de la función del páncreas (ePFT) durante una sola sesión endoscópica para identificar la pancreatitis crónica en individuos con dolor abdominal por largo tiempo. Las calcificaciones difusas que se identifican en la radiografía simple del abdomen por lo común denotan daño notable del páncreas y constituyen un signo patognomónico de pancreatitis crónica (fig. 341-4*A*). El alcohol es, con mucho, la causa más frecuente de las calcificaciones en el páncreas, pero tales concreciones también pueden aparecer en otras formas de pancreatitis como la hereditaria, la postraumática, la hipercalcémica, la crónica idiopática y la tropical.

Complicaciones de la pancreatitis crónica Éstas son multiformes y se incluyen en el **cuadro 341-7**. En muchos pacientes hay alteración de la tolerancia a la glucosa, pero son poco comunes la cetoacidosis y el coma, ambos de origen diabético. En forma similar, también es poco frecuente el daño de órgano terminal (retinopatía, neuropatía, nefropatía). La retinopatía no diabética puede depender de hipovitaminosis A, deficiencia de zinc o de ambas. La hemorragia del segmento gastrointestinal puede surgir por úlceras pépticas, gastritis, un pseudoquiste que erosione el duodeno, hemorragia arterial y con paso de sangre al conducto de Wirsung (jugo hemático del páncreas), o rotura de várices como consecuencia de trombosis de vena esplénica por inflamación crónica de la cola del páncreas. Pueden aparecer ictericia, colestasis y cirrosis de vías biliares por la reacción inflamatoria crónica alrededor del segmento intrapancreático del colédoco. Veinte años después del diagnóstico de pancreatitis crónica calcificada, el riesgo acumulativo del carcinoma pancreático es de 4%. Las personas con pancreatitis hereditaria tienen un riesgo 10 veces mayor de presentar cáncer del páncreas.

TRATAMIENTO

Pancreatitis crónica

ESTEATORREA

Tratar la esteatorrea con enzimas pancreáticas es un método directo, aunque pocas veces se logra la corrección completa de tal manifestación. La administración de enzimas por lo común controla la diarrea y restaura la absorción de grasas a un nivel aceptable, e influye en el incremento ponderal. Por esa razón, el reemplazo de enzimas pancreáticas ha sido el elemento terapéutico básico. Al tratar la esteatorrea es importante utilizar una presentación pancreática potente que aporte suficiente lipasa al duodeno para corregir la digestión deficiente y aplacar la esteatorrea. En Estados Unidos, la FDA, en un intento de estandarizar la actividad, la potencia y la biodisponibilidad de enzimas, exige que todos los productos a base de enzimas pancreáticas cumplan con la formulación de una *New Drug Application* (NDA), desde abril del 2008. El **cuadro 341-8** incluye las presentaciones utilizadas a menudo, pero su disponibilidad se basará en el cumplimiento de la norma de la FDA. Datos recientes sugieren que las dosis necesarias deben equivaler a 80 000 a 100 000 unidades de lipasa ingerida durante la comida, para normalizar los parámetros nutricionales en individuos desnutridos con esteatorrea crónica y en algunos casos se necesita la supresión de ácido con inhibidores de bomba de protones.

DOLOR ABDOMINAL

El tratamiento del dolor en personas con pancreatitis crónica genera problemas. Datos de metaanálisis recientes han indicado que no se obtiene beneficio constante de la *administración de enzimas* para aplacar el dolor en la pancreatitis crónica. En algunas personas con la forma

CUADRO 341-8 Preparados de enzimas pancreáticas (pancrelipasa) aprobados por la FDA

PRODUCTO	CONTENIDO ENZIMÁTICO/UNIDAD DE DOSIS; UNIDADES DE LA FARMACOPEA DE EE.UU.		
	LIPASA[a]	AMILASA[a]	PROTEASA[a]
Cápsula de liberación inmediata			
Sin capa entérica			
Viokace 10 440	10 440	391 550	39 150
Viokace 20 880	20 880	78 300	78 300
Cápsulas de liberación tardía			
Minimicroesferas con revestimiento entérico			
Creon 3 000	3 000	15 000	9 500
Creon 6 000	6 000	30 000	19 000
Creon 12 000	12 000	60 000	38 000
Creon 24 000	24 000	120 000	76 000
Minitabletas con cubierta entérica			
Ultresa 13 800	13 800	27 600	27 600
Ultresa 20 700	20 700	41 400	41 400
Ultresa 23 000	23 000	46 000	46 000
Cuentas revestidas con capa entérica			
Zenpep 3 000	3 000	16 000	10 000
Zenpep 5 000	5 000	27 000	17 000
Zenpep 10 000	10 000	55 000	34 000
Zenpep 15 000	15 000	82 000	51 000
Zenpep 20 000	20 000	109 000	68 000
Zenpep 25 000	25 000	136 000	85 000
Microtabletas con cubierta entérica			
Pancreaze 4 200	4 200	17 500	10 000
Pancreaze 10 500	10 500	43 750	25 000
Pancreaze 16 800	16 800	70 000	40 000
Pancreaze 21 000	21 000	61 000	37 000
Microesferas con capa entérica y amortiguamiento de bicarbonato			
Pertzye 8 000	8 000	30 250	28 750
Pertzye 16 000	16 000	60 500	57 500

[a] Unidades de la U.S. Pharmacopeia (USP) por tableta o cápsula

Nota: La FDA en Estados Unidos exige a todos los fabricantes de enzimas que envíen una Solicitud de Fármaco Nueva (NDA) en relación a todos los productos de extractos pancreáticos después de revisar datos que indicaron variaciones sustanciales en los productos del mercado. Innumerables fabricantes tienen investigaciones en marcha en busca de aprobación de la FDA para el tratamiento de insuficiencia pancreática exocrina causada por fibrosis quística u otras entidades bajo el rubro de nuevas directrices para este tipo de fármacos (www.fda.gov).

idiopática de la enfermedad, el dolor abdominal leve o las molestias pueden mejorar con preparados de enzimas corrientes sin capa entérica que contengan grandes concentraciones de proteasas serínicas. El alivio que experimentan los pacientes en realidad puede provenir de mejoría en la dispepsia por digestión deficiente.

Las gastroparesias también son muy frecuentes en personas con pancreatitis crónica. Es muy importante identificar y tratar el trastorno con fármacos procinéticos porque la administración de enzimas puede ser ineficaz simplemente porque la dismotilidad gástrica interfiere en el aporte de enzimas y su llegada a la porción superior del intestino. Un estudio prospectivo reciente indicó que la pregabalina atenúa el dolor en la pancreatitis crónica y con ello es posible disminuir el número de analgésicos.

El *tratamiento endoscópico* del dolor de la pancreatitis crónica puede comprender variantes como esfinterotomía, colocación de endoprótesis, extracción de cálculos y drenaje de un pseudoquiste pancreático. El tratamiento orientado al conducto de Wirsung al parecer sería el más adecuado en el marco de una estenosis predominante, en particular si un cálculo en conductos o colédoco ha originado la obstrucción. El uso de endoprótesis endoscópica en el caso de pacientes de dolor crónico pero sin una estenosis predominante no ha sido tema de estudios comparativos. En la actualidad se aprecia que pueden surgir complicaciones notables con la endoprótesis (como hemorragia, colangitis, desplazamiento del dispositivo, pancreatitis y coágulos dentro de la endoprótesis). En personas con afectación del colédoco o del conducto de Wirsung, por lo común proveniente de pancreatitis crónica de origen alcohólico, la descompresión ductal por métodos *quirúrgicos* ha sido la modalidad más indicada. En tales pacientes el 80% al parecer logra alivio inmediato; sin embargo, en término de 3 años, en la mitad de los enfermos ha reaparecido el dolor. En dos investigaciones prospectivas con asignación al azar en que se compararon el tratamiento endoscópico y el quirúrgico de la pancreatitis crónica, se advirtió que el tratamiento quirúrgico era mejor que el endoscópico para aplacar el dolor y mejorar la calidad de la vida en sujetos escogidos con dilatación de conductos y dolor abdominal; ello sugeriría que las personas con pancreatitis crónica y dilatación de conductos y dolor deben ser candidatas para intervención quirúrgica. No se ha corroborado la utilidad de la colocación de endoprótesis en el preoperatorio, antes de operaciones como elemento anticipatorio de la respuesta.

En sujetos escogidos con pancreatitis crónica y dolor abdominal que no cede con el tratamiento corriente, se ha utilizado el método de Whipple, la pancreatectomía total y el trasplante de células insulares autólogas. Las personas en que se ha obtenido el máximo beneficio con la pancreatectomía total han tenido pancreatitis crónica sin operaciones previas en páncreas ni signos de insuficiencia de células insulares. No se ha definido exhaustivamente la utilidad del método, pero pudiera ser una opción en vez de la cirugía descompresiva de conductos o la ablación pancreática en sujetos con enfermedad rebelde y dolorosa de conductos finos, en particular por el hecho de que las técnicas operatorias corrientes tienden a disminuir el aporte de células insulares. El bloqueo del plexo celiaco no ha resultado en alivio duradero del dolor.

PANCREATITIS HEREDITARIA

Ésta es una enfermedad rara que guarda semejanzas con la forma crónica del trastorno, excepto su fecha más temprana de comienzo y por manifestaciones de factores hereditarios. En una búsqueda de todo el genoma en que se utilizó el análisis de ligamiento genético, se identificó el gen de pancreatitis hereditaria en el cromosoma 7. Las mutaciones de los codones iónicos 29 (exón 2) y 122 (exón 3) del gen del tripsinógeno catiónico causan las formas dominantes autosómicas de la pancreatitis hereditaria. Las mutaciones del codón 122 causaron sustitución de la arginina correspondiente por otro aminoácido, por lo común histidina. Tal sustitución elimina un sitio de autodestrucción de tripsina, autoprotector seguro necesario para eliminar dicho aminoácido, que es activado prematuramente dentro de la célula acinar. Estos pacientes muestran ataques repetitivos de dolor abdominal intenso que dura días a semanas. Las concentraciones séricas de amilasa y lipasa pueden aumentar durante los ataques agudos, pero por lo común son normales. Las personas terminan por mostrar calcificaciones pancreáticas, diabetes mellitus y esteatorrea; además, en ellas hay una mayor incidencia de carcinoma pancreático y la cifra acumulativa en este caso llega a 40% a los 70 años de vida. El estudio reciente de la evolución natural de la pancreatitis hereditaria de más de 200 pacientes en Francia indicó que el dolor abdominal comenzó en la niñez a los 10 años; la esteatorrea surgió a los 29 años, la diabetes a los 38 años y el carcinoma pancreático a los 55 años. Los pacientes con tales características suelen necesitar descompresión quirúrgica de conductos para obtener analgesia. Las molestias abdominales en parientes de pacientes con pancreatitis hereditaria deben plantear la duda de pancreatopatía.

El PSTI o SPINK1, es un péptido de 56 aminoácidos que inhibe específicamente la tripsina al bloquear en forma física su sitio activo. SPINK1 actúa como la primera línea de defensa contra el tripsinógeno en la célula acinar activado prematuramente. En fecha reciente se ha demostrado que aumenta de manera extraordinaria la frecuencia de mutaciones de SPINK1 en personas con pancreatitis crónica idiopática, lo cual sugiere que las mutaciones pudieran vincularse con pancreatitis.

TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Los tumores con estas características se revisan en el capítulo 80.

OTRAS ENTIDADES PATOLÓGICAS

PÁNCREAS ANULAR

Cuando el primordio pancreático ventral no migra adecuadamente para establecer contacto con el primordio dorsal, el resultado puede ser un anillo de tejido pancreático que rodee el duodeno; el páncreas anular de este tipo puede causar obstrucción intestinal en el recién nacido o en el adulto. Años antes de que se identifique el diagnóstico puede haber manifestaciones de plétora posprandial, dolor epigástrico, náusea y vómito. Los hallazgos radiográficos incluyen la dilatación simétrica del segmento proximal del duodeno con protrusión de los recesos en uno y otro lados de la banda anular, borramiento pero no destrucción de la mucosa duodenal, intensificación de los hallazgos en la posición oblicua anterior derecha y ausencia de cambios en las exploraciones repetidas. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial son membrana duodenal, tumores del páncreas o el duodeno, úlcera péptica posbulbar, enteritis regional y adherencias. Las personas con páncreas anular tienen una mayor incidencia de pancreatitis y úlcera péptica. Ante las complicaciones mencionadas y otras posibles, el tratamiento es quirúrgico, incluso si el trastorno persistió durante años. El método más indicado es la duodenoyeyunostomía retrocólica, aunque algunos cirujanos se pronuncian por la gastrectomía tipo Billroth II, la gastroenterostomía y la vagotomía.

PÁNCREAS DIVISUM

La anomalía mencionada se identifica en 7 a 10% de la población y surge cuando los primordios pancreáticos ventral y dorsal en el embrión no se fusionan, de manera que el drenaje de la glándula se hace más bien por la papila accesoria. El páncreas divisum es la variante anatómica congénita más frecuente de la glándula del humano. Datos actuales señalan que tal anormalidad no predispone a la aparición de pancreatitis en la mayor parte de las personas que la tienen. Sin embargo, la combinación de páncreas divisum y un pequeño orificio accesorio puede originar obstrucción dorsal del conducto. El desafío en este caso es identificar a este subgrupo de pacientes con alteraciones del conducto dorsal. La canulación de dicho conducto por medio de ERCP no se practica tan fácilmente como la canulación del conducto ventral. Los individuos con pancreatitis y páncreas divisum demostrados por MRCP o ERCP deben ser tratados con medidas conservadoras. En muchos de ellos, la pancreatitis es idiopática, sin relación alguna con el páncreas divisum. Está indicada la intervención endoscópica o la quirúrgica solamente si reaparece la pancreatitis y no se identifica otra causa. Si se demuestra la dilatación notable del conducto dorsal, habrá que emprender la descompresión quirúrgica de dicha estructura. Hay que insistir que la imagen del páncreas divisum en ERCP/MRCP (es decir, conducto ventral de pequeño calibre con una disposición arborizante) puede ser tomada erróneamente como un conducto de Wirsung obstruido a consecuencia de una lesión expansiva.

MACROAMILASEMIA

Ante macroamilasemia, la amilasa circula por la sangre en forma de un polímero tan grande que no puede ser excretado fácilmente por los riñones. Las personas con tal trastorno presentan incremento de la cifra de amilasa sérica y una concentración baja de amilasa en orina. La presencia de macroamilasemia se corrobora por cromatografía sérica. La prevalencia de ese trastorno es de 1.5% de la población de un hospital general para adultos no alcohólicos. Por lo regular se trata de un hallazgo accidental y no guarda relación con la enfermedad del páncreas u otros órganos. En la actualidad se ha corroborado macrolipasemia en unos cuantos individuos con cirrosis o con linfoma no-Hodgkin. En tales pacientes, el páncreas tuvo aspecto normal en la ecografía y en el estudio de CT. Se demostró que la lipasa estaba unida en complejos con la inmunoglobulina A. En consecuencia, hay que pensar en la posibilidad de macroamilasemia y macrolipasemia de consuno en individuos con mayores concentraciones sanguíneas de las *dos* enzimas.

Agradecimiento

Este capítulo es una versión revisada del que elaboraron los Drs. Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes y Bechien Wu de las ediciones anteriores de esta obra.

LECTURAS ADICIONALES

Duggan SN *et al*.: High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 12:219, 2014.

Forsmark CE: Management of chronic pancreatitis. Gastroenterology 144: 1282, 2013.

Hart PA, Zen Y, Chari ST: Recent advances in autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 149:39, 2015.

Tenner S *et al*.: American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 108:1400, 2013.

Wu B, Banks PA: Clinical Management of patients with acute pancreatitis. Gastroenterology 144:1272, 2013.

Yadav D, Lowenfels AB: The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 144:1252, 2013.

Sección 1 El sistema inmunitario en salud y enfermedad

342 Introducción al sistema inmunitario

Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

DEFINICIONES

- *Agotamiento de linfocitos T:* estado de linfocitos T en el que la persistencia del antígeno anula la función de los linfocitos T de memoria, con lo cual surgen defectos en las respuestas de dichas células "de memoria". Muy a menudo se observa en cánceres y en infecciones virales crónicas, como las causadas por VIH-1 y hepatitis C.
- *Anticuerpos naturales polirreactivos*: anticuerpos de baja afinidad preexistentes producidos por linfocitos B que tienen reacción cruzada con múltiples antígenos y están disponibles al momento de la infección para unirse y cubrir el patógeno invasor, con lo que aprovechan las respuestas innatas para ralentizar la infección hasta que pueda establecerse una respuesta de anticuerpos protectores adaptadores de alta afinidad.
- *Anticuerpos:* moléculas producidas por los linfocitos B que están codificadas por genes que se reordenan durante el desarrollo de estas células. Los anticuerpos están constituidos por las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, que a la vez forman el componente central de los receptores de antígenos de los linfocitos B. Los anticuerpos pueden encontrarse como moléculas de reconocimiento de antígenos en la superficie de los linfocitos B o como moléculas secretadas en el plasma y otros líquidos corporales.
- *Antígenos:* moléculas extrañas o propias que son reconocidas por los sistemas inmunitarios innato y adaptativo y que dan origen a la activación de las células de la inmunidad innata y de los linfocitos T, y/o a la producción de anticuerpos por los linfocitos B.
- *Apoptosis:* es el proceso de la *muerte celular programada*, a través del cual las señales de diversos "receptores de muerte" ubicados en la superficie celular [p. ej., receptores de factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), CD95] originan una secuencia que incluye la activación de moléculas de la familia de las caspasas, ocasionando ruptura del DNA y muerte celular. La apoptosis, que no induce una inflamación excesiva, debe distinguirse de la necrosis celular, que sí induce respuestas inflamatorias.
- *Autofagia:* mecanismo de la vía de degradación lisosómica de las células para deshacerse de detritos celulares y organelos dañados. La autofagia en las células del sistema inmunitario innato se usa para controlar agentes infecciosos intracelulares, como micobacterias, en parte por el inicio de la maduración de los fagosomas y la intensificación de la presentación de antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) clase II a los linfocitos T CD4.
- *Linfocitos B reguladores:* una población de linfocitos B supresores que ayudan a la inhibición de la inflamación mediante la liberación de citocinas como IL-10.
- *Células dendríticas*: células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario adaptativo de estirpe mieloide o linfoide. Las células dendríticas inmaduras, o precursores de células dendríticas, son componentes escenciales del sistema inmunitario innato, ya que responden a las infecciones produciendo grandes cantidades de citocinas. Las células dendríticas son inductoras fundamentales de la respuesta inmunitaria innata mediante la producción de citocinas y de la respuesta inmunitaria adaptativa mediante la presentación de antígenos a los linfocitos T.
- *Linfocitos T CD4:* subgrupo de linfocitos T que participa en la inmunidad de adaptación y ayuda a los linfocitos B a producir anticuerpos.
- *Linfocitos T CD8:* subgrupo de linfocitos T citotóxicos que destruyen células tumorales o infectadas con patógenos intracelulares.
- *Linfocitos T reguladores* (Treg)*:* linfocitos T CD4 y CD8 regulados por el factor de transcripción Foxp3 que participa en la modulación del sistema inmunitario para prevenir la activación inmunitaria nociva. La expresión de Foxp3 es un marcador definitorio de Treg.
- *Linfocitos T T_h1:* subgrupo de linfocitos T cooperadores CD4 regulado por el factor de transcripción T-bet y que produce interferón (IFN) γ, IL-2 y TNF-β, y participa en la inmunidad mediada por células.
- *Linfocitos T T_h2:* subgrupo de linfocitos T cooperadores CD4 regulado por los factores de transcripción STAT6 y GATA3 que produce IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, y regula las respuestas de anticuerpos y eosinófilos.
- *Linfocitos T T_H9:* linfocitos T CD4 regulados por el factor de transcripción PU.1 que secretan IL-9 e intensifican la inflamación en la enfermedad atópica y la enfermedad intestinal inflamatoria, además de mediar la inmunidad antitumoral.
- *Citocinas:* proteínas solubles que interaccionan con receptores celulares específicos que participan en la regulación del crecimiento y la activación de las células inmunitarias y median las respuestas inflamatorias e inmunitarias normales y patológicas.
- *Complemento:* serie de proteínas efectoras y enzimas plasmáticas que actúan en cascada, cuya función consiste en destruir microorganismos patógenos y señalarlos para que sean fagocitados por las células de la estirpe de monocitos-macrófagos y neutrófilos del sistema reticuloendotelial.
- *Conglomerados de diferenciación de los antígenos de diferenciación de los linfocitos humanos, clasificación:* gracias a los adelantos en la tecnología de anticuerpos monoclonales fue posible descubrir múltiples moléculas nuevas en la superficie de los leucocitos. En 1982, en el *First International Workshop on Leukocyte Differentiation Antigens* se estableció la nomenclatura de las moléculas ubicadas en la superficie de los leucocitos del ser humano. La clasificación de conglomerados de diferenciación (CD, *cluster of differentiation*) de los antígenos leucocíticos proviene de éste y otros talleres subsiguientes sobre la diferenciación de los leucocitos.
- *Cristalopatías:* depósitos de cristales del tamaño de nanopartículas o micropartículas, proteínas mal plegadas o partículas transmitidas en el aire que pueden estimular e iniciar la inflamación y daño tisular.
- *Enfermedades autoinflamatorias:* trastornos hereditarios, como las fiebres periódicas hereditarias (HPF, *hereditary periodic fevers*), caracterizadas por episodios recurrentes de inflamación grave y fiebre por mutaciones en los controles de la respuesta inflamatoria innata (véase adelante y cuadro 342-6). Los pacientes con HPF también tienen exantemas e inflamación articular y serosa; algunos desarrollan síntomas neurológicos. Las enfermedades autoinflamatorias son distintas a las autoinmunitarias, ya que no hay evidencia de activación de las células inmunitarias de adaptación, como los linfocitos B autorreactivos.
- *Enfermedades autoinmunitarias*: enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, en las que las células del sistema inmunitario de adaptación, como los linfocitos T y B autorreactivos, presentan reacciones excesivas; por tanto, generan linfocitos T y respuestas con anticuerpos que reaccionan contra el hospedador.
- *Linfocitos granulosos grandes:* linfocitos del sistema inmunitario innato con gránulos citotóxicos azurófilos que tienen actividad citolítica y son capaces de destruir células extrañas y células del hospedador que carecen de moléculas propias del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I.
- *Inflamasoma:* grandes complejos citoplásmicos de proteínas intracelulares que vinculan la sensibilidad a los productos microbianos y la tensión metabólica celular con la activación proteolítica de la interleucina (IL)-1β y las citocinas inflamatorias IL-18. La activación de las moléculas del inflamasoma es un paso clave en la respuesta del sistema inmunitario innato para el reconocimiento intracelular de señales microbianas y otras señales nocivas, tanto en estado de salud como en estados patológicos.
- *Linfocitos B:* linfocitos derivados de la médula ósea o del equivalente a la bolsa de Fabricio, que expresan inmunoglobulinas de superficie (receptores de antígenos de los linfocitos B) y secretan anticuerpos específicos tras su interacción con el antígeno.
- *Linfocitos citolíticos naturales* (NK, *natural killer):* linfocitos granulosos grandes que destruyen las células sobre las que actúan y que expresan pocas o no expresan moléculas del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) clase I, como las células con transformación maligna y las infectadas por virus. Los linfocitos citolíticos naturales

expresan receptores que inhiben la función de los linfocitos citolíticos cuando está presente el MHC clase I propio.

- *Linfocitos T citolíticos naturales* (NK, *natural killers*): linfocitos innatos que usan una cadena invariable del receptor de linfocitos T (TCR, *T cell receptor*) α combinada con un conjunto limitado de TCR-β y expresan al mismo tiempo receptores que suelen encontrarse sólo en las células NK. Las células NK reconocen antígenos lipídicos de agentes infecciosos bacterianos, virales, micóticos y protozoarios.
- *Linfocitos T colaboradores foliculares T* (Tfh)*:* linfocitos T CD4 en los centros germinales del folículo de linfocitos B que producen IL-4 e IL-21 y conducen el desarrollo de linfocitos B y a la maduración de la afinidad en tejidos linfoides periféricos, como ganglios linfáticos y bazo.
- *Linfocitos T:* linfocitos derivados del timo que median las respuestas inmunitarias celulares adaptativas, incluidas las funciones celulares efectoras de los linfocitos T colaboradores, reguladores y citotóxicos.
- *Linfocitos T_H17:* linfocitos T CD4 que secretan IL-17, IL-22 e IL-26 e intervienen en los trastornos inflamatorios autoinmunitarios y también defienden contra bacterias y hongos patógenos.
- *Modelos moleculares asociados a patógenos* (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns):* estructuras moleculares invariables expresadas por grupos extensos de microorganismos que son reconocidas por los receptores de reconocimiento de modelos de las células del hospedador por medio de la inmunidad innata.
- *Moléculas coestimuladoras:* moléculas de las células presentadoras de antígenos (como B7-1 y B7-2 o CD40) que inducen la activación del linfocito T cuando se unen a ligandos activados en la superficie de los linfocitos T (como CD28 o ligando de CD40).
- *Péptidos antimicrobianos:* pequeños péptidos de menos de 100 aminoácidos que son producidos por células del sistema inmunitario innato y que poseen actividad antiinfecciosa.
- *Quimiocinas:* moléculas solubles que dirigen y determinan el movimiento y las vías de circulación de las células inmunitarias.
- *Receptores de antígenos de los linfocitos B:* complejos de moléculas de superficie reordenadas en el desarrollo posnatal de los linfocitos B, formados por inmunoglobulinas (Ig) de superficie que, vinculadas a moléculas de las cadenas α y β de la inmunoglobulina (Ig), reconocen antígenos mediante regiones variables de las cadenas pesada y ligera de las Ig y originan señales para la diferenciación definitiva de los linfocitos B encaminadas a producir anticuerpos específicos contra el antígeno.
- *Receptores de antígenos de los linfocitos T*: complejos de moléculas de superficie que se reordenan durante el desarrollo posnatal de los linfocitos T, formados por las cadenas α y β del receptor de linfocitos T (TCR, *T cell receptor*) clonotípico que se encuentran vinculadas al complejo CD3 formado por cadenas invariables gamma (γ), delta (δ), épsilon (ε), dseta (ζ) y eta (η). Las cadenas alfa y beta del TCR clonotípico reconocen fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos unidos físicamente con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase I o II de células presentadoras de antígenos, dando lugar a la formación de señales mediante el complejo CD3, para mediar las funciones efectoras.
- *Receptores de reconocimiento de patrones* (PRR, *pattern recognition receptors):* receptores codificados por líneas germinales y expresados por células del sistema inmunitario innato que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos.
- *Receptores para la fracción cristalizable* (Fc, *fragment crystallizable*) *de inmunoglobulinas:* receptores situados en la superficie de algunas células que incluyen linfocitos B, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos, neutrófilos y células cebadas. Los receptores para Fc se unen a los anticuerpos que se han adherido a células infectadas por patógenos invasivos. Estimulan a células citotóxicas para destruir a otras células infectadas por microorganismos, y para ello utilizan un mecanismo conocido como citotoxicidad celular y dependiente de anticuerpos (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). Entre los ejemplos de receptores importantes de Fc están CD16 (FcγRIIIa), CD23 (FcεR), CD32 (FcγRII), CD64 (FcγRI) y CD89 (FcαR).
- *Sistema inmunitario adaptativo:* sistema de respuestas inmunitarias de desarrollo reciente mediado por los linfocitos T y B. Las respuestas inmunitarias que producen estas células se basan en el reconocimiento de antígenos específicos mediante receptores clonotípicos, que son productos de genes que se reordenan durante el desarrollo y en toda la vida del organismo. Entre las células del sistema inmunitario adaptativo se encuentran diversos tipos de células presentadoras de antígenos.
- *Sistema inmunitario innato:* sistema primitivo de reconocimiento inmunitario de células hospederas que presentan receptores de reconocimiento de patrones (PRR, *pattern recognition receptors*) codificados por líneas germinales que reconocen patógenos y activan diversos mecanismos para la eliminación de éstos. Las células del sistema inmunitario innato son linfocitos citolíticos (NK), monocitos-macrófagos, precursores de células dendríticas, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, células cebadas hísticas y células epiteliales.
- *Tolerancia:* es la falta de respuesta de los linfocitos B y T a los antígenos, resultante de su encuentro con otros antígenos extraños o propios, en ausencia de la expresión de moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígenos. La tolerancia a los antígenos se puede inducir y mantener por medio de varios mecanismos, al nivel central (en el timo para los linfocitos T y médula ósea para linfocitos B) o periférico, por todo el sistema inmunitario.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario humano ha evolucionado durante millones de años a partir de organismos invertebrados y vertebrados, hasta desarrollar mecanismos de defensa refinados y muy específicos frente a los microorganismos patógenos invasores y sus factores de virulencia. El sistema inmunitario normal tiene tres propiedades fundamentales: un repertorio muy diverso de receptores de antígenos que permite reconocer una gama casi infinita de microorganismos patógenos; memoria inmunitaria, para generar las respuestas inmunitarias de memoria rápida, y tolerancia inmunitaria, para evitar la lesión inmunitaria a los tejidos normales propios. De los invertebrados, los seres humanos han heredado el *sistema inmunitario innato*, un sistema de defensa primitivo que utiliza proteínas codificadas por líneas germinales para reconocer patógenos. Las células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos y los NK, reconocen PAMP cuyas secuencias moleculares están sumamente conservadas en muchos microbios y que utilizan un conjunto diverso de PRR. Los componentes principales del reconocimiento de los microbios por el sistema inmunitario innato son: 1) reconocimiento por moléculas del hospedero codificadas por líneas germinales, 2) reconocimiento de los factores de virulencia fundamentales del microbio, pero no reconocimiento de las moléculas propias y 3) ausencia de reconocimiento de moléculas o microbios extraños que sean benignos. Los macrófagos y los linfocitos NK, tras el contacto con los microorganismos patógenos, pueden destruir a éstos de manera directa o bien activar una serie de acontecimientos que retardan la infección y reclutan al *sistema inmunitario adaptativo*, la rama del sistema inmunitario humano que se ha desarrollado más recientemente.

La inmunidad adaptativa, localizada exclusivamente en los vertebrados, se basa en la generación de receptores antigénicos en los linfocitos T y B por medio de reajustes genéticos de la línea germinativa, de manera que cada linfocito T o B expresa en su superficie receptores para antígenos únicos, de la gran variedad de microorganismos presentes en el ambiente que reconoce de manera específica. Aunados a los mecanismos de reconocimiento específico finamente armonizados que mantienen la tolerancia (falta de reacción) a los autoantígenos, los linfocitos T y B ofrecen tanto *especificidad* como *memoria inmunitaria* a los mecanismos de defensa de los vertebrados.

En el presente capítulo se describen los componentes celulares, las moléculas **(cuadro 342-1)** y los mecanismos que componen los sistemas inmunitarios innato y adaptativo y se describe la forma en que la respuesta inmunitaria innata recluta a la respuesta inmunitaria adaptativa para la defensa del hospedador. Es fundamental considerar las bases celulares y moleculares de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa para comprender la patogenia de las enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias, infecciosas y por inmunodeficiencia.

SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Todos los organismos multicelulares, incluido el ser humano, han desarrollado una cantidad limitada de moléculas codificadas por la línea germinativa, ya sea de superficie o intracelulares, que reconocen a múltiples grupos de microorganismos patógenos. Puesto que la variedad de microorganismos patógenos para el ser humano es enorme, las moléculas del sistema inmunitario humano innato perciben "señales peligrosas" y reconocen a los PAMP, que son las estructuras moleculares comunes compartidas por muchos microorganismos, o bien reconocen a las moléculas de las células del hospedador producidas por reacción a la infección, como proteínas de choque térmico y fragmentos de la matriz extracelular. Los PAMP deben ser estructuras conservadas esenciales para la virulencia y supervivencia del microorganismo, como la endotoxina bacteriana, de manera que los microorganismos no pueden mutar las moléculas de los PAMP para evadir las respuestas inmunitarias innatas del hospedador. Los PRR son proteínas del sistema inmunitario innato del hospedador que reconocen a los PAMP como señales de peligro para el hospedador **(cuadros 342-2 y 342-**

CUADRO 342-1 Antígenos de superficie de los leucocitos humanos: clasificación CD de los antígenos que distinguen a los leucocitos

ANTÍGENOS DE SUPERFICIE (OTROS NOMBRES)	FAMILIA	PESO MOLECULAR, kDa	DISTRIBUCIÓN	LIGANDOS	FUNCIÓN
CD1a (T6, HTA-1)	Ig	49	CD, timocitos corticales, células dendríticas de tipo Langerhans	Linfocitos T TCRγδ	Las moléculas CD1 presentan los antígenos grasos de las bacterias intracelulares como *M. leprae* y *M. tuberculosis* a los linfocitos TCRγδT
CD1b	Ig	45	CD, timocitos corticales, células dendríticas de tipo Langerhans	Linfocitos T TCRγδ	
CD1c	Ig	43	DC, timocitos corticales, subpoblaciones de linfocitos B, células dendríticas de tipo Langerhans	Linfocitos T TCRγδ	
CD1d	Ig	37	Timocitos corticales, epitelio intestinal, células dendríticas de tipo Langerhans	Linfocitos T TCRγδ	
CD2 (T12, LFA-2)	Ig	50	T, NK	CD58, CD48, CD59, CD15	Activación alternativa de los linfocitos T, anergia de los linfocitos T, producción de citocinas por los linfocitos T, citólisis mediada por los linfocitos T o NK, apoptosis de los linfocitos T, adherencia celular
CD3 (T3, Leu-4)	Ig	γ:25-28, δ:21-28, ε:20-25, η:21-22, ζ:16	T	Vinculado con el TCR	Activación y función de los linfocitos T; ζ es el componente que transduce la señal del complejo CD3
CD4 (T4, Leu-3)	Ig	55	T, células mieloides	MHC-II, VIH, gp120, IL-16, SABP	Selección de linfocitos T, activación de linfocitos T, transducción de la señal con p56*lck*, es el receptor primario de VIH
CD7 (3A1, Leu-9)	Ig	40	T, NK	K-12 (CD7L)	Transducción de la señal de los linfocitos T y NK y regulación de la producción de IFN-γ, producción de TNF-α
CD8 (T8, Leu-2)	Ig	34	T	MHC-I	Selección de los linfocitos T, activación de los linfocitos T, transducción de la señal con p56*lck*
CD14 (LPS-receptor)	LRG	53-55	M, G (débil), no en progenitores mieloides	Endotoxina (lipopolisacárido), ácido lipoteicoico, PI	TLR4 media con LPS y otros PAMP la activación de la inmunidad innata
CD16 (FcγRIIIa)	Ig	50-80	NK, macrófago, neutrófilos	Fracción Fc de IgG	Media la fagocitosis y ADCC
CD19 B4	Ig	95	B (excepto células plasmáticas), FDC	Desconocido	Vinculado con CD21 y CD81 para formar un complejo que participa en la transducción de señales en el desarrollo, activación y diferenciación de los linfocitos B
CD20 (B1)	No asignado	33-37	B (excepto células plasmáticas)	Desconocido	Señales celulares; probable importancia para la activación y proliferación de los linfocitos B
CD21 (B2, CR2, EBV-R, C3dR)	RCA	145	B maduros, FDC, subpoblaciones de timocitos	C3d, C3dg, iC3b, CD23, EBV	Vinculado con CD19 y CD81 para formar un complejo que participa en la transducción de señales para el desarrollo, activación y diferenciación de los linfocitos B; receptor del virus de Epstein-Barr
CD22 (BL-CAM)	Ig	130-140	B maduras	CDw75	Adherencia celular; señales a través de su relación con p72*sky*, p53/56*lyn*, cinasa de PI3, SHP1, fLCγ
CD23 (FcεRII, B6, Leu-20, BLAST-2)	Lectina tipo C	45	B, M, FDC	IgE, CD21, CD11b, CD11c	Regula la síntesis de IgE, liberación de citocinas por los monocitos
CD28	Ig	44	T, células plasmáticas	CD80, CD86	Coestimulante para la activación de linfocitos T; participa en la decisión entre la activación y la anergia de los linfocitos T
CD32a (FcγRIIa)	Ig	40	NK, macrófagos, neutrófilos	Fracción Fc de IgG	Media la fagocitosis y ADCC
CD40	TNFR	48-50	B, DC, EC, epitelio del timo, MP, cánceres	CD154	Activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos B, formación de los GC, cambio de isotipo, rescate de la apoptosis
CD45 (LCA, T200, B220)	PTP	180, 200, 210, 220	Todos los leucocitos	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Activación de linfocitos T y B, desarrollo de los timocitos, transducción de señales, apoptosis
CD45RA	PTP	210, 220	Subpoblaciones T, timocitos medulares, T "inocentes"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen exón 4 (A); limitado a una subpoblación de linfocitos T
CD45RB	PTP	200, 210, 220	Todos los leucocitos	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen el exón 5 (B)
CD45RC	PTP	210, 220	Subgrupo T, timocitos medulares, T "inocentes"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen el exón 6 (C); limitado a una subpoblación de linfocitos T
CD45RO	PTP	180	Subpoblación T, timocitos corticales, T de "memoria"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que no contienen exones divididos; limitado a una subpoblación de linfocitos T
CD64 (FcγRI)	Ig	45-55	Macrófagos y monocitos	Fragmento Fc de IgG	Media la fagocitosis y ADCC
CD80 (B7-1, BB1)	Ig	60	Linfocitos B y T activados, MP, DC	CD28, CD152	Corregulador de la activación de linfocitos T; sus señales a través de CD28 estimulan y por medio de CD152 inhiben la activación de linfocitos T
CD86 (B7-2, B70)	Ig	80	Subpoblación de linfocitos B, DC, EC, linfocitos T activados, epitelio del timo	CD28, CD152	Corregulador de la activación de linfocitos T; a través de CD28 sus señales estimulan la activación de linfocitos T y a través de CD152 la inhiben

(*continúa*)

CUADRO 342-1 Antígenos de superficie de los leucocitos humanos: clasificación CD de los antígenos que distinguen a los leucocitos (*continuación*)

ANTÍGENOS DE SUPERFICIE (OTROS NOMBRES)	FAMILIA	PESO MOLECULAR, kDa	DISTRIBUCIÓN	LIGANDOS	FUNCIÓN
CD89 (FCαR)	Ig	55-100	Neutrófilos, eosinófilos, monocitos y MP	Fragmento Fc de IgG	Media la fagocitosis y ADCC de patógenos recubiertos de IgA
CD95 (APO-1, Fas)	TNFR	43	T y B activadas	Ligando de Fas	Media la apoptosis
CD152 (CTLA-4)	Ig	30-33	T activadas	CD80, CD86	Inhibe la proliferación de linfocitos T
CD154 (CD40L)	TNF	33	Linfocitos T CD4+ activados, subpoblación T CD8+, NK, M, basófilos	CD40	Coestimulante de la activación de los linfocitos T, proliferación y diferenciación de los linfocitos B
CD279 (PD-1)	Ig	50-55	B, T, TfH	PD-L1, PD-L2	Inhibe la proliferación de linfocitos T

ADCC, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos; CTLA, proteína relacionada con linfocito T citotóxico; DC, células dendríticas; EBV, virus de Epstein-Barr; EC, células endoteliales; ECM, matriz extracelular; Fcγ RIIIA, isoforma A del receptor de baja afinidad para IgG; FDC, células dendríticas foliculares; G, granulocitos; GC, centro germinal; GPI, glucosil fosfatidilinositol; HTA, antígeno de timocito humano; IgG, inmunoglobulina G; LCA, antígeno común leucocítico; LPS, lipopolisacárido; MHC-I, complejo mayor de histocompatibilidad clase I; MP, macrófagos; Mr, masa molecular relativa; NK, linfocitos citolíticos naturales; P, plaquetas; PBT, linfocitos T en sangre periférica; PD-1, muerte celular programada-1; PI, fosfatidilinositol; PI3K, cinasa 3 de fosfatidilinositol; PLC, fosfolipasa C, PTP, proteína tirosina fosfatasa TCR, receptor de linfocito T; TfH, linfocitos T colaboradores foliculares; TNF, factor de necrosis tumoral; TNFR, receptor para el factor de necrosis tumoral. Para obtener una lista más completa de los antígenos humanos del conglomerado de diferenciación (CD), véase Harrison's Online, en: http://www.accessmedicine.com; asimismo, puede obtenerse una lista completa de los antígenos humanos del CD del taller más reciente sobre Antígenos de Diferenciación Leucocítica (VII), véase http://mpr.nci.nih.gov/prow/

Fuente: Recopilado, con autorización, de T Kishimoto *et al.* (eds): *Leukocyte Typing VI*, New York, Garland Publishing 1997; R Brines *et al.*: Immunology Today 18S:1, 1997; y S Shaw (ed): Protein Reviews on the Web http://mpr.nci.nih.gov/prow/

3). Por consiguiente, el reconocimiento de las células tanto hematopoyéticas como no hematopoyéticas de moléculas patógenas, induce la activación/producción de la cascada del complemento, citocinas y péptidos antimicrobianos como moléculas efectoras. Además, los PAMP de los patógenos, como moléculas de señal de peligro para el hospedador activan a las células dendríticas para que maduren y expresen moléculas en su superficie que mejoran la presentación del antígeno para responder a los antígenos extraños.

RECONOCIMIENTO DE MODELOS

Las principales familias de PRR de proteínas incluyen las de tipo transmembrana como los receptores de tipo Toll (TLR, *Toll-like receptors*) y los receptores de lectina de tipo C (CLR, *C-type lectin receptors*), y proteínas citoplásmicas como los receptores similares al gen (RIG)-1 inducible con ácido retinoico (RLR, *RIG-1-like receptors*) y receptores similares a NOD (NLR, *NOD-like receptors*) (cuadro 342-3). Reciben el nombre de *colectinas* un grupo importante de glucoproteínas colagenosas de PRR con dominios de lectina de tipo C, e incluyen la proteína sérica lectina unida a manosa (MBL, *mannose-binding lectin*). Esta última y otras lectinas así como otras dos familias de proteínas, las pentraxinas (como la proteína C reactiva y el amiloide P sérico) y receptores de macrófagos fagocíticos, tienen la propiedad de opsonizar las bacterias (recubrirlas) para su fagocitosis por parte de macrófagos y también activan la cascada de complemento para efectuar la lisis de bacterias. Las integrinas son moléculas de adherencia de superficie celular que intervienen en la unión entre diversas células y la matriz extracelular y median la transducción de señales, lo que refleja la composición química del entorno celular. Por ejemplo, las integrinas emiten señales después de que las células se unen al lipopolisacárido bacteriano (LPS, *lipopolysaccharide*) y activan células fagocíticas para que ingieran patógenos.

CUADRO 342-2 Principales componentes del sistema inmunitario innato

Receptores de reconocimiento de configuraciones (PRR)	Receptores tipo Toll (TLR), receptores de lectina de tipo C (CLR), receptores similares al gen 1 inducible de ácido retinoico (RIG)-1 (RLR) y receptores similares a NOD (NLR)
Péptidos antimicrobianos	Defensinas alfa, defensinas beta, catelina, protegrina, granulosina, histatina, inhibidor de la leucoproteasa secretora y prebióticos
Células	Macrófagos, células dendríticas, linfocitos NK, linfocitos NK T, neutrófilos, eosinófilos, células cebadas, basófilos y células epiteliales
Componentes del complemento	Vía clásica y vía alternativa y proteínas que unen componentes del complemento
Citocinas	Citocinas autocrinas, paracrinas y endocrinas que median la inflamación y la defensa del hospedador, así como el reclutamiento, la dirección y la regulación de las respuestas inmunitarias de adaptación

NK, citolíticos naturales.

Existen múltiples conexiones entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, que incluyen 1) una proteína plasmática, la proteína de unión a LPS, que se une y transfiere LPS al receptor de LPS en el macrófago, CD14; 2) una familia de proteínas humanas llamada *proteínas de receptores tipo Toll* algunas de las cuales se asocian con CD14, se unen a LPS y emiten señales en las células epiteliales, células dendríticas y macrófagos para que produzcan citocinas y aumenten sus moléculas superficiales indicadoras del inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas (fig. 342-1, cuadros 342-3 y 342-4), y 3) familias de sensores microbianos intracelulares llamados receptores semejantes a NOD y helicasas semejantes a RIG (RLR, *RIG-1-like receptors*). Las proteínas de la familia Toll pueden expresarse en los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, así como en diversos tipos celulares no hematopoyéticos, incluidas las células epiteliales respiratorias. Se han identificado 11 TLR en los humanos y 13 en los ratones (cuadros 342-4 y 342-5). Tras la unión al lipopolisacárido, estos receptores activan una serie de acontecimientos intracelulares que originan la destrucción de las bacterias, así como al reclutamiento y posterior activación de los linfocitos T y B específicos de antígeno (fig. 342-1). Cabe destacar que la señalización iniciada por cantidades masivas de LPS por medio de los TLR4 ocasiona la liberación de grandes cantidades de citocinas que median el choque inducido por LPS. Las mutaciones de las proteínas TLR4 en los ratones protegen del choque por LPS y las mutaciones de las proteínas TLR en los seres humanos protegen de manera similar frente a las enfermedades inflamatorias producidas por LPS, como el asma inducida por LPS (fig. 342-1).

Otras dos familias de PRR citoplásmicos son los receptores similares a NLR y a RLR. A diferencia de los TLR, estas familias están formadas sobre todo por proteínas intracelulares solubles que exploran el citoplasma en busca de patógenos intracelulares (cuadros 342-2 y 342-3).

Después de que se activan los sensores microbianos intracelulares (NLR) forman grandes complejos citoplásmicos denominados *inflamasomas;* son agregados de moléculas que incluyen proteínas de pirina de los receptores similares a NOD (NLRP, *NOD-like receptor pyrin*), integrantes de la familia NLR (cuadro 342-3). Los inflamasomas activan a las caspasas inflamatorias y a IL-1β en presencia de señales de peligro no desencadenadas por bacterias (tensión metabólica celular) y PAMP bacterianos. Las mutaciones en las proteínas del inflamasoma pueden causar inflamación crónica en un grupo de enfermedades febriles periódicas llamadas *síndromes autoinflamatorios* (cuadro 342-6). Los inflamasomas se activan cuando perciben PAMP. Las cristalopatías son enfermedades causadas por el depósito en tejidos de cristales como el urato monosódico, lo que activa el inflamasoma y en el caso del depósito de urato, puede causar gota con artritis o compromiso renal.

CÉLULAS EFECTORAS DE LA INMUNIDAD INNATA

En el cuadro 342-5 se describen las células del sistema inmunitario innato y sus funciones como primera línea de defensa del hospedador. De igual importancia en cuanto a la mediación de las respuestas inmunitarias innatas son las funciones que desempeña cada tipo celular en el reclutamiento

CUADRO 342-3 Receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y sus ligandos

PRR	LOCALIZACIÓN	LIGANDO	ORIGEN DEL LIGANDO
TLR			
TLR1	Membrana plasmática	Triacil lipoproteínas	Bacterias
TLR2	Membrana plasmática	Lipoproteína	Bacterias, virus, parásitos, propio organismo
TLR3	Endolisosoma	dsRNA	Virus
TLR4	Membrana plasmática	LPS	Bacterias, virus, propio organismo
TLR5	Membrana plasmática	Flagelina	Bacterias
TLR6	Membrana plasmática	Diacil lipoproteína	Bacterias, virus
TLR7 (TLR8 humano)	Endolisosoma	ssRNA	Virus, bacterias, propio organismo
TLR9	Endolisosoma	CpG-DNA	Virus, bacterias, protozoos, propio organismo
TLR10	Endolisosoma	Desconocido	Desconocido
TLR11	Membrana plasmática	Molécula similar a profilina	Protozoos
RLR			
RIG-I	Citoplasma	dsRNA corto, trifosfato de dsRNA	Virus de RNA y de DNA
MDA5	Citoplasma	dsRNA largo	Virus de RNA (Picornaviridae)
LGP2	Citoplasma	Desconocido	Virus de RNA
NLR			
NOD1	Citoplasma	iE-DAP	Bacterias
NOD2	Citoplasma	MDP	Bacterias
CLR			
Dectina-1	Membrana plasmática	β^2-Glucano	Hongos
Dectina-2	Membrana plasmática	β^2-Glucano	Hongos
MINCLE	Membrana plasmática	SAP130	Propio organismo, hongos

CLR, receptores de lectina de tipo C; dsRNA, RNA bicatenario; iE-DAP, fracción del ácido D-glutamil-meso-diaminopimélico; LGP2, Proteína de Laboratorio de Genética y Fisiología 2 codificada por el gen *DHX58*; MDA5, proteína 5 vinculada con la diferenciación del melanoma; MDP, MurNAc-L-Ala-D-isoGln, también conocido como muramil dipéptido; MINCLE, lectina de tipo C inducible por macrófagos; NLR, receptor similar a NOD; NOD, dominio de proteína NOTCH; RIG, gen inducible de ácido retinoico; RLR, receptores de tipo RIG; TLR, receptor tipo Toll.
Fuente: Adaptado con autorización de O Takeuchi, S Akira: Cell 140:805, 2010.

de linfocitos T y B del sistema inmunitario adaptativo para tomar parte en las respuestas específicas contra los patógenos.

Monocitos-macrófagos Los monocitos proceden de células precursoras de la médula ósea **(fig. 342-2)** y su vida media en la circulación sanguínea es de entre 1 a 3 días. Los monocitos abandonan la circulación periférica marginándose en los capilares y migrando a la gran reserva celular extravascular. Los macrófagos hísticos surgen de los monocitos que migran fuera de la circulación y de la proliferación de los precursores de los macrófagos en los tejidos. Las localizaciones habituales de los macrófa-

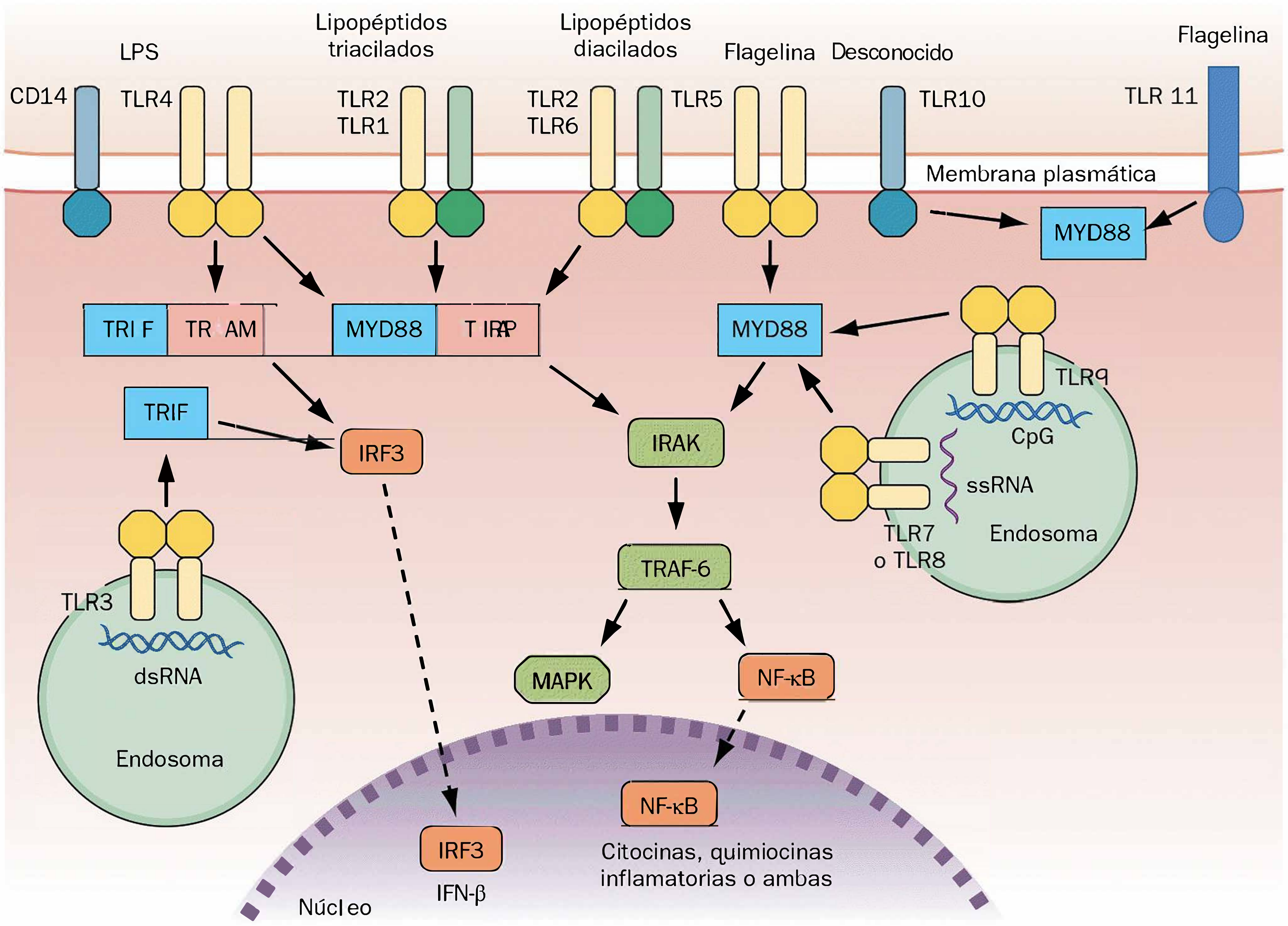


FIGURA 342-1 Panorama de las principales vías de señalización de TLR. Todos los TLR señalizan a través de MyD88, con la excepción de TRL3. El TLR4 y la subfamilia de TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6) también fijan TIRAP. El TLR3 produce señales a través de TRIF. También se utiliza TRIF junto con TRAM en la vía independiente de TLR4-MyD88. Las *flechas discontinuas* indican translocación hacia el núcleo. dsRNA, RNA de doble cadena; IFN, interferón; IRF3, factor regulador de interferón 3; LPS, lipopolisacárido; MAPK, cinasa proteínica activada por mitógenos; NF-κB, factor nuclear-κB; ssRNA, RNA de cadena sencilla; TLR, proteínas receptoras tipo Toll. *(Adaptada de D van Duin et al. Trends Immunol 27:49, 2006, con autorización.)*

CUADRO 342-4 La intervención de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) en la modulación de las respuestas inmunitarias adaptativas

FAMILIA DE PRR	PRR	LIGANDO	RESPUESTA DE CITOCINAS DE MACRÓFAGO O DE DC	RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA
TLR	TLR2 (heterodímero con TLR1 o 6)	Lipopéptidos	IL-12p70 baja	T_H1
		Pam-3-cys (TLR 2/1)	IL-10 alta	T_H2
		MALP (TLR 2/6)	IL-6	T reguladoras
	TLR3	dsRNA	IL-12p70	T_H1
			IFN-α	
			IL-6	
	TLR4	LPS de *Escherichia coli*	IL-12p70 alta	T_H1
			IL-10 Intermedia	
			IL-6	
	TLR5	Flagelina	IL-12p70 alta	T_H1
			IL-12p70 baja	T_H2
	TLR7/8	ssRNA	IL-12p70 alta	T_H1
		Imidazoquinolinas	IFN-α	
			IL-6	
	TLR9	CpG DNA	IL-12p70 alta	T_H1
			IL-10 baja	
			IL-6	
			IFN-α	
	TLR10	?	?	?
	TLR11	Molécula tipo profilina, bacteria uropatógena	?	?
Lectinas tipo C	DC-SIGN	Env de VIH; proteína central de HCV; componentes de *M. tuberculosis*, *H. pylori*, Ag de Lewis	*H. pylori*, Ag de Lewis	T_H2
			Suprime IL-12p70	T reguladoras
			Supresión de la señalización de TLR en las DC	
NOD	NOD2	Dipéptido muramilo de peptidoglucano de bacterias	Induce IL-10 en las DC	Respuesta débil del linfocito T (¿tolerógena?)
Receptor de manosa	Receptor de manosa	Lipoarabinomananos manosilados de bacilo de Calmette-Guérin y *M. tuberculosis*	Supresión de IL-12 y señalización de TLR en las DC	¿Respuesta débil de linfocito T? (¿tolerógena?)

CpG, secuencias en DNA reconocidas por TLR-9; DC, célula dendrítica; DC-SIGN, lectina tipo C específica de DC; dsRNA, RNA de doble cadena (*double-strand RNA*); HCV, virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*); VIH, virus de inmunodeficiencia humana; LPS, lipopolisacárido; MALP, lipopéptido activador de macrófago (*macrophage activating lipopeptide*); NOD, dominio de proteína NOTCH; ssRNA, RNA de una sola cadena (*single strand RNA*); T_H2 y T_H1, linfocitos T colaboradores 1 y 2; TLR, receptor tipo Toll (*Toll-like receptor*).

Fuente: Recopilado con autorización de B Pulendran: J Immunol 174:2457, 2005. Copyright 2005 The American Association of Immunologists, Inc.

gos hísticos (y algunas de sus formas especializadas) son los ganglios linfáticos; bazo; médula ósea; tejido conjuntivo perivascular; las cavidades serosas, como el peritoneo y la pleura; el tejido conjuntivo cutáneo; pulmón (macrófagos alveolares); hígado (células de Kupffer); hueso (osteoclastos); sistema nervioso central (microglia) y las membranas sinoviales (células de revestimiento de tipo A).

En general, los monocitos-macrófagos se encuentran en la primera línea de defensa relacionada con la inmunidad innata y fagocitan y destruyen microorganismos mediante la liberación de productos tóxicos, como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y óxido nítrico (NO, *nitric oxide*). Los mediadores inflamatorios producidos por macrófagos atraen algunas células efectoras adicionales, como neutrófilos, al sitio de infección. Los mediadores del macrófago incluyen prostaglandinas; leucotrienos; factor activador de plaquetas; citocinas como la interleucina (IL) 1, el factor de necrosis tumoral (TNF)-α, IL-6 e IL-12; y las quimiocinas **(cuadros 342-7 a 342-9)**.

Aunque en un principio se pensó que los monocitos-macrófagos eran las principales células presentadoras de antígenos (APC, *antigen-presenting cells*) del sistema inmunitario, en la actualidad resulta evidente que las APC más eficaces y potentes del organismo son las *células dendríticas* (véase adelante). Los monocitos-macrófagos median funciones efectoras de la inmunidad innata, como la destrucción de bacterias, células tumorales e incluso células hematopoyéticas normales (en ciertos tipos de citopenias autoinmunitarias) cubiertas de anticuerpos. Los monocitos-macrófagos fagocitan bacterias o son infectados por virus, lo cual suele causar su muerte celular programada o *apoptosis.* Las células dendríticas reconocen a los macrófagos que son infectados por estos microorganismos intracelulares o que se encuentran en apoptosis y las fagocitan. De esta manera, las células dendríticas realizan una "presentación cruzada" de los antígenos del microorganismo de los macrófagos a los linfocitos T. Aunado a ello, los macrófagos activados pueden funcionar como mediadores de la actividad lítica inespecífica para los antígenos y eliminar algunos tipos de células como las de ciertos tumores en ausencia de anticuerpos. Esta actividad se rige en gran parte por las citocinas (p. ej., TNF-α e IL-1). Los monocitos- macrófagos expresan moléculas específicas para cada linaje (p. ej., receptor de LPS de la superficie celular, CD14) y receptores de superficie para varias moléculas, como la región Fc de IgG, algunos componentes del complemento activado y diversas citocinas (cuadro 342-7).

Células dendríticas Las células dendríticas (DC, *dendritic cells*) humanas son heterogéneas y contienen subgrupos que incluyen a las células dendríticas mieloides y a las células dendríticas plasmocitoides. Las mieloides se diferencian en macrófagos/monocitos o bien, en células dendríticas específicas de tejido. A diferencia de las DC mieloides, las células dendríticas plasmocitoides son células poco eficaces para la presentación de antígenos, pero son potentes secretoras de interferón (IFN) tipo I (p. ej., INF-α) en respuesta a las infecciones virales. La maduración de las células dendríticas es regulada por el contacto intercelular y factores solubles, en tanto que las células dendríticas atraen efectores inmunitarios mediante la secreción de quimiocinas. Cuando las células dendríticas entran en contacto con productos bacterianos, proteínas virales o proteínas del hospedador liberadas como señales de peligro por las células del hospedador en riesgo (fig. 342-2), las moléculas del agente infeccioso se unen a diversos TLR y activan células dendríticas para liberar citocinas y quimiocinas que estimulan la activación de las células del sistema inmunitario innato, el cual responde al microorganismo invasor y se reclutan linfocitos T y B del sistema inmunitario adquirido para responder. Las DC plasmocitoides producen IFN-α antiviral que activa a los linfocitos NK para destruir a las células infectadas por el patógeno; el IFN-α también activa a los linfocitos T para que maduren en linfocitos T citotóxicos (citolíticos) contra el patógeno. Tras el contacto con estos últimos, las células dendríticas tanto plasmocitoides como mieloides generan quimiocinas que atraen a linfocitos T colaboradores y citotóxicos, linfocitos B, células polimorfonucleares y linfocitos T no sensibilizados y con memoria, así como linfocitos T reguladores para que finalmente moderen la respuesta inmunitaria, tan pronto como se controle el microorganismo patógeno. La ocupación de los TLR en las células dendríticas produce regulación ascendente de los antígenos MHC

CUADRO 342-5 Células del sistema inmunitario innato y sus funciones principales desencadenando la inmunidad adaptativa

TIPO CELULAR	FUNCIÓN PRINCIPAL EN LA INMUNIDAD INNATA	FUNCIÓN PRINCIPAL EN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA
Macrófagos	Fagocitan y eliminan bacterias; producen péptidos antimicrobianos; se unen con lipopolisacáridos (LPS); producen citocinas inflamatorias	Producen interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) para aumentar las moléculas de adherencia linfocítica y las quimiocinas, con el fin de atraer a los linfocitos específicos para cada antígeno. Producen IL-12 para reclutar respuestas de los linfocitos T colaboradores T_H1; aumentan las moléculas coestimulantes y MHC para facilitar el reconocimiento de los linfocitos T y B y su activación; los macrófagos y las células dendríticas, después de la señal del LPS, aumentan las moléculas coestimulantes B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) necesarias para activar a los linfocitos T contra los patógenos específicos para cada antígeno; además existen proteínas tipo Toll en los linfocitos B y las células dendríticas que, después de unirse al LPS inducen a CD80 y CD86 en estas células para la presentación del antígeno a los linfocitos T
Células dendríticas (DC) plasmocitoides de línea linfoide	Producen grandes cantidades de interferón alfa (IFN-α), que posee actividad antitumoral y antiviral y se encuentran en las zonas de linfocitos T de los órganos linfoides; circulan en la sangre	El IFN-α es un activador potente de los macrófagos y las DC maduras para que fagociten a los microorganismos patógenos invasores y presenten a los antígenos patógenos a los linfocitos B y T
Las células dendríticas mieloides son de dos tipos: intersticiales y derivadas de las células de Langerhans	Las DC intersticiales producen abundante IL-12 e IL-10 y se ubican en las zonas de linfocitos T de los órganos linfáticos, circulan en la sangre y existen en los intersticios del pulmón, corazón y riñón; las DC de Langerhans producen abundante IL-12; se ubican en las zonas de linfocitos T de los ganglios linfáticos, epitelio cutáneo y médula del timo; circulan en la sangre	Las DC intersticiales son activadores potentes de macrófagos y DC para que fagociten patógenos invasores y presenten antígenos patogénicos a los linfocitos B y T
Linfocitos citolíticos naturales (NK)	Eliminan células extrañas y del hospedador que poseen una concentración reducida de péptidos MHC+ propios. Expresan receptores NK que inhiben la función de los linfocitos citolíticos en presencia de una expresión excesiva de MHC propio	Producen TNF-α e IFN-γ que reclutan linfocitos T colaboradores T_H1
Linfocitos T-NK	Linfocitos con marcadores de superficie de linfocitos T y NK que reconocen los antígenos grasos de las bacterias intracelulares como *M. tuberculosis* a través de moléculas CD1 y eliminan las células del hospedador infectadas por bacterias intracelulares	Producen IL-4 para obtener respuesta de los linfocitos T colaboradores T_H2, producción de IgG1 e IgE
Neutrófilos	Fagocitan y eliminan bacterias, producen péptidos antimicrobianos	Producen óxido nítrico sintasa y óxido nítrico, que inhibe la apoptosis en los linfocitos y puede prolongar las respuestas inmunitarias adaptativas
Eosinófilos	Eliminan parásitos invasores	Producen IL-5 que desencadena respuestas de anticuerpos específicos para cada inmunoglobulina
Células cebadas y basófilos	Liberan TNF-α, IL-6, IFN-γ por reacción a una gran variedad de PAMP bacterianos	Producen IL-4 que recluta linfocitos T colaboradores T_H2 y reclutan respuestas específicas de anticuerpos IgG1 e IgE
Células epiteliales	Producen péptidos antimicrobianos; su epitelio específico para cada tejido produce un mediador de inmunidad innata local; por ejemplo, las células epiteliales pulmonares producen proteínas surfactantes (proteínas dentro de la familia de las colectinas) que se unen a los microorganismos y facilitan su eliminación por los pulmones	Producen TGF-β que desencadena respuestas específicas de anticuerpos IgA

IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-12, interleucina 4, 5, 6, 10 y 12, respectivamente; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*); LPS, lipopolisacárido; TH, Linfocitos T colaboradores; PAMP, patrones moleculares vinculados a patógenos; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa.

Fuente: Adaptado con autorización de R Medzhitov, CA Janeway: Curr Opinion Immunol 9:4, © 1997, con permiso de Elsevier.

clase II de la célula dendrítica, B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), lo cual intensifica la presentación de antígeno específico e induce la producción de citocinas por la célula dendrítica (cuadro 342-7). Así, las células dendríticas son puentes importantes entre la inmunidad incipiente (innata) y la ulterior (adaptativa). Las DC modulan y determinan los tipos de respuestas inmunitarias desencadenadas por microorganismos patógenos a través de los TLR expresados en las DC (TLR7-9 en las DC plasmocitoides, TLR4 en las DC monocitoides) y a través de las proteínas adaptadoras de TLR que son estimuladas para unirse a los TLR (fig. 342-1, cuadro 342-4). Además, otros receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como las lectinas tipo C, NLR y receptores de manosa, al vincularse con productos del microorganismo patógeno, activan células del sistema inmunitario adaptativo y, al igual que la estimulación de los TLR, mediante diversos factores, determinan el tipo y la calidad de la respuesta inmunitaria adaptativa que se desencadena (cuadro 342-4).

Linfocitos granulosos grandes/linfocitos citolíticos Los linfocitos granulosos grandes (LGL, *large granular lymphocytes*) o linfocitos NK constituyen casi 5 a 15% de los linfocitos de la sangre periférica y son linfocitos que no se adhieren, no fagocitan y que además poseen grandes gránulos citoplásmicos azurófilos.

Expresan receptores de superficie para la porción Fc de la IgG (CD16) y para NCAM-1 (CD56) y muchos de ellos expresan algunos marcadores de la estirpe T, en particular CD8 y proliferan por reacción a la IL-2. Los linfocitos NK surgen del microambiente de la médula ósea y el timo.

Desde el punto de vista funcional, los linfocitos NK comparten algunas características con los monocitos-macrófagos y con los neutrófilos: median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) y la actividad citolítica. En la ADCC se une una célula blanco opsonizada (recubierta de anticuerpos) a una célula efectora portadora de un receptor de Fc por medio de la región Fc del anticuerpo, lo que da lugar a la lisis de la célula blanco por la célula efectora. La actividad citolítica es la destrucción no inmunitaria (es decir, sin contacto previo de la célula efectora con la célula blanco), sin restricción por el MHC y no mediada por anticuerpos de las células blanco, por lo común células malignas, células extrañas trasplantadas o células infectadas por virus. Por consiguiente, la actividad del linfocito NK es importante en la vigilancia y destrucción de células del hospedador malignas o infectadas por virus. Se ha observado también una menor capacidad de respuesta de los linfocitos NK en los pacientes con el *síndrome de Chédiak-Higashi,* una enfermedad autosómica recesiva en la que existe fusión de los gránulos citoplásmicos y una desgranulación defectuosa de los lisosomas en los neutrófilos.

Los linfocitos NK tienen diversos receptores superficiales con funciones inhibidoras o activadoras y que pertenecen a dos familias estructurales: la superfamilia de la inmunoglobulina y las proteínas transmembranosas tipo II semejantes a lectina. Los receptores de la superfamilia inmunoglobulina NK incluyen los receptores activadores o inhibidores similares a inmunoglobulina del linfocito citolítico (KIR, *killer cell inhibitory receptor*), para muchos de los cuales se ha demostrado que tienen ligandos de HLA clase I. Los KIR son proteínas formadas con dos (KIR2D) o tres (KIR3D)

CUADRO 342-6 Enfermedades relacionadas con la actividad del inflamasoma

ENFERMEDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	GEN MUTADO	AGENTE CAUSAL	FUNCIÓN DEL INFLAMASOMA	RESPUESTA A ANAKINRA[a]
Síndrome familiar autoinflamatorio al frío (FCAS)	Fiebre, artralgia, urticaria inducida por frío	*NALP3*		Actividad excesiva	Sí
Síndrome de Muckle-Wells (MWS)	Fiebre, artralgia, urticaria, sordera sensorioneural, amiloidosis	*NLRP3*		Actividad excesiva	Sí
Síndrome neurológico cutáneo y articular infantil crónico (CINCA, NOMID)	Fiebre, artralgia intensa, urticaria, problemas neurológicos, amiloidosis grave	*NALP3*		Actividad excesiva	Sí
Fiebre familiar del Mediterráneo (FMF)	Fiebre, peritonitis, pleuritis, amiloidosis	Pirina		Actividad excesiva	Parcial
Artritis piógena, piodermia gangrenosa y síndrome de acné (PAPA)	Artritis piógena estéril	*PSTPIP1*		Actividad excesiva	Sí
Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS)	Artralgia, dolor abdominal, linfadenopatía	Cinasa de mevalonato		Por demostrar	Sí
Síndrome relacionado con el receptor 1 para factor de necrosis tumoral (TRAPS)	Fiebre, dolor abdominal, lesiones cutáneas	*TNF-R1*		Por demostrar	Sí
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SOJIA)	Inflamación articular crónica		Desconocido	Por demostrar	Sí
Enfermedad de Still con inicio en el adulto (AOSD)	Artralgia, fiebre		Desconocido	Por demostrar	Sí
Enfermedad de Behçet	Artralgia, uveítis, úlceras		Desconocido	Por demostrar	Sí
Síndrome de Schnitzler	Urticaria, fiebre, artralgia		Desconocido	Por demostrar	Sí
Gota	Artritis metabólica, dolor		Ácido úrico (MSU)	Activado	Sí
Pseudogota	Artritis		CPPD	Activado	Sí
Dermatitis por contacto	Urticaria		Irritantes	Activado	Desconocida
Síndrome de fiebre	Fiebre	*NALP12*		Desconocida	Desconocida
Mola hidatiforme	Mola hidatídica	*NALP7*		Desconocida	Desconocida
Vitiligo	Despigmentación de la piel, autoinmunidad	*NLRP1*		Actividad excesiva	Desconocida
Enfermedad de Crohn		*NLRP3*		Poco activo	Desconocida
Esclerosis múltiple		*NLPR3*		Activado	Desconocida
Artritis psoriásica		*NLRP3*		Activado	Sí

[a] Anakinra es un antagonista recombinante del receptor para IL-1 que bloquea la actividad biológica de la interleucina (IL)-1 natural.
CPPD, pirofosfato cálcico deshidratado (*calcium pyrophosphate dehydrate*).
Fuente: Adaptado de F. Martinon *et al.*: Ann Rev Immunol 27:229, 2009. Copyright 2009. Reproducido con autorización de Annual Reviews Inc.

dominios (D) extracelulares de inmunoglobulina. Además, su nomenclatura designa su función como KIR inhibidores con una cola citoplásmica larga (L) y una fracción inhibidora basada en una tirosina inmunorreceptora (ITIM) (KIRDL), o como KIR activadores con una cola citoplásmica corta (S) (KIRDS). La desactivación del linfocito NK por acción de los KIR es un mecanismo crucial para prevenir el daño a las células normales del hospedador. Los estudios genéticos demostraron la asociación de los KIR con el resultado en la infección viral y la enfermedad autoinmunitaria **(cuadro 342-10)**.

Además de los KIR, un segundo conjunto de receptores de la superfamilia de la inmunoglobulina es el de los receptores de citotoxicidad natural (NCR, *natural cytotoxicity receptors*), que incluye NKp46, NKp30 y NKp44. Estos receptores ayudan a mediar la activación de los linfocitos NK contra los linfocitos blanco. En fecha reciente se ha sabido que los ligandos a los cuales se unen los NCR en las células "efectoras" están hechos de moléculas de patógenos como las de influenza, virus variolovacunal y paludismo, así como moléculas del hospedador expresadas en células neoplásicas.

La señalización del linfocito NK, consiste en una serie muy coordinada de códigos inhibidores y activadores que se coordinan para todos los linfocitos citolíticos, de manera que no respondan a células propias no infectadas y no malignas, pero que se activan para atacar a las células malignas e infectadas con virus **(fig. 342-4)**. Información reciente sugiere que los linfocitos citolíticos, aunque no poseen genes para reconocimiento inmunitario que sufran rearreglo, pueden mediar respuestas de memoria hacia virus y a determinadas reacciones inmunitarias como es la hipersensibilidad por contacto.

Algunos linfocitos NK expresan CD3 y cadenas α del receptor de linfocito T (TCR, *T cell receptor*) invariable y se llaman *linfocitos* T NK. Los TCR en los linfocitos T NK reconocen las moléculas lipídicas de las bacterias intracelulares cuando se presentan en el contexto de moléculas CD1d presentes en las células presentadoras de antígeno (APC). Cuando se activan los linfocitos T NK secretan citocinas efectoras, como IL-4 e IFN-γ.

Este modo de reconocimiento de bacterias intracelulares como *Listeria monocytogenes* y *M. tuberculosis* por los linfocitos T citolíticos desencadena la activación de las células dendríticas y se considera que es un mecanismo de defensa importante contra estos microorganismos.

Los receptores de la fracción Fc de la inmunoglobulina G (FcγR) aparecen en los linfocitos NK, los linfocitos B, los macrófagos, los neutrófilos y los mastocitos, y median las interacciones de IgG con células blanco cubiertas de anticuerpo, como las células infectadas por virus. La interacción del linfocito NK con el anticuerpo por medio de Fc del anticuerpo y el FcR presente en dicha célula "enlaza" los sistemas inmunitarios adaptativo e innato y regula la mediación de las funciones efectoras del anticuerpo IgG como ADCC. Existen FcγR de activación e inhibición. FcR de activación como FcγRI (CD64), FcγRIIa (CD32a) y FcγRIIIa (CD16a), se caracterizan por la presencia de una secuencia de motivos de activación de inmunorreceptores (ITAM, *immunoreceptor tyrosine-based activating motif*) basados en tirosina, en tanto que FcR inhibidores como es el caso de FcγRIIb (CD32b), contienen una secuencia de motivos inhibidores basados en inmunorreceptor de tirosina (ITIM; *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif*). Se cuenta con datos de que en enfermedades como la artritis, la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso sistémico existe disregulación en las interacciones de IgG-FcγR.

Neutrófilos, eosinófilos y basófilos Los granulocitos están presentes en casi todas las formas de inflamación y son amplificadores y efectores de las respuestas inmunitarias innatas (fig. 342-2). La acumulación y la activación incontroladas de estas células pueden lesionar los tejidos del hospedador, como suele suceder en la *vasculitis necrosante diseminada* mediada por neutrófilos y eosinófilos. Los granulocitos derivan de las células madre de la médula ósea. Cada tipo de granulocito (neutrófilo, eosinófilo o basófilo) deriva de una subclase diferente de célula progenitora que prolifera por la acción de los factores estimuladores de colonias (cuadro 342-7). Durante la maduración final de los granulocitos se observa la aparición, con especificidad de clase, de las características morfológicas nucleares y de los

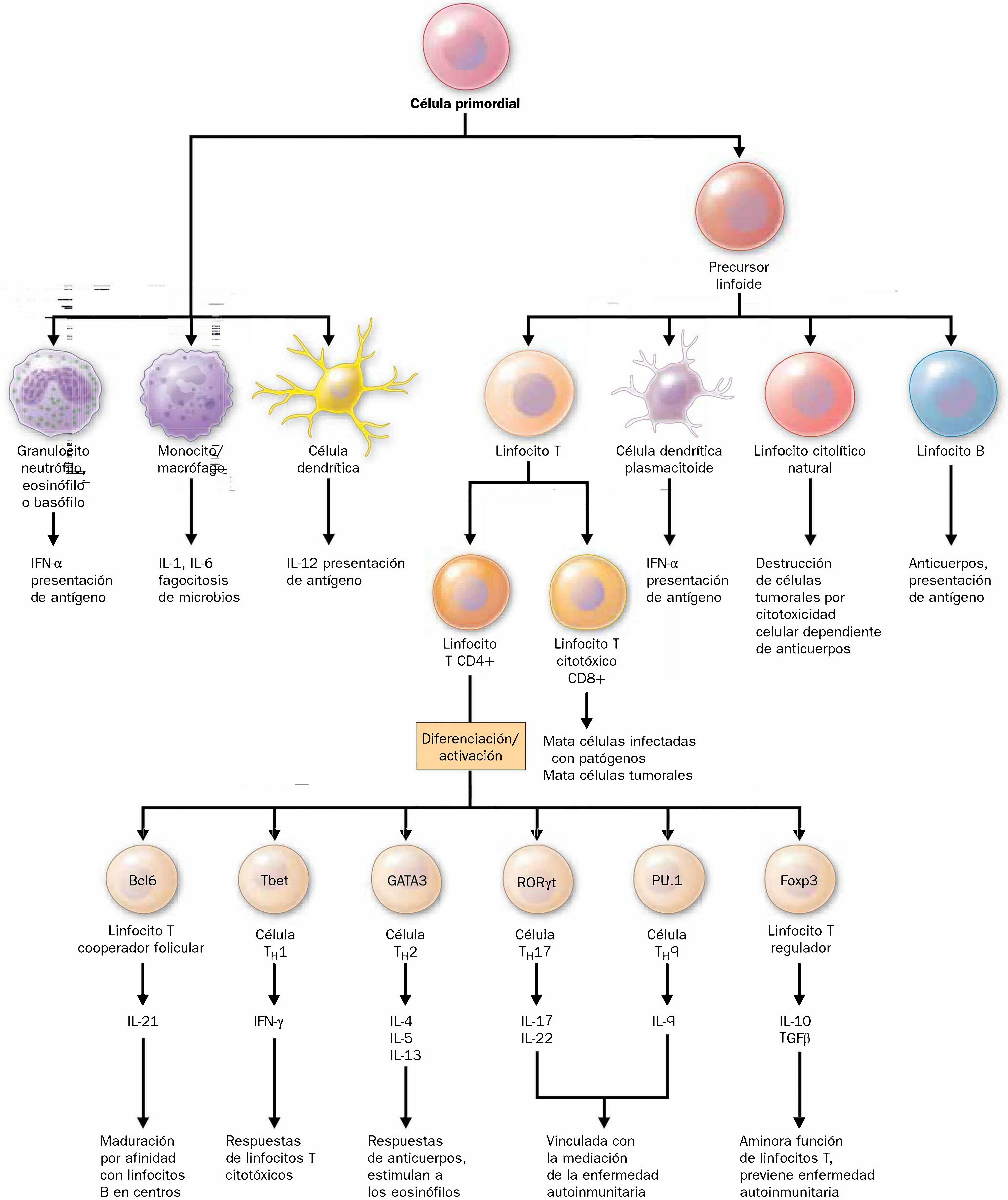


FIGURA 342-2 Modelo de desarrollo de células efectoras inmunitarias. Las células primordiales hematopoyéticas se diferencian en linfocitos T, células dendríticas presentadoras de antígeno, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos, granulocitos o linfocitos B. El antígeno ajeno es procesado por células dendríticas, macrófagos y linfocitos B, y los fragmentos peptídicos de antígenos ajenos se presentan a los linfocitos T CD4+ y CD8+. La activación de los linfocitos T CD8+ conduce a la inducción de generación de linfocitos T citotóxicos (CTL) o linfocitos citolíticos naturales, así como a la inducción de linfocitos T citotóxicos CD8+ productores de citocinas. Los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos o basófilos) son células efectoras del sistema inmunitario innato y median la actividad contra el agente infeccioso mediante la síntesis de citocina, destrucción del agente infeccioso o ambas. Los linfocitos TCD4+ T_h1 tienen un papel importante en la defensa contra los microbios intracelulares y ayudan a la generación de linfocitos T citotóxicos CD8+. Los linfocitos T CD4+ T_H2 que producen IFN-γ o IL-4, IL-5, IL-13 regulan el cambio de clase de inmunoglobulinas (Ig) y determinan el tipo de anticuerpo producido. Los linfocitos T_H17 secretan IL-17 e IL-22, y los linfocitos Th9 secretan IL-9. Ambas están vinculadas con la mediación de la enfermedad autoinmunitaria. Los linfocitos T reguladores CD4+ producen IL-10 y TGFβ, y reducen las respuestas de los linfocitos T y B una vez que se elimina el microbio. Cada uno de los tipos de linfocitos T CD4+ está regulado por distintos factores de transcripción y los factores de transcripción clave se muestran en los círculos arriba de cada tipo de célula T CD4+.

CUADRO 342-7 Citocinas y receptores a citocina

CITOCINA	RECEPTOR	ORIGEN CELULAR	CÉLULAS BLANCO	ACTIVIDAD BIOLÓGICA
IL-1α, β	IL-1r tipo I IL-1r tipo II	Monocitos/macrófagos, linfocitos B, fibroblastos, la mayor parte de las células epiteliales, incluidas las del epitelio del timo, células endoteliales	Todas las células	Expresión de la molécula de adhesión con regulación ascendente, migración de neutrófilos y macrófagos, semeja estado de choque, fiebre, producción de proteína hepática de fase aguda con regulación ascendente, facilita la hematopoyesis
IL-2	IL-2r α, β, γ común	Linfocitos T	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos citolíticos, monocitos/macrófagos	Favorece la activación del linfocito T y la proliferación, del linfocito B, proliferación y activación de los linfocitos citolíticos, intensificación de la actividad citolítica de monocitos/macrófagos
IL-3	IL-3r, β común	Linfocitos T, linfocitos citolíticos, células cebadas	Monocitos/macrófagos, células cebadas, eosinófilos, progenitores de médula ósea	Estimulación de progenitores hematopoyéticos
IL-4	IL-4r α, γ común	Linfocitos T, células cebadas, basófilos	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos citolíticos, monocitos/macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células endoteliales, fibroblastos	Estimula la diferenciación y la proliferación del linfocito T cooperador T_H2. Estimula el cambio de clase de Ig del linfocito B a IgG1 y la acción antiinflamatoria de IgE sobre los linfocitos T, monocitos; producida por los linfocitos T foliculares colaboradores en centros germinales de linfocitos B que estimulan la maduración de estas últimas
IL-5	Il-5r α, γ común	Linfocitos T, células cebadas y eosinófilos	Eosinófilos, basófilos, linfocitos B de ratón	Regula la migración y la activación del eosinófilo
IL-6	IL-6r, gp 130	Monocitos/macrófagos, linfocitos B, fibroblastos, la mayor parte de los epitelios incluido el epitelio tímico, células endoteliales	Linfocitos T, linfocitos B, células epiteliales, hepatocitos, monocitos/macrófagos	Induce la producción de proteínas de fase aguda, la diferenciación y proliferación de linfocitos T y B, el crecimiento de la célula de mieloma, proliferación y activación del osteoclasto
IL-7	IL-7r α, γ común	Células de la médula ósea, células epiteliales del timo	Linfocitos T, linfocitos B, células de la médula ósea	Diferenciación de precursores de los linfocitos B y T y de los linfocitos citolíticos, activación de los linfocitos T y de los linfocitos citolíticos
IL-8	CXCR1, CXCR2	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales	Neutrófilos, linfocitos T, monocitos/macrófagos, células endoteliales, basófilos	Induce la migración del neutrófilo, monocito y linfocito T e induce la adherencia del neutrófilo a las células endoteliales, la liberación de histamina por basófilos, estimula la angiogénesis; suprime la proliferación de precursores hepáticos
IL-9	IL-9r α, γ común	Linfocitos T	Progenitores de la médula ósea, linfocitos B, linfocitos T, células cebadas	Induce la proliferación y la función del mastocito, tiene acción sinérgica con IL-4 en la producción de IgG e IgE, proliferación, activación y diferenciación del linfocito T
IL-10	IL-10r	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, queratinocitos, células cebadas	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, linfocitos citolíticos, células cebadas	Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias del macrófago, regulación descendente del antígeno clase II de la citocina y de la expresión de B7-1 y B7-2, inhibe la diferenciación del linfocito T cooperador T_H1, inhibe la función de los linfocitos citolíticos, estimula la proliferación y el funcionamiento del mastocito, la activación y diferenciación del linfocito B
IL-11	IL-11r α, gp 130	Células del estroma de la médula ósea	Megacariocitos, linfocitos B, hepatocitos	Induce la formación de colonias de megacariocito y a su maduración, intensifica las respuestas de anticuerpo, estimula la producción de proteínas de fase aguda
IL-12 (subunidades de 35 y 40 kDa)	IL-12r	Macrófagos activados, células dendríticas, neutrófilos	Linfocitos T, linfocitos citolíticos	Induce la formación de linfocito T cooperador T_H1 y la formación de linfocitos citolíticos activados por linfocina. Aumenta la actividad citolítica de CTL de CD8+; ↓ IL-17, ↑ IFN-γ
IL-13	IL-13r/IL-4r α	Linfocitos T (T_H2)	Monocitos/macrófagos, linfocitos B, células endoteliales, queratinocitos	Regulación ascendente de la expresión de VCAM-1 y de la quimiocina C-C en células endoteliales, activación y diferenciación de linfocito B, inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos
IL-14	Desconocido	Linfocitos T	Linfocitos B normales y malignos	Induce la proliferación de linfocitos B; inhibe la secreción de anticuerpos y expande subpoblaciones de linfocitos B selectos
IL-15	IL-15r α, γ común, IL-2r β	Monocitos/macrófagos, células epiteliales, fibroblastos	Linfocitos T, linfocitos citolíticos	Favorece la activación y proliferación de linfocito T, favorece la angiogénesis y a los linfocitos citolíticos
IL-16	CD4	Células cebadas, eosinófilos, linfocitos T CD8+, epitelio respiratorio	Linfocitos T CD4+, monocitos/macrófagos, eosinófilos	Favorece la quimioatracción de linfocitos T CD4+, monocitos y eosinófilos. Inhibe la replicación de VIH. Inhibe la activación del linfocito T a través del receptor de CD3/linfocito T
IL-17	IL-17r	Linfocitos T CD4+	Fibroblastos, endotelio, epitelio, macrófagos	Intensifica la secreción de citocinas y quimiocinas; promueve reacciones de tipo tardío
IL-18	IL-18r (proteína relacionada con IL-1R)	Queratinocitos, macrófagos	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos citolíticos	Regulación ascendente de la producción de IFN-γ, intensificación de la citotoxicidad de los linfocitos citolíticos
IL-21	Cadena IL-δγ/IL-21R	Linfocitos T CD4	Linfocitos NK	Disminuye el número de moléculas activadoras de célula NK, NKG2D/DAP10; producido por linfocitos B colaboradores foliculares en centros germinales de linfocitos B que estimulan la maduración de estas últimas células
IL-22	IL-22 R1/IL-10R2	DC, linfocitos T	Células epiteliales	Respuestas innatas contra patógenos bacterianos; induce la supervivencia de hepatocitos
IL-23	IL-12Rb1/IL-23R	Macrófagos y otros tipos de células	Linfocitos T	Efectos contrarios de IL-12 (↑IL-17, ↑IFN-γ)
IL-24	IL-20 R1/IL-20R2 IL-22R1/IL-20 R2	Macrófagos, Linfocitos T_H2	Células no hematopoyéticas como los fibroblastos	Induce la cicatrización de heridas
IL-25 (llamada también IL-17E)	IL-17RB	Linfocitos T CD4, células cebadas	Fibroblastos, endotelio, epitelio, macrófagos	Interleucina proinflamatoria; induce la producción de citocinas

(*continúa*)

CUADRO 342-7 Citocinas y receptores a citocina (*continuación*)

CITOCINA	RECEPTOR	ORIGEN CELULAR	CÉLULAS BLANCO	ACTIVIDAD BIOLÓGICA
IL-26	IL-20 R1/IL-10R2	Linfocitos T_H1 y T_H17; células sinoviales	Células epiteliales	Interleucina proinflamatoria; induce la producción de citocinas
IFN-α	Receptor a interferón tipo I	Todas las células	Todas las células	Actividad antiviral. Estimula la actividad del linfocito T, macrófago y linfocito citolítico. Efectos antitumorales directos. Regulación ascendente de la expresión de antígeno de MHC clase I. Se utiliza con fines terapéuticos en trastornos virales y autoinmunitarios
IFN-β	Receptor a interferón tipo I	Todas las células	Todas las células	Actividad antiviral. Estimula la actividad de linfocito T, macrófago y linfocito citolítico. Efectos antitumorales directos. Regulación ascendente de la expresión de antígeno de MHC clase I. Se utiliza con fines terapéuticos en trastornos virales y autoinmunitarios
IFN-γ	Receptor a interferón tipo II	Linfocitos T, linfocitos citolíticos	Todas las células	Regula las activaciones del macrófago y del linfocito citolítico. Estimula la secreción de inmunoglobulina por los linfocitos B. Inducción de los antígenos de histocompatibilidad de clase II. Diferenciación T_H1 del linfocito T
TNF-α	TNFrI, TNFrII	Monocitos/macrófagos, células cebadas, basófilos, eosinófilos, linfocitos citolíticos, linfocitos B, linfocitos T, queratinocitos, fibroblastos, células epiteliales del timo	Todas las células excepto eritrocitos	Fiebre, anorexia, choque, síndrome de fuga capilar, intensificación de la citotoxicidad del leucocito, intensificación del funcionamiento del linfocito citolítico, síntesis de proteínas de fase aguda, inducción de citocinas proinflamatorias
TNF-β	TNFrI, TNFrII	Linfocitos T, linfocitos B	Todas las células excepto eritrocitos	Citotoxicidad celular, desarrollo de ganglios linfáticos y del bazo
LT-β	LTβR	Linfocitos T	Todas las células excepto eritrocitos	Citotoxicidad celular, desarrollo normal de ganglios linfáticos
G-CSF	G-CSFr; gp 130	Monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales del timo, células del estroma	Células mieloides, células endoteliales	Regula la mielopoyesis; intensifica la supervivencia y la función de neutrófilos. Aplicaciones clínicas en el restablecimiento de la neutropenia después de quimioterapia citotóxica
GM-CSF	GM-CSFr, β común	Linfocitos T, monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales del timo	Monocitos/macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, fibroblastos, células endoteliales	Regula la mielopoyesis. Intensifica la actividad bactericida y tumoricida del macrófago. Mediador de la maduración de la célula dendrítica y su función. Regulación ascendente de la función del linfocito citolítico. Se utiliza clínicamente para revertir la neutropenia después de la quimioterapia citotóxica
M-CSF	M-CSFr (protooncogén *c-fms*)	Fibroblastos, células endoteliales, monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, células epiteliales que incluyen epitelio tímico	Monocitos/macrófagos	Regula la producción y la función de monocitos y macrófagos
LIF	LIFr-α; gp130	Linfocitos T activados, células del estroma de la médula ósea, epitelio tímico	Megacariocitos, monocitos, hepatocitos, posiblemente subpoblaciones de linfocitos	Induce la producción de proteínas hepáticas de fase aguda; estimula la diferenciación del macrófago; favorece la proliferación de células del mieloma y progenitores hematopoyéticos. Estimula la trombopoyesis
OSM	OSMr; LIFr, gp 130	Monocitos/macrófagos activados y linfocitos T, células del estroma de la médula ósea, algunas líneas celulares de carcinoma de mama, células de mieloma	Neuronas, hepatocitos, monocitos/macrófagos, adipocitos, células del epitelio alveolar, células madre embrionarias, melanocitos, células endoteliales, fibroblastos, células de mieloma	Induce la producción de proteína hepática de fase aguda; estimula la diferenciación del macrófago; favorece la proliferación de las células del mieloma y los progenitores hematopoyéticos; estimula la trombopoyesis; estimula la proliferación de las células del sarcoma de Kaposi
SCF	SCFr (protooncogén *c-kit*)	Células del estroma de la médula ósea y fibroblastos	Células madre embrionarias, precursores mieloides y linfoides, células cebadas	Estimula la proliferación de la célula progenitora hematopoyética, la proliferación del mastocito, favorece la migración de la célula madre embrionaria
TGF-β (3 isoformas)	Receptor TGF-β tipos I, II, III,	La mayor parte de los tipos de células	La mayor parte de los tipos de células	Regulación descendente a las respuestas de linfocito T, macrófago y granulocito. Estimula la síntesis de proteína de la matriz. Estimula la angiogénesis
Linfotactina/ SCM-1	XCR1	Linfocitos citolíticos, células cebadas, timocitos negativos dobles, linfocitos T CD8+ activados	Linfocitos T, linfocitos citolíticos	Quimiotaxina para los linfocitos. Es la única quimiocina de la clase C conocida
MCP-1	CCR2	Fibroblastos, células de músculo liso, PBMC	Monocitos/macrófagos, linfocitos citolíticos, linfocitos T de memoria, basófilos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T de memoria activados y linfocitos citolíticos; induce la liberación de gránulos de linfocito T CD8+ y linfocitos citolíticos; potente factor de liberación de histamina para los basófilos; suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos; regula la producción de proteasa de monocito
MCP-2	CCR1, CCR2	Fibroblastos, PBMC activadas	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos, linfocitos citolíticos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T de memoria e insensibilizados, eosinófilos ¿linfocitos citolíticos? Activa basófilos y eosinófilos. Regula la producción de proteasa por el monocito
MCP-3	CCR1, CCR2	Fibroblastos, PBMC activadas	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos, linfocitos citolíticos, células dendríticas	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T de memoria e insensibilizados, células dendríticas, eosinófilos, ¿linfocitos citolíticos? Activa basófilos y eosinófilos. Regula la producción de proteasa por el monocito
MCP-4	CCR2, CCR3	Células de pulmón, colon y epitelio del intestino delgado, células endoteliales activadas	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T, eosinófilos y basófilos

(*continúa*)

CUADRO 342-7 Citocinas y receptores a citocina (*continuación*)

CITOCINA	RECEPTOR	ORIGEN CELULAR	CÉLULAS BLANCO	ACTIVIDAD BIOLÓGICA
Eotaxina	CCR3	Células epiteliales pulmonares, corazón	Eosinófilos, basófilos	Potente quimiotaxina para eosinófilos y basófilos; induce enfermedad alérgica de las vías respiratorias; ejerce su acción junto con IL-5 para activar eosinófilos; los anticuerpos a eotaxina inhiben la inflamación de las vías respiratorias
TARC	CCR4	Timo, células dendríticas, linfocitos T activados	Linfocitos T, linfocitos citolíticos	Quimiotaxina para linfocitos T y linfocitos citolíticos
MDC	CCR4	Monocitos/macrófagos, células dendríticas, timo	Linfocitos T activados	Quimiotaxina para linfocitos T activados, inhibe la infección con VIH citotropo para linfocito T
MIP-1α	CCR1, CCR5	Monocitos/macrófagos, linfocitos T	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, células dendríticas, linfocitos citolíticos, eosinófilos, basófilos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T, células dendríticas, linfocitos citolíticos y quimiotaxina débil para eosinófilos y basófilos; activa la función de los linfocitos citolíticos; suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos; necesaria para la miocarditis relacionada con la infección por el virus Coxsackie; inhibe la infección con VIH monocitotrópico
MIP-1β	CCR5	Monocitos/macrófagos, linfocitos T	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos citolíticos, células dendríticas	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T y linfocitos citolíticos; activa el funcionamiento del linfocito citolítico; inhibe la infección con VIH monocitotrópico
RANTES	CCR1, CCR2, CCR5	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, eosinófilos	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos citolíticos, células dendríticas, eosinófilos, basófilos	Quimiotaxina para monocitos/macrófagos, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD45Ro+, linfocitos T CD8+, linfocitos citolíticos, eosinófilos y basófilos; induce la liberación de histamina por basófilos; inhibe infecciones con VIH monocitotrópico
LARC/MIP-3α/ Exodus-1	CCR6	Células dendríticas, hepatocitos fetales, linfocitos T activados	Linfocitos T, linfocitos B	Quimiotaxina para linfocitos
ELC/MIP-3β	CCR7	Timo, ganglio linfático, apéndice	Linfocitos T y linfocitos B activados	Quimiotaxina para linfocitos B y T. Regulación ascendente del receptor en los linfocitos B infectados por EBV y en los linfocitos T infectados por HSV
I-309/TCA-3	CCR8	Linfocitos T activados	Monocitos/macrófagos, linfocitos T	Quimiotaxina para monocitos. Previene la apoptosis provocada por glucocorticoides en algunas líneas de linfocitos T
SLC/TCA-4/ Exodus-2	CCR7	Células epiteliales del timo, ganglio linfático, apéndice y bazo	Linfocitos T	Quimiotaxina para linfocitos T. Inhibe la hematopoyesis
DC-CK1/PARC	Desconocido	Células dendríticas en tejidos linfoides secundarios	Linfocitos T no sensibilizados	Pudiera desempeñar una función en la inducción de las respuestas inmunitarias
TECK	CCR9	Células dendríticas, timo, hígado, intestino delgado	Linfocitos T, monocitos/macrófagos, células dendríticas	Citocina derivada de la célula dendrítica tímica, que posiblemente interviene en el desarrollo del linfocito T
GRO-α/MGSA	CXCR2	Granulocitos activados, monocito/macrófagos y células epiteliales	Neutrófilos, células epiteliales, ¿células endoteliales?	Quimiotaxina y activador del neutrófilo; mitógena para algunas líneas de células del melanoma; suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos; actividad angiógena
GRO-β/MIP-2α	CXCR2	Granulocitos activados y monocitos/macrófagos	Neutrófilos y ¿células endoteliales?	Quimiotaxina y activador de neutrófilo. Actividad angiógena
NAP-2	CXCR2	Plaquetas	Neutrófilos, basófilos	Derivado de proteína básica plaquetaria. Quimiotaxina y activador de neutrófilos
IP-10	CXCR3	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales	Linfocitos T activados, linfocitos infiltrantes de tumor, ¿células endoteliales?, ¿linfocitos citolíticos?	Proteína inducible por IFNγ que es quimiotaxina para linfocitos T. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos
MIG	CXCR3	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, fibroblastos	Linfocitos T activados, linfocitos infiltrativos de tumor	Proteína inducible por IFN-γ que es quimiotaxina para linfocitos T; suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos
SDF-1	CXCR4	Fibroblastos	Linfocitos T, células dendríticas, ¿basófilos?, ¿células endoteliales?	Quimiotaxina de linfocito T de baja potencia y de gran eficacia. Se requiere para el desarrollo de linfocito B. Previene la infección de células CD4+, CXCR4+ por VIH citotropo de linfocito T
Fractalquina	CX3CR1	Células endoteliales activadas	Linfocitos citolíticos, linfocitos T, monocitos/macrófagos	Quimiocina de superficie celular/molécula híbrida de mucina que funciona como quimiotaxina, activador leucocítico y molécula de adhesión celular
PF-4	Desconocido	Plaquetas, megacariocitos	Fibroblastos, células endoteliales	Quimiotaxina de fibroblastos; suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos; inhibe la proliferación de la célula endotelial y la angiogénesis

B7-1, CD80, B7-2, CD86; CCR, receptor a quimiocina tipo CC; CXCR, receptor de quimiocina tipo CXC; DC-CK, quimiocinas de célula dendrítica; EBV, virus de Epstein-Barr; ELC, quimiocina de ligando-11 de Epstein-Barr (MIP-1b); G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; GRP, péptido relacionado con el crecimiento; HSV, virus del herpes simple; IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; IP-10, proteína 10 inducible por IFN-γ; LARC, quimiocina hepática y regulada por medio de activación; LIF, factor inhibidor de la leucemia; MCP, proteína quimiotáctica de monocitos; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; MDC, quimiocina derivada de macrófago; MGSA, actividad estimulante del crecimiento del melanoma; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; MIG, monocina inducida por IFN-γ; MIP, proteína inflamatoria de macrófago; NAP, proteína activadora de neutrófilos; NK, linfocito citolítico; OSM, oncoestatina M; PARC, quimiocina pulmonar y de regulación por activación; PBMC, células mononucleares de sangre periférica; PF, factor plaquetario; RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de los linfocitos T (*regulated on activation normally T cell expressed and secreted*); SCF, factor de la célula germinativa; SDF, factor derivado de célula del estroma; SLC, quimiocina del tejido linfoide secundario; TARC, quimiocina del timo y regulación por activación; TCA, proteína de activación del linfocito T; TECK, quimiocina expresada por el timo; TGF, factor transformador de crecimiento; T_H1 y T_H2, subpoblaciones de linfocitos T colaboradores; TNF, factor de necrosis tumoral; VCAM, molécula de adherencia de célula vascular.

Fuente: Tomado de Sundy JS, *et al.*: Appendix B, in *Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd ed, J Gallin and R Snyderman (eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999.

gránulos citoplásmicos, que permiten la identificación histológica del tipo de granulocito.

Los neutrófilos expresan receptores FcIIIa para la IgG (CD16) y para componentes activados del complemento (C3b o CD35). Por la interacción de los neutrófilos con bacterias opsonizadas o con complejos inmunitarios, se liberan los gránulos azurófilos (que contienen mieloperoxidasa, lisozima, elastasa y otras enzimas) y los gránulos específicos (que contienen lactoferrina, lisozima, colagenasa y otras enzimas) y se generan radicales su-

CUADRO 342-8 Familias de quimiocinas CC, CXC₁, CX₃, C₁ Y XC y receptores de quimiocinas

RECEPTOR DE QUIMIOCINA	LIGANDOS DE QUIMIOCINA	TIPOS DE CÉLULAS	RELACIÓN CON ENFERMEDADES
CCR1	CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL14 (HCC1)	Linfocitos T, monocitos, eosinófilos, basófilos	Artritis reumatoide, esclerosis múltiple
CCR2	CCL2 (MCP-1), CCL8 (MCP-2), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4), CCL16 (HCC4)	Monocitos, células dendríticas (inmaduras), linfocitos T de memoria	Aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, resistencia a microorganismos patógenos intracelulares, diabetes mellitus tipo 2
CCR3	CCL11 (eotaxina), CCL13 (eotaxina-2), CCL7 (MCP-3), CCL5 (RANTES), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4)	Eosinófilos, basófilos, células cebadas, T_H2, plaquetas	Asma alérgica y rinitis
CCR4	CCL17 (TARC), CCL22 (MDC)	Linfocitos T (T_H2), células dendríticas (maduras), basófilos, macrófagos, plaquetas	Infección parasitaria, rechazo de injerto, ecotaxia de linfocito T en la piel
CCR5	CCL3 (MIP-1α), CCL4 (MIP-1α), CCL5 (RANTES), CCL11 (eotaxina), CCL14 (HCC1), CCL16 (HCC4)	Linfocitos T, monocitos	Correceptor de VIH-1 (cepas citotropas de linfocito T), rechazo de trasplante
CCR6	CCL20 (MIP-3α, LARC)	Linfocitos T (reguladores y de memoria), linfocitos B, células dendríticas	Inmunidad humoral de la mucosa, asma alérgica, ecotaxia de linfocito T intestinal
CCR7	CCL19 (ELC), CCL21 (SLC)	Linfocitos T, células dendríticas (maduras)	Transporte de linfocitos T y células dendríticas a ganglios linfáticos, presentación de antígeno e inmunidad celular
CCR8	CCL1 (1309)	Linfocitos T (T_H2), monocitos, células dendríticas	Migración de célula dendrítica a ganglio linfático, inmunidad celular tipo 2, formación de granuloma
CCR9	CCL25 (TECK)	Linfocitos T, células plasmáticas IgA+	Ecotaxis de linfocitos T y células plasmáticas IgA+ en el intestino, enteropatía inflamatoria
CCR10	CCL27 (CTACK), CCL28 (MEC)	Linfocitos T	Ecotaxis de linfocito T en intestino y piel
CXCR1	CXCL8 (interleucina-8), CXCL6 (GCP2)	Neutrófilos, monocitos	Neumopatía inflamatoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
CXCR2	CXCL8, CXCL1 (GROα), CXCL2 (GROα), CXCL3 (GROα), CXCL5 (ENA-78), CXCL6	Neutrófilos, monocitos, células endoteliales microvasculares	Neumopatía inflamatoria, EPOC, angiógeno para crecimiento de tumor
CXCR3-A	CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células colaboradores tipo 1, células cebadas, células del mesangio	Dermopatía inflamatoria, esclerosis múltiple, rechazo de trasplante
CXCR3-B	CXCL4 (PF4), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células endoteliales microvasculares, células neoplásicas	Angiostática para crecimiento de tumor
CXCR4	CXCL12 (SDF-1)	Expresión amplia	Correceptor de VIH-1 (citotropo de linfocito T), metástasis tumorales, hematopoyesis
CXCR5	CXCL13 (BCA-1)	Linfocitos B, linfocitos T colaboradores foliculares	Formación de folículos de linfocitos B
CXCR6	CXCL16 (SR-PSOX)	Linfocitos B, linfocitos T colaboradores foliculares	Hepatopatía inflamatoria, aterosclerosis (CXCL16)
CX_3CR1	CX3CL1 (fractalquina)	Macrófagos, células endoteliales, células de músculo liso	Aterosclerosis
XCR1	XCL1 (linfotactina), XCL2	Linfocitos T, linfocitos citolíticos	Artritis reumatoide, nefropatía por IgA, respuesta tumoral

BCA-1, quimiotaxina 1 de linfocito B; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CTACK, quimiocina cutánea atrayente de linfocito T; ELC, quimiocina de ligando-11 de Epstein-Barr; ENA péptido activador de neutrófilo derivado de célula epitelial; GCP, proteína quimiotáctica de granulocito; GRO, oncogén regulado por el crecimiento; HCC, quimiocina de hemofiltrado; IP-10, proteína 10 inducible por interferón; I-TAC, quimiotaxina alfa de linfocito T inducible por interferón; LARC, quimiocina hepática y regulada por medio de activación; MCP, proteína quimiotáctica de monocito; MDC, quimiocina derivada de macrófago; MEC, quimiocina mamaria enriquecida; MIG, monocina inducida por interferón gamma; MIP, proteína inflamatoria de macrófago; PF, factor plaquetario; SDF, factor derivado de célula del estroma; SLC, quimiocina del tejido linfoide secundario; SR-PSOX, receptor depurador para lípidos oxidados que contienen fosfatidilserina; TARC, quimiocina del timo y de activación regulada; TECK, quimiocina expresada por el timo; T_H2, linfocitos T colaboradores tipo 2.

Fuente: Tomado de Charo IF, Ranshohoff RM: N Engl J Med 354:610, 2006, con autorización. Copyright Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

peróxido (O_2^-) microbicidas en la superficie del neutrófilo. La generación de superóxidos produce inflamación por lesión directa de los tejidos y por la alteración de macromoléculas como el colágeno y el ácido desoxirribonucleico.

Los eosinófilos son potentes células efectoras citotóxicas para varios organismos parasitarios. En la infección helmíntica por *Nippostrongylus brasiliensis*, los eosinófilos constituyen las células efectoras citotóxicas principales para eliminar a los parásitos. Uno de los elementos primordiales para la regulación de la citotoxicidad de los eosinófilos contra *N. brasiliensis* es el linfocito T colaborador específico para el antígeno y productor de IL-4, que ofrece un ejemplo de regulación de las respuestas inmunitarias innatas por medio de los linfocitos T específicos para los antígenos de la inmunidad adaptativa. El contenido intracitoplásmico de los eosinófilos, como la proteína básica principal, la proteína catiónica del eosinófilo y la neurotoxina derivada del eosinófilo, son capaces de lesionar directamente los tejidos y pueden ser causa, en parte, de la disfunción orgánica de los *síndromes hipereosinófilos* **(cap. 60)**. Dado que el gránulo del eosinófilo contiene enzimas de tipo antiinflamatorio (histaminasa, arilsulfatasa, fosfolipasa D), los eosinófilos pueden atenuar o interrumpir reacciones inflamatorias activas en la homeostasis normal de la inflamación.

Los basófilos y los mastocitos de los tejidos son potentes reservorios de citocinas como IL-4 y pueden responder a bacterias y virus con producción de citocina antipatógena a través de múltiples TLR que se expresan en su superficie. Las células plasmáticas y los basófilos también median la inmunidad a través de la fijación de anticuerpos contra patógenos. El anterior es un mecanismo de defensa del hospedador muy importante contra las enfermedades parasitarias. Los basófilos expresan receptores de superficie de gran afinidad para IgE (FcRII) (CD32) y, al vincularse en forma cruzada con IgE unida al basófilo mediante el antígeno, pueden liberar histamina, factor quimiotáctico de la anafilaxis del eosinófilo y proteasa neutral (todos los mediadores de las reacciones de hipersensibilidad inmediata alérgica [anafilaxia]) **(cuadro 342-11)**. Además, los basófilos expresan receptores de superficie para los componentes del complemento activado (C3a, C5a), a través de los cuales puede efectuarse directamente la liberación de mediadores. Por consiguiente, los basófilos, al igual que la mayor parte de las células del sistema inmunitario, pueden activarse para ayudar a la defensa del hospedador contra los microorganismos patógenos, o pueden activarse para la liberación de mediación y causar respuestas patógenas en enfermedades alérgicas e inflamatorias. **En el capítulo 347 se describen con más detalle los mastocitos de los tejidos.**

El sistema del complemento Es un importante componente soluble del sistema inmunitario innato, está compuesto por una serie de enzimas plasmáticas, proteínas reguladoras y proteínas que se activan en forma de cascada, que dan lugar a la lisis celular. El sistema del complemento tiene cuatro vías: la vía clásica de activación, que es estimulada por complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo; la vía de activación de la lectina fijadora de manosa (MBL, *mannose binding lectin*) (colectina sérica; cuadro 342-3) estimulada por los microorganismos con grupos terminales de manosa; la vía alterna de activación, que es estimulada por microorganismos o células tumorales, y la vía terminal, que es común para las tres primeras vías y origina el complejo de ataque de la membrana que destruye a las células **(fig. 342-4)**. Las enzimas del sistema del complemento son proteasas de serina.

CUADRO 342-9 Familias de citocinas agrupadas por similitud estructural

Hematopoyetinas	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-23, EPO, LIF, GM-CSF, G-CSF, OSM, CNTF, GH y TPO TNF-α, LT-α, LT-β, CD40L, CD30L, CD27L, 4-1BBL, OX40, OPG, y FasL
IL-1	IL-1α, IL-1β, IL-1ra, IL-18, bFGF, aFGF y ECGF
PDGF	PDGF A, PDGF B y M-CSF
TGF-β	TGF-β y BMP (1, 2, 4, etc.)
Quimiocinas C-X-C	IL-8, Gro-α/β/γ, NAP-2, ENA78, GCP-2, PF4, CTAP-3, MIG y IP-10
Quimiocinas C-C	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1α, MIP-1β, RANTES

aFGF, factor de crecimiento de fibroblasto ácido; 4-1 BBL, ligando 401 BB; bFGF, factor de crecimiento de fibroblasto básico; BMP, proteínas morfogenéticas de la médula ósea; C-C, cisteína-cisteína; CD, conglomerado de diferenciación; CNTF, factor neurotrófico ciliar; CTAP, péptido activador de tejido conjuntivo; C-X-C, cisteína-X-cisteína; ECGF, factor de crecimiento de la célula endotelial; EPO, eritropoyetina; FasL, ligando Fas; GCP-2, proteína quimiotáctica de granulocito 2; G-CSF, factor estimulante de colonia de granulocitos; GH, hormona de crecimiento; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; Gro, productos génicos relacionados con el crecimiento; IL, interleucina; IP, proteína inducible por interferón gamma; LIF, factor inhibidor de la leucemia; LT, linfotoxina; MCP, proteína quimiotáctica de monocito; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; MIG, monocina inducida por interferón gamma; MIP, proteína inflamatoria de macrófago; NAP-2, proteína 2 activadora de neutrófilos; OPG, osteoprotegerina; OSM, oncoestatina M; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PF, factor plaquetario; R, receptor; RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de los linfocitos T; TGF, factor transformador de crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral; TPO, tiroperoxidasa.

La activación de la vía clásica del complemento por medio de complejos inmunitarios que se unen a C1q enlaza a los sistemas innato y adaptativo a través del anticuerpo específico en el complejo inmunitario. La vía alterna de activación del complemento es independiente de los anticuerpos y es activada por la unión directa de C3 con el microorganismo y con "lo propio alterado", como las células tumorales. En la inflamación del glomérulo renal, llamada *nefropatía por IgA*, la IgA activa a la vía alterna del complemento lesionando al glomérulo y dañando la función renal. La activación de la vía clásica del complemento a través de C1, C4 y C2 y la activación de la vía alterna mediante los factores D, C3 y factor B induce el corte y activación de C3. Los fragmentos de activación de C3, se unen a la superficie destinataria, como es la de bacterias y otros antígenos extraños, y constituyen elementos indispensables para la opsonización (revestimiento por medio del anticuerpo y el complemento) en preparación para la fagocitosis. La vía MBL sustituye a las proteasas de serina relacionadas con MBL (MASP, MBL-*associated serine proteases*) 1 y 2 por C1q, C1r y C1s para activar a C4. La vía de MBL se activa por la presencia de manosa en la superficie de las bacterias y virus.

Las tres vías para la activación del complemento convergen en la vía terminal común. El corte de C3 por cada vía induce la activación de C5, C6, C7, C8 y C9, originando el complejo de ataque de la membrana que se inserta en la membrana de las células o bacterias destinatarias, para destruirlas.

Por tanto, la activación del complemento constituye un componente crítico de la inmunidad innata, para responder a las infecciones microbianas. En la figura 342-4 se muestran las consecuencias funcionales de la activación del complemento mediante estas tres vías inductoras y la vía terminal. En general, los productos del corte de los componentes del complemento facilitan la eliminación de microbios y células dañadas (C1q, C4, C3), impulsa la activación y la intensidad de la inflamación (anafilatoxinas, C3a, C5a) así como también promueve la lisis de los microorganismos o células opsonizadas (complejo de ataque a la membrana).

CITOCINAS

Las citocinas son proteínas solubles producidas por diversos tipos celulares (cuadros 342-7 a 342-9). Su importancia es crucial para que las respuestas inmunitarias innata y adaptativa se desarrollen con normalidad y su expresión puede alterarse en gran parte de las enfermedades inmunitarias, inflamatorias e infecciosas.

Las citocinas participan en la regulación del crecimiento y el desarrollo, así como en la activación de las células del sistema inmunitario y en la mediación de la reacción inflamatoria. En general, las citocinas se caracterizan por una considerable redundancia, en el sentido de que diferentes citocinas comparten funciones similares. Además, muchas citocinas son pleiotrópicas, es decir, son capaces de actuar sobre muy diversos tipos de células. Este pleiotropismo deriva de la expresión en múltiples tipos celulares de receptores para la misma citocina (véase más adelante en este capítulo), lo que origina la formación de "redes de citocinas". La acción de las citocinas puede ser: 1) autocrina, cuando la célula blanco es la misma célula que secreta la citocina, 2) paracrina, si la célula blanco se localiza en las proximidades y 3) endocrina, cuando la citocina se secreta en la circulación y actúa en un lugar distante de su fuente.

Las citocinas han sido designadas según los supuestos objetivos o funciones. Las citocinas cuyo supuesto objetivo principal son los leucocitos se denominan *interleucinas* (IL-1, -2, -3, etc.). Muchas de las citocinas que originalmente se describieron con determinada función han conservado esos nombres (factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF, *granulo-*

CUADRO 342-10 Relación de los KIR con la enfermedad

ENFERMEDAD	RELACIÓN CON KIR	OBSERVACIÓN
Artritis psoriásica	KIR2DS1/KIR2DS2; grupo de homocigosidad HLA Cw	Susceptibilidad
Espondiloartritis	Expresión aumentada de KIR3DL2 Interacción de homodímeros HLA-B27 con KIR3DL1/KIR3DL2; independiente del péptido	Tal vez contribuya a la patogenia de la enfermedad Tal vez contribuya a la patogenia de la enfermedad
Espondilitis anquilosante	KIR3DL1/3DS1; genotipos HLA B27	Susceptibilidad
Vasculitis reumatoide	KIR2DS2; HLA-Cw*03 Aumento de KIR2L2/2DS2 en pacientes con manifestaciones extraarticulares	Susceptibilidad Las manifestaciones clínicas podrían tener distintos fondos genéticos con respecto al genotipo KIR
Artritis reumatoide	Disminución de KIR2DS1/3DS1 en pacientes sin erosiones óseas KIR2DS4; HLD-Cw4	Susceptibilidad Susceptibilidad
Esclerodermia	KIR2DS2+/KIR2DL2–	Susceptibilidad
Enfermedad de Behçet	Expresión alterada de KIR3DL1	Relacionada con enfermedad ocular grave
Psoriasis vulgar	2DS1; HLA-Cw*06 2DS1; 2DL5; haplotipo B	Susceptibilidad Susceptibilidad
IDDM	KIR2DS2; HLA-C1	Susceptibilidad
Diabetes tipo 1	KIR2DS2; HLA-C1 y no HLA-C2, no HLA-Bw4	Intensifica la progresión de la enfermedad
Preeclampsia	KIR2DL1 con menos KIR2DS (madre); HLA-C2 (feto)	Intensifica la progresión de la enfermedad
Sida	KIR3DS1; HLA-Bw4Ile80 Homocigoto para KIR3DS1; no HLA-Bw4Ile80	Lentifica la progresión de la enfermedad Intensifica la progresión de la enfermedad
Infección por HCV	Homocigoto para KIR2DL3; homocigoto para HLA-C1	Lentifica la progresión de la enfermedad
Neoplasia cervicouterina (inducida por HPV)	KIR3DS1; homocigoto para HLA-C1 y no HLA-Bw4	Intensifica la progresión de la enfermedad
Melanoma maligno	KIR2DL2 y/o KIR2DL3; HLA-C1	Intensifica la progresión de la enfermedad

HCV, virus de hepatitis C; HLA, antígeno leucocítico humano; HPV, virus del papiloma humano; IDDM, diabetes mellitus dependiente de insulina; KIR, receptor semejante a inmunoglobulina de linfocito citolítico.

Fuente: Adaptado a partir de Díaz-Pena *et al.*: Adv Exp Med Biol 649:286, 2009.

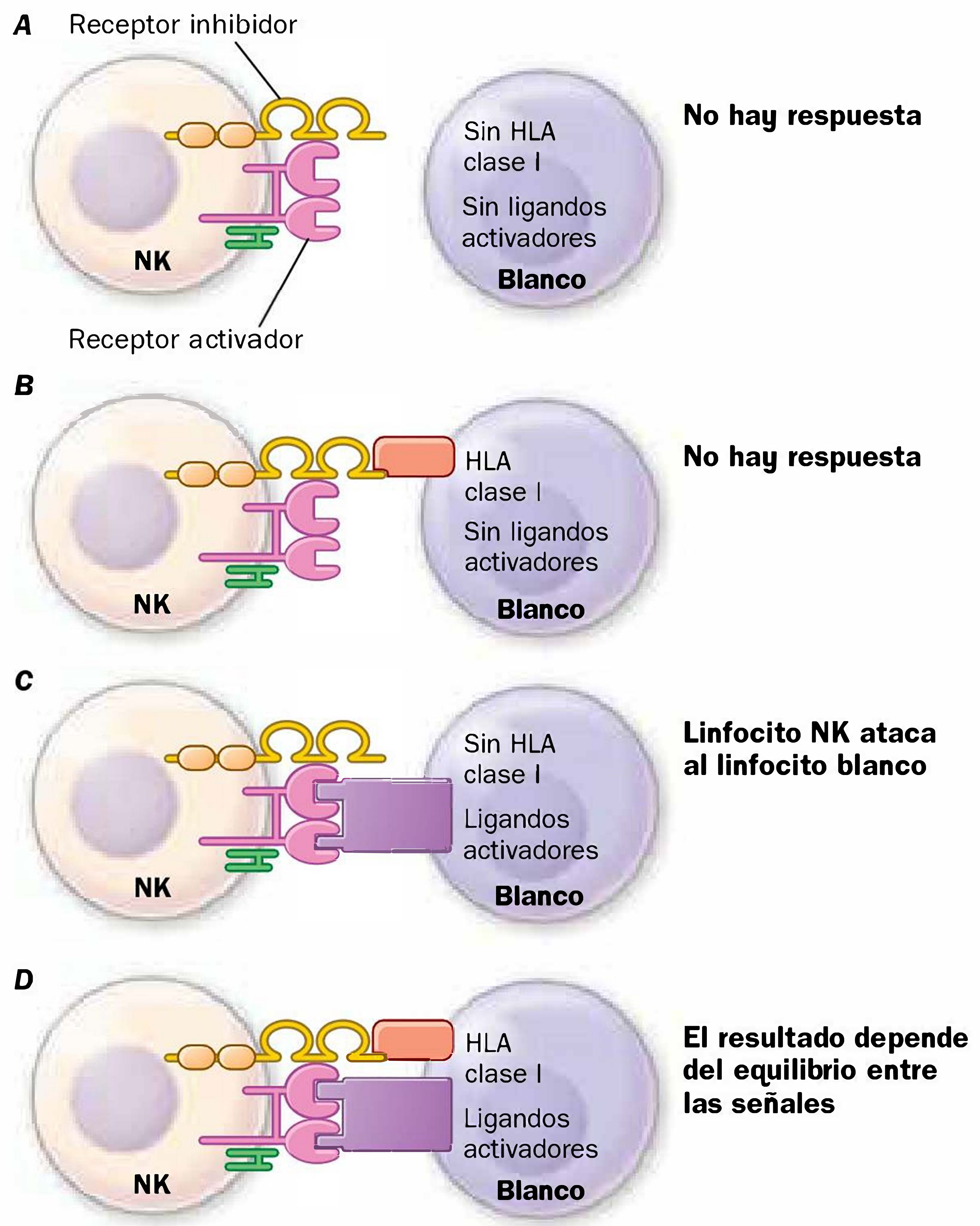


FIGURA 342-3 Encuentros entre linfocitos NK: blancos potenciales y posibles resultados. La cantidad de receptores activadores e inhibidores en los linfocitos NK y la cantidad de ligandos en los linfocitos blanco, así como las diferencias cualitativas en las señales transducidas determinan la magnitud de la respuesta NK. ***A.*** Cuando los linfocitos blanco no tienen ligandos HLA clase I ni activadores, los linfocitos NK no pueden destruirlas. ***B.*** Cuando los linfocitos blanco portan HLA propio, los linfocitos NK no pueden destruirlas. ***C.*** Cuando los linfocitos blanco están infectados por un patógeno, tienen disminución de HLA y expresan ligandos activadores, los linfocitos NK las destruyen. ***D.*** Cuando los linfocitos NK encuentran blancos con HLA propio y además receptores activadores, el nivel de destrucción de las células depende del equilibrio entre las señales inhibidoras y activadoras para el linfocito NK. HLA, antígeno leucocítico humano; NK, linfocitos citolíticos naturales. *(Adaptada de L Lanier: Annu Rev Immunol 23:225, 2005; reproducida con autorización de Annual Reviews Inc. Copyright 2011 por Annual Reviews Inc. Copyright 2011 by Annual Reviews Inc.)*

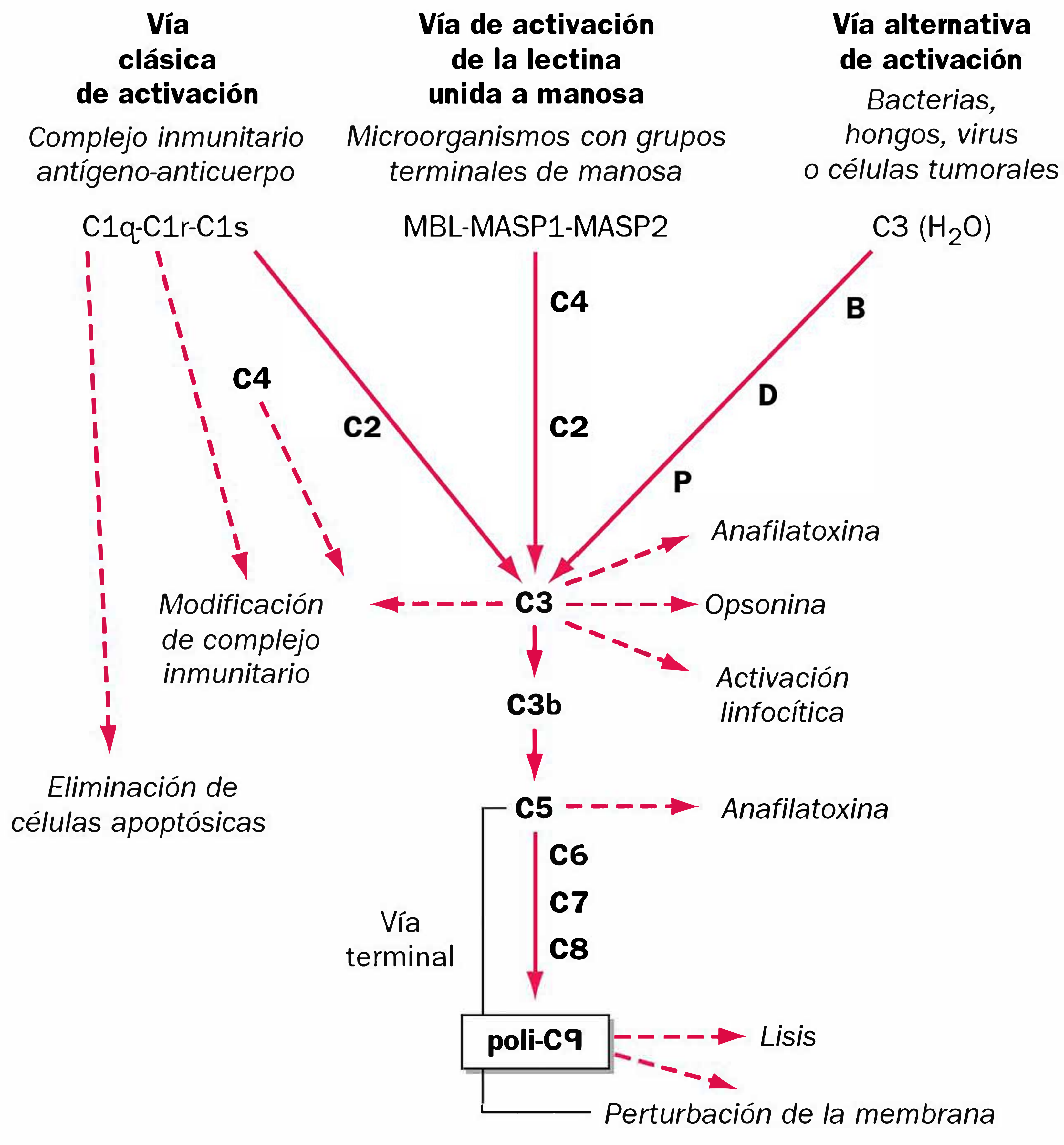


FIGURA 342-4 Las cuatro vías y los mecanismos efectores del sistema del complemento. Las *flechas punteadas* indican las funciones de los componentes de la vía. *(Con autorización de BJ Morley, MJ Walport: The Complement Facts Books. London, Academic Press, 2000. Chap 2; Copyright Academic Press, London, 2000.)*

cyte colony-stimulating factor], etc.). Las citocinas pertenecen en general a tres familias estructurales principales: la familia de la hemopoyetina; las familias del factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y factor transformador de crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) beta; y las familias de las quimiocinas CXC y C-C (cuadro 342-9). Las quimiocinas son citocinas que regulan el movimiento y el tránsito celular; ejercen su acción a través de receptores acoplados a proteína G y tienen una estructura tridimensional distintiva. La IL-8 es la única quimiocina que anteriormente se denominaba interleucina (cuadro 342-7).

CUADRO 342-11 Ejemplos de mediadores liberados por los células inmunitarias y basófilos humanos

MEDIADOR	ACCIONES
Histamina	Contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular
Sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRSA) (leucotrienos C_4, D_4, E_4)	Contracción del músculo liso
Factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia (ECF-A)	Atracción quimiotáctica de eosinófilos
Factor activador de plaquetas	Activa a las plaquetas para secretar serotonina y otros mediadores; contracción del músculo liso; induce permeabilidad vascular
Factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF)	Atracción quimiotáctica de neutrófilos
Actividad leucotáxica (leucotrieno B_4)	Atracción quimiotáctica de neutrófilos
Heparina	Anticoagulante
Calicreína basófila de la anafilaxia (BK-A)	Corta el cininógeno para formar bradicinina

En general, las citocinas ejercen sus efectos influyendo en la activación de los genes que originan la activación, el crecimiento y la diferenciación celulares, así como la expresión de moléculas de superficie funcionales y la función de las células efectoras. Al respecto, las citocinas pueden tener efectos espectaculares sobre la regulación de las respuestas inmunitarias y la patogenia de diversas enfermedades. De hecho, los linfocitos T se han clasificado en función del modelo de citocinas que secretan y que producen una respuesta inmunitaria humoral (linfocitos T colaboradores tipo 2 [T_H2, *helper T type* 2]) o una respuesta inmunitaria celular (T_H1). Un tercer tipo de linfocito T cooperador es el T_H17, que contribuye a la defensa del hospedador contra bacterias extracelulares y hongos, sobre todo en mucosas (fig. 342-2).

Los *receptores de citocinas* pueden agruparse en cinco familias generales, en función de las similitudes en sus secuencias de aminoácidos extracelulares y en sus dominios estructurales conservados. La *superfamilia de las inmunoglobulinas* (Ig) representa un gran número de proteínas de superficie celular, así como de proteínas secretadas. Los receptores de IL-1 (tipo 1, tipo 2) constituyen ejemplos de receptores de citocinas con dominios de Ig extracelulares.

La característica esencial de la familia de los *receptores de tipo 1 del factor de crecimiento hematopoyético* es que las regiones extracelulares de cada receptor contienen dos secuencias conservadas. Una de ellas, situada en el extremo amino terminal, es rica en residuos de cisteína. La otra se localiza en el extremo carboxilo terminal, proximal a la región transmembranosa y comprende cinco residuos de aminoácidos, triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS). Esta familia puede agruparse, además, en función del número de subunidades de receptores que poseen y de la utilización de las subunidades compartidas. Diversos receptores de citocinas, por ejemplo los de IL-6, IL-11, IL-12 y el factor inhibidor de la leucemia, se combinan con gp130. Además, los receptores de IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMCSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) comparten una subunidad común de 150 kDa. La cadena gamma (γ_c) del receptor de IL-2 es común a los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Por consiguiente, del receptor específico de citoci-

nas depende la unión específica de ligando, mientras que subunidades del tipo de gp130, la subunidad de 150 kDa y la subunidad γ_c son importantes para la transducción de la señal. El gen de γ_c se localiza en el cromosoma X y las mutaciones en la proteína γ_c dan lugar a la forma del síndrome de inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (X-SCID, *X-linked form of severe combined immune deficiency syndrome*) **(cap. 344)**.

Los miembros de la *familia de receptores (tipo II) del interferón* son los receptores de IFN-γ y de IFN-β, que comparten un dominio de unión similar de 210 aminoácidos con pares de cisteína conservados tanto en el extremo amino como en el extremo carboxilo. Los miembros de la *familia de receptores* (*tipo III*) del TNF comparten un dominio de unión común compuesto de regiones repetidas ricas en cisteína. A esta familia pertenecen los receptores p55 y p75 del TNF (TNFR1 y TNFR2, respectivamente); el antígeno CD40, que es un importante marcador de superficie de los linfocitos B implicado en el cambio de isotipos de inmunoglobulinas; fas/Apo-1, cuya activación estimula la apoptosis (muerte celular programada); CD27 y CD30, que se encuentran en los linfocitos B y T activados; y el receptor del factor de crecimiento nervioso.

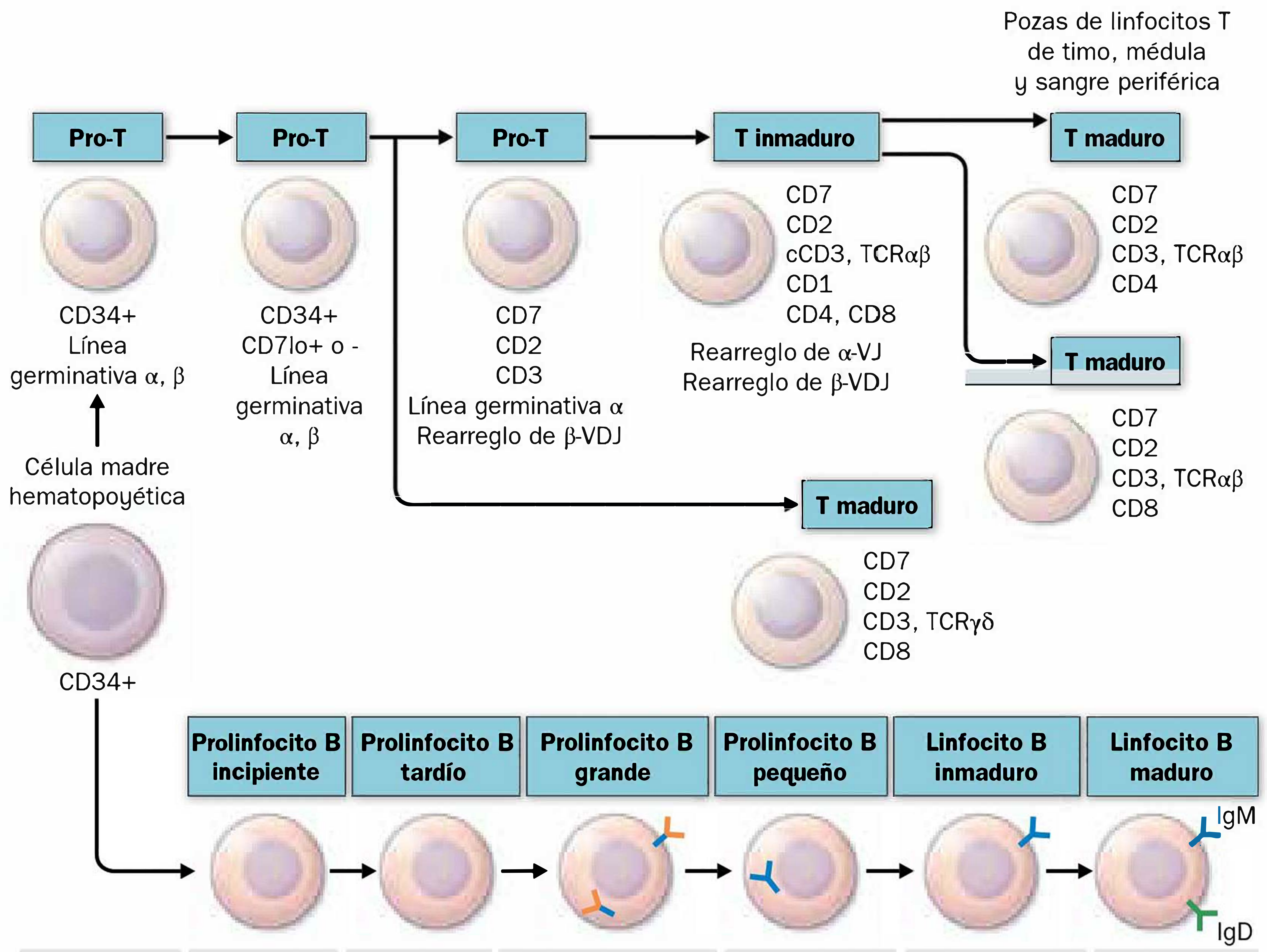
La secuencia común de la *familia de siete hélices transmembrana* se encontró originalmente en los receptores que están ligados a las proteínas de unión a trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*). Esta familia se compone de receptores de quimiocinas (cuadro 342-8), receptores adrenérgicos beta y rodopsina retiniana. Cabe destacar que se ha comprobado que dos de los miembros de la familia de los receptores de las quimiocinas, el de tipo 4 de quimiocinas CXC (CXCR4) y el de tipo 5 de quimiocinas beta (CCR5), actúan como los dos correceptores principales de la unión y entrada del VIH en las células del hospedador que expresan CD4 **(cap. 197)**.

Se han realizado importantes adelantos en la definición de las vías de señalización mediante las cuales las citocinas ejercen sus efectos en el interior de las células. La familia Janus de cinasas de proteína tirosina (JAK, *Janus kinases*) constituye un elemento crucial de la señalización mediante los receptores de hematopoyetina. Cuatro cinasas JAK, las JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2, se unen preferentemente a las diferentes subunidades del receptor. La unión de la citocina a su receptor coloca las subunidades en aposición y permite que dos JAK se transfosforilen y se activen mutuamente. A continuación, las JAK fosforilan los residuos de tirosina del receptor y permiten que las moléculas de señalización se unan al receptor, donde dichas moléculas pueden a su vez ser fosforiladas. Las moléculas de señalización se pueden unir al receptor debido a que tienen dominios (SH2, o dominios de homología src 2) que son capaces de unirse a los residuos de tirosina fosforilados. Existen diversas e importantes moléculas de señalización que se unen al receptor, como la molécula SHC de adaptación, que puede acoplar el receptor a la activación de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos. Además, una clase de sustratos de las JAK de gran importancia la constituye la familia de factores de transcripción, constituida por los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT, *signal transducers and activators of transcription*). Los STAT tienen dominios SH2 que les permiten unirse a los receptores fosforilados, donde a continuación son fosforilados por las JAK. Al parecer, los diferentes STAT presentan especificidad para diferentes subunidades de receptor. A continuación, los STAT se disocian del receptor y se translocan al núcleo, se unen a secuencias de DNA que ellos reconocen y regulan la expresión de los genes. Los STAT se unen de modo preferente a secuencias de DNA que son ligeramente diferentes entre sí y de esta forma tal vez controlan la transcripción de genes específicos. La importancia de esta vía afecta en particular al desarrollo linfoide. Las mutaciones de la propia JAK3 producen también un trastorno idéntico a la X-SCID; sin embargo, dado que la JAK3 se localiza en el cromosoma 19 y no en el cromosoma X, la deficiencia de JAK3 afecta a niños de ambos sexos **(cap. 344)**.

SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

El sistema inmunitario adaptativo se caracteriza por respuestas específicas para cada antígeno contra antígenos o microorganismos patógenos extraños. Una característica importante de esta inmunidad es que después del contacto inicial con el antígeno (*sensibilización inmunitaria*) el siguiente contacto con el mismo antígeno origina una respuesta inmunitaria más rápida e intensa (*memoria inmunitaria*). El sistema inmunitario adaptativo consta de dos ramas, la inmunidad celular y la inmunidad humoral. Los efectores principales de la inmunidad celular son los linfocitos T, mientras que los de la inmunidad humoral son los linfocitos B. Los linfocitos T y los linfocitos B proceden de una célula madre común **(fig. 342-5)**.

La proporción y la distribución de las células inmunocompetentes en los diferentes tejidos reflejan el tránsito celular, los esquemas de migración a lugares preferentes (*homing*) y las capacidades funcionales. La médula ósea es el lugar principal de maduración de los linfocitos B, los monocitos-macrófagos, las DC y los granulocitos contienen células madre pluripotenciales que, bajo la influencia de diversos factores estimuladores de colonias, son capaces de originar todos los tipos de células hematopoyéticas. Los precursores de los linfocitos T también se originan de las células madre



Genes para cadena pesada	Rearreglo DJ	Rearreglo VDJ	Rearreglo VDJ	Rearreglo VDJ	Rearreglo VDJ	Rearreglo VDJ
Genes para cadena ligera	Línea germinativa	Línea germinativa	Línea germinativa	Rearreglo VJ	Rearreglo VJ	Rearreglo VJ
Ig de superficie	Ausente	Ausente	Cadena μ H en la superficie como parte de receptor pre-β (naranja) que contiene una cadena ligera dependiente (SLC). El receptor es principalmente intracelular	Cadena μ H en el citoplasma	IgM expresada en la superficie celular	IgD e IgM generada a partir de transcriptos de cadena H con empalme alternativo
Proteínas marcadoras de superficie	CD34 CD10 CD38	CD10 CD19 CD38 CD40	CD19 CD20 CD38	CD19 CD20 CD38	CD19 CD20	CD19 CD20 CD21

FIGURA 342-5 Etapas de desarrollo de los linfocitos T y B. Se muestran de manera esquemática los elementos del receptor antigénico de los linfocitos T y B en desarrollo. La clasificación en diversas etapas del desarrollo del linfocito B se define principalmente por el rearreglo de los genes para la cadena pesada (H) y ligera (L) de la inmunoglobulina (Ig) y por la ausencia o presencia de marcadores de superficie específicos. La clasificación de las etapas de desarrollo del linfocito T se define principalmente por la expresión de proteína marcadora en la superficie celular (sCD3, expresión de CD3 de superficie; cCD3, expresión de CD3 citoplásmica; TCR, receptor de linfocitos). *(Adaptada de CA Janeway et al. [eds]: Immunobiology. The Immune Systemic Health and Disease, 4th ed. New York, Garland, 1999; con autorización.)*

hematopoyéticas y migran al timo para completar su maduración. Los linfocitos T y B, los monocitos y las células dendríticas maduros penetran en la circulación y migran a los órganos linfoides periféricos (ganglios linfáticos, bazo) y tejido linfoide vinculado a la superficie de mucosas (intestino, sistema genitourinario y vías respiratorias), así como a la piel y las mucosas, en espera de ser activados por un antígeno extraño.

Linfocitos T La reserva de los linfocitos T efectores se establece en el timo en las fases iniciales de la vida y se mantiene a lo largo de ella mediante la producción de linfocitos T nuevos en el timo y la expansión dirigida por antígenos desde linfocitos T periféricos no expuestos para transformarse en linfocitos T "de memoria" que residen en los órganos linfoides periféricos. El timo exporta al día cerca de 2% del total de timocitos durante toda la vida y el número total de estos timocitos disminuye cerca de 3% cada año durante los primeros 4 decenios de la vida.

Los linfocitos T maduros constituyen 70 a 80% de los linfocitos normales presentes en la sangre periférica (tan sólo 2% de los linfocitos del organismo está en sangre periférica), 90% de los linfocitos del conducto torácico, 30 a 40% de las células de los ganglios linfáticos y 20 a 30% de las células linfoides del bazo. En los ganglios linfáticos, los linfocitos T ocupan las regiones paracorticales profundas alrededor de los centros germinales de los linfocitos B y en el bazo se encuentran en las zonas periarteriolares de la pulpa blanca **(cap. 62)**. Los linfocitos T son los principales efectores de la inmunidad mediada por células, y algunos subgrupos de ellos maduran para transformarse en linfocitos T citotóxicos CD8+ con capacidad de lisis de células infectadas por virus o heterólogas (linfocitos T efectores de vida breve) y linfocitos T CD4+ capaces de auxilio de linfocitos T respecto al desarrollo de linfocitos T CD8+ y B.

Dos grupos de linfocitos T con memoria prolongada son desencadenados por las infecciones: los linfocitos T de memoria efectora y de memoria central. Los linfocitos T de memoria efectora residen en órganos no linfoides y responden con rapidez a infecciones patógenas repetidas con la producción de citocinas y funciones citotóxicas para destruir a las células infectadas con virus. Los linfocitos T con memoria central residen en órganos linfoides donde restituyen a los linfocitos T con memoria prolongada, breve y efectora según se requiera.

En general, los linfocitos T CD4+ son también las células reguladoras básicas de la función de los linfocitos T y B y de los monocitos, mediante la producción de citocinas y el contacto celular directo (fig. 342-2). Además, los linfocitos T regulan la maduración de las células eritroides en la médula ósea y mediante el contacto celular (ligando de CD40) desempeñan una función destacada en la activación de los linfocitos B y en la inducción del cambio de isotipo de inmunoglobulina. Se ha acumulado una gran cantidad de pruebas de que la colonización de los intestinos por bacterias comensales (el microbioma intestinal) es el encargado de la expansión del compartimiento de linfocitos T CD4+ periféricos en niños y adultos normales.

Los linfocitos T humanos expresan proteínas de superficie celular que marcan los estadios de maduración de los linfocitos T en el timo o identifican subpoblaciones funcionales específicas de linfocitos T maduros. Muchas de estas moléculas median o participan en importantes funciones de los linfocitos T (cuadro 342-1, fig. 342-5).

Los primeros precursores de los linfocitos T identificables en la médula ósea son las células pro-T CD34+ (es decir, células en las que los genes de TCR no están reordenados ni se expresan). En el timo, los precursores de los linfocitos T CD34+ comienzan la síntesis citoplásmica (c) de los componentes del complejo CD3 de moléculas vinculadas al TCR (fig. 342-5). Dentro de los precursores de los linfocitos T, el reordenamiento del gen del TCR da lugar a dos líneas de linfocitos T, que expresan cadenas TCRαβ o bien cadenas TCRγδ. Los linfocitos T que expresan las cadenas TCRαβ comprenden la mayoría de los linfocitos T periféricos de la sangre, los ganglios linfáticos y el bazo, para al final diferenciarse en células CD4+ o en células CD8+. Las células que expresan las cadenas TCRγδ circulan en minoría por la sangre; aunque poco conocidas, se les adscriben funciones de vigilancia inmunitaria en las superficies epiteliales y de defensa celular contra micobacterias y otras bacterias intracelulares a través del reconocimiento de lípidos bacterianos.

En el timo, el reconocimiento de péptidos propios sobre las células epiteliales, los macrófagos y las células dendríticas desempeña una función importante en la configuración del repertorio de linfocitos T. Conforme los timocitos corticales inmaduros empiezan a expresar TCR superficial para el antígeno, los timocitos con TCR capaces de interactuar con péptidos propios en el contexto de autoantígenos MHC con baja afinidad se activan y sobreviven (selección positiva). Los timocitos con TCR incapaces de unirse con autoantígenos MHC o de unirse con alta afinidad, mueren por desgaste (no selección) o por apoptosis (selección negativa). Los timocitos que son seleccionados en forma positiva maduran en linfocitos T positivos para CD4 o CD8 y luego migran a la médula del timo, donde interactúan con moléculas de MHC y péptidos propios; ahí pueden experimentar una selección adicional. El propósito de la selección negativa y positiva de los timocitos es eliminar los linfocitos T autorreactivos que podrían ser patógenos y al mismo tiempo, seleccionar un repertorio de linfocitos T maduros capaces de reconocer antígenos ajenos.

Los timocitos maduros con selección positiva son linfocitos T colaboradores CD4+ o linfocitos T citotóxicos (citolíticos) restringidos por MHC clase II, o bien son linfocitos T CD8+ destinados a ser linfocitos T citotóxicos restringidos por MHC clase I. El que los linfocitos T se encuentren *restringidos por MHC clase I o clase II* significa que los linfocitos T reconocen fragmentos antigénicos peptídicos como inmunógenos sólo cuando son presentados en el lugar de reconocimiento del antígeno de una molécula del MHC clase I o II, respectivamente **(cap. 343)**.

Después de su maduración y selección, los timocitos CD4 y CD8 abandonan el timo y migran hasta el sistema inmunitario periférico. El timo sigue contribuyendo al sistema inmunitario periférico bien entrada la edad adulta, tanto normalmente como cuando se daña la reserva periférica de linfocitos T, como sucede en el sida y durante la quimioterapia por cáncer.

BASE MOLECULAR DEL RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO POR EL LINFOCITO T

El receptor de antígeno del linfocito T es un complejo de moléculas que consta de un heterodímero de cadenas αβ o γδ, lugar de unión al antígeno, unido de forma no covalente a cinco subunidades del CD3 (gamma, delta, épsilon, dseta y eta) **(fig. 342-6)**. Las cadenas CD3 dseta son homodímeros con puentes disulfuro (CD3-ζ_2) o heterodímeros con puentes disulfuro compuestos de una cadena dseta y una cadena eta. Las moléculas TCRαβ o TCRγδ, deben estar vinculadas a moléculas CD3 para poder insertarse en la membrana de superficie del linfocito T; el TCRα se empareja con el TCRβ y el TCRγ con el TCRδ. Las moléculas del complejo CD3 median la transducción de señales de activación del linfocito T procedentes de sus receptores, mientras que las moléculas alfa y beta o gamma y delta del TCR se combinan para formar el lugar de unión al antígeno del receptor de linfocitos T (TCR).

Las moléculas receptoras de antígenos alfa, beta, gamma y delta del linfocito T presentan homologías en la secuencia de aminoácidos y similitudes estructurales con las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas y, por consiguiente, junto con otras moléculas funcionalmente importantes de las células inmunitarias, son miembros de las moléculas de la *superfamilia de genes de las inmunoglobulinas*. Los genes que codifican las moléculas del TCR se encuentran codificados como grupos de segmentos genéticos que se reordenan durante el curso de la maduración de los linfocitos T. Esto crea un mecanismo eficaz y compacto para albergar las necesidades de diversidad de las moléculas de los receptores de antígenos. La cadena alfa del TCR se localiza en el cromosoma 14 y contiene regiones V (variable), J (de unión, del inglés *joining*) y C (constante). La cadena beta del TCR se encuentra en el cromosoma 7 y consta de múltiples *loci* para TCRα V, D (de diversidad), J y C. La cadena gamma del TCR se encuentra en el cromosoma 7 y la cadena delta del TCR en medio del *locus* TCRα en el cromosoma 14. De este modo, las moléculas del TCR presentan regiones constantes (esqueleto) y regiones variables y los segmentos génicos que codifican las cadenas alfa, beta, gamma y delta de estas moléculas se combinan y seleccionan en el timo, culminando en la síntesis de la molécula completa. En los precursores de los linfocitos T y B (véase más adelante en este capítulo), los reordenamientos del DNA de los genes que codifican el receptor del antígeno comprenden las mismas enzimas, gen activador de la recombinasa (RAG, *recombinase activating gene*) 1 y RAG2, ambas proteínas cinasas dependientes de ácido desoxirribonucleico.

La diversidad de los TCR se origina por los diferentes segmentos V, D y J que son posibles para cada cadena de receptor, por las muchas permutaciones de las combinaciones de segmentos V, D y J, por la "diversificación de la región N" por la adición de nucleótidos en la unión de segmentos génicos reordenados y el emparejamiento de cadenas individuales para formar un dímero TCR. A medida que los linfocitos T maduran en el timo, el repertorio de linfocitos T reactivos frente a los antígenos se modifica mediante procesos de selección que eliminan muchos linfocitos T autorreactivos, potencian la proliferación de linfocitos T reactivos que funcionan correctamente con moléculas auto-MHC y antígenos, y propician la destrucción de los linfocitos T con reordenamientos de TCR no productivos.

Los linfocitos TCRαβ no reconocen antígenos proteínicos, hidrocarbonados ni lipídicos en su forma nativa. En su lugar, los linfocitos T sólo reconocen fragmentos peptídicos cortos (entre 9 y 13 aminoácidos) derivados de antígenos proteínicos captados o producidos por las células presentadoras de antígenos (APC). Los antígenos extraños pueden ser captados por

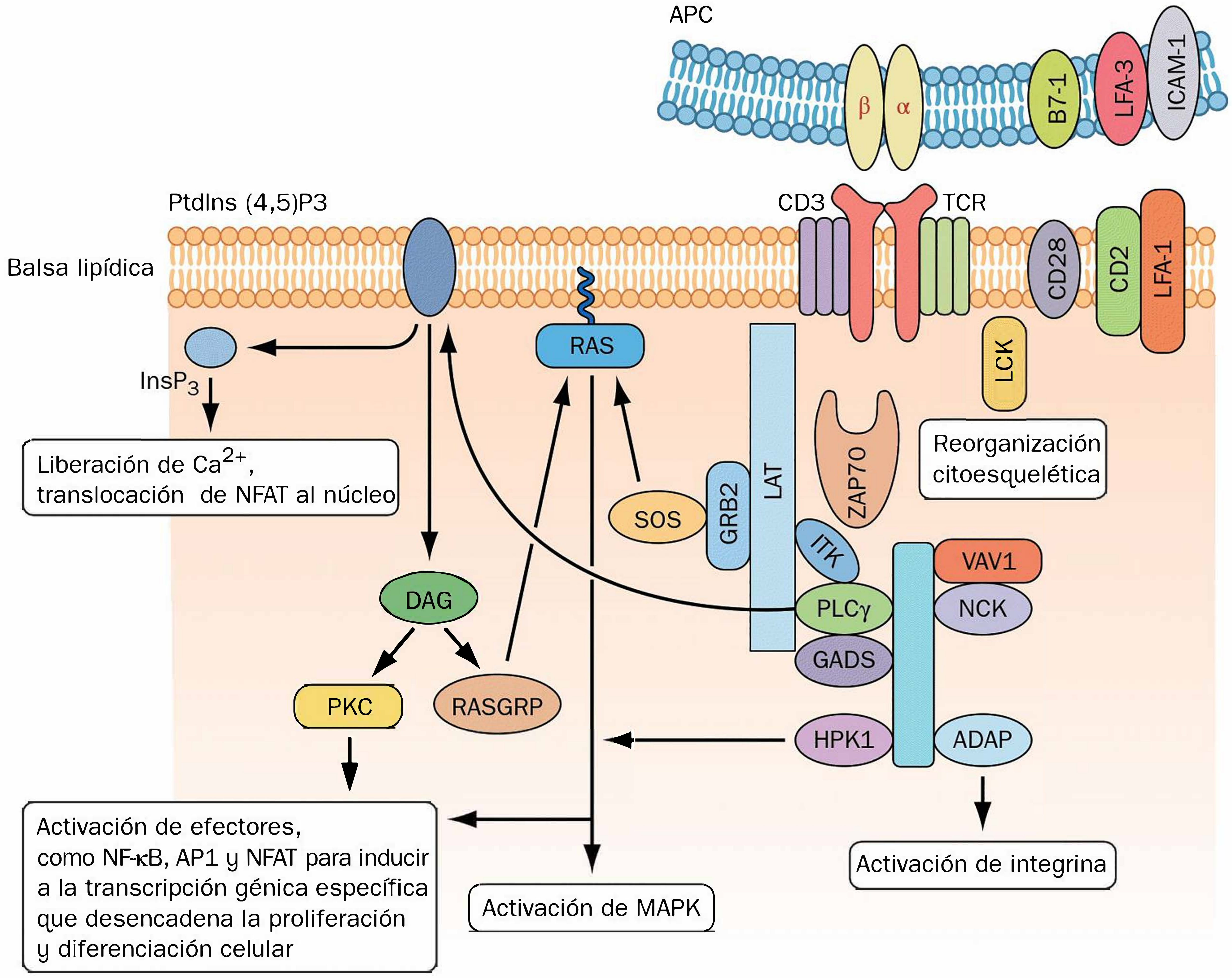


FIGURA 342-6 Señalización a través del receptor del linfocito T. Las señales de activación son mediadas a través de secuencias de activación del inmunorreceptor vía tirosina (ITAM) en las secuencias en LAT y las cadenas CD3 (*barras azules*) que se unen a enzimas y transducen señales de activación al núcleo a través de las vías de activación intracelular indicadas. La unión del receptor de linfocitos T (TCR) por MHC que forma complejos con antígenos desencadena la activación sucesiva de LCK y de la cadena γ de 70 kDa de la proteína cinasa asociada (ZAP-70). ZAP-70 fosforila varios objetivos río abajo, incluido LAT (ligador para la activación de linfocitos T) y SLP76 (proteína leucocítica de 76 kDa que contiene el dominio de homología 2 de SCR [SH2]). SLP76 es reclutado a LAT ligado a membrana a través de su interacción constitutiva con GADS (proteína adaptadora relacionada con GRB2). En conjunto, SLP76 y LAT forman el núcleo de un complejo de señalización multimolecular, que induce una serie de respuestas subsiguientes, que incluye flujo de calcio, activación de la cinasa proteínica activada por mitógenos (MAPK), activación de integrina y reorganización del citoesqueleto. APC, células presentadoras de antígenos; PKC, proteína cinasa C; DAG, diacilglicerol; GRB2, proteína unida al receptor para factor de crecimiento 2. *(Adaptada de GA Koretzky, et al.: Nat Rev Immunol 6:67, 2006; con autorización de Macmillan Publishers Ltd. Copyright 2006.)*

endocitosis, incluidos en vesículas intracelulares acidificadas y degradados a péptidos pequeños que se asocian con moléculas del MHC clase II (vía exógena de presentación del antígeno). Otros antígenos extraños surgen de manera endógena en el citosol (como sucede a partir de los virus que se multiplican) y son degradados hasta formar péptidos pequeños que se enlazan con moléculas del MHC clase I (vía endógena de presentación del antígeno). Por tanto, las APC degradan las proteínas extrañas y muestran los fragmentos peptídicos enclavados en los lugares de reconocimiento del antígeno del MHC clase I o II, donde los fragmentos peptídicos extraños se unen a las cadenas TCRαβ o TCRγδ de los linfocitos T reactivos. Las moléculas CD4 actúan como adhesivos y, mediante la unión directa a las moléculas del MHC clase II (DR, DQ o DP), estabilizan la interacción del TCR con el antígeno peptídico (fig. 342-6). De forma similar, las moléculas CD8 también actúan como adhesivos y estabilizan la interacción TCR-antígeno mediante su unión directa a moléculas del MHC clase I (A, B o C).

Los antígenos que se originan en el citosol y son procesados mediante la vía endógena de presentación de antígenos son desdoblados a pequeños péptidos por acción de un complejo de proteasas denominado *proteasoma*. A partir del proteasoma, los fragmentos peptídicos del antígeno son transportados desde el citosol hasta la luz del retículo endoplásmico por un complejo heterodimérico denominado *transportadores asociados con el procesamiento antigénico*, o proteínas TAP (*transporters associated with antigen processing*). Allí, las moléculas del MHC clase I de la membrana del retículo endoplásmico se asocian físicamente con los péptidos citosólicos procesados. Tras la vinculación de los péptidos con las moléculas de clase I, los complejos péptidos-MHC clase I son exportados al aparato de Golgi y de ahí a la superficie celular, para el reconocimiento por parte de los linfocitos T CD8+.

Los antígenos captados en el espacio extracelular por medio de endocitosis hacia las vesículas intracelulares acidificadas son degradados por proteasas vesiculares para formar fragmentos peptídicos. Las vesículas intercelulares que contienen moléculas del MHC clase II se fusionan con vesículas que contienen péptidos y así permiten a los fragmentos peptídicos unirse físicamente a las moléculas del MHC clase II. Los complejos peptídicos del MHC clase II son luego transportados a la superficie celular para su reconocimiento por los linfocitos T CD4+ **(cap. 343)**.

Si bien en general existe acuerdo en que el receptor TCRαβ reconoce los antígenos peptídicos en las moléculas del MHC clase I o II, los lípidos de la pared celular de las bacterias intracelulares, como *M. tuberculosis*, pueden presentarse también a una amplia variedad de linfocitos T, incluidos subgrupos de linfocitos T TCRγδ y un subgrupo de linfocitos T TCRαβ CD8+. Es de destacar el hecho de que los antígenos lipídicos de las bacterias no son presentados en el contexto de moléculas del MHC clase I o II, sino en el contexto de moléculas CD1 relacionadas con MHC. Algunos linfocitos T γδ que reconocen antígenos lipídicos mediante moléculas CD1 presentan un uso del TCR muy restringido, no necesitan un cebador de antígeno para responder a los lípidos de las bacterias y, en realidad, pueden ser una forma de inmunidad innata, más que adquirida, frente a bacterias intracelulares.

De la misma manera que los antígenos extraños se degradan y sus fragmentos peptídicos se presentan en el contexto de las moléculas del MHC clase I o II en las APC, también las proteínas propias endógenas se degradan y sus fragmentos peptídicos se presentan a los linfocitos T en el contexto de las moléculas del MHC clase I o II en las APC. En los órganos linfoides periféricos existen linfocitos T que son capaces de reconocer fragmentos de proteínas propias, pero que normalmente son anérgicos o tolerantes, es decir, no responden al estímulo por antígenos propios, por carecer de antígenos propios que estimulen *moléculas coestimuladoras de* APC como B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) (véase más adelante en este capítulo).

Una vez que se produce la unión del TCR del linfocito T maduro con el péptido extraño en el contexto de las moléculas del MHC propias de clase I o clase II, la unión de pares de ligandos de adherencia no específicos de antígeno como CD54-CD11/CD18 y CD58-CD2 estabiliza la unión MHC-péptido-TCR y la expresión de estas moléculas de adherencia sufre una regulación positiva (fig. 342-6). Tras la unión del antígeno con el TCR, la membrana del linfocito T se divide en *microdominios de membrana lipídica o*

balsas lipídicas (*lipid rafts*) que unen el complejo TCR/CD3 de las moléculas de señalización esenciales como CD28, CD2, ligador para la activación de linfocitos T (LAT, *linker for activation of T cells*), proteína cinasa de tirosinas (PTK, *protein tyrosine kinase*) de la familia src activadas (desfosforiladas) intracelulares y proteína-70 vinculada a CD3ζ (ZAP-70) (fig. 342.6). Cabe destacar que durante la activación de los linfocitos T la molécula CD45, con actividad de fosfatasa de PTK, se separa del complejo TCR para permitir que se produzcan los fenómenos de fosforilación activadora. La coalescencia de moléculas de señalización de linfocitos T activados en *microdominios* ha sugerido que las interacciones linfocito T-APC pueden considerarse *sinapsis inmunológicas*, similares al funcionamiento de las sinapsis neuronales.

Cuando la unión TCR-MHC se estabiliza, se transmiten señales de activación a través de la célula al núcleo que originan la expresión de productos génicos importantes para la mediación de la gran diversidad de funciones de los linfocitos T, por ejemplo, la secreción de IL-2. El TCR no posee actividad de señalización intrínseca, sino que está unido a diversas vías de señalización por medio de secuencias de activación de ITAM, expresadas en diferentes cadenas de CD3, que se unen a enzimas que median la transducción de la señal. Cada una de las vías induce la activación de determinados factores de transcripción que controlan la expresión de genes de citocinas y de genes de receptores de citocinas. De esta forma, la unión del antígeno-MHC al TCR induce la activación de PTK de la familia src, fyn y lck (lck se vincula con moléculas coestimuladoras CD4 o CD8); la fosforilación de la cadena CD3ζ; la activación de las tirosinas cinasas relacionadas ZAP-70 y syk; y la activación subsiguiente de la vía de calcineurina dependiente del calcio, la vía ras y la vía de la proteína cinasa C. Cada una de estas vías origina la activación de familias específicas de factores de transcripción (incluidos NF-AT, fos y jun y rel/NF-κB) que forman heteromultímeros capaces de inducir la expresión de IL-2, receptor de IL-2, IL-4, TNF-α y otros mediadores de linfocitos T.

Además de las señales enviadas hacia los linfocitos T desde el complejo TCR y las moléculas CD4 y CD8, ciertas moléculas de los linfocitos T, como CD28, el coestimulante inducible (ICOS, *inducible co-stimulator*) y otras moléculas en las células dendríticas como B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) también envían señales coestimulantes importantes que aumentan la producción de citocinas por el linfocito T y son indispensables para activarlos. Cuando no se envían señales desde CD28 o ICOS, o cuando CD28 se encuentra bloqueado, los linfocitos T se tornan anérgicos (es decir, no producen respuesta o son tolerantes) en lugar de activarse. (Véase la sección "Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad", más adelante en este capítulo.) CTLA-4 (CD152) tiene capacidad similar a la de CD28 para unirse a CD80 y CD86. A diferencia de CD28, CTLA-4 transmite una señal inhibidora a los linfocitos T y actúa como un interruptor de apagado.

AGOTAMIENTO DE LINFOCITOS T EN INFECCIONES VIRALES Y CÁNCER En las infecciones virales crónicas como la causada por VIH-1, los virus de hepatitis C y B y en cánceres crónicos, la persistencia del antígeno afecta la función de los linfocitos T de memoria, con lo cual surgen defectos en la respuesta de dichas células; tal situación ha sido definida como *agotamiento de linfocitos T* y se vincula con la proteína 1 de apoptosis programada de dichas células (PD-1) (CD279). Los linfocitos T agotados tienen deterioro de su proliferación y han perdido la capacidad de generar moléculas efectoras como IL-2, TNF-α e IFN-γ. PD-1 regula en forma sustractiva o disminutiva, las respuestas de linfocitos T, y se vincula con el agotamiento de linfocitos T y evolución de la enfermedad. Por esa razón, está en fase de exploración la inhibición de la actividad de PD-1 en linfocitos T para intensificar la función de linfocitos T efectores como uno de los objetivos de inmunoterapia en infecciones virales y en algunos cánceres.

SUPERANTÍGENOS DE LINFOCITOS T Los antígenos convencionales se unen a moléculas del MHC clase I o II en la hendidura del heterodímero αβ y se unen a los linfocitos T mediante las regiones V de las cadenas alfa y beta del TCR. En cambio, los superantígenos se unen directamente a la porción lateral a las cadenas TCRβ y de la molécula del MHC clase II beta y estimulan a los linfocitos T basados sólo en el segmento génico Vβ utilizado con independencia de las secuencias D, J y Vα presentes. Los *superantígenos* son moléculas proteínicas capaces de activar hasta 20% del fondo común de los linfocitos T periféricos, mientras que los antígenos convencionales activan menos de uno de cada 10 000 linfocitos T. Las enterotoxinas estafilocócicas y otros productos bacterianos son superantígenos de linfocitos T. En el *síndrome del choque tóxico estafilocócico* se produce estimulación de los linfocitos T periféricos humanos por superantígenos, lo que origina una superproducción de citocinas por los linfocitos T que a su vez ocasiona hipotensión y estado de choque **(cap. 142)**.

LINFOCITOS B Los linfocitos B maduros comprenden 10 a 15% de los linfocitos sanguíneos periféricos humanos, 20 a 30% de las células de los ganglios linfáticos, 50% de los linfocitos esplénicos y cerca de 10% de los linfocitos de la médula ósea. Los linfocitos B expresan en su superficie moléculas de inmunoglobulinas (Ig) intramembranosas que funcionan como receptores de antígeno de los linfocitos B (BCR, *B cell receptors*) en un complejo de moléculas señalizadoras alfa y beta vinculadas a la Ig, con propiedades similares a las descritas para los linfocitos T **(fig. 342-7)**. A diferencia de los linfocitos T, que sólo reconocen fragmentos peptídicos procesados de antígenos convencionales incluidos en las hendiduras antigénicas de las moléculas del MHC clases I y II de las APC, los linfocitos B son capaces de reconocer y proliferar por reacción a antígenos nativos enteros y no procesados mediante la unión del antígeno a los receptores de inmunoglobulinas de la superficie (sIg, *surface Ig*) de los linfocitos B. Los linfocitos B también expresan en su superficie receptores para la región Fc de las moléculas de IgG (CD32) y también receptores para los componentes activados del complemento (C3d o CD21, C3b o CD35). La función básica de los linfocitos B es la producción de anticuerpos. Los linfocitos B también sirven como APC y son muy eficaces en el procesamiento de los antígenos. Su función de presentación de antígeno se ve potenciada por diversas citocinas. Los linfocitos B maduros derivan de células precursoras de la médula ósea que surgen constantemente a lo largo de la vida (fig. 342-5).

El desarrollo de los linfocitos B puede separarse en dos fases: el desarrollo independiente de antígeno y el desarrollo dependiente de antígeno. El primero se produce en los órganos linfoides primarios, como el hígado fetal y la médula ósea y comprende todos los estadios de maduración del linfocito B hasta el linfocito B maduro con sIg positivo. El segundo está dirigido por la interacción del antígeno con la sIg+ del linfocito B, lo que propicia la inducción de linfocitos B de memoria, cambio de clase de Ig y formación de células plasmáticas. Los estadios de la maduración dependiente de antígeno de los linfocitos B se producen en los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, el bazo y las placas de Peyer del intestino. Al contrario que el repertorio de linfocitos T, generado en su mayor parte en el timo antes del contacto con antígenos extraños, el repertorio de linfocitos B que expresa diversos lugares reactivos con el antígeno se transforma por nuevas modificaciones de los genes de las Ig tras el contacto con el antígeno (un proceso denominado *hipermutación somática*) que tiene lugar en los centros germinales de los ganglios linfáticos.

Durante el desarrollo de los linfocitos B, se genera una serie de reordenamientos genéticos similares a los de los genes del TCR alfa, beta, gamma y delta que dan origen a la diversidad de la región variable de la Ig en el sitio donde se une con el antígeno. Para la cadena pesada se produce en primer lugar un reordenamiento de los segmentos D con los segmentos J, seguido del reordenamiento entre un segmento del gen V y la secuencia recién formada D-J; el segmento C se alinea al complejo V-D-J para dar lugar a un gen de cadena pesada de Ig funcional (V-D-J-C). Durante los últimos estadios se genera un gen de cadena ligera κ o γ, mediante el reordenamiento de un segmento V con un segmento J, dando lugar al final a una molécula de Ig intacta compuesta de cadenas pesadas y ligeras.

El proceso de reordenamiento de los genes de Ig es regulado de manera que resulte una especificidad de anticuerpo única producida por cada linfocito B, con cada molécula de Ig compuesta por un tipo de cadena ligera y un tipo de cadena pesada. Aunque cada linfocito B contiene dos copias de genes de cadenas ligera y pesada de Ig, sólo se reordena y expresa de forma productiva un gen de cada de tipo en cada linfocito B, un proceso denominado *exclusión alélica*.

Existen alrededor de 300 genes Vκ y cinco genes Jκ, con lo que el emparejamiento de los genes V_κ y J_κ da lugar a más de 1 500 combinaciones diferentes de cadenas ligeras kappa. Existen alrededor de 70 genes V_λ y 4 genes J_λ para generar >280 combinaciones de cadenas ligeras lambda. El número de cadenas ligeras diferentes que puede generarse se ve incrementado por mutaciones somáticas en los genes V y J, de forma que a partir de una cantidad limitada de información genética de una línea germinal se crea un gran número de especificidades posibles. Como se ha señalado anteriormente, en el reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de Ig, el dominio VH se crea por la unión de tres tipos de genes de líneas germinales denominados V_H, D_H y J_H, lo que incluso permite una mayor diversidad en la región variable de las cadenas pesadas que en las ligeras.

Los precursores de los linfocitos B más inmaduros (células pro-B precoces) carecen de Ig citoplásmicas (cIg, *cytoplasmic* Ig) y de sIg (fig. 342-5). Las células pre-B grandes se caracterizan por la adquisición de pre-BCR de superficie compuesto de cadenas μ pesadas (H, *heavy*) y una cadena ligera pre-B, denominada V pre-B. La V pre-B es un receptor de cadena ligera sustitutivo codificado por el *locus* de la cadena ligera γ5 (el pre-BCR) y el segmento V pre-B no reordenado. Las señales procedentes del estroma de la médula ósea, en particular IL-7, dirigen la proliferación y la maduración de las células pro-B y pre-B. El reordenamiento de la cadena ligera se pro-

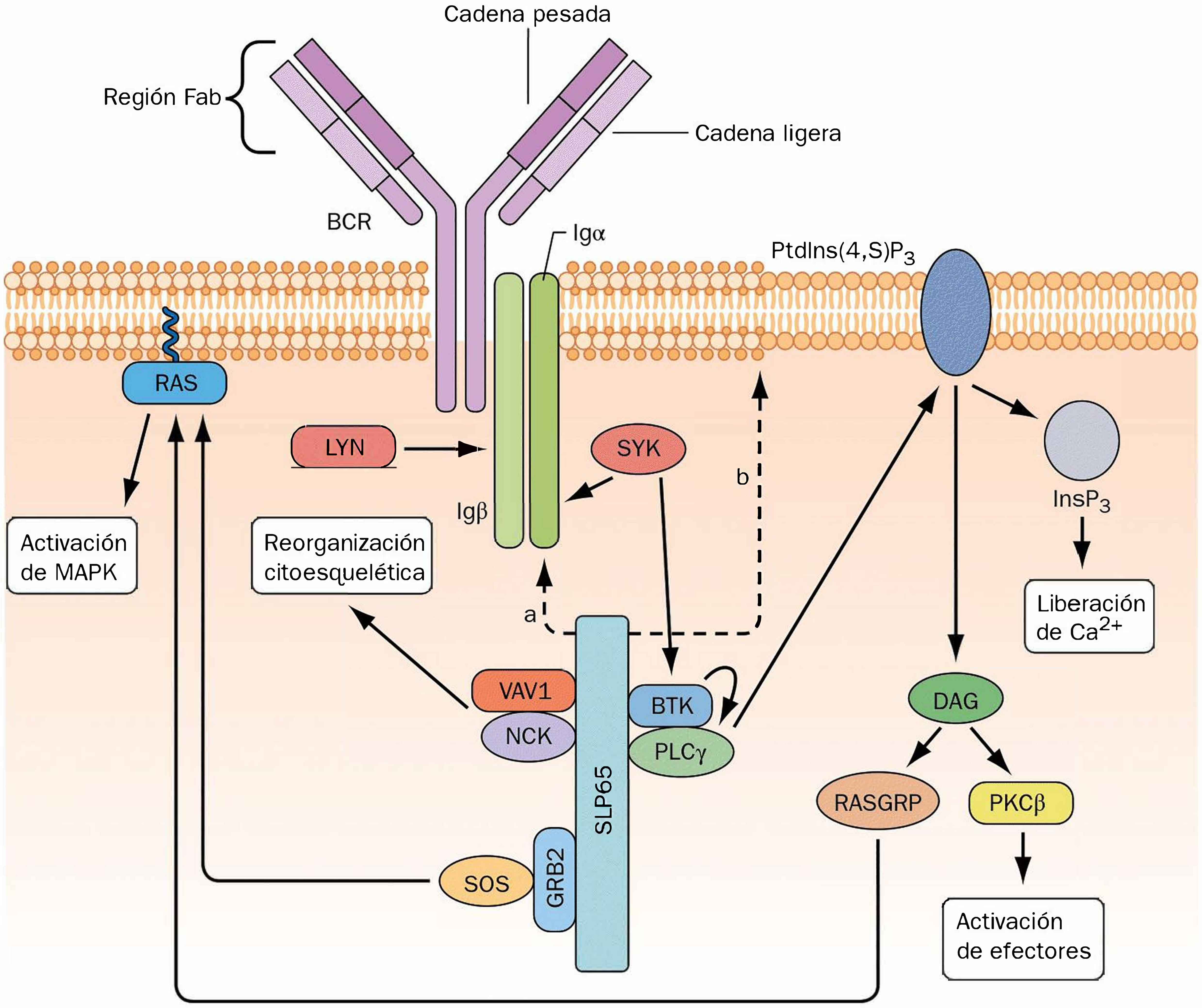


FIGURA 342-7 La activación de los receptores de antígeno de los linfocitos B (BCR) produce la activación sucesiva de proteínas cinasas de tirosina, que dan por resultado la formación de complejo de señalación y activación de las vías que se muestran. Si bien SLP76 es reclutado a la membrana a través de GADS y LAT, no está claro el mecanismo de reclutamiento de SLP65. Los estudios han indicado dos mecanismos: *a*) fijación directa del complejo BCR mediante el dominio SH2 de SLP65 a la inmunoglobulina (Ig) o *b*) reclutamiento de membrana a través de una cremallera de leucina en el extremo amino de SLP65 y una pareja de unión que se desconoce. ADAP, proteína adaptadora promotora de degranulación y adhesión; AP1, proteína activadora-1; BTK, tirosina cinasa de Bruton; DAG, diacilglicerol; GRB2, proteína unida al receptor para factor de crecimiento 2; HPK1, cinasa progenitora hematopoyética; $InsP_3$, inositol-1,4,5-trifosfato; ITK, cinasa de linfocito T inducible por interleucina-2; NCK, región no catalítica de la tirosina cinasa; NF-B, factor nuclear B; PKC, proteína cinasa C; PLC, fosfolipasa C; $PtdIns(4,5)P_2$, fosfatidil inositol-4,5-bisfosfato; RASGRP, proteína liberadora de guanilo de RAS; SOS, proteína hijo del homólogo de Sic; SYK, tirosina cinasa esplénica. *(Con adaptaciones de GA Koretzky, et al.: Nat Rev Immunol 6:67, 2006; con autorización de Macmillan Publishers Ltd. Copyright 2006.)*

duce en el estadio de célula pre-B pequeña, de modo que el BCR total se expresa en el estadio de linfocito B inmaduro. Los linfocitos B inmaduros han reordenado los genes de cadenas ligeras de las Ig y expresan sIgM. A medida que los linfocitos B inmaduros evolucionan a linfocitos B maduros, expresan sIgD, así como sIgM. En este momento, el desarrollo de la estirpe B en la médula ósea se ha completado y los linfocitos B salen a la circulación periférica y migran a los órganos linfoides secundarios para encontrar antígenos específicos.

En ocasiones, los reordenamientos aleatorios de los genes de Ig dan lugar a anticuerpos autorreactivos y deben ponerse en funcionamiento mecanismos para corregir esos errores. Uno de estos mecanismos es el "corrector" de BCR (BCR *editing*), mediante el cual se mutan los BCR autorreactivos para que no reaccionen con antígenos propios. Si el corrector de BCR no consigue eliminar los linfocitos B autorreactivos, entonces dichos linfocitos B autorreactivos sufren una selección negativa en la médula ósea mediante la inducción de la apoptosis tras el encuentro del BCR con el antígeno propio.

Una vez que abandonan la médula ósea, los linfocitos B pueblan los lugares de linfocitos B periféricos, como los ganglios linfáticos y el bazo y esperan el contacto con antígenos extraños que reaccionen con cada receptor clonotípico de los linfocitos B. A medida que se produce la activación de los linfocitos B dirigida por antígeno, a través del BCR, tiene lugar un proceso denominado *hipermutación somática*, mediante el cual las mutaciones puntuales en los genes H y L reordenados producen un aumento de las moléculas sIg mutantes, algunas de las cuales se unen al antígeno mejor que las moléculas sIg originales. Por tanto, la hipermutación somática es un proceso mediante el cual los linfocitos B de memoria en los órganos linfoides periféricos tienen los anticuerpos de mejor unión o de mayor afinidad. Este proceso global de generar los mejores anticuerpos se denomina *maduración de la afinidad de los anticuerpos.*

Los linfocitos que sintetizan IgG, IgA e IgE proceden de linfocitos B maduros sIgM+ e sIgD+. El cambio de clase de Ig se produce en los ganglios linfáticos y otros centros germinales de tejidos linfoides periféricos. El CD40 en los linfocitos B y el ligando de CD40 en los linfocitos T constituyen una pareja crítica coestimulante del receptor-ligando de moléculas inmunitarias-estimulantes. Los pares de linfocitos B con CD40+ y linfocitos T con ligando + de CD40 se unen y dirigen el cambio de Ig del linfocito B mediante citocinas producidas por el linfocito T, como IL-4 y TGF-β. IL-1, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-6 actúan de manera sinérgica para dirigir los linfocitos B maduros para proliferar y diferenciarse en células secretoras de inmunoglobulina (Ig).

Mediadores humorales de la inmunidad adaptativa: inmunoglobulinas Las inmunoglobulinas son los productos de los linfocitos B diferenciados y son los mediadores del componente humoral de la reacción inmunitaria. Las funciones principales de los anticuerpos son la unión específica al antígeno y la desactivación o eliminación de toxinas, microbios, parásitos y otras sustancias extrañas nocivas para el organismo. La base estructural de la función de las moléculas de Ig y de la organización de los genes que las codifican, han aportado nuevos puntos de vista sobre la participación de los anticuerpos en la inmunidad protectora normal, la lesión anatomopatológica mediada por complejos inmunitarios y la formación de autoanticuerpos contra determinantes del hospedador.

Todas las inmunoglobulinas tienen una estructura básica de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (fig. 342-7). El isotipo de la inmunoglobulina (es decir, G, M, A, D, E) se determina por el tipo de cadena pesada presente. Los isotipos IgG e IgA pueden dividirse a su vez en subclases (G1, G2, G3, G4 y A1, A2) en función de determinantes antigénicos específicos de las cadenas pesadas. Las características de las inmunoglobulinas humanas se describen en el **cuadro 342-12**. Las cuatro cadenas se unen de

CUADRO 342-12 Propiedades físicas, químicas y biológicas de las inmunoglobulinas humanas

PROPIEDAD	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Forma molecular habitual	Monómero	Monómero, dímero	Pentámero, hexámero	Monómero	Monómero
Otras cadenas	Ninguna	Cadena J, SC	Cadena J	Ninguna	Ninguna
Subclases	G1, G2, G3, G4	A1, A2	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Alotipos de cadenas pesadas	Gm (=30)	No A1, A2m (2)	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Masa molecular, kDa	150	160, 400	950, 1 150	175	190
Nivel sérico en el adulto medio, mg/mL	9.5-12.5	1.5-2.6	0.7-1.7	0.04	0.0003
Porcentaje de Ig sérica total	75-85	7-15	5-10	0.3	0.019
Vida media sérica, días	23	6	5	3	2.5
Tasa de síntesis, mg/kg/día	33	65	7	0.4	0.016
Valencia de anticuerpo	2	2, 4	10, 12	2	2
Activación de la vía clásica del complemento	+(G1, 2?, 3)	–	++	–	–
Activación de la vía alternativa del complemento	+(G4)	+	–	+	–
Unión celular mediante Fc	Macrófagos, neutrófilos, linfocitos granulosos grandes	Linfocitos	Linfocitos	Ninguna	Células cebadas, basófilos, linfocitos B
Propiedades biológicas	Transferencia placentaria, anticuerpos de respuesta secundaria para la mayor parte de respuestas contra patógenos	Inmunoglobulina secretora	Respuesta primaria de anticuerpos	Marcador de linfocitos B maduros	Alergia, respuestas antiparasitarias

Fuente: Adaptado con autorización de L Carayannopoulos y JD Capra, en WE Paul (ed): *Fundamental Immunology*, 3rd ed. New York, Raven, 1993.

forma covalente por medio de puentes disulfuro. Cada cadena se compone de una región V y de varias regiones C (también denominadas *dominios*), formadas a su vez por unidades de unos 110 aminoácidos. Las cadenas ligeras tienen una región variable (V_L) y una región constante (C_L); las cadenas pesadas tienen una región variable (V_H) y tres o cuatro constantes (C_H), dependiendo del isotipo. Como su nombre lo indica, las regiones C están formadas por secuencias homólogas y comparten la misma estructura primaria con todas las demás cadenas de isotipo y subclase semejantes. Las regiones constantes participan en las funciones biológicas de las moléculas de Ig. El dominio C_H2 de la IgG y las unidades C_H4 de la IgM están implicados en la unión de la porción C1q del C1 durante la activación del complemento. La región C_H situada en el extremo carboxílico de la molécula de IgG, es decir, la región Fc se une a los receptores Fc (CD16, CD32, CD64) de la superficie de macrófagos, células dendríticas, linfocitos NK, linfocitos B, neutrófilos y eosinófilos. La sección Fc de IgA se liga a FcαR (CD89) y Fc de IgE se liga a FcεR (CD23).

Las regiones variables (V_L y V_H) constituyen la región de la molécula que se une al anticuerpo (Fab). Dentro de ambas se encuentran las regiones hipervariables (secuencias de variabilidad extrema) que constituyen lugares de unión al antígeno únicos de cada molécula de Ig. El idiotipo se define como la región específica de la porción Fab de la molécula de Ig a la que se une el antígeno. Los anticuerpos contra el idiotipo de la molécula de anticuerpo se denominan *anticuerpos antiidiotipo*. La formación de tales anticuerpos *in vivo* durante una respuesta normal de anticuerpos de linfocitos B puede generar una señal negativa (off) para que éstas dejen de producir anticuerpos.

La IgG comprende casi 75 a 85% del total de las inmunoglobulinas séricas. Las cuatro subclases de IgG se enumeran en función de su concentración sérica, siendo la IgG1 la más abundante y la IgG4 la menos. Estas subclases tienen interés clínico por su distinta capacidad de unirse a los receptores para el Fc de los macrófagos y neutrófilos y activar el complemento (cuadro 342-12). Además, los déficits selectivos de ciertas subclases de IgG ocasionan síndromes clínicos donde el paciente es en particular vulnerable a las infecciones bacterianas. Los anticuerpos IgG suelen ser el anticuerpo predominante tras la nueva inducción (prueba de provocación) del hospedador con el antígeno (respuesta de anticuerpos secundaria).

Los anticuerpos IgM circulan normalmente como pentámeros de 950 kDa formados por monómeros bivalentes de 160 kDa unidos por una molécula llamada *cadena J*, una molécula de 15 kDa diferente de las inmunoglobulinas que también polimeriza las moléculas de IgA. La IgM es la primera inmunoglobulina que aparece en la reacción inmunitaria (respuesta de anticuerpos primaria) y el tipo inicial de anticuerpo sintetizado por el recién nacido. La IgM de membrana en forma monomérica también actúa como un importante receptor de antígeno en la superficie de los linfocitos B maduros (fig. 342-12). La IgM es un componente importante de los complejos inmunitarios en las enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, los anticuerpos IgM contra las moléculas de IgG (factor reumatoide) están presentes en títulos altos en la *artritis reumatoide*, otras enfermedades del colágeno y algunas enfermedades infecciosas (*endocarditis bacteriana subaguda*).

La IgA constituye sólo 7 a 15% de las inmunoglobulinas séricas, pero es la clase de inmunoglobulina predominante en las secreciones. La IgA en las secreciones (lágrimas, saliva, secreciones nasales y del aparato digestivo y leche humana) se encuentra en forma de IgA secretora (sIgA), un polímero que consta de dos IgA monoméricas, una molécula de unión llamada cadena J y una glucoproteína denominada *proteína secretora*. De las dos subclases de IgA, la IgA1 se encuentra básicamente en el suero, mientras que la IgA2 es más prevalente en las secreciones. La IgA fija el complemento a través de la vía alternativa y tiene una potente actividad antiviral en los seres humanos al evitar la unión de los virus a las células epiteliales respiratorias y gastrointestinales.

La IgD se encuentra en cantidades mínimas en el suero y junto con la IgM es uno de los principales receptores de antígeno de la superficie del linfocito B. Presente en el suero en concentraciones muy bajas, la IgE es la principal clase de inmunoglobulina implicada en "armar" a los mastocitos y los basófilos, uniéndose a estas células a través de la región Fc. La unión cruzada del antígeno con varias moléculas de IgE presentes en la superficie de los basófilos y células cebadas da lugar a la liberación de los mediadores de la respuesta de hipersensibilidad inmediata (alergia) (cuadro 342-12).

INTERACCIONES CELULARES EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL

El resultado neto de la activación de los componentes humorales (linfocitos B) y celulares (linfocitos T) del sistema inmunitario adaptativo por antígenos extraños es la eliminación de los mismos por los linfocitos T efectores específicos, directamente o en combinación con anticuerpos específicos. La figura 342-2 es un esquema simplificado de las respuestas de los linfocitos T y B que ilustra algunas de estas interacciones celulares.

La expresión de la función de las células del sistema inmunitario adaptativo es el resultado de una serie compleja de fenómenos inmunorreguladores que tienen lugar en fases. Tanto los linfocitos T como los linfocitos B realizan funciones inmunitarias y cada uno de ellos, cuando recibe las señales adecuadas, pasa a través de estadios, desde la activación y la inducción, hasta las funciones efectoras, pasando por la proliferación y la diferenciación. La función efectora expresada puede ser el punto final de una respuesta, como la secreción de anticuerpos por una célula plasmática diferenciada, o actuar como función reguladora que module otras funciones, como sucede en los linfocitos T CD4+ o CD8+ que regulan la diferenciación de los linfocitos B y la activación de los linfocitos T citotóxicos CD8+.

Los linfocitos T CD4 colaboradores (o inductores) pueden subdividirse en función de las citocinas que producen (fig. 342-2). Los linfocitos T colaboradores del tipo T_H1 activados secretan IL-2, IFN-γ, IL-3, TNF-α, GM-CSF y TNF-β, mientras que los linfocitos T colaboradores del tipo T_H2 activados secretan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Los linfocitos T CD4+ T_H1, mediante la producción de IFN-γ, desempeñan una función primordial en la mediación de la destrucción intracelular por diversos patógenos. Los linfocitos T CD4+ T_H1 también ayudan a los linfocitos T en la generación de células citotóxicas y algunos tipos de anticuerpos opsonizantes y por lo general responden a antígenos que inducen respuestas inmunitarias

de hipersensibilidad retardada para muchas bacterias y virus intracelulares (como el VIH o *M. tuberculosis*). En cambio, los linfocitos T_H2 desempeñan una función fundamental en la regulación de la inmunidad humoral y el cambio de isotipo. Además, los linfocitos T_H2, mediante la producción de IL-4 e IL-10, regulan la intensidad de las respuestas proinflamatorias mediadas por linfocitos T_H1 (cuadro 342-2). Además, los linfocitos T CD4+ T_H2 cooperan con los linfocitos B en la producción de Ig específicas y responden a antígenos que precisan grandes concentraciones de anticuerpos para su eliminación (bacterias encapsuladas extracelulares como *Streptococcus pneumoniae* y ciertas infecciones parasitarias). Se describió un nuevo subgrupo de la familia CD4 T_H llamado T_H17, caracterizado porque estas células secretan citocinas como IL-17, IL-22 e IL-26. Los linfocitos T_H17 participan en los trastornos inflamatorios autoinmunitarios, además de la defensa contra bacterias extracelulares y hongos, sobre todo en mucosas. Los linfocitos T_H9 se definen por su secreción de IL-9 y está demostrado que participan en la enfermedad atópica, la enfermedad intestinal inflamatoria y la inmunidad antitumoral. Además, el subgrupo Tfh de los linfocitos T cooperadores es crucial para proporcionar las señales necesarias para que los linfocitos B en los centros germinales experimenten la maduración por afinidad. En resumen, el tipo de respuesta celular T generada en una reacción inmunitaria depende de los PAMP microbianos que se presenten a las DC, de los TLR en las DC que se activen, de los tipos de DC que se activen y de las citocinas que se produzcan (cuadro 342-4). Por lo general, las células dendríticas mieloides producen IL-12 y activan las respuestas del linfocito T T_H1 que propician la inducción de IFN-γ y de linfocitos T citotóxicos, así como el producto de las células dendríticas plasmocitoides IFN-α, originando respuestas de T_H2 que inducen la producción de IL-4 y aumentan las respuestas hacia los anticuerpos.

Como se muestra en la figura 342-2, tras la activación por las células dendríticas, se generan subgrupos de linfocitos T que producen IL-2, IL-3, IFN-γ y/o IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que ejercen influencias positivas y negativas en los linfocitos T y B efectores. Para los linfocitos B, los efectos tróficos están mediados por diferentes citocinas, ante todo IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6 derivadas de los linfocitos T, que actúan en estadios secuenciales de la maduración de los linfocitos B y dan lugar a la proliferación, diferenciación y, por último, secreción de anticuerpos de los linfocitos B. Para los linfocitos T citotóxicos, los factores tróficos comprenden la secreción por los linfocitos T inductores de IL-2, IFN-γ e interleucina 12.

Una variedad importante de linfocito T inmunomodulador que regula las respuestas inmunitarias es el *linfocito T regulador CD4+* y *CD8+*. Estas células expresan de manera constitutiva la cadena alfa del receptor IL-2 (CD25), producen grandes cantidades de IL-10 y pueden suprimir las respuestas de los linfocitos T y B. Los linfocitos T reguladores son inducidos por las células dendríticas inmaduras y tienen una función muy importante en conservar la tolerancia hacia los autoantígenos en la periferia. La pérdida de estos linfocitos T reguladores es la causa de la autoinmunidad específica para cada órgano en los ratones como tiroiditis, adrenalitis u ovaritis autoinmunitarias (véase "Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad", más adelante en este capítulo). Además, los linfocitos T reguladores participan en la regulación de la magnitud y duración de las respuestas inmunitarias a los microorganismos. En condiciones normales, una vez que la respuesta inmunitaria inicial ha eliminado al microorganismo, los linfocitos T reguladores se activan para suprimir la respuesta contra el microorganismo y para prevenir el daño al hospedador. Algunos microorganismos se han adaptado para inducir la activación de los linfocitos T reguladores en el sitio de la infección y facilitar la infección y supervivencia de los parásitos. En la infección por *Leishmania*, el parásito local induce la acumulación de linfocitos T reguladores en el sitio de la infección cutánea y amortigua la respuesta de los mismos linfocitos T contra *Leishmania* impidiendo de esta manera la eliminación del parásito.

Aunque los linfocitos B reconocen los antígenos nativos mediante receptores de Ig de su superficie, requieren la ayuda de los linfocitos T para generar anticuerpos de gran afinidad de isotipos múltiples que serán los más eficaces para eliminar el antígeno extraño. Las interacciones entre linfocitos B y T que originan la producción de anticuerpos de gran afinidad requieren: 1) procesamiento de un antígeno nativo por los linfocitos B y expresión de fragmentos peptídicos en su superficie para su presentación a los linfocitos T_H, 2) unión de los linfocitos B tanto al complejo receptor de linfocitos T como a su ligando de CD40, 3) inducción del proceso denominado *cambio de isotipo de anticuerpo* en clonas de linfocitos B específicas de antígenos y 4) inducción del proceso de maduración de la afinidad de los anticuerpos en los centros germinales de los folículos de linfocitos B de los ganglios linfáticos y el bazo.

Los linfocitos B no expuestos expresan IgD e IgM de superficie celular y el contacto inicial del antígeno con estas células se produce mediante la unión de la IgM de su superficie al antígeno nativo. Las citocinas de los linfocitos T, liberadas tras el contacto del linfocito T_H2 con los linfocitos B o mediante un efecto de "espectador", inducen cambios en la conformación de los genes de las Ig que promueven la recombinación de éstos. Dichos acontecimientos generan entonces el "cambio" de la expresión de los exones de la cadena pesada en un linfocito B estimulado y ello conlleva la secreción de anticuerpos de tipo IgG, IgA o, en algunos casos, IgE, con la misma especificidad de antígeno de la región V que el anticuerpo IgM original, para reaccionar contra una amplia variedad de bacterias extracelulares, protozoarios y helmintos. La expresión del ligando de CD40 por los linfocitos T activados resulta esencial para la inducción del cambio de isotipo de anticuerpos de los linfocitos B y para la respuesta de los linfocitos B a las citocinas. Los pacientes con mutaciones en el ligando de CD40 de los linfocitos T tienen linfocitos B que son incapaces de desarrollar un cambio isotípico, lo que se traduce en la ausencia de producción de linfocitos B de memoria y en el síndrome de inmunodeficiencia denominado *síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X* **(cap. 344)**.

TOLERANCIA INMUNITARIA Y AUTOINMUNIDAD

La *tolerancia inmunitaria* se define como la falta de activación de la autorreacción patógena. Las enfermedades autoinmunitarias son síndromes causados por la activación de linfocitos T, B o ambos, sin que haya indicios de otras causas como infección o cáncer **(cap. 348)**. La tolerancia inmunitaria y la autoinmunidad existen en las personas sanas y, cuando son anormales, representan extremos de lo normal. Por ejemplo, ahora se sabe que es necesario que existan linfocitos T y B poco reactivos con los autoantígenos de la periferia para su supervivencia. De igual forma, se necesita una autorreacción reducida y un reconocimiento mínimo de los timocitos contra los autoantígenos en el timo para que: 1) los linfocitos T normales se seleccionen en forma positiva para sobrevivir y abandonen al timo para responder a los microorganismos extraños en la periferia y 2) los linfocitos T muy reactivos a los autoantígenos sean seleccionados en forma negativa y se destruyan para evitar su presencia en la periferia (tolerancia central). Sin embargo, no todos los autoantígenos se expresan en el timo para eliminar a los linfocitos T muy autorreactivos y existen también mecanismos para inducir la tolerancia periférica de los linfocitos T. A diferencia de la presentación de los antígenos microbianos por medio de células dendríticas maduras, la presentación de los autoantígenos por medio de células dendríticas inmaduras no activa ni madura a las células dendríticas para que expresen moléculas con gran actividad coestimuladora, como B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86). Cuando las células dendríticas que expresan autoantígenos en el contexto de moléculas de HLA estimulan a los linfocitos T periféricos, lo hacen de tal manera que permanecen vivas pero anérgicas, es decir, sin producir respuesta, hasta que tienen contacto con una célula dendrítica con múltiples moléculas coestimuladoras que expresan antígenos microbianos. En este último contexto, los linfocitos T normales se activan para responder al microorganismo. Si los linfocitos B tienen BCR muy reactivos, lo normal es que se eliminen en la médula ósea o que se edite el receptor para que se exprese un receptor menos reactivo. Aunque muchas de las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la producción de autoanticuerpos anormales o patógenos **(cuadro 342-13)**, la mayor parte es causada por una reacción excesiva y combinada de linfocitos T y B.

Varios factores contribuyen a la génesis de los síndromes de las enfermedades autoinmunitarias, como son la predisposición genética (HLAB27 con espondilitis anquilosante) (cuadro 342-13), algunos estimulantes inmunitarios ambientales como fármacos (p. ej., procainamida y difenilhidantoinato en casos de lupus eritematoso diseminado medicamentoso), desencadenantes infecciosos (como virus de Epstein-Barr y producción de autoanticuerpos contra eritrocitos y plaquetas) y pérdida de linfocitos T reguladores (que causan tiroiditis, suprarrenalitis y ovaritis).

Inmunidad en las superficies de mucosas La mucosa que reviste los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario, la conjuntiva, el oído interno y los conductos de todas las glándulas exocrinas contienen células del sistema inmunitario de la mucosa innato y adaptativo que protegen estas superficies contra microorganismos patógenos. En el adulto sano, el tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) contiene 80% de todas las células inmunitarias del organismo y constituye el órgano linfoide más grande de los mamíferos.

El MALT tiene tres funciones principales: 1) proteger las mucosas contra microorganismos patógenos invasores, 2) prevenir la captación de antígenos extraños de los alimentos, microorganismos comensales y microorganismos patógenos y partículas de materia presentes en el aire y 3) prevenir las respuestas inmunitarias patológicas de antígenos extraños si atraviesan las barreras mucosas del cuerpo **(fig. 342-8)**.

CUADRO 342-13 Autoantígenos recombinantes o purificados reconocidos por los autoanticuerpos vinculados con las enfermedades autoinmunitarias en el ser humano

AUTOANTÍGENO	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS
Autoinmunidad contra células u órganos específico	
Actina	Hepatitis activa crónica, cirrosis biliar primaria
Actina F	Hepatitis autoinmunitaria
Antígeno relacionado con la función leucocítica (LFA-1)	Artritis de Lyme resistente al tratamiento
Citocromo P-450 2D6 (CYP2D6)	Hepatitis autoinmunitaria
Coactivador de transcripción p75	Dermatitis atópica
Colágeno tipo IV-cadena alfa 3	Síndrome de Goodpasture
Complejo de piruvato deshidrogenasa-E2 (PDC-E2)	Cirrosis biliar primaria
Descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos	Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS-1)
Desmina	Enfermedad de Crohn, arteriopatía coronaria
Desmogleína 1	Pénfigo foliáceo
Desmogleína 3	Pénfigo vulgar
Enzima que desdobla la cadena lateral de colesterol (CYPIIa)	Síndrome poliglandular autoinmunitario-1
Factor intrínseco tipo 1	Anemia perniciosa
Gangliósidos GM	Síndrome de Guillain-Barré
Glucoproteína de mielina de oligodendrocitos (MOG)	Esclerosis múltiple
Glucoproteína relacionada con la mielina (MAG)	Polineuropatía
Glutamato descarboxilasa (GAD65)	Diabetes tipo 1, síndrome de hombre rígido
H/K ATPasa	Gastritis autoinmunitaria
17-α hidroxilasa (CYP17)	Síndrome poliglandular autoinmunitario- 1
21-hidroxilasa (CYP21)	Enfermedad de Addison
IA-2 (ICA512)	Diabetes tipo 1
Insulina	Diabetes tipo 1, síndrome de hipoglucemia por insulina (enfermedad de Hirata)
Miosina	Fiebre reumática
Coilina p-80	Dermatitis atópica
Peroxidasa tiroidea	Tiroiditis autoinmunitaria de Hashimoto
Proteína bactericida/que incrementa la permeabilidad (Bpi)	Vasculítides de fibrosis quística
Proteína básica de mielina	Esclerosis múltiple, enfermedades desmielinizantes
Proteína compartida por tiroides y músculos oculares	Oftalmopatía relacionada con tiroides
Receptor adrenérgico beta	Miocardiopatía dilatada
Receptor de acetilcolina	Miastenia grave
Receptor de asialoglucoproteína	Hepatitis autoinmunitaria
Receptor de glutamato (GLUR)	Encefalitis de Rasmussen
Receptor de insulina	Resistencia a la insulina tipo B, acantosis, lupus eritematoso sistémico (SLE)
Receptor de tirotropina	Enfermedad de Graves
Receptor sensible al calcio	Hipoparatiroidismo adquirido
SOX-10	Vitiligo
Tiroglobulina	Tiroiditis autoinmunitaria
Tirosina hidroxilasa	Síndrome poliglandular autoinmunitario-1
Tirosinasa	Vitiligo, melanoma metastásico
Traductor del nucleótido de adenina (ANT)	Miocardiopatía dilatada, miocarditis
Transglutaminasa hística	Enfermedad celiaca
Transportador paralelo de yoduro de sodio (NIS)	Enfermedad de Graves, hipotiroidismo autoinmunitario
Triptófano hidroxilasa	Síndrome poliglandular autoinmunitario-1
Autoinmunidad sistémica	
ACTH	Deficiencia de ACTH
Aminoacil-tRNA sintetasa (varias)	Polimiositis, dermatomiositis
Anhidrasa carbónica II	SLE, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica
ATPasa dependiente de DNA estimulada por nucleósido	Dermatomiositis
Cardiolipina	SLE, síndrome antifosfolípido
Colágeno (múltiples tipos)	Artritis reumatoide (RA), SLE, esclerosis sistémica progresiva
Fibrilarina	Esclerodermia
Fibronectina	SLE, RA, morfea
Glucoproteína beta II (B2-GPI)	Síndrome primario antifosfolípido
Glucosa-6-fosfato isomerasa	RA
Golgina (95, 97, 160, 180) proteínas de golpe de calor	Síndrome de Sjögren, SLE, RA, varios trastornos relacionados con la inmunidad
Histona H2A-H2B-DNA	SLE
Ku-DNA-proteína cinasa	SLE
Ku-nucleoproteína La fosfoproteína (La 55-B)	Síndrome de tejido conjuntivo Síndrome de Sjögren
Mieloperoxidasa	Glomerulonefritis necrosante y semilunar (NCGN), vasculitis sistémica
Proteína de reconocimiento de señal (SRP54)	Polimiositis
Proteína hemidesmosómica 180	Penfigoide ampollar, herpes gestacional, penfigoide cicatricial
Proteínas relacionadas con el centrómero	Esclerosis sistémica
Proteinasa 3 (PR3)	Granulomatosis con poliangitis (de Wegener), síndrome de Churg-Strauss
Queratina	Artritis reumatoide
Receptor para IgE	Urticaria idiopática crónica
RNA-polimerasa I-III (RNP)	Esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico
Topoisomerasa 1 (Scl-70)	Esclerodermia, síndrome de Raynaud
Tubulina	Enfermedad hepática crónica, leishmaniosis visceral
Vimentina	Enfermedad autoinmunitaria sistémica
Autoinmunidad a proteínas plasmáticas y citocinas	
C1q	SLE, glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN)
Citocinas (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10, LIF)	RA, esclerosis sistémica, sujetos sanos
Factor II, factor V, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, factor XI, trombina, vWF	Prolongación del tiempo de coagulación
Glucoproteína IIb/IIIg y Ib/IX	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria
IgA	Inmunodeficiencia relacionada con SLE, anemia perniciosa, tiroiditis, síndrome de Sjögren y hepatitis activa crónica
Inhibidor de C1	Deficiencia autoinmunitaria de C1
LDL oxidados (OxLDL)	Aterosclerosis
Autoinmunidad paraneoplásica y relacionada con cáncer	
Anfifisina	Neuropatía, cáncer pulmonar microcítico
Ciclina B1	Carcinoma hepatocelular
Conductos de calcio controlados por voltaje	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Desmoplaquina	Pénfigo paraneoplásico
Espectrina beta IV	Síndrome de neurona motora inferior
Gefirina	Síndrome de hombre rígido paraneoplásico
p53	Cáncer, SLE
p62 (proteína de unión de IGF-II mRNA)	Carcinoma hepatocelular (China)
Proteína Ri	Ataxia paraneoplásica con opsoclono y mioclono
Proteína Yo	Degeneración cerebelosa paraneoplásica

(continúa)

CUADRO 342-13 Autoantígenos recombinantes o purificados reconocidos por los autoanticuerpos vinculados con las enfermedades autoinmunitarias en el ser humano (*continuación*)

AUTOANTÍGENO	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS
Autoinmunidad paraneoplásica y relacionada con cáncer (*continuación*)	
Proteínas Hu	Encefalomielitis paraneoplásica
Receptor nicotínico de acetilcolina neuronal	Neuropatía autónoma subaguda, cáncer
Recoverina	Retinopatía relacionada con cáncer
Sinaptotagmina	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Topoisomerasa II de DNA	Cáncer hepático

Fuente: Tomado con autorización de A Lernmark *et al.*: J Clin Invest 108:1091, 2001.

El MALT es un sistema de compartimientos de células inmunitarias que funciona de modo independiente de los órganos inmunitarios generales. En tanto que los órganos inmunitarios generales básicamente se encuentran estériles en condiciones normales y responden enérgicamente a microorganismos patógenos, las células inmunitarias del MALT continuamente entran en contacto con proteínas extrañas y bacterias comensales y deben seleccionar a los antígenos patógenos que es necesario eliminar. El MALT contiene centros de células inmunitarias anatómicamente definidos en el intestino, las amígdalas, el apéndice y zonas peribronquiales que son sitios donde se desencadenan las respuestas inmunitarias de la mucosa. A partir de estos sitios, los linfocitos T y B inmunitarios se desplazan a sitios efectores en el parénquima de la mucosa y las glándulas exocrinas donde las células inmunitarias de la mucosa eliminan células infectadas por microorganismos patógenos. Además de las respuestas inmunitarias de la mucosa, todos los sitios de mucosas tienen barreras mecánicas y químicas potentes y funciones de limpieza para repeler a los microorganismos patógenos.

Los componentes fundamentales del MALT incluyen células epiteliales especializadas denominadas células de "membrana" o "M" que captan antígenos y los presentan a las células dendríticas u otras células presentadoras de antígeno (APC). Las células efectoras en el MALT incluyen linfocitos B que producen anticuerpos neutralizantes contra patógenos que corresponden a IgA secretora, así como isotipo IgG, linfocitos T que producen citocinas en forma similar a las que se producen en la respuesta general del sistema inmunitario, así como linfocitos T colaboradores y T citotóxicos que responden a células infectadas por microorganismos patógenos.

La IgA secretora se produce en cantidades >50 mg/kg de peso corporal por 24 h y funciona inhibiendo la adherencia bacteriana, inhibe la absorción de macromoléculas en el intestino, neutraliza virus e intensifica la eliminación de antígeno en el tejido al unirse a IgA y mediante el transporte mediado por receptor de complejos inmunitarios a través de las células epiteliales.

Estudios recientes han demostrado la importancia del intestino comensal y otras bacterias de la mucosa para la salud del sistema inmunitario humano. La flora comensal normal desencadena fenómenos antiinflamatorios en el intestino y protege a las células epiteliales de microorganismos patógenos a través de los TLR y señalización de otros receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Cuando el intestino sufre agotamiento de la flora comensal normal, el sistema inmunitario se vuelve anormal, con pérdida de la función T_H1 de los linfocitos T. El restablecimiento de la microflora intestinal normal restaura el equilibrio en los índices de linfocito T colaborador que caracterizan al sistema inmunitario normal. La dieta también influye en el microbioma intestinal. La composición alterada de la flora se ha vinculado como en la etiología de la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes. Cuando la barrera intestinal se encuentra intacta, o los antígenos no atraviesan el epitelio intestinal, o cuando existen microorganismos patógenos, una respuesta inmunitaria de MALT autolimitada y protectora elimina el microorganismo patógeno (fig. 342-8). Sin embargo, si se destruye la barrera intestinal, las respuestas inmunitarias a los antígenos de la flora comensal producen enteropatía inflamatoria como *enfermedad de Crohn* y, tal vez, *colitis ulcerosa* (fig. 342-8) **(cap. 319)**. Las respuestas inmunitarias del MALT no controladas a antígenos alimentarios, como el gluten, pueden causar *enfermedad celiaca* **(cap. 319)**.

REGULACIÓN CELULAR Y MOLECULAR DE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA

El proceso de la apoptosis (muerte celular programada) cumple una función crítica en la regulación de las respuestas inmunitarias normales al antígeno. En general, existe una gran variedad de estímulos que desencadena una de las vías apoptósicas para eliminar a las células infectadas con microorganismos, eliminar a las células con un DNA dañado o eliminar a las células inmunitarias activadas que ya no se necesitan **(fig. 342-9)**. La familia más grande conocida de "receptores de la muerte" es la familia del receptor para el factor de necrosis tumoral (TNF-R) [TNF-R1, TNFR2, Fas (CD95), receptor de la muerte 3 (DR3), receptor de la muerte 4 (DR4; receptor 1 para el ligando incluido el TNF relacionado con apoptosis {TRAIL-R1} y el receptor de la muerte 5 (DR5, TRAIL-22)]; todos sus ligandos son integrantes de la familia del TNF-α. La unión de los ligandos con estos receptores de muerte origina una secuencia de señales que incluye la activación de la familia de moléculas de la *caspasa*, lo que induce la fragmentación del DNA y la muerte celular. Las otras dos vías de muerte celular programada comprenden a *p53* nuclear en la eliminación de las células con un DNA anormal y *citocromo c mitocondrial* para inducir la muerte celular en las células dañadas (fig. 342-9). Se han descrito varias enfermedades del ser humano que resultan o se acompañan de genes de apoptosis mutados **(cuadro 342-14)**. Comprenden mutaciones en los genes de Fas y ligando Fas en los síndromes autoinmunitarios y linfoproliferativos y varias asociaciones de mutaciones genéticas en la vía apoptósica con síndromes malignos.

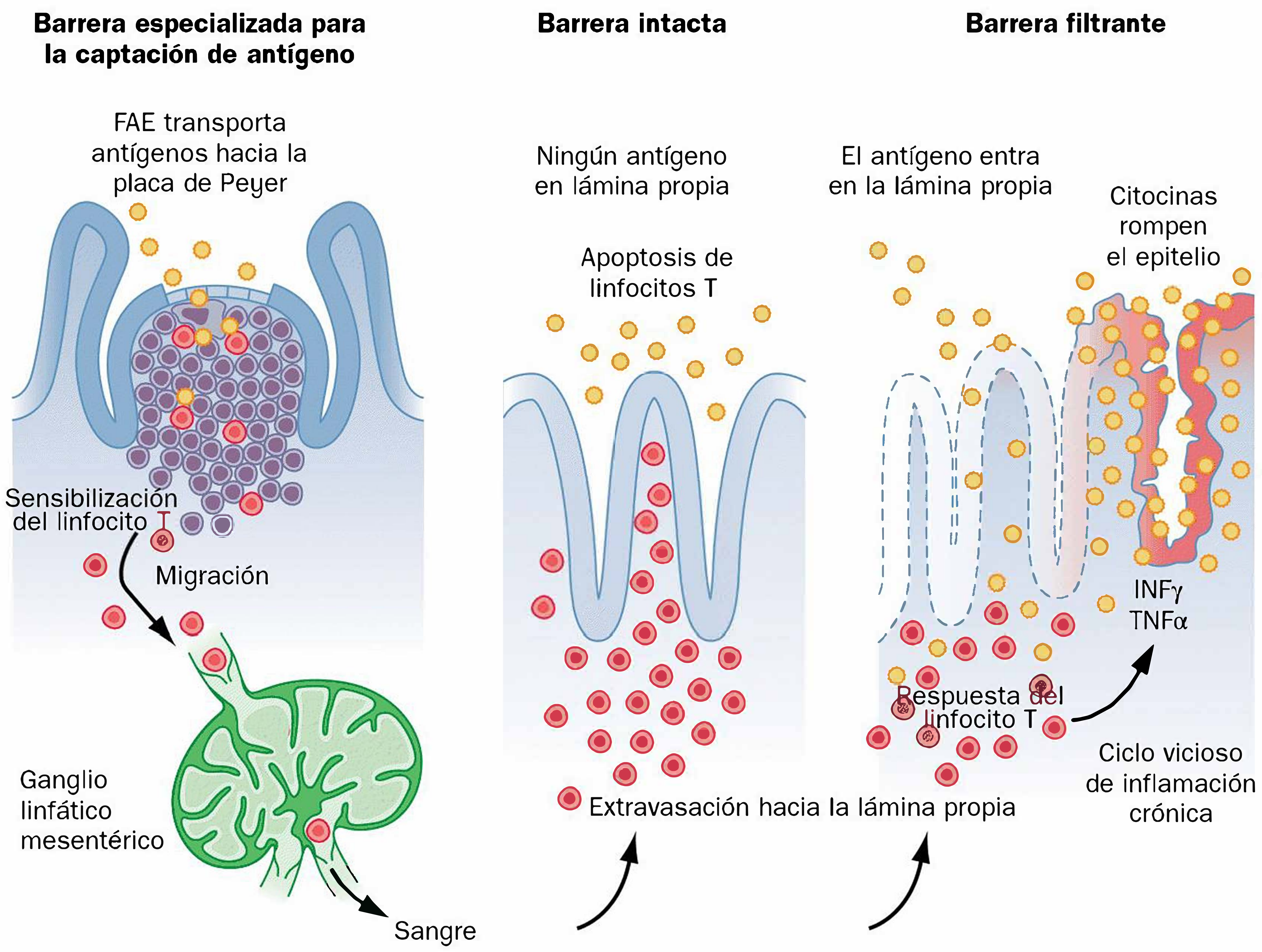


FIGURA 342-8 El aumento en la permeabilidad epitelial es importante para el desarrollo de la inflamación intestinal crónica mediada por el linfocito T. Los linfocitos T CD4 activados por antígenos intestinales en las placas de Peyer migran a la lámina propia (LP). En individuos sanos, estas células mueren por apoptosis. El incremento en la permeabilidad epitelial permite que suficiente antígeno entre a la LP para detonar la activación de linfocito T, romper la tolerancia mediada por citocinas inmunosupresoras y tal vez linfocitos T reguladores. Las citocinas proinflamatorias aumentan asimismo la permeabilidad epitelial, estableciendo un ciclo vicioso de inflamación crónica. *(De TT MacDonald et al.: Science 307:1920, 2005; con autorización.)*

MECANISMOS DE DAÑO INMUNITARIO EN MICROBIOS O TEJIDOS DEL HOSPEDADOR

Varias respuestas de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo del hospedador ante microbios

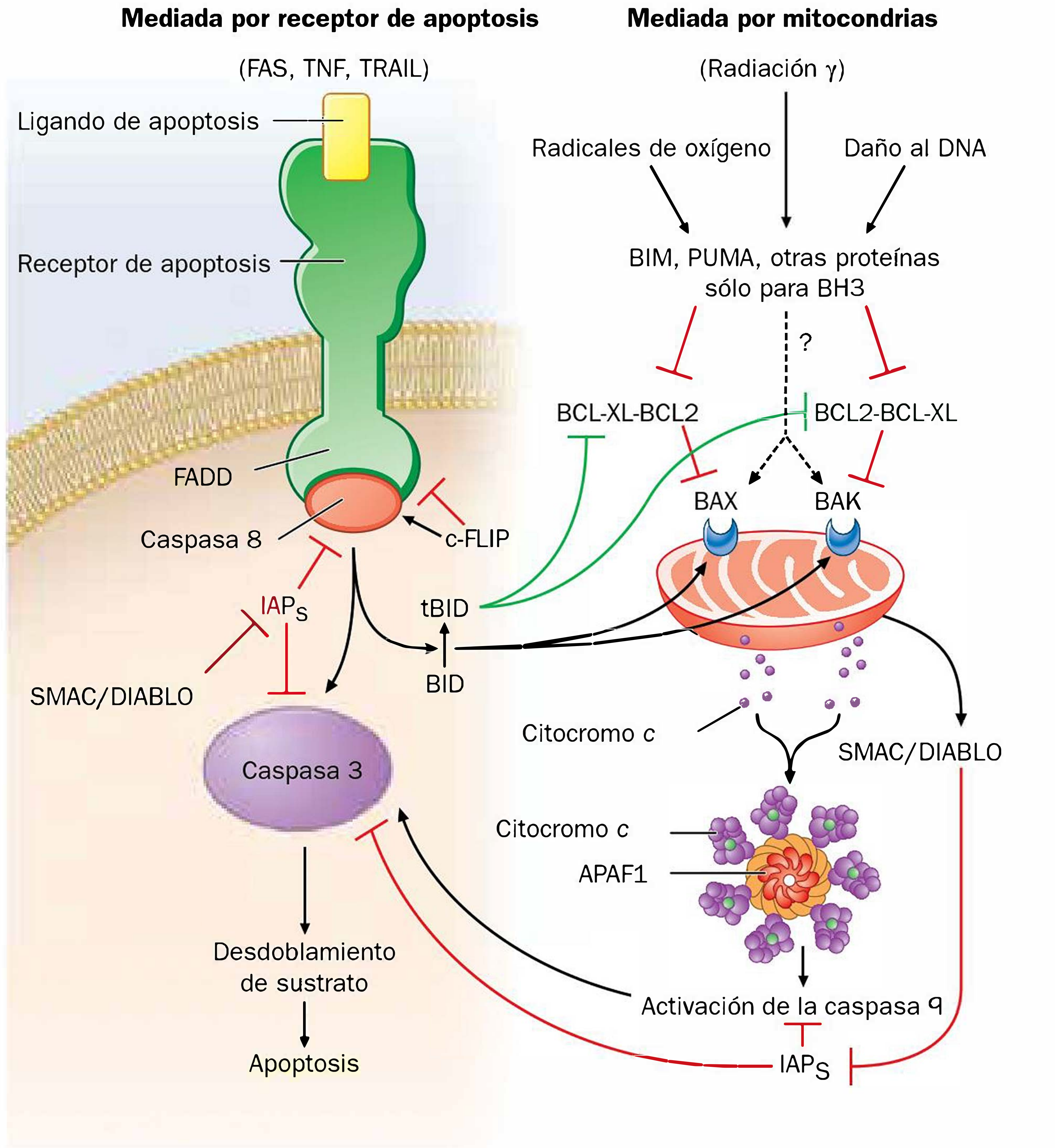


FIGURA 342-9 Vías de apoptosis celular. Existen dos vías principales de apoptosis: la vía del receptor de la muerte, que está mediada por la activación de receptores de la muerte y la vía mitocondrial regulada por BCL2, que está mediada por estímulos nocivos que al final causan lesión mitocondrial. La unión de los receptores de la muerte con sus ligandos atrae a la proteína adaptadora dominio de la muerte relacionado con FAS (FADD). A su vez, FADD atrae a la caspasa 8, que al final activa a la caspasa 3, la caspasa "ejecutora" clave. La proteína celular inhibidora de FLICE (c-FLIP) puede inhibir o potenciar la unión de FADD y caspasa 8, según su concentración. En la vía intrínseca, las proteínas proapoptósicas BH3 se activan por estímulos nocivos que interactúan e inhiben a la BCL2 proapoptósica o BCL-XL. Por tanto, BAX y BAK quedan libres para inducir la permeabilización mitocondrial, con liberación del citocromo c, lo que al final induce la activación de la caspasa 9 a través del apoptosoma. Después, la caspasa 9 activa a la caspasa 3. También se libera SMAC/DIABLO después de la permeabilización mitocondrial y bloquea la actividad de los inhibidores de la proteína de apoptosis (IAP), lo cual inhibe la activación de la caspasa. Existe una comunicación cruzada potencial entre las dos vías, mediada por la forma trunca de BID (tBID) que se produce por división de BID mediada por la caspasa 8. tBID inhibe la vía de BCL2-BCL-XL y activa a BAX y BAK. Aún se debate (indicada por el *signo de interrogación*) si las moléculas BH3 proapoptósicas (p. ej., BIM y PUMA) actúan en forma directa sobre BAX y BAK para inducir la permeabilidad mitocondrial o si actúan sólo en BCL2-BCL-XL. APAF1, factor 1 activador de la proteasa apoptósica; BH3, homólogo de BCL; TNF, factor de necrosis tumoral; TRAIL, ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF. *(Tomada con autorización de RS Hotchkiss et al.: N Engl J Med 361:1570, 2009.)*

extraños culminan con la eliminación rápida y eficaz de dichos microbios. En estas situaciones, las armas clásicas del sistema inmunitario adaptativo (linfocitos T, linfocitos B) interaccionan con células (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, linfocitos NK, eosinófilos, basófilos) y productos solubles (péptidos microbianos, pentraxinas, sistemas del complemento y de la coagulación) del sistema inmunitario innato **(caps. 60 y 345)**.

Existen cinco fases generales en la defensa del hospedador: 1) migración de leucocitos a los lugares en los que se localiza el antígeno; 2) reconocimiento inespecífico de los antígenos de patógenos por los macrófagos y otras células y sistemas del sistema inmunitario innato; 3) reconocimiento específico de los antígenos extraños mediado por los linfocitos T y B; 4) amplificación de la reacción inflamatoria con el reclutamiento de células efectoras específicas e inespecíficas por los componentes del complemento, las citocinas, cininas, metabolitos del ácido araquidónico y los productos de los mastocitos y basófilos, y 5) participación de macrófagos, neutrófilos y linfocitos en la destrucción del antígeno, con la eliminación final de las partículas del antígeno por fagocitosis (por macrófagos o neutrófilos) o por un mecanismo citotóxico directo (que implica a macrófagos, neutrófilos, células dendríticas [DC] y linfocitos). En circunstancias normales, el avance ordenado de los sistemas de defensa a través de estas fases da lugar a una reacción inmunitaria e inflamatoria bien controlada que protege al hospedador del antígeno nocivo. Sin embargo, una disfunción de cualesquiera de estos sistemas de defensa puede lesionar los tejidos del hospedador e inducir el desarrollo de una enfermedad clínica. Además, en el caso de ciertos patógenos y antígenos, la propia respuesta inmunitaria puede contribuir de forma sustancial a la lesión hística. Por ejemplo, la respuesta inmunitaria e inflamatoria en el cerebro ante ciertos patógenos, como *M. tuberculosis*, puede causar gran parte de la morbilidad de tal microorganismo en este sistema orgánico **(cap. 173)**. Asimismo, la morbilidad vinculada a determinadas neumonías, como la causada por *Pneumocystis carinii*, puede asociarse más a los infiltrados inflamatorios que a los efectos destructivos sobre los tejidos del microorganismo en sí **(cap. 215)**.

Base molecular de las interacciones linfocito-célula endotelial El control de los modelos de circulación de los linfocitos entre el torrente sanguíneo y los órganos linfoides periféricos opera en las interacciones linfocito-célula endotelial para controlar la especificidad del subgrupo de linfocitos que entra en estos órganos. De forma similar, las interacciones linfocito-célula endotelial regulan la entrada de los linfocitos en los tejidos inflamados. La expresión de las moléculas de adherencia en los linfocitos y las células endoteliales regula la retención y posterior salida de los linfocitos dentro de los lugares de estimulación antigénica en los tejidos, retrasando la salida de las células de los tejidos y evitando la reentrada a la reserva de los linfocitos circulantes **(fig. 342-10)**. Todos los tipos de migración de los linfocitos comienzan con la unión del linfocito a regiones especializadas de los vasos, denominadas *vénulas endoteliales altas* (HEV, *high endothelial venules*). Un concepto importante es que las moléculas de adhesión por lo general no se unen a sus ligandos hasta un cambio conformacional (activación de ligando) en la molécula de adherencia que permita su unión al ligando. La inducción de un determinante dependiente de la conformación en una molécula de adherencia puede conseguirse por medio de las citocinas o mediante la unión de otras moléculas de adherencia a la célula.

La primera fase de las interacciones linfocito-célula endotelial (*fijación y movimiento*), se produce cuando los leucocitos abandonan la corriente del flujo de células sanguíneas en una vénula poscapilar y se mueven pegados a sus células endoteliales (fig. 342-10). Este movimiento está mediado por la L-selectina (LECAM-1, LAM-1, CD62L) y disminuye el tiempo de tránsito celular por las vénulas, proporcionando tiempo para la activación de las células adherentes.

La segunda de estas fases, *el reposo estable dependiente de activación de la adherencia firme*, precisa la activación de los linfocitos por quimiotaxinas o por citocinas derivadas de las células endoteliales. Las citocinas que se cree intervienen en la activación de las células adherentes son los miembros de la familia IL-8, el factor de activación plaquetaria, el leucotrieno B_4 y el C5a. Además, las vénulas endoteliales altas expresan quimiocinas, SLC (CCL21) y ELC (CCL19), las cuales participan en este proceso. Tras la activación por quimiotaxinas, los linfocitos liberan la L-selectina de su superficie y aumentan las moléculas CD11b/18 (MAC-1) o CD11a/18 (LFA-1), lo que da lugar a la fijación firme de los linfocitos a las vénulas endoteliales altas.

El hospedaje del linfocito en los ganglios linfáticos periféricos implica la adhesión de L-selectina a los ligandos de glucoproteína de las vénulas endoteliales altas, que en forma colectiva se les conoce como *adresina de ganglio periférico* (PNAd, *peripheral node addressin*), en tanto que el hospedaje de linfocitos en placas de Peyer del intestino implica principalmente la adhesión de la integrina α4β7 a la molécula 1 de adhesión celular de adresina de la mucosa (MAdCAM-1, *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) en las vénulas endoteliales altas de la placa de Peyer. Sin embargo, para la migración a los agregados linfoides de las placas de Peyer de la mucosa, los linfocitos no expuestos utilizan fundamentalmente la L-selectina, mientras que los linfocitos de memoria utilizan la integrina α4β7. Las interacciones integrina α4β1 (CD49d/CD29, VLA-4)-molécula 1 de adherencia de las células vasculares (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) son importantes en la interacción inicial de los linfocitos de memoria con las HEV de múltiples órganos en los lugares de inflamación **(cuadro 342-15)**.

CUADRO 342-14 Defectos en moléculas del sistema inmunitario en animales y humanos que causan síndromes autoinmunitarios o malignos

PROTEÍNA	DEFECTO	ENFERMEDAD O SÍNDROME	OBSERVACIÓN EN MODELOS ANIMALES O HUMANOS
Citocinas y proteínas señalizadoras			
Factor de necrosis tumoral (TNF) α	Sobreexpresión	Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), artritis, vasculitis	Ratones
TNF-α	Infraexpresión	Lupus eritematoso sistémico (SLE)	Ratones
Antagonista del receptor de interleucina 1	Infraexpresión	Artritis	Ratones
IL-2	Sobreexpresión	IBD	Ratones
IL-7	Sobreexpresión	IBD	Ratones
IL-10	Sobreexpresión	IBD	Ratones
Receptor de IL-2	Sobreexpresión	IBD	Ratones
Receptor de IL-10	Sobreexpresión	IBD	Ratones
IL-3	Sobreexpresión	Síndrome desmielinizante	Ratones
Interferón δ	Sobreexpresión cutánea	SLE	Ratones
STAT-3	Infraexpresión	IBD	Ratones
STAT-4	Sobreexpresión	IBD	Ratones
Factor transformador del crecimiento (TGF) β	Infraexpresión	Síndrome de desgaste sistémico y IBD	Ratones
Receptor de TGF-β en los linfocitos T	Infraexpresión	SLE	Ratones
Muerte programada (CD279, PD-1)	Infraexpresión	Síndrome similar a SLE	Ratones
Linfocitos T citotóxicos, antígeno 4 (CTLA-4)	Infraexpresión	Enfermedad linfoproliferativa sistémica	Ratones
IL-10	Infraexpresión	IBD (ratón), diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea, primaria (humanos)	Ratones y humanos
Moléculas del *locus* principal de histocompatibilidad[a]			
HLA B27	Expresión o sobreexpresión de alelos	Enfermedad inflamatoria intestinal	Ratas y humanos
Deficiencia de complemento de C1, 2, 3 o 4	Infraexpresión		Humanos
LIGHT (superfamilia de TNF 14)	Sobreexpresión	Enfermedad linfoproliferativa sistémica (ratón) y autoinmunidad	Ratones
HLA clase II DQB10301, DQB10302	Expresión de alelos	Diabetes juvenil	Humanos
HLA clase II DQB10401, DQB10402	Expresión de alelos	Artritis reumatoide	Humanos
HLA clase I B27	Expresión de alelos	Espondilitis anquilosante, IBD	Ratas y humanos
Proteínas apoptósicas			
Receptor del factor TNF 1 (TNF-R1)	Infraexpresión	Síndrome de fiebre periódica familiar	Humanos
Fas (CD95; Apo-1)	Infraexpresión	Síndrome proliferativo autoinmunitario de tipo 1 (ALPS 1); linfoma maligno; cáncer vesical	Humanos
Ligando de Fas	Infraexpresión	SLE (sólo un caso identificado)	Humanos
Perforina	Infraexpresión	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)	Humanos
Caspasa 10	Infraexpresión	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario de tipo II (ALPS II)	Humanos
bcl-10	Infraexpresión	Linfoma no Hodgkin	Humanos
P53	Infraexpresión	Varias neoplasias malignas	Humanos
Bax	Infraexpresión	Cáncer de colon; cáncer hematopoyético	Humanos
bcl-2	Infraexpresión	Linfoma no hodgkiniano	Humanos
c-IAP2	Infraexpresión	Linfoma MALT de baja malignidad	Humanos
NAIP1	Infraexpresión	Atrofia muscular espinal	Humanos

[a] Muchas enfermedades autoinmunitarias conllevan una gran variedad de alelos genéticos del complejo de histocompatibilidad mayor (HLA). Aquí se muestran como ejemplos.
MALT, tejido linfoide vinculado a la mucosa.
Fuente: Adaptado con autorización de L Mullauer: Mutat Res 488:211, 2001 y A Davidson, B Diamond: N Engl J Med 345:340, 2001.

La tercera fase de la migración leucocítica en las HEV corresponde a la *adherencia y detención*. La adherencia de los linfocitos a las células endoteliales y su detención en el sitio donde se adhieren están gobernadas principalmente por la unión de una integrina LFA-1 α1β2 y el ligando de integrina, la molécula 1 de adherencia intercelular (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule* 1) en las HEV. Así como las tres primeras fases de la fijación de los linfocitos a las HEV transcurren en tan sólo segundos, la cuarta fase, la *migración transendotelial,* tarda unos 10 min. Aunque los mecanismos moleculares que controlan la migración linfocítica transendotelial no se han definido del todo, se piensa que la molécula CD44 de la HEV y las moléculas del glucocáliz de la HEV (matriz extracelular) desempeñan importantes funciones de regulación en este proceso (fig. 342-10). Por último, la expresión de metaloproteasas de la matriz capaces de digerir la membrana basal subendotelial, rica en colágeno no fibrilar, parece ser necesaria para la penetración de las células linfoides en lugares extravasculares.

Se ha relacionado la inducción anormal de la formación de la HEV y el uso de las moléculas mencionadas anteriormente con la inducción y la conservación de la inflamación en diversas enfermedades inflamatorias crónicas. En modelos de diabetes mellitus tipo 1 en animales se ha demostrado la alta expresión de MadCAM-1 y GlyCAM-1 en las HEV de los islotes pancreáticos inflamados y el tratamiento de estos animales con inhibidores de la función de la L-selectina y de la integrina α4 bloqueó el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 **(cap. 396)**. Se ha sugerido un papel similar para la inducción anómala de las moléculas de adherencia de la migración linfocítica en la *artritis reumatoide* **(cap. 351)**, *tiroiditis de Hashimoto* **(cap. 375)**, *enfermedad de Graves* **(cap. 375)**, *esclerosis múltiple* **(cap. 436)**, *enfermedad de Crohn* **(cap. 319)** y *colitis ulcerosa* **(cap. 319)**.

Formación de complejos inmunitarios La eliminación del antígeno mediante la formación de complejos inmunitarios entre el antígeno y el anticuerpo es un mecanismo muy eficaz de defensa del hospedador. Sin embargo, dependiendo de la cantidad de complejos inmunitarios formados y de sus propiedades fisicoquímicas, los complejos inmunitarios pueden producir o no una lesión de la célula propia y extraña. Después del contacto con el antígeno, ciertos tipos de complejos solubles de antígeno-anticuerpo circulan libremente y, si no son eliminados por el sistema reticuloendotelial, se depositan en las paredes vasculares y en otros tejidos, como el glomérulo renal, originando un síndrome de *vasculitis o glomerulonefritis* **(caps. 308 y 356)**. Las deficiencias en los componentes iniciales del complemento se relacionan con eliminación ineficiente de complejos inmuni-

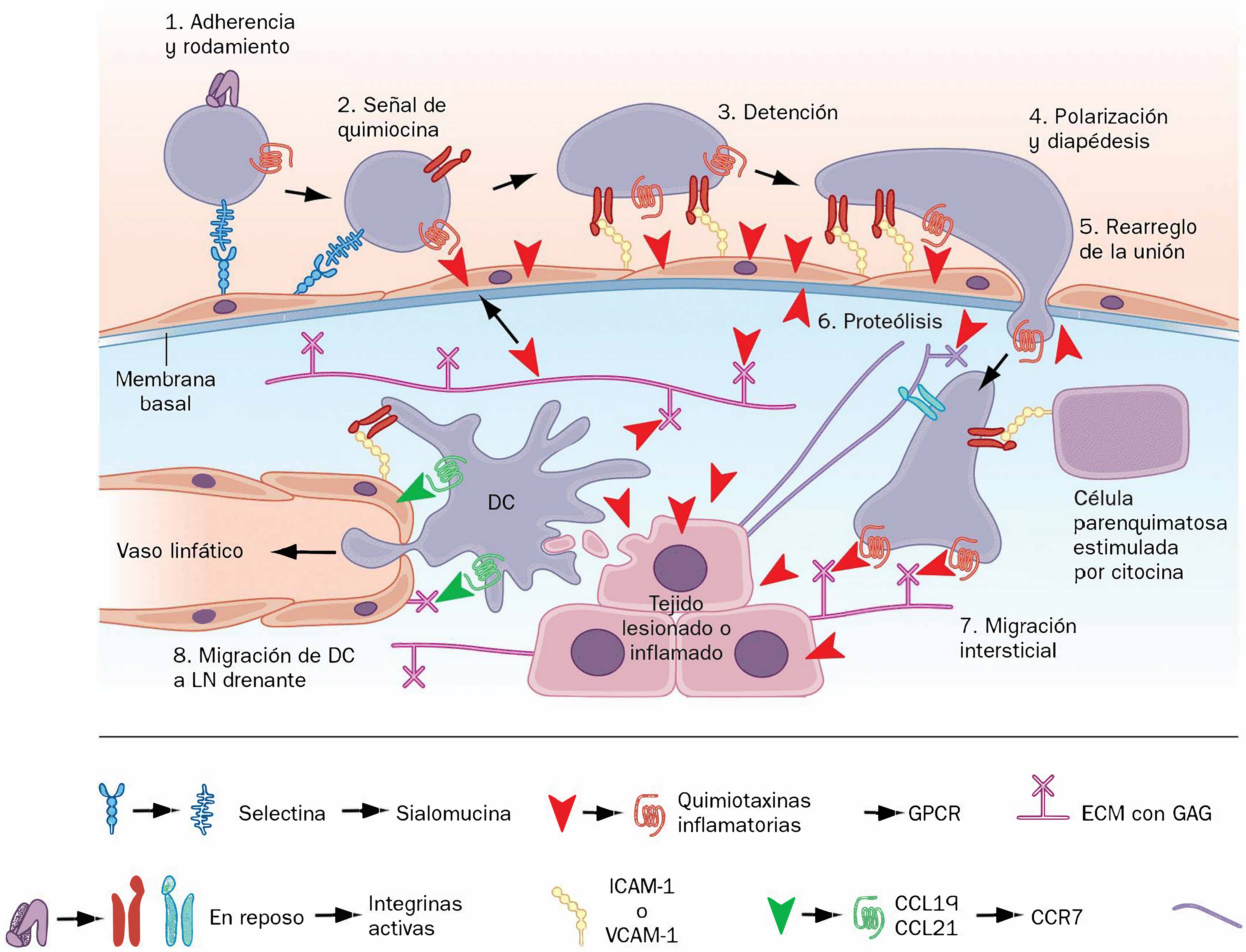


FIGURA 342-10 Pasos fundamentales en la migración de células inmunitarias en los sitios de inflamación. La inflamación debida a lesión de los tejidos o infección induce la liberación de citocinas (no mostradas) y quimiotaxinas inflamatorias (*puntas de flecha rojas*) de las células del estroma en tensión y centinelas "profesionales", como los mastocitos y los macrófagos (no mostrados). Las señales inflamatorias inducen a la regulación ascendente de selectinas endoteliales y miembros de la "superfamilia" de la inmunoglobulina, en particular la molécula 1 de adherencia intercelular (ICAM-1) o molécula 1 de adherencia de las células vasculares (VCAM-1), o ambas a la vez. Las quimiotaxinas, sobre todo las quimiocinas, son producidas o transferidas a través de células endoteliales de las vénulas y se presentan en la luz a los leucocitos rodantes. Los leucocitos que expresan la serie apropiada de moléculas de tránsito experimentan una cascada de adhesión de múltiples pasos (pasos 1 a 3) y luego se polarizan y se mueven mediante diapédesis a través de la pared venular (pasos 4 y 5). La diapédesis implica desensamble transitorio de las uniones endoteliales y penetración a través de la membrana basal subyacente (paso 6). Una vez en el espacio extravascular (intersticial), la célula migratoria utiliza diferentes integrinas para afianzarse a las fibras de colágeno y otras moléculas de matriz extracelular (ECM), como laminina y fibronectina y a la ICAM-1 inducida por la inflamación y que se encuentra en la superficie de las células parenquimatosas (paso 7). La célula migratoria recibe mensajes de guía de diferentes series de quimiotaxinas, en particular, quimiocinas, que son inmovilizadas en los glucosaminoglucanos (GAG) que "decoran" muchas moléculas de ECM y células del estroma. Las señales inflamatorias también inducen a las células dendríticas (DC) residentes de los tejidos a experimentar maduración. Ya que las DC procesan material de los tejidos lesionados y los microorganismos patógenos invasores, producen regulación ascendente de CCR7, lo que les permite entrar a los vasos linfáticos que expresan ligando CCL21 (y CCL19) de CCR7. En los ganglios linfáticos (LN), estas DC maduras cargadas con antígeno activan linfocitos T no sensibilizados y expanden series de linfocitos efectores, que entran en la sangre y migran de nuevo al sitio de inflamación. Los linfocitos T en los tejidos también utilizan esta vía dependiente de CCR7 para migrar de los sitios periféricos a los ganglios linfáticos a través de los linfáticos aferentes. *(Adaptada de AD Luster, et al.: Nat Immunol 6(12):1182, 2005; con autorización de Macmillan Publishers Ltd. Copyright 2005.)*

tarios y con daño hístico por complejos inmunitarios en los síndromes autoinmunitarios, mientras que las deficiencias en los componentes tardíos del complemento se relacionan con susceptibilidad a infecciones recurrentes por *Neisseria* **(cuadro 342-16)**.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata Los linfocitos T colaboradores que dirigen las respuestas de tipo IgE contra el alérgeno suelen ser linfocitos T inductores del tipo T_H2 que secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Los mastocitos y los basófilos tienen receptores de gran afinidad para la porción Fc de la IgE (FcRI) y la IgE contra el alérgeno y que se encuentra unida a la célula "prepara" eficazmente a basófilos y células cebadas. La liberación de los mediadores se desencadena por la interacción del antígeno (alérgeno) con el receptor de Fc unido a la IgE; los mediadores liberados son causa de los cambios fisiopatológicos de las *enfermedades alérgicas* (cuadro 342-11). Los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos pueden dividirse en tres amplias categorías funcionales: 1) aquellos que incrementan la permeabilidad vascular y contraen el músculo liso (histamina, factor activador plaquetario, SRS-A, BK-A); 2) aquellos que son quimiotácticos o activan otras células inflamatorias (ECF-A, NCF, leucotrieno B4), y 3) los que regulan la liberación de otros mediadores (BK-A, factor activador plaquetario) **(cap. 345)**.

Reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos En este tipo de lesión inmunitaria, los anticuerpos fijadores del complemento (que se unen a C1) frente a células o tejidos normales o extraños (IgM, IgG1, IgG2, IgG3) se unen al complemento por la vía clásica e inician una secuencia de acontecimientos similar a la que desencadena el depósito de complejos inmunitarios y que culmina con la citólisis o la lesión hística. Ejemplos de estas reacciones de citotoxicidad mediada por anticuerpos son la lisis de eritrocitos de las *reacciones transfusionales*, el *síndrome de Goodpasture* con la formación de anticuerpos contra la membrana basal glomerular y el *pénfigo vulgar* con anticuerpos antiepidérmicos que inducen la enfermedad cutánea ampollosa.

Reacciones clásicas de hipersensibilidad retardada Las reacciones inflamatorias emprendidas por los leucocitos mononucleares y no sólo por los anticuerpos se han denominado *reacciones de hipersensibilidad retardada*. El término *retardada* se ha utilizado para distinguir la respuesta celular secundaria que aparece 48 a 72 h después de la exposición al antígeno de la respuesta de hipersensibilidad *inmediata* que se observa por lo general en las 12 h siguientes a la inducción (reto) con el antígeno y que se inicia por la liberación de mediadores de los basófilos o los anticuerpos preformados. Por ejemplo, en un individuo que en el pasado haya sufrido una

CUADRO 342-15 Moléculas de transporte que intervienen en enfermedades inflamatorias

ENFERMEDAD	CÉLULA EFECTORA CLAVE	RECEPTORES LEUCOCÍTICOS PROPUESTOS PARA LAS SEÑALES DE TRÁNSITO ENDOTELIAL		
		L-SELECTINA, LIGANDO	GPCR	INTEGRINA[a]
Inflamación aguda				
Infarto de miocardio	Neutrófilo	PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Accidente cerebrovascular	Neutrófilo	L-Selectina, PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Isquemia-reperfusión	Neutrófilo	PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Inflamación con T_H1				
Aterosclerosis	Monocito	PSGL-1	CCR1, CCR2, BLT1, CXCR2, CX3CR1	VLA-4
	T_H1	PSGL-1	CXCR3, CCR5	VLA-4
Esclerosis múltiple	T_H1	PSGL-1 (?)	CXCR3, CXCR6	VLA-4, LFA-1
	Monocito	PSGL-1 (?)	CCR2, CCR1	VLA-4, LFA-1
Artritis reumatoide	Monocito	PSGL-1	CCR1, CCR2	VLA-1, VLA-2, VLA-4, LFA-1
	T_H1	PSGL-1	CXCR3, CXCR6	VLA-1, VLA-2, VLA-4, LFA-1
	Neutrófilo	L-Selectina, PSGL-1	CXCR2, BLT1	LFA-1[b]
Psoriasis	Ecotaxia a piel de T_H1	CLA	CCR4, CCR10, CXCR3	VLA-4,[c] LFA-1
Enfermedad de Crohn	Ecotaxia a intestino de T_H1	PSGL-1	CCR9, CXCR3	α4, β7, LFA-1
Diabetes tipo 1	T_H1	PSGL-1 (?)	CCR4, CCR5	VLA-4, LFA-1
	CD8	L-Selectina (?), PSGL-1 (?)	CXCR3	VLA-4, LFA-1
Rechazo de aloinjerto	CD8	PSGL-1	CXCR3, CX3CR1, BLT1	VLA-4, LFA-1
	Linfocito B	L-Selectina, PSGL-1	CXCR5, CXCR4	VLA-4, LFA-1
Hepatitis	CD8	PSGL-1	CXCR3, CCR5, CXCR6	VLA-4
Lupus	T_H1	Ninguno	CXCR6	VLA-4[d]
	DC plasmocitoides	L-Selectina, CLA	CCR7, CXCR3, ChemR23	LFA-1, Mac-1
	Linfocito B	CLA (?)	CXCR5, CXCR4	LFA-1
Inflamación con T_H2				
Asma	T_H2	PSGL-1	CCR4, CCR8, BLT1	LFA-1
	Eosinófilo	PSGL-1	CCR3, PAFR, BLT1	VLA-4, LFA-1
	Células cebadas	PSGL-1	CCR2, CCR3, BLT1	VLA-4, LFA-1
Dermatitis atópica	Ecotaxia a piel de T_H2	CLA	CCR4, CCR10	VLA-4, LFA-1

[a] Diversas integrinas β_1 se han vinculado de diferentes maneras en la lámina basal y en la migración intersticial de tipos celulares y condiciones inflamatorias distintivas. [b] En algunas circunstancias, Mac-1 se ha vinculado con transmigración. [c] CD44 puede actuar junto con VLA-4 en modelos específicos de detención leucocítica. [d] Los linfocitos T_H2 requieren VAP-1 para transitar al hígado inflamado.

Fuente: De AD Luster, *et al.*: Nature Immunol 6:1182, 2005, con autorización de Macmillan Publishers Ltd. Copyright 2005.

infección por *M. tuberculosis,* la aplicación intradérmica de un derivado proteínico purificado de tuberculina como prueba cutánea de estimulación da origen, al cabo de 48 a 72 h, a la aparición de una zona indurada en la piel, lo que indica que ha existido una exposición previa a la tuberculosis.

Los acontecimientos celulares que dan lugar a la clásica respuesta de hipersensibilidad retardada se centran alrededor de los linfocitos T (predominantemente colaboradores del tipo T_H1 que secretan IFN-γ, IL-2 y TNF-α) y los macrófagos. En tiempos recientes se ha sugerido que los linfocitos citolíticos intervienen de manera importante en la hipersensibilidad retardada que ocurre tras el contacto cutáneo con inmunógenos. En primer lugar, las respuestas inmunitarias e inflamatorias locales en el lugar del antígeno extraño aumentan la expresión de las moléculas de adherencia en las células endoteliales, promoviendo la acumulación de linfocitos en el tejido. En los esquemas generales que se muestran en la figura 342-2, el antígeno es procesado por las células dendríticas o por los monocitos-macrófagos y presentado a una pequeña cantidad de linfocitos T CD4+ que expresan un TCR específico del antígeno. La IL-12 producida por la APC induce la producción de IFN-γ por los linfocitos T (respuesta de T_H1). Los macrófagos a menudo sufren una transformación celular epitelioide y se fusionan para formar células gigantes multinucleadas por reacción a IFN-γ. Este tipo de infiltrado mononuclear se denomina *inflamación granulomatosa*. Algunos ejemplos de enfermedades en que la hipersensibilidad retardada tiene una influencia importante son las micosis (*histoplasmosis;* **cap. 207**), infecciones micobacterianas (*tuberculosis, lepra*; **caps. 173 y 174**), por clamidia (*linfogranuloma venéreo*; **cap. 184**), helmínticas (*esquistosomosis*; **cap. 229**), reacciones a toxinas (*beriliosis*; **cap. 283**) y reacciones de hipersensibilidad a polvos orgánicos (*neumonitis por hipersensibilidad*; **cap. 282**). Además, la hipersensibilidad de tipo retardado participa en la lesión hística de las enfermedades autoinmunitarias, como *artritis reumatoide*, *arteritis temporal* y granulomatosis con poliangitis de Wegener **(caps. 351 y 356)**.

CUADRO 342-16 Déficit del complemento y enfermedades asociadas

COMPONENTE	ENFERMEDADES ASOCIADAS
Vía clásica	
Clq, Clr, Cls, C4	Síndromes por complejos inmunitarios,[a] infecciones piógenas
C2	Síndromes por complejos inmunitarios,[a] pocos de ellos padecen infecciones piógenas
Inhibidor de C1	Enfermedades raras por complejos inmunitarios, pocas de ellas conllevan infecciones piógenas
C3 y vía alternativa C3	
C3	Síndromes por complejos inmunitarios,[a] infecciones piógenas
D	Infecciones piógenas
Properdina	Infecciones por *Neisseria*
I	Infecciones piógenas
H	Síndrome hemolítico-urémico
Complejo de ataque a la membrana	
C5, C6, C7, C8	Infecciones recurrentes por *Neisseria*, enfermedades por complejos inmunitarios
C9	Infecciones infrecuentes por *Neisseria*

[a] Los síndromes por complejos inmunitarios comprenden el lupus eritematoso generalizado (SLE) y síndromes similares al lupus, las glomerulonefritis y los síndromes de vasculitis.

Fuente: Adaptado de JA Schifferli, DK Peters: Lancet 322:957, 1983. Copyright 1983 con autorización de Elsevier.

Autofagia Es el proceso que implica un mecanismo de la vía de degradación lisosómica de las células para deshacerse de detritos intracelulares y organelos dañados; en las células del sistema inmunitario innato se usa para controlar agentes infecciosos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis,* en parte por inicio de la maduración del fagosoma y la intensificación de la presentación de antígenos MHC clase II a los linfocitos TCD4.

■ VALORACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA

La valoración clínica de la inmunidad precisa el estudio de los cuatro componentes principales del sistema inmunitario que participan en la defensa

del hospedador y en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias: 1) inmunidad humoral (linfocitos B), 2) inmunidad celular (linfocitos T, monocitos), 3) células fagocíticas del sistema reticuloendotelial (macrófagos), así como leucocitos polimorfonucleares y 4) el complemento. Entre los problemas clínicos que exigen valorar el estado de la inmunidad se encuentran las infecciones crónicas, las infecciones recurrentes, los agentes infecciosos raros y ciertos síndromes de autoinmunidad. El tipo de síndrome clínico en proceso de valoración puede aportar información acerca de los posibles defectos inmunitarios **(cap. 344)**. Los defectos de la inmunidad celular por lo general dan lugar a infecciones por virus, micobacterias y hongos. Un ejemplo extremo del déficit de la inmunidad celular es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) **(cap. 197)**. Los déficit de anticuerpos causan infecciones bacterianas recurrentes, con frecuencia por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* **(cap. 344)**. Las alteraciones de la función fagocítica a menudo se manifiestan por infecciones cutáneas recurrentes, frecuentemente originadas por *Staphylococcus aureus* **(cap. 60)**. Por último, los déficits de los primeros y últimos componentes del complemento se vinculan con fenómenos autoinmunitarios e infecciones recurrentes por *Neisseria* (cuadro 342-16). **En el capítulo 344 se resumen las pruebas iniciales útiles para la valoración sistemática de la función inmunitaria.**

INMUNOTERAPIA

La mayor parte de los tratamientos actuales para las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias conlleva el uso de fármacos inmunorreguladores o inmunodepresores inespecíficos, como los glucocorticoides y los fármacos citotóxicos. El objetivo del desarrollo de nuevos tratamientos para las enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios es diseñar mecanismos de interrupción específica de las respuestas inmunitarias patológicas, dejando intactas las respuestas inmunitarias normales. Algunas de las formas de interrumpir las respuestas inmunitarias patológicas que se están investigando son: la utilización de citocinas antiinflamatorias o de inhibidores específicos de citocinas como fármacos antiinflamatorios; el uso, como fármacos terapéuticos, de anticuerpos monoclonales dirigidos contra linfocitos T o B; el empleo de Ig intravenosa para ciertas infecciones y enfermedades mediadas por complejos inmunitarios; la utilización de citocinas específicas para reconstituir los componentes del sistema inmunitario, y el trasplante de médula ósea para reemplazar al sistema inmunitario patógeno por sistema inmunitario normal **(caps. 60, 344 y 197)**. En particular, en Estados Unidos se ha aprobado el uso de un anticuerpo monoclonal contra los linfocitos B (rituximab, anticuerpo monoclonal contra CD20) para el tratamiento del linfoma no Hodgkin **(cap. 104)** y en combinación con metotrexato, se usa en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide grave resistente a los inhibidores de TNF-α **(cap. 351)**. Ya se demostró que los inhibidores de CRLA-4 como ipilimumab y tremelimumab, y los anticuerpos anti-PD-1 como nivolumab revierten el agotamiento de linfocitos T CD8 en el melanoma y otros tumores sólidos, e inducen el control del crecimiento tumoral mediante las células inmunitarias. En la actualidad, los inhibidores de CRLA-4 y de PD-1 se estudian en la infección por HCV o por VIH-1 para revertir la disfunción de las células CD8 antivirales y fomentar la reducción de las células infectadas con virus. Una nueva técnica que modifica linfocitos T autólogos para que expresen receptores para anticuerpos dirigidos contra células leucémicas, llamadas linfocitos T con receptores para antígenos quiméricos (T CAR, *chimeric antigen rceptors*), está generando resultados prometedores en estudios clínicos para el tratamiento de ciertos tipos de leucemias y linfomas.

Se han estudiado tratamientos citoterápicos e incluyen la activación *ex vivo* de linfocitos NK para introducirlos de nuevo en pacientes de cánceres y el tratamiento DC para "la preparación" *ex vivo* de DC y lograr un incremento en la presentación de antígenos neoplásicos con la reintroducción de DC preparados, en el paciente. En Estados Unidos la FDA aprobó una estrategia para el tratamiento con DC, en el cáncer prostático avanzado.

Citocinas e inhibidores de citocinas En tratamientos biológicos de la artritis reumatoide se han utilizado inhibidores de TNF que incluyen anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión de Fc TNF-R y fragmentos Fab. El empleo de productos a base de anticuerpos contra TNF-α como adalimumab, infliximab y golimumab ha logrado la mejoría clínica en sujetos con dicha enfermedad y ha abierto la puerta para utilizar TNF-α como un blanco útil para tratar otras formas de enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias o de ambos tipos. El bloqueo de TNF-α ha sido eficaz en *artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn* y *espondilitis anquilosante*. Otros inhibidores de citocina son el receptor (R) para TNF-α recombinante soluble fusionado con Ig humana y la anakinra (antagonista del receptor para IL-1 soluble, o IL-1ra). El tratamiento de los síndromes autoinflamatorios (cuadro 342-6) con un antagonista recombinante del receptor para IL-1 puede prevenir los síntomas de estos síndromes, ya que la producción excesiva de IL-1β es el rasgo distintivo de estas enfermedades.

La proteína de fusión TNF-αR-Fc (etanercept) e IL-1ra inhiben la actividad de las citocinas patógenas en la artritis reumatoide; o sea, TNF-α e IL-1, respectivamente. De igual manera, los anticuerpos contra IL-6, IFN-β e IL-11 inhiben a las citocinas proinflamatorias patógenas. Un anticuerpo contra IL-6 (tocilizumab) inhibe la actividad de dicha interleucina, mientras que IFN-β e IL-11 disminuyen la producción de IL-1 y TNF-α.

Cabe destacar el resultado satisfactorio obtenido con el uso del IFN-γ en el tratamiento del déficit de células fagocíticas existente en la *enfermedad granulomatosa crónica* **(cap. 60)**.

Los linfocitos T CD4 T_H17 se han implicado en la patogenia de la psoriasis, colitis ulcerativa y otras enfermedades autoinmunitarias. Ya se desarrollaron anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas (IL-12, IL-13) que inducen la diferenciación de los linfocitos T T_H17 y tienen autorización de la FDA para el tratamiento de la psoriasis. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL-17 también se autorizaron hace poco tiempo para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica.

Anticuerpos monoclonales dirigidos a los linfocitos T y B El anticuerpo monoclonal (MAb, *monoclonal antibody*) OKT3 contra linfocitos T humanos se ha utilizado durante varios años como fármaco inmunodepresor específico de linfocitos T que puede reemplazar a la globulina antitimocito (ATG, *anti-thymocyte globulin*) de caballo en el tratamiento del rechazo de órganos sólidos trasplantados. El OKT3 produce menos reacciones alérgicas que ATG, pero induce la formación de anticuerpos contra la Ig de ratón humanizada, lo que limita su uso. El tratamiento con MAb contra CD4 ha resultado ser un tratamiento útil en los estudios clínicos realizados en pacientes con artritis reumatoide. Dado que induce una inmunodepresión notable, el tratamiento con MAb contra CD4 también produce una predisposición importante a padecer infecciones graves. Se está investigando el tratamiento de los pacientes con un MAb dirigido al ligando CD40 de los linfocitos T (CD154) para inducir tolerancia al trasplante de órganos y en estudios realizados con animales se han obtenido resultados promisorios. Los anticuerpos monoclonales contra el receptor para CD25 (IL-2α) (basiliximab) se usan en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedador en el trasplante de médula ósea y el MAb contra CD20 (rituximab) se usa en el tratamiento de neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunitarias y rechazo de trasplante renal, y artritis reumatoide. El anticuerpo monoclonal contra IgE (omalizumab) se usa para bloquear el IgR específico para un antígeno que causa la *fiebre del heno* y la *rinitis alérgica* **(cap. 345)**. Sin embargo, los efectos colaterales del MAb contra IgE incluyen mayor riesgo de anafilaxia. Los estudios muestran que los linfocitos T_H17, además de las T_H1, son mediadores de la inflamación en la enfermedad de Crohn y se ha valorado el uso de anticuerpo contra IL-12/IL-23p40 como tratamiento.

Es importante reconocer los riesgos potenciales de estos anticuerpos monoclonales inmunodepresores. Natalizumab es un anticuerpo humanizado IgG dirigido contra una integrina α4 que inhibe la migración de leucocitos a los tejidos y está aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple en Estados Unidos. Este anticuerpo y el dirigido contra CD20 (rituximab) se han vinculado con el inicio de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), una infección del SNC grave y casi siempre letal causada por el poliomavirus JC. Efalizumab, un anticuerpo monoclonal IgG humanizado aprobado antes para el tratamiento de la psoriasis en placa, ahora fuera del mercado por la reactivación del virus JC que causaba PML mortal. Por tanto, el uso de cualquier inmunoterapia inmunodepresora aprobada debe hacerse con cautela y bajo vigilancia cuidadosa de los pacientes según los lineamientos de la FDA.

Inmunoglobulina intravenosa (IVIg) La IVIg (*intravenous immunoglobulin*) se ha empleado con éxito en el bloqueo de la función de las células reticuloendoteliales y en la depuración de complejos inmunitarios en distintas citopenias inmunitarias, como la trombocitopenia inmunitaria **(cap. 111)**. Además, la IVIg es útil para evitar la lesión hística que se produce en ciertos síndromes inflamatorios como la enfermedad de Kawasaki **(cap. 356)** y en el tratamiento de sustitución de Ig en algunos tipos de déficit de inmunoglobulinas **(cap. 344)**. Asimismo, estudios clínicos con grupo testigo respaldan el uso de IVIg en los pacientes seleccionados con enfermedad de injerto contra huésped, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante crónica.

Trasplante de células madre El trasplante de células madre (SCT, *stem cell transplantation*) se está estudiando de manera exhaustiva como tratamiento en varias enfermedades autoinmunitarias como lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, así como esclerodermia. La finalidad de

la preparación inmunitaria en las enfermedades autoinmunitarias es restituir el sistema inmunitario disfuncional con un repertorio de células inmunitarias que reaccionen normalmente. Los resultados preliminares en los pacientes con esclerodermia y lupus son bastante alentadores. En Estados Unidos y Europa se están realizando estudios clínicos comparativos en estas tres enfermedades para cotejar la toxicidad y eficacia de la inmunodepresión convencional con la del trasplante autólogo mieloablativo de células madre. En fecha reciente se utilizó SCT en el marco de infección por VIH-1. La infección de linfocitos T CD4+ por dicha partícula obliga a contar con un receptor CD4 de superficie y como correceptor el receptor 5 de quimiocina (CCR5). Los estudios han demostrado que las personas homozigotas respecto a la deleción de 32-bp en el alelo CCR5 no expresan CCR5 en linfocitos T CD4+ y con ello son resistentes a la infección por VIH-1 con cepas de este último virus que usan el correceptor mencionado. Se hizo trasplante de blastos de un donante delta 32 CCR5 homozigoto a un sujeto infectado con VIH después del condicionamiento corriente para recibir los trasplantes de ese tipo y el paciente conservó el control a largo plazo de los virus, sin necesidad de antirretrovirales. Así, diversos puntos de vista de reciente aparición, en cuanto a la función del sistema inmunitario, han dado origen a un nuevo campo, la inmunoterapia intervencionista y han aumentado las perspectivas para el desarrollo de tratamientos específicos y no tóxicos de las enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

LECTURAS ADICIONALES

Crotty S: T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. Immunity 41:529, 2014.

Dupage M, Bluestone JA: Harnessing the plasticity of CD4+T cells to treat immune-mediated disease. Nat Rev Immunol 3:149, 2016.

Kim BS *et al*.: Targeting IL-17 in autoimmunity and inflammation. Arch Pharm Res 39:1537, 2016.

Levine B *et al*.: Autophagy in immunity and inflammation. Nature 469:323, 2011.

Mulay SR, Anders HJ: Crystallopathies. N Engl J Med 374:25, 2016.

Pedersen HK *et al*.: Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. Nature 535:376, 2016.

Pfeiffer JK, Virgin HW: Transkingdom control of viral infection and immunity in the mammalian intestine. Science 351:239, 2016.

Ratner D *et al*.: Bacterial secretion systems and regulation of inflammasome activation. J Leuk Bio 101(1):165, 2017.

Yang F *et al*.: The diverse biological functions of neutrophils, beyond the defense against infections. Inflammation 40:311, 2017.

343 El complejo mayor de histocompatibilidad

Gerald T. Nepom

EL COMPLEJO HLA Y SUS PRODUCTOS

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) del ser humano, que en general se denomina complejo de antígenos leucocíticos humanos (HLA, *human leukocyte antigen*), es una región de 4 megabases (Mb) situada en el cromosoma 6 (6p21.3) que contiene gran cantidad de genes expresados. De estos genes, los más conocidos son los del *HLA clases I* y *II*, cuyos productos resultan esenciales para la especificidad inmunitaria y la histocompatibilidad de los trasplantes; desempeñando una función importante en la predisposición a diversas enfermedades autoinmunitarias. Muchos otros genes de la región del HLA también son fundamentales para el funcionamiento del sistema inmunitario innato y específico de antígeno. La región del HLA se muestra muy conservada respecto al MHC de otros mamíferos en cuanto a la organización genómica, la secuencia de genes, y la estructura y función de las proteínas.

Los *genes del HLA clase I* se localizan en un segmento del DNA de 2 Mb en el telómero de la región del HLA **(fig. 343-1)**. Los *loci* clásicos (MHC clase Ia) del HLA-A, HLA-B y HLA-C, cuyos productos participan de forma integral en la respuesta inmunitaria frente a infecciones intracelulares, tumores y aloinjertos, se expresan en todas las células nucleadas y son muy polimorfos en la población. El *polimorfismo* se refiere a un grado alto de variación alélica en un *locus* genético, que da lugar a una gran variedad entre individuos distintos que expresan alelos diferentes. Se han identificado más de 3 400 alelos en el HLA-A, 4 300 alelos en el HLA-B y 3 100 en el HLA-C en distintas poblaciones humanas, lo que hace de éste el segmento más polimórfico conocido en el genoma humano. Cada alelo de estos *loci* codifica una *cadena pesada* (también denominada *cadena α*) que se asocia mediante un enlace no covalente a la cadena ligera no polimorfa *microglobulina* β2, codificada en el cromosoma 15.

La nomenclatura de los genes del HLA y sus productos se basa en la revisada y publicada por la Organización Mundial de la Salud, en donde se concede a los alelos una sola designación que indica *locus*, alotipo y subtipo basado en secuencias. Por ejemplo, *HLA-A*02:01* indica el subtipo 1 de un grupo de alelos que codifican las moléculas de HLA-A2. Los subtipos que difieren entre sí a nivel del nucleótido, pero no a nivel de la secuencia de aminoácidos, son calificados por un numeral adicional (p. ej., *HLA-B*07:02:01* y *HLA-B*07:02:02* son dos variantes de *HLA-B*07:02*, y ambas codifican la misma molécula de HLA-B7). La nomenclatura de los genes de la clase II, que se comentará más adelante, es más complicada, porque las dos cadenas de una molécula de clase II están codificadas por *loci* de HLA estrechamente ligados, cada uno de ellos puede ser polimorfos, y por la presencia de números diferentes de *loci* de DRB isotípico en individuos diferentes. Se ha hecho evidente que la genotipificación precisa del HLA requiere el análisis de la secuencia del DNA, y la identificación de los alelos en la secuencia del DNA ha contribuido en gran medida a comprender la participación de las moléculas del HLA como ligandos de unión a péptidos, al análisis de asociaciones de alelos del HLA con ciertas enfermedades, al estudio de la genética de poblaciones de HLA, y a entender mejor la contribución de las diferencias del HLA en el rechazo de aloinjertos y en la enfermedad de injerto contra hospedador. Las bases de datos actuales del HLA, clases I y II se pueden consultar a través de la red (p. ej., desde la base de datos IMGT/HLA, http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla) y en varias revistas se publican actualizaciones frecuentes de la memoria genética del HLA. Es posible predecir los genotipos del HLA, por su vinculación con polimorfismos de mononucleótidos que prevalecen en el genoma. La identificación de los alelos del HLA con dicha técnica no tiene la misma precisión que el establecimiento de secuencias "particularizadas"; aunque su tecnología es más sencilla y barata.

La importancia biológica de esta diversidad genética del MHC, que origina una variación extrema en la población humana, resulta evidente desde la perspectiva de la estructura de las moléculas del MHC. Según se muestra en la **figura 343-2**, los genes del MHC clases I y II codifican las moléculas del MHC que se unen a péptidos pequeños, y junto con este complejo (pMHC, péptido-MHC) forman el ligando para el reconocimiento por los linfocitos T, a través del receptor del linfocito T (TCR, *T cell receptor*) de antígeno específico. Hay una vinculación directa entre la variación genética y esta interacción estructural: los cambios alélicos en la secuencia genética producen diversificación de las capacidades de unión de péptido

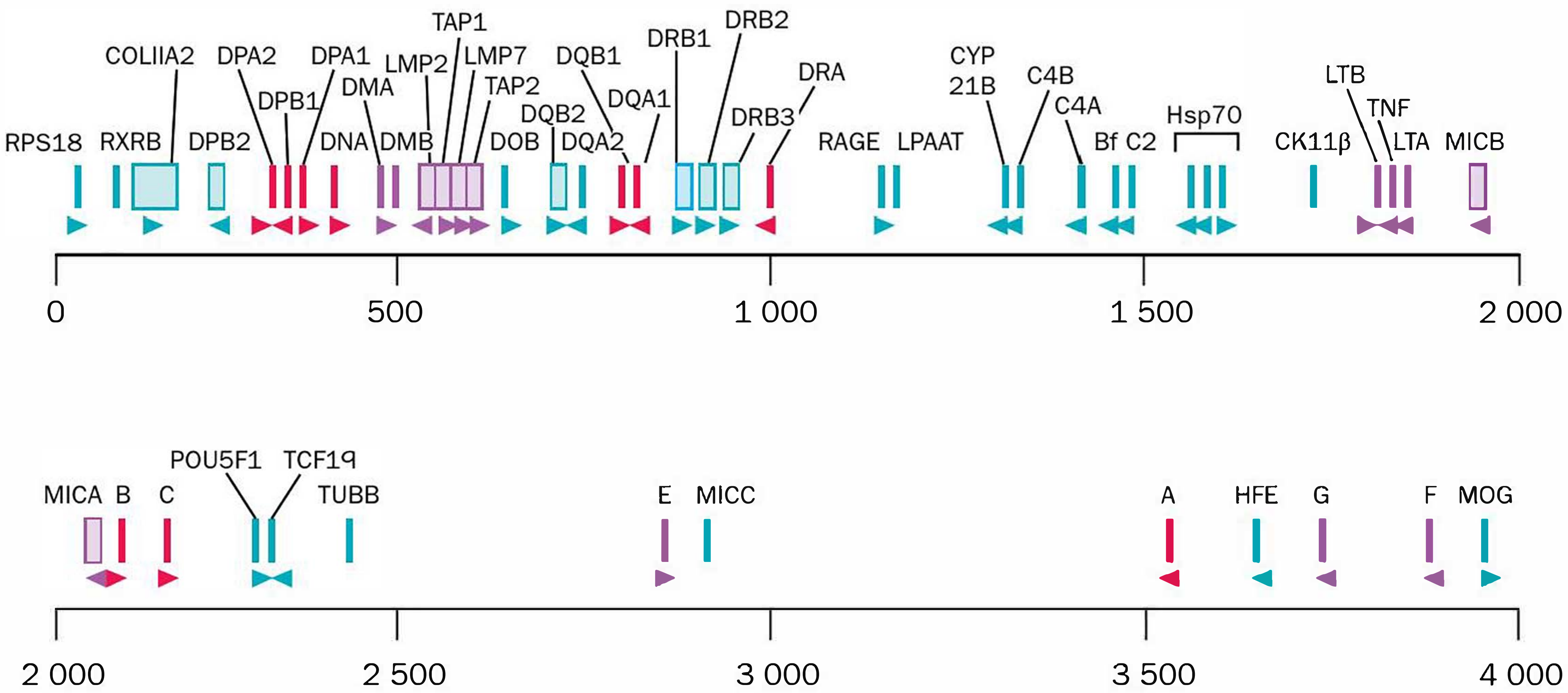


FIGURA 343-1 Mapa físico de la región HLA que muestra los *loci* de clases I y II, otros *loci* importantes desde el punto de vista inmunitario y una muestra de otros genes situados en esta región. La orientación de los genes se indica mediante *puntas de flechas*. La escala se muestra en kilobases (kb). La distancia genética aproximada desde DP a A es 3.2 cM. Esto incluye 0.8 cM entre A y B (incluidos 0.2 cM entre C y B), 0.4 a 0.8 cM entre B y DR-DQ, y 1.6 a 2.0 cM entre DR-DQ y DP.

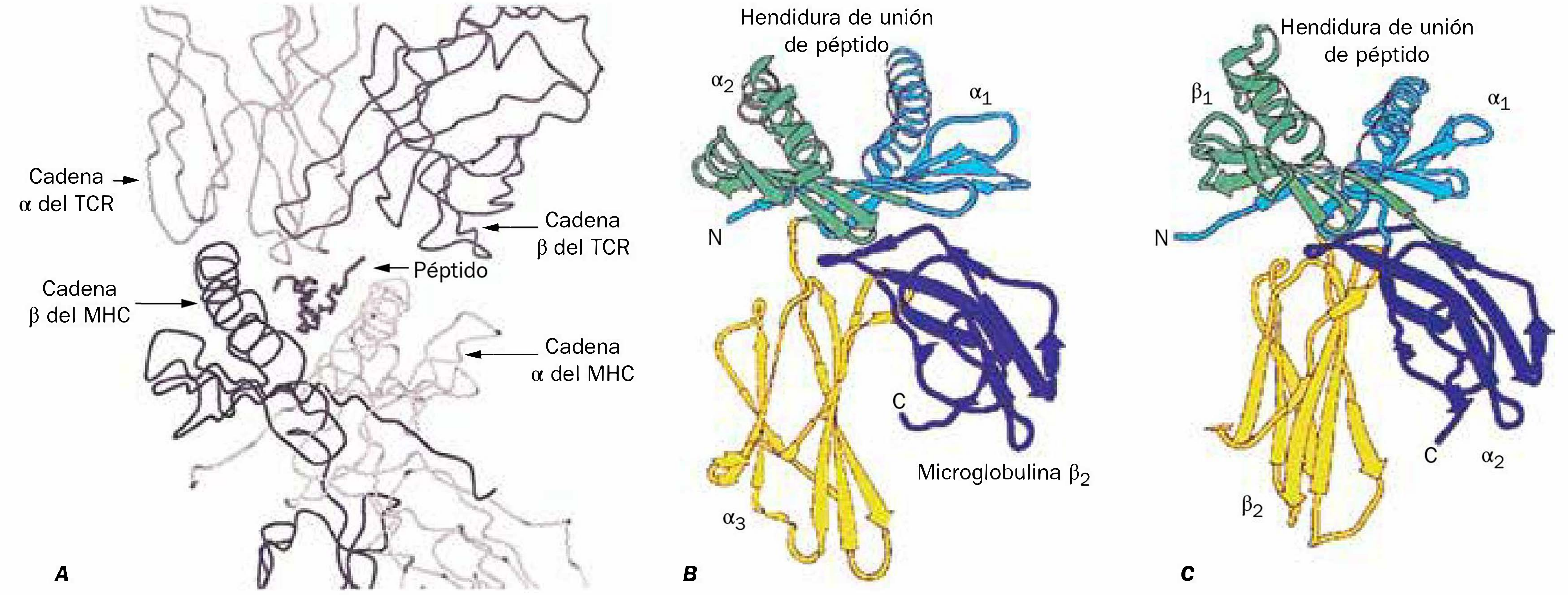


FIGURA 343-2 ***A.*** El complejo trimolecular del TCR (*arriba*), molécula del MHC (*abajo*) y péptido unido forman los determinantes estructurales del reconocimiento de antígeno específico. Otros grupos (***B*** y ***C***) demuestran la estructura de dominio de las moléculas del MHC clase I (***B***) y clase II (***C***). Los dominios α_1 y α_2 de clase I y los dominios α_1 y β_1 de clase II forman una plataforma de lámina β que constituye el piso del surco de unión al péptido, y las hélices α que forman las partes laterales del surco. Los dominios α_3 (***B***) y β_2 (***C***) se proyectan desde la superficie celular y forman los sitios de contacto para CD8 y CD4, respectivamente. *(Adaptada de EL Reinhertz et al.: Science 286:1913, 1999; y C Janeway et al.: Immunobiology Bookshelf, 2nd ed, Garland Publishing, New York, 1997; con autorización.)*

de cada molécula del MHC así como diferencias para la unión del TCR específicos. Por consiguiente, diferentes complejos del pMHC fijan diferentes antígenos y representan objetivos de reconocimiento por diferentes linfocitos T.

Las estructuras del MHC clase I y MHC clase II, que se muestran en las **figuras 343-2*B*, *C***, están muy relacionadas desde el punto de vista estructural, si bien existen algunas diferencias fundamentales. Aunque ambas fijan péptidos y los presentan a los linfocitos T, los sacos de unión tienen diferentes formas, lo cual influye en los tipos de respuestas inmunitarias que se presentan (se analizan más adelante en este capítulo). Además, hay sitios de contacto estructural para las moléculas de linfocito T que se conocen como CD8 y CD4, que se expresan en los dominios proximales de la membrana clase I o clase II, respectivamente. Esto garantiza que cuando los antígenos peptídicos son presentados por las moléculas clase I, los linfocitos T que responden son predominantemente de la clase CD8 y, asimismo, que los linfocitos T que responden a los complejos pMHC clase II son sobre todo CD4.

Las moléculas del MHC no clásicas, o clase Ib, denominadas HLA-E, -F y -G son mucho menos polimórficas que el MHC Ia y parecen tener funciones distintas. La molécula del HLA-E, que posee un repertorio de péptidos limitado a péptidos señal derivados de moléculas clásicas del tipo I del MHC, es el principal objetivo de autorreconocimiento para los receptores inhibidores de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) NKG2A o NKG2C emparejados con CD94 (véase más adelante en este capítulo y el **cap. 342**). Al parecer, ésta es una función de vigilancia inmunitaria, ya que la pérdida de los péptidos señalizadores del MHC clase I sirve como marcador sustituto de las células lesionadas o infectadas, lo que conduce a la liberación de la señal inhibidora y la activación subsiguiente de los linfocitos citolíticos naturales. El HLA-E también puede unirse y presentar péptidos a los linfocitos T CD8, aunque con un alcance limitado, ya que sólo se conocen ocho alelos HLA-E. El HLA-G se describió originalmente en células madre y en trofoblastos extravellosos, donde está implicado en la regulación de la tolerancia maternofetal. Ahora se reconoce como una molécula reguladora ampliamente expresada que se manifiesta en múltiples formas empalmadas alternativamente, y proporciona señales inhibidoras tanto en formas unidas a células como de formas solubles; la inducción de la expresión está asociada con la regulación descendente inmunomoduladora en sitios de inflamación o malignidad. Se han identificado 18 moléculas alélicas HLA-G, que interactúan con receptores en linfocitos T, NK, T y células dendríticas. El HLA-F tiene cuatro formas alélicas y se expresa en células linfoides y monocíticas en proliferación; se desconoce en gran medida su función, aunque se demostró que forma complejos que interactúan con receptores NK específicos, y a veces con otras moléculas de clase I en ausencia de péptidos de unión. En términos generales, el criterio reciente respecto a las moléculas de clase Ib no clásicas es que se trata de una red reguladora compleja que se ocupa de respuestas inmunomoduladoras en caso de no existir las formas tradicionales de reconocimiento antigénico atribuidas a las moléculas clásicas de clase Ia.

Se han identificado otros genes similares a los de la clase I, algunos ligados a HLA y otros codificados en otros cromosomas, que tienen una homología lejana con las moléculas clases Ia y Ib, pero que comparten la misma estructura tridimensional de la clase I. Los que se ubican en el cromosoma 6p21 son MIC-A y MIC-B, que se codifican en forma centromérica a HLA-B y HLA-HFE, ubicado entre 3 y 4 cM (centiMorgan) teloméricos de HLA-F. MIC-A y MIC-B no se unen a péptidos pero se expresan en el intestino y otros epitelios de manera inducible por el estrés y sirven como señales de activación para ciertos linfocitos T γδ, linfocitos citolíticos, linfocitos T CD8 y macrófagos activados, actuando a través de los receptores activadores de NKG2D. Se conocen más de 100 alelos de MIC-A y 40 de MIC-B y además existe una mayor diversificación por las secuencias repetidas variables de alanina en el dominio transmembrana. Debido a esta diversidad estructural, MIC-A puede reconocerse como un blanco hístico ajeno durante el trasplante de órganos, lo que contribuye a la falla del injerto. El HLA-HFE codifica el gen defectuoso en la hemocromatosis hereditaria **(cap. 407)**. Entre los genes similares a la clase I que no son HLA, el término CD1 se refiere a una familia de moléculas que poseen glucolípidos u otros ligandos no peptídicos para determinados linfocitos T, incluidos los que tienen actividad citolítica; FcRn se une con la IgG dentro de los lisosomas y la protege del catabolismo **(cap. 342)**; la glucoproteína 1 Zn-α_2 se une con un ligando no peptídico y aumenta el catabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo. Al igual que las cadenas pesadas HLA-A, -B, -C, -E, -F y -G, cada una de las cuales forma un heterodímero con la microglobulina β2 (fig. 343-2), las moléculas similares a la clase I, HLA-HFE, FcRn y CD1 también se unen con la microglobulina β_2, pero MIC-A, MIC-B y la glucoproteína 1 Zn-α_2 no lo hacen.

En la figura 343-1 también se muestra la región HLA clase II. Múltiples genes de clase II se disponen en el interior del segmento de 1 Mb centromérico de la región del HLA, formando haplotipos distintos. Un *haplotipo* es un conjunto de alelos de *loci* polimorfos situados a lo largo de un segmento cromosómico. Múltiples genes de clase II se presentan en un único haplotipo, agrupados en tres subregiones principales: HLA-DR, -DQ y -DP. Cada una de estas subregiones contiene por lo menos un *locus* alfa (A) y un *locus* beta (B) funcionales. En conjunto, codifican proteínas que forman las cadenas polipeptídicas α y β de una molécula del HLA clase II madura. De este modo, los genes *DRA* y *DRB* codifican la molécula de HLA-DR; los genes *DQA* y *DQB* codifican moléculas de HLA-DQ y los genes *DPA* y *DPB* codifican las moléculas de HLA-DP. Existen varios genes *DRB* (*DRB1*, *DRB2*, *DRB3*, etc.), de modo que dos moléculas DR expresadas se codifican en la mayor parte de los haplotipos mediante la combinación del producto de cadena α del gen *DRA* con cadenas β separadas. Se han identificado más de 2 000 alelos en el *locus* HLA-DRB1 y la mayor parte de las variantes ocurre dentro de segmentos limitados que codifican residuos que interactúan con los antígenos. El análisis detallado de las secuencias y la distribución de la población de estos alelos sugiere que esta diversidad es seleccionada de manera activa por las presiones ambientales asociadas con la diversidad de microorganismos patógenos. En la región DQ, tanto DQA1 como

DQB1 son polimórficos, con 70 alelos DQA1 y más de 900 alelos DQB1. La nomenclatura actual es análoga a la que se describe antes para la clase I, utilizando el convencionalismo "*locus**alelo".

Además del polimorfismo alélico, productos de diferentes alelos de DQA con algunas limitaciones pueden "aparearse" con productos de alelos DQB diferentes por la formación de pares *cis* y *trans* para crear combinaciones complejas y ampliar el número de moléculas de clase II expresadas. Ante la enorme diversidad de alelos en la población general, casi todas las personas son heterocigotas en todos los *loci* de las clases I y II. De ese modo, casi todos los individuos expresan seis moléculas clásicas de clase I (dos de cada una HLA-A, -B y -C) y muchas moléculas de clase II (dos de DP, dos a cuatro de DR, y DQ múltiples) (dímeros *cis* y *trans*).

OTROS GENES DEL MHC

Además de los genes para las clases I y II en sí, hay múltiples genes interpuestos entre los *loci* del HLA que tienen funciones inmunitarias interesantes e importantes. Nuestro concepto actual de la función de los genes del MHC ahora comprende muchos de estos genes adicionales, algunos de los cuales también son muy polimórficos. En realidad, la comparación directa de las secuencias completas de DNA para ocho de las regiones del MHC completas de 4 Mb de distintos haplotipos tienen >44 000 variaciones de nucleótidos, lo que codifica un potencial enorme de diversidad biológica; se sabe que al menos 97 genes situados en esta región tienen variación en la secuencia de la región codificadora. Ejemplos específicos incluyen los genes *TAP* y *LMP*, que se describen con detalle más adelante en este capítulo, los cuales codifican moléculas que participan en pasos intermedios en la vía biosintética del HLA clase I. Otro grupo de genes del HLA, DMA y DMB, realiza una función similar en la vía de la clase II. Estos genes codifican una molécula intracelular que facilita la formación adecuada de complejos entre moléculas del HLA clase II con antígenos (véase más adelante). Recibe el nombre de *región HLA clase III* un conjunto de genes situados entre los complejos de clase I y de clase II, entre los que se encuentran genes que codifican dos citocinas estrechamente relacionadas, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) α y la linfotoxina (TNF-β); los componentes del complemento C2, C4 y Bf; la proteína del choque térmico (HSP, *heat shock protein*) 70, y la enzima 21-hidroxilasa.

Los genes del HLA-A, -B y -C clase I se expresan en todas las células nucleadas, aunque por lo general en mayor grado en los leucocitos que en los que no son leucocitos. Al contrario, los genes clase II tienen una distribución más limitada: los genes HLA-DR y HLA-DP se expresan en la mayor parte de las células de tipo mieloide, mientras que las tres familias de la clase II (HLA-DR, -DQ y -DP) son inducibles por medio de ciertos estímulos que ofrecen las citocinas inflamatorias como interferón γ. Dentro del linaje linfoide, la expresión de estos genes clase II es de tipo constitutivo en los linfocitos B e inducible en los linfocitos T del ser humano. Casi todas las células endoteliales y epiteliales del cuerpo, que incluyen el endotelio de vasos y el epitelio de intestinos, también son inducibles en lo que respecta a la expresión del gen de clase II, y algunas células presentan expresión especializada, como HLA-DQA2 y HLA-DQB2 en las células de Langerhans. Si bien estos tejidos somáticos por lo regular expresan sólo genes clase I y no clase II, durante los episodios de inflamación local los estímulos de las citocinas provocan la expresión de genes clase II, convirtiéndose en participantes activos de las respuestas inmunitarias. La expresión de los genes clase II es regulada en gran parte a nivel de la transcripción por un grupo de elementos promotores conservados que interactúan con una proteína denominada *CIITA*. El método principal por el que se regula la expresión específica de los genes del HLA es la inducción de CIITA dominada por las citocinas. Otros genes HLA que participan en la respuesta inmunitaria, como TAP y LMP, también son susceptibles a ciertas señales como el interferón γ.

DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO

Además del amplio polimorfismo de los *loci* de las clases I y II, otro rasgo característico del complejo HLA es el *desequilibrio de ligamiento*, el cual se describe formalmente como desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg para alelos de *loci* ligados. Esto se manifiesta por tasas de recombinación muy bajas entre ciertos *loci* dentro del complejo HLA. Por ejemplo, la recombinación entre los *loci* DR y DQ casi nunca se observa en estudios familiares, y en todas las poblaciones se encuentran haplotipos característicos con disposiciones concretas de alelos DR y DQ. De modo similar, los componentes del complemento C2, C4 y Bf se heredan juntos en forma casi invariable, y los alelos de estos *loci* se encuentran en haplotipos característicos. En cambio, hay puntos en los que es más frecuente la recombinación entre DQ y DP, que están separados por una distancia genética de 1 a 2 cM, a pesar de su gran proximidad física. Con frecuencia se observan algunos haplotipos extendidos que comprenden el intervalo desde DQ a la región de clase I, siendo el más notable el haplotipo DR3-B8-A1, que se encuentra, totalmente o en parte, en 10 a 30% de la población de raza blanca del norte de Europa. Tal y como se describe más adelante al tratar las enfermedades inmunitarias y el HLA, una consecuencia del fenómeno del desequilibrio de ligamiento ha sido la dificultad que genera para asignar asociaciones de enfermedad y HLA a un alelo único en un *locus* único.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL MHC

Las moléculas clases I y II presentan una estructura característica que contiene dominios funcionales especializados y es causa de las peculiares propiedades genéticas e inmunitarias del complejo HLA. La principal función conocida de las moléculas del HLA clases I y II consiste en unirse a péptidos antigénicos con el fin de presentar el antígeno a un linfocito T apropiado. La capacidad que tiene un péptido concreto para unirse a una molécula del HLA particular de manera satisfactoria es una función directa del ajuste entre los residuos de aminoácidos del péptido y los residuos de aminoácidos de la molécula del HLA. El péptido unido forma una estructura terciaria denominada *complejo MHC-péptido*, que se comunica con los linfocitos T mediante la unión a la molécula del TCR. El primer lugar en donde se produce la interacción TCR-MHC-péptido en la vida de un linfocito T es el timo, en el cual se presentan los péptidos propios a timocitos en desarrollo mediante moléculas del MHC expresadas en el epitelio tímico y en las células presentadoras de antígenos de origen hematopoyético, que ante todo son las que determinan la selección positiva y negativa, respectivamente **(cap. 342)**. Por consiguiente, la población de MHC del linfocito T que se expresan en el timo constituye el repertorio de TCR. Los linfocitos T maduros encuentran moléculas del MHC en la periferia tanto en el mantenimiento de la tolerancia **(cap. 348)** como en el inicio de las respuestas inmunitarias. La interacción MHC-péptido-TCR es el fenómeno central en el inicio de la mayor parte de las respuestas inmunitarias de antígeno específico, ya que es el determinante estructural de la especificidad. En el caso de los péptidos con potencial inmunógeno, la capacidad de un péptido dado para ser generado y unido por una molécula del HLA es un determinante primario para que se origine o no una respuesta inmunitaria frente a tal péptido; el repertorio de péptidos que las moléculas del HLA de un individuo concreto pueden unir ejerce una influencia fundamental sobre la especificidad de la respuesta inmunitaria de ese individuo.

Cuando una molécula del TCR se une a un complejo HLA-péptido crea contactos intermoleculares con el péptido antigénico y con la propia molécula del HLA. El resultado final de este proceso de reconocimiento depende de la densidad y duración de la interacción, lo que representa la necesidad de especificidad doble para la activación del linfocito T. Así, el TCR debe ser específico para el péptido antigénico y para la molécula del HLA. La naturaleza polimorfa de las moléculas que se presentan y la influencia que ésta ejerce en el repertorio peptídico de cada molécula, da lugar al fenómeno de *restricción por el MHC* de la especificidad del linfocito T para un péptido dado. La unión de las moléculas CD8 y CD4 a la molécula de clase I o de clase II, respectivamente, también contribuye a la interacción entre el linfocito T y el complejo HLA-péptido, facilitando la activación selectiva del linfocito T apropiado.

ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE I

(Fig. 343-2B) Como ya se mencionó antes, las moléculas del MHC clase I deparan la exposición en la superficie celular de péptidos derivados de proteínas intracelulares; también aportan la señal para el autorreconocimiento por los linfocitos NK. Las moléculas de clase I expresadas en la superficie se componen de una cadena pesada glucoproteínica de 44 kDa codificada por MHC, una cadena ligera de 12 kDa, la microglobulina β_2, no codificada por MHC, y un péptido antigénico, que de modo característico tiene de ocho a 11 aminoácidos de longitud y deriva de proteínas producidas intracelularmente. La cadena pesada presenta una hendidura de unión de péptidos. En las moléculas HLA-A y -B, esta hendidura mide ~3 nm de largo por 1.2 nm de amplitud máxima (30 × 12 Å), mientras que en las moléculas HLA-C aparentemente es más ancha. Los péptidos antigénicos se enlazan en forma no covalente y en conformación extendida dentro de esta hendidura y sus extremos terminales tanto N como C anclados en un bolsillo dentro de la hendidura (bolsillos A y F), respectivamente y, en muchos casos, con un rizo o curvatura más o menos a un tercio del camino desde la terminal N que eleva a la cadena peptídica principal del piso de la hendidura.

Una propiedad destacable de la unión del péptido por moléculas del MHC es la capacidad para formar complejos estables con una amplia serie de secuencias peptídicas. Esto se lleva a cabo mediante una combinación de uniones independientes y dependientes de la secuencia peptídica. Las uniones independientes constan de puentes de hidrógeno e interac-

ciones de Van der Waals entre residuos conservados en la hendidura de unión al péptido y átomos con carga o polares a lo largo del esqueleto del péptido. Las uniones dependientes de la secuencia peptídica son dependientes en los seis bolsillos laterales, que están formados por la superficie irregular producida por prominencias de cadenas laterales de aminoácidos que parten del interior de la hendidura de unión. Las cadenas laterales que recubren los bolsillos interaccionan con algunas de las cadenas laterales del péptido. El polimorfismo de la secuencia entre diferentes alelos e isotipos de clase I afecta de manera predominante a los residuos que recubren estos bolsillos, y las interacciones de estos residuos con los residuos peptídicos constituyen la unión dependiente de la secuencia, que confiere una secuencia concreta ("motivo") en la gama de péptidos que pueden unirse a cualquier molécula del MHC.

BIOSÍNTESIS DE LAS MOLÉCULAS CLASE I

(Fig. 343-3*A*) La biosíntesis de las moléculas del MHC clase I clásicas pone de manifiesto su participación en la presentación de péptidos endógenos. La cadena pesada se inserta cotranslacionalmente en la membrana del retículo endoplásmico (ER, *endoplasmic reticulum*), donde se glucosila y se asocia de manera secuencial a las proteínas chaperonas calnexina y ERp57. Luego forma un complejo con la microglobulina β_2 y este complejo se asocia con la chaperona calreticulina y la molécula tapasina codificada por el MHC, que enlaza físicamente al complejo clase I con TAP, el transportador codificado por el MHC asociado con el procesamiento del antígeno. Mientras tanto, los péptidos que han sido generados dentro del citosol a partir de las proteínas intracelulares por el complejo multicatalítico de proteasoma y formado por subunidades múltiples, son transportados de manera activa hacia el ER por medio de TAP, donde son recortados por enzimas denominadas ER aminopeptidasas. En este punto, los péptidos que poseen una secuencia complementaria se enlazan a moléculas específicas clase I para formar complejos completos y plegados de microglobulina β_2 de cadena pesada-trímero peptídico. Éstos son transportados rápidamente desde el ER, a través del aparato de Golgi *cis* y *trans*, donde el oligosacárido ligado a N es procesado aún más y de ahí se desplaza hasta la superficie celular.

La mayor parte de los péptidos que transportan TAP son producidos por el citosol mediante el ajuste proteolítico de las proteínas intracelulares por el complejo de subunidades múltiples y multicatalítico (proteasoma) e inhibidores de éste que reducen de una manera espectacular la expresión de los péptidos antigénicos presentados por la clase I. Al parecer, la oxidorreductasa dependiente de tiol ERp57, que media la redisposición de los puentes disulfuro, también contribuye en grado importante a plegar el complejo clase I-péptido para formar una molécula estable de componentes múltiples. Las subunidades LMP2 y LMP7 del proteasoma codificadas por el MHC quizá modifican el espectro de péptidos producidos, pero no son indispensables para la función del proteasoma.

FUNCIÓN DE LA CLASE I

Presentación del antígeno peptídico En ciertas células, las moléculas clase I ocurren en cada 100 000 a 200 000 copias, y unen desde varios cientos hasta varios millares de especies diferentes de péptidos. La generalidad de éstos son péptidos propios, para los que el sistema inmunitario del hospedador es tolerante gracias a uno o más de los mecanismos que mantienen la tolerancia, por ejemplo, deleción clonal en el timo, anergia clonal o rechazo clonal en la periferia **(caps. 342 y 348)**. Sin embargo, las moléculas clase I portan péptidos extraños expresados en un contexto inmunitario permisivo que activan linfocitos T CD8, que, si son vírgenes, se diferenciarán después en linfocitos T citolíticos (CTL, *cytolytic T lymphocytes*). Estos últimos y su progenie, mediante los receptores de linfocitos T αβ, pueden tener capacidad citotóxica mediada por Fas/CD95 o perforina y capacidad secretora de citocinas **(cap. 342)** en un encuentro posterior con la combinación molecular de clase I-péptido que originalmente las activó, o con otros complejos estructuralmente relacionados. Como se señaló antes, este fenómeno mediante el cual los linfocitos T reconocen antígenos

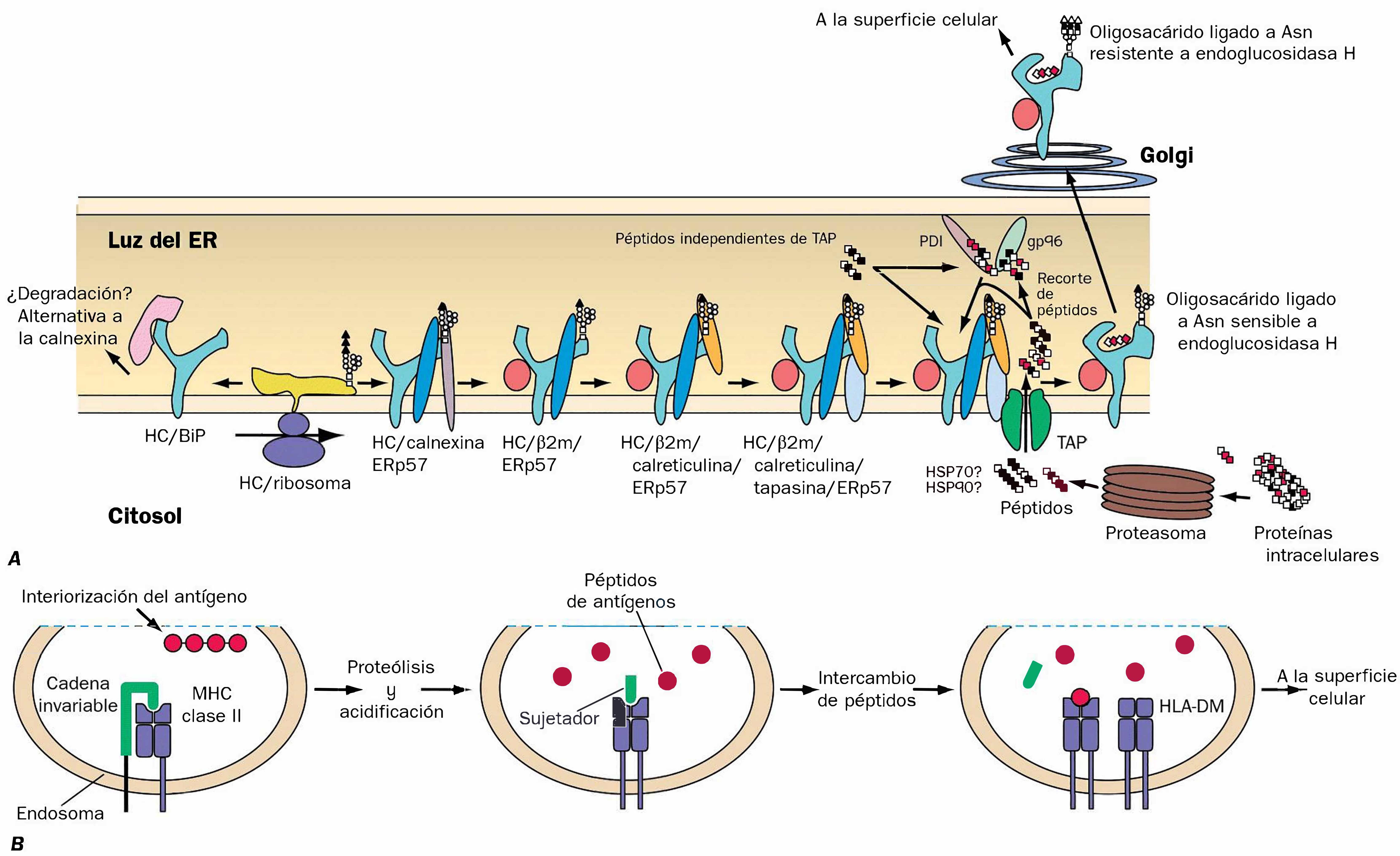


FIGURA 343-3 **Biosíntesis de moléculas clase I (*A*) y clase II (*B*).** ***A.*** La cadena pesada (HC) naciente se asocia con la microglobulina β_2 (β2m) y con el péptido mediante interacciones con un conjunto de chaperonas. Los TAP transportan los péptidos generados por el proteasoma al retículo endoplásmico (ER). Los péptidos sufren una escisión N-terminal en el ER y se asocian con chaperonas, como gp96 y PDI. Una vez que el péptido se une a HC-β2m, el complejo trimérico HC-β2m-péptido abandona el ER y es transportado por la vía secretora a la superficie celular. En el aparato de Golgi, el oligosacárido ligado a N madura, con adición de residuos de ácido siálico. En esta figura las moléculas no están representadas necesariamente a escala. ***B.*** Vía del ensamblaje de la molécula del HLA clase II y procesamiento antigénico. Tras el transporte por el aparato de Golgi y el compartimiento pos-Golgi, el complejo clase II-cadena invariable se dirige a un endosoma acídico, donde la cadena invariable se escinde mediante proteólisis en fragmentos y es desplazada por péptidos antigénicos, proceso facilitado por interacciones con la proteína chaperona DMA-DMB. Este complejo molecular de clase II-péptido se transporta a continuación a la superficie celular.

extraños en el contexto de alelos del MHC específicos se denomina *restricción por el MHC* y la molécula del MHC específica recibe el nombre de *elemento de restricción*. La fuente más habitual de péptidos extraños presentados por moléculas de clase I la constituyen las infecciones virales, en las que los péptidos procedentes de las proteínas del virus entran en la vía de clase I. La generación de una respuesta de CTL poderosa que destruya las células infectadas por el virus representa una defensa específica del antígeno importante frente a muchas infecciones virales **(cap. 342)**. En ciertas infecciones producidas por virus, por ejemplo hepatitis B, se piensa que la apoptosis de la célula blanco inducida por CTL es un mecanismo de lesión hística más importante que cualquier efecto citopático directo del propio virus. La importancia de la vía de clase I en la defensa frente a las infecciones por virus se ve acentuada por la identificación de diversos productos virales que interfieren en la vía biosintética normal de clase I y de ese modo, bloquean la expresión inmunogenética de los antígenos del virus.

Otros ejemplos de péptidos generados intracelularmente que pueden ser presentados por las moléculas de clase I de una manera inmunógena son los péptidos derivados de agentes infecciosos intracelulares no virales (p. ej., *Listeria, Plasmodium*), antígenos tumorales, antígenos secundarios de histocompatibilidad y ciertos autoantígenos. También existen situaciones en las que se piensa que las moléculas de clase I expresadas en la superficie celular adquieren y presentan péptidos exógenos.

Receptores de HLA clase I y reconocimiento de linfocitos NK **(Cap. 342)** Los linfocitos NK, que desempeñan una función importante en las respuestas inmunitarias innatas, se activan en cuanto a su citotoxicidad y secreción de citocinas mediante el contacto con células que no expresan el MHC clase I, y esta activación resulta inhibida por las células que expresan el MHC clase I. En los seres humanos, el reconocimiento de las moléculas de clase I por los linfocitos NK lo llevan a cabo tres clases de familias de receptores, la familia del receptor inhibidor de linfocitos citolíticos (KIR, *killer cell-inhibitory cell receptor*), la familia del receptor similar a Ig leucocítico (LIR, *leukocyte Ig-like receptor*) y la familia CD94/NKG2. La familia KIR, llamada también CD158, se codifica en el cromosoma 19q13.4. La nomenclatura del gen de KIR se basa en el número de dominio (2D o 3D) y la presencia de dominios citoplásmicos largos (L) o cortos (S, *short*). Las moléculas KIR2DL y S1 reconocen principalmente alelos de HLA-C, que poseen una lisina en la posición 80 (HLA-Cw2, -4, -5 y -6), en tanto que en las familias KIR2DL2/S2 y KIR2DL3/S3 reconocen principalmente alelos de HLA-C con asparagina en esta posición (HLA-Cw1, -3, -7 y -8). Las moléculas KIR3DL1 y S1 reconocen de manera predominante alelos HLA-B que corresponden a la clase HLA-Bw4 determinada por los residuos 77 a 83 en el dominio α_1 de la cadena pesada, en tanto que la molécula KIR3DL2 es un receptor inhibidor para HLA-A*03. Se sabe que uno de los productos de KIR, KIR2DL4, es un receptor activador para HLA-G y, KIR3DL2 y KIR2DS4,y han sido descritos como ligandos inmunorreguladores que interactúan con HLA-F. El haplotipo KIR más frecuente en caucásicos contiene un gen activador para KIR y seis genes KIR inhibidores, aunque hay una gran diversidad en la población y se han identificado más de 100 combinaciones diferentes. Al parecer, la mayoría de los individuos tiene un KIR inhibidor para una molécula de HLA propia de la clase I, lo cual proporciona una base estructural para la especificidad del objetivo del linfocito NK, que ayuda a evitar que los linfocitos NK ataquen a las células normales. La importancia de las interacciones KIR-HLA para muchas respuestas inmunitarias se ilustra por los estudios que asocian a KIR3DL1 o S1 con la esclerosis múltiple **(cap. 436)**, una enfermedad autoinmunitaria, pero también con la protección parcial contra VIH **(cap. 197)**; en ambos casos consistente con una participación en la activación de NK mediada por HLA-KIR. Los estudios también indican una asociación de KIR2DS1 con la protección para evitar recidivas después de trasplante alogénico de médula ósea en la leucemia mieloide aguda cuando los receptores inhibidores mencionados, en los donantes, no reconocen el HLA-C del receptor.

La familia de genes LIR (CD85, llamada también ILT) es codificada centromérica al *locus* KIR en 19q13.4 y codifica una gran variedad de receptores inhibidores semejantes a la inmunoglobulina que se expresan en muchos linfocitos y otros linajes hematopoyéticos. La interacción de LIR-1 (ILT2) con los linfocitos citolíticos o linfocitos T inhibe la activación y la citotoxicidad, mediada por varias moléculas distintas de HLA clase I, incluido HLA-G. Al parecer, HLA-F también interactúa con las moléculas LIR, aunque aún se desconoce el contexto funcional de este fenómeno.

La tercera familia de receptores citolíticos para HLA es codificada en el complejo citolítico del cromosoma 12p12.3-13.1 y consta de CD94 y cinco genes NKG2, A/B, C, E/H, D y F. Estas moléculas son lectinas de tipo C (de unión a calcio) y la mayor parte funciona como heterodímeros con puentes disulfuro entre CD94 y una de las glucoproteínas NKG2. El ligando principal de los receptores CD94/NKG2A es la molécula HLA-E, que forma un complejo con un péptido derivado de la secuencia señal de las moléculas clásicas del HLA clase I y HLA-G. Por tanto, de manera análoga a como los receptores KIR reconocen al HLA-C, el receptor NKG2 vigila la autoexpresión de la clase I, si bien indirectamente a través del reconocimiento de los péptidos en el contexto de HLA-E. Al parecer, NKG2C, -E y -H poseen una especificidad similar, pero actúan como receptores activadores. El NKG2D se expresa como homodímero y funciona como receptor activador expresado en los linfocitos NK, linfocitos T $\gamma\delta$ TCR y linfocitos T CD8 activados. Al formar un complejo con un adaptador llamado DAP10, NKG2D reconoce a las moléculas MIC-A y MIC-B y activa su respuesta citolítica. El NKG2D también se enlaza con una clase de moléculas denominada *ULBP*, similar desde el punto de vista estructural a las moléculas de la clase I, pero no codificada en el MHC. **La función de los linfocitos NK en las respuestas inmunitarias se describe en el capítulo 342.**

■ ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE II

(Fig. 343-2C) En esta figura puede observarse un ejemplo de molécula de clase II con una estructura funcional especializada similar a la de las moléculas de clase I; la hendidura de unión al antígeno presenta por arriba un andamio de apoyo que extiende la hendidura hacia el ambiente celular externo. Sin embargo, a diferencia de la estructura molecular del HLA clase I, la microglobulina β_2 no se asocia con las moléculas de clase II. En su lugar, la molécula de clase II es un heterodímero compuesto de una cadena α de 29 kDa y una cadena β de 34 kDa. Los dominios amino terminal de cada cadena forman los elementos de unión al antígeno, que al igual que en la molécula de clase I "acunan" al péptido unido en una hendidura unida mediante asas de hélice α extendidas, una codificada por el gen A (cadena α) y otro por el gen B (cadena β). Al igual que la hendidura de clase I, la hendidura de clase II de unión al antígeno está interrumpida por bolsillos que contactan con las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos del péptido unido; a diferencia de la de clase I, esta hendidura se encuentra abierta por los dos extremos. Por consiguiente, la longitud de los péptidos unidos por moléculas de clase II varía mucho, ya que las dos extremos N y C de los péptidos pueden extenderse a través de los extremos de sus hendiduras. Alrededor de 11 aminoácidos del interior del péptido unido forman contactos íntimos con la propia molécula de clase II, con un esqueleto de enlaces de hidrógeno e interacciones de cadenas laterales específicas que, de manera respectiva, se combinan para aportar estabilidad y especificidad a la unión **(fig. 343-4)**.

Los polimorfismos genéticos que distinguen los diferentes genes de clase II se corresponden con cambios en la composición de aminoácidos de la molécula de clase II, y estos sitios variables se agrupan de manera predominante alrededor de las estructuras de bolsillo situadas en la hendidura de unión al antígeno. Al igual que en la clase I, se trata de una característica de importancia crucial de la molécula de clase II, que explica cómo individuos genéticamente diferentes tienen moléculas del HLA con funcionamiento distinto.

■ BIOSÍNTESIS Y FUNCIÓN DE LAS MOLÉCULAS CLASE II

(Fig. 343-3*B*) El ensamblaje intracelular de las moléculas de clase II se produce dentro de una vía con compartimientos y especializada, que es muy distinta de la vía de clase I antes descrita. Como se representa en la figura 343-3*B*, la molécula de clase II se ensambla en el ER en asociación con una molécula chaperona, denominada *cadena invariable*. Esta cadena desempeña por lo menos dos funciones. En primer lugar, se une a la molécula de clase II y bloquea la hendidura de unión al péptido, evitando así que se unan péptidos antigénicos. Esta participación de la cadena invariable parece ser la causa de una de las diferencias más importantes entre la vía del MHC de las clases I y II, ya que puede explicar la razón de que las moléculas de clase I presenten péptidos endógenos de proteínas recién sintetizadas en el ER, pero las moléculas de clase II no suelen hacerlo. En segundo lugar, la cadena invariable contiene señales de localización molecular que dirigen el tráfico de la molécula de clase II a los compartimientos pos-Golgi, llamados *endosomas*, que evolucionan a compartimientos ácidos especializados donde las proteasas escinden la cadena invariable y los péptidos antigénicos pueden ahora ocupar la hendidura de clase II. Al parecer, la especificidad y la distribución de estas proteasas en los tejidos es un método importante por medio del cual el sistema inmunitario regula el acceso a la hendidura de unión de péptidos y los linfocitos T se exponen a los diversos autoantígenos específicos. Quizá las diferencias de la expresión de proteasa en el timo y la periferia determinan, por lo menos en parte, la razón por la que la secuencia específica de péptidos abarca el repertorio periférico para el reconocimiento de los linfocitos T. Es en esta fase de la vía

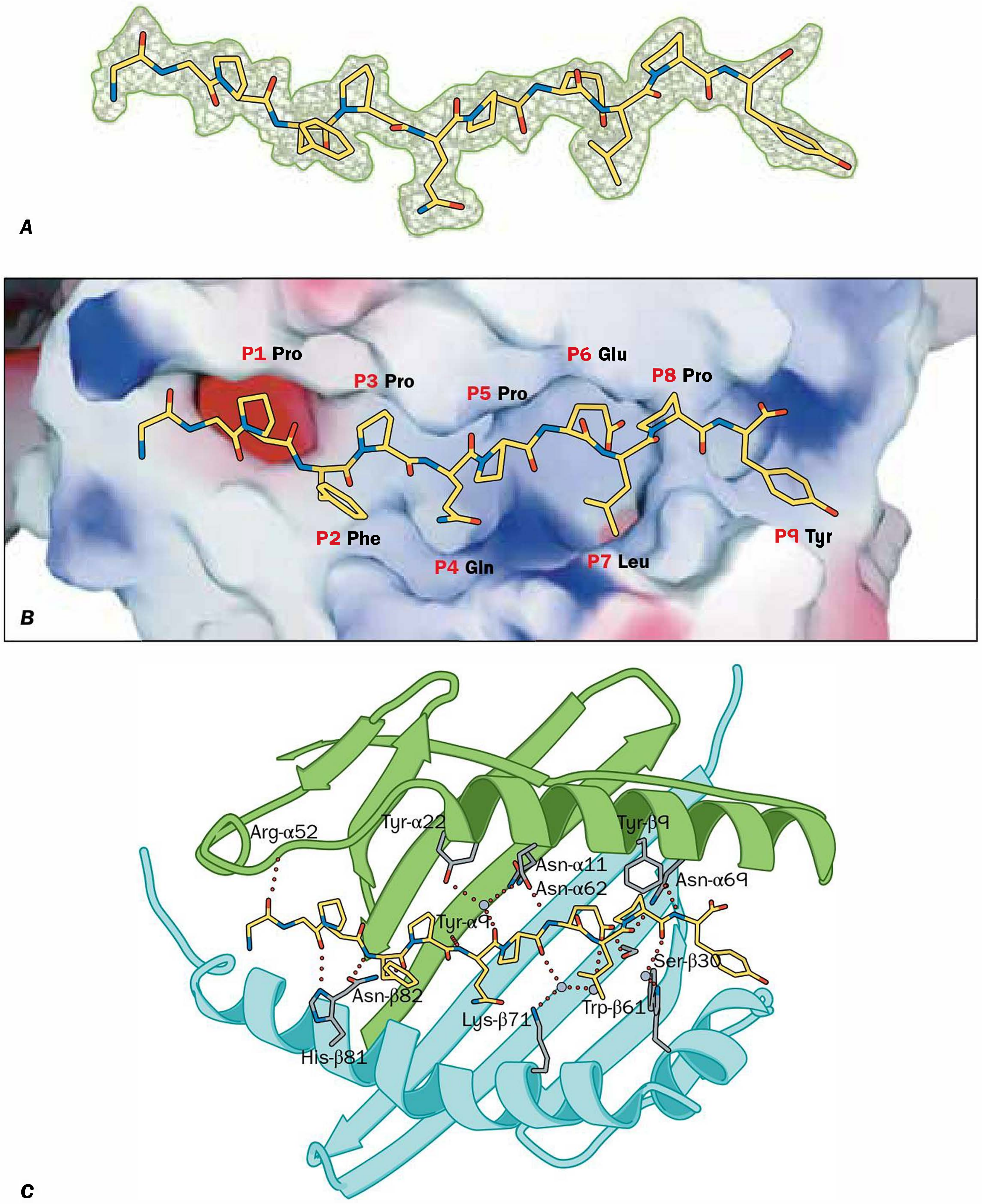


FIGURA 343-4 Interacciones intermoleculares específicas determinan la unión a péptido para las moléculas del MHC clase II. Una secuencia corta de péptidos derivada de la alfa-gliadina (***A***) es acomodada dentro del surco de unión del MHC clase II por interacciones específicas entre las cadenas laterales del péptido (los residuos P1-P9 ilustrados en (***B***) y bolsillos correspondientes en la estructura del MHC clase II. Los últimos están determinados por los polimorfismos genéticos del gen del MHC, en este caso codificando la síntesis de una molécula de HLA-DQ2 (***C***). Esta ilustración muestra el enlace de hidrógeno extenso y la red de puentes de sal que constriñen de manera tensa el complejo pMHC y presenta el complejo de antígeno y el elemento de restricción para el reconocimiento por el linfocito T CD4. *(De C Kim et al.: Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. Proc Natl Acad Sci USA 101;4175, 2004.)*

intracelular, después de separar la cadena invariable, donde la molécula DM codificada por el MHC facilita en forma catalítica el intercambio de péptidos dentro de la hendidura de la clase II y ayuda a mejorar la especificidad y estabilidad del complejo formado por MHC-péptido.

Una vez que el complejo MHC-péptido se deposita en el exterior de la membrana celular, se convierte en el blanco para el reconocimiento de los linfocitos T mediante un TCR específico expresado en los linfocitos. Dado que el ambiente del endosoma contiene proteínas en su interior recuperadas del ambiente extracelular, el complejo clase II-péptido a menudo contiene antígenos de unión que originariamente derivaron de proteínas extracelulares. De esta forma, la vía que transporta péptidos de clase II proporciona un mecanismo para la vigilancia inmunitaria del espacio extracelular. Parece ser que esto constituye una característica importante que permite a la molécula de clase II unirse a péptidos extraños de una forma distinta de la vía endógena de presentación mediada por clase I.

IMPORTANCIA DEL HLA EN LOS TRASPLANTES

El desarrollo de los modernos trasplantes clínicos a partir del decenio de 1950 supuso un impulso importante para dilucidar el sistema del HLA, en el sentido de que la supervivencia de los aloinjertos es mayor cuando el donante y el receptor tienen HLA idénticos. Si bien muchos acontecimientos moleculares participan en el rechazo del trasplante, las diferencias alogénicas en los *loci* de clases I y II tienen una participación destacada. Las moléculas de clase I pueden promover las respuestas de linfocitos T por mecanismos diferentes. En los casos de aloinjertos en los que existe discordancia entre uno o más *loci* de clase I del hospedador y del donante, los linfocitos T del hospedador pueden activarse mediante la *alorreactividad directa* clásica, a través de la cual los receptores de antígenos de los linfocitos T del hospedador reaccionan con la molécula de clase I extraña expresada en el aloinjerto. En esta situación, la respuesta de cualquier TCR dado puede estar dominada por la molécula del MHC alogénica, el péptido unido a ella, o una combinación de ambos. Otro tipo de respuesta de linfocitos T del hospedador dirigida contra el injerto supone la captación y el procesamiento de antígenos del MHC del donante por células presentadoras de antígenos del hospedador y la subsiguiente presentación de los péptidos resultantes por las moléculas del MHC del hospedador. Este mecanismo recibe el nombre de *alorreactividad indirecta*.

En el caso de las moléculas de clase I de los aloinjertos que son compartidas por el hospedador y el donante, aún puede desencadenarse una respuesta de linfocitos T, debido a péptidos que son presentados por las moléculas de clase I del injerto pero no del hospedador. La base más común para la existencia de estos péptidos antigénicos endógenos, denominados *antígenos menores de histocompatibilidad,* es una diferencia genética entre el donante y el hospedador en un *locus* no perteneciente al MHC que codifica el gen estructural para la proteína de la cual deriva el péptido. Estos *loci* se denominan *loci menores de histocompatibilidad* y los individuos no idénticos se diferencian, normalmente, en muchos de tales *loci*. Los linfocitos T CD4 reaccionan a las variantes análogas de la clase II, de maneras tanto directa como indirecta, y las diferencias aisladas de la clase II bastan para originar el rechazo a los aloinjertos.

RELACIÓN ENTRE LOS ALELOS DE HLA Y LA PREDISPOSICIÓN A LAS ENFERMEDADES

Desde hace tiempo se ha postulado que los microorganismos infecciosos constituyen la fuerza desencadenante de la diversificación alélica que se observa en el sistema HLA. Un corolario importante de esta hipótesis es que la resistencia a determinados microorganismos patógenos difiere en los individuos con el genotipo HLA. Las observaciones de genes específicos de HLA asociados con la resistencia al paludismo o al dengue, la persistencia de la hepatitis B y el avance del sida en la infección por VIH concuerdan con este modelo. Por ejemplo, la imposibilidad para eliminar una infección viral persistente por los virus de la hepatitis B o C refleja la incapacidad de moléculas del HLA específicas para presentar con eficacia antígenos virales a los linfocitos T. Asimismo, se han descrito asociaciones alélicas de HLA tanto protectoras como susceptibles para la neoplasia cervicouterina asociada con el virus del papiloma humano, lo que implica que el MHC influye mediando la depuración viral en este tipo de cáncer.

Es probable que la diversidad de los microorganismos patógenos constituya también un factor selectivo importante que apoya la heterocigosidad del HLA. La extraordinaria diversidad alélica del HLA aumenta la probabilidad de que algunas moléculas de HLA reconozcan a los microorganismos patógenos nuevos, ayudando a la inmunidad del hospedador. Sin embargo, otra consecuencia de la diversificación es que algunos alelos se vuelven capaces de reconocer moléculas que son "espectadores inocentes", incluidos fármacos, moléculas ambientales y autoantígenos derivados de los tejidos. En unos cuantos casos, alelos de HLA aislados muestran una gran selectividad de unión con un agente particular, que explica la respuesta genéticamente determinada: la hipersensibilidad al abacavir,

un antirretroviral, guarda relación directa con la unión de dicho producto farmacéutico en bolsillos de unión con antígeno, de *HLA-B*57:01*, sitio en el cual queda "enterrado" detrás de péptidos antigénicos y deforma el "entorno" y cambia la especificidad de reconocimiento del linfocito T; existe una posibilidad 500 veces mayor o más, de que aparezca una reacción medicamentosa adversa al abacavir en personas con *HLA-B*57:01*, que en individuos sin dicho alelo. Otro ejemplo es la toxicidad crónica del berilio, vinculada con la unión de dicho mineral por parte de moléculas de HLA-DP con un residuo polimórfico de ácido glutámico específico en la cadena beta de clase II, reacciones medicamentosas cutáneas por clindamicina que son más frecuentes en personas con *HLA-B*51:01* e hipersensibilidad a la dapsona en leprosos, que expresan *HLA-B*13:01*. Incluso en caso de enfermedades más complejas, existen alelos HLA particulares relacionados con ciertos trastornos mediados con mecanismos inmunitarios inapropiados, sobre todo algunas enfermedades autoinmunitarias frecuentes **(cap. 348)**. Se han identificado >100 de estas relaciones comparando las frecuencias de los alelos en los pacientes con determinada enfermedad y en poblaciones testigo; algunas de éstas se enumeran en el **cuadro 343-1**. La fuerza de esta relación genética se refleja en el término *riesgo relativo*, que constituye un cociente de probabilidad estadística que representa el riesgo de que una persona con un marcador genético específico padezca una enfermedad, en comparación con el riesgo correspondiente en los individuos que carecen de este marcador. La nomenclatura que se muestra en el cuadro 343-1 refleja tanto el serotipo (p. ej., DR3, DR4) como el genotipo del HLA (p. ej., *DRB1*03:01*, *DRB1*04:01*). Es probable que los alelos de las clases I y II constituyan los alelos verdaderos de predisposición para estas relaciones. Sin embargo, debido al gran desequilibrio de ligamiento entre los *loci* DR y DQ, en algunos casos ha sido difícil definir el *locus* específico o la combinación de *loci* de la clase II que participan. En algunos casos, el gen de predisposición es uno de los genes ligados al HLA ubicado cerca de la región de la clase I o II, pero no el gen HLA mismo y en otros casos el gen de predisposición es un gen no HLA, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que se encuentra cerca. De hecho, en vista de que el desequilibrio de ligamiento de algunos haplotipos se extiende a través de extensos segmentos de la región del MHC, es muy posible que combinaciones de genes contribuyan a las asociaciones específicas de haplotipos de HLA con enfermedades. Por ejemplo, en algunos haplotipos asociados con artritis reumatoide, ambos alelos del HLA-DRB1 y un polimorfismo particular asociado con el *locus* del TNF pueden contribuir al riesgo para la enfermedad. Otras moléculas putativas para los efectos epistáticos similares son el gen *IKBL* y el *locus* MICA, potencialmente en combinación con los alelos de riesgo clásico de HLA clase II.

CUADRO 343-1 Asociaciones significativas de los HLA clases I y II con ciertas enfermedades

	MARCADOR	GENES	FUERZA DE ASOCIACIÓN
Espondiloartropatías			
Espondilitis anquilosante	B27	*B*27:02, -04, -05*	++++
Artritis reactiva (Reiter)	B27		++++
Uveítis aguda anterior	B27		+++
Artritis reactiva (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Chlamydia*)	B27		+++
Espondilitis psoriásica	B27		+++
Colagenopatías vasculares			
Artritis juvenil, pauciarticular	DR8		++
	DR5		++
Artritis reumatoide	DR4	*DRB1*04:01, –04, –05*	+++
Síndrome de Sjögren	DR3		++
Lupus eritematoso generalizado			+
Caucásico	DR3		++
Japonés	DR2		
Enfermedades autoinmunitarias del intestino y la piel			
Enteropatía por gluten (enfermedad celiaca)	DQ2	*DQA1*05:01* *DQB1*02:01*	+++
Hepatitis activa crónica	DR3		++
Dermatitis herpetiforme	DR3		+++
Psoriasis vulgar	Cw6		++
Pénfigo vulgar	DR4	*DRB1*04:02*	+++
	DQ1	*DQB1*05:03*	+
Variante penfigoide vesiculosa	DQ7	*DQB1*03:01*	
Enfermedades endocrinas autoinmunitarias			
Diabetes mellitus tipo 1	DQ8	*DQB1*03:02*	+++
	DR4	*DRB1*04:01,–04*	++
	DR3		—
	DR2	*DQB1*06:02*	+a
Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)	B8		+
	DR3		+
Hipertiroidismo (japonés)	B35		++
Insuficiencia suprarrenal	DR3		
Enfermedades neurológicas autoinmunitarias			
Miastenia grave	B8		+
Esclerosis múltiple	DR2	*DRB1*15:01*	+
	DR2	*DRB5*01:01*	++
Otras			
Enfermedad de Behçet	B51		++
Hiperplasia suprarrenal congénita	B47	*21•OH (Cyp21B)*	+++
Narcolepsia	DR2	*DQB1*06:02*	++++
Síndrome de Goodpasture (anti-GBM)	DR2		++
Hipersensibilidad a abacavir	B57	*B*57:01*	++++

[a] Fuerte asociación negativa, es decir, asociación genética con protección contra la diabetes.
GBM, membrana basal glomerular.

Como cabe esperar por la función conocida de los productos génicos de las clases I y II, la mayoría de las enfermedades asociadas a alelos específicos de HLA posee algún componente inmunitario en su patogenia. El desarrollo reciente de moléculas recombinantes solubles de HLA-péptido como sondas biológicas para la función de linfocitos T, a menudo en complejos multivalentes referidos como "tetrámeros de MHC", representa una oportunidad para usar las asociaciones genéticas de HLA en el desarrollo de biomarcadores para la detección del avance temprano de la enfermedad. Sin embargo, se debe señalar que aun las asociaciones poderosas del HLA con ciertas enfermedades (aquellas asociaciones con un riesgo relativo ≥10) suponen alelos normales, en lugar de defectuosos. La mayoría de las personas con estos genes de predisposición no expresan la enfermedad asociada; así, este gen específico del HLA es permisivo para la enfermedad, pero necesita otros factores ambientales (p. ej., la presencia de antígenos específicos) o genéticos para que su penetrancia sea completa. En cada caso estudiado, aun en las enfermedades con asociaciones muy potentes de HLA, la concordancia de la enfermedad en los gemelos monocigóticos es mayor que en los gemelos dicigóticos con un HLA idéntico o que en otros pares de hermanos, lo que indica que los genes no HLA también contribuyen a la predisposición y pueden modificar en grado considerable el riesgo atribuible a éste.

Otro grupo de enfermedades está ligado genéticamente al HLA, no por la función inmunitaria de alelos de HLA, sino porque están producidos por alelos anómalos autosómicos dominantes o recesivos en *loci* que se localizan en la región HLA o cerca de ella. Ejemplos de estas enfermedades son el déficit de 21-hidroxilasa **(cap. 379)**, la hemocromatosis **(cap. 407)** y la ataxia espinocerebelosa **(cap. 429)**.

ASOCIACIONES ENTRE ENFERMEDAD Y MOLÉCULAS CLASE I

Aunque las asociaciones entre la enfermedad humana y los haplotipos o alelos HLA concretos implican principalmente a la región de clase II, también existen asociaciones importantes entre enfermedad y los alelos de clase I. Entre estas asociaciones se hallan las de la enfermedad de Behçet **(cap. 357)** con el HLA-B51, la psoriasis vulgar **(cap. 53)** con el HLA-Cw6 y, de manera más destacada, las espondiloartropatías **(cap. 355)** con

el HLA-B27. Existen más de 150 alelos del *locus* HLA-B, llamados *HLA-B*27:01* a *B*27:154*, que codifican la familia de las moléculas B27 de la clase I. Todos los subtipos comparten un bolsillo B común en la hendidura de unión de péptidos, que es un bolsillo profundo y con carga negativa con una gran predilección por unirse con la cadena lateral de la arginina. Además, B27 es una de las cadenas pesadas del HLA clase I, con una carga más negativa, y su predilección global está destinada a péptidos con carga positiva. El *HLA-B*27:05* es el subtipo predominante entre los caucásicos y las demás poblaciones que no son de Asia y este subtipo está muy asociado con la espondilitis anquilosante (AS, *ankylosing spondylitis*) **(cap. 355)**, tanto en su variedad idiopática como si se acompaña de enfermedad inflamatoria crónica o psoriasis vulgar. También está asociado con la artritis reactiva (ReA, *reactive arthritis*) **(cap. 355)**, otras variedades idiopáticas de artritis periférica (espondiloartropatía no diferenciada) y con la uveítis anterior aguda recurrente. B27 se encuentra en 50 a 90% de las personas con estas enfermedades, comparada con una prevalencia de casi 7% de los caucásicos estadounidenses.

Puede concluirse que la molécula B27 misma participa en la patogenia de la enfermedad con base en la evidencia epidemiológica clínica contundente y por la ocurrencia de una enfermedad similar a espondiloartropatía en ratas transgénicas HLA-B27. La asociación de B27 con estas enfermedades podría derivar de la especificidad de un péptido particular o una familia de péptidos unidos con B27, o por otro mecanismo independiente de la especificidad peptídica de B27. En particular, está demostrado que HLA-B27 forma homodímeros de cadena pesada, utiliza el residuo de cisteína en la posición 67 de la cadena α B57, en ausencia de microglobulina-β_2. Estos homodímeros se expresan en la superficie de los linfocitos y monocitos de pacientes con AS, y hay receptores capaces de unirse con ellos [incluidos KIR3DL1, KIR3DL2 e ILT4 (LILRB2)], con lo que se favorece la activación y supervivencia de las células que expresan estos receptores. Como otra posibilidad, este "plegamiento erróneo" por dimerización de B27 puede desencadenar una respuesta de señales de estrés intracelular, denominada respuesta de proteína no plegada (UPR; *unfolded protein response*) capaz de modular la función de células inmunitarias, tal vez en células T residentes entesiales que actúan como sensores de daño y estrés de entorno.

ASOCIACIONES ENTRE LA CLASE II Y CIERTAS ENFERMEDADES

Como se puede observar en el cuadro 343-1, la mayor parte de las asociaciones entre HLA y las enfermedades guarda relación con los alelos de la clase II. Varios padecimientos tienen asociaciones genéticas con el complejo del HLA.

Enfermedad celiaca En el caso de la enfermedad celiaca **(cap. 318)** es probable que los genes del HLA-DQ sean la base principal de la asociación con la enfermedad. Los genes del HLA-DQ presentes en los haplotipos DR3 y DR7 que se asocian con la enfermedad celiaca son el gen *DQB1*02:01*, y en estudios más detallados se ha documentado un dímero αβ específico de clase II codificado a través de los genes *DQA1*05:01* y *DQB1*02:01*; estos genes parecen contar con la contribución genética del HLA a la predisposición a la enfermedad celiaca. Dicha asociación del HLA específico con la enfermedad celiaca puede tener una explicación sencilla: los péptidos derivados de la gliadina del gluten del trigo están unidos a la molécula codificada por *DQA1*05:01* y *DQB1*02:01* y son presentados a los linfocitos T. Un péptido derivado de gliadina que se ha relacionado con esta activación inmunitaria se une mejor al dímero de clase II DQ cuando el péptido contiene una sustitución de la glutamina por ácido glutámico. Se ha propuesto que la transglutaminasa hística, una enzima presente en gran cantidad en las células intestinales de los pacientes celiacos cataliza la biotransformación de glutamina a ácido glutámico en la gliadina, creando péptidos capaces de ser unidos por la molécula DQ2 y presentados a los linfocitos T.

Pénfigo vulgar En el caso del pénfigo vulgar **(cap. 55)** hay dos genes de HLA asociados a esta enfermedad, *DRB1*04:02* y *DQB1*05:03*. Los péptidos derivados de desmogleína 3, un autoantígeno epidérmico, se unen a moléculas del HLA codificadas por *DRB1*04:02* y *DQB1*05:03*, y esta combinación de enlace peptídico específico y moléculas de clase II asociados con enfermedades basta para estimular los linfocitos T específicos en desmogleína. Una variante clínica del penfigoide buloso, que no implica el reconocimiento de desmogleína, se ha encontrado asociada con el *HLA-DQB1*03:01*.

Artritis juvenil La artritis juvenil pauciarticular **(cap. 351)** es una enfermedad autoinmunitaria asociada con genes del *locus* DRB1 así como a genes del *locus* DPB1. Los pacientes con *DPB1*02:01* y un alelo de predisposición DRB1 (por lo común *DRB1*08* o *-*05*) presentan un mayor riesgo relativo del esperado por el efecto aditivo de estos genes. En los pacientes jóvenes que padecen enfermedad poliarticular con factor reumatoide positivo, los heterocigotos que portan *DRB1*04:01* y *-*04:04* presentan un riesgo relativo superior a 100, lo que pone de manifiesto un sinergismo aparente en individuos que heredan estos dos genes de predisposición.

Diabetes mellitus tipo 1 La diabetes mellitus tipo 1 (autoinmunitaria) **(cap. 396)** se asocia con genes MHC en más de un haplotipo. La presencia de los dos haplotipos DR3 y DR4 en un individuo confiere un incremento en el riesgo de 20 tantos para la diabetes tipo 1; la asociación individual más sólida es con *DQB1*03:02*, y todos los haplotipos que portan un gen *DQB1*03:02* se asocian con diabetes tipo 1, en tanto que los haplotipos relacionados que portan un gen DQB1 diferente no están relacionados con esta enfermedad. Sin embargo, el riesgo relativo asociado a la herencia de este gen puede modificarse, dependiendo de otros genes del HLA presentes en el mismo o en un segundo haplotipo. Por ejemplo, la presencia de un haplotipo DR2 positivo que contiene un gen *DQB1*06:02* conlleva menor riesgo. Este gen, *DQB1*06:02*, se considera "protector" frente a la diabetes tipo 1. Incluso algunos genes DRB1 que quizá existan en el mismo haplotipo que *DQB1*03:02* pueden regular el riesgo, de modo que los individuos con el haplotipo DR4 que contiene *DRB1*04:03* están menos predispuestos a la diabetes tipo 1 que los individuos con otros haplotipos DR4-DQB1*03:02. Hay algunas características estructurales típicas de la molécula DQ asociada con la diabetes codificada por *DQB1*03:02*, sobre todo la capacidad para unir péptidos que tienen aminoácidos de carga negativa cerca de su extremo C. Esto indica que intervienen péptidos antigénicos específicos o interacciones con linfocitos T en la respuesta inmunitaria a las proteínas asociadas con los islotes pancreáticos.

Si bien la presencia de un haplotipo DR3 junto con el haplotipo DR4-DQB1*03:02 es una combinación de riesgo muy alto para predisposición a la diabetes, el gen específico del haplotipo DR3 que causa este sinergismo aún no se ha identificado.

Artritis reumatoide Los genes de HLA asociados con la artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*) **(cap. 351)** codifican una secuencia característica de aminoácidos de los codones 67-74 de la molécula DRβ: las moléculas de clase II asociadas con RA portan la secuencia LeuLeuGluGlnArgArgAlaAla o LeuLeuGluGlnLysArgAlaAla en dicha región, en tanto que los genes no asociados con RA poseen una o más diferencias en esa región. Los residuos forman una parte de la molécula que está en la zona media de la porción helicoidal α de la molécula de clase II codificada por DRB1, denominada *epítopo compartido*.

El máximo riesgo de susceptibilidad de presentar artritis reumatoide lo tienen personas que portan los genes *DRB1*04:01* y *DRB1*04:04*. Estos alelos asociados con RA y DR4-positivos, con el *epítopo compartido*, son más frecuentes en pacientes con la forma más grave y erosiva de la enfermedad. Se han planteado algunos mecanismos que vinculan el epítopo compartido con la reactividad inmunitaria en RA; esta porción de la molécula de clase II también puede mostrar unión preferente de un péptido artritógeno, puede facilitar la expansión de un tipo de linfocito T autorreactivo, o por sí mismo formar parte del ligando pMHC reconocido por TCR, que desencadena el reconocimiento por parte de tejido sinovial.

MECANISMOS MOLECULARES DE LAS ASOCIACIONES ENTRE EL HLA Y LA ENFERMEDAD

Como se comentó antes, las moléculas del HLA participan de manera fundamental en la selección y el establecimiento del repertorio de linfocitos T específicos de antígeno, y tienen una función principal en la activación subsiguiente de estos linfocitos T durante el inicio de una respuesta inmunitaria. Los polimorfismos genéticos exactos característicos de alelos individuales dictan la especificidad de estas interacciones y, por consiguiente, forman y guían los acontecimientos inmunitarios específicos de antígeno. Así, estas mismas vías determinadas genéticamente están implicadas en la patogenia de la enfermedad, al tiempo que genes del HLA específicos son responsables de la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria.

El destino de los linfocitos T que se desarrollan en el timo está determinado por la afinidad de la interacción entre el TCR y las moléculas del HLA que albergan péptidos propios; de esta manera, los tipos de HLA particulares de cada individuo controlan la especificidad precisa del repertorio de linfocitos T **(cap. 342)**. La base principal para la predisposición a la enfermedad asociada al HLA puede recaer en esta vía de maduración tímica. La selección positiva de linfocitos T potencialmente autorreactivos, basada en la presencia de genes de predisposición a HLA específicos, puede establecer el umbral del riesgo de enfermedad en un individuo concreto.

Al iniciar una respuesta inmunitaria posterior, la función principal de la molécula del HLA consiste en unir el péptido y presentarlo a los linfocitos T específicos de antígeno. Por consiguiente, el complejo HLA puede considerarse como un determinante genético de codificación de acontecimientos de activación inmunitaria precisos. Los péptidos antigénicos que unen moléculas del HLA concretas son capaces de estimular respuestas inmunitarias de linfocitos T; los péptidos que no se unen no son presentados a los linfocitos T y no son inmunógenos. Este control genético de la respuesta inmunitaria está mediado por los sitios polimorfos dentro de la hendidura de unión al antígeno del HLA, que interaccionan con los péptidos unidos. En las enfermedades autoinmunitarias y en las mediadas por mecanismos inmunitarios, es probable que antígenos hísticos específicos, que son blancos para los linfocitos patógenos, formen complejos con las moléculas del HLA codificadas por alelos de predisposición específicos. En las enfermedades autoinmunitarias con una causa infecciosa es probable que las respuestas inmunitarias a péptidos derivados del patógeno inductor sean unidas y presentadas por moléculas del HLA concretas para activar a linfocitos T que desempeñan una función activadora o colaboradora en la patogenia de la enfermedad. La idea de que los acontecimientos precoces al principio de la enfermedad son desencadenados por un complejo péptido-HLA específico ofrece ciertas esperanzas para la intervención terapéutica, dado que es posible diseñar compuestos que interfieran en la formación o función de las interacciones HLA específico-péptido-receptor de linfocitos T.

Al analizar los mecanismos de vínculos del HLA con la respuesta y la enfermedad inmunitarias es importante recordar que esta última es un proceso multifásico en que el reconocimiento inicial del péptido-HLA permite establecer un repertorio de posibles células T reactivas, en tanto que la presentación ulterior del antígeno vinculado con HLA brinda la especificidad esencial de unión con péptido para el reconocimiento de células T periféricas, lo cual culmina en activación. Tales fenómenos deterministas surgen mucho antes de que aparezcan signos clínicos de autoinmunidad, como lo ejemplifican las asociaciones genéticas del HLA con detección de autoanticuerpos específicos de tipo 1 en la artritis reumatoide que aparecen años antes de que se diagnostique la enfermedad manifiesta.

LECTURAS ADICIONALES

Karlin E, Phillips E: Genotyping for severe drug hypersensitivity. Curr Allergy Asthma Rep 14:418, 2014.

Liu J *et al*.: Phenome-wide association study maps new diseases to the human major histocompatibility complex region. J Med Genet 53:681-689, 2016.

Robinson J *et al*.: The IPD and IPD-IMGT/HLA Database: Allele variant databases. Nucleic Acids Res 43:D423, 2015.

Zheng X *et al*.: HIBAG—HLA genotype imputation with attribute bagging. Pharmacogenomics J 14:192, 2014.

344 Enfermedades por inmunodeficiencia primaria

Alain Fischer

La inmunidad es un factor intrínseco para la vida y un instrumento importante en la lucha por la supervivencia contra microorganismos patógenos. El sistema inmunitario del ser humano se divide en dos componentes: el innato y el adaptativo **(cap. 342)**. El sistema inmunitario innato permite el desencadenamiento rápido de respuestas inflamatorias basadas en el reconocimiento (en la superficie de las células o en su interior) de moléculas expresadas por los microorganismos u otras que actúan como "señales de peligro" liberadas por las células atacadas. Dichas interacciones de receptores/ligandos inducen hechos de señalización que culminan en la inflamación. Prácticamente todo el linaje celular (y no sólo el que participa en la inmunidad) interviene en las respuestas innatas; sin embargo, las células mieloides, como los neutrófilos y los macrófagos, desempeñan una función importante, por su capacidad fagocítica. El sistema adaptativo opera por reconocimiento clonal de antígenos, a lo que sigue la expansión impresionante de células reactivas a ellos y la ejecución de un programa efector inmunitario. Gran parte de las células efectoras muere con rapidez, en tanto que las llamadas células de memoria persisten. Los linfocitos T y los B reconocen fracciones químicas distintas y ejecutan respuestas inmunitarias adaptativas también peculiares o diferentes, pero estas últimas dependen en gran medida de las primeras para generar inmunidad humoral permanente. Las respuestas adaptativas utilizan componentes del sistema innato; por ejemplo, la capacidad de presentación de antígeno que tienen las células dendríticas permite determinar el tipo de respuesta efectora. No es de sorprenderse que una serie de mecanismos reguladores controlen las respuestas inmunitarias.

Se han definido cientos de productos génicos como efectores o mediadores del sistema inmunitario **(cap. 342)**. Siempre que haya deficiencia genética en la expresión o la función de alguno de dichos productos (a condición de que la función no sea redundante), surge una inmunodeficiencia primaria (PID, *primary immunodeficiency*).

Las PID son enfermedades genéticas que surgen de manera predominante por un mecanismo de herencia mendeliana. Se han descrito más de 350 entidades y se han identificado mutaciones nocivas en unos 346 genes. En algunos países, la prevalencia global de PID se ha calculado a razón de cinco casos por 100 000 personas; sin embargo, ante la dificultad para diagnosticar estas enfermedades raras y complejas la cifra anterior quizá es menor de la real. Las PID pueden abarcar todos los aspectos posibles de las respuestas inmunitarias, desde las innatas a las adaptativas, la diferenciación celular y la función y regulación de efectores. Para mayor claridad, las PID deben clasificarse con base en: 1) la rama del sistema inmunitario defectuoso o deficiente y 2) el mecanismo del defecto (si se conoce). El **cuadro 344-1** clasifica las enfermedades más prevalentes de ese tipo con base en esta forma de clasificación; sin embargo, no hay que olvidar que la clasificación de dichas enfermedades a veces comprende decisiones arbitrarias por la superposición de datos y en algunos casos la ausencia de ellos.

Las consecuencias de las PID varían ampliamente en función de las moléculas defectuosas; el concepto anterior se traduce en múltiples niveles de vulnerabilidad a la infección por parte de microorganismos patógenos y oportunistas, que van desde la vulnerabilidad extraordinariamente amplia (como en el caso de la inmunodeficiencia combinada grave [SCID, *severe combined immunodeficiency*]) hasta la circunscrita precisamente a un solo microorganismo (como en el caso de la susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias [MSMD, *mendelian susceptibility to mycobacterial disease*]). El sitio en que ocurren las infecciones y los microorganismos causales que intervienen son factores que permiten a los médicos identificar las entidades diagnósticas precisas. Las PID también ocasionan respuestas inmunopatológicas como la alérgica (como en el síndrome de Wiskott-Aldrich), la linfoproliferación y la autoinmunidad. En algunas PID se observan combinaciones de infecciones recidivantes, inflamación y autoinmunidad y así surgen problemas terapéuticos importantes y obvios. Por último, algunas PID incrementan el riesgo de cánceres, en particular (aunque no exclusivamente) los linfocíticos, como el linfoma.

DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

La manifestación más frecuente que obliga al diagnóstico expedito de una PID es la presencia de infecciones recidivantes o de extraordinaria gravedad. Como se mencionó, las manifestaciones alérgicas o autoinmunitarias repetitivas o recurrentes pueden alertar también al médico hacia la posible presencia de una PID. En tales casos, hay que obtener los antecedentes personales y familiares del paciente de forma detallada. Asume máxima importancia reunir la mayor cantidad de información médica posible de los familiares incluso de varias generaciones de antepasados. Además de la orientación obvia hacia los síntomas primarios, la exploración clínica debe valorar el tamaño de órganos linfoides y si así conviene, identificar los signos característicos de diversos complejos sindromáticos que pueden vincularse con una PID.

Los signos clínicos deben orientar la realización de exámenes de laboratorio. Las infecciones de las vías respiratorias (bronquios, senos paranasales) muy a menudo sugieren una respuesta defectuosa de anticuerpos. En términos generales, las infecciones bacterianas invasoras suelen ser consecuencia de deficiencias de complemento, de defectos de señalización de respuestas inmunitarias innatas, de asplenia y de reacciones defectuosas de anticuerpos. En términos generales, las infecciones por virus, las de tipo recurrente por *Candida* y las causadas por oportunistas suelen sugerir deficiencia de la inmunidad que depende de linfocitos T. Las infecciones cutáneas y los abscesos profundos reflejan de forma predominante defectos innatos (como la enfermedad granulomatosa crónica); sin embargo, también aparecen en el síndrome de hiper-IgE dominante autosómico. El **cuadro 344-2** resume los exámenes de laboratorio más utilizados para diagnosticar una PID. Una vez realizados los métodos mencionados, se practican otros más específicos (en particular los genéticos) para corroborar el

CUADRO 344-1 Clasificación de enfermedades por inmunodeficiencia primaria

Deficiencias del sistema inmunitario innato	
• Células fagocíticas:	
• Menor producción: neutropenia congénita grave (SCN)	
• Asplenia	
• Menor adherencia: deficiencia de la adherencia de leucocitos (LAD)	
• Menor destrucción: enfermedad granulomatosa crónica (CGD)	
• Receptores de inmunidad innata y transducción de señales:	
• Defectos en la señalización del receptor tipo Toll	
• Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias	
• Deficiencia de complemento:	
• Vías clásica, alternativa y de lectina	
• Fase lítica	
Deficiencias del sistema inmunitario adaptativo	
• Linfocitos T:	
• Desarrollo deficiente	Deficiencias inmunitarias combinadas graves (SCID)
	Síndrome DiGeorge
• Supervivencia, migración y función deficientes	Inmunodeficiencias combinadas
	Síndrome de hiper-IgE (dominante autosómico)
	Deficiencia de DOCK8
	Deficiencia del ligando CD40
	Síndrome de Wiskott-Aldrich
	Ataxia-telangiectasia y otras deficiencias de reparación de DNA
• Linfocitos B	
• Disminución del desarrollo	Agammaglobulinemia XL y AR
• Disminución de la función	Síndrome de hiper-IgM
	Inmunodeficiencia variable común (CVID)
	Deficiencia de IgA
Defectos de la regulación	
• Inmunidad innata	Síndromes autoinflamatorios (no se exponen en este capítulo)
	Colitis grave
	Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)
• Inmunidad adaptativa	Síndrome de linfoproliferación autoinmunitaria (ALPS)
	Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (IPEX, APECED)

APECED, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica; AR, autosómico recesivo; IPEX, síndrome de enteropatía poliendocrinopática por inmunodisregulación ligada al cromosoma X; XL, ligada al cromosoma X.

diagnóstico definitivo. Los instrumentos genómicos permiten al investigador identificar con mayor eficiencia defectos genéticos por medio de la nueva secuenciación de un conjunto de genes, la secuenciación de todo un exoma, o por ambas técnicas.

Las inmunodeficiencias primarias que se exponen se han agrupado de acuerdo a las células afectadas y los mecanismos participantes (cuadro 344-1, **fig. 344-1**).

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Las inmunodeficiencias de ese tipo son relativamente raras y comprenden en promedio 10% de todas las PID.

NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE

La neutropenia congénita grave (SCN, *severe congenital neutropenia*) consiste en un grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por disminución extraordinaria en el número de neutrófilos (<500 polimorfonucleares [PMN]/μL de sangre). El trastorno por lo común se manifiesta desde el nacimiento. La neutropenia de este tipo puede ser cíclica con una periodicidad de 3 semanas y otros síndromes neutropénicos también son intermitentes. El perfil de herencia más frecuente de SCN es el autosómico dominante pero también existen cuadros autosómicos recesivos y recesivos ligados al cromosoma X. Son manifestaciones comunes las infecciones bacterianas en la interfaz del organismo y el medio exterior (como los orificios, heridas y las vías respiratorias). Algunas de las infecciones

CUADRO 344-2 Estudios más usados para diagnosticar una inmunodeficiencia primaria (PID)

ESTUDIO	INFORMACIÓN	ENFERMEDAD POR PID
• Recuento y morfología de biometría hemática	Recuento de neutrófilos[a]	↓Neutropenia congénita grave, ↑↑ LAD
	Recuento de linfocitos[a]	ID de linfocitos T
	Eosinofilia	WAS, síndrome de hiper-IgE
	Cuerpos de Howell-Jolly	Asplenia
• Radiografías de tórax	Sombra del timo	SCID, síndrome de DiGeorge
	Uniones costocondrales	Deficiencia de adenosina desaminasa
• Radiografías de huesos	Metáfisis	Hipoplasia cartilagocapilar
• Concentraciones de inmunoglobulina sérica	IgG, IgA, IgM	ID de linfocitos B
	IgE	Síndrome de hiper-IgE, WAS, ID de linfocitos T
• Fenotipo de linfocitos	Recuento de linfocitos T, B	ID de linfocitos T, agammaglobulinemia
• Método de fluorescencia con dihidrorrodamina (DHR) Método de azul de nitrotetrazolio (NBT)	Producción de especies reactivas de oxígeno por parte de PMN	Enfermedad granulomatosa crónica
• CH50, AP50	Vías clásica y alternativa del complemento	Deficiencias de complemento
• Ecografía del abdomen	Tamaño del bazo	Asplenia

[a] El recuento normal varía con la edad. Por ejemplo, el recuento de linfocitos se sitúa entre 3 000 y 9 000 células/μL de sangre antes de los 3 meses y entre 1 500 y 2 500 células/μL en adultos.

ID, inmunodeficiencia; LAD, deficiencia de adherencia leucocítica; PMN, polimorfonucleares; SCID, inmunodeficiencia combinada grave, WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich.

mencionadas evolucionan con rapidez a través de tejidos blandos, seguido de diseminación al torrente sanguíneo. Como consecuencia surgen infecciones micóticas viscerales graves y uno de los signos definitorios del problema es la ausencia de pus.

El diagnóstico de SCN requiere del estudio de la médula ósea. Muchas de las neutropenias de esta categoría se acompañan de un bloqueo de la granulopoyesis en la fase promielocítica (fig. 344-1). Las neutropenias de esta índole tienen múltiples orígenes y hasta la fecha se han identificado mutaciones en 16 genes diferentes. Muchas de estas mutaciones originan SCN aisladas o particulares, en tanto que otras ocasionan síndromes **(cap. 60)**. Las formas más frecuentes de SCN se originan por la muerte prematura de precursores granulocíticos como se observan en deficiencias de GFI1, HAX1 y elastasa 2 (*ELANE*), esta última abarca la mitad de quienes presentan la SCN. Algunas mutaciones de *ELANE* originan el síndrome de neutropenia cíclica. La mutación con ganancia de función del gen WASP (consúltese la sección sobre el "síndrome de Wiskott-Aldrich" adelante), ocasiona SCN ligada al cromosoma X y también se acompaña de monocitopenia.

Como se mencionó, la SCN expone al paciente a infecciones bacterianas y micóticas diseminadas letales. El tratamiento debe incluir medidas cuidadosas de higiene, en particular en lactantes. En fases ulteriores de la vida es esencial que se sigan cuidados especiales de la boca y la dentadura junto con la prevención de infecciones bacterianas por la administración profiláctica de trimetoprim/sulfametoxazol. La inyección subcutánea del factor estimulante de colonias de granulocitos (una citocina) (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*), por lo común mejora el desarrollo de neutrófilos y así evita la infección en muchas enfermedades con SCN. Sin embargo, habría que hacer dos advertencias: 1) unos cuantos pacientes de SCN con la mutación *ELANE* son resistentes al tratamiento con G-CSF y pueden necesitar tratamiento curativo por trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) y 2) un subgrupo de pacientes tratados con G-CSF que portan las mutaciones *ELANE* están expuestos a un riesgo mayor de presentar leucemia mielógena aguda que se acompaña en muchos casos de mutaciones somáticas de ganancia de función del gen del receptor de G-CSF.

Unos cuantos trastornos del SCN se asocian con defectos inmunitarios adicionales que incluyen la migración leucocítica, como se observa en el síndrome WHIM (mutación de aumento de la función de la quimiocina CXCR4) o deficiencia de moesina.

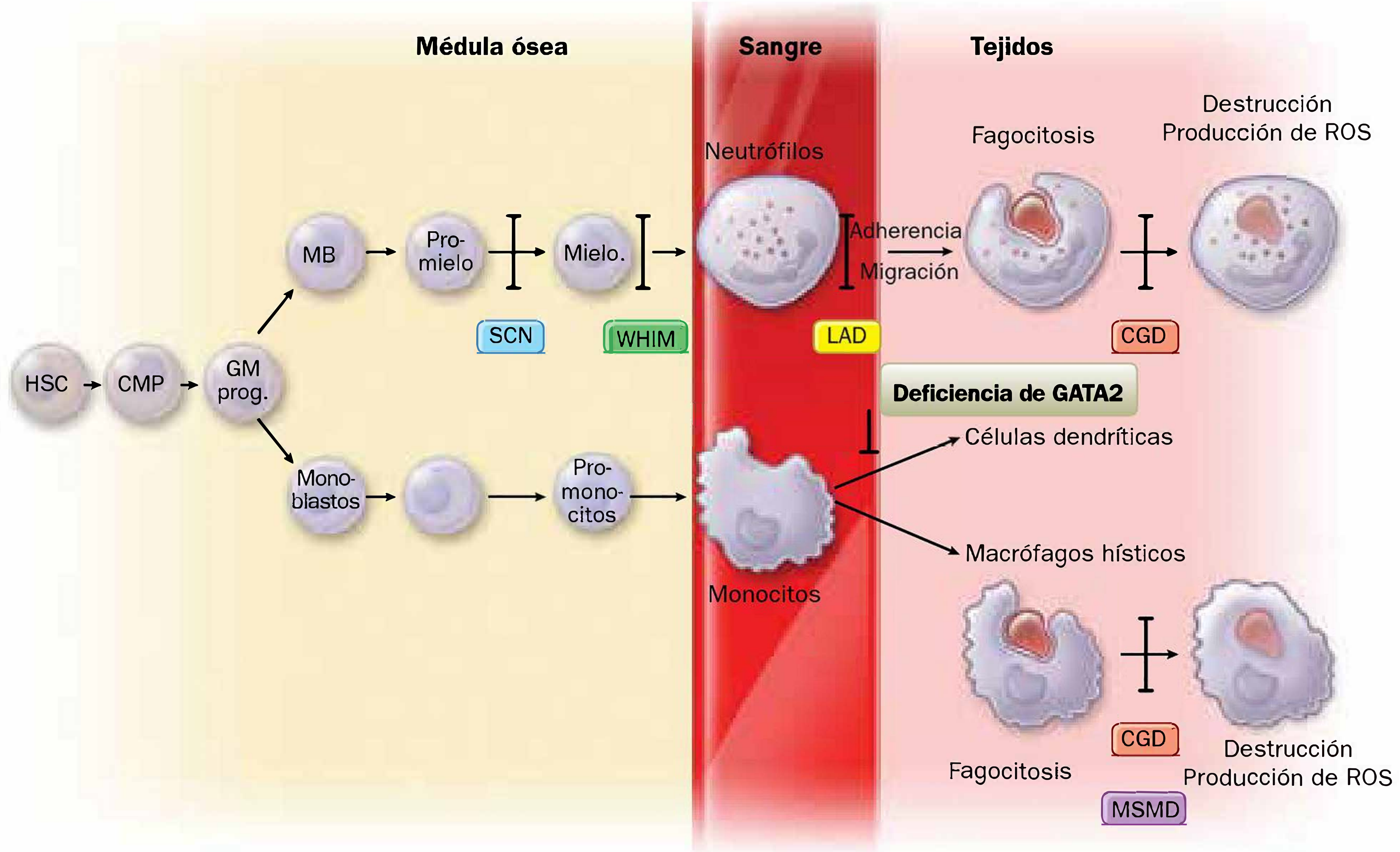


FIGURA 344-1 Diferenciación de células fagocíticas e inmunodeficiencias primarias relacionadas (PID). Las células madre hematopoyéticas (HSC) se diferencian en progenitoras mieloides comunes (CMP) y más adelante en progenitoras de granulocitos-monocitos (GM-prog.), que a su vez se diferencian en neutrófilos (MB: mieloblastos; promielo: promielocitos; mielo: mielocitos) o monocitos (monoblastos y promonocitos). Una vez activados, los neutrófilos se adhieren al endotelio vascular, migran y fagocitan las partículas o estructuras "blanco". Los radicales libres de oxígeno (ROS) llegan a los fagosomas que contienen el microorganismo. Los macrófagos en los tejidos destruyen los blancos, con el mismo mecanismo. Los macrófagos, después de activarse por el interferón γ (no se señala en este esquema) pueden quedar armados para destruir patógenos intracelulares como las micobacterias. En aras de la sencillez, no se incluyeron todas las etapas de la diferenciación celular. Las abreviaturas de las PID se incluyen en espacios rectangulares colocados en las fases correspondientes de la vía. CGD, enfermedades granulomatosas crónicas; GATA2, factor de transcripción de dedo de zinc; LAD, deficiencias de adherencia leucocítica; MSMD, susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias; SCN, neutropenia congénita grave; WHIM, verrugas, hipogammaglobulinemia, mielocatesis por inmunodeficiencia.

ASPLENIA

La falta primaria del desarrollo del bazo es un trastorno extraordinariamente raro y puede ser de origen sindrómico (como en el síndrome de Ivemark) o aislado, con expresión autosómica dominante; en este último caso se observaron recientemente mutaciones en SA de proteínas ribosómicas y en los genes NKX2.5. Al no contar con el mecanismo de filtración natural de los microorganismos en la sangre, la ausencia de bazo predispone a las personas afectadas a infecciones fulminantes por bacterias encapsuladas. Muchas de las infecciones suceden en los primeros años de la vida, pero también pueden suceder en la vida adulta. El diagnóstico se confirma por ecografía abdominal y por la detección de cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos. Con medidas profilácticas eficaces (como la administración oral de penicilinas dos veces al día y programa de vacunación apropiado) por lo regular se evita la muerte.

DEFICIENCIA DE GATA2

En fecha reciente se describió una inmunodeficiencia que combinaba la monocitopenia y la deficiencia de células dendríticas y linfoides (linfocitos B y citolíticos naturales [NK, *natural killer*]) (DCML), llamada también monocitopenia con infecciones micobacterianas no tuberculosas (mono-MAC) como consecuencia de una mutación dominante en el gen *GATA2*, factor de transcripción que interviene en la hematopoyesis. La entidad mencionada también predispone al desarrollo de linfedema, mielodisplasia y leucemia mieloide aguda. Las infecciones (bacterianas y virales) son letales, lo cual denota, junto con el riesgo de cáncer, HSCT.

DEFICIENCIA DE LA ADHERENCIA LEUCOCÍTICA (LAD)

La deficiencia de la adherencia leucocítica (LAD, *leucocyte adhesion deficiency*) incluye tres entidades autosómicas recesivas (LAD I, II y III) **(cap. 60)**. El trastorno más frecuente (LAD I) se produce por mutaciones del gen de integrina β2; después de la activación leucocítica, las integrinas β2 median la adherencia al endotelio inflamado que expresa ligandos cognados o análogos. LAD III es consecuencia de un defecto en la proteína reguladora (kindlina, conocida también como Fermt 3) que interviene en la activación de la afinidad por ligando de las integrinas β2. LAD II, un trastorno muy raro, es el resultado final de un defecto en el rodamiento de leucocitos mediado por selectina que sucede antes de la unión con integrina β2. Existe un defecto primario en el transportador fucosa de modo que los ligandos de selectina con oligosacáridos están ausentes en este cuadro sindrómico.

En el caso de LAD, ante el hecho de que los neutrófilos no alcanzan los tejidos infectados, la persona se torna susceptible a presentar infecciones bacterianas y micóticas en una forma similar a la que ocurre con pacientes de SCN. La LAD también lentifica la cicatrización de heridas y retrasa el desprendimiento del cordón umbilical. Cabe sospechar el diagnóstico en caso de infecciones cutáneas/hísticas sin pus y con hiperleucocitosis masiva (>30 000 leucocitos/μL) en la sangre (predominantemente granulocitos). Las personas con LAD III también terminan por mostrar hemorragias porque no es funcional la integrina β2 en las plaquetas. El diagnóstico se corrobora por el uso de métodos de inmunofluorescencia y funcionales para detectar dicha integrina. Las formas graves de LAD obligan a veces a recurrir al HSCT, aunque en la actualidad se considera la posibilidad de la genoterapia. La deficiencia de gránulos específicos de neutrófilos (un cuadro raro causado por la mutación del gen del factor de transcripción C/EBPα) ocasiona un trastorno con semejanza clínica a LAD.

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS CRÓNICAS

Las enfermedades granulomatosas crónicas (CGD, *chronic granulomatous diseases*) se caracterizan por deficiencia de la destrucción fagocítica de microorganismos por parte de neutrófilos y macrófagos **(cap. 60)**. Su incidencia es de un caso, aproximadamente, por cada 200 000 recién nacidos vivos. En promedio, 70% de los casos proviene de la herencia recesiva ligada al cromosoma X en comparación con la herencia autosómica en el 30% restante. Las CGD causan abscesos bacterianos y micóticos profundos en órganos en que abundan los macrófagos, como serían los ganglios linfáticos, el hígado y los pulmones. Son frecuentes las infecciones recidivantes de la piel (como la foliculitis) y pueden plantear de forma oportuna el diagnóstico de CGD. De modo típico, los agentes infecciosos son bacterias catalasa-positivas (como *Staphylococcus aureus* y *Serratia marcescens*), pero también participan *Burkholderia cepacia*, micobacterias patógenas (en algunas regiones del mundo) y hongos (de forma predominante los filamentosos como *Aspergillus*).

La CGD se origina por la producción deficiente de radicales libres de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) en la membrana del fagolisosoma después de la fagocitosis de los microorganismos. Es consecuencia de la ausencia de un componente de la NADPH oxidasa (gp91phox o p22phox) o de las proteínas adaptadoras/activadoras acompañantes (p47phox, p67phox o p40phox) que median el transporte de electrones al interior del fagolisosoma para crear ROS al interactuar con el oxígeno. En circunstancias nor-

males estos ROS destruyen directamente los microorganismos fagocitados o pueden incrementar el pH necesario para activar las proteasas fagosómicas que contribuyen a la destrucción microbiana. El diagnóstico de CGD se basa en cuantificaciones de la producción de ROS en neutrófilos y monocitos (cuadro 344-2). Como su nombre lo indica, la CGD también es una enfermedad granulomatosa. Los granulomas con abundantes macrófagos a menudo se presentan en el hígado, el bazo y otros órganos; estos granulomas estériles son los que originan enfermedad por obstrucción (vejiga, píloro y otros órganos), o inflamación (colitis, neumopatía restrictiva).

El tratamiento de infecciones en sujetos con CGD es un proceso complejo. En las infecciones bacterianas suele depender de combinaciones que incluyen antibióticos que penetran en el interior de las células. El tratamiento de las micosis requiere del empleo intensivo y por tiempo prolongado de antimicóticos. Las lesiones inflamatorias/granulomatosas por lo común son sensibles a los glucocorticoides aunque éstos suelen contribuir a la propagación de las infecciones. Por tal razón son necesarias, de forma urgente, nuevas opciones terapéuticas en estas enfermedades de las que poco se sabe.

El tratamiento de la CGD depende más bien de evitar las infecciones. Se ha demostrado con toda certeza que el uso profiláctico de trimetoprim/sulfametoxazol es tolerado de manera satisfactoria y es muy eficaz para disminuir el peligro de infecciones bacterianas. La administración diaria de derivados azólicos (en particular itraconazol), también reduce la frecuencia de complicaciones micóticas. Desde hace mucho se ha sugerido que es útil la administración de interferón γ, aunque no hay consenso todavía entre los expertos médicos en lo que toca en este asunto controvertido. Los individuos evolucionan razonablemente bien con la profilaxis y el tratamiento cuidadoso. Sin embargo, algunos terminan por presentar infecciones micóticas graves y persistentes, complicaciones inflamatorias crónicas, o ambos tipos de trastornos que al final obligan a usar HSCT; esto último es una estrategia curativa confirmada contra CGD; sin embargo, es importante valorar con gran cuidado la razón de riesgo/beneficio de forma individual. También están en fase de valoración los métodos de la genoterapia.

SUSCEPTIBILIDAD MENDELIANA A ENFERMEDADES POR MICOBACTERIAS (MSMD)

Tales enfermedades se caracterizan por un defecto en el eje de interferón (IFN)-γ/IL-12 (que incluye deficiencias de IL-12p40, el receptor [R] de IL-12 β_1, interferones-γ R_1 y R_2, STAT1, IRF8 e ISG515) que al final afecta la activación de macrófagos que depende de IFN-γ. Se han observado los dos mecanismos de herencia, recesivo y dominante. El signo definitorio de esta PID es la vulnerabilidad específica y selectiva a las micobacterias tuberculosas y no tuberculosas. El fenotipo más intenso (como se observa en la deficiencia completa del receptor de IFN-γ) se caracteriza por la infección diseminada que a veces es letal, incluso si se emprende un tratamiento intensivo y apropiado contra las micobacterias. Además de las infecciones por micobacterias, los enfermos de MSMD (y en particular los que tienen deficiencia de IL-12/IL-12 R) presentan con facilidad infecciones por *Salmonella*. Las MSMD son cuadros muy poco comunes, pero se debe pensar en ellos en todo individuo con una infección persistente por micobacterias. El tratamiento con interferón-γ compensa de manera eficaz la deficiencia de IL-12/IL-12 R.

DEFICIENCIAS EN LA VÍA DEL RECEPTOR TIPO TOLL

En un grupo peculiar de pacientes con infecciones de inicio precoz por *Streptococcus pneumoniae* invasores o con menos frecuencia por *Staphylococcus aureus* u otro tipo de microorganismos piógenos, por medio de la detección sistemática en busca de PID no se identifica la causa del defecto en la defensa del hospedador; se ha confirmado que los pacientes de esta categoría portan mutaciones recesivas en los genes que codifican moléculas adaptadoras esenciales (IRAK4 y MYD88) que intervienen en las vías de señalización de la mayor parte de los receptores tipo Toll (TLR, *Toll-like receptors*) conocidos **(cap. 342)**. Como aspecto destacable, al parecer disminuye la susceptibilidad a la infección después de los primeros años de vida, lo cual constituye una señal de que la inmunidad adaptativa (alguna vez desencadenada por una estimulación microbiana inicial) puede, a partir de ese momento evitar infecciones recurrentes.

Algunos TLR (TLR-3, 7, 8 y 9) participan en el reconocimiento de RNA y DNA y por lo común intervienen durante infecciones virales. Se ha descrito una susceptibilidad extraordinariamente específica a la encefalitis por herpes simple en sujetos con deficiencia de Unc93b (molécula vinculada con TLR-3, 7, 8 y 9 necesaria para la localización subcelular precisa), TLR-3, con moléculas de señalización vinculadas TRIF, TBK1 y TRAF3, con lo cual surge una deficiencia en la producción de IFN tipo I. El hecho de que no se hayan identificado otras deficiencias de TLR (a pesar de la búsqueda extensa de individuos con infecciones recurrentes no explicadas) sugiere fuertemente que dichos receptores son funcionalmente redundantes. Las mutaciones hipomorfas en NEMO/IKK-γ (miembro del complejo de NF-κB, activado etapas después en los TLR) ocasionan inmunodeficiencia variable y compleja y diversas características coexistentes. En esta situación particular se observa a veces susceptibilidad a infecciones piógenas y micobacterianas invasoras.

DEFICIENCIA DE COMPLEMENTO

El sistema de complemento está compuesto de una compleja cascada de proteínas plasmáticas **(cap. 342)** que culmina en el depósito de fragmentos C3b en la superficie de partículas y la formación de complejos inmunitarios que a su vez inducen la activación de un complejo lítico en la superficie bacteriana. El desdoblamiento del fragmento C3 es mediado por tres vías: la clásica, la alterna y las vías de lectina. C3b reviste partículas como parte del proceso de opsonización que facilita la fagocitosis después de unirse a receptores cognados o análogos. La deficiencia en cualquier componente de la vía clásica (C1q, C1r, C1s, C4 y C2) predispone a la persona a infecciones bacterianas con invasión hística o que se manifiestan en las vías respiratorias. En forma similar, la deficiencia de C3 o del factor I (proteína que regula el consumo de C3 y que en consecuencia ocasiona su deficiencia al faltar), también ocasiona el mismo tipo de vulnerabilidad a la infección. En fecha reciente se ha señalado que una deficiencia muy poco común de ficolin-3 predispone a sujetos afectados, a infecciones bacterianas. Las deficiencias en la vía alterna (factores D y properdina) se acompañan de infecciones invasoras por *Neisseria*.

Por último, las deficiencias de cualquier componente del complemento que participa en la fase lítica (C5, C6, C7, C8 y en menor magnitud, C9), predispone a individuos afectados, a padecer infecciones sistémicas por *Neisseria*; lo anterior se explica por la participación decisiva del complemento en la lisis de la gruesa pared que tiene este tipo de bacterias.

El diagnóstico de la deficiencia de complemento se basa más bien en la valoración del estado de las vías clásicas y alternas, por medio de cuantificaciones funcionales, es decir los métodos de valoración de CH50 y AP50, respectivamente. Cuando hay una deficiencia profunda en cualquiera de las dos vías, el conocimiento del estado de los componentes importantes de esa vía permite llegar a un diagnóstico preciso. Las vacunaciones apropiadas y la administración diaria de penicilina oral son formas eficientes de evitar infecciones recurrentes. Es importante destacar que algunas deficiencias del complemento (en la vía clásica y en la fase lítica) también predisponen a sujetos afectados, a mostrar enfermedades autoinmunitarias (en particular el lupus eritematoso sistémico; **cap. 349**).

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DEL SISTEMA ADAPTATIVO

DEFICIENCIAS DE LINFOCITOS T (CUADRO 344-1, FIGS. 344-2 Y 344-3)

Ante la participación fundamental de los linfocitos T en las respuestas inmunitarias adaptativas **(cap. 342)**, las PID en que participan dichas células por lo común generan graves consecuencias patológicas; ello explica el mal pronóstico general y la necesidad del diagnóstico e intervención oportunos con tratamiento apropiado. Se han descrito algunas vías de diferenciación de los efectores de linfocitos T y en alguna PID particular pueden estar afectados algunos o todos (fig. 344-2). Se necesita la participación de los linfocitos T CD4+ colaboradores foliculares en los centros germinales para la producción de anticuerpos que depende de los linfocitos T que incluye la generación de anticuerpos de gran afinidad con recambio por clase Ig. Los linfocitos T_H1 CD4+ auxilian (con dependencia de citocinas y en particular el interferón-γ) a los macrófagos para la destrucción intracelular de diversos microorganismos, incluidas micobacterias y *Salmonella*. Los linfocitos T_H2 CD4+ generan IL-4, IL-5 e IL-13 y con ello reclutan y activan eosinófilos y otras células necesarias para combatir las helmintosis. Los linfocitos T_H17 CD4+ generan citocinas IL-17 e IL-22 que reclutan neutrófilos para llevarlos a la piel y los pulmones y oponerse a infecciones bacterianas y micóticas. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos destruyen células infectadas, en particular en el contexto de infecciones por virus. Además, algunas deficiencias de linfocitos T predisponen a los sujetos afectados a infecciones por *Pneumocystis jirovecii* de pulmones desde los comienzos de la vida y también de infecciones crónicas de intestinos, vías biliares/hígado por *Cryptosporidium* y géneros similares en etapas ulteriores de la vida. Por último, los linfocitos T reguladores, naturales o inducidos son esenciales para el control de la inflamación (en particular la reactividad a bacterias comensales en el intestino) y a autoinmunidad. No se conoce en detalle la participación de otros subgrupos de linfocitos T con diversidad limitada

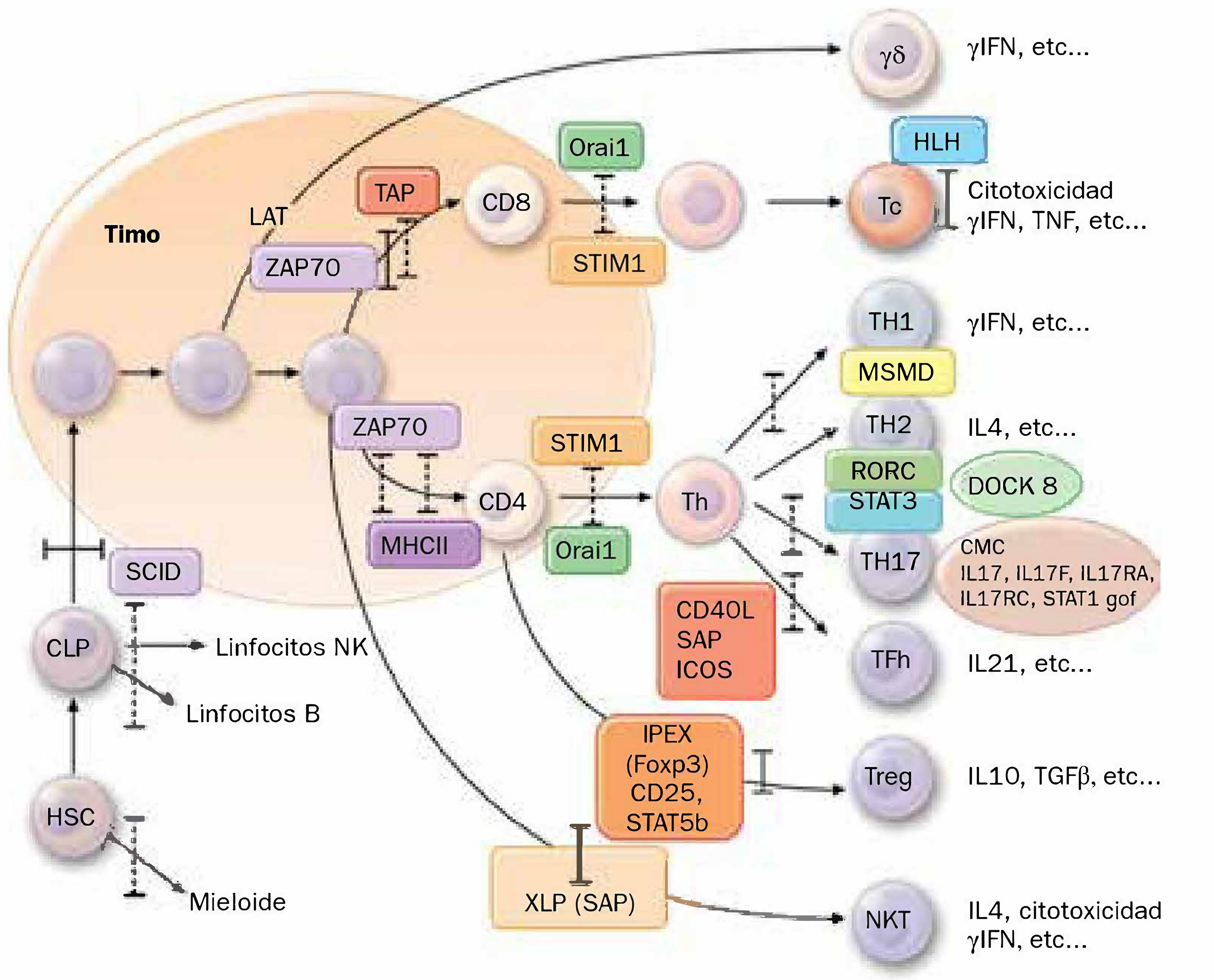


FIGURA 344-2 Diferenciación de linfocitos T, vías efectoras e inmunodeficiencias primarias relacionadas (PID). Las células madre hematopoyéticas (HSC) se diferencian en progenitoras linfoides comunes (CLP), que, a su vez originan los precursores de linfocitos T que migran al timo. Se muestra el desarrollo de los linfocitos T CD4+ y CD8+. Se indican las vías efectoras de linfocitos T conocidas, es decir, células γδ, linfocitos T citotóxicos (Tc), linfocitos T T_H1, T_H2, T_H17, TFh (colaborador folicular) y efectores CD4; linfocitos T reguladores (Treg) y linfocitos citolíticos naturales T (NKT). Las abreviaturas de las PID están dentro de espacios rectangulares. Las barras verticales indican una deficiencia completa y las barras segmentadas una deficiencia parcial. Tyk2, forma autosómica recesiva DOCK8 del síndrome de hiper-IgE; HLH, linfohistiocitosis hematopoyética; ILF7, IL17RA, STAT1 (gof; ganancia de función), CMC (candidiasis mucocutánea crónica), deficiencias de CD40L, ICOS y SAP; IPEX, síndrome de enteropatía poliendocrinopática por inmunodisregulación ligada al cromosoma X; XLP, síndromes proliferativos ligados al cromosoma X. LAT, vinculador para la activación de linfocitos T; MHCII, deficiencia del complejo de histocompatibilidad mayor clase II; MSMD, susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias; Orai1, deficiencias de Stim1; RORC, RAR, receptor C "huérfano" afín; SCID, inmunodeficiencia combinada grave; STAT3, forma autosómica dominante del síndrome de hiper-IgE; TAP, deficiencias de TAP 1 y 2; ZAP70, deficiencia proteínica vinculada con zeta.

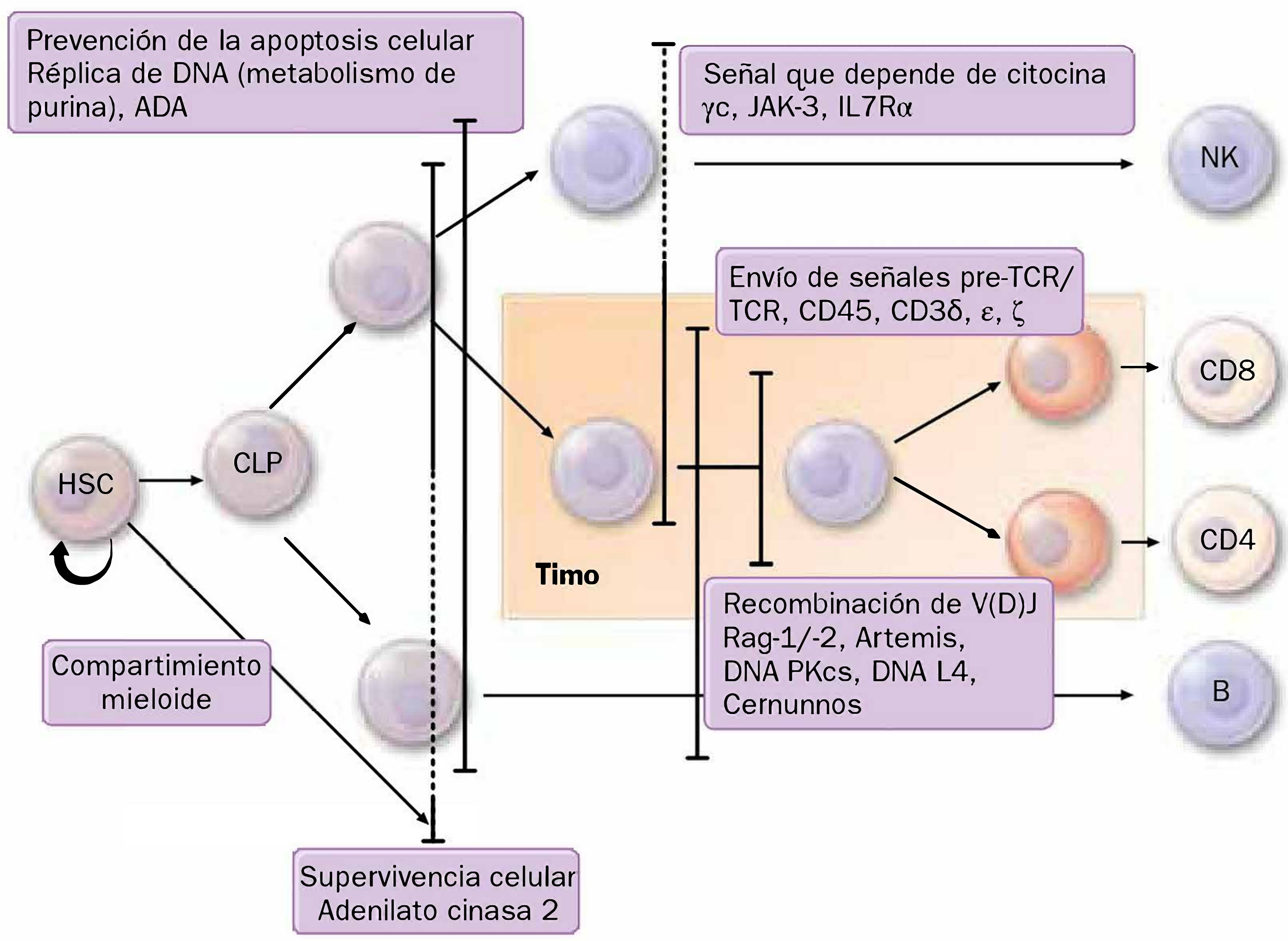


FIGURA 344-3 Diferenciación de linfocitos T e inmunodeficiencias combinadas graves (SCID). Las barras verticales señalan los seis mecanismos que culminan en SCID. Los nombres de las proteínas deficitarias están señalados en rectángulos junto a las barras verticales. La línea de guiones denota que la deficiencia es parcial o que abarca sólo algunas de las inmunodeficiencias indicadas. ADA, deficiencia de adenosina desaminasa; CLP, progenitores linfoides comunes; DNAL4, DNA ligasa 4; HSC, células madre hematopoyéticas; NK, linfocitos citolíticos naturales; TCR, receptor de linfocitos T.

de receptores de tales linfocitos (TCR) (como los linfocitos γδTCR T o los citolíticos naturales [NKT]) en PID; sin embargo, tales subgrupos pueden mostrar deficiencias en el caso de algunas PID y dicho dato a veces contribuye al diagnóstico (p. ej., deficiencia de linfocitos NKT en el síndrome proliferativo ligado al cromosoma X). Las deficiencias de linfocitos T comprenden en promedio 20% de todos los casos de PID.

Inmunodeficiencias combinadas graves

Las SCID (*severe combinend immunodeficiencies*), constituyen un grupo de PID raras que se caracterizan por un bloqueo profundo en el desarrollo de los linfocitos T y con ello su ausencia completa. El bloqueo del desarrollo siempre es consecuencia de una deficiencia intrínseca. Se ha calculado que la incidencia de SCID es de un caso por 50 000 recién nacidos vivos. Ante la gravedad de la deficiencia de linfocitos T, desde comienzos de la vida se producen las consecuencias clínicas (por lo común en término de 3 a 6 meses después del nacimiento). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son candidiasis bucal repetitiva, retraso del crecimiento y diarrea prolongada/neumonitis intersticial aguda o ambas entidades, causadas por *Pneumocystis jirovecii* (aunque la última también se observa en el primer año de vida en niños con deficiencia de linfocitos B). Asimismo, surgen graves infecciones por virus o invasoras por bacterias. Los enfermos también pueden presentar complicaciones causadas por infecciones generadas por vacunas con microorganismos vivos (en particular el bacilo de Calmette-Guérin; BCG) que puede ocasionar infección local y regional, además de infección diseminada que se manifiesta por fiebre, esplenomegalia y lesiones cutáneas y líticas de huesos. En el contexto de injerto de linfocitos T de la madre se observa a veces un exantema exfoliativo de la piel (véase adelante). Cabe sospechar la presencia de SCID con base en los antecedentes personales del enfermo y tal vez el antecedente de fallecimientos en niños de muy corta edad (que sugiere un mecanismo de herencia recesivo o ligado al cromosoma X). La linfocitopenia sugiere fuertemente SCID en más de 90% de los casos (cuadro 344-2). La ausencia de la sombra del timo en una radiografía de tórax sugiere también SCID. El diagnóstico preciso depende de la identificación exacta de diversos linfocitos circulantes de tipo T, B y NK y sus subgrupos. La linfopenia de linfocitos T puede ser disimulada en algunos pacientes por la presencia de linfocitos T de la madre (transferencia de sangre entre madre y feto) que no se pueden eliminar. A pesar de que el recuento de éstos suele ser pequeño (<500 células/μL de sangre), en algunas circunstancias el recuento alto de linfocitos T maternos disimula en un inicio la presencia de SCID. Por tal razón, hay que emprender métodos de detección de células maternas con marcadores genéticos adecuados, siempre que sea necesario. Por medio del análisis del perfil de herencia y el fenotipo de linfocitos se puede diferenciar entre las formas de SCID y obtener orientación para seleccionar los métodos diagnósticos moleculares precisos (véase adelante). Hasta la fecha, se han identificado cinco mecanismos causales peculiares de SCID (fig. 344-3). La cuantificación de círculos de excision de receptor de linfocitos T (TREC; *T receptor excision circles)* por medio de la tarjeta de Guthrie es un método diagnóstico fiable para detección sistemática de neonatos. En la actualidad se le utiliza en gran parte de Estados Unidos y está en fase de valoración en

otras zonas. Su uso más amplio permitirá contar con un tratamiento (v. adelante) de pacientes no infectados y ello ocasionará que se obtenga la máxima posibilidad de curación.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE CAUSADA POR DEFICIENCIA EN LA SEÑALIZACIÓN DE CITOCINAS El fenotipo más frecuente de SCID (que comprende 40 a 50% de los casos), es la ausencia de linfocitos T y NK; dicho resultado es consecuencia de la deficiencia de un receptor común de la cadena γ (γc) que es compartido por varios receptores de citocinas (receptores de IL-2, 4, 7, 9, 15 y 21) o la cinasa vinculada con Jak (JAK) 3 que se liga a la porción citoplásmica del receptor de la cadena γc e induce la transducción de señales después de la unión con la citocina. La forma original de SCID (deficiencia de γc) se hereda por un mecanismo ligado al cromosoma X en tanto que la segunda es de tipo autosómico recesivo. La ausencia de la cadena IL-7Rα (la cual, junto con γc forma el receptor IL-7) induce una deficiencia selectiva de linfocitos T.

DEFICIENCIA DEL METABOLISMO DE PURINAS Se sabe que 10 a 20% de individuos con SCID tiene deficiencia en la adenosina desaminasa (ADA, *adenosine deaminase*), enzima del metabolismo de purinas que desamina la adenosina (ado) y la desoxiadenosina (dAdo). La deficiencia de ADA hace que se acumulen los metabolitos de ado y dAdo lo cual induce la muerte prematura de los linfoblastos. El trastorno ocasiona la ausencia de los linfocitos B, NK y T. En forma típica desde etapas muy tempranas de la vida se manifiesta la expresión clínica de la deficiencia completa de ADA. La ADA es una enzima distribuida muy ampliamente, razón por la cual su deficiencia puede ocasionar displasia ósea con uniones costocondrales y metáfisis anormales (en la mitad de los casos) y defectos neurológicos. La deficiencia muy poco común del nucleósido fosforilasa (PNP) ocasiona una deficiencia profunda pero incompleta de linfocitos T que a menudo acompaña a graves afecciones neurológicas.

REORDENAMIENTO DEFECTUOSO DE LOS RECEPTORES DE LINFOCITOS T Y B Diversos trastornos de tipo SCID se caracterizan por la deficiencia selectiva de los linfocitos T y B con un mecanismo de herencia autosómico recesivo. Tales trastornos abarcan 20 a 30% de todos los casos de SCID y son consecuencia de mutaciones en los genes que codifican proteínas que median la recombinación de los elementos del gen V(D)J en los genes del receptor de antígenos de linfocitos T y B (necesarios para la generación de la diversidad en el reconocimiento de antígenos). Las deficiencias principales comprenden RAG-1, RAG-2, proteína cinasa que depende de DNA y *ARTEMIS*. El fenotipo inmunológico menos grave (aunque variable) puede ser consecuencia de otras deficiencias en la misma vía, por ejemplo, las deficiencias de DNA ligasa 4 y Cernunnos. Los factores recién mencionados intervienen en la reparación de DNA y por esa razón dichas deficiencias también originan defectos del desarrollo.

DEFECTOS DE LA SEÑALIZACIÓN DEL RECEPTOR DE LINFOCITOS (PRE-)T EN EL TIMO Un defecto selectivo de linfocitos T puede ser producto de una serie de deficiencias raras en las moléculas que intervienen en la señalización a través de pre-TCR o TCR; incluyen deficiencias de las subunidades de CD3 vinculadas con (pre)TCR (es decir, CD3δ, ε y ζ) y CD45.

DISGENESIA RETICULAR Es una forma muy rara de SCID que ocasiona deficiencia de linfocitos T y NK con neutropenia intensa y sordera neurosensorial. Es consecuencia de una deficiencia de adenilato cinasa 2.

Los individuos con SCID necesitan cuidados apropiados que incluyan tratamiento antinfeccioso intensivo, reposición de inmunoglobulinas y (si resulta necesario), nutrición parenteral. En muchos casos, el tratamiento curativo se basa en HSCT. En la actualidad, dicha estrategia conlleva una gran posibilidad curativa para sujetos con SCID que por lo demás están en una situación razonablemente satisfactoria. En este sentido, está en fase de investigación la detección neonatal con una muestra de Guthrie basada en la cuantificación de los círculos de escisión de los receptores de linfocitos T (TREC, *T cell receptor excision circles*). Se han señalado buenos resultados con la genoterapia en casos de SCID ligada al cromosoma X (deficiencia de γc) y SCID causada por una deficiencia de ADA, aunque en el tratamiento de la primera enfermedad un problema ha sido el de la toxicidad. Por último, la tercera opción para el tratamiento de la deficiencia de ADA consiste en la sustitución enzimática por una enzima pegilada.

Defectos tímicos

Un defecto profundo de linfocitos T también es consecuencia de la deficiencia en el desarrollo del timo como suele observarse en casos raros del síndrome de DiGeorge, un trastorno relativamente frecuente que origina muy diversos defectos del desarrollo. En casi 1% de tales casos falta totalmente el timo, lo cual origina que no haya prácticamente linfocitos T maduros. Sin embargo, se observa expansión de linfocitos T oligoclonales que se acompaña de lesiones cutáneas. El diagnóstico (por empleo de hibridación *in situ* por inmunofluorescencia) se basa en la identificación de una deleción hemizigota en el brazo largo del cromosoma 22. Para recuperar la capacidad de diferenciación de linfocitos T en estos casos, es necesario un injerto de timo. Una causa menos frecuente de la deficiencia del desarrollo del timo es el síndrome CHARGE (coloboma del ojo, anomalías del corazón, atresia de coanas, retraso mental, anomalías de genitales y oídos) (deficiencia de CHD7). Por último, el defecto muy poco común de "desnudez" se caracteriza por la ausencia de cabello y del timo.

Síndrome de Omenn

Consiste en un subgrupo de deficiencia de linfocitos T cuya manifestación inicial es de un fenotipo único, que incluye eritrodermia de comienzo precoz, alopecia, hepatoesplenomegalia y retraso del crecimiento. Los pacientes suelen mostrar abundancia de linfocitos T (linfocitosis), eosinofilia y disminución en el número de linfocitos B. Se ha observado que los linfocitos T de los pacientes muestran poca heterogeneidad de TCR; este síndrome peculiar es la consecuencia de mutaciones hipomorfas en los genes que suelen estar vinculados con SCID como son *RAG-1*, *RAG-2* y con menor frecuencia *ARTEMIS* o *IL-7Rα*. La deficiente homeostasis en la diferenciación de los linfocitos T origina dicha enfermedad que afecta el sistema inmunitario. Los pacientes están en muy débil condición que exige de manera simultánea utilizar tratamiento antinfeccioso, apoyo nutricional e inmunodepresión. Por medio de HSCT se obtiene la curación.

Defectos funcionales de linfocitos T (fig. 344-2)

El subgrupo de PID de linfocitos T con un mecanismo de herencia autosómica se caracteriza por la conservación parcial de la diferenciación de linfocitos T pero deficiente activación, lo cual culmina en una función efectora irregular. Los defectos tienen muchas causas, pero todas culminan en la susceptibilidad a mostrar infecciones por virus y gérmenes oportunistas, diarrea crónica y retraso del crecimiento, que comienza desde la niñez. Son necesarias las pruebas fenotípicas cuidadosas y técnicas funcionales *in vitro* para identificar tales enfermedades y las mejor estudiadas son las siguientes.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA 70 VINCULADA CON ZETA (ZAP70) Esta proteína es reclutada a TCR después de reconocimiento antigénico. La deficiencia de dicha proteína origina en forma típica la ausencia casi completa de linfocitos T CD8+ y a pesar de estar presentes los linfocitos T CD4+ no pueden activarse por estimulación *in vitro* con TCR.

DEFECTOS EN LA SEÑALIZACIÓN DE CALCIO Se ha informado que un número pequeño de pacientes presenta un defecto profundo en la activación *in vitro* de linfocitos T y B como consecuencia de la deficiencia en la penetración del calcio mediada por el receptor antigénico; el defecto se produce por mutación en el gen del conducto de dicho ion (*ORAI1*) o su activador (*STIM-1*). Es importante destacar que estos pacientes presentan con facilidad manifestaciones autoinmunitarias (citopenias) y muestran una enfermedad muscular no progresiva.

DEFICIENCIA DEL ANTÍGENO LEUCOCÍTICO HUMANO (HLA) CLASE II La expresión deficiente de las moléculas de HLA de clase II es el signo definitorio de un grupo de cuatro defectos genéticos recesivos que afectan las moléculas (RFX5, RFXAP, RFXANK y CIITA) que intervienen en la transactivación de los genes que codifican HLA de clase II. Como consecuencia se observan recuentos disminuidos pero variables de linfocitos T CD4+ además de las respuestas deficientes de linfocitos T y B con especificidad de antígeno. Los pacientes de esta categoría son en particular susceptibles a mostrar infecciones por virus herpéticos, adenovirus y enterovirus, así como infecciones intestinales/hepáticas crónicas por *Cryptosporidium*.

DEFICIENCIA DE HLA CLASE I La expresión deficiente de las moléculas que intervienen en la presentación antigénica por parte de moléculas de HLA de clase I (como TAP-1, TAP-2 y Tapasina) hace que disminuya el número de linfocitos T CD8+, que se pierda la expresión del antígeno HLA de clase I y que surja un fenotipo particular que constituye EPOC y vasculitis intensa.

OTROS DEFECTOS Se han descrito otras PID de linfocitos T y algunas de ellas dependen de un defecto molecular preciso (p. ej., deficiencias como las siguientes: de cinasa de linfocitos T inducible por IL-2 [ITK]; de receptores IL-21 e IL21, de CARD11, de DOCK2 y de RORC). Los trastornos en cuestión se caracterizan también por una enorme vulnerabilidad a infecciones como trastornos graves de proliferación de linfocitos B inducida por virus de Epstein-Barr (EBV) y de tipo autoinmunitario dentro de la deficiencia de ITK. Los fenotipos menos intensos surgen en el caso de deficiencias de CD8 y CD3γ.

El HSCT está indicado en casi todas las enfermedades mencionadas, aunque el pronóstico es peor que en el caso de SCID porque muchos enfermos presentan infecciones crónicas para la fecha del diagnóstico. Se necesita a veces inmunodepresión y mieloablación bastante intensivas para obtener la aceptación de células madre alógenas.

Inmunodeficiencias primarias de linfocitos T con defectos en la reparación de DNA El grupo comentado de PID se caracteriza por una combinación de defectos de linfocitos T y B de intensidad variable, junto con diversas características no inmunitarias que son consecuencia de la fragilidad del DNA. El trastorno autosómico recesivo *ataxia-telangiectasia* (AT) es el cuadro más frecuente dentro de ese grupo. Muestra una incidencia de un caso por 40 000 recién nacidos vivos y origina defectos de linfocitos B (concentraciones bajas de IgA, deficiencia de IgG2 y muy poca producción de anticuerpos), que a menudo obligan a la reposición de inmunoglobulinas. La AT se acompaña de inmunodeficiencia progresiva de linfocitos T y, como su nombre lo sugiere, el signo definitorio del trastorno es la telangiectasia y la ataxia cerebelosa; estas últimas manifestaciones tal vez no se detecten antes de los 3 a los 4 años de vida, de tal forma que es importante pensar en la entidad mencionada en niños de poca edad con deficiencia de IgA e infecciones repetitivas y problemáticas. El diagnóstico se basa en el análisis citogenético en que se identifican redisposiciones cromosómicas excesivas (casi todas afectan los cromosomas 7 y 14) en los linfocitos. La AT se origina por una mutación en el gen que codifica la proteína ATM, cinasa que tiene una participación importante en la detección y reparación de lesiones de DNA (o muerte celular si las lesiones son numerosas), al inducir diversas vías. De forma general, la AT es una enfermedad progresiva que conlleva un grave riesgo de desarrollar linfoma, leucemia y en la vida adulta, carcinoma. La variante llamada enfermedad similar a AT se presenta por mutación del gen *MRE11*.

El *síndrome de rotura de Nijmegen* (NBS, *Nijmegen breakage syndrome*) es una entidad menos frecuente que también es producto de la inestabilidad cromosómica (y muestra las mismas anomalías citogenéticas que la AT). El NBS se caracteriza por una inmunodeficiencia combinada grave de linfocitos T y B con un mecanismo de herencia autosómico recesivo. Las personas que la padecen presentan microcefalia y rostro de pájaro, pero no tienen ataxia ni telangiectasia. El riesgo de que surjan cánceres es muy grande. El síndrome en cuestión es consecuencia de la deficiencia de nibrina (NBSI, proteína vinculada con MRE11 y Rad50 que participa en la restricción de las lesiones del DNA), causada por mutaciones hipomorfas.

Las formas graves de *disqueratosis congénita* (conocida también como síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson), combinan una inmunodeficiencia progresiva que incluye ausencia de linfocitos B y NK, insuficiencia progresiva de médula ósea, microcefalia y retraso del crecimiento intrauterino, así como enfermedad del tubo digestivo. La enfermedad puede estar ligada al cromosoma X o en contadas ocasiones ser de tipo autosómico recesivo. Se produce por la mutación de genes que codifican proteínas de mantenimiento del telómero, incluida la disquerina (DKC1).

Por último, la *inmunodeficiencia con anomalía centromérica y facial* (ICF, *immunodeficiency with centromeric and facial anomalies*) es un síndrome complejo que se hereda por un mecanismo autosómico recesivo que combina en grado variable una inmunodeficiencia leve de linfocitos T con otra más grave de linfocitos B, rasgos faciales gruesos, enfermedad de tubo digestivo y retraso mental leve. Un signo diagnóstico es la detección por medio del análisis citogenético, de aspectos multirradiales en múltiples cromosomas (más a menudo 1, 9 y 16) que corresponden a una estructura de DNA irregular resultado de la metilación defectuosa de DNA. Es producto de una deficiencia de una DNA metiltransferasa, de DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, o de HELLS.

Inmunodeficiencias primarias de linfocitos T con hiper-IgE Algunas PID de linfocitos T se acompañan de mayores concentraciones séricas de IgE (como ocurre en el síndrome de Omenn). La entidad conocida a veces como *síndrome de hiper-IgE autosómico recesivo* se caracteriza de forma notable por infecciones bacterianas repetitivas en la piel y vías respiratorias e infecciones cutáneas y de mucosas de gravedad por pox virus y virus de papiloma humano, junto con manifestaciones alérgicas intensas. El recuento de linfocitos T y B es bajo. En un subgrupo de los pacientes se han identificado mutaciones en el gen *DOCK8*. Esta entidad también es indicación de HSCT.

Se sabe de un trastorno afín, muy poco común con un mecanismo de herencia autosómico recesivo que origina una susceptibilidad similar a la infección por diversos microorganismos (véase antes) que incluye micobacterias y que, según señalamientos, es consecuencia de la deficiencia de Tyk-2, una cinasa de la familia JAK que interviene en el envío de señales de muy diferentes receptores citocínicos.

Síndrome de hiper-IgE autosómico dominante El *síndrome de hiper-IgE autosómico dominante*, trastorno peculiar, se diagnostica por una combinación de infecciones repetitivas de piel y pulmones que pueden complicarse con neumatoceles. Las infecciones se producen por bacterias piógenas y hongos. Otras manifestaciones que caracterizan el síndrome de hiper-IgE incluyen dismorfia facial, pérdida defectuosa de dientes primarios, hiperextensibilidad, escoliosis y osteoporosis. En el síndrome es típico el incremento de las concentraciones de IgE séricas. En fecha reciente se ha sabido que los defectos de las respuestas de efectores de T_H17 explican de forma parcial cuando menos los perfiles específicos de susceptibilidad a microorganismos particulares. El trastorno se origina por la mutación heterocigota (dominante) del gen que codifica STAT3, factor de transcripción necesario en diversas vías de señalización después de unirse la citocina a sus receptores (como ocurre con IL-6 y su receptor). También ocasiona la producción de anticuerpos parcialmente defectuosos por un defecto en la señalización de IL-21R. En consecuencia, cabe considerar la sustitución de inmunoglobulina como un elemento preventivo de infecciones bacterianas.

Hipoplasia capilocartilaginosa El trastorno autosómico recesivo *hipoplasia capilocartilaginosa* (CHH, *cartilage hair hypoplasia*) se caracteriza por enanismo acondroplásico, disostosis metafisarias y escasez de cabello, junto con una PID combinada de linfocitos T y B de intensidad muy variable (que va desde la forma casi de SCID hasta defectos inmunitarios de poca importancia clínica). El trastorno predispone a la presencia de eritroblastopenia, autoinmunidad y tumores. Se produce por mutaciones en el gen *RMRP* de RNA que es propio del ribosoma no codificador.

Deficiencias de CD40 y del ligando CD40 El *síndrome de hiper-IgM* (HIGM, *hyper-IgM syndrome*) es una PID conocida que suele clasificarse como una inmunodeficiencia de linfocitos B (**fig. 344-4**; véase adelante). Es consecuencia de una deficiencia de la recombinación de recambio de la clase de inmunoglobulina (CSR, *class switch recombination*) en los centros germinativos y origina una deficiencia profunda en la producción de IgG, IgA e IgE (a pesar de que se conserva la producción de IgM). En promedio, la mitad de quienes tienen HIGM también presenta infecciones oportunistas con facilidad, como sería la neumonitis intersticial causada por *Pneumocystis jirovecii* (en niños de corta edad), diarrea prolongada y colangitis causada por *Cryptosporidium*, e infección del cerebro por *Toxoplasma gondii*.

En la mayor parte de los casos, el trastorno se hereda por un mecanismo ligado al cromosoma X, el cual se produce por una deficiencia del ligando CD40 (L). El CD40L induce fenómenos de señalización en los linfocitos B que son necesarios para la recombinación de recambio de la clase de inmunoglobulina y la activación adecuada de otras células que expresan CD40 que intervienen en las respuestas inmunitarias innatas contra los microorganismos mencionados. En contadas ocasiones, el trastorno se origina por una deficiencia en el mismo CD40. El mal pronóstico en caso de deficiencias de CD40L y CD40 (en relación con otros trastornos más de HIGM) indica que: 1) se necesitan llevar a cabo investigaciones minuciosas en todos los enfermos de HIGM y 2) para este grupo de pacientes debe analizarse cada caso en cuanto a la posibilidad de curación.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS, *Wiskott-Aldrich syndrome*) es un trastorno recesivo, ligado al cromosoma X, complejo, cuya incidencia es de un caso por 200 000 recién nacidos vivos. Es causada por las mutaciones del gen *WASP* que afecta no sólo linfocitos T sino también otros subgrupos de estas células, células dendríticas y plaquetas. En forma típica, el WAS se caracteriza por mostrar las manifestaciones clínicas siguientes: infecciones bacterianas repetitivas, eccema y hemorragia causada por trombocitopenia. Sin embargo, las manifestaciones comentadas son muy variables, más bien como consecuencia de las innumerables mutaciones *WASP* que se han observado. Las mutaciones cero o nulas predisponen a las personas afectadas a infecciones invasoras y broncopulmonares, otras por virus, eccema intenso y manifestaciones autoinmunitarias; estas últimas comprenden citopenia de elementos formes de la sangre mediadas por autoanticuerpos, glomerulonefritis, vasculitis de piel y vísceras (incluida la vasculitis cerebral), eritema nodoso y artritis. Otra consecuencia posible de WAS es el linfoma que a veces es inducido por virus (como los de Epstein-Barr o herpéticos que se vinculan con el sarcoma de Kaposi). La trombocitopenia puede ser profunda y complicada por la destrucción periférica de plaquetas que se desarrollan con los trastornos autoinmunitarios. Las mutaciones hipomorfas por lo común culminan en resultados menos intensos y suelen limitarse a trombocitopenia. Es importante destacar que incluso las personas con trombocitopenia ligada al cromosoma X "aislada" termina por mostrar en etapas ulteriores de la vida enfermedad autoinmunitaria o linfoma intenso. Los resultados de investigaciones inmunitarias

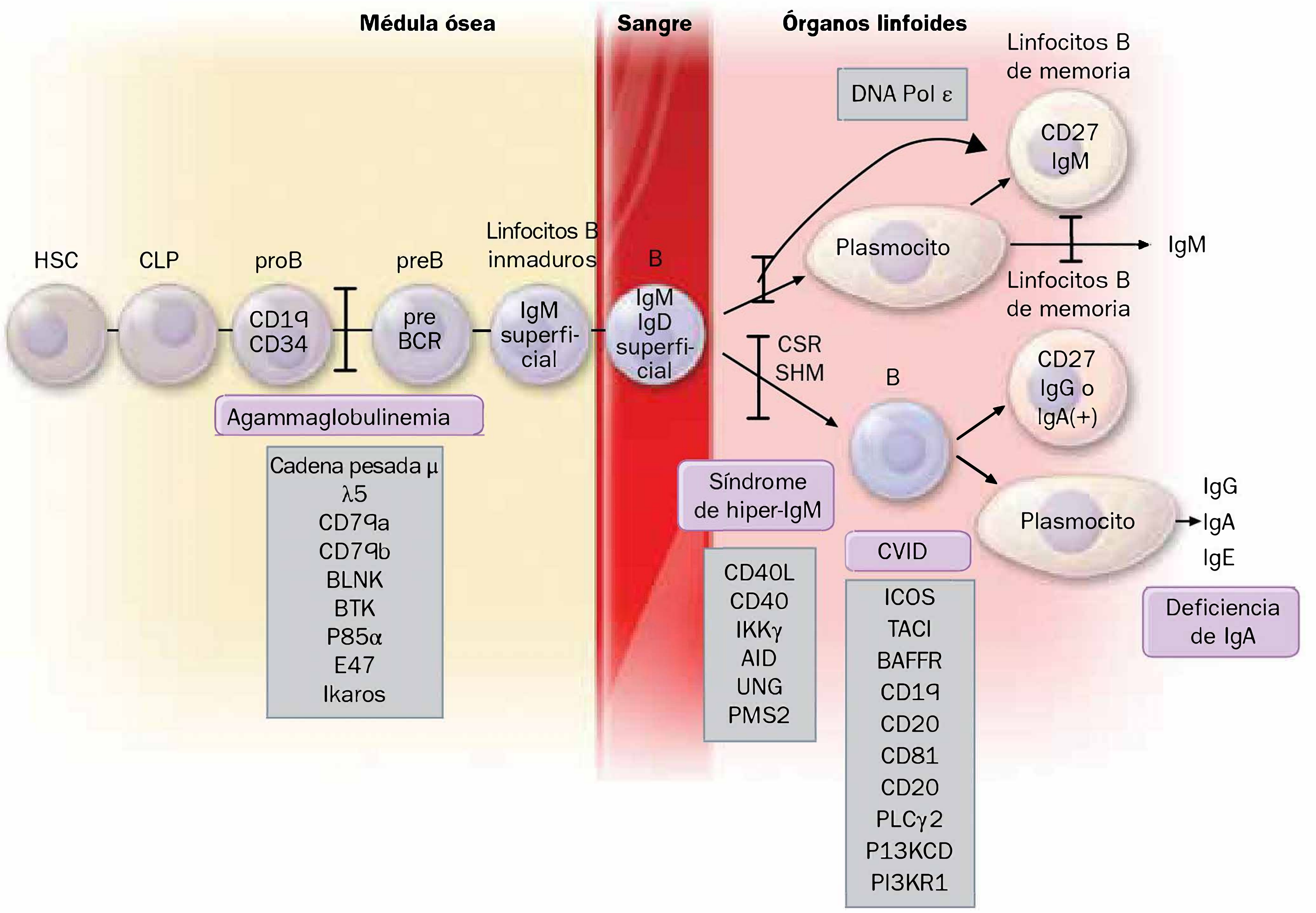


FIGURA 344-4 Diferenciación de linfocitos B e inmunodeficiencias primarias relacionadas (PID). Las células madre hematopoyéticas (HSC) se diferencian en progenitores linfoides comunes (CLP) que originan los linfocitos pre-B. La vía de diferenciación de los linfocitos B pasa por la fase pre-B (expresión de la cadena pesada μ y una cadena ligera sustituta), la etapa de linfocitos B inmaduros (expresión de IgM superficial) y la etapa de linfocitos B maduros (expresión de IgM y de IgD superficiales). Se señalan las principales características fenotípicas de tales células. En órganos linfoides, los linfocitos B se diferencian en plasmocitos y producen IgM o experimentan (en centros germinales) la recombinación por conmutación en clase Ig (CSR) y la mutación somática en la región variable de los genes V (SHM), que permite la selección de anticuerpos de gran afinidad. Los linfocitos B mencionados producen anticuerpos de varios isotipos y generan linfocitos B de memoria. Las PID están indicadas en los cuadros violeta. CVID, inmunodeficiencia variable común.

no son muy informativos; puede haber una deficiencia relativa de linfocitos T CD8+ acompañada a menudo por bajas concentraciones de IgM séricas y disminución de las respuestas de anticuerpos, a antígenos específicos. Un signo típico son las plaquetas de menor tamaño en el frotis de sangre. El diagnóstico se basa en el análisis de la expresión de la proteína WAS (WASp) en células de la sangre por medio de inmunofluorescencia intracelular. La WASp regula el citoesqueleto de actina y por ello interviene de manera importante en muchas funciones de los linfocitos, incluidas la adherencia y la migración celulares y la formación de sinapsis entre los linfocitos presentadores de antígeno y las células efectoras. La predisposición a trastornos autoinmunitarios (cuando menos en parte) pudiera depender de una deficiencia de los linfocitos T reguladores. El tratamiento del WAS debe equipararse a la expresión de la intensidad de la enfermedad. Conviene usar antibióticos profilácticos, complementos de inmunoglobulina G (IgG) y tratamiento tópico cuidadoso del eccema. La extirpación del bazo mejora el recuento plaquetario en la mayor parte de los casos, pero se acompaña de un riesgo grave de infecciones (antes y después de HSCT). El alotrasplante de células madre hematopoyéticas es curativo con resultados generales bastante satisfactorios. Se hallan en estudio técnicas de genoterapia. Se señaló un cuadro similar en una niña con deficiencia de la proteína interactuante de Wiskott-Aldrich (WIP, *Wiskott-Aldrich interacting protein*).

Es importante señalar otras PID complejas. La *deficiencia de Sp110* causa una PID de linfocitos T con enfermedad venooclusiva del hígado e hipogammaglobulinemia. La *candidiasis mucocutánea crónica* (CMC, *chronic mucocutaneous candidiasis*) probablemente sea una enfermedad heterogénea si se consideran los diferentes perfiles de herencia observados. En algunos casos, la candidiasis crónica se acompaña de infecciones broncopulmonares de inicio tardío, bronquiectasia y aneurismas cerebrales. Las formas moderadas de CMC provienen de la autoinmunidad y de deficiencia AIRE (véase adelante). En tal situación, la predisposición a infecciones por *Candida* se acompaña de la detección de autoanticuerpos a citocinas T_H17. En fecha reciente se ha observado un vínculo con CMC, de las deficiencias en los receptores A y C de IL-17A, IL-17F e IL-17 en Act1 como proteína acompañante y sobre todo, mutaciones de ganancia de función de STAT1. En todos los casos, CMC guarda relación con función deficiente de T_H17. La inmunodeficiencia innata de CARD9 también predispone a la infección micótica invasora crónica.

DEFICIENCIAS DE LINFOCITOS B (CUADRO 344-1, FIG. 344-4)

Las deficiencias que afectan de manera predominante a los linfocitos B son las PID más frecuentes y comprenden del 60 al 70% de todos los casos. Los linfocitos B sintetizan anticuerpos. En el compartimiento vascular se detectan IgM pentaméricas y también son secretadas en las superficies mucosas. Los anticuerpos IgG difunden libremente a los espacios extravasculares en tanto que los de IgA son producidos y secretados de manera predominante desde tejidos linfoides vinculados con la mucosa. Los isotipos de Ig poseen funciones efectoras particularizadas que incluyen la fagocitosis de microorganismos mediada por el receptor Fc (e indirectamente), la que depende del receptor de C_3, pero comparten la capacidad de reconocer y neutralizar a un patógeno particular. Por tal razón, las deficiencias en la producción de anticuerpos permiten que se establezcan infecciones bacterianas piógenas e invasoras y también infecciones repetitivas de senos paranasales y de pulmones (causadas predominantemente por *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* y con menor frecuencia, bacterias gramnegativas). Sin tratamiento, las infecciones bronquiales recidivantes culminan en bronquiectasia y al final en cardiopatía pulmonar y muerte. También se observan parasitosis como las causadas por *Giardia lamblia* así como infecciones bacterianas por *Helicobacter* y *Campylobacter* del intestino. La producción nula de anticuerpos (que equivaldría a agammaglobulinemia), también predispone a las personas afectadas a presentar infecciones graves, crónicas y diseminadas por enterovirus, que causarán meningoencefalitis, hepatitis y cuadros similares a la dermatomiositis.

Incluso con las deficiencias más profundas de linfocitos B, rara vez se producen infecciones antes de los 6 meses de vida; ello se debe a la protección transitoria que brinda el paso transplacentario de inmunoglobulinas en el último trimestre del embarazo. Por el contrario, un recién nacido no inmunodeficiente desde el punto de vista genético, hijo de una madre con hipogammaglobulinemia, en caso de no haber reposición de Ig de la ma-

dre, suele presentar predisposición a infecciones bacterianas graves en el útero y meses después de haber nacido.

El diagnóstico de PID de linfocitos B se basa en la cuantificación de las concentraciones séricas de Ig (cuadro 344-2). La valoración de la producción de anticuerpos después de aplicar la vacuna de toxoide tetánico o los antígenos no conjugados de polisacárido de neumococo también es útil para identificar deficiencias más sutiles. Otro método útil es la identificación del fenotipo de linfocitos B, con los linfocitos B de memoria con conmutación de μ-δ–CD27+ y sin conmutación (μ+δ+ CD27+). En sujetos con agammaglobulinemia, la identificación de las células madre precursoras de linfocitos B en médula ósea (fig. 344-4) es útil para confirmar el diagnóstico exacto y orientar en los estudios genéticos que se practicarán.

Agammaglobulinemia Se caracteriza por un defecto grave en el desarrollo de linfocitos B (<1% del número normal de ellos en la sangre). En casi todos los pacientes se detectan en el suero cantidades muy pequeñas de los isotipos de Ig residuales. En 85% de los casos, la agammaglobulinemia se produce por una mutación del gen *BTK* situado en el cromosoma X. El producto del gen *BTK* es una cinasa que participa en la generación de señales al receptor de (pre) linfocito B y si hay deficiencia de la cinasa surgirá bloqueo (aunque con fuga) en la fase pre-B a B de los linfocitos (fig. 344-4). Un método diagnóstico útil es detectar *BTK* por medio de inmunofluorescencia intracelular de los monocitos y la ausencia de dicho gen en individuos con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. No todas las mutaciones del gen *BTK* culminan en agammaglobulinemia, porque algunos pacientes tienen una forma menos intensa de hipogammaglobulinemia y un número pequeño pero detectable de linfocitos B. Es importante no confundir tales casos con la inmunodeficiencia variable común (CVID, véase adelante). En promedio, 10% de los casos de agammaglobulinemia se producen por alteraciones de genes que codifican elementos del receptor pre-célula B, es decir, la cadena pesada μ; la cadena ligera sustitutiva λ5; Igα o Igβ, la proteína de andamiaje BLNK y la subunidad p85 α de la fosfatidilinositol 3 fosfatocinasa (P13K). En 5% de los casos se desconoce el defecto. Es importante destacar que se observa agammaglobulinemia en sujetos con el síndrome ICF, a pesar de que cuentan con recuentos normales de linfocitos B periféricos. Por último, la agammaglobulinemia es manifestación del síndrome mielodisplásico (acompañado de neutropenia o no). El tratamiento de los sujetos agammaglobulinémicos se basa en la reposición de inmunoglobulina (véase adelante). En adultos también se observa hipogammaglobulinemia grave, relacionada con timoma.

Síndromes de hiper-IgM (HIGM) El síndrome de *hiper-IgM* es una PID rara de linfocitos B que se caracteriza por deficiencia de CSR de Ig. El trastorno causa concentraciones séricas de IgG e IgA muy bajas y concentraciones normales o mayores de IgM. La intensidad clínica es semejante a la que se observa en la agammaglobulinemia, aunque son menos frecuentes los casos de neumopatía crónica y de sinusitis y también son más bien raras las infecciones por enterovirus. Como se mencionó, el diagnóstico de HIGM entraña la búsqueda sistemática de la deficiencia de CD40L ligada al cromosoma X y la deficiencia autosómica recesiva de CD40 que afecta por igual a los linfocitos B y T. En la mitad de los casos en que hay afectación sólo de linfocitos B, dichos síndromes de HIGM aislados son consecuencia de mutaciones del gen que codifica la desaminasa inducida por activación, proteína que induce CSR en los centros germinales de linfocitos B. Los pacientes con tal trastorno por lo común tienen agrandamiento de órganos linfoides (linfomegalia); en la otra mitad de los casos se desconoce el origen (excepto las raras deficiencias de UNG y PMS2). Aún más, en el síndrome HIGM pueden surgir autoinmunidad mediada por IgM y linfoma. Es interesante destacar que HIGM es consecuencia del síndrome de rubeola fetal y puede ser un signo inmunitario predominante de otras PID como la inmunodeficiencia acompañada de deficiencia de NEMO vinculada al cromosoma X con hipoplasia anhidrótica ectodérmica y las PID combinadas de linfocitos T y B causadas por defectos de la reparación de DNA, como la AT y la deficiencia Cernunnos.

Inmunodeficiencia variable común (CVID) La CVID constituye una entidad poco precisa que se caracteriza por concentraciones séricas bajas de uno o más isotipos de Ig. Se ha calculado que su prevalencia es de un caso en 20 000 personas. El trastorno se identifica de manera predominante en adultos, aunque las manifestaciones clínicas se presentan en fechas más tempranas. La hipogammaglobulinemia proviene de una producción parcialmente deficiente (cuando menos) en respuesta a antígenos vacunales. El número de linfocitos B suele ser normal pero a veces es menor. Además de las infecciones, los sujetos con CVID pueden presentar linfoproliferación (esplenomegalia), lesiones granulomatosas, colitis, enfermedades autoinmunitarias mediadas por anticuerpos y linfoma. En 10% de los casos hay antecedentes familiares. En algunos núcleos familiares se identifica un perfil de herencia dominante en tanto que en casos más raros se observa herencia recesiva. En muchos casos no se identifica una causa molecular. En un pequeño número de enfermos en Alemania, se observaron mutaciones en el gen *ICOS* que codifica una proteína de la membrana de linfocitos T que contribuye a la activación y la supervivencia de linfocitos B. En 10% de los individuos con CVID se han identificado mutaciones monoalélicas o bialélicas del gen que codifica TACI (miembro de la familia del receptor de TNF expresado en los linfocitos B). De hecho, las mutaciones TACI heterocigotas corresponden a un factor de susceptibilidad genética porque en 1% de los testigos se detectaron mutaciones heterocigóticas similares. Se observó que el receptor BAFF mostraba defectos en un grupo familiar con CVID, aunque no todos los individuos con la mutación tuvieron CVID. En fecha reciente se demostró que un grupo de personas con hipogammaglobulinemia y linfoproliferación, presentaba mutaciones de ganancia dominante de función en el gen *PIK3CD* que codificaba la forma p110δ de la cinasa P13, o del gen *PI3KR1* que codificaba la subunidad P85α reguladora de la P13 cinasa. Se observó que los casos raros de hipogammaglobulinemia se vinculaban con deficiencias de CD19 y CD81. Los pacientes poseen células B que se identifican por medio de su tipificación en busca de otros marcadores de tales células.

El diagnóstico de CVID debe corroborarse después de descartar la presencia de mutaciones hipomorfas que se acompañan de agammaglobulinemia o defectos más sutiles en linfocitos T, situación que sucede en especial en niños. Es posible que muchos casos de CVID sean resultado de un conjunto de factores y no de un solo defecto genético. La hipogammaglobulinemia puede acompañarse de neutropenia y linfopenia en caso de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y el síndrome de mielocatexis (WHIM) causado por una mutación de *CXCR4* con ganancia de función dominante en la retención celular en médula ósea.

Deficiencias del isotipo Ig selectivo La *deficiencia de IgA* y de CVID representan extremos polares de un espectro clínico que proviene del mismo defecto (o defectos) génico primario en un gran subconjunto de tales enfermos. La deficiencia de IgA es la PID más común; puede detectarse en un caso por cada 600 personas. Es asintomática en casi todas las situaciones, pero en algunos individuos surge con un número mayor de infecciones respiratorias agudas y crónicas que pueden culminar en bronquiectasias. Además, durante toda la vida los enfermos tienen mayor susceptibilidad a presentar alergias a fármacos, trastornos atópicos y enfermedades autoinmunitarias. La deficiencia sintomática de IgA probablemente depende de CVID, porque se le identifica en familiares de pacientes de tal enfermedad. Además, la deficiencia de IgA puede evolucionar y llegar a CVID. Por todo ello, es importante medir las concentraciones de Ig séricas en personas con deficiencia de IgA (en particular si las infecciones son frecuentes), a fin de detectar cambios que aceleren el inicio de la reposición con inmunoglobulinas. La deficiencia selectiva de IgG2 (+G4) (que en ocasiones se acompaña de deficiencia de IgA) puede ocasionar infecciones sinopulmonares recidivantes y por ello es importante identificarla en el entorno clínico. Los trastornos anteriores no se han definido con precisión y suelen ser transitorios en la niñez y no se ha encontrado una explicación fisiopatológica.

Deficiencia selectiva de anticuerpos contra antígenos polisacáridos Algunos sujetos con concentraciones séricas de Ig normales fácilmente presentan infecciones por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* de vías respiratorias. Se observa producción deficiente de anticuerpos contra antígenos polisacáridos (como los presentes en la pared de *S. pneumoniae*) y probablemente sean la causa. El trastorno pudiera corresponder a un defecto en los linfocitos B de zonas marginales, subpoblación que interviene en respuestas de anticuerpos independientes de T.

Reposición de inmunoglobulina Los anticuerpos IgG tienen una semivida de 21 a 28 días. Por tal razón, la inyección de IgG policlonal derivada del plasma contiene innumerables anticuerpos de gran afinidad que protegen de microorganismos patógenos en individuos con producción deficiente de anticuerpos IgG. Este tratamiento no debe basarse sólo en los datos de estudios de laboratorio (es decir deficiencia de IgG, anticuerpos o de ambos factores), sino que debe orientarse por la presencia o ausencia de infecciones; en otra situación habría que someter a los pacientes a la administración injustificada de concentrados de IgG en goteo endovenoso. La reposición de inmunoglobulina se realiza por vías IV o subcutánea. En el primer caso, se repiten las inyecciones cada 3 o 4 semanas con un nivel residual prefijado de 800 mg/mL en individuos con concentraciones muy bajas de IgG antes del tratamiento. En forma típica, las inyecciones subcutáneas se aplican una vez por semana, aunque su frecuencia se ajusta para cada paciente. Es deseable una concentración mínima de

800 mg/mL. Sea cual sea la vía de administración, el objetivo es disminuir la frecuencia de infecciones de vías respiratorias y evitar enfermedades crónicas de pulmones y senos paranasales. Las dos vías al parecer son igualmente inocuas y eficaces por lo que se le permite al paciente la selección.

En individuos con neumopatías crónicas también es necesario el drenaje y fisioterapia pulmonares satisfactorios y el uso cíclico de antibióticos. Casi todos los pacientes toleran sin problemas la reposición de inmunoglobulinas aunque en algunos casos se necesita la selección del preparado mejor tolerado. Los preparados de IgG contienen una fracción pequeña de IgA, por tal razón se debe tener cuidado en su uso en sujetos con una capacidad de producción residual de anticuerpos y una deficiencia completa de IgA porque ellos pueden crear anticuerpos contra IgA que desencadenen estado de choque anafiláctico. Tales pacientes deben recibir preparados de IgG sin IgA. La reposición a base de inmunoglobulinas debe continuarse toda la vida y el paciente y su familia deben conocer y dominar a detalle sus fundamentos teóricos y prácticos para garantizar así el cumplimiento estricto necesario para que sea eficaz.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS QUE AFECTAN LAS VÍAS REGULADORAS (CUADRO 344-1)

Se ha observado que un número cada vez mayor de PID causa disregulación homeostática del sistema inmunitario, solas o junto con una mayor vulnerabilidad a infecciones. En este capítulo no se revisan los defectos que afectan el sistema innato ni de aquellos síndromes autoinflamatorios. Sin embargo, se describen más adelante tres entidades específicas (linfohistiocitosis hemofagocítica, linfoproliferación y autoinmunidad).

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

La *linfohistiocitosis hemofagocítica* (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) se caracteriza por una activación incesante de linfocitos T CD8+ y macrófagos que terminan por dañar un órgano (en particular el hígado, la médula ósea y el sistema nervioso central). El síndrome es consecuencia de un grupo amplio de enfermedades hereditarias, las cuales deterioran la acción citotóxica de linfocitos T y NK. Las manifestaciones de HLH suelen ser inducidas por alguna infección viral. El virus de Epstein-Barr es el elemento inductor más frecuente. En formas graves de HLH, la enfermedad puede comenzar en el primer año de vida o incluso desde el nacimiento (casos poco comunes).

El diagnóstico se basa en la identificación de las manifestaciones características de HLH (fiebre, hepatoesplenomegalia, edema, trastornos neurológicos, hemocitopenias, incrementos de las concentraciones de enzimas hepáticas, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, mayor cantidad de marcadores de activación de linfocitos T y signos hemofagocíticos en la médula ósea o el líquido cefalorraquídeo). Los datos de cuantificaciones funcionales de exocitosis de gránulos citotóxicos posactivación (fluorescencia de CD107 en la membrana celular) sugieren que HLH es determinada de forma genética. Los cuadros se clasifican en tres subgrupos:

1. HLH familiar con mecanismo de herencia autosómico recesivo, que incluye deficiencia de perforina (30% de los casos) que se identifica al valorar la expresión intracelular de dicha sustancia; deficiencia de Munc13-4 (30% de los casos); deficiencia de sintaxina 11 (10% de los casos); deficiencia de Munc18-2 (20% de ellos) y unos cuantos casos residuales que no tienen un defecto molecular identificado.
2. HLH con albinismo parcial. Se conocen tres entidades en que se combinan HLH y pigmentación anormal en que el estudio del cabello es útil para corroborar el diagnóstico: los síndromes de Chédiak-Higashi, Griscelli y Hermansky-Pudlak de tipo II. El primer síndrome también se caracteriza por la presencia de lisosomas gigantes dentro de los leucocitos (cap. 60), además de un trastorno neurológico primario de evolución lenta con el transcurso del tiempo.
3. El síndrome proliferativo ligado al cromosoma X (XLP, *X-linked proliferative syndrome*), se caracteriza en muchos de los enfermos por la inducción de HLH después de infección por EBV, en tanto que otros pacientes terminan por mostrar hipogammaglobulinemia progresiva similar a la que se observa en CVID, algunos linfomas o en ambas entidades. El XLP se produce por una mutación del gen *SH2DIA* que codifica SAP, proteína adaptadora (vinculada con el receptor de familia SLAM). Se han descrito algunas anomalías inmunitarias que incluyen escasa citotoxicidad de linfocitos NK mediada por 2B4; menor diferenciación de linfocitos T citolíticos naturales; deficiencias en la apoptosis de linfocitos T inducida por antígeno y deficiencia en la actividad de linfocitos T colaboradores en relación con los linfocitos B. Se ha descrito en fecha reciente un trastorno similar (XLP2) que también está vinculado al cromosoma X e induce HLH (a menudo después de infección por virus de Epstein-Barr), aunque es menos intensa su manifestación clínica. La entidad se acompaña de una deficiencia de la molécula antiapoptótica XIAP. No hay certeza de la fisiopatología de XLP2. Sin embargo, pudiera provenir del control de la inflamación por parte de macrófagos, porque se conoce un vínculo funcional entre XIAP y NLRC4, un componente inflamatorio en el cual también la ganancia de función induce HLH. XLP2 a menudo acompaña a la colitis.

La HLH es una complicación que pone en riesgo la vida y su tratamiento obliga a inmunodepresión intensiva con etopósido citotóxico o con anticuerpos contra linfocitos T; tratamiento específico orientado al interferon γ que es un elemento decisivo como origen de HLH y es una opción adicional por considerar. Una vez lograda la remisión, se realiza HSCT porque constituye la única forma de tratamiento curativo.

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNITARIO

Dicho *síndrome* (ALPS, *autoimmune lymphoproliferative syndrome*) se caracteriza por linfoproliferación no maligna de linfocitos T y B que originan esplenomegalia y linfadenomegalias; 70% de los enfermos también tiene manifestaciones autoinmunitarias como las citopenias de ese tipo, síndrome de Guillain-Barré, uveítis y hepatitis (caps. 62 y 342). Una característica distintiva de ALPS es la presencia de linfocitos T CD4-CD8-TCRαβ+ (2 a 50%) en la sangre de personas afectadas. También se detecta a menudo hipergammaglobulinemia que abarca IgG e IgA. El síndrome es causado por un defecto en la apoptosis de linfocitos mediada por Fas y como consecuencia, se acumulan y median la autoinmunidad. Aún más, el ALPS puede culminar en el desarrollo de neoplasias.

La mayoría de los sujetos tiene una mutación heterocigota en el gen que codifica Fas caracterizado por un mecanismo dominante de herencia y penetrancia variable, según la naturaleza de la mutación. En pacientes que tienen una mutación bialélica de Fas que disminuye notablemente la expresión de proteínas, la función o ambos factores se observa una forma rara y grave de la enfermedad, de inicio precoz. En unos cuantos pacientes de ALPS se han señalado mutaciones en el ligando Fas, las caspasas 10 y 8 y el homólogo del oncogén viral RAS de neuroblastoma (NRAS, *neuroblastoma* RAS). Muchos casos de ALPS no han sido definidos a nivel molecular. En fecha reciente se observó que ALPS predominante en linfocitos B se vinculaba con la mutación del gen Cδ en la proteína cinasa. El tratamiento del ALPS se basa esencialmente en el uso de fármacos proapoptóticos y es necesario administrarlos con gran cuidado para evitar sus efectos tóxicos.

COLITIS, AUTOINMUNIDAD E INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Algunas PID (muchas de las cuales están vinculadas con linfocitos T) causan inflamación intestinal intensa. El ejemplo prototípico es el *síndrome de enteropatía poliendocrinopática por inmunodisregulación ligada al cromosoma X* (IPEX, *immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*) que se caracteriza por enteropatía inflamatoria muy amplia, intolerancia a alimentos, exantema cutáneo, citopenias autoinmunitarias y diabetes. El síndrome se produce por mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica el factor de transcripción FOXP3, necesario para la adquisición de la función efectora por parte de linfocitos T reguladores. En casi todos los casos de IPEX hay ausencia de linfocitos T CD4+CD25+ reguladores de la sangre; el trastorno conlleva un mal pronóstico y necesita inmunodepresión intensiva. La única estrategia curativa posible es el HSCT alógeno. Se han descrito síndromes similares a IPEX que no tienen la mutación de FOXP3. En algunos casos se ha detectado deficiencia de CD25. La expresión defectuosa de CD25 también menoscaba la expansión/función de células reguladoras; dicha deficiencia funcional de linfocitos T indica que los pacientes con deficiencia de CD25 están expuestos a un mayor peligro de presentar infecciones por oportunistas. Es importante destacar que se han descrito en otras situaciones de PID, anomalías de los linfocitos T reguladores, como el síndrome de Omenn, las deficiencias de STAT5b y STIM1 (flujo de calcio) y WAS; tales anomalías pueden explicar, cuando menos en parte, la presencia de inflamación y autoinmunidad. Las manifestaciones autoinmunitarias que se observan en una fracción pequeña de sujetos con el síndrome DiGeorge pueden tener el mismo origen. En fecha reciente se describió enteropatía inflamatoria grave en sujetos con deficiencia del receptor de IL-10 o IL-10.

Las mutaciones dominantes en los genes que codifican CTLA4, molécula reguladora, las mutaciones recesivas del gen que codifica LRBA (molécula que interviene en el reciclado de CTLA4) así como la ganancia dominante de mutación de función de STAT3 originan el síndrome linfo-

proliferativo y autoinmunitario multifacético que frecuentemente abarca la enteropatía inflamatoria que puede vincularse con hipogammaglobulinemia. Se necesita el diagnóstico molecular antes de que se emprendan estos tratamientos de adaptación personalizada.

Una entidad autoinmunitaria propia es la llamada *poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica* (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia*), caracterizada por un mecanismo de herencia autosómico recesivo. Consiste en múltiples manifestaciones autoinmunitarias que afectan órganos sólidos, en términos generales y glándulas endocrinas, en particular. La infección leve y crónica por *Candida* suele acompañar al síndrome mencionado. El trastorno proviene de mutaciones en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*, *autoimmune regulator*) y también origina menor expresión tímica de los autoantígenos por parte de células epiteliales medulares y una menor selección negativa de linfocitos T autorreactivos, lo cual culmina en manifestaciones autoinmunitarias.

Se han señalado casos de una combinación de hipogammaglobulinemia, producción de autoanticuerpos, urticaria criógena o granulomas cutáneos, o autoinflamación y se ha denominado como *deficiencia de anticuerpos vinculada con PLCγ2 y regulación inmunitaria errónea* (PLAID o APLAID).

CONCLUSIÓN

La variedad y complejidad de las manifestaciones clínicas de las diferentes PID denotan fuertemente que es importante tener una percepción muy consciente de tales enfermedades. Por ello, es esencial el diagnóstico oportuno para establecer el régimen terapéutico apropiado. Por todo lo comentado, es importante enviar a todo paciente en quien se sospeche PID a centros clínicos expertos que puedan realizar estudios moleculares y genéticos apropiados. Es necesario el diagnóstico molecular preciso para emprender el tratamiento más adecuado y la asesoría genética y diagnóstica prenatal.

Un factor deficitario que pudiera entorpecer el diagnóstico es la enorme variabilidad que acompaña a muchas PID. La expresión patológica variable puede ser consecuencia de los diversos resultados de mutaciones que surgen con una entidad particular, como lo ejemplifica el síndrome de Wiskott-Aldrich y en menor escala, la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA, *X-linked agammaglobulinemia*). También puede haber efectos de genes modificadores (como también se sospecha XLA) y factores ambientales como las infecciones por virus de Epstein-Barr que pudieran ser el elemento desencadenante de la enfermedad en cuadros linfoproliferativos ligados al cromosoma X (XLP). Además, se ha definido en fecha reciente que las mutaciones somáticas en un gen afectado atenúan el fenotipo de diversas PID de linfocitos T; esto se ha descrito en el caso de SCID ligada al cromosoma X y en el de deficiencias de ADA, RAG, en el modulador esencial NF-κB (NEMO) y más a menudo, en el síndrome de Wiskott-Aldrich. A diferencia de ello, las mutaciones somáticas generan estados patológicos análogos a PID como se ha señalado en algunos casos de ALPS. Por último, los autoanticuerpos que neutralizan citocinas pueden remedar una PID, como se demuestra en el caso del interferón γ.

Aún se desconocen varios aspectos de las PID y no en todos los casos se han identificado mutaciones genéticas (como se ilustra en CVID y deficiencia de IgA). Sin embargo, la comprensión de las PID ha alcanzado la etapa en que pueden implementarse métodos científicos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. El diagnóstico genético de ha vuelo un paso fundamental en la atención de pacientes con PID.

LECTURAS ADICIONALES

Casanova JL *et al.*: Guidelines for genetic studies in single patients: Lessons from primary immunodeficiencies. J Exp Med 211:2137, 2014.

Fischer A *et al.*: Gene therapy for primary immunodeficiencies. Clin Genet 88:507, 2015.

Fischer A *et al.*: Severe combined immunodeficiencies and related disorders. Nat Rev Dis Primers 1:15061, 2015.

Holland SM: Chronic granulomatous disease. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27:89, viii.

Kwan A *et al.*: Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA 312:729, 2014.

Notarangelo LD: Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present). Annu Rev Immunol 31:195, 2013.

Ochs HD *et al.* (eds): Primary Immunodeficiencies: A Molecular and Genetic Approach. New York, Oxford University Press, 2013.

Picard C *et al.*: International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol 38:96, 2018.

Picard C, Fischer A: Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies. Eur J Immunol 44:2854, 2014.

Resnick ES, Cunningham-Rundles C: The many faces of the clinical picture of common variable immune deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol 12:595, 2012

Sección 2 Trastornos de la lesión mediada por mecanismos inmunitarios

345 Urticaria, angioedema y rinitis alérgica

Katherine N. Cahill, Joshua A. Boyce

INTRODUCCIÓN

El término *atopia* implica una tendencia a manifestar asma, rinitis, urticaria y dermatitis atópica, solas o combinadas, en relación con la presencia de IgE para un alérgeno específico. Sin embargo, las personas sin antecedentes atópicos también pueden tener reacciones de hipersensibilidad, en particular urticaria y anafilaxia, vinculadas con la presencia de IgE. Puesto que el mastocito es una célula efectora clave en la rinitis alérgica y el asma, y el efector dominante en la urticaria, la anafilaxia y la mastocitosis sistémica, se considerarán su biología de desarrollo, vía de activación, características del producto y tejidos terminales (blanco) en la introducción a estos trastornos clínicos. La disregulación del desarrollo de los mastocitos que se observa en la mastocitosis se expone en otro capítulo.

La unión de IgE con mastocitos y basófilos, un proceso llamado *sensibilización*, prepara a estas células para la activación subsiguiente con un antígeno específico. El receptor Fc de gran afinidad por la IgE, designado FceRI, está compuesto por una cadena α, una β y dos γ unidas por un disulfuro, que en conjunto cruzan la membrana plasmática siete veces. La cadena α es la que se une con la IgE, y las cadenas β y γ proporcionan la transducción de la señal que sigue a la agregación de los receptores tetraméricos sensibilizados por el antígeno polimérico. La unión de IgE estabiliza la cadena α en la membrana plasmática, lo cual aumenta la densidad de los receptores FceRI en la superficie celular al tiempo que sensibiliza a la célula para las respuestas efectoras. Esto explica la relación entre la concentración sérica de IgE y el número de receptores FceRI detectados en los basófilos circulantes. La transducción de la señal se inicia mediante la acción de una tirosina cinasa de la familia Src denominada Lyn, que se relaciona de manera constitutiva con la cadena β. Lyn transfosforila los ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) canónicos de las cadenas β y γ del receptor, lo cual induce la atracción de más Lyn activa a la cadena β y de la tirosina cinasa Syk. Las tirosinas fosforiladas en dichos ITAM funcionan como sitios de unión para los dos dominios de homología *src* en tándem dentro de Syk. Syk activa no sólo la fosfolipasa Cγ, que se relaciona con el vinculador de linfocitos T activados en la membrana plasmática, sino también con la fosfatidilinositol 3-cinasa para producir 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol, que permite que la cinasa Btk de la familia Tec se dirija a la membrana y se active mediante Lyn. Además, la tirosina cinasa Fyn de la familia Src se activa después de la agregación de los receptores para IgE y fosforila a la proteína adaptadora Gab2 que intensifica la activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa. En realidad, esta información adicional es esencial para la activación de los mastocitos, pero puede inhibirse de manera parcial por Lyn, lo cual indica que la magnitud de la activación de los mastocitos está regulada en parte por la acción recíproca entre estas cinasas de la familia Src. La fosforilasa Cγ activada divide los sustratos fosfolipídicos de la membrana para producir 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) y 1,2-diacilgliceroles (1,2-DAG) para movilizar el calcio intracelular y activar la proteína cinasa C, respectivamente. La abertura subsiguiente de los conductos activados regulados por calcio permite el incremento sostenido del calcio intracelular requerido para atraer proteínas cinasas activadas por mitógeno, ERK, JNK y p38 (serina/treonina cinasas), que generan cascadas para aumentar la liberación del ácido araquidónico y mediar la translocación nuclear de los factores de transcripción para varias citocinas. La activa-

ción dependiente del ion calcio de las fosfolipasas divide fosfolípidos de la membrana para generar lisofosfolípidos que, como el 1,2-DAG, facilita la fusión de la membrana perigranular del gránulo secretor con la membrana celular, un paso que libera los gránulos sin membrana que contienen los mediadores ya formados que ejercen los efectos de los mastocitos.

El gránulo secretor del mastocito humano tiene una estructura cristalina, a diferencia de los mastocitos de especies inferiores. La activación celular dependiente de IgE produce disolución y tumefacción del contenido del gránulo en el primer minuto de alteración del receptor; esta reacción va seguida del ordenamiento de filamentos intermediarios en todo el gránulo tumefacto, movimiento del gránulo hacia la superficie de la célula y fusión de la membrana perigranular con la de otros gránulos y el plasmalema para formar conductos extracelulares, por lo cual se liberan mediadores al tiempo que se mantiene la viabilidad celular.

Además de la exocitosis, la agregación de FcεRI inicia dos vías más para la generación de productos con actividad biológica, mediadores lipídicos y citocinas. Los pasos bioquímicos que participan en la expresión de tales citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la interleucina (IL)-1, IL-6, IL-4, IL-5, IL-13, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), y otros, incluido un conjunto de quimiocinas, que no se han definido de manera específica para los mastocitos. Los estudios con inhibición de la producción de citocinas (IL-1β, TNF-α e IL-6) en mastocitos de ratón mediante ciclosporina o FK506 revelan unión con la inmunofilina específica para el ligando y atenuación de la serina/treonina fosfatasa dependiente del ion calcio y de calmodulina, la calcineurina.

La generación de un mediador lipídico **(fig. 345-1)** implica la translocación de la fosfolipasa A_2 citosólica dependiente del ion calcio a la membrana nuclear externa, con la liberación subsecuente de ácido araquidónico para el procesamiento metabólico por distintas vías prostanoides y del leucotrieno. La endoperóxido sintasa-1 constitutiva de prostaglandina (PGHS-1/ciclooxigenasa-1) y la PGHS-2 (ciclooxigenasa-2) inducible *de novo* convierten el ácido araquidónico en los intermediarios secuenciales, prostaglandinas G_2 y H_2. La prostaglandina D_2 (PGD_2) sintasa hematopoyética dependiente de glutatión convierte luego la PGH_2 en PGD_2, el prostanoide predominante de los mastocitos. El receptor DP_1 para PGD_2 se expresa en las plaquetas y las células epiteliales, mientras que DP_2 se expresa en los linfocitos T_H2, eosinófilos y basófilos. Los mastocitos también generan tromboxano A_2 (TXA_2), un mediador de vida corta, pero potente, que

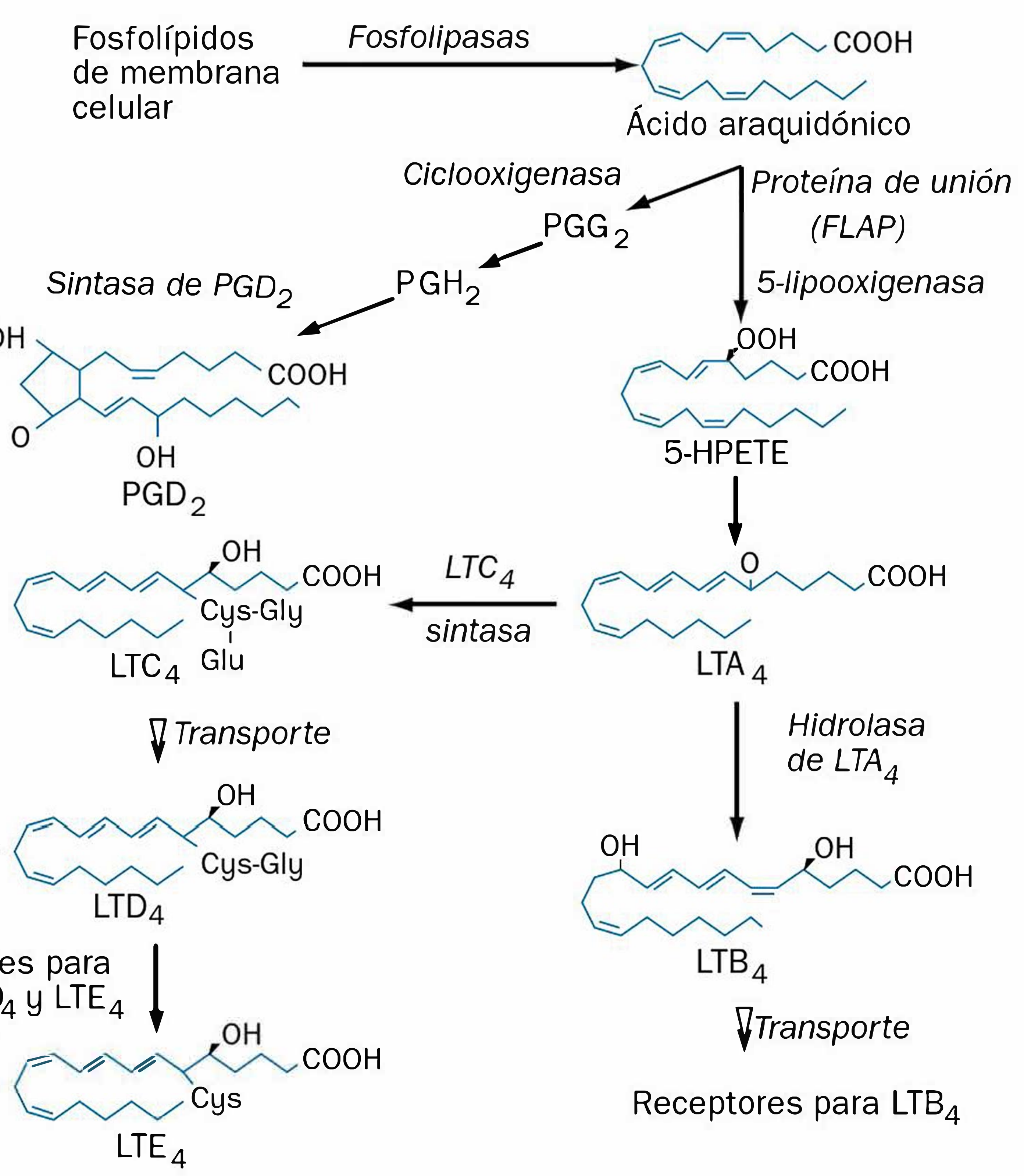


FIGURA 345-1 Vías para la biosíntesis y la liberación de mediadores lipídicos derivados de la membrana de los mastocitos. En la vía de la 5-lipooxigenasa, el leucotrieno A_4 (LTA_4) es el intermediario del cual las enzimas de la vía terminal generan los productos finales distintivos, leucotrieno C_4 (LTC_4) y leucotrieno B_4 (LTB_4), que salen de la célula por sistemas de transporte saturables separados. La γ-glutamil transpeptidasa y una dipeptidasa dividen luego el ácido glutámico y la glicina de LTC_4 para formar LTD_4 y LTE_4, respectivamente. El principal producto de los mastocitos del sistema ciclooxigenasa es la PGD_2.

induce broncoconstricción y activación plaquetaria mediante el receptor para prostanoide T.

Para la biosíntesis del leucotrieno, el ácido araquidónico liberado se metaboliza mediante la 5-lipooxigenasa (5-LO) en presencia de una proteína integral de la membrana nuclear, la proteína activadora de 5-LO (FLAP, *5-LO activating protein*). La translocación de 5-LO dependiente del ion calcio a la membrana nuclear convierte el ácido araquidónico en los intermediarios secuenciales ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE) y leucotrieno (LT) A_4. El LTA_4 se conjuga con glutatión reducido mediante LTC_4 sintasa, una proteína integral de la membrana nuclear homóloga a FLAP. El LTC_4 intercelular se libera mediante un paso exportador de un portador específico para el metabolismo extracelular hasta cisteinil leucotrienos adicionales, LTD_4 y LTE_4, mediante la eliminación secuencial de ácido glutámico y glicina. Como alternativa, el LTA_4 hidrolasa citosólico convierte parte del LTA_4 a dihidroxileucotrieno LTB_4, que también se somete a transporte específico. Dos receptores para LTB_4 (BLT_1 y BLT_2) median la quimiotaxis de los neutrófilos humanos. Dos receptores para los cisteinil leucotrienos, $CysLT_1$ y $CysLT_2$, se encuentran en el músculo liso de las vías respiratorias y la microvasculatura, así como en células hematopoyéticas como los macrófagos, los eosinófilos y los mastocitos. Mientras que el receptor $CysLT_1$ tiene preferencia por LTD_4 y se bloquea con antagonistas del receptor en clínica, el receptor $CysLT_2$ responde por igual a LTD_4 y LTC_4, y estos antagonistas no tienen efecto en él; es un regulador negativo de la función del receptor $CysLT_1$. El LTD_4, que actúa en los receptores $CysLT_1$, es el broncoconstrictor más potente conocido, mientras que el LTE_4 induce un escape vascular y media la atracción de eosinófilos a la mucosa bronquial. Recientemente, se clasificó también el GPR99, receptor de CysLT3, como receptor de LTE_4. El lisofosfolípido formado durante la liberación de ácido araquidónico de 1-*O*-alquil-2-acil-*sn*-gliceril-3-fosforilcolina puede acetilarse en la segunda posición para formar el factor activador de plaquetas (PAF, *platelet-activating factor*). En un estudio reciente, la concentración sérica del PAF tuvo una correlación positiva con la gravedad de la anafilaxia al cacahuete, mientras que la concentración de acetilhidrolasa del PAF (una enzima que degrada PAF) tuvo una relación inversa con el mismo resultado.

A diferencia de la mayoría de las otras células originadas en la médula ósea, los mastocitos circulan como progenitores comprometidos que carecen de sus gránulos secretores característicos. Estos progenitores comprometidos expresan *c-kit*, el receptor para el factor de células madre (SCF, *stem cell factor*). A diferencia de la mayor parte de los otros linajes, conservan y aumentan la expresión de *c-kit* con la maduración. La interacción de SCF con *c-kit* es un requerimiento absoluto para el desarrollo de mastocitos hísticos constitutivos que residen en la piel y en sitios del tejido conjuntivo, así como para la acumulación de mastocitos en las superficies mucosas durante las respuestas inmunitarias tipo T_H2. Varias citocinas derivadas de células T (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-9) pueden potenciar la proliferación de mastocitos dependiente de SCF y su supervivencia *in vitro* en ratones y seres humanos. En realidad, los mastocitos están ausentes de la mucosa intestinal en las deficiencias clínicas de linfocitos T, pero se encuentran en la submucosa. Con base en la inmunodetección de proteasas neutrales de gránulos secretores, los mastocitos en el parénquima pulmonar y la mucosa intestinal expresan triptasa de manera selectiva, y los de la submucosa intestinal y de las vías respiratorias, espacios perivasculares, piel, ganglios linfáticos y parénquima mamario expresan triptasa, quimasa y carboxipeptidasa A. En el epitelio mucoso de los asmáticos graves, los mastocitos pueden expresar triptasa y carboxipeptidasa A sin quimasa. Los gránulos secretores de los mastocitos positivos selectivos para triptasa muestran rollos cerrados con una periodicidad que indica una estructura cristalina al microscopio electrónico, mientras que los gránulos secretores de los mastocitos con múltiples proteasas tienen escasos rollos, con una apariencia amorfa o semejante a una celosía.

Los mastocitos se distribuyen en las superficies cutánea y mucosa, y en los tejidos submucosos alrededor de las vénulas, y pueden influir en la entrada de sustancias extrañas por su capacidad de respuesta rápida **(fig. 345-2)**. Con la activación por un estímulo específico y la exocitosis de los gránulos secretores, la histamina y las hidrolasas ácidas se solubilizan, mientras que las proteasas neutrales, que son catiónicas, permanecen en su mayor parte unidas con los proteoglucanos aniónicos, heparina y sulfato de condroitina E, con los cuales funcionan como complejo. La histamina y varios mediadores lipídicos (PGD_2, $LTC_4/D_4/E_4$, PAF) alteran la permeabilidad venular, lo que permite la entrada de proteínas plasmáticas, como complemento e inmunoglobulinas, mientras que LTB_4 media la adhesión entre los leucocitos y las células endoteliales, y la migración dirigida subsiguiente (quimiotaxis). La acumulación de leucocitos y opsoninas plasmáticas facilita la defensa del microambiente. La respuesta inflamato-

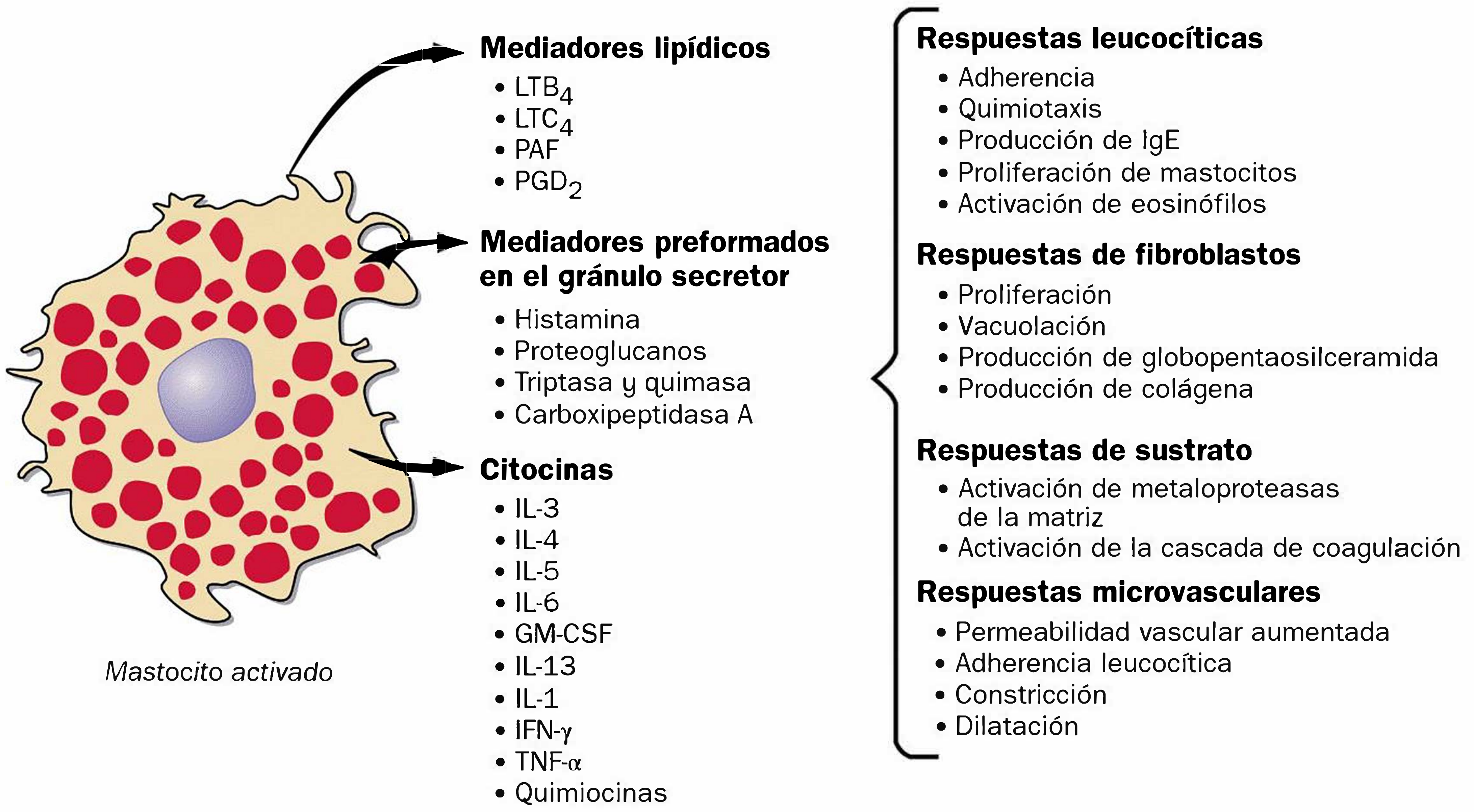


FIGURA 345-2 Los mediadores bioactivos de tres categorías generados por activación dependiente de IgE de mastocitos murinos pueden inducir los efectos frecuentes, pero secuenciales en las células destinatarias que conducen a las respuestas inflamatorias agudas y sostenidas. GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; IFN, interferón; LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PGD_2, prostaglandina D_2; TNF, factor de necrosis tumoral.

ria también puede ser nociva, como en el asma, en la que la actividad constrictora de los cisteinil leucotrienos en el músculo liso es evidente y mucho más potente que la de la histamina.

El componente celular de la respuesta inflamatoria mediada por mastocitos se aumenta y sostiene con citocinas y quimiocinas. La activación de los mastocitos humanos cutáneos *in situ* dependiente de IgE induce producción y liberación de TNF-α, lo cual a su vez causa respuestas de las células endoteliales que favorecen la adhesión leucocítica. De igual manera, la activación de los mastocitos pulmonares humanos purificados, o de mastocitos derivados de sangre del cordón y cultivados *in vitro,* conduce a la producción sustancial de citocinas proinflamatorias (TNF-α) e inmunomoduladoras (IL-4, IL-5 e IL-13) y quimiocinas. Las muestras de biopsias bronquiales de pacientes con asma revelan que los mastocitos tienen respuesta inmunohistoquímica positiva para IL-4 e IL-5, pero que la localización predominante de IL-4, IL-5 y GM-CSF es en los linfocitos T, definidas como T_H2 por sus características. La IL-4 modula el fenotipo de los linfocitos T al subtipo T_H2, determina el cambio de isotipo a IgE (igual que IL-13) e incrementa la expresión mediada por FcεRI de las citocinas en los mastocitos, según estudios *in vitro*.

Es posible inducir una fase celular inmediata y una tardía de la inflamación alérgica en piel, nariz o pulmones de algunas personas alérgicas con una exposición local al alérgeno. La fase inmediata en la nariz incluye prurito y secreción acuosa; en los pulmones, hay broncospasmo y secreción de moco y, en la piel, incluye una respuesta de pápulas y eritema con prurito. La permeabilidad nasal reducida, la función pulmonar disminuida o el eritema con inflamación en la piel, por una respuesta de fase tardía en el plazo de 6 a 8 h, se relacionan con los datos en la biopsia de linfocitos T_H2, eosinófilos, basófilos y algunos neutrófilos infiltrados y activados. La progresión de la activación temprana de los mastocitos a la infiltración celular tardía se ha usado como sustitutivo experimental de la rinitis o el asma. Sin embargo, en el asma existe hiperreactividad intrínseca de las vías respiratorias, independiente de la inflamación relacionada. Además, las respuestas de las fases temprana y tardía (al menos en los pulmones) son mucho más sensibles al bloqueo de la activación de mastocitos dependiente de IgE (o acciones de la histamina y los cisteinil leucotrienos) que las exacerbaciones asmáticas espontáneas o causadas por un virus.

La consideración del mecanismo de las enfermedades por hipersensibilidad inmediata en el ser humano se ha centrado sobre todo en la identificación dependiente de IgE de sustancias por lo demás inocuas. Una región del cromosoma 5 (5q23-31) contiene genes que tienen una función en el control de las concentraciones de IgE, incluidos IL-4 e IL-13, así como IL-3 e IL-9, que participan en la hiperplasia de mastocitos mucosos, e IL-5 y GM-CSF, que son claves para el desarrollo de los eosinófilos y su mayor viabilidad hística. Los genes con vínculo a la respuesta IgE específica a alérgenos particulares incluyen los que codifican el complejo mayor de histocompatibilidad y ciertas cadenas del receptor de linfocitos T (TCR-αδ). La complejidad de la atopia y las enfermedades relacionadas incluye susceptibilidad, gravedad y respuestas terapéuticas, cada una de las cuales está entre las variables separadas moduladas por estímulos inmunitarios innatos y de adaptación.

La inducción de la enfermedad alérgica requiere sensibilización de una persona predispuesta a un alérgeno específico. La mayor propensión a padecer la alergia atópica tiene lugar en la infancia y la adolescencia temprana. El alérgeno se procesa en las células presentadoras de antígeno del linaje monocítico (sobre todo las células dendríticas) situadas por todo el cuerpo en las superficies de contacto con el ambiente exterior, como nariz, pulmones, ojos, piel e intestino. Estas células presentadoras de antígeno tienen péptidos portadores de epítopos a través de su complejo mayor de histocompatibilidad a los linfocitos T cooperadores y sus subtipos. La respuesta de los linfocitos T depende del reconocimiento de afinidad y del microambiente de citocinas proporcionado por las células dendríticas presentadoras de antígeno, en la que IL-4 dirige un subtipo T_H2, el interferón (IFN) γ un perfil T_H1 e IL-6 con el factor de crecimiento transformador β, un subtipo T_H17. Los alérgenos no sólo presentan epítopos antigénicos a través de las células dendríticas, también contienen ligandos para reconocimiento de tipo que facilitan la respuesta inmunitaria mediante el inicio directo de la generación de citocinas a partir de tipos celulares innatos, como basófilos, mastocitos, eosinófilos y otros. La respuesta T_H2 se relaciona con la activación de los linfocitos B específica que también pueden presentar alérgenos o que se transforman en mastocitos para generar anticuerpos. La síntesis y la liberación al plasma de la IgE específica para el alérgeno sensibiliza a las células portadoras de FcεRI, como los mastocitos y los basófilos, los cuales se activan con la exposición al alérgeno específico. En ciertas enfermedades, incluidas las relacionadas con atopia, las poblaciones de monocitos y basófilos pueden expresar un FcεRI trimérico que carece de cadena β, y responder a su agregación. Una clase identificada de modo más reciente de células innatas que expresan *c-kit* (llamadas células linfoides innatas del grupo 2) pueden generar grandes cantidades de IL-5 e IL-13 durante las respuestas antihelmínticas, son prominentes en los pólipos nasales de los seres humanos y bien podrían contribuir a la inflamación en las enfermedades alérgicas.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

DEFINICIÓN

La urticaria y el angioedema comparten el mismo proceso fisiopatológico que se presenta en diversos niveles de la piel. La primera comprende la dilatación de vasos en la dermis superficial, en tanto que el segundo se origina en la dermis más profunda y tejidos subcutáneos. No es de sorprender que a menudo surjan juntos y, en promedio, un 40% de los pacientes señala la aparición de ambos, y afectan >20% de la población durante toda su vida. La urticaria aparece en cualquier área corporal y se manifiesta por pápulas bien circunscritas con borde eritematoso serpiginoso elevado y centro blanqueado, que pueden confluir para volverse pápulas gigantes. Las lesiones urticarianas duran <24 h y a menudo migran a todo el cuerpo y no dejan equimosis ni cicatrices, aunque son muy pruriginosas. El angioedema se caracteriza por tumefacción notable y más dolor que prurito, y eritema mínimo, que se acompaña de pródromos pruriginosos y necesita horas o días para desaparecer. Los episodios recurrentes de urticaria o angioedema con menos de 6 semanas de duración se

CUADRO 345-1 Clasificación de la urticaria y el angioedema

AGUDOS	CRÓNICOS
Reacciones farmacológicas AINE, medios de contraste IV, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, etc. Alimentos Inhalación o contacto con alérgenos ambientales Reacciones transfusionales Insectos Infecciones (por virus, bacterias y parásitos)	Idiopáticos (subgrupo con un componente autoinmunitario) Vasculopatía por colágena (vasculitis urticariana) Estímulos físicos Dermatografismo Urticaria colinérgica Vibraciones, frío, presión, agua (acuógenas) Luz solar Mastocitosis/urticaria pigmentada Hereditarios Angioedema hereditario Criourticaria familiar Deficiencia del inhibidor de C3b Síndrome de Muckle-Wells Síndrome de Schnitzler Síndrome hipereosinófilo Síndrome de Gleich

consideran agudos, mientras que los episodios que persisten más de ese tiempo se denominan crónicos.

FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA

La urticaria, el angioedema o ambos, en su forma aguda o crónica, surgen en cualquier momento de la vida, aunque los que aparecen entre el tercero y el quinto decenios constituyen la forma crónica más común. Las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los varones, con un predominio leve en aquéllas con antecedentes de atopia. La urticaria aguda más a menudo es consecuencia del contacto con un alimento, un alérgeno ambiental o farmacológico, o infección viral; en cambio, en la modalidad crónica es idiopática.

La clasificación de urticaria-angioedema, presentada en el cuadro 345-1, se centra en los distintos mecanismos para causar la enfermedad clínica y quizá sea útil para el diagnóstico diferencial.

Las causas adicionales incluyen estímulos físicos, como frío, calor, rayos solares, ejercicio e irritación mecánica. Es posible distinguir las urticarias físicas por el fenómeno desencadenante y otros aspectos del cuadro clínico. El *dermografismo*, que ocurre en 1-4% de la población, se define por la aparición de una pápula lineal en el sitio de un frote enérgico con un objeto firme o por cualquier configuración apropiada al fenómeno desencadenante (fig. 345-3). La prevalencia del dermografismo alcanza su nivel máximo en el segundo a tercer decenios. No muestra influencia atópica y casi siempre tiene una duración menor de 5 años. La *urticaria por presión*, que a menudo acompaña a la urticaria idiopática crónica, se presenta como respuesta a un estímulo sostenido, como un tirante en el hombro o cinturón, correr (pies) o trabajo manual (en las manos). La *urticaria colinérgica* es distintiva, ya que las pápulas pruriginosas son pequeñas (1-2 mm) y están rodeadas por un área amplia de eritema; los episodios se inician a causa de fiebre, un baño o una ducha caliente, o por ejercicio, y se atribuyen al aumento de la temperatura corporal central. La *anafilaxia por ejercicio* puede desencadenarse con el esfuerzo solo o depender de la ingestión

FIGURA 345-3 Dermografismo urticariforme inducido por la presión ligera con el borde de un depresor lingual. La fotografía se tomó 10 min después del estímulo, apareciendo una reacción urticariforme prominente en forma de almohadilla (#). *(Fotografía proporcionada por Katherine N. Cahill, MD, Harvard Medical School.)*

previa de alimento. Existe una relación con la presencia de IgE específica para una gliadina-5α, un componente del trigo. El cuadro clínico puede limitarse a rubor, eritema y urticaria pruriginosa, pero quizá evolucione a angioedema de la cara, la bucofaringe, la laringe o el intestino, incluso al colapso vascular; se distingue de la urticaria colinérgica porque se manifiesta como pápulas de tamaño convencional y no surge con la fiebre o un baño caliente. La *urticaria por frío* se localiza en áreas expuestas a una baja temperatura ambiental u objetos fríos, pero puede progresar al colapso vascular con la inmersión en agua fría (natación). La *urticaria solar* se subdivide en seis grupos por la respuesta a regiones específicas del espectro de luz. El *angioedema vibratorio* puede ocurrir después de años de exposición laboral o puede ser idiopático; a veces se acompaña de urticaria colinérgica. Otras formas raras de alergia física, siempre definidas por el estímulo específico que la inicia, incluyen la *urticaria por calor local*, *urticaria acuagénica* por contacto con agua a cualquier temperatura (a veces relacionada con policitemia vera) y *urticaria por contacto*, debido a la interacción directa con alguna sustancia química (látex).

Angioedema aislado El angioedema sin urticaria es idiopático y proviene de la producción de bradicinina, como ocurre en la deficiencia del inhibidor C1 (C1INH, *C1 inhibitor*), puede ser congénito como característica autosómica dominante o puede adquirirse por la aparición de un autoanticuerpo en relación con neoplasias malignas. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) pueden causar un cuadro clínico similar en 0.2-0.7% de los pacientes hipertensos debido a la degradación disminuida de bradicinina. Entre los factores conocidos de riesgo de que surja angioedema por inhibidores de la ACE están pertenecer a la raza negra, haber recibido un trasplante de órganos, ser del género femenino, el tabaquismo y la edad cada vez más avanzada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FISIOPATOLOGÍA

Los exantemas urticarianos se distinguen por ser pruriginosos, pueden afectar cualquier área del cuerpo, desde la piel cabelluda hasta las plantas de los pies, y aparecen en grupos de 12-36 h de duración, con lesiones antiguas que se desvanecen conforme aparecen las nuevas. La mayor parte de las urticarias físicas (por frío, colinérgicas, dermografismo) son una excepción, con lesiones individuales que duran menos de 2 h. Las lesiones por urticaria o por angioedema no son simétricas ni se sitúan en zonas declive. Los sitios más frecuentes de urticaria son las extremidades y la cara; el angioedema a menudo es periorbitario y labial. Aunque se autolimita, el angioedema de la vía respiratoria superior puede poner en peligro la vida por obstrucción laríngea, mientras que la afectación del tubo digestivo puede manifestarse como cólico abdominal, con o sin náusea, y vómito, y a veces da lugar a una intervención quirúrgica innecesaria. Ni la urticaria ni el angioedema dejan un cambio de coloración residual, a menos que exista un proceso vasculítico subyacente que cause extravasación de eritrocitos.

El análisis histopatológico se caracteriza por edema de la dermis superficial en la urticaria y del tejido subcutáneo y la dermis profunda en el angioedema. Los haces de colágeno de las áreas afectadas están muy separados y las vénulas a veces se dilatan. Cualquier infiltrado perivenular consiste en linfocitos, monocitos, eosinófilos y neutrófilos que se encuentran en combinaciones y números variables.

Quizás el ejemplo mejor estudiado de urticaria y angioedema mediados por IgE y mastocitos sea la *urticaria por frío*. Las crioglobulinas o las aglutininas en frío existen hasta en 5% de estos pacientes. La inmersión de una extremidad en un baño helado desencadena el angioedema de la parte distal, con urticaria en la zona de interfase con el aire unos minutos después de la exposición. Los estudios histopatológicos revelan degranulación de los mastocitos, con edema relacionado en la dermis y el tejido subcutáneo. Se han encontrado concentraciones altas de histamina en el efluente venoso y en el líquido aspirado de las vesículas en sitios de lesión inducidos de manera experimental en pacientes con dermografismo, urticaria por presión, angioedema vibratorio, urticaria por luz y urticaria por calor. En el análisis ultraestructural, el tipo de la degranulación de mastocitos en la urticaria por frío se parece a la respuesta mediada por IgE, con dilución del contenido del gránulo, fusión de las membranas perigranular y celular, y liberación del contenido del gránulo, mientras que en una lesión por dermografismo además existe desgranulación zonal superpuesta (fragmentaria). También se han detectado incrementos de la histamina plasmática con degranulación demostrada por biopsia en los episodios generalizados de *urticaria colinérgica*.

Hasta 45% de los pacientes con urticaria crónica tiene alguna causa autoinmunitaria para la enfermedad, incluidos anticuerpos contra IgE o, más a menudo, contra la cadena α de FcεRI. En algunos pacientes, el

suero autólogo inyectado en su propia piel puede inducir una reacción de pápula y eritema que implica la activación de mastocitos. La presencia de estos anticuerpos también se reconoce por su capacidad para liberar histamina o inducir la activación de marcadores, como CD63 o CD203 en los basófilos. Se ha observado una relación con los anticuerpos contra la peroxidasa microsómica y la tiroglobulina que se identifican a menudo en la tiroiditis de Hashimoto clínica relevante. Los estudios *in vitro* revelan que estos autoanticuerpos median la degranulación de los basófilos con intensificación mediante suero como fuente del fragmento anafilotóxico, C5a.

La urticaria y el angioedema que aparecen junto con la enfermedad clásica del suero o en la vasculitis necrosante cutánea hipocomplementémica (vasculitis urticarial), según se piensa, constituye un trastorno por complejos inmunitarios. Las reacciones a sustancias que liberan los gránulos de mastocitos (opioides, medios de contraste) y antiinflamatorios no esteroideos muy a menudo se limitan a un cuadro de urticaria, angioedema o ambos, pero pueden ser de orden sistémico.

El angioedema hereditario (HAE, *hereditary angioedema*) es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia completa, causada por la mutación dentro del gen *SERPING1* que origina una deficiencia de C1INH (tipo 1), en alrededor de 85% de pacientes, o se debe a una proteína disfuncional (tipo 2) en el resto, que afecta a 1:30 000-80 000 personas en la población general. Se ha descrito un tercer tipo de HAE en el que la función de C1INH es normal, y la lesión causal es una forma mutante del factor XII que conduce a la generación de bradicinina excesiva. La deficiencia de C1INH también puede surgir como una forma adquirida esporádica a causa del consumo excesivo del C1INH debido a la formación de complejos inmunitarios o a la generación de un autoanticuerpo dirigido al C1INH en el contexto de una enfermedad linfoproliferativa. El C1INH bloquea la función catalítica del factor XII activado (factor de Hageman) y de la calicreína, así como de los componentes C1r/C1s de C1, con el resultado frecuente de la degradación de la bradicina. Durante los episodios agudos de angioedema, los pacientes con deficiencia de C1INH tienen cifras altas de bradicinina, lo cual origina angioedema y activación excesiva de C1, que da como resultado una disminución en las concentraciones de C4 y C2.

El uso de inhibidores de la ACE altera la degradación de bradicinina y explica el angioedema idiosincrático en los pacientes expuestos a inhibidores de la ACE con C1INH normal. El angioedema mediado por bradicinina, causado por dichos inhibidores o por deficiencia de C1INH, se destaca por la ausencia notable de urticaria o prurito concomitante, por la afectación frecuente del aparato digestivo, y por los síntomas que duran >24 h.

DIAGNÓSTICO

La clasificación de los estados urticarianos y angioedematosos, como se expone en el cuadro 345-1, en términos de duración, facilita la identificación de sus mecanismos posibles. El antecedente solo de episodios urticarianos, de angioedema o ambos, que involucionan por sí solos, basta para hacer el diagnóstico en el marco de algún cuadro agudo desencadenado por un fármaco, un alérgeno ambiental o por alimentos, y la realización de pruebas cutáneas confirmadas y orientadas por datos de anamnesis o métodos para identificar IgE sérico con especificidad de alérgeno. La reproducción directa de la lesión con estímulos físicos es un dato muy valioso porque a menudo establece la causa de la lesión. Incluso en la forma crónica de la urticaria-angioedema, las pruebas diagnósticas iniciales deben ser limitadas, y los estudios adicionales se guiarán por los datos de la anamnesis. Según las directrices de consenso, se recomienda obtener un hemograma completo para identificar eosinofilia y medir la velocidad de eritrosedimentación y la concentración de hormona estimulante de tiroides, aunque en la mayoría de los casos de urticaria crónica no se observan anomalías en las pruebas de laboratorio. Las lesiones urticarianas que duran más de 36 h originan cicatrices que, según se señala, son dolorosas, y las no pruriginosas justifican la obtención de material de biopsia para buscar infiltración celular, restos nucleares y necrosis fibrinoide de las vénulas compatibles con vasculitis urticariana. El angioedema crónico sin urticaria requiere la cuantificación de los valores de complemento. La hiperemia y las pápulas hiperpigmentadas concomitantes asumen carácter urticariano a la palpación y, en caso de no haber angioedema, deben despertar la sospecha de mastocitosis. El antecedente concordante de un viaje debe ser el elemento que sustente la realización de pruebas en busca de parásitos.

El diagnóstico del HAE lo sugiere no sólo el antecedente familiar, sino también la falta de prurito y de lesiones urticarianas, la prominencia de los episodios de cólicos gastrointestinales recurrentes y los episodios de edema laríngeo. El diagnóstico de laboratorio depende de la demostración de la deficiencia del antígeno C1INH (tipo 1) o de una proteína no funcional (tipo 2) mediante una prueba de inhibición catalítica. La concentración de C1 es normal, pero sus sustratos, C4 y C2, muestran una deficiencia crónica y se reducen aún más durante los episodios debido a la activación de C1 adicional. Los pacientes con las formas adquiridas de deficiencia de C1INH tienen las mismas manifestaciones clínicas, pero difieren en la falta de un elemento familiar. Además, su suero muestra función reducida de C1 y proteína C1q, así como de C1INH, C4 y C2. La deficiencia congénita de C1INH y el angioedema inducido por inhibidores de la ACE se acompañan con cifras altas de bradicinina. Por último, el HAE tipo 3 se relaciona con concentraciones normales de proteínas del complemento y una mutación del gen del factor XII.

TRATAMIENTO

Urticaria y angioedema

Para la mayor parte de las formas de urticaria, los antihistamínicos H_1, como la clorfeniramina o la difenhidramina, son eficaces para atenuar el escozor y el prurito, pero debido a sus efectos adversos y vida media breve, los fármacos no sedantes de acción prolongada como loratadina, desloratadina y fexofenadina, o los medicamentos de bajo nivel de sedación, como la cetirizina o la levocetirizina, casi siempre se usan primero y su administración se aumenta a cuatro veces al día. La adición de un antagonista H_2, como cimetidina, ranitidina o famotidina en dosis convencionales puede aumentar el beneficio cuando los antihistamínicos H_1 son insuficientes. Un antagonista del receptor CysLT, como montelukast, 10 mg/día, o zafirlukast, 20 mg dos veces al día, pueden ser adiciones terapéuticas importantes. En el caso de la urticaria crónica que no ha mejorado con una combinación de antihistamínicos H_1 de acción prolongada, cuatro veces al día, y un antagonista del receptor de CysLT1 en el caso de la criourticaria, los anticuerpos monoclonales contra IgE, como el omalizumab, constituyen la opción terapéutica siguiente. Cuando son ineficaces los antihistamínicos de tipo H_1, es posible utilizar fármacos más antiguos con propiedades antihistamínicas, como la doxepina, la ciproheptadina y la hidroxizina, aunque son menos eficaces que el omalizumab y poseen propiedades sedantes.

Los glucocorticoides tópicos carecen de valor y por lo general se evitan los glucocorticoides sistémicos en las urticarias idiopática, inducida por alérgeno o físicas debido a su toxicidad prolongada. Los glucocorticoides sistémicos son útiles en el tratamiento de pacientes con urticaria por presión, urticaria vasculítica (sobre todo con prominencia de eosinófilos), angioedema idiopático con o sin urticaria, o urticaria crónica que responde poco al tratamiento convencional y deben considerarse en cualquier paciente con enfermedad debilitante. En la urticaria vasculítica persistente, es posible agregar hidroxicloroquina, dapsona o colquicina al régimen después de hidroxizina y antes o junto con los glucocorticoides sistémicos. La ciclosporina puede ser eficaz en pacientes con urticaria idiopática crónica o autoinmunitaria crónica grave y con escasa respuesta a otras modalidades, o cuando el requerimiento de glucocorticoides es elevado.

La infusión de proteína C1INH aislada o recombinante está aprobada para la profilaxis y los episodios agudos de HAE, mientras que la administración de un antagonista del receptor de bradicinina 2 o un inhibidor de calicreína puede usarse para el tratamiento de un episodio agudo de HAE. Las opciones preventivas más antiguas y menos costosas incluyen los andrógenos atenuados, que estimulan el gen normal para producir una cantidad de C1INH funcional suficiente para controlar la activación espontánea de C1. El antifibrinolítico ácido ε-aminocaproico puede usarse para la profilaxis preoperatoria, pero está contraindicado en pacientes con tendencia trombótica o isquemia secundaria a aterosclerosis. La infusión de plasma fresco congelado se puede utilizar para episodios agudos en situaciones en que se carece de acceso a los fármacos más nuevos. El antagonista del receptor de la bradicinina 2 y la proteína C1INH se están estudiando para el angioedema inducido por el inhibidor de la ACE. Está indicado el tratamiento de la neoplasia maligna hematológica para la deficiencia adquirida de C1INH.

RINITIS ALÉRGICA

DEFINICIÓN

Se caracteriza por estornudos, rinorrea, obstrucción nasal; prurito conjuntival, nasal y faríngeo, y lagrimeo, y se clasifica en alérgica o no alérgica.

Para el diagnóstico de rinitis alérgica, se necesita el antecedente clínico de síntomas de rinitis que siguen una relación cronológica con el contacto con alérgenos, y la corroboración de la sensibilización a un alérgeno ambiental. Aunque a menudo es estacional dado que se desencadena por los pólenes en el aire, puede ser perenne en un ambiente con exposición crónica a los ácaros del polvo doméstico, la caspa de animales o los desechos de insectos (cucarachas). En los últimos 20 años, en Estados Unidos ha aumentado su prevalencia general (entre 10 y 30%), con una prevalencia máxima >30% en el quinto decenio de la vida.

FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA

La rinitis alérgica casi siempre ocurre en personas con atopia, a menudo en relación con dermatitis atópica, alergia alimentaria, urticaria o asma o ambas **(cap. 281)**. Hasta 50% de los pacientes con rinitis alérgica tiene asma, mientras que 70-80% de las personas con asma y 80% de aquellos con sinusitis crónica bilateral presentan rinitis alérgica. El género femenino, la exposición a partículas contaminantes del aire y el tabaquismo materno aumentan el riesgo de padecer rinitis alérgica a lo largo de la vida.

Los árboles, las gramíneas y las hierbas que dependen del viento y no de los insectos para su polinización generan cantidades suficientes de polen que las corrientes de aire distribuyen de manera amplia y, con ello, desencadenan la rinitis alérgica estacional. Las fechas de polinización de estas especies casi siempre varían poco de un año al otro en un sitio particular, pero pueden ser muy distintas en otro clima. En las zonas templadas de Estados Unidos, los árboles casi siempre se polinizan entre marzo y mayo, los pastos en junio y principios de julio, y la ambrosía de mediados de agosto al principio de octubre. Los mohos, que tienen una amplia distribución en la naturaleza porque se encuentran en el suelo o la materia orgánica en descomposición, propagan esporas con un patrón dependiente de las condiciones climáticas. El cambio climático está afectando estos patrones con la polinización temprana de los árboles y la temporada prolongada de ambrosía con el retraso de la primera helada. La rinitis alérgica perenne ocurre como respuesta a alérgenos presentes todo el año, como la caspa de animales, las proteínas derivadas de las cucarachas, las esporas de mohos o ácaros del polvo, como *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*. Los ácaros del polvo se alimentan de la piel humana y excretan alérgenos tipo cisteína proteasa en sus heces. Hasta en el 40% de los pacientes con rinitis perenne es imposible demostrar un alérgeno causal definitivo.

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES

Las manifestaciones distintivas son rinorrea episódica, estornudos, obstrucción nasal con lagrimeo y prurito de la conjuntiva, la mucosa nasal y la bucofaringe. La mucosa nasal está pálida y cenagosa, la conjuntiva congestionada y edematosa, y en la faringe casi nunca hay datos notables. El edema de los cornetes y la mucosa con obstrucción de los orificios sinusales y de las trompas de Eustaquio desencadena las infecciones secundarias de los senos y el oído medio, respectivamente. Un número cada vez mayor de pacientes con rinitis alérgica estacional manifiesta un síndrome alergénico por alimentos, vinculado con el polen, que se caracteriza por prurito o edema leve bucofaríngeo, o ambas características, después de ingerir alimentos crudos de origen vegetal que contienen alérgenos que muestran reacción cruzada con el polen.

Los pólipos nasales, que constituyen protrusiones mucosas con líquido de edema y cantidades variables de eosinófilos y mastocitos degranulados, aumentan los síntomas obstructivos y pueden formarse al mismo tiempo en la rinofaringe y los senos paranasales. Sin embargo, la atopia no es un factor de riesgo para los pólipos nasales, que en cambio pueden surgir en presencia de fibrosis quística, enfermedad respiratoria agravada por el ácido acetilsalicílico que se caracteriza por la tríada de asma, rinosinusitis y reacciones respiratorias a todos los inhibidores de la ciclooxigenasa-1, y en pacientes con colonización estafilocócica, lo cual produce superantígenos que causan una respuesta inflamatoria intensa con T_H2.

La nariz tiene una amplia superficie mucosa por los pliegues de los cornetes, cuya función es ajustar la temperatura y la humedad del aire inhalado, además de filtrar partículas >10 μm, que se adhieren en la cubierta mucosa; la acción ciliar desplaza las partículas atrapadas hacia la faringe. El atrapamiento del polen y la digestión de la cubierta externa mediante las enzimas mucosas, como las lisozimas, liberan alérgenos proteínicos. La interacción inicial ocurre entre el alérgeno y los mastocitos intraepiteliales, y luego afecta los mastocitos perivenulares más profundos, los cuales están sensibilizados con IgE específica. Durante la estación sintomática, cuando las mucosas ya están edematosas e hiperémicas, existe una reactividad adversa más intensa al polen estacional, e irritantes como el humo del tabaco y los perfumes. En las muestras de biopsia de la mucosa nasal durante la rinitis estacional, se observa edema submucoso con infiltración de eosinófilos, junto con algunos basófilos y neutrófilos.

El líquido de la superficie mucosa contiene IgA, presente por su función secretora, y también IgE, que al parecer llega por difusión desde las células plasmáticas próximas a las superficies mucosas. La IgE se fija a los mastocitos de la mucosa y la submucosa, y la intensidad de la respuesta clínica a los alérgenos inhalados tiene relación cuantitativa con la dosis de polen. En personas sensibles, la introducción del alérgeno en la nariz se acompaña de estornudos, congestión y secreción, y el líquido contiene histamina, PGD_2 y leucotrienos. Por tanto, los mastocitos de la mucosa y la submucosa nasal generan y liberan mediadores por reacciones dependientes de IgE capaces de producir edema hístico e infiltración de eosinófilos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la rinitis alérgica estacional depende mucho de un antecedente exacto de aparición coincidente con la polinización de hierbas, pastos o árboles causales. El carácter continuo de la rinitis alérgica perenne debido a la contaminación de la casa o lugar de trabajo dificulta el análisis de los antecedentes, pero puede haber variabilidad en los síntomas relacionados con la exposición a la caspa animal, los ácaros del polvo, los alérgenos de cucarachas, las esporas micóticas o los alérgenos laborales, como el látex. Las personas con rinitis alérgica a menudo presentan el trastorno en la edad adulta y manifiestan congestión nasal con secreción posnasal, con frecuencia acompañadas de engrosamiento de las membranas sinusales demostradas en la radiografía. El síndrome de rinitis no alérgica perenne con eosinofilia tiene lugar en los decenios intermedios de la vida y se caracteriza por obstrucción nasal, anosmia, sinusitis crónica y rinorrea eosinofílica prominente en ausencia de sensibilización a alérgenos. El término *rinitis vasomotora* o *rinitis perenne no alérgica* designa un trastorno por reactividad intensificada de la rinofaringe en el que el complejo sintomático semejante a la rinitis alérgica perenne ocurre con estímulos inespecíficos, como olores químicos, variaciones de la temperatura y humedad, y cambios en la posición, pero se produce sin eosinofilia ni causa alérgica. Otras entidades patológicas que deben excluirse son malformaciones de la rinofaringe; exposición a irritantes; rinitis gustativa relacionada con la activación colinérgica que aparece al comer o ingerir alcohol; hipotiroidismo; infecciones respiratorias superiores; embarazo con edema mucoso nasal prominente; uso tópico prolongado de compuestos adrenérgicos α en gotas nasales (rinitis medicamentosa), y el uso de algunos fármacos de acción sistémica, como los antagonistas β-adrenérgicos, los inhibidores de la ACE, los vasodilatadores directos (hidralazina), los antagonistas del receptor α1-adrenérgico, estrógenos, progesterona, NSAID, gabapentina, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y psicotrópicos (risperidona, clorpromazina y amitriptilina).

Las secreciones nasales de los pacientes alérgicos son ricas en eosinófilos, y la eosinofilia periférica moderada es un rasgo frecuente. La neutrofilia local o sistémica implica infección. La IgG sérica total a menudo se incrementa, pero la demostración de especificidad inmunitaria para IgE es crucial para un diagnóstico etiológico. Una prueba cutánea por vía intracutánea (punción o pinchazo) con el alérgeno de interés es una forma rápida y fiable de identificar IgE específica para el alérgeno que sensibilizó a los mastocitos cutáneos. Una prueba intracutánea positiva con 1:10-1:20 peso/volumen de extracto tiene un alto valor predictivo de la presencia de alergia. Luego puede efectuarse una prueba intradérmica con una dilución 1:500-1:1 000 de 0.05 mL, si los antecedentes lo indican cuando la prueba intracutánea es negativa, pero aunque tiene mayor sensibilidad, es menos fiable por la reactividad de algunas personas asintomáticas a la dosis de la prueba.

La nueva metodología para detectar la IgE total, incluido el enzimoinmunoanálisis de adsorción contra IgE unida con una partícula de fase sólida o fase líquida, permite realizar búsquedas rápidas y rentables. Las mediciones de anticuerpos específicos contra IgE en suero se llevan a cabo mediante su unión con un alérgeno y la cuantificación por la captación del anticuerpo contra IgE marcado. En comparación con la prueba cutánea, la prueba de IgE específica sérica es menos sensible, pero muy específica.

TRATAMIENTO

Rinitis alérgica

Aunque evitar el alérgeno es la forma más rentable de tratamiento, sólo es realmente factible en el caso de la caspa de animales y quizá de los ácaros del polvo. La farmacoterapia es una estrategia estándar para la rinitis alérgica estacional o perenne. Los antihistamínicos H_1 son

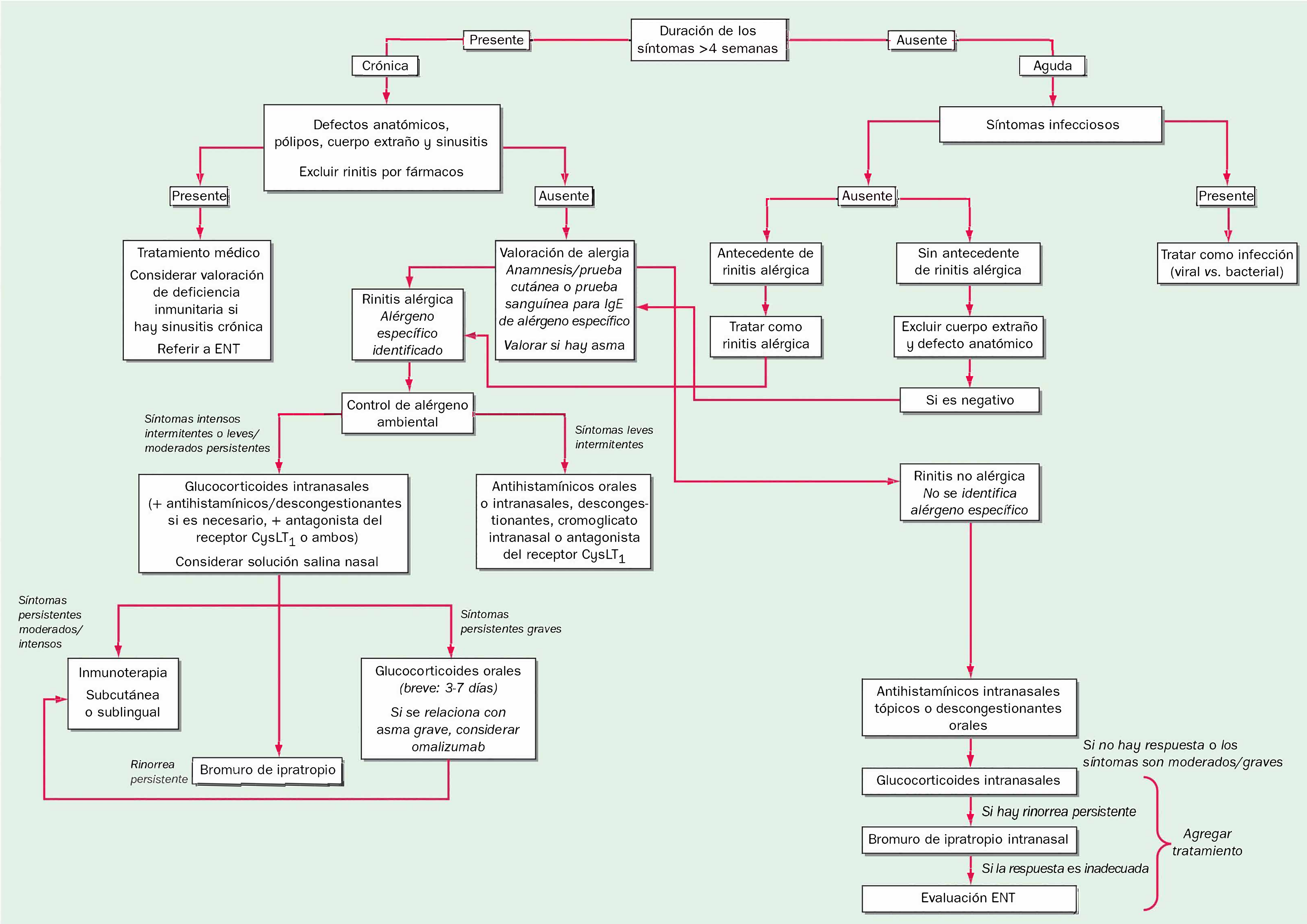


FIGURA 345-4 Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis. La forma persistente se define como aquella que dura >4 días/semana a >4 semanas. La modalidad moderada/grave se define por alteración del sueño, anomalías de las actividades de la vida diaria (actividades escolares o laborales, deportes o recreo), síntomas molestos o los dos conjuntos de manifestaciones. CysLT; cisteinil leucotrieno; ENT, oídos, nariz y garganta; IgE, inmunoglobulina E.

efectivos para el prurito rinofaríngeo, los estornudos y la rinorrea acuosa, y para manifestaciones oculares, como prurito, lagrimeo y eritema, pero son menos eficaces para la congestión nasal. Los antihistamínicos antiguos son sedantes y alteran la función psicomotora, incluida la coordinación visuomanual y las habilidades para conducir un automóvil. Sus efectos anticolinérgicos (muscarínicos) incluyen trastorno visual, retención urinaria y estreñimiento. Dado que los nuevos antihistamínicos H_1 (como fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, olopatadina, bilastina y azelastina) son menos lipofílicos y más selectivos del receptor H_1, su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica es menor, lo cual minimiza sus efectos secundarios sedantes y anticolinérgicos. La eficacia de los nuevos antihistamínicos no difiere mucho para aliviar la rinitis o los estornudos o ambos. Los glucocorticoides intranasales de gran potencia son los fármacos de mayor actividad disponibles para aliviar la rinitis estacional o perenne establecida, y son eficaces para aliviar la congestión nasal y los síntomas oculares. Asimismo, son efectivos en la disminución notable de los efectos adversos, en comparación con la misma clase de fármacos que se administran por vía oral. Su efecto adverso más frecuente es la irritación local, con crecimiento excesivo de *Candida* en raras ocasiones. Los glucocorticoides intranasales disponibles hoy día (beclometasona, flunisolida, triamcinolona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona) tienen eficacia semejante para aliviar síntomas nasales, incluida la congestión nasal. Todos estos fármacos producen un alivio sintomático general de hasta 70% con cierta variación en el tiempo necesario para que inicie su eficacia. La nebulización nasal de azelastina puede beneficiar a personas con rinitis vasomotora no alérgica, así como brindar también eficacia adicional a la de los corticosteroides intranasales en la rinitis alérgica, pero uno de sus efectos adversos es la disgeusia (alteración del sentido del gusto) en algunos pacientes. Otros descongestionates nasales comprenden los fármacos α-adrenérgicos, como la fenilefrina o la oximetazolina; sin embargo, su eficacia dura poco por la rinitis de "rebote" (es decir, su uso por 7-14 días puede ocasionar rinitis farmacológica), y respuestas sistémicas, como la hipertensión. Los descongestionantes agonistas α-adrenérgicos con pseudoefedrina constituyen el tratamiento ordinario de la congestión nasal, casi siempre combinados con un antihistamínico. Aunque los antihistamínicos orales casi siempre reducen en un tercio los síntomas nasales y oculares, debe añadirse pseudoefedrina para lograr un decremento similar en la congestión nasal. Estos productos combinados con pseudoefedrina pueden causar insomnio y su uso está prohibido en personas con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, arteriopatía coronaria o en el primer trimestre del embarazo. El bloqueador de $CysLT_1$ montelukast está aprobado para el tratamiento de la rinitis estacional y perenne, y disminuye tanto los síntomas nasales como los oculares en cerca del 20%. El cromoglicato sódico, un aerosol nasal, carece de efectos adversos y se usa como profiláctico de manera continua durante la temporada estacional. El ipratropio tópico es un anticolinérgico efectivo para reducir la rinorrea, incluida la de pacientes con síntomas perennes y además puede ser eficaz cuando se combina con glucocorticoides intranasales. El tratamiento local con cromoglicato sódico es efectivo para la conjuntivitis alérgica leve. Los antihistamínicos tópicos, como olopatadina, azelastina, cetotifeno o epinastina, administrados en los ojos producen un alivio rápido del prurito y el enrojecimiento, y son más efectivos que los antihistamínicos orales.

Inmunoterapia Consiste en el contacto repetido con concentraciones cada vez más altas del (los) alérgeno(s) considerados los causantes específicos del cuadro clínico. Hoy en día, se dispone de dos formas de inmunoterapia que son las subcutánea (SCIT, *immunotherapy subcutaneous*) y la sublingual (SLIT, *immunotherapy sublingual*). Los estudios con testigos de alérgenos de ambrosía, pasto, ácaros del polvo y caspa de gato, administrados para el tratamiento de rinitis alérgica, demostraron mejoría en el control de síntomas en comparación con los medicamentos solos, con la ventaja de brindar un beneficio duradero. La duración de la SCIT es de 3-5 años, cuya suspensión se basa en los síntomas mínimos durante dos estaciones consecutivas de exposición al alérgeno. El beneficio clínico parece relacionarse con la administración de una dosis alta del alérgeno relevante, con avance de intervalos semanales a mensuales. Los pacientes deben permanecer en el sitio de tratamiento al menos 30 min después de la administración del alérgeno para poder tratar cualquier reacción sistémica, incluida la anafilaxia. Se sabe que 2-3% de los pacientes de SCIT presentan una reacción sistémica en un lapso de 12 meses. Las reacciones locales con eritema y endurecimiento no son infrecuentes y pueden persistir 1-3 días. La SLIT se prepara con un comprimido que se disuelve debajo de la lengua en el hogar, después de la primera dosis. La eficacia de SLIT es similar a la de la SCIT, pero sólo para las tres formulaciones de alérgenos disponibles: ácaros del polvo, gramíneas septentrionales y ambrosía. Las reacciones generalizadas son menos frecuentes con SLIT pero es común el prurito transitorio en la boca. La inmunoterapia está contraindicada en pacientes con enfermedad cardiovascular importante o asma inestable y debe conducirse con especial cautela en cualquier enfermo que requiera tratamiento con bloqueadores β-adrenérgicos por la dificultad para tratar una complicación anafiláctica. La respuesta a la inmunoterapia surge gracias a un conjunto de efectos celulares y humorales e incluye la modulación en la producción de citocinas por linfocitos T y la expansión de IgG4 con especificidad de alérgeno. La inmunoterapia debe reservarse para rinitis estacional o perene bien documentada que tenga relación clínica con la exposición definida a un alérgeno y confirmación por la presencia de IgE con especificidad para alérgeno a través de la piel, o un método *in vitro* específico de dicha inmunoglobulina. El tratamiento sistémico con un anticuerpo monoclonal contra IgE (omalizumab) que bloquea la sensibilización de mastocitos y basófilos tiene eficacia contra rinitis alérgica y puede usarse con inmunoterapia para mejorar la seguridad y la eficacia. Sin embargo, la aprobación actual sólo vale para el tratamiento de pacientes con asma alérgica persistente no controlada con glucocorticoide inhalado. Una secuencia para el control de la rinitis alérgica o perenne con base en un diagnóstico de alérgenos específicos y tratamiento requerido por pasos para controlar los síntomas incluiría lo siguiente: 1) identificación del (los) alérgeno(s) nocivo(s) mediante el interrogatorio con confirmación de la presencia de IgE específica para el alérgeno mediante prueba cutánea o sérica; 2) omisión del alérgeno nocivo, y 3) tratamiento médico escalonado **(fig. 345-4)**. Los síntomas intermitentes leves de rinitis alérgica se tratan con antihistamínicos orales, antagonistas orales del receptor para $CysLT_1$, antihistamínicos intranasales o profilaxis intranasal con cromoglicato. La rinitis alérgica moderada o más grave se trata con glucocorticoides intranasales más antihistamínicos orales, antagonistas orales del receptor para $CysLT_1$ o combinaciones de descongestionantes y antihistamínicos. En la rinitis alérgica persistente o estacional, la rinoconjuntivitis o el asma que no se controla con el tratamiento médico adicional, debe considerarse la inmunoterapia con el alérgeno específico.

LECTURAS ADICIONALES

Bernstein DI *et al.*: Allergic rhinitis: Mechanisms and treatment. Immunol Allergy Clin North Am 36:261, 2016.

Cho SH *et al.*: Chronic rhinosinusitis without nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract 4:575, 2016.

Cicardi M *et al.*: Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 69:602, 2014.

Corren J *et al.*: Allergic and nonallergic rhinitis, in *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 8th ed. NF Adkinson *et al.* (eds). Philadelphia, Saunders, 2014, pp 664-685.

Jutel M *et al.*: International consensus on allergen immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. J Allergy Clin Immunol 137:358, 2016.

Maurer M *et al.*: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 368:924, 2013.

Saini SS: Urticaria and angioedema, in *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 8th ed. NF Adkinson *et al.* (eds). Philadelphia, Saunders, 2014, pp 575-587.

Stevens WW *et al.*: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract 4:565, 2016.

346 Anafilaxia

David Hong, Joshua A. Boyce

DEFINICIÓN

La anafilaxia es una reacción alérgica generalizada que puede ser letal; afecta a uno o más órganos o sistemas, y surge casi siempre en cuestión de segundos o minutos después del contacto con el elemento que la desencadena, muy a menudo un alimento, un fármaco o la picadura de un himenóptero. Otros elementos que desencadenan la anafilaxia comprenden la administración de medios de contraste o el contacto con látex. Charles Richet y Paul Portier acuñaron el término "anafilaxia" en 1902 en sus intentos por inmunizar a perros contra las toxinas de la anémona marina de la misma forma en la que pudo Pasteur vacunar a personas contra el virus de la viruela. Para su sorpresa, la administración repetida de dosis pequeñas subletales de la toxina de ese organismo marino indujo con toda certeza la muerte de comienzo agudo, cuando se aplicaron de nuevo 2-3 semanas después de la "vacunación" inicial. Denominaron al fenómeno ana (anti)-filaxia (protección o "guarda"), porque la aplicación de la toxina de la anémona produjo un efecto inmunitario contrario al propuesto. En 1913, Charles Richet fue galardonado con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina por este trabajo que dio lugar a nuevos conocimientos sobre la hipersensibilidad y la biología de los mastocitos.

Manifestaciones clínicas Se sabe que 80-90% de los episodios anafilácticos son unifásicos, pero 10-20% de los casos son bifásicos y en ellos los síntomas anafilácticos aparecen después de 1 h o más de haber involucionado las manifestaciones iniciales. Las reacciones anafilácticas son en especial peligrosas en caso de aparecer hipotensión o hipoxia y pueden ocasionar colapso cardiovascular o insuficiencia respiratoria, respectivamente. Puede haber obstrucción de las vías respiratorias bajas o altas (o de ambas). El paciente percibe el edema laríngeo en la forma de un "globo" en la faringe, ronquera o un estridor, en tanto que la obstrucción bronquial se acompaña de una sensación de opresión retroesternal, sibilancias audibles o ambas manifestaciones. Los individuos con asma primaria oculta están predispuestos a la afectación grave de las vías respiratorias inferiores y una mayor mortalidad con la anafilaxia. En casos letales con obstrucción clínica de los bronquios, los pulmones muestran hiperinsuflación intensa a simple vista y en el estudio microscópico. Sin embargo, los datos microscópicos bronquiales se circunscriben a secreciones en el interior, congestión peribronquial, edema en el plano submucoso e infiltración de eosinófilos, y el enfisema agudo se atribuye al broncospasmo resistente que termina por desaparecer con el fallecimiento. El angioedema culmina en la muerte por obstrucción mecánica y se localiza en la epiglotis y la laringe; sin embargo, dicho proceso patológico también se identifica en la hipofaringe y, en cierta medida, en la tráquea. En el análisis microscópico, se advierte una separación amplia de las fibras de colágeno y los elementos glandulares; también se observa congestión vascular e infiltración por eosinófilos. Las personas que fallecen por colapso vascular sin antecedente de hipoxia por insuficiencia respiratoria presentan congestión visceral, con supuesta pérdida de volumen de líquido intravascular. En algunos pacientes, las anomalías electrocardiográficas acompañantes del infarto del miocardio o sin él reflejan a veces una cardiopatía primaria mediada por mastocitos (que son más notables cerca de los vasos coronarios) o como consecuencia de una disminucion aguda del volumen sanguíneo.

Las manifestaciones digestivas constituyen otro cuadro clínico inicial grave de anafilaxia e incluyen náuseas, vómitos, cólicos abdominales o incontinencia fecal o ambos datos. El angioedema de la pared intestinal también puede causar un agotamiento del volumen intravascular suficiente como para precipitar el colapso cardiovascular.

Las manifestaciones cutáneas se incluyen entre los cuadros clínicos iniciales más comunes de la anafilaxia (>90% de los casos) y sus síntomas abarcan exantemas urticarianos, hiperemia con eritema difuso, sensación de calor generalizado o todos esos signos al mismo tiempo. Los exantemas urticarianos causan mucho prurito y pueden ser localizados o generalizados. A veces coalescen para formar ampollas gigantes, pero muy pocas veces persisten más allá de 48 h.

FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA

Las manifestaciones más peligrosas de la anafilaxia abarcan los aparatos cardiovascular, respiratorio o ambos, y por ello el asma preexistente y las enfermedades cardiovasculares primarias pueden originar una descompensación más rápida a causa de la anafilaxia. En general, no se cree que la atopia sea un factor de riesgo para la anafilaxia a partir de reacciones a medicamentos o picaduras de himenópteros, pero se vincula con sensibilidad a medios de contraste, anafilaxia por ejercicio, anafilaxia idiopática y alergia a los alimentos o al látex. La anafilaxia grave por himenópteros (casi siempre con hipotensión intensa) quizá sea una manifestación inicial de la mastocitosis sistémica subyacente. Existe mayor posibilidad de que la alergia a himenópteros surja en personas con ocupaciones (como apicultores, recolectores de basura y trabajadores del campo) que los sitúan en proximidad constante con insectos picadores. Muy a menudo, el enlace cruzado de los receptores FcεRI ligados a IgE inducido por alérgenos en los mastocitos y los basófilos desencadena el proceso de transducción de señales que culmina en los síndromes de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. La generación de la IgE específica del alérgeno es el resultado final de la sensibilización por medio del sistema inmunitario adaptativo. Rebasa los límites de esta exposición describir los mecanismos que explican la sensibilización; sin embargo, los factores ambientales, la respuesta inmunitaria innata y las citocinas se encuentran entre las muchas variables que conducen a la producción de IgE específica de antígeno por los linfocitos B y las células plasmáticas. Las alergias a medicamentos mediadas por IgE se observan más a menudo con antibióticos y algunos fármacos quimioterápicos, aunque en teoría pueden surgir con cualquier fármaco. Tal como ocurre en las alergias de tipo ambiental, el contacto repetido con el antígeno que causa la alergia constituye un factor importante de riesgo que debe tenerse presente al valorar a los individuos con anafilaxia. En el caso de la alergia al carboplatino, la incidencia de hipersensibilidad es de 27% en pacientes que han tenido ≥7 infusiones durante toda su vida y hasta de 46% en quienes las han recibido ≥15 en toda su vida. De modo similar, los individuos con fibrosis quística tienen una incidencia relativamente alta de reacciones alérgicas a antibióticos IV que reciben de manera periódica para combatir exacerbaciones por infecciones de las bronquiectasias. Asimismo, algunos fármacos actúan como haptenos que forman conjugados inmunógenos con las proteínas del hospedador. El hapteno que se conjuga puede ser el compuesto original, un producto de almacenamiento obtenido con un mecanismo no enzimático o un metabolito formado por el hospedador. Los productos biológicos obtenidos por bioingeniería causan también la formación de IgE contra las proteínas o contra las estructuras glucosiladas que actúan como inmunógenos. En fecha reciente, se informaron episodios de anafilaxia por el anticuerpo contra el factor de crecimiento epidérmico cetuximab en relación con concentraciones altas de IgE sérica contra 1,3-galactosa α (α-gal), un oligosacárido que se encuentra en ciertas proteínas que no son de primates. El cetuximab se deriva de una estirpe celular de ratón que expresa una transferasa que marca la porción Fab de la cadena pesada de cetuximab con α-gal. Es interesante que los pacientes con antecedentes de mordeduras múltiples de garrapatas *Amblyomma americanum,* que se encuentran comúnmente en las Carolinas, Arkansas y Tennessee son más propensos a tener IgE contra α-gal en comparación con los pacientes testigo que viven fuera de esos estados. Estas personas que se tornan sensibles a la α-gal pueden generar periodos de anafilaxia tardía a las carnes de res, cordero y cerdo.

FISIOPATOLOGÍA

Muchos de los mediadores tempranos e importantes de la anafilaxia provienen de mastocitos, basófilos y eosinófilos. Los mastocitos y los basófilos contienen gránulos preformados compuestos de histamina, proteasas (triptasa, quimasa), proteoglucanos (heparina, sulfato de condroitina) y TNF-α, que se liberan con rapidez al tejido circundante tras la activación celular, un proceso conocido como degranulación. Los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos también son fuentes de productos derivados del ácido araquidónico que incluyen cisteinil leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas (PAF, *platelet activating factor*). La liberación de histamina produce eritema, urticaria, prurito y, en altas concentraciones, hipotensión y taquicardia. Los cisteinil leucotrienos y la prostaglandina D_2 causan broncoconstricción y mayor permeabilidad a nivel microvascular. La prostaglandina D_2 origina hiperemia cutánea y atrae eosinófilos y basófilos al sitio de activación de los mastocitos. Como se indicó, la concentración sérica de PAF se relaciona con la gravedad de la anafilaxia y mantiene una proporción inversa con el nivel constitutivo de cetilhidrolasa implicada en la desactivación de PAF. La triptasa y la quimasa activan las vías del complemento y de la coagulación y al hacerlo culminan en la generación de anafilotoxinas, C3a y C5a y la activación del sistema de calicreína-cinina que regula la presión arterial y la permeabilidad vascular. Es probable que las acciones del conjunto de mediadores derivados de los mastocitos sean aditivas o sinérgicas en los tejidos efectores.

Las reacciones a algunos fármacos no mediadas por IgE (que pueden surgir en el primer contacto con ellos) a veces simulan la fisiopatología de

la anafilaxia que depende de IgE debido a las características similares de los mediadores. Por ejemplo, el paclitaxel es un fármaco quimioterápico proveniente de la corteza del tejo y sus agujas, y para su solubilización en solución acuosa necesita del aceite polietoxilado de ricino; este último activa de modo directo la cascada del complemento y ello culmina en la liberación de histamina inducida por este último fenómeno, desde los mastocitos y los basófilos. El abraxano, una versión de paclitaxel que se solubiliza al unirse a las nanopartículas de albúmina, tiene un índice de hipersensibilidad mucho más bajo, en especial en los pacientes que han tenido reacciones a la infusión de paclitaxel solubilizado con aceite polietoxilado de ricino. Otros ejemplos de hipersensibilidad que no es mediada por IgE son las reacciones a los medios de contraste radiológicos y la vancomicina. Otras categorías de fármacos que pueden ocasionar reacciones adversas similares son los opioides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una reacción anafiláctica depende en especial de un antecedente que revele el inicio de los síntomas y signos, en segundos a minutos después del contacto con el material causante. Una excepción sería la anafilaxia tardía a carnes en pacientes sensibilizados a α-gal. El médico debe hacer todos los intentos para identificar la causa o las causas específicas, y así llevar al mínimo la reaparición de la anafilaxia. Si se sospecha de un fármaco o un alimento en particular, es útil realizar pruebas cutáneas o séricas en busca de IgE específica para confirmar la sospecha clínica. Si es imposible identificar un factor específico de activación, quizá sea de ayuda la investigación en busca de diátesis atópicas ocultas para encontrar los factores de riesgo que puedan contribuir a la anomalía. En una situación aguda, el conocimiento de los biomarcadores de la desgranulación de mastocitos, con base en pruebas de laboratorio, es útil para corroborar la intensidad de un episodio anafiláctico. La histamina, el biomarcador cuantitativo en suero más obvio, tiene una semivida notablemente breve, con un marco cronológico cuantificable <1 h desde el inicio de la anafilaxia. Otro biomarcador más práctico y útil es la triptasa sérica que alcanza su nivel máximo 60-90 min después de comenzar la anafilaxia y que puede medirse hasta 5 h después de haberse iniciado dicho fenómeno. Quizá sea útil llevar a cabo el seguimiento de una medición de triptasa alta en la situación aguda con otra cuantificación cuando el paciente tenga estabilidad clínica para establecer un parámetro de referencia. La concentración basal alta de triptasa puede justificar más investigaciones en busca de mastocitosis, en particular si la reacción inicial se produjo en el marco de una picadura de himenóptero.

TRATAMIENTO

La detección temprana de una reacción anafiláctica es obligatoria, ya que la muerte puede ocurrir minutos u horas después de los primeros síntomas. El tratamiento de primera elección es la administración IM de 0.3-0.5 mL de epinefrina 1:1 000 (1 mg/mL), con dosis repetidas a intervalos de 5-20 min según sea necesario para una reacción grave. En estudios de anafilaxia, se notifica que no administrar epinefrina en los primeros 20 min de los síntomas es un factor de riesgo para un resultado adverso. Otra variable importante que puede afectar la supervivencia después de un episodio de anafilaxia es la postura corporal, ya que una posición erguida o sedente puede conducir al "síndrome del corazón vacío", en el cual el retorno venoso al corazón es insuficiente como consecuencia de una hipotensión de inicio súbito secundaria al agotamiento del volumen intravascular. La epinefrina acelera todavía más dicho síndrome, por sus efectos cronotrópicos. Por esta razón, se recomienda colocar a los pacientes con anafilaxia en decúbito dorsal, antes de aplicar epinefrina. En un entorno médico que atienda enfermos con trastornos agudos, se pueden administrar fármacos vasopresores en caso de que la hipotensión sea resistente. La epinefrina tiene efectos α- y β-adrenérgicos y ocasiona vasoconstricción, relajación del músculo liso de los bronquios, aplacamiento de la mayor permeabilidad venular. Los β-antagonistas pueden atenuar esta respuesta; por tanto, es posible considerar un antihipertensivo alternativo en enfermos con alto riesgo de necesitar epinefrina con urgencia. El oxígeno solo por medio de un catéter nasal o junto con salbutamol nebulizado puede ser eficaz; sin embargo, para la administración de este gas es indispensable la intubación endotraqueal o una traqueostomía en caso de surgir hipoxia progresiva. Fármacos complementarios, como antihistamínicos, glucocorticoides y broncodilatadores, también son útiles para tratar la urticaria, el angioedema y el broncospasmo una vez que se logra la estabilidad hemodinámica.

PREVENCIÓN

Para el tratamiento a largo plazo de la persona con el antecedente de anafilaxia, la forma más sencilla y directa es la evitación estricta de los factores que desecadenan la anafilaxia, así como la orientación sobre los métodos y los tratamientos de casos agudos, es decir, orientar al enfermo sobre las indicaciones apropiadas para administrarse la epinefrina por sí mismo. La evitación permanente no es fácil si el elemento desencadenante es parte del contacto ocupacional, la picadura de himenópteros y los alimentos de consumo común (como cacahuetes) o un fármaco que constituye la única opción terapéutica o la mejor para el paciente. En tales enfermos, pueden existir opciones terapéuticas especiales.

Inmunoterapia específica Con este tratamiento, es improbable que los pacientes con grandes reacciones locales a las picaduras de himenópteros tengan anafilaxia con picaduras ulteriores; sin embargo, es necesaria la valoración formal de todo individuo de cualquier edad que haya presentado un cuadro anafiláctico corroborado y comenzar la inmunoterapia con venenos, si los métodos de cutirreacción o de IgE serológicos confirman los datos de los antecedentes. La inmunoterapia constituye una forma de que los pacientes "terminen por tolerar" un alérgeno por medio de la aplicación subcutánea seriada de dosis cada vez mayores de extractos que contienen cantidades importantes de dicha sustancia, hasta que se logra una dosis de mantenimiento objetivo. Como en el caso de los desafortunados perros de Richet, a veces puede producirse anafilaxia durante la administración de los extractos de inmunoterapia, por lo que la formulación de extractos y la administración de los mismos casi siempre se realiza bajo la supervisión de un especialista familiarizado con este tipo de tratamiento. En el caso de la alergia a himenópteros, los enfermos reciben los extractos de la inmunoterapia con venenos que contienen el veneno real de tales insectos, con una dosis de sostén que equivalga a dos a cinco picaduras. La duración recomendada de este plan terapéutico es de 3-5 años. Sin embargo, las personas que han presentado grandes cuadros de anafilaxia respiratoria, cardiovascular o de ambos tipos a menudo necesitan dicha inmunoterapia de modo permanente.

Inducción a la tolerancia La sensibilización de la IgE a los alimentos ocurre con mayor frecuencia en lactantes y niños en edad preescolar, sobre todo en aquellos con dermatitis atópica, y es un factor de riesgo para la anafilaxia (aunque la detección de IgE específica mediante pruebas de cutirreacción o séricas tiene un valor predictivo relativamente escaso). Muchos de los casos de alergia a huevos, leche, soja, trigo o todos estos alimentos muestran involución espontánea durante la infancia, aunque incluso ~80% de los niños con alergia al cacahuete conserva tal sensibilidad toda su vida. Entre 1996 y 2005, también se observó un incremento neto en la prevalencia de la alergia a dicho alimento, en particular en países con dietas occidentales, donde el promedio de edad en que se inició el consumo de cacahuete fue ≥3 años. Como dato curioso, en las culturas donde el cacahuete se introdujo mucho antes en las dietas de los niños, la prevalencia de la alergia al cacahuete se mantuvo baja. El estudio trascendental "Learning early about peanut allergy" demostró que la introducción temprana de la proteína de dicho alimento a la dieta de lactantes de alto riesgo (4-11 meses de edad con dermatitis atópica, alergias a los huevos o ambos trastornos) evitaba la aparición de muchos de los casos (80% o más de alergias al maní) en comparación con niños que no consumieron esa semilla (grupo de evitación), incluso si para la fecha de inicio del estudio había surgido ya sensibilización de tipo IgE (con base en la positividad de cutirreacciones). La inducción de tolerancia desde edad temprana al parecer es el elemento fundamental para impedir la reactividad clínica en épocas posteriores de la vida, pero no hay certeza de que tal principio sea válido en lo referente a otros alimentos que a menudo se vinculan con reacciones de hipersensibilidad.

Desensibilización En el caso de enfermos que han presentado cuadros de anafilaxia por alergia farmacológica y otros cuyo régimen terapéutico exige la administración del fármaco nocivo, una alternativa terapéutica a corto plazo puede ser la desensibilización para impedir las reacciones. Tal procedimiento induce un estado temporal de tolerancia al medicamento en los pacientes sensibilizados con reacción clínica. Durante decenios, la desensibilización ha constituido una técnica probada para los pacientes alérgicos a la penicilina, pero en fecha más reciente ha resultado eficaz en el caso de algunos compuestos quimioterápicos, en particular aquellos con base de platino que inducen sensibilización mediada por IgE con contactos repetidos. No se conocen en detalle los mecanismos precisos que explican la desensibilización; sin embargo, se puede lograr la tolerancia temporal por medio de la administración seriada de dosis cada vez mayores del fármaco, desde dosis notablemente pequeñas, en el transcurso de horas. En la medida que el paciente siga recibiendo el fármaco a intervalos regulares con base en su semivida, también se puede conservar un estado de "desensibilización" hasta que ya no se necesite el medicamento. La desen-

sibilización farmacológica actúa mejor en el caso de reacciones mediadas por IgE; sin embargo, se ha realizado en casos de anafilaxia no mediada por IgE causada por el paclitaxel solubilizado con aceite polietoxilado de ricino, como se describió al principio de este capítulo. Mediante regímenes de premedicación, a menudo se evitan otras reacciones anafilácticas no mediadas por IgE. Por ejemplo, un régimen típico de premedicación, en lo que respecta a medios de contraste radiográfico, permitirá a la persona recibir prednisona a razón de 0.5 mg/kg a las 13, 6 y 1 h antes de que se administren los medios mencionados. También se proporcionan 25 mg de difenhidramina 1 h antes de utilizar dichos medios de contraste. Las reacciones de hiperemia secundarias a vancomicina suelen aliviarse mediante la premedicación con antihistamínicos y al disminuir la velocidad del goteo.

LECTURAS ADICIONALES

Castells MC *et al*.: Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 122:574, 2008.

Chung CH *et al*.: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med 358:1109, 2008.

Du Toit G *et al*.: LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 373:803, 2015.

Du Toit G *et al*.: Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. N Engl J Med 374:1435, 2016.

Lieberman P *et al*.: Anaphylaxis—A practice parameter update 2015. Ann Allergy Asthma Immunol 115:341, 2015.

347 Mastocitosis

Cem Akin, Joshua A. Boyce

DEFINICIÓN

La *mastocitosis* se define por una expansión clonal de mastocitos en tejidos como la piel, la médula ósea, el bazo y los intestinos. Por lo general, la expansión de los mastocitos se reconoce sólo en la médula ósea y en la piel. La mastocitosis ocurre a cualquier edad y tiene una ligera preponderancia en varones; constituye un trastorno raro y se desconoce la prevalencia exacta; sin embargo, se calcula que aparece en ~1 de cada 20 000 personas. Su presencia familiar es infrecuente y no aumenta la atopia en comparación con la observada en la población general.

CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

Una clasificación de consenso para la mastocitosis reconoce la modalidad cutánea con variantes, y cinco formas sistémicas, así como el raro sarcoma de mastocitos (cuadro 347-1).

La mastocitosis cutánea es el diagnóstico más frecuente en niños y denota enfermedad limitada a la piel sin que existan infiltrados patológicos en órganos internos. Casi siempre se diagnostica en el primer año de vida con el hallazgo de lesiones fijas, maculopapulosas e hiperpigmentadas (mastocitosis cutánea maculopapular [MPCM, *maculopapular cutaneous mastocytosis*] conocida en el pasado como urticaria pigmentosa), y mastocitomas o mastocitosis cutánea difusa. Mastocitosis sistémica (SM, *systemic mastocytosis*) es el término usado para definir la afectación de sitios extracutáneos (por lo regular, la médula ósea). Se conocen cinco variantes de SM: la forma calificada como *mastocitosis sistémica indolente* (ISM, *indolent systemic mastocytosis*) que describe la que afecta al mayor número de adultos. Esta modalidad se diagnostica si no hay datos de algún cuadro hematológico acompañante, leucemia de mastocitos y disfunción hística por infiltración de mastocitos, y se desconoce si modifica la esperanza de vida. La mastocitosis sistémica latente (considerada en el pasado como subvariante de la ISM) se caracteriza por un gran número de mastocitos, como se manifiesta por la infiltración >30% en la médula ósea y una concentración sérica basal de triptasa >200 ng/mL (datos B), pero ausencia de SM-AHNMD o ASM (cuadro 347-2). En la *mastocitosis sistémica relacionada con enfermedad clonal hematológica de la estirpe no mastocítica* (SM-AHNMD, *systemic mastocytosis associated with clonal hematologic non-mast cell lineage disease*), el pronóstico depende de la naturaleza del trastorno relacionado, que puede variar desde dismielopoyesis hasta leucemia por lo común de origen mieloide. En la *mastocitosis sistémica agresiva* (ASM, *aggressive systemic mastocytosis*), la infiltración y proliferación de mastocitos en múltiples órganos, como hígado, bazo, intestino y hueso, conlleva un mal pronóstico (cuadro 347-2). La *leucemia mastocítica* (MCL, *mast cell leukemia*) es la forma más rara de la enfermedad y, por ahora, siempre es letal; la sangre periférica contiene mastocitos atípicos circulantes con tinción metacromática. Se reconoce una forma no leucémica de la MCL sin mastocitos circulantes cuando el porcentaje de mastocitos inmaduros de grado alto en los frotis de médula rebasan el 20% en un área no espicular. El sarcoma mastocítico es un tumor sólido de mastocitos con características malignas invasoras.

CUADRO 347-1 Clasificación de mastocitosis

Mastocitosis cutánea
Mastocitosis cutánea maculopapular (MPCM)
Mastocitoma solitario de la piel
Mastocitosis cutánea difusa
Mastocitosis sistémica indolente (ISM)
Mastocitosis sistémica oculta
Mastocitosis sistémica relacionada con enfermedad clonal hematológica de la estirpe no mastocítica (SM-AHNMD)
Mastocitosis sistémica agresiva (ASM)
Leucemia mastocítica (MCL)
Sarcoma mastocítico

Fuente: Modificado con autorización de H-P Horny *et al*.: Mastocytosis. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, revised 4th ed. SH Swerdlow *et al*. (eds). Lyon, France, IARC Press, 2017, pp 61-69.

CUADRO 347-2 Datos A y B para el diagnóstico de mastocitosis sistémica oculta y mastocitosis sistémica agresiva

Datos B (2 o más de ellos, en ausencia de cualquier dato C, es la condición necesaria para diagnosticar mastocitosis sistémica oculta:

1. Infiltración de mastocitos en la biopsia de médula ósea >30% y concentración sérica basal de triptasa >200 ng/mL
2. Hipercelularidad de la médula ósea con signos de dismielopoyesis, pero sin las citopenias que cumplen los criterios C o los criterios de la Organización Mundial de la Salud en relación con los síndromes mielodisplásicos o los trastornos mieloproliferativos
3. Hepatomegalia o esplenomegalia palpables o linfadenopatía (detectada en la CT o la ecografía: >2 cm) sin deterioro de la función hepática ni hiperesplenismo

Datos C: (se necesita la presencia de 1 o más de ellos para confirmar el diagnóstico de mastocitosis sistémica agresiva). Es necesario atribuir un dato C a la infiltración con gran número de mastocitos en tejidos.

1. Citopenias: ANC <1 000/μL o Hb <10 g/100 mL o plaquetas <100 000/μL
2. Hepatomegalia con ascitis y deficiencia de la función hepática
3. Esplenomegalia palpable acompañada de hiperesplenismo
4. Absorción deficiente con hipoalbuminemia y reducción de peso
5. Lesiones esqueléticas: grandes zonas de osteólisis con fracturas patológicas (este criterio no se satisface con la sola presencia de osteoporosis sin lesiones osteolíticas)

ANC, recuento absoluto de neutrófilos; CT, tomografía computarizada; Hb, hemoglobina.

Una mutación puntual de T por A en el codón 816 de *KIT* que produce una sustitución de ácido aspártico por valina y se encuentra en muchas estirpes celulares en pacientes con mastocitosis, es una mutación con ganancia de función somática. Esta sustitución, así como otras mutaciones raras de *KIT*, es característica de pacientes con todas las formas de SM, pero también se encuentra en algunos niños con mastocitosis cutánea en piel lesionada, como podría anticiparse porque los mastocitos son un linaje de la médula ósea. En personas con las modalidades avanzadas de SM (diferentes de ISM), se detectan mutaciones adicionales en los genes, como *TET2*, *SRSF2*, *ASLX1* y *RUNX1* que, según se sabe, están vinculados con otros trastornos neoplásicos y de la sangre. El pronóstico para pacientes con mastocitosis cutánea y para casi todos aquellos con ISM es una esperanza de vida normal, mientras que para los enfermos con SM-AHNMD depende del componente no mastocítico. La ASM y la MCL conllevan un peor pronóstico, en tanto que en personas con mastocitosis sistémica oculta el pronóstico es "intermedio". Rara vez la ISM evoluciona hasta llegar a modalidades más avanzadas (en promedio, 3% de la forma global); sin embargo, es importante vigilar a los enfermos para detectar la aparición de cualquier hematopatía y manifestaciones de ASM en órganos terminales.

En lactantes y niños con manifestaciones cutáneas, o sea, urticaria pigmentosa, mastocitoma o mastocitomas o lesiones ampollares, casi nunca hay afectación visceral, y la resolución espontánea es frecuente antes de la adolescencia. En ~10% de los niños, se advierte evolución y cambio de mastocitosis cutánea a ISM, en particular en pacientes con un número grande de mastocitos (mastocitosis cutánea difusa), anomalías hemáticas y en quienes padecen desde el comienzo las lesiones pequeñas uniformes cuyo diámetro es <2 cm.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la SM, distintas de una complicación leucémica, se deben a la ocupación hística por la masa de mastocitos, la respuesta del tejido a esa masa y la liberación de sustancias bioactivas con efecto local y en sitios distantes. Las manifestaciones causadas por los fármacos son rubor intermitente, palpitaciones y colapso vascular, molestia gástrica, dolor cólico abdominal inferior y diarrea. El aumento en la carga celular local se demuestra por las lesiones de MPCM (urticaria pigmentosa) en partes de la piel y órganos internos como médula ósea y tubo digestivo, y puede ser una causa local directa de dolor óseo y malabsorción. Existen cambios fibróticos mediados por los mastocitos en hígado, bazo y médula ósea, pero no en el tejido gastrointestinal ni la piel. El análisis inmunofluorescente de la médula ósea y las lesiones cutáneas en la ISM y del bazo, los ganglios linfáticos y la piel en la ASM reveló sólo un fenotipo de mastocito: células con pocos rollos que expresan triptasa, quimasa y carboxipeptidasa A.

Las lesiones cutáneas de la MPCM (formalmente conocida como urticaria pigmentosa) son máculas o pápulas pardas rojizas que responden al traumatismo con aparición de urticaria y eritema (signo de Darier). El cuadro inicial en niños con mastocitosis cutánea incluye MPCM, mastocitomas, o mastocitosis cutánea difusa. Por lo regular, los mastocitomas son lesiones elevadas solitarias de color amarillo, pardo o rojizo. Su diámetro varía desde unos cuantos milímetros a varios centímetros. Si la lesión del mastocitoma se frota o irrita, pueden surgir síntomas de índole general, como la hiperemia y la urticaria. Las manifestaciones iniciales en niños con mastocitosis cutánea difusa no incluyen lesiones circunscritas, sino un engrosamiento generalizado de la piel (paquidermia), por infiltración difusa con mastocitos. La mastocitosis cutánea difusa puede acompañarse de la formación de ampollas y manifestaciones sistémicas más graves que incluyen irritación de la zona superior del tubo digestivo y colapso vascular en los primeros años de la vida. A veces surgen lesiones cutáneas maculopapulosas propias de la mastocitosis en personas con enfermedad sistémica que inicia en la vida adulta. La incidencia aparente de estas lesiones es ≥80% en pacientes con ISM y <50% en los que tienen SM-AHNMD o ASM. En la parte superior del tubo digestivo, los problemas fundamentales son gastritis y úlcera péptica. En la porción inferior, la presencia de diarrea y dolor abdominal se atribuyen al aumento de la motilidad causado por los mediadores de los mastocitos; este problema quizá se agrave por malabsorción, que también puede causar desnutrición secundaria y osteomalacia. La fibrosis periportal relacionada con infiltración de mastocitos y prominencia de eosinófilos puede causar hipertensión portal y ascitis. En algunos pacientes, la anafilaxia con colapso vascular rápido y quizá letal puede originarse tras picaduras de himenópteros. Estos enfermos a menudo tienen indicios de IgE específica para el veneno. Los trastornos neuropsiquiátricos se manifiestan como alteración de la memoria reciente, capacidad de atención reducida y cefaleas "semejantes a migraña". Es probable que los pacientes experimenten exacerbación de un signo o síntoma específico con la ingestión de alcohol, los cambios de temperatura, el uso de opioides que interactúan con los mastocitos o la ingestión de NSAID.

DIAGNÓSTICO

La mastocitosis cutánea se diagnostica al identificar las lesiones características de MPCM o un mastocitoma o varios. Es posible obtener un fragmento de piel para biopsia y así confirmar esta subvariante de mastocitosis cutánea, en tanto que en el paciente en quien se sospecha mastocitosis cutánea difusa o una mastocitosis ampollosa, se necesita de la biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico. Aunque el diagnóstico de SM casi siempre se sospecha con base en los antecedentes médicos y la exploración física, y puede respaldarse con análisis de laboratorio, sólo puede confirmarse con el diagnóstico hístico. Por convención, el diagnóstico de la SM depende mucho de que la biopsia de la médula ósea cumpla un criterio mayor más uno menor o tres menores **(cuadro 347-3)**. La médula ósea proporciona el criterio mayor al demostrar agregados de mastocitos, a menudo con localización paratrabecular y perivascular, con linfocitos y eosinófilos, además del criterio menor de morfología anormal de los mastocitos, un inmunofenotipo alterado en la membrana del mastocito o una mutación en el codón 816 en cualquier tipo celular. Un procedimiento no penetrante, cuya realización se puede considerar antes de obtener médula ósea para biopsia, es la medición de las concentraciones basales de la triptasa total en suero. Las formas pro-β y α de la triptasa se incrementan en más de la mitad de los pacientes con mastocitosis sistémica y constituyen un criterio menor; la forma β procesada del todo ("madura") aumenta en pacientes que experimentan una reacción anafiláctica. Una subvariante histopatológica rara denominada "mastocitosis sistémica bien diferenciada" (WDSM, *well differentiated systemic mastocytosis*) se caracteriza por cúmulos de mastocitos granulados y redondos de aspecto maduro, falta de expresión de CD25 y CD2 aberrantes, y ausencia de una mutación de D816V K1T en la mayoría de los enfermos. Los pacientes en cuestión tienen el antecedente de que la enfermedad cutánea comenzó en la infancia y sus mastocitos pueden tener una expresión de CD30 aberrante u otros marcadores de clonalidad, como las mutaciones KIT atípicas (distintas de D816V). Los estudios adicionales dirigidos por el cuadro clínico incluyen densitometría ósea, gammagrama óseo o imágenes esqueléticas, CT o endoscopia, así como una valoración neuropsiquiátrica. La osteoporosis aumenta en la mastocitosis y puede dar lugar a fracturas patológicas.

CUADRO 347-3 Criterios diagnósticos para mastocitosis sistémica[a]

Mayores:

- Infiltrados densos multifocales de mastocitos (>15 mastocitos por agregado) en médula ósea u otros tejidos extracutáneos

Menores:

- Morfología alterada de mastocitos (fusiformes, núcleo excéntrico bilobulado o multilobulado, citoplasma hipogranulado)
- Fenotipo superficial mastocítico anómalo con expresión de CD25 (receptor para IL-2) o CD2 o ambos
- Detección de mutación en el codón 816 en células sanguíneas periféricas, células medulares o tejido de la lesión
- Triptasa sérica total >20 ng/mL

[a] El diagnóstico requiere el criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.

El cuadro clínico inicial en algunos pacientes abarca síntomas de activación recurrente de mastocitos (en particular episodios anafilácticos y focales por hipotensión), y más adelante se identificó en ellos la mastocitosis primaria. A veces se advierte que un subgrupo de tales enfermos muestra una mutación de D816V *KIT* o mastocitos aberrantes que presentan CD25, pero no muestran otros criterios diagnósticos de SM. Dicho cuadro se ha denominado "síndrome de activación de mastocitos monoclonales".

El diagnóstico diferencial requiere la exclusión de otros trastornos que se manifiestan con rubor. La medición de ácido 5-hidroxiindolacético y metanefrinas en la orina de 24 h debe descartar un tumor carcinoide o un feocromocitoma, respectivamente. En algunos individuos que se presentan con síntomas de activación recurrente de los mastocitos sin un aumento evidente en la carga de mastocitos en la piel o médula ósea, se debe demostrar que portan mastocitos anómalos con marcadores clonales de la mutación D816V *KIT* o expresión superficial de CD25. La mayoría de las personas con anafilaxia recurrente, incluido el grupo idiopático, se presenta con angioedema o sibilancia, que no son manifestaciones de la SM.

TRATAMIENTO

Mastocitosis

El tratamiento de la SM emplea una estrategia por pasos y dirigida por los síntomas y signos que incluye un antihistamínico H_1 para el rubor y prurito; un antihistamínico H_2 o inhibidor de la bomba de protones para corregir la hipersecreción de ácido gástrico; cromoglicato sódico para la diarrea y el dolor abdominal, y en ocasiones ácido acetilsalicílico (en los casos con intolerancia a los NSAID) para el rubor intenso con o sin colapso vascular, a pesar del uso de antihistamínicos H_1 y H_2, a fin de bloquear la síntesis de PGD_2. Los glucocorticoides sistémicos parecen aliviar la malabsorción. Por lo general, el tratamiento citorreductor de mastocitos consistente en IFN-α o cladribina se reserva para las variantes avanzadas no indoloras de SM. La midostaurina es un inhibidor de múltiples cinasas activo contra D816V mutado y KIT de tipo natural y, en fecha reciente, en Estados Unidos, recibió la aprobación de la Food and Drug Administration para tratar la SM avanzada (SM-AHNMD, ASM y MCL), y es necesario considerarla como tratamiento de primera elección de las variantes patológicas mencionadas. Su eficacia en la mastocitosis es variable, quizá por las limitaciones en

la dosis debida a los efectos colaterales. El imatinib es ineficaz en muchos casos, porque la mutación de D816V *KIT* confiere resistencia contra tal fármaco. La quimioterapia combinada es adecuada para las leucemias evidentes. Se ha demostrado que el trasplante de células madre es eficaz en un pequeño subgrupo de pacientes con mastocitosis avanzada. Se recomienda una prescripción por epinefrina autoinyectable para la mayoría de los pacientes por la incidencia alta de anafilaxia. Es importante identificar IgE específica del veneno de himenóptero en todo enfermo con el antecedente de una reacción sistémica a dicha sustancia, y debe recibir inmunoterapia con ella de manera permanente. Hoy día, se realizan investigaciones en seres humanos de otros inhibidores de la tirosina cinasa con capacidad de impedir la mutación de D816V *KIT*.

LECTURAS ADICIONALES

Arock M *et al.*: Current treatment options in patients with mastocytosis: Status in 2015 and future perspectives. Eur J Haematol 94:474, 2014.

Gotlib J *et al.*: Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. N Engl J Med 374:2530, 2016.

Hartmann K *et al.*: Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol 137:35, 2016.

Horny H-P *et al.*: Mastocytosis (mast cell disease). In: WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. SH Swerdlow, *et al.* (eds). Lyon, France, IARC Press, 2008, pp 54-63.

Theoharides TC *et al.*: Mast cells, mastocytosis, and related disorders. N Engl J Med 373:163, 2015.

Ustun C *et al.*: Consensus opinion on allogeneic hematopoietic cell transplantation in advanced systemic Mastocytosis. Biol Blood Marrow Transplant 22:1348, 2016.

Valent P *et al.*: Standards and standardization in mastocytosis: Consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest 37:435, 2007.

Valent P *et al.*: European Competence Network on Mastocytosis. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: A proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. Allergy 69:1267, 2014.

348 Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias

Betty Diamond, Peter E. Lipsky

Una de las características centrales del sistema inmunitario es la capacidad de generar una respuesta inflamatoria contra elementos extraños potencialmente dañinos, al tiempo que se evita el daño a los tejidos propios. Reconocer lo propio tiene una función importante en la formación de recursos de los receptores inmunitarios en los linfocitos T y B, así como en la eliminación de detritos apoptóticos de los tejidos de todo el organismo, pero en general se impiden las respuestas inmunitarias dañinas contra autoantígenos. La característica esencial de las *autoinmunopatías* es que la lesión hística se debe a una reacción inmunitaria del organismo contra sus propios tejidos. Por otra parte, la *autoinmunidad* significa simplemente la presencia de autoanticuerpos o de linfocitos T que reaccionan contra los autoantígenos y no implica necesariamente que la aparición de autorreactividad tenga consecuencias patológicas. La autoinmunidad se encuentra en todas las personas y se incrementa con la edad; no obstante, las enfermedades autoinmunitarias surgen sólo cuando la transgresión de uno o más de los mecanismos básicos que regulan la tolerancia inmunitaria culmina en autorreactividad y, con ello, en daño hístico.

Toda la vida existen autoanticuerpos con reactividad múltiple que reconocen muchos antígenos del hospedador. Casi siempre se trata de isotipos de la cadena pesada de IgM y están codificados por genes de la región variable de la inmunoglobulina de la línea germinal sin mutaciones. Esos anticuerpos son esenciales, ya que los restos celulares de la apoptosis se retiran a través de vías no inflamatorias. La expresión de estos anticuerpos aumenta después de algunos fenómenos desencadenantes. Cuando uno de éstos induce la autoinmunidad, como una infección o el daño hístico por traumatismo o isquemia, la autorreactividad casi siempre es limitada. Sin embargo, si dicha autoinmunidad persiste, quizá surjan alteraciones en la forma de cuadros clínicos patológicos. Incluso cuando hay enfermedad orgánica, tal vez sea difícil determinar si el daño ha sido mediado por la autorreactividad. Después de un proceso activador, el surgimiento de autorreactividad puede ser consecuencia de un proceso patológico continuo; es posible que esta respuesta no sea patógena o que contribuya a la inflamación y el daño hísticos. Las personas con enfermedades autoinmunitarias tal vez tengan innumerables autoanticuerpos; algunos de ellos (o tal vez ninguno) pueden ser patógenos. Los pacientes con esclerosis sistémicas pueden presentar gran variedad de anticuerpos antinucleares que son importantes en la clasificación de la enfermedad, pero que no son claramente patógenos; los enfermos con pénfigo también pueden tener innumerables autoanticuerpos, y de ellos sólo uno (contra la desmogleína 1 y 3) sería patógeno.

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

En el año 1900, Ehrlich propuso por primera vez la existencia de mecanismos que evitan la generación de autorreactividad y, desde entonces, los conceptos sobre la naturaleza de esta inhibición han evolucionado de manera paralela a la adquisición de conocimientos sobre el sistema inmunitario. La teoría de la selección clónica de Burnet señala que la interacción de las células linfoides con sus antígenos específicos durante la vida fetal o posnatal temprana conduciría a la eliminación de dichos "clones prohibidos". Sin embargo, esta idea se hizo insostenible al demostrar que podían inducirse enfermedades autoinmunitarias en animales de experimentación mediante simples procedimientos de inmunización, que era fácil demostrar la presencia de células unidas con autoantígenos en la circulación de personas sanas y que era frecuente el surgimiento de procesos autoinmunitarios autolimitados después del daño hístico por infección o traumatismo. Estas observaciones indicaban que los clones de células capaces de responder a los autoantígenos se hallaban en los recursos de las células reactivas a los antígenos en los adultos normales y sugerían la existencia de mecanismos añadidos a la deleción clónica que evitan la activación de tales células.

Hoy día, se piensa que hay tres procesos generales implicados en la conservación de la insensibilidad selectiva a los autoantígenos **(cuadro 348-1)**: 1) el secuestro de los autoantígenos, lo cual los tornó inaccesibles al sistema inmunitario; 2) la insensibilidad específica (tolerancia o anergia) de los linfocitos T o B pertinentes, y 3) la limitación de la reactividad potencial por mecanismos reguladores. Los trastornos de estos procesos normales predisponen a la autoinmunidad **(cuadro 348-2)**. En general, tales respuestas alteradas requieren un desencadenante exógeno, como la infección bacteriana o viral o el tabaquismo, y necesitan la presencia de anomalías endógenas en las células del sistema inmunitario. Los superantígenos microbianos, como la proteína A estafilocócica y las enterotoxinas estafilocócicas, son sustancias que pueden estimular diversos linfocitos T y B según interacciones específicas con familias seleccionadas de receptores autoinmunitarios, con independencia de su especificidad antigénica. La autoinmunidad quizás aparezca si los linfocitos T o B reactivos frente a los autoantígenos expresan dichos receptores. Por otra parte, el mimetismo molecular o reactividad cruzada entre un producto microbiano y un autoantígeno puede desencadenar la activación de linfocitos autorreactivos. Uno de los mejores ejemplos de autorreactividad y enfermedad autoinmu-

CUADRO 348-1 Mecanismos que evitan la autoinmunidad

1. Secuestro de autoantígenos
2. Generación y conservación de la tolerancia
    a. Supresión central de linfocitos autorreactivos
    b. Anergia periférica de linfocitos autorreactivos
    c. Sustitución de receptores por linfocitos autorreactivos
3. Mecanismos reguladores
    a. Linfocitos T reguladores
    b. Linfocitos B reguladores
    c. Células mesenquimatosas reguladoras
    d. Citocinas reguladoras
    e. Red de idiotipo

CUADRO 348-2 Mecanismos de autoinmunidad

- I. Exógenos
  - A. Mimetismo molecular
  - B. Estimulación superantigénica
  - C. Coadyuvantes microbianos y vinculados con daño hístico
- II. Endógenos
  - A. Alteración de la presentación del antígeno
    1. Pérdida del privilegio inmunitario
    2. Presentación de epítopos nuevos o crípticos (despliegue de epítopos)
    3. Alteración de autoantígeno
    4. Incremento de la función de las células de presentación del antígeno
       - a. Expresión de la molécula coestimuladora
       - b. Producción de citocinas
  - B. Aumento de los linfocitos T cooperadores
    1. Producción de citocinas
    2. Moléculas coestimuladoras
  - C. Aumento de la función de los linfocitos B
    1. Factor activador de linfocitos B
    2. Moléculas coestimulantes
  - D. Defectos en la apoptosis o en la eliminación del material apoptótico
  - E. Desequilibrio de citocinas
  - F. Alteración de la inmunorregulación

nitaria por mimetismo molecular es la fiebre reumática, en la cual los anticuerpos contra la proteína M de los estreptococos muestran una reactividad cruzada con la miosina, la laminina y otras proteínas de la matriz así como antígenos neuronales. Con el depósito de estos autoanticuerpos en el corazón, se inicia una respuesta inflamatoria, mientras que la penetración de los anticuerpos al cerebro produce corea de Sydenham. Hay informes de mimetismo molecular entre las proteínas microbianas y los tejidos del hospedador en la diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), la enfermedad celiaca y esclerosis múltiple. Se supone que los agentes infecciosos tienen la capacidad de rebasar la autotolerancia porque poseen *modelos moleculares asociados a microorganismos patógenos;* tales moléculas (como la endotoxina bacteriana, RNA o DNA) generan efectos similares a los de coadyuvantes en el sistema inmunitario, al interactuar con los *receptores tipo* Toll (TLR, *Toll-like receptors*), y otros *receptores de reconocimiento de perfiles* (PPRS; *pattern recognition receptors*) que incrementan la inmunogenicidad y la capacidad inmunoestimulante del material microbiano. Los coadyuvantes activan las células dendríticas por medio de TLR, que a su vez activan a los linfocitos que estaban inactivos y que reconocen a los antígenos microbianos y a los autoantígenos. De forma semejante, el daño celular e hístico por la liberación de *perfiles moleculares asociados con daño* que incluyen nucleosomas de DNA y RNA y otros restos hísticos, puede activar células de los sistemas inflamatorio e inmunitario, al participar en el mismo conjunto y disposición de PRR. Estas vías pueden ocasionar enfermedad autoinmunitaria en quienes tienen alteración de los mecanismos para la eliminación de tales restos hísticos.

Investigaciones previas se enfocaron en la participación de microorganismos patógenos en el desencadenamiento de la autoinmunidad, pero estudios más recientes se han centrado en la participación del microbioma, la acumulación de microorganismos no patógenos que residen en varias superficies corporales. Se ha vuelto claro que la interacción entre constitutivos específicos de esta microbiota y el sistema inmunitario puede constituir la naturaleza de la respuesta inmunitaria al favorecer o desalentar las respuestas inmunitarias-inflamatorias. Así, algunos géneros en el microbioma pueden favorecer un estado de ausencia de respuesta en el que predominan los linfocitos T reguladores, mientras que otros pueden facilitar el desarrollo de linfocitos T efectores y un estado proinflamatorio. El sesgo del género en las enfermedades autoinmunitarias también puede favorecerse por diferencias en el microorganismo predominante dentro del microbioma.

Asimismo, los trastornos endógenos del sistema inmunitario pueden contribuir a la pérdida de la tolerancia inmunitaria (anergia) contra los autoantígenos y a la aparición de autoinmunidad (cuadro 348-2). Algunos de ellos residen en sitios de privilegio inmunitario, como en el cerebro y la cámara anterior del ojo. Estas estructuras se caracterizan por la incapacidad del tejido injertado para desencadenar respuestas inmunitarias. El privilegio inmunitario es consecuencia de un conjunto de hechos, como la limitación de la entrada de proteínas en el sistema linfático a partir de dichas ubicaciones; la producción local de citocinas inmunodepresoras, como el factor transformador del crecimiento β y la expresión local de moléculas, como el ligando Fas, que induce la apoptosis de los linfocitos T activados. Las células linfoides permanecen en un estado de ignorancia inmunitaria (ni activados ni anérgicos) contra las proteínas expresadas de forma específica en las zonas de privilegio inmunitario. Cuando estas estructuras se dañan por traumatismos o una inflamación o si los linfocitos T se activan en cualquier lugar, las proteínas expresadas en la zona de privilegio pueden convertirse en las dianas de ataque inmunitario. En la esclerosis múltiple y la oftalmía simpática, en las cuales los antígenos expresados sólo en el cerebro y el ojo, respectivamente, se convierten en las dianas de los linfocitos T activados.

Las alteraciones en la presentación del antígeno también contribuyen a la autoinmunidad. Los determinantes peptídicos (*epítopos*) de un antígeno propio que no se presentan de manera habitual a los linfocitos pueden reconocerse a causa del procesamiento proteolítico alterado de la molécula y la presentación consecuente de péptidos nuevos (*epítopos crípticos*). Cuando los linfocitos B y no las células dendríticas presentan un antígeno propio, también es posible que aparezcan epítopos crípticos que activan a los linfocitos T autorreactivos. Estos epítopos crípticos no estuvieron accesibles antes para inducir el silencio de los linfocitos autorreactivos. Además, una vez que ocurre el reconocimiento inmunitario de un componente proteínico de un complejo molecular múltiple, es probable la inducción de una reacción contra los otros componentes del complejo después de la interiorización y la presentación de todas las moléculas del complejo (diseminación de epítopo). Por último, la inflamación, la exposición a fármacos y el envejecimiento normal pueden causar una alteración química primaria en las proteínas, lo cual genera respuestas inmunitarias que tienen reacciones cruzadas con las proteínas propias normales. Por ejemplo, la inducción, la liberación, o ambas, de la enzima arginina desaminasa genera la conversión de residuos de arginina a citrulina en diversas proteínas, lo que altera su capacidad para estimular respuestas inmunitarias. Se ha detectado la producción de anticuerpos contra proteínas citrulinadas en la artritis reumatoide, la neumopatía crónica y en fumadores. Estos anticuerpos quizá sean el destino de los autoanticuerpos que contribuyen a los trastornos orgánicos. Las alteraciones en la disponibilidad y la presentación de los autoantígenos tal vez sean importantes para la inmunorreactividad en ciertos modelos de enfermedades autoinmunitarias específicas de un órgano. Asimismo, estos factores quizás ayuden a comprender la patogenia de los diferentes procesos autoinmunitarios causados por fármacos. Sin embargo, la diversidad de la autorreactividad que se observa en las autoinmunopatías sistémicas sin especificidad de órgano indica que tales procesos quizá se deban a una activación más general del sistema inmunitario y no a una alteración de los autoantígenos.

Muchas autoinmunopatías se caracterizan por la presencia de anticuerpos que reaccionan con material apoptótico. Las anomalías en la eliminación de los restos de la apoptosis generan autoinmunidad y enfermedad autoinmunitaria en varios modelos animales. Además, estas anomalías se han detectado en individuos con SLE. Los restos apoptóticos que el sistema inmunitario no ha eliminado con rapidez actúan como ligandos endógenos respecto de diversos PRR de las células dendríticas y en los linfocitos B. En tales circunstancias, se activan las células dendríticas, los linfocitos B o ambos y puede surgir una respuesta inmunitaria a los restos de la apoptosis. Además, en pacientes con SLE, la presencia de material apoptótico extracelular sin eliminar en los centros germinativos de órganos linfoides secundarios tal vez facilite la activación directa de clonas autoinmunitarias de linfocitos B o puede seleccionar tales clonas durante la respuesta inmunitaria.

La deficiencia de C1q puede predisponer a la exacerbación de la autoinmunidad. C1q participa en la eliminación de restos apoptóticos al unirse a los autoanticuerpos IgM y a los receptores inhibidores en los monocitos y células dendríticas. Si C1q no está presente, se pierde un mecanismo de supresión inmunitaria. Además, si los anticuerpos han sufrido una recombinación de cambio de clase con IgG, los restos apoptóticos que contienen complejos inmunitarios participarán en la activación de los receptores Fc en las células mieloides para inducir una respuesta inflamatoria. Diversos modelos experimentales han mostrado que la estimulación intensa de los linfocitos T puede producir señales inespecíficas que evitan la necesidad de linfocitos T colaboradores con especificidad de antígeno y originan una activación policlonal de linfocitos B y la formación de autoanticuerpos múltiples. Por ejemplo, durante la reacción de injerto contra hospedador crónica se generan anticuerpos antinucleares, antieritrocíticos y antilinfocíticos. Asimismo, las autoinmunopatías verdaderas, como la anemia hemolítica autoinmunitaria y la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, pueden inducirse de este modo. Parece claro que tal activación difusa de los linfocitos T colaboradores genera autoinmunidad, pero la estimulación

inespecífica de los linfocitos B también puede generar autoanticuerpos. Así pues, la administración de activadores de linfocitos B policlonales, como la endotoxina bacteriana, a ratones normales desencadena la producción de un conjunto de autoanticuerpos, entre los cuales están aquellos dirigidos contra el DNA y la IgG (factor reumatoide). Diversas modificaciones genéticas que originan hiperreactividad de los linfocitos B también pueden ocasionar la producción de autoanticuerpos y, en animales con un fondo genético apropiado, un síndrome lupoide. Aún más, el exceso del factor activador de linfocito B (una citocina promotora de la supervivencia de linfocitos B) puede alterar la tolerancia de los linfocitos B, originar la activación de linfocitos B independientes de los linfocitos T y llevar a la aparición de autoinmunidad. Por ejemplo, es posible inducir SLE en ratones mediante la activación exuberante de células dendríticas, por una redundancia de TLR7 en el cromosoma Y (ratones BXCB-Yaa) o mediante la exposición a CpG, un ligando para TLR9. La inducción consecuente de mediadores inflamatorios da lugar a un cambio en la producción de anticuerpos IgM no patógenos a autoanticuerpos IgG patógenos en ausencia de cooperación de linfocitos T para antígenos específicos. La selección anómala de los recursos del linfocito B o T al momento de la expresión del receptor de antígeno también predispone a la autoinmunidad. Por ejemplo, la inmunodeficiencia del linfocito B a causa de la falta de cinasa relacionada con el receptor de linfocito B (tirosina cinasa de Bruton) origina una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Este síndrome se caracteriza por disminución de linfocitos B, lo cual aumenta las concentraciones de factor activador de linfocitos B que altera la selección de linfocitos B y permite mayor supervivencia de los linfocitos B autorreactivos. Asimismo, la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos en el timo requiere la expresión del gen regulador autoinmunitario (AIRE, *autoimmune regulator*) que posibilita la expresión de proteínas de tejidos específicos en las células epiteliales medulares del timo. Los péptidos de estas proteínas se expresan en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) y median la eliminación de los linfocitos T autorreactivos. La falta de expresión génica de AIRE lleva a deficiencia de selección negativa de las células autorreactivas, producción de autoanticuerpos y destrucción inflamatoria grave de múltiples órganos. En los individuos con deficiencia en la expresión génica de AIRE se genera poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria.

Las alteraciones primarias en la actividad de los linfocitos T o B o ambos, los desequilibrios de las citocinas y las anomalías de los circuitos inmunorreguladores también pueden contribuir a la aparición de autoinmunidad. Se ha notificado que la producción disminuida de factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) e interleucina (IL) 10 se relaciona con la aparición de autoinmunidad. La producción excesiva de interferón tipo 1 también se ha vinculado con la autoinmunidad. De igual manera, la expresión excesiva de moléculas coestimulantes en los linfocitos T conduce a la generación de autoanticuerpos.

La autoinmunidad puede ser resultado de una anomalía en los mecanismos inmunorreguladores. Las observaciones realizadas en la enfermedad autoinmunitaria humana y en modelos animales sugieren que las alteraciones en la generación y la expresión de la actividad de linfocitos T reguladores (Treg, *regulatory T cell*) quizá permitan el surgimiento de autoinmunidad. Hace poco se apreció que el síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X se debe a la falta de expresión del gen *FOXP3*, que codifica una molécula crucial para la diferenciación de Treg. La administración de estos últimos normales o de factores provenientes de ellos evita la aparición de enfermedades autoinmunitarias en modelos de autoinmunidad en roedores, y el trasplante de células madre alógenas mejora el síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X en seres humanos. Se han observado anomalías en la función de los Treg en diversas enfermedades autoinmunitarias de seres humanos que incluyen artritis reumatoide y SLE, aunque no hay certeza de si dichas anomalías funcionales son causa o consecuencia de la inflamación. Uno de los mecanismos por los cuales los Treg controlan las respuestas inmunitarias-inflamatorias es la producción de citocina IL-10. En este sentido, los niños con deficiencia en la expresión de IL-10 o su receptor terminan por manifestar enteropatía inflamatoria que semeja la enfermedad de Crohn y que puede curarse mediante trasplante de células madre alógenas. Por último, datos recientes indican que los linfocitos B también poseen función reguladora, en gran medida a través de la producción de IL-10. La deficiencia de linfocitos B reguladores que producen dicha citocina prolonga la evolución de la esclerosis múltiple en un modelo animal y se piensa que dichas células disminuyen funcionalmente en el SLE en seres humanos.

No existe un mecanismo simple que explique todas las manifestaciones de la autoinmunidad. Además, la valoración genética ha demostrado que por lo general se necesita la convergencia de varias anomalías para inducir una respuesta autoinmunitaria. Otros factores importantes en la inducción de la autoinmunidad son edad, género (muchas enfermedades autoinmunitarias son mucho más frecuentes en la mujer), antecedentes genéticos, contacto con microorganismos infecciosos y contactos del entorno. Hoy día, se investiga cómo cada uno de estos factores facilita las autorreacciones.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

En el ser humano, los indicios de genes que predisponen a la autoinmunidad provienen de estudios realizados en familias y, en particular, de los efectuados en gemelos. Los estudios sobre diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y SLE demuestran que entre 15 y 30% de los pares de gemelos monocigóticos presentan concordancia en la enfermedad, en comparación con <5% en los gemelos dicigóticos. La presencia de distintas enfermedades autoinmunitarias en la misma familia sugiere que existen ciertos genes de predisposición que aumentan la tendencia a padecer gran variedad de autoinmunopatías. Los estudios de vínculos a nivel de todo el genoma han comenzado a identificar polimorfismos en genes individuales que se relacionan con enfermedades autoinmunitarias específicas. Hasta la fecha se han identificado más de 100 polimorfismos genéticos relacionados con una o más enfermedades autoinmunitarias. Un hecho notable es que algunos genes se vinculan con múltiples de dichas enfermedades, en tanto que otros lo hacen de manera específica sólo con una en particular. Aún más, datos genéticos recientes sugieren que en grupos de enfermedades autoinmunitarias se observan casi siempre "agrupaciones" de factores genéticos de riesgo. Se han identificado cuatro conjuntos generales: uno se vincula muy a menudo con la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la esclerosis múltiple; un segundo grupo sumamente asociado con enfermedad celiaca, artritis reumatoide y SLE; un tercer conjunto con una relación muy intensa con diabetes tipo 1, esclerosis múltiple y artritis reumatoide y un cuarto grupo que guarda un vínculo muy importante con diabetes tipo 1, artritis reumatoide, enfermedades celiaca y de Crohn y SLE. Estos resultados denotan qué enfermedades autoinmunitarias con cuadros clínicos iniciales y perfiles de afectación de órganos, ambos muy diversos, pueden abarcar vías inmunopatógenas similares o endofenotipos. Por ejemplo, el mismo alelo del gen que codifica PTPN22 se relaciona con múltiples enfermedades autoinmunitarias. Su producto es una fosfatasa expresada en diversas células hemopoyéticas que regula en descenso la estimulación del antígeno mediada por receptor de los linfocitos T y B. El alelo de riesgo se vincula con diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide y SLE. En los últimos años, los estudios de relación con el genoma completo demostraron la participación de otros genes en las enfermedades autoinmunitarias humanas. La mayoría de los genes confiere de manera individual un riesgo relativamente bajo de trastornos autoinmunitarios y aquéllos se encuentran en individuos sanos. Además, la mayor parte de los polimorfismos asociados con enfermedades autoinmunitarias se encuentra en regiones no codificantes del DNA, lo cual implica niveles de expresión más que una alteración de la función que llevara a un mayor riesgo genético para autoinmunopatías. Las anomalías en los mecanismos epigenéticos que controlan e influyen en la expresión génica también se han implicado como contribuyentes para las enfermedades autoinmunitarias. No se ha identificado un gen que sea esencial para esas enfermedades. Además de esta evidencia en seres humanos, ciertas cepas endogámicas de ratones generan de manera reproducible anomalías autoinmunitarias espontáneas o inducidas de forma experimental, mientras que otras no. Estos datos dieron lugar a una extensa investigación sobre los genes que determinan la sensibilidad a la autoinmunopatía y la búsqueda de genes que quizá tengan función protectora.

La relación consistente más fuerte de sensibilidad a la enfermedad autoinmunitaria se ha observado con alelos particulares del MHC. Se sugirió que la vinculación del genotipo del MHC con la enfermedad autoinmunitaria se asocia con diferencias en la capacidad de distintas variaciones alélicas de las moléculas del MHC para presentar péptidos autoantigénicos a los linfocitos T autorreactivos. Una hipótesis alternativa sugiere una función de los alelos del MHC en la delineación de recursos de los receptores de los linfocitos T durante la ontogenia de éstos en el timo. Además, es posible que productos génicos MHC específicos sean en sí mismos la fuente de péptidos que los linfocitos T pueden reconocer. La reactividad cruzada entre estos péptidos MHC y los derivados de proteínas generados por microorganismos ordinarios quizá desencadene la autoinmunidad por mimetismo molecular. Sin embargo, el genotipo MHC solo no determina la aparición de autoinmunidad. Los gemelos idénticos tienen una probabilidad mucho mayor de presentar la misma enfermedad autoinmunitaria que los hermanos no gemelos con MHC idéntico, lo cual sugiere que factores

distintos al MHC influyen también en la sensibilidad a la enfermedad. Estudios genéticos de la diabetes mellitus tipo 1, el SLE, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple en seres humanos y ratones mostraron que hay varios *loci* de sensibilidad a la enfermedad que se segregan entre sí, además del MHC. Los genes que codifican moléculas de la respuesta inmunitaria innata también participan en la autoinmunidad. En los seres humanos, la deficiencia homocigótica heredada de las proteínas iniciales de la vía clásica del complemento (C1q, C4 o C3) y de los genes que participan en la vía del interferón tipo 1 tienen una relación muy fuerte con el surgimiento de SLE.

MECANISMOS INMUNOPATÓGENOS DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

En las enfermedades autoinmunitarias, los mecanismos de lesión de los tejidos pueden dividirse en procesos mediados por anticuerpos y procesos mediados por células. En el **cuadro 348-3**, se listan ejemplos representativos.

Los autoanticuerpos pueden actuar mediante diversos mecanismos, como la opsonización de factores solubles o de células, la activación de una cascada inflamatoria a través del sistema del complemento y la interferencia en la actividad fisiológica de las moléculas solubles o de las células.

En la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, las plaquetas opsonizadas se convierten en diana para su eliminación por los macrófagos. Del mismo modo, la unión de la inmunoglobulina a las membranas de los eritrocitos, en la anemia autoinmunitaria, desencadena la fagocitosis y la lisis de la célula opsonizada. El síndrome de Goodpasture, una enfermedad caracterizada por hemorragia pulmonar y glomerulonefritis grave, constituye un ejemplo de unión de anticuerpos que origina la activación local del complemento y la acumulación y la activación de neutrófilos. En esta entidad patológica, el autoanticuerpo se une a la cadena α_3 del colágeno tipo IV de la membrana basal. La activación de la cascada del complemento en los lugares del glomérulo renal donde se deposita la inmunoglobulina es un mecanismo fundamental de la lesión renal en el SLE. Asimismo, los complejos inmunitarios que contienen DNA y RNA del SLE activan a TLR9 y TLR7, respectivamente, en las células dendríticas plasmocitoides y favorecen la producción de IFN-I y citocinas proinflamatorias que conducen a la amplificación de la respuesta autoinmunitaria.

Los autoanticuerpos también pueden interferir en la fisiología normal de las células o de los factores solubles. En ocasiones, los autoanticuerpos dirigidos contra los receptores hormonales provocan la estimulación de las células o la inhibición de la función celular porque interfieren en la señalización de dichos receptores. En la enfermedad de Graves, por ejemplo, hay estimuladores tiroideos de larga duración (autoanticuerpos que se unen al receptor de la hormona estimulante de la tiroides [TSH, *thyroid-stimulating hormone*]) y actúan como agonistas al hacer que dicha glándula responda como si hubiera un exceso de TSH. Los anticuerpos contra el receptor de la insulina pueden ocasionar una diabetes mellitus resistente a la insulina porque bloquean el receptor. En el 85 al 90% de los pacientes con miastenia grave, es posible detectar autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de la acetilcolina, los cuales originan debilidad muscular. La localización exacta del epítopo antigénico, la valencia y la afinidad del anticuerpo, y quizás otras características, determinan que la unión del anticuerpo cause activación o bloqueo.

Los anticuerpos antifosfolípidos se relacionan con los procesos tromboembólicos de los síndromes antifosfolípidos primario y secundario, así como con el desgaste fetal. El anticuerpo principal está dirigido contra el complejo fosfolípido-β_2-glucoproteína I y parece ejercer un efecto procoagulante. En el pénfigo vulgar, los autoanticuerpos se unen a las desmogleínas 1 y 3, componentes del desmosoma celular epidérmico que participan en la inducción de la enfermedad. Estos autoanticuerpos ejercen sus efectos patológicos al alterar las uniones intercelulares mediante la estimulación de la producción de proteasas epiteliales, con la consecuente formación de vesículas. El anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos citoplásmico (c-ANCA, *cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*), que aparece en la granulomatosis con poliangitis (de Wegener), es un anticuerpo dirigido contra un antígeno intracelular, la serina proteasa de 29 kDa (proteinasa-3). Los experimentos *in vitro* han demostrado que el c-ANCA IgG provoca la activación celular y la desgranulación de los neutrófilos sensibilizados.

Los autoanticuerpos de una determinada especificidad sólo pueden provocar enfermedades en los hospedadores con predisposición genética, como se ha demostrado en los modelos experimentales de miastenia grave, SLE, fiebre reumática y artritis reumatoide. Asimismo, una vez que comienza el daño de un órgano, se desencadenan nuevas cascadas inflamatorias que perpetúan y amplifican el fenómeno autoinmunitario. Por último, algunos autoanticuerpos parecen comportarse como marcadores de enfermedad, pero su potencial patógeno aún se desconoce.

ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

Las manifestaciones de la autoinmunidad aparecen en muchos procesos patológicos. Sin embargo, su presencia no implica que se trate de una enfermedad autoinmunitaria. En varias ocasiones, se han intentado establecer diferentes criterios formales para el diagnóstico de este tipo de enfermedades, pero ninguno goza de aceptación universal. En el **cuadro 348-4**, se muestran los criterios que deben servir simplemente como orientación en el estudio del problema.

Para clasificar una enfermedad como autoinmunitaria, es necesario comprobar que la respuesta inmunitaria contra un autoantígeno causa el trastorno observado. Al principio se consideró que la posibilidad de detectar anticuerpos contra el tejido afectado en el suero de los pacientes con diversos padecimientos era un indicio de que estos últimos tenían una base autoinmunitaria. Sin embargo, tales autoanticuerpos también se observan cuando hay una lesión hística por traumatismo o infección y su aparición es consecutiva al daño hístico. Por lo expuesto, es necesario demostrar que la autoinmunidad es un cuadro patológico antes de calificar como autoinmunitaria a una enfermedad.

CUADRO 348-3 Mecanismos de lesión hística en la enfermedad autoinmunitaria

EFECTOR	MECANISMO	OBJETIVO	ENFERMEDAD
Autoanticuerpo	Bloqueo o desactivación	Cadena α del receptor nicotínico de la acetilcolina	Miastenia grave
		Complejo fosfolípido-β_2-glucoproteína 1	Síndrome antifosfolípidos
		Receptor de insulina	Diabetes mellitus resistente a insulina
		Factor intrínseco	Anemia perniciosa
	Estimulación	Receptor de TSH (LATS)	Enfermedad de Graves
		Proteinasa-3 (ANCA)	Granulomatosis con poliangitis
		Cadherina$_1$ epidérmica	Pénfigo vulgar
		Desmogleína 3	
	Activación del complemento	Cadena α_3 del colágeno IV	Síndrome de Goodpasture
	Formación de inmunocomplejos	DNA bicatenario	Lupus eritematoso sistémico
		Inmunoglobulina	Artritis reumatoide
	Opsonización	GpIIb:IIIa plaquetaria	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria
		Antígenos Rh, antígeno I	Anemia hemolítica autoinmunitaria
	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	Peroxidasa tiroidea, tiroglobulina	Tiroiditis de Hashimoto
Linfocitos T	Producción de citocinas		Artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo I
	Citotoxicosis celular		Diabetes mellitus tipo I

ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos citoplásmico; LATS, estimulador tiroideo de acción prolongada; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

CUADRO 348-4 Enfermedades autoinmunitarias en seres humanos: datos de sospecha de patogenia inmunitaria

Criterios principales

1. Presencia de autoanticuerpos o datos de reactividad celular contra lo propio
2. Documentación de autoanticuerpos o infiltrados linfocíticos relacionados en la lesión anatomopatológica
3. Demostración de que los autoanticuerpos o los linfocitos T relacionados pueden provocar lesión hística
   a. Transmisión transplacentaria
   b. Transferencia adaptable a los animales
   c. Efecto en la función celular *in vitro*

Datos a favor

1. Modelo animal razonable
2. Efecto eficaz de los fármacos inmunodepresores
3. Vínculo con otros indicios de autoinmunidad
4. Ausencia de indicios de infección o de otra causa obvia

CUADRO 348-5 Enfermedades autoinmunitarias

Específica de órgano	
Enfermedad de Graves	Vitiligo
Tiroiditis de Hashimoto	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Síndrome poliglandular autoinmunitario	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria
Diabetes mellitus tipo 1	Anemia perniciosa
Diabetes mellitus resistente a la insulina	Miastenia grave
Infecundidad por mecanismo inmunitario	Esclerosis múltiple
Enfermedad de Addison autoinmunitaria	Síndrome de Guillain-Barré
Pénfigo vulgar	Síndrome del ser humano rígido
Pénfigo foliáceo	Fiebre reumática aguda
Dermatitis herpetiforme	Oftalmía simpática
Alopecia autoinmunitaria	Síndrome de Goodpasture
No específica de órgano (sistémica)	
Lupus eritematoso sistémico	Granulomatosis con poliangitis
Artritis reumatoide	Síndrome antifosfolípidos
Vasculitis necrosante sistémica	Síndrome de Sjögren

Para confirmar la capacidad patógena de los autoanticuerpos es posible transferir enfermedades a animales de experimentación por la administración de autoanticuerpos de un paciente humano, con la aparición ulterior de alteraciones (entidades patológicas) en el receptor, semejantes a las observadas en el ser humano; dicha situación se ha corroborado, por ejemplo, en la enfermedad de Graves. Algunos padecimientos autoinmunitarios pueden transmitirse de la madre al feto y se observan en los recién nacidos de mujeres enfermas. En el recién nacido, los síntomas suelen desaparecer a medida que disminuye la concentración de los anticuerpos maternos. Sin embargo, una excepción es el bloqueo cardiaco congénito, en el cual existe daño al sistema de conducción del corazón después de la transferencia intrauterina del anticuerpo anti-Ro de la madre al feto. Esto puede causar una malformación permanente en el desarrollo del corazón.

Casi nunca se han descrito los factores esenciales que determinan cuándo el surgimiento de autoinmunidad genera una enfermedad autoinmunitaria. La conexión entre la autoinmunidad y el surgimiento de una entidad patológica puede vincularse con la especificidad fina de los anticuerpos o de los linfocitos T o con sus capacidades como efectores específicos. En muchos casos, no se han establecido los mecanismos del potencial patógeno de los autoanticuerpos. En algunas enfermedades autoinmunitarias, la producción sesgada de citocinas por parte de los linfocitos T colaboradores (T_H, *helper T*) puede tener su lugar en la patogenia. Al respecto, los linfocitos T pueden diferenciarse en células efectoras especializadas que producen sobre todo interferón γ (T_H1), IL-4 (T_H2), IL-17 (T_H17) o que ayudan a los linfocitos B (linfocito T cooperador folicular [T_{FH}, *T follicular helper*]) **(cap. 342)**. Los linfocitos T_H1 facilitan la activación de macrófagos y la inmunidad típica mediada por células, mientras que los linfocitos T_H2 parecen tener funciones reguladoras, participan en la resolución de las respuestas inmunitarias normales y en el surgimiento de reacciones ante diversos parásitos; los linfocitos T_H17 producen varias citocinas inflamatorias, incluidas IL-17 e IL-22 y los linfocitos T_{FH} ayudan a los linfocitos B mediante la producción constitutiva de IL-21. En varias enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad de Crohn, en apariencia hay una tendencia de diferenciación hacia los linfocitos T_H1 y T_H17, con daño orgánico resultante. Los estudios sugieren una diferenciación acentuada de los linfocitos T_H17 asociados con artritis inflamatoria en modelos en animales, mientras que el incremento de la diferenciación de los linfocitos T_{FH} se ha vinculado con modelos de SLE en animales. Las características inducidas por el entorno o determinadas de forma genética del órgano estudiado pueden determinar la susceptibilidad del órgano a los autoanticuerpos o al daño autorreactivo mediado por linfocitos T.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS ESPECÍFICAS DE ÓRGANOS EN COMPARACIÓN CON SISTÉMICAS

Las enfermedades autoinmunitarias constituyen un espectro amplio que abarca desde las que afectan de modo específico a un solo órgano, hasta los trastornos generalizados con afectación de varios órganos **(cuadro 348-5)**. La tiroiditis de Hashimoto quizá sea el ejemplo mejor estudiado de la enfermedad autoinmunitaria específica de órgano **(cap. 375)**. En este trastorno, hay una lesión concreta de la tiroides relacionada con la infiltración de células mononucleares y la lesión de las células de los folículos. Otros trastornos autoinmunitarios con especificidad de órgano o de tejido son pénfigo vulgar, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Goodpasture, miastenia grave y oftalmía simpática. Una característica importante de algunos de estos padecimientos con especificidad orgánica es la tendencia a superponerse, de modo que una persona con un síndrome específico tiene mayor probabilidad de padecer un segundo síndrome. Por ejemplo, los pacientes que tienen tiroiditis autoinmunitaria presentan una incidencia alta de anemia perniciosa. Más sorprendente es la propensión de los individuos que manifiestan este tipo de enfermedades a generar otros datos de autoinmunidad sin que surja una anomalía orgánica concomitante. De este modo, hasta el 50% de las personas con anemia perniciosa posee anticuerpos contra los constituyentes de la tiroides que no son consecuencia de una reacción cruzada, mientras que aquellos con miastenia grave pueden generar anticuerpos antinucleares y antitiroideos, factor reumatoide, anticuerpos antilinfocíticos e hipergammaglobulinemia policlonal. Esto puede explicarse en parte por los elementos genéticos que comparten los pacientes con estos trastornos diferentes.

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas difieren de las específicas de órgano en que las lesiones afectan muchos y distintos órganos y tejidos. La característica peculiar de estas entidades patológicas es la demostración de las manifestaciones autoinmunitarias pertinentes relacionadas, que tal vez constituyan la causa de la alteración orgánica. Por sus abundantes fenómenos autoinmunitarios, el prototipo es el SLE, el cual es una enfermedad con manifestaciones que por lo general afectan riñones, articulaciones, piel, superficies serosas, vasos sanguíneos y sistema nervioso central **(cap. 349)**; se vincula con una amplia gama de autoanticuerpos cuya producción parece formar parte de una hiperreactividad generalizada del sistema inmunitario humoral. Otras características del SLE son hipersensibilidad sistémica de los linfocitos B e hipergammaglobulinemia policlonal. La evidencia actual sugiere que tanto la deficiencia como el aumento en la capacidad de respuesta a un antígeno permiten la supervivencia y la activación de linfocitos B autorreactivos en el SLE. Se piensa que los autoanticuerpos en el SLE surgen como parte de una respuesta intensificada de linfocitos B que dependen de linfocitos T, porque la mayor parte de los autoanticuerpos patógenos contra DNA presenta signos de hipermutación somática extensa.

TRATAMIENTO

Enfermedades autoinmunitarias

El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias se orienta a suprimir la inducción de la autoinmunidad, restaurar los mecanismos reguladores normales o a inhibir los mecanismos efectores. Para disminuir el número o la función de células autorreactivas, a menudo se utilizan tratamientos inmunodepresores o de ablación. En años recientes, se ha demostrado la eficacia del bloqueo de citocinas para evitar la activación inmunitaria en algunas enfermedades, o para inhibir los me-

canismos efectores inflamatorios extensos que caracterizan a tales cuadros clínicos. También se han creado nuevos tratamientos dirigidos a las células linfoides, de manera más específica al bloquear la señal coestimulante necesaria para activar los linfocitos T o B, al bloquear la capacidad migratoria de ambas células o al eliminar las células efectoras de esa categoría. Se ha demostrado la eficacia de tales tratamientos en algunas enfermedades, como SLE (belimumab), artritis reumatoide (neutralización de TNF; bloqueo del receptor de IL-6; competencia por CD28, agotamiento de linfocitos T, competencia por IL-1), psoriasis (depleción de IL-12/23; neutralización de TNF), y enteropatía inflamatoria (neutralización de TNF o de IL-12/23). Un progreso importante en la inhibición de los mecanismos efectores ha sido la introducción del bloqueo de citocinas que al parecer limita el daño de órganos en algunas enfermedades, como artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis y espondiloartritis. En clínica, se ha introducido una molécula pequeña que bloquea las vías de señalización de citocinas que antagonizan la familia de cinasas Janus. En fecha reciente, se han aprobado compuestos biológicos que eliminan los linfocitos B (anticuerpos contra CD20) para el tratamiento de artritis reumatoide, los cuales han demostrado eficacia en otras enfermedades autoinmunitarias. Su eficacia en estas enfermedades se caracteriza por los linfocitos T efectores patógenos que resaltan la importancia de los linfocitos B cómo células presentadoras de antígeno en autoinmunopatías. Por último, existe interés renovado en los tratamientos celulares en las enfermedades autoinmunitarias. Asimismo son importantes las medidas terapéuticas que previenen el daño o que apoyan la función del órgano afectado en dichas enfermedades.

LECTURAS ADICIONALES

Caielli S *et al.*: Oxidized mitochondrial nucleoids release by neutrophils drive type I interferon production in human lupus. J Exp Med 5:697, 2016.

Jackson SW *et al.*: B cells take the front seat; Dysregulated B cell signals orchestrate loss of tolerance and autoantibody production. Curr Opin Immunology 33:70, 2015.

Teruel M, Alacron-Riquelme ME: Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: An update. Curr Opin Rheumatol 28:506, 2016.

Tsokos GC *et al.*: New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol 22:716, 2016.

Ueno H: T follicular helper cells in human autoimmunity. Curr Opin Immunol 43:24, 2016.

Yin Y *et al.*: Normalization of CD4+ T cell metabolism reverses lupus. Science Transl Med 7:274, 2015.

349 Lupus eritematoso sistémico

Bevra Hannahs Hahn

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) es una enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. En la mayoría de los pacientes, hay autoanticuerpos años antes de que aparezca el primer signo clínico. El 90% de los casos corresponde a mujeres en edad reproductiva al momento del diagnóstico, aunque son susceptibles las personas de cualquier género, edad y grupo étnico. La prevalencia del SLE en Estados Unidos es de 20 a 150 por 100 000 mujeres, según la raza y el género; la mayor prevalencia se observa en afroamericanas y afrocaribeñas y la menor prevalencia en varones caucásicos.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

Los mecanismos patogénicos propuestos del SLE se ilustran en la **figura 349-1**. Las respuestas inmunitarias anómalas subyacentes al SLE pueden resumirse como la producción de cantidades incrementadas y formas inmunógenas de ácidos nucleicos, de sus proteínas acompañantes y de otros antígenos propios. Este proceso puede iniciar con activación de la inmunidad innata que induce autoinmunidad, en parte a través de la unión de DNA-RNA-proteínas mediante receptores tipo Toll (TLR, *toll-like receptor*) en dichas células. Los cambios incluyen células dendríticas productoras de interferón (IFN), macrófagos activados que producen citocinas-quimiocinas inflamatorias como la interleucina 12 (IL-12), el factor de necrosis tumoral α (TNFα, *tumor necrosis factor α*) y el factor de maduración-supervivencia de los linfocitos B BLys/BAFF, neutrófilos que liberan trampas que contienen DNA-proteínas y linfocitos citolíticos naturales incapaces de destruir linfocitos T y B autorreactivos o de producir factor transformador del crecimiento β necesario para el desarrollo de los linfocitos T reguladores. La regulación ascendente de los genes inducidos por interferones es una "firma" genética en las células de sangre periférica en 50 a 80% de los pacientes con SLE. El sistema inmunitario innato interactúa con los linfocitos B y T de la inmunidad adaptativa, lo cual origina respuestas autoinmunitarias adicionales. Los linfocitos T tienen alteración del metabolismo (transporte anómalo de electrones, potencial de membrana y tensión oxidativa en las mitocondrias), incremento de la utilización de glucosa y de la producción de piruvato, activación de mTOR y aumento de la autofagia. Los linfocitos T y B se activan con mayor facilidad y dan origen a apoptosis más frecuente que las células normales, tal vez por la unión de autoanticuerpos más la señalización afectada después de la unión de moléculas de superficie que ocasionan la producción baja anómala de IL-2, la cual es necesaria para la supervivencia de los linfocitos T. Los linfocitos B presentan antígenos y secretan IL-6 e IL-10, lo cual favorece aún más la supervivencia de los linfocitos B autorreactivos (que también se favorece por la acción de los estrógenos). En las células fagocíticas lúpicas, hay disminución de la capacidad de eliminar complejos inmunitarios, células apoptóticas y su DNA/RNA/Ro/La y las vesículas de superficie que contienen fosfolípidos. El resultado es la persistencia de grandes cantidades de autoantígenos y de recuentos muy altos que resultan de autoanticuerpos con mayor número de linfocitos B activados y células plasmáticas y sus formas blásticas, así como los linfocitos T autorreactivos con alejamiento de las poblaciones reguladoras hacia un incremento en el número y función de las células T_H1, T17 y T_{FH}, todas las cuales favorecen la producción de autoanticuerpos y daño hístico. Este daño inicia con el depósito de autoanticuerpos, de complejos inmunitarios o de ambos, seguido de destrucción mediada por activación del complemento y liberación de citocinas-quimiocinas. Se activan las células hísticas fijas no inmunitarias para producir mayor inflamación y daño, como en las células basales de la dermis, fibroblastos sinoviales, células mesangiales renales, podocitos y células del epitelio tubular y células endoteliales en todo el cuerpo. El ataque inmunitario inicial atrae linfocitos T y B adicionales en los tejidos, así como monocitos-macrófagos, y células dendríticas y plasmáticas. La inflamación también causa liberación de péptidos vasoactivos, lesión oxidativa, y factores de crecimiento y fibrosantes. Puede ocurrir esclerosis-fibrosis con daño hístico irreversible en muchos tejidos, lo que incluye riñones, pulmones, vasos sanguíneos y piel. Cada uno de estos procesos depende de una carga genética individual y de influencias del entorno y epigenéticas. En la figura 349-1 y en el **cuadro 349-1**, se describen los autoanticuerpos de SLE.

El SLE es una enfermedad poligénica. Las anomalías infrecuentes de un único gen confieren tasas de riesgo (HR, *hazard ratio*) altas para SLE (5-25), incluidas deficiencias homocigotas de componentes tempranos de la cascada del complemento (C1q,r,s; C2; C4) y una mutación en *TREX1* en el cromosoma X. En los individuos con mayor predisposición genética, los alelos normales de muchos genes contribuyen de forma leve a las respuestas inmunitarias anómalas-inflamación-daño hístico; cuando hay suficientes variaciones predisponentes, se manifiesta la enfermedad. En estudios recientes de asociación del genoma completo en diferentes grupos raciales, se han identificado cerca de 60 genes predisponentes (algunos ejemplos se enumeran en la fig. 349-1 que incluyen la mayoría con una HR ≥1.5). De manera individual, confieren una HR para SLE de 1.5-3 y representan cerca de 18% de predisposición a la enfermedad, lo cual sugiere que los estímulos del entorno y epigenéticos tienen una función importante. Los factores más frecuentes son moléculas predisponentes del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) presentadoras de antígeno que se han identificado en muchos grupos étnicos (HLA DRB1 *0301 y *1501 y DR3), así como múltiples genes a lo largo de la región de 120 genes que constituye al complejo mayor de histocompatibilidad. Los factores genéticos no HLA se enumeran en la figura 349-1 e incluyen polimorfismos que afectan las vías de inmunidad innata y adaptativa. Obsérvese el gran número de factores que influyen en la producción de IFN, el patrón más característico de expresión génica en pacientes con SLE. Otros genes que afecten la eliminación de células apoptóticas o de complejos inmunitarios influyen en la adherencia a los neutrófilos (*ITGAM*), y en la reparación del

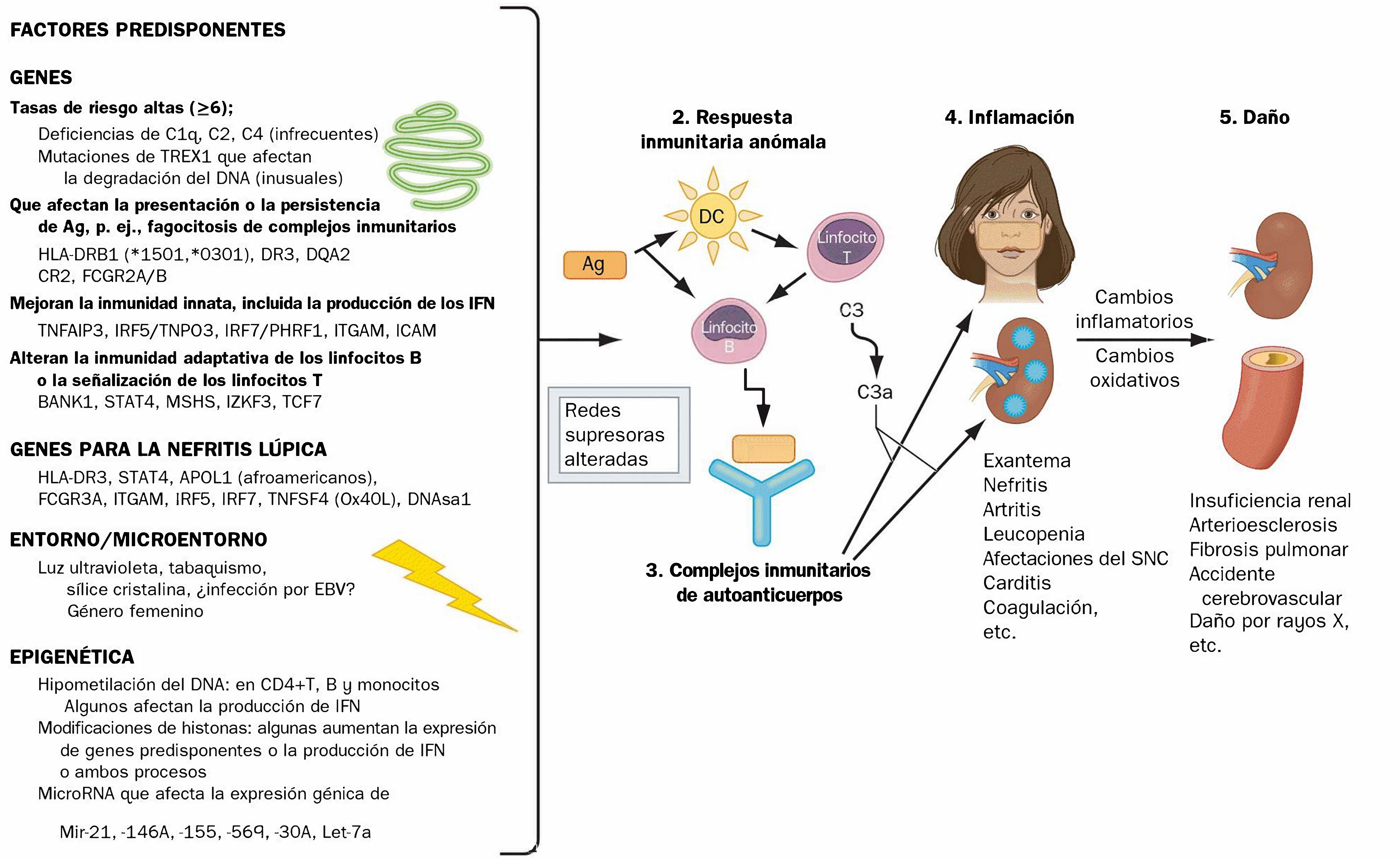


FIGURA 349-1 Patogenia del lupus eritematoso sistémico (SLE). La patogenia tiene relación en gran parte con la producción de cantidades incrementadas de ácidos nucleicos inmunógenos y otros autoantígenos, los cuales estimulan la activación autoinmunitaria inducida de la inmunidad innata, autoanticuerpos y linfocitos T. Las interacciones entre genes, entorno y cambios epigenéticos aumentan la autofagia, la presentación de antígenos, la formación de redes de neutrófilos y de autoanticuerpos con incremento de las células plasmáticas y producción de linfocitos T efectores patógenos en los subgrupos T_H1, T_H17 y T_{FH} con una red reguladora ineficaz. Se enumeran los genes confirmados en más de un análisis de asociación genómica amplia en múltiples grupos étnicos que incrementan la susceptibilidad a SLE o nefritis lúpica (tasa de riesgo [HR] ≥1.5). (Revisada en *Teruel M, Alarcon-Riquelme ME: The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. J Autoimmun 2016. Epub ahead of print, and Iwamoto T, Niewold TB: Genetics of human lupus nephritis. Clin Immunol 2016. Epub ahead of print*). La epigenética revisada en *Long H et al.: The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity, J Autoimmun 2016. Epub ahead of print.* Las interacciones entre gen y entorno (*revisadas en Barbhaiya M, Costenbader KH: Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2016. Epub ahead of print*) resultan en respuestas inmunitarias anómalas que generan autoanticuerpos patógenos e inmunocomplejos que se depositan en el tejido, activan el complemento, inducen la liberación de citocinas y quimiocinas y causan inflamación, y con el tiempo provocan daños irreversibles en los órganos (*revisadas en* Anders HJ, Rovin B: *A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. Kidney Int 2016. Epub ahead of print, and Hahn BH: Pathogenesis of SLE, in Dubois Lupus Erythematosus, 8th ed, DJ Wallace, BH Hahn, (eds). Philadelphia, Elsevier, 2013*). Ag, antígeno; C1q, sistema del complemento; C3, componente del complemento; SNC, sistema nervioso central; DC, células dendríticas; EBV, virus de Epstein-Barr; HLA, antígeno leucocítico humano; FcR, receptor Fc que se une a las inmunoglobulinas; IL, interleucinas; MCP, proteína quimiotaxina de monocito; PTPN, fosfotirosina fosfatasa; UV, luz ultravioleta.

DNA (*TREX-1*). Algunos polimorfismos afectan las manifestaciones clínicas, como los polimorfismos de un solo nucleótido de *STAT 4* que se relacionan con enfermedad grave, anti-DNA, nefritis y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS, *antiphospholipid antibody syndrome*), así como el alelo de *FCGRIIA* que codifica un receptor que se une de forma débil a los complejos inmunitarios y predispone a la nefritis. Algunos efectos génicos están en las regiones promotoras (p. ej., IL-10) y otros se deben al número de copias (p. ej., C4A, TLR7). Además, múltiples cambios epigenéticos caracterizan al SLE, que incluyen hipometilación de DNA en los linfocitos T CD4+, linfocitos B y monocitos, que abarcan genes que controlan la producción de interferones tipo 1 y modificaciones de histonas. Algunos de estos cambios son mediados por microRNA asociado con SLE, que incluye algunas que controlan las DNA metiltransferasas (DNMT), mIR-146a, que controlan la metilación de DNA en los linfocitos T CD4+ y la producción de IFN. Algunos polimorfismos génicos contribuyen a varios trastornos autoinmunitarios, como *STAT4* y *CTLA4*. Todas estas combinaciones de polimorfismos génicos, transcripción y cambios epigenéticos influyen en las respuestas inmunitarias al entorno externo e interno. Cuando tales respuestas son demasiado intensas, muy prolongadas o mal reguladas o todas estas características, se genera la enfermedad autoinmunitaria.

El género femenino favorece el SLE; hay indicios de la participación de efectos hormonales, genes del cromosoma X y diferencias epigenéticas entre los géneros. Las hembras de muchas especies de mamíferos establecen respuestas de anticuerpos más intensas que los machos. Las mujeres que usan anticonceptivos orales con estrógeno o una sustitución hormonal tienen mayor riesgo de padecer SLE (HR, de 1.2-2). El estradiol se une con receptores en los linfocitos B y T, lo cual aumenta la activación y la supervivencia de esas células; esto favorece las respuestas inmunitarias prolongadas. Los genes del cromosoma X que influyen en el SLE, como *TREX-1*, quizá participen en la predisposición de género, tal vez porque algunos genes del segundo X en las mujeres no permanecen silenciosos. Las personas con cariotipo XXY (síndrome de Klinefelter) tienen un riesgo mucho más alto de SLE.

Varios estímulos ambientales intensifican el SLE (fig. 349-1). Por ejemplo, la luz ultravioleta provoca exacerbación del lupus en ~70% de los pacientes quizás al incrementar la apoptosis en los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. Ciertas infecciones inducen respuestas inmunitarias normales que abarcan a determinados linfocitos T y B que reconocen a los autoantígenos. Estos linfocitos no se encuentran bien regulados, por lo que se producen autoanticuerpos. La mayoría de los pacientes con SLE presenta autoanticuerpos durante 3 años o más antes de manifestar los primeros síntomas de la enfermedad, lo cual sugiere que la regulación controla el grado de autoinmunidad por años antes de que la cantidad y la calidad de los autoanticuerpos, los linfocitos B y T patógenos y las células fijadas a los tejidos activados, como los macrófagos, causen la enfermedad clínica efectiva. El virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) tal vez sea uno de los agentes infecciosos que puede desencadenar SLE en individuos sensibles. Los niños y los adultos con SLE son más proclives a infectarse con el EBV que testigos de edad, género y características étnicas equiparables. El EBV contiene secuencias de aminoácidos que simulan los empalmosomas humanos (RNA/antígenos proteínicos), a menudo reconocidas por au-

CUADRO 349-1 Autoanticuerpos del lupus eritematoso sistémico (SLE)

ANTICUERPO	PREVALENCIA (%)	ANTÍGENO RECONOCIDO	UTILIDAD CLÍNICA
Antinucleares, anticuerpos	98	Nucleares múltiples	Es el mejor estudio de detección; los resultados negativos repetidos reducen la probabilidad de SLE
Anti-dsDNA	70	DNA (bicatenario)	La concentración alta es específica de SLE y en algunos pacientes se correlaciona con la actividad de la enfermedad, la nefritis y la vasculitis
Anti-Sm	25	Proteína que forma un complejo con 6 especies de U1 RNA nuclear	Específica para SLE; no tiene una correlación clínica definida; la mayoría de los pacientes posee también anti-RNP; más frecuente en estadounidenses de ascendencia negra y asiáticos que en personas caucásicas
Anti-RNP	40	Proteína que forma un complejo con U1 RNA	No es específica de SLE; su concentración alta se correlaciona con ciertos síndromes que tienen características similares a las de los síndromes reumáticos, incluido el SLE; más frecuente en estadounidenses de ascendencia africana que en caucásicos
Anti-Ro (SS-A)	30	Proteína que forma un complejo con el hY RNA, principalmente de 60 y 52 kDa	No es específica para SLE; correlación con síndrome de Sjögren, lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal con bloqueo cardiaco congénito; menor riesgo de padecer nefritis
Anti-La (SS-B)	10	Proteína de 47 kDa que forma un complejo con hY RNA	Casi siempre conlleva anti-Ro; menor riesgo de padecer nefritis
Antihistona	70	Histonas vinculadas con DNA (en el nucleosoma, cromatina)	Más frecuente en el lupus por fármacos que en el SLE
Antifosfolípido	50	Fosfolípidos, cofactor de glucoproteína 1 (β_2G1), protrombina	Existen tres pruebas: dos tipos de ELISA para cardiolipina y β_2G1, tiempo sensible de protrombina (DRVVT); predispone a hipercoagulación, abortos, trombocitopenia
Antieritrocito	60	Membrana eritrocítica	Se mide como prueba de Coombs directa; una pequeña proporción genera hemólisis manifiesta
Antiplaquetario	30	Antígenos citoplásmicos alterados y de superficie plaquetaria	Conlleva trombocitopenia, pero su sensibilidad y especificidad no son suficientes; no constituye una prueba clínica útil
Antineuronal (incluye el anticuerpo antirreceptor de glutamato	60	Antígenos neuronales y linfocíticos de superficie	En algunas series, el resultado positivo en el LCR se correlaciona con lupus activo del SNC
Antirribosómico P	20	Proteína de los ribosomas	En algunas series, el resultado positivo en suero se correlaciona con depresión o psicosis por lupus del SNC

ELISA, enzimoinmunoanálisis de adsorción; DRVVT, prueba con veneno diluido de serpiente de Russell; LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

toanticuerpos en personas con SLE. El consumo de tabaco aumenta el riesgo de SLE (HR, 1.5). La exposición laboral prolongada al silicio (p. ej., inhalación de jabón en polvo o tierra durante actividades agrícolas) aumenta el riesgo (HR, 4.3) en las mujeres afroamericanas. Beber alcohol (dos vasos de vino por semana o la mitad de esa cantidad de bebida alcohólica por día) reduce el riesgo de SLE. Por consiguiente, la interacción entre sensibilidad genética, entorno, género y respuestas inmunitarias alteradas da por resultado autoinmunidad **(cap. 348)**.

HISTOPATOLOGÍA

En el SLE, la biopsia de piel enferma revela depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica (DEJ, *dermal-epidermal junction*), lesión de los queratinocitos basales e inflamación con predominio de linfocitos T en la DEJ, alrededor de los vasos y los apéndices dérmicos. A la inspección macroscópica, la piel sana también presenta depósitos de Ig en la DEJ. Estos patrones son inespecíficos para SLE dermatológico, sin embargo, son muy sugerentes.

En las biopsias renales, el patrón de la lesión es importante para el diagnóstico y para seleccionar el tratamiento ideal. Los estudios clínicos más recientes sobre la nefritis lúpica utilizaron la clasificación de esta enfermedad establecida por la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS) **(cuadro 349-2)**. En la clasificación de la ISN-RPS, la adición del vocablo "a" para activo y "c" para los cambios crónicos, brinda al médico información respecto de la reversibilidad potencial de la enfermedad. El sistema se enfoca en la glomerulopatía, si bien la presencia de datos histopatológicos intersticial tubular y vascular es importante para el desenlace clínico. En general, la nefritis clases III y IV así como clase V acompañada por clase III o IV se deben tratar con inmunosupresión intensiva siempre que sea posible, puesto que existe riesgo alto de nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end stage renal disease*) si el paciente se deja sin tratamiento o el régimen es insuficiente. Por el contrario, no se recomienda administrar tratamiento para nefritis lúpica en los individuos con nefritis clase I o II o con cambios irreversibles extensos. En los criterios de la Systemic Lupus International Collaborating Clinic para la clasificación de SLE, es posible establecer el diagnóstico con base en los datos histopatológicos renales sin satisfacer otros criterios **(cuadro 349-3)**.

Las anomalías histopatológicas en los vasos sanguíneos también determinan el tratamiento. Los esquemas de vasculitis no son específicos para SLE, pero quizás indiquen enfermedad activa: es muy habitual la vasculitis leucocitoclástica **(cap. 356)**.

Las biopsias de ganglios linfáticos suelen llevarse a cabo para descartar infección o neoplasias malignas. En el SLE, se observa inflamación crónica difusa inespecífica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SLE se basa en las manifestaciones clínicas características y los autoanticuerpos. En el cuadro 349-3, se muestran los criterios actuales para la clasificación y, en la **figura 349-2**, se muestra un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento inicial. Los criterios tienen como propósito confirmar el diagnóstico de SLE en pacientes incluidos en los estudios; el autor los utiliza en casos individuales para estimar la probabilidad de que una enfermedad sea SLE. Cualquier combinación de cuatro o más criterios con al menos uno de ellos dentro de la categoría de manifestaciones clínicas y otro dentro de la categoría de manifestaciones inmunitarias, bien documentados en cualquier momento, vuelve probable que el paciente tenga SLE (la especificidad y la sensibilidad son ~93 y ~92%, respectivamente). En muchos individuos, los criterios se acumulan con el tiempo. Los anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*) son positivos en >98% de los individuos durante el curso de la enfermedad; las pruebas negativas repetidas por inmunofluorescencia sugieren que el diagnóstico no es SLE, a menos que se encuentren otros autoanticuerpos (fig. 349-2). Los anticuerpos IgG en concentraciones altas contra DNA bicatenario y los anticuerpos contra el antígeno Sm son específicos para SLE y, por tanto, favorecen el diagnóstico en presencia de manifestaciones clínicas compatibles. El encontrar en un individuo múltiples autoanticuerpos sin síntomas clínicos no debe considerarse diagnóstico de SLE, aunque tales personas corren un riesgo alto.

INTERPRETACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al establecer el diagnóstico de SLE es importante valorar su gravedad y reversibilidad potencial, además de calcular las posibles consecuencias de las diversas acciones terapéuticas. En los párrafos siguientes, la descripción

CUADRO 349-2 Clasificación de la nefritis lúpica (International Society of Nephrology y Renal Pathology Society)

Clase I: nefritis lúpica con afectación mínima del mesangio

Glomérulos normales en el análisis con microscopio de luz, pero depósitos inmunitarios en el mesangio en el estudio con inmunofluorescencia.

Clase II: nefritis lúpica con proliferación del mesangio

Hipercelularidad sólo del mesangio de cualquier grado o expansión de la matriz del mesangio en el análisis con microscopio de luz, con depósitos inmunitarios en el mesangio. Algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados son visibles a través de inmunofluorescencia o mediante el análisis con microscopio electrónico, pero no en el estudio con microscopio de luz.

Clase III: nefritis lúpica focal

Glomerulonefritis focal, segmentaria o global endocapilar o extracapilar, activa o inactiva, que afecta 50% de todos los glomérulos, casi siempre con depósitos inmunitarios circunscritos en el subendotelio, con o sin alteraciones del mesangio.

Clase III (A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa focal.

Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas: proliferación focal y nefritis lúpica esclerosante.

Clase III (C): lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante circunscrita.

Clase IV: nefritis lúpica difusa

Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar activa o inactiva, difusa, segmentaria o global, que afecta ≥50% de todos los glomérulos, de manera clásica con depósitos inmunitarios difusos en el subendotelio, con o sin alteraciones en el mesangio. Esta clase se divide en nefritis lúpica segmentaria difusa (IV-S) cuando ≥50% de los glomérulos afectados tiene lesiones segmentarias y nefritis lúpica difusa global (IV-G) cuando ≥50% de los glomérulos afectados tiene lesiones generales. Segmentario se define como una lesión glomerular que afecta <50% del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asa de alambre, pero con proliferación glomerular escasa o nula.

Clase IV-S (A): lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa.

Clase IV-G (A): lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa.

Clase IV-S (A/C): lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa.

Clase IV-G (A/C): lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa global difusa y esclerosante.

Clase IV-S (C): lesiones inactivas crónicas con cicatrices: nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa.

Clase IV-G (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices: nefritis lúpica esclerosante global.

Clase V: nefritis lúpica membranosa

Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas en el análisis microscópico de luz o en el estudio de inmunofluorescencia o con microscopio electrónico, con o sin alteraciones en el mesangio. La nefritis lúpica clase V puede presentarse en combinación con la clase III o IV, en cuyo caso ambas se diagnosticarán. La nefritis lúpica clase V mostrará esclerosis avanzada.

Clase VI: nefritis lúpica esclerótica avanzada

≥90% de glomérulos en general esclerosados sin actividad residual.

Nota: Se indica el grado (leve, moderado, grave) y si existe atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis, gravedad de la arterioesclerosis u otras lesiones vasculares.

Fuente: JJ Weening *et al.*: Kidney Int 65:521, 2004. Con autorización de Macmillan Publishers Ltd., Copyright 2004.

de algunas de las manifestaciones comienza con problemas relativamente leves y avanza hasta los más peligrosos.

GENERALIDADES Y MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Al principio, el SLE suele dañar uno o varios órganos o sistemas, pero con el tiempo aparecen más manifestaciones (cuadros 349-3 y 349-4). Para cuando surgen los datos clínicos, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de cada persona (cuadros 349-1 y 349-3). El SLE puede ser desde muy leve e intermitente hasta muy grave y fulminante. Casi 85% de los pacientes padece lupus activo continuo (mientras recibe el tratamiento) o una o más exacerbaciones anuales. Son infrecuentes las remisiones completas permanentes (ausencia de síntomas sin tratamiento), sin embargo, puede lograrse en ~35% de los pacientes un bajo nivel de actividad de la enfermedad con medidas terapéuticas como la administración de hidroxicloroquina o de dosis bajas de prednisona, o ambas. Casi siempre existen síntomas generales, en especial fatiga y mialgias-artralgias. El lupus generalizado grave que necesita glucocorticoides muchas veces se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia con o sin manifestaciones de otros órganos afectados.

CUADRO 349-3 Criterios de la Systemic Lupus International Collaborating Clinic para clasificar al lupus eritematoso sistémico

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	MANIFESTACIONES INMUNITARIAS
Piel	ANA >del valor negativo de referencia
LE cutáneo agudo, subagudo	Anti-dsDNA > de la referencia, si por ELISA 2× de referencia
LE (fotosensible, malar, maculopapular, ampolloso)	Anti-Sm
LE cutáneo crónico (lupus discoide, paniculitis, liquen plano, verrugoso hipertrófico, sabañones)	Antifosfolípidos (cualquiera del anticoagulante lúpico, RPR falso positivo, anticardiolipina, anti-glucoproteína βI)
Úlceras bucales o nasales	Complemento sérico reducido (C3, C4 o CH50)
Alopecia no cicatricial	Prueba de Coombs directa positiva en ausencia de anemia hemolítica
Sinovitis que afecta ≥2 articulaciones	
Serositis (pleuresía, pericarditis)	
Renales	
Prot/Cr ≥0.5	
Cilindros de eritrocitos	
Biopsia[a]	
Neurológicas	
Convulsiones, psicosis, mononeuritis, mielitis, neuropatías periféricas o craneales, confusión aguda	
Anemia hemolítica	
Leucopenia (<4 000/μL) o	
Linfopenia (<1 000/μL)	
Trombocitopenia (<100 000/μL)	

[a] La biopsia renal que muestra lupus sistémico es elegible para la clasificación de SLE si hay algún autoanticuerpo lúpico, incluso si los criterios totales son menos de 4.

Interpretación: La presencia de cuatro criterios (por lo menos uno en cada categoría) significa que el paciente padece SLE con una especificidad del 93% y sensibilidad del 92%. El American College of Rheumatology está elaborando nuevos criterios para SLE. Para obtener la actualización, véase el sitio de internet Rheumatology.org

ANA, anticuerpos antinucleares; Cr, creatinina; LE, lupus eritematoso; Prot, proteínas.

Fuente: M Petri *et al.*: Arthritis Rheum 64:2677, 2012. Debido a que estos criterios son nuevos, los estudios clínicos que se están realizando utilizan los criterios previos del American College of Rheumatology; véase en EM Tan *et al.*: Arthritis Rheum 25:1271, 1982; actualizados en MC Hochberg: Arthritis Rheum 40:1725, 1997.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

La mayoría de las personas con SLE manifiesta poliartritis intermitente, que varía de leve a incapacitante y se caracteriza por edema de tejidos blandos e hipersensibilidad en articulaciones, tendones o ambos, principalmente manos, muñecas y rodillas. Sólo 10% muestra deformidades articulares (manos y pies). Es infrecuente observar erosiones en las radiografías de las articulaciones, pero se identifican por medio de ecografía en casi 10 a 50% de los pacientes. Algunas personas padecen artritis tipo reumatoide con erosiones y satisfacen los criterios tanto de artritis reumatoide como de SLE ("rupus"); se puede decir que padecen ambas enfermedades. Si el dolor persiste en una sola articulación, como rodilla, hombro o cadera, se debe descartar el diagnóstico de necrosis ósea isquémica, máxime en ausencia de otras manifestaciones de SLE activo, puesto que su prevalencia es mayor en el SLE, sobre todo en pacientes que reciben glucocorticoides por vía sistémica. Algunos casos manifiestan miositis con debilidad muscular clínica, aumento de creatina cinasa, MRI positiva y necrosis e inflamación muscular en la biopsia, pero la mayoría padece mialgias sin miositis evidente. El tratamiento con glucocorticoides (con frecuencia) y con antipalúdicos (en escasas ocasiones) provoca debilidad muscular; estos efectos adversos se deben distinguir del lupus inflamatorio activo.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La dermatitis lúpica puede ser aguda, subaguda o crónica y estos grupos comprenden distintos tipos de lesiones. El lupus eritematoso discoide (DLE, *discoid lupus erythematosus*) es la dermatitis crónica más frecuente en el lupus; las lesiones son circulares con bordes eritematosos, hiperpigmentados, escamosos y ligeramente elevados con centros atróficos y despigmentados donde se destruyen de manera permanente los apéndices dérmicos.

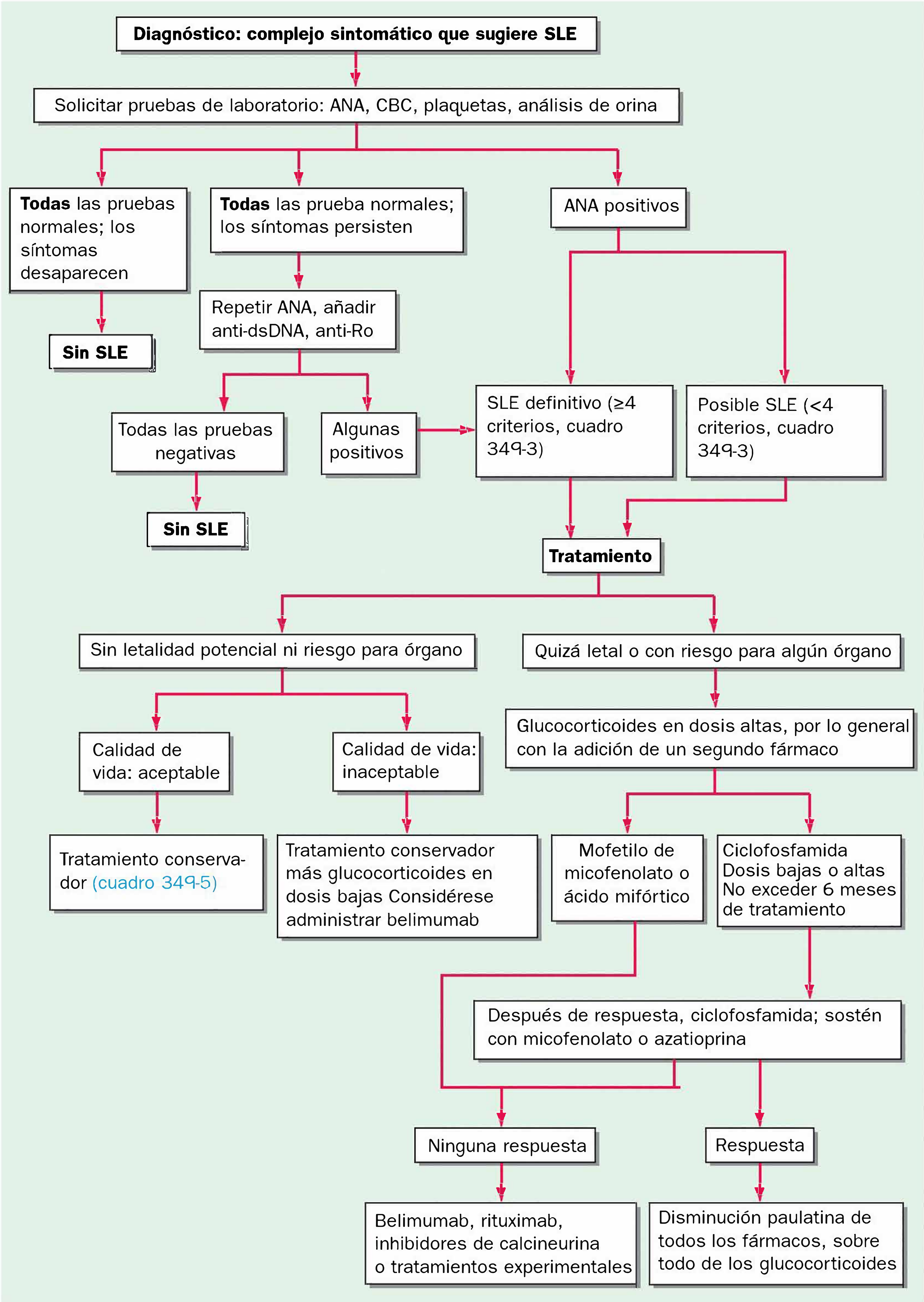


FIGURA 349-2 Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento inicial del lupus eritematoso sistémico (SLE). Para las normas del tratamiento del lupus y la nefritis lúpica, véase Hahn BH *et al.*: Arthritis Care Res (Hoboken) 64:797, 2012; GK Bertsias *et al.*: Ann Rheum Dis 71:1771, 2012; y Bertsias G *et al.*: Ann Rheum Dis 67:195, 2008. Para mayores detalles sobre la inducción y el tratamiento de sostén con micofenolato y ciclofosfamida, véase Henderson L *et al.*: Cochrane Database Syst Rev 12:CD002922, 2012; Ginzler EM *et al.*: Arthritis Rheum 62:211, 2010; Houssiau FA *et al.*: Ann Rheum Dis 69:61, 2010; y Dooley MA *et al.*: N Engl J Med 365:1886, 2011. Para el tratamiento con belimumab, véase Bruce IN *et al.*: Long term organ damage accumulation and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. Lupus 25:699, 2016; Hahn BH: N Eng J Med 368:1528, 2013. Para rituximab véase Lightstone L: Lupus 22:390, 2013 y Rovin BH *et al.*: Arthritis Rheum 64:1215, 2012. Para tacrolimús, véase Liu Z *et al.*: Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: A randomized trial. Ann Intern Med 162:18, 2015. ANA, anticuerpos antinucleares; CBC biometría hemática completa.

Las lesiones llegan a causar desfiguración, en particular en la cara y piel cabelluda. El tratamiento consiste en la aplicación local de glucocorticoides y en la administración sistémica de antipalúdicos. Sólo 5% de las personas con DLE padece SLE (si bien 50% tiene ANA positivos); no obstante, hasta 20% de los individuos con SLE presenta DLE. El eritema agudo más frecuente del SLE es un exantema fotosensible un poco elevado, en ocasiones escamoso, en la cara (sobre todo en mejillas y nariz, el eritema en mariposa), pabellones auriculares, mentón, región en V del cuello y tórax, tercio superior de la espalda y superficies extensoras de las extremidades superiores. Las exacerbaciones de la enfermedad suelen acompañarse de recrudecimiento del eritema. El lupus eritematoso cutáneo subagudo consta de placas escamosas y rojizas similares a las de la psoriasis o lesiones planas circulares, con bordes rojos. Los pacientes con estas manifestaciones son muy fotosensibles; la mayoría posee anticuerpos contra Ro (SS-A). Otros eritemas en el SLE son urticaria recurrente, una dermatitis similar al liquen plano, bulas y paniculitis ("lupus profundo"). Los eritemas del SLE pueden ser desde tenues hasta pronunciados y, en ocasiones, constituyen una de las principales manifestaciones de la enfermedad. Con frecuencia se observan pequeñas úlceras en la mucosa bucal o nasal, que simulan úlceras aftosas y pueden ser o no dolorosas.

■ MANIFESTACIONES RENALES

La nefritis suele ser la manifestación más grave del SLE, puesto que ésta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros 10 años de evolución. La nefritis es asintomática en casi todos los pacientes con lupus, de manera que es importante realizar un análisis general de orina en todo paciente con sospecha de esta enfermedad. La clasificación de la nefritis por lupus es básicamente histopatológica (véanse antes "Histopatología" y el cuadro 349-2). Se recomienda realizar una biopsia renal en todo paciente con SLE e indicios clínicos de nefritis; los resultados se utilizan para planear el tratamiento actual y el del futuro cercano. Los enfermos con un daño glomerular proliferativo y peligroso (ISN III y IV) casi siempre presentan hematuria y proteinuria (>500 mg/24 h); casi 50% genera síndrome nefrótico y la mayoría padece hipertensión. Si la glomerulonefritis proliferativa difusa (DPGN, *diffuse proliferative glomerulonephritis*) no se trata de forma adecuada, casi todos los individuos presentarán ESRD en un lapso de 2 años. Por tanto, está indicado administrar un tratamiento agudo con inmunodepresores (casi siempre glucocorticoides y algún citotóxico), a menos que tenga daño irreversible (fig. 378-2, **cuadro 349-5**). La tendencia a padecer nefropatía terminal es mayor entre las personas afroamericanas que entre los caucásicos, incluso con los tratamientos más modernos. En Estados Unidos, ~20% de los individuos con glomerulonefritis proliferativa muere o genera nefropatía terminal dentro de los primeros 10 años que siguen al diagnóstico. Estos pacientes requieren tratamiento intensivo del lupus y las complicaciones renales y terapéuticas. Alrededor del 20% de enfermos con SLE y proteinuria (por lo general, nefrótica) presenta cambios glomerulares membranosos sin proliferación en la biopsia renal. Su resultado es mejor que el de los que padecen DPGN, pero los pacientes con clase IV y proteinuria de categoría nefrótica deben recibir el mismo tratamiento que quienes tienen lupus proliferativo clase III o IV. La nefritis lúpica tiende a ser constante con exacerbaciones que obligan a repetir el tratamiento o aumentarlo a lo largo de varios años. En la mayoría de las personas con nefritis lúpica, la aterosclerosis acelerada se vuelve importante después de varios años de evolución de la enfermedad; es necesario prestar atención para controlar la presión arterial, la hiperlipidemia y la hiperglucemia.

■ MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El lupus eritematoso sistémico conlleva varias manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) y del periférico; en algunos casos, incluso constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad. En primer lugar, se debe aclarar si los síntomas son consecuencia del SLE o de otra enfermedad (como una infección en un individuo inmunodeprimido o por efectos secundarios de algunos planes terapéuticos). Si el SLE causa los síntomas, se debe definir si el origen es un proceso difuso (lo cual requiere inmunodepresión) o una vasculopatía obstructiva (lo cual necesita anticoagulación). La manifestación más frecuente del lupus difuso del SNC es la disfunción

CUADRO 349-4 Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico y prevalencia durante la evolución de la enfermedad[a]

MANIFESTACIONES	PREVALENCIA (%)
Sistémicas: fatiga, malestar general, fiebre, anorexia, pérdida de peso	95
Musculoesqueléticas	95
Artralgias y mialgias	95
Poliartritis no erosiva	60
Deformidades de las manos	10
Miopatía y miositis	25/5
Necrosis isquémica ósea	15
Cutáneas	80
Fotosensibilidad	70
Eritema malar	50
Úlceras bucales	40
Alopecia	40
Eritema discoide	20
Eritema por vasculitis	20
Otras (p. ej., urticaria, lupus cutáneo subagudo)	15
Hemáticas	85
Anemia (de enfermedades crónicas)	70
Leucopenia (<4 000 μL)	65
Linfopenia (<1 500 μL)	50
Trombocitopenia (<100 000 μL)	15
Linfadenopatía	15
Esplenomegalia	15
Anemia hemolítica	10
Neurológicas	60
Trastornos cognitivos	50
Trastornos emocionales	40
Depresión	25
Cefalea	25
Convulsiones	20
Mononeuropatía y polineuropatía	15
Accidente cerebrovascular, isquemia transitoria	10
Confusión aguda o trastornos del movimiento	2-5
Meningitis aséptica, mielopatía	<1
Cardiopulmonares	60
Pleuritis, pericarditis, derrames	30–50
Miocarditis, endocarditis	10
Neumonitis por lupus	10
Coronariopatía	10
Fibrosis intersticial	5
Hipertensión pulmonar, ARDS, hemorragia	<5
Síndrome de encogimiento pulmonar	<5
Renales	30-50
Proteinuria >500 mg/24 h, cilindros celulares	30-60
Síndrome nefrótico	25
Nefropatía terminal	5-10
Digestivas	40
Inespecíficas (náusea, dolor leve, diarrea)	30
Enzimas hepáticas anómalas	40
Vasculitis	5
Trombosis	15
Venosa	10
Arterial	5
Oculares	15
Síndrome de Sjögren	15
Conjuntivitis, epiescleritis	10
Vasculitis	5

[a] Los números indican el porcentaje de pacientes que padecen la manifestación en algún momento durante la evolución de la enfermedad.
ARDS, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

cognitiva, en particular alteraciones de la memoria y el razonamiento. También son frecuentes las cefaleas; cuando son muy intensas, indican una exacerbación de lupus y, si son leves, son difíciles de distinguir de la migraña y la cefalea tensional. El lupus puede suscitar convulsiones de cualquier tipo; su tratamiento casi siempre consta de un anticonvulsivo y un inmunodepresor. Algunas veces la manifestación dominante del SLE es una psicosis; tiene importancia distinguirla de la psicosis por glucocorticoides. Esta última casi siempre aparece durante la primera semana del tratamiento con estos fármacos (cuando se utilizan ≥40 mg de prednisona o su equivalente) y desaparece varios días después de reducir o suspender los glucocorticoides. No es infrecuente observar mielopatía que a menudo es discapacitante; el tratamiento tradicional es la institución inmediata de inmunodepresores empezando con dosis altas de glucocorticoides.

OCLUSIONES VASCULARES INCLUIDOS APOPLEJÍA E INFARTO DEL MIOCARDIO

En los pacientes con SLE es mayor la prevalencia de isquemia cerebral transitoria, apoplejía e infarto del miocardio. Esos accidentes vasculares son más frecuentes, pero no exclusivos, en los pacientes con SLE y anticuerpos antifosfolípidos (aPL, *antiphospholipid antibodies*), que se acompañan de hipercoagulación y episodios trombóticos agudos **(cap. 350)**. La isquemia cerebral se genera por obstrucción circunscrita (ya sea no inflamatoria o a causa de vasculitis) o por embolias provenientes de una placa en la carótida o de las vegetaciones fibrinosas por endocarditis de Libman-Sacks. En estos pacientes, se realizan estudios especiales a fin de medir los aPL (véase más adelante) y para buscar el origen de las embolias con el propósito de valorar la necesidad, la intensidad y la duración del tratamiento con antiinflamatorios o anticoagulantes. Cuando es más probable que ocurran episodios cerebrales por la coagulación, el tratamiento preferido es la anticoagulación a largo plazo. Pueden generarse dos procesos a la vez (vasculitis más oclusiones vasculares) en cuyo caso es apropiado ofrecer tratamiento con anticoagulación e inmunodepresión.

En el SLE, los infartos del miocardio suelen ser manifestaciones de una aterosclerosis acelerada. El riesgo alto de complicaciones vasculares es de tres a 10 tantos en general y es mayor en mujeres <49 años de edad. Las características relacionadas con un mayor riesgo para aterosclerosis incluyen edad avanzada, hipertensión, dislipidemia, lipoproteínas de alta densidad proinflamatorias disfuncionales, calificaciones altas repetidas de la actividad de la enfermedad; dosis acumuladas o aumentadas diarias de glucocorticoides y concentraciones incrementadas de homocisteína y leptina. Los tratamientos con estatinas reducen las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad en pacientes con SLE; en individuos con SLE se ha observado una reducción significativa de eventos cardiacos con la administración de estatinas en personas con trasplante renal y, en fecha reciente, también en un estudio epidemiológico de un gran número de pacientes en Taiwán.

MANIFESTACIONES PULMONARES

La manifestación pulmonar más común de SLE es la pleuritis, con y sin derrame pleural. Esta manifestación, cuando es leve, responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); en los casos más graves, es necesario administrar un esquema breve a base de glucocorticoides. Otro dato de lupus activo corresponde a infiltrados pulmonares, que son difíciles de distinguir de una infección en los estudios de imagen. Las manifestaciones pulmonares con potencial letal incluyen inflamación intersticial que ocasiona fibrosis, síndrome de pulmón retráctil y hemorragia intraalveolar; todas éstas quizá requieren tratamiento inmunodepresor intensivo en las primeras etapas, así como atención médica de apoyo. Se genera hipertensión arterial pulmonar en una pequeña proporción de pacientes con SLE, los cuales deben recibir tratamiento de la misma forma que los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática.

MANIFESTACIONES CARDIACAS

La manifestación cardiaca más frecuente es la pericarditis, la cual casi siempre responde al tratamiento con antiinflamatorios y rara vez origina taponamiento. Los trastornos cardiacos más graves son la miocarditis y la endocarditis fibrinosa de Libman-Sacks. El trastorno endocárdico genera insuficiencia valvular, casi siempre de la mitral o la aórtica o episodios de embolia. No se ha comprobado que los glucocorticoides u otros inmunodepresores mejoren la miocarditis o la endocarditis por lupus, pero de modo normal se administra un esquema a base de dosis altas de esteroides, combinado con el tratamiento correspondiente de la insuficiencia cardiaca, las arritmias o los episodios embólicos. Como se explicó antes, los pacientes con SLE tienen mayor riesgo de infarto del miocardio, casi siempre por

CUADRO 349-5 Fármacos para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE)

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	EFECTOS ADVERSOS GRAVES O FRECUENTES
NSAID, salicilatos (dos marcas comerciales de ácido acetilsalicílico[a] aprobadas por la FDA para utilizarse en el SLE)	Suelen requerirse dosis hacia los límites superiores del intervalo recomendado	A2R/inhibidores de la ACE, glucocorticoides, fluconazol, metotrexato, tiazidas	NSAID: mayor frecuencia de meningitis aséptica, enzimas hepáticas altas, función renal reducida, vasculitis cutánea, toda la clase, en especial los inhibidores específicos de COX-2, puede aumentar el riesgo de infarto del miocardio Salicilatos: ototoxicidad, acúfenos Ambos: complicaciones y síntomas del tubo digestivo, reacciones alérgicas, dermatitis, mareos, insuficiencia renal aguda, edema, hipertensión
Glucocorticoides tópicos	De potencia media para la cara; de potencia leve a alta en otras zonas	Ninguna conocida	Atrofia cutánea, dermatitis por contacto, foliculitis, hipopigmentación, infecciones
Protectores solares tópicos	SPF 15 por lo menos; 30+ de preferencia	Ninguna conocida	Dermatitis por contacto
Hidroxicloroquina[a] (se puede añadir quinacrina o sustituirse)	200-400 mg c/24 h (100 mg/día); sin excederse de 6.5 mg/kg de peso seco	Ninguna conocida	Lesión retiniana, agranulocitosis, anemia aplásica, ataxia, miocardiopatía, mareos, miopatía, ototoxicidad, neuropatía periférica, pigmentación de la piel, convulsiones, trombocitopenia. La quinacrina por lo general produce una coloración amarilla difusa de la piel
DHEA (dehidroepiandrosterona)	200 mg/día	No se han dilucidado	Acné, irregularidades menstruales, concentraciones séricas altas de testosterona
Metotrexato B (para dermatitis, artritis)	10-25 mg 1 vez por semana, VO o SC, con ácido fólico; se disminuye la dosis si la CrCl <60 mL/min	Acitretina, leflunomida, NSAID y salicilatos, penicilinas, probenecid, sulfonamidas, trimetoprim	Anemia, supresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, infecciones, neurotoxicidad, fibrosis pulmonar, neumonitis, dermatitis grave, convulsiones, pseudolinfoma
Glucocorticoides, orales[a] (varias marcas específicas están aprobadas por la FDA para utilizarse en el SLE)	Prednisona, prednisolona: 0.5-1 mg/kg/día en el SLE grave 0.07-0.3 mg/kg/día o cada tercer día en enfermedad más leve	Antagonistas para A2R/ACE, antiarrítmicos clase III, ciclosporina, NSAID y salicilatos, fenotiazinas, difenilhidantoína, quinolonas, rifampicina, risperidona, tiazidas, sulfonilureas, warfarina	Infección, infección por VZV, hipertensión, hiperglucemia, hipopotasemia, acné, reacciones alérgicas, ansiedad, necrosis aséptica ósea, cambios cushingoides, insuficiencia cardiaca congestiva, piel frágil, insomnio, irregularidades menstruales, fluctuaciones del estado de ánimo, osteoporosis, psicosis
Metilprednisolona, succinato sódico, IV[a] (aprobado para la nefritis lúpica)	Para la enfermedad grave, 1 g IV c/24 h durante 3 días	Igual que para glucocorticoides orales	Igual que para los glucocorticoides orales (si se utiliza de forma repetida); anafilaxia
Ciclofosfamida[b] IV	Dosis reducida (para caucásicos del norte de Europa): 500 mg c/2 semanas en 6 dosis, luego sostén con MMF o AZA Dosis alta: 7-25 mg/kg/mes × 6; considerar administración de mesna con cada dosis	Alopurinol, supresores de médula ósea, factores estimulantes de colonia, doxorrubicina, rituximab, succinilcolina, zidovudina	Infección, infección por VZV, supresión de la médula ósea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, cistitis hemorrágica (menos con administración IV), carcinoma de la vejiga, alopecia, náusea, diarrea, malestar, cáncer, insuficiencia ovárica y testicular. A dosis bajas, la insuficiencia ovárica quizá no sea un problema
Oral	1.5-3 mg/kg/día; reducir la dosis cuando la CrCl <25 mL/min		
Micofenolato mofetilo (MMF)[b] o ácido micofenólico (MPA)	MMF: 2-3 g/día VO para el tratamiento de inducción, 1.2 g/día para sostén; máximo 1 g c/12 h cuando la CrCl <25 mL/min MPA: 360-1 080 mg c/12 h; precaución cuando la CrCl <25 mL/min	Aciclovir, antiácidos, azatioprina, resinas fijadoras de ácido biliar, ganciclovir, hierro, sales, probenecid, anticonceptivos orales	Infecciones, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfoma, trastornos linfoproliferativos, cáncer, alopecia, tos, diarrea, fiebre, síntomas del tubo digestivo, cefalea, hipertensión, hipercolesterolemia, hipopotasemia, insomnio, edema periférico, enzimas hepáticas altas, temblores, exantema. La fecha límite sugiere que los asiáticos comiencen el tratamiento con dosis que no excedan los 2 g diarios para reducir los efectos adversos.
Azatioprina (AZA)[b]	2-3 mg/kg/día VO para inducción; 1-2 mg/kg/día para periodo de sostén; disminuir la frecuencia cuando la CrCl <50 mL/min	Inhibidores de la ACE, alopurinol, supresores de médula ósea, interferones, mofetilo de micofenolato, rituximab, warfarina, zidovudina	Infecciones, infección por VZV, supresión de la médula ósea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatitis, hepatotoxicidad, cáncer, alopecia, fiebre, enfermedad pseudogripal, síntomas del tubo digestivo
Belimumab	10 mg/kg IV las semanas 0, 2 y 4, posteriormente cada mes O por vía SC 200 mg c/sem	IVIg	Reacciones a la infusión, alergia, infecciones. Cefalea y dolor corporal difuso.
Rituximab (para casos resistentes a los fármacos previos)	375 mg/m^2 c/sem × 4 o 1 g c/2 sem × 2	IVIg	Infección (incluso PML), reacciones a la infusión, cefalea, arritmias, respuestas alérgicas
Tacrolimús	La concentración sanguínea mínima no debe exceder 5.5 ng/mL para minimizar la toxicidad. Empezar dosis de 2 mg c/12 h		Infección, nefrotoxicidad, neurotoxicidad

[a] Indica que el fármaco está aprobado para utilizarse en el SLE por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. [b] Indica que el medicamento se ha utilizado con glucocorticoides en los estudios que muestran eficacia.

A2R, receptor de la angiotensina 2; ACE, enzima convertidora de angiotensina; CrCl, depuración de creatinina; IV, vía intravenosa; IVIg, inmunoglobulina intravenosa; COX-2, ciclooxigenasa 2; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; PML, leucoencefalopatía progresiva multifocal; SLE, lupus eritematoso sistémico; SPF, factor de protección solar; VZV, virus de varicela zóster.

aterosclerosis acelerada, que tal vez se deba al ataque inmunitario, la inflamación crónica o el daño oxidativo a las arterias o todas estas anomalías.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

La manifestación hematológica más frecuente del SLE es la anemia, por lo general de tipo normocítico normocrómico, lo cual refleja la presencia de una enfermedad crónica. En algunos casos, la hemólisis comienza pronto y es muy intensa, por lo que debe administrarse una dosis alta de glucocorticoides, casi siempre con resultado positivo. También es habitual observar leucopenia, que suele consistir en linfopenia, no en granulocitopenia; rara vez predispone a padecer infecciones y no necesita tratamiento. No obstante, la trombocitopenia puede ser un problema recurrente. Si el recuento plaquetario es >40 000/μL y no hay hemorragia anómala, no es necesario administrar medida terapéutica alguna. Sin embargo, en los primeros episodios de trombocitopenia o en los casos graves, se proporcionan dosis altas de glucocorticoides (p. ej., 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). La anemia hemolítica o la trombocitopenia prolongada, recurrente o que requiere una dosis excesiva de glucocorticoides debe tratarse por medio de otra estrategia como la administración de rituximab, factor de crecimiento plaquetario, esplenectomía o combinaciones de estas medidas (véase más adelante "Tratamiento del lupus eritematoso sistémico").

MANIFESTACIONES DEL APARATO DIGESTIVO

La náusea, a veces con vómito, y la diarrea son datos de una exacerbación del SLE, lo mismo que el dolor abdominal difuso causado por peritonitis autoinmunitaria o vasculitis intestinal o ambos problemas a la vez. Los incrementos en las concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa son frecuentes cuando el SLE se encuentra activo. Estas manifestaciones mejoran de inmediato al administrar glucocorticoides por vía sistémica. La vasculitis intestinal puede ser muy peligrosa; algunas de sus complicaciones son perforaciones, isquemia, hemorragia y septicemia. Su tratamiento consiste en utilizar un esquema inmunodepresor agudo a base de glucocorticoides en dosis altas; si la entidad patológica recurre, es necesario buscar otras opciones terapéuticas.

MANIFESTACIONES OCULARES

El SLE se acompaña con frecuencia de síndrome de Sjögren **(cap. 354)** y conjuntivitis inespecífica, pero estas afectaciones rara vez ponen en peligro la vista. Por el contrario, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica son manifestaciones graves: pueden provocar ceguera en un lapso de días a semanas. Se recomienda administrar un tratamiento intensivo a base de inmunodepresores, si bien no se cuenta con estudios clínicos comparativos que demuestren su eficacia. Las complicaciones del tratamiento intraorbitario o por vía general con glucocorticoides son cataratas (frecuente) y glaucoma.

DATOS DE LABORATORIO

Las pruebas sirven para: 1) establecer o descartar el diagnóstico; 2) vigilar la evolución de la enfermedad, principalmente para indicar la presencia de una exacerbación o daño de un órgano, y 3) identificar efectos secundarios del tratamiento.

PRUEBAS PARA DETECTAR AUTOANTICUERPOS (CUADROS 349-1 Y 349-3)

Desde el punto de vista diagnóstico, los principales autoanticuerpos que se detectan son ANA, puesto que esta prueba es positiva en >95% de los pacientes, casi siempre cuando empiezan los síntomas. Unos cuantos individuos producen ANA en el primer año después de iniciados los síntomas; por tanto, vale la pena repetir la prueba. Las pruebas de ANA que utilizan métodos inmunofluorescentes son más confiables que las que se basan en enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) o con partículas adheridas, que tienen menor especificidad, o ambos. Existe el lupus sin ANA, pero es infrecuente en los adultos y por lo general se acompaña de otros autoanticuerpos (anti-Ro o anti-DNA). La concentración alta de anticuerpos IgG anti-DNA bicatenario (dsDNA, *double-stranded DNA*) (pero no anti-DNA monocatenario) es específica para SLE. La prueba ELISA y reacciones inmunofluorescentes del suero con dsDNA en el flagelado *Crithidia luciliae* tiene una sensibilidad ~60% para SLE. La concentración de anti-dsDNA varía en el tiempo. En algunos pacientes, la mayor cantidad de anti-dsDNA presagia una exacerbación, en especial de nefritis o vasculitis y de manera específica cuando se acompaña de una concentración descendente de complemento C3 o C4. Los anticuerpos anti-Sm también son específicos para SLE y ayudan al diagnóstico; los anticuerpos anti-Sm no suelen correlacionarse con la actividad de la enfermedad ni las manifestaciones clínicas. Los aPL no son específicos para SLE, pero su presencia satisface un criterio para la clasificación y permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecer coágulos venosos o arteriales, trombocitopenia y abortos. Existen tres pruebas muy utilizadas que miden los distintos anticuerpos (anti-cardiolipina, anti-glucoproteína β_2 y anticoagulante lúpico). La prueba de ELISA se utiliza para cardiolipina y anti-glucoproteína β_2 (ambas tienen estandarización internacional con buena reproducibilidad); para identificar al anticoagulante lúpico, se utiliza un tiempo de protrombina activada sensible basado en fosfolípidos, como la prueba del veneno viperino diluido de Russell. Mientras mayores son las concentraciones de IgG anticardiolipina (>40 IU se considera alto) y mayor sea la cantidad de distintos aPL que se detecten, es más alto el riesgo de un episodio clínico de coagulación. Las concentraciones de aPL varían mucho con el tiempo; se justifica la prueba repetida si aparecen manifestaciones clínicas del APS **(cap. 350)**. Para considerar que un paciente tiene APS, con o sin SLE, los criterios internacionales requieren la presencia de un episodio de coagulación o más o pérdidas fetales repetidas o ambas situaciones, además de un mínimo de dos pruebas positivas para aPL separadas al menos por 12 semanas. Sin embargo, muchos pacientes con APS no cumplen estos criterios estrictos, que se diseñaron para la inclusión de individuos en estudios.

Una prueba de autoanticuerpo adicional con valor pronóstico cuando es positiva (no se utiliza para el diagnóstico) detecta anti-Ro/SS-A, lo cual indica mayor riesgo de lupus neonatal, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso cutáneo subagudo. Las mujeres en edad de procrear y con SLE deben someterse a detección sistemática de aPL y anti-Ro, debido a que ambos tipos de anticuerpos presentan el potencial para ocasionar daño al feto.

PRUEBAS ESTANDARIZADAS PARA EL DIAGNÓSTICO

En la biometría hemática completa, el recuento de plaquetas y el análisis general de orina, se identifican anomalías que contribuyen a establecer el diagnóstico y ayudan a tomar decisiones terapéuticas.

PRUEBAS PARA VIGILAR LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Es conveniente vigilar ciertos signos que indican el estado del daño orgánico que ocurre durante las exacerbaciones del SLE. Éstos pueden incluir análisis de orina para detectar hematuria y proteinuria, concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas y medición de creatinina o albúmina sérica. Existe gran interés en la identificación de marcadores adicionales de la actividad de la enfermedad. Los factores considerados incluyen concentración de anticuerpos anti-DNA y anti-Clq, distintos componentes del complemento (C3 es el más accesible), productos activados del complemento (incluidos los que se unen con el receptor C4d en los eritrocitos), expresión génica inducible por IFN en células de sangre periférica, concentraciones séricas de estimulador de linfocitos B (también conocido como BAFF) y concentración urinaria del inductor débil de la apoptosis semejante a TNF, lipocalina relacionada con gelatinasa neutrofílica o proteína quimiotaxina de monocito 1. No hay un acuerdo uniforme acerca de ninguno como indicador confiable de una exacerbación o de la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Es probable que se desarrolle un grupo de productos nucleares (y quizá las concentraciones de miRNA selectos y modelos de metilación de DNA) para predecir un brote inminente y su respuesta a los tratamientos iniciados en fecha reciente. El incremento del número de células plasmáticas y de la expresión de las firmas génicas en sangre entera se vinculan con enfermedad activa y brotes, pero dichas mediciones no se encuentran disponibles en el comercio. El médico debe determinar para cada paciente si las pruebas de laboratorio disponibles pueden predecir un brote (disminución del complemento, aumento de los anticuerpos contra DNA, aumento de la proteinuria, empeoramiento de la anemia, etc.). De ser así, sería conveniente la modificación del tratamiento como respuesta a estos cambios (está demostrado que 30 mg de prednisona c/24 h por 2 semanas previenen las exacerbaciones en pacientes con concentraciones crecientes de anti-DNA y disminución del complemento). Además, debido a la mayor prevalencia de aterosclerosis en el SLE, es conveniente seguir las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program* para las pruebas y el tratamiento, lo cual incluye la calificación del SLE como un factor de riesgo independiente, de un modo similar a la diabetes mellitus.

TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

No hay curación para el SLE y las remisiones sostenidas completas son muy infrecuentes. Existe un esfuerzo internacional para alentar a los médicos y pacientes a alcanzar bajos niveles de actividad de la enfermedad (los síntomas más leves con la dosis más baja posible de fármacos), lo cual puede lograrse en 1 año al menos en 30 a 50% de los pacientes con SLE. Por tanto, el médico debe concentrarse en reducir las exacerbaciones agu-

das, para más tarde diseñar estrategias de sostén destinadas a suprimir los síntomas lo más posible y evitar el daño orgánico. La elección terapéutica depende de: 1) si las manifestaciones de la enfermedad ponen en peligro la vida o pueden causar daño orgánico, lo cual justifica medidas terapéuticas agudas; 2) si es posible revertir las manifestaciones, y 3) el mejor método para prevenir las complicaciones del SLE y su tratamiento. En el cuadro 349-5, se describen las diversas estrategias terapéuticas, las dosis y los efectos adversos.

TRATAMIENTO CONSERVADOR PARA LA ATENCIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO QUE NO ES POTENCIALMENTE LETAL

En los pacientes con fatiga, dolor y autoanticuerpos indicadores de SLE pero sin daño orgánico importante, el objetivo terapéutico principal será suprimir los síntomas. Los fármacos más utilizados son los analgésicos y los antipalúdicos. Los NSAID son analgésicos-antiinflamatorios de utilidad, sobre todo en caso de artritis y artralgias. Sin embargo, hoy día dos aspectos principales indican tener precaución con el empleo de los NSAID. En primer lugar, los pacientes con SLE en comparación con la población general tienen mayor riesgo de sufrir meningitis aséptica provocada por NSAID, aumento de las transaminasas séricas, hipertensión y disfunción renal. En segundo lugar, todos los NSAID, en particular los que inhiben de manera específica la ciclooxigenasa-2, incrementan el riesgo de infarto del miocardio. La administración de paracetamol para controlar el dolor es una medida adecuada, pero los NSAID son más eficaces en algunos pacientes y no se han documentado los riesgos relativos de los NSAID en comparación con el tratamiento basado en glucocorticoides a dosis bajas. Los antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina) a menudo reducen la dermatitis, la artritis y la fatiga. Un estudio con asignación al azar, prospectivo y comparado con placebo, demostró que la hidroxicloroquina reduce el número de exacerbaciones de la enfermedad. La hidroxicloroquina disminuye la acumulación del daño hístico, incluso el daño renal con el tiempo. Algunos expertos recomiendan concentraciones de hidroxicloroquina en sangre ≥750 ng/mL para optimizar la respuesta en el SLE activo; después de lograr la respuesta deben disminuirse las dosis. A causa de la posible toxicidad en la retina (que ocurre en 6% de los pacientes después de dosis acumuladas de 1 000 g en casi 5 años de tratamiento continuo) los pacientes que reciben fármacos antipalúdicos deben tener cada año una exploración oftalmológica. Un estudio clínico prospectivo con grupo testigo con placebo sugirió que la administración de dehidroepiandrosterona puede reducir la actividad de la enfermedad. Si la calidad de vida es inadecuada pese a estas medidas conservadoras, quizá sea necesario el tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides sistémicos. El belimumab es eficaz para 50% de los pacientes con fatiga, exantema, artritis de SLE o combinaciones de estos síntomas; es costoso y debe considerarse después de que otros métodos han fallado o no se toleran. Los pacientes con SLE que probablemente responderán a belimumab tienen actividad clínica intensa (índice de actividad del lupus eritematoso sistémico ≥10), anticuerpos positivos contra DNA y bajas concentraciones séricas de complemento. Dicho índice de actividad es una medición ampliamente utilizada para valorar la actividad de la enfermedad en SLE; calificaciones >3 significan enfermedad con actividad clínica. La dermatitis lúpica se trata con protector solar tópico, antipalúdicos, glucocorticoides tópicos, tacrolimús o ambos y, en los casos más graves o resistentes, se administran glucocorticoides por vía general con o sin micofenolato mofetilo, azatioprina o belimumab.

SLE GRAVE: VARIEDADES PROLIFERATIVAS DE NEFRITIS LÚPICA

En fecha reciente, el American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism (incluida y mencionada en la fig. 349-2 y en el cuadro 349-5) publicaron las normas para el tratamiento de la nefritis lúpica. La piedra angular del tratamiento de las manifestaciones del SLE grave o de las que amenazan los órganos, es la administración de glucocorticoides por vía general (0.5-1 mg/kg/día VO o 500-1 000 mg de succinato sódico de metilprednisolona IV c/24 h por 3 días seguidos de 0.5-1 mg/kg/día de prednisona o un equivalente). La evidencia que demuestra que los glucocorticoides salvan la vida proviene de estudios retrospectivos de la era previa a la diálisis; la supervivencia era bastante mejor en personas con DPGN que recibían tratamiento diario con dosis altas de glucocorticoides (40-60 mg de prednisona a diario por 4-6 meses) frente a dosis menores. Hoy día se recomienda administrar dosis altas durante periodos más cortos; los estudios clínicos recientes sobre intervenciones en el SLE grave utilizan 0.5-1 mg/kg/día de prednisona o un equivalente durante 4-6 semanas. Posteriormente las dosis se reducen de forma gradual pero rápida conforme lo permite la situación clínica, casi siempre hasta llegar a una dosis de sostén que varía de 5-10 mg diarios de prednisona o su equivalente. La mayoría de los pacientes con un episodio de SLE grave necesita varios años de dosis reducidas de sostén de glucocorticoides, que se aumentan para prevenir o tratar las exacerbaciones. Se recomienda hacer varios intentos frecuentes para reducir de modo gradual la cantidad de glucocorticoides, puesto que casi todos generan efectos secundarios importantes (cuadro 349-5). No hay estudios clínicos de gran calidad sobre el tratamiento inicial del SLE grave y activo con dosis rítmicas IV de glucocorticoides en dosis altas. En los estudios clínicos más recientes sobre nefritis lúpica, el tratamiento empieza con grandes dosis de glucocorticoides IV de manera rítmica (500-1 000 mg/día por 3-5 días). Esta estrategia se debe moderar por diversas consideraciones sobre los peligros, como la presencia de enfermedades en las que los glucocorticoides repercuten de manera adversa (p. j., infección, hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis). Un estudio clínico está valorando el uso de micofenolato mofetilo más rituximab sin la administración de glucocorticoides diarios de sostén para el tratamiento de la nefritis lúpica: si se obtienen resultados positivos, es probable que cambie el modelo de tratamiento a corto y largo plazos para el SLE.

Se recomienda agregar citotóxicos-inmunodepresores a los glucocorticoides para el tratamiento del SLE grave. Casi en todos los estudios comparativos y prospectivos de SLE en los que se utilizan citotóxicos, se han administrado combinados con glucocorticoides en pacientes con nefritis lúpica. Por tanto, las siguientes recomendaciones aplican al tratamiento de la nefritis. Tanto la ciclofosfamida (alquilante) como el mofetilo de micofenolato (inhibidor linfocítico relativamente específico de inosina monofosfatasa y, por consiguiente, de la síntesis de purinas) constituyen alternativas aceptables para inducir la mejoría en los pacientes graves; la azatioprina (análogo de las purinas y antimetabolito específico del ciclo) es eficaz, pero más lenta para generar una respuesta; además, se le ha relacionado con más exacerbaciones. En los individuos cuya biopsia renal muestra ISN grados III o IV, el tratamiento preliminar con combinaciones de glucocorticoides y ciclofosfamida reduce el avance de la ESRD y la muerte. Los estudios de corto plazo con glucocorticoides y micofenolato mofetilo (estudios clínicos con asignación al azar y propectivos a 6 meses, estudios de seguimiento de 5 años) demuestran que este régimen es similar al de la ciclofosfamida para lograr una mejoría. Las comparaciones se complican como consecuencia del grupo étnico, puesto que una mayor proporción de afroamericanos (y otros grupos étnicos no asiáticos ni caucásicos) responden mejor al micofenolato que a la ciclofosmida, mientras que una proporción similar de personas caucásicas y asiáticas responde a cada fármaco. En cuanto a los efectos secundarios, la diarrea es más frecuente con el micofenolato mofetilo; la amenorrea, leucopenia y náusea son más habituales con ciclofosfamida. Es importante señalar que la frecuencia de infecciones graves y muerte han sido similares en los metaanálisis. Existen dos regímenes de ciclofosfamida IV. En pacientes caucásicos originarios del norte de Europa, las dosis reducidas de ciclofosfamida (500 mg cada 2 semanas durante un total de seis dosis, seguidas de tratamiento de sostén con azatioprina o micofenolato) son tan eficaces como las dosis altas tradicionales, pero con menos efectos secundarios. En el seguimiento a 10 años, no se han observado diferencias entre los grupos que han recibido dosis altas y dosis reducidas (muerte o ESRD en 9 a 20% de los enfermos de cada grupo). La mayoría de los pacientes europeos fue caucásica; no se sabe si la información aplica a la población estadounidense de raza negra y latinoamericanos. Las dosis altas de ciclofosfamida (500-1 000 mg/m^2 de superficie corporal cada mes por vía IV por 6 meses, seguida de dosis de sostén con azatioprina o micofenolato) constituyen una estrategia aceptable en los pacientes con nefritis grave (p. ej., múltiples células con forma de luna creciente o necrosis fibrinoide, o ambas, en la biopsia renal o bien glomerulonefritis rápidamente progresiva). La respuesta a la ciclofosfamida y el micofenolato empieza entre 3 y 16 semanas después de iniciar el tratamiento, mientras que la reacción a los glucocorticoides empieza en las primeras 24 h.

Para el tratamiento de sostén, tanto el micofenolato como la azatioprina quizá tengan eficacia y efectos secundarios similares. Ambos son más inocuos que la ciclofosfamida. En un estudio multicéntrico publicado de manera reciente, el micofenolato fue mejor que la azatioprina para conservar la función renal y la supervivencia en pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con ciclofosfamida o micofenolato. La frecuencia de insuficiencia ovárica, efecto habitual de las dosis altas de ciclofosfamida (pero quizá no de las dosis reducidas), disminuye al administrar algún agonista hormonal liberador de gonadotropina (p. ej., leuprolida, 3.75 mg IM) antes de cada dosis mensual de ciclofosfamida. En los pacientes con una concentración sérica de creatinina alta (p. ej., ≥265 mcmol/L [≥3.0 mg/100 mL]) con varios meses de duración y una puntuación alta de cro-

nicidad en la biopsia renal, no suele haber respuesta a ninguno de estos tratamientos. En general, conviene inducir la mejoría de cualquier persona afroamericana o hispana con glomerulonefritis proliferativa con micofenolato mofetilo (23 g diarios) en lugar de ciclofosfamida, con la opción de cambiar en ausencia de una respuesta detectable después de 3-6 meses de tratamiento. En las personas de origen caucásico y asiático, es aceptable la inducción con micofenolato mofetilo o ciclofosfamida. La ciclofosfamida se suspende cuando el paciente mejora de modo notable. El número de exacerbaciones se reduce con el tratamiento de sostén con micofenolato mofetilo (1.5-2 g diarios) o azatioprina (1-2.5 mg/kg/día). Tanto la ciclofosfamida como el micofenolato mofetilo son en potencia teratógenos; antes de intentar el embarazo, las mujeres deben suspender estos medicamentos por lo menos durante 3 meses. Cuando es necesario, se utiliza azatioprina para contener el SLE activo en embarazadas. Si se usa azatioprina como estrategia de inducción o sostén, se puede llevar a cabo la detección de deficiencia homocigota de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (necesaria para metabolizar el producto 6-mercaptopurina de la azatioprina) puesto que hay mayor riesgo de padecer supresión medular.

Casi el 80% de los pacientes con nefritis lúpica muestra mejoría entre 1 y 2 años después de recibir ciclofosfamida o micofenolato. Sin embargo, en algunos estudios, por lo menos el 50% de estos individuos padece exacerbaciones de nefritis en los siguientes 5 años y es necesario administrar tratamiento de nuevo; estas personas tienen más probabilidades de padecer ESRD. El resultado a largo plazo de la nefritis lúpica con la mayor parte de las intervenciones es mejor en los caucásicos que en los afroamericanos. El metotrexato (antagonista del ácido folínico) quizá mejora la artritis y dermatitis, pero no la nefritis ni otros problemas graves. Varios estudios clínicos comparativos pequeños (en Asia) de leflunomida, antagonista de la pirimidina con especificidad relativa para linfocitos, aprobado para utilizarse en artritis reumatoide, sugieren que suprime la actividad de la enfermedad en algunos pacientes con SLE. La ciclosporina y el tacrolimús, que inhiben la producción de IL-2 y la función de los linfocitos T, no se han investigado en estudios clínicos comparativos prospectivos en SLE en Estados Unidos, pero en Asia varios estudios demuestran que son efectivos en la nefritis lúpica. Un estudio clínico reciente realizado en China demostró que la combinación de dosis bajas de micofenolato mofetilo (1 g/día) más tacrolimús (4 mg/día) y prednisona (un pulso seguido de 0.6 mg/kg/día) tenían una mejor tasa de respuesta que dosis altas de ciclofosfamida IV. Como los bloqueadores de la calcineurina se acompañan de la posibilidad de nefrotoxicidad, pero con poca toxicidad de la médula ósea, el autor los utilizó por periodos de unos cuantos meses en pacientes con citopenias resistentes a los esteroides con SLE, en pacientes resistentes a esteroides que desarrollaron supresión de la médula ósea con los fármacos citotóxicos estándar o en personas con SLE activo pese al tratamiento con micofenolato o ciclofosfamida.

La mayor parte de los pacientes con SLE de cualquier tipo debían recibir tratamiento con hidroxicloroquina, porque prevenía el daño a la piel y el riñón y reducía las calificaciones generales de daño. Los enfermos con proteinuria >500 mg/día debían recibir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o ARB, ya que reducían la posibilidad de ESRD.

Se encuentra en estudio intenso el uso de compuestos biológicos dirigidos contra los linfocitos B para SLE activo. El uso de fármacos contra CD20 (rituximab), en particular en pacientes con SLE que son resistentes a los tratamientos combinados estándar realizados antes, es un tema que ha motivado controversia. En la mayor parte de tales pacientes, varios estudios clínicos abiertos han demostrado la eficacia tanto para la nefritis lúpica como para el lupus extrarrenal. Sin embargo, investigaciones clínicas prospectivas, con asignación al azar y grupo testigo con placebo, realizadas en fecha reciente, con SLE renal y un estudio sin afectación renal, no mostraron diferencia entre los fármacos dirigidos contra CD20 y el placebo, cuando se añadieron a tratamientos combinados estándar. La Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado el uso de belimumab para SLE sin enfermedad renal activa (la indicación es SLE con pruebas serológicas positivas sin respuesta a los tratamientos estándar) y se encuentra en estudios clínicos para la nefritis lúpica activa. Los fármacos que destruyen las células plasmáticas, utilizados en el mieloma múltiple, se están estudiando para su uso en SLE, ya que son moléculas y anticuerpos que previenen la activación de los linfocitos B y T, como los inhibidores de Jak/Stat.

SITUACIONES ESPECIALES EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO QUE REQUIEREN OTROS TRATAMIENTOS

Nefritis lúpica semilunar La presencia de células o fibrosis con forma de media luna en los glomérulos con glomerulonefritis proliferativa indica un pronóstico más sombrío que en pacientes sin esta característica. No existen estudios clínicos comparativos, multinacionales, prospectivos y grandes que demuestren la eficacia de la ciclofosfamida, el micofenolato, la ciclosporina o el tacrolimús en estos casos. Hoy día, la mayoría de los médicos recomienda dosis altas de ciclofosfamida como tratamiento de inducción de elección; hay ciertos indicios de que el mofetilo de micofenolato en dosis altas tiene eficacia similar.

Nefritis lúpica membranosa La mayoría de los pacientes con SLE y nefritis membranosa (INS-V) manifiesta también cambios proliferativos, por lo cual debe recibir tratamiento contra SLE proliferativo. Sin embargo, algunos tienen sólo cambios membranosos puros. El tratamiento para este grupo no se ha definido. Algunos expertos no recomiendan la inmunosupresión a menos que la proteinuria se encuentre dentro del rango nefrótico (aunque se recomienda el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina II). En estos pacientes, los estudios clínicos comparativos prospectivos más recientes sugieren que la administración, en días alternos, de glucocorticoides y ciclofosfamida o micofenolato mofetilo o ciclosporina son todos efectivos en la mayoría de los casos para reducir la proteinuria. No se sabe si también son eficaces para conservar la función renal a largo plazo.

Embarazo y lupus En varones y mujeres con SLE, la tasa de fertilidad quizás es normal. Sin embargo, la tasa de abortos es mayor (del doble o triple) en las mujeres con SLE. La muerte fetal es más grande en madres que padecen gran actividad del lupus, los anticuerpos antifosfolípidos (en especial el anticoagulante lúpico), hipertensión o nefritis activa o ambas. La actividad de la enfermedad se puede suprimir con glucocorticoides por vía sistémica. Existe una enzima placentaria llamada 11-β-deshidrogenasa 2 que desactiva a los glucocorticoides; es más eficaz para desactivar a la prednisona y la prednisolona que los glucocorticoides fluorados dexametasona y betametasona. La FDA clasifica los glucocorticoides como fármacos categoría A durante el embarazo (sin indicios de efecto teratógeno en estudios en seres humanos); la ciclosporina, el tacrolimús y el rituximab se agrupan en la categoría C (pueden ser teratógenos en animales, pero no hay evidencia adecuada en seres humanos); la azatioprina, la hidroxicloroquina, el micofenolato mofetilo y la ciclofosfamida son categoría D (hay evidencia de efecto teratógeno en seres humanos, pero la eficacia puede rebasar los riesgos en ciertas situaciones) y el metotrexato es categoría X (los riesgos rebasan los beneficios). Por tanto, el SLE en las embarazadas debe controlarse con hidroxicloroquina y, si fuese necesario, prednisona y prednisolona en las dosis más bajas eficaces y por el menor tiempo posible. Si estos tratamientos no suprimen la enfermedad activa, se añade azatioprina. Los efectos adversos del contacto prenatal con los glucocorticoides (sobre todo betametasona) para los descendientes incluyen peso bajo al nacer, anomalías en el desarrollo del SNC y tendencia al síndrome metabólico en la edad adulta. Es probable que cada uno de estos glucocorticoides e inmunodepresores llegue a la leche materna, al menos en concentraciones bajas; las pacientes deben considerar no amamantar si necesitan tratamiento para el SLE. En personas con lupus con aPL y pérdidas fetales previas, estudios prospectivos con testigos mostraron que el tratamiento con heparina (casi siempre de bajo peso molecular) más dosis bajas de ácido acetilsalicílico aumenta de forma notable la proporción de nacidos vivos. Se puede usar ácido acetilsalicílico solo aunque la mayor parte de investigadores considera menos eficaz este tratamiento que la heparina más ácido acetilsalicílico. La warfarina es teratógena. Se encuentran en progreso estudios con trombina oral y con inhibidores del factor Xa para APS; sin embargo, no se ha aclarado su participación para prevenir la muerte fetal. Un posible problema adicional para el feto es la presencia de anticuerpos anti-Ro, a veces relacionados con lupus neonatal que consiste en exantema y bloqueo cardiaco congénito con o sin cardiomiopatía. A veces las manifestaciones cardiacas son graves; por tanto, la presencia de anti-Ro obliga a vigilar la frecuencia cardiaca fetal para intervenir de inmediato (parto cuando es posible) en caso de sufrimiento fetal. La evidencia más reciente demuestra que el tratamiento con hidroxicloroquina de la madre con anti-Ro cuyo hijo padece bloqueo cardiaco congénito reduce de modo considerable la probabilidad de que los fetos ulteriores padezcan bloqueo cardiaco. Existen pruebas de que en la madre en la que se detecta bloqueo cardiaco de primer o segundo grado dentro del útero, el tratamiento con dexametasona evita el avance del bloqueo. Por lo general, aquellas con SLE toleran el embarazo sin exacerbaciones. No obstante, en pocas se generan episodios intensos agudos que requieren glucocorticoides abundantes o un parto prematuro.

Lupus y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos Los pacientes con SLE que tienen coagulación sanguínea venosa o arterial o abortos es-

pontáneos repetidos o ambos casos a la vez y que presentan por lo menos dos pruebas positivas para aPL, tienen APS y habrán de tratarse mediante esquemas terapéuticos anticoagulantes prolongados (cap. 350). Resulta recomendable un Índice internacional normalizado (INR, *International Normalized Ratio*) elegido como objetivo de 2.0-2.5 en pacientes con un episodio de coagulación venosa; se recomienda un INR de 3.0-3.5 en pacientes con coágulos recurrentes o coagulación arterial, sobre todo en el SNC. Las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y prospectivos de los episodios de coagulación después de las medidas terapéuticas y efectos adversos por el tratamiento anticoagulante. Los inhibidores de la trombina y el factor Xa están en estudio.

Crisis trombótica microvascular (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico-urémico) Este síndrome caracterizado por hemólisis, trombocitopenia y trombosis microvascular en riñones, cerebro y otros tejidos tiene una tasa alta de mortalidad y es más frecuente en personas jóvenes con nefritis por lupus. Las pruebas de laboratorio de mayor utilidad son la identificación de esquistocitos en los frotis de sangre periférica, la concentración sérica alta de deshidrogenasa láctica y anticuerpos contra ADAMS13. El intercambio de plasma o la plasmaféresis salvan la vida de estos enfermos; la mayor parte de los autores recomienda el tratamiento simultáneo con glucocorticoides; no hay pruebas sobre la eficacia de los glucocorticoides ni de los citotóxicos.

Dermatitis por lupus Los pacientes con cualquier variedad de dermatitis por lupus deben llevar al mínimo su exposición a la luz ultravioleta, lo cual se logra vistiendo ropa adecuada y bloqueadores solares con un factor protector mínimo de 30. Los glucocorticoides y antipalúdicos (como hidroxicloroquina) tópicos son bastante eficaces para reducir las lesiones en la mayoría de los pacientes y son relativamente inocuos. El tratamiento general con ácido retinoico es una medida de utilidad en personas con mejoría inadecuada tras el uso de glucocorticoides tópicos y antipalúdicos; los efectos adversos pueden ser graves (en particular las anomalías fetales) y hay requerimientos de notificación estrictos para su empleo en Estados Unidos. Las dermatitis extensas, pruriginosas, ampollosas o ulcerativas casi siempre mejoran de inmediato al aplicar glucocorticoides por vía sistémica; no obstante, al reducir la dosis, las lesiones a menudo se exacerban, lo cual obliga a administrar otro fármaco como hidroxicloroquina, retinoides o algún citotóxico, como metotrexato, azatioprina o mofetilo de micofenolato. Se han publicado algunos casos de dermatitis por lupus resistente al tratamiento que mejora con tacrolimús tópico (debe tenerse precaución debido al posible aumento del riesgo de sufrir neoplasias) o dapsona o talidomida por vía sistémica (el gran peligro que representa la talidomida para el feto obliga a pedir autorización y supervisión del proveedor; también es frecuente la neuropatía periférica).

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

Para prevenir las complicaciones del SLE, se deben aplicar las vacunas correspondientes (se ha estudiado la administración de vacuna neumocócica y contra la gripe [influenza] en los pacientes con SLE; las exacerbaciones son similares a las de los individuos que reciben placebo) y suprimir las infecciones urinarias recurrentes. En personas que reciben glucocorticoides, mientras más alta es la dosis diaria, menor es la respuesta inmunitaria a la vacunación; sin embargo, la mayor parte de los individuos alcanza niveles protectores. Casi nunca se recomienda la vacunación con virus vivos atenuados en pacientes con inmunodepresión; sin embargo, un estudio reciente de vacunación en pocos enfermos con SLE que recibieron vacuna contra herpes zóster mostró seguridad y eficacia. En pacientes que quizá necesiten glucocorticoides durante un tiempo prolongado, en individuos con otros factores predisponentes o en ambas situaciones, deben instituirse de inmediato estrategias para prevenir la osteoporosis. Las posmenopáusicas se protegen de la osteoporosis por esteroides con bisfosfonatos o denosumab. Todavía no se establece la inocuidad de la aplicación prolongada de estas estrategias en las mujeres premenopáusicas. Se recomienda controlar la hipertensión y llevar a cabo las estrategias adecuadas para prevenir aterosclerosis, incluidas la vigilancia y el tratamiento de las dislipidemias, la hiperglucemia y la obesidad. Hay indicios crecientes de que el tratamiento con estatinas reduce la muerte por episodios cardiacos en pacientes con SLE. Por último, el médico debe tener en mente que algunos cánceres se incrementan en personas con SLE, lo cual incluye linfomas no Hodgkin y cánceres de tiroides, pulmón, hígado, vulva y vagina.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

Se están realizando estudios de tratamientos experimentales muy dirigidos para SLE, los cuales incluyen: 1) inhibición de IFN, un tratamiento promisorio que se encuentra en estudios clínicos de fase II; 2) inhibición de la señalización de IL-12 e IL-23; 3) inhibición de IL-17; 4) inhibición de IL-6; 5) eliminación de células plasmáticas; 6) inhibición de una señal de coactivación de linfocitos B/T con CTLA-Ig o anticuerpos contra CD40L; 7) inhibición de la activación inmunitaria innata a través de TLR7 o TLR7 y 9; 8) inducción de los linfocitos T reguladores con péptidos de inmunoglobulinas o autoantígenos o con dosis bajas de IL-2, y 9) inhibición de la activación de linfocitos por antagonismo de Jak/Stat. Nuevos estudios han utilizado inmunodepresión aguda con ciclofosfamida en dosis altas más esquemas terapéuticos contra linfocitos T, con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas como último recurso para el tratamiento del SLE grave y resistente. Un informe reciente demostró una tasa de mortalidad estimada a más de 5 años de 15% y una remisión prolongada en 50%. Es de esperar que en la próxima edición de esta obra, se recomienden métodos más eficaces y menos tóxicos para el tratamiento del SLE con base en algunas de tales estrategias.

RESULTADOS CLÍNICOS, PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

La supervivencia en pacientes con SLE en Estados Unidos, Canadá, Europa y China es de ~95% a 5 años, 90% a 10 años y 78% a 20 años. En Estados Unidos, los afroestadounidenses y los hispanoestadounidenses con herencia mestiza tienen un peor pronóstico que los caucásicos, en tanto que los africanos que viven en África y los hispanoestadounidenses de origen puertorriqueño no lo tienen. Se desconoce la importancia relativa de las mezclas de genes y las diferencias del entorno que contribuyen a las diferencias étnicas. Un pronóstico desfavorable (~50% de mortalidad en 10 años) en la mayoría de las series se vincula (al momento del diagnóstico) con altas concentraciones de creatinina sérica (>124 mcmol/L [>1.4 mg/100 mL]), hipertensión, síndrome nefrótico (excreción de proteína en orina de 24 h >2.6 g), anemia (hemoglobina <124 g/L [<12.4 g/100 mL]), hipoalbuminemia, hipocomplementemia, aPL, género sexual masculino y grupo étnico (afroamericanos, hispanoamericanos y de ascendencia mestiza), así como un nivel socioeconómico bajo. Los datos relacionados con los resultados clínicos en los pacientes con SLE con trasplante renal muestran resultados combinados. Algunas series refieren un incremento de dos tantos en el rechazo de injerto en comparación con los individuos con otras causas de ESRD, en tanto que otros no muestran diferencias. La supervivencia global de los enfermos es equiparable (85% a los 2 años). La nefritis lúpica se presenta en ~5% de los riñones trasplantados. La invalidez en personas con SLE es frecuente y se debe principalmente a fatiga crónica, artritis y dolor, lo mismo que a nefropatía. Hasta 30 a 50% de los pacientes puede lograr baja actividad de la enfermedad (definida como actividad leve con hidroxicloroquina con o sin dosis bajas de glucocorticoides); menos del 10% de los individuos experimenta remisiones (definidas como la ausencia de actividad de la enfermedad sin recibir medicamentos). Ambas situaciones pueden persistir por unos cuantos años, pero no suelen ser permanentes, ya que ocurren brotes de SLE. Las causas principales de muerte en el primer decenio del padecimiento son actividad de la enfermedad sistémica, insuficiencia renal e infecciones; después, episodios tromboembólicos que se tornan en causas de mortalidad de frecuencia creciente.

LUPUS FARMACOLÓGICO

Se trata de un síndrome de ANA positivo que se acompaña de fiebre, malestar general, artritis o artralgias o mialgias intensas, serositis, eritema o cualquier combinación de éstas. Este síndrome comienza durante el tratamiento con algunos fármacos y sustancias biológicas; predomina en individuos caucásicos, es menos frecuente en mujeres que el SLE, rara vez daña los riñones o el encéfalo, poquísimas veces conlleva anti-dsDNA, a menudo se relaciona con anticuerpos contra las histonas y suele desaparecer en un lapso de algunas semanas después de suspender el medicamento causal. La lista de fármacos que pueden originar este síndrome es extensa. Algunos de los más habituales son los antiarrítmicos procainamida, disopiramida y propafenona; los antihipertensivos hidralazina, varios inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas β adrenérgicos; el antitiroideo propiltiouracilo; los antipsicóticos cloropromazina y litio; los anticonvulsivos carbamazepina y difenilhidantoinato; los antimicrobianos isoniazida, minociclina y nitrofurantoina (macrodantina); el antirreumático sulfasalazina; el diurético hidroclorotiazida; los antihiperlipidémicos lovastatina y simvastatina. Los productos biológicos pueden ocasionar lupus farmacoinducido, los cuales incluyen inhibidores de IFN y TNF. Por lo general, los ANA preceden a los síntomas, pero muchos de los fármacos antes mencionados inducen la formación de ANA en pacientes que jamás manifiestan síntomas de lupus farmacológico. Con-

viene realizar un análisis de ANA a la primera indicación o síntoma sugerente y utilizar los resultados de la prueba para decidir si se debe suspender el fármaco sospechoso.

LECTURAS ADICIONALES

Anders HJ, Rovin B: A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. Kidney Int 90:493, 2016.

Hahn BH *et al.*: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 64:797, 2012.

Hahn BH: Pathogenesis of SLE, in *Dubois Lupus Erythematosus*, 9th ed, DJ Wallace, BH Hahn, (eds). Philadelphia, Elsevier, 2018.

Narain S, Furie R: Update on clinical trials in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 28:477, 2016.

Teruel M, Alarcon-Riquelme ME: The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. J Autoimmun 74:161, 2016.

350 Síndrome antifosfolípidos

Haralampos M. Moutsopoulos

DEFINICIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS, *antiphospholipid syndrome*) es una trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos, caracterizada por trombosis arterial o venosa recurrente y morbilidad durante el embarazo. Afecta principalmente a mujeres. El APS puede ocurrir solo (enfermedad primaria) o en asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, sobre todo lupus eritematoso sistémico (SLE) (enfermedad secundaria). El APS catastrófico (CAPS, *catastrophic antiphospholipid syndrome)* es una enfermedad que pone en riesgo la vida y afecta de manera simultánea tres o más órganos.

Los autoanticuerpos principales que se detectan en el suero de estos pacientes se dirigen contra las proteínas plasmáticas fijadoras de fosfolípidos (PL), como glucoproteína I β2 (β2GPI) y protrombina. Los fosfolípidos son componentes de las membranas citoplásmicas de todas las células vivas. Los anticuerpos se dirigen contra fosfolípidos con carga negativa, lo que incluye entre otros cardiolipina, fosfocolina y fosfatidilserina. La β2GPI consta de 326 aminoácidos dispuestos en cinco dominios (I a V). El dominio V forma una placa con carga positiva que puede actuar de manera recíproca con la PL de carga negativa. En el plasma, la β2GPI tiene una conformación circular y el dominio V se une con los epítopos de los linfocitos B que yacen en el dominio I, al ocultarlos. Otro grupo de anticuerpos denominado *anticoagulante lúpico* (LA) prolonga el tiempo de coagulación *in vitro*; esta prolongación no se corrige al agregar plasma normal al sistema de detección **(cuadro 350-1)**. Los pacientes con APS a menudo poseen anticuerpos que reconocen complejos de PL-colesterol de *Treponema pallidum,* detectados como resultados serológicos positivos falsos en las pruebas biológicas de sífilis (BFP-STS) y del Veneral Disease Research Laboratory (VDRL).

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la incidencia de APS es de casi 5 casos por 100 000 años-persona. Los anticuerpos antifosfolípidos que se unen a proteínas plasmáticas se presentan en 1 a 5% de la población general. Su prevalencia aumenta con la edad; sin embargo, es cuestionable si inducen trastornos embólicos en ancianos. Se sabe que 33% de los sujetos con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) **(cap. 349)** poseen tales anticuerpos, en tanto que su prevalencia varía de 5 a 10%.

PATOGENIA

El evento inicial que induce la producción de anticuerpos antifosfolípidos que se fijan a las proteínas parece ser las infecciones, la agresión oxidativa, ciertos esfuerzos físicos importantes como la cirugía y la suspensión del tratamiento con anticoagulantes inducen la exacerbación de esta enfermedad. Todos estos factores parecen inducir incremento de la apoptosis de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y exposición subsiguiente a los fosfolípidos. Estos últimos, cuando se unen a proteínas séricas como β2GPI o protrombina, dan origen a la formación de neoantígenos, que a su vez desencadenan la inducción de anticuerpos antifosfolípidos. La unión de estos anticuerpos a las células endoteliales afectadas da inicio a coagulación intravascular y formación de trombos. Se ha propuesto como mecanismo para la lesión fetal relacionada con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos mediante la activación del complemento.

CUADRO 350-1 Clasificación y nomenclatura de los anticuerpos antifosfolípidos

NOMBRE	ANÁLISIS PARA SU DETECCIÓN	COMENTARIOS
Anticuerpos contra cardiolipina (aCL)	Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) utilizando cardiolipina como antígeno (CL), fosfolípido de carga negativa	Los aCL de pacientes con APS reconocen a β2GPI presente en el suero humano y suero de bovino, que se utiliza para bloquear los sitios inespecíficos de unión en la placa de ELISA. CL simplemente estabiliza a β2GPI a mayor concentración en la superficie de poliestireno
Anticuerpos contra β2GPI (anti-β2GPI)	ELISA utilizando como antígeno β2GPI recombinante o purificado para afinidad en ausencia de PL	Los anticuerpos reconocen a β2GPI unido en ausencia de CL a una superficie de poliestireno oxidado, donde los átomos de oxígeno en las moléculas C-O o C=O fueron introducidas por radiación γ
Anticoagulante lúpico (LA)	Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) Tiempo de coagulación con caolín (KCT) Prueba con veneno diluido de serpiente de Russell (DRVVT)	Los anticuerpos reconocen a β2GPI o protrombina (PT) y prolongan el aPTT, lo que significa que interfieren con la generación de trombina a través de protrombina. La prolongación de los tiempos de coagulación es un fenómeno *in vitro* y LA induce trombosis *in vivo*.

APS, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; β2GPI glucoproteína I β2; PL, fosfolípidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas constituyen de manera predominante una expresión directa o indirecta de la trombosis venosa o arterial, las complicaciones del embarazo o de ambos componentes **(cuadro 350 -2)**. Los signos clínicos que surgen con la trombosis venosa comprenden sus formas venosas superficial y profunda, venosa cerebral, signos y síntomas de hipertensión intracraneal, trombosis de vena retiniana, émbolos pulmonares, hipertensión arterial pulmonar y síndrome de Budd-Chiari.

La livedo reticular consiste en un signo vascular reticular de color levemente violáceo, en la forma de manchas cutáneas con esas características. Ésta quizás se produzca por hinchazón de las venillas originada por la obstrucción trombótica de los capilares; dicha manifestación clínica guarda relación con lesiones vasculares, como las que surgen en el sistema nervioso central y también la necrosis aséptica de huesos. La trombosis arterial se manifiesta por migrañas, deficiencia cognitiva, episodios isquémicos transitorios, apoplejía, infarto del miocardio, trombosis arterial de extremidades superiores e inferiores, úlceras isquémicas en piernas, gangrena de dedos, necrosis avascular de huesos, oclusión de arteria retiniana que culmina en la pérdida indolora de la vista; estenosis de arteria renal y lesiones glomerulares, así como infarto de bazo, páncreas y suprarrenales. La endocarditis de Libman-Sacks consiste en vegetaciones diminutas caracterizadas desde el punto de vista histológico por microtrombos organizados hechos de plaquetas y fibrina, rodeados de fibroblastos y macrófagos en fase de proliferación. Las lesiones glomerulares se manifiestan por hipertensión, incremento mínimo de las concentraciones séricas de creatinina, proteinuria y hematuria leve. Desde un enfoque histológico, las lesiones se caracterizan en su fase aguda por microangiopatía trombótica que abarca los capilares glomerulares y, en su fase crónica, por hiperplasia fibrosa de la íntima, oclusiones fibrosas (fibrocelulares o de ambos tipos) de arteriolas y atrofia cortical focal (cuadro 350-2).

Se ha identificado la aterosclerosis prematura como una manifestación infrecuente de APS. La anemia hemolítica Coombs-positiva y la trombocitopenia son datos de pruebas de laboratorio que aparecen en casos de APS. La interrupción del tratamiento, la intervención quirúrgica, las infecciones y los traumatismos pueden desencadenar CAPS.

CUADRO 350-2 Manifestaciones clínicas del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

MANIFESTACIÓN	PORCENTAJE
Trombosis venosas y consecuencias	
Trombosis venosa profunda	39
Livedo reticular	24
Embolia pulmonar	14
Tromboflebitis superficial	12
Trombosis en otros sitios	11
Trombosis arterial y consecuencias	
Apoplejía	20
Engrosamiento y disfunción de válvulas cardiacas, vegetaciones de Libman-Sacks o ambos trastornos	14
Episodio isquémico transitorio	11
Isquemia del miocardio (infarto o angina) o trombosis en la derivación coronaria	10
Úlceras de extremidades inferiores, gangrena de dedos o ambas alteraciones	9
Trombosis arterial de las extremidades	7
Trombosis de arteria retiniana y amaurosis fugaz	7
Isquemia de vísceras u órganos o necrosis avascular de huesos	6
Demencia por múltiples infartos	3
Manifestaciones neurológicas de origen incierto	
Migraña	20
Epilepsia	7
Corea	1
Ataxia cerebelosa	1
Mielopatía transversa	0.5
Manifestaciones renales por otras causas (trombosis de arteria o vena renal o glomérulos; hiperplasia fibrosa de la íntima)	**3**
Manifestaciones osteoarticulares	
Artralgias	39
Artritis	27
Manifestaciones obstétricas (relacionadas con el número de embarazos)	
Preeclampsia	10
Eclampsia	4
Manifestaciones fetales (relacionadas con el número de embarazos)	
Pérdida fetal precoz (<10 semanas)	35
Pérdida fetal tardía (≥10 semanas)	17
Parto prematuro entre los productos nacidos vivos	11
Manifestaciones hematológicas	
Trombocitopenia	30
Anemia hemolítica autoinmunitaria	10

Fuente: Con autorización de R. Cervera *et al*.: Arthritis Rheum 46:1019, 2002.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que considerar con gran detenimiento la posibilidad de que exista APS en casos de trombosis, apoplejía en personas <55 años de edad o complicaciones del embarazo, en presencia de livedo reticular o trombocitopenia. En tales casos, habrá que medir los anticuerpos aPL. La presencia de uno de los criterios clínicos y otro de laboratorio (como mínimo) aseguran el diagnóstico, incluso en presencia de otras causas de la trombofilia. Los criterios clínicos comprenden: 1) trombosis vascular definida por uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos finos, en cualquier tejido u órgano; y 2) en la mujer, complicaciones del embarazo que se definen por: *a*) una muerte o más no explicadas de un feto morfológicamente normal o después de la décima semana de gestación; *b*) uno o más nacimientos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de cumplir 34 semanas de gestación, situación causada por eclampsia, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria o *c*) tres abortos espontáneos consecutivos, no explicados o más, antes de la décima semana del embarazo. Los criterios de laboratorio incluyen: 1) LA; 2) anticardiolipina (aCL, *anticardiolipin*); 3) anticuerpos contra β2GPI o los dos últimos elementos mencionados, con valores intermedios o altos en dos ocasiones, con una diferencia de 12 semanas.

El diagnóstico diferencial se basa en la exclusión de otras causas hereditarias o adquiridas de trombofilia **(cap. 112)**; anemia hemolítica Coombs-positiva **(cap. 96)** y trombocitopenia **(cap. 111)**. La livedo reticular con úlceras dolorosas de extremidades pélvicas o sin ellas también puede ser manifestación de trastornos que afectan: 1) la pared vascular, como el caso de la poliarteritis nodosa, el SLE, la crioglobulinemia y los linfomas o 2) el interior de los vasos, como trastornos mieloproliferativos, aterosclerosis, hipercolesterolemia u otras causas de trombofilia.

TRATAMIENTO

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Después de la primera crisis trombótica, se administra warfarina de modo permanente a los pacientes con APS, en un intento de alcanzar el Índice internacional normalizado (INR, *International Normalized Ratio*) que varía de 2.5 a 3.5, sola o en combinación con 80 mg de ácido acetilsalicílico al día. Las complicaciones del embarazo se evitan por medio de una combinación de heparina con 80 mg de ácido acetilsalicílico cada 24 h. También es posible evitar los abortos con la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) a razón de 400 mg/kg de peso al día durante 5 días; los glucocorticoides son ineficaces. Los pacientes con aPL sin complicaciones clínicas, positivos de forma simultánea para aCL, anti-β2GPI y LA o con SLE tienen riesgo de padecer episodios trombóticos y se tratan con 80 mg diarios de ácido acetilsalicílico.

Algunos sujetos con APS y pacientes con CAPS muestran crisis trombóticas recidivantes a pesar de recibir anticoagulantes apropiados. En tales casos, puede ser beneficiosa la administración de IVIg a razón de 400 mg/kg al día durante 5 días. Los individuos con CAPS que se tratan en la unidad de cuidados intensivos no pueden recibir warfarina; en tal situación, habrá que utilizar dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular. En el caso de trombocitopenia y síndrome de trombosis inducidas por heparina, son eficaces los inhibidores del factor X activado, ligado a fosfolípidos, como fondaparinux a razón de 7.5 mg por vía SC todos los días o rivaroxabán, en dosis de 10 mg administrados a diario por VO. Los fármacos mencionados se administran en dosis fijas y no necesitan vigilancia constante; no se ha definido con precisión su inocuidad en el primer trimestre del embarazo.

Agradecimiento

El autor desea agradecer al Dr. P.G. Vlachoyiannopoulos sus aportaciones a este capítulo en la edición previa.

LECTURAS ADICIONALES

Andrade D, Tektonidou M: Emerging therapies in antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep 18:22, 2016.

Merashli M *et al*.: Antiphospholipid syndrome: An update. Eur J Clin Invest 45:653, 2015.

351 Artritis reumatoide

Ankoor Shah, E. William St. Clair

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen desconocido que se caracteriza por poliartritis simétrica y periférica y es la forma más común de artritis inflamatoria crónica. Como la artritis reumatoide activa persistente ocasiona a menudo destrucción ósea y del cartílago articular con incapacidad funcional, es vital el diagnóstico y tratamiento temprano e intensivo de la enfermedad antes de que sobrevenga el daño. La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica que puede acompañarse de diversas manifestaciones extraarticulares, como fatiga, nódulos subcutáneos, afectación pulmonar, pericarditis, neuropatía periférica, vasculitis y anomalías hematológicas, que deben tratarse en consecuencia.

Los conocimientos acumulados en investigación básica y clínica en los últimos 20 años han revolucionado los paradigmas contemporáneos para el diagnóstico y el tratamiento de la RA. Se utilizan sistemáticamente jun-

to con el factor reumatoide, los anticuerpos séricos contra péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP, *cyclic citrullinated peptides*) como biomarcadores de importancia diagnóstica y pronóstica. Los progresos en las técnicas de imagen han ampliado la capacidad del clínico para detectar inflamación articular y destrucción en RA. Los aspectos teóricos de la enfermedad han evolucionado de modo importante, con la identificación de nuevos genes vinculados con la entidad patológica y de vías moleculares en la patogenia. Se ha apreciado la importancia relativa de los mecanismos mencionados, con los beneficios detectados de la nueva clase de tratamientos biológicos altamente individualizados y a base de moléculas pequeñas. A pesar de estos progresos, los conocimientos incompletos de las vías desencadenantes de la enfermedad siguen siendo una barrera importante en la curación y prevención.

En los últimos 20 años, han sucedido mejorías notables en los puntos finales de la enfermedad. En el presente, hay una frecuencia cada vez menor de las descripciones históricas de artritis invalidante. Gran parte de los avances se atribuye a los mayores recursos terapéuticos y la adopción de la intervención terapéutica temprana. Las modificaciones en los tratamientos obligan a nuevas actitudes de los médicos de atención primaria, es decir, la que exige el envío temprano de sujetos con artritis inflamatoria a un especialista reumatólogo, para el diagnóstico inmediato y el comienzo del tratamiento. Sólo si se sigue tal plan, los pacientes obtendrán los mejores resultados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incidencia de RA aumenta entre los 25 y los 55 años de vida, periodo después del cual llega a un nivel de equilibrio hasta los 75 años de edad, para luego disminuir. Las manifestaciones iniciales típicamente son consecuencia de la inflamación de articulaciones, tendones y bolsas sinoviales. El paciente suele señalar rigidez matinal temprana en las articulaciones, que dura más de 1 h y que desaparece con la actividad física. De modo característico, las primeras articulaciones afectadas son las pequeñas de manos y pies. Los datos iniciales de la afectación articular pueden ser: monoarticular, oligoarticular (cuatro articulaciones o menos) o poliarticular (más de cinco articulaciones), por lo común en una distribución simétrica. En el comienzo, en algunos sujetos con artritis inflamatoria habrá afectación de muy pocas articulaciones para clasificar el cuadro como artritis reumatoide y así surge la artritis inflamatoria indiferenciada. Las personas con esta variante de la enfermedad que muy probablemente serán diagnosticadas con ella en fecha ulterior, tienen un número importante de articulaciones dolorosas al tacto e hinchadas; en ellas, se identifica el factor reumatoide (RF, *rheumatoid factor*) en suero o anticuerpos anti-CCP y la discapacidad física alcanza grandes niveles.

Una vez establecida la entidad patológica de la RA, las articulaciones más afectadas suelen ser las del carpo, las metacarpofalángicas (MCP, *metacarpo phalangeal*) y las interfalángicas proximales (PIP, *proximal interphalangeal*) **(fig. 351-1)**. En la enfermedad, también puede haber afectación de articulaciones interfalángicas distales (DIP, *distal interphalangeal*), pero suele ser manifestación de osteoartritis concomitante. El signo definitorio frecuente de RA es la tenosinovitis de tendones flexores, lo cual hace que disminuya el arco de movimiento, aminore la potencia de prensión y hace que los dedos asuman posturas de contractura. La destrucción progresiva de las articulaciones y las partes blandas puede ocasionar deformidades crónicas e irreversibles. La desviación cubital es consecuencia de la subluxación de las articulaciones MCP, con subluxación de la falange proximal hacia la cara palmar de la mano. La hiperextensión de las articulaciones PIP con flexión de la articulación DIP (deformidad en "cuello de cisne"), flexión de la articulación PIP con hiperextensión de la articulación DIP (deformidad en "botonero") y la subluxación de la primera articulación MCP con hiperextensión de la primera articulación interfalángica (IP, *interphalangeal*) (deformidad en línea Z) también pueden ser consecuencia de daño de los tendones, cápsula articular y otras partes blandas de las articulaciones pequeñas. La inflamación de la apófisis estiloides del cúbito y la tenosinovitis del cubital anterior pueden ocasionar subluxación de la zona distal del cúbito, con lo cual surge un signo llamado "movimiento de teclado de piano" de la apófisis estiloides de ese hueso. La afectación de articulaciones metatarsofalángicas (MTP, *metatarsophalangeal*) en los pies es un signo temprano de la enfermedad, pero por lo regular surge más tarde la inflamación crónica del tobillo y las regiones mesotarsianas, lo cual puede ocasionar el llamado pie planovalgo ("plano"). Las articulaciones grandes, que incluyen las de rodillas y los hombros, suelen alterarse ya en la fase establecida de la enfermedad, aunque quizá permanezcan asintomáticas durante muchos años desde el comienzo.

La anomalía atlantoaxoidea de la columna cervical es un elemento importante, por su capacidad de originar mielopatía compresiva y disfunción neurológica. Las manifestaciones neurológicas raras veces constituyen signos o síntomas iniciales de la afectación de ambas vértebras, pero pueden evolucionar con el tiempo y mostrar inestabilidad progresiva de la primera vértebra cervical sobre la segunda. La prevalencia de subluxación atlantoaxoidea ha disminuido en años recientes y aparece en <10% de los pacientes. A diferencia de las espondiloartritis **(cap. 355)**, la artritis reumatoide rara vez altera las columnas torácica y lumbar. Las anomalías radiográficas de la articulación temporomandibular surgen con frecuencia en personas con la entidad patológica, pero rara vez ocasionan síntomas importantes o deficiencias funcionales.

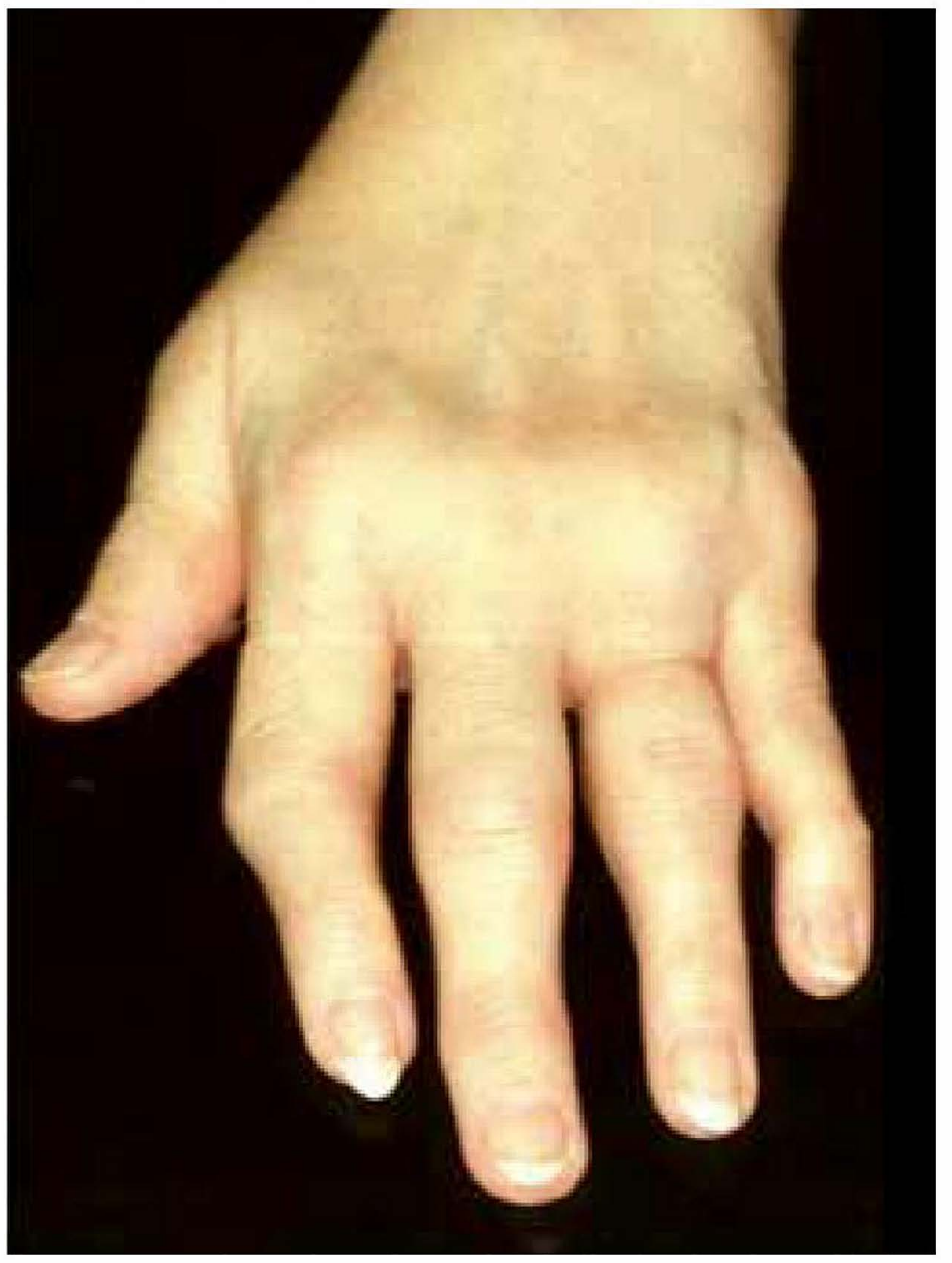


FIGURA 351-1 Hinchazón de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales en la artritis reumatoide. *(© 2018, Cortesía del American College of Rheumatology Image Bank.)*

Durante la evolución clínica de la artritis reumatoide, incluso antes de que comience la fase de inflamación articular **(fig. 351-2)** aparecen manifestaciones extraarticulares hasta en 40% de los pacientes, incluso antes del inicio de la artritis. Los pacientes con mayor propensión a mostrarlas tienen el antecedente de tabaquismo, comienzo temprano de discapacidad física notable y factor reumatoide positivo en suero o anticuerpos contra CCP. Entre las manifestaciones extraarticulares más observadas están nódulos subcutáneos, síndrome de Sjögren secundario, nódulos pulmonares y anemia. Investigaciones recientes han señalado disminución en la incidencia e intensidad de (por lo menos) algunas manifestaciones extraarticulares, en particular el síndrome de Felty y la vasculitis.

En las secciones siguientes, se describen con algún detalle las características sistémicas y extraarticulares más habituales de la artritis reumatoide.

SIGNOS Y SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Los signos y los síntomas de este tipo incluyen pérdida de peso, fiebre, fatiga, malestar general, depresión y en los casos más graves, caquexia; éstos casi siempre reflejan un grado intenso de inflamación e incluso anteceden a la aparición de síntomas articulares. Por lo regular, la presencia de fiebre >38.3 °C en cualquier momento de la evolución clínica debe despertar la sospecha de vasculitis sistémica (véase adelante) o infección.

NÓDULOS

En 30 a 40% de los pacientes, aparecen nódulos subcutáneos y más a menudo en quienes tienen actividad patológica muy intensa, el epítopo compartido vinculado con la enfermedad (véase adelante), factor reumatoide en suero positivo y signos radiográficos de erosiones articulares. Estudios de cohorte más recientes sugieren una reducción en la prevalencia de nódulos subcutáneos, quizá relacionada con el tratamiento más temprano y con el uso de fármacos modificadores de la enfermedad. Los nódulos, al ser palpados, tienen consistencia firme y no son dolorosos; están adheridos al periostio, a tendones o bolsas sinoviales y aparecen en zonas del esqueleto sometidas a traumatismo o irritación repetitiva, como antebrazo, prominencias sacras y tendón de Aquiles. También pueden manifestarse en pulmones, pleuras, pericardio y peritoneo. De forma caracterís-

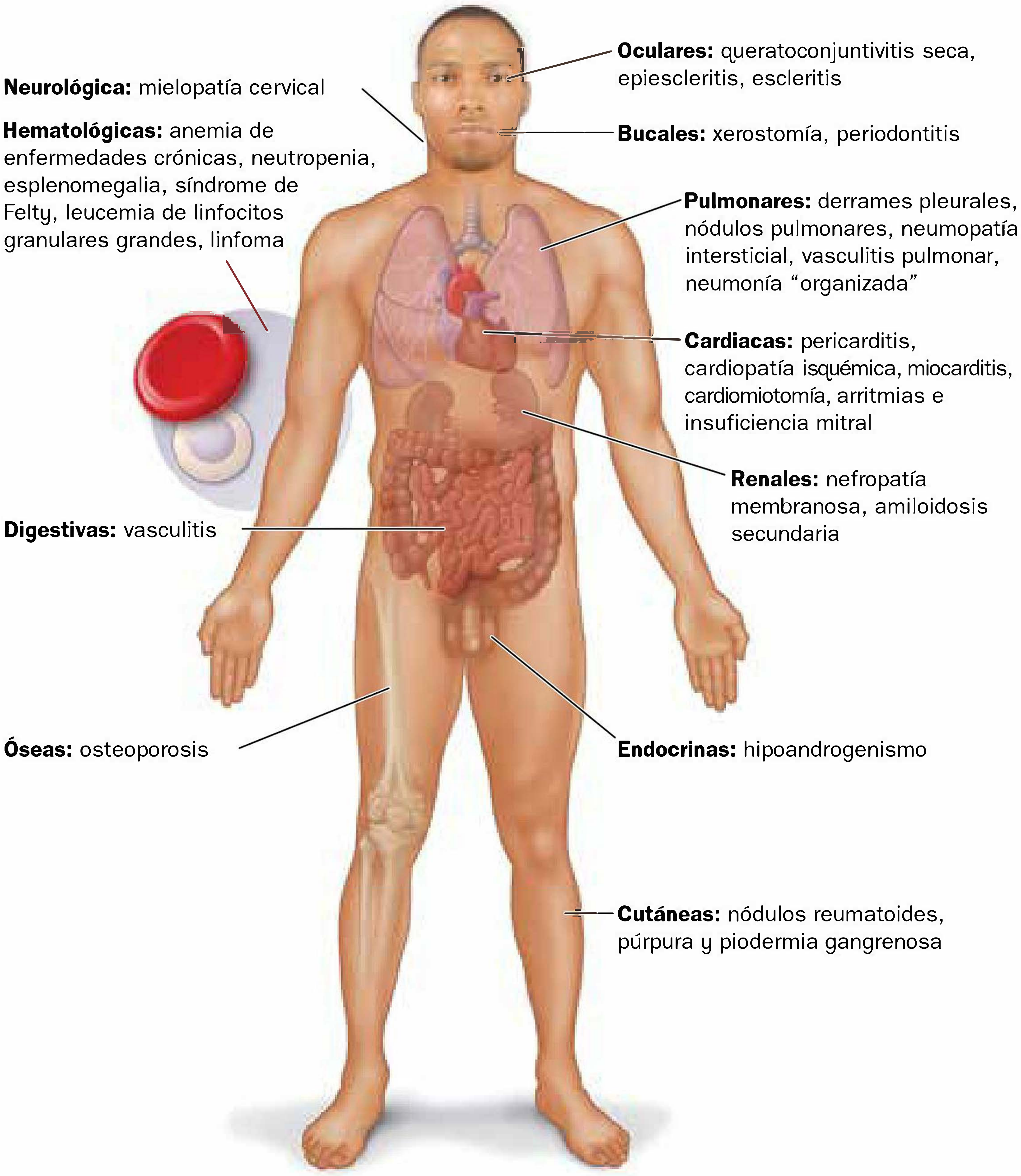


FIGURA 351-2 Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide.

tica, los nódulos son benignos aunque pueden ser parte de un cuadro de infecciones, úlceras y gangrena.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome secundario de Sjögren **(cap. 354)** se define por la presencia de queratoconjuntivitis seca o xerostomía, que acompañan a otras conjuntivopatías, como la artritis reumatoide. En promedio, 10% de los individuos con RA tiene el síndrome secundario de Sjögren.

MANIFESTACIONES PULMONARES

La pleuritis, es la manifestación pulmonar más común de RA, puede producir dolor pleurítico y disnea y también frote pleural y derrame. El derrame pleural tiende a ser exudativo con cantidades mayores de monocitos y neutrófilos. La variante de neumopatía intersticial (ILD, *interstitial lung disease*) también puede aparecer en sujetos con RA y es anticipada por signos, como tos seca y falta progresiva de aire (disnea). La ILD puede vincularse con el tabaquismo, y por lo regular se identifica en individuos con una mayor actividad patológica, aunque se puede diagnosticar incluso en 3.5% de pacientes antes de que se manifiesten los síntomas articulares. Estudios recientes han demostrado la prevalencia general de ILD en artritis reumatoide de hasta 12%. El diagnóstico se plantea fácilmente por medio de los datos de CT de alta resolución del tórax, que muestra opacificación infiltrativa en la periferia de ambos pulmones. La neumonía intersticial usual (UIP, *usual interstitial pneumonia*) y la neumonía intersticial inespecífica (NSIP, *non-specific interstitial pneumonia*) son los principales patrones histológicos y radiológicos de la ILD. La UIP causa cicatrización progresiva de los pulmones que produce cambios en la CT de tórax con un patrón en panal de abejas en la periferia y en las porciones inferiores de los pulmones. Por el contrario, los cambios radiográficos más comunes en NSIP son opacidades bilaterales y relativamente simétricas, en vidrio despulido, con un patrón reticular fino asociado con disminución de volumen y bronquiectasias por tracción. En ambos casos, en las pruebas de función pulmonar, se advierte un perfil restrictivo (p. ej., disminución de la capacidad pulmonar total) con reducción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}). La presencia de ILD conlleva un mal pronóstico, que se asocia con incremento de 10% en la mortalidad. El pronóstico no es tan insatisfactorio como el de la fibrosis pulmonar idiopática (p. ej., la neumonitis intersticial usual) porque la ILD, que es consecuencia de RA, reacciona de manera más favorable que la ILD idiopática, a los inmunodepresores **(cap. 287)**. Los nódulos pulmonares pueden ser solitarios o múltiples. El síndrome de Caplan es una variedad infrecuente de nodulosis pulmonar que se caracteriza por la aparición de nódulos y neumoconiosis después de la exposición a silicio. Otros signos pulmonares menos habituales incluyen bronquiolitis y bronquiectasias.

MANIFESTACIONES CARDIACAS

La afectación de corazón más frecuente se localiza en el pericardio. Sin embargo, en <10% de los sujetos con RA aparecen manifestaciones clínicas de la pericarditis, a pesar del hecho de que puede detectarse la afectación pericárdica prácticamente en 50% de estos pacientes, por medio de ecocardiograma o en estudio de necropsia. La cardiomiotomía, que constituye otra manifestación clínicamente importante de RA, puede ser consecuencia de la miocarditis necrosante o la granulomatosa, de arteriopatía coronaria o de disfunción diastólica. Asimismo, dicha alteración puede ser subclínica y se identifica sólo por ecocardiografía o MRI del corazón. En contadas ocasiones el miocardio puede tener nódulos reumatoides o estar infiltrado por amiloide. El reflujo mitral constituye la valvulopatía más común en RA y tiene una frecuencia mayor que la observada en la población general.

VASCULITIS

En forma típica la vasculitis reumatoide **(cap. 356)** aparece en personas con enfermedad muy duradera, positividad de RF en suero, e hipocomplementemia. La incidencia global disminuyó significativamente en la última década, a <1% de los pacientes. Los signos cutáneos varían e incluyen petequias, púrpura, infartos de dedos, gangrena, livedo reticular y, en casos graves, úlceras grandes y dolorosas de extremidades inferiores. Las úlceras vasculíticas, difíciles de diferenciar de las causadas por insuficiencia venosa, se pueden tratar con buenos resultados con inmunodepresores (que obligan al uso de citotóxicos en casos graves) y también por injertos de piel. Tal vez surjan polineuropatías sensitivomotoras, como la mononeuritis múltiple, junto con la vasculitis reumatoide sistémica.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

En enfermos de RA, suele surgir anemia normocítica normocrómica y es la anomalía más frecuente de la sangre. El grado de anemia corresponde al de la inflamación y también se relaciona con las concentraciones séricas de proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) y velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*). En la RA, puede haber recuentos mayores de plaquetas, porque se trata de un reactivo de fase aguda. En la enfermedad, es rara la trombocitopenia mediada por mecanismos inmunitarios.

El *síndrome de Felty* se define por la tríada clínica de neutropenia, esplenomegalia y RA nodular y se observa en <1% de los pacientes, aunque la incidencia al parecer ha disminuido gracias a la estrategia terapéutica más intensiva de las artropatías. De manera típica, afecta en las etapas tardías de la RA grave, y es más frecuente en caucásicos que en otros grupos raciales. La leucemia de linfocitos granulares grandes T (T-LGL, *T cell large granular lymphocyte leukemia*) puede tener un cuadro clínico inicial similar y a menudo aparece junto con RA. La T-LGL se caracteriza por proliferación clonal crónica inconstante de células LGL, que ocasiona neutropenia y esplenomegalia. A diferencia de lo observado en el síndrome de Felty, la T-LGL puede aparecer de manera temprana en la evolución de

RA. La leucopenia independiente de tales trastornos es poco común y por lo regular proviene de la farmacoterapia.

LINFOMA

Los datos de grandes estudios de cohortes han indicado un incremento de dos a cuatro veces en el riesgo de linfoma en sujetos con RA en comparación con lo observado en la población general. El tipo histopatológico más común de linfoma es el difuso de linfocitos B grandes. El peligro de que surja linfoma aumenta si la persona muestra una notable actividad patológica (de la enfermedad) o el síndrome de Felty.

ENTIDADES PATOLÓGICAS CONCOMITANTES

Además de las manifestaciones extraarticulares, algunos padecimientos que se acompañan de RA contribuyen a la morbilidad y la mortalidad del trastorno. Es importante mencionarlos porque modifican el tratamiento de la enfermedad crónica.

Enfermedades cardiovasculares Son la causa más frecuente de muerte en individuos con RA. La incidencia de arteriopatía coronaria y de aterosclerosis carotídea es mayor en las personas que tienen dicho padecimiento que en la población general, incluso después de controlar los factores comunes de riesgo cardiaco, como hipertensión, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes y tabaquismo. Además, la insuficiencia cardiaca congestiva (que incluye disfunción sistólica y diastólica) aparece con frecuencia casi dos veces mayor en personas con RA que en la población general. La presencia de concentraciones mayores de marcadores inflamatorios séricos al parecer confiere mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en dicha población.

Osteoporosis La osteoporosis es más frecuente en personas con RA que en la población de edad y género iguales y las tasas de prevalencia son de 20 a 30%. El "entorno" inflamatorio de la articulación probablemente se propaga al resto del organismo e induce pérdida ósea generalizada, al activar los osteoclastos. También contribuyen a la osteoporosis factores, como el empleo de glucocorticoides por largo tiempo y la inmovilidad por la discapacidad. Hay mayor posibilidad de que surjan fracturas de la articulación coxofemoral en los individuos con RA y representan elementos anticipatorios importantes de agravamiento de la discapacidad y de la tasa de mortalidad con dicha enfermedad.

Hipoandrogenismo Los varones y las posmenopáusicas con artritis reumatoide tienen menores concentraciones séricas medias de testosterona, hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y dehidroepiandrosterona (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) en comparación con las poblaciones testigo. Por tal razón, se planteó la hipótesis de que el hipoandrogenismo interviene en la patogenia de la RA o sea consecuencia de la respuesta inflamatoria crónica. También es importante saber que las personas que reciben por largo tiempo glucocorticoides pueden presentar hipoandrogenismo, por inhibición de la secreción de LH y hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) por la hipófisis. Los niveles bajos de testosterona pueden culminar en osteoporosis, y por tal razón, los varones con hipoandrogenismo pueden ser considerados como elegibles para recibir andrógeno como medio de reposición.

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide a escala mundial afecta 0.5 a 1% de la población de adultos. Hay pruebas de que en decenios recientes ha disminuido la incidencia global de RA y la prevalencia continúa igual, porque los sujetos con la enfermedad viven más tiempo. La incidencia y la prevalencia de RA varían con la localización geográfica, en sentido global y en algunos grupos étnicos dentro de un país **(fig. 351-3)**. Por ejemplo, en algunos estudios, las tribus estadounidenses nativas Yakima, Pima y Chippewa muestran tasas de prevalencia cercanas a 7%. A diferencia de ello, muchos estudios poblacionales de África y Asia indican tasas de prevalencia de RA menores, en límites de 0.2 a 0.4%.

A semejanza de otras muchas enfermedades autoinmunitarias, la RA afecta con mayor frecuencia a mujeres que a varones, con una proporción de 2 a 3:1. Como dato interesante, los datos de investigaciones de RA en algunos países de Latinoamérica y África indican un predominio todavía mayor de la enfermedad en mujeres, en comparación con varones, con proporciones de 6 a 8:1. Ante dicha preponderancia del género femenino, se han planteado teorías que explican la participación posible del estrógeno en la patogenia de la enfermedad. Muchas de las teorías se orientan a la participación de los estrógenos para intensificar la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, algunas investigaciones experimentales han indicado que el estrógeno estimula la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), una citocina importante en la patogenia de la RA.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Por más de 30 años, se ha reconocido que los factores genéticos contribuyen a la aparición e intensidad de RA. La posibilidad de que un pariente de primer grado de un enfermo comparta el diagnóstico de RA es dos a 10 veces mayor que en la población general. Sin embargo, subsiste incertidumbre en cuanto al grado en que la genética interviene en los mecanismos causales de RA. El patrón de herencia se encuentra en el intervalo de 40 a 50% y tiene casi la misma proporción de individuos con anticuerpos positivos y negativos. El cálculo de la influencia genética puede variar de un estudio a otro, a causa de las interacciones del gen con el entorno.

Los alelos que confieren de modo indudable el máximo riesgo de RA están dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major his-*

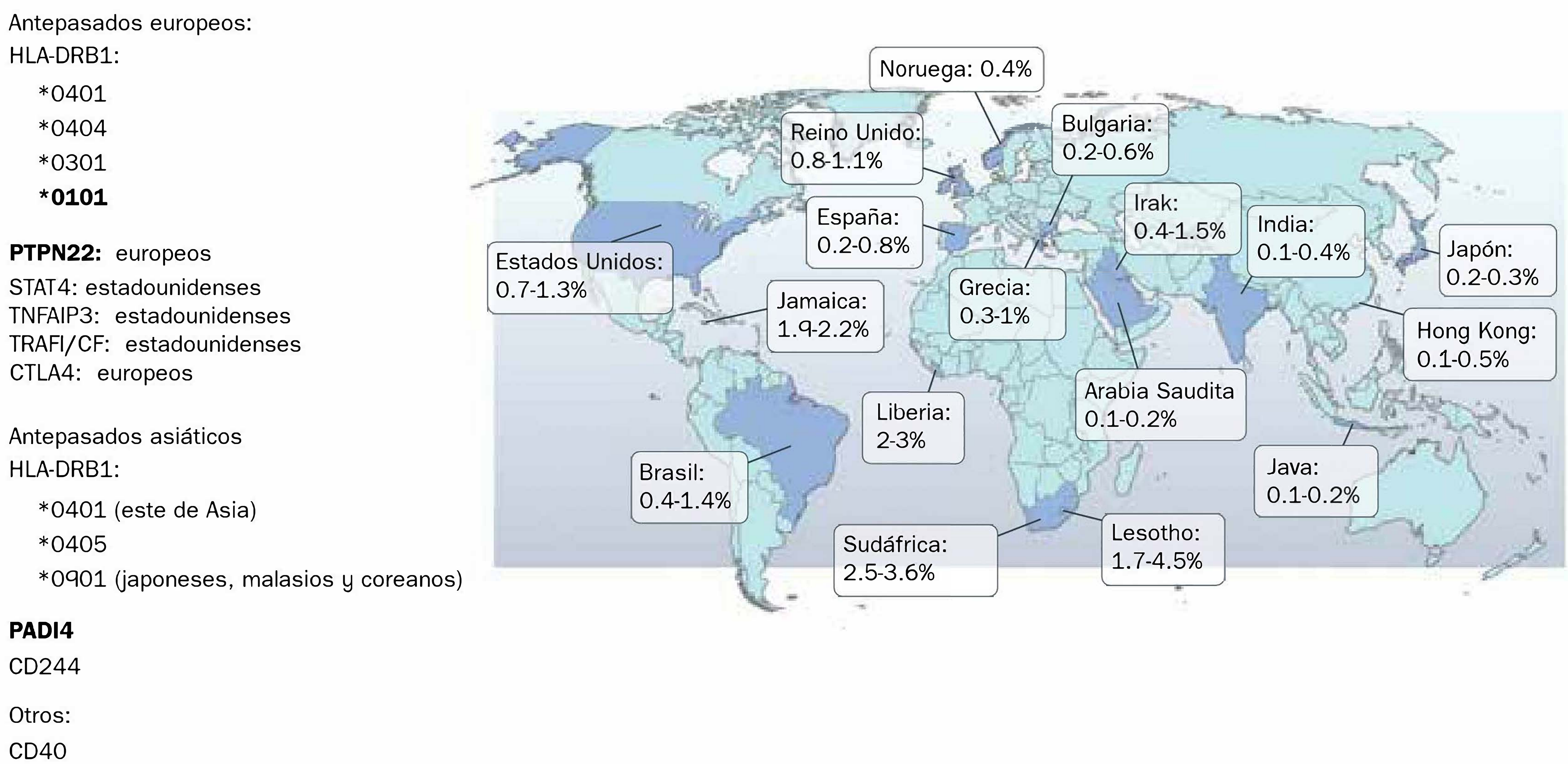


FIGURA 351-3 Tasas de prevalencia global de artritis reumatoide (RA) con relación genética. Se incluyen en esta selección los principales alelos genéticos relacionados con RA. Las mutaciones del antígeno leucocítico humano (HLA)-DRB1 aparecen de forma global, pero algunos alelos se han vinculado con RA sólo en algunos grupos étnicos.

tocompatibility complex). Se ha calculado que 13% del riesgo genético de RA se encuentra en el interior de dicho *locus*. Gran parte del riesgo (probablemente no todo) depende de la variación alélica en el gen HLA-DRB1 que codifica la molécula en la cadena β de MHCII. Los alelos de HLA-DRB1, que se vinculan con la enfermedad, comparten una secuencia de aminoácidos en posiciones 70-74 en las terceras regiones hipervariables de la cadena de HLA-DRβ, llamada epítopo compartido (SE, *shared epitope*). La persona que porta los alelos SE genera anticuerpos contra CCP y muestra un peor pronóstico. Algunos de estos alelos HLA-DRB1 conllevan un elevado riesgo de enfermedad (*0401), en tanto que en otros el riesgo es más moderado (*0101, *0404, *1001 y *0901). Como aspecto adicional, se observa variación regional. Por ejemplo, en Grecia, en que la frecuencia de RA al parecer es menor que la que prevalece en países del occidente de Europa, la susceptibilidad a mostrar RA se ha vinculado con el alelo SE *0101. En comparación, los alelos *0401 o *0404 se detectan en 50 a 70% de sujetos del norte de Europa y constituyen los alelos de riesgo predominantes en dicho grupo. Los alelos SE susceptibles a mostrar la enfermedad, y que son más comunes en asiáticos y en particular japoneses, coreanos y chinos, son *0405 y *0901. Por último, la sensibilidad para padecer la enfermedad en poblaciones estadounidenses nativas, como los indios Pima y Tlingit en que la prevalencia de RA puede alcanzar 7%, se relaciona con el alelo SE *1042. El riesgo de RA que confieren dichos alelos SE es menor en afroestadounidenses e hispanoestadounidenses que en personas con antepasados europeos.

Los estudios de vinculación a nivel del genoma (GWAS, *genomic wide association studies*) han permitido la identificación de algunos genes sin relación con MHC que contribuyen a la sensibilidad de padecer RA. Los GWAS se basan en la detección de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*), que permiten el estudio de la estructura genética de enfermedades complejas, como la artritis reumatoide. Dentro del genoma humano, se identifican unos 10 millones de SNP comunes que consisten en 3 000 millones de pares de bases. Por norma, los GWAS identifican sólo las variantes frecuentes, en particular aquellas cuya frecuencia es >5% en la población general.

De forma global, han surgido algunos aspectos interesantes de los estudios GWAS en RA. En primer lugar, algunos de los *loci* que no pertenecen a MHC identificados como alelos de riesgo de RA ejercen sólo un efecto pequeño en tal variable (riesgo); también contribuyen al riesgo de que surjan otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple. En segundo lugar, aunque muchos de los vínculos diferentes de HLA se han descrito en personas con anticuerpos positivos contra CCP, se conocen algunos *loci* de riesgo que son peculiares de la enfermedad sin anticuerpos contra CCP. En tercer lugar, los alelos de riesgo varían de un grupo étnico a otro. En cuarto lugar, los *loci* de riesgo se sitúan más bien en genes que codifican proteínas que intervienen en la regulación de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, los alelos de riesgo identificados por GWAS sólo explican en la actualidad casi 5% del riesgo genético, y ello sugiere que quizá se identifiquen variantes raras de otras clases de variantes de DNA como las que se observan en el número de copias que contribuyen en grado significativo al modelo de riesgo global.

En fecha reciente, datos atribuibles a SNP obtenidos de un metaanálisis de GWAS indicaron sustituciones de aminoácidos en el *locus* de MHC vinculado independientemente con el riesgo de RA, situado en las posiciones 11, 71 y 74 en HLA-DRβ1; la posición 9 de HLA-B y la posición 9 de HLA-DPβ1. Los aminoácidos en posiciones 11, 71 y 74 están en el surco de unión antigénica de la molécula de HLA-DRβ1, lo cual destaca que las posiciones 71 y 74 formaron parte del epítopo original "compartido".

Entre los mejores ejemplos de genes fuera de MHC que contribuyen al riesgo de RA, está el gen que codifica la proteína tirosina fosfatasa fuera del receptor 22 (*PTPN22*); este gen muestra frecuencia variable de un paciente a otro en diferentes partes de Europa (p. ej., de 3 a 10%), pero no se le identifica en personas con antepasados del Lejano Oriente. *PTPN22* codifica tirosina fosfatasa linfoide, proteína que regula la función de linfocitos T y B. La herencia del alelo de riesgo relativo a *PTPN22* produce una ganancia de función en la proteína que, según hipótesis, culminaría en la selección anormal de linfocitos autorreactivos T y B por parte del timo, y al parecer se vincula exclusivamente con una enfermedad con positividad de anticuerpos contra CCP. Otro alelo de riesgo que codifica una enzima que interviene en la conversión de arginina a citrulina y que, según algunos planteamientos, interviene en la aparición y evolución de anticuerpos contra antígeno citrulinado, es el gen de peptidil arginina deiminasa de tipo IV (*PADI4*). Sólo en poblaciones asiáticas el polimorfismo de dicho gen se ha vinculado con RA. En fecha reciente se demostró polimorfismo en la apolipoproteína M (APOM) en población de Asia oriental con incremento en el riesgo de artritis reumatoide y dislipidemias, independiente de la actividad de la artritis reumatoide.

La epigenética es el estudio de rasgos hereditarios que modifican la expresión génica, pero no alteran la secuencia de DNA. Podría aportar un vínculo entre la exposición ambiental y la predisposición a mostrar la enfermedad. Los mecanismos más estudiados incluyen las modificaciones de histona después de traducción, y la metilación de DNA. Son escasos los estudios de fenómenos epigenéticos, pero se ha demostrado que los perfiles de metilación de DNA difieren entre los sujetos con RA y los testigos sanos, y también son diferentes en pacientes con osteoartritis. Los microRNA son fragmentos de RNA no codificante que funcionan como reguladores postranscripcionales de la expresión génica y representan mecanismos epigenéticos adicionales que podrían influir en las respuestas celulares. Se han identificado varios microRNA que contribuyen al fenotipo activado de los fibroblastos sinoviales, como miR146a o miR155.

FACTORES DEL ENTORNO

Además de la predisposición genética se ha dicho que en la patogenia de RA intervienen muy diversos factores del entorno y de ellos, el más reproducible es el tabaquismo. Innumerables estudios de cohorte y con testigos han demostrado que tal adicicón confiere un riesgo relativo de que aparezca RA, de 1.5 a 3.5. En particular, las mujeres que fuman cigarrillos tienen un riesgo de casi 2.5 veces mayor, de presentar RA, riesgo que persiste incluso 15 años después de interrumpir el consumo de tabaco. El gemelo que fuma está expuesto a un riesgo significativamente mayor de RA que su gemelo monocigoto, y en teoría tendría el mismo riesgo genético que el que no fuma. Como dato interesante el riesgo proveniente del tabaquismo se centra casi exclusivamente en RF y en enfermedad con anticuerpos contra CCP positivos. Sin embargo, no se ha demostrado que la interrupción del tabaquismo, a pesar de que tiene muchos beneficios en la salud, mejore la actividad patológica.

Los investigadores han comenzado a buscar de manera intensiva causas infecciosas de RA después de que en 1931 se descubrió que el suero de sujetos con dicha enfermedad aglutinaba cepas de estreptococos. Algunos virus, como el de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), han generado enorme interés en los últimos 30 años por su amplísima distribución, capacidad de persistir muchos años en el hospedador y vinculación frecuente con manifestaciones artríticas. Por ejemplo, los títulos de anticuerpo IgG contra antígenos de EBV en sangre periférica y saliva son notablemente más abundantes en individuos con RA que en la población general. Se ha detectado DNA de EBV en el líquido sinovial y en células sinoviales de enfermos con RA. Las pruebas de dichos vínculos en gran medida son circunstanciales y por ello ha sido posible implicar directamente a la infección como causa de la artritis reumatoide.

Estudios recientes sugieren que la periodontitis puede participar en la patogenia de la artritis reumatoide. Múltiples estudios proporcionan evidencia de un vínculo entre la artritis reumatoide con anticuerpos positivos contra CCP, el tabaquismo, enfermedad periodontal y el microbioma bucal, en específico *Porphyromonas gingivalis*. Se ha emitido la hipótesis de que la respuesta inmunitaria contra *P. gingivalis* puede desencadenar el desarrollo de artritis reumatoide y que la inducción de los anticuerpos contra CCP es consecuencia de la citrulinación de residuos de arginina en tejidos humanos por acción de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD). *P. gingivalis* es la única bacteria bucal conocida que porta esta enzima. Algunos estudios han demostrado una relación entre los anticuerpos circulantes contra *P. gingivalis* y la artritis reumatoide, así como la relación entre esos anticuerpos y los familiares de primer grado con riesgo para esta enfermedad.

HISTOPATOLOGÍA

La RA afecta el tejido sinovial, el cartílago y el hueso subyacentes. La membrana sinovial que cubre gran parte de las superficies articulares, vainas tendinosas y bolsas, de modo normal consiste en una capa fina de tejido conjuntivo. En las articulaciones, ésta queda enfrente del hueso y el cartílago, "une" las superficies óseas contrarias y se inserta en las regiones periósticas cercanas al cartílago articular; se compone de dos tipos celulares que son los sinoviocitos tipo A (derivado de macrófagos) y los sinoviocitos tipo B (derivado de fibroblastos). Los fibroblastos sinoviales constituyen los componentes más abundantes y producen los compuestos estructurales de las articulaciones, que abarcan colágeno, fibronectina y laminina, así como otros constituyentes extracelulares de la matriz sinovial. La capa que está debajo del revestimiento consiste en vasos sanguíneos y unas cuantas células mononucleares dentro de una trama laxa de tejido conjuntivo. El líquido sinovial, que es un ultrafiltrado de la sangre, se difunde por el tejido subsinovial, a través de la membrana sinovial y de ahí al interior de la

cavidad articular; sus compuestos constitutivos principales son hialuronano y lubricina. El primero es un glucosaminoglucano que contribuye a la naturaleza viscosa del líquido sinovial y, junto con la lubricina, lubrica la superficie del cartílago articular.

Los signos patológicos definitorios de la RA son la inflamación y la proliferación sinoviales, las erosiones focales de hueso y el adelgazamiento del cartílago articular. La inflamación crónica causa hiperplasia de la membrana sinovial y la formación de pannus, una membrana celular engrosada que contiene sinoviocitos del tipo de los fibroblastos y tejido fibrovascular reactivo a la granulación que invade el cartílago y el hueso subyacente. El infiltrado inflamatorio está compuesto de no menos de seis tipos celulares: linfocitos T y B, plasmacitos, células dendríticas, células cebadas y en menor proporción, granulocitos. Los linfocitos T abarcan 30 a 50% de la infiltración y otras células explican el resto; la organización topográfica de éstos es compleja y varía de un paciente a otro con RA. Muy a menudo, los linfocitos están organizados de manera difusa entre las células "residentes" hísticas; sin embargo, en algunos casos, los linfocitos B y T y las células dendríticas forman niveles mayores de organización, como folículos linfoides y estructuras similares a centros germinales. Los factores de crecimiento secretados por fibroblastos y macrófagos sinoviales inducen la formación de vasos sanguíneos nuevos en la capa sinovial inferior y se encargan de aportar sangre para satisfacer las mayores necesidades de oxígeno y nutrición exigidas por los linfocitos infiltrantes y el tejido sinovial en expansión.

El daño estructural al cartílago mineralizado y al hueso subcondral es mediado por el osteoclasto, célula gigante multinucleada que se identifica por su expresión de CD68, por fosfatasa ácida resistente a tartrato, por la catepsina K y el receptor de calcitonina. Surge en la zona limítrofe de pannus y hueso y al final forma lagunas de resorción. Tales lesiones se localizan de manera típica en el sitio en que la membrana sinovial se inserta en la superficie perióstica en los bordes de los huesos cercanos al reborde de cartílago articular y en los sitios de fijación de ligamentos y vainas tendinosas. Dicho fenómeno posiblemente explica por qué las erosiones en huesos suelen aparecer en sitios radiales de las articulaciones MCP yuxtapuestos a los sitios de inserción de tendones, ligamentos colaterales y membrana sinovial. Otra forma de pérdida ósea es la osteopenia periarticular que surge en articulaciones con inflamación activa. Se ha acompañado de adelgazamiento sustancial de las trabéculas óseas, en las metáfisis de los huesos y puede ser consecuencia de inflamación de la cavidad de la médula ósea. Estas lesiones se identifican en las MRI, en las cuales se manifiestan en la forma de alteraciones de señales en la médula ósea junto a las articulaciones inflamadas. Su señal, de manera característica, indica que tienen abundante agua y poca grasa y son compatibles con tejido inflamatorio fuertemente vascularizado. Las lesiones de médula ósea suelen ser el fenómeno anticipatorio de las erosiones de hueso.

La capa cortical que separa la médula ósea del pannus invasor es relativamente delgada y sensible de penetración por parte de la membrana sinovial inflamada. Las lesiones de médula ósea que se identifican en las MRI, se acompañan de una respuesta endóstica que se caracteriza por la acumulación de osteoblastos y depósito de osteoide. Por tanto, en años recientes, el concepto de patología articular en RA se ha ampliado de modo que incluya la cavidad de la médula ósea. Por último, la osteoporosis generalizada que es consecuencia del adelgazamiento del hueso trabecular en todo el cuerpo es una tercera modalidad de osteopenia observada en pacientes de RA.

El cartílago articular es tejido avascular compuesto de matriz especializada de colágenos, proteoglucanos y otras proteínas; está organizado en cuatro regiones precisas que son las zonas del cartílago superficial, medio, profundo y calcificado y los condrocitos constituyen la única célula que compone dichas capas. En los estudios originales, se consideraba que el cartílago es tejido inerte, pero se sabe que es tejido altamente reactivo y que reacciona a los mediadores de inflamación y factores mecánicos los que, a su vez, alteran el equilibrio entre la anabolia y la catabolia del cartílago. En la RA, las áreas iniciales de degradación del cartílago están yuxtapuestas al pannus sinovial. La matriz cartilaginosa se caracteriza por la pérdida generalizada de proteoglucano, que es más identificable en las zonas superficiales junto al líquido sinovial. La degradación del cartílago también se manifiesta en la zona pericondrocítica y en regiones vecinas al hueso subcondral.

PATOGENIA

Es posible que los mecanismos patógenos de la inflamación sinovial sean consecuencia de una interrelación compleja de factores genéticos, ambientales e inmunitarios que origina disregulación del sistema inmunitario y una transgresión de la autotolerancia **(fig. 351-4)**. No se han dilucidado con precisión los elementos que desencadenan los activadores y los factores genéticos y ambientales que alteran el sistema inmunitario. Sin embargo, se han acumulado conocimientos cada vez más detallados de la imagen molecular de los mecanismos en que se basan las respuestas inflamatorias crónicas y la destrucción del cartílago articular y del hueso.

En la RA al parecer la fase preclínica se caracteriza por transgresiones o soluciones de continuidad de la autotolerancia. Dicha idea se ha reforzado por el hallazgo de que autoanticuerpos como los del RF y contra CCP se pueden identificar en el suero de pacientes, muchos años antes de que se manifieste y detecte la enfermedad clínica. Sin embargo, los puntos de acción antigénicos de tales anticuerpos contra CCP y RF no se restringen a las articulaciones, y sigue siendo punto de especulación su participación en la patogenia de la enfermedad. Los anticuerpos contra CCP se dirigen contra péptidos desaminados, que son consecuencia de la modificación después de la traducción, por parte de la enzima PADI4. Reconocen reacciones que contienen citrulina en diversas proteínas de matriz como filagrina, queratina, fibrinógeno y vimentina y aparecen en mayores niveles en el líquido sinovial, que en el suero. Se identifican otros autoanticuerpos en una minoría de pacientes de RA, aunque también se detectan en el marco de otros tipos de artritis. Se ligan a un conjunto diverso de autoantígenos que comprenden el colágeno tipo II, gp-39 de cartílago de humanos, agrecan, calpastatina, BiP (proteína ligadora de inmunoglobulina) y glucosa-6-fosfato isomerasa.

En teoría, los estimulantes ambientales podrían "sinergizar" a otros factores para hacer que se manifieste la inflamación en la RA. Las personas que fuman tienen mayor citrulinación de proteínas en el líquido broncoalveolar que las que no fuman. Por esa razón, se ha planteado que la exposición a largo plazo al humo de tabaco podría inducir la citrulinación de proteínas celulares en los pulmones y estimular la excreción de un neoepítopo capaz de inducir autorreactividad, situación que a su vez ocasionaría la formación de complejos inmunitarios y la inflamación articular. La exposición a polvo de silicona y aceite mineral que poseen efectos "coadyuvantes" se ha vinculado también con mayor peligro de que surja RA con anticuerpos contra CCP positivos. De la misma forma, los patógenos periodontales, como *P. gingivalis*, pueden tener una función patógena y contribuir a la citrulinación de las proteínas celulares en la cavidad bucal. Además del posible vínculo entre el microbioma bucal y la artritis reumatoide, los investigadores están poniendo su atención en la microbiota intestinal y si la alteración de su composición puede predisponer a la enfermedad.

Cabría plantearse la forma en que los microorganismos o sus productos participan en los fenómenos desencadenantes de la RA. El sistema inmunitario es alertado respecto de la presencia de infecciones microbianas, por medio de los receptores tipo Toll (TLR, *Toll-like receptors*). Se conocen unas 10 variantes de TLR en seres humanos que reconocen diversos productos microbianos que incluyen los lipopolisacáridos de la superficie de las bacterias y las proteínas de choque térmico (TLR4), lipoproteínas (TLR2), virus bicatenarios de RNA(TLR3) y DNA de CpG no metilado, de bacterias (TLR9), TLR2, -3 y -4 expresados de modo abundante por fibroblastos sinoviales en las etapas incipientes de RA y cuando se unen a sus ligandos que incrementan la producción de citocinas proinflamatorias. Tales fenómenos podrían amplificar las vías inflamatorias de RA, pero no se ha dilucidado la participación específica de los TLR en la patogenia de la enfermedad.

La patogenia de RA se basa en el concepto de que los linfocitos T autorreactivos inducen la respuesta inflamatoria crónica. En teoría, éstos podrían surgir en la artritis reumatoide, de una selección central anormal (tímica) por defectos de la reparación de DNA, que originan un desequilibrio entre la muerte y la vida de los linfocitos T o de anomalías en el aparato de señales celulares que disminuyen el umbral de activación de linfocitos T. De modo similar, la selección alterada del repertorio de linfocitos T en la periferia podría causar "transgresión" o pérdida de la tolerancia de los linfocitos T. Los datos a favor de tales teorías se han obtenido de estudios de artritis en modelos murinos. No se ha demostrado que los individuos con RA posean una selección tímica alterada de linfocitos T o anomalías en las vías apoptóticas que regulan la muerte celular. Es probable que por lo menos la moderada estimulación en el interior de la articulación, causada por el hecho de que los linfocitos T en la membrana sinovial expresan un fenotipo de superficie, indique la exposición antigénica previa y muestre datos de expansión clonal. Como aspecto de interés, los linfocitos T de sangre periférica obtenidos de individuos con RA muestran un signo característico (huella) de envejecimiento prematuro que afecta de modo predominante a los linfocitos T "vírgenes" o que no habían tenido contacto con antígenos. En estos estudios, los datos más interesantes han sido la desaparición de las secuencias teloméricas y la disminución del número

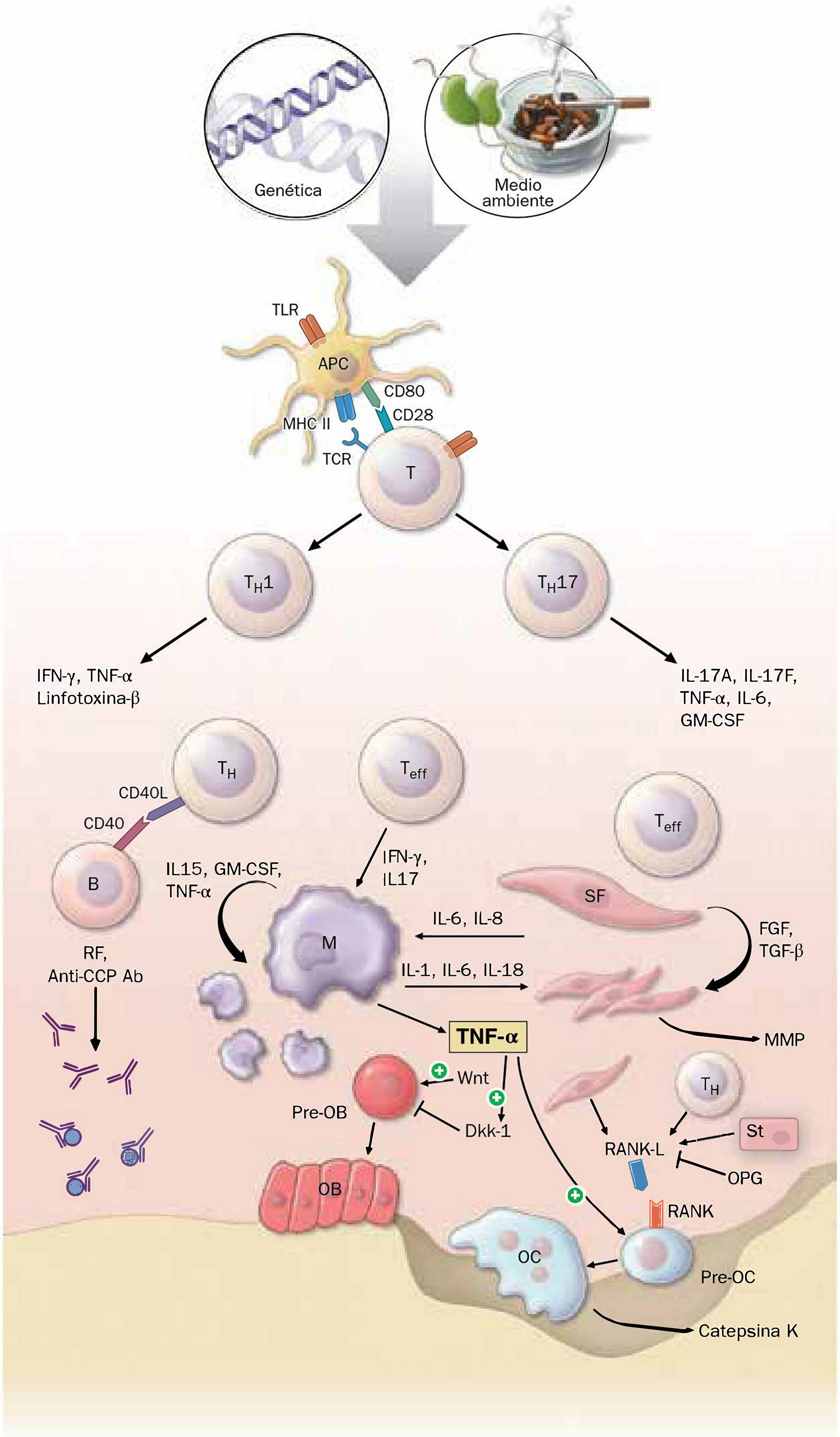


FIGURA 351-4 Mecanismos fisiopatológicos de la inflamación y la destrucción articular. La predisposición genética junto con factores del entorno pueden inducir la aparición de artritis reumatoide (RA) con activación ulterior de linfocitos T de la membrana sinovial. Los linfocitos T CD4+ se activan por intervención de células presentadoras de antígeno (APC), gracias a interacciones entre el receptor de linfocitos T y el antígeno del péptido de complejo de histocompatibilidad de clase II (MHC) (señal 1) con estimulación conjunta a través de la vía de CD28-CD80/86 así como otras vías (señal 2). En teoría, los ligandos que se unen a los receptores tipo Toll (TLR) pueden estimular todavía más la activación de APC dentro de la articulación. Los linfocitos T CD4+ sinoviales se diferencian en linfocitos T_H1 y T_H17 y cada uno tiene características propias de citocinas. A su vez, los linfocitos T_H CD4+ activan los linfocitos B y, de ellos, algunos están destinados a diferenciarse en plasmocitos productores de autoanticuerpos. Complejos inmunitarios, posiblemente compuestos de factores reumatoides (RF) y anticuerpos, contra péptidos citrulinados cíclicos (CCP) que pueden formarse dentro de la articulación y activar la vía del complemento y amplificar la inflamación. Los linfocitos efectores T estimulan a los macrófagos sinoviales (M) y los fibroblastos (SF) para secretar mediadores proinflamatorios, entre los cuales está el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y este último factor incrementa el número de moléculas de adherencia en las células endoteliales y así induce la penetración de leucocitos en la articulación. También estimula la producción de otros mediadores inflamatorios, como las interleucinas 1 (IL-1), IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). El TNF-α también tiene una función decisiva para regular el equilibrio entre la osteólisis y la osteogénesis; incrementa la expresión dickkopf-1 (DKK-1) para después internalizar los receptores de Wnt en precursores de osteoblastos. Wnt es un mediador soluble que induce la osteoblastogénesis y la formación de hueso. En la artritis reumatoide, queda inhibida la formación de hueso a través de la vía de Wnt tal vez por la acción de las mayores concentraciones de DKK-1. El TNF-α, además de impedir la formación de hueso, estimula la osteoclastogénesis. Sin embargo, por sí mismo no basta para inducir la diferenciación de precursores de osteoclastos (Pre-OC) hasta llegar a osteoclastos activados capaces de erosionar el hueso. La diferenciación en osteoclastos obliga a contar con el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el activador de receptor del factor nuclear κB (RANKL) que se une a RANK en la superficie de Pre-OC. El activador de receptor de ligando del factor nuclear κB (RANKL) dentro de la articulación proviene más bien de células de estroma, fibroblastos sinoviales y linfocitos T. La osteoprotegerina (OPG) actúa como un receptor "simulado" de RANKL y con ello inhibe la osteoclastogénesis y la osteólisis. FGF, factor fibroblástico de crecimiento; IFN, interferón; TGF, factor transformador de crecimiento; Ab, anticuerpos.

de nuevos linfocitos T por el timo. Es un dato desconcertante, pero no se sabe la forma en que las anomalías generalizadas de linfocitos T desencadenarían una enfermedad sistémica en que predomina la sinovitis.

Hay pruebas importantes que refuerzan la participación de los linfocitos T CD4+ en la patogenia de RA. En primer lugar, el correceptor CD4 en la superficie de los linfocitos T se une a sitios invariantes en las moléculas de MHC de clase II y estabiliza el complejo de receptor de linfocitos T/péptido/MHC durante la activación de linfocitos T. El epítopo compartido en las moléculas de MHC de clase II constituye un factor de riesgo de RA, y se deduce que la activación de linfocitos T CD4+ pudiera intervenir en la patogenia de la enfermedad. En segundo lugar, los linfocitos T CD4+ sin memoria abundan en el tejido sinovial de pacientes de RA, y podrían intervenir por un mecanismo de "complejo de culpa". En tercer lugar, se ha demostrado que los linfocitos T CD4+ son importantes en el comienzo de la artritis en modelos animales. En cuarto lugar, algunos de los tratamientos orientados a linfocitos T (no todos) han mostrado eficacia clínica en la enfermedad. En conjunto, estas pautas de prueba sugieren que los linfocitos T CD4+ asumen importancia neta en "concertar" la respuesta inflamatoria crónica en RA. Sin embargo, otros tipos celulares como los linfocitos T CD8+, los citolíticos naturales (NK) y los linfocitos B aparecen en el tejido sinovial y pudieran influir en las respuestas patogénicas.

En la articulación reumatoide, por medio de mecanismos de contacto intercelular y la liberación de mediadores solubles, los linfocitos T activados estimulan a los macrófagos y a los sinoviocitos similares a fibroblastos, para generar mediadores proinflamatorios y proteasas que inducen la respuesta inflamatoria sinovial y destruyen el cartílago y el hueso. La activación de linfocitos T CD4+ depende de dos señales: 1) la unión del receptor del linfocito T al péptido-MHC en células presentadoras de antígeno, y 2) la unión de CD28 a CD80/86 en las células presentadoras de antígeno. Los linfocitos T CD4+ también ayudan a los linfocitos B que a su vez generan anticuerpos que pudieran inducir más inflamación en la articulación. El modelo previo centrado en linfocitos T para la patogenia de RA se basó en el paradigma impulsado por T_H1, que se obtuvo de estudios que indicaron que los linfocitos T CD4+ colaboradores (T_H) se diferenciaban en los grupos T_H1 y T_H2, cada uno con sus perfiles característicos de citocinas. Se advirtió que las células T_H1 generan, de forma predominante, interferón γ (IFN-γ); linfotoxina β y TNF-α, en tanto que las células T_H2 secretan en forma predominante interleucinas -4, -5, -6, -10 y -13. El descubrimiento reciente de otro subgrupo de células T_H, la línea T_H17 ha revolucionado los conceptos respecto a la patogenia de RA. En los humanos se induce a los linfocitos T vírgenes o indiferenciados para diferenciarse en linfocitos T_H17, al exponerlos al factor transformador de crecimiento β (TGF-β), a IL-1, IL-6 e IL-23. Con la activación los linfocitos T_H17 secretan diversos mediadores proinflamatorios como IL-17, IL-21, IL-22, TNF-α, IL-26, IL-6 y el factor estimulante de colonias y granulocitos-macrófagos (GM-CSF; *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Se han acumulado pruebas sustanciales obtenidas de modelos animales y de humanos, de que IL-17 interviene de forma importante no sólo para inducir la inflamación articular sino también para destruir cartílago y hueso subcondral. No obstante, el secukinumab, un anticuerpo contra los receptores de IL-17 no mostraron beneficio clínico significativo en estudios clínicos de fase II que incluyeron a pacientes con artritis reumatoide, lo que puso en duda la importancia de IL-17 en la perpetuación de la inflamación articular en esta enfermedad.

En el sistema inmunitario han evolucionado mecanismos para "oponerse" a las posibles respuestas inflamatorias dañinas mediadas por inmunidad, desencadenadas por agentes infecciosos y otros inductores. Entre tales reguladores negativos están los linfocitos T (T_{reg}) reguladores, producidos en el timo e inducidos en la periferia para suprimir la inflamación mediada por mecanismos inmunitarios. Se caracterizan por la expresión superficial de CD25 y la transcripción del factor de transcripción P3 (FOXP3) y orquestan tolerancia dominante por medio del contacto con otras células inmunitarias y la secreción de citocinas inhibidoras como TGF-β, IL-10 e IL-35. Al parecer los linfocitos T_{reg} son heterogéneos y con capacidad de suprimir clases diferentes de las respuestas inmunitarias (T_H1, T_H2, T_H17). En la RA, son contradictorios y no concluyentes los datos de que el número de T_{reg} es deficiente en comparación con el observado en testigos sanos y normales. Algunos datos de experimentación sugieren que la actividad supresora de T_{reg} se pierde a causa de la expresión disfuncional del antígeno 4 linfocítico T citotóxico (CTLA-4; *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*), pero la naturaleza de los defectos de T_{reg} en la RA, en caso de existir, no se ha dilucidado.

Citocinas, quimiocinas, anticuerpos y señales de peligro endógenas se unen a receptores en la superficie de células inmunitarias y estimulan una cascada de señales intracelulares que amplifican la respuesta inflamatoria. Las moléculas señalizadoras y sus "asociados" de unión en tales vías son el punto de acción de fármacos de moléculas pequeñas diseñadas para interferir en la transducción de señales y bloquear tales asas inflamatorias de refuerzo. Entre los ejemplos de moléculas señalizadoras en las vías inflamatorias trascendentales están los transductores de cinasa Janus (JAK)/señales y activadores de transcripción (STAT); tirosina cinasa esplénica (Syk); proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPKs; *mitogen-activated protein kinases*) y factor κB nuclear (NF-κb). Las vías cruzadas muestran notables interacciones y aparecen en muchos tipos celulares. Algunos transductores de señales como JAK3 que se expresan predominantemente en células hematopoyéticas e intervienen en forma decisiva en la respuesta inflamatoria en RA.

Los linfocitos B activados también intervienen de manera importante en la respuesta inflamatoria crónica. Ellos dan origen a los plasmacitos, los cuales, a su vez, generan anticuerpos que incluyen el de RF y los anti-CCP. Los factores reumatoides pueden formar grandes complejos inmunitarios dentro de la articulación que contribuyen al proceso patológico al fijar complemento e inducir la liberación de quimiocinas proinflamatorias y quimoatrayentes. En modelos murinos de artritis, los complejos inmunitarios que contienen RF y también los que poseen anticuerpos contra CCP, establecen sinergia con otros mecanismos para exacerbar la respuesta inflamatoria en la membrana sinovial.

A menudo se considera que la RA es una enfermedad inducida por macrófagos porque dicho tipo de célula es la productora predominante de citocinas proinflamatorias dentro de la articulación. Las citocinas proinflamatorias básicas liberadas por los macrófagos sinoviales comprenden TNF-α y las interleucinas 1, 6, 12, 15, 18 y 23. Los fibroblastos sinoviales, que constituyen el otro gran tipo celular en dicho microentorno, generan las citocinas IL-1 e IL-6 así como TNF-α; este último es una citocina indispensable en los aspectos biopatológicos de la inflamación sinovial. Aumenta el número de moléculas de adherencia en las células endoteliales, lo cual estimula la penetración de leucocitos en el microentorno sinovial, también activa los fibroblastos sinoviales, estimula la angiogénesis, induce las vías de sensibilización de receptores de dolor e impulsa la osteoclastogénesis. Los fibroblastos secretan metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metallo proteinases*) y también otras proteasas encargadas primordialmente de la degradación del cartílago articular.

La activación de osteoclastos en el sitio del pannus está vinculada de modo esencial con la aparición de erosión focal de hueso. El receptor activador del ligando κB del factor nuclear (RANKL, *receptor activator of nuclear factor κB ligand*) es expresado por las células de estroma, los fibroblastos sinoviales y los linfocitos T. El RANKL después de unirse a su receptor, el RANK, en los progenitores de osteoclastos estimula la diferenciación de estas células y la resorción de hueso. La actividad del RANKL es regulada por la osteoprotegerina (OPG, *osteoprotegerin)*, un receptor "fingido" del RANKL que bloquea la formación de osteoclastos. Los monocitos en la membrana sinovial actúan como precursores de los osteoclastos y, si se exponen al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*) y a RANKL, se fusionan para formar policariones llamados proosteoclastos. Dichas células precursoras experimentan diferenciación hasta convertirse en osteoclastos con la membrana "festoneada" característica. Las citocinas, como TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-7, intensifican la expresión de RANKL en la articulación y con ello inducen la osteoclastogénesis. Los osteoclastos también secretan catepsina K, que es una cisteína proteasa que degrada la matriz ósea por separación de colágeno. La estimulación de los osteoclastos también contribuye a la pérdida ósea generalizada y la osteoporosis.

La mayor osteólisis es sólo parte del cuadro evolutivo de RA dado que la menor formación de hueso interviene de manera decisiva en el remodelamiento de hueso en sitios de inflamación. Datos recientes indican que la inflamación suprime la osteogénesis. La citocina proinflamatoria TNF-α interviene de manera definitiva en la supresión activa de la formación de hueso al intensificar la excreción de dickkopf-1 (DKK-1), que constituye un inhibidor importante de la vía Wnt que actúa para estimular la diferenciación de osteoblastos y la formación de hueso. El sistema Wnt es una familia de glucoproteínas solubles que se unen a los receptores de superficie celular conocidos como proteínas vinculadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) y "rizadas" (fz) y estimulan la proliferación de células. En modelos animales, las mayores concentraciones de DKK-1 se acompañan de menor formación de hueso, en tanto que la inhibición de DKK-1 protege de daño estructural en la articulación. Las proteínas Wnt también inducen la formación de OPG y con ello anulan la resorción de hueso, situación que destaca su participación básica como reguladores estrictos del equilibrio entre la resorción y la formación de hueso.

CUADRO 351-1 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide

		PUNTUACIÓN
Afectación de articulaciones	Una articulación grande (hombro, codo, cadera, rodilla o tobillo)	0
	2-10 articulaciones grandes	1
	1-3 articulaciones pequeñas (MCP, PIP, IP del pulgar, MTP, carpos)	2
	4-10 articulaciones pequeñas	3
	>10 articulaciones (como mínimo 1 articulación pequeña)	5
Análisis serológicos	Negatividad de RF y de ACPA	0
	Nivel positivo bajo de RF o de anticuerpos contra CCP (≤3 veces el ULN)	2
	Positividad grande de RF o de anticuerpos contra CCP (>3 veces el ULN)	3
Reactivos de fase aguda	CRP y ESR normales	0
	CRP o ESR anormales	1
Duración de los síntomas	<6 semanas	0
	≥6 semanas	1

Nota: Los criterios presentes intentan clasificar a los pacientes recién diagnosticados que tienen como mínimo una articulación con sinovitis clínica definida que no se puede explicar por otra enfermedad. La puntuación >6 cumple con las condiciones para declarar al cuadro como RA definida.

ACPA, anticuerpos contra péptidos citrulinados; CCP, péptidos citrulinados cíclicos; CRP, proteína C reactiva; ESR, velocidad de eritrosedimentación; IP, articulación interfalángica; MCP, articulación metacarpofalángica; MTP, articulación metatarsofalángica; PIP, articulación interfalángica proximal; RF, factor reumatoide; ULN, límite normal alto.

Fuente: D Aletaha *et al*.: Arthritis Rheum 62:2569, 2010.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de RA se basa en gran medida en los signos y síntomas de la artritis inflamatoria crónica y los resultados de análisis de laboratorio y estudios radiográficos aportan información complementaria importante. En 2010, en el intento por lograr la colaboración entre el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR), se revisaron los criterios de clasificación de la RA del ACR de 1987 a fin de esclarecer el diagnóstico temprano, con el objeto de identificar a pacientes que podrían beneficiarse de la introducción temprana del tratamiento "modificador de la enfermedad" **(cuadro 351-1)**. La aplicación de los criterios recién revisados genera una puntuación de 0 a 10 y la puntuación ≥6 cumple con las exigencias o normas para definir la RA. Los nuevos criterios de clasificación difieren en algunos renglones de los antiguos. Incluyen una prueba positiva de anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos como una sola entidad que conlleva mayor especificidad para el diagnóstico de la enfermedad en comparación con la prueba positiva de factor reumatoide. Los criterios más nuevos de clasificación no toman en consideración si el paciente muestra nódulos reumatoides o daño articular en las imágenes radiográficas, porque dichos datos rara vez se producen en la etapa incipiente de RA. Es importante destacar que los nuevos criterios del ACR-EULAR de 2010 son "criterios de clasificación" a diferencia de los "criterios diagnósticos" y permiten diferenciar a pacientes en la etapa inicial de la enfermedad, con una gran posibilidad de evolucionar y llegar a la modalidad crónica de ella, con sinovitis y daño articular persistente. La presencia de erosiones articulares en las radiografías o nódulos subcutáneos puede orientar el diagnóstico en etapas ulteriores del padecimiento.

DATOS DE LABORATORIO

Los individuos con trastornos inflamatorios sistémicos como la RA, a menudo muestran inicialmente incremento de marcadores inflamatorios inespecíficos como la velocidad de eritrosedimentación o de la proteína C reactiva. Es importante detectar RF y anticuerpos anti-CCP en suero para diferenciar la RA de otros trastornos poliarticulares, aunque la fiebre reumática carece de especificidad diagnóstica y puede surgir junto con otros cuadros inflamatorios crónicos en los cuales la artritis se destaca entre las manifestaciones clínicas.

En el suero de sujetos con RA, se identifican los isotipos IgM, IgG e IgA del factor reumatoide, aunque el isotipo IgM es el que miden más a menudo los laboratorios comerciales. El factor reumatoide tipo IgM en suero se ha detectado en 75 a 80% de los sujetos con RA; como consecuencia, aunque no se le detecte, ello no descarta la presencia de la enfermedad. También se le identifica en otras conjuntivopatías como el síndrome primario de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico y la crioglobulinemia esencial mixta tipo II y también en infecciones crónicas, como la endocarditis bacteriana subaguda y las hepatitis B y C. Asimismo, el RF sérico puede detectarse en 1 a 5% de la población sana.

La presencia de anticuerpos contra CCP en suero tiene, en promedio, la misma sensibilidad que la presencia de factor reumatoide, para el diagnóstico de RA. Sin embargo, su especificidad diagnóstica se acerca a 95%, de modo que una prueba positiva de anticuerpos contra CCP al inicio de la artritis inflamatoria es útil para diferenciar RA, de otras modalidades de artritis. También hay utilidad mayor en las pruebas para detectar la presencia de RF y anticuerpos anti-CCP, porque algunos sujetos con RA muestran RF positivo, pero anticuerpos anti-CCP negativos y viceversa. La presencia de factor reumatoide o de anticuerpos anti-CCP conlleva importancia pronóstica y en ella los anticuerpos contra CCP muestran la mayor eficacia para anticipar resultados peores.

■ ANÁLISIS DEL LÍQUIDO SINOVIAL

De manera típica, el líquido sinovial de individuos con RA refleja el estado inflamatorio. El recuento de leucocitos en dicho líquido puede variar mucho pero, en general, varía de 5 000 a 50 000 células/μL, en comparación con el recuento de leucocitos <2 000 células/μL en un cuadro no inflamatorio como la osteoartritis. A diferencia del tejido sinovial, el tipo celular predominante en el líquido sinovial es el neutrófilo. Desde el punto de vista clínico, el análisis de líquidos sinoviales es más útil para confirmar la presencia de la artritis inflamatoria (a diferencia de la osteoartritis), en tanto que al mismo tiempo descarta la infección o la artritis inducida por cristales, como en la gota o la pseudogota **(cap. 365)**.

■ ESTUDIOS DE IMAGEN DE ARTICULACIONES

Estos estudios constituyen un recurso útil para el diagnóstico de RA y también para seguir la evolución del daño articular. La modalidad más común es la radiografía simple, pero con ella es escasa la visualización de las estructuras óseas y las deducciones en cuanto al estado del cartílago articular con base en el angostamiento del espacio interarticular. La MRI y las técnicas ecográficas tienen la utilidad adicional de detectar cambios en partes blandas, como sinovitis, tenosinovitis y derrames; asimismo, poseen mayor sensibilidad para identificar anomalías óseas. En la práctica, el clínico casi siempre depende de las radiografías simples para el diagnóstico y la vigilancia de las articulaciones afectadas. Sin embargo, en casos elegidos, la MRI y la ecografía aportan más datos diagnósticos que orientarán en las decisiones clínicas. La angiografía musculoesquelética con Doppler de potencia se utiliza cada vez más en la práctica reumatológica para detectar sinovitis y erosión ósea.

Radiografías simples De forma clásica, en la artritis reumatoide el signo radiográfico inicial es la osteopenia periarticular. Sin embargo, en la práctica tal signo es difícil de identificar en las radiografías simples y en particular con las nuevas radiografías digitalizadas. Otros datos en las radiografías simples incluyen edema de partes blandas, disminución simétrica del espacio articular y erosiones subcondrales, más a menudo en el carpo y las manos (MCP y PIP) y los pies (MTP). En estos últimos, en primer lugar se buscan signos en la cara lateral del quinto MTP pero también puede haber afectación simultánea de otras articulaciones MTP. Los estudios radiográficos de RA en fase avanzada pueden detectar signos de destrucción intensa que incluyen subluxación y colapso articulares **(fig. 351-5)**.

MRI Ésta posee mayor sensibilidad para hallar sinovitis y derrames articulares, así como los cambios incipientes en hueso y médula ósea. Dichas

FIGURA 351-5 Radiografías en que se advierte la progresión de erosiones en la articulación interfalángica proximal. *(© 2018, Cortesía del American College of Rheumatology.)*

anomalías en tejidos blandos también aparecen antes de encontrar modificaciones óseas en las radiografías. Se ha identificado como un signo incipiente de la artropatía inflamatoria, la presencia de edema en médula ósea, la cual permite identificar la aparición ulterior de erosiones en las radiografías simples y en la MRI. Los principales factores que limitan su uso en la práctica diaria son su costo y disponibilidad.

Ecografía La ecografía, que incluye la variante Doppler de color, tiene la capacidad de detectar más erosiones que las radiografías simples, en particular, en articulaciones fácilmente accesibles. Detecta con bastante certeza la sinovitis, que incluye intensificación de los vasos intraarticulares que denota inflamación. La experiencia del técnico es determinante en la utilidad de la ecografía; tiene la ventaja de que se puede llevar el equipo con facilidad, no presenta el inconveniente de radiación y es menos costosa en comparación con la MRI, factores que la tornan atractiva como instrumento clínico.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La evolución natural de la RA es compleja e influyen factores, como la edad de inicio, el género, el genotipo, el fenotipo (p. ej., manifestaciones extraarticulares o variantes de RA) y trastornos concomitantes, todo lo cual hace de ella una entidad patológica verdaderamente heterogénea. No hay una forma sencilla de anticipar el curso clínico. Es importante saber que incluso 10% de los pacientes con artritis inflamatoria que cumplen con los criterios de clasificación de RA propios de ACR pasará por una fase de remisión espontánea en un lapso de 6 meses (en particular, pacientes seronegativos). Sin embargo, la mayor parte de los sujetos mostrará características de actividad patológica persistente y progresiva que se activará y desactivará en cuanto a la intensidad con el paso del tiempo. Una minoría de enfermos muestra episodios explosivos intermitentes y repetitivos de artritis inflamatoria, intercalados con periodos de inactividad patológica. Por último, a veces se observa una modalidad en particular intensa de RA en unos cuantos enfermos con evolución inexorable de artropatía erosiva intensa, aunque la evolución muy destructiva es menos frecuente en la época actual.

La discapacidad, medida por el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) incluye el empeoramiento gradual de la discapacidad con el paso del tiempo, en casos de falta de control de la actividad patológica y evolución de la enfermedad. La discapacidad puede ser consecuencia del componente vinculado con la acción de la enfermedad que puede ser reversible con el tratamiento y el componente relacionado con el daño articular, causado por los efectos acumulativos y en gran medida irreversibles de degradación de cartílago y hueso. En la etapa incipiente, la magnitud de la inflamación articular constituye el elemento determinante de la discapacidad, en tanto que en etapas ulteriores, el grado de daño articular es el factor contribuyente predominante. Estudios previos han demostrado que >50% de los sujetos con RA no puede trabajar 10 años después de haber comenzado la enfermedad; sin embargo, en fecha reciente se han señalado cifras mayores de empleo y menor ausentismo laboral con el uso de tratamientos más nuevos e intervenciones terapéuticas más tempranas.

La tasa de mortalidad global en la RA es dos veces mayor que en la población general y la cardiopatía isquémica constituye el origen más frecuente de fallecimiento, seguida de infecciones. La mediana de la esperanza de vida se acorta en un promedio de 7 años en varones y 3 años en mujeres en comparación con las poblaciones testigo. Los sujetos con mayor peligro de que se acorte la supervivencia son los que muestran afectación extraarticular sistémica, baja capacidad funcional, estado socioeconómico bajo, nivel educativo bajo y utilización de prednisona por largo tiempo.

TRATAMIENTO

Artritis reumatoide

La intensidad de la actividad patológica y clínica en sujetos con RA refleja la "carga" global de inflamación y es la variable que más influye en las decisiones terapéuticas. La inflamación articular es el elemento inductor del daño articular y la causa más importante de discapacidad funcional en las fases incipientes del trastorno. Algunos índices compuestos han sido elaborados para valorar la actividad de la enfermedad clínica. Los criterios de mejoría del ACR 20, 50 y 70 (que corresponden a la mejoría del 20, 50 y 70% en el número de articulaciones afectadas, la valoración de la intensidad de la enfermedad por parte del médico y el paciente, la escala de dolor, las concentraciones séricas de reactivo de fase aguda [ESR o CRP] y la valoración funcional de la discapacidad por medio de un cuestionario autoaplicado por el paciente) constituyen un índice compuesto con una variable de respuesta dicotómica. Los criterios de mejoría según el ACR suelen utilizarse en investigaciones clínicas como un punto final para comparar la proporción de personas que reaccionaron, entre los grupos de tratamiento. A diferencia de ellos, la DAS (*Disease Activity Score*); el SDAI, K (*Simplified Disease Activity Index*) y el CDAI *(Clinical Disease Activity Index*) constituyen índices continuos de actividad de la enfermedad. Estas calificacioes se utilizan cada vez más en la práctica clínica para observar el estado del trastorno y, en particular, para corroborar la respuesta al tratamiento.

Algunos adelantos en los últimos 20 años han cambiado el panorama terapéutico en la RA e incluyen: 1) el empleo del metotrexato como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*), y de primera elección para tratar RA incipiente; 2) la obtención de productos biológicos nuevos muy eficaces que se pueden utilizar solos o en combinación con el metotrexato, y 3) la superioridad probada de los regímenes combinados con DMARD en comparación con el metotrexato solo. Los fármacos utilizados para tratar RA se dividen en categorías generales: antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); glucocorticoides, como la prednisona y la metilprednisolona; fármacos habituales como los DMARD y DMARD biológicos **(cuadro 351-2)**. En algunos pacientes con RA el tratamiento adecuado es con un solo DMARD como el metotrexato, pero en muchos casos es necesario utilizar un régimen combinado con DMARD que pueden variar en sus componentes durante el transcurso del tratamiento, según las fluctuaciones en la actividad de la enfermedad y la aparición de efectos tóxicos y trastornos concomitantes.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Se consideraron como elementos básicos del tratamiento antirreumático, pero hoy día se les considera como complementos para tratar los síntomas que no controlan otras medidas. Los NSAID tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Los efectos antiinflamatorios de estos fármacos provienen de su capacidad de inhibir de forma no selectiva la ciclooxigenasa (COX)-1 y la COX-2. Los resultados de investigaciones clínicas sugieren que estos antiinflamatorios tienen una eficacia casi similar entre ellos, pero la experiencia sugiere que algunas personas reaccionan de manera preferente a un fármaco en particular. El empleo a largo plazo debe llevarse al mínimo ante la posibilidad de efectos adversos, como gastritis, úlcera péptica y deterioro de la función renal.

GLUCOCORTICOIDES

Pueden controlar la actividad patológica en la RA por diversos mecanismos. En primer lugar, su dosis de administración puede ser baja o moderada para obtener un control rápido de la enfermedad antes de comenzar el tratamiento totalmente eficaz a base de DMARD, que suele durar semanas o meses para obtener efectos. En segundo lugar, a veces se emprende un ciclo de entre 1 y 2 semanas con glucocorticoides para tratar exacerbaciones agudas y la dosis y la duración dependen de la intensidad de la exacerbación. Tal vez esté justificada la administración de dosis pequeñas por largo tiempo (5 a 10 mg/día) de prednisona o su equivalente para controlar la actividad patológica en pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD. Se ha demostrado en estudios prospectivos que la administración de dosis pequeñas de prednisona retrasa la evolución radiográfica de las artropatías; sin embargo, es importante comparar con enorme cuidado los beneficios con los riesgos. Las mejores prácticas llevan al mínimo el empleo de dosis pequeñas de prednisona a largo plazo, ante el peligro de osteoporosis y otras complicaciones; sin embargo, en muchos casos es inevitable utilizar la prednisona por periodos largos. Se necesitan a veces grandes dosis de glucocorticoides para tratar las manifestaciones extraarticulares intensas de RA, como la enfermedad intersticial pulmonar. Por último, si el paciente tiene una o pocas articulaciones con inflamación activa, se considera la inyección intraarticular de un glucocorticoide de acción intermedia, como el acetónido de triamcinolona. Esto puede permitir el control rápido de la inflamación en el marco de un número escaso de articulaciones afectadas. Hay que tener enorme cuidado para descartar de forma adecuada la infección articular, porque a menudo remeda la exacerbación de la RA.

Una de las complicaciones a largo plazo importantes del uso de prednisona por largo tiempo es la osteoporosis. Con base en los factores de riesgo del paciente, lo que incluye dosis total de prednisona, duración del tratamiento, género, grupo étnico y densidad mineral ósea, podría ser apropiado el tratamiento con bisfosfonatos para la prevención primaria de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Se sabe que el uso de la prednisona agrava el peligro de úlcera péptica,

CUADRO 351-2 Fármacos modificadores de la enfermedad utilizados para tratar la artritis reumatoide

FÁRMACO	DOSIS	EFECTOS TÓXICOS GRAVES	OTROS EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES	VALORACIÓN INICIAL	VIGILANCIA SERIADA
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día, VO (≤5 mg/kg de peso)	Daño retiniano irreversible Cardiotoxicidad Discrasias sanguíneas	Náusea Diarrea Cefalea Exantema	Exploración de los ojos en personas >40 años de edad o que han tenido una oftalmopatía	Estudios del fondo de ojo y campimetría c/12 meses
Sulfasalazina	Inicial: 500 mg VO 2 veces al día Fase de sostén: 1 000-1 500 mg c/12 h	Granulocitopenia Anemia hemolítica (con deficiencia de G6PD)	Náusea Diarrea Cefalea	Valores de CBC, LFT y G6PD	CBC c/2 a 4 semanas en los primeros 3 meses y después cada 3 meses
Metotrexato	10-25 mg c/semana VO o por vía subcutánea Ácido fólico, 1 mg/día para disminuir efectos tóxicos	Hepatotoxicidad Mielodepresión Infección Neumonitis intersticial Embarazo (categoría X)	Náusea Diarrea Estomatitis/úlcera de la boca Alopecia Fatiga	CBC, LFT Conjunto de pruebas para identificar hepatitis viral[a] Radiografías de tórax	CBC, concentración de creatinina, LFT c/2 a 3 meses
Leflunomida	10-20 mg/día	Hepatotoxicidad Mielodepresión Infección Embarazo (categoría X)	Alopecia Diarrea	CBC, LFT Conjunto de pruebas para hepatitis viral[a]	CBC, creatinina, LFT c/2-3 meses
Inhibidores de TNF-α	Infliximab: 3 mg/kg por vía IV en las semanas 0, 2 y 6 para seguir c/8 semanas. Se puede aumentar la dosis hasta llegar a 10 mg/kg c/4 semanas	Riesgo de infecciones por bacterias y hongos ↑ Reactivación de TB latente Riesgo de linfoma ↑ (controvertido) Lupus farmacoinducido Déficit neurológico	Reacción durante la administración en goteo intravenoso ↑ Pruebas de función hepática Reacción en el sitio de inyección	Cutirreacción con PPD	LFT periodico
	Etanercept: 50 mg SQ c/semana o 25 mg SQ c/2 semanas	Igual que la anterior	Reacción en el sitio de inyección	Cutirreacción con PPD	Vigilar reacciones en el sitio de inyección
	Adalimumab: 40 mg SQ c/tercera semana	Igual que la anterior	Reacción en el sitio de inyección	Cutirreacción con PPD	Vigilar reacciones en el sitio de inyección
	Golimumab: 50 mg SQ c/mes	Igual que la anterior	Reacción en el sitio de inyección	Cutirreacción con PPD	Vigilar reacciones en el sitio de inyección
	Certolizumab: 400 mg SQ en las semanas 0, 2 y 4 para seguir con 200 mg c/tercera semana	Igual que la anterior	Reacción en el sitio de inyección	Cutirreacción con PPD	Vigilar reacciones en el sitio de inyección
Abatacept	Dosis basada en el peso: <60 kg: 500 mg 60-100 kg: 750 mg >100 kg: 1 000 mg Dosis por vía IV en las semanas 0, 2 y 4 y después seguir c/4 semanas O 125 mg SQ semanalmente	Riesgo de infecciones por bacterias y virus ↑	Cefalea Náusea	Cutirreacción con PPD	Vigilar en busca de reacciones en la venoclisis
Anakinra	100 mg SQ al día	Riesgo de infecciones bacterianas y virales ↑ Reactivación de TB latente Neutropenia	Reacción en el sitio de inyección Cefalea	Cutirreacción con PPD CBC con recuento diferencial	CBC c/mes durante 3 meses para seguir con el estudio c/4 meses durante un año Vigilar en busca de reacciones en el sitio de inyección
Rituximab	1 000 mg por vía IV × 2 en los días 0 y 14 Se puede repetir el ciclo c/24 semanas o más Farmacoterapia anticipatoria a base de 100 mg de metilprednisolona para aplacar la reacción a la venoclisis	Riesgo de infecciones bacterianas y virales ↑ Reacción a la venoclisis Citopenia Reactivación de la hepatitis B	Exantemas Fiebre	CBC Conjunto de pruebas para detectar hepatitis viral[a]	CBC a intervalos regulares
Tocilizumab	4-8 mg/kg 8 mg/kg IV c/mes O 162 mg SQ en semanas alternas (<100 kg de peso) 162 mg SQ semanalmente (≥100 kg de peso)	Riesgo de infección Reacción a la venoclisis Aumento de LFT Dislipidemia Citopenias		Cutirreacción con PPD	CBC y LFT a intervalos regulares
Tofacitinib	5 mg VO 2 veces al día U 11 mg VO al día	Riesgo de infección Incremento de LFT Dislipidemia Neutropenia	Infecciones de vías respiratorias superiores Diarrea Cefalea Nasofaringitis	Cutirreacción de PPD	Medir CBC, LFT y líquidos a intervalos regulares

[a] Conjunto de pruebas para hepatitis viral: antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos contra el virus de hepatitis C.

CBC, biometría hemática completa; DMRD, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; IV, intravenoso; LFT, pruebas de función hepática; PPD, derivado proteínico purificado; SQ, subcutáneo; TB, tuberculosis.

en particular si se emplean también NSAID, pero no se han publicado guías basadas en evidencia sobre el uso de medios profilácticos contra la úlcera del tubo digestivo en dicha situación.

ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Los DMARD reciben su nombre por la capacidad de lentificar o evitar la progresión estructural de la RA. Los DMARD corrientes incluyen hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato y leflunomida; su acción inicia casi después de 6 a 12 semanas. El metotrexato es el más indicado para tratar RA y es el fármaco de base en casi todas las combinaciones terapéuticas. Se aprobó para el tratamiento de la RA en 1988 y continúa como el punto de referencia en cuanto a eficacia y seguridad para los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad. El metotrexato, en las dosis utilizadas para tratar RA, estimula la liberación de adenosina de las células y produce un efecto antiinflamatorio. La eficacia clínica de la leflunomida, inhibidor de la síntesis de pirimidina, al parecer es similar a la del metotrexato; se ha demostrado en investigaciones perfectamente diseñadas que es eficaz para tratar RA como fármaco único o en combinación con el metotrexato y otros DMARD.

La hidroxicloroquina es semejante a los DMARD en cuanto a que su acción comienza lentamente, pero no se ha demostrado que retrase la progresión radiográfica de la enfermedad, por lo que no se le considera un verdadero DMARD. En la práctica clínica, por lo común se utiliza la hidroxicloroquina para tratar la enfermedad benigna incipiente o como complemento en combinación con otros DMARD. La sulfasalazina se utiliza de forma similar; en investigaciones comparativas con asignación al azar, se ha señalado que disminuye la progresión radiográfica de la enfermedad. La minociclina, las sales de oro, la penicilamina, la azatioprina y la ciclosporina se han utilizado en el tratamiento de la RA con grados diversos en los resultados; sin embargo, hoy en día se utilizan poco, por su eficacia inconstante o por características desfavorables en cuanto a los efectos tóxicos.

PRODUCTOS BIOLÓGICOS

En los últimos 10 años, han aparecido DMARD biológicos que han revolucionado el tratamiento de la RA (cuadro 351-2). Son productos proteínicos diseñados sobre todo para actuar en citocinas y moléculas de superficie celular. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral fueron los primeros productos de esta categoría aprobados para tratar la RA. Poco después, recibió aprobación la anakinra, un antagonista del receptor de IL-1; sin embargo, sus beneficios han sido relativamente pequeños en comparación con otros productos de esta categoría y rara vez se usan en el tratamiento de la RA, ya que se dispone de otros productos más eficaces. Los miembros más nuevos de esta clase son abatacept, rituximab y tocilizumab.

Fármacos anti-TNF La obtención de inhibidores del TNF fue estimulada originalmente por el dato experimental de que el TNF es un mediador crítico de etapas sucesivas de la inflamación articular. En el presente, en Estados Unidos se ha aprobado el uso de cinco compuestos que inhiben el TNF-α para tratar la RA. Se conocen tres anticuerpos monoclonales anti-TNF diferentes. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (en parte murino y en parte humano) en tanto que el adalimumab y el golimumab son anticuerpos monoclonales humanizados. El certolizumab pegol es un fragmento Fc libre pegilado de un anticuerpo monoclonal humanizado que muestra especificidad en su unión por TNF-α. Por último, el etanercept es una proteína soluble de fusión que comprende el receptor 2 de TNF en una unión covalente con la fracción Fc de IgG1. Todos los inhibidores del TNF, en estudios comparativos con asignación al azar, han demostrado disminución de signos y síntomas de RA, alentamiento de la evolución radiográfica del daño articular y mejoría de la función física y la calidad de vida. De forma típica, los fármacos contra TNF se utilizan en combinación con metotrexato como fármaco base; esta combinación farmacológica con la cual se obtiene beneficio máximo en muchos casos, suele ser la etapa siguiente para tratar sujetos con respuesta inadecuada a la administración de metotrexato. Para utilizar como fármacos únicos, se han aprobado etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab.

Se evitan los anti-TNF en sujetos con infección activa o con antecedente de hipersensibilidad a ellos, y están contraindicados en pacientes de hepatitis B crónica, o insuficiencia cardiaca congestiva clases III/IV. Un aspecto de preocupación importante es el mayor peligro de infección, incluida la bacteriemia grave, en particular micosis por microorganismos oportunistas y reactivación de tuberculosis latente. Por esta razón, todos los pacientes deben someterse a detección de tuberculosis latente con base en lineamientos nacionales antes de iniciar cualquier tratamiento contra TNF **(cap. 173)**. En Estados Unidos, se practican pruebas de tuberculina; se inyecta en el plano intradérmico el derivado proteínico purificado (PPD, *purified protein derivative*); si surgen reacciones cutáneas >5 mm, se supone que el paciente tuvo una exposición previa al bacilo de la tuberculosis y se valora en busca de enfermedad activa; el paciente recibirá tratamiento con base en los resultados. Podría no ser apropiado el análisis de liberación de IFN-γ para la detección, ya que algunos datos sugieren una menor tasa de resultados negativos falsos y positivos falsos con la prueba de liberación de IFN-γ en comparación con las pruebas cutáneas con PPD en pacientes tratados con corticosteroides. Pese a que una combinación de pruebas cutáneas con PPD y análisis de liberación de IFN-γ pueden ofrecer mayor sensibilidad para fines de detección, no existen guías de consenso.

Anakinra Es la forma artificial del antagonista de receptor IL-1 natural. Ha tenido uso limitado en el tratamiento de RA, pero se ha reavivado el interés por éste últimamente, como recurso eficaz en algunos síndromes hereditarios raros que dependen de la producción de IL-1, que comprenden enfermedad inflamatoria de comienzo neonatal, síndrome de Muckle-Wells y criourticaria familiar, así como artritis inflamatoria sistémica de inicio juvenil y enfermedad de Still de la vida adulta. Es importante no combinar la anakinra con cualquier fármaco contra TNF, ante la gran tasa de infecciones graves observadas con dicho régimen en un estudio en seres humanos.

Abatacept Es una proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen* 4) unido a la fracción modificada de IgG humana. Este fármaco inhibe la coestimulación de linfocitos T al bloquear las interacciones de CD28-CD80/86 y también puede inhibir la función de células que presentan antígeno, por señales inversas a través de CD80 y CD86. En estudios en seres humanos, el abatacept disminuye la actividad de la enfermedad, lentifica la evolución radiográfica de daño y mejora la discapacidad funcional. Muchos enfermos reciben el fármaco en combinación con metotrexato u otros DMARD, como la leflunomida. La administración de abatacept se ha vinculado con mayor riesgo de infección.

Rituximab Éste es un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, molécula de superficie celular expresada por muchos linfocitos B maduros. Actúa al agotar el número de linfocitos B, que a su vez hace que disminuya la respuesta inflamatoria, por algún mecanismo desconocido. Estos mecanismos pueden incluir disminución de los autoanticuerpos, inhibición de la activación de linfocitos T y alteración de la producción de citocinas. Se ha aprobado el rituximab para tratar RA resistente, en combinación con metotrexato y se ha demostrado que es más eficaz en sujetos con enfermedad seropositiva que en aquellos con la modalidad seronegativa. La administración de rituximab se ha vinculado con reacciones leves o moderadas a la solución en venoclisis y también por un mayor riesgo de infección. Como aspecto notable, han surgido señalamientos aislados de un trastorno cerebral que puede ser letal, que es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), con la administración del fármaco, aunque al parecer en enfermos con RA el riesgo absoluto de tal complicación es muy bajo. Muchos de los casos surgieron contra un "fondo" de exposición previa o actual de otros inmunodepresores potentes.

Tocilizumab Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la membrana y las formas solubles del factor de IL-6. La citocina proinflamatoria IL-6 interviene en la patogenia de RA, con efectos nocivos en la inflamación y el daño articulares. La IL-6 se une a su receptor y activa las vías de señales intracelulares que alteran la respuesta de fase aguda, la producción de citocina y la activación de osteoclastos. Datos de investigaciones en seres humanos han corroborado la eficacia clínica del tocilizumab contra RA, como fármaco único y en combinación con metotrexato y otros DMARD. La administración de dicho anticuerpo monoclonal se ha acompañado de mayor riesgo de infección, neutropenia y trombocitopenia; sin embargo, las anomalías hematológicas al parecer son reversibles cuando se interrumpe el consumo del mismo. Además, se ha demostrado que incrementa la concentración de colesterol de LDL; sin embargo, no se sabe si tal efecto en los valores de lípidos agrava el peligro de que surja y evolucione enfermedad aterosclerótica.

INHIBIDORES MICROMOLECULARES

Algunos pacientes no responden adecuadamente a los DMARD corrientes o a los productos biológicos, y por esa razón, se han estudiado

otras moléculas terapéuticas para cubrir tal deficiencia. En fecha reciente, el desarrollo galénico en RA orientó la atención hacia las vías de señalización intracelulares que transducen las señales positivas de las citocinas y otros mediadores inflamatorios que crean asas de retroalimentación positiva en la respuesta inmunitaria. Se pretende que con tales DMARD sintéticos se obtenga la misma eficacia que los productos biológicos en una presentación ingerible.

Tofacitinib Es un inhibidor micromolecular que inhibe de manera predominante JAK1 y JAK3 que median las señales de los receptores que vienen de las citocinas vinculadas con la cadena-γ común, IL-2, -4, -7, -9, -15 y -21 y también IFN-γ e IL-6. Todas las citocinas mencionadas intervienen en la inducción de la activación de linfocitos T y B y también en la inflamación. Se demostró en estudios clínicos con asignación al azar donde los testigos recibieron placebo, que el tofacitinib VO, mejoró los signos y los síntomas de RA en grado significativo, en comparación con el placebo. Las principales acciones adversas incluyen incremento de los niveles séricos de transaminasas que denotan daños del hígado, neutropenia, hipercolesterolemia e incremento de la creatinina sérica. Su uso se ha vinculado también con un mayor riesgo de infecciones. El tofacitinib se utiliza como fármaco único o en combinación con el metotrexato.

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

En términos generales, el tratamiento de la RA modifica de forma favorable las manifestaciones extraarticulares y parece que el tratamiento intensivo en etapas tempranas de la enfermedad puede, en primer lugar, evitar su aparición. Sin embargo, la ILD relacionada con RA puede ser particularmente difícil de tratar porque algunos de los DMARD utilizados para el tratamiento de la RA se asocian con toxicidad pulmonar como metotrexato y leflunomida. Para el tratamiento de la ILD relacionada con artritis reumatoide se han utilizado dosis elevadas de corticosteroides y fármacos inmunodepresores auxiliares como azatioprina, micofenolato mofetilo y rituximab.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Artritis reumatoide

Hoy en día se considera obsoleto el tratamiento piramidal original para la RA y ha evolucionado y planteado nuevas estrategias que se centran en algunos objetivos: 1) tratamiento temprano e intensivo para evitar el daño y la discapacidad articulares; 2) modificación frecuente del tratamiento con uso de combinaciones cuando así convenga; 3) individualización del tratamiento en un intento de llevar al máximo la respuesta y al mínimo las reacciones adversas, y 4) en la medida de lo posible, alcanzar la remisión de la actividad clínica de la enfermedad. Un cúmulo importante de pruebas refuerza la adopción de la estrategia intensiva.

Como se mencionó, el metotrexato es el DMARD de primera línea para el tratamiento inicial de RA moderada o grave. Si con dicho fármaco no se obtiene mejoría adecuada, se puede cambiar el tratamiento DMARD, por transición a un régimen por combinación eficaz. Las combinaciones eficaces comprenden: metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina (esquema triple VO); metotrexato y leflunomida y metotrexato y algún producto biológico. Por ejemplo, se ha demostrado que la combinación de metotrexato y un producto contra TNF, en estudios con asignación al azar y comparativos, fue mejor que sólo el metotrexato, además de reducir los signos y síntomas de la enfermedad, y también para retrasar la evolución del daño articular estructural. En el mejor de los casos no hay precisión para saber de manera anticipada qué paciente terminará por mostrar daño articular en los estudios radiológicos, aunque la mayor posibilidad de que surja daño de ese tipo lo indican algunos factores como el incremento del nivel sérico de reactivos de fase aguda, la "gran carga" de inflamación articular y la presencia de enfermedad erosiva.

En el año 2015, el American College of Rheumatology (ACR) actualizó y publicó sus guías para el tratamiento de la RA. Tales esquemas diferencian entre las personas con RA temprana (enfermedad que ha durado <6 meses) y los pacientes de RA establecida y resaltan el uso del tratamiento dirigido a objetivos y la necesidad de cambiar o añadir tratamientos para la enfermedad persistente moderada/muy activa. Por ejemplo, en pacientes con RA temprana que han tenido actividad de la enfermedad persistente moderada/elevada con monoterapia con un DMARD, el médico tratante debe considerar incrementar a un tratamiento combinado o modificar a un tratamiento con anticuerpos contra TNF con o sin metotrexato o bien, administrar un compuesto biológico no antagonista de TNF con o sin metotrexato. Como se ha demostrado que un tratamiento inicial más intensivo (p. ej., tratamiento combinado con DMARD) proporciona mejores resultados a largo plazo en comparación con el inicio de metotrexato solo, el método habitual es iniciar el metotrexato y escalar con rapidez el tratamiento (p. ej., después de 3 a 6 meses) a un tratamiento combinado con DMARD, anticuerpos contra TNF o un fármaco biológico sin acción sobre TNF en ausencia de una respuesta terapéutica adecuada.

Algunos pacientes tal vez no mejoren con un producto anti-TNF o no toleren sus reacciones adversas. Las personas que reaccionan inicialmente a un fármaco anti-TNF y que más tarde empeoran, pueden beneficiarse del cambio a otro anti-TNF o un tratamiento biológico alternativo con un mecanismo de acción diferente. Algunos estudios sugieren cambiar a otro fármaco contra TNF o a un tratamiento biológico alternativo con diferente mecanismo de acción o bien, a un régimen terapéutico convencional con DMARD.

Investigaciones también han indicado que el esquema triple VO (hidroxicloroquina, metotrexato y sulfasalazina) es una primera etapa razonable para tratar RA temprana que incluye su uso con una estrategia de incremento en casos en que se comenzó el tratamiento sólo con el metotrexato y a los 6 meses se combinó con hidroxicloroquina y sulfasalazina si no se logró control adecuado de la enfermedad.

El objetivo óptimo del tratamiento es alcanzar un estado clínico que se defina como de baja actividad de la enfermedad, aunque muchos enfermos nunca logran la remisión pese a los esfuerzos por alcanzarla. Los índices compuestos, como la DAS-28 (*Disease Activity Score* 28) son útiles para clasificar situaciones en que la enfermedad tiene poca acción y está en remisión; sin embargo, son instrumentos poco precisos y ello se debe a las limitaciones de la exploración clínica de las articulaciones, en la cual la sinovitis de poca intensidad tal vez no sea detectada. La remisión completa se ha definido con bastante precisión como la ausencia total de todo tipo de inflamación articular y extraarticular y de la actividad inmunitaria vinculada con RA. Sin embargo, en la práctica clínica es difícil demostrar que se ha llegado a tal situación. En un intento por estandarizar y simplificar la definición de remisión en investigaciones en seres humanos, el ACR y la EULAR crearon dos definiciones operativas provisionales de remisión en la artritis reumatoide **(cuadro 351-3)**. Cabe considerar que una persona está en fase de remisión si: 1) cumple con todos los criterios clínicos y de laboratorio incluidos en el cuadro 351-3 o 2) tiene un índice simplificado de actividad de enfermedad (SDAI) <3.3. Se calcula el SDAI al sumar el número de articulaciones dolorosas e hinchadas (28 articulaciones); la valoración global hecha por el paciente (escala del 0 al 10); la valoración global efectuada por el médico (escala del 0 al 10) y la concentración de proteína C reactiva (en mg/100 mL). La definición anterior de remisión no considera la posibilidad de sinovitis subclínica o que el solo daño pudiera ocasionar dolor a la palpación o hinchazón de la articulación. Si no se toman en consideración los aspectos semánticos de las definiciones, a pesar de todo, los criterios anteriores de remisión son útiles para establecer el nivel de control de la enfermedad que posiblemente culmine en progresión mínima o nula de daño estructural y discapacidad.

FISIOTERAPIA Y DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA

En todos los pacientes se inicia fisioterapia que incluya ejercicio y actividad física. El entrenamiento por ejercicios dinámicos, la fisioterapia integral de enfoque comunitario y la actividad física asistida (conceder

CUADRO 351-3 Definición provisional del American College Of Rheumatology y de la European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) de la remisión de la artritis reumatoide

En cualquier punto cronológico, el paciente debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Tener ≤1 articulaciones dolorosas
- Tener ≤1 articulaciones hinchadas
- Proteína C reactiva ≤1 mg/100 mL
- Valoración global por parte del paciente ≤1 (en una escala de 0-10)

O

En cualquier punto cronológico, el paciente debe tener una puntuación ≤3.3 del Índice Simplificado de Actividad de Enfermedad.

Fuente: Adaptado de DT Felson *et al*.: Arthritis Rheum 63:573, 2011.

importancia a 30 min de actividad moderadamente intensa casi todos los días por semana) mejora la potencia muscular y el estado percibido de buena salud. Las ortesis para tratar el valgo doloroso disminuyen el dolor de pies y la discapacidad y las limitaciones funcionales resultantes. El uso juicioso de ortesis del carpo también reducirá el dolor; sin embargo, sus beneficios quizá sean superados por la disminución del uso de las manos (destreza) y un efecto variable en la potencia de prensión manual.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Los métodos quirúrgicos pueden mejorar el dolor y la discapacidad en la RA y en particular en las manos, las muñecas y los pies, de manera característica, después de que las medidas médicas han sido ineficaces y con ellos se logran grados variables de buenos resultados a largo plazo. En el caso de articulaciones grandes, como rodillas, cadera, hombros o codos, una opción en la artropatía avanzada es la artroplastia articular total. Se cuenta con pocas opciones quirúrgicas para tratar la afectación de las articulaciones de la mano, de menor tamaño. La prótesis más usada en caso de artroplastia de MCP son los implantes de silicona que por lo común se colocan en sujetos con menor arco de movimiento, notables contracturas de flexión, dolor articular de MCP y anomalías radiográficas y desviación cubital intensa. La artrodesis y la artroplasia total de la muñeca se utilizan sólo en individuos con enfermedad grave que muestran notable dolor y deficiencia funcional intensa. Los dos métodos al parecer tienen igual eficacia desde el punto de vista de la analgesia y la satisfacción del enfermo. Se cuenta con innumerables opciones quirúrgicas para corregir el *hallux valgus* en el antepié que incluyen artrodesis y artroplastia, así como artrodesis sobre todo en caso de dolor resistente en la parte posterior del pie.

OTRAS CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Embarazo Se sabe que incluso 75% de las mujeres con RA tiene mejoría global de los síntomas durante el embarazo, pero éstos se exacerban después del parto. Las exacerbaciones durante la gestación suelen tratarse con dosis pequeñas de prednisona; es probable que los DMARD más inocuos durante el embarazo sean la hidroxicloroquina y la sulfasalazina. El metotrexato y la leflunomida no están indicados durante la gestación por sus capacidades teratógenas en animales y seres humanos. La experiencia acumulada con los agentes biológicos no ha sido suficiente para hacer recomendaciones específicas de empleo durante el embarazo. De manera ideal debe evitarse su uso, pero en algunos casos puede tener precedencia el control de una artritis reumatoide activa durante el embarazo.

Pacientes de edad avanzada La RA aparece incluso en 33% de enfermos después de los 60 años de edad; sin embargo, los ancianos reciben tratamiento menos intensivo por aspectos de preocupación, como el mayor riesgo de efectos farmacológicos tóxicos. Los estudios sugieren que los DMARD corrientes y también los agentes biológicos tienen igual eficacia e inocuidad en sujetos de menor edad y de mayor edad. Ante los cuadros patológicos coexistentes, muchos sujetos de edad avanzada tienen mayor peligro de infección. El envejecimiento también causa disminución gradual de la función renal, al grado de que aumente el riesgo de que surjan efectos secundarios con el uso de NSAID y de algunos DMARD, como el metotrexato; la función renal debe ser un aspecto importante antes de administrarlo, porque es eliminado en gran medida por los riñones. Para disminuir los riesgos de efectos adversos, a veces se necesita disminuir las dosis de metotrexato y así cubrir la disminución de la función renal que suele surgir entre el séptimo y el octavo decenios de la vida. El metotrexato no se utiliza si el paciente tiene una concentración de creatinina sérica >2 mg/100 mL.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

En países en desarrollo, se ha observado un aumento en la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes, los trastornos cardiovasculares y la RA, en un medio de extrema pobreza y gran frecuencia de enfermedades infecciosas, así como poco acceso a instituciones modernas de atención de la salud. En tales áreas, los pacientes se retrasan mucho más para que se les diagnostique la enfermedad y para tener acceso a los especialistas, razón por la cual, cuando llegan a ser atendidos por personal de salud, la enfermedad tiene mayor actividad y la discapacidad es mayor. Además, el riesgo de infección sigue siendo un problema grave en el tratamiento de la RA en países en desarrollo por la inmunodepresión que conlleva el uso de glucocorticoides y muchos de los DMARD. Por ejemplo, en algunos de esos países, se advierte un incremento sustancial en la incidencia de tuberculosis en pacientes sometidos a tratamiento de RA, porque es necesario llevar a la práctica métodos más globales y amplios de detección inicial, así como el uso más liberal de isoniazida en comparación con el observado en países desarrollados. La mayor prevalencia de las hepatitis B y C, así como del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en estas naciones en desarrollo también impone graves problemas. Se ha observado reactivación de la hepatitis viral con el uso de algunos DMARD, como el rituximab. Asimismo, el menor acceso a los antirretrovirales puede limitar el control de la infección por VIH y, con ello, la selección de tratamientos a base de DMARD.

A pesar de los graves problemas comentados, el médico debe intentar el tratamiento temprano de la RA en los países en desarrollo con los recursos con que cuente. Es posible obtener de modo razonable hidroxicloroquina, sulfasalazina y metotrexato en todo el mundo y se pueden utilizar como fármacos únicos o en combinación con otros más. En países desarrollados, va en aumento el uso de agentes biológicos y también en otras zonas diversas, aunque su empleo es frenado por el alto costo; los protocolos nacionales restringen su uso y subsisten las preocupaciones por el riesgo de infecciones por microorganismos oportunistas.

RESUMEN

La estrategia terapéutica para la RA ha revolucionado de forma impresionante por la ampliación del conocimiento sobre su patogenia y su tratamiento. Los resultados en pacientes de RA son mucho mejores en comparación con los que se obtenían antes de contar con modificadores biológicos; hoy en día, un número cada vez mayor de pacientes en comparación con lo observado en épocas pasadas puede evitar la discapacidad notable y seguir en sus labores, aunque en muchos casos se necesitan modificaciones del entorno. La necesidad de tratamiento oportuno e intensivo de RA y también visitas frecuentes de vigilancia de la farmacoterapia, tiene consecuencias para el sistema de atención de la salud. Los médicos familiares o de atención primaria y los reumatólogos deben estar preparados para trabajar de forma concertada y alcanzar los objetivos ambiciosos de la mejor práctica. En muchas situaciones, los reumatólogos han modificado sus técnicas de una manera que concede prioridad absoluta a las consultas de todo paciente recién diagnosticado con artritis inflamatoria temprana.

Los regímenes terapéuticos de la RA se han tornado cada vez más complejos al ampliarse de modo rápido los elementos de los recursos terapéuticos. Es necesario que el médico familiar y el reumatólogo por igual vigilen con gran cuidado a los pacientes sometidos a dichos tratamientos, para llevar al mínimo el peligro de efectos adversos e identificar de manera rápida cualquier complicación de la inmunodepresión crónica. Asimismo, la prevención y el tratamiento adecuados vinculados con la RA, como la cardiopatía isquémica y la osteoporosis, posiblemente se beneficien de la práctica "conjunta", ante la utilidad de la atención multidisciplinaria.

Es importante que no cesen las investigaciones que busquen nuevos tratamientos de mayor eficacia y con mejores características de inocuidad y que investiguen estrategias terapéuticas que permitan controlar a la enfermedad con mayor rapidez y alcanzar un estado cercano a la remisión. Sin embargo, es posible que la prevención y la curación de la RA necesiten de adelantos y ampliación de los conocimientos de la patogenia del trastorno. Los conocimientos pueden provenir de estudios genéticos que identifiquen vías de suma importancia en los mecanismos de la inflamación articular. Igualmente ambicioso sería alcanzar la meta de identificar biomarcadores que permitirán la práctica de medicina personalizada para la atención de sujetos con artritis reumatoide.

LECTURAS ADICIONALES

Catrina AI *et al*.: Lungs, joints and immunity against citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. Nature Rev Rheumatol 10:645, 2014.

Erickson AR *et al*.: Clinical features of rheumatoid arthritis, in *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*, 10th ed, Firestein GS *et al*. (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017, pp 1167-1186.

McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 365:2205, 2011.

Moreland LW *et al*.: A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus methotrexate plus etanercept in early aggressive rheumatoid arthritis: The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. Arthritis Rheum 64:2824, 2012.

Singh JA *et al*.: 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 68:1, 2016.

Yarwood A, Huizinga TW, Worthington J: The genetics of rheumatoid arthritis: Risk and protection in different stages of the evolution of RA. Rheumatology (Oxford) 55:199, 2016.

352 Fiebre reumática aguda

Jonathan R. Carapetis

La fiebre reumática aguda (ARF, *acute rheumatic fever*) es una enfermedad multiorgánica causada por una reacción autoinmunitaria a la infección por estreptococos del grupo A. Aunque resultan afectadas muchas partes del organismo, casi todas las manifestaciones desaparecen en su totalidad. La mayor excepción es la lesión de las válvulas cardiacas (cardiopatía reumática [RHD, *rheumatic heart disease*]), que puede persistir después de que desaparecen las demás manifestaciones.

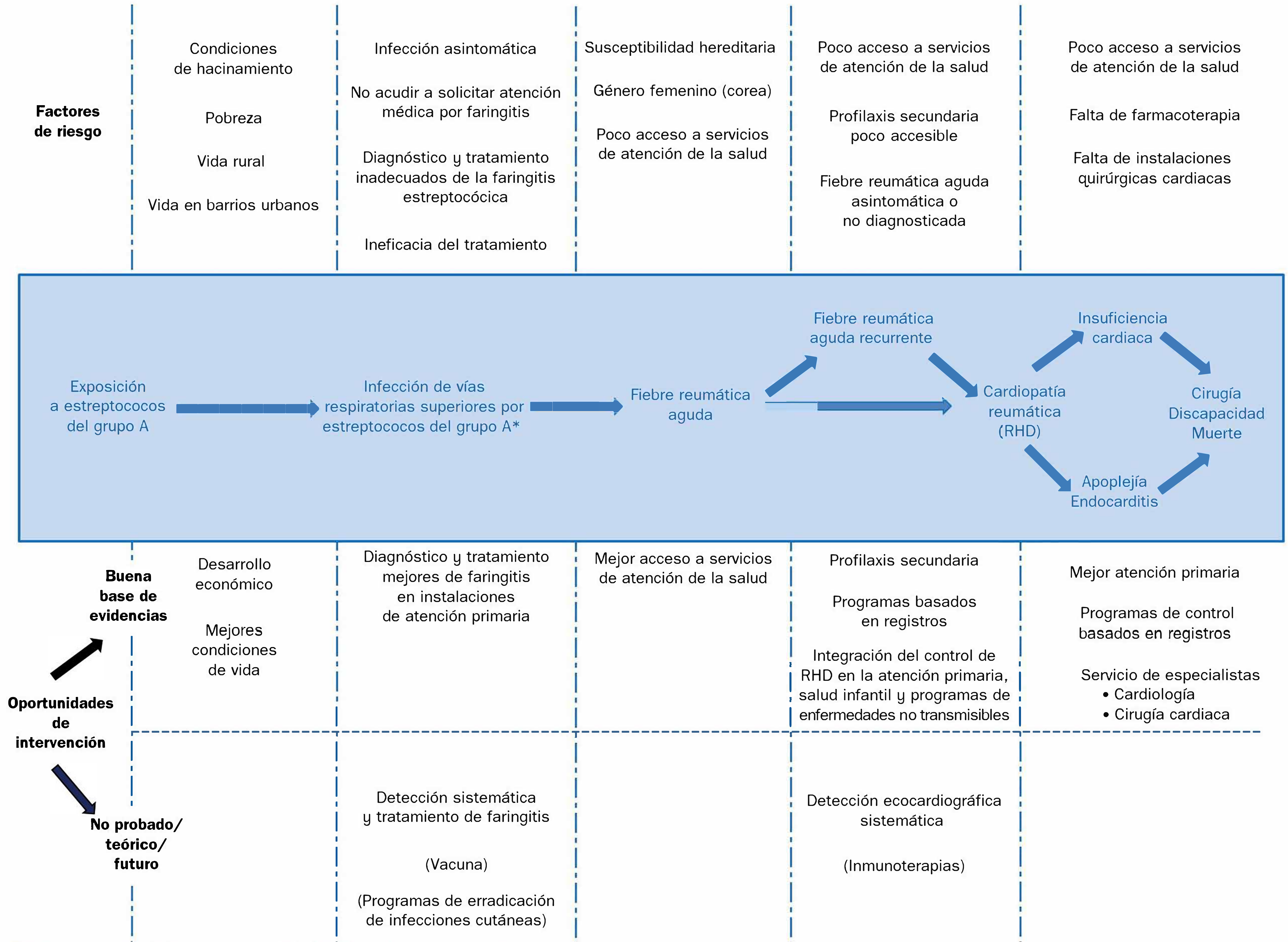
CONSIDERACIONES GLOBALES

La fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática son enfermedades de la pobreza. Fueron muy frecuentes en todos los países hasta principios del siglo xx, cuando comenzó a disminuir su incidencia en las naciones industrializadas. Esta disminución se debió en gran medida a mejores condiciones de vida (en particular, menor hacinamiento y mejor higiene), lo cual dio lugar a un decremento de la transmisión de los estreptococos del grupo A. La introducción de los antibióticos y las optimizaciones en los sistemas de atención médica tuvieron un efecto complementario.

La virtual desaparición de la fiebre reumática aguda y la reducción de la incidencia de la RHD en los países industrializados durante el siglo xx no se reprodujeron, por desgracia, en las naciones en desarrollo, donde estas enfermedades persisten. La RHD es la causa más frecuente de cardiopatías en los niños de esos países, y es un origen importante de mortalidad y morbilidad también en los adultos. Se estima que en todo el mundo entre 15 y 19 millones de personas padecen RHD, con casi un cuarto de millón de muertes cada año. Alrededor de 95% de los casos de ARF y fallecimientos por RHD se producen ahora en países en desarrollo, con tasas en particular altas en los países subsaharianos de África, en naciones de la cuenca del Pacífico, Australasia, y sur y centro de Asia. La vía patógena a partir de la exposición a estreptococos del grupo A, seguida de infección faríngea y desarrollo ulterior de ARF, recurrencias de esta fiebre y aparición de RHD y sus complicaciones, se acompaña de factores diversos de riesgo y, por tanto, es factible instituir intervenciones en cada punto **(fig. 352-1)**. En naciones desarrolladas, muchos de los factores de riesgo se encuentran bajo control y, cuando es necesario, son oportunas las intervenciones. Por desgracia, la mayor carga de la enfermedad se localiza en países en desarrollo, de los cuales muchos no tienen los recursos, la capacidad o los intereses para atender esta enfermedad multifactorial. En especial, casi ninguno de los países en desarrollo cuenta con un programa de erradicación contra RHD, basado en registros y cuya rentabilidad esté probada para reducir la carga de RHD. El conocimiento de la RHD y la disposición de los recursos necesarios para controlarla en las naciones en desarrollo es un tema que exige atención internacional.

EPIDEMIOLOGÍA

La ARF es una enfermedad sobre todo de los niños de entre 5 a 14 años de edad. Los episodios iniciales se tornaron menos comunes en adolescentes mayores y adultos jóvenes, y son inusuales en personas >30 años de edad. En cambio, los episodios recurrentes de ARF son todavía relativamente frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes. Este patrón difiere de la prevalencia de la RHD, que alcanza su máximo entre los 25 y 40 años de edad. No hay una relación clara respecto del género para la fiebre reumática aguda, pero la cardiopatía reumática afecta más a menudo a las mujeres, algunas veces hasta dos veces más que a los varones.



**No hay certeza de la importancia de la infección cutánea por estreptococos*

FIGURA 352-1 Vía patógena de la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática, con factores de riesgo acompañantes y oportunidades de intervención en cada etapa. Las intervenciones *entre paréntesis* no se han probado o no se dispone de ellas en la actualidad.

PATOGENIA

FACTORES RELACIONADOS CON EL MICROORGANISMO

Con base en las evidencias disponibles, la ARF se debe de forma exclusiva a la infección de vías respiratorias superiores por estreptococos del grupo A **(cap. 143)**. Si bien en las regiones con incidencia alta de ARF se la relacionaba casi siempre con ciertos serotipos M (sobre todo los serotipos 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 y 29), en la actualidad se cree que cualquier cepa de estreptococos del grupo A puede producir ARF. En la actualidad se investiga la contribución potencial de las infecciones cutáneas y los estreptococos de los grupos C y G.

FACTORES RELACIONADOS CON EL HOSPEDADOR

Alrededor de 3-6% de toda población es susceptible a la fiebre reumática aguda, y esta proporción no varía mucho entre las poblaciones. Los datos del agrupamiento familiar de casos y la concordancia en gemelos monocigotos (en particular en el caso de la corea), confirman que la susceptibilidad a presentar ARF es una característica hereditaria, con una concordancia de 44% en gemelos monocigotos en comparación con 12% en dicigotos, y se ha calculado en fecha reciente en 60% la intervención de la herencia. Muchas evidencias respecto de los factores del hospedador se centran en determinantes inmunológicos. Al parecer, algunos alelos de clase II del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*), en especial HLA-DR7 y HLA-DR4, se vinculan con la susceptibilidad, en tanto que otros alelos de clase II se han relacionado con protección (HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DR51, HLA-DR52 y HLA-DQ). También se han descrito nexos con polimorfismos en el *locus* del factor de necrosis tumoral α (TNF-α-308 y TNF-α-238), concentraciones altas de lectina que se une a manosa circulante, y receptores tipo Toll.

RESPUESTA INMUNITARIA

La teoría más aceptada de la patogenia de la fiebre reumática se basa en el concepto de simulación molecular, en la cual una respuesta inmunitaria dirigida a antígenos estreptocócicos (considerados más bien como la proteína M y *N*-acetilglucosamina del carbohidrato del estreptococo del grupo A), también reconoce tejidos humanos. En dicho modelo, los anticuerpos con reacción cruzada se unen a células endoteliales en la válvula cardiaca, lo cual da origen a la activación de la molécula de adherencia VCAM-1 y, como resultado, hay atracción de linfocitos activados y lisis de células endoteliales en presencia de complemento. Esto último induce la liberación de péptidos como laminina, queratina y tropomiosina, los cuales activan a su vez a linfocitos T que experimentan reacción cruzada e invaden el corazón, amplifican el daño y propagan el epítopo. Otra hipótesis propone que el daño inicial proviene de la invasión de superficies epiteliales por el estreptococo, con unión de la proteína M al colágeno tipo IV, y permite que se transforme en un fenómeno inmunogénico, pero no con participación del mecanismo de simulación molecular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay un periodo de latencia de unas 3 semanas (1 a 5 semanas) entre la infección por estreptococo del grupo A desencadenante y la aparición de las manifestaciones clínicas de la ARF. Las excepciones son corea y carditis indolente, que pueden presentarse tras periodos de latencia prolongados que persisten hasta por 6 meses. Si bien muchos pacientes refieren una faringitis previa, el grupo precedente de infecciones por estreptococos del grupo A no suele ser sintomático; en estos casos, sólo se confirma con pruebas de anticuerpo estreptocócico. La característica clínica más común de la ARF es la poliartritis (se presenta en 60-75% de los casos) y la carditis (50-60%). La prevalencia de la corea en la ARF varía mucho con la población y fluctúa <2-30%. En la actualidad, el eritema marginal y los nódulos subcutáneos son raros y se observan en <5% de los casos.

AFECTACIÓN CARDIACA

Hasta 60% de los pacientes con fiebre reumática aguda evoluciona a la cardiopatía reumática. El endocardio, el pericardio o el miocardio resultan afectados. La lesión valvular es el dato distintivo de la carditis reumática. La válvula mitral casi siempre está afectada, algunas veces junto con la válvula aórtica; la alteración sola de la válvula aórtica es rara. El daño de las válvulas pulmonar o tricúspide es consecuencia por lo regular de las mayores presiones pulmonares que a su vez son resultado de la valvulopatía izquierda. El comienzo del daño valvular origina insuficiencia y, con el paso de los años, casi siempre como consecuencia de episodios recurrentes, hay engrosamiento, cicatrices y calcificación de valvas y estenosis valvular **(fig. 352-2)**. **Véanse los videos 352-1 y 352-2.** Por tanto, la manifestación característica de la carditis en personas que no estaban afectadas es la insuficiencia mitral que en ocasiones se acompaña de insuficiencia aórtica. La inflamación del miocardio puede afectar las vías de conducción eléctrica y prolongar el intervalo P-R (bloqueo auriculoventricular de primer grado o, en raras veces, un bloqueo de mayor grado), y amortiguamiento del primer ruido cardiaco.

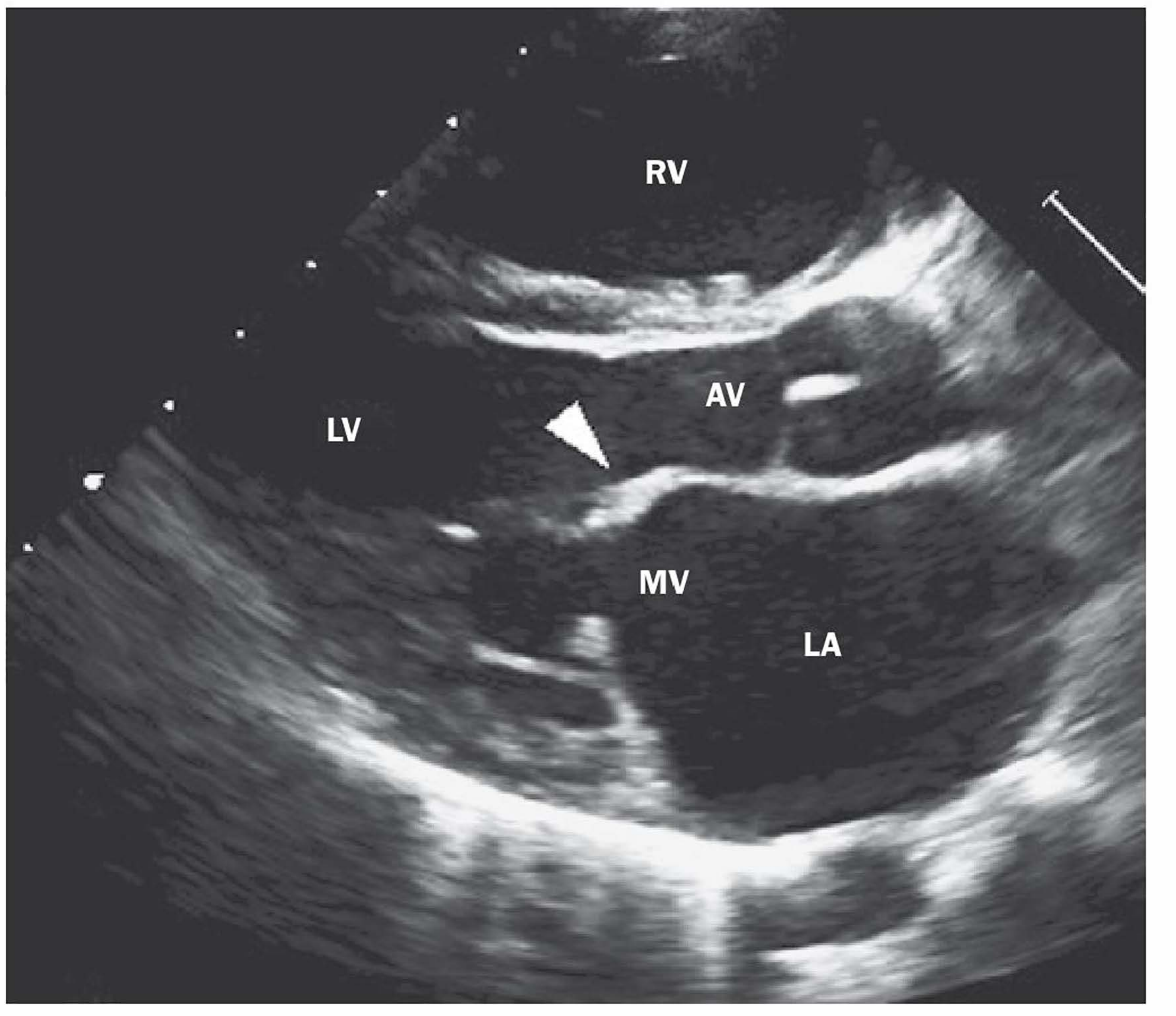


FIGURA 352-2 Ecocardiografía transtorácica de un niño de 5 años con cardiopatía reumática crónica. Esta imagen diastólica revela engrosamiento de la valva, restricción de la punta de la valva anterior mitral y abombamiento del cuerpo de la valva hacia el tabique interventricular. Esta imagen (señalada por la punta de *flecha*) se describe a menudo como "bastón de hockey" o deformidad "en codo". AV, válvula aórtica; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; MV, válvula mitral; RV, ventrículo derecho. *(Cortesía del Dr. Bo Remenyi, Department of Paediatric and Congenital Cardiac Services, Starship Children´s Hospital, Auckland, New Zealand.)*

Muy a menudo los pacientes con RHD no tienen síntomas durante muchos años antes de que evolucione la valvulopatía al grado de provocar insuficiencia cardiaca. Además, sobre todo en entornos de escasos recursos, por lo regular no se establece el diagnóstico de ARF y, por tanto, niños, adolescentes y adultos jóvenes pueden tener RHD sin saberlo. Dichos casos se diagnostican por medio de ecocardiografía; la auscultación es poco sensible e inespecífica para el diagnóstico de RHD en personas asintomáticas. Se ha vuelto una práctica más generalizada la detección ecocardiográfica sistemática de escolares en poblaciones con tasas altas de RHD, y se ha facilitado con los adelantos tecnológicos en aparatos portátiles de ecocardiografía y la disponibilidad de guías por consenso para el diagnóstico ecocardiográfico de RHD **(cuadro 352-1)**. Si bien el diagnóstico confirmado de RHD en la ecocardiografía de detección debe llevar a instituir profilaxis secundaria, no se ha determinado la importancia clínica de RHD dudosa.

AFECTACIÓN ARTICULAR

La forma más frecuente de afectación articular en la ARF es la artritis, es decir, evidencia objetiva de inflamación, con articulaciones calientes, hinchadas, enrojecidas o dolorosas al tacto, y la afectación de varias articulaciones (esto es, poliartritis). Este último signo casi siempre es migratorio y se desplaza de una articulación a otra en un lapso de horas. Por lo general, la ARF afecta a grandes articulaciones, muy a menudo rodillas, tarso, caderas y codos, y es asimétrica. El dolor es intenso y muchas veces discapacitante, hasta que inicia la administración de fármacos antiinflamatorios.

También es relativamente frecuente la afectación articular menos grave, y se ha reconocido como una posible manifestación importante en poblaciones de alto riesgo, según la revisión más reciente de los criterios de Jones. La artralgia sin signos objetivos de inflamación articular se localiza en articulaciones grandes con las mismas características migratorias que la poliartritis. En algunas poblaciones, el signo inicial de ARF puede ser la monoartritis aséptica, que a su vez es resultado del inicio temprano del consumo de fármacos antiinflamatorios, antes de que se defina el patrón migratorio típico.

Las manifestaciones articulares de la ARF responden muy bien a los salicilatos y a otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*). En realidad, es improbable que la afectación ar-

CUADRO 352-1. Criterios de la World Heart Federation para el diagnóstico ecocardiográfico de cardiopatía reumática (RHD) en personas <20 años[a]

Diagnóstico confirmado RHD (A, B, C o D):
(A) MR patológica y al menos dos signos morfológicos de RHD de la válvula mitral
(B) Gradiente medio de MS ≥4 mm Hg (*Nota:* Deben descartarse anomalías congénitas de MV)
(C) AR patológica y al menos dos signos morfológicos de RHD de AV (*Nota:* Deben descartarse AV bicúspide y base aórtica dilatada)
(D) Enfermedad limítrofe [¿dudosa?] de MV y AV
RHD limítrofe (A, B o C):
(A) Al menos dos signos morfológicos de RHD de MV sin MR o MS patológicos
(B) MR patológico
(C) AR patológico
Signos ecocardiográficos normales (todos los de A, B, C y D):
(A) MR que no cumple con los cuatro criterios del Doppler (MR fisiológico)
(B) AR que no cumple los cuatro criterios del Doppler (AR fisiológico)
(C) Un signo morfológico aislado de RHD de MV (como el engrosamiento valvular), sin estenosis o reflujo patológico agregado
(D) Signo morfológico de RHD de AV (como engrosamiento valvular), sin estenosis patológica o insuficiencia acompañante
Definiciones de reflujo patológico y signos morfológicos de RHD:
MR patológico: todo lo siguiente: identificados en dos proyecciones; cuando menos en una proyección, 2 cm de longitud del chorro; velocidad máxima ≥3 m/s; chorro pansistólico al menos en una cubierta.
AR patológico: todo lo siguiente: observados en dos proyecciones; cuando menos en una proyección, ≥1 cm de longitud del chorro; velocidad máxima ≥3 m/s; chorro pandiastólico al menos en una cubierta.
Signos morfológicos de RHD en MV: engrosamiento ≥3 mm de la valva anterior de MV (específica de edad); engrosamiento de cuerda tendinosa; restricción del movimiento de la valva; exceso de movimiento de la punta de la valva durante la sístole.
Signos morfológicos de RHD en AV: engrosamiento irregular o focal; defecto de la coaptación; restricción del movimiento de la valva; prolapso.

[a] En el caso de criterios para personas >20 años de vida, véase el documento original.
AR, insuficiencia aórtica; AV, válvula aórtica; MR, insuficiencia mitral; MS, estenosis mitral; MV, válvula mitral.
Fuente: Adaptado con autorización de Remenyi B *et al.*: World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease-an evidence-based guideline. Nat Rev Cardiol 9:297-309, 2012.

ticular que persiste más de uno o dos días después de iniciar la administración de salicilatos se deba a ARF.

COREA

La corea de Sydenham se presenta sin ninguna otra manifestación, aparece tras un periodo de latencia prolongado después de una infección por estreptococos del grupo A y se observa sobre todo en mujeres. Los movimientos coreiformes afectan en especial la cabeza (lo cual produce movimientos característicos de la lengua) y las extremidades superiores **(cap. 428)**. Éstos pueden ser generalizados o estar restringidos a un lado del cuerpo (hemicorea). En los casos leves se pone de manifiesto sólo con la exploración cuidadosa, en tanto que en los casos más graves los individuos afectados no pueden realizar actividades cotidianas. A menudo se acompaña de labilidad emocional o rasgos obsesivo-compulsivos que pueden durar más que los movimientos coreiformes (por lo regular muestran resolución en 6 semanas, pero en ocasiones duran hasta 6 meses).

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

El exantema típico de la ARF es el *eritema marginal* **(cap. 16)**, el cual comienza como máculas rosadas que tienen un aspecto claro en la parte central y que dejan un borde difuso serpiginoso. El exantema es evanescente, aparece y desaparece ante los ojos del examinador. Por lo general se presenta en el tronco, algunas veces en las extremidades, pero casi nunca en la cara.

Los *nódulos subcutáneos* consisten en masas indoloras móviles y pequeñas (0.5 a 2 cm) bajo la piel superpuesta a prominencias óseas, en particular en manos, pies, codos, occipucio y, en ocasiones, vértebras. Constituyen una manifestación tardía que aparece entre 2 a 3 semanas después de iniciada la enfermedad, dura sólo algunos días a 3 semanas y casi siempre se vincula con carditis.

OTRAS MANIFESTACIONES

En gran parte de los casos de ARF hay fiebre, aunque raras veces en pacientes con corea pura. Si bien la fiebre alta (≥39 °C) es la regla, no son infrecuentes los aumentos menores en la temperatura. En muchos casos se encuentran elevados los reactantes de fase aguda.

EVIDENCIA DE UNA INFECCIÓN PREVIA POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

Con excepción de la corea y la carditis leve, las cuales se manifiestan muchos meses más tarde, es esencial el dato de una infección previa por estreptococos del grupo A para establecer el diagnóstico de fiebre reumática aguda. Dado que en muchos casos no se dispone de un cultivo positivo de frotis faríngeo o una prueba de antígeno rápida, por lo general se necesitan datos serológicos. Las pruebas serológicas más comunes son las concentraciones de antiestreptolisina O (ASO) y anti-DNasa B (ADB). Cuando sea posible, se determinan los intervalos de referencia específicos de edad en una población local de personas sanas que no tengan una infección reciente por estreptococos del grupo A.

CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

Dado que no hay una prueba definitiva, el diagnóstico de ARF se basa en la presencia de una combinación de manifestaciones clínicas típicas junto con datos de una infección previa por estreptococos del grupo A y la exclusión de otros diagnósticos. Tal incertidumbre llevó en 1944 al Dr. T. Duckett Jones a elaborar un conjunto de criterios (conocidos más adelante como *criterios de Jones*) para facilitar el diagnóstico. La revisión más reciente de los criterios de Jones **(cuadro 352-2)** exige que el médico determine si el paciente proviene de una población que se sabe que experimenta tasas bajas de ARF. Para este grupo, hay un ajuste de criterios de "bajo riesgo"; para todos los demás, hay una serie de criterios más sensibles.

TRATAMIENTO

Fiebre reumática aguda

En los pacientes con posible ARF se establece una vigilancia ulterior constante para asegurar la confirmación del diagnóstico, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y otros síntomas, además del inicio de medidas preventivas que comprendan profilaxis secundaria, incluidos un registro de ARF y la educación para la salud. Se solicita ecocardiografía en todos los casos posibles con el propósito de ayudar a establecer el diagnóstico y determinar la gravedad al inicio de cualquier carditis. En el **cuadro 352-3** se enumeran otros estudios que deben realizarse.

No hay ningún tratamiento para la ARF que modifique la probabilidad de aparición o agravamiento de la cardiopatía reumática. Con la excepción del tratamiento de la insuficiencia cardiaca, que puede salvar la vida en caso de carditis grave, el tratamiento de la ARF es sintomático.

ANTIBIÓTICOS

Todos los pacientes con fiebre reumática aguda deben recibir antibióticos suficientes para tratar la infección desencadenante por estreptococos del grupo A **(cap. 143)**. La penicilina es el fármaco de elección y se administra por vía oral (como fenoximetilpenicilina, 500 mg [250 mg para niños ≤27 kg] VO c/12 h, o amoxicilina, 50 mg/kg [máximo 1 g] por día durante 10 días) o en una sola dosis de 1.2 millones de unidades (600 000 unidades para niños ≤27 kg) IM de penicilina G benzatínica.

SALICILATOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Pueden utilizarse para tratar la artritis, la artralgia y la fiebre, una vez que se confirma el diagnóstico. No son de utilidad en el tratamiento de la carditis o la corea. El ácido acetilsalicílico es el fármaco más indicado, en dosis de 50 a 60 mg/kg de peso al día hasta un máximo de 80 a 100 mg/kg al día (4 a 8 g/día en adultos) en cuatro a cinco fracciones. Con dosis mayores, es importante vigilar al paciente en busca de síntomas de salicilismo, como náusea, vómito o acúfenos; si aparecen tales manifestaciones es necesario reducir la dosis. Cuando los síntomas agudos se resuelven de forma importante, por lo regular en las primeras 2 semanas, pueden disminuirse las dosis altas a 50 a 60 mg/kg al día durante 2 a 4 semanas más. Después de 3 semanas de interrumpir el fármaco, algunas veces reaparecen la fiebre, los signos articulares y los

CUADRO 352-2 Participación cambiante de la ecocardiografía en el diagnóstico de la FRA

AÑO	GUÍAS	¿REALIZAR ECOCARDIOGRAFÍA EN TODOS LOS CASOS CONFIRMADOS DE FRA SIN CARDITIS CLÍNICA?	¿REALIZAR ECOCARDIOGRAFÍA EN TODOS LOS CASOS CON SOSPECHA DE FRA?	¿USAR ECOCARDIOGRAFÍA PARA CONFIRMAR LA CARDITIS COMO CRITERIO MAYOR EN AUSENCIA DE SOPLO?
1992	Criterios de Jones 1992	No	No	No
2000	*Jones Criteria Workshop*	No	No	No
2001	Guías de la OMS	Sí	No	No
2008	*Indian Working Group*	Sí*	No	No
2008	Guías de Nueva Zelanda	Sí†	Sí‡	Sí§
2012	Guías australianas	Sí‖	Sí¶	Sí#

FRA, fiebre reumática aguda. OMS, Organización Mundial de la Salud.

* Importancia sugerida, pero no requerida. † Repetir en 2 a 4 semanas si es negativo en todos los casos de corea. ‡ Repetir en 2 a 4 semanas en caso necesario. § Todos los grupos. ‖ Repetir en serie en casos con corea. ¶ Repetir en un mes si es negativo, en todos los casos. # Poblaciones de alto riesgo (véase la sección Consideraciones epidemiológicas).

reactivos de fase aguda altos; ello no implica una recurrencia y puede comenzarse de nuevo el uso de salicilatos por un lapso breve. En vez del ácido acetilsalicílico, una alternativa útil es el naproxeno en dosis de 10 a 20 mg/kg al día, con la ventaja adicional de que se administra dos veces al día.

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

Glucocorticoides El empleo de glucocorticoides en la fiebre reumática aguda es todavía controvertido. Dos metaanálisis no han logrado demostrar un beneficio de los glucocorticoides en comparación con placebo o salicilatos para mejorar el pronóstico de la carditis a corto o más largo plazo. Sin embargo, los estudios incluidos en estos metaanálisis tuvieron lugar hace >40 años y no se emplearon los fármacos administrados con regularidad en la actualidad. Muchos médicos tratan los casos de carditis grave (que producen insuficiencia cardiaca) con glucocorticoides porque consideran que pueden reducir la inflamación aguda y favorecer una curación más rápida de la insuficiencia. Sin embargo, los beneficios potenciales de este tratamiento deben equilibrarse con los posibles efectos adversos. Si se recetan, se recomienda la prednisona o la prednisolona en dosis de 1 a 2 mg/kg por día (máximo, 80 mg), y a menudo sólo se necesitan durante algunos días o hasta por un máximo de 3 semanas.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Véase el capítulo 253.

CUADRO 352-3 Estudios recomendados en casos de posible fiebre reumática aguda

Recomendados en todos los casos
Recuento leucocítico
Velocidad de eritrosedimentación
Proteína C reactiva
Hemocultivos si hay fiebre
Electrocardiograma (si hay prolongación del intervalo P-R u otra anomalía en el ritmo, se repite en 2 semanas y otra vez más a los 2 meses, si persisten las anomalías)
Radiografía torácica si hay datos clínicos o ecocardiográficos de carditis
Ecocardiograma (se considera repetirlo después de 1 mes si es negativo)
Frotis faríngeo (de preferencia antes de administrar antimicrobiano), cultivo para estreptococos del grupo A
Estudio serológico antiestreptocócico: concentraciones de antiestreptolisina O y anti-DNasa B, si están disponibles (se repiten 10 a 14 días después si la primera prueba no confirma el diagnóstico)
Estudios para diagnósticos alternativos, lo cual depende de las manifestaciones clínicas
Repetición de hemocultivos ante una posible endocarditis
Aspirado articular (análisis microscópico y cultivo) para una posible artritis séptica
Cobre, ceruloplasmina, anticuerpo antinuclear, detección de fármacos por movimientos coreiformes
Estudio serológico y marcadores autoinmunitarios para artritis por arbovirus, autoinmunitaria o reactiva

Fuente: Reimpreso con autorización del Menzies School of Health Research. Información adicional en https://www.rhdaustralia.org.au/arf-rhd-guideline.

REPOSO EN CAMA

Las recomendaciones habituales del reposo en cama a largo plazo, alguna vez parte fundamental del tratamiento, ya no suelen ponerse en práctica. Más bien, el reposo en cama se prescribe según se necesite mientras haya artritis y artralgia, y en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Una vez que se controlan bien los síntomas, puede iniciarse la movilización según se tolere.

COREA

Los fármacos para controlar los movimientos anormales no alteran la duración o el desenlace de la corea. En los casos más leves se recomienda proporcionar un ambiente tranquilo. En los enfermos con corea grave, la carbamazepina o el valproato sódico son preferibles al haloperidol. Es posible que no se observe una respuesta durante 1 a 2 semanas, y los fármacos deben continuarse durante al menos 1 a 2 semanas luego de la desaparición de los síntomas. Hay evidencias recientes de que los corticosteroides son eficaces y permiten una atenuación más rápida de los síntomas en la corea. Deben considerarse en casos graves o resistentes. Es posible comenzar la administración de prednisona o prednisolona en dosis de 0.5 mg/kg de peso al día e iniciar de modo gradual la disminución de las dosis, de preferencia después de una semana, si los síntomas desaparecen, aunque si empeoran es necesaria en ocasiones la disminución más lenta o el aumento temporal de las dosis.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Estudios a pequeña escala han sugerido que la inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) puede conducir a una supresión más rápida de la corea, pero no han demostrado un beneficio en el pronóstico a corto o largo plazo de la carditis en la fiebre reumática aguda sin corea. Ante la falta de mejores datos, *no* se recomienda la IVIg, excepto en casos de corea grave resistente a otros tratamientos.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la fiebre reumática aguda tiene una duración promedio de 12 semanas. Con tratamiento, los pacientes casi siempre reciben el alta médica en 1 o 2 semanas. Se vigilan los marcadores inflamatorios cada 1 a 2 semanas hasta que se normalizan (por lo regular en las primeras 4 a 6 semanas) y se lleva a cabo una ecocardiografía luego de 1 mes para determinar una posible progresión a la carditis. Los casos con carditis más grave necesitan vigilancia clínica y ecocardiográfica rigurosa a largo plazo.

Una vez que se resuelve el episodio agudo, la prioridad consiste en asegurar el seguimiento clínico ulterior a largo plazo y adoptar un régimen de profilaxis secundaria. Los pacientes deben incluirse en el registro local de fiebre reumática aguda (si existe alguno) y se establece contacto con los médicos de atención primaria para asegurar un plan de seguimiento y administración de profilaxis secundaria antes de darlos de alta. A los enfermos y sus familias también se les informa sobre la enfermedad, con énfasis en la importancia de cumplir con la profilaxis secundaria.

PREVENCIÓN

PREVENCIÓN PRIMARIA

En condiciones ideales, la prevención primaria comprende la eliminación de los principales factores de riesgo de infección estreptocócica, en par-

CUADRO 352-4 Prevención secundaria de fiebre reumática (prevención de ataques recurrentes)

FÁRMACO	DOSIS	VÍA	CALIFICACIÓN
Penicilina G benzatínica	600 000 U para niños ≤27 kg (60 libras), 1 200 000 U para aquellos >27 kg /60 libras) c/4 semanas*	Intramuscular	IA
Penicilina V	250 mg c/12 h	Oral	IB
Sulfadiazina	0.5 g c/24 h para los pacientes ≤27 kg (60 libras), 1.0 g c/24 h para los pacientes >27 kg (60 libras)	Oral	IB
Para personas alérgicas a la penicilina y sulfadiazina			
Macrólido o azalida	Variable	Oral	IC

La calificación indica la clase de recomendación y nivel de evidencia (LOE) (p. ej., IA indica clase I, LOE A).

* En situaciones de alto riesgo está justificada y recomendada la administración cada 3 semanas. Véase la descripción de las situaciones de alto riesgo en el texto.

ticular el hacinamiento. Esto es difícil en la mayor parte de los lugares donde es común la ARF.

Por tanto, la base de la prevención primaria de la fiebre reumática aguda es todavía la profilaxis primaria, es decir, el tratamiento oportuno y completo de la faringitis por estreptococos del grupo A con antimicrobianos. Si se instituye durante los primeros 9 días después de iniciada la disfagia, el régimen de penicilina (como se describió para el tratamiento de la ARF) previene casi todos los casos. En sitios en que son frecuentes ARF y RHD, pero no se cuenta con el diagnóstico microbiológico de faringitis por estreptococos del grupo A, como en países de escasos recursos, las guías de atención primaria recomiendan tratar a todo paciente de faringitis con penicilina o, de manera alternativa, utilizar un algoritmo clínico para identificar a individuos que muestran una mayor probabilidad de padecer faringitis por estreptococos del grupo A. Estas medidas, aunque son imperfectas, reconocen la importancia de la prevención de ARF a costa de tratar en grado excesivo muchos casos de faringitis sin relación con estreptococos del grupo A.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

El elemento básico para erradicar ARF y RHD es la prevención secundaria. Los pacientes con ARF están expuestos a un riesgo mucho mayor que el de la población general de presentar un nuevo episodio de ARF después de una infección por estreptococos del grupo A; en consecuencia, deben someterse a profilaxis de largo plazo con penicilina para prevenir recurrencias. El mejor antibiótico para la profilaxis secundaria es la penicilina G benzatínica (1.2 millones de unidades o 600 000 unidades si la persona pesa ≤27 kg) aplicada cada 4 semanas. Puede administrarse cada 3 semanas, o incluso cada 2 semanas, cuando se considera que el enfermo tiene un riesgo en particular alto; no obstante, cuando se puede lograr el cumplimiento estricto con la dosificación de cada 4 semanas, rara vez es necesario aplicar dosis más frecuentes. Después del esquema anterior puede administrarse dos veces al día penicilina V oral (250 mg), pero es menos eficaz que la penicilina G benzatínica. Los pacientes alérgicos a este fármaco reciben 250 mg de eritromicina dos veces al día.

La duración de la profilaxis secundaria depende de muchos factores, en particular el tiempo transcurrido desde el último episodio de ARF (con el tiempo disminuyen las posibilidades de recurrencia), edad (disminuye la probabilidad de recurrencias con la edad) y gravedad de RHD (en caso de enfermedad grave, tal vez sea prudente evitar incluso el mínimo riesgo de recurrencia por las consecuencias potenciales graves) (cuadro 352-4). La profilaxis secundaria se establece mejor como parte de un programa coordinado de erradicación de RHD, con base en un registro de pacientes. Los registros mejoran la posibilidad de vigilar a los enfermos e identificar a quienes no cumplen con el esquema profiláctico, e instituir medidas para mejorar el cumplimiento clínico.

LECTURAS ADICIONALES

Carapetis JR *et al.*: Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Nat Rev Dis Primers 14:15084, 2016.

Gewitz MH *et al.*: Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 131:1806, 2015.

RHDAustralia (ARF/RHD Writing Group): The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd edition). Darwin: Menzies School of Health Research; 2012. Available at https://www.rhdaustralia.org.au/arf-rhd-guideline

Steer AC *et al.*: Status of research and development of vaccines for Streptococcus pyogenes. Vaccine 34:2953, 2016.

Zühlke L *et al.*: Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: Two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). Circulation 134:1456, 2016.

VIDEO 352-1A Imágenes ecográficas transtorácicas de una niña de 9 años con un primer episodio de fiebre reumática aguda. Las imágenes muestran los signos ecocardiográficos típicos de carditis reumática aguda. Las valvas están relativamente delgadas y son muy móviles. La falta de coaptación de las valvas mitrales es consecuencia de la elongación de las cuerdas tendinosas y la dilatación anular. La insuficiencia de la válvula mitral es moderada, con un chorro de reflujo típico dirigido en sentido posteroexterno, propio de la carditis reumática. ***A.*** Carditis reumática aguda (ecocardiograma tetracameral apical).

VIDEO 352-1B Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de una niña de 9 años con un primer episodio de fiebre reumática aguda. Las imágenes corresponden a los hallazgos ecocardiográficos habituales de la carditis reumática aguda. Las valvas están relativamente delgadas y son muy móviles. La ausencia de coaptación de las valvas mitrales puede ser efecto de la elongación de las cuerdas tendinosas y dilatación anular. La insuficiencia de la válvula mitral es moderada, con un chorro típico de reflujo dirigido en sentido posteroexterno, propio de la carditis reumática. ***B.*** Carditis reumática aguda (ecocardiograma Doppler de color tetracameral apical).

VIDEO 352-1C Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de una niña de 9 años con un primer episodio de fiebre reumática aguda. Las imágenes muestran los hallazgos ecocardiográficos comunes de carditis reumática aguda. Las valvas son relativamente delgadas y muy móviles. La falta de coaptación de las valvas mitrales es consecuencia de la elongación de las cuerdas tendinosas y dilatación anular. La insuficiencia de la válvula mitral es moderada, con el chorro típico de reflujo de orientación posteroexterna de la carditis reumática. ***C.*** Carditis reumática aguda (ecocardiograma de eje longitudinal paraesternal).

VIDEO 352-1D Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de una niña de 9 años con un primer episodio de fiebre reumática aguda. Las imágenes muestran los típicos hallazgos ecocardiográficos de carditis reumática aguda. Las valvas son relativamente delgadas y muy móviles. La *nula* coaptación de las valvas mitrales es resultado de elongación de las cuerdas tendinosas y de dilatación anular. La insuficiencia de la válvula mitral es moderada, con un chorro típico de reflujo de orientación posteroexterna, propio de la carditis reumática. ***D.*** Carditis reumática aguda (ecocardiograma Doppler a color y con eje longitudinal paraesternal).

VIDEO 352-2A Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de un niño de 5 años con cardiopatía reumática crónica e insuficiencia grave de la válvula mitral y estenosis moderada de la misma válvula. Las imágenes muestran los hallazgos ecocardiográficos típicos de la cardiopatía reumática crónica avanzada. Las valvas anterior y posterior de la mitral muestran engrosamiento extraordinario. Durante la diástole se restringe el movimiento de la válvula mitral anterior con el abombamiento de la parte central del cuerpo de la valva hacia el tabique interventricular; esta imagen se describe a menudo con el calificativo de "bastón de hockey" o deformidad "en codo". ***A.*** Cardiopatía reumática crónica (proyección en el eje longitudinal paraesternal).

VIDEO 352-2B Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de un niño de 5 años con cardiopatía reumática crónica e insuficiencia grave de la válvula mitral y estenosis moderada de dicha válvula. Las imágenes muestran los hallazgos ecocardiográficos habituales de la cardiopatía reumática crónica avanzada. Se observa engrosamiento pronunciado de las valvas anterior y posterior de la mitral. En la diástole, el movimiento del extremo de la valva anterior de la mitral se debilita por el abombamiento del cuerpo del centro de la valva hacia el tabique interventricular. Esta imagen se describe con frecuencia como "bastón de hockey" o deformidad "en codo". ***B.*** Cardiopatía reumática crónica (ecocardiograma bicameral apical).

353 Esclerosis sistémica (esclerodermia) y trastornos relacionados

John Varga

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La esclerosis sistémica (SSc, *systemic sclerosis*) es una enfermedad poco frecuente, compleja, de heterogeneidad clínica y manifestaciones clínicas diversas, con evolución crónica, a menudo progresiva y que causa discapacidad, desfiguración y mortalidad sustanciales. Puede afectar a cualquier órgano **(fig. 353-1)**.

Existe una variabilidad marcada entre los pacientes con SSc respecto a los patrones de compromiso cutáneo, complicaciones orgánicas, ritmo de progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento y supervivencia. Las etapas tempranas de la SSc se acompañan de manifestaciones inflamatorias notables, pero con el tiempo, las alteraciones estructurales en múltiples lechos vasculares y la disfunción visceral progresiva por la fibrosis y atrofia dominan el cuadro clínico. En el **cuadro 353-1** se presentan los criterios de clasificación para el diagnóstico de SSc.

Aunque el rasgo distintivo de la SSc es la piel gruesa e indurada (*esclerodermia*), también hay cambios cutáneos en las formas localizadas de la esclerodermia, junto con múltiples trastornos metabólicos, hereditarios y autoinmunitarios **(cuadro 353-2)**. En términos generales, los pacientes con SSc pueden separarse en dos grandes subgrupos definidos por el patrón de compromiso cutáneo, manifestaciones clínicas, datos de laboratorio y evolución natural **(cuadro 353-3)**. La SSc cutánea difusa (dcSSc, *diffuse cutaneous SSc*) por lo general se acompaña de induración cutánea extensa que comienza en los dedos (esclerodactilia) y asciende de las zonas distales a las proximales de las extremidades y al tronco. En estos pacientes, se desarrollan con rapidez enfermedad pulmonar intersticial (ILD, *interstitial lung disease*) y la enfermedad renal aguda. En contraste, en pacientes con SSc cutánea limitada (lcSSc, *limited cutaneous SSc*), el fenómeno de Raynaud suele preceder a otras manifestaciones de la enfermedad, a veces por años. En estos casos, el compromiso de la piel permanece confinado a los dedos, parte distal de las extremidades y cara, no afecta el tronco. Antes, el conjunto de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastornos de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias se llamaba *síndrome CREST*. En la lcSSc, el compromiso visceral tiende a tener una evolución insidiosa; las úlceras digitales isquémicas, hipertensión arterial pulmonar (PAH, *pulmonary arterial hypertension*), hipotiroidismo y cirrosis biliar primaria pueden aparecer como complicaciones tardías. En algunos pacientes, el fenómeno de Raynaud y las manifestaciones clínicas y de laboratorio características de la SSc ocurren en ausencia de engrosamiento cutáneo detectable. Este síndrome se llama *SSc sin esclerodermia.*

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La SSc es una enfermedad adquirida esporádica con distribución mundial que afecta a todas las razas. En Estados Unidos, la incidencia es de nueve a 46 casos por millón por año. Se calcula que hay 100 000 casos en ese país, aunque es probable que esta cifra sea mucho mayor si se incluyen también los pacientes que no cumplen los criterios de clasificación. Existen grandes variaciones regionales en las tasas de incidencia, lo que podría reflejar diferencias en la definición de casos, exposiciones ambientales o genes de susceptibilidad en las poblaciones con distintos antecedentes étnicos. Las tasas de prevalencia en Inglaterra, Europa y Japón parecen menores que en Norteamérica y Australia. La edad, sexo y grupo étnico influyen en la susceptibilidad a la enfermedad y las personas de raza negra tienen incidencias más altas por edad específica. En común con otras enfermedades del tejido conjuntivo, la SSc muestra un marcado predominio en mujeres (4.6:1), más pronunciado en la edad fértil y que declina después de la menopausia. Un factor de riesgo adicional es un familiar en primer grado con la enfermedad, lo que eleva el riesgo 13 veces. Aunque la SSc puede manifestarse a cualquier edad, el pico de edad de inicio en las mujeres con lcSSc y dcSSc es entre los 65 y 74 años, aunque en la raza negra, la enfermedad inicia a una edad más temprana. Además, la población negra con SSc tiene mayor probabilidad de dcSSc, ILD y peor pronóstico.

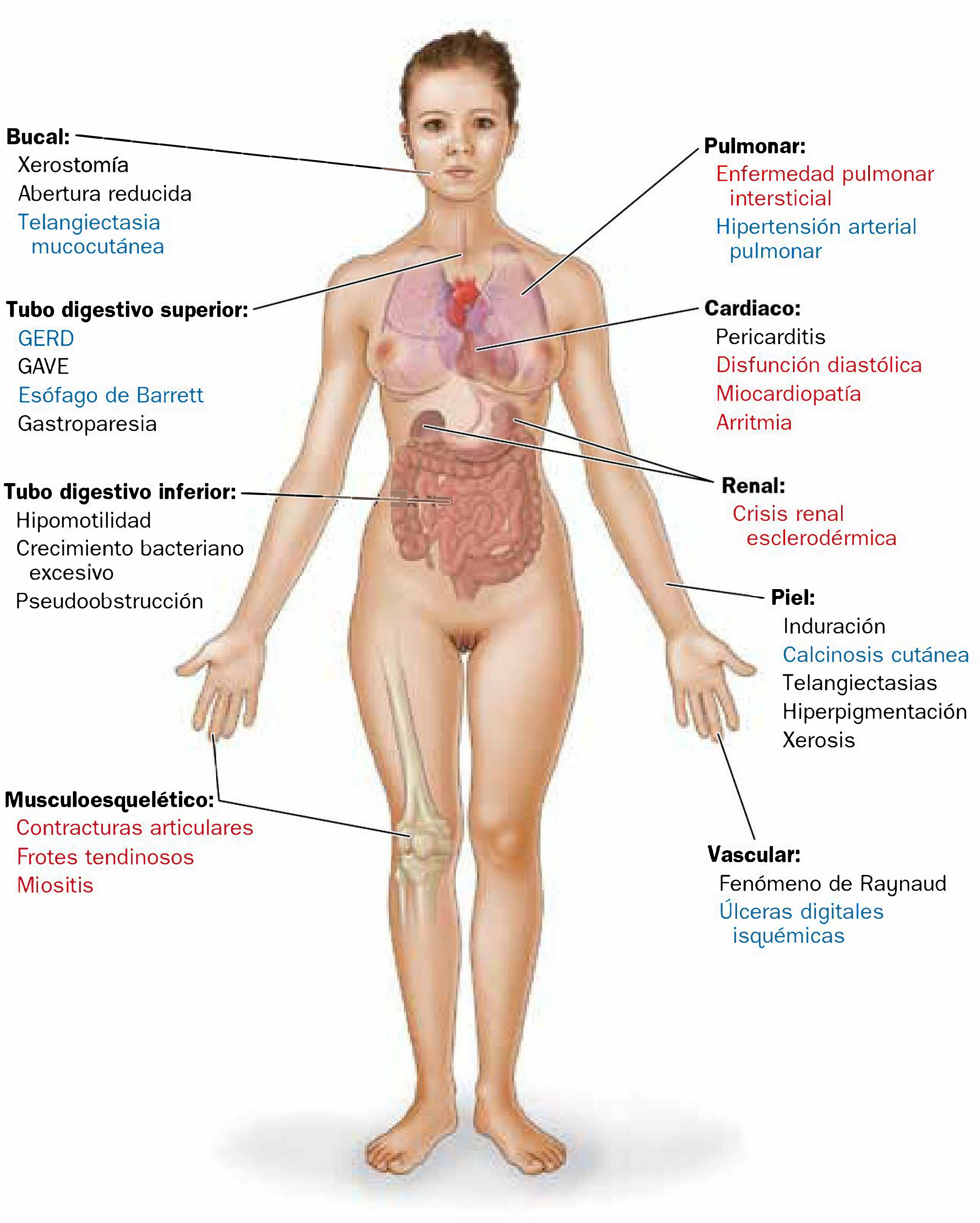


FIGURA 353-1 Compromiso orgánico múltiple en la esclerosis sistémica. Las complicaciones prominentes más frecuentes en la SSc cutánea difusa se muestran en rojo; las más frecuentes en la SSc cutánea limitada, en azul; las comunes en ambas formas de SSc se muestran en negro.

CONTRIBUCIÓN GENÉTICA A LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

La SSc es una enfermedad poligénica. En general, las relaciones genéticas identificadas hasta ahora sólo representan una pequeña contribución a la susceptibilidad a la enfermedad. Las tasas de concordancia de enfermedad son bajas (4.7%) en gemelos monocigotos, aunque la concordancia de positividad a anticuerpos antinucleares (ANA) es mucho mayor. Por otra parte, la evidencia de la contribución genética a la susceptibilidad de la enfermedad proviene de la observación de que el 1.6% de los pacientes con SSc tiene un familiar en primer grado con la enfermedad, una tasa de prevalencia mucho mayor que en la población general. El riesgo de fenómeno de Raynaud, ILD y otras enfermedades autoinmunitarias, incluidos lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) **(cap. 349)**, artritis reumatoide **(cap. 351)** y tiroiditis autoinmunitaria **(cap. 375)**, también es mayor en los familiares en primer grado. Las estrategias actuales para descubrir factores genéticos en la SSc incluyen secuenciación del DNA y análisis del polimorfismo de nucleótidos individuales (SNP, *single nucleotide polymorphism*) de los genes prospectos, así como análisis de SNP del geno-

CUADRO 353-1 Criterios de clasificación para el diagnóstico de esclerosis sistémica

ELEMENTO	SUBELEMENTO	PESO/CALIFICACIÓN
Engrosamiento cutáneo (bilateral): de los dedos con extensión proximal a las articulaciones MCP		9
Engrosamiento de la piel sólo de los dedos	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia (piel engrosada distal a las articulaciones MCP)	4
Lesiones en la punta de los dedos	Úlcera en la punta del dedo o	2
	Cicatriz en hoyuelo	3
Telangiectasias mucocutáneas		2
Patrón capilar anormal en las uñas		2
Compromiso pulmonar	PAH	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud		3
Autoanticuerpos específicos de SSc	ACA	3
	Scl-70	
	RNA polimerasa III	

ACA, arteria cerebral anterior; MCP, metacarpofalángicas; PAH, hipertensión arterial pulmonar.

CUADRO 353-3 Subtipos de esclerosis sistémica (SSc): características de la SSc cutánea limitada y de la enfermedad cutánea difusa

RASGO CARACTERÍSTICO	SSc CUTÁNEA LIMITADA	SSc CUTÁNEA DIFUSA
Compromiso cutáneo	Inicio lento. Limitada a dedos, distal a los codos, cara; progresión lenta	Inicio rápido. Difusa: dedos, extremidades, cara, tronco; progresión rápida
Fenómeno de Raynaud	Antecede al compromiso cutáneo, a veces por años; puede relacionarse con isquemia crítica en los dedos	Inicio coincidente con el compromiso cutáneo; la isquemia crítica es menos frecuente
Musculoesquelético	Artralgia leve	Artralgia intensa, síndrome del túnel del carpo, frotes tendinosos; contracturas de articulaciones pequeñas y grandes
Enfermedad pulmonar intersticial	Progresión lenta, casi siempre leve	Frecuente, inicio y progresión tempranos, puede ser grave
Hipertensión arterial pulmonar	Frecuente, tardía, puede ocurrir como complicación aislada	A menudo ocurre en relación con enfermedad pulmonar intersticial
Crisis renal esclerodérmica	Muy rara	Ocurre en 15%, el inicio puede ser fulminante, casi siempre temprana (<4 años del inicio de la enfermedad)
Calcinosis cutánea	Frecuente, prominente	Menos frecuente, leve
Autoanticuerpos característicos	Anti-centrómero	Anti-topoisomerasa I (Scl-70), anti-RNA polimerasa III

ma entero sin tener una hipótesis. Los estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) implican cohortes multicéntricas multinacionales. La mayoría de los *loci* de susceptibilidad a SSc que tienen una validación robusta son genes participantes en las respuestas inmunitarias innatas y de adaptación, lo que resalta la importancia de la autoinmunidad como desencadenante inicial de la enfermedad. Los estudios genéticos muestran relaciones con variantes comunes (pequeño tamaño del efecto) relacionadas con la activación y las señales de los linfocitos B y T (*BANK1*, *BLK*, *CD247*, *STAT4*, *IL2RA*, *CCR6*, *IDO1*, *TNFSF4/OX40L*, *PTPN22* y *TNIP1*). Además, los estudios de genes prospectos y los GWAS identificaron una relación marcada con los haplotipos del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leucocyte antigen*) clase II en el cromosoma 6, incluidos *HLA-DRB1*11:04*, *DQA1*05:01* y *DQB1*03:01* y los genes ajenos al HLA del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) *NOTCH4* y *PSORSC1*. Otras variantes genéticas relacionadas con la SSc participan en la inmunidad innata y las vías del interferón (*IRF5, IRF7, STAT4, TNFAIP3/A20, GSDMA, PRDM1 (BLIMP1), TNFAIP3* y *TLR2*). Hay reportes de otras relaciones con *IL12RB2*, *IL-21* los genes relacionados con la apoptosis *DNA-SE1L3* y *SOX5* y los genes vinculados con la fibrosis *CSK, CAV1, PPARG* y *GRB10*. Además de la susceptibilidad a la enfermedad, algunos de estos *loci* se relacionan con manifestaciones particulares de la enfermedad o subtipos serológicos, como ILD (*CTGF, CD226*), PAH (*TNIP1*) y crisis renal esclerodérmica (*HLA-DRB1**). Aunque por ahora no se comprenden bien las consecuencias funcionales de estas variantes génicas y su posible participación en la patogenia, parece probable que combinadas generan un estado de regulación inmunitaria alterado, lo que aumenta la susceptibilidad a la autoinmunidad y la inflamación persistente. Hay que señalar que muchas de las variantes genéticas relacionadas con la SSc también están implicadas en otros trastornos autoinmunitarios, como SLE, artritis reumatoide y psoriasis, lo que sugiere vías patogénicas compartidas entre estos trastornos con fenotipo distinto. Las relaciones genéticas identificadas hasta ahora sólo explican una parte del carácter hereditario de la SSc y hoy en día se llevan a cabo GWAS y secuenciación del exoma completo para identificar factores adicionales de susceptibilidad genética en la SSc, sobre todo las variantes raras (y potencialmente causales).

CUADRO 353-2 Trastornos relacionados con induración cutánea

- Esclerosis sistémica (SSc)
  - SSc cutánea limitada
  - SSc cutánea diseminada
- Esclerodermia localizada
  - Morfea en gotas (placa), morfea difusa (panesclerótica), morfea ampollar
  - Esclerodermia lineal, en golpe de sable, atrofia hemifacial
- Morfea panesclerótica
- Síndromes superpuestos
  - Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
  - SSc/polimiositis
- Esclerodermia diabética y esclerodermia de Buschke
- Escleromixedema (mucinosis papular)
- Enfermedad de injerto contra hospedador crónica
- Fascitis difusa con eosinofilia (enfermedad de Shulman, fascitis eosinofílica)
- Síndrome de piel rígida
- Paquedermatoperiostosis (osteoartropatía hipertrófica primaria)
- Trastornos semejantes a esclerodermia inducidos por sustancias químicas y fármacos
  - Enfermedad inducida por cloruro de vinilo
  - Síndrome de eosinofilia-mialgia (relacionado con exposición a contaminante de L-triptófano)
  - Fibrosis sistémica nefrógena (relacionada con exposición a gadolinio)
- Síndrome paraneoplásico

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y LABORALES

Dada la contribución relativamente modesta de los genes a la susceptibilidad a la SSc, es probable que los factores ambientales, como agentes infecciosos, microbioma intestinal y exposiciones laborales, dietéticas, del estilo de vida y farmacológicas, tengan una participación mayor. Cierta evidencia sugiere la posible participación del parvovirus B19, virus Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), *Rhodotorula glutinis* y otros microorganismos. Hubo una epidemia de un síndrome nuevo con manifestaciones sugestivas de SSc en España en la década de 1980. El brote, denominado *síndrome de aceite tóxico*, se vinculó con el uso de aceite de canola contaminado. Otro brote epidémico, llamado *síndrome de eosinofilia y mialgia* (EMS, *eosinophilia-myalgia syndrome*), se relacionó con el consumo de complementos dietéticos que contenían L-triptófano. La exposición al medio de contraste con gadolinio en pacientes con daño renal que se sometían a resonancia magnética se ha vinculado con fibrosis sistémica nefrógena. Aunque todos estos síndromes tóxicos-epidémicos se caracterizaron por cambios cutáneos indurados y compromiso visceral variable, el conjunto de manifestaciones clínicas, patológicas y de laboratorio los distingue de la SSc. Las exposiciones laborales que tienen una relación tentativa con la SSc incluyen partículas de sílice (cuarzo), cloruro de polivinilo, resinas epóxicas, vapores de soldadura, solventes orgánicos e hidrocarburos aromáticos, inclui-

dos diluyentes de pintura, tolueno, xileno y tricloroetileno. Estas exposiciones podrían inducir cambios epigenéticos estables y heredables, como la metilación del DNA y la modificación de histonas subyacentes a las alteraciones patogénicas en la expresión génica. Los fármacos implicados en enfermedades semejantes a SSc incluyen bleomicina, pentazocina y cocaína y supresores del apetito relacionados con PAH. La radioterapia para cáncer se ha vinculado con la aparición nueva de SSc, así como con la exacerbación de SSc preexistente. A diferencia de la artritis reumatoide, el tabaquismo no aumenta el riesgo de SSc. Aunque los reportes de casos y las series de SSc en mujeres con implantes mamarios de silicona generaron preocupación sobre un posible papel causal de la silicona en la SSc, las investigaciones epidemiológicas a gran escala no encontraron evidencia de aumento en la prevalencia de SSc.

PATOGENIA

Tres procesos fisiopatológicos cardinales explican las manifestaciones clínicas diversas de la SSc: 1) microangiopatía difusa; 2) inflamación y autoinmunidad, y 3) fibrosis visceral y vascular en múltiples órganos **(fig. 353-2)**. Aunque los tres procesos operan al mismo tiempo en los pacientes con SSc, su actividad, gravedad relativa y contribución al cuadro clínico general varían de un paciente a otro y con el tiempo. En general, la autoinmunidad y la reactividad vascular alterada ocurren en una etapa temprana de la enfermedad, mientras que la fibrosis y la atrofia ocurren más tarde. La interrelación compleja y dinámica entre estos procesos inicia y mantiene el proceso fibrótico y el daño hístico.

MODELOS ANIMALES DE LA ENFERMEDAD

No hay un modelo animal individual de SSc que reproduzca por completo los tres procesos cardinales subyacentes a la patogenia, pero algunos recapitulan ciertos aspectos de la enfermedad humana. Los ratones de piel tensa (Tsk1/+) desarrollan fibrosis cutánea de manera espontánea debido a una mutación en el gen de la fibrilina-1. La proteína fibrilina-1 mutada altera el ensamble de la matriz extracelular y conduce a la activación anormal del factor β transformador del crecimiento (TGF-β). Las mutaciones en la fibrilina-1 en los seres humanos se relacionan con síndrome de Marfan y síndrome de piel rígida, pero no se han informado en la SSc. La fibrosis cutánea y pulmonar acompañada de vasculopatía variable y autoinmunidad puede inducirse en ratones con la inyección de bleomicina o angiotensina II o con trasplante de médula ósea o células esplénicas no compatibles. Las modificaciones genéticas enfocadas en ratones dan lugar a nuevos modelos de enfermedad para investigar la participación patogénica de moléculas individuales, vías y tipos celulares. Por ejemplo, los ratones que carecen de IRF5, Smad3, uPAR o receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR)-γ o con expresión excesiva constitutiva de catenina β, Wnt10b, sirtuina 3, Fra-2, TGFB1, PDGFRα o adiponectina son resistentes o hipersensibles a la esclerodermia experimental o desarrollan fibrosis de manera espontánea. Estos modelos de la enfermedad pueden contribuir a comprender aspectos específicos de la patogenia de la SSc y a descubrir y validar nuevos objetivos terapéuticos.

MICROANGIOPATÍA

La lesión vascular es un fenómeno patogénico temprano y quizá primario en la SSc que da lugar a las manifestaciones clínicas diversas de la vasculopatía de pequeños vasos **(fig. 353-3)**.

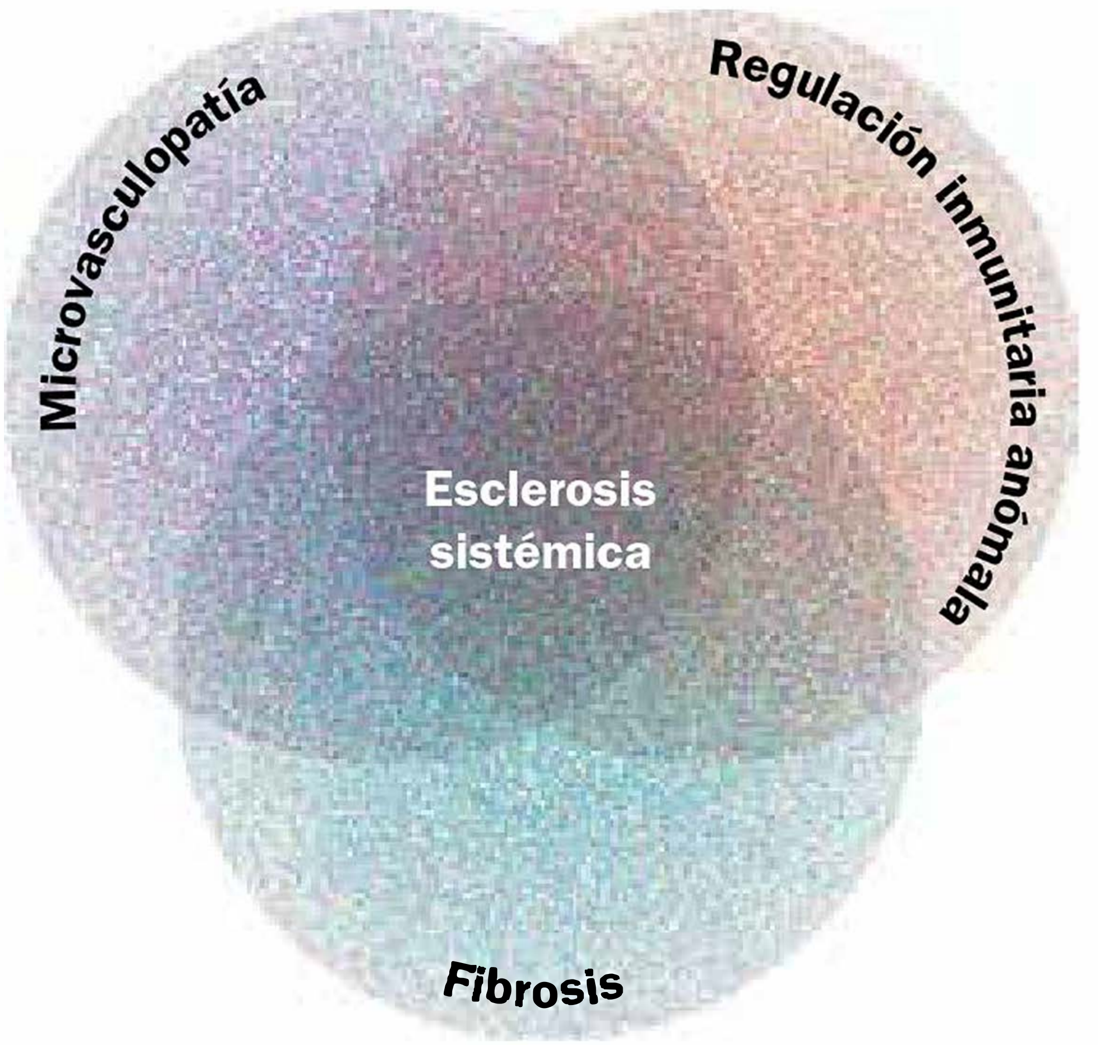


FIGURA 353-2 El conjunto característico de vasculopatía, autoinmunidad/inflamación y fibrosis explica las manifestaciones diversas de la esclerosis sistémica.

La microangiopatía prominente en múltiples lechos vasculares tiene secuelas clínicas importantes, incluidas telangiectasias mucocutáneas, fenómeno de Raynaud, úlceras digitales isquémicas, crisis renal esclerodérmica, compromiso miocárdico y PAH. El fenómeno de Raynaud se caracteriza por respuesta anormal del flujo sanguíneo ante la exposición al frío en las pequeñas arterias digitales. Esta anormalidad funcional, al principio reversible, se relaciona con alteraciones del sistema nervioso periférico y autónomo, incluida la producción alterada del neuropéptido relacionado con el gen de la calcitonina de los nervios sensitivos aferentes y sensibilidad incrementada de los receptores adrenérgicos α_2 en las células de músculo liso vascular. La enfermedad de Raynaud aislada (primaria) es frecuente, casi siempre benigna y no progresiva. En cambio, el fenómeno de Raynaud secundario en la SSc a menudo es progresivo y se complica por cambios estructurales irreversibles que culminan en úlceras digitales isquémicas, necrosis y amputación.

Los virus, factores citotóxicos y micropartículas trombógenas de quimiocinas, la activación de la vía alternativa del complemento, anticuerpos dirigidos contra células epiteliales, fosfolípidos y glucoproteína I β2 (β2GPI) están implicados como posibles desencadenantes de la lesión celular endotelial. El daño endotelial conduce a la producción mal regulada de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictoras (endotelina-1), además del aumento de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y otras moléculas de adhesión superficial. La microvasculatura muestra mayor permeabilidad y diapédesis transendotelial de leucocitos, activación anormal de las cascadas de la coagulación, aumento en la producción de trombina y fibrinólisis alterada. La agregación plaquetaria espontánea induce liberación de serotonina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y gránulos plaquetarios alfa, incluido tromboxano, un vasoconstrictor potente. Ocurre proliferación de las células de la mioíntima semejantes a las células de músculo liso en la túnica media, la membrana basal se engruesa y se duplica y se produce la fibrosis de la adventicia perivascular. El proceso vasculopático afecta a los capilares y a las arteriolas y menos a menudo, incluso a los vasos grandes de muchos órganos, lo que reduce el flujo sanguíneo y causa isquemia hística. La oclusión progresiva de la luz debida a la hipertrofia de la íntima y la media, combinada con el daño celular endotelial persistente y la fibrosis de la adventicia establecen un círculo vicioso que culmina en la llamativa ausencia de pequeños vasos sanguíneos (rarefacción) en la enfermedad avanzada. El ciclo isquemia-reperfusión recurrente genera moléculas reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) que dañan más el endotelio por peroxidación de los lípidos de la membrana. Aunque resulta paradójico, el proceso de revascularización que normalmente restablece el flujo sanguíneo al tejido isquémico es defectuoso en la SSc, a pesar de los valores elevados de factores angiógenos. Además, se reducen en número y función las células progenitoras endoteliales circulantes provenientes de la médula ósea. La pérdida capilar diseminada; la vasculopatía de arterias pequeñas y medianas y la capacidad alterada para reparar y reponer los vasos dañados son marcas distintivas de la SSc.

INFLAMACIÓN Y AUTOINMUNIDAD

Inmunidad celular Las siguientes observaciones dan sustento a la naturaleza inflamatoria/autoinmunitaria de la SSc: presencia casi universal de autoanticuerpos circulantes con especificidades definidas; acumulación familiar de la SSc con otras enfermedades autoinmunitarias; detección de células inmunitarias activadas en órganos blanco, incluidos linfocitos T con receptores para antígenos oligoclonales; firmas prominentes de interferón (IFN) tipo I, caracterizadas por expresión elevada de genes regulados por IFN, en diversos tipos celulares; aumento de los niveles circulantes y secreción espontánea de citocinas y quimiocinas como la interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral, IL-4, IL-10, IL-17, IL-33, CCL2 y CXCL4 en las células mononucleares; relación genética de la SSc con variantes de MHC y otros genes que tienen relación funcional con la respuesta inmunitaria y la respuesta clínica rápida, resolución de la fibrosis y regeneración vascular observadas en algunos pacientes con SSc que reciben tratamientos inmunomoduladores o inmunodepresores. Los estudios genéticos revelan relaciones fuertes con los alelos del *locus* de MHC, así como genes no vinculados con HLA que codifican mediadores de las respuestas inmunitarias innata y de adaptación (*CD247, STAT4, IRF5, CD226, TNFAIP3/A20* y *TNFSF4*).

Los monocitos circulantes de los pacientes con SSc tienen expresión excesiva de genes regulados por IFN, como Siglec-1, tienen valores bajos de caveolina-1 y muestran un fenotipo que favorece inherentemente la fibrosis. En la etapa temprana (edematosa) de la SSc, los infiltrados celulares mononucleares compuestos por linfocitos T activados, monocitos/macrófagos y células dendríticas, pueden encontrarse en la piel, pulmones y

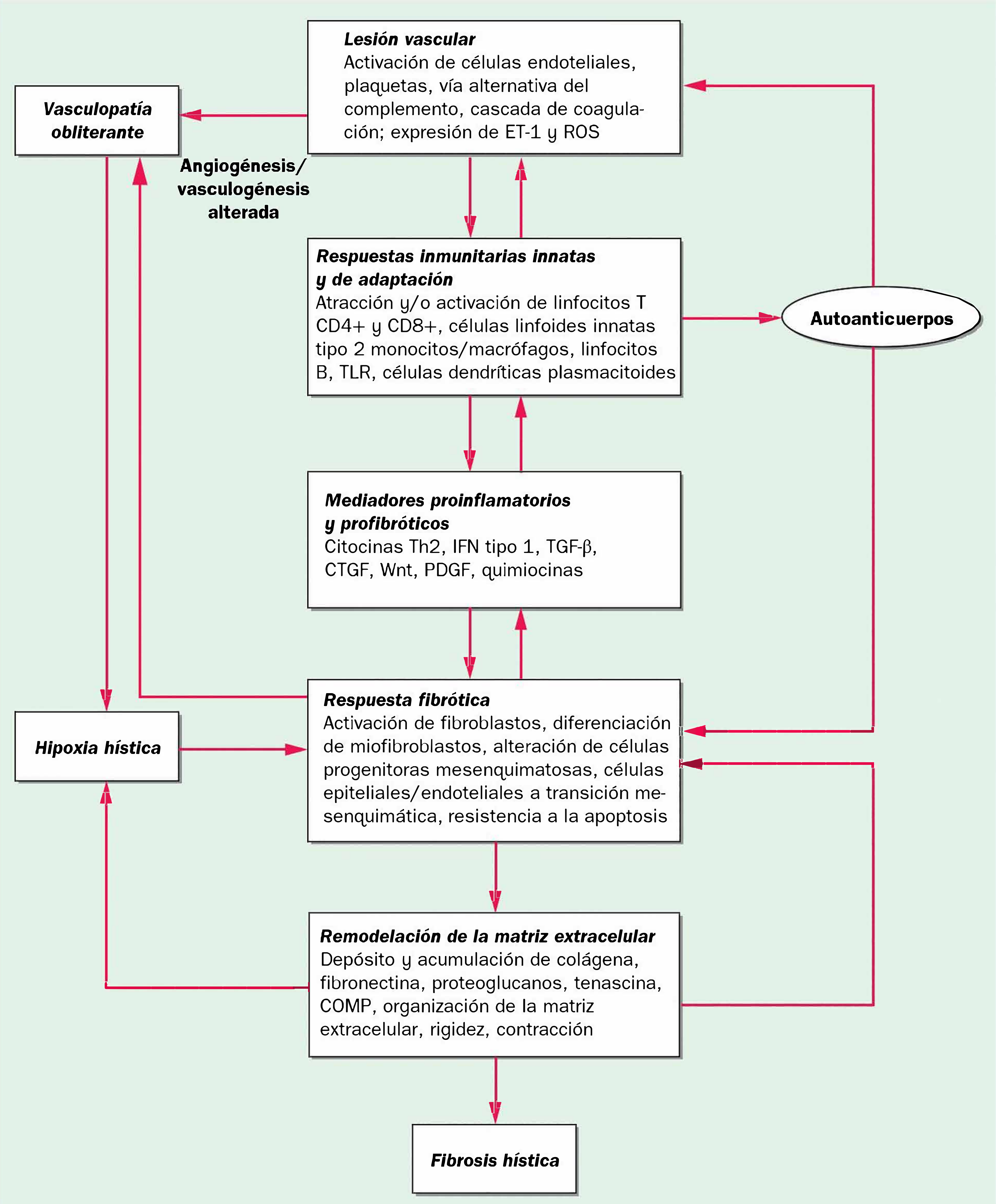


FIGURA 353-3 Lesión vascular inicial en un individuo con susceptibilidad genética desencadena las alteraciones vasculares funcionales y estructurales, la inflamación y la autoinmunidad, lo que culmina en la fibrosis. Las respuestas inflamatorias e inmunitarias inician y sostienen la activación y diferenciación de fibroblastos, lo que induce la fibrogénesis patológica y el daño irreversible del tejido. El daño vascular causa isquemia hística que contribuye más a la fibrosis progresiva y atrofia. COMP, proteína de la matriz oligomérica del cartílago; CTGF, factor de crecimiento del tejido conjuntivo; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; ROS, moléculas reactivas de oxígeno; TGF-β, factor transformador del crecimiento β; TLR, receptor semejante a Toll.

otros órganos afectados antes de la aparición de la fibrosis o el daño vascular. Las células dendríticas pueden encontrarse muy próximas a los fibroblastos y miofibroblastos activados y expresan receptores tipo Toll (TLR, *Toll-like receptors*) y secretan IFN, IL-10, linfopoyetina del estroma tímico (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*) y CXCL4, lo que delinea la respuesta inmunitaria y contribuye a la pérdida de la tolerancia inmunitaria. Los linfocitos T que infiltran los tejidos expresan CD45 y marcadores de activación de HLA-DR y presentan firmas limitadas al receptor de linfocitos T indicativas de expansión oligoclonal en la respuesta a la identificación de un antígeno aún desconocido. Resulta notable que en pacientes diagnosticados con SSc con relación temporal cercana al cáncer, con tumor positivo para anticuerpos contra la RNA polimerasa III, la neoplasia puede mostrar mutaciones en el antígeno RNApol3, que induce la generación de inmunidad de linfocitos T específicos mutantes y anticuerpos con reacción cruzada. Estos hallazgos respaldan la premisa de que un antígeno anormal podría actuar como desencadenante de la respuesta autoinmunitaria en la SSc.

Los linfocitos T circulantes en la SSc expresan receptores para quimiocina e integrina α_1, lo que explica su unión intensificada con el endotelio y con los fibroblastos, mientras que las células endoteliales expresan ICAM-1 y otras moléculas de adhesión que facilitan la diapédesis de los leucocitos. Los linfocitos T activados muestran una respuesta inmunitaria polarizada hacia T_H2 impulsada por las células dendríticas. Las citocinas T_H2 IL-4, IL-13, IL-33 y TSLP inducen la activación de los fibroblastos, mientras que la citocina de T_H1, interferón γ (IFN-γ), bloquea la activación de fibroblastos mediada por citocinas y tiene propiedades antifibróticas. Hay informes de evidencia de los números y función alterados de linfocitos T T_H17 y regulatorias (Treg) en la SSc. Las células linfoides innatas tipo 2 (iLC), una población de células linfoides recién descubierta implicada en la inmunidad tipo 2 y la remodelación hística, también está aumentada en las biopsias de piel con SSc. Como alternativa, los macrófagos M2 que producen TGF-β y promueven la angiogénesis y la remodelación hística, están aumentados en la piel con SSc. Aunque la frecuencia de linfocitos T reguladores que refuerzan la tolerancia inmunitaria se eleva en la circulación y los tejidos, su función inmunodepresora parece defectuosa. Hay evidencia que señala alteración de la homeostasis y función de los linfocitos B en la SSc. Los linfocitos B circulantes muestran cantidades altas de CD19 y las moléculas coestimulantes CD80 y CD86, lo que sugiere activación crónica de

los linfocitos B. La concentración sérica del ligando inductor de proliferación (APRIL) y el factor activador de linfocitos B (BAFF, *B cell activating factor*), miembros de la superfamilia TNF con efectos potentes en la activación de los linfocitos B, se incrementan en la SSc y se relacionan con el grado de compromiso cutáneo y pulmonar. Los linfocitos B secretan IL-6, TGF-β y otras citocinas profibróticas implicadas en la patogenia. Por tanto, la hiperactividad de los linfocitos B en la SSc podría contribuir de manera directa a los procesos inflamatorio y fibrótico, así como a la generación de anticuerpos. El análisis de micromatrices identifica un subtipo distintivo de biopsias cutáneas de SSc con expresión elevada de genes relacionados con la inflamación. La evidencia de inmunidad innata y señalización TLR, reflejo de la activación por el IFN tipo 1 de las células dendríticas plasmacitoides es notorio en las células sanguíneas periféricas y los órganos blanco.

Autoinmunidad humoral Los ANA circulantes pueden detectarse mediante inmunofluorescencia indirecta en todos los pacientes con SSc, incluso en las etapas tempranas de la enfermedad. Además, varios autoanticuerpos específicos de la SSc con patrones distintivos de inmunofluorescencia muestran relaciones marcadas con endofenotipos peculiares de la enfermedad **(cuadro 353-4)**. Estos anticuerpos se dirigen sobre todo contra proteínas intracelulares relacionadas con la transcripción, reparación del DNA y procesamiento del RNA. Debido a su alta especificidad, la exclusividad mutua y la relación con manifestaciones únicas de la enfermedad, los autoanticuerpos relacionados con la SSc tienen gran utilidad en la práctica clínica como marcadores diagnósticos y pronósticos, aunque todavía es incierta su participación en la vigilancia de la actividad. Además, se han descrito anticuerpos dirigidos contra la fibrilina-1, metaloproteinasas de la matriz, marcadores superficiales celulares del receptor para angiotensina II, receptor para endotelina-1, receptor muscarínico 3 o el receptor de PDGF en pacientes con SSc, aunque su relevancia clínica todavía se desconoce. Estos anticuerpos tienen actividad agonista receptora funcional y podrían tener funciones patogénicas directas.

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la generación de autoanticuerpos relacionados con la SSc. La división proteolítica; la expresión aumentada o la localización subcelular alterada de proteínas normales; o sus alteraciones debidas a la mutación en caso de ciertos tumores podrían conducir al reconocimiento inmunitario como neoepítopos, lo que alteraría la tolerancia inmunitaria.

CUADRO 353-4 Principales autoanticuerpos específicos de la esclerosis sistémica y principales características relacionadas

ANTÍGENO AFECTADO	SUBTIPO DE SSC	RELACIÓN CLÍNICA CARACTERÍSTICA PROMINENTE
DNA topoisomerasa I (Scl-70) Patrón moteado	dcSSc	Frotes tendinosos, úlceras isquémicas digitales, esclerodermia, compromiso cutáneo extenso, ILD temprana, compromiso cardiaco, crisis renal esclerodérmica
Proteínas del centrómero Patrón moteado discreto (centrómero)	lcSSc	Úlceras isquémicas digitales, calcinosis cutánea, PAH aislada; crisis renal rara
RNA polimerasa III Patrón moteado	dcSSc	Progresión cutánea rápida, frotes tendinosos, contracturas articulares, GAVE, crisis renal, cánceres concurrentes; úlceras digitales raras
U3-RNP (fibrilarina) Patrón nucleolar	dc/lcSSc	PAH, ILD, crisis renal esclerodérmica, compromiso del tubo digestivo, miositis
Th/T_0 Patrón nucleolar	lcSSc	ILD, PAH
PM/Scl Patrón nucleolar	lcSSc	Calcinosis cutánea, ILD, miositis superpuesta
Ku Patrón moteado	Superposición	SLE, miositis superpuesta
U1-RNP Patrón moteado	MCTD	PAH, artritis inflamatoria, miositis superpuesta
U11/U12 RNP Patrón moteado	dc/lcSSc	ILD

dcSSc, SSc cutánea difusa; GAVE, ectasia vascular del antro gástrico; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; lcSSc, SSc cutánea limitada; MCTD, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; PAH, hipertensión arterial pulmonar; SLE, lupus eritematoso sistémico.

FIBROSIS

La fibrosis que afecta múltiples órganos es un rasgo distintivo de la SSc. El proceso se caracteriza por el reemplazo de la morfología hística normal por tejido conjuntivo denso, rígido, avascular y casi acelular. La fibrosis en la SSc es consecuencia de la inflamación, autoinmunidad y daño microvascular (fig. 353-3). Los fibroblastos son células mesenquimatosas, las principales encargadas de la integridad funcional y estructural del tejido conjuntivo. Cuando se activan por señales extracelulares, los fibroblastos proliferan, migran, secretan colágena y otras moléculas de la matriz, factores de crecimiento, quimiocinas y citocinas y se diferencian en miofibroblastos contráctiles. En condiciones normales, estas respuestas autolimitadas realizan la reparación fisiológica y la regeneración del tejido. Cuando estas respuestas se vuelven sostenidas y amplificadas, se produce la fibrosis patológica. Las señales estimulantes del TGF-β endógeno y los mediadores fibróticos paracrinos, incluidos IL-6, IL-13, ligandos de Wnt, factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF), PDGF, ácido lisofosfatídico, endotelina-1, hipoxia, ROS, trombina y fuerzas mecánicas son los causantes de la activación sostenida de los fibroblastos subyacente a la fibrosis irresoluble en la SSc. La acumulación de los ligandos endógenos para TLR4 relacionados con el daño (EDA-fibronectina, grupo B1 de alta movilidad [HMGB1] y tenascina-C) y de TLR9 (DNA mitocondrial) en el microambiente fibrótico contribuye aún más a la fibrosis irresoluble.

Además de los fibroblastos residentes en el tejido y los miofibroblastos transformados, las células progenitoras mesenquimatosas circulantes derivadas de la médula ósea también contribuyen a la fibrosis. Se desconocen los factores que regulan la diferenciación de las células progenitoras mesenquimatosas y su tráfico de la circulación al tejido lesionado. Las células epiteliales y endoteliales, las células progenitoras mesenquimatosas, preadipocitos y fibroblastos hísticos se han propuesto como fuentes de miofibroblastos en la fibrosis. Aunque hay presencia transitoria de miofibroblastos en la cicatrización normal de heridas, su persistencia en el tejido fibrótico, quizá por la resistencia a la apoptosis, contribuye a la formación de la cicatriz.

Los fibroblastos de SSc explantados muestran un fenotipo con activación anormal *ex vivo*, con ritmos variablemente aumentados de producción de colágena, generación espontánea de ROS, fibras de tensión prominentes y expresión constitutiva de actina alfa de músculo liso. La persistencia del "fenotipo de esclerodermia" durante el paso *ex vivo* serial de los fibroblastos de SSc puede reflejar los ciclos estimulantes autocrinos del TNF-β, la expresión más regulada del microRNA o las modificaciones epigenéticas estables adquiridas de estas células.

PATOLOGÍA

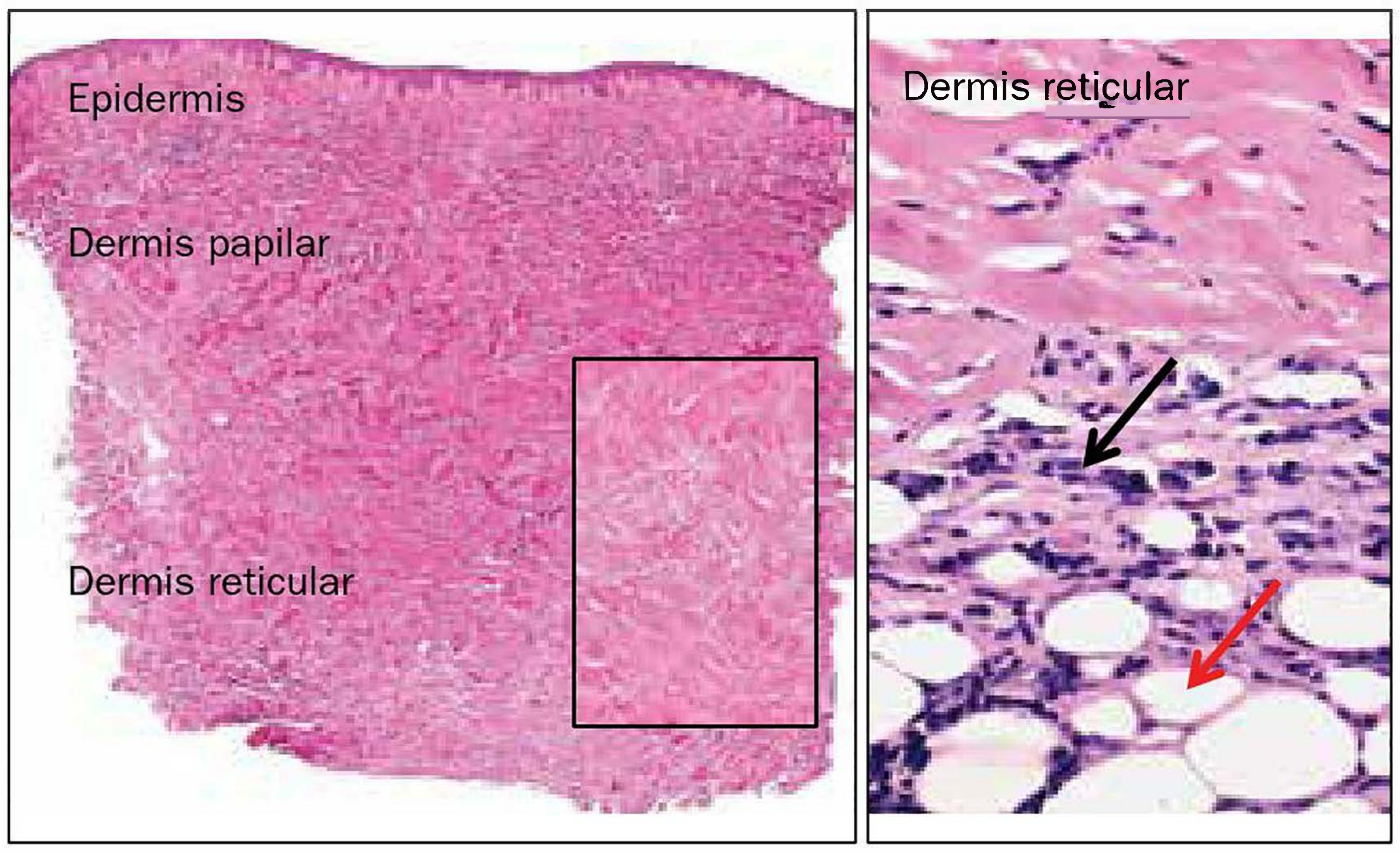
Aunque los hallazgos patológicos en la SSc varían entre los sitios anatómicos, la característica distintiva de la SSc al margen del sistema orgánico es la tríada de pérdida capilar diseminada y microangiopatía obliterante, combinada con fibrosis de la piel y órganos internos. En la etapa inicial de la enfermedad, los infiltrados celulares inflamatorios compuestos por linfocitos T y B, monocitos y macrófagos activados y mastocitos pueden detectarse en muchos órganos. La microangiopatía oclusiva no inflamatoria es un hallazgo tardío prominente en el corazón, pulmones, riñones y tubo digestivo. La fibrosis se encuentra en la piel, pulmones, sistemas cardiovascular y digestivo, vainas tendinosas, tejido perifascicular alrededor del músculo estriado y algunos órganos endocrinos. La acumulación excesiva de colágena, proteoglucanos, COMP y otras macromoléculas de la matriz estructural altera cada vez más la estructura normal, lo que causa disfunción y falla de los órganos afectados.

PIEL

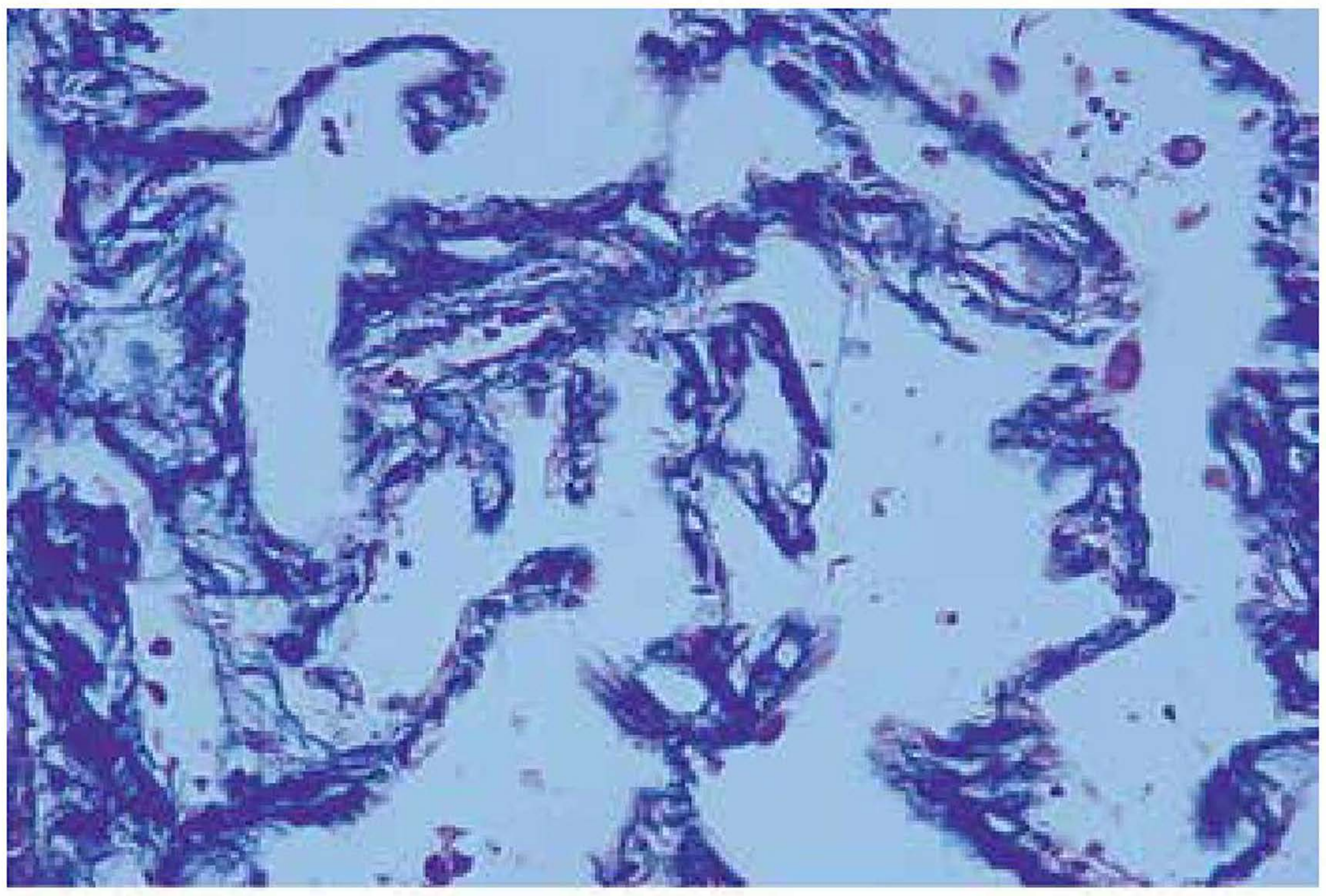
La dermis está engrosada y se observa la acumulación de grandes haces de colágena homogeneizada orientada en paralelo al epitelio **(fig. 353-4*A*)**. Las glándulas anexas son atróficas y la pérdida de tejido adiposo blanco alrededor de los anexos y dentro de la piel puede ser llamativa. Aunque los infiltrados perivasculares de células mononucleares pueden aparecer pronto, la fibrosis cutánea establecida casi siempre carece de inflamación. Estos hallazgos son indistinguibles en el examen histológico de los de esclerodermia localizada.

PULMONES

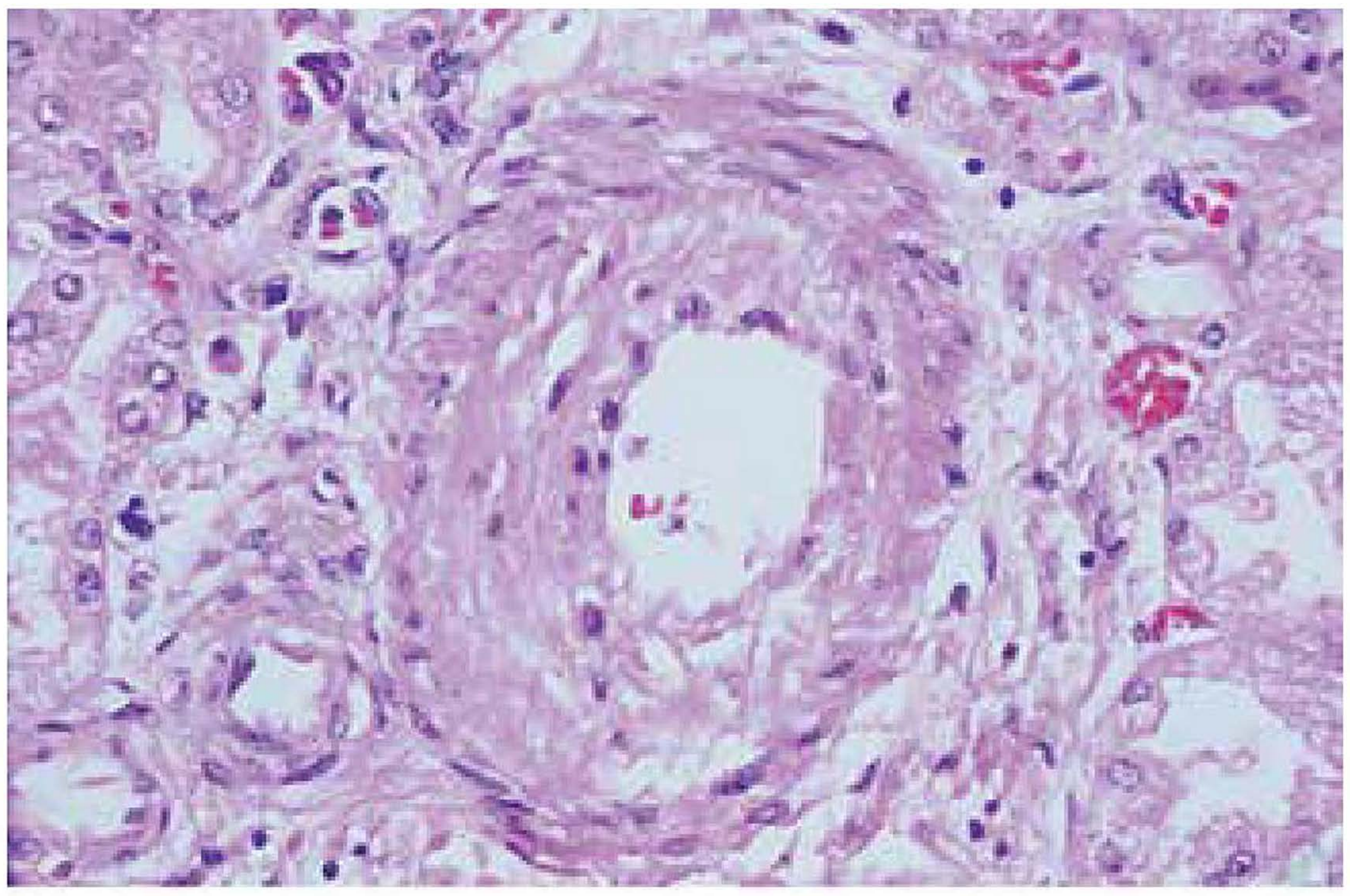
Estudios de necropsia en SSc siempre muestran evidencia de compromiso pulmonar. El hallazgo más frecuente es un patrón de neumonía intersticial inespecífica (NSIP, *nonspecific interstitial pneumonia*) caracterizado por fi-



A



B



C

FIGURA 353-4 Hallazgos patológicos en la esclerosis sistémica (SSc). ***A, panel izquierdo:*** la piel está engrosada por la expansión de la dermis. Inserto, mayor aumento que muestra gruesos haces de colágena hialinizada que reemplaza los apéndices cutáneos. ***Panel derecho:*** células inflamatorias mononucleares dentro del tejido adiposo intradérmico. Flecha negra, colágena; flecha roja, adipocitos dérmicos. ***B,*** SSc-ILD temprana. Fibrosis difusa de los tabiques alveolares e infiltrado celular inflamatorio crónico. Tinción de tricromo. ***C,*** vasculopatía obliterante arterial pulmonar. Notable hiperplasia de la íntima y estrechamiento luminal de arteria pulmonar pequeña, con poca inflamación y mínima fibrosis intersticial en un paciente con SSc-PAH.

brosis intersticial variable e inflamación crónica leve. En la enfermedad temprana puede ocurrir infiltración en placa de las paredes alveolares con linfocitos T, macrófagos y eosinófilos. Con la progresión, predominan la fibrosis intersticial y el daño vascular, que a menudo coexisten en la misma muestra de biopsia. El patrón de neumonía intersticial usual (UIP, *usual interstitial pneumonia*) con heterogeneidad espacial y temporal de inflamación, fibrosis y focos de fibrosis que se observan en la fibrosis pulmonar idiopática es menos frecuente en la SSc **(fig. 353-4*B*)**. La fibrosis de los tabiques alveolares causa obliteración de los espacios aéreos y pérdida de los vasos sanguíneos pulmonares. Este proceso afecta el intercambio gaseoso y contribuye a la hipertensión pulmonar. El engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares, observado mejor con tinción para elastina, es el mecanismo subyacente a la PAH de la SSc **(fig. 353-4*C*)** y en la necropsia a menudo se acompaña de múltiples embolias pulmonares y fibrosis miocárdica. Los pacientes también tienen fibrosis y proliferación de la íntima en las vénulas y venas preseptales pulmonares, lo que explica la enfermedad oclusiva venosa. También puede haber bronquiolitis linfocítica que afecta la submucosa de los bronquiolos terminales.

■ TUBO DIGESTIVO

Los cambios patológicos pueden encontrarse en cualquier sitio, desde la boca hasta el recto. La atrofia y la fibrosis de la muscular propia y las lesiones vasculares características son notorias en la parte inferior del esófago, pero casi siempre queda intacto el músculo estriado del tercio superior del esófago. El reemplazo colagenoso de la morfología normal del intestino altera la contractilidad del músculo liso y reduce la actividad peristáltica, con trastornos de la motilidad, proliferación bacteriana excesiva, obstrucción del intestino delgado y perforación. El reflujo gastroesofágico crónico se acompaña de inflamación esofágica, ulceración de la mucosa y formación de estenosis que pueden dar lugar a metaplasia de Barrett, con el riesgo implícito de adenocarcinoma. La dilatación esofágica y el reflujo se relacionan con ILD por microaspiración crónica.

■ RIÑONES

En los riñones predominan las lesiones vasculares que afectan las arterias interlobulillares y arqueadas. La isquemia renal crónica hace que los glomérulos estén disminuidos de tamaño. Los pacientes con crisis renal esclerodérmica desarrollan necrosis fibrinoide aguda de las arteriolas aferentes, seguida de proliferación de la íntima (patrón en piel de cebolla) y colapso isquémico de los glomérulos. Estos cambios recuerdan las microangiopatías trombóticas como el síndrome hemolítico-urémico atípico **(cap. 304)** y se acompañan de depósito de complemento, trombosis, trombocitopenia por consumo de plaquetas y hemólisis intravascular. La trombosis vascular extensa, el colapso y esclerosis de los glomérulos y los depósitos capilares peritubulares en la biopsia renal se relacionan con insuficiencia renal irreversible.

■ CORAZÓN

Es frecuente que haya alteraciones cardiacas subclínicas, con compromiso prominente del miocardio y el pericardio. Las lesiones arteriolares características son hipertrofia concéntrica de la íntima y estrechamiento luminal, acompañados de necrosis en banda con contracción en placas, pérdida de miocitos cardiacos y fibrosis miocárdica por compromiso microvascular y lesión por isquemia y reperfusión. La fibrosis del sistema de conducción es frecuente, sobre todo en el nodo sinoauricular. Es probable que la frecuencia de enfermedad arterial coronaria aterosclerótica epicárdica sea mayor que en la población general, como en otras enfermedades inflamatorias sistémicas. Es frecuente el compromiso pericárdico con los infiltrados inflamatorios crónicos y exudados fibrinosos y puede acompañarse de derrames pericárdicos.

■ PATOLOGÍA EN OTROS ÓRGANOS

En la SSc temprana puede encontrarse sinovitis; con el avance de la enfermedad, la sinovia se vuelve fibrosa y a diferencia de la enfermedad reumatoide, son infrecuentes la formación de pannus y la resorción ósea. La fibrosis de las vainas tendinosas y las aponeurosis, a veces acompañada de calcificaciones, produce fricción tendinosa palpable, a veces audible. La inflamación y, en etapas más avanzadas, la atrofia y fibrosis del músculo estriado son hallazgos frecuentes y son similares a los de la polimiositis. Es posible que haya fibrosis de la glándula tiroides y de las glándulas salivales menores. La placenta del embarazo de mujeres con SSc muestra vasculopatía residual, la cual se relaciona con malos resultados perinatales y muerte fetal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

■ GENERALIDADES

La SSc puede afectar cualquier órgano (fig. 353-1 y **cuadro 353-5**). Aunque es útil una estratificación dicotómica de la SSc en los subtipos cutáneos difuso y limitado (cuadro 353-2), la expresión de la enfermedad es mucho más compleja y pueden reconocerse múltiples endofenotipos distintos con

CUADRO 353-5 Frecuencia de compromiso orgánico clínico en la esclerosis sistémica (SSc) cutánea limitada y cutánea difusa

CARACTERÍSTICAS	SSc CUTÁNEA LIMITADA (%)	SSc CUTÁNEA DIFUSA (%)
Compromiso cutáneo	90[a]	100
Fenómeno de Raynaud	99	98
Úlceras digitales isquémicas	50	25
Compromiso esofágico	90	80
Enfermedad pulmonar intersticial	35	65
Hipertensión arterial pulmonar	15	15
Miopatía	11	23
Compromiso cardiaco clínico	9	12
Crisis renal esclerodérmica	2	15
Calcinosis cutánea	—	—

[a] Cerca del 10% de los pacientes tiene SSc *sin* esclerodermia.

patrones peculiares de manifestaciones en cada subtipo. Los endofenotipos únicos se relacionan con autoanticuerpos con especificidades distintivas y excluyentes entre sí (cuadro 353-4). Los pacientes con SSc "superpuesta" tienen manifestaciones clínicas coexistentes con datos clínicos y de laboratorio de otra enfermedad autoinmunitaria, casi siempre polimiositis, síndrome de Sjögren, poliartritis, enfermedad hepática autoinmunitaria o SLE.

PRESENTACIÓN CLÍNICA INICIAL

La presentación clínica inicial es muy distinta en pacientes con las formas cutáneas difusa (dcSSc) y limitada (lcSSc) de la enfermedad. En la dcSSc, el intervalo entre el fenómeno de Raynaud y el inicio de otras manifestaciones de la enfermedad es breve (semanas a meses). La inflamación de tejidos blandos, los dedos hinchados y el prurito intenso son signos de la fase "edematosa" inflamatoria temprana. Los dedos, parte distal de las extremidades y cara suelen ser los que se afectan primero. Son frecuentes la hiperpigmentación difusa de la piel, síndrome del túnel carpiano, artralgias, debilidad muscular, fatiga y disminución de la movilidad articular. Durante las semanas o meses siguientes, la fase edematosa inflamatoria evoluciona a la fase "fibrosa", con induración cutánea acompañada de pérdida de pelo, menor producción de sebo cutáneo y deterioro de la capacidad de transpiración. Siguen las contracturas en flexión progresivas de los dedos. Las muñecas, codos, hombros, caderas, rodillas y tobillos se vuelven rígidos por la fibrosis de las estructuras articulares de sostén. Aunque el compromiso cutáneo progresivo es la manifestación más visible de la dcSSc temprana, a menudo se produce daño orgánico interno asintomático durante esta etapa. Los primeros 4 años de la enfermedad es el periodo con evolución más rápida del compromiso pulmonar y renal. Si la falla orgánica no ocurre durante esta fase de la dcSSc, es posible que el proceso sistémico se estabilice.

En comparación con la dcSSc, la evolución de la lcSSc tiende a ser más lenta. El intervalo entre el inicio del fenómeno de Raynaud y las manifestaciones como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), telangiectasias cutáneas o calcificaciones de tejidos blandos puede ser hasta de años. La crisis renal esclerodérmica, la ILD significativa y los frotes tendinosos son raros en la lcSSc, mientras que la PAH y la superposición con queratoconjuntivitis seca, poliartritis, vasculitis cutánea y cirrosis biliar pueden aparecer muchos años después del inicio de la enfermedad.

COMPROMISO ORGÁNICO

FENÓMENO DE RAYNAUD

El fenómeno de Raynaud, la complicación no cutánea más frecuente de la SSc, se caracteriza por episodios de vasoconstricción reversible en los dedos de manos y pies, a veces también afecta la punta de la nariz y los lóbulos de las orejas. Los ataques, desencadenados por el descenso en la temperatura, estrés emocional y vibración, suelen iniciar con palidez, seguida de cianosis de duración variable. La hiperemia aparece de manera espontánea o con el recalentamiento de los dedos. La progresión de las tres fases de color refleja la vasoconstricción, isquemia y reperfusión subyacentes. Hasta 5% de la población general tiene fenómeno de Raynaud. En ausencia de signos o síntomas de un trastorno subyacente, el fenómeno se clasifica como primario (enfermedad de Raynaud), que representa una respuesta fisiológica exagerada al frío. El fenómeno de Raynaud secundario

FIGURA 353-5 Necrosis digital. Necrosis bien delimitada de las puntas de los dedos secundaria a la isquemia en un paciente con esclerosis sistémica (SSc) cutánea limitada con fenómeno de Raynaud grave.

ocurre en la SSc y otras enfermedades del tejido conjuntivo, trastornos hematológicos y endocrinos y en trastornos laborales y puede complicar el tratamiento con bloqueadores β y fármacos antineoplásicos, como cisplatino y bleomicina. La diferenciación entre la enfermedad de Raynaud primaria y el fenómeno secundario puede ser un desafío diagnóstico. La enfermedad de Raynaud se respalda con lo siguiente: ausencia de necrosis o ulceración del tejido digital y prueba negativa para anticuerpos antinucleares (ANA). El fenómeno de Raynaud tiende a ocurrir a una edad más avanzada (>30 años), es más intenso (episodios más frecuentes, prolongados y dolorosos) y se acompaña de úlceras digitales isquémicas y pérdida de dedos (fig. 353-5).

La capilaroscopia en el pliegue ungueal con un microscopio estereoscópico de bajo poder o un oftalmoscopio permite visualizar los capilares del lecho ungueal bajo inmersión en aceite (fig. 353-6). La enfermedad de Raynaud se relaciona con asas vasculares paralelas con espacios unifor-

FIGURA 353-6 Alteraciones capilares en el pliegue ungueal relacionadas con SSc. Patrón normal en el pliegue ungueal en sujetos sanos. Nótense los vasos microscópicos en "horquilla", con disposición regular y tamaño uniforme; "patrón temprano" que muestra dilataciones de la microvasculatura y aumento simétrico de los vasos microscópicos (capilares gigantes), representan el primer signo de esclerosis sistémica; "patrón activo" con capilares gigantes, colapso con microhemorragias y pérdida de capilares; "patrón tardío" que muestra pérdida masiva de capilares, fibrosis (fondo blanco/amarillo) y neoangiogénesis con dilataciones secundarias (videocapilaroscopio del pliegue ungueal VIDEOCAP; magnificación 220×). *(Por cortesía del Proffessor Maurizio Cutolo, University of Genoa.)*

mes entre ellas, mientras que, en el fenómeno de Raynaud, los capilares del lecho ungueal están distorsionados, con asas ensanchadas e irregulares, luz dilatada, microhemorragias y zonas de "ausencia" vascular. Por tanto, la capilaroscopia del pliegue ungueal puede ayudar a distinguir entre el fenómeno de Raynaud primario y el secundario y a establecer el diagnóstico temprano de SSc.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

El engrosamiento cutáneo simétrico bilateral es el rasgo distintivo de la SSc que lo diferencia de otras enfermedades del tejido conjuntivo. El compromiso cutáneo comienza en los dedos y por lo general avanza de la parte distal a la proximal de las extremidades en forma ascendente. Algunos pacientes notan un bronceado difuso en ausencia de exposición al sol como una manifestación muy temprana. En las personas de piel oscura puede haber hipopigmentación semejante al vitiligo. Como la pérdida de pigmento respeta las zonas perifoliculares, la piel puede tener una apariencia de "sal y pimienta", más notoria en la piel cabelluda, parte superior de la espalda y pecho. La esclerosis dérmica oblitera los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las glándulas ecrinas y sebáceas, causa pérdida de pelo, decremento de la transpiración, sequedad y prurito en la piel de las extremidades. Los pliegues transversales del dorso de los dedos desaparecen **(fig. 353-7)**. Las contracturas en flexión fija de los dedos reducen la movilidad de la mano y causan atrofia muscular. La fibrosis de la piel y los tendones subyacentes explica las contracturas fijas de las muñecas, codos y rodillas. Las crestas gruesas en el cuello debidas a la adherencia firme de la piel al músculo cutáneo del cuello subyacente interfieren con la extensión del cuello.

En la SSc establecida, la cara asume una apariencia murina típica con piel tensa y brillante, pérdida de las arrugas y a veces ausencia de expresión por la movilidad reducida de los párpados, mejillas y boca. El adelgazamiento de los labios con acentuación de los dientes incisivos centrales y las prominentes arrugas radiales peribucales (ritides) completan la imagen. La abertura bucal reducida (microstomía) interfiere con la alimentación y la higiene bucal. La nariz adquiere una apariencia contraída parecida a un pico. En la enfermedad avanzada, la piel se vuelve delgada y atrófica y está unida con firmeza a la grasa subcutánea (fijación). Son frecuentes los capilares cutáneos dilatados de 2 a 20 mm de diámetro (telangiectasias), que recuerdan la telangiectasia hemorrágica hereditaria, en la cara, manos, labios y mucosa bucal **(fig. 353-8)**. El número de telangiectasias se relaciona con la gravedad de la enfermedad microvascular, incluida la hipertensión arterial pulmonar. La lesión de la piel atrófica causa ulceraciones crónicas en las superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas proximales, en los cojinetes palmares de las puntas de los dedos y en las prominencias óseas, como codos y maleolos. Las úlceras a menudo son dolorosas, cicatrizan despacio y desarrollan infección secundaria, lo que causa osteomielitis. La curación de las úlceras isquémicas en las puntas de los dedos deja "hoyuelos" fijos característicos en la punta de los dedos. La pérdida de tejidos blandos en las puntas de los dedos por la isquemia puede acompañarse de resorción llamativa de las falanges terminales (acroosteólisis) **(fig. 353-9)**.

Las calcificaciones distróficas de la piel, tejido subcutáneo y tejidos blandos (calcinosis cutánea) en presencia de concentraciones normales de calcio y fosfato en suero ocurren hasta en 40% de los pacientes, más a menudo en aquellos con anticuerpos lcSSc de larga evolución positiva para anticuerpos anti-centrómero. El tamaño de los depósitos calcificados, compuestos de cristales de hidroxiapatita de calcio, es variable, van desde diminutas lesiones puntiformes hasta grandes masas aglomeradas fáciles de

FIGURA 353-7 Esclerodactilia. Nótense la induración cutánea en los dedos y las contracturas fijas en flexión de las articulaciones interfalángicas proximales en un paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada (lcSSc).

A

B

FIGURA 353-8 Cambios vasculares cutáneos. *A*, cambios vasculares en el pliegue ungueal en lcSSc. ***B*,** telangiectasias en la cara.

FIGURA 353-9 Acroosteólisis. Nótese la disolución de las falanges terminales distales, a menudo relacionada con isquemia, en un paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada (lcSSc) de larga evolución y fenómeno de Raynaud.

FIGURA 353-10 Calcinosis cutánea. Nótese el depósito calcificado en el tejido blando que rompe la piel en una paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada (lcSSc).

ver en las radiografías o en la CT con energía doble. Estos depósitos ocurren cuando el calcio se precipita en el tejido dañado por la inflamación, hipoxia o traumatismo local. Las localizaciones frecuentes incluyen yemas de los dedos, palmas, superficies extensoras de los antebrazos y las bolsas del olécranon y la prerrotuliana **(fig. 353-10)**. Pueden causar dolor y compresión nerviosa, se ulceran y producen drenaje de un material blanco arcilloso por la piel, además de infecciones secundarias. Las calcificaciones en hoja paraespinales pueden tener complicaciones neurológicas.

MANIFESTACIONES PULMONARES

Las dos formas principales de compromiso pulmonar en la SSc, la ILD y la enfermedad vascular pulmonar, son frecuentes y causan la mayor parte de las muertes relacionadas con SSc. En particular, la supervivencia es muy baja en pacientes con SSc y presencia concurrente de estos dos procesos. Las complicaciones pulmonares menos frecuentes de la SSc incluyen neumonitis por aspiración secundaria al reflujo gastroesofágico crónico, hemorragia pulmonar por telangiectasia endobronquial, bronquiolitis restrictiva, reacciones pleurales, fisiología restrictiva por fibrosis de la pared torácica, neumotórax espontáneo y toxicidad pulmonar por fármacos. La incidencia de cáncer pulmonar es mayor en la SSc.

Enfermedad pulmonar intersticial Aunque puede encontrarse evidencia de ILD hasta en 65% de los pacientes con SSc mediante tomografía computarizada de alta resolución (HRCT, *high-resolution computed tomography*), la ILD clínica relevante se desarrolla en 16 a 43% de los casos; la frecuencia varía según el método de detección usado. Los factores de riesgo para ILD incluyen sexo masculino, raza negra, compromiso cutáneo difuso, reflujo gastroesofágico grave y presencia de anticuerpos contra la topoisomerasa I; por el contrario, los pacientes positivos para anticuerpos anticentrómero tienen un riesgo bajo de ILD. Los factores de riesgo adicionales incluyen cifras bajas de capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity*) o capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}) en una sola respiración disminuida en la presentación inicial. La dilatación esofágica con reflujo ácido crónico en la SSc causa microaspiración, un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la ILD. Por lo general, la progresión más rápida de ILD casi siempre ocurre en la enfermedad temprana (en los primeros 3 años), cuando la FVC puede descender 30% por año.

Es posible que el compromiso pulmonar se mantenga asintomático hasta que esté avanzado. Los síntomas respiratorios iniciales más frecuentes, disnea de esfuerzo, fatiga y baja tolerancia al ejercicio, son sutiles y de progresión lenta. Es posible que haya tos seca crónica. La exploración física revela estertores inspiratorios finos subcrepitantes en las bases pulmonares. Las pruebas de función pulmonar (PFT, *pulmonary function testing*) son relativamente sensibles para detectar el compromiso pulmonar temprano y casi siempre muestra un defecto ventilatorio restrictivo (volumen de flujo <70% de lo esperado, cociente FEV1/FVC >0.8 o ambos), capacidad pulmonar total (TLC, *total lung capacity*) reducida y capacidad de difusión (DL_{CO}) baja. Un descenso en la DL_{CO} desproporcionado con la reducción de los volúmenes pulmonares debe generar la sospecha de enfermedad vascular pulmonar, aunque también puede ser resultado de anemia. Es frecuente la desaturación de oxígeno con el ejercicio.

La radiografía torácica puede usarse como herramienta de detección inicial para descartar la infección y otras causas de compromiso pulmonar; sin embargo, en comparación con la HRCT es relativamente insensible para detectar la ILD temprana. Puede demostrar opacidades lineales reticulares subpleurales en el lóbulo inferior y opacificaciones en vidrio despulido incluso en pacientes asintomáticos con PFT normales **(fig. 353-11)**.

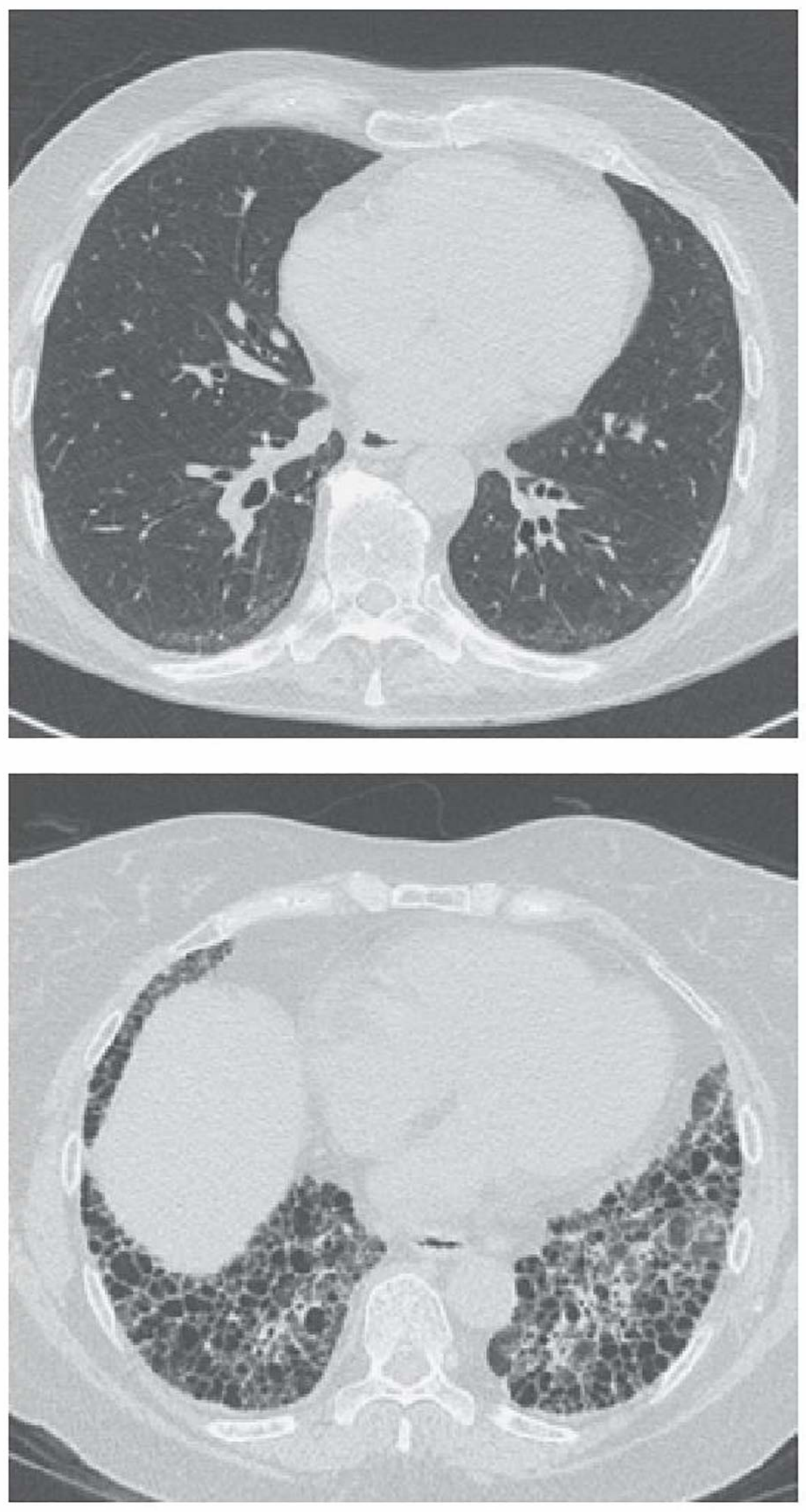


FIGURA 353-11 CT torácica en esclerosis sistémica. ***Panel superior:*** enfermedad pulmonar intersticial temprana con reticulaciones subpleurales y opacidades en vidrio despulido en los lóbulos inferiores. Paciente en decúbito dorsal. ***Panel inferior:*** fibrosis pulmonar extensa con patrón en panal de abejas, reticular grueso y bronquiectasias por tracción. Nótese el esófago dilatado. *(Por cortesía de Rishi Agrawal, Northwestern University.)*

Otros hallazgos de la HRCT incluyen linfadenopatía mediastínica, nódulos pulmonares, bronquiectasias por tracción y pocas veces, cambios en panal de abejas. La extensión de los cambios intersticiales en la HRCT torácica predice la progresión de la ILD y la mortalidad. El lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) puede mostrar células inflamatorias en las vías respiratorias bajas y puede ayudar a descartar tuberculosis y otras infecciones. Sin embargo, el BAL no parece útil para el diagnóstico de SSc ni para identificar la alveolitis reversible; se usa sobre todo en la investigación. La biopsia pulmonar está indicada sólo en pacientes con hallazgos atípicos en las radiografías torácicas. El patrón histológico en la biopsia pulmonar predice el riesgo de progresión de la ILD, la NSIP conlleva un mejor pronóstico que la UIP.

Hipertensión arterial pulmonar La PAH se debe a la remodelación vascular de arterias pulmonares de pequeño calibre (<500 μm) que ocurre en 8 a 12% de los pacientes con SSc y se presenta como una anormalidad aislada o relacionada con ILD. Desde el punto de vista hemodinámico, la PAH se define por una presión arterial pulmonar media ≥25 mm Hg con presión capilar pulmonar por oclusión ≤15 mm Hg y resistencia vascular pulmonar >3 unidades Wood. La evolución natural de la PAH relacionada con SSc es variable, pero a menudo sigue una evolución descendente con el inicio de insuficiencia cardiaca derecha. La supervivencia a 3 años de los pacientes con SSc e hipertensión arterial pulmonar no tratada es <50%. Los factores de riesgo incluyen lcSSc, cifra alta de telangiectasias cutáneas, edad avanzada al inicio de la enfermedad y presencia de anticuerpos contra el centrómero, U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina) y B23. Las mutaciones en el gen *BMPR2* relacionadas con la PAH idiopática no se encuentran en los pacientes con PAH por SSc.

Aunque los pacientes con PAH a menudo permanecen asintomáticos en las etapas iniciales, pueden presentarse con síntomas inespecíficos de disnea de esfuerzo y disminución de la capacidad para el ejercicio. Con la progresión aparecen angina, casi síncope y manifestaciones de insuficiencia cardiaca derecha. La exploración física puede mostrar taquipnea, un componente pulmonar intenso del ruido cardiaco S_2, soplo de insuficiencia pulmonar/tricuspídea, frémito ventricular derecho palpable, aumento de la presión venosa yugular y edema en regiones declive. La ecocardiografía Doppler es un método de detección no invasivo para calcular la presión arterial pulmonar. En vista del mal pronóstico de la PAH no tratada y la mejor respuesta terapéutica en pacientes con diagnóstico temprano, en todos los pacientes con SSc debe hacerse una detección de PAH en la valoración inicial, seguida por valoración anual. La presión arterial pulmo-

nar sistólica calculada >40 mm Hg en reposo o las velocidades del chorro de insuficiencia tricuspídea >3 m/s sugieren PAH. Las PFT pueden mostrar descenso de la DL_{CO} aislada o desproporcionada con la gravedad de la restricción. Como la ecocardiografía puede sobreestimar o subestimar las presiones de la arteria pulmonar, el cateterismo cardiaco es el estándar de referencia necesario para confirmar el diagnóstico sospechado de PAH, valorar su gravedad, incluso el grado de disfunción cardiaca derecha, para descartar enfermedad venosa oclusiva y otras causas cardiacas (poscapilares) de hipertensión pulmonar, además de proporcionar parámetros pronósticos. Se recomienda la detección ecocardiográfica anual de PAH en la mayoría de los pacientes; un descenso aislado en la DL_{CO} también puede ser indicativo del desarrollo de PAH. Puede ser difícil distinguir entre la PAH secundaria a la fibrosis pulmonar de la hipoxia en la SSc. La concentración sérica del extremo amino terminal del péptido natriurético procerebral (NT proBNP) se relaciona con la presencia y gravedad de PAH en la SSc, así como con la supervivencia. Aunque las mediciones de NT proBNP pueden ser útiles en la detección de PAH y en la vigilancia de la respuesta al tratamiento, los valores elevados no son específicos de la PAH, también ocurren en otras formas de cardiopatía derecha e izquierda. A pesar de la hemodinamia más favorable, el pronóstico de la PAH relacionada con SSc es peor y la respuesta terapéutica es más pobre que en la PAH idiopática, muy probablemente por la presencia concurrente frecuente de ILD y complicaciones cardiacas en estos pacientes.

AFECCIÓN GASTROINTESTINAL

La afección del tubo digestivo, que puede afectar cualquier nivel de éste, ocurre hasta en 90% de los pacientes con SSc, tanto lcSSc como dcSSc (cuadro 353-6). Los hallazgos patológicos de fibrosis, atrofia del músculo liso y vasculopatía obliterante de pequeños vasos son similares a todo lo largo del tubo digestivo y contribuyen a reducir la calidad de vida, a la desnutrición y al aumento de la mortalidad.

Afección del tubo digestivo alto La disminución de la abertura bucal interfiere con la higiene dental regular. Los dientes se aflojan por la pérdida del ligamento periodontal que une los dientes con el hueso alveolar. Son frecuentes otras manifestaciones bucofaríngeas por la combinación de xerostomía, frenillo acortado y resorción de los cóndilos mandibulares y causan mucho sufrimiento. La mayoría de los pacientes tiene síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*): pirosis, regurgitación y disfagia. La GERD se explica por la combinación de hipotensión del esfínter esofágico inferior que permite el reflujo, alteración de la limpieza esofágica del contenido gástrico regurgitado por la hipomotilidad y retraso del vaciamiento gástrico. Los antagonistas de los conductos del calcio y los inhibidores de la fosfodiesterasa usados para tratar el fenómeno de Raynaud pueden agravar más el reflujo. La manometría esofágica muestra motilidad anormal en la mayoría de los pacientes, incluso en ausencia de síntomas. Las manifestaciones no esofágicas de la GERD incluyen disfonía, tos crónica y microaspiración, la cual puede causar infecciones y agravar la ILD subyacente. La CT torácica suele mostrar esófago permeable y dilatado con aire intraluminal. A veces es necesaria la endoscopia para descartar las infecciones oportunistas por *Candida*, virus del herpes y CMV. En la endoscopia puede encontrarse esofagitis erosiva corrosiva en pacientes con síntomas mínimos. La estenosis esofágica y el esófago de Barrett pueden complicar la GERD crónica. Como la metaplasia de Barrett se acompaña de un mayor riesgo de adenocarcinoma, los pacientes con SSc y esófago de Barrett requieren vigilancia endoscópica regular con biopsia.

Es frecuente la gastroparesia con saciedad temprana, distensión abdominal y agravación de los síntomas de reflujo. Los estudios con contraste con bario no son sensibles ni específicos para valorar el compromiso gástrico en la SSc. Puede haber ectasia vascular del antro gástrico (GAVE, *gastric antral vascular ectasia*). Estas lesiones subepiteliales, reflejo de la vasculopatía difusa de pequeños vasos de la SSc, se describen como "estómago en sandía" debido a su apariencia endoscópica. Los pacientes con GAVE pueden tener episodios recurrentes de hemorragia gastrointestinal, lo que causa anemia crónica inexplicable.

Tubo digestivo bajo y afección anorrectal Son frecuentes la pérdida de peso y la desnutrición causadas por la alteración de la motilidad intestinal, malabsorción y diarrea crónica secundaria a proliferación bacteriana excesiva. Esto da lugar a malabsorción de grasa y proteína y deficiencias de vitaminas B_{12} y D, que pueden exacerbarse por insuficiencia pancreática. La disfunción motora intestinal también puede causar pseudoobstrucción, con síntomas indistinguibles de los del vaciamiento gástrico tardío. Los pacientes se presentan con episodios recurrentes de dolor abdominal agudo, náusea y vómito y las imágenes radiográficas muestran obstrucción intestinal aguda. La diferenciación entre la pseudoobstrucción, que responde al tratamiento de sostén y nutrición intravenosa complementaria y la obstrucción mecánica es un difícil desafío diagnóstico. El compromiso del colon puede causar estreñimiento grave, a veces complicado con vólvulo del sigmoide. Es posible que haya incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal por telangiectasias y prolapso rectal. En la SSc tardía existen saculaciones de entrada amplia o divertículos en el colon, que a veces causan perforación y hemorragia. Un hallazgo radiográfico ocasional es la neumatosis cistoide intestinal por el aire atrapado en la pared intestinal, que en casos raros se rompe y causa neumoperitoneo benigno. Aunque rara vez hay compromiso del hígado, la cirrosis biliar primaria puede coexistir con la SSc.

CUADRO 353-6 Manifestaciones gastrointestinales prominentes de la SSc y su tratamiento

SITIO	MANIFESTACIÓN PRINCIPAL	TRATAMIENTO
Orofaringe	Abertura bucal reducida	Cuidado periodontal
	Boca seca	Saliva artificial
	Periodontitis, gingivitis, deglución	Terapia de deglución
Esófago	Reflujo	Modificaciones al estilo de vida
	Disfagia	Fármacos procinéticos
	Estrechamientos	Inhibidores de la bomba de protones
	Metaplasia de Barrett	Procedimientos endoscópicos
Estómago	Gastroparesia	Agentes procinéticos
	Ectasia vascular del antro gástrico (GAVE, estómago en sandía)	Crioterapia endoscópica con láser
Intestinos delgado y grueso	Crecimiento bacteriano excesivo	Laxantes
	Diarrea/estreñimiento	Agentes procinéticos
	Pseudoobstrucción	Rotación de antibióticos
	Neumatosis intestinal	Octreótido
	Malabsorción	Apoyo nutricional parenteral
	Pseudodivertículos colónicos	
Anorrectal	Insuficiencia del esfínter	Biorretroalimentación, estimulación de nervios sacros, cirugía

AFECCIÓN RENAL: CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

La crisis renal esclerodérmica se manifiesta con hipertensión acelerada acompañada de lesión renal aguda e insuficiencia progresiva. Esta complicación aguda de la SSc que pone en peligro la vida ocurre en 10 a 15% de los pacientes, casi siempre en los primeros 4 años de la enfermedad. Raras veces, la crisis renal esclerodérmica es la primera manifestación de SSc. Antes del advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), la supervivencia de corto plazo en la crisis renal esclerodérmica era <10%. La patogenia incluye vasculopatía obliterante y estrechamiento luminal de las arterias renales arqueadas e interlobulillares, con hemólisis intravascular consecuente, junto con evidencia de activación de las vías del complemento (fig. 353-12). El descenso progresivo del flujo sanguíneo renal, agravado por el espasmo vascular, induce la secreción yuxtaglomerular de renina y activación de la angiotensina II, con vasoconstricción renal adicional y un círculo vicioso que culmina con la hipertensión acelerada. Los factores de riesgo para la crisis renal esclerodérmica incluyen raza negra, sexo masculino y compromiso cutáneo difuso o progresivo. Hasta 50% de los pacientes con esta crisis tiene anticuerpos contra la RNA polimerasa III, mientras que los pacientes con anticuerpos anti-centrómero parecen estar protegidos de esta complicación. Los frotes tendinosos palpables, el derrame pericárdico, la anemia nueva inexplicable y la trombocitopenia pueden anunciar una crisis renal esclerodérmica inminente. Los pacientes con riesgo alto y SSc temprana deben vigilar su presión sanguínea todos los días. Como el uso de glucocorticoides se relaciona con la crisis renal esclerodérmica, los pacientes con SSc de alto riesgo sólo deben tomar prednisona cuando sea indispensable y en dosis bajas (<10 mg/día).

Por lo general, los pacientes se presentan con hipertensión acelerada (casi siempre >150/90 mm Hg) e insuficiencia renal oligúrica. Sin embargo, casi 10% de los pacientes con crisis renal esclerodérmica se presenta con presión sanguínea normal. Por lo general, la crisis renal normotensa

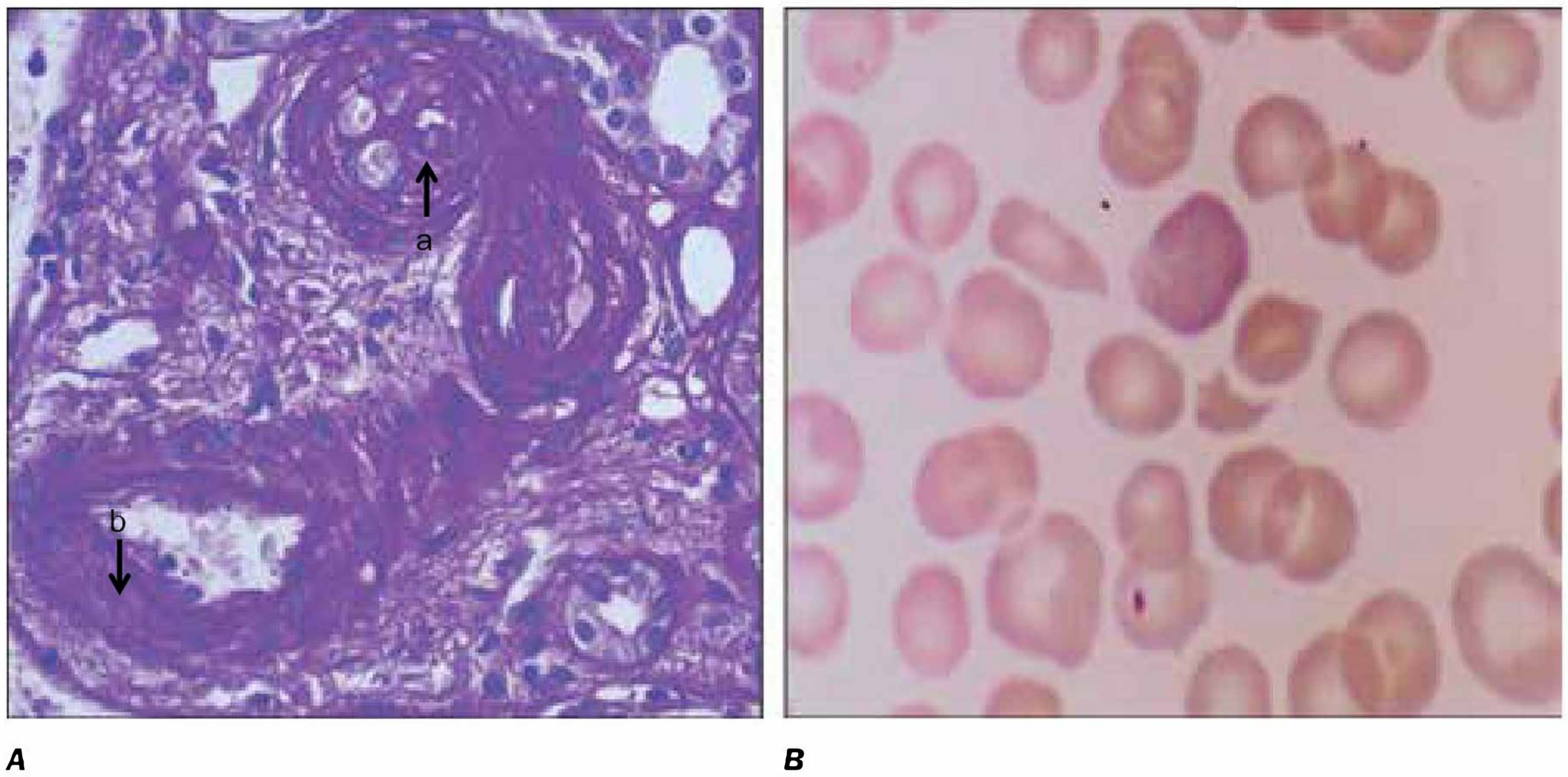


FIGURA 353-12 Cambios renales en la crisis renal esclerodérmica. *A*, biopsia renal que muestra proliferación de la íntima en las arterias renales de mediano calibre. ***B*,** imagen que muestra la fragmentación de eritrocitos por hemólisis intravascular en la crisis renal esclerodérmica. *(Por cortesía de los doctores Edward Stern y Christopher Denton, Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido.)*

conlleva un mal pronóstico. El aumento de la presión sanguínea puede acompañarse de cefalea, visión borrosa, insuficiencia cardiaca congestiva y edema pulmonar. El análisis urinario casi siempre muestra proteinuria leve, cilindros granulares y hematuria microscópica; es posible que haya trombocitopenia moderada y hemólisis microangiopática con eritrocitos fragmentados. Casi siempre sigue la insuficiencia renal oligúrica progresiva durante varios días. En ocasiones, la crisis renal esclerodérmica se diagnostica de manera errónea como púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) u otras formas de microangiopatía trombótica. En tales casos, la biopsia renal y la medición de la actividad de la proteasa del factor de Von Willebrand pueden aportar cierto beneficio. La oliguria o un valor de creatinina 3 mg/100 mL al momento de la presentación predicen un mal resultado (hemodiálisis permanente y mortalidad), igual que los hallazgos de trombosis vascular y colapso isquémico glomerular en la biopsia. En casos raros hay glomerulonefritis semilunar en la SSc y se relaciona con anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos específicos para mieloperoxidasa. La glomerulonefritis membranosa puede ocurrir en pacientes tratados con D-penicilamina. Existe disfunción renal asintomática hasta en la mitad de los individuos con SSc. Este compromiso renal subclínico se relaciona con otras manifestaciones vasculares de SSc y rara vez avanza.

AFECCIÓN CARDIACA

Aunque a menudo es asintomático, se detecta compromiso cardiaco variable en 10 a 50% de los pacientes con SSc valorados con pruebas diagnósticas sensibles. El compromiso cardiaco clínico, más frecuente en la dcSSc que en la lcSSc, puede ser primario o secundario a la PAH, ILD o compromiso renal y se relaciona con malos resultados. Puede afectar al endocardio, miocardio y pericardio por separado o juntos. El compromiso pericárdico se manifiesta como pericarditis, derrame pericárdico, pericarditis constrictiva y rara vez, con taponamiento cardiaco. La fibrosis del sistema de conducción es frecuente; puede ser asintomática o manifestarse por bloqueo cardiaco. Las arritmias son frecuentes, incluyen extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular y taquicardia supraventricular. El compromiso microvascular, vasoespasmo recurrente y lesión por isquemia-reperfusión contribuyen a la fibrosis miocárdica en placas, lo que causa disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica que puede evolucionar a insuficiencia cardiaca manifiesta. Puede haber miocarditis aguda o subaguda que produzca disfunción ventricular izquierda; el diagnóstico requiere imagen por resonancia magnética (MRI) cardiaca o biopsia endomiocárdica. Aunque la ecocardiografía convencional tiene baja sensibilidad para detectar el compromiso cardiaco preclínico en la SSc, las modalidades nuevas como la ecocardiografía Doppler hística (TDE, *tissue Doppler echocardiography*), la MRI cardiaca y las imágenes nucleares (CT por emisión de fotón único [SPECT]) revelan una elevada prevalencia de alteraciones en la función o perfusión miocárdica. Los valores séricos de NT proBNP, una hormona ventricular elevada en la SSc con hipertensión pulmonar, también pueden ser útiles como marcadores del compromiso cardiaco primario.

Complicaciones musculoesqueléticas Las complicaciones musculoesqueléticas son muy frecuentes en la SSc. El síndrome del túnel de carpo puede ser la manifestación inicial. La artralgia y rigidez generalizadas son prominentes en la enfermedad temprana. La movilidad de articulaciones pequeñas y grandes se altera cada vez más y se desarrollan contracturas fijas en las articulaciones interfalángicas proximales y muñecas. Las contracturas de grandes articulaciones que se observan en pacientes con dcSSc a menudo se acompañan de frotes tendinosos, caracterizados por crepitación áspera y "correosa" que se escucha o palpa con el movimiento pasivo; se deben a fibrosis extensa y adhesión de las vainas tendinosas y planos aponeuróticos en la articulación afectada. Los frotes tendinosos se relacionan con un mayor riesgo de complicaciones cardiacas y renales y menor supervivencia. Es frecuente la sinovitis detectada por ecografía o MRI; algunos pacientes desarrollan poliartritis erosiva en las manos y algunos tienen superposición con artritis reumatoide seropositiva. La debilidad muscular es frecuente y multifactorial: contribuyen la falta de condición física, la atrofia por desuso, desnutrición, inflamación y fibrosis. En la etapa avanzada de la SSc puede verse una miopatía no inflamatoria crónica caracterizada por atrofia y fibrosis, así como aumento leve de enzimas musculares. La resorción ósea en las falanges terminales produce pérdida de los penachos distales (acroosteólisis) (fig. 353-9). La resorción de los cóndilos mandibulares genera dificultades para la mordida. La osteólisis también puede afectar las costillas y partes distales de las clavículas.

MANIFESTACIONES MENOS RECONOCIDAS DE LA ENFERMEDAD

En la SSc son frecuentes los ojos secos y la boca seca (complejo seco). La biopsia de las glándulas salivales menores muestra fibrosis, no la infiltración linfocítica focal característica del síndrome de Sjögren primario **(cap. 354)**. Es frecuente el hipotiroidismo causado por enfermedad de Graves o enfermedad de Hashimoto, sobre todo en la lcSSc y puede pasar inadvertido. Aunque en general el sistema nervioso central queda intacto, puede haber neuropatía sensitiva del trigémino unilateral o bilateral. La disfunción eréctil es frecuente, a veces una manifestación inicial de la enfermedad. La incapacidad para lograr o mantener la erección se debe a insuficiencia vascular y fibrosis del músculo liso de los cuerpos penianos. El desempeño sexual también se altera en las mujeres. Aunque la fertilidad no se modifica en la SSc, el embarazo conlleva un mayor riesgo de resultados fetales adversos. Además, el compromiso cardiopulmonar puede agravarse durante el embarazo y hay descripciones de crisis renal esclerodérmica nueva.

Cáncer Los estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de cáncer en la SSc. El cáncer pulmonar y el adenocarcinoma esofágico casi siempre ocurren en presencia de ILD o GERD de larga evolución y pueden ser resultado de la inflamación y reparación crónicas. Por el contrario, los carcinomas mamario, pulmonar y ovárico y los linfomas tienden a ocurrir con una relación temporal estrecha con el inicio de la SSc, sobre todo en pacientes con autoanticuerpos contra RNA polimerasa III. En esta situación, la SSc puede representar un síndrome paraneoplásico desencadenado por la respuesta inmunitaria antitumoral.

VALORACIÓN DE LABORATORIO Y BIOMARCADORES

La anemia microcítica leve es frecuente y puede indicar hemorragia gastrointestinal causada por GAVE o esofagitis crónica. La anemia macrocítica puede ser resultado de la deficiencia de folato y vitamina B_{12} secundaria a proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado y la malabsor-

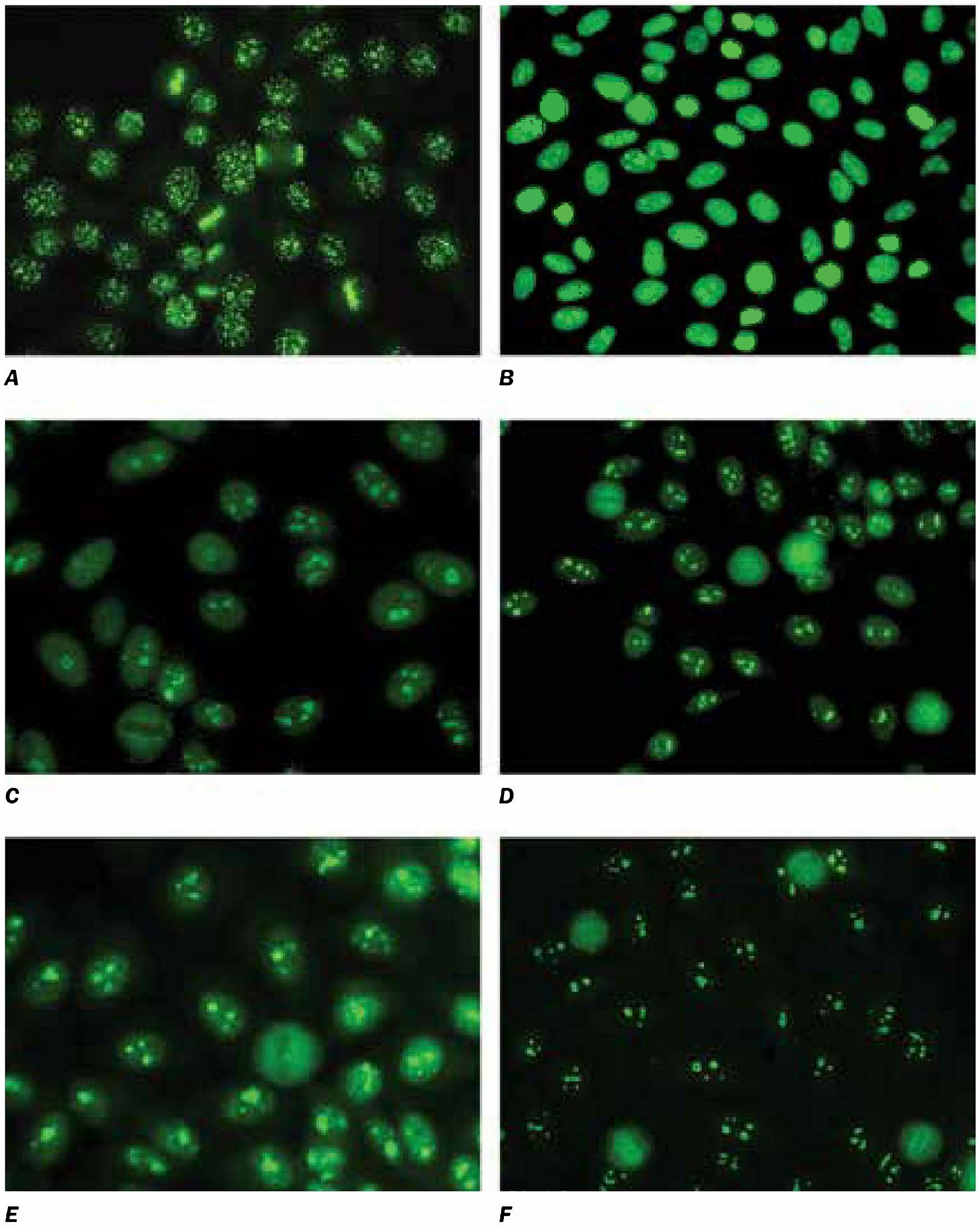


FIGURA 353-13 Autoanticuerpos relacionados con SSc: patrones de inmunofluorescencia. Inmunofluorescencia indirecta en sustrato HEp-2 que muestra distintos patrones de anticuerpos: ***A,*** anti-centrómero; ***B,*** anti-Scl-70/topoisomerasa I; ***C,*** anti-PM/Scl; ***D,*** anti-Th/To; ***E,*** anti-RNA polimerasa III; ***F,*** anti-fibrilarina/U3RNP. Salvo por los anticuerpos anti-centrómero (puntos distintivos en el núcleo en metafase), las variaciones en la tinción nucleolar con indicios sobre la especificidad del autoanticuerpo. Sin embargo, se recomiendan inmunoanálisis que usan autoantígenos purificados para confirmar la especificidad de estos autoanticuerpos. *(Por cortesía de Marvin Fritzler y Susan Copple, Inova Diagnostics Inc., San Diego, California.)*

ción o de fármacos como metotrexato. La anemia hemolítica microangiopática causada por fragmentación mecánica de los eritrocitos durante su paso por los vasos microscópicos recubiertos con fibrina o trombos plaquetarios es un rasgo distintivo de la crisis renal esclerodérmica. La velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) casi siempre es normal; su aumento puede indicar miositis o una neoplasia maligna coexistentes.

En casi todos los pacientes con SSc se detectan autoanticuerpos antinucleares. Los anticuerpos anti-topoisomerasa I (Scl-70) y anti-centrómero son mutuamente excluyentes, pero ambos son muy específicos para SSc. Los anticuerpos contra topoisomerasa I se relacionan con mayor riesgo de ILD y mal pronóstico. Los anticuerpos contra el centrómero se relacionan con hipertensión arterial pulmonar, pero pocas veces con afección cardiaca, pulmonar o renal. El patrón de inmunofluorescencia nucleolar puede indicar anticuerpos contra U3-RNP (fibrilarina), Th/To o PM/Scl, mientras que la inmunofluorescencia moteada indica anticuerpos contra la RNA polimerasa III **(fig. 353-13)**.

DIAGNÓSTICO, ESTADIFICACIÓN Y VIGILANCIA

El diagnóstico de SSc se hace sobre todo con base en datos clínicos y casi siempre es sencillo en pacientes con la enfermedad establecida. La presencia de induración cutánea con un patrón de distribución simétrico característico acompañado de las manifestaciones viscerales típicas permite establecer el diagnóstico con un alto grado de certeza. En la lcSSc, un antecedente de fenómeno de Raynaud y síntomas de GERD, junto con esclerodactilia y cambios capilares en el pliegue ungueal, a menudo combinados con telangiectasia cutánea y calcinosis de la piel, ayudan a establecer el diagnóstico. La enfermedad de Raynaud primaria es un trastorno benigno que debe diferenciarse de la SSc temprana o limitada. La microscopia del pliegue ungueal es muy útil en esta situación, ya que a diferencia de la SSc, los capilares del pliegue ungueal son normales. El diagnóstico de la SSc en una etapa temprana puede ser difícil. En la lcSSc, los síntomas iniciales a menudo son inespecíficos, es posible que el fenómeno de Raynaud esté ausente y la exploración física a veces sólo muestra edema de la extremidad superior y dedos hinchados. Es posible que en los pacientes con SSc temprana se diagnostique artritis, SLE, miositis o más a menudo, enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo. En semanas o meses aparecen el fenómeno de Raynaud y la induración cutánea progresiva. Los autoanticuerpos específicos de SSc proporcionan un alto grado de certeza diagnóstica. El fenómeno de Raynaud con ulceraciones en las puntas de los dedos u otra evidencia de isquemia digital, junto con telangiectasias, motilidad esofágica distal alterada, ILD o PAH inexplicables o hipertensión acelerada con insuficiencia renal en ausencia de induración cutánea evidente, sugiere el diagnóstico de SSc *sin* esclerodermia.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Tratamiento de la esclerosis sistémica

GENERALIDADES: PRINCIPIOS GENERALES

Hasta ahora, ningún tratamiento tiene un efecto significativo en la evolución de la SSc. En contraste, muchas intervenciones son muy efectivas para aliviar los síntomas, enlentecer la progresión del daño orgá-

CUADRO 353-7 Principios clave del tratamiento

- Establecer el diagnóstico temprano y exacto.
- Detectar y valorar el compromiso visceral.
- Definir la etapa y actividad de la enfermedad clínica.
- Ajustar el tratamiento individualizado a las necesidades particulares de cada paciente.
- Valorar la respuesta terapéutica y ajustar el tratamiento en caso necesario; vigilar la actividad, progresión y nuevas complicaciones de la enfermedad.

nico acumulativo y reducir la discapacidad. En los últimos 25 años se ha notado una reducción significativa en la mortalidad relacionada con la enfermedad. En vista de la marcada heterogeneidad de las manifestaciones de la enfermedad y de su evolución natural, el tratamiento de la SSc obliga a una estrategia de "medicina personalizada", ajustada para las necesidades únicas de cada paciente particular.

Los siguientes principios generales deben guiar el tratamiento **(cuadro 353-7)**: diagnóstico oportuno y exacto; clasificación y estratificación de riesgo con base en la valoración clínica y de laboratorio, incluidos biomarcadores pronósticos y predictivos; identificación temprana de las complicaciones orgánicas y valoración de su magnitud, gravedad y probabilidad de deterioro; vigilancia regular del avance de la enfermedad, nuevas complicaciones y respuesta terapéutica; ajuste del tratamiento, y educación del paciente. Para reducir el daño orgánico irreversible, el tratamiento debe ser proactivo, con detección regular e inicio de la intervención apropiada lo más pronto posible. En vista de la naturaleza compleja y multisistémica de la SSc, debe buscarse una estrategia terapéutica en equipo que integre a los especialistas apropiados. En general se usa una combinación de fármacos que influyan en distintos aspectos de la enfermedad. Debe alentarse a los pacientes a familiarizarse con las posibles complicaciones y a comprender las opciones terapéuticas, incluso los estudios intervencionistas y la evolución natural, además de convertirse en un socio de sus médicos tratantes. Esto requiere una relación prolongada entre el paciente y el médico, con asesoría, aliento y diálogo continuos.

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD: FÁRMACOS INMUNODEPRESORES

Los fármacos inmunodepresores usados en otras enfermedades autoinmunitarias han producido un beneficio modesto o nulo en la SSc. Los glucocorticoides alivian la rigidez y el dolor en la etapa inflamatoria temprana de la dcSSc, pero no influyen en la progresión del daño en la piel o en órganos internos. Como su uso se acompaña de un mayor riesgo de crisis renal esclerodérmica, los glucocorticoides sólo deben usarse cuando sean indispensables, en la dosis más baja posible y sólo por periodos cortos.

La ciclofosfamida se ha estudiado mucho por su eficacia en el tratamiento de la vasculitis **(cap. 356)**, SLE **(cap. 349)** y otras enfermedades autoinmunitarias **(cap. 348)**. Está demostrado que la ciclofosfamida oral o intravenosa reduce la progresión de la ILD relacionada con SSc, con estabilización y rara vez con mejoría de la función pulmonar, hallazgos en la HRCT, síntomas respiratorios e induración cutánea. Los beneficios de la ciclofosfamida deben equilibrarse contra su toxicidad potencial, que incluye supresión de la médula ósea, infecciones oportunistas, cistitis hemorrágica y cáncer vesical, insuficiencia ovárica prematura y neoplasias malignas secundarias tardías.

El metotrexato tuvo un efecto modesto en el compromiso cutáneo de la SSc en pequeños estudios. El micofenolato mofetilo (MMF) se valoró en estudios abiertos, con asignación al azar y grupo testigo. Tanto la induración de la piel como la ILD mejoraron en pacientes tratados con MMF y el fármaco fue bien tolerado. El tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6 que bloquea la señalización de dicha interleucina, también produjo beneficio en estudios con asignación al azar en SSc. Estudios abiertos y pequeños respaldan el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el marcador CD20 de los linfocitos B maduros, junto con fotoféresis extracorpórea e inmunoglobulina IV. Están en proceso estudios con asignación al azar en SSc que valoran la eficacia de abatacept, una proteína de fusión que inhibe la coestimulación y función de los linfocitos T. El uso de ciclosporina, azatioprina, hidroxicloroquina, talidomida y rapamicina no tiene respaldo bibliográfico. La ablación inmunitaria intensiva con quimioterapia en dosis alta, seguida de reconstitución con células madre autólogas, en algunos pacientes se relaciona con remisión duradera y mejor supervivencia de largo plazo en estudios clínicos con asignación al azar; sin embargo, este régimen conlleva la posibilidad de morbilidad y mortalidad, además del costo elevado.

Tratamiento antifibrótico Como la fibrosis hística produce daño orgánico en la SSc, los fármacos que interfieren con el proceso fibrótico representan una estrategia terapéutica racional. En estudios retrospectivos antiguos se demostró que la D-penicilamina estabiliza la induración cutánea, previene el daño visceral nuevo y mejora la supervivencia. Sin embargo, un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo en SSc activa temprana no encontró diferencia en la magnitud del compromiso cutáneo entre pacientes tratados con una dosis estándar (750 mg/día) o una dosis muy baja (125 mg en días alternos) de D-penicilamina. Los estudios clínicos recientes muestran el beneficio de la pirfenidona y de nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, sin retraso significativo en la pérdida de función pulmonar. Aún se investiga si estos fármacos antifibróticos tienen eficacia y tolerabilidad comparables en pacientes con ILD secundaria a SSc y otras manifestaciones fibróticas de la enfermedad.

Tratamiento vascular El objetivo del tratamiento del fenómeno de Raynaud es controlar los episodios y mejorar la curación de las complicaciones isquémicas, además de retrasar la progresión de la vasculopatía obliterante. Los pacientes deben usar ropa abrigadora, reducir la exposición al frío y evitar fármacos que desencadenen o agraven los episodios de espasmo vascular. Los antagonistas de los conductos del calcio del grupo de las dihidropiridinas de liberación prolongada, como amlodipino y diltiazem, aminoran el fenómeno de Raynaud, pero su empleo a menudo se limita por los efectos colaterales (palpitaciones, edema en regiones en declive, agravación del reflujo gastroesofágico). Aunque los inhibidores de la ACE no reducen la frecuencia ni la gravedad de los episodios, los antagonistas del receptor de angiotensina II, como losartán, son efectivos y bien tolerados. Los pacientes con fenómeno de Raynaud que no responde a estos tratamientos pueden ameritar la adición de antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 (p. ej., prazosina), inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (p. ej., sildenafilo), nitroglicerina tópica y goteo IV intermitente de prostaglandinas. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico y dipiridamol previenen la agregación plaquetaria y pueden ser útiles como agentes adjuntos. En pacientes con ulceraciones isquémicas en la punta de los dedos, el antagonista del receptor de endotelina-1, bosentán, reduce el riesgo de nuevas úlceras. En pacientes con isquemia grave continua puede considerarse la simpatectomía digital y la inyección intradigital de toxina botulínica tipo A (Botox). El tratamiento empírico de largo plazo con estatinas y antioxidantes puede retrasar la progresión del daño y la obliteración vasculares. Hay poca información basada en evidencia para el tratamiento de las complicaciones cardiacas de la SSc, que debe ser guiado por especialistas experimentados en su diagnóstico y tratamiento. Aunque los bloqueadores β selectivos como el metoprolol pueden desencadenar el vasoespasmo, pueden usarse los antagonistas de los conductos del calcio que no pertenecen al grupo de las dihidropiridinas para controlar el ritmo en las arritmias auriculares y los bloqueadores α/β no selectivos como el carvedilol para mejorar la perfusión miocárdica y la función sistólica ventricular izquierda.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la ILD relacionada con SSc

La ILD es una causa importante de muerte en pacientes con SSc. Sin embargo, como la ILD relacionada con la SSc no siempre es progresiva, es importante identificar a los pacientes con alto riesgo de progresión de la enfermedad en ausencia de tratamiento. La magnitud de la ILD en la HRCT y la FVC en la valoración inicial, así como el declive en las PFT durante los 12 meses precedentes, ayudan a identificar a estos pacientes. Las personas con alto riesgo de ILD deben vigilarse mediante pruebas de función pulmonar cada 6 meses; no se recomiendan las imágenes por HRCT en serie. La ciclofosfamida IV y oral por 6 a 12 meses y el micofenolato mofetilo reducen el deterioro de la función pulmonar y mejoran los síntomas respiratorios. Sin embargo, la ciclofosfamida se acompaña de efectos colaterales más frecuentes. La seguridad y eficacia de los fármacos antifibróticos recién aprobados para la fibrosis pulmonar idiopática están en investigación para la ILD relacionada con

SSc. En ciertos pacientes con progresión continua de la ILD a pesar del tratamiento médico, el trasplante pulmonar podría considerarse como un procedimiento para prolongar la vida, aunque la GERD significativa es motivo de preocupación en la SSc. No hay reportes de recurrencia de la ILD por SSc en los aloinjertos pulmonares.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

Debido a la frecuencia de problemas bucales que incluyen disminución de la abertura bucal, menor producción de saliva, recesión gingival, enfermedad periodontal y pérdida dental, se recomienda la atención dental regular. El reflujo gastroesofágico es muy frecuente y puede ocurrir en ausencia de síntomas. Debe instruirse a los pacientes para que eleven la cabecera de la cama, ingieran comidas pequeñas y frecuentes y que eviten el alcohol, cafeína y los agravantes del reflujo conocidos, así como las comidas antes de acostarse. Los inhibidores de la bomba de protones reducen el reflujo ácido y es probable que en los pacientes con SSc se requieran dosis relativamente altas. Los fármacos procinéticos como la metoclopramida, eritromicina (un agonista de la motilina) y domperidona a veces son útiles, pero a menudo tienen efectos colaterales. En ocasiones, la inyección de toxina botulínica mejora el vaciamiento gástrico. Los procedimientos antirreflujo, como la funduplicación de Nissen, pueden causar acalasia secundaria y en general deben evitarse. La hemorragia episódica por GAVE (estómago en sandía) es susceptible a tratamiento con ablación endoscópica con láser o fotocoagulación con plasma de argón, aunque la hemorragia recurre con frecuencia. Algunos pacientes requieren alimentación entérica o gastrostomía o yeyunostomía percutánea para descompresión. El crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado debido a la alteración de la motilidad causa distensión abdominal y diarrea y puede causar malabsorción y desnutrición grave. El tratamiento con ciclos rotatorios cortos de antibióticos de amplio espectro como metronidazol, eritromicina y rifaximina pueden erradicar el crecimiento bacteriano excesivo. La hipomotilidad del intestino delgado a veces responde a octreótido; sin embargo, la pseudoobstrucción es difícil de tratar. La incontinencia fecal, una complicación frecuente o poco informada, puede responder a un fármaco antidiarreico, terapia de retroalimentación, aumento del esfínter y neuromodulación sacra. Debe valorarse con regularidad la posibilidad de desnutrición.

TRATAMIENTO DE LA PAH

En la SSc, la PAH tiene un pronóstico muy malo y causa 30% de las muertes. Como la PAH es asintomática hasta que está avanzada, debe buscarse en los pacientes con SSc en la valoración inicial y luego con regularidad. Por lo general, el tratamiento se inicia con un antagonista oral del receptor para endotelina-1, como bosentán o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, como sildenafilo. En fecha reciente, se demostró que el riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble que aumenta la producción de óxido nítrico y selexipag, un agonista selectivo del receptor de prostaciclina IP mejoran los síntomas de PAH y la supervivencia. También es probable que los pacientes necesiten diuréticos y digoxina. Si se documenta la hipoxemia, debe prescribirse oxígeno complementario para evitar la vasoconstricción pulmonar secundaria. Los análogos de prostaciclina como epoprostenol o treprostinilo pueden administrarse en goteo continuo IV o SC o por inhalaciones nebulizadas intermitentes. A veces es necesario el tratamiento combinado con distintas clases de fármacos con acción aditiva o sinérgica. El trasplante pulmonar se mantiene como una opción para algunos pacientes con SSc e PAH que no responden al tratamiento médico y la supervivencia a 2 años (64%) es comparable a los de la ILD o PAH idiopáticas.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS RENAL

La crisis renal esclerodérmica es una urgencia médica. Como el resultado depende mucho de la magnitud del daño renal al momento en que se inicie el tratamiento intensivo, es esencial la detección temprana de la crisis inminente o temprana y deben hacerse los esfuerzos precisos para evitar su aparición. Debe instruirse a los pacientes con SSc de alto riesgo con enfermedad temprana, compromiso cutáneo extenso y progresivo, frotes tendinosos y anticuerpos contra la RNA polimerasa III para que vigilen su presión sanguínea todos los días e informen de inmediato cualquier alteración significativa. Deben evitarse los fármacos nefrotóxicos y los glucocorticoides sólo deben usarse cuando sean indispensables y en dosis bajas. Los sujetos que se presenten con crisis renal esclerodérmica deben hospitalizarse de inmediato. Una vez que se excluyan otras causas de enfermedad renal, el tratamiento se inicia pronto con titulación de inhibidores de la ACE de acción corta, con la finalidad de lograr la normalización rápida de la presión sanguínea. En pacientes con hipertensión persistente debe considerarse la adición de bloqueadores del receptor para angiotensina II, antagonistas de los conductos del calcio, bloqueadores del receptor de endotelina-1, prostaciclinas e inhibidores directos de la renina. Hasta dos tercios de los pacientes con crisis renal esclerodérmica requieren diálisis. Es posible lograr la recuperación renal sustancial y la diálisis se suspende en 30 a 50% de los pacientes. El trasplante renal es apropiado para pacientes incapaces de suspender la diálisis después de 2 años. La supervivencia de los sujetos con SSc y trasplante es comparable a la de otras enfermedades, la recurrencia de la crisis es rara.

CUIDADO DE LA PIEL

Como el compromiso de la piel en la SSc nunca pone en peligro la vida y se estabiliza, incluso regresa de manera espontánea, el tratamiento de la enfermedad no debe guiarse con las manifestaciones cutáneas. Los síntomas inflamatorios del compromiso cutáneo temprano pueden controlarse con antihistamínicos y dosis bajas de glucocorticoides en ciclos cortos (<5 mg/día de prednisona). La ciclofosfamida y el metotrexato tienen efectos leves en la induración cutánea. Como la piel está seca, se sugiere el uso de ungüentos hidrófilos y aceites de baño y el masaje regular de la piel es útil. Las telangiectasias, que representan un problema estético, sobre todo en la cara, pueden tratarse con láser de pigmento en pulsos. Las úlceras digitales isquémicas se protegen con vendajes oclusivos para favorecer la curación y prevenir la infección. Las úlceras cutáneas infectadas se tratan con antibióticos tópicos y desbridamiento quirúrgico. Aunque no hay un tratamiento con efectividad comprobada para prevenir los depósitos calcificados en los tejidos blandos o favorecer su disolución, los reportes respaldan el uso de diltiazem, minociclina, bisfosfonatos y tiosulfato de sodio (TSS) tópico o IV. Otros tratamientos que se han usado para la calcinosis incluyen láser de dióxido de carbono, litotripsia extracorpórea con ondas de choque y microperforación quirúrgica de alta velocidad.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

La artralgia y la rigidez articular son manifestaciones muy frecuentes y molestas de la enfermedad temprana. Los ciclos cortos de antiinflamatorios no esteroideos, metotrexato y el uso cauteloso de glucocorticoides en dosis bajas alivian los síntomas. La terapia física y laboral puede ser efectiva para prevenir la pérdida de la función musculoesquelética y las contracturas articulares y debe iniciarse pronto.

EVOLUCIÓN

La evolución natural de la SSc es muy variable y difícil de predecir, sobre todo en las etapas tempranas de la enfermedad. Los pacientes con dcSSc tienden a tener una progresión más rápida de la enfermedad y peor pronóstico que aquellos con lcSSc. Los síntomas inflamatorios de la dcSSc temprana, como fatiga, edema, dolor articular y prurito, ceden y el engrosamiento cutáneo se estabiliza 2 a 4 años después del inicio de la enfermedad. Es durante la etapa edematosa/inflamatoria temprana que puede desarrollarse el daño visceral que pone en peligro la vida. Aunque el daño orgánico existente, como la ILD, puede avanzar incluso después que el compromiso cutáneo alcanza su nivel máximo, es raro que haya daño orgánico nuevo. Por lo general, la crisis renal esclerodérmica ocurre en los primeros 4 años de la enfermedad. En la etapa tardía (>6 años), la piel casi siempre es suave y atrófica. La regresión cutánea suele ocurrir en un orden inverso al del compromiso inicial, con reblandecimiento en el tronco, seguido por las partes proximales y al final las distales de las extremidades. Sin embargo, la esclerodactilia y las contracturas fijas de los dedos casi siempre persisten. Es poco frecuente la recaída o recurrencia del engrosamiento cutáneo después del compromiso máximo. Los pacientes con lcSSc tienen una evolución clínica muy distinta a la de la dcSSc. El fenómeno de Raynaud casi siempre antecede a otras manifestaciones de la enfermedad por años, incluso décadas. Las complicaciones viscerales, como la PAH, casi siempre se desarrollan tarde y progresan con lentitud.

PRONÓSTICO

La SSc confiere un aumento sustancial en el riesgo de muerte prematura. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad y género son cinco a ocho veces mayores que en la población general y más del 50% de todos los pacientes con SSc muere a causa de la enfermedad. En un estudio poblacional de SSc, la mediana de supervivencia fue de 11 años. En pacientes con

dcSSc, las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron 70 y 55%, respectivamente, mientras que en personas con lcSSc, las tasas respectivas fueron de 90 y 75%. El pronóstico se correlaciona con la magnitud de compromiso cutáneo, que en sí mismo es un sustituto del daño visceral. Las principales causas de muerte son PAH, fibrosis pulmonar, compromiso gastrointestinal y enfermedad cardiaca. La crisis renal esclerodérmica se relaciona con una mortalidad del 30% a 3 años. El cáncer pulmonar y el exceso de muertes cardiovasculares también contribuyen al aumento de la mortalidad. Los marcadores de mal pronóstico incluyen género masculino, raza negra, edad avanzada al inicio de la enfermedad, engrosamiento excesivo de la piel con compromiso del tronco, frotes tendinosos palpables y evidencia de daño visceral significativo o progresivo. Los factores de laboratorio predictivos de mayor mortalidad en la valoración inicial incluyen aumento de la ESR, anemia, proteinuria y anticuerpos anti-topoisomerasa I. En un estudio, los pacientes con SSc y afección extensa de la piel, capacidad vital <55% de lo esperado, afección gastrointestinal sustancial (pseudoobstrucción o malabsorción), evidencia clínica de trastorno cardiaco o crisis renal esclerodérmica tuvieron una supervivencia a 9 años <40%. La gravedad de la PAH predice la mortalidad y los pacientes con presión arterial pulmonar ≥45 mm Hg tuvieron una supervivencia del 33% a 3 años. El advenimiento de los inhibidores de la ACE en la crisis renal esclerodérmica tuvo un efecto drástico en la supervivencia, aumentó <10% a 1 año en la época anterior a los inhibidores de la ACE hasta >70% de supervivencia a 3 años en la actualidad. Además, la supervivencia a 10 años en la SSc ha mejorado <60% en la década de 1970 a >66 a 78% en la de 1990, una tendencia que refleja la detección más temprana y el mejor tratamiento de las complicaciones.

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

El término *esclerodermia* describe un grupo de trastornos cutáneos localizados (cuadro 353-1). Son más frecuentes en niños que en adultos y en contraste marcado con la SSc, casi nunca se complican con fenómeno de Raynaud o daño orgánico interno significativo. La morfea se presenta como placas circulares múltiples o solitarias de piel gruesa o rara vez como induración diseminada (morfea generalizada o panesclerótica); los dedos casi siempre quedan intactos. La esclerodermia lineal puede afectar los tejidos subcutáneos, lo que causa fibrosis y atrofia de las estructuras de sostén, tendones, músculo e incluso hueso. En los niños, el crecimiento de los huesos afectados se retrasa. Cuando la esclerodermia lineal cruza grandes articulaciones puede causar contracturas considerables.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Los pacientes con lcSSc coexistente con manifestaciones de SLE, polimiositis y artritis reumatoide tienen enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD, *mixed connective tissue disease*). Este síndrome superpuesto casi siempre se acompaña de la presencia de títulos altos de anticuerpos contra U1-RNP. La presentación inicial característica es con fenómeno de Raynaud relacionado con dedos hinchados y mialgia. Con el tiempo pueden aparecer esclerodactilia, calcinosis de tejidos blandos y telangiectasias cutáneas. Se observa exantema sugestivo de SLE (eritema malar, fotosensibilidad) o dermatomiositis (exantema en heliotropo en los párpados, exantema eritematoso en nudillos). La artralgia es frecuente y algunos pacientes desarrollan poliartritis erosiva. También es posible que haya fibrosis pulmonar e PAH aislada o secundaria. Otras manifestaciones incluyen motilidad esofágica alterada, pericarditis, síndrome de Sjögren y enfermedad renal, en particular glomerulonefritis membranosa. La valoración de laboratorio muestra aumento de ESR e hipergammaglobulinemia. Aunque se detectan títulos altos de anticuerpos contra U1-RNP, no se detectan los autoanticuerpos específicos de SSc. A diferencia de SSc, la MCTD a menudo responde a los glucocorticoides y el pronóstico de largo plazo es mejor que el de la SSc. Aún se debate si la MCTD es en verdad una entidad distintiva o es un subtipo del SLE o la SSc.

FASCITIS EOSINOFÍLICA (FASCITIS DIFUSA CON EOSINOFILIA)

La fascitis eosinofílica es un raro trastorno idiopático de los adultos que se acompaña de induración cutánea súbita. La piel asume una apariencia de empedrado grueso en "piel de naranja". A diferencia de la SSc, no hay fenómeno de Raynaud, compromiso visceral relacionado con SSc ni autoanticuerpos. Además, el trastorno cutáneo no afecta los dedos. La biopsia de espesor total de la piel con lesiones revela fibrosis de la fascia subcutánea, con inflamación variable e infiltrados eosinofílicos. En la fase aguda de la enfermedad, la eosinofilia en sangre periférica puede ser marcada. La MRI parece una herramienta sensible para el diagnóstico de la fascitis eosinofílica. La fascitis eosinofílica puede ocurrir junto o antes de varios síndromes mielodisplásicos o el mieloma múltiple. Aunque los glucocorticoides logran la resolución pronta de la eosinofilia, la piel muestra una mejoría lenta y variable. El pronóstico de los pacientes con fascitis eosinofílica que no desarrollan complicaciones hematológicas casi siempre es bueno.

LECTURAS ADICIONALES

Allanore Y *et al.*: Systemic sclerosis. Nat Rev Dis Primers 1:15002, 2015.

Herzog EL *et al.*: Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: How similar or distinct? Arthritis Rheum 66:1967, 2014.

Joseph CG *et al.*: Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. Science 343:152, 2014.

Martyanov V, Whitfield ML: Molecular stratification and precision medicine in systemic sclerosis from genomic and proteomic data. Curr Opin Rheumatol 28:83, 2016.

Tashkin DP *et al.*: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): A randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med 4:708, 2016.

354 Síndrome de Sjögren

Haralampos M. Moutsopoulos

DEFINICIÓN, INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica, autoinmunitaria, de progresión lenta, que se caracteriza por infiltración leucocítica de las glándulas exocrinas, lo que ocasiona xerostomía y ojo seco (queratoconjuntivitis seca). Este síndrome tiene características singulares porque se manifiesta con un espectro clínico amplio que va desde la exocrinopatía autoinmunitaria específica de órganos hasta la enfermedad sistémica. En un número pequeño pero relevante de casos pueden aparecer linfomas malignos. La enfermedad puede verse de manera aislada o vinculada con otras enfermedades autoinmunitarias **(cuadro 354-1)**. Por último, la lesión histopatológica de las glándulas salivales labiales menores es de fácil acceso, lo que facilita el diagnóstico, pronóstico y la patogenia de la enfermedad.

La enfermedad afecta de modo fundamental a mujeres de mediana edad (proporción mujer:varón de 9:1), aunque puede observarse en todas las edades, incluida la infancia. La prevalencia del síndrome de Sjögren primario es de 0.5-1.0%. Además del síndrome primario, 5-20% de los pacientes con enfermedad de origen autoinmunitario presenta un síndrome de Sjögren secundario.

PATOGENIA

El síndrome de Sjögren se caracteriza por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y una reacción exagerada de los linfocitos B. Hasta en 10% de los casos es evidente una transformación de los linfocitos B oligo-

CUADRO 354-1 Relación del síndrome de Sjögren con otras enfermedades autoinmunitarias
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Cirrosis biliar primaria
Enfermedad tiroidea autoinmunitaria
Hepatitis crónica activa

monoclonales, que se caracteriza por inmunoglobulinas monoclonales crio-precipitables (IgMκ o IgAκ) con actividad de factor reumatoide.

El suero de los pacientes con síndrome de Sjögren contiene varios autoanticuerpos dirigidos contra antígenos inespecíficos de órgano como ciertas inmunoglobulinas (factores reumatoides) y los antígenos nucleares y citoplásmicos (Ro/SS-A, La/SS-B) extraíbles. El autoantígeno Ro/SS-A está formado por dos cadenas polipeptídicas (de 52 y 60 kDa, respectivamente) unidas a RNA citoplásmicos, en tanto que la proteína La/SS-B, de 48 kDa, se une a los productos transcritos por la RNA polimerasa III. Los autoanticuerpos contra Ro/SS-A y los antígenos La/SS-B suelen estar presentes antes del diagnóstico, y se asocian a inicio más temprano de la enfermedad, mayor duración de la enfermedad, aumento de tamaño de las glándulas salivales, manifestaciones extraglandulares (sistémicas) e infiltración linfocítica de las glándulas salivales menores.

Las principales células que infiltran las glándulas exocrinas dañadas son linfocitos T en las lesiones leves, en tanto que los linfocitos B prevalecen en las lesiones más graves. También se observan macrófagos y células dendríticas. Se ha demostrado que el número de macrófagos productores de interleucina (IL) 18 guarda relación con la hipertrofia de las parótidas y la concentración reducida del componente C4 del complemento, los cuales pronostican la aparición de linfoma.

Al parecer, las células epiteliales ductales y acinares contribuyen al comienzo y la prolongación de la lesión autoinmunitaria. Estas células 1) expresan moléculas coestimuladoras y tienen una expresión inapropiada de autoantígenos intracelulares Ro/SS-A y La/SS-B en sus membranas, por lo que adquieren la capacidad de proporcionar señales esenciales para la activación linfocítica; 2) producen citocinas proinflamatorias y quimiocinas que atraen los linfocitos necesarios para la lesión autoinmunitaria sostenida y permiten la formación de centros germinativos ectópicos, un dato que predice el desarrollo de linfoma, y 3) expresan receptores funcionales de inmunidad innata, en particular moléculas de receptores tipo Toll (TLR) 3, 7 y 9, que pueden explicar el inicio de la reactividad autoinmunitaria.

Los linfocitos T y B que infiltran tienden a ser resistentes a la apoptosis. Se ha observado aumento de las concentraciones de factor activador de linfocitos B (BAFF, *B cell-activating factor*) en el suero y tejidos de pacientes con síndrome de Sjögren, en especial en aquellos con hipergammaglobulinemia, lo que es probable que explique el efecto antiapoptótico sobre los linfocitos B. Al parecer, las células epiteliales glandulares tienen una función importante en la producción de BAFF, que se expresa y secreta después del estímulo con interferón tipos I y II. Esto último se ha detectado en las células del epitelio ductal y linfocitos T. Es posible que el factor desencadenante de la activación epitelial sea una infección enteroviral.

El análisis molecular de los genes del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) clase II revela que el síndrome de Sjögren, pese a su origen étnico, tiene cierta relación con el alelo HLA DQA1*0501. Los estudios de relación con el genoma completo han revelado una mayor prevalencia de polimorfismos de un solo nucleótido en los genes de IRF-5 y STAT-4, lo cual participa en la activación de la vía del interferón tipo I.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren tiene síntomas relacionados con la disminución de la función de las glándulas lagrimales y salivales. En casi todos los enfermos, la modalidad primaria de la enfermedad evoluciona de manera lenta y benigna. Los estudios han demostrado que antes del inicio de la enfermedad, los pacientes con síndrome de Sjögren experimentan acontecimientos muy estresantes en su vida que no pueden afrontar de forma adecuada.

El principal síntoma bucal del síndrome de Sjögren es la sequedad (xerostomía). El paciente lo describe como dificultad para deglutir el alimento, sensación de quemazón, intensificación de la caries dental y problemas para llevar prótesis dental completa. La exploración física demuestra una mucosa bucal seca, eritematosa y pegajosa. Hay atrofia de las papilas filiformes del dorso de la lengua, y la saliva de las glándulas principales es turbia o no puede recogerse. El aumento de tamaño de la parótida o de otras glándulas salivales mayores se observa en casi 66% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, pero es muy poco frecuente en asociación con artritis reumatoide. Las pruebas diagnósticas comprenden sialometría y técnicas de imagen más modernas, como la ecografía, la resonancia magnética o la sialografía por resonancia magnética de las glándulas salivales mayores. Una biopsia de las glándulas salivales menores que se encuentran en los labios permite la confirmación histopatológica de infiltrados linfocíticos focales.

La afectación ocular es la otra manifestación importante del síndrome de Sjögren. Los enfermos suelen quejarse de una sensación de arenilla bajo los párpados. También hay sensación de quemazón, acumulación de secreción espesa en forma de hebras en el ángulo interno de los ojos, menor producción de lágrimas, enrojecimiento, picor y fatiga ocular, así como aumento de la fotosensibilidad. Estos síntomas, que definen la *queratoconjuntivitis seca*, se atribuyen a la destrucción del epitelio corneal y conjuntival bulbar. La valoración diagnóstica de la queratoconjuntivitis seca consiste en medir el flujo lagrimal con la prueba de Schirmer I y en determinar la composición de las lágrimas mediante la valoración del tiempo de disolución de la lágrima o su contenido de lisozima. El examen con lámpara de hendidura de la córnea y conjuntiva después de la tinción con verde de lisamina o rosa de Bengala revela ulceraciones puntiformes en la córnea y filamentos unidos al epitelio corneal.

Con menos frecuencia se observa afectación de otras glándulas exocrinas, como la menor secreción de las glándulas mucosas de la parte superior e inferior del árbol respiratorio, lo cual origina sequedad de la nariz, la faringe y la tráquea (xerotráquea). Además, la disminución de la secreción de las glándulas exocrinas del tubo digestivo produce atrofia de la mucosa esofágica y gastritis atrófica. También puede haber dispareunia por resequedad de los genitales externos y de la piel.

Las manifestaciones extraglandulares (sistémicas) aparecen en 33% de los pacientes con síndrome de Sjögren (cuadro 354-2), aunque son muy inusuales en los casos de síndrome de Sjögren asociado a artritis reumatoide. Pueden clasificarse de la siguiente forma: afectación inespecífica de órganos parenquimatosos por linfocitos (peri-epitelial), enfermedad mediada por complejos inmunitarios y desarrollo de linfoma. En la primera categoría se incluyen síntomas como fatiga fácil, febrícula, fenómeno de Raynaud, mialgias, artralgias y artritis. La artritis en pacientes con síndrome de Sjögren primario no es erosiva. La afectación de órganos parenquimatosos como pulmones, riñones e hígado se debe a la acumulación peri-epitelial de linfocitos. Con base en esta observación, se ha acuñado el término **epitelitis autoinmunitaria**. La afectación pulmonar suele manifestarse con tos seca y rara vez con disnea. La patología pulmonar subyacente incluye infiltrados peribronquiales y rara vez neumonitis intersticial linfocítica. La afectación renal consiste en una nefritis intersticial que se manifiesta en clínica por hipostenuria y trastornos de la función tubular renal, con o sin acidosis. La acidosis no tratada puede producir al final nefrocalcinosis. La enfermedad mediada por complejos inmunitarios se expresa con vasculitis que afecta principalmente vasos de pequeño calibre y que se manifiesta sobre todo con púrpura y, rara vez, con un exantema urticariano, ulceraciones cutáneas, mononeuritis múltiple y glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a crioglobulinemia mixta. Rara vez se observa daño del sistema nervioso central. Se han descrito unos cuantos casos de mielitis vinculada al anticuerpo antiacuaporina 4.

CUADRO 354-2 Prevalencia de las manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PORCENTAJE	COMENTARIOS
Inespecífico		
Fatiga/mialgias	25	Fibromialgia
Artralgias o artritis	60	Casi nunca es erosiva y provoca artropatía de Jaccoud
Fenómeno de Raynaud	37	En 33% de los pacientes precede a las manifestaciones secas
Periepitelial		
Afectación pulmonar	14	Enfermedad de las vías respiratorias de pequeño calibre/neumonitis linfocítica intersticial
Afectación renal	9	La nefropatía intersticial por lo general es asintomática
Afectación hepática	6	Cirrosis biliar primaria de estadio 1
Mediada por complejos inmunitarios		
Vasculitis de vasos de pequeño calibre		Púrpura, lesiones urticariformes
Neuropatía periférica	2	Polineuropatía, ya sea sensitiva o sensitivomotora
Glomerulonefritis		Membranoproliferativa
Linfoma		
Linfomas	6	Predomina el linfoma glandular MALT[a]

[a] Tejido linfoide asociado a las mucosas.

Los pacientes con síndrome de Sjögren asociado a artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico tienen mayor riesgo cardiovascular.

Los **linfomas** del síndrome de Sjögren generalmente aparecen en fases avanzadas de la enfermedad. El aumento de tamaño persistente de las glándulas parótidas, púrpura, leucopenia, crioglobulinemia, concentraciones séricas bajas de complemento C4, autoanticuerpos (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B) y formación de centros germinativos ectópicos en las glándulas salivales menores son manifestaciones que predicen el desarrollo de linfoma. Muchos son linfomas de linfocitos B marginales, de baja malignidad, extraganglionares y que suelen detectarse de manera incidental durante la valoración de una biopsia de una glándula salival labial menor. Los ganglios linfáticos afectados suelen ser periféricos. La supervivencia es menor en los pacientes con síntomas B, ganglios linfáticos >7 cm de diámetro y un grado histológico alto o intermedio.

Las pruebas habituales de laboratorio revelan anemia normocrómica, normocítica y, en casi 70% de los casos, aumento de la velocidad de eritrosedimentación. Distintos autoanticuerpos determinan la expresión clínica de la enfermedad. Los pacientes con autoanticuerpo anticentrómero manifiestan un cuadro clínico similar al de la esclerodermia limitada (cap. 353). Los anticuerpos antimitocondriales significan daño hepático en forma de cirrosis biliar primaria (cap. 339). Los autoanticuerpos anti-21 hidroxilasa se encuentran en casi 20% de los pacientes, y su presencia se acompaña de una reacción suprarrenal amortiguada.

DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICO Y DIFERENCIAL

El síndrome de Sjögren primario se diagnóstica si 1) el paciente se presenta con resequedad ocular o bucal, 2) el examen ocular muestra queratoconjuntivitis seca, 3) la valoración bucal revela mucosa seca y 4) hay resultados positivos con las inmunoglobulinas (factores reumatoides) o autoantígenos Ro/SS-A, La/SS-B. Cuando el diagnóstico es incierto, o bien con objeto de descartar otros problemas que generan xerostomía, xeroftalmía o hipertrofia de las glándulas parótidas, se lleva a cabo una biopsia labial (cuadros 354-3 y 354-4). La hipertrofia de las glándulas salivales mayores, en particular en pacientes seronegativos, despierta la sospecha de síndrome ligado a IgG4. Se han establecido métodos validados para conocer la actividad de la enfermedad, y se han elaborado criterios de clasificación (cuadro 354-5).

CUADRO 354-3 Diagnóstico diferencial de síntomas secos

XEROSTOMÍA	XEROFTALMÍA	HIPERTROFIA PAROTÍDEA BILATERAL
Infecciones virales (HCV, VIH)	Inflamación	Infecciones virales
Fármacos	Síndrome de Stevens-Johnson	Parotiditis
Psicoactivos	Penfigoide	Gripe
Parasimpaticolíticos	Conjuntivitis crónica	Virus de Epstein-Barr
Antihipertensivos	Blefaritis crónica	Coxsackievirus A
Psicógena	Síndrome de Sjögren	Citomegalovirus
Irradiación	Fenómenos tóxicos	VIH, HCV
Diabetes mellitus	Quemaduras	Sarcoidosis, tuberculosis
Traumatismos	Fármacos	Síndrome IgG4
Síndrome de Sjögren	Trastornos neurológicos	Síndrome de Sjögren
Amiloidosis	Alteraciones funcionales de las glándulas lagrimales	Trastornos metabólicos
	Anomalías de la función palpebral	Diabetes mellitus
	Otros	Hiperlipoproteinemias (tipos IV y V)
	Traumatismos	Pancreatitis crónica
	Hipovitaminosis A	Cirrosis hepática
	Anomalías del parpadeo	Causas endocrinas
	Anestesia corneal	Acromegalia
	Cicatrices palpebrales	Hipogonadismo
	Irregularidad epitelial	

CUADRO 354-4 Diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren

INFECCIÓN POR VIH Y SÍNDROME SECO	SÍNDROME DE SJÖGREN	SARCOIDOSIS
Predominio en varones jóvenes	Predominio en mujeres de mediana edad	Sin preferencia por edad o sexo
Ausencia de autoanticuerpos Ro/SS-A o La/SS-B	Presencia de autoanticuerpos	Ausencia de autoanticuerpos contra Ro/SS-A o La/SS-B
Infiltración linfoide de las glándulas salivales por linfocitos T CD8+	Infiltración linfoide de las glándulas salivales por linfocitos T CD4+	Granulomas en las glándulas salivales
Relación con HLA-DR5	Vinculación con los HLA-DR3 y DRw52	Se desconoce
Pruebas serológicas para VIH positivas	Pruebas serológicas para VIH negativas	Pruebas serológicas para VIH negativas

TRATAMIENTO
Síndrome de Sjögren

El tratamiento del síndrome de Sjögren se dirige a aliviar los síntomas y disminuir el daño por la xerostomía crónica y la queratoconjuntivitis seca mediante la sustitución o estimulación de las secreciones ausentes (fig. 354-1).

Hay diversas preparaciones oftálmicas que sustituyen a las lágrimas insuficientes (hidroxipropil-metil celulosa; alcohol polivinílico; metilcelulosa al 0.5%; polividona con cloruro de benzalconio). En caso de úlceras corneales, se recomienda cubrir el ojo y aplicar una pomada

CUADRO 354-5 Criterios internacionales revisados para clasificar el síndrome de Sjögren[a,b,c]

I. Síntomas oculares: respuesta afirmativa por lo menos a una de las tres preguntas siguientes.
   1. ¿Ha padecido sequedad ocular diaria y persistente por lo menos durante 3 meses?
   2. ¿Ha tenido sensación recurrente de arena en los ojos?
   3. ¿Utiliza sustitutivos de lágrimas más de tres veces al día?

II. Síntomas orales: respuesta afirmativa por lo menos a una de las tres preguntas siguientes.
   1. ¿Ha sentido diariamente la boca seca durante más de 3 meses?
   2. ¿Ha padecido hipertrofia de las glándulas salivales recurrente o persistente en la edad adulta?
   3. ¿Bebe líquidos con frecuencia para ayudarse a deglutir alimentos secos?

III. Signos oculares: evidencia objetiva de daño ocular, que se define como el resultado positivo en por lo menos una de las dos pruebas siguientes:
   1. Prueba I de Shirmer, realizada sin anestesia (≤5 mm en 5 min)
   2. Rosa de Bengala o alguna otra calificación con colorante ocular (≥4 de acuerdo con el sistema de clasificación de Van Bijsterveld)

IV. Histopatología: en las glándulas salivales menores, sialoadenitis linfocítica focal con una calificación ≥1

V. Lesiones de las glándulas salivales: evidencia objetiva de daño de las glándulas salivales, que se define por el resultado positivo en al menos una de las pruebas siguientes:
   1. Secreción salival sin estímulo (≤1.5 mL en 15 min)
   2. Sialografía parotídea
   3. Gammagrafía de las glándulas salivales

VI. Anticuerpos séricos contra los antígenos Ro/SS-A o La/SS-B o ambos

[a] Criterios de exclusión: radioterapia previa de cabeza y cuello, hepatitis C, sida, linfoma preexistente, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra hospedador, anticolinérgicos.
[b] Síndrome primario de Sjögren: cualesquiera de cuatro de los seis apartados señalados, a condición de que el apartado IV (histopatología) o VI (serología) sean positivos, o cualesquiera tres de cuatro criterios objetivos (apartados III, IV, V y VI). [c] En los pacientes con otra enfermedad posible (p. ej., otro trastorno conocido del tejido conjuntivo), la presencia de los apartados I o II más dos de los apartados III, IV y V puede considerarse indicativa de síndrome de Sjögren secundario.
Fuente: Tomado de C Vitali *et al.*: Ann Rheum Dis 61:554, 2002. Copyright 2002 con autorización de BMJ Publishing Group Ltd.

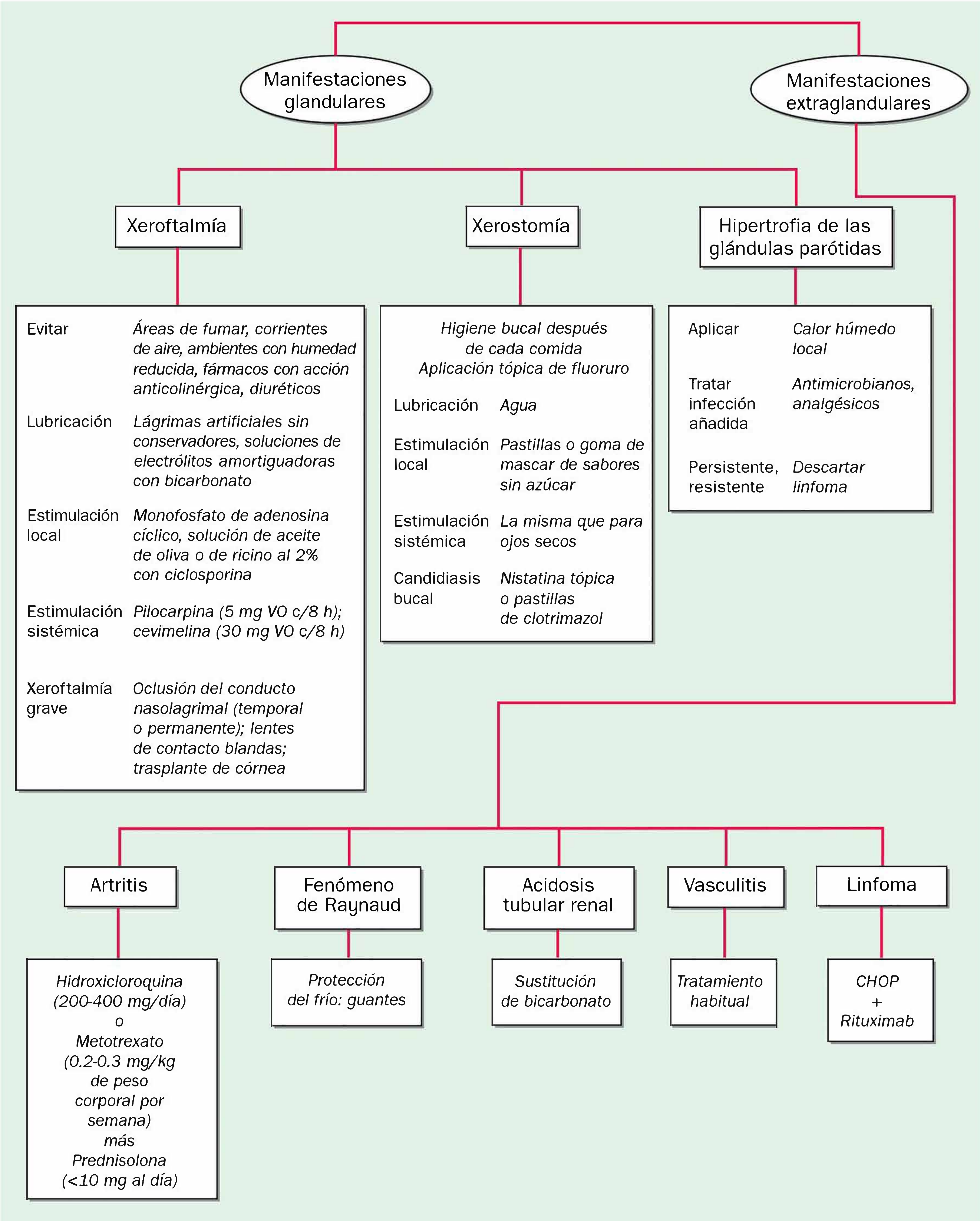


FIGURA 354-1 Algoritmo para el tratamiento del síndrome de Sjögren. CHOP, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona.

de ácido bórico. Es importante evitar los fármacos que acentúan la hipofunción lagrimal y salival, como diuréticos, antihipertensivos, anticolinérgicos y antidepresivos.

El mejor sustitutivo en la xerostomía es el agua. En el caso de sequedad vaginal, pueden utilizarse geles de ácido propiónico. Para estimular las secreciones, se administra pilocarpina oral (5 mg c/8 h) o cevimelina (30 mg c/8 h); al parecer ambas mejoran la sequedad y son bastante bien toleradas. La hidroxicloroquina (200 mg/día) es útil para las artralgias y la artritis leve.

En los pacientes con acidosis tubular renal se proporciona bicarbonato de sodio oral (0.5 a 2 mM/kg en cuatro dosis divididas). Los glucocorticoides y el anticuerpo monoclonal CD20 (rituximab) parecen ser efectivos en individuos con la enfermedad sistémica, sobre todo en aquellos con púrpura, artritis y fatiga. La combinación de anti-CD20 con un régimen regular a base de CHOP (ciclosporina, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona) aumenta la tasa de supervivencia en los pacientes con linfomas de alta malignidad.

Agradecimiento

El autor desea agradecer al Dr. Athanasios G. Tzioufas sus aportaciones a este capítulo en la edición previa.

LECTURAS ADICIONALES

Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM: Endocrine alterations in primary Sjogren's syndrome: An overview. J Autoimmun 39:354, 2012.

Mavragani CP, Moutsopoulos HM: Sjögren's syndrome. CMAJ 186:579, 2014.

Mavragani CP, Nezos A, Moutsopoulos HM: New advances in the classification, pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 25:623, 2013.

Moutsopoulos HM: Sjögren's syndrome: A forty-year scientific journey. J Autoimmun 51:1, 2014.

355 Espondiloartritis

Joel D. Taurog

Las espondiloartritis son un grupo de trastornos por "superposición" o mixtos que comparten algunos signos clínicos y vínculos genéticos, y mecanismos patogénicos; entre ellos están la espondilitis anquilosante (AS, *ankylosing spondylitis*), la artritis reactiva (ReA), la artritis y la espondilitis psoriásicas (PsA), la artritis y la espondilitis enteropáticas, la espondiloartritis juvenil (JSpA, *juvenile-onset spondyloarthritis*) y la SpA indiferenciada. En fecha más reciente, estos trastornos se clasificaron de manera general como SpA de predominio axil, que afecta la columna, pelvis y caja torácica, o SpA con predominio periférico, que afecta las extremidades.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y ESPONDILOARTRITIS AXIL

La AS es un trastorno inflamatorio de causa desconocida que afecta predominantemente el esqueleto de la cabeza y el tronco; también se afectan las articulaciones periféricas y estructuras extraarticulares. La enfermedad suele comenzar en el segundo o tercer decenio de la vida. El término *espondiloartritis axil* (ax-SpA) es de uso común, apoyado por los criterios formulados en 2009 **(cuadro 355-1)**. Dicha clasificación incluye AS definidas y en etapas incipientes que aún no cumplen con los criterios clásicos de AS, y uno o más fenotipos no progresivos. La prevalencia calculada de ax-SpA en la población adulta de Estados Unidos es de 0.9 a 1.4%, similar a la de la artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*).

EPIDEMIOLOGÍA

La AS presenta una relación notable con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y aparece a nivel mundial en proporción aproximada con la prevalencia de dicho antígeno (B27) **(cap. 343)**. En caucásicos de Estados Unidos, la prevalencia de B27 es de 7%, en tanto que es de 75-90% en pacientes de AS.

En encuestas de población aparece AS en 1 a 6% de adultos que heredaron el antígeno B27, en tanto que la prevalencia es de 10 a 30% en parientes adultos de primer grado con positividad de B27 del caso índice de AS (probando). Las tasas de concordancia en gemelos idénticos se acercan a 65%. La susceptibilidad a presentar AS depende en gran medida de factores genéticos, y el antígeno B27 comprende menos del 20% del componente genético. El análisis de polimorfismo de un solo nucleótido de todo el genoma (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) ha permitido identificar más de 100 alelos adicionales de susceptibilidad.

Se dice que los pacientes con ax-SpA que no cumplen los criterios radiográficos para AS (véase más adelante) tienen *SpA axil no radiográfica* (nr-ax-SpS). La prevalencia de HLA-B27 en estos pacientes es similar a la observada en AS; sin embargo, la proporción de mujeres es mucho mayor (>50% frente a casi 30%). Aún no se tiene información sobre otros *locus* de susceptibilidad en la nr-ax-SpA.

PATOLOGÍA

La sacroilitis suele ser la primera manifestación de AS y nr-ax-SpA. Los datos de su imagen patológica provienen de estudios de biopsia y necropsia que abarcan duraciones muy diversas de la enfermedad, todos de pacientes con AS. La sinovitis y la médula mixoide constituyen los cambios más tempranos y le siguen en frecuencia el pannus o paño sinovial y el tejido de granulación subcondral. También son parte del cuadro el edema de la médula roja, la entesitis y la diferenciación condroide. En este trastorno prevalecen los macrófagos, los linfocitos T, los plasmacitos y los osteoclastos. Al final, los bordes articulares erosionados son sustituidos poco a poco por fibrocartílago regenerado y después por hueso (osificación).

CUADRO 355-1 Criterios de asas para la clasificación de espondiloartritis axil (aplicable a pacientes con dorsalgia con duración ≥3 meses y que comenzó <45 años de vida)[a]

SACROILITIS EN ESTUDIOS DE IMAGEN Y ADEMÁS ≥1 CARACTERÍSTICA DE SPA	O	HLA-B27 Y ADEMÁS OTRAS 2 MANIFESTACIONES O MÁS DE SPA
Sacroilitis en estudios de imagen • Inflamación activa (aguda) en MRI que sugiere fuertemente sacroilitis asociada a SpA[b] y/o • Sacroilitis radiográfica definitiva con arreglo a los criterios de Nueva York, modificados[c]		Manifestaciones de SpA • Dorsalgia de origen inflamatorio[d] • Artritis[e] • Entesitis (talón)[f] • Uveítis anterior[g] • Dactilitis[e] • Psoriasis[e] • Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa[e] • Respuesta adecuada a NSAID[h] • Antecedente familiar de SpA[i] • HLA-B27 • Incremento de CRP[j]

[a] Sensibilidad, 83%, especificidad, 84%. El componente imagenológico solo (sacroilitis) posee una sensibilidad de 66% y especificidad de 97%. [b] Edema de médula ósea, osteítis o ambas manifestaciones en la recuperación de la inversión corta tau (STIR) o la imagen T1 con gadolinio como medio de contraste. [c] Bilateral grado ≥2 o unilateral grado 3 o 4. [d] Consúltese el texto respecto a criterios. [e] Pasada o presente, diagnosticada por un médico. [f] Dolor o hipersensibilidad pasado o presente en la exploración de la inserción calcánea del tendón de Aquiles o la aponeurosis plantar. [g] Pasada o presente confirmada por un oftalmólogo. [h] Alivio sustancial de la dorsalgia entre 24-48 h después de una dosis completa de NSAID. [i] Parientes de primero o segundo grado con espondilitis anquilosante (AS), psoriasis, uveítis, artritis reactiva (ReA) o enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) después de exclusión de otras causas de incremento de CRP.

ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society; CRP, proteína C-reactiva; MRI, imágenes por resonancia magnética; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; SpA, espondiloartritis.

Fuente: Con autorización de M Rudwaleit *et al.*: Ann Rheum Dis 68:777, 2009. Copyright 2009, con permiso de BMJ Publishing Group Ltd.

En la columna vertebral, los especímenes quirúrgicos o de necropsia de tejido conjuntivo paravertebral, en la unión del anillo fibroso y el hueso de la vértebra se identifica tejido de granulación inflamatorio, y en algunos casos en todo el anillo exterior. Las fibras de este último anillo están erosionadas y sustituidas finalmente por hueso, que forma el inicio de un sindesmofito que crece por osificación endocondral ininterrumpida para al final unir en un puente los cuerpos vertebrales vecinos. La evolución ascendente de este cuadro culmina en la llamada "columna de bambú". Otras lesiones en la columna vertebral incluyen la osteoporosis difusa (desaparición del hueso trabecular a pesar de la acreción de hueso perióstico), erosión de los cuerpos vertebrales a nivel del borde distal e inflamación y destrucción del borde de disco/hueso. Es frecuente la artritis inflamatoria de las articulaciones apofisarias (facetarias), con sinovitis, inflamación del punto de inserción de la cápsula articular en el hueso y tejido de granulación subcondral en la médula ósea. La erosión del cartílago articular por el pannus o paño suele ser seguida de anquilosis ósea; lo anterior antecede a la formación de los sindesmofitos que unen "en puente" los discos vecinos. En la columna vertebral y la zona proximal del fémur desde fecha temprana de la enfermedad disminuye la densidad de minerales en huesos.

La sinovitis periférica en AS presenta notable vascularización que también se manifiesta nítidamente en forma de macrovascularización flexuosa durante la artroscopia. Se detectan también signos como hiperplasia de la capa de revestimiento, infiltración por células linfoideas y formación de pannus. Son frecuentes las erosiones cartilaginosas centrales causadas por proliferación del tejido de granulación subcondral. Las características de la artritis periférica en AS y otras formas de SpA son semejantes, aunque diferentes de las que se observan en la artritis reumatoide.

La inflamación de la *entesis* fibrocartilaginosa, la región en que se fijan al hueso un tendón, un ligamento o la cápsula articular, es una lesión característica de AS y de otras SpA en sitios axiles y periféricos. La entesitis se acompaña de edema notable de la médula ósea vecina y se caracteriza a menudo por lesiones erosivas que terminarán por mostrar osificación.

También se observa en el colon o la zona distal del íleon inflamación intestinal subclínica en la mayor parte de los pacientes de SpA. La arquitectura histológica de tal trastorno se describe en "Artritis enteropática".

PATOGENIA

La patogenia de AS es mediada por mecanismos inmunitarios, pero hay muy pocas pruebas directas de que exista autoinmunidad con especificidad antigénica y hay datos que sugieren que se trata más bien de una patogenia autoinflamatoria. No hay certeza alguna en cuanto al sitio primario donde inicia la enfermedad. La respuesta impresionante del trastorno al bloqueo terapéutico del factor α de necrosis tumoral (TNF-α; *tumor necrosis factor α*) denota que dicha citocina interviene de forma decisiva en la inmunopatogenia de AS. Otros genes vinculados con la vía de TNF muestran un vínculo con AS e incluyen *TNFRSF1A*, *LTBR* y *TBKBP1.* Pruebas más recientes relacionan netamente a la vía citocínica de interleucina (IL) 23/IL-17 en la patogenia de la enfermedad. Cuando menos cinco genes en esta vía muestran vinculación con AS incluidos *IL23R, PTER4, IL12B, CARD9* y *TYK2*. Todos estos genes también están vinculados con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, *inflammatory bowel disease*) y tres genes también se vinculan con la psoriasis. Las concentraciones séricas de IL-23 y de IL-17 aumentan en personas con AS. En ratones se encontró una población de linfocitos T CD3+CD4−CD8− que expresan receptores de linfocitos T γ/δ y receptores para IL-23 que reside en las entesis, en la raíz aórtica y cerca del cuerpo ciliar en el ojo. Estas células expresan abundancia de IL-17 e IL-22 con la exposición sistémica a IL-23. El dato anterior sugiere la posibilidad de que células de inmunidad innata topoespecíficas pudieran intervenir de manera decisiva y crítica en la especificidad anatómica de las lesiones. En otros estudios murinos se demostró que el esfuerzo mecánico induce inflamación y formación de hueso nuevo en los sitios de entesis.

Los mastocitos y en menor extensión los neutrófilos al parecer constituyen las principales células productoras de IL-17 en la artritis periférica, en tanto que los neutrófilos que generan dicha citocina se manifiestan notablemente en las articulaciones apofisarias. También en pacientes de AS se han detectado niveles altos de linfocitos T γδ circulantes que expresan receptores de IL-23 y que producen IL-17.

Otros genes asociados codifican otras citocinas o sus receptores (*IL6R, IL1R1, IL1R2, IL7R, IL27*), factores de transcripción que participan en la

diferenciación de células inmunitarias (*RUNX3, EOMES, BACH2, NKX2-3, TBX21*), u otras moléculas que intervienen en la activación o regulación de las respuestas inmunitarias o inflamatorias (*FCGR2A, ZMIZ1, NOS2, ICOSLG*).

La articulación sacroiliaca inflamada está infiltrada por linfocitos T CD4+ y CD8+ y macrófagos y en ella se detectan concentraciones altas de TNF-α, principalmente al inicio de la enfermedad. En lesiones avanzadas se ha detectado en abundancia factor transformador de crecimiento β (TGF-β). La sinovitis periférica en AS y otras espondiloartritis se caracterizan por la presencia de neutrófilos, macrófagos que expresan CD68 y CD163, linfocitos T CD4+ y CD8 y linfocitos B. En la tinción sobresalen la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*); la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*), la metaloproteinasa 3 de matriz (MMP-3, *matrix metalloproteinase 3*) y las proteínas 8 y 14 ligadas al mieloide (MRP-8 y MRP-14, *myeloid-related proteins 8 and 14*). A diferencia de lo observado en la membrana sinovial de la artritis reumatoide (RA), no se identifican proteínas citrulinadas ni complejos del péptido gp39 de cartílago/complejos de histocompatibilidad mayor (MHC, *major histocompatibility complexes*).

No se ha identificado algún hecho específico o agente exógeno que induzca el comienzo de la enfermedad, aunque los signos de superposición con la artritis reactiva y IBD y la participación de la vía IL-23/IL-17 sugieren que las bacterias intestinales pudieran intervenir en la patogenia y se ha dicho que hay daño microscópico por la sobrecarga mecánica en los sitios de entesis.

Se ha probado firmemente que HLA-B27 participa en forma directa en la patogenia de AS, pero no se ha dilucidado su intervención exacta a nivel molecular. Las ratas transgénicas respecto a HLA-B27 terminaron por mostrar artritis y espondilitis, situación que no fue modificada por la ausencia de CD8. En consecuencia, parecería que la clásica presentación de antígeno peptídico a linfocitos T CD8+ no constituye el mecanismo patógeno primario. Sin embargo, la relación de AS con ERAP1, que influye mucho en el repertorio de péptidos de MHC clase I, sugiere que no obstante, la unión peptídica con B27 es importante. La cadena pesada de B27 muestra la tendencia poco común al plegamiento equivocado, proceso que pudiera ser proinflamatorio. Datos de estudios genéticos y funcionales en humanos han sugerido la participación de los linfocitos naturales citolíticos (NK, *natural killer*) en el caso de AS, tal vez por medio de la interacción con homodímeros de la cadena pesada de B27. Las ratas con B27 predispuestas a SpA muestran deficiente función de células dendríticas y comparten con los enfermos de AS una expresión génica peculiar de "interferón inverso" característico en células de presentación de antígeno.

La neoformación ósea en AS al parecer se basa en gran medida en la formación de hueso encondral y surge sólo en el compartimiento perióstico. Guarda relación con la ausencia de regulación de la vía señalizadora Wnt que controla la diferenciación de células mesenquimatosas en osteofitos, por parte de los inhibidores DKK-1 y esclerostina. Datos y pruebas indirectos obtenidos de modelos animales también señalan la intervención de proteínas morfógenas óseas, proteínas "erizo" y prostaglandina E_2. Subsiste la controversia activa en cuanto a si la neoformación de hueso vertebral en AS es una secuela de la inflamación o si aparece independientemente de ella. La segunda hipótesis se basa en la observación de que el tratamiento contra TNF-α que podría suprimir la inflamación, no suprime la formación de sindesmofitos. El TNF-α es un inductor identificado de DKK-1 que inhibe la osteogénesis. Estudios con MRI sugieren que las lesiones inflamatorias vertebrales que experimentan metaplasia hasta la forma de adipocitos (intensificación de la señal con ponderación de T1) son el sitio predominante ulterior de sindesmofitos, a pesar del uso de fármacos anti-TNF-α, en tanto muestran resolución las lesiones inflamatorias agudas incipientes. La rapidez de formación de sindesmofitos disminuye después >4 años de administración de fármacos contra TNF-α.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En pacientes diagnosticados con AS, las manifestaciones de la enfermedad por lo común surgen por primera vez a finales de la adolescencia o comienzos de la vida adulta, con una mediana de edad a los 35 años. En 5% de los pacientes, los síntomas comienzan después de los 40 años. La manifestación inicial es un dolor sordo de comienzo insidioso que se percibe en plano profundo de la región lumbar inferior o glútea acompañado de rigidez matinal lumbar que dura varias horas, que mejora con la actividad y reaparece con la inactividad. En término de meses el dolor se torna persistente y bilateral. La exacerbación nocturna del dolor obliga al paciente a ponerse de pie y caminar.

En algunas personas la hiperestesia ósea (que posiblemente refleja entesitis u osteítis) puede acompañar a la lumbalgia o la rigidez, en tanto que en otras puede ser la molestia predominante. Entre los sitios en que surge más comúnmente están las uniones costoesternales, apófisis espinosas, crestas iliacas, los trocánteres mayores y tuberosidades isquiáticas, tubérculos tibiales, y astrágalos. La artritis coxal y escapular (articulaciones "de la raíz") se considera parte de la enfermedad de huesos de cabeza y tronco. La artritis coxal ocurre en 25 a 35% de los pacientes. El compromiso del hombro puede ser al menos tan frecuente, pero casi siempre es menos sintomático. A veces la artritis coxal intensa aislada o el dolor óseo en el tórax puede ser la molestia inicial y la artropatía coxal puede ser el signo predominante en el cuadro clínico. Las artritis de articulaciones periféricas distintas de la coxal y la escapular, por lo regular asimétricas, pueden ocurrir en cualquier momento de la enfermedad. El dolor cervical y la rigidez por afectación de la columna de esa zona por lo común son manifestaciones relativamente tardías, aunque en ocasiones son los síntomas predominantes.

En la espondiloartritis de inicio juvenil, por lo regular predominan la artritis y la entesitis periférica y a finales de la adolescencia aparecen los síntomas del esqueleto de la cabeza y del tronco.

Al inicio, los hallazgos físicos axiles reflejan el proceso inflamatorio. El hallazgo más específico comprende la pérdida de la movilidad raquídea con limitación de la flexión anterior y lateral y extensión de la columna lumbar y la expansión del tórax. La limitación del movimiento por lo común no guarda proporción con el grado de anquilosis ósea y según se piensa, tal vez refleja el espasmo muscular que es consecuencia del dolor y de la inflamación. El dolor en las articulaciones sacroiliacas puede ser inducido por presión directa o sobretensión en tales estructuras. Además, comúnmente hay hiperestesia con la palpación de la apófisis espinosa posterior y otros sitios de dolor óseo sintomático, al tacto.

La prueba modificada de Schober es una estrategia útil para medir la flexión de la columna lumbar. El paciente permanece erecto con sus talones juntos y se hacen marcas en la columna, en la unión lumbosacra (que se identifica por una línea horizontal entre las espinas iliacas posterosuperiores) y otra a 10 cm por arriba. En este momento se pide a la persona que flexione al máximo hacia adelante su cintura, con las rodillas en extensión total, y se mide la distancia entre las dos marcas. Dicha distancia aumenta ≥5 cm si la movilidad es normal y <4 cm en el caso de que disminuya. La expansión del tórax se mide por la diferencia entre la distancia a nivel del cuarto espacio intercostal en varones y en un punto exactamente por debajo de las mamas en las mujeres, con las manos del paciente apoyadas en la cabeza o detrás de la misma, entre la inspiración y la espiración forzadas máximas. La expansión normal del tórax es ≥5 cm. La flexión lateral mide la distancia que se desplaza el dedo medio del paciente en sentido inferior en la pierna con la flexión máxima. La distancia normal es >10 cm.

Si dichas articulaciones están afectadas, por lo regular se observa limitación o dolor con el movimiento de las caderas o los hombros. Hay que destacar que al inicio de los casos poco intensos los síntomas pueden ser sutiles e inespecíficos y la exploración física no aporta datos.

La evolución de la enfermedad es muy variable y va de la persona con rigidez leve y radiografías normales hasta el paciente con fusión total de la columna y artritis coxal bilateral intensa y se acompaña de artritis periférica grave y manifestaciones extraarticulares. La mayoría de los datos disponibles sobre la evolución natural provienen de observaciones de pacientes con AS, aunque la prevalencia de artritis periférica, entesitis, psoriasis y IBD parece similar en nr-ax-SpS y en AS. El dolor tiende a persistir al inicio de la enfermedad y más adelante se torna intermitente y alternan exacerbaciones y periodos asintomáticos. En el típico caso grave y sin tratamiento con evolución de la espondilitis hasta la formación de sindesmofitos, la postura de la persona experimenta cambios característicos en que hay obliteración de la lordosis lumbar, atrofia de glúteos e intensificación de la cifosis torácica. Puede haber desplazamiento del cuello hacia adelante (postura agachadiza) o contracturas en flexión de las caderas compensada por la flexión de la rodilla. La evolución del trastorno se estima clínicamente por la disminución de la talla, y limitaciones de la expansión del tórax y la flexión espinal y de la distancia del occipucio a la pared. El médico se topa rara vez con sujetos que tienen deformidades avanzadas y que señalan que nunca tuvieron síntomas intensos.

Los factores que permiten anticipar mejor la evolución radiográfica (véase adelante) son la presencia de sindesmofitos, varios marcadores de inflamación intensa, y tabaquismo. En algunos de los estudios (no todos) el hecho de que la AS comenzó en la adolescencia y hubo afectación temprana de las caderas, guardan relación con el peor pronóstico. En mujeres, la AS tiende a evolucionar con menor frecuencia hasta la anquilosis intestinal total, pero puede haber una mayor prevalencia de anquilosis cervical aislada y artritis periférica. La artritis periférica (en sentido distal a las caderas y los hombros) ocurre hasta en 30% de los pacientes en Estados Unidos, Canadá y Europa occidental, por lo regular como manifestación

tardía. En Europa oriental, Latinoamérica y Asia, la prevalencia es superior a la mitad y típicamente comienza en los inicios de la enfermedad. El embarazo no tiene un efecto constante en AS y los síntomas pueden mejorar, no cambiar o mostrar deterioro en el 33% de las embarazadas, respectivamente.

La complicación más grave de la enfermedad raquídea es la fractura de la columna, que puede aparecer incluso con traumatismos de poca monta, en las vértebras rígidas y osteoporóticas. Más a menudo el trastorno se manifiesta en las vértebras cervicales más bajas. Las fracturas suelen ser desplazadas y causan daño medular. Una encuesta reciente sugirió un riesgo permanente >10% de fracturas. En ocasiones, una fuente no identificada de dolor localizado persistente, disfunción neurológica o ambos factores, denotan la fractura a través de la unión discovertebral del arco neural vecino, situación llamada *pseudoartrosis*, que surge más a menudo en la columna toracolumbar. Es frecuente observar la forma de cuña de las vértebras torácicas, y guarda relación con la cifosis muy intensa.

La manifestación extraarticular más frecuente es la uveítis anterior aguda que se observa incluso en 40% de los pacientes y que surge antes que la espondilitis. Las crisis por lo regular son unilaterales y causan dolor, fotofobia y epífora intensa; el cuadro tiende a reaparecer a menudo en el ojo contrario. Las cataratas y el glaucoma secundario son secuelas frecuentes. Se sabe que incluso en 60% de los pacientes de AS hay inflamación del colon o del íleon que por lo regular es asintomática, pero en 5 a 10% de individuos con AS surge IBD franca (véase "Artritis enteropática" adelante). En promedio, 10% de los pacientes que cumplen con los criterios de AS tienen psoriasis (véase "Artritis psoriásica" adelante). En ocasiones se encuentran algunos pacientes con AS relacionada con manifestaciones cutáneas del síndrome SAPHO (véase más adelante), como acné fulminante o hidradenitis supurativa. Existe un aumento aparente en el riesgo de cardiopatía isquémica. En un porcentaje bajo de individuos se advierte insuficiencia aórtica. No es raro observar bloqueo cardiaco de tercer grado, solo o junto con la insuficiencia aórtica, y se ha descrito una relación con grados menores de bloqueo cardiaco. Entre las complicaciones tardías raras están el síndrome de cola de caballo y la fibrosis de lóbulos superiores de los pulmones. Se ha señalado que la prostatitis muestra una mayor prevalencia. La amiloidosis es poco común **(cap. 108)**.

Algunos índices validados de actividad de la enfermedad y puntos finales funcionales se usan ampliamente en el estudio y tratamiento de AS, entre ellos en particular el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) y el *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), ambos índices de actividad de la enfermedad; y el *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) que mide la limitación de las actividades de la vida diaria y varias medidas de los cambios radiográficos. La calificación Harris de la cadera, aunque no es específica de AS, es útil. Pese a la persistencia de la enfermedad, casi todos los pacientes conservan su empleo provechosamente. Algunos de los estudios de la supervivencia en AS (no todos) han sugerido que AS acorta la esperanza de vida en comparación con lo observado en la población general. La mortalidad atribuible a la enfermedad en gran medida es resultado de traumatismos raquídeos, insuficiencia aórtica, insuficiencia respiratoria, nefropatía por amiloide o complicaciones del tratamiento, como hemorragia de la zona alta del tubo digestivo. Se desconoce la trascendencia del tratamiento contra TNF en los puntos finales y la mortalidad, excepto en que hay mejoría significativa de la productividad laboral.

DATOS DE LABORATORIO

Ningún estudio de laboratorio aporta datos que confirmen el diagnóstico de AS. En casi todos los grupos étnicos, en 75 a 90% de los pacientes se identifica HLA-B27. En ocasiones (no siempre) aumenta la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y el nivel de proteína C-reactiva (CRP, *C-reactive protein*). Puede haber anemia de poca importancia. Los individuos con enfermedad intensa pueden mostrar aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina. Comúnmente aumentan las concentraciones séricas de IgA. En gran medida no se identifican el factor reumatoide, el péptido citrulinado anticíclico (CCP, *cyclic citrullinated peptide*) y los anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*), salvo que sean causados por una enfermedad coexistente, aunque pudieran aparecer los ANA con el tratamiento contra TNF. Los niveles circulantes de linfocitos T CD8+ son bajos y los niveles séricos de la metaloproteinasa de la matriz 3 guardan relación con la actividad de la enfermedad. El líquido sinovial de las articulaciones periféricas en AS es de tipo inflamatorio inespecífico. En casos con restricción del movimiento de la pared del tórax, frecuentemente hay disminución de la capacidad vital y aumento de la capacidad funcional residual, pero el flujo de aire es normal y por lo común se conserva adecuadamente la función ventilatoria.

DATOS RADIOGRÁFICOS

Al final aparece en la AS, sacroilitis demostrable por estudios radiográficos, por lo común simétrica. Los cambios incipientes en las radiografías corrientes son borramiento de los bordes corticales de hueso subcondral, a lo que siguen erosiones y esclerosis. La evolución de las erosiones ocasiona el llamado "pseudoensanchamiento" del espacio articular; como sobreviene la anquilosis fibrosa y después ósea, las articulaciones pueden quedar obliteradas.

En la columna lumbar, la evolución de la enfermedad hace que se enderecen las vértebras, causado por la desaparición de la lordosis, y la esclerosis reactiva proveniente de la osteitis de los ángulos anteriores de los cuerpos vertebrales, con erosión ulterior, ocasiona el contorno "cuadrado" o incluso "en barril" de uno o más cuerpos vertebrales. La osificación progresiva causa la formación final de sindesmofitos marginales identificables en las radiografías simples en la forma de "puentes" óseos que conectan cuerpos vertebrales sucesivos en plano anterior y lateral.

Un estudio reciente mostró que sólo un cuarto de los pacientes que cumplen los criterios para nr-ax-SpA desarrolló sacroileítis radiográfica en 15 años. Por tanto, la MRI es mucho más útil para el diagnóstico oportuno de la ax-SpA. La sacroilitis activa se visualiza mejor por MRI dinámica con saturación de grasa, sea con la secuencia del espín turbo con ponderación de T2, o la recuperación de inversión de tau corta (STIR, *short tau inversion recovery*) con alta resolución o imágenes con ponderación de TI y medio de contraste. Con dichas técnicas se identifican en forma sensible la inflamación intraarticular temprana, los cambios en cartílago y el edema subyacente en médula ósea en la sacroilitis **(fig. 355-1)**. La presencia de erosiones aumenta la especificidad y se detecta mejor en las imágenes T1 convencionales. Estos protocolos también son sensibles para la valoración de cambios espinales agudos y crónicos. Los protocolos de MRI usados en forma habitual para evaluar el dolor lumbar tienen baja sensibilidad para detectar la inflamación y a menudo producen resultados negativos falsos en la ax-SpA. Los resultados óptimos requieren un alto índice de sospecha, un protocolo apropiado, un radiólogo experimentado y comunicación estrecha entre el radiólogo y el médico clínico.

La disminución de la densidad de minerales en hueso se detecta por absorciometría radiológica con doble energía en el cuello femoral y la columna lumbar. El uso de una proyección lateral del cuerpo vertebral L3 puede evitar la cifras aumentadas falsas en relación con la osificación espinal.

DIAGNÓSTICO

Es importante confirmar el diagnóstico de AS temprana antes de que ocurran deformidades irreversibles. El objetivo anterior representa un gran problema y un obstáculo, por varias razones: 1) sólo una minoría de pacientes con dolor de espalda tiene ax-SpA; 2) el diagnóstico provisional inicial suele depender de signos clínicos y exige notable experiencia; 3) las personas jóvenes con manifestaciones de AS a menudo no solicitan atención médica; 4) la dependencia de sacroileítis definitiva hace que los casos tempranos o leves pasen inadvertidos. Los criterios de clasificación para la SpA axil propuestos por la *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (ASAS) se muestran en el cuadro 355-1, aplicables a personas en término ≥3 meses de mostrar dorsalgia, y que tenían menos de 45 años para la fecha del comienzo de su cuadro. La inflamación activa de las articulaciones sacroiliacas, valorada por MRI dinámica se consideró equivalente a la sacroilitis radiográfica definitiva (véase adelante).

Es importante diferenciar AS de otras muchas causas de lumbalgia, algunas mucho más frecuentes que AS. Se logra una mayor especificidad cuando se consideran la naturaleza y el patrón del dolor, así como la edad del paciente. El síntoma más típico es el dolor de espalda inflamatorio (IBP, *inflammatory back pain*), presente en 70 a 80% de los pacientes con ax-SPA, pero relativamente infrecuente en otros contextos. La dorsalgia crónica (que persistió ≥3 meses) debe poseer cuatro o más de los signos característicos siguientes: 1) al inicio, el paciente debió tener <40 años de vida; 2) comienzo insidioso; 3) mejoró con el ejercicio; 4) no mejoró con el reposo, 5) dolor por la noche y mejoría con la bipedestación; 6) rigidez matinal >30 min; 7) despertar por la dorsalgia durante la segunda mitad de la noche solamente y dolor alternante de glúteos, y 8) dolor alternante en la nalga. La presencia de dos o más de estas manifestaciones deben generar sospecha de IBP, y la presencia de cuatro o más puede considerarse diagnóstica. Salvo la AS, las causas más comunes de dorsalgia son predominantemente mecánicas o degenerativas y no inflamatorias primarias y no tienden a presentar agrupamiento de tales signos.

Es importante diferenciar de AS, las causas menos comunes de tipo metabólico, infeccioso o canceroso de la dorsalgia, incluidas espondilitis infecciosa, espondilodiscitis y sacroilitis, y un tumor primario o metastási-

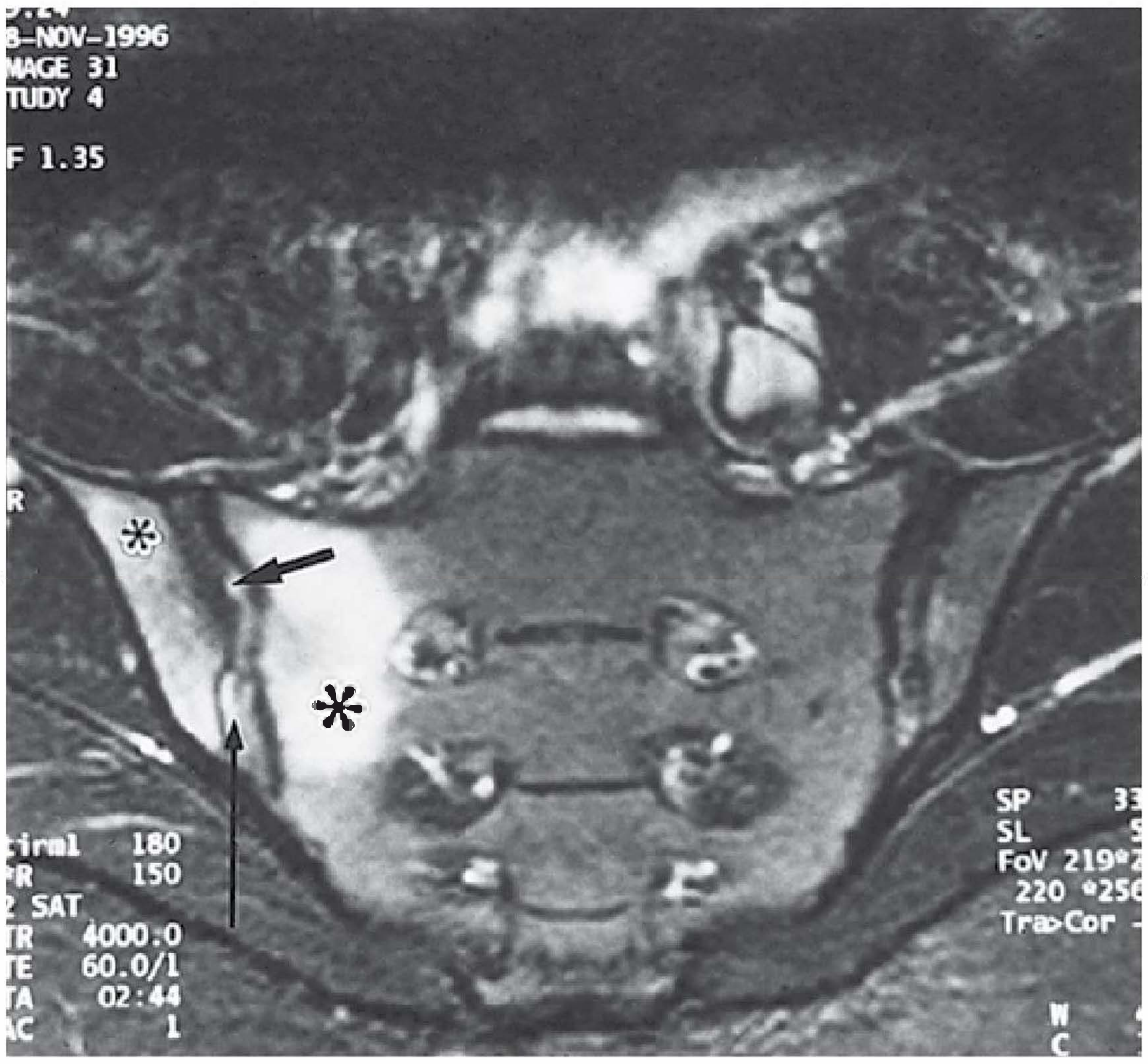


FIGURA 355-1 **Sacroilitis incipiente en una persona con espondilitis anquilosante,** indicada por edema notable en la médula ósea yuxtaarticular (*asterisco*), membrana sinovial y cápsula articular (*flecha fina*) y ligamentos interóseos (*flecha gruesa*) en una MRI con recuperación de la inserción tau corta (STIR). *(Con autorización de M Bollow et al.: Zeitschrift für Rheumatologie 58:61, 1999.)*

co. La ocronosis causa un fenotipo similar en sus aspectos clínicos y radiográficos al de AS. La calcificación y la osificación de ligamentos paraespinosos se observa en la *hiperostosis esquelética idiopática difusa* (DISH, *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*), que afecta en la etapa media de la vida y la ancianidad, y que por lo regular no es sintomática. La calcificación ligamentosa genera la imagen de "escurrimiento de cera" en el cuerpo anterior de las vértebras. Se conservan los espacios discales intervertebrales y las articulaciones sacroiliacas y apofisarias tienen aspecto normal, lo cual permite diferenciar DISH de la espondilosis y de AS, respectivamente. Tanto el hiperparatiroidismo primario como el secundario pueden causar resorción ósea subcondral alrededor de las articulaciones SI, con ensanchamiento bilateral y articulaciones mal definidas en las radiografías, pero sin estrechamiento del espacio articular.

En la **figura 355-2** se muestra un algoritmo para hacer o descartar el diagnóstico de ax-SpA en pacientes con dolor de espalda crónico que inicia antes de los 45 años.

TRATAMIENTO

Espondilitis anquilosante

Todas las variedades terapéuticas de AS deben incluir un programa de ejercicios diseñado para conservar la postura y los arcos de movimiento. Entre los fármacos de primera línea contra tal enfermedad están los antiinflamatorios no esteroides (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) que disminuyen el dolor espontáneo y a la palpación, y mejoran la movilidad de muchos pacientes de AS. Se han acumulado pruebas cada vez mayores de que la administración continua de NSAID en altas dosis lentifica la evolución radiográfica, particularmente en personas que están expuestas a un mayor riesgo de tal situación evolutiva. Sin embargo, muchas personas con AS muestran síntomas persistentes a pesar de la administración de NSAID y es probable que se beneficien del tratamiento contra TNF-α. La administración de infliximab (anticuerpo monoclonal contra TNF-α quimérico humano/murino), etanercept (proteína de fusión IgG-receptor de TNF-α p75 soluble), adalimumab o golimumab (anticuerpos monoclonales contra TNF-α de humanos, o certalizumab pegol [anticuerpo monoclonal contra TNF-α murino humanizado]) han generado disminuciones rápidas, profundas y sostenidas de todos los índices clínicos y datos de estudios de laboratorio, en relación con la actividad de la enfermedad. En el caso de una buena respuesta se advierte mejoría notable en los indicadores objetivos y subjetivos de actividad de la enfermedad y funciones, que incluyen rigidez matinal, dolor, movilidad de la columna, hinchazón de articulaciones periféricas, CRP y ESR y densidad mineral ósea. Los estudios con MRI denotan resolución sustancial del edema de la médula ósea, entesitis y derrames articulares en las articulaciones sacroiliacas, columna y articulaciones periféricas. Se han obtenido resultados similares en estudios grandes, comparativos y con asignación al azar de los cuatro agentes mencionados y muchos ensayos abiertos. En promedio, la mitad de los pacientes logra una disminución ≥50% en BASDAI. La respuesta tiende a ser estable con el transcurso del tiempo y son frecuentes las remisiones parciales o completas. Los elementos anticipatorios de las mejores respuestas comprenden edad joven, la menor duración de la enfermedad, mayores marcadores de inflamación basales y menor discapacidad funcional basal. A pesar de todo, algunos sujetos con la enfermedad de vieja fecha e incluso con anquilosis raquídea pueden obtener beneficio significativo. Hay datos de que los fármacos anti-TNF no evitan la formación de sindesmofitos, aunque ello tal vez sería válido predominantemente en los primeros años de tratamiento. Aunque se estudia con menos frecuencia, la respuesta de los pacientes con nr-ax-SpA al tratamiento anti-TNF casi siempre es similar a la de pacientes con AS.

Por lo general, el infliximab se aplica por vía IV a razón de 5 a 5 mg/kg de peso corporal, que se repite 2 semanas y 6 semanas después, y a intervalos de 6 a 8 semanas a partir de esa fecha. El etanercept se aplica por inyección subcutánea a razón de 50 mg una vez por semana. El adalimumab se administra por inyección subcutánea a razón de 50 mg por semana. El adalimumab se administra por inyección subcutánea, 40 mg cada 2 semanas. El golimumab se administra por inyección subcutánea a razón de 50 o 100 mg cada 4 semanas. Cetolizumab pegol se aplica por inyección subcutánea, en dosis de 400 mg cada 4 semanas. Puede considerarse el ajuste de la dosis en algunos casos.

Hasta la fecha se ha observado que los fármacos potentes inmunodepresores mencionados son relativamente inocuos, pero los pacientes quedan expuestos a un mayor riesgo de infecciones graves, entre otras, la tuberculosis diseminada. Son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad a la venoclisis o en el sitio de la inyección. Se han identificado con frecuencia cada vez mayor casos de psoriasis inducida por los fármacos anti-TNF. También se han notificado casos raros de enfermedad similar al lupus eritematoso sistémico y trastornos hematológicos como pancitopenia, alteraciones desmielinizantes, exacerbación de la insuficiencia cardiaca congestiva y hepatopatía grave. Al parecer la incidencia global de cánceres no aumenta en personas con AS que reciben fármacos anti-TNF, pero se sabe de casos aislados de cánceres de la sangre que surgieron poco después de comenzar el tratamiento.

A causa de su costo alto, los posibles efectos adversos graves y los resultados desconocidos a largo plazo con dichos fármacos, habrá que restringir su empleo a personas con diagnóstico definitivo y confirmado y enfermedad activa (BASDAI ≥4 de cada 10 y opinión de expertos), que reaccionen inadecuadamente al tratamiento, cuando menos con dos NSAID diferentes. Antes de comenzar la administración de fármacos anti-TNF se realiza prueba antituberculina a los pacientes, para valorar su reactividad a la tuberculina (TB) y todos los reactores (≥5 mm de diámetro en la cutirreacción con PPD o una prueba positiva con cuantiferón) deben ser tratados con fármacos anti-TB. Entre las contraindicaciones están la infección activa o el riesgo alto de infección; cánceres o estados premalignos y el antecedente de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y autoinmunidad similar. El embarazo y el amamantamiento ya no se consideran contraindicaciones si se toman las precauciones adecuadas. Los lactantes expuestos a anti-TNF *in utero* no deben recibir vacunas vivas antes de los 6 meses de edad. Continuar el tratamiento más allá de 12 semanas necesita una disminución de 50% en BASDAI o reducción absoluta ≥2 de cada 10 y opinión favorable de expertos. Puede ser eficaz cambiar a un segundo producto anti-TNF en particular si hubo respuesta a uno primero y se perdió, en vez de llegar a la ineficacia primaria.

El secukinumab, un anticuerpo monoclonal contra IL-17A, tiene una eficacia espectacular en la AS, similar a la observada con los inhibidores de TNF, y es efectivo en algunos pacientes en los que el tratamiento anti-TNF fue ineficaz o intolerable. La dosis recomendada es de 150 mg por vía subcutánea cada semana por 4 semanas, luego a intervalos de 4 semanas. Las precauciones contra las infecciones son similares a las de los fármacos anti-TNF. Una preocupación adicional es la exacerbación potencial de la IBD subyacente, identificada antes o no, y se recomienda la monitorización cuidadosa.

La sulfasalazina en dosis de 2 a 3 g/día, según estudios, genera beneficio pequeño más bien contra la artritis periférica. A pesar de que se usa ampliamente metotrexato, no ha demostrado beneficio alguno

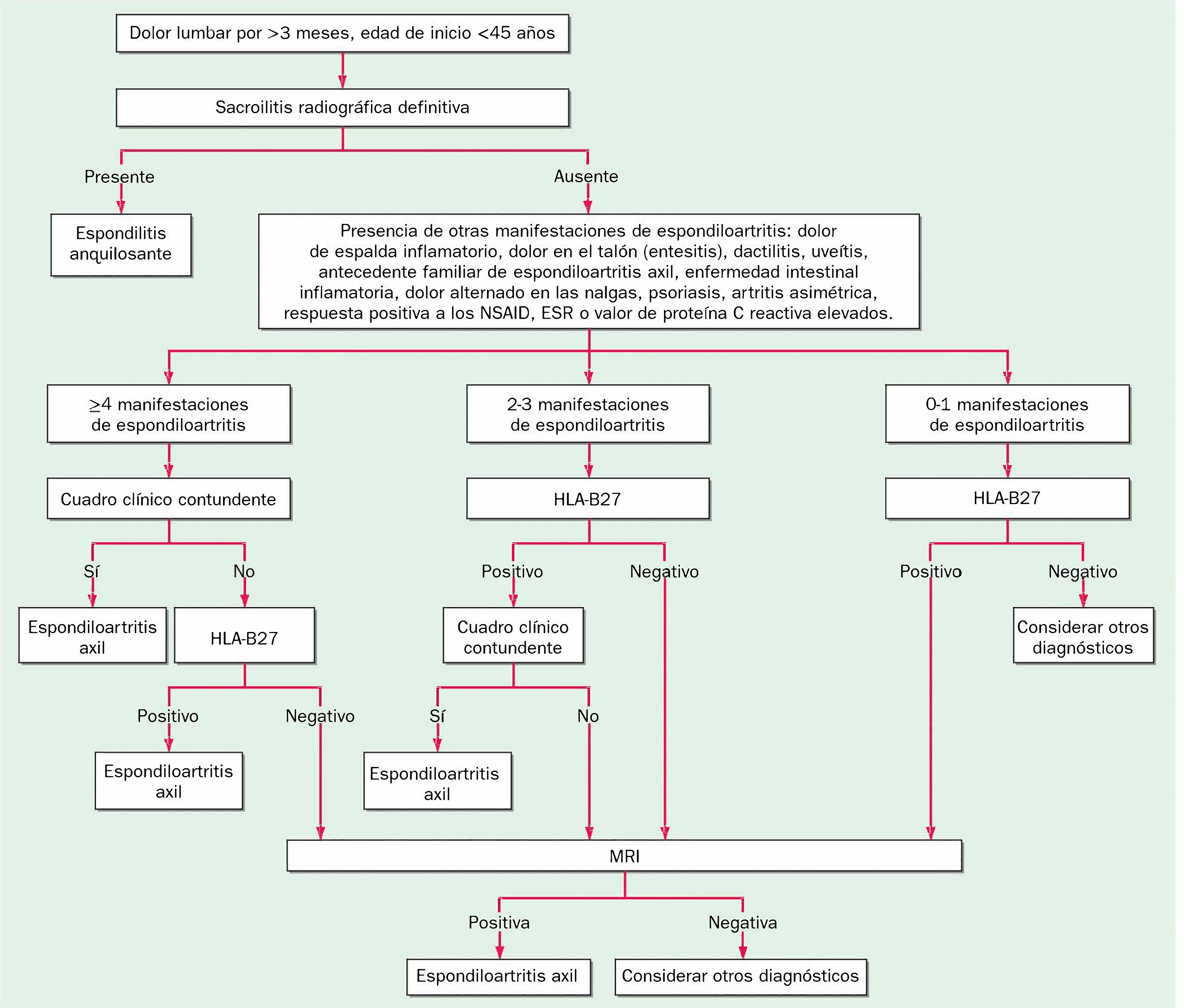


FIGURA 355-2 Algoritmo para el diagnóstico o la exclusión de espondiloartritis axil. El algoritmo está diseñado para usar en pacientes con un antecedente de al menos 3 meses de dolor lumbar crónico inexplicable que inició antes de los 45 años de edad. La sacroilitis radiográfica definitiva se basa en los criterios de Nueva York modificados para espondilitis anquilosante *(Van der Linden S et al.: Arthritis Rheum 27:361, 1984.)* El algoritmo se adaptó a partir de Van den Berg R *et al.*: Ann Rheum Dis 72:1646, 2013. La determinación de si un cuadro clínico es contundente o no se basa en los pesos relativos de las manifestaciones de espondiloartritis *(Feldtkeller E et al.: Rheumatology [Oxford] 52:1648, 2013)* y en el criterio clínico. La lista de manifestaciones clínicas incluye la espondiloartritis axil y la periférica. *(Tomada a partir de Taurog JD et al.: N Engl J Med 374:2563, 2016.)*

en AS ni tienen utilidad terapéutica las sales de oro y los glucocorticoides VO. Se ha señalado posible beneficio en AS con la administración de 200 mg de talidomida/día, que quizá actúa a través de inhibición de TNF-α. En un estudio fase 2 de 16 semanas, el inhibidor oral de Jak, tofacitinib, mostró eficacia en AS, con evidencia de disminución de la inflamación en la MRI.

La indicación más común para operaciones quirúrgicas en sujetos con AS es la artritis grave de las articulaciones coxofemorales, en quienes la artroplastia total de cadera alivia impresionantemente el dolor y la rigidez. Algunos pacientes se pueden beneficiar de la corrección quirúrgica de deformidades en flexión extrema de la columna o de subluxación atlantoaxoidea.

Las crisis de uveítis suelen ser tratadas de forma eficaz con glucocorticoides locales junto con fármacos midriáticos, aunque a veces se necesitan glucocorticoides sistémicos, fármacos inmunodepresores o productos anti-TNF; estos últimos disminuyen la frecuencia de las crisis de uveítis en personas con AS, y en fecha reciente la FDA aprobó el adalimumab para tratar la uveítis. Se han observado casos de uveítis nueva o repetitiva después de utilizar el inhibidor, especialmente en el caso de etanercept.

En la actualidad, el tratamiento de la osteoporosis de huesos de cabeza y tronco es similar al que se usa contra la osteoporosis primaria, porque no se dispone de datos específicos contra AS.

ARTRITIS REACTIVA

La *artritis reactiva* (ReA, *reactive arthritis*) denota la artritis aguda no purulenta que complica una infección en cualquier zona del cuerpo. En años recientes se ha utilizado predominantemente tal denominación para nombrar a SpA después de infecciones de intestino o aparato urogenital.

En los capítulos 181 y 352 se exponen otras formas de artritis reactiva y vinculada con infecciones sin asociación con B27 y que muestran una gama de signos clínicos diferentes de SpA como la enfermedad de Lyme y la fiebre reumática y artritis reactiva posestreptocócica.

GENERALIDADES HISTÓRICAS

Desde hace siglos se identificó el vínculo de la artritis aguda con episodios de diarrea o de uretritis. Un gran número de casos durante la Primera y Segunda Guerras Mundiales orientaron su atención a la tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis, a las que se agregaron a menudo lesiones mucocutáneas, que terminaron por ser conocidas ampliamente por epónimos que tienen en la actualidad sólo interés histórico.

La identificación de especies bacterianas capaces de desencadenar el síndrome clínico y el dato de que muchos pacientes poseen el antígeno B27, condujo al concepto unificador de ReA como síndrome clínico inducido por agentes etiológicos específicos en un hospedador genéticamente susceptible. Una gama similar de manifestaciones clínicas es desencadenada por infección intestinal con cualesquiera de las especies de *Shigella, Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*; por infección de los genitales con *Chlamydia*

trachomatis; y también por otros patógenos. La tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis representa una mínima parte del espectro de manifestaciones clínicas de ReA y sólo pocos pacientes presentan al inicio esta "tríada clásica" de síntomas. En este capítulo, se restringirá el uso del término *ReA* a los casos de SpA en que, como mínimo, hay un dato provisional de una infección sintomática anterior.

EPIDEMIOLOGÍA

Las publicaciones iniciales estimaron en demasía la asociación de ReA con HLA-B27 porque 60 a 85% de quienes terminaron por mostrar ReA desencadenada por *Shigella, Yersinia* o *Chlamydia* era positivo al antígeno B27. Sin embargo, otros estudios demostraron menor prevalencia de éste en ReA desencadenada por *Salmonella*, y un estudio sugirió que no había vínculo en el caso de ReA inducida por *Campylobacter*. Los estudios de algunas epidemias recientes de origen comunitario o con fuentes comunes demostraron que la prevalencia del antígeno B27 en casos de ReA fue <50%. Los límites de edad fueron 18 a 40 años, pero la artritis reactiva puede aparecer en contadas ocasiones en niños y en adultos mayores.

La cifra de ataque de ReA posentérica por lo común varía de 1 a 30%, en promedio, según el estudio y el microorganismo causal, en tanto que la tasa de ataque en el caso de ReA después de infección por clamidias es de 4 a 8%, en promedio. La proporción por géneros en ReA después de infección entérica se acerca a 1:1 mientras que ReA de origen venéreo afecta principalmente varones. Es difícil valorar la prevalencia y la incidencia globales de ReA porque no se cuenta con criterios diagnósticos validados, la prevalencia y el potencial artritógeno de agentes que desencadenan infecciones son variables y surge la inconstancia de factores de susceptibilidad genéticos en poblaciones diferentes. En países de la Península Escandinava, se ha señalado una incidencia anual de 10-28:100 000 personas. En épocas anteriores casi se desconocían las espondiloartritis en países subsaharianos. Sin embargo, ReA y otras SpA periféricas son las enfermedades reumáticas más frecuentes en africanos, al principio de la epidemia de sida sin vínculo alguno con B27, que es muy raro en esa población. ReA suele ser la primera manifestación de la infección por VIH y a menudo remite conforme evoluciona la enfermedad. A diferencia de ello, pacientes caucásicos del hemisferio occidental con VIH y SpA por lo común son positivos al antígeno B27 y las artritis se exacerban conforme evoluciona el sida.

HISTOPATOLOGÍA

La arquitectura histológica de la membrana sinovial en ReA es semejante a la observada en otras SpA. Las entesitis presentan mayor vascularización e infiltración del fibrocartílago por macrófagos. Se ha demostrado sistemáticamente en estudios histopatológicos microscópicos la inflamación que remeda IBD en el colon e íleon, en fases posentéricas de ReA, y con menor frecuencia en las fases posvenéreas de las mismas enfermedades. Las lesiones cutáneas de la queratodermia blenorrágica vinculadas más bien con ReA de contagio venéreo, son prácticamente idénticas en su arquitectura histológica, a las lesiones psoriásicas pustulosas.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las bacterias identificadas como inductoras definitivas de ReA incluyen diversas especies de *Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica* o *pseudotuberculosis, Campylobacter jejuni* y *Chlamydia trachomatis*, son bacterias gramnegativas con un componente liposacárido en su pared. Se ha dicho que todas las especies de *Shigella* intervienen en casos de ReA y las más comunes son *S. flexneri* y *S. sonnei*. Después de una infección por *Salmonella* existe mayor posibilidad que los individuos de ascendencia caucásica, en comparación con los asiáticos, terminen por mostrar ReA. Los niños pueden ser menos susceptibles a ReA causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*. *Yersinia* sp. en Europa y países escandinavos pueden tener mayor potencial artritógeno que en otras partes del mundo y *C. trachomatis* al parecer es patógeno más común a nivel mundial. Al parecer las serovariedades oculares de *C. trachomatis* son en peculiar artritógenas.

También hay datos que indican que *C. difficile, Campylobacter coli*, algunas especies de *E. coli* toxígenas y tal vez *U. urealyticum* y *M. genitalium* son inductoras posibles de ReA. Otra inductora de ReA es *C. pneumoniae*, aunque es menos frecuente que *C. trachomatis*. Han surgido innumerables señalamientos aislados de artritis aguda, antecedida de infecciones bacterianas, virales o parasitarias e incluso que interviene el tratamiento intravesical con bacilo de Calmette-Guérin (BCG, *bacillus Calmette-Guérin*), contra el cáncer de la vejiga está bien documentada.

No se ha dilucidado si en ReA priva el mismo mecanismo patogénico después de infección con cada uno de los microorganismos mencionados, ni se ha dilucidado tal mecanismo en el caso de cualquiera de las bacterias inductoras conocidas. Muchos de los microorganismos en quienes se ha confirmado su actividad inductora, comparten la capacidad de atacar superficies mucosas, invadir células del hospedador y sobrevivir a nivel intracelular. Se ha demostrado la presencia de antígenos de *Chlamydia, Yersinia, Salmonella* y *Shigella* en la membrana sinovial, en los leucocitos de líquido sinovial o en ambos sitios, en sujetos con ReA, durante largos periodos después del ataque agudo. En el caso de ReA desencadenada por *Y. enterocolitica* se identificaron (en células de sangre periférica años después de la infección desencadenante) lipopolisacárido (LPS, *lipopolysaccharide*) bacteriano y antígenos proteínicos del choque calórico. En el tejido sinovial de pacientes de ReA se detectaron DNA de *Yersinia* y DNA y RNA de *C. trachomatis*, lo cual sugiere la presencia de microorganismos viables, a pesar de que ha sido imposible la reproducción en el material de cultivo, de algunas de las muestras supuestamente patógenas. De modo específico, en ReA inducida por *C. trachomatis*, la carga bacteriana en el tejido sinovial de personas con enfermedad en fase de remisión es menor que la observada en la enfermedad activa, pero los niveles de mRNA que codifican proteínas proinflamatorias son iguales o mayores que los observados en la enfermedad activa. A pesar de todo, no hay certeza en la especificidad de tales hallazgos, porque DNA y 16S rRNA en el cromosoma bacteriano se localizan en muy diversas variedades de bacterias presentes en la membrana sinovial o en otras enfermedades reumáticas, a pesar de que ello ocurre con menor frecuencia.

En la década de 1980 y principios de la de 1990 se informó sobre linfocitos T sinoviales específicos para antígenos del organismo desencadenante. El trabajo más reciente documentó concentraciones altas de IL-17 en el líquido sinovial de ReA, pero no se ha identificado la fuente. Al parecer, HLA-B27 se vincula con las formas más graves y crónicas de la "tríada clásica" de ReA, pero no se ha confirmado su importancia patógena. HLA-B27 prolonga significativamente la supervivencia intracelular de *Y. enterocolitica* y *Salmonella enteritidis* en líneas celulares de humanos y ratones. La mayor supervivencia bacteriana en el interior de las células, inducida por B27, otros factores o los dos elementos de consuno, tal vez permiten la biodestinación de leucocitos infectados desde el sitio de una infección primaria, a las articulaciones en las cuales la respuesta inmunitaria innata, adaptativa o de ambos tipos, a antígenos bacterianos persistentes induzca la artritis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de ReA abarcan una gama que va desde monoartritis o entesitis transitoria aislada hasta una enfermedad grave que afecta múltiples órganos y sistemas. Por medio de la anamnesis cuidadosa se obtendrán datos de una infección previa 1 a 4 semanas antes de iniciar los síntomas de la enfermedad reactiva, en particular en el caso de ReA posentérica. Sin embargo, en una minoría importante no se identifican pruebas clínicas o de laboratorio de una infección previa, en especial en casos de ReA después de infecciones por clamidias. En casos de una enfermedad reactiva adquirida supuestamente por contactos venéreos suele haber el antecedente de un compañero sexual reciente y nuevo, incluso sin datos de infección, en pruebas de laboratorio.

Los síntomas de índole general son frecuentes e incluyen fatiga, malestar general, fiebre y pérdida de peso. Las manifestaciones musculoesqueléticas por lo común son agudas en el comienzo. La artritis por lo regular es asimétrica y aditiva, y hay afectación de nuevas articulaciones en un lapso de unos días hasta 1 a 2 semanas. Más a menudo se afectan las articulaciones de extremidades pélvicas, en particular las rodillas, los tarsos y las subtalares, las metatarsofalángicas y las interfalángicas de dedos del pie, pero también hay afectación del carpo y los dedos de la mano. La artritis por lo común es muy dolorosa y pocas veces surgen derrames intraarticulares tensos, en particular en la rodilla. Un signo característico de ReA es la dactilitis o "dedo en salchicha" con hinchazón difusa de un solo dedo de la mano o del pie y también otras espondiloartritis periféricas, pero el signo anterior también se observa en la gota poliarticular y la sarcoidosis. La tendinitis y la fascitis son lesiones particularmente características que ocasionan dolor en múltiples sitios de inserción (entesis) en particular la del tendón de Aquiles, la aponeurosis plantar y sitios en el esqueleto de la cabeza y el tronco. Es frecuente el dolor de la columna, de la zona baja del dorso y glúteos, y puede ser causado por inflamación de sitios de inserción, espasmo muscular, sacroilitis aguda y posiblemente artritis en articulaciones intervertebrales.

Las lesiones urogenitales pueden aparecer en la evolución de la enfermedad. En los varones, la uretritis puede ser intensa o tal vez asintomática y quizá acompañe a la infección inductora o como consecuencia de una fase reactiva de la enfermedad; como dato interesante también aparece en ReA después de enfermedades venéreas e intestinales. La prostatitis es también frecuente. Igual en las mujeres, la cervicitis o la salpingitis tal vez la cause una infección inductora o un proceso reactivo estéril.

Las enfermedades oculares son frecuentes y van desde conjuntivitis asintomática transitoria hasta uveítis anterior muy lesiva que en ocasiones resulta resistente al tratamiento y que a veces culmina en ceguera.

Las lesiones mucocutáneas son frecuentes. Las úlceras en la boca tienden a ser superficiales, transitorias y a menudo asintomáticas. Las lesiones cutáneas características llamadas *queratodermia blenorrágica* consisten en vesículas, pústulas o ambas lesiones que se tornan hiperqueratósicas, para formar al final una costra antes de desaparecer. Aparecen más a menudo en las palmas y las plantas, aunque pueden surgir en cualquier sitio del cuerpo. En personas con infección por VIH dichas lesiones son muy graves y extensas y a veces predominan en el cuadro clínico **(cap. 197)**. Las lesiones pueden aparecer en el glande y reciben el nombre de *balanitis circinada*; consisten en vesículas que se rompen rápidamente y forman erosiones superficiales indoloras, las que, en sujetos circuncidados forman costras semejantes a las observadas en la queratodermia blenorrágica. Los cambios ungueales son frecuentes y consisten en onicólisis, manchas amarillentas distales, hiperqueratosis acumulativa o ambas formas del trastorno.

Entre las manifestaciones menos frecuentes o raras de ReA están defectos de conducción cardiaca, insuficiencia aórtica, lesiones del sistema nervioso central o periférico e infiltrados pleuropulmonares.

En forma típica, la artritis persiste 3 a 5 meses, pero se sabe de otras más largas. Los síntomas articulares crónicos persisten en casi 15% de los pacientes, e incluso en 60% de ellos en series hospitalarias, pero tienden a ser menos graves que en la etapa aguda. También son comunes las recidivas del síndrome agudo. Con frecuencia hay discapacidad laboral o cambios forzosos de ocupación en caso de persistir los síntomas articulares. El dolor crónico en el astrágalo es en particular angustiante. La lumbalgia, la sacroilitis y AS franca también son secuelas comunes. En muchos estudios, se demostró que los pacientes positivos a HLA-27 tuvieron resultados peores que los negativos al antígeno. Los sujetos con artritis inducida por *Yersinia* o *Salmonella* presentaron enfermedades menos crónicas que aquellos cuyo episodio inicial siguió a la shigellosis epidémica.

DATOS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICOS

Por lo común hay incremento de las tasas de ESR y reactivos de fase aguda, en la etapa aguda de la enfermedad, a menudo con gran intensidad. Puede haber anemia poco intensa. El líquido sinovial muestra células inflamatorias inespecíficas. En muchos grupos étnicos 30 a 50% de los pacientes es positivo al antígeno B27. La infección inductora por lo regular no persiste en el sitio de la infección primaria de mucosas hasta que comienza la enfermedad reactiva, pero es posible identificar por cultivo el microorganismo, en el caso de enfermedad inducida por *Yersinia* o *Chlamydia*. Las pruebas serológicas de exposición a uno de los microorganismos causales con una mayor cantidad de anticuerpos son inespecíficas y cuestionables. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) del DNA de clamidias en las muestras de orina de primera micción puede tener gran sensibilidad en la etapa aguda, pero son menos útiles en la enfermedad crónica.

En la enfermedad incipiente o leve posiblemente no se manifiesten cambios radiográficos o se circunscriban a la osteoporosis yuxtaarticular. En la enfermedad persistente de vieja fecha los signos radiográficos son similares a los observados en la artritis psoriásica; en las articulaciones afectadas se advierten erosiones marginales y pérdida del espacio articular. La periostitis con formación de hueso nuevo reactivo es un signo característico como ocurre en todas las SpA. Son frecuentes los "espolones" en la inserción de la aponeurosis plantar.

A veces surgen sacroilitis y espondilitis como secuelas tardías. La primera es asimétrica con mayor frecuencia que en AS y la segunda en vez de ser simétrica y ascendente, puede comenzar en cualquier punto de la columna lumbar. Se describe a los sindesmofitos como no marginales; son gruesos, asimétricos, tienen forma de coma y nacen de la porción media del cuerpo vertebral, distribución que se observa con menor frecuencia en AS primaria. Rara vez el cuadro evoluciona hasta llegar a la fusión espinal.

DIAGNÓSTICO

ReA es un diagnóstico clínico en el que no hay métodos de laboratorio o radiográficos que lo confirmen definitivamente. Este último debe ser planteado en cualquier paciente que tiene artritis o tendinitis aditiva, asimétrica e inflamatoria aguda. La valoración debe incluir preguntas minuciosas, pero consideradas, sobre posibles fenómenos desencadenantes. En la exploración física se presta atención a la distribución de la afección articular o tendinosa y los posibles sitios de ataque extraarticular como los ojos, las mucosas, la piel, las uñas y los genitales. El análisis de líquido sinovial puede ser útil para descartar artritis séptica o inducida por cristales. El cultivo, el estudio serológico o el método molecular a veces permite detectar alguna infección inductora, pero no es posible depender de ellos.

La tipificación en busca de B27 tiene escaso valor predictivo negativo en ReA pero adquiere importancia pronóstica en términos de intensidad, carácter crónico y propensión a la aparición de espondilitis y uveítis. Aún más, si es positivo, puede ser útil en el diagnóstico en casos atípicos. La identificación de VIH suele estar indicada y es necesaria para elegir el tratamiento apropiado.

Es importante diferenciar ReA, de la enfermedad gonocócica diseminada **(cap. 151)**, y ambas pueden provenir de contacto venéreo y acompañarse de uretritis. A diferencia de ReA la artritis y la tenosinovitis gonocócicas tienden a abarcar las extremidades inferiores y superiores por igual, no afectan el esqueleto de cabeza y tórax y se acompañan de las características lesiones vesiculosas en la piel. La positividad del cultivo de gonococos, de material de uretra o cuello uterino no descarta la posibilidad de que exista ReA; sin embargo, la identificación de gonococos en cultivos de sangre, de lesión de la piel o líquido sinovial corrobora el diagnóstico de enfermedad gonocócica diseminada. Puede ser útil la técnica de reacción en cadena de polimerasa para identificar *Neisseria gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. En ocasiones sólo se pueden diferenciar los dos microorganismos con una prueba terapéutica de antibióticos.

ReA comparte muchas características comunes con la artropatía psoriásica. Sin embargo, esta última por lo común inicia en forma gradual; la artritis tiende a afectar de manera predominante las extremidades escapulares; por lo regular no coexiste con úlceras en la boca, uretritis y síntomas intestinales.

TRATAMIENTO

Artritis reactiva

Muchas personas con ReA se benefician de alguna manera de las dosis grandes de NSAID, aunque rara vez quedan desterrados del todo los síntomas agudos y en algunos pacientes el tratamiento es ineficaz del todo.

La administración rápida y adecuada de antibióticos contra la uretritis aguda por clamidias o la infección intestinal evita que aparezca ReA, pero no se obtienen siempre buenos resultados. Los datos en cuanto al posible beneficio de la antibioticoterapia que se comienza una vez iniciada la artritis, son antagónicos y desiguales. Sin embargo, una revisión sistemática reciente y un metaanálisis de 10 estudios con grupo testigo sugirieron la ausencia de beneficio. El único de estos estudios que usó antibióticos combinados mostró que una mayoría de pacientes con ReA relacionada con *C. trachomatis* o *C. pneumoniae* obtenían un beneficio significativo de un curso de 6 meses con 300 mg de rifampicina al día más 500 mg de azitromicina al día por 5 días, luego dos veces por semana, o con 6 meses de rifampicina 300 mg al día más doxiciclina 100 mg dos veces al día. Este estudio espera una confirmación adicional.

Datos de estudios multicéntricos han sugerido que la sulfasalazina en dosis inclusive de 3 g/día en fracciones puede ser beneficiosa en pacientes de ReA persistente.[1] Las personas con la enfermedad persistente pueden mejorar con azatioprina a razón de 1 a 2 mg/kg al día o con metotrexato, en dosis incluso de 20 mg por semana; sin embargo, nunca se han estudiado formalmente estos dos regímenes terapéuticos. No se han publicado datos de estudios comparativos con productos anti-TNF-α en casos de ReA, pero datos esporádicos se orientan a favor del uso de estos fármacos en casos crónicos graves, aunque también se ha observado falta de mejoría.[1]

En la tendinitis y otras lesiones entesíticas es posible obtener beneficio de los glucocorticoides intralesionales. En casos de uveítis puede ser necesario el tratamiento intensivo para evitar secuelas graves (véase antes). En el caso de lesiones cutáneas, por lo común se necesita sólo tratamiento tópico sintomático. En personas con infección por VIH y ReA, muchas de las cuales tienen lesiones cutáneas graves, estas últimas en particular mejoran con los antirretrovirales. Las complicaciones cardiacas se tratan por métodos corrientes; el tratamiento de las complicaciones neurológicas es sintomático.

El tratamiento integral comprende orientar a los pacientes para evitar enfermedades de transmisión sexual y exposición a enteropatógenos, así como el uso apropiado de fisioterapia, consejo vocacional y vigilancia ininterrumpida en busca de complicaciones a largo plazo como AS. Las personas con el antecedente de ReA están expuestas a un mayor riesgo de ataques recidivantes después de exposiciones repetidas.

[1] En Estados Unidos la Food and Drug Administration no ha aprobado el uso de azatioprina, metotrexato, sulfasalazina, pamidronato y talidomida para tal indicación, para la fecha de publicación de esta obra.

ARTRITIS PSORIÁSICA

La PsA denota la enfermedad musculoesquelética inflamatoria que tiene componentes autoinmunitarios y autoinflamatorios y que característicamente afecta a personas con psoriasis.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el siglo XIX se detectó el vínculo entre la artritis y psoriasis. En el decenio de 1960 con base en estudios epidemiológicos y clínicos se pudo advertir que a diferencia de la artritis reumatoide, la artritis que acompañaba a la psoriasis por lo común era seronegativa, que afectaba a las articulaciones interfalángicas distales (DIP, *distal interphalangeal joints*) de dedos de la mano y las articulaciones de la columna y sacroiliacas, poseía signos radiológicos característicos y mostraba notable agregación familiar. En el decenio de 1970 se incluyó a la PsA en la categoría más amplia de espondiloartritis, por poseer características similares a las de AS y ReA.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la PsA parece aumentar en paralelo con la identificación de la enfermedad. Los datos recientes sugieren que hasta 30% de los pacientes con psoriasis desarrolla PsA. La duración y la intensidad de la psoriasis incrementan la posibilidad de que la persona presente PsA. En poblaciones de sujetos de raza blanca se calcula que la psoriasis tiene una prevalencia de 1 a 3%. La psoriasis y PsA son menos frecuentes en otras razas en caso de no haber infección por VIH, y pudiera ser menos prevalente PsA en personas con psoriasis. Los parientes de primer grado de pacientes de PsA tienen un riesgo elevado de presentar psoriasis, en lo que toca a PsA misma y otras formas de SpA. En el caso de sujetos con psoriasis, incluso 30% tiene un pariente de primer grado afectado. En los gemelos monocigotos, la concordancia publicada de psoriasis varía de 35 a 72% y en el caso de PsA, de 10 a 30%. También se han detectado diversas asociaciones con HLA. El gen *HLA-Cw0602* guarda un vínculo directo con la psoriasis, en particular la variante juvenil familiar (tipo I). HLA-B27 se vincula con espondilitis psoriásica (véase adelante). Los antígenos HLA-DR7, -DQ3 y –B57 se relacionan con PsA por el desequilibrio del ligamiento con Cw6. Un estudio reciente encontró relaciones aditivas de la PsA con haplotipos que contienen HLA-B08, HLA-Cw0602, HLA-B27, HLA-B38 y HLA-B39. También se encontró una correlación entre distintas combinaciones de haplotipos y los fenotipos con predominio de compromiso en entesis, sinovial o axil. Los análisis genómicos completos identificaron relaciones de la PsA con polimorfismos en el receptor IL-23 (*IL23R*), moléculas implicadas en la expresión génica del factor nuclear κB (*TNIP1*) y su señalización (*TNFAIP3*), y con las citocinas *TNF, IL12A* e *IL12B*. Un SNP *IL23R* específico se relacionó con PsA distinta a la psoriasis sin artritis.

HISTOPATOLOGÍA

La membrana sinovial inflamada en PsA recuerda la de RA, aunque con un grado levemente menor de hiperplasia y celularidad que en la RA. Como se observa en el caso de AS de párrafos anteriores, en términos generales, la conformación de vasos de la membrana sinovial en PsA por lo común es mayor y más flexuosa que en RA, independientemente de la duración de la enfermedad. Algunos estudios han indicado mayor tendencia a la fibrosis sinovial en PsA. A diferencia de RA, en PsA se advierte notable entesitis con una imagen histológica similar a la de otras espondiloartritis.

PATOGENIA

PsA casi siempre muestra un mecanismo mediado por inmunidad y tal vez comparte mecanismos patógenos con la psoriasis. La membrana sinovial en PsA se caracteriza por hiperplasia de la capa de revestimiento; infiltración difusa por linfocitos T y B, macrófagos y células que expresan el receptor NK, con un incremento del número de receptores de leucodestinación y proliferación de neutrófilos con angiogénesis. Con frecuencia las subpoblaciones de linfocitos T muestran expansión clonal y se han demostrado ambas situaciones en la membrana sinovial y en la piel. Según se piensa, las células dendríticas plasmacitoides intervienen definitivamente en la psoriasis y hay algunos datos de su participación en PsA. Se advierte abundante sobreexpresión sinovial de citocinas proinflamatorias, y por medio de la tinción de tejido sinovial se ha identificado una expresión excesiva de citocinas derivadas de monocitos como la proteína de origen mieloide (S100A8/A9). En la membrana o el líquido sinovial en PsA se identifican el interferón γ, TNF-α y las interleucinas 1β, -2, -6, -8, -10, -12, -13 y -15. Las citocinas derivadas de T_H17 son importantes en PsA, dada la relación genética con genes de la vía de IL-23/17 y la respuesta terapéutica a fármacos dirigidos a esta vía. Se han identificado células T_H17 de los extractos dérmicos de lesiones psoriásicas y líquido sinovial de enfermos de PsA. La mayor parte de estos linfocitos T CD4+ (IL-17+ tienen el fenotipo anamnésico (CD4RO[+]CD45RA[-]CD11a[+]). Como un signo congruente con la remodelación extensa de hueso en PsA se ha observado que los pacientes de PsA tienen un incremento extraordinario en el número de precursores osteoclásticos en sangre periférica y aumento en el número del ligando del activador del receptor del factor nuclear κB (RANKL, *receptor activator of nuclear factor* κB *ligand*) en la capa de revestimiento sinovial. Hay correlación positiva de las mayores concentraciones séricas de TNF-α, RANKL, leptina y omentina con los precursores osteoclásticos mencionados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En 60 a 70% de los casos la psoriasis antecede a la aparición de la artropatía. En 15 a 20% de los casos las dos surgen con un lapso de 1 año entre sí. En 15 a 20% de los casos la artritis antecede al comienzo de la psoriasis y puede ser una situación diagnóstica difícil. La frecuencia de afectación en varones y mujeres es casi igual, aunque la diversidad de perfiles patológicos difiere un poco en uno y otro género. La enfermedad puede comenzar en la niñez o en la etapa ulterior de la vida, pero típicamente lo hace en el cuarto o quinto decenio con una edad promedio de 37 años.

Se han propuesto muchos esquemas de clasificación para el amplio espectro de la artropatía en la PsA. En el esquema original de Wright y Moll se describieron cinco perfiles: 1) artritis de articulaciones DIP; 2) oligoartritis asimétrica; 3) poliartritis simétrica semejante a RA; 4) afectación axil (articulaciones de la columna y sacroiliaca), y 5) artritis mutilante que es una forma muy destructiva de la enfermedad. Los perfiles anteriores suelen coexistir y el que persiste a largo plazo a menudo sugiere el que privó en la presentación inicial. Un esquema más sencillo de uso reciente contiene tres perfiles: oligoartritis, poliartritis y artritis axil.

En los pacientes de PsA se observan cambios de uñas de dedos de manos o pies en comparación con los pacientes psoriásicos sin artritis y se ha planteado la posibilidad de que la psoriasis pustulosa acompañe a artritis más graves. Algunas características articulares permiten diferenciar PsA de otros trastornos articulares; tales signos definitorios incluyen dactilitis y entesitis. La primera aparece en >30% y la entesitis y las tenosinovitis también son frecuentes y probablemente estén presentes en muchos de los enfermos, aunque a menudo no se identifican en la exploración física. El acortamiento de los dedos por la osteólisis subyacente es en particular característico de PsA **(fig. 355-3)** y se observa una tendencia mucho mayor en tal enfermedad, en comparación con RA, en lo que toca a la anquilosis fibrosa y ósea de articulaciones pequeñas. Es frecuente la anquilosis rápida de una o más articulaciones interfalángicas proximales (PIP) al inicio de la enfermedad. El compromiso articular tiende a seguir una distribución "en rayos", con compromiso de todas las articulaciones de un dedo, mientras que los dedos adyacentes quedan intactos. También son frecuentes en PsA dolor y rigidez del dorso y del cuello.

La artropatía circunscrita a las articulaciones DIP se observa en casi 5% de los pacientes. A menudo se detectan cambios ungueales acompañantes en los dedos afectados. Estas articulaciones también son afectadas a menudo en los otros perfiles de PsA. En promedio, 30% de los pacientes tiene oligoartritis asimétrica. Este perfil suele abarcar una rodilla u otra gran articulación con unas cuantas articulaciones pequeñas de dedos de manos y pies, por lo común con dactilitis. La poliartritis simétrica se observa en

FIGURA 355-3 Lesiones características de la artritis psoriásica. La inflamación es notable en las articulaciones interfalángicas distales (5a, 4a, 2a izquierdas; 2a, 3a y 5a derechas) y las interfalángicas proximales (2a a la izquierda, 2a, 4a y 5a a la derecha). Se observa dactilitis en el segundo dedo y el pulgar izquierdos con deformidad notable en "telescopio" del segundo dedo y del mismo lado. Distrofia ungueal (hiperqueratosis y onicólisis) que afecta cada uno de los dedos, excepto el tercer dedo izquierdo, que es el único dedo sin artritis. *(Con autorización y cortesía del Dr. Donald Raddatz.)*

casi 40% de pacientes de PsA en la fase inicial. Puede ser idéntica a la de RA en términos de las articulaciones afectadas, pero por lo general también están presentes otras manifestaciones que son características de PsA. Puede haber afectación de prácticamente cualquier articulación periférica. La artropatía axil sin afectación periférica se observa en 5%, en promedio, de pacientes de PsA. Puede ser clínicamente idéntica a la AS idiopática, aunque algunos de sus signos son una afectación mayor del cuello y menor de la columna toracolumbar, y no se detectan cambios ungueales de AS idiopática, aunque un mayor compromiso cervical y menor espinal toracolumbar son característicos, y no existen cambios ungueales como en la AS idiopática. Un pequeño porcentaje de pacientes de PsA tienen artritis mutilante, en la cual hay acortamiento amplio de los dedos ("en telescopio") que a veces coexiste con anquilosis y contracturas de otros dedos.

Se identifican seis variantes de afectación ungueal: con depresiones u hoyuelos, bordes horizontales, onicólisis, con manchas amarillas de bordes ungueales, con hiperqueratosis distrófica y con combinaciones de todos estos datos. Son frecuentes otras manifestaciones extraarticulares de las espondiloartritis. En 7 a 33% de los individuos con PsA hay afectación ocular, en la forma de conjuntivitis o uveítis. A diferencia de la uveítis que acompaña a AS, la que aparece en PsA suele ser bilateral, crónica, posterior o con las tres características. En <4% de los pacientes se ha identificado insuficiencia valvular aórtica, por lo común después de enfermedad que ha durado largo tiempo.

Las estimaciones muy variables de los resultados clínicos, han sido publicadas en PsA. En el peor de los casos, la PsA grave con artritis mutilante puede ser al menos, tan invalidante y al final letal como lo es en RA grave. Sin embargo, a diferencia de esta última, muchos sujetos con PsA presentan remisiones temporales. La enfermedad global y erosiva aparece en la mayor parte de los pacientes; es frecuente el ataque progresivo con deformidades y discapacidad y en algunas grandes series publicadas se advirtió un incremento significativo de la mortalidad en comparación con lo observado en la población general. Al parecer se advierte una mayor incidencia de muerte de origen cardiovascular en la enfermedad psoriásica.

La psoriasis y la artropatía acompañantes que surgen con la infección por VIH tienden a ser graves y aparecer en poblaciones con muy poca psoriasis en individuos no infectados. Se identifican entesopatía intensa, dactilitis y destrucción articular de evolución progresiva, pero es muy rara la afectación del esqueleto de cabeza y tronco (axil). El trastorno anterior se evita con antirretrovirales, o reacciona satisfactoriamente a ellos.

DATOS DE LABORATORIO Y SIGNOS RADIOGRÁFICOS

No se cuenta con métodos de laboratorio que permitan el diagnóstico de PsA. Por lo regular se advierte incremento en las concentraciones de ESR y CRP. Un pequeño porcentaje de pacientes puede tener títulos mínimos de factor reumatoide o de anticuerpos antinucleares. En promedio, 10% de los pacientes presenta anticuerpos contra CCP. Puede haber hiperuricemia en presencia de psoriasis extensa. En 50 a 70% de personas con enfermedad del esqueleto de cabeza y tronco se identifica HLA-B27, pero sólo en ≤20% de pacientes que tienen afectación sólo de articulaciones periféricas.

Las artropatías periféricas y axiles en PsA presentan diversas características radiográficas que las diferencian de RA y AS, respectivamente. Las características de PsA periférica incluyen afectación de DIP que comprende la clásica deformidad "lápiz en recipiente o copa"; erosiones marginales y proliferación ósea adyacente ("patilla"); anquilosis de articulaciones pequeñas, osteólisis de huesos de falange y metacarpo y deformidad en telescopio de dedos, así como periostitis y hueso nuevo proliferativo en sitios de entesitis, y una distribución "en rayo" de las lesiones. Entre las características de PsA de tipo axil están la sacroilitis asimétrica. En comparación con AS idiopática, la PsA axil manifiesta un grado menor de artritis de articulaciones zigoapofisarias; los sindesmofitos en forma de "coma" voluminosos y no marginales tienden a ser menores y con menor simetría y delicados que los sindesmofitos marginales de AS; hay hiperperostosis "esponjosa" en la porción anterior de los cuerpos vertebrales; afectación grave de la columna cervical con tendencia a la subluxación atlantoaxoidea e indemnidad relativa de la columna toracolumbar y osificación paravertebral. Por medio de ecografía y MRI se puede demostrar fácilmente la presencia de entesitis y derrames en la vaina tendinosa, difíciles de identificar en la exploración física. En un estudio reciente hecho con MRI de 68 pacientes de PsA se identificó sacroilitis en 35%, sin relación alguna con B27, pero vinculada con restricción del movimiento raquídeo.

DIAGNÓSTICO

En 2006 se publicaron criterios de clasificación de PsA (criterios de Clasificación de Artritis Psoriásica que han sido aceptados ampliamente **(cuadro 355-2)**. La sensibilidad y la especificidad de ellos rebasó el 90% y son

CUADRO 355-2 Caspar (criterios de clasificación de la artritis psoriásica)[a]

Para que cumpla los criterios CASPAR el paciente debe tener artropatía inflamatoria (articular, de columna o entesis) con ≥3 puntos respecto a cualesquiera de las cinco categorías siguientes:

1. Manifestaciones de psoriasis actual,[b,c] antecedente personal de psoriasis o antecedente familiar de la enfermedad[d]
2. Distrofia ungueal psoriásica típica[e] observada en la exploración física actual
3. Resultado negativo de pruebas en busca de factor reumatoide
4. Dactilitis actual[f] o antecedente de este trastorno registrado por un reumatólogo
5. Datos radiográficos de neoformación ósea yuxtaarticular[g] en la mano o el pie

[a] Especificidad de 99% y sensibilidad de 91%. [b] A la psoriasis actual se le asignan 2 puntos; a todos los demás signos, un punto. [c] La psoriasis cutánea o la afectación de piel cabelluda deben estar presentes a la exploración, tal como lo juzguen un reumatólogo o un dermatólogo. [d] Antecedente de psoriasis en un pariente de primero o segundo grado. [e] Onicólisis, depresiones o hiperqueratosis. [f] Hinchazón de todo el dedo. [g] Osificación imprecisa cerca de los bordes articulares, después de excluir la formación de osteofitos.

Fuente: Con autorización de W Taylor *et al.*: Arthritis Rheum, 54:2665, 2006.

útiles para el diagnóstico temprano. El diagnóstico puede ser muy difícil si la artritis antecede a la psoriasis, no se diagnostica esta última o es poco precisa, o la afectación articular recuerda muy de cerca otra forma de artritis. Se necesita que el profesional sospeche decididamente la presencia de la enfermedad en todo paciente con una artropatía inflamatoria no diagnosticada. La anamnesis debe incluir preguntas respecto a psoriasis en el paciente y parientes; se solicita al enfermo que se desnude para una exploración física y se buscan lesiones psoriasiformes en la piel cabelluda, orejas, ombligo y pliegues glúteos, además de sitios más accesibles. También se exploran con cuidado las uñas de dedos de manos y pies. Pistas útiles son síntomas o signos de esqueleto de la cabeza y el tronco (axiles), dactilitis, entesitis, anquilosis, las características de la afectación articular y los cambios radiográficos peculiares. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial abarcan las demás formas de artritis que ocurren de forma simultánea en personas con psoriasis. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la afectación aislada en DIP son pocas. La osteoartritis (nódulos de Heberden) por lo común no es inflamatoria; la gota afecta más de una articulación DIP y a menudo ataca otros sitios y se acompaña a veces de tofos; la reticulohistiocitosis multicéntrica, entidad muy rara, afecta otras articulaciones y de manera característica presenta pequeños nódulos perlinos en la piel periungueal y la entidad poco común de la osteoartritis inflamatoria, que a semejanza de las demás no muestra los cambios ungueales propios de PsA. La radiografía es útil en todos los casos mencionados y para diferenciar entre espondilitis psoriásica y AS idiopática. Se dice que aparecen con más frecuencia en PsA que en otros tipos de artritis, el antecedente de traumatismo de una articulación afectada, lo cual tal vez refleja el fenómeno de Koebner en que pueden surgir en los sitios traumatizados o en la piel, lesiones psoriásicas cutáneas.

TRATAMIENTO

Artritis psoriásica

En circunstancias óptimas el tratamiento coordinado se orienta a la piel y a las articulaciones en PsA. Tal como se describió en párrafos anteriores en el caso de AS, el uso de fármacos contra TNF-α ha revolucionado el tratamiento de PsA. En grandes estudios con asignación al azar y grupo testigo se observó una resolución rápida y espectacular de la artritis y de las lesiones cutáneas con los cinco fármacos. Muchos de los pacientes que reaccionaron tenían la enfermedad de vieja fecha resistente a tratamientos previos, así como afectación extensa de la piel. La respuesta clínica fue más impresionante que en el caso de RA y se demostró radiográficamente retraso en la evolución de la enfermedad. No hay certeza en cuanto al posible efecto aditivo del metotrexato con productos anti-TNF-α en PsA. Como se destacó, de forma paradójica se ha señalado que la administración de productos anti-TNF exacerba la psoriasis o permite la aparición *de novo* de la enfermedad, típicamente en la variedad pustulosa palmoplantar. Sin embargo, en algunos casos se puede continuar el tratamiento.

El anticuerpo monoclonal contra IL-17A secukinumab es eficaz en el tratamiento de la psoriasis y la PsA. El ixekizumab, otro antagonista de IL-17, está aprobado para el tratamiento de la psoriasis y la PsA. El ustekinumab, un anticuerpo monoclonal contra la subunidad compartida IL-23/IL-12p40 es un fármaco eficaz contra la psoriasis y es promisorio en PsA en investigaciones clínicas. El apremilast, un inhibidor oral

de la fosfodiesterasa-4, está aprobado para la psoriasis y la PsA. Aunque no es tan eficaz para la PsA como los fármacos biológicos, el apremilast tiene un perfil de seguridad más favorable. No está indicado en pacientes con daño articular evidente en las radiografías o con compromiso axil. El inhibidor oral de Jak, tofacitinib, está aprobado para el tratamiento de PsA en pacientes con respuesta inadecuada a otro fármaco modificador de la enfermedad, En un estudio clínico, su eficacia en la PsA fue comparable a la de adalimumab.

Otro tratamiento de PsA se basa en fármacos que son eficaces contra RA, psoriasis o ambas entidades. Los datos de estudios clínicos comparativos con metotrexato en dosis de 15 a 25 mg/semana tiene eficacia moderada en la psoriasis, pero limitada para la PsA. Sulfasalazina (administrada por lo común en dosis de 2 a 3 g/día) puede no ser eficaz en ninguna, pero ninguno de los regímenes frena eficazmente la evolución de la artropatía erosiva. Otros fármacos eficaces en la psoriasis que, según informes, son beneficiosos en PsA son ciclosporina, derivados del ácido retinoico y los psoralenos a los que se agrega luz ultravioleta A (PUVA, *psoralens plus ultraviolet A light*). Se demostró que el inhibidor de la pirimidina sintetasa leflunomida es provechoso en la PsA, con beneficio modesto para la psoriasis. Existe controversia sobre la eficacia en la PsA del oro y los antipalúdicos, que se han usado mucho en la RA.

Todos los tratamientos mencionados necesitan monitorización seriada y cuidadosa. Los fármacos inmunodepresores se podrán usar cautamente en PsA que acompaña a VIH, si se ejerce control satisfactorio de la infección por dicho virus.

ESPONDILOARTRITIS INDIFERENCIADA Y LA FORMA JUVENIL

Muchas personas, por lo común adultos jóvenes, acuden por primera vez con algunas de las características de una o más de las espondiloartritis que se revisan en párrafos anteriores. Hasta fecha reciente se les calificaba de personas con *espondiloartritis indiferenciada* o simplemente *espondiloartritis,* como la definieron los criterios del European Spondyloarthropathy Study Group en 1991. Por ejemplo, el cuadro inicial podía ser el de sinovitis inflamatoria de una rodilla, inflamación del tendón de Aquiles e inflamación (dactilitis) de un dedo. Algunos de los pacientes en cuestión podían tener ReA, en la cual la infección inductora permanece asintomática en clínica. En otros casos más adelante el paciente presentó IBD o psoriasis, o al final el cuadro cumplió con los criterios AS. Este diagnóstico de SpA indiferenciada también se aplicó frecuentemente a sujetos con dorsalgia inflamatoria que cumplían con los criterios de AS modificados de la Asociación de Nueva York. Casi todos ellos se clasificarían dentro de la nueva categoría de SpA de huesos de cabeza y tronco (axiles) (cuadro 355-1).

En forma similar a los criterios de clasificación de los síntomas axiles, en fecha reciente la ASAS planteó criterios para clasificar SpA periféricos y con ello se buscaba descartar a pacientes con síntomas axiles y dividir el universo de enfermos de SpA en subgrupos axil y exclusivamente periférico. En el **cuadro 355-3** se incluyen los criterios en cuestión.

En promedio, la mitad de los enfermos de SpA indiferenciada es positivo para el antígeno HLA-B27.

CUADRO 355-3 Criterios de asas de espondiloartritis periférica[a]

ARTRITIS[b] O ENTESITIS O DACTILITIS

ADEMÁS DE

Una o más de las entidades siguientes:

- Uveítis
- Psoriasis
- Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa
- Infección precedente
- HLA-B27
- Sacroilitis en las imágenes (radiografías o MRI)

O dos o más de los cuadros siguientes:

- Artritis
- Entesitis
- Dactilitis
- Dorsalgia inflamatoria
- Antecedentes familiares de SpA

[a] Sensibilidad de 79.5% y especificidad de 83.3%. [b] Artritis periférica predominantemente en la extremidad pélvica, asimétrica o con ambas características. Las diversas manifestaciones de SpA se definen en el cuadro 355-1.

Fuente: M Rudawaleit *et al.*: Ann Rheum Dis 70:25, 2011.

En SpA juvenil que comienza entre los 7 y los 16 años, que afecta más a menudo varones (60 a 80%) el cuadro típico inicial es el de oligoartritis y entesitis de extremidades pélvicas predominantemente, y asimétrica, sin signos extraarticulares. La prevalencia del antígeno B27 en dicha entidad, denominada *síndrome de entesopatía y artropatía seronegativas* (SEA, *seronegative enthesopathy and arthropathy*) es de 80%, en promedio. A pesar de la ausencia de síntomas axiles, se ha encontrado que la sacroilitis activa en la MRI es un hallazgo frecuente al momento del diagnóstico. Muchos de los pacientes (no todos) terminan por mostrar AS a finales de la adolescencia o en la vida adulta.

El tratamiento de SpA indiferenciada es similar al que se observa en otras espondiloartritis. Se ha corroborado la mejoría con farmacoterapia anti-TNF-α, y está indicada en casos graves y persistentes que no mejoran con otros tratamientos.

Es importante consultar los textos y revistas pediátricos actuales en busca de información sobre el tratamiento de SpA juvenil.

ARTRITIS ENTEROPÁTICA

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el decenio de 1930 se observó la relación entre la artritis y IBD. Dicha relación se definió con mayor detalle gracias a los estudios epidemiológicos practicados en los decenios de 1950 y 1960 y la inclusión del concepto de espondiloartritis en el decenio de 1970.

EPIDEMIOLOGÍA

Las formas comunes de IBD como son la colitis ulcerosa (UC, *ulcerative colitis*) y la enfermedad de Crohn (CD) **(cap. 319)**, se acompañan de SpA. La UC y la CD tienen una prevalencia calculada de 0.1 a 0.2% y se piensa que la incidencia de cada una ha aumentado en decenios recientes. La AS y la artritis periférica se acompañan de UC y CD. Se han señalado notables variaciones en la frecuencia calculada de tales vínculos. En una serie reciente se hizo el diagnóstico de AS en 1 a 10% de los casos y artritis periférica en 10 a 50% de pacientes de IBD. Son frecuentes la dorsalgia inflamatoria y la entesopatía, y muchas personas tienen sacroilitis en MRI.

Se piensa que la prevalencia de UC o CD en pacientes de AS es de 5 a 10%, y un metaanálisis reciente encontró que la prevalencia en pacientes con nr-ax-SpA es del 6.4%. Sin embargo, la investigación de pacientes de SpA no seleccionados por la ileocolonoscopia, indica que 33 a 66% de individuos con AS tiene inflamación intestinal subclínica que se identifica por técnicas macroscópicas o histológicas. Las lesiones en cuestión se han detectado en personas con SpA o ReA indiferenciados (de contagio intestinal y urogenital).

La UC y la CD muestran una tendencia a la agregación familiar, en grado mayor que la CD. Las asociaciones con HLA han sido débiles e inconstantes. HLA-B27 aparece incluso en 70% de sujetos con IBD y AS, pero sólo en ≤15% de personas con IBD y artritis periférica o IBD sola. Se ha observado en casi la mitad de individuos con CD tres alelos en el gen *NOD2/CARD15* en el cromosoma 16. Dichos alelos no se asocian con las espondiloartritis en sí mismas. Sin embargo, se les detecta con una frecuencia más significativa en: 1) enfermos de CD con sacroilitis, que en los que no tienen esta última enfermedad y 2) pacientes de SpA con lesiones inflamatorias crónicas de intestinos que en quienes tienen la imagen histológica normal de dicho órgano. Tales "asociaciones" son independientes de HLA-B27. Además de *NOD2* se ha observado que más de otros 200 genes guardan relación con CD, UC o ambas enfermedades. Muchos de los SNP relacionados con AS también se vinculan con IBD.

HISTOPATOLOGÍA

Los datos publicados de artritis periférica asociada a IBD sugieren una imagen histológica sinovial semejante a la de otras espondiloartritis. El vínculo con una artropatía no afecta la histología intestinal de UC ni CD **(cap. 319)**. Se han clasificado en agudas o crónicas las lesiones inflamatorias subclínicas del colon y el íleon distal que acompañan a SpA. La primera se asemeja a la enteritis bacteriana aguda, en que en gran medida está intacta la arquitectura histológica y hay infiltración de la lámina propia por neutrófilos; la segunda se asemeja a las lesiones de CD con deformación de vellosidades y criptas, úlceras aftoides e infiltración de la lámina propia por mononucleares.

PATOGENIA

IBD y SpA son trastornos mediados por mecanismos inmunitarios, pero casi no se conocen los mecanismos patógenos específicos y es poco clara la relación entre los dos. La genética compartida evidentemente refleja mecanismos patógenos y comunes. Diversos modelos animales que presentan perturbaciones inmunitarias manifiestan IBD y artritis. Algunas líneas

de pruebas denotan la biodestinación de leucocitos entre el intestino y las articulaciones. Se ha demostrado que los leucocitos de la mucosa de pacientes de IBD se unen ávidamente a vasos sinoviales, por intervención de diferentes moléculas de adherencia. Los macrófagos que expresan CD163 son notables en las lesiones inflamatorias de los intestinos y membrana sinovial en las espondiloartritis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AS que aparece junto con IBD es idéntica en su cuadro clínico a AS idiopática. Prosigue una evolución independiente de la enteropatía, y en algunos pacientes antecede a la aparición de IBD, a veces por lapsos de años. La artritis periférica puede comenzar antes de que lo haga la enteropatía manifiesta. La gama de artritis periférica incluye ataques autorremitentes agudos de oligoartritis, que suelen coincidir con recidivas de IBD, y artritis poliarticular más crónica y simétrica que sigue una evolución independiente de la actividad de IBD. Los perfiles de afectación articular son semejantes en UC y CD. En términos generales, las erosiones y deformidades son poco frecuentes en la artritis periférica que aparecen con IBD. Una complicación rara de CD es la artritis destructiva coxal aislada, al parecer diferente de la osteonecrosis de la artritis séptica. En ocasiones se detectan dactilitis y entesopatía. Además del 20% de pacientes de IBD con SpA, un porcentaje similar tiene artralgias o síntomas de fibromialgia.

Además de artropatia se observan otras manifestaciones extraintestinales de IBD que incluyen uveítis, pioderma gangrenoso, eritema nodoso e hipocratismo digital, todos un poco más frecuentes en CD que en UC. La uveítis comparte las características descritas en párrafos anteriores con la uveítis que surge en PsA.

DATOS DE LABORATORIO Y SIGNOS RADIOGRÁFICOS

Los datos de estudios de laboratorio reflejan las manifestaciones inflamatorias y metabólicas de IBD. Las características del líquido sinovial por lo común son levemente inflamatorias. Entre los sujetos con AS y IBD, 30 a 70% tiene el gen de HLA-B27, en comparación con 75-90% de individuos con AS sola y 50 a 70% de los que tienen AS y psoriasis. Por todo lo expuesto, la AS definida o probable en una persona B27-negativa en ausencia de psoriasis debe inducir a la búsqueda inmediata de IBD oculta. Los cambios radiográficos en el esqueleto axil (cabeza y tronco) son iguales a los observados en AS sin complicaciones. Las erosiones son poco comunes en la artritis periférica, pero pueden detectarse, en particular, en las articulaciones metatarsofalángicas.

DIAGNÓSTICO

La diarrea y la artritis son cuadros comunes que coexisten por diversas razones. La ReA y artritis asociada a IBD, cuando tienen vínculos etiopatógenos, son las causas más comunes. Entre las causas raras están la enfermedad celiaca, síndromes de asa ciega y enfermedad de Whipple. En la mayoría de los casos, el diagnóstico depende de la investigación de la enfermedad intestinal.

TRATAMIENTO

Artritis enteropática

El tratamiento de CD ha mejorado gracias a la disponibilidad de productos anti-TNF. Infliximab, adalimumab y certolizumab pegol son eficaces para la inducción y la conservación de la remisión clínica en casos de CD y se sabe que el infliximab es eficaz en el caso de CD fistulizante. La artritis que aparece en casos de IBD también responde a los agentes mencionados. Otros tratamientos contra IBD que incluyen sulfasalazina y fármacos similares, glucocorticoides sistémicos y medicamentos inmunodepresores por lo regular brindan beneficio contra la artritis periférica acompañante. En términos generales, los NSAID suelen ser útiles y tolerados adecuadamente pero pueden desencadenar exacerbaciones de IBD. Como se mencionó en el caso de la psoriasis, en casos ocasionales de IBD, sea CD o UC, al parecer han sido desencadenados por fármacos anti-TNF, por lo común etanercept, que se administra contra varias de las enfermedades reumáticas.

SÍNDROME SAPHO

El síndrome de sinovitis, acné, postulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO, *synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis*) se caracteriza por diversas manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas. Las manifestaciones dermatológicas comprenden pustulosis palmoplantar, acné conglobata, acné fulminante e hidradenitis supurada. Los datos musculoesqueléticos principales son hiperostosis esternoclavicular y raquídea, focos repetitivos crónicos de osteomielitis estéril, y artritis axil o periférica. Es probable que la norma sean los casos con una manifestación o pocas de ellas. Por lo general hay un aumento moderado, a veces espectacular, de la ESR y la CRP. En algunos pacientes se han obtenido en cultivo de muestras de biopsia de hueso y de otros sitios ocasionales, muy a menudo una bacteria, *Propionibacterium acnes*. La IBD coexistió en 8% de pacientes en una gran serie. No hay asociación con B27. En el diagnóstico son útiles la gammagrafía de huesos o la CT en imágenes. En un reporte con el uso de MRI se describieron las características erosiones corticales de ángulo y cuerpo vertebral en 12 de 12 pacientes. Los NSAID en dosis altas pueden brindar alivio del dolor óseo. Diversas series no comparativas e informes de casos describen buenos resultados con la administración de pamidronato y otros bisfosfonatos. También se ha observado respuesta a fármacos contra TNF-α aunque en algunos casos se ha vinculado con exacerbaciones de las manifestaciones cutáneas. Se han publicados datos de buenos resultados con la antibioticoterapia duradera. Informes recientes sugieren una posible patogenia autoinflamatoria y buenos resultados con el tratamiento a base de anakinra, antagonista del receptor IL-1.

LECTURAS ADICIONALES

Bowness P: HLA-B27. Annu Rev Immunol 33:29, 2015.

Carter JD, Hudson AP: Recent advances and future directions in understanding and treating Chlamydia-induced reactive arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 13:197, 2017.

de Winter JJ *et al*.: Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: A meta-analysis. Arthritis Res Ther 18:196, 2016.

Ellinghaus D *et al*.: Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. Nat Genet 48:510, 2016.

Gladman DD: Editorial: What is peripheral spondyloarthritis? Arthritis Rheumatol 67:865, 2015.

Gmuca S, Weiss PF: Juvenile spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 27: 364, 2015.

Maksymowych WP: The role of MRI in the evaluation of spondyloarthritis: A clinician's guide. Clin Rheumatol 35:1447, 2016.

Reinhardt A *et al*.: Interleukin-23-dependent gamma/delta T cells produce interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice. Arthritis Rheumatol 68:2476, 2016.

Ritchlin CT *et al*.: Psoriatic arthritis. N Engl J Med 376:957, 2017.

Sieper J, *et al*.: Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: Results from the MEASURE 2 Study. Ann Rheum Dis 76:571, 2017.

Sieper J, Poddubnyy D: Axial spondyloarthritis. Lancet 390:73, 2017.

Taurog JD *et al*.: Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. New Engl J Med 374:2563, 2016.

Ward MM *et al*.: American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 68:282, 2016.

356 Síndromes vasculíticos

Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

DEFINICIÓN

Las *vasculitis* constituyen trastornos clinicopatológicos caracterizados por inflamación y daño de los vasos sanguíneos. El interior de los vasos suele mostrar lesión y como resultado, surge isquemia de los tejidos que reciben sangre del vaso afectado. Un grupo amplio y heterogéneo de síndromes puede ser consecuencia del proceso mencionado, porque puede haber afectación de vasos sanguíneos de cualquier tipo, calibre y ubicación. La vasculitis y sus consecuencias, puede ser primaria o la manifestación única de una enfermedad; como otra posibilidad puede ser componente secundario de otro cuadro patológico. Puede circunscribirse a un solo órgano, como la piel o afectar simultáneamente varios sistemas u órganos.

SÍNDROMES DE VASCULITIS PRIMARIA	SÍNDROMES DE VASCULITIS SECUNDARIA
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)	Vasculitis vinculada con un origen probable
Poliangitis microscópica	Vasculitis farmacoinducida
Granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss)	Vasculitis crioglobulinémica por virus de hepatitis C
Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)	Vasculitis por virus de hepatitis B
Vasculitis crioglobulinémica	Vasculitis en cáncer
Poliarteritis nodosa	Vasculitis que acompaña a enfermedad sistémica
Enfermedad de Kawasaki	Vasculitis lúpica
Arteritis de células gigantes	Vasculitis reumatoide
Arteritis de Takayasu	Vasculitis por sarcoide
Enfermedad de Behçet	
Síndrome de Cogan	
Vasculitis de un solo órgano	
Angitis leucocitoclástica cutánea	
Arteritis cutánea	
Vasculitis primaria del sistema nervioso central	
Aortitis aislada	

CUADRO 356-1 Síndromes vasculíticos

Fuente: Adaptado con autorización de JC Jennete *et al*. Arthritis Rheum 65:1, 2013.

CLASIFICACIÓN

Un signo importante de los síndromes vasculíticos como grupo es el hecho de que se advierte enorme heterogeneidad al mismo tiempo que se detecta notable "superposición" y puntos comunes entre ellos. El **cuadro 356-1** incluye los principales síndromes vasculíticos. Más adelante se exponen los datos que permiten la diferenciación y las manifestaciones que se superponen entre los diferentes síndromes.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

En términos generales, se supone que casi todos los síndromes vasculíticos son mediados, cuando menos en parte, por mecanismos inmunopatógenos que aparecen en respuesta a algunos estímulos antigénicos. Sin embargo, los datos que apoyan dicha hipótesis en su mayor parte han sido indirectos y pueden reflejar epifenómenos y no la causalidad verdadera. Aún más, no se sabe porqué algunas personas terminarán por mostrar vasculitis en respuesta a algunos estímulos antigénicos, en tanto que otras no lo hacen. Es posible que en la expresión última y definitiva de un síndrome vasculítico intervengan varios factores; incluyen la predisposición genética, exposiciones y contactos ambientales y los mecanismos reguladores vinculados con la respuesta inmunitaria a algunos antígenos. Entre los mecanismos hipotéticos más notables están la formación de complejos inmunitarios, los anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*) y las respuestas patógenas a base de linfocitos T **(cuadro 356-2)**, pero es posible que la patogenia de formas individuales de vasculitis sea compleja y diversa.

CUADRO 356-2 Mecanismos de daño vascular en síndromes vasculíticos

Formación de complejos inmunitarios patógenos, depósito de los mismos o ambos fenómenos
Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)
Vasculitis lúpica
Enfermedad del suero y síndromes de vasculitis cutánea
Vasculitis crioglobulinémica por virus de hepatitis C
Vasculitis por virus de hepatitis B
Producción de anticuerpos contra citoplasma neutrófilo
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)
Poliangitis microscópica
Granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss)
Respuestas patógenas de linfocitos T y formación de granulomas
Arteritis de células gigantes
Arteritis de Takayasu
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)
Granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss)

Fuente: Adaptado con autorización de MC Sneller, AS Fauci, Med Clin North Am 81:221, 1997.

FORMACIÓN DE COMPLEJOS INMUNITARIOS PATÓGENOS

El depósito de complejos inmunitarios fue el primer mecanismo patógeno identificado de vasculitis y el más ampliamente aceptado. Sin embargo, no se ha definido en casi todos los síndromes vasculíticos la participación causal de los complejos mencionados. No es necesario que los complejos circulantes terminen depositándose en los vasos sanguíneos y como consecuencia surja vasculitis y muchos pacientes de vasculitis activa no tienen complejos inmunitarios demostrables circulantes o depositados. Sólo en raras ocasiones se ha identificado en síndromes vasculíticos el antígeno real contenido en el complejo inmunitario. En este sentido, el antígeno de hepatitis B se ha identificado en los complejos circulantes y depositados en un subgrupo de pacientes que muestran características de la vasculitis sistémica, muy particularmente en la poliarteritis nodosa (consúltese "Poliarteritis nodosa"). La vasculitis crioglobulinémica es un cuadro vinculado netamente con la infección de hepatitis C; en los crioprecipitados de tales pacientes se han identificado viriones de hepatitis C y complejo de antígeno del virus mencionado (consúltese "Vasculitis crioglobulinémica").

Los mecanismos de daño hístico en la vasculitis mediada por complejos inmunitarios se asemejan a los descritos en la enfermedad del suero. En el modelo en cuestión, los complejos antígeno-anticuerpos se forman por exceso de antígenos y se depositan en las paredes de los vasos cuya permeabilidad se ha acrecentado por la acción de aminas vasoactivas como histamina, bradicinina y leucotrienos liberados por plaquetas o por células cebadas, como consecuencia de mecanismos inducidos por IgE. El depósito de los complejos activa componentes del complemento, en particular C5A, que tiene una acción fuertemente quimiotáctica para los neutrófilos; en ese momento ellos infiltran la pared del vaso, fagocitan los complejos inmunitarios y liberan sus enzimas intracitoplásmicas, que dañan la pared vascular. A medida que el proceso se torna subagudo o crónico, mononucleares infiltran la pared vascular. El denominador común del síndrome resultante es la disminución del diámetro del vaso y como consecuencia, cambios isquémicos de los tejidos que reciben sangre de él. Algunas variables pudieran explicar por qué solamente algunos tipos de complejos inmunitarios causan vasculitis y por qué ciertos vasos solamente son afectados en pacientes individuales; incluyen la capacidad del sistema retículoendotelial para eliminar complejos circulantes de la sangre; el tamaño y propiedades físico-químicas de los complejos mencionados; el grado relativo de turbulencia del flujo sanguíneo; la presión hidrostática intravascular en diferentes vasos y la integridad preexistente del endotelio del vaso.

ANTICUERPOS CONTRA EL CITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA)

Los ANCA son anticuerpos dirigidos contra algunas proteínas en los gránulos citoplásmicos de neutrófilos y monocitos. Tales autoanticuerpos aparecen en un elevado porcentaje de personas con granulomatosis con poliangitis (granulomatosis de Wegener) y poliangitis microscópica y en un menor porcentaje de pacientes de granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss). Las dos enfermedades comparten la presencia de ANCA e inflamación de vasos finos, por lo que algunos investigadores han comenzado a denominarlas en forma colectiva "vasculitis por ANCA". Sin embargo, dado que las dos enfermedades poseen fenotipos clínicos peculiares en que posiblemente no estén presentes ANCA, en opinión de los autores, la granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener), la poliangitis microscópica y la granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss) deben considerarse como entidades separadas.

Se conocen dos categorías mayores de ANCA con base en los puntos diferentes en que actúan los anticuerpos. El término *ANCA citoplásmico* (cANCA, *cytoplasmic ANCA*) denota la imagen difusa y granulosa de tinción citoplásmica observada por microscopia de inmunofluorescencia cuando los anticuerpos séricos se unen a neutrófilos indicadores. La proteinasa-3, proteinasa neutra de serina de 29-kDa, presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos, constituye el antígeno cANCA principal. Más de 90% de los pacientes con la típica granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) posee anticuerpos detectables contra la proteinasa-3 (véase adelante). El término de *ANCA perinuclear* (pANCA, *perinuclear ANCA*) denota la imagen de tinción perinuclear o nuclear más localizada de los neutrófilos indicadores. El principal sitio en que actúa pANCA es la enzima mieloperoxidasa; otros sitios de acción que producen una imagen de tinción de pANCA incluyen elastasa, catepsina G, lactoferrina, lisozima y proteína bactericida/de hiperpermeabilidad. No obstante, únicamente los anticuerpos contra la mieloperoxidasa se han vinculado convincentemente con la aparición de vasculitis. Se ha reportado que los anticuerpos antimieloperoxidasa aparecen en porcentajes variables en personas con poliangitis mi-

croscópica, granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss), glomerulonefritis aislada necrosante con cuerpos semilunares y granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) (véase adelante). Una imagen de pANCA de tinción que no es causada por anticuerpos antimieloperoxidasa se ha vinculado con entidades no vasculitícas como cuadros autoinmunitarios reumáticos y no reumáticos, enteropatía inflamatoria, algunos fármacos e infecciones como endocarditis e infecciones bacterianas de vías respiratorias, en sujetos con fibrosis quística.

No hay certeza del por qué los pacientes con estos síndromes vasculíticos terminan por presentar anticuerpos contra la mieloperoxidasa o la proteinasa-3 o la participación que los anticuerpos en cuestión tienen en la patogenia de las dos enfermedades. Se cuenta con diversas observaciones *in vitro* que sugieren mecanismos posibles por los cuales los anticuerpos en cuestión contribuyen a la patogenia de los síndromes vasculíticos. La proteinasa-3 y la mieloperoxidasa están dentro de los gránulos azurófilos y los lisosomas de neutrófilos y monocitos en reposo, células en las cuales no son accesibles, al parecer, a anticuerpos séricos. Sin embargo, cuando los neutrófilos o los monocitos son "preparados" o cebados por el factor de necrosis tumoral α (TNF-α; *tumor necrosis factor α*) o por interleucina 1 (IL-1), proteinasa-3 y mieloperoxidasa, se trasladan a la membrana celular, sitio en el cual interactúan con ANCA extracelular. En ese punto los neutrófilos se desgranulan y generan moléculas reactivas de oxígeno que dañan los tejidos. Aún más, los neutrófilos activados por ANCA se adhieren a las células endoteliales *in vitro* y las destruyen. La activación de neutrófilos y monocitos por ANCA induce también la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-8. Los experimentos de transferencia adoptiva en ratones modificados genéticamente han generado más pruebas de la participación patógena directa de ANCA *in vivo*. Sin embargo, a diferencia de ello, diversas observaciones clínicas y de laboratorio se oponen a una participación patógena primaria de ANCA. Los pacientes pueden tener granulomatosis activa con poliangitis (síndrome de Wegener) en ausencia de ANCA; la magnitud absoluta de los títulos de anticuerpos no guarda relación precisa con la actividad patológica y personas con granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) en remisión pueden seguir teniendo títulos altos de anticuerpos antiproteinasa-3 (cANCA) durante años (véase adelante).

RESPUESTAS LINFOCÍTICAS T PATÓGENAS Y FORMACIÓN DE GRANULOMAS

El signo histopatológico de la vasculitis granulomatosa ha constituido una prueba en favor de la participación de las respuestas linfocíticas T patógenas y el daño inmunitario mediado por células. Las células del endotelio vascular expresan moléculas de HLA de clase II después de ser activadas por citocinas como el interferón (IFN) γ, lo cual les permite participar en reacciones inmunitarias como la interacción con linfocitos T CD4+ en una forma semejante a como lo hacen los macrófagos presentadores de antígenos. Las células endoteliales secretan IL-1, que puede activar los linfocitos T y desencadenar o propagar procesos inmunitarios *in situ* dentro del vaso sanguíneo. Además, IL-1 y TNF-α son inductores potentes de la molécula 1 de adherencia leucocítica/endotelial (ELAM-1; *endothelium leukocyte adhesion molecule 1)* y la molécula 1 de adherencia de células vasculares (VCAM-1; *vascular cell adhesion molecule 1*) que pueden intensificar la adherencia de leucocitos a células endoteliales en la pared de vasos sanguíneos.

CUADRO 356-3 Trastornos y sustancias que remedan la vasculitis

Enfermedades infecciosas
Endocarditis bacteriana
Infección gonocócica diseminada
Histoplasmosis pulmonar
Coccidioidomicosis
Sífilis
Enfermedad de Lyme
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas
Enfermedad de Whipple
Coagulopatías/microangiopatías trombóticas
Síndrome antifosfolípidos
Púrpura trombocitopénica trombótica
Neoplasias
Mixoma auricular
Linfomas
Carcinomatosis
Toxicidad de fármacos
Cocaína
Levamisol
Anfetaminas
Alcaloides del cornezuelo de centeno
Metisergida
Arsénico
Otras
Sarcoidosis
Enfermedad ateroembólica
Enfermedad contra la membrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture)
Amiloidosis
Migraña
Displasia fibromuscular
Conjuntivopatías hereditarias
Mediolisis arterial segmentaria (SAM)
Síndrome vasoconstrictor cerebral reversible

ESTUDIO DEL PACIENTE

Principios generales del diagnóstico

La vasculitis como entidad diagnóstica debe considerarse en todo paciente con un cuadro sistémico no explicado. Sin embargo, se conocen algunas anormalidades clínicas que al estar presentes solas o en combinación, deben sugerir el diagnóstico de la enfermedad; comprenden púrpura palpable, infiltrados pulmonares y hematuria microscópica, sinusitis inflamatoria crónica, mononeuritis múltiple, fenómenos isquémicos no explicados y glomerulonefritis con signos de ataque de múltiples aparatos y sistemas. Diversas enfermedades no vasculíticas también pueden generar algunas de las anormalidades mencionadas o todas ellas. De este modo, la primera medida en las investigaciones de un paciente en quien se sospecha vasculitis es descartar otras enfermedades que originan manifestaciones clínicas que pueden remedar tal trastorno **(cuadro 356-3)**. Asume importancia particular descartar enfermedades infecciosas con manifestaciones que se superponen a las de la vasculitis, en particular si el cuadro clínico muestra deterioro rápido y se considera el inicio de tratamiento inmunodepresor empírico.

Después de descartar las enfermedades que remedan la vasculitis, la investigación debe seguir una serie de etapas progresivas que corroboren el diagnóstico de tal signo e identifiquen, en la medida de lo posible, la categoría del síndrome al que pertenece **(fig. 356-1)**. Dicha estrategia asume importancia considerable porque algunos de los síndromes vasculíticos necesitan medidas intensivas a base de glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores, en tanto que otros síndromes muestran resolución espontánea y en ellos se necesita solamente tratamiento sintomático. El diagnóstico definitivo de vasculitis por lo común se corrobora con base en la biopsia de tejido afectado. Es muy poca la tasa de confirmación diagnóstica de biopsias con material tomado "a ciegas" de órganos sin datos subjetivos u objetivos de afectación y es mejor no iniciarlas. Cuando se sospecha la presencia de síndromes como poliarteritis nodosa, arteritis de Takayasu o vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC) está indicado un arteriograma de los órganos con la afectación sospechada.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Una vez confirmado el diagnóstico de vasculitis, se decide la estrategia terapéutica (fig. 356-1). Si se identifica un antígeno lesivo que desencadene la vasculitis deberá ser eliminado, en la medida de lo posible. Si la vasculitis depende de algún cuadro primario como infección, neoplasia o colagenopatías, habrá que erradicar el trastorno primario. Si el síndrome constituye una enfermedad vasculítica primaria se emprenderá el tratamiento con arreglo a la categoría de dicho síndrome. Más adelante se revisan regímenes terapéuticos específicos para síndromes individuales; sin embargo, hay que pensar en algunos principios generales en relación con el tratamiento. Las decisiones respecto al tratamiento deben basarse en el uso de regímenes respecto a los cuales hay

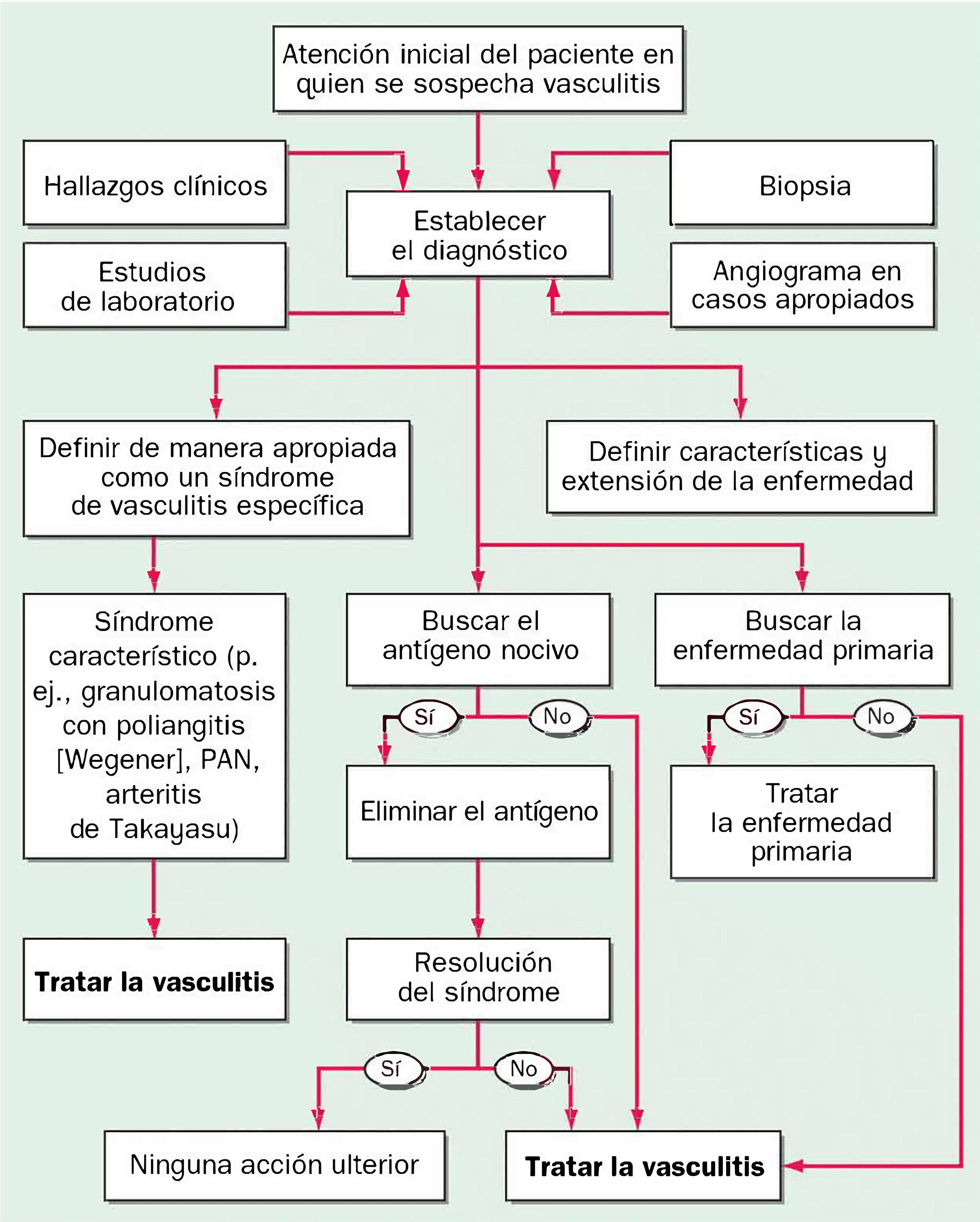


FIGURA 356-1 Algoritmo para estudio y tratamiento de pacientes con sospecha de diagnóstico de vasculitis. PAN, poliarteritis nodosa.

CUADRO 356-4 Principales efectos tóxicos de fármacos para el tratamiento de vasculitis sistémica

Glucocorticoides	
Osteoporosis	Supresión del crecimiento en niños
Cataratas	Hipertensión
Glaucoma	Necrosis avascular de hueso
Diabetes mellitus	Miopatías
Anormalidades de electrólitos	Alteraciones del ánimo
Anormalidades metabólicas	Psicosis
Supresión de respuestas inflamatoria e inmunitaria que origina infecciones por oportunistas	Hipertensión intracraneal
Rasgos cushingoides	Diátesis ulcerosa péptica
	Pancreatitis
Ciclofosfamida	
Supresión de médula ósea	Hipogammaglobulinemia
Cistitis	Fibrosis pulmonar
Carcinoma vesical	Mielodisplasia
Supresión gonadal	Oncogénesis
Intolerancia gastrointestinal	Teratogenia
	Infección por microorganismos oportunistas
Metotrexato	
Intolerancia gastrointestinal	Neumonitis
Estomatitis	Teratogenia
Supresión de médula ósea	Infecciones por oportunistas
Hepatotoxicidad (puede culminar en fibrosis o cirrosis)	
Azatioprina	
Intolerancia gastrointestinal	Infecciones por oportunistas
Supresión de médula ósea	Hipersensibilidad
Hepatotoxicidad	
Rituximab	
Reacciones por venoclisis	Infecciones por oportunistas
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Reactivaciones de hepatitis B
Reacciones mucocutáneas	Síndrome de lisis tumoral
	Neutropenia tardía

publicaciones que refuerzan su eficacia contra alguna enfermedad vasculítica particular. Los posibles efectos tóxicos de algunos regímenes terapéuticos pueden ser grandes, razón por la cual hay que comparar con enorme cautela la proporción de riesgo/beneficio de cualquier estrategia terapéutica. Por una parte, hay que emprender el uso inmediato de glucocorticoides, otros agentes inmunodepresores o ambos tipos de fármacos, en el caso de enfermedades en que se ha corroborado disfunción irreversible de aparatos y sistemas y cifras grandes de morbilidad y mortalidad. La granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) es el prototipo de vasculitis sistémica intensa que necesita dicha estrategia terapéutica (véase adelante). Por otra parte, en la medida de lo posible, será mejor no iniciar medidas intensivas contra manifestaciones vasculíticas que rara vez originan disfunción irreversible de aparatos y sistemas y que por lo común no mejoran con dichas medidas. Por ejemplo, la vasculitis cutánea idiopática aislada muestra resolución con tratamiento sintomático y pocas veces los ciclos duraderos de corticoterapia originan beneficio clínico. Los fármacos citotóxicos no han sido beneficiosos en la vasculitis cutánea idiopática y sus reacciones adversas tóxicas por lo común rebasan cualquier posible beneficio. Se inician glucocorticoides en vasculitis sistémicas que no pueden ser definidas de manera específica o contra las cuales no hay un tratamiento establecido o se agregarán otras medidas inmunodepresoras en tales enfermedades solamente si no se obtiene una respuesta adecuada o es imposible alcanzar la remisión y conservarla con un régimen inaceptablemente tóxico de glucocorticoides. Una vez lograda la remisión, se intentará disminuir poco a poco la dosis de glucocorticoides e interrumpir su uso, en la medida de lo posible. Cuando se utilicen otros regímenes inmunodepresores, el facultativo debe basar la selección de los fármacos en los datos terapéuticos publicados que refuercen la eficacia en esa enfermedad precisamente, el sitio e intensidad y la afectación de órganos y el perfil de toxicidad del medicamento.

Se debe estar consciente de los efectos tóxicos de los fármacos utilizados, lo que incluye complicaciones agudas y a largo plazo (**cuadro 356-4**). La morbilidad y mortalidad surgen como consecuencia del tratamiento y una parte esencial de la atención del paciente son las estrategias para la vigilancia y para evitar dichos efectos tóxicos. Los glucocorticoides constituyen parte importante de la terapéutica contra casi todas las vasculitis, pero se acompañan de efectos tóxicos notables. En todos los pacientes es importante la vigilancia seriada y la prevención de la pérdida ósea inducida por tales fármacos. Con el uso diario de ciclofosfamida adquieren importancia particular las estrategias y se orientan a intentos de llevar al mínimo los efectos tóxicos en vejiga y evitar la leucopenia. Orientar al paciente para que ingiera la ciclofosfamida una sola vez en la mañana con abundante líquido durante todo el día para conservar la orina diluida, aminorará el peligro de daño vesical. El cáncer de la vejiga surge a veces años después de interrumpir el uso de la ciclofosfamida. Por esa razón, la vigilancia en busca de dicha neoplasia debe continuar indefinidamente en pacientes que han recibido dicho citotóxico. La supresión de médula ósea constituye un aspecto tóxico importante de la ciclofosfamida y se observa en la fase de disminución progresiva de las dosis de glucocorticoides o con el paso del tiempo, incluso después de periodos de mediciones estables. La biometría hemática completa cada 1 o 2 semanas durante todo el tiempo en que el paciente reciba ciclofosfamida, evitará eficazmente las citopenias. Es esencial conservar el recuento leucocítico (WBC; *white blood cell*) en niveles >3 000 células/μL y el de neutrófilos >1 500 células/μL, para aminorar el riesgo de infecciones letales.

El metotrexato y la azatioprina también ocasionan supresión de la médula ósea y se obtienen biometrías hemáticas completas cada 1 a 2 semanas en los primeros 1-2 meses después de comenzar su uso y después de ese lapso una vez cada mes. Los efectos tóxicos del metotrexato se tratan a menudo con ácido fólico a razón de 1 mg al día o ácido folínico, en dosis de 5-10 mg una vez a la semana 24 h después del consumo del antineoplásico. Antes de comenzar el empleo de azatioprina, hay que cuantificar la tiopurina metiltransferasa (TPMT; *thiopurine methyl transferase*), enzima que interviene en el metabolismo de la aza-

tioprina, porque sus niveles inadecuados pueden ocasionar citopenia profunda.

El rituximab (anti-CD20) puede causar reacciones durante su administración. Además de administrarlo en centros calificados para su administración, estas reacciones se reducen utilizando premedicaciones. El riesgo de reactivar la hepatitis B con el rituximab es tal que en todo paciente se debe buscar sistemáticamente esta infección antes de utilizarlo.

La infección representa un cuadro de toxicidad notable en todos los sujetos con vasculitis tratados con inmunodepresores. Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y algunos hongos surgen incluso con recuentos leucocíticos dentro de límites normales, en particular en personas que reciben glucocorticoides. Todos los pacientes de vasculitis a quienes se administran diariamente glucocorticoides en combinación con otro agente inmunodepresor, deben recibir trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, *trimethoprim/sulfamethoxazole*) u otro fármaco profiláctico que impida la infección por *P. jirovecii.*

Por último, hay que insistir en que cada paciente es un caso peculiar y necesita decisiones individuales. Los lineamientos anteriores servirán como base para orientar las estrategias terapéuticas; sin embargo, habrá que tener flexibilidad para tener eficacia terapéutica máxima con mínimas reacciones adversas tóxicas en cada paciente.

GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS (SÍNDROME DE WEGENER)

DEFINICIÓN

La *granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener)* es una entidad clinicopatológica caracterizada por vasculitis granulomatosa de las zonas alta y baja de vías respiratorias, junto con glomerulonefritis. Además, se observan a veces grados variables de vasculitis diseminadas que abarcan arterias y venas de pequeño calibre.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) es un trastorno poco común cuya prevalencia es de tres casos por 100 000 personas. Es muy rara en sujetos de raza negra, en comparación con lo observado en caucásicos; la proporción varones/mujeres es de 1:1. La enfermedad puede aparecer en cualquier edad; en promedio 15% de los pacientes tiene <19 años de vida, pero solamente en contadas ocasiones el trastorno aparece antes de la adolescencia; la mediana de comienzo es alrededor de los 40 años.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

Los signos histopatológicos definitorios de la granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) son vasculitis necrosante de arterias y venas de pequeño calibre junto con formación de granulomas, intravasculares o

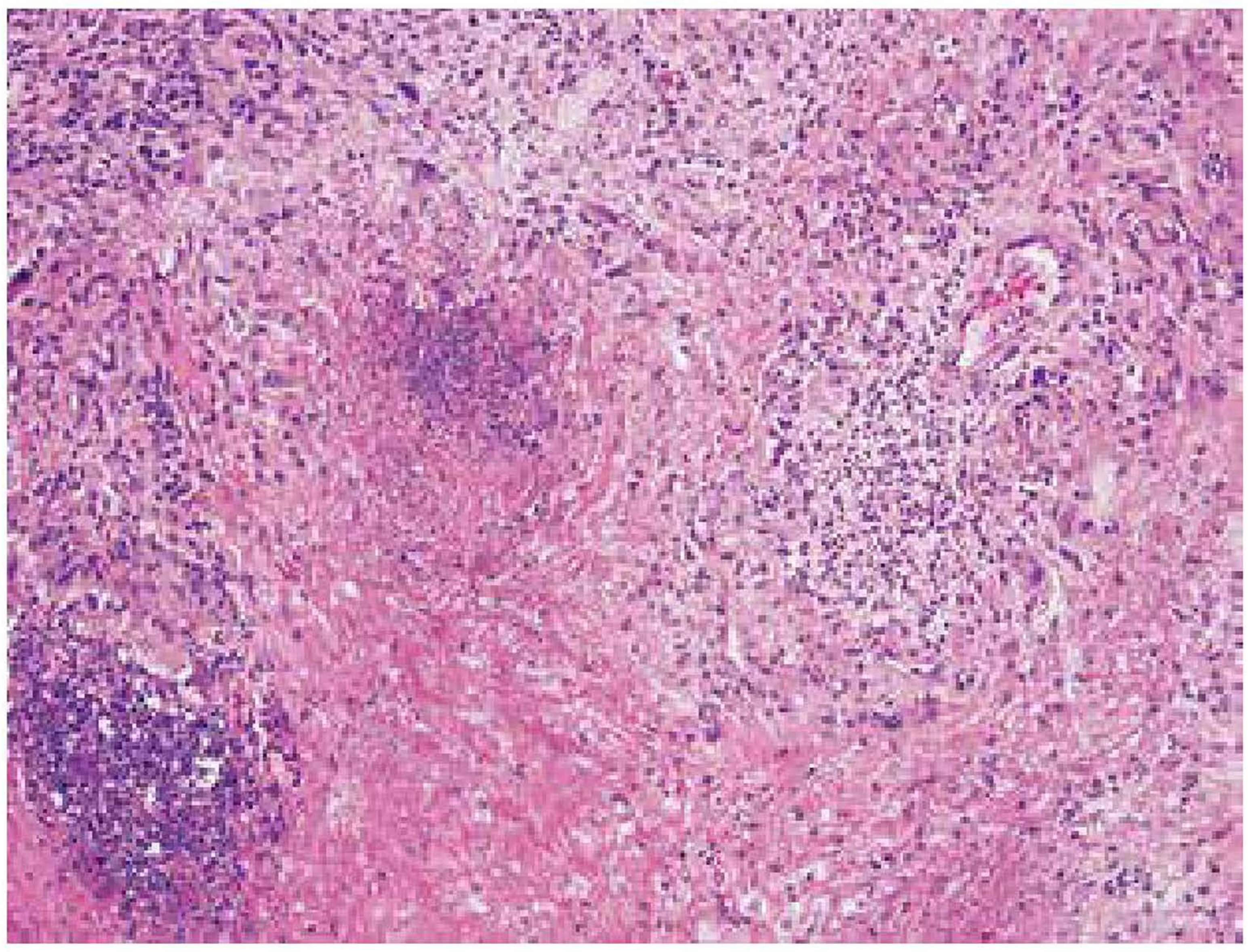


FIGURA 356-2 Imagen histológica del pulmón en la granulomatosis con poliangitis (Wegener). El área de necrosis geográfica en esta imagen tiene un borde serpiginoso de histiocitos y células gigantes que rodean una zona necrótica central. También se identifica vasculitis y los neutrófilos y los linfocitos infiltran la pared de una arteriola fina (*ángulo superior derecho*). *(Por cortesía del Dr. William D. Travis; con autorización.)*

FIGURA 356-3 CT de un paciente con granulomatosis y poliangitis (Wegener). El enfermo mostró múltiples infiltrados bilaterales y cavitados.

extravasculares **(fig. 356-2)**. Por lo común, ocurre afectación pulmonar en la forma de infiltrados cavitados nodulares bilaterales y múltiples **(fig. 356-3)**, los cuales en el estudio histopatológico casi siempre revelan la típica vasculitis granulomatosa necrosante. Las lesiones de las vías respiratorias altas y en particular las que están en senos paranasales y nasofaringe típicamente revelan inflamación, necrosis y formación de granulomas con vasculitis o sin ella.

En su forma más incipiente, la afectación de riñones se caracteriza por glomerulonefritis focal y segmentaria que evoluciona y llega a la glomerulonefritis de evolución rápida con cuerpos semilunares. En la biopsia de riñones rara vez se detecta la formación de granulomas. A diferencia de otras formas de glomerulonefritis, no se identifican en la lesión renal de la granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener), depósitos de complejos inmunitarios. Además de la tríada clásica de afectación de las zonas alta y baja de vías respiratorias y riñones, la vasculitis, los granulomas o ambos signos patológicos, pueden aparecer en prácticamente cualquier órgano.

No hay certeza de la inmunopatogenia de la enfermedad, aunque la afectación de vías respiratorias y pulmones con la vasculitis granulomatosa sugiere una respuesta inmunitaria aberrante de tipo celular a un antígeno exógeno o incluso endógeno, que penetra por las vías respiratorias altas o reside en ellas. Algunas publicaciones han reportado que el estado de portador nasal crónico de *Staphylococcus aureus* se acompaña de una cifra mayor de recidiva de granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener); sin embargo, no hay pruebas de la participación de dicho microorganismo en la patogenia de la enfermedad.

Los mononucleares de sangre periférica obtenidos de personas con granulomatosis con poliangitis (Wegener) manifestaron una mayor secreción de IFN-γ, pero no de IL-4, IL-5 o IL-10, en comparación con testigos normales. Además, se observó una mayor producción de TNF-α por parte de mononucleares de sangre periférica y linfocitos T CD4+. Aún más, los monocitos de individuos con la enfermedad mencionada producen mayores cantidades de IL-12. Los hallazgos denotan un desequilibrio en el perfil de citocinas de linfocitos T de tipos T_H1 en esta enfermedad y pudiera tener consecuencias patogénicas y al final, terapéuticas.

Un elevado porcentaje de pacientes con granulomatosis y poliangitis (Wegener) termina por mostrar ANCA, autoanticuerpos que pudieran intervenir en la patogenia de la enfermedad (véase antes).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

En 95% de los pacientes de granulomatosis y poliangitis (Wegener) se advierte afectación de las vías respiratorias altas. El cuadro inicial frecuente incluye signos graves de dichas vías como dolor y material de drenaje de senos paranasales y secreción purulenta o sanguinolenta por vías nasales, con úlceras en la mucosa nasal o sin ellas **(cuadro 356-5)**. A veces hay perforación del tabique nasal y origina una deformidad en "silla de montar". La otitis media serosa a veces surge como consecuencia de obstrucción de la trompa de Eustaquio. Casi en 16% de los casos aparece estenosis traqueal subglótica que es consecuencia de enfermedad activa o cicatrices y puede ocasionar obstrucción grave de las vías respiratorias.

La afectación de pulmones se puede manifestar por infiltrados asintomáticos o expresar clínicamente en la forma de tos, hemoptisis, disnea y dolor retroesternal. Aparece en 85-90% de los pacientes. La enfermedad endobronquial, en su forma activa o como consecuencia de cicatrices fibrosas, puede originar obstrucción con atelectasia.

CUADRO 356-5 Granulomatosis con poliangitis (Wegener): frecuencia de manifestaciones clínicas en 158 pacientes estudiados en los National Institutes of Health

MANIFESTACIÓN	% AL INICIO DE LA ENFERMEDAD	% EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD
Riñones		
Glomerulonefritis	18	77
Oído/vías nasales/faringe	**73**	**92**
Sinusitis	51	85
Enfermedad de vías nasales	36	68
Otitis media	25	44
Hipoacusia	14	42
Estenosis subglótica	1	16
Dolor del oído	9	14
Lesiones de la boca	3	10
Pulmones	**45**	**85**
Infiltrados pulmonares	25	66
Nódulos pulmonares	24	58
Hemoptisis	12	30
Pleuritis	10	28
Ojos		
Conjuntivitis	5	18
Dacriocistitis	1	18
Escleritis	6	16
Proptosis	2	15
Dolor de ojos	3	11
Pérdida visual	0	8
Lesiones retinianas	0	4
Lesiones corneales	0	1
Iritis	0	2
Otros trastornos[a]		
Artralgias/artritis	32	67
Fiebre	23	50
Tos	19	46
Anormalidades cutáneas	13	46
Pérdida ponderal (>10% del peso corporal)	15	35
Neuropatía periférica	1	15
Enfermedad del sistema nervioso central	1	8
Pericarditis	2	6
Hipertiroidismo	1	3

[a] Menos de 1% mostró afectación de parótidas, arteria pulmonar, mamas o vías genitourinarias bajas (uretra, cuello uterino, vagina, testículos).
Fuente: Con autorización de GS Hoffman *et al.*: Ann Intern Med 116, 488, 1992.

La afectación de ojos (52% de pacientes) varía desde conjuntivitis poco intensa, hasta dacriocistitis, epiescleritis, escleritis, esclerouveítis granulomatosa, vasculitis de vasos ciliares y tumoraciones retroorbitarias que originan proptosis.

Las lesiones de la piel (46% de los pacientes) asumen la forma de pápulas, vesículas, púrpura palpable, úlceras o nódulos subcutáneos; en la biopsia se advierten vasculitis, granulomas o ambas alteraciones. La afectación del corazón (8% de los pacientes) se manifiesta en la forma de pericarditis, vasculitis coronaria o en contadas ocasiones miocardiopatías. Las manifestaciones en el sistema nervioso (23% de los pacientes) comprenden neuritis de pares craneales, mononeuritis múltiple o en contadas ocasiones, vasculitis o granuloma (o ambos) cerebrales.

La afectación de riñones (77% de los pacientes) es el trastorno que predomina en el cuadro clínico y sin tratamiento, explica de manera directa o indirecta en su mayor parte la cifra de mortalidad en esta enfermedad. Pudiera ser poco manifiesta en algunos casos, en la forma de glomerulonefritis leve, con proteinuria, hematuria y cilindros eritrocíticos, pero una vez que se detectan clínicamente surgen deficiencias funcionales y a muy breve plazo aparece insuficiencia renal de evolución rápida, salvo que se emprenda tratamiento apropiado.

Mientras que la enfermedad se encuentra activa, muchos pacientes tienen síntomas y signos inespecíficos como malestar general, debilidad, artralgias, anorexia y adelgazamiento. La fiebre puede denotar actividad del trastorno de fondo, pero muy a menudo refleja infección secundaria, por lo común de las vías respiratorias altas.

Entre los datos característicos de estudios de laboratorio están incremento notable de la tasa de eritrosedimentación (ESR; *erythrocyte sedimentation rate*), anemia y leucocitosis leves, hipergammaglobulinemia poco intensa (en particular la clase IgA) y un nivel un poco mayor del factor reumatoide. La trombocitosis se puede observar como un reactivo de fase aguda. En promedio, 90% de los pacientes de granulomatosis y poliangitis activa (Wegener) tiene ANCA contra proteinasa 3. Sin embargo, en caso de no haber enfermedad activa, la sensibilidad de dicho elemento disminuye a 60-70%. Un pequeño porcentaje de pacientes de granulomatosis y poliangitis (Wegener) pueden tener anticuerpos antimieloperoxidasa y no antiproteinasa-3, e incluso 20% posiblemente no tenga ANCA.

Se ha observado que pacientes de granulomatosis y poliangitis (Wegener) muestran una mayor incidencia de fenómenos trombóticos agudos. No se recomienda la anticoagulación sistemática en todos los pacientes, pero está justificada una perspicacia aguda respecto a la aparición de cualquier signo clínico que sugiera trombosis venosa profunda o émbolos pulmonares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de granulomatosis y poliangitis (Wegener) se establece por la demostración de vasculitis granulomatosa necrosante en la biopsia de tejidos en una persona con signos clínicos compatibles. El estudio de tejido pulmonar es el que mejores resultados diagnósticos brinda y revela de forma casi invariable vasculitis granulomatosa. La biopsia de las vías respiratorias altas por lo común revela inflamación granulomatosa con necrosis, aunque a veces no muestra vasculitis. Por medio de la biopsia de riñón se confirma la presencia de glomerulonefritis pauciinmunitaria.

Es muy grande la especificidad de la existencia o positividad de ANCA contra proteinasa-3 respecto a granulomatosis y poliangitis (Wegener), en particular si existe glomerulonefritis activa. No obstante, la presencia de ANCA debe ser un elemento complementario y rara vez no será sustitutivo del diagnóstico histopatológico. Se han señalado en algunas enfermedades infecciosas y neoplásicas títulos positivos falsos de ANCA.

En el cuadro inicial, el complejo clinicopatológico de granulomatosis y poliangitis (Wegener) permite su diferenciación fácil de otros trastornos. Sin embargo, si no coinciden todas las manifestaciones típicas habrá que diferenciarlas de otras vasculitis; de la enfermedad contra la membrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture) **(cap. 308)**; de la policondritis recidivante **(cap. 359)**, de tumores de las vías respiratorias altas o de pulmones y de enfermedades infecciosas como histoplasmosis **(cap. 207)**, leishmaniosis mucocutánea **(cap. 221)** y rinoescleroma **(cap. 31)**, así como de enfermedades granulomatosas no infecciosas.

De interés particular es la diferenciación de otras *enfermedades destructivas de la línea media.* Ellas originan destrucción hística extrema y mutilación localizada en la línea media en estructuras de las vías respiratorias altas, lo que incluye senos paranasales; surge comúnmente erosión a través de la piel de la cara, signo muy raro en la granulomatosis y poliangitis (Wegener). Los vasos sanguíneos pueden resultar afectados por la reacción inflamatoria intensa y necrosis, pero no se observa vasculitis primaria. Causas importantes de enfermedad destructiva de la línea media son las *neoplasias de las vías respiratorias altas* y específicamente el *linfoma extraganglionar de linfocitos T/linfocitos citolíticos naturales* (NK, *natural killer*) *(de tipo nasal).* El diagnóstico en tales lesiones se basa en la imagen histológica, en la cual se advierten células linfoides atípicas polimórficas con un inmunofenotipo de linfocitos citolíticos naturales, por lo común de virus de Epstein-Barr **(cap. 104)**. Los casos en cuestión se tratan con base en el grado de diseminación y algunas lesiones localizadas han mejorado con la radiación. Nunca se utilizará este último método en las lesiones de las vías respiratorias altas en casos de granulomatosis y poliangitis (Wegener). Otro cuadro importante que remeda a la granulomatosis con poliangitis en sujetos que son atendidos por primera vez con lesiones destructivas aisladas de la línea media es el daño hístico inducido por cocaína. En pacientes con este tipo de lesiones y con ese origen, se identifican ANCA que actúan contra la elastasa de neutrófilos humanos y complican la diferenciación de la granulomatosis y poliangitis (Wegener); la situación se confunde todavía más por la elevada frecuencia de la adulteración de la cocaína con levamisol, lo cual puede ocasionar infarto cutáneo y cambios serológicos que a veces remedan la vasculitis. La granulocitopenia es un signo común en la enfermedad inducida por levamizol, que no aparecería en la granulomatosis con poliangitis (Wegener).

La granulomatosis con poliangitis (Wegener) también debe ser diferenciada de la *granulomatosis linfomatoide* que es una proliferación de linfoci-

tos B con positividad de virus de Epstein-Barr, que se acompaña de una reacción exuberante de linfocitos T. La enfermedad recién mencionada se caracteriza con afectación de pulmones, piel, SNC y riñones por un infiltrado con células atípicas linfocitoides y plasmacitoides, de tejido no linfoide, por un mecanismo angioinvasor. En este sentido, se diferencia de la granulomatosis con poliangitis (Wegener) en que no es una vasculitis de origen inflamatorio en el sentido clásico, sino una infiltración perivascular angiocéntrica con mononucleares atípicos. Incluso la mitad de los pacientes a veces termina por mostrar un linfoma maligno verdadero.

TRATAMIENTO

Granulomatosis con poliangitis (Wegener)

Antes de contar con medidas terapéuticas eficaces, la granulomatosis con poliangitis (Wegener) era letal en término de meses de su diagnóstico. Con la administración de glucocorticoides se ha logrado moderada mejoría sintomática, con escaso efecto en la evolución definitiva del trastorno. El tratamiento con ciclofosfamida modificó de forma impresionante los resultados para el paciente, de modo que en >90% de los enfermos se produjo mejora notable, se logró remisión completa en 75% de ellos y la supervivencia quinquenal rebasó el 80%.

Pese a la posibilidad de inducir la remisión exitosa, 50-70% de ellas más tarde se acompaña de una o más recidivas. La confirmación de estas últimas debe basarse en datos objetivos de actividad de la enfermedad, con el cuidado de descartar otros signos que pudieran tener manifestaciones similares, como infecciones, efectos tóxicos de fármacos o secuelas de enfermedades crónicas. El título de ANCA puede ser desorientador y no debe utilizarse para valorar y cuantificar la actividad de la enfermedad. Muchos pacientes en quienes se logra la remisión siguen mostrando títulos altos de tales autoanticuerpos durante años. Los resultados de un gran estudio prospectivo indicaron que los incrementos de ANCA no se acompañaron de recidiva y que solamente 43% de los pacientes recayó en término de 1 año de haber aumentado las concentraciones de dicho autoanticuerpo. Por esa razón, el aumento de él, por sí mismo, no presagia recidiva inmediata de la enfermedad y no debe originar el reinicio o el incremento de las medidas inmunodepresoras. Casi siempre se logra inducción de la remisión después de la recidiva; sin embargo, un gran porcentaje de pacientes al final queda con algún grado de daño por signos irreversibles de su enfermedad, como serían grados variables de insuficiencia renal, hipoacusia, estenosis traqueal, deformidad nasal en silla de montar y deterioro crónico de la función de senos paranasales. Las personas que terminan por mostrar insuficiencia renal irreversible, pero en quienes se logró remisión ulterior, han sido sometidas a trasplante renal con buenos resultados.

En la actualidad se considera que el tratamiento de la granulomatosis y poliangitis (enfermedad de Wegener) se hace en dos fases: *inducción,* en que se impone la remisión a la enfermedad activa, a la que sigue la *fase de sostén* o *mantenimiento*. La decisión respecto a los productos por utilizar para una y otra de las fases se basa en la gravedad de la enfermedad junto con factores de cada paciente, que incluyen contraindicaciones, antecedentes de recidivas y enfermedades coexistentes.

INDUCCIÓN CON CICLOFOSFAMIDA EN ENFERMEDAD GRAVE

En el caso de personas con enfermedad grave, según se ha corroborado, la combinación de ciclofosfamida diariamente con glucocorticoides induce en forma eficaz la remisión y prolonga la supervivencia. En el comienzo del tratamiento por lo común se utiliza la prednisona a razón de 1 mg/kg al día en el primer mes, seguida de una etapa de disminución gradual en días alternos o una posología diaria con interrupción después de 6 a 9 meses.

La ciclofosfamida se administra en dosis de 2 mg/kg al día por VO, pero es eliminada por los riñones, razón por la cual hay que pensar en disminuir su dosis en personas con insuficiencia renal. Algunas publicaciones han indicados buenos resultados terapéuticos y efectos tóxicos menos frecuentes y graves con el uso de ciclofosfamida por vía IV. En una investigación reciente con asignación al azar, se hizo la comparación de la administración IV de 15 mg/kg de ciclofosfamida en tres venoclisis con intervalos de 2 semanas para seguir con 3 semanas y se comparó con 2 mg/kg/día del mismo fármaco durante 3 meses, seguida de 1.5 mg/kg/día. A pesar que se observó que la ciclofosfamida por vía IV generaba una cifra de remisión similar con una dosis acumulativa menor del fármaco y menor aparición de leucopenia, el uso de la fase de consolidación y una frecuencia insuficiente de vigilancia con biometrías hemáticas pudieron tener influencia negativa en los resultados en quienes recibieron la ciclofosfamida diariamente. Como aspecto por destacar en este estudio, se observó recidiva en 19% de personas que recibieron ciclofosfamida por vía IV, en comparación con 9% quienes la ingirieron diariamente. Los autores se inclinan todavía por el esquema de ciclofosfamida diaria ingerida y utilización de las biometrías hemáticas como método de vigilancia cada 1 a 2 semanas (como se revisa en párrafos anteriores) y limitar la duración de la exposición de inducción a 3 a 6 meses.

En individuos que en forma inminente muestran enfermedad letal como glomerulonefritis de evolución rápida y cifras de creatinina >4.0 mg/100 mL o hemorragia pulmonar que obliga a ventilación mecánica, el tratamiento más indicado para inducir la remisión es un régimen diario de ciclofosfamida y glucocorticoides. En los casos fulminantes se ha utilizado la plasmaféresis complementaria, pero su función permanece incierta y actualmente se está investigando en un estudio clínico internacional.

INDUCCIÓN CON RITUXIMAB EN ENFERMEDAD GRAVE

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra CD20 que aparece en linfocitos B normales y malignos; la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó su utilización en la granulomatosis con poliangitis (Wegener) y en la granulomatosis con poliangitis microscópica. En dos estudios clínicos con asignación al azar que incorporaron a pacientes con positividad de ANCA y granulomatosis activa grave y poliangitis (enfermedad de Wegener) o poliangitis microscópica, se observó que la administración de 375 mg/m^2 de rituximab una vez por semana por 4 semanas en combinación con glucocorticoides, tuvo la misma eficacia que ciclofosfamida y glucocorticoides para inducir la remisión de la enfermedad. En la investigación, que también incorporó a pacientes con enfermedad recidivante, se observó que el rituximab fue estadísticamente superior que la ciclofosfamida. A pesar de que el rituximab no ocasiona los efectos tóxicos en vejiga o infecundidad (como podría ocurrir con la ciclofosfamida), en ambas investigaciones con asignación al azar, la tasa de reacciones adversas fue similar en los componentes de rituximab y ciclofosfamida. Además, en la actualidad no se cuenta con datos de seguridad a largo plazo del rituximab en el síndrome de Wegener o en la poliangitis microscópica.

Se debe individualizar el uso de ciclofosfamida o rituximab para inducir la remisión. Los factores que deben considerarse son la gravedad de la enfermedad, la existencia de otra enfermedad recién diagnosticada o recurrente, contraindicaciones farmacológicas y factores individuales, incluida la fertilidad.

MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN

La estrategia para mantener la remisión depende de varios elementos, entre ellos los fármacos utilizados para inducir la remisión, la presencia de recaídas previas, las características de la enfermedad, las contraindicaciones farmacológicas o factores individuales de cada paciente. Después del lapso de 3 a 6 meses que dura la fase de inducción terapéutica, se interrumpe la ciclofosfamida y se cambia a otro fármaco para conservar la remisión. Los fármacos con los que se ha obtenido la mayor experiencia publicada son metotrexato y azatioprina y en fecha más reciente rituximab. El metotrexato se administra por VO o subcutánea y se inicia con una dosis de 0.3 mg/kg en una sola dosis semanal que no rebase los 15 mg/semana. Si el tratamiento es tolerado, después de 1 a 2 semanas se aumenta la dosis en incrementos de 2.5 mg semanales, hasta llegar a 20 a 25 mg/semana y se mantiene en ese nivel. También ha resultado eficaz el uso de 2 mg/kg de azatioprina al día para conservar la remisión después de inducción con ciclofosfamida diariamente. En una investigación con asignación al azar en que se compararon el metotrexato y la azatioprina para conservar la remisión se obtuvieron tasas similares de efectos tóxicos y recidivas. Por tal razón, la selección del fármaco suele basarse en el perfil de toxicidad porque es imposible administrar el metotrexato a personas en insuficiencia renal o personas con hepatopatía crónica y también con otros factores de paciente individual. En personas que no pueden recibir metotrexato ni azatioprina o se ha mostrado recidiva a pesar de recibir uno y otro fármacos, con micofenolato mofetilo a razón de 1 000 mg dos veces al día se puede lograr la remisión sostenida después de la fase de inducción con ciclofosfamida. En fecha reciente se comparó el rituximab, 500 mg por vía IV cada 6 meses, frente a la azatioprina administrada después de la inducción intravenosa con ciclofosfamida en un estudio clínico aleatorizado. En general, se observó un menor índi-

ce de recaídas con rituximab frente a la azatioprina. Sin embargo, la duración tan corta del estudio clínico y la naturaleza recurrente crónica de estas enfermedades siguen despertando numerosas interrogantes en cuanto al uso prolongado de rituximab para mantenimiento. No obstante, esta información demuestra que el rituximab es una opción efectiva para el mantenimiento que se debe considerar dentro del arsenal.

Para pacientes que reciben rituximab para inducir la remisión, la estrategia de mantenimiento todavía no se define con claridad. Las opciones comprenden observar desde el punto de vista clínico al paciente y administrar nuevamente tratamiento con rituximab en caso de una recaída o bien buscar el mantenimiento después del rituximab con metotrexato, azatioprina, mofetilo micofenolato o rituximab. Hasta no contar con más información, esta decisión depende del paciente y el médico.

No hay certeza de la duración óptima de la fase de sostén o mantenimiento. En caso de no haber efectos tóxicos, las medidas de sostén por lo común se utilizan durante un mínimo de 2 años después de la remisión y posterior a esa fecha se considerará disminuir las dosis en un lapso de 6 a 12 meses hasta interrumpir su uso. Las personas con notable daño de órganos o el antecedente de recidivas pueden beneficiar de la continuación de fármacos de sostén por largo tiempo.

OTROS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Con el etanercept, una proteína de fusión dimérica que contiene el receptor de TNF de 75 kDa ligado a IgG1 humano, no se observó conservación de la remisión cuando se utilizó como complemento de los fármacos corrientes y es mejor no utilizarlo en el tratamiento de la granulomatosis y la poliangitis (Wegener). El abatacept (CTLA4-Ig) fue revisado en un estudio piloto abierto de enfermedad recurrente moderada con resultados favorables, pero se necesitan más investigaciones antes de poderlo aplicar en la práctica. También se está investigando el bloqueo de la actividad del complemento C5a.

INDUCCIÓN CON METOTREXATO EN ENFERMEDAD NO INTENSA

En sujetos escogidos cuya enfermedad no impone una amenaza inmediata para la vida, cabe considerar el uso de metotrexato junto con glucocorticoides en las dosis descritas antes, como una alternativa para la fase de inducción, que se continuará con la de mantenimiento.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

Algunas pubicaciones han indicado que TMP-SMX puede ser beneficioso en el tratamiento de la granulomatosis con poliangitis (Wegener) aislada y circunscrita a tejidos sinonasales, pero no debe utilizarse sola para tratar la granulomatosis activa con poliangitis (Wegener) fuera de las vías respiratorias altas, como ocurre en pacientes de nefropatía o neumopatía. En un estudio que exploró el efecto de TMP-SMX en la recidiva, se demostró disminución de esta última sólo en la enfermedad de vías respiratorias altas y no se detectaron diferencias en la recidiva de grandes órganos.

TRATAMIENTO CON ESPECIFICIDAD DE ÓRGANOS

No todas las manifestaciones de granulomatosis con poliangitis (Wegener) requieren o responden a los inmunodepresores. Al tratar la enfermedad fuera de órganos mayores como la circunscrita en los senos paranasales, articulaciones o piel, hay que comparar con gran cautela los riesgos del tratamiento, con sus beneficios. La administración de ciclofosfamida rara vez está justificada (si es que lo está) para tratar afectación aislada de senos paranasales en la granulomatosis con poliangitis (Wegener). También es importante distinguir entre enfermedad activa y daño. La estenosis subglótica es un ejemplo de manifestación patológica que a menudo cicatriza y responde muy bien a las acciones no médicas en lugar del tratamiento inmunodepresor por vía general.

POLIANGITIS MICROSCÓPICA

DEFINICIÓN

Davson introdujo en las publicaciones el término *poliarteritis microscópica* en 1948 al identificar la presencia de glomerulonefritis en sujetos con poliarteritis nodosa. En la Conferencia de Chapel Hill de consenso sobre nomenclatura de Vasculitis Sistémica en 1992 se adoptó el término *poliangitis microscópica* para nombrar a una vasculitis necrosante con escasos complejos inmunitarios (o sin ellos) que afectaban vasos finos (capilares, vénulas o arteriolas). La glomerulonefritis es muy común en la poliangitis microscópica y suele aparecer capilaritis pulmonar. El hecho de que no existe inflamación granulomatosa en la poliangitis microscópica es la diferencia de la granulomatosis con la poliangitis (Wegener).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Se calcula que la frecuencia de poliangitis microscópica es de 3-5/100 000. La media de comienzo es de unos 57 años de edad y hay afectación un poco más frecuente de los varones que de las mujeres.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La vasculitis que aparece en la poliangitis microscópica muestra predilección por capilares y vénulas además de afectar arterias de calibres pequeño y mediano. La tinción inmunohistoquímica indica un escaso depósito de inmunoglobulina en la lesión vascular en la poliangitis microscópica, lo cual sugiere que la formación de complejos inmunitarios no interviene en la patogenia del síndrome. La lesión renal que aparece en la poliangitis microscópica es idéntica a la observada en la granulomatosis con poliangitis (Wegener) y a semejanza de esta última entidad, la poliangitis microscópica se vincula grandemente con la presencia de ANCA, que pudiera intervenir en la patogenia del síndrome (véase antes).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ESTUDIOS DE LABORATORIO

La poliangitis microscópica y la granulomatosis con poliangitis (Wegener), por su predilección a afectar vasos finos, comparten signos clínicos similares. La enfermedad puede comenzar en forma gradual y sus síntomas iníciales incluyen fiebre, pérdida de peso y dolor musculoesquelético. Sin embargo, el cuadro suele ser agudo. La glomerulonefritis aparece en 79% de los pacientes, como mínimo y puede evolucionar en forma rápida y culminar en insuficiencia renal. La hemoptisis puede ser el primer signo de hemorragia alveolar y aparece en 12% de los pacientes. Otras manifestaciones comprenden mononeuritis múltiple y vasculitis del tubo digestivo y de piel. No se detecta típicamente en la poliangitis microscópica afectación de las vías respiratorias altas, ni nódulos pulmonares y en caso de estar presentes sugerirán granulomatosis con poliangitis (Wegener).

Puede haber signos de inflamación que incluyen aumento de la tasa de eritrosedimentación, anemia, leucocitosis y trombocitosis. En 75% de los individuos con poliangitis microscópica se detecta ANCA y los ANCA predominantes vinculados con la enfermedad son los dirigidos contra mieloperoxidasa.

DIAGNOSTICO

Se basa en las pruebas histológicas de vasculitis o glomerulonefritis pauciinmunitaria en una persona con características clínicas compatibles con afectación de múltiples aparatos y sistemas. La poliangitis microscópica tiene relación con la presencia de ANCA, pero ningún estudio ha corroborado la sensibilidad y la especificidad de dichos autoanticuerpos en tal enfermedad.

TRATAMIENTO

Poliangitis microscópica

La tasa de supervivencia a 5 años en personas con poliangitis microscópica tratada es de 74% y la mortalidad por la enfermedad se produce por hemorragia alveolar, o afectación de tubo digestivo, corazón y riñones. Los estudios sobre el tratamiento han incluido investigaciones en que se incorporaron sujetos con granulomatosis con poliangitis (Wegener) o poliangitis microscópica. En la actualidad, la estrategia terapéutica contra la poliangitis microscópica es igual a la utilizada contra la granulomatosis con poliangitis (Wegener) (consúltese "Granulomatosis con poliangitis [Wegener]", para una descripción detallada de este régimen terapéutico) y las personas con la enfermedad que puede causar la muerte inmediatamente, deben ser tratadas con la combinación de prednisona y administración diaria de ciclofosfamida o con rituximab. La recidiva de la enfermedad se observó, como mínimo, en 34% de los pacientes. El tratamiento de tales complicaciones sería similar al utilizado en el momento de la atención inicial, basado en el sitio y gravedad de la enfermedad.

GRANULOMATOSIS EOSINÓFILA CON POLIANGITIS (ENFERMEDAD DE CHURG-STRAUSS)

DEFINICIÓN

La granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) fue descrita en 1951 por los dos autores y se caracterizó por asma, eosinofilia periférica

e hística, formación de granulomas extravasculares y vasculitis de múltiples aparatos y sistemas.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) es una enfermedad poco común y su incidencia anual calculada es de 1 a 3 casos por millón de habitantes. El trastorno afecta a personas de cualquier edad con la posible excepción de los lactantes. La media de inicio es a los 48 años, con una proporción de mujeres:varones de 1.2:1.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La vasculitis necrosante de la granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) afecta arterias musculares de calibres fino y mediano, capilares, venas y vénulas. Un signo histopatológico característico de esta entidad patológica son las reacciones granulomatosas que pueden surgir en los tejidos o incluso en la propia pared de los vasos. Por lo común se acompaña de la infiltración de los tejidos, con eosinófilos, proceso que aparece en cualquier órgano del cuerpo, aunque prevalece la afectación de pulmones y le siguen en frecuencia ataques de piel, aparato cardiovascular, riñones, sistema nervioso periférico y tubo digestivo. No hay certeza de la patogenia exacta de la enfermedad, pero su vínculo neto con el asma y sus manifestaciones clínico-patológicas que incluyen eosinofilia, granuloma y vasculitis se orientan hacia la posibilidad de fenómenos inmunitarios aberrantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Las personas con granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) suelen presentar manifestaciones inespecíficas como fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso, características de un cuadro que afecta múltiples aparatos y sistemas. Los hallazgos pulmonares en esta entidad patológica predominan en el cuadro clínico e incluyen ataques asmáticos intensos y la presencia de infiltrados en pulmones. La siguiente manifestación que le sigue en frecuencia es la mononeuritis múltiple, que afecta a 72% de los pacientes. La rinitis y la sinusitis alérgicas aparecen en 61% de los pacientes y se les observa a menudo al inicio de la evolución del trastorno. En casi 14% de los pacientes se observa un cardiopatía clínica, que es causa importante de mortalidad. Las lesiones de la piel se observan en 51%, en promedio, de los pacientes, e incluyen púrpura además de nódulos cutáneos y subcutáneos. La nefropatía de la granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) es menos frecuente y menos intensa que la de la granulomatosis con poliangitis y la poliangitis microscópica.

El dato característico de los estudios de laboratorio prácticamente en todos los pacientes de granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) es la eosinofilia intensa, que llega a niveles >1 000 células/μL en >80% de los pacientes. Las manifestaciones de la inflamación incluyen aceleración de la ESR, mayor cantidad de fibrinógeno o globulinas α_2, que se detectan en 81% de los pacientes. Los otros datos de estudios de laboratorio reflejan los aparatos y sistemas afectados. En promedio, 48% de personas con granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) tienen ANCA circulante por lo regular contra mieloperoxidasa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) en circunstancias óptimas se hace gracias a la biopsia en una persona con las manifestaciones clínicas características (véanse párrafos anteriores), pero puede ser muy difícil la confirmación histológica porque no aparecen simultáneamente los signos patognomónicos. El paciente, para que se confirme el diagnóstico de granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss), debe mostrar signos de asma, eosinofilia en sangre periférica y manifestaciones clínicas congruentes con la vasculitis.

TRATAMIENTO

Granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss)

Sin tratamiento, el pronóstico de la granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) es insatisfactorio y la supervivencia a 5 años, es de 25%. Con tratamiento el pronóstico es favorable y en un estudio se detectó una cifra de supervivencia actuarial a los 78 meses, de 72%. La causa más frecuente de muerte es la afectación del miocardio y explica 39% de los casos de ese origen. La ecocardiografía debe realizarse en todos los pacientes recién diagnosticados, porque puede influir en las decisiones terapéuticas.

Los glucocorticoides solos al parecer son eficaces en muchos pacientes. La disminución gradual de dosis suele ser frenada por el asma y muchos pacientes necesitan dosis pequeñas de prednisona por la persistencia de este último trastorno como muchos años después de la recuperación clínica de vasculitis. En los pacientes con enfermedad fulminante multisistémica, en especial con daño cardiaco, el tratamiento de elección es la combinación de ciclofosfamida y prednisona diario, seguidas de azatioprina o metotrexato (véase "Granulomatosis con poliangitis [Wegener]" para una descripción más detallada de este régimen).

El mepolizumab (anticuerpo anti IL-5) se revisó en un estudio clínico aleatorizado encontrando que es más eficaz que el placebo en la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss). Los pacientes con granulomatosis eosinofílica grave y poliangitis que amenaza la vida (Churg-Strauss) se excluyeron del estudio clínico con mepolizumab y se debe seguir tratamiento con ciclofosfamida y glucocorticoides. El mepolizumab ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del asma eosinófila grave y probablemente tiene una función especial en el caso de asma recurrente o resistente en la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss). El rituximab ha sido examinado sólo en series pequeñas retrospectivas, especialmente en pacientes con enfermedad activa no obstante el uso de fármacos convencionales o que no toleran estos medicamentos.

POLIARTERITIS NODOSA

DEFINICIÓN

La poliarteritis nodosa fue descrita en 1866 por Kussmaul y Maier. Es una vasculitis necrosante que afecta múltiples órganos y en particular arterias musculares de calibres fino y mediano, en que es característica la afectación de arterias renales y viscerales. El trastorno en cuestión no abarca las arterias pulmonares, aunque puede abarcar los vasos bronquiales; no se observan granulomas, eosinofilia significativa ni diátesis alérgica.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Es difícil corroborar la incidencia precisa de la poliarteritis nodosa porque publicaciones previas la incluían, a ella y a la poliangitis microscópica juntas, así como otras vasculitis similares. Según se piensa, la poliarteritis nodosa, con arreglo a la definición actual, es una enfermedad poco común.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La lesión vascular en la poliarteritis nodosa es la inflamación necrosante de arterias musculares de calibres fino y mediano. Las lesiones son segmentarias y tienden a abarcar bifurcaciones y ramas de las arterias. Pueden propagarse en sentido circunferencial para abarcar venas vecinas. Sin embargo, en la poliarteritis nodosa no se advierte afectación de vénulas y en caso de haberla sugiere poliangitis microscópica (véase adelante). En la fase aguda de la enfermedad los neutrófilos polimorfonucleares infiltran todas las capas de la pared vascular y áreas perivasculares, lo cual origina proliferación de la íntima y degeneración de la pared de los vasos. Los mononucleares infiltran el área conforme evolucionan las lesiones y llegan a fases subaguda y crónica. Aparece necrosis fibrinoide de los vasos, con disminución del calibre interior, aparición de trombosis, infarto de tejidos que reciben sangre del vaso afectado y en algunos casos, hemorragia. Conforme curan las lesiones se deposita colágeno, lo cual puede ocluir todavía más el interior de los vasos. Son características de la poliarteritis nodosa las dilataciones aneurismáticas que tienen incluso 1 cm de diámetro en las arterias afectadas. No se detectan de manera característica granulomas ni eosinofilia con infiltraciones hísticas de eosinófilos de modo sustancial y ello sugiere granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) (véase antes).

El trastorno afecta múltiples aparatos y sistemas y los hallazgos clínico-patológicos reflejan el grado y sitio de afectación de vasos y los cambios isquémicos resultantes. Como se mencionó, en la poliarteritis nodosa no hay afectación de arterias pulmonares y es poco común las de arterias bronquiales. La imagen patológica en los riñones en la poliarteritis nodosa clásica es la de arteritis sin glomerulonefritis. En personas con hipertensión notable pueden surgir los típicos signos patológicos de la glomeruloesclerosis. Además, en cualquier sitio del cuerpo se identifican secuelas patológicas de la hipertensión.

La presencia de vasculitis similar a la poliarteritis nodosa en sujetos con hepatitis B, junto con el aislamiento de complejos inmunitarios circulantes, compuestos del antígeno de dicho virus e inmunoglobulina y la demostración del antígeno de hepatitis B, IgM y complemento en las paredes

de los vasos por inmunofluorescencia, sugieren la participación de fenómenos inmunológicos en la patogenia de la enfermedad. También se ha notificado en personas con hepatitis C una vasculitis similar a la poliarteritis nodosa. La tricoleucemia puede acompañarse de poliarteritis nodosa, pero no se sabe cuáles son los mecanismos patogénicos de tal vínculo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Signos y síntomas inespecíficos constituyen los datos característicos de la poliarteritis nodosa. En más de la mitad de los pacientes hay fiebre, pérdida de peso y malestar general. El cuadro inicial incluye síntomas imprecisos como debilidad, malestar general, cefalea, dolor abdominal y mialgias que evolucionan rápidamente hasta un cuadro fulminante. Las molestias específicas vinculadas con la afectación vascular dentro de un órgano o sistema particular, también pueden predominar en el cuadro inicial y en toda la evolución de la enfermedad **(cuadro 356-6)**. En la poliarteritis nodosa, la afectación de riñones suele manifestarse en la forma de hipertensión, insuficiencia renal o hemorragia por microaneurismas.

No se cuenta con métodos serológicos para el diagnóstico de poliarteritis nodosa. En >75% de los pacientes el recuento leucocítico aumenta con predominio de neutrófilos. Sólo en contadas ocasiones surge eosinofilia y cuando aparece en niveles grandes sugiere el diagnóstico de granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss). A veces se identifica la anemia de enfermedades crónicas y casi siempre se detecta aceleración de la eritrosedimentación. Otros datos comunes de estudios de laboratorio reflejan el órgano particular afectado. Puede ocurrir hipergammaglobulinemia y deben buscarse hepatitis B y C en todos los pacientes. En contadas ocasiones se identifican anticuerpos contra la mieloperoxidasa o contra la proteinasa-3 (ANCA) en sujetos con poliarteritis nodosa.

DIAGNÓSTICO

Éste se basa en la demostración de los hallazgos característicos de vasculitis en material de biopsia de órganos afectados. En caso de no contar con tejido de fácil acceso para la biopsia, basta para hacer el diagnóstico la demostración arteriográfica de los vasos afectados, en particular en la forma de aneurismas de arterias de calibre fino y mediano en riñones, hígado y vísceras. El método primario en este caso es el arteriograma con medio de contraste y dirigido por catéter porque hoy en día, los arteriogramas por MRI y CT no poseen la suficiente resolución para visualizar los vasos afectados en la poliarteritis nodosa. Los aneurismas vasculares no son patognomónicos de esta última; aún más, no siempre aparecen tales malformaciones y los hallazgos arteriograficos pueden limitarse a segmentos estenóticos y obliteración de vasos. Con la biopsia de órganos que generan síntomas como los nódulos en la piel, dolor de testículos y síntomas de nervios/músculos, se logra el mayor índice de confirmación diagnóstica.

CUADRO 356-6 Manifestaciones clínicas que dependen de la afectación de aparatos y sistemas en la poliarteritis nodosa

ÓRGANO Y SISTEMA	INCIDENCIA PORCENTUAL	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Riñones	60	Insuficiencia renal, hipertensión
Aparato musculoesquelético	64	Artritis, artralgias, mialgias
Sistema nervioso periférico	51	Neuropatía periférica, mononeuritis múltiple
Tubo digestivo	44	Dolor abdominal, náuseas y vómito, hemorragia, infarto intestinal y perforación, colecistitis, infarto hepático, infarto pancreático
Piel	43	Erupción, púrpura, nódulos, infartos cutáneos, livedo reticular, fenómeno de Raynaud
Corazón	36	Insuficiencia congestiva, infarto del miocardio
Aparato genitourinario	25	Dolor testicular, ovárico o de epidídimo
Sistema nervioso central	23	Apoplejía, alteración del estado mental y convulsiones

Fuente: Con autorización de Cupps AS Fauci: *The vasculitides*, Philadelphia, Saunders, 1981.

TRATAMIENTO

Poliarteritis nodosa

Sin tratamiento, el pronóstico de la poliarteritis nodosa es bastante malo y el índice de supervivencia a 5 años es de 10 a 20%. El paciente por lo común muere como consecuencia de complicaciones del tubo digestivo, en particular infartos y perforaciones intestinales y causas cardiovasculares. La hipertensión resistente suele complicar la disfunción de otros aparatos y sistemas como los riñones, el corazón y SNC, lo cual origina complicaciones tardías adicionales y muerte en la poliarteritis nodosa. Con la introducción del tratamiento ha mejorado sustancialmente la cifra de supervivencia. Se han señalado resultados terapéuticos positivos en la poliarteritis nodosa con la combinación de prednisona y ciclofosfamida (consúltese "Granulomatosis con poliangitis [Wegener]" en busca de una descripción detallada de este régimen terapéutico). En casos menos graves de poliarteritis nodosa el uso de glucocorticoides solos ha logrado remisión en la enfermedad. En pacientes con hepatitis B que tienen una vasculitis similar a la de la poliarteritis nodosa, la administración de antivirales representa una parte importante del tratamiento y se les ha utilizado en combinación con glucocorticoides y plasmaféresis. La atención cuidadosa al tratamiento de la hipertensión disminuirá las cifras de morbilidad y mortalidad agudas y tardías que son producto de las complicaciones de la poliarteritis nodosa en riñones, corazón y SNC. Después de obtener buenos resultados con el tratamiento se ha calculado que en 10 a 20% de los pacientes surge recidiva de la poliateritis nodosa.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

DEFINICIÓN

La *arteritis de células gigantes* conocida históricamente como *arteritis temporal* es una inflamación de arterias de calibres mediano y grande. De manera característica abarca una o más ramas de la arteria carótida y en particular la rama temporal. Sin embargo, es una enfermedad sistémica que puede afectar arterias en múltiples sitios, particularmente la aorta y sus principales ramas.

La arteritis de células gigantes guarda un vínculo íntimo con la *polimialgia reumática*, que se caracteriza por rigidez, molestias y dolor en los músculos del cuello, los hombros, la zona baja del dorso, los glúteos y los muslos. Muy a menudo, la polimialgia reumática surge sola, pero a veces en 40 a 50% de los pacientes se acompaña de arteritis de células gigantes. Además 10 a 20% de los pacientes que al inicio tienen manifestaciones de polimialgia reumática aislada, más adelante termina por mostrar arteritis de células gigantes. Dicho vínculo clínico importante, junto con datos de estudios fisiopatológicos, ha reforzado cada vez más la noción de que la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática representan espectros clínicos diferentes de un solo proceso patológico.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La arteritis de células gigantes afecta por lo general a personas >50 años; ataca con mayor frecuencia a mujeres y es poco común en personas de raza negra. La incidencia de la enfermedad varía ampliamente en investigaciones diferentes y en regiones geográficas distintas. En países de la península escandinava y en regiones de Estados Unidos con poblaciones oriundas de esa península, se ha observado una elevada incidencia, en comparación con la incidencia menor que se detecta en Europa meridional. Las cifras de incidencia anual en personas ≥50 años varían de 6.9 a 32.8 por 100 000 individuos. Hay informes de agregación familiar, al igual que un vínculo con HLA-DR4. Además, estudios de ligamiento genético muestran relación de la arteritis de células gigantes con alelos del *locus* HLA-DRB1, en particular variantes de HLA-DRB1*04. En el condado Olmsted de Minessota, la incidencia anual de polimialgia reumática en individuos ≥50 años es de 58.7 casos por 100 000 personas.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La arteria temporal es el vaso afectado más a menudo en la arteritis de células gigantes, pero los pacientes frecuentemente presentan vasculitis sistémica de múltiples arterias de calibres mediano y grande, que a veces pasa inadvertida. En la imagen histopatológica, la enfermedad es una panarteritis con infiltrados inflamatorios a base de mononucleares dentro de la pared vascular, con formación frecuente de células gigantes. Se advierte proliferación de la íntima y fragmentación de la lámina elástica interna.

Los hallazgos fisiopatológicos en los órganos son consecuencia de la isquemia nacida de los vasos afectados.

Datos experimentales refuerzan la idea de que la arteritis de células gigantes es una enfermedad inducida por antígeno, en la cual intervienen decisivamente en su patogenia linfocitos T activados, macrófagos y células dendríticas. El análisis secuencial del receptor de linfocitos T en estas células que infiltran los tejidos en lesiones de arteritis de células gigantes denota restricción de la expansión clonal, lo cual sugiere la presencia de un antígeno que reside en la pared arterial. Se piensa que la arteritis de células gigantes comienza en la adventicia, sitio en que los linfocitos T CD4+ penetran a través de los *vasa vasorum*, se activan y dirigen la diferenciación de los macrófagos. Los linfocitos T reclutados en las lesiones vasculíticas en personas con arteritis de células gigantes producen predominantemente IL-2 e IFN-γ y se ha sugerido que este último participa en la evolución hasta la forma de arteritis franca. Datos recientes demuestran que, como mínimo, participan en la inflamación vascular dos líneas separadas de linfocitos TCD4: células T_H1 productoras de IFN-γ y células T_H17 productoras de IL-17 y pudieran tener niveles diferentes de reactividad a los glucocorticoides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Desde el punto de vista clínico, este trastorno se caracteriza por fiebre, anemia, aumento de ESR y cefalea en pacientes de alrededor de 50 años de edad. Otras manifestaciones fenotípicas comprenden consecuencias de la inflamación sistémica, como malestar general, fatiga, anorexia, pérdida de peso, hiperhidrosis, artralgias, polimialgia reumática o afectación de grandes vasos.

En pacientes con afectación de arterias intracraneales, la cefalea es el síntoma predominante y puede haber dolor de la arteria al tacto, engrosamiento o nódulos de la misma; puede pulsar desde el inicio de la enfermedad, pero se ocluye más tarde. Se observan a veces dolor de la piel cabelluda y claudicación de los músculos maseteros y de la lengua. La neuropatía óptica isquémica es una complicación perfectamente identificada y temible de la arteritis de células gigantes, en particular si no se trata, lo que puede originar manifestaciones visuales graves e incluso ceguera repentina en algunos pacientes. A pesar de ello, muchos enfermos señalan molestias de la cabeza o los ojos antes de la amaurosis; esta complicación puede evitarse si se detecta y se inicia tratamiento apropiado (véase adelante). Otras complicaciones isquémicas craneales comprenden apoplejías e infarto de piel cabelluda o lengua.

Incluso 33% de los pacientes muestra afectación de un gran vaso que puede ser la manifestación inicial y primaria de la arteritis de células gigantes o aparece en un punto cronológico ulterior en personas que desde antes tenían manifestaciones de la arteritis intracraneal o polimialgia reumática. Las manifestaciones del ataque de un gran vaso pueden incluir estenosis de la arteria subclavia que puede manifestarse en el comienzo por claudicación de brazo o aneurismas aórticos que abarcan la aorta torácica y en grado menor el segmento abdominal y que conllevan riesgos de rotura o disección.

Los datos característicos de estudios de laboratorio, además de la aceleración de ESR comprenden anemia normocrómica o levemente hipocrómica. Son frecuentes las anormalidades de la función hepática, en particular aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina. Han habido reportes de incremento de los niveles de IgG y complemento. No hay incremento de los niveles de las enzimas que manifiestan daño muscular como la creatina cinasa en suero.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de arteritis de células gigantes y el síndrome clínico patológico que ella genera suelen ser sugeridos en la esfera clínica por la presencia de fiebre, anemia y aceleración de ESR con síntomas de polimialgia reumática (o sin ellos) en un paciente >50 años. El diagnóstico se confirma con biopsia de la arteria temporal, aunque no es positivo en todos los pacientes por su naturaleza histológica en forma de placas. La afectación del vaso puede ser segmentaria, pero aumenta el índice de resultados positivos en el diagnóstico si se obtiene un segmento de la arteria de 3 a 5 cm, junto con el corte seriado de dicha muestra. La ecografía de la arteria temporal es útil para el diagnóstico y se ha utilizado con mayor frecuencia. El tratamiento no se debe diferir hasta tener el resultado de los estudios. En este sentido, se ha señalado que el estudio histopatológico de arteria temporal puede indicar vasculitis incluso después de 14 días, en promedio, de corticoterapia. La respuesta clínica impresionante después de un lapso de prueba con glucocorticoides refuerza todavía más el diagnóstico.

La afectación de grandes vasos puede ser sugerida por síntomas y hallazgos en la exploración física, como la disminución de pulsos y la aparición de soplos. Se confirma por estudios de imagen en los vasos, más a menudo resonancia magnética o tomografía computarizada.

La polimialgia reumática aislada es un diagnóstico clínico que se plantea por la presencia de síntomas típicos como rigidez, molestias sordas y dolor espontáneo en los músculos de la cintura pélvica y escapular, aceleración de ESR, el hecho de no detectar signos clínicos que sugieran arteritis de células gigantes y la respuesta inmediata al tratamiento con dosis pequeñas de prednisona.

TRATAMIENTO

Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

Muy pocas veces los pacientes de arteritis de células gigantes mueren de manera directa por un ataque agudo; la muerte ocurre por trastornos cerebrovasculares o infartos del miocardio. Sin embargo, los pacientes están expuestos al riesgo de muerte tardía por rotura o disección de un aneurisma aórtico, pues los afectados por la arteritis de células gigantes tienen una posibilidad 18 veces mayor de presentar aneurismas de la aorta torácica, que la población general.

Los objetivos del tratamiento en la arteritis de células gigantes son disminuir los síntomas y de mayor importancia, evitar la pérdida visual. La estrategia terapéutica en caso de enfermedad de vasos craneales y de gran calibre en la arteritis de células gigantes es la misma, hoy día. Dicha entidad patológica y las manifestaciones que ocasiona son extraordinariamente sensibles a la administración de glucocorticoides. El tratamiento debe comenzar con 40 a 60 mg/día de prednisona durante 1 mes, seguida de disminución gradual de las dosis. Al surgir signos y síntomas oculares, hay que considerar el uso de 1 000 mg de metilprednisolona diariamente durante 3 días para proteger la visión residual. La duración óptima de la corticoterapia no se ha definido, pero en casi todas las series se ha observado que los pacientes la necesitan durante ≥2 años. La reaparición de los síntomas durante la fase de disminución gradual de las dosis de prednisona se observa en 60 a 85% de individuos con arteritis de células gigantes y en ese caso habrá que incrementar la dosis. La velocidad de eritrosedimentación sirve como indicador útil de la actividad de la enfermedad inflamatoria, en la vigilancia seriada y la disminución de las dosis de corticosteroides si puede utilizarse, para valorar el ritmo con que se disminuirán las dosis. Sin embargo, los incrementos menores en ESR surgen conforme disminuyen las dosis de corticosteroides y no necesariamente reflejan exacerbación de la arteritis, en particular si el paciente permanece asintomático. En las circunstancias mencionadas habrá que continuar con cautela la fase de disminución de la dosis. En 35 a 65% de los pacientes surgen efectos tóxicos de los glucocorticoides y constituyen una causa importante de complicaciones para el paciente. Se ha observado que la ingestión diaria de 81 mg de ácido acetilsalicílico disminuye la aparición de las complicaciones isquémicas craneales en la arteritis de células gigantes y debe administrarse además de los glucocorticoides en personas que no tienen contraindicaciones para su consumo. En dos investigaciones comparativas en que los testigos recibieron placebo y hubo distribución al azar, se exploró el uso semanal de metotrexato como fármaco ahorrador de glucocorticoides, pero se alcanzaron conclusiones desiguales. En otra investigación con asignación al azar se revisó todo lo referente al infliximab, un anticuerpo monoclonal contra TNF, pero no generó beneficio alguno.

En un estudio grande con asignación al azar de arteritis de células gigantes, se encontró que el tocilizumab (antirreceptor de IL-6) es más eficaz que la prednisona aislada y fue aprobado por la FDA para esta indicación. Se utiliza como complemento de los glucocorticoides y con el tiempo se definirá su función óptima en el tratamiento de los pacientes. Es importante tomar en cuenta el perfil de efectos secundarios del tocilizumab, que comprende leucopenia, trombocitopenia, elevación de las transaminasas e hiperlipidemia. En vista del riesgo de perforación del aparato digestivo, los pacientes con diverticulitis previa fueron excluidos del estudio clínico sobre arteritis de células gigantes. Por la naturaleza de su mecanismo, el tocilizumab repercute en los parámetros de laboratorio de la respuesta de fase aguda, lo que elimina la capacidad de utilizarlos para valorar la actividad de la enfermedad.

El abatacept (CTLA4-Ig) se examinó en un pequeño estudio clínico aleatorizado en arteritis de células gigantes y se demostró que es más eficaz que los glucocorticoides aislados.

Las personas con polimialgia reumática aislada responden con rapidez a la prednisona y puede comenzarse su uso en una dosis más pequeña como 10 a 20 mg/día. En forma semejante a lo que ocurre en la arteritis de células gigantes, la ESR puede actuar como un indicador útil para vigilar la disminución de la dosis de prednisona. En la mayor parte de los pacientes durante la fase de disminución de prednisona reaparecen los síntomas de polimialgia. En un estudio del consumo semanal de metotrexato se advirtió que su empleo disminuía la dosis de prednisona, en promedio, sólo 1 mg y que no aminoraba los efectos adversos del corticosteroide. En una investigación con asignación al azar en pacientes de polimialgia reumática no se detectó que el infliximab disminuyera la frecuencia de recidivas o las dosis necesarias de glucocorticoides.

ARTERITIS DE TAKAYASU

DEFINICIÓN

La *arteritis de Takayasu* es una enfermedad inflamatoria y estenótica de arterias de mediano y grueso calibres, que muestra de manera característica, fuerte predilección por el cayado aórtico y sus ramas.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La arteritis de Takayasu es un trastorno poco común y su incidencia anual calculada es de 1.2 a 2.6 casos por millón de personas. Prevalece mayormente en adolescentes del género femenino y mujeres jóvenes. A pesar de que es más común en Asia, no tiene predilección racial o geográfica alguna.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad ataca las arterias de mediano y grueso calibres y muestra predilección por el cayado aórtico y sus ramas, aunque también puede afectar la arteria pulmonar. En el **cuadro 356-7** se incluyen las arterias afectadas más a menudo y que se identifican por arteriografía. La afectación de las principales ramas de la aorta es mucho más notable en el punto de su origen en sentido distal. La enfermedad es una panarteritis con infiltrados inflamatorios de mononucleares y ocasionalmente células gigantes. Se advierte una gran proliferación y fibrosis de la íntima, cicatrices y vascularización de la capa media y rotura y degeneración de la lámina elástica. El angostamiento del calibre interior se produce con trombosis o sin ella. Hay afectación frecuente de los *vasa vasorum*. Los cambios patológicos en diversos órganos reflejan la disminución del flujo sanguíneo por los vasos afectados.

En esta enfermedad se sospecha la intervención de mecanismos inmunopatógenos, aunque no se ha dilucidado su naturaleza precisa. Al igual que ocurre con algunos de los síndromes vasculíticos, se ha demostrado la presencia de complejos inmunitarios circulantes, aunque no hay certeza de su importancia en la patogenia.

CUADRO 356-7 Frecuencia de anormalidades arteriográficas y posibles manifestaciones clínicas de afectación arterial en la arteritis de Takayasu

ARTERIA	% DE ANOMALÍAS ARTERIOGRÁFICAS	POSIBLES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Subclavia	93	Claudicación del brazo, fenómeno de Raynaud
Carótida primitiva	58	Cambios visuales, síncope, ataques isquémicos transitorios, apoplejía
Aorta abdominal[a]	47	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Renal	38	Hipertensión, insuficiencia renal
Cayado o base de la aorta	35	Insuficiencia aórtica, insuficiencia cardiaca congestiva
Vertebral	35	Cambios visuales, mareo
Tronco celiaco[a]	18	Dolor abdominal, náusea, vómito
Mesentérica superior[a]	18	Dolor abdominal, náusea, vómito
Iliaca	17	Claudicación de miembro pélvico
Pulmonar	10-40	Dolor retroesternal atípico, disnea
Coronarias	<10	Dolor retroesternal, infarto del miocardio

[a] Las lesiones arteriográficas en tales sitios por lo común son asintomáticas pero en ocasiones originan los síntomas en cuestión.

Fuente: Con autorización de G Kerr *et al.*: Ann Intern Med 120.919, 1994.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

La arteritis de Takayasu es una enfermedad sistémica que muestra síntomas generalizados y también de origen vascular. Los primeros comprenden malestar general, fiebre, diaforesis nocturna, artralgias, anorexia y pérdida de peso, que se pueden manifestar meses antes de que lo haga la afectación de vasos. Los síntomas pueden "fusionarse" con los provenientes de la disminución del flujo vascular y la isquemia de órganos. Por lo común no se perciben los pulsos en los vasos afectados en particular en la arteria subclavia. En el cuadro 356-7 se incluyen la frecuencia de anormalidades arteriográficas y las posibles manifestaciones clínicas acompañantes. En 32 a 93% de los pacientes aparece hipertensión y contribuye al daño de riñones, corazón y cerebro.

Entre los datos característicos de estudios de laboratorio están aceleración de la ESR, anemia leve y aumento de las concentraciones de inmunoglobulinas.

DIAGNÓSTICO

La presencia de la arteritis de Takayasu debe sospecharse decididamente en una mujer joven en quien surge disminución o ausencia de pulsos periféricos, desigualdades en la tensión arterial y soplos arteriales. El diagnóstico es confirmado por el perfil característico en la arteriografía, que incluye irregularidad de las paredes vasculares, estenosis, dilatación posestenótica, formación de aneurismas, oclusión y manifestaciones de incremento de la circulación colateral. Es importante emprender la arteriografía completa de la aorta con instilación de medio de contraste por catéter o arteriografía por resonancia magnética, para definir con toda nitidez la distribución y la magnitud de la afectación arterial. La demostración histopatológica de inflamación de la pared de vasos que sea predominantemente linfocítica, con formación de granulomas y aparición de células gigantes, que abarca la capa media y la adventicia, agrega un mayor peso confirmatorio a los datos; sin embargo, muy pocas veces se dispone fácilmente de tejido para estudios. La enfermedad por IgG4 es una causa posible de aortitis y periaortitis que se diferencia histológicamente de la arteritis de Takayasu por el denso infiltrado linfoplasmacítico en que hay plasmacitos con IgG4 (positivos), una disposición de la fibrosis por planos y flebitis obliterante.

TRATAMIENTO

Arteritis de Takayasu

El pronóstico a largo plazo de personas con arteritis de Takayasu ha variado enormemente de un estudio a otro. En dos publicaciones de Estados Unidos se detectó supervivencia global ≥94%, pero la mortalidad quinquenal detectada en otros estudios varió de 0 a 35%. La mortalidad por la enfermedad muy a menudo surge por insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos cerebrovasculares, infarto del miocardio, rotura de aneurisma o insuficiencia renal. Incluso si no hay una enfermedad letal, la arteritis de Takayasu se acompaña de complicaciones significativas. La evolución del trastorno es variable y a pesar de que a veces se observan remisiones espontáneas, la arteritis comentada muy a menudo es crónica y recidivante. La corticoterapia en dosis de 40 a 60 mg de prednisona al día aplaca los síntomas, pero no hay datos convincentes de estudios que denoten prolongación de la supervivencia. La combinación de corticoterapia (contra signos y síntomas agudos) y una estrategia quirúrgica intensiva, arterioplastia o ambos tipos de intervenciones en los vasos con estenosis, ha mejorado extraordinariamente el pronóstico y disminuido la mortalidad al aminorar el riesgo de accidente cerebrovascular, corregir la hipertensión por estenosis de arteria renal y mejorar el flujo sanguíneo a vísceras y extremidades isquémicas. La corrección quirúrgica de las arterias estenóticas, salvo que se necesite urgentemente, se emprenderá sólo cuando el cuadro inflamatorio vascular haya sido controlado con tratamiento médico. En personas que muestran rechazo a los glucocorticoides o en las que no se puede disminuir poco a poco sus dosis, el uso de metotrexato en dosis de 25 mg por semana ha generado resultados alentadores.

Los resultados preliminares con tratamientos anti-TNF y tocilizumab han sido alentadores, pero se deben examinar aún más por medio de estudios clínicos aleatorizados para establecer su eficacia. En fecha reciente se analizó el abatacept en el primer estudio clínico aleatorizado de arteritis de Takayasu, pero no se demostró que fuera más efectivo

que los glucocorticoides aislados. Se han publicado varios estudios retrospectivos utilizando tocilizumab en la arteritis de Takayasu que hablan sobre sus beneficios, pero se necesitan más investigaciones para establecer con claridad su eficacia.

VASCULITIS POR IgA (HENOCH-SCHÖNLEIN)

DEFINICIÓN

La *vasculitis por IgA* (*Henoch-Schönlein*) es una inflamación de vasos finos que se caracteriza por púrpura palpable (muy a menudo distribuida en los glúteos y extremidades inferiores), artralgias, signos y síntomas de tubo digestivo y glomerulonefritis.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein) suele observarse en niños y muchos de ellos tienen 4 a 7 años de edad; sin embargo, la enfermedad a veces aparece en lactantes y en adultos. No constituye un trastorno raro y en una serie se detectaron entre cinco y 24 hospitalizaciones por año, por esa causa, en un hospital pediátrico. La proporción varones:mujeres es de 1.5:1. Se ha observado una variación estacional con una incidencia máxima en la primavera.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

El mecanismo patógeno supuesto de la vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein) es el depósito de complejos inmunitarios. Se ha sugerido la participación de diversos antígenos inductores que incluyen infecciones de las vías respiratorias altas, algunos fármacos, alimentos, picaduras de insectos y vacunaciones. IgA es la clase de anticuerpos que se identifica más a menudo en los complejos inmunitarios y su presencia se ha demostrado en las biopsias renales de los pacientes con este trastorno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

En los niños, se identifica púrpura palpable prácticamente en todos los casos y muchos terminan por mostrar poliartralgias sin que exista artritis franca. La afectación del tubo digestivo que se observa casi en 70% de los niños se caracteriza por dolor abdominal, cólico, que se acompaña a menudo de náuseas, vómito, diarrea o estreñimiento y también coexiste con la expulsión de sangre y moco por el recto. A veces hay invaginación intestinal. En 10 a 50% de los pacientes hay afectación de riñones y se caracteriza por lo común por glomerulonefritis leve, que culmina en proteinuria y hematuria microscópica con cilindros eritrocíticos en la mayor parte de los enfermos; por lo regular muestra resolución espontánea sin necesidad de tratamiento. En contadas ocasiones la glomerulonefritis es progresiva. En los adultos las manifestaciones iniciales se localizan muy a menudo en la piel y las articulaciones, en tanto que son menos frecuentes las molestias iniciales localizadas en el intestino. En algunos estudios se ha observado que la nefropatía es más frecuente y más intensa en los adultos, pero no ha sido un hallazgo constante. Sin embargo, la evolución del ataque renal en adultos puede ser más insidiosa y necesita de vigilancia minuciosa. La afectación del miocardio se observa en adultos, pero es rara en niños.

Los estudios de laboratorio por lo regular indican leucocitosis pequeña, recuento plaquetario normal y ocasionalmente eosinofilia. Los componentes del complemento sérico son normales y en la mitad de los pacientes, en promedio, aumentan los niveles de IgA.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la vasculitis IgA (Henoch-Schönlein) se basa en signos y síntomas clínicos. El estudio histopatológico de la piel (biopsia) es útil para confirmar la vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA y C3 por inmunofluorescencia. Rara vez se necesita la biopsia de riñón para el diagnóstico, pero aporta a veces información pronóstica en algunos enfermos.

TRATAMIENTO

Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)

El pronóstico por dicho trastorno es excelente. Rara vez los pacientes mueren y sólo en 1 a 5% de los niños el trastorno evoluciona y llega a la nefropatía terminal. Casi todos los enfermos se recuperan del todo y algunos no necesitan tratamiento. Las medidas terapéuticas son similares en adultos y en niños. Cuando se necesitan glucocorticoides, ha sido útil el uso de prednisona en dosis de 1 mg/kg/día y una fase de disminución gradual basada en la respuesta clínica y con ella disminuyen el edema hístico, las artralgias y las molestias abdominales. Sin embargo, no ha sido beneficiosa en el tratamiento de la afectación de la piel o de los riñones y al parecer no acorta la duración de la enfermedad activa ni disminuye las posibilidades de recidiva. Según los pocos informes que existen, algunos pacientes de glomerulonefritis rápidamente progresiva se benefician de la plasmaféresis intensiva en combinación con medicamentos citotóxicos. En 10 a 40% de los pacientes se han notificado recidivas de la enfermedad.

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA

DEFINICIÓN

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas monoclonales o policlonales precipitables con el frío. La crioglobulinemia puede acompañar a la vasculitis sistémica caracterizada por púrpura palpable, artralgias, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis. El cuadro anterior se observa junto con diversos trastornos primarios que incluyen mieloma múltiple, trastornos linfoproliferativos, colagenopatías, infecciones y hepatopatías, pero en muchos casos al parecer es idiopático. Ante la ausencia de una enfermedad primaria y la presencia de un crioprecipitado que contiene inmunoglobulinas oligoclonales/policlonales, se ha conocido a esta enfermedad como *crioglobulinemia mixta esencial.* Desde la identificación de la hepatitis C se pudo constatar que la mayor parte de los pacientes que según consideraciones tenían crioglobulinemia mixta esencial, en realidad tenia vasculitis crioglobulinémica vinculada con infección por hepatitis C.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

No se ha definido la incidencia de la vasculitis crioglobulinémica, aunque se ha estimado que 5% de los pacientes con hepatitis C crónica terminará por mostrarla.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

En las biopsias de piel con vasculitis crioglobulinémica se advierte un infiltrado inflamatorio que rodea y abarca la pared de los vasos, con necrosis fibrinoide, hiperplasia de células endoteliales y hemorragia. Frecuentemente hay depósitos de inmunoglobulina y complemento. Las anormalidades de la piel indemne incluyen alteraciones de la membrana basal y pueden detectarse depósitos en la pared de los vasos. La glomerulonefritis membranoproliferativa es la que causa 80% de todas las lesiones renales en caso de vasculitis crioglobulinémica.

El vínculo entre la hepatitis C y la vasculitis crioglobulinémica ha sido reforzado por la elevada frecuencia de infección de hepatitis C corroborada, la presencia de RNA de esta enfermedad y anticuerpos contra hepatitis C en crioprecipitados séricos, signos de antígenos de hepatitis C en lesiones vasculíticas de la piel y la eficacia del tratamiento antiviral (véase adelante). Datos actuales sugieren que en la mayor parte de los casos surge la vasculitis crioglobulinémica cuando una respuesta inmunitaria aberrante a la hepatitis C infecciosa culmina en la formación de complejos inmunitarios compuestos por antígenos de hepatitis C, IgG específica de hepatitis C policlonal y factor reumatoide de tipo IgM monoclonal. El depósito de los complejos inmunitarios en las paredes de vasos sanguíneos induce la cascada inflamatoria que culmina en la vasculitis crioglobulinémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas más comunes de la vasculitis crioglobulinémica incluyen vasculitis cutánea, artritis, neuropatía periférica y glomerulonefritis. En 10 a 30% de los pacientes aparece nefropatía. Pocas veces se advierte glomerulonefritis o vasculitis de evolución rápida y letal, en el SNC, tubo digestivo o corazón.

El dato fundamental de la vasculitis crioglobulinémica es la presencia de crioprecipitados circulantes. Casi siempre se identifica factor reumatoide y puede ser una pista útil para detectar la enfermedad si no se identifica crioglobulina. En 90% de los pacientes hay hipocomplementemia. A menudo se observa aceleración de ESR y anemia. Es importante buscar en todos los pacientes signos de infección por virus de la hepatitis C, al investigar la presencia de anticuerpos contra hepatitis C y el RNA de dicha enfermedad.

TRATAMIENTO

Vasculitis crioglobulinémica

Pocas veces la persona con vasculitis crioglobulinémica muere como consecuencia directa de la enfermedad, pero la presencia de glomeru-

lonefritis es un signo de mal pronóstico en los puntos finales globales. En los pacientes con tales características, 15% evoluciona hasta mostrar nefropatía terminal y 40% más tarde presenta enfermedad cardiovascular letal, infecciones o insuficiencia hepática. Como se revisa antes, la mayor parte de los casos de vasculitis está vinculada con infección por virus de la hepatitis C. En estos pacientes, la administración de antivirales (cap. 332) constituye el tratamiento de primera línea para la vasculitis crioglobulinémica asociada a hepatitis C, en especial gracias a la eficacia de los tratamientos actuales contra la hepatitis C. La mejoría clínica con antivirales depende de la respuesta virológica. Las personas que eliminan el virus de hepatitis C de la sangre presentan mejoría objetiva de la vasculitis, junto con disminución significativa de los niveles de crioglobulina circulantes, IgM y factor reumatoide. Se observa con los glucocorticoides mejoría transitoria, pero la respuesta completa se advierte únicamente en 7% de los pacientes. En publicaciones ocasionales se ha reportado la utilización de plasmaféresis y fármacos citotóxicos, observaciones que no han sido confirmadas y su empleo conlleva riesgos significativos. Las investigaciones con asignación aleatoria con uso de rituximab (anti-CD20) en la vasculitis crioglobulinémica vinculada con hepatitis C han aportado pruebas de beneficio al grado de que hay que pensar en el uso de dicho producto en individuos con vasculitis activa, en combinación con antivirales o solo, en personas que han recaído, que no toleran los agentes antivirales o que muestran contraindicaciones para su uso.

VASCULITIS DE UN SOLO ÓRGANO

Se ha podido reconocer con frecuencia cada vez mayor la posibilidad que surja vasculitis que afecte órganos aislados; el trastorno ha sido definido como vasculitis de arterias o venas de cualquier calibre en un órgano aislado sin manifestaciones que indiquen que constituye una expresión limitada de la vasculitis sistémica; entre los ejemplos están las vasculitis aislada de la aorta (aortitis), de testículos, de las mamas, de la piel aislada y primaria de SNC. En algunos casos se le detecta en el momento de una operación como orquiectomía para extirpar una tumoración testicular, en la que surgen dudas de que constituya una neoplasia y en vez de ésta se detecta vasculitis. Algunas personas en quienes se hizo el diagnóstico original de vasculitis de un solo órgano, más adelante terminaron por mostrar manifestaciones adicionales de una enfermedad más generalizada. En situaciones en que no hay datos de vasculitis sistémica y se ha extirpado por completo el órgano afectado, habrá que vigilar con gran detenimiento al paciente sin emprender tratamiento inmunodepresor. En otros casos, como la vasculitis primaria de SNC o algunos pacientes con vasculitis cutánea aislada, está justificada la intervención médica.

VASCULITIS CUTÁNEAS IDIOPÁTICAS

DEFINICIÓN

El término *vasculitis cutánea* se define en forma general como la inflamación de los vasos sanguíneos de la dermis. Las vasculitis cutáneas, a causa de su heterogeneidad, han tenido muy diversos términos que incluyen *vasculitis por hipersensibilidad* y *angitis leucocitoclástica cutánea.* A pesar de ello, la vasculitis cutánea no constituye una enfermedad específica sino una manifestación que surge en diversas situaciones. En >70% de los casos la vasculitis cutánea aparece como parte de una vasculitis sistémica primaria o como una inflamación secundaria que depende de un agente inductor o un cuadro primario (consúltese "Vasculitis secundaria" más adelante). En el 30% restante de los casos la vasculitis cutánea es de tipo idiopático.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La vasculitis cutánea representa la inflamación vascular más común que se identifica en la práctica clínica. No se ha precisado la incidencia exacta de la vasculitis cutánea idiopática, dada la predilección que tiene ella de ser consecuencia de un cuadro primario y la variabilidad de su evolución clínica.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

El signo histopatológico típico de la vasculitis cutánea es la presencia de la inflamación de vasos finos. Los vasos afectados más a menudo son las vénulas poscapilares y con menor frecuencia hay ataque de capilares y arteriolas. La vasculitis de este tipo se caracteriza por *leucocitoclasia,* término que denota la presencia de los restos nucleares residuales provenientes de los neutrófilos que infiltraron los vasos y zonas vecinas durante las etapas agudas. En la fase subaguda o crónica predominan los mononucleares; en algunos subgrupos se advierte infiltración por eosinófilos. Los eritrocitos a menudo se extravasan desde los vasos afectados y con ello surge púrpura palpable. También se identifica *arteritis cutánea,* en que hay afectación de vasos de calibre un poco mayor dentro de la dermis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

El signo definitorio de la vasculitis cutánea idiopática es el predominio de la afección de la piel. Las lesiones cutáneas pueden aparecer típicamente en la forma de púrpura palpable; sin embargo, otras manifestaciones de la vasculitis en la piel se identifican como máculas, pápulas, vesículas, ampollas, nódulos subcutáneos, úlceras y urticaria repetitiva o crónica. Las lesiones cutáneas pueden ser pruriginosas o incluso muy dolorosas, con sensación ardorosa o punzante. Las lesiones aparecen más a menudo en las extremidades inferiores en pacientes ambulatorios o en la zona sacra en los que reposan permanentemente en cama, por los efectos de las fuerzas hidrostáticas en las vénulas poscapilares. Algunas lesiones se acompañan de edema y a menudo de hiperpigmentación en áreas de lesiones repetitivas o crónicas.

No existen métodos de laboratorio específicos que permitan diagnosticar la vasculitis cutánea idiopática. Un dato característico es la leucocitosis moderada con eosinofilia o sin ella y también aceleración de ESR. Es importante con los estudios de laboratorio buscar la forma de descartar signos que sugieran un trastorno primario o una vasculitis sistémica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de vasculitis cutánea se establece por la demostración de inflamación de vasos en la biopsia. Un principio diagnóstico importante en personas con vasculitis cutánea es la búsqueda del origen de la vasculitis, es decir, si proviene de un agente exógeno como un fármaco o una infección o un cuadro endógeno como sería la enfermedad primaria oculta (fig. 356-1). Además, se emprenderán la exploración física minuciosa y estudios de laboratorio para descartar la posibilidad de vasculitis sistémica. Lo anterior debe comenzar con una técnica diagnóstica menos penetrante para seguir con una más invasiva sólo si está indicada clínicamente.

TRATAMIENTO

Vasculitis cutánea idiopática

Cuando se identifica un estímulo antigénico como el factor desencadenante de la vasculitis cutánea, es necesario eliminarlo; en caso de ser un microorganismo, habrá que emprender la administración de antimicrobianos apropiados. Si la vasculitis se vincula con otro trastorno oculto o de fondo, el tratamiento del mismo permitirá su resolución. En situaciones en que al parecer la enfermedad cederá en forma espontánea, no está indicado tratamiento alguno, excepto tal vez medidas sintomáticas. Si persiste la vasculitis cutánea y no hay datos de la presencia de un agente inductor como una enfermedad vinculada o vasculitis sistémica primaria, la decisión de iniciar tratamiento debe basarse en la comparación del equilibrio entre la magnitud de los síntomas y el riesgo del tratamiento. Algunos casos de vasculitis cutánea idiopática muestran resolución espontánea, en tanto que otros presentan remisión y recidiva. En sujetos con vasculitis persistente se han probado diversos regímenes terapéuticos con resultados variables. En términos generales, no ha sido satisfactorio el tratamiento de la vasculitis cutánea idiopática. Por fortuna, dado que esta entidad suele circunscribirse a la piel, esta falta de una respuesta congruente y constante al tratamiento por lo común no termina en una situación letal. Entre los fármacos de los cuales se han señalado ocasionalmente buenos resultados están dapsona, colquicina, hidroxicloroquina y antiinflamatorios no esteroideos. Los glucocorticoides se usan a menudo para tratar la vasculitis cutánea idiopática. El tratamiento por lo común comienza con el uso de prednisona, 1 mg/kg/día y en la medida de lo posible, se disminuirá rápidamente la dosis de manera directa, por interrupción del uso o por conversión a un régimen en días alternos y al final, interrupción definitiva. En los casos resistentes a los glucocorticoides, está indicado intentar un régimen con otro inmunosupresor. Los individuos con vasculitis crónica aislada y circunscrita a vénulas cutáneas rara vez mejoran impresionantemente con cualquier régimen terapéutico y se utilizarán los citotóxicos sólo como fármacos de último recurso. En tales situaciones en señalamientos ocasionales se han utilizado el metotrexato y la azatioprina. La ciclofosfamida es el fármaco más eficaz contra las vasculitis

sistémicas, pero nunca se le utilizará en la vasculitis cutánea idiopática, por sus posibles efectos tóxicos.

VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La *vasculitis primaria del SNC* es una entidad clinicopatológica poco común que se caracteriza por vasculitis circunscrita a los vasos del SNC sin otra vasculitis sistémica manifiesta. El proceso inflamatorio por lo común está compuesto por infiltrados mononucleares, con la formación de granuloma o sin ella.

El cuadro inicial puede incluir cefalea, alteraciones de las funciones mentales y defectos neurológicos focales. Por lo común no se identifican síntomas o signos de orden general. A veces surgen anormalidades neurológicas devastadoras, según la magnitud de la afectación de vasos. La identidad del trastorno puede ser sugerida por anormalidades en la MRI del cerebro, anomalías en la punción lumbar, demostración de alteraciones características de vasos en la arteriografía o estos tres elementos en conjunto **(fig. 356-4)**, pero es confirmada por la biopsia del parénquima cerebral y las leptomeninges. En caso de no contar con tejido cerebral para biopsia, se tendrá gran cuidado en no interpretar como vasculitis primaria verdadera, anormalidades arteriográficas que en realidad pudieran provenir de otra causa. Otra entidad importante por incluir en el diagnóstico diferencial es el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible que se manifiesta típicamente por cefalea en "trueno" y se acompaña de anormalidades arteriográficas que remedan la vasculitis primaria de SNC, que son reversibles. Otras entidades por considerar en el diagnóstico incluyen infección, aterosclerosis, émbolos, colagenopatía, sarcoidosis, cánceres y cuadros vinculados con fármacos y drogas. El pronóstico de la vasculitis primaria granulomatosa del SNC es insatisfactorio; sin embargo, algunas publicaciones indican que la administración de glucocorticoides solos o junto con ciclofosfamida administrada tal como se describió en párrafos anteriores, pudiera inducir remisiones clínicas.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

La *enfermedad de Behçet* es una entidad clinicopatológica caracterizada por episodios repetitivos de úlceras en boca y genitales, iritis y lesiones cutáneas. La venulitis leucocitoclástica es el proceso patológico primario, aunque pueden estar afectados vasos de cualquier calibre y de cualquier órgano. **El trastorno se describe en detalle en el capítulo 357.**

SÍNDROME DE COGAN

El *síndrome de Cogan* se caracteriza por queratitis intersticial y síntomas vestibuloauditivos. Puede acompañarse de vasculitis sistémica y en particular aortitis y afectación de la válvula aórtica. Los glucocorticoides son el elemento básico de su tratamiento; el hecho de comenzar este último lo más tempranamente posible después de que se manifiesta la hipoacusia, mejora la posibilidad de tener resultados favorables.

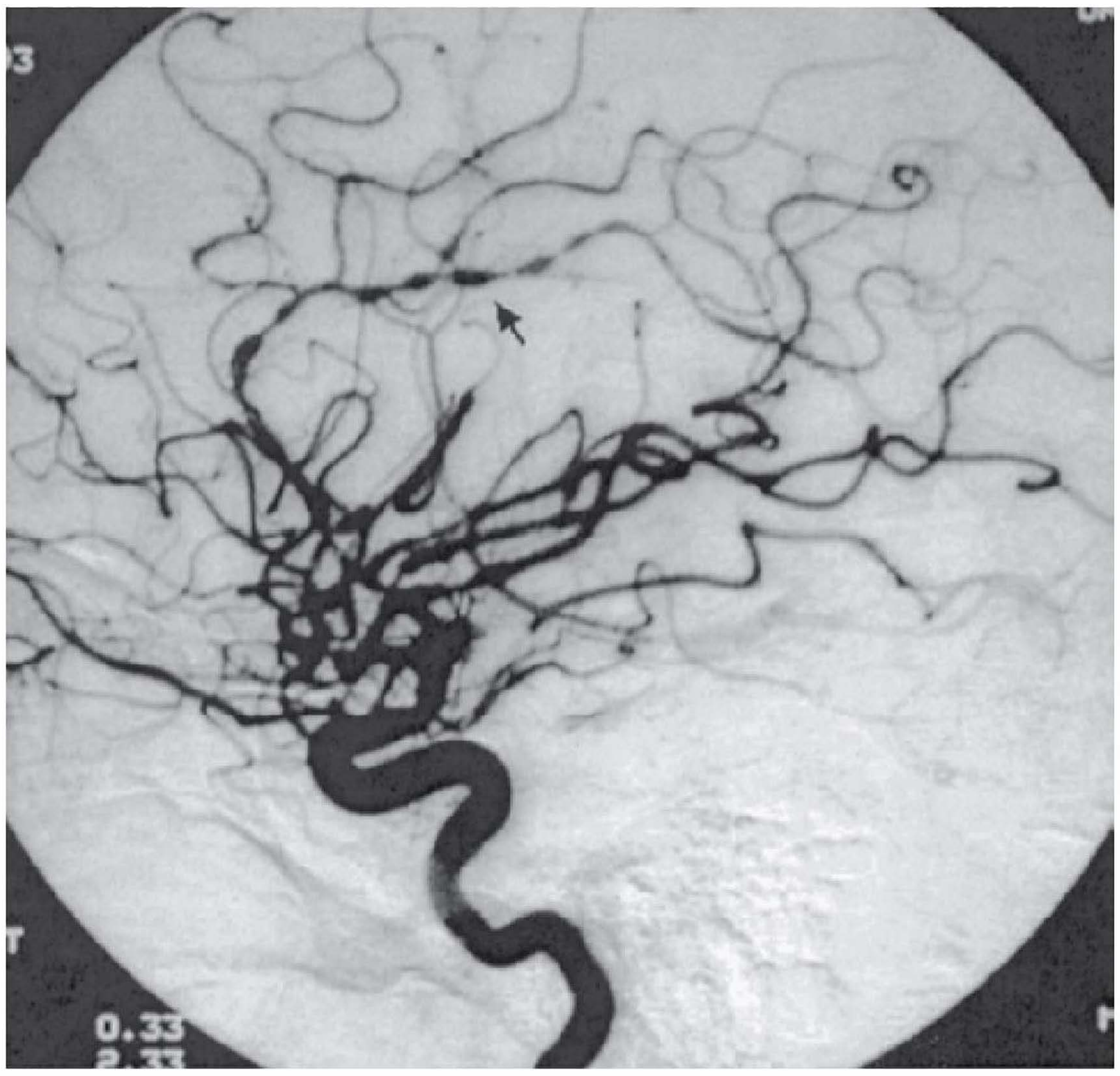


FIGURA 356-4 Arteriograma cerebral de un varón de 32 años con vasculitis primaria del SNC. Se advierte una disposición impresionante de segmentos en forma de cuentas (*flechas*) que son típicas de la vasculitis.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La *enfermedad de Kawasaki* es una entidad aguda, febril, que afecta múltiples órganos en niños. En promedio, 80% de los casos se manifiesta antes de los 5 años y la incidencia máxima se produce en ≤2 años. Se caracteriza por adenitis cervical no supurada y cambios en la piel y mucosas, como edema; congestión de conjuntivas; eritema de la cavidad bucal, labios y palmas y descamación de la piel de la yema de los dedos. La enfermedad, en términos generales, es benigna y cede en forma espontánea, pero se acompaña de aneurismas de arterias coronarias en casi 25% de los casos, de modo que la cifra global de letalidad es de 0.5 a 2.8%. Las complicaciones por lo común se manifiestan entre la tercera y la cuarta semanas de la enfermedad en la fase de convalecencia. La vasculitis de arterias coronarias se manifiesta en casi todos los casos letales estudiados en la necropsia. En forma típica, hay proliferación e infiltración de la íntima de la pared vascular, con mononucleares. Se identifican en el trayecto de la arteria aneurismas y trombosis (a manera de cuentas). Otras manifestaciones comprenden pericarditis, miocarditis, isquemia e infarto del miocardio y cardiomegalia.

Salvo el 2.8% de los pacientes o menos que termina por mostrar complicaciones letales, el pronóstico de la enfermedad comprende la recuperación excelente y sin complicaciones. Se ha demostrado la eficacia de dosis grandes de concentrado de gammaglobulina por vía IV, a razón de 2 g/kg en una sola venoclisis que dure 10 h, junto con ácido acetilsalicílico, 100 mg/kg/día durante 14 días, seguidos de 3 a 5 mg/kg al día durante varias semanas y así aminorará la prevalencia de anormalidades de arteria coronaria si se administra en los comienzos de la enfermedad. La cirugía es necesaria a veces en sujetos con la enfermedad de Kawasaki que tienen aneurismas gigantes de arterias coronarias y otras complicaciones en esos vasos. El tratamiento operatorio muy a menudo comprende trombendarterectomía, eliminación de trombos, reconstrucción de aneurismas y colocación de injertos de derivación de arterias coronarias.

SINDROMES DE SUPERPOSICIÓN DE POLIANGITIS

Algunas personas con vasculitis sistémica manifiestan características clinicopatológicas que no concuerdan precisamente dentro de algún cuadro patológico específico, pero que poseen signos de superposición de vasculitis diferentes. La vasculitis sistémica activa en tales situaciones tiene las mismas posibilidades de ocasionar daños irreversibles de órganos o sistemas cuando se manifiesta en alguno de los síndromes incluidos en el cuadro 356-1. Las consideraciones diagnósticas y terapéuticas y el pronóstico de los pacientes dependen de los sitios e intensidad de la vasculitis activa. Las personas con vasculitis que puede originar daño irreversible en un órgano, aparato o sistema mayor deben ser tratadas con las medidas descritas en el apartado de "Granulomatosis con poliangitis (Wegener)".

VASCULITIS SECUNDARIA

VASCULITIS FARMACOINDUCIDA

La vasculitis que surge con reacciones medicamentosas por lo común lo hace en la forma de púrpura palpable que puede ser generalizada o circunscrita a extremidades pélvicas u otras áreas declive; sin embargo, también pueden aparecer lesiones urticariformes, úlceras y ampollas hemorrágicas **(cap. 56)**. Los signos y los síntomas pueden circunscribirse a la piel, aunque a veces surgen manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar generalizado y poliartralgias. La piel es el órgano afectado más a menudo, pero la vasculitis sistémica a veces es consecuencia de reacciones medicamentosas. Entre los fármacos con relación a la aparición de vasculitis están: alopurinol, tiazídicos, sales de oro, sulfonamidas, difenilhidantoinato y penicilina **(cap. 56)**.

Se ha informado que un número cada vez mayor de fármacos causa vasculitis vinculada con ANCA antimieloperoxidasa. De ese grupo, las pruebas de mayor peso en cuanto a causalidad corresponden a la hidralazina y al propiltiouracilo. Las manifestaciones clínicas en la vasculitis inducida por fármacos con positividad de ANCA varían desde lesiones cutáneas hasta glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. Salvo la interrupción del fármaco, el tratamiento se basará en la intensidad de la vasculitis. En el comienzo, se administrarán glucocorticoides y ciclofosfamida

como se describió en el caso de la granulomatosis con poliangitis (Wegener) a los pacientes con inflamación de vasos finos que puede ser letal a corto plazo. Una vez lograda la mejoría clínica hay que prestar consideración a la disminución de las dosis de tales fármacos, de una manera más rápida.

ENFERMEDAD DEL SUERO Y REACCIONES SIMILARES

Las reacciones en cuestión se caracterizan por la aparición de fiebre, urticaria, poliartralgias y linfadenopatías 7 a 10 días después de la exposición primaria y 2 a 4 días después del contacto secundario con una proteína heteróloga (enfermedad clásica de suero) o un fármaco no proteínico como la penicilina o las sulfas (reacción similar a la enfermedad del suero). Muchas de las manifestaciones no provienen de la vasculitis; sin embargo, algunos pacientes mostrarán en forma típica venulitis cutánea que en contadas ocasiones evoluciona y llega a vasculitis sistémica.

VASCULITIS QUE ACOMPAÑA A OTRAS ENFERMEDADES PRIMARIAS

Algunas *infecciones* desencadenan de manera directa un proceso vasculítico inflamatorio. Por ejemplo las rickettsias invaden y proliferan en células endoteliales de vasos finos y ocasionan vasculitis **(cap. 182)**. Además, la respuesta inflamatoria alrededor de los vasos y que acompaña a algunas enfermedades micóticas sistémicas como la histoplasmosis **(cap. 207)** puede remedar un cuadro vasculítico primario. Un componente pequeño de otras infecciones es la vasculitis leucocitoclástica que afecta predominantemente la piel, con ataque ocasional de otros aparatos y sistemas; incluyen *endocarditis bacteriana subaguda, infección por virus de Epstein-Barr, infección por VIH* y otras infecciones.

La vasculitis aparece junto con algunos *cánceres,* en particular las neoplasias linfoides o reticuloendoteliales. El signo más frecuente es la venulitis leucocitoclástica circunscrita a la piel; sin embargo, a veces surgen vasculitis sistémicas diseminadas. De interés particular es la vinculación de la *tricoleucemia* **(cap. 106)** con la poliarteritis nodosa.

Diversas *colagenopatías* tienen a la vasculitis como manifestación secundaria del proceso primario de fondo. Las más destacadas incluyen el *lupus eritematoso sistémico* **(cap. 349)**; *artritis reumatoide* **(cap. 351)**; *miositis inflamatoria* **(cap. 358)**; *policondritis recidivante* **(cap. 359)** y el *síndrome de Sjögren* **(cap. 354)**. La forma más frecuente de vasculitis en los trastornos mencionados es la venulitis de vasos finos, circunscrita a la piel. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar al final vasculitis necrosante sistémica fulminante.

La vasculitis secundaria también se ha observado como acompañante de *colitis ulcerosa, deficiencias congénitas de algunos componentes del complemento, sarcoidosis, cirrosis primaria de vías biliares, deficiencia de α_1/antitripsina y operaciones de derivaciones intestinales.*

LECTURAS ADICIONALES

Buttgereit F *et al.*: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic review. JAMA 315:2442, 2016.

Fauci AS *et al.*: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 98:76, 1983.

Finkielman JD *et al.*: Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 147:611, 2007.

Guillevin L *et al.*: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 78:26, 1999.

Hoffman GS *et al.*: Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med 16:488, 1992.

Jayne D *et al.*: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 349:36, 2003.

Kerr GS *et al.*: Takayasu arteritis. Ann Intern Med 120:919, 1994.

Langford CA *et al.*: A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. Arthritis Rheumatol 69: 837, 2017.

Langford CA *et al.*: A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Takayasu arteritis. Arthritis Rheumatol 69: 846, 2017.

Pagnoux C *et al.*: Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. Arthritis Rheum 62:616, 2010.

Stone JH *et al.*: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 363:221, 2010.

Stone JH *et al.*: Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. N Engl J Med 377:317, 2017.

Wechsler ME *et al.*: Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med 376:1921, 2017.

Weyand CM, Goronzy JJ: Clinical practice. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. N Engl J Med 371:50, 2014.

357 Síndrome de Behçet

Haralompos M. Moutsopoulos

DEFINICIÓN, INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El síndrome de Behçet es un trastorno multiorgánico que se manifiesta por la aparición recurrente de úlceras bucales y genitales y por afectación ocular. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios diagnósticos acordados internacionalmente **(cuadro 357-1)**.

Este síndrome afecta a varones y mujeres jóvenes. La frecuencia del síndrome de Behçet aumenta del norte al sur de Europa y es la misma en varones y mujeres, pero en los varones es más intenso. El síndrome es raro en el África subsahariana.

PATOGENIA

Las causas y la patogenia de este síndrome aún no se han dilucidado. Al parecer, esta enfermedad se encuentra en la frontera entre las enfermedades autoinflamatorias y autoinmunitarias. La lesión patológica principal es una perivasculitis generalizada con infiltración temprana de neutrófilos y edema endotelial. En algunos pacientes la presencia de enfermedad inflamatoria difusa, que abarca todas las capas de los vasos grandes y tiene como resultado la formación de pseudoaneurismas, sugiere vasculitis de los *vasa vasorum*. Además de los neutrófilos activados, se observa un mayor número de linfocitos CD8+ citotóxicos, T_H1, T_H17 y células T γδ, lo que sugiere una relación entre las respuestas inmunitarias autorreactivas innatas y adaptativas. Se han observado autoanticuerpos circulantes anti-enolasa α de las células endoteliales, proteína fijadora de selenio y anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae,* pero aún se desconoce su importancia patógena. En un estudio reciente de relación con el genoma completo, se confirmó el vínculo conocido entre el síndrome de Behçet y HLA-B*51 y se identificó otra relación independiente con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) clase I. Además, se observó cierta relación con IL10 y los *loci* de IL-23R-IL-12RB2. Es interesante señalar que la variedad relacionada con IL-10 guardó relación con la menor expresión de mRNA y producción baja de proteínas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica indispensable para establecer el diagnóstico es la presencia de úlceras aftosas recurrentes. Por lo general las úlceras son dolorosas, profundas o superficiales con una base necrótica central de color amarillento; aparecen solas o múltiples y se ubican en cualquier sitio de la cavidad bucal. En 85% de los pacientes, se observan úlceras <10 mm de diámetro y las lesiones grandes o herpetiformes son menos frecuentes; persisten durante 1 a 2 semanas y desaparecen sin dejar cicatrices. Las úlceras geni-

CUADRO 357-1 Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet

Úlceras recurrentes de la boca, más dos de las siguientes manifestaciones:

- Úlceras genitales recurrentes
- Lesiones oculares
- Lesiones cutáneas
- Prueba de patergia positiva

tales son menos comunes, más específicas, dolorosas, no se ubican en el glande ni en la uretra y dejan cicatrices en el escroto y en la vulva.

En 80% de los pacientes, se observan lesiones cutáneas que comprenden foliculitis, eritema nodoso, un exantema acneiforme y, en raras ocasiones, vasculitis, síndrome de Sweet y pioderma gangrenoso. Una manifestación específica del proceso es la reactividad inflamatoria inespecífica de la piel a cualquier erosión o a la inyección intradérmica de solución salina (prueba de patergia).

La complicación más temida es la lesión ocular con una panuveítis bilateral y cicatrizante que a veces degenera rápidamente en ceguera. Se observa uveítis en 10 a 15% de los pacientes, principalmente en varones. Por lo general se encuentra presente desde el principio, pero en ocasiones aparece en los primeros años. Además de iritis, también se puede observar uveítis posterior, obstrucción de los vasos retinianos y neuritis óptica en algunos sujetos con este síndrome.

En 50% de los pacientes, se observa artritis no deformante o artralgias en rodillas y tobillos. También se observan a veces entesopatía, necrosis avascular, mialgias y miositis.

En 30% de los enfermos se encuentran trombosis venosas superficiales y profundas. Las embolias pulmonares son una complicación rara. En ocasiones, hay obstrucción de la vena cava superior. La afectación arterial se observa en <1 a 5% de los casos y se manifiesta por aortitis o aneurismas de las arterias periféricas y trombosis arteriales. En <1% de los pacientes se ha informado vasculitis de la arteria pulmonar, que se manifiesta por disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis e infiltrados en las radiografías torácicas, y deben diferenciarse de la enfermedad tromboembólica ya que exige tratamiento inmunosupresor y no trombolítico.

La afectación neurológica (5 a 10%) es básicamente una variedad parenquimatosa (80%); conlleva lesiones en el tronco del encéfalo y su pronóstico es sombrío (*síndrome de Behçet del sistema nervioso central* [SNC]). La trombosis cerebral es más frecuente en las mujeres. En el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes, aumenta la IL-6 de forma constante. La trombosis venosa cerebral es más frecuente en el seno sagital superior y transverso y se acompaña de cefalea e hipertensión intracraneal. La MRI o la espectroscopia por MRI con protones son muy sensibles; se utilizan cuando se sospecha síndrome de Behçet del SNC.

La afectación del tubo digestivo es más frecuente en pacientes de Japón y consiste en ulceraciones de la mucosa intestinal que semejan a las de la enfermedad de Crohn.

En 5% de los enfermos hay epididimitis, en tanto que la amiloidosis tipo AA y la glomerulonefritis son raras.

Los datos de laboratorio son principalmente indicadores inespecíficos de inflamación, como leucocitosis y aumento de la velocidad de eritrosedimentación, lo mismo que de las concentraciones de proteína C reactiva.

TRATAMIENTO

Síndrome de Behçet

La gravedad del síndrome suele disminuir con el tiempo. A excepción de los pacientes con síndrome de Behçet del SNC y enfermedad de los grandes vasos, la esperanza de vida parece normal y la única complicación grave es la ceguera.

La afectación de las mucosas puede mejorar con la aplicación local de glucocorticoides en forma de colutorios o de pasta. En casos más graves, resulta eficaz la talidomida (100 mg/día). En fecha reciente se demostró que el apremilast, inhibidor de la fosfodiesterasa-4, es eficaz para las úlceras bucales; sin embargo, su eficacia no persistió una vez que fue suspendido. La colquicina puede ser beneficiosa en las manifestaciones mucocutáneas y la artritis. La uveítis y el síndrome de Behçet del SNC exigen un tratamiento con glucocorticoides por vía sistémica (prednisona, 1 mg/kg/día), azatioprina (2 a 3 mg/kg/día), y ciclosporina (2 a 5 mg/kg). Se recomienda administrar tratamiento contra el factor de necrosis tumoral en la panuveítis resistente a los inmunodepresores. La tromboflebitis se trata con inmunosupresores. Las dosis pulsadas de ciclofosfamida son útiles al principio de la enfermedad para aneurismas pulmonares o arteriales periféricos.

LECTURA ADICIONAL

Hatemi G *et al.*: Behçet's syndrome: A critical digest of the 2014–2015 literature. Clin Exp Rheumatol 33(6 Suppl 94):S3, 2015.

358 Miopatías inflamatorias

Steven A. Greenberg,
Anthony A. Amato

Este capítulo se enfoca en los principales tipos de miopatías inflamatorias (IM, *inflammatory myopathies*), incluidas la dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatía necrosante por mecanismos inmunitarios (IMNM, *immune-mediated necrotizing myopathy*), síndrome antisintetasa (ASS, *antisynthetase syndrome*) y miositis por cuerpos de inclusión (IBM, *inclusion body myositis*) **(cuadro 358-1)**. Otras IM incluyen las causadas por infección, miositis eosinofílica y miositis granulomatosa. Hay que señalar que los infiltrados celulares inflamatorios también pueden encontrarse en ocasiones en las biopsias musculares de las miopatías hereditarias (p. ej., distrofias musculares, miopatías metabólicas) y tóxicas.

Los estudios epidemiológicos sugieren que la incidencia de IM agrupada es mayor de cuatro casos por 100 000 habitantes, con prevalencia de 14-32 por 100 000. Sin embargo, la definición de la incidencia y prevalencia reales de las miositis individuales está limitada por los distintos criterios diagnósticos que se usan en varios estudios epidemiológicos, la identificación creciente de ASS y el diagnóstico erróneo frecuente de IBM y de IMNM. La PM idiopática sin signos de un síndrome superpuesto es bastante rara, mientras que la DM, IBM y la IMNM ocurren con frecuencias semejantes. La DM puede ocurrir en niños (DM juvenil), mientras que la IBM siempre se presenta en adultos y es la causa más frecuente de miopatía en las personas mayores de 50 años. La DM, PM y el ASS son más frecuentes en mujeres, mientras que la IBM lo es en varones.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La valoración de pacientes con sospecha de miopatía se detalla en el **capítulo 441**. En cualquier persona que se presente con debilidad, el primer paso es localizar el sitio de la lesión mediante la anamnesis y exploración física **(cap. 21)**. La debilidad puede ser resultado de afección de los hemisferios cerebrales, médula espinal **(cap. 434)**, células del asta anterior **(cap. 429)**, nervio periférico **(caps. 438-439)**, unión neuromuscular **(cap. 440)** o músculo **(cap. 441)**. Los antecedentes personales patológicos, el uso de fármacos y los antecedentes familiares, combinados con una exploración física detallada y la identificación de cualquier patrón de compromiso muscular (p. ej., qué músculos están débiles y atróficos o hipertróficos, así como la presencia de aleteo escapular, contracturas tempranas, anormalidades sensitivas, fasciculaciones o exantema) ayudan a distinguir las miopatías de otros trastornos neuromusculares y los distintos tipos de miopatías entre sí **(cap. 441)**. Por ejemplo, la atrofia con fasciculaciones sugiere un proceso neurógeno, como esclerosis lateral amiotrófica, la debilidad por fatiga en la exploración apunta a un defecto en la unión neuromuscular, como miastenia grave y los síntomas sensitivos concomitantes sugieren un trastorno central, como afección de la médula espinal o polineuropatía. El aleteo escapular, la hipertrofia o atrofia de las pantorrillas y las contracturas tempranas antes del desarrollo de debilidad significativa son muy sugestivos de distrofia muscular, sobre todo si existe un antecedente familiar positivo. El exantema en heliotropo combinado con pápulas de Gottron y capilares dilatados en los lechos ungueales es diagnóstico de la DM. Lo más probable es que la presencia de atrofia y debilidad de los músculos flexores del antebrazo y el cuádriceps en una persona mayor de 50 años sea signo de IBM.

Cuando no es posible localizar el sitio de la lesión con base en el interrogatorio y la exploración física, se requieren pruebas de laboratorio. La creatina cinasa (CK) sérica es el marcador de laboratorio más sensible de destrucción muscular. No todas las miopatías se acompañan de aumento en la CK, pero un valor muy elevado (p. ej., >2 000 U/L) casi siempre se debe a una miopatía. Sin embargo, también puede encontrarse un aumento ligero en la CK en los trastornos neurógenos. Los anticuerpos relacionados con miositis y los anticuerpos específicos de miositis (MSA, *myositis-specific antibodies*) ayudan a distinguir los subtipos de IM, como se explica más adelante. La electromiografía (EMG) y los estudios de conducción nerviosa (NCS, *nerve conduction studies*) son útiles para localizar el sitio de la lesión, pero son menos específicos para ayudar a identificar la causa real de una miopatía. La EMG puede ser útil en ocasiones como guía sobre cuál músculo someter a biopsia, sobre todo si los músculos de los que suele obtenerse la biopsia resultan normales en la exploración física. Las imágenes del músculo estriado pueden ser útiles para valorar el compromiso muscu-

CUADRO 358-1 Miopatías inflamatorias: características clínicas y de laboratorio

TRASTORNO	SEXO	EDAD DE INICIO	EXANTEMA	PATRÓN DE DEBILIDAD	DATOS DE LABORATORIO	BIOPSIA MUSCULAR	INFILTRADO CELULAR	RESPUESTA AL TRATAMIENTO	TRASTORNOS FRECUENTES RELACIONADOS
DM	F > M	Infancia y adultez	Sí	Proximal > distal	CK normal o elevada (hasta 50× normal o más), varios MSA (anti-MDA5, anti-TIF1, anti-Mi-2, anti-NXP2)	Inflamación en perimisio y perivascular, proteínas reguladas por IFN-1 (MHC-1, MxA), depósito de MAC en capilares	Células dendríticas CD4+, linfocitos B, macrófagos	Sí	Miocarditis, ILD, neoplasia maligna, vasculitis, otras CTD
PM	F > M	Adultos	No	Proximal > distal	CK elevada (hasta 50× normal o más)	Inflamación en endomisio y perivascular, expresión ubicua de MCH-1	Linfocitos T CD8+, macrófagos, células plasmáticas	Sí	Miocarditis, ILD, otras CTD
NM	M = F	Niños y adultos	No	Proximal > distal	CK elevada (>10× normal o más), anticuerpos anti-HMGCR o anti-SRP	Fibras musculares necróticas, infiltrado inflamatorio mínimo	Macrófagos en fibras necróticas que sufren fagocitosis	Sí	Neoplasia maligna, CTD, los casos con anticuerpo HMGCR pueden desencadenarse por uso de estatinas
ASS	F > M	Niños y adultos	A veces	Proximal > distal	CK elevada (>10× normal o más), anticuerpos anti-sintetasa	Inflamación del perimisio y perivascular; fragmentación de perimisio con tinción de fosfatasa alcalina, daño muscular en el perimisio con necrosis	Células dendríticas CD4+, linfocitos B, macrófagos	Sí	Artritis no erosiva, ILD, fenómeno de Raynaud, manos mecánicas y fiebre
IBM	M > F	Adultos mayores (>50 años)	No	Proximal y distal, predominio en: flexores de dedos/muñeca, extensores de rodilla	CK normal o un poco elevada (casi siempre <10× normal), anticuerpos anti-cN-1A, grandes linfocitos granulares en la citometría de flujo y cociente CD4/CD8 reducido con aumento en la cifra de CD8	Inflamación en endomisio y perivascular, expresión ubicua de MHC-1, vacuolas bordeadas; agregados p62, LC3, TDP-43. EM: tubofilamentos de 15-18 nm; fibras desiguales rojas y negativas para COX	Linfocitos T CD8+, macrófagos, células plasmáticas, grandes linfocitos granulares	Ninguna o mínima	Leucemia/linfocitosis linfocítica granular, sarcoidosis, SICCA o síndrome de Sjögren.

CK, creatina cinasa; cN-1A, 5′-nucleotidasa 1A citosólica; CTD, enfermedades del tejido conjuntivo; COX, citocromo oxidasa; DM, dermatomiositis; F, femenino; g, inmunoglobulina; IBM, miositis con cuerpos de inclusión; IFN-1, interferón tipo 1; ILD, neumopatía intersticial; IS, inmunodepresor; M, masculino; MAC, complejo de ataque de membrana; MDA5, antígeno de diferenciación del melanoma; MHC-1, antígeno 1 del complejo mayor de histocompatibilidad; NCP2, proteína de la matriz nuclear 2 (NXP2); NM, miopatía necrosante; PM, polimiositis; TIF1, factor 1 intermediario de la transcripción.

Fuente: Modificado con autorización a partir de AA Amato, JA Russell (eds): *Neuromuscular Disorders*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill Education; 2016, Table 33-1, p. 824.

lar, revelan reemplazo adiposo, atrofia o edema dentro del músculo o la aponeurosis circundante.

Por lo general se requiere una biopsia para hacer la distinción definitiva entre una miopatía y otra. Las diferentes formas de IM pueden tener alteraciones histopatológicas distintivas, como se explica más adelante. En un paciente con un exantema típico de DM puede realizarse una biopsia de músculo o piel, pero también puede argumentarse que la biopsia es innecesaria, sobre todo si el paciente tiene un MSA específico para DM. Sin embargo, debe practicarse la biopsia muscular siempre que se sospeche PM para descartar IBM (si no hay un cuadro clínico evidente) y otras causas de miopatía. Por definición, el diagnóstico de IMNM se basa en los hallazgos histológicos. Es importante realizar la biopsia de un músculo con compromiso clínico, pero no demasiado débil (p. ej., grado 4 o 5 de fuerza según el *Medical Research Council*); de lo contrario, podría encontrarse sólo músculo en la etapa final. La biopsia siempre debe coordinarse con un laboratorio de histopatología muscular experimentado.

No es probable que los pacientes con dolor muscular intenso, debilidad subjetiva y fatiga con fuerza y función normales en la exploración tengan una IM. La polimialgia reumática debe considerarse en las personas de edad avanzada con valores altos de ESR o CRP, pero CK y EMG normales. La fibromialgia es probable en personas con resultados de laboratorio normales. En general, la biopsia muscular no está indicada a menos que haya debilidad objetiva, EMG anormal o un valor alto de CK.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

DERMATOMIOSITIS

Manifestaciones clínicas La DM se manifiesta con debilidad simétrica, proximal más que distal, junto con un exantema característico que incluye el exantema en heliotropo (coloración eritematosa de los párpados con edema periorbitario), signo de Gottron (exantema eritematoso sobre las superficies extensoras de articulaciones como nudillos, codos, rodillas y tobillos), pápulas de Gottron (exantema eritematoso elevado sobre los nudillos) **(fig. 358-1)**, signo en V (exantema en la parte anterior del cuello y pecho expuesta al sol), signos del chal sobre la parte posterior del cuello y hombros, telangiectasias en lechos ungueales y depósitos subcutáneos de calcio. La debilidad y el exantema casi siempre ocurren en forma simultánea, aunque pueden estar separados por varios meses. Además, existe un espectro de compromiso, por lo que algunos pacientes sólo desarrollan exantema (DM amiopática), mientras que otros presentan sobre todo debilidad, con pocos o ningún cambio visible en la piel. También es posible que el paciente se queje de mialgias, artralgias, disfagia y disartria. La actividad de la enfermedad cutánea es muy relevante en la DM; en comparación con otras enfermedades cutáneas debilitantes, incluidos el lupus eritematoso cutáneo, psoriasis y dermatitis atópica, los síntomas cutáneos en pacientes con DM se relacionan con un declive general en la calidad de vida. En particular, el prurito puede ser muy debilitante. Es posible que haya disnea por debilidad de los músculos respiratorios o problemas pulmonares intrínsecos, como neumopatía intersticial (ILD, *interstitial lung disease*), bronconeumonía y alveolitis. Las manifestaciones pulmonares a menudo se relacionan con anticuerpos contra sintetasa; la miositis vinculada con el ASS puede considerarse un trastorno distintivo (se describe más adelante). La DM puede presentarse en niños (DM juvenil) o en adultos. Hay un mayor riesgo de neoplasias malignas en los casos con inicio en la adultez, de casi 15% en los primeros 2 o 3 años.

Manifestaciones de laboratorio La concentración sérica de CK está elevada en 70 a 80% de los pacientes; en 10% de aquellos con CK normal, la aldolasa sérica puede estar elevada. Los anticuerpos antinucleares pue-

FIGURA 358-1 Manifestaciones cutáneas de dermatomiositis. ***A,*** placas de eritema macular (signo de Gottron) y pápulas eritematosas (pápulas de Gottron) en la superficie extensora de los dedos y ***B***, codo. ***C***, placas de eritema macular en la parte anterior del cuello y el pecho (signo en V) y ***D***, la parte posterior del cuello, hombros y parte superior de la espalda (signo del chal). ***E,*** cambios en los lechos ungueales con capilares dilatados.

den ser positivos, pero es un hallazgo inespecífico. La DM se relaciona con varios MSA dirigidos contra el antígeno 5 de diferenciación del melanoma (MDA5, *melanoma differentiation antigen 5*), el factor intermediario de la transcripción 1 (TFI1, *transcriptional intermediary factor 1*), Mi-2 y la proteína 2 de la matriz nuclear (NXP2, *nuclear matrix protein 2*). Estos anticuerpos suelen relacionarse con manifestaciones clínicas características. Por ejemplo, los anticuerpos contra MDA5 se vinculan con la DM amiopática, con exantema palmar intenso, úlceras digitales y ILD de progresión rápida. Los anticuerpos anti-TIF1 (o p155) y los anti-NXP2 se acompañan de un mayor riesgo de cáncer, mientras que los anticuerpos anti-Mi-2 a menudo se relacionan con DM más benigna y una respuesta favorable al tratamiento.

La EMG de los músculos débiles muestra aumento de la actividad de inserción y espontánea en forma de ondas agudas positivas y potenciales de fibrilación, o descargas repetitivas complejas junto con la activación temprana de unidades motoras polifásicas de pequeña amplitud y corta duración. Estos hallazgos son inespecíficos y pueden encontrarse en otras miopatías. La imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del músculo revela edema en los músculos afectados y a veces hallazgos más específicos de alteraciones en la aponeurosis que sugieren fascitis.

Histopatología y patogenia La alteración histopatológica característica en la biopsia muscular es la atrofia perifascicular **(fig. 358-2*A*)**. Sin embargo, esto se presenta quizá sólo en 50% de los pacientes. La tinción inmunohistoquímica para la proteína A de resistencia a mixovirus (MxA) tiene mayor sensibilidad diagnóstica y es muy específica **(fig. 358-2*B*)**. El infiltrado celular inflamatorio es de predominio perivascular y el perimisio está compuesto sobre todo por macrófagos, linfocitos B y células dendríticas plasmacitoides (PDC, *plasmacytoid dendritic cells*). Las biopsias cutáneas revelan dermatitis de la interfaz pobre en células, análoga a la atrofia perifascicular, ya que la capa basal de los queratinocitos es la más dañada; el infiltrado inflamatorio suele estar ausente o es mínimo y cuando está presente, se localiza sobre todo en la zona del borde entre la dermis y la epidermis.

La patogenia de la DM solía atribuirse a un ataque mediado por anticuerpos contra las células endoteliales, seguido por destrucción de los capilares mediada por el complemento e isquemia en la zona próxima de las fibras musculares. Estudios recientes sugieren que es probable que no sea así. Casi no hay depósito de inmunoglobulina en las células endoteliales y es posible que el depósito de complemento sea un fenómeno secundario. Cada vez hay más evidencia de que la microvasculopatía y el daño de la piel y el músculo de la DM se deban sobre todo a la toxicidad por las vías mediadas por interferón tipo I, con toda probabilidad, por interferón (IFN)-β.

Pronóstico En ausencia de neoplasia maligna, el pronóstico suele ser favorable en pacientes con DM, las tasas de supervivencia a 5 años varían de 70 a 93%. Las características de pronóstico adverso incluyen edad avanzada, ILD relacionada, enfermedad cardiaca y tratamiento anterior inadecuado o tardío.

POLIMIOSITIS

Manifestaciones clínicas La PM es un grupo heterogéneo de trastornos que por lo general se presenta con debilidad simétrica y proximal que se agrava en cuestión de semanas a meses. Como en la DM, puede haber

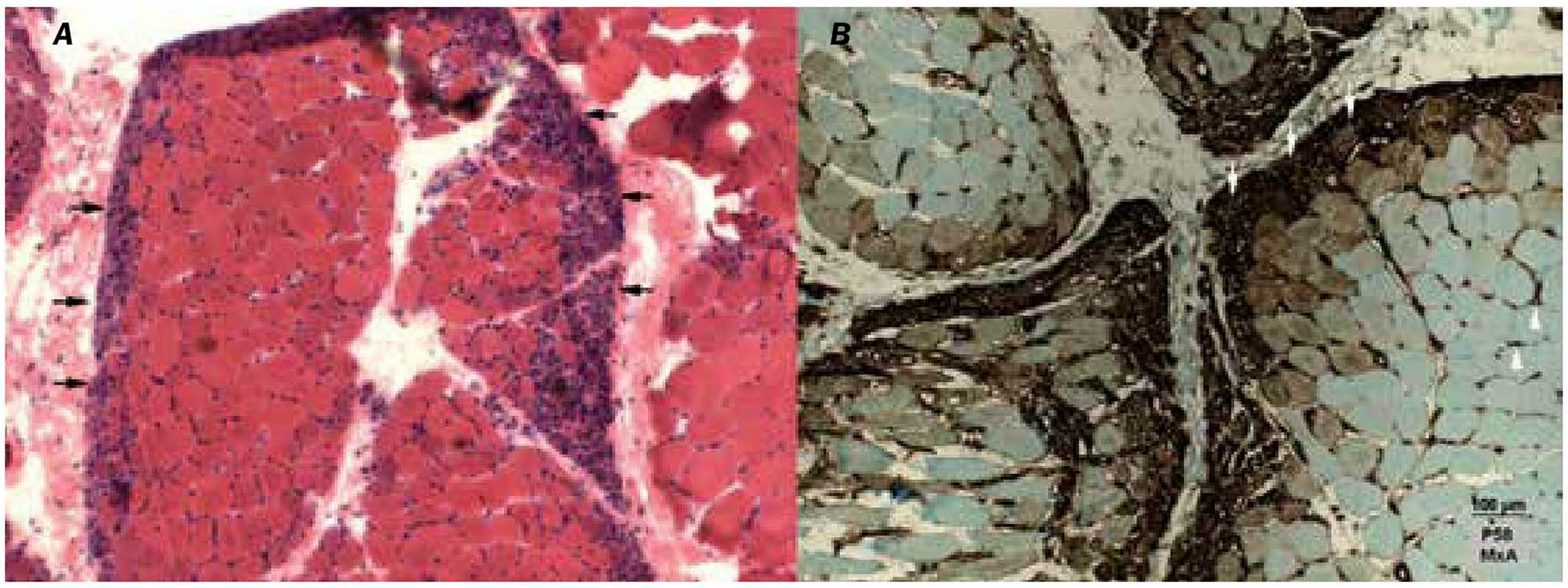


FIGURA 358-2 Atrofia perifascicular y expresión de la proteína A de resistencia a mixovirus (MxA) en la dermatomiositis. ***A,*** fibras musculares perifasciculares (*flechas negras*) en el borde del tejido conjuntivo alterado del perimisio muestran atrofia y son basófilos con la tinción de hematoxilina y eosina (HyE). ***B,*** fibras musculares perifasciculares (*flechas blancas*) que muestran tinción intensa para proteína MxA con un gradiente de superficial a profundo; todos los capilares muestran expresión intensa de MxA (*puntas de flecha blancas*).

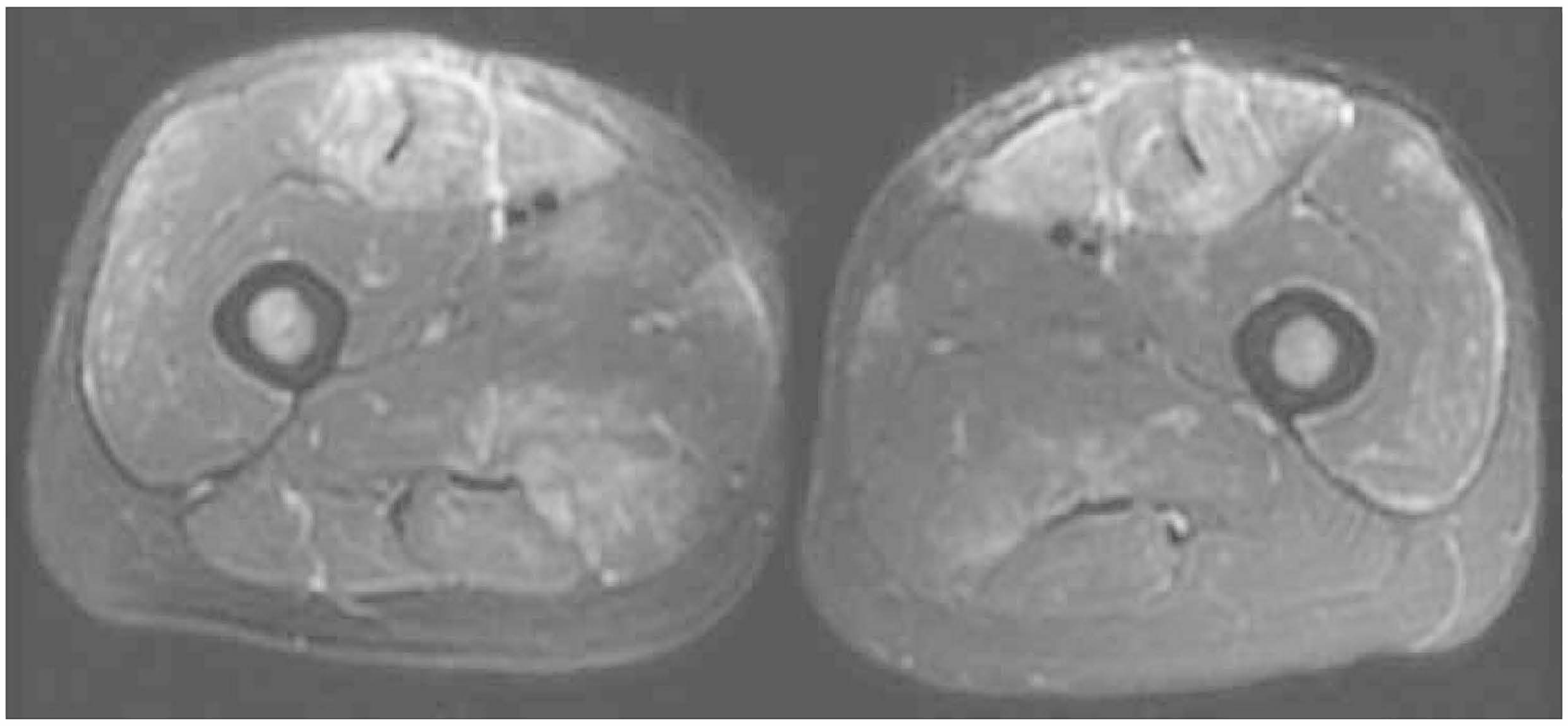


FIGURA 358-3 MRI de músculo estriado con imagen de recuperación por inversión corta T1 (STIR) en la polimiositis. La MRI del muslo muestra una señal brillante indicativa de edema/inflamación, sobre todo en el músculo recto femoral. Esto contrasta con la MRI en la IBM, en la que hay compromiso más selectivo del vasto lateral y el vasto medial, con respeto relativo del recto femoral (fig. 358-7 ***F*** y ***G***).

compromiso cardiaco, pulmonar y articular, además de mayor riesgo de cáncer. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de cáncer en la PM es menor que en la DM, pero es probable que estas series antiguas incluyeran pacientes con IBM y distrofias con inflamación que fueron diagnosticados en forma errónea con PM.

Datos de laboratorio Los valores de CK siempre están elevados en la PM no controlada. La CK normal debe alertar al médico ante la posibilidad de IBM. Como en la DM, la EMG y las imágenes del músculo estriado pueden ser anormales, pero los hallazgos son inespecíficos **(fig. 358-3)**.

Histopatología y patogenia Como la PM es una categoría heterogénea, la patología muscular es muy variable. Lo más frecuente es que los pacientes con células inflamatorias inespecíficas en el perimisio, más a menudo que en el endomisio, se clasifican como PM. Una pequeña minoría de pacientes tiene infiltrado inflamatorio mononuclear que rodea las fibras con expresión sarcolémica del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-I) **(fig. 358-4)**. Existe debate sobre si hay invasión real de las fibras musculares en la PM o si siempre es indicación de IBM. El infiltrado inflamatorio consiste en linfocitos T CD8+ y macrófagos situados en las regiones del endomisio, perimisio y perivascular. Como la PM es heterogénea, se conoce poco sobre sus formas diversas.

Pronóstico La mayoría de los pacientes con PM mejora con tratamiento inmunitario, pero casi siempre necesitan mantenerlo de por vida. Algunos estudios retrospectivos sugieren que la PM no responde tan bien como la DM a estos tratamientos. Sin embargo, es probable que muchas de estas series antiguas de "PM" incluyeran pacientes que en realidad tenían IMNM, IBM u otras miopatías (incluso distrofias musculares) que no responden a la inmunoterapia. Como en la DM, los factores de pronóstico adverso incluyen cáncer, edad avanzada, compromiso pulmonar o cardiaco y tratamiento previo inadecuado o tardío.

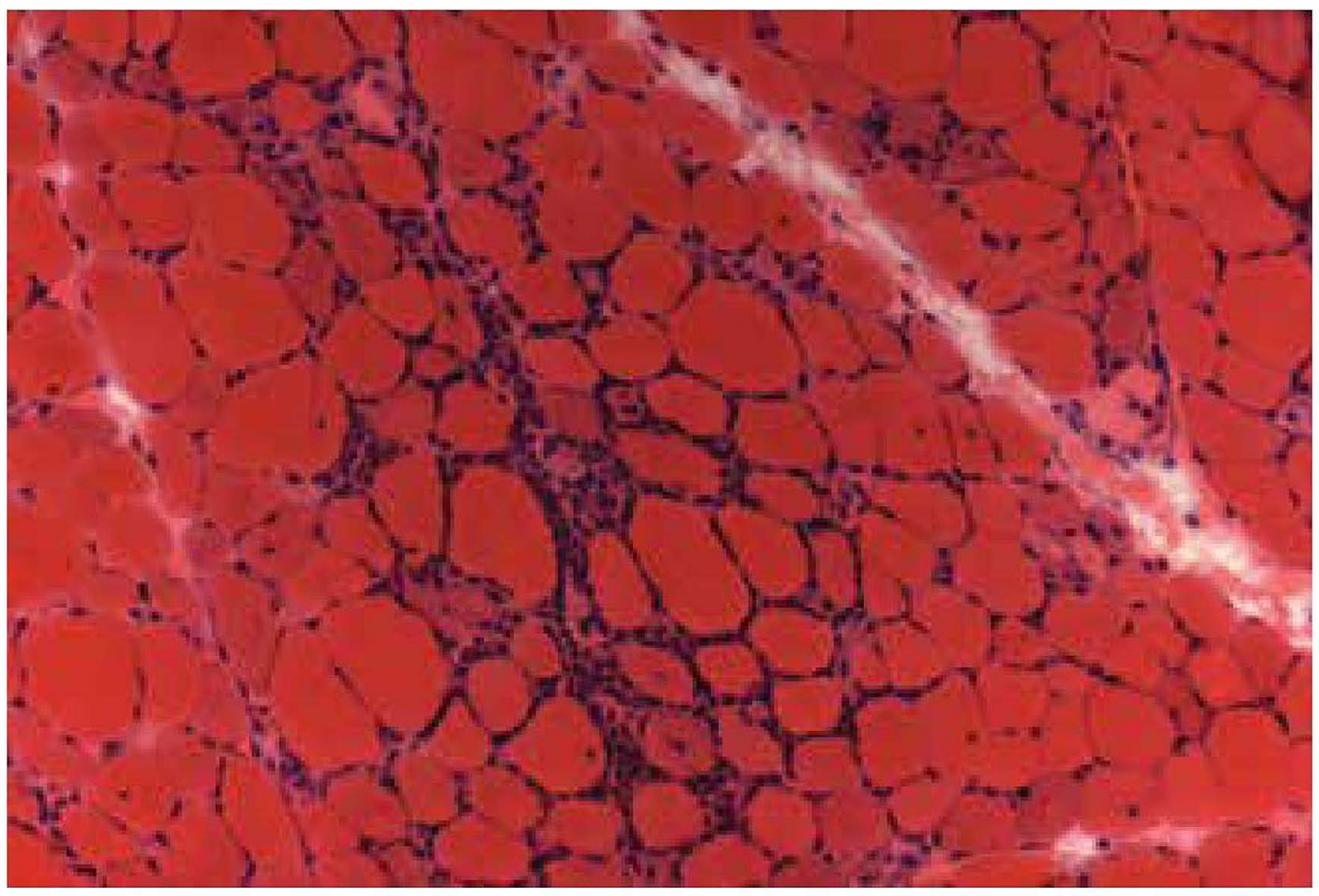


FIGURA 358-4 Patología de la polimiositis. Biopsia muscular que muestra infiltrados en el endomisio alrededor de fibras musculares no necróticas.

SÍNDROMES SUPERPUESTOS

El término "síndrome superpuesto" se aplica cuando la DM o PM se relaciona con otras enfermedades del tejido conjuntivo (CTD, *connective tissue* diseases) bien definidas, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD, *mixed connective tissue disease*), síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) o artritis reumatoide. Como en la DM y la PM, la miositis relacionada con estos síndromes superpuestos casi siempre responde a la inmunoterapia.

MIOPATÍA NECROSANTE MEDIADA POR MECANISMOS INMUNITARIOS

Manifestaciones clínicas La IMNM se caracteriza por inicio agudo o insidioso de debilidad simétrica, más proximal que distal. Puede haber disfagia, disartria o mialgia. Es probable que los pacientes tengan una CTD subyacente (casi siempre esclerodermia o MCTD), cáncer (miopatía necrosante paraneoplásica) o que el trastorno sea idiopático. Existen al menos dos formas distintivas de IMNM relacionadas con autoanticuerpos específicos (contra HMGCR y contra la partícula de reconocimiento de señal [SRP, *signal recognition particle*]). La miopatía HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima reductasa) puede observarse en pacientes que reciben estatinas, inhibidores de la HMGCR, sobre todo en personas >50 años. Sin embargo, la miopatía HMGCR puede desarrollarse en niños y adultos jóvenes sin antecedente de uso de estatinas y puede simular una distrofia muscular de cinturones de las extremidades. A diferencia de la miopatía "tóxica" más frecuente relacionada con el uso de estatinas, la miopatía por HMGCR no mejora cuando se suspenden las estatinas. Las miopatías SRP son notables por la presencia de anticuerpos anti-SRP y por lo general tienen una evolución subaguda, agresiva y con resistencia relativa al tratamiento.

Datos de laboratorio La concentración de CK está muy elevada (casi siempre >10 × lo normal) en la IMNM. Como se mencionó, la IMNM puede relacionarse con anticuerpos anti-HMGCR o anti-SRP. La EMG y las imágenes musculares muestran anormalidades inespecíficas.

Histopatología y patogenia Las biopsias musculares revelan fibras musculares con necrosis y regeneración multifocal, con escasez de células inflamatorias **(fig. 358-5)**. Sin embargo, algunos pacientes con miopatía HMGCR tienen infiltrados con predominio de macrófagos en el endomisio, similares a lo observado en la PM. La expresión excesiva de MHC-I y complejo de ataque de la membrana (MAC, *membrane attack complex*) puede ser evidente en el sarcolema de las fibras no necróticas, con depósito de MAC en los capilares. La patogenia de la IMNM no se comprende bien.

Pronóstico La IMNM suele ser mucho más difícil de tratar que la DM o la PM, por lo general se requiere inmunoterapia intensiva. La evolución progresiva a pesar de la inmunoterapia y la debilidad marcada con atrofia pueden conducir a un diagnóstico erróneo de alguna distrofia del cinturón de las extremidades. Es posible que haya mayor incidencia de cáncer en los pacientes con miopatía HMGCR, por lo que deben someterse a un estudio para neoplasias malignas.

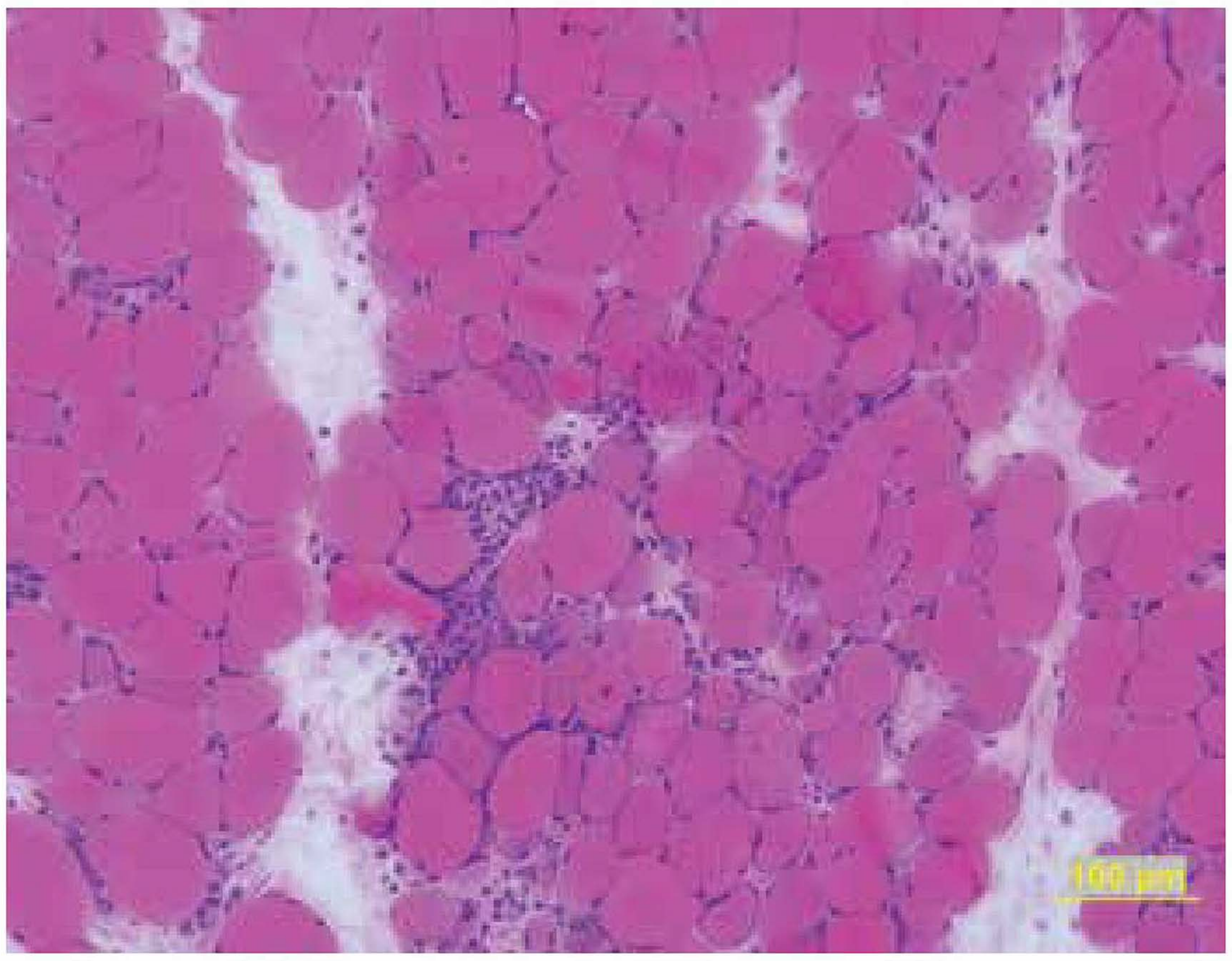


FIGURA 358-5 Patología de la miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios. Biopsia muscular que muestra fibras necróticas dispersas con infiltrado inflamatorio limitado a las fibras que sufren miofagocitosis, junto con unas cuantas fibras en regeneración.

SÍNDROME ANTISINTETASA

Manifestaciones clínicas La presencia de miositis, artritis no erosiva, ILD, fenómeno de Raynaud, manos mecánicas y fiebre acompañada de anticuerpos contra la aminoacil-tRNA sintetasa constituye el ASS. Algunos individuos tienen un exantema eritematoso y las biopsias musculares comparten manifestaciones histopatológicas de la DM, lo que quizá explique el que se establezca el diagnóstico de DM en muchos de estos pacientes.

Datos de laboratorio Los anticuerpos contra aminoacil-tRNA sintetasas son los MSA más frecuentes, se encuentran en 25 a 35% de los pacientes con miositis. El anticuerpo contra aminoacil-tRNA sintetasa más frecuente es anti-Jo-1. La CK suele estar elevada en personas con ASS y miositis. Aquellas con ILD tienen capacidad vital forzada y capacidad de difusión reducidas en las pruebas de función pulmonar. La imagen por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) helicoidal del tórax es la mejor herramienta para demostrar el patrón en panal de abejas de la ILD. La MRI de músculo estriado y la EMG muestran anormalidades similares a las de la DM, OM e IMNM.

Histopatología y patogenia Las biopsias musculares muestran predominio del daño en el perimisio, incluida la fragmentación del perimisio y tinción de fosfatasa alcalina **(fig. 358-6)**, PDC y macrófagos en el perimisio y alrededor de los vasos sanguíneos, así como depósito de MAC en los capilares. Como en la DM, también hay daño de las fibras musculares perifasciculares, pero en el ASS hay más necrosis de las fibras musculares perifasciculares que en la DM, en la que predomina la atrofia perifascicular. Los depósitos de MHC-1 y MAC en las fibras musculares pueden observarse en el sarcolema de las fibras musculares perifasciculares.

Pronóstico La mayoría de los pacientes responde al tratamiento, aunque las respuestas son menos completas que para la DM y la PM; la ILD puede ser muy resistente al tratamiento. A diferencia de la DM, PM e IMNM, no parece haber un riesgo elevado de neoplasias malignas.

MIOSITIS CON CUERPOS DE INCLUSIÓN

Manifestaciones clínicas Por lo general, la IBM se manifiesta en pacientes mayores de 50 años y es un poco más frecuente en varones que en mujeres. Se relaciona con debilidad de progresión lenta y atrofia muscular con predominio de compromiso temprano en los flexores de la muñeca y los dedos en los brazos y del cuádriceps en las piernas **(fig. 358-7)**. A menudo la debilidad es asimétrica. La disfagia es frecuente y en casos raros es la manifestación inicial. Estos síntomas ayudan a distinguir la IBM de la PM y otras formas de miopatía. La duración media desde el inicio de los síntomas hasta el uso de silla de ruedas o silla motorizada es de casi 15 años. No se ha observado un aumento en el riesgo de neoplasias malignas.

Datos de laboratorio La concentración de CK puede ser normal o sólo un poco elevada (casi siempre <10 veces lo normal). Se detectan anticuerpos dirigidos contra la 5′-nucleotidasa 1A citosólica (cN-1A) en la sangre en un tercio a más de dos tercios de los pacientes con IBM y es un biomarcador diagnóstico muy específico para IBM entre los pacientes con miopatía. Otros biomarcadores sanguíneos para IBM incluyen la presencia de una población anormal de grandes linfocitos granulares en la citometría de flujo y cociente CD4/CD8 reducido con aumento en la cifra de CD8. La EMG con aguja puede demostrar potenciales de la unidad motora de gran amplitud y larga duración que pueden interpretarse mal como neurógenos, pero reflejan el carácter crónico de la miopatía. La MRI muscular puede mostrar predominio de compromiso en el flexor profundo de los dedos en los brazos y de los músculos vastos medial y lateral, sin afectar el músculo recto del fémur.

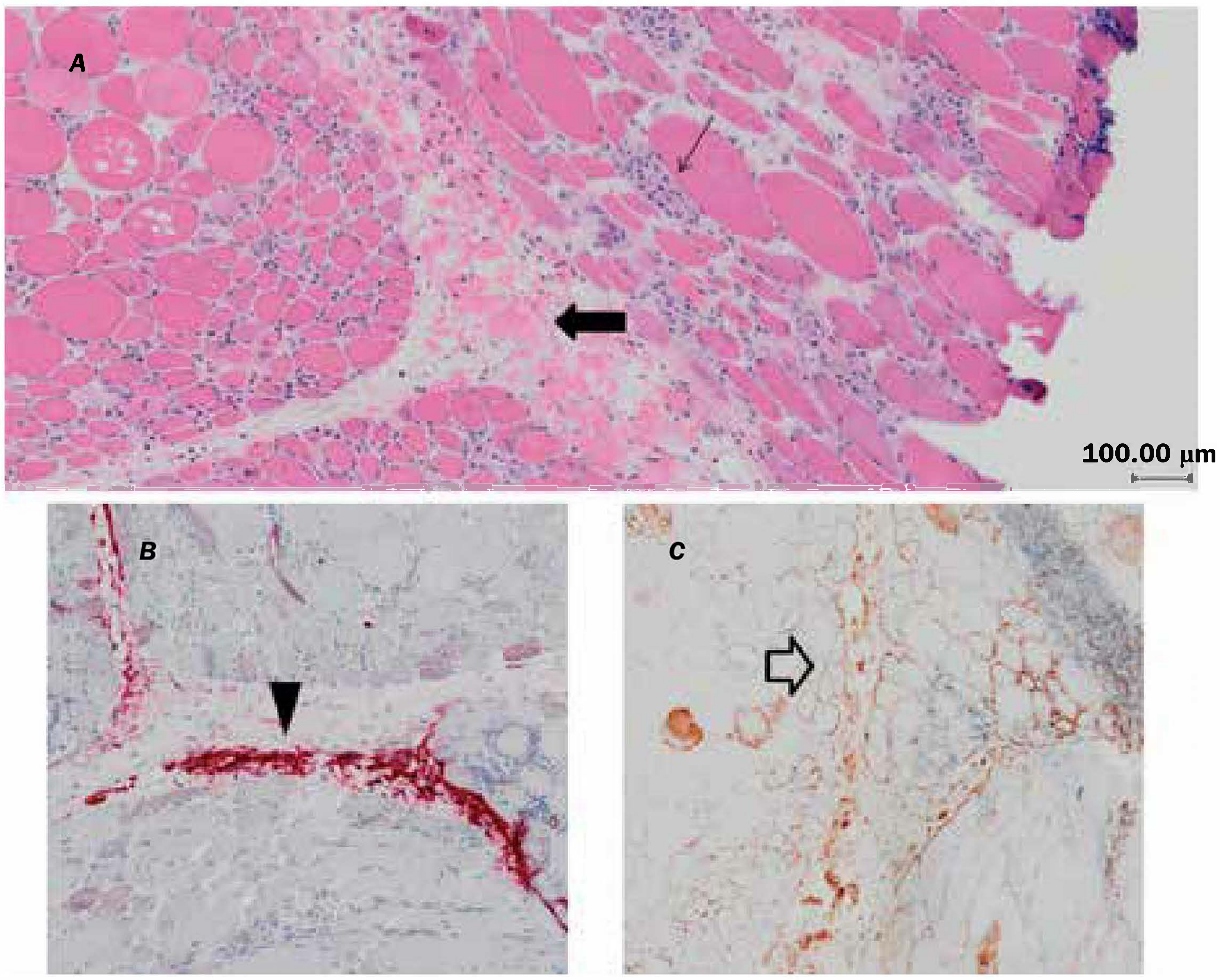


FIGURA 358-6 Patología de la miositis con anticuerpos anti-Jo-1 (síndrome antisintetasa). ***A*,** atrofia de fibras musculares perifasciculares/perimisiales (*flecha delgada*) relacionada con tejido conjuntivo en el perimisio, de apariencia edematosa y fragmentada (*flecha gruesa*), tinción HyE. ***B***, el tejido conjuntivo del perimisio capta un color rojo intenso con la tinción de fosfatasa alcalina (*punta de flecha*). ***C***, la tinción inmunitaria demuestra depósito de complejo de ataque de membrana (MAC) en el sarcolema de fibras musculares perifasciculares no necróticas (*flecha hueca*).

Histopatología y patogenia Las biopsias musculares demuestran infiltrados inflamatorios en el endomisio compuestos sobre todo por linfocitos T CD8+ y macrófagos que rodean e invaden las fibras musculares no necróticas, expresión de MHC-1 en el sarcolema, fibras con vacuolas con borde, fibras negativas para la citocromo oxidasa (COX) e inclusiones en la microscopia óptica y electrónica **(fig. 358-8)**. Las inclusiones contienen proteínas con hojas β mal plegadas (amiloide), pero son difíciles de observar con la tinción habitual con rojo Congo (a menudo se ven en cortes congelados, pero no en parafina). La inmunotinción para p62 parece la tinción más sensible para detectar estas inclusiones. Un dato importante es que las vacuolas bordeadas no se observan hasta en 20 a 30% de las biopsias musculares. En tales casos, la presencia de anormalidades mitocondriales (fibras rojas desiguales y negativas pa-

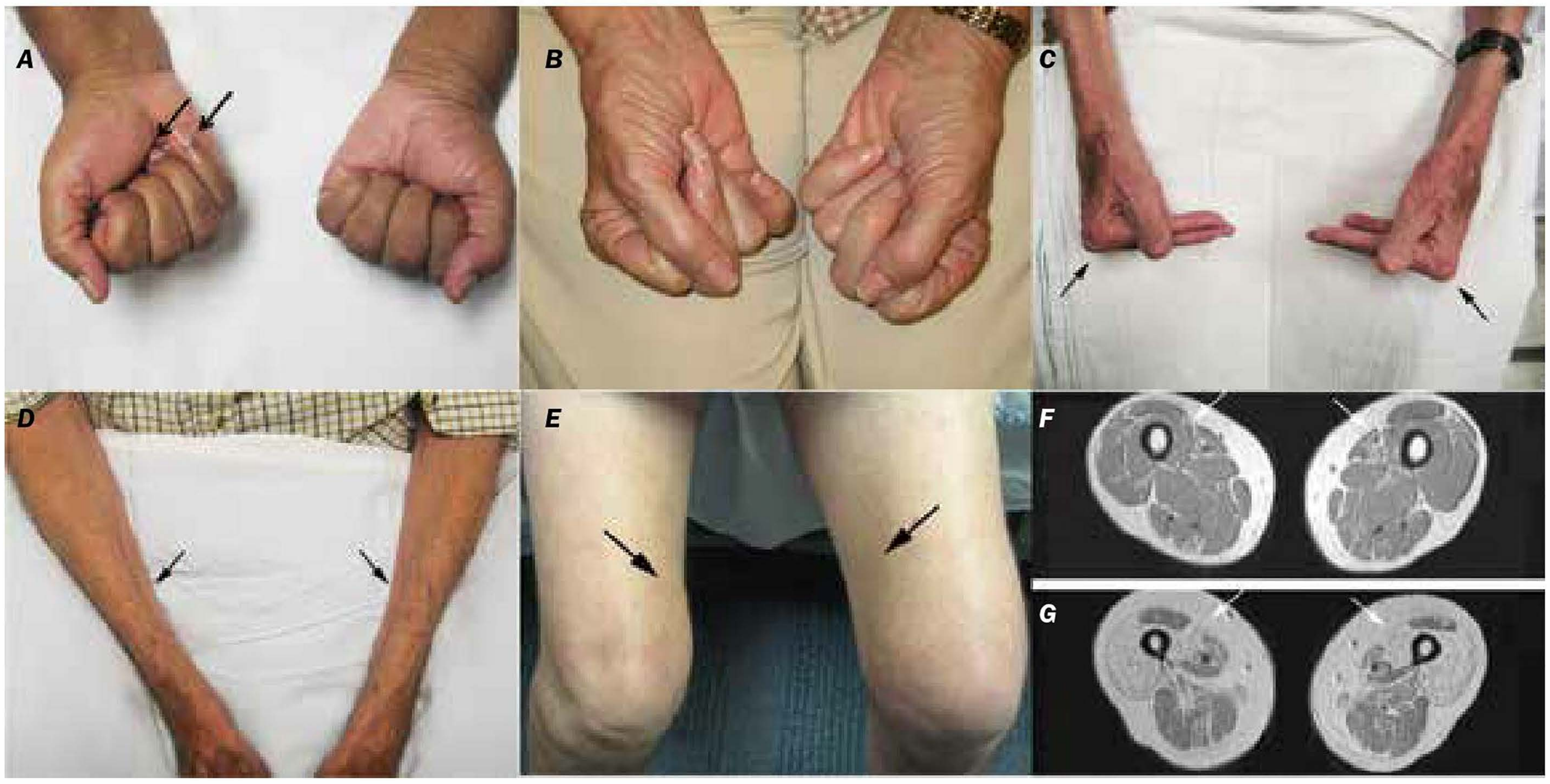


FIGURA 358-7 Manifestaciones musculares de la miositis por cuerpos de inclusión (*A*-*C*). La debilidad para la flexión de los dedos puede ser (***A***) sutil y multifocal (*flechas negras*), (***B***) moderada o (***C***) intensa. Nótese incluso la parálisis completa de los flexores profundos y superficiales de los dedos; la flexión de la articulación metacarpofalángica (*flechas*) a menudo se mantiene por la conservación de los lumbricales. ***D***, atrofia ventral en el antebrazo (*flechas*). ***E,*** atrofia de la parte medial de los muslos por la pérdida del vasto medial (*flechas*). ***F***, IBM temprana con conservación relativa del vasto medial (*flechas*), en contraste con (***G***) IBM avanzada con reemplazo fibroso marcado del vasto medial (*flechas*).

ra COX) y la inmunotinción que demuestra las inclusiones de p62 ayudan a distinguir la IBM de la PM (aparte del patrón clínico de debilidad muscular).

La patogenia de IBM se comprende poco. Las marcadas anormalidades en el sistema inmunitario de adaptación relacionadas con la inflamación con linfocitos T y la presencia de un autoanticuerpo relativamente específico contra una proteína muscular indican un ataque autoinmunitario contra el músculo. El ambiente inflamatorio intenso y crónico dentro de los músculos en la IBM puede alterar la síntesis de proteínas y las vías de degradación, en parte por la expresión de un inmunoproteasoma anormal. Las manifestaciones histológicas adicionales, por lo general denominadas "degenerativas", incluyen agregación de varias proteínas, incluidos marcadores de estrés y autofagia del retículo endoplásmico (ER, *endoplasmic reticulum*) (p. ej., p62 y LC3). También se ha observado estrés del ER y autofagia en otras enfermedades autoinmunitarias, como la colangitis biliar primaria (PBC, *primay biliar cholangitis*), enfermedad intestinal inflamatoria y espondilitis anquilosante, algunas de las cuales pueden ser muy resistentes al tratamiento inmunitario.

Pronóstico La miopatía es lentamente progresiva y por lo general no responde a la inmunoterapia. La mayoría de los pacientes requiere una silla motorizada o una silla de ruedas 10 a 15 años después del inicio de los síntomas. La esperanza de vida no se altera mucho en la IBM.

TRATAMIENTO DE LA IM (CUADRO 358-2)

La DM, PM, ASS e IMNM suelen responder a la inmunoterapia. Los glucocorticoides en dosis altas (es decir, una dosis inicial de prednisona 0.75-1.0 mg/kg al día) se consideran el tratamiento de primera línea. Hay incertidumbre sobre cuándo iniciar fármacos de segunda línea (p. ej., metotrexato, azatioprina, micofenolato, inmunoglobulina o rituximab). El médico debe sopesar con el paciente los riesgos elevados de la inmunosupresión frente a los posibles beneficios (p. ej., mejoría más rápida, efecto ahorrador de esteroides y prevención de la morbilidad relacionada con el uso prolongado de glucocorticoides). Por lo general, los autores inician un fármaco de segunda línea (casi siempre metotrexato) con los glucocorticoides en pacientes con debilidad grave o compromiso de otro sistema orgánico (p. ej., miocarditis, ILD), personas con alto riesgo de complicaciones (p. ej., sujetos con diabetes, osteoporosis o mujeres posmenopáusicas) y pacientes con IMNM, cuya miositis se sabe que es difícil de tratar. En aquellos en los que se inicia tratamiento con prednisona sola, se agrega un fármaco de segunda línea cuando no hay mejoría significativa después de 2 a 4 meses de tratamiento o cuando no es posible reducir en forma gradual a una dosis baja de prednisona.

La mayoría de los pacientes con IMNM no responde a la prednisona sola, ni siquiera a la com-

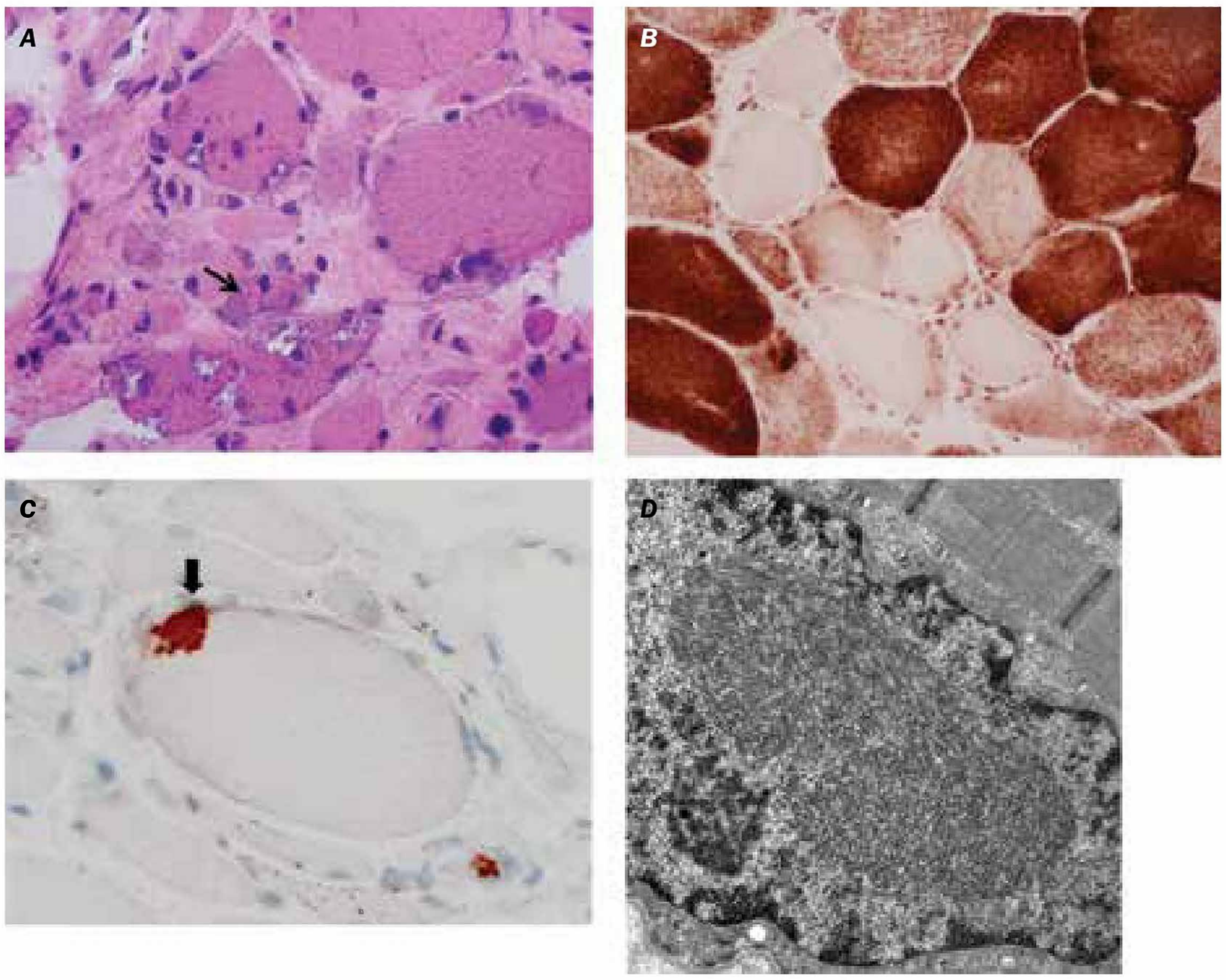


FIGURA 358-8 Patología de la miositis por cuerpos de inclusión. *A,* fibras musculares dispersas con vacuolas bordeadas y fibras raras con inclusiones eosinofílicas (*flecha*), tinción HyE. ***B,*** la tinción de citocromo oxidasa demuestra un mayor número de fibras musculares con tinción pálida o negativas para COX. ***C,*** las inclusiones citoplásmicas tienen tinción positiva con p62 dentro de una fibra muscular (*flecha gruesa*). ***D,*** la microscopia electrónica revela inclusiones tubulofilamentosas de 15-21 nm dentro de un núcleo muscular.

CUADRO 358-2 Inmunoterapias para miopatías inflamatorias

TRATAMIENTO	VÍA	DOSIS	EFECTOS COLATERALES	VIGILAR
Prednisona	Oral	0.75-1.5 mg/kg al día para iniciar	Hipertensión, retención de líquido, aumento de peso, hiperglucemia, hipopotasemia, cataratas, irritación gástrica, osteoporosis, infección, necrosis aséptica del fémur	Peso, presión sanguínea, glucosa y potasio séricos, desarrollo de catarata
Metilprednisolona	Intravenosa	1 g en 100 mL de solución salina normal en 1-2 h al día o en días alternos por 3-6 dosis	Arritmia, rubor, disgeusia, ansiedad, insomnio, retención de líquido y aumento de peso, hiperglucemia, hipopotasemia, infección	Frecuencia cardiaca, presión sanguínea, glucosa y potasio séricos
Azatioprina	Oral	2-3 mg/kg al día, dosis matutina única	Enfermedad pseudogripal, hepatotoxicidad, pancreatitis, leucopenia, macrocitosis, neoplasia, infección, teratogenia	Biometría hemática, enzimas hepáticas
Metotrexato	Oral	7.5-20 mg a la semana, dosis única o divididas; administración un día a la semana.	Hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar, infección, neoplasia, infertilidad, leucopenia, alopecia, irritación gástrica, estomatitis, teratogenia	Enzimas hepáticas, biometría hemática
	Subcutánea	20-50 mg c/semana, administración un día a la semana	Igual que la oral	Igual que para vía oral
Ciclofosfamida	Oral intravenosa	1.5-2 mg/kg al día; dosis a.m. única 0.5 a 1.0 g/m^2 c/mes × 6-12 meses	Depresión medular, infertilidad, cistitis hemorrágica, alopecia, infecciones, neoplasia, teratogenia	Biometría hemática, análisis urinario
Ciclosporina	Oral	4-6 mg/kg al día, dividir en dos dosis al día	Nefrotoxicidad, hipertensión, infección, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, teratogenia	Presión sanguínea, creatinina, BUN, enzimas hepáticas, concentración de ciclosporina
Tacrolimús	Oral	0.1-0.2 mg/kg al día dividido en dos dosis	Nefrotoxicidad, hipertensión, infección, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, teratogenia	Presión sanguínea, creatinina, BUN, enzimas hepáticas, concentración de tacrolimús
Micofenolato mofetilo	Oral	Adultos (1 g a 1.5 g c/12 h) Niños (600 mg/m^2 por dosis c/12 h, no >1 g/día en pacientes con insuficiencia renal)	Supresión medular, hipertensión, temblor, diarrea, náusea, vómito, cefalea, sinusitis, confusión, ambliopía, tos, teratogenia, infección, neoplasia	Biometría hemática
Inmunoglobulina intravenosa	Intravenosa	2 g/kg en 2-5 días; luego 1 g/kg c/4-8 semanas, en caso necesario	Hipotensión, arritmia, diaforesis, rubor, nefrotoxicidad, cefalea, meningitis aséptica, anafilaxia, accidente vascular cerebral	Frecuencia cardiaca, presión sanguínea, creatinina/BUN
Rituximab	Intravenosa	Un ciclo típico es de 750 mg/m^2 (hasta 1 g) y repetir en 2 semanas Los cursos se repiten cada 6-18 meses	Reacciones a la infusión (como con IVIG), infección, leucoencefalopatía multifocal progresiva	Algunos revisan la cifra de linfocitos B antes de cursos subsiguientes (pero quizá no esté indicado)

BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CBC; biometría hemática; Cr, creatinina; ECG, electrocardiograma; GI, gastrointestinal; IgA, inmunoglobulina A; IVIG, inmunoglobulina intravenosa; LFT, pruebas de función hepática; m^2, superficie corporal total; mo, meses; PFT, pruebas de función pulmonar; PRES, síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Fuente: Modificado con autorización a partir de AA Amato, JA Russell (eds): Neuromuscular Disorders, 2nd ed. New York, McGraw-Hill Education; 2016, Table 33-8, p. 859.

binación de prednisona más un fármaco de segunda línea. Muchos requieren tratamiento triple con prednisona, metotrexato e inmunoglobulina intravenosa (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) y si esto falla, rituximab. Reportes recientes sugieren que la miopatía anti-HMGCR puede responder a la monoterapia con IVIG y ahora se organiza un estudio extenso multicéntrico para valorar esta estrategia.

Por desgracia, la IBM no suele responder a ninguna inmunoterapia conocida. La base del tratamiento es la terapia física y ocupacional para mejorar la función y terapia de la deglución (a veces dilatación esofágica o miotomía cricofaríngea) en pacientes con disfagia.

GUÍAS GENERALES PARA USO DE INMUNOTERAPIAS ESPECÍFICAS

Glucocorticoides El tratamiento se inicia con prednisona (0.75-1.5 mg/kg hasta 100 mg) administrados como dosis única matutina diaria (la dosis más usual en adultos es 60 mg al día). En pacientes con debilidad grave o morbilidad concomitante (p. ej., ILD, miocarditis), se recomienda el tratamiento con un ciclo corto de metilprednisolona intravenosa (1 g al día por 3 días) antes de iniciar los glucocorticoides orales. Por lo general, los pacientes mantienen una dosis alta de prednisona hasta que la fuerza se normaliza o hasta que la mejoría en la fuerza alcance una meseta (casi siempre 3-6 meses). Después, la prednisona puede reducirse en forma gradual en 5 mg cada 2-4 semanas. Una vez que se alcanzan dosis de 20 mg al día o en días alternos, la dosificación se reduce a 2.5 mg cada 2-4 semanas. El objetivo es reducir la prednisona a ≤10 mg al día. Aunque la mayoría de los pacientes mejora, es posible que la respuesta no sea completa y muchos requieren al menos una dosis pequeña de prednisona o un fármaco de segunda línea para lograr una remisión sostenida. Se vigila la concentración sérica de CK; sin embargo, los ajustes en la dosis de prednisona y otros tratamientos inmunitarios se basan sobre todo en la exploración clínica objetiva, no en el valor de CK ni en la respuesta subjetiva del paciente. Cuando no se nota respuesta después de una prueba adecuada de prednisona en dosis altas, deben considerarse diagnósticos alternativos (p. ej., IBM o una distrofia muscular inflamatoria) y una nueva biopsia muscular.

Es necesario distinguir la recidiva de la miositis de la miopatía por esteroides. Las características que sugieren una miopatía por esteroides incluyen debilidad que se desarrolla durante el uso de una dosis alta, valor normal de CK sérica, manifestaciones clínicas de exceso de esteroides como equimosis o "facies de luna llena" y ausencia de irritabilidad de membrana en la EMG. En contraste, los pacientes que experimentan una recidiva de la miositis pueden experimentar mayor debilidad durante el descenso en la dosis de prednisona, tienen valores ascendentes de CK y presentan actividad espontánea anormal en la EMG.

TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA

Metotrexato Por lo general, el metotrexato es el tratamiento de segunda línea porque la mayoría de los autores cree que actúa con más rapidez que otros fármacos. Se inicia una dosis oral de 5 a 7.5 mg/semana y luego se aumenta en forma gradual según se requiera hasta 25 mg/semana. Si no hay mejoría después de 1 mes con 25 mg/semana de metotrexato oral, el siguiente paso es cambiar a metotrexato semanal parenteral (casi siempre subcutáneo), con aumento de 5 mg en la dosis cada semana; sólo raras veces se usa una dosis >35 mg/semana. Los principales efectos colaterales de metotrexato son alopecia, estomatitis, ILD, teratogenia, oncogenia, riesgo de infección y fibrosis pulmonar, además de toxicidad de la médula ósea, renal y hepática. Se administra junto con folato o ácido folínico.

Azatioprina La dosis inicial recomendada es 50 mg/día en adultos, que puede aumentarse en 50 mg cada 2 semanas hasta 2-3 mg/kg al día. Cerca del 12% de los pacientes desarrolla una reacción sistémica caracterizada por fiebre, dolor abdominal, náusea, vómito y anorexia que requiere suspensión del fármaco. La principal limitación práctica de la azatioprina es que casi siempre se requieren 6-18 meses de tratamiento para ver un beneficio. Puede realizarse una detección previa de deficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT), que se relaciona con toxicidad grave de la médula ósea con este fármaco.

Micofenolato mofetilo Este fármaco inhibe la proliferación de linfocitos T y B mediante el bloqueo de la síntesis de purina. Parece efectivo en distintas formas de miositis y es el tratamiento de segunda línea para pacientes con miositis por ILD. La dosis inicial es de 1.0 mg dos veces al día y puede elevarse a 3 g diarios en tomas divididas, si es necesario. El micofenolato se excreta por vía renal; por tanto, la dosis debe reducirse (no más de 1 g/día, dosis total) en pacientes con insuficiencia renal. Una ventaja del micofenolato con respecto a otros inmunodepresores es su falta de toxicidad renal y hepática.

Inmunoglobulina intravenosa La IVIG se usa en pacientes resistentes al tratamiento con prednisona y al menos un inmunodepresor de segunda línea, aunque reportes recientes sugieren que puede ser el tratamiento de elección y efectiva como monoterapia en la miopatía por anticuerpos contra HMCCR. Una dosis de 2 g/kg se divide en 2-5 días y se administran infusiones repetidas a intervalos mensuales durante al menos 3 meses. Después, los intervalos se prolongan o la dosis se reduce: 2 g/kg cada 2 meses o 1 mg/kg cada mes.

Rituximab El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra los linfocitos B CD20+. Un extenso estudio con asignación al azar y grupo testigo no encontró beneficio, pero el diseño del estudio era defectuoso. La mayor parte de los autores considera que rituximab puede ser provechoso en algunos pacientes resistentes a la prednisona y al menos a uno de los otros fármacos de segunda línea. La dosis típica es 750 mg/m^2 (hasta 1 g) por vía intravenosa (IV), con una segunda infusión 2 semanas más tarde y cursos repetidos (375 mg/m^2 como infusión única o con una segunda infusión separada por 2 semanas) cada 6-18 meses, en caso necesario.

ASPECTOS MUNDIALES

No existen datos epidemiológicos sobre la incidencia y prevalencia de varios subtipos de IM en todo el mundo. La conciencia de la enfermedad y la incapacidad para obtener y procesar biopsias musculares y MSA complican el problema, sobre todo en los países menos desarrollados. No obstante, todos estos trastornos ocurren en todo el mundo. Es probable que los desencadenantes ambientales específicos y los factores de riesgo genéticos sean variables. Un dato interesante es que un reporte de Japón indicó que 28% de los pacientes con IBM tenía evidencia de exposición a hepatitis C, cifra mucho mayor a la observada en el hemisferio occidental y también más frecuente de lo observado en la PM y en la población sana testigo en Japón. La PM y la IBM relacionadas con VIH se encuentran con mayor frecuencia en zonas endémicas para VIH y estudios recientes sugieren que la mayor parte de estos casos de "PM" resultan IBM y desarrollan síntomas a una edad más temprana (p. ej., en la cuarta década). Está claro que la piomiositis y la miositis parasitaria son más frecuentes en los trópicos. La prevalencia de los distintos tipos de cánceres varía en diferentes partes del mundo, una consideración importante con respecto a la miositis paraneoplásica que se observa en la DM, PM e IMNM. Por ejemplo, el cáncer rinofaríngeo es más frecuente en Asia, por lo que la valoración de este tipo de cáncer debe considerarse en el estudio de pacientes en esas regiones de alto riesgo.

LECTURAS ADICIONALES

Amato AA, Russell JA (eds): *Neuromuscular Disorders*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill Education, 2016, pp. 827-871.

Greenberg SA *et al*.: Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. Brain 139:1348, 2016.

Huard C *et al*.: Correlation of cutaneous disease activity with type 1 interferon gene signature and interferon beta in dermatomyositis. Br J Dermatol 176:1224, 2017.

Larman HB *et al*.: Cytosolic 5′-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. Ann Neurol 73:408, 2013.

Lundberg IE *et al*.: Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. J Intern Med 280:39, 2016.

Mammen AL *et al*.: Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum 63:713, 2011.

Pluk H *et al*.: Autoantibodies to cytosolic 5′-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. Ann Neurol 73:397, 2013.

Rose MR, ENMC IBM Working Group: 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 23:1044, 2013.

Watanabe Y *et al*.: Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 87:1038, 2016.

359 Policondritis recurrente

Carol A. Langford

La policondritis recurrente es una enfermedad poco común de causa desconocida que se caracteriza por inflamación del cartílago, y afecta de manera predominante oídos, nariz y árbol laringotraqueobronquial. Otras manifestaciones son escleritis, hipoacusia neurosensitiva, poliartritis, anomalías cardiacas, lesiones cutáneas y glomerulonefritis. Se cree que la frecuencia de la policondritis recurrente es de 3.5 por millón de habitantes por año. La edad de inicio más frecuente es entre los 40 y los 50 años, pero puede afectar tanto a niños como a ancianos. Se observa en todas las razas y su frecuencia es la misma en ambos sexos. No hay ninguna tendencia familiar evidente. Se ha advertido una frecuencia bastante mayor de HLA-DR4 en los pacientes con policondritis recurrente que en los individuos sanos. No se ha observado un subtipo de alelo predominante HLA-DR4. Cerca del 30% de los pacientes con policondritis recurrente padece otro trastorno reumático, sobre todo vasculitis sistémica, seguida de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*). Varias enfermedades no reumáticas también se han vinculado con policondritis recurrente **(cuadro 359-1)**. En muchos casos, estos trastornos preceden por varios meses o años a la policondritis recurrente, pero en otros la policondritis recurrente es simultánea.

HISTOPATOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La primera anomalía del cartílago tanto hialino como elástico que se observa en términos histológicos es la pérdida focal o difusa de la tinción basófila, que indica falta de proteoglucano en la matriz cartilaginosa. Además, se observan infiltrados inflamatorios adyacentes al cartílago enfermo que

CUADRO 359-1 Enfermedades asociadas a policondritis recurrente[a]
Vasculitis generalizada
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Espondiloartritis
Enfermedad de Behçet
Polimialgia reumática
Cirrosis biliar primaria
Fibrosis pulmonar
Tiroiditis de Hashimoto
Enfermedad de Graves
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
Síndrome mielodisplásico

[a] La combinación más frecuente es con vasculitis sistémica, seguida de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Fuente: Modificado de CJ Michet *et al*.: Ann Intern Med 104:74, 1986.

constan principalmente de mononucleares y algunas células plasmáticas. Durante la fase aguda, también se observan leucocitos polimorfonucleares. La destrucción del cartílago empieza en los bordes externos y avanza hacia el centro. También se produce degradación lagunar y pérdida de condrocitos. El cartílago que degenera es sustituido por tejido de granulación y luego por fibrosis y áreas focales de calcificación. En ocasiones, se observan áreas pequeñas de cartílago en regeneración. Los estudios con inmunofluorescencia demuestran la presencia de inmunoglobulinas y complemento en las zonas enfermas. El material granular extracelular que se observa en la matriz cartilaginosa degenerada bajo el microscopio electrónico se ha interpretado como enzimas, inmunoglobulinas o proteoglucanos.

Cada vez hay más información que sugiere de manera enfática que la inmunidad tanto humoral como celular contribuye a la patogenia de la policondritis recurrente. En los sitios de inflamación se detectan inmunoglobulinas y complemento. Además, en el suero de algunos pacientes se identifican anticuerpos anticolágeno tipo II y antimatrilina-1, así como complejos inmunitarios. La posibilidad de que una respuesta inmunitaria contra el colágeno tipo II sea importante en la patogenia está sustentada de modo experimental por la condritis auricular en ratas vacunadas con colágeno tipo II. En estos animales, se observan anticuerpos anticolágeno tipo II y los depósitos inmunitarios se detectan en los sitios de inflamación auricular. En algunos pacientes, se han demostrado respuestas inmunitarias humorales contra los colágenos tipos IX y XI, matrilina-1 y proteína oligomérica de la matriz cartilaginosa. En un estudio, las ratas que fueron vacunadas con matrilina-1 manifestaron estridor inspiratorio pronunciado y edema del tabique nasal. En estas ratas se observó inflamación con erosiones del cartílago enfermo, caracterizada por mayor recuento de linfocitos T CD4+ y CD8+ en las lesiones. La inflamación excluyó al cartílago de las articulaciones y el pabellón auricular. Se detectaron anticuerpos IgG antimatrilina-1. La matrilina-1 es una proteína no colagenosa de la matriz extracelular del cartílago. Su concentración es alta en la tráquea y también se observa en el tabique nasal, pero no en el cartílago auricular. En otro estudio, se demostró la presencia de anticuerpos antimatrilina-1 en cerca del 13% de los pacientes con policondritis recurrente; alrededor del 70% de estos enfermos padecía síntomas respiratorios. Quizá también participa la inmunidad celular en la lesión hística, puesto que es posible demostrar transformación linfocítica cuando los linfocitos de los pacientes tienen contacto con extractos de cartílago. En algunos enfermos, se han observado linfocitos T específicos para colágeno tipo II y linfocitos T CD4+ en los sitios de inflamación cartilaginosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La policondritis recurrente casi siempre empieza de manera repentina con inflamación cartilaginosa en dos o más regiones. El patrón de la lesión cartilaginosa y la frecuencia de los episodios varían mucho entre los pacientes. Algunos incluso manifiestan un cuadro no cartilaginoso. Varias semanas antes de los signos clínicos de policondritis recurrente, muchos pacientes tienen fiebre, fatiga y pérdida de peso. Cuando el sujeto sólo manifiesta dolor articular intermitente o edema, inflamación ocular inexplicable, hipoacusia, valvulopatía cardiaca o síntomas pulmonares, a menudo la policondritis recurrente permanece sin diagnóstico durante varios meses o incluso años.

La manifestación más frecuente de la policondritis recurrente es la condritis auricular, que se observa en 40% de los pacientes pero a la larga afecta a 85% de los casos **(cuadro 359-2)**. Se extiende a uno o ambos pabellones auriculares, ya sea en forma secuencial o simultánea. Los enfermos manifiestan dolor repentino, hipersensibilidad y edema de la porción cartilaginosa del pabellón auricular **(fig. 359-1)**. Esto suele abarcar los pabellones auriculares y no los lóbulos, porque éstos no contienen cartílago. La piel adquiere un tono rojo carnoso o violáceo. Los episodios prolongados o recurrentes causan destrucción del cartílago y pabellones auriculares blandos y flácidos. Algunas veces el edema cierra la trompa de Eustaquio o el meato auditivo externo, lo cual dificulta la audición. La inflamación de la arteria auditiva interna o su rama coclear genera hipoacusia, vértigo, ataxia, náusea y vómito. El vértigo casi siempre se acompaña de hipoacusia.

En alrededor del 61% de los pacientes, la enfermedad se extiende hasta la nariz, y en 21% lo hace desde el principio. Estos enfermos manifiestan obstrucción nasal, rinorrea y epistaxis. El puente nasal y el tejido circundante adquieren una coloración rojiza, se inflaman, son dolorosos y, en ocasiones, se colapsan, lo cual produce una deformidad en "silla de montar" **(fig. 359-2)**. En otros pacientes, la deformidad nasal surge de forma gradual y no se acompaña de inflamación manifiesta. La nariz en "silla de montar" es más frecuente en los jóvenes, en especial mujeres.

CUADRO 359-2 Manifestaciones clínicas de la policondritis recurrente

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	MANIFESTACIÓN	ACUMULADA
	Frecuencia (%)	
Condritis auricular	43	89
Artritis	32	72
Condritis nasal	21	61
Inflamación ocular	18	59
Síntomas laringotraqueales	23	55
Hipoacusia	7	40
Nariz en "silla de montar"	11	25
Cutáneos	4	25
Estenosis laringotraqueales	15	23
Vasculitis	2	14
Creatinina alta	7	13
Insuficiencia aórtica o mitral	0	12

Fuente: Modificado de PO Kent *et al*.: Curr Opin Rheumatol 16:56, 2004.

La manifestación principal de la policondritis recurrente es la lesión articular en cerca del 33% de los enfermos, y muchas veces constituye el dato único durante varios meses. Por último, >50% de los individuos manifestará artralgias o artritis. La artritis casi siempre es asimétrica y oligoarticular o poliarticular, y abarca las articulaciones periféricas tanto grandes como pequeñas. Un episodio de artritis tiene una duración de unos cuantos días a varias semanas y desaparece de manera espontánea sin dejar erosión o deformidades articulares. Los episodios de artritis no siempre guardan una relación temporal con otras manifestaciones de policondritis recurrente. Se ha publicado que el líquido articular no es inflamatorio. Además de las articulaciones periféricas, la inflamación se extiende hasta los cartílagos costocondral, esternomanubrial y esternoclavicular. La destrucción de estos cartílagos genera tórax en embudo o incluso pared torácica anterior flagelante.

Más del 50% de los pacientes padece manifestaciones oculares que comprenden conjuntivitis, epiescleritis, escleritis, iritis, uveítis y queratitis. La inflamación ocular es pronunciada en algunos casos y pone en peligro la vista. Otras manifestaciones son edema palpebral y periorbitario, proptosis, neuritis óptica, parálisis de los músculos extraoculares, vasculitis retiniana y obstrucción de la vena renal.

En cerca del 50% de los pacientes, la enfermedad se extiende hacia el árbol laringotraqueobronquial, lo cual constituye una de las manifestacio-

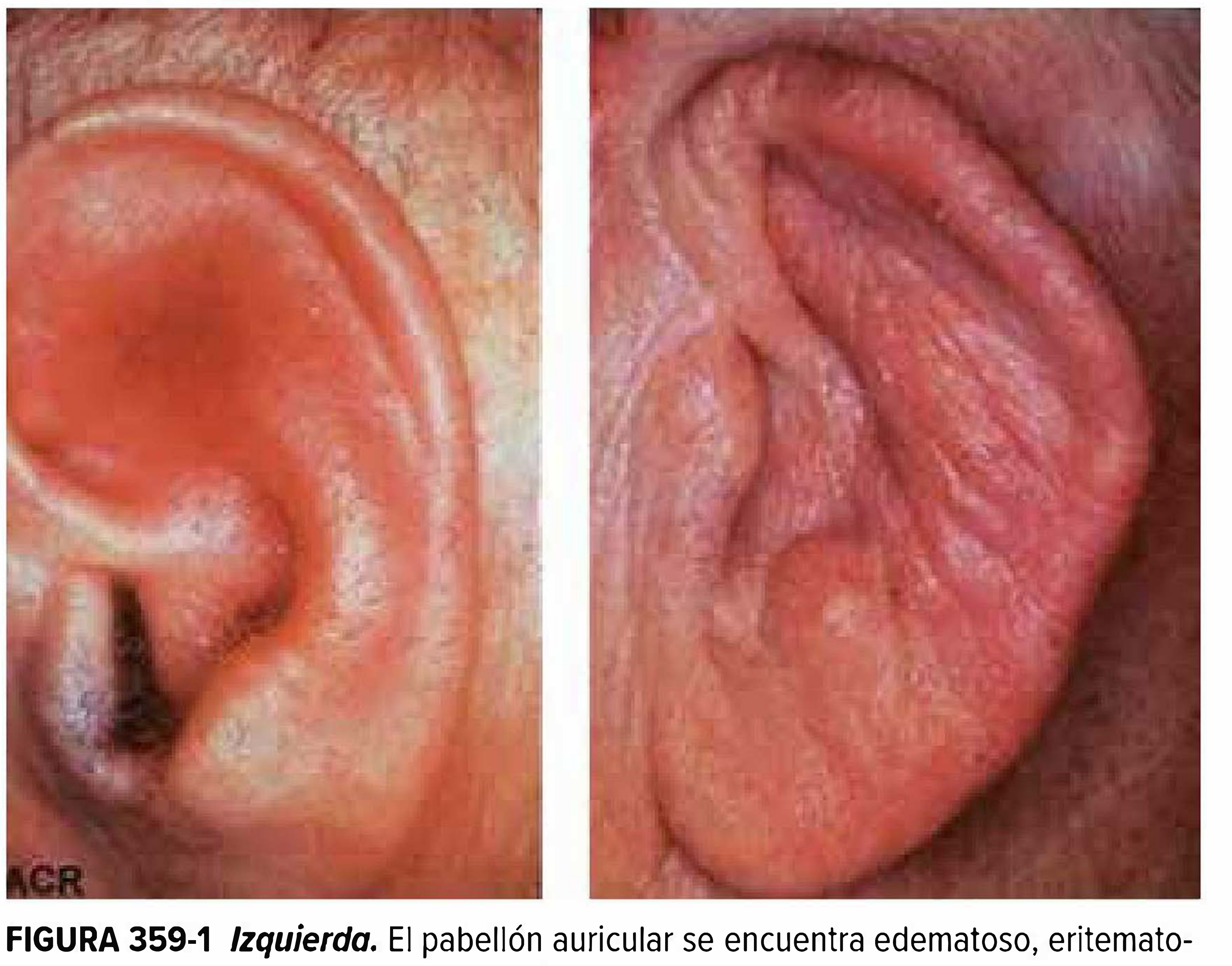


FIGURA 359-1 ***Izquierda.*** El pabellón auricular se encuentra edematoso, eritematoso e hipersensible. No se muestra el lóbulo auricular, que no tiene lesiones puesto que no hay cartílago. ***Derecha.*** El cartílago auricular se encuentra engrosado y deformado. La destrucción del cartílago tiene como resultado un pabellón auricular flácido. *(Reimpresa de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © 2018 American College of Rheumatology.)*

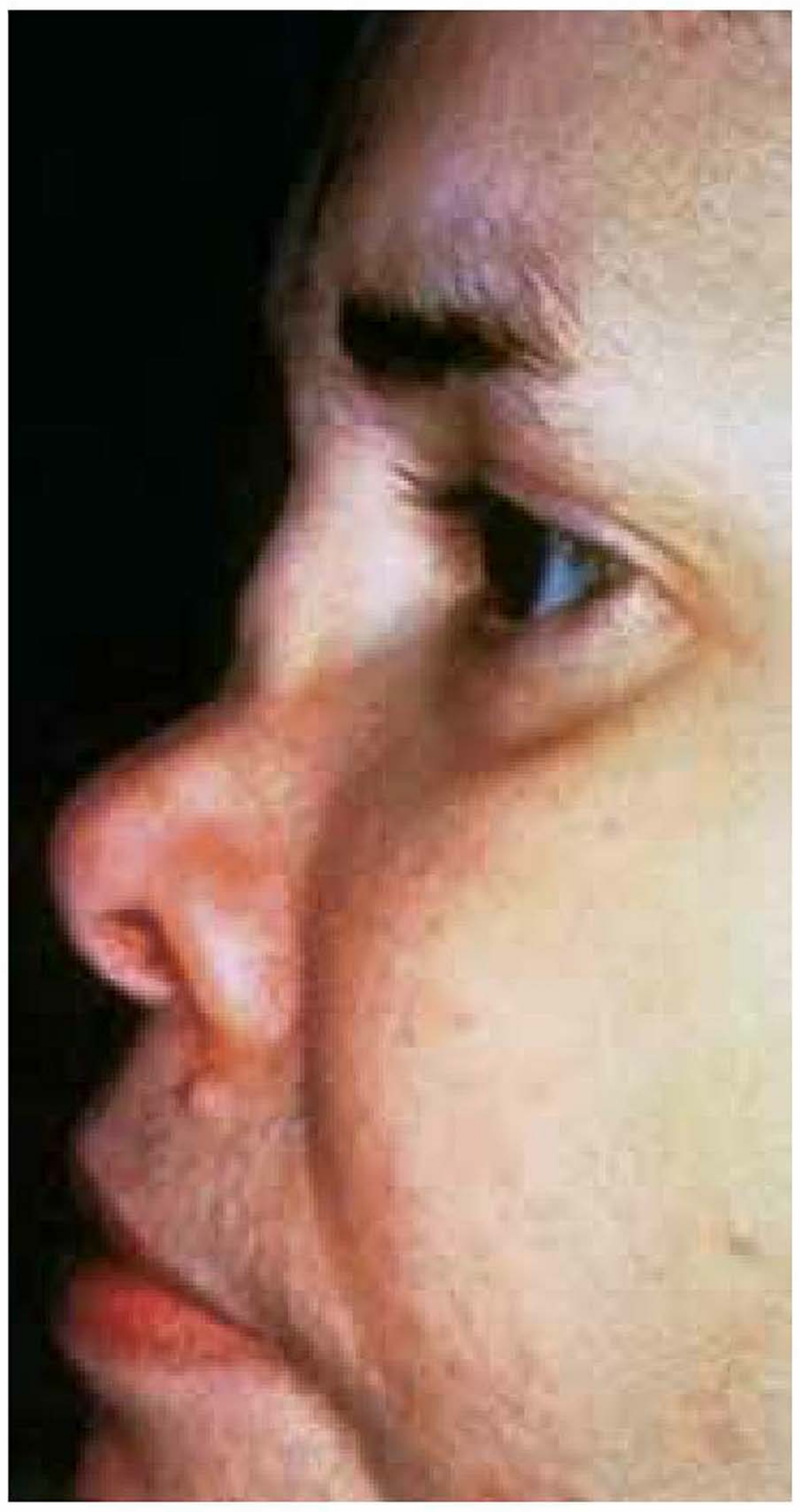


FIGURA 359-2 **La nariz en "silla de montar" es resultado de la destrucción y el colapso del cartílago nasal.** *(Reimpresa de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © 2018 American College of Rheumatology.)*

nes más graves de la policondritis recurrente y se manifiesta por disfonía, tos no productiva e hipersensibilidad sobre la laringe y porción proximal de la tráquea. El edema de la mucosa, las estenosis o el colapso del cartílago laríngeo o traqueal ocasionan estridor y obstrucción peligrosa de las vías respiratorias que obliga a realizar una traqueostomía. Cuando se extiende hacia las vías respiratorias bajas, el resultado es una traqueobroncomalacia. El colapso del cartílago bronquial provoca neumonía que, cuando es extensa, genera insuficiencia respiratoria.

Entre 5-10% de los pacientes padece insuficiencia valvular cardiaca por dilatación progresiva del anillo valvular o destrucción de las cúspides valvulares. En 7% la insuficiencia es aórtica, y con menos frecuencia se extiende hasta la mitral y otras válvulas. Otras manifestaciones cardiacas son la pericarditis, la miocarditis, la vasculitis coronaria y las anomalías de la conducción. Se pueden formar aneurismas en la aorta proximal, torácica o abdominal incluso en ausencia de condritis activa y en ocasiones se rompen.

En 10% de los enfermos, el padecimiento se extiende hasta los riñones. Las lesiones renales más frecuentes son expansión mesangial o glomerulonefritis necrosante segmentaria, con depósitos electrodensos escasos en el mesangio donde también existen algunos depósitos de C3, IgG o IgM. También se han publicado casos de extensión tubulointersticial y nefropatía por IgA.

Cerca del 25% de los pacientes padece lesiones cutáneas, que comprenden púrpura, eritema nodoso, eritema multiforme, angioedema y urticaria, livedo reticular y paniculitis.

Hasta en 25% de los pacientes se observan datos de vasculitis en cualquier vaso grande. Algunas veces, esta vasculitis se acompaña de aneurismas de la aorta y, cuando se extiende hacia los vasos medianos, se ubica en las arterias coronarias, hepáticas, mesentéricas o renales, o en los vasos que riegan los nervios. Otras veces, aquélla se extiende hasta las vénulas poscapilares. También se ha informado sobre una variedad de vasculitis primaria con policondritis recurrente **(cap. 356)**. Una superposición específica es el síndrome "MAGIC" (úlceras bucales y genitales con cartílago inflamado), donde los pacientes presentan características de policondritis recurrente y enfermedad de Behçet **(cap. 357)**.

DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO POR ESTUDIOS DE IMAGEN

No hay características diagnósticas de policondritis recurrente en los análisis de laboratorio. A menudo se acompaña de leucocitosis leve y anemia normocítica y normocrómica. En 10% de los pacientes, se observa eosinofilia. La velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen aumentar. Asimismo, en ocasiones el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son positivos, pero su concentración es reducida y la concentración de complemento es normal. En <50% de los pacientes, se detectan anticuerpos anticolágeno tipo II y son inespecíficos. Otras veces se encuentran complejos inmunitarios, sobre todo en los enfermos que están en la fase activa temprana. En ocasiones, aumenta la globulina γ. En algunos pacientes con policondritis activa, se detectan anticuerpos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), ya sea citoplasmáticos (cANCA, *cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies*) o perinucleares (pANCA, *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies*). Sin embargo, en las pruebas dirigidas contra ciertos antígenos, se han observado unos cuantos casos con mieloperoxidasa-ANCA y proteinasa 3-ANCA, que son raros en la policondritis recurrente.

Las vías respiratorias altas y bajas se valoran con estudios de imagen, como CT y MRI. La broncoscopia permite observar de manera directa las vías respiratorias, pero es un procedimiento con riesgo alto cuando hay anomalías de dichas vías. Las pruebas de la función pulmonar en las que se miden los volúmenes del flujo demuestran obstrucción inspiratoria o espiratoria. Las imágenes también permiten detectar policondritis extracartilaginosa. La radiografía de tórax muestra ensanchamiento de la aorta ascendente o descendente por un aneurisma y cardiomegalia en caso de insuficiencia aórtica. Con la MRI puede observarse dilatación aneurismática aórtica. La electrocardiografía y la ecocardiografía permiten buscar datos cardiacos de esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Éste se basa en las manifestaciones clínicas típicas. La biopsia del cartílago enfermo de pabellón auricular, nariz o aparato respiratorio permite confirmar el diagnóstico, pero sólo es necesaria cuando las manifestaciones clínicas no son típicas. En 1976, McAdam *et al*. sugirieron criterios diagnósticos, que fueron modificados por Damiani y Levine en 1979. Estos criterios son los que se utilizan por lo general en la clínica. McAdam *et al*. propusieron lo siguiente: 1) condritis recurrente de ambos pabellones auriculares; 2) artritis inflamatoria no erosiva; 3) condritis del cartílago nasal; 4) inflamación de las estructuras oculares, incluida conjuntivitis, queratitis, escleritis-epiescleritis o uveítis o ambas; 5) condritis del cartílago laríngeo o traqueal, y 6) lesión coclear o vestibular que se manifiesta por hipoacusia neurosensitiva, acúfenos o vértigo. El diagnóstico es certero cuando hay tres o más de estas características, además de una biopsia positiva de cartílago auricular, nasal o respiratorio. Damiani y Levine sugirieron después que es posible establecer el diagnóstico ante la presencia de uno o más de los datos anteriores y una biopsia positiva, dos o más puntos de inflamación cartilaginosa que responden a glucocorticoides o dapsona o tres o más de las características anteriores.

El diagnóstico diferencial de policondritis recurrente se centra alrededor de los sitios de lesión clínica. Los individuos con granulomatosis y poliangitis (de Wegener) tienen nariz en "silla de montar" o lesiones traqueales, pero se distinguen por la inflamación primaria en la mucosa de estas ubicaciones, la ausencia de lesiones en el pabellón auricular y la afectación del parénquima pulmonar. En los sujetos con síndrome de Cogan, hay queratitis intersticial y anomalías vestibulares y auditivas, pero este síndrome no se extiende hasta el aparato respiratorio ni los pabellones auriculares. La artritis reactiva al principio simula policondritis recurrente por la artritis oligoarticular y las lesiones oculares, pero se distingue con el tiempo por la aparición de uretritis y lesiones mucocutáneas típicas y la ausencia de lesiones cartilaginosas nasales o auriculares. Al principio, la artritis reumatoide sugiere policondritis recurrente por la artritis y la inflamación ocular. Sin embargo, en la artritis reumatoide, la artritis es erosiva y simétrica. Además, la concentración de los factores reumatoides aumenta mucho más que en la policondritis recurrente y no suele observarse péptido citrulinado anticíclico. Algunas infecciones bacterianas del pabellón auricular se confunden con policondritis recurrente, pero difieren en que suelen ubicarse en un solo pabellón, incluido el lóbulo auricular. Asimismo, algunos traumatismos y la congelación lesionan el cartílago auricular. En algunos pacientes que consumen cocaína adulterada con levamisol se observa destrucción nasal y anomalías auriculares. En estos casos, las lesiones auriculares difieren de las de la policondritis recurrente en que se manifiestan en forma de placas purpúreas con necrosis que se extiende hasta el pabellón auricular, que no contiene cartílago.

TRATAMIENTO

Policondritis recurrente

En los pacientes con condritis activa, la administración de 40 a 60 mg/día de prednisona a menudo es eficaz para suprimir la actividad de la enfermedad; la dosis se reduce de forma gradual una vez que se con-

tenga la enfermedad. En algunos pacientes es posible interrumpir la prednisona, pero en otros es necesario administrar entre 5 y 10 mg/día de manera continua. La dapsona en dosis de 50 a 100 mg/día ha sido efectiva para la inflamación cartilaginosa y las molestias articulares en algunos pacientes; sin embargo, su aplicación se limita por la complicación de anemia hemolítica y otros efectos secundarios, así como por su contraindicación en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y el embarazo. Los demás inmunodepresores, como ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina o ciclosporina, deben utilizarse sólo en los enfermos con una policondritis grave que pone en peligro diversos órganos, en aquellos que no responden a la prednisona o en quienes necesitan dosis altas para contener la actividad de la enfermedad. Muchos pacientes con inflamación ocular necesitan glucocorticoides intraoculares además de dosis altas de prednisona. Hay unas cuantas publicaciones sobre el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral, rituximab, (anti-CD20) y tocilizumab (anti-receptor de interleucina 6), que son muy pocas como para evaluar la eficacia. En algunos casos, es necesario sustituir una válvula cardiaca o reparar un aneurisma aórtico. Cuando la obstrucción es pronunciada, debe realizarse una traqueostomía. En los pacientes con colapso traqueobronquial, a menudo se utilizan endoprótesis.

RESULTADOS, PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

La evolución de la policondritis recurrente es variable y los episodios inflamatorios se prolongan desde unos cuantos días hasta varias semanas para luego remitir de manera espontánea o con tratamiento. Además, los episodios recurren a intervalos que varían de semanas a meses. En otros sujetos, la enfermedad evoluciona de una forma crónica y latente que puede ser grave. En un estudio, la supervivencia calculada a 5 años fue de 74% y, a 10 años, de 55%. Cerca del 50% de las muertes pudo atribuirse a la policondritis recurrente o a alguna complicación del tratamiento. Casi 10% de las muertes se atribuyó a complicaciones respiratorias, si bien en algunas series la tasa publicada es mayor. En general, los pacientes con una enfermedad más diseminada tienen un pronóstico más sombrío.

LECTURAS ADICIONALES

Chopra R *et al.*: Relapsing polychondritis. Rheum Dis Clin North Am 39: 263, 2013.

Ernst A *et al.*: Relapsing polychondritis and airway involvement. Chest 135:1024, 2009.

Kent PD *et al.*: Relapsing polychondritis. Curr Opin Rheumatol 16:56, 2004.

Longo L *et al.*: Relapsing polychondritis: A clinical update. Autoimmun Rev 15:539, 2016.

Trentham DE, Le CH: Relapsing polychondritis. Ann Intern Med 129:114, 1998.

360 Sarcoidosis

Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

DEFINICIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos. Suele afectar múltiples aparatos y sistemas y para confirmar el diagnóstico específico es indispensable la afectación de dos o más de ellos. El hallazgo de granulomas no es un signo específico de sarcoidosis y hay que descartar otros trastornos que los originan, entre ellos, infecciones por micobacterias y hongos, neoplasias malignas y sustancias del entorno, como el berilio. Si bien la sarcoidosis puede afectar prácticamente cualquier órgano, es el pulmón el que se afecta con mayor frecuencia. Otros órganos que también se dañan a menudo son hígado, piel y ojos. El desenlace clínico de la sarcoidosis es variable y en >50% de los pacientes se observan remisiones en el lapso de unos años de haber hecho el diagnóstico; sin embargo, en el grupo restante aparece una enfermedad crónica que dura décadas.

ETIOLOGÍA

A pesar de múltiples investigaciones, se desconoce la causa de la sarcoidosis. En la actualidad se piensa que la etiología más probable es un microorganismo infeccioso o un factor no infeccioso del ambiente que desencadena una respuesta inflamatoria en un hospedador genéticamente susceptible. Entre los posibles microorganismos infecciosos, hay estudios cuidadosos que señalaron una incidencia mucho mayor de *Propionibacterium acnes* en los ganglios linfáticos de personas con sarcoidosis que en los testigos. En un modelo en animales se observó que dicho microorganismo induce una respuesta granulomatosa en ratones similar a la de sarcoidosis. Otros demostraron la presencia de una proteína micobacteriana (catalasa-peroxidasa de *Mycobacterium tuberculosis* [*mKatG, Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase*]) en los granulomas de algunos individuos con sarcoidosis. Esta proteína es muy resistente a la degradación y podría constituir el antígeno persistente en la sarcoidosis. Otro laboratorio documentó la respuesta inmunitaria a esta y otras proteínas micobacterianas. Estos estudios sugieren que una micobacteria similar a *M. tuberculosis* podría ser la causa de la sarcoidosis. El mecanismo de exposición e infección con tales microorganismos ha sido el objetivo de otras investigaciones. Las exposiciones ambientales a insecticidas y moho se han vinculado con mayor riesgo de la enfermedad. Además, parece que los trabajadores de la salud tienen un riesgo más alto. Asimismo, hay casos de sarcoidosis en el órgano de un donador después de trasplantarlo a un paciente con la enfermedad. Algunos autores sugieren que la sarcoidosis no se debe a un solo factor, sino que representa una respuesta particular del hospedador a múltiples factores. Algunos estudios pudieron relacionar las exposiciones ambientales con marcadores genéticos. Estos estudios respaldan la hipótesis de que la sensibilidad genética del hospedador es un factor clave para la enfermedad.

INCIDENCIA, PREVALENCIA E IMPACTO MUNDIAL

La sarcoidosis se observa en todo el mundo y se ha notificado su prevalencia máxima en la población nórdica. En Estados Unidos, la enfermedad se ha notificado más en estadounidenses de raza negra que en caucásicos y la proporción entre uno y otro grupos varía de 3:1 a 17:0. Al parecer las mujeres son un poco más sensibles que los varones. La incidencia más alta en estadounidenses de raza negra podría deberse al hecho de que tal grupo poblacional parece presentar neumopatías más extensas y crónicas. Como muchas clínicas de sarcoidosis son atendidas por neumólogos es probable que haya ocurrido un sesgo de selección. En el ámbito mundial, la prevalencia de la enfermedad varía de 20 a 60 por 100 000 personas en muchos grupos, como japoneses, italianos y caucásicos estadounidenses. Se observa una tasa más alta en Irlanda y países nórdicos. En una comunidad cerca en Suecia, fue de 3% el riesgo de sarcoidosis durante toda la vida.

La sarcoidosis suele afectar a adultos jóvenes por lo demás sanos. Es poco común diagnosticarla en personas <18 años de edad. Sin embargo, se ha advertido que alrededor de los 60 años de vida se observa un segundo pico de incidencia. En un estudio de casi 30 000 pacientes con sarcoidosis en Estados Unidos la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 55 años.

Si bien muchos casos de la enfermedad son esporádicos, hay una forma familiar de la misma. Al menos 5% de personas con sarcoidosis tendrá un pariente también con la enfermedad. Los sujetos sarcoidóticos que son irlandeses o estadounidenses de raza negra parecen tener una tasa de enfermedad familiar dos a tres veces mayor.

FISIOPATOLOGÍA E INMUNOPATOGENIA

El granuloma es el signo patológico de la sarcoidosis y una manifestación característica de la misma es la acumulación local de células inflamatorias. Hay estudios extensos del pulmón en los que se usó lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) que demostraron que la respuesta inflamatoria inicial es una penetración de linfocitos T colaboradores. Además, hay acumulación de monocitos activados. En la **figura 360-1** se propone un modelo para la sarcoidosis. Con el uso del complejo HLA-CD4, las células presentadoras de antígeno exhiben un antígeno desconocido al linfocito T colaborador. Los estudios han esclarecido que los haplotipos del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) específicos, como HLA-DRB1*1101, se acompañan de un mayor riesgo de sarcoidosis. Además, los diferentes haplotipos del HLA se asocian a resultados clínicos distintos.

El cúmulo de macrófagos-linfocitos T colaboradores origina la activación y con ello una mayor liberación de varias citocinas; entre ellas están la interleucina (IL) 2, liberada del linfocito T, así como el interferón γ y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), liberados del macrófago. El linfocito T es una parte indispensable de la respuesta inflama-

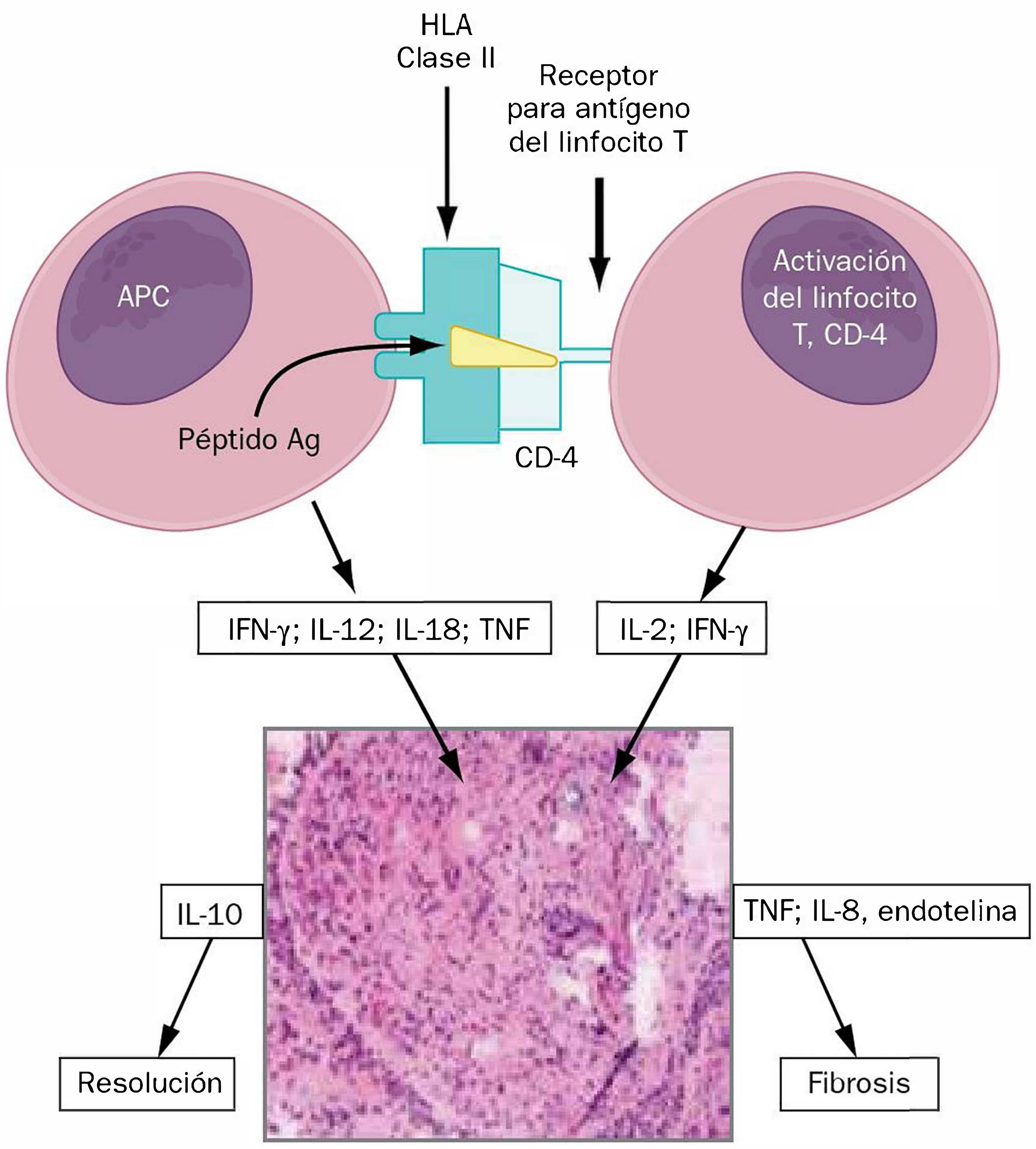


FIGURA 360-1 Representación esquemática de los fenómenos iniciales de la sarcoidosis. El complejo de células presentadoras de antígeno y linfocitos T colaboradores induce la liberación de múltiples citocinas. Esto forma un granuloma. Con el transcurso del tiempo, el granuloma desaparece o da origen a enfermedad crónica, que incluye fibrosis. APC, célula presentadora de antígeno; HLA, antígeno leucocítico humano; IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

toria inicial. En la infección por VIH avanzada y no tratada, la persona que no tiene linfocitos T colaboradores rara vez presenta sarcoidosis. Por el contrario, varios informes confirman que la sarcoidosis termina por manifestarse a medida que los sujetos infectados por VIH reciben antirretrovirales, con la restauración subsecuente de su sistema inmunitario. A diferencia de ello, el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar establecida, con ciclosporina, fármaco que regula a la baja la respuesta de los linfocitos T colaboradores, al parecer tiene escaso efecto en la sarcoidosis.

La respuesta granulomatosa de la sarcoidosis se resuelve con tratamiento o sin él. Sin embargo, en al menos 20% de los individuos sarcoidóticos aparece la modalidad crónica. Esta variedad persistente de sarcoidosis se acompaña de elevación de IL-8, IL-7 y CXCL9 en sangre y/o BAL. También, algunas investigaciones han señalado que en personas con la modalidad crónica de la enfermedad, en las áreas de inflamación son liberadas cantidades excesivas de factor de necrosis tumoral. Los casos más graves, como la sarcoidosis cardiaca, neurológica y fibrótica pulmonar, se han vinculado con firmas génicas específicas.

En el momento del diagnóstico, no siempre es fácil predecir la evolución natural de la enfermedad. Una variedad de este padecimiento, *síndrome de Löfgren*, consta de eritema nodoso y adenopatía hiliar en la radiografía de tórax en algunos casos y es posible identificar artritis periarticular sin eritema nodoso. El síndrome *de Löfgren* conlleva un buen pronóstico y >90% presenta curación de la enfermedad en 2 años. Estudios recientes demostraron que HLA-DRB1*03 se observa en 66% de pacientes escandinavos con síndrome de Löfgren. Más del 95% de los enfermos positivos para HLA-DRB1*03 tuvo resolución del padecimiento en <2 años, en tanto que casi 50% de los pacientes restantes tuvo la entidad patológica por más de 2 años. Todavía no se determina si estas observaciones pueden aplicarse a la población no escandinava.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro inicial de la enfermedad varía desde ausencia de síntomas hasta falla de órganos. No se ha dilucidado la frecuencia con que surge la enfermedad sin síntomas. En países donde se practican radiografías de tórax de manera sistemática como método de detección, 20 a 30% de los casos pulmonares se detecta en sujetos asintomáticos. La imposibilidad de identificar otras modalidades asintomáticas del padecimiento quizá sugiera que incluso 33% de los individuos con sarcoidosis no tiene síntomas.

Los síntomas iniciales más comunes son de vías respiratorias, como tos y disnea. En muchos casos, la persona acude al médico por primera vez con el antecedente de haber mostrado ambos síntomas durante 2 a 4 semanas. Por desgracia, ante la inespecificidad de dichos síntomas pulmonares el sujeto puede acudir a varios médicos incluso 1 año antes de confirmar el diagnóstico. En estos casos, sólo cuando se realiza una radiografía de tórax suele sugerirse el diagnóstico de sarcoidosis.

Los dos síntomas que siguen en frecuencia son la afectación de la piel y los ojos. Las lesiones cutáneas suelen ser inespecíficas. Sin embargo, dado que se observan con facilidad, el paciente y su médico a menudo tienen certeza del diagnóstico. A diferencia de las personas con la afectación pulmonar, los individuos con lesiones cutáneas tienen mayor posibilidad de ser diagnosticados en un lapso de 6 meses de aparecer los síntomas.

Entre los síntomas generales inespecíficos están fatiga, fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso. La fatiga tal vez constituya el síntoma general más frecuente en estos pacientes. Por la naturaleza gradual del trastorno, la persona por lo regular no se percata del vínculo con la sarcoidosis, hasta que la enfermedad muestra involución.

El **cuadro 360-1** muestra la incidencia global de la sarcoidosis al momento del diagnóstico y la afectación de órganos que suele haber a la larga. Con el paso del tiempo, se manifiestan más las lesiones de piel, ojos y sistema nervioso. En Estados Unidos, la frecuencia de afectación de órganos específicos al parecer depende de la edad, la raza y el género. Por ejemplo, la anomalía ocular es más habitual en estadounidenses de raza negra. En personas <40 años de edad, aparece con mayor frecuencia en mujeres. Sin embargo, entre quienes el diagnóstico se establece después de los 40 años de vida, la afectación ocular es más frecuente en varones.

PULMONES

En >90% de individuos con sarcoidosis, hay afectación pulmonar. El método más usado para detectar la neumopatía sigue siendo la radiografía de tórax. La **figura 360-2** muestra una radiografía de tórax de un sujeto con sarcoidosis con adenopatía en ambos hilios pulmonares. Si bien la CT ha modificado la estrategia diagnóstica de la neumopatía intersticial, casi nunca se la considera como instrumento de vigilancia seriada en individuos con sarcoidosis. En la **figura 360-3** se señalan algunos de los signos característicos observados en la CT, los cuales incluyen engrosamiento peribronquial y cambios nodulares reticulares predominantemente subpleurales. El engrosamiento peribronquial observado en la CT al parecer explica la gran cantidad de granulomas identificados en los fragmentos de biopsia bronquial realizados para el diagnóstico.

Si bien la CT es un método más sensible, el sistema de calificación habitual descrito por Scadding en 1961 de radiografías de tórax sigue siendo el preferido para identificar y clasificar la afectación torácica. La etapa 1 incluye la sola adenopatía hiliar (fig. 360-2), a menudo con afectación paratraqueal derecha. La etapa 2 es una combinación de adenopatía e infiltrados, en tanto que la etapa 3 indica la presencia de infiltrados solos. La etapa 4 consiste en fibrosis. Por lo regular, los infiltrados en la sarcoidosis se localizan de modo predominante en el lóbulo superior. Sólo en unas cuantas enfermedades no infecciosas se advierte el predominio en dicho lóbulo. Además de la sarcoidosis, el diagnóstico diferencial de la afectación del lóbulo superior comprende neumonitis por hipersensibilidad, silicosis e histiocitosis de células de Langerhans. En el caso de enfermedades infecciosas, la tuberculosis y la neumonitis por *Pneumocystis* suelen manifestarse como enfermedades de los lóbulos superiores.

CUADRO 360-1 Frecuencia de afectación de órganos y riesgo durante toda la vida[a]

	CUADRO CLÍNICO INICIAL (%)[b]	REVISIONES DE VIGILANCIA (%)[c]
Pulmones	95	94
Piel	24	43
Ojos	12	29
Ganglio linfático extratorácico	15	16
Hígado	12	14
Bazo	7	8
Sistema nervioso	5	16
Corazón	2	3

[a] Es posible que los pacientes tengan más de un órgano afectado. [b] Obtenido del estudio ACCESS de 736 pacientes valorados en un lapso de 6 meses desde el diagnóstico. [c] Tomado de datos de vigilancia de 1 024 individuos con sarcoidosis atendidos en la *University of Cincinnati Interstitial Lung Disease and Sarcoidosis Clinic*, de 2002 a 2006.

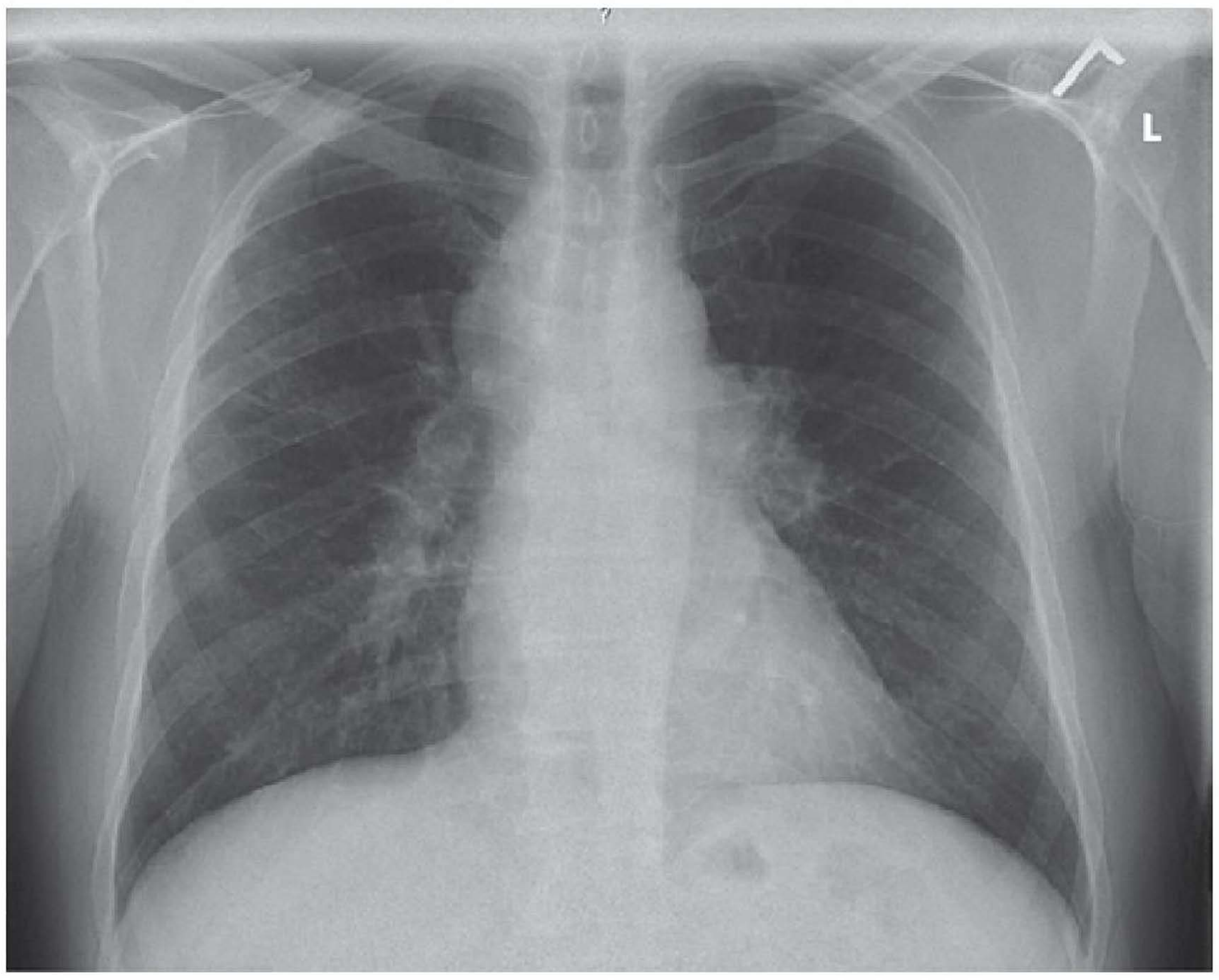


FIGURA 360-2 Radiografía posteroanterior de tórax, en la cual se observa en ambos lados adenopatía hiliar, propia de enfermedad en etapa 1.

Los datos de volúmenes pulmonares, mecánica y difusión de gases ayudan a valorar neumopatías intersticiales, como la sarcoidosis. La capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DL_{CO}, *carbon monoxide diffusing capacity of the lung*) es el método más sensible para identificar neumopatía intersticial. La disminución de los volúmenes pulmonares refleja la anomalía restrictiva del pulmón observado en la sarcoidosis. Sin embargo, 33% de enfermos cuyo trastorno inicial es de sarcoidosis tendrá aún volúmenes pulmonares dentro de límites normales a pesar de alteraciones en las radiografías de tórax y disnea.

En casi 50% de los enfermos de sarcoidosis, el cuadro clínico inicial consiste en enfermedad obstructiva que se expresa como disminución de la proporción entre el volumen espiratorio forzado en 1 s y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC, *forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity*). La tos es un síntoma muy frecuente. En muchos de los sarcoidóticos, la tos se debe a la alteración de las vías respiratorias, que origina grados diversos de obstrucción. La hiperreactividad de dichas vías, tal como se identifica por la prueba de estimulación con metacolina, será positiva en algunos de los pacientes. Unos cuantos sujetos con tos mejorarán con los broncodilatadores tradicionales como forma única de tratamiento. En algunos casos, es útil usar glucocorticoides inhalados, en dosis altas, como único fármaco. La obstrucción respiratoria puede deberse a estenosis de las vías respiratorias principales, que se fibrosan y no responden a los antiinflamatorios.

En al menos 5% de enfermos de sarcoidosis, se ha señalado hipertensión arterial pulmonar; tanto la afectación vascular directa como las consecuencias de los cambios fibróticos en el pulmón pueden originar dicha forma de hipertensión. En sujetos con sarcoidosis con fibrosis terminal, que están en la lista de espera de trasplantes de pulmón, 70% mostrará hipertensión arterial pulmonar; ésta es una tasa de frecuencia mucho mayor que la publicada respecto de otras enfermedades fibróticas pulmonares. En los sujetos en una etapa menos avanzada, pero aún sintomáticos, se ha observado en >50% de los casos hipertensión arterial pulmonar. Dicha forma de hipertensión vinculada con sarcoidosis puede responder al tratamiento, por lo que hay que pensar en su detección y valoración en individuos con disnea persistente.

PIEL

La afectación de la piel se identifica en >33% de pacientes con sarcoidosis. Las lesiones clásicas consisten en eritema nodoso, lesiones maculopapulosas, hiperpigmentación e hipopigmentación, formación de queloides y nódulos subcutáneos. Se conoce como *lupus pernio* **(fig. 360-4)** a un complejo específico que incluye anomalía del puente de la nariz, la zona retroorbitaria y los carrillos y corrobora la presencia de la modalidad crónica de la sarcoidosis.

Por el contrario, el eritema nodoso es un exantema transitorio que a veces acompaña a la adenopatía hiliar y la uveítis (síndrome de Löfgren). Este eritema es más frecuente en mujeres y en algunos grupos demográficos, como caucásicos y puertorriqueños. En Estados Unidos, las demás manifestaciones de la sarcoidosis cutánea, en particular el lupus pernio, son más frecuentes en estadounidenses de raza negra que en los caucásicos.

Las lesiones maculopapulosas de la sarcoidosis constituyen la forma crónica más habitual de la enfermedad **(fig. 360-5)**. El paciente y el médico casi nunca las identifican porque son crónicas y no duelen. En el comienzo las lesiones incluyen pápulas violáceas, las cuales a menudo se endurecen. Pueden confluir e infiltrar grandes zonas de la piel. Con tratamiento, el color y la induración tal vez disminuyan. Las lesiones son causadas por granulomas no caseosos, por lo que en una biopsia de piel se puede confirmar con facilidad el diagnóstico de sarcoidosis.

OJOS

La frecuencia de manifestaciones oculares en la sarcoidosis varía con las razas. En Japón, >70% de los sujetos afectados termina por mostrar alguna oftalmopatía, en tanto que en Estados Unidos la tienen sólo 30% de los enfermos y es un problema más frecuente en estadounidenses de raza negra que en los caucásicos. La manifestación más habitual es la uveítis anterior, pero >25% de los enfermos tendrá inflamación en la cámara posterior del ojo que incluye retinitis e inflamación de la *pars* plana. Si bien a veces se observan manifestaciones, como fotofobia, visión borrosa y epífora, algunos sujetos asintomáticos aún tendrán inflamación activa. Los individuos que no tienen síntomas en los comienzos, pero muestran sarcoidosis ocu-

FIGURA 360-3 Tomografía computarizada de alta resolución del tórax, donde se advierten nódulos reticulares dispersos que incluyen zonas de confluencia.

FIGURA 360-4 Lesiones inflamatorias crónicas en nariz, ojos y carrillos, conocidas como lupus pernio.

FIGURA 360-5 Lesiones maculopapulosas en el tronco de un sujeto con sarcoidosis.

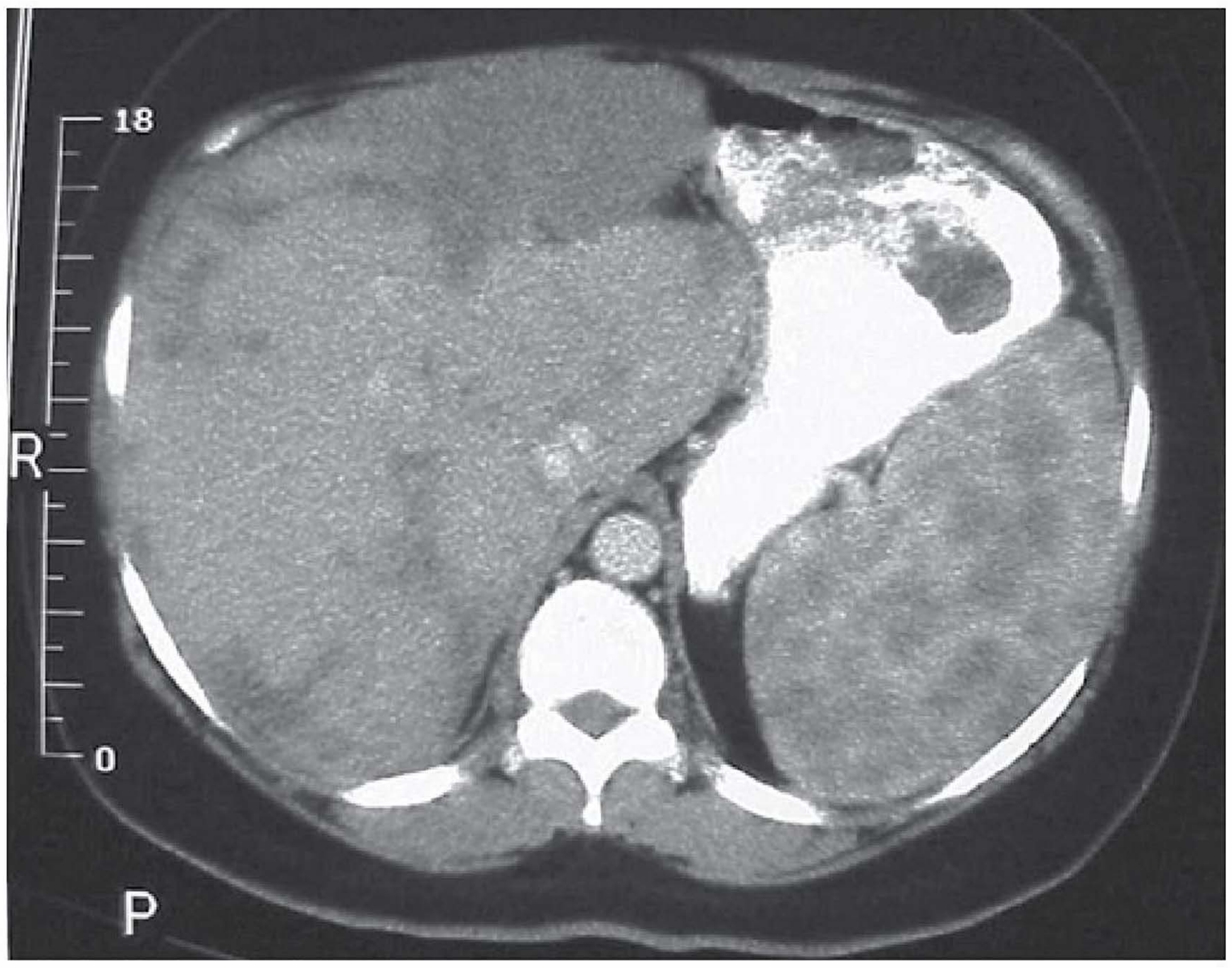


FIGURA 360-6 CT de abdomen después de ingestión y administración intravenosa de medios de contraste. El estómago está comprimido por el bazo agrandado y dentro de este último se identifican zonas de hipodensidad e hiperdensidad.

lar, terminarán por padecer ceguera. Por eso, se recomienda practicar una exploración oftalmológica detallada a todo individuo con la enfermedad. El síndrome seco aparece en >50% de los pacientes con sarcoidosis crónica. La xeroftalmía al parecer refleja la afectación de la glándula lagrimal. Si bien es posible que el paciente ya no tenga inflamación activa, la sequedad de los ojos puede obligar al uso de lágrimas artificiales o de otros lubricantes.

HÍGADO

Con las biopsias para identificar enfermedad granulomatosa, se detecta hepatopatía en >50% de los sujetos con sarcoidosis. Sin embargo, si se emplean únicamente los estudios de función hepática, sólo 20 a 30% de los individuos mostrará signos de afectación hepática. La anomalía más frecuente de la función del hígado es la mayor concentración de fosfatasa alcalina, congruente con características de obstrucción. Además, a veces se observan aumentos de las concentraciones de transaminasa. El aumento de concentraciones de bilirrubina es un marcador de la hepatopatía más avanzada. En general, sólo 5% de los sujetos con sarcoidosis mostrará síntomas suficientes de la hepatopatía como para necesitar un tratamiento específico. Las manifestaciones pueden provenir de hepatomegalia, pero los síntomas más frecuentes son consecuencia de colestasis intrahepática extensa que origina hipertensión portal. En tal situación, surgen ascitis y várices esofágicas. Rara vez un individuo con sarcoidosis necesitará trasplante hepático, porque incluso quien tiene cirrosis por sarcoidosis mejorará con el tratamiento sistémico.

MÉDULA ÓSEA Y BAZO

En muchos sujetos con sarcoidosis es posible identificar una o más manifestaciones de la médula ósea. El trastorno hematológico más frecuente es la linfopenia, que refleja el secuestro de los linfocitos dentro de las áreas de inflamación. Se observa anemia en 20% de los enfermos y es menos común la leucopenia. El estudio de la médula ósea indica granulomas en cerca del 33% de los pacientes. Si bien se detecta esplenomegalia en 5 a 10% de los enfermos, la biopsia de bazo indicará la presencia de granulomas en 60% de los enfermos. Los datos de la CT pueden ser relativamente específicos del episodio sarcoidótico del bazo **(fig. 360-6)**. La anomalía en médula ósea y bazo es más frecuente en estadounidenses de raza negra que en los caucásicos. Estas manifestaciones aisladas rara vez son indicación para iniciar el tratamiento, pero en unos cuantos casos está indicado realizar una esplenectomía por esplenomegalia sintomática masiva o pancitopenia pronunciada. Hasta en 20% de los pacientes se observa linfadenopatía no torácica.

METABOLISMO DEL CALCIO

En alrededor del 10% de las personas con sarcoidosis se observa hipercalcemia o hipercalciuria. Es más habitual en caucásicos que en estadounidenses de raza negra y en varones. El mecanismo del metabolismo anormal de calcio incluye la mayor producción de 1,25-hidroxivitamina D por el propio granuloma. Dicha forma de la vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio y ello ocasiona hipercalcemia con supresión de la concentración de hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) **(cap. 403)**. El problema se exacerba a veces si aumenta el aporte de vitamina D exógena en los alimentos o la exposición a la luz solar. Es importante medir la concentración de calcio sérico como parte de la valoración inicial de todo enfermo sarcoidótico y quizá sea conveniente repetir la medición durante los meses de verano en que aumenta la exposición a la luz solar. En personas con antecedente de cálculos renales, habrá que hacer una medición de calcio en orina de 24 h. Si se piensa administrar complementos de calcio a un paciente sarcoidótico con el antecedente de cálculos renales, habrá que volver a medir el calcio en orina de 24 h.

NEFROPATÍA

En <5% de los pacientes con sarcoidosis, hay afectación renal directa; se vincula con granulomas en el riñón y puede ocasionar nefritis. Sin embargo, la hipercalcemia es la causa más probable de la nefropatía propia de la sarcoidosis. En 1 a 2% de los sujetos con sarcoidosis, se puede detectar insuficiencia renal aguda a consecuencia de la hipercalcemia. El tratamiento de la hipercalcemia con glucocorticoides y otras modalidades suele mejorar la disfunción renal, pero no la elimina del todo.

SISTEMA NERVIOSO

Se ha señalado afectación del sistema nervioso en 5 a 10% de las personas con sarcoidosis y al parecer ataca con igual frecuencia a todos los grupos étnicos. Puede afectar a cualquier zona del sistema nervioso central (SNC) o el sistema nervioso periférico. La presencia de la inflamación granulomatosa suele detectarse en la MRI. En la MRI con contraste con gadolinio, se pueden demostrar lesiones expansivas pero la resonancia a veces no aporta datos, por la pequeñez de las lesiones o el efecto del tratamiento sistémico que aplaca la inflamación. Los signos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) incluyen meningitis linfocítica con incremento leve de la concentración de proteínas. La glucosa en el LCR suele ser normal, aunque en ocasiones disminuye. En la neurosarcoidosis, determinadas zonas del sistema nervioso suelen alterarse con más frecuencia y consisten en afectación de pares craneales, inflamación meníngea basilar, mielopatía y enfermedad hipotalámica anterior con diabetes insípida concomitante **(cap. 374)**. Se observan también convulsiones y cambios cognitivos. De los pares craneales, la parálisis del VII par puede ser transitoria y a veces se le califica de manera errónea de parálisis de Bell (parálisis idiopática del VII par). Debido a que dicha modalidad de neurosarcoidosis suele mostrar involución en un lapso de semanas y no reaparece, es posible que haya surgido antes de establecer el diagnóstico definitivo de sarcoidosis. La neuritis óptica es otra manifestación de sarcoidosis en otros pares craneales; tal signo es más crónico y casi siempre obliga a emprender tratamiento sistémico de largo plazo. Se acompaña de uveítis anterior y posterior. A veces es difícil distinguir entre neurosarcoidosis y esclerosis múltiple. En ambas enfermedades, tal vez haya inflamación del nervio óptico. En algunos individuos con sarcoidosis, por medio de MRI se detectan múltiples anomalías de mayor intensidad de la sustancia blanca, lo cual sugiere esclerosis múltiple. En estos

casos, la intensificación de la imagen meníngea o la afectación hipotalámica sugiere neurosarcoidosis, al igual que datos de enfermedad extraneurológica, como alteraciones pulmonares o cutáneas, lo cual indica también sarcoidosis. La reacción de la neurosarcoidosis a los glucocorticoides y los citotóxicos es diferente de la observada en la esclerosis múltiple y es importante diferenciar entre una y otra enfermedad.

CORAZÓN

La anomalía cardiaca es un problema en el cual influye el grupo étnico. Si bien cerca del 25% de los japoneses con sarcoidosis termina por mostrar cardiopatía, en Estados Unidos y Europa sólo 5% de los individuos sarcoidóticos terminó por mostrar tal complicación. Sin embargo, no hay una diferencia clara entre caucásicos y estadounidenses de raza negra. La cardiopatía suele aparecer en la forma de insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias. Las dos manifestaciones son consecuencia de infiltración del miocardio por granulomas. La granulomatosis difusa del músculo cardiaco provoca disfunción profunda con una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <10%. Incluso en esta situación, el tratamiento sistémico puede mejorar dicha fracción. Las arritmias también pueden surgir con la infiltración difusa o con la alteración más irregular del miocardio. Si hay infiltración del nódulo auriculoventricular (AV), quizá surja bloqueo; tal anomalía se detecta con electrocardiografía habitual. Entre las causas comunes de muerte están las arritmias ventriculares y el fallecimiento repentino por taquicardia ventricular. Las arritmias se detectan mejor con la vigilancia extrahospitalaria durante 24 h y es posible que los estudios electrofisiológicos sean negativos. Otras pruebas para detectar la cardiopatía son el electrocardiograma y la ecocardiografía. La sarcoidosis cardiaca casi siempre se confirma con una MRI o tomografía con emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*). Dado que las arritmias ventriculares suelen ser multifocales por múltiples granulomas dispersos en el corazón, es ineficaz la ablación terapéutica. Hay que pensar en la implantación de un desfibrilador en sujetos con arritmias ventriculares importantes, estrategia que al parecer ha disminuido la tasa de fallecimientos en la sarcoidosis cardiaca. Si bien el tratamiento sistémico tal vez sirva para tratar las arritmias, los pacientes aún pueden mostrar las de tipo maligno, incluso 6 meses después de comenzar el tratamiento correcto y, siempre que disminuye poco a poco la dosis de los fármacos, surge el peligro de que reaparezcan las arritmias.

APARATO MUSCULOESQUELÉTICO

En cerca del 10% de los sujetos con sarcoidosis, puede haber alteración directa granulomatosa de hueso y músculo, como se corrobora en las radiografías, la MRI **(fig. 360-7)**, el gammagrama con galio o la biopsia. Sin embargo, un porcentaje mayor de individuos con el trastorno se queja de mialgias y artralgias; ambas son similares a las señaladas por sujetos con otras enfermedades inflamatorias que incluyen infecciones crónicas, como la mononucleosis. La fatiga que acompaña a la sarcoidosis puede ser abrumadora en muchos enfermos. Estudios recientes han señalado en la sarcoidosis un vínculo entre la fatiga y la anomalía en fibras nerviosas finas y de la periferia.

AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS

La sarcoidosis puede afectar cualquier órgano del cuerpo, pero rara vez lo hace en mamas, testículos, ovarios o estómago. Ante la rareza del trastorno, una tumoración en cualesquiera de los órganos señalados obliga a la práctica de biopsia para descartar otras enfermedades, incluido el cáncer. Por ejemplo, en un estudio de anomalías mamarias en mujeres sarcoidóticas, hubo mayor posibilidad de que la lesión en las mamas fuera un granuloma sarcoidótico que cáncer de mama. Sin embargo, los signos en la exploración física o en el mamograma no permiten diferenciar con certidumbre entre una y otra lesiones. Es muy importante señalar que a medida que las mujeres con sarcoidosis envejecen, se torna más frecuente el cáncer de mama. Por eso, se recomienda como método de detección sistemática la mamografía con otros estudios de imagen (ecografía, MRI) o biopsia, según esté indicada en términos clínicos.

COMPLICACIONES

En general, la sarcoidosis es un trastorno que no amenaza la vida y se resuelve por sí solo. A pesar de ello, puede haber afectación que amenace algún órgano. Estas complicaciones son ceguera, paraplejía o insuficiencia renal. Cerca del 5% de individuos atendidos en las clínicas especializadas en sarcoidosis muere por esta enfermedad. La causa del fallecimiento por sarcoidosis suele ser afectación de pulmones, corazón, sistema nervioso o hígado. En la insuficiencia respiratoria, la mayor presión de la aurícula derecha constituye un signo de mal pronóstico. Las complicaciones pulmonares también incluyen infecciones, como el micetoma, que culminan en hemorragia masiva. Además, los inmunodepresores pueden incrementar la incidencia de infecciones graves.

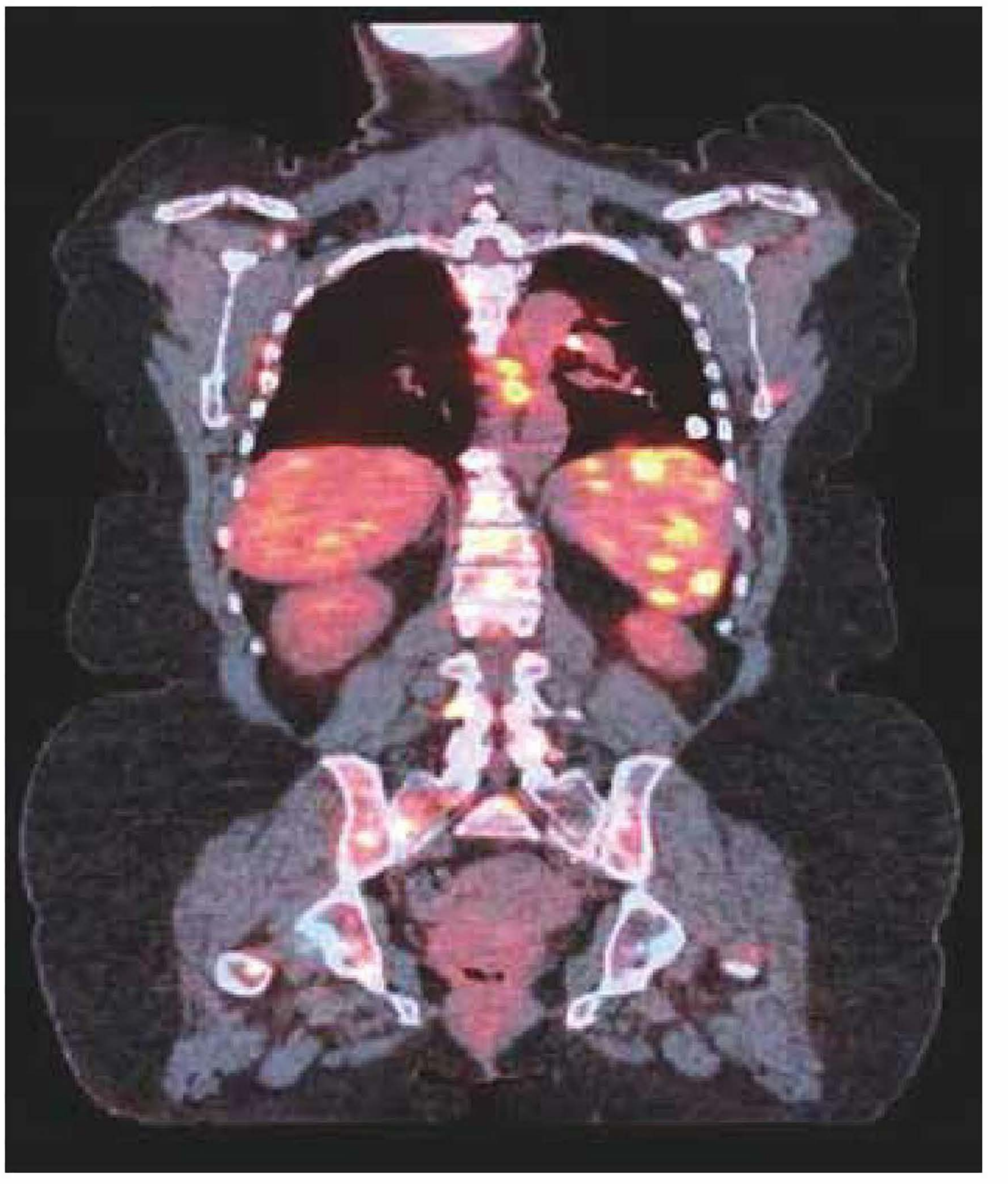


FIGURA 360-7 Tomografía con emisión de positrones y tomografía computarizada combinadas, que demuestran la mayor actividad del bazo, costillas y columna vertebral de un paciente con sarcoidosis.

DATOS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax sigue siendo el instrumento más usado para valorar el trastorno pulmonar en la sarcoidosis. Como se señaló, esta radiografía permite clasificar la afectación en cuatro etapas y, de ellas, la primera y la segunda incluyen adenopatía hiliar y paratraqueal. La CT se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor para valorar la neumopatía intersticial. En la sarcoidosis, la presencia de adenopatía y un infiltrado nodular es inespecífica de tal entidad patológica. En otras neumopatías inflamatorias, como la fibrosis pulmonar idiopática, se observa adenomegalia incluso de 2 cm. Sin embargo, la alteración de ganglios >2 cm en el eje corto refuerza el diagnóstico de sarcoidosis en relación con otras neumopatías intersticiales.

Las imágenes de la tomografía por emisión de positrones se usan cada vez más en lugar del gammagrama con galio-67 para identificar áreas de sarcoidosis en el tórax y otras partes del organismo (fig. 360-7). Ambas técnicas pueden servir para encontrar las áreas potenciales para biopsia. La PET cardiaca también ayuda a valorar la sarcoidosis cardiaca. La presencia de actividad hipermetabólica puede deberse a los granulomas por la sarcoidosis y no al cáncer diseminado.

La MRI también permite valorar la sarcoidosis extrapulmonar. Se ha observado realce con gadolinio en las áreas de inflamación del encéfalo, corazón y hueso. Con la resonancia magnética se pueden detectar lesiones asintomáticas. Al igual que la PET, los cambios en la resonancia son similares a los que se observan con neoplasias malignas e infección. En ciertos casos es necesario obtener una muestra para biopsia para establecer la causa de la anomalía radiográfica.

Las concentraciones séricas de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) son útiles en el diagnóstico de sarcoidosis. Sin embargo, la prueba tiene poca sensibilidad y especificidad. Se han observado concentraciones altas de ACE en 60% de personas con la enfermedad aguda y sólo en 20% de quienes padecen la modalidad crónica. Se han identificado algunas causas del incremento leve de la ACE, como diabetes, pero los aumentos >50% respecto del límite superior de lo normal aparecen sólo en unos cuantos cuadros patológicos, como sarcoidosis, lepra, enfermedad de Gaucher, hipertiroidismo e infecciones gra-

nulomatosas diseminadas, como la tuberculosis miliar. Como la concentración de ACE se mide con un análisis biológico, el empleo simultáneo de un inhibidor de la ACE, como lisinoprilo, hará que disminuya a niveles muy bajos la concentración de ACE.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis exige manifestaciones clínicas y datos histopatológicos compatibles. Como se desconoce su causa, es imposible hacer el diagnóstico con 100% de certeza. No obstante, es posible establecerlo con seguridad razonable con base en datos de anamnesis y signos físicos, junto con datos de pruebas de laboratorio y estudios histopatológicos.

Los pacientes suelen valorarse en busca de posible sarcoidosis, en dos situaciones **(fig. 360-8)**. En la primera, se puede extraer tejido para una biopsia donde se advierta un granuloma no caseoso en un pulmón o un órgano extrapulmonar. Si el cuadro clínico inicial es congruente con sarcoidosis y no hay otra causa de los granulomas, se pensará que el paciente tiene sarcoidosis.

En la segunda situación, los signos y los síntomas que sugieren la sarcoidosis, como la presencia de adenopatía bilateral, se pueden detectar en una persona por lo demás asintomática o en un paciente con uveítis o exantema compatible con sarcoidosis. En este punto, habrá que elaborar un método diagnóstico. En el caso de una lesión cutánea compatible, habrá que pensar en la obtención de un fragmento de piel para biopsia. Otras biopsias que se deben considerar son las hepáticas, las de ganglio linfático extratorácico o de músculo. Algunas veces no es fácil obtener un fragmento del órgano afectado para la biopsia (p. ej., el encéfalo o una lesión de médula espinal). En otros casos, como el de la biopsia de endomiocardio, es poca la probabilidad de obtener resultados positivos. Ante la frecuencia alta de afectación pulmonar en tales pacientes, quizá sea más fácil tener acceso al pulmón por medio de broncoscopia. Durante la broncoscopia se puede obtener una biopsia transbronquial, una biopsia bronquial o una muestra por medio de aspiración transbronquial con aguja. La aspiración transbronquial con aguja dirigida con ecografía endobronquial (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) ayuda a diagnosticar sarcoidosis en los pacientes con adenopatía mediastínica (neumopatía radiográfica estadio 1 o 2), en tanto que la biopsia transbronquial tiene el mayor rendimiento diagnóstico en los que solo manifiestan neumopatía parenquimatosa (estadio 3). Estos estudios son complementarios y se pueden llevar a cabo juntos.

Si en la biopsia se advierten granulomas habrá que descartar otra entidad diagnóstica, como infección o cáncer. El líquido de lavado obtenido por broncoscopia se envía para cultivos en busca de hongos y bacilos tuberculosos. En cuanto al patólogo, cuanto más tejido se le suministre, más certeza habrá del diagnóstico de sarcoidosis. La aspiración con aguja puede ser adecuada en un cuadro por lo demás clásico de sarcoidosis, pero quizá sea insuficiente en una persona en quien otra posibilidad sería linfoma o micosis. Como los granulomas se pueden identificar en el borde de un linfoma, la presencia de unos cuantos de ellos en el material de aspiración con aguja tal vez no baste para esclarecer el diagnóstico. Con la mediastinoscopia se puede obtener una muestra más grande para confirmar la presencia o ausencia de linfoma mediastínico. También, en muchos enfermos las manifestaciones de enfermedad extratorácica (p. ej., afectación ocular) pueden reforzar el diagnóstico de sarcoidosis.

En individuos con estudios histopatológicos negativos, los resultados positivos en los exámenes complementarios podrían aumentar la probabilidad del diagnóstico de sarcoidosis. Estos estudios incluyen aumento de la concentración de ACE, que también puede aumentar en otras enfermedades granulomatosas, pero no en neoplasias malignas. Una PET positiva puede reforzar el diagnóstico de afectación de múltiples órganos. Por lo regular, se practica un lavado broncoalveolar (BAL) durante la broncoscopia. El aumento del porcentaje de linfocitos refuerza el diagnóstico de sarcoidosis. Los marcadores linfocíticos CD4 y CD8 pueden servir para conocer el cociente CD4/CD8 de estos linfocitos que aumentaron en el líquido obtenido por BAL. Un cociente >3.5 sugiere fuertemente sarcoidosis, pero es menos sensible que el aumento de linfocitos solo. En general, el incremento de linfocitos en el líquido de BAL refuerza el diagnóstico, pero no hay que olvidar otras enfermedades.

Los hallazgos complementarios, cuando se combinan con las manifestaciones clínicas más frecuentes pero no diagnósticas de la enfermedad, mejoran la probabilidad diagnóstica de sarcoidosis. Estas manifestaciones clínicas son uveítis, cálculos renales, hipercalcemia, parálisis del VII par craneal o eritema nodoso. La presencia de una o más de estas manifestaciones en un paciente con sospecha de sarcoidosis aumenta la probabilidad de esta enfermedad.

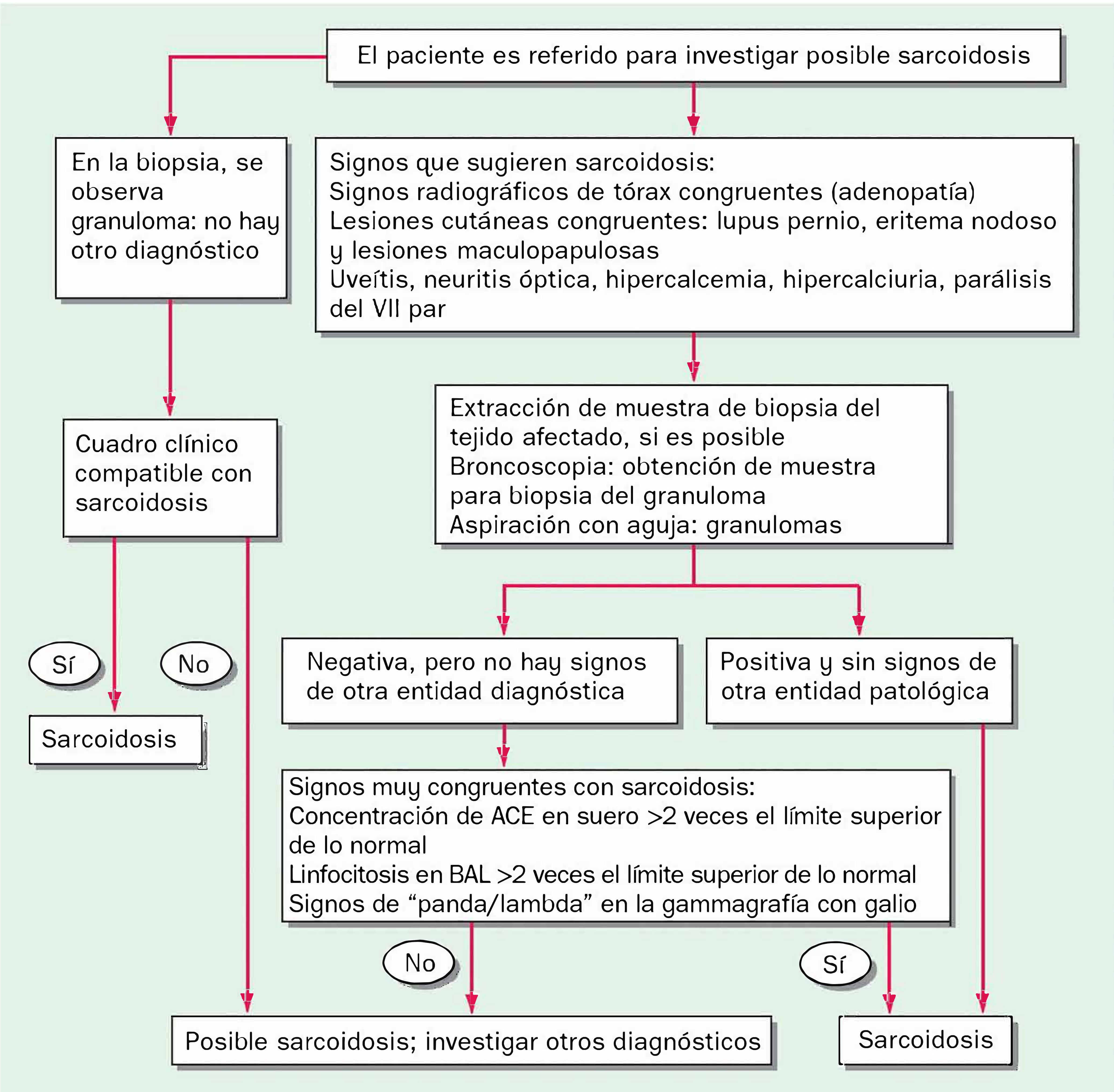


FIGURA 360-8 Algoritmo propuesto para el tratamiento del sujeto con posible sarcoidosis. La presencia de uno o más de los signos siguientes refuerza el diagnóstico de sarcoidosis: uveítis, neuritis óptica, hipercalcemia, hipercalciuria, parálisis del VII par craneal y diabetes insípida. ACE, enzima convertidora de angiotensina; BAL, lavado broncoalveolar.

El método de *Kviem-Siltzbach* es una prueba diagnóstica específica de sarcoidosis. Una preparación hística especial obtenida del bazo de un sujeto con sarcoidosis diagnosticada se inyecta en plano intradérmico y 4 a 6 semanas después de la inyección se extrae un fragmento de biopsia. Si se identifican granulomas no caseosos, se tiene un dato muy específico para diagnosticar sarcoidosis. Por desgracia, no se cuenta en el comercio con el reactivo de Kviem-Siltzbach y algunos lotes preparados localmente tienen menor especificidad. Por esto, el método tiene sólo interés histórico y rara vez se le usa en la práctica clínica.

El diagnóstico de sarcoidosis nunca será por completo certero, pero con el tiempo pueden surgir otros signos que orienten hacia otro diagnóstico. Los signos de afectación a nuevos órganos pueden confirmar el diagnóstico de sarcoidosis.

PRONÓSTICO

El riesgo de muerte o de pérdida de la función de un órgano casi siempre es bajo en la sarcoidosis. En general, el mal pronóstico se observa en sujetos que acuden al médico por primera vez en fase avanzada de la enfermedad y en quienes el tratamiento al parecer tiene escaso efecto. En dichas situaciones, a menudo se han producido cambios fibróticos irreversibles. En los últimos 20 años, la mortalidad por sarcoidosis ha aumentado en Estados Unidos e Inglaterra. No se sabe si la razón es que ahora se conoce mejor la naturaleza crónica de esta enfermedad o si es por algún otro factor como la administración más generalizada de tratamiento inmunodepresor.

En la mayoría de los pacientes, al inicio el padecimiento se manifiesta durante la fase granulomatosa de la enfermedad, como se muestra en la figura 360-1. Se sabe que en muchos pacientes la enfermedad se resuelve en un plazo de entre 2 a 5 años; en

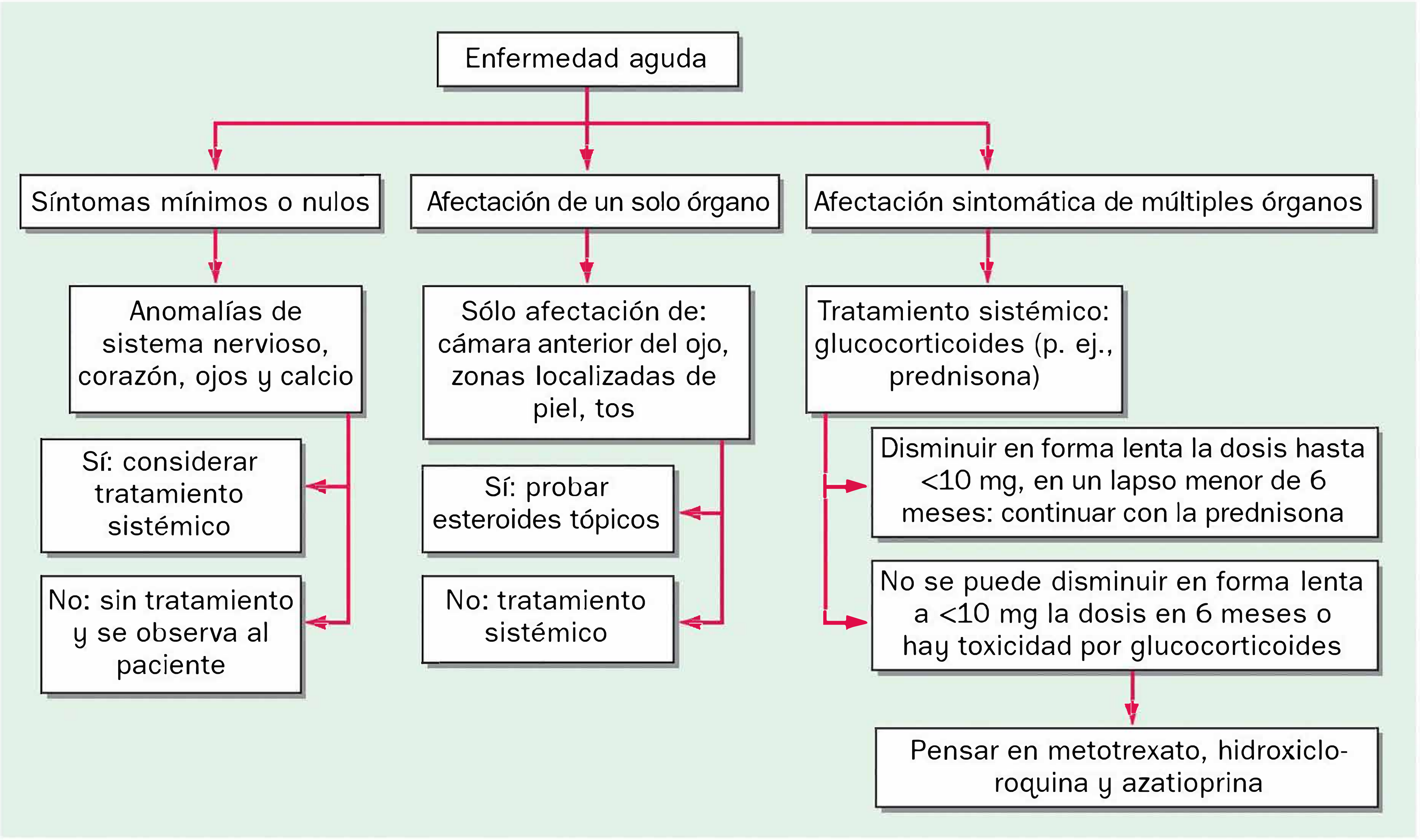


FIGURA 360-9 El tratamiento de la sarcoidosis aguda se basa en la gravedad de los síntomas y la magnitud de la afectación de órganos. En caso de síntomas leves, no se necesita tratamiento alguno, salvo que surjan manifestaciones específicas.

ellos, la sarcoidosis se califica como aguda y de resolución espontánea. Sin embargo, se conoce una modalidad de la enfermedad que no muestra involución en los primeros 2 a 5 años. Estos enfermos crónicos pueden identificarse desde el inicio, por algunos factores de riesgo, como fibrosis en la radiografía de tórax, presencia de lupus pernio, quistes óseos, cardiopatía o afectación del sistema nervioso (excepto la parálisis aislada del VII par) y la presencia de cálculos renales por hipercalciuria. Estudios recientes indican que los individuos que necesitan glucocorticoides contra cualquier manifestación de su enfermedad en los primeros 6 meses de que aparecieron síntomas, tienen una posibilidad >50% de presentar la enfermedad crónica. Por el contrario, <10% de individuos que no necesitan tratamiento sistémico en los primeros 6 meses necesitará medidas terapéuticas de largo plazo.

TRATAMIENTO

Sarcoidosis

Las indicaciones para administrar tratamiento se deben basar en los síntomas o la presencia de sarcoidosis que pone en peligro la vida o el órgano, como la enfermedad que afecta ojos, corazón o sistema nervioso. Es probable que los pacientes con resultados altos en las pruebas de función hepática o una radiografía de tórax anormal, no se beneficien con el tratamiento. Sin embargo, se les debe vigilar en busca de datos de sarcoidosis progresiva o sintomática.

En las **figuras 360-9 y 360-10** se resumen las estrategias terapéuticas, las cuales se dividieron en tratamiento de la enfermedad aguda y crónica. En la enfermedad aguda, ningún tratamiento constituye una opción viable para pacientes asintomáticos o con manifestaciones leves. Si los síntomas se circunscriben a un solo órgano, es preferible el tratamiento tópico. En el caso de afectación de múltiples órganos o enfermedad demasiado extensa y cuando no hay posibilidad de iniciar tratamiento tópico, se elabora un plan para el tratamiento sistémico. Los glucocorticoides siguen siendo los fármacos más indicados contra esta enfermedad. Sin embargo, la decisión de seguir utilizándolos o agregar fármacos que ahorren esteroides depende de la tolerancia, la duración y la dosis de tales fármacos. En el **cuadro 360-2** se resumen la dosis y la vigilancia de varios medicamentos de uso común. Según datos publicados de investigaciones, se hacen algunas recomendaciones basadas en evidencia; muchas de ellas corresponden a neumopatías, porque gran cantidad de las investigaciones se llevaron a cabo sólo en caso de enfermedad pulmonar. Las recomendaciones terapéuticas contra la

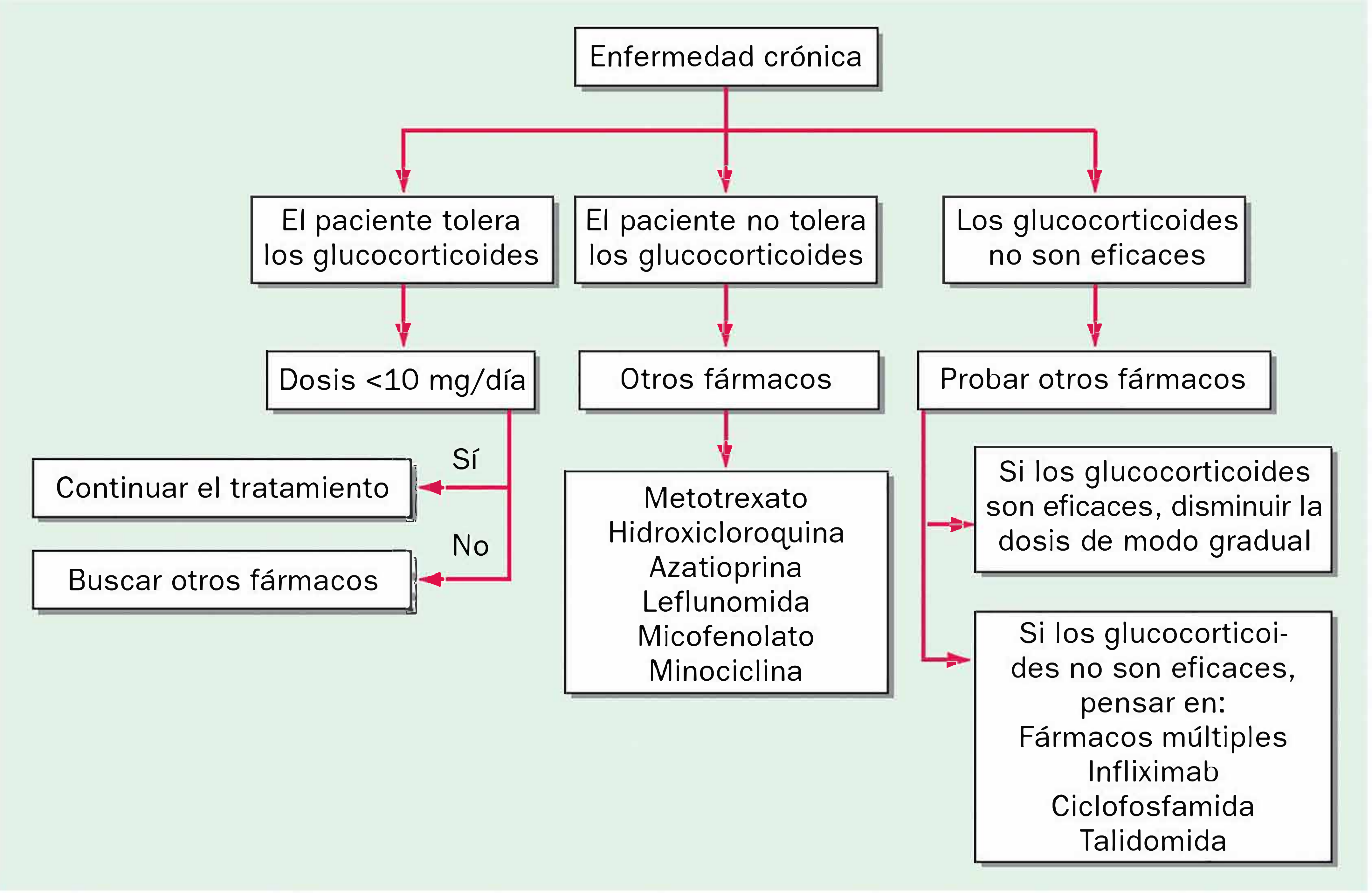


FIGURA 360-10 Algoritmo para el tratamiento de la sarcoidosis crónica, que se basa en la tolerancia o la intolerancia a los glucocorticoides.

CUADRO 360-2 Fármacos de uso común contra la sarcoidosis

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS DE SOSTÉN	ESTUDIOS DE VIGILANCIA	EFECTOS TÓXICOS	TRATAMIENTO DE SOSTÉN[a]	VIGILANCIA COMPLEMENTARIA[a]
Prednisona	20-40 mg/día	Disminuir a 5-10 mg	Mediciones de glucosa, presión arterial y densidad ósea	Diabetes, osteoporosis	A: pulmonar agudo D: extrapulmonar	
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día	400 mg/día	Exploración oftalmológica Cada 6-12 meses	Ojos	B: alguna forma de la enfermedad	D: exploración ocular sistemática
Metotrexato	10 mg c/semana	2.5-15 mg c/semana	CBC, renal, hepático cada 2 meses	Hematológicos, náusea, hígado y pulmones	B: ahorro de esteroides C: algunas formas de enfermedad crónica	D: vigilancia continua y sistemática de estudios en sangre, riñones e hígado
Azatioprina	50-150 mg/día	50-200 mg/día	CBC, estudios de riñón cada 2 meses	Hematológicos, náusea	C: algunas formas de enfermedad crónica	D: vigilancia hematológica sistemática
Infliximab	3-5 mg/kg cada 2 semanas, en un total de dos dosis	3-10 mg/kg c/4-8 semanas	PPD inicial	Infecciones, reacciones alérgicas o carcinógeno	A: enfermedad crónica pulmonar	B: cautela en individuos con tuberculosis latente o insuficiencia cardiaca congestiva avanzada

[a] Grado A: datos reforzados por al menos dos estudios doble ciego con grupo testigo y asignación al azar; grado B: reforzado por estudios de cohorte prospectivos; grado C: reforzado por dos o más estudios retrospectivos; grado D: sólo un estudio retrospectivo o se basa en la experiencia con otras enfermedades.

CBC, biometría hemática completa (*complete blood count*); PPD, prueba con derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*) de tuberculosis.

Fuente: Adaptado de RP Baughman, O Selroos: Evidence-based approach to treatment of sarcoidosis, en PG Gibson *et al.* (eds): *Evidence-Based Respiratory Medicine*, Oxford, BMJ Books Blackwell, 2005, pp 491-508.

enfermedad extrapulmonar suelen ser similares, con escasas modificaciones. Por ejemplo, la dosis de glucocorticoides suele ser mayor en el caso de la neurosarcoidosis y menor si hay afectación cutánea. Se han realizado algunas sugerencias en relación a que las dosis más altas serían beneficiosas en la sarcoidosis cardiaca, pero en una investigación se observó que las dosis iniciales >40 mg/día de prednisona se acompañaban de un peor pronóstico debido a la toxicidad.

Los tratamientos sistémicos de la sarcoidosis casi siempre consisten en inmunodepresores y comprenden glucocorticoides, citotóxicos o sustancias biológicas. Si bien muchos sujetos reciben glucocorticoides como tratamiento sistémico inicial, los efectos tóxicos con su empleo prolongado suelen obligar a buscar alternativas que ahorren esteroides. Los antipalúdicos, como la hidroxicloroquina, son más eficaces contra la enfermedad cutánea que contra la pulmonar. La minociclina también se ha utilizado en la sarcoidosis cutánea. En la afectación pulmonar y otras zonas extrapulmonares a menudo se utilizan los citotóxicos, como metotrexato, azatioprina, leflunomida, micofenolato y ciclofosfamida. El fármaco citotóxico más utilizado ha sido el metotrexato, el cual actúa en cerca del 66% de los individuos con sarcoidosis, sean cuales sean las manifestaciones de la enfermedad. En un estudio retrospectivo en el que se compararon el metotrexato y la azatioprina, ambos fármacos fueron igual de efectivos. Sin embargo, el metotrexato demostró menos efectos secundarios. Como se observa en el cuadro 360-2, se han recomendado guías específicas para vigilar el tratamiento. En unos cuantos casos se han utilizado también moduladores de las citocinas, como talidomida y pentoxifilina.

Recientemente se han estudiado los fármacos biológicos anti-TNF en la sarcoidosis y ya concluyeron varios estudios clínicos prospectivos con asignación al azar para etanercept, golimumab e infliximab. El etanercept tiene una función limitada para evitar los esteroides. El golimumab resultó ser similar al placebo en el tratamiento de la neumopatía crónica. No obstante, la razón fue quizá la dosis relativamente reducida de golimumab que se utilizó. El infliximab mejoró en forma considerable la función pulmonar cuando se administró a pacientes con sarcoidosis crónica que habían recibido tratamiento previo con glucocorticoides y citotóxicos. La diferencia en la respuesta al etanercept y al infliximab es semejante a la observada en la enfermedad de Crohn, en la cual el infliximab es eficaz, pero no así el etanercept. Sin embargo, con la administración de infliximab, en comparación con etanercept, hay un riesgo más alto de que se reactive la tuberculosis. La tasa de respuesta diferencial puede explicarse por diferencias en el mecanismo de acción, dado que el etanercept es un antagonista de los receptores del TNF y el infliximab es un anticuerpo monoclonal contra TNF. A diferencia del etanercept, el infliximab también se liga al TNF en la superficie de algunas células que liberan tal factor, lo que conduce a lisis celular. Este efecto se ha corroborado también en la enfermedad de Crohn. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF que al parecer también es efectivo en la sarcoidosis cuando se administra en dosis más altas, tal y como se recomienda en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Aún está en estudio la utilidad de nuevos compuestos terapéuticos contra la sarcoidosis. Sin embargo, estos tratamientos con un fin determinado confirman que el TNF puede ser un blanco importante, sobre todo en el tratamiento de la enfermedad crónica. Sin embargo, estos fármacos no son la panacea, ya que hay casos de enfermedad similar a sarcoidosis en pacientes tratados con fármacos contra el TNF por indicaciones distintas a la sarcoidosis.

LECTURAS ADICIONALES

Baughman RP, Selroos O: Evidence-based approach to treatment of sarcoidosis, in *Evidence-Based Respiratory Medicine*, PG Gibson *et al.* (eds). Oxford, BMJ Books Blackwell, 2005, pp 491-508.

Baughman RP *et al.*: Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 41:1424, 2013.

Iannuzzi MC *et al.*: Sarcoidosis. N Engl J Med 357:2153, 2007.

Judson MA *et al.*: Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. Eur Respir J 44:1296, 2014.

Newman LS *et al.*: A case control etiologic study of sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med 170: 1324, 2004.

Valeyre D *et al.*: Sarcoidosis. Lancet 383:1155, 2013.

361 Enfermedad relacionada con IgG4

John H. Stone

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD, *IgG4-related disease*) es una condición fibroinflamatoria que se caracteriza por tendencia a desarrollar lesiones tumefactas. Sin embargo, el cuadro clínico de esta enfermedad es variado, puesto que la IgG4-RD daña a casi cualquier órgano o sistema. Los órganos que se ven afectados con mayor frecuencia son el árbol biliar, las glándulas salivales, los tejidos periorbitales, los riñones, los pulmones, los ganglios linfáticos y el retroperitoneo. También, se ha descrito afección de las meninges, aorta, próstata, tiroides, pericardio, piel y otros órganos. Se cree que la enfermedad afecta el parénquima cerebral, las articulaciones, la médula ósea y, en muy raras ocasiones, la mucosa intestinal.

Aunque las características clínicas de la IgG4-RD son numerosas, los datos histopatológicos son consistentes en todos los órganos afectados. Estos hallazgos comprenden un infiltrado linfoplasmacítico con un alto por-

centaje de células plasmáticas con IgG4; un patrón característico de fibrosis llamado "estoriforme" (del latín *storea*, "tapete tejido"); tendencia a dañar a los vasos sanguíneos, especialmente las venas, por medio de lesiones obstructivas ("flebitis obstructiva"); y eosinofilia hística moderada.

La IgG4-RD comprende un número de trastornos que antes se consideraban entidades específicas de órganos distintas. Una condición antes conocida como "pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica" se convirtió en el paradigma de la IgG4-RD en el año 2000, cuando investigadores japoneses descubrieron que los pacientes con esta patología tenían concentraciones séricas elevadas de IgG4. Esta forma de pancreatitis esclerosante ahora se conoce como pancreatitis autoinmunitaria (AIP, *autoimmune pancreatitis*) tipo 1 (relacionada con IgG4). En 2003 ya se habían identificado manifestaciones extrapancreáticas de la enfermedad en pacientes con AIP tipo 1, y desde entonces éstas se han catalogado en muchos órganos. La *enfermedad de Mikulicz*, antiguamente considerada un subgrupo del síndrome de Sjögren con daño de las glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares, ahora se sabe que es la manifestación más frecuente de la IgG4-RD. Asimismo, el subgrupo de pacientes con colangitis esclerosante primaria que responden a los esteroides se explica por el hecho de que en realidad padecen otra enfermedad, esto es, colangitis esclerosante por IgG4-RD. De esta manera se ha extendido el entendimiento de la IgG4-RD hasta incluir casi todas las especialidades médicas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las principales lesiones de órganos se resumen en el **cuadro 361-1**. La IgG4-RD por lo general se manifiesta de manera subaguda e incluso en caso de acompañarse de lesiones en varios órganos los pacientes no suelen padecer fiebre ni elevación dramática de la concentración de proteína C reactiva. No obstante, algunos pacientes reportan pérdida de peso importante en el transcurso de meses. Un paciente con manifestaciones clínicas puede permitir que la enfermedad evolucione durante meses, años o incluso décadas antes de que el daño de algún órgano dado se torne lo suficientemente grave para que busque atención médica. En algunos pacientes la enfermedad se caracteriza por la aparición y luego resolución o mejoría temporal de los síntomas de determinado órgano. En otros sujetos se van dañando nuevos órganos conforme la enfermedad persiste en sistemas ya afectados. En muchos pacientes con IgG4-RD el diagnóstico se confunde de manera particular con procesos neoplásicos o inicialmente con inflamación inespecífica. El trastorno a menudo se identifica de forma incidental mediante hallazgos radiográficos o de manera inesperada en estudios de histopatología.

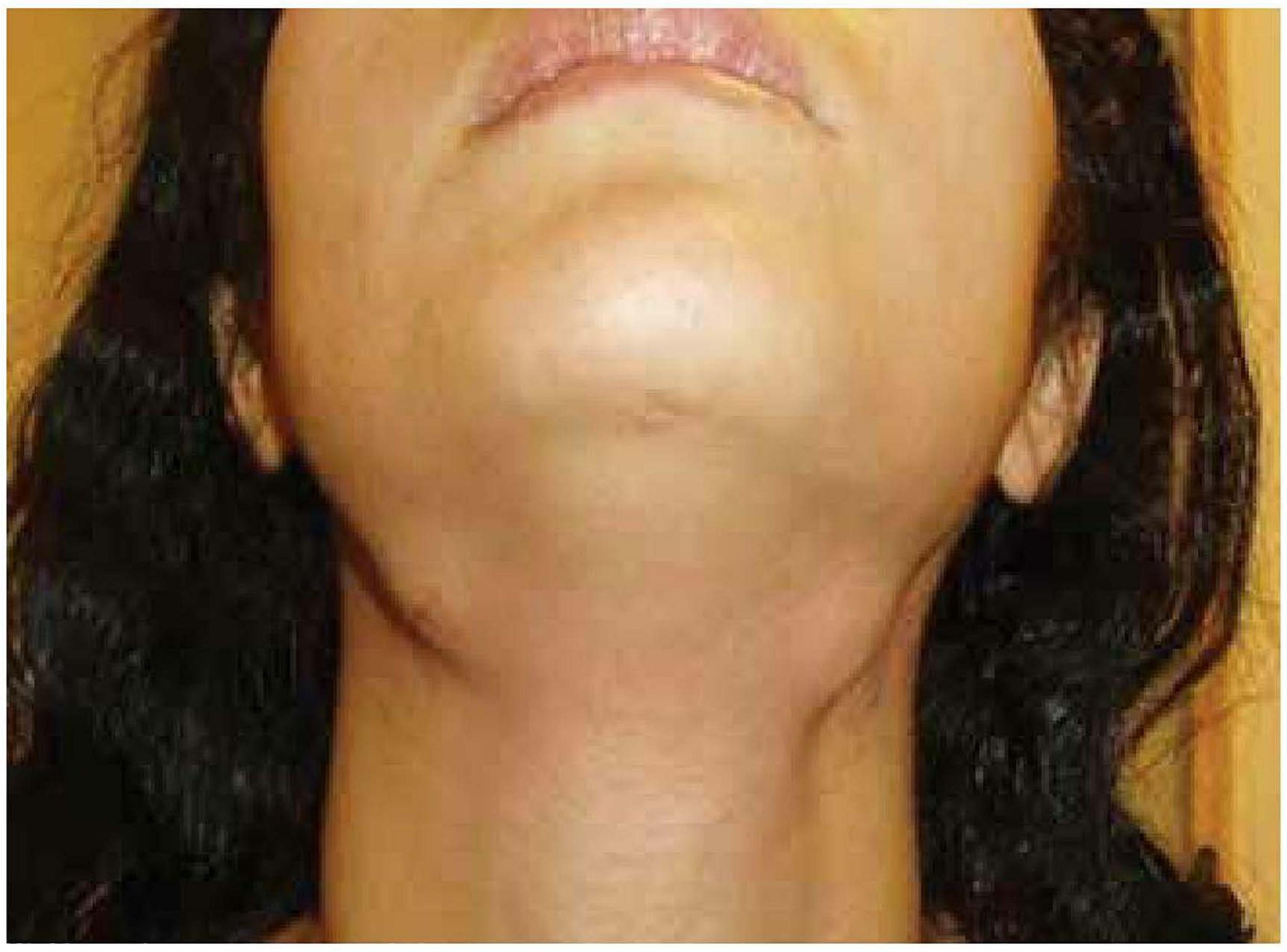
En ocasiones el diagnóstico de IgG4-RD que afecta a múltiples órganos es evidente, sin embargo la enfermedad puede evolucionar por meses o años. En algunos individuos el padecimiento se limita a un solo órgano durante muchos años. En otros casos hay daño conocido o subclínico de algún otro órgano, simultáneo al trastorno clínico de base. En los pacientes con AIP tipo 1 el daño principal ocurre en el páncreas; sin embargo, mediante la anamnesis, la exploración física, exámenes de sangre y estudios axiles de imagen es posible demostrar crecimiento de las glándulas lagrimales, sialoadenitis, linfadenopatía, diversas alteraciones pulmonares, nefritis tubulointersticial, enfermedad hepatobiliar, aortitis, fibrosis retroperitoneal o daño de otro órgano. En un pequeño porcentaje de pacientes ocurre mejoría espontánea, que en ocasiones precede a la resolución clínica de las manifestaciones de un sistema dado.

Dos características comunes de la IgG4-RD son las enfermedades alérgicas y la tendencia a formar lesiones tumefactas que imitan procesos neoplásicos **(fig. 361-1)**. Muchos pacientes con esta enfermedad experimentan reacciones alérgicas como atopia, eccema, asma, pólipos nasales, sinusitis y eosinofilia periférica leve. La IgG4-RD también parece ser responsable de una proporción significativa de inflamaciones tumefactas (pseudotumores) en muchos sistemas. Algunos sujetos se someten a cirugías mayores (p. ej., procedimientos de Whipple o tiroidectomía) para extraer tumo-

CUADRO 361-1 Manifestaciones de la enfermedad relacionada con IgG4 en diversos órganos

ÓRGANO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRINCIPALES
Órbitas y tejidos periorbitarios	Inflamación no dolorosa de los párpados o del tejido periocular; pseudotumor orbitario; dacrioadenitis; dacriocistitis; miositis orbitaria; y masas que se extienden al interior de la fosa pterigopalatina y que se infiltran a lo largo del nervio trigémino
Oídos, nariz y senos paranasales	Fenómenos alérgicos (pólipos nasales, asma, rinitis alérgica y eosinofilia periférica); obstrucción nasal, rinorrea, anosmia y sinusitis crónica; lesiones osteolíticas ocasionales
Glándulas salivales	Crecimiento de las glándulas parótidas, submandibulares, o ambas (la afección aislada y bilateral de las glándulas submaxilares es más común); en ocasiones se ven afectadas glándulas salivales menores
Meninges	Cefalea, radiculopatía, parálisis de los nervios craneales u otros síntomas provocados por compresión del bulbo raquídeo; tendencia a formar tumoraciones; las imágenes por resonancia magnética muestran engrosamiento pronunciado y mayor contraste de la dura
Hipotálamo e hipófisis	Síndromes clínicos provocados por afección del hipotálamo y la hipófisis, por ejemplo deficiencia de hormonas secretadas por la hipófisis anterior, diabetes insípida central, o ambas; los estudios de imagen revelan engrosamiento o la presencia de una masa en el tallo de la hipófisis e inflamación o tumefacciones hipofisarias
Ganglios linfáticos	Linfadenopatía generalizada o localizada de manera adyacente a un órgano específico afectado; los ganglios linfáticos afectados por lo regular tienen un diámetro de 1 a 2 cm y no son hipersensibles
Glándula tiroides	Tiroiditis de Riedel; variante fibrosante de la tiroiditis de Hashimoto
Pulmones	Hallazgos asintomáticos en las imágenes del pulmón; tos, hemoptisis, disnea, derrame pleural o dolor torácico; acompañados de lesiones pulmonares, neumopatías o ambas; cuatro síndromes pulmonares principales: pseudotumor inflamatorio, tumor paravertebral que a menudo se extiende sobre varias vértebras, daño de las vías respiratorias centrales, neumonía intersticial circunscrita o difusa; las lesiones pleurales exhiben engrosamiento nodular y pronunciado de las pleuras visceral o parietal con inflamación esclerosante difusa, a veces acompañada de derrame pleural
Aorta	Hallazgo asintomático en los estudios radiológicos; hallazgo sorpresivo durante una cirugía aórtica electiva; disección de la aorta; los síndromes clínico-patológicos descritos incluyen aortitis linfoplasmocítica de la aorta torácica o de la abdominal, disección aórtica, periaortitis y periarteritis y aneurismas abdominales inflamatorios
Retroperitoneo	Dolor de espalda, dolor en el abdomen inferior, edema de extremidades inferiores, hidronefrosis por afección ureteral, hallazgo asintomático en estudios radiológicos. El aspecto radiográfico clásico es el de inflamación periaórtica que se extiende en sentido caudal hasta abarcar a los vasos iliacos
Riñones	Nefritis tubulointersticial; glomerulonefritis membranosa en una pequeña minoría; en ocasiones se detectan lesiones tumorales asintomáticas, por lo general múltiples y bilaterales, en estudios radiológicos; el daño renal se relaciona en gran medida con hipocomplementemia
Páncreas	Pancreatitis autoinmunitaria tipo 1 que se presenta como dolor abdominal leve; pérdida de peso; ictericia obstructiva aguda que se confunde con adenocarcinoma del páncreas (incluyendo una tumoración pancreática); entre 20 y 50% de los pacientes se presenta con intolerancia aguda a la glucosa; los estudios de imagen muestran crecimiento pancreático segmentario o difuso (conocido como "páncreas en forma de salchicha"), con pérdida de la lobularidad normal; la presencia de una tumoración a menudo genera la sospecha de un proceso neoplásico
Árbol biliar e hígado	Ictericia obstructiva relacionada con procesos autoinmunitarios en la mayoría de los casos; pérdida de peso; esteatorrea; dolor abdominal; diabetes mellitus de aparición reciente; un cuadro similar al de la colangitis esclerosante primaria y al colangiocarcinoma
Otros órganos involucrados	Vesícula biliar, mamas (pseudotumores), próstata (prostatismo), pericardio (pericarditis constrictiva), mesenterio (mesenteritis esclerosante), mediastino (mediastinitis fibrosante), piel (pápulas eritematosas o del color de la piel) y nervios periféricos (inflamación perineural)

A



B

FIGURA 361-1 La tendencia a desarrollar lesiones tumefactas es una de las características clínicas principales de la enfermedad relacionada con IgG4. En el recuadro ***A*** se muestra una tumoración en la glándula lagrimal y en el ***B*** tumefacciones en las glándulas submandibulares.

res malignos antes de que se identifique la patología correcta. Los sitios frecuentes en los que aparecen pseudotumores son las glándulas salivales mayores, glándulas lagrimales, pulmones y riñones, aunque se han encontrado en casi todos los órganos.

La IgG4-RD a menudo causa morbilidad importante y puede provocar falla de órganos; sin embargo, lo más común es que genere daño de forma subaguda. En este padecimiento también ocurren lesiones osteolíticas en los senos paranasales, la cabeza y los espacios del oído medio, que imitan a la poliangitis granulomatosa (antes conocida como granulomatosis de Wegener); en la mayoría de los órganos las lesiones son por lo general menos agresivas. A menudo se desarrolla fibrosis sustancial en regiones como el retroperitoneo, antes de establecer el diagnóstico, lo cual genera atrapamiento ureteral, hidronefrosis, uropatía posobstructiva y atrofia renal. El dolor crónico que a menudo acompaña a la fibrosis retroperitoneal por IgG4 probablemente es resultado del atrapamiento de los nervios periféricos que genera el fenómeno inflamatorio. La colangitis relacionada con IgG4 no tratada o no diagnosticada es capaz de provocar insuficiencia hepática en un lapso de meses. De forma similar, la aortitis relacionada con IgG4 (una condición que antes se vinculaba con una minoría de los casos de aortitis inflamatoria) puede producir aneurismas y disecciones. En algunos casos de nefritis tubulointersticial relacionada con IgG4 se desarrolla la disfunción grave de los riñones e incluso insuficiencia renal. La atrofia renal es una secuela frecuente de esta complicación. La glomerulonefropatía membranosa por IgG4, manifestación renal menos frecuente que la nefritis tubulointersticial, se debe distinguir de la glomerulonefropatía membranosa idiopática.

HALLAZGOS SEROLÓGICOS

La mayoría de los sujetos con IgG4-RD tiene concentraciones séricas altas de IgG4; sin embargo, el rango de elevación varía de manera importante. En ocasiones se encuentran niveles séricos de IgG4 30 a 40 veces más altos que el límite superior normal, por lo general en individuos en los que se ven afectados múltiples sistemas de manera simultánea. Cerca de 30% de los pacientes tiene concentraciones séricas de IgG4 normales a pesar de tener características histopatológicas e inmunohistoquímicas clásicas. En estas personas la enfermedad por lo general afecta a menos órganos. Los pacientes con fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG4 suelen tener concentraciones séricas de IgG4 normales, quizá porque el proceso ha avanzado a una fase fibrótica al momento del diagnóstico.

La correlación entre las concentraciones séricas de IgG4, la actividad de la enfermedad y la necesidad del tratamiento es imprecisa. Las concentraciones en suero de IgG4 por lo general disminuyen con rapidez con el tratamiento, pero a menudo no se normalizan por completo. Los pacientes pueden experimentar remisiones clínicas y tener concentraciones séricas de IgG4 elevadas de forma persistente. Los pacientes cuyas concentraciones séricas de IgG4 aumentan con rapidez tienen mayor riesgo de experimentar crisis clínicas. Además, la vigilancia de concentraciones de IgG4 seriales permite identificar de manera oportuna las recidivas en algunos sujetos; no obstante, la relación temporal entre elevaciones modestas de IgG4 y la necesidad de tratamiento clínico es inconsistente. Algunos individuos experimentan recaídas clínicas a pesar de tener de manera persistente concentraciones de IgG4 normales.

Las concentraciones de IgG4 en suero por lo general se cuantifican con análisis de nefelometría. Estos análisis en ocasiones reportan falsos valores bajos de IgG4 debido al fenómeno de prozona, el cual se puede corregir mediante la dilución de la muestra de suero en el laboratorio. Es necesario considerar el efecto de prozona cuando los resultados de las pruebas serológicas para determinar concentraciones de IgG4 parecen ser inconsistentes con las características clínicas de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

De forma típica, los pacientes con IgG4-RD son varones adultos o ancianos. Esta distribución epidemiológica contrasta de manera evidente con la prevalencia de muchos trastornos autoinmunitarios clásicos, que tienden a afectar a mujeres jóvenes. Estudios de pacientes con AIP en Japón indican que la proporción de dicho padecimiento entre varones y mujeres es 3:1. Es aún más sorprendente que la predominancia en el sexo masculino ocurra en individuos con nefritis tubulointersticial y fibrosis retroperitoneal, ambas relacionadas con IgG4. Entre los sujetos con IgG4-RD que involucra a órganos de la cabeza y el cuello, la proporción entre varones y mujeres es por lo general 1:1.

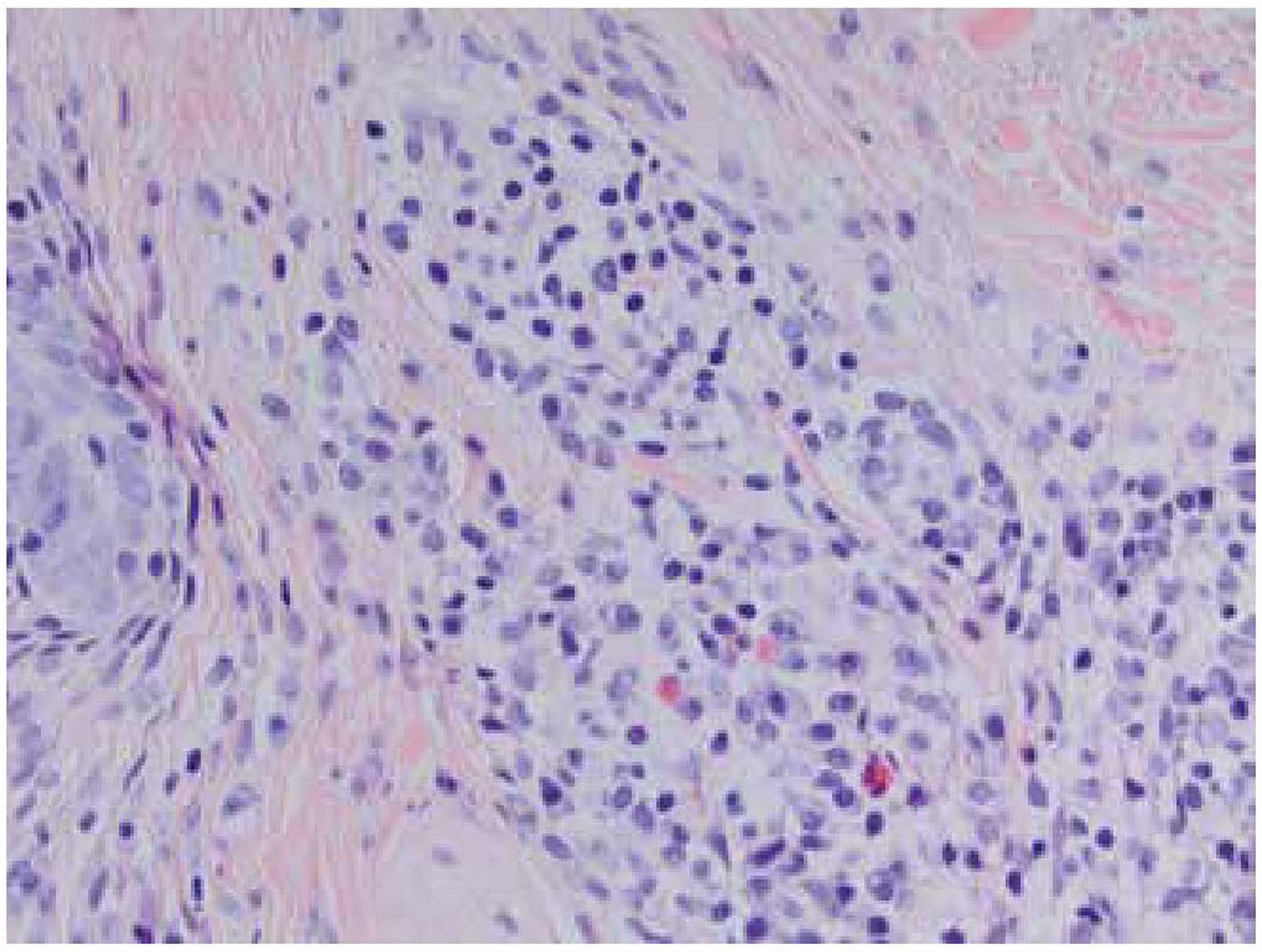


FIGURA 361-2 Las características histopatológicas distintivas de la enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) son un infiltrado linfoplasmocítico denso y un infiltrado eosinofílico de leve a moderado. La inflamación celular a menudo se envuelve en un tipo distintivo de fibrosis denominado “estoriforme”, que a menudo tiene un patrón semejante al de una esterilla. Abundantes fibroblastos y hebras de fibrosis acompañan al infiltrado linfoplasmocítico y a los eosinófilos en esta figura. Esta biopsia se tomó de una lesión nodular de la mejilla; sin embargo, los hallazgos son idénticos a los que se encuentran en el páncreas, los riñones, los pulmones, las glándulas salivales y otros órganos afectados por la IgG4-RD.

HISTOPATOLOGÍA

Las características histopatológicas claves de la IgG4-RD son un infiltrado linfoplasmocítico denso **(fig. 361-2)** que se organiza en un patrón estoriforme (semejante a una esterilla), flebitis obliterante y un infiltrado eosinofílico de leve a moderado. A menudo se observan folículos linfoides y centros germinativos. El infiltrado tiende a agregarse alrededor de las estructuras ductales cuando afecta a glándulas, como las lagrimales, las submandibulares, las parótidas o el páncreas. La lesión inflamatoria a menudo se condensa para formar masas tumefactas que destruyen el tejido afectado.

En algunos órganos se observa arteritis obliterante, en particular en los pulmones; sin embargo, la afección venosa es más común (y es de hecho un signo distintivo de la IgG4-RD). Muchas características histopatológicas son poco comunes en la IgG4-RD y, cuando se detectan, dificultan el diagnóstico. Éstas incluyen infiltración neutrofílica intensa, leucocitoclasia, inflamación granulomatosa, presencia de células gigantes multinucleadas y necrosis fibrinoide.

El infiltrado inflamatorio está compuesto por una mezcla de linfocitos T y B. Los linfocitos B de manera típica están organizados en centros germinativos. Las células plasmáticas que se tiñen con anticuerpos contra CD19, CD138 e IgG4 parecen irradiar hacia afuera de los centros germinativos. En cambio, los linfocitos T (por lo general CD4+) se distribuyen de forma más difusa en la lesión y por lo común son el tipo celular más abundante. Es posible observar fibroblastos, histiocitos y eosinófilos en cantidades moderadas. Algunas biopsias tienen en particular numerosos eosinófilos. En otras muestras, principalmente las que provienen de pacientes crónicos, predomina la fibrosis.

Aunque la apariencia histológica de las biopsias de individuos con IgG4-RD es muy característica, se requiere la confirmación del diagnóstico mediante inmunohistoquímica con anticuerpos contra IgG4. Las células plasmáticas IgG4 positivas predominan dentro de la lesión, aunque puede haber presencia de células plasmáticas portadoras de inmunoglobulinas de cada subclase. La cantidad de células plasmáticas IgG4 positivas puede cuantificarse mediante microscopia, contando el número de células por campo de gran aumento (HPF, *high power field*) o calculando la proporción entre IgG4 y el número células plasmáticas portadoras de IgG. En las fases avanzadas de la afección del órgano predomina la fibrosis hística; en esta etapa inflamatoria relativamente acelular, la proporción IgG4:IgG total y el patrón de fibrosis son más importantes para establecer el diagnóstico que el número de células IgG4 positivas por HPF.

FISIOPATOLOGÍA

Pese a la importancia que se confiere a la IgG4 en el nombre de esta enfermedad, no se cree que esta molécula participe directamente en la fisiopatología de la enfermedad en la mayor parte de los órganos. Las moléculas de IgG4 tienen la capacidad de intercambiar fragmentos Fab, un fenómeno en el cual se separan las dos mitades de la molécula y se unen con mitades de moléculas no similares provenientes de otras IgG4. En parte por el intercambio de fragmentos Fab, los anticuerpos IgG4 se unen de manera laxa a los antígenos. Las moléculas tienen baja afinidad por la proteína C1q y por los receptores Fc y se les considera por lo general como inmunoglobulinas no inflamatorias. Estas afinidades insuficientes afectan la capacidad de los anticuerpos IgG4 para inducir la activación de fagocitos, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y el daño mediado por el complemento. Posiblemente la función de IgG4 en esta enfermedad es en realidad como mecanismo contrarregulador y no como parte del proceso inflamatorio primario.

Los estudios de secuenciación de última generación de las células T CD4+ efectoras demuestran la existencia de una célula T CD4+ citotóxica singular. Esta célula, que también abunda en varios sitios patológicos, elabora interferón gamma, factor-beta del crecimiento de células T e interleucina-1, los que contribuyen a la fibrosis estoriforme observada en esta enfermedad. Además, elaboran perforina, granzimas A y B y granulolisina, productos con potencial citotóxico. La expansión oligoclonal pronunciada de esta célula T CD4+ citotóxica en algunos tejidos sugiere que esta célula es un conductor directo de la enfermedad.

También existen expansiones oligoclonales de los plasmablastos en la sangre de los pacientes con IgG4-RD. Quizá el hecho de que las células B y los plasmablastos presenten continuamente antígenos sostiene a esta célula, que a su vez produce citocinas profibróticas y otras moléculas, gobernando directamente el daño de los tejidos.

TRATAMIENTO

No todas las manifestaciones de la IgG4-RD requieren tratamiento inmediato, debido a que en muchos pacientes el padecimiento no produce síntomas. La linfadenopatía relacionada con IgG4, por ejemplo, puede ser asintomática por años, sin que se desarrollen otras manifestaciones de la enfermedad. Por tanto, en algunos casos es prudente vigilar a los pacientes de manera estrecha. Sin embargo, la afección de órganos vitales se trata de manera enérgica, puesto que la IgG4-RD puede provocar disfunción e insuficiencia graves. Una enfermedad violenta puede provocar con rapidez hepatopatía terminal, daño permanente de la función pancreática, atrofia renal, disección de la aorta o aneurismas aórticos y lesiones destructivas en los senos paranasales y la nasofaringe.

Los glucocorticoides son los fármacos de primera elección. Los regímenes de tratamiento, basados en el manejo de la AIP tipo 1, por lo general comienzan con 40 mg de prednisona al día y después se disminuye la dosis hasta eliminar la administración del fármaco o hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5 mg/día en 2 o 3 meses. Si bien la respuesta clínica a los glucocorticoides suele ser rápida y llamativa, es raro observar remisiones prolongadas sin esteroides y el riesgo de morbilidad inducida por esteroides en este grupo de pacientes adultos y ancianos es elevado, especialmente en aquellos con otras comorbilidades de fondo y lesión pancreática por IgG4-RD. Existe escasa información apoyando el uso de fármacos convencionales sin esteroides en esta enfermedad.

En los pacientes con enfermedad recidivante o resistente a los glucocorticoides, la depleción de linfocitos B con rituximab es el tratamiento ideal de segunda línea. El tratamiento con este fármaco (dos dosis de 1 g por vía intravenosa, separadas por casi 15 días) disminuye de forma precipitada y específica las concentraciones séricas de IgG4, lo cual sugiere que el rituximab logra este efecto en parte al prevenir la repleción de células plasmáticas de corta vida que producen IgG4. Sin embargo, el efecto de la depleción de linfocitos B sobre la función de los linfocitos T puede ser aún más importante que la disminución de las concentraciones de IgG4. Se ha documentado la presencia de los efectos específicos que tiene el rituximab sobre las células CD4+ citotóxicas antes descritos en la IgG4-RD. El rituximab como fármaco de primera línea puede ser apropiado para algunos pacientes, en particular para aquellos que tienen alto riesgo de experimentar toxicidad inducida por glucocorticoides y para individuos en los que la enfermedad pone en riesgo a los órganos de manera inmediata. Los conocimientos rápidamente crecientes sobre la fisiopatología de la IgG4-RD sugiere varias estrategias dirigidas novedosas para el tratamiento de esta enfermedad, algunas de las cuales ya se están investigando en estudios clínicos. Estos tratamientos dirigidos nuevos por lo general comprenden la interferencia con células B o T directamente con la finalidad de vaciar o inhibir desde el punto de vista funcional.

LECTURAS ADICIONALES

Khosroshahi A *et al.*: International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol 67:1688, 2015.

Mahajan V *et al.*: IgG4-related disease. Ann Rev Pathol 9:315, 2014.

Mattoo H *et al.*: *De novo* oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 134:679, 2014.

Mattoo H *et al.*: Clonal expansion of CD4+ cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 138:825, 2016.

Wallace ZS *et al.*: IgG4-related disease: Baseline clinical and laboratory features in 125 patients with biopsy-proven disease. Arthritis Rheumatol 67:2466, 2015.

362 Poliserositis familiar recurrente y otras enfermedades autoinflamatorias hereditarias

Daniel L. Kastner

La poliserositis familiar recurrente (fiebre mediterránea familiar) (FMF, *familial Mediterranean fever*) es el prototipo de un grupo de enfermedades hereditarias **(cuadro 362-1)** que se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre con inflamación serosa, sinovial o cutánea y, en algunas personas, con aparición final de amiloidosis AA sistémica **(cap. 108)**. Debido a la relativa poca frecuencia de títulos altos de autoanticuerpos o linfocitos T específicos contra un antígeno, se propuso el término *autoinflamatorios* para describir estos trastornos, en lugar de autoinmunitarios. El sistema inmu-

CUADRO 362-1 Los síndromes hereditarios de fiebre recurrente

	FMF	TRAPS	HIDS	MWS	FCAS	NOMID
Grupo étnico	Judíos, árabes, turcos, armenios, italianos	Cualquier grupo étnico	Sobre todo holandeses, norte de Europa	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico
Herencia	Recesiva[a]	Dominante	Recesiva	Dominante	Dominante	Por lo general, mutaciones nuevas, mosaicismos somáticos en una minoría considerable
Gen/cromosoma	*MEFV*/16p13.3	*TNFRSF1A*/12p13	*MVK*/12q24	*NLRP3*/1q44	*NLRP3*/1q44	*NLRP3*/1q44
Proteína	Pirina	Receptor de TNF p55	Mevalonatocinasa	Criopirina (NLRP3)	Criopirina (NLRP3)	Criopirina (NLRP3)
Duración del episodio	1-3 días	A menudo >7 días	3-7 días	1-2 días	Minutos-3 días	Continuo con exacerbaciones
Serosa	Pleuresía, peritonitis, derrames pericárdicos asintomáticos	Pleuresía, peritonitis, pericarditis	Dolor abdominal, pero pocas veces peritonitis; pleuresía, pericarditis infrecuente	Dolor abdominal, pleuresía, pericarditis rara	Infrecuente	Infrecuente
Piel	Eritema erisipeloide	Eritema migratorio centrífugo	Exantema maculopapular difuso; úlceras bucales	Exantema difuso similar a urticaria	Exantema similar a urticaria inducido por frío	Exantema difuso similar a urticaria
Articulaciones	Monoartritis aguda; artritis crónica de cadera (infrecuente)	Monoartritis aguda; artralgia	Artralgia, oligoartritis	Artralgia, oligoartritis de articulaciones grandes	Poliartralgia	Crecimiento epifisario, rotuliano excesivo, dedos hipocráticos
Músculo	Mialgia inducida por ejercicio frecuente; mialgia febril prolongada rara	Mialgia migratoria	Infrecuente	Mialgia frecuente	A veces mialgia	A veces mialgia
Ojos, oídos	Infrecuente	Edema periorbitario, conjuntivitis, rara vez uveítis	Infrecuente	Conjuntivitis, epiescleritis, edema de papila; hipoacusia neurosensitiva	Conjuntivitis	Conjuntivitis, uveítis, edema de papila, ceguera; hipoacusia neurosensitiva
SNC	Meningitis aséptica infrecuente	Cefalea	Cefalea	Cefalea	Cefalea	Meningitis aséptica, convulsiones
Amiloidosis	Más frecuente en homocigotos M694V	Cerca del 15% de los casos, muy a menudo mutaciones en cisteína, T50M	Infrecuente	Cerca del 25% de los casos	Infrecuente	Complicación tardía
Tratamiento	Profilaxis con colquicina oral, inhibidores de IL-1 para casos resistentes	Glucocorticoides, etanercept, inhibidores de IL-1	NSAID para fiebre; inhibidores de IL-1	Anakinra, rilonacept, canakinumab	Anakinra, rilonacept, canakinumab	Anakinra

[a] Un porcentaje importante de los pacientes con FMF clínica tiene sólo una mutación en MEFV demostrable en la secuenciación del DNA.

FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar por frío; FMF, poliserositis familiar recurrente; HIDS, síndrome de fiebre periódica por hiperinmunoglobulinemia D; IL, interleucina; MWS, síndrome de Muckle-Wells; NOMID, enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; TNF, factor de necrosis tumoral; TRAPS, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

nitario innato, con sus células efectoras mieloides y receptores de la línea germinal para patrones moleculares relacionados con patógenos y señales de peligro endógenas, tiene una participación predominante en la patogenia de las enfermedades autoinflamatorias. Si bien las fiebres recurrentes hereditarias constituyen una categoría importante de enfermedades autoinflamatorias, hay otras enfermedades hereditarias inflamatorias donde la fiebre recurrente es menos importante y que ahora también se consideran autoinflamatorias.

ANTECEDENTES Y FISIOPATOLOGÍA

La FMF se reconoció por primera vez entre armenios, árabes, turcos y judíos no asquenazí (principalmente del norte de África e Irak). Con el advenimiento de las pruebas genéticas, se ha observado FMF cada vez con mayor frecuencia entre los judíos asquenazí, italianos y otras poblaciones del Mediterráneo, y se han confirmado algunos casos incluso en ausencia de antepasados mediterráneos conocidos. Por lo general, la FMF se considera de herencia recesiva, pero cada vez se observan más casos clínicos inequívocos con sólo una mutación genética demostrable y, en ciertas mutaciones relativamente raras de FMF, hay evidencias contundentes de una herencia dominante. Sobre todo en países donde las familias son pequeñas, un antecedente familiar positivo sólo puede identificarse en cerca del 50% de los casos. Las pruebas de DNA demuestran una frecuencia del estado portador de hasta 1:3 entre las poblaciones afectadas, lo cual sugiere una ventaja heterocigótica.

El gen de la FMF codifica una proteína de 781 aminoácidos y cerca de 95 kDa de peso llamada *pirina* (o *marenostrina*), que se expresa en granulocitos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y fibroblastos sinoviales y peritoneales. Los 92 aminoácidos del extremo N de la pirina definen una fracción, el dominio PYRIN, que media las interacciones entre proteínas homotípicas y se ha observado en varias proteínas más, como criopirina (NLRP3), que está mutada en otros tres síndromes con fiebre recurrente. Por la interacción entre su dominio PYRIN con una proteína adaptadora intermediaria, la pirina es central en la formación de un *inflamasoma* macromolecular de *pirina* que activa la caspasa-1 (enzima convertidora de interleucina [IL] 1-β) y, por consiguiente, la secreción de IL-1β. Hay algunas toxinas bacterianas que bloquean el ensamblaje citoesquelético de los leucocitos mediante la inactivación de la RhoA GTPasa y desencadenan la activación del inflamasoma de pirina como parte de la defensa normal del hospedador; en los pacientes con FMF, se reduce el umbral para la activación del inflamasoma de pirina.

EPISODIOS AGUDOS

Los episodios febriles de la FMF pueden comenzar incluso en la lactancia temprana; 90% de los pacientes ya tuvo su primera crisis a los 20 años de edad. Los episodios típicos de FMF casi siempre duran 24 a 72 h, y los episodios artríticos tienden a ser un poco más prolongados. En algunos pacientes, los episodios aparecen con mucha regularidad, pero lo más común es que la frecuencia de los episodios varíe con el tiempo, de una vez cada pocos días a remisiones que duran varios años. A menudo las crisis son impredecibles, aunque algunos enfermos las relacionan con esfuerzo físico, estrés emocional o menstruación; es probable que haya remisión durante el embarazo.

Si se mide, la fiebre casi siempre está presente durante todos los episodios de FMF. Se ha observado hiperpirexia grave, e incluso convulsiones febriles en lactantes y, en ocasiones, la fiebre es la única manifestación de FMF en los niños pequeños.

Más del 90% de los pacientes con FMF experimenta alteraciones abdominales en algún momento. La gravedad de los episodios varía desde do-

lorimiento sordo y distensión con sensibilidad leve a la palpación directa, hasta dolor intenso generalizado con ausencia de ruidos intestinales, rigidez, sensibilidad de rebote y niveles hidroaéreos en la radiografía obtenida con el paciente de pie. La imagen por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) puede demostrar una pequeña cantidad de líquido en la cavidad abdominal. Si estas personas se someten a laparotomía exploradora, se encuentra exudado peritoneal estéril y rico en neutrófilos, a veces con adhesiones de episodios previos. Es inusual que haya ascitis.

Las afectaciones pleurales casi siempre se manifiestan con dolor torácico unilateral, agudo, penetrante. A veces, las radiografías muestran atelectasias y, en ocasiones, derrame. Si se practica, la toracocentesis muestra un exudado rico en neutrófilos. Después de episodios repetidos puede haber engrosamiento pleural.

La artritis de la FMF es muy frecuente entre personas homocigóticas para la mutación M694V, que es muy común en la población judía no asquenazí. La artritis aguda de la FMF casi siempre es monoarticular, y afecta rodilla, tobillo o cadera, aunque es posible que haya otros patrones. Son frecuentes los grandes derrames estériles con abundantes neutrófilos, sin eritema ni calor local importantes. Incluso después de episodios articulares repetidos, es raro observar cambios radiográficos. Antes del advenimiento de la profilaxis con colquicina, se observaba artritis crónica de la rodilla o la cadera en cerca del 5% de los pacientes con artritis por FMF. Es posible que haya sacroileítis crónica en FMF, de manera independiente del HLA-B27, incluso con el uso de colquicina. En Estados Unidos, es mucho más probable que los pacientes con FMF tengan artralgia que artritis.

La manifestación cutánea más característica de la FMF es el eritema semejante a la erisipela, un exantema eritematoso elevado que por lo regular aparece en el dorso del pie, el tobillo o la parte baja de la extremidad inferior, solo o combinado con dolor abdominal, pleuresía o artritis. La biopsia muestra infiltrados perivasculares de granulocitos y monocitos. Este exantema se encuentra muy a menudo en los sujetos homocigóticos para M694V y es relativamente infrecuente en Estados Unidos.

La mialgia inducida por el ejercicio (no febril) es habitual en la FMF, y un porcentaje pequeño de personas genera mialgia febril prolongada que puede durar varias semanas. La pericarditis sintomática es rara, aunque en la ecocardiografía muchas veces se observan pequeños derrames pericárdicos. Tal vez se observe inflamación escrotal aguda unilateral en los niños prepuberales. Hay informes de meningitis aséptica en la FMF, pero la conexión causal es motivo de controversia. La frecuencia de vasculitis, incluidas la púrpura de Henoch-Schönlein y la poliarteritis nodosa **(cap. 356)**, es más alta en pacientes con FMF. En fecha reciente se demostró que la mutación M694V de la FMF constituye un factor de riesgo de enfermedad de Behçet.

Los datos de laboratorio durante los episodios de FMF indican inflamación aguda e incluyen aumento de la velocidad de eritrosedimentación, leucocitosis, trombocitosis (en niños) e incremento de proteína C reactiva, fibrinógeno, haptoglobina e inmunoglobulinas séricas. También puede haber albuminuria y hematuria transitorias.

AMILOIDOSIS

Antes del surgimiento de la profilaxis con colquicina, la amiloidosis sistémica era una complicación frecuente de la FMF. Se produce por el depósito de un fragmento de amiloide A sérico, un reactante de fase aguda, en riñones, glándulas suprarrenales, intestino, bazo, pulmones y testículos **(cap. 108)**. Debe sospecharse amiloidosis en pacientes con proteinuria entre los episodios; por lo general, se usa la biopsia renal o rectal para establecer el diagnóstico. Los factores de riesgo incluyen genotipo homocigótico M694V, antecedente familiar (independiente del estado de mutación de FMF), el genotipo *SAA1*, género masculino, falta de observancia del tratamiento con colquicina y haber crecido en el Medio Oriente.

DIAGNÓSTICO

En los casos típicos, los médicos con experiencia en FMF a menudo pueden establecer el diagnóstico sólo con los datos clínicos. Se ha demostrado que los conjuntos de criterios clínicos para FMF tienen sensibilidad y especificidad altas en las regiones del mundo donde la probabilidad de FMF previa a la prueba es alta. Las pruebas genéticas pueden ser un complemento valioso en los casos ambiguos y cuando los médicos no tienen experiencia con esta enfermedad. La mayor parte de las mutaciones de FMF vinculadas con las formas más graves de la enfermedad están en el exón 10 del gen. Hay una lista actualizada de mutaciones para FMF y otras fiebres recurrentes hereditarias en línea en http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/

Las pruebas genéticas han permitido la ampliación del espectro clínico y la distribución geográfica de la FMF, y es probable que tengan valor pronóstico. Muchos estudios indican que los sujetos homocigóticos para M694V tienen menor edad de inicio y mayor frecuencia de artritis, exantema y amiloidosis. Por el contrario, en algunas poblaciones asiáticas es bastante frecuente la variante E148Q en el exón 2, y más que causar FMF clínica, es probable que afecte los niveles generales de inflamación. Algunas veces se observa E148Q en *cis* con mutaciones del exón 10, lo que complica la interpretación de los resultados de las pruebas genéticas. Sólo ~70% de los pacientes con FMF clínica típica tiene dos mutaciones identificables en *trans*, lo que concuerda con el concepto de que las mutaciones de FMF son mutaciones de ganancia de función en cuanto a la activación del inflamasoma, con un efecto de dosis génica. En los casos en los que se identifica una sola mutación es muy importante el criterio clínico, y a veces un régimen terapéutico de colquicina ayuda a confirmar el diagnóstico.

Si se atiende a un paciente durante el primer episodio, el diagnóstico diferencial es amplio, aunque delimitado por el trastorno orgánico específico. Después de varios episodios, el diagnóstico diferencial podría incluir los demás síndromes de fiebre recurrente hereditaria (cuadro 362-1); el síndrome de fiebre periódica con úlceras aftosas, faringitis y adenopatía cervical (PFAPA, *periodic fever with aphthous ulcers, pharyngitis and cervical adenopathy*); artritis reumatoide juvenil con inicio sistémico o enfermedad de Still en el adulto; porfiria; angioedema hereditario; enfermedad intestinal inflamatoria y, en las mujeres, trastornos ginecológicos.

TRATAMIENTO

Poliserositis familiar recurrente

El tratamiento de elección para la FMF es la colquicina oral diaria, que disminuye la frecuencia y la intensidad de los episodios, además de prevenir la aparición de amiloidosis en pacientes que cumplen con el tratamiento. La administración intermitente al inicio de las crisis no es tan eficaz como la profilaxis diaria y no tiene valor comprobado para prevenir la amiloidosis. La dosis habitual de colquicina en el adulto es 1.2 a 1.8 mg/día, lo cual causa una disminución sustancial de los síntomas en 66% de los pacientes y cierta mejoría en >90%. Los niños necesitan dosis menores, aunque no proporcionales al peso corporal.

Los efectos secundarios frecuentes de la colquicina son distensión abdominal, cólicos, intolerancia a la lactosa y diarrea. Pueden reducirse al mínimo si se inicia con una dosis baja y se avanza de forma gradual según la tolerancia, con la división de la dosis, el uso de simeticona para la flatulencia y la prohibición de productos lácteos. Si alguno de los padres toma colquicina al momento de la concepción, puede aumentar un poco el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down). En los ancianos con insuficiencia renal, la colquicina puede causar mioneuropatía, caracterizada por debilidad muscular proximal y aumento de la creatina cinasa. La colquicina inhibe la excreción hepática de colquicina por su efecto en el sistema transportador MDR-1 (MDR1, *multidrug resistance 1*), lo que a veces causa toxicidad por colquicina en pacientes que se sometieron a trasplante renal por amiloidosis. En general, la colquicina intravenosa no debe administrarse a personas que ya la toman por vía oral, ya que esto podría causar toxicidad grave, a veces letal.

En los pacientes con FMF que no responden a la colquicina o no toleran las dosis terapéuticas pueden administrarse inhibidores de IL-1 inyectables. Un estudio clínico pequeño, fase III, con asignación al azar y grupo testigo con placebo, sirvió de base para que el anticuerpo monoclonal anti IL-1β canakinumab fuera aprobado en fecha reciente por la Food and Drug Administration (FDA) para esta indicación. En un estudio clínico pequeño, con asignación al azar y con placebo, la administración semanal de rilonacept subcutáneo, proteína de fusión del receptor de IL-1 recombinante, redujo de manera considerable la frecuencia de las crisis. También hay experiencia anecdótica importante con anakinra subcutánea diaria, antagonista del receptor IL-1 recombinante, para prevenir las crisis agudas de FMF y, en algunos casos, reducir los depósitos de amiloide establecidos. Se ha sugerido el trasplante de médula ósea para la FMF resistente al tratamiento, pero por ahora la proporción entre riesgo y beneficio se considera inaceptable.

OTRAS FIEBRES RECURRENTES HEREDITARIAS

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

El síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS, TNF *receptor-associated periodic syndrome*) se debe a las mutaciones heredadas de manera dominante en los dominios extracelulares del receptor de 55 kDa para TNF (TNFRSF1A, p55). Aunque al principio se descri-

bió en una familia irlandesa grande (y por eso se llamó *fiebre familiar de Hibernia*), el TRAPS tiene una distribución étnica amplia. Los episodios de TRAPS a menudo comienzan en la infancia. La duración de las crisis varía entre 1 a 2 días hasta varias semanas y, en los casos graves, los síntomas pueden ser casi continuos. Además de las afectaciones peritoneales, pleurales y sinoviales similares a las de la FMF, los pacientes con TRAPS a menudo tienen inflamación ocular (por lo regular conjuntivitis y edema periorbitario) y una mialgia migratoria característica con eritema doloroso en la región afectada. En general, los enfermos con TRAPS responden mejor a los glucocorticoides que a la colquicina profiláctica. Sin tratamiento, cerca del 15% genera amiloidosis. El diagnóstico del síndrome se basa en la demostración de las mutaciones en *TNFRSF1A* en presencia de los síntomas característicos. Dos variantes particulares, R92Q y P46L, son comunes en algunas poblaciones y actúan más como polimorfismos funcionales que como mutaciones causantes de enfermedad. Por el contrario, las mutaciones patógenas *TNFRSF1A,* incluidas algunas sustituciones en residuos de cisteína altamente conservados, se acompañan de TNFR1 intracelular mal doblado, agregado y retenido, con activación consecuente de cinasa independiente del ligando, producción mitocondrial de especies de oxígeno reactivo y liberación de citocinas proinflamatorias. El etanercept, inhibidor del TNF, modera las crisis de TRAPS, pero la experiencia de largo plazo con este fármaco es menos favorable. La inhibición de IL-1 ha sido beneficiosa en un gran porcentaje de pacientes en los que se ha utilizado, y el canakinumab fue aprobado en fecha reciente por la FDA para el tratamiento de TRAPS. Es importante evitar los anticuerpos monoclonales anti-TNF porque exacerban las crisis de TRAPS.

SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA POR HIPERINMUNOGLOBULINEMIA D

El síndrome de fiebre periódica por hiperinmunoglobulinemia D (HIDS, *hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever*) es un síndrome febril recurrente que se hereda con patrón recesivo y se observa sobre todo en personas con antepasados de Europa septentrional. La causa es una mutación en la mevalonato cinasa (MVK), que codifica una enzima que participa en la síntesis del colesterol e isoprenoides no esteroles, lo que incluye el geranilgeranil pirofosfato. Este último compuesto es indispensable para la ubicación apropiada de la RhoA GTPasa en la membrana celular, y si no se localiza de forma adecuada, es desactivada con la activación ulterior del inflamasoma de pirina. Los episodios HIDS casi siempre comienzan en la lactancia y duran de 3 a 5 días. Las manifestaciones clínicas características son adenopatía cervical dolorosa, exantema maculopapular difuso que a veces afecta las palmas de las manos y las plantas de los pies, así como úlceras aftosas; la pleuresía es rara, igual que la amiloidosis. Aunque al principio se definía por el aumento persistente de la IgD sérica, la actividad de la enfermedad no se relaciona con la concentración de IgD, y algunos pacientes con FMF o TRAPS tienen aumentos moderados de la IgD sérica. Además, unos cuantos enfermos con mutaciones de MVK y fiebre recurrente tienen concentraciones normales de IgD, en tanto que todos los sujetos con mutaciones muestran aumentos marcados de mevalonato urinario durante los episodios. Es por estas razones que algunos autores propusieron cambiar el nombre de esta enfermedad por *deficiencia de mevalonato cinasa* (MKD*, mevalonate kinase deficiency*). El canakinumab fue aprobado en fecha reciente por la FDA para el tratamiento de HIDS/MKD.

CRIOPIRINOPATÍAS O SÍNDROMES PERIÓDICOS RELACIONADOS CON CRIOPIRINA

Tres síndromes febriles hereditarios, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS, *familial cold autoinflammatory syndrome*), el síndrome de Muckle-Wells (MWS*, Muckle-Wells syndrome*) y la enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal (NOMID, *neonatal onset multisystemic inflammatory disease*), se producen por mutaciones en el gen *NLRP3* (antes llamado CIAS1), el gen que codifica la criopirina (o NLRP3), y representan un espectro clínico de enfermedad. Los pacientes con FCAS experimentan escalofrío, fiebre, cefalea, artralgia, conjuntivitis y un exantema parecido a la urticaria como respuesta a la exposición generalizada al frío. En el MWS, se observa un exantema urticariano, pero no suele iniciarse por frío; los individuos con este síndrome también presentan fiebre, dolor abdominal, dolor en extremidades, artritis, conjuntivitis y, con el tiempo, hipoacusia neurosensitiva. NOMID es el más grave de los tres trastornos, con meningitis aséptica crónica, artropatía característica y exantema. Al igual que la proteína de la FMF, la pirina, la criopirina tiene un dominio N-terminal PYRIN, lo que permite la formación de un *inflamasoma NLRP3* que gobierna la activación de caspasa 1 y la liberación de IL-1β. Los leucocitos de la sangre periférica de pacientes con PCAS, MWS y NOMID liberan cantidades mayores de IL-1β durante la estimulación *in vitro* que los testigos sanos. Los macrófagos de los ratones con deficiencia de criopirina muestran menor producción de IL-1β en respuesta a determinadas bacterias grampositivas, RNA bacteriano y cristales de urato monosódico. Los pacientes con las tres criopirinopatías o síndromes periódicos relacionados con criopirina (CAPS, *cryopyrin-associated periodic syndromes*) muestran una respuesta impresionante a las inyecciones de inhibidores de IL-1. El canakinumab y rilonacept han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de FCAS y MWS, en tanto que la anakinra ha sido aprobada para el tratamiento de NOMID.

Cerca del 33% de los pacientes con manifestaciones clínicas de NOMID no tiene mutaciones en la línea germinal en *NLRP3*, pero se ha observado que son mosaico para mutaciones somáticas en *NLRP3.* Estos individuos también responden de manera impresionante a la inhibición de IL-1. Asimismo, también se ha observado mosaicismo somático en *NLRP3* en el síndrome de Schnitzler, que se manifiesta durante la madurez por fiebre recurrente, exantema urticariano, aumento de reactivos de la fase aguda, gamopatía monoclonal de IgM y remodelación ósea anormal. El tratamiento de elección para el síndrome de Schnitzler es la inhibición de IL-1.

OTRAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS

Hay otras enfermedades autoinflamatorias mendelianas donde las fiebres recurrentes no constituyen un signo clínico importante, pero se acompañan de anomalías de la inmunidad innata. El síndrome de artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné (PAPA, *pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne*) es una enfermedad de herencia dominante que se manifiesta por episodios de monoartritis piógena estéril, a menudo inducida por traumatismos, pioderma gangrenoso grave y acné quístico pronunciado, que por lo general inicia en la pubertad. Es ocasionada por mutaciones en *PSTPIP1*, que codifica una proteína de unión a pirina y las manifestaciones artríticas a menudo responden a la inhibición de IL-1. Los pacientes con deficiencia hereditaria recesiva del antagonista del receptor IL-1 (DIRA, *deficiency of the IL-1 receptor antagonist*) manifiestan un exantema pustuloso generalizado y osteomielitis estéril multifocal, y exhiben respuestas clínicas sorprendentes a anakinra, forma recombinante de la proteína de la que carecen. IL-36 es otro integrante de la familia IL-1 de citocinas que es regulada por un antagonista endógeno de los receptores. La deficiencia hereditaria recesiva del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA, *deficiency of the IL-36 receptor antagonist*) se manifiesta por episodios de psoriasis pustulosa generalizada e inflamación sistémica considerable. Las mutaciones de ganancia de la función que se heredan en forma dominante en *NLRC4* conducen a una mayor producción de IL-1 e IL-18 y a síndrome por activación recurrente de macrófagos que puede ser letal.

Si bien los trastornos mencionados comprenden mutaciones en moléculas relacionadas con IL-1, otras enfermedades autoinflamatorias son ocasionadas por mutaciones en otros componentes de la inmunidad innata. El *síndrome de Blau* es causado por mutaciones en *CARD15* (también conocido como *NOD2*), que regula la activación del factor nuclear κB. El síndrome de Blau se caracteriza por dermatitis granulomatosa, uveítis y artritis; hay variantes de *CARD15* distintas que predisponen a padecer enfermedad de Crohn. Las mutaciones recesivas en uno o más componentes del proteasoma generan señalización excesiva de interferón y el síndrome de dermatosis neutrófila atípica crónica con lipodistrofia e hipertermia (CANDLE, *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lypodystrophy and elevated temperature*), variedad grave de paniculitis generalizada. Las mutaciones *de novo* de ganancia de función en *TMEM173*, que codifica al estimulador de genes de interferón (STING, *stimulator of interferon genes*), genera vasculopatía grave y fibrosis pulmonar. Las mutaciones recesivas que provocan pérdida en *CERCR1*, que codifica adenosin-desaminasa 2 (ADA2), ocasionan una vasculopatía que se manifiesta por exantema livedoide, apoplejías lagunares de inicio temprano o poliarteritis nodosa. Las mutaciones en el gen que codifica a la enzima A20 modificadora de ubiquitina, ocasiona una enfermedad monogénica similar a la de Behcet ("HA20"), en tanto que las mutaciones en una desubiquitinasa distinta (OTULIN) causa una variedad de paniculitis ("otulipenia").

Por último, debe señalarse que en la actualidad varias enfermedades frecuentes que son complejas en términos genéticos se consideran algunas veces autoinflamatorias por la evidencia de que los componentes del sistema inmunitario innato, como el inflamasoma, tienen una función importante en la patogenia. Dos ejemplos importantes son la gota y la aterosclerosis.

GENERALIDADES

Todas las enfermedades descritas en este capítulo se han observado en diversas poblaciones. Sin embargo, como se señaló, la FMF se observa con mayor frecuencia en las poblaciones del Medite-

rráneo y el Medio Oriente, y el HIDS en las poblaciones de Europa septentrional, principalmente entre los holandeses. Una mutación fundadora recesiva en *CECR1* es en especial frecuente en la población judía de Georgia y está ligada a la poliarteritis nodosa.

LECTURAS ADICIONALES

Canna SW *et al.*: An activating *NLRC4* inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. Nat Genet 46:1140, 2014.

de Jesus AA, Goldbach-Mansky R: Newly recognized Mendelian disorders with rheumatic manifestations. Curr Opin Rheumatol 27:511, 2015.

Park YH *et al.*: Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. Nat Immunol 17:914, 2016.

Stoffels M, Kastner DL: Old dogs, new tricks: Monogenic autoinflammatory disease unleashed. Annu Rev Genom Hum Genet 17:245, 2016.

Zhou Q *et al.*: Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. N Engl J Med 370:911, 2014.

Sección 3 Trastornos de las articulaciones y tejidos adyacentes

363 Valoración de los trastornos articulares y musculoesqueléticos

John J. Cush

Los síntomas musculoesqueléticos generan más de 315 millones de consultas ambulatorias por año y casi 20% de las consultas ambulatorias en Estados Unidos. En ese país, los Centers for Disease Control and Prevention estiman que 54.4 millones, es decir, 1 de cada 5 adultos de la población, tiene un cuadro de artritis diagnosticado por un médico. Mientras muchos de éstos podrían ser problemas que ceden en forma espontánea y que necesitan valoración mínima y tratamiento sintomático, las manifestaciones musculoesqueléticas específicas sugieren la presencia de otra enfermedad más grave que necesita una valoración más detallada y una serie de análisis de laboratorio para confirmar el diagnóstico. El objetivo de la valoración musculoesquelética es formular un diagnóstico diferencial para establecer el diagnóstico preciso y tratamiento oportuno, evitando los estudios excesivos y el tratamiento innecesario **(cuadro 363-1)**. Existen varios trastornos urgentes que se deben diagnosticar con rapidez a fin de evitar secuelas importantes o la muerte. Estos diagnósticos de "alarma" son artritis séptica, artritis aguda inducida por cristales (p. ej., gota) y fracturas.

CUADRO 363-1 Valoración de pacientes con síntomas musculoesqueléticos

Objetivos
Diagnóstico exacto
Instauración del tratamiento en el momento adecuado
Evitar pruebas diagnósticas innecesarias
Identificación de cuadros "que denotan peligro" focales/monoarticulares agudos
Estudio
Determinación de la cronología (aguda o crónica)
Determinación de la naturaleza del proceso patológico (inflamatorio o no inflamatorio)
Determinación de la amplitud de la afección (monoarticular, poliarticular, focal, diseminada)
Localización anatómica de los síntomas (articular o no articular)
Consideración primaria de los trastornos más comunes
Pensar en la necesidad de métodos diagnósticos
Formulación de un diagnóstico diferencial

Todas ellas se deben sospechar si existen molestias monoarticulares o focales de inicio agudo.

La mayoría de las personas con molestias musculoesqueléticas se puede diagnosticar por medio de la anamnesis detallada y la exploración física y musculoesquelética completas. En la primera consulta se debe establecer si la molestia musculoesquelética indica un problema grave (artritis séptica, gota o fractura). Durante la valoración se establece si la molestia es 1) de origen *articular* o *no articular*, 2) de naturaleza *inflamatoria* o *no inflamatoria*, 3) de duración *aguda* o *crónica* y 4) de distribución *circunscrita* (*monoarticular*) o *diseminada* (*poliarticular*).

Con esa estrategia, es posible clasificar la molestia musculoesquelética (p. ej., monoartritis inflamatoria aguda o no inflamatoria crónica o dolor diseminado no articular, no inflamatorio y crónico) para reducir las posibilidades diagnósticas. En la mayor parte de los casos es posible establecer un diagnóstico. Sin embargo, algunos pacientes no encajan inmediatamente en una categoría diagnóstica concreta. Muchos trastornos musculoesqueléticos se parecen entre sí en un inicio y algunos tardan semanas o meses (pero no años) en evolucionar hacia una entidad diagnóstica fácilmente identificable. Esta consideración debe moderar el deseo de establecer un diagnóstico definitivo en la primera consulta.

LOCALIZACIÓN PRIMARIA ARTICULAR EN COMPARACIÓN CON NO ARTICULAR

La valoración musculoesquelética debe discriminar la localización anatómica donde se originan las molestias del paciente. Por ejemplo, el dolor tarsiano o del tobillo es consecuencia de muy diversos cuadros patológicos que afectan estructuras anatómicas muy diversas, como artritis gotosa, fractura del calcáneo, inflamación (tendinitis) del tendón de Aquiles, fascitis plantar, celulitis y neuropatía periférica o por atrapamiento. Para distinguir entre un trastorno articular y uno no articular es importante realizar una exploración física meticulosa. Las estructuras articulares comprenden a la membrana sinovial, líquido sinovial, cartílago articular, ligamentos intraarticulares, cápsula articular y el hueso yuxtaarticular. La lesión en ocasiones se extiende hasta las estructuras no articulares (o periarticulares) como los ligamentos extraarticulares, tendones, bolsas, músculos, aponeurosis, hueso, nervios y piel. Los síntomas musculoesqueléticos suelen manifestarse en las articulaciones, pero la causa más frecuente son trastornos extraarticulares. Diferenciar entre los posibles orígenes del dolor puede ser una tarea muy difícil para el explorador inexperto. Los trastornos articulares a menudo se caracterizan por dolor profundo o difuso, limitación del arco de movimiento tanto pasivo como activo, edema (por proliferación sinovial, derrame o hiperplasia ósea), crepitación, inestabilidad, deformidad o bloqueo de la articulación. En cambio, los no articulares tienden a ser dolorosos durante los movimientos activos pero no en los pasivos o asistidos. Los cuadros periarticulares suelen presentar dolor a la palpación en un punto, en regiones vecinas a las estructuras articulares; la molestia puede irradiarse o ser desencadenada por algún movimiento o posición específicos e incluye signos físicos en puntos lejanos desde la cápsula articular. Además, las enfermedades no articulares rara vez se acompañan de edema, crepitación, inestabilidad o deformidad de la articulación misma.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS EN COMPARACIÓN CON NO INFLAMATORIAS

Durante la valoración musculoesquelética el clínico debe identificar la naturaleza del proceso patológico primario y si existen o no signos de inflamación. Los trastornos inflamatorios pueden ser infecciosos (infecciones por *Neisseria gonorrhoeae o Mycobacterium tuberculosis*), provocados por cristales (gota, pseudogota), de tipo inmunitario (artritis reumatoide [RA, *rheumatoid arthritis*], lupus eritematoso sistémico [SLE, *systemic lupus erythematosus*]), reactivos (fiebre reumática, artritis reactiva) o idiopáticos. Los trastornos inflamatorios se identifican por la existencia de algunos o todos los signos cardinales de la inflamación (eritema, calor, dolor, tumor), por síntomas generales (fatiga, fiebre, exantema, pérdida de peso) o por signos analíticos de inflamación (tasa de eritrosedimentación [ESR, *erythrocyte sedimentation rate*] o de la proteína C reactiva [CRP, C-*reactive protein*], trombocitosis, anemia de los trastornos crónicos, hipoalbuminemia). En los trastornos musculoesqueléticos crónicos es común la rigidez articular. La rigidez suele ser prolongada (horas) en las enfermedades inflamatorias (como RA o polimialgia reumática) y mejora con la actividad. La rigidez intermitente (también conocida como fenómeno de gel) es típica de enfermedades no inflamatorias (como osteoartritis [OA]), de duración más corta (<60 min) y es exacerbada por la actividad. Algunas veces la fatiga acompaña a la inflamación (como en la artritis reumatoide y la polimialgia reumática) y también puede ser una característica de fibromialgia (un trastorno

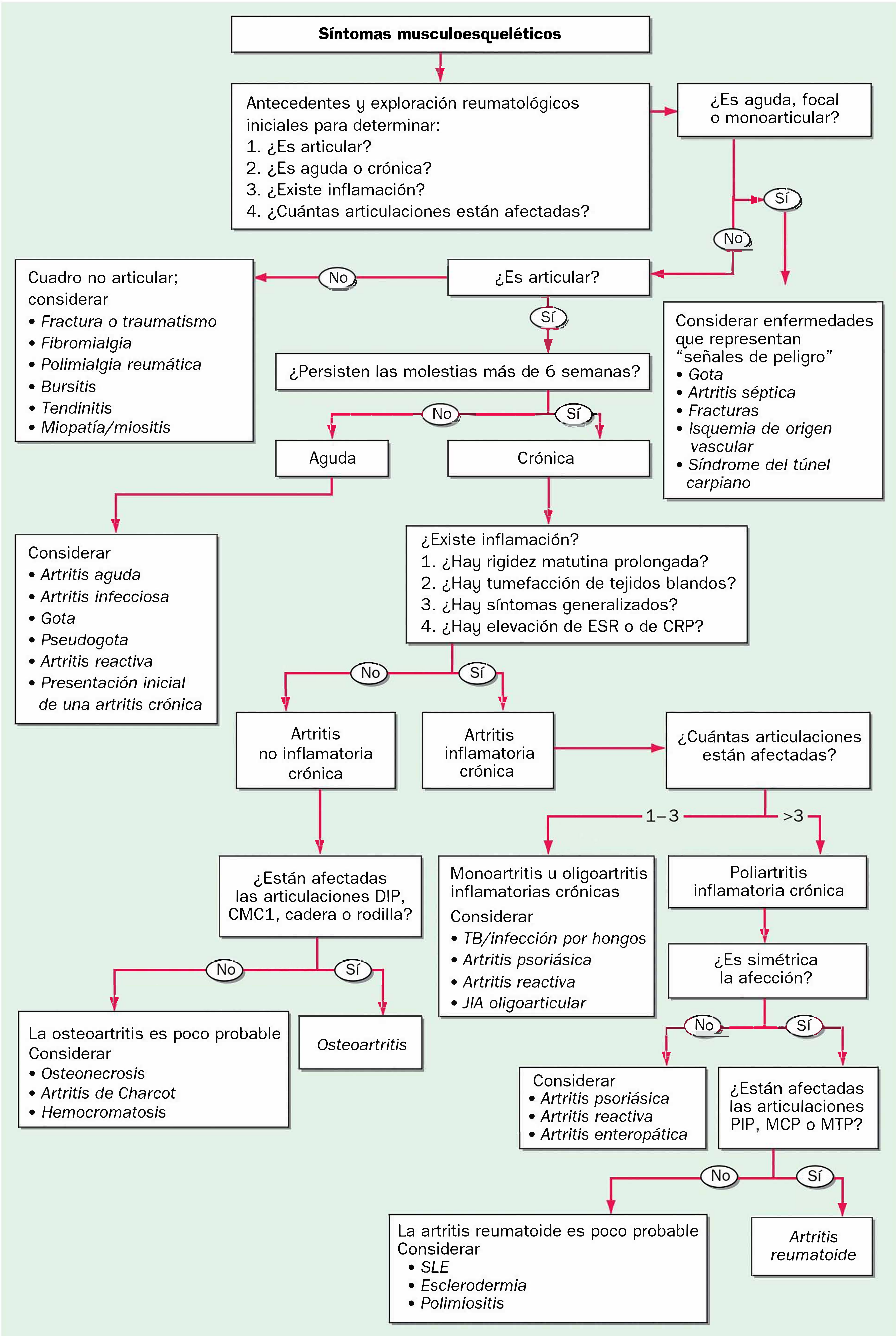


FIGURA 363-1 Algoritmo para el diagnóstico de trastornos musculoesqueléticos. Método para la formulación de un diagnóstico diferencial (en *cursivas*). CMC, carpometacarpiana; CRP, proteína C reactiva; DIP, interfalángica distal; ESR, tasa de eritrosedimentación; JIA, artritis juvenil idiopática; MCP, metacarpofalángica; MTP, metatarsofalángica; PIP, interfalángica proximal; PMR, polimialgia reumática; SLE, lupus eritematoso sistémico.

no inflamatorio), dolor crónico, sueño anormal, depresión, anemia, insuficiencia cardiaca, endocrinopatías o desnutrición.

Los trastornos no inflamatorios son causados por traumatismos (lesión del manguito de rotadores), uso repetitivo (bursitis, tendinitis), degeneración o reparación ineficaz (osteoartrosis), neoplasias (sinovitis villonodular pigmentada) o amplificación del dolor (fibromialgia). Los trastornos no inflamatorios a menudo se caracterizan por dolor sin que exista hinchazón sinovial y calor, ausencia de signos inflamatorios o sistémicos, rigidez intermitente más que rigidez matutina y estudios de laboratorio negativos o normales (para la edad).

Una vez que se identifica la naturaleza de la anomalía de fondo y el sitio de la molestia, es posible clasificar el cuadro musculoesquelético (p. ej., monoartritis inflamatoria aguda, dolor diseminado no articular ni inflamatorio crónico. Al disminuir las consideraciones diagnósticas, el explorador podrá valorar la necesidad de intervenciones diagnósticas o terapéuticas inmediatas, u observación continua. En la figura 363-1 se muestra un algoritmo para la valoración de los pacientes con trastornos musculoesqueléticos. Tal estrategia es muy eficaz y obedece a una serie de características clínicas y de la historia clínica, en lugar de análisis, para diagnosticar muchas de las enfermedades reumáticas más frecuentes.

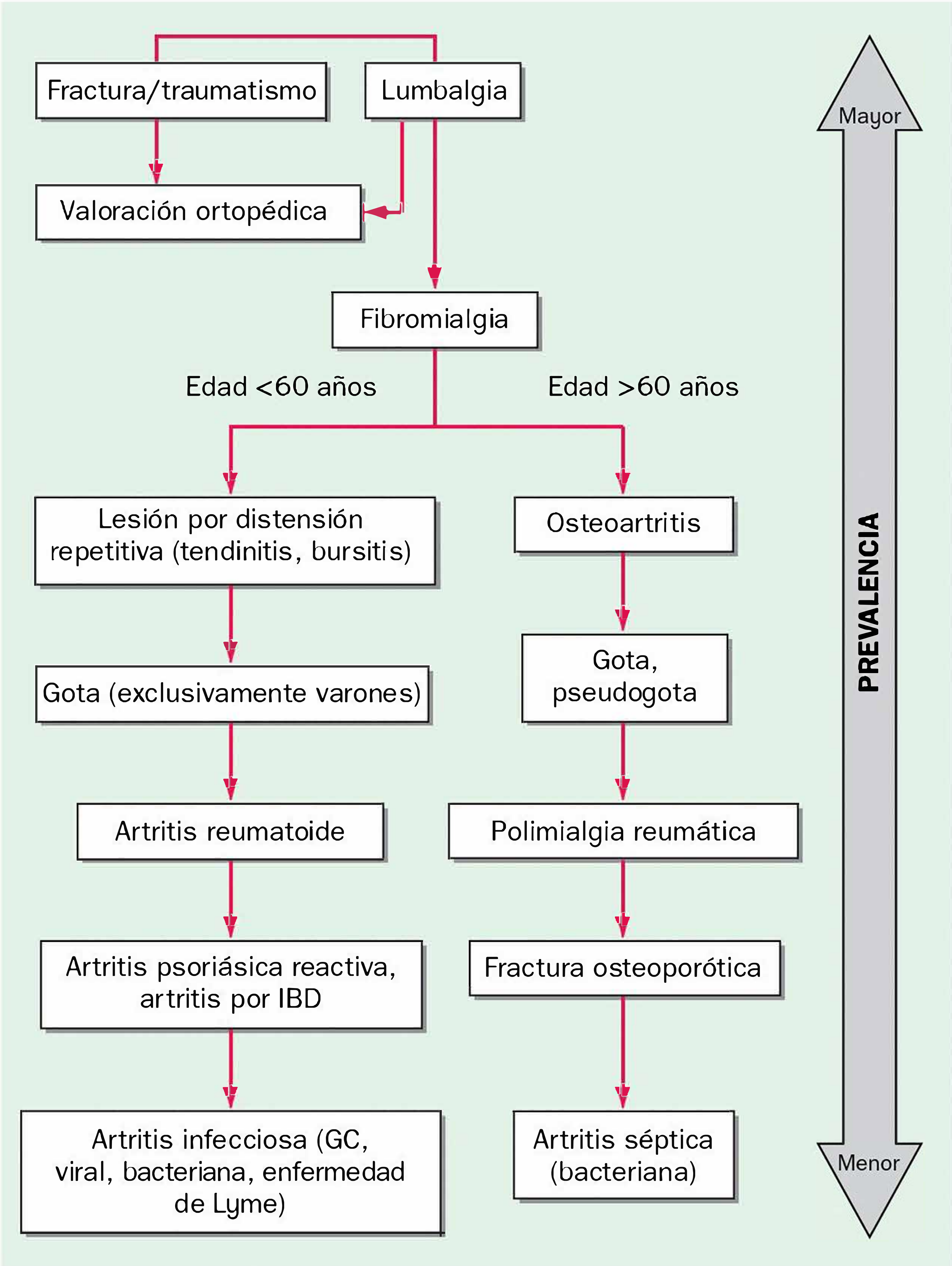


FIGURA 363-2 Algoritmo para descartar los trastornos musculoesqueléticos más frecuentes. GC, gonocócico; IBD, enfermedad inflamatoria intestinal.

Otra estrategia más sencilla primero toma en consideración las molestias más frecuentes en la población más joven frente a la más madura. En la **figura 363-2** se muestran las causas más frecuentes de síntomas musculoesqueléticos; las principales son traumatismos, fracturas, síndromes por sobreuso y fibromialgia, por lo que es importante tenerlas en mente durante la consulta inicial. Si se excluyen estas posibilidades, entonces se consideran otras enfermedades de acuerdo con la edad del paciente. Por tanto, los pacientes <60 años a menudo padecen trastornos por uso repetitivo/tensión, gota (exclusivamente varones), RA, espondiloartritis y, con menor frecuencia, artritis infecciosa. Los pacientes >60 años a menudo padecen OA, artritis por cristales (gota y pseudogota), polimialgia reumática, fractura osteoporótica y, en raras ocasiones, artritis séptica. Tales enfermedades son entre 10 y 100 veces más frecuentes que otros trastornos autoinmunitarios como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y vasculitis.

ANAMNESIS

Algunos datos adicionales de la anamnesis pueden aportar pistas importantes para el diagnóstico. Estos datos pueden ser los aspectos del perfil del paciente, la cronología de los síntomas, la magnitud de la afección de articulaciones y la presencia de factores desencadenantes. Algunas entidades son más frecuentes en distintos grupos por *edades*. El lupus eritematoso sistémico y la artritis reactiva aparecen con mayor frecuencia en personas jóvenes, en tanto que la fibromialgia y la artritis reumatoide afectan individuos en la edad madura y la osteoartrosis y la polimialgia reumática son más prevalentes en ancianos. También existen claves diagnósticas evidentes cuando se toman en cuenta el *género y la raza*. La gota, la espondiloartrosis y la espondilitis anquilosante son más frecuentes en varones, en tanto que la artritis reumatoide, fibromialgias y lupus muestran mayor predilección por mujeres. En tal situación pudieran influir las *predilecciones raciales*. Por esa razón, la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes y la granulomatosis con poliangitis (GPA; denominada en épocas pasadas granulomatosis de Wegener) suelen afectar personas caucásicas, en tanto que la sarcoidosis y el SLE afectan más a menudo a estadounidenses de raza negra. Otras enfermedades muestran cierta *agregación familiar*, como espondilitis anquilosante, gota y nódulos de Heberden de la artrosis.

La cronología de los síntomas es un rasgo importante para el diagnóstico que puede dividirse en *inicio, evolución* y *duración*. El inicio de ciertos trastornos como artritis séptica o gota tiende a ser repentino, mientras que la OA, artritis reumatoide y fibromialgia comienzan en forma más insidiosa. Los síntomas pueden mostrar una evolución diferente y se clasifican en crónicos (OA), intermitentes (artritis por cristales o de Lyme), migratorios (fiebre reumática, artritis gonocócica o viral) o aditivos (RA, artritis psoriásica). En forma típica, los cuadros musculoesqueléticos se clasifican en agudos o crónicos, según la duración de los síntomas menores o mayores de 6 semanas, respectivamente. Las artropatías agudas tienden a ser infecciosas, inducidas por cristales o reactivas. Los cuadros crónicos incluyen artritis no inflamatorias o de origen inmunitario (como OA, RA) y trastornos no articulares (como la fibromialgia).

La *extensión* o *distribución* del ataque articular a menudo es informativa. Los trastornos articulares se clasifican con base en el número de articulaciones afectadas, en *monoarticulares* (una articulación), *oligoarticulares o pauciarticulares* (dos o tres articulaciones) o *poliarticulares* (más de tres articulaciones). Las artritis por cristales y la infecciosa suelen ser monoarticulares u oligoarticulares, pero son poliarticulares la osteoartrosis y la artritis reumatoide. Los trastornos no articulares se clasifican en focales o diseminados. Las molestias que son consecuencia de la tendinitis o el síndrome del túnel del carpo típicamente son focales, en tanto que el comienzo de la debilidad y la mialgia causada por la polimiositis o la fibromialgia son más amplias en su expresión. La lesión articular en la artritis reumatoide tiende a ser simétrica y poliarticular. A diferencia de ello, la espondiloartritis, la artritis reactiva, la gota y la sarcoidosis suelen ser asimétricos y oligoarticulares. La OA y artritis psoriásica pueden ser simétricas o asimétricas y oligoarticulares o poliarticulares. La artritis reumatoide y la osteoartrosis a menudo afectan las extremidades superiores, en tanto que la artritis de las extremidades inferiores es característica de la artritis reactiva y la gota en sus etapas iniciales. En la artritis reumatoide y la osteoartritis, las extremidades escapulares son las afectadas más a menudo, en tanto que las artritis de las extremidades pélvicas son características de la artritis reactiva y la gota en su cuadro inicial. Tanto la OA como la espondilitis anquilosante suelen extenderse hasta el esqueleto axial, lo que es raro en la artritis reumatoide con excepción notable de la columna vertebral cervical.

En la anamnesis también habrá que identificar *hechos desencadenantes* como traumatismos (osteonecrosis, desgarro de meniscos), administración de fármacos **(cuadro 363-2)**, antecedente de infección o carácter intercurrente de la misma (fiebre reumática, artritis reactiva, hepatitis) o trastornos que posiblemente contribuyeron al síntoma principal del paciente. Algunas enfermedades coexistentes pueden predisponer a la aparición de secuelas de tipo musculoesquelético. Esto es cierto para la diabetes mellitus (síndrome del túnel carpiano), insuficiencia renal (gota), depresión o insomnio (fibromialgia), mieloma (lumbalgia), cáncer (miositis) y osteoporosis (fractura) o cuando se utilizan ciertos fármacos como glucocorticoides (osteonecrosis, artritis séptica) y diuréticos o quimioterapia (gota) (cuadro 363-2).

Por último, a través de la *anamnesis por aparatos y sistemas con enfoque a enfermedades reumatológicas* es posible identificar datos útiles. Diversos trastornos musculoesqueléticos pueden expresarse con manifestaciones sistémicas como fiebre (SLE, infección), erupciones (SLE, artritis psoriásica), anormalidades de uñas (artritis psoriásica reactiva), mialgias (fibromialgias), miopatía inducida por estatínicos o fármacos o debilidad (polimiositis, polineuropatía). Además, algunas patologías se acompañan de ataque de otros aparatos y sistemas, incluidos los ojos (enfermedad de Behçet, sarcoidosis, espondiloartritis), tubo digestivo (esclerodermia, enteropatías inflamatorias), aparato genitourinario (artritis reactiva, gonococemia) o sistema nervioso (enfermedad de Lyme, vasculitis).

FIBROMIALGIA

Desde el punto de vista histórico se catalogaba a la sífilis y la tuberculosis como las "grandes imitadoras", por sus síntomas proteiformes y la posibilidad de afectación de múltiples órganos que podría originar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. En la época actual, también se ha aplicado el mismo calificativo a otros cuadros graves (como lupus, sarcoidosis, vasculitis y linfoma). Todos los trastornos mencionados son poco comunes y todos son superados por la entidad que genera molestias musculoesqueléticas más común, que es la fibromialgia. Esta última **(cap. 366)** es un trastorno de amplificación del dolor aunado a perturbaciones del sueño, intensificación del dolor e hipersensibilidad (al disminuir los umbrales del dolor) y muy diversos síntomas, con muy pocas anormalidades en la exploración clínica o en los estudios de laboratorio. A menudo se identifican puntos "desencadenantes" dolorosos, que incluyen dolor a la palpación sobre epitrócleas, bolsas trocantéricas, las llamadas bolsas de la pata de ganso y

CUADRO 363-2 Trastornos musculoesqueléticos farmacoinducidos

Artralgias

Quinidina, cimetidina, antagonistas beta, quinolonas, aciclovir crónico, interferones, IL-2, nicardipina, vacunas, rifabutina, inhibidores de aromatasa, inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores DPP-4 (sitagliptina, linagliptina, alogliptina), inhibidores del punto de control (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)

Mialgias/miopatías

Glucocorticoides, penicilamina, hidroxicloroquina, AZT, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, clofibrato, amiodarona, interferón, IL-2, alcohol, cocaína, paclitaxel, docetaxel, mesilato de imatinib, colquicina, quinolonas, ciclosporina, tacrolimús, inhibidores de proteasa e inhibidores del punto de control

Rotura de tendon/tendinitis

Quinolonas, glucocorticoides, isotretinoína, estatínicos, inhibidores de la aromatasa, inyecciones de colagenasa

Gota

Diuréticos, ácido acetilsalicílico, citotóxicos, ciclosporina, alcohol, alcohol ilegal, etambutol, bebidas que contienen fructosa

Lupus farmacoinducido

Hidralazina, procainamida, quinidina, difenilhidantoinato, carbamazepina, metildopa, isoniazida, cloropromazina, litio, penicilamina, tetraciclinas, inhibidores del TNF, inhibidores de la ACE, ticlopidina e inhibidores de aromatasa

Lupus subagudo farmacoinducido

Inhibidores de bomba de protones, antagonistas de conductos del calcio (diltiazem), inhibidores de la ACE, inhibidores del TNF, terbinafina, interferones (α y β-1a), paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, capecitabina, inhibidores de aromatasa, HCTZ

Osteonecrosis/fracturas atípicas

Glucocorticoides, alcohol, radiación, bisfosfonatos

Osteopenia

Glucocorticoides, heparina por largo tiempo, difenilhidantoinato, inhibidores de la aromatasa, antagonistas de andrógenos, tiazolidinedionas

Psoriasis

Inhibidores del TNF, bloqueadores beta, litio, hidroxicloroquina, cloroquina, minociclina, inhibidores de la ACE, terbinafina

Esclerodermia

Cloruro de vinilo, bleomicina, baricitinib, pentazocina, solventes orgánicos, carbidopa, triptófano, aceite de canola

Fenómeno de Raynaud

Cisplatino, bleomicina, bloqueadores beta, clonidina, bromocriptina, alcaloides del cornezuelo, cocaína, metilfenidato, dextroanfetamina, fentermina, administración de interferón

Vasculitis

Alopurinol, anfetaminas, cocaína (a menudo se trata de levamisol adulterado), cannabis, tiazídicos, penicilamina, propiltiouracilo, montelukast, inhibidores del TNF, vacuna contra hepatitis B, trimetoprim/sulfametoxazol, minociclina, hidralazina

ACE, enzima convertidora de angiotensina; AZT, azidotimidina o zidovudina; HCTZ, hidroclorotiazida; IL-2, interleucina 2; TNF, factor de necrosis tumoral.

músculos (glúteos, trapecio, supraespinoso) y muy a menudo se hace el diagnóstico equivocado y se le asignan otras denominaciones extraarticulares. La fibromialgia clásicamente se manifiesta por molestias y dolores muy diseminados, pero los síntomas iniciales tienden a ser menos específicos y solamente una valoración muy detenida permitirá identificar las manifestaciones no inflamatorias diseminadas. La fibromialgia se acompaña a menudo de otros cuadros que incluyen síndrome del colon irritable, dismenorrea, migraña, depresión, ansiedad, amnesia, parestesia o disestesias extraanatómicas, fatigas, mialgias, dolor de la articulación temporomandibular y sensibilidad a diversas sustancias químicas. Los pacientes con el trastorno en cuestión a menudo acuden a múltiples especialistas, muestran una frecuencia doble de hospitalización y reciben múltiples medicamentos. La fibromialgia afecta casi a 5 millones de estadounidenses, pero aun así, a menudo no se le identifica en su frecuencia real o se le diagnostica en forma equivocada y se le asigna el calificativo de artritis, lupus, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias y otras más. Por esa razón, los pacientes suelen ser referidos a múltiples especialistas y sometidos a diversos estudios e incluso a intervenciones quirúrgicas. Pensar desde el comienzo en este cuadro muy común, podrá ahorrar estudios innecesarios, tratamientos y preocupación para los pacientes (fig. 363-2).

VALORACIÓN REUMATOLÓGICA DEL ANCIANO

La frecuencia de las enfermedades reumáticas aumenta con la edad, de tal forma que 58% de los individuos >65 años tiene alguna molestia articular. A menudo no se diagnostican los trastornos musculoesqueléticos en los ancianos porque sus signos y síntomas pueden ser insidiosos, no se les concede la suficiente importancia o son pasados por alto a causa de otras enfermedades simultáneas. A estas dificultades se suman la menor fiabilidad de las pruebas de laboratorio en este grupo de edad, por la mayor variabilidad no patológica. Por ejemplo, la tasa de eritrosedimentación puede ser engañosamente elevada, mientras que se pueden reportar títulos bajos de factor reumatoide (RF, *rheumatoid factor*) o de anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*) hasta en 15% de los ancianos. Aunque esta población puede sufrir casi todos los trastornos reumáticos, los pacientes geriátricos son en particular propensos a osteoartrosis, osteoporosis, fracturas osteoporóticas, gota, pseudogota, polimialgia reumática, vasculitis y trastornos provocados por fármacos (cuadro 363-2). El médico debe abordar al anciano en la misma forma que lo hace con otros pacientes que padecen problemas musculoesqueléticos, pero debe prestarse atención a la identificación de posibles consecuencias reumáticas de enfermedades clínicas coexistentes o tratamientos. La exploración física debe identificar la naturaleza de las manifestaciones musculoesqueléticas, así como las enfermedades coexistentes que puedan influir en el diagnóstico y tratamiento.

VALORACIÓN REUMATOLÓGICA DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

La valoración del paciente hospitalizado con síntomas reumáticos difiere de la del paciente ambulatorio en el sentido de que los síntomas son más pronunciados, el cuadro es más agudo y existe una mayor interrelación con otras comorbilidades. Los pacientes de trastornos reumáticos tienden a ser hospitalizados por diversas razones: 1) artritis inflamatoria de comienzo agudo (posiblemente gotosa o séptica); 2) un cuadro sistémico o febril sin diagnóstico; 3) traumatismo musculoesquelético; 4) exacerbación o deterioro de un trastorno autoinmunitario existente (como lupus), o 5) cuadros simultáneos nuevos (como un trastorno trombótico, linfoma o infección) que surgen en una persona que tiene desde antes un cuadro reumático diagnosticado. Es importante señalar que en Estados Unidos los pacientes reumáticos rara vez se hospitalizan por dolor diseminado, por anomalías serológicas o para empezar un tratamiento nuevo.

La artritis inflamatoria monoarticular aguda en ocasiones constituye "una alerta" (p. ej., artritis séptica, gota, pseudogota) que requiere de artrocentesis y en ocasiones de hospitalización si se sospecha infección. Sin embargo, en la poliartritis inflamatoria de comienzo reciente habrá que incluir muy diversos cuadros en el diagnóstico diferencial (como artritis reumatoide, artritis por hepatitis, artritis por Chikungunya, enfermedad del suero, lupus farmacoinducido, artritis séptica poliarticular) y en estos casos se necesitan estudios especiales de laboratorio y no tan sólo el análisis de líquido sinovial. En los pacientes con trastornos febriles que afectan múltiples aparatos y sistemas será necesario descartar causas neoplásicas, infecciosas o por cristales y ser objeto de una valoración en que se busque el hallazgo o síntoma dominante que tenga la máxima especificidad. Entre los trastornos que es necesario considerar pueden estar la gota o la pseudogota, la vasculitis (arteritis de células gigantes en el anciano o poliarteritis nodosa en pacientes más jóvenes), la enfermedad de Still del adulto, SLE, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, enfermedad relacionada con IgG4 y sarcoidosis. Es necesario confirmar la existencia de un cuadro reumático previo (como SLA, RA, espondilitis alquilosante) por datos de la anamnesis, la exploración cuidadosa con la revisión de expedientes médicos, porque tal conducta influirá en la valoración ulterior. Es importante señalar que cuando se hospitaliza a un paciente con una enfermedad reumática, por lo general es por un problema médico independiente del trastorno autoinmunitario como otra enfermedad o complicación de la farmacoterapia. En los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., RA, SLE, psoriasis) aumenta el riesgo de infección, problemas cardiovasculares y neoplasia.

Algunos trastornos como la gota aguda se precipitan en pacientes hospitalizados por una cirugía, deshidratación o fármacos, por lo que se les debe considerar en la valoración del paciente hospitalizado con un problema musculoesquelético repentino. Los estudios de laboratorio sin justificación clara generarán hallazgos anormales que se explican mejor por el cuadro preexistente del enfermo (enfermedades crónicas de pulmones, ri-

CUADRO 363-3 Glosario de términos musculoesqueléticos

Crepitación

Sensación palpable (menos a menudo audible) de vibración o crujido desencadenada por el movimiento articular; es frecuente una crepitación suave y a menudo carece de importancia en grandes articulaciones; la crepitación fuerte indica alteraciones avanzadas del cartílago y degeneración (como sucede en la osteoartritis)

Subluxación

Alteración del alineamiento articular, de modo que la aproximación de las superficies articulares entre sí es incompleta

Luxación

Desplazamiento anormal de las superficies articulares, de modo que sus superficies no están en contacto

Arco de movimiento

En las articulaciones diartrodiales, el arco de movimientos mensurables a través del cual la articulación se desplaza en un solo plano

Contractura

Pérdida del movimiento completo por una resistencia fija por un espasmo tónico del músculo (reversible) o por fibrosis de las estructuras periarticulares (permanente)

Deformidad

Forma o tamaño anormal de una estructura; puede ser secundaria a hipertrofia ósea, a mala alineación de los componentes articulares o a lesión de las estructuras periarticulares de sostén

Entesitis

Inflamación de las inserciones tendinosas o ligamentosas en un hueso

Epicondilitis

Infección o inflamación que afecta al epicóndilo

ñones o hígado) y no por un trastorno inflamatorio o autoinmunitario nuevo (lupus, vasculitis).

EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo de ésta consiste en determinar las estructuras afectadas, la naturaleza de la enfermedad subyacente, las consecuencias funcionales del proceso, así como la presencia de manifestaciones generalizadas o extraarticulares. Para identificar las localizaciones de afección primaria y diferenciar los trastornos articulares de los no articulares, se debe conocer la anatomía topográfica. La exploración musculoesquelética depende en gran medida de inspección y palpación cuidadosas y de distintas maniobras físicas específicas que ponen al descubierto signos diagnósticos **(cuadro 363-3)**. Aunque la mayoría de las articulaciones del esqueleto apendicular pueden explorarse de esta forma, en muchas articulaciones axiles (p. ej., las interapofisarias) no es posible llevar a cabo una inspección y palpación adecuadas; además, existen articulaciones que son totalmente inaccesibles (sacroiliacas o cadera). En estos casos, las maniobras específicas y las técnicas de imagen proporcionan una valoración mucho más fiable.

La exploración de las articulaciones dañadas y sanas define si existe *dolor, calor, eritema* o *edema*. También es importante establecer la ubicación y el grado de dolor que se provoca con la palpación o los movimientos. Un ejemplo sería contar el número de articulaciones que duelen a la palpación, de las 28 articulaciones de exploración fácil (interfalángicas proximales [PIP, *proximal interphalangeals*]; metacarpofalángicas [MCP, *metacarpophalangeals*], muñecas, codos, hombros y rodillas). En forma semejante, se cuenta y documenta el número de articulaciones inflamadas (0 a 28). Por medio de la exploración cuidadosa se podrá diferenciar la hinchazón articular verdadera (causada por hipertrofia ósea, derrame o proliferación sinoviales) y factores no articulares (o periarticulares) que por lo regular rebasan los bordes de una articulación normal. El derrame sinovial se distingue de la hipertrofia sinovial o la hipertrofia ósea por medio de palpación o con ciertas maniobras. Por ejemplo, un derrame pequeño o moderado de la rodilla se identifica por medio aumento de volumen de la rodilla o por el signo del "témpano de hielo". Los derrames de bolsas articulares (como los derrames de las bolsas del olécranon o la prerrotuliana) suelen ser focales, periarticulares, están sobre prominencias óseas y al tacto fluctúan y tienen bordes definidos. La *estabilidad* articular se valora por medio de palpación y aplicando tensión manual a estructuras distales. La *subluxación* o *luxación*, que puede ser secundaria a una fuerza traumática, mecánica o inflamatoria, se valora mediante inspección y palpación. El *edema* o *volumen* articular se define por medio de la palpación. La distensión de la cápsula articular suele ocasionar dolor, aumento de volumen o la sensación fluctuante al tacto. El paciente intentará reducir el dolor manteniendo la articulación en la posición con la menor presión intraarticular y el mayor volumen, casi siempre en flexión parcial. Es por esto que los derrames inflamatorios pueden causar contracturas en flexión. En la clínica, este fenómeno se detecta en forma de edema fluctuante o "blando" en las articulaciones grandes y sensación similar "a palpar uvas" en las articulaciones más pequeñas. La inflamación provoca deformidades en flexión fija o reduce el arco de movimiento, en especial en extensión, cuando disminuyen los volúmenes articulares. Los *arcos de movimiento* activos y pasivos se valoran en todos los planos, con comparación contralateral. Puede utilizarse un goniómetro para medir el arco de movimiento. Cada articulación se tiene que examinar a lo largo de su arco de movimiento (incluyendo, cuando corresponda, flexión, extensión, rotación, abducción, aducción, inclinación lateral, inversión, eversión, supinación, pronación, desviación medial o lateral, flexión plantar o inclinación). El síndrome de hipermovilidad revela un arco de movimiento excesivo acompañado de dolor articular y laxitud del tejido conjuntivo, a menudo con síndrome de Ehlers-Danlos o Marfan. La limitación del movimiento suele ser causada por inflamación, derrame, dolor, deformidades, contracturas o restricción por causas neuromiopáticas. Si el movimiento pasivo es más amplio que el activo, habrá que pensar en un cuadro periarticular (como tendinitis, rotura de un tendón o miopatía). Las *contracturas* reflejan a menudo inflamación o traumatismo sinovial previo. Durante la palpación y maniobras articulares a menudo se escuchan *crepitaciones* articulares, que a veces indican degeneración cartilaginosa cuando son más ásperas (p. ej., OA). Las *deformidades* articulares indican un proceso patológico agresivo o prolongado. Estas deformidades pueden ser causadas por destrucción ligamentosa, contractura de tejidos blandos, hipertrofia ósea, anquilosis, trastornos erosivos o subluxación, traumatismo o pérdida de la propiocepción. Al explorar los músculos se valora su fuerza, atrofia, dolor o espasmo. La debilidad de los músculos apendiculares debe definirse en proximal o distal. La fuerza muscular se valora al observar las actividades de la persona (como caminar, levantarse de una silla, tomar un objeto con la mano o escribir). La fuerza muscular se califica en una escala de cinco puntos: 0 para la ausencia de movimiento; 1 para movimientos mínimos; 2 para movimientos eliminando la gravedad; 3 para movimientos sólo en contra de la gravedad; 4 para movimientos en contra de la gravedad y con resistencia, y 5 para la fuerza normal. El médico debe buscar lesiones no articulares o periarticulares que a menudo se pasan por alto, en especial cuando las molestias articulares no se pueden confirmar por medio de datos objetivos de la cápsula articular. La identificación de dolor no articular/de tejidos blandos evita valoraciones indeseadas y a menudo costosas. Ciertas maniobras revelan anomalías no articulares frecuentes como síndrome del túnel carpiano (que se identifica por medio de los signos de Tinel o Phalen). Otros ejemplos de anormalidades de los tejidos blandos son la bursitis del olécranon, epicondilitis (es decir, codo de tenista), entesitis (p. ej., tendinitis del tendón de Aquiles) y puntos dolorosos desencadenantes que acompañan a la fibromialgia.

VALORACIÓN DE SÍNTOMAS REUMÁTICOS REGIONALES

Todo paciente debe ser valorado en forma lógica y detallada, pero muchos casos con síntomas musculoesqueléticos circunscritos son secundarios a diversas enfermedades comunes que exhiben un patrón predecible de inicio, evolución y localización; a menudo se pueden diagnosticar de inmediato con base en la información clínica y ciertas maniobras o pruebas. Casi todas las articulaciones se pueden valorar de esta forma, pero a continuación se describe la valoración de las cuatro regiones anatómicas que se lesionan con mayor frecuencia: mano, hombro, cadera y rodilla.

DOLOR DE MANO

El dolor circunscrito o unilateral de la mano es resultado de traumatismos, sobreuso, infección o artritis reactiva o inducida por cristales. En cambio, el dolor de ambas manos sugiere una enfermedad degenerativa (p. ej., OA), generalizada o inflamatoria/inmunitaria (p. ej., RA). La distribución o patrón del dolor articular es muy sugestivo de determinadas enfermedades **(fig. 363-3)**. Por tanto, la OA (o artritis degenerativa) se manifiesta por dolor de las articulaciones interfalángicas distales (DIP, *distal interphalangeal*) y PIP con hipertrofia ósea suficiente como para generar nódulos de Heberden y Bouchard, respectivamente. El dolor, con o sin edema óseo en la base del pulgar (primera articulación carpometacarpiana) también es altamente sugestivo de OA. Por el contrario, la RA tiende a generar proble-

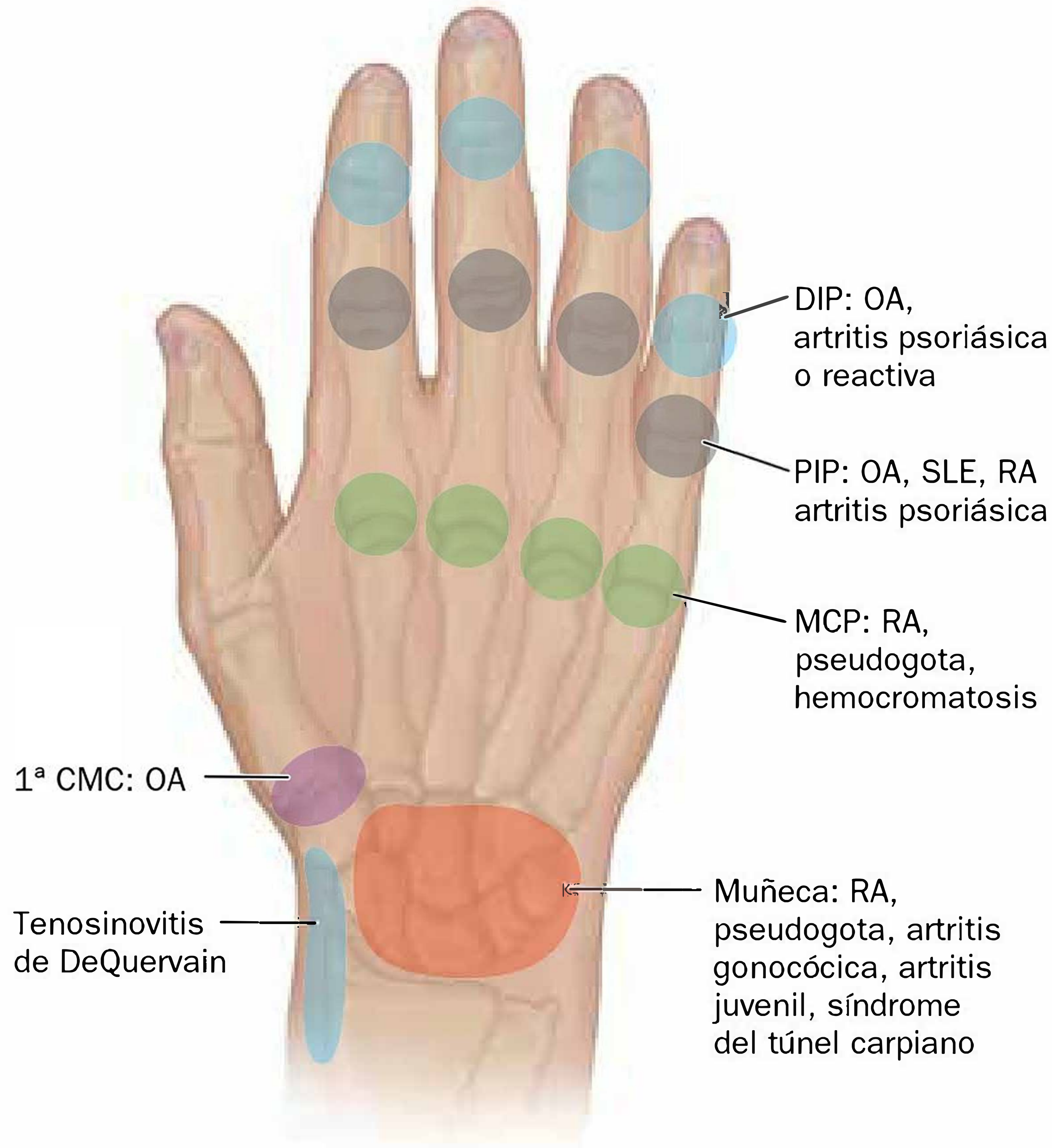


FIGURA 363-3 Lugares de afección de la mano o la muñeca y sus posibles asociaciones con enfermedades. CMC, carpometacarpiana; DIP, interfalángica distal; MCP, metacarpofalángica; OA, osteoartritis; PIP, interfalángica proximal; RA, artritis reumatoide; SLE, lupus eritematoso sistémico. *(Tomado de JJ Cush et al.: Evaluation of musculoskeletal complaints, en Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics, 2nd ed, JJ Cush et al. [eds.] Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 3-20. Utilizado con autorización del Dr. John J. Cush.)*

mas simétricos y poliarticulares de las PIP, MCP, intercarpianas y carpometacarpianas (muñeca) con dolor e hipertrofia palpable del tejido sinovial. La artritis psoriásica simula el patrón de lesión articular observado en la OA (articulaciones DIP y PIP) pero se distingue por la presencia de signos inflamatorios (eritema, calor, edema sinovial) con o sin lesión carpiana, uñas punteadas u onicólisis. Mientras que las subluxaciones laterales o mediales en las articulaciones PIP o DIP suelen ser secundarias a OA inflamatoria o artritis psoriásica, las deformidades dorsales o ventrales (cuello de ganso o deformidad de botonero) son típicas de RA. Se debe descartar la posibilidad de hemocromatosis cuando se observan cambios degenerativos (hipertrofia ósea) en la segunda y tercera articulaciones MCP acompañadas de condrocalcinosis radiográfica o artritis episódica e inflamatoria de la muñeca.

La dactilitis se manifiesta como edema de los tejidos blandos de un solo dedo, que adquiere aspecto de salchicha. Las causas más frecuentes de ésta son artritis psoriásica, espondiloartritis, espondilitis juvenil, conjuntivopatía mixta, esclerodermia, sarcoidosis y drepanocitosis. Es posible que la tumefacción del tejido blando afecte el dorso de la mano y la muñeca, e indique una tenosinovitis del tendón extensor causada, posiblemente, por infección gonocócica, gota o por artritis inflamatoria (p. ej., RA). Los signos que sugieren tenosinovitis son calor, tumefacción o edema con fóvea y se confirma cuando la tumefacción de los tejidos blandos sigue el camino de los movimientos tendinosos, como flexión y extensión de los dedos o cuando se induce dolor al estirar las vainas tendinosas extensoras (flexión de los dedos, distal a las articulaciones MCP manteniendo la muñeca en posición neutra y fija).

El dolor focal en la muñeca localizado en la cara radial puede ser causado por una tenosinovitis de DeQuervain secundaria a inflamación de las vainas de los tendones y que afecta el abductor largo y el extensor corto del pulgar (fig. 363-3). Este cuadro suele ser consecuencia de uso excesivo o se desarrolla después de un embarazo y puede diagnosticarse con la prueba de Finkelstein. Dicha prueba es positiva cuando el dolor local de la muñeca aparece después de flexionar el pulgar sobre la palma de la mano y ponerlo dentro del puño mientras el paciente mueve la mano hacia abajo con la muñeca en desviación cubital. El síndrome del túnel del carpo es otro trastorno común de la extremidad superior y se debe a la compresión del nervio mediano en el interior del túnel del carpo. Las manifestaciones incluyen dolor en la muñeca que a veces se irradia, que produce parestesias del pulgar, segundo y tercer dedos y la mitad externa del cuarto dedo y en ocasiones atrofia de los músculos de la eminencia tenar. El síndrome del túnel del carpo suele asociarse a embarazo, edema, traumatismos, OA, artritis inflamatoria y trastornos infiltrativos (p. ej., amiloidosis). Los signos de Tinel o Phalen positivos corroboran el diagnóstico. Con cada prueba se induce o intensifica la parestesia en la distribución del nervio mediano por el "golpeteo" de la cara palmar de la muñeca (signo de Tinel) o al comprimir las superficies extensoras del carpo en flexión, entre sí (signo de Phalen). La sensibilidad reducida y especificidad moderada de estas pruebas obliga a realizar una prueba de velocidad de la conducción nerviosa para confirmar el diagnóstico.

DOLOR DE HOMBRO

En la valoración de los trastornos del hombro, el médico debe buscar en forma cuidadosa antecedentes de traumatismos, fibromialgia, infecciones, enfermedades inflamatorias, riesgos laborales o enfermedades cervicales previas. Se pregunta sobre las actividades o movimientos que desencadenan el dolor. El dolor, durante el movimiento en cualquier plano sugiere artritis y el dolor con un movimiento activo específico sugiere un problema periarticular (no articular). El dolor de hombro se origina en las articulaciones glenohumeral o acromioclavicular, la bolsa subacromial (subdeltoidea), de los tejidos blandos periarticulares (p. ej., fibromialgia, rotura/tendinitis del manguito de los rotadores) o en la columna cervical **(fig. 363-4)**. Es frecuente que el dolor de hombro proceda de la columna cervical, aunque también puede hacerlo desde lesiones intratorácicas (p. ej., un tumor de Pancoast) o de enfermedades que afectan vesícula biliar, hígado o diafragma. Las mismas causas viscerales se manifiestan también en forma de dolor escapular circunscrito. El médico sospecha la presencia de fibromialgia cuando el dolor glenohumeral se acompaña de dolor periarticular difuso (p. ej., subacromial o bicipital), puntos hiperalgésicos (en el trapecio o el supraespinoso) y trastornos del sueño. El clínico debe colocar el hombro de modo que practique el arco completo del movimiento de manera activa y también pasiva (con su auxilio): flexión anterógrada, extensión, abducción, aducción y rotación interna y externa. La inspección manual de las estructuras periarticulares suele proporcionar información diagnóstica útil. El mejor método para detectar la lesión glenohumeral es colocar

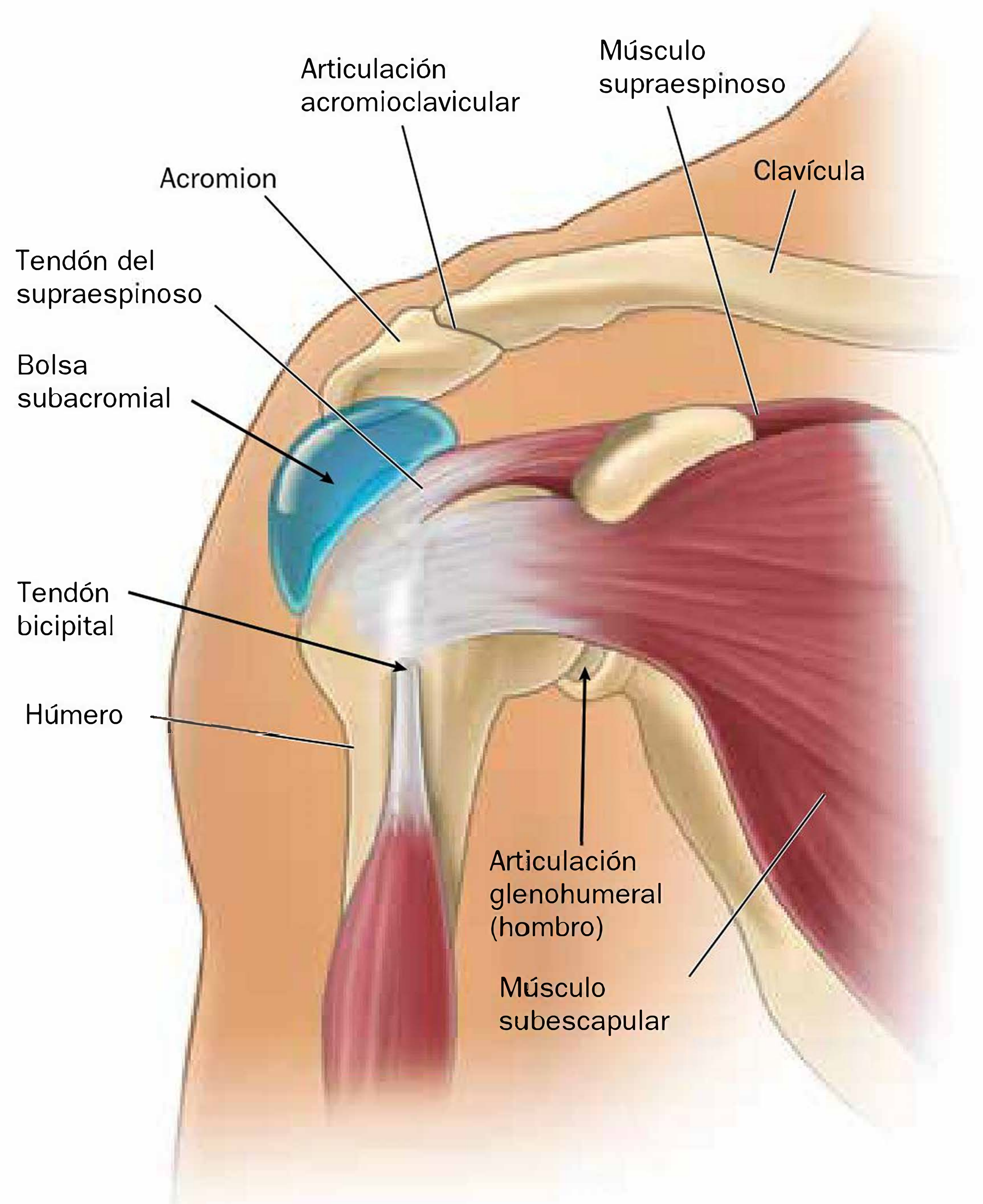


FIGURA 363-4 Orígenes del hombro doloroso. El esquema de hombro indica con flechas los orígenes anatómicos del hombro doloroso.

el pulgar sobre la articulación glenohumeral en el punto medial e inferior a la apófisis coracoides y presionar en sentido anterior mientras se rota en sentido interno y externo la cabeza humeral. El dolor circunscrito a esta región indica patología glenohumeral. Rara vez es posible palpar un derrame sinovial o de los tejidos, pero cuando existe sugiere infección, RA, amiloidosis o una laceración aguda del manguito de los rotadores. El médico debe aplicar presión manual directa sobre la bolsa subacromial, que se encuentra por fuera e inmediatamente debajo del acromion (fig. 363-4). La bursitis subacromial es una causa frecuente de dolor en el hombro. Por delante de la bolsa subacromial, el tendón bicipital sigue su trayecto en el surco bicipital. La mejor forma de identificarlo es por palpación en el surco haciendo que el paciente rote el húmero hacia adentro y afuera. La presión directa sobre el tendón puede inducir dolor que sugiere tendinitis bicipital. La palpación de la articulación acromioclavicular puede desencadenar dolor local o revelar hipertrofia ósea o, rara vez, tumefacción sinovial. Aunque la artrosis y la RA suelen afectar la articulación acromioclavicular, es poco frecuente que la artrosis afecte la articulación glenohumeral, a menos que se deba a una causa traumática o laboral.

La tendinitis o el desgarro del manguito de los rotadores son causas muy frecuentes de dolor en el hombro. Casi 30% de los ancianos padece hombro doloroso y la causa principal es la tendinitis o laceración del manguito de los rotadores. Este manguito está formado por cuatro tendones que fijan al omóplato al tercio proximal del húmero (supraespinoso, infraespinoso, redondo menor y subescapular). De éstos, el supraespinoso es el que se lesiona con más frecuencia. Se debe sospechar de tendinitis del manguito de los rotadores cuando existe dolor durante la abducción activa (mas no durante la abducción pasiva), dolor sobre la cara lateral del deltoides, dolor nocturno y evidencia de pellizcamiento (dolor durante las actividades en las que el brazo se coloca por arriba de la cabeza). El médico lleva a cabo la maniobra de Neer en busca de pinzamiento elevando el brazo del paciente en flexión forzada mientras estabiliza y evita la rotación de la escápula. El signo se considera positivo cuando ocurre dolor antes de los 180° de flexión anterógrada. En los ancianos es frecuente la laceración del manguito de rotadores y muchas veces es secundaria a un traumatismo; se manifiesta de la misma manera que la tendinitis. La prueba del brazo péndulo es anormal cuando existe patología del supraespinoso y se demuestra realizando abducción pasiva del brazo a 90°. Si el paciente no puede sostener el brazo en forma activa o no puede bajar el brazo lentamente sin dejarlo caer, la prueba es positiva. El mejor método para confirmar tendinitis o laceración del manguito de los rotadores es la MRI o la ecografía.

DOLOR DE RODILLA

El dolor de rodilla es secundario a anomalías intraarticulares (OR, RA), periarticulares (bursitis anserina, distensión del ligamento colateral) o es referido desde una anomalía de cadera. La anamnesis detallada permite establecer la cronología del dolor de rodilla y la presencia de algún factor predisponente, traumatismo o fármaco que pudiera ser la causa de la molestia. Así, un trastorno rotuliano femoral (p. ej., artrosis) puede originar dolor en la cara anterior de la rodilla que aumenta al subir escaleras. También es importante observar la marcha del paciente. Hay que inspeccionar de manera cuidadosa la rodilla en posición de pie (cargando) y en decúbito ventral y descartar tumefacción, eritema, alteraciones de la alineación, traumatismo visible, deterioro muscular y discrepancia en la longitud de las piernas. El defecto de alineación más frecuente en la rodilla es el *genu varo* (pierna arqueada) o *genu valgo* (piernas en X) resultado de la pérdida asimétrica de cartílago en las porciones medial o lateral. La tumefacción ósea de la articulación de la rodilla suele ser secundaria a alteraciones óseas hipertróficas, comunes en trastornos como artrosis y artropatía neuropática. El aumento de volumen causado por hipertrofia de la membrana sinovial o derrame de esta última puede manifestarse en la forma de aumento de volumen fluctuante, con signo del témpano de hielo en la bolsa suprarrotuliana (repliegue suprarrotuliano de la cavidad sinovial) o regiones por fuera y por dentro de la rótula. Los derrames articulares pueden detectarse también por el peloteo de la rótula hacia abajo por el surco femoral o explorando el "signo del bulto". Con la rodilla extendida, el médico comprime manualmente, u "ordeña", el líquido sinovial en sentido inferior desde la bolsa suprarrotuliana a un lado de la rótula. Al aplicar presión manual lateral a la rótula se puede observar la desviación de líquido sinovial (abultamiento) en la cara interna. Es importante tener en cuenta que esta maniobra sólo es eficaz para detectar un derrame pequeño o moderado (<100 mL). Muchos trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, gota, pseudogota y artritis psoriásica se extienden hasta la articulación de la rodilla originando dolor, rigidez, tumefacción o calor. El operador puede palpar un *quiste poplíteo* o *de Baker* con la rodilla en flexión parcial y se le identifica mejor desde atrás, con el paciente de pie y sus rodillas en extensión total para visualizar la hinchazón o la plétora poplítea aislada o unilateral.

La bursitis anserina es un trastorno que comúnmente se pasa por alto y que puede causar dolor de la rodilla en los adultos. La bolsa anserina del pie se ubica bajo la inserción de los tendones conjuntos (sartorio, grácil, semitendinoso) en la porción proximal de la cara anteromedial de la tibia y duele como consecuencia de un traumatismo, sobreuso o inflamación. En los pacientes con fibromialgia, obesidad y osteoartritis rotuliana la bursitis casi siempre es dolorosa. Otras bursitis se pueden presentar también con dolor de rodilla. La bolsa prerrotuliana es superficial y se encuentra sobre la parte inferior de la rótula. La bolsa infrarrotuliana es más profunda; se halla por debajo del ligamento rotuliano, antes de su inserción en la tuberosidad anterior de la tibia.

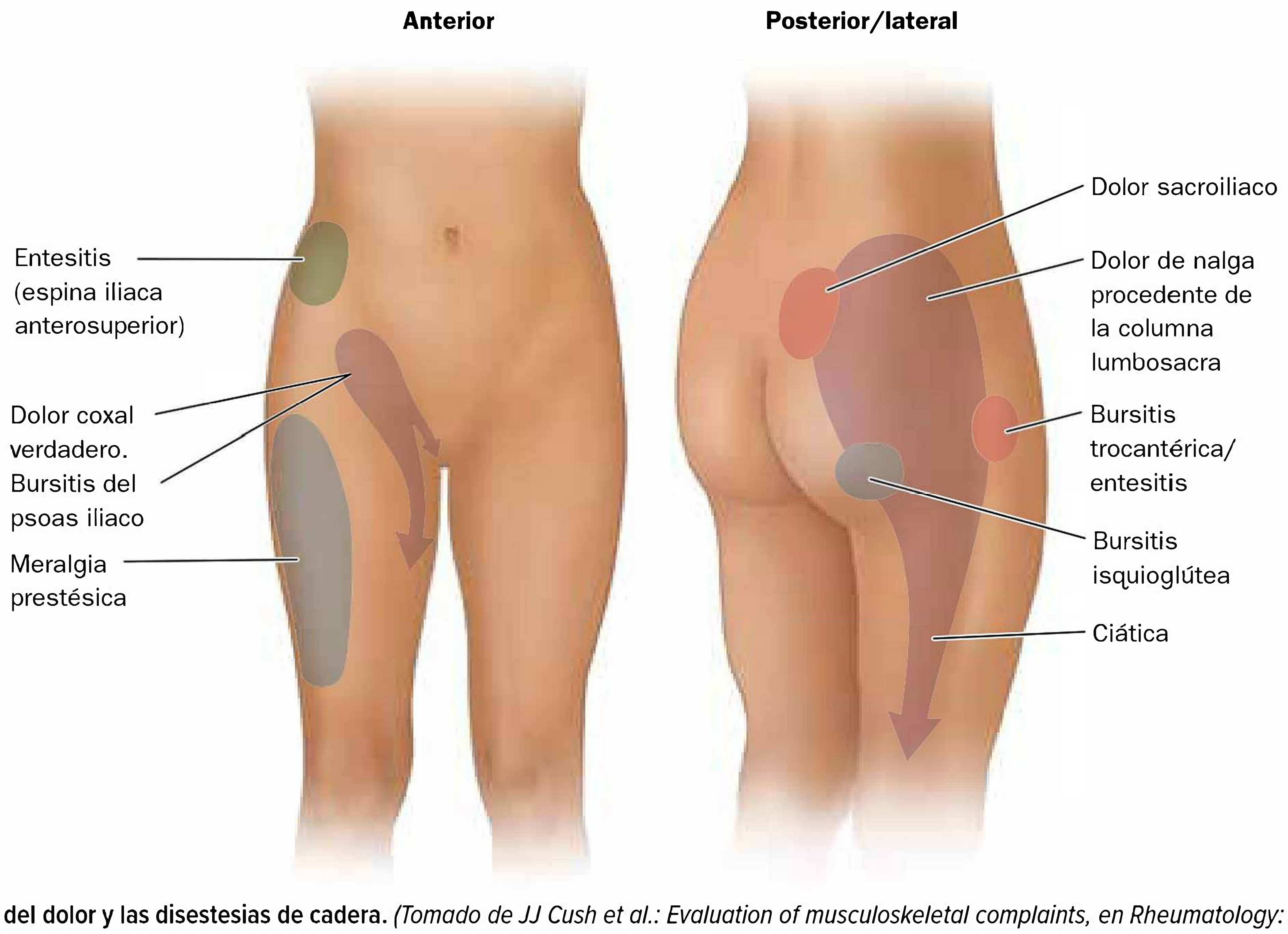


FIGURA 363-5 Origen del dolor y las disestesias de cadera. *(Tomado de JJ Cush et al.: Evaluation of musculoskeletal complaints, en Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics, 2nd ed, JJ Cush et al. [eds.] Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 3-20. Utilizado con autorización del Dr. John J. Cush.)*

Las alteraciones internas de la rodilla pueden ser causadas por traumatismos o procesos degenerativos. La lesión del cartílago del menisco (interno o externo) suele manifestarse con dolor crónico o intermitente en la rodilla. El clínico debe sospechar la existencia de dicha lesión si se corrobora el antecedente de traumatismo, actividades deportivas o artritis crónica de la rodilla o si el paciente indica síntomas como "bloqueo" o "aflojamiento" de la rodilla. Con la rodilla flexionada a 90° y con el pie del paciente sobre la mesa, el dolor durante la palpación de la línea articular o al aplicar presión en la rodilla en sentido lateral o medial, sugiere rotura de menisco. La prueba de McMurray positiva puede indicar un desgarro del menisco. Para realizarla, se fija la rodilla en flexión de 90° y entonces se extiende la pierna, al mismo tiempo que se rota hacia adentro o afuera. Un chasquido doloroso durante la rotación interna puede indicar rotura del menisco externo y el dolor durante la rotación externa, rotura del menisco interno. Por último, si el paciente tiene dolor de inicio súbito, posiblemente con tumefacción, antecedentes de traumatismo o un aspirado de líquido sinovial macroscópicamente hemático, se sospecha lesión de los ligamentos cruzados. La mejor forma de explorar estos ligamentos consiste en provocar el signo del cajón. Con el paciente en decúbito dorsal se flexiona parcialmente la rodilla y se estabiliza el pie sobre una superficie. El médico debe intentar desplazar en forma manual la tibia hacia adelante o atrás en relación con el fémur. Si se detecta un movimiento anterior es probable que la lesión afecte el ligamento cruzado anterior; un movimiento significativo hacia atrás indica lesión del ligamento cruzado posterior. La comparación con el lado opuesto ayuda a valorar el significado del desplazamiento anterior o posterior.

DOLOR DE CADERA

La mejor forma de valorar la cadera es observando la marcha del paciente y explorando la amplitud de sus movimientos. La mayoría de los enfermos que se quejan de "dolor de cadera" lo localiza en un solo lado y en la parte posterior o en la musculatura glútea **(fig. 363-5)**. Este tipo de dolor tiende a irradiarse en sentido inferior sobre la cara posterolateral del muslo y se acompaña o no de lumbalgia. Este cuadro clínico a menudo es resultado de una artritis degenerativa de columna vertebral o discos lumbosacros y con frecuencia tiene una distribución por dermatomas extendiéndose en las raíces nerviosas de L4 a S1. La ciática es consecuencia de la compresión de los nervios L4, L5 o S1 (p. ej., por una hernia de disco) y se manifiesta en forma de dolor neuropático unilateral que se extiende desde la región glútea sobre la cara posterolateral de la pierna hasta el pie. Otros pacientes localizan el "dolor de cadera" lateralmente al área que cubre la bolsa trocantérica. Debido a la profundidad de esta bolsa, no suele encontrarse tumefacción ni calor. El diagnóstico de bursitis trocantérica o entesitis puede confirmarse comprobando el dolor a la palpación en un punto. El dolor glúteo y trocantérico también puede indicar fibromialgia subyacente. Es posible que el dolor limite el arco de movimiento. El dolor en la articulación de la cadera es menos frecuente y tiende a localizarse por adelante, sobre el ligamento inguinal; puede irradiarse hacia adentro, en dirección a la ingle. En raras ocasiones, el antecedente de traumatismo o de artritis inflamatoria permite sugerir el diagnóstico de bursitis del iliopsoas. El dolor que surge en la bursitis del psoas iliaco se localiza en la ingle o la cara anterior del muslo y tiende a intensificarse con la hiperextensión de la cadera. Muchos pacientes prefieren flexionar y rotar hacia afuera la cadera para aplacar el dolor que se origina de la distensión de la bolsa.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La mayor parte de los trastornos musculoesqueléticos puede diagnosticarse fácilmente por medio de anamnesis y exploración física completas. Otro objetivo de la visita inicial consiste en determinar si son necesarios estudios adicionales o se requiere instaurar un tratamiento inmediato. Se debe realizar una valoración ulterior en caso de 1) problemas monoarticulares; 2) problemas traumáticos o inflamatorios; 3) presencia de datos neurológicos; 4) manifestaciones generalizadas, o 5) síntomas crónicos (>6 semanas) y falta de respuesta a las medidas paliativas. La amplitud y naturaleza de las pruebas adicionales deben estar guiadas por las manifestaciones clínicas y por la sospecha diagnóstica inicial. Los resultados de los análisis de laboratorio se utilizan para confirmar un diagnóstico clínico específico y no como herramienta de detección ni para valorar a los pacientes con molestias reumáticas vagas. El uso indiscriminado de extensas baterías de pruebas diagnósticas y de procedimientos radiológicos rara vez es un medio útil y económicamente racional de establecer un diagnóstico.

Además de una biometría hemática completa con recuento diferencial de leucocitos, el estudio sistemático debe incluir la determinación de un indicador de fase aguda, como la tasa de eritrosedimentación o la proteína C reactiva, que puede ayudar a discriminar los trastornos musculoesqueléticos inflamatorios de los no inflamatorios. Las dos determinaciones son poco costosas y fáciles de hacer; sus valores se aumentan en casos de infecciones, inflamación, trastornos autoinmunitarios, neoplasias, embarazo, insuficiencia renal, edad avanzada e hiperlipidemia. Rara vez se observa elevación excesiva de los reactivos de la fase aguda (CRP, ESR) sin evidencia de un trastorno grave (p. ej., septicemia, pleuropericarditis, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, enfermedad de Still del adulto).

CUADRO 363-4 Imágenes de anticuerpos antinucleares y correspondencia clínica

IMAGEN DE ANA	ANTÍGENO IDENTIFICADO	CORRELACIÓN CLÍNICA
Difusa	Desoxirribonucleoproteínas	Inespecífica
	Histonas	Lupus farmacoinducido, lupus
Periférica (auréola)	Ds-ADN	50% de los casos de lupus eritematoso sistémico (específico)
Moteada	U1-RNP	>90% de MCTD
	Sm	30% de SLE (específico)
	Ro (SS-A)	60% de casos de síndrome de Sjögren; SCLE, lupus neonatal y lupus con negatividad de ANA
	La (SS-B)	50% de síndrome de Sjögren y 15% de lupus
	Scl-70	40% de esclerodermia difusa
	PM-1	Polimiositis (PM) y dermatomiositis
	Jo-1	PM con/neumonitis y artritis
Nucleolar	RNA polimerasa I, otros	40% de PSS
Centrómero	Cinetocoro	75% de CREST (esclerodermia limitada), PBC, síndrome de Sjögren, tiroiditis

ANA, anticuerpos antinucleares; CREST, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica; esclerodactilia y telangiectasia; MCTD, enfermedad mixta de tejido conjuntivo; PBC, cirrosis biliar primaria; PSS, esclerosis sistémica progresiva; SCLE, lupus eritematoso cutáneo subagudo; SLE, lupus eritematoso sistémico.

El ácido úrico sérico es útil para el diagnóstico de gota y para vigilar la respuesta al tratamiento destinado a reducir el urato. El ácido úrico, producto terminal del metabolismo de purinas, se excreta de forma predominante por la orina. Sus valores séricos varían de 238 a 516 μmol/L (4.0 a 8.6 mg/100 mL) en varones; cifras menores [178 a 351 μmol/L (3.0 a 5.9 mg/100 mL)] en mujeres son producto de los efectos uricosúricos de los estrógenos. La concentración en orina por lo común es <750 mg/24 h. La hiperuricemia (en particular concentraciones >535 μmol/L [>9 mg/100 mL]) tiene relación con una mayor incidencia de gota y nefrolitiasis, aunque no muestra una correlación precisa con la intensidad de la enfermedad. La concentración de ácido úrico (y el riesgo de gota) puede aumentar por metabolopatías congénitas (síndrome de Lesch-Nyhan), cuadros patológicos (insuficiencia renal, enfermedades mieloproliferativas o psoriasis) o drogas-fármacos (alcohol, citotóxicos o tiazídicos). Si bien en casi todos los pacientes se observa hiperuricemia en algún momento de la enfermedad, hasta 50% de los pacientes con un episodio agudo de gota muestra una concentración sérica normal de ácido úrico. Para valorar la respuesta al tratamiento hipouricémico o la quimioterapia, es útil vigilar el ácido úrico sérico, porque la meta del tratamiento es reducir el urato sérico a <6 mg/100 mL.

Las pruebas serológicas de factor reumatoide, anticuerpos contra péptido cíclico citrulinado (CCP, *cyclic citrullinated peptide* o ACPA), anticuerpos antinucleares (ANA), concentración de complemento, anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) o anti-Lyme y la concentración de antiestreptolisina O (ASO) sólo se realizan cuando existen datos clínicos que sugieren un diagnóstico pertinente, puesto que tienen un valor predictivo muy reducido cuando se utilizan con fines de detección, en especial cuando es baja la probabilidad antes del estudio. Para la mayor parte de éstos, es inútil repetir las pruebas serológicas o llevar a cabo pruebas seriadas. Si bien entre 4 y 5% de la pobla-

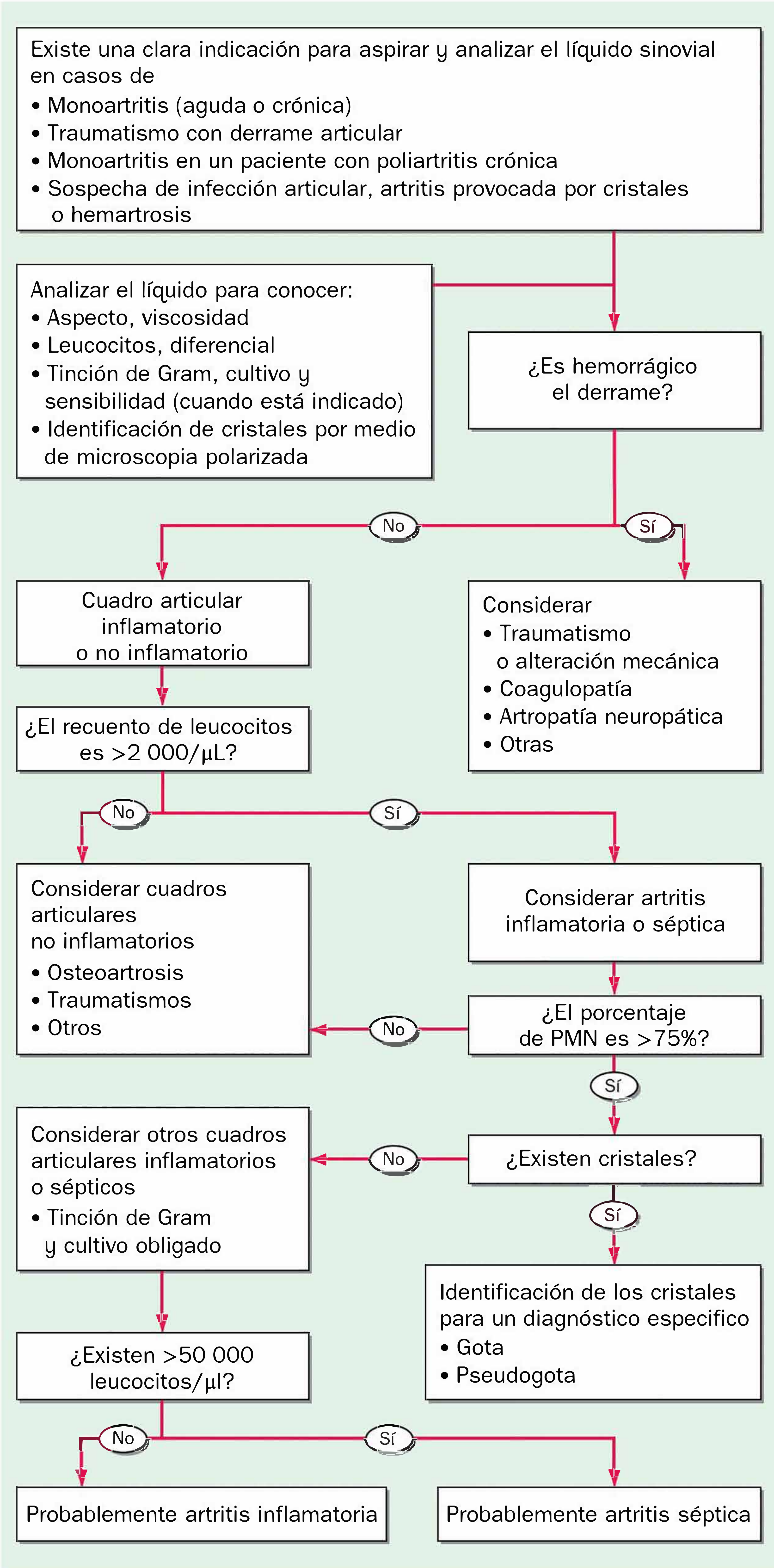


FIGURA 363-6 Algoritmo para el uso y la interpretación de la aspiración y el análisis del líquido sinovial. PMN, leucocitos polimorfonucleares.

ción sana tendrá resultados positivos en las pruebas de factor reumatoide y ANA, sólo 1% y <0.4% de la población padecerá artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico (SLE), respectivamente. La IgM de factor reumatoide (autoanticuerpos contra la porción Fc de la IgG) se observa en 80% de los pacientes con artritis reumatoide y en concentración reducida también en los pacientes con infecciones crónicas (tuberculosis, lepra, hepatitis); otras enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren) y enfermedades crónicas pulmonares, hepáticas o renales. Al considerar la posibilidad de RA, es importante medir el RF y los anticuerpos séricos contra CCP, porque éstos son complementarios. La sensibilidad de ambos es similar pero los anticuerpos contra CCP son más específicos que el RF. En la RA, la detección de los anticuerpos contra CCP y del factor reumatoide pudiera conllevar un mayor riesgo de que exista poliartritis erosiva más grave. En casi todos los individuos con SLE se identifican anticuerpos antinucleares y también pueden detectarse en sujetos con otras enfermedades autoinmunitarias (polimiositis, esclerodermia, síndrome antifosfolípidos, síndrome de Sjögren); lupus farmacoinducido (cuadro 363-2); hepatopatías o nefropatías crónicas y senectud. Los ANA aparecen en 5% de los adultos, e incluso en 14% de los ancianos o en sujetos con enfermedades crónicas. La detección de dichos anticuerpos es muy sensible pero poco específica para la detección de lupus, porque la sola enfermedad ocasiona sólo 1 a 2% de todos los resultados positivos. La interpretación de una prueba positiva de ANA podría depender de la magnitud del título y de las características observadas en la microscopia de inmunofluorescencia (**cuadro 363-4**). Las imágenes difusas y "moteadas" son menos específicas, en tanto que la imagen periférica o de "auréola" (vinculada con autoanticuerpos contra DNA nativo de doble cadena) es muy específica y sugerente de lupus. Se observan perfiles centroméricos en personas con esclerodermia limitada (calcinosis, fenómeno de Raynaud, afectación del esófago, esclerodactilia, telangiectasia [CREST], esclerosis biliar

CUADRO 363-5 Imagenología diagnóstica de las enfermedades musculoesqueléticas

MÉTODO	DURACIÓN DEL ESTUDIO, HORAS	COSTO[a]	INDICACIONES ACTUALES
Ecografía	<1	++	Quiste sinovial (Baker); Laceraciones del manguito de los rotadores; Bursitis, tendinitis, lesión tendinosa; Entesitis; Síndrome del túnel carpiano; Depósito de urato o pirofosfato de calcio en el cartílago; Detección precoz de inflamación o erosión sinovial; Inyección bajo guía ecográfica/artrocentesis
Gamagrafía con isótopos radiactivos			Búsqueda de metástasis óseas; Valoración de enfermedad de Paget
^{99m}Tc	1-4	++	Identificación de artritis oculta en pacientes con poliartralgias sin diagnóstico preciso
^{111}In-WBC	24	+++	Infección aguda; Infección de una prótesis; Osteomielitis aguda
^{67}Ga	24-48	++++	Infección aguda y crónica; Osteomielitis aguda
Tomografía computarizada (CT)	<1	+++	Hernia de un disco intervertebral; Sacroileítis; Estenosis raquídea; Traumatismo de columna vertebral; Osteoma osteoide; Fractura por sobrecarga
CT de energía doble	<1	NA	Depósitos de ácido úrico; Localización de tofos
Resonancia magnética	1/2-2	++++	Necrosis avascular; Osteomielitis; Artritis séptica, prótesis articulares infectadas; Sacroileítis incipiente; Trastornos intraarticulares y lesiones de tejidos blandos; Trastornos del esqueleto axial y médula espinal; Hernia de disco intervertebral; Sinovitis vellonodular pigmentada; Patología inflamatoria y metabólica de los músculos

[a] Costo relativo del estudio imagenológico.
NA, no disponible en el comercio; WBC leucocitos.

primaria, síndrome de Sjögren o tiroiditis y perfiles nucleolares en pacientes de esclerosis sistémica difusa o miositis inflamatoria.

La aspiración y el análisis de líquido sinovial siempre están indicados en la monoartritis aguda o si se sospecha una artropatía infecciosa o inducida por cristales. Las características de dicho líquido permiten diferenciar entre cuadros no inflamatorios e inflamatorios, por el análisis de su aspecto, viscosidad y número de células. No se recomiendan las pruebas para medir glucosa, proteínas, deshidrogenasa láctica, ácido láctico o los autoanticuerpos en el líquido sinovial ya que no tienen utilidad diagnóstica. El líquido sinovial normal es claro, de color pajizo pálido y viscoso, por las altas concentraciones de hialuronato. El líquido sinovial no inflamatorio es claro, viscoso y de color ámbar, con recuento leucocítico <2 000/μL en el que predominan células mononucleares. La viscosidad del líquido sinovial se valora haciendo que drene de la jeringa gota a gota; normalmente se observa un efecto de filancia, ya que la gota deja una larga cola tras de sí. Los derrames causados por artrosis o traumatismos suelen tener esta viscosidad típica. En cambio, el líquido inflamatorio es turbio y amarillento, con aumento del número de leucocitos (2 000 a 50 000 células/μL) y predominio de polimorfonucleares; su viscosidad es menor, su concentración de hialuronato es baja y no forma cola o ésta es muy pequeña cuando se deja caer una gota. Los derrames de ese tipo se observan en la artritis reumatoide, la gota y otras artritis inflamatorias. El líquido séptico es opaco y purulento y el número de leucocitos por lo común es >50 000 células/μL con predominio de polimorfonucleares (>75%) y poca viscosidad. El derrame de ese tipo es característico de la artritis séptica, pero también puede ocurrir en la RA o la gota. El líquido sinovial hemorrágico puede surgir en traumatismos, hemartrosis o artritis neuropática. En la **figura 363-6** se incluye un algoritmo para la aspiración y el análisis del líquido sinovial. Es importante el análisis inmediato de tal material, para detectar su aspecto, viscosidad y número de células. Los cristales de urato monosódico (propios de la gota) se identifican por microscopio polarizado, son largos, aciculares, con birrefringencia negativa y por lo común intracelulares. En la condrocalcinosis y la pseudogota los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado por lo común son cortos, romboidales y con birrefringencia positiva. Siempre que se sospeche una infección debe realizarse tinción de Gram y cultivo del líquido sinovial. Si se sospecha artritis gonocócica se realizan pruebas con amplificación de ácidos nucleicos para detectar infección por *Chlamydia trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. En el líquido de las monoartritis crónicas deben hacerse cultivos para *M. tuberculosis* y hongos. Por último, hay que señalar que una misma articulación puede sufrir a la vez una artritis séptica y por cristales.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES ARTICULARES

Las radiografías simples son una herramienta valiosa para el diagnóstico y la estadificación de los trastornos articulares. Cuando existen antecedentes de traumatismos, sospecha de infección crónica, incapacidad progresiva o afección monoarticular, si se considera la posibilidad de alteraciones terapéuticas o cuando se desea una valoración inicial de lo que parece un proceso crónico, las radiografías simples son de gran utilidad. Sin embargo, en la mayor parte de las enfermedades inflamatorias, las radiografías iniciales rara vez ayudan a establecer el diagnóstico y pueden mostrar sólo tumefacción de las partes blandas o desmineralización yuxtaarticular. A medida que la enfermedad avanza pueden desarrollarse calcificaciones (de tejidos blandos, cartílago o hueso), reducción del espacio articular, erosiones, anquilosis ósea, neoformación ósea (esclerosis, formación de osteofitos o periostitis) o quistes subcondrales, que pueden sugerir entidades específicas. La consulta al radiólogo ayuda a determinar la técnica y posición adecuadas y evita la necesidad de estudios ulteriores.

Las nuevas técnicas de imagen mejoran la sensibilidad diagnóstica y facilitan el diagnóstico precoz en un número limitado de trastornos articulares, por lo que están indicadas en circunstancias concretas en que las radiografías ordinarias no resultan suficientes o no tienen valor diagnóstico **(cuadro 363-5)**. La *ecografía* es útil para detectar anomalías de los tejidos blandos como tendinitis, tenosinovitis, entesitis, bursitis y neuropatías por atrapamiento. En la actualidad, su empleo más amplio, su costo menor, la mejor tecnología y transductores con especificidad de sitio permitirán el empleo más frecuente en situaciones fuera del hospital, particularmente para buscar quistes sinoviales (de Baker), desgarro del manguito de rotadores, tendinitis, lesión tendinosa y depósito de cristales en los cartílagos. El Doppler permite identificar desde el principio sinovitis y erosiones óseas. La *gammagrafía con isótopos radiactivos* es muy sensible pero poco específica para detectar alteraciones inflamatorias o metabólicas del hueso o las estructuras blandas periarticulares (cuadro 363-5). La mayor utilidad de la gammagrafía es la valoración de cuerpo completo (grado y distribución) de las lesiones esqueléticas (neoplasias, enfermedad de Paget) y para valorar a los pacientes con poliartralgias no diagnosticadas, buscando artritis oculta. El uso de la gammagrafía ha disminuido por el empleo más amplio y el costo menor de la ecografía y la resonancia magnética. Esta última ha sustituido a la gammagrafía para diagnosticar infección ósea, neoplasias, inflamación, incremento de la corriente sanguínea, remodelación ósea, formación de hueso heterotópico o necrosis avascular. A pesar de su utilidad, los leucocitos marcados con ^{111}In o el gammagrama con ^{67}Ga han sido sustituidos en gran medida por la resonancia magnética, excepto en casos en que se sospecha infección articular o de prótesis articulares.

La *CT* (*computed tomography*) proporciona una visualización detallada del esqueleto axil. Con ella es posible valorar de modo eficaz articulaciones que eran difíciles de visualizar por radiografía (como la cigoapofisaria, sacroiliacas, esternoclaviculares y de la cadera). La CT ha sido útil en el diagnóstico de síndromes de lumbalgia (p. ej., para diferenciar entre estenosis raquídea y la hernia de disco), sacroileítis, osteoma osteoide y fracturas por fatiga. Una nueva técnica que es rápida, rentable y sensible para el diagnóstico de embolia pulmonar o fracturas inadvertidas, con manifestaciones clínicas dudosas, es la CT helicoidal (con angiografía con medio de contraste o sin ella). Es posible recomendar la CT de alta resolución para valorar alguna neumopatía infiltrante sospechada o confirmada (como esclerodermia o neumopatía reumatoide). El uso reciente de técnicas combinadas (CT con emisión de positrones [PET, *positron emission tomography*] o CT de emisión de fotón único [SPECT, *single photon emission computed tomography*]) en la valoración en busca de metástasis ha incorporado a la CT para obtener una mejor localización anatómica de las anomalías detectadas por gammagrafía.

El radiofármaco más utilizado en la PET es la ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG). Pocas veces se usa FDG-PET/CT en busca de artritis séptica o inflamatoria, pero ha sido útil en la valoración de pacientes con fiebre de origen desconocido o en quienes se sospecha inflamación de grandes vasos. La CT de doble energía (DECT, *dual-energy CT*), diseñada en urología para identificar cálculos urinarios, ha resultado ser muy sensible y específica para identificar y medir el depósito de ácido úrico en los tejidos.

Con la *MRI* se ha ampliado notablemente la capacidad de visualizar estructuras musculoesqueléticas. Tiene la ventaja de generar imágenes en múltiples planos con detalle anatómico fino y resolución por contraste **(fig. 363-7)** que mejora sensiblemente la posibilidad de visualizar la médula ósea y tejidos blandos periarticulares. A pesar de que es más costosa y tiene un tiempo de realización más largo que la CT, la resonancia magnética se ha vuelto la técnica preferida en valoración de trastornos musculoesqueléticos complejos.

Por medio de MRI se pueden obtener imágenes de aponeurosis, vasos, nervios, músculos, cartílagos, ligamentos, tendones, pannus, derrames sinoviales y médula ósea. La visualización de estructuras particulares se puede mejorar si se altera la secuencia de pulsos para generar un eco-espín con predominio de T1 o T2, un eco de gradiente o recuperación de la inversión (incluida la recuperación de inversión de tau corta [STIR, *short tau inversion recovery*]). La MRI, por su sensibilidad para identificar cambios de la grasa medular, es una técnica sensible pero inespecífica para la detección de osteonecrosis, osteomielitis e inflamación de médula que denote sinovitis u osteítis suprayacentes (fig. 363-7). Esta técnica, al mejorar la resolución de tejidos blandos (desgarros de meniscos y del manguito de rotadores), es más sensible que la artrografía o la CT en el diagnóstico de lesiones de tales estructuras; perturbaciones intraarticulares; anomalías de médula ósea (osteonecrosis, mieloma) y daño de médula espinal o raíces nerviosas, sinovitis o pérdida o daño de cartílago.

AGRADECIMIENTO

El autor agradece las contribuciones del Dr. Peter E. Lipsky a este capítulo en las ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

BHAGAT M *et al*.: Utility of immunologic testing in suspected rheumatologic disease. Curr Allergy Asthma Rep 14:405, 2014.

COZZANI E, DROSERA M: Serology of lupus erythematosus: Correlation between immunopathological features and clinical aspects. Autoimmune Dis 2014:321359, 2014.

CUSH JJ *et al*.: Evaluation of musculoskeletal complaints. Available from http://www.rheumaknowledgy.com/evaluation-of-musculoskeletal-complaints. Accessed April 6, 2017.

DEFRODA SF *et al*.: Differentiating radiculopathy from lower extremity arthropathy. Am J Med 129:1124. e1, 2016.

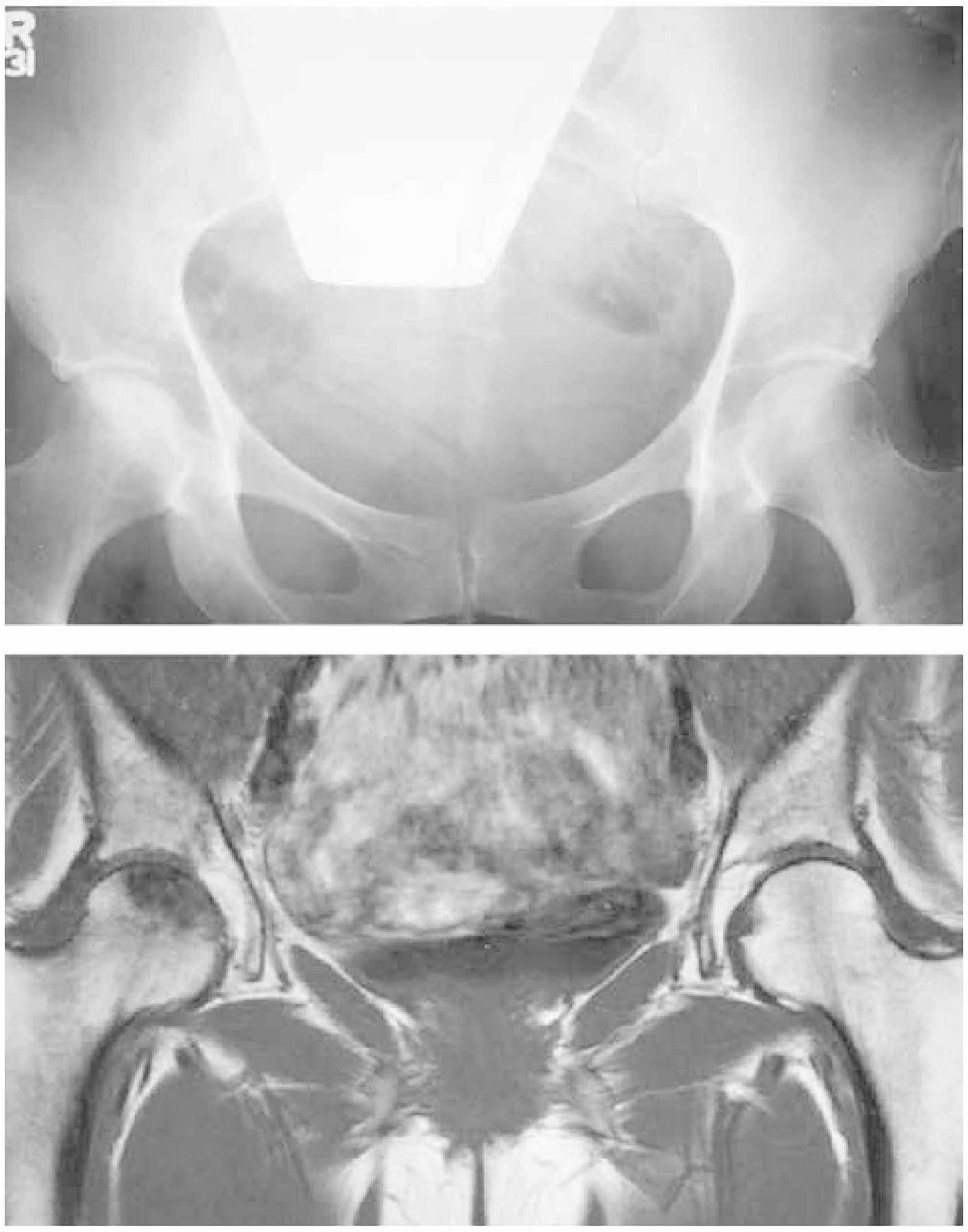


FIGURA 363-7 Sensibilidad superior de la MRI en el diagnóstico de osteonecrosis de la cabeza femoral. Una mujer de 45 años tratada con glucocorticoides en dosis altas experimentó dolor en la cadera derecha. Las radiografías ordinarias (*arriba*) mostraron sólo una esclerosis leve de la cadera femoral derecha. La MRI ponderada en T1 (*abajo*) reveló una señal de baja densidad en la cadera femoral derecha, diagnóstica de osteonecrosis.

Rudwaleit M *et al.*: How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 63:535, 2004.

Simpfendorfer CS: Radiologic approach to musculoskeletal infections. Infect Dis Clin North Am 31:299, 2017.

364 Osteoartritis

David T. Felson, Tuhina Neogi

La osteoartritis (OA, *osteoarthritis*) es el tipo más frecuente de artritis. Su prevalencia alta, en especial en el anciano y la cifra importante de discapacidad que origina, la convierten en una causa importante de incapacidad en los ancianos. Las poblaciones de países occidentales incluyen números cada vez mayores de ancianos y el incremento de la prevalencia de la obesidad que constituye un factor importante de riesgo, han hecho que aumente la frecuencia de la osteoartritis.

La OA afecta algunas articulaciones, pero no otras **(fig. 364-1)**. Entre las más afectadas están la cadera, rodillas, primera articulación metatarsofalángica (MTP, *metatarsalphalangeal joint*) y la columna cervical y la lumbosacra. En las manos, el ataque es más frecuente en las articulaciones interfalángicas distales y proximales y la base del pulgar. Por lo común no hay afectación de la muñeca (carpo), codo y tobillo (tarso). Las articulaciones, en el sentido evolutivo, fueron diseñadas para animales que aún caminaban con cuatro miembros y ello explica la aparición de OA en articulaciones que no estaban destinadas a soportar tareas de humanos como la de pinzamiento (OA en la base del pulgar) o la marcha con el cuerpo erecto (OA de rodillas y caderas). Algunas articulaciones, como los tarsos, no sufrieron ataque porque su cartílago articular era extraordinariamente resistente a las grandes cargas.

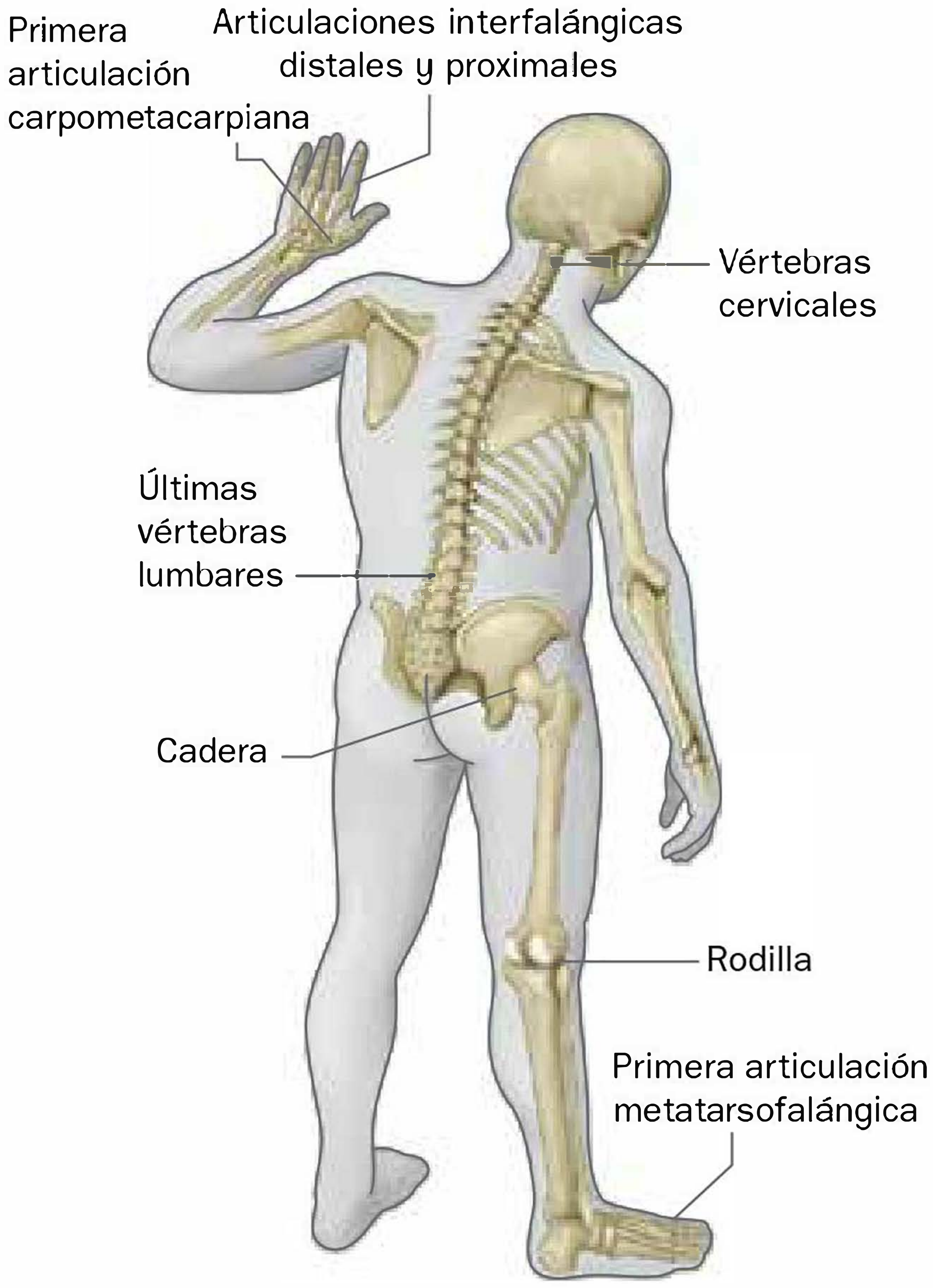


FIGURA 364-1 Articulaciones afectadas por la osteoartritis.

La OA se diagnostica con base en anomalías estructurales o en los síntomas que ellas generan. De acuerdo con estudios de necropsia, en los ancianos son casi indefectibles los cambios estructurales de la enfermedad; comprenden pérdida articular (en las radiografías se identifica como disminución del espacio interarticular) y la presencia de osteofitos. Muchos sujetos con signos radiográficos de OA no tienen manifestaciones en articulaciones y a pesar de que es interesante la prevalencia de anomalías estructurales en el conocimiento de la patogenia del trastorno, lo que importa más desde la perspectiva clínica es la prevalencia de la osteoartritis sintomática. Los síntomas, por lo general dolor articular, son los que rigen el grado de discapacidad, las visitas al médico y los costos de la atención médica.

En Estados Unidos la OA sintomática de la rodilla (dolor casi en todo el día en los últimos 30 días en una rodilla, sumado a las manifestaciones radiográficas de OA en esa articulación), se observan en casi 12% de personas ≥60 años y 6% de todos los adultos ≥30 años. La OA coxofemoral sintomática aparece en casi 33% de los casos de la enfermedad de la rodilla. Desde el punto de vista radiográfico la OA de la mano y la aparición de hipertrofia ósea de las articulaciones afectadas de las manos **(fig. 364-2)** son muy frecuentes en los ancianos, pero muchos casos no son sintomáticos. Incluso en tal situación la OA sintomática de la mano aparece en casi 10% de los ancianos y a menudo causa limitación funcional mensurable.

La prevalencia de OA aumenta de forma extraordinaria con el envejecimiento; la enfermedad es poco común en adultos <40 años y su prevalencia aumenta en personas >60 años. También es un padecimiento que, cuando menos en sujetos en edad madura y ancianos, es mucho más frecuente en las mujeres que en los varones.

Los signos radiográficos de OA son comunes en la zona baja del dorso y en el cuello, pero la dorsalgia y la cervicalgia no se han vinculado con los datos radiográficos de OA. Por tal razón los dos tipos de dolor se exponen por separado **(cap. 14)**.

DEFINICIÓN

La osteoartritis es una falla articular, enfermedad en la que todas las estructuras articulares han mostrado cambios patológicos, a menudo en forma simultánea. El signo patológico propio de la enfermedad es la pérdida del cartílago hialino de la articulación que aparece en forma focal y al inicio, no uniforme; se acompaña de aumento del espesor y de la esclerosis en la lámina subcondral de hueso, de proliferación de osteofitos en el borde articular, estiramiento de la cápsula articular, sinovitis leve en muchas articulaciones afectadas y de debilidad de los músculos que las unen. En las rodillas, parte del trastorno es la degeneración del menisco. La "deficiencia" articular es producto de diversos mecanismos, pero la fase inicial suele ser el daño articular en el marco de la ineficacia de mecanismos protectores.

FIGURA 364-2 Osteoartritis grave de las manos que afecta las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) e interfalángicas proximales (nódulos de Bouchard). No se advierte hipertrofia ósea neta de otros sitios de las manos, como la base del pulgar.

MECANISMOS DE PROTECCIÓN ARTICULAR Y SU INEFICACIA

Los elementos protectores en la articulación incluyen la cápsula y los ligamentos articulares, músculos, nervios aferentes sensitivos y hueso subyacente. La cápsula y los ligamentos actúan como elementos protectores de la articulación al fijar un límite al arco de movimiento articular.

El líquido sinovial disminuye la fricción entre las superficies del cartílago articular y constituye uno de los elementos principales de protección contra el desgaste cartilaginoso inducido por la fricción. Esta función de lubricación depende del *ácido hialurónico* y de la *lubricina*, una glucoproteína mucinosa secretada por los fibroblastos sinoviales, cuya concentración disminuye después de la lesión articular y casos de inflamación sinovial.

Los ligamentos, junto con la piel y los tendones suprayacentes contienen nervios aferentes sensitivos y mecanorreceptores, cuya actividad es desencadenada con frecuencias diferentes en todo el arco de movimiento de la articulación y así envían impulsos de retroalimentación por medio de la médula espinal a los músculos y tendones. Como consecuencia, los músculos y tendones asumen la tensión exacta en puntos adecuados de la excursión articular para actuar como protectores articulares óptimos en anticipación de la carga de la articulación.

Los músculos y los tendones que se distribuyen a uno y otro lados de la articulación son elementos fundamentales de protección articular. Las tensiones focales a uno y otro lados de la articulación son llevadas al mínimo por contracción muscular que desacelera la articulación antes del impacto y asegura que en el momento en que surge el impacto articular se le distribuya ampliamente a uno y otro lados de la superficie articular.

La falla de estos elementos de protección agrava el peligro de daño articular y OA. Por ejemplo, en animales, surge rápidamente la enfermedad cuando se secciona el nervio sensitivo que viene de la articulación y se induce lesión de ella. En forma similar, en los seres humanos la artropatía de Charcot es una osteoartritis grave y de evolución rápida y surge cuando aparece daño articular mínimo en presencia de neuropatía periférica de la columna posterior. Otro ejemplo de falla del elemento protector en la articulación es la rotura de los ligamentos, causa identificada de aparición y evolución tempranas de OA.

CARTÍLAGO Y SU FUNCIÓN EN LA INSUFICIENCIA ARTICULAR

Además de ser un tejido que fácilmente puede ser objetivo de enfermedades, el cartílago actúa más bien como protector de la articulación. Forma un borde fino de tejido en las epífisis de dos huesos, uno frente a otro y está lubricado por líquido sinovial para el deslizamiento prácticamente sin fricción alguna y con ello el movimiento de ambas estructuras. La capacidad compresible del cartílago en comparación con la del hueso hace que la articulación sea capaz de absorber impactos.

Los cambios incipientes de OA pueden aparecer en el cartílago y las anomalías en éste aceleran la aparición y evolución de enfermedades. Las dos macromoléculas importantes de tal tejido son el colágeno tipo 2, que confiere al cartílago su potencia tensil y el agrecano, una macromolécula de proteoglucano que está unida al ácido hialurónico y consiste en glucosaminoglucanos con fuertes cargas negativas. En el cartílago normal el colágeno tipo 2 está entremezclado íntimamente y en los intersticios de los filamentos que aportan las moléculas de agrecano, de tal forma que hay una gran proximidad entre unas y otras, gracias a las moléculas con carga fuertemente negativa. La molécula de agrecano, por la repulsión electrostática de sus cargas negativas, confiere al cartílago su resistencia compresiva. Los condrocitos, células que están dentro de dicho tejido avascular, sintetizan todos los elementos de la matriz. La membrana sinovial y los condrocitos sintetizan y liberan citocinas y factores de crecimiento, que proporcionan retroalimentación que a su vez modula la síntesis de moléculas para la matriz **(fig. 364-3)**. La síntesis y catabolismo de la matriz cartilaginosa se encuentran en equilibrio dinámico en el que repercute el ambiente de citocinas y factor del crecimiento. Las cargas mecánicas y osmóticas a las que son sometidos los condrocitos provocan que estas células alteren su expresión génica y aumenten la producción de citocinas inflamatorias y enzimas que degradan la matriz. Mientras los condrocitos sintetizan numerosas enzimas, las metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*; en especial colagenasas y ADAMTS-5) son enzimas fundamentales en la degradación de la matriz del cartílago. Tanto la colagenasa como las agrecanasas actúan principalmente en la matriz territorial que rodea los condrocitos; sin embargo, conforme avanza el proceso osteoartrítico, sus actividades y efectos se diseminan en toda la matriz, en particular en las capas superficiales de cartílago.

La membrana sinovial, cartílago y hueso repercuten en el avance de la enfermedad a través de citocinas, quimiocinas e incluso activación del complemento (fig. 364-3). Estas sustancias actúan sobre los receptores de superficie de los condrocitos y finalmente tienen efectos transcripcionales.

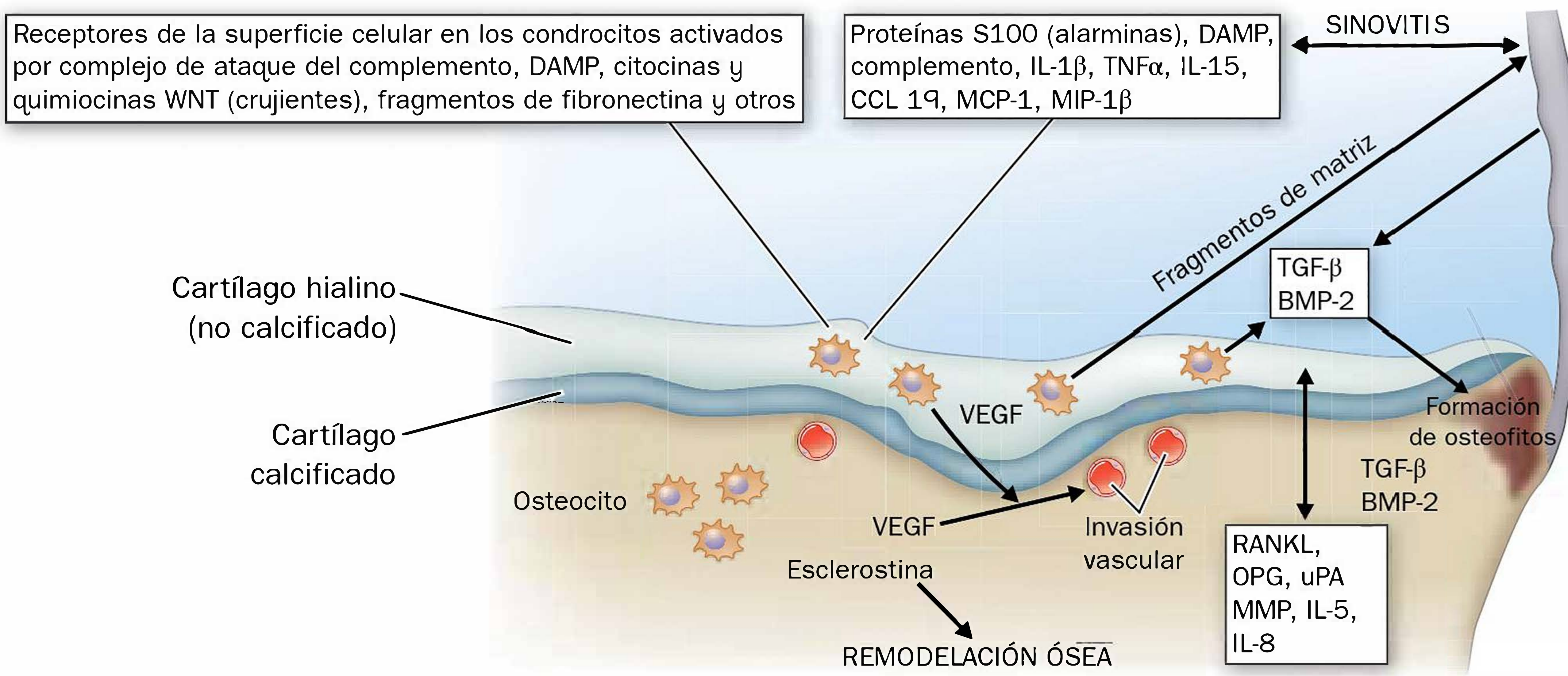


FIGURA 364-3 Ciertos factores que participan en el proceso osteoartrítico incluidos los condrocitos, hueso y membrana sinovial. La sinovitis provoca liberación de citocinas, alarminas, moléculas de patrones moleculares asociados a daño (DAMP, *damage-associated molecular pattern*) y complemento, que activan a los condrocitos en los receptores de la superficie celular. Los condrocitos producen moléculas de matriz (colágeno tipo 2, agrecano) y las enzimas encargadas de degradar a la matriz (p. ej., ADAMTS-5 y metaloproteinasas de matriz [MMP, *matrix metalloproteinases*]). El hueso se invade a través del cartílago calcificado, lo que se desencadena gracias al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y otras moléculas. IL, interleucina; TGF, factor transformador del crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral. *(Tomado de RF Loeser et al.: Arthritis Rheum 64:1697, 2012.)*

Los fragmentos de matriz liberados del cartílago estimulan sinovitis. Las citocinas inflamatorias como interleucina 1β (IL-1β) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) inducen a los condrocitos a sintetizar prostaglandina E y óxido nítrico, que tienen efectos complejos sobre la síntesis y degradación de la matriz. En las etapas iniciales de la respuesta de matriz a la lesión, el efecto neto de la estimulación de las citocinas pudiera ser la síntesis de matriz, pero al final, la combinación de efectos en los condrocitos induce la degradación de la matriz. Las enzimas de la matriz son "contenidas" y frenadas por inhibidores de la activación que incluyen el inhibidor hístico de metaloproteinasa (TIMP, *tissue inhibitor of metalloproteinase*). Los factores del crecimiento también forman parte de esta red compleja y la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2, *bone morphogenetic protein-2*) y el factor β transformador del crecimiento (TGF-β, *transforming growth factor β)* tienen funciones especialmente importantes estimulando la formación de osteofitos. Mientras que el cartílago articular sano es avascular, en parte por la presencia de inhibidores de la angiogénesis, el cartílago enfermo se caracteriza por la invasión de vasos sanguíneos provenientes del hueso subyacente. El factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) en el cartílago y hueso influye en este fenómeno. Estos vasos sanguíneos se acompañan de nervios que proporcionan nocicepción.

Quizá como resultado de daño oxidativo crónico, los condrocitos articulares muestran deficiencia de su capacidad sintética con la edad mientras conservan su potencial para producir mediadores proinflamatorios y enzimas degradadoras de la matriz, datos característicos del fenotipo secretor senil. Estos condrocitos no pueden mantener la homeostasis de los tejidos (p. ej., después de una agresión mecánica o inflamatoria). Por tanto, con la edad, el cartílago se lesiona fácilmente con contusiones mínimas que en ocasiones pasan inadvertidas, incluidas las que forman parte de las actividades diarias.

El cartílago de la OA se caracteriza por disminución gradual de agrecano, desdoblamiento de la matriz de colágeno fuertemente entretejida y pérdida de colágeno tipo 2. Con estos cambios aumenta la vulnerabilidad del cartílago, que pierde su rigidez compresiva.

FACTORES DE RIESGO

La vulnerabilidad y la sobrecarga del cartílago constituyen los dos factores principales que contribuyen a la génesis de la osteoartritis. En primer lugar, la articulación vulnerable con disfuncionalidad de sus elementos de protección termina por mostrar osteoartritis con mínimos niveles de sobrecarga, tal vez como los que surgen en las actividades de la vida diaria. En segundo lugar, la articulación de personas jóvenes con elementos de protección competentes hace que se necesite una lesión importante y aguda o la sobrecarga por largo tiempo para desencadenar enfermedad. Es posible entender los factores de riesgo de OA en términos del efecto que ejercen en la vulnerabilidad y en las sobrecargas articulares **(fig. 364-4)**.

FACTORES DE RIESGO GENERALES

El envejecimiento constituye el factor de riesgo más importante para la aparición de OA. Los signos radiográficos de la enfermedad son raros en personas menores de 40 años; sin embargo, en algunas articulaciones de las manos la enfermedad aparece en >50% de personas mayores de 70 años. El envejecimiento intensifica la vulnerabilidad articular por varios mecanismos. La carga dinámica de las articulaciones estimula la síntesis de matriz de colágeno por parte de los condrocitos en el cartílago joven, en tanto que el cartílago envejecido reacciona con menor intensidad a tales estímulos. En parte, a causa de dicha ineficacia para sintetizar matriz con las sobrecargas, el cartílago se adelgaza con la edad y esta capa, de menor espesor, tiene que soportar mayores fuerzas de corte en sus planos basales y está expuesto a un mayor riesgo de daño. Los elementos protectores de la articulación se tornan cada vez más inoperantes con el envejecimiento. Los músculos que se extienden a uno y otro lados de la articulación se debilitan con el envejecimiento y pueden reaccionar con mayor lentitud a los impulsos que les llegan. Los estímulos nerviosos sensitivos se lentifican con la edad y retardan el asa de retroalimentación de los mecanorreceptores a músculos y tendones vinculados con su tensión y su posición. Los ligamentos se distienden con la edad y de esta forma se tornan menos capaces de absorber impulsos. Los factores mencionados actúan concertadamente para intensificar la vulnerabilidad de articulaciones más viejas a la osteoartritis.

Las ancianas están expuestas a un mayor peligro de presentar OA en todas las articulaciones, riesgo que se intensifica cuando las personas llegan al sexto decenio de la vida. La pérdida hormonal con la menopausia puede contribuir a dicho riesgo, pero son pocos los conocimientos de la vulnerabilidad peculiar de las ancianas en comparación con la que muestran los varones, a la aparición de osteoartritis.

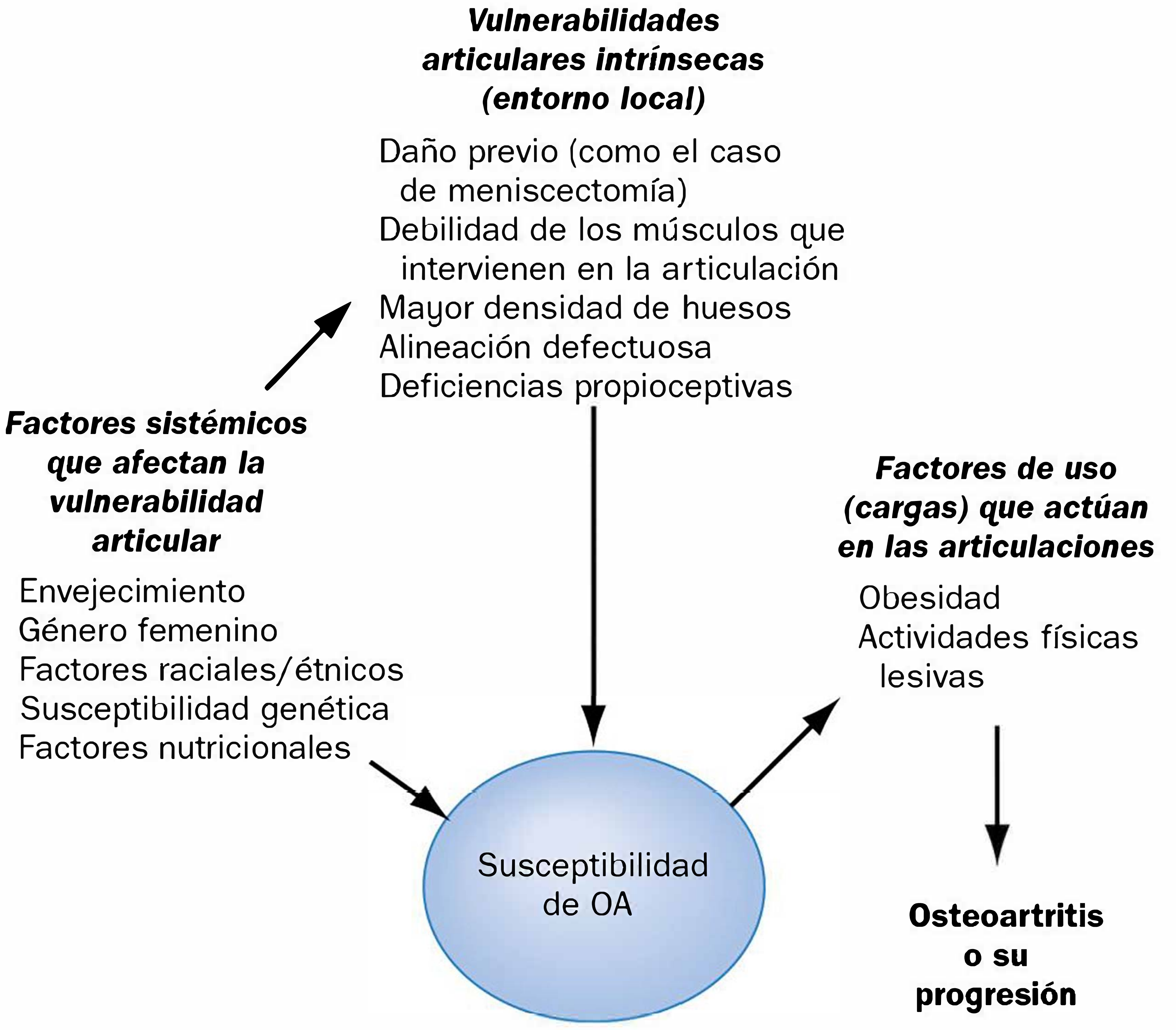


FIGURA 364-4 Los factores de riesgo de osteoartritis contribuyen a la susceptibilidad de la articulación (factores de índole general u otros en el entorno articular local) o agravan el riesgo por la sobrecarga que imponen a la articulación. Por lo común se necesita que se combinen los factores de sobrecarga y susceptibilidad para ocasionar un cuadro patológico o su progresión.

CARACTERÍSTICAS HEREDITARIAS Y GENÉTICAS

La OA es una enfermedad altamente heredable, pero tal propiedad varía con cada articulación. Se sabe que la mitad de los casos de la enfermedad en la mano y en la cadera en la comunidad se atribuye a mecanismos de herencia, es decir, el trastorno ha estado presente en otros familiares. Sin embargo, el "elemento" hereditario en la OA de rodilla, en el mejor de los casos, es de 30% y en algunos estudios se sugiere que no existe tal componente "transmisible". Muchas personas con OA tienen ataque de múltiples articulaciones, pero este fenotipo de "OA generalizada" rara vez se hereda y más a menudo es resultado del envejecimiento.

En fecha reciente han surgido pruebas que han identificado mutaciones genéticas que conllevan un alto riesgo de OA y una de ellas es el polimorfismo del gen del factor 5 de diferenciación de crecimiento (GDF5, *growth differentiation factor 5*). Este polimorfismo reduce la cantidad de GDF5, el cual influye principalmente en la forma de la articulación y quizá los genes que predisponen a padecer OA aumentan el riesgo de esta enfermedad, con base en sus efectos sobre el desarrollo y forma de la articulación.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Con el envejecimiento de la población, tanto la prevalencia de la OA como la cantidad de discapacidad en el mundo por OA han aumentado, en especial en países desarrollados donde muchos llegan a la vejez. La OA de cadera es rara en China y en los migrantes de ese país a Estados Unidos. Sin embargo, la OA de las rodillas tiene casi la misma frecuencia (quizá más) en chinos que en caucásicos de Estados Unidos y ésta constituye una causa importante de discapacidad en China (en áreas rurales). Las diferencias anatómicas entre las articulaciones coxofemorales de chinos y estadounidenses caucásicos podrían explicar gran parte en la discrepancia de las tasas de prevalencia de la enfermedad en la cadera y en ellas, las que afectan a caucásicos muestran mayor prevalencia de predisposiciones anatómicas a la aparición de OA.

FACTORES DE RIESGO EN EL ENTORNO ARTICULAR

Algunos factores de riesgo intensifican la vulnerabilidad de la articulación, a través de efectos locales en el entorno articular. Por ejemplo, al haber cambios en la anatomía articular, las cargas intraarticulares no se distribuyen de manera uniforme a través de la superficie de la articulación, sino más bien hay un incremento en las grandes tensiones focales. En la articulación coxofemoral, durante la vida fetal o en la niñez se suceden tres anomalías poco comunes del desarrollo que son la displasia congénita, la enfermedad de Legg-Perthes y el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral, de modo que el niño queda con deformaciones de la anatomía coxofemoral, que a menudo culminan en etapa ulterior de la vida en OA. Las niñas se afectan de modo predominante por la displasia acetabular, que es una forma poco intensa de luxación congénita, en tanto que en los niños hay

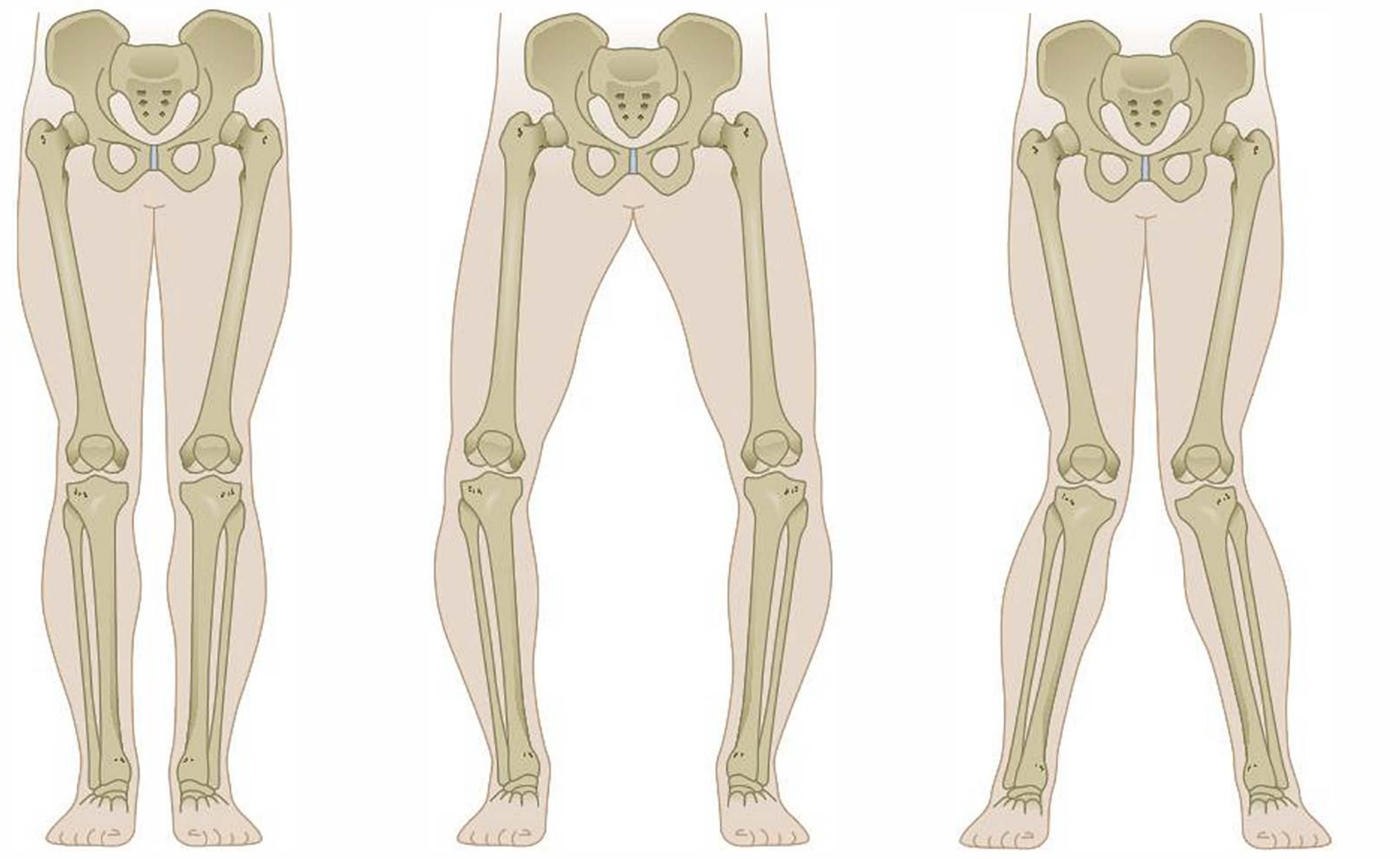


FIGURA 364-5 Los dos tipos de alineación defectuosa de la extremidad pélvica en el plano frontal: varo, en que se imponen cargas en el compartimiento interno de la articulación de la rodilla y valgo en que el exceso de carga se impone en el compartimiento externo o lateral de dicha articulación.

una afectación mayor por parte de otras anomalías. De acuerdo con la intensidad de las anomalías anatómicas, la OA de la cadera afecta personas en el segmento joven de adultos (anomalías graves) o en la etapa media de la vida (anomalías leves). El pinzamiento femoroacetabular algunas veces aparece durante la adolescencia. Es un síndrome clínico donde las anomalías anatómicas de la cabeza del fémur, del acetábulo, o de ambos, tienen como resultado un contacto anormal entre ambos huesos, especialmente durante la flexión y rotación de la cadera, provocando daño del cartílago y el *labrum* con dolor de cadera y finalmente, en etapas ulteriores de la vida, posible OA de cadera.

Las lesiones de gran intensidad en una articulación también ocasionan anomalías anatómicas que las tornan susceptibles a la aparición de OA. Por ejemplo, la fractura a través de la superficie articular suele causar OA en articulaciones en que por demás es rara dicha enfermedad, como el tarso y el carpo. La necrosis avascular puede ocasionar colapso del hueso desvitalizado en la superficie articular y producir irregularidades anatómicas y más adelante osteoartritis.

Los desgarros de estructuras ligamentosas y fibrocartilaginosas que protegen las articulaciones como los meniscos de la rodilla y el rodete cotiloideo de la cadera pueden ocasionar OA prematura. Los desgarros de meniscos aumentan al envejecer y si son crónicos suelen ser asintomáticos, pero causan daño al cartílago vecino y OA acelerada. Incluso las lesiones en las que nunca se hizo un diagnóstico pueden aumentar el riesgo de OA. Por ejemplo, en los varones del estudio Framingham, con el antecedente de una lesión grave de la rodilla, pero no una operación, tuvieron riesgo 3.5 veces mayor de presentar más adelante OA de tal articulación.

Otra causa de anomalías anatómicas es la alineación defectuosa en la articulación **(fig. 364-5)**, lo cual se ha estudiado mejor en la rodilla que es el punto de apoyo del "brazo de palanca más largo" en el cuerpo. El varo de la rodilla con OA genera alto riesgo de pérdida de cartílago en el compartimiento interno de tal articulación, en tanto que el valgo en su alineación defectuosa predispone a pérdida rápida de cartílago en el compartimiento lateral o externo. La alineación deficiente causa dicho efecto al intensificar la sobretensión en un área focal de cartílago y como paso siguiente ocurre pérdida de continuidad del mismo. Se han acumulado pruebas de que la alineación defectuosa de la rodilla, además de ocasionar pérdida del cartílago, también causa daño del hueso subyacente y lesiones de médula ósea identificadas en la MRI. La alineación defectuosa de la rodilla suele generar tal incremento de las fuerzas focales dentro de la articulación (tal como se manifiesta por sus efectos destructivos en el hueso subcondral), que las rodillas con alineación fuertemente anormal pueden estar destinadas al progreso de la enfermedad, independientemente de otros riesgos.

La debilidad de los músculos cuádriceps que mueven la articulación de la rodilla agrava el riesgo de que surja OA dolorosa en la misma.

No se conoce en detalle la participación de hueso como "absorbente" de choques y de la carga del impacto, pero las personas con mayor densidad ósea están expuestas a un mayor riesgo de OA y ello sugiere que la resistencia del hueso al impacto durante el uso de la articulación pudiera intervenir en la génesis de la enfermedad.

FACTORES QUE APLICAN CARGA

Obesidad Durante la posición de pie sobre una extremidad se transmite a la rodilla tres a seis veces el peso corporal. Cualquier aumento ponderal puede ser multiplicado por el factor mencionado para conocer el exceso de fuerza que soporta la rodilla en personas con sobrepeso, durante la marcha. La obesidad es un factor de riesgo identificado y potente para la aparición de OA de la rodilla y en menor grado, de la cadera. La obesidad es un factor que antecede a la presencia de la enfermedad y no es sólo consecuencia de la inactividad que tienen los sujetos con el trastorno. Es un factor de riesgo mucho mayor de enfermedad en mujeres que en varones y en mujeres es lineal la relación del peso con el riesgo de padecer la enfermedad, de modo que con cualquier incremento ponderal aumenta el riesgo en forma correspondiente. La pérdida de peso en mujeres disminuye el peligro de presentar enfermedad sintomática. La obesidad constituye un factor de riesgo de OA en articulaciones que soportan peso y además las personas obesas tienen síntomas más intensos que impone el padecimiento.

El efecto de la obesidad en la génesis y la evolución de la enfermedad es mediado más bien por el incremento de la carga en articulaciones que sostienen peso, como se observa en individuos con sobrepeso. No obstante, la relación modesta entre obesidad y mayor riesgo de padecer OA de la mano sugiere que quizá algunos productos sistémicos del tejido adiposo como las adipocinas, también repercuten en el riesgo de padecer esta enfermedad.

Uso repetido de la articulación y ejercicio Se conocen dos categorías del uso repetitivo de articulaciones, que son la ocupacional y las actividades físicas recreativas. Las personas que desempeñan tareas repetitivas como parte de su ocupación durante muchos años, están expuestas a un mayor riesgo de presentar OA en las articulaciones sometidas a tal función. Por ejemplo, los granjeros están expuestos a un gran riesgo de OA de la cadera y los mineros a frecuencias mayores de OA de rodillas y columna. Las personas cuyas tareas las obligan a flexión repetida de las rodillas o el levantamiento o transporte de cargas importantes, tienen una tasa alta de OA de rodillas. Una razón por la cual los trabajadores pueden tener la enfermedad es que durante largos días de trabajo sus músculos poco a poco se fatigan y dejan de proteger eficazmente las articulaciones.

Se recomienda que las personas adopten un estilo de vida activo, aunque los estudios a largo plazo del ejercicio no indican una relación constante entre el ejercicio y el riesgo de OA en la mayoría de las personas. Sin embargo, en las personas con articulaciones lesionadas aumenta el riesgo con ciertos tipos de ejercicio. Por ejemplo, los individuos con lesión previa de rodilla tienen mayor riesgo de padecer OA progresiva de rodilla si corren. Además, frente a los no corredores, los corredores profesionales y atletas olímpicos tienen mayor riesgo de padecer OA de rodilla y cadera. Por último, si bien los corredores recreativos no tienen mayor riesgo de padecer OA de rodilla, los estudios sugieren que tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer OA de cadera.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características patológicas de la OA incluyen signos de afectación de muchas estructuras articulares en la enfermedad. Al inicio el cartílago presenta "deshilachamiento" de fibras superficiales e irregularidad; al evolucionar surgen en esa zona erosiones focales que al final se propagan en sentido inferior hasta el hueso subyacente. Con la evolución ulterior la ero-

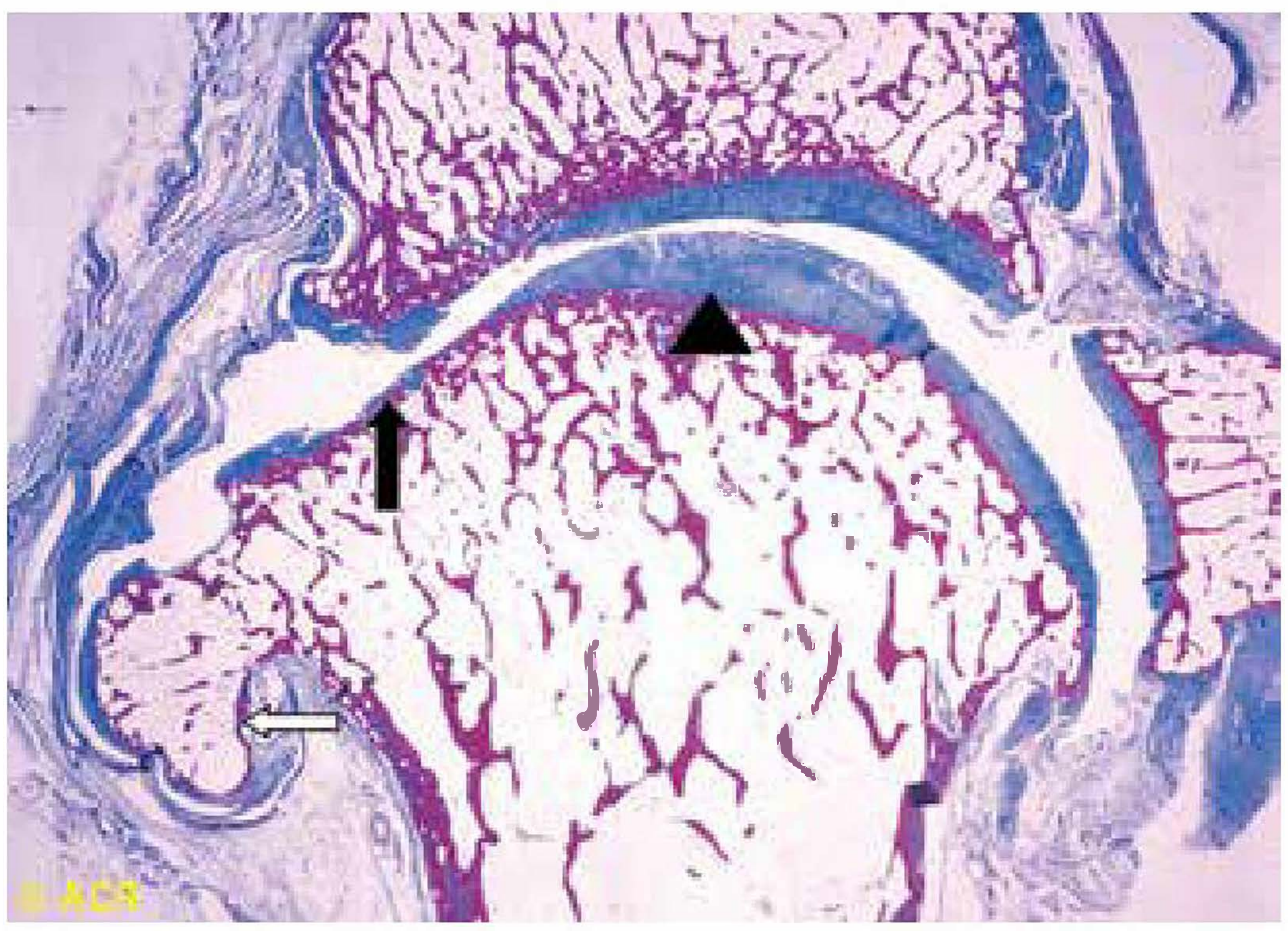


FIGURA 364-6 Cambios histopatológicos de la osteoartritis en la articulación del primer dedo del pie. Se destaca la pérdida no uniforme del cartílago (*punta de flecha* en comparación con *flecha sólida*); el mayor espesor de la cubierta de hueso subcondral (*flecha sólida*) y el osteofito (*flecha blanca*). *(© 2018 American College of Rheumatology. Con autorización.)*

sión del cartílago hasta llegar al hueso se amplía para abarcar una proporción todavía mayor en la superficie articular, pese a que la OA aún es una enfermedad focal con pérdida desigual de cartílago **(fig. 364-6)**.

Después del daño al cartílago los condrocitos experimentan mitosis y "agrupamiento". La actividad metabólica de los grupos de condrocitos es grande, el efecto neto de ella incluye inducir el agotamiento de proteoglucanos en la matriz que rodea a tales células; lo anterior se debe a que la catabolia es mayor que la actividad sintética o anabólica. Conforme surge y evoluciona la enfermedad se daña la matriz de colágeno, quedan al descubierto las cargas negativas de los proteoglucanos y el cartílago muestra turgencia por la tracción iónica de las moléculas de agua. En el cartílago dañado dejan de estar los proteoglucanos en gran cercanía, por lo que el cartílago no recupera su forma después de soportar cargas, comparado como lo hace cuando está sano y por ello queda vulnerable a más lesión. Los condrocitos a nivel basal del cartílago presentan apoptosis.

Con la pérdida del cartílago se altera el hueso subcondral. Estimulados por factores de crecimiento y citocinas, se activan los osteoclastos y osteoblastos en la lámina subcondral exactamente por debajo del cartílago. La formación de hueso causa engrosamiento y rigidez de la lámina subcondral que se manifiestan incluso antes de que se ulcere el cartílago. El traumatismo al hueso durante la sobrecarga articular puede ser el factor primario que induzca dicha respuesta ósea y la cicatrización después de la lesión (que incluye microfractura) causa rigidez. Por lo común hay zonas pequeñas de osteonecrosis en articulaciones en la enfermedad avanzada. La necrosis del hueso también puede provenir del traumatismo de dicha estructura, con la aplicación de fuerzas de cizallamiento en microvasos, con lo cual se interrumpe el aporte sanguíneo a algunas zonas óseas.

En el borde de la articulación, cerca de zonas de pérdida cartilaginosa, se forman osteofitos que al inicio son proliferaciones de cartílago nuevo y al ser invadido el hueso por fibras nerviosas y por vasos, dicho cartílago se osifica. Los osteofitos son un signo definitorio radiográfico propio de OA.

La membrana sinovial produce líquidos lubricantes para llevar al mínimo las fuerzas de cizallamiento durante el movimiento. En las articulaciones sanas, dicha membrana consiste en una sola capa discontinua llena de grasa y que contiene dos tipos de células, macrófagos y fibroblastos, pero en la OA a veces muestra edema e inflamación. Se advierte migración de macrófagos desde la periferia al interior del tejido y proliferan las células que revisten dicha membrana. Las citocinas inflamatorias y las alarminas secretadas por la membrana sinovial activan a los condrocitos para producir enzimas que aceleran la destrucción de la matriz.

En la cápsula articular se producen más cambios patológicos y ocurre distensión, edema y al final fibrosis.

El cuadro histopatológico de OA no es idéntico de una articulación a otra. En las articulaciones de las manos con OA intensa suele haber erosiones de cartílago en el centro de la articulación, producidas probablemente por tensión o presión ósea desde el lado contrario de tal estructura.

En el estudio microscópico de muchas articulaciones en la etapa final de OA se identifican cristales de fosfato de calcio y de pirofosfato dihidratado de calcio; no se ha dilucidado su intervención en el cartílago osteoartrítico, pero su liberación del cartílago y su paso al espacio articular y al líquido sinovial posiblemente inducen la inflamación sinovial, la cual a su vez hace que se liberen enzimas y se desencadene la estimulación nociceptiva.

CAUSAS DEL DOLOR

El cartílago no posee fibras nerviosas y cuando se pierde en la articulación no ocurre dolor. Por tal razón, el dolor en la OA posiblemente proviene de estructuras fuera del cartílago. Entre las estructuras con fibras nerviosas en la articulación están la membrana sinovial, ligamentos, cápsula articular, músculos y el hueso subcondral. Gran parte de las estructuras no se visualiza en las radiografías y la intensidad de los cambios radiográficos en la enfermedad casi no muestra correlación con la intensidad del dolor. Sin embargo, en los siguientes estadios de OA, la pérdida de la integridad cartilaginosa acompañada de invasión neurovascular contribuye al dolor.

Con base en datos de estudios de MRI en rodillas con OA, en que se compararon las que tenían dolor con las que no lo tenían y en estudios de "localización" topográfica del dolor a la palpación en articulaciones no anestesiadas, entre los orígenes posibles del dolor estuvieron situaciones como inflamación de la sinovial, derrames articulares y edema de médula ósea. En muchas de las articulaciones osteoartríticas (pero no en todas) surge sinovitis leve. La presencia de sinovitis en la MRI tiene relación con la presencia e intensidad del dolor de rodillas. La distensión capsular por el líquido intraarticular estimula a las fibras nociceptivas en esa zona y, en consecuencia, induce la aparición de dolor. La sobrecarga focal mayor como parte de la enfermedad, además de dañar el cartílago, probablemente también lesiona el hueso suprayacente y como consecuencia, en la MRI se advierte edema de médula ósea; en la imagen histológica este edema denota la presencia de microfracturas y cicatrices que son consecuencia del traumatismo. Tales lesiones pueden estimular las fibras nociceptivas de hueso.

El dolor que surge desde el exterior de la articulación también puede localizarse en bolsas sinoviales en zonas cercanas a ella. Entre los orígenes frecuentes del dolor periarticular en la rodilla están la bursitis de la pata de ganso y el síndrome de la cintilla iliotibial.

Los cambios patológicos de la OA finalmente provocan alteraciones en las señales del sistema nervioso. De manera específica, los nociceptores periféricos son más sensibles a los estímulos sensitivos, lo que se conoce como sensibilización periférica y también aumenta la actividad de la vía nociceptiva ascendente central, lo que se conoce como sensibilización central. Algunas personas con OA carecen de una modulación inhibidora descendente suficiente. Otros tienen predisposición genética para la sensibilización; sin importar la causa, estas alteraciones del sistema nervioso se acompañan de dolor más intenso, lo que contribuye a la presencia de alodinia e hiperalgesia en los pacientes con OA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor articular por OA se relaciona con la actividad en las primeras etapas de esta enfermedad. Nace en la articulación durante el uso de ella o después del mismo y poco a poco muestra resolución. Entre los ejemplos están el dolor de rodilla o cadera, cuando la persona asciende o desciende escaleras; el dolor en las articulaciones de la mitad inferior del cuerpo durante la marcha y en el caso de la OA de la mano, el que ocurre durante las maniobras de cocina. Al inicio de la enfermedad el dolor es episódico, desencadenado a menudo por el uso excesivo de la articulación enferma, como el caso de la persona con OA de rodilla durante una carrera larga, que advierte el dolor algunos días después. Al evolucionar la enfermedad el dolor se torna continuo y comienza a molestar por la noche. La rigidez de la articulación afectada puede ser intensa, pero la rigidez matinal por lo regular dura <30 min.

En las rodillas puede haber "pérdida de la alineación" proveniente en parte de debilidad en músculos que cruzan la articulación. Los síntomas mecánicos, como deformidad en varo o valgo, rigidez articular y choque patelar, muchas veces también significan que existe una alteración interna, como rotura del ligamento cruzado anterior o de los meniscos. Sin embargo, estos síntomas, frecuentes en las personas con OA de rodilla, deben ser estudiados con mayor detalle sólo si aparecen después de una lesión aguda de la rodilla. En la rodilla, el dolor que surge con actividades que obligan a la flexión, como ascender escaleras y levantarse después de estar sentado en una silla, suele provenir del compartimiento rotulofemoral, que no se articula activamente hasta que la flexión se acerca a 35°.

La OA es la causa más frecuente de dolor crónico de la rodilla en personas >45 años, pero el diagnóstico diferencial es amplio. Es posible que exista artritis inflamatoria si durante la mañana es notable la rigidez y hay afectación de otras articulaciones. La bursitis suele aparecer alrededor de rodillas y caderas. La exploración física se orienta a dilucidar si el dolor a la palpación se manifiesta en la línea articular (en la unión de los dos huesos alrededor de la cual se articulan las epífisis) o por fuera de ella. La bursitis de la pata de ganso, en sentido medial y distal a la rodilla, es una causa muy común de dolor crónico de la rodilla que puede mejorar con la inyección de glucocorticoides. El dolor nocturno intenso en caso de no haber OA terminal obliga a emprender investigaciones precisas. En el caso del dolor articular se detecta OA por la pérdida de la rotación interna en movimientos pasivos y el dolor circunscrito a una zona por fuera de la articulación coxofemoral por lo común refleja la presencia de bursitis trocantérica.

En el estudio de sujetos con OA no están indicadas sistemáticamente las pruebas hematológicas, salvo que los síntomas y los signos sugieran la presencia de artritis inflamatoria. El estudio de líquido sinovial suele ser más útil en el diagnóstico que las radiografías; si en éste el recuento de leucocitos es >1 000 células/μL es posible que haya artritis inflamatoria, gota o pseudogota y estas dos últimas también se identifican por la presencia de cristales.

Las radiografías están indicadas para valorar la posibilidad de OA únicamente cuando el dolor articular y los datos físicos no son típicos de OA o cuando el dolor persiste después de instituir el tratamiento efectivo de la OA. En la OA los signos radiográficos prácticamente no guardan relación con la presencia e intensidad del dolor **(fig. 364-7)**. Además, en ambas rodillas y caderas, las radiografías son normales al principio de la enfermedad puesto que son insensibles a la pérdida de cartílago y a otros hallazgos más tempranos.

Con la MRI se puede identificar la magnitud de los cambios histopatológicos en la articulación osteoartrítica, pero no está indicada como parte de la investigación diagnóstica. Ciertos hallazgos como lesiones de menis-

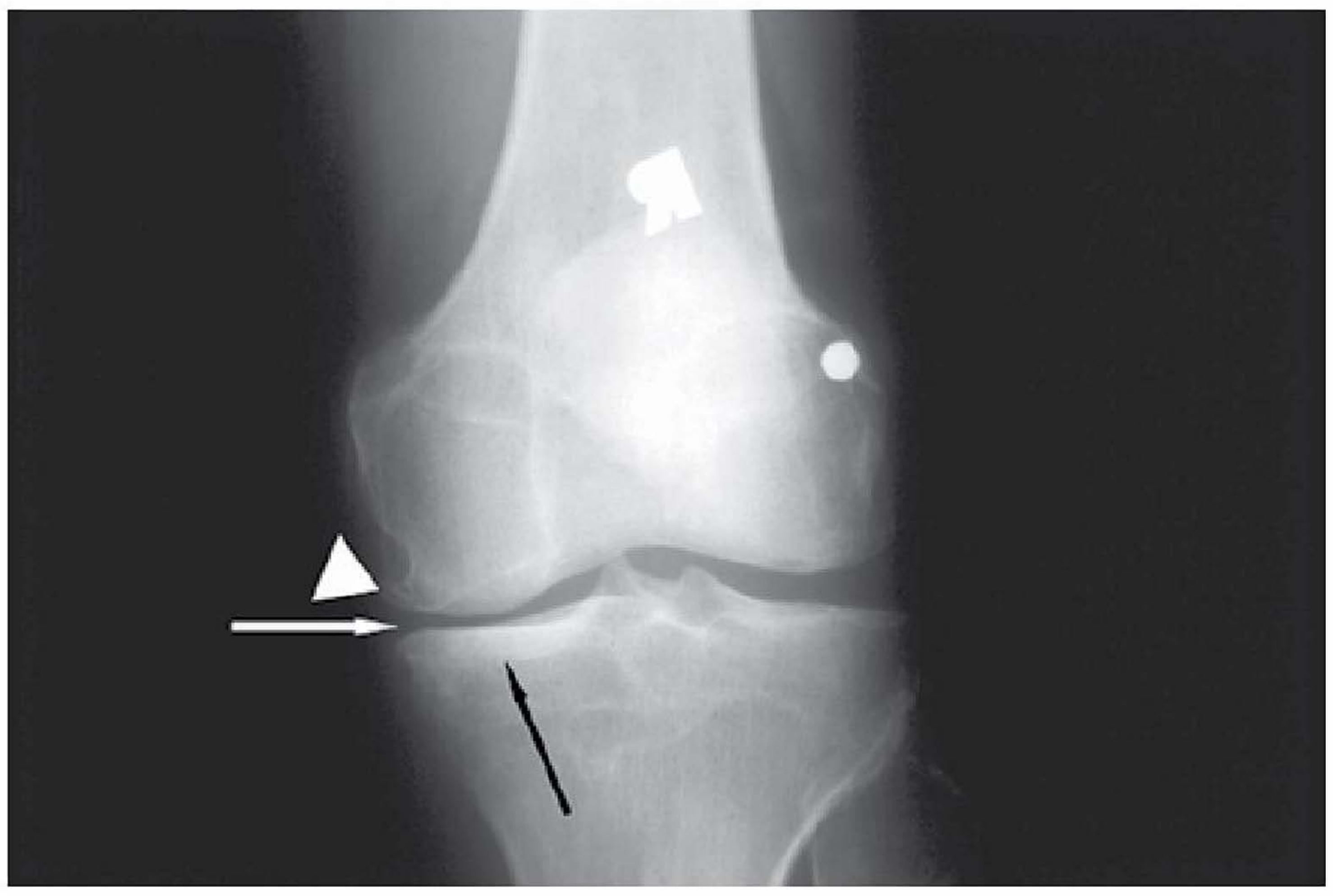


FIGURA 364-7 Radiografía de la rodilla con osteoartritis en su mitad interna. Se destaca el angostamiento del espacio interarticular en la mitad interna únicamente de la articulación (*flecha blanca*); la esclerosis ósea en el compartimiento interno o medial que constituye una prueba de engrosamiento de la cortical (*flecha negra*) y los osteofitos en la mitad interna del fémur (*triángulo blanco*).

cos, de cartílago y hueso no sólo se observan en la mayoría de los pacientes con OA de rodilla, sino también en la mayoría de los ancianos sin dolor articular. Los hallazgos de la resonancia magnética casi nunca obligan a cambiar el tratamiento.

TRATAMIENTO

Osteoartritis

Los objetivos del tratamiento de la OA son el alivio del dolor y llevar al mínimo la pérdida de la función física. El tratamiento de la enfermedad, en la medida en que el dolor y la pérdida de la función son consecuencia de la inflamación, de la debilidad en la articulación y de la laxitud y la inestabilidad, comprende ocuparse de cada una de las deficiencias y síntomas mencionados. El tratamiento integral comprende una estrategia a base de múltiples modalidades que incluyen elementos no farmacológicos y farmacológicos.

Los enfermos con síntomas leves e intermitentes podrían requerir sólo tranquilización verbal o procedimientos no farmacológicos. Aquellos con dolor constante y discapacitante tal vez necesitan tratamiento no farmacológico y también farmacoterapia.

Los tratamientos de la OA de rodilla se han valorado en forma más completa que los correspondientes a la cadera y la mano o en el caso de enfermedad de otras articulaciones. Si bien los principios terapéuticos son idénticos en la OA de todas las articulaciones, en esta sección se revisa el tratamiento de OA de la rodilla y se destacan recomendaciones específicas para otras articulaciones, en particular cuando difieren de las que corresponden a la enfermedad de la rodilla.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

La OA es una enfermedad con componentes mecánicos y los elementos básicos del tratamiento comprenden modificar las cargas y elementos ponderales en una articulación adolorida y mejorar la función de los elementos protectores de ella, de tal forma que se distribuyan mejor las cargas a través de las estructuras articulares. Entre las formas de disminuir las cargas focales en la articulación están:

1. evitar actividades que sobrecarguen la articulación, tal como se advierte en cuanto a que originan dolor;
2. mejorar la fuerza y condicionamiento de los músculos que intervienen en la articulación de modo de llevar a un nivel óptimo su función, y
3. "descargar" a la articulación de los factores ponderales, sea al redistribuir las cargas intraarticulares con una ortesis o férula o al descargar la articulación durante las maniobras de bipedestación, por medio de un bastón o una muleta.

La medida más sencilla y eficaz en muchos sujetos es no realizar actividades que desencadenen el dolor. Por ejemplo, en el paciente de edad madura, cuya carrera de distancias largas desencadena síntomas de OA de la rodilla, una forma menos exigente de actividad de bipedestación puede aliviar todos los síntomas. En la persona de mayor edad cuyas actividades diarias incluyen subir o bajar cuestas, lo que produce dolor en la rodilla, los síntomas podrían eliminarse al modificar el trayecto para evitar las pendientes.

Cada unidad de peso incrementa la carga de las rodillas en tres a seis veces. La pérdida de peso puede tener un efecto multiplicador correspondiente, de modo que "libere de carga" a las rodillas y las caderas y tal vez alivie el dolor en esas articulaciones.

En las articulaciones de las manos afectadas por OA, la inmovilización con férulas, al limitar el movimiento suele llevar al mínimo el dolor en sujetos con afectación de la base del pulgar. Las articulaciones que soportan peso como las rodillas y las caderas pueden dejar de "cargarlo" si la persona utiliza un bastón en la mano contraria al de la articulación afectada para el soporte ponderal parcial. Un fisioterapeuta es útil para enseñar al paciente la forma de utilizar de modo óptimo el bastón, que incluya asegurar que su altura es óptima para descargar peso. Las muletas o andaderas ("caminadoras") también generan una función beneficiosa similar.

Ejercicio El dolor osteoartrítico en rodillas o caderas durante la bipedestación lleva a falta de actividad y poca movilidad y por ser tan frecuente en la OA, la inactividad que origina constituye un aspecto preocupante de salud pública que agrava el riesgo de enfermedad cardiovascular y de obesidad. La capacidad aeróbica es deficiente en muchos ancianos con OA sintomática de la rodilla y peor que en otros de la misma edad.

La debilidad de músculos alrededor de articulaciones con osteoartritis tiene origen multifactorial. En primer lugar, con el envejecimiento disminuye la fuerza muscular; en segundo lugar, con la escasa movilidad surge atrofia por desuso. En tercer lugar, los individuos con dolor de rodillas o caderas osteoartríticas alteran la marcha para aminorar la sobrecarga de la articulación afectada, lo cual disminuye todavía más el apoyo muscular. En cuarto lugar, puede haber "inhibición artrógena" en que un asa de retroalimentación de nervios aferentes que provienen de la cápsula articular hinchada y distendida inhibe la contracción de músculos periarticulares y ello evita que se alcance la máxima fuerza muscular voluntaria. La fuerza y el acondicionamiento musculares adecuados son indispensables para la protección articular, razón por la cual la debilidad de músculos que están alrededor de articulaciones afectadas puede hacer que éstas se vuelvan más susceptibles al daño y dolor ulteriores. El grado de debilidad guarda relación directa con la intensidad de la artralgia y el grado de limitación física. Uno de los elementos fundamentales del tratamiento de OA es mejorar la función de músculos periarticulares.

En el caso de OA de la rodilla y las caderas, las investigaciones han señalado que los ejercicios disminuyen el dolor y mejoran la función física. Los regímenes ergométricos más eficaces consisten en entrenamiento aeróbico, contra resistencia o de ambos tipos y este último se orienta a reforzar músculos periarticulares. Es posible que se logren resultados eficaces con los ejercicios en particular si "rehabilitan" los músculos que utilizan las personas en sus actividades cotidianas. Es importante evitar las actividades que aumentan el dolor articular y el régimen de ejercicio se debe individualizar para aumentar su eficacia. Es poco probable que por sí mismos sean eficaces ejercicios en todo el arco de movimiento, que no refuerzan los músculos y también los isométricos que refuerzan músculos, pero no a través del arco de movimiento. Los ejercicios de "bajo impacto", que incluyen aeróbicos en agua y entrenamiento contra resistencia en agua, suelen ser mejor tolerados por pacientes, en comparación con los ejercicios "con impacto" como la carrera o los que se hacen en banda sin fin. Es necesario enviar a la persona a clases de entrenamiento ergométrico o a un terapeuta que elabore un régimen individualizado. Además de los ejercicios convencionales, el tai chi es eficaz para la OA de rodilla. Sin embargo, no existen pruebas contundentes demostrando que los pacientes con OA de mano se beneficien con el ejercicio terapéutico.

A largo plazo, el cumplimiento de programas de ejercicios constituye una enorme dificultad en cuanto a las prescripciones ergométricas. En estudios realizados en sujetos con OA de la rodilla interesados en la ergoterapia, 33 a 50% de los pacientes dejó de practicar ejercicio a los 6 meses y <50% prosiguió con la práctica regular, a los 12 meses. El elemento de mayor peso que anticipa la perseverancia en los ejercicios en un sujeto es el antecedente de haber obtenido buenos resultados con ellos. El médico debe reforzar la prescripción ergométrica en cada visita a la clínica para que el paciente identifique barreras al ejercicio constante e identifique horarios cómodos para realizarlos en forma sistemática. La combinación de ejercicio con restricción de calorías y pérdida de peso es en especial efectiva para reducir el dolor.

Corrección de la alineación defectuosa La alineación defectuosa del plano frontal (varo-valgo) incrementa de forma extraordinaria la sobrecarga que se impone a las articulaciones y puede hacer que evolucione la enfermedad y surjan dolor y discapacidad (fig. 364-5). Corregir la alineación defectuosa por medios quirúrgicos u ortopédicos puede disminuir el dolor en personas cuyas rodillas tienen tal problema. Sin embargo, a menudo es difícil corregir la falta de alineación. Una forma es adaptar una ortesis que tome en consideración la rodilla osteoartrítica en varo y la "rectifique" al colocar fuerzas en valgo a través de la rodilla. Por desgracia, para muchos pacientes no es aceptable utilizar una ortesis de realineación, además de los individuos con obesidad en sus extremidades pélvicas, en quienes las ortesis pueden deslizarse mientras se usan y perder su efecto corrector. Están indicadas en sujetos motivados que aprenden a colocarse la ortesis con toda exactitud y en quienes no ocurre el problema del deslizamiento.

El dolor del compartimiento rotulofemoral puede ser causado al "bascular" la rodilla o la alineación deficiente de ella, de modo que se desliza el hueso hacia afuera (o con menor frecuencia, hacia adentro) en la escotadura troclear femoral. El dolor rotulofemoral disminuye con el empleo de una ortesis para realinear la rótula o fijarla para devolverla hacia atrás a la escotadura troclear o aminorar la basculación, según algunos estudios, en comparación con la "fijación" placebo. No obstante, para muchos pacientes es difícil aplicar la cinta, además de que ésta irrita con frecuencia la piel y, al igual que sucede con los aparatos para realinear, las de rodilla muchas veces se deslizan.

Aunque es cuestionable su efecto en la alineación defectuosa, las mangas o tubos de neopreno estirados de modo que cubran la rodilla reducen el dolor y es fácil usarlos y son aceptados por los pacientes. No existe una explicación neta de su efecto terapéutico en el dolor.

En individuos con OA de la rodilla, la acupuntura puede proporcionar alivio modesto del dolor en comparación con las agujas placebo y pudiera ser un complemento terapéutico.

FARMACOTERAPIA

Las estrategias no farmacológicas constituyen el elemento básico, pero la farmacoterapia desempeña una función complementaria importante en el tratamiento de OA. Los fármacos disponibles se administran por vías oral, tópica e intraarticular. Hasta la fecha no existen fármacos disponibles que modifiquen el proceso patológico mismo de la enfermedad.

Paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) e inhibidores de COX-2 El paracetamol constituye el analgésico preferido para los pacientes con OA en rodillas, caderas o manos, aunque su efecto terapéutico en esta enfermedad es mínimo **(cuadro 364-1)**. En algunos sujetos es satisfactorio para controlar los síntomas y en tal situación es posible no utilizar fármacos más tóxicos como los NSAID.

Los NSAID son los fármacos que tienen mayor aceptación para tratar el dolor de la osteoartritis. Se pueden administrar por vía tópica u oral. En investigaciones en seres humanos con este tipo de fármacos orales se obtuvo una mejoría 30% mayor en el dolor, que con dosis altas de paracetamol. Algunos pacientes que recibieron NSAID presentaron analgesia impresionante, en tanto que en otros fue muy pequeña la mejoría. Al inicio se administran los NSAID en forma tópica o por VO por el esquema "por razón necesaria", porque con dosis bajas intermitentes son menos frecuentes los efectos secundarios. Si la administración ocasional de algún fármaco no es lo suficientemente eficaz, está indicada su administración diaria eligiendo la dosis antiinflamatoria (cuadro 364-1). Se debe recordar a los enfermos que tomen ácido acetilsalicílico e ibuprofeno o naproxeno en dosis pequeñas y en horas diferentes, para eliminar la interacción medicamentosa.

Los NSAID orales tienen notables efectos adversos frecuentes, de los cuales los más comunes son los de tipo tóxico en la zona superior del tubo digestivo e incluyen dispepsia, náusea, timpanismo, hemorragia de tubo digestivo y enfermedad ulcerosa. En promedio, 30 a 40% de los pacientes presenta efectos secundarios en el tubo digestivo alto, con intensidad importante que obliga a interrumpir el uso de los fármacos. Para disminuir el riesgo de tales efectos secundarios provenientes de fármacos no esteroideos el paciente debe tomar los medicamentos después de consumir alimentos; si el riesgo es mayor, es mejor que se administre un fármaco gastroprotector como un inhibidor de la bomba de protones. Algunos fármacos orales son más inocuos al estómago que otros e incluyen los salicilatos no acetilados y la nabumetona. Pueden ocurrir efectos secundarios importantes por NSAID en pacientes que no refieren síntomas de tubo digestivo alto. En un estudio de pacientes hospitalizados por hemorragia de tubo digestivo, en 81% no hubo síntomas premonitorios.

Ante el incremento en las cifras de eventos cardiovasculares agudos relacionados con el uso de algunos NSAID comunes como el diclofenaco, muchos de los fármacos de tales categorías no constituyen recursos terapéuticos para utilizar por largo tiempo en ancianos con osteoartritis, en particular los que están expuestos a un gran riesgo de cardiopatías o apoplejía. En Estados Unidos la American Heart Association identificó al rofecoxib y otros inhibidores de la COX-2 como productos con riesgo alto, aunque dosis pequeñas de celecoxib como las de 200 mg/día tal vez no ocasionen incremento de dicho riesgo. El único NSAID

CUADRO 364-1 Farmacoterapia de la osteoartritis

TRATAMIENTO	DOSIS	COMENTARIOS
Paracetamol	Hasta 1 g c/8 h	Prolonga la semivida de la warfarina. Asegúrese que el paciente no está recibiendo otros tratamientos que contienen paracetamol para evitar efectos tóxicos en el hígado.
NSAID e inhibidores de la COX-2 orales		Administrar con alimentos; algunos NSAID y en particular los inhibidores de la COX-2, incrementan el riesgo de infarto del miocardio y apoplejía. Se observan tasas altas de efectos secundarios de tubo digestivo que incluyen úlceras y hemorragia. Los individuos con riesgo alto de efectos secundarios en el tubo digestivo también deben recibir un inhibidor de la bomba de protones o el misoprostol.[a] Cuando se ingieren junto con ácido acetilsalicílico aumenta el número de efectos adversos o de hemorragias en tubo digestivo; también pueden ocasionar edema e insuficiencia renal.
Naproxeno	375-500 mg c/12 h	
Salsalato	1 500 mg c/12 h	
Ibuprofeno	600-800 mg 3-4 veces al día	
Celecoxib	100-200 mg diarios	
NSAID tópicos		Frotar sobre la articulación. Escasos efectos adversos a nivel general. Es frecuente la irritación de la piel.
Diclofenaco sódico, gel al 1%	4 g c/6 h (en rodillas y manos)	
Opiáceos	Diversos	Entre sus efectos adversos frecuentes están mareos, sedación, náusea o vómito, xerostomía, estreñimiento, retención de orina y prurito. A veces surge depresión de función respiratoria y del sistema nervioso central.
Capsaicina	Crema al 0.025-0.075% 3 a 4 veces al día	Irrita las mucosas.
Inyecciones intraarticulares		
Esteroides		
Hialuronanos	Varía de inyecciones cada 3 a 5 semanas según la presentación del fármaco	Dolor leve o moderado en el sitio de la inyección. Existe la controversia en cuanto a su eficacia.

[a] Los enfermos de alto riesgo comprenden los que han tenido en fecha anterior trastornos de tubo digestivo, personas ≥60 años y las que reciben glucocorticoides. En estudios se ha demostrado la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones y del misoprostol para evitar úlceras y hemorragia. El misoprostol ocasiona diarrea y cólicos intestinales; por esa razón, se utilizan más ampliamente los inhibidores de la bomba de protones para aminorar los síntomas del tubo digestivo vinculados con el consumo de NSAID.

COX-2, ciclooxigenasa 2; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Fuente: Adaptado de DT Felson: N Engl J Med 354:841, 2006.

de uso común que al parecer es inocuo en la esfera cardiovascular es el naproxeno, pero causa efectos tóxicos en el tubo digestivo.

Se conocen otros efectos adversos frecuentes de los NSAID que incluyen la tendencia a ocasionar edema, por la inhibición prostaglandínica del riego aferente a los glomérulos en los riñones y por razones similares, la predisposición a ocasionar insuficiencia renal reversible. La presión arterial puede aumentar en grado mínimo en algunos sujetos tratados con tales fármacos. No se debe administrar NSAID por VO a los pacientes con nefropatía en estadio IV o V y se administran con precaución en aquellos con nefropatía en estadio III.

Los NSAID se pueden aplicar en gel o solución, con otra modalidad química que mejore la penetración de la barrera cutánea creando un NSAID tópico. Cuando se absorben por la piel las concentraciones plasmáticas incluyen un orden de magnitud menor que el que se logra con la misma dosis del fármaco por VO o parenteral. Sin embargo, si se administran tales fármacos por vía tópica muy cerca de alguna articulación superficial (como las rodillas y las manos, pero no las caderas), se pueden identificar en tejidos articulares como la membrana sinovial y el cartílago. Los resultados de estudios han variado, pero en términos generales se ha observado que los NSAID tópicos son poco menos eficaces que los fármacos orales, pero sus efectos adversos a nivel gastrointestinal y sistémico son menores. Por desgracia, los productos tópicos de esta categoría suelen ocasionar irritación cutánea cuando se aplican e incluyen rubor, ardor o prurito (cuadro 364-1).

Inyecciones intraarticulares: glucocorticoides y ácido hialurónico Es probable que la inflamación de la membrana sinovial sea una causa importante de dolor en personas con OA, razón por la cual los antiinflamatorios locales aplicados por vía intraarticular pudieran ser eficaces para disminuir el dolor, al menos temporalmente. Las inyecciones de glucocorticoides ofrecen estos beneficios, pero la respuesta es variable y en algunos pacientes el alivio del dolor es mínimo, mientras que en otros el dolor desaparece por varios meses. La sinovitis, causa importante de dolor articular en la OA, disminuye después de una inyección, lo que se correlaciona con menor intensidad del dolor rotuliano. Las inyecciones de glucocorticoides son útiles durante los episodios dolorosos, pero sus efectos casi siempre duran menos de 3 meses. Las inyecciones repetidas provocan pérdida leve de cartílago cuyas repercusiones clínicas probablemente son insignificantes.

Las inyecciones de ácido hialurónico se aplican para tratar síntomas de OA en rodilla y cadera, pero subsiste la controversia en cuanto a su eficacia en comparación con el placebo (cuadro 364-1).

Otras clases de fármacos y nutracéuticos Para los pacientes con OA sintomática de rodilla o cadera con una respuesta deficiente a los tratamientos antes mencionados y que no desean o no pueden someterse a una artroplastia articular total, se ha demostrado cierta eficacia con analgésicos opiáceos. Aquí es fundamental contar con un plan preciso de tratamiento con opiáceos y seleccionar de forma cuidadosa al paciente. Otra opción es la administración de duloxetina, cuya eficacia en la OA es moderada.

Las normas más recientes no recomiendan administrar glucosamina y condroitina para OA. Los estudios grandes apoyados públicamente, no han demostrado que, en comparación con el placebo, estos compuestos alivien el dolor en las personas con OA.

El tratamiento óptimo de la OA a menudo se obtiene por ensayo y error y cada paciente muestra reacciones idiosincráticas a tratamientos específicos. Los efectos de placebo (o contextuales) corresponden a 50% o más de los efectos terapéuticos en la OA y ciertas vías de administración, incluidas las inyecciones intraarticulares, tienen más efectos contextuales que otras como las píldoras. Una vez que sean insuficientes las medidas médicas y haya una disminución inaceptable en la calidad de la vida, así como dolor constante y discapacidad, cuando menos en una rodilla y una cadera con osteoartritis, está indica la artroplastia total.

CIRUGÍA

Existen varias opciones para la OA de rodilla. La popularidad de la desbridación y lavado artroscópicos disminuyó cuando los estudios clínicos con asignación al azar que valoraron esta cirugía demostraron que su eficacia no supera la de la cirugía simulada o el tratamiento nulo para aliviar el dolor o la discapacidad. Si bien la meniscectomía artroscópica está indicada para las laceraciones agudas de los meniscos donde los síntomas como articulación trabada y el dolor agudo tienen una relación temporal clara con la lesión de la rodilla que provocó la lesión, los estudios clínicos más recientes demuestran que la meniscectomía parcial en las personas con OA y lesión sintomática de los meniscos no alivia la gonalgia ni mejora la función o ni siquiera resuelve el bloqueo ni la rigidez de la rodilla.

Las cirugías para realinear la articulación y disminuir la sobrecarga en la mitad interna pueden aliviar el dolor en personas con OA de la rodilla, localizada en el compartimiento interno; las operaciones incluyen la osteotomía tibial alta en que se secciona la tibia exactamente por debajo de la meseta tibial y se realinea de tal forma que la carga se ejerza en el compartimiento lateral indemne o haya una sustitución unicompartimental con realineación. Cada cirugía puede hacer que el paciente obtenga años de alivio antes de llegar al reemplazo total de rodilla.

Por último, cuando un paciente con OA de rodilla o cadera no ha respondido a los métodos terapéuticos no quirúrgicos y el dolor limita la función de manera tal que reduce su calidad de vida, los pacientes con expectativas razonables que están listos para la cirugía se deben enviar para una sustitución total de rodilla o artroplastia de cadera. Estas son cirugías muy eficaces que alivian el dolor y mejoran la función en la gran mayoría de los pacientes, pero el índice de éxito es mayor para la sustitución de cadera que en la de rodilla. En la actualidad los índices de ineficacia son de casi 1%, por año aunque las cifras son mayores en obesos. Las posibilidades de buenos resultados quirúrgicos son mayores en centros en los que cada año se realizan al menos 25 operaciones de ese tipo o que poseen cirujanos que en ese lapso realizan varias de ellas. Es de suma importancia el momento oportuno de realizar el reemplazo de rodilla o de cadera. Si la persona ha sufrido muchos años el trastorno hasta que su estado funcional se deterioró notablemente y hay debilidad muscular considerable, es posible que el estado funcional después de la operación no alcance el nivel logrado por otros a quienes la operación se hizo tempranamente en la evolución de su trastorno.

Regeneración de cartílago No ha sido eficaz en la OA el trasplante de condrocitos, quizá porque la entidad patológica incluye aspectos anormales de mecánica articular que no se corrigen con dicho trasplante. En forma similar, la artroplastia por abrasión (condroplastia) no se ha estudiado en detalle en cuanto a su eficacia en la enfermedad, pero produce fibrocartílago en vez del cartílago hialino dañado. Los dos intentos operatorios para regenerar y reconstituir el cartílago articular posiblemente sean eficaces en la fase incipiente en que no han surgido la alineación defectuosa de la articulación y otras muchas anomalías extracartilaginosas que caracterizan a la osteoartritis.

LECTURAS ADICIONALES

Felson D: Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 375:2595, 2016.

Glyn-Jones S *et al.*: Osteoarthritis. Lancet 386:376, 2015.

McAlindon TE *et al.*: Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. JAMA 317:1967, 2017.

McAlindon TE *et al.*: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 22:363, 2014.

Neogi T *et al.*: Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: Trait or state? Ann Rheum Dis 74:682, 2015.

O'Neill TW *et al.*: Synovial tissue volume: A treatment target in knee osteoarthritis (OA). Ann Rheum Dis 75:84, 2016.

365 Gota y otras artropatías por cristales

H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

El uso que McCarty y Hollander hicieron del microscopio con luz polarizada durante el análisis de líquido sinovial en 1961 y la aplicación posterior de otras técnicas cristalográficas, como la microscopia electrónica, el análisis elemental con dispersión de energía y la difracción radiográfica, permitieron a los investigadores identificar la importancia de diferentes microcristales, como los de urato monosódico (MSU, *monosodium urate*), pirofosfato de calcio (CPP, *calcium pyrophosphate*), apatita y oxalato de calcio (CaOx, *calcium oxalate*), como inductores de artritis o periartritis agudas o crónicas. Los fenómenos clínicos que son consecuencia del depósito

CUADRO 365-1 Manifestaciones musculoesqueléticas de la artritis inducida por cristales

Monoartritis o poliartritis aguda	Artropatías destructivas
Bursitis	Artritis inflamatoria crónica
Tendinitis	Artritis raquídea
Entesitis	Un tipo peculiar de osteoartritis
Depósitos tofáceos	Síndrome del túnel del carpo

de MSU, CPP, apatita y CaOx guardan muchas semejanzas, pero también tienen diferencias importantes. Dado el cuadro clínico inicial muy semejante, siempre se insistirá en la necesidad de emprender análisis de líquido sinovial para diferenciar el tipo de cristales lesivos. La sola técnica de microscopia con luz polarizada permite identificar muchos de los cristales típicos, aunque la apatita es una excepción. La aspiración y el análisis de derrames también son importantes para valorar la posibilidad de infección. Salvo la identificación de materiales microcristalinos o microorganismos específicos, las características del líquido sinovial en las enfermedades por cristales son inespecíficas y pueden tener carácter inflamatorio o no inflamatorio. Si los cristales no se identifican, estas enfermedades se confunden con artritis reumatoide o de otro tipo. En el **cuadro 365-1** se incluye una lista de las posibles manifestaciones musculoesqueléticas de artritis por cristales.

GOTA

La gota es una enfermedad metabólica que afecta más a menudo a varones en la edad madura o ancianos y a posmenopáusicas. Es consecuencia del incremento de la reserva de uratos en el organismo, que surge con la hiperuricemia. En general, se caracteriza por episodios de artritis aguda o crónica por depósito de cristales de MSU en articulaciones y por tofos en tejido conjuntivo, así como el riesgo de depósito en el plano intersticial de riñones o la aparición de nefrolitiasis por ácido úrico **(cap. 410)**.

ARTRITIS AGUDA Y CRÓNICA

La artritis aguda es la manifestación clínica inicial más frecuente de la gota. En general, en el comienzo afecta sólo una articulación, pero en episodios siguientes puede haber afectación poliarticular aguda. Con frecuencia, aquélla se extiende hasta las articulaciones metatarsofalángicas del primer dedo del pie, aunque también se extiende a menudo hasta las articulaciones del tarso, los tobillos y las rodillas. Asimismo, puede haber alteraciones articulares de los dedos de la mano, en particular en ancianos o en fases avanzadas de la enfermedad. La primera manifestación de la artritis gotosa podría ser la aparición de nódulos de Heberden o de Bouchard. El primer episodio de artritis gotosa agudo suele comenzar por la noche, con artralgia e hinchazón importantes. A muy breve plazo, las articulaciones se tornan calientes, enrojecidas y dolorosas al tacto y el aspecto clínico suele recordar el de celulitis. Los episodios en el comienzo tienden a desaparecer de manera espontánea en 3 a 10 días y muchos sujetos tienen intervalos variables sin síntomas residuales, hasta que surge el siguiente episodio. Hay varios factores que desencadenan la artritis gotosa aguda: excesos alimentarios, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, ingestión excesiva de etanol, tratamiento hipouricemiante y enfermedades graves, como infarto del miocardio y apoplejía.

Después de muchos episodios monoarticulares u oligoarticulares agudos, una proporción de los gotosos puede presentar sinovitis crónica no simétrica, lo cual a veces origina confusiones con el cuadro de artritis reumatoide **(cap. 351)**. Con menor frecuencia, la artritis gotosa crónica será la única manifestación del trastorno y, en muy pocas ocasiones, el problema se manifestará sólo en la forma de depósitos tofáceos periarticulares sin sinovitis. Las mujeres comprenden sólo 5 a 20% de todas las personas con gota. La mayoría de las mujeres con artritis gotosa son posmenopáusicas y ancianas, tienen osteoartritis e hipertensión arterial que ocasiona insuficiencia renal leve y suelen consumir diuréticos. La gota en la fase premenopáusica es inusual. Se han descrito grupos familiares de gota temprana en mujeres jóvenes, causada por la menor eliminación renal de uratos, así como por insuficiencia renal.

Diagnóstico de laboratorio Incluso cuando el cuadro clínico sugiere fuertemente gota, lo ideal es confirmar el diagnóstico preliminar por medio de la aspiración con aguja de las articulaciones con trastorno agudo o crónico o los depósitos tofáceos. Las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser muy similares en el caso de artritis séptica aguda, algunas de las demás artropatías por cristales, reumatismo palindrómico y artritis psoriásica. Durante los episodios gotosos agudos, se identifican de manera típica dentro y fuera de las células los cristales de MSU en forma de aguja **(fig. 365-1)**. Con luz polarizada compensada, estos cristales son birrefringentes y brillantes con alargamiento negativo. El recuento de leucocitos en el líquido sinovial aumenta de 2 000 a 60 000/μL. El líquido sinovial tiene aspecto turbio por el mayor número de leucocitos. Las grandes cantidades de cristales a veces hacen que el líquido sinovial sea muy espeso o de consistencia gredácea. La infección bacteriana suele coexistir con los cristales de urato en el líquido sinovial; si hay alguna sospecha de artritis séptica, también debe realizarse un cultivo de dicho líquido.

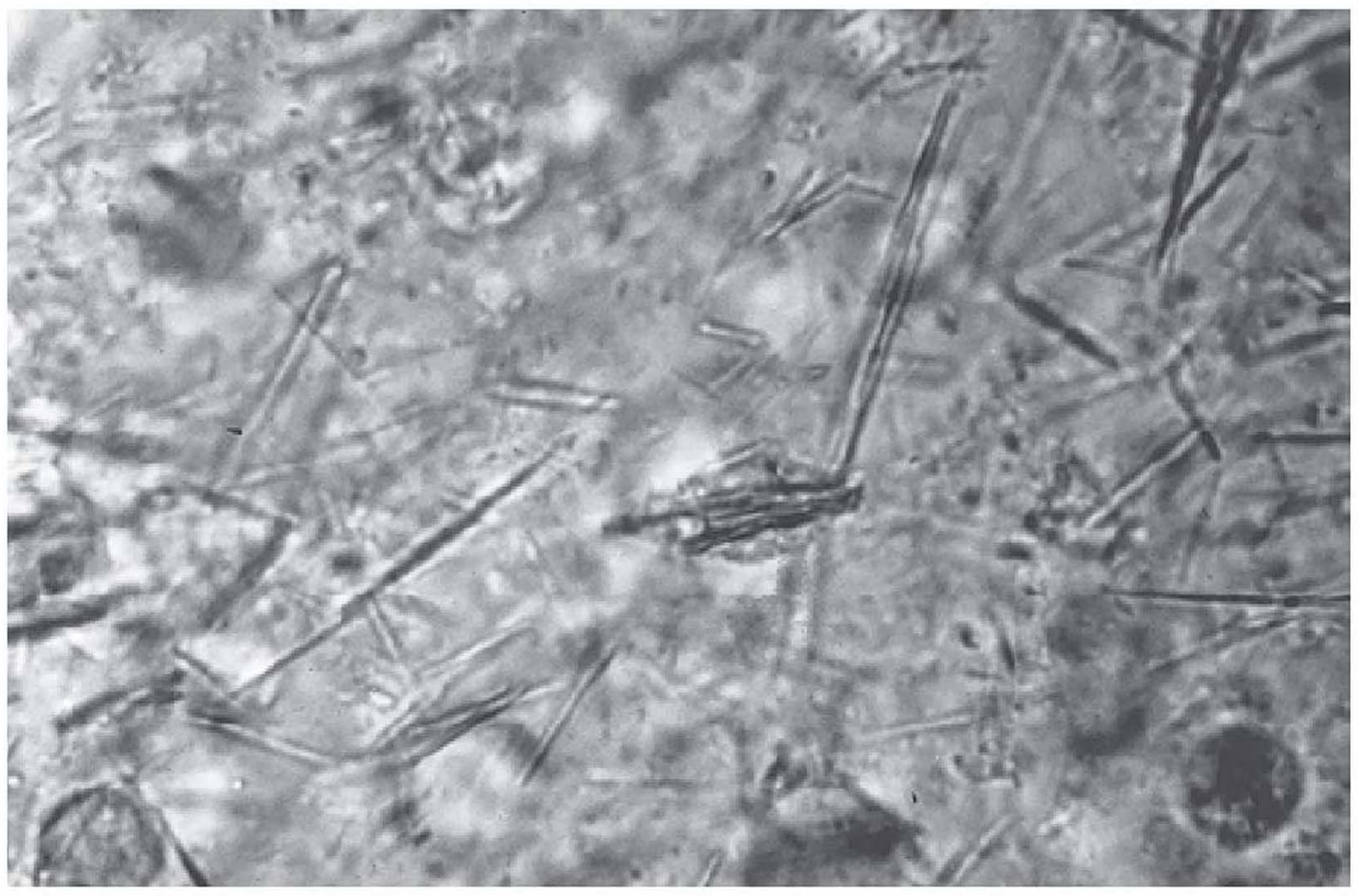


FIGURA 365-1 Cristales extracelulares e intracelulares de urato monosódico, como se observan en una preparación reciente de líquido sinovial, que señala la diferencia entre los cristales en forma de aguja y los cilíndricos. Estos cristales son birrefringentes y fuertemente negativos bajo el microscopio de luz polarizada compensada; 400×.

Los cristales de MSU también a menudo se demuestran en la primera articulación metatarsofalángica y en rodillas afectadas por un cuadro gotoso no agudo. La artrocentesis en dichas estructuras es una técnica que permite establecer el diagnóstico de gota entre un episodio y otro.

Las concentraciones séricas de ácido úrico son normales o bajas en el momento de la crisis aguda, porque las citocinas inflamatorias pueden ser uricosúricas y el comienzo eficaz del tratamiento hipouricemiante desencadena los episodios. Esto disminuye la utilidad de las cuantificaciones de ácido úrico en suero para establecer el diagnóstico de gota. A pesar de esto, las concentraciones séricas de urato casi siempre aumentan en algún momento y son importantes para vigilar la evolución y los resultados del tratamiento hipouricemiante. En algunos casos, la detección de ácido úrico en orina de 24 h permite valorar la posibilidad de cálculos, investigar la producción excesiva o la menor excreción de ácido úrico y decidir si sería conveniente la administración de uricosúricos **(cap. 410)**. La excreción >800 mg de ácido úrico durante 24 h con el consumo de una dieta ordinaria sugiere que hay que pensar en la producción excesiva de purinas como causa del problema. También hay que hacer examen general de orina, mediciones de creatinina sérica, hemoglobina, recuento leucocítico, pruebas de función hepática y concentración sérica de lípidos por secuelas patológicas posibles de gota u otras enfermedades coexistentes que necesitan tratamiento y como una cifra inicial para valorar los posibles efectos adversos del tratamiento contra la gota.

Datos radiográficos Entre los signos radiográficos característicos de la gota tofácea crónica avanzada están cambios quísticos, erosiones perfectamente definidas con bordes escleróticos (a menudo con bordes óseos en plano superior) y tumoraciones en tejidos blandos. La ecografía ayuda a establecer un diagnóstico más oportuno porque muestra un signo del contorno doble sobre el cartílago articular. La CT de doble energía muestra características específicas que establecen la presencia de cristales de urato.

TRATAMIENTO

Gota

ARTRITIS GOTOSA AGUDA

El elemento básico del tratamiento durante un episodio agudo consiste en la administración de antiinflamatorios, como los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), la colquicina o los glucocorticoides. Los NSAID se usan muy a menudo en personas sin otros cuadros concomitantes de complicación. La colquicina y los NSAID a veces no son tolerados y pueden ser peligrosos en el paciente anciano y en caso de insuficiencia renal y trastornos del aparato

digestivo. Es de utilidad la aplicación de frío y el reposo de las articulaciones lesionadas. El tratamiento tradicional y eficaz, si se utiliza en fase temprana del episodio, es la colquicina oral. Los regímenes de mayor utilidad son: una tableta de 0.6 mg c/8 h, con reducciones graduales posteriores de la dosis o 1.2 mg seguidos de 0.6 mg en 1 h con dosis diarias posteriores de acuerdo con la respuesta. Este método se tolera mejor que los regímenes de dosis más altas que se recomendaban antes. El fármaco se debe interrumpir cuando menos temporalmente al primer signo de diarrea y se tiene que administrar tratamiento sintomático para la diarrea. Ya se retiró del mercado la colquicina intravenosa. Los NSAID en dosis antiinflamatorias completas son efectivos en cerca del 90% de los pacientes y los signos y síntomas casi siempre se resuelven en un lapso de 5 a 8 días. Los fármacos más efectivos son los que tienen una semivida corta y comprenden: indometacina, 25 a 50 mg c/8 h; naproxeno, 500 mg c/12 h; ibuprofeno, 800 mg c/8 h; diclofenaco, 50 mg c/8 h y celecoxib, 800 mg seguidos de 400 mg 12 h después y luego 400 mg c/12 h.

Los glucocorticoides por vía intramuscular u oral, por ejemplo, prednisona, 30 a 50 mg/día como dosis inicial y con reducción gradual una vez que se resuelve la crisis, son eficaces en la gota poliarticular. Para una sola o unas cuantas articulaciones afectadas, se puede utilizar acetónido de triamcinolona intraarticular, en dosis de 20 a 40 mg o 25 a 50 mg de metilprednisolona, que han mostrado eficacia y son bien tolerados. Con base en pruebas recientes de la participación esencial del inflamasoma y de la interleucina 1β (IL-1β) en la gota aguda, se ha utilizado diariamente anakinra después de que otros tratamientos fueron ineficaces o estaban contraindicados.

TRATAMIENTO HIPOURICEMIANTE

El control definitivo de la gota obliga a corregir la anomalía básica, que es la hiperuricemia. Son fundamentales los intentos por normalizar la concentración de ácido úrico a <300 a 360 μmol/L (5.0 a 6.0 mg/100 mL) para evitar los episodios recurrentes de la enfermedad y para eliminar los depósitos tofáceos y se acompañan del compromiso del paciente por cumplir con regímenes y fármacos hipouricemiantes, que en general se necesitan de por vida. Habrá que considerar el tratamiento hipouricemiante cuando, como ocurre en muchos enfermos, la hiperuricemia no se elimina con medidas sencillas (control de peso corporal, dieta con bajo contenido de purinas, mayor consumo de líquidos, restricción del consumo de etanol, disminución del consumo de alimentos y bebidas con fructosa y eliminación de diuréticos). Para decidir dicho tratamiento casi siempre se tiene en cuenta el número de episodios agudos (la disminución de uratos puede ser rentable, después de dos episodios), las concentraciones séricas de ácido úrico (la evolución es más rápida en individuos con ácido úrico sérico >535 μmol/L [>9.0 mg/100 mL]), la buena voluntad del paciente para seguir toda su vida el tratamiento o la presencia de cálculos de ácido úrico. El tratamiento hipouricemiante debe emprenderse en toda persona que tenga ya tofos o artritis gotosa crónica. Los uricosúricos, como el probenecid, se pueden administrar en individuos con función renal adecuada que excretan de manera deficiente el ácido úrico, es decir, <600 mg en una muestra de orina de 24 h. El volumen de orina debe conservarse con la ingestión de 1 500 mL de agua todos los días. El probenecid se inicia en dosis de 250 mg c/12 h y se incrementa en forma gradual conforme sea necesario hasta 3 g diarios para lograr y mantener el ácido úrico sérico por debajo de 6 mg/100 mL. En general, el probenecid es ineficaz en individuos con concentraciones de creatinina sérica >177 μmol/L (2 mg/100 mL). Algunos de estos pacientes necesitan alopurinol o benzbromarona (no se distribuye en Estados Unidos). La benzbromarona es otro uricosúrico que es más eficaz en personas con insuficiencia renal crónica. El lesinurad es un uricosúrico nuevo; sin embargo, en Estados Unidos se aprobó su uso sólo para pacientes que desde antes recibían un inhibidor de la xantina oxidasa, como coadyuvante, a razón de 200 mg por día. Algunos de los fármacos que se utilizan para tratar otras enfermedades concomitantes frecuentes, incluido el losartán, el fenofibrato y la amlodipina, tienen efectos uricosúricos leves.

El alopurinol, inhibidor de oxidasa de xantina, es el hipouricemiante más utilizado y el mejor para disminuir la concentración de uratos séricos en personas que los producen de manera excesiva, en quienes forman cálculos de urato y en individuos con alguna nefropatía. Se puede administrar una sola dosis matinal de 100 mg en el comienzo y aumentar a 800 mg si es necesario. En individuos con nefropatía crónica, habrá que disminuir la dosis inicial de dicho fármaco y ajustarla con base en la concentración sérica de creatinina; por ejemplo, en caso de que la depuración de creatinina sea de 10 mL/min, el médico por lo común utilizaría 100 mg c/24 h. Las dosis se pueden aumentar poco a poco hasta llegar a un valor preestablecido de 6 mg/100 mL de ácido úrico. Con frecuencia cada vez mayor se identifican los efectos tóxicos del alopurinol en individuos con insuficiencia renal que utilizan diuréticos tiazídicos, en pacientes alérgicos a la penicilina y la ampicilina y en individuos asiáticos que expresan *HLA-B*58:01*. Los efectos secundarios más graves son necrólisis epidérmica tóxica letal, vasculitis sistémica, supresión de médula ósea, hepatitis granulomatosa e insuficiencia renal. En los pacientes con reacciones cutáneas leves al alopurinol, se puede utilizar un uricosúrico, intentar desensibilizarlo contra el alopurinol o administrar febuxostat, un inhibidor específico de la xantina oxidasa nuevo que es distinto desde el punto de vista químico. La dosis aprobada de febuxostat es de 40 a 80 mg diarios y no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada. Pegloticasa es una uricasa pegilada, disponible en la actualidad para pacientes que no toleran o no cumplen con las dosis completas de otros tratamientos. Se administra por vía intravenosa, casi siempre en dosis de 8 mg cada 2 semanas y reduce en forma sorprendente el ácido úrico hasta en 50% de estos pacientes.

En términos generales, no se comienza el uso de los fármacos hipouricemiantes durante ataques agudos; se inician después de que el paciente se estabilizó y que con dosis bajas de colquicina comenzó a disminuir el riesgo de exacerbaciones, sin tratamiento antiinflamatorio, lo que a menudo ocurre con la disminución de las concentraciones de uratos. Por lo general, se continúa la profilaxis con dosis de 0.6 mg de colquicina una a dos veces al día, junto con el tratamiento hipouricemiante, hasta que la persona sea normouricémica y no tenga episodios de gota durante 6 meses o durante el tiempo en que no desaparezcan los tofos. En los pacientes sometidos a diálisis no se debe administrar colquicina y las dosis se reducen en aquellos con nefropatía o que reciben glucoproteína P o inhibidores de CYP3A4, como claritromicina, la cual a veces aumenta los efectos tóxicos de la colquicina.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE PIROFOSFATO DE CALCIO (CPPD, *CALCIUM PYROPHOSPHATE DEPOSITION*)

PATOGENIA

El depósito de cristales de CPP en tejidos articulares es más frecuente en el paciente anciano y se detecta en 10 a 15% de individuos de 65 a 75 años y en 30 a 50% de los que tienen >85 años. En muchos casos, el fenómeno no genera síntomas y no se sabe la causa de CPPD. Dado que >80% de los pacientes son >60 años y 70% tiene daño articular persistente por otros trastornos, es probable que los cambios bioquímicos en el cartílago que envejece o está enfermo favorezcan la nucleación de cristales. En sujetos con artritis por CPPD, hay una mayor producción de pirofosfato inorgánico y menores concentraciones de pirofosfatasas en extractos de cartílago. Las mutaciones en el gen *ANKH* descritas en casos familiares y esporádicos puede intensificar la elaboración y el transporte extracelular de pirofosfato. El aumento de la producción de dicha sustancia al parecer se vincula con mayor actividad de pirofosfohidrolasa y 5′-nucleotidasa de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), que catalizan la reacción de ATP a pirofosfato y adenosina. Dicho pirofosfato podría combinarse con calcio hasta formar cristales de CPP en vesículas de matriz o en fibras de colágeno. Se observan menores concentraciones de glucosaminoglucanos de cartílago, que normalmente inhiben y regulan la aparición de núcleos de cristales. La gran actividad de las transglutaminasas también contribuye al depósito de cristales de CPP.

CUADRO 365-2 Trastornos que acompañan a la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio
Envejecimiento
Enfermedad asociada
Hiperparatiroidismo primario
Hemocromatosis
Hipofosfatasia
Hipomagnesemia
Gota crónica
Estado ulterior a meniscectomía
Síndrome de Gitelman
Displasias epifisarias

Después de que los cristales de CPP quedan libres en el espacio articular, son fagocitados por monocitos-macrófagos y neutrófilos, los cuales reaccionan con la liberación de sustancias quimiotácticas e inflamatorias y, como sucede con los cristales de MSU, activan el inflamasoma.

Una minoría de pacientes con artropatía por CPPD tiene anomalías metabólicas o CPPD hereditaria **(cuadro 365-2)**. Estas relaciones sugieren que diferentes productos metabólicos podrían intensificar el depósito de cristales de CPP al alterar de manera directa el cartílago o al inhibir las pirofosfatasas inorgánicas. Entre estos trastornos se encuentran hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipofosfatasia e hipomagnesemia. La presencia de artritis por CPPD en personas <50 años debe obligar a pensar en dichas enfermedades metabólicas (cuadro 365-2) y en modalidades hereditarias de esta enfermedad, incluidas las identificadas en diversos grupos étnicos. Los estudios de DNA genómico efectuados en grupos familiares diferentes han señalado un posible sitio de anomalías genéticas en los cromosomas 8q o 5p, en una región que expresa el gen del conducto de pirofosfato de membrana (gen *ANKH*). El estudio de pacientes más jóvenes con depósito de tales cristales debe incluir búsqueda de pruebas de agregación familiar y valoración de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio, hierro y transferrina séricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artropatía por CPPD puede ser asintomática, presentar un cuadro agudo, subagudo o crónico u originar sinovitis aguda que se suma a la afectación crónica de las articulaciones. Originalmente, McCarty *et al.* dieron el nombre de *pseudogota* a la artritis aguda por CPPD, por su sorprendente semejanza con la gota. Otras manifestaciones clínicas del depósito de CPP son: 1) asociación o agravamiento de formas peculiares de osteoartritis; 2) inducción de enfermedad destructiva grave, que en su imagen radiográfica puede remedar la artritis neuropática; 3) producción de sinovitis proliferativa simétrica, similar en su cuadro a la artritis reumatoide; 4) calcificación de discos y ligamentos intervertebrales con restricción de la movilidad espinal, el síndrome de la apófisis odontoides coronada o estenosis raquídea (más frecuente en el paciente anciano), y 5) pocas veces, nódulos tofoides periarticulares.

La rodilla es la articulación más afectada en la artropatía por CPPD; otros sitios son las muñecas, el hombro, el tobillo, el codo y las manos. Hay afectación de la articulación temporomandibular. Los signos clínicos y radiográficos señalan que el depósito de CPP es poliarticular en al menos 66% de los casos. Si el cuadro clínico se asemeja al de la osteoartritis de evolución lenta, puede ser difícil el diagnóstico. La distribución de la afectación articular tal vez aporte pistas importantes que sugieran CPPD. Por ejemplo, la osteoartritis primaria rara vez altera las articulaciones metacarpofalángicas de la muñeca, el codo, el hombro o el tobillo. Si en las radiografías se observan depósitos radiodensos multiformes, lineales o de ambos tipos en los meniscos fibrocartilaginosos o el cartílago hialino articular (*condrocalcinosis*), se refuerza la posibilidad diagnóstica de CPPD. Para el *diagnóstico definitivo* se necesita demostrar la presencia de los cristales romboides o cilíndricos típicos (por lo regular con birrefringencia débilmente positiva o sin ella, con la luz polarizada) en el líquido sinovial o en tejido articular **(fig. 365-2)**. En caso de no haber derrame sinovial o indicaciones para obtener tejido para biopsia de membrana sinovial, la condrocalcinosis es un trastorno preliminar de la CPPD. Una excepción sería la condrocalcinosis por CaOx en algunas personas con insuficiencia renal crónica.

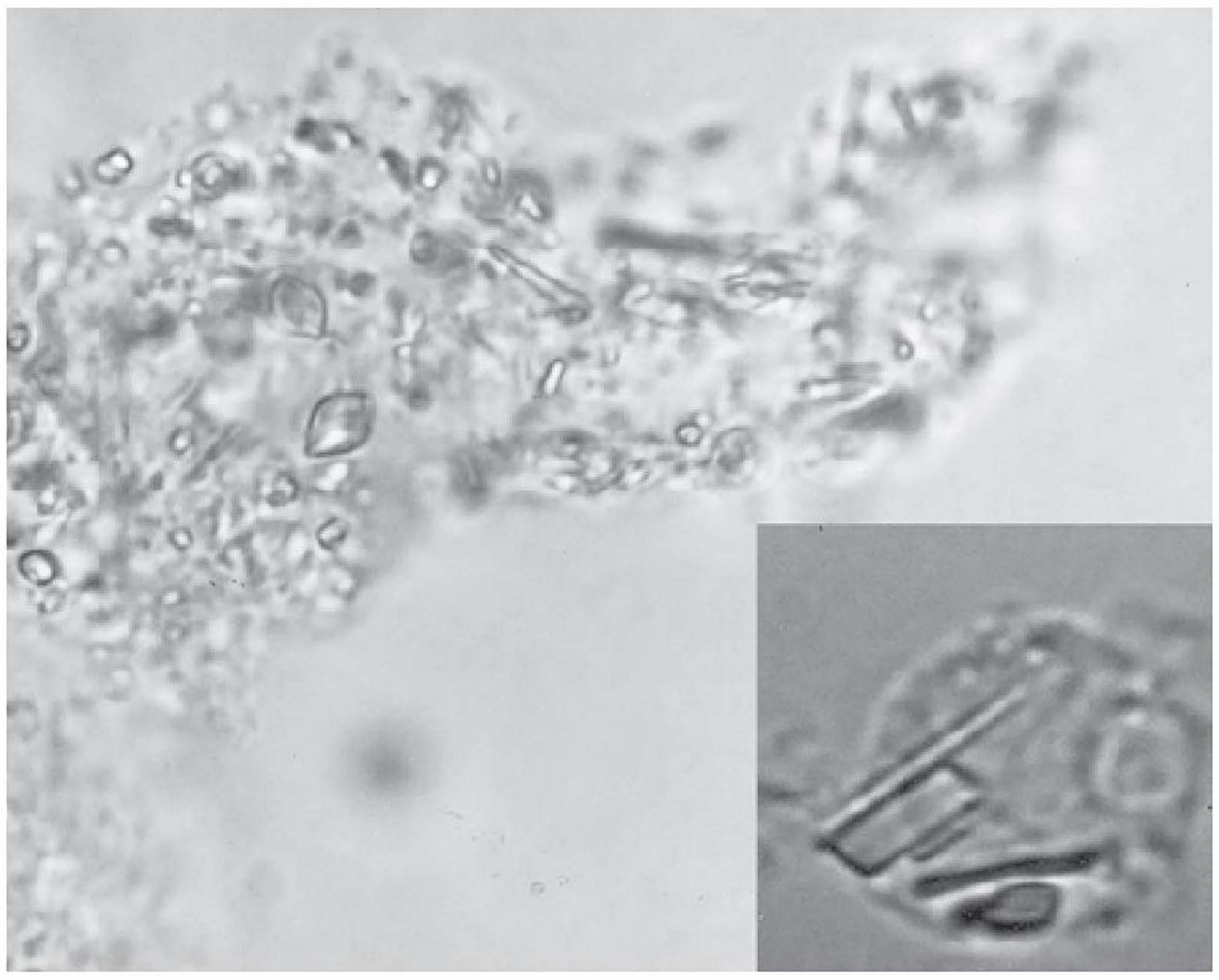


FIGURA 365-2 Cristales intracelulares y extracelulares de pirofosfato de calcio, según se observan en una preparación reciente de líquido sinovial donde se identifican los cristales rectangulares, cilíndricos o romboides débilmente positivos o no birrefringentes (microscopia de luz polarizada compensada, 400×).

Los episodios agudos de artritis por CPPD pueden desencadenarse con traumatismos. La disminución rápida de la calcemia, que a veces se observa en enfermedades graves o después de intervenciones quirúrgicas (en particular luego de paratiroidectomía), también puede culminar en crisis.

Incluso en 50% de los enfermos, los episodios de inflamación inducida por CPPD se acompañan de febrícula y, a veces, la temperatura puede llegar a 40 °C. En estos casos, son esenciales el análisis de líquido sinovial y el cultivo microbiano del mismo para descartar la posibilidad de infección. De hecho, la infección de una articulación con cualquier trastorno por depósito de microcristales puede originar la diseminación de éstos y la sinovitis posterior, tanto por cristales como por microorganismos. El recuento leucocítico puede variar de miles a 100 000 células/μL, con una media cercana a 24 000 células/μL y la célula predominante es el neutrófilo. Los cristales de CPP pueden observarse en el interior de los fragmentos hísticos y coágulos de fibrina y en neutrófilos (fig. 365-2). Los cristales de CPP pueden coexistir con MSU y apatita en algunos casos.

TRATAMIENTO

Enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio

Sin tratamiento, los episodios agudos pueden durar días o incluso 1 mes. El tratamiento que incluya reposo absoluto, aspiración articular y empleo de NSAID o la inyección intraarticular de glucocorticoides puede acelerar la recuperación del estado que tenía el paciente. En pacientes con episodios recurrentes frecuentes, quizá sea conveniente la administración profiláctica diaria de dosis bajas de colquicina, con el propósito de disminuir la frecuencia de las crisis. Los episodios poliarticulares pronunciados exigen regímenes cortos de glucocorticoides o de un antagonista de IL-1β, anakinra. Por desgracia, no hay una forma eficaz de eliminar los depósitos de cristales en el cartílago y la membrana sinovial. Estudios sin grupo testigo sugieren que la administración de NSAID (con algún protector gástrico en caso necesario), hidroxicloroquina o incluso metotrexato ayudan a controlar la sinovitis persistente. Algunos individuos con una artropatía destructiva y progresiva de una articulación grande necesitan sustitución articular.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA DE CALCIO

PATOGENIA

El mineral principal del hueso y los dientes sanos es la apatita. La acumulación anormal de fosfatos de calcio básicos, en gran parte apatita sustituida por carbonato, ocurre en áreas de tejidos dañados (calcificación distrófica), en las situaciones que se acompañan de hipercalcemia o hiperparatiroidismo (calcificación metastásica) y en ciertas enfermedades de causa desconocida **(cuadro 365-3)**. En la insuficiencia renal crónica, la hiperfosfatemia puede contribuir al depósito extenso de apatita tanto en el interior como en torno a las articulaciones. Rara vez se advierte agregación de ca-

CUADRO 365-3 Trastornos asociados a la enfermedad por depósito de apatita

Envejecimiento
Osteoartritis
Derrames hemorrágicos en el hombro del paciente anciano (hombro de Milwaukee)
Artropatía destructiva
Tendinitis, bursitis
Calcinosis tumoral (casos esporádicos)
Asociadas a la enfermedad
Hiperparatiroidismo
Síndrome de leche y alcalinos
Insuficiencia renal y diálisis permanente
Enfermedades de tejido conjuntivo (p. ej., esclerosis sistémica, dermatomiositis o SLE)
Calcificación heterotópica después de alteraciones neurológicas graves (p. ej., apoplejía o lesión de médula espinal)
Hereditarias
Bursitis, artritis
Calcinosis tumoral
Fibrodisplasia osificante progresiva

SLE, lupus eritematoso sistémico (*systemic lupus erythematosus*).

sos en familias; hasta la fecha, no se han descrito vínculos con mutaciones de *ANKH*. Los cristales de apatita se depositan sobre todo en vasos de la matriz. Es probable que las alteraciones poco esclarecidas de proteoglucanos de matriz, fosfatos, hormonas y citocinas influyan en la formación de cristales.

Los agregados de apatita aparecen con frecuencia en líquido sinovial en los casos de artropatía crónica fuertemente destructiva del paciente anciano, que más a menudo afecta hombros (hombro de Milwaukee) y, en un proceso similar, caderas, rodillas y también osteoartritis erosiva de dedos de la mano. La destrucción articular se acompaña de daño del cartílago y estructuras de sostén, con lo cual surgen inestabilidad y deformidades. La evolución tiende a ser inconstante. Los síntomas varían de mínimos a dolor y discapacidad graves, que pueden obligar a alguna intervención quirúrgica de sustitución articular. No se sabe si los casos de individuos con afectación grave representan una respuesta extrema del tejido sinovial a los cristales de apatita, que son tan frecuentes en la osteoartritis. Las células que revisten la membrana sinovial o los cultivos de fibroblastos que tienen contacto con cristales de apatita (o CPP) sufren mitosis e incrementan de modo considerable la liberación de prostaglandina E_2 y varias citocinas, además de colagenasas y proteasas neutras, lo cual subraya el potencial destructivo de las células que revisten la membrana sinovial y que reciben un estímulo anómalo.

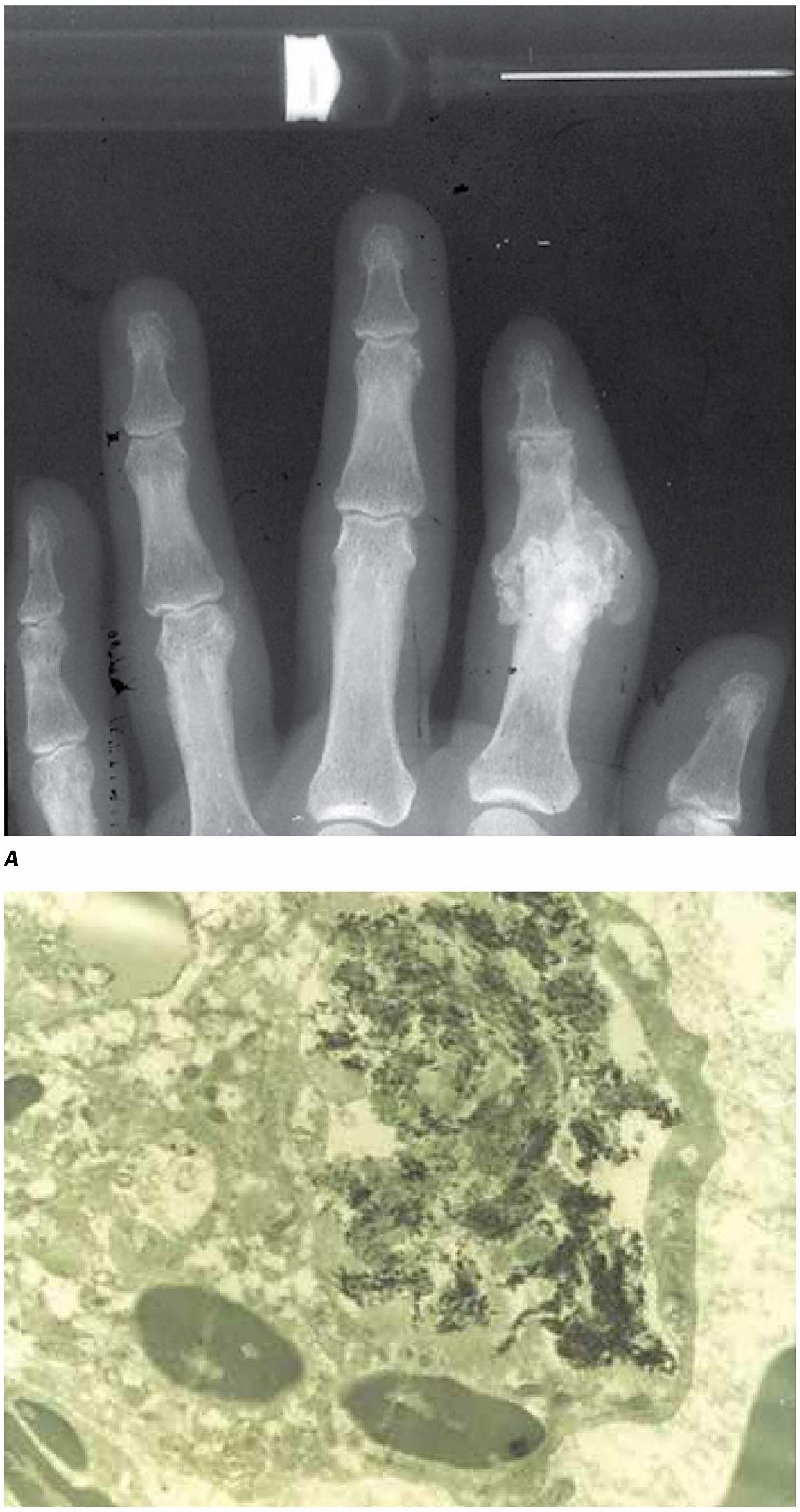
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los depósitos de cristales pueden observarse alrededor o dentro de las articulaciones y acompañarse de inflamación reversible aguda, lesión crónica de cápsula articular, tendones, bolsas o superficies articulares o varios de estos sitios al mismo tiempo. Los lugares más frecuentes de depósito de apatita son las bolsas y los tendones en el interior de rodillas, hombros, caderas y dedos de la mano o alrededor de los mismos. Las manifestaciones clínicas comprenden anomalías radiográficas sin síntomas, sinovitis aguda, bursitis, tendinitis y artropatía destructiva crónica. Si bien la verdadera incidencia de artritis por apatita se desconoce, 30 a 50% de individuos con osteoartritis tiene microcristales de apatita en el líquido sinovial. Dichos cristales a menudo se identifican en las articulaciones osteoartríticas clínicamente estables, pero es muy probable que el médico los descubra en quienes hay empeoramiento agudo o subagudo del dolor y la hinchazón articulares. El recuento de leucocitos en líquido sinovial en la artritis por apatita suele ser bajo (<2 000 células/μL), a pesar de síntomas importantes, con predominio de mononucleares.

DIAGNÓSTICO

En las radiografías, a veces se identifican calcificaciones en el interior o en el exterior de las articulaciones, con cambios erosivos, destructivos o hipertróficos o sin ellos **(fig. 365-3)**. Es importante diferenciar estos cambios de las calcificaciones lineales que son clásicas de la enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (CPPD).

El diagnóstico definitivo de la artropatía por apatita, también denominada enfermedad por fosfato de calcio básico, depende de identificar cristales en líquido o tejidos sinoviales (fig. 365-3). Los cristales son muy pequeños y pueden observarse sólo por microscopia electrónica. Los cúmulos de ellos pueden asumir la forma de glóbulos o agregados no birrefringentes en el interior o el exterior de las células, brillantes, de 1 a 20 μm, que captan el color violeta con la tinción de Wright y rojo vivo con rojo de alizarina S. Se está estudiando la posibilidad de marcar con tetraciclina, así como otras técnicas de investigación. La identificación absoluta se realiza por medio de un microscopio electrónico con análisis elemental de energía dispersa, difracción de rayos X, espectroscopia de infrarrojos o microespectroscopia de Raman, pero todos ellos casi nunca son necesarios para el diagnóstico clínico.



A *B*

FIGURA 365-3 ***A.*** Radiografía que muestra calcificación por cristales de apatita alrededor de una articulación erosionada. ***B.*** Micrografía electrónica donde se observan cristales de apatita en forma de aguja y oscuros dentro de una vacuola de una célula mononuclear en líquido sinovial (30 000×).

TRATAMIENTO

Enfermedad por depósito de apatita de calcio

El tratamiento de la artritis o la periartritis por apatita es inespecífico. Los episodios agudos de bursitis o de sinovitis pueden desaparecer por sí solos en cuestión de días o semanas. Al parecer, la duración y la intensidad del trastorno disminuyen con la aspiración de los derrames y el empleo de NSAID o colquicina oral por 2 semanas o la inyección intraarticular o periarticular de un glucocorticoide en su formulación de depósito. En estudios aislados hechos en la tendinitis calcificada aguda del hombro, se ha sugerido que tienen eficacia similar la inyección local de ácido etilendiaminotetraacético sódico (EDTA) y la anakinra por vía subcutánea. En otras publicaciones se describió que la gammaglobulina IV, rituximab, antagonistas de los conductos del calcio o bisfosfonatos, ayudan a mitigar la calcinosis. Los depósitos de apatita periarticulares pueden reabsorberse y los episodios quizá desaparezcan. Los fármacos que disminuyen la hiperfosfatemia pueden ocasionar resorción de depósitos en la insuficiencia renal, en sujetos sometidos a hemodiálisis. En enfermos con cambios articulares destructivos básicos graves, no es tan satisfactoria la respuesta al tratamiento médico.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO DE CALCIO

PATOGENIA

La *oxalosis primaria* es un trastorno metabólico hereditario poco frecuente **(cap. 413)**. La mayor producción de ácido oxálico puede ser consecuencia de dos anomalías enzimáticas diferentes que ocasionan hiperoxalemia y depósito de cristales de oxalato de calcio (CaOx) en los tejidos. La nefrocalcinosis y la insuficiencia renal son resultados típicos. La artritis por CaOx, ya sea aguda o crónica, la periartritis y algunas osteopatías pueden complicar la oxalosis primaria durante los años últimos de la enfermedad.

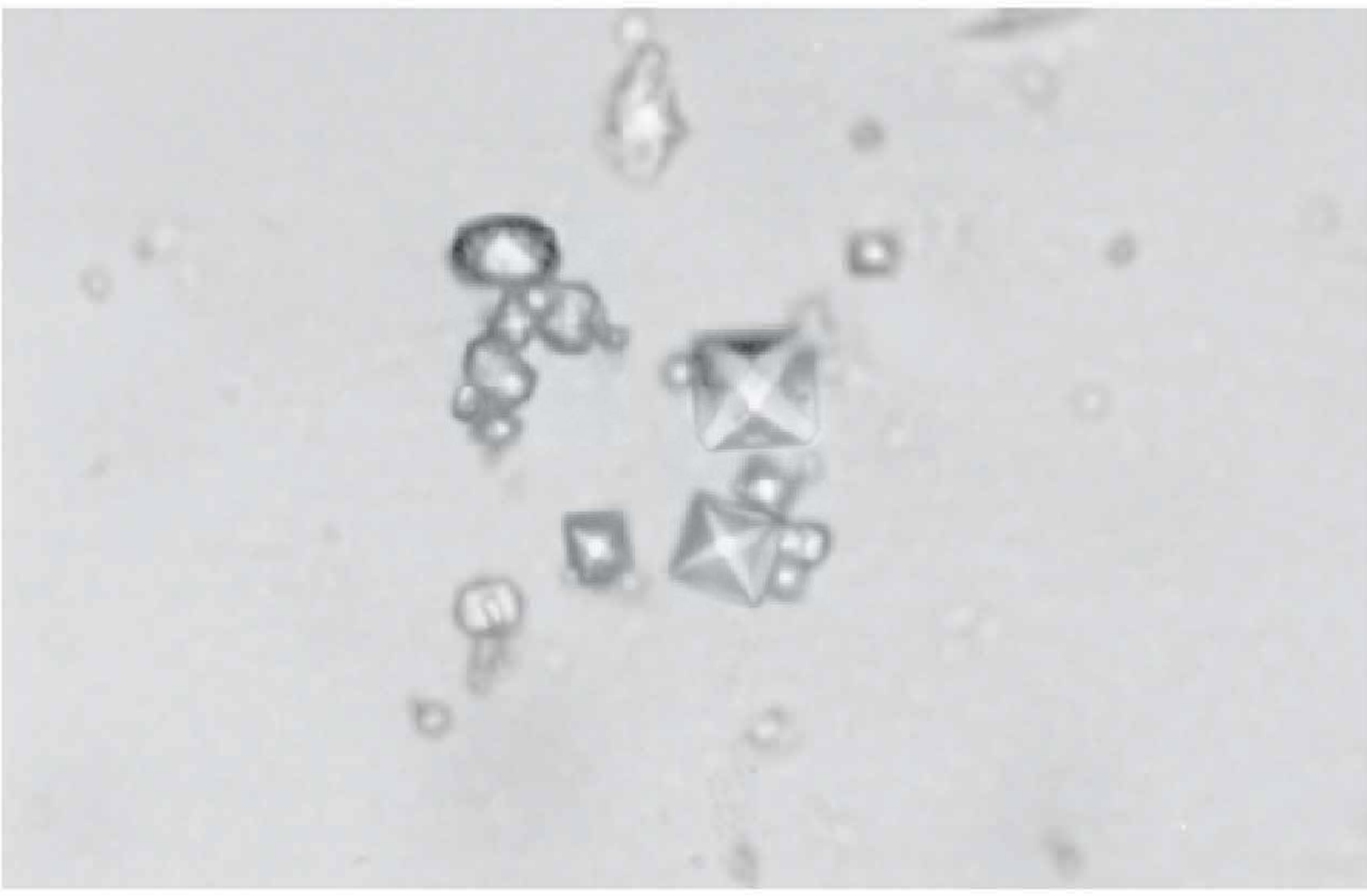


FIGURA 365-4 Los cristales de oxalato de calcio (CaOx) polimorfos pequeños y bipiramidales en líquido sinovial constituyen el dato clásico de la artropatía por CaOx (microscopio corriente, 400×).

La *oxalosis secundaria* es más frecuente que el cuadro primario. En la nefropatía crónica, desde hace mucho se han identificado depósitos de oxalato de calcio en vísceras, vasos sanguíneos, huesos e incluso en cartílago, identificados ahora como una de las causas de artritis en la insuficiencia renal crónica. Hasta la fecha, los casos publicados han dependido de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal de largo plazo **(cap. 306)** y muchos enfermos han recibido complementos de ácido ascórbico. Dicho ácido es metabolizado hasta la forma de oxalato que no es eliminado del todo en la uremia, ni por diálisis. En los programas de diálisis se evita el uso de dichos complementos y alimentos con abundante oxalato, ante el riesgo de agravar la hiperoxalosis y sus secuelas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los agregados de oxalato de calcio pueden identificarse en tejido óseo, cartílago articular, membrana sinovial y zonas periarticulares. Desde esos sitios, los cristales pueden desprenderse y originar sinovitis aguda. Los agregados persistentes de CaOx pueden, a semejanza de la apatita y el CPP, estimular la proliferación de células sinoviales y la liberación de enzimas, de lo cual ocasiona destrucción articular progresiva. También se ha corroborado la presencia de depósitos en dedos de la mano, muñecas, codos, rodillas, tobillos y pies.

Los signos clínicos de la artritis aguda por CaOx quizá sean idénticos a los causados por el urato sódico, el CPP o la apatita. Las radiografías pueden señalar condrocalcinosis o calcificaciones de tejidos blandos. Los derrames sinoviales inducidos por oxalato de calcio casi nunca son inflamatorios, tienen <2 000 leucocitos/μL o causan inflamación leve. Predominan neutrófilos o mononucleares. Los cristales de CaOx tienen forma variable y birrefringencia diversa en la luz polarizada. Las formas más fáciles de reconocer son bipiramidales, poseen birrefringencia intensa **(fig. 365-4)** y se tiñen con rojo de alizarina S.

TRATAMIENTO

Enfermedad por depósito de oxalato de calcio

El tratamiento de la artropatía por CaOx con NSAID, colquicina, glucocorticoides intraarticulares y una mayor frecuencia de diálisis ha ocasionado sólo mejoría leve. En la oxalosis primaria, el trasplante hepático ha inducido una disminución notable de los depósitos de cristales **(cap. 413)**.

LECTURAS ADICIONALES

Dalbeth N *et al.*: Survey definitions of gout for epidemiological studies: Comparison with crystal identification as the gold standard. Arthritis Care Res (Hoboken) doi: 10.1002/acr.22896 2016 March 25 (Epub ahead of print).

Ogdie A *et al.*: Imaging modalities for the classification of gout: Systematic literature review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 74:1868, 2015.

Roddy E *et al.*: Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. Ann Rheum Dis 66:1311, 2007.

Schumacher HR Jr, Reginato AJ: *Atlas of Synovial Fluid Analysis and Crystal Identification*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.

366 Fibromialgia

Leslie J. Crofford

DEFINICIÓN

La fibromialgia (FM) se caracteriza por dolor e hipersensibilidad musculoesqueléticos, diseminados y crónicos. Aunque se define principalmente como un síndrome doloroso, los pacientes con FM también suelen manifestar síntomas neuropsicológicos de fatiga, sueño no reparador, disfunción cognitiva, ansiedad y depresión. Las personas con FM padecen con más frecuencia de otros síndromes acompañados de dolor y fatiga, como síndrome de fatiga crónica **(cap. 442)**, disfunción temporomandibular, cefalea crónica, síndrome de intestino irritable, cistitis intersticial/síndrome vesical doloroso y otros síndromes de dolor pélvico. La evidencia indica que el sistema nervioso central es fundamental para mantener el dolor, así como otros síntomas centrales de FM y otras enfermedades afines. La presencia de FM se acompaña de consecuencias negativas importantes para el funcionamiento tanto físico como social.

EPIDEMIOLOGÍA

En la clínica, el diagnóstico de FM se establece en cerca del 2% de la población y es mucho más frecuente en mujeres que en varones, con una proporción de alrededor 9:1. Sin embargo, en encuestas mundiales de población, la tasa de prevalencia es de entre 2 y 5%, con una proporción entre varones y mujeres de sólo 2 a 3:1 y con una serie de variaciones que dependen del método de verificación. Estos datos de frecuencia son similares en cualquier nivel socioeconómico. Hay factores culturales que son importantes para determinar si los pacientes con síntomas de FM buscarán atención médica; no obstante, incluso en las culturas en las que no se espera que la ganancia secundaria tenga una función importante, la frecuencia de FM permanece dentro de estos límites.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dolor e hipersensibilidad El síntoma más frecuente en las personas con FM es el "dolor generalizado". Casi siempre se ubica por arriba y debajo de la cintura, en ambos lados del cuerpo y abarca los huesos de la cabeza y el tronco (cuello, espalda o tórax). Este dolor es mal circunscrito, difícil de ignorar, intenso y reduce la capacidad funcional. Para establecer el diagnóstico de FM es necesario que haya existido dolor durante la mayor parte del día, la mayor parte de los días y cuando menos durante 3 meses.

El dolor clínico de la FM se acompaña de una mayor sensibilidad dolorosa evocada. En la clínica, esta hipersensibilidad se puede identificar por dolor inducido por la presión que ejerce el manguito del esfigmomanómetro o el dolor al plegar la piel. Más formalmente, la manera de comprobar este fenómeno es con la exploración de puntos dolorosos donde el médico utiliza la uña del pulgar para aplicar una presión aproximada de 4 kg/m^2 (o la presión necesaria para blanquear la punta de la uña), sobre ciertos puntos musculotendinosos **(fig. 366-1)**. Antes, los criterios de clasificación del American College of Rheumatology exigían que el paciente percibiera 11 de los 18 puntos como dolorosos para establecer el diagnóstico de FM. En la práctica, la hipersensibilidad es una variable continua y no es necesaria la aplicación estricta de un umbral categórico para los detalles diagnósticos. Los criterios más recientes eliminan la necesidad de tener puntos dolorosos y más bien se centran en síntomas clínicos como dolor generalizado y síntomas neuropsicológicos. En el entorno clínico, los criterios nuevos funcionan mejor que los antiguos de los puntos dolorosos. Sin embargo, parece que cuando se aplican los criterios nuevos en poblaciones, el resultado es una mayor prevalencia de FM y un cambio en la proporción entre géneros (véase antes Epidemiología).

Las personas con FM a menudo poseen generadores de dolor periférico que se consideran desencadenantes del dolor más diseminado atribuido a factores del SNC. Es importante identificar en la anamnesis y exploración física los generadores potenciales del dolor, como artritis, bursitis, tendinitis, neuropatías y otras enfermedades inflamatorias o degenerativas. Dos generadores más sutiles del dolor son la hipermotilidad articular y escoliosis. Además, algunos pacientes padecen también mialgias crónicas desencadenadas por infecciones o enfermedades metabólicas o psiquiátricas que sirven como detonadores de la FM. Tales trastornos casi siempre se tienen en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de los pacientes con FM y una dificultad importante es distinguir entre la actividad constante de un trastorno desencadenante y la FM que ocurre como consecuencia de otra enfermedad que debe recibir tratamiento.

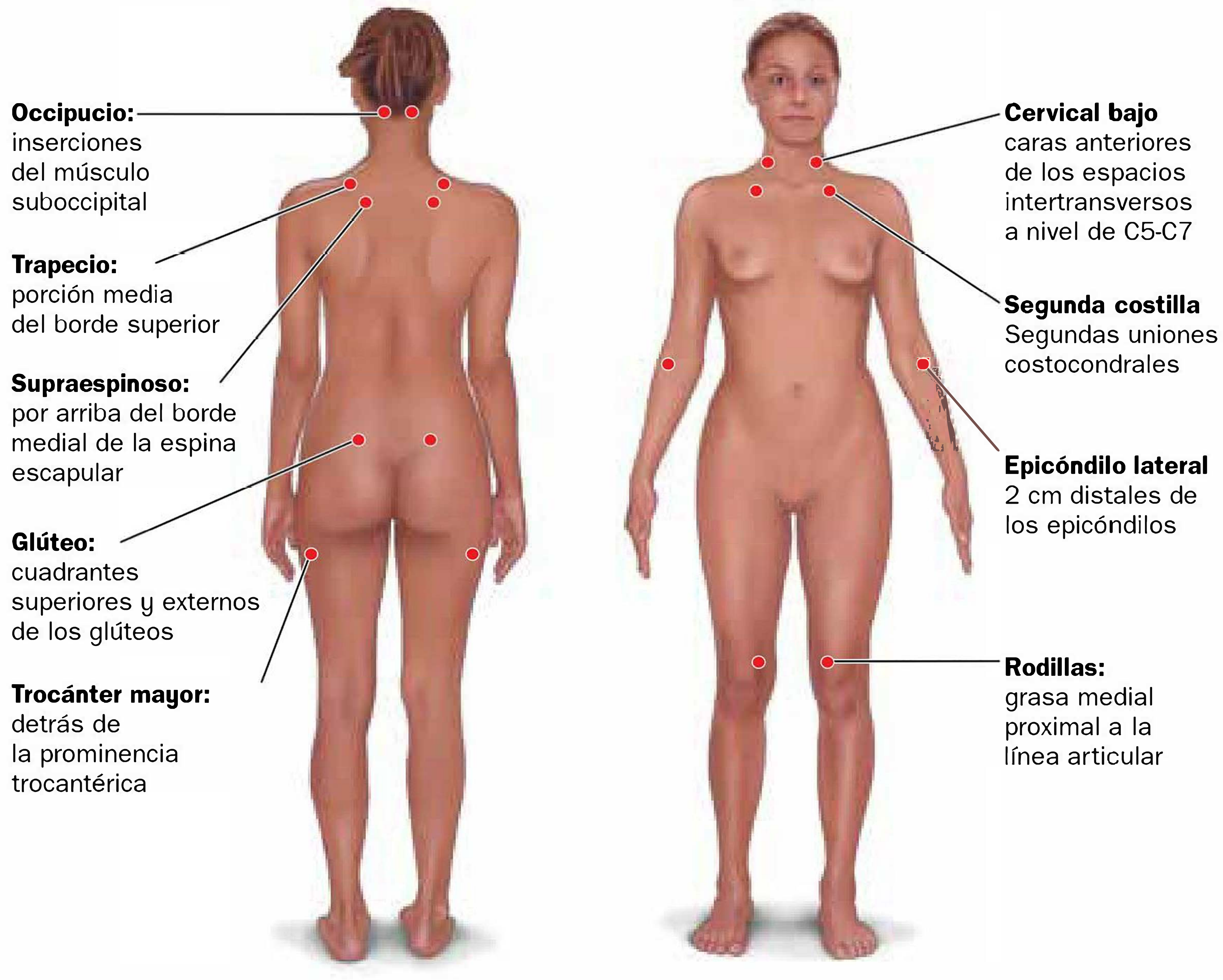


FIGURA 366-1 Valoración de los puntos dolorosos en pacientes con fibromialgia. *(Figura creada con datos de F Wolfe et al.: Arthritis Care Res 62:600, 2010.)*

Síntomas neuropsicológicos Además del dolor generalizado, los pacientes con FM manifiestan fatiga, rigidez, trastornos del sueño, disfunción cognitiva, ansiedad y depresión. Estos síntomas están presentes en diferentes grados de intensidad en muchos de los pacientes con FM, pero no están en todos los pacientes ni en todo momento en un paciente determinado. En relación al dolor, sin embargo, dichos síntomas repercuten en mayor o menor medida en las actividades cotidianas y la calidad de vida. La fatiga es muy frecuente en personas que reciben atención de primer nivel y en quienes finalmente se diagnostica FM. El dolor, la rigidez y la fatiga empeoran con el ejercicio o las actividades no acostumbradas (malestar general después del ejercicio). Los trastornos del sueño comprenden dificultad para conciliar el sueño, dificultad para permanecer dormido y despertar temprano. No obstante la molestia específica, los pacientes despiertan cansados. Algunos pacientes con FM satisfacen los criterios de síndrome de piernas inquietas y respiración anormal durante el sueño; en algunos casos también se confirma apnea franca del sueño. Los síntomas cognitivos se caracterizan por lentitud para pensar, dificultad para concentrarse, dificultad para recuperar palabras y pérdida de la memoria de corto plazo. Los estudios han demostrado alteraciones de la función cognitiva en estos dominios en los pacientes con FM, si bien la velocidad del procesamiento corresponde a la edad. A menudo se acompaña de ansiedad y depresión y la prevalencia de trastornos del estado de ánimo en los pacientes con FM es cercana a 80%. Si bien no es necesario ni suficiente que exista depresión para diagnosticar FM, es importante buscar una depresión mayor y anhedonia. El análisis de los factores genéticos que probablemente predisponen a padecer FM revela vías neurobiológicas compartidas con los trastornos del estado de ánimo, lo que ofrece la base para suponer que existe comorbilidad (véase más adelante en este capítulo).

Superposición de síndromes Como la FM puede presentarse con manifestaciones clínicas de otros estados dolorosos crónicos, la revisión de aparatos y sistemas a menudo revela cefalea, dolor facial/mandibular, dolor mioaponeurótico regional, principalmente en cuello y espalda y artritis. El dolor visceral casi siempre se refiere al aparato digestivo, vejiga y región pélvica o perineal. Los pacientes no siempre satisfacen los criterios definidos de un síndrome específico. Es muy importante que la persona comprenda que en algunas ocasiones hay vías compartidas que median los síntomas y que las estrategias terapéuticas efectivas para una enfermedad ayudan al tratamiento sintomático global.

Enfermedades asociadas La FM a menudo coexiste con otras enfermedades musculoesqueléticas, infecciosas, metabólicas o psiquiátricas crónicas. La frecuencia de FM en la población general es de 2 a 5%, pero en los pacientes con enfermedades reumáticas, degenerativas o inflamatorias su frecuencia aumenta a 20% o más, quizá porque estos trastornos sirven como generadores de dolor periférico que alteran las vías centrales del dolor. Asimismo, muchas enfermedades infecciosas, metabólicas o psiquiátricas crónicas que se acompañan de dolor musculoesquelético simulan la FM o sirven como detonadores de esta enfermedad. Es importante que el médico conozca el tratamiento del dolor de las enfermedades asociadas para que cuando aparezca FM (que se caracteriza por dolor que rebasa los límites de lo que se puede explicar en forma razonable por los trastornos desencadenantes, desarrollo de síntomas neuropsicológicos o hipersensibilidad en la exploración física) se dirija el tratamiento hacia las vías centrales del dolor en lugar de tratar sólo las causas periféricas o inflamatorias del mismo.

Consideraciones psicosociales Los síntomas de FM a menudo empiezan y se exacerban durante los periodos de estrés real o percibido. Esto refleja una interacción entre la fisiología central del estrés, la cautela excesiva o ansiedad y las vías centrales del dolor. Si se conocen los factores psicosociales que actualmente ocasionan estrés, se facilita el tratamiento del paciente porque muchos de los factores que exacerban los síntomas no se resuelven con estrategias farmacológicas. Además, en los pacientes con FM y otras enfermedades relacionadas la frecuencia de violencia interpersonal y de otro tipo es alta. En caso de estrés postraumático, el médico lo debe tener en cuenta para valorar las opciones terapéuticas.

Deterioro funcional Es fundamental valorar la repercusión de los síntomas de FM en el desempeño de las actividades cotidianas y las funciones del paciente. Para definir el éxito de una estrategia terapéutica, una medida esencial es el mejoramiento de la función. La valoración de la función incluye los dominios físico, mental y social. Para establecer las metas terapéuticas es conveniente reconocer de qué manera se ha deteriorado el desempeño de las funciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El dolor musculoesquelético es un síntoma tan frecuente que el diagnóstico diferencial de la FM es muy amplio. En el **cuadro 366-1** se muestran algunas de las principales enfermedades que se deben descartar. Los pacientes con dolor generalizado por alguna causa inflamatoria deben identificarse con base en la anamnesis, la exploración física y los resultados de laboratorio o radiografías.

ESTUDIOS DE LABORATORIO O RADIOGRÁFICOS

En los pacientes con FM, los resultados de laboratorio y los estudios radiográficos arrojan resultados normales. Por eso, el diagnóstico exige la exclu-

CUADRO 366-1 Enfermedades frecuentes en el diagnóstico diferencial de la fibromialgia

Inflamatorias
Polimialgia reumática
Artritis inflamatoria: artritis reumatoide, espondiloartritis
Enfermedades del tejido conjuntivo: lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Infecciosas
Hepatitis C
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Enfermedad de Lyme
Parvovirus B19
Virus de Epstein-Barr
No inflamatorias
Enfermedad degenerativa de articulaciones/columna vertebral/discos intervertebrales
Síndromes de dolor mioaponeurótico
Bursitis, tendinitis, lesiones por estiramiento repetitivo
Endocrinas
Hipotiroidismo o hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Enfermedades neurológicas
Esclerosis múltiple
Síndromes de dolor neuropático
Enfermedades psiquiátricas
Depresión mayor
Fármacos
Estatinas
Inhibidores de la aromatasa

sión de otras enfermedades y la búsqueda de generadores de dolor u otras enfermedades concomitantes **(cuadro 366-2)**. En la mayoría de las personas que por primera vez manifiestan dolor generalizado y crónico, se descartan las enfermedades más frecuentes. Se realizan estudios radiográficos pero con moderación y sólo para diagnosticar artritis inflamatoria. Una vez que el paciente se valoró en forma detallada, no se recomienda repetir los estudios a menos que los síntomas cambien. Tampoco se recomienda realizar estudios de imágenes avanzados (MRI) de columna vertebral, a menos que existan características que sugieran algún trastorno inflamatorio de esta región o síntomas neurológicos.

GENÉTICA Y FISIOLOGÍA

Al igual que en la mayor parte de las enfermedades complejas, es probable que sean varios los genes que contribuyan a la predisposición a padecer FM. Hasta la fecha, parece que estos genes se encuentran en vías que regulan la sensibilidad al dolor y la respuesta al estrés. Otras enfermedades que se acompañan de dolor crónico comparten algunas de las características de la FM. También se han vinculado diversos genes relacionados con el metabolismo, transporte y receptores de serotonina y otras monoaminas con la FM y otras enfermedades que se superponen. También se han descrito genes vinculados con otras vías de transmisión del dolor como factores de vulnerabilidad para FM. Juntas, las vías en las que se han identificado polimorfismos en los pacientes con FM, confirman que diversos factores centrales regulan la fisiología que causa las manifestaciones clínicas de la FM.

Las pruebas psicofísicas de pacientes con FM han mostrado alteración del procesamiento sensitivo del dolor aferente y alteración de las vías descendentes que controlan la inhibición de estímulos nocivos, lo que produce hiperalgesia y alodinia. La resonancia magnética funcional y otros estudios de imagen demuestran con claridad la activación de las regiones cerebrales que participan en la experiencia del dolor en respuesta a diversos estímulos que han sido inocuos en los individuos sin FM que han participado en los estudios. La percepción del dolor en los pacientes con FM depende de diversos factores emocionales y cognitivos, como catastrofismo y percepciones de control, lo que ofrece una base sólida para recomendar terapia cognitivo-conductual.

Los estudios indican que algunos pacientes que satisfacen los criterios para FM padecen neuropatía de fibras pequeñas. En otros estudios se han identificado alteraciones de las firmas génicas expresadas en sangre periférica. Estos estudios preliminares despiertan la posibilidad de poder diseñar pruebas para ayudar al diagnóstico de FM.

CUADRO 366-2 Estudios de laboratorio y radiográficos en pacientes con síntomas de fibromialgia

Sistemáticos
Velocidad de sedimentación (ESR) y proteína C reactiva (CRP)
Biometría hemática completa (BH)
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)
Según anamnesis y exploración física
Pruebas metabólicas completas
Anticuerpos antinucleares (ANA)
Anti-SSA (anticuerpos antisíndrome de Sjögren) y anti-SSB
Factor reumatoide y antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP)
Creatina fosfocinasa (CPK)
Estudios serológicos virales y bacterianos
Radiografías de columna vertebral y articulaciones

Fuente: LM Arnold *et al.* J Women's Health 21:231, 2012. MA Fitzcharles *et al.*: J Rheumatol 40:1388, 2013.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Fibromialgia

La FM es frecuente y tiene consecuencias muy importantes en las actividades cotidianas del paciente y su calidad de la vida en términos de salud. El manejo óptimo requiere de un diagnóstico oportuno con valoración del dolor, la función y el contexto psicosocial. Sin embargo, los médicos y demás profesionistas de la salud pueden regular tanto los síntomas como sus consecuencias. Para mejorar el desenlace de la FM es fundamental establecer una relación de confianza con los pacientes, con el objetivo de comprender los factores involucrados, aplicar una estrategia terapéutica y elegir los tratamientos farmacológico y no farmacológico correspondientes.

TRATAMIENTO

Fibromialgia

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las personas con dolor crónico, fatiga y otros síntomas neuropsicológicos necesitan un contexto para comprender los síntomas que afectan de manera tan importante sus actividades y calidad de vida. Si se explican las bases genéticas, los factores desencadenantes y la fisiología de la FM puede ser más fácil para los pacientes aliviar la ansiedad y reducir el costo global de la atención de la salud. Además, se les debe informar sobre las expectativas en relación con el tratamiento. El médico se concentra en mejorar la función y la calidad de vida, no sólo en eliminar el dolor. Se desaniman las conductas de enfermedad, como asistir a consulta médica con frecuencia, y se alientan las conductas centradas en mejorar la función.

Una de las estrategias terapéuticas es el acondicionamiento físico; se anima al paciente a empezar con un ejercicio aeróbico moderado y avanzar en forma gradual pero constante. Los pacientes que han permanecido inactivos o que manifiestan malestar general después del ejercicio, deben empezar con ejercicio supervisado o dentro del agua. Los tratamientos que incorporan un mejoramiento de la función física con relajación como yoga y Tai Chi también son útiles. Una vez que el paciente alcanza sus metas aeróbicas, empieza con entrenamiento de fuerza. Los programas de ejercicio ayudan a reducir la hipersensibilidad y mejorar la autoeficacia. También son útiles las estrategias cognitivo-conductuales que mejoran la calidad del sueño y reducen las conductas patológicas.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

Es fundamental que el médico corrija otras enfermedades desencadenantes y defina con claridad al paciente las metas terapéuticas de cada fárma-

CUADRO 366-3 Fármacos eficaces para el tratamiento de fibromialgia

Relajante muscular
Ciclobenzaprina
Antidepresivos: que equilibran la inhibición y captación de serotonina/noradrenalina
Amitriptilina[a]
Duloxetinab[c]
Milnaciprán[b, c]
Anticonvulsivos: ligandos de la subunidad alfa-2-delta de los conductos del calcio regulados por voltaje
Pregabalina[b]
Analgésico
Tramadol

[a] RA Moore *et al*.: Cochrane Database Syst Rev 12:CD008242, 2012. [b] Aprobado por la Drug and Food Administration de Estados Unidos. [c] W Hauser *et al*.: Cochrane Database Syst Rev 1: CD010292, 2013.

Fuente: GJ: Macfariane y col: EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis 76:318, 2017.

co. Por ejemplo, los glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos son útiles para controlar los desencadenantes inflamatorios, pero no son eficaces para disminuir los síntomas de FM. En la actualidad, las estrategias terapéuticas con mayor éxito en la FM son las que tienen como objetivo las vías del dolor aferentes o descendentes. En el **cuadro 366-3** se mencionan los fármacos cuya eficacia se ha demostrado. Es importante evitar los analgésicos opiáceos en los pacientes con FM. No se ha demostrado que estos fármacos sean efectivos y se ha demostrado que generan hiperalgesia por opiáceos que empeora tanto los síntomas como la función. El tramadol, un opiáceo con actividad inhibidora leve de la captación de serotonina-noradrenalina, ha sido estudiado en esta población con indicios de eficacia. Se recomienda utilizar un solo fármaco para tratar varios dominios sintomáticos. Por ejemplo, si el dolor y las alteraciones del sueño dominan el complejo sintomático de un paciente se debe usar un medicamento con efectos tanto analgésicos como promotores del sueño. Estos fármacos comprenden a la ciclobenzaprina, antidepresivos sedantes como amitriptilina y ligandos alfa-2-delta como gabapentina y pregabalina. Para los pacientes con dolor por fatiga, ansiedad o depresión, se recomiendan fármacos con efectos analgésicos y antidepresivos/ansiolíticos como duloxetina o milnaciprán como primera elección.

LECTURAS ADICIONALES

Bennett RM *et al.*: Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. Arthritis Care Res 66:1364, 2014.

Clauw DJ: Fibromyalgia: A clinical review. JAMA 311:1547, 2014.

Macfarlane GJ et al: EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis 76:318, 2017.

367 Artritis relacionada con enfermedad sistémica y otras artritis

Carol A. Langford, Brian F. Mandell

ARTRITIS RELACIONADA CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS

ARTROPATÍA DE LA ACROMEGALIA

La acromegalia es consecuencia de la producción excesiva de hormona del crecimiento por un adenoma en la adenohipófisis **(cap. 373)**. La secreción excesiva de dicha hormona, junto con el factor de crecimiento similar a insulina I, estimula la proliferación de cartílago, tejido conjuntivo periarticular y hueso, y surgen así algunos problemas musculoesqueléticos como consecuencia, que incluyen osteoartritis, dorsalgia, debilidad muscular y síndrome del túnel del carpo.

La osteoartritis es un cuadro común que muy a menudo afecta rodillas, hombros, caderas y manos, y el ataque puede ser de una o de varias articulaciones. La hipertrofia de cartílago ocasiona, en un principio, ensanchamiento del espacio interarticular detectado en radiografías. El cartílago recién sintetizado es anormalmente susceptible a grietas, úlceras y destrucción. La laxitud de ligamentos periarticulares suele contribuir a la aparición de osteoartritis. El cartílago se degrada, disminuyendo el espacio interarticular y aparecen esclerosis subcondral y osteofitos. La exploración articular indica la presencia de crepitación y laxitud articular. El líquido sinovial no será de tipo inflamatorio. En algunos casos en el cartílago se pueden identificar cristales de pirofosfato dihidratado de calcio de artropatía por acromegalia, cuando se desprenden de manera intrarticular en ocasiones pudieran desencadenar crisis de pseudogota. En las radiografías se observa ocasionalmente condrocalcinosis. La dorsalgia es muy frecuente, quizá como consecuencia de hipermovilidad de la columna. Las radiografías de la columna muestran espacios intervertebrales normales o ensanchados, osteofitos hipertróficos anteriores y calcificación de ligamentos. Estos cambios son similares a los observados en sujetos con hiperostosis esquelética idiopática difusa. La cifosis dorsal, junto con el alargamiento de las costillas, contribuye a la aparición del llamado "tórax en tonel" que se observa en los pacientes acromegálicos. Hay hipertrofia de manos y pies por la proliferación de tejidos blandos; los dedos de las manos se engruesan y en las radiografías se puede observar que las falanges distales tienen un contorno con picos en penacho. Se ha observado que el 33% de los afectados muestra engrosamiento del cojincillo del talón. Alrededor del 25% de los pacientes presenta el fenómeno de Raynaud y en la mitad de los enfermos se presenta síndrome del túnel del carpo. El nervio mediano es comprimido por el exceso de tejido conjuntivo en dicho túnel. Algunas personas con acromegalia presentan debilidad de músculos proximales que en opinión de expertos es causada por el efecto de la hormona de crecimiento. Las concentraciones séricas de enzimas musculares y los datos electromiográficos son normales. En las piezas de biopsia de músculo se advierten fibras de calibre y tamaño variables, pero sin inflamación.

ARTROPATÍA DE LA HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis es un trastorno del almacenamiento de hierro. Se absorben en los intestinos cantidades excesivas del mineral, por lo cual éste se deposita en las células del parénquima lo que resulta en afectación de la función de órganos **(cap. 407)**. Los síntomas de la hemocromatosis suelen presentarse entre los 40 y 60 años de edad, aunque pueden hacerlo antes. La artropatía que se presenta en el 20 al 40% de los pacientes casi siempre comienza después de los 50 años y en ocasiones es la manifestación clínica inicial de la hemocromatosis. La artropatía guarda semejanza con la osteoartritis porque afecta las articulaciones pequeñas de las manos y después afecta a las de mayor tamaño, como rodillas, tarso, escápula y caderas. La segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos son las primeras que se afectan y de un modo muy importante; esta imagen clínica constituye un dato importante de la posibilidad de presentar hemocromatosis, porque dichas articulaciones no son las más "habitualmente" afectadas en una osteoartritis El paciente muestra rigidez matutina moderada y dolor cuando usa las articulaciones afectadas, y éstas aumentan de volumen y se encuentran sensibles al tacto. En las radiografías hay disminucion del espacio interarticular, esclerosis y quistes subcondrales con proliferación yuxtaarticular de hueso. Hasta en 20% de los pacientes se observan osteofitos con forma de gancho; aunque también se les considera una característica típica de la hemocromatosis, también se observan en la osteoartritis y, por tanto, no son específicos de ninguna de estas enfermedades. El líquido sinovial no tiene características inflamatorias. En la membrana sinovial se detecta proliferación de pequeña a moderada de células de revestimiento con hierro, fibrosis e infiltración y algunos mononucleares. En casi la mitad de los pacientes hay evidencia de enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio y en la etapa avanzada de la enfermedad, algunas personas experimentan episodios de pseudogota aguda **(cap. 365)**. La saturación de transferrina sérica alta sugiere el diagnóstico, este análisis es más sensible que la ferritina alta.

El hierro puede dañar en varias formas el cartílago articular. Cataliza la peroxidación de lípidos que dependen de superóxido, lo que tal vez intervenga en el daño articular. En modelos animales se ha demostrado que el hierro férrico interfiere en la formación del colágeno e intensifica la liberación de enzimas lisosómicas de células en la membrana sinovial. El hierro inhibe *in vitro* la pirofosfatasa del tejido sinovial y, por tanto, también puede inhibirla *in vivo* y como resultado, surge condrocalcinosis.

TRATAMIENTO
Artropatía de la hemocromatosis

El tratamiento de la hemocromatosis es la flebotomía repetida. Por desgracia, tiene escaso efecto en la artritis establecida, la cual, junto con la condrocalcinosis, puede progresar. El tratamiento sintomático de la artritis consiste en la administración de acetaminofeno y de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) según se toleren. Las crisis agudas de pseudogota son tratadas con dosis altas de un NSAID o un ciclo breve de glucocorticoides. el reemplazo total de la cadera o la rodilla ha sido exitoso en etapas avanzadas de la enfermedad.

ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La hemofilia es un trastorno genético recesivo ligado al sexo, que se caracteriza por la ausencia o deficiencia de factor VIII (hemofilia A o clásica) o factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas) **(cap. 112)**. La hemofilia A se presenta en 85% de los casos. La hemartrosis espontánea es un problema frecuente en los dos tipos de hemofilia y puede ocasionar artritis deformante. La frecuencia y gravedad de dicha enfermedad depende del grado de deficiencia del factor de coagulación. La hemartrosis no es frecuente en otras coagulopatías como la enfermedad de Von Willebrand, la deficiencia de factor V, la administración de warfarina o la trombocitopenia.

La hemartrosis se manifiesta después de los primeros 12 meses de vida cuando el niño comienza a caminar y correr. En orden de frecuencia, las articulaciones más afectadas son rodillas, tarsos, codos, hombros y caderas. En ocasiones hay afectación de las articulaciones pequeñas de manos y de pies.

En la fase inicial de la artropatía la hemartrosis hace que la articulación esté caliente, tensa, inflamada y dolorosa. El sujeto conserva la articulación en flexión y evita todo movimiento. La sangre intraarticular sigue siendo líquida ya que faltan los factores intrínsecos de coagulación y tampoco hay tromboplastina hística en la membrana sinovial. La sangre sinovial se resorbe en ≥1 semana, y el intervalo preciso depende de la hemartrosis. La función articular por lo común vuelve a los niveles normales o iniciales en cerca de 2 semanas. También se acompaña a veces de hipotermia leve, pero si la fiebre excede 38.3 °C, debe despertar sospecha de infección.

La hemartrosis recurrente puede ocasionar artritis crónica. las articulaciones afectadas siguen inflamadas y surgen deformidades en flexión. El movimiento articular puede disminuir y presentarse limitación grave de la función. Manifestaciones de la enfermedad terminal son la restricción del movimiento articular o laxitud con subluxación.

El paso de sangre al interior del músculo y tejidos blandos también origina disfunción musculoesquelética. Al haber hemorragia en el interior del músculo psoas iliaco, el sujeto conserva en flexión la cadera, por el dolor, y ello origina una contractura en esa posición. No se pierde la rotación de la cadera, que constituye un signo que diferencia la entidad, de la hemartrosis o de otras causas de sinovitis coxal. La expansión del hematoma puede imponer tensión al nervio femoral y causar neuropatía femoral. La hemorragia de un compartimiento cerrado como el de la pantorrilla o la cara palmar del antebrazo puede originar necrosis muscular, neuropatía y deformidades en flexión de tarsos, carpos y dedos de la mano. Si la hemorragia afecta el periostio o el hueso, se forma un pseudotumor doloroso, que se localiza en un punto distal a los codos o en las rodillas en niños y que mejora con el tratamiento. Está indicada la extirpación quirúrgica si continúa el agrandamiento del pseudotumor. En los adultos tal cuadro se observa en el fémur y la pelvis y por lo común es resistente al tratamiento. Si la hemorragia se produce en un músculo, en su interior pueden formarse quistes. No está indicada la aspiración de dicho quiste con aguja, porque puede inducir mayor hemorragia; sin embargo, si se infecta en forma secundaria a veces se necesita drenaje (después de reponer el factor faltante).

Muy pocas veces surge artritis séptica en la hemofilia y es difícil diferenciarla de la hemartrosis aguda con la exploración física. Cuando se sospecha de una articulación infectada, se debe aspirar de inmediato para cultivar el líquido y administrar antibióticos de amplio espectro que abarquen a microorganismos del tipo de *Staphylococcus* hasta obtener los resultados del cultivo. Es importante corregir la deficiencia del factor de coagulación antes de la artrocentesis, para llevar al mínimo el riesgo de hemorragia traumática.

En las radiografías de las articulaciones se puede observar la etapa de la enfermedad. En las fases iniciales sólo se observa distensión de la cápsula; después se presenta osteopenia yuxtaarticular, erosiones marginales y quistes subcondrales. En etapas ulteriores se estrecha el espacio interarticular y hay proliferación ósea similar a la de la osteoartritis.

TRATAMIENTO
Hemartrosis

El tratamiento de la hemorragia musculoesquelética inicia con la administración inmediata de los factores VIII o IX en goteo continuo ante el primer signo de hemorragia intraarticular o intramuscular. Las personas que han generado inhibidores del factor están expuestas a un mayor riesgo de daño articular y pueden beneficiarse del factor VII activado obtenido por bioingeniería, o del concentrado activado del complejo protrombínico. Es importante que la articulación se mantenga en reposo, en extension articular, evitando la extensión forzada, a tolerancia del paciente, para evitar la contractura. También se deben administrar analgésicos; de ser posible, se evitan los NSAID no selectivos, que disminuyen la función plaquetaria. Los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 no interfieren en la función plaquetaria, pero es necesario contemplar los riesgos cardiovasculares y digestivos. Es posible intentar la sinovectomía abierta o por artroscopia en individuos con proliferación sintomática y crónica de la membrana sinovial, así como hemartrosis repetitiva, aunque la membrana sinovial hipertrófica se encuentra muy vascularizada y sangra con facilidad. Los dos tipos de sinovectomía disminuyen el número de hemartrosis. Sin embargo, la sinovectomía operatoria abierta se acompaña de pérdida moderada de la amplitud de movimiento. En las dos se necesitan medidas preventivas intensivas contra la hemorragia. Se han obtenido buenos resultados con la radiosinovectomía con silicato de 90 itrio o coloide con 31 fósforo y cabe intentarla si no es práctica la sinovectomía operatoria. Está indicada la sustitución articular total en caso de destrucción articular grave y dolor incapacitante.

ARTROPATÍAS RELACIONADAS CON HEMOGLOBINOPATÍAS

Drepanocitosis Dicho trastorno **(cap. 94)** se acompaña de algunas anomalías musculoesqueléticas **(cuadro 367-1)**. Los niños <5 años pueden presentar hinchazón difusa, dolor a la palpación y calor de manos y pies con duración de 1 a 3 semanas. En la talasemia drepanocítica también se ha observado el cuadro conocido como *dactilitis drepanocítica* o *síndrome de mano-pie*. Se cree que la dactilitis es consecuencia de infarto de médula ósea y del hueso cortical que ocasiona periostitis e hinchazón de tejidos blandos. En la radiografía se advierte elevación perióstica, neoformación de hueso subperióstico y zonas de radiolucidez y mayor densidad que abarcan los metacarpianos, metatarsianos y falanges proximales. Estos cambios óseos desaparecen después de varios meses. El síndrome prácticamente no deja daños residuales, o si los deja son mínimos. Con la edad, la hematopoyesis cesa en los huesos pequeños de manos y pies, por lo que el síndrome rara vez se identifica después de los 5 años.

Las crisis drepanocíticas se acompañan de dolor periarticular y en ocasiones de derrame articular. La articulación y la zona que la rodea están calientes y duelen al tacto. Las rodillas y los codos son las estructuras más afectadas, pero también puede haber afectación de articulaciones. El derrame articular por lo común no es de tipo inflamatorio. El infarto sinovial agudo ocasiona derrame estéril con un gran número de macrófagos en el líquido sinovial. En la biopsia de membrana sinovial se ha identificado proliferación leve de sinoviocitos y trombosis microvascular con infarto. En las gammagrafías se observa menor captación por parte de la médula, junto a la articulación afectada. El tratamiento que se sigue en una crisis drepanocítica se explica en el **capítulo 94**.

Algunos individuos con drepanocitosis parecen predispuestos a la osteomielitis, que suele afectar huesos tubulares largos **(cap. 126)** y la causa más frecuente es *Salmonella* **(cap. 160)**. En las radiografías de la zona afectada se advierte en el comienzo elevación perióstica, seguida de rotura de la cortical. El tratamiento de la infección permite curar la lesión ósea. Ade-

CUADRO 367-1 Anomalías musculoesqueléticas en la drepanocitosis

Dactilitis drepanocítica	Necrosis avascular
Derrames articulares en crisis drepanocíticas	Cambios óseos como consecuencia de hiperplasia de médula ósea
Osteomielitis	Artritis séptica
Infarto de hueso	Artritis gotosa
Infarto de médula ósea	

más, la drepanocitosis se acompaña más a menudo de infarto óseo que es consecuencia de oclusión vascular, a su vez causada por la forma drepanocítica de los eritrocitos. El infarto óseo también aparece en la drepanocitosis por hemoglobina y la talasemia drepanocítica **(cap. 94)**. El dolor óseo en la crisis drepanocítica proviene del infarto del hueso y de la médula ósea. En los niños, el infarto de la lámina de crecimiento epifisario interfiere en el crecimiento normal de la extremidad afectada. En la imagen radiográfica el infarto de la cortical origina elevación perióstica y engrosamiento irregular de dicha capa (corteza). El infarto de la médula ósea ocasiona lisis, fibrosis y neoformación de hueso. Es difícil diferenciar, sobre bases clínicas, la osteomielitis y los infartos óseos, y en estas situaciones son útiles los estudios de imagen.

En cerca del 5% de los pacientes hay necrosis avascular de la cabeza del fémur, misma que también se observa en la cabeza del húmero y con menor frecuencia en la zona distal del fémur, los cóndilos tibiales, el área distal del radio, los cuerpos vertebrales y de otros sitios yuxtaarticulares. Las irregularidades de la cabeza femoral y otras superficies articulares suelen culminar en artropatía degenerativa. En las radiografías de la articulación afectada se advierten zonas irregulares de radiolucidez y mayor densidad seguida de aplanamiento del hueso. La resonancia magnética es una técnica sensible para detectar necrosis avascular incipiente y también infarto óseo en otras zonas. Con el reemplazo total de cadera y la colocación de prótesis en otras articulaciones puede mejorar la función y cede el dolor articular en los pacientes.

En la drepanocitosis a veces surge artritis séptica **(cap. 125)**. Puede haber infección de múltiples articulaciones, que puede ser consecuencia de bacteriemia causada por disfunción esplénica o de la osteomielitis vecina. Entre los microorganismos patógenos más comunes están *Staphylococcus aureus, Streptococcus* y *Salmonella*. Esta última ocasiona artritis séptica con frecuencia menor que la de osteomielitis. Pocas veces hay artritis gotosa aguda en la drepanocitosis, aunque 40% de los enfermos son hiperuricémicos. Sin embargo, puede observarse en sujetos que en términos generales no deberían tener gota (sujetos jóvenes, mujeres). La hiperuricemia proviene de producción excesiva de ácido úrico que es consecuencia del mayor recambio eritrocítico y también de excreción renal subóptima. Las crisis pueden ser poliarticulares y se debe realizar artrocentesis como método diagnóstico para distinguir entre infección, gota o infarto sinovial.

La hiperplasia de médula ósea en la drepanocitosis ocasiona ensanchamiento de las cavidades medulares, adelgazamiento de las corticales y trabéculas gruesas, y ahuecamiento central de los cuerpos vertebrales. Estos cambios también se observan en menor medida en la drepanocitosis por hemoglobina y la talasemia drepanocítica. En personas normales la médula ósea está situada habitualmente en los huesos de la cabeza y el tronco, pero en la drepanocitosis aparece la médula en los huesos de las extremidades, e incluso en huesos del tarso y del carpo. La compresión vertebral puede originar cifosis dorsal y el ablandamiento óseo en el acetábulo puede causar la protrusión del mismo.

Talasemia La talasemia β es un trastorno congénito de la síntesis de hemoglobina que se caracteriza por una menor producción de cadenas β **(cap. 94)**. En la forma mencionada de talasemia se observan anomalías de huesos y articulaciones y son más frecuentes en las variedades mayor e intermedia. En un estudio, cerca de la mitad de los enfermos de talasemia β presentó manifestaciones de artropatía simétrica del tarso que se caracterizó por dolor sordo y molesto agravado con la bipedación. El cuadro de inició más frecuente es entre el segundo y el tercer decenios de vida. La magnitud del dolor tarsiano en dichos pacientes fue variable. Algunos presentaron dolor que cedió por sí solo y que se produjo sólo después de actividad física extenuante y duró de días a semanas. Otros sujetos tuvieron dolor crónico en el tarso que empeoraba con la marcha. Al final, en unos cuantos pacientes cedieron los síntomas. En algunos individuos la compresión del tarso, el calcáneo o el antepié fue dolorosa. El líquido sinovial de dos pacientes no tuvo características inflamatorias. En las radiografías del tarso hubo osteopenia, ensanchamiento de espacios medulares, adelgazamiento de corticales y de trabéculas gruesas (manifestaciones que en gran medida fueron consecuencia de expansión de médula ósea). Se conservó el espacio articular. En los fragmentos de hueso de tres pacientes se observaron osteomalacia, osteopenia y microfracturas. En la superficie ósea hubo un mayor número de osteoblastos y también de focos de resorción ósea. En las trabéculas óseas se identificó hierro en la tinción, en la sustancia osteoide y en el recubrimiento de cemento. La membrana sinovial presentó hiperplasia de los sinoviocitos que contuvieron depósitos de hemosiderina. Se consideró que dicha artropatía dependía de las alteraciones primarias en huesos. No se ha dilucidado la importancia de la sobrecarga de hierro o el metabolismo óseo anormal en la patogenia de dicha artropatía. Esta última fue tratada con analgésicos y férulas. También se hicieron transfusiones para disminuir la hematopoyesis y la expansión de médula ósea.

Los individuos con talasemia β mayor e intermedia también muestran afectación de otras articulaciones, como rodillas, caderas y hombros. En un sujeto con talasemia se describió hemocromatosis adquirida, con artropatía. Se puede detectar artritis gotosa o séptica. La necrosis avascular no constituye una manifestación de talasemia, porque no hay la alteración drepanocítica de eritrocitos que ocasiona trombosis e infarto.

La talasemia β menor (también conocida como *rasgo de talasemia β*) se acompaña, asimismo, de manifestaciones articulares. Se ha descrito oligoartritis seronegativa crónica principalmente en tobillos, muñecas y codos; en estos pacientes se observó sinovitis persistente leve sin grandes derrames ni erosiones articulares. Se han señalado episodios recurrentes de artritis asimétrica aguda que se presentan con <1 semana y pueden afectar rodillas, tarsos, hombros, codos, carpos y articulaciones metatarsofalángicas. No se conoce el mecanismo de dicha artropatía. La administración de fármacos no esteroideos no logra eficacia particular.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS ACOMPAÑADOS DE HIPERLIPIDEMIA

(Cap. 400) Las manifestaciones musculoesqueléticas o cutáneas pueden constituir el primer signo clínico de un trastorno hereditario específico del metabolismo de lipoproteínas. Los sujetos con hipercolesterolemia familiar (conocida antes como *hiperlipoproteinemia tipo* II) pueden presentar poliartritis migratoria recurrente que abarca rodillas u otras articulaciones periféricas grandes, y en menor medida, articulaciones periféricas pequeñas. El dolor varía de moderado a incapacitante. Las articulaciones afectadas pueden estar calientes, eritematosas, hinchadas y dolorosas al tacto. La artritis por lo común inicia de modo repentino, dura unos días o 2 semanas y no daña la articulación. Los episodios pueden sugerir crisis agudas de gota. Algunas crisis aparecen cada año. El líquido sinovial de las articulaciones afectadas no tiene características inflamatorias e incluye escasos leucocitos y ningún cristal. La afectación de articulaciones en realidad puede representar periartritis o peritendinitis inflamatorias y no artritis verdadera. La naturaleza recurrente y transitoria de la artritis a veces sugiere fiebre reumática, en particular porque en algunos sujetos con hiperlipoproteinemia se acelera la velocidad de eritrosedimentación y aumentan los títulos de antiestreptolisina O (esto último es muy frecuente). Los ataques de tendinitis que abarcan tendones grandes como el de Aquiles y el rotuliano pueden surgir poco a poco y durar unos días o ser agudos, como se describió. Los pacientes pueden estar asintomáticos entre uno y otro ataques. La tendinitis de Aquiles y otras manifestaciones articulares suelen anteceder a la aparición de xantomas y tal vez constituyan el primer signo clínico de hiperlipoproteinemia. Después de administrar un fármaco hipolipemiante pueden surgir ataques de tendinitis. Con el tiempo, algunos pacientes presentan xantomas tendinosos en los tendones de Aquiles, rotuliano y extensores de manos y pies; también se ha señalado la aparición de ellos en el tendón peroneo, la aponeurosis plantar y el periostio que cubre la zona distal de la tibia. Los xantomas están situados dentro de las fibras tendinosas. Los xantomas tuberosos son masas subcutáneas blandas en las superficies extensoras de codos, rodillas, manos y también en las nalgas. Se manifiestan en la niñez en personas homocigotas y después de los 30 años en heterocigotas. Los individuos con concentraciones plasmáticas más altas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoprotein*) y triglicéridos (conocida antes como *hiperlipoproteinemia de tipo IV*) también pueden tener artritis inflamatoria mínima que abarca articulaciones periféricas grandes y pequeñas, por lo común con una distribución asimétrica y en cada crisis afectar sólo unas cuantas articulaciones. En general, comienza en la etapa media de la vida; puede ser persistente o repetitiva, con episodios que duran días a semanas. Algunos pacientes experimentan dolor articular intenso o rigidez matutina. También surgen en ocasiones dolor al tacto en la articulación e hiperestesia periarticular, así como engrosamiento de la sinovial. El líquido articular por lo común es no inflamatorio y tampoco presenta cristales, pero puede tener un mayor número de leucocitos en que predominen los mononucleares. Es posible que las radiografías muestren osteopenia yuxtaarticular y lesiones quísticas. En algunos pacientes se han detectado grandes quistes óseos. Estos últimos y los xantomas también aparecen en otros trastornos de lipoproteínas. No se conoce en detalle la patogenia de la artritis en individuos con hipercolesterolemia familiar o con mayores concentraciones de VLDL y triglicéridos. En general, los NSAID o los analgésicos alivian en grado adecuado los síntomas si se administran según sean necesarios.

En algunos individuos tratados con fármacos hipolipemiantes se observa mejoría clínica; sin embargo, los tratados con un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA pueden presentar mialgias y unos más terminan por

FIGURA 367-1 Artropatía de Charcot que surge en diabetes mellitus. La radiografía lateral del pie demuestra pérdida completa del arco causada por fragmentación de huesos y luxación de la zona media del pie. *(Con autorización de Andrew Neckers, MD and Jean Schils, MD.)*

padecer miopatía, miositis o incluso rabdomiólisis. Los pacientes que desarrollan miositis durante el tratamiento con estatina pueden ser susceptibles a este efecto adverso debido a un trastorno muscular subyacente y deben revalorarse después de suspender el fármaco. Las pruebas para anticuerpos anti-HMGCR en personas con enzimas musculares elevadas en tratamiento permiten identificar a aquellas con miopatía autoinmunitaria necrosante inducida por estatinas. La miositis también ha sido señalada con el uso de niacina **(cap. 358)**, pero es menos frecuente que las mialgias.

Los síndromes musculoesqueléticos no se han vinculado claramente con las hiperlipidemias mixtas muy frecuentes, que el médico observa en su práctica general.

OTRAS ARTRITIS

ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

Esta forma de artropatía, llamada también articulación de Charcot, presenta artritis con destrucción progresiva, que se acompaña de pérdida de la sensación dolorosa, propiocepción, o ambas. Los reflejos musculares normales que modulan el movimiento articular están alterados. Sin estos mecanismos protectores, las articulaciones se someten a traumatismos repetidos, lo que causa daño progresivo al cartílago y al hueso. En la actualidad, la diabetes mellitus es la causa más frecuente de esta entidad patológica **(fig. 367-1)**. Otras enfermedades que se acompañan también de artritis neuropática son: tabes dorsal, lepra, frambesía, siringomielia, meningomielocele, indiferencia congénita al dolor, atrofia muscular peroneal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) y amiloidosis. Se han publicado casos de una artritis similar a la artropatía neuropática en pacientes que recibieron inyecciones intraarticulares de glucocorticoides, pero es una complicación rara y no se observó en una serie de pacientes con osteoartritis de rodilla que recibieron glucocorticoides intraarticulares cada 3 meses durante 2 años. La distribución de las articulaciones afectadas depende de la neuropatía primaria **(cuadro 367-2)**. En la tabes dorsal las estructuras afectadas más a menudo son rodillas, caderas y tarsos; en la siringomielia, la articulación glenohumeral, las del codo y la muñeca; y en la diabetes mellitus, son las del tarso y las tarsometatarsianas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

Los cambios patológicos en la articulación neuropática son similares a los observados en la articulación osteoartrítica grave. Se advierte fragmentación y pérdida final del cartílago articular con condensación del hueso subyacente. En los bordes articulares aparecen osteofitos y en las formas más avanzadas por lo regular hay erosiones en la superficie articular. Pueden detectarse fracturas, zonas desvitalizadas de hueso, osteofitos intraarticulares y fragmentos microscópicos de cartílago y de hueso.

De acuerdo con expertos, al parecer intervienen dos mecanismos primarios en la patogenia de la artritis neuropática. Según se piensa, las anomalías del sistema nervioso autónomo son las que causan la falta de regulación del flujo sanguíneo a la articulación, con la consecuente resorción de hueso. La pérdida de hueso y en particular en el pie del diabético pueden ser el hecho inicial. Al desaparecer la percepción del dolor profundo, la propiocepción y los reflejos neuromusculares protectores, la articulación queda sometida a microtraumatismos repetidos con lo cual se presentan desgarros de ligamentos y fracturas de hueso. Se cree que la lesión después de las inyecciones intraarticulares frecuentes de glucocorticoides se debe a que su efecto analgésico que conduce al uso excesivo de una articulación de por sí dañada, lo cual acelera la lesión cartilaginosa, aunque el daño del cartílago inducido por esteroides es más frecuente en algunas especies animales que en seres humanos. Se desconoce la explicación de por qué sólo unos cuantos sujetos con neuropatía terminan por mostrar artritis neuropática con manifestaciones clínicas.

CUADRO 367-2 Enfermedades que se acompañan de artropatías neuropáticas

Diabetes mellitus	Amiloidosis
Tabes dorsal	Lepra
Meningomielocele	Indiferencia congénita al dolor
Siringomielia	Atrofia de músculos peroneos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artropatía neuropática suele comenzar en una sola articulación para después hacerlo en otras más, según el trastorno neurológico primario. La articulación afectada se agranda poco a poco por la proliferación ósea excesiva y el derrame sinovial. En la cavidad intraarticular se palpan a veces osteofitos; conforme evoluciona el trastorno se presenta inestabilidad, subluxación y crepitación articulares. pueden presentarse con rapidez las articulaciones neuropáticas de más de una articulación totalmente desorganizada con múltiples fragmentos óseos evoluciona en término de semanas o meses. El grado de dolor que percibe el paciente es menor del que cabría anticipar de acuerdo con la magnitud del daño articular. Los sujetos a veces perciben artralgias repentinas por fracturas intraarticulares de osteofitos o de cóndilos.

La artritis neuropática surge más a menudo en sujetos con diabetes mellitus en quienes la incidencia calculada se acerca al 0.5%. El trastorno por lo común comienza ≥50 años de edad, después de que la diabetes ha evolucionado durante años, pero existen excepciones. Las articulaciones que se dañan con más frecuencia son las tarsiana y tarso-metatarsiana, seguidas de metatarsofalángica y talotibial. En ocasiones hay afectación de rodillas y columna. Los pacientes suelen atribuir el comienzo del dolor de pies a traumatismos previos como haberse torcido el pie. Los cambios neuropáticos pueden aparecer con rapidez después de la fractura o la luxación del pie. Por lo común se identifica hinchazón del pie y del tobillo. El colapso de los huesos del tarso origina la convexidad de la planta del pie conocida como "pie en mecedora". En el dorso del pie a veces sobresalen grandes osteofitos. A menudo se forman callos sobre las cabezas de los metatarsianos y pueden ocasionar úlceras infectadas y osteomielitis. Es necesario insistir en la utilidad de dispositivos y ortesis protectoras, así como la exploración frecuente de los pies. En la radiografía se puede advertir resorción de los huesos de la zona metatarsiana distal y disminucion de los mismos. A veces se utiliza el término de *fractura-luxación de Lisfranc* para describir los cambios destructivos de las articulaciones tarsometatarsianas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de artritis neuropática se basa en los signos clínicos y los hallazgos radiográficos característicos en un sujeto que tiene una neuropatía sensitiva de fondo. El diagnóstico diferencial de la artritis neuropática depende de la gravedad del cuadro e incluye: osteomielitis, osteonecrosis, osteoartritis avanzada, fracturas por fatiga y enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio. Las imágenes radiográficas en la artritis neuropática muestran en un inicio los cambios de la osteoartritis con angostamiento del espacio interarticular, esclerosis de hueso subcondral, osteofitos y derrames articulares; lo que sigue son cambios destructivos e hipertróficos notables. Los signos radiográficos de la artritis neuropática son difíciles de diferenciar de los de la osteomielitis, en particular en el pie del diabético. Los bordes articulares en una articulación neuropática tienden a ser precisos, en tanto que en la osteomielitis son imprecisos. Los estudios de imagen pueden ser útiles, pero por lo regular se necesitan los cultivos de tejido obtenido de la articulación para descartar osteomielitis. Pueden ser útiles la resonancia magnética y las gammagrafías que utilizan leucocitos marcados con indio-111 o inmunoglobulina G marcada con el mismo radioisótopo, lo que mostrará una mayor captación del mismo en la osteomielitis, pero no en la articulación neuropática. En la gammagrafía ósea a base de tecnecio no se podrá diferenciar entre la osteomielitis y la artritis neuropática, porque en ambas surge una mayor captación del núclido. El líquido articular en la artritis neuropática no es de tipo inflamatorio; puede ser xantocró-

mico o incluso sanguinolento o a veces contiene fragmentos de membrana sinovial, cartílago y hueso. La detección de cristales de pirofosfato dihidratados de calcio refuerza el diagnóstico de artropatía por cristales. En caso de no detectarlos, el aumento del número de leucocitos puede denotar osteomielitis.

TRATAMIENTO

Artropatía neuropática

El tratamiento se debe centrar en la estabilización de la articulación. El tratamiento del trastorno primario, incluso con buenos resultados, por lo regular no modifica la artropatía establecida. Las ortesis y las férulas son útiles. Su aplicación exige una vigilancia cercana porque algunos pacientes no perciben la presión que ejerce una férula mal ajustada. En el paciente diabético, el diagnóstico oportuno de pie de Charcot y su tratamiento (prohibir cargar peso con el pie cuando menos durante 8 semanas) previene un padecimiento más grave. La fusión o artrodesis de una articulación inestable puede mejorar la función y disminuir el dolor, pero a menudo no se produce la unión, en particular cuando la inmovilización articular no es adecuada.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA E HIPOCRATISMO DIGITAL

La osteoartropatía hipertrófica (HOA, *hypertrophic osteoarthropathy*) se caracteriza por hipocratismo digital y, en fases más avanzadas, por neoformación perióstica de hueso y derrames sinoviales. El trastorno puede ser primario o familiar e iniciar en la niñez. La HOA secundaria surge en casos de neoplasias malignas intratorácicas, neumopatías supuradas y algunas hipoxémicas, cardiopatía congénita y otros trastornos diversos. El hipocratismo casi siempre forma parte de la HOA, pero también puede surgir como una manifestación aislada **(fig. 367-2)**. La presencia del hipocratismo aislado puede ser de tipo congénito o constituir la etapa temprana, o algún elemento de la diversidad de manifestaciones de HOA. La presencia del hipocratismo adquirido aislado posee la misma importancia clínica que el que acompaña a la periostitis.

Anatomía patológica y fisiopatología de la HOA adquirida En la HOA los cambios óseos en la zona distal de extremidades comienzan en forma de periostitis, seguidos de formación de hueso nuevo. En dicha fase se observa a veces un área radiolúcida entre el hueso perióstico nuevo y la cortical subyacente. Al evolucionar el proceso se depositan capas múltiples de hueso nuevo que quedan junto a la cortical y la engruesan. La porción externa del hueso muestra una imagen laminada con superficie irregular. Al inicio, el proceso de formación de hueso nuevo perióstico abarca las diáfisis proximal y distal de la tibia, peroné, radio y cúbito, y con menor frecuencia, fémur, húmero, metacarpianos, metatarsianos y falanges. A veces hay afectación de omóplatos, clavículas, costillas y huesos pélvicos. También pueden osificarse las membranas interóseas vecinas. La distribución de las manifestaciones óseas suele ser bilateral y simétrica. Pueden estar engrosadas las partes blandas que están sobre el tercio distal de brazos y piernas. La proliferación del tejido conjuntivo aparece en el lecho ungueal y en el cojincillo palmar de los dedos, lo cual da a las falanges distales una imagen en "palillo de tambor". Los vasos finos de los dedos en palillo de tambor están dilatados y con engrosamiento de sus paredes. Además, aumenta el número de anastomosis arteriovenosas.

FIGURA 367-2 Hipocratismo digital. *(Reimpresa a partir de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © 2018 American College of Rheumatology. Usada con autorización del American College of Rheumatology.)*

Se han planteado algunas teorías para explicar la patogenia de la HOA, pero muchas no han sido probadas ni han explicado la génesis de todos los trastornos clínicos que se acompañan de la osteoartropatía. Las teorías neurógena y humoral planteadas antes dejaron de ser consideradas como explicaciones posibles de HOA. Hay estudios que sugieren la participación de las plaquetas en la aparición y perpetuación de la HOA. Se observó que los megacariocitos y partículas plaquetarias grandes que aparecían en la circulación venosa quedaban fragmentados a su paso por los pulmones normales. En sujetos con cardiopatías congénitas cianóticas y otros cuadros que se acompañaban de cortocircuitos de derecha a izquierda, dichas grandes partículas plaquetarias esquivaban el pulmón y llegaban a la zona distal de extremidades, donde interactúan con células endoteliales. La activación plaquetaria/endotelial en la porción distal de extremidades puede hacer que se libere factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y otros factores que permiten la proliferación de tejido conjuntivo y periostio. La estimulación de los fibroblastos por parte del PDGF y factor β transformador del crecimiento origina proliferación celular y síntesis de colágeno. En individuos con las formas primaria y secundaria de HOA aumentan las concentraciones plasmáticas del antígeno del factor de Von Willebrand, lo cual denota activación o daño del endotelio. Se han demostrado en la piel afectada de individuo con HOA primaria anomalías de la síntesis de colágeno. Sin duda intervienen otros factores en la patogenia de la HOA y son necesarias más investigaciones para su mejor conocimiento.

Manifestaciones clínicas La HOA primaria o familiar, conocida también como *paquidermoperiostitis* o *síndrome de Touraine-Solente-Golé*, suele comenzar de manera gradual en la pubertad. En un número muy pequeño de sujetos comienza en el primer año de la vida. Se hereda por medio de un rasgo autosómico dominante con expresión variable y su frecuencia es nueve veces mayor en niños que en niñas. Cerca del 33% de los sujetos tiene el antecedente familiar de la HOA primaria.

La HOA primaria se caracteriza por hipocratismo digital, periostitis y signos poco comunes en la piel. Un número pequeño de individuos con el síndrome no muestra hipocratismo. Los cambios cutáneos y la periostitis son manifestaciones notorias del síndrome. La piel se engruesa y se torna áspera. Los pliegues nasolabiales se profundizan y aparecen surcos en la frente. Pueden observarse párpados de aspecto pesante y ptosis palpebral. La piel suele estar grasienta y aparece hiperhidrosis de manos y pies. Algunos sujetos también presentan acné vulgar, seborrea y foliculitis. En unos cuantos de ellos ocurre engrosamiento importante y arrugas en la piel cabelluda, signo que se ha denominado *cutis verticis gyrata*. La zona distal de las extremidades y en particular las inferiores se engruesan por la proliferación de hueso nuevo y tejidos blandos; cuando el cuadro es extenso la zona distal de las extremidades pélvicas se asemeja a la de un elefante. La periostitis por lo común no es dolorosa, pero puede serlo en la HOA secundaria. El hipocratismo digital puede ser extenso y producir grandes deformidades en palillo de tambor y torpeza motora. El hipocratismo también afecta los dedos de los pies. Los pacientes pueden percibir dolor articular y periarticular, en especial en los tarsos y las rodillas, y puede haber restricción leve del movimiento articular por hipertrofia periarticular de hueso. En los carpos, rodillas y tarsos surgen derrames no inflamatorios. No se advierte hipertrofia sinovial. Entre las anomalías acompañantes que aparecen en individuos con HOA primaria están gastropatía hipertrófica, insuficiencia de médula ósea, distribución capilar de tipo femenino, ginecomastia y defectos de estructuras craneales. En personas con HOA primaria los síntomas desaparecen al llegar la edad adulta.

La HOA secundaria, como consecuencia de un cuadro primario, ocurre con mayor frecuencia que dicho cuadro primario. Acompaña a diversos trastornos y puede anteceder durante un lapso de meses a las manifestaciones clínicas de la entidad acompañante. El hipocratismo digital es más frecuente que el síndrome completo de la HOA en individuos con enfermedades concomitantes. El hipocratismo evoluciona en meses y suele ser asintomático, por lo que el médico suele ser el primero en identificarlo y no el paciente. El enfermo puede tener una sensación de ardor en las yemas de los dedos. El hipocratismo se caracteriza por ensanchamiento de estas últimas, crecimiento del cojincillo palmar distal, convexidad del contorno de la uña y pérdida del ángulo de 15° normal entre la zona proximal de la uña y la cutícula. El espesor del dedo en la base de la uña es mayor que el de la articulación interfalángica distal. Es posible hacer una medición objetiva del hipocratismo digital midiendo el diámetro en la base de la uña y en la articulación interfalángica distal de los 10 dedos. Hay hipocratismo cuando la suma de las proporciones de cada uno de los dedos es >10. En forma

CUADRO 367-3 Trastornos acompañados de osteoartropatía hipertrófica

Pulmonares
Carcinoma broncógeno y otras neoplasias
Abscesos, empiema y bronquiectasias pulmonares
Neumonitis intersticial crónica
Fibrosis quística
Sarcoidosis
Tubo digestivo
Enfermedad intestinal inflamatoria
Esprúe
Neoplasia: de esófago, de hígado e intestino
Cardiovasculares
Cardiopatías congénitas cianóticas
Endocarditis bacteriana subaguda
Infección de injertos arteriales[a]
Aneurisma aórtico[b]
Aneurisma de arteria gruesa de extremidades[a]
Conducto arterioso persistente[b]
Fístula arteriovenosa de un vaso grueso de extremidades[a]
Tiroides (acropaquia tiroidea)
Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)

[a] Afectación unilateral. [b] Afectación de ambas extremidades inferiores.

directa se puede identificar el hipocratismo al pedir al paciente que coloque la cara dorsal de las falanges distales de los cuartos dedos (anulares), junto con la uña de los mismos, es decir, en sentido contrario mutuo. En circunstancias normales, se advierte una zona abierta entre la base de las uñas contrarias; cuando hay hipocratismo deja de observarse el espacio abierto. La base de la uña se siente esponjosa al comprimirla y la uña puede girarse fácilmente en su lecho. En la fase avanzada del hipocratismo, el dedo puede tener un aspecto de "palillo de tambor" y haber hiperextensión de la articulación interfalángica distal. La afectación perióstica de la zona distal de extremidades puede ocasionar un dolor ardoroso o molesto profundo. Dicho dolor puede ser incapacitante y se agrava por el decúbito y disminuye cuando se elevan las extremidades afectadas. La presión aplicada a la zona de antebrazos y piernas o la percusión suave de la porción distal de huesos largos como la tibia pueden causar gran dolor.

Algunos pacientes experimentan dolor articular en tobillos, muñecas y rodillas. A veces surgen derrames articulares y por lo común son pequeños y de tipo no inflamatorio. Rara vez hay afectación de las articulaciones pequeñas de las manos. El síntoma inicial de una neoplasia maligna oculta en pulmones puede ser dolor articular o de huesos largos intenso y a veces antecede al hipocratismo. Además, la evolución de la HOA tiende a ser más rápida cuando se asocia a neoplasias malignas, en particular carcinoma broncógeno. Los derrames de rodillas de tipo no inflamatorio pero con dolor variable pueden aparecer antes que el hipocratismo y los síntomas de periostitis distal. A diferencia de la HOA primaria, hay sudoración excesiva y carácter grasiento de la piel, así como engrosamiento de la piel de la cara.

La HOA ocurre en 5 a 10% de individuos con neoplasias malignas intratorácicas y las más frecuentes son carcinoma broncógeno y tumores pleurales **(cuadro 367-3)**. Las metástasis pulmonares pocas veces causan HOA. La HOA también aparece en individuos con infecciones intratorácicas que incluyen abscesos pulmonares, empiema y bronquiectasias pero pocas veces surge con la tuberculosis pulmonar. La HOA también puede acompañar a la neumonitis intersticial crónica, la sarcoidosis y la fibrosis quística. En esta última, el hipocratismo es más común que el síndrome completo de HOA. Otras causas del hipocratismo comprenden la cardiopatía congénita con cortocircuitos de derecha a izquierda, endocarditis bacteriana, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esprúe y neoplasias del esófago, hígado e intestino delgado y colon. En sujetos con cardiopatía congénita y cortocircuitos de derecha a izquierda, el hipocratismo solo aparece con mayor frecuencia que el síndrome completo de HOA.

Se ha observado hipocratismo en un solo lado en casos de aneurismas de grandes arterias de extremidades, en injertos arteriales infectados y con fístulas arteriovenosas de los vasos humerales y braquiales. El hipocratismo de dedos de pies pero no de la mano se ha vinculado con un aneurisma aórtico abdominal infectado y con conducto arterioso persistente. El hipocratismo de un solo dedo puede surgir después de traumatismo y también se le ha señalado en la gota tofácea y la sarcoidosis. Dicho trastorno aparece más a menudo solo que con todo el síndrome en muchas enfermedades, pero se ha identificado periostitis en ausencia de hipocratismo en la extremidad afectada de individuos con injertos arteriales infectados.

El hipertiroidismo (enfermedad de Graves), tratado o sin tratar, a veces se acompaña de hipocratismo y periostitis de huesos de manos y pies. El cuadro se conoce como *acropaquia tiroidea.* La periostitis puede ser asintomática y aparecer en la zona media de la diáfisis y la porción diafisaria de metacarpos y falanges. Puede haber dolor articular notable de la mano, que mejora con el tratamiento logrado de la disfunción tiroidea. Rara vez hay afectación de los huesos largos de las extremidades. En estos pacientes hay concentraciones séricas altas del estimulante tiroideo de acción prolongada.

Datos de laboratorio Las anomalías de estudios de laboratorio reflejan el trastorno primario. El líquido sinovial de las articulaciones afectadas tiene <500 leucocitos/mL y son mononucleares, de forma predominante. En las radiografías se identifica una débil línea radiolúcida debajo del hueso perióstico nuevo en toda la diáfisis de huesos largos, en su extremo distal. Estos cambios se observan más a menudo en tobillos, muñecas y rodillas. En los extremos de las falanges distales se advierte a veces resorción ósea. Los estudios con radionúclidos indican captación lineal pericortical en los bordes corticales de huesos largos, que pueden surgir antes que las modificaciones radiográficas.

TRATAMIENTO
Osteoartropatía hipertrófica

El tratamiento de HOA se orienta a identificar el trastorno acompañante y tratarlo de manera apropiada. Los síntomas y signos de HOA pueden desaparecer por completo con la extirpación del tumor o con la quimioterapia eficaz del mismo, o con antibioticoterapia y drenaje de la infección pulmonar crónica. La vagotomía o el bloqueo percutáneo del neumogástrico causa alivio sintomático en algunos pacientes. Con NSAID o analgésicos se pueden controlar los síntomas de HOA.

SÍNDROME DE DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

Este síndrome se califica ahora como *síndrome de dolor regional complejo tipo 1* en el nuevo sistema de clasificación de la International Association for the Study of Pain. Este síndrome se caracteriza por dolor e hinchazón por lo común en la zona distal de la extremidad, acompañado de inestabilidad vasomotora, cambios tróficos de la piel y la aparición rápida de desmineralización ósea. En el **capítulo 432** se expone con mayor detalle el síndrome de distrofia simpática refleja, incluido su tratamiento.

SÍNDROME DE TIETZE Y COSTOCONDRITIS

El síndrome de Tietze se manifiesta por hinchazón dolorosa de una o más articulaciones costocondrales. Suele comenzar antes de los 40 años y afectar por igual ambos géneros. En muchos enfermos, sólo hay una articulación afectada que comprende por lo regular la segunda o tercera costocondral. El dolor en la cara anterior del tórax puede comenzar en forma repentina o gradual. Se puede irradiar a los brazos o a los hombros y agravarse por estornudos, tos, inspiraciones profundas o movimientos de giro del tórax. El término *costocondritis* suele utilizarse en forma indistinta con el de *síndrome de Tietze*, pero algunos investigadores usan el primer término para señalar al dolor de las articulaciones costocondrales sin hinchazón. La costocondritis se observa en personas >40 años y tiende a afectar la tercera, cuarta y quinta articulaciones costocondrales y tener mayor prevalencia en mujeres. Los dos síndromes pueden simular las causas de dolor cardiacas o de la mitad superior del vientre. La artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis reactiva pueden afectar las articulaciones costocondrales, pero es fácil diferenciarlas por mostrar otras manifestaciones clínicas. Otras causas esqueléticas del dolor en la cara anterior del tórax son la xifoidalgia y el síndrome de costilla "deslizante" que suele abarcar la décima costilla. Los cánceres como el de mama, próstata, plasmacitoma y sarcoma pueden invadir las costillas, la columna torácica y la pared del tórax y generar síntomas que sugieran síndrome de Tietze. Los individuos con osteomalacia pueden tener dolor costal importante con microfracturas corroboradas o sin ellas. Estas manifestaciones deben diferenciarse por medio de imágenes radiográficas, gammagrafía ósea, medición de vitamina D o biopsia. Los analgésicos, los antiinflamatorios y las inyecciones locales de glucocorticoides por lo común alivian los síntomas de la costocondritis/síndrome de Tietze. Resulta importante no sobrediagnosticar estos síndromes en sujetos con síndrome de dolor agudo de tórax; muchos

pacientes mostrarán dolor a la palpación si ésta se hace muy vigorosamente en las articulaciones costocondrales.

SÍNDROME DE DOLOR MIOAPONEURÓTICO

El síndrome del dolor mioaponeurótico se caracteriza por múltiples zonas de dolor musculoesquelético localizado y dolor a la palpación, junto con puntos dolorosos al tacto. El dolor es profundo y sordo y puede acompañarse de una sensación de ardor. El dolor mioaponeurótico puede ser regional y aparecer después de traumatismos, uso excesivo o contracción estática prolongada de un músculo o un grupo muscular, que puede suceder si la persona lee o escribe en un escritorio o trabaja en la computadora. Además, el síndrome puede acompañar a la osteoartritis primaria del cuello o la zona baja del dorso. El dolor puede irradiar desde puntos dolorosos a zonas definidas, y que estén distantes del área del dolor original a la palpación. La palpación del punto doloroso reproduce o intensifica el dolor. Los puntos adoloridos pueden estar en el centro de un vientre muscular, pero también hacerlo en otros sitios como las uniones costoesternales, el apéndice xifoides, inserciones ligamentosas y tendinosas, aponeurosis y zonas de grasa. Se han descrito sitios con puntos dolorosos en músculos, como zonas de consistencia endurecida y tensa, y la palpación puede hacer que se contraiga el músculo. Sin embargo, tales datos no han sido peculiares del síndrome del dolor mioaponeurótico, porque en un estudio con grupo testigo también estuvieron presentes en algunos sujetos sanos. El dolor mioaponeurótico suele abarcar la nuca, la porción inferior del dorso, los hombros y el tórax. El dolor crónico en los músculos de la nuca puede abarcar el dolor referido desde un punto doloroso en la masa de erectores del cuello o el fascículo superior del trapecio a la cabeza, lo cual causa cefaleas persistentes que a veces duran días. Los puntos dolorosos de la masa paraespinal en la zona baja del dorso pueden irradiar el dolor al glúteo; éste puede ser referido en toda la extremidad inferior desde un punto doloroso en el glúteo mediano y puede imitar la ciática. Un punto doloroso en el músculo infraespinoso suele ocasionar dolor local y referido en la porción lateral del deltoides y desde la parte externa del brazo y de ahí a la mano. La inyección de un anestésico local como lidocaína al 1% en el punto doloroso suele aliviar en forma transitoria el dolor. Otra técnica útil es rociar en primer lugar una sustancia como el cloruro de etilo desde el punto doloroso hacia el área del dolor referido y luego distender el músculo. Puede ser necesario repetir varias veces dicha maniobra. También se obtienen beneficios con el masaje y aplicación de ultrasonido al área afectada. Se recomienda a los pacientes usar métodos que eviten tensiones musculares en el trabajo y las actividades recreativas. La postura y las posiciones que se adoptan en reposo son importantes para evitar la tensión muscular. El pronóstico en muchos sujetos es satisfactorio. En algunos pacientes el síndrome de dolor mioaponeurótico localizado en forma regional parece evolucionar y llegar a una forma de fibromialgia más generalizada **(cap. 366)**. Signos acompañantes frecuentes en estos pacientes son las anomalías del sueño o el sueño no reparador, y en ocasiones es necesario abordarlas en forma específica.

NEOPLASIAS Y ARTRITIS

Los tumores primarios y trastornos similares a tumores de la membrana sinovial son poco frecuentes, pero se debe pensar en ellos e incorporarlos en el diagnóstico diferencial de artropatías monoarticulares. Además, las metástasis óseas y los tumores óseos primarios junto a una articulación pueden ocasionar síntomas articulares.

La *sinovitis vellonodular pigmentada* (PVNS, *pigmented villonodular synovitis*) se caracteriza por proliferación benigna, exuberante y de evolución lenta del tejido sinovial, que suele abarcar una sola articulación. La etapa de comienzo más frecuente es el tercer decenio y hay una afectación un poco mayor en mujeres que en varones. Se desconoce el origen del trastorno.

La membrana sinovial tiene un color pardusco e innumerables vellosidades digitiformes y grandes que se fusionan para formar nódulos pediculados. Se advierte notable hiperplasia de células sinoviales en el estroma de las vellosidades. En el citoplasma de macrófagos y en el tejido intersticial hay gránulos de hemosiderina y lípidos. Puede haber células gigantes multinucleadas. La membrana sinovial proliferada crece en el interior del tejido subsinovial e invade cartílago y hueso vecinos.

El cuadro clínico de la sinovitis vellonodular pigmentada se caracteriza por hinchazón persistente y dolor de comienzo gradual en las articulaciones afectadas, muy a menudo en las rodillas. Las otras articulaciones afectadas son caderas, tobillos, articulaciones calcaneocuboideas, codos y las pequeñas de dedos de las manos o los pies. La enfermedad también puede abarcar la vaina flexora común de las manos o los dedos. Con menor frecuencia puede afectar las vainas tendinosas de la muñeca, el tobillo o los pies. Las manifestaciones como dolor y sensación de bloqueo o rigidez, pueden ser leves en el comienzo e intermitentes, y aparecer años antes de que el sujeto solicite la atención médica. En las radiografías se puede observar angostamiento del espacio interarticular, erosiones y quistes subcondrales. La resonancia magnética con eco de gradiente sugiere el diagnóstico de PVNS al revelar una tumoración sinovial con intensidad baja de la señal típica del tejido que contiene hemosiderina **(fig. 367-3)**. El líquido articular contiene sangre y es de color rojo oscuro o casi negro. En el líquido puede haber macrófagos que contengan lípidos. El líquido articular puede ser claro en caso de no haber hemorragia. En algunos enfermos la afectación es poliarticular.

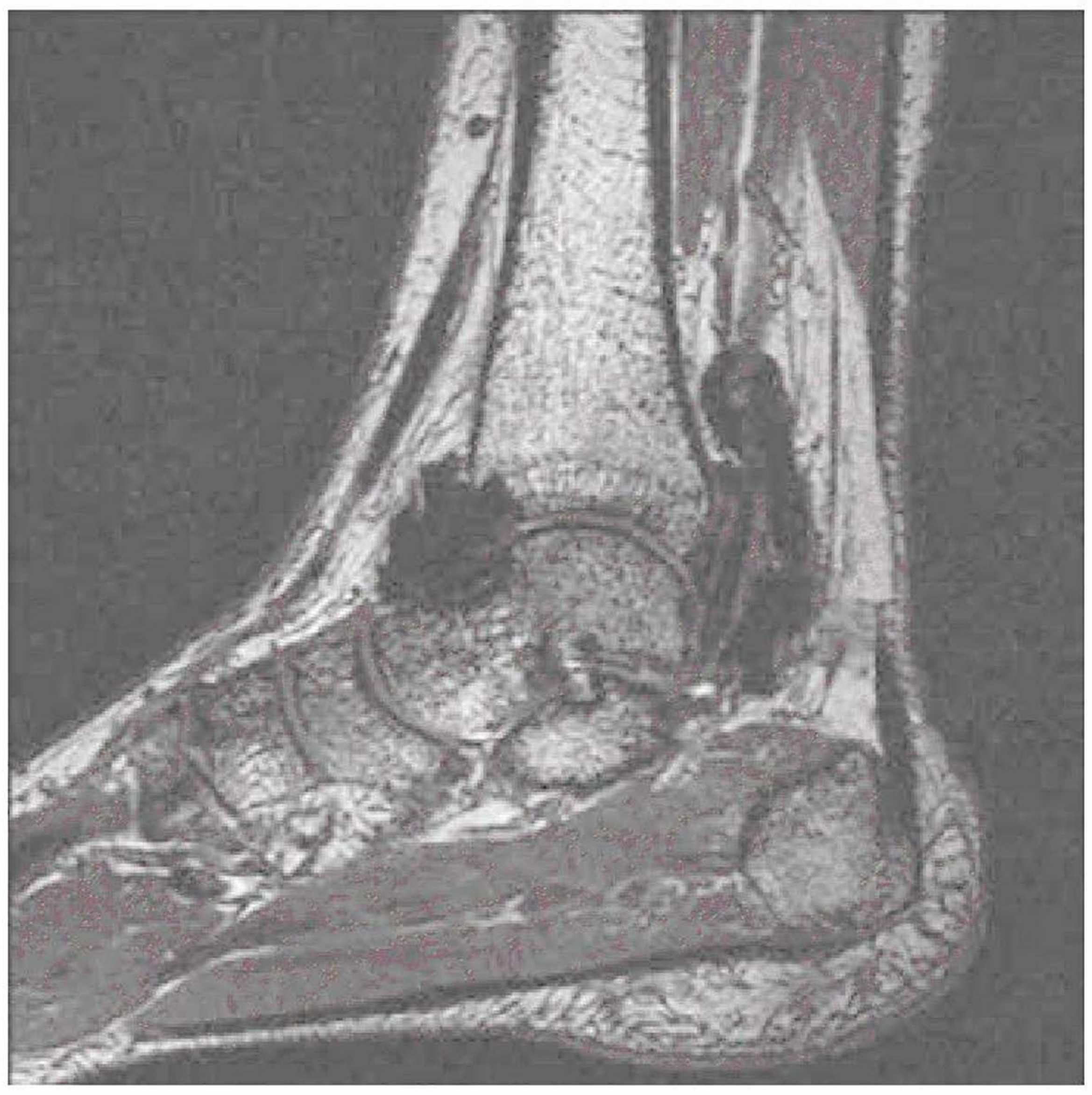


FIGURA 367-3 Sinovitis villonodular pigmentada. Imagen sagital por resonancia magnética con eco de gradiente que muestra una tumoración que colinda con el cuello del talón con una señal muy reducida típica del tejido que contiene hemosiderina. *(Por cortesía del Dr. Donald Flemming; con autorización.)*

El tratamiento de la sinovitis vellonodular pigmentada es la sinovectomía completa. Con la sinovectomía incompleta reaparecerá el problema, y la rapidez de proliferación hística puede ser mayor de lo que era originalmente. En algunos sujetos se han obtenido buenos resultados con la radiación de la articulación afectada.

La *condromatosis sinovial* es un trastorno caracterizado por múltiples proliferaciones metaplásicas focales en el cartílago de aspecto normal, en la vaina sinovial o tendinosa. Segmentos del cartílago se desprenden y siguen creciendo como osteofitos intraarticulares. Cuando dichos osteofitos se calcifican y osifican se conoce al trastorno como *osteocondromatosis sinovial*. El trastorno suele ser monoarticular y afecta a personas jóvenes o en la etapa media de la vida. La rodilla es la articulación afectada con mayor frecuencia y le siguen en ese orden las caderas, codos y hombros. Los síntomas son dolor, hinchazón y disminución del movimiento articular. En las radiografías se aprecian algunas calcificaciones redondeadas en el interior de la cavidad articular. El tratamiento es la sinovectomía, pero como ocurre en PVNS, el tumor puede reaparecer.

El *sarcoma sinovial* es una neoplasia maligna que aparece a menudo cerca de una articulación grande de las extremidades superiores o inferiores, y es más común en estas últimas. Rara vez surge en el interior de la propia articulación. Los sarcomas sinoviales componen 10% de los sarcomas de tejidos blandos. Se piensa que el tumor nace del tejido mesenquimatoso primitivo que se diferencia en células epiteliales o células fusiformes. En la masa tumoral pueden identificarse focos pequeños de calcificación. El sarcoma sinovial aparece más a menudo en adultos jóvenes y con mayor frecuencia en varones. El cuadro inicial es de una tumoración profunda de crecimiento lento de una articulación, que genera poco dolor. El área de la rodilla es el sitio más común y le siguen en frecuencia pie, tobillo, codo y hombro. Otros sitios primarios son los glúteos, la pared abdominal, el retroperitoneo y el mediastino. El tumor se propaga siguiendo planos hísticos y el sitio más frecuente de metástasis viscerales es el pulmón. El diagnóstico se hace por biopsia. El tratamiento abarca la extirpación amplia de la neoplasia que incluye músculo y ganglios regionales vecinos, seguida de quimioterapia y radioterapia. A veces se necesita amputar la zona distal afectada de la extremidad. La quimioterapia puede ser beneficiosa en algunos sujetos con metástasis. Las metástasis pulmonares aisladas pueden extirparse quirúrgicamente. La supervivencia a 5 años con tratamiento es variable y depende del estadio del tumor, pero varía de cerca del 25% a ≥60%. Los sarcomas sinoviales tienden a reaparecer en forma local y enviar metástasis a ganglios linfáticos regionales, pulmones y esqueleto.

Además de las raras metástasis directas de los tumores sólidos a la membrana sinovial muy vascularizada, las neoplasias que surgen de órganos extraarticulares pueden afectar articulaciones, por otros mecanismos. Las leucemias agudas en niños pueden imitar la artritis inflamatoria juvenil con artralgias y fiebre graves. En los adultos, la leucemia mieloide crónica y aguda infiltra la membrana sinovial en muy pocas ocasiones. La tricoleucemia poco común muestra una tendencia peculiar a ocasionar oligoartritis inflamatoria episódica y tenosinovitis. Los episodios son impresionantes e imitan las crisis de gota aguda. Mejoran con antiinflamatorios potentes como los glucocorticoides; una vez que la leucemia se encuentra en remisión también ceden los síntomas. Los carcinomas aparecen junto con los síndromes articulares paraneoplásicos que incluyen la osteoartropatía pulmonar hipertrófica (que se revisó antes). La fascitis palmar aguda con poliartritis es un cuadro coexistente poco común, aunque perfectamente descrito en algunos cánceres, en particular los adenocarcinomas. En términos clínicos, este síndrome tiene un comienzo bastante repentino con dolor en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos con contracturas de evolución rápida de los dedos por el engrosamiento de los tendones palmares (flexores). En los diabéticos se observa a veces un síndrome similar. Se ha descrito artritis paraneoplásica y puede aparecer en varias distribuciones: asimétrica con predominio en articulaciones de extremidades inferiores y poliartritis simétrica con afectación de articulaciones de manos. Con frecuencia también se identifican tumores después de comenzar la artritis, y muchos pacientes desde antes tuvieron un periodo de malestar general o pérdida de peso. El comienzo suele ser agudo y los enfermos tienden a ser ancianos varones. Estos signos deben plantear la posibilidad de una neoplasia maligna oculta (o una infección viral, como hepatitis C), como la causa de la artritis. En una serie, los síntomas mostraron resolución con el tratamiento satisfactorio de la neoplasia y no reaparecieron cuando esta última mostró recidiva. Se ha descrito una relación entre dermatomiositis y ciertas neoplasias, y en estos casos incluye dolor articular y artritis. La artritis que acompaña a las neoplasias puede mejorar con NSAID y el tratamiento de la neoplasia primaria.

Agradecimiento

Este capítulo es una versión revisada del capítulo escrito por el Dr. Bruce C. Gilliland en las ediciones previas del Harrison's. El Dr. Gilliland falleció el 17 de febrero de 2007. Fue colaborador de Harrison's Principles of Internal Medicine desde la 11ª edición.

LECTURAS ADICIONALES

Aguilar C *et al.*: Bone and joint disease in sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am 19:929, 2005.

Botek G *et al.*: Charcot neuroarthropathy: An often overlooked complication of diabetes. Cleve Clin J Med 77:593, 2010.

Guggenbuhl P *et al.*: Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Haemochromatosis: The bone and the joint. Best Pract Res Clin Rheumatol 25:649, 2011.

Kedar E, Gardner GC: Lipid-associated rheumatologic syndromes. Rheum Dis Clin North Am 39:481, 2013.

Killinger Z *et al.*: Arthropathy in acromegaly. Rheum Dis Clin North Am 36:713, 2010.

Ottaviani S *et al.*: Pigmented villonodular synovitis: A retrospective single-center study of 122 cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 40:539, 2011.

Pineda C, Martínez-Lavín M: Hypertrophic osteoarthropathy: What a rheumatologist should know about this uncommon condition. Rheum Dis Clin North Am 39:383, 2013.

Vanderhave KL *et al.*: Musculoskeletal care of the hemophiliac patient. J Am Acad Orthop Surg 20:553, 2012.

368 Trastornos periarticulares de las extremidades

Carol A. Langford

Los trastornos periarticulares son alteraciones musculoesqueléticas frecuentes que pueden afectar a personas de diferente edad. En este capítulo se revisan algunos de los trastornos periarticulares más frecuentes.

BURSITIS

La bursitis es la inflamación de una bolsa sinovial, que es un saco de paredes delgadas, revestido de tejido sinovial. La función de la bolsa es favorecer el movimiento de los tendones y los músculos sobre las prominencias óseas. Las fuerzas de fricción excesivas, traumatismos, infecciones o algunas enfermedades generales (p. ej., artritis reumatoide, gota) pueden producir bursitis. *La bursitis subacromial* (bursitis subdeltoidea) es la forma más frecuente. La bolsa subacromial, que está junto a la bolsa subdeltoidea, se encuentra entre la superficie inferior del acromion y la cabeza del húmero y está cubierta por el músculo deltoides. La tendinitis del manguito de los rotadores a menudo se acompaña de bursitis. Otra forma de bursitis que se observa con frecuencia es la *bursitis trocantérea*, que afecta la bolsa que rodea la inserción del glúteo medio en el trocánter mayor del fémur. Los pacientes presentan dolor en la cara externa de la cadera y en la parte superior del muslo y tienen hipersensibilidad en la cara posterior del trocánter mayor. La rotación externa y la abducción contra resistencia de la cadera inducen dolor, igual que la presión directa sobre la bolsa. *La bursitis del olécranon* ocurre sobre la cara posterior del codo y cuando la región se inflama es importante excluir la posibilidad de gota o infección aspirando la bolsa y realizando tinción de Gram y cultivo del líquido, además de buscar cristales de urato en éste. *La bursitis aquílea* afecta la bolsa situada por encima de la inserción del tendón del calcáneo y se debe a uso excesivo y a los roces que produce un calzado ajustado. *La bursitis retrocalcánea* es la inflamación de la bolsa situada entre el calcáneo y la superficie posterior del tendón de Aquiles. El dolor se percibe en la parte posterior del talón y aparece edema en la cara interna o externa del tendón. Se observa en espondiloartropatías, artritis reumatoide, gota o traumatismos. *La bursitis isquiática* afecta la bolsa que separa el glúteo medio de la tuberosidad isquiática y aparece después de estar mucho tiempo sentado girando sobre una superficie dura. *La bursitis del psoasiliaco* afecta la bolsa que se encuentra entre el músculo psoas iliaco y la articulación de la cadera y por fuera de los vasos femorales. El dolor se localiza en esa zona y empeora con la flexión y extensión de la cadera. La *bursitis anserina* es una inflamación de la bolsa del músculo sartorio situada en la cara interna de la tibia inmediatamente por debajo de la rodilla y del tendón conjunto, y se manifiesta por dolor al subir escaleras. Existe sensibilidad excesiva al contacto y la presión en la inserción del tendón común del sartorio, del recto interno y del semitendinoso. La *bursitis prerrotuliana* se localiza en la bolsa situada entre la rótula y la piel suprayacente y ocurre al permanecer arrodillado sobre una superficie dura. También puede haber gota o infección en este sitio. La bursitis por lo general se diagnostica con base en la historia clínica y exploración física, pero en ciertos casos es útil observarla en una ecografía para fines de diagnóstico y para la inyección dirigida de glucocorticoides. El tratamiento consiste en evitar la situación agravante, dar reposo a la región enferma, administrar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drug*) o inyectar un glucocorticoide en el sitio de la inflamación.

TENDINITIS DEL MANGUITO DE LOS ROTADORES Y SÍNDROME DE COMPRESIÓN Y ATRAPAMIENTO

La tendinitis del manguito de los rotadores es la causa principal del dolor de hombro y actualmente se cree que es causada por inflamación de uno o más tendones. El manguito de los rotadores está formado por los tendones de los músculos supraespinoso, infraespinoso, subescapular y redondo menor, y se inserta en las tuberosidades del húmero. De todos estos tendones, el afectado con mayor frecuencia es el supraespinoso, tal vez porque queda atrapado y pinzado repetidamente (*síndrome de atrapamiento*) entre la cabeza del húmero y la superficie inferior del tercio anterior del acromion y del ligamento acromiocoracoideo situado por encima y porque el riego sanguíneo del tendón disminuye durante la abducción del brazo **(fig. 368-1)**. Con menor frecuencia se lesiona el tendón del infraespinoso o el de la porción larga del bíceps. Este proceso se acompaña también de una bursitis subacromial. Los síntomas suelen aparecer después de alguna lesión o del uso excesivo, en especial cuando se realizan movimientos de elevación del brazo con cierto grado de flexión hacia adelante. El síndrome de compresión-atrapamiento ocurre en personas que practican béisbol, tenis o natación o que trabajan en tareas que obligan a elevar el brazo. Los individuos mayores de 40 años son en particular susceptibles. Los pacientes se quejan de dolor sordo en el hombro que en ocasiones dificulta el sueño. El dolor se agudiza al realizar movimientos de abducción activa con el brazo para colocarlo por encima de la cabeza. El arco comprendido entre los 60 y 120° es en especial doloroso. Hay hipersensibilidad en la cara externa de la cabeza del húmero inmediatamente por debajo del acromion. Los NSAID, la inyección local de glucocorticoides y la fisioterapia pueden aliviar los síntomas. En los pacientes que no responden a las

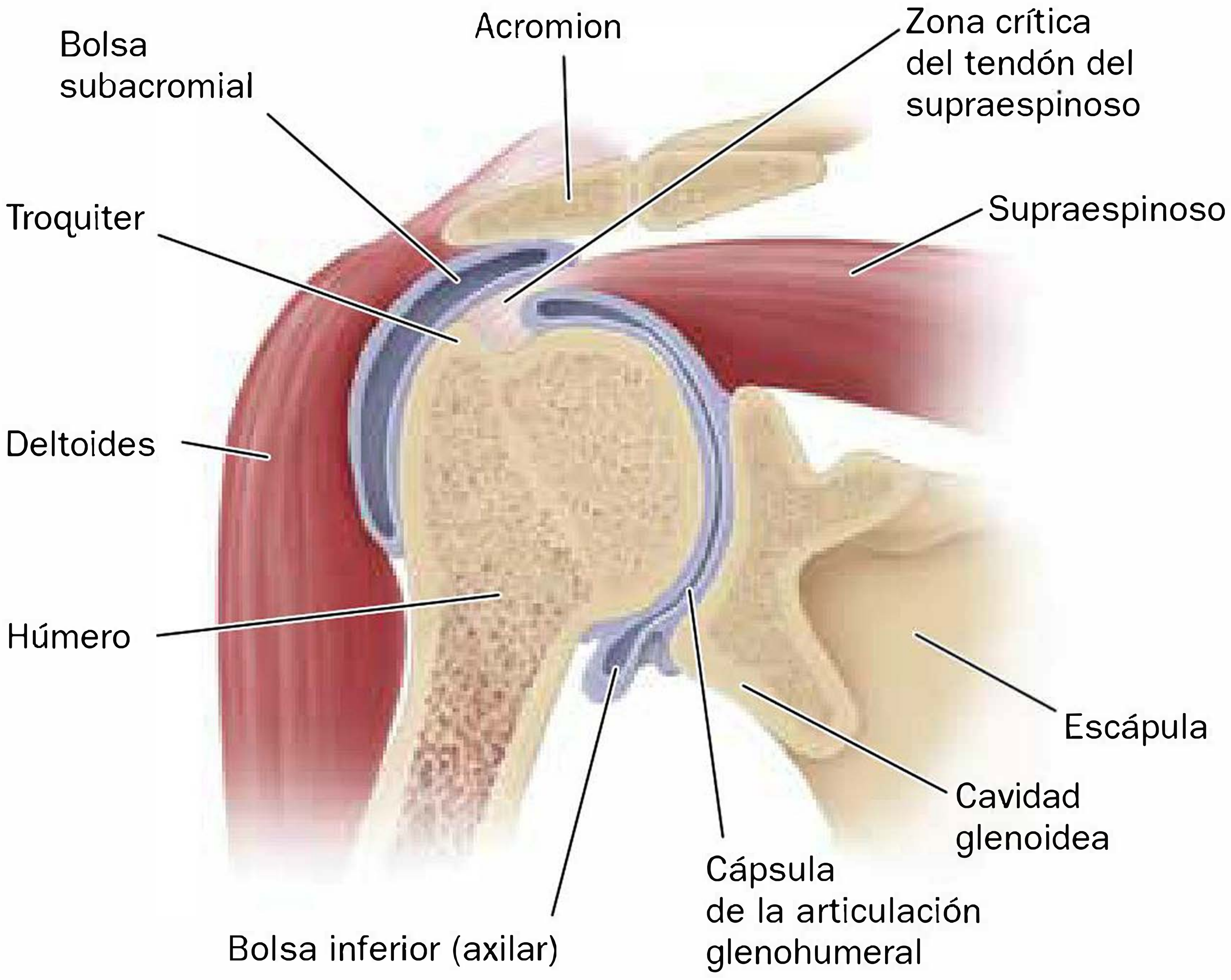


FIGURA 368-1 Sección coronal del hombro, que ilustra las relaciones de la articulación glenohumeral, la cápsula articular, la bolsa subacromial y el manguito de rotadores (tendón supraespinoso). *(De F Kozin, en Arthritis and Allied Conditions, 13th ed, WJ Koopman [ed]. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, con autorización.)*

medidas conservadoras se debe realizar una desbridación quirúrgica del espacio subacromial.

A veces se produce un desgarro del tendón del supraespinoso al caer con el brazo extendido o levantar un objeto pesado. Los síntomas consisten en dolor con debilidad para la abducción y la rotación externa del hombro; después aparece atrofia del músculo supraespinoso. El diagnóstico se confirma por artrografía, ecografía o MRI. Puede ser necesaria la reparación quirúrgica en los pacientes que no mejoran con las medidas conservadoras. La cirugía está indicada en aquellos con desgarros moderados o intensos acompañados de pérdida funcional.

TENDINITIS CALCIFICADA

Este proceso se caracteriza por el depósito de sales de calcio, principalmente hidroxiapatita, en un tendón. No se conoce bien el mecanismo de esa calcificación pero quizá se inicie por efecto de la isquemia o de la degeneración del tendón. El tendón del supraespinoso es el afectado más a menudo porque sufre atrapamiento o compresión con mayor frecuencia, además de experimentar disminución en su riego sanguíneo durante la abducción del brazo. Este proceso suele observarse en personas >40 años. La calcificación tendinosa puede inducir inflamación aguda causante de dolor agudo e intenso en el hombro. Sin embargo, también puede ser asintomática o no guardar relación con los síntomas del paciente. El diagnóstico de calcificación tendinosa se establece por medio de ecografía o una radiografía. La mayor parte de los casos se resuelve espontáneamente y responde al tratamiento conservador con fisioterapia, NSAID o ambos. Unos cuantos pacientes no responden y necesitan aspiración percutánea con aguja bajo guía ecográfica y lavado o cirugía.

TENDINITIS Y ROTURA DEL TENDÓN DEL BÍCEPS

La tendinitis bicipital o tenosinovitis se debe a la fricción que sufre el tendón de la porción larga del bíceps a su paso por el surco bicipital. Cuando la inflamación es aguda, los pacientes presentan dolor en la parte anterior del hombro que se irradia hacia abajo por el bíceps hasta el antebrazo. Hay dolor y movilidad limitada al efectuar los movimientos de abducción y rotación externa. El surco bicipital es muy doloroso a la palpación. Se puede provocar dolor a lo largo del tendón realizando con el antebrazo un movimiento de supinación contra resistencia, mientras el codo permanece en flexión de 90° (signo de la supinación de Yergason). Un esfuerzo enérgico con el brazo puede provocar la rotura brusca del tendón, que suele ser dolorosa. Si el paciente es joven, esta lesión debe repararse quirúrgicamente; en personas mayores, la rotura del tendón produce dolor escaso o nulo y se reconoce por la presencia de hinchazón persistente del bíceps que se debe a retracción de la porción larga del bíceps. En estos casos no suele ser necesaria la cirugía.

TENOSINOVITIS DE DE QUERVAIN

En este trastorno, la inflamación se extiende hasta el abductor largo y extensor corto del pulgar en el sitio donde atraviesan una vaina fibrosa al nivel de la apófisis estiloides del radio. La causa por lo general es la rotación repetitiva de la muñeca. Puede ocurrir durante el embarazo y también en las madres de niños pequeños por cargarlos con el pulgar extendido. Estos pacientes sienten dolor como de pinchazo al tomar algo con el pulgar. A menudo se acompaña de edema e hipersensibilidad sobre la apófisis estiloides del radio. El signo de Finkelstein es positivo; éste se induce pidiendo al paciente que apoye el pulgar sobre la palma de la mano y luego que cierre los dedos. A continuación gira la muñeca en sentido cubital, lo cual provoca dolor en la vaina tendinosa afectada en la región de la apófisis estiloides del radio. El tratamiento inicial consiste en la aplicación de una férula en la muñeca y la administración de NSAID. Si el dolor es intenso o resistente al tratamiento conservador, la inyección de glucocorticoides suele ser muy eficaz.

TENDINITIS ROTULIANA

Esta tendinitis abarca el tendón rotuliano y su unión con el extremo inferior de la rodilla. Los pacientes sienten dolor al saltar jugando baloncesto, al subir escaleras o al hacer sentadillas. Se acompaña de hipersensibilidad a la exploración física del extremo inferior de la rodilla. El tratamiento consiste en reposo, aplicación de hielo y administración de NSAID, seguidos de ejercicios de estiramiento y flexibilidad.

TENDINOPATÍAS FARMACOLÓGICAS

Con la cantidad creciente de fármacos disponibles, la posibilidad de tendinopatías inducidas por medicamentos se reconoce cada vez más. Las clases de fármacos más relacionadas con tendinopatías incluyen quinolonas, glucocorticoides, inhibidores de la aromatasa y estatinas. Aunque cualquier tendón puede afectarse, los de las extremidades inferiores son los que se alteran con mayor frecuencia, en particular el tendón de Aquiles. Todavía se desconocen los mecanismos fisiopatológicos causantes de las tendinopatías por fármacos. Las manifestaciones iniciales incluyen dolor y quizá inflamación sobre el tendón, aunque algunos pacientes se presentan con rotura tendinosa. La ecografía y la MRI aportan información sobre la estructura e integridad del tendón para respaldar el diagnóstico. Ante la sospecha, el fármaco potencial debe suspenderse y no reiniciarse, de ser posible, en el tratamiento médico general del paciente. Las roturas tendinosas a veces ameritan cirugía.

SÍNDROME DE BANDA ILIOTIBIAL

La banda iliotibial es el tejido conjuntivo grueso que viaja desde el ilion hasta la fíbula. Los pacientes con síndrome de la banda iliotibial manifiestan dolor o ardor en el sitio donde la banda cruza el cóndilo femoral lateral de la rodilla; algunas veces el dolor se irradia sobre el muslo hacia la cadera. Los factores que predisponen a la formación de una banda iliotibial comprenden alineación en varo de la rodilla, correr distancias muy largas, zapatos mal ajustados o correr con frecuencia sobre terreno irregular. El tratamiento consiste en reposo, NSAID, fisioterapia y corregir los factores de riesgo como los zapatos y la superficie donde la persona corre. La inyección de glucocorticoides en el área dolorosa ofrece alivio, pero es importante evitar correr al menos por 2 semanas después de la inyección. En unos cuantos pacientes en quienes fracasa el tratamiento conservador se han obtenido buenos resultados con la liberación quirúrgica de la banda iliotibial.

CAPSULITIS ADHESIVA

Llamada habitualmente "hombro congelado", la capsulitis adhesiva se caracteriza por dolor y limitación de los movimientos del hombro, en ausencia casi siempre de una enfermedad intrínseca de éste. Sin embargo, la capsulitis adhesiva puede aparecer después de una bursitis o tendinitis del hombro o asociarse a ciertos procesos generales, como enfermedades pulmonares crónicas, infarto de miocardio y diabetes mellitus. La inmovilidad prolongada del brazo favorece el desarrollo de capsulitis adhesiva. Desde el punto de vista patológico, la cápsula del hombro está engrosada y puede haber un infiltrado inflamatorio poco intenso acompañado de fibrosis.

La capsulitis adhesiva ocurre más a menudo en mujeres mayores de 50 años. El dolor y la rigidez suelen aparecer de manera paulatina pero en algunos pacientes empeora con rapidez. El paciente manifiesta dolor nocturno de hombro que interfiere con el sueño. El hombro es doloroso a la palpación y hay limitación de los movimientos activos y pasivos. Las radiografías del hombro muestran osteopenia. El diagnóstico casi siempre se hace en la exploración física, pero si es necesario puede confirmarse con artrografía, en la que sólo puede inyectarse a presión una cantidad limitada de material, casi siempre <15 mL, en la articulación del hombro.

En la mayor parte de los casos, este trastorno mejora de manera espontánea entre 1 y 3 años después de su inicio. Si bien el dolor suele disminuir, casi siempre queda cierta limitación en la motilidad del hombro. La movilización precoz del brazo después de sufrir la lesión puede evitar el

desarrollo de esta enfermedad. La base del tratamiento de la capsulitis adhesiva es la fisioterapia. Las inyecciones locales de glucocorticoides y los NSAID también alivian los síntomas. La inyección lenta pero forzada del medio de contraste en la articulación es capaz de lisar las adherencias y de conseguir la distensión de la cápsula, aumentando así la amplitud de los movimientos. En algunos pacientes es útil la manipulación forzada del hombro bajo anestesia.

EPICONDILITIS EXTERNA

Esta patología dolorosa, conocida también como codo de tenista, afecta los tejidos blandos de la cara externa del codo. El dolor se origina en el sitio de unión de los extensores comunes al epicóndilo o muy cerca del mismo y se irradia hacia el antebrazo y el dorso de la muñeca. El dolor suele aparecer después de un trabajo o actividad recreativa que obliga a realizar movimientos repetidos de extensión y supinación de la muñeca contra resistencia. La mayoría de los pacientes se lesiona cuando realizan esfuerzos ajenos al tenis, como desyerbar, llevar maletas o portafolios, o usar un destornillador. En el tenis, la lesión suele producirse al golpear de revés con el codo en flexión. Movimientos como estrechar la mano al saludar o abrir una puerta pueden reproducir el dolor y lo mismo ocurre si la parte externa del codo se golpea con un objeto duro.

El tratamiento suele consistir en reposo junto con la administración de un NSAID; la aplicación de ultrasonido, hielo y masajes de fricción también ayudan a calmar el dolor. Cuando éste es intenso, conviene colocar el codo en flexión de 90° en un cabestrillo o una férula. Si el dolor es agudo y bien localizado, puede ser eficaz una inyección de glucocorticoides con aguja fina. Después, se indica al paciente mantener el brazo en reposo al menos por 1 mes y que evite las actividades que agravarían el proceso. Una vez que remiten los síntomas, el paciente debe iniciar un proceso de rehabilitación para aumentar la flexibilidad y fortalecer los músculos extensores antes de reanudar las actividades ordinarias con el brazo. La colocación de una banda de 2.5 a 5 cm en el antebrazo, por debajo del codo, ayuda a disminuir la tensión de los músculos extensores al nivel de su inserción en el epicóndilo. El paciente debe restringir los movimientos que exigen extensión y supinación forzadas de la muñeca. La mejoría puede tardar meses. A veces el paciente sigue quejándose de dolores leves, pero con el tratamiento suele evitarse la reaparición de un dolor incapacitante. En ocasiones, es necesario liberar con cirugía la aponeurosis de los extensores.

EPICONDILITIS INTERNA

Es un síndrome por uso excesivo, que produce dolor en la parte interna del codo con irradiación al antebrazo. Se considera que su causa estriba en la ejecución repetida de movimientos de flexión y pronación de la muñeca contra alguna resistencia, los cuales dan lugar a microdesgarros y la aparición de tejido de granulación en el sitio de origen del pronador redondo y de los flexores del antebrazo, en especial del palmar mayor. Este síndrome de fatiga suele observarse en pacientes >35 años y es mucho menos frecuente que la epicondilitis externa. Aparece sobre todo con los movimientos repetidos relacionados con ciertos trabajos pero también se observa en algunas actividades recreativas, como en los movimientos de *swinging* del golf (codo del jugador de golf) o en los lanzamientos del béisbol. En la exploración física se provoca dolor palpando distalmente a la epitróclea, en el origen de los flexores del antebrazo. El dolor se puede reproducir al realizar movimientos de flexión y pronación de la muñeca contra resistencia, mientras se mantiene el codo en extensión. Las radiografías suelen ser normales. El diagnóstico diferencial de los pacientes con síntomas de la epitróclea debe hacerse con los desgarros del pronador redondo y con el desgarro agudo y la inestabilidad del ligamento colateral interno. La neuritis del cubital se ha encontrado en 25 a 50% de los pacientes con epicondilitis interna, y produce sensibilidad excesiva al contacto y la presión sobre el nervio cubital a nivel del codo, así como hipoestesia y parestesias en el lado cubital de la mano.

El tratamiento inicial de la epicondilitis interna es conservador y consiste en reposo, NSAID, fricciones, aplicación de ultrasonido y de hielo. Algunos pacientes requieren la colocación de una férula. Las inyecciones de glucocorticoides en el sitio del dolor también pueden ser eficaces. Se le indica al paciente descansar por lo menos 1 mes. Además, se inicia fisioterapia una vez que remite el dolor. En los pacientes con epicondilitis interna debilitante crónica que siguen sin mejorar después de 1 año de tratamiento como mínimo, puede ser necesario liberar quirúrgicamente el músculo flexor en su origen, cirugía que suele dar buenos resultados.

FASCITIS PLANTAR

Ésta es causa frecuente de podalgia en adultos y su incidencia máxima se observa entre 40 y 60 años. El dolor se origina en el sitio en que la fascia plantar se une a la tuberosidad interna del calcáneo. Algunos de los factores que agravan el riesgo de padecer fascitis plantar son obesidad, pie plano (pronación excesiva del pie), pie cavo (con arco alto), limitación de la dorsiflexión del tobillo, permanecer de pie por tiempo prolongado, caminar en superficies duras y calzado inadecuado. En los corredores, la carrera excesiva o un cambio a una superficie más dura para correr pueden desencadenar dicho trastorno.

El diagnóstico de fascitis plantar por lo común se hace con base en la anamnesis y la exploración física. El individuo siente dolor intenso con los primeros pasos al levantarse por la mañana o después de inactividad en el transcurso del día. La molestia suele disminuir con la actividad del pie durante el día y empeora al continuarla. También empeora cuando la persona camina descalza o sube escaleras. En la exploración existe dolor a la palpación en la porción inferior del talón, que corresponde al sitio de inserción de la aponeurosis plantar.

Los estudios de imágenes están indicados si no se corrobora el diagnóstico. En la radiografía simple se pueden detectar espolones calcáneos, que tienen poca importancia diagnóstica. La ecografía en esta enfermedad puede demostrar engrosamiento de la aponeurosis e hipoecogenicidad difusa, que denota edema en el punto de inserción de la aponeurosis con el hueso. La MRI es un método sensible para detectar la fascitis, pero por lo común no es necesaria para corroborar el diagnóstico.

Se ha observado que en más de 80% de los individuos los síntomas desaparecen en 12 meses. El tratamiento inicial consiste en aplicación de hielo, calor, masaje, estiramiento y eliminación de actividades que pueden agravar la fascitis plantar. Las ortesis permiten el apoyo del arco interno y a veces son eficaces para reducir los síntomas. Con frecuencia se colocan bandas o cintas en los pies y algunos pacientes se benefician de una férula nocturna para conservar el tobillo en posición neutra. Para aliviar los síntomas se puede recurrir por un lapso breve a los NSAID en individuos en que los beneficios son mayores que los riesgos. También se ha demostrado eficacia de inyecciones locales de glucocorticoides, pero pudieran conllevar un mayor peligro de que se rompa la aponeurosis plantar. La fasciotomía plantar se reserva para individuos que no han mejorado después de utilizar tratamiento conservador por 6 a 12 meses, como mínimo.

LECTURAS ADICIONALES

Buchbinder R: Plantar fasciitis. N Engl J Med 350:2159, 2004.

Greis AC *et al.*: Evaluation and nonsurgical management of rotator cuff calcific tendinopathy. Orthop Clin North Am 46:293, 2015.

Harrison AK, Flatow EL: Subacromial impingement syndrome. J Am Acad Orthop Surg 19:701, 2011.

Kirchgesner T *et al.*: Drug-induced tendinopathy: From physiology to clinical applications. Joint Bone Spine 81:485, 2014.

Neviaser AS, Neviaser RJ: Adhesive capsulitis of the shoulder. J Am Acad Orthop Surg 19:536, 2011.

Sección 1 Endocrinología

369 Enfoque del paciente con trastornos endocrinos

J. Larry Jameson

El manejo de los trastornos endocrinos requiere de un amplio conocimiento del metabolismo intermediario, de la fisiología reproductiva, del metabolismo óseo y del crecimiento. En consecuencia, la práctica de la endocrinología está íntimamente ligada a un marco conceptual para entender la secreción hormonal, la acción hormonal y los principios del control de retroalimentación **(cap. 370)**. El sistema endocrino se valora principalmente al cuantificar las concentraciones hormonales, dotando al médico una información diagnóstica valiosa. La mayoría de los trastornos del sistema endocrino son susceptibles de un tratamiento efectivo, una vez que se ha establecido el diagnóstico correcto. Los trastornos endocrinos por déficit, son tratados con reemplazo hormonal fisiológico; las condiciones de exceso de hormonas, que por lo general son ocasionadas por adenomas glandulares benignos, son tratadas extirpando quirúrgicamente los tumores o disminuyendo las concentraciones de hormonas con tratamiento médico.

CAMPO DE LA ENDOCRINOLOGÍA

La especialidad de la endocrinología comprende el estudio de las glándulas y de las hormonas que éstas producen. El término *endocrino* fue acuñado por Starling para contrastar las acciones de las hormonas secretadas internamente (*endocrino*) con aquellas secretadas externamente (*exocrino*) o hacia la luz, como el tubo gastrointestinal. El término *hormona* es derivado de un vocablo griego que significa "poner en movimiento", y describe acertadamente las acciones dinámicas de las hormonas, para provocar respuestas celulares y regular procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación.

A diferencia de muchas otras especialidades en medicina, no es posible definir endocrinología de manera estricta por líneas anatómicas. Las glándulas endocrinas clásicas —hipófisis, tiroides, paratiroides, islotes pancreáticos, suprarrenales y gónadas— se comunican ampliamente con otros órganos a través del sistema nervioso, hormonas, citocinas y factores de crecimiento. Además de sus funciones sinápticas tradicionales, el cerebro produce un conjunto amplio de hormonas peptídicas, y esto ha originado la disciplina de la neuroendocrinología. A través de la producción de factores de liberación hipotalámicos, el sistema nervioso central (*central nervous system*, CNS) ejerce una influencia regulatoria mayor sobre la secreción de hormonas hipofisarias **(cap. 371)**. El sistema nervioso periférico estimula la médula suprarrenal. Los sistemas endocrino e inmune también se encuentran íntimamente entrelazados. La hormona suprarrenal cortisol es un poderoso inmunosupresor. Las citocinas y las interleucinas (IL, *interleukins*) tienen efectos significativos sobre las funciones de la hipófisis, la glándula suprarrenal, la tiroides y las gónadas. Enfermedades endocrinas comunes como la enfermedad tiroidea autoinmune y la diabetes mellitus tipo 1, son ocasionadas por la desregulación de la vigilancia y tolerancia inmunes. Enfermedades menos comunes como la falla poliglandular, la enfermedad de Addison y la hipofisitis linfocítica, también tienen una base inmunológica.

La interdigitación de la endocrinología con procesos fisiológicos en otras especialidades, en ocasiones oscurece el papel de las hormonas. Por ejemplo, las hormonas desempeñan una función importante en el mantenimiento de la presión arterial, el volumen intravascular y la resistencia periférica en el sistema cardiovascular. Sustancias vasoactivas como las catecolaminas, la angiotensina II, la endotelina y el óxido nítrico participan en los cambios dinámicos del tono vascular, además de sus múltiples funciones en otros tejidos. El corazón es la fuente principal del péptido natriurético auricular, que actúa de manera endocrina clásica para inducir natriuresis en un órgano blanco distante (el riñón). La eritropoyetina, una hormona circulante tradicional, es producida en el riñón y estimula la eritropoyesis en la médula ósea **(cap. 59)**. El riñón participa de manera integral en el eje renina-angiotensina (cap. 379) y es un blanco primario de varias hormonas, incluyendo la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), los mineralocorticoides y la vasopresina. El tubo digestivo produce un número sorprendente de hormonas peptídicas, como colecistocinina, grelina, gastrina, secretina y el péptido intestinal vasoactivo, entre muchas otras. Los tumores carcinoides y de los islotes pueden secretar cantidades excesivas de estas hormonas, ocasionando síndromes clínicos específicos **(cap. 80)**. Muchas de estas hormonas gastrointestinales también son producidas en el SNC, donde se comprenden poco sus funciones. El tejido adiposo produce leptina, que actúa a nivel central para controlar el apetito, junto con la adiponectina, la resistina y otras hormonas que regulan el metabolismo. A medida de que hormonas como inhibina, grelina y leptina son descubiertas, son integradas en la ciencia y en la práctica de la medicina sobre la base de sus papeles funcionales, más que de sus tejidos de origen.

La caracterización de los receptores de hormonas con frecuencia revela relaciones inesperadas con factores de disciplinas no endocrinas. Por ejemplo, los receptores a la hormona de crecimiento (GH, *growth* hormone) y la leptina, son miembros de la familia de receptores de citocinas. Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR, *G protein-coupled receptors*), que median las acciones de muchas hormonas peptídicas, son utilizados en numerosos procesos fisiológicos incluyendo la visión, el gusto y la neurotransmisión.

MECANISMOS PATOLÓGICOS DE ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Las enfermedades endocrinas pueden dividirse en tres tipos principales: 1) exceso de hormonas, 2) deficiencia de hormonas y 3) resistencia a hormonas **(cuadro 369-1)**.

CAUSAS DE EXCESO DE HORMONAS

Los síndromes de exceso de hormonas pueden ocurrir por el crecimiento neoplásico de células endocrinas, trastornos autoinmunitarios y administración en exceso de hormonas. Los tumores endocrinos benignos, incluyendo los de la paratiroides, de la hipófisis y los adenomas suprarrenales, con frecuencia mantienen la capacidad de producir hormonas, tal vez reflejando el hecho de que estos tumores están relativamente bien diferenciados. Muchos tumores endocrinos exhiben defectos sutiles en sus "puntos de ajuste" para retroalimentación negativa. Por ejemplo, en la enfermedad de Cushing, la inhibición alterada de la retroalimentación de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) se asocia con funcionamiento autónomo. Sin embargo, las células tumorales no son completamente resistentes a la retroalimentación, lo cual es evidenciado por la supresión de ACTH con dosis más altas de dexametasona (p. ej., la prueba con altas dosis de dexametasona) **(cap. 379)**. Defectos similares del punto de ajuste son también típicos de los adenomas paratiroideos y de los nódulos tiroideos que funcionan en forma autónoma.

Las bases moleculares de algunos tumores endocrinos, como los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) (MEN 1, 2A, 2B), también han proporcionado una perspectiva importante sobre la tumorogénesis **(cap. 381)**. La MEN 1 se caracteriza por la tríada de tumores paratiroideos, de islotes pancreáticos e hipofisarios. La MEN 2 predispone a carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El gen *MEN1*, localizado en el cromosoma 11q13, codifica un gen supresor tumoral putativo, la menina. De manera análoga al paradigma inicialmente descrito en el retinoblastoma, el individuo afectado hereda una copia mutante del gen *MEN1*, y la tumorogénesis resulta después de una segunda mutación somática ("segundo golpe") que ocasiona la pérdida de la función del gen *MEN1* normal (a través de eliminación [deleción] o de mutaciones puntuales).

A diferencia de la inactivación de un gen supresor tumoral, como ocurre en la MEN 1 y en la mayoría de los otros síndromes de cáncer hereditario, la MEN 2 es ocasionada por mutaciones activadoras en un solo alelo. En este caso, las mutaciones activadoras del protooncogén *RET*, que codifica a un receptor de cinasa de tirosina, ocasiona, en la infancia, hiperplasia de células C tiroideas antes del desarrollo de carcinoma medular de tiroides. El dilucidar este mecanismo patogénico ha permitido el tamizaje genético temprano para mutaciones de *RET* en individuos en riesgo de MEN 2, permitiendo la identificación de aquellos que pudieran beneficiarse de

CUADRO 369-1 Causas de disfunción endocrina

TIPO DE TRASTORNO ENDOCRINO	EJEMPLOS
Hiperfunción	
Neoplásico	
Benigno	Adenomas hipofisarios, hiperparatiroidismo, nódulos tiroideos o suprarrenales autónomos, feocromocitoma
Maligno	Cáncer suprarrenal, cáncer medular de tiroides, carcinoide
Ectópico	ACTH ectópica, secreción SIADH
Neoplasia endocrina múltiple (MEN)	MEN1, MEN2
Autoinmunitario	Enfermedad de Graves
Yatrógeno	Síndrome de Cushing, hipoglucemia
Infeccioso/inflamatorio	Tiroiditis subaguda
Mutaciones activadoras del receptor	LH, TSH, Ca^{2+}, receptores de PTH, $G_s\alpha$
Hipofunción	
Autoinmunitaria	Tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, falla poliglandular
Yatrógena	Hipopituitarismo inducido por radiación, hipotiroidismo, quirúrgico
Infeccioso/inflamatorio	Insuficiencia suprarrenal, sarcoidosis hipotalámica
Mutaciones de hormonas	GH, LHβ, FSHβ, vasopresina
Defectos enzimáticos	Deficiencia de 21-hidroxilasa
Defectos del desarrollo	Síndrome de Kallmann, síndrome de Turner, factores transcripcionales
Deficiencia nutricional/vitamina	Deficiencia de vitamina D, deficiencia de yodo
Hemorragia/infarto	Síndrome de Sheehan, insuficiencia suprarrenal
Resistencia a hormonas	
Mutaciones del receptor	
Membranal	GH, vasopresina, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptina, Ca^{2+}
Nuclear	AR, TR, VDR, ER, GR, PPARγ
Mutaciones en vías de señalización	Osteodistrofia hereditaria de Albright
Posreceptor	Diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la leptina

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AR, receptor de andrógenos; ER, receptor de estrógenos; FSH, hormona foliculoestimulante; GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; GR, receptor de glucocorticoides; LH, hormona luteinizante; PPAR, receptor activador del proliferador de peroxisomas; PTH, hormona paratiroidea; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; TR, receptor de hormonas tiroideas; TSH, hormona estimulante de la tiroides; VDR, receptor de vitamina D.

tiroidectomía profiláctica y del tamizaje bioquímico para feocromocitoma e hiperparatiroidismo.

Se han identificado mutaciones que activan la señalización de receptores de hormonas en varios GPCR. Por ejemplo, las mutaciones activadoras del receptor de hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) ocasionan una forma transmitida de manera dominante de pubertad precoz limitada a los varones, reflejando la estimulación prematura de la biosíntesis de testosterona en las células de Leydig **(cap. 384)**. Las mutaciones activadoras de estos GPCR se localizan predominantemente en los dominios transmembrana e inducen el acoplamiento del receptor a $G_s\alpha$ aun en ausencia de hormona. En consecuencia, la adenilato ciclasa es activada y las concentraciones de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) incrementan en una manera que imita la acción hormonal. Un fenómeno similar resulta de las mutaciones activadoras en $G_s\alpha$. Cuando estas mutaciones ocurren temprano en el desarrollo, ocasionan síndrome de McCune-Albright. Cuando ocurren sólo en los somatotropos, las mutaciones activadoras en $G_s\alpha$ ocasionan tumores secretores de GH y acromegalia **(cap. 373)**.

En la enfermedad autoinmune de Graves, la interacción de anticuerpos con el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), imita la acción de la TSH, ocasionando una sobreproducción hormonal **(cap. 375)**. De manera análoga a los efectos de las mutaciones activadoras de los receptores de TSH, estos autoanticuerpos estimuladores inducen cambios conformacionales que liberan al receptor de un estado restringido, y por tanto desencadenan el acoplamiento del receptor a las proteínas G.

CAUSAS DE DEFICIENCIA HORMONAL

La mayoría de los ejemplos de estados de deficiencia hormonal se atribuyen a destrucción glandular ocasionada por autoinmunidad, cirugía, infección, inflamación, infarto, hemorragia o infiltración tumoral (cuadro 369-1). El daño autoinmune a la glándula tiroides (tiroiditis de Hashimoto) y a las células de los islotes β pancreáticos (diabetes mellitus tipo 1), es una causa prevalente de enfermedad endocrina. Las mutaciones en varias hormonas, receptores de hormonas, factores de transcripción, enzimas y canales también pueden ocasionar deficiencia de hormonas.

RESISTENCIA A HORMONAS

La mayoría de los síndromes graves de resistencia a hormonas se debe a defectos hereditarios en receptores de membrana, receptores nucleares, o en las vías que transducen las señales del receptor. Estos trastornos se caracterizan por la acción hormonal defectuosa a pesar de la presencia de concentraciones incrementadas de hormona. Por ejemplo, en la resistencia completa a los andrógenos, las mutaciones en el receptor de andrógenos resultan en una apariencia fenotípica femenina en varones genéticos (XY), a pesar de que las concentraciones de LH y testosterona estén incrementadas **(cap. 381)**. Además de estos trastornos genéticos relativamente poco frecuentes, las formas adquiridas más comunes de resistencia funcional a las hormonas incluyen: resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la leptina en la obesidad y resistencia a la GH en estados catabólicos. La patogenia de la resistencia funcional involucra la baja regulación del receptor y la desensibilización posreceptor de las vías de señalización; las formas funcionales de resistencia son generalmente reversibles.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS TRASTORNOS ENDOCRINOS

Como la mayoría de las glándulas son relativamente inaccesibles, la exploración física por lo general se enfoca en las manifestaciones de exceso o deficiencia de hormonas, así como en la exploración directa de las glándulas palpables, como la tiroides y las gónadas. Por estas razones, es importante valorar a los pacientes en el contexto de los síntomas que presentan, revisión de los sistemas, historia familiar y social, y exposición a medicamentos que pueden afectar el sistema endocrino. Son necesarias habilidades clínicas experimentadas para detectar síntomas y signos sugestivos de enfermedad endocrina subyacente. Por ejemplo, un paciente con síndrome de Cushing puede manifestar hallazgos específicos, como redistribución de la grasa central, estrías y debilidad muscular proximal, además de las características observadas con frecuencia en la población general, como obesidad, plétora, hipertensión e intolerancia a la glucosa. De manera similar, el inicio insidioso de hipotiroidismo —con lentitud mental, fatiga, piel seca y otras características— puede ser difícil de distinguir de hallazgos similares, inespecíficos en la población general. El juicio clínico que se

basa en el conocimiento de la fisiopatología y la prevalencia de la enfermedad, es necesario para decidir cuándo emprender una evaluación más amplia de estos trastornos. Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel esencial en la endocrinología, al permitir la evaluación cuantitativa de la dinámica y de las concentraciones hormonales. Las pruebas de imagen radiológicas como la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), la gammagrafía de tiroides y la ecografía, también se utilizan para el diagnóstico de trastornos endocrinos. Sin embargo, estas pruebas en general se utilizan solamente después de que se ha establecido una alteración hormonal mediante pruebas bioquímicas.

CUANTIFICACIONES HORMONALES Y PRUEBAS ENDOCRINAS

Los inmunoanálisis son la herramienta diagnóstica más importante en la endocrinología, debido a que permiten la determinación sensible, específica y cuantitativa del estado estable y de los cambios dinámicos en las concentraciones hormonales. Los inmunoanálisis utilizan anticuerpos para detectar hormonas específicas. En la actualidad, para muchas hormonas peptídicas se utilizan dos anticuerpos diferentes para incrementar la afinidad y especificidad de unión. Existen muchas variaciones de estos análisis: un formato frecuente involucra el uso de un anticuerpo para capturar el antígeno (hormona) sobre una superficie inmovilizada y un segundo anticuerpo, acoplado a una señal quimioluminiscente (análisis inmunoquimioluminiscente [ICMA, *immunochemiluminiscent assay*]) o a una señal radiactiva (análisis inmunorradiométrico [IRMA, *immunoradiometric assay*]), para detectar el antígeno. Estos análisis son lo suficientemente sensibles para detectar las concentraciones de hormonas en plasma en el rango picomolar a nanomolar, y pueden distinguir fácilmente proteínas relacionadas estructuralmente, tales como PTH, del péptido relacionado a PTH (PTHrP, *PTH-related peptide*). Diversas otras técnicas sirven para cuantificar hormonas específicas, incluyendo espectrometría de masas, varias formas de cromatografía y métodos enzimáticos; en la actualidad se utilizan poco los bioanálisis.

La mayoría de las cuantificaciones hormonales se basa en muestras de plasma o suero. Sin embargo, las determinaciones de hormonas en orina aún son útiles para la evaluación de algunas condiciones. La recolección de orina durante 24 h proporciona una evaluación integrada de la producción de una hormona o un metabolito, muchos de los cuales varían durante el día. Es importante garantizar recolecciones completas de muestras de orina de 24 h; las cuantificaciones simultáneas de creatinina proporcionan un control interno de la idoneidad de la recolección y se pueden utilizar para normalizar algunas cuantificaciones hormonales. Una cuantificación de cortisol libre en orina de 24 h refleja ampliamente la cantidad de cortisol no unido, por tanto proporciona un índice razonable de hormona biológicamente disponible. Otras determinaciones en orina utilizadas con frecuencia incluyen a los 17-hidroxicorticosteroides, los 17-cetoesteroides, el ácido vanililmandélico, la metanefrina, las catecolaminas, el ácido 5-hidroxiindolacético y el calcio.

El valor de las determinaciones cuantitativas de hormonas yace en su correcta interpretación en un contexto clínico. El rango normal de la mayoría de las hormonas es relativamente amplio, a menudo varía por un factor de dos a diez veces. Los rangos normales para muchas hormonas son sexo y edad específicos. Por tanto, el utilizar la base de datos normativa correcta, es una parte esencial de la interpretación de las pruebas hormonales. La naturaleza pulsátil de las hormonas y de los factores que pueden afectar a su secreción, tales como el sueño, alimentos y medicamentos, también debe ser considerada. Los valores de cortisol incrementan cinco veces entre la media noche y la madrugada; las concentraciones de hormonas reproductivas varían dramáticamente durante el ciclo menstrual femenino.

Para muchos sistemas endócrinos, se puede obtener bastante información de las pruebas hormonales basales, en particular cuando diferentes componentes de un eje endocrino son evaluados simultáneamente. Por ejemplo, las concentraciones disminuidas de testosterona e incrementadas de LH sugieren un problema gonadal primario, mientras que un trastorno hipotalámico-hipofisario es probable si la testosterona y la LH se encuentran disminuidas. Debido a que la TSH es un indicador sensible de la función tiroidea, generalmente se recomienda como prueba de primera línea para los trastornos tiroideos. Una concentración elevada de TSH casi siempre es el resultado de hipotiroidismo primario, mientras que una TSH disminuida con frecuencia es ocasionada por tirotoxicosis. Estas predicciones se pueden confirmar mediante la determinación del índice de tiroxina libre. En la circunstancia menos común cuando la tiroxina libre y la TSH se encuentran disminuidas, es importante considerar hipotiroidismo secundario ocasionado por enfermedad hipotalámica-hipofisaria. Las concentraciones de PTH y calcio elevadas sugieren hiperparatiroidismo, mientras que la PTH está disminuida en la hipercalcemia ocasionada por enfermedad granulomatosa o neoplásica. Una ACTH reducida en el escenario de hipercortisolemia, o de cortisol libre en orina aumentado, se observa en adenomas suprarrenales hiperfuncionantes.

No es infrecuente, sin embargo, que las concentraciones hormonales basales asociadas con condiciones endocrinas patológicas se solapen con el rango normal. En esta circunstancia, la prueba dinámica es útil para separar los dos grupos. Existe una multitud de pruebas endocrinas dinámicas, pero todas se basan en principios de regulación por retroalimentación, y la mayoría de las respuestas se pueden racionalizar en base a principios que gobiernan la regulación de ejes endocrinos. Las *pruebas de supresión* se utilizan en el contexto de sospecha de hiperfunción endocrina. Un ejemplo es la prueba de supresión con dexametasona, utilizada para valorar el síndrome de Cushing (caps. 373 y 379). Las *pruebas de estimulación* en general se utilizan para evaluar la hipofunción endocrina. Por ejemplo, la prueba de estimulación con ACTH se utiliza para evaluar la respuesta de la glándula suprarrenal en pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal. Otras pruebas de estimulación utilizan factores de liberación hipotalámicos tales como la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) y la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*), para evaluar la reserva hormonal hipofisaria (cap. 373). La hipoglucemia inducida por insulina también evoca las respuestas hipofisarias de ACTH y GH. En la actualidad, las pruebas de estimulación basadas en la reducción o inhibición de hormonas endógenas se utilizan con poca frecuencia. Los ejemplos incluyen la

CUADRO 369-2 Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos prevalentes en el adulto

TRASTORNO	PREVALENCIA APROXIMADA EN ADULTOS[a]	RECOMENDACIONES DE TAMIZAJE/PRUEBAS[b]	CAPÍTULO(S)
Obesidad	36% BMI ≥30	Calcular BMI	395
	70% BMI ≥25	Medir circunferencia de cintura	
		Excluir causas secundarias	
		Considerar complicaciones de comorbilidades	
Diabetes mellitus tipo 2	>8%	Comenzar a los 45 años de edad, tamizar cada 3 años o antes en grupos de alto riesgo:	396
		Glucosa plasmática en ayuno (FPG, *fasting plasma glucose*) >126 mg/100 mL	
		Glucosa plasmática al azar >200 mg/100 mL	
		Una HbA_{1c} elevada	
		Considerar complicaciones de comorbilidades	
Hiperlipidemia	20-25%	Tamizaje de colesterol al menos cada 5 años; con más frecuencia en grupos de alto riesgo	400
		Análisis de lipoproteínas (LDL, HDL) para colesterol aumentado, CAD, diabetes	
		Considerar causas secundarias	

(*continúa*)

CUADRO 369-2 Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos prevalentes en el adulto (*continuación*)

TRASTORNO	PREVALENCIA APROXIMADA EN ADULTOS[a]	RECOMENDACIONES DE TAMIZAJE/PRUEBAS[b]	CAPÍTULO(S)
Síndrome metabólico	35%	Medir circunferencia de cintura, FPG, BP, lípidos	401
Hipotiroidismo	5-10% mujeres 0.5-2% varones	TSH; confirmar con T_4 libre Tamizar a las mujeres después de los 35 años y posteriormente cada 5 años	377
Enfermedad de Graves	1-3% mujeres 0.1% varones	TSH, T_4 libre	376
Nódulos tiroideos y neoplasia	2-5% palpable >25% por ultrasonido	Exploración física de la tiroides Biopsia por aspiración con aguja fina	378
Osteoporosis	5-10% mujeres 2-5% varones	Mediciones de densidad mineral ósea en mujeres >65 años o en mujeres posmenopáusicas o varones en riesgo Excluir causas secundarias	404
Hiperparatiroidismo	0.1-0.5%, mujeres > varones	Calcio en suero PTH, si el calcio está elevado Valorar condiciones de comorbilidad	403
Infertilidad	10% de las parejas	Investigar a ambos miembros de la pareja Análisis de semen en los varones Evaluar ciclos ovulatorios en la mujer Pruebas específicas como esté indicado	384, 385
Síndrome de ovarios poliquísticos	5-10%, mujeres	Testosterona libre, DHEAS Considerar condiciones de comorbilidad	385
Hirsutismo	5-10%	Testosterona libre, DHEAS Excluir causas secundarias Pruebas adicionales como esté indicado	387
Menopausia	Mediana de edad, 51	FSH	388
Hiperprolactinemia	15% en mujeres con amenorrea o galactorrea	Concentración de PRL MRI, si no hay algún medicamento relacionado	373
Disfunción eréctil	10-25%	Historia cuidadosa, PRL, testosterona Considerar causas secundarias (p. ej., diabetes)	390
Hipogonadismo, masculino	1-2%	Testosterona, LH	384
Ginecomastia	15%	Con frecuencia las pruebas no están indicadas Considerar síndrome de Klinefelter Considerar medicamentos, hipogonadismo, enfermedad hepática	384
Síndrome de Klinefelter	0.2%, varones	Cariotipo Testosterona	383
Deficiencia de vitamina D	10%	Cuantificar 25-OH vitamina D en suero Considerar causas secundarias	402
Síndrome de Turner	0.03%, mujeres	Cariotipo Considerar condiciones de comorbilidad	383

[a] La prevalencia de la mayoría de los trastornos varía entre los grupos étnicos y con el envejecimiento. Los datos están basados principalmente en la población de Estados Unidos.
[b] Véanse capítulos individuales para información adicional sobre evaluación y tratamiento. Las pruebas de detección temprana están indicadas en pacientes con signos y síntomas de enfermedad y en aquellos con riesgo incrementado.
BMI, índice de masa corporal; BP, presión arterial; CAD, enfermedad arterial coronaria; DHEAS, dehidroepiandrosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LH, hormona luteinizante; MRI, imágenes por resonancia magnética; PRL, prolactina; PTH, hormona paratiroidea; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

inhibición de la biosíntesis de cortisol con metirapona y la inhibición de la retroalimentación de estrógenos con clomifeno.

TAMIZAJE Y VALORACIÓN DE TRASTORNOS ENDOCRINOS COMUNES

Muchos trastornos endocrinos son prevalentes en la población adulta (cuadro 369-2) y se pueden diagnosticar y tratar por internistas generales, médicos familiares u otros especialistas de atención primaria a la salud. La alta prevalencia y el impacto clínico de ciertos trastornos endocrinos justifica la búsqueda de las características de estos trastornos durante los exámenes físicos de rutina; el tamizaje por laboratorio está indicado en poblaciones seleccionadas de alto riesgo.

LECTURAS ADICIONALES

Golden SH *et al.*: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: A comprehensive review. J Clin Endocrinol Metab 94:1853, 2009

Golden SH *et al.*: Health disparities in endocrine disorders: Biological, clinical, and nonclinical factors—an Endocrine Society Scientific Statement. J Clin Endocrinol Metab 97:E1579, 2012.

Jameson JL, DeGroot LJ (eds): Endocrinology: Adult and Pediatric, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.

Loriaux DL: A Biographical History of Endocrinology. Hoboken, Wiley Blackwell, 2016.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.

370 Mecanismos de acción hormonal

J. Larry Jameson

Las hormonas actúan como un sistema de comunicación en el interior del organismo. El sistema endocrino, compuesto de glándulas y las hormonas que secretan, interactúa con todos los demás sistemas fisiológicos para regular el crecimiento, el metabolismo, la homeostasia y la reproducción. Las hormonas circulan y actúan por medio de receptores en los tejidos sensibles a ellas y por ello integran las respuestas fisiológicas con estímulos externos o internos. Por ejemplo, el ciclo de luz y oscuridad, que se percibe gracias a la vista, modula la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) hipotalámica, que intensifica la producción de hormona adrenocorticotrópica hipofisaria (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), lo que conduce a que las suprarrenales produzcan más cortisol antes de que la persona se despierte por la mañana. A su vez, el cortisol en mayor cantidad circula en todo el cuerpo y actúa por medio del receptor de glucocorticoides en el núcleo celular para activar innumerables programas genéticos que influyen en el metabolismo, el aparato cardiovascular, la conducta y el sistema inmunitario. Este capítulo ofrece una revisión general de los diversos tipos de hormonas y la manera como actúan a nivel celular para controlar innumerables procesos fisiológicos.

CLASES DE HORMONAS

Las hormonas pueden dividirse en cinco tipos principales: 1) *derivados de aminoácidos*, como dopamina, catecolamina y hormona tiroidea; 2) *neuropéptidos pequeños*, como hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona liberadora de tirotropina (TRH), somatostatina y vasopresina; 3) *proteínas grandes*, como insulina, hormona luteinizante (LH) y hormona paratiroidea (PTH); 4) *hormonas esteroideas*, como cortisol y estrógenos sintetizados de precursores con base de colesterol, y 5) *derivados de vitamina*, como retinoides (vitamina A) y vitamina D. Diversos *factores de crecimiento peptídicos*, la mayor parte de los cuales tiene efecto local, comparten acciones con las hormonas. Como regla, los derivados de aminoácidos y las hormonas peptídicas interactúan con receptores en la membrana superficial celular. Los esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D y retinoides son liposolubles e interactúan con receptores intracelulares nucleares, aunque muchos también lo hacen con los receptores de membrana o proteínas de señalización intracelular.

FAMILIAS DE HORMONAS Y RECEPTORES

Las hormonas y receptores pueden agruparse en familias, basadas en similitudes estructurales y orígenes evolutivos **(cuadro 370-1)**. La evolución de estas familias genera vías diversas, pero muy selectivas, de acción hormonal. La identificación de estas relaciones ha sido útil para extrapolar la información obtenida de una hormona o receptor a otros miembros de la familia.

La familia de hormonas glucoproteínicas, formada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona estimulante del folículo (FSH), LH y gonadotropina coriónica humana (hCG), ilustra muchas características de las hormonas relacionadas por su evolución. Las hormonas glucoproteínicas son heterodímeros que comparten la subunidad α; las subunidades β son distintas y confieren las acciones biológicas específicas. La morfología tridimensional general de las subunidades β es similar, lo cual refleja las localizaciones de los enlaces disulfuro conservados que restringen la conformación de las proteínas. La clonación de los genes de la subunidad β de múltiples especies sugiere que esta familia surgió de un gen ancestral común, quizá por duplicación génica y divergencia subsiguiente para desarrollar nuevas funciones biológicas.

A medida que las familias hormonales crecen y divergen, sus receptores deben co-evolucionar para desarrollar nuevas funciones biológicas. Por ejemplo, los receptores acoplados a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*) relacionados evolucionaron por cada una de las hormonas glucoproteínicas. Estos receptores tienen estructura similar y cada uno se acopla de manera predominante con la vía de señalización $G_s\alpha$. Sin embargo, hay una superposición mínima de unión hormonal. Por ejemplo, la TSH se une de modo muy específico con el receptor de TSH, pero tiene interacción mínima con los receptores de LH u FSH. No obstante, puede haber consecuencias fisiológicas sutiles de reactividad cruzada hormonal con otros receptores. Las concentraciones muy altas de hCG en el embarazo estimulan al receptor de TSH y aumentan la concentración de hormonas

CUADRO 370-1 Ejemplos de familias de receptores de membrana y vías de señalización

RECEPTORES	EFECTORES	VÍAS DE SEÑALIZACIÓN
Receptor de siete dominios transmembrana acoplado a proteína G (GPCR)		
Adrenérgico, LH, FSH, TSH	Gsα adenilato ciclasa	Estimulación de la síntesis de AMP cíclico, proteína cinasa A
Glucagón, PTH, PTHrP, ACTH, MSH, GHRH, CRH	Conductos del Ca^{2+}	Calmodulina, cinasas dependientes de Ca^{2+}
Adrenérgico, somatostatina	$G_i\alpha$	Inhibición de la síntesis de AMP cíclico
		Activación de conductos del K^+, Ca^{2+}
TRH, GnRH	G_q, G_{11}	Fosfolipasa C, diacilglicerol, IP_3, proteína cinasa C, conductos del Ca^+ dependientes del voltaje
Receptor con actividad de tirosina cinasa		
Insulina, IGF-I	Tirosina cinasas, IRS	MAP cinasas, PI 3 cinasa; AKT
EGF, NGF	Tirosina cinasas, ras	Raf, MAP cinasas, RSK
Cinasa vinculada con el receptor de citocina		
GH, PRL	JAK, tirosina cinasas	STAT, MAP cinasa, PI 3 cinasa, IRS-1
Serina cinasa		
Activina, TGF-β, MIS	Serina cinasa	Smads

IP_3, trifosfato de inositol; IRS, sustratos del receptor de insulina; MAP, proteína activada por mitógeno; MSH, hormona estimulante del melanocito; NGF, factor de crecimiento nervioso; PI, fosfatidilinositol; RSK, cinasa ribosómica S6; TGF-β, factor β de crecimiento transformador. Para todas las demás abreviaturas, véase el texto. Hay que observar que la mayor parte de los receptores interactúa con múltiples efectores y activan redes de vías de señalización.

tiroideas, lo que produce un descenso compensatorio de la TSH por vía de la inhibición de la retroalimentación.

La insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y el IGF-II tienen similitudes estructurales que resultan más evidentes cuando se comparan las formas precursoras de las proteínas. A diferencia del alto grado de especificidad de las hormonas glucoproteínicas, hay una actividad cruzada moderada entre los miembros de la familia insulina/IGF. Las concentraciones altas de un precursor del IGF-II producido por ciertos tumores (p. ej., sarcomas) puede causar hipoglucemia, en parte porque se une con los receptores para insulina y para IGF-I **(cap. 403)**. Las concentraciones altas de insulina también se unen con el receptor para IGF-I, lo que quizá explique algunas de las manifestaciones clínicas de trastornos con hiperinsulinemia crónica.

Otro ejemplo relevante de la acción cruzada de los receptores es el de la PTH y el péptido vinculado con hormona paratiroidea (PTHrP) **(cap. 403)**. La PTH se produce en las glándulas paratiroides, en tanto que el PTHrP se expresa en concentraciones altas durante el desarrollo y en presencia de diversos tumores **(cap. 89)**. Estas hormonas tienen una secuencia de aminoácidos semejante, sobre todo en las regiones finales amino. Ambas hormonas se unen al receptor para PTH1R que se expresa en el hueso y los riñones. Por tanto, la producción excesiva de cualquiera de esas hormonas puede ocasionar hipercalcemia e hipofosfatemia, lo que dificulta distinguir el hiperparatiroidismo de la hipercalcemia de la neoplasia maligna sólo con la química sanguínea. Sin embargo, ahora las pruebas sensibles y específicas para PTH y PTHrP permiten diferenciar estos trastornos con mayor facilidad.

Con base en su especificidad por sitios de unión con DNA, la familia de receptores nucleares puede subdividirse en receptores tipo 1 (receptor glucocorticoide, receptor mineralocorticoide, receptor androgénico, receptor estrogénico, receptor progestágeno) que se unen con esteroides, y receptores tipo 2 (receptor para hormona tiroidea, receptor para vitamina D, receptor para ácido retinoico, receptor activado para proliferador de peroxisoma), que se unen con la hormona tiroidea, vitamina D, ácido retinoico o derivados lipídicos. Hay algunos dominios funcionales de los receptores nucleares, como los dominios de unión con DNA de los dedos de zinc, que son elementos muy conservados. Sin embargo, las diferencias selectivas en aminoácidos dentro de este dominio confieren especificidad a la secuencia de DNA. Los dominios para unión con hormonas son más variables y generan una gran diversidad en el conjunto de moléculas pequeñas que se unen con receptores nucleares diferentes. Con pocas excepciones, la unión hormonal es muy específica para un solo tipo de receptor nuclear. Los receptores para glucocorticoides y mineralocorticoides son una excep-

ción. Como el receptor de mineralocorticoide también tiene una gran afinidad de unión con glucocorticoides, una enzima (11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa) de las células tubulares renales desactiva los glucocorticoides, lo que genera respuestas selectivas a mineralocorticoides como la aldosterona. Sin embargo, cuando hay concentraciones muy altas de glucocorticoides, como en el síndrome de Cushing, la vía de degradación glucocorticoide se satura, lo que permite que el cortisol abundante tenga efectos mineralocorticoides (retención de sodio, pérdida de potasio). Este fenómeno es muy marcado en los síndromes con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ectópica **(cap. 379)**. Otro ejemplo de baja especificidad del receptor nuclear es el receptor estrogénico, que puede unirse con diversos compuestos, algunos de los cuales poseen poca similitud estructural aparente con el estradiol, el ligando de alta afinidad. Esta característica del receptor estrogénico lo hace susceptible a la activación por "estrógenos ambientales", como resveratrol, octilfenol y muchos otros hidrocarburos aromáticos. Sin embargo, esta falta de especificidad ofrece la oportunidad de sintetizar una serie importante de antagonistas con utilidad clínica (p. ej., tamoxifeno) y moduladores selectivos de la respuesta a estrógenos (SERM, *selective estrogen response modulators*), como raloxifeno. Estos compuestos crean conformaciones particulares que alteran las interacciones del receptor con componentes de los mecanismos de transcripción (véase más adelante), lo que explica sus acciones singulares.

SÍNTESIS Y PROCESAMIENTO DE HORMONAS

La síntesis de hormonas peptídicas y sus receptores se produce por una vía típica de expresión génica: transcripción → mRNA → proteína → procesamiento proteínico posterior a la traducción → clasificación intracelular, seguida de su integración a la membrana o su secreción.

Muchas hormonas están incluidas en polipéptidos precursores más grandes que se someten a proteólisis para generar la hormona con actividad biológica. Algunos ejemplos son la proopiomelanocortina (POMC) → ACTH; proglucagón → glucagón; proinsulina → insulina; y pro-PTH → PTH, entre otros. En muchos casos, como la POMC y el proglucagón, estos precursores generan múltiples péptidos con actividad biológica. Es interesante que los precursores casi nunca tengan actividad, lo que quizá sume un nivel más en la regulación. La conversión a partir de prohormonas no sólo ocurre para las hormonas peptídicas, sino también para ciertos esteroides (testosterona → dihidrotestosterona) y hormona tiroidea ($T_4 \rightarrow T_3$).

El procesamiento del precursor peptídico tiene una relación cercana con las vías de clasificación intracelulares que transportan las proteínas a las vesículas y enzimas apropiadas, lo que activa pasos de división específicos, seguidos de plegamiento y translocación de las proteínas a las vesículas secretoras. Las hormonas destinadas a la secreción se desplazan por el retículo endoplásmico bajo la guía de la secuencia señalizadora del extremo amino, que luego se separa. Los receptores de la superficie celular se insertan en el interior de la membrana mediante segmentos cortos de aminoácidos hidrófobos que permanecen incrustados dentro de la bicapa lipídica. Durante la translocación por el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, las hormonas y receptores se someten a diversas modificaciones postraduccionales, como glucosilación y fosforilación, que modifican la conformación de la proteína, cambian su semivida circulante y alteran su actividad biológica.

La síntesis de la mayor parte de las hormonas esteroideas se basa en modificaciones del precursor, el colesterol. Se necesitan múltiples pasos enzimáticos regulados para la síntesis de testosterona **(cap. 384)**, estradiol **(cap. 385)**, cortisol **(cap. 379)** y vitamina D **(cap. 402)**. Esta gran cantidad de pasos sintéticos predispone a múltiples trastornos genéticos y adquiridos en la esteroidogénesis.

Los genes endocrinos contienen elementos de DNA reguladores similares a los que se encuentran en muchos otros genes, pero su control tan preciso por las hormonas refleja la presencia de elementos de respuesta hormonal específicos. Por ejemplo, los genes de la TSH se reprimen de manera directa por las hormonas tiroideas que actúan a través del receptor de hormona tiroidea (TR), integrante de la familia de receptores nucleares. La expresión génica de enzimas esteroidogénicas necesita factores de transcripción específicos, como el factor esteroidogénico 1 (SF-1), que actúa junto con las señales transmitidas por hormonas tróficas (p. ej., ACTH o LH). Una vez activado, SF-1 funciona como un regulador maestro e induce diversos genes indispensables para las vías metabólicas y esteroidógenas para la síntesis de esteroides. En algunas hormonas, una parte importante de la regulación ocurre en la eficiencia de la traducción. Aunque la biosíntesis de insulina exige la transcripción génica continua, está regulada sobre todo al nivel de la traducción y la secreción como respuesta a las concentraciones altas de glucosa o aminoácidos.

SECRECIÓN, TRANSPORTE Y DEGRADACIÓN DE HORMONAS

La concentración de una hormona depende de la velocidad de su secreción y su semivida circulante. Después del procesamiento proteínico, las hormonas peptídicas (p. ej., GnRH, insulina, hormona del crecimiento [GH]) se almacenan en gránulos secretorios. A medida que estos gránulos maduran, se sitúan debajo de la membrana plasmática para su liberación inminente a la circulación. En muchos casos, el estímulo para la secreción hormonal es un factor liberador o una señal neural que induce cambios rápidos en las concentraciones intracelulares de calcio, lo que conduce a la fusión del gránulo secretorio con la membrana plasmática y la liberación de su contenido al ambiente extracelular y la corriente sanguínea. En cambio, las hormonas esteroideas se difunden a la circulación conforme se sintetizan. Por tanto, sus velocidades de secreción coinciden con su velocidad de síntesis. Por ejemplo, para inducir la esteroidogénesis, la ACTH y la LH estimulan la actividad de la proteína reguladora aguda esteroidógena (StAR, s*teroidogenic* a*cute regulatory*) (transporta colesterol a la mitocondria), además de otros pasos limitantes de la velocidad (p. ej., enzima separadora de la cadena colateral del colesterol, CYP11A1) en la vía de la esteroidogénesis.

El transporte y degradación hormonal dictan la rapidez con la que una señal hormonal decae. Algunas señales hormonales son evanescentes (p. ej., somatostatina), en tanto que otras son prolongadas (p. ej., TSH). Como la somatostatina tiene efectos en todos los tejidos, su semivida corta posibilita el control local de su concentración y actividad. Las modificaciones estructurales que afectan la degradación de la somatostatina sirven para generar análogos terapéuticos de acción prolongada, como el octreótido **(cap. 373)**. Por el contrario, las acciones de la TSH son muy específicas para la glándula tiroides. Su semivida prolongada explica la concentración sérica relativamente constante, aunque la TSH se secrete en pulsos diferentes.

Es importante conocer la semivida de la hormona circulante para lograr la sustitución hormonal fisiológica, dado que la frecuencia de administración y el tiempo necesario para alcanzar el estado estable están muy vinculados con la velocidad de degradación hormonal. Por ejemplo, la semivida circulante de T_4 es de 7 días. Por consiguiente, se necesita >1 mes para alcanzar un nuevo estado estable, y una sola dosis al día es suficiente para conseguir concentraciones hormonales constantes. Por el contrario, la semivida de T_3 es de 1 día. Su administración produce concentraciones séricas más dinámicas y debe suministrarse dos o tres veces al día. De igual manera, los glucocorticoides sintéticos tienen semividas muy variables; los de semivida prolongada (p. ej., dexametasona) producen una mayor supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). Casi todas las hormonas peptídicas (p. ej., ACTH, GH, prolactina [PRL], PTH, LH) tienen semivida corta (<20 min), lo que genera aumentos pronunciados de la secreción y declive. La única manera exacta de obtener el perfil de la frecuencia y amplitud de los pulsos de estas hormonas consiste en medir su concentración en muestras sanguíneas obtenidas con frecuencia (cada 10 min o menos) durante un periodo largo (8 a 24 h). Como esto no es práctico en el entorno clínico, una alternativa es acumular tres o cuatro muestras obtenidas a intervalos de 30 min, o interpretar los resultados en el contexto de un intervalo normal relativamente amplio. La degradación hormonal rápida es útil en algunas situaciones clínicas. Por ejemplo, la semivida corta de PTH permite usar las mediciones transoperatorias de esta hormona para confirmar la extirpación exitosa de un adenoma. Esto tiene un valor diagnóstico particular cuando existe la posibilidad de enfermedad multicéntrica o hiperplasia paratiroidea, como ocurre en la neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) o en la insuficiencia renal.

Muchas hormonas circulan en asociación con proteínas séricas de unión. Los ejemplos incluyen 1) la unión de T_4 y T_3 con la globulina transportadora de tiroxina (TBG), albúmina y prealbúmina transportadora de tiroxina (TBPA, *thyroxine-binding prealbumin*); 2) la unión de cortisol con la globulina transportadora de cortisol (CBG, *cortisol-binding globulin*): 3) la unión de andrógenos y estrógeno con la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*); 4) la unión de IGF-I y IGF-II con múltiples proteínas transportadoras de IGF (IGFBP, *IGF-binding proteins*); 5) interacciones de la GH con la proteína transportadora de GH (GHBP, *growth hormone-binding protein*), un fragmento circulante del dominio extracelular del receptor para GH, y 6) la unión de la activina con la folistatina. Estas interacciones representan un reservorio hormonal, impiden la degradación rápida de las hormonas libres, limitan el acceso de la hormona a determinados sitios (p. ej., el IGFBP) y modulan la concentración de hormona libre. Aunque se identificaron diversas anomalías en las proteínas de unión, muchas tienen pocas consecuencias clínicas, aparte de generar problemas diagnósticos. Por ejemplo, la deficiencia de TBG redu-

ce mucho la concentración de hormona tiroidea total, pero las concentraciones libres de T_4 y T_3 permanecen normales. La hepatopatía y algunos fármacos también influyen en la cantidad de proteínas de unión (p. ej., el estrógeno aumenta la TBG) o desplazan a las hormonas de sus proteínas de unión (p. ej., el salsalato desplaza la T_4 de la TBG). En general, sólo la hormona libre está disponible para interactuar con los receptores y, por tanto, induce una respuesta biológica. Las alteraciones transitorias en las proteínas de unión cambian la concentración de hormona libre, lo que a su vez induce adaptaciones compensatorias mediante ciclos de retroalimentación. Los cambios en la SHBG en mujeres son una excepción a este mecanismo auto-correctivo. Cuando la SHBG disminuye por resistencia a la insulina o exceso de andrógeno, la concentración de testosterona libre aumenta, lo que puede causar hirsutismo **(cap. 387)**. El aumento de la testosterona libre no induce una compensación adecuada mediante retroalimentación porque el estrógeno, no la testosterona, es el principal regulador del eje reproductivo.

Una excepción más a la hipótesis de la hormona libre se refiere a la megalina, un miembro de la familia de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) que sirve como receptor endocítico para la tiroglobulina, las vitaminas A y D unidas con transportador, y los andrógenos y estrógenos unidos con SHBG. Después de la interiorización, las proteínas portadoras se degradan en lisosomas y liberan sus ligandos unidos dentro de las células. También se han identificado transportadores de membrana para las hormonas tiroideas.

La degradación hormonal puede ser un mecanismo importante para regular las concentraciones locales. Como se indicó antes, la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa desactiva a los glucocorticoides en las células tubulares renales, lo que impide las acciones mediadas por el receptor de mineralocorticoide. Las desyodinasas con acción en la hormona tiroidea convierten T_4 en T_3 y pueden desactivar a esta última. Durante el desarrollo, la degradación de ácido retinoico por acción de CYP26b1 impide que las células germinales primordiales en el varón inicien la meiosis, como ocurre en el ovario femenino.

ACCIÓN HORMONAL MEDIANTE RECEPTORES

Los receptores para hormonas se dividen en dos clases principales: de membrana y nucleares. Los *receptores de membrana* se unen sobre todo con hormonas peptídicas y catecolaminas; los *nucleares* se unen con moléculas pequeñas las cuales se difunden en toda la membrana celular, como los esteroides y la vitamina D. Hay algunos principios generales que se aplican a las interacciones entre hormona-receptor, cualquiera que sea la clase de este último. Las hormonas se unen con sus receptores de manera específica y con una afinidad que coincide las más de las veces con el intervalo dinámico de las concentraciones sanguíneas de la hormona. Las concentraciones bajas de hormona libre (casi siempre 10^{-12} a 10^{-9} M) se unen y separan con rapidez de sus receptores en una reacción bimolecular, por lo que la ocupación del receptor en cualquier momento determinado guarda relación con la concentración hormonal y la afinidad del receptor por la hormona. El número de receptores varía mucho con los tejidos blanco, y es uno de los principales determinantes de las respuestas tisulares específicas a las hormonas circulantes. Por ejemplo, los receptores para ACTH son casi exclusivos de la corteza suprarrenal, y los receptores para FSH se observan sobre todo en las gónadas. En cambio, los receptores para insulina y los TR tienen una distribución amplia, reflejo de la necesidad de respuestas metabólicas en todos los tejidos.

RECEPTORES DE MEMBRANA

Los receptores de membrana para hormonas pueden dividirse en varios grupos principales: 1) siete GPCR transmembrana; 2) receptores con tirosina cinasa; 3) receptores para citocina, y 4) receptores con serina cinasa **(fig. 370-1)**. La *familia de siete GPCR transmembrana* se une con una variedad importante de hormonas, incluidas proteínas grandes (como LH, PTH), péptidos pequeños (p. ej., TRH, somatostatina), catecolaminas (adrenalina, dopamina) e incluso minerales (p. ej., calcio). Los dominios extracelulares de los GPCR varían mucho en tamaño, y son el principal sitio de unión para las hormonas grandes. Las regiones que cruzan la membrana están formadas por dominios hidrófobos helicoidales α que cruzan la bicapa de lípidos. Como algunos conductos, se cree que estos dominios adquieren una conformación circular y forman un saco hidrófobo con el cual se acoplan determinados ligandos pequeños. La unión hormonal induce cambios en la conformación de estos dominios, lo que produce cambios estructurales en el dominio intracelular, que es el sitio de unión para las proteínas G.

La extensa familia de *proteínas G*, llamadas así porque se unen con nucleótidos de guanina (trifosfato de guanosina [GTP], difosfato de guanosina [GDP]), proporciona una gran diversidad para el acoplamiento de receptores con distintas vías de señalización. Las proteínas G forman un complejo heterotrimérico compuesto por varias subunidades α y βγ **(fig. 370-2)**. La subunidad α contiene el sitio de unión con el nucleótido de guanina e hidroliza el GTP → GDP. Las subunidades βγ tienen una relación muy cercana y modulan la actividad de la subunidad α, además de mediar sus propias vías de señalización del efector. La actividad de la proteína G está regulada por un ciclo que incluye hidrólisis de GTP e interacciones dinámicas entre las subunidades α y αβ. La unión de la hormona con el receptor induce la disociación de GDP, lo que permite que Gα se una con GTP y se separe del complejo αβ. En estas condiciones se activa la subunidad Gα y media la transducción de la señal a través de varias enzimas, como la adenilato ciclasa y la fosfolipasa C. La hidrólisis del GTP a GDP permite que vuelva a asociarse con las subunidades βγ y restaura el estado inactivo. Las proteínas G interactúan con otras proteínas celulares, como cinasas, canales, cinasas receptoras acopladas con proteína G (GRK) y arrestinas, que median la señalización, así como la desensibilización y reciclaje del receptor.

Diversas endocrinopatías son consecuencia de mutaciones de los receptores de GPCR que alteran sus interacciones con las proteinas G **(cuadro 370-2)**. En general, las mutaciones con pérdida de la función suelen ser recesivas e inactivan la vía de señalización hormonal correspondiente. Muchos de estos receptores son importantes para el desarrollo y también la señalización, por lo que los cuadros clínicos suelen parecerse a síndromes de insuficiencia glandular (p. ej., mutaciones en LH-R, FSH-R, TSH-R). Las mutaciones con ganancia de función constituyen un mecanismo más complejo. Algunas mutaciones escogidas inducen cambios en la conformación en GPCR que simulan el estado activado inducido en circunstancias normales por la unión hormonal. Tales mutaciones originan un estado constitucionalmente activo en que el acoplamiento con la proteína G estimula las vías de señalización celular, muy a menudo a través del 5′ monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosfhate*) y la proteína cinasa A. Cuando se producen mutaciones en la linea germinativa, los padecimientos son hereditarios y surgen en el comienzo de la vida (p. ej., LH-R TSH-R). También se producen mutaciones somáticas, y ocasionan expansión clonal de células hiperfuncionantes.

Las mutaciones de TSH-R ilustran las consecuencias clínicas posibles de las mutaciones de GPCR. Las mutaciones recesivas inactivadoras en TSH-R originan hipotiroidismo congénito con hipoplasia de la glándula tiroides y resistencia a TSH. En términos clínicos, el perfil hormonal se parece al del hipotiroidismo primario en que hay nivel bajo de T_4 y alto de TSH. Por otra parte, las mutaciones activadoras en la linea germinativa ocasionan hipertiroidismo congénito. Dicho trastorno es autosómico domi-

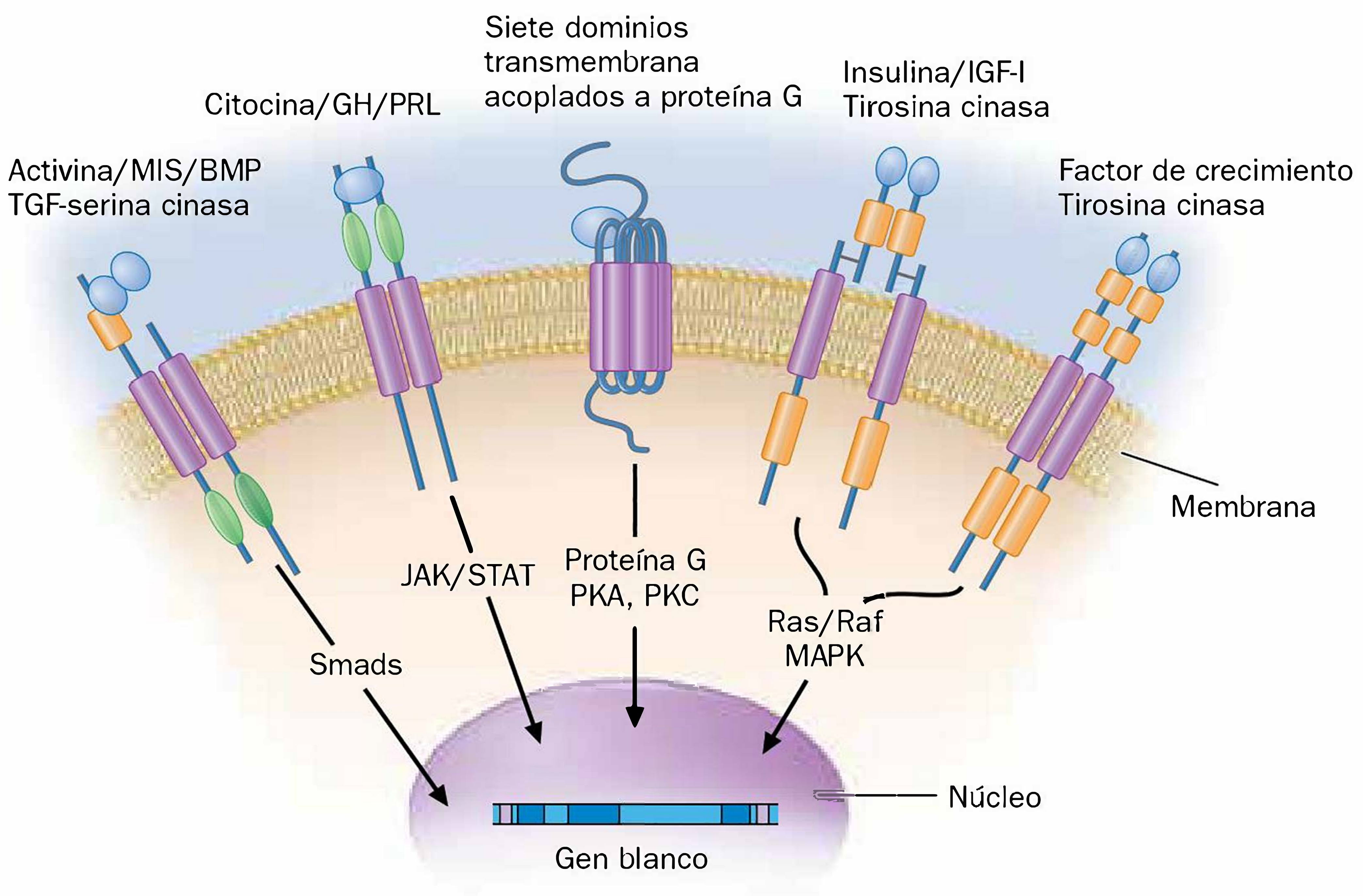


FIGURA 370-1 Señalización del receptor de membrana. MAPK, proteína cinasa activada por mitógeno; PKA, C, proteína cinasa A, C; TGF, factor de crecimiento transformador. Para otras abreviaturas, véase el texto.

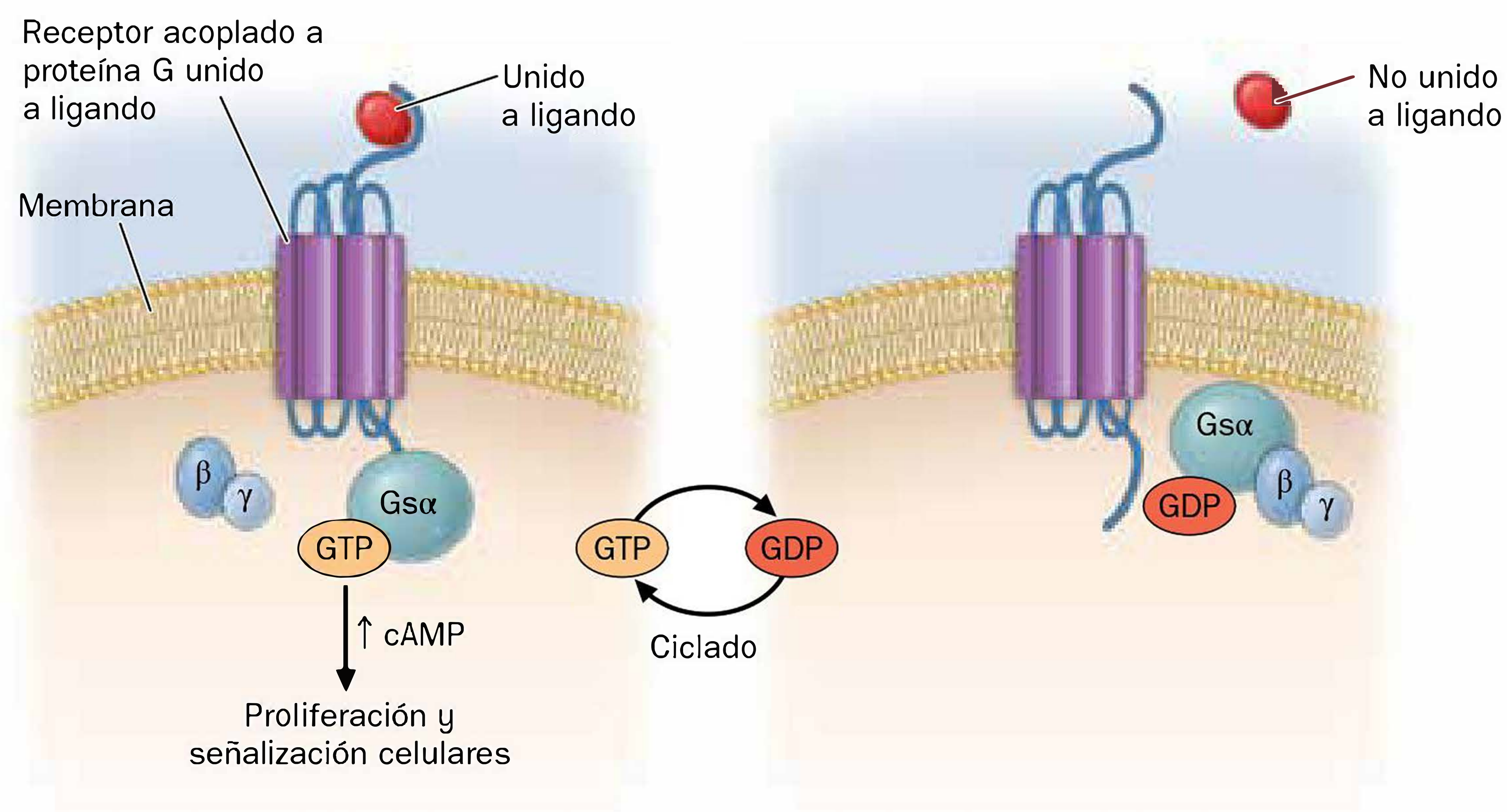


FIGURA 370-2 Señalización de la proteína G. Los receptores acoplados a la proteína G emiten señales a través de las familias de las proteínas C denominadas de este modo, porque se unen a los guanililnucleótidos. En el ejemplo que se muestra, un receptor acoplado a proteína G (GPCR, *G protein coupled receptor*) unido a un ligando induce la disociación de GDS y permite que Gsα se una a GTP y se disocie del complejo βγ. Gsα unida a GTP aumenta la producción de cAMP por parte de la adenilil ciclasa y activa la vía de la proteína cinasa A. En esta figura no se muestran las vías separadas de señalización activadas por el complejo βγ. Cuando una GTPasa intrínseca transforma GTP en GDP, las unidades βγ se asocian de nuevo con Gsα unido a GDP y el complejo vuelve a su estado inactivo. Como se señala en el texto, las mutaciones en Gsα que eliminan la actividad de la GTPasa originan una activación de tipo constitucional de las vías de señalización de receptores, porque Gsα se liga a GTP y no se convierte a su estado unido a GDP inactivo.

nante porque basta la mutación activadora de un alelo TSH-R para inducir la hiperfunción celular y la enfermedad. TSH-R es activado en todas las células de la tiroides, por lo que hay hiperplasia e hipertensión que se parece al cuadro patológico de la enfermedad de Graves. Este trastorno poco frecuente se manifiesta en la lactancia y es necesario diferenciarlo de algunas circunstancias clínicas más frecuentes en las que los anticuerpos de la gestante que ha tenido enfermedad de Graves activa o tratada cruzan la placenta y estimulan la tiroides del feto. Si en etapas posteriores de la vida se produce una mutación activadora TSH-R en tejido somático, habrá una expansión clonal de los tirocitos que poseen la mutación, lo cual culmina en un nódulo tiroideo autónomo e hiperfuncional. Es importante destacar que las mutaciones somáticas de Gsα causan un cuadro similar. En este caso, se inactiva la Gsα GTPASA y es imposible convertir GTP en GDP. En consecuencia, la vía de señalización de Gsα en tal célula particular muestra actividad constitucional y simula la estimulacion crónica con TSH, lo que conduce de nuevo a expansión clonal y aparición de un nódulo tiroideo hiperfuncional autónomo. Cerca del 33% de nódulos tiroideos hiperfuncionales "calientes" alberga mutaciones en TSH-R o Gsα (las más comunes son las de TSH-R).

Las mutaciones de Gsα en tejidos distintos de los de la tiroides también originan endocrinopatías. Por ejemplo, las mutaciones Gsα en células somatotrópicas de hipófisis simulan la activación de la vía de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y producen adenomas que sintetizan GH y acromegalia. En contadas ocasiones, las mutaciones en otros componentes de la vía de la proteína cinasa A en células somatotrópicas originarán adenomas productores de CH. Las mutaciones de Gsα que aparecen al comienzo del desarrollo (casi siempre por un mecanismo de mosaico) causan el síndrome de McCuney-Albright **(cap. 405)** y las manifestaciones clínicas son evidentes porque la vía de proteína G activada simula las acciones de diversas hormonas [PTH, hormona estimulante de melanocitos (MSH), TSH, GHRH] en diferentes tejidos. Las mutaciones de Gsα inactivadoras de la línea germinativa causan trastornos transmitidos y expresados en forma compleja, por el sellado genómico en el *locus* **(cap. 403)**. Estos trastornos incluyen la osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO, *Albright hereditary osteodystrophy*), el pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP, *pseudopseudohipoparatyroidism*), y el pseudohipoparatiroidismo tipos 1b, 1c y 2.

Los *receptores con actividad de tirosina cinasa* traducen señales para la insulina y diversos factores de crecimiento, como IGF-I, el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), el factor de crecimiento nervioso, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento de fibroblastos. Los dominios extracelulares ricos en cisteína contienen sitios de unión con factores de crecimiento. Después de la unión del ligando, esta clase de receptores experimenta autofosforilación, lo que induce interacciones con las proteínas adaptadoras intracelulares, como Shc y los sustratos del receptor de insulina (IRS, *insulin receptor substrates*). En el caso del receptor de insulina, se activan múltiples cinasas, incluidas las vías de Raf-Ras-MAPK y la de Akt/proteína cinasa B. Los receptores de tirosina cinasa tienen una función importante en el crecimiento y diferenciación celulares, así como en el metabolismo intermediario.

Los receptores de GH y prolactina son de la familia de *receptores de citocinas*. Como con los receptores de tirosina cinasa, la unión del ligando induce la interacción del receptor con las cinasas intracelulares: las cinasas Janus (JAK), que fosforilan a integrantes de la familia de transducción de señal y activadores de la transcripción (STAT), y otras vías de señalización (Ras, PI3-K, MAPK). Las proteínas STAT activadas se trasladan al núcleo y estimulan la expresión de los genes blanco.

CUADRO 370-2 Causas genéticas de trastornos del receptor de proteína G

RECEPTOR	TRASTORNO	GENÉTICA
LH	Hipoplasia de células de Leydig (varón)	AR inactivadora
	Amenorrea primaria, resistencia a LH (mujer)	AR inactivadora
	Pubertad precoz familiar del varón (varón)	AD, activadora
	Adenomas de células de Leydig, con pubertad precoz (varón)	Esporádica activadora
FSH	Insuficiencia ovárica hipergonadotrópica (mujer)	AR, inactivadora
	Hipospermia (varón)	AR, inactivadora
	Hiperestimulación ovárica (mujer)	AD, activadora
TSH	Hipotiroidismo congénito, resistencia a TSH	AR, AD inactivadora
	Hipertiroidismo familiar no autoinmunitario	AD, inactivadora
	Adenoma tiroideo hiperfuncional	Esporádica, activadora
GnRH	Hipogonadismo hipogonadotrópico	AR, inactivadora
Kisspeptina	Hipogonadismo hipogonadotrópico	AR, inactivadora
	Pubertad precoz	AD, activadora
TRH	Hipotiroidismo central	AR, inactivadora
GHRH	Deficiencia de GH	AR, inactivadora
PTH	Condrodisplasia de Blomstrand	AR, inactivadora
	Condrodisplasia metafisaria de Jansen	AD, activadora
Receptor sensor de calcio	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	AD, inactivadora
	Hiperparatiroidismo grave neonatal	AR, inactivadora
	Hipercalciuria hipocalcémica familiar	AD, activadora
Receptor 2 de arginina-vasopresina	Diabetes insípida nefrógena	XL, inactivadora
	SIADH nefrógena	XL, activadora
ACTH	Resistencia a ACTH familiar	AR, inactivadora
Melanocortina 4	Obesidad grave	Codominante, inactivadora

ACTH, hormona adenocorticotrópica; AD, autósomica dominante; AR, autosómica recesiva; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina, LH, hormona luteinizante, PTH, hormona paratiroidea; SIADH síndrome de secreción inapropiada de homona antidiurética; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de tiroides; XL, ligado al X

Los *receptores de serina cinasa* median las acciones de las activinas, el factor β de crecimiento transformador, la sustancia inhibidora mülleriana (MIS, también llamada hormona antimülleriana, AMH) y proteínas morfogénicas óseas (BMP, *bone morphogenic proteins*). Esta familia de receptores (compuesta por subunidades tipos I y II) emite señales mediante proteínas llamadas *smads* (fusión de los términos sma de *Caenorhabditis elegans* + mad de mamíferos). Como las proteínas STAT, las smads tienen una acción doble, ya que transmiten la señal del receptor y actúan como factores de transcripción. Las acciones pleomórficas de estos factores de crecimiento determinan que su acción principal sea local (efecto paracrino o autocrino). Las proteínas de unión como la folistatina (que se une con la activina y otros integrantes de esta familia) desactivan los factores de crecimiento y restringen su distribución.

En cada una de estas clases de receptores también se producen mutaciones patógenas; por ejemplo, las del receptor de insulina ocasionan una forma extrema de resistencia a esa hormona. Las mutaciones del receptor de GH causan el enanismo tipo Laron, que se caracteriza por niveles bajos de IGS-1 y altos de GH. Las mutaciones del receptor AMH originan el síndrome de los conductos persistentes de Müller. Estos síndromes de resistencia hormonal son autosómico recesivos y poco frecuentes. A diferencia de los GPCR, las mutaciones activadoras son poco comunes, aunque sí se observan en el receptor RET de tirosina cinasa, que ocasiona la neoplasia endocrina múltiple, un trastorno autosómico dominante tipo 2 (MEN-2) **(cap. 381)**.

RECEPTORES NUCLEARES

La familia de receptores nucleares ha aumentado a casi 100 miembros, muchos de los cuales todavía se clasifican como receptores huérfanos, porque sus ligandos, si existen, no se han identificado **(fig. 370-3)**. Por lo demás, la mayor parte de los receptores nucleares se clasifica por sus ligandos. Aunque al final los receptores nucleares actúan por aumento o disminución de la transcripción génica, algunos (como el receptor glucocorticoide) se encuentran sobre todo en el citoplasma, en tanto que otros (p. ej., TR) se localizan en el núcleo. Después de la unión del ligando, los receptores situados en el citoplasma se trasladan al núcleo. Cada vez hay más evidencia de que determinados receptores nucleares (p. ej., de glucocorticoide y estrógeno) también pueden actuar en la membrana o el citoplasma para activar o reprimir las vías de transducción de señal, lo que constituye un mecanismo para la comunicación entre los receptores de membrana y los nucleares.

Las estructuras de los receptores nucleares se han estudiado en forma extensa, incluso con cristalografía por rayos X. El dominio de unión con DNA, consistente en dos dedos de zinc, entra en contacto con secuencias específicas de identificación del DNA en los genes específicos. Casi todos los receptores nucleares se unen con el DNA como dímeros. Por consiguiente, cada monómero reconoce una fracción individual de DNA, referida como "medio sitio". Los receptores de esteroides, incluidos los de glucocorticoide, estrógeno, progesterona y andrógeno, se unen con el DNA como homodímeros. Congruente con esta doble simetría, sus medios sitios de identificación DNA son palíndromos. Los receptores tiroideo, retinoide, los activados por el proliferador del peroxisoma y los receptores de vitamina D se unen con el DNA de manera preferente como heterodímeros en combinación con receptores X de retinoide (RXR). Sus medios sitios para DNA casi siempre están dispuestos como repeticiones directas.

El dominio de unión con hormonas por el extremo carboxi media el control de la transcripción. Para los receptores tipo II, como TR y el receptor de ácido retinoico (RAR), las proteínas correpresoras se unen con el receptor en ausencia de ligando e impiden la transcripción génica. La unión de la hormona induce cambios en la conformación, lo que desencadena la liberación de correpresores e induce el reclutamiento de coactivadores que estimulan la transcripción. En consecuencia, estos receptores pueden mediar cambios drásticos en la intensidad de la actividad génica. Algunas enfermedades se relacionan con defectos en la regulación de estos fenómenos. Por ejemplo, en la leucemia promielocítica, la fusión de RARα con otras proteínas nucleares causa un bloqueo génico anormal que impide la diferenciación celular normal. El tratamiento con ácido retinoico revierte esta represión y posibilita la diferenciación celular y la apoptosis. Casi todos los receptores esteroideos tipo 1 interactúan de forma débil con los correpresores, pero la unión con el ligando aún induce interacciones con diversos coactivadores. La cristalografía por rayos X muestra que varios SERM inducen conformaciones distintivas en el receptor estrogénico. Las respuestas tisulares específicas causadas por estos genes en la mama, hueso y útero parecen reflejo de distintas interacciones con los coactivadores. El complejo receptor-coactivador estimula la transcripción génica por varias vías: 1) reclutamiento de enzimas (acetil transferasas de histonas) que modifican la estructura de la cromatina, 2) interacciones con más factores de transcripción en el gen específico y 3) interacciones directas con componentes del mecanismo de transcripción general para aumentar la velocidad de la trascripción mediada por RNA polimerasa II. Los estudios de transcripción mediada por receptores nucleares muestran que éstos son fenómenos dinámicos que implican ciclos rápidos (p. ej., de 30-60 min) de complejos de transcripción en cualquier gen blanco específico.

Las mutaciones de receptores nucleares son causa importante de endocrinopatías. Las mutaciones en los receptores de andrógenos ocasionan el síndrome de insensibilidad a dicha hormona (AIS, *androgen insensitivity syndrome*) **(cap. 383)**. El receptor de andrógenos está situado en el cromosoma X, por lo que las mutaciones son más evidentes que con otros trastornos de receptores nucleares. Las personas afectadas de AIS son mujeres XY que tienen testículos y niveles de testosterona dentro de los márgenes del varón. La insensibilidad tisular a los andrógenos cambia con la gravedad de la mutación. Faltan las estructuras de Müller, porque las células de Sertoli de los testículos producen AMH durante el desarrollo. Las portadoras de mutaciones del receptor de andrógenos son fenotípicamente normales. Muy pocas veces hay mutaciones recesivas de los receptores de estrógeno, glucocorticoides y de vitamina D.

Las mutaciones en el receptor β de hormona tiroidea (TRβ, *thyroid hormone receptor β*) presentan una fisiopatología poco común. Son autosómicas dominantes y actúan a través de un mecanismo "dominante negativo" para ocasionar resistencia a la hormona tiroidea (RTH) **(cap. 375)**. Las mutaciones se manifiestan en regiones seleccionadas del dominio de unión de hormona TRβ, y conservan la capacidad del receptor mutante de heterodimerizar con RXR y unirse a los sitios reguladores de DNA. Los receptores mutantes actúan como antagonistas de receptores de la copia normal del gen TRβ. Las personas afectadas tienen niveles altos de T_4 y T_3 tiroideos y aumento excesivo de los niveles de TSH (no son suprimidos), lo cual refleja la alteración de la regulación retroalimentaria del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Los órganos y sistemas muestran resistencia variable a las hormonas tiroideas con base en la expresión relativa de las proteínas TRβ y TRα. Las mutaciones en los genes que codifican TRα y PPARγ también ocasionan un cuadro patológico, porque actúan de una forma negativa dominante análoga.

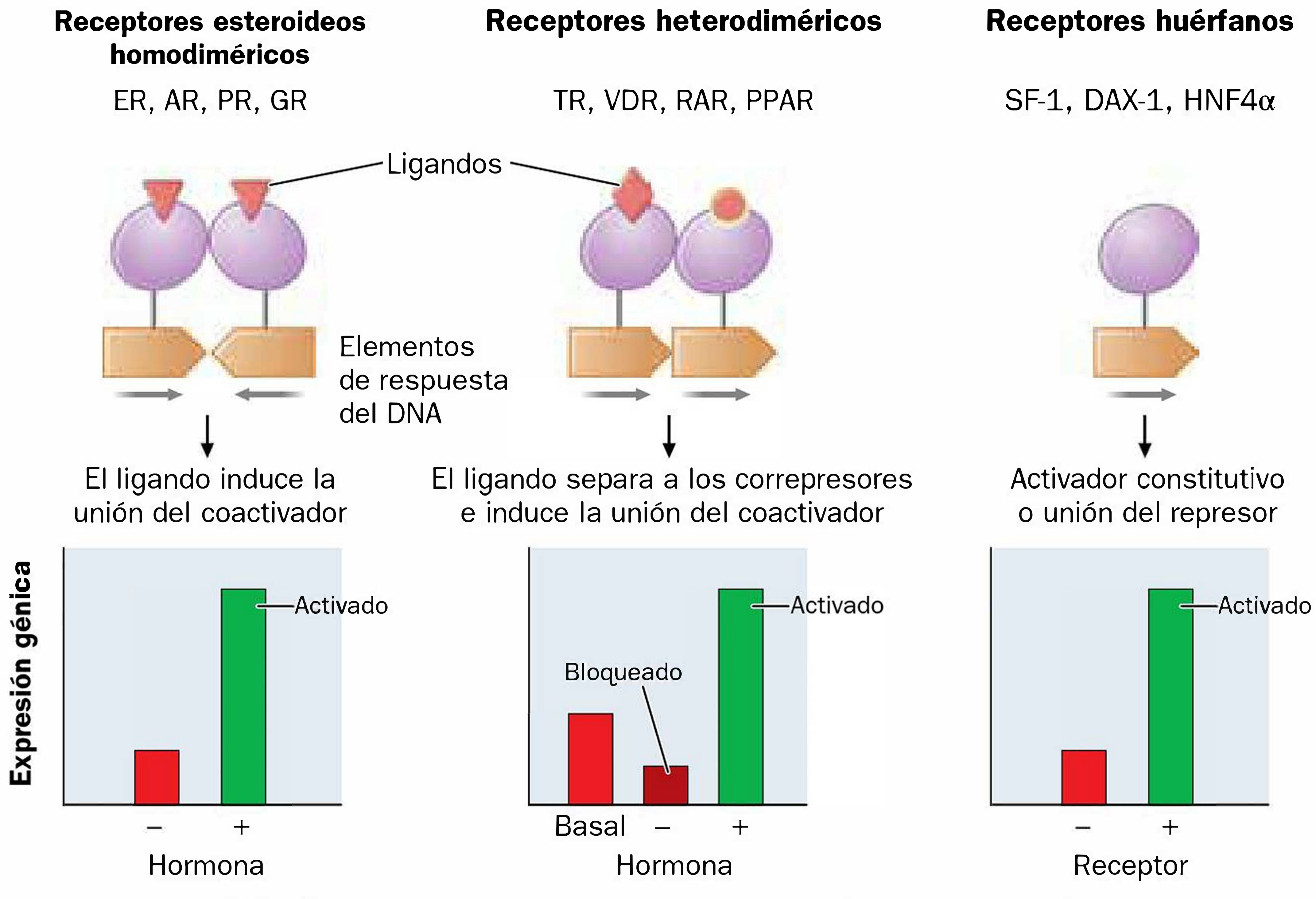


FIGURA 370-3 Señalización del receptor nuclear. AR, receptor androgénico; DAX, reversión sexual sensible a la *d*osis, hipoplasia suprarrenal (*a*drenal) congénita, cromosoma *X*; ER, receptor estrogénico; GR, receptor glucocorticoide; HNF4α, factor nuclear hepático 4α; PPAR, receptor activado por el proliferador de peroxisoma; PR, receptor para progesterona; RAR, receptor para ácido retinoico; SF-1, factor esteroidogénico 1; TR, receptor para hormona tiroidea; VDR, receptor para vitamina D.

FUNCIONES DE LAS HORMONAS

Las funciones de cada hormona se explican en detalle en capítulos subsecuentes. No obstante, es conveniente saber cómo muchas de las actividades biológicas exigen la integración de diferentes vías hormonales. Las funciones fisiológicas de las hormonas se dividen en tres zonas generales: 1) crecimiento y diferenciación; 2) conservación de la homeostasis, y 3) reproducción.

CRECIMIENTO

Muchas hormonas y factores nutricionales median el complejo fenómeno del crecimiento **(cap. 371)**. La talla baja puede ser resultado de deficiencia de GH, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, pubertad precoz, desnutrición, enfermedad crónica o anomalías genéticas que afectan las placas de crecimiento epifisario (p. ej., mutaciones en *FGFR3* y *SHOX*). Muchos factores (GH, IGF-I, hormonas tiroideas) estimulan el crecimiento, en tanto que otros (esteroides sexuales) conducen al cierre epifisario. Es importante comprender estas interacciones hormonales para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del crecimiento. Por ejemplo, el retraso en la exposición a concentraciones altas de esteroides sexuales puede intensificar la eficacia del tratamiento con GH.

MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS

Aunque todas las hormonas influyen en la homeostasis, las más importantes son las siguientes:

1. Hormona tiroidea: controla casi 25% del metabolismo basal en la mayoría de los tejidos.
2. Cortisol: ejerce una acción permisiva para muchas hormonas, además de sus propios efectos directos.
3. PTH: regula las concentraciones de calcio y fósforo.
4. Vasopresina: regula la osmolalidad sérica mediante el control de la depuración renal de agua libre.
5. Mineralocorticoides: controlan el volumen vascular y las concentraciones séricas de electrólitos (Na^+, K^+).
6. Insulina: mantiene la normoglucemia en estados de alimentación y en ayuno.

La defensa contra la hipoglucemia es un ejemplo impresionante de acción hormonal integrada **(cap. 399)**. En respuesta al estado de ayuno y descenso de la glucosa sanguínea, se suprime la secreción de insulina, lo que reduce la captación de glucosa e intensifica la glucogenólisis, lipólisis, proteólisis y gluconeogénesis para movilizar fuentes de energía. Si surge hipoglucemia (casi siempre por administración de insulina o sulfonilureas), se produce una respuesta contrarreguladora organizada: el glucagón y la adrenalina estimulan con rapidez la glucogenólisis y la gluconeogénesis, en tanto que la GH y el cortisol actúan durante varias horas para aumentar la concentración de glucosa y contrarrestar el efecto de la insulina.

Aunque la eliminación de agua libre está controlada sobre todo por la vasopresina, el cortisol y la hormona tiroidea también son importantes para facilitar las respuestas tubulares renales a la vasopresina **(cap. 374)**. La PTH y la vitamina D funcionan de manera interdependiente para controlar el metabolismo de calcio **(cap. 402)**. La PTH estimula la síntesis renal de 1,25-dihidroxivitamina D, lo que aumenta la absorción de calcio en el tubo digestivo e intensifica la actividad de la PTH en el hueso. El aumento del calcio, junto con la vitamina D, retroalimentan la vía y suprimen la PTH, lo que mantiene el equilibrio del calcio.

Según sea la gravedad de un estímulo específico y de que sea agudo o crónico, se activan múltiples vías endocrinas y de citocinas para establecer una respuesta fisiológica apropiada. En el estrés agudo, como un traumatismo o estado de choque, el sistema nervioso simpático se activa y se liberan catecolaminas, lo que aumenta el gasto cardiaco y prepara al sistema musculoesquelético. Las catecolaminas también aumentan la presión sanguínea media y estimulan la producción de glucosa. Múltiples vías activadas por el estrés convergen en el hipotálamo, con lo que estimulan varias hormonas, incluida la vasopresina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Estas hormonas, además de las citocinas (factor de necrosis tumoral α, interleucina [IL] 2, IL-6) incrementan la producción de ACTH y GH. La ACTH estimula la glándula suprarrenal, lo que aumenta el cortisol, que a su vez mantiene la presión sanguínea y amortigua la reacción inflamatoria. El incremento de la vasopresina conserva el agua libre.

REPRODUCCIÓN

Las etapas de la reproducción incluyen: 1) determinación del sexo durante el desarrollo fetal **(cap. 383)**; 2) maduración sexual durante la pubertad **(caps. 384 y 385)**; 3) concepción, embarazo, lactancia y crianza de los hijos **(cap. 385)**, y 4) fin de la capacidad reproductiva con la menopausia **(cap. 388)**. Cada una de estas etapas implica una interrelación organizada de múltiples hormonas, un fenómeno bien ilustrado por los cambios hormonales dinámicos que ocurren durante cada ciclo menstrual de 28 días. En la fase folicular temprana, la secreción pulsátil de LH y FSH estimula la maduración progresiva del folículo ovárico. Esto induce un aumento gradual de las concentraciones de estrógeno y progesterona, lo que acentúa la sensibilidad hipofisaria a la GnRH que, cuando se combina con la secreción intensificada de GnRH, desencadena un aumento de LH con rotura del folículo maduro. La inhibina, una proteína producida por las células de la granulosa, intensifica el crecimiento folicular y retroalimenta a la hipófisis para suprimir de manera selectiva la FSH sin afectar la LH. Los factores de crecimiento como el EGF y el IGF-I modulan la capacidad de respuesta folicular a las gonadotropinas. El factor de crecimiento endotelial vascular y las prostaglandinas participan en la vascularización y rotura del folículo.

Durante el embarazo, la mayor producción de prolactina, combinada con los esteroides provenientes de la placenta (p. ej., estrógeno y progesterona), preparan a la mama para la lactancia. Los estrógenos inducen la producción de receptores de progesterona, lo que aumenta la capacidad de respuesta a la progesterona. Además de estas y otras hormonas participantes en la lactancia, el sistema nervioso y la oxitocina median la respuesta a la succión y la emisión de leche.

SISTEMAS REGULADORES POR RETROALIMENTACIÓN HORMONAL

El *control por retroalimentación*, negativa y positiva, es una característica fundamental de los sistemas endocrinos. Cada uno de los ejes hipotálamo-hipofisario-hormona principales está regulado por retroalimentación negativa, un proceso que mantiene la concentración hormonal en límites relativamente estrechos **(cap. 371)**. Los ejemplos de retroalimentación negativa hipotálamo-hipófisis incluyen: 1) hormonas tiroideas en el eje TRH-TSH, 2) cortisol en el eje CRH-ACTH, 3) esteroides gonadales en el eje GnRH-LH/FSH y 4) IGF-I en el eje hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)-GH **(fig. 370-4)**. Estos ciclos reguladores comprenden componentes positivos (p. ej., TRH, TSH) y negativos (T_4, T_3), lo que permite un control muy preciso de las concentraciones hormonales. Por ejemplo, un pequeño descenso de la hormona tiroidea activa un aumento rápido de la secreción de TRH y TSH, lo que estimula a la glándula tiroides y aumenta la producción de hormona tiroidea. Cuando la hormona tiroidea alcanza un nivel normal, retroalimenta el ciclo para suprimir la liberación

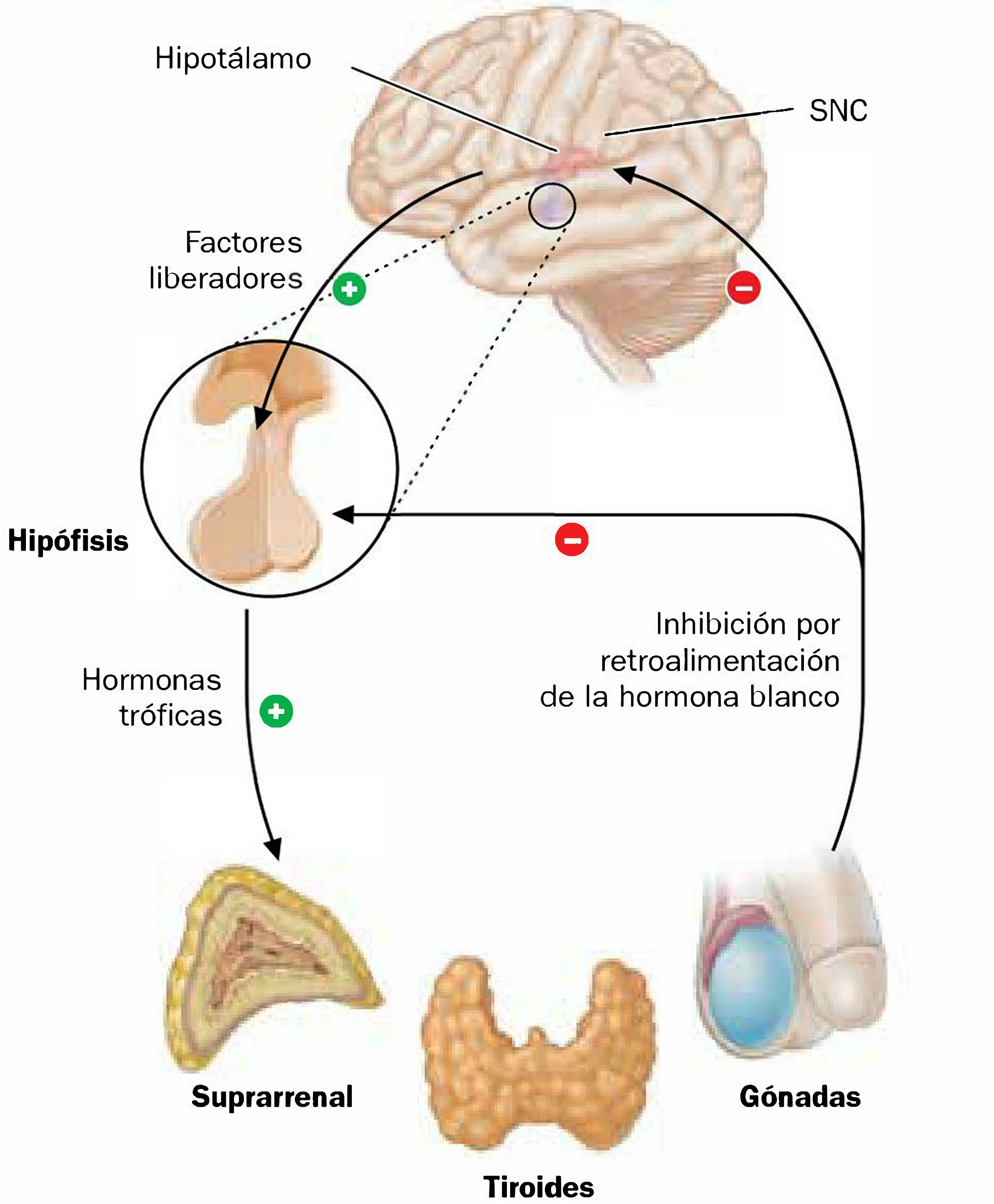


FIGURA 370-4 Regulación por retroalimentación de ejes endocrinos. SNC, sistema nervioso central.

de TRH y TSH, y se alcanza un nuevo estado estable. La regulación por retroalimentación también existe en sistemas endocrinos que no abarcan a la glándula hipófisis, como la retroalimentación del calcio sobre la PTH, la inhibición que ejerce la glucosa en la secreción de insulina y la retroalimentación de la leptina sobre el hipotálamo. El conocimiento de la regulación por retroalimentación proporciona información importante sobre los paradigmas de pruebas endocrinas (véase más adelante).

También hay control por retroalimentación positiva, pero no se conoce bien. El principal ejemplo es la estimulación mediada por el estrógeno del aumento máximo de LH a mitad del ciclo. Aunque las concentraciones bajas crónicas de estrógeno son inhibidoras, el aumento gradual de estrógenos estimula la secreción de LH. Este efecto, que ilustra un ritmo endocrino (véase más adelante), implica la activación del generador de pulsos de GnRH hipotalámico. Además, los gonadotropos estimulados por estrógeno son muy sensibles a la GnRH, lo que amplifica la liberación de LH.

CONTROL PARACRINO Y AUTOCRINO

Los ejemplos mencionados antes del control por retroalimentación se refieren a vías endocrinas típicas en las que una glándula libera las hormonas y éstas actúan en una glándula blanco distante. Sin embargo, cada vez se reconocen más sistemas reguladores locales, que a menudo incluyen factores de crecimiento. La *regulación paracrina* se refiere a factores liberados por una célula que actúan en una célula adyacente en el mismo tejido. Por ejemplo, la secreción de somatostatina de las células δ del islote pancreático inhibe la secreción de insulina de las células β cercanas. La *regulación autocrina* describe la acción de un factor en la misma célula que lo produce. EL IGF-I actúa en muchas células que lo producen, incluidos los condrocitos, epitelio mamario y células gonadales. A diferencia de las acciones endocrinas, los controles paracrino y autocrino son difíciles de documentar porque las concentraciones locales de factor de crecimiento no son fáciles de cuantificar.

Las relaciones anatómicas de los sistemas glandulares también influyen de manera notoria en la exposición hormonal: la organización física de las células del islote intensifica su comunicación intercelular; la vasculatura portal del sistema hipotálamo-hipófisis expone a la hipófisis a concentraciones altas de factores liberadores hipotalámicos; los túbulos seminíferos testiculares se exponen a grandes cantidades de testosterona producida por las células de Leydig intercaladas; el páncreas recibe información sobre nutrimentos y exposición local a hormonas peptídicas (incretinas) del tubo digestivo, y el hígado es el blanco proximal del efecto de la insulina por el drenaje portal proveniente del páncreas.

RITMOS HORMONALES

Los sistemas reguladores por retroalimentación descritos antes se superponen con los ritmos hormonales que se usan para la adaptación al ambiente. Los cambios estacionales, la presencia diaria del ciclo de luz-oscuridad, el sueño, comidas y estrés son ejemplos de los múltiples fenómenos ambientales que afectan los ritmos hormonales. El *ciclo menstrual* se repite cada 28 días, en promedio, reflejo del tiempo necesario para la maduración folicular y la ovulación **(cap. 385)**. En esencia, todos los ritmos hormonales hipofisarios están sincronizados con el sueño y el *ciclo circadiano*, con lo que se generan patrones reproducibles que se repiten aproximadamente cada 24 h. Por ejemplo, el eje HPA produce aumentos característicos de ACTH y cortisol en las primeras horas de la mañana, con un nadir durante la noche. Es importante identificar estos ritmos para las pruebas y tratamientos endocrinos. Los pacientes con síndrome de Cushing tienen concentraciones de cortisol a media noche más altas que las personas sanas **(cap. 379)**. En cambio, las concentraciones matutinas de cortisol son similares en estos grupos, ya que la cifra normal de cortisol es alta a esa hora del día en individuos sanos. El eje HPA es más susceptible a la supresión por los glucocorticoides administrados en la noche, ya que amortiguan el aumento matutino temprano de ACTH. El conocimiento de estos ritmos permite una sustitución de glucocorticoides que simula la producción diurna mediante la administración de dosis más altas en la mañana que en la tarde. El ritmo alterado del sueño puede trastornar la regulación hormonal. Por ejemplo, la privación de sueño causa resistencia leve a la insulina, deseo vehemente de alimento e hipertensión, que son reversibles, al menos en el corto plazo. Hay evidencia reciente que indica que las vías del reloj circadiano no sólo regulan los ciclos de sueño y vigilia, sino que también tienen funciones importantes en todos los tipos celulares. Por ejemplo, la deleción de los genes vinculados con el reloj específicos de los tejidos altera los ritmos y grados de expresión génica, así como las respuestas metabólicas en el hígado, tejido adiposo y otros.

Hay otros ritmos endocrinos que ocurren con una escala temporal más rápida. Muchas hormonas peptídicas se secretan en brotes discontinuos cada pocas horas. La secreción de LH y FSH tiene una sensibilidad extrema a la frecuencia de los pulsos de GnRH. Los pulsos intermitentes de GnRH son necesarios para mantener la sensibilidad hipofisaria, en tanto que la exposición continua a GnRH desensibiliza los gonadotropos hipofisarios. Esta característica del eje hipotálamo-hipófisis-gonadotropo es la base para administrar agonistas de GnRH de acción prolongada en el tratamiento de la pubertad precoz o para disminuir las concentraciones de testosterona en el tratamiento del cáncer prostático. Es importante reconocer la naturaleza pulsátil de la secreción hormonal y los patrones rítmicos de la producción hormonal cuando se establece la relación entre las mediciones séricas hormonales y los valores normales. Para algunas hormonas se han desarrollado marcadores integrados que evitan las fluctuaciones hormonales. Los ejemplos incluyen la obtención de orina de 24 h para medir el cortisol, el IGF-I como marcador biológico de la acción de la GH y la medición de HbA_{1c} como índice del control de la glucemia en el largo plazo (semanas o meses).

Muchas veces, los datos endocrinos deben interpretarse sólo en el contexto de otras hormonas. Por ejemplo, la concentración de PTH casi siempre se valora junto con las concentraciones séricas de calcio. Una concentración sérica alta de calcio en presencia de PTH alta sugiere hiperparatiroidismo, en tanto que es más probable que un valor suprimido de PTH en esta situación se deba a hipercalcemia por un tumor maligno u otras causas. De igual manera, la TSH debe elevarse cuando las concentraciones de T_4 y T_3 son bajas, reflejo de la inhibición de la retroalimentación. Cuando esto no ocurre, es importante pensar en hipotiroidismo secundario, causado por un defecto en la hipófisis.

LECTURAS ADICIONALES

Evans RM, Mangelsdorf DJ: Nuclear receptors, RXR, and the big bang. Cell 157:255, 2014.

Jameson JL, DeGroot LJ (eds): Endocrinology: Adult and Pediatric, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.

Melmed S *et al*. (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 13th ed. Philadelphia, Elsevier, 2016.

Moran C, Chatterjee K: Resistance to thyroid hormone α-emerging definition of a disorder of the thyroid hormone action. J Clin Endocrinol Metab 101:2317, 2016.

Vassart G, Costagliola S: G protein-coupled receptors: Mutations and endocrine diseases. Nature Rev Endocrinol 7:362, 2011.

371 Hipófisis anterior: fisiología de las hormonas hipofisarias

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

La adenohipófisis también es conocida con frecuencia como "glándula matriz" pues es, junto con el hipotálamo, la que organiza la compleja función reguladora de muchas otras glándulas endocrinas. La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: 1) prolactina (PRL, *prolactin*), 2) hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*), 3) hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), 4) hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), 5) hormona foliculostimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y 6) hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) **(cuadro 371-1)**. La secreción de las hormonas hipofisarias es pulsátil y refleja el estímulo ejercido por un conjunto de factores liberadores hipotalámicos específicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias provoca respuestas específicas tróficas en otros tejidos blanco periféricos. A su vez, las hormonas secretadas por estas glándulas periféricas regulan la función de la hipófisis por retroalimentación a nivel del hipotálamo y de la misma hipófisis **(fig. 371-1)**. Los tumores hipofisarios causan síndromes que se caracterizan por exceso en la producción de hormonas. La deficiencia hormonal puede ser hereditaria o adquirida y afortunadamente, existen tratamientos eficaces para los distintos síndromes tanto por exceso como por deficiencia de las hormonas hipofisarias. Sin embargo, el diagnóstico de estos síndromes suele ser difícil, por lo que hay que resaltar la importancia de reconocer las manifestaciones clínicas sutiles y así llevar a cabo los estudios de laboratorio correspondientes. **En el capítulo 374 se describen los trastornos de la hipófisis posterior o neurohipófisis.**

CUADRO 371-1 Expresión y regulación de las hormonas de la adenohipófisis

CÉLULA	CORTICOTROPA	SOMATOTROPA	LACTOTROPA	TIROTROPA	GONADOTROPA
Factor de transcripción específico del tejido	T-Pit	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1, DAX-1
Aparición en el feto	6 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Hormona	POMC	GH	PRL	TSH	FSH, LH
Proteína	Polipéptido	Polipéptido	Polipéptido	Glucoproteína α, subunidades β	Glucoproteína α, subunidades β
Aminoácidos	266 (ACTH 1-39)	191	198	211	210, 204
Estimuladores	CRH, AVP, gp-130 citocinas	GHRH, grelina	Estrógenos, TRH, VIP	TRH	GnRH, activinas, estrógenos
Inhibidores	Glucocorticoides	Somatostatina, IGF-I	Dopamina	T_3, T_4, dopamina, somatostatina, glucocorticoides	Esteroides sexuales, inhibina
Glándula blanco	Suprarrenal	Hígado, hueso, otros tejidos	Mama, otros tejidos	Tiroides	Ovarios, testículos
Efecto trófico	Producción de esteroides	Producción de IGF-I, inducción del crecimiento, antagonismo de la insulina	Producción de leche	Síntesis y secreción de T_4	Producción de esteroides sexuales, crecimiento del folículo, maduración de las células germinales
Límites normales	ACTH, 4-22 pg/L	<0.5 µg/L[a]	M <15 µg/L; F <20 µg/L	0.1-5 mU/L	M, 5-20 IU/L; F (basal), 5-20 IU/L

[a] Secreción hormonal integrada durante 24 h.

M, varón; F, mujer; para las demás abreviaturas, véase el texto.

Fuente: Adaptada a partir de S Melmed: Hypothalamic-pituitary regulation, in P Conn (ed): Conn's Translational Neuroscience. San Diego, CA, Elsevier, 2017.

ANATOMÍA Y DESARROLLO

ANATOMÍA

La glándula hipofisaria pesa unos 600 mg y se ubica en el interior de la silla turca, en situación ventral al diafragma sellar; consta de dos lóbulos que difieren desde el punto de vista anatómico y funcional: anterior y posterior. En continuidad con la silla existen diversas estructuras vasculares y nerviosas como los senos cavernosos, los pares craneales y el quiasma óptico. Por tanto, los tumores expansivos de la silla turca provocan, además de su impacto endocrinológico específico, un efecto importante de masa.

Las células nerviosas del hipotálamo sintetizan hormonas específicas que estimulan o inhiben la secreción de las hormonas hipofisarias y que se secretan directamente hacia los vasos portales del tallo hipofisario. La irrigación de la hipófisis procede de las arterias hipofisarias superior e inferior **(fig. 371-2)**. El plexo portal hipotalámico-hipofisario es la fuente principal de aporte sanguíneo a la hipófisis anterior (adenohipófisis), lo que permite una transmisión asegurada de pulsos de péptidos hipotalámicos sin que éstos sufran una dilución significativa; así pues, las células hipofisarias se ven expuestas a factores liberadores o inhibidores y en consecuencia liberan sus hormonas como pulsos aislados hacia la circulación sistémica **(fig. 371-3)**.

La neurohipófisis es irrigada por las arterias hipofisarias inferiores. A diferencia del lóbulo anterior, el posterior recibe inervación directa de neuronas hipotalámicas (haces nerviosos supraopticohipofisario y tuberohipofisario) a través del tallo hipofisario **(cap. 374)**. De esta forma, la producción de vasopresina (ADH, *hormona antidiurética [antidiuretic hormone]*) y oxitocina en la neurohipófisis es especialmente sensible a las lesiones del tallo hipofisario o del hipotálamo.

DESARROLLO HIPOFISARIO

Tanto la diferenciación embrionaria como la maduración de las células de la adenohipófisis se conocen con bastante detalle. El desarrollo hipofisario a partir de la bolsa de Rathke implica una compleja interrelación entre factores de transcripción específicos de estirpe que se expresan en células precursoras pluripotenciales y gradientes de factores de crecimiento producidos en el ámbito local (cuadro 371-1). El factor de transcripción Prop-1 induce el desarrollo hipofisario de estirpes específicas Pit-1 y de células gonadotropas. El factor de transcripción Pit-1 causa la expresión celular específica de GH, PRL y TSH en las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. La expresión de altos niveles de receptores estrogénicos en las células que contienen Pit-1 favorece la expresión de PRL, mientras que el factor embrionario tirotropo (TEF, *thyrotrope embrionic factor*) induce la de TSH. El Pit-1 se une a elementos reguladores de los genes de GH, PRL y TSH y a los sitios de reconocimiento situados en su propio promotor, lo cual constituye un mecanismo para la perpetuación de la estabilidad fenotípica hipofisaria selectiva. El desarrollo de las células gonadotropas es definido, además, por la expresión celular específica de receptores nucleares, factor esteroidogénico (SF-1, *steroidogenic factor*) y DAX-1 [reversión sexual sensible a dosis, región crítica de hipoplasia suprarrenal, sobre el cromosoma X, gen 1 (*dosage-sensitive sex reversal, adrenal hypoplasia critical region, on chromosome X, gene 1*)]. El desarrollo de células corticotropas, que expresan el gen de la proopiomelanocortina (POMC), precisa del factor de transcripción T-Pit. Las alteraciones del desarrollo hipofisario por mutaciones de Pit-1, Prop-1, SF-1, DAX-1 y T-Pit provocan diversas deficiencias hormonales hipofisarias, selectivas o combinadas, que son poco frecuentes.

HORMONAS DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR

Cada hormona de la hipófisis anterior está bajo un control único y cada una tiene características muy específicas tanto en la secreción normal como la alterada.

PROLACTINA (PRL)

Síntesis La PRL consta de 198 aminoácidos y su peso molecular es de 21 500 kDa; tiene ligeras similitudes con la GH y el lactógeno placentario humano (hPL, *human placental lactogen*), reflejo de la duplicación y divergencia de un gen precursor común GH-PRL-hPL. La PRL se sintetiza en las células lactotropas, que constituyen alrededor del 20% de las que forman la adenohipófisis. Las células lactotropas y somatotropas derivan de un precursor común del que puede originarse un tumor secretor de GH y PRL. Durante el embarazo y los primeros meses de la lactancia, las células lactotropas experimentan hiperplasia importante. Estos cambios adaptadores transitorios de la población lactotropa son inducidos por los estrógenos.

Secreción La concentración sérica normal de PRL del adulto es de 10 a 25 µg/L en la mujer y de 10 a 20 µg/L en el varón. Su secreción es pulsátil, con concentraciones máximas durante el sueño de movimientos oculares rápidos. La concentración sérica máxima de PRL (hasta 30 µg/L) se alcanza entre las 4:00 y las 6:00 horas. La semivida circulante de esta hormona es de unos 50 minutos.

La PRL es la única hormona hipofisaria en la que el mecanismo de regulación central predominante es inhibitorio, reflejo de la supresión de la liberación de PRL mediada por la dopamina. Esta vía de regulación se pone de manifiesto por la hipersecreción espontánea de PRL que se produce tras la sección del tallo hipofisario, a menudo como consecuencia de traumatismo craneal o masas tumorales en la base del cráneo. Los receptores hipofisarios de dopamina del tipo 2 (D_2) median la inhibición de la síntesis y secreción de la PRL. La destrucción dirigida (gen desactivado) del receptor D_2 de ratón da por resultado hiperprolactinemia y proliferación de los lactotropos. Como se describe más adelante, los agonistas de la dopamina desempeñan una función central en el tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos.

La hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) (piro Glu-His-Pro-NH_2) es un tripéptido hipotalámico que libera prolactina 15 a 30 min después de ser inyectado por vía intravenosa. No se conoce cuál es la importancia fisiológica de la TRH en la regulación de PRL, ya que, al parecer, su función principal está relacionada con la TSH **(cap. 375)**. El *péptido intestinal vasoactivo* (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) tam-

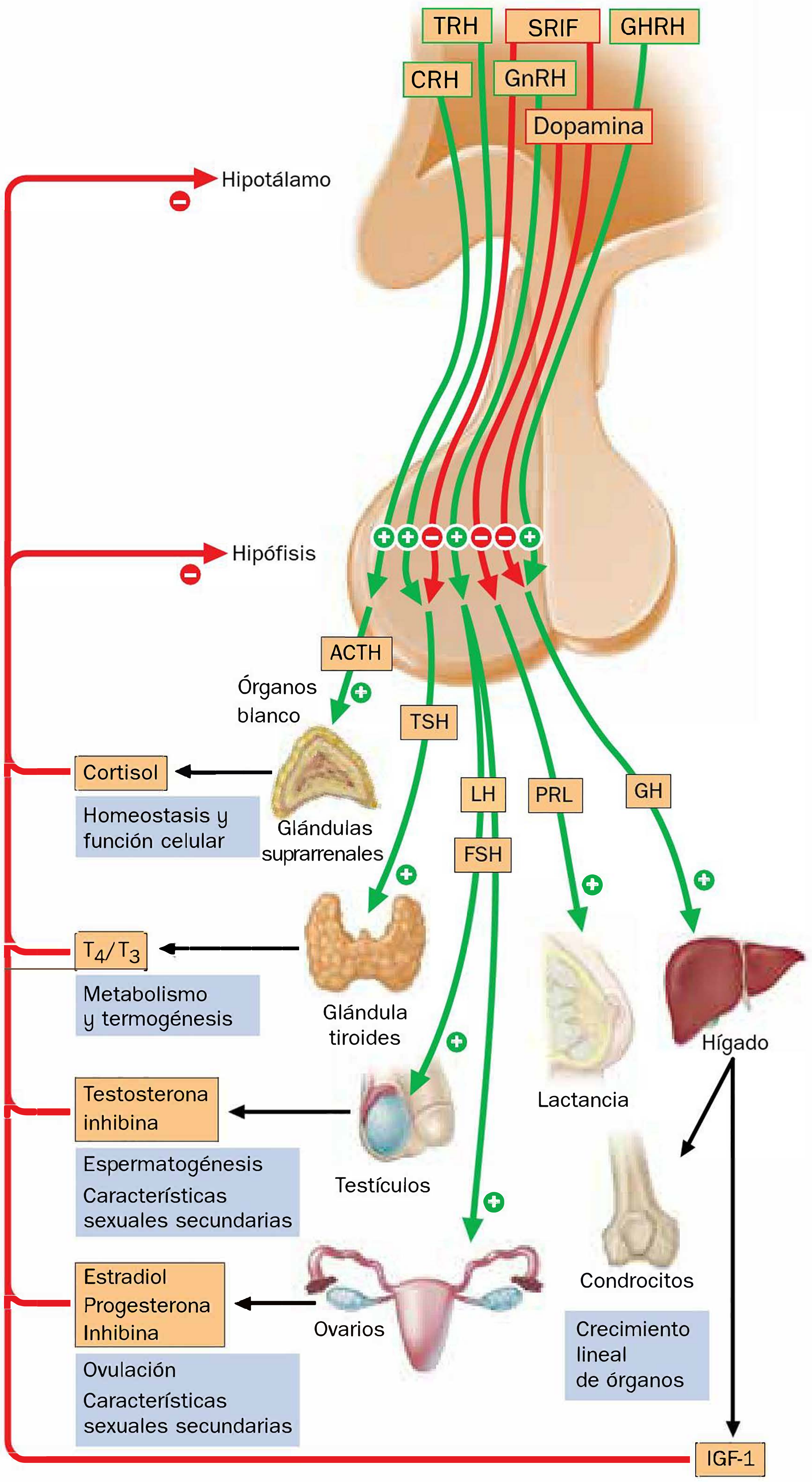


FIGURA 371-1 Diagrama de los ejes hipofisarios. Las hormonas hipotalámicas regulan las hormonas tróficas de la adenohipófisis que, a su vez, inducen la secreción de las glándulas blanco. Asimismo, las hormonas periféricas regulan un mecanismo de retroalimentación a las hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Para las abreviaturas, véase el texto.

bién induce la liberación de prolactina, mientras que los glucocorticoides y la hormona tiroidea inhiben discretamente su secreción.

La concentración sérica de PRL aumenta transitoriamente después del ejercicio, comidas, relaciones sexuales, cirugías menores, anestesia general, daño a la pared torácica, infarto agudo de miocardio y otras formas de estrés agudo. También se eleva de manera significativa (unas 10 veces) durante el embarazo y disminuye con rapidez durante las 2 semanas siguientes al parto. Sin embargo, si se inicia la lactancia, la concentración basal de PRL permanece elevada; la succión genera un estímulo reflejo transitorio de la concentración de PRL que se mantiene durante 30 a 45 min. La succión mamaria activa las vías nerviosas aferentes en el hipotálamo que inducen la liberación de PRL. Con el tiempo, las respuestas inducidas por la succión disminuyen y la concentración de PRL entre las tomas se normaliza.

Acción El receptor de PRL es miembro de la familia de receptores citocina de tipo I de la que forman parte los receptores de GH y de interleucina 6 (IL-6). La unión con el ligando produce la dimerización del receptor seguida de una señalización intracelular mediada por la vía de la cinasa Janus (JAK, *Janus kinase*), que estimula la translocación de componentes

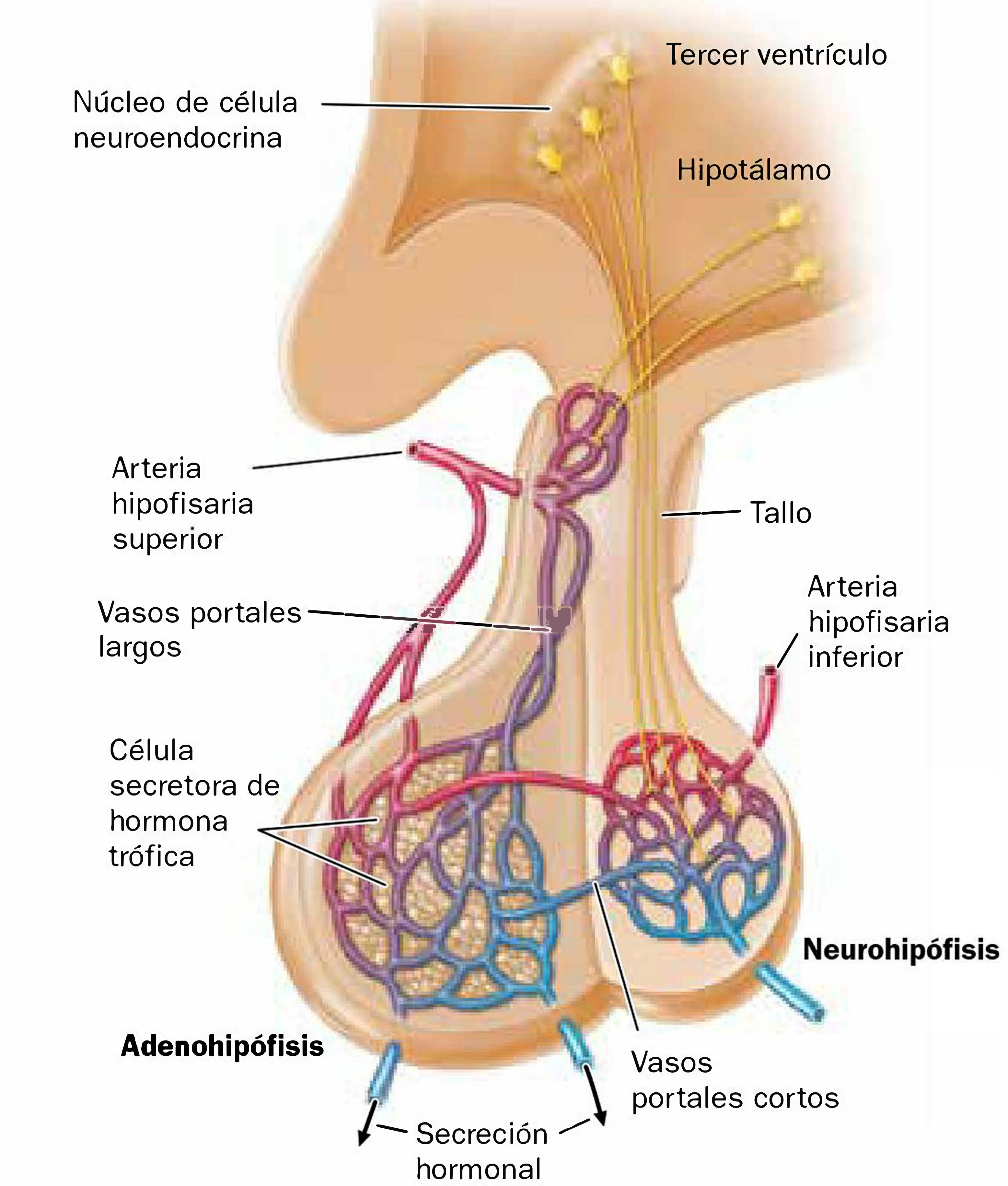


FIGURA 371-2 Diagrama de la vasculatura hipotalámica-hipofisaria. Los núcleos hipotalámicos producen hormonas que atraviesan el sistema portal y llegan a las células de la adenohipófisis para regular la secreción de las hormonas hipofisarias. Las hormonas de la neurohipófisis proceden de extensiones nerviosas directas.

de la familia de transducción de la señal y activadores de la transcripción (STAT, *signal transduction and activators of transcription*) para activar genes blanco. Las mutaciones heterocigóticas del receptor PRL producen insensibilidad a la prolactina, hiperprolactinemia y oligomenorrea. En la mama, el epitelio lobuloalveolar prolifera en respuesta a la PRL, lactógenos placentarios, estrógenos, progesterona y factores de crecimiento paracrinos locales, incluido el IGF-I (factor de crecimiento similar a la insulina, *insulin-like growth factor-1*).

La PRL actúa induciendo y manteniendo la producción de leche al mismo tiempo que reduce la función reproductiva e inhibe el deseo sexual. Estas funciones van dirigidas a asegurar el mantenimiento de la lactancia materna y a hacer que no se vea interrumpida por un embarazo. La PRL inhibe la función reproductora al suprimir la secreción de GnRH hipotalámica (hormona liberadora de gonadotropinas, *gonadotropin-releasing hormone*) y de gonadotropinas hipofisarias, así como la alteración de la esteroidogénesis gonadal, tanto en las mujeres como en los varones. En el ovario, la PRL bloquea la foliculogénesis e inhibe la actividad de la aromatasa en las células de la granulosa, lo que determina hipoestrogenismo y anovulación. También tiene un efecto luteolítico, acortando o haciendo inadecuada la fase lútea del ciclo menstrual. En los varones, la atenuación de la secreción de LH provoca un descenso en la concentración de testosterona y de la espermatogénesis. Estos cambios hormonales disminuyen la libido y reducen la fertilidad de los pacientes con hiperprolactinemia.

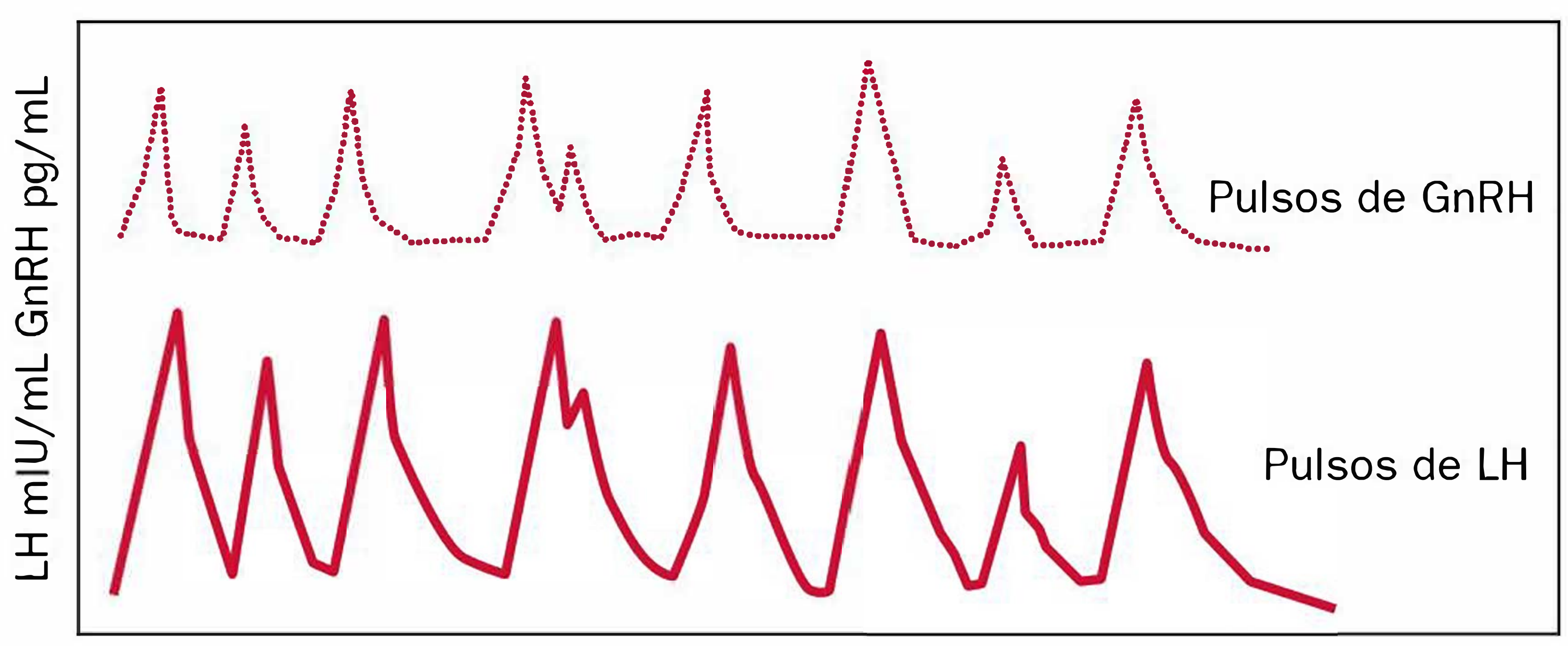


FIGURA 371-3 La secreción pulsátil de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina (GnRH) provoca los pulsos de secreción de hormona luteinizante (LH).

HORMONA DEL CRECIMIENTO

Síntesis La GH es la hormona más abundante de la adenohipófisis y las células somatotropas secretoras de GH constituyen 50% de la población celular total de la adenohipófisis. Las células mamosomatotropas, que expresan simultáneamente PRL y GH, se identifican con técnicas inmunohistoquímicas dobles. El desarrollo somatotropo y la transcripción de GH dependen de la expresión del factor de transcripción nuclear Pit-1 específico de la célula. Cinco genes distintos codifican a la GH y otras proteínas relacionadas. El gen GH hipofisario (*hGH-N*) produce dos cortes distintos que generan una GH de 22 kDa (191 aminoácidos) y otra menos abundante, de 20 kDa, con actividad biológica similar. Las células del sincitiotrofoblasto placentario expresan un gen GH variante (*hGH-V*); distintos miembros del grupo de genes expresan una hormona relacionada, la somatotropina coriónica humana (HCS, *human chorionic somatotropin*).

Secreción La secreción de GH es regulada por factores hipotalámicos y periféricos complejos. La *hormona liberadora de GH* (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) es un péptido hipotalámico de 44 aminoácidos que estimula la síntesis y la liberación de GH. La grelina, un péptido octonoilado derivado de la mucosa gástrica, al igual que los agonistas sintéticos del *GHS-R* induce a la GHRH y también estimula directamente la liberación de GH. La *somatostatina* [factor inhibidor de liberación de somatotropina (SRIF, *somatotropin-release inhibiting factor*)] se sintetiza en el área preóptica medial del hipotálamo e inhibe la secreción de GH. La secreción de GHRH se hace en picos separados que provocan la liberación pulsátil de GH, mientras que la SRIF establece el tono basal secretor de GH. La SRIF también se expresa en muchos tejidos extrahipotalámicos como el SNC, aparato digestivo y páncreas, donde actúa asimismo inhibiendo la secreción hormonal en los islotes pancreáticos. El *IGF-I*, la hormona periférica sintetizada en los tejidos blanco de la GH, provoca inhibición de la GH por retroalimentación; los estrógenos inducen la secreción de GH, mientras que el exceso de glucocorticoides inhibe su liberación.

Los receptores de superficie situados sobre las células somatotropas regulan la síntesis y la secreción de GH. El receptor de GHRH es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*) que efectúa su función de señalización a través de la vía del AMP cíclico intracelular. La activación de este receptor estimula la proliferación de las células somatotrópicas así como también la producción de la hormona. Las mutaciones inactivadoras del receptor de GHRH producen enanismo. En el hipotálamo y la hipófisis se expresa un receptor definido para la grelina, un secretagogo de la GH derivado de la mucosa gástrica. La somatostatina se une a cinco subtipos distintos de receptor (SST1 a SST5); los subtipos SST2 a SST5 suprimen de manera preferente la secreción de GH (y de TSH) y SST5 emite señales que suprimen la secreción de ACTH.

La secreción de GH es pulsátil y las concentraciones máximas se alcanzan por la noche, por lo general al comienzo del sueño. La secreción de GH disminuye con la edad, de manera que su producción durante la madurez equivale aproximadamente al 15% de la que existe en la pubertad. Estos cambios son paralelos a la disminución de la masa muscular magra relacionada con la edad. La secreción de GH es también menor en las personas obesas aunque la concentración de IGF-I se conserva, lo que indica un cambio del punto de ajuste para el control por retroalimentación. En la hora siguiente al comienzo del sueño profundo y también después del ejercicio, el estrés físico, los traumatismos y durante la septicemia, la concentración de GH asciende. La secreción total de GH en 24 h es más alta en las mujeres y también se incrementa con el reemplazo estrogénico, lo que podría ser un reflejo del aumento en la resistencia periférica a la GH. Con los análisis utilizados en la práctica clínica habitual, las cuantificaciones aleatorias de GH no consiguen detectarla en casi un 50% de las muestras tomadas durante el día en personas sanas y es indetectable en la mayor parte de individuos obesos y de edad avanzada. Por tanto, las cuantificaciones únicas al azar de GH no permiten distinguir entre los pacientes con deficiencia de GH y las personas sanas.

La secreción de GH depende en gran medida de factores relacionados con la nutrición. Con los nuevos análisis ultrasensibles de GH, cuya sensibilidad es de 0.002 μg/L, puede demostrarse que una carga excesiva de glucosa inhibe la secreción de GH a <0.7 μg/L en la mujer y a <0.07 μg/L en el varón. En la desnutrición crónica y el ayuno prolongado, aumenta la frecuencia de los pulsos y la amplitud de los valores máximos. La L-arginina, dopamina, apomorfina (un agonista del receptor de dopamina) y las vías adrenérgicas α, estimulan la secreción de GH. El bloqueo adrenérgico β induce la liberación basal de GH y potencia su liberación por acción de la GHRH y la insulina.

Acción El patrón de secreción de GH puede afectar las reacciones de los tejidos. La mayor pulsatilidad de la hormona observada en los varones en comparación con la secreción relativamente continua de las mujeres podría ser un determinante biológico importante del crecimiento lineal y de la inducción de enzimas hepáticas.

El receptor periférico de GH, una proteína de 70 kDa, tiene una estructura homóloga con la superfamilia citocina/hematopoyética. Un fragmento del dominio extracelular del receptor genera una proteína de unión a la GH (GHBP, GH *binding protein*) soluble, que establece interacciones con la GH en la circulación. El hígado y el cartílago son los órganos con mayor número de receptores de GH. La unión de GH a dímeros preformados de receptores es seguida de la rotación interna y de señales por la vía de JAK/STAT. Las proteínas STAT activadas translocan al núcleo, donde modulan la expresión de los genes blanco regulados por la GH. Los análogos de GH que se unen al receptor pero que no pueden mediar el envío de señales desde el mismo, son antagonistas potentes de la acción de GH. Para el tratamiento de la acromegalia se ha aprobado un antagonista del receptor de GH (pegvisomant).

La GH induce la síntesis proteínica y la retención de nitrógeno y altera la tolerancia a la glucosa, antagonizando la acción de la insulina. También estimula la lipólisis a través del incremento de la concentración de ácidos grasos circulantes, reduciendo la grasa epiploica y favoreciendo la producción de masa corporal magra. La hormona estimula la retención de sodio, potasio y agua, y eleva la concentración sérica de fosfato inorgánico. El crecimiento lineal del hueso se debe a complejas acciones hormonales de los factores de crecimiento, como el IGF-I. La GH estimula la diferenciación precondrocítica epifisaria. Estas células precursoras producen IGF-I de forma local, al mismo tiempo que responden a él.

Factores de crecimiento similares a la insulina Aunque la GH ejerce efectos directos en los tejidos efectores, muchas de sus acciones fisiológicas se llevan a cabo de forma indirecta a través del IGF-I, un potente factor de crecimiento y diferenciación. El hígado es el principal productor de IGF-I circulante. En los tejidos periféricos, IGF-I posee acciones paracrinas locales que al parecer pueden depender o no de la GH. Por esta razón, la administración de GH induce la aparición de IGF-I circulante y también estimula la producción local de IGF-I en diversos tejidos.

Tanto el IGF-I como IGF-II se unen con gran afinidad a las proteínas transportadoras de IGF (IGFBP, IGF-*binding proteins*) que regulan la disponibilidad y la actividad biológica de IGF. La concentración de IGFBP3 depende de la GH y esta proteína actúa como transportador principal del IGF-I circulante. La deficiencia de GH y la desnutrición se acompañan de bajas concentraciones de IGFBP3. La IGFBP1 y la IGFBP2 regulan la acción local de los IGF en los tejidos, pero no se unen en cantidad apreciable al IGF-I circulante.

Las concentraciones séricas de IGF-I dependen en gran medida de distintos factores fisiológicos. Sus niveles aumentan durante la pubertad hasta alcanzar valores máximos a los 16 años, para después declinar en más del 80% durante el proceso de envejecimiento. Las concentraciones de IGF-I son más altas en las mujeres que en los varones. Como la GH es el determinante principal de la síntesis hepática de IGF-I, las alteraciones de su síntesis o de su acción (p. ej., insuficiencia hipofisaria, defecto del receptor de GHRH o defecto del receptor de GH o por bloqueo farmacológico del receptor para GH) provocan el descenso de la concentración de IGF-I. Los estados hipocalóricos se asocian con resistencia a la GH y sus concentraciones son bajas en la caquexia, desnutrición y en la septicemia. En la acromegalia, la concentración de IGF-I es siempre alta y refleja una relación logarítmica lineal con las concentraciones circulantes de GH.

FISIOLOGÍA DE IGF-I El IGF-I inyectado (100 μg/kg) induce hipoglucemia y las dosis más bajas mejoran la sensibilidad a la insulina en pacientes con resistencia grave a esta hormona y diabetes. En sujetos caquécticos, la administración de una solución IV de IGF-I (12 μg/kg/h) incrementa la retención de nitrógeno y disminuye la concentración de colesterol. Las inyecciones subcutáneas de IGF-I a largo plazo ejercen un efecto anabólico notable con incremento de la síntesis de proteínas. Aunque se inducen los marcadores de formación ósea, el recambio óseo también puede estimularse con IGF-I. El uso del IGF-I sólo está aprobado para pacientes con síndromes de resistencia a la GH.

Los efectos adversos del IGF-I dependen de la dosis; la sobredosis causa hipoglucemia, hipotensión, retención de líquidos, dolor en la articulación temporomaxilar y aumento de la presión intracraneal, efectos todos reversibles. Se han informado también casos de necrosis avascular de la cabeza femoral. El exceso crónico de IGF-I podría dar por resultado manifestaciones de acromegalia.

HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA (ACTH)

(Véase también cap. 379.)

Síntesis Las células corticotropas secretoras de ACTH constituyen alrededor del 20% de la población celular hipofisaria. La ACTH (39 aminoácidos) deriva de la proteína precursora POMC (266 aminoácidos), que también genera otros péptidos como la lipotropina β, endorfina β, metencefalina, hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH, α-*melanocyte-stimulating hormone*) y la proteína del lóbulo medio similar a la corticotropina (CLIP, *corticotropin-like intermediate lobe protein*). Los glucocorticoides ejercen un poderoso efecto supresor sobre el gen *POMC*, en tanto que hay inducción por acción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin releasing-hormone*), arginina-vasopresina (AVP) y citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, y el factor inhibidor de la leucemia.

La CRH, un péptido hipotalámico de 41 aminoácidos sintetizado en el núcleo paraventricular y en los centros cerebrales superiores, es el principal estimulante de la síntesis y liberación de ACTH. El receptor de CRH es un GPCR que se expresa en las células corticotropas e induce la transcripción de *POMC*.

Secreción La secreción de ACTH es pulsátil y sigue un ritmo circadiano característico, en el que alcanza su punto máximo a las 6:00 horas y un mínimo a media noche. La secreción de glucocorticoides suprarrenales, mediada por la ACTH, sigue un patrón diurno paralelo. El ritmo circadiano de la ACTH depende más de las variaciones de la amplitud de los pulsos secretores que de los cambios de la frecuencia pulsátil. Superpuestos a este ritmo endógeno, el estrés físico y psicológico, el ejercicio, las enfermedades agudas y la hipoglucemia inducida por la insulina incrementan la concentración de ACTH.

La regulación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*) mediada por los glucocorticoides es resultado tanto de la supresión de la CRH hipotalámica como de la atenuación directa de la expresión del gen *POMC* en la hipófisis y de la liberación de ACTH. En cambio, cuando se pierde la inhibición por la retroalimentación que realiza el cortisol, como sucede en la insuficiencia suprarrenal primaria, la concentración de ACTH es excesiva.

La inflamación aguda o la septicemia activan el eje HPA a través de las acciones integradas de las citocinas proinflamatorias, toxinas bacterianas y señales nerviosas. La superposición de efectos de las citocinas [factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), IL-1, 2 y 6 y factor inhibidor de la leucemia] inductoras de la ACTH activan la secreción de CRH y AVP en el hipotálamo, la expresión del gen *POMC* en la hipófisis y las redes de citocinas hipofisarias paracrinas locales. La consiguiente elevación del cortisol limita la respuesta inflamatoria y confiere protección al hospedador. Al mismo tiempo, la resistencia, mediada por las citocinas, del receptor central de glucocorticoides dificulta la supresión de estas hormonas a través del eje HPA. Así pues, la respuesta neuroendocrina al estrés refleja el resultado neto de la estrecha integración de las acciones de hormonas hipotalámicas, intrahipofisarias y periféricas, así como de señales supeditadas a las citocinas que regulan la secreción del cortisol.

Acción La función principal del eje HPA es conservar la homeostasis de metabolismo y mediar la reacción neuroendocrina al estrés. La ACTH induce esteroidogénesis al conservar la proliferación y la función de las células suprarrenales. El receptor para la ACTH, llamado *receptor* 2 de *melanocortina*, es un GPCR que induce esteroidogénesis al estimular una cascada de enzimas esteroidogénicas (cap. 379).

GONADOTROPINAS: FSH Y LH

Síntesis y secreción Las células gonadotropas constituyen alrededor del 10% de las células de la adenohipófisis y producen dos hormonas gonadotrópicas, LH y FSH. Al igual que la TSH y la hCG, la LH y la FSH son hormonas glucoproteínicas compuestas por subunidades α y β. La subunidad α es común a todas estas hormonas, mientras que las distintas subunidades β, productos de genes distintos, les confieren especificidad que se expresa por genes separados.

La síntesis y liberación de gonadotropinas están sometidas a una regulación dinámica, fenómeno que se produce especialmente en la mujer que, a lo largo del ciclo menstrual, experimenta una rápida fluctuación de la concentración de los esteroides gonadales. La GnRH hipotalámica es un péptido de 10 aminoácidos que regula la síntesis y secreción tanto de LH como de FSH. La kisspeptina cerebral, un producto del gen *KISS1*, regula la liberación hipotalámica de GnRH. La GnRH es secretada en forma de pulsos cada 60 a 120 min que, a su vez, inducen la secreción pulsátil de LH y FSH (fig. 371-3). El modo pulsátil de liberación de GnRH es esencial para su acción; los pulsos preparan la respuesta de las células gonadotropas, mientras que la exposición continua a la GnRH las desensibiliza. Gracias a ese fenómeno, se utilizan agonistas de GnRH de acción prolongada para inhibir la producción de gonadotropinas en los niños con pubertad precoz y en los pacientes con cáncer de próstata (cap. 83); además se usa en algunos protocolos de inducción de la ovulación para reducir las gonadotropinas endógenas (cap. 385). Los estrógenos controlan la secreción de las gonadotropinas actuando a nivel hipotalámico e hipofisario. La exposición crónica a los estrógenos produce inhibición, mientras que la elevación de sus niveles, como la que tiene lugar durante el periodo preovulatorio, ejerce una retroalimentación positiva que incrementa la frecuencia y la amplitud de los pulsos de las gonadotropinas. La progesterona reduce la frecuencia pulsátil de GnRH, pero aumenta las respuestas de las gonadotropinas a esta hormona. En los varones, la testosterona también ejerce una retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis lo que, en parte, refleja su biotransformación a estrógenos.

Aunque el principal regulador de la secreción de LH y FSH es la GnRH, también los péptidos gonadales inhibina y activina, miembros de la familia del factor transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) beta, regulan la síntesis de FSH de forma independiente. La inhibina suprime selectivamente la síntesis de FSH, mientras que la activina la estimula (cap. 385).

Acción Las hormonas gonadotrópicas actúan sobre sus respectivos GPCR expresados en el ovario y el testículo, estimulando el desarrollo y la maduración de las células germinales y la biosíntesis de hormonas esteroideas. En la mujer, la FSH regula el desarrollo del folículo ovárico y estimula la producción de estrógenos por el ovario. La LH interviene en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo lúteo. En el varón, la LH induce la síntesis y secreción de testosterona en las células de Leydig y la FSH estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos y regula la espermatogénesis.

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH)

Síntesis y secreción Las células tirotropas secretoras de TSH representan el 5% de la población celular de la adenohipófisis. La estructura de la TSH es parecida a la de la LH y FSH, con las que comparte una subunidad α común, aunque contiene una subunidad β específica. La TRH es un tripéptido hipotalámico (piroglutamil histidilprolinamida) que actúa a través de un GPCR, estimulando la secreción y síntesis de TSH y también la secreción de PRL por las células lactotropas. La TRH estimula la secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas, dopamina, somatostatina y glucocorticoides la inhiben, contrarrestando así la inducción provocada por aquélla.

Cuando se elimina la inhibición por retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas se induce el crecimiento de las células tirotropas y la secreción de TSH. De esta manera, las lesiones de la glándula tiroidea (incluso la tiroidectomía quirúrgica), el hipotiroidismo provocado por la radiación, la tiroiditis crónica y la exposición prolongada a elementos bociógenos, se asocian con la elevación de las concentraciones de TSH. El hipotiroidismo prolongado sin tratamiento provoca concentraciones elevadas de TSH, que se asocian con hiperplasia de las células tirotropas y aumento del tamaño de la hipófisis que en ocasiones es identificable en la resonancia magnética.

Acción La secreción de TSH es pulsátil, aunque sus variaciones son moderadas en comparación con las de las demás hormonas hipofisarias por la amplitud relativamente baja de los pulsos y a la vida media relativamente larga de la TSH. Por tanto, basta una sola cuantificación de la hormona para valorar sus concentraciones circulantes. La TSH se une a un GPCR existente en las células foliculares de la glándula tiroidea, en las que estimula la síntesis y liberación de la hormona tiroidea (cap. 375).

LECTURAS ADICIONALES

Bernard V *et al*.: New insights in prolactin: Pathological implications. Nat Rev Endocrinol 11:265, 2015.

Brooks AJ, Waters MJ: The growth hormone receptor: Mechanism of activation and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 6:515, 2010.

Ho K: The year in pituitary 2014. J Clin Endocrinol Metab 99:4449, 2014.

Kelberman D *et al*.: Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. Endocr Rev 30:790, 2009.

Langlais D *et al*.: Adult pituitary cell maintenance: Lineage-specific contribution of self-duplication. Mol Endocrinol 27:1103, 2013.

Murray PG, Higham CE, Clayton PE: 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-GH axis: The past 60 years. J Endocrinol 226:T123, 2015.

Newey PJ *et al*.: Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. N Engl J Med 369:2012, 2013.

372 Hipopituitarismo

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

La producción inadecuada de hormonas de la adenohipófisis origina los signos y síntomas del hipopituitarismo. La disminución de la producción de una o más de las hormonas tróficas de la adenohipófisis es consecuencia de trastornos hereditarios; más a menudo el hipopituitarismo del adulto es adquirido y refleja los efectos compresivos de tumores o las consecuencias de traumatismos locales, inflamaciones o daños vasculares en la hipófisis o el hipotálamo. Dichos trastornos también pueden disminuir o anular la síntesis o la secreción de hormonas hipotalámicas; como resultado surge la insuficiencia hipofisaria **(cuadro 372-1)**.

CAUSAS PROPIAS DEL DESARROLLO Y GENÉTICAS DEL HIPOPITUITARISMO

Displasia hipofisaria Puede originar aplasia, hipoplasia o desarrollo ectópico de la hipófisis. El desarrollo hipofisario sigue la migración de células en la línea media desde la bolsa de Rathke nasofaríngea, razón por la cual los trastornos en la línea media de cráneo y cara pueden acompañarse de displasia hipofisaria. La insuficiencia hipofisaria adquirida en el recién nacido también puede provenir de traumatismo obstétrico que incluye hemorragia craneal, asfixia y parto en posición de nalgas.

CUADRO 372-1 Causas de hipopituitarismo[a]

Propias del desarrollo/estructurales
Defecto del factor de transcripción
Displasia/aplasia hipofisaria
Masa congénita en sistema nervioso central, encefalocele
Síndrome primario de silla vacía
Trastornos hipotalámicos congénitos (displasia septo-óptica, síndromes de Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl y Kallmann)
Traumáticas
Ablación quirúrgica
Daño por radiación
Lesiones craneoencefálicas
Neoplásicas
Adenoma hipofisario
Masa parasillar (germinoma, ependimoma, glioma)
Quiste de Rathke
Craneofaringioma
Hamartoma hipotalámico, gangliocitoma
Metástasis en hipófisis (de carcinoma de mama, pulmón o colon)
Linfoma y leucemia
Meningioma
Infiltrantes/inflamatorias
Hipofisitis linfocítica
Hemocromatosis
Sarcoidosis
Histiocitosis X
Hipofisitis granulomatosa
Anticuerpos contra el factor de transcripción
Inmunoterapia
Vasculares
Apoplejía hipofisaria
Vinculadas con embarazo (infarto con diabetes; necrosis posparto)
Enfermedad drepanocítica
Arteritis
Infecciosas
Micóticas (histoplasmosis)
Parasitarias (toxoplasmosis)
Tuberculosis
Por *Pneumocystis carinii*

[a] La insuficiencia trófica hormonal es consecuencia de compresión o destrucción hipofisaria por lo común en forma seriada: hormona del crecimiento > hormona foliculoestimulante > hormona luteinizante > hormona estimulante de la tiroides > hormona adrenocorticotrópica. Durante la niñez, el retraso del crecimiento suele ser el signo inicial, y en los adultos lo constituye el hipogonadismo.

DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA La disfunción hipotalámica y el hipopituitarismo pueden ser consecuencia de disgenesia de la membrana pelúcida o del cuerpo calloso. Los niños afectados presentan mutaciones en el gen *HESX1* que participa en el desarrollo inicial del prosencéfalo ventral. Los niños con tales problemas presentan combinaciones variables de: paladar hendido, sindactilia, deformidades de los oídos, hipertelorismo, hipoplasia del nervio óptico, microfalo y anosmia. La disfunción hipofisaria origina diabetes insípida, deficiencia de hormona del crecimiento (GH) y talla baja y, en ocasiones, deficiencia de la hormona estimulante del tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone).*

Mutaciones del factor histoespecífico Algunos factores de transcripción histoespecíficos hipofisarios, como Pit-1 y Prop-1, son indispensables para que ocurra el desarrollo y las funciones comprometidas de líneas celulares de la adenohipófisis.Las mutaciones de Pit-1, autosómicas dominantes o recesivas, originan deficiencias combinadas de GH, prolactina (PRL, *prolactin*) y TSH. El cuadro inicial por lo común incluye deficiencia del crecimiento y grados variables de hipotiroidismo. La hipófisis tiene aspecto hipoplásico en las imágenes de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging).*

Prop-1 es expresado en los comienzos del desarrollo hipofisario y al parecer es necesario para la función de Pit-1. Las mutaciones del gen *PROP-1* de tipo familiar y esporádico originan deficiencia combinada de GH, PRL, TSH y gonadotropina. Más de 80% de los pacientes con dichas anomalías presentan retraso del crecimiento; en la vida adulta todos muestran deficiencias de TSH y gonadotropinas, y un pequeño número más adelante termina por mostrar deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). A causa de la deficiencia de gonadotropina, los pacientes no inician la pubertad de manera espontánea. En algunos casos, la hipófisis parece agrandada en la MRI. Las mutaciones del gen *TPIT* originan deficiencia de ACTH que se acompaña de hipocortisolismo.

Disfunción hipotalámica que afecta el desarrollo • SÍNDROME DE KALLMANN Este síndrome es consecuencia de deficiencias en la síntesis de hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) y se acompaña de anosmia o hiposmia por agenesia o hipoplasia del bulbo olfativo **(cap. 384)**. De forma clásica, el síndrome también puede incluir acromatopsia, atrofia del nervio óptico, ceguera nerviosa, paladar hendido, irregularidades de riñones, criptorquidia y trastornos neurológicos, como los movimientos en espejo. La primera causa genética se identificó en el gen *KAL* ligada a X, cuyas mutaciones impiden la migración embrionaria de las neuronas GnRH desde la placoda olfativa hipotalámica hasta el hipotálamo. Con base en estudios ulteriores, se han identificado como mínimo una docena de otras alteraciones genéticas además de las mutaciones de *KAL*, que causan deficiencia aislada de GnRH. Se han descrito mecanismos recesivos autosómicos (p ej., *GPR54, KISS1)* y dominantes (p ej., *FGFR1)* y hay una lista cada vez mayor de genes que originan deficiencia de GnRH (*GNRH1, PROK2, PROKR2, CHD7, PCSK1, FGF8, NELF, WDR11, TAC3, TACR3* y *SEMA3E*). Algunos pacientes presentan mutaciones oligogénicas. Los signos clínicos acompañantes además de la deficiencia de GnRH varían con base en la causa genética. La deficiencia de GnRH impide la evolución y culminación en la pubertad. El cuadro inicial en varones es el de retraso de la pubertad y signos hipogonadales notables que incluyen microfalo, tal vez como consecuencia de bajas concentraciones de testosterona durante la lactancia. En las mujeres, el cuadro inicial es amenorrea primaria e insuficiencia del desarrollo sexual secundario.

El síndrome de Kallman y otras causas de deficiencia congénita de GnRH se caracterizan por concentraciones bajas de hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), además de concentraciones pequeñas de esteroides sexuales (testosterona o estradiol). En casos esporádicos de deficiencia de gonadotropina aislada, el diagnóstico se torna una situación de exclusión, después de eliminar otras causas identificadas de disfunción hipotalámica-hipofisaria. La administración repetitiva de GnRH restaura las respuestas hipofisarias normales de gonadotropina, lo cual orienta hacia la posibilidad de un defecto hipotalámico en tales pacientes.

El tratamiento a largo plazo de varones con gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) o testosterona restaura el desarrollo puberal y el surgimiento de características sexuales secundarias; las mujeres pueden tratarse de forma típica con estrógenos y progestágenos. También es posible recuperar la fecundidad con la administración de gonadotropinas o por el uso de una bomba de goteo portátil para introducir de forma pulsátil GnRH en plano subcutáneo.

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL Es un trastorno heterogéneo genético muy raro caracterizado por retraso psíquico, alteraciones renales, obesidad y he-

xadactilia, braquidactilia o sindactilia. La diabetes insípida central podría ser parte del trastorno. En 75% de los varones y 50% de las mujeres afectadas hay deficiencia de GnRH. La degeneración retiniana comienza en la niñez y casi todos los pacientes terminan por mostrar ceguera a los 30 años. Se han identificado numerosos subtipos de este síndrome (BBS, *Bardet-Biedl syndrome*), y cuando menos en nueve *loci* diferentes hay ligamiento genético. Algunos de los *loci* codifican genes que intervienen en la función basal de cilios corporales, y ello pudiera explicar las diversas manifestaciones clínicas.

MUTACIONES DE LEPTINA Y DE SU RECEPTOR La deficiencia de leptina o de su receptor originan una amplia gama de anomalías hipotalámicas que incluyen hiperfagia, obesidad e hipogonadismo central **(cap. 394)**. La disminución de la producción de GnRH en estos pacientes origina síntesis y liberación disminuidas de FSH y LH hipofisarias.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI Es un síndrome de genes contiguos que es consecuencia de la deleción de las copias paternas del gen *SNRPN* con impronta, el gen *NECDIN* y posiblemente otros genes en el cromosoma 15q. El síndrome de Prader-Willi comprende entre sus componentes, el hipogonadismo hipogonadotrópico, la hiperfagia-obesidad, la hipotonía muscular crónica, el retraso mental y la diabetes mellitus del adulto. Múltiples defectos somáticos también pueden afectar el cráneo, los ojos, los oídos y los pies. Se han señalado casos de disminución de vasopresina y oxitocina por parte de los núcleos productores de ambas hormonas, del hipotálamo. La deficiencia de la síntesis de GnRH la sugiere la observación de que el tratamiento con GnRH por tiempo prolongado permite que se recupere la liberación de LH y FSH de la hipófisis.

HIPOPITUITARISMO ADQUIRIDO

El hipopituitarismo puede producirse por traumatismo accidental o neuroquirúrgico; problemas vasculares como apoplejía; neoplasias hipofisarias o hipotalámicas, craneofaringiomas, linfomas o metástasis de tumores; enfermedades inflamatorias como la hipofisitis linfocítica; hipofisitis autoinmunitaria asociada con inmunoterapia para cáncer con inhibidor de punto de revisión; trastornos infiltrantes como la sarcoidosis, la hemocromatosis **(cap. 407)** y la tuberculosis o la radiación.

Un número cada vez mayor de pruebas sugiere que las personas con lesión encefálica que incluye traumatismos por deportes de contacto, hemorragia subaracnoidea y radiación, presentan hipopituitarismo transitorio y necesitan vigilancia endocrinológica a largo plazo intermitente, porque entre el 25 y 40% de ellos, presentará en algún momento disfunción hipotalámica o hipofisaria permanente.

Trastornos infiltrantes hipotalámicos Éstos incluyen sarcoidosis, histiocitosis X, amiloidosis y hemocromatosis; con frecuencia afectan a haces neuronales y neuroquímicos, hipotalámicos e hipofisarios. Como consecuencia, la diabetes insípida se manifiesta en la mitad de los pacientes con esos trastornos. Surge retraso del crecimiento si antes de la pubertad hay disminución de la secreción de GH. También son comunes el hipogonadismo hipogonadotrópico y la hiperprolactinemia.

Lesiones inflamatorias Se observa a veces daño hipofisario y disfunción ulterior en la secreción de dicho órgano, con infecciones locales crónicas como tuberculosis y micosis por oportunistas asociados al sida, y en la sífilis terciaria. Otros cuadros inflamatorios como los granulomas y las sarcoidosis pueden generan las manifestaciones de un adenoma hipofisario. Las lesiones de este tipo pueden originar daño extenso de hipotálamo e hipófisis, que culmina en deficiencia de hormonas tróficas.

Radiación craneal La radiación del cráneo puede originar a la larga disfunciones de hipotálamo e hipófisis en particular en niños y adolescentes, porque son más susceptibles a mostrar lesión después de radiación terapéutica total del encéfalo, la cabeza y el cuello. El desarrollo de alteraciones hormonales guarda relación neta con las dosis de radiación y el intervalo cronológico después de terminar la radioterapia. Se sabe que 66% de los pacientes termina por presentar insuficiencia hormonal después de una mediana de dosis de 50 Gy (5 000 rads) dirigidos a la base del cráneo. El hipopituitarismo se desarrolla en un lapso de 5 a 15 años, y suele reflejar el daño hipotalámico y no la destrucción primaria de células hipofisarias. En esos casos, es variable el perfil de pérdidas hormonales, pero la más común es la deficiencia de GH, a la que le sigue en frecuencia la de gonadotropina y ACTH. Cuando se corrobora la deficiencia de una o más hormonas, quizá haya disminución de la reserva de otras más. Sobre tal base, hay que valorar de forma continua la función de la adenohipófisis a largo plazo en personas que han recibido radiación, y emprender medidas de reposición si se juzgan apropiadas (véase adelante).

Hipofisitis linfocítica Ocurre más a menudo en puérperas y el cuadro inicial incluye hiperprolactinemia con signos de una masa notable en hipófisis en la MRI, que suele provocar un adenoma con incremento mínimo de las concentraciones de PRL. La insuficiencia hipofisaria causada por la infiltración linfocítica difusa puede ser transitoria o permanente, pero obliga a la valoración y al tratamiento inmediatos. En contados casos, se han descrito deficiencias aisladas de hormonas hipofisarias, lo cual sugiere un proceso autoinmunitario selectivo orientado a tipos específicos celulares. Muchos de los pacientes manifiestan síntomas de efectos expansivos y progresivos con cefalea y perturbaciones de la vista. Suele haber aceleración de la velocidad de eritrosedimentación. La MRI puede ser idéntica a la de un adenoma hipofisario, razón por la cual hay que pensar en la posibilidad de hipofisitis en una puérpera con diagnóstico reciente de una masa hipofisaria, antes de emprender alguna intervención quirúrgica innecesaria. El proceso inflamatorio por lo común muestra resolución después de varios meses de tratamiento con glucocorticoides y es posible restaurar la función hipofisaria, con base en la magnitud del daño.

Inmunoterapia e hipofisitis Las células hipofisarias expresan antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) y hasta 20% de los pacientes que reciben inmunoterapia para cáncer con bloqueadores del CTLA-4 (p. ej., ipilimumab) desarrolla hipofisitis acompañada de insuficiencia tiroidea, suprarrenal y gonadal. Es probable que se tolere de manera segura el reemplazo de hormonas hipofisarias, con o sin dosis altas de glucocorticoides, con la inmunoterapia continuada.

Apoplejía hipofisaria Los eventos vasculares hemorrágicos agudos intrahipofisarios originan daño notable de la hipófisis y estructuras selares vecinas. La apoplejía hipofisaria surge a veces de manera espontánea en caso de un adenoma preexistente; en la fase puerperal o posparto (síndrome de Sheehan) o en asociación con diabetes, hipertensión, anemia drepanocítica o choque agudo. La hiperplasia de la hipófisis que se manifiesta por lo general en el embarazo, agrava el riesgo de hemorragia e infarto. La apoplejía es una situación de urgencia endocrinológica que puede originar un cuadro grave de hipoglucemia, hipotensión y choque, hemorragia del sistema nervioso central (SNC) y la muerte. Entre los síntomas agudos pueden estar cefalea intensa con signos de irritación meníngea, cambios en ambos ojos, oftalmoplejía y, en casos graves, colapso cardiovascular y pérdida de la conciencia. En la CT o MRI de la hipófisis pueden identificarse signos de hemorragia intratumoral o selar con desviación del infundíbulo hipofisario y compresión del tejido de la hipófisis.

Los pacientes sin pérdida manifiesta de la vista ni deficiencia de la conciencia se pueden observar y tratar con medidas conservadoras que incluyan dosis elevadas de glucocorticoides; los que muestran pérdida visual, parálisis de pares craneales o pérdida de la conciencia, todas ellas significativas o progresivas, necesitan descompresión quirúrgica urgente. La recuperación de la vista después de la cirugía en la silla turca, guarda relación inversa con el tiempo que ha transcurrido después del evento agudo. Por tanto, la oftalmoplejía grave o las deficiencias visuales son indicaciones para la cirugía inmediata. El hipopituitarismo es común después de la apoplejía.

Síndrome de la silla vacía El síndrome de la silla vacía parcial o aparentemente total, suele detectarse de manera accidental en la MRI y a veces se acompaña de hipertensión intracraneal. Los pacientes por lo común muestran función hipofisaria normal, lo cual denota que la franja vecina de tejido funciona totalmente. No obstante, el hipopituitarismo puede surgir en forma insidiosa. Las masas en la hipófisis pueden presentar infarto asintomático e involución con presencia de síndrome total o parcial de la silla vacía, en que el líquido cefalorraquídeo (LCR) llena la hernia dural. En contadas ocasiones surgen adenomas hipofisarios pequeños pero funcionales dentro de la franja de tejido hipofisario normal y no siempre son identificables en la MRI.

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la deficiencia hormonal y la magnitud de la escasez hormonal. La deficiencia de GH origina trastornos del crecimiento en los niños y originará una composición corporal irregular en los adultos (véase adelante). La deficiencia de gonadotropina origina trastornos menstruales e infertilidad en mujeres, y en varones disminución de la función sexual, infertilidad y desaparición de las características sexuales secundarias. La deficiencia de THS y ACTH suele presentarse en etapa ulterior en la evolución de la insuficiencia hipofisaria. La deficiencia de TSH ocasiona retraso del crecimiento en niños y signos de hipotiroidismo en niños y en adultos. La forma secundaria de la insuficiencia suprarrenal causada por escasez de ACTH origina hipocorti-

solismo con conservación relativa de la producción de mineralocorticoides. La deficiencia de PRL origina insuficiencia de la lactancia. Si las lesiones afectan la neurohipófisis, la poliuria y la polidipsia reflejan la pérdida de la secreción de vasopresina. En personas con daño hipofisario de vieja fecha, los estudios epidemiológicos corroboran incremento de la tasa de mortalidad, más bien por un aumento en la frecuencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. La radiación de la cabeza o el cuello hecha con anterioridad es un factor determinante de las mayores tasas de mortalidad en sujetos con hipopituitarismo, en particular apoplejía.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El diagnóstico bioquímico de la insuficiencia hipofisaria se hace al demostrar concentraciones pequeñas de las hormonas hipofisarias tróficas respectivas en el marco de concentraciones bajas de las hormonas liberadoras. Por ejemplo, las cantidades pequeñas de tiroxina libre en el marco de una concentración baja o inapropiadamente normal de TSH sugieren hipotiroidismo secundario. De forma similar, la baja concentración de testosterona sin incremento de las gonadotropinas sugiere hipogonadismo hipogonadotrópico. Se necesitan a veces pruebas de estimulación para valorar la reserva hipofisaria (cuadro 372-2). Cabe recurrir a las respuestas de GH a la hipoglucemia inducida por insulina, arginina, L-dopa, hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) o péptidos liberadores de hormona del crecimiento (GHRP, *growth hormone-releasing peptide*) para valorar la reserva de GH. La administración de hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) induce la liberación de ACTH y la administración de ACTH sintética (cosintropina [tetracosactida]) induce la liberación de cortisol por suprarrenales como indicador indirecto de la reserva de ACTH hipofisaria (cap. 379). La reserva de ACTH se valora con mayor certeza al cuantificar las concentraciones de ACTH y cortisol durante la hipoglucemia inducida por insulina. Sin embargo, es necesario realizar con gran cautela dicha prueba en pacientes en quienes se sospeche insuficiencia suprarrenal porque tienen mayor susceptibilidad a la hipoglucemia y la hipotensión. Está contraindicada la administración de insulina para inducir hipoglucemia en personas con arteriopatía coronaria activa o cuadros convulsivos diagnosticados.

TRATAMIENTO

Hipopituitarismo

La administración de hormonas como procedimiento de reposición, entre otras, glucocorticoides, hormona tiroidea, esteroides sexuales, GH y vasopresina, por lo común es inocua y sin complicaciones. Los regímenes terapéuticos que remedan la producción fisiológica de hormonas permiten que se conserve la homeostasis clínica satisfactoria. En el cuadro 372-3 se incluyen esquemas posológicos eficaces. Las personas que necesitan glucocorticoides de reposición requieren ajustes cuidadosos de dosis durante situaciones de estrés, como serían enfermedades agudas, métodos odontológicos, traumatismos y hospitalización aguda.

CUADRO 372-2 Pruebas para valorar suficiencia hipofisaria

HORMONA	PRUEBA	MUESTRAS DE SANGRE	INTERPRETACIÓN
Hormona de crecimiento (GH)	Prueba de tolerancia a la insulina: insulina simple (0.05-0.15 U/kg/IV)	−30, 0, 30, 60, 120 min para cuantificación de glucosa y GH	Glucosa <40 mg/100 mL; GH debe ser >3 μg/L
	Prueba de GHRH: 1 μg/kg IV	0, 15, 30, 45, 60, 120 min para estudio de GH	Respuesta normal, GH >3 μg/L
	Prueba de L-arginina: 30 g/IV durante 30 min	0, 30, 60, 120 min para estudio de GH	Respuesta normal, GH >3 μg/L
	Prueba de L-dopa: 500 mg VO	0, 30, 60, 120 min para estudio de GH	Respuesta normal, GH >3 μg/L
Prolactina	Prueba de TRH: 200-500 μg/IV	0, 20 y 60 min para estudio de TSH y PRL	Prolactina normal, >2 μg/L en incremento >200% de la cifra inicial
ACTH	Prueba de tolerancia a la insulina: insulina simple (0.05-0.15 U/kg IV)	−30, 0, 30, 60, 90 min para estudio de glucosa y cortisol	Glucosa <40 mg/100 mL En el cortisol el aumento debe ser >7 μg/100 mL o >20 μg/100 mL
	Prueba de CRH: 1 μg/kg de CRH ovina IV a las 8:00 horas	0, 15, 30, 60, 90, 120 min para estudio de ACTH y cortisol	Incrementos de ACTH basal dos a cuatro veces y puntos máximos a 20-100 pg/mL Concentraciones de cortisol >20-25 μg/100 mL
	Prueba de metirapona: metirapona (30 mg/kg) a la medianoche	11-desoxicortisol y cortisol plasmático a las 8:00 horas; también se puede cuantificar ACTH	Cortisol plasmático, <4 g/100 mL para asegurar una respuesta adecuada La respuesta normal en lo que toca a 11-desoxicortisol es >7.5 μg/100 mL o ACTH >75 pg/mL
	Prueba de estimulación estándar con ACTH: ACTH 1-24 (tetracosactida), 0.25 mg IM o IV	0, 30, 60 min para estudio de cortisol y aldosterona	Respuesta normal correspondiente a cortisol >21 g/100 mL y respuesta de aldosterona >4 ng/100 mL por arriba de la cifra inicial
	Prueba con dosis bajas de ACTH: ACTH 1-24 (tetracosactida), 1 μg IV	0, 30, 60 min para estudio del cortisol	El cortisol debe ser >21 g/100 mL
	La prueba de estimulación con ACTH durante 3 días consiste en la administración IV de 0.25 mg de ACTH 1-24 por 8 h cada día		Cortisol >21 g/100 mL
TSH	Pruebas de función basal de tiroides: T_4, T_3, TSH	Cuantificaciones basales	Las concentraciones bajas de hormona tiroidea libre en el marco de concentraciones de TSH que no aumentaron de forma adecuada denotan insuficiencia hipofisaria
	Prueba de TRH: 200-500 μg IV	0, 20, 60 min para estudio de TSH y PRL[a]	TSH debe aumentar >5 mU/L salvo que hayan aumentado las concentraciones de hormona tiroidea
LH, FSH	LH, FSH, testosterona, estrógenos	Cuantificaciones iniciales	Las cifras basales de LH y FSH deben aumentar en las posmenopáusicas Las concentraciones bajas de testosterona en el marco de LH y FSH bajas denotan insuficiencia hipofisaria
	Prueba de GnRH: GnRH (100 μg/IV)	0, 30, 60 min para estudio de LH y FSH	En casi todos los adultos LH debe aumentar 10 IU/L y FSH, 2 IU/L Las respuestas normales son variables
Múltiples hormonas	Prueba combinada de adenohipófisis: GHRH (1 g/kg), CRH (1 μg/kg), GnRH (100 g), TRH (200 μg) por vía IV	−30, 0, 15, 30, 60, 90, 120 min para estudio de GH, ACTH, cortisol, LH, FSH y TSH	Las respuestas de hormonas liberadoras individuales o en combinación deben aumentar en el contexto de cifras basales de la hormona de la glándula en estudio y tal vez no sean siempre diagnósticas (consúltese el texto)

[a] La respuesta de PRL provocada denota integridad de células lactotrópicas.

T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina. Respecto a otras abreviaturas, consúltese el texto.

CUADRO 372-3 Hormonoterapia de reemplazo en hipopituitarismo de adultos[a]

DEFICIENCIA DE HORMONA TRÓFICA	REEMPLAZO HORMONAL
ACTH	Hidrocortisona (10-20 mg/día en dosis divididas) Acetato de cortisona (15-25 mg/día en dosis divididas) Prednisona (5 mg antes del mediodía)
TSH	L-tiroxina (0.075-0.15 mg al día)
FSH/LH	Varones Gel de testosterona (5-10 g/día) Parche cutáneo de testosterona (5 mg/día) Enantato de testosterona (200 mg/IM cada 2 semanas) Mujeres Estrógeno conjugado (0.65-1.25 mg c 24 h, por 25 días) Progesterona (5-10 mg c/24 h) los días 16 a 25 Parche cutáneo de estradiol (0.025-0.1 mg cada semana); agregar progesterona los días 16-25 si el útero está intacto En caso de fecundidad: gonadotropinas de menopáusicas, gonadotropina coriónica humana
GH	Adultos: somatotropina (0.1-1.25 mg/SC cada día) Niños: somatotropina (0.02-0.05 mg/kg al día)
Vasopresina	Desmopresina intranasal (5-20 g dos veces al día) Vía oral: 300-600 μg cada día

[a] Es necesario individualizar todas las dosis para pacientes particulares y deben valorarse de nuevo durante lapsos de estrés, cirugía y embarazo. Las necesidades de varones y mujeres en cuanto a fecundidad deben tratarse de acuerdo con lo expuesto en los **capítulos 384 y 385**.

Nota: Consultar abreviaturas en el texto.

TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y DEL DESARROLLO

Maduración del esqueleto y crecimiento somático La lámina epifisaria, para su maduración, depende de diversos estímulos hormonales que incluyen GH, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, *insuline-like-growth factor*), esteroides sexuales, hormona tiroidea, factores de crecimiento paracrinos y citocinas. El proceso que induce el crecimiento también necesita de otros factores como energía calórica, aminoácidos, vitaminas y oligominerales, y consumo de cerca de 10% de la producción energética normal. La desnutrición entorpece la actividad de condrocitos e intensifica la resistencia a GH y aminora las concentraciones circulantes de IGF-1 y de la proteína 3 de unión a IGF (IGFBP3, *IGF binding protein-3*).

La rapidez de crecimiento lineal de huesos es muy grande en la lactancia y depende de la hipófisis. La velocidad media de crecimiento se acerca a 6 cm/año en etapas ulteriores de la niñez y por lo común permanece dentro de límites particulares de un esquema de percentiles estandarizados. A mitad de la pubertad se producen cifras máximas de crecimiento cuando la edad ósea es de 12 años (niñas) o 13 años (varones). El desarrollo sexual secundario se acompaña de incremento de las concentraciones de esteroides sexuales que ocasiona cierre progresivo de la lámina epifisaria. La *edad ósea* se retrasa en individuos con todas las formas de deficiencia verdadera de GH o defectos del receptor de GH, lo cual ocasiona disminución de la acción de dicha hormona.

La *talla baja* puede observarse como consecuencia de defectos constitutivos intrínsecos del crecimiento o por factores extrínsecos adquiridos que lo imposibilitan. En términos generales, el retraso de la edad ósea en un niño con talla baja sugiere algún trastorno hormonal o sistémico, en tanto que la edad ósea normal en un niño de talla baja muy probablemente proviene de displasia genética del cartílago o un trastorno de la lámina epifisaria **(cap. 406)**.

Deficiencia de GH en niños • DEFICIENCIA DE GH La deficiencia aislada de GH se caracteriza por talla baja, microfalo, mayor cantidad de grasa, voz de tono agudo y propensión a la hipoglucemia por una acción relativamente no antagonizada de insulina. Se observan mecanismos familiares de herencia cuando menos en 33% de estas personas y pudieran ser dominantes autosómicos, recesivos o ligados a X. Alrededor de 10% de los niños con deficiencia de GH posee mutaciones en el gen *GH-N* que incluyen deleciones y muy diversas mutaciones puntuales. Las mutaciones en los factores de transcripción Pit-1 y Prop-1 que controlan el desarrollo de células somatotropas originan deficiencia de GH en combinación con otras deficiencias de hormonas hipofisarias y que se manifiestan únicamente en la vida adulta. Debe plantearse el diagnóstico de *deficiencia idiopática de GH* (IGHD, *idiopatic GH deficiency*), sólo después de haber descartado rigurosamente defectos moleculares identificados.

MUTACIONES DEL RECEPTOR DE GHRH Las mutaciones recesivas en el gen del receptor de GHRH en personas con enanismo profundo y proporcionado, se asocian con concentraciones basales bajas de GH en quienes es imposible estimular por la administración exógena de GHRH, GHRP o hipoglucemia inducida por insulina y también hipoplasia adenohipofisaria. El síndrome ejemplifica la importancia del receptor de GHRH en la proliferación de células somatotropas y reactividad hormonal.

INSENSIBILIDAD A GH Este trastorno se origina por defectos de la estructura o la señalización del receptor de GH. Las mutaciones homocigotas o heterocigotas del receptor mencionado se asocian con insensibilidad parcial o completa de GH e insuficiencia del crecimiento (*síndrome de Laron*). El diagnóstico se basa en las concentraciones normales o altas (GH) con disminución en las concentraciones circulantes de proteína de unión a la GH (GHBP, *GH-binding protein*) y bajas concentraciones de IGF-1. En contadas ocasiones también se identifican deficiencias de IGF-1, del receptor de IGF-1 o de las señales de la misma hormona. Las mutaciones en el gen *STAT5B* culminan en inmunodeficiencia y también anulación de las señales de GH, lo cual ocasiona talla baja y concentraciones normales o elevadas de GH y menores de IGF-1. En contadas ocasiones, los anticuerpos circulantes contra el receptor de GH originan insensibilidad periférica a dicha hormona.

TALLA BAJA NUTRICIONAL La privación calórica y la desnutrición, la diabetes no controlada y la insuficiencia renal crónica representan causas secundarias de la anulación de la función del receptor de GH. Las alteraciones en cuestión también estimulan la producción de citocinas proinflamatorias que exacerban el bloqueo de la transcripción de señales mediadas por GH. Los niños con estos trastornos de manera típica presentan signos de talla baja adquirida y concentraciones normales o altas de GH y bajos de IGF-1.

TALLA BAJA PSICOSOCIAL La privación emocional y social ocasiona retraso del crecimiento que se acompaña de adquisición tardía del habla, hiperfagia discordante y una respuesta menor a GH administrada. El entorno propicio permite que se recuperen los índices de crecimiento.

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

En la práctica clínica, a menudo el médico atiende casos de talla baja; la valoración de estos niños obliga a contar con juicio clínico y también datos y antecedentes familiares. Es importante la valoración integral de la talla baja si la altura del paciente esta >3 desviaciones estándar (SD) por debajo de la media correspondiente a la edad y si hubo desaceleración en la rapidez de crecimiento. La maduración del esqueleto se valora mejor al medir la edad ósea radiológica que se basa más bien en el grado de fusión de la lámina epifisaria de los huesos del carpo. La talla final se puede anticipar con el uso de escalas estandarizadas (Bayley-Pinneau o Tanner-Whitehouse), o se calcula al agregar 6.5 cm (niños) o restar 6.5 (cm) niñas de la talla media de los padres.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La secreción de GH es pulsátil y la deficiencia de la hormona se valora mejor al explorar la respuesta a estímulos provocadores que incluyen ejercicio, hipoglucemia inducida por insulina y otros métodos farmacológicos que incrementan por lo general la concentración de la hormona a >7 μg/L en niños. Las cuantificaciones de GH aleatorias no permiten diferenciar a los niños sanos de aquellos con deficiencia verdadera de GH. Antes de emprender pruebas, hay que asegurar que la reposición de hormonas suprarrenales y tiroideas sea la adecuada. Las concentraciones de IGF-1 respecto a edad y sexo no son lo suficientemente sensibles y específicas para establecer el diagnóstico, pero a veces son útiles para confirmar la deficiencia de GH. Por medio de MRI de hipófisis, se pueden identificar lesiones compresivas hipofisarias o defectos estructurales. Es necesario emprender análisis moleculares en busca de mutaciones identificadas, por ejemplo, cuando permanece indetectable la causa de la talla baja o cuando signos clínicos adicionales sugieren un origen genético.

TRATAMIENTO

Trastornos del crecimiento y del desarrollo

La administración de GH obtenida por bioingeniería (0.02 a 0.05 mg/kg al día por vía subcutánea [SC]), como técnica de reposición, permite

recuperar la velocidad de crecimiento en niños con deficiencia de GH, a razón de 10 cm/año, aproximadamente. Si se corrobora la presencia de insuficiencia hipofisaria habrá que corregir las deficiencias hormonales acompañantes, y en particular los de esteroides suprarrenales. La administración de GH muestra eficacia moderada para acelerar el crecimiento en niños con el síndrome de Turner e insuficiencia renal crónica.

En pacientes con insensibilidad a GH y retraso de crecimiento por mutaciones en el receptor de dicha hormona, el tratamiento con IGF-1 deriva al receptor disfuncional de GH.

DEFICIENCIA DE GH EN EL ADULTO (AGHD, *ADULT GH DEFICIENCY*)

El trastorno en cuestión suele producirse por daño adquirido de células somatotropas de hipófisis o células hipotalámicas. La deficiencia adquirida de hormonas hipofisarias sigue un perfil típico en el cual la pérdida de la reserva adecuada de GH permite anticipar deficiencias hormonales ulteriores. El orden seriado de pérdida de hormonas es: GH → FSH/LH → TSH → ACTH. Es importante repetir en la vida adulta las pruebas en pacientes en quienes se hizo el diagnóstico de deficiencia de GH de comienzo en la niñez, para corroborar el diagnóstico.

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos de AGHD incluyen cambios en la composición corporal, metabolismo de lípidos y calidad de vida, así como disfunción cardiovascular **(cuadro 372-4)**. Los cambios de la composición corporal son frecuentes e incluyen menor masa corporal magra, mayor cantidad de grasa con depósitos selectivos en vísceras intraabdominales, y mayor proporción cintura/cadera. También se identifican a veces hiperlipidemia, disfunción de ventrículo izquierdo, hipertensión y mayores concentraciones de fibrinógeno en plasma. Aminora el contenido de minerales en huesos y como consecuencia aumenta las cifras en fracturas. Las personas pueden presentar aislamiento social, depresión y dificultad para conservar empleos provechosos. El hipopituitarismo del adulto se asocia con un incremento de tres veces en las cifras de mortalidad cardiovascular en comparación con individuos de edad y sexo iguales, situación que puede depender de deficiencia de GH, porque los pacientes de los estudios en cuestión recibieron hormonas hipofisarias para reemplazar las deficientes.

CUADRO 372-4 Características de la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto

Clínicas
Deficiente calidad de vida
Disminución de la energía e impulso
Concentración deficiente
Autoestima baja
Aislamiento social
Cambios de la composición corporal
Mayor masa de grasa corporal
Depósito central de grasa
Incremento de la proporción cintura-cadera
Disminución de la masa magra corporal
Capacidad de ejercicio disminuida
Menor captación máxima de O_2
Deficiente función cardiaca
Disminución de la masa muscular
Factores cardiovasculares de riesgo
Estructura y función deficientes del corazón
Perfil irregular de lípidos
Disminución de la actividad fibrinolítica
Aterosclerosis
Obesidad abdominal
Estudios de imagen
Hipófisis: masa o daño estructural
Huesos: menor densidad mineral ósea
Abdomen: adiposidad abdominal en exceso
Estudios de laboratorio
GH provocado <3 ng/mL
IGF-1 y IGFBP3 bajos o normales
Incremento de colesterol de LDL
Pueden surgir al mismo tiempo deficiencias de la reserva de gonadotropina, TSH, ACTH o estas dos últimas

LDL, lipoproteína de baja densidad. Respecto a otras abreviaturas, consúltese el texto.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La AGHD es un cuadro raro y a la luz de la naturaleza inespecífica de los síntomas clínicos que presenta, hay que escoger con gran cuidado a sujetos que son adecuados para estudios, con base y criterio perfectamente definidos. Con escasas excepciones, la práctica de estudios se limitará a pacientes con los siguientes factores predisponentes: 1) cirugía de hipófisis; 2) tumor o granuloma hipofisario o hipotalámico; 3) antecedentes de radiación del cráneo; 4) signos radiológicos de una lesión en la hipófisis; 5) niños que necesitan reemplazo de GH. La transición de la adolescencia con deficiencia de GH a la vida adulta obliga repetir las pruebas para corroborar la deficiencia posterior de la hormona en la etapa adulta. Incluso 20% de los pacientes que habían sido tratados por deficiencia de GH infantil, al repetir los estudios ya como adultos, presentó insuficiencia relacionada con GH.

Una proporción significativa (cerca de 25%) de adultos que presentan deficiencia verdadera de GH tiene concentraciones de IGF-1 más bajas de lo normal. De este modo, como ocurre en la valoración de la deficiencia de GH en niños, las mediciones válidas de IGF-1 igualadas en cuanto a edad y sexo permiten contar con un índice útil de respuestas terapéuticas, aunque no son lo suficientemente sensibles para finalidades diagnósticas. El estudio más validado para diferenciar a los pacientes con suficiencia hipofisaria, de aquellos con AGHD es la hipoglucemia inducida por insulina (0.05 a 0.1 U/kg). Después de la disminución de la glucosa a unos 40 mg/100 mL la mayoría de las personas presenta manifestaciones neuroglucopénicas **(cap. 399)**; en término de 60 min se produce la liberación máxima de GH y persiste alta incluso hasta 2 h. Alrededor de 90% de los adultos sanos presenta respuestas de GH >5 μg/L; la AGHD se define por una respuesta máxima de GH a la hipoglucemia <3 <g/L. A pesar de que la hipoglucemia inducida por insulina es inocua si se realiza bajo supervisión apropiada, no está indicada en sujetos con diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, epilepsia o en ancianos. Otros estudios con estimulación comprenden la administración intravenosa (IV) de arginina (30 g), GHRH (1 μg/kg), GHRP-6 (90 μg) y glucagón (1 mg). Con las combinaciones de estas técnicas, se puede inducir la secreción de GH en personas que no reaccionan a una sola prueba.

TRATAMIENTO

Deficiencia de GH del adulto

Una vez que se corrobora de forma inequívoca el diagnóstico de AGHD puede estar indicada la reposición de la hormona de crecimiento. Entre las contraindicaciones a tal medida están la presencia de una neoplasia activa, hipertensión intracraneal y diabetes no controlada, y re-

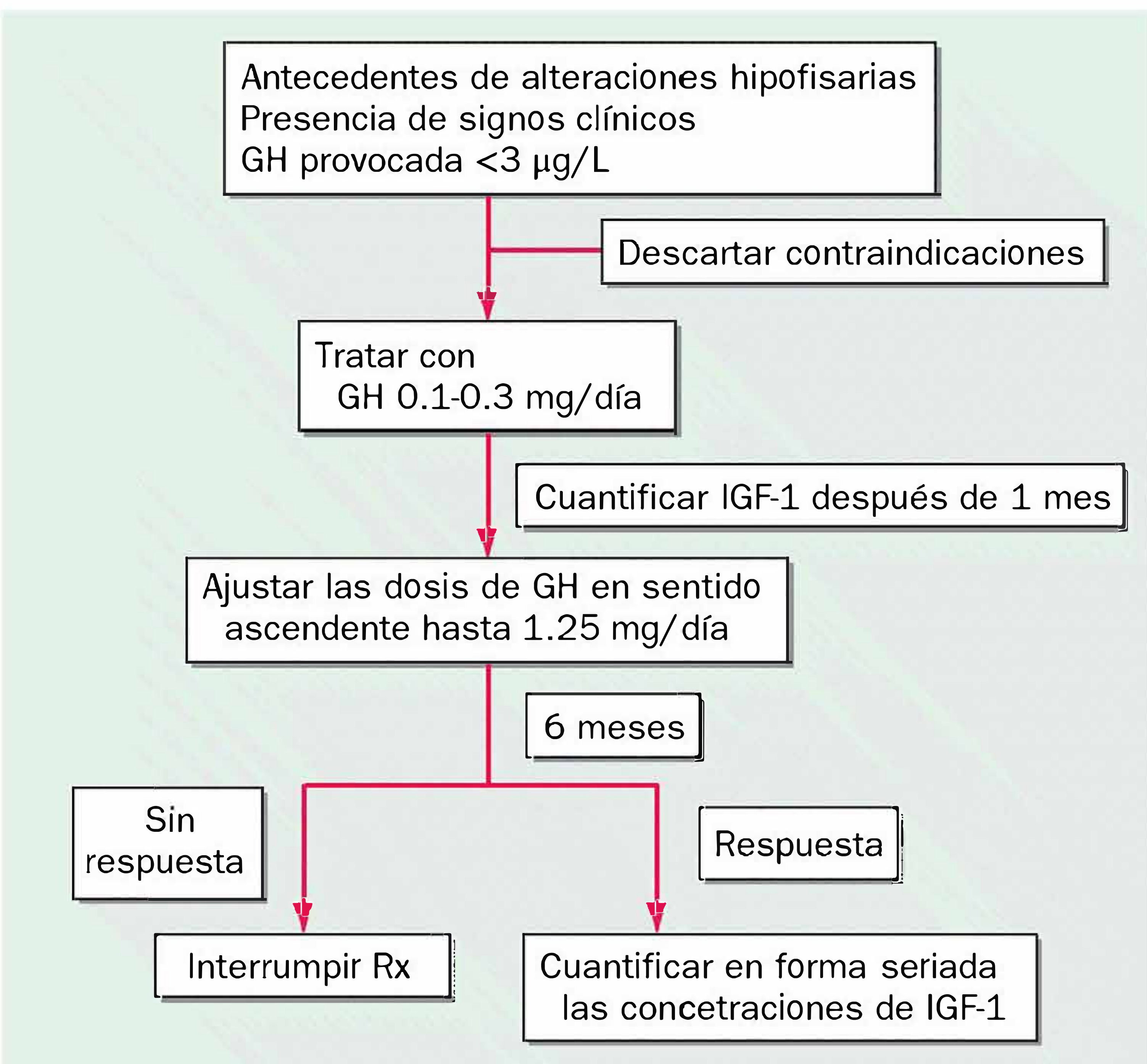


FIGURA 372-1 Tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento del adulto (GH). IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; Rx, tratamiento.

tinopatía. La dosis inicial de 0.1 a 0.2 mg/día debe ajustarse al alza (hasta un máximo de 1.25 mg/día) para conservar las concentraciones de IGF-1 en límites intermedios de lo normal correspondiente a testigos de igual edad y sexo **(fig. 372-1)**. Las mujeres necesitan dosis mayores que los varones, y los ancianos, dosis menores de GH. El tratamiento con GH a largo plazo conserva las concentraciones normales de IGF-1 y se asocia con cambios persistentes en la composición corporal (p. ej., incrementos de la masa magra corporal y menor grasa del cuerpo). Aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, pero es posible que el colesterol total y las concentraciones de insulina no cambien de forma importante. La densidad mineral de la columna lumbar aumenta, pero tal respuesta es gradual (>1 año). Muchos individuos se percatan de una mejoría notable de la calidad de vida cuando se valoran con cuestionarios estandarizados. El efecto de reposición de GH en las cifras de mortalidad en personas con deficiencia de tal hormona es tema de investigaciones prospectivas a largo plazo.

En promedio, 30% de los pacientes presenta un cuadro reversible, que depende de las dosis, e incluye retención de líquidos, artralgias y síndrome de túnel carpiano e incluso 40% muestra mialgias y parestesias. Los individuos que reciben insulina necesitan vigilarse con gran cuidado de forma seriada en cuanto a ajustes de dosis, dado que la GH es una potente hormona contrarreguladora de la acción de la insulina. Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 presentan en un inicio mayor resistencia a la insulina. Sin embargo, el control glucémico suele mejorar con la pérdida sostenida de grasa abdominal, asociada con el reemplazo de GH a largo plazo. Rara vez se producen cefalea, hipertensión intracraneal, hipertensión y acúfenos. No se han observado crecimiento recurrente del tumor hipofisario ni progresión de las lesiones cutáneas ni otros tumores en los programas de vigilancia a largo plazo con las dosis de reemplazo apropiadas.

DEFICIENCIA DE ACTH

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

La insuficiencia suprarrenal secundaria es consecuencia de la concentración deficiente de ACTH de la hipófisis. Se caracteriza por fatiga, debilidad, anorexia, náusea, vómito y en ocasiones hipoglucemia. A diferencia de la insuficiencia suprarrenal primaria, el hipocortisolismo que se asocia con la deficiencia hipofisaria, por lo regular no surge de manera simultánea con hiperpigmentación ni con deficiencia de mineralocorticoides.

La deficiencia de ACTH por lo regular proviene de la abstinencia de glucocorticoides después de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) asociada al tratamiento. La deficiencia aislada de ACTH se presenta a veces después de ablación quirúrgica de un adenoma hipofisario que secreta ACTH que suprimió el eje HPA; el fenómeno en cuestión de hecho sugiere una curación quirúrgica. El efecto compresivo de otros adenomas hipofisarios o lesiones selares puede ocasionar deficiencia de ACTH, por lo común en combinación con deficiencias de otras hormonas de la hipófisis. La deficiencia parcial de ACTH puede aflorar en presencia de alguna enfermedad médica o quirúrgica aguda, en que el hipocortisolismo de importancia clínica refleja disminución de la reserva de ACTH. En contadas ocasiones, las mutaciones en los genes *TPIT* o *POMC* originan deficiencia primaria de ACTH.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las concentraciones inadecuadamente bajas de ACTH con concentraciones de cortisol pequeñas son características de la disminución de la reserva de ACTH. Las concentraciones séricas basales bajas de cortisol se asocian con menores respuestas de cortisol a la estimulación de ACTH y deterioro de la respuesta de cortisol a la hipoglucemia inducida por insulina o a la prueba con metirapona o CRH. **Para una descripción de pruebas de estimulación de ACTH consúltese el capítulo 379.**

TRATAMIENTO

Deficiencia de ACTH

La reposición de glucocorticoides mejora casi todos los signos de la deficiencia de ACTH. La dosis diaria total de hidrocortisona como forma de reemplazo no debe exceder 20 mg al día en dos o tres fracciones. La prednisona (5 mg todas las mañanas) tiene acción más prolongada y menos efectos mineralocorticoides que la hidrocortisona. Algunos expertos recomiendan usar dosis de mantenimiento menores en un intento de impedir los efectos cushingoides adversos. Habrá que aumentar varias veces la dosis durante periodos de enfermedad aguda o estrés. Los pacientes deben usar brazaletes de alerta médica y portar tarjetas de identificación con la información sobre sus requerimientos de glucocorticoides.

DEFICIENCIA DE GONADOTROPINA

El hipogonadismo es el signo inicial más común del hipopituitarismo de adultos, incluso si también hay deficiencia de otras hormonas de la hipófisis. Suele anticipar la presencia de lesiones hipotalámicas e hipofisarias que disminuyen la producción o la llegada de GnRH a través del infundíbulo. Como se señala adelante, el hipogonadismo hipogonadotrópico es un signo inicial común de hiperprolactinemia.

El *hipogonadismo hipogonadotrópico aislado* (IHH, *isolated hypogonadotropic hypogonadism*) forma parte de diversos trastornos hipofisarios congénitos o adquiridos **(cap. 384)**. Entre los defectos hipotalámicos que se asocian con deficiencia de GnRH están el síndrome de Kallmann y mutaciones en más de una docena de genes que regulan la migración, el desarrollo y la función de GnRH (véase antes). Las mutaciones en *GPR54*, *DAX1*, kisspeptina y el receptor de GnRH y los genes de las subunidades LHβ o FSHβ también originan deficiencias de gonadotropinas hipofisarias. Las formas adquiridas de deficiencia de GnRH que originan hipogonadismo surgen en relación con anorexia nerviosa, estrés, inanición, ejercicio extremo, pero también pueden ser idiopáticos. El hipogonadismo hipogonadotrópico como parte de tales trastornos puede revertirse cuando se elimina el estímulo agresor o hay reposición calórica.

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

En premenopáusicas, el hipogonadismo hipogonadotrópico al inicio ocurre en la forma de disminución de la función ovárica que origina oligomenorrea o amenorrea, infertilidad, disminución de las secreciones vaginales, menor libido y atrofia de mamas. En varones adultos hipogonadales, la insuficiencia testicular secundaria se asocia con disminución de la libido y de la potencia, infertilidad, menor masa muscular con debilidad, reducción de la proliferación de cabello en la barba y vello corporal, testículos blandos y en forma característica, arrugas faciales finas. En las mujeres y en los varones hipogonadales sin tratamiento se desarrolla osteoporosis.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El hipogonadismo central se acompaña de concentraciones de gonadotropina sérica bajas o inapropiadamente normales en el marco de concentraciones bajas de hormonas sexuales (testosterona en varones y estradiol en mujeres). La secreción de gonadotropina es pulsátil, por tanto, deben repetirse las cuantificaciones o utilizar muestras séricas de varios donantes para que las valoraciones sean válidas. Los varones tienen un menor recuento de espermatozoides.

La administración de 100 μg de GnRH estimula a las células gonadotrópicas para secretar LH (cuyo punto máximo se logra en término de 30 min) y FSH (cuya etapa estable se produce en los 60 min siguientes). Las respuestas normales varían con las fases del ciclo menstrual, la edad, y el género del paciente. En términos generales, aumentan unas tres veces las concentraciones de LH, en tanto que son menos intensas las respuestas de FSH. En el marco de la deficiencia de gonadotropina, la respuesta normal de ella a GnRH denota que la función de células gonadotrópicas de hipófisis está intacta y sugiere una alteración hipotalámica. Sin embargo, en caso de no haber respuesta, no es posible diferenciar con certeza las causas hipofisarias, de las hipotalámicas del hipogonadismo. Por tanto, los métodos de valoración de GnRH agregan poco a la información obtenida de la valoración inicial del eje hipotálamo-hipófisis-gonadotropo en casos de deficiencia aislada de GnRH (como el síndrome de Kallmann).

La exploración por medio de MRI de la región selar y el estudio de otras funciones hipofisarias están indicados por lo común en individuos con hipogonadismo central corroborado.

TRATAMIENTO

Deficiencia de gonadotropina

En los varones, se necesita la reposición de testosterona para lograr y conservar el crecimiento y el desarrollo normales, de los genitales externos, de las características sexuales secundarias, del comportamiento sexual masculino y de efectos anabólicos androgénicos que incluyen conservación de la función muscular y de la masa ósea. La testosterona se puede administrar por inyecciones IM cada 1 a 4 semanas o por medio de parches cutáneos o geles de testosterona **(cap. 384)**. Las inyecciones de gonadotropina (hCG o gonadotropina menopáusica humana [hMG]) en un lapso de más de 12 a 18 meses se utilizan para

recuperar la fecundidad. También es eficaz la administración pulsátil de GnRH (25 a 150 ng/kg c/2 h) por medio de una bomba de goteo subcutáneo en el tratamiento de hipogonadismo hipotalámico, si se intenta recuperar la fecundidad.

En premenopáusicas, la reposición cíclica de estrógeno y progesterona conserva las características sexuales secundarias y la integridad de la mucosa de las vías genitourinarias e impide la osteoporosis prematura **(cap. 385)**. La aplicación de gonadotropina se utiliza para inducir la ovulación. El crecimiento y la maduración folicular se inician por el uso de hMG o FSH obtenidas por bioingeniería; más adelante se inyectan hCG u hormona luteinizante humana (hLH, *human luteinizing hormone*) para inducir la ovulación. Al igual que ocurre en varones, cabe recurrir a la administración pulsátil de GnRH para tratar las causas hipotalámicas de deficiencia de gonadotropina.

DIABETES INSÍPIDA

Véase el capítulo 374 para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes insípida.

LECTURAS ADICIONALES

Alatzoglou KS, Dattani MT: Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency—An update. Nat Rev Endocrinol 6:562, 2010.

Clemmons DR: The diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 17:377, 2010.

Dekkers OM *et al*.: Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: A cohort study. J Clin Endocrinol Metab 98:2277, 2013.

Fleseriu M *et al*.: Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 101:3888, 2016.

Honegger J *et al*.: Diagnosis of primary hypophysitis in Germany. J Clin Endocrinol Metab 100:3841, 2015.

Romijn JA: The chronic syndromes after previous treatment of pituitary tumours. Nat Rev Endocrinol 12:547, 2016.

Sherlock M *et al*.: Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev 31:301, 2010.

Tanriverdi F *et al*.: Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: A clinical and pathophysiological approach. Endocr Rev 36:305, 2015.

373 Síndromes de tumores hipofisarios

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

MASAS EN HIPOTÁLAMO, HIPÓFISIS Y OTROS SITIOS DE LA SILLA TURCA

VALORACIÓN INICIAL DE MASAS EN LA SILLA TURCA

Efectos locales compresivos Las manifestaciones clínicas de las lesiones en la silla turca varían con el sitio anatómico de la masa y la dirección de su extensión **(cuadro 373-1)**. El diafragma dorsal de la silla turca es el sitio que opone la mínima resistencia a la expansión de tejidos blandos al interior de dicho sitio; como consecuencia, los adenomas hipofisarios suelen extenderse en dirección supraselar. También puede haber invasión ósea.

Las cefaleas son manifestaciones frecuentes de los tumores intraselares pequeños, incluso si no tienen extensión demostrable en el plano supraselar. La disposición confinada de la hipófisis hace que cualquier cambio pequeño de la presión en el interior de la silla turca distienda la lámina dural; sin embargo, la intensidad de la cefalea casi no guarda relación con el tamaño o la extensión del adenoma.

La extensión supraselar origina pérdida de la vista por diversos mecanismos, y de ellos, el más frecuente es la compresión del quiasma óptico, pero en ocasiones excepcionales se produce por invasión directa de los nervios ópticos o por obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual origina perturbaciones secundarias de la vista. La compresión del infundíbulo hipofisario por una masa hormonalmente activa o inactiva en el interior de la silla turca puede comprimir los vasos porta, y con ello interrumpir el transporte de hormonas hipotalámicas y dopamina a la hipófisis, situación que origina hiperprolactinemia temprana y, después, pérdida simultánea de otras hormonas hipofisarias. Este fenómeno del "corte infundibular" también puede producirse por traumatismo, esguince cervical con compresión del infundíbulo por la apófisis clinoides posterior o fractura de la base del cráneo. La invasión lateral puede comprimir el seno cavernoso y también su contenido nervioso, lo cual originará parálisis de los pares craneales III, IV y VI, además de efectos en las ramas oftálmicas y maxilares superiores del V par craneal (trigémino) **(cap. 433)**. El cuadro inicial puede consistir en diplopía, ptosis, oftalmoplejía e hipoestesia en zonas de la cara, según la extensión del daño nervioso. La extensión al seno esfenoidal denota que la masa hipofisaria erosionó el suelo de la silla. En ocasiones excepcionales, los tumores muy activos invaden el techo del paladar y originan obstrucción, infección nasofaríngea o fuga de LCR. Muy pocas veces, la afectación del lóbulo temporal y frontal ocasiona convulsiones nacidas del hipocampo, trastornos de la personalidad y anosmia. La compresión directa del hipotálamo por una masa invasora hipofisaria puede originar secuelas metabólicas importantes que incluyen pubertad prematura o hipogonadismo, diabetes insípida, trastornos del sueño, distermia y trastornos del apetito.

CUADRO 373-1 Manifestaciones de las masas en la silla turca[a]

ESTRUCTURA AFECTADA	EFECTO CLÍNICO
Hipófisis	Hipogonadismo Hipotiroidismo Retraso del crecimiento e hiposomatotropismo del adulto Hiposuprarrenalismo
Quiasma óptico	Pérdida de la percepción del rojo Hemianopsia bitemporal Defecto campimétrico superior o bitemporal Escotoma Ceguera
Hipotálamo	Regulación anómala de la temperatura Trastornos del apetito y de la sed Obesidad Diabetes insípida Trastornos del sueño Disfunción conductual Disfunción autonómica
Seno cavernoso	Oftalmoplejía con ptosis o diplopía o sin ellas Insensibilidad de la cara
Lóbulo frontal	Trastorno de la personalidad Anosmia
Cerebro	Cefalea Hidrocefalia Psicosis Demencia Convulsiones hilarantes

[a] A medida que se expande la masa intraselar, en primer lugar comprime el tejido hipofisario del interior de la silla para después invadir en sentido dorsal a través de la duramadre y elevar el quiasma óptico o desplazarlo en sentido lateral hacia el seno cavernoso. Las erosiones óseas son poco frecuentes, al igual que la compresión directa del encéfalo. Los microadenomas presentan cefalea como manifestación inicial.

Imágenes por resonancia magnética La MRI con ponderación en T1 en plano sagital y coronal antes de administrar gadolinio y después de hacerlo permite visualizar de manera precisa la hipófisis con definición clara del hipotálamo, el infundíbulo, el tejido hipofisario y las cisternas vecinas supraselares, el seno cavernoso, los esfenoidales y el quiasma óptico. En sentido vertical, la hipófisis mide de 6 mm en niños a 8 mm en adultos; durante el embarazo y la pubertad puede medir de 10 a 12 mm. La cara superior de la hipófisis del adulto está aplanada o un poco cóncava, pero en adolescentes y embarazadas tal superficie puede ser convexa y refleja el agrandamiento fisiológico de la glándula. El infundíbulo debe estar en la línea media y ser vertical. La CT se reserva sólo para definir la magnitud de la erosión ósea o la presencia de calcificaciones.

La consistencia blanda de la adenohipófisis es un poco heterogénea en la MRI y la intensidad de la señal recuerda la del parénquima cerebral en la MRI con ponderación en T1 **(fig. 373-1)**. La densidad del adenoma por lo común es menor que la del tejido normal circundante en la MRI con ponderación en T1, y la intensidad de la señal aumenta con la MRI con ponderación en T2. El contenido alto de fosfolípidos de la neurohipófisis hace que surja una "zona brillante en la hipófisis".

FIGURA 373-1 Adenoma hipofisario. En la MRI (después de administrar medio de contraste), con ponderación en T1 y en plano coronal se advierte una masa con contraste homogéneo (*puntas de flecha*) en la silla turca y la región supraselar, que es compatible con un adenoma hipofisario; las *flechas pequeñas* definen las arterias carótidas.

Las masas sillares se observan más bien como signos accidentales en MRI y muchas son adenomas hipofisarios ("incidentalomas"). En caso de no haber hipersecreción hormonal, estas pequeñas lesiones intraselares pueden vigilarse de manera segura con MRI, que se realiza cada año y después con menor frecuencia si no hay ninguna manifestación de mayor proliferación. Debe considerarse la ablación en el caso de macroadenomas más grandes identificados de forma accidental, porque cerca del 33% de esas masas adquiere carácter invasivo o causa efectos compresivos locales. Si la hipersecreción hormonal es evidente, están indicados los tratamientos específicos que se describen adelante. Si se observan masas más grandes (>1 cm), habrá que diferenciarlas de las lesiones no adenomatosas. Los meningiomas a menudo se acompañan de hiperostosis ósea; los craneofaringiomas pueden estar calcificados y por lo regular son hipodensos, en tanto que los gliomas son hiperdensos en la MRI con ponderación en T2.

Valoración oftalmológica Las vías ópticas pueden estar contiguas a una masa hipofisaria en expansión, por lo que hay que realizar una cuantificación campimétrica reproducible, por medio de técnicas perimetrales en todos los pacientes con masas sillares que compriman el quiasma óptico **(cap. 28)**. Lo clásico es observar hemianopsia bitemporal, a menudo más pronunciada en sentido superior. Se produce porque las fibras de neuronas ganglionares del lado nasal que cruzan en el quiasma óptico son en especial vulnerables a la compresión de dicho entrecruzamiento ventral. En ocasiones surge hemianopsia homónima por compresión posquiasmática o pérdida monocular del campo temporal por compresión prequiasmática. La invasión del seno cavernoso origina diplopía por parálisis del motor ocular común. El diagnóstico oportuno aminora el riesgo de atrofia óptica, pérdida de la vista y alineación defectuosa de los ojos.

Estudios de laboratorio Las manifestaciones iniciales de los adenomas hipofisarios funcionales (como acromegalia, prolactinomas o síndrome de Cushing) orientarán en la selección de estudios de laboratorio **(cuadro 373-2)**. Sin embargo, en el caso de una masa sillar sin ninguna manifestación clínica evidente de exceso hormonal, los estudios de laboratorio se dirigen a determinar la naturaleza del tumor y valorar la posible presencia de hipopituitarismo. Si con base en los datos de MRI se sospecha la presencia de un adenoma hipofisario, la valoración hormonal inicial por lo regular incluirá los siguientes estudios: 1) prolactina basal (PRL, *prolactin*); 2) factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I, *insulin-like growth factor-I*); 3) cortisol libre en orina de 24 h (UFC, *urinary free cortisol*) o la prueba de supresión nocturna con dexametasona oral (1 mg); 4) la subunidad α de la hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), y 5) pruebas de función tiroidea. Pueden estar indicadas más cuantificaciones hormonales con base en los resultados de estas pruebas. Mientras llega la valoración más detallada de hipopituitarismo, los antecedentes menstruales, las mediciones de testosterona, las concentraciones de cortisol a las 8.00 a.m. y las pruebas de función tiroidea permitirán identificar a personas con deficiencias de hormonas hipofisarias que necesitan sustitución hormonal, antes de más estudios o cirugía.

CUADRO 373-2 Pruebas de detección de adenomas hipofisarios funcionales

	PRUEBA	COMENTARIOS
Acromegalia	Medición de IGF-1 en suero	Interpretar IGF-1 en relación con testigos de igual edad y sexo
	Prueba de tolerancia oral a la glucosa, y medición de GH a los 0, 30 y 60 min	Los sujetos sanos deben suprimir la hormona del crecimiento a <1 μ/L
Prolactinoma	PRL sérico	Descartar fármacos
		Conviene practicar MRI de la silla turca si aumentan las concentraciones de PRL
Enfermedad de Cushing	Cortisol libre en orina de 24 h	Asegurar que es total y exacta la reunión de orina
	Dexametasona (1 mg) a las 11:00 p.m. y medición del cortisol plasmático con pacientes en ayunas a las 8:00 a.m.	En sujetos sanos, la supresión se manifiesta con <5 μ/100 mL
	Análisis de ACTH	Permite diferenciar el adenoma suprarrenal (supresión de ACTH) de ACTH ectópico o enfermedad de Cushing (concentración normal o mayor de ACTH)

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; GH, hormona del crecimiento; IGF-1, factor de crecimiento similar a insulina 1; MRI, imágenes por resonancia magnética; PRL, prolactina.

Valoración histológica La tinción inmunohistoquímica de muestras tumorales hipofisarias obtenidas en la cirugía transesfenoidal confirma los estudios clínicos y de laboratorio y permite el planteamiento del diagnóstico histológico si los resultados de estudios hormonales son ambiguos y en el caso de tumores clínicamente no funcionales.

TRATAMIENTO

Masas en hipotálamo, hipófisis y otros sitios de la silla turca

GENERALIDADES

El tratamiento correcto de las masas en la silla turca exige un diagnóstico exacto, así como la selección de las modalidades terapéuticas óptimas. Muchos de los tumores de la hipófisis son benignos y de crecimiento lento. Los signos clínicos son consecuencia de los efectos compresivos locales y de los síndromes de secreción excesiva o insuficiente de hormonas causados de manera directa por el adenoma o que aparecen como consecuencia del tratamiento. Por consiguiente, estos pacientes necesitan tratamiento y vigilancia permanentes.

La MRI con gadolinio como medio de contraste para visualizar la hipófisis, los adelantos en la cirugía transesfenoidal y la radioterapia estereotáctica (que incluye radioterapia con bisturí de rayo gamma) y los nuevos fármacos han mejorado el tratamiento de los tumores hipofisarios. Los objetivos de dichos tratamientos consisten en normalización del exceso de secreción hipofisaria, mejoría de síntomas y signos de los síndromes de hipersecreción hormonal y disminución del volumen o ablación de grandes masas tumorales con alivio de la compresión a estructuras vecinas. Durante el tratamiento, es importante conservar la función residual de la adenohipófisis, y a veces se restaura con la ablación de la masa tumoral. Lo ideal es evitar la reaparición del adenoma.

CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL

La vía de acceso quirúrgica indicada para la extirpación de tumores hipofisarios es la transesfenoidal y no la transfrontal, excepto en las masas supraselares invasoras ocasionales que rodean la fosa frontal o media o los nervios ópticos, o que invaden en sentido retrógrado por detrás de la lámina perpendicular del esfenoides. La microscopia intraoperatoria facilita la diferenciación visual entre el tejido adenomatoso y el hipofisario normal, y también logra la microdisección de tumores pequeños que tal vez no puedan identificarse con MRI **(fig. 373-2)**. Con la cirugía transesfenoidal también se evita la invasión craneal y la manipulación de tejido encefálico que es indispensable en las vías de ac-

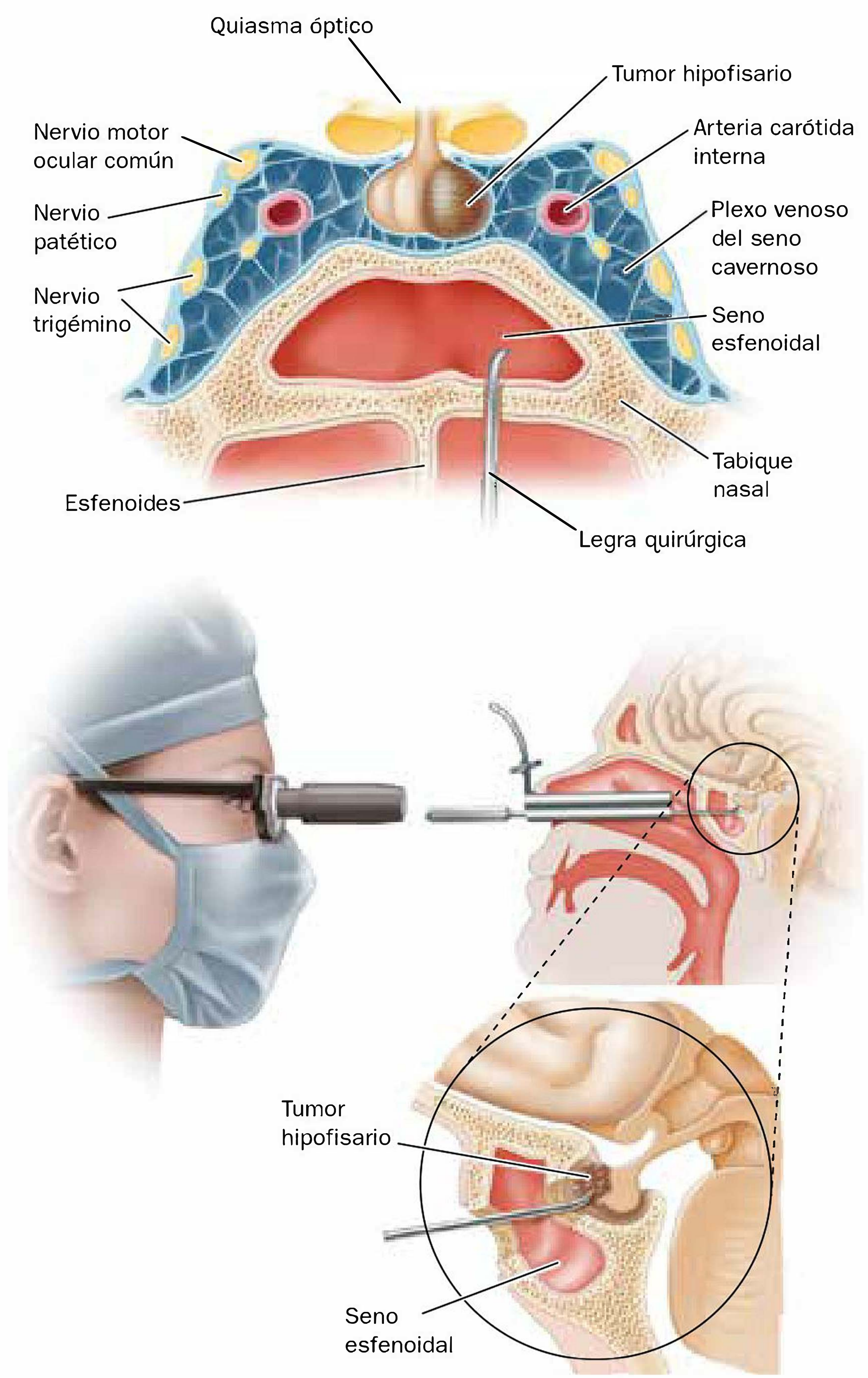


FIGURA 373-2 Ablación transesfenoidal de una masa hipofisaria por la vía de acceso endonasal. *(Adaptada de R Fahlbusch: Endocrinol Metab Clin 21:669, 1992.)*

ceso quirúrgicas subfrontales. Las técnicas endoscópicas con localización tridimensional transoperatoria han mejorado la visualización y el acceso al tejido tumoral. La experiencia quirúrgica personal es un factor determinante muy importante de la eficacia de los resultados con estas técnicas.

Además de la corrección de la hipersecreción hormonal, la cirugía hipofisaria está indicada en masas que compriman estructuras vecinas. Es indispensable la descompresión y ablación quirúrgicas en el caso de una masa en expansión que ocasione cefalea persistente, defectos campimétricos visuales progresivos, parálisis de pares craneales, hidrocefalia y, a veces, hemorragia y apoplejía intrahipofisaria. En ocasiones se usan los métodos quirúrgicos transesfenoidales para obtener tejido hipofisario de biopsia y establecer el diagnóstico histológico. Siempre que sea posible hay que extirpar de manera selectiva la masa hipofisaria y manipular o eliminar el tejido normal sólo si son decisivos para una disección eficaz de la lesión. A veces están indicadas la hemihipofisectomía no selectiva o la hipofisectomía total si no se identifica con total claridad alguna masa hipersecretora, se observan lesiones multifocales o el tejido indemne restante es evidentemente necrótico. Sin embargo, la estrategia anterior aumenta la probabilidad de hipopituitarismo posoperatorio y la necesidad de sustitución hormonal permanente.

La cirugía puede revertir los efectos expansivos en el preoperatorio, que incluyen los campimétricos de la vista y el deterioro de la función hipofisaria, en particular cuando los déficits no son de larga duración. En el caso de tumores grandes invasores es necesario determinar el equilibrio óptimo entre la ablación máxima del tumor y la conservación de la función adenohipofisaria, en particular para conservar el crecimiento y la función reproductora en pacientes jóvenes. De forma similar, la invasión tumoral que rebasa los confines de la silla turca muy pocas veces se puede curar con cirugía y el cirujano debe valorar los riesgos y beneficios de la ablación tumoral extensa.

Efectos secundarios El tamaño del tumor, el grado de invasión y la experiencia del cirujano son los factores que determinan en gran medida la incidencia de complicaciones quirúrgicas. La tasa de mortalidad quirúrgica se acerca al 1%. En hasta el 20% de los pacientes hay diabetes insípida transitoria e hipopituitarismo. En ocasiones se produce diabetes insípida permanente, daño de pares craneales, perforación del tabique nasal o alteraciones de la vista hasta en un 10% de los casos. En 4% de los enfermos se advierten fugas de LCR. Entre las complicaciones menos frecuentes están lesión de la arteria carótida, amaurosis, daño hipotalámico y meningitis. Los efectos secundarios permanentes son raros después de cirugías de microadenomas.

RADIACIÓN

La radiación se utiliza como modalidad primaria para tratar masas hipofisarias o paraselares, o más a menudo como complemento de la cirugía o el tratamiento médico. La radiación enfocada con megavoltajes se logra por medio de la localización precisa con MRI; dicha técnica se utiliza con un acelerador lineal de alto voltaje y arcos rotatorios isocéntricos exactos. Un factor determinante de la radiación exacta es reproducir la posición de la cabeza del sujeto durante múltiples visitas y conservar dicha zona en inmovilidad absoluta. Se aplica un total <50 Gy (5 000 rads) en fracciones de 180-cGy (180-rads) en un lapso de alrededor de 6 semanas. Con la radiocirugía estereotáctica se aplica una sola dosis grande de energía alta de una fuente de 60 cobalto (bisturí de rayos gamma), acelerador lineal o ciclotrón. No hay certeza de los efectos del uso del bisturí de rayos gamma a largo plazo, pero al parecer son similares a los que se obtienen con la radiación habitual. En algunos centros se dispone del método de haz de protones, con el que se aplican dosis concentradas de radiación dentro de una zona localizada.

La utilidad de la radioterapia en el tratamiento de tumores hipofisarios depende de múltiples factores, entre ellos, la naturaleza del tumor, la edad del paciente y la experiencia quirúrgica y radiológica del especialista. Debido al comienzo relativamente lento de acción, la radioterapia suele reservarse para intervenciones posoperatorias. Como complemento de la cirugía, se utiliza la radiación para eliminar el tumor residual en un intento de impedir la reaparición de la neoplasia. La radiación constituye la única técnica para poder eliminar tejido tumoral residual y no funcional después de la operación. Por el contrario, el tumor secretor de PRL y hormona de crecimiento (GH) puede ser susceptible de eliminación con tratamiento médico.

Efectos secundarios A corto plazo, la radiación puede ocasionar náuseas y debilidad transitoria. La alopecia, la ageusia y la anosmia pueden durar más tiempo. La incapacidad de sintetizar hormonas hipofisarias es frecuente en personas en quienes se aplicó radiación dirigida a la hipófisis, la cabeza o el cuello. Más de la mitad de los pacientes termina por mostrar pérdida de GH, incapacidad de síntesis de hormonas como la adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), la estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*) o la gonadotropina, en término de 10 años, y ello se debe con frecuencia al daño hipotalámico. Después de la radioterapia, es indispensable la vigilancia permanente con estudios para cuantificar la reserva hormonal de la adenohipófisis. En cerca del 2% de los pacientes en quienes se practica radiación de la hipófisis, surge daño del nervio óptico con disminución de la vista por neuritis óptica. En la actualidad, pocas veces hay lesión de pares craneales debido a que las dosis de radiación son <2 Gy (200 rads) en cualquier sesión terapéutica y la dosis máxima es <50 Gy (5 000 rad). El empleo de radioterapia estereotáctica puede aminorar el daño a estructuras vecinas. La radioterapia de tumores hipofisarios se ha vinculado con tasas adversas de mortalidad, sobre todo por apoplejía. El riesgo acumulado de que surja un tumor secundario después de la radiación habitual es de 1.3% después de 10 años y 1.9% después de 20 años.

MEDIDAS MÉDICAS

El tratamiento médico de los tumores hipofisarios es muy específico y depende del tipo de neoplasia. En el caso de los prolactinomas, los fármacos más indicados son agonistas de dopamina. Si surgió acromegalia, conviene el uso de análogos de somatostatina y antagonistas del receptor de GH. Para los tumores que secretan TSH están indicados los análogos de somatostatina y, a veces, los agonistas de dopamina. Es probable que los tumores secretores de ACTH respondan a los análogos

de somatostatina, y el tratamiento suprarrenal también puede ser provechoso. En general, los tumores no funcionales no responden a los fármacos y necesitan cirugía o radiación.

MASAS DE LA SILLA TURCA

Las masas sillares distintas de los adenomas hipofisarios pueden provenir del cerebro, el hipotálamo o la hipófisis. Cada una presenta características que corresponden al sitio de la lesión, pero también son exclusivas de la causa específica.

Lesiones hipotalámicas Las lesiones en las regiones hipotalámicas anterior y preóptica originan vasoconstricción paradójica, taquicardia e hipertermia. La hipertermia aguda suele depender del daño hemorrágico, pero también puede presentarse poiquilotermia. Los trastornos centrales de la regulación son consecuencia de daño en la zona posterior del hipotálamo. El *síndrome de hipotermia periódica* se caracteriza por crisis episódicas de temperaturas rectales <30 °C, sudoración, vasodilatación, vómito y bradicardia **(cap. 454)**. El daño de los núcleos ventromediales del hipotálamo por acción de craneofaringiomas, traumatismos hipotalámicos o cuadros inflamatorios se acompaña a veces de *hiperfagia* y *obesidad*. Esta zona al parecer contiene un centro de saciedad/energía en que los receptores de melanocortina reciben la influencia de la leptina, la insulina, los productos de la proopiomelanocortina (POMC, *pro-opiomelanocortin*) y péptidos de vías gastrointestinales **(cap. 394)**. La polidipsia y la hipodipsia se deben a daño de los osmorreceptores centrales situados en los núcleos preópticos **(cap. 374)**. Las lesiones hipotalámicas de evolución lenta pueden ocasionar somnolencia y alteración cíclica del sueño, así como obesidad, hipotermia y arrebatos emocionales. Las lesiones del hipotálamo central pueden estimular a las neuronas simpáticas y hacer que aumenten las catecolaminas y el cortisol en el suero. Estos pacientes están predispuestos a arritmias cardiacas, hipertensión y erosiones de la mucosa gástrica.

Los *craneofaringiomas* son tumoraciones quísticas supraselares benignas cuyo cuadro inicial consiste en cefaleas, defectos campimétricos y grados variables de hipopituitarismo. Derivan de la bolsa de Rathke, surgen cerca del infundíbulo y se extienden por lo general a la cisterna supraselar. Estas neoplasias suelen ser grandes, quísticas y con invasión local. Muchas muestran calcificación parcial y también tienen un aspecto característico en las radiografías y CT de cráneo. En más de la mitad de los casos, el cuadro inicial se presenta antes de los 20 años de edad, por lo común con signos de hipertensión intracraneal que incluyen cefalea, vómito, papiledema e hidrocefalia. Otros síntomas acompañantes son alteraciones campimétricas, cambios de personalidad y deterioro cognitivo, daño de pares craneales, dificultades para dormir y aumento de peso. El hipopituitarismo se corrobora en alrededor de 90% de los casos, y surge diabetes insípida en cerca del 10% de los pacientes. Cerca de la mitad de los niños afectados muestra en un inicio retraso del crecimiento. La MRI suele ser mejor que la CT para valorar estructuras quísticas y componentes hísticos de los craneofaringiomas. La CT permite definir las calcificaciones y valorar la invasión en estructuras óseas circundantes y senos paranasales.

El tratamiento por lo común consiste en resección quirúrgica transcraneal o transesfenoidal seguida de radiación posoperatoria de los restos tumorales. La cirugía sola logra la curación en menos de la mitad de los casos, a causa de recidivas, por la adherencia de la neoplasia a estructuras vitales o por los pequeños depósitos tumorales que quedan en el hipotálamo o el parénquima cerebral. Con la cirugía, se intenta eliminar todo el tejido tumoral posible sin arriesgarse a complicaciones que surgen cuando se intenta eliminar tejido adherido de forma firme o inaccesible. En caso de no disponer de radioterapia, reaparecen alrededor de 75% de los craneofaringiomas, y la supervivencia a 10 años es <50%. En personas con resección incompleta, la radioterapia mejora la supervivencia a 10 años de 70 a 90%, pero se acompaña de un mayor riesgo de cánceres secundarios. Muchos sujetos necesitan sustitución permanente de hormonas hipofisarias.

El hecho de que la bolsa de Rathke no oblitere durante el crecimiento puede originar quistes de Rathke, que son estructuras pequeñas (<5 mm) atrapadas dentro del epitelio pavimentoso, y que se detectan en cerca del 20% de las personas en la necropsia. Los quistes de la hendidura de Rathke no suelen proliferar y se diagnostican de forma incidental, pero alrededor del 33% se presenta en la vida adulta y lo hace con síntomas compresivos, diabetes insípida e hiperprolactinemia por compresión del infundíbulo. En contadas ocasiones, se desarrolla hidrocefalia. El diagnóstico lo sugieren datos del preoperatorio como visualización de la pared quística con MRI que permite diferenciar las lesiones mencionadas, de los craneofaringiomas. El contenido del quiste varía desde un líquido similar al LCR hasta material mucoide. Los *quistes aracnoideos* son raros y la MRI muestra la misma intensidad con el líquido cefalorraquídeo.

Los *cordomas de la silla turca* suelen manifestarse por erosión de la lámina perpendicular del esfenoides, invasión local y, en ocasiones, calcificación. En la MRI es posible identificar el tejido hipofisario normal y así diferenciar los cordomas de los adenomas hipofisarios de gran actividad. El material mucinoso puede aspirarse con aguja fina.

Los *meningiomas* nacen de la región sillar y pueden ser difíciles de diferenciar de los adenomas hipofisarios no funcionales. Lo habitual es que los meningiomas muestren mayor contraste en MRI, y también signos de calcificación o erosión ósea; dichas neoplasias pueden ocasionar síntomas compresivos.

La *histiocitosis X* comprende diversos síndromes que dependen de focos de granulomas eosinófilos. Las lesiones granulomatosas identificables en MRI, así como también la característica erupción axilar de la piel, forman parte de un cuadro que incluye diabetes insípida, exoftalmía y lesiones líticas en sacabocado en huesos (*enfermedad de Hand-Schüller-Christian*). En ocasiones excepcionales hay afectación del infundíbulo.

En alrededor del 3% de los cancerosos se observa *metástasis hipofisaria*. Los depósitos metastásicos transportados por la sangre se producen casi exclusivamente en la neurohipófisis. Por consiguiente, la diabetes insípida es el signo inicial de metástasis en pulmones, tubo digestivo, mamas o hipófisis. Cerca de la mitad de las metástasis hipofisarias proviene de cáncer mamario; alrededor del 25% de las mujeres con metástasis de dicho cáncer tiene estos depósitos. En raras ocasiones, la afectación del infundíbulo origina insuficiencia adenohipofisaria. Con la MRI, puede ser difícil distinguir las lesiones metastásicas del adenoma hipofisario muy activo; para el diagnóstico a veces se necesita el estudio histológico del tejido tumoral extirpado. Dentro de la silla turca también surgen linfoma, leucemias y plasmacitomas de forma primaria o metastásica.

Los *hamartomas* y *gangliocitomas hipotalámicos* pueden provenir de astrocitos, oligodendrocitos y neuronas con diversos grados de diferenciación. Estas neoplasias pueden expresar en exceso neuropéptidos hipotalámicos, como hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*); hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*) y hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). En el caso de tumores productores de GnRH, las manifestaciones iniciales en niños incluyen pubertad precoz, retraso psicomotor y convulsiones que se acompañan de risa. El tratamiento médico de hamartomas productores de GnRH por medio de análogos de GnRH de larga acción suprime de manera eficaz la secreción de gonadotropina y controla el desarrollo puberal precoz. En contadas ocasiones, los hamartomas también se acompañan de alteraciones craneofaciales; ano imperforado, trastornos cardiacos, renales y pulmonares e insuficiencia hipofisaria como características del *síndrome de Pallister-Hall*, causado por mutaciones en la terminación carboxilo del gen *GLI3*. Los hamartomas hipotalámicos suelen estar junto a la hipófisis y a veces es imposible el diagnóstico preoperatorio con MRI. Los signos histológicos de neuronas hipotalámicas en tejido extirpado por cirugía transesfenoidal pudieran ser el primer signo de una lesión hipotalámica primaria.

Los *gliomas hipotalámicos* y los *gliomas ópticos* se producen más bien en niños, y su cuadro inicial consiste en pérdida de la vista. Los adultos tienen tumores más agresivos, y cerca del 33% se acompaña de neurofibromatosis.

Los *tumores de células germinativas encefálicas* pueden surgir dentro de la región sillar; comprenden *disgerminomas*, que a menudo ocasionan diabetes insípida y pérdida de la vista. Muy pocas veces envían metástasis. En la región paraselar, y como productos de hCG pueden surgir *germinomas, carcinomas embrionarios, teratomas* y *coriocarcinomas*. Esos tumores de células germinativas tienen como manifestación inicial pubertad precoz, diabetes insípida, defectos campimétricos de la vista y trastornos de la sed. Muchos pacientes muestran deficiencia de GH y talla baja.

ADENOMAS HIPOFISARIOS Y SÍNDROMES DE HIPERSECRECIÓN

Los adenomas son la causa más frecuente de síndromes de hipersecreción y de hiposecreción de hormonas hipofisarias en adultos. Componen cerca del 15% de todas las neoplasias intracraneales, y su prevalencia demográfica se acerca a 80 casos/100 000 personas. En la necropsia se detecta que hasta 25% de todas las hipófisis tienen un microadenoma no sospechado (<10 mm de diámetro). De forma similar, las imágenes de hipófisis permiten detectar lesiones pequeñas clínicamente asintomáticas en al menos 10% de las personas.

Patogenia Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas que surgen de uno de los cinco tipos de células de la adenohipófisis. Los fenotipos clínicos y bioquímicos de los adenomas en dicha glándula dependen del tipo celular que los produjo. Por tanto, los tumores que se desarrollan en

CUADRO 373-3 Clasificación de adenomas hipofisarios[a]

CÉLULA DE ORIGEN DEL ADENOMA	PRODUCTO HORMONAL	SÍNDROME CLÍNICO
Lactotrópica	PRL	Hipogonadismo, galactorrea
Gonadotrópica	FSH, LH, subunidades	Asintomático o hipogonadismo
Somatotrópica	GH	Acromegalia/gigantismo
Corticotrópicas	ACTH/ninguna	Enfermedad de Cushing o asintomático
Combinación de células de hormona de crecimiento y prolactina	GH, PRL	Acromegalia, hipogonadismo, galactorrea
Otras células plurihormonales	Cualquiera	Mixta
Células madre acidófilas	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Mamosomatotropas	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Tirotrópicas	TSH	Tirotoxicosis
Células cero	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria
Oncocitomas	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria

[a] Los tumores secretores de hormonas se incluyen en orden decreciente de frecuencia. Todas las neoplasias pueden ocasionar efectos por presión directa, que incluyen trastornos visuales, parálisis de pares craneales y cefalea.
Nota: Consúltense las abreviaturas en el texto.
Fuente: Adaptada de S Melmed: Nat Rev Endocrinol 7:257, 2011.

células lactotrópicas (PRL), somatotrópicas (GH), corticotrópicas (ACTH), tirotrópicas (TSH) o gonadotrópicas (LH, FSH) secretan en exceso sus respectivas hormonas **(cuadro 373-3)**. Los tumores plurihormonales expresan combinaciones de GH, PRL, TSH, ACTH o las subunidades α o β de la hormona glucoproteínica. Pueden diagnosticarse por métodos inmunocitoquímicos cuidadosos, o presentarse en la forma de síndromes clínicos que combinan manifestaciones de otros síndromes de hipersecreción hormonal. En su aspecto morfológico, estas neoplasias pueden provenir de un solo tipo celular polisecretor o abarcar células con función mixta dentro del mismo tumor.

Los tumores con actividad hormonal se caracterizan por la secreción autónoma hormonal con menor respuesta retroalimentaria a vías de inhibición fisiológica. La producción hormonal no siempre guarda relación con el volumen del tumor. Los adenomas pequeños secretores de hormonas a veces originan perturbaciones clínicas graves, en tanto que los más grandes que en ocasiones producen menos hormonas pueden ser asintomáticos y no ser diagnosticados (en caso de no surgir efectos compresivos centrales). Cerca del 33% de todos los adenomas no son funcionales desde el punto de vista clínico y no producen ningún síndrome de hipersecreción clínico característico. Muchos de ellos surgen de células gonadotrópicas y a veces secretan cantidades pequeñas de las subunidades α y β de hormona glucoproteínica, y en muy contadas ocasiones, gonadotropinas circulantes intactas. Los carcinomas hipofisarios verdaderos con metástasis extracraneales corroboradas son extraordinariamente raros.

Casi todos los adenomas hipofisarios en su origen son monoclonales, lo que denota que adquieren una o más mutaciones somáticas que les confieren una ventaja de proliferación selectiva. En forma compatible con su origen clonal, la ablación quirúrgica completa de los pequeños adenomas hipofisarios suele lograr la curación de la hipersecreción hormonal. No obstante, las hormonas hipotalámicas como GHRH y CRH también intensifican la actividad mitótica de sus respectivas células efectoras hipofisarias en su actividad de regulación hormonal de la hipófisis. Por consiguiente, las personas que muestran tumores de abdomen o tórax, poco comunes, que elaboran GHRH o CRH ectópicas pueden mostrar como cuadro inicial hiperplasia de células somatotrópicas o corticotrópicas con hipersecreción de GH o ACTH.

Se ha planteado la posibilidad de que algunos fenómenos genéticos etiológicos intervengan en la génesis de los tumores hipofisarios. La patogenia de las formas esporádicas de acromegalia ha aportado mucha información y ha servido como modelo de tumorigénesis. GHRH, después de unirse a su receptor somatotrópico acoplado a proteína G, utiliza monofosfato de adenosina cíclica (AMP, *adenosine monophosphate*) como segundo mensajero para estimular la secreción de GH y la proliferación somatotrópica. Un subgrupo (cerca del 35%) de tumores hipofisarios que secretan GH contiene mutaciones esporádicas en Gsα (Arg 201 → Cys o His; Gln 227 → Arg). Dichas mutaciones atenúan la actividad intrínseca de GTPasa, con lo cual surge un aumento constitutivo de AMP cíclico, inducción de Pit-1 y activación de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB, *cyclic AMP response element binding*), lo que induce la proliferación de células somatotrópicas y la secreción de GH.

Se ha documentado en macroadenomas grandes o invasores la pérdida característica de la heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity*) en varios cromosomas, lo cual sugiere la presencia de supuestos genes oncosupresores en dichos *loci* hasta en 20% de los tumores hipofisarios esporádicos, incluidos los adenomas productores de GH, PRL, ACTH y algunos tumores no funcionales. Las interrupciones en el ciclo de células con especificidad de líneas, y niveles altos de inhibidores de CDK se identifican en muchos de los adenomas hipofisarios.

Hay evidencias contundentes que también se inclinan por la promoción del factor de crecimiento en la proliferación de tumores hipofisarios. En la hipófisis abunda el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF, *basic fibroblast growth factor*) y estimula la mitogénesis de las células hipofisarias, en tanto que las señales que envía el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epithelial growth factor*) induce la síntesis hormonal y la proliferación celular. Las mutaciones de *USP8* pueden causar expresión excesiva de EGFR en un subgrupo de tumores secretores de ACTH. Otros factores que participan en el comienzo y la inducción de los tumores hipofisarios son la pérdida de la inhibición retroalimentaria negativa (como se observa en el hipotiroidismo o el hipogonadismo primario) y la angiogénesis mediada por estrógenos o la paracrina. Las características de la proliferación y el comportamiento neoplásico también pueden recibir la influencia de algunos oncogenes activados, como *RAS* y el gen transformador de tumor hipofisario (PTTG, *pituitary tumor transforming gene*), o de la inactivación de los genes supresores del crecimiento, que incluyen *MEG3*.

CUADRO 373-4 Síndromes de tumores hipofisarios de tipo familiar

	GEN MUTADO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN 1)	*MEN1* (11q13)	Hiperparatiroidismo Tumores neuroendocrinos pancreáticos Carcinoides de intestino anterior Adenomas suprarrenales Lesiones de piel Adenomas hipofisarios (40%)
Neoplasia endocrina múltiple 4 (MEN 4)	*CDKNIB* (12p13)	Hiperparatiroidismo Adenomas hipofisarios Otros tumores
Complejo de Carney	*PRKAR1A* (17q23-24)	Hiperplasia y adenomas hipofisarios (10%) Mixomas auriculares Schwannomas Hiperplasia suprarrenal Lentigos
Adenomas hipofisarios familiares	*AIP* (11q.13.2)	Acromegalia/gigantismo (cerca del 15% de familias afectadas)

Síndromes genéticos en el caso de tumores hipofisarios Algunos síndromes familiares guardan relación con tumores hipofisarios y aún no se han identificado los mecanismos genéticos de algunos de ellos **(cuadro 373-4)**.

La *neoplasia endocrina múltiple 1* (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) es un síndrome dominante autosómico que se caracteriza sobre todo por una predisposición genética al desarrollo de adenomas en paratiroides, en islotes de Langerhans y en hipófisis **(cap. 381)**. La MEN 1 se produce por mutaciones inactivadoras de líneas germinativas en *MENIN*, un gen oncosupresor de expresión constitutiva situado en el cromosoma 11q13. La pérdida de la heterocigosidad o una mutación somática del resto del alelo normal *MENIN* ocasiona tumorigénesis. Cerca de la mitad de las personas afectadas termina por mostrar prolactinomas; surgen con menor frecuencia acromegalia y síndrome de Cushing.

El *síndrome de Carney* se caracteriza por mixomas pigmentados en zonas irregulares de la piel y tumores endocrinos que incluyen adenomas de testículos, suprarrenales e hipófisis. La acromegalia se presenta en casi 20% de dichos pacientes. Un subgrupo de individuos muestra mutaciones en la subunidad reguladora R1α de la proteína cinasa A (*PRKAR1A*).

El *síndrome de McCune-Albright* consiste en displasia fibrosa poliostótica, zonas hiperpigmentadas de la piel y diversas endocrinopatías, que inclu-

yen acromegalia, adenomas suprarrenales y función autónoma del ovario **(cap. 405)**. La hipersecreción hormonal es consecuencia de la producción constitutiva de AMP cíclico causada por inactivación de la actividad de GTPasa, de $G\alpha_s$. Las mutaciones de tipo $G\alpha_s$ se presentan después de la fase cigótica y originan un patrón de mosaico de expresión mutante.

La *acromegalia familiar* es un trastorno raro en que miembros de la familia pueden presentar acromegalia o gigantismo. Un subgrupo de familias con predisposición a mostrar tumores hipofisarios de tipo familiar, y en particular la acromegalia, albergan mutaciones germinativas en el gen *AIP* que codifican la proteína de interacción con el receptor de carbohidratos arilo (AIP, *aryl hydrocarbon receptor interacting protein*).

CUADRO 373-5 Causas de la prolactinemia

- **I. Hipersecreción fisiológica**
  - Embarazo
  - Lactancia
  - Estimulación de la pared del tórax
  - Sueño
  - Estrés
- **II. Daño del infundíbulo hipofisario-hipotálamo**
  - Tumores
    - Craneofaringioma
    - Masas hipofisarias supraselares
    - Meningioma
    - Disgerminoma
    - Metástasis
  - Síndrome de la silla vacía
  - Hipofisitis linfocítica
  - Adenoma con infundíbulo
  - Compresión
  - Granulomas
  - Quiste de Rathke
  - Radiación
  - Traumatismo
    - Corte del infundíbulo hipofisario
    - Cirugía supraselar
- **III. Hipersecreción hipofisaria**
  - Prolactinoma
  - Acromegalia
- **IV. Trastornos sistémicos**
  - Insuficiencia renal crónica
  - Hipotiroidismo
  - Cirrosis
  - Pseudociesis
  - Convulsiones epilépticas
- **V. Hipersecreción farmacoinducida**
  - Antagonistas del receptor de dopamina
    - Antipsicóticos atípicos: risperidona
    - Fenotiazínicos: clorpromazina, perfenazina
    - Butirofenonas: haloperidol
    - Tioxantenos
    - Metoclopramida
  - Inhibidores de la síntesis de dopamina
    - α-Metildopa
  - Con depleción de catecolaminas
    - Reserpina
  - Opiáceos
  - Antagonistas H_2
    - Cimetidina, ranitidina
  - Imipraminas
    - Amitriptilina, amoxapina
  - Inhibidores de la recaptación de serotonina
    - Fluoxetina
  - Antagonistas de conductos del calcio
    - Verapamilo
  - Estrógenos
    - Hormona liberadora de tirotropina

Nota: Hiperprolactinemia >200 μg/L de forma invariable denota que se trata de un adenoma hipofisario secretor de prolactina. Hay que descartar antes de una valoración extensa, causas fisiológicas, hipotiroidismo e hiperprolactinemia farmacoinducida.

HIPERPROLACTINEMIA

Etiología Es el síndrome hipofisario más común con hipersecreción en varones y mujeres. Los adenomas hipofisarios secretores de PRL (prolactinomas) son la causa más frecuente de concentraciones >200 μg/L de dicha hormona (véase adelante). También se observa un aumento menos pronunciado de la prolactina en el caso de los microprolactinomas, pero más a menudo se produce por fármacos, compresión del infundíbulo, hipotiroidismo o insuficiencia renal **(cuadro 375-5)**.

El embarazo y la lactancia son causas fisiológicas importantes de hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia relacionada con el sueño vuelve a la normalidad en término de 1 hora del despertar. La estimulación de pezones y el orgasmo sexual también pueden aumentar la PRL. La estimulación o el traumatismo de la pared torácica (que incluye cirugía y herpes zóster) desencadenan el arco reflejo de succión, y como resultado surge hiperprolactinemia. La insuficiencia renal crónica hace que aumente la PRL porque disminuye la depuración periférica. El hipotiroidismo primario se acompaña de hiperprolactinemia leve, tal vez causada por secreción compensadora de TRH. La mutación del receptor PRL es una causa rara de hiperprolactinemia.

Las lesiones de la región hipotalámica/hipofisaria que inhiben la síntesis de dopamina por el hipotálamo, la llegada por vasos porta o la respuesta de células PRL se acompañan de hiperprolactinemia. Por consiguiente, los tumores, quistes, trastornos infiltrantes y el daño inducido por radiación en el hipotálamo hacen que aumenten las concentraciones de PRL en límites de 30 a 100 μg/L. Los adenomas plurihormonales (que incluyen tumores productores de GH y ACTH) pueden secretar de forma directa exceso de PRL. Las masas hipofisarias, que incluyen las neoplasias hipofisarias clínicamente no funcionales, pueden comprimir el infundíbulo y ocasionar hiperprolactinemia.

La inhibición o la interrupción farmacoinducida de la función del receptor dopaminérgico es una causa frecuente de hiperprolactinemia (cuadro 373-5). Por tanto, los antipsicóticos y los antidepresivos son una causa relativamente frecuente de hiperprolactinemia leve. Muchos de los pacientes que reciben risperidona tienen concentraciones más altas de prolactina que a veces rebasan los 200 μg/L. La metildopa inhibe la síntesis de dopamina y el verapamilo bloquea su liberación, lo que también ocasiona hiperprolactinemia. Los fármacos hormonales que inducen la síntesis de PRL son los estrógenos y la hormona liberadora de tirotropina (TRH).

Cuadro inicial y diagnóstico La amenorrea, la galactorrea y la infertilidad son signos característicos de la hiperprolactinemia en mujeres. Si este trastorno surge antes de la menarquía, se produce amenorrea primaria. Más a menudo la hiperprolactinemia surge en etapa ulterior de la vida y origina oligomenorrea y, por último, amenorrea. Si el exceso de prolactina es persistente y sostenido, puede disminuir la densidad de minerales en vértebras, en comparación con testigos de igual edad, en particular si se acompaña de hipoestrogenemia importante. La galactorrea se detecta hasta en 80% de las mujeres con hiperprolactinemia. A pesar de que suele ser bilateral y espontánea, la expulsión de leche puede ser unilateral o se expulsa sólo con la mano. Las pacientes también pueden señalar disminución del apetito sexual, aumento de peso e hirsutismo leve.

En varones con hiperprolactinemia, los síntomas iniciales suelen ser disminución del deseo sexual, infertilidad y pérdida de visión (por compresión del nervio óptico). La supresión de gonadotropina origina disminución de la concentración de testosterona, impotencia y oligospermia. La galactorrea verdadera es poco común en varones con hiperprolactinemia. Si el problema ha tenido una duración prolongada, se manifiestan los efectos secundarios del hipogonadismo, como osteopenia, disminución de la masa muscular y menor crecimiento de la barba.

El diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática se establece por exclusión de causas conocidas de hiperprolactinemia, cuando las imágenes de la hipófisis, obtenidas por MRI son normales. Algunos de estos pacientes tienen microadenomas pequeños identificables sólo si la sensibilidad de la MRI es cercana a 2 mm.

GALACTORREA

La *galactorrea*, que es la expulsión inapropiada de un líquido que contiene leche de la mama, se considera anormal si persiste >6 meses después del parto o de interrumpir la lactancia. La galactorrea posparto que se acompaña de amenorrea es un cuadro que cede por sí solo y por lo común se

acompaña de concentraciones moderadamente altas de PRL. La galactorrea puede presentarse de manera espontánea o desencadenarse por la presión del pezón. En varones y mujeres puede variar el color del líquido y su consistencia (transparente, lechosa o sanguinolenta), y surgir de un lado o de ambos. La mamografía o la ecografía están indicadas si la secreción del pezón es sanguinolenta (en particular de un solo lado), pues puede ser causada por cáncer mamario. La galactorrea suele acompañarse de hiperprolactinemia causada por cualesquiera de los cuadros incluidos en el cuadro 373-5. La acromegalia se acompaña de galactorrea en 33% de las pacientes. El tratamiento suele consistir en tratar el trastorno subyacente (p. ej., sustitución de T_4 para el hipotiroidismo, interrupción de algún fármaco o tratamiento de un prolactinoma).

Estudios de laboratorio Es importante medir las concentraciones de PRL basales, por la mañana en ayunas (en general, <20 μg/L) en busca de hipersecreción. Puede haber resultados negativos y positivos falsos. En personas con aumento extraordinario de las concentraciones de PRL (>1 000 μg/L) se informaron resultados que pueden mostrar disminución falsa por artefactos de cuantificación; se necesita diluir la muestra para medir estos valores altos con exactitud. Las cifras falsamente altas pueden producirse por formas agregadas de PRL circulante que suelen ser biológicamente inactivas (macroprolactinemia). Es necesario descartar el hipotiroidismo para medir las concentraciones de TSH y T_4.

TRATAMIENTO
Hiperprolactinemia

El tratamiento de la hiperprolactinemia depende de la causa del aumento de las concentraciones de prolactina. Sin embargo, sea cual sea su origen, las medidas terapéuticas se orientarán a normalizar los niveles de PRL para aliviar los efectos supresores en la función gonadal, detener la galactorrea y conservar la densidad mineral ósea. Los agonistas de dopamina son eficaces en casi todos los casos de hiperprolactinemia (véase la sección de tratamiento correspondiente al prolactinoma, más adelante) sin importar la causa de fondo.

Si la persona recibe un fármaco que origina hiperprolactinemia, es importante interrumpirlo en la medida de lo posible. En pacientes psiquiátricos que necesitan neurolépticos, el ajuste supervisado de las dosis o la adición de un agonista de dopamina permitirá restaurar la normo prolactinemia y aliviar los síntomas en el aparato reproductor. Sin embargo, los agonistas de dopamina a veces empeoran el cuadro psiquiátrico primario, en especial con dosis altas. La hiperprolactinemia por lo común muestra resolución después de la sustitución adecuada de hormona tiroidea en pacientes hipotiroideos, o después de trasplante renal entre quienes se someten a diálisis. La ablación de lesiones hipotalámicas o una masa sillar revierte la hiperprolactinemia causada por la compresión del infundíbulo e hipotonía dopamínica. Los infiltrados granulomatosos a veces reaccionan a los glucocorticoides. En sujetos con daño hipotalámico irreversible posiblemente se justifique no emprender tratamiento. Incluso en 30% de los pacientes con hiperprolactinemia (por lo común sin un microadenoma hipofisario visible), el cuadro puede resolverse de forma espontánea.

PROLACTINOMA

Etiología y prevalencia Los tumores que nacen de las células lactotrópicas componen cerca de la mitad de todos los tumores hipofisarios funcionales, con una prevalencia demográfica aproximada de 10 casos/100 000 en varones y 30 casos/100 000 en mujeres. También se observan tumores mixtos que secretan combinaciones de GH y PRL, ACTH y PRL, y en ocasiones excepcionales TSH y PRL. En general, dichos tumores plurihormonales se identifican por inmunohistoquímica, a veces sin manifestaciones clínicas evidentes de la producción de hormonas adicionales. Los microadenomas se clasifican como <1 cm de diámetro y por lo común no invaden la región paraselar. Los macroadenomas tienen >1 cm de diámetro y pueden mostrar invasión local y comprimir estructuras vecinas. La proporción mujeres:varones en el caso de microprolactinomas es de 20:1, en tanto que la proporción por sexo se acerca a 1:1 en el caso de macroadenomas. El tamaño del tumor suele guardar una relación directa con las concentraciones de PRL; los valores >250 μg/L por lo común se observan en el caso de los macroadenomas. Los varones tienden a manifestar en un inicio tumores más grandes que los de las mujeres, tal vez porque las características del hipogonadismo son menos evidentes en el varón. Las concentraciones de PRL permanecen estables en casi todos los pacientes y reflejan la proliferación lenta de tales neoplasias. Cerca del 5% de los microadenomas evoluciona en el largo plazo y llegan a ser macroadenomas.

Cuadro inicial y diagnóstico En las mujeres, el cuadro inicial suele consistir en amenorrea, infertilidad y galactorrea. Si el tumor se extiende fuera de la silla turca pueden surgir defectos campimétricos de la vista u otros efectos compresivos. En los varones el cuadro inicial suele incluir impotencia, pérdida del deseo sexual, infertilidad o signos de compresión del sistema nervioso central (SNC), que incluyen cefaleas y defectos visuales. En el supuesto de que se descarten las causas fisiológicas de hiperprolactinemia, o que sea inducida por fármacos (cuadro 373-5), es factible el diagnóstico de prolactinoma con una concentración de PRL >200 μg/L. Los niveles de PRL <100 μg/L pueden originarse por microadenomas, otras lesiones de la silla turca que disminuyen la inhibición de dopamina o causas no neoplásicas de hiperprolactinemia. Por tal razón, hay que practicar MRI en todas las personas con hiperprolactinemia. Es importante recordar que la hiperprolactinemia causada de forma secundaria por el efecto compresivo de lesiones no lactotropas también se corrige con la administración de agonistas de dopamina, a pesar de que no se contraiga la masa subyacente. En consecuencia, la supresión de PRL con agonistas de dopamina no necesariamente indica que la lesión primaria es un prolactinoma.

TRATAMIENTO
Prolactinoma

Los microadenomas rara vez progresan a macroadenomas, por lo que tal vez no se necesite tratamiento si los pacientes están asintomáticos y no se tiene como objetivo la fertilidad; estas personas deben vigilarse por medio de mediciones seriadas y periódicas de PRL y estudios de MRI. En el caso de microadenomas sintomáticos, los objetivos terapéuticos consisten en el control de la hiperprolactinemia, disminución del tamaño del tumor, recuperación de la menstruación y la fertilidad y resolución de la galactorrea. Es importante ajustar las dosis del agonista de dopamina para obtener la máxima supresión de PRL y la recuperación de la función reproductora **(fig. 373-3)**. La concentración normalizada de PRL no significa que el tumor se haya reducido de tamaño. Sin embargo, casi nunca se advierte contracción del tamaño del tumor en personas que no responden a la disminución de los niveles de PRL. En el caso de los macroadenomas habrá que hacer estudios campimétricos formales antes de comenzar la administración de agonistas de dopamina. Es importante emprender MRI y estudios campimétricos a intervalos de 6 a 12 meses hasta que se contraiga la masa, y después cada año, hasta que se obtenga la máxima disminución del volumen.

MÉDICO

Los fármacos básicos para tratar a pacientes con microprolactinomas o macroprolactinomas son los agonistas de dopamina orales (cabergolina y bromocriptina). Dichos agonistas suprimen la secreción y la síntesis de PRL y también la proliferación de células lactotropas. En personas con microadenomas en quienes no se ha logrado la normoprolactinemia y la disminución significativa de la masa tumoral es posible interrumpir el agonista de dopamina después de 2 años. Hay que vigilar de manera estricta a pacientes y buscar signos de reaparición del prolactinoma. Casi 20% de los pacientes (en particular varones) son resistentes al tratamiento con dopaminérgicos; dichos adenomas pueden presentar una disminución del número de receptores de dopamina de D_2 o después un defecto del receptor. No se ha informado de mutaciones del gen del receptor D_2 en la hipófisis.

Cabergolina Este derivado de la ergolina, es un agonista de dopamina de acción prolongada con gran afinidad por el receptor D_2. El fármaco suprime de manera eficaz la PRL por >14 días después de una sola dosis oral, e induce contracción del prolactinoma en la mayoría de los pacientes. Con la cabergolina (0.5 a 1.0 mg dos veces por semana) se obtiene normoprolactinemia y se reanuda la función gonadal normal en cerca del 80% de las personas con microadenomas; la galactorrea mejora o muestra resolución en 90% de los pacientes. Con cabergolina se normaliza la PRL y casi 70% de los macroprolactinomas se contrae. A menudo hay mejoría impresionante días después de haber comenzado la cabergolina en los síntomas de efecto expansivo como las cefaleas y los trastornos de la vista. Para que mejore la función sexual se necesita el transcurso de varias semanas de tratamiento, pero puede suceder antes de la normalización completa de las concentraciones de prolactina. Después del control inicial de los niveles de PRL habrá que disminuir la cabergolina a su mínima dosis de mantenimiento eficaz. En cer-

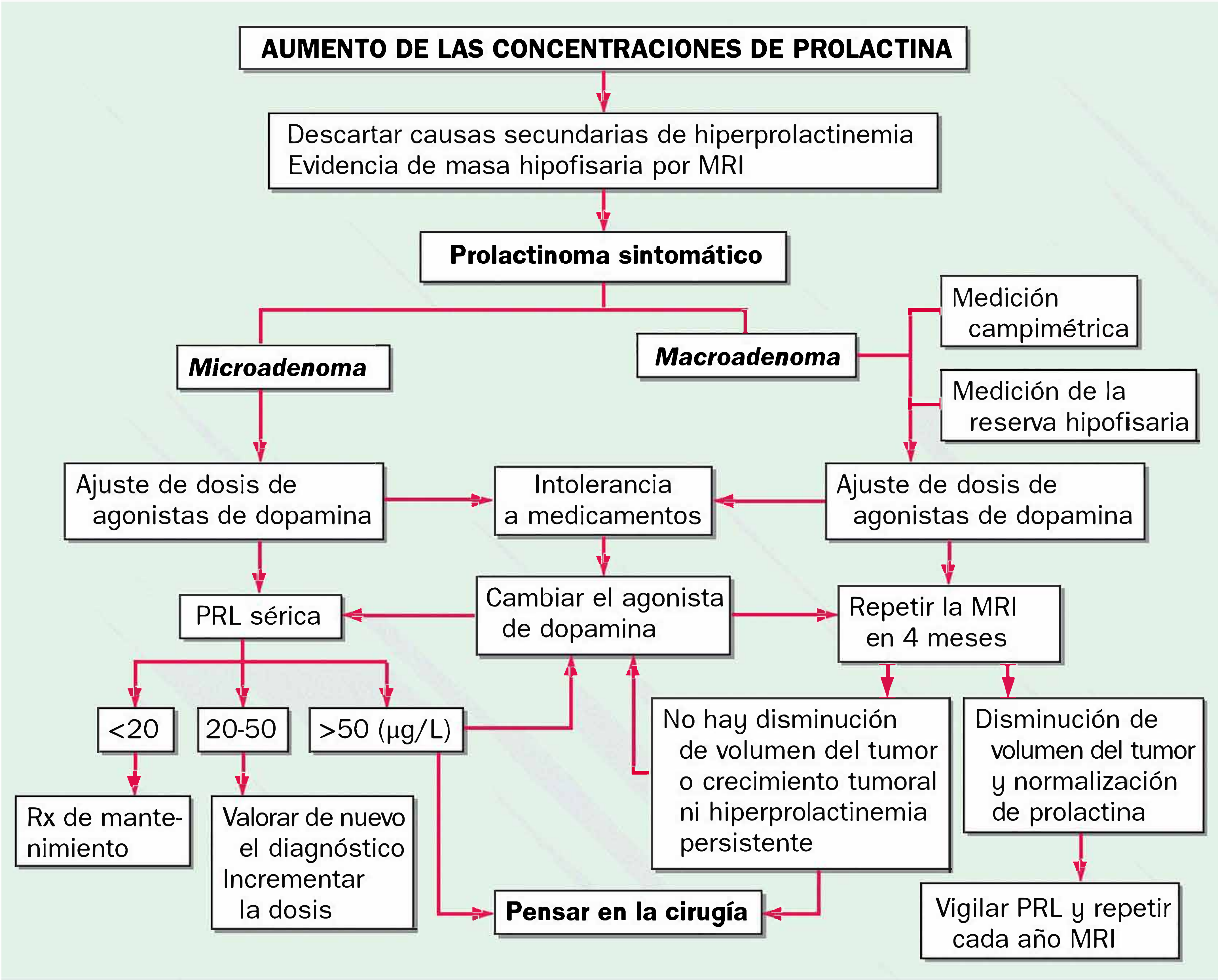


FIGURA 373-3 Tratamiento del prolactinoma. MRI, imágenes por resonancia magnética; PRL, prolactina.

ca del 5% de las personas tratadas en que existe un microadenoma, la hiperprolactinemia puede resolverse y no reaparecer cuando se interrumpe la administración de los agonistas de dopamina después del tratamiento de largo plazo. La cabergolina también es eficaz en pacientes resistentes a la bromocriptina. Los efectos adversos y la intolerancia a fármacos son menos frecuentes que con la bromocriptina.

Bromocriptina El mesilato de bromocriptina, alcaloide del cornezuelo, es un agonista del receptor de dopamina que suprime la secreción de prolactina. Por su acción corta, la bromocriptina es el producto preferido cuando se busca el embarazo. En los microadenomas, la bromocriptina disminuye con rapidez las concentraciones de prolactina sérica a lo normal incluso en 70% de las pacientes, aminora el tamaño del tumor y reanuda la función gonadal. En personas con macroadenomas, las concentraciones de prolactina también se normalizan en 70% de los casos, y la contracción de la masa tumoral (≥50%) se logra en casi todos los enfermos.

El tratamiento se comienza con la administración de una dosis baja de bromocriptina (0.625 a 1.25 mg) a la hora de acostarse, con un bocadillo, y la dosis se aumenta de forma gradual. Muchos de los pacientes se controlan con una dosis diaria <7.5 mg (2.5 mg tres veces al día).

EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios de los agonistas de dopamina son estreñimiento, congestión nasal, xerostomía, pesadillas, insomnios y vértigo; la disminución de la dosis alivia los problemas anteriores. En cerca del 25% de los pacientes después de la primera dosis se presentan náusea, vómito e hipotensión postural con lipotimia, manifestaciones que a veces persisten en algunas personas. En general, con la cabergolina se informan menos efectos secundarios. Estos síntomas pueden persistir en algunos pacientes; también, se informan menos efectos secundarios con cabergolina. Para casi el 15% de pacientes que no toleran la bromocriptina oral, posiblemente toleren mejor la cabergolina. La administración intravaginal de la bromocriptina suele ser eficaz en mujeres con efectos secundarios intratables del tubo digestivo. En 5% de los pacientes, se han observado alucinaciones auditivas, delirios y labilidad emocional; pueden deberse a las propiedades agonistas de la dopamina o del derivado de ácido lisérgico presente en los compuestos. Se han descrito informes ocasionales de leucopenia, trombocitopenia, fibrosis pleural, arritmias cardiacas y hepatitis. Se ha informado que las personas con enfermedad de Parkinson que reciben al menos 3 mg de cabergolina al día están en riesgo de presentar insuficiencia de válvulas cardiacas. En estudios que analizaron a >500 pacientes con prolactinoma que recibían las dosis recomendadas de cabergolina (incluso 2 mg a la semana) no se obtuvieron evidencias de que aumentara la incidencia de valvulopatía. No obstante, debido a que no se han publicado estudios prospectivos con grupos testigo de pacientes con tumores hipofisarios, es prudente realizar ecocardiografía antes de emprender el tratamiento con dosis habituales de cabergolina.

Cirugía Las indicaciones para la citorreducción quirúrgica del adenoma incluyen resistencia o intolerancia a la dopamina, y la presencia de un macroadenoma invasor con deterioro de la vista que no mejora después de la farmacoterapia. La normalización inicial de prolactina se logra en casi el 70% de los microprolactinomas después de extirpación quirúrgica, pero sólo 30% de los macroadenomas pueden extirparse con buenos resultados. Estudios de seguimiento han indicado que la hiperprolactinemia reaparece hasta en 20% de los casos en los primeros 12 meses de hecha la cirugía; las tasas de recurrencia a largo plazo son >50% en el caso de los macroadenomas. La radioterapia contra prolactinomas se reserva para personas con tumores de muy alta malignidad que no reaccionan a los agonistas de dopamina tolerados en dosis máximas, la cirugía o ambas modalidades.

EMBARAZO

La hipófisis aumenta de tamaño durante el embarazo, lo que refleja los efectos estimulantes de los estrógenos y tal vez otros factores de crecimiento en la vascularización hipofisaria y la hiperplasia de células lactotropas. Cerca del 5% de los microadenomas aumenta de forma notable de tamaño, pero 15 a 30% de los macroadenomas crece durante el embarazo. Durante >30 años se ha administrado bromocriptina para recuperar la fecundidad de mujeres con hiperprolactinemia, sin manifestaciones de efectos teratógenos. No obstante, muchas de las autoridades en la materia recomiendan emprender estrategias para reducir al mínimo la exposición del feto al fármaco. Para mujeres que toman bromocriptina y desean embarazarse, habrá que utilizar los métodos anticonceptivos mecánicos durante tres ciclos menstruales regulares, para esperar la fecha de la concepción. Cuando se confirma el embarazo, se interrumpe la bromocriptina y se deben medir de forma seriada las concentraciones de PRL, en particular si existen cefaleas o síntomas de la vista. En el caso de mujeres que tienen macroadenomas, se recomienda la medición campimétrica regular y se comenzará de nuevo la administración del fármaco si se advierte proliferación tumoral. La práctica de MRI de hipófisis puede ser inocua durante el embarazo, pero su uso debe reservarse para mujeres sintomáticas con cefalea intensa o defectos campimétricos. La descompresión quirúrgica puede estar indicada en caso de amenaza de la vista. Si bien hay muchos datos que refuerzan la eficacia e inocuidad relativa de la fecundidad facilitada

CUADRO 373-6 Causas de acromegalia

	PREVALENCIA, %
Secreción excesiva de hormona del crecimiento	
Hipófisis	98
Adenomas de células de GH granulados en forma densa o escasa	60
Mezcla de adenoma de células GH y células PRL	25
Adenoma de células mamosomatotropas	10
Adenoma plurihormonal	
Adenoma de células GH o metástasis	
Neoplasia endocrina múltiple 1 (adenoma de células de GH)	
Síndrome de McCune-Albright	
Adenoma hipofisario de senos esfenoidales o parafaríngeos ectópicos	
Tumor extrahipofisario	<1
Tumor de islotes de Langerhans	
Linfoma	
Secreción excesiva de hormona liberadora de hormona del crecimiento	
Central	<1
Hamartoma hipotalámico, coristoma, ganglioneuroma	
Periférico	<1
Carcinoide bronquial, tumor de islotes de Langerhans, cáncer microcítico de pulmón, adenoma suprarrenal, adenoma de médula tiroidea, feocromocitoma	

GH, hormona de crecimiento; PRL, prolactina

Fuente: Adaptado con autorización de S Melmed: N Engl J Med 355:2558, 2006.

por bromocriptina, hay que advertir a las mujeres sobre los posibles efectos nocivos desconocidos y el riesgo de proliferación tumoral durante el embarazo. Ya que la cabergolina tiene acción prolongada con una gran afinidad por el receptor D_2, no se recomienda en las mujeres si se busca la fecundidad.

ACROMEGALIA

Etiología La hipersecreción de GH casi siempre es consecuencia de un adenoma somatotropo, pero en algunas ocasiones es causado por lesiones extrahipofisarias (cuadro 373-6). Además de los adenomas somatotropos que secretan GH y que son muy comunes, los tumores mamosomatotropos mixtos y los adenomas de células madre acidófilas secretan GH y PRL. En personas con adenomas de células madre acidófilas predominan los signos de hiperprolactinemia (hipogonadismo y galactorrea) en comparación con los signos menos evidentes de acromegalia desde la perspectiva clínica. En ocasiones, se observan tumores plurihormonales mixtos que también secretan ACTH, la subunidad α de hormona glucoproteínica o TSH, además de GH. Las personas con el síndrome parcial de silla vacía pueden tener en un inicio hipersecreción de GH a causa del adenoma secretor pequeño de GH dentro de la franja comprimida de tejido hipofisario; algunos de ellos pudieran reflejar la necrosis espontánea de tumores que antes estaban más grandes. Los tumores secretores de GH rara vez surgen de restos ectópicos de tejido hipofisario en la nasofaringe o senos paranasales en la línea media.

Se conocen casos de secreción ectópica de GH de tumores de origen pancreático, ovárico, pulmonar o hematopoyético. En contadas ocasiones, la producción excesiva de GHRH puede originar acromegalia, por la estimulación crónica de células somatotrópicas. Estos pacientes tienen en el comienzo los signos clásicos de acromegalia, mayores concentraciones de GH, agrandamiento hipofisario visible en MRI y características patológicas de hiperplasia hipofisaria. La causa más frecuente de acromegalia mediada por GHRH es un tumor carcinoide en el tórax o el abdomen. Si bien estos tumores expresan positividad de la inmunorreacción de GHRH, las manifestaciones clínicas de acromegalia son evidentes sólo en un número pequeño de pacientes con enfermedad carcinoide. Los tumores hipotalámicos también pueden elaborar GHRH excesiva, en particular coristomas o neuromas.

Cuadro inicial y diagnóstico Las manifestaciones multiformes de la hipersecreción de GH y IGF-1 se caracterizan por ser graduales, y muchas veces no se establece el diagnóstico clínico durante 10 años o más. La proliferación excesiva de huesos en zonas distales origina abombamiento frontal, mayor tamaño de manos y pies, agrandamiento mandibular con prognatismo y mayor espacio entre los incisivos inferiores. En niños y adolescentes, el comienzo de la hipersecreción de GH antes del cierre de epífisis de huesos largos es el elemento que origina el gigantismo hipofisario (fig. 373-4). La turgencia de tejidos blandos hace que aumente el espesor del cojincillo del talón, se utilicen zapatos y guantes de una talla más grande, los anillos aprieten, y se adviertan los rasgos gruesos de la cara y una nariz grande y carnosa. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son hiperhidrosis, voz ronca y hueca, piel grasosa, artropatía, cifosis, síndrome del túnel carpiano, debilidad y fatiga de músculos proximales, acantosis pigmentaria y fibromas péndulos. Surge visceromegalia generalizada que incluye cardiomegalia, macroglosia y agrandamiento de la glándula tiroides.

A B C

FIGURA 373-4 Signos característicos de la acromegalia/gigantismo. Varón de 22 años con gigantismo por el exceso de hormona del crecimiento se muestra a la izquierda de su hermano gemelo idéntico. Se advierten la talla mayor y el prognatismo (***A***) así como el agrandamiento de manos (***B***) y pies (***C***) del gemelo afectado. Sus manifestaciones clínicas comenzaron a diferir a los 13 años, aproximadamente. *(Reproducido de R Gagel, IE McCutcheon: N Engl J Med 324:524, 1999.)*

El mayor efecto clínico del exceso de GH se manifiesta en el aparato cardiovascular. En casi todos los pacientes sin tratamiento hay miocardiopatía con arritmias, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disminución de la función diastólica y al final hipertensión. En >60% de los casos hay obstrucción de las vías respiratorias superiores con apnea del sueño, y se asocia a obstrucción de tejidos blandos de la vía laríngea y disfunción central del sueño. En 25% de las personas con acromegalia se desarrolla diabetes mellitus, y muchos pacientes no toleran una carga de glucosa (la GH contrarresta la acción de la insulina). La acromegalia se acompaña de un mayor riesgo de pólipos en el colon y de mortalidad por cáncer del colon; los pólipos se diagnostican hasta en 33% de los pacientes. La mortalidad global aumenta unas tres veces, lo que depende más bien de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, y enfermedad respiratoria. Salvo que se controlen las concentraciones de GH, la supervivencia se acorta en un promedio de 10 años en comparación con una población de igual edad.

Estudios de laboratorio En la acromegalia aumentan las concentraciones séricas de IGF-1 en comparación con sujetos de igual edad. Como consecuencia, el nivel de IGF-1 constituye una medición de laboratorio útil para la detección sistemática cuando las manifestaciones clínicas plantean la posibilidad de acromegalia. Ante la pulsatilidad de la secreción de GH, no es conveniente medir un solo nivel aleatorio de la hormona para el diagnóstico o la exclusión de la acromegalia, ni tampoco establece una relación con la gravedad de la enfermedad. El diagnóstico de acromegalia se confirma cuando se demuestra la ineficacia de la supresión de la GH a <0.4 μg/L en término de 1 a 2 h de una carga de glucosa oral (75 g). Cuando se utilizan las técnicas nuevas y ultrasensibles con GH, las concentraciones mínimas normales de la hormona son todavía más bajas (<0.05 μg/L). Alrededor del 20% de los pacientes tiene un aumento paradójico de la concentración de GH después de la carga de glucosa. Es necesario medir la prolactina porque aumenta en cerca del 25% de las personas con acromegalia. Puede haber disminución de la función tiroidea, así como de la producción de gonadotropinas y esteroides sexuales por los efectos compresivos del tumor. Muchas personas se someterán a cirugía con protección de glucocorticoides, por lo que sería mejor diferir los estudios de la reserva de ACTH en pacientes asintomáticos hasta después de la intervención quirúrgica.

TRATAMIENTO

Acromegalia

Con el tratamiento se intenta controlar la hipersecreción de GH y IGF-1, anular o frenar la proliferación tumoral, aplacar cuadros patológicos coexistentes, restablecer las tasas de mortalidad a lo normal y conservar la función hipofisaria.

El tratamiento inicial en casi todos los pacientes (fig. 373-5) es la ablación quirúrgica de adenomas que secretan GH. Los análogos de somatostatina se utilizan como complementos de las maniobras de contracción preoperatoria de macroadenomas invasores grandes, alivio inmediato de síntomas debilitantes y disminución de la hipersecreción de GH; en personas débiles que muestran complicaciones, y en individuos que rechazan la cirugía, o cuando es ineficaz ésta para obtener control bioquímico. A veces se necesita la radiación o una nueva intervención quirúrgica en pacientes que no toleran o que no mejoran con las medidas médicas coadyuvantes. La tasa alta de hipopituitarismo tardío y la lentitud de la respuesta bioquímica (5 a 15 años) son las desventajas principales de la radioterapia. La radiación también es relativamente ineficaz para normalizar las concentraciones de IGF-1. La ablación estereotáctica de los adenomas secretores de GH por medio de radioterapia con bisturí de rayos gamma es una técnica promisoria, pero los informes iniciales sugieren que los resultados a largo plazo y los efectos secundarios son semejantes a los observados con la radiación convencional. Se necesitan a veces análogos de somatostatina, mientras se obtienen los beneficios completos de la radioterapia. Hay que erradicar de manera intensiva secuelas sistémicas coexistentes de la acromegalia, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y artritis. Puede estar indicada la reparación quirúrgica del maxilar inferior.

CIRUGÍA

El tratamiento primario de elección de microadenomas (tasa de remisión, cerca del 70%) y macroadenomas (<50% en remisión) es la ablación quirúrgica transesfenoidal hecha por un cirujano experto. La turgencia de tejidos blandos mejora de manera inmediata después de ablación del tumor. Las concentraciones de GH se normalizan en 1 h y las de IGF-1 lo hacen entre 3 a 4 días. En casi el 10% de los pacientes, la acromegalia reaparece años después de que se practicó una cirugía aparentemente satisfactoria; el hipopituitarismo surge hasta en 15% de los individuos después de la cirugía.

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

Los análogos de somatostatina ejercen sus efectos terapéuticos por medio de los receptores SSTR2 y SSTR5, ambos expresados por tumores que secretan GH. El acetato de octreótido es un análogo de somatostatina sintético de ocho aminoácidos. A diferencia de la somatostatina natural, el análogo es relativamente resistente a la degradación en plasma. Su semivida sérica es de unas 2 h y su potencia es 40 veces mayor que la somatostatina natural para la supresión de GH. El octreótido se administra por inyección subcutánea y comienza con 50 μg tres veces al día, dosis que aumenta poco a poco hasta llegar a 1 500 μg/día. El octreótido suprime las concentraciones integradas de GH y normaliza las de IGF-1 en alrededor del 60% de los pacientes tratados.

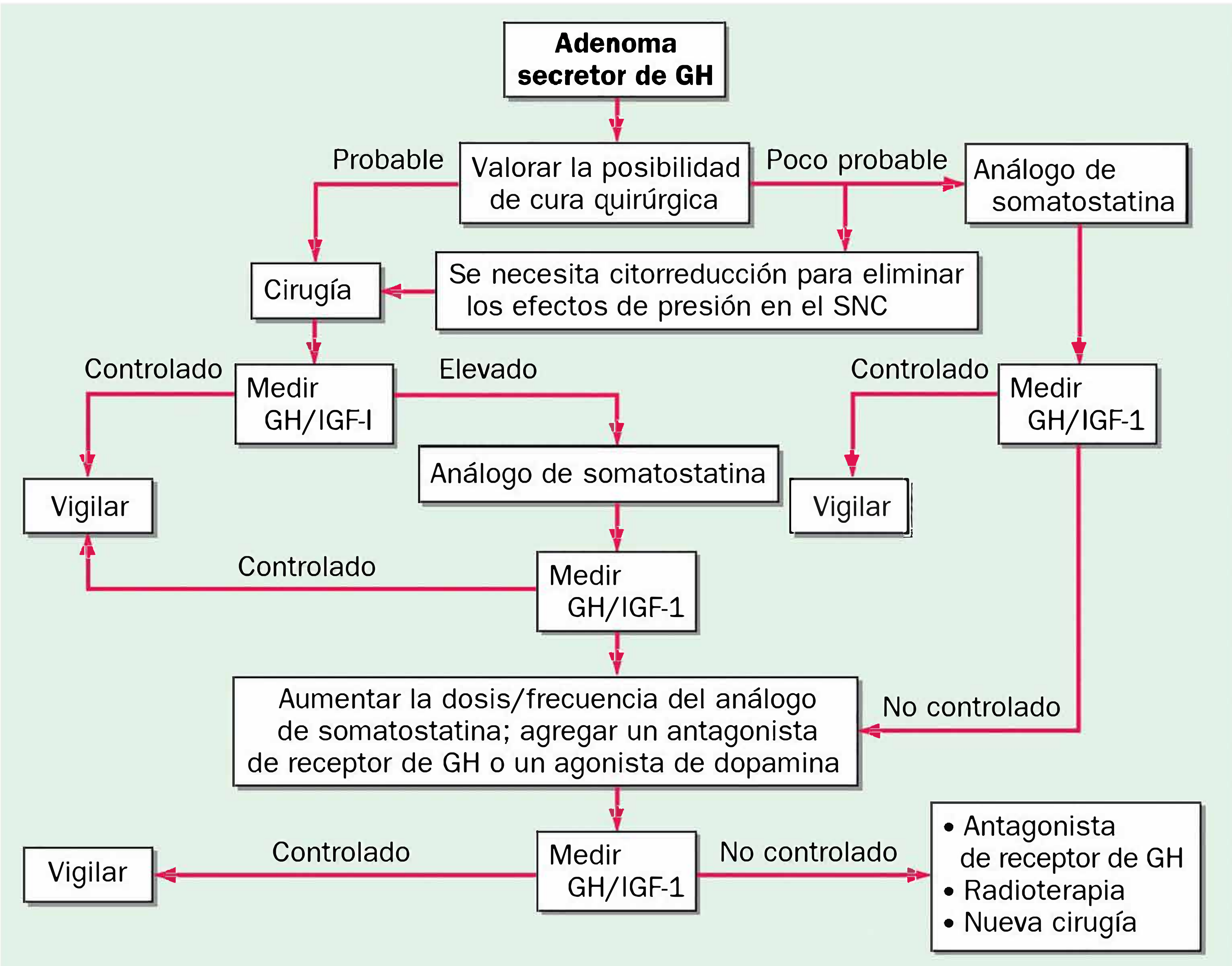


FIGURA 373-5 Tratamiento de la acromegalia. GH, hormona de crecimiento; SNC, sistema nervioso central; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina. *(Adaptado de S Melmed et al.: J Clin Endocrinol Metab 94:1509-1517, 2009; © The Endocrine Society.)*

Las presentaciones de depósito de larga acción de somatostatina, que son el octreótido y el lanreótido, son los fármacos de elección para sujetos con acromegalia. El *octreótido-LAR* es una presentación de larga acción y liberación sostenida incorporada en microesferas en las que los niveles del fármaco perduran por varias semanas después de la inyección intramuscular. La supresión de hormona del crecimiento se produce incluso durante 6 semanas después de una inyección intramuscular de 30 mg; la administración mensual por tiempo prolongado conserva la supresión de GH y IGF-1 y también aminora el tamaño del tumor hipofisario en cerca de la mitad de los pacientes. El autogel *Lanreótido*, un preparado de liberación lenta y por depósito de somatostatina, es un análogo octapéptido cíclico de dicho compuesto que suprime la hipersecreción de GH y IGF-1 después de la inyección subcutánea de 60 mg. La administración de largo plazo (4 a 6 semanas) controla la hipersecreción de GH en cerca del 66% de las personas tratadas y mejora la colaboración del enfermo, por el largo intervalo que se necesita entre una y otra inyecciones del fármaco. Cerca del 75% de los pacientes indicará alivio rápido de la cefalea y de la turgencia de tejidos blandos al término de días o semanas de iniciado el análogo de somatostatina. Muchos de los pacientes señalan mejoría sintomática, que incluye alivio de la cefalea, de la sudoración excesiva, de la apnea obstructiva y la insuficiencia cardiaca. En los que son resistentes al octreótido, es eficaz la pasireotida, que tiene unión preferente en SST5.

Efectos secundarios Los análogos de somatostanina los toleran de forma satisfactoria casi todos los enfermos. Los efectos secundarios son de corta duración, y muchos de ellos tienen que ver con la supresión de la motilidad y la secreción del tubo digestivo inducida por fármacos. En 33% de los pacientes se presentan náusea, molestias abdominales, absorción deficiente de grasas, diarrea y flatulencia, síntomas transitorios que suelen remitir en 2 semanas. El octreótido suprime la contractilidad posprandial de la vesícula y retrasa el vaciamiento de dicho órgano; hasta 30% de los enfermos termina por presentar un barro ecogénico de largo plazo o cálculos asintomáticos de colesterol. Otros efectos secundarios son intolerancia leve a la glucosa por supresión transitoria de insulina, bradicardia asintomática, hipotiroxinemia y molestias en el sitio local de la inyección. Pasireotida se acompaña de una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa o de diabetes mellitus de inicio reciente.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH

El pegvisomant antagoniza la acción de GH endógena al bloquear la unión periférica de la hormona a su receptor. Como consecuencia, quedan suprimidas las concentraciones séricas de IGF-1 y disminuyen los efectos nocivos del exceso de GH endógena. El pegvisomant se administra por inyección subcutánea diaria (10 a 20 mg); en cerca del 70% de los casos normaliza el IGF-1. Sin embargo, las concentraciones de la hormona permanecen altas en la medida en que el fármaco no ejerce su acción en el adenoma hipofisario. Los efectos secundarios comprenden aumento reversible de enzimas del hígado, lipodistrofia y dolor en el sitio de inyección. Es importante vigilar el tamaño del tumor de forma continua por medio de MRI.

Para individuos resistentes, se ha utilizado de forma eficaz tratamiento combinado con análogos de somatostatina mensual e inyecciones semanales o bisemanales de pegvisomant.

AGONISTAS DE DOPAMINA

La bromocriptina y la cabergolina suprimen de forma moderada la secreción de GH en algunos pacientes. Por lo regular, se necesitan dosis muy altas de bromocriptina (≥20 mg/día) o de cabergolina (0.5 mg/día) para obtener una pequeña eficacia terapéutica contra GH. La combinación de octreótido y cabergolina puede inducir el control bioquímico aditivo en comparación con el efecto de uno u otro fármaco solo.

RADIACIÓN

La radioterapia externa o las técnicas estereotácticas de alta energía se utilizan como tratamientos complementarios de la acromegalia. Una ventaja de la radiación es que no se necesita la colaboración del enfermo para el tratamiento por tiempo prolongado. Disminuye la masa tumoral y aminoran las concentraciones de GH con el paso del tiempo. No obstante, la mitad de los enfermos necesita como mínimo 8 años para que se logre la supresión de tales concentraciones a <5 μg/L, nivel de disminución que se alcanza en alrededor del 90% de los pacientes después de 18 años, pero representa la supresión subóptima de la hormona. Algunas personas necesitan tratamiento intermedio durante varios años antes de alcanzar beneficios máximos de la radiación. Muchos pacientes también presentan daño de hipotálamo-hipófisis que origina deficiencia de gonadotropina, ACTH o TSH, en 10 años de la administración.

En resumen, la cirugía es el tratamiento primario de elección de microadenomas secretores de GH (fig. 373-5). Por lo general, la gran frecuencia con que surge hipersecreción de GH después de la eliminación de los macroadenomas obliga a administrar tratamiento médico complementario o primario contra estos tumores de mayor tamaño. Las personas que no pueden recibir ni mejoran con el tratamiento médico unimodal pueden beneficiarse de combinaciones, o puede planteársele la posibilidad de radiación.

SÍNDROME DE CUSHING (ADENOMA PRODUCTOR DE ACTH)

(Véase también cap. 379)

Etiología y prevalencia Los adenomas hipofisarios corticotrópicos afectan a cerca del 70% de los pacientes que tienen el síndrome de Cushing de causas endógenas. Sin embargo, hay que destacar que el hipercortisolismo yatrógeno es la causa más frecuente del cuadro cushingoide. Entre las otras causas están producción de ACTH por un tumor ectópico, adenomas suprarrenales productores de cortisol, carcinoma suprarrenal e hiperplasia suprarrenal; en contadas ocasiones surge la producción de CRH por un tumor ectópico.

Los adenomas productores de ACTH comprenden 10 a 15% de todos los tumores hipofisarios. El cuadro clínico del síndrome de Cushing con frecuencia permite el diagnóstico oportuno, por lo cual muchos de los tumores hipofisarios productores de ACTH son microadenomas de tamaño relativamente pequeño. No obstante, también surgen macroadenomas, y algunos de los adenomas que expresan ACTH son asintomáticos en términos clínicos. La enfermedad de Cushing tiene una frecuencia cinco a 10 veces mayor en mujeres que en varones. Dichos adenomas hipofisarios presentan secreción incontrolable de ACTH, lo que resulta en hipercortisolemia. Sin embargo, conservan la capacidad de supresión parcial en presencia de dosis altas de glucocorticoides administrados, y con ello sienta las bases para la valoración dinámica que permita diferenciar entre las causas hipofisarias y las extrahipofisarias del síndrome de Cushing.

Cuadro inicial y diagnóstico El diagnóstico del síndrome de Cushing presenta dos grandes problemas: 1) diferenciar a los pacientes con exceso patológico de cortisol de los que tienen alteraciones fisiológicas o de otro tipo en la producción de cortisol; y 2) identificar la causa del exceso patológico de cortisol.

CUADRO 373-7 Cuadro clínico del síndrome de Cushing (todas las edades)

SÍNTOMAS/SIGNOS	FRECUENCIA, %
Obesidad o aumento de peso (>115% del peso ideal)	80
Piel delgada	80
Facies de luna llena	75
Hipertensión	75
Estrías violáceas en piel	65
Hirsutismo	65
Trastornos menstruales (por lo común amenorrea)	60
Plétora	60
Alteraciones de la tolerancia a la glucosa	55
Impotencia	55
Debilidad de músculos proximales	50
Obesidad troncal	50
Acné	45
Hematomas fáciles	45
Cambios mentales	45
Osteoporosis	40
Edema de extremidades inferiores	30
Hiperpigmentación	20
Alcalosis hipopotasémica	15
Diabetes mellitus	15

Fuente: Adaptado de MA Magiokou *et al.*, en ME Wierman (ed). Diseases of the Pituitary. Totowa, NJ, Humana, 1997.

Entre los signos típicos del exceso crónico de cortisol están piel delgada, obesidad central, hipertensión, facies de luna llena y plétora, estrías violáceas en que surgen con facilidad equimosis, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, disfunción gonadal, osteoporosis, debilidad de músculos proximales, signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo) y trastornos psicológicos (depresión, manías y psicosis) **(cuadro 373-7)**. Entre las manifestaciones hematopoyéticas del hipercortisolismo están leucocitosis, linfopenia y eosinopenia. La supresión inmunitaria incluye la hipersensibilidad tardía y la propensión a infecciones. Estas manifestaciones multiformes, aunque muy comunes, del hipercortisolismo dificultan mucho la selección de los pacientes en quienes es indispensable la valoración formal por medio de estudios de laboratorio. Algunas manifestaciones hacen más probables las causas patológicas del hipercortisolismo, como la redistribución central característica de la grasa, piel delgada con estrías y equimosis de fácil desarrollo, así como debilidad de músculos proximales. En niños y mujeres jóvenes puede ser muy pronunciada la osteoporosis precoz. La causa primaria de muerte la constituyen las enfermedades cardiovasculares, pero también hay una mayor frecuencia de infecciones letales y riesgo de suicidio.

El desarrollo rápido de las manifestaciones del hipercortisolismo asociadas a hiperpigmentación cutánea y miopatía grave sugiere que la ACTH proviene de un tumor ectópico. También son más pronunciadas en estos pacientes la hipertensión, alcalosis hipopotasémica, intolerancia a la glucosa y el edema. Las concentraciones séricas de potasio <3.3 mM/L son evidentes en alrededor del 70% de los pacientes con secreción ectópica de ACTH, pero también se desarrollan en <10% de individuos con síndrome de Cushing de origen hipofisario.

Estudios de laboratorio El diagnóstico de síndrome de Cushing se basa en la corroboración del hipercortisolismo endógeno por medio de estudios de laboratorio. La medición del cortisol libre en orina de 24 h (UFC, *urine free cortisol*) es una técnica de detección inicial precisa y rentable. También, la imposibilidad de suprimir el cortisol plasmático después de administrar durante toda una noche 1 mg de dexametasona como prueba de supresión es útil para identificar a pacientes con hipercortisolismo. Por la noche se manifiestan las concentraciones mínimas de cortisol, razón por la cual el aumento de esta hormona en muestras de suero o saliva de medianoche sugiere la presencia del síndrome de Cushing. Por medio de las concentraciones plasmáticas basales de ACTH es posible diferenciar a las personas con la forma independiente de ACTH (glucocorticoides suprarrenales o exógenos), de las que tienen el síndrome de Cushing que depende de ACTH (ACTH hipofisaria o ectópica). Los niveles basales medios de ACTH son ocho veces mayores en sujetos con secreción de ACTH ectópica que en los que tienen adenomas que secretan ACTH hipofisaria. Sin embargo, la superposición extensa de dichas concentraciones en los dos trastornos mencionados impide utilizar las mediciones de ACTH para confirmar tal diferenciación. De preferencia, se utiliza el método dinámico basado en la sensibilidad diferencial a la retroalimentación de glucocorticoides o la estimulación de ACTH en respuesta a la disminución de CRH o cortisol, para distinguir entre las fuentes ectópicas e hipofisarias del exceso de ACTH **(cuadro 373-8)**. Muy pocas veces, hay aumento de las concentraciones circulantes de CRH, lo cual significa secreción de esta hormona proveniente de un tumor ectópico y a menudo ACTH. **Para una exposición más detallada de la prueba dinámica en el síndrome de Cushing, véase el capítulo 379.**

Casi todos los tumores hipofisarios secretores de ACTH tienen <5 mm de diámetro, y ~50% no es detectable por MRI sensible. La prevalencia alta de microadenomas hipofisarios cuya presencia se detecta de manera accidental disminuye la posibilidad de diferenciar con exactitud los tumores hipofisarios secretores de ACTH de los incidentalomas no secretores.

Muestras del seno petroso inferior El estudio de MRI hipofisario con gadolinio como medio de contraste no es lo suficientemente sensible para detectar los pequeños adenomas secretores de ACTH hipofisaria (<2 mm), por lo que a veces se necesita obtener sangre de ambos senos petrosos inferiores para detectar ACTH antes y después de administrar CRH, y así diferenciar tales lesiones de los tumores secretores de ACTH ectópica que pudieran tener manifestaciones clínicas y bioquímicas similares. La cuantificación simultánea de ACTH en sangre de cada vena petrosa inferior y en sangre de la circulación periférica constituye una estrategia para confirmar y localizar la producción de ACTH hipofisaria. La obtención de sangre se realiza en la toma inicial y 2, 5 y 10 min después de la inyección intravenosa de CRH bovina (1 μg/kg). La mayor proporción (>2) de ACTH en sangre de la vena petrosa inferior/vena periférica confirma que el síndrome de Cushing es de origen hipofisario. Después de la inyección de CRH, las proporciones máximas de ACTH de seno petroso/sangre periférica ≥3 confirma la presencia de un tumor hipofisario secretor de ACTH. La sensibilidad de ese método es >95% y sólo en raras ocasiones hay resultados positivos falsos; a veces se obtienen resultados negativos falsos en personas con drenaje venoso atípico. El cateterismo del seno petroso es una técnica difícil, y en cerca del 0.05% de los pacientes surgen complicaciones neurovasculares. No se realizará dicho método en personas con hi-

CUADRO 373-8 Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing que depende de ACTH[a]

	TUMOR HIPOFISARIO SECRETOR DE ACTH	SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH
Causa	Adenoma corticotrópico hipofisario Adenoma plurihormonal	Carcinoide bronquial o abdominal Cáncer microcítico pulmonar Timoma
Sexo	F > M	M > F
Cuadro clínico	Inicio lento	Inicio rápido Hiperpigmentación Miopatía intensa
Potasio sérico <3.3 μg/L	<10%	75%
Cortisol libre en orina de 24 h	Alto	Alto
Nivel basal de ACTH	Inapropiadamente alto	Muy alto
Supresión con dexametasona 1 mg durante la noche		
Dosis bajas (0.5 mg c/6 h)	Cortisol >5 μg/100 mL	Cortisol >5 μg/100 mL
Dosis alta (2 mg c/6 h)	Cortisol <5 μg/100 mL	Cortisol >5 μg/100 mL
UFC >80% suprimido	Microadenomas: 90% Macroadenomas: 50%	10%
Muestras del seno petroso inferior de ambos lados (IPSS)		
Basal		
IPSS: periférica	>2	<2
IPSS inducida por		
CRH: sangre periférica	>3	<3

[a] Las causas del síndrome de Cushing independiente de ACTH se diagnostican por supresión de las concentraciones de ACTH y una masa suprarrenal en el marco de hipercortisolismo. Por los datos de la anamnesis se descarta el síndrome de Cushing yatrógeno.

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRH, hormona liberadora de corticotropina; F, femenino; M, masculino; IPSS, muestreo sinusal petroso inferior; UFC, cortisol urinario libre.

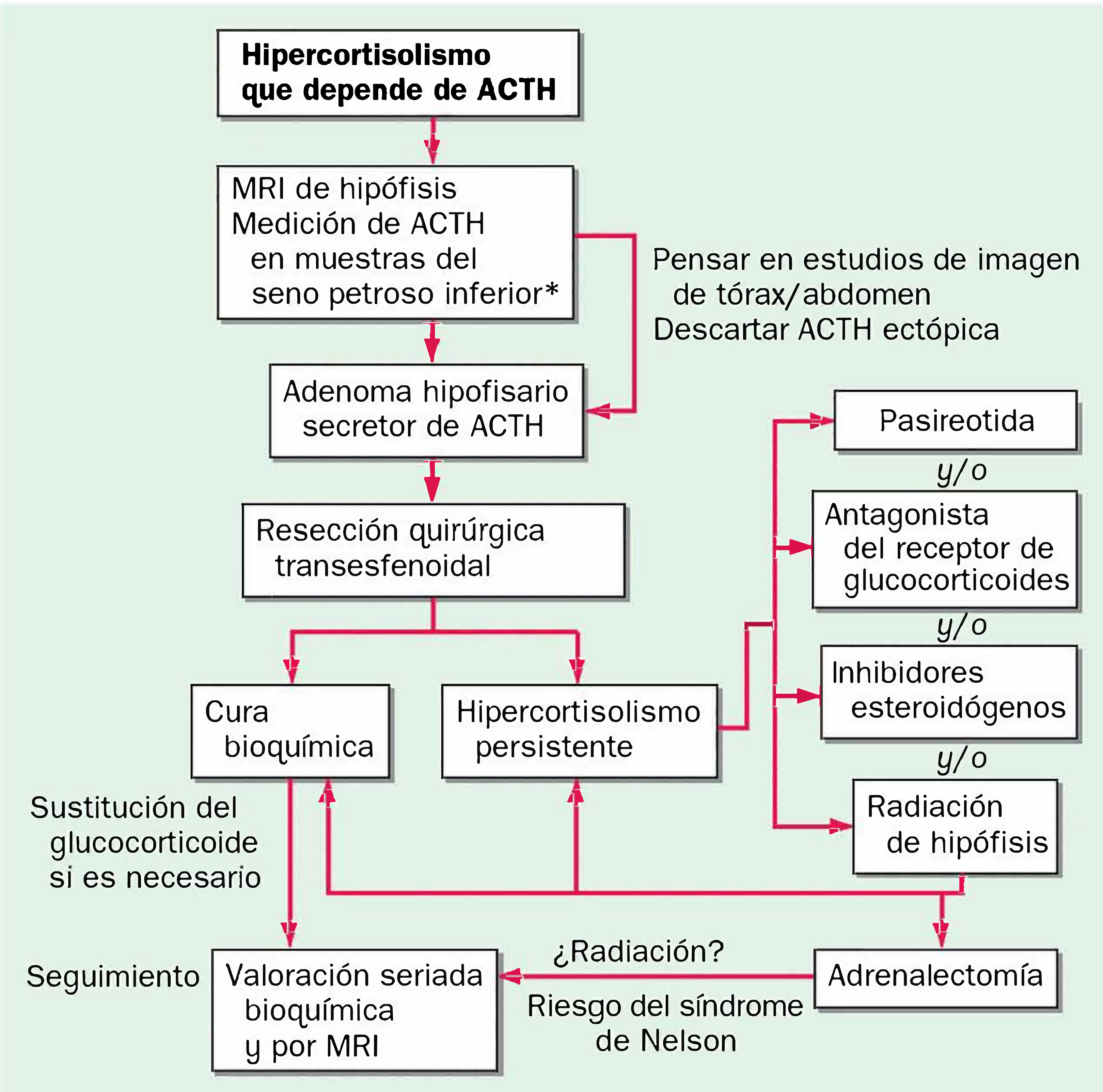


FIGURA 373-6 Tratamiento del síndrome de Cushing. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; MRI, imágenes por resonancia magnética; *, por lo común no se necesita.

pertensión, con apoplejía diagnosticada o en presencia de un adenoma hipofisario muy bien visualizado en MRI.

TRATAMIENTO

Síndrome de Cushing

El tratamiento más conveniente para la enfermedad de Cushing es la resección transesfenoidal selectiva **(fig. 373-6)**. La tasa de remisión con esta técnica se acerca al 80% en el caso de los microadenomas, pero es sólo <50% en el de los macroadenomas. Rara vez se obtienen buenos resultados con la cirugía si en la MRI no es visible el adenoma. Luego de la resección satisfactoria del tumor muchos pacientes presentan un periodo posoperatorio de deficiencia sintomática de ACTH que puede durar 12 meses y obliga a veces a administrar dosis bajas de cortisol complementarias, porque las personas presentan síntomas de abstención de esteroides y también se suprime el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. La recurrencia bioquímica se observa en cerca del 5% de las personas en quienes la cirugía mostró buenos resultados al inicio.

Si no se obtienen buenos resultados iniciales con la cirugía, a veces está indicada su repetición, en particular si se corrobora que la hipófisis es la fuente de ACTH. En algunos pacientes de mayor edad y ancianos en quienes el crecimiento y la fecundidad revisten menos importancia, se necesita hipofisectomía parcial o total si no se identifica un adenoma hipofisario totalmente definido. Puede utilizarse la radiación hipofisaria si no se obtienen buenos resultados con la cirugía, pero logra curación sólo en alrededor del 15% de los casos. Los efectos de la radiación son lentos y sólo parcialmente eficaces en los adultos, por lo que se administran inhibidores esteroidógenos junto con radiación hipofisaria para bloquear los efectos suprarrenales de las concentraciones de ACTH persistentemente altas.

La pasireotida (600 o 900 μg/día por vía subcutánea), un análogo de la somatostatina con gran afinidad por receptores SST5 > SST2, puede controlar la hipercortisolemia en un subgrupo de pacientes con tumores hipofisarios secretores de ACTH cuando no es posible la cirugía o cuando ésta fue infructuosa. En investigaciones clínicas, dicho fármaco hizo que disminuyeran las concentraciones plasmáticas de ACTH, normalizó los niveles de cortisol libre en orina de 24 h en cerca del 20% de los pacientes y en 40% de los casos se observó una disminución promedio del volumen del tumor hipofisario. Entre los efectos secundarios estuvieron la aparición de hiperglucemia y diabetes en alrededor del 70% de los pacientes, posiblemente causadas por la supresión de la secreción pancreática de insulina y de incretinas. Los pacientes con hipercortisolismo son resistentes a la insulina, por lo que hay que tratar con todo rigor y en forma intensiva la hiperglucemia. Otros efectos secundarios son semejantes a los observados con los análogos de somatostatina e incluyen molestias abdominales transitorias, diarrea, náusea y cálculos vesiculares (20% de los casos). Se necesita la administración constante de largo plazo del fármaco.

El *ketoconazol*, un producto antimicótico, derivado imidazólico, inhibe de modo eficaz algunas de las enzimas de P450 y disminuye la concentración de cortisol en muchos pacientes con enfermedad de Cushing si se administra dos veces al día (600 a 1 200 mg/día). Los efectos secundarios frecuentes incluyen aumento de las transaminasas hepáticas, ginecomastia, impotencia, alteraciones del tubo digestivo y edema.

La *mifepristona* (300 a 1 200 mg/día), antagonista del receptor de glucocorticoides, bloquea la acción del cortisol en sangre periférica; en Estados Unidos se ha aprobado su uso para tratar la hiperglucemia en la enfermedad de Cushing. Como el fármaco no actúa en el tumor hipofisario, persiste el aumento de las concentraciones de ACTH y cortisol, y así deja de ser un biomarcador circular fiable. Los efectos secundarios provienen en gran medida del antagonismo general de otras hormonas esteroideas, e incluyen hipopotasemia, hiperplasia endometrial, hiposuprarrenalismo e hipertensión.

La *metirapona* (2 a 4 g/día) inhibe la actividad de 11β-hidroxilasa y normaliza el cortisol plasmático incluso en 75% de los pacientes. Sus efectos secundarios son náusea y vómito, erupción y exacerbación del acné o el hirsutismo. El *mitotano* (*o,p'*-DDD; 3 a 6 g/día por VO en cuatro fracciones) suprime la hipersecreción de cortisol al inhibir la 11β-hidroxilasa y las enzimas que desdoblan la cadena lateral de colesterol, y al destruir las células corticosuprarrenales. Entre sus efectos secundarios están síntomas del tubo digestivo, mareo, ginecomastia, hiperlipidemia, erupciones cutáneas y aumento de las enzimas del hígado. También puede originar hipoaldosteronismo. Otros fármacos incluyen *aminoglutetimida* (250 mg tres veces al día); *trilostano* (200 a 1 000 mg/día); *ciproheptadina* (24 mg/día) y *etomidato* por vía IV (0.3 mg/kg/h). La insuficiencia de 11β-hidroxilasa es un posible efecto secundario de fármacos administrados para bloquear la esteroidogénesis.

El uso de inhibidores esteroidógenos ha disminuido la necesidad de adrenalectomía bilateral. La ablación quirúrgica de ambas suprarrenales corrige el hipercortisolismo, pero se acompaña de una morbilidad alta y obliga a la sustitución exógena permanente de glucocorticoides y mineralocorticoides. La extirpación de las suprarrenales en el entorno del tejido residual de un adenoma corticótropo predispone al desarrollo del *síndrome de Nelson*, caracterizado por agrandamiento rápido del tumor hipofisario e hiperpigmentación secundaria a las concentraciones más altas de ACTH. La radioterapia profiláctica puede estar indicada para evitar la aparición del síndrome después de adrenalectomía.

ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONALES Y PRODUCTORES DE GONADOTROPINA

Etiología y prevalencia Los adenomas hipofisarios no funcionales son los que secretan pocas hormonas hipofisarias o no las secretan, así como los tumores que generan muy poca hormona como para originar las manifestaciones clínicas reconocibles. Constituyen el tipo más frecuente de adenoma hipofisario y suelen ser macroadenomas al momento del diagnóstico, porque no se manifiestan los signos clínicos hasta que se producen los efectos evidentes de la masa tumoral. Con base en estudios inmunohistoquímicos, muchos de los adenomas no funcionales clínicamente se originan de células gonadótropas. Lo habitual es que estos tumores produzcan cantidades pequeñas de gonadotropinas intactas (por lo común FSH), a la par de subunidades α, β de LH y β de FSH no combinadas. La secreción tumoral puede hacer que aumenten las subunidades α y β de la FSH y, en ocasiones excepcionales, que se incrementen las concentraciones de la subunidad β de LH. Algunos adenomas expresan subunidades α sin FSH o LH. La administración de TRH a menudo induce un aumento atípico de las gonadotropinas o subunidades derivadas del tumor.

Cuadro inicial y diagnóstico Éste de forma clínica depende de la presión sobre el quiasma óptico y otros síntomas de expansión local, o se les identifica de manera incidental en una MRI realizada por otras indicaciones (incidentalomas). En contadas ocasiones, se observan irregularidades menstruales o hiperestimulación ovárica en mujeres con tumores grandes que producen FSH y LH. Más a menudo, la compresión que ejerce el adenoma en el infundíbulo o tejido hipofisario circundante hace que disminuya el nivel de LH y también surjan signos de hipogonadismo. Se observa un aumento leve de las concentraciones de PRL por la compresión del infundíbulo. Es importante diferenciar esta situación de los prolactinomas verdaderos, porque los tumores no funcionales no disminuyen su volumen en respuesta al tratamiento con agonistas de dopamina.

Estudios de laboratorio El objetivo de los estudios de laboratorio en el caso de tumores clínicamente no funcionales es clasificar el tipo de la neoplasia, identificar los marcadores hormonales de la actividad tumoral y detectar posible hipopituitarismo. En 10 a 15% de las personas con los tumores no funcionales puede observarse un aumento de las concentraciones de la subunidad α libre. En mujeres es difícil diferenciar las concentraciones basales de FSH perimenopáusicas o posmenopáusicas del aumento de FSH proveniente del tumor. Las premenopáusicas tienen niveles cíclicos de FSH, lo que también impide la diferenciación diagnóstica clara de FSH derivada del tumor. En los varones, puede diagnosticarse la presencia de tumores que secretan gonadotropina por el aumento leve de las gonadotropinas (FSH > LH) en el marco de una masa hipofisaria. Las concentraciones de testosterona por lo común son bajas a pesar de que el nivel de LH es normal o mayor, lo cual tal vez refleje una disminución de la bioactividad de LH o pérdida de la pulsatilidad normal de dicha hormona. Este patrón de resultados de las pruebas hormonales también se observa en la insuficiencia gonadal primaria, y en cierta medida con el envejecimiento **(cap. 384)**, por lo que la detección del aumento del nivel de gonadotropina como hecho aislado no basta para el diagnóstico de un tumor secretor de gonadotropina. En la mayoría de las personas con adenomas gonadotrópicos, la administración de TRH estimula la secreción de la subunidad β de LH, respuesta que no se detecta en personas sanas. Sin embargo, la de GnRH no ayuda a establecer el diagnóstico. En el caso de los tumores no funcionales y los que secretan gonadotropina, el diagnóstico suele basarse en los análisis inmunohistoquímicos del tejido neoplásico extirpado por intervención quirúrgica, porque los efectos expansivos de estos tumores a menudo obligan a la ablación.

La acromegalia o el síndrome de Cushing suelen presentarse con manifestaciones clínicas peculiares, pero los adenomas clínicamente asinto-

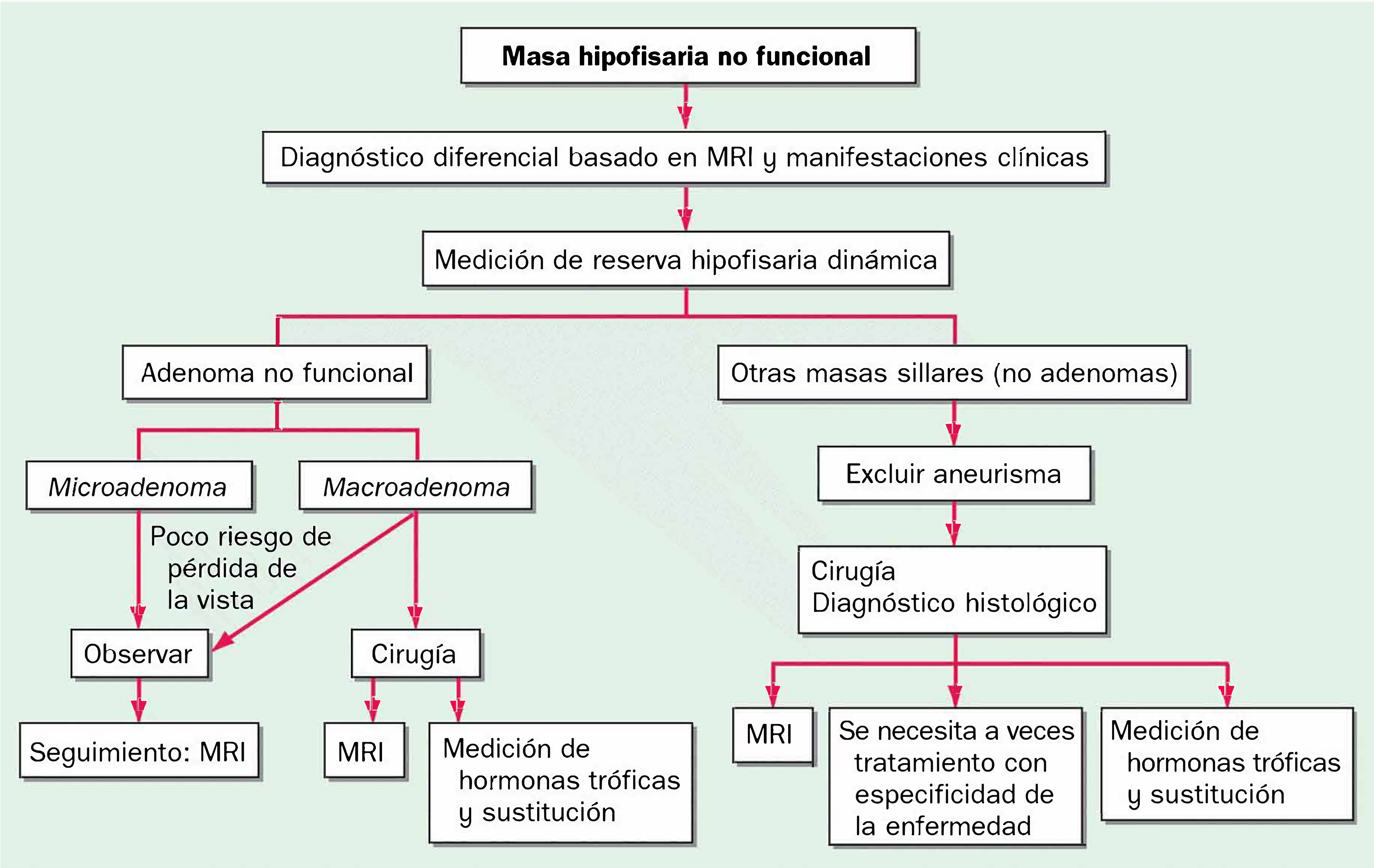


FIGURA 373-7 Tratamiento de una masa hipofisaria no funcional. MRI, imágenes por resonancia magnética.

máticos o silenciosos somatotrópicos o corticotropos se diagnostican sólo por la inmunotinción del tejido tumoral extirpado. Si las concentraciones de PRL son <100 μg/L en individuos con una masa hipofisaria, hay que considerar un adenoma no funcional que comprime el infundíbulo.

TRATAMIENTO

Adenomas hipofisarios no funcionales y productores de gonadotropina

Los microadenomas no funcionales pequeños y asintomáticos que no ponen en peligro la vista pueden vigilarse por medio de estudios de MRI periódicos y campimétricos sin intervención inmediata. Sin embargo, en el caso de los macroadenomas está indicada la extirpación transesfenoidal para disminuir el volumen del tumor y mitigar los efectos compresivos **(fig. 373-7)**. No siempre es posible extirpar todo el tejido adenomatoso, pero la cirugía mejora la vista en 70% de las personas con deficiencias campimétricas previas. El hipopituitarismo preexistente que era consecuencia de los efectos compresivos del tumor puede mejorar o presentar resolución completa. Se realizarán MRI 6 meses después de la cirugía, con una frecuencia anual para identificar la reaparición del tumor. En 5 a 6 años de la extirpación quirúrgica satisfactoria del tumor reaparecen cerca del 15% de los tumores no funcionales. Si después de cirugía transesfenoidal persiste un volumen importante del tumor, está indicada la radioterapia complementaria para evitar la recidiva. Es posible diferir la radioterapia si no se identifica de forma evidente una masa residual en el posoperatorio. Los tumores hipofisarios no funcionales casi no mejoran con la administración de un agonista de dopamina, y los análogos de somatostatina son en gran medida ineficaces para disminuir el volumen de estos tumores. El antagonista selectivo de GnRH (Nal-Glu GnRH) suprime la hipersecreción de FSH, pero no ejerce efecto alguno en el tamaño del adenoma.

ADENOMAS SECRETORES DE TSH

Es poco común detectar macroadenomas productores de TSH, pero suelen ser grandes y con invasión local cuando se les identifica. El cuadro inicial consiste en bocio e hipertiroidismo, lo cual refleja la producción excesiva de TSH. El diagnóstico se basa en las concentraciones séricas más altas de T_4 libre, secreción inapropiadamente normal o alta de TSH y evidencia de adenoma hipofisario en MRI. En muchos enfermos se detecta un aumento de las concentraciones de subunidades α no combinadas.

Es importante descartar otras causas de secreción inapropiada de TSH, como resistencia a la acción de la hormona tiroidea, un trastorno dominante autosómico causado por mutaciones en el receptor β de dicha hormona **(cap. 375)**. La presencia de una masa hipofisaria y el aumento de las concentraciones de la subunidad β sugieren la presencia de un tumor secretor de TSH. Los síndromes de hipertiroxinemia disalbuminémica causados por mutaciones en las proteínas de unión de hormona tiroidea en suero, también se caracterizan por niveles más altos de hormonas tiroideas, pero con concentraciones normales de TSH más que suprimidas. Además, en tales trastornos son normales los niveles de hormona tiroidea libre; de ellos muchos son de índole familiar.

TRATAMIENTO

Adenomas secretores de TSH

La estrategia terapéutica inicial consiste en eliminar o disminuir el volumen de la masa tumoral por medios quirúrgicos, y para ello se utiliza la vía de acceso transesfenoidal. No siempre se logra la resección total, dado que muchos de estos adenomas son grandes y presentaron invasión local. En cerca del 66% de los pacientes se detectan concentraciones de hormona tiroidea normales en la sangre circulante después de la cirugía. Puede utilizarse la ablación de la tiroides o fármacos antitiroideos (metimazol y propiltiouracilo) para disminuir las concentraciones de hormona tiroidea. La administración del análogo somatostatínico normaliza de forma eficaz la hipersecreción de TSH y de la subunidad α, disminuye el volumen de la masa tumoral en 50% de los pacientes y amplía los campos visuales en 75% de los enfermos; en casi todas las personas se restablece el eutiroidismo. Los análogos de somatostatina suprimen de forma importante la TSH, por lo que el hipotiroidismo bioquímico suele obligar a la sustitución concomitante de hormona tiroidea, lo cual puede controlar también la proliferación tumoral.

LECTURAS ADICIONALES

Di Ieva A *et al.*: Aggressive pituitary adenomas—diagnosis and emerging treatments. Nat Rev Endocrinol 10:423, 2014.

Famini P, Maya MM, Melmed S: Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: Ten-year experience in 2598 patients. J Clin Endocrinol Metab 96:1633, 2011.

Freda PU *et al.*: Pituitary incidentaloma: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:894, 2011.

Gittleman H *et al.*: Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004-2009. J Neurosurg 121:527, 2014.

Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA: Genetics of gigantism and acromegaly. Growth Horm IGF Res 30-31:37-41, 2016.

Melmed S: Medical progress: acromegaly. N Engl J Med 355:2558, 2006.

Melmed S: Pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol 7:257, 2011.

Melmed S *et al.*: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:273, 2011.

Nieman LK: Cushing's syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. Eur J Endocrinol 173:M33, 2015.

Ntali G *et al.*: Clinical review: Functioning gonadotroph adenomas. J Clin Endocrinol Metab 99:4423, 2014.

374 Trastornos de la neurohipófisis

Gary L. Robertson

La neurohipófisis, o pituitaria posterior, está formada por axones que provienen de un gran cuerpo celular o pericarion en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Produce dos hormonas: 1) arginina vasopresina (AVP, *arginine vasopresin)*, conocida también como hormona antidiurética y 2) oxitocina. La AVP actúa en los túbulos renales y disminuye la pérdida de agua, por medio de la concentración de la orina. La oxitocina estimula el descenso de la leche en el posparto, en reacción a la succión del pezón en el recién nacido. La deficiencia de la secreción o de la acción de AVP origina diabetes insípida (DI, *diabetes insipidus*), síndrome caracterizado por la producción de grandes cantidades de orina diluida. La producción excesiva o inapropiada de AVP afecta la excreción de agua en la orina y predispone a hiponatremia si no se disminuye la ingestión de agua en forma correspondiente a la diuresis.

VASOPRESINA

SÍNTESIS Y SECRECIÓN

La AVP es un nonapéptido compuesto de un anillo disulfuro hexamérico y una cola de tripéptido **(fig. 374-1)**. Se sintetiza por medio de un precursor polipéptido que incluye AVP, neurofisina y copeptina, todos codificados por un solo gen del cromosoma 20. Después del procesamiento y plegamiento preliminares, el precursor es empacado en vesículas neurosecretoras, y de esa forma es transportado por el axón; es modificado todavía más hasta la forma de AVP, neurofisina y copeptina, y almacenado en vesículas neurosecretoras hasta que es liberado por exocitosis en la sangre periférica.

La secreción de vasopresina es regulada, sobre todo, por la presión osmótica "efectiva" de los líquidos corporales. Este control es mediado por células hipotalámicas especializadas conocidas como *osmorreceptores*, que son muy sensibles a cambios mínimos en la concentración plasmática de sodio y sus aniones, pero por lo general insensibles a otros solutos como la urea y la glucosa. Los osmorreceptores al parecer incluyen componentes inhibidores y también estimulantes que actúan de manera concertada para formar un sistema de regulación del umbral, o punto de ajuste. Por debajo de dicho umbral, la vasopresina plasmática se suprime hasta niveles que permiten la aparición de diuresis hídrica máxima. Por arriba de dicho umbral, la AVP plasmática aumenta de manera pronunciada y rápida en proporción directa con la osmolaridad plasmática, y muy pronto alcanza niveles suficientes para producir una antidiuresis máxima. La osmolaridad y las concentraciones plasmáticas absolutas de sodio con las cuales surgen niveles mínimos y máximos efectivos de AVP plasmática varían mucho de una persona a otra, lo que parece depender de influencias genéticas sobre el nivel umbral y la sensibilidad del sistema. No obstante, el umbral promedio o punto de ajuste de la secreción de AVP corresponde a una osmolaridad plasmática cercana a 280 mOsm/L o a una concentración plasmática de alrededor de 135 meq/L. Las concentraciones que son 2 a 4% mayores de lo normal originan antidiuresis máxima.

Si bien el punto de ajuste del sistema osmorregulador es relativamente estable en la persona adulta sana, puede disminuir por el embarazo, el ciclo menstrual, los estrógenos y por descensos relativamente pronunciados y agudos de la presión arterial o del volumen sanguíneo. Estas disminuciones son mediadas en gran medida por aferentes neuronales que nacen en receptores de presión transmural, ubicados en el corazón y las grandes arterias, y que establecen proyecciones a través del nervio neumogástrico y el glosofaríngeo hasta el tronco del encéfalo, estructura a partir de la cual las proyecciones postsinápticas ascienden al hipotálamo. Estas vías conservan un tono inhibidor tónico que disminuye cuando el volumen de sangre o la presión arterial descienden >10 a 20%. Es probable que dicho sistema vasorregulador tenga poca importancia en la fisiología de la secreción de AVP, porque durante las actividades normales por lo regular, no se manifiestan los cambios hemodinámicos necesarios para modificarlos. Sin embargo, sin duda el sistema barorregulador tiene una importancia fundamental en la secreción de AVP en individuos con trastornos que producen alteraciones importantes y agudas de la función hemodinámica. La secreción de AVP también se estimula por factores como náusea, hipoglucemia aguda, deficiencia de glucocorticoides, tabaquismo y, posiblemente, hiperangiotensinemia. Los estímulos eméticos son muy potentes, pues suelen desencadenar aumentos 50 a 100 veces mayores de AVP plasmática, incluso si la náusea es transitoria y no se acompaña de vómito u otros síntomas. Al parecer actúan por la vía del centro emético situado en el bulbo raquídeo y se bloquean por completo con la administración de antieméticos como la flufenazina. No hay evidencia de que el dolor u otro tipo de estrés nocivo ejerzan efecto alguno en la AVP, salvo que desencadenen una reacción vasovagal, con náusea e hipotensión acompañantes.

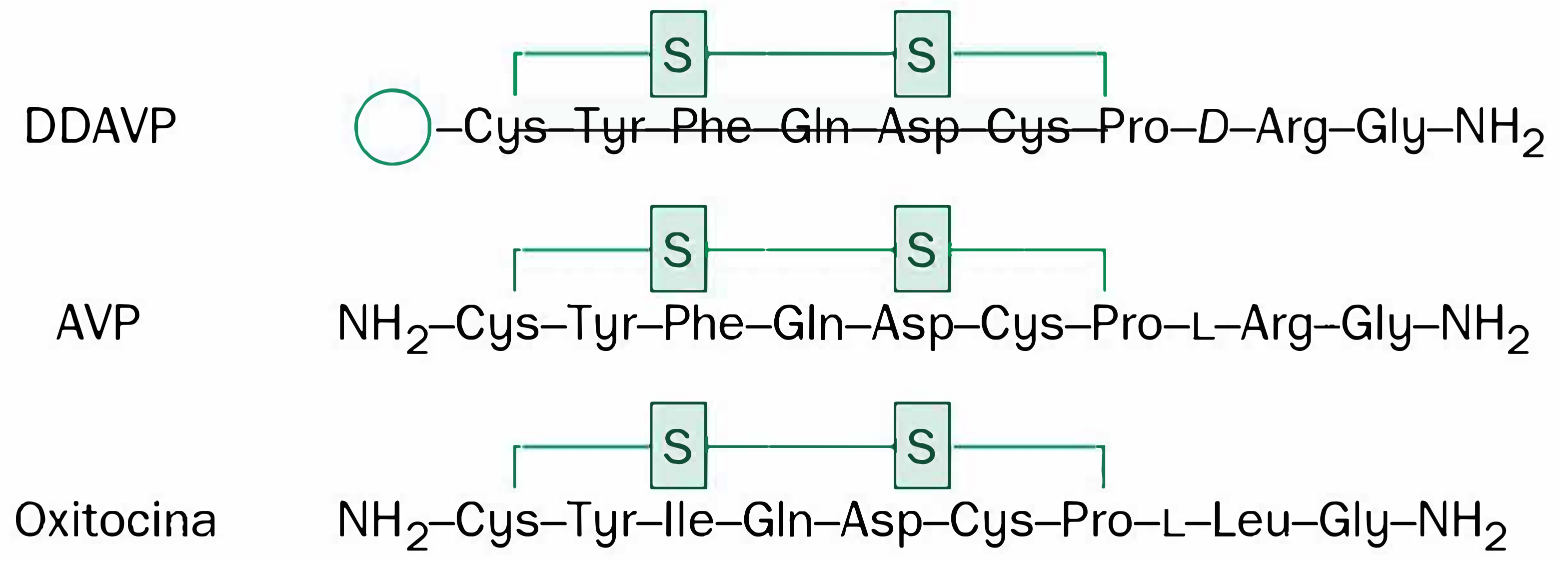


FIGURA 374-1 Estructuras primarias de la arginina vasopresina (AVP), la oxitocina y la desmopresina (DDAVP)

ACCIÓN

La acción fisiológica más importante, si no es que la única, de la AVP es disminuir la excreción de agua al favorecer la concentración de la orina. Este efecto antidiurético se logra con el aumento de la permeabilidad hidroosmótica de células que revisten el túbulo distal y los túbulos conectores medulares del riñón **(fig. 374-2)**. En ausencia de AVP, dichas células son impermeables al agua y reabsorben poco, o nada, del volumen relativamente grande de filtrado diluido que proviene de la nefrona proximal. Si no hay reabsorción, el resultado es la excreción de volúmenes muy grandes (de hasta 0.2 mL/kg/min) de orina diluida al máximo (densidad y osmolaridad cercanas a 1.000 y 50 mOsm/L, de manera respectiva), cuadro conocido como *diuresis hídrica.* En presencia de AVP, estas células se vuelven permeables al agua de manera selectiva y permiten su difusión retrógrada contra el gradiente osmótico creado por la médula renal hipertónica. Así, se concentra el líquido diluido que pasa por los túbulos y disminuye la velocidad del flujo de orina. La magnitud de este efecto varía en proporción directa con la concentración plasmática de AVP y la rapidez de excreción de solutos. Con las concentraciones máximas de AVP y tasas normales de excreción de solutos, se aproxima a una velocidad de flujo de orina de 0.35 mL/min y osmolaridad de hasta 1 200 mOsm/L. Este efecto disminuye con la diuresis de solutos, como la glucosuria en la diabetes mellitus.

En concentraciones altas, la AVP también ocasiona contracción del músculo liso en los vasos sanguíneos de la piel y el tubo digestivo, induce la glucogenólisis en el hígado y potencia la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) por el factor de liberación de corticotropina. Los efectos son mediados por los receptores V_{1a}, o V_{1b}, que están acoplados a la fosfolipasa C. No hay certeza de su función, si la tiene, en la fisiología/patología de los seres humanos.

METABOLISMO

La AVP se distribuye con rapidez en un espacio que equivale, en forma aproximada, al volumen del líquido extracelular. Se elimina de manera irreversible con una semivida ($t_{1/2}$), de 10 a 30 min. Gran parte de la eliminación de AVP se debe a la degradación en el hígado y los riñones. Durante el embarazo aumenta tres a cuatro veces la eliminación metabólica de AVP a causa de la producción placentaria de una peptidasa N-terminal.

SED

La AVP no reduce la pérdida de agua por debajo de un nivel mínimo determinado, obligada por la carga de solutos de la orina y la evaporación de la piel y los pulmones, por lo que es esencial un mecanismo que asegure el ingreso suficiente de agua para evitar la deshidratación. Esta función vital la realiza el mecanismo de la sed. A semejanza de la vasopresina, la sed se regula de manera predominante por un osmostato situado en la porción anteromedial del tálamo, que puede detectar cambios mínimos en la concentración plasmática de sodio y sus aniones. El tercer osmostato al parecer está "programado" un 3% más arriba del osmostato de vasopresina. Esta programación asegura que no surjan sed, polidipsia ni dilución de líquidos corporales hasta que la osmolaridad y el sodio plasmáticos comiencen a exceder la capacidad defensiva del mecanismo antidiurético.

OXITOCINA

La oxitocina también es un nonapéptido que difiere de la vasopresina sólo en las posiciones 3 y 8 (fig. 374-1). Sin embargo, tiene un efecto antidiuré-

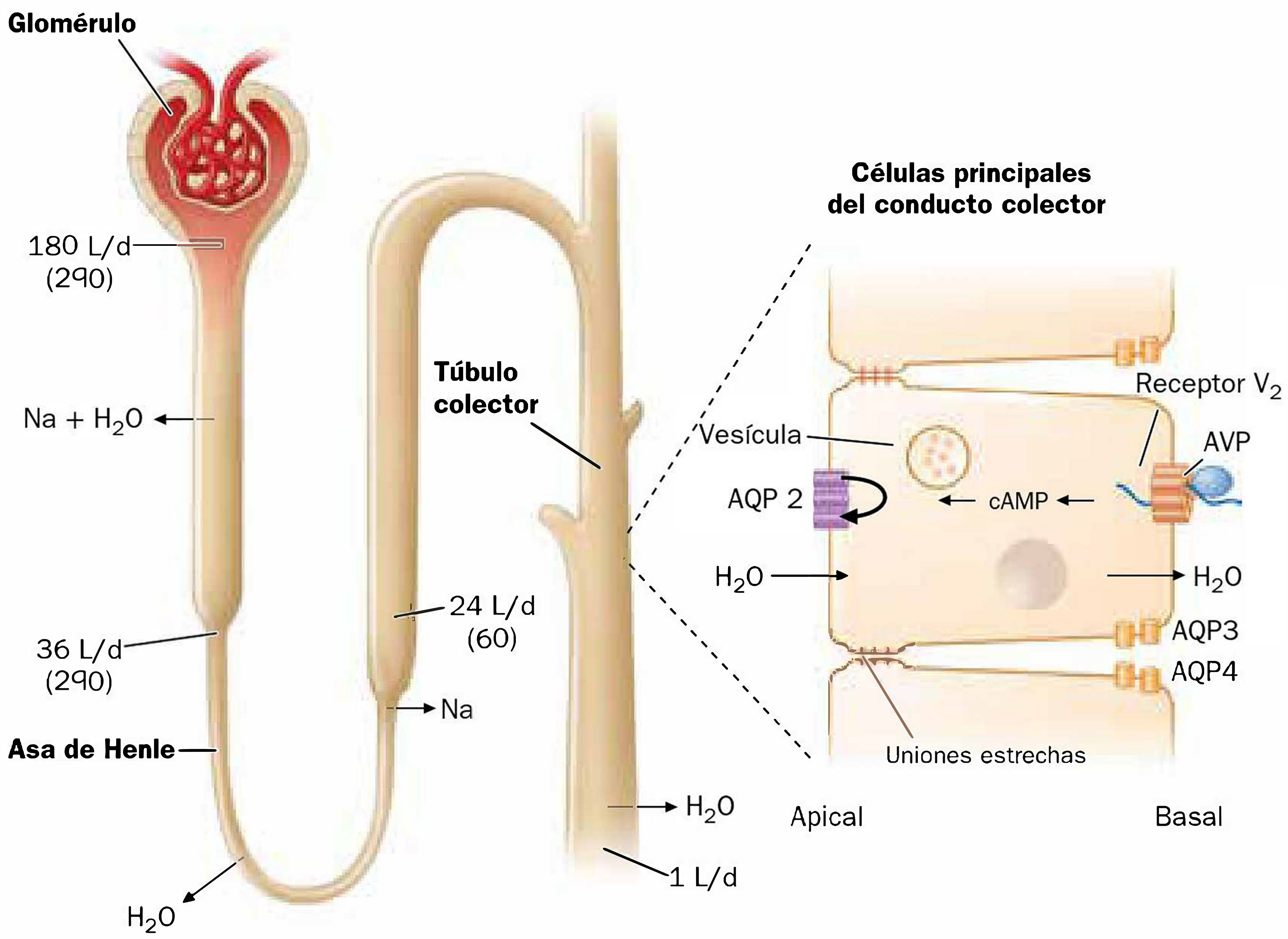


FIGURA 374-2 Efecto antidiurético de la arginina vasopresina (AVP) en la regulación del volumen de orina. En el adulto típico de 70 kg, los riñones filtran cerca de 180 L de plasma/día, y de esta cantidad, cerca de 144 L (80%) se reabsorben por mecanismos isoosmóticos en el túbulo proximal y otros 8 L (4 a 5%) se reabsorben sin solutos en la rama descendente del asa de Henle. El resto se diluye hasta llegar a una osmolaridad aproximada de 60 mM/kg por reabsorción selectiva de sodio y cloruro en la rama ascendente. En caso de no haber AVP, la orina que abandona el asa pasa en gran medida sin modificaciones por los túbulos distales y colectores, lo que resulta en una diuresis hídrica máxima. En presencia de AVP, el agua sin solutos se reabsorbe por mecanismos osmóticos a través de las células principales de los conductos colectores, con lo cual se excreta un volumen mucho menor de orina concentrada. Dicho efecto antidiurético es mediado por el receptor V_2 acoplado a proteína G, que aumenta el nivel de AMP cíclico intracelular, lo que induce la translocación de los conductos de agua de acuaporina 2 (AQP2) en la membrana apical. El aumento resultante de la permeabilidad permite la entrada de agua, que se difunde fuera de la célula por los conductos de agua AQP3 y AQP4 a la superficie basal-lateral. La tasa neta de flujo que atraviesa las células depende del número de conductos de agua AQP2 en la membrana apical y la intensidad del gradiente osmótico entre el líquido tubular y la médula renal. Las uniones estrechas en la superficie lateral de las células sirven para prevenir el flujo de agua no regulado. Los receptores V2 y para acuaporina 2 son codificados por genes del cromosoma Xq28 y 12q13, respectivamente.

tico relativamente pequeño y al parecer actúa más bien en los conductos lácteos para facilitar el descenso de la leche durante la lactancia. También ayuda a iniciar o facilitar el parto al estimular la contracción del músculo liso del útero, pero no se sabe si dicha acción es fisiológica o necesaria para el parto normal.

DEFICIENCIAS DE LA SECRECIÓN Y LA ACCIÓN DE AVP

DIABETES INSÍPIDA

Características clínicas La disminución de 75% o más de la secreción o la acción de AVP suele culminar en diabetes insípida, un síndrome caracterizado por la producción de volúmenes anormalmente altos de orina diluida. El volumen de orina durante 24 h rebasa los 40 mL/kg de peso corporal y la osmolaridad es <300 mOsm/L. La poliuria ocasiona manifestaciones como polaquiuria, enuresis o nicturia, que pueden perturbar el sueño y causar fatiga o somnolencia diurnas moderadas. También ocasiona un aumento pequeño de la osmolaridad plasmática, que estimula la sed y un aumento correspondiente del consumo de líquidos (polidipsia). Pocas veces se observan los signos clínicos manifiestos de deshidratación, a menos que la sed o el aumento compensador de la ingestión de líquidos también se alteren.

Etiología La deficiencia primaria de la secreción de AVP suele ser consecuencia de agenesia o destrucción irreversible de la neurohipófisis. Se le han asignado diversas denominaciones como *diabetes insípida* (DI) *neurohipofisaria, neurógena, hipofisaria, craneal* o *central.* También se origina por diversos trastornos congénitos, adquiridos o genéticos, pero es idiopática en cerca de la mitad de todos los pacientes adultos **(cuadro 374-1)**. La DI hipofisaria causada por intervenciones en la neurohipófisis o en sitios vecinos suele presentarse en las primeras 24 h. Después de unos días, puede transformarse en un periodo de 2 a 3 semanas de antidiuresis inapropiada, y después la DI puede reaparecer de manera permanente o no hacerlo. Se conocen cinco formas genéticas de DI hipofisarias. Con mucho, la más frecuente se transmite por un mecanismo autosómico dominante que se produce por mutaciones de la región modificadora de un alelo del gen de AVP-neurofisina II (o *AVP-NPII*). Todas las mutaciones alteran uno o más aminoácidos que son de importancia decisiva para el procesamiento correcto o el plegamiento de la prohormona, y con ello interfieren en su paso por el retículo endoplásmico. El precursor mutante mal plegado se acumula e interfiere en la producción de AVP por parte del alelo normal, lo que al final destruye las neuronas magnocelulares en las que se produce. La deficiencia de AVP y la DI casi nunca están presentes en el nacimiento, sino que aparecen de forma gradual en un lapso de varios meses o años, y evolucionan de las formas parciales a las graves a diferentes velocidades, según la mutación. La deficiencia de AVP, una vez establecida, es permanente, pero por razones desconocidas la DI a veces mejora o muestra remisión espontánea en la etapa media tardía de la vida. Al parecer no hay afectación de las neuronas parvocelulares que producen AVP, ni de las neuronas magnocelulares que sintetizan la oxitocina. Se conocen también formas autosómicas recesivas raras de DI hipofisaria. Una de ellas proviene de la mutación inactivadora de la porción AVP del gen; otra se debe a una gran deleción que abarca la mayor parte del gen de AVP y secuencias reguladoras en la región intergénica. Una tercera forma es causada por mutaciones del gen *WFS1* causante del síndrome de Wolfram (DI, diabetes mellitus, atrofia óptica e hipoacusia neurológica [DIDMOAD, *DI, diabetes mellitus, optic atrophy and neural deafness*]). También se ha descrito una forma recesiva ligada a X vinculada con una región Xq28, pero el gen causante todavía no se identifica.

La deficiencia primaria de vasopresina plasmática también puede ser consecuencia de aumento del metabolismo por acción de una aminopeptidasa N-terminal producida por la placenta. Se denomina *DI gestacional,* porque los signos y los síntomas se manifiestan durante el embarazo y suelen remitir semanas después del parto.

Las deficiencias secundarias de la secreción de AVP son consecuencia de la inhibición por el consumo excesivo de líquidos; se les conoce como *polidipsia primaria* y se dividen en tres subcategorías. Una de ellas, la *DI dipsógena,* se caracteriza por sed inapropiada ocasionada por una disminución en el punto de ajuste del mecanismo osmorregulador. A veces se presenta con enfermedades multifocales del encéfalo, como neurosarcoide, meningitis tuberculosa y esclerosis múltiple, pero suele ser idiopática. El segundo subtipo, la *polidipsia psicógena,* no se acompaña de sed y la polidipsia parece ser un signo de psicosis o de un trastorno obsesivo-compulsivo. El tercer subtipo, la *polidipsia yatrógena,* es consecuencia de recomendaciones de aumentar el consumo de líquidos por sus presuntos beneficios para la salud.

Las deficiencias primarias de la acción antidiurética de AVP originan *DI nefrógena.* Las causas pueden ser genéticas, adquiridas o inducidas por fármacos (cuadro 374-1). La forma genética más común se transmite por un mecanismo ligado a X semirrecesivo. Se produce por mutaciones en la región codificadora del gen del receptor V_2 que altera el paso o la unión con ligando del receptor mutante. Se conocen también formas recesiva o dominante autosómica de DI nefrógena. Son causadas por mutaciones del gen *AQP2* que originan defectos completos o parciales en el paso y la función de los conductos de agua que median la antidiuresis en los túbulos distal y colector del riñón.

Las deficiencias secundarias de la respuesta antidiurética a AVP son consecuencia de la propia poliuria. Son ocasionadas por la eliminación del gradiente de concentración medular o la supresión de la función de acuaporina. Suelen resolverse 24 a 48 h después de que se corrigió la poliuria, pero pueden complicar la interpretación de algunos estudios inmediatos utilizados para el diagnóstico diferencial.

CUADRO 374-1 Causas de diabetes insípida

Diabetes insípida hipofisaria	Diabetes insípida gestacional
Diabetes insípida hipofisaria	**Diabetes insípida gestacional**
Adquirida	Embarazo (segundo y tercer trimestres)
Traumatismo craneoencefálico (no penetrante y penetrante), lo que incluye cirugía en hipófisis	**Diabetes insípida nefrógena**
Neoplasias	Adquirida
Primaria	Fármacos
Craneofaringiomа	Litio
Adenoma hipofisario (supraselar)	Demeclociclina
Disgerminoma	Metoxiflurano
Meningioma	Anfotericina B
Metástasis (pulmón, mamas)	Aminoglucósidos
Hematológicas (linfoma, leucemia)	Cisplatino
Granulomas	Rifampicina
Sarcoidosis	Foscarnet
Histiocitosis	Metabólicas
Xantoma diseminado	Hipercalcemia, hipercalciuria
Infecciosas	Hipopotasemia
Meningitis crónica	Obstrucción (ureteral o uretral)
Encefalitis viral	Vasculares
Toxoplasmosis	Drepanocitosis y rasgos drepanocíticos
Inflamatorias	Isquemia (necrosis tubular aguda)
Infundibuloneurohipofisitis linfocítica	Granulomas
Granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener)	Sarcoidosis
Lupus eritematoso	Neoplasias
Esclerodermia	Sarcoma
Toxinas químicas	Infiltración
Tetrodotoxina	Amiloidosis
Veneno de víboras	Idiopática
Vasculares	Genética
Síndrome de Sheehan	Recesiva ligada a X *(receptor-gen 2 de AVP)*
Aneurismas (carótida interna)	Autosómica recesiva (gen del *AQP2*)
Derivación aortocoronaria	Autosómica dominante (gen del *AQP2*)
Encefalopatía hipóxica	**Polidipsia primaria**
Idiopáticas	Adquirida
Malformaciones congénitas	Psicógena
Displasia septo-óptica	Esquizofrenia
Defectos de la línea media craneofaciales	Trastorno obsesivo-compulsivo
Holoprosencefalia	Dipsógena (sed anormal)
Hipogenesia, ectopia de hipófisis	Granulomas (sarcoidosis)
Genéticas	Infecciosa (meningitis tuberculosa)
Dominante autosómico	Traumatismo craneoencefálico (no penetrante y penetrante)
(Gen de *AVP-neurofisina*)	Desmielinización (esclerosis múltiple)
Recesivo autosómico	Fármacos
Tipo A (gen de *AVP-neurofisina*)	Idiopática
Tipo B (gen de *AVP-neurofisina*)	Yatrógena
Tipo C (de Wolfram [*4P-WFS1*])	
Recesivo ligado al X (Xq28)	

Fisiopatología En la DI hipofisaria, gestacional o nefrógena, la poliuria origina una disminución pequeña (1 a 2%) del agua corporal y un aumento proporcional de la osmolaridad y el sodio plasmáticos, que estimula la sed e induce un aumento compensador del consumo de agua. Como resultado, *no surgen hiponatremia ni otros signos físicos de deshidratación evidentes (o datos de laboratorio), salvo que la persona posea también un defecto en el mecanismo de la sed o no aumente su consumo de líquidos por alguna otra razón.*

En la DI hipofisaria y la nefrógena, la gravedad del defecto en la secreción o la acción de AVP varían mucho de un paciente a otro. En algunos, el defecto es tan abrumador que no puede ser superado ni siquiera por un estímulo intenso como la náusea o la deshidratación grave. En otros, el defecto de la secreción o la acción de AVP es incompleto, y estímulos insignificantes, como la privación de líquidos durante pocas horas, el tabaquismo o la reacción vasovagal, pueden aumentar la osmolaridad urinaria y llevarla hasta 800 mOsm/L. Sin embargo, incluso si los defectos son parciales, es subnormal la relación de la osmolaridad urinaria con la AVP plasmática en personas con DI nefrógena **(fig. 374-3*A*)** o de AVP plasmática con la osmolaridad y el sodio plasmáticos en personas con DI hipofisaria subnormal **(fig. 374-3*B*)**.

En la polidipsia primaria, la patogenia de la polidipsia y la poliuria es la contraria a la de la DI hipofisaria, nefrógena y gestacional. En la polidipsia primaria, un deterioro cognitivo o una anomalía del mecanismo de la sed origina el consumo excesivo de líquidos y un aumento del agua corporal que disminuye la osmolaridad/sodio plasmáticos, la secreción de AVP y la concentración urinaria. A su vez, la dilución de la orina ocasiona un aumento compensador de la excreción de agua libre por la orina que casi siempre contrarresta el incremento del consumo y estabiliza la osmolaridad/sodio plasmáticos en un nivel que está apenas 1 a 2% por debajo de la cifra basal. Por tanto, son poco frecuentes la hiponatremia o la sobrehidratación clínicamente apreciables, salvo que la polidipsia sea muy grave o la diuresis hídrica compensadora se altere por algún fármaco o alguna enfermedad que estimule o simule el efecto antidiurético de la AVP endógena. El aumento de la osmolaridad y sodio plasmáticos que produce la privación de líquidos o la venoclisis de solución salina hipertónica hace que la AVP plasmática aumente de manera normal. Sin embargo, el incremento resultante en la concentración de orina suele ser subnormal, porque la poliuria en sí misma disminuye de forma temporal la capacidad renal para concentrar la orina. Por consiguiente, el nivel máximo de osmolaridad urinaria alcanzado durante la privación de líquidos suele ser idéntico al observado en personas con DI hipofisaria o nefrógena parcial.

Diagnóstico diferencial Cuando hay manifestaciones como polaquiuria, enuresis, nicturia o sed persistente, y no hay glucosuria, debe obtenerse la orina de 24 h con una ingestión de líquidos a discreción para valorar la posibilidad de DI. Si la osmolaridad es <300 mOsm/L y el volumen es >50 mL/kg/día, el paciente tiene DI y es necesario hacer más estudios para identificar el tipo de trastorno y elegir el tratamiento apropiado. Si el volumen y la osmolaridad no concuerdan, se determina si la creatinina urinaria total es normal para el tamaño del paciente (20 a 30 mg/kg/día) a fin de valorar la posibilidad de que no se haya obtenido de manera exacta la orina.

En ocasiones se deduce el tipo de DI por el entorno clínico o los antecedentes personales. No obstante, con frecuencia no se cuenta con tal información, es ambigua o desorientadora, y se necesitan otras estrategias para llegar al diagnóstico diferencial. Si la osmolaridad y el sodio plasmáticos basales están dentro de límites normales, el método tradicional es conocer el efecto de la privación de líquidos y de la inyección de hormona antidiurética en la osmolaridad urinaria. Esto basta para el diagnóstico diferencial *si* la privación de líquidos intensifica la osmolaridad y el sodio plasmáticos por arriba de los límites normales *sin* inducir la concentración de la orina. En tal situación, se descartarán la polidipsia primaria y los defectos parciales en la secreción y acción de la vasopresina, y el efecto que tiene en la osmolaridad urinaria la inyección de 2 μg de desmopresina, análogo de AVP, indica si el paciente tiene DI hipofisaria grave o DI nefrógena grave. Sin embargo, esta estrategia tiene poco valor diagnóstico, o ninguno, si la privación de líquidos origina concentración de la orina, porque los aumentos de la osmolaridad obtenidos antes y después de inyectar la desmopresina son similares en personas con DI hipofisaria *parcial*, DI nefrógena *parcial* y polidipsia primaria. Para diferenciar estos trastornos, se mide la vasopresina plasmática durante la privación de líquidos y se relaciona con el nivel simultáneo de osmolaridad plasmática y urinaria (fig. 374-3). Sin embargo, con esta técnica no siempre se puede distinguir con claridad entre DI hipofisaria parcial y polidipsia primaria, salvo que se haga la medición cuando la osmolaridad y el sodio plasmáticos estén en límites normales o por arriba de los mismos. Dicha concentración es difícil de alcanzar con la sola privación de líquidos, una vez que se produce la concentración de orina. En consecuencia, casi siempre es necesaria la administración breve de solución salina al 3% (0.1 mL/kg de peso corporal por minuto durante 60 a 90 min), y se repite la medición de AVP plasmática. Esta estrategia es muy fiable para el diagnóstico diferencial, pero a menudo es estresante para el paciente, y se necesitan instalaciones especiales y personal especializado para aplicarla de manera segura y exacta.

Una forma más sencilla y menos estresante, pero igualmente fiable, de diferenciar entre DI hipofisaria, DI nefrógena y polidipsia primaria, consiste en comenzar por medir la AVP plasmática basal y la osmolaridad urinaria, sin restricción del consumo de líquidos **(fig. 374-4)**. Si la AVP es normal o alta (>1 pg/mL) y la osmolaridad urinaria concurrente es baja (<300 mOsm/L), el paciente tiene DI nefrógena y la única valoración adicional necesaria es para identificar la causa. Sin embargo, si la cifra basal de AVP plasmática es baja o indetectable (<1 pg/mL) es muy poco probable que exista DI nefrógena, y se puede utilizar MRI del cerebro para diferenciar

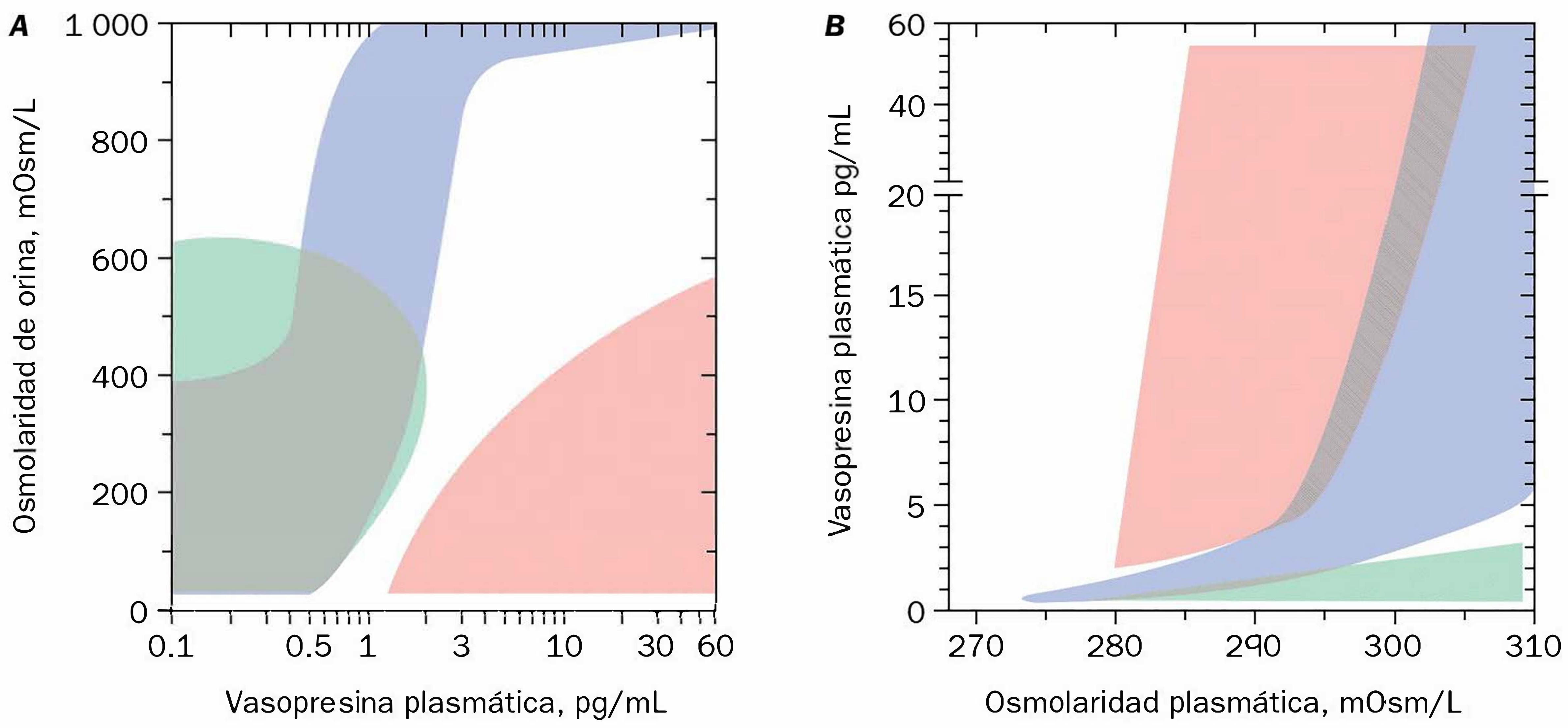


FIGURA 374-3 Relación de AVP plasmática con la osmolaridad urinaria (*A*) y la osmolaridad plasmática (*B*) antes y durante la prueba de privación de líquidos y administración de solución salina hipertónica en pacientes sanos o con polidipsia primaria (zonas azules), diabetes insípida hipofisaria (zonas verdes) o diabetes insípida nefrógena (zonas rosas).

entre DI hipofisaria y polidipsia primaria. En casi todos los adultos y niños sanos, la neurohipófisis emite una señal hiperintensa visible en imágenes mesosagitales con ponderación en T1. Esta "zona brillante" casi siempre se detecta en personas con polidipsia primaria, pero siempre desaparece o es anormalmente pequeña en individuos con DI hipofisaria, incluso si su deficiencia de AVP es parcial. La MRI también ayuda a identificar alteraciones que ocasionan DI hipofisaria o la forma dipsógena de polidipsia primaria (fig. 374-2). El principal obstáculo es que la MRI no es fiable para el diagnóstico diferencial de DI en personas con el síndrome de silla turca vacía, porque no suele generar la zona brillante, ni siquiera cuando la secreción y la acción de AVP son normales. Tampoco se puede usar MRI para diferenciar entre DI hipofisaria y DI nefrógena, porque muchos sujetos con esta última no muestran la zona brillante neurohipofisaria, tal vez porque muestran una tasa alta anormal de secreción y recambio de AVP.

Si no se cuenta con MRI o estudios de AVP que posean la sensibilidad y la especificidad necesarias, y sea impráctica o indeseable una prueba de privación de líquidos, la tercera forma para diferenciar entre DI hipofisaria y nefrógena y la polidipsia primaria es un lapso de prueba a base de desmopresina. Esta prueba debe realizarse con vigilancia rigurosa del sodio sérico y también de la diuresis, de preferencia en un hospital, porque la desmopresina originará hiponatremia en 8 a 24 h si el paciente tiene polidipsia primaria.

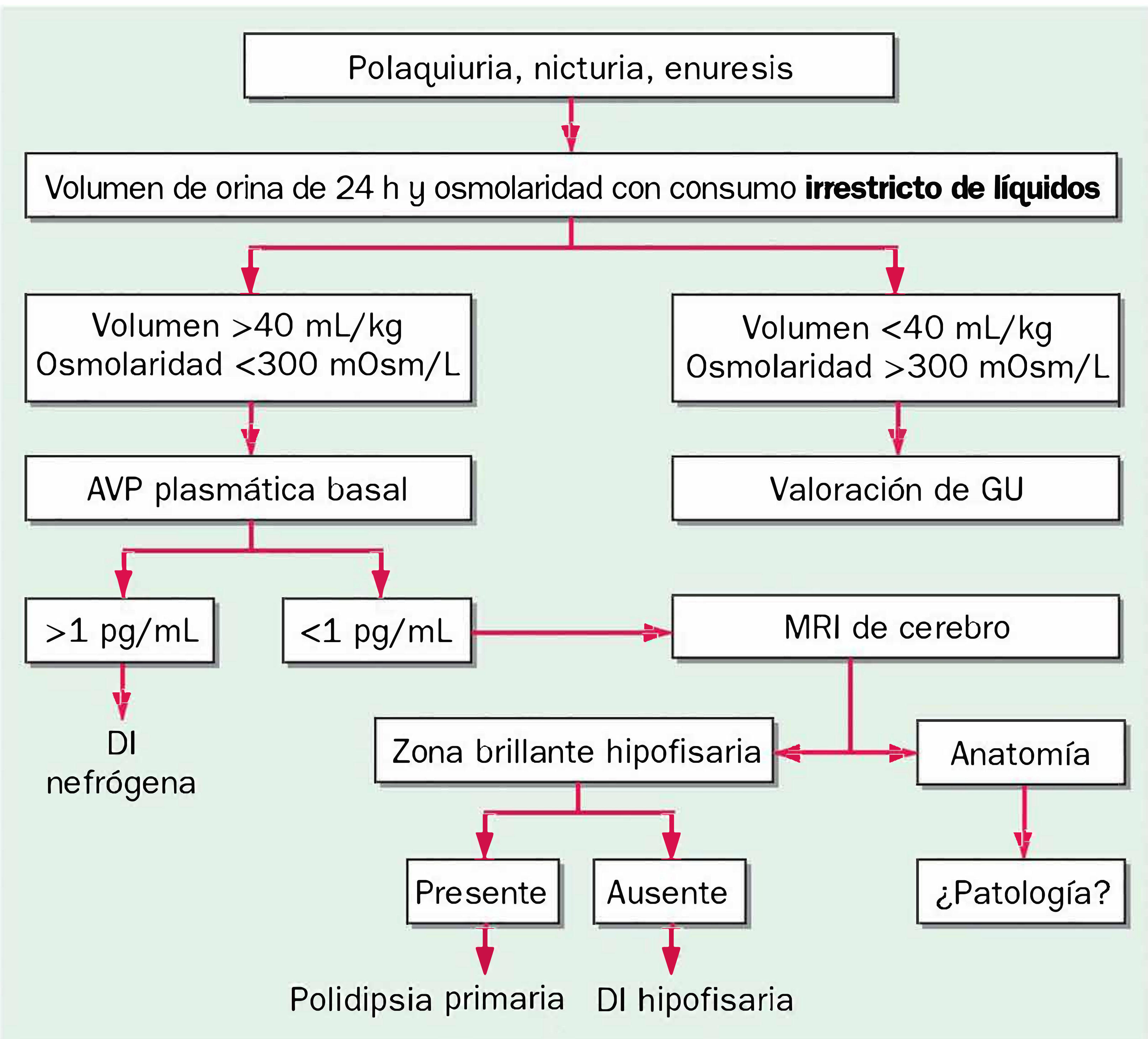


FIGURA 374-4 Algoritmo simplificado para el diagnóstico diferencial de diabetes insípida. Si los síntomas sugieren diabetes insípida (DI), es importante diferenciar dicho síndrome de alguna alteración genitourinaria (GU) con la medición del volumen y la osmolaridad urinaria de 24 h, sin restringir el consumo de líquidos al paciente. Si se confirma la DI, habrá que medir la arginina vasopresina (AVP) plasmática basal, sin restricción del consumo de líquidos. Si AVP es normal o aumentó (>1 pg/mL), es probable que el paciente tenga DI nefrógena. Sin embargo, si el nivel plasmático de AVP es bajo o no detectable, la persona tendrá DI hipofisaria o polidipsia primaria. En ese caso, podrá realizarse MRI del cerebro para diferenciar entre estos dos cuadros, para lo cual se determina si es visible una zona brillante normal en la neurohipófisis en las imágenes mesosagitales con ponderación en T1. Además, puede examinarse la anatomía de la zona hipofisaria/hipotalámica con MRI para buscar evidencias de patología que algunas veces causa DI hipofisaria o la forma dipsógena de polidipsia primaria. La MRI no es un método fiable para el diagnóstico diferencial, salvo que se haya descartado DI nefrógena, porque tampoco se produce la zona brillante, es pequeña o muy débil en tal trastorno.

TRATAMIENTO

Diabetes insípida

Los signos y los síntomas de la DI hipofisaria no complicada se eliminan con el tratamiento con desmopresina (DDAVP), análogo sintético de AVP (fig. 374-1). La DDAVP actúa de manera selectiva en los receptores V2 para aumentar la concentración de orina y disminuir su flujo en una forma que depende de la dosis. La DDAVP también es más resistente a la degradación que AVP, y su duración de acción es tres a cuatro veces mayor. La DDAVP puede administrarse por inyección IV o SC, inhalación nasal o por VO mediante un comprimido de disolución rápida. Las dosis necesarias para controlar la DI hipofisaria varían mucho según el paciente y la vía de administración. Sin embargo, en adultos, van de 1 a 2 µg diarios o c/12 h por inyección; 10 a 20 µg c/12 h o c/8 h por nebulización nasal; o 100 a 400 µg c/12 h o c/8 h por VO. La antidiuresis comienza rápido, y va desde apenas 15 min después de la inyección a 60 min después de la administración oral. Cuando se administra en una dosis que normaliza la osmolaridad urinaria de 24 h (400 a 800 mOsm/L) y el volumen (15 a 30 mL/kg), DDAVP ocasiona un aumento leve (1 a 3%) del agua corporal total y una disminución de la osmolaridad/sodio plasmático que elimina pronto la sed y la polidipsia (fig. 374-5). Como consecuencia, el equilibrio hídrico se conserva dentro de los límites normales. No surge hiponatremia salvo que el volumen de orina disminuya en exceso (a <10 mL/kg al día) o sea excesiva la ingestión de líquido por alguna alteración acompañante en el mecanismo de la sed o las funciones cognitivas. Por fortuna, las alteraciones en la sed son raras, y si se enseña al paciente a beber líquidos sólo cuando tenga sed verdadera, podrá administrarse en forma segura DDAVP en dosis suficientes para normalizar la diuresis sin necesidad de permitir el escape intermitente para prevenir la intoxicación hídrica.

La polidipsia primaria no puede tratarse de forma inocua con DDAVP ni con ningún otro antidiurético, porque al eliminar la poliuria no se elimina la urgencia de beber líquidos. Por consiguiente, siempre produce hiponatremia u otros signos de intoxicación hídrica, casi siempre en 8 a 24 h si se normalizó por completo la diuresis. No hay una sola manera siempre eficaz de corregir la polidipsia exógena o psicógena, pero la forma yatrógena puede mejorar con la enseñanza del paciente.

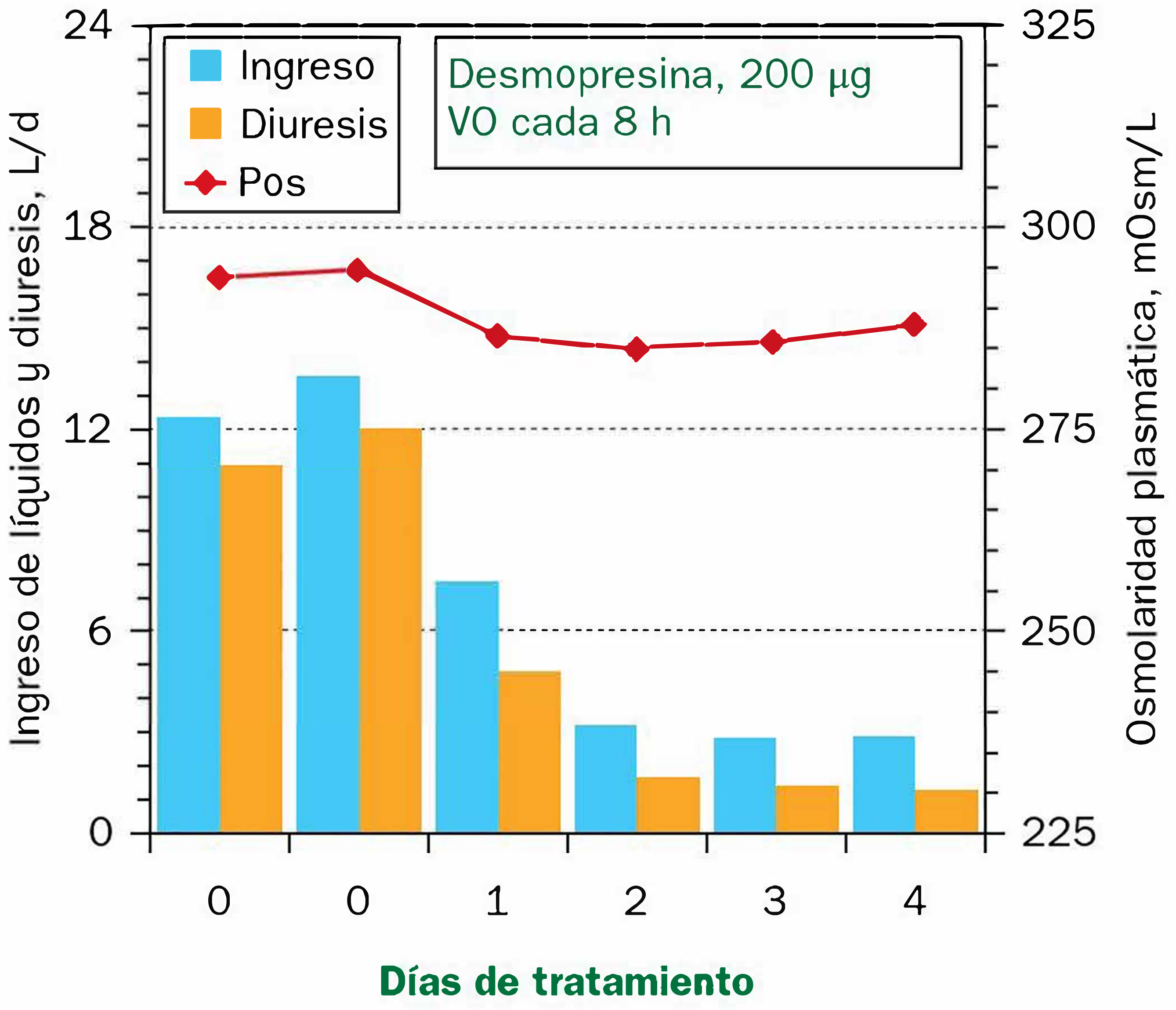


FIGURA 374-5 Efecto de la administración de desmopresina en el consumo de líquidos (*barras azules*), diuresis (*barras naranjas*) y osmolaridad plasmática (*línea roja*) en una persona con diabetes insípida hipofisaria sin complicaciones. Hay que observar que el tratamiento disminuye rápido la ingestión de líquidos y la diuresis a lo normal, con apenas un aumento pequeño en el agua corporal, como se manifiesta por la disminución leve de la osmolaridad plasmática.

Para reducir al mínimo el riesgo de intoxicación hídrica, hay que advertir a todos los pacientes sobre el uso de otros fármacos como los diuréticos tiazídicos o la carbamazepina (tegretol) que alteran de manera directa o indirecta la excreción urinaria de agua libre.

El tratamiento con dosis habituales de DDAVP no se modifica por la poliuria y la polidipsia de la DI nefrógena. Si la resistencia es parcial, puede superarse con dosis 10 veces mayores, pero el tratamiento es muy costoso e incómodo para utilizarlo por tiempo prolongado. Sin embargo, el tratamiento con dosis habituales de un diurético tiazídico o amilorida, junto con una dieta hiposódica y un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (como indometacina) suele disminuir del 30 al 70% la poliuria y la polidipsia, y puede eliminarla del todo en algunos pacientes. Los efectos secundarios como la hipopotasemia y la irritación gástrica se reducen al mínimo con amilorida o potasio complementario, o si los fármacos se toman junto con los alimentos.

HIPERNATREMIA HIPODÍPSICA

El aumento de la osmolaridad/sodio plasmático por arriba de los límites normales (hipernatremia hipertónica) se origina por disminución del agua corporal total o aumento del sodio corporal total. La primera situación es consecuencia de que el sujeto no ha ingerido suficiente líquido para reponer la pérdida de agua urinaria normal o aumentada e imperceptible. El consumo insuficiente puede deberse a privación de agua o ausencia de sed (hipodipsia). La causa más frecuente del aumento del sodio corporal total es el hiperaldosteronismo primario **(cap. 379)**. En contadas ocasiones es consecuencia de la ingestión de solución salina hipertónica en la forma de agua de mar o una fórmula para lactantes mal preparada. Sin embargo, incluso en estas variantes de la hipernatremia también contribuye el consumo insuficiente de agua. Este capítulo se centra en la hipernatremia hipodípsica, que es la forma de hipernatremia causada por un defecto primario en el mecanismo de la sed.

Manifestaciones clínicas La hipernatremia hipodípsica es un síndrome caracterizado por deshidratación hipertónica crónica o recidivante. La gravedad de la hipernatremia varía mucho y casi siempre se acompaña de signos de hipovolemia, como taquicardia, hipotensión postural, hiperazoemia, hiperuricemia e hipopotasemia por aldosteronismo secundario. También pueden surgir debilidad muscular, dolor, rabdomiólisis, hiperglucemia, hiperlipidemia e insuficiencia renal aguda. El sujeto a veces muestra obnubilación o coma, pero por lo común no se detectan. A pesar de los niveles plasmáticos de AVP inapropiadamente bajos, no se manifiesta DI como cuadro inicial, pero puede surgir durante la rehidratación conforme se normalizan la volemia, la presión arterial y la osmolaridad/sodio plasmático y disminuya todavía más la AVP plasmática.

Etiología La hipodipsia suele deberse a hipogenesia o a la destrucción de los osmorreceptores en la adenohipófisis, que regulan la sed. Dichos defectos son consecuencia de diversas malformaciones congénitas de estructuras en la línea media del encéfalo, o pueden ser adquiridos por enfermedades como oclusiones de la arteria comunicante anterior, tumores primarios o metastásicos del hipotálamo, traumatismo craneoencefálico, cirugía, enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis e histiocitosis, sida y encefalitis por citomegalovirus. Por su proximidad, también hay afectación de los osmorreceptores que regulan la secreción de AVP. Por consiguiente, casi no reacciona la secreción de AVP, o no lo hace, a la estimulación hiperosmótica **(fig. 374-6)**, pero en casi todos los casos aumenta de manera normal con estímulos no osmóticos como náusea o disminuciones grandes de la volemia o la presión arterial, lo que indica que la neurohipófisis está intacta.

Fisiopatología La hipodipsia hace que la persona no ingiera suficiente agua para reponer las pérdidas renales o extrarrenales obligadas. Como consecuencia, la osmolaridad y el sodio plasmáticos suelen aumentar a concentraciones en extremo altas antes de que se detecte el problema. En muchos casos, la pérdida urinaria de agua contribuye poco, o nada, a la deshidratación, porque la AVP sigue siendo secretada en las cantidades pequeñas necesarias para concentrar la orina. En algunos pacientes, esto parece deberse a la estimulación hipovolémica o a la destrucción incompleta de los osmorreceptores de la AVP, porque la AVP plasmática disminuye y surge DI durante la rehidratación (fig. 374-6). Sin embargo, en otros casos la AVP plasmática no disminuye durante la rehidratación, incluso si la persona está sobrehidratada. Como consecuencia, se produce un sín-

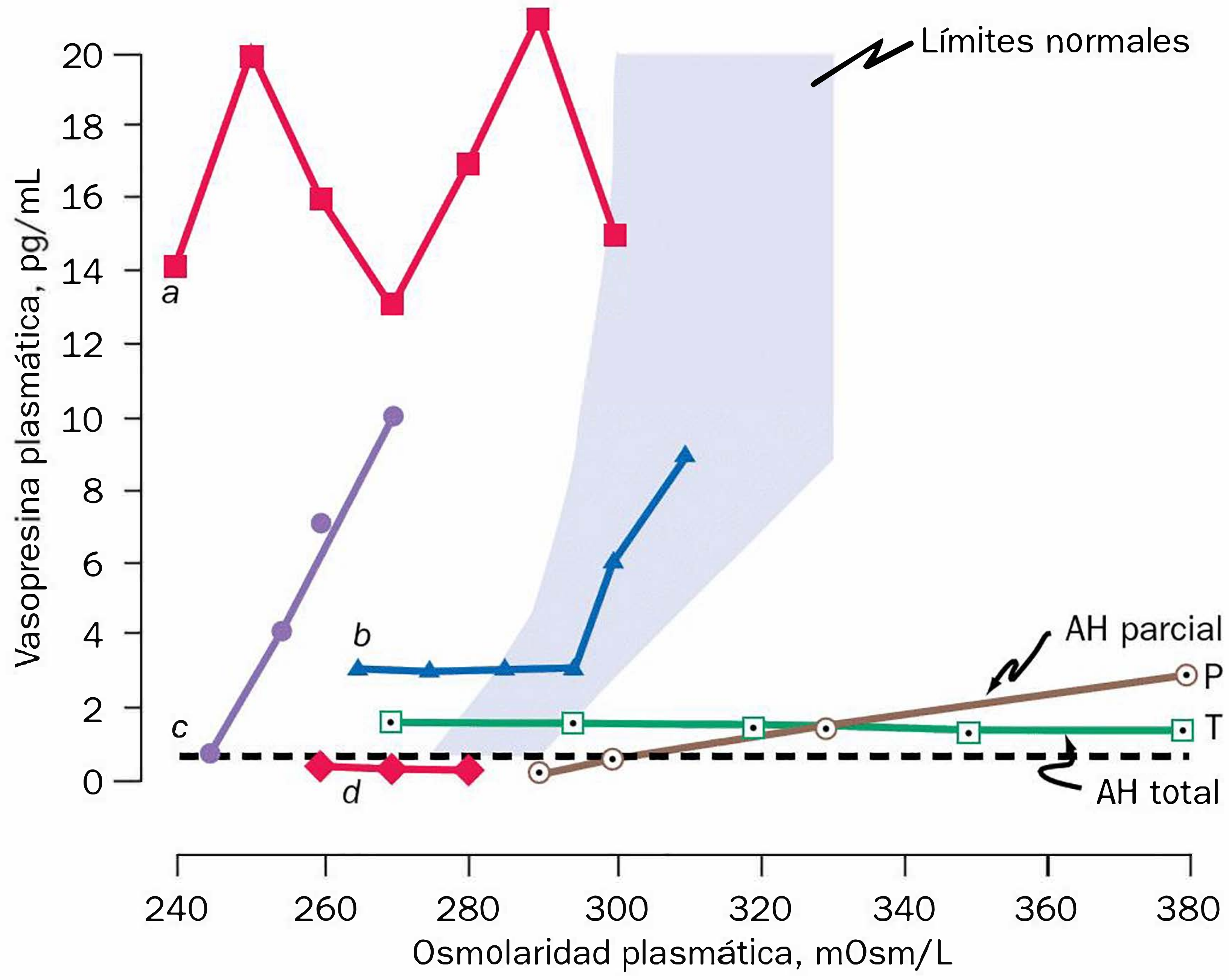


FIGURA 374-6 Heterogeneidad de la disfunción osmorreguladora en la hipernatremia adípsica (AH) y el síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD). Cada línea muestra de forma esquemática la relación de la arginina vasopresina plasmática (AVP) con la osmolaridad plasmática durante la carga de agua o la administración de solución salina al 3% en el individuo con AH (*símbolos abiertos*) o SIAD (*símbolos cerrados*). El área sombreada señala los límites normales de la relación. La línea de guiones horizontales indica el nivel de AVP plasmática por debajo del cual no se detecta la hormona y no hay concentración de orina. Las líneas P y T representan a pacientes con una deficiencia selectiva en la osmorregulación de la sed y AVP que es parcial (⊙) o total (⊡). En este último caso, la AVP plasmática no cambia en reacción a los aumentos o las disminuciones de la osmolaridad plasmática, sino que queda dentro del límite suficiente para concentrar la orina, incluso si la sobrehidratación ocasiona hiponatremia hipotónica. Por el contrario, si la deficiencia de la osmorregulación es parcial (⊙), la rehidratación del paciente suprime la AVP plasmática a concentraciones que originan dilución de orina y poliuria antes de que disminuyan a lo normal la osmolaridad plasmática y el sodio. Las líneas *a-d* representan diferentes defectos en la osmorregulación de la AVP plasmática observados en personas con SIADH o SIAD. En *a* (■), hay un aumento pronunciado de AVP plasmática y fluctúa de forma amplia sin relación con los cambios en la osmolaridad plasmática, lo cual denota pérdida completa de la osmorregulación. En *b* (▲), la AVP plasmática permanece fija en un nivel un poco alto hasta que la osmolaridad plasmática alcanza las concentraciones normales, momento en el que comienza a aumentar de manera apropiada, lo cual denota un defecto selectivo en el componente inhibidor del mecanismo osmorregulador. En *c* (●), la AVP plasmática aumenta en correlación cercana con la osmolaridad plasmática, antes de que esta última alcance límites normales, lo que indica un reajuste en sentido descendente del osmostato. En *d* (◆), la AVP plasmática al parecer es osmorregulada de forma normal, lo cual sugiere que la antidiuresis inapropiada se origina por otra irregularidad.

drome de hiponatremia idéntico al de la antidiuresis inapropiada, lo que sugiere que los osmorreceptores de AVP generan de manera normal estímulos inhibidores y activadores de la neurohipófisis, y los pacientes ya no pueden estimular o suprimir osmóticamente la secreción tónica de la hormona, porque ambos tipos de estímulos han sido eliminados de forma total por las mismas alteraciones que destruyeron el mecanismo osmorregulador de la sed. En unos cuantos enfermos también se destruye la neurohipófisis, lo que resulta en una combinación de DI hipofisaria crónica e hipodipsia, que es muy difícil de tratar y corregir.

Diagnóstico diferencial La hipernatremia hipodípsica casi siempre puede diferenciarse de otras causas de consumo insuficiente de líquidos (p. ej., coma, parálisis, sujeción física, indisponibilidad de agua potable) por los antecedentes clínicos y el entorno. Los episodios previos o la negación de la sed, y que el paciente no beba líquidos de manera espontánea cuando está consciente, sin restricciones y con hipernatremia son virtualmente diagnósticos. La hipernatremia ocasionada por la retención o ingestión excesiva de sodio se distingue por la presencia de sed y también por los signos físicos y los datos de laboratorio de hipervolemia más que de hipovolemia.

TRATAMIENTO

Hipernatremia hipodípsica

La hipernatremia hipodípsica debe tratarse con la ingestión de agua si la persona está alerta y colabora, o con la infusión de soluciones hipotónicas (solución salina al 0.45% o solución glucosada al 5% en agua), en caso de que no sea así. Es posible calcular la cantidad de agua libre en litros necesaria para corregir la deficiencia (ΔFW) a partir del peso corporal en kg (BW), y la concentración sérica de sodio en mM/L (S_{Na}), con la fórmula $\Delta FW = 0.5BW \times ([S_{Na} - 140]/140)$. Si aumenta la glucosa sérica (S_{Glu}), hay que corregir S_{Na} medida a (S_{Na}^*), con la fórmula $S_{Na}^* = S_{Na} + ([S_{Glu} - 90]/36)$. Es importante administrar en 24 a 48 h la cantidad anterior, a la que se agregará el aporte para cubrir las pérdidas insensibles continuas y por la orina. Es esencial la monitorización de sodio sérico y también del consumo de líquidos y la diuresis, porque de la extensión de la deficiencia de osmorreceptores depende que algunos pacientes presenten DI por deficiencia de AVP y necesiten DDAVP hasta la rehidratación completa; otros tendrán hiponatremia y un síndrome similar al de antidiuresis inapropiada (SIAD, *syndrome of inappropriate antidiuresis*) en caso de sobrehidratación. Si hay hiperglucemia o hipopotasemia, deben administrarse complementos de insulina o de potasio, con la expectativa de interrumpirlos poco después de completar la rehidratación. Habrá que realizar monitorización de urea/creatinina plasmáticas en busca de signos de insuficiencia renal aguda causada por rabdomiólisis, hipovolemia e hipotensión.

Una vez que el paciente quedó rehidratado, hay que realizar MRI del cerebro y estudios de la función de la adenohipófisis en busca de la causa y los defectos colaterales en otras funciones hipotalámicas. Es importante emprender un plan terapéutico de largo plazo para prevenir o reducir al mínimo la reaparición del desequilibrio de líquidos y electrólitos. Debe incluir un método práctico para regular el consumo de líquidos de acuerdo con variaciones en el balance de agua, como lo indiquen los cambios en el peso corporal o el sodio sérico, determinados por analizadores de monitoreo domésticos. Recetar un consumo constante de líquidos no es una medida eficaz y puede ser peligrosa, porque no tiene en cuenta las grandes variaciones incontroladas en la pérdida insensible que de forma inevitable se derivan de cambios en la temperatura ambiente y la actividad física.

HIPONATREMIA POR ANTIDIURESIS INAPROPIADA

La disminución de la osmolaridad y sodio séricos por debajo de límites normales (hiponatremia hipotónica) proviene de tres tipos de desequilibrio de sodio y agua: 1) aumento del agua corporal total que rebasa el aumento del sodio corporal total (hiponatremia hipervolémica); 2) disminución del sodio corporal en grado mayor que la disminución del agua corporal (hiponatremia hipovolémica), o 3) aumento del agua corporal con cambios mínimos o nulos en el sodio orgánico (hiponatremia euvolémica) **(cap. 49)**. Las tres formas se acompañan de incapacidad para la dilución total de la orina, y para desencadenar diuresis hídrica en casos de hiponatremia hipotónica. No obstante, los trastornos con los que se asocian y los tipos de desequilibrio de sal y agua que surgen como resultado son diferentes. La forma hipervolémica por lo general aparece en trastornos como insuficiencia cardiaca congestiva o cirrosis, en los que se retiene agua en exceso respecto del sodio. La forma hipovolémica por lo general aparece en trastornos como la diarrea grave, abuso de diuréticos o deficiencia mineralocorticoide, en la que se pierde más sodio que agua. Sin embargo, la hiponatremia euvolémica depende más bien de la expansión del agua corporal total causada por el consumo excesivo de la misma. Los trastornos de la dilución suelen deberse a un defecto en la supresión osmótica de AVP que puede tener dos causas. La primera es un estímulo no hemodinámico como la náusea o la deficiencia de cortisol, que se corrigen rápido con antieméticos o cortisol. La segunda es un defecto primario en la osmorregulación ocasionado por otros trastornos como un cáncer, apoplejía o neumonía, en que es imposible la corrección fácil o rápida; esto último se conoce como síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*). Con mucha menor frecuencia, la hiponatremia euvolémica también es consecuencia de activación independiente de AVP de los receptores V_2 renales, variante conocida como antidiuresis nefrógena inapropiada o NSIAD (*nephrogenic inappropriate antidiuresis*). En este capítulo se exponen las dos formas de esta última.

Características clínicas La antidiuresis de cualquier causa disminuye el volumen de orina y aumenta su concentración. Si no se acompaña de una disminución correspondiente del consumo de líquidos o un aumento de la pérdida imperceptible, la disminución de la diuresis origina retención excesiva de agua que se expande y diluye los líquidos corporales. Si la hiponatremia se produce poco a poco o ha estado presente después de varios días, puede ser en gran medida asintomática. No obstante, si surge de manera aguda, suele acompañarse de síntomas y signos de intoxicación hídrica, que pueden incluir cefalea leve, confusión, anorexia, náusea, vómito, coma y convulsiones. La hiponatremia aguda y grave puede ser letal. Otros signos y síntomas clínicos varían mucho con el tipo de hiponatremia. La forma hipervolémica se caracteriza por edema generalizado y otros signos de expansión volumétrica pronunciada. El cuadro contrario es evidente en la forma hipovolémica. Sin embargo, en SIADH, SIAD y otras formas de hiponatremia euvolémica, no se manifiestan signos evidentes de expansión o contracción volumétrica.

Etiología En el SIADH, la secreción inapropiada de AVP tiene diferentes causas. Éstas incluyen producción ectópica de AVP por cáncer pulmonar u otras neoplasias, liberación ectópica inducida por enfermedades o fármacos y administración exógena de AVP, DDAVP o grandes dosis de oxitocina **(cuadro 374-2)**. Las formas ectópicas son consecuencia de la expresión irregular del gen *AVP-MPII* por cánceres primarios o metástasis. Las formas eutópicas surgen más a menudo en personas con infecciones agudas o apoplejía, pero también se han vinculado con otras muchas enfermedades o lesiones del sistema nervioso. Se desconocen los mecanismos por los cuales estas enfermedades interfieren en la supresión osmótica de AVP. El defecto en la osmorregulación adopta cuatro formas diferentes (fig. 374-6). En una de las más comunes (reajuste del osmostato), la secreción de AVP conserva su respuesta completa a los cambios en la osmolaridad y el sodio plasmáticos, pero el umbral, o punto de ajuste, del sistema osmorregulador es anormalmente bajo. Estas personas difieren de las que tienen otros tipos de SIADH en que pueden suprimir al máximo la AVP plasmática y diluir su orina si el ingreso de líquidos es lo suficientemente grande como para disminuir su osmolaridad y sodio plasmáticos hasta el punto de ajuste más bajo. En casi todos los pacientes, el SIADH se resuelve y remite en forma espontánea en 2 a 3 semanas, pero cerca del 10% de los casos son crónicos. Otro subgrupo más pequeño (cerca del 10% del total) muestra antidiuresis inapropiada sin un defecto demostrable en la osmorregulación de AVP plasmática (fig. 374-6). En algunos de los pacientes, casi todos niños de corta edad, la antidiuresis inapropiada puede atribuirse a una mutación constitutivamente activadora del gen del receptor V_2. Esta variante poco común puede denominarse SIAD nefrógena familiar (NSIAD, *nephrogenic SIAD*) para diferenciarla de otras causas posibles del síndrome. La antidiuresis inapropiada en estas personas parece ser permanente, aunque la hiponatremia es variable y tal vez se debe a diferencias individuales en el consumo de líquidos.

Fisiopatología La menor supresión osmótica de la antidiuresis ocasiona retención excesiva de agua y dilución de líquidos corporales sólo si el ingreso de agua excede las pérdidas imperceptibles y las urinarias. El consumo excesivo a veces se debe a un defecto acompañante de la osmorregulación de la sed (dipsógeno), pero también puede ser psicógeno o yatrógeno, lo que incluye la administración IV excesiva de soluciones hipotónicas. En el SIADH y otras formas de hiponatremia euvolémica, la disminución de la osmolaridad y el sodio plasmáticos y el aumento del volumen extracelular e intracelular son proporcionales a la cantidad de agua retenida. Por eso, el incremento de 10% del agua corporal (unos 4 L en un adulto de

CUADRO 374-2 Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)

Neoplasias	Neurológicas
Carcinomas	Síndrome de Gillain-Barré
Pulmón	Esclerosis múltiple
Duodeno	Delirium tremens
Páncreas	Esclerosis lateral amiotrófica
Ovarios	Hidrocefalia
Vejiga, uréter	Psicosis
Otras neoplasias	Neuropatía periférica
Timoma	Malformaciones congénitas
Mesotelioma	Agenesia del cuerpo calloso
Adenoma bronquial	Labio/paladar hendidos
Carcinoide	Otros defectos de la línea media
Gangliocitoma	Metabólicas
Sarcoma de Ewing	Porfiria intermitente aguda
Traumatismo craneoencefálico (no penetrante y penetrante)	Pulmonar
	Asma
Infecciones	Neumotórax
Neumonía, bacteriana o viral	Respiración con presión positiva
Abscesos, pulmonar o cerebral	Fármacos
Cavitación (aspergilosis)	Vasopresina o desmopresina
Tuberculosis, pulmonar o cerebral	Inhibidores de la recaptación de serotonina
Meningitis bacteriana o viral	Oxitocina en dosis altas
Encefalitis	Vincristina
Sida	Carbamazepina
Vascular	Nicotina
Oclusiones y hemorragias cerebrovasculares	Fenotiacinas
Trombosis del seno cavernoso	Ciclofosfamida
	Antidepresores tricíclicos
	Inhibidores de la monoamino oxidasa

70 kg) disminuye cerca de 10% la osmolaridad y el sodio plasmáticos (alrededor de 28 mOsm/L, o 14 meq/L). Un aumento del agua corporal de tal magnitud rara vez se detecta en la exploración física, pero se refleja en un aumento de peso de unos 4 kg. En este caso también aumenta la filtración glomerular y la hormona natriurética auricular y suprime la actividad de la renina plasmática, lo que intensifica la excreción urinaria de sodio. La reducción resultante del sodio corporal total disminuye la expansión del volumen extracelular, pero agrava la hiponatremia y expande todavía más el volumen intracelular; esta última situación aumenta el edema cerebral y la presión intracraneal, lo que probablemente ocasiona muchas de las manifestaciones de la intoxicación hídrica aguda. En término de días, dicho edema puede contrarrestarse con la inactivación o eliminación de solutos intracelulares, lo que resulta en la remisión de síntomas a pesar de que persista la hiponatremia.

En la hiponatremia tipo I (hipervolémica) o tipo II (hipovolémica), al parecer la supresión osmótica de la secreción de AVP se contrarresta con un estímulo hemodinámico que es consecuencia de una gran disminución del gasto cardiaco o la volemia eficaz. La antidiuresis resultante se intensifica por el menor suministro distal del filtrado glomerular, resultado de la mayor reabsorción de sodio en la nefrona proximal. Si la disminución de la diuresis no se acompaña de una reducción correspondiente en el consumo de agua o una mayor pérdida imperceptible, se expandirán y diluirán los líquidos corporales, lo cual ocasionará hiponatremia a pesar de un aumento del sodio corporal. Sin embargo, a diferencia del SIADH y otras formas de hiponatremia euvolémica, la filtración glomerular disminuye y aumenta la actividad de renina plasmática y aldosterona. Por consiguiente, es poca la excreción urinaria de sodio (salvo que se bloquee la reabsorción de sodio con un diurético), y la hiponatremia suele acompañarse de edema, hipopotasemia, hiperazoemia e hiperuricemia. En la hiponatremia tipo II (hipovolémica) también hay retención de sodio y agua como una respuesta compensadora apropiada a la depleción intensa.

Diagnóstico diferencial El SIADH es un diagnóstico de exclusión y casi siempre se establece con base en la anamnesis, la exploración física y los datos básicos de laboratorio. En caso de hiperglucemia, para estimar su contribución a la disminución del sodio plasmático se mide la osmolaridad plasmática a fin de obtener un cálculo más exacto de la tonicidad "efectiva" verdadera de los líquidos corporales, o se hace la corrección del sodio plasmático medido para conocer la reducción causada por la hiperglucemia, y para ello se usa la fórmula simplificada:

$$P_{na}\text{ corregido} = P_{na}\text{ medido} + (P_{glu} - 90)/36$$

en que P_{na} = sodio plasmático en meq/L y P_{glu} = glucosa plasmática en mg/100 mL.

Si la osmolaridad plasmática o el sodio plasmático corregido están por debajo de los límites normales, se produce hiponatremia hipotónica y hay que emprender más valoraciones para conocer su tipo y administrar un tratamiento inocuo y eficaz. Esta diferenciación es factible si se valoran los indicadores clínicos habituales del volumen extracelular del líquido (cuadro 374-3). Si los datos son ambiguos o contradictorios, es conveniente medir la actividad de la renina plasmática o la *velocidad* de la excreción urinaria de sodio *a condición* de que la hiponatremia no esté en la fase de recuperación o se deba a un defecto primario en la conservación renal de sodio, abuso de diuréticos o hipoaldosteronismo hiporreninémico. Este último puede sospecharse si el nivel de potasio sérico es alto, y no bajo, como suele observarse en la hiponatremia tipos I y II. Las mediciones de AVP plasmática no ayudan a diferenciar SIADH de otros tipos de hiponatremia, porque las concentraciones plasmáticas aumentan de forma semejante en todas estas entidades. En pacientes que cumplen con los criterios clínicos de hiponatremia tipo III (euvolémica) habrá que medir también el cortisol plasmático matinal para descartar insuficiencia suprarrenal secundaria. Si tal hormona es normal y no hay antecedentes de náusea o vómito, se confirmará el diagnóstico de SIADH y habrá que emprender la búsqueda cuidadosa de cáncer pulmonar oculto u otras causas frecuentes del síndrome (cuadro 374-2).

Hay que sospechar SIAD debido a la mutación activadora del gen del receptor V_2, si la hiponatremia se manifiesta en un niño o varios miembros de la familia, o es resistente al tratamiento con un vaptano (véase adelante). En ese caso, habrá que medir la AVP plasmática para confirmar que muestra supresión apropiada mientras están presentes la hiponatremia y la antidiuresis, y hay que confirmar la secuencia del gen del receptor V_2 en la medida de lo posible.

TRATAMIENTO

Hiponatremia

El tratamiento de la hiponatremia difiere con el tipo, la gravedad y la duración de los síntomas. En el SIADH sintomático y agudo, el objetivo debe ser aumentar la osmolaridad o el sodio plasmáticos, con una velocidad aproximado de 1% por hora, hasta que alcancen concentraciones cercanas a 270 mOsm/L o 130 meq/L, de forma respectiva. Lo anterior se logra de dos formas. La primera consiste en la infusión de solución salina hipertónica (3%) con una velocidad aproximada de 0.05 mL/kg de peso corporal por minuto. Este tratamiento a menudo produce una diuresis de solutos que sirve para eliminar parte del exceso de agua. El otro tratamiento consiste en disminuir el agua corporal con la administración de un antagonista del receptor 2 de AVP (vaptano) para bloquear el efecto antidiurético de AVP y aumentar el volumen de orina (fig. 374-7). Uno de los vaptanos, el antagonista combinado V_2/V_{1a} (conivaptán), se ha aprobado para el tratamiento IV intrahospitalario de corto plazo de SIADH. Debe administrarse en una dosis de impregnación de 20 mg por vía IV durante 30 min, seguida de infusión continua de 20 mg en 24 h. Otro vaptano (tolvaptán) puede administrarse por VO en dosis inicial de 15 mg con aumento a 30 o 60 mg a intervalos de 24 h, según el efecto. Con cualquiera de los métodos, el consumo de líquidos debe restringirse a menos del volumen del gasto urinario. Como la magnitud del efecto acuarético de los vaptanos varía de una persona a otra, la velocidad de aumento del sodio sérico también varía si el consumo de líquido se fija a una velocidad constante. Esta variabilidad en el efecto puede reducirse o eliminarse con la vigilancia continua de la diuresis y con el ajuste de la velocidad de los líquidos IV o la ingestión oral de líquidos de modo que se reduzca el agua corporal a una velocidad constante. La regulación del consumo de líquidos para que sea menor al gasto urinario en 5 mL/kg de peso corporal/h aumentará el sodio sérico a una velocidad cercana a 1%/h. En cualquier caso, el sodio sérico debe medirse cada 2 a 4 h para asegurar que no aumente a una velocidad >1 meq/L/h ni rebase el límite normal superior. Hacer esto puede ocasionar mielinólisis protuberancial

CUADRO 374-3 Diagnóstico diferencial de la hiponatremia basado en la valoración clínica del volumen de líquido extracelular (ECFV)

SIGNOS CLÍNICOS	TIPO I, HIPERVOLÉMICA	TIPO II, HIPOVOLÉMICA	TIPO III, EUVOLÉMICA	SIADH, SIAD EUVOLÉMICOS
Anamnesis				
CHF, cirrosis o nefrosis	Sí	No	No	No
Pérdida de sodio y agua	No	Sí	No	No
Deficiencia de ACTH-cortisol, náusea o vómito	No	No	Sí	No
Exploración física				
Edema generalizado, ascitis	Sí	No	No	No
Hipotensión postural	Posible	Posible	Posible[a]	No
Datos de laboratorio				
BUN, creatinina	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel bajo dentro de lo normal
Ácido úrico	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel bajo dentro de lo normal
Potasio sérico	Nivel bajo dentro de lo normal	Nivel bajo dentro de lo normal[b]	Normal[c]	Normal
Urato sérico	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Albúmina sérica	Nivel bajo dentro de lo normal	Normal-alto	Normal	Normal
Cortisol sérico	Normal-alto	Normal-alto[d]	Bajo[e]	Normal
Actividad de renina plasmática	Alto	Alto	Bajo[f]	Bajo
Sodio en orina (meq × unidad de tiempo)[g]	Bajo	Bajo[h]	Bajo[i]	Alto[i]

[a] La hipotensión postural puede aparecer en la insuficiencia suprarrenal secundaria (que depende de ACTH), a pesar de que suelen ser normales el volumen extracelular y la aldosterona. [b] El potasio sérico puede ser alto si la hipovolemia se debe a deficiencia de aldosterona. [c] El potasio sérico puede ser bajo si el vómito ocasiona alcalosis. [d] El cortisol sérico es bajo si la hipovolemia proviene de insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison). [e] El cortisol sérico será normal o alto si las causas son náusea y vómito, y no insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de ACTH). [f] La actividad de renina plasmática puede ser alta si la causa es la insuficiencia suprarrenal secundaria (ACTH). [g] El sodio urinario debe expresarse en velocidad de expresión y no en la concentración del mismo. En un adulto hiponatrémico, la velocidad de excreción >25 meq/día (o 25 µeq/mg de creatinina) podría considerarse alta. [h] La velocidad de excreción de sodio urinario puede ser alta si la hipovolemia se debe a abuso de diuréticos, insuficiencia suprarrenal primaria u otras causas de pérdida renal de sodio. [i] La velocidad de excreción urinaria de sodio puede ser baja si el consumo se restringe por síntomas o tratamiento.

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; SIAD, síndrome de antidiuresis inapropiada.

central (central pontina), un síndrome neurológico agudo que puede ser letal y se caracteriza por cuadriparesias, ataxias y movimientos extraoculares irregulares.

En el SIADH crónico o con síntomas mínimos, la hiponatremia puede y debe corregirse de forma gradual; para lograrlo se restringe el consumo total de líquidos a menos de la suma de la pérdida por orina y la imperceptible. El agua proveniente de los alimentos (300 a 700 mL/día) por lo común se acerca a las pérdidas imperceptibles basales en adultos, por lo que el objetivo debe ser disminuir el consumo total a discreción (todos los líquidos) a cerca de 500 mL, menos que el volumen de orina producida. Suele haber problemas con el cumplimiento

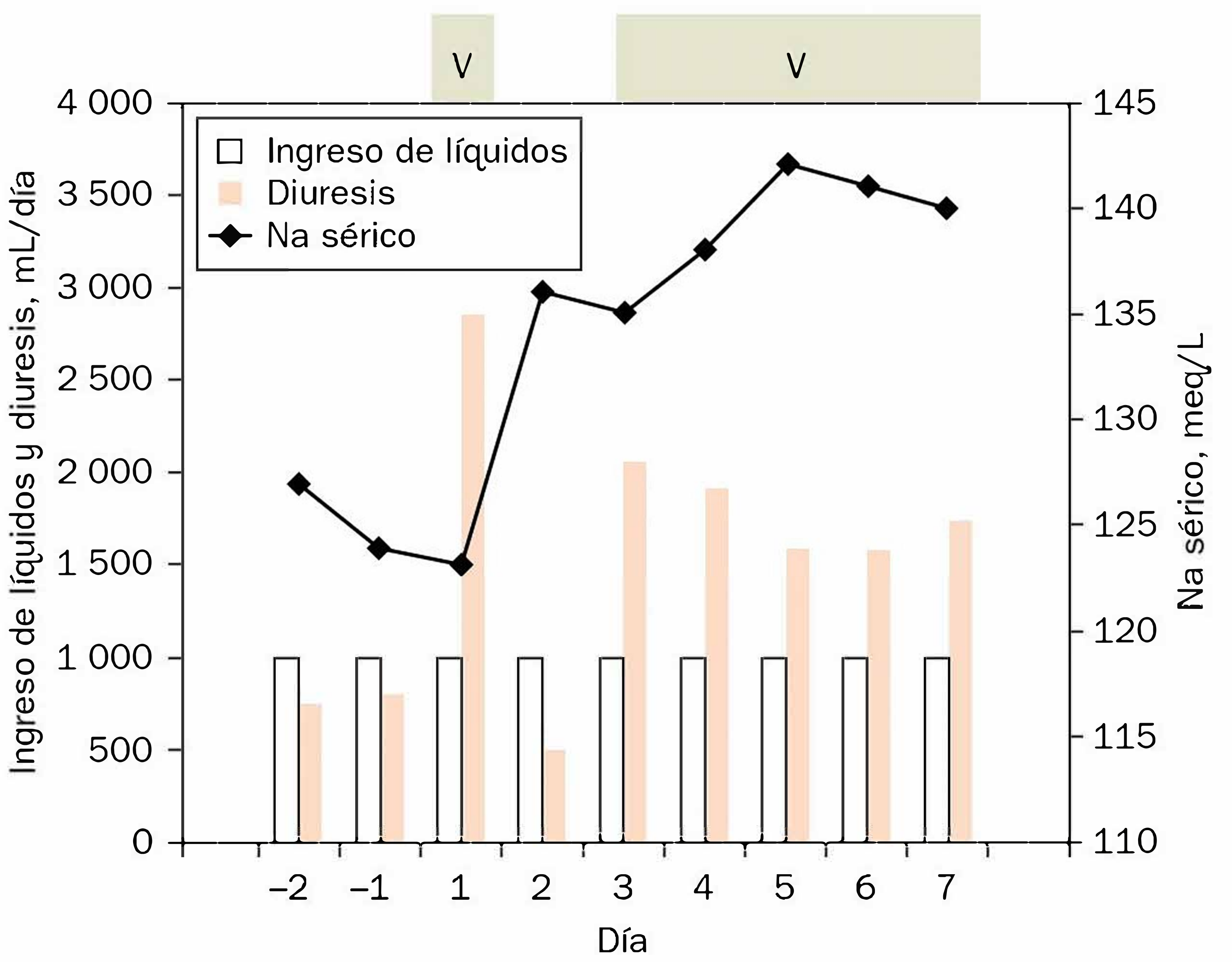


FIGURA 374-7 Efecto de la administración de un vaptano en el equilibrio hídrico en una persona con síndrome crónico de hormona antidiurética inapropiada (SIADH). Los periodos de administración del vaptano (V) están indicados por los cuadrados verdes en la parte superior. El volumen de orina está indicado por barras naranja. La ingestión de líquido se muestra con las barras abiertas. El consumo se restringió a 1 L/día durante todo el día. El sodio sérico está indicado por la línea negra. Hay que advertir que el sodio aumentó de forma progresiva cuando el vaptano incrementó la diuresis a niveles que rebasaron con toda claridad el consumo de líquidos.

de este régimen, e incluso si se logra, por lo común sólo disminuye 1 a 2% al día el agua corporal y los incrementos de sodio séricos. En consecuencia, suelen necesitarse otras estrategias. El antagonista de AVP2 oral, tolvaptán, es el más adecuado para este fin. La mejor estrategia para tratar SIADH crónico es la administración por VO de un vaptano, tolvaptán o antagonistas V_2 selectivos, que también aumenta la excreción urinaria de agua al bloquear el efecto antidiurético de AVP. A veces se necesita una restricción moderada del ingreso de líquidos para lograr el control de la hiponatremia. Se ha aprobado para el tratamiento de SIADH no urgente, con dosis intrahospitalarias iniciales. Otras estrategias son la administración oral de 150 a 300 mg de demeclociclina tres o cuatro veces al día, que induce una forma reversible de DI nefrógena en 1 a 2 semanas, o 0.05 a 0.2 mg de fludrocortisona oral dos veces al día. El efecto de la demeclociclina se manifiesta en 7 a 14 días y se debe a la inducción de una forma reversible de DI nefrógena. La fludrocortisona, 0.05 a 0.2 mg por VO c/12 h, también aumenta el sodio sérico de forma gradual durante 1 a 2 semanas. Su mecanismo de acción se desconoce, pero es probable que implique un aumento de la retención de sodio. También intensifica la excreción urinaria de potasio, lo cual obliga a veces a la sustitución por medio de ajustes de la alimentación o complementos, y puede inducir hipertensión que a veces exige la interrupción del tratamiento.

En la hiponatremia euvolémica causada por náusea o vómito persistentes o deficiencia aislada de glucocorticoides (tipo III), habrá que corregir rápido y por completo todas las anomalías mediante la administración de un antiemético o dosis de hidrocortisona para situaciones urgentes (como deficiencia de glucocorticoides). Al igual que con otros tratamientos, se tendrá mucho cuidado de asegurarse que el sodio sérico no aumentó con demasiada rapidez o intensidad.

En el SIAD por activación de la mutación del receptor V_2, los antagonistas de V_2 pueden no bloquear la antidiuresis ni aumentar la osmolaridad/sodio plasmático. En esa situación, se ha informado que el uso de un diurético osmótico como la urea es eficaz para evitar o corregir la hiponatremia. No obstante, algunos vaptanos pueden ser eficaces en personas con un tipo diferente de mutación activadora, de modo que la respuesta a dicho tratamiento no es previsible ni diagnóstica.

En la hiponatremia hipervolémica también es apropiada la restricción de líquidos, y conlleva eficacia moderada si puede conservarse. Sin embargo, está contraindicada la infusión de solución salina hipertónica, porque aumenta todavía más el sodio corporal total e intensifica el edema, y puede desencadenar descompensación cardiovascular. Sin embargo, como ocurre en el SIADH, los antagonistas del receptor V_2

también son inocuos y eficaces en el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica causada por insuficiencia cardiaca congestiva. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration aprobó el uso del tolvaptán para tal indicación, con la salvedad de que el tratamiento debe emprenderse o reiniciarse en el hospital. Su empleo también debe limitarse a 30 días cada vez, porque hay informes de que periodos más largos se acompañan a veces de anomalías en la química sanguínea del hígado.

En la hiponatremia hipovolémica, el desequilibrio puede corregirse de forma fácil y rápida si se interrumpe la pérdida de sodio y agua, o se repone la deficiencia por VO, o bien con la infusión IV de solución salina normal o hipertónica. Al igual que con el tratamiento de otras formas de hiponatremia, se tendrá mucho cuidado de asegurar que el sodio sérico no aumenta con demasiada rapidez o intensidad. La restricción de líquidos y la administración de antagonistas de AVP están contraindicados en caso de hiponatremia tipo II, porque sólo agravarían la depleción volumétrica primaria y podrían originar un colapso hemodinámico.

PERSPECTIVAS MUNDIALES

La incidencia, las características clínicas, la etiología, la fisiopatología, el diagnostico diferencial y el tratamiento de los trastornos de líquidos y electrólitos en países tropicales y no industrializados difieren en algunos aspectos de los de Estados Unidos y otras zonas industrializadas del mundo. Por ejemplo, la hiponatremia al parecer es más frecuente y menos probable que se deba a enfermedades infecciosas como cólera, shigelosis y otros trastornos diarreicos. En dichas circunstancias, la hiponatremia probablemente es causada por las pérdidas gastrointestinales de sodio y agua (hipovolemia tipo II), pero también pueden contribuir otras anomalías, que incluyen toxinas infecciosas no definidas. Las causas de DI son similares en todo el mundo, excepto que son más comunes el paludismo y los venenos de víboras o picaduras de insectos en algunos climas tropicales.

LECTURAS ADICIONALES

Robertson GL: Vaptans for the treatment of hyponatremia. Nature Rev Endocrin 7:151, 2011.

Robertson GL: Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management. Best Prac Res Clin Endocrin Metabol 30:205, 2016

375 Trastornos de la glándula tiroides

J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

La glándula tiroides produce dos hormonas relacionadas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) **(fig. 375-1)**. Al actuar por medio de los receptores nucleares α y β, estas hormonas desempeñan una función fundamental en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termógena y metabólica en el adulto. Los trastornos autoinmunitarios de la glándula tiroides pueden estimular la sobreproducción de hormonas tiroideas (*tirotoxicosis*) o producir destrucción glandular y deficiencia hormonal (*hipotiroidismo*). Además, los nódulos benignos y diversas formas de cáncer tiroideo son relativamente frecuentes y fáciles de descubrir por medio de la exploración física o varias técnicas de imagen.

ANATOMÍA Y DESARROLLO

La tiroides (del vocablo griego *thyreos*, escudo y *eidos*, forma) tiene dos lóbulos conectados por un istmo. Está colocada por delante de la tráquea, entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal. La glándula tiroides normal tiene un peso de 12 a 20 g, es muy vascularizada y de consistencia blanda. En la región posterior de cada uno de los cuatro polos de la tiroides se localiza una glándula paratiroidea que produce hormona paratiroidea **(cap. 403)**. Los nervios laríngeos recurrentes atraviesan los bordes laterales de la glándula tiroides y deben identificarse durante la cirugía tiroidea a fin de evitar parálisis de las cuerdas vocales.

La glándula se origina del suelo de la faringe primitiva en la tercera semana de la gestación. En su desarrollo migra a lo largo del conducto tirogloso hasta llegar a su sitio final en el cuello. Esta característica explica la localización ectópica de tejido tiroideo en la base de la lengua (tiroides lingual) que se observa en raras ocasiones, así como la presencia de quistes del conducto tirogloso a lo largo de este trayecto. La síntesis de hormonas tiroideas comienza alrededor de la semana 11 de gestación.

Los derivados de la cresta neural del último cuerpo branquial dan lugar a las células C medulares de la tiroides, que producen calcitonina, una hormona hipocalcemiante. Las células C se encuentran distribuidas por toda la glándula tiroides, aunque su densidad es mayor en la unión entre el tercio superior y los dos tercios inferiores. La calcitonina participa poco en la homeostasis del calcio en el ser humano, sin embargo, las células C son importantes por su participación en el cáncer medular de tiroides.

El desarrollo de la glándula tiroides está controlado por la expresión coordinada de varios factores de transcripción del desarrollo. Los factores de transcripción de la tiroides (TTF, *thyroid transcription factors*) 1 y 2 y NKX2-1, las homeosecuencias emparejadas 8 (PAX-8, *paired homeobox-8*) se expresan en forma selectiva, pero no exclusiva, en la glándula tiroides. De forma combinada, dirigen el desarrollo de las células tiroideas y la inducción de genes específicos de esta glándula, como los que codifican la tiroglobulina (Tg), la peroxidasa tiroidea (TPO, *thyroid peroxidase*), el transportador paralelo (simportador) de sodio/yoduro (Na^+/I^-, NIS, *sodium iodide symporter*) y el receptor de tirotropina (TSH-R, *thyroid-stimulating hormone receptor*). Las mutaciones en estos factores de transcripción de desarrollo o sus genes blanco en dirección distal son causas raras de agenesia tiroidea o dishormonogénesis, aunque se desconocen las causas de muchas formas de hipotiroidismo congénito **(véase cap. 376, cuadro 376-1)**. El trastorno congénito se observa en uno de cada 4 000 recién nacidos, razón por la cual en muchos países industrializados se practica el tamizaje o detección neonatal. Antes de que comience a funcionar la tiroides del feto hay paso de hormona tiroidea de la madre a través de la placenta, lo que brinda apoyo parcial al producto con hipotiroidismo congénito. La reposición temprana con hormona tiroidea en el recién nacido con hipotiroidismo congénito evita la posibilidad de anomalías graves durante el desarrollo.

La glándula tiroides contiene numerosos folículos esféricos compuestos de células foliculares tiroideas que rodean un coloide secretado, un líquido proteináceo que contiene grandes cantidades de tiroglobulina, el precursor proteínico de las hormonas tiroideas **(fig. 375-2)**. Las células foliculares de la tiroides están polarizadas, es decir, la superficie basolateral se encuentra en aposición con el torrente sanguíneo, mientras que una superficie apical mira hacia la luz folicular. El aumento en la demanda de hormona tiroidea, se regula por la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) que se une a su receptor en la superficie basolateral de las células foliculares. Esta unión provoca la reabsorción de Tg de la luz folicular y la proteólisis en el interior de la célula para generar hormonas tiroideas, que serán secretadas al torrente sanguíneo.

REGULACIÓN DEL EJE TIROIDEO

La TSH, secretada por las células tirotropas de la adenohipófisis, desempeña una función crucial en el control del eje tiroideo y es el mejor marcador fisiológico de la acción de las hormonas tiroideas. La TSH es una hormona de 31 kDa compuesta de subunidades α y β; la subunidad α es común a las demás hormonas glucoproteínicas [hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*)], mientras que la subunidad β de la TSH es específica de esta hormona. El alcance y la naturaleza de la modificación de los hidratos de carbono están regulados por la estimulación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) e influyen en la actividad biológica de la hormona.

El eje tiroideo es un ejemplo clásico de un circuito de retroalimentación endocrino **(cap. 370)**. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, que a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas actúan principalmente a través del receptor de hormonas tiroideas β2 (TRb2), por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y de TSH (fig. 375-2). El "punto de ajuste" en este eje lo establece la TSH. La TRH es el regulador positivo principal de la síntesis y la secreción de TSH. La secreción máxima de TSH ocurre casi 15 min después de la administración de TRH exógena. La dopamina, los glucocorticoides y la somatostatina suprimen la TSH, pero no tienen gran importancia desde el punto de vista fisiológico, excepto cuando estas sustancias se administran en dosis farmacológicas. La concentración reducida de hormona tiroidea aumenta la producción basal de TSH y

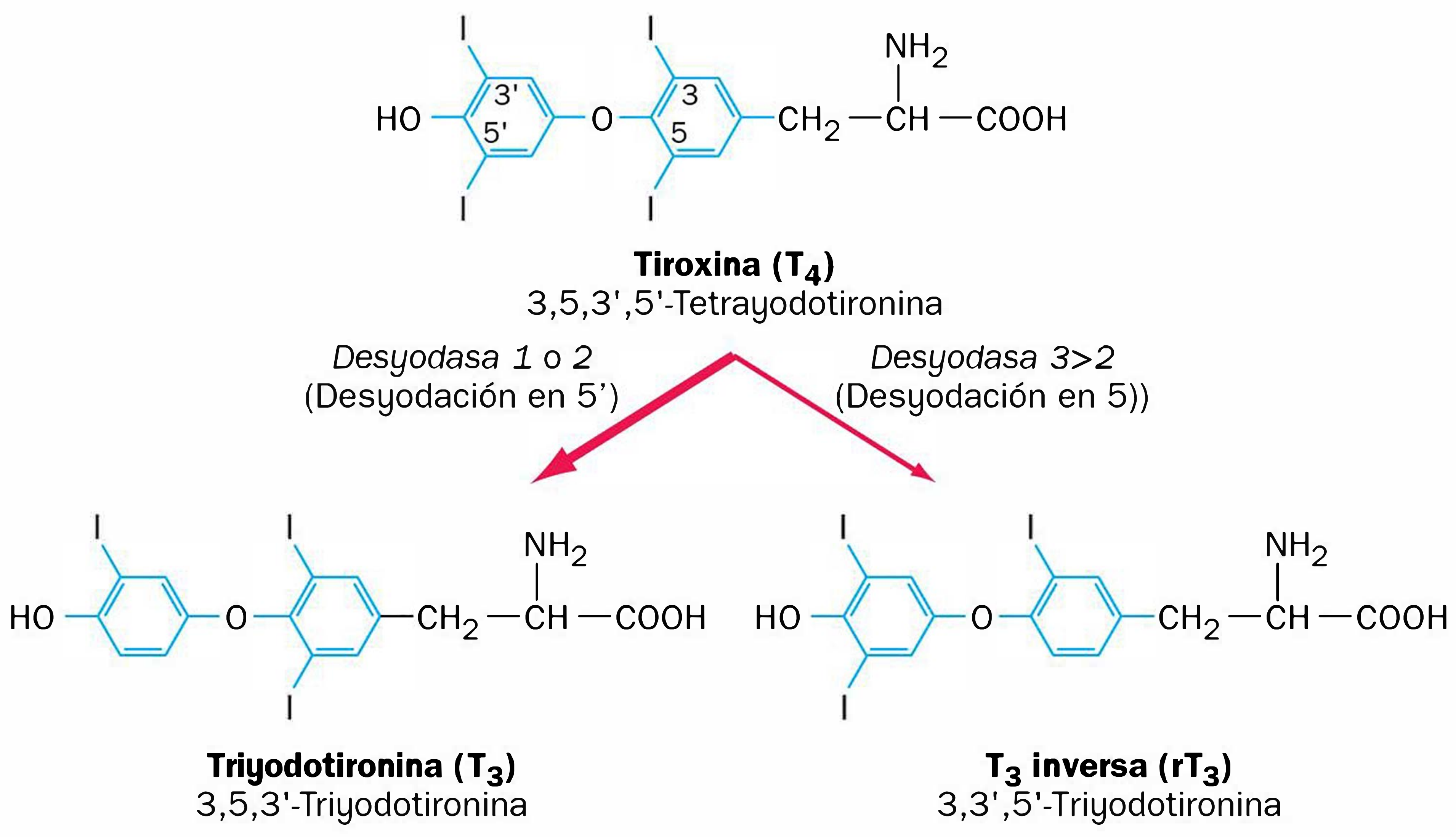


FIGURA 375-1 Estructura de las hormonas tiroideas. La tiroxina (T_4) contiene cuatro átomos de yodo. La desyodación genera la potente hormona triyodotironina (T_3), o la hormona inactiva, la T_3 inversa (rT_3).

potencia la estimulación de TSH mediada por TRH. Las concentraciones elevadas de hormonas tiroideas suprimen de forma rápida y directa la secreción de expresión del gen de TSH, e inhiben el estímulo de la TSH mediada por TRH, lo que indica que las hormonas tiroideas son las reguladoras dominantes de la producción de TSH. Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diurno; alcanza su nivel máximo por la noche. No obstante, estas elevaciones de la TSH son moderadas en comparación con las de otras hormonas hipofisarias, en parte porque la TSH tiene una semivida plasmática relativamente larga (50 min). En consecuencia, las cuantificaciones aisladas de la TSH son adecuadas para valorar la concentración circulante de esta hormona. La TSH se determina utilizando análisis radioinmunométricos de gran sensibilidad y especificidad. Estos análisis permiten diferenciar entre las concentraciones de la TSH normal y la TSH suprimida, por lo que esta hormona puede utilizarse para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo primario (TSH baja) e hipotiroidismo primario (TSH alta).

SÍNTESIS, METABOLISMO Y ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

■ SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas derivan de la Tg, una glucoproteína yodada de gran tamaño. Una vez que la Tg es secretada a la luz del folículo tiroideo se produce la yodación de residuos de tirosina, que subsiguientemente se acoplan por medio de un enlace éter. La recaptación de la Tg al interior de la célula del folículo tiroideo permite su proteólisis con la consiguiente liberación de T_4 y T_3.

Metabolismo y transporte del yodo La captación de yoduro es un primer paso crucial en la síntesis de las hormonas tiroideas. El yodo ingerido se une a proteínas séricas, en especial a la albúmina y el que permanece libre se elimina por la orina. La glándula tiroides extrae el yodo de la circulación de forma muy eficiente. Por ejemplo, la glándula tiroides normal capta 10 a 25% de un marcador radiactivo (p. ej., ^{123}I) durante 24 h en un estado repleto de yodo; este valor puede elevarse hasta 70 a 90% en la enfermedad de Graves. La captación de yoduro está mediada por el transportador paralelo de Na^+/I^- (NIS), que se expresa en la membrana basolateral de las células foliculares de la tiroides. El NIS se expresa con mayor eficacia en la glándula tiroides, pero también lo hace en niveles bajos en las glándulas salivales, las mamas durante la lactancia y la placenta. El mecanismo de transporte del yoduro está sometido a una estrecha regulación, que permite adaptarse a las variaciones del aporte dietético. Las bajas concentraciones de yodo aumentan la cantidad de NIS y estimulan la captación, mientras que concentraciones elevadas suprimen la expresión del NIS y la captación. La expresión selectiva del NIS en la tiroides permite realizar gammagrafías isotópicas, tratar el hipertiroidismo y practicar la ablación del cáncer de tiroides con radioisótopos de yodo sin causar efectos significativos en otros órganos. Las mutaciones del gen que codifica el *NIS* son una causa poco frecuente de hipotiroidismo congénito, hecho que pone de relieve su importancia en la síntesis de las hormonas tiroideas. Otro transportador de yodo, la pendrina, está localizado sobre las superficies apicales de las células tiroideas y se encarga de la salida de yodo hacia la luz. La mutación del gen *PENDRIN* produce el *síndrome de Pendred*, trastorno caracterizado por defectos en la organificación del yodo, bocio y sordera sensitivoneural.

La deficiencia de yodo es prevalente en muchas regiones montañosas y en la zona central de África, la zona central de América del Sur y la zona norte de Asia (fig. 375-3); ésta es mínima en Europa y las encuestas de salud indican que el consumo de yodo ha disminuido en Estados Unidos y en Australia. Con base en los datos de excreción por orina, la OMS calcula que unos 2 000 millones de personas tienen deficiencia de yodo. En áreas de déficit relativo de yodo hay aumento de la prevalencia de bocio y si la escasez es intensa, de hipotiroidismo y cretinismo. El *cretinismo* se caracteriza por retraso mental y del crecimiento y se produce cuando los niños que viven en zonas con déficit de yodo no reciben yodo u hormonas tiroideas para restablecer las concentraciones normales de las hormonas tiroideas durante las primeras fases de la vida. Estos niños a menudo nacen de madres con deficiencia de yodo, lo que sugiere que el déficit materno de hormona tiroidea agrava el trastorno. El déficit de selenio concomitante también puede contribuir a las manifestaciones neurológicas del cretinismo. La complementación con yodo de la sal, el pan y otros productos alimentarios disminuye de forma notable la prevalencia del cretinismo. Por desgracia, el déficit de yodo sigue siendo la causa más frecuente de deficiencia mental prevenible, a menudo por la resistencia a usar aditivos alimentarios o al costo de la complementación. Además de cretinismo manifiesto, el déficit leve de yodo puede producir una reducción sutil del cociente intelectual. La ingestión excesiva de yodo por el consumo de complementos o de alimentos ricos en este elemento (p. ej., marisco, algas) se asocia con un aumento de la incidencia de enfermedades tiroideas autoinmunitarias. La RDA es 220 μg de yodo al día para las mujeres embarazadas y 290 μg de yodo al día para las que

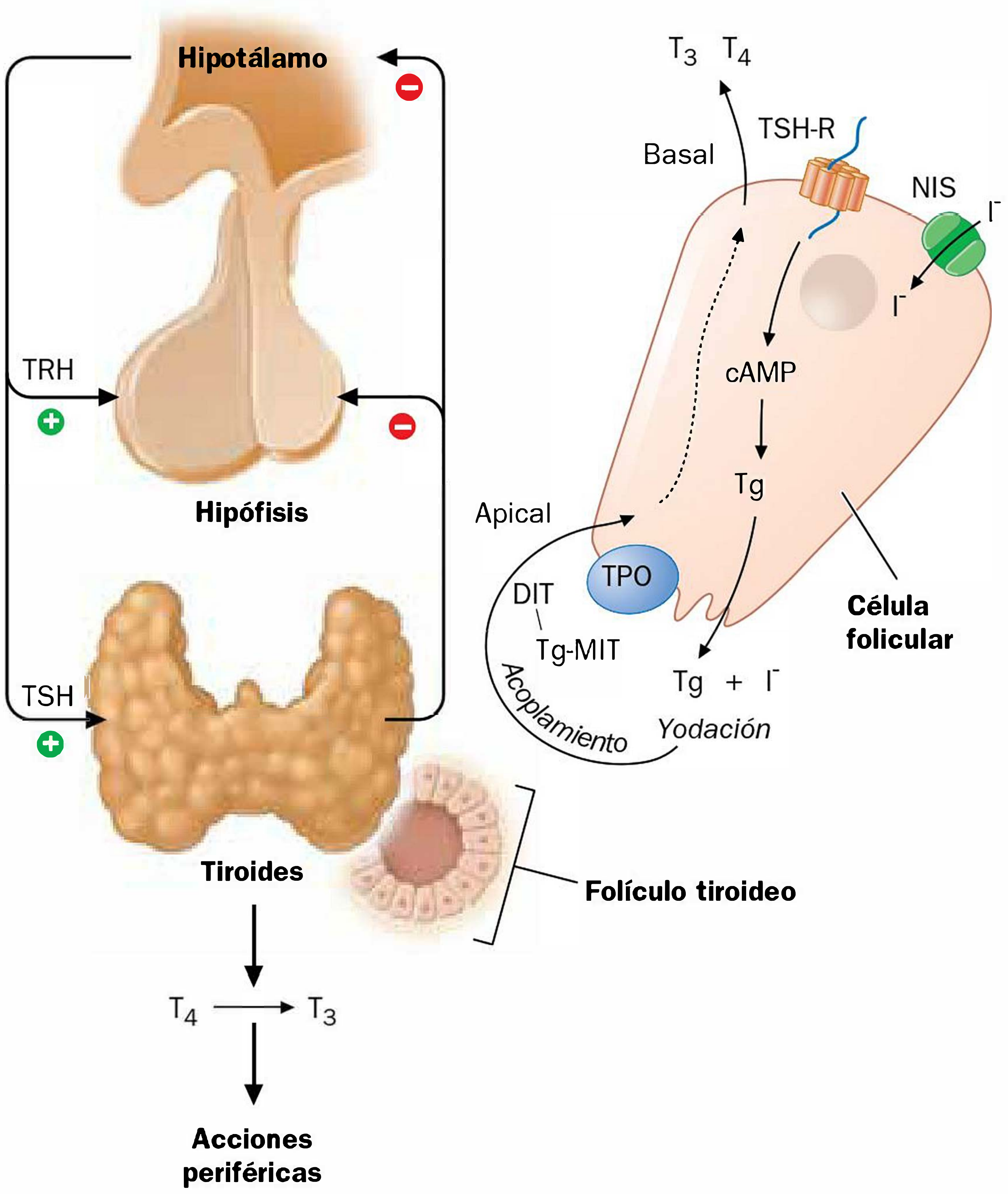


FIGURA 375-2 Regulación de la síntesis de hormonas tiroideas. ***Izquierda.*** Retroalimentación de las hormonas tiroideas T_4 y T_3 para inhibir la producción hipotalámica de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la producción hipofisaria de hormona estimulante de tiroides (TSH). La TSH estimula la producción tiroidea de T_4 y T_3. ***Derecha.*** Los folículos tiroideos están formados por células epiteliales tiroideas que rodean una sustancia coloidal proteinácea, que contiene tiroglobulina. Las células foliculares, que están polarizadas, sintetizan tiroglobulina y realizan la biosíntesis de hormonas tiroideas (véanse los detalles en el texto). DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina; NIS, transportador paralelo de sodio-yodo; Tg, tiroglobulina; TPO, peroxidasa tiroidea; TSH-R, receptor de la tirotropina.

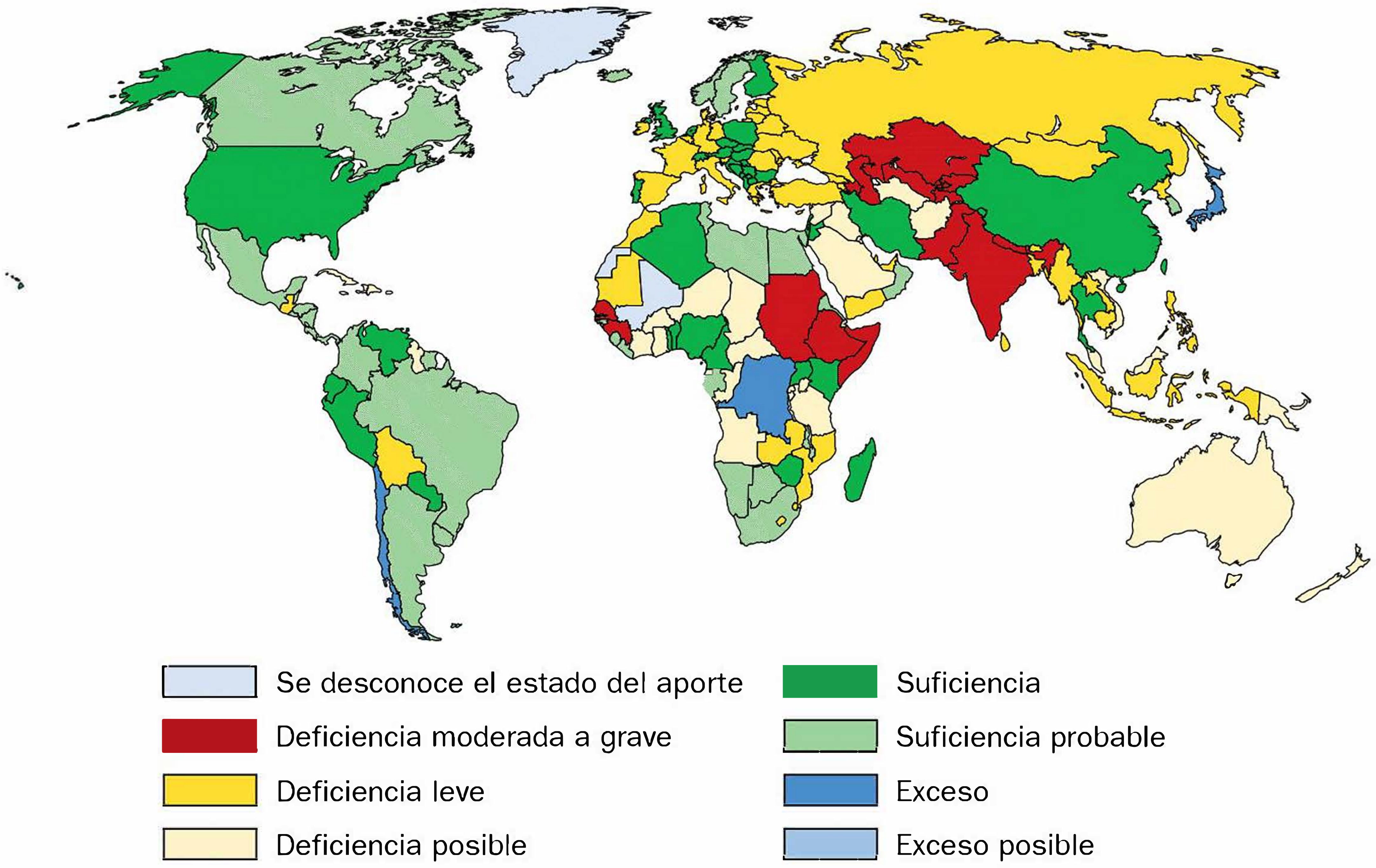


FIGURA 375-3 Aporte de yodo a nivel mundial. Datos obtenidos de la OMS y del International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (http://indorgs.virginia.edu/iccidd/mi/cidds.html).

amamantan. Como los efectos de la deficiencia de yodo son más graves en las mujeres embarazadas y sus hijos, la American Thryoid Association recomendó que todas las mujeres embarazadas y en lactancia en Estados Unidos y Canadá tomaran un multivitamínico prenatal que contuviera 150 μg de yodo al día. La concentración urinaria de yodo es >10 μg/100 mL en poblaciones con aporte normal de ese ion.

Organificación, acoplamiento, almacenamiento y liberación Una vez que el yoduro penetra en la tiroides, es atrapado y transportado a la membrana apical de las células tiroideas foliculares, donde se oxida en una reacción de organificación en la que participan la TPO y el peróxido de hidrógeno producido por la oxidasa dual (DUOX) y el factor de maduración DUOX (DUOXA). El átomo de yodo reactivo se añade a determinados residuos tirosilo de la Tg, una proteína dimérica de gran peso molecular (660 kDa) compuesta de 2 769 aminoácidos. Las yodotirosinas en la tiroglobulina se acoplan por medio de un enlace éter en una reacción que también está catalizada por la TPO. En esta reacción pueden formarse tanto T_4 como T_3, dependiendo del número de átomos de yodo presentes en las yodotirosinas. Tras el acoplamiento, la Tg es devuelta al interior de la célula tiroidea, donde es procesada en los lisosomas para liberar T_4 y T_3. Las monoyodotirosinas y diyodotirosinas (MIT, *monoiodotyrosine*; DIT, *diiodotyrosine*) no acopladas se desyodan por acción de la enzima deshalogenasa, de forma que se recicla cualquier yoduro que no se utilizó en la biosíntesis de las hormonas tiroideas.

Los trastornos de la síntesis de las hormonas tiroideas son causas poco frecuentes de hipotiroidismo congénito **(cap. 376)**. La mayoría de estos trastornos se debe a mutaciones recesivas de los genes que codifican la TPO o la Tg, pero también se han identificado defectos en el TSH-R, NIS, pendrina, la generación de peróxido de hidrógeno y en la deshalogenasa. Por el defecto de la biosíntesis, la glándula tiroides no es capaz de sintetizar cantidades suficientes de hormonas, lo que provoca aumento de la TSH y la aparición de un gran bocio.

Acción de la TSH La TSH regula la función de la glándula tiroides por medio del TSH-R, un receptor acoplado a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*) de siete dominios transmembrana. El TSH-R está acoplado a la subunidad α de la proteína G estimuladora (Gsα) que activa a la adenilil ciclasa, lo que da lugar a incremento de la producción de monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico. La TSH también estimula el recambio de fosfatidilinositol por medio de la activación de la fosfolipasa C. Ciertas mutaciones que se producen en la naturaleza han puesto de manifiesto la función del TSH-R. Las mutaciones recesivas de pérdida de función ocasionan hipoplasia tiroidea e hipotiroidismo congénito. Las mutaciones dominantes de ganancia de función causan hipertiroidismo esporádico o familiar caracterizado por bocio, hiperplasia de las células tiroideas y función autónoma **(cap. 377)**. La mayor parte de estas mutaciones activadoras ocurre en el dominio transmembrana del receptor. Ellas mimetizan los cambios de conformación inducidos por la unión de la TSH o las interacciones de las inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulins*) en la enfermedad de Graves. Las mutaciones activadoras del TSH-R también pueden ocurrir como fenómenos somáticos y provocar una selección y expansión clonal de la célula del folículo tiroideo afectada y funcionar de manera autónoma en los nódulos tiroideos.

Otros factores que influyen en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas Aunque la TSH es el regulador hormonal dominante del crecimiento y la función de la glándula tiroides; también influyen en la síntesis de hormonas tiroideas diversos factores del crecimiento, casi todos producidos dentro de esta glándula. Entre ellos se encuentran el factor I de crecimiento similar a la insulina (IGF-I, *insulin-like growth factor I*), factor del crecimiento epidérmico, factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor beta*), endotelinas y varias citocinas. No se han podido aclarar del todo las funciones cuantitativas de estos factores, pero tienen importancia en estados patológicos específicos. En la acromegalia, por ejemplo, el incremento en las concentraciones de la hormona del crecimiento y del IGF-I está asociado con bocio y predisposición al bocio multinodular (MNG, *multinodular goiter*). Ciertas citocinas e interleucinas (IL) que se producen en algunas enfermedades tiroideas autoinmunitarias inducen crecimiento tiroideo, en tanto que otras provocan apoptosis. La deficiencia de yodo aumenta el flujo sanguíneo tiroideo y produce regulación ascendente de NIS, con lo que mejora la captación. El exceso de yoduro inhibe de manera transitoria la organificación del yoduro tiroideo, fenómeno conocido como *efecto de Wolff-Chaikoff*. En los individuos con tiroides normal, la glándula escapa de este efecto inhibidor y readopta la organificación del yodo; sin embargo, en las personas con enfermedades tiroideas autoinmunitarias subyacentes, la acción supresora de la concentración elevada de yoduro puede persistir.

FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

Cinco factores alteran la función tiroidea en el embarazo: 1) el aumento transitorio de hCG durante el primer trimestre que representa un estímulo débil para el TSH-R; 2) el aumento de TBG inducido por el estrógeno durante el primer trimestre, que se sostiene durante el embarazo; 3) alteraciones en el sistema inmunitario que conducen al inicio, exacerbación o alivio de alguna enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente; 4) aumento del metabolismo de la hormona tiroidea por la placenta, y 5) aumento de la excreción urinaria de yodo, que puede alterar la síntesis de hormona tiroidea en regiones con suficiencia marginal de yodo. Las mujeres con ingestión precaria de yodo (<50 μg/día) tienen el mayor riesgo de desarrollar bocio durante el embarazo o de dar a luz un lactante con bocio e hipotiroidismo. La Organización Mundial de la Salud recomienda una ingestión diaria de yodo de 250 μg durante el embarazo y la lactancia, y las vitaminas prenatales deben contener 150 μg por tableta.

El aumento en la concentración de hCG circulante durante el primer trimestre se acompaña de un descenso recíproco en la TSH que persiste hasta la mitad del embarazo. Esto refleja la débil unión de la hCG, presente en concentraciones muy altas, con el TSH-R. Existen individuos raros que tienen secuencias variantes de TSH-R que intensifican la unión de hCG y la activación del TSH-R. Los cambios inducidos por hCG en la función tiroidea pueden producir hipertiroidismo gestacional transitorio relacionado con *hiperémesis gravídica*, un trastorno caracterizado por náusea y vómito excesivos con riesgo de hipovolemia. Sin embargo, como el hipertiroidismo no es la causa, los antitiroideos no están indicados, a menos que se sospeche enfermedad de Graves concomitante. Por lo general, el reemplazo parenteral de líquidos es suficiente hasta que el trastorno se resuelva.

Los valores normativos para la mayoría de las pruebas de función tiroidea difieren durante el embarazo y si están disponibles, deben usarse intervalos de referencia específicos por trimestre para el diagnóstico de disfunción tiroidea durante el embarazo. La concentración de TSH disminuye durante el primer trimestre y luego aumenta conforme la gestación avanza. Los valores de T_4 y T_3 totales son casi 1.5 veces mayores durante todo el embarazo, pero la T_4 libre disminuye en forma progresiva, de manera que los valores en el tercer trimestre de embarazos sanos a menudo son inferiores al límite inferior en ausencia de embarazo.

Durante el embarazo, hay hipotiroidismo subclínico en 2% de las mujeres, pero sólo hay hipotiroidismo manifiesto en 1 de 500. Los estudios

CUADRO 375-1 Características de las hormonas T_3 y T_4 circulantes

PROPIEDAD HORMONAL	T_4	T_3
Concentraciones en suero		
Hormona total	8 μg/100 mL	0.14 μg/100 mL
Fracción de la hormona total en la forma libre	0.02%	0.3%
Hormona libre (no unida)	$21 \times 10^{-12} M$	$6 \times 10^{-12} M$
Vida media en suero	7 d	2 d
Fracción procedente directamente de la tiroides	100%	20%
Tasa de producción, incluida la biotransformación periférica	90 μg/d	32 μg/d
Fracción hormonal intracelular	~20%	~70%
Potencia metabólica relativa	0.3	1
Unión al receptor	$10^{-10} M$	$10^{-11} M$

con asignación al azar y grupo testigo, prospectivos no han mostrado un beneficio con la detección universal de enfermedad tiroidea en el embarazo. Se recomienda la prueba enfocada de TSH para detectar hipotiroidismo en las mujeres que planean un embarazo si tienen antecedentes familiares sustanciales de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, de otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., diabetes tipo 1), infecundidad, antecedente de trabajo de parto prematuro o aborto recurrente, signos o síntomas de enfermedad tiroidea, o si son mayores de 30 años. Los requerimientos de hormona tiroidea aumentan hasta en 45% durante el embarazo en mujeres hipotiroideas tratadas con levotiroxina.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Proteínas séricas transportadoras La glándula tiroides secreta al menos 20 veces más T_4 que T_3 **(cuadro 375-1)**. Ambas hormonas circulan unidas a proteínas plasmáticas, como la globulina transportadora de tiroxina (TBG, *thyroxine-binding globulin*), la transtiretina (TTR, anteriormente conocida como prealbúmina transportadora de tiroxina [TBPA, *thyroxine-binding prealbumin*]) y la albúmina. Las funciones de las proteínas transportadoras consisten en aumentar la reserva de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y quizá, regular el suministro de hormonas a determinadas regiones hísticas. La concentración de TBG es relativamente baja (1 a 2 mg/100 mL), pero por su elevada afinidad por las hormonas tiroideas ($T_4 > T_3$) transporta casi 80% de las hormonas. La albúmina tiene una afinidad más o menos baja por las hormonas tiroideas, pero su elevada concentración plasmática (cerca de 3.5 g/100 mL) transporta hasta 10% de la T_4 y 30% de la T_3. La TTR también transporta cerca de 10% de T_4, pero poca T_3.

Cuando se combinan los efectos de las diversas proteínas transportadoras, casi 99.98% de la T_4 y 99.7% de la T_3 están unidas a proteínas. Como la T_3 presenta una unión ligeramente menor que la T_4, la fracción de T_3 libre es mayor que la de T_4 libre, sin embargo hay menos T_3 libre en la circulación porque es producida en menores cantidades y se elimina más rápido que la T_4. Las concentraciones de estas hormonas no unidas a proteínas o "libres" son de alrededor de 2×10^{-11} *M* para la T_4 y de casi 6×10^{-12} *M* para la T_3, lo que corresponde casi a las constantes de unión al receptor de hormona tiroidea de estas hormonas (véase adelante). Se cree que la hormona libre se torna biológicamente disponible para los tejidos. Sin embargo, los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo se orientan a la conservación de las concentraciones normales de hormonas libres.

Anomalías de proteínas transportadoras de hormona tiroidea Diversas anomalías hereditarias y adquiridas afectan a las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. El déficit de TBG ligado al cromosoma X se asocia con concentraciones muy bajas de T_4 y T_3 totales. No obstante, como las concentraciones de hormonas libres son normales, los pacientes están eutiroideos y la concentración de TSH es normal. La importancia de identificar este trastorno radica en evitar los esfuerzos dirigidos a normalizar las concentraciones de T_4, ya que ello causa tirotoxicosis y es inútil por la rápida depuración hormonal en ausencia de TBG. Los estrógenos elevan la concentración de TBG por un aumento de la sialilación y retraso de la depuración de la TBG. En consecuencia, en las mujeres embarazadas o en las que toman anticonceptivos con estrógenos, la elevación de TBG aumenta las concentraciones de T_4 y T_3 totales; sin embargo, las concentraciones de las formas libres de estas hormonas son normales. Los signos anteriores explican en parte por qué las mujeres con hipotiroidismo necesitan mayores cantidades de L-tiroxina para el tratamiento de sustitución cuando en el embarazo o la estrogenoterapia aumentan las concentraciones de TBG. Las mutaciones de los genes de la TBG, TTR y albúmina que aumentan la afinidad de la unión a la T_4, a la T_3 o a ambas, causan los trastornos denominados *hipertiroxinemia eutiroidea* o *hipertiroxinemia disalbuminémica familiar* (FDH, *familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*) **(cuadro 375-2)**. Estos trastornos causan aumento de la T_4 total, de la T_3 total o de ambas, pero la concentración de hormona libre es normal. La naturaleza familiar de estos trastornos y el hecho de que las concentraciones de TSH sean normales en vez de estar suprimidas deben hacer pensar en este diagnóstico. La concentración de hormona libre (cuantificada idealmente por medio de diálisis) es normal en la FDH. En caso necesario, el diagnóstico puede confirmarse por medio de pruebas que determinen las afinidades de unión de la hormona radiomarcada a proteínas transportadoras específicas o por medio de análisis de la secuencia del DNA de los genes que codifican la proteína transportadora anormal.

Ciertos fármacos, como los salicilatos y el salsalato, pueden desplazar las hormonas tiroideas de las proteínas transportadoras circulantes. Aunque estos fármacos alteran de forma transitoria el eje tiroideo aumentando las concentraciones de hormonas tiroideas libres, la TSH se suprime hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio, con lo que se restablece el eutiroidismo. Los factores circulantes asociados con enfermedades agudas también pueden desplazar a la hormona tiroidea de su unión a las proteínas **(cap. 377)**.

Desyodasas Puede considerarse a la T_4 como la precursora de la T_3, hormona de mayor potencia. La T_4 se biotransforma en T_3 por acción de las desyodasas (fig. 375-1). La desyodasa tipo I, que se localiza principalmente en la glándula tiroides, hígado y riñón, tiene una afinidad más o menos baja por la T_4. La desyodasa tipo II tiene mayor afinidad por la T_4 y se encuentra por lo general en hipófisis, encéfalo, grasa parda y glándula tiroides. La expresión de desyodasa tipo II permite regular localmente las concentraciones de T_3, una propiedad importante en el contexto de la reposición de levotiroxina (T_4). La desyodasa tipo II también está regulada por la hormona tiroidea; el hipotiroidismo induce a la enzima, lo que pro-

CUADRO 375-2 Trastornos asociados con la hipertiroxinemia eutiroidea

TRASTORNO	CAUSA	TRANSMISIÓN	CARACTERÍSTICAS
Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar (FDH)	Mutaciones del gen de la albumina, habitualmente R218H	AD	Aumento de T_4 T_4 libre normal Rara vez, T_3 aumentada
TBG			
Exceso familiar	Aumento de la producción de TBG	XL	Aumento de T_4 y T_3 totales T_4 y T_3 libres normales
Exceso adquirido	Medicamentos (estrógenos), embarazo, cirrosis, hepatitis	Adquirida	Aumento de T_4 y T_3 totales T_4 y T_3 libres normales
Transtiretina[a]			
Exceso	Tumores insulares	Adquirida	T_4 y T_3 habitualmente normales
Mutaciones	Aumento de la afinidad por T_4 o T_3	AD	Aumento de T_4 y T_3 totales T_4 y T_3 libres normales
Medicamentos: propranolol, ipodato, ácido iopanoico, amiodarona	Reducción de la biotransformación de T_4 en T_3	Adquirida	Aumento de T_4 Reducción de T_3 TSH normal o aumentada
Resistencia a la hormona tiroidea (RTH)	Mutaciones del gen del receptor tiroideo β	AD	Aumento de T_4 y T_3 libre TSH aumentada o normal Algunos pacientes clínicamente tirotóxicos

[a] También denominada prealbúmina transportadora de tiroxina (TBPA).

AD, autosómico dominante; TBG, globulina transportadora de tiroxina; TSH, hormona estimulante de tiroides; XL, ligado al cromosoma X (X-linked).

voca un aumento de la biotransformación de T_4 en T_3 en tejidos como el encéfalo y la hipófisis. La biotransformación de T_4 en T_3 puede deteriorarse por efecto del ayuno, una enfermedad generalizada o traumatismo agudo, administración de medio de contraste por vía oral y diversos fármacos (p. ej., propiltiouracilo, propranolol, amiodarona y glucocorticoides). La desyodasa tipo III inactiva la T_4 y la T_3 y es la fuente más importante de T_3 inversa (rT_3, *reverse* T_3), incluso en el síndrome del eutiroideo enfermo. Esta enzima se expresa en la placenta humana pero no es activa en individuos sanos. En el síndrome del eutiroideo enfermo, especialmente en casos con hipoperfusión, la desyodasa tipo III se activa en músculo e hígado. Los hemangiomas masivos que expresan desyodasa tipo III son una causa rara de hipotiroidismo en lactantes.

ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Transporte de hormona tiroidea Las hormonas tiroideas circulantes penetran en las células por difusión pasiva y mediante transportadores específicos como el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8, *monocarboxilate 8 transporter*), el MCT10 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1C1. Las mutaciones en el gen *MCT8* se han identificado en pacientes con retraso psicomotor ligado al cromosoma X y anomalías de la función tiroidea (disminución de la concentración de T_4 y aumento de las concentraciones de T_3 y TSH). Las hormonas tiroideas después de penetrar en las células actúan de forma predominante a través de receptores nucleares, aunque también tienen efectos no genómicos mediante la estimulación de respuestas enzimáticas mitocondriales y pueden actuar directamente sobre vasos sanguíneos y en el corazón a través de receptores de integrinas.

Receptores nucleares de hormonas tiroideas Las hormonas tiroideas se unen con gran afinidad a los *receptores de hormona tiroidea* (TR, *thyroid hormone receptors*) α y β en el núcleo. Tanto el TRα como el TRβ se expresan en gran parte de los tejidos, pero sus niveles relativos de expresión varían en los distintos órganos; el TRα es en particular abundante en encéfalo, riñón, gónadas, músculo y corazón, mientras que la expresión de TRβ es en especial elevada en hipófisis e hígado. Ambos receptores experimentan empalmes variables para originar isoformas únicas. La isoforma TRβ2, que tiene un extremo amino terminal único, se expresa selectivamente en el hipotálamo y la hipófisis, donde parece desempeñar una función importante en el control de retroalimentación del eje tiroideo (véase antes). La isoforma TRα2 contiene un extremo carboxilo terminal único que evita la unión de la hormona tiroidea; puede actuar bloqueando la acción de otras isoformas de los receptores de TR.

Los TR contienen un dominio central de unión al DNA y un dominio carboxilo terminal de unión al ligando. Se unen a secuencias de DNA específicas, denominadas *elementos de respuesta tiroidea* (TRE, *thyroid response elements*), en las regiones promotoras de genes blanco **(fig. 375-4)**. Los receptores se unen como homodímeros o con más frecuencia como heterodímeros a receptores X de ácido retinoico (RXR, *retinoic acid X receptors*) **(cap. 370)**. El receptor activado puede estimular la transcripción génica (p. ej., de la cadena pesada α de miosina) o inhibir la transcripción (p. ej., gen de la subunidad β de TSH), según la naturaleza de los elementos reguladores contenidos en el gen blanco.

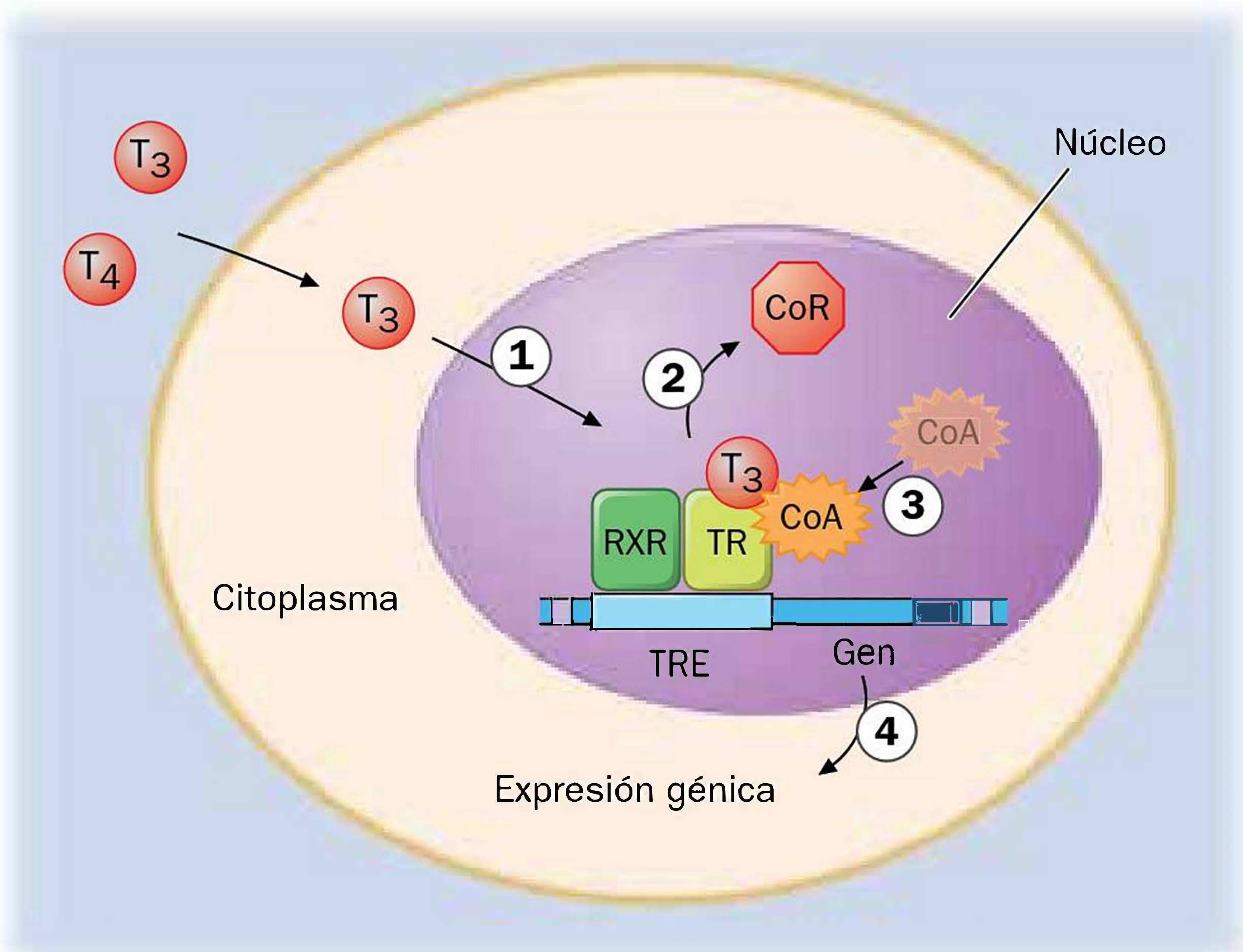


FIGURA 375-4 Mecanismo de acción del receptor de hormonas tiroideas. El receptor de hormonas tiroideas (TR) y el receptor X del ácido retinoico (RXR) forman heterodímeros que se unen específicamente a elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE) en las regiones promotoras de genes blanco. En ausencia de hormona, el TR se une a proteínas correpresoras (CoR) que interrumpen la expresión génica. Los números hacen referencia a una serie de reacciones ordenadas que se producen en respuesta a la hormona tiroidea: (1) T_4 o T_3 penetran en el núcleo; (2) la unión de la T_3 provoca la disociación de las proteínas CoR del TR; (3) se reclutan coactivadores (CoA) al receptor unido a la T_3; (4) se altera la expresión génica.

Las hormonas tiroideas (T_3 y T_4) se unen con afinidad similar a TRα y TRβ. Sin embargo, diferencias estructurales en los dominios de unión a ligando permiten el desarrollo potencial de agonistas o antagonistas con selectividad de receptores, que se encuentra en investigación. La T_3 se une con una afinidad 10 a 15 veces mayor que T_4, lo cual explica su mayor potencia hormonal. Aunque se produce mayor cantidad de T_4 que de T_3, los receptores son ocupados principalmente por T_3, lo que refleja la biotransformación de T_4 en T_3 en los tejidos periféricos, la mayor biodisponibilidad de la T_3 en plasma y la mayor afinidad de los receptores por T_3. Tras unirse a los TR, la hormona tiroidea induce cambios de conformación en los receptores que modifican sus interacciones con factores de transcripción accesorios. En ausencia de unión a hormonas tiroideas, los aporreceptores se unen a proteínas correpresoras que inhiben la transcripción génica. La unión a hormonas disocia los correpresores y permite el reclutamiento de coactivadores que potencian la transcripción. El descubrimiento de las interacciones de los TR con los correpresores explica el hecho de que el TR suprima la expresión génica en ausencia de unión hormonal. En consecuencia, el déficit hormonal tiene un profundo efecto sobre la expresión génica, porque causa represión génica además de pérdida de estimulación inducida por la hormona. Este concepto se ha visto corroborado por el hallazgo de que la deleción dirigida de los genes que codifican los TR en ratones tiene un efecto fenotípico menos pronunciado que el déficit hormonal.

Resistencia a la hormona tiroidea La resistencia a la hormona tiroidea (RTH, *resistance to thyroid hormone*) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por una elevación de las concentraciones de hormona tiroidea libre y una TSH inadecuadamente normal o elevada. En general, los sujetos con RTH no tienen los signos y síntomas típicos del hipotiroidismo, al parecer porque la resistencia hormonal es parcial y se compensa con aumento de la concentración de hormona tiroidea. Las características clínicas de esta alteración pueden consistir en bocio, déficit de atención, reducción leve del cociente intelectual, retraso de la maduración esquelética, taquicardia y respuestas metabólicas alteradas a la hormona tiroidea.

Las formas clásicas de TRH se deben a mutaciones del gen que codifica el TRβ, mismas que se localizan en regiones restringidas del dominio de unión al ligando y provocan pérdida de la función del receptor. No obstante, como los receptores mutantes conservan la capacidad de dimerizarse con RXR, unirse al DNA y reclutar proteínas correpresoras, actúan como antagonistas de los TRβ y TRα normales que quedan. Esta propiedad, denominada actividad "dominante negativa", explica el modo de transmisión autosómico dominante. Se sospecha este diagnóstico cuando aumentan las concentraciones de hormona tiroidea libre sin supresión de la TSH. Es frecuente encontrar anomalías hormonales similares en otros miembros de la familia, aunque en casi 20% de los pacientes la mutación del gen del TRβ surge *de novo*. El análisis de la secuencia del DNA del gen TRβ proporciona un diagnóstico definitivo. La RTH debe diferenciarse de otras causas de hipertiroxinemia eutiroidea (p. ej., FDH) y de secreción inadecuada de TSH por adenomas hipofisarios secretores de TSH **(cap. 373)**. En la mayoría de los pacientes no está indicado el tratamiento; la importancia de establecer el diagnóstico radica en poder evitar el tratamiento inadecuado de un hipertiroidismo erróneamente identificado y en proporcionar asesoramiento genético.

Una forma distinta de RTH es ocasionada por mutaciones en el gen TRα. Los pacientes afectados tienen muchas características clínicas de hipotiroidismo congénito, incluyendo retraso del crecimiento, displasia esquelética y estreñimiento grave. En cambio con la TRH ocasionada por mutaciones en TRβ, las pruebas de función tiroidea incluyen TSH normal, T_4 disminuida o normal, y concentraciones normales o elevadas de T_3. Estas características clínicas y de laboratorio acentúan distribución hística diferente y los roles funcionales de TRβ y TRα. El tratamiento con tiroxina parece aliviar algunas de las manifestaciones clínicas de los pacientes con RTH causada por mutaciones de TRα.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Además de estudiar la tiroides en sí, la exploración física debe incluir la presencia de signos de función tiroidea anormal y las manifestaciones oftálmicas y cutáneas extratiroideas **(cap. 377)**. La exploración del paciente sentado comienza inspeccionando el cuello de frente y de lado; se buscan

cicatrices quirúrgicas, tumoraciones evidentes o distensión venosa. La tiroides se palpa con ambas manos, colocándose por detrás o por delante del paciente, utilizando los pulgares para palpar cada lóbulo. Es mejor combinar estos métodos, en particular cuando los nódulos son pequeños. El cuello del paciente debe estar ligeramente flexionado para relajar los músculos del mismo. Una vez localizado el cartílago cricoides, se identifica el istmo, que debe estar contiguo al tercio inferior de los lóbulos de la tiroides, y se sigue su curso lateralmente para localizar cada lóbulo (el derecho suele ser un poco mayor que el izquierdo). Se pide al paciente que trague sorbos de agua para apreciar mejor la consistencia de la tiroides mientras la glándula se mueve bajo los dedos del médico.

Deben valorarse las siguientes características: tamaño de la tiroides, consistencia, nodularidad, hipersensibilidad a la palpación o fijación. Debe calcularse el tamaño de la tiroides (normal de 12 a 20 g) y la mejor manera de registrar los hallazgos es mediante un dibujo. La ecografía proporciona la medición más precisa del volumen y la nodularidad tiroideos, y es útil para valorar la prevalencia del bocio en regiones deficientes en yodo. Sin embargo, la ecografía no está indicada si la exploración física de la tiroides es normal. También deben representarse el tamaño, localización y consistencia de cualquier nódulo identificado. La presencia de un soplo sobre la glándula tiroides, localizado sobre la inserción de las arterias tiroideas superiores e inferiores (superolaterales o inferolaterales) indica vascularización incrementada, asociada con flujo sanguíneo turbulento más que laminar, como sucede en el hipertiroidismo. Si no se palpan con claridad los bordes inferiores de los lóbulos tiroideos, el bocio puede ser retroesternal. Los bocios retroesternales voluminosos pueden causar distensión venosa en el cuello y dificultades respiratorias, en especial cuando se elevan los brazos (signo de Pemberton). En caso de cualquier tumoración central situada por arriba de la glándula tiroides debe extenderse la lengua, con lo que los quistes tiroglosos se moverán hacia arriba. La exploración tiroidea no es completa sin que se valore la presencia de linfadenopatía en las regiones supraclavicular y cervical.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Cuantificación de las hormonas tiroideas Los avances en la sensibilidad y especificidad de los *análisis de la TSH* han mejorado sustancialmente la valoración por laboratorio de la función tiroidea. Como las concentraciones de TSH cambian de modo dinámico en respuesta a las alteraciones de T_4 y T_3, un enfoque lógico para las pruebas tiroideas consiste en establecer en primer lugar si la TSH está suprimida, normal o elevada. Con raras excepciones (véase adelante), la concentración de TSH normal excluye una anomalía primaria de la función tiroidea. Esta estrategia se basa en la utilización de análisis de inmunoquimioluminiscencia (ICMA, *immunochemiluminometric assays*) de TSH, que tiene la sensibilidad suficiente como para discriminar entre el límite inferior del intervalo de referencia y las concentraciones suprimidas que se observan en casos de tirotoxicosis. Existen análisis de gran sensibilidad capaces de detectar concentraciones de TSH ≤0.004 mIU/L, pero, por razones prácticas, los análisis con sensibilidad ≤0.1 mIU/L son suficientes. La disponibilidad generalizada del ICMA para la TSH ha dejado prácticamente obsoleta la prueba de estimulación de TRH, ya que la falta de elevación de esta hormona tras la administración de un bolo intravenoso de 200 a 400 μg de TRH tiene las mismas implicaciones que una TSH basal suprimida, cuantificada por ICMA.

Si la concentración de TSH es anormal se deben cuantificar las concentraciones de hormona tiroidea circulante para confirmar el diagnóstico de hipertiroidismo (supresión de TSH) o de hipotiroidismo (elevación de TSH). Actualmente están disponibles los análisis automatizados para *T_4 y T_3 séricas totales*. Estas hormonas presentan una elevada unión a proteínas y numerosos factores (enfermedades, fármacos, factores genéticos) influyen en esta unión. Por tanto, es útil cuantificar las concentraciones de hormona libre, o no unida, que corresponde con la reserva de hormona biológicamente disponible. Para cuantificar las *hormonas tiroideas libres* se emplean dos métodos directos: 1) competición de la hormona tiroidea libre con T_4 radiomarcada (o un análogo) por la unión a un anticuerpo de fase sólida y 2) separación física de la fracción de hormona libre por medio de ultracentrifugación o de equilibrio en diálisis. Aunque los primeros inmunoanálisis de hormonas libres tenían problemas de artefactos, los análisis más recientes correlacionan bien con los resultados de los métodos de separación física, que son más costosos y tienen mayor complejidad técnica. Un método indirecto, que en la actualidad se utiliza con menos frecuencia, para calcular las concentraciones de hormona tiroidea libre consiste en calcular el índice de T_3 o de T_4 libre a partir de la concentración total de T_4 o de T_3 y la *proporción de unión de hormonas tiroideas* a proteínas (THBR, *thyroid hormone binding ratio*). Esta última deriva de la prueba de *captación de T_3 por resina*, que determina la distribución de T_3 radiomarcada entre una resina absorbente y las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas no ocupadas presentes en la muestra. La unión de la T_3 marcada a la resina se incrementa cuando existe una disminución de los sitios proteínicos de unión a la hormona (p. ej., en el déficit de TBG) o un aumento de la cantidad total de hormona tiroidea en la muestra; está reducida en las circunstancias opuestas. El producto de THBR y la T_3 o la T_4 total proporciona el *índice de T_3 o T_4 libre*. Este índice corrige las concentraciones totales anómalas de hormona causadas por defectos de la unión de la hormona con la proteína.

Las concentraciones totales de hormona tiroidea están *elevadas* cuando la TBG está incrementada debido a los estrógenos (embarazo, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal, tamoxifeno, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, enfermedad inflamatoria hepática) y *reducidos* cuando la unión a TBG está disminuida (andrógenos, síndrome nefrótico). Los trastornos genéticos y las enfermedades agudas también pueden causar anomalías de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas y diversos fármacos (fenitoína, carbamazepina, salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos) pueden interferir con su unión a las hormonas tiroideas. Como en todas estas circunstancias las concentraciones de hormona tiroidea libre son normales y el paciente es eutiroideo, es preferible cuantificar la hormona libre, en lugar de cuantificar las hormonas tiroideas totales.

En la mayor parte de los casos la concentración de T_4 libre es suficiente para confirmar la existencia de tirotoxicosis, pero 2 a 5% de los pacientes sólo presenta una elevación de la concentración de T_3 (toxicosis por T_3). Por consiguiente, debe cuantificarse la concentración de T_3 libre en los pacientes con supresión de la TSH pero con concentraciones de T_4 libre normal.

Existen varias condiciones clínicas en las que el uso de la TSH como prueba de detección sistemática puede inducir a error, en especial si no se realizan determinaciones simultáneas de las concentraciones de T_4 libre. Cualquier enfermedad no tiroidea grave puede provocar anomalías de las concentraciones de TSH. Aunque el hipotiroidismo es la causa más frecuente de elevación de TSH, son causas raras de la misma la existencia de un tumor hipofisario secretor de TSH (cap. 373), la resistencia a la hormona tiroidea y los artefactos del análisis. Por el contrario, la existencia de supresión de la TSH, en especial si es <0.01 mUI/L, suele indicar tirotoxicosis. Sin embargo, pueden encontrarse valores subnormales de TSH de 0.01 a 0.1 mIU/L durante el primer trimestre del embarazo (por la secreción de hCG), después del tratamiento del hipertiroidismo (porque la TSH puede permanecer suprimida por varios meses) y como respuesta a ciertos fármacos (p. ej., dosis altas de glucocorticoides o dopamina). También es probable que las concentraciones de TSH cuantificadas por inmunoanálisis estén suprimidas en pacientes que toman suplementos de biotina <18 h antes de la extracción de la muestra sanguínea, ya que los anticuerpos que capturan TSH están unidos con biotina y la biotina exógena puede interferir con la captura subsiguiente de estreptavidina. Es de destacar el hecho de que el hipotiroidismo secundario, causado por una enfermedad hipotalámico-hipofisaria, se asocia con concentraciones variables de TSH (bajas o elevadas-normales), que son inadecuados para la baja concentración de T_4. Por tanto, la *TSH no debe utilizarse como una prueba aislada de laboratorio para valorar la función tiroidea en los pacientes con enfermedad hipofisaria presunta o confirmada.*

Las pruebas para cuantificar los efectos del exceso o deficiencia de hormonas tiroideas sobre los órganos efectores, como la medición de la tasa metabólica basal, la velocidad de los reflejos tendinosos o el colesterol en suero, no son de utilidad como determinantes clínicos de la función tiroidea.

Pruebas para identificar el origen de la disfunción tiroidea La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se detecta con mayor facilidad cuantificando los anticuerpos circulantes contra TPO y Tg. Ya que es raro encontrar de manera aislada anticuerpos contra Tg es razonable cuantificar sólo los anticuerpos contra TPO. De 5 a 15% de las mujeres eutiroideas y hasta 2% de los varones eutiroideos tienen anticuerpos tiroideos; estos sujetos presentan mayor riesgo de padecer disfunción tiroidea. Casi todos los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario y hasta 80% de los que tienen enfermedad de Graves, poseen anticuerpos contra TPO, por lo general, en concentraciones elevadas.

Las TSI son anticuerpos que estimulan al receptor de TSH en la enfermedad de Graves. Estos anticuerpos se cuantifican con mayor frecuencia mediante el análisis de desplazamiento de marcadores comercialmente disponibles llamados TRAb (*TSH receptor antibody*, anticuerpo contra el receptor de TSH) bajo el supuesto de que las concentraciones elevadas en casos de hipertiroidismo clínico reflejan efectos estimuladores sobre el receptor de TSH. Los bioanálisis se utilizan con menor frecuencia. Las tasas

de remisión en pacientes con enfermedad de Graves después de suspender el fármaco antitiroideo son más altas con la desaparición de TRAb que cuando éste persiste. El uso principal de estos análisis es para predecir tirotoxicosis fetal y neonatal causada por el paso transplacentario de concentraciones maternas elevadas de TRAb o TSI (>3× el límite superior normal) en el último trimestre del embarazo.

Las *concentraciones en suero de Tg* están elevadas en todos los tipos de tirotoxicosis, salvo en la *tirotoxicosis facticia*, que es causada por autoadministración de hormona tiroidea. En la tiroiditis aumentan particularmente las concentraciones de Tg, lo cual denota destrucción del tejido tiroideo y liberación de Tg. Sin embargo, la utilidad principal de cuantificar la Tg reside en la vigilancia de sujetos con cáncer de tiroides. Después de extraer toda la glándula y de radioablación, no deben detectarse las concentraciones de Tg; en casos con ausencia de anticuerpos contra Tg, las concentraciones detectables indican que la ablación fue incompleta o que hay cáncer recurrente.

Captación de yodo radiactivo y gammagrafía tiroidea La glándula tiroides transporta selectivamente isótopos radiactivos de yodo (^{123}I, ^{125}I, ^{131}I) y pertecnetato de ^{99m}Tc, lo que permite visualizar selectivamente la glándula y cuantificar la captación fraccionaria de marcador radiactivo.

Las gammagrafías en casos de enfermedad de Graves se caracterizan por una glándula aumentada de tamaño e incremento de la captación de marcador que se distribuye de forma homogénea. Los adenomas tóxicos aparecen como áreas focales de mayor captación, con supresión de la captación del marcador en el resto de la glándula. En el bocio multinodular tóxico (MNG, *multinodular goiter*), la glándula está aumentada de tamaño (a menudo con distorsión de la estructura) y existen múltiples áreas de captación relativamente aumentadas (nódulos funcionales) o disminuidas del marcador (parénquima tiroideo suprimido o nódulos no funcionales). Las tiroiditis subaguda, viral y posparto se relacionan con muy baja captación a causa de la lesión de las células foliculares y la supresión de TSH. La tirotoxicosis facticia también se asocia con baja captación. Además, si existe exceso de yodo exógeno circulante (p. ej., de fuentes dietéticas de medio de contraste yodado), la captación del radionúclido está disminuida aun en presencia de producción incrementada de hormona tiroidea.

La gammagrafía tiroidea no se utiliza en la valoración rutinaria de pacientes con nódulos tiroideos, pero debe realizarse si la concentración en suero de TSH es subnormal para determinar si están presentes nódulos tiroideos funcionales. Los nódulos funcionales o "calientes" casi nunca son malignos, y no está indicada la biopsia por aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*). La mayoría de nódulos tiroideos no produce hormona tiroidea (nódulos "fríos") y tienen mayor probabilidad de ser malignos (casi 5 a 10%). El escaneo corporal total y de tiroides también se utiliza en el tratamiento y vigilancia del cáncer de tiroides. Tras la tiroidectomía por este tipo de cáncer, la concentración de TSH se encuentra elevada ya sea por utilizar un protocolo de supresión de hormona tiroidea o por inyección de TSH recombinante humana **(cap. 378)**. La administración de ^{131}I o ^{123}I (en actividades mayores que las utilizadas para estudios de imagen de la glándula tiroides en solitario) permite una gammagrafía corporal total (WBS, *whole body scanning*) para confirmar ablación remanente y detectar cualquier metástasis funcional. De manera adicional, la WBS es útil en la vigilancia de pacientes en riesgo de recurrencia.

Ecografía de tiroides La ecografía es de valor diagnóstico y para valoración de pacientes con enfermedad nodular tiroidea **(cap. 378)**. Las guías basadas en la evidencia recomiendan ecografía de tiroides para todos los pacientes con sospecha de nódulos tiroideos identificados por exploración física u otro estudio de imagen. Utilizando transductores lineales de 10 a 12 MHz, la resolución y la calidad de la imagen son excelentes, lo que permite la caracterización de nódulos y quistes >3 mm. Los patrones ecográficos que combinan características ecográficas sospechosas son muy sugestivos de malignidad (p. ej., los nódulos sólidos hipoecoicos con bordes infiltrativos y microcalcificaciones indican un riesgo >90% de cáncer), mientras que otros patrones correlacionan con una menor probabilidad de cáncer (nódulos sólidos isoecoicos, riesgo de 5-10% de cáncer). Algunos patrones sugieren benignidad (p. ej., nódulos esponjiformes, definidos como aquellos con múltiples áreas quísticas internas pequeñas, o los quistes simples tienen un riesgo de cáncer <3%) **(véase cap. 378, fig. 378-1)**. La ecografía, además de detectar nódulos en tiroides, es útil para monitorizar el tamaño de ellos y también para la aspiración de lesiones quísticas. La obtención de tejido de lesiones tiroideas mediante biopsia de FNA orientada por ecografía disminuye la tasa de toma de muestras inadecuadas y el error de muestreo, reduciendo de esta manera la tasa de falsos negativos de citología por FNA. Es necesaria la ecografía de los compartimientos de ganglios cervicales central y lateral en la valoración de pacientes con cáncer de tiroides, antes de la cirugía y durante el seguimiento. Además, el American College of Radiology recomienda un examen de los ganglios linfáticos cervicales como parte de cualquier examen ecográfico tiroideo diagnóstico.

■ LECTURAS ADICIONALES

Alexander EK *et al.*: 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 27:315, 2017.

Ortiga-Cavalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE: Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. Nat Rev Endocrinol 10:582, 2014.

Rugge JB, Bougatsos C, Chou R: Screening and treatment of thyroid dysfunction: An evidence review for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 162:35, 2015.

Stoupa A *et al.*: Update of thyroid developmental genes. Endocrinol Metab Clin North Am 45:243, 2016.

Zimmermann MB, Boelaert K: Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol 3:286, 2015.

376 Hipotiroidismo

J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

HIPOTIROIDISMO

La deficiencia de yodo sigue siendo la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo entero. En áreas en las que hay suficiente yodo, son más frecuentes la enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) y las causas yatrógenas (tratamiento del hipertiroidismo) **(cuadro 376-1)**.

■ HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Prevalencia El hipotiroidismo ocurre en cerca de uno de cada 4 000 recién nacidos y la detección neonatal se realiza en la mayor parte de los

CUADRO 376-1 Causas de hipotiroidismo

Primario
Hipotiroidismo autoinmunitario: tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica
Yatrógena: tratamiento con ^{131}I, tiroidectomía total o subtotal, radiación externa del cuello para tratamiento de un linfoma o de cáncer
Fármacos: exceso de yodo (incluidos los medios de contraste con yodo y amiodarona), litio, antitiroideos, acido *p*-aminosalicílico, interferón y otras citocinas, aminoglutetimida, inhibidores de tirosina cinasa (p.ej., sunitinib)
Hipotiroidismo congénito: ausencia o ectopia de la glándula tiroides, dishormonogénesis, mutación del gen del TSH-R
Deficiencia de yodo
Trastornos infiltrativos: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, esclerodermia, cistinosis, tiroiditis de Riedel
Expresión excesiva de desyodinasa tipo 3 en hemangioma infantil y otros tumores
Transitorio
Tiroiditis asintomática, incluida la tiroiditis puerperal
Tiroiditis subaguda
Interrupción del tratamiento suprafisiológico con tiroxina en pacientes con glándula tiroides intacta
Tras la administración de ^{131}I o de la tiroidectomía subtotal para la enfermedad de Graves
Secundario
Hipopituitarismo: tumores, cirugía o irradiación hipofisaria, trastornos infiltrativos, síndrome de Sheehan, traumatismos, formas genéticas de deficiencia de hormonas hipofisarias combinadas
Déficit o inactividad aislada de TSH
Tratamiento con bexaroteno
Enfermedades hipotalámicas: tumores, traumatismos, trastornos infiltrativos, idiopáticas

Nota: TSH, hormona estimulante de tiroides; TSH-R, receptor de hormona estimulante de tiroides.

CUADRO 376-2 Causas genéticas de hipotiroidismo congénito

PROTEÍNA GÉNICA DEFECTUOSA	FORMA DE HERENCIA	CONSECUENCIAS
PROP-1	Autosómica recesiva	Deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con preservación de la corticotropina
PIT-1	Autosómica recesiva Autosómica dominante	Deficiencias combinadas de hormona del crecimiento, prolactina y hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH)
TSHβ	Autosómica recesiva	Deficiencia de TSH
TTF-1 (TITF-1)	Autosómica dominante	Hipoplasia tiroidea variable, coreoatetosis, problemas pulmonares
TTF-2 (FOXE-1)	Autosómica recesiva	Agenesia tiroidea, atresia de coanas, pelo erizado
PAX-8	Autosómica dominante	Disgenesia tiroidea, anormalidades cerebrales y pulmonares
NKX2-1	Autosómica dominante	Disgenesia tiroidea, anormalidades cerebrales y pulmonares
NKX2-5	Autosómica dominante	Disgenesia tiroidea, anormalidades cardiacas
Receptor de TSH	Autosómica recesiva	Resistencia a la TSH
Gsα (osteodistrofia hereditaria de Albright)	Autosómica dominante	Resistencia a la TSH
Transportador paralelo de Na^+/I^-	Autosómica recesiva	Incapacidad para transportar yoduro
DUOX2 (THOX2)	Autosómica dominante	Defecto de la organificación
DUOXA2	Autosómica recesiva	Defecto de la organificación
Peroxidasa tiroidea	Autosómica recesiva	Organificación defectuosa del yoduro
Tiroglobulina	Autosómica recesiva	Síntesis defectuosa de hormona tiroidea
Pendrina (SLC26A4)	Autosómica recesiva	Síndrome de Pendred: sordera sensorineural y defecto parcial de la organificación en la glándula tiroides
Deshalogenasa 1 (IYD)	Autosómica recesiva	Pérdida de la reutilización de yodo

países industrializados. Puede ser transitorio, en especial si la madre tiene anticuerpos que antagonizan el receptor de TSH (TSH-R) o ha recibido antitiroideos, pero en la mayor parte de los casos el hipotiroidismo es permanente. El hipotiroidismo neonatal se debe a disgenesia de la glándula tiroides en 80 a 85% de los casos, a errores congénitos de la síntesis de hormona tiroidea en 10 a 15% y está regulado por anticuerpos contra TSH-R en 5% de los recién nacidos afectados. El desarrollo de alteraciones es dos veces más común en mujeres. Cada vez se identifican con mayor frecuencia mutaciones que causan hipotiroidismo congénito, pero la mayor parte son idiopáticas **(cuadro 376-2)**. El paso transplacentario de la hormona tiroidea materna ocurre antes que la glándula tiroides fetal comience a funcionar y proporciona un apoyo hormonal parcial al feto con hipotiroidismo congénito.

Manifestaciones clínicas La mayoría de los lactantes parece normal al nacer y con el uso de la detección bioquímica, ahora pocos casos se diagnostican con base en manifestaciones clínicas, que incluyen ictericia prolongada, problemas para la alimentación, hipotonía, macroglosia, retraso en la maduración ósea y hernia umbilical. Es importante destacar que si el tratamiento se retrasa, se produce daño neurológico permanente. También pueden aparecer las características típicas del hipotiroidismo del adulto **(cuadro 376-3)**. En el hipotiroidismo congénito son cuatro veces más frecuentes otras malformaciones congénitas, en particular cardiacas.

Diagnóstico y tratamiento Por las graves consecuencias neurológicas del hipotiroidismo congénito no tratado, se han establecido programas de detección sistemática neonatal. Éstos suelen basarse en la cuantificación de las concentraciones de TSH o de T_4 en muestras de sangre obtenidas por punción del talón. Cuando se confirma el diagnóstico se administra T_4 en una dosis de 10 a 15 μg/kg/día y la dosis se ajusta por medio de vigilancia estrecha de las concentraciones de TSH. Las necesidades de T_4 son relativamente elevadas durante el primer año de vida y suele requerirse una concentración circulante de T_4 elevada para normalizar la TSH. El tratamiento precoz con T_4 preserva el cociente intelectual normal, pero pueden detectarse sutiles anomalías del desarrollo neurológico en pacientes con hipotiroidismo más grave en el momento del diagnóstico o en los casos en los que el tratamiento se retrasa o es subóptimo. Si se sospecha hipotiroidismo transitorio o si el diagnóstico no está claro, es seguro detener el tratamiento después de los 3 años de edad y continuar la valoración.

CUADRO 376-3 Signos y síntomas del hipotiroidismo (en orden descendente de frecuencia)

SÍNTOMAS	SIGNOS
Cansancio, debilidad	Piel seca y áspera; extremidades frías
Sequedad de piel	Cara, manos y pies hinchados (mixedema)
Sensación de frío	Alopecia difusa
Caída del pelo	Bradicardia
Dificultad para concentrarse y mala memoria	Edema periférico
Estreñimiento	Retraso de la relajación de los reflejos tendinosos
Aumento de peso y escaso apetito	Síndrome del túnel carpiano
Disnea	Derrames de cavidades serosas
Voz ronca	
Menorragia (más adelante oligomenorrea o amenorrea)	
Parestesias	
Déficit auditivo	

HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNITARIO

Clasificación Éste puede acompañarse de bocio (tiroiditis de Hashimoto o *tiroiditis bociosa*) o en fases más tardías de la enfermedad cuando hay tejido tiroideo residual mínimo (*tiroiditis atrófica*). Como el trastorno autoinmunitario reduce gradualmente la función tiroidea, existe una fase de compensación durante la cual las concentraciones de hormonas tiroideas se mantienen por medio de una elevación de la TSH. Aunque algunos pacientes pueden presentar síntomas leves, esta fase recibe el nombre de *hipotiroidismo subclínico*. Más adelante, las concentraciones de T_4 descienden y aumentan todavía más las de TSH; los síntomas se hacen mucho más evidentes en esta fase (habitualmente TSH >10 mIU/L), que se denomina *hipotiroidismo clínico* (*hipotiroidismo manifiesto*).

Prevalencia La incidencia anual media de hipotiroidismo autoinmunitario es de cuatro por 1 000 mujeres y uno por 1 000 varones. Es más frecuente en algunas poblaciones, como la japonesa, probablemente como consecuencia de factores genéticos y la exposición prolongada a una dieta rica en yodo. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años y la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto aumenta con la edad. Se detecta hipotiroidismo subclínico en 6 a 8% de las mujeres (10% en las >60 años) y 3% de los varones. El riesgo anual de desarrollar hipotiroidismo clínico es cercano al 4% cuando el hipotiroidismo subclínico se acompaña de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO, *thyroid peroxidase*).

Patogenia En la tiroiditis de Hashimoto existe una infiltración linfocítica marcada de la glándula tiroides con formación de centros germinales, atrofia de folículos tiroideos acompañada de metaplasia oxífila, ausencia de coloide y fibrosis leve o moderada. En la tiroiditis atrófica, la fibrosis es mucho más extensa, la infiltración linfocítica es menos pronunciada y los folículos tiroideos faltan casi por completo. La tiroiditis atrófica casi siempre representa la etapa final de la tiroiditis de Hashimoto, no un trastorno separado, aunque existe una forma distintiva de fibrosis marcada en la que la glándula se infiltra con células plasmáticas positivas para IgG4.

Como sucede con la mayor parte de los trastornos autoinmunitarios, la susceptibilidad a este tipo de hipotiroidismo depende de una combinación de factores genéticos y ambientales y el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario o de enfermedad de Graves está aumentado entre hermanos. Los factores de riesgo genético mejor documentados para esta clase de hipotiroidismo en sujetos caucásicos son los polimorfismos del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DR, de manera particular HLA-DR3, HLA-DR4 y HLA-DR5. Existe también una relación débil entre los polimorfismos de *CTLA-4*, un gen regulador de linfocitos T y el hipotiroidismo autoinmunitario. Otras enfermedades autoinmunitarias comparten estas dos relaciones genéticas, lo que podría explicar la relación de este trastorno y otros padecimientos de tipo autoinmunitario, en particular diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, anemia perniciosa y

vitiligo. Los polimorfismos HLA-DR y *CTLA-4* constituyen cerca de la mitad de los casos de susceptibilidad genética al hipotiroidismo autoinmunitario. Aún es necesario identificar los otros *loci* contribuyentes. Un gen situado sobre el cromosoma 21 podría ser el causante de la relación entre el hipotiroidismo autoinmunitario y el síndrome de Down. La preponderancia femenina de la autoinmunidad tiroidea se debe, con mayor probabilidad, a los efectos de los esteroides sexuales sobre la reacción inmunitaria, pero es también posible que exista un factor genético relacionado con el cromosoma X, que explicaría la gran frecuencia de esta clase de hipotiroidismo en los casos de síndrome de Turner. En la actualidad aún no se definen bien los factores ambientales de la susceptibilidad. La ingestión elevada de yodo y la menor exposición a microorganismos en la infancia incrementa el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario. La suspensión del tabaquismo produce un aumento transitorio de la incidencia, mientras que el consumo de alcohol parece protector. Estos factores pueden explicar el incremento en la prevalencia observada en las dos a tres últimas décadas.

El infiltrado linfocítico tiroideo en el hipotiroidismo autoinmunitario está compuesto por linfocitos T activados y linfocitos B. La destrucción de las células tiroideas está mediada sobre todo por los linfocitos T citotóxicos CD8+, pero la producción local de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), interleucina-1 (IL-1) e interferón γ (IFN-γ), derivadas del infiltrado inflamatorio puede hacer que las células tiroideas sean más susceptibles a la apoptosis mediada por receptores de la muerte, como Fas y por la tensión oxidativa. Además, estas citocinas trastornan directamente la función de las células tiroideas, e inducen la expresión de otras moléculas proinflamatorias por las propias células tiroideas, como citocinas, moléculas de HLA clases I y II, moléculas de adherencia, CD40 y óxido nítrico. La administración de concentraciones elevadas de citocinas con finalidades terapéuticas (en particular IFN-α) se acompaña de intensificación de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, tal vez por mecanismos semejantes a los que participan en la enfermedad esporádica. Los nuevos tratamientos contra el cáncer e inmunomoduladores, como los inhibidores de la tirosina cinasa y el alemtuzumab, también pueden inducir autoinmunidad tiroidea por sus efectos en la regulación de los linfocitos T.

Los anticuerpos contra TPO y tiroglobulina (Tg) son marcadores de la autoinmunidad tiroidea que tienen utilidad clínica, pero cualquier efecto patogénico se limita a un papel secundario al amplificar una respuesta autoinmunitaria en proceso; fijan complemento y en el hipotiroidismo autoinmunitario, se encuentran en la glándula tiroides complejos de ataque a la membrana mediados por el complemento. Sin embargo, el paso transplacentario de anticuerpos contra Tg o TPO carece de efecto sobre la glándula tiroides del feto, lo que indica que se necesita una lesión mediada por linfocitos T para iniciar la lesión autoinmunitaria de la glándula.

Hasta el 20% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario tiene anticuerpos contra el TSH-R, que en contraste con la inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI), no estimula el receptor, pero impide la unión de la TSH. Por tanto, los anticuerpos antagonistas de TSH-R producen hipotiroidismo y sobre todo en individuos asiáticos, atrofia tiroidea. Su paso transplacentario puede provocar hipotiroidismo neonatal transitorio. Existen unos cuantos pacientes con una mezcla de anticuerpos antagonistas de TSI-R y TSH-R y en ellos la función tiroidea puede oscilar entre hipertiroidismo e hipotiroidismo conforme van volviéndose dominantes los anticuerpos de uno u otro tipo. Es difícil predecir la evolución que seguirá la enfermedad en estos individuos, que requieren vigilancia estrecha de la función tiroidea. Pueden emplearse bioanálisis para comprobar que los anticuerpos bloqueadores del TSH-R reducen el efecto inductor que tiene el AMP cíclico sobre la producción de TSH en células cultivadas que expresan TSH-R, pero estos estudios son difíciles de efectuar. Las pruebas de TBII (*thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin*) que cuantifican la unión de anticuerpos sobre el receptor por competencia con TSH radiomarcada no permiten distinguir entre los anticuerpos antagonistas de TSI y los antagonistas del TSH-R, pero el resultado positivo en un paciente con hipotiroidismo espontáneo es prueba firme de la presencia de anticuerpos antagonistas. El empleo de estos estudios no modifica en general el tratamiento de los pacientes, aunque pueden ser de utilidad para confirmar la causa del hipotiroidismo neonatal transitorio.

Manifestaciones clínicas Las principales características clínicas del hipotiroidismo se resumen en el cuadro 376-3. El comienzo suele ser insidioso y es posible que el paciente se dé cuenta de sus síntomas únicamente cuando se haya restablecido el eutiroidismo. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto a menudo acuden a consulta por el bocio y no por la presencia de síntomas de hipotiroidismo. Aunque el bocio no sea grande, suele ser irregular y de consistencia firme. Es raro que la tiroiditis de Hashimoto no complicada se acompañe de dolor.

FIGURA 376-1 Aspecto facial en el hipotiroidismo. Obsérvense los ojos edematosos y la piel engrosada.

Los pacientes con tiroiditis atrófica y los que se encuentran en la fase tardía de la tiroiditis de Hashimoto, presentan signos y síntomas de hipotiroidismo. La piel está seca y existe una disminución de la sudoración, adelgazamiento de la epidermis e hiperqueratosis del estrato córneo. El aumento del contenido de glucosaminoglucanos en la dermis atrapa agua, provocando un engrosamiento de la piel sin fóvea (*mixedema*). Las características típicas son cara hinchada con párpados edematosos y edema pretibial sin fóvea **(fig. 376-1)**. Existe palidez, a menudo con un tinte amarillento por la acumulación de carotenos. Se retrasa el crecimiento de las uñas y el pelo está seco, quebradizo, difícil de controlar y se cae con facilidad. Además de la alopecia difusa hay adelgazamiento del tercio externo de las cejas, aunque éste no es un signo específico de hipotiroidismo.

Otras características comunes son estreñimiento y aumento de peso (a pesar de que el paciente tiene poco apetito). A diferencia de la creencia popular, el aumento de peso es moderado y se debe principalmente a retención de líquidos en los tejidos mixedematosos. La libido está disminuida en ambos sexos y puede haber oligomenorrea o amenorrea en la enfermedad de larga duración, pero la menorragia también es frecuente. La fertilidad disminuye y la incidencia de abortos espontáneos aumenta. Las concentraciones de prolactina a menudo presentan una elevación discreta **(cap. 373)** y pueden contribuir a las alteraciones de la libido y la fertilidad, así como provocar galactorrea.

La contractilidad miocárdica y la frecuencia del pulso están disminuidas, lo que causa reducción del volumen sistólico y bradicardia. El aumento de la resistencia periférica puede asociarse con hipertensión, en especial de tipo diastólico. El flujo sanguíneo se desvía de la piel, provocando frialdad de las extremidades. El 30% de los pacientes sufre derrames pericárdicos que rara vez alteran la función cardiaca. Aunque se han documentado alteraciones en la expresión de la isoforma de las cadenas pesadas de la miosina, la miocardiopatía no es frecuente. El líquido puede acumularse también en otras cavidades serosas y en el oído medio, produciendo sordera de conducción. La función pulmonar suele ser normal, pero puede aparecer disnea por derrame pleural, deterioro de la función de los músculos respiratorios, reducción del estímulo ventilatorio o apnea del sueño.

Son frecuentes el síndrome del túnel carpiano y otros síndromes de atrapamiento, al igual que el deterioro de la función muscular, con rigidez, calambres y dolor. En la exploración puede observarse lentitud de relajación de los reflejos tendinosos y pseudomiotonía. La memoria y la concentración están deterioradas. De manera experimental, la tomografía por emisión de positrones que valora el metabolismo de glucosa en sujetos hipotiroideos refleja menor actividad en la amígdala, hipocampo y en la corteza cingulada perigenual anterior, entre otras regiones y esta actividad

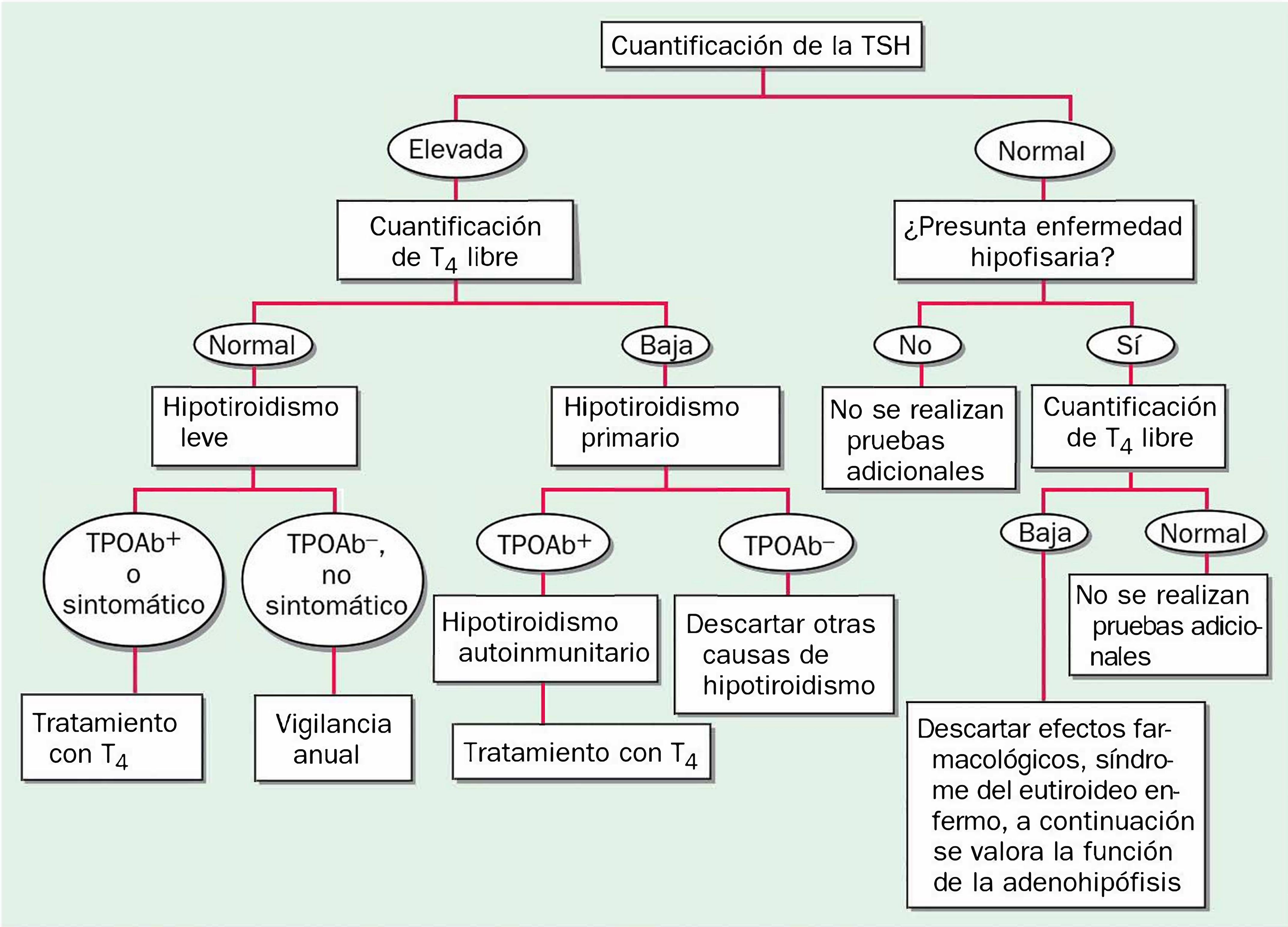


FIGURA 376-2 Valoración del hipotiroidismo. TPOAb$^+$, presencia de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea; TPOAb$^-$, ausencia de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea. TSH, hormona estimulante de tiroides.

se corrige después de la sustitución con tiroxina. Los problemas neurológicos como ataxia cerebelosa reversible, demencia, psicosis y coma mixedematoso no son comunes. La *encefalopatía de Hashimoto* se ha definido como un síndrome que mejora con corticosteroides e incluye entre sus manifestaciones anticuerpos contra TPO, mioclono y una actividad electroencefalográfica de ondas lentas, pero no se ha definido la relación con la autoinmunidad tiroidea o el hipotiroidismo. La disfonía y a veces la emisión torpe de palabras en el hipotiroidismo reflejan acumulación de líquidos de las cuerdas vocales y la lengua.

Las características descritas se deben a deficiencia de hormona tiroidea. No obstante, el hipotiroidismo autoinmunitario puede acompañarse de signos y síntomas de otras enfermedades autoinmunitarias, particularmente vitiligo, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, alopecia areata y diabetes mellitus tipo 1. Algunas enfermedades que aparecen con menor frecuencia en asociación con el hipotiroidismo autoinmunitario son enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme, hepatitis crónica activa, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado (SLE, *systemic lupus erythematosus*), miastenia grave y síndrome de Sjögren. La oftalmopatía asociada con enfermedad tiroidea, que suele aparecer en la enfermedad de Graves (véase adelante), se manifiesta en casi 5% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario.

El hipotiroidismo autoinmunitario es infrecuente en niños y por lo general se presenta con crecimiento lento y retraso en la maduración facial y dental. Es posible que haya crecimiento de la hipófisis por la hiperplasia tirotrópica. La miopatía, con inflamación muscular es más frecuente en niños que en adultos. En gran parte de los casos se retrasa la pubertad, aunque en ocasiones existe pubertad precoz. Puede haber afección intelectual si el trastorno se inicia antes de los 3 años de edad y la deficiencia hormonal es intensa.

Estudios de laboratorio La **figura 376-2** resume el protocolo de estudio destinado a valorar la existencia y la causa del hipotiroidismo. Una concentración normal de TSH excluye el hipotiroidismo primario (pero no el secundario). Si la TSH está elevada es necesario cuantificar las concentraciones de T_4 libre para confirmar la presencia de hipotiroidismo clínico; sin embargo, la cuantificación de T_4 es inferior a la de TSH como método para la detección sistemática porque no detecta hipotiroidismo subclínico. Las concentraciones de T_3 libre circulante son normales en casi 25% de los pacientes, hecho que refleja las respuestas adaptativas de las desyodasas al hipotiroidismo. Por tanto, no está indicado cuantificar las concentraciones de T_3.

Una vez que se confirma el hipotiroidismo subclínico, casi siempre es fácil establecer la etiología al demostrar la presencia de anticuerpos contra TPO y Tg, que están presentes en más del 95% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario. En 10 a 20% de los pacientes se encuentran inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH (TBII), pero su cuantificación no siempre es necesaria. Otros datos alterados en las pruebas de laboratorio en el hipotiroidismo son aumento de la creatina fosfocinasa, elevación del colesterol y triglicéridos y anemia (habitualmente normocítica o macrocítica). Excepto cuando se acompaña de deficiencia de hierro, la anemia y otras anomalías se resuelven gradualmente con la sustitución de tiroxina.

Diagnóstico diferencial Un bocio asimétrico en la tiroiditis de Hashimoto puede confundirse con un bocio multinodular (MNG, *multinodular goiter*) o con un carcinoma de tiroides, en el cual los anticuerpos tiroideos también pueden estar presentes. La ecografía demuestra la presencia de una lesión solitaria o de un bocio multinodular, en lugar del aumento de tamaño heterogéneo de la glándula característico de la tiroiditis de Hashimoto. La biopsia por FNA es útil en el estudio de los nódulos focales. A continuación se comentan otras causas de hipotiroidismo que rara vez causan problemas de confusión diagnóstica (cuadro 376-1).

OTRAS CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

El *hipotiroidismo yatrógeno* es una causa frecuente de hipotiroidismo y a menudo es posible establecer el diagnóstico por medio de detección sistemática antes de que se desarrollen los síntomas. En los primeros 3 o 4 meses después del tratamiento con yodo radiactivo para la enfermedad de Graves, puede haber hipotiroidismo transitorio por el daño reversible secundario a la radiación. Cuando el paciente se recupera puede retirarse el tratamiento con tiroxina en dosis bajas. Como las concentraciones de TSH están suprimidas por el hipertiroidismo, las concentraciones de T_4 libre son mejores indicadores de la función tiroidea en los meses siguientes al tratamiento con yodo radiactivo. El hipotiroidismo leve tras la tiroidectomía subtotal también puede resolverse tras varios meses, a medida que el incremento de la TSH estimula los restos de la glándula.

La falta de yodo provoca bocio endémico y cretinismo, pero es una causa poco frecuente de hipotiroidismo del adulto, a menos que el aporte de yodo sea muy bajo o existan otros factores nocivos, como consumo de tiocianatos de yuca o déficit de selenio. Aunque el hipotiroidismo secundario a deficiencia de yodo se puede tratar con tiroxina, se deben aplicar medidas de salud pública encaminadas a mejorar el aporte de yodo con el fin de resolver este problema. El uso de sal o pan yodados o la administración de una dosis de aceite yodado por vía oral o intramuscular han tenido éxito.

Resulta paradójico el hecho de que el exceso de yodo también pueda inducir bocio e hipotiroidismo. Los acontecimientos celulares que causan este efecto no se conocen con exactitud, pero los sujetos con tiroiditis autoinmunitaria son especialmente vulnerables. El exceso de yodo causa el hipotiroidismo que aparece hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona (véase adelante). Otros fármacos, en especial el litio, también pueden causar hipotiroidismo. El hipotiroidismo transitorio causado por tiroiditis se revisa más adelante en este capítulo.

El *hipotiroidismo secundario* suele diagnosticarse en el contexto de otras deficiencias de hormonas hipofisarias; el déficit aislado de TSH es muy raro **(cap. 372)**. Las concentraciones de TSH pueden ser bajas, normales o incluso estar ligeramente aumentadas en el hipotiroidismo secundario; esto último se debe a la secreción de formas inmunoactivas pero bioinactivas de TSH. El diagnóstico se confirma detectando una baja concentración de T_4 libre. El objetivo del tratamiento consiste en mantener las concentraciones de T_4 en la mitad superior del intervalo de referencia, ya que las concentraciones de TSH no se pueden utilizar para vigilar el tratamiento.

TRATAMIENTO

Hipotiroidismo

HIPOTIROIDISMO CLÍNICO

Si no existe función tiroidea residual, la dosis de sustitución diaria de levotiroxina suele ser de 1.6 μg/kg de peso corporal (normalmente 100 a 150 μg), idealmente ingeridas al menos 30 min antes del desayuno. No obstante, en muchos pacientes basta con administrar dosis menores hasta que se destruya el tejido tiroideo residual. En los pacientes en los que se desarrolla hipotiroidismo tras el tratamiento de la enfermedad de Graves a menudo existe una función autónoma subyacente,

que requiere dosis de sustitución más bajas (normalmente 75 a 125 μg/día). Aquellos <60 años sin signos de cardiopatía pueden comenzar el tratamiento con 50 a 100 μg de levotiroxina (T_4) al día. La dosis se ajusta en función de las concentraciones de TSH y el objetivo del tratamiento será una TSH normal, idealmente en la mitad inferior del intervalo de referencia. La respuesta de la TSH es gradual y se valora 2 meses después de iniciado el tratamiento o después de cualquier cambio en la dosis de levotiroxina. Los efectos clínicos del tratamiento de sustitución con levotiroxina a menudo tardan en aparecer. Los síntomas pueden no aliviarse por completo hasta 3 a 6 meses después de que se restablezcan las concentraciones normales de TSH. El ajuste de la dosis de levotiroxina se realiza en incrementos de 12.5 o 25 μg si la TSH es alta; si la TSH está suprimida deben realizarse disminuciones de la misma magnitud. Los pacientes con supresión de TSH por cualquier causa, incluido el tratamiento excesivo con T_4, presentan mayor riesgo de fibrilación auricular y de reducción de la densidad ósea.

Se cuenta aún con extracto seco de preparados tiroideos de animales (extracto tiroideo USP), pero no es recomendable su uso porque las proporciones entre T_3 a T_4 no es la fisiológica. Se ha investigado la combinación de levotiroxina con liotironina (triyodotironina, T_3), pero no se ha confirmado su efecto beneficioso en algunos estudios prospectivos. El tratamiento aislado con liotironina no tiene justificación como sustitución a largo plazo, porque su corta semivida hace necesario administrar tres o cuatro dosis diarias y las concentraciones de T_3 fluctúan.

Una vez que se ha logrado la sustitución total y las concentraciones de TSH se encuentran estables, se recomiendan cuantificaciones anuales de la TSH. Debe señalarse que es importante asegurar el cumplimiento continuo del tratamiento, ya que los pacientes no advierten diferencia alguna cuando dejan de tomar algunas dosis de levotiroxina, lo que en ocasiones hace que interrumpan el tratamiento.

En los pacientes con peso corporal normal que toman ≥200 μg de levotiroxina al día, una concentración elevada de TSH a menudo es un signo de mal apego terapéutico. Ésta es también la explicación probable de las fluctuaciones en la concentración de TSH a pesar de una dosis constante de levotiroxina. En estos pacientes a menudo se encuentran concentraciones normales o elevadas de T_4 libre, pese a la elevación de la TSH, porque recuerdan tomar la medicación unos días antes de las pruebas y esas dosis son suficientes para normalizar la T_4, pero no las concentraciones de TSH. Es importante tener en cuenta esta posibilidad, ya que este patrón de las pruebas de función tiroidea también es indicativo de trastornos relacionados con secreción inadecuada de TSH (cap. 375). Como la T_4 tiene una semivida larga (7 días) puede recomendarse a los pacientes que tomen una sola toma con doble dosis por los comprimidos que olvidaron tomar. Es preciso descartar otras causas de aumento en los requerimientos de levotiroxina, en particular la malabsorción (p. ej., enfermedad celiaca, cirugía de intestino delgado, gastritis atrófica o relacionada con *Helicobacter pylori*), medicamentos orales que contienen estrógenos o tratamiento modulador selectivo del receptor estrogénico, ingestión con una comida y fármacos que interfieren con la absorción o el metabolismo de T_4, como los secuestradores de ácidos biliares, sulfato ferroso, complementos de calcio, selevamer, sucralfato, inhibidores de la bomba de protones, lovastatina, hidróxido de aluminio, rifampicina, amiodarona, carbamazepina, fenitoína e inhibidores de la tirosina cinasa.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Por definición, el término denota la evidencia bioquímica de deficiencia de hormona tiroidea en individuos que tienen pocas características clínicas de hipotiroidismo o no las muestran. No hay recomendaciones aceptadas universalmente del tratamiento del hipotiroidismo subclínico, pero la levotiroxina se recomienda si la paciente es una mujer que desea concebir o está embarazada, o cuando las concentraciones de TSH son >10 mIU/L. Cuando estas concentraciones son <10 mIU/L, se debe considerar el tratamiento si los pacientes tienen síntomas sugestivos de hipotiroidismo, anticuerpos TPO positivos o cualquier evidencia de enfermedad cardiaca. Es importante confirmar que cualquier incremento de la concentración de TSH persista por más de 3 meses, antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento se inicia con una dosis baja de levotiroxina (25 a 50 μg/día) con el objetivo de normalizar la TSH. Si no se administra tiroxina, se valora la función tiroidea cada año.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES

Rara vez la sustitución con levotiroxina se relaciona con un pseudotumor cerebral en los niños. La presentación parece ser idiosincrásica y ocurre meses después de iniciado el tratamiento.

Como el hipotiroidismo materno puede afectar el desarrollo neural del feto y relacionarse con resultados gestacionales adversos (aborto, parto prematuro), es preciso vigilar la función tiroidea para conservar el eutiroidismo en las mujeres con antecedente o riesgo alto de hipotiroidismo. La sola presencia de autoanticuerpos en una paciente eutiroidea también se relaciona con aborto y parto prematuro; hay estudios a gran escala en proceso para establecer si el tratamiento con levotiroxina mejora los resultados en este grupo. Antes de la concepción, el tratamiento con levotiroxina debe enfocarse en mantener la TSH sérica en el intervalo normal, pero <2.5 mIU/L para las mujeres hipotiroideas. Debe valorarse la función tiroidea una vez que se confirme el embarazo y cada 4 semanas durante la primera mitad del embarazo, luego con menor frecuencia después de la semana 20 (cada 6 a 8 semanas si se realizan ajustes de levotiroxina). Es posible que deba aumentarse la dosis de levotiroxina hasta en 45% durante el embarazo. Las mujeres deben incrementar la levotiroxina de una dosis diaria a nueve dosis por semana en cuanto se confirme el embarazo a fin de anticipar este cambio. Después, la dosis debe vigilarse de manera estrecha con el objetivo de mantener la TSH en la mitad inferior del intervalo normal para el trimestre específico, si se cuenta con el valor, o <2.5 mIU/L. Después del parto, las dosis de tiroxina típicamente regresan a las concentraciones antes del embarazo. Se debe instruir a las mujeres para que separen la ingestión de vitaminas prenatales y complementos de hierro de la levotiroxina.

Las personas ancianas pueden requerir 20% menos tiroxina que las más jóvenes. En el anciano, en especial en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida, la dosis inicial de levotiroxina es de 12.5 a 25 μg/día, con incrementos similares cada 2 a 3 meses hasta que se normalice la TSH. En algunos pacientes puede ser imposible lograr la sustitución total, a pesar de un tratamiento antianginoso óptimo. La *cirugía urgente* suele ser segura en los pacientes con hipotiroidismo no tratado, aunque la cirugía no urgente debe diferirse hasta alcanzar el estado eutiroideo.

El *coma mixedematoso* sigue teniendo una tasa de mortalidad de 20 a 40% a pesar del tratamiento intensivo y los desenlaces son independientes de las concentraciones de T_4 y TSH. Las manifestaciones clínicas consisten en disminución del nivel de conciencia, en ocasiones acompañada de convulsiones, así como las demás características del hipotiroidismo (cuadro 376-3). La hipotermia puede alcanzar los 23 °C. Puede haber antecedentes de hipotiroidismo tratado con mal cumplimiento por parte del paciente, pero también es posible que no se haya establecido aún el diagnóstico de hipotiroidismo. El coma mixedematoso ocurre casi siempre en el anciano y suele desencadenarse por factores que alteran la respiración, como fármacos (especialmente sedantes, anestésicos y antidepresivos), neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto del miocardio, hemorragia digestiva o apoplejías. También debe sospecharse la existencia de septicemia. La exposición al frío también puede ser un factor de riesgo. La hipoventilación, que conduce a hipoxia y a hipercapnia, desempeña un papel importante en la patogenia; la hipoglucemia y la hiponatremia por dilución también pueden contribuir al desarrollo de coma mixedematoso.

En un principio, la levotiroxina puede administrarse en un bolo IV único de 200-400 μg que sirve como dosis de impregnación, seguida por una dosis oral diaria de 1.6 μg/kg al día, reducida en 25% si se administra por vía IV. Si no se dispone de un preparado intravenoso adecuado, la misma dosis inicial de levotiroxina puede administrarse por sonda nasogástrica (aunque la absorción puede estar deteriorada en el mixedema). Como la conversión $T_4 \rightarrow T_3$ está alterada en el coma mixedematoso, hay justificación para agregar liotironina (T_3) intravenosa o por sonda nasogástrica al régimen de levotiroxina, aunque el exceso de liotironina tiene la capacidad para causar arritmias. Una dosis inicial de impregnación de 5-20 μg de liotironina debe ir seguida por 2.5-10 μg cada hora, con dosis más bajas para pacientes con riesgo cardiovascular.

Debe proporcionarse tratamiento de sostén para corregir cualquier alteración metabólica coexistente. El calentamiento externo está indicado únicamente si la temperatura es inferior a 30 °C, ya que puede provocar colapso cardiovascular **(cap. 454)**. Se utilizan cobijas reflectantes para evitar pérdida adicional de calor. Se administra hidrocortisona por vía parenteral (50 mg c/6 h), ya que en el hipotiroidismo profundo existe déficit de la reserva suprarrenal. Se tratará además cualquier factor desencadenante; este enfoque incluye la administración precoz de antibióticos de amplio espectro hasta descartar la existencia de infección. Durante las primeras 48 h suele ser necesario el apoyo ventilatorio con gasometría arterial a intervalos regulares. Si existe hiponatre-

mia grave o hipoglucemia se administra solución salina hipertónica o glucosa intravenosa; los líquidos intravenosos hipotónicos deben evitarse, ya que pueden exacerbar la retención de agua secundaria a reducción de la perfusión renal y a la secreción inadecuada de vasopresina. El metabolismo de la mayor parte de los fármacos está deteriorado y deben evitarse los sedantes o administrarlos en dosis reducidas. Cuando sea posible se vigilan las concentraciones sanguíneas de los fármacos, para ajustar las dosis.

LECTURAS ADICIONALES

Hanley P *et al*.: Thyroid disorders in children and adolescents: A review. JAMA Pediatr 170:1008, 2016.

Jonklaas J *et al*.: Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. Thyroid 24:1670, 2014.

Rugge JB, Bougatsos C, Chou R: Screening and treatment of thyroid dysfunction: An evidence review for the U. S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 162:35, 2015.

377 Hipertiroidismo

J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

TIROTOXICOSIS

La *tirotoxicosis* se define como el exceso de hormonas tiroideas y no es sinónimo de *hipertiroidismo*, que es el resultado de un exceso de función tiroidea. No obstante, las principales causas de la tirotoxicosis son el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico (MNG, *toxic multinodular goiter*) y adenomas tóxicos. En el **cuadro 377-1** se mencionan otras causas.

ENFERMEDAD DE GRAVES

Epidemiología Este trastorno causa 60 a 80% de las tirotoxicosis. Su prevalencia varía en las distintas poblaciones, dependiendo principalmente de factores genéticos y del consumo de yodo (cuando es alto, se asocia con aumento de la prevalencia de enfermedad de Graves). La enfermedad de Graves afecta a 2% de las mujeres, mientras que su frecuencia es 10 veces menor en los varones. Este trastorno rara vez comienza antes de la adolescencia y ocurre normalmente entre los 20 y 50 años de edad, aunque también se observa en el anciano.

CUADRO 377-1 Causas de tirotoxicosis
Hipertiroidismo primario
Enfermedad de Graves
Bocio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Metástasis de cáncer de tiroides funcional
Mutación activadora del receptor de TSH
Mutación activadora de Gsα (síndrome de McCune-Albright)
Estruma ovárico
Fármacos: exceso de yodo (fenómeno de Jod-Basedow)
Tirotoxicosis sin hipertiroidismo
Tiroiditis subaguda
Tiroiditis asintomática
Otras causas de destrucción tiroidea: amiodarona, radiación, infarto de adenoma
Ingestión excesiva de hormona tiroidea (tirotoxicosis facticia) o de tejido tiroideo
Hipertiroidismo secundario
Adenoma hipofisario secretor de TSH
Síndrome de resistencia a la hormona tiroidea: algunos pacientes pueden tener características de tirotoxicosis
Tumores secretores de gonadotropina coriónica[a]
Tirotoxicosis gravídica[a]

[a] Las concentraciones circulantes de TSH son bajas en estas formas de hipertiroidismo secundario.
Nota: TSH, hormona estimulante de tiroides.

Patogenia Como en el hipotiroidismo autoinmunitario, una combinación de factores ambientales y genéticos, que incluyen polimorfismos en HLA-DR, los genes inmunorreguladores *CTLA-4. CD25, PTPN22, FCRL3* y *CD226*, así como el gen que codifica el receptor para hormona estimulante de la tiroides (TSH-R), contribuye a la susceptibilidad a la enfermedad de Graves. La concordancia para la enfermedad de Graves en gemelos monocigotos es de 20 a 30%, mientras que en los gemelos dicigotos es de menos de 5%. Las pruebas indirectas con que se cuenta sugieren que el estrés es un factor ambiental de importancia, que posiblemente opera a través de efectos neuroendocrinos sobre el sistema inmunitario. El tabaquismo es un factor de riesgo menor de enfermedad de Graves y un factor de riesgo mayor para el desarrollo de oftalmopatía. Los incrementos repentinos de la ingestión de yodo pueden precipitar la enfermedad de Graves y ésta es tres veces más frecuente durante el puerperio. La enfermedad de Graves puede ocurrir durante la fase de reconstitución inmunitaria después del tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) o con el tratamiento con alemtuzumab.

El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se debe a la inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulin*), que se sintetiza en la glándula tiroides, en la médula ósea y los ganglios linfáticos. Estos anticuerpos pueden detectarse con bioanálisis o con las pruebas disponibles con inmunoglobulina inhibidora de la unión de tirotropina (TBII, *thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin*). La presencia de TBII en un paciente con tirotoxicosis es una prueba indirecta sólida de la existencia de TSI. Estos estudios son de utilidad para vigilar a las pacientes embarazadas con enfermedad de Graves en las cuales las TSI elevadas pueden atravesar la placenta y producir tirotoxicosis neonatal. Los pacientes con enfermedad de Graves sufren otras reacciones autoinmunitarias tiroideas semejantes a las del hipotiroidismo autoinmunitario (véase antes). En particular, existen anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO, *thyroid peroxidase*) y la tiroglobulina (Tg) hasta en 80% de los casos. Como la tiroiditis coexistente puede afectar también la función tiroidea, en la enfermedad de Graves no existe una correlación directa entre la concentración de TSI y la de hormonas tiroideas.

Las citocinas parecen desempeñar una función de gran importancia en la oftalmopatía relacionada con los trastornos tiroideos. Los músculos extraoculares se infiltran con linfocitos T activados; la liberación de citocinas como el interferón γ (IFN-γ), el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y la interleucina 1 (IL-1) inducen la activación de fibroblastos y aumentan la síntesis de glucosaminoglucanos que atrapan agua, lo que causa el edema muscular característico. En etapa tardía de la enfermedad surge fibrosis irreversible de los músculos. No se ha dilucidado la patogenia de la oftalmopatía de origen tiroideo, pero hay un número cada vez mayor de pruebas de que TSH-R pudiera ser un autoantígeno compartido, expresado en la órbita y ello explicaría la íntima relación con la tiroidopatía autoinmunitaria. La mayor cantidad de grasa es una causa adicional de expansión de tejido retrobulbar. El incremento de la presión dentro de la órbita puede originar proptosis, diplopía y afección del nervio óptico.

Manifestaciones clínicas Los signos y los síntomas abarcan las características comunes a cualquier causa de tirotoxicosis **(cuadro 377-2)** y las específicas de la enfermedad de Graves. La presentación clínica depende de la gravedad de la tirotoxicosis, la duración de la enfermedad, la susceptibilidad individual al exceso de hormona tiroidea y la edad del paciente. En el anciano, las manifestaciones de la tirotoxicosis pueden ser sutiles o

CUADRO 377-2 Signos y síntomas de tirotoxicosis (orden descendente de frecuencia)

SÍNTOMAS	SIGNOS[a]
Hiperactividad, irritabilidad, disforia	Taquicardia; fibrilación auricular en el anciano
Intolerancia al calor y diaforesis	Temblores
Palpitaciones	Bocio
Fatiga y debilidad	Piel caliente y húmeda
Pérdida de peso con aumento del apetito	Debilidad muscular, miopatía proximal
Diarrea	Retracción palpebral o respuesta palpebral lenta
Poliuria	Ginecomastia
Oligomenorrea, pérdida de la libido	

[a] Se excluyen los signos de oftalmopatía y dermopatía específicos de enfermedad de Graves.

estar enmascaradas y los síntomas principales son fatiga y pérdida de peso, que conforman la llamada *tirotoxicosis apática*.

La tirotoxicosis puede causar una pérdida inexplicada de peso, a pesar del aumento en el apetito por el incremento de la tasa metabólica. No obstante, 5% de los pacientes sube de peso por la mayor ingestión de alimentos. Otras características destacadas son hiperactividad, nerviosismo e irritabilidad, que a la larga provocan en algunos pacientes una sensación de fatiga fácil. El insomnio y la alteración de la capacidad de concentración son frecuentes; la tirotoxicosis apática puede confundirse con depresión en el anciano. Un hallazgo muy frecuente es temblor fino, que es más fácil de detectar cuando se pide al paciente que extienda los dedos y coloque las puntas sobre la palma de la mano del explorador. Las manifestaciones neurológicas habituales de este trastorno consisten en hiperreflexia, atrofia muscular y miopatía proximal sin fasciculaciones. La corea no es una característica frecuente. En ocasiones, la tirotoxicosis se relaciona con una forma de parálisis periódica hipopotasémica; este trastorno es especialmente común en los varones asiáticos con tirotoxicosis, sin embargo, también ocurre en otros grupos étnicos.

La manifestación cardiovascular más frecuente es la taquicardia sinusal, a menudo acompañada de palpitaciones; en ocasiones se debe a taquicardia supraventricular. El alto gasto cardiaco produce pulso saltón, aumento de la presión diferencial y soplo sistólico aórtico y puede empeorar la angina y la insuficiencia cardiaca en el anciano o en los pacientes con cardiopatía preexistente. La fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años. El tratamiento del estado tirotóxico sólo convierte la fibrilación auricular en ritmo sinusal en cerca de la mitad de los enfermos, lo que indica que en el resto existe un problema cardiaco subyacente.

La piel suele estar caliente y húmeda y el paciente se queja de diaforesis e intolerancia al calor, en especial durante las épocas calurosas. También puede haber eritema palmar, onicólisis y con menor frecuencia, prurito, urticaria e hiperpigmentación difusa. La textura del pelo se vuelve fina y en 40% de los pacientes aparece alopecia difusa que persiste meses después de restaurado el eutiroidismo. Se reduce el tiempo de tránsito gastrointestinal, con lo que aumenta la frecuencia de la defecación, a menudo con diarrea y en ocasiones con esteatorrea leve. Es frecuente que las mujeres presenten oligomenorrea o amenorrea; en los varones puede existir un deterioro de la función sexual y, rara vez, ginecomastia. El efecto directo de las hormonas tiroideas sobre la reabsorción ósea provoca osteopenia en la tirotoxicosis prolongada. En 20% de los pacientes aparece hipercalcemia leve, sin embargo la hipercalciuria es más común. También existe un pequeño aumento de fracturas en pacientes con antecedentes de tirotoxicosis.

En la enfermedad de Graves a menudo existe un aumento de tamaño difuso de la tiroides a dos o tres veces su tamaño normal. La consistencia es firme, pero no es nodular. Puede haber frémito o soplo, que se detecta mejor en los márgenes inferolaterales de los lóbulos tiroideos, por el aumento de la vascularización de la glándula y la circulación hiperdinámica.

La retracción palpebral, que causa "mirada de asombro", puede aparecer en cualquier forma de tirotoxicosis y es consecuencia de la hiperactividad simpática. No obstante, la enfermedad de Graves se acompaña de signos oculares específicos que conforman la *oftalmopatía de Graves* **(fig. 377-1*A*)**. Este trastorno también recibe el nombre de *oftalmopatía tiroidea*, ya que en 10% de los pacientes ocurre en ausencia de hipertiroidismo. La mayoría de quienes la padecen tiene hipotiroidismo autoinmunitario o anticuerpos antitiroideos. El inicio de esta oftalmopatía en el 75% de los pacientes tiene lugar en el año anterior o siguiente al diagnóstico de tirotoxicosis, pero a veces puede producirse varios años antes o después de la tirotoxicosis, dando cuenta de algunos casos de oftalmopatía eutiroidea.

Algunos pacientes con enfermedad de Graves tienen pocos signos clínicos de oftalmopatía. No obstante, la ecografía o la CT de la órbita permite detectar en casi todos los pacientes el aumento de tamaño de los músculos extraoculares típico de esta enfermedad y otras manifestaciones sutiles. Se encuentran signos unilaterales en 10% de los pacientes. Las primeras manifestaciones de oftalmopatía suelen ser sensación de arena en los ojos, molestias oculares y lagrimeo excesivo. Casi un tercio de los pacientes tiene proptosis, que se detecta mejor visualizando la esclerótica entre el borde inferior del iris y el párpado inferior, con los ojos en la posición primaria y puede medirse con un exoftalmómetro. En los casos graves, la proptosis puede provocar exposición y lesiones corneales, especialmente si los párpados no se cierran durante el sueño. También son frecuentes el edema periorbitario, eritema de la esclerótica y quemosis. En 5 a 10% de los pacientes, la inflamación muscular es tan intensa que causa diplopía de forma característica (pero no exclusiva) cuando el paciente mira hacia arriba y hacia un lado. La manifestación más grave de este trastorno es la compresión del nervio óptico en el vértice orbitario, que produce edema de papila, defectos del campo periférico y si no recibe tratamiento, pérdida permanente de la visión.

FIGURA 377-1 Características de la enfermedad de Graves. *A.* Oftalmopatía en la enfermedad de Graves; destacan la retracción palpebral, el edema periorbitario, el eritema de la conjuntiva y proptosis. ***B.*** Dermopatía tiroidea en las caras laterales de las espinillas. ***C.*** Acropaquia tiroidea.

El siguiente esquema, conocido en inglés como NO SPECS, incluye las distintas clases de cambios oculares:

0 = Sin signos ni síntomas (**N***o signs or symptoms*)
1 = Sólo signos (retracción palpebral), sin síntomas (**O***nly signs*)
2 = Afección de los tejidos blandos (edema periorbitario) (**S***oft tissue involvement*)
3 = **P**roptosis (>22 mm)
4 = Afección de los músculos extraoculares (diplopía) (**E***xtraocular, muscle involvement*)
5 = Afección corneal (**C***orneal involvement*)
6 = Pérdida de visión (**S***ight loss*)

Aunque es útil como mnemotecnia, el esquema NO SPECS es inadecuado para describir por completo la enfermedad ocular y los pacientes no siempre evolucionan de una clase a otra; son preferibles los sistemas de calificación alternativos (p. ej., el sistema EUGOGO desarrollado por el *European Group On Graves' Orbitopathy*) que valoran la actividad de la enfermedad para la vigilancia y el tratamiento. Cuando la enfermedad ocular de Graves está activa y es grave, está indicado remitir al paciente a un oftalmólogo quien debe medir en forma objetiva la anchura de la hendidura palpebral; se explora la córnea teñida con fluoresceína y se valora la función de la musculatura extraocular (p. ej., con la gráfica de Hess), se mide la presión intraocular y se exploran los campos visuales, la agudeza visual y la visión cromática.

La *dermopatía tiroidea* aparece en menos de 5% de los pacientes con enfermedad de Graves **(fig. 377-1*B*)**, casi siempre en presencia de oftalmopatía moderada o grave. Aunque es más frecuente en las caras anterior y laterales de la pierna (de ahí la denominación *mixedema pretibial*), las alteraciones cutáneas pueden tener otras localizaciones, en especial después de un traumatismo. La lesión típica es una placa inflamada no indurada de color rosado o violáceo y aspecto de "piel de naranja". La afección puede ser nodular y en casos raros, el trastorno puede extenderse por toda la pierna y el pie, imitando la elefantiasis. La *acropaquia tiroidea* es una forma de dedos en palillo de tambor que se observa en menos de 1% de los pacientes con enfermedad de Graves **(fig. 377-1*C*)**. Presenta una asociación tan estrecha con la dermopatía tiroidea que en un paciente con enfermedad de Graves sin dermopatía ni oftalmopatía debe buscarse otra causa de dedos en palillo de tambor.

Estudios de laboratorio En la **figura 377-2** se resume el protocolo de estudio dirigido a valorar la presencia y causa de la tirotoxicosis. En la en-

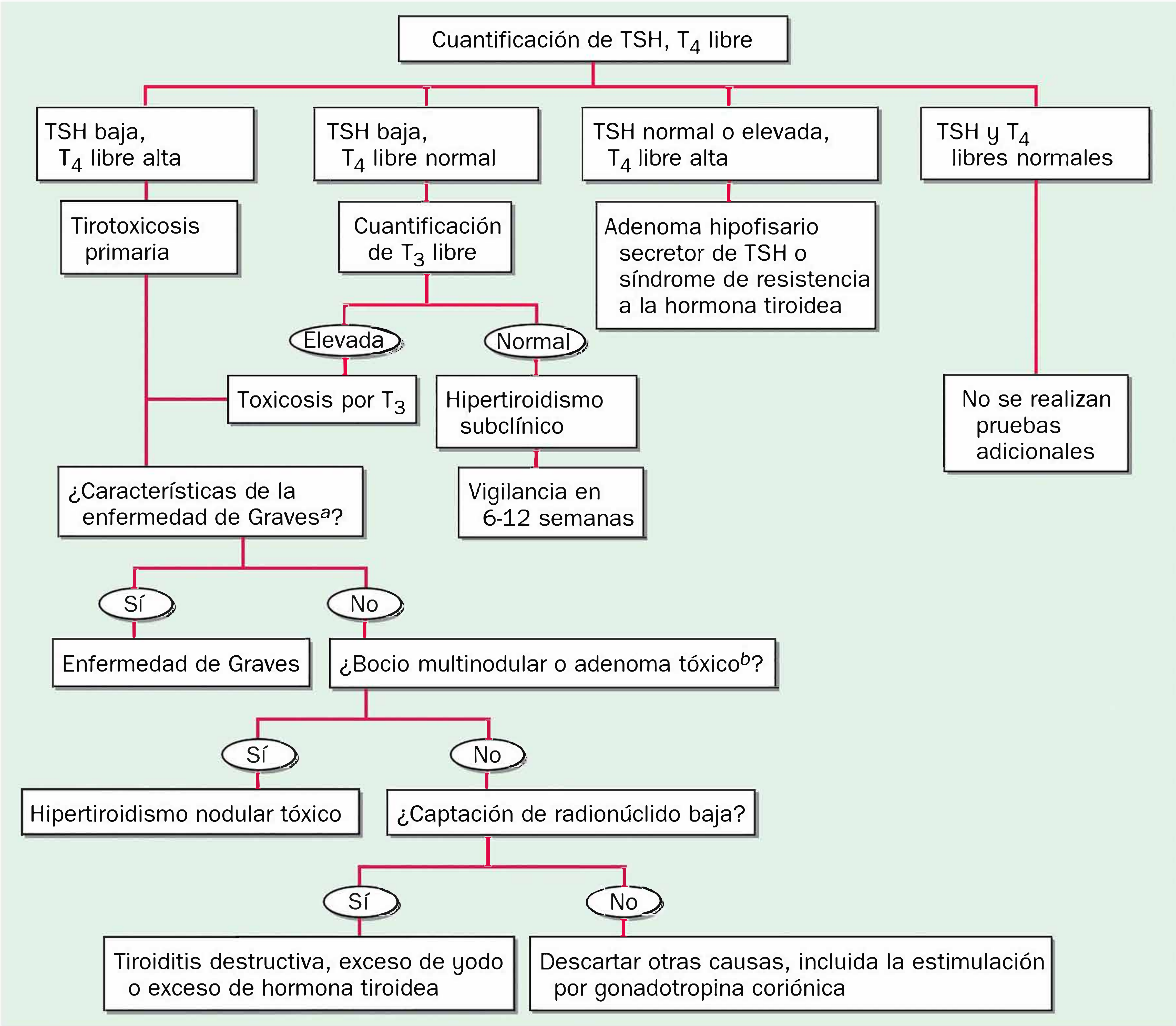


FIGURA 377-2 Valoración de la tirotoxicosis. [a] Bocio difuso, anticuerpos contra TPO o TRAb positivos, oftalmopatía, dermopatía. [b] Puede confirmarse por medio de gammagrafía con radionúclidos. TSH, hormona estimulante de tiroides.

fermedad de Graves, la concentración de TSH está suprimida y hay aumento de las concentraciones de hormonas tiroideas libres y totales. En 2 a 5% de los pacientes (y más en áreas en las cuales el consumo de yodo se encuentra al límite), sólo está aumentada la T_3 (toxicosis por T_3). El estado inverso de toxicosis por T_4, con T_4 libre y total elevada y T_3 normal, se observa cuando el hipertiroidismo se debe a exceso de yodo, lo cual proporciona exceso de sustrato para la síntesis de hormona tiroidea. Cuantificar los anticuerpos contra TPO o TBII puede ser útil si el diagnóstico es poco claro en la clínica, pero no se requiere de manera sistemática. Las elevaciones de bilirrubina, enzimas hepáticas y ferritina son anomalías asociadas, las cuales pueden producir confusión diagnóstica en caso de tirotoxicosis. Es posible que ocurran anemia microcítica y trombocitopenia.

Diagnóstico diferencial El diagnóstico de la enfermedad de Graves es fácil en un paciente con tirotoxicosis confirmada por los datos bioquímicos, bocio difuso palpable, oftalmopatía y con frecuencia antecedentes personales o familiares de trastornos autoinmunitarios. Para pacientes con tirotoxicosis que carecen de estas características, el diagnóstico casi siempre se establece mediante imágenes por captación tiroidea de radionúclidos (^{99m}Tc, ^{123}I o ^{131}I), que distinguen la enfermedad de Graves difusa y con captación elevada de la tiroiditis destructiva, el tejido tiroideo ectópico y la tirotoxicosis facticia, además de diagnosticar un adenoma tóxico o MNG tóxico. Como alternativa, puede usarse la medición de TRAb para diagnosticar la enfermedad de Graves y la ecografía Doppler con flujo a color permite distinguir entre el hipertiroidismo (con aumento de flujo sanguíneo) y la tiroiditis destructiva. En el hipertiroidismo secundario por un tumor hipofisario secretor de TSH existe también bocio difuso. La presencia de un valor de TSH no suprimido y el hallazgo de un tumor hipofisario en la CT o la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) sugieren el diagnóstico.

Las características clínicas de la tirotoxicosis pueden imitar ciertos aspectos de otros trastornos, como crisis de angustia, manía, feocromocitoma y pérdida de peso por neoplasias malignas. El diagnóstico de tirotoxicosis puede excluirse fácilmente si las concentraciones de TSH, así como T_3 y T_4 son normales. Una concentración normal de TSH también descarta la enfermedad de Graves como causa de un bocio difuso.

Evolución clínica Las características clínicas suelen empeorar sin tratamiento; la mortalidad era de 10 a 30% antes de la introducción de un tratamiento satisfactorio. Algunos pacientes con enfermedad de Graves leve experimentan recidivas y remisiones espontáneas. Rara vez puede haber fluctuaciones entre hipotiroidismo e hipertiroidismo por cambios en la actividad funcional de los anticuerpos contra TSH-R. Casi 15% de los pacientes que entran en remisión después del tratamiento padece hipotiroidismo 10 a 15 años después a consecuencia del trastorno autoinmunitario destructivo.

La evolución clínica de la oftalmopatía no es como en la enfermedad tiroidea, aunque la disfunción de la tiroides puede agravar los signos oculares. La oftalmopatía habitualmente empeora durante los primeros 3 a 6 meses, seguido de una fase de meseta durante los siguientes 12 a 18 meses, con mejoría espontánea, en especial en las alteraciones de los tejidos blandos. Sin embargo, tiene un curso fulminante hasta en 5% de los pacientes, que requieren intervención en la fase aguda si existe compresión del nervio óptico o úlceras corneales. Puede aparecer diplopía en las fases tardías de la enfermedad por fibrosis de los músculos extraoculares. El tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo empeora la enfermedad ocular en una pequeña proporción de pacientes (en especial en fumadores). Los fármacos antitiroideos o la cirugía no tienen efectos adversos sobre la evolución clínica de la oftalmopatía. La dermopatía tiroidea, cuando aparece, suele empezar 1 a 2 años después del hipertiroidismo de Graves y puede mejorar espontáneamente.

TRATAMIENTO

Enfermedad de Graves

El *hipertiroidismo* de la enfermedad de Graves se trata disminuyendo la síntesis de hormonas tiroideas, administrando fármacos antitiroideos o reduciendo la cantidad de tejido tiroideo por medio de tratamiento con yodo radiactivo (^{131}I) o con tiroidectomía. Los fármacos antitiroideos son el tratamiento predominante en muchos centros de Europa, Latinoamérica y Japón, mientras que en Estados Unidos el yodo radiactivo a menudo es la primera línea terapéutica. Estas diferencias reflejan el hecho de que ningún enfoque es óptimo y que los pacientes pueden requerir varios tratamientos para lograr la remisión.

Los principales *fármacos antitiroideos* son las tionamidas, propiltiouracilo, carbimazol (no disponible en Estados Unidos) y el metabolito

activo de este último, el metimazol. Los tres inhiben la función de la TPO, reduciendo la oxidación y la organificación del yoduro. Estos fármacos también reducen la concentración de anticuerpos tiroideos por mecanismos desconocidos y parecen aumentar las tasas de remisión espontánea. El propiltiouracilo inhibe la desyodación de T_4 a T_3. No obstante, este efecto ofrece un beneficio menor, excepto en los casos más graves de tirotoxicosis y se ve contrarrestado por la semivida mucho más corta de esta hormona (90 min) en comparación con el metimazol (6 h). Dada la hepatotoxicidad del propiltiouracilo, la FDA ha limitado las indicaciones para su uso en el primer trimestre del embarazo, en el tratamiento de la tormenta tiroidea y en pacientes con reacciones adversas menores al metimazol. Si se utiliza el propiltiouracilo, se recomienda vigilar la función hepática.

Existen muchas variaciones en los regímenes de antitiroideos. La dosis inicial de carbimazol o de metimazol suele ser de 10 a 20 mg c/8 a c/12 h, pero es posible administrar una sola dosis diaria una vez restablecido el eutiroidismo. El propiltiouracilo se administra en dosis de 100 a 200 mg c/6 a c/8 h y se suelen administrar dosis divididas durante todo el ciclo. Las dosis menores de cada fármaco pueden ser suficientes en las zonas de bajo consumo de yodo. La dosis inicial de los antitiroideos debe reducirse gradualmente (ajuste de la dosis) a medida que mejora la tirotoxicosis. Con menor frecuencia, las dosis altas pueden administrarse combinadas con levotiroxina complementaria (régimen de bloqueo-reemplazo) para evitar el hipotiroidismo inducido por el fármaco. Es preferible el esquema de ajuste para reducir al mínimo la dosis de antitiroideos y proporcionar un índice de respuesta al tratamiento.

Las pruebas de función tiroidea y las manifestaciones clínicas se revisan 4 a 6 semanas después de comenzar el tratamiento y la dosis se ajusta en función de las concentraciones de T_4 libre. La mayoría de los pacientes no alcanza el estado eutiroideo hasta después de 6 a 8 semanas de iniciado el tratamiento. Las concentraciones de TSH a menudo permanecen suprimidas durante varios meses, por lo que no constituyen un índice sensible de la respuesta al tratamiento. Las dosis de mantenimiento diarias habituales de antitiroideos en el esquema de ajuste son de 2.5 a 10 mg de carbimazol o metimazol y de 50 a 100 mg de propiltiouracilo. En el esquema de bloqueo-sustitución, la dosis inicial de antitiroideos se mantiene constante y la dosis de levotiroxina se ajusta para mantener concentraciones normales de T_4 libre. Cuando se alivia la supresión de TSH, sus concentraciones se pueden emplear también para vigilar el tratamiento.

Las tasas máximas de remisión (hasta 30-60% en algunas poblaciones) se alcanzan a los 12-18 meses con el régimen de ajuste de dosis y son más altas en pacientes en los que la concentración de TRAb ya es indetectable que en aquellos con persistencia de TRAb. Por razones poco claras, estas tasas parecen variar en las distintas regiones geográficas. Los pacientes más jóvenes, los varones, fumadores y personas con antecedente de alergia, hipertiroidismo grave o bocio voluminoso tienen mayor probabilidad de recaer cuando se suspende el tratamiento, pero los resultados son difíciles de predecir. Debe realizarse una vigilancia estrecha de todos los pacientes para detectar una posible recidiva durante el primer año tras el tratamiento y al menos una vez al año a partir de entonces.

Los efectos secundarios más frecuentes de los antitiroideos son exantema, urticaria, fiebre y artralgias (1-5% de los pacientes). Éstos pueden resolverse de manera espontánea o después del cambio a un fármaco antitiroideo alternativo; los exantemas a veces responden a un antihistamínico. Los efectos colaterales raros, pero graves, incluyen hepatitis (sobre todo con propiltiouracilo, evitar su uso en niños) y colestasis (metimazol y carbimazol), vasculitis y la más importante, agranulocitosis (<1%). Es indispensable interrumpir el tratamiento con antitiroideos y no volverlos a administrar si el paciente presenta efectos secundarios graves. Deben proporcionarse instrucciones por escrito a los pacientes explicando los síntomas de la agranulocitosis (faringitis, fiebre, úlceras bucales) y la necesidad de interrumpir el tratamiento hasta disponer de una biometría hemática completa de manera urgente para confirmar que no hay agranulocitosis. El tratamiento de esta complicación se describe en el **capítulo 98**. No es útil vigilar en forma prospectiva los recuentos sanguíneos, ya que el inicio de la agranulocitosis es idiosincrático y repentino.

El *propranolol* (20-40 mg c/6 h) o los bloqueadores selectivos del receptor β_1 de acción más prolongada, como el atenolol, pueden ser de utilidad en el control de los síntomas adrenérgicos, en especial en las primeras fases, antes de que los antitiroideos hagan efecto. Los bloqueadores β también son útiles en pacientes con parálisis periódica tirotóxica, en espera de la corrección de la tirotoxicosis. En consulta con un cardiólogo, la anticoagulación con warfarina debe considerarse en todos los pacientes con fibrilación auricular; a menudo hay reversión espontánea a ritmo sinusal cuando se controla el hipertiroidismo y por lo general no se requiere anticoagulación prolongada. Es necesario disminuir las dosis de warfarina cuando los pacientes tienen tirotoxicosis. Si se utiliza digoxina, a menudo es necesario aumentar la dosis durante el estado tirotóxico.

El *yodo radiactivo* causa la destrucción progresiva de las células tiroideas y puede utilizarse como tratamiento inicial o para las recidivas tras un intento con antitiroideos. Existe un pequeño riesgo de crisis tirotóxica (véase adelante) tras el tratamiento con yodo radiactivo, que puede disminuirse administrando tratamiento previo durante al menos 1 mes con antitiroideos. En todos los pacientes ancianos y en aquellos con problemas cardiacos debe considerarse el tratamiento previo con un fármaco antitiroideo y un bloqueador β. El carbimazol o metimazol deben suspenderse 2 o 3 días antes de administrar el yodo radiactivo para alcanzar la captación óptima de yodo, puede reiniciarse 3 a 7 días después del yodo radiactivo en pacientes con riesgo de complicaciones por agravación de la tirotoxicosis. El propiltiouracilo tiene un efecto radioprotector prolongado y es importante interrumpir su uso por un periodo prolongado antes de administrar el yodo radiactivo o será necesario aumentar la dosis de éste.

No se ha logrado calcular con éxito la dosis óptima de yodo radiactivo que permita alcanzar el estado eutiroideo, sin una incidencia elevada de recidiva o progresión al hipotiroidismo. Algunos pacientes sufren una recidiva tras una sola dosis, porque los efectos biológicos de la radiación son variables en los distintos individuos y no es posible evitar uniformemente el hipotiroidismo, ni siquiera utilizando una dosimetría precisa. Una estrategia práctica consiste en administrar una dosis fija basada en las características clínicas, como la gravedad de la tirotoxicosis, tamaño del bocio (aumenta la dosis necesaria) y nivel de captación de yodo radiactivo (reduce la dosis necesaria). La dosis de ^{131}I suele oscilar entre 370 MBq (10 mCi) y 555 MBq (15 mCi). Muchos expertos se muestran a favor de un enfoque dirigido a la ablación tiroidea (en oposición al eutiroidismo), ya que la sustitución con levotiroxina es sencilla y de todos modos la mayoría de los pacientes desarrolla hipotiroidismo en 5 a 10 años, frecuentemente con cierto retraso en su diagnóstico.

En los primeros días tras el tratamiento con yodo radiactivo es preciso tener en cuenta ciertas precauciones de seguridad para radiaciones, pero las directrices exactas varían con cada protocolo local. En general, los pacientes deben evitar el contacto estrecho y prolongado con niños y con mujeres embarazadas por 5 a 7 días, por la posibilidad de transmisión del isótopo residual y de exposición excesiva a la radiación que emana de la glándula. Rara vez existe dolor leve por tiroiditis por irradiación entre 1 y 2 semanas después del tratamiento. El hipertiroidismo puede persistir durante 2 a 3 meses antes de que el yodo radiactivo tenga un efecto completo. Por este motivo, durante este intervalo pueden utilizarse bloqueadores adrenérgicos β o antitiroideos para controlar los síntomas. El hipertiroidismo persistente puede tratarse con una segunda dosis de yodo radiactivo, habitualmente 6 meses después de la primera dosis. El riesgo de hipotiroidismo tras la administración de yodo radiactivo depende de la dosis, pero al menos es de 10 a 20% en el primer año y de 5% al año a partir de entonces. Debe informarse a los pacientes de esta posibilidad antes de iniciar el tratamiento y debe realizarse un seguimiento estrecho durante el primer año y realizar pruebas de función tiroidea anuales a partir de entonces.

El embarazo y la lactancia son contraindicaciones absolutas al tratamiento con yodo radiactivo, pero las pacientes pueden concebir 6 meses después del tratamiento. La presencia de oftalmopatía, sobre todo en fumadores, amerita cautela. La prednisona, 30 mg/día al momento de administrar el yodo radiactivo y reducida en forma gradual durante 6 a 8 semanas, puede prevenir la exacerbación de la oftalmopatía, pero en general el yodo radiactivo debe evitarse en personas con enfermedad ocular moderada a grave. No aumenta el riesgo global de que surja cáncer después del tratamiento con yodo radiactivo en adultos. Muchos médicos no lo utilizan en niños y adolescentes, por los riesgos teóricos de una neoplasia, pero las pruebas recientes sugieren que es posible utilizarlo en forma segura en niños de mayor edad.

La *tiroidectomía subtotal o casi total* es una opción en los pacientes que recidivan tras el tratamiento antitiroideo y que prefieren esta modalidad terapéutica al yodo radiactivo. Algunos expertos recomiendan la cirugía en los sujetos jóvenes, especialmente cuando el bocio es muy voluminoso. Es necesario el control cuidadoso de la tirotoxicosis con fármacos antitiroideos, seguidos de yoduro de potasio (1-2 gotas de SSKI

por VO c/8 h por 10 días), antes de la cirugía para evitar una crisis tirotóxica y para reducir la vascularidad de la glándula. Las principales complicaciones de la cirugía, es decir, hemorragia, edema laríngeo, hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laríngeos recurrentes, son poco frecuentes cuando el procedimiento está a cargo de cirujanos expertos. Las tasas de recurrencia en las mejores series son <2%, pero la tasa de hipotiroidismo es similar a la obtenida después del tratamiento con yodo radiactivo, sobre todo con la tendencia actual a abandonar la tiroidectomía subtotal.

Para tratar la enfermedad de Graves durante el *embarazo* deben usarse fármacos antitiroideos. Como el paso transplacentario de estos compuestos puede causar hipotiroidismo fetal y bocio si la dosis materna es excesiva, el ajuste de la dosis materna de antitiroideos debe tener como objetivo alcanzar valores séricos de T_4 libre o total dentro o justo por arriba del intervalo de referencia para el embarazo. Si está disponible, debe usarse propiltiouracilo hasta las 14-16 semanas de gestación debido a los casos raros de embriopatía por metimazol/carbimazol, que incluye *aplasia cutánea* y otros defectos, como atresia de coanas y fístulas traqueoesofágicas. Debido a la posibilidad de efectos teratógenos, las recomendaciones recientes sugieren suspender el fármaco antitiroideo en una mujer con embarazo temprano y enfermedad de Graves que se mantenga eutiroidea con una dosis baja de metimazol (<5-10 mg/día) o PTU (<100-200 mg/día), después de valorar sus pruebas de función tiroidea recientes, los antecedentes de su enfermedad, el volumen del bocio, duración del tratamiento y concentración de TRAb. Después de la suspensión, es esencial la vigilancia cuidadosa de las pruebas de función tiroideas materna. Por otra parte, para mujeres con riesgo alto de desarrollar tirotoxicosis si se suspenden los fármacos antitiroideos (bocio voluminoso, requerimiento de dosis más altas de fármaco antitiroideo), es necesario continuar el tratamiento con administración de PTU (si está disponible) en el primer trimestre. No obstante, por su rara relación con hepatotoxicidad, el propiltiouracilo debe limitarse al primer trimestre y luego el régimen materno debe cambiarse a metimazol (o carbimazol) en proporción de 15-20 mg de propiltiouracilo por 1 mg de metimazol. A menudo es posible suspender el tratamiento en el último trimestre, puesto que los anticuerpos contra TSI tienden a disminuir en el embarazo. No obstante, la transferencia transplacentaria de estos anticuerpos puede provocar, en casos poco frecuentes, *tirotoxicosis fetal* o *tirotoxicosis neonatal*. Los datos que anuncian esta complicación son retraso en el crecimiento intrauterino, frecuencia cardiaca fetal >160 latidos/min, edad ósea avanzada, bocio fetal y concentraciones maternas altas de TSI después de las 26 semanas de gestación. Los antitiroideos administrados a la madre pueden utilizarse para tratar al feto y pueden ser necesarios durante uno a tres meses después del parto, hasta que los anticuerpos maternos desaparezcan de la circulación del niño. El puerperio es un momento de riesgo importante de recidiva de la enfermedad de Graves. La lactancia materna es segura con dosis bajas de fármacos antitiroideos. La enfermedad de Graves en *niños* se controla más adecuadamente con metimazol o carbimazol (evitar propiltiouracilo), a menudo administrados como un ciclo prolongado con ajuste de la dosis. En caso de enfermedad grave tal vez esté indicada la cirugía o la administración de yodo radiactivo.

La *crisis tirotóxica* o *tormenta tiroidea* es un acontecimiento poco frecuente que consiste en una exacerbación del hipertiroidismo que puede poner en riesgo la vida del paciente; se acompaña de fiebre, delirio, convulsiones, coma, vómito, diarrea e ictericia. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardiaca, arritmia o hipertermia puede ser de hasta 30%, incluso con tratamiento. La crisis tirotóxica suele desencadenarse por enfermedades agudas (p. ej., accidente vascular cerebral, infección, traumatismo, cetoacidosis diabética), cirugía (en especial tiroidea) y tratamiento con yodo radiactivo en un paciente con hipertiroidismo parcialmente tratado o no tratado. El tratamiento requiere vigilancia intensiva y medidas de sostén, identificación y tratamiento de la causa desencadenante y medidas destinadas a reducir la síntesis de hormona tiroidea. Deben administrarse dosis altas de propiltiouracilo (500 a 1 000 mg en dosis de carga y 250 mg c/4 h) por VO o por medio de sonda nasogástrica o por vía rectal; la acción inhibidora de la biotransformación de T_4 en T_3 la hace el fármaco preferido. Si no se encuentra disponible, se puede utilizar metimazol en dosis de hasta 20 mg cada 6 h. Una hora después de la administración de la primera dosis de propiltiouracilo se administra yoduro estable (5 gotas de SSKI c/6 h) para bloquear la síntesis de hormonas tiroideas por medio del efecto de Wolff-Chaikoff (el retraso permite que el antitiroideo impida la incorporación del exceso de yodo a la nueva hormona). También debe administrarse propranolol para reducir la taquicardia y otras manifestaciones adrenérgicas (60 a 80 mg por VO c/4 h o 2 mg por vía IV c/4 h). Aunque pueden utilizarse otros bloqueadores β se ha documentado que las dosis elevadas de propranolol reducen la biotransformación de T_4 en T_3 y las dosis pueden ajustarse con facilidad. Es preciso tomar precauciones para evitar los efectos inotrópicos negativos, pero el control de la frecuencia cardiaca es importante, dado que algunos pacientes sufren una forma de insuficiencia cardiaca de alto gasto. Se puede utilizar esmolol de corta acción administrado por vía IV para disminuir la frecuencia cardiaca mientras se vigilan signos de insuficiencia cardiaca. Algunas medidas adicionales son la administración de glucocorticoides (p. ej., hidrocortisona 300 mg en bolo IV, después 100 mg c/8 h), antibióticos si existe infección, enfriamiento, oxígeno y líquidos intravenosos.

La *oftalmopatía* no requiere tratamiento activo cuando es leve o moderada, ya que suele mejorar de manera espontánea. Las medidas generales consisten en un control meticuloso de las concentraciones de hormonas tiroideas, abandonar el hábito de fumar y una explicación acerca de la evolución natural de la oftalmopatía. La molestia puede aliviarse con lágrimas artificiales (p. ej., hipromelosa 0.3% o carbómero 0.2% en gel oftálmico), ungüento ocular con base de parafina y con el uso de anteojos oscuros con protectores laterales. El edema periorbitario disminuye cuando el paciente duerme en posición semisentada o con el uso de diuréticos. La exposición de la córnea durante el sueño puede evitarse usando parches o cerrando los párpados con esparadrapo. Los grados leves de diplopía mejoran con prismas acoplados a las gafas. La oftalmopatía grave, con afección del nervio óptico o quemosis por lesiones corneales, constituye una urgencia que requiere tratamiento conjunto con un oftalmólogo. El tratamiento con pulsos de metilprednisolona por vía IV (p. ej., 500 mg de metilprednisolona una vez a la semana por 6 semanas, luego 250 mg una vez a la semana por 6 semanas) es preferible a glucocorticoides orales, que se utilizan para enfermedad moderadamente activa. Si los glucocorticoides son ineficaces se logra la descompresión orbitaria al extirpar hueso de cualquier pared de la órbita y con ello se permite el desplazamiento de la grasa y de los músculos extraorbitarios hinchados. A menudo se utiliza la vía transantral, porque no necesita incisión externa. La proptosis cede 5 mm, en promedio, pero puede persistir la diplopía, o incluso empeorar. Una vez estabilizada la oftalmopatía suele estar indicada la cirugía para aliviar la diplopía y corregir el aspecto de la zona. durante muchos años se ha utilizado la radioterapia de las órbitas con haz externo, pero no se dispone de datos objetivos claros de sus efectos beneficiosos y se reserva para pacientes con enfermedad moderadamente activa que no responden al tratamiento o que no son elegibles al tratamiento con glucocorticoides. Otros inmunodepresores como rituximab han mostrado algún beneficio, pero no se ha establecido su función.

La *dermopatía tiroidea* no suele requerir tratamiento, pero puede causar problemas estéticos o interferir en el ajuste de los zapatos. No está indicada la extirpación quirúrgica. De ser necesario, el tratamiento consiste en pomada tópica de glucocorticoides de alta potencia bajo un apósito oclusivo. En algunos casos es útil la administración de octreótido.

OTRAS CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

La tiroiditis destructiva (tiroiditis subaguda o asintomática) se presenta normalmente con una fase tirotóxica corta por la liberación de hormonas tiroideas preformadas y al catabolismo de Tg (véase "Tiroiditis subaguda", más adelante en este capítulo). No existe un hipertiroidismo verdadero, como lo demuestra la baja captación de radionúclidos. Las concentraciones de Tg circulante suelen estar aumentadas. Otras causas de tirotoxicosis con captación baja o ausente de radionúclidos por la tiroides son la *tirotoxicosis facticia*, el exceso de yodo y rara vez, el tejido tiroideo ectópico, especialmente los teratomas de ovario (*bocio ovárico*), así como el carcinoma folicular metastásico funcional. Los estudios con radionúclidos de todo el cuerpo ponen de manifiesto el tejido tiroideo ectópico y la tirotoxicosis facticia puede distinguirse de la tiroiditis destructiva por las características clínicas y por las bajas concentraciones de Tg. El tratamiento con amiodarona se asocia con tirotoxicosis hasta en 10% de los pacientes, especialmente en regiones de baja captación de yodo (véase adelante).

El *adenoma hipofisario secretor de TSH* es una causa poco frecuente de tirotoxicosis. Puede identificarse por la presencia de una concentración de TSH inadecuadamente normal o aumentada en un paciente con hipertiroidismo, bocio difuso y elevación de las concentraciones de T_4 y T_3 **(cap. 373)**. Las concentraciones elevadas de la subunidad α de la TSH liberada por el adenoma secretor de TSH apoyan este diagnóstico que puede confirmarse demostrando el tumor hipofisario por medio de CT o MRI.

Puede ser necesaria una combinación de cirugía transesfenoidal, radiación de la silla turca y octreótido para normalizar la TSH, dado que muchos de estos tumores son grandes y localmente invasores en el momento del diagnóstico. Para controlar la tirotoxicosis se utilizan yodo radiactivo o antitiroideos.

Más adelante se comentan la tirotoxicosis causada por *bocio multinodular tóxico* y los *nódulos solitarios hiperfuncionales*.

TIROIDITIS

Una clasificación de utilidad clínica se basa en el inicio y duración de la enfermedad **(cuadro 377-3)**.

TIROIDITIS AGUDA

La tiroiditis aguda es poco frecuente y se debe a la infección supurativa de la glándula tiroides. En niños y adultos jóvenes, la causa más frecuente de este trastorno es la presencia de un seno piriforme, un vestigio de la cuarta bolsa branquial que conecta la bucofaringe con la tiroides. Estos senos aparecen predominantemente en el lado izquierdo. En el anciano son factores de riesgo el bocio prolongado y la degeneración en una neoplasia maligna de la tiroides. Los pacientes acuden a consulta con dolor tiroideo, a menudo referido a la faringe u oídos y con un bocio pequeño y doloroso a la palpación que puede ser asimétrico. Con frecuencia hay fiebre, disfagia y eritema sobre la glándula tiroides, al igual que síntomas generalizados de enfermedad febril y linfadenopatía.

El diagnóstico diferencial del *dolor tiroideo* debe incluir tiroiditis subaguda o, rara vez, crónica, hemorragia en el interior de un quiste, neoplasias malignas, incluidos los linfomas y rara vez, la tiroiditis inducida por amiodarona o amiloidosis. No obstante, la presentación brusca y las características clínicas de la tiroiditis aguda rara vez causan confusión con otros trastornos. La tasa de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y el recuento leucocítico suelen estar aumentados, pero la función tiroidea es normal. La biopsia por aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*) muestra infiltración por leucocitos polimorfonucleares; el cultivo de la muestra permite identificar el microorganismo. Es preciso ser cautos en el caso de los pacientes inmunodeprimidos, ya que en este contexto puede producirse una tiroiditis micótica, por micobacterias o por *Pneumocystis*. El tratamiento con antibióticos se basa al inicio en la tinción de Gram y más tarde en los cultivos del material de biopsia por FNA. Puede ser necesario recurrir a la cirugía para drenar un absceso, localizado por medio de CT o ecografía. La tiroiditis aguda puede complicarse con obstrucción traqueal, septicemia, absceso retrofaríngeo, mediastinitis y trombosis venosa yugular, aunque son poco frecuentes si la antibioticoterapia se administra sin dilación.

TIROIDITIS SUBAGUDA

También denominada *tiroiditis de De Quervain*, *tiroiditis granulomatosa* o *tiroiditis vírica*. Se ha relacionado con numerosos virus, entre ellos el virus de la parotiditis, virus coxsackie, virus de la gripe, adenovirus y echovirus, pero los intentos por identificar el virus en los pacientes a menudo no tienen éxito y hacerlo no modifica el tratamiento. El diagnóstico de tiroiditis subaguda se pasa a menudo por alto porque los síntomas pueden confundirse con faringitis. La incidencia máxima ocurre entre 30 y 50 años de edad y las mujeres se ven afectadas por este trastorno con una frecuencia tres veces superior a los hombres.

Fisiopatología La glándula tiroides presenta un infiltrado inflamatorio característico con alteración de los folículos tiroideos y células gigantes multinucleadas en el interior de algunos folículos. Los cambios foliculares avanzan a la formación de granulomas acompañados de fibrosis. Por último, la tiroides recupera su estado normal, habitualmente varios meses después del inicio del trastorno. Durante la fase inicial de destrucción folicular se libera Tg y hormonas tiroideas, conduce al aumento de las concentraciones de T_4 y T_3 circulantes y produce supresión de TSH **(fig. 377-3)**. Durante esta fase destructiva, la captación de yodo radiactivo es baja o indetectable. Transcurridas varias semanas se acaba la reserva de hormonas de la glándula tiroides y aparece una fase de hipotiroidismo, con T_4 libre (y en ocasiones también T_3) baja y un aumento moderado de las concentraciones de TSH. La captación de yodo radiactivo recupera la normalidad o incluso aumenta a consecuencia de la elevación de la TSH. Por último, la hormona tiroidea y las concentraciones de TSH se normalizan a medida que la enfermedad cede.

Manifestaciones clínicas El paciente suele presentar una tiroides dolorosa y aumentada de tamaño y en ocasiones, fiebre. Puede haber manifestaciones de tirotoxicosis o de hipotiroidismo, dependiendo de la fase de la enfermedad. Varias semanas antes de que aparezcan los síntomas tiroideos puede haber malestar y síntomas de las vías respiratorias bajas. En otros pacientes el comienzo es agudo, grave y sin antecedentes evidentes. Es típico que el paciente se queje de dolor de faringe y la exploración revela un pequeño bocio doloroso a la palpación. El dolor suele referirse hacia el maxilar inferior o el oído. La evolución habitual de este trastorno es la resolución, pero puede desarrollarse un hipotiroidismo permanente de inicio tardío en el 15% de los casos, especialmente en los pacientes que tienen autoinmunidad tiroidea. En un pequeño porcentaje de sujetos la evolución se prolonga durante varios meses, con una o más recidivas.

Estudios de laboratorio Como se muestra en la figura 377-3, las pruebas de función tiroidea por lo común evolucionan por tres fases bien diferenciadas durante 6 meses: 1) fase tirotóxica, 2) fase hipotiroidea y 3) fase de recuperación. En la fase tirotóxica las concentraciones de T_3 y T_4 están aumentadas, lo que refleja su liberación por las células tiroideas lesionadas y la TSH está suprimida. El índice T_4/T_3 es mayor que en la enfermedad de Graves o en la secreción autónoma de hormonas tiroideas, en la que la T_3 a menudo está desproporcionadamente aumentada. El diagnóstico se confirma con la elevación de la ESR y la baja captación de yodo radiactivo (<5%) o ^{99m}Tc pertecnetato (comparado con la concentración de pertecnato en la glándula salival). El recuento de leucocitos puede estar aumentado y los anticuerpos antitiroideos son negativos. Si se duda del diagnóstico, la biopsia por FNA puede ser de utilidad, en especial para diferenciar la afección unilateral de la hemorragia en el interior de un quiste o de una neoplasia.

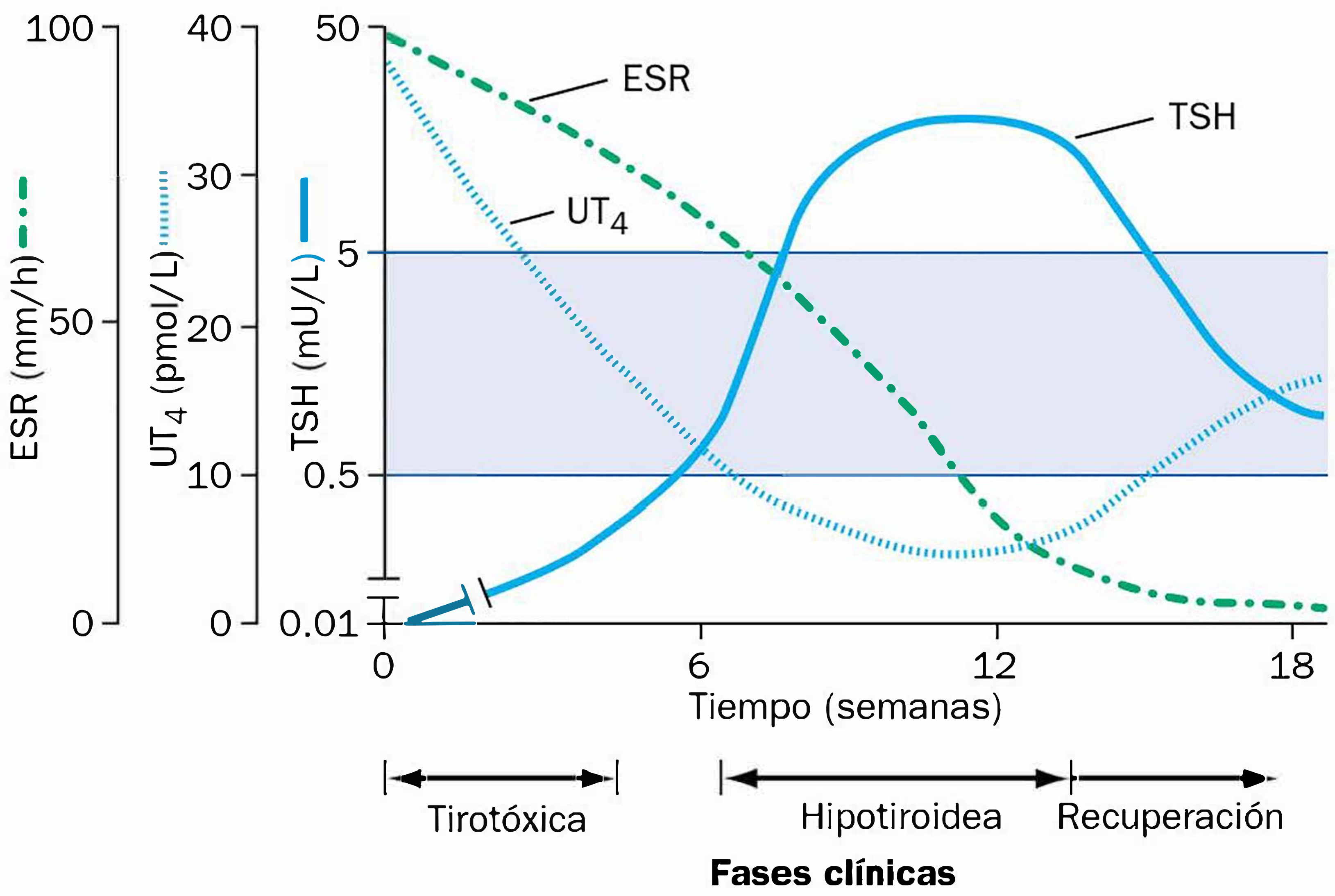


FIGURA 377-3 Evolución clínica de la tiroiditis subaguda. La liberación de hormonas tiroideas se asocia inicialmente con una fase tirotóxica con supresión de la TSH. A continuación aparece una fase hipotiroidea, con T_4 baja y valores de TSH que en un inicio son bajos pero que gradualmente aumentan. Durante la fase de recuperación, el aumento en las concentraciones de TSH combinada con la resolución de las lesiones de los folículos tiroideos normalizan la función tiroidea, a menudo varios meses después del comienzo de la enfermedad. ESR, velocidad de eritrosedimentación; UT_4, T_4 libre o no unida (*unbound T_4*).

CUADRO 377-3 Causas de tiroiditis

Aguda
Infección bacteriana: especialmente *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterobacter*
Infección micótica: *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma* y *Pneumocystis*
Tiroiditis por radiación tras el tratamiento con ^{131}I
Amiodarona (también puede ser subaguda o crónica)
Subaguda
Tiroiditis viral (o granulomatosa)
Tiroiditis asintomática (incluida la tiroiditis puerperal)
Infección micobacteriana
Inducida por fármacos (interferón, amiodarona)
Crónica
Autoinmunidad: tiroiditis focal, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica
Tiroiditis de Riedel
Tiroiditis parasitaria: equinococosis, estrongiloidosis, cisticercosis
Traumática: tras la palpación

TRATAMIENTO

Tiroiditis subaguda

Las dosis relativamente elevadas de ácido acetilsalicílico (p. ej., 600 mg c/4 a 6 h) o de antiinflamatorios no esteroideos son suficientes para controlar los síntomas en la mayor parte de los casos. Si este tratamiento es insuficiente o si el paciente tiene síntomas locales o generalizados marcados, deben administrarse glucocorticoides. Por lo general, la dosis inicial es de 15 a 40 mg de prednisona, dependiendo de la gravedad. La dosis se reduce gradualmente durante 6 a 8 semanas, en respuesta a la mejoría de los síntomas y la ESR. Si se produce una recurrencia durante la suspensión de los glucocorticoides, el tratamiento debe comenzarse de nuevo y suspenderse de forma más gradual. Debe de vigilarse la función tiroidea cada 2 a 4 semanas con las concentraciones de TSH y de T_4 libre. Los síntomas de tirotoxicosis mejoran de manera espontánea, pero pueden reducirse administrando β bloqueadores; los antitiroideos no tienen aplicación en la fase tirotóxica. La sustitución con levotiroxina puede ser necesaria si la fase hipotiroidea se prolonga, pero las dosis deben ser lo suficientemente bajas (50 a 100 μg/día) como para permitir la recuperación mediada por la TSH.

TIROIDITIS ASINTOMÁTICA

La *tiroiditis indolora*, o *tiroiditis "asintomática"*, aparece en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente y tiene una evolución clínica similar a la de la tiroiditis subaguda. Este trastorno ocurre hasta en 5% de las mujeres 3 a 6 meses después de un embarazo y recibe entonces el nombre de *tiroiditis puerperal.* Por lo general, los pacientes tienen una breve fase de tirotoxicosis, que dura entre 2 y 4 semanas, seguida de una fase de hipotiroidismo de 4 a 12 semanas de duración, tras las cuales se produce la resolución del trastorno; no obstante, a menudo sólo es evidente una fase. El trastorno se acompaña de anticuerpos contra TPO antes del parto y es tres veces más frecuente en mujeres con diabetes mellitus tipo 1. Al igual que en la tiroiditis subaguda, la captación de ^{99m}Tc pertecnetato o yodo radiactivo está suprimida al inicio. Además del bocio indoloro, la tiroiditis asintomática puede diferenciarse de la tiroiditis subaguda por la ESR normal y la presencia de anticuerpos contra TPO. En la tiroiditis asintomática no está indicado el tratamiento con glucocorticoides. Los síntomas tirotóxicos graves pueden controlarse con un ciclo breve de propranolol, 20 a 40 mg tres o cuatro veces al día. La sustitución con tiroxina puede ser necesaria en la fase hipotiroidea, pero debe retirarse a los 6 a 9 meses, ya que la recuperación es la regla. A partir de entonces se recomienda realizar un seguimiento anual, porque en parte de estos sujetos se desarrolla un hipotiroidismo permanente. El padecimiento puede recurrir en embarazos posteriores.

TIROIDITIS INDUCIDA POR FÁRMACOS

Quienes reciben citocinas, como IFN-α o IL-2, o inhibidores de la tirosina cinasa pueden desarrollar tiroiditis indolora. El IFN-α, para tratar la hepatitis crónica B o C y cánceres de la sangre y de la piel, origina disfunción tiroidea hasta en 5% de pacientes que lo reciben. Se ha asociado con tiroiditis indolora, hipotiroidismo y enfermedad de Graves y es más frecuente en mujeres con anticuerpos contra TPO, presentes desde antes del tratamiento. Respecto a la amiodarona, consúltese el apartado "Efectos de la amiodarona sobre la función tiroidea", más adelante en este capítulo.

TIROIDITIS CRÓNICA

Hay tiroiditis focal en 20 a 40% de los casos en autopsias en individuos eutiroideos y se asocia con evidencia serológica de respuesta autoinmunitaria, en particular cuando hay anticuerpos contra TPO. La causa más común clínicamente aparente de tiroiditis crónica es la *tiroiditis de Hashimoto*, trastorno autoinmunitario que se manifiesta a menudo como bocio de consistencia firme o dura de tamaño variable (véase antes en este capítulo). La *tiroiditis de Riedel* es un trastorno raro que ocurre de manera característica en mujeres de edad madura. Se manifiesta con bocio indoloro de evolución lenta, con síntomas locales por compresión de esófago, tráquea, venas del cuello o nervios laríngeos recurrentes. La estructura normal de la glándula está alterada por fibrosis densa que se puede extender hacia el exterior de la cápsula tiroidea. A pesar de los cambios histológicos extensos, es rara la disfunción tiroidea. El bocio es duro, no doloroso a la palpación y a menudo asimétrico y fijo, lo que despierta sospecha de malignidad. El diagnóstico requiere biopsia abierta, puesto que la efectuada por aspiración con aguja fina suele ser insuficiente. El tratamiento tiene como finalidad el alivio quirúrgico de los síntomas de compresión. En estos casos puede ser beneficiosa la administración de tamoxifeno. Existe una asociación entre la tiroiditis de Riedel y la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 que causa fibrosis idiopática en otros sitios (retroperitoneo, mediastino, vías biliares, pulmón y órbita).

SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO (ENFERMEDAD NO TIROIDEA)

Cualquier enfermedad aguda grave puede causar anomalías de las concentraciones de TSH o de las hormonas tiroideas circulantes en ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente, por lo que estas cuantificaciones pueden inducir a error. La principal causa de estos cambios hormonales es la liberación de citocinas como IL-6. Salvo si hay fundadas sospechas sobre la existencia de un trastorno tiroideo, debe evitarse la realización sistemática de pruebas de función tiroidea en sujetos con enfermedad aguda.

El patrón hormonal más frecuente en el síndrome del eutiroideo enfermo (SES, *sick euthyroid syndrome*) es la reducción de las concentraciones de T_3 total y libre (síndrome de T_3 baja) con concentraciones normales de T_4 y TSH. La magnitud del descenso de la T_3 se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Está alterada la biotransformación de T_4 a T_3 por desyodación periférica 5′ (anillo externo) y se produce un aumento de la T_3 inversa (rT_3). Como la rT_3 se metaboliza por 5′desyodación, su depuración también está reducida. Por tanto, la depuración disminuida y no la mayor producción es la causa principal del incremento de rT_3. Además, la T_4 se metaboliza alternativamente a sulfato de T_3, la forma inactiva. Por lo general se acepta que este estado de disminución de las concentraciones de T_3 es un mecanismo de adaptación, ya que puede inducirse en sujetos normales por medio del ayuno. Desde un punto de vista teleológico, el descenso de T_3 podría ser una forma de limitar el catabolismo en casos de inanición o de enfermedad.

Los pacientes muy enfermos pueden presentar un descenso impresionante de las concentraciones totales de T_4 y T_3 (síndrome de T_4 baja). Con la perfusión hística disminuida, la expresión en músculo e hígado de la desyodinasa tipo 3 ocasiona metabolismo acelerado de T_4 y T_3. Este estado tiene mal pronóstico. Un factor esencial en el descenso de las concentraciones de T_4 es la alteración de la unión a la TBG. Los análisis de T_4 libre utilizados con frecuencia, están sujetos a artefactos cuando las proteínas transportadoras en suero están disminuidas y subestiman la concentración verdadera de T_4 libre. La fluctuación de las concentraciones de TSH también supone un reto al interpretar la función tiroidea en los pacientes enfermos. Las concentraciones de TSH pueden oscilar entre <0.1 mIU/L en los muy enfermos, en especial con tratamiento con dopamina o glucocorticoides y >20 mIU/L durante la fase de recuperación de SES. Se desconocen los mecanismos exactos que explican que TSH sea subnormal en 10% de los sujetos enfermos y el incremento de TSH que se detecta en 5% de los casos, pero pudieran ser regulados por citocinas como IL-12 y 18.

Cualquier enfermedad grave puede inducir cambios en las concentraciones de las hormonas tiroideas, pero ciertos trastornos presentan un patrón de anomalías específico. Las enfermedades hepáticas agudas se asocian con una elevación inicial de las concentraciones de T_4 y T_3 totales (pero no libres) por la liberación de TBG; estas concentraciones se reducen por debajo de las concentraciones normales al avanzar la insuficiencia hepática. En 5 a 30% de los pacientes psiquiátricos con enfermedad aguda se observa una elevación transitoria en las concentraciones de T_4 total y libre, habitualmente con una concentración de T_3 normal. En estos enfermos las concentraciones de TSH pueden ser transitoriamente bajas, normales o estar elevadas. En las fases iniciales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las concentraciones de T_3 y T_4 se elevan, aunque exista pérdida de peso. La concentración de T_3 desciende al desarrollarse sida, pero los valores de TSH suelen permanecer normales. Las enfermedades renales a menudo se acompañan de bajas concentraciones de T_3, pero con concentraciones normales más que aumentadas de rT_3 por un factor desconocido que aumenta la captación de rT_3 por el hígado.

El diagnóstico de SES es complicado. La información aportada por la anamnesis puede ser limitada y a menudo los pacientes presentan múltiples desajustes metabólicos. Pueden ayudar los antecedentes de enfermedad tiroidea y las pruebas de función tiroidea, la valoración de la gravedad y el curso temporal de la enfermedad aguda del paciente, la documentación de los fármacos que podrían afectar la función tiroidea o las concentraciones de hormonas tiroideas y las cuantificaciones de rT_3 junto con las hormonas tiroideas libres y la TSH. El diagnóstico del SES a menudo es de presunción, en función del contexto clínico y el patrón de los resultados de laboratorio; sólo la corrección de los resultados de las pruebas de laboratorio con la recuperación clínica puede establecer claramente el diagnóstico. El tratamiento de SES con hormonas tiroideas (T_4, T_3, o ambas) es controversial, pero la mayoría de los expertos recomienda vigilar las pruebas de función tiroidea del paciente durante la recuperación, sin adminis-

trar hormona tiroidea, a menos que los datos clínicos o de la anamnesis sugieran la existencia de hipotiroidismo. No es probable que la realización de estudios clínicos con grupo testigo de tamaño suficiente resuelva esta controversia terapéutica en un futuro cercano, porque las presentaciones clínicas y la evolución son sumamente variables.

EFECTOS DE LA AMIODARONA SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La amiodarona es un antiarrítmico de tipo III de uso habitual (cap. 247). Tiene relación estructural con la hormona tiroidea y contiene 39% de yodo por peso. Así, las dosis habituales de amiodarona (200 mg/día) están asociadas con una ingestión de yodo muy elevada que aumenta 40 veces las concentraciones plasmáticas y urinarias de yodo. Además, como la amiodarona se almacena en el tejido adiposo, la concentración elevada persiste durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con este fármaco. La amiodarona inhibe la actividad de la desyodasa y sus metabolitos actúan como antagonistas débiles de la acción de las hormonas tiroideas. La amiodarona tiene los siguientes efectos sobre la función tiroidea: 1) cambios agudos transitorios de la función tiroidea; 2) hipotiroidismo en pacientes predispuestos a los efectos inhibidores de una carga elevada de yodo, y 3) tirotoxicosis que puede estar causada por un efecto Jod-Basedow por la carga de yodo, en casos de bocio multinodular o enfermedad de Graves incipiente, o por un trastorno similar a la tiroiditis.

El inicio del tratamiento con amiodarona se asocia con reducción transitoria de las concentraciones de T_4, lo que refleja el efecto inhibidor del yodo sobre la liberación de T_4. Poco después, la mayoría de los sujetos escapa de la supresión tiroidea dependiente del yodo (efecto de Wolff-Chaikoff) y predominan los efectos inhibidores sobre la actividad de la desyodasa y la acción del receptor de hormona tiroidea se vuelve predominante. Estos acontecimientos conducen al siguiente patrón de pruebas de función tiroidea: aumento de T_4, reducción de T_3, incremento de rT_3 y aumento transitorio de TSH (hasta 20 mIU/L). Las concentraciones de TSH se normalizan o están levemente suprimidas por 1 a 3 meses.

La incidencia de hipotiroidismo por amiodarona varía según las regiones geográficas, aparentemente correlacionado con la ingestión de yodo. El hipotiroidismo se produce hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona en países con yodo suficiente, como Estados Unidos, pero es menos frecuente (incidencia menor de 6%) en áreas de baja ingestión de yodo, como Italia o España. La patogenia parece estar relacionada con una incapacidad de la tiroides para escapar del efecto de Wolff-Chaikoff en la tiroiditis autoinmunitaria. En consecuencia, el hipotiroidismo relacionado con la amiodarona es más frecuente en mujeres y varones con anticuerpos contra TPO. No suele ser necesario interrumpir el tratamiento con amiodarona por este efecto secundario, ya que puede utilizarse levotiroxina para normalizar la función tiroidea. Deben controlarse las concentraciones de TSH, ya que los valores de T_4 a menudo están aumentados por las razones anteriormente explicadas.

El tratamiento de la tirotoxicosis inducida por amiodarona (AIT, *amiodarone-induced thyrotoxicosis*) se ve complicado por el hecho de que existen diversas causas de tirotoxicosis y porque el aumento de las concentraciones de hormonas tiroideas exacerba las arritmias subyacentes y la coronariopatía. El tratamiento con amiodarona causa tirotoxicosis en 10% de los pacientes que viven en regiones con bajo consumo de yodo y en 2% en aquellos que viven en áreas de alta ingestión de yodo. Son dos las formas principales de AIT, aunque algunas personas que sufren el trastorno tienen características de ambas. La AIT tipo 1 se asocia con una anomalía subyacente de la tiroides (enfermedad de Graves preclínica o bocio nodular). La síntesis de hormona tiroidea se vuelve excesiva como consecuencia del aumento de la exposición al yodo (fenómeno Jod-Basedow). La AIT tipo 2 se produce en sujetos sin anomalías tiroideas intrínsecas y es el resultado de la activación lisosómica inducida por el fármaco que conduce a una tiroiditis destructiva con acumulación de histiocitos en la tiroides; la incidencia aumenta conforme al incremento acumulativo en la dosis de amiodarona. Las formas leves de AIT tipo 2 se resuelven espontáneamente y en ocasiones producen hipotiroidismo. El estudio de la tiroides con Doppler de flujo en color muestra aumento de la vascularización en el tipo 1, pero reducción de la misma en el tipo 2. Las gammagrafías de tiroides son difíciles de interpretar en este contexto, ya que las elevadas concentraciones de yodo endógeno reducen la captación del marcador. No obstante, la presencia de captación normal o en raras ocasiones aumentada favorece el diagnóstico de AIT tipo 1.

En la AIT debe interrumpirse (si es posible) el tratamiento con este fármaco, aunque esto a menudo no resulta práctico por la cardiopatía subyacente. La interrupción de la amiodarona no tendrá un efecto agudo a causa de su almacenamiento y su prolongada semivida. Pueden utilizarse dosis elevadas de antitiroideos en la AIT de tipo 1, pero a menudo son ineficaces. Se ha utilizado el perclorato de potasio, en dosis de 200 mg c/6 h, para reducir el contenido de yoduro tiroideo. El tratamiento con perclorato se ha vinculado con agranulocitosis, aunque el riesgo parece ser relativamente bajo en el tratamiento a corto plazo. Los glucocorticoides, administrados de la misma forma que en la tiroiditis subaguda, tienen un efecto leve en la AIT tipo 2. El litio bloquea la liberación de hormona tiroidea y puede proporcionar un beneficio discreto. La tiroidectomía casi total reduce rápidamente las concentraciones de hormonas tiroideas y puede ser la solución más eficaz a largo plazo, si es posible someter sin riesgos al paciente a esta intervención.

LECTURAS ADICIONALES

Biondi B *et al*.: The 2015 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. Eur Thyroid J 4:149, 2015.

De Leo S *et al*.: Hyperthyroidism. Lancet 388:906, 2016.

Hanley P *et al*.: Thyroid disorders in children and adolescents: A review. JAMA Pediatr 170:1008, 2016.

Ross DS *et al*.: 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 26:1343, 2016.

Wiersinga WM: Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. Lancet Diabetes Endocrinol 5:134, 2017.

378 Enfermedad nodular tiroidea y cáncer de tiroides

J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

BOCIO Y ENFERMEDAD TIROIDEA NODULAR

El *bocio* es el aumento de tamaño de la glándula tiroides, que puede deberse a defectos de biosíntesis, deficiencia de yodo, enfermedad autoinmunitaria y enfermedades nodulares, aunque por mecanismos diferentes. Los defectos de la biosíntesis y la deficiencia de yodo se acompañan de reducción de la eficacia de la síntesis de hormonas tiroideas, lo que provoca aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), que estimula el crecimiento de la tiroides como mecanismo compensador para superar el bloqueo de la síntesis hormonal. La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto también se asocian a bocio. En la enfermedad de Graves, el bocio se debe principalmente a los efectos de las inmunoglobulinas estimulantes de tiroides mediados por el TSH-R. La forma bociógena de la tiroiditis de Hashimoto se produce por defectos adquiridos de la síntesis hormonal, lo que conduce a un aumento de las concentraciones de TSH y sus consiguientes efectos sobre el crecimiento. La infiltración linfocítica y los factores de crecimiento inducidos por el sistema inmunitario también contribuyen al aumento de tamaño de la tiroides en la tiroiditis de Hashimoto.

La enfermedad nodular tiroidea se caracteriza por el crecimiento desordenado de las células tiroideas en forma de hiperplasia o neoplasia. Algunos pacientes tienen bocio multinodular (MNG, *multinodular goiter*), donde los nódulos tiroideos (por lo general hiperplásicos) sustituyen a la mayor parte del parénquima tiroideo; este cuadro es más frecuente en las regiones donde la ferropenia es limítrofe. En otros la tiroides es de tamaño normal, pero contiene nódulos tiroideos definidos. Debido a que el tratamiento del bocio depende de su etiología, la detección de un aumento de tamaño durante la exploración física exige la realización de estudios para identificar la causa.

La enfermedad tiroidea nodular es frecuente, y se observa durante la exploración física en 3-7% de los adultos. Con la ecografía se comprueba la presencia de nódulos en más de 50% de los adultos, y casi todos miden <1 cm de diámetro. Los nódulos tiroideos pueden ser solitarios o múltiples y funcionales o no funcionales.

BOCIO DIFUSO NO TÓXICO (SIMPLE)

Etiología y patogenia Cuando se produce un aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides en ausencia de nódulos e hipertiroidismo, se

denomina *bocio difuso no tóxico*. En ocasiones se le denomina *bocio simple*, por la ausencia de nódulos, o *bocio coloide*, por la presencia de folículos uniformes llenos de coloide. El bocio difuso en todo el mundo se debe con mayor frecuencia a la deficiencia de yodo y recibe el nombre de *bocio endémico* cuando afecta a >5% de la población. En las regiones no endémicas aparece el denominado *bocio esporádico*, cuya causa suele ser desconocida. El aumento de tamaño de la tiroides en los adolescentes en ocasiones se designa como *bocio juvenil*. En general, el bocio es más frecuente en las mujeres que en los varones, quizá por la mayor prevalencia de enfermedad autoinmunitaria subyacente y el aumento de las necesidades de yodo asociado a la gestación.

En las *regiones con deficiencia de yodo*, el aumento de tamaño de la tiroides refleja un esfuerzo compensador para atrapar yoduro y producir hormona suficiente en condiciones en las que la síntesis hormonal es relativamente ineficaz. De forma algo sorprendente, las concentraciones de TSH suelen ser normales o sólo aumentan un poco, lo que sugiere que existe un aumento de la sensibilidad a la TSH o una activación de otras vías que conducen al aumento de tamaño de la tiroides. El yoduro parece ejercer acciones directas sobre los vasos tiroideos y puede afectar de forma indirecta al aumento de tamaño por medio de sustancias vasoactivas como las endotelinas y el óxido nítrico. El bocio endémico también es causado por *bociógenos* ambientales como la mandioca, que contiene un tiocianato, vegetales crucíferos (p. ej., coles de Bruselas, repollo y coliflor) y leche de regiones en las que hay bociógenos en el pasto. Aunque son relativamente poco frecuentes, los defectos hereditarios de la síntesis de la hormona tiroidea también provocan bocio difuso no tóxico. Se han descrito anomalías en cada paso de la síntesis hormonal, incluidos el transporte de yoduro (NIS), síntesis de transgénicos (Tg), organificación y acoplamiento (trombopoyetina [TPO] y regeneración de yoduro (deshalogenasa).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Si la función tiroidea está conservada, muchos de los bocios son asintomáticos. La exploración de un bocio difuso revela una glándula con un aumento de tamaño simétrico, no doloroso a la palpación, generalmente blanda, sin nódulos palpables. El bocio se define, de forma algo arbitraria, como un lóbulo lateral con un volumen superior al pulgar del sujeto que está siendo explorado. En la ecografía, el volumen total de la tiroides >30 mL se considera anormal. Si el agrandamiento de la tiroides es notable, puede causar compresión traqueal o esofágica, aunque esto es infrecuente si no hay enfermedad nodular ni fibrosis. El *bocio retroesternal* puede obstruir el estrecho torácico superior. El *signo de Pemberton* se refiere a la congestión facial y cervical por obstrucción venosa yugular cuando se elevan los brazos por arriba de la cabeza, maniobra que tira de la glándula hacia el estrecho torácico superior. Para valorar el bocio retroesternal en pacientes con signos o síntomas obstructivos deben utilizarse mediciones del flujo respiratorio y CT o resonancia magnética.

Deben realizarse pruebas de función tiroidea en todos los enfermos con bocio para excluir tirotoxicosis o hipotiroidismo. No es raro, en especial en la deficiencia de yodo, observar una T_4 total baja, con T_3 y TSH normales, lo que refleja el aumento de la biotransformación de T_4 en T_3. La presencia de una TSH baja con T_4 libre y T_3 libre, sobre todo en el anciano, sugiere la posibilidad de secreción autónoma de hormonas tiroideas o de enfermedad de Graves no diagnosticada, y se denomina *tirotoxicosis subclínica*. Es poco claro el beneficio del tratamiento (por lo general con yodo radiactivo) en la tirotoxicosis subclínica comparado con el seguimiento y la instauración del tratamiento si las concentraciones de T_3 libre y T_4 libre son anormales, pero el tratamiento se recomienda cada vez más en los ancianos para disminuir el riesgo de fibrilación auricular y pérdida ósea. Los anticuerpos contra TPO pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar una enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Las concentraciones urinarias bajas de yodo (<50 μg/100 mL) respaldan el diagnóstico de déficit de yodo. La gammagrafía tiroidea no suele ser necesaria, pero pone de manifiesto el aumento de la captación en el déficit de yodo y muchos casos de dishormonogénesis.

TRATAMIENTO

Bocio difuso no tóxico (simple)

La restitución de yodo induce regresión variable del bocio en la deficiencia de yoduro, lo que depende de la duración y el grado de hiperplasia, con fibrosis concomitante y autonomía funcional que llegó a desarrollarse. La cirugía rara vez está indicada en el bocio difuso. Son excepciones a esta regla la existencia documentada de compresión traqueal o de obstrucción del estrecho torácico superior, las cuales es probable que se relacionen con bocios multinodulares tóxicos (véase adelante). La tiroidectomía subtotal o casi total en estos casos o por motivos estéticos debe realizarla un cirujano experimentado para reducir al mínimo las tasas de complicación. Después de la cirugía debe administrarse un tratamiento sustitutivo con levotiroxina a fin de mantener las concentraciones de TSH en el nivel más bajo del intervalo de referencia para evitar la reaparición del bocio.

BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO

Etiología y patogenia De acuerdo con la población estudiada, hasta en 12% de los adultos se observa MNG o nódulos en una tiroides de tamaño normal. El MNG debe distinguirse de la presencia de nódulos en una tiroides de tamaño normal (véase "Estudio del paciente con nódulos tiroideos"). El MNG es más frecuente en mujeres que en varones, y su prevalencia aumenta con la edad. Es más común en las regiones con déficit de yodo, pero también aparece en regiones con yodo suficiente, lo que refleja la multiplicidad de influencias genéticas, autoinmunitarias y ambientales que intervienen en su patogenia.

Suele variar mucho el tamaño de los nódulos. La histología revela un espectro de morfologías que van desde regiones hipercelulares e hiperplásicas hasta áreas quísticas llenas de coloide. Las técnicas moleculares indican que la mayor parte de los nódulos del MNG son de origen policlonal, lo que sugiere una respuesta hiperplásica a factores de crecimiento y citocinas producidas en forma local. La TSH, que por lo general no aumenta, puede desempeñar una función permisiva o contribuir al trastorno. También aparecen lesiones monoclonales en el MNG, que reflejan la existencia de mutaciones en genes que confieren una ventaja de crecimiento selectiva a la célula progenitora.

Manifestaciones clínicas La mayoría de los pacientes con MNG no tóxico se encuentran asintomáticos y eutiroideos. Lo habitual es que el MNG se desarrolle en el transcurso de muchos años y se detecte en la exploración física sistemática, cuando el paciente advierte un aumento de tamaño en el cuello, o como un hallazgo incidental en estudios de imagen. Si el bocio tiene el tamaño suficiente puede a la larga provocar síntomas de compresión como dificultad para tragar, insuficiencia respiratoria (compresión traqueal) o plétora (congestión venosa), pero estos síntomas no son frecuentes. Los MNG sintomáticos suelen ser extraordinariamente grandes o contienen áreas fibrosas que causan compresión. El dolor repentino en un MNG a menudo se debe a hemorragia en el interior de un nódulo, pero debe plantearse la posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna. La disfonía, que refleja la afección del nervio laríngeo recurrente, también sugiere la existencia de un proceso maligno.

Diagnóstico En la exploración se observa que la estructura tiroidea está alterada y que hay múltiples nódulos de diversos tamaños. Como muchos nódulos están inmersos en la profundidad del tejido tiroideo o se localizan en la zona posterior o retroesternal, no es posible palparlos todos. El signo de Pemberton, caracterizado por congestión facial cuando se elevan los brazos por encima de la cabeza, sugiere que el bocio ha aumentado la presión en el estrecho torácico superior. Debe cuantificarse la TSH para excluir hipertiroidismo o hipotiroidismo subclínico, pero la función tiroidea suele ser normal. La desviación de la tráquea es frecuente, pero la compresión casi siempre tiene que exceder 70% del diámetro traqueal para que se produzca una afectación importante de las vías respiratorias. Se utilizan las pruebas de función pulmonar para valorar los efectos funcionales de la compresión, que de forma característica causa estridor inspiratorio. La CT o la MRI pueden servir para valorar la anatomía del bocio y el alcance de la extensión retroesternal o la estenosis traqueal. El esofagograma con trago de bario revela la magnitud de la compresión esofágica. El riesgo de cáncer en el MNG es semejante al observado en los nódulos solitarios. Se puede utilizar la ecografía para identificar los nódulos de los que se extraerá un fragmento para biopsia, con base en una combinación del tamaño y las características ecográficas **(cuadro 378-1) (cap. 375)**. Para los nódulos con patrones ecográficos más sospechosos (p. ej., nódulos sólidos hipoecoicos con bordes infiltrantes), se recomienda obtener una biopsia a un tamaño límite menor que el que se utiliza cuando las características en la imagen son menos sospechosas **(fig. 378-1)**.

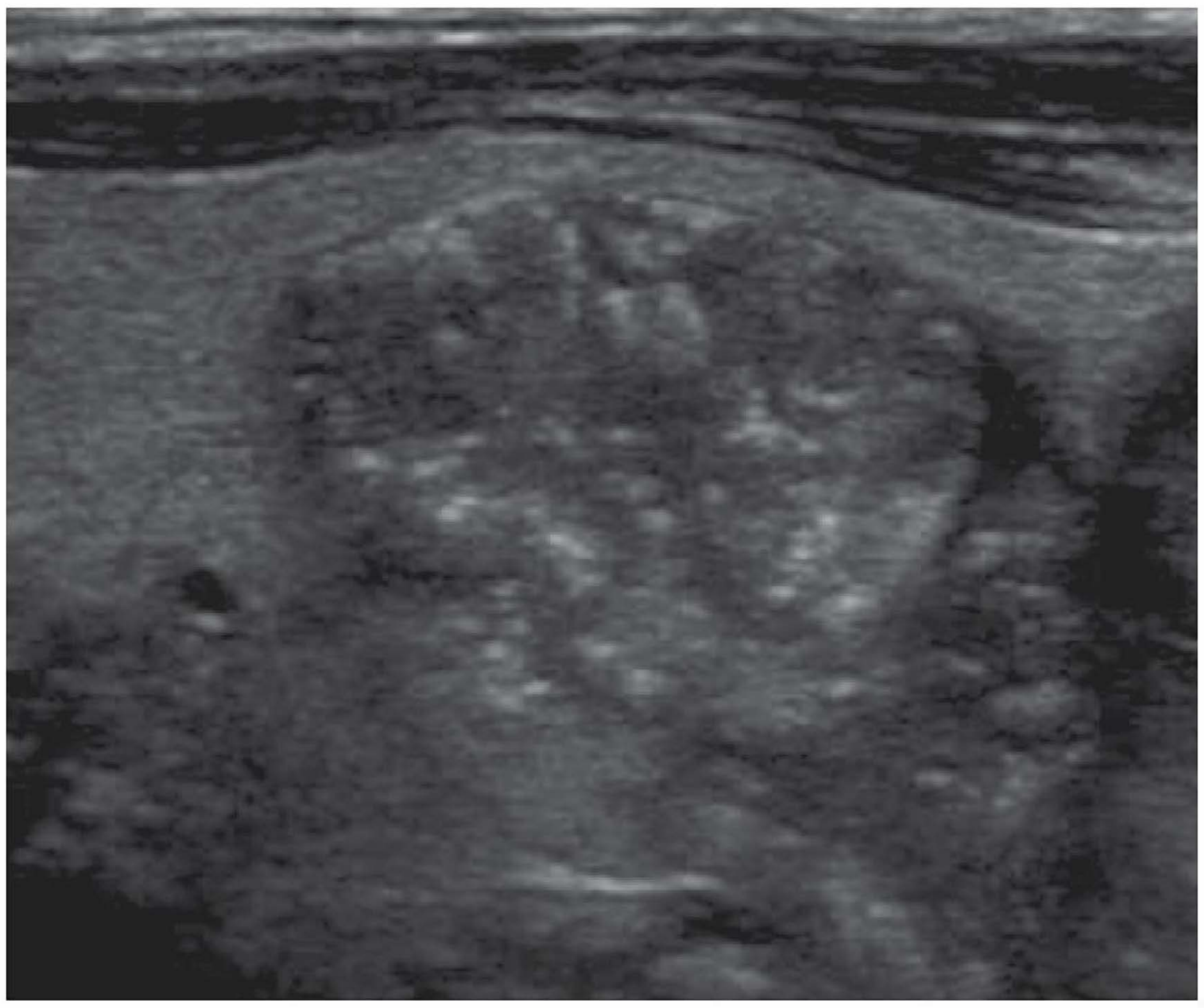
TRATAMIENTO

Bocio multinodular no tóxico

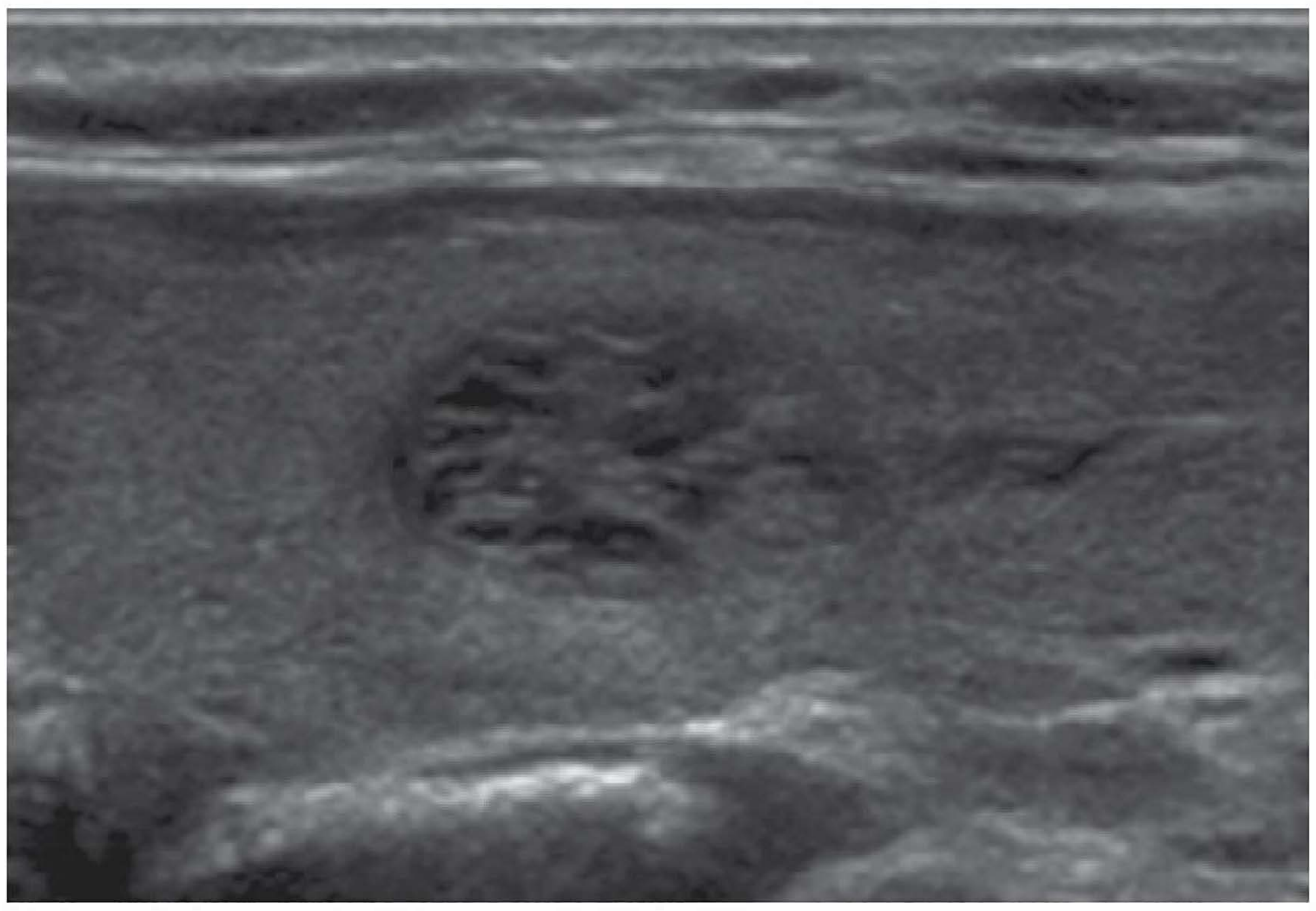
Muchos de los MNG no tóxicos se tratan de forma conservadora. La supresión con T_4 rara vez es eficaz en la reducción del bocio e introdu-

CUADRO 378-1 Características ecográficas en escala de grises asociadas a cáncer de tiroides

	MEDIANA DE SENSIBILIDAD [RANGO]	MEDIANA DE ESPECIFICIDAD [RANGO]
Hipoecoico comparado con tiroides adyacente	81% [48-90%]	53% [36-92%]
Hipoecogenicidad marcada	41% [27-59%]	94% [92-94%]
Microcalcificaciones	44% [26-73%]	89% [69-98%]
Márgenes irregulares, microlobulados	55% [17-84%]	79% [62-85%]
Consistencia sólida	86% [78-91%]	48% [30-58%]
Mayor altura que amplitud en el corte transversal	48% [33-84%]	92% [82-93%]



A



B

FIGURA 378-1 Patrones ecográficos de nódulos tiroideos. *A.* Patrón ecográfico de alta sospecha de cáncer tiroideo (nódulo sólido hipoecoico con bordes irregulares y microcalcificaciones). ***B.*** Patrón ecográfico de muy baja sospecha de cáncer tiroideo (nódulo espongiforme con áreas microquísticas que comprenden >50% de volumen del nódulo).

ce el riesgo de tirotoxicosis subclínica o manifiesta, en particular si hay producción autónoma de hormonas tiroideas subyacente o si se desarrolla durante el tratamiento. Deben evitarse los medios de contraste y las sustancias con yodo por el riesgo de inducir el *fenómeno Jod-Basedow*, caracterizado por aumento de la producción de hormona tiroidea por nódulos autónomos. El yodo radiactivo se ha utilizado cuando la cirugía está contraindicada en zonas donde son más dominantes los bocios nodulares grandes (p. ej., algunas áreas de Europa y Brasil), ya que reduce el volumen del MNG y en ocasiones permite realizar la ablación selectiva de algunas regiones con autonomía funcional. La dosis de ^{131}I depende del tamaño del bocio y de la captación de yodo radiactivo, pero suele ser de 3.7 MBq (0.1 mCi) por gramo de tejido, corregida en función de la captación (dosis habitual, 370 a 1 070 MBq [10 a 29 mCi]). Puede ser necesario repetir el tratamiento, y la eficacia puede aumentar con la administración conjunta de TSH recombinante en dosis bajas (0.1 mg IM). En la mayoría de los pacientes es posible lograr una reducción de 40-50% en el tamaño del bocio. Las preocupaciones iniciales relativas a la inflamación de la tiroides inducida por la radiación y a la compresión traqueal han disminuido en la actualidad a raíz de los resultados de estudios que han demostrado que esta complicación es poco frecuente. Cuando se produce una compresión aguda puede ser necesario el tratamiento con glucocorticoides o cirugía. El hipotiroidismo inducido por radiación es menos frecuente que el que aparece tras el tratamiento de la enfermedad de Graves. No obstante, puede aparecer tirotoxicosis autoinmunitaria después del tratamiento hasta en 5% de los enfermos tratados por un MNG no tóxico. La cirugía sigue siendo muy eficaz, pero no está exenta de riesgos, sobre todo en ancianos con enfermedades cardiopulmonares subyacentes.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

La patogenia del MNG tóxico parece ser similar a la del MNG no tóxico; la principal diferencia radica en la presencia de autonomía funcional en el primero. Se desconoce la base molecular de esta producción autónoma. Al igual que en los MNG no tóxicos, muchos nódulos son policlonales, en tanto que otros son monoclonales y de orígenes clonales variables. Las anomalías genéticas que se sabe confieren autonomía funcional, como las mutaciones activadoras del TSH-R o de la Gsα (véase adelante), no suelen observarse en las regiones con producción autónoma en el MNG tóxico.

Además de las características del bocio, la presentación clínica del MNG tóxico consiste en hipertiroidismo subclínico o tirotoxicosis leve. El paciente suele ser anciano y puede acudir a consulta con fibrilación auricular o palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblores o pérdida de peso. La exposición reciente al yodo en medios de contrastes u otras fuentes puede desencadenar o exacerbar la tirotoxicosis. El nivel de TSH es bajo. La concentración de T_4 no combinada puede ser normal o tener un aumento mínimo; a menudo, la T_3 está más alta que la T_4. La gammagrafía tiroidea muestra captación heterogénea con múltiples regiones de captación aumentada y reducida; la captación de yodo radiactivo de 24 h puede no estar aumentada, pero por lo general se encuentra en el rango superior normal.

Antes del tratamiento definitivo del hipertiroidismo, deben obtenerse imágenes de ecografía para valorar la presencia de nódulos aislados que corresponden a áreas de baja captación (nódulos "fríos"). Si se identifican, puede estar indicada la aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*) basada en características ecográficas y en el tamaño. Los resultados de citología, si son indeterminados o sospechosos, pueden dirigir el tratamiento hacia la cirugía.

TRATAMIENTO

Bocio multinodular tóxico

Los antitiroideos normalizan la función tiroidea y son en particular útiles en ancianos o en pacientes graves con esperanza de vida reducida. A diferencia de la enfermedad de Graves, no ocurre remisión espontánea y por ello el tratamiento es de largo plazo. Por lo general el yodo radiactivo es el tratamiento de elección; mejora las áreas de autonomía funcional y reduce el tamaño del bocio al reducir los nódulos funcionales. Sin embargo, en ocasiones persiste cierto grado de producción autónoma, al parecer por la presencia de múltiples regiones de autonomía que emergen en cuanto otras reciben tratamiento, y puede ser necesario más tratamiento con yodo radiactivo. La cirugía es el tratamiento definitivo de la tirotoxicosis subyacente y del bocio. Los pacientes deben alcanzar el estado eutiroideo por medio de antitiroideos antes de la intervención.

NÓDULO SOLITARIO HIPERFUNCIONAL

Un nódulo tiroideo solitario de funcionamiento autónomo recibe el nombre de *adenoma tóxico*. La patogenia de este trastorno quedó aclarada cuando se demostraron los efectos funcionales de las mutaciones que estimulan la vía de señalización del TSH-R. La mayoría de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionales presenta mutaciones activadoras somáticas adquiridas en el gen que codifica el TSH-R **(fig. 378-2)**. Estas mutaciones, localizadas sobre todo en el dominio transmembrana del receptor, inducen un acoplamiento constitutivo del receptor a la Gsα, lo que aumenta las concentraciones del monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico y potencia la proliferación y la función de las células foliculares de la tiroides. Con menor frecuencia, las mutaciones somáticas se identifican en la Gsα. Estas mutaciones, similares a las observadas en el síndrome de McCune-Albright **(cap. 405)** o en un subgrupo de adenomas somatotrofos **(cap. 373)**, alteran la hidrólisis del GTP, lo que causa activación constitutiva de la vía de señalización del AMP cíclico. En muchas series, en >90% de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionales se identifican mutaciones activadoras en los genes del TSH-R o de la subunidad Gsα.

Por lo general la tirotoxicosis es leve y se detecta cuando el nódulo mide >3 cm. Esta enfermedad se insinúa por una concentración subnormal de TSH, la presencia de un nódulo tiroideo, a menudo con el tamaño suficiente para ser palpable, y la ausencia de datos clínicos sugestivos de enfermedad de Graves o de otras causas de tirotoxicosis. La gammagrafía tiroidea ofrece una prueba diagnóstica definitiva, y demuestra la captación focal en el nódulo hiperfuncional, así como la disminución de la captación en el resto de la glándula, ya que la actividad de la tiroides normal está suprimida.

TRATAMIENTO

Nódulo solitario hiperfuncional

La ablación con yodo radiactivo suele ser el tratamiento preferido. Como la función normal de la tiroides está suprimida, el ^{131}I se concentra en el nódulo híperfuncional con mínima captación y lesión del tejido tiroideo normal. Se ha demostrado que las dosis relativamente altas de yodo radiactivo [p. ej., 370 a 1 110 MBq (10 a 29.9 mCi) de ^{131}I] corrigen la tirotoxicosis en casi 75% de los pacientes en 3 meses. En <10% aparece hipotiroidismo durante los 5 años siguientes. La resección quirúrgica también es eficaz y suele limitarse a la resección de un lóbulo, con lo que se preserva la función tiroidea y se reduce al mínimo el riesgo de hipoparatiroidismo y de lesión de los nervios laríngeos recurrentes. El tratamiento médico con antitiroideos y β bloqueadores puede normalizar la función tiroidea, pero no es el mejor tratamiento de largo plazo. En algunos centros se ha utilizado con éxito la ablación percutánea térmica con radiofrecuencia, bajo guía ecográfica, para la ablación de los nódulos hiperfuncionales. Esta técnica también se ha utilizado para disminuir el tamaño de los nódulos tiroideos no funcionales.

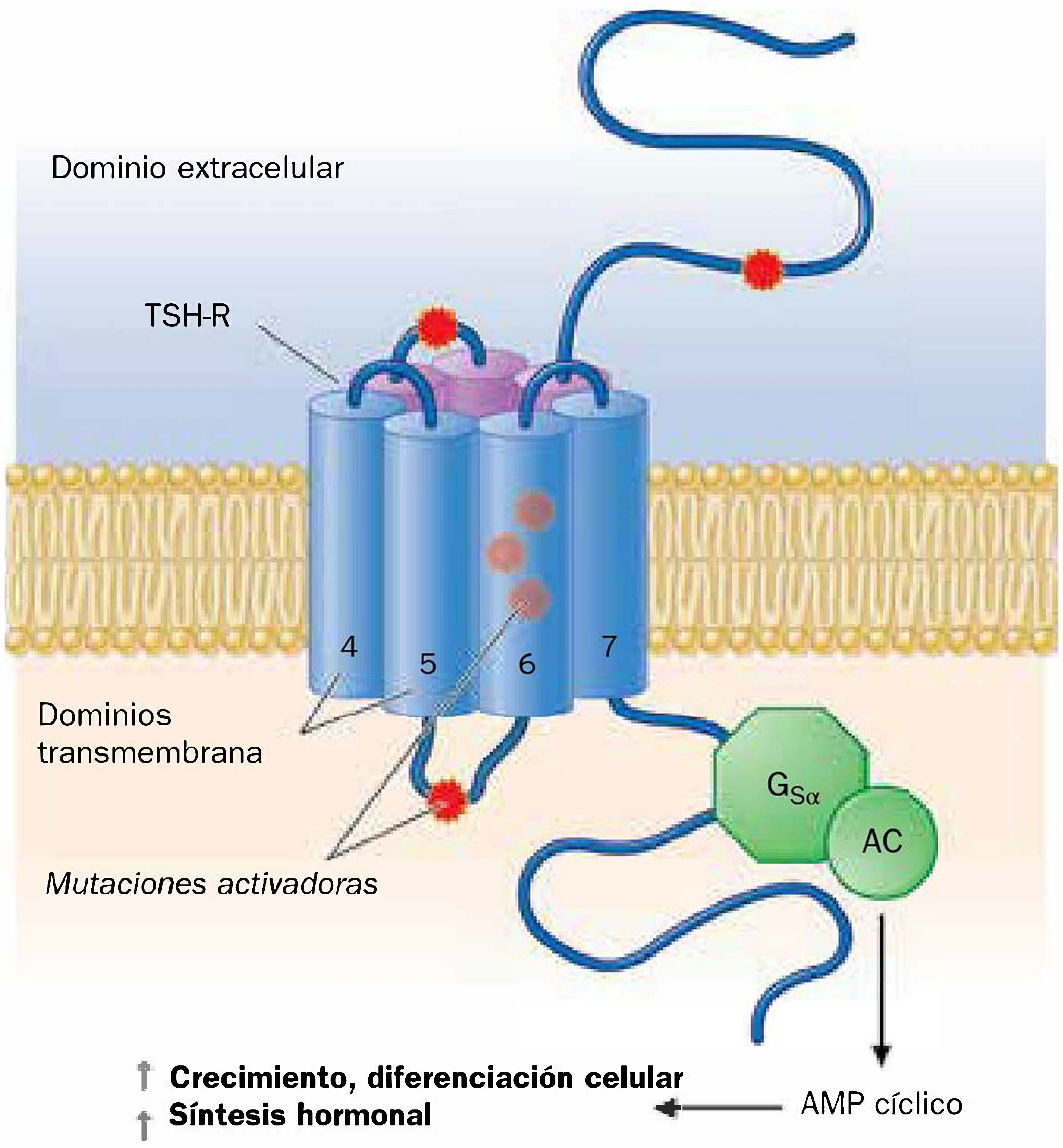


FIGURA 378-2 Mutaciones activadoras del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH-R, *thyroid-stimulating hormone receptor*). Las mutaciones (*) que activan el TSH-R residen sobre todo en los dominios transmembrana 5 y hélice intracelular 3, aunque se han producido mutaciones en otras localizaciones. El efecto de estas mutaciones consiste en inducir cambios de conformación que imitan la unión de la TSH, lo que provoca el acoplamiento de la proteína G estimulante (Gsα) y la activación de la adenilil ciclasa (AC, *adenylate cyclase*), una enzima que genera AMP cíclico.

LESIONES BENIGNAS

El **cuadro 378-2** resume los diversos tipos de nódulos tiroideos benignos. Algunas veces los nódulos benignos son hiperplásicos y reflejan una combinación de arquitectura macro y microfolicular, y otras veces son adenomas neoplásicos y encapsulados que por lo general tienen un patrón microfolicular más monótono. Cuando el adenoma se forma a base de células foliculares oncocíticas dispuestas con un patrón folicular, se denomina adenoma de células de Hürthle. Los nódulos hiperplásicos por lo general se observan como lesiones mixtas quísticas/sólidas o espongiformes en la ecografía. Para la definición de espongiforme es necesaria la presencia de áreas microquísticas que comprendan >50% del volumen del nódulo, con el concepto de que este patrón ecográfico microquístico recapitula la histología de los macrofolículos que contienen coloide **(fig. 378-1*B*)**. Sin embargo, muchos de los nódulos sólidos (sean hipoecoicos, isoecoicos o hiperecoicos) también son benignos. La FNA, por lo general acompañada por guía ecográfica, es el procedimiento diagnóstico de elección para valorar los nódulos tiroideos (véase "Estudio del paciente con nódulos tiroideos"). Los quistes puros de tiroides, <1% de todos los crecimientos de la tiroides, consisten de coloide y también son benignos. Los quistes reaparecen con fre-

CUADRO 378-2 Clasificación de las neoplasias tiroideas

Benignas	
Hiperplasia	
Nódulo coloide	
Adenomas de células epiteliales foliculares	
Convencional	
Oncocítico (células de Hürthle)	
Malignas	**Prevalencia aproximada, %**
Células foliculares epiteliales	
Carcinomas papilares	80-85
Variante clásica	
Variante folicular	
Variante esclerosante difusa	
Variantes de células altas, de células cilíndricas	
Carcinomas foliculares	2.5-7
Convencional	
Carcinoma de células de Hürthle (oncocítico)	
Carcinomas mal diferenciados	3-5
Carcinomas (indiferenciados) anaplásicos	1
Células C (productoras de calcitonina)	
Cáncer medular de tiroides	<10
Esporádico	
Familiar	
MEN 2	
Otras neoplasias malignas	
Linfomas	1
Metástasis	
Mama, melanoma, pulmón, riñón	
Otras	

MEN, neoplasia endocrina múltiple.

cuencia, incluso tras la aspiración repetida, y a veces es indispensable la extirpación quirúrgica si son grandes. La ablación con etanol para esclerosar el quiste se ha utilizado con éxito en pacientes sintomáticos.

La supresión de la TSH con levotiroxina no reduce el tamaño del nódulo en poblaciones con suficiencia de yodo. Sin embargo, si hay deficiencia relativa de yodo, el tratamiento con éste y levotiroxina puede disminuir el tamaño del nódulo. Si se administra levotiroxina en esta situación, la TSH debe permanecer en el límite inferior normal o un poco debajo del mismo, pero no se debe suprimir por completo. Si el nódulo no ha disminuido de tamaño luego de 6 a 12 meses de tratamiento supresor, éste debe interrumpirse ya que es probable que se obtenga poco beneficioso con el tratamiento de largo plazo; también debe considerarse el riesgo de tirotoxicosis yatrógena subclínica.

CÁNCER DE TIROIDES

El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Los tumores malignos derivados del epitelio folicular se clasifican en función de sus características histológicas. Los tumores diferenciados, como el cáncer papilar de tiroides (PTC, *papillary thyroid cancer*) o el cáncer folicular de tiroides (FTC, *follicular thyroid cancer*), a menudo son curables y el pronóstico es bueno cuando la neoplasia se identifica en las primeras fases de la enfermedad. En cambio, el cáncer anaplásico de tiroides (ATC, *anaplastic thyroid cancer*) es de alta malignidad, responde mal al tratamiento y tiene mal pronóstico.

En los últimos 30 años, la frecuencia de cáncer tiroideo ha aumentado de 4.9 a 14.3 casos por 100 000 individuos en Estados Unidos, y en 2015 se diagnosticaron >65 000 casos. Sin embargo, la mortalidad específica para cada enfermedad no ha cambiado. Este aumento de la incidencia se atribuye sobre todo a tumores papilares pequeños (<2 cm) T1 y ha llevado a los expertos a considerar que el diagnóstico de cáncer tiroideo es excesivo, lo que sugiere que se están detectando cánceres que no serían nocivos para el paciente si no se detectaran. El concepto de diagnóstico excesivo de cáncer se basa en la presencia de un reservorio de enfermedad (la prevalencia en las necropsias de PTC es de ~25%), actividades que permiten la detección de enfermedades (más imágenes diagnósticas en las que se detectan nódulos de modo incidental) y un desequilibrio en la tasa de dirección entre diagnóstico y mortalidad (la mortalidad específica por cáncer tiroideo no ha cambiado en 40 años). Se han observado tendencias similares en todo el mundo, sobre todo en los países con una mayor proporción de atención médica privada, lo que conduce a un mayor uso de recursos, como las imágenes. La mortalidad específica del cáncer tiroideo de bajo riesgo a 20 años ha sido de 1%.

Las tendencias actuales en la atención del cáncer tiroideo se centran en: 1) evitar el diagnóstico excesivo con la disminución de la FNA mediante la clasificación del riesgo ecográfico basado en límites de tamaño; 2) limitar la cirugía, el yodo radiactivo y la vigilancia ulterior en busca de tumores de bajo riesgo, y 3) identificar a pacientes con mayor riesgo de recurrencias que necesitan un tratamiento y una vigilancia más enérgicos. El pronóstico es peor en personas mayores (>65 años). La frecuencia del cáncer de tiroides es del doble en mujeres que en varones, pero pertenecer al género masculino conlleva un peor pronóstico. Otros riesgos importantes son los antecedentes de radiación de la cabeza o el cuello en la infancia (antes de los 18 años de edad), signos de fijación local del tumor o de invasión de los ganglios linfáticos y presencia de metástasis (**cuadro 378-3**).

Diversas características específicas del cáncer de tiroides facilitan su tratamiento: 1) los nódulos tiroideos son susceptibles a la biopsia por FNA; 2) pueden utilizarse radioisótopos de yodo para diagnosticar (^{123}I y ^{131}I) y posiblemente tratar (^{131}I) el cáncer de tiroides diferenciado, por la captación exclusiva de este anión por la glándula tiroides, y 3) los marcadores séricos permiten detectar la enfermedad residual o recurrente, como la concentración de Tg para el PTC y el FTC, y la calcitonina para el cáncer medular de tiroides (MTC, *medullary thyroid cancer*).

CUADRO 378-3 Factores de riesgo de carcinoma tiroideo en pacientes con nódulo tiroideo según la anamnesis y exploración física

Antecedente de radioterapia de cabeza y cuello antes de los 18 años de edad, incluida tipo Mantle para enfermedad de Hodgkin y radioterapia cerebral para leucemia infantil u otros cánceres craneales	Antecedente familiar de cáncer papilar de tiroides en 2 o más familiares de primer grado, MEN 2 u otros síndromes genéticos acompañados de cáncer tiroideo (p. ej., síndrome de Cowden, poliposis familiar, complejo de Carney, PTEN ([fosfatasa y homólogo de tensina], tumor hamartoma)
Exposición a radiación ionizante de repercusión en la infancia o en la adolescencia	Parálisis de cuerdas vocales, disfonía
Edad <20 o >65 años	Nódulo fijo a las estructuras adyacentes
Tumor cervical de crecimiento rápido	Linfadenopatía cervical lateral
Sexo masculino	

MEN, neoplasia endocrina múltiple.

CUADRO 378-4 Clasificación del cáncer tiroideo[a]

	<45 años	>45 años
Cánceres papilares o foliculares de tiroides		
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
Estadio III	—	T3, N0, M0 T1-T3, N1a, M0
Estadio IVA	—	T4a, cualquier N, M0 T1-T3, N1b, M0
Estadio IVB		T4b, cualquier N, M0
Estadio IVC		Cualquier T, cualquier N, M1
Cáncer de tiroides anaplásico		
Estadio IV	Todos los casos son estadio IV	
Cáncer medular de tiroides		
Estadio I	T1, N0, M0	
Estadio II	T2 o T3, N0, M0	
Estadio III	T1-T3, N1a, M0	
Estadio IVA	T4a, cualquier N, M0 T1-T3, N1b, M0	
Estadio IVB	T4b, cualquier N, M0	
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1	

[a] Los criterios son: T, tamaño y extensión del tumor primario (T1a ≤1 cm; T1b >1 cm pero <2 cm; T2 >2 cm pero ≤4 cm; T3 >4 cm o cualquier tumor con extensión a tejido blando peritiroideo o músculo esternotiroideo; T4a invasión directa a los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente; T4b invasión directa a fascia prevertebral o revestimiento de la arteria carótida o vasos mediastinales); N, ausencia (N0) o presencia (N1a a nivel IV de compartimiento central; N1b niveles II a IV de compartimiento lateral, mediastinal superior o retrofaríngeo/parafaríngeo) de afectación linfática regional; M, ausencia (M0) o presencia (M1) de metástasis.

Nótese que la clasificación actualizada TNM se publicó a principios del año 2018.

Fuente: Sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer para los cánceres de tiroides en el que se utiliza la clasificación TNM, 7ª edición.

CLASIFICACIÓN

Las neoplasias tiroideas pueden originarse en cualquiera de los tipos celulares de la glándula, incluidas las células foliculares, las células C productoras de calcitonina, los linfocitos y los elementos del estroma y vasculares; la causa también puede ser metástasis de otras localizaciones (cuadro 378-2). El American Joint Committee on Cancer (AJCC) diseñó un sistema de estadificación que utiliza la clasificación de tumor, nódulos, metástasis (TNM), y que es la que más se usa (**cuadro 378-4**).

PATOGENIA Y BASES GENÉTICAS

Radiación Los primeros estudios sobre la patogenia del cáncer de tiroides se centraron en la participación de la radiación externa, que predispone a roturas cromosómicas, causantes de reordenamientos genéticos y pérdida de genes de supresión tumoral. La radiación externa del mediastino, cara, cabeza y la región del cuello se administraba antes para tratar muy diversos trastornos, entre ellos el acné y el aumento de tamaño del timo, así como de las amígdalas palatinas y faríngeas. La exposición a la radiación aumenta el riesgo de nódulos tiroideos benignos y malignos, se asocia a cánceres multicéntricos y desplaza la incidencia del cáncer de tiroides a un grupo de edad más joven. La radiación por lluvia radiactiva también predispone al cáncer de tiroides. Los niños parecen mostrar mayor predisposición a los efectos de la radiación que los adultos.

TSH y factores de crecimiento Muchos cánceres diferenciados de tiroides expresan receptores de TSH y, por tanto, siguen respondiendo a la TSH. Las concentraciones séricas más altas de TSH, incluso dentro del

rango normal, se asocian a mayor riesgo de cáncer de tiroides en pacientes con nódulos tiroideos. Estas observaciones son la base de la supresión de la TSH por T_4 en los pacientes con cáncer de tiroides. La expresión residual de los receptores de TSH también permite la captación de ^{131}I terapéutico estimulada por TSH (véase adelante).

Oncogenes y genes supresores de tumores Los cánceres de tiroides son de origen monoclonal, lo cual coincide con la idea de que se originan a consecuencia de mutaciones que confieren una ventaja de crecimiento a una sola célula. Además de las mayores tasas de proliferación, algunos cánceres de tiroides presentan un defecto de la apoptosis y características que potencian la invasión, la angiogénesis y la capacidad de metástasis. Las neoplasias de tiroides se han analizado en relación con una serie de alteraciones genéticas, pero sin encontrar pruebas claras de que exista una adquisición ordenada de mutaciones somáticas a medida que avanzan del estado benigno al maligno. Por otro lado, algunas mutaciones, como los reordenamientos *RET/PTC* y *PAX8-PPARg1*, son relativamente específicos para neoplasias tiroideas.

Como se describió antes, las mutaciones activadoras del TSH-R y de la unidad Gsα se relacionan con nódulos de funcionamiento autónomo. Si bien estas mutaciones inducen el crecimiento de las células tiroideas, este tipo de nódulo casi siempre es benigno.

La activación de la vía de señales RET-RAS-BRAF se observa en hasta 70% de los PTC, aunque los tipos de mutaciones son heterogéneos. Diversos reordenamientos del gen *RET* en el cromosoma 10 hacen que este gen codificador de un receptor de tirosina cinasa quede bajo el control de otros promotores, lo que produce una sobreexpresión del receptor. Se producen reordenamientos del *RET* en 20-40% de los PTC en diferentes series, y se observaron con mayor frecuencia en los tumores que se desarrollaron después del accidente radiactivo de Chernobyl. En el PTC también se han observado reordenamientos en el gen que codifica otra tirosina cinasa, el *TRK1*, que se localiza en el cromosoma 1. Hasta la fecha, la identificación del PTC con reordenamientos del *RET* o del *TRK1* no ha demostrado ser útil para predecir el pronóstico ni la respuesta al tratamiento. Al parecer las mutaciones de *BRAF V600E* constituyen la alteración genética más común en PTC; tales mutaciones activan la cinasa, que estimula la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). Las mutaciones RAS, que también estimulan la secuencia MAPK, se observan en 20-30% de las neoplasias tiroideas (*NRAS* > *HRAS* > *KRAS*), incluidas las variantes foliculares PTC y FTC. Hay que destacar que en el mismo tumor raras veces aparecen de manera simultánea mutaciones de *RET*, *BRAF* y *RAS*, lo cual sugiere que la activación de la cascada de MAPK es determinante para la génesis tumoral, sin importar la fase o etapa que desencadena la cascada.

En el FTC también hay mutaciones *RAS*. Además, se identifica en una fracción significativa de FTC un reordenamiento del factor PAX8 de transcripción del desarrollo tiroideo, con el receptor nuclear PPARγ. En general, casi 70% de los cánceres foliculares tiene mutaciones o reordenamientos genéticos. La pérdida de la heterocigosidad de 3p u 11q compatible con deleciones de genes supresores de tumores también es común en el cáncer folicular de tiroides.

Se han detectado también en ATC muchas de las mutaciones que se identifican en cánceres tiroideos diferenciados. Se observan mutaciones promotoras *TERT* en <10% de los PTC diferenciados, pero son más frecuentes en el ATC. Las mutaciones en *BRAF* se identifican hasta en el 50% de ATC. Las mutaciones en *CTNNB1* que codifican la catenina β surgen en 66% de ATC, pero no en PTC ni FTC. Las mutaciones del gen supresor de tumores *P53* parecen desempeñar una función importante en el desarrollo del ATC. Como *P53* interviene en la vigilancia del ciclo celular, la reparación del DNA y la apoptosis, su pérdida puede contribuir a la rápida adquisición de inestabilidad genética, así como a escasa respuesta al tratamiento (cap. 68).

Se encuentra en investigación la función del diagnóstico molecular en el tratamiento clínico del cáncer de tiroides. En principio, los análisis de mutaciones específicas pudieran ayudar en la clasificación, pronóstico y elección del tratamiento. Sin embargo, aunque las mutaciones *V600E* en *BRAF* se asocian a pérdida de la captura de yodo por las células tumorales, no hay evidencia clara a la fecha de que esta información modifique las decisiones clínicas. Se han reportado de modo variable tasas altas de recurrencia en pacientes con PTC positivo a mutaciones en *BRAF*, pero su efecto en las tasas de supervivencia no está claro.

El MTC, cuando se asocia a la neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) tipo 2, presenta una mutación heredada del gen *RET*. A diferencia de los reordenamientos del *RET* observados en el PTC, las mutaciones de MEN 2 son mutaciones puntuales que inducen la actividad constitutiva de la cinasa de tirosina (cap. 381). El MTC está precedido de la hiperplasia de las células C, lo que plantea la probabilidad de que "segundas dianas" todavía no identificadas produzcan la transformación celular. Un subgrupo de MTC esporádicos contiene mutaciones somáticas que activan el *RET*.

CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO

Papilar El PTC es el tipo de cáncer de tiroides más frecuente y compone 80-85% de los tumores malignos bien diferenciados de la tiroides. El PTC microscópico está presente hasta en 25% de las glándulas tiroideas en la necropsia, pero gran parte de estas lesiones son muy pequeñas (varios milímetros) y no tienen importancia clínica. Las características citológicas del PTC ayudan a establecer el diagnóstico por medio de FNA o después de una resección quirúrgica; éstas comprenden grandes núcleos transparentes con cromatina polvorienta (descrita con aspecto de "ojo de la huerfanita Annie") con surcos nucleares y nucléolos prominentes. El hallazgo histológico de estas células ordenadas en estructuras papilares frente a folículos distingue a las variantes clásica y folicular de PTC, respectivamente.

El PTC suele ser multifocal e invadir localmente la glándula tiroidea y extenderse por la cápsula tiroidea y hacia el interior de las estructuras adyacentes del cuello. Tiende a diseminarse por vía linfática, pero también puede producir metástasis por vía hematógena, sobre todo en el hueso y en los pulmones. Por el crecimiento relativamente lento del tumor puede acumularse un número importante de metástasis pulmonares, en ocasiones con muy pocos síntomas. Las consecuencias para el pronóstico de la diseminación hacia los ganglios linfáticos dependen del volumen de las metástasis. Las micrometástasis, que se definen como <2 mm de cáncer en un ganglio linfático, no modifican el pronóstico. Sin embargo, las lesiones metastásicas macroscópicas de varios ganglios linfáticos de 2 a 3 cm indican una posibilidad de 25-30% de recurrencia, y en los ancianos aumenta la mortalidad. En el cuadro 378-4 se presenta la estadificación del PTC por medio del sistema TNM. Muchos cánceres papilares se identifican en los estadios iniciales (>80% en estadio I o II) y tienen un pronóstico excelente, con curvas de supervivencia similares a la supervivencia esperada (fig. 378-3). La mortalidad es mucho mayor en el estadio IV de la enfermedad, en especial con la presencia de metástasis a distancia (estadio IV-C), pero este grupo representa sólo a cerca del 1% de los casos. El tratamiento del PTC se describe más adelante.

Folicular La incidencia de FTC varía mucho en diferentes partes del mundo; es más frecuente en las regiones con deficiencia de yodo. En la actualidad, el FTC representa sólo cerca del 5% de todos los cánceres de tiroides diagnosticados en Estados Unidos. El FTC es difícil de diagnosticar con FNA porque la distinción entre una neoplasia folicular benigna y otra maligna exige histología, ya que las características nucleares de los adenomas y carcinomas foliculares no difieren. En cambio, el carcinoma folicular se diagnostica ante la presencia de invasión capsular o vascular. El FTC tiende a diseminarse por vía hematógena dando lugar a metástasis óseas, pulmonares y del sistema nervioso central. Las tasas de mortalidad relacionadas con FTC son menos favorables que las vinculadas al PTC, en parte porque el porcentaje de pacientes que presentan un estadio IV de la enfermedad es mayor. Las características que se acompañan de mal pronóstico

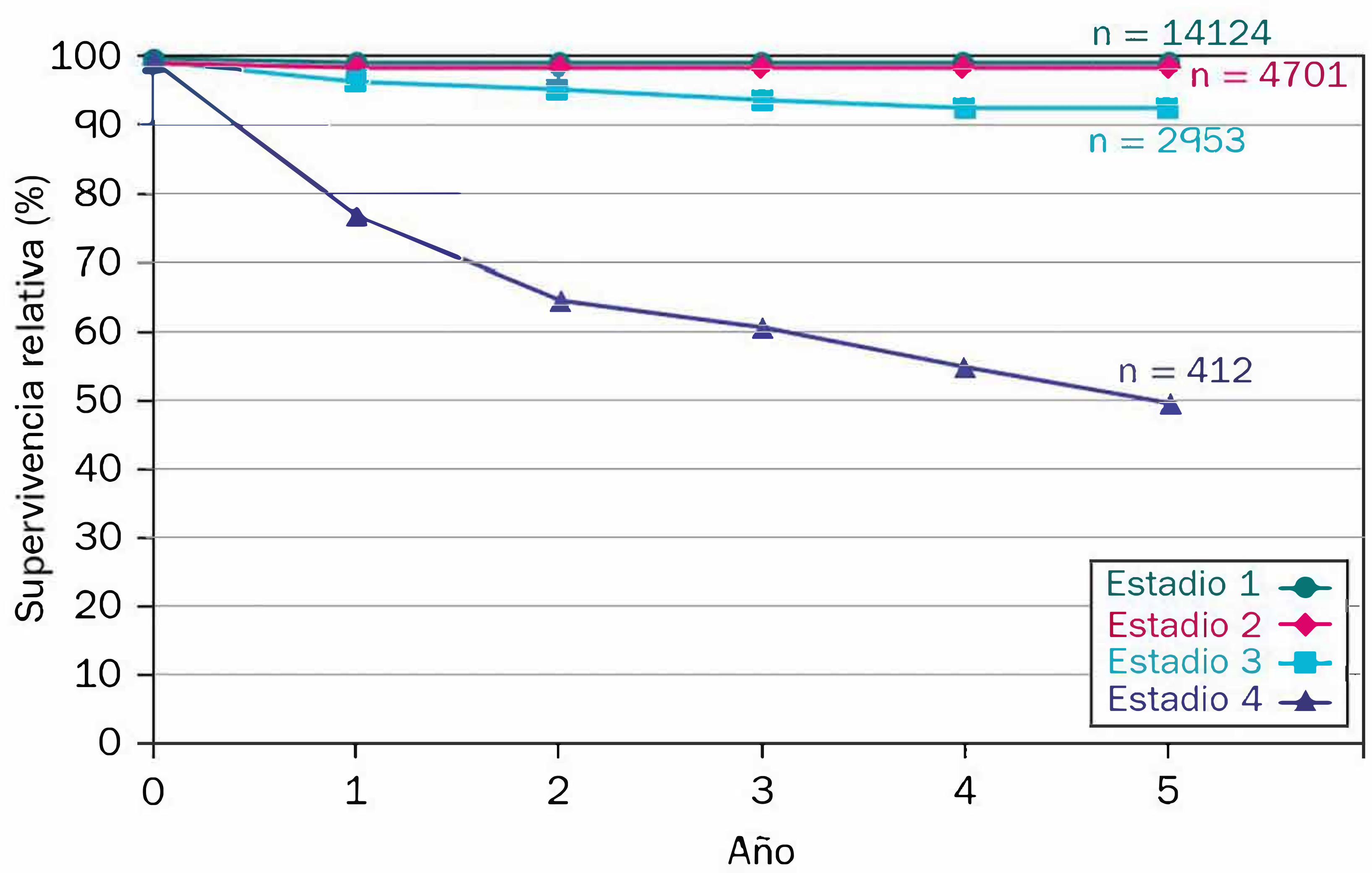


FIGURA 378-3 Tasas de supervivencia de pacientes con diferentes estadios de cáncer papilar. *(Adaptada con autorización de Edge SB, Byrd DR: Thyroid, in Compton CC, Fritz AB, Greene FL, Trotti A [eds]: AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer, 2010, pp. 87-92.)*

son la existencia de metástasis a distancia, edad >50 años, tamaño del tumor primario >4 cm, presencia de células de Hürthle e invasión vascular importante.

TRATAMIENTO

Cirugía de cáncer tiroideo bien diferenciado

Cualquier cáncer de tiroides bien diferenciado >1 cm (T1b o mayor) debe extirparse por medio de cirugía, aunque la vigilancia activa constituye una opción en caso de cánceres tiroideos micropapilares intratiroideos pequeños (T1a) sin metástasis. Además de extirpar la lesión primaria, la cirugía permite establecer el diagnóstico histológico y la estadificación exactos. Puesto que no existe evidencia convincente que la cirugía lateral de la tiroides mejore la supervivencia, la primera cirugía puede ser una técnica unilateral (lobectomía) o bilateral (tiroidectomía casi total) para los pacientes con cánceres intratiroideos >1 cm y <4 cm (tumores T1b y T2) en ausencia de metástasis. Para los enfermos con riesgo alto de recurrencia, la cirugía bilateral permite administrar yodo radiactivo para la ablación de los vestigios y el tratamiento potencial de las metástasis ávidas de yodo, cuando está indicado, así como vigilar la concentración de Tg sérica. Por tanto, la tiroidectomía casi total es adecuada para tumores >4 cm o en presencia de metástasis o evidencia clínica de invasión extratiroidea. Además, en los pacientes en quienes se detecta un tumor de alto riesgo después de la lobectomía con base en sus características patológicas agresivas (es decir, invasión vascular o un subtipo menos diferenciado) debe realizarse una cirugía total. La tasa de complicaciones posoperatorias es aceptablemente baja, siempre y cuando el cirujano tenga experiencia en este procedimiento. Debe realizarse ecografía antes de la cirugía en todos los pacientes para valorar los compartimientos de ganglios linfáticos cervicales central y lateral ante la sospecha de adenopatía; si está presente, debe tomarse FNA y extirparse durante la cirugía.

TRATAMIENTO SUPRESOR DE TSH

Como la mayor parte de los tumores continúan siendo sensibles a TSH, la supresión de TSH con levotiroxina es un pilar fundamental del tratamiento del cáncer de tiroides. Aunque la supresión de TSH proporciona un efecto terapéutico beneficioso claro, no hay estudios prospectivos que indiquen el nivel óptimo de supresión de TSH. El grado de supresión debe individualizarse con base en el riesgo de recurrencia. Debe ajustarse con el tiempo conforme las pruebas sanguíneas de vigilancia y los estudios de imagen confirmen la ausencia de enfermedad, o bien, indiquen posible cáncer residual o recurrente. En los pacientes con poco riesgo de padecer recurrencias, la TSH debe mantenerse en el límite inferior normal (0.5 a 2.0 mIU/L). En los pacientes con riesgo intermedio o alto de padecer recurrencias, la concentración de TSH debe mantenerse entre 0.1 y 0.5 mIU/L y <0.1 mIU/L, respectivamente, en caso de haber contraindicaciones importantes para la tirotoxicosis leve. En los individuos con enfermedad metastásica demostrada, las concentraciones de TSH deben mantenerse en <0.1 mIU/L.

TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO

Tras la tiroidectomía casi total, a menudo persiste <1 gm de tejido tiroideo en el lecho tiroideo. La radioablación posquirúrgica de la tiroides remanente elimina el tejido tiroideo normal restante y facilita el uso de determinaciones de Tg. Además, el cáncer de tiroides bien diferenciado continúa incorporando yodo radiactivo, aunque con menor eficacia que las células foliculares tiroideas normales. La captación de yodo radiactivo está determinada sobre todo por la expresión del NIS, es estimulada por la TSH y necesita la expresión del TSH-R. El tiempo de permanencia de la radiactividad depende del grado en que se conservan las funciones diferenciadas del tumor, como el atrapamiento y organificación del yodo. Por tanto, en los pacientes con mayor riesgo de recurrencia y para aquellos con metástasis a distancia conocidas, la administración de ^{131}I puede constituir un complemento y un tratamiento potencial de las células tumorales residuales.

Indicaciones No todos los pacientes se benefician del tratamiento con yodo radiactivo. Ni las tasas de recurrencia ni de supervivencia mejoran en pacientes en estadio I con tumores T1 ($\leq$2 cm) confinados a la tiroides. No se han demostrado beneficios en los tumores más grandes (>2 cm pero <4 cm) con riesgo bajo, como el cáncer folicular de invasión mínima o la variante folicular de PTC encapsulado. Sin embargo, en los pacientes con mayor riesgo (tumores más grandes, variantes más agresivas de cáncer papilar, invasión vascular, invasión extratiroidea, presencia de metástasis en ganglios linfáticos grandes), el yodo radiactivo reduce las recurrencias y prolonga la supervivencia en los ancianos).

Ablación y tratamiento con ^{131}I Como se comentó, la decisión de utilizar ^{131}I para la ablación de la tiroides debe combinarse con el tratamiento quirúrgico, ya que la radioablación es mucho más eficaz cuando existe un tejido tiroideo normal residual mínimo. El yodo radiactivo se administra después de la depleción de yodo (el paciente sigue una dieta baja en yodo por 1 a 2 semanas) y en presencia de concentraciones séricas altas de TSH para estimular la captación de isótopo en el tejido remanente y potencialmente en cualquier tumor residual. Hay dos estrategias para lograr concentraciones séricas altas de TSH. Pueden retirarse las hormonas tiroideas, para que se secrete TSH endógena, y lo ideal es que las concentraciones séricas de TSH estén >25 mIU/L al momento del tratamiento con ^{131}I. Una estrategia habitual es tratar al enfermo por varias semanas después de la intervención quirúrgica con liotironina (25 μg dos o tres veces al día), seguida del retiro de la hormona tiroidea por 2 semanas. Otra opción es administrar TSH humana recombinante (rhTSH, *recombinant human TSH*) mediante dos inyecciones diarias consecutivas (0.9 mg) en conjunto con la administración de ^{131}I 24 h después de la segunda inyección. El paciente puede continuar tomando levotiroxina y permanecer eutiroideo. Ambas estrategias tienen el mismo éxito en lograr la ablación remanente.

El uso de una dosis de ^{131}I para rastreo antes del tratamiento (por lo general 111 MBq [3 mCi] o ^{123}I [74 MBq; 2mCi]) puede indicar la cantidad de tejido residual y es un dato que orienta respecto de la dosis necesaria para lograr la ablación. Sin embargo, dadas las preocupaciones en cuanto a que surja "depresión funcional persistente" por el radionúclido que anule la utilidad de nuevos tratamientos, hay una tendencia a no usar el rastreo previo al tratamiento con ^{131}I y utilizar ^{123}I o proceder de modo directo a la ablación, salvo que exista sospecha de que la cantidad de tejido residual alterará el tratamiento o que existe enfermedad metastásica a distancia. En Estados Unidos la dosis máxima de ^{131}I es de 6 475 MBq (175 mCi) en forma extrahospitalaria, la cual puede administrarse en la mayoría de los centros. La dosis administrada depende de la indicación del tratamiento con dosis bajas de 1 100 MBq (30 mCi) para ablación de tejido remanente y dosis altas de 5 500 MBq (150 mCi) como tratamiento complementario cuando hay o se sospecha enfermedad residual. Es útil una gammagrafía corporal total (WBS, *whole-body scanning*) después del tratamiento con yodo radiactivo para confirmar la captación de ^{131}I en el tejido remanente e identificar posibles metástasis.

Estudios para la vigilancia La tiroglobulina sérica es un marcador sensible de cáncer de tiroides recurrente o residual después de la ablación del tejido tiroideo residual tras la cirugía. Los nuevos análisis de Tg tienen sensibilidad funcional de apenas 0.1 ng/mL, a diferencia de los análisis previos con sensibilidad funcional de 1 a 2 ng/mL, lo que reduce el número de pacientes con concentraciones séricas de Tg realmente no detectables. Debido a que la gran mayoría de casos con recurrencia de cáncer papilar de tiroides se localiza en ganglios cervicales, está indicada la ecografía de cuello 6 meses después de la ablación de la tiroides; en este escenario se ha observado que la ecografía es más sensible que la gammagrafía de todo el cuerpo.

En los pacientes de riesgo bajo sin evidencia clínica de enfermedad residual después de la ablación, ecografía cervical negativa y Tg basal <0.2 ng/mL con levotiroxina, el riesgo de recurrencia estructural es <3% a 5 años, y la frecuencia de los estudios de seguimiento puede reducirse a análisis anuales de TSH y Tg con sólo ecografías periódicas.

El uso de WBS se reserva para pacientes con metástasis ávidas de yodo conocidas o aquellos con tiroglobulina sérica alta y resultados negativos en la ecografía, CT de tórax, imágenes transversales de cuello y tomografía con emisión de positrones (PET), que tal vez necesiten tratamiento adicional con ^{131}I.

Además de yodo radiactivo, la radioterapia de rayos externos también se utiliza para el tratamiento del cáncer de cuello residual macroscópico o de lesiones metastásicas específicas, en especial cuando causan dolor óseo o amenazan con una lesión neurológica (p. ej., metástasis vertebrales).

Nuevos tratamientos potenciales Se están estudiando inhibidores de cinasas como un medio de dirigirse a las vías que se conoce se encuentran activas en el cáncer de tiroides, como RAS, BRAF, EGFR, VEGFR, y las vías de angiogénesis. Un estudio multicéntrico, con grupo testigo y asignación al azar, del inhibidor de múltiples cinasas sorafenib en 417 pacientes con cáncer de tiroides metastásico progresivo reportó la

duplicación de la supervivencia sin progresión a 10.8 meses en el grupo de tratamiento comparado con el grupo testigo. Investigaciones en curso están explorando si protocolos de diferenciación con inhibidores de cinasas u otros esquemas pudieran aumentar la captación y eficacia de yodo radiactivo.

CÁNCER ANAPLÁSICO Y OTRAS FORMAS DE CÁNCER DE TIROIDES

Cáncer anaplásico de tiroides Como se comentó, el ATC es un cáncer de alta malignidad poco diferenciado. El pronóstico es desfavorable y la mayoría de los pacientes fallece en los 6 meses posteriores al diagnóstico. Por el estado indiferenciado de estos tumores, la captación de yodo radiactivo suele ser insignificante, pero puede usarse con fines terapéuticos si existe una captación residual. Se ha intentado la quimioterapia con múltiples fármacos, como las antraciclinas y paclitaxel, pero suele ser inútil. Puede intentarse la radioterapia externa que se continúa si se observa respuesta del tumor. Los datos más recientes demuestran beneficios en cuanto a supervivencia con inmunoterapia con inhibición de puntos de control.

Linfoma tiroideo Este linfoma se origina a menudo en el marco de una tiroiditis de Hashimoto. Una masa tiroidea de expansión rápida debe hacer sospechar este diagnóstico. El linfoma difuso de células grandes es el tipo más frecuente en la tiroides. Las biopsias revelan láminas de células linfoides que pueden ser difíciles de diferenciar del cáncer de células pequeñas de pulmón o del ATC. Estos tumores a menudo son muy sensibles a la radiación externa. Debe evitarse la resección quirúrgica como tratamiento inicial, ya que puede provocar la diseminación de una enfermedad que está localizada en la tiroides. Si el estudio para la estadificación indica enfermedad extratiroidea, el tratamiento debe seguir el protocolo empleado para otras formas de linfoma **(cap. 104)**.

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El MTC puede ser esporádico o familiar y representa casi 5% de los cánceres de tiroides. Hay tres formas familiares de MTC: MEN 2A, MEN 2B y MTC familiar sin otras características de MEN **(cap. 381)**. En general, el MTC es más agresivo en el MEN 2B que en el MEN 2A, y el MTC familiar es más agresivo que el MTC esporádico. El aumento de la concentración sérica de calcitonina constituye un marcador de enfermedad residual o recurrente. En todos los pacientes con MTC está justificado investigar mutaciones del gen *RET*, ya que es posible ofrecer asesoramiento genético a las personas con resultados positivos para mutaciones y realizar pruebas genéticas a sus familiares.

El tratamiento del MTC es principalmente quirúrgico. En todo paciente con una mutación RET es necesario excluir la posibilidad de feocromocitoma antes de la cirugía. A diferencia de los tumores derivados de las células foliculares de la tiroides, estos tumores no captan yodo radiactivo. La radioterapia externa y la quimioterapia pueden ofrecer un efecto paliativo en los pacientes en los que la enfermedad esté avanzada **(cap. 381)**.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Nódulos tiroideos

Se encuentran nódulos tiroideos palpables en cerca del 5% de los adultos, aunque la prevalencia varía mucho en todo el mundo. Por esta tasa alta de prevalencia, es probable que el médico encuentre nódulos tiroideos en la exploración física. Sin embargo, el uso mayor de imágenes médicas diagnósticas (p. ej., ecografía carotídea, MRI de columna cervical) ha hecho que se detecten de modo accidental nódulos con más frecuencia, y es por esto que acude la mayoría de los pacientes en la actualidad a evaluación de nódulos. La meta principal de esta valoración es identificar, de manera rentable, al pequeño subgrupo de individuos con lesiones malignas que puedan tener importancia clínica.

Los nódulos son más frecuentes en las regiones con deficiencia de yodo, en las mujeres y con el envejecimiento. La mayor parte de los nódulos palpables son >1 cm de diámetro, pero la posibilidad de percibir un nódulo depende de su localización en la glándula (superficial o profunda), las características anatómicas del cuello del paciente y la experiencia del examinador. Los métodos de detección de mayor sensibilidad, como CT, la ecografía tiroidea y los estudios anatomopatológicos, revelan los nódulos tiroideos en hasta 50% de las glándulas en sujetos >50 años. La presencia de estos hallazgos tiroideos ha suscitado numerosos debates en torno a cómo detectar los nódulos y cuáles de ellos deben estudiarse con mayor detenimiento.

La **figura 378-4** muestra una estrategia de valoración del nódulo solitario. En la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos las pruebas de función tiroidea son normales. No obstante, para valorar la función tiroidea debe medirse la concentración de TSH, que puede estar suprimida por uno o más de los nódulos de función autónoma. Si la TSH está suprimida, está indicada una gammagrafía con radionúclidos para determinar si el nódulo identificado es "caliente", ya que las lesiones que muestran un aumento de la captación casi nunca son malignas y la FNA no es necesaria. En caso contrario, el siguiente paso en la valoración es realizar ecografía tiroidea por tres razones: 1) confirmar si el nódulo palpable es en realidad un nódulo. Casi 15% de los nódulos "palpables" no se confirma en estudios de imagen y, por tanto, no necesitan de más valoración. 2) Determinar si hay otros nódulos no palpables, para los cuales puede recomendarse la biopsia por FNA basada en las características y tamaño observados en estudios de imagen. 3) Describir las características del nódulo, que combinadas con el tamaño del nódulo, facilitan la toma de decisiones sobre la biopsia por FNA. En varios estudios se han demostrado estimaciones uniformes del riesgo de cáncer tiroideo con base en ciertos patrones ecográficos. Por ejemplo, un nódulo espongiforme tiene 3% de posibilidades de ser cáncer, y la conducta más razonable es la observación en lugar de la FNA, en tanto que el 10-20% de nódulos hipoecoicos sólidos con bordes lisos son malignos y se recomienda la FNA con un límite de tamaño de 1 cm (cuadro 378-1, fig. 378-1). Las guías basadas en evidencias de la American Thyroid Association (ATA) y la American Association of Clinical Endocrinologists recomiendan la biopsia por FNA de nódulos con base en las características de las imágenes ecográficas y los límites de tamaño, con límites menores para nódulos con características ecográficas más sospechosas. En vista de lo que se sabe sobre la prevalencia y la conducta por lo general poco activa de los cánceres tiroideos pequeños <1 cm, las normas de la ATA del año 2015 no recomiendan la FNA para ningún nódulo <1 cm a menos que existan metástasis en los ganglios cervicales.

La biopsia con FNA, que lo ideal es llevarla a cabo bajo guía ecográfica, es el mejor estudio diagnóstico cuando lo realiza un médico que conoce el procedimiento y cuando los resultados son interpretados por citopatólogos experimentados. Esta técnica es en especial precisa para la detección de PTC. Sin embargo, a menudo es imposible distinguir entre lesiones foliculares benignas y malignas sólo con base en la citología por la ausencia de rasgos nucleares característicos en el carcinoma folicular. En diversos estudios a gran escala, las biopsias con FNA han proporcionado los siguientes hallazgos: 65% benignas; 5% malignas o sospechosas de malignidad, 10% no diagnósticas o material insuficiente para el diagnóstico y 20% indeterminado. En la actualidad se utiliza de manera generalizada el sistema Bethesda para tener una terminología más uniforme cuando se reportan los resultados de citología por FNA de nódulos tiroideos. En el **cuadro 378-5** se muestra este sistema de clasificación de seis categorías con la tasa de malignidad esperada respectiva. De modo específico, el sistema Bethesda subcategoriza los especímenes de citología previamente etiquetados como indeterminados en tres categorías: atipia o lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS, *atypia or follicular lesion of undetermined significance*), neoplasia folicular y sospechosa de malignidad.

En general, cuando los resultados indican malignidad, es indispensable la cirugía, después de realizar una ecografía previa a la cirugía con el objetivo de valorar los ganglios cervicales. Muy a menudo, los especímenes de citología no diagnóstica son resultado de lesiones quísticas, pero también pueden ocurrir en nódulos fibrosos antiguos. La FNA guiada por ecografía está indicada cuando se necesita repetir una FNA. Dicha repetición ofrece una citología diagnóstica en casi 50% de los casos. Puede vigilarse el crecimiento de los nódulos benignos mediante ecografía, y debe pensarse en repetir la FNA si el nódulo aumenta de tamaño. Con la levotiroxina para suprimir la TSH sérica no logra disminuirse el tamaño de los nódulos en poblaciones con suficiencia de yodo y, por tanto, no debe utilizarse. Las tres clasificaciones indeterminadas de citología introducidas por el sistema Bethesda se relacionan con diferentes riesgos de malignidad (cuadro 378-5). Para nódulos con sospecha de citología maligna, se recomienda la cirugía después de la valoración ecográfica de los ganglios cervicales. Las opciones que deben analizarse con el paciente son la lobectomía frente a la tiroidectomía total.

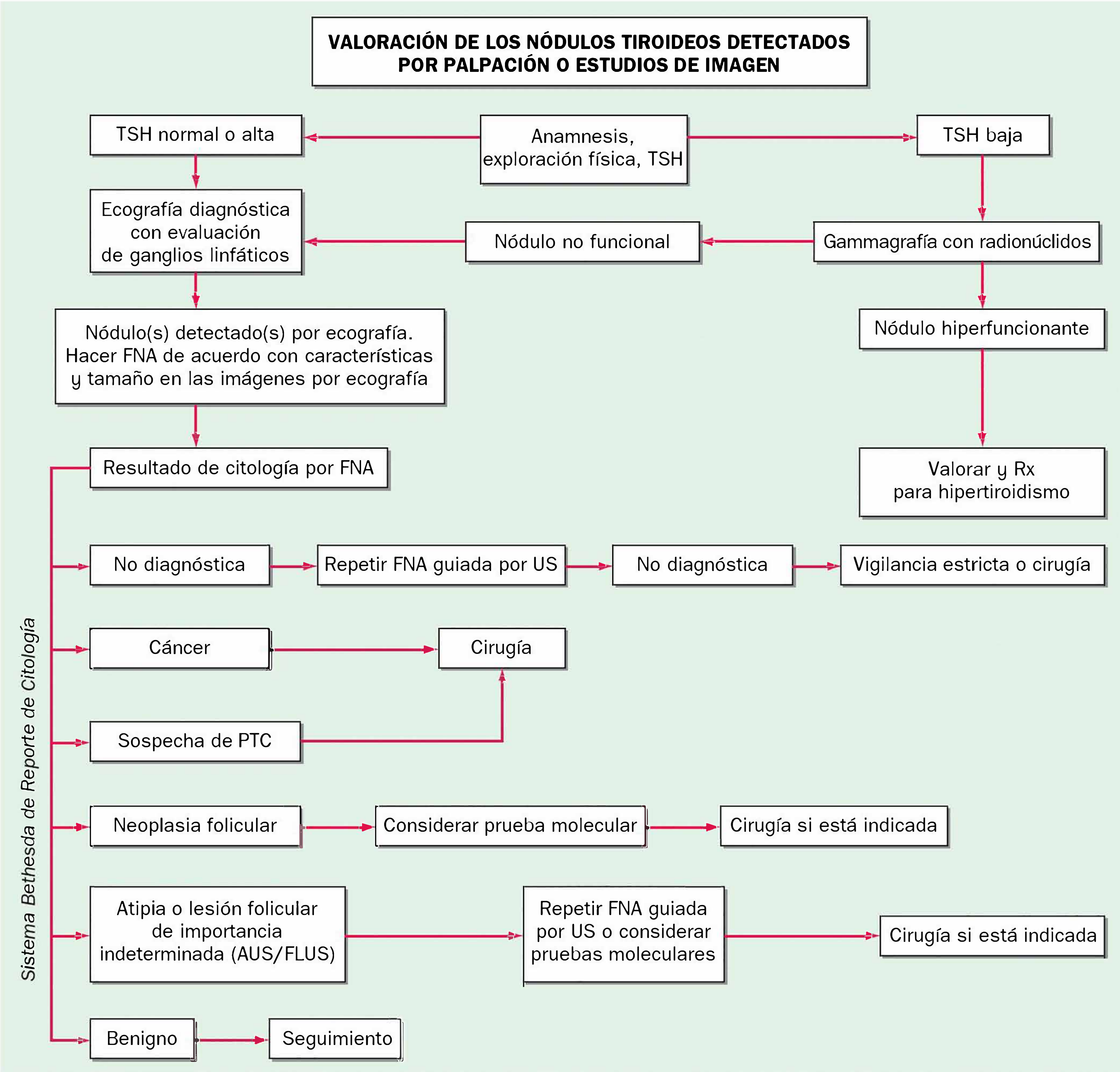


FIGURA 378-4 Estudio del paciente con un nódulo tiroideo. En el texto y las referencias pueden encontrarse detalles al respecto. FNA, aspiración con aguja fina; LN, ganglio linfático; PTC, cáncer papilar de tiroides; TSH, hormona estimulante de la tiroides; US, ecografía.

Por otra parte, la mayoría de los nódulos con AUS/FLUS y los resultados de citología de neoplasia folicular son benignos; sólo 10-30% son malignos. La estrategia tradicional para estos pacientes es lobectomía diagnóstica para diagnóstico histopatológico. Por tanto, hasta 85% de los enfermos se opera por nódulos benignos. Una prueba molecular nueva de alta sensibilidad (casi de 90%) que utiliza tecnología de perfiles de expresión génica puede reducir las cirugías innecesarias en estos dos grupos. En un estudio multicéntrico >265 de tales nódulos, un clasificador de expresión génica negativa disminuyó el riesgo de malignidad a cerca del 6%, lo que propició recomendaciones clínicas de seguimiento más que de cirugía. Además, con base en los resultados de la secuenciación de siguiente generación, en la actualidad están en investigación pruebas moleculares diagnósticas, que incluyen mutaciones puntuales, pequeñas inserciones/deleciones y fusiones génicas, con dos objetivos: 1) identificar y clasificar el riesgo de cánceres tiroideos con base en un resultado positivo; 2) reducir el riesgo de cáncer a un nivel aceptable para vigilancia no quirúrgica con base en un resultado negativo.

La valoración de un nódulo tiroideo causa estrés a la mayoría de los pacientes. Aunque no lo verbalicen, les preocupa la posibilidad de que se trate de un cáncer de tiroides. Por tanto, vale la pena explicar al enfermo los pasos diagnósticos y tranquilizarlo cuando no se encuentre una neoplasia maligna. Cuando se identifique una lesión sospechosa o un cáncer de tiroides, debe explicársele que el pronóstico por lo general es favorable e informarle de las distintas opciones terapéuticas disponibles.

CUADRO 378-5 Clasificación Bethesda para citología tiroidea

CATEGORÍA DIAGNÓSTICA	RIESGO DE MALIGNIDAD
I. No diagnóstica o no satisfactoria	1-5%
II. Benigna	2-4%
III. Atipia o lesión folicular de importancia indeterminada (AUS/FLUS)	5-15%
IV. Neoplasia folicular	15-30%
V. Sospechoso de malignidad	60-75%
VI. Cáncer	97-100%

LECTURAS ADICIONALES

Davies L, Welch HG: Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 140:317, 2014.

Fagin JA, Wells SA: Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. N Engl J Med 375:1054, 2016.

Haugen BR *et al.*: 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 26:1, 2016.

Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND: Updated American Joint Committee and Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): What changed and why? Thyroid 27:751, 2017.

379 Trastornos de la corteza suprarrenal

Wiebke Arlt

La corteza suprarrenal produce tres clases de hormonas corticosteroides: 1) glucocorticoides (p. ej., cortisol), 2) mineralocorticoides (p. ej., aldosterona) y 3) precursores de andrógenos suprarrenales (p. ej., dehidroepiandrosterona, DHEA) **(fig. 379-1)**. Los glucocorticoides y los mineralocorticoides actúan a través de receptores nucleares específicos para regular eventos de respuesta a la tensión fisiológica, así como la presión arterial y el equilibrio electrolítico. Los precursores de los andrógenos suprarrenales son biotransformados en las gónadas y en las células efectoras (blanco) periféricas a esteroides sexuales, que actúan por medio de los receptores nucleares de los andrógenos y los estrógenos.

Las enfermedades de la corteza suprarrenal se caracterizan por deficiencia o exceso de una o más de las tres principales clases de corticosteroides. La deficiencia hormonal puede ser resultado de trastornos hereditarios glandulares o enzimáticos o de la destrucción de la glándula hipofisaria o de las suprarrenales por enfermedades autoinmunitarias, infección, infarto o por episodios yatrógenos, como cirugía o supresión hormonal. En general, el exceso de hormonas es el resultado de neoplasias, que incrementan la producción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) por las células hipofisarias o neuroendocrinas (ACTH ectópica) o bien, por la mayor producción de glucocorticoides, mineralocorticoides o precursores de andrógenos suprarrenales por los nódulos suprarrenales. Estos nódulos se identifican cada vez con mayor frecuencia de manera incidental durante los estudios de imagen abdominal realizados por otras causas.

ANATOMÍA Y DESARROLLO DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

Las glándulas suprarrenales normales pesan de 6-11 g cada una, se localizan por encima de los riñones y tienen su propio suministro sanguíneo. La sangre arterial fluye primero a la región subcapsular y pasa de la zona glomerulosa cortical externa a través de la zona fasciculada intermedia a la zona reticular interna y, por último, a la médula suprarrenal. La vena suprarrenal derecha drena de manera directa en la vena cava, en tanto que la vena suprarrenal izquierda lo hace en la vena renal izquierda.

Durante el desarrollo embrionario temprano, las glándulas suprarrenales se originan en la cresta urogenital y luego se separan de las gónadas y de los riñones, aproximadamente en la sexta semana de gestación. Al mismo tiempo de la diferenciación sexual (de la séptima a la novena semanas de gestación, **cap. 383**), la corteza suprarrenal comienza a producir cor-

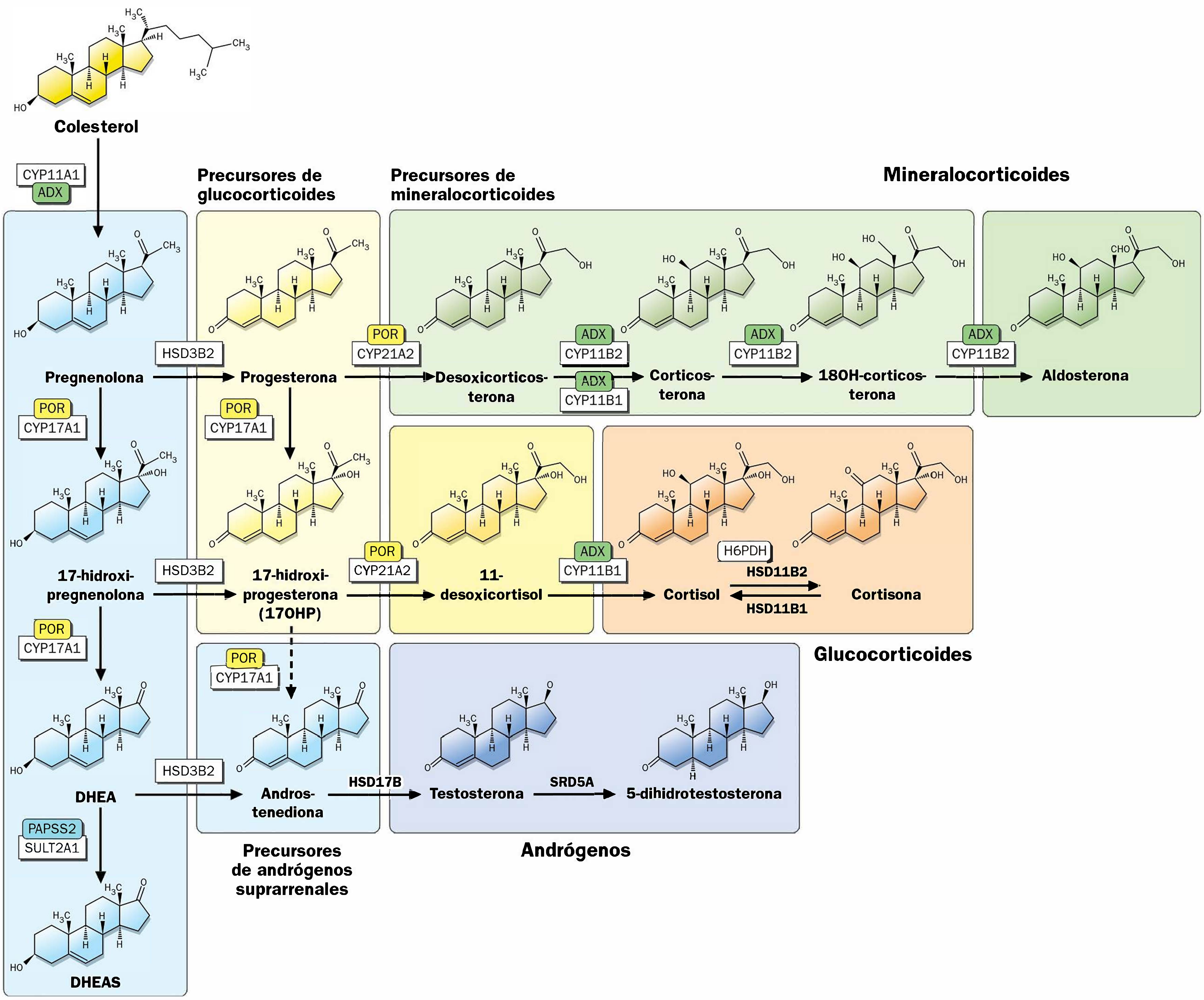


FIGURA 379-1 Esteroidogénesis suprarrenal. ADX, adrenodoxina; CYP11A1, enzima proteolítica de la cadena lateral; CYP11B1, 11β-hidroxilasa; CYP11B2, aldosterona sintasa; CYP17A1, 17α-hidroxilasa/17,20 liasa; CYP21A2, 21-hidroxilasa; DHEA, dehidroepiandrosterona; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; H6PDH, hexosa-6-fosfato deshidrogenasa; HSD11B1, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; HSD17B, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; HSD3B2, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; PAPSS2, PAPS sintasa tipo 2. POR, P450 oxidorreductasa; SRD5A, 5α-reductasa; SULT2A1, DHEA sulfotransferasa.

tisol y DHEA, el precursor de esteroides sexuales suprarrenales. Los receptores nucleares huérfanos del factor esteroidógeno 1 (SF1, *steroidogenic factor* 1, codificado por el gen *NR5A1*) y DAX1 (*dosage-sensitive sex reversal gene* 1, codificado por el gen *NR0B1*), entre otros, son fundamentales durante este periodo del desarrollo, porque regulan muchos genes de las glándulas suprarrenales que participan en la esteroidogénesis.

REGULACIÓN DE LA ESTEROIDOGÉNESIS

La producción de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales está bajo control del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*), en tanto que los mineralocorticoides están regulados por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA, *renin angiotensin-aldosterone*).

La síntesis de glucocorticoides está bajo control de retroalimentación inhibidora por el hipotálamo e hipófisis **(fig. 379-2)**. La liberación hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) ocurre en respuesta al estrés exógeno o endógeno. La CRH estimula el desdoblamiento de la proopiomelanocortina (POMC), un polipéptido de 241 aminoácidos, por acción de la convertasa prohormona 1 (PC1, *prohormone convertase 1*) específica de hipófisis, lo que produce el péptido de 39 aminoácidos, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que es liberada por las células corticotropas de la hipófisis anterior. La ACTH actúa como el regulador clave de la biosíntesis de cortisol suprarrenal, con otros efectos de corto plazo sobre la biosíntesis de andrógenos suprarrenales y mineralocorticoides. La liberación de CRH, y luego de ACTH, ocurre de manera pulsátil que sigue un ritmo circadiano bajo el control del hipotálamo, en particular del núcleo supraquiasmático (SCN, *suprachiasmatic nucleus*), con regulación adicional de una red compleja de genes reloj específicos de cada célula. La secreción de cortisol suprarrenal presenta un ritmo circadiano característico, que refleja el patrón de secreción de ACTH, y comienza a aumentar temprano por la mañana horas antes de despertar, con picos de concentración en la mañana y concentraciones bajas en la tarde **(fig. 379-3)**.

Las pruebas diagnósticas que valoran el eje HPA tienen en cuenta el hecho de que éste es regulado por retroalimentación negativa. Para diagnosticar el exceso de glucocorticoides, se aplica una prueba de supresión con dexametasona, que es un potente glucocorticoide sintético que suprime CRH/ACTH mediante la unión a receptores hipotalámicos e hipofisarios de glucocorticoides (GR, *glucocorticoid receptors*), y por tanto, inhibe la biosíntesis del cortisol endógeno. En el **capítulo 373** se describen distintas versiones de la prueba de supresión con dexametasona. Si la producción de cortisol es autónoma (p. ej., un nódulo suprarrenal), la ACTH ya se encuentra suprimida y la dexametasona tiene poco efecto adicional. Si la producción de cortisol es impulsada por un adenoma hipofisario productor de ACTH, la supresión con dexametasona no es eficaz en dosis bajas, suele inducir supresión con dosis altas. Si la producción de cortisol es controlada por una fuente ectópica de ACTH, los tumores casi siempre son resistentes a la supresión con dexametasona. Por tanto, esta prueba ayuda a establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing y apoyar con el diagnóstico diferencial de exceso de cortisol.

En cambio, para valorar la deficiencia de glucocorticoides, se utiliza la ACTH para estimular la producción de cortisol. El péptido ACTH contiene 39 aminoácidos, pero los primeros 24 son suficientes para producir una respuesta fisiológica. La prueba estándar de estimulación con ACTH consiste en la administración de cosintropina (ACTH 1-24), 0.25 mg IM o IV y la obtención de muestras sanguíneas a los 0, 30 y 60 min para cuantificar cortisol. Una respuesta normal se define como una concentración de cortisol >20 μg/100 mL (>550 nmol/L), 30 a 60 min después de la estimulación con cosintropina. Se ha recomendado una versión de esta prueba pero con una dosis baja (1 μg de cosintropina IV); sin embargo, no tiene un valor diagnóstico superior y es más complicada de llevar a cabo. También puede utilizarse una prueba de tolerancia a la insulina (ITT, *insulin tolerance test*) para valorar la función suprarrenal. Ésta consiste en la inyección de insulina para inducir hipoglucemia, que representa una fuerte señal de tensión fisiológica, que desencadena la liberación de CRH hipotalámica y la activación de todo el eje HPA. La ITT incluye la administración de insulina regular 0.1 U/kg IV (la dosis debe ser menor si hay probabilidad de hipopituitarismo) y la obtención de muestras sanguíneas a los 0, 30, 60 y 120 min para cuantificar glucosa, cortisol y hormona de crecimiento (GH, *growth hormone*), si también se valora el eje de GH. La glucosa oral o IV se administra después de que el paciente alcanza la hipoglucemia sintomática (glucosa generalmente <40 mg/100 mL). Una respuesta normal se define como cortisol >20 μg/100 mL y de GH >5.1 μg/L. La

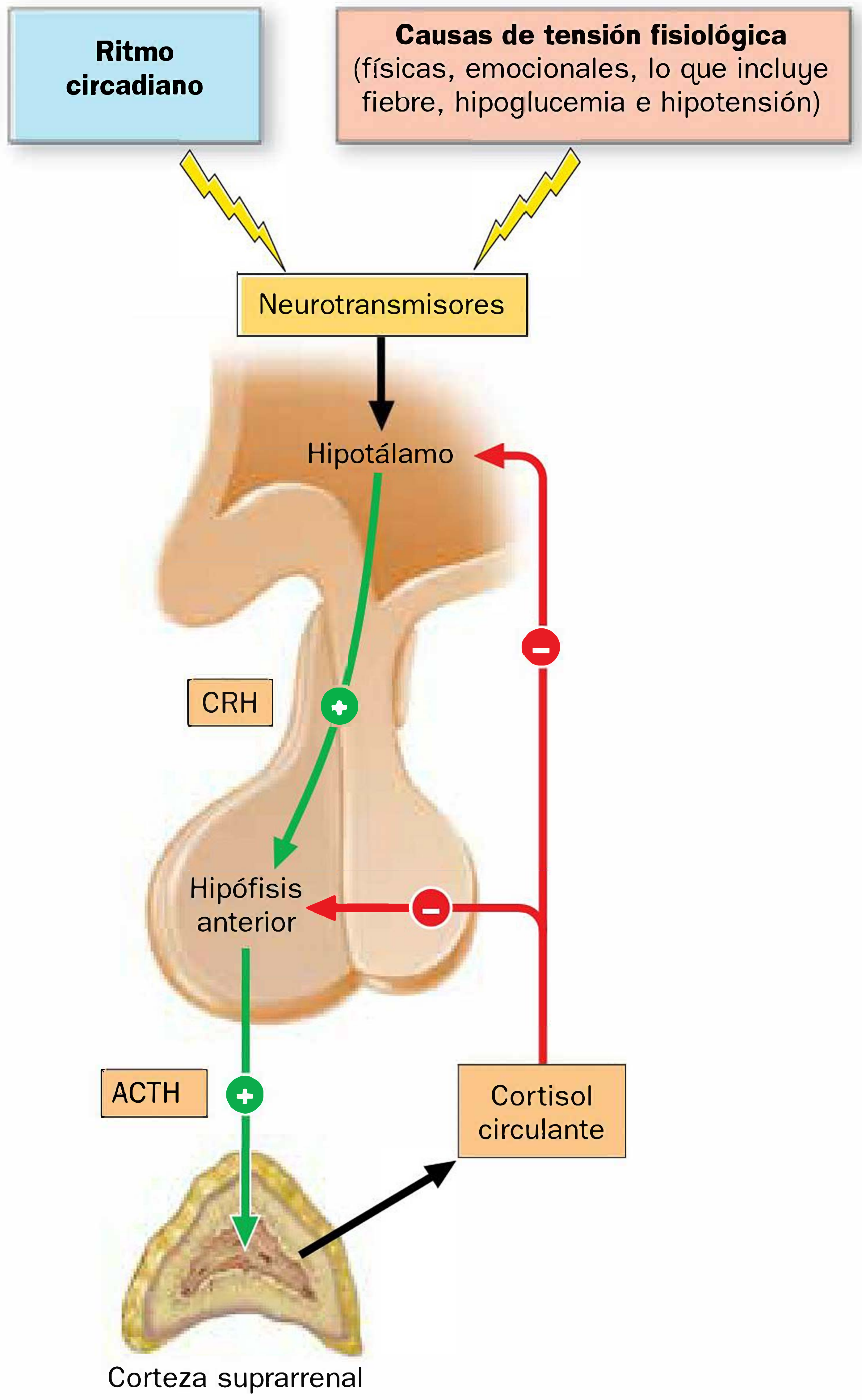


FIGURA 379-2 Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA). ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRH, hormona liberadora de corticotropina.

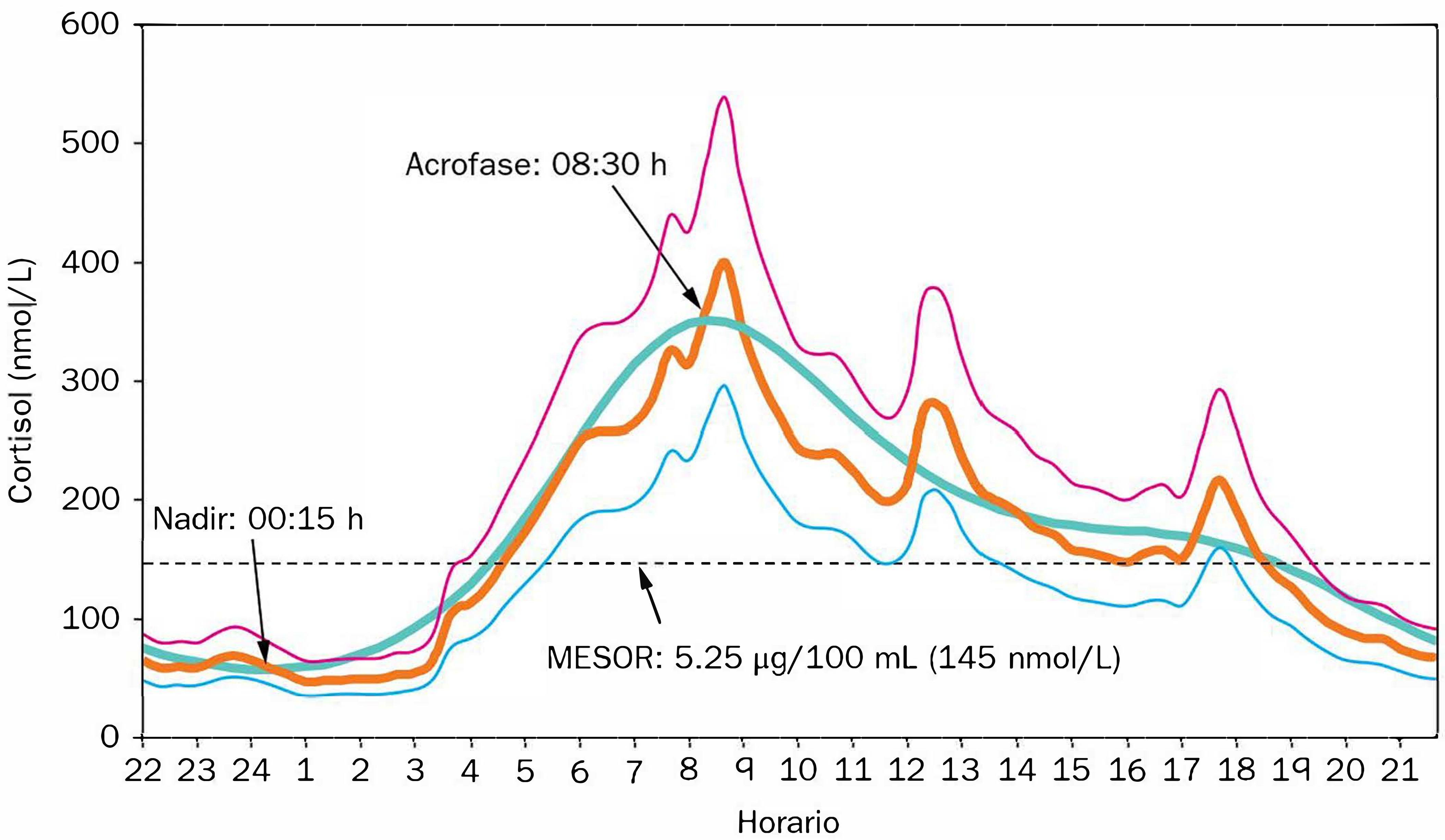


FIGURA 379-3 Ritmo circadiano fisiológico del cortisol. Las concentraciones circulantes de cortisol (media geométrica ± desviación estándar de los valores y ajuste cosinor) disminuyen por debajo de la media ajustada al ritmo (MESOR) en las primeras horas de la tarde, con concentraciones nadir alrededor de la media noche y un aumento en las primeras horas de la mañana; las concentraciones máximas se observan aproximadamente a las 08:30 a.m. (acrofase). *(Modificada de Debono M et al.: Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. J Clin Endocrinol Metab 94:1548, 2009.)*

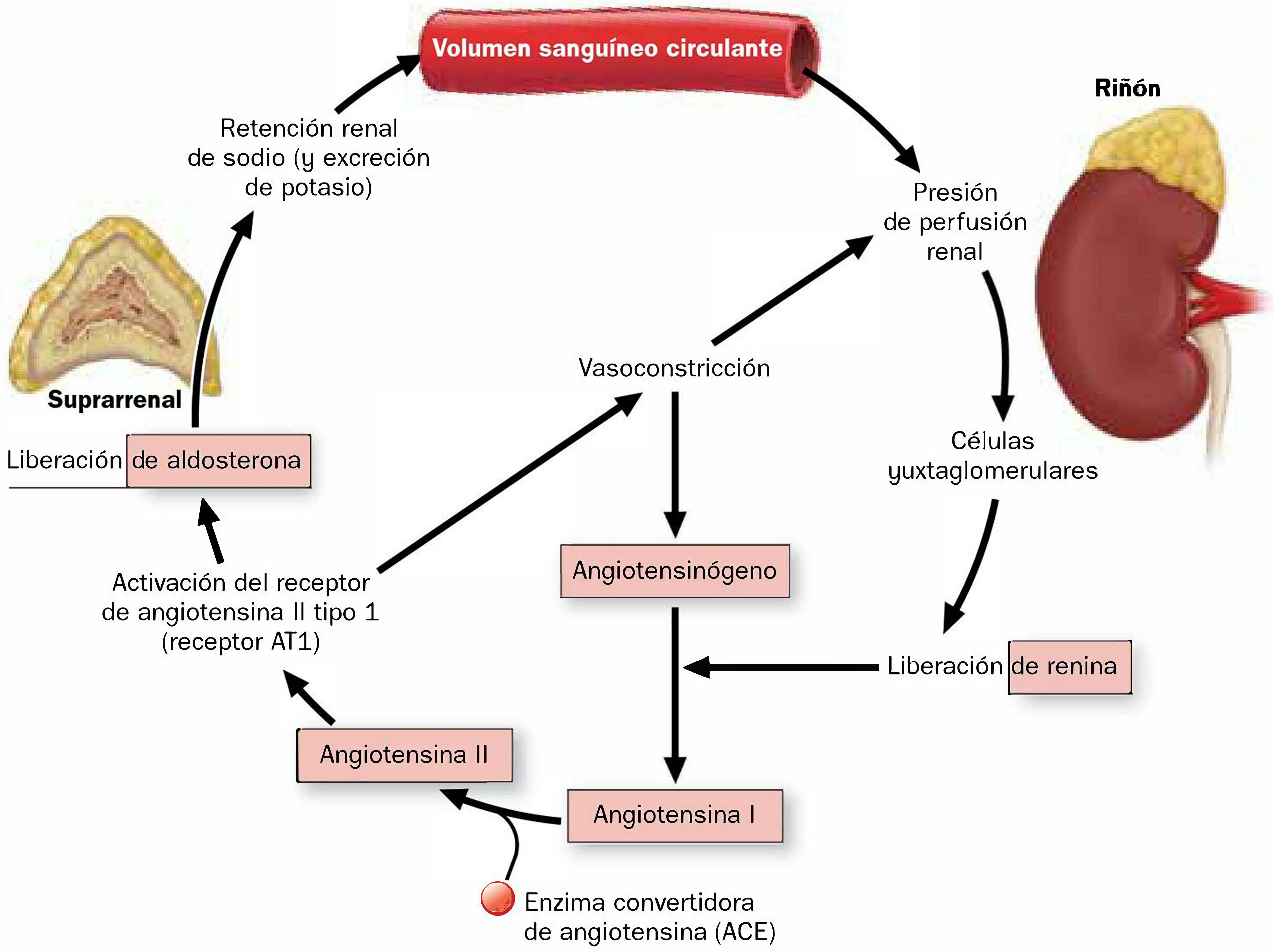


FIGURA 379-4 Regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA).

ITT exige una cuidadosa vigilancia médica y cuantificaciones secuenciales de glucosa. Está contraindicada en pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o crisis convulsivas, lo que ha llevado a que la prueba corta con cosintropina sea la prueba de primera línea más aceptada.

La producción de mineralocorticoides está controlada por el sistema RAA, que inicia con la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares en el riñón, lo que resulta en el desdoblamiento de angiotensinógeno en angiotensina I en el hígado **(fig. 379-4)**. La enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*) desdobla la angiotensina I en angiotensina II, que se une y activa al receptor tipo 1 de angiotensina II (receptor AT1 [AT1R]), lo que resulta en un aumento de la producción de aldosterona y vasoconstricción. La aldosterona aumenta la retención de sodio y la excreción de potasio, e incrementa la presión de perfusión arterial, que a su vez regula la liberación de renina. Debido a que la biosíntesis de mineralocorticoides se encuentra principalmente bajo control del sistema RAA, el daño hipotalámico-hipofisario no influye de manera significativa en la capacidad de las suprarrenales de biosintetizar aldosterona.

De manera similar al eje HPA, la valoración del sistema RAA puede utilizarse para fines diagnósticos. Si está presente un exceso de mineralocorticoides, hay una regulación descendente de renina plasmática como mecanismo contrarregulador (véanse más adelante las pruebas diagnósticas). En cambio, en la deficiencia de mineralocorticoides, la renina plasmática está muy aumentada. De manera fisiológica, una carga oral o IV de sodio suprime la aldosterona, una respuesta que se encuentra atenuada o ausente en personas con exceso autónomo de mineralocorticoides.

SÍNTESIS, METABOLISMO Y ACCIÓN DE HORMONAS ESTEROIDEAS

La estimulación de ACTH es necesaria para el inicio de la esteroidogénesis. El receptor MC2R (*melanocortin 2 receptor*) de ACTH interactúa con la proteína accesoria MCR2 denominada MRAP y el complejo es transportado a la membrana de la célula corticosuprarrenal, donde se une a ACTH **(fig. 379-5)**. La estimulación por ACTH genera AMP cíclico (cAMP), que produce regulación ascendente de la vía de señalización de la proteína cinasa A (PKA, *protein kinase A*). La PKA inactiva es un tetrámero de dos subunidades reguladoras y dos catalíticas que se disocia por el cAMP en un dímero de dos subunidades reguladoras unidas al cAMP y dos subunidades catalíticas activas y libres. La activación de PKA repercute en la esteroidogénesis de tres maneras distintas: 1) aumenta la importación de los ésteres de colesterol; 2) aumenta la actividad de la lipasa sensible a hormonas, que desdobla los ésteres de colesterol en colesterol para así importarlos al interior de la mitocondria, y 3) incrementa la disponibilidad y la fosforilación de CREB (cAMP *response element binding*), un factor transcripcional que aumenta la transcripción de CYP11A1 y de otras enzimas necesarias para la biosíntesis de glucocorticoides.

La esteroidogénesis suprarrenal ocurre en forma específica de zona, y la biosíntesis de mineralocorticoides sucede en la zona glomerulosa externa, la de glucocorticoides en la zona fasciculada y la biosíntesis de andrógenos suprarrenales en la zona reticular interna **(fig. 379-1)**. Todas las vías de esteroidogénesis necesitan la entrada de colesterol al interior de la mitocondria, un proceso que inicia por la acción de la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis aguda (StAR, *steroidogenic acute regulatory protein*), que transporta al colesterol de la membrana mitocondrial externa a la membrana mitocondrial interna. La mayor parte de las enzimas esteroidógenas son citocromos (CYP) P450, que se localizan en la mitocondria (enzima proteolítica de la cadena lateral, CYP11A1; 11β-hidroxilasa, CYP11B1; aldosterona sintasa, CYP11B2) o en la membrana del retículo endoplásmico (17α-hidroxilasa, CYP17A1; 21-hidroxilasa, CYP21A2; aromatasa, CYP19A1). Estas enzimas necesitan donación de electrones por medio de cofactores enzimáticos redox específicos, P450 oxidorreductasa (POR) y adrenodoxina/adrenodoxina reductasa (ADX/ADR) para las enzimas CYP microsómicas y mitocondriales, respectivamente. Además, la deshidrogenasa de cadena corta, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3β-HSD2), también llamada Δ4, Δ5 isomerasa, desempeña una función clave en la esteroidogénesis suprarrenal.

La enzima que desdobla la cadena lateral de colesterol, CYP11A1, produce pregnenolona. La biosíntesis de glucocorticoides exige la biotransformación de pregnenolona a progesterona por medio de la 3β-HSD2, seguida de la biotransformación a 17-hidroxiprogesterona (17OHP) por CYP17A1, la posterior hidroxilación en el carbono 21 a través de CYP21A2 y al final la 11β-hidroxilación por medio de CYP11B1 para producir cortisol activo (fig. 379-1). La biosíntesis de mineralocorticoides también necesita progesterona, que al inicio es biotransformada en desoxicorticosterona (DOC) por CYP21A2, y luego biotransformada por medio de corticosterona y 18-hidroxicorticosterona en aldosterona en tres pasos catalizados por CYP11B2. Para la biosíntesis de andrógenos suprarrenales, la pregnenolona experimenta la biotransformación por CYP17A1, que de manera excepcional cataliza dos reacciones enzimáticas. Por medio de su actividad 17α-hidroxilasa, CYP17A1 biotransforma pregnenolona en 17-hidroxipregnenolona, seguida de la generación del precursor universal de esteroides sexuales, la DHEA, mediante la actividad 17,20 liasa de CYP17A1. La mayor parte de la DHEA es secretada por las glándulas suprarrenales en la forma de su sulfato éster, DHEAS, producido por la DHEA sulfotransferasa (SULT2A1).

Después de su liberación de las glándulas suprarrenales, el cortisol circula en el torrente circulatorio unido principalmente a la globulina transportadora de cortisol (CBG, *cortisol-binding globulin*) y en menor grado a la

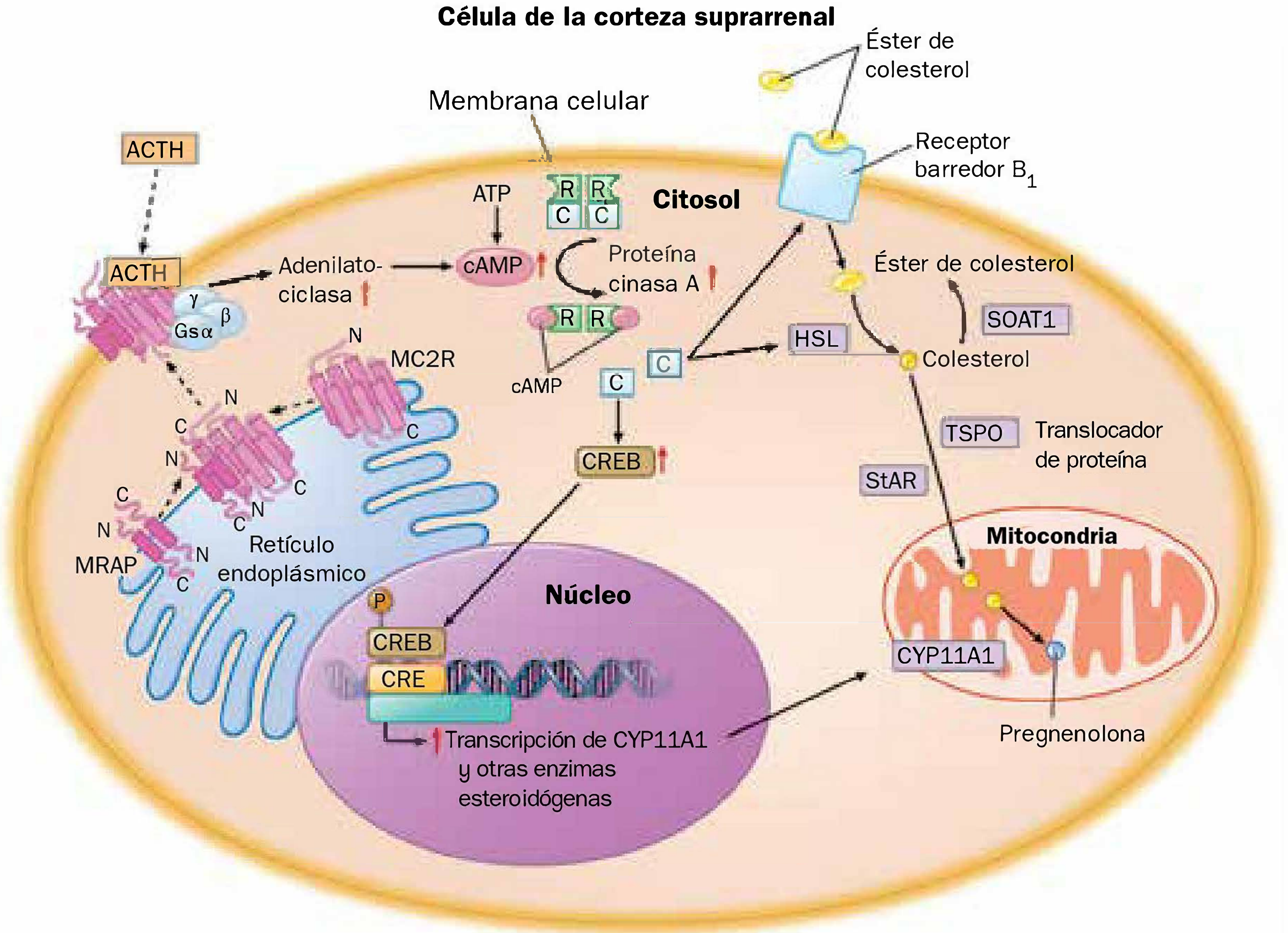


FIGURA 379-5 Efectos de ACTH sobre la esteroidogénesis suprarrenal. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; proteína de unión; HSL, lipasa sensible a hormonas; MRAP, proteína accesoria MC2R; subunidad catalítica de la cinasa A de proteínas (C; *PRKACA*); subunidad reguladora de PKA (R; *PRKAR1A*); SOAT1, esterol O-aciltransferasa 1; StAR, proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda; TSPO, proteína translocadora.

albúmina, con sólo una pequeña fracción que circula libre, como hormona no unida. Se considera que el cortisol libre entra de manera directa en las células, sin necesitar de transporte activo. Además, en muchos tejidos periféricos efectores de la acción de glucocorticoides, como el tejido adiposo, hígado, músculo y cerebro, el cortisol es generado a partir de la cortisona inactiva dentro de la célula por la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD1) **(fig. 379-6)**. De ese modo, la 11β-HSD1 funciona como un regulador prerreceptor de la acción de glucocorticoides, que es específico de cada tejido. Para la biotransformación de cortisona inactiva a cortisol activo, la 11β-HSD1 necesita fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina [NADPH (en su forma reducida)], el cual es proporcionado por la enzima hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (H6PDH). Al igual que el dominio catalítico de 11β-HSD1, la H6PDH se localiza en la luz del retículo endoplásmico y biotransforma glucosa-6-fosfato (G6P, *glucose-6-phosphate*) en 6-fosfogluconato (6PGL, 6-*phosphogluconate*), de ese modo regenera el NADP+ en NADPH, que impulsa la activación del cortisol a partir de cortisona, por medio de 11β-HSD1.

En el citosol de células efectoras, el cortisol se une y activa al GR, lo que da como resultado la disociación de la proteína del choque térmico (HSP, *heat shock protein*) del receptor y la subsecuente dimerización (fig. 379-6). Los dímeros del GR unidos al cortisol se translocan al núcleo y activan los elementos de respuesta de glucocorticoides (GRE, *glucocorticoid response element*) en la secuencia de DNA, de esta manera aumentan la transcripción de los genes regulados por glucocorticoides (*transactivación* de GR). Sin embargo, el GR unido al cortisol también puede formar heterodímeros con factores de transcripción como AP-1 o NF-κB, lo que da co-

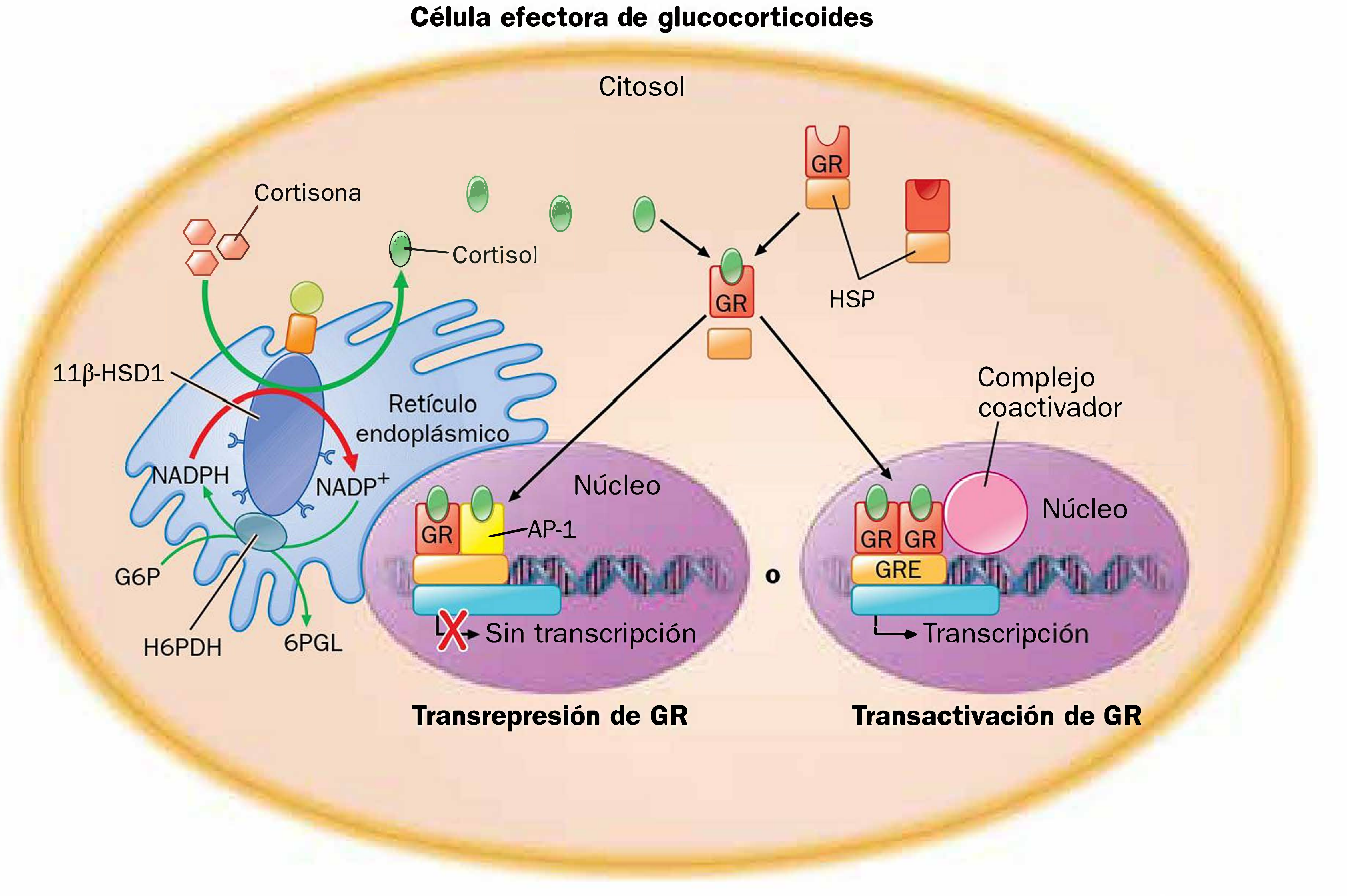


FIGURA 379-6 Activación del prerreceptor de cortisol y acción del receptor de glucocorticoides (GR). AP-1, proteína activadora 1; G6P, glucosa-6-fosfato; GRE, elementos de respuesta a glucocorticoides; HSP, proteínas de choque térmico; NADPH, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (forma reducida); 6PGL, 6-fosfogluconato.

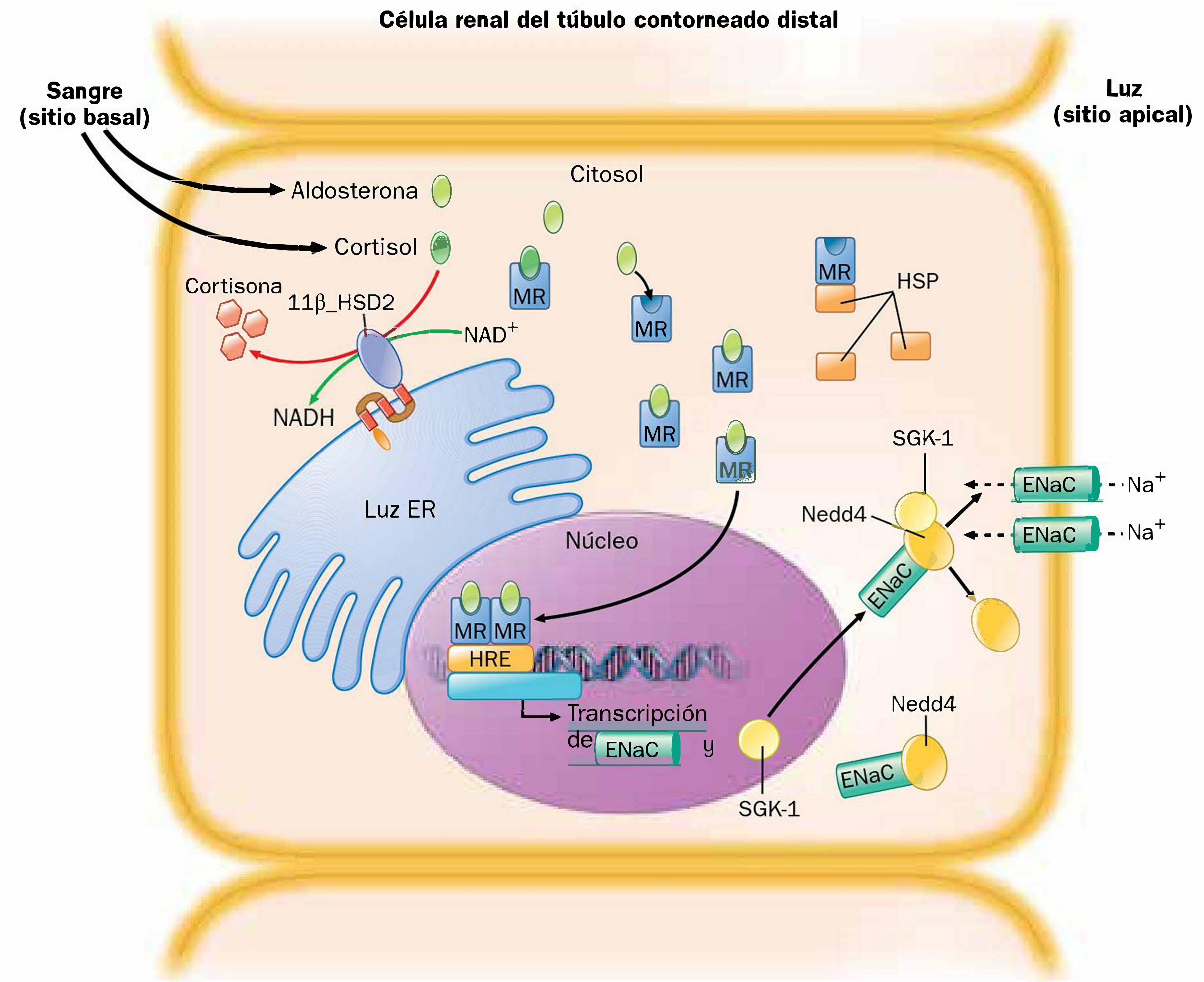


FIGURA 379-7 Inactivación del prerreceptor de cortisol y acción del receptor de mineralocorticoides. ENaC, conducto de sodio epitelial; HRE, elemento de respuesta a hormonas; NADH, adenín dinucleótido de nicotinamida; SGK-1, cinasa 1 inducible por glucocorticoides en suero.

mo resultado la transrepresión de genes proinflamatorios, un mecanismo de gran importancia para la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides. Hay que destacar que la corticosterona también tiene actividad glucocorticoide, aunque mucho más leve que el cortisol mismo. Sin embargo, en los roedores la corticosterona es el principal glucocorticoide, y en pacientes con deficiencia de 17-hidroxilasa, la falta de cortisol puede ser compensada por las concentraciones altas de corticosterona que se acumulan como consecuencia del bloqueo enzimático.

El cortisol es inactivado a corticosterona por la enzima microsómica 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11-βHSD2) **(fig. 379-7)**, principalmente en el riñón, pero también en el colon, glándulas salivales y otros tejidos efectores. El cortisol y la aldosterona se unen al receptor de mineralocorticoides (MR, *mineralocorticoid receptor*) con igual afinidad; sin embargo, el cortisol circula por el torrente circulatorio a una concentración casi 1 000 veces superior. Por tanto, sólo la transformación rápida de cortisol a cortisona por la 11β-HSD2 previene la activación del MR por el exceso de cortisol, y de esta manera actúa como un modulador de la vía del MR en forma específica para el tejido. Además del cortisol y la aldosterona, la desoxicorticosterona (DOC) (fig. 379-1) también tiene actividad mineralocorticoide. La acumulación de DOC por deficiencia de 11β-hidroxilasa o por la producción excesiva relacionada con un tumor puede resultar en el exceso de mineralocorticoides.

La biosíntesis de aldosterona en las células de la zona glomerulosa suprarrenal es dirigida por la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2). La unión de angiotensina II al receptor AT1 ocasiona despolarización de la membrana de la célula glomerulosa e incrementa el sodio intracelular por la inhibición de las enzimas sodio potasio (Na^+/K^+) ATPasa, así como de los conductos del potasio. Esto impulsa un aumento del calcio celular porque se abren los conductos de calcio dependientes de voltaje o se inhiben las enzimas de calcio (Ca^{2+}) ATPasa. En consecuencia, se desencadena la vía de señalización del calcio, lo que resulta en un ascenso regulado de la transcripción de CYP11B2 **(fig. 379-8)**.

De manera análoga a la acción del cortisol por la vía del GR, la unión de la aldosterona (o el cortisol) al MR en la célula del túbulo renal disocia al complejo HSP-receptor, lo que permite la homodimerización del MR y la translocación de la hormona unida al dímero MR hacia el núcleo (fig. 379-7). El receptor de mineralocorticoides activado aumenta la transcripción del conducto epitelial de sodio (ENaC, *epithelial sodium channel*) y de la cinasa 1 inducible por glucocorticoides en suero (SGK-1, *serum glucocorticoid inducible kinase* 1). En el citosol, la interacción de ENaC con Nedd4 previene la expresión del ENaC en la superficie celular. Sin embargo, la SGK-1 fosforila los residuos de serina en la proteína Nedd4, reduce la interacción entre Nedd4 y ENaC, y en consecuencia, aumenta el paso de ENaC a la superficie celular, donde media la retención de sodio.

SÍNDROME DE CUSHING

(Cap. 373) Este síndrome refleja una constelación de manifestaciones clínicas que son resultado de la exposición crónica al exceso de glucocorticoides de cualquier causa. La enfermedad puede ser dependiente de ACTH (p. ej., adenoma hipofisario corticotropo, secreción ectópica de ACTH por tumores no hipofisarios) o independiente de ACTH (p. ej., adenoma corticosuprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal [ACC, *adrenocortical carcinoma*], hiperplasia suprarrenal nodular), así como yatrógena (p. ej., administración de glucocorticoides exógenos para tratar diversas enfermedades inflamatorias). El término *enfermedad de Cushing* se refiere de manera específica al síndrome de Cushing ocasionado por un adenoma hipofisario corticotropo.

Epidemiología En general, se considera que el síndrome de Cushing es una enfermedad poco frecuente. Se presenta con una incidencia de uno a dos por 100 000 habitantes por año. Sin embargo, es motivo de debate si el exceso leve de cortisol es más prevalente en personas con características de Cushing, como obesidad centrípeta, diabetes tipo 2 y fracturas vertebrales osteoporóticas, reconociendo que éstas son relativamente inespecíficas y comunes en la población.

En la gran mayoría de pacientes, el síndrome de Cushing es ocasionado por un adenoma corticotropo productor de ACTH de la hipófisis **(cuadro 379-1)**, como lo describió por primera vez en 1912 Harvey Cushing. La enfermedad de Cushing afecta con más frecuencia a las mujeres, con la excepción de los casos prepuberales, donde es más común en los niños varones. En cambio, el síndrome de secreción ectópica de ACTH se identifica más a menudo en varones. Sólo 10% de los pacientes con síndrome de Cushing tiene una causa suprarrenal primaria de su enfermedad (p. ej., producción autónoma de cortisol independiente de ACTH), y la mayoría de estos pacientes son mujeres. De manera global, sin embargo, la causa más común de síndrome de Cushing es el uso médico de glucocorticoides para inmunodepresión o para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

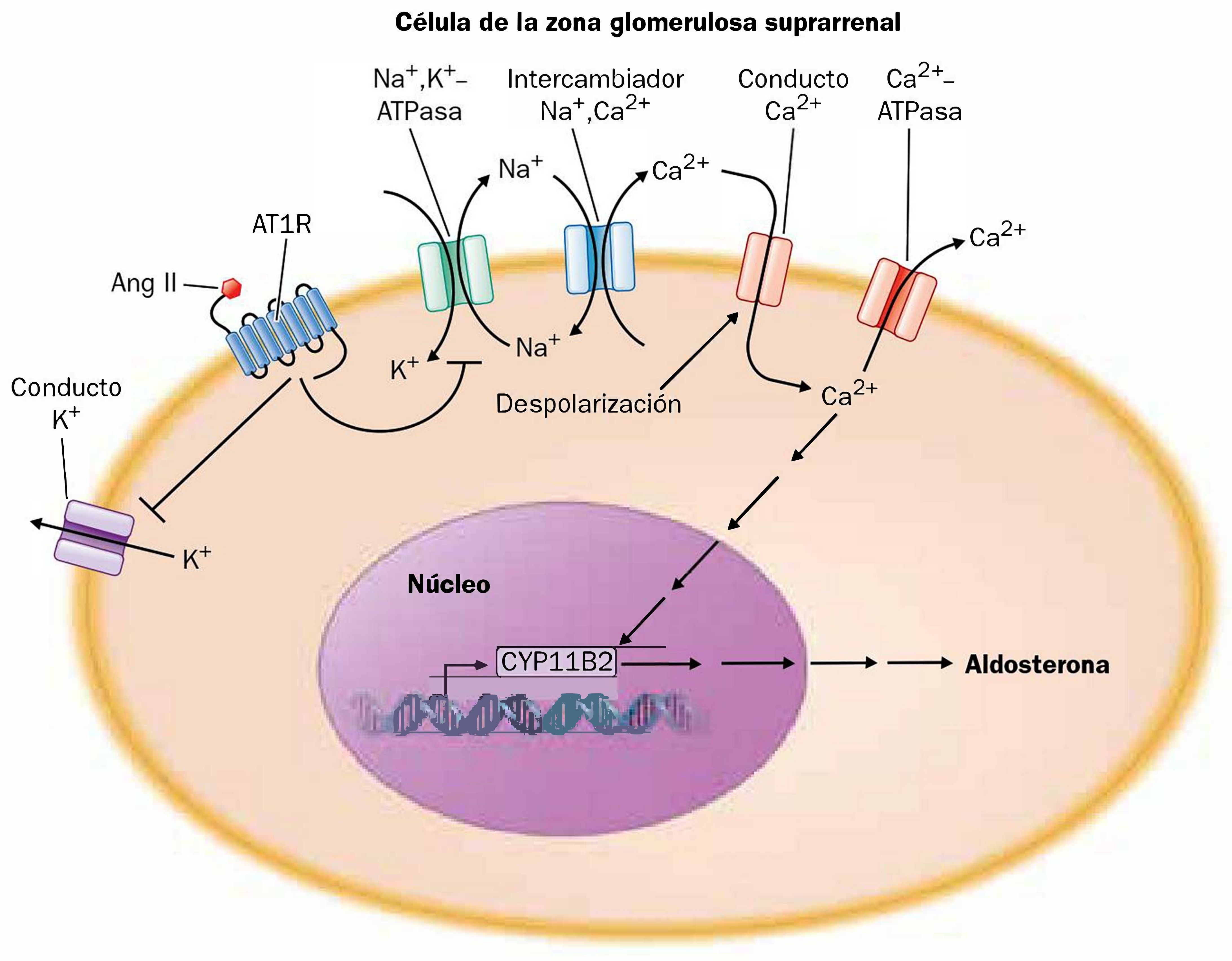


FIGURA 379-8 Regulación de la biosíntesis de aldosterona suprarrenal. AngII, angiotensina II; ATR1, receptor tipo 1 de angiotensina II; CYP11B2, aldosterona sintasa. *(Modificada de F Beuschlein: Regulation of aldosterone secretion: from phisiology to disease. Eur J Endocrinol 168:R85, 2013.)*

Etiología En al menos el 90% de los pacientes con enfermedad de Cushing, el exceso de ACTH es ocasionado por un microadenoma hipofisario corticótropo, con frecuencia de tan sólo pocos milímetros de diámetro. Los macroadenomas hipofisarios (es decir, tumores >1 cm de tamaño), se identifican sólo en 5 a 10% de los pacientes. Los adenomas hipofisarios corticótropos se observan en forma esporádica; sin embargo, en ocasiones excepcionales pueden identificarse en el contexto de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1, *multiple endocrine neoplasia type* 1) **(cap. 381)**. Los adenomas hipofisarios que causan enfermedad de Cushing con frecuencia portan mutaciones en la deubiquitinasa USP8, lo que conduce a la activación constitutiva de la señalización de EGF y, en consecuencia, a la expresión ascendente del precursor de ACTH, la POMC. Las mutaciones en USP8 se identifican con mayor frecuencia en los adultos (41 frente a 17% en niños) y en las mujeres (43 frente a 17% en varones) con enfermedad de Cushing.

La producción ectópica de ACTH es ocasionada predominantemente por tumores carcinoides ocultos, con mayor frecuencia en el pulmón, pero también se pueden localizar en el timo o en el páncreas. A causa de su tamaño pequeño, estos tumores suelen ser difíciles de localizar. El cáncer pulmonar microcítico avanzado puede ocasionar producción ectópica de ACTH. En casos excepcionales, la producción ectópica de CRH o ACTH se origina en un carcinoma medular de tiroides o un feocromocitoma; este último secreta catecolaminas y ACTH de forma simultánea.

La mayoría de pacientes con exceso de cortisol independiente de ACTH alberga un adenoma suprarrenal productor de cortisol; se han identificado mutaciones intratumorales como causa de la enfermedad en el 40% de estos tumores, es decir, mutaciones somáticas en la subunidad catalítica de PKA (PRKACA). Los ACC también pueden ocasionar enfermedad independiente de ACTH y a menudo son grandes, con producción excesiva de varias clases de corticosteroides.

Una causa rara pero importante de hipercortisolismo suprarrenal es la hiperplasia macronodular suprarrenal con bajas concentraciones de ACTH, pero con evidencia de estimulación autocrina en la producción de cortisol mediante la generación de ACTH intrasuprarrenal. Estos nódulos hiperplásicos también se caracterizan por la expresión ectópica de receptores acoplados a proteína G que no se encuentran normalmente en la glándula suprarrenal, lo que incluye receptores para hormona luteinizante, vasopresina, serotonina, interleucina-1, catecolaminas o péptido inhibidor gástrico (GIP, *gastric inhibitory peptide*), la causa de síndrome de Cushing dependiente de alimentos. La activación de estos receptores da como resultado el estímulo de la señalización de PKA, como ocurre de manera fisiológica con la ACTH, con un aumento subsecuente de la producción de cortisol. Se ha identificado una combinación de mutaciones somáticas y de línea germinal en el gen supresor tumoral *ARMC5* como causa prevalente de enfermedad de Cushing debida a hiperplasia suprarrenal macronodular; estos pacientes a menudo manifiestan evidencia bioquímica de síndrome de Cushing, pero sin signos clínicos específicos, los cuales aparecen de manera lenta en el transcurso de décadas y aceleran el riesgo cardiovascular. Las mutaciones que activan de manera constitutiva la subunidad catalítica de PKA (PRKACA) se identifican como mutaciones somáticas en una tercera parte de los adenomas corticosuprarrenales productores de cortisol, y como mutaciones de línea germinal también representan una causa poco frecuente de hiperplasia suprarrenal macronodular asociada a exceso de cortisol.

Las mutaciones de línea germinal en una de las subunidades reguladoras de PKA (PPKAR1A) se identifican en pacientes con enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenal disease*) como parte del *complejo de Carney*, una neoplasia múltiple autosómica dominante asociada a mixomas cardiacos, hiperlentiginosis, tumores de células de Sertoli y PPNAD. La PPNAD puede presentarse como hiperplasia micronodular o macronodular. Las fosfodiesterasas influyen en el cAMP intracelular y, por tanto, pueden determinar la activación de PKA. Se han identificado mutaciones en PDE11A y PDE8B en personas con hiperplasia suprarrenal bilateral y Cushing con o sin evidencia de PPNAD.

Otra causa poco frecuente de síndrome de Cushing independiente de ACTH es el *síndrome de McCune-Albright*, que también se asocia a displasia fibrosa poliostótica, manchas unilaterales café con leche y pubertad precoz. El síndrome de McCune Albright es ocasionado por mutaciones activadoras en la subunidad 1 de la proteína G estimuladora alfa GNAS-1 (*guanine nucleotide binding protein alpha stimulating activity polypeptide* 1), mismas que se han identificado en la hiperplasia macronodular bilateral sin otras características de McCune-Albright y en situaciones poco frecuentes en los adenomas suprarrenales aislados productores de cortisol (cuadro 379-1; **cap. 405**).

CUADRO 379-1 Causas del síndrome de Cushing

CAUSAS DEL SÍNDROME DE CUSHING	PROPORCIÓN MUJER:VARÓN	%
Dependiente de ACTH		**90**
Enfermedad de Cushing (= adenoma hipofisario productor de ACTH)	4:1	75
Síndrome de secreción ectópica de ACTH (por secreción de ACTH por tumores carcinoides de páncreas o bronquios, cáncer pulmonar microcítico, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y otros)	1:1	15
Independiente de ACTH	**4:1**	**10**
Adenoma corticosuprarrenal		5-10
Carcinoma corticosuprarrenal		1
Causas poco frecuentes: hiperplasia suprarrenal macronodular, enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria (micronodular, macronodular, o ambos); síndrome de McCune-Albright		<1

ACTH, hormona adrenocorticotrópica.

Manifestaciones clínicas Los glucocorticoides afectan casi a todas las células del cuerpo y, por tanto, los signos de exceso de cortisol afectan a múltiples sistemas fisiológicos **(cuadro 379-2)**, con la activación de la gluconeogénesis, la lipólisis y el catabolismo de las proteínas, lo que determina las manifestaciones más prominentes. Además, el exceso de secreción de glucocorticoides excede la capacidad de 11β-HSD2 de inactivar con rapidez el cortisol en cortisona en el riñón, y de este modo realiza acciones mineralocorticoides, manifestadas como hipertensión diastólica, hipopotasemia y edema. El exceso de glucocorticoides también interfiere en los sistemas regulatorios centrales, lo que ocasiona la supresión de gonadotropinas con el subsiguiente hipogonadismo y amenorrea, así como la inhi-

CUADRO 379-2 Signos y síntomas de síndrome de Cushing

SISTEMA O COMPARTIMIENTO CORPORAL	SIGNOS Y SÍNTOMAS
Grasa corporal	Aumento de peso, obesidad central, cara redonda, tejido adiposo en la parte posterior del cuello ("jiba de búfalo")
Piel	Rubicundez facial, piel delgada y brillante, hematomas fáciles, estrías amplias y púrpuras, acné, hirsutismo
Hueso	Osteopenia, osteoporosis (fracturas vertebrales), disminución del crecimiento lineal en niños
Músculo	Debilidad, miopatía proximal (atrofia prominente de los músculos superiores de la pierna y de los glúteos, con dificultad para subir escaleras o levantarse de una silla)
Sistema cardiovascular	Hipertensión, hipopotasemia, edema, aterosclerosis
Metabolismo	Intolerancia a la glucosa/diabetes, dislipidemia
Sistema reproductivo	Disminución de la libido, en mujeres amenorrea (debida a inhibición de la liberación de gonadotropinas mediada por cortisol)
Sistema nervioso central	Irritabilidad, labilidad emocional, depresión, en ocasiones defectos cognitivos, en casos graves, psicosis paranoide
Sangre y sistema inmunitario	Mayor susceptibilidad a infecciones, aumento del recuento de leucocitos, eosinopenia, hipercoagulabilidad con mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

bición del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, lo que da como resultado disminución de la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*).

La mayor parte de los signos y síntomas clínicos observados en el síndrome de Cushing son relativamente inespecíficos y consisten en manifestaciones como obesidad, diabetes, hipertensión diastólica, hirsutismo y depresión, que se observan con frecuencia en personas que no tienen síndrome de Cushing. Por tanto, la valoración clínica minuciosa es fundamental cuando se evalúan casos sospechosos. Se debe sospechar síndrome de Cushing cuando en un mismo paciente se identifican varias características clínicas, en particular cuando se encuentran manifestaciones más específicas. Éstas incluyen fragilidad de la piel, con hematomas fáciles y amplios (>1 cm), estrías violáceas **(fig. 379-9)** y signos de miopatía proximal, que son más evidentes cuando la persona intenta levantarse de una silla sin el apoyo de las manos o cuando sube escaleras. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing no difieren mucho entre las diferentes causas de Cushing. En el síndrome de secreción ectópica de ACTH, pueden observarse hiperpigmentación de los nudillos, cicatrices o áreas de la piel expuestas al aumento de fricción (fig. 379-9), y esto es ocasionado por los efectos estimuladores del exceso de ACTH y otros productos del desdoblamiento de la POMC sobre la producción de pigmentos de melanocitos. Además, algunas personas con síndrome de secreción ectópica de ACTH y algunas con carcinoma corticosuprarrenal como causa de Cushing tienen un inicio más enérgico y una progresión rápida de los signos y síntomas clínicos.

Las personas con síndrome de Cushing pueden estar en peligro de trombosis venosa profunda, con aumento del riesgo de embolia pulmonar por el estado de hipercoagulabilidad asociado al síndrome de Cushing. La mayoría de los pacientes también experimenta síntomas psiquiátricos, en general en la forma de ansiedad o depresión; sin embargo, también pueden presentarse psicosis depresiva o paranoide aguda. Aun después de la curación, la salud de largo plazo puede estar afectada por un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis con fracturas vertebrales, lo que depende de la duración y el grado de exposición al exceso significativo de cortisol.

Diagnóstico El primer paso más importante del tratamiento es establecer el diagnóstico correcto. La mayor parte de los errores en la valoración clínica, que conducen a estudios de imagen o a cirugías innecesarias, se debe a que no se sigue el protocolo diagnóstico **(fig. 379-10)**. Este protocolo requiere establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing fuera de toda duda antes de aplicar cualquier prueba para el diagnóstico diferencial de la enfermedad. En un principio, después de excluir el uso de glucocorticoides exógenos como la causa de los signos y síntomas clínicos, los casos sospechosos deben estudiarse si hay múltiples manifestaciones progresivas de síndrome de Cushing, en particular manifestaciones con un valor de discriminación potencialmente alto. En las personas con síndrome de Cushing está indicado realizar estudios para descartar tumoraciones suprarrenales incidentales.

FIGURA 379-9 Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing. ***A.*** Obsérvese la obesidad central y las marcas amplias y violáceas (***B.*** Acercamiento.) ***C.*** Observe la piel delgada y brillante en un paciente anciano con síndrome de Cushing. ***D.*** Hiperpigmentación de los nudillos en una persona con exceso ectópico de ACTH.

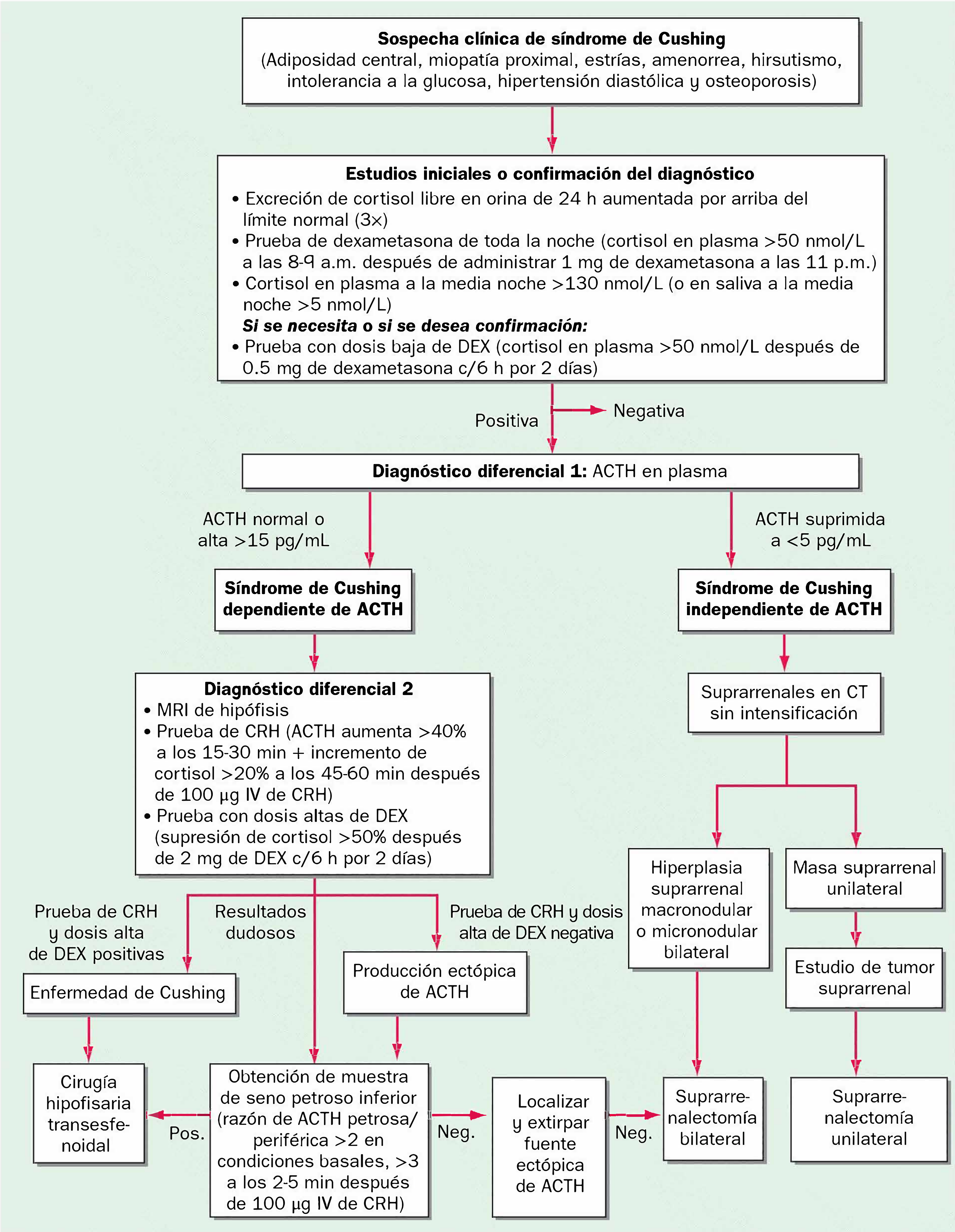


FIGURA 379-10 Tratamiento del paciente con sospecha de síndrome de Cushing. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRH, hormona liberadora de corticotropina; CT, tomografía computarizada; DEX, dexametasona; MRI, imagen por resonancia magnética.

Puede considerarse como confirmado el diagnóstico de síndrome de Cushing cuando los resultados de varias pruebas coinciden con dicho trastorno. Estas pruebas pueden incluir el aumento de la excreción de cortisol libre en orina de 24 h en tres muestras distintas, la supresión inadecuada del cortisol matutino tras una exposición de toda la noche a dexametasona y la evidencia de la pérdida de la secreción del cortisol diurno con concentraciones altas a la medianoche, el momento de la menor secreción fisiológica (fig. 379-10). Deben excluirse los factores que pueden afectar el resultado de estas pruebas diagnósticas, como la obtención incompleta de la orina de 24 horas o la inactivación rápida de la dexametasona por el consumo simultáneo de fármacos que inducen al CYP3A4 (p. ej., antiepilépticos y rifampicina). El consumo simultáneo de anticonceptivos orales que aumentan la CBG y, por tanto, el cortisol total, puede ocasionar falta de supresión después de la dexametasona. Si se tienen dudas, las pruebas deben repetirse después de 4 a 6 semanas de haber interrumpido los estrógenos. Los pacientes con estados de pseudo-Cushing, es decir, relacionado con alcohol, y aquellos con síndrome de Cushing cíclico pueden necesitar más pruebas para confirmar o excluir con seguridad el diagnóstico de síndrome de Cushing. Además, los análisis bioquímicos utilizados pueden afectar los resultados de la prueba, y la especificidad constituye un problema frecuente en los análisis basados en anticuerpos para la cuantificación de cortisol libre urinario. Estos análisis han mejorado con la introducción de la espectrometría de masa en tándem de alta especificidad.

Diagnóstico diferencial La valoración de pacientes con síndrome de Cushing confirmado la hará un endocrinólogo e inicia con el diagnóstico diferencial de exceso de cortisol dependiente de ACTH e independiente de ACTH (fig. 379-10). En general, las concentraciones plasmáticas de ACTH están suprimidas en casos de exceso de cortisol suprarrenal autónomo, como consecuencia del aumento de la retroalimentación negativa al hipotálamo y la hipófisis. En cambio, los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH tienen ACTH normal o alta en plasma; se observan concentraciones muy altas en algunas personas con síndrome de secreción ectópica de ACTH. Los nódulos en la hipófisis o en la glándula suprarrenal son un hallazgo frecuente en la población general, por lo que es importante destacar que los estudios de imagen sólo deben utilizarse después de haberse establecido el diagnóstico de exceso de cortisol dependiente o independiente de ACTH. En pacientes con hipercortisolismo

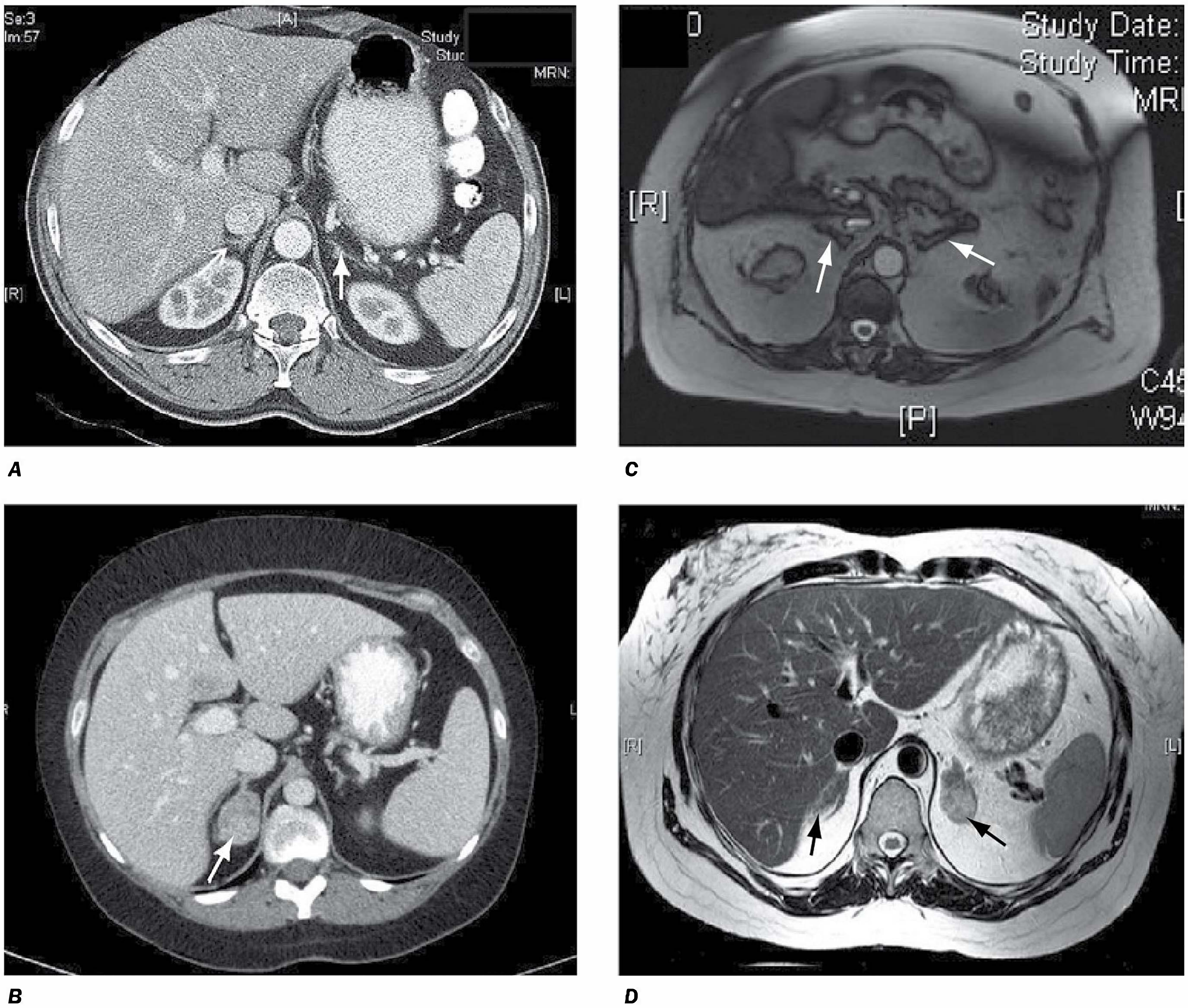


FIGURA 379-11 Imágenes de glándulas suprarrenales en el síndrome de Cushing. ***A.*** CT de glándulas suprarrenales que muestran morfología suprarrenal normal bilateral (*flechas*). ***B.*** Imagen de CT que ilustra un adenoma corticosuprarrenal derecho (*flecha*) que ocasiona síndrome de Cushing. ***C.*** MRI que muestra hiperplasia suprarrenal bilateral por exceso de estimulación por ACTH en enfermedad de Cushing. ***D.*** MRI que muestra hiperplasia macronodular bilateral que ocasiona síndrome de Cushing.

independiente de ACTH confirmado están indicados los estudios de imagen de las glándulas suprarrenales, de preferencia CT no intensificada **(fig. 379-11)**. Esto permite valorar la morfología de las suprarrenales y determinar la densidad del tumor antes del contraste en unidades Hounsfield (HU, *Hounsfield Units*), lo cual ayuda a distinguir entre lesiones suprarrenales malignas y benignas.

La MRI de la hipófisis es el estudio preferido en el caso de hipercortisolismo dependiente de ACTH **(cap. 373)**; sin embargo, esta técnica no permite identificar alteraciones hasta en 40% de los casos porque los tumores pequeños se encuentran por debajo de la sensibilidad de detección. Lo habitual es que los adenomas hipofisarios corticotropos no se intensifiquen en las MRI ponderadas en T1 después de la administración de gadolinio. En todos los casos confirmados de síndrome de Cushing dependiente de ACTH se necesitan más pruebas para el diagnóstico diferencial de enfermedad de Cushing hipofisaria y síndrome de ACTH ectópico. Estas pruebas aprovechan que la mayor parte de los adenomas hipofisarios corticotropos aún presentan características reguladoras, que incluyen la supresión residual de ACTH por dosis altas de glucocorticoides y la capacidad de respuesta a CRH. Por el contrario, las fuentes ectópicas de ACTH suelen ser resistentes a la supresión con dexametasona y no responden a CRH (fig. 379-10). Sin embargo, debe destacarse que una pequeña proporción de tumores ectópicos productores de ACTH presentan respuestas dinámicas similares a los tumores hipofisarios corticotropos. Si ambas pruebas muestran resultados discordantes o si hay alguna otra razón para dudar, el diagnóstico diferencial puede aclararse con la obtención de muestras del seno petroso inferior (IPSS, *inferior petrosal sinus sampling*) de ambos lados, con la toma simultánea de muestras sanguíneas para cuantificar ACTH en el seno petroso inferior derecho e izquierdo y en sangre venosa periférica. Un cociente aumentado de ACTH plasmática central/periférica >2 en condiciones basales y >3 a los 2-5 min después de la inyección de CRH indica enfermedad de Cushing (fig. 379-10), con muy alta sensibilidad y especificidad. Debe destacarse que los resultados del IPSS no son confiables para lateralización (es decir, predicción de la localización del tumor dentro de la hipófisis), porque hay una amplia variabilidad interindividual en el drenaje venoso de la región hipofisaria. Es importante no administrar fármacos que disminuyan las concentraciones de cortisol antes de las pruebas de IPSS.

Si las pruebas diagnósticas diferenciales indican síndrome de secreción ectópica de ACTH, entonces los estudios de imagen deben incluir CT de cortes finos y de alta resolución de tórax y abdomen para explorar pulmón, timo y páncreas. Si no se identifican lesiones, puede considerarse una MRI del tórax, porque los tumores carcinoides por lo general muestran alta intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2. Además, la gammagrafía con octreótido puede ser útil en algunos casos de tumores productores de ACTH ectópica que expresan con frecuencia receptores de somatostatina. Según la causa sospechada, en los pacientes con síndrome de secreción ectópica de ACTH también deben obtenerse muestras sanguíneas para cuantificar hormonas intestinales en ayuno, cromogranina A, calcitonina y para excluir feocromocitoma con datos bioquímicos.

TRATAMIENTO

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing manifiesto conlleva un mal pronóstico si no se trata. En la enfermedad independiente de ACTH, el tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor suprarrenal. Para tumores más pequeños, puede utilizarse un acceso de mínima invasión, en tanto que para tumores más grandes y en los que se sospeche malignidad, se prefiere un acceso abierto.

En la enfermedad de Cushing, el tratamiento preferido es la extirpación selectiva del tumor hipofisario corticotropo, generalmente por una vía de acceso transesfenoidal endoscópica. Esto resulta en una tasa de curación del 70 al 80%, cuando la realiza un cirujano con mucha experiencia. Sin embargo, aun después de la remisión inicial luego de la cirugía, la vigilancia de largo plazo es importante porque puede haber una recaída tardía en muchos pacientes. Si recurre la enfermedad hipofisaria, hay varias opciones terapéuticas, como una segunda ciru-

gía, radioterapia, radiocirugía estereotáctica y suprarrenalectomía bilateral. Estas opciones deben aplicarse de manera individual.

En algunos pacientes con síndrome de Cushing manifiesto y muy grave (p. ej., dificultad para controlar hipertensión hipopotasémica o psicosis aguda), es necesario iniciar tratamiento médico para controlar pronto el exceso de cortisol durante el periodo previo a la cirugía. De igual manera, las personas con metástasis de carcinomas productores de glucocorticoides pueden necesitar tratamiento con fármacos antagonistas de glucocorticoides a largo plazo. En el caso de síndrome de ACTH ectópica, en el que el tumor no puede ser localizado, debe ponderarse con cuidado si el tratamiento farmacológico o la suprarrenalectomía bilateral es la opción más adecuada; esta última facilita la cura inmediata, pero es indispensable la sustitución con corticosteroides de largo plazo. En esta situación es fundamental asegurar la vigilancia regular con estudios de imagen para identificar la fuente ectópica de ACTH.

La metirapona y el ketoconazol son los fármacos orales con eficacia establecida en el síndrome de Cushing. La metirapona inhibe la biosíntesis de cortisol a nivel de la 11β-hidroxilasa (fig. 379-1), en tanto que el antimicótico ketoconazol inhibe los pasos iniciales de la esteroidogénesis. Las dosis iniciales típicas son 500 mg tres veces al día para metirapona (dosis máxima, 6 g) y 200 mg tres veces al día para ketoconazol (dosis máxima, 1 200 mg). El mitotano, un derivado del insecticida o,p′DDD, es un fármaco suprarrenolítico que también es eficaz para reducir el cortisol. Por su perfil de efectos secundarios, se utiliza con más frecuencia en el contexto del carcinoma suprarrenal, pero el tratamiento con dosis bajas (500-1 000 mg por día) también se ha utilizado en el síndrome de Cushing benigno. En casos graves de exceso de cortisol, puede administrarse etomidato, un fármaco que bloquea de modo potente la 11β-hidroxilasa y la aldosterona sintasa, para disminuir el cortisol. Éste se administra en infusión IV continua en dosis bajas no anestésicas.

Después de lograr la extirpación de un tumor productor de cortisol o ACTH, el eje HPA permanecerá suprimido. Por tanto, es necesario iniciar la sustitución con hidrocortisona al momento de la cirugía y disminuirla con lentitud después de la recuperación, para permitir la adaptación fisiológica a las concentraciones normales de cortisol. Según el grado y la duración del exceso de cortisol, el eje HPA puede necesitar de muchos meses o incluso años para recuperar su función normal. En general, el síndrome de ACTH ectópica tiene la mejor tasa de recuperación (80%), y el Cushing suprarrenal, la tasa más baja (40%), con la enfermedad de Cushing en una posición intermedia (60%).

EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

Epidemiología Después de la primera descripción de un paciente con un adenoma suprarrenal productor de aldosterona (*síndrome de Conn*), se pensó que el exceso de mineralocorticoides representaba una causa rara de hipertensión. Sin embargo, en estudios que valoran de manera sistemática a todas las personas con hipertensión, ahora se ha identificado una prevalencia mucho mayor, que va del 5 al 12%. La prevalencia es mucho mayor cuando los pacientes son preseleccionados con base en la presencia de hipertensión hipopotasémica.

Etiología La causa más frecuente de exceso de mineralocorticoides es el aldosteronismo primario, lo que refleja el exceso de producción de aldosterona por la zona glomerulosa suprarrenal. La hiperplasia micronodular bilateral es más común que los adenomas suprarrenales unilaterales **(cuadro 379-3)**. Las mutaciones somáticas en conductas y enzimas encargadas del aumento del flujo de sodio y calcio al interior de las células de la zona glomerulosa suprarrenal se han identificado como causas prevalentes de adenomas suprarrenales productores de aldosterona (cuadro 379-3) y, en el caso de mutaciones de línea germinal, también de aldosteronismo primario debido a hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral. Sin embargo, la hiperplasia suprarrenal bilateral como causa de exceso de mineracolorticoides suele ser micronodular, pero además puede contener nódulos más grandes que podrían confundirse con un adenoma unilateral. En circunstancias excepcionales, el hiperaldosteronismo primario es producido por un ACC. Deben sospecharse carcinomas en personas jóvenes y en aquellos con tumores grandes, porque los adenomas benignos productores de aldosterona generalmente miden <2 cm de diámetro.

Una causa poco frecuente de exceso de aldosterona es el aldosteronismo que responde a glucocorticoides (GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*) que es producido por un gen quimérico resultado del entrecruzamiento de secuencias promotoras entre los genes *CYP11B1* y *CYP11B2* que participan en la biosíntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, respectivamente (fig. 379-1). Este reordenamiento pone la transcripción de *CYP11B2* bajo el control de señalización del receptor de ACTH; por ello, la producción de aldosterona es regulada por ACTH más que por renina. Los antecedentes familiares pueden ser de utilidad, porque hay evidencia de transmisión dominante de hipertensión. Es importante identificar esta enfermedad, porque puede estar asociada a hipertensión de inicio temprano y apoplejía. Además, la supresión de glucocorticoides puede reducir la producción de aldosterona.

CUADRO 379-3 Causas de exceso de mineralocorticoides

CAUSAS DE EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES	MECANISMO	%
Aldosteronismo primario		
Adenoma suprarrenal (síndrome de Conn)	Exceso autónomo de aldosterona ocasionado por mutaciones somáticas (intratumorales) en el conducto del potasio GIRK4 (codificado por *KCNJ5*; identificado como causa de enfermedad en 40% de los adenomas productores de aldosterona; las mutaciones poco frecuentes de línea germinal pueden ocasionar hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral). Otras causas son las mutaciones somáticas que afectan a la subunidad α de la Na^+/K^+-ATPasa (codificada por *ATP1A1*), la ATPasa 3 transportadora de calcio de membrana plasmática (codificada por *ATP2B3*) y las mutaciones somáticas en *CACNA1D* o *CACNA1H* que codifican al conducto del calcio Cav1.3 y Cav3.2 de compuerta de voltaje, respectivamente. Todas las mutaciones resultan en regulación positiva de *CYP11B2* y, por tanto, biosíntesis de aldosterona	60
Hiperplasia suprarrenal bilateral (micronodular)	Exceso autónomo de aldosterona, sobre todo micronodular y, muy pocas veces, macronodular, con mutaciones de línea germinal en *KCNJ5* como causa poco frecuente	60
Hiperaldosteronismo que responde a glucocorticoides (hiperaldosteronismo suprimible con dexametasona)	El entrecruzamiento entre los genes *CYP11B1* y *CYP11B2* ocasiona la producción de aldosterona impulsada por ACTH	<1
Otras causas (raras)		**<1**
Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (AME, *apparent mineralocorticoid excess*)	Mutaciones en *HSD11B2* resultan en falta de inactivación renal de cortisol a cortisona, lo que ocasiona una activación excesiva de MR por el cortisol	
Síndrome de Cushing	El exceso de cortisol excede la capacidad de HSD11B2 de inactivar el cortisol en cortisona, por lo que se satura el MR	
Resistencia a glucocorticoides	El ascenso regulado de la producción de cortisol por mutaciones en el GR resulta en la saturación del MR por cortisol	
Carcinoma corticosuprarrenal	Producción autónoma de aldosterona o exceso de DOC	
Hiperplasia suprarrenal congénita	Acumulación de DOC a causa de mutaciones en *CYP11B1* o *CYP17A1*	
Hipertensión inducida por progesterona	La progesterona actúa como un ligando anormal por mutaciones en el gen MR	
Síndrome de Liddle	Las subunidades mutantes β o γ del ENaC ocasionan la degradación disminuida del ENaC, lo que mantiene el conducto de membrana en conformación abierta por más tiempo, y aumenta la acción mineralocorticoide	

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; DOC, desoxicorticosterona; ENaC, canal epitelial del sodio; GR, receptor de glucocorticoides; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; MR, receptor de mineralocorticoides.

En el cuadro 379-3 se enumeran otras causas poco frecuentes de exceso de mineralocorticoides. Una causa importante es el exceso de unión y activación del receptor de mineralocorticoides por otros esteroides diferentes a la aldosterona. El cortisol actúa como un potente mineralocorticoide si escapa a la inactivación eficiente a cortisona por acción de 11β-HSD2 en el riñón (fig. 379-7). Esto puede ser ocasionado por mutaciones inactivadoras en el gen *HSD11B2*, lo que resulta en un síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (SAME, *syndrome of apparent mineralocorticoid excess*), que de manera característica se manifiesta con hipertensión hipopotasémica grave en la infancia. Sin embargo, las mutaciones más leves pueden ocasionar hipertensión con cifras normales de potasio que se manifiesta en la etapa adulta (SAME tipo II). La inhibición de 11β-HSD2 por consumo excesivo de regaliz también da como resultado hipertensión hipopotasémica, como sucede cuando se sobrepasa la capacidad de biotransformación de 11β-HSD2 por el exceso de cortisol en el síndrome de Cushing. La desoxicorticosterona (DOC, *deoxycorticosterone*) también se une y activa al receptor de mineralocorticoides y puede ocasionar hipertensión si se incrementan sus concentraciones circulantes. Esto puede surgir por la secreción autónoma de DOC por un carcinoma corticosuprarrenal, pero también cuando la DOC se acumula como consecuencia de un bloqueo suprarrenal enzimático, como se observa en la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de CYP11B1 (11β-hidroxilasa) o CYP17A1 (17α-hidroxilasa) (fig. 379-1). La progesterona puede ocasionar hipertensión hipopotasémica en muy pocas personas que portan mutaciones del receptor de mineralocorticoides que intensifica la unión y activación por la progesterona; de manera fisiológica, la progesterona normalmente ejerce actividad antimineralocorticoide. Por último, el exceso de actividad mineralocorticoide puede ser ocasionado por mutaciones en las subunidades β o γ del ENaC, lo que interrumpe su interacción con Nedd4 (fig. 379-7) y de esta manera disminuye la internalización y degradación del receptor. El ENaC constitutivamente activo condiciona hipertensión hipopotasémica, que resulta en una enfermedad autosómica dominante llamada *síndrome de Liddle*.

Manifestaciones clínicas La activación excesiva del receptor de mineralocorticoides ocasiona pérdida de potasio y mayor retención de sodio, y esto último causa la expansión del volumen extracelular y plasmático. El aumento de actividad de ENaC también ocasiona pérdida de hidrógeno que puede generar alcalosis metabólica. La aldosterona también tiene efectos directos sobre el sistema vascular, donde aumenta el remodelamiento cardiaco y disminuye la elasticidad. El exceso de aldosterona puede ocasionar daño directo al miocardio y al glomérulo renal, además del daño secundario por hipertensión sistémica.

El dato clínico distintivo del exceso de mineralocorticoides es la hipertensión hipopotasémica; el sodio sérico tiende a ser normal por la retención simultánea de líquido, que en algunos casos puede llevar a edema periférico. La hipopotasemia puede exacerbarse con el tratamiento farmacológico con tiazidas, que ocasiona la llegada de sodio al túbulo contorneado distal, lo que facilita la excreción de potasio. La hipopotasemia grave conlleva debilidad muscular, miopatía proximal manifiesta o incluso parálisis hipopotasémica. La alcalosis grave contribuye a los calambres musculares, y en casos graves puede ocasionar tetania.

Es importante señalar que las personas con aldosteronismo primario presentan tasas más altas de osteoporosis, diabetes tipo 2 y disfunción cognitiva. Una proporción significativa de pacientes padece exceso moderado de cortisol autónomo concurrente (MACE, *mild autonomous cortisol excess*), denominado *síndrome Connshing*.

Diagnóstico En la actualidad no se recomienda realizar estudios diagnósticos de detección en todos los pacientes con hipertensión, sino que deben reservarse para aquellos que presentan hipertensión asociada a resistencia a fármacos, hipopotasemia, masa suprarrenal o inicio de enfermedad antes de los 40 años de edad **(fig. 379-12)**. La prueba de detección aceptada es la cuantificación simultánea de renina y aldosterona en plasma con el cálculo posterior de la razón aldosterona:renina (ARR, *aldosterone-renin ratio*) (fig. 379-12); es necesario normalizar los resultados de potasio sérico antes de la prueba. Interrumpir los antihipertensivos puede ser difícil, sobre todo en personas con hipertensión grave. Por tanto, con fines prácticos, en primer lugar el paciente puede continuar con sus antihipertensivos habituales, con la excepción de que los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides deben interrumpirse al menos 4 semanas antes de la cuantificación de la ARR. En general, el resto de los antihipertensivos no afectan el resultado de la prueba ARR, con excepción del tratamiento con β-bloqueadores que puede ocasionar resultados falsos positivos, y los inhibidores de la ACE/AT1R, que pueden condicionar resultados falsos negativos en casos más leves **(cuadro 379-4)**.

La valoración ARR es positiva si la razón es >750 pmol/L por ng/mL/h con aldosterona aumentada o normal alta de manera simultánea (fig. 379-12). Si se basa sólo en la ARR, la probabilidad de una ARR falsa positiva es mayor cuando las concentraciones de renina son muy bajas. Las características del análisis bioquímico también son importantes. Algunos laboratorios miden la actividad de renina plasmática en tanto que otros cuantifican las concentraciones de renina plasmática. Los análisis basados en anticuerpos para la medición de aldosterona en suero carecen de la confiabilidad del análisis por espectrometría de masas en tándem; sin embargo, todavía no se dispone de éstos de manera generalizada.

Por la falta de validación óptima, un endocrinólogo debe realizar la confirmación diagnóstica de exceso de mineralocorticoides en una persona con resultado positivo de estudios de la ARR. El más directo es la prueba de infusión con solución salina, que consiste en administrar por vía IV 2 L de solución salina isotónica en un periodo de 4 h. Si la aldosterona no se suprime a <140 pmol/L (5 ng/100 mL), es indicio de producción autónoma de mineralocorticoides. Otras alternativas son la prueba de administración de sodio por vía oral (300 mM NaCl/día durante 3 días) o la prueba de supresión con fludrocortisona (0.1 mg cada 6 h con 30 mM de NaCl cada 8 h por 4 días); la última de ellas puede ser difícil por el riesgo de hipopotasemia grave y aumento de la hipertensión. En general, las pruebas confirmatorias no son necesarias en personas con hipertensión hipopotasémica manifiesta, ARR fuertemente positiva y concentraciones altas de aldosterona en forma simultánea.

Diagnóstico diferencial y tratamiento Tras establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo, lo siguiente es utilizar las imágenes de las glándulas suprarrenales para valorar la causa. El método de elección son las imágenes de CT de cortes finos de la región suprarrenal, porque ofrecen una excelente visualización de la morfología suprarrenal. La CT permitirá identificar tumores grandes con sospecha de malignidad, pero puede pasar por alto lesiones <5 mm. Sólo es necesario diferenciar entre hiperplasia micronodular bilateral y un adenoma unilateral, si es factible y deseable una estrategia quirúrgica. En consecuencia, el muestreo selectivo de vena suprarrenal (AVS, *adrenal vein sampling*) sólo debe realizarse en personas que podrían ser elegibles para cirugía sin lesión obvia en CT o evidencia de una lesión unilateral en personas >40 años, ya que estos últimos tienen una probabilidad alta de albergar un adenoma suprarrenal endocrino inactivo coincidente (fig. 379-12). La AVS sirve para comparar las concentraciones de aldosterona en la vena cava inferior y entre las venas suprarrenales derecha e izquierda. La AVS exige la medición simultánea de cortisol para documentar la colocación correcta del catéter en las venas suprarrenales y demostrar un gradiente de cortisol >3 entre la vena cava y cada una de las venas suprarrenales. La lateralización se confirma por una razón aldosterona/cortisol que es al menos dos veces mayor en un lado que en el otro. La AVS es un procedimiento complejo que tiene que realizar un radiólogo intervencionista muy especializado. Aun así, puede ser difícil canalizar de manera correcta la vena suprarrenal derecha, lo que invalida el procedimiento. Tampoco hay acuerdo sobre si las dos venas suprarrenales deben ser cateterizadas de manera simultánea o sucesiva y si la estimulación con ACTH aumenta el valor diagnóstico de AVS.

Las personas >40 años con exceso confirmado de mineralocorticoides y una lesión unilateral en CT pueden ir directamente a cirugía, la cual también está indicada en pacientes con lateralización confirmada documentada por un procedimiento de AVS válido. La suprarrenalectomía laparoscópica es el acceso preferido. Los pacientes que no son elegibles para cirugía o con evidencia de hiperplasia bilateral basada en CT o en AVS deben recibir tratamiento médico (fig. 379-12), el cual también debe ser considerado antes de la cirugía para evitar hipoaldosteronismo posoperatorio y que consiste en la administración de espironolactona, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Este fármaco puede iniciarse de 12.5-50 mg dos veces al día y ajustarse a un máximo de 400 mg al día para controlar la presión sanguínea y normalizar el potasio. Sus efectos secundarios consisten en irregularidades menstruales, disminución de la libido y ginecomastia. También se puede utilizar eplerenona, un antagonista más selectivo de los receptores de mineralocorticoides. Se inicia con 25 mg dos veces al día, y puede dosificarse hasta 200 mg al día. Otro fármaco útil es la amilorida (de 5-10 mg dos veces al día), un antagonista de los conductos del sodio.

El diagnóstico de GRA debe tenerse en cuenta y evaluarse con pruebas genéticas en personas con morfología suprarrenal normal y antecedentes familiares de hipertensión grave de inicio temprano. El tratamiento de la GRA consiste en la administración de dexametasona; se utiliza la dosis más baja posible para controlar la presión arterial. Algunos pacientes también necesitan tratamiento adicional con un antagonista de MR.

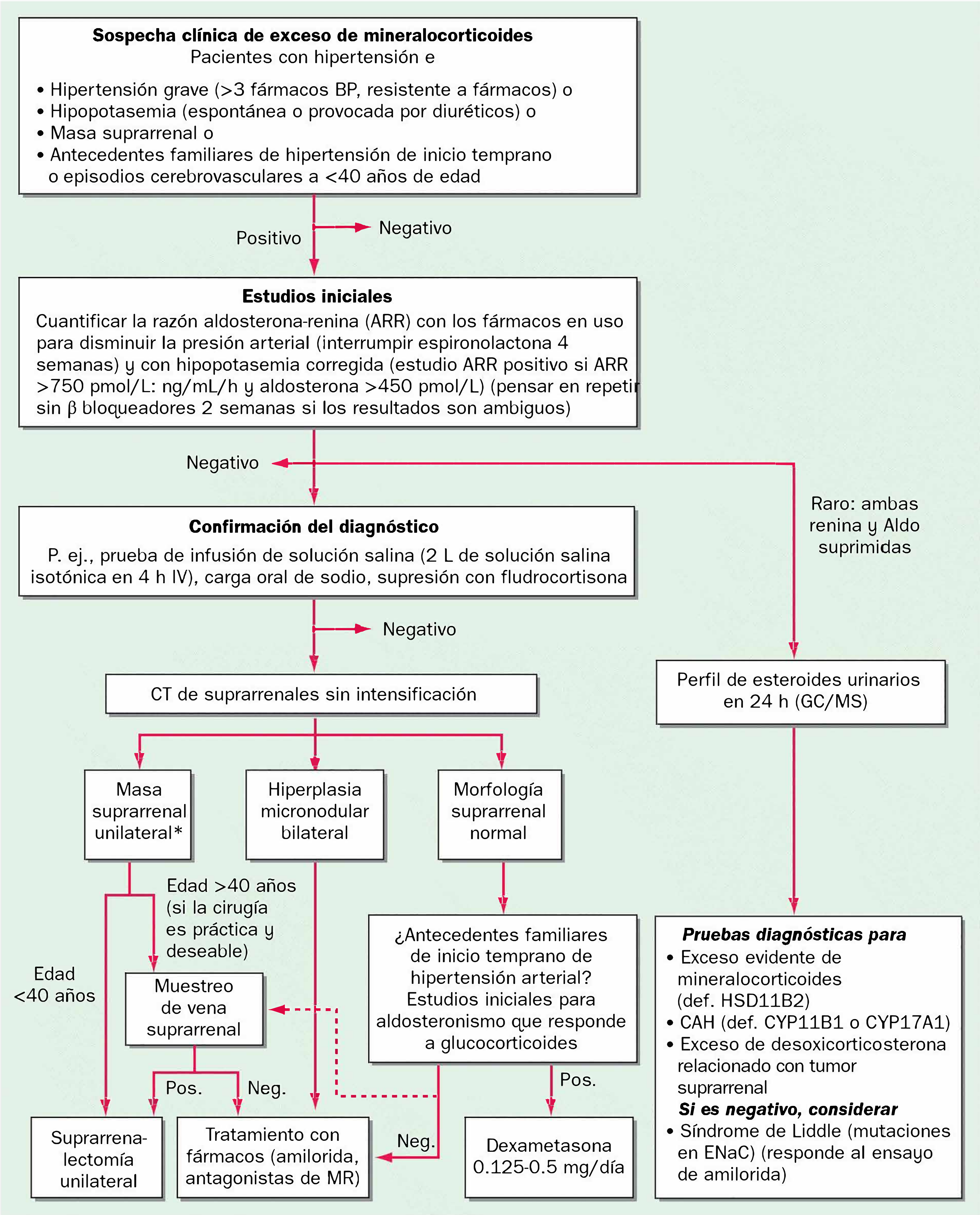


FIGURA 379-12 Tratamiento de pacientes con sospecha de exceso de mineralocorticoides. *Realizar vigilancia del tumor suprarrenal (véase fig. 379-13). BP, presión sanguínea (*blood pressure*); CAH, hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*); CT, tomografía computarizada (*computed tomography*); GC/MS, cromatografía de gases/espectrometría de masas (*gas chromatography/mass spectrometry*).

El diagnóstico de exceso de mineralocorticoides no relacionado con aldosterona se basa en demostrar la supresión de renina y aldosterona en presencia de hipertensión hipopotasémica. La mejor manera de llevar a cabo esta prueba es utilizar el perfil de metabolitos de esteroides urinarios mediante cromatografía de gases/espectrometría de masa (GC, *gas chromatography*/MS, *mass spectrometry*). El aumento del cortisol libre por encima de la razón de cortisona libre sugiere SAME y puede tratarse con dexametasona. El perfil de esteroides por GC/MS también detecta los esteroides asociados a deficiencia de CYP11B1 y CYP17A1 o el patrón irregular de secreción de esteroides en un carcinoma corticosuprarrenal productor de DOC (fig. 379-12). Si el perfil GC/MS es normal, debe pensarse en el síndrome de Liddle, que es muy sensible al tratamiento con amilorida pero que no responderá al tratamiento con antagonistas de MR, porque el defecto se debe a actividad constitutiva de ENaC.

CUADRO 379-4 Efecto de los antihipertensivos sobre la razón aldosterona/renina (ARR)

FÁRMACO	EFECTO SOBRE RENINA	EFECTO SOBRE ALDOSTERONA	EFECTO NETO SOBRE ARR
β bloqueadores	↓	↑	↑
α_1 bloqueadores	→	→	→
Simpaticomiméticos α_2	→	→	→
Inhibidores de la ACE	↑	↓	↓
Antagonistas de AT1R	↑	↓	↓
Antagonistas del calcio	→	→	→
Diuréticos	(↑)	(↑)	→/(↓)

ACE, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*); AT1R, receptor de angiotensina II tipo 1 (*angiotensin II receptor type 1*).

ESTUDIO DEL PACIENTE: MASA SUPRARRENAL IDENTIFICADA EN FORMA INCIDENTAL

Epidemiología Son frecuentes las masas suprarrenales identificadas en forma incidental, en general denominadas "incidentalomas" suprarrenales, con una prevalencia de al menos el 2 a 5% en población general al documentarse por CT y series de necropsias. La prevalencia aumenta con la edad; alrededor de 1% de personas a los 40 años de edad y 7% a los 70 años de edad presentan una tumoración suprarrenal. El uso generalizado

de estudios de imagen con cortes transversales ha incrementado la prevalencia reconocida.

Etiología La mayor parte de los tumores suprarrenales solitarios son neoplasias monoclonales. Varios síndromes genéticos como MEN-1 (*MEN1*), MEN-2 (*RET*), complejo de Carney (*PRKAR1A*) y McCune-Albright (*GNAS1*) pueden tener tumores suprarrenales como una de sus características. En una pequeña proporción de adenomas suprarrenales esporádicos se han identificado mutaciones somáticas en *MEN1*, *GNAS1* y *PRKAR1A*. En algunos casos esporádicos de hiperplasia corticosuprarrenal macronodular, se ha identificado expresión aberrante de receptores de membrana (receptores de péptido inhibidor gástrico, adrenérgicos α y β, hormona luteinizante, vasopresina V1 e interleucina 1).

La mayor parte de los nódulos suprarrenales son adenomas suprarrenocorticales inactivos. Sin embargo, hay series más grandes que sugieren que hasta 25% de los nódulos suprarrenales tiene actividad hormonal, por un adenoma corticosuprarrenal productor de aldosterona o cortisol o por un feocromocitoma asociado a exceso de catecolaminas **(cuadro 379-5)**. El ACC es poco frecuente, pero es la causa de una masa suprarrenal en 5% de los casos. Sin embargo, las metástasis que se originan de otro tumor de tejido sólido son otra causa de incidentaloma suprarrenal, y tienen una mayor incidencia en pacientes que se someten a estudios para estadificar tumores o durante la vigilancia de seguimiento (cuadro 379-5).

Diagnóstico diferencial y tratamiento Las personas con una masa suprarrenal >1 cm necesitan una valoración diagnóstica que será dirigida por dos preguntas clave: 1) ¿Secreta el tumor hormonas de manera autónoma que pudieran tener un efecto perjudicial en la salud? y 2) ¿La masa suprarrenal es benigna o maligna?

La secreción de hormonas por una masa suprarrenal se presenta a lo largo de un proceso continuo, con un aumento gradual de las manifestaciones clínicas que es paralelo a las concentraciones hormonales. Un componente importante de la valoración diagnóstica **(fig. 379-13)** es la exclusión del exceso de catecolaminas de un feocromocitoma que se origina en la médula suprarrenal. Además, debe excluirse la secreción autónoma de cortisol que da como resultado un síndrome de Cushing, y en pacientes con hipertensión o concentraciones bajas de potasio debe excluirse aldosteronismo primario. Los incidentalomas suprarrenales se asocian a MACE, y los pacientes suelen carecer de manifestaciones clínicas manifiestas de síndrome de Cushing. Sin embargo, pueden presentar uno o más de los componentes del síndrome metabólico (p. ej., obesidad, diabetes tipo 2 o hipertensión). El tratamiento óptimo de estos pacientes sigue siendo motivo de debate. La sobreproducción de precursores de andrógenos suprarrenales, DHEA y su sulfato, es rara y se observa con más frecuencia en el contexto del ACC, al igual que el aumento de las concentraciones de precursores de esteroides, como la 17-hidroxiprogesterona.

Los estudios de imagen son relativamente sensibles, aunque la especificidad es menor a la esperada para diferenciar las masas suprarrenales benignas de las malignas. La CT sin potenciar es el procedimiento preferido para estudios de imagen de las glándulas suprarrenales (fig. 379-11). El riesgo de carcinoma corticosuprarrenal, feocromocitoma y mielolipoma suprarrenal benigno aumenta con el diámetro de la masa suprarrenal. Sin embargo, el tamaño por sí solo es de poca utilidad predictiva, con sólo 80% de sensibilidad y 60% de especificidad para diferenciar las masas benignas de las malignas cuando se utiliza un umbral de 4 cm. Las metástasis son poco frecuentes, pero se observan con la misma frecuencia en masas suprarrenales de todos los tamaños. La densidad del tumor en CT sin medio de contraste es de mayor utilidad diagnóstica, porque muchos adenomas suprarrenocorticales son ricos en lípidos y, por tanto, se presentan con valores bajos de atenuación [p. ej., densidades <10 Unidades Hounsfield (HU, *Hounsfield Units*)]. En cambio, un número similar de adenomas suprarrenocorticales tiene pocos lípidos y se presentan con HU mayores, lo que hace difícil diferenciarlos de los carcinomas, así como de los feocromocitomas, porque ambos tienen por lo general valores de atenuación altos (es decir, densidades >20 HU antes de la administración de medios de contraste). En general, las lesiones benignas son redondeadas y homogéneas, en tanto que muchas lesiones malignas son lobuladas y no son homogéneas. El feocromocitoma y el suprarrenomielolipoma también pueden presentar características de lobulación y falta de homogeneidad. La MRI también permite la visualización de las glándulas suprarrenales con menor resolución que la CT. Sin embargo, ésta se prefiere en niños, adultos jóvenes y durante el embarazo, porque no se necesita exposición a radiaciones ionizantes. La MRI tiene gran utilidad en la identificación de lesiones suprarrenales indeterminadas, con el uso de análisis de cambio químico, con el que los tumores malignos muy pocas veces muestran pérdida de la señal en la fase opuesta de MRI; sin embargo, esto también puede observarse en una proporción de adenomas suprarrenocorticales.

Casi nunca está indicada la aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*) o la biopsia guiada por CT de una masa suprarrenal. La FNA de un feocromocitoma puede ocasionar crisis hipertensiva que ponga en peligro la vida. La FNA de un carcinoma corticosuprarrenal lesiona la cápsula del tumor y puede ocasionar metástasis en el trayecto de la aguja. Debe considerarse la FNA sólo en un paciente con antecedente de tumores malignos que no sean de origen suprarrenal y una masa suprarrenal recién identificada. Este estudio debe realizarse sólo después de la exclusión cuidadosa de feocromocitoma y si el resultado repercutirá en el tratamiento. Es importante destacar que en 25% de los pacientes con antecedente de tumores malignos que no son de origen suprarrenal, una masa recién detectada en CT no es una metástasis. Si bien la FNA puede diagnosticar neoplasias malignas extrasuprarrenales, su capacidad para diferenciar entre lesiones suprarrenocorticales benignas y malignas es limitada y, por tanto, no debe utilizarse para el diagnóstico de ACC.

Las masas suprarrenales asociadas al exceso hormonal confirmado o sospecha de cáncer por lo general se tratan con cirugía (fig. 379-13) o, si la suprarrenalectomía no es posible o deseable, con fármacos. La exclusión prequirúrgica del exceso de glucocorticoides es muy importante para pronosticar la supresión posquirúrgica de la glándula suprarrenal contralateral, que exige la sustitución de glucocorticoides perioperatorios y posquirúrgicos. Si la decisión inicial es la vigilancia, los estudios de imagen y las pruebas bioquímicas deben repetirse 6-12 meses después de la primera valoración. Sin embargo, éstas pueden realizarse antes en personas con imágenes o hallazgos hormonales limítrofes. Puede asumirse con seguridad que las masas suprarrenales asociadas a resultados bioquímicos normales al momento del diagnóstico y una radiodensidad tumoral <10 HU en la CT sin intensificación representan un adenoma benigno y no es indispensable seguimiento de largo plazo.

CUADRO 379-5 Clasificación de las tumoraciones suprarrenales unilaterales

TUMORACIÓN	PREVALENCIA APROXIMADA (%)
Benigna	
Adenoma corticosuprarrenal	
Sin actividad endocrina	60-85
Productor de cortisol	5-10
Productor de aldosterona	2-5
Feocromocitoma	5-10
Mielolipoma suprarrenal	<1
Ganglioneuroma suprarrenal	<0.1
Hemangioma suprarrenal	<0.1
Quiste suprarrenal	<1
Hematoma suprarrenal/infarto hemorrágico	<1
Indeterminado	
Oncocitoma corticosuprarrenal	<1
Maligno	
Carcinoma corticosuprarrenal	2-5
Feocromocitoma maligno	<1
Neuroblastoma suprarrenal	<0.1
Linfomas (incluye linfoma suprarrenal primario)	<1
Metástasis (más frecuente: mama, pulmón)	1-2

Nota: El aumento de tamaño o la presencia de tumoraciones suprarrenales bilaterales puede deberse a hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia macronodular bilateral, hemorragia bilateral (por síndrome antifosfolípidos o septicemia relacionada con síndrome de Waterhouse-Friderichsen), granuloma, amiloidosis o enfermedad infiltrativa, incluida tuberculosis.

CARCINOMA CORTICOSUPRARRENAL

El carcinoma corticosuprarrenal (ACC, *adrenocortical carcinoma*) es un cáncer poco frecuente con una incidencia anual de 1 a 2 por millón en la población. El ACC en general se considera un tumor de gran malignidad; sin embargo, se presenta con una amplia variabilidad entre individuos con respecto a las características biológicas y comportamiento clínico. Las mutaciones somáticas del gen oncosupresor *TP53* se observan en 25% de los ACC aparentemente esporádicos. Las mutaciones de *TP53* en línea germinal son la causa del síndrome de Li-Fraumeni asociado a múltiples cánce-

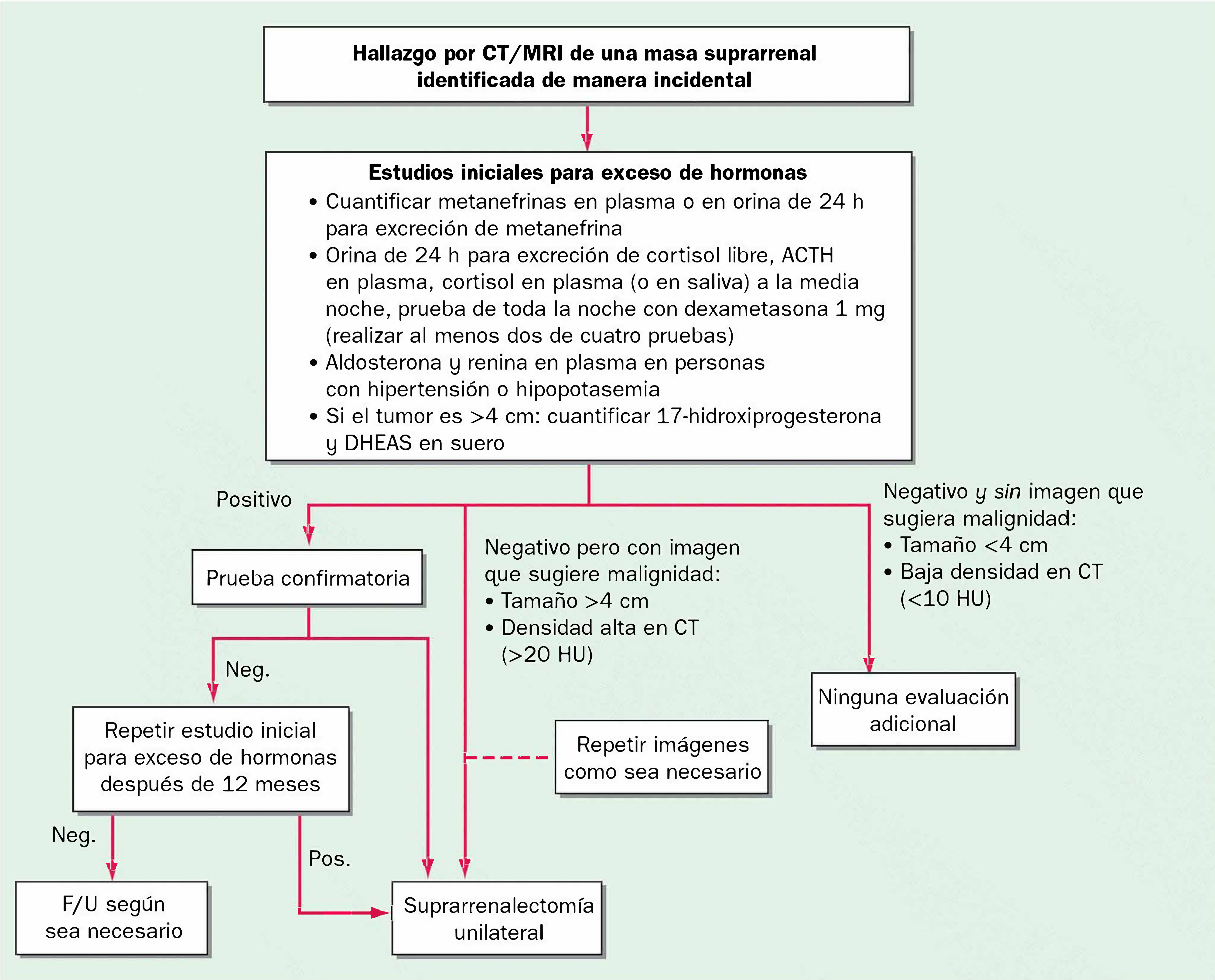


FIGURA 379-13 Tratamiento del paciente con una masa suprarrenal identificada de manera incidental. CT, tomografía computarizada (*computed tomography*); F/U, seguimiento (*follow-up*); MRI, imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*).

res de órganos sólidos, que incluye el ACC y se identifican en 25% de los casos ACC pediátricos; en Brasil, la mutación R337H en *TP53* se encuentra en casi todos los pacientes pediátricos con ACC. Otros cambios genéticos identificados en ACC incluyen alteraciones de la vía Wnt/catenina β y en el grupo del factor de crecimiento similar a insulina 2 (IGF2, *insulin-like growth factor* 2); la sobreexpresión de IGF2 se encuentra en 90% de carcinoma corticosuprarrenal.

Los pacientes con tumores suprarrenales grandes sospechosos de cáncer deben ser atendidos por un equipo multidisciplinario especializado formado por un endocrinólogo, un oncólogo, un cirujano, un radiólogo y un histopatólogo. La FNA no está indicada en casos de sospecha de ACC: en primer lugar, la citología y también el estudio histopatológico de una biopsia del centro no puede diferenciar entre masas suprarrenales primarias benignas y malignas; en segundo lugar, la FNA rompe la cápsula del tumor y puede incluso causar metástasis en el trayecto de la aguja. La diferenciación histopatológica entre lesiones benignas y malignas es una dificultad diagnóstica, aun cuando la pieza del tumor completo esté disponible. La clasificación histológica más utilizada es la calificación de Weiss, que tiene en cuenta una gran proporción de contenido del núcleo celular con respecto al resto de la célula; tasa mitótica (>5/HPF); mitosis atípica; <25% de células claras; estructura difusa; presencia de necrosis, invasión venosa, e invasión de estructuras sinusoidales y de la cápsula del tumor. La presencia de tres o más elementos sugiere ACC.

A pesar de que 60 a 70% de los ACC muestra evidencia bioquímica de sobreproducción de esteroides, esto no es clínicamente evidente en muchos pacientes debido a la producción un tanto ineficiente de esteroides por las células suprarrenocorticales cancerígenas. Los más frecuentes son el exceso de producción de glucocorticoides y de precursores de andrógenos suprarrenales. En general, la producción excesiva mixta de varias clases de corticosteroides por un tumor suprarrenal indica un proceso oncológico.

La estadificación del tumor al momento del diagnóstico **(cuadro 379-6)** tiene repercusiones importantes en el pronóstico y se necesita CT de tórax y abdomen para buscar invasión de órganos locales, linfadenopatía y metástasis. El medio de contraste intravenoso es indispensable para lograr la máxima sensibilidad cuando se busca metástasis hepática. Si los tumores son grandes y causan invasión, puede ser difícil establecer si el origen es suprarrenal con imágenes estándar de CT axil, pero las reconstrucciones de CT o la MRI ofrecen más información **(fig. 379-14)** si se utilizan múltiples planos y diferentes secuencias. La invasión vascular y a órganos adyacentes es diagnóstica de cáncer. La tomografía con emisión de positrones con 18-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18-FDG PET, 18-*Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography*) es muy sensible para la detección de cáncer y puede utilizarse para detectar metástasis pequeñas o recurrencia local que pudiera no ser evidente en CT (fig. 379-14). Sin embargo, la FDG PET no es específica y, por tanto, no puede ser utilizada para diferenciar lesiones suprarrenales benignas de malignas. Las metástasis en ACC ocurren con más frecuencia al hígado y al pulmón.

No hay un sistema de estadificación para ACC, y el sistema Weiss no tiene valor pronóstico; el parámetro histopatológico pronóstico más importante es el índice de proliferación Ki67, donde un Ki67 <10% indica veloci-

CUADRO 379-6 Sistema de clasificación para la estadificación del carcinoma corticosuprarrenal

ETAPA ENSAT	ETAPA TNM	DEFINICIONES TNM
I	**T1,N0,M0**	T1, tumor ≤5 cm N0, negativo a ganglios linfáticos M0, sin metástasis a distancia
II	**T2,N0,M0**	T2, tumor >5 cm N0, negativo a ganglios linfáticos M0, sin metástasis a distancia
III	**T1-T2,N1,M0** **T3-T4,N0-N1,M0**	N1, ganglio(s) linfáticos positivos M0, sin metástasis a distancia T3, infiltración tumoral al tejido circundante T4, invasión tumoral a los órganos adyacentes o trombo tumoral venoso en la vena cava o en la vena renal
IV	**T1-T4,N0-N1,M1**	M1, presencia de metástasis a distancia

ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors; TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis (*tumor, node, metastasis*).

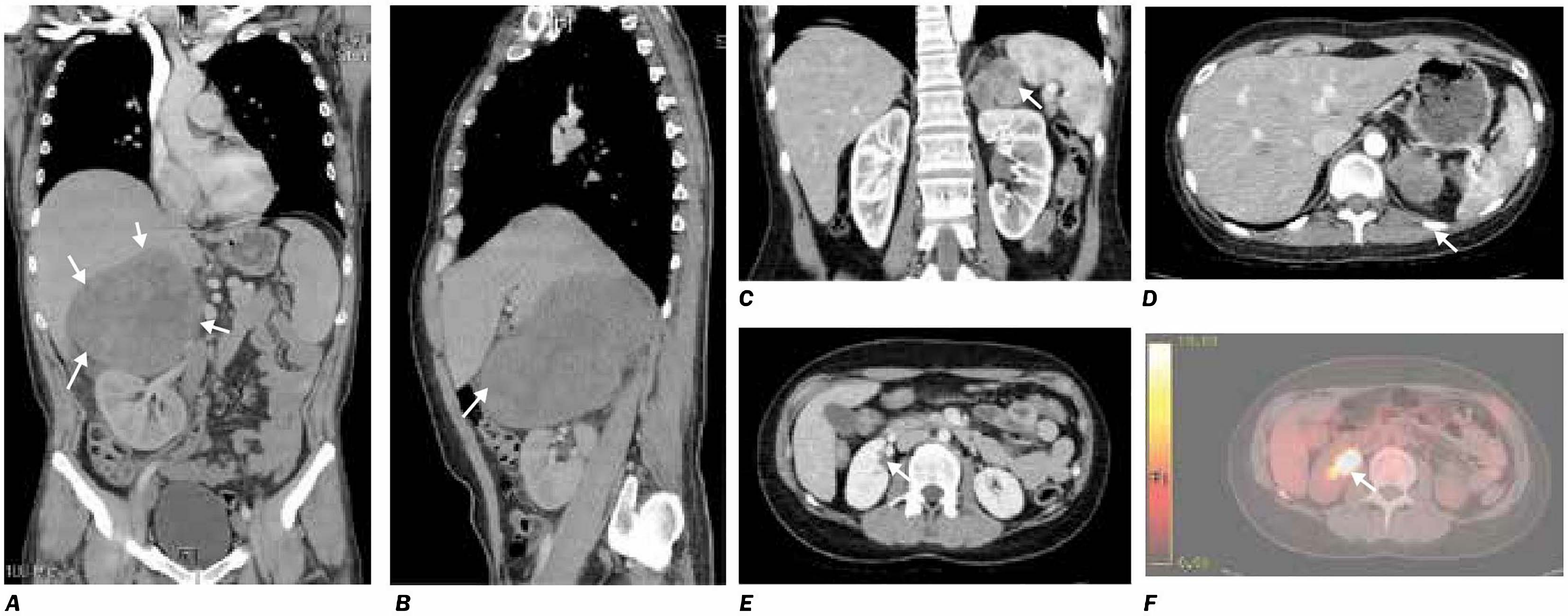


FIGURA 379-14 Estudios de imagen en el carcinoma corticosuprarrenal. MRI con proyecciones (***A***) frontal y (***B***) lateral, de un carcinoma corticosuprarrenal derecho que fue descubierto de manera incidental. CT con proyecciones (***C***) coronal y (***D***) transversal, en las que se observa un carcinoma corticosuprarrenal del lado derecho. Obsérvense los bordes irregulares y la estructura no homogénea. CT (***E***) y PET-CT (***F***) en las que se observa una metástasis peritoneal de un carcinoma corticosuprarrenal muy cercano al riñón derecho (*flecha*).

dad de crecimiento lenta a moderada, en tanto que un Ki67 ≥10% conlleva mal pronóstico, lo que incluye riesgo alto de recurrencia y progresión rápida.

El ACC sólo puede curarse con la detección temprana y la ablación quirúrgica completa. Los principales determinantes de mal pronóstico son la rotura de la cápsula durante la cirugía inicial, metástasis al momento del diagnóstico, el tratamiento inicial en un centro no especializado o por un cirujano no especializado. Si el tumor primario invade órganos adyacentes, debe considerarse la ablación en bloque de riñón y bazo para disminuir el riesgo de recurrencia, y la disección de ganglios linfáticos regionales puede reducir aún más este riesgo. Puede considerarse la cirugía en un paciente con metástasis si hay exceso grave de hormonas relacionado con el tumor. Esta indicación necesita sopesarse con el riesgo quirúrgico, lo que incluye complicaciones tromboembólicas y el retraso consiguiente en la introducción de otras opciones terapéuticas. Las personas con ACC confirmado y extirpación exitosa del tumor primario deben recibir tratamiento adyuvante con mitotano (o,p'DDD), sobre todo los pacientes con alto riesgo de recurrencia determinado por el tamaño tumoral >8 cm, signos histopatológicos de invasión vascular, invasión o rotura de la cápsula y un índice de proliferación Ki67 ≥10%. Si el paciente puede tolerar los efectos secundarios, el mitotano adyuvante debe continuarse por al menos 2 años. Es obligada la vigilancia periódica de las concentraciones plasmáticas de mitotano (límites terapéuticos de 14-20 mg/L; las complicaciones neurotóxicas son más frecuentes con cifras >20 mg/L). El mitotano por lo general se inicia con 500 mg tres veces al día, con un aumento gradual hasta una dosis máxima de 2 000 mg tres veces al día administrada por días (saturación en dosis altas) o semanas (saturación en dosis bajas) conforme se tolere. Una vez que se logran concentraciones plasmáticas de mitotano en límites terapéuticos, puede ajustarse la dosis para mantenerla dentro de los límites de 1 000-1 500 mg tres veces al día. El tratamiento con mitotano altera la biosíntesis de cortisol y, por tanto, se necesita la sustitución con glucorticoides, que debe administrarse al doble de la dosis administrada generalmente en la insuficiencia suprarrenal (es decir, 20 mg tres veces al día) ya que el mitotano aumenta la inactivación de glucocorticoides por la inducción de la actividad de CYP3A4 hepático. Éste también aumenta la globulina transportadora de cortisol circulante, con lo que disminuye la fracción biodisponible de cortisol libre. Las metástasis únicas pueden tratarse con cirugía o con ablación por radiofrecuencia, según sea apropiado. Si el tumor recurre o progresa durante el tratamiento con mitotano, se considera la quimioterapia citotóxica; el esquema establecido como primera línea es la combinación de cisplatino, etopósido y doxorrubicina, además de continuar con el mitotano. Las metástasis óseas dolorosas responden a la radiación. La supervivencia global en ACC aún es mala, con tasas de supervivencia a 5 años del 30 al 40%, y una mediana de supervivencia de 15 meses en ACC metastásico.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Epidemiología La prevalencia de insuficiencia suprarrenal permanente, bien documentada es de 5 en 10 000 en la población general. El origen más frecuente de la enfermedad es hipotalámico-hipofisario, con una prevalencia de 3 en 10 000, en tanto que la insuficiencia suprarrenal primaria tiene una prevalencia de 2 en 10 000. Casi la mitad de los últimos casos es adquirida, la mayor parte ocasionada por destrucción autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales; la otra mitad es de causa genética, ocasionada muy a menudo por distintos bloqueos enzimáticos en la esteroidogénesis suprarrenal que afectan la biosíntesis de glucocorticoides (p. ej., hiperplasia suprarrenal congénita).

Es mucho más común la insuficiencia suprarrenal que se presenta por la supresión del eje HPA como consecuencia del tratamiento con glucocorticoides exógenos, y se observa en 0.5 a 2% de la población en países desarrollados.

Etiología La *insuficiencia suprarrenal primaria* es ocasionada con más frecuencia por la suprarrenalitis autoinmunitaria. La suprarrenalitis autoinmunitaria aislada causa 30 a 40% de los casos, en tanto que 60 a 70% de los mismos presenta insuficiencia suprarrenal como parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario (APS, *autoimmune polyglandular syndrome*) **(cap. 408) (cuadro 379-7)**. La causa subyacente en 10% de las personas afectadas con APS es la APS1, también denominada poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). La APS1 se transmite con un patrón autosómico recesivo y es ocasionada por mutaciones en el gen regulador autoinmunitario *AIRE*. Las enfermedades autoinmunitarias asociadas se superponen con las observadas en APS2; sin embargo, pueden incluir alopecia total, hipoparatiroidismo primario y, en casos raros, linfoma. Los pacientes con APS1 presentan invariablemente candidosis mucocutánea crónica, que en general se manifiesta en la infancia y antecede a la insuficiencia suprarrenal por años o décadas. La APS2 es mucho más prevalente y de herencia poligénica, con asociaciones confirmadas con la región génica *HLA-DR3* en el complejo principal de histocompatibilidad y regiones génicas distintas que participan en la regulación inmunológica (*CTLA-4*, *PTPN22*, *CLEC16A*). Las enfermedades autoinmunitarias coincidentes más frecuentes son enfermedad tiroidea autoinmunitaria, vitiligo e insuficiencia ovárica primaria. Otras características menos frecuentes son diabetes tipo 1 y anemia perniciosa ocasionada por deficiencia de vitamina B_{12}.

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X tiene una incidencia de 1:20 000 varones y es ocasionada por mutaciones en el gen *X-ALD* que codifica la proteína transportadora de la membrana peroxisomal (ABCD1, *peroxisomal membrane transporter protein*), cuya alteración da como resultado la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (>24 átomos de carbono). Casi 50% de los casos se manifiesta en la infancia temprana con enfermedad de sustancia blanca que progresa con rapidez (ALD cerebral); 35% se presenta durante la adolescencia o en la vida adulta temprana con manifestaciones neurológicas indicativas de afectación del sistema nervioso periférico y de la mielina (AMN, adrenomieloneuropatía). En el restante 15%, la insuficiencia suprarrenal es la única manifestación. Las mutaciones distintas se manifiestan con penetrancia y fenotipos variables al interior de las familias afectadas.

CUADRO 379-7 Causas de insuficiencia suprarrenal primaria

DIAGNÓSTICO	GEN	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Síndrome poliglandular autoinmunitario 1 (APS1, *autoimmune polyglandular syndrome 1*)	*AIRE*	Hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea crónica, otras enfermedades autoinmunitarias, en pocos casos linfomas
Síndrome poliglandular autoinmunitario 2 (APS2, *autoimmune polyglandular syndrome 2*)	Asociaciones con HLA-DR3, CTL-4	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia ovárica primaria, vitiligo, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa
Suprarrenalitis autoinmunitaria aislada	Asociaciones con HLA-DR3, CTL4	
Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*)	*CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, POR*	Véase cuadro 379-10 **(cap. 383)**
Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea (CLAH, *congenital lipoid adrenal hyperplasia*)	*STAR, CYP11A1*	Trastorno de desarrollo sexual 46,XY, insuficiencia gonadal **(cap. 383)**
Hipoplasia suprarrenal congénita (AHC, *adrenal hypoplasia congenita*)	*NR0B1 (DAX-1), NR5A1 (SF-1)*	Trastorno de desarrollo sexual 46,XY, insuficiencia gonadal **(cap. 383)**
Adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatía (AMN)	*ABCD1*	Desmielinización del sistema nervioso central (ALD) o médula espinal y nervios periféricos (AMN)
Deficiencia familiar de glucocorticoides	*MC2R*	Talla baja
	MRAP	Ninguna
	STAR	Ninguna
	NNT	Ninguna
	TXNRD2	Ninguna
	MCM4	Retraso del crecimiento, deficiencia de linfocitos citolíticos naturales
Síndrome triple A	*AAAS*	Alácrima, acalasia, deterioro neurológico
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	*SLOS*	Enfermedad de la biosíntesis de colesterol asociada a retraso mental, malformaciones craneofaciales, retraso del crecimiento
Síndrome de Kearns-Sayre	Deleciones de DNA mitocondrial	Oftalmoplejía externa progresiva, degeneración retiniana pigmentaria, defectos de conducción cardiaca, insuficiencia gonadal, hipoparatiroidismo, diabetes tipo 1
Síndrome IMAGe	*CDKN1C*	Retraso del crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, anomalías genitales
Síndrome MIRAGE	*SAMD9*	Mielodisplasia, infección, restricción del crecimiento, fenotipos genitales, y enteropatía
Deficiencia de esfingosina-1-fosfato desmolasa	*SGPL1*	Síndrome nefrótico resistente a esteroides, inmunodeficiencia, defectos neurológicos, ictiosis, hipotiroidismo primario, criptorquidia
Infecciones suprarrenales		Tuberculosis, VIH, CMV, criptococosis, histoplasmosis, coccidiodomicosis
Infiltración suprarrenal		Metástasis, linfomas, sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
Hemorragia suprarrenal		Infección meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), síndrome antifosfolípido primario
Inducido por fármacos		Mitotano, aminoglutetimida, arbiraterona, trilostano, etomidato, ketoconazol, suramina, RU486
Suprarrenalectomía bilateral		Por ejemplo, en el tratamiento del síndrome de Cushing o después de nefrectomía bilateral

AIRE, regulador autoinmune; CMV, citomegalovirus; DSD, trastorno de desarrollo sexual (*disorder sex development*); MCR2, receptor a ACTH; MCM4, homólogo 4 deficiente en el mantenimiento de minicromosomas (*mini chromosome maintenance-deficient 4 homologue*); MRAP, proteína accesoria MC2R (*MC2R-accesory protein*); NNT, nicotinamida nucleótido transhidrogenasa (*nicotinamide nucleotide transhydrogenase*).

Las causas poco frecuentes de insuficiencia suprarrenal incluyen la destrucción de las glándulas suprarrenales como consecuencia de infección, hemorragia o infiltración (cuadro 379-7); la suprarrenalitis tuberculosa aún es una causa frecuente de enfermedad en países en vías de desarrollo. Las metástasis suprarrenales con poca frecuencia ocasionan insuficiencia suprarrenal, y esto ocurre sólo con metástasis bilaterales voluminosas.

Son poco comunes las causas innatas de insuficiencia suprarrenal primaria distintas de la hiperplasia suprarrenal congénita y ocasionan <1% de los casos. Sin embargo, su dilucidación ofrece información importante sobre el desarrollo y la fisiología suprarrenales. Las mutaciones que ocasionan insuficiencia suprarrenal primaria (cuadro 379-7) incluyen factores que regulan el desarrollo y la esteroidogénesis suprarrenal (DAX-1, SF-1), la biosíntesis de colesterol, la importación y desdoblamiento (DHCR7, StAR, CYP11A1), así como elementos de la vía de respuesta suprarrenal a ACTH (MC2R, MRAP) (fig. 379-5) y factores que participan en la regulación redox (NNT, TXNDR2) y en la reparación del DNA (MCM4, CDKN1C).

La *insuficiencia suprarrenal secundaria* es consecuencia de la disfunción del componente hipotalámico-hipofisario del eje HPA **(cuadro 379-8)**. Si se excluye la supresión yatrógena, la mayor parte de los casos se debe a tumores hipotalámicos o hipofisarios o su tratamiento por cirugía o radiación **(cap. 373)**. Causas más raras son la apoplejía hipofisaria, ya sea como consecuencia de un adenoma hipofisario infartado o por la reducción transitoria del aporte sanguíneo a la hipófisis durante cirugía o después de la hemorragia rápida asociada al parto, también llamada síndrome de Sheehan. La deficiencia aislada de ACTH rara vez es ocasionada por enfermedad autoinmunitaria o infiltración hipofisaria (cuadro 379-8). Las mutaciones en POMC, precursora de ACTH o en factores que regulan el desarrollo hipofisario son causas genéticas de deficiencia de ACTH (cuadro 379-8).

Manifestaciones clínicas En principio, las manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) se caracterizan por la pérdida de la secreción de glucocorticoides y de mineralocorticoides **(cuadro 379-9)**. En la insuficiencia suprarrenal secundaria sólo se observa deficiencia de glucocorticoides, la glándula suprarrenal se encuentra intacta y, por tanto, aún puede regularse mediante el sistema RAA. La secreción de andrógenos suprarrenales se altera tanto en la insuficiencia suprarrenal primaria como en la secundaria (cuadro 379-9). La enfermedad hipotalámica-hipofisaria puede ocasionar otras manifestaciones clínicas debido a la participación de otros ejes endocrinos (tiroides, gónadas, hormona del crecimiento, prolactina) o deterioro visual con hemianopsia bitemporal causada por compresión del quiasma. Es importante reconocer que la insuficiencia suprarrenal yatrógena ocasionada por supresión del eje HPA por glucocorticoides exógenos puede producir todos los síntomas asociados a deficiencia de glucocorticoides (cuadro 379-9), si los glucocorticoides exógenos de interrumpen de manera súbita. Sin embargo, los pacientes tendrán manifestaciones clínicas de síndrome de Cushing como resultado de la exposición excesiva a glucocorticoides.

La *insuficiencia suprarrenal crónica* se manifiesta con signos y síntomas relativamente inespecíficos, como fatiga y falta de energía, que suelen retrasar o pasar por alto el diagnóstico (p. ej., depresión o anorexia). Una característica distintiva de la insuficiencia suprarrenal primaria es la hiperpigmentación, que es ocasionada por un exceso de estimulación de ACTH sobre los melanocitos. La hiperpigmentación es más pronunciada en áreas cutáneas expuestas a mayor fricción o a fuerzas de cizallamiento, y aumenta con la exposición a la luz solar **(fig. 379-15)**. Por el contrario, en la insuficiencia suprarrenal secundaria, la piel tiene una palidez marcada por la falta de secreción de ACTH.

La hiponatremia es una característica bioquímica de la insuficiencia suprarrenal primaria y se identifica hasta en 80% de los pacientes al momento del diagnóstico, en tanto que la hiperpotasemia se presenta en 40% de los casos al momento del diagnóstico inicial. La hiponatremia es ocasionada sobre todo por deficiencia de mineralocorticoides, pero también pue-

CUADRO 379-8 Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria

DIAGNÓSTICO	GEN	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Tumores hipofisarios (adenomas endocrinos activos e inactivos; muy raro carcinoma)		Dependiendo del tamaño del tumor y de la localización: alteración de los campos visuales (hemianopsia bilateral), hiperprolactinemia, hipotiroidismo secundario, hipogonadismo, deficiencia de hormona del crecimiento
Otras tumoraciones que afectan la región hipotalámica-hipofisaria		Craneofaringioma, meningioma, ependimoma, metástasis
Radiación hipofisaria		Radiación administrada para tumores hipofisarios, tumores cerebrales o radiación craneoespinal en leucemia
Hipofisitis autoinmunitaria		Asociada con frecuencia al embarazo; puede presentarse como panhipopituitarismo o como deficiencia de ACTH aislada; puede estar asociada a enfermedad tiroidea autoinmunitaria, con menor frecuencia vitiligo, insuficiencia ovárica primaria, diabetes tipo 1, anemia perniciosa
Apoplejía/hemorragia hipofisaria		Infarto hemorrágico de adenomas hipofisarios grandes o infarto hipofisario secundario a hemorragia traumática grave (p. ej., cirugía o embarazo: síndrome de Sheehan)
Infiltración hipofisaria		Tuberculosis, actinomicosis, sarcoidosis, histiocitosis X, granulomatosis con poliangitis (Wegener), metástasis
Inducido por fármacos		Exceso crónico de glucocorticoides (endógenos o exógenos)
Deficiencia combinada de hormonas	*TBX19* (Tpit)	
Hipofisarias (CPHD)	*PROP-1*	Desarrollo progresivo de CPHD en el siguiente orden: GH, PRL, TSH, LH/FSH, ACTH
	HESX1	CPHD y displasia septoóptica
	LHX3	CPHD y limitación para girar el cuello, hipoacusia neurosensitiva
	LHX4	CPHD y anomalías cerebelosas
	SOX3	CPHD y retraso mental variable
Deficiencia de proopiomelanocortina (POMC)	*POMC*	Obesidad de inicio temprano, pigmentación roja del cabello

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; GH, hormona del crecimiento; LH/FSH, hormona luteinizante/hormona foliculoestimulante; PRL, prolactina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

CUADRO 379-9 Signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal

Signos y síntomas ocasionados por deficiencia de glucocorticoides
Fatiga, falta de energía
Pérdida de peso, anorexia
Mialgia, dolor articular
Fiebre
Anemia normocrómica, linfocitosis, eosinofilia
TSH un poco aumentada (debido a pérdida de inhibición por retroalimentación de la liberación de TSH)
Hipoglucemia (más frecuente en niños)
Hipotensión arterial, hipotensión postural
Hiponatremia (por pérdida de inhibición por retroalimentación de la liberación de AVP)
Signos y síntomas ocasionados por deficiencia de mineralocorticoides (sólo en insuficiencia suprarrenal primaria)
Dolor abdominal, náusea y vómito
Mareo, hipotensión postural
Deseo de consumir sal
Hipotensión arterial, hipotensión postural
Aumento de creatinina en suero (por pérdida de volumen)
Hiponatremia
Hiperpotasemia
Signos y síntomas ocasionados por deficiencia de andrógenos suprarrenales
Falta de energía
Piel seca y prurito (en mujeres)
Pérdida de libido (en mujeres)
Pérdida de vello púbico y axilar (en mujeres)
Otros signos y síntomas
Hiperpigmentación (sólo en insuficiencia suprarrenal primaria) [por exceso de péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC)]
Piel pálida con color de alabastro (sólo en insuficiencia suprarrenal secundaria) [por deficiencia de péptidos derivados de POMC]

AVP, arginina vasopresina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

de ocurrir en la insuficiencia suprarrenal secundaria por la disminución de la inhibición de ADH por cortisol, lo que resulta en un síndrome leve de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*). La deficiencia de glucocorticoides también ocasiona un aumento leve de las concentraciones de TSH que se normalizan en días a semanas después del inicio de la sustitución con glucocorticoides.

La insuficiencia suprarrenal aguda También llamada crisis suprarrenal, suele presentarse después de un periodo prolongado de manifestaciones inespecíficas y se observa con más frecuencia en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, por pérdida de la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides. La hipotensión ortostática puede progresar a choque hipovolémico. La insuficiencia suprarrenal puede imitar manifestaciones de abdomen agudo con dolor abdominal, náusea, vómito y fiebre. En algunos casos, la presentación inicial puede asemejar una enfermedad neurológica, con menor reactividad que progresa a estupor y coma. Una enfermedad concomitante, cirugías u otro factor de tensión fisiológica o aumento de la inactivación de glucocorticoides (p. ej., hipertiroidismo) pueden desencadenar una crisis suprarrenal. Los datos prospectivos indican 8.3 crisis suprarrenales y 0.5 muertes relacionadas con crisis suprarrenal por 100 años-paciente.

Diagnóstico Éste se establece con la prueba corta de cosintropina, un instrumento seguro y confiable con excelente valor diagnóstico predictivo (fig. 379-16). El umbral para la insuficiencia se define por lo general como concentraciones de cortisol <450 a 500 nmol/L (16-18 µg/100 mL) con muestras obtenidas 30 a 60 min después de la estimulación con ACTH; el umbral exacto depende del análisis con que se cuente, con límites generalmente menores para análisis basados en espectrometría de masa. Durante la fase inicial de la alteración del HPA (p. ej., durante las 4 semanas de la insuficiencia hipofisaria), los pacientes aún pueden responder a la estimulación exógena con ACTH. En esta circunstancia, la prueba de tolerancia a la insulina es otra opción, pero es más invasiva y debe realizarse sólo bajo vigilancia especializada (véase antes). La inducción de hipoglucemia está contraindicada en individuos con diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o antecedentes de crisis convulsivas. Las mediciones al azar de cortisol en suero tienen poca utilidad diagnóstica, porque las concentraciones basales de cortisol pueden estar bajas de manera coincidente por el ritmo diurno fisiológico de la secreción de cortisol (fig. 379-3). De manera similar, muchos pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria tienen concentraciones basales de cortisol relativamente normales, pero no desencadenan una respuesta apropiada de cortisol después de la administración de ACTH, lo cual puede identificarse sólo con pruebas de estimulación. Es importante señalar que las pruebas para establecer el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal no deben retrasar el tratamiento. Por tanto, en una persona con sospecha de crisis suprarrenal, es razonable obtener los niveles de cortisol basal, administrar tratamiento de sustitución y posponer las pruebas formales de estimulación hasta después.

Una vez que se ha confirmado la insuficiencia suprarrenal, el siguiente paso es medir la ACTH en plasma; concentraciones altas o inapropiadamente bajas definen el origen primario y secundario de la enfermedad, respectivamente (fig. 379-16). La renina aumentada en plasma confirmará la presencia de deficiencia de mineralocorticoides en la insuficiencia suprarrenal primaria. Al momento del diagnóstico, los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria deben contar con estudios iniciales de autoanticuerpos contra esteroides como un marcador de suprarrenalitis autoinmunitaria. Si estas pruebas son negativas, está indicado el estudio de suprarrenales con CT para investigar posible hemorragia, infiltración o masas. En pacientes varones con autoanticuerpos negativos en plasma, se deben cuantifi-

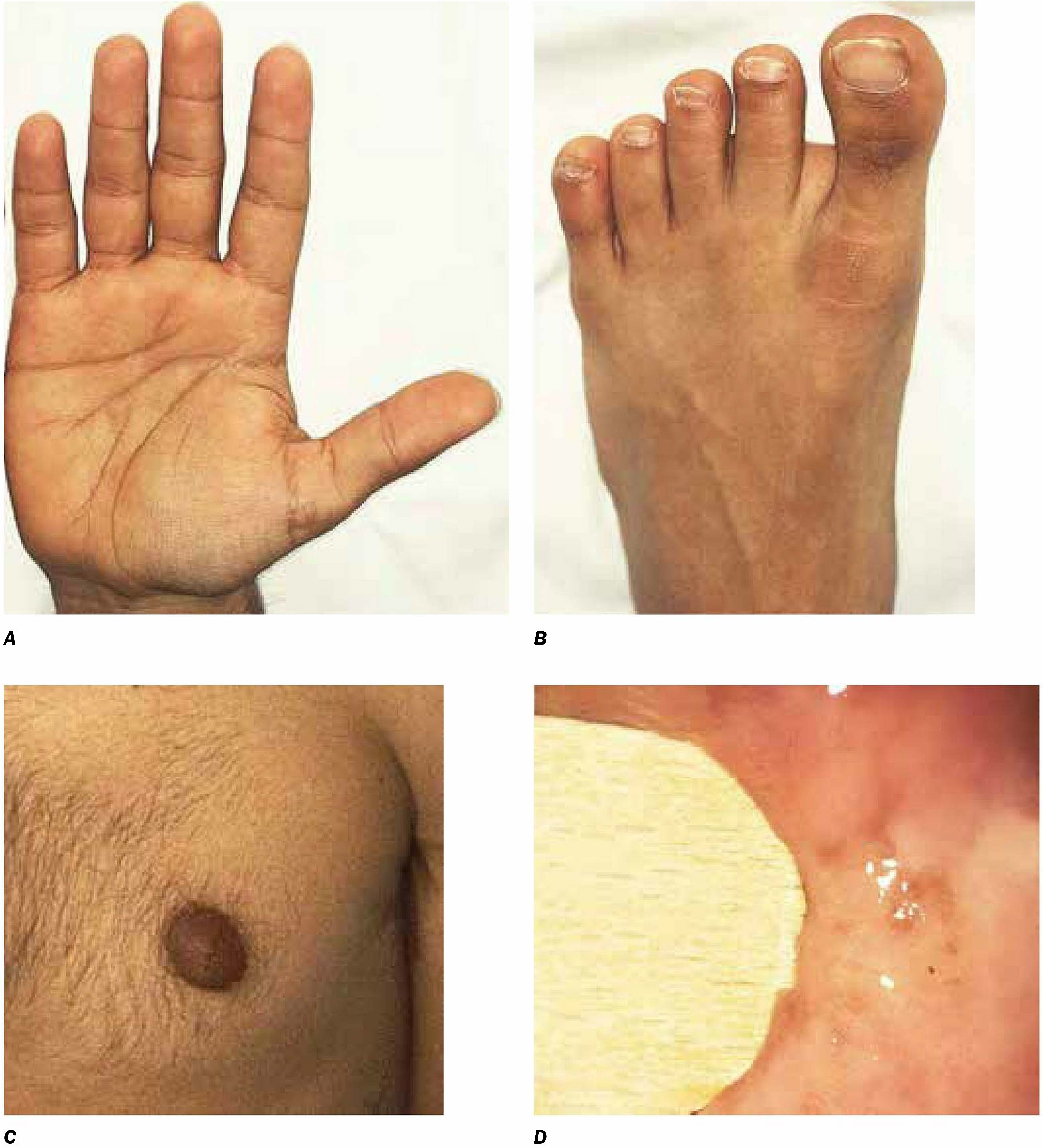


FIGURA 379-15 Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Addison. Nótese la hiperpigmentación en áreas de mayor fricción, como (***A***) pliegues palmares, (***B***) dorso del pie, (***C***) pezones y axila y (***D***) hiperpigmentación en placa de la mucosa bucal.

car ácidos grasos de cadena muy larga para excluir X-ALD. Deben realizarse estudios de imagen con MRI para hipotálamo e hipófisis en personas con ACTH inapropiadamente baja en presencia de déficit confirmado de cortisol. Deben investigarse con cuidado las manifestaciones que sugieren apoplejía hipofisaria previa, como cefalea grave de inicio súbito o antecedentes de traumatismo cráneoencefálico, en particular en pacientes sin lesión evidente en MRI.

TRATAMIENTO

Insuficiencia suprarrenal aguda

Este trastorno requiere el inicio inmediato de rehidratación, por lo general con solución salina a velocidad inicial de 1 L/h con vigilancia cardiaca continua. La sustitución con glucocorticoides debe iniciarse mediante la inyección en bolo de 100 mg de hidrocortisona, seguida de la administración de 200 mg de hidrocortisona en 24 h, ya sea en infusión continua o con inyecciones en bolo IV o IM. La sustitución de mineralocorticoides debe iniciarse cuando la dosis diaria de hidrocortisona se ha disminuido a <50 mg porque las dosis altas de hidrocortisona brindan suficiente estimulación de los receptores de mineralocorticoides.

La **sustitución con glucocorticoides** para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal crónica debe administrarse en una dosis que sustituya la producción fisiológica diaria de cortisol, que por lo general se logra con la administración oral de 15 a 25 mg de hidrocortisona en dos o tres dosis divididas. El embarazo exige un aumento de 50% en la dosis de hidrocortisona durante el último trimestre. En todos los pacientes, al menos la mitad de la dosis diaria debe administrarse en la mañana. En la actualidad, las preparaciones disponibles de glucocorticoides no reproducen el ritmo fisiológico de secreción del cortisol (fig. 379-3). Los glucocorticoides de larga acción como la prednisolona o la dexametasona no son los preferidos porque ocasionan una exposición aumentada a glucocorticoides por la activación prolongada de receptores de glucocorticoides en periodos de secreción fisiológicamente baja de cortisol. No hay equivalencias bien establecidas de dosis, pero como guía, la equipotencia puede asumirse en 1 mg de hidrocortisona, 1.6 mg de acetato de cortisona, 0.2 mg de prednisolona, 0.25 mg de prednisona y 0.025 mg de dexametasona.

La monitorización de la sustitución con glucocorticoides se basa sobre todo en los antecedentes y la exploración física de signos y síntomas sugestivos de menor o mayor sustitución de glucocorticoides, lo que incluye la valoración del peso corporal y de la presión sanguínea. La ACTH en plasma, el cortisol libre en orina de 24 h o las curvas diarias de cortisol en suero muestran si se tomó o no la hidrocortisona, pero no ofrecen información confiable de la calidad de la sustitución. En personas con insuficiencia suprarrenal primaria aislada, la vigilancia debe incluir estudios de detección de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, y las mujeres deben estar enteradas de la posibilidad de insuficiencia ovárica primaria. El tratamiento suprafisiológico de glucocorticoides con dosis equivalentes a 30 mg de hidrocortisona o más afecta el metabolismo óseo, y estos pacientes deben contar con mediciones regulares de la densidad mineral ósea. Todas las personas con insuficiencia suprarrenal necesitan saber de la necesidad de ajustar la dosis de glucocorticoides en situaciones de estrés. En general, estos

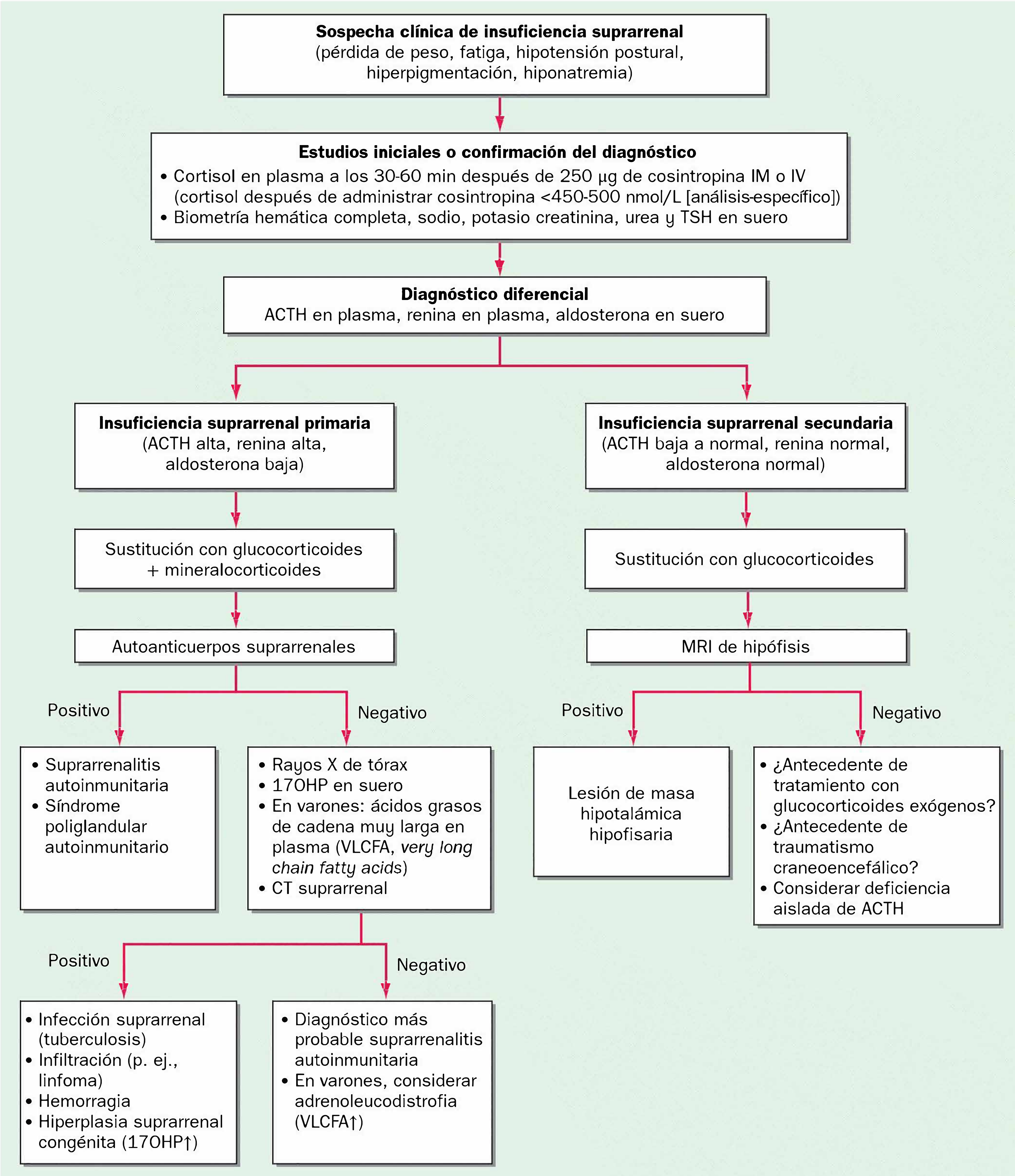


FIGURA 379-16 Tratamiento del paciente con sospecha de insuficiencia suprarrenal. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CBC, biometría hemática completa (*complete blood count*); MRI, imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*); PRA, actividad de renina plasmática (*plasma renin activity*); TSH, hormona estimulante de la tiroides.

ajustes consisten en duplicar la dosis oral habitual de glucocorticoides en el caso de enfermedades concomitantes con fiebre y reposo en cama, así como la necesidad de inyecciones de hidrocortisona con dosis diaria de 100 mg en casos de vómito prolongado, cirugía o traumatismo. Todos los pacientes, pero en particular los que viven o viajan a regiones con acceso difícil a los servicios de salud, deben llevar un equipo de emergencia para autoinyección de hidrocortisona, además de sus brazaletes y tarjetas de emergencia de uso de esteroides, y deben recibir capacitación sobre cómo utilizarlo.

La **sustitución con mineralocorticoides** en la insuficiencia suprarrenal primaria se inicia con una dosis de 100 a 150 μg de fludrocortisona. Para evaluar la conveniencia del tratamiento, se toma la presión arterial, en posición sedente y de pie, a fin de detectar una disminución postural que sugiera hipovolemia. Además, deben medirse con frecuencia el sodio en suero, potasio y renina plasmática. Las concentraciones de renina deben mantenerse en los límites altos normales de referencia. Los cambios de dosis de glucocorticoides también pueden afectar la sustitución de mineralocorticoides, porque el cortisol también se une al receptor de mineralocorticoides; 40 mg de hidrocortisona equivalen a 100 μg de fludrocortisona. En pacientes que viven o viajan a regiones con condiciones climáticas calurosas o tropicales, la dosis de fludrocortisona debe aumentarse de 50 a 100 μg durante el verano. También es necesario ajustar las dosis de mineralocorticoides durante el embarazo, por la actividad antimineralocorticoide de la progesterona, pero se necesita con menos frecuencia que el ajuste de dosis de hidrocortisona. La renina en plasma no sirve como método de vigilancia durante el embarazo, porque la renina aumenta de manera fisiológica durante la gestación.

La **sustitución de andrógenos suprarrenales** es una opción en personas con falta de energía, a pesar de la sustitución óptima de glucocorticoides y mineralocorticoides. También puede estar indicada en mujeres con características de deficiencia de andrógenos, lo que incluye pérdida de la libido. La sustitución con andrógenos suprarrenales puede lograrse con la administración de 25 a 50 mg de DHEA una vez al día. El tratamiento se supervisa con la cuantificación de DHEAS, androstenediona, testosterona y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*), 24 h después de la última dosis de DHEA.

CUADRO 379-10 Variantes de hiperplasia suprarrenal congénita

VARIANTE	GEN	IMPACTO SOBRE LA BIOSÍNTESIS DE ESTEROIDES	ESTEROIDES EN SUERO (Y ORINA) COMO MARCADORES DIAGNÓSTICOS
Deficiencia de 21 hidroxilasa (21OHD)	*CYP21A2*	Deficiencia de glucocorticoides, deficiencia de mineralocorticoides, exceso de andrógenos suprarrenales	17-hidroxiprogesterona, 21 desoxicortisol (pregnanetriol, 17-hidroxipregnenolona, pregnanetriolona)
Deficiencia de 11β-hidroxilasa (11OHD)	*CYP11B1*	Deficiencia de glucocorticoides, exceso de mineralocorticoides, exceso de andrógenos suprarrenales	11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona (tetrahidro-11-desoxicortisol, tetrahidro-11-desoxicorticosterona)
Deficiencia de 17α-hidroxilasa (17OHD)	*CYP17A1*	(Deficiencia de glucocorticoides), exceso de mineralocorticoides, deficiencia de andrógenos	11-desoxicorticosterona, corticosterona, pregnenolona, progesterona (tetrahidro-11-desoxicorticosterona, tetrahidrocorticosterona, pregnenediol, pregnanediol)
Deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3bHSDD)	*HSD3B2*	Deficiencia de glucocorticoides (deficiencia de mineralocorticoides), exceso de andrógenos suprarrenales (mujeres y varones), deficiencia de andrógenos gonadales (varones)	17-hidroxipregnanolona (pregnanetriol)
Deficiencia de P450 oxidorreductasa (PORD)	*POR*	Deficiencia de glucocorticoides (exceso de mineralocorticoides), exceso de andrógenos prenatales y deficiencia de andrógenos posnatales, malformaciones esqueléticas	Pregnenolona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona (pregnanediol, pregnanetriol)

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

(Cap. 383) La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) es ocasionada por mutaciones en genes que codifican enzimas esteroidogénicas que participan en la biosíntesis de glucocorticoides (*CYP21A2, CYP17A1, HSD3B2, CYP11B1*) o en el cofactor enzimático P450 oxidorreductasa que sirve como un donador de electrones para CYP21A2 y CYP17A1 (fig. 379-1). Invariablemente, las personas afectadas por CAH presentan deficiencia de glucocorticoides. De acuerdo con el paso exacto del bloqueo enzimático, también pueden ocasionar producción excesiva de mineralocorticoides o deficiencia en la producción de esteroides sexuales **(cuadro 379-10)**. Es fácil establecer el diagnóstico de CAH con la cuantificación de los esteroides previos a los distintos bloqueos enzimáticos, ya sea en suero o en orina, de preferencia con el análisis basado en espectrometría de masa (cuadro 379-10).

Las mutaciones en *CYP21A2* son la causa más prevalente de CAH y causan 90 a 95% de los casos. La deficiencia de 21 hidroxilasa altera la biosíntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides (fig. 379-1), con disminución de la retroalimentación negativa a través del eje HPA. Esto lleva a una mayor liberación hipofisaria de ACTH, que dirige el aumento de la biosíntesis de precursores de andrógenos suprarrenales y el consiguiente exceso de andrógenos. El grado de alteración en la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides depende de la gravedad de las mutaciones. Las principales mutaciones de pérdida de función resultan en deficiencia combinada de glucocorticoides y mineralocorticoides (CAH clásica, de presentación neonatal), en tanto que las mutaciones menos graves sólo afectan la biosíntesis de glucocorticoides (CAH virilizante simple, de presentación neonatal o en la infancia temprana). Las mutaciones más leves ocasionan el fenotipo clínico menos grave, la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, que suele manifestarse en la adolescencia y el comienzo de la vida adulta, con producción de glucocorticoides conservada.

El exceso de andrógenos está presente en todos los pacientes y se manifiesta con una amplia variedad fenotípica, que va de virilización grave de los genitales externos en niñas recién nacidas (p. ej., trastorno de desarrollo sexual 46,XX) a hirsutismo y oligomenorrea que simula el fenotipo de síndrome de ovarios poliquísticos en mujeres jóvenes con CAH no clásica. En países que no realizan detección neonatal de CAH, los varones con CAH clásica por lo general se presentan con crisis suprarrenales que ponen en riesgo la vida, en las primeras semanas de vida (crisis de pérdida de sal); un genotipo virilizante simple se manifiesta en la infancia temprana con pseudopubertad precoz y edad ósea avanzada, mientras los varones con CAH no clásica por lo general se detectan sólo con estudios familiares.

El tratamiento con glucocorticoides es más complejo que para otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria, porque no sólo se necesita sustituir los glucocorticoides faltantes, sino también controlar la ACTH aumentada y el consiguiente exceso de andrógenos. El tratamiento actual se dificulta ante la falta de preparaciones de glucocorticoides que imiten el perfil de secreción diurna de cortisol, lo que resulta en un periodo prolongado de estimulación con ACTH y la producción subsecuente de andrógenos durante las primeras horas de la mañana. En la infancia, son metas importantes del tratamiento con glucocorticoides optimizar el desarrollo puberal y el crecimiento, además de prevenir las crisis suprarrenales y tratar el trastorno de desarrollo sexual 46,XX. En adultos, el objetivo cambia a preservar la fertilidad y prevenir los efectos secundarios del exceso de tratamiento con glucocorticoides, sobre todo el síndrome metabólico y la osteoporosis. La fertilidad puede afectarse en mujeres por la oligomenorrea/amenorrea con anovulación crónica como consecuencia del exceso de andrógenos. Los varones pueden presentar los denominados tumores testiculares de restos suprarrenales **(fig. 379-17)**. Éstos consisten en células hiperplásicas con características suprarrenocorticales y gonadales localizadas en la red testicular y no deben confundirse con tumores testiculares. Los tumores testiculares de restos suprarrenales pueden alterar la producción de espermatozoides e inducir fibrosis que puede ser irreversible.

TRATAMIENTO

Hiperplasia suprarrenal congénita

La hidrocortisona es una buena opción de tratamiento para evitar las crisis suprarrenales, pero puede necesitarse prednisolona de acción prolongada para controlar el exceso de andrógenos. En niños, la hidrocortisona se administra en dosis divididas de 1 a 1.5 veces la tasa de producción normal de cortisol (casi 10 a 13 mg/m^2 por día). En adultos, si no es suficiente la hidrocortisona, los glucocorticoides de acción intermedia (p. ej., la prednisona) pueden administrarse en la menor dosis necesaria para suprimir el exceso de producción de andrógenos. Para lograr la fertilidad, a veces se necesita tratamiento con dexametasona, pero sólo deberá administrarse durante el periodo más corto posible, para limitar los efectos metabólicos secundarios adversos. La vigilancia bioquímica debe incluir androstenediona y testosterona, con la meta de alcanzar el intervalo de referencia normal específico para cada sexo. La 17-hidroxiprogesterona (17OHP, *17-hydroxyprogesterone*) es un marcador útil de tratamiento excesivo, señalado por concentraciones de 17OHP dentro del intervalo normal de individuos sanos. El tratamiento excesivo con glucocorticoides puede suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Por tanto, el tratamiento necesita ajustarse con cuidado para controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las dosis de estrés de glucocorticoides deben ser del doble o el triple de la dosis diaria en casos de cirugía, enfermedad aguda o traumatismo grave. La CAH mal controlada puede ocasionar hiperplasia corticosuprarrenal, que le da el nombre a la enfermedad y puede presentarse como hiperplasia macronodular posterior al exceso de ACTH de larga duración (fig. 379-17). Las áreas nodulares pueden desarrollar producción autónoma de andrógenos suprarrenales y no responder al tratamiento con glucocorticoides.

Las necesidades de mineralocorticoides cambian durante la vida y son mayores en los niños, lo que se explica por la resistencia relativa a los mineralocorticoides que disminuye con la maduración continua del riñón. En general, los niños con CAH reciben sustitución con mineralocorticoides y sal. Sin embargo, en los adultos jóvenes con CAH debe revalorarse la reserva de mineralocorticoides. La renina en plasma debe vigilarse de manera periódica y mantenerse en la mitad superior del intervalo de referencia normal.

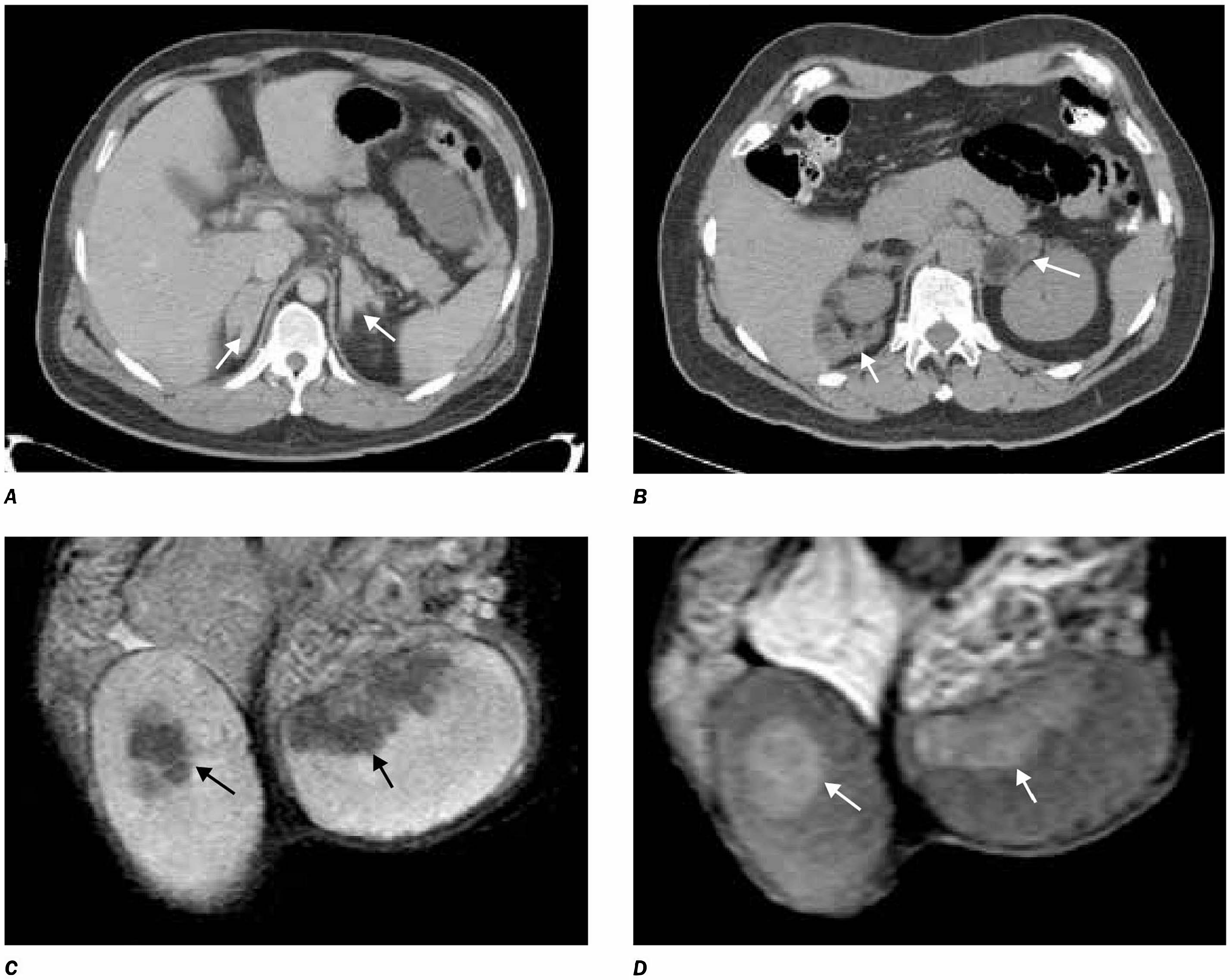


FIGURA 379-17 Imágenes en hiperplasia suprarrenal congénita. CT de suprarrenales que muestra hiperplasia bilateral homogénea en un paciente joven con CAH clásica (***A***) e hiperplasia macronodular bilateral (***B***) en un paciente de edad madura con CAH clásica y mal control de la enfermedad a largo plazo. MRI ponderada en T1 (***C***) y ponderada en T2 (***D***) con imágenes que muestran tumores testiculares bilaterales de restos suprarrenales (*flechas*) en un paciente joven con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal. *(Cortesía de N. Reisch.)*

LECTURAS ADICIONALES

Arlt W *et al*.: Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. JCI Insight 2017 April 20;2(8). pii: 93136. doi: 10.1172/jci.insight.93136. [Epub ahead of print]

Bancos I *et al*.: Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Lancet Diabetes Endocrinol 3:216, 2015.

Berr CM *et al*.: Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology. J Clin Endocrinol Metab 100:1300, 2015.

Bornstein SR *et al*.: Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 101:364, 2016.

Dinnes J *et al*.: Management of endocrine disease: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: A systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 175:R51, 2016.

El-Maouche D *et al*.: Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2017 May 30. pii: S0140-6736(17)31431-9. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9. [Epub ahead of print]

Fassnacht M *et al*.: Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol 175:G1, 2016.

Lodish M, Stratakis CA: A genetic and molecular update on adrenocortical causes of Cushing syndrome. Nat Rev Endocrinol 12:255, 2016.

Loriaux DL: Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med 376:1451, 2017.

Mallappa A *et al*.: A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 100:1137, 2015.

Nieman LK *et al*.: Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 100:2807, 2015.

Turcu AF *et al*.: Single-dose study of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in women with 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 101:1174, 2016.

Williams TA *et al*.: Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: An international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. Lancet Diabetes Endocrinol 5:689, 2017.

Young WF Jr: The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 101:1889, 2016.

380 Feocromocitoma

Hartmut P. H. Neumann

Los feocromocitomas y los paragangliomas son tumores productores de catecolaminas provenientes del sistema nervioso simpático o parasimpático. Estas neoplasias pueden surgir en forma esporádica o heredarse como partes del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2, *multiple endocrine neoplasia type 2*), enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) u otros síndromes que se asocian con feocromocitomas. El diagnóstico de feocromocitoma identifica una causa potencialmente reversible de hipertensión, y su extirpación evita crisis hipertensivas que pueden ser letales. El cuadro inicial es variable y va de un incidentaloma suprarrenal hasta un paciente con crisis hipertensivas asociadas con complicaciones cerebrovasculares o cardiacas.

EPIDEMIOLOGÍA

El feocromocitoma se describió por primera vez en 1800 por Charles Sugrue de Cork, Irlanda, y los hallazgos histológicos se informaron inicialmente por Felix Fraenkel y Max Schottelius de Friburgo, Alemania, en

1886. Se ha calculado que el feocromocitoma afecta de dos a ocho de cada millón de personas al año y que en promedio 0.1% de sujetos hipertensos tiene una neoplasia de ese tipo. La media de edad en el momento del diagnóstico es a los 40 años, si bien los tumores pueden surgir desde el inicio de la niñez hasta etapas avanzadas de la vida. La "regla de los dieces" referida a los feocromocitomas indica que, en promedio, 10% son bilaterales, 10% son extrasuprarrenales y 10% son cancerosos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los feocromocitomas y los paragangliomas son neoplasias muy vascularizadas que provienen de células derivadas de tejido paraganglionar simpático (como la médula suprarrenal o el tronco simpático) o parasimpático (como el cuerpo carotídeo, el glomus timpánico, el glomus yugular o el vagal) **(fig. 380-1)**. El término *feocromocitoma* refleja el color oscuro de su parénquima ocasionado por la oxidación cromafínica de catecolaminas. Se han utilizado diversos nombres para describir estos tumores en cuestión, pero muchos clínicos utilizan el de feocromocitoma para describir los tumores sintomáticos productores de catecolaminas, como los situados en el espacio retroperitoneal extrasuprarrenal, la pelvis y el tórax. El término *paraganglioma* se usa para describir las neoplasias productoras de catecolaminas en la base del cráneo y en el cuello; estos tumores secretan muy pocas catecolaminas o no las secretan. A diferencia del lenguaje clínico coloquial, la OMS restringe el término *feocromocitoma* a los tumores suprarrenales y aplica el de *paraganglioma* a los tumores localizados en todas las demás regiones.

Se desconoce la causa de los feocromocitomas y paragangliomas esporádicos. A pesar de ello, 25 a 33% de los enfermos tiene un cuadro hereditario que incluye mutaciones en la línea germinativa de los genes clásicamente reconocidos: *RET* (reordenado durante la transfección, re*arrenged during* t*ransfection*), *VHL*, *NF1* (neurofibromatosis tipo 1), *SDHB*, *SDHC* y *SDHD* (subunidades de SDH), o en los genes identificados recientemente: *SDHA*, *SDHAF2*, *TMEM127* (proteína transmembranal 127), *MAX* (factor X asociado a myc, *myc-associated factor X*), *FH* (fumarato hidratasa), *PDH1*, *PDH2* (piruvato deshidrogenasas), *HIF1alpha* (factor inducible por hipoxia, *hypoxia-inducible factor*), *MDH2* (malato deshidrogenasa) y *KIF1Bβ* (miembro de la familia de las cinesinas). Se ha demostrado la inactivación bialélica, una característica de los genes supresores de tumor, en *VHL*, *NF1* y *SDHx*, *TMEM127*, *MAX*, *FH*, *PDH1*, *PDH2*, *MDH2* y *KIF1Bβ*. En tanto que las mutaciones de *RET*, que es un protooncogén, desencadenan la actividad de cinasa de tirosina del receptor. La succinato deshidrogenasa (SDH) es una enzima del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria mitocondrial. La proteína VHL es un componente de la ligasa de ubiquitina E3. Las mutaciones de *VHL* disminuyen la degradación de proteína, de lo cual resulta una regulación positiva de los componentes que intervienen en la progresión del ciclo celular, el metabolismo de la glucosa y la "captación" de oxígeno. En la actualidad, los genes de susceptibilidad a feocromocitoma y paraganglioma se atribuyen a dos grupos. Las mutaciones del grupo 1 se asocian con pseudohipoxia y señalización aberrante del factor de crecimiento vascular endotelial (*VHL*, *PHD*, *FH* o *SDHx* [subunidades de SDH]), mientras que las mutaciones del grupo 2 se asocian con activación anormal de vías de señalización de cinasas (*RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX* o *KIF1Bβ*).

CUADRO 380-1 Manifestaciones clínicas asociadas con feocromocitoma, ordenadas por frecuencia de ocurrencia

1. Cefaleas	10. Pérdida de peso
2. Ataques de sudoración	11. Respuesta paradójica a fármacos antihipertensivos
3. Palpitaciones y taquicardia	12. Poliuria y polidipsia
4. Hipertensión sostenida o paroxística	13. Estreñimiento
5. Ataques de ansiedad y pánico	14. Hipotensión ortostática
6. Palidez	15. Miocardiopatía dilatada
7. Náusea	16. Eritrocitosis
8. Dolor abdominal	17. Hiperglucemia
9. Debilidad	18. Hipercalcemia

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico es tan variable que al feocromocitoma se le ha denominado el "gran simulador" **(cuadro 380-1)**. Entre los síntomas iniciales son típicos los episodios de palpitaciones, cefalea e hiperhidrosis (sudoración profusa) y constituyen la tríada clásica. La presencia de las tres manifestaciones, en asociación con hipertensión, aumenta las posibilidades de que se trate de un feocromocitoma. Por otra parte, la neoplasia puede ser asintomática durante años y algunos tumores han alcanzado tamaño importante antes de que la persona percibiera los síntomas.

El signo predominante es la hipertensión. En forma clásica, los enfermos tienen la variante episódica de ella, pero también es frecuente la hipertensión sostenida. Las crisis catecolamínicas pueden originar insuficiencia cardiaca, edema pulmonar, arritmias y hemorragia intracraneal. Durante los episodios de liberación de la hormona, que surgen con intervalos muy diferentes, la persona está ansiosa, pálida y muestra taquicardia y palpitaciones. Los paroxismos por lo general duran menos de 1 h y pueden desencadenarse por cirugía, cambios de posición, ejercicio, embarazo, micción (en particular en feocromocitomas de la vejiga) y diversos fármacos (como antidepresivos tricíclicos, opioides y metoclopramida).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la documentación del exceso de catecolaminas, por métodos bioquímicos y la localización del tumor por medio de estudios de imágenes. Ambas modalidades tienen igual importancia, aunque por costumbre lo primero que se hace es cuantificar las catecolaminas o las metanefrinas (sus metabolitos metilados).

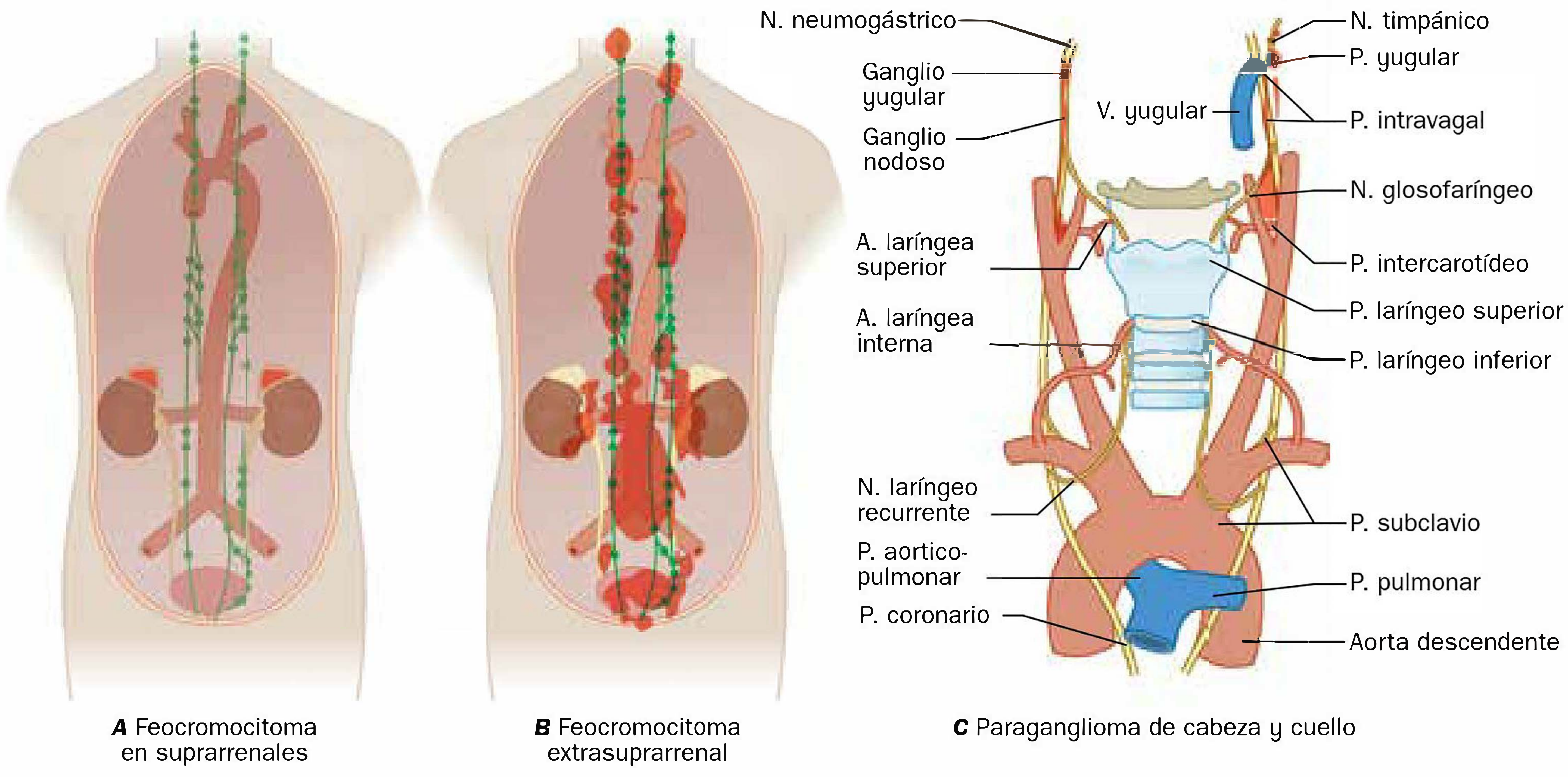


FIGURA 380-1 Sistema paraganglionar y sitios topográficos (en rojo) donde aparecen feocromocitomas y paragangliomas. *(A, B, con autorización de WM Manger, RW Gifford, Clinical and experimental pheochromocytoma. Cambridge Blackwell Science, 1996, y C, con autorización de GG Glenner, PM Grimley, Tumors of the Extra-adrenal Paraganglion System [including Chemoreceptors], Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 9. Washington, DC, AFIP, 1974.)*

CUADRO 380-2 Métodos bioquímicos y estudios de imágenes utilizados para el diagnóstico de feocromocitoma y paraganglioma

MÉTODO DIAGNÓSTICO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Estudios de orina de 24 h		
Concentración de catecolaminas	+++	+++
Metanefrinas fraccionadas	++++	++
Metanefrinas totales	+++	++++
Estudios en plasma		
Catecolaminas	+++	++
Metanefrinas libres	++++	+++
Estudios de imagen		
CT	++++	+++
MRI	++++	+++
MIBG/gammagrafía	+++	++++
Gammagrafía de receptores de somatostatina[a]	++	++
PET/CT con ^{18}fluoro-DOPA	+++	++++

[a] Valores particularmente elevados en paragangliomas de cabeza y cuello.

MIBG, metayodobencilguanidina; PET/CT, tomografía por emisión de positrones más tomografía computarizada. Para resultados bioquímicos, la puntuación corresponden globalmente a tasas de sensibilidad y especificidad como sigue: ++, <85%; +++, 85-95% y ++++, >95%.

Estudios bioquímicos Los feocromocitomas y los paragangliomas biosintetizan y almacenan catecolaminas y entre ellas están la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina. Entre los elementos básicos del diagnóstico están el incremento de las concentraciones plasmáticas y urinarias de las catecolaminas y de las metanefrinas. La actividad hormonal de los tumores es fluctuante, por lo cual hay una enorme variación entre las cuantificaciones seriadas de las catecolaminas. Por otra parte, muchos tumores generan continuamente metabolitos O-metilados, detectados por cuantificaciones de metanefrinas.

Las catecolaminas y las metanefrinas se cuantifican con métodos diferentes, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento, prueba de ELISA y cromatografía líquida/espectrometría de masas. Dentro del marco clínico en que surja la sospecha de feocromocitoma (p. ej., si las cifras obtenidas con tales técnicas aumentan tres veces el límite superior de lo normal) es muy probable que sí exista, sin importar el estudio realizado. Pero, como se resume en el **cuadro 380-2**, es muy variable la sensibilidad y la especificidad de los estudios bioquímicos que se practican y dichas diferencias son importantes cuando se valoran pacientes con incremento marginal de diferentes compuestos. Se practican de forma generalizada y se usan a menudo como métodos iniciales de valoración, estudios en orina que cuantifican metanefrinas (totales o fraccionadas) y catecolaminas. De los estudios mencionados los más sensibles son los de las metanefrinas fraccionadas y las catecolaminas. Los estudios en plasma son más cómodos e incluyen cuantificaciones de catecolaminas y metanefrinas. Las cuantificaciones de metanefrinas en plasma son las más sensibles y también las menos susceptibles de generar falsos positivos por estrés, incluida la punción venosa. La incidencia de resultados falsos positivos ha disminuido con la introducción de nuevos métodos, pero las respuestas al estrés fisiológico y los fármacos que incrementan la concentración de catecolaminas siguen ocasionando confusión en los resultados. Como las neoplasias son relativamente raras, es posible que los incrementos marginales sean resultados positivos falsos. En tales circunstancias, es importante excluir la dieta o la exposición a fármacos (supresión del uso de levodopa, simpaticomiméticos, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, α y β bloqueadores) que pudieran ocasionar falsos positivos y entonces repetir las pruebas o llevar a cabo una prueba de supresión con clonidina (cuantificar normetanefrinas en plasma 3 h después de la administración oral de 300 μg de clonidina). Las pruebas farmacológicas, como la de fentolamina y la estimulación con glucagón tienen baja sensibilidad y no se recomiendan.

Estudios de imágenes diagnósticas Se han utilizado métodos diversos para localizar feocromocitomas y paragangliomas (cuadro 380-2, **figs. 380-2, 380-3 y 380-4**). Poseen sensibilidad similar la CT y la MRI y deben practicarse con medio de contraste. Un método óptimo es la MRI con imagen ponderada en T2 y con contraste de gadolinio; además, es un poco mejor que la CT para identificar feocromocitomas y paragangliomas extrasuprarrenales. En promedio, 5% de los incidentalomas suprarrenales que se detectan por lo general gracias a CT o MRI, resultan ser feocromocitomas después de la valoración endocrinológica.

Los tumores también pueden localizarse con radionúclidos que incluyen ^{131}I- o ^{123}I-metayodobencilguanidina (MIBG, *metaiodobenzylguanidine*); análogos de ^{111}In-somatostatina, tomografía por emisión de positrones (PET, *positron-emission tomography*) con ^{18}F-DOPA, ^{68}Ga-DOTATATE PET o PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG) **(figs. 380-2*B* y 380-4*A* y *B*)**. Estos agentes son particularmene útiles en identificar síndromes hereditarios, pero también en feocromitomas malignos, debido a que la captación se presenta también en los paragangliomas y las metástasis.

Patología Los feocromocitomas y los paraglangiomas se localizan en los sitios clásicos de la médula suprarrenal (fig. 380-2) y los paraganglios (fig. 380-3). A menudo, los tumores presentan un patrón histológico característico “Zellballen”, que consiste de nidos de células neuroendocrinas principales con células sustentaculares periféricas semejantes a glía. Sin embargo, se puede observar un amplio espectro de características citológicas y de arquitectura. La inmunohistoquímica es positiva para cromogranina y sinaptofisina en las células principales, y para S-100 en las células sustentaculares **(fig. 380-5*A-D*)**. En los feocromocitomas hereditarios se utiliza cada vez más la tinción con anticuerpos en contra de proteínas codificadas por genes de susceptibilidad, tales como *SDHB*, para demostrar histológicamente los defectos de estas proteínas, haciendo así más probables las mutaciones en línea germinal **(fig. 380-5*E* y *F*)**.

Diagnóstico diferencial Cuando se contempla la posibilidad de que exista un feocromocitoma, hay que pensar en otros trastornos, como hipertensión esencial, ataques de ansiedad, consumo de cocaína o anfetaminas, síndrome de mastocitosis o carcinoide (por lo general sin hipertensión), lesiones intracraneales, abstinencia de clonidina, epilepsia autonómica y crisis facticias (causadas casi siempre por aminas simpaticomiméticas). Si se identifica una tumoración suprarrenal asintomática, entre los diagnósticos diferentes del feocromocitoma están: adenoma suprarrenal no funcional, aldosteronoma y adenoma productor de cortisol (síndrome de Cushing).

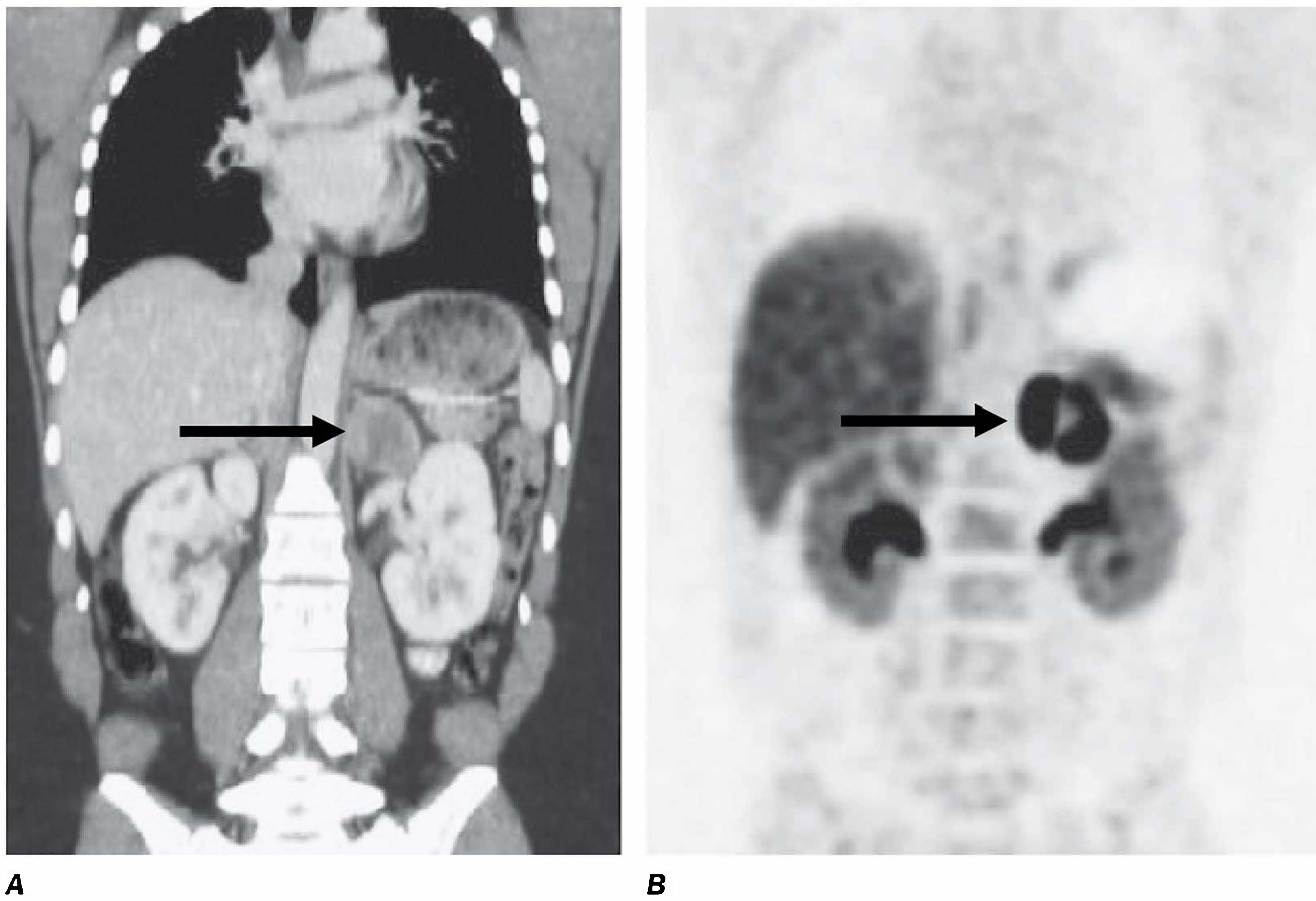
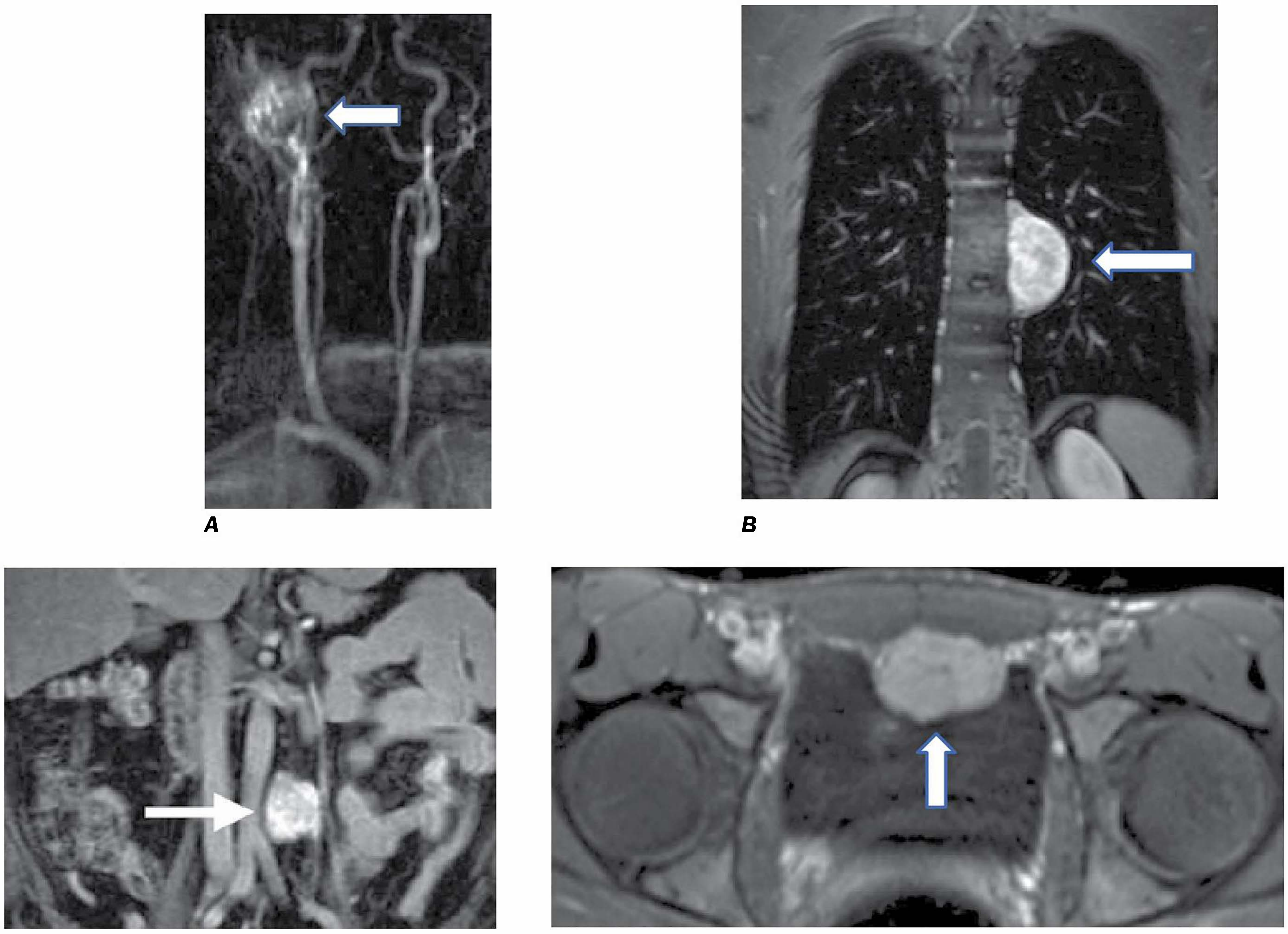
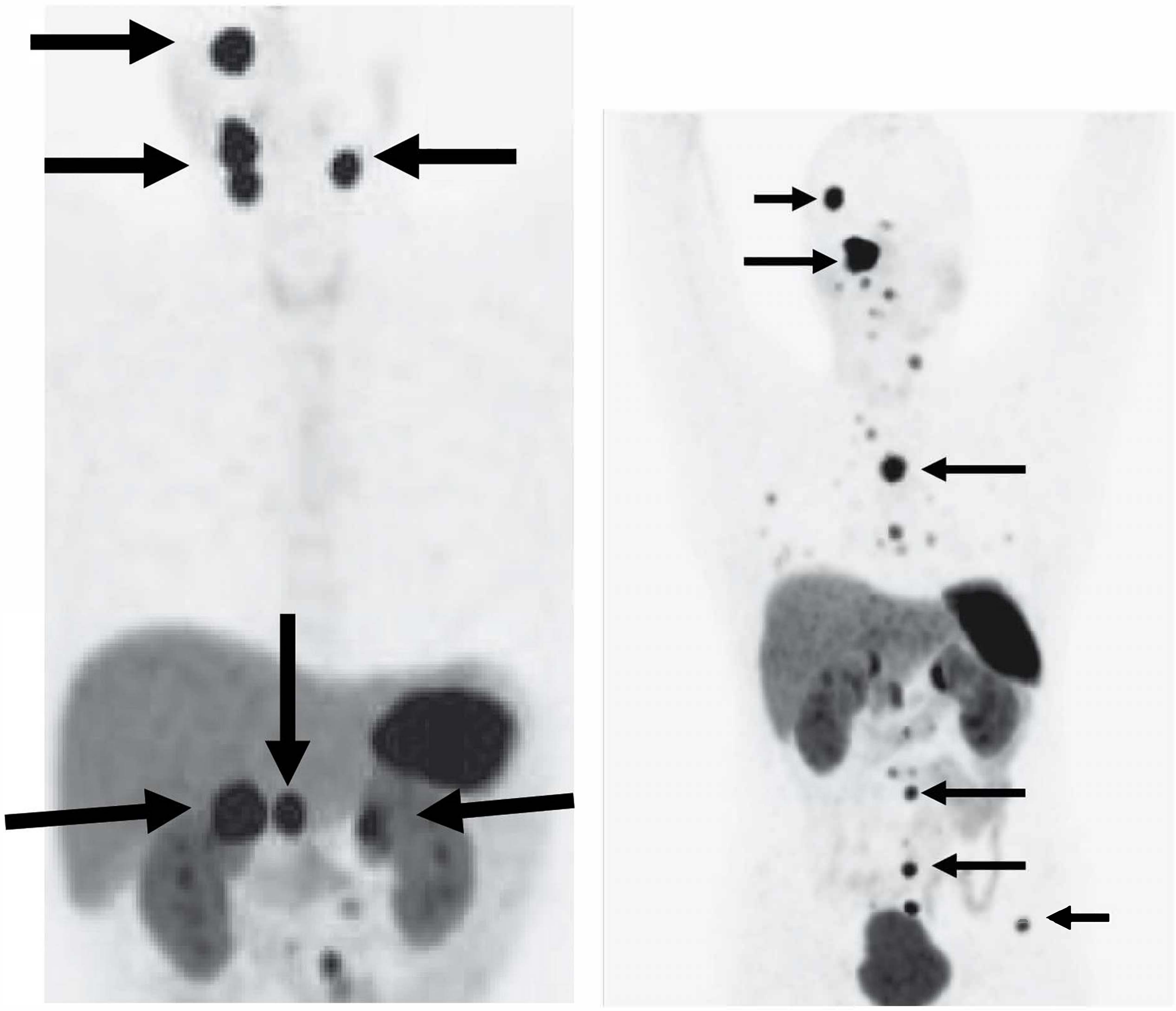


FIGURA 380-2 Feocromocitoma típico (suprarrenal unilateral). *A.* Imagen por resonancia magnética. ***B.*** Tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) con ^{18}F-DOPA, tumor marcado con flechas. *[A, con autorización del Dr. Tobias Krauss, Friburgo. B, con autorización del Dr. Juri Ruf, Friburgo.]*



C D

FIGURA 380-3 Paragangliomas (feocromocitomas extrasuprarrenales). ***A.*** Tumor del cuerpo carotídeo. ***B.*** Tumor torácico. ***C.*** Tumor interaorto-caval. ***D.*** Tumor pélvico en la pared anterior de la vejiga urinaria. Los tumores están marcados con flechas. *(A, con autorización del Dr. Carsten Boedeker, Stralsund. B y D, con autorización del Dr. Tobias Krauss, Friburgo. C, con autorización del Dr. Martin Walz, Essen.)*



A B

FIGURA 380-4 Feocromocitoma múltiple y metastásico. ***A.*** Síndrome de paraganglioma. Un paciente con la mutación SDHD W5X y PGL1, tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) con ^{68}Ga-DOTATATE en que se advierte la captación del radionúclido por el tumor en el glomus yugular derecho, cuerpo carotídeo derecho, cuerpo carotídeo izquierdo, ambas glándulas suprarrenales, y un paraganglioma interaorto-caval (*flechas*). Obsérvese la acumulación fisiológica del radiofármaco en los riñones y el hígado. ***B.*** ^{18}F-DOPA PET de un paciente con feocromocitoma metastásico. Las flechas indican varias metástasis. *(A y B con autorización del Dr. Juri Ruf, Friburgo.)*

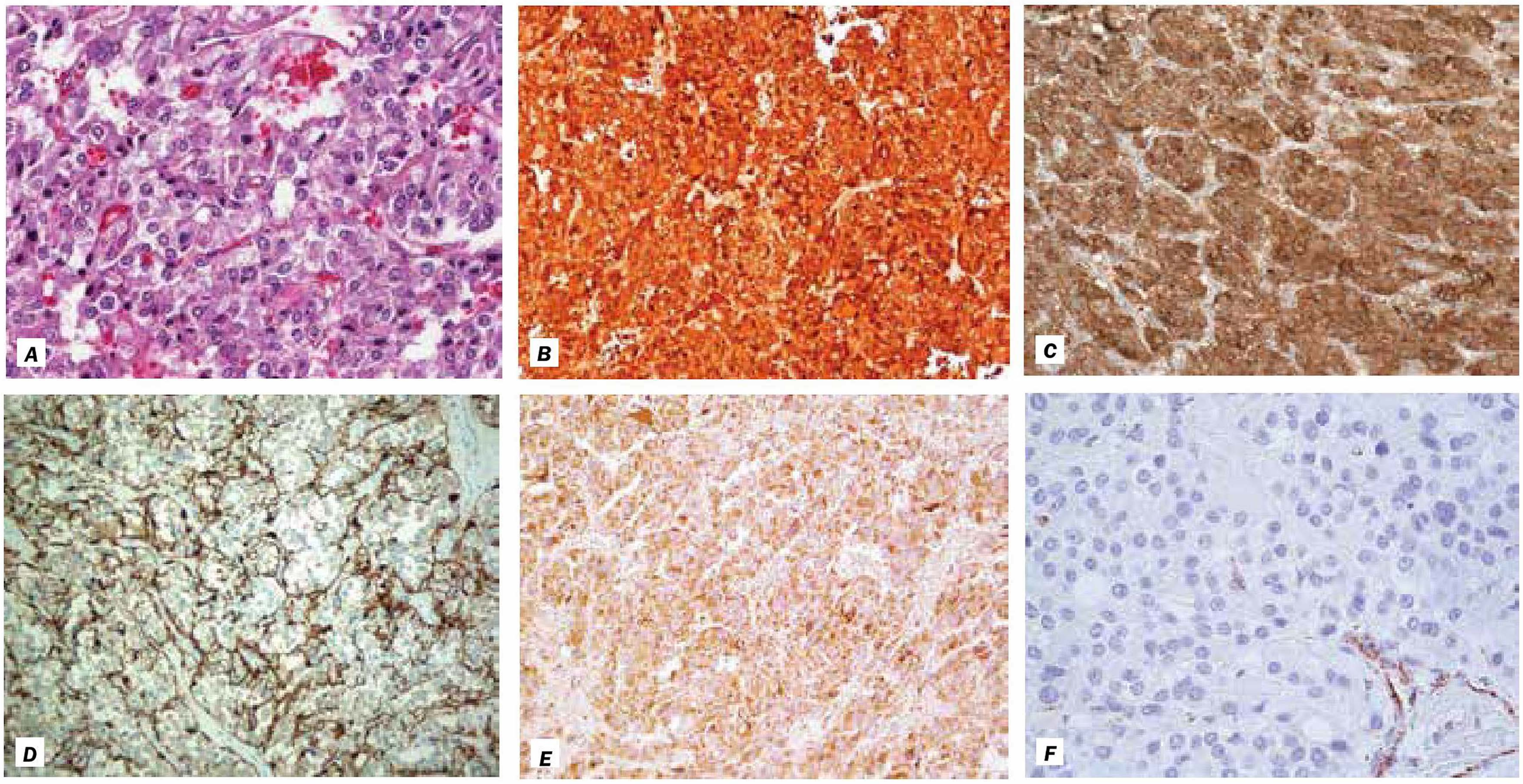


FIGURA 380-5 Histología e inmunohistoquímica de un feocromocitoma. ***A.*** Hematoxilina y eosina. ***B.*** Cromogranina. ***C.*** Sinaptofisina. ***C*** y ***B*** tinción de células principales. ***D.*** S-100 tiñe a las células sustentaculares. ***E, F.*** Inmunohistoquímica con anticuerpo SDHB: la tinción positiva (tinción citoplásmica granular) indica SDHB intacta (***E***), mientras que la tinción negativa (células endoteliales positivas como control interno) (***F***) indica cambios estructurales en SDHB o su ausencia debido a mutaciones en la línea germinal en el gen *SDHB*, que fue confirmada por análisis genético molecular de una muestra sanguínea. *[A-D y F, con autorización de la Dra. Helena Leijon, Helsinki. E, con autorización del Dr. Kurt Werner Schmid, Essen.]*

TRATAMIENTO

Feocromocitoma

El objetivo terapéutico definitivo es extirpar por completo el tumor, que se puede lograr mediante suprarrenalectomía parcial o total. Es importante preservar la corteza suprarrenal normal para prevenir la enfermedad de Addison, en particular en trastornos hereditarios en los que son más probables los feocromocitomas bilaterales. La preparación preoperatoria es esencial para que la cirugía sea segura. Antes de la operación la presión arterial debe estar a <160/90 mm Hg. Por lo regular, la presión arterial se controla con la administración de α bloqueadores adrenérgicos (fenoxibenzamina por VO, 0.5 a 4 mg/kg de peso corporal). Los pacientes presentan disminución del volumen circulante y por ello, para evitar cambios ortostáticos, se necesita la ingestión abundante de sodio y la hidratación. Cabe recurrir a prazosín oral o a fentolamina IV para corregir los paroxismos en tanto se espera que surja el bloqueo α adecuado. En ocasiones se pueden agregar los β bloqueadores (p. ej., 10 mg de propranolol tres a cuatro veces al día). Se han utilizado con efectividad otros antihipertensivos como los antagonistas del calcio o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La cirugía deben llevarla a cabo equipos de anestesistas y cirujanos expertos en el tratamiento de feocromocitomas. Durante la intervención quirúrgica puede haber inestabilidad de la presión arterial, en particular al inicio de la intubación o cuando se manipula el tumor. El nitroprusiato en goteo intravenoso es útil contra las crisis hipertensivas transoperatorias y la hipertensión en general mejora con soluciones intravenosas en goteo. Sin embargo, el último efecto colateral puede ser evitado en pacientes normotensos con feocromocitoma, suspendiendo el nitroprusiato durante la cirugía, lo cual se ha demostrado que es seguro y evita la hipotensión posquirúrgica a menudo ocasionada por los α bloqueadores; se estan reconsiderando las guías permanentes sobre el tratamiento prequirúrgico con α bloqueadores.

Las técnicas de mínima invasión (laparoscopia o retroperitoneoscopia) se han convertido en las estrategias preferidas en la cirugía. Se asocian con menos complicaciones, de una recuperación más rápida y de resultados estéticos óptimos. Por endoscopia también es posible extraer feocromocitomas abdominales extrasuprarrenales así como algunos torácicos. En el posoperatorio hay que corroborar la normalización de la concentración de catecolaminas. También se recurrirá a la prueba con hormona adrenocorticotrópica para descartar deficiencia de cortisol cuando se practica una intervención quirúrgica en ambas suprarrenales, pero con conservación de su corteza.

Los paraglangiomas de cabeza y cuello son un reto para los cirujanos, porque el daño del tejido subyacente, principalmente vasos o nervios craneales es un efecto secundario frecuente y permanente. Es importante considerar el mejor tratamiento, y la radioterapia puede ser una alternativa, en especial para los paragangliomas grandes de cabeza y cuello.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Se sabe que de 5 a 10% de los feocromocitomas y paragangliomas son cancerosos. El diagnóstico de estas variantes malignas es problemático. Por medio de los típicos criterios histológicos como atipia celular, presencia de mitosis e invasión de vasos o tejidos vecinos, no es posible identificar con certeza los tumores que tienen la capacidad de enviar metástasis. Por tal razón, suele restringirse el término *feocromocitoma maligno* a las neoplasias que envían metástasis a distancia y muy a menudo aparecen en pulmones, huesos o hígado, lo cual sugiere que su propagación sigue la vía vascular **(fig. 380-4*B*)**. Los síndromes hereditarios se asocian con tumores multifocales, razón por la cual tales características deben preverse en individuos con mutaciones de línea germinal de los genes *RET, VHL, SDHD* o *SDHB*. Sin embargo, en los síndromes mencionados pueden surgir metástasis a distancia, en especial en personas portadoras de mutaciones en *SDHB*.

Es muy difícil tratar el feocromocitoma o el paraganglioma maligno. Entre las opciones están la citorreducción de la tumoración, los α bloqueadores para controlar los síntomas, quimioterapia, radioterapia con medicina nuclear y radiación estereotáctica. La opción de primera línea es el tratamiento con medicina nuclear para metástasis documentadas mediante gammagrafía, de preferencia con ^{131}I-MIBG en dosis de 100 a 300 mCi a intervalos mensuales en tres a seis ciclos. Otras opciones para tratamiento con radionúclidos son los ligandos al receptor de somatostatina, p. ej., DOTATOC marcado con ^{90}Ytrio o ^{177}Lutetium, ambos para cuidados paliativos. El protocolo de quimioterapia de Averbuch incluye dacarbazina (600 mg/m^2 los días 1 y 2); ciclofosfamida (750 mg/m^2 el día 1) y vincristina (1.4 mg/m^2 el día 1) que se repetirán cada 21 días durante tres a seis ciclos. Se logra la paliación (estabilidad de la neoplasia hasta que se contrae su volumen), en cerca de la mitad de los enfermos. Nuevas opciones de quimioterapia como el sunitinib y temozolomida/talidomida están en desarrollo,

debido al conocimiento creciente de la genética del feocromocitoma y sus vías moleculares. El pronóstico del feocromocitoma o paraganglioma metastásico es variable y la supervivencia a 5 años va de 30 a 60%.

FEOCROMOCITOMA EN EL EMBARAZO

A veces se identifican los feocromocitomas en el embarazo. Es posible su extirpación por endoscopia, de preferencia en el cuarto al sexto meses de la gestación y después el parto puede ser normal. La detección inicial habitual de de familias con feocromocitomas hereditarios brinda la oportunidad de identificar y extirpar tumoraciones asintomáticas en mujeres en edad reproductiva.

SÍNDROMES ASOCIADOS A FEOCROMOCITOMA

En promedio, de 25 a 33% de personas con un feocromocitoma o un paraganglioma tienen un síndrome hereditario. La media de edad en el diagnóstico es cerca de 15 años menor en individuos con síndromes hereditarios que en quienes tienen tumores esporádicos.

El síndrome mejor conocido que se asocia a feocromocitoma es el trastorno autosómico dominante llamado *MEN2* **(cap. 381)**. Los dos tipos de MEN2 (2A y 2B) son causados por mutaciones en el gen *RET* (*re*arreglo durante la *t*ransfección), que codifica una cinasa de tirosina. Los sitios en que aparecen las mutaciones en *RET* correlacionan con la gravedad de la enfermedad y con el tipo de MEN2 **(cap. 381)**. MEN2A se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (MTC, *medullary thyroid carcinoma*), feocromocitoma e hiperparatiroidismo; MEN2B también incluye MTC y feocromocitoma, así como múltiples neuromas de la mucosa, hábito marfanoide y otras alteraciones del desarrollo, aunque típicamente no incluye el hiperparatiroidismo. Si bien el MTC se observa en casi todos los individuos con MEN2, el feocromocitoma surge sólo en ~50% de los enfermos. Casi todos estos feocromocitomas son benignos, situados en las suprarrenales y con frecuencia se sitúan en ambos lados. En ocasiones el feocromocitoma genera síntomas antes que el MTC. En muchos portadores de mutaciones en *RET* se ha realizado tiroidectomía profiláctica; hay que descartar la presencia de feocromocitomas antes de operar a tales pacientes.

Los *síndromes de paragangliomas* (PGL, *paraganglioma syndrome*) han sido clasificados por los análisis genéticos de familias que tienen estas neoplasias en la cabeza y el cuello. Los genes de susceptibilidad codifican subunidades de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH), componente del ciclo de Krebs y de la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. La SDH está formada por cuatro subunidades (A a D). Las mutaciones de *SDHA* (PGL5), *SDHB* (PGL4), *SDHC* (PGL3), *SDHD* (PGL1) y *SDHAF2* (PGL2) predisponen a la aparición del PGL. La transmisión de la enfermedad en portadores de mutaciones de *SDHA*, *SDHB* y *SDHC* en línea germinal es autosómica dominante. Por el contrario, en las familias con *SDHD* y *SDHAF2* sólo los hijos de padres afectados son los que desarrollan los tumores si heredan la mutación. El PGL1 es la más frecuente, seguida de PGL4; PGL2, PGL3 y PGL5 que son poco comunes. Los feocromocitomas en suprarrenales, plano abdominal extrasuprarrenal y tórax son componentes de PGL1, PGL4 y PGL5, son raras en PGL3 y no se presentan en PGL2 (fig. 380-4*A*). Se sabe que ~33% de los pacientes con PGL4 desarrollan metástasis.

El síndrome de VHL es un trastorno autosómico dominante que predispone a hemangioblastomas de retina y cerebelo, que también afectan al tallo encefálico y la médula espinal **(fig. 380-6)**. Otros signos importantes

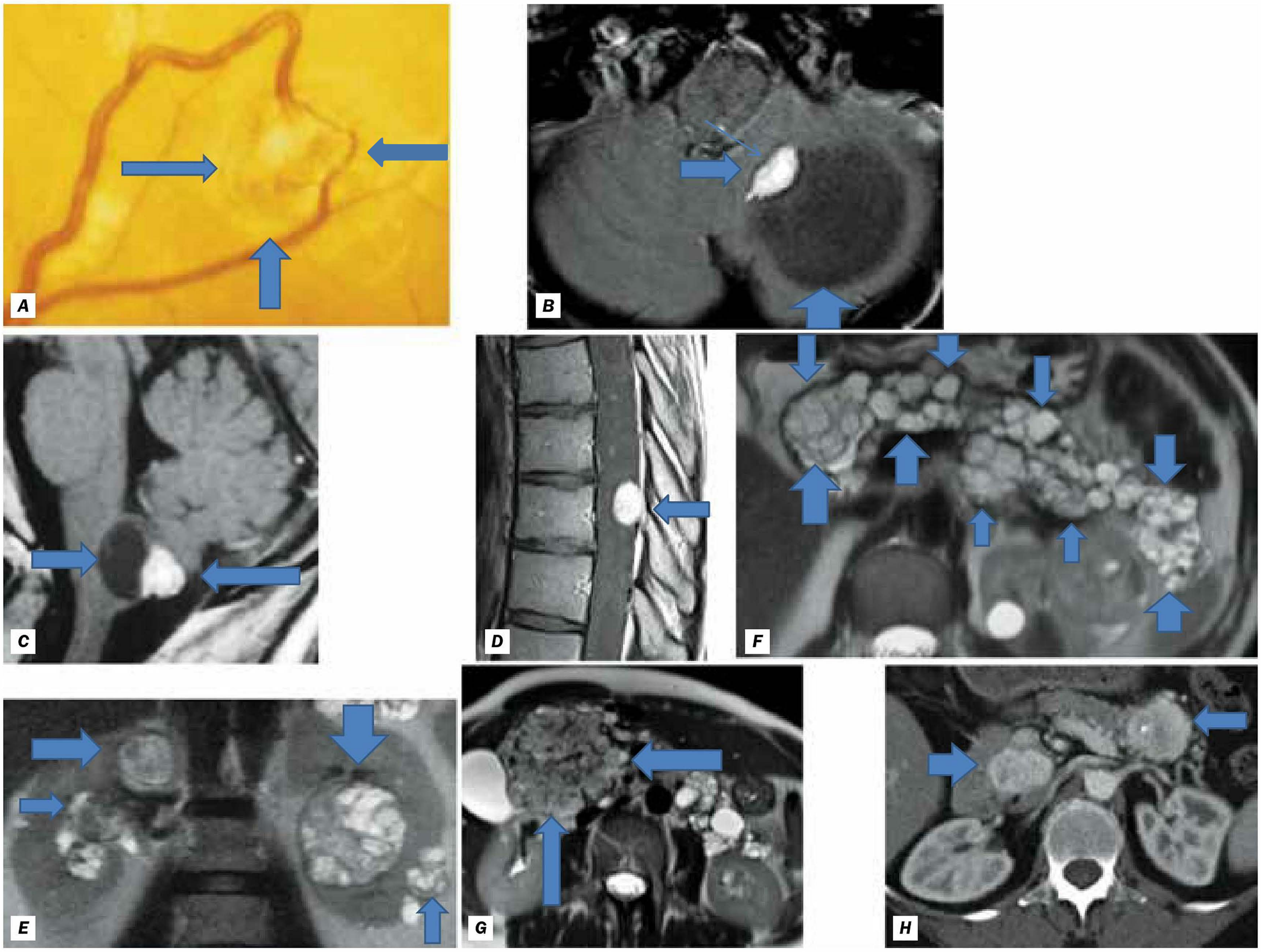


FIGURA 380-6 Enfermedad de Von Hippel-Lindau. Los tumores y los quistes están marcados por flechas. ***A.*** Angioma retiniano (las *flechas* señalan un par de vasos que alimentan al tumor). Todos los paneles subsecuentes muestran MRI: ***B-D.*** Los hemangioblastomas del cerebelo (un quiste grande y un tumor mural sólido) (***B***) en tallo encefálico (parte quística) (***C***) y médula espinal (torácica) (***D***). ***E.*** Carcinoma renal bilateral de células claras con dos tumores en cada lado. ***F.*** Múltiples quistes pancreáticos. ***G.*** Cistadenoma pancreático seroso microquístico (con múltiples espacios pequeños). ***H.*** Dos tumores de células de los islotes pancreáticos. *(A, con autorización del Dr. Dieter Schmidt. B, con autorización del Dr. Christian Taschner, Friburgo. C, con autorización del Dr. Sven Glaesker, Bruselas. D, con autorización del Dr. Jan-Helge Klinger, Friburgo. E, con autorización del Dr. Cordula Jilg, Friburgo. F-H con autorización del Dr. Tobias Krauss, Friburgo.)*

de síndrome de VHL son los carcinomas renales de células claras, los tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumores del saco endolinfático del oído interno, cistadenomas del epidídimo y del ligamento ancho, y múltiples quistes en páncreas o riñones. El gen *VHL* puede ser inactivado por todos los tipos de mutaciones, pero en forma predominante quienes tienen un feocromocitoma presentan mutaciones de sentido equivocado. Se sabe que de 20 a 30% de las personas con síndrome de VHL tienen feocromocitomas, pero en algunas familias la incidencia llega a 90%. El reconocimiento del feocromocitoma como una característica asociada con el síndrome brinda la oportunidad de diagnosticar tumores de retina, sistema nervioso central, riñón y páncreas, en una etapa donde el tratamiento efectivo aún es posible.

La *neurofibromatosis tipo 1* (NF1) fue el primer síndrome descrito asociado con el feocromocitoma. El gen *NF1* actúa como supresor tumoral al regular la cascada de señalización de Ras. Entre los signos clásicos de la neurofibromatosis están múltiples neurofibromas, manchas café con leche, efélides en la piel de la axila y nódulos de Lisch del iris. Los feocromocitomas afectan a ~1% de tales pacientes y aparecen sobre todo en las suprarrenales. A veces se detecta algún feocromocitoma maligno.

Otros feocromocitomas familiares se atribuyen a causas hereditarias, principalmente tumores suprarrenales en pacientes con mutaciones de línea germinal en los genes *TMEM127* y *MAX*. La transmisión también es autosómica dominante y las mutaciones de *MAX*, al igual que las de *SDHD*, ocasionan tumores sólo si son heredadas del padre.

GUÍAS PARA LA DETECCIÓN GENÉTICA INICIAL DE FEOCROMOCITOMA O PARAGANGLIOMA

La medicina preventiva efectiva para el feocromocitoma y las enfermedades asociadas a éste, requiere del tratamiento de acuerdo a las mutaciones de línea germinal en los genes de susceptibilidad. Además de los antecedentes familiares, entre las características generales que permiten suponer la presencia de un síndrome hereditario están la juventud, los tumores multifocales, los tumores extrasuprarrenales y las neoplasias malignas (cuadro 380-3 y fig. 380-7). Ante la prevalencia relativamente alta de síndromes familiares en individuos que acuden por primera vez al médico con un feocromocitoma o un paraganglioma, es conveniente identificar las mutaciones de línea germinal incluso en aquellos sin el antecedente sabido de tipo familiar. El primer paso es investigar signos clínicos de síndromes heredi-

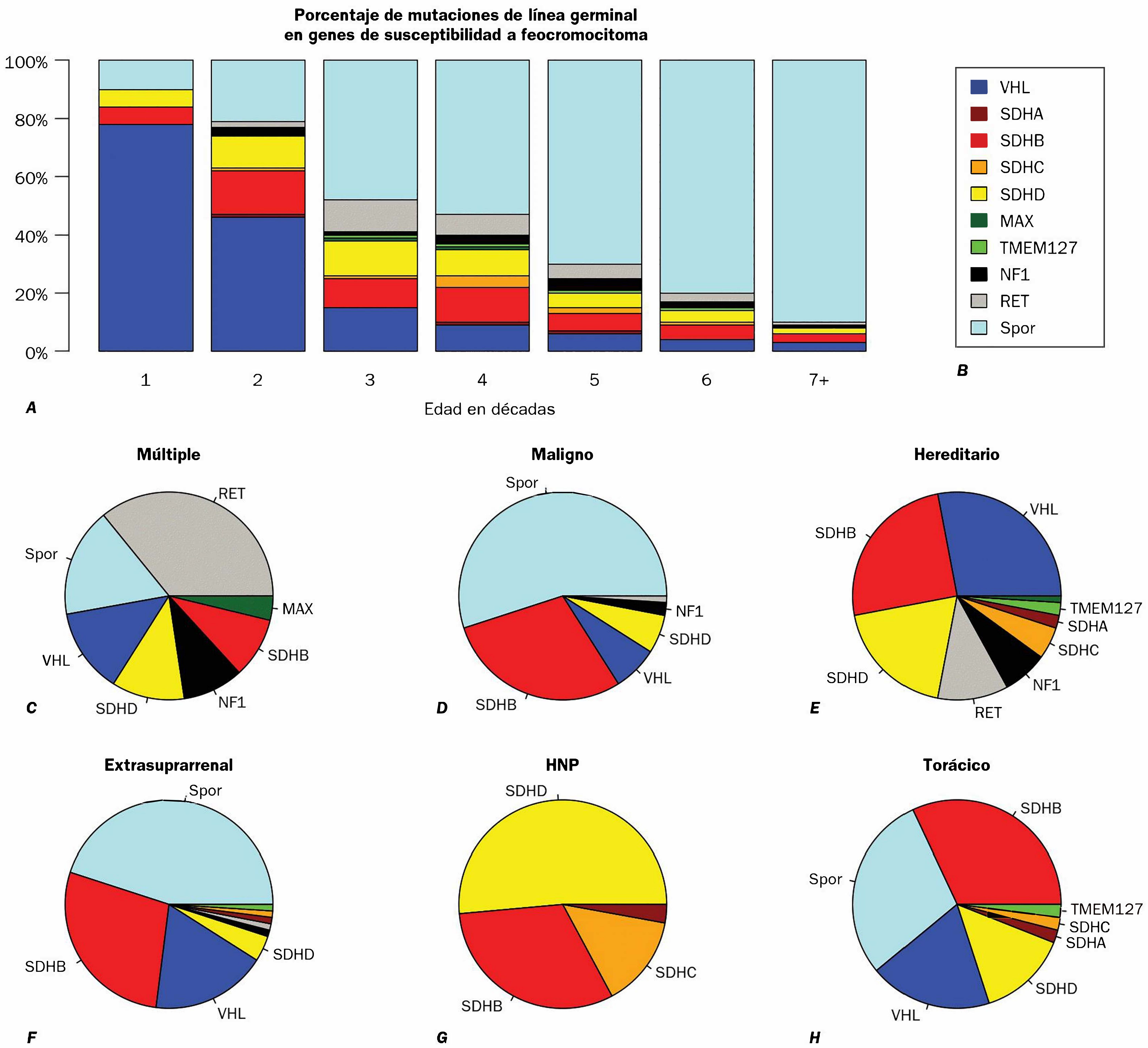


FIGURA 380-7 **Distribución de las mutaciones** en los genes *VHL*, *RET*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* y *NF1* en 2796 pacientes con feocromocitomas y paragangliomas del European-American Pheochromocytoma-Paraganglioma Registry desarrollado en Friburgo, Alemania, actualizado el 1 de Enero de 2017. ***A.*** Correlación con la edad. Las barras representan la frecuencia de la forma esporádica (spor) y de las distintas formas hereditarias de feocromocitoma en diferentes grupos etarios. Las formas hereditarias son mucho más comunes entre los individuos más jóvenes que se presentan con feocromocitoma. ***B.*** Porcentaje de genes mutados en feocromocitomas y paragangliomas hereditarios. ***C-G.*** Mutaciones en línea germinal de acuerdo a feocromocitoma múltiple, (***C***), maligno (***D***), hereditario (***E***), retroperitoneal extrasuprarenal (***F***), paragangliomas de cabeza y cuello (HNP, *head and neck paragangliomas)* (***G***), torácico (***H***). *(Información del Freiburg International Pheochromocytoma and Paraganglioma Registry en 2017. Con autorización del Dr. Charis Eng, Cleveland; Dr. Ulrich Wellner, Luebeck; Dr. Birke Bausch, Friburgo; Dr. Giuseppe Opcher, Padova, y Frederic Castinetti, Marseille.)*

CUADRO 380-3 Patrones de ocurrencia en síndromes asociados con feocromocitoma y paraganglioma hereditarios

GEN MUTADO	TUMORES SUPRARRENALES	TUMORES DE CABEZA Y CUELLO	TUMORES EXTRASUPRARRENALES RETROPERITONEALES O PÉLVICOS	TUMORES TORÁCICOS	TUMORES MÚLTIPLES	TUMORES SUPRARRENALES BILATERALES	TUMORES METASTÁSICOS	ANTECEDENTES FAMILIARES EN LOS PROBANDOS PARA COMPONENTES DEL SÍNDROME SEÑALADO
MAX	100	<1	9	<1	82	73	9	25
NF1	98	<1	4	<1	26	26	2	15
RET	100	<1	<1	<1	61	61	<1	37
SDHA	31	44	27	3	9	4	12	3
SDHB	26	44	38	6	14	2	27	13
SDHC	3	94	<1	<1	11	<1	<1	11
SDHD	20	87	17	10	71	7	8	46
VHL	94	<1	20	3	50	57	4	37
TMEM127	95	8	1	<1	41	37	10	10

Nota: Frecuencias en porcentaje de características clínicas de feocromocitomas/paraglangiomas de pacientes con mutaciones en línea germinal de los genes *MAX*, *NF1*, *RET*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *VHL* y *TMEM127*.

tarios y elaborar una anamnesis meticulosa que incluya múltiples generaciones de la familia. Cada uno de estos síndromes muestra transmisión autosómica dominante con penetrancia variable, sin embargo, un probando con su madre afectada con tumores paraganglionares no tiene predisposición a PLG1 y PLG2 (portador de la mutación en *SDHD* y *SDHAF2*). Los neurofibromas cutáneos, las manchas café con leche y las efélides en las axilas hacen pensar en neurofibromatosis. No se han notificado en los individuos con feocromocitomas esporádicos mutaciones de línea germinal en *NF1*. Por ello, no es necesario realizar la detección de tal mutación en caso de no haber otros signos clínicos de neurofibromatosis. El antecedente personal o familiar de MTC o el aumento de la calcitonina en suero constituyen un indicio importante de MEN2 y debe obligar a la práctica de estudios para identificar mutaciones en *RET*. El antecedente de deficiencias visuales o tumores de cerebelo, riñones, tallo encefálico o médula espinal hace pensar en la posibilidad de síndrome de VHL. El antecedente personal o familiar de paragangliomas de cabeza y cuello, sugiere PGL1 o PGL4.

Un feocromocitoma suprarrenal aislado en una persona que tiene antecedentes por lo demás poco significativos, puede estar asociado con mutaciones de *VHL*, *RET*, *SDHB* o *SDHD* (en orden decreciente de frecuencia). Se ha observado que 66% de los tumores extrasuprarrenales se asocia con uno de los síndromes mencionados y surgen tumores multifocales con frecuencia decreciente en portadores de mutaciones en *RET*, *SDHD*, *VHL*, *SDHB* y *MAX*. En promedio, 30% de los paragangliomas de cabeza y cuello se asocian con mutaciones de línea germinal en uno de los genes de las subunidades SDH (con mayor frecuencia *SDHD*) y son raros en portadores de mutaciones de *VHL*, *RET*, *MAX* y *TMEM127*. La inmunohistoquímica es útil en la preselección de feocromocitomas hereditarios. La inmunotinción negativa con anticuerpos a SDHB (fig. 380-5*F*), TMEM127 y MAX puede predecir mutaciones en los genes *SDHx* (PGL1-5), *TMEM127* y *MAX*, respectivamente.

Se espera que las nuevas tecnologías con análisis de secuenciación del genoma completo reemplacen a la secuenciación dirigida de Sanger. Pronto será posible buscar mutaciones de línea germinal en un conjunto de genes, de tal manera que todos los genes de susceptibilidad para síndromes asociados con feocromocitoma podrán ser analizados en un solo procedimiento. Se debe señalar que muchos protocolos de secuenciación no detectan deleciones grandes de uno o más exones.

Una vez que se ha diagnosticado el síndrome subyacente, el beneficio de las pruebas genéticas puede ampliarse a los familiares. Para este propósito, es necesario identificar en el probando la mutación de la línea germinal y, después del asesoramiento genético, realizar el análisis de la secuencia del DNA del gen causante en los familiares, para determinar si se encuentran afectados. Otros miembros de la familia pueden beneficiarse cuando en individuos que portan una mutación de línea germinal se hace un estudio de detección precoz de tumores paraganglionares mediante pruebas bioquímicas.

En la actualidad, representa un reto el tratamiento de los tumores paraganglionares asintomáticos, detectados con frecuencia en pacientes con tumores hereditarios y sus familiares. Se han introducido estrategias de observar y esperar. Los paragangliomas de cabeza y cuello (principalmente de cuerpo carotídeo, yugular y tumores vagales) se tratan con radiación, porque la cirugía a menudo se asocia con parálisis de los nervios craneales II, VII, IX, X, XI y XII. Sin embargo, los paragangliomas timpánicos muestran síntomas al inicio, y la mayoría de estos tumores se puede extirpar fácilmente, con la consecuente mejoría de la audición y el alivio del tinnitus.

LECTURAS ADICIONALES

Bausch B *et al.*: Characterization of endolymphatic sac tumors and von Hippel-Lindau disease in the International Endolymphatic Sac Tumor Registry. Head Neck 38: Suppl 1:E673, 2016.

Bausch B *et al.*: Systematic clinical characterization of the pheochromocytoma and paraganglioma susceptibility genes *SDHA*, *TMEM127*, *MAX* and *SDHAF2*—towards gene-informed prevention. JAMA Oncol 2017 Apr 6. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0223. [Epub ahead of print].

Castinetti F *et al.*: Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: An international retrospective population-based study. Lancet Oncol 15:648, 2014.

Groeben H *et al.*: A closed case series of phaeochromocytoma and paraganglioma surgery—Time to rethink the concept of a perioperative α–receptor blockade? Br J Anaesth 118:182, 2017.

Groeben H *et al.*: Perioperative α-receptor blockade in phaeochromocytoma surgery: An observational case series. Br J Anaesth 118:182, 2017.

Suarez C *et al.*: Modern trends in the management of head and neck paragangliomas. Eur Arch Otorhinolaryngol 272:3595, 2015.

Von Dobschuetz E *et al.*: A registry-based study of thyroid paraganglioma: Histological and genetic characteristics. Endocrine-Related Cancer 22: 191, 2015.

381 Neoplasias endocrinas múltiples

R. V. Thakker

Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) se caracterizan por el desarrollo preferente de tumores que abarcan dos o más glándulas endocrinas. Se han identificado cuatro formas principales de estas neoplasias y se les designa con los tipos 1 a 4 (MEN 1-4) **(cuadro 381-1)**. Cada tipo de MEN se hereda en la forma de un síndrome dominante autosómico o surge a veces de manera esporádica, es decir, sin antecedentes familiares. A pesar de ello, suele ser difícil diferenciar entre las formas de tipo familiar y las esporádicas, porque los miembros de una familia con la enfermedad pudieron haber fallecido antes de que surgieran los síntomas en un nuevo paciente. Además de los tipos 1 a 4, cuando menos seis síndromes más se asocian con neoplasias endocrinas múltiples y de otros órganos (MEON, *multiple endocrine and other organ neoplasia*) **(cuadro 381-2)**. Las neoplasias de esta categoría comprenden el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular; complejo de Carney, enfermedad de Von Hippel-Lindau **(cap. 380)**, neurofibromatosis de tipo 1 **(cap. 86)**, y síndromes de Cowden, y McCune-Albright **(cap. 405)**. Tales entidades se heredan

CUADRO 381-1 Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN)

TIPO (LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA)	TUMORES (PENETRANCIA ESTIMADA)	GEN Y CODONES MUTADOS MÁS A MENUDO
MEN 1 (11q13)	Adenoma paratiroideo (90%)	*MEN1*
	Tumor enteropancreático (30-70%)	83/84, 4-bp del (≈4%)
	• Gastrinoma (>50%)	119, 3-bp del (≈3%)
	• Insulinoma (10-30%)	209-211, 4-bp del (≈8%)
	• Tumor no funcional y PPoma (20-55%)	418, 3-bp del (≈4%)
	• Glucagonoma (<3%)	514-516, del o ins (≈7%)
	• VIPoma (<1%)	Intrón 4 ss (≈10%)
	Adenoma hipofisario (15-50%)	
	• Prolactinoma (60%)	
	• Somatotropinoma (25%)	
	• Corticotropinoma (<5%)	
	• Tumor no funcional (<5%)	
	Tumores asociados	
	• Tumor corticosuprarrenal (20-70%)	
	• Feocromocitoma (<1%)	
	• NET broncopulmonar (2%)	
	• NET tímico (2%)	
	• NET gástrico (10%)	
	• Lipomas (>33%)	
	• Angiofibromas (85%)	
	• Colagenomas (70%)	
	• Meningiomas (8%)	
MEN 2 (10cen-10q11.2)		
MEN 2A	MTC (90%)	*RET*
	Feocromocitoma (>50%)	634, p. ej., Cys → Arg (~85%)
	Adenoma paratiroideo (10-25%)	
MTC únicamente	MTC (100%)	*RET* 618, mutación de sentido equivocado (>50%)
MEN 2B (conocido también como MEN3)	MTC (>90%)	*RET* 918, Met → Thr (>95%)
	Feocromocitoma (>50%)	
	Anomalías asociadas (40-50%)	
	• Neuromas de mucosas	
	• Complexión marfanoide	
	• Fibras de nervios corneales medulados	
	• Megacolon	
MEN 4 (12p13)	Adenoma paratiroideo[a]	*CDKN1B*; hasta la fecha no se han identificado mutaciones comunes
	Adenoma hipofisario[a]	
	Tumores de órganos reproductivos[a] (p. ej., cáncer testicular, carcinoma cervicouterino neuroendocrino)	
	¿Tumores suprarrenales + renales?[a]	

[a] No se cuenta con número suficiente para aportar información sobre prevalencia.
Nota: Se ha definido la herencia dominante autosómica de los síndromes MEN.
del, deleción; ins, inserción; MTC, cáncer medular tiroideo; NET, tumor neuroendocrino; PPoma, tumor secretor de polipéptido pancreático; VIPoma, tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo.
Fuente: Reproducido con permiso de RV Thakker *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 97:2990, 2012.

por mecanismos autosómicos dominantes, excepto el síndrome de McCune-Albright causado por expresión en mosaico de una mutación poscigótica de células somáticas (cuadro 381-2).

Se puede plantear el diagnóstico de MEN o MEON de acuerdo con uno de tres criterios: 1) manifestaciones clínicas (dos o más tumores o lesiones similares en un individuo); 2) perfil familiar (uno de los tumores o lesiones similares en un pariente de primer grado del paciente, con el diagnóstico clínico del síndrome), y 3) análisis genético (una mutación de línea germinal en el gen asociado en una persona que puede mostrar afectación clínica o estar asintomática). En la práctica clínica, el análisis de las muta-

CUADRO 381-2 Síndromes endocrinos múltiples y neoplasias de otros órganos

ENFERMEDAD[a]	PRODUCTO GÉNICO	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA
Hipertiroidismo con tumor mandibular (HPT-JT)	Parafibromina	1q31.2
Complejo de Carney		
CNC1	PPKAR1A	17q24.2
CNC2	?[b]	2p16
Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)	pVHL (elongina)	3p25
Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)	Neurofibromina	17q11.2
Síndrome de Cowden (CWS)		
CWS1	PTEN	10q23.31
CWS2	SDHB	1p36.13
CWS3	SDHD	11q23.1
CWS4	KLLN	10q23.31
CWS5	PIK3CA	3q26.32
CWS6	AKT1	14q32.33
CWS7	SEC23B	20p11.23
Síndrome de McCune-Albright (MAS)	Gαs	20q13.32

[a] El mecanismos de herencia en estos trastornos es autosómica dominante, excepto MAS, que se debe a mosaicismo que resulta de mutación poscigótica de células somáticas del gen GNAS1 que codifica Gsα. [b] ? No se conoce

ciones en los síndromes MEN o MEON es útil para: 1) confirmar el diagnóstico clínico; 2) identificar a los miembros de la familia que portan la mutación y que necesitan detección sistemática y relevante del mismo, además de tratamiento oportuno/apropiado, y 3) identificar a cerca del 50% de los parientes en el círculo familiar, que no poseen la mutación en línea germinal, y en consecuencia, a los que se les puede ahorrar la ansiedad de desarrollar tumores asociados; este último aspecto también es útil para aminorar los costos asistenciales, al reducir la necesidad de estudios bioquímicos y radiológicos innecesarios.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1

Manifestaciones clínicas La MEN de tipo 1 (MEN 1), conocida también como síndrome de Wermer, se caracteriza por la tríada de tumores que atacan las paratiroides, los islotes de Langerhans y la adenohipófisis. Además, en algunos pacientes con MEN 1 se desarrollan neoplasias corticosuprarrenales, carcinoides en el intestino anterior, meningiomas, angiofibromas faciales, colagenomas y lipomas. Las combinaciones de las glándulas afectadas y sus signos patológicos (p. ej., adenomas hiperplásicos de las glándulas paratiroides) pueden diferir en miembros de la misma familia e incluso entre gemelos idénticos. Además, 8 a 14% de los pacientes con *MEN1* presentan una forma no familiar (p. ej., esporádica); estudios de genética molecular han confirmado la presencia de mutaciones *de novo* del gen MEN 1 en aproximadamente 10% de los sujetos con MEN 1. La prevalencia de MEN 1 es cercana a 0.25% de la que se conoce con base en estudios de necropsia escogidos al azar, pero es de 1 a 18% en individuos con hiperparatiroidismo primario, 16 a 38% en pacientes con tumores de islotes de Langerhans y <3% en personas con tumores hipofisarios. El trastorno afecta a cualquier grupo de edad con límites notificados de 5 a 81 años y las manifestaciones clínicas y bioquímicas surgen en la mayor parte de los pacientes en el quinto decenio de la vida. Las manifestaciones clínicas de MEN 1 dependen del sitio de los tumores y de sus productos hormonales. En caso de no hacer el tratamiento, los tumores endocrinos originan mortalidad más precoz en pacientes con MEN 1, con una probabilidad de 50% de morir a los 50 años. La muerte suele originarse por una neoplasia maligna, a menudo un tumor neuroendocrino pancreático (NET, *pancreatic neuroendocrine tumor*) o un carcinoide de intestino anterior. Además, los resultados del tratamiento en personas con tumores asociados con MEN 1 no son tan satisfactorios como los obtenidos en individuos con neoplasias que no corresponden a MEN 1; ello se debe a que los tumores asociados con MEN 1, con excepción de NET hipofisarios, suelen ser múltiples y con ello dificultan en grado sumo la obtención de una cura quirúrgica lograda.

CUADRO 381-3 Métodos de detección sistemática bioquímicos y radiológicos en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1

TUMOR	EDAD DE COMIENZO (AÑOS)	ESTUDIO BIOQUÍMICO ANUAL (PLASMA O SUERO)	ESTUDIOS DE IMAGEN (INTERVALO CRONOLÓGICO)
Paratiroideo	8	Calcio, PTH	Ninguno
NET pancreático			
Gastrinoma	20	Gastrina (+ pH gástrico)	Ninguno
Insulinoma	5	Glucemia en el ayuno, insulina	Ninguno
Otros NET pancreáticos	<10	Cromogranina A; polipéptido pancreático; glucagón, péptido intestinal vasoactivo	MRI, CT o EUS (anual)
Adenohipófisis	5	Prolactina, IGF-1	MRI (cada 3 años)
Suprarrenales	<10	Ningún estudio, salvo que se identifiquen en estudio de imagen síntomas o signos de tumor funcional, tumor >1 cm o ambas entidades	MRI o CT (cada año con estudios de imagen en páncreas)
Tímico o carcinoide bronquial	15	Ninguno	CT o MRI (cada 1 a 2 años)

CT, tomografía computarizada; EUS, ecografía endoscópica; IGF-1, factor de crecimiento similar a insulina 1; MRI, imágenes por resonancia magnética; PTH, hormona paratiroidea
Fuente: Reproducido con autorización de RV Thakker *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 97:2990, 2012.

Las metástasis ocultas son más prevalentes en MEN 1 y los tumores pueden ser de mayor tamaño, más lesivos y resistentes al tratamiento.

Tumores paratiroideos (cap. 403) El hiperparatiroidismo primario afecta alrededor de 90% de los pacientes y es el signo más común de MEN 1. Las personas pueden mostrar hipercalcemia asintomática o síntomas imprecisos asociados con esta última (p. ej., poliuria, polidipsia, estreñimiento, malestar general o dispepsia). También surgen en ocasiones nefrolitiasis y osteítis fibrosa quística (con menor frecuencia). En los estudios bioquímicos se identifica hipercalcemia, por lo común asociada con incremento de las concentraciones circulantes de hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) (cuadro 381-3). La hipercalcemia por lo común es poco intensa y rara vez es intensa o se presenta cáncer paratiroideo. Entre las diferencias adicionales en el hiperparatiroidismo primario en personas con MEN 1, a diferencia de las que no tienen dicho tipo de neoplasia, están edad más temprana de comienzo (20 a 25 años, en comparación con 55 años) y una proporción igual varones/mujeres (1:1 en comparación con 1:3). Brindan escasos beneficios los estudios de imágenes en el preoperatorio, como la ecografía del cuello con gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-sestamibi, porque las glándulas paratiroideas pueden estar afectadas y se necesita la exploración quirúrgica del cuello, independientemente de estudios de localización preoperatoria.

TRATAMIENTO

Tumores paratiroideos

El tratamiento definitivo es la extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroideas con hiperactividad anómala en personas con MEN 1. No obstante, no hay consenso en cuanto a realizar paratiroidectomía subtotal (p. ej., extirpar 3.5 partes de la glándula), o total, con autotrasplante del tejido paratiroideo en el antebrazo o sin esta variante, o si se realiza la cirugía en etapa temprana o tardía. No se recomienda la paratiroidectomía con penetración mínima, porque en el caso de adenomas o hiperplasia múltiples hay afectación de las cuatro glándulas paratiroideas. Es importante tomar en consideración la experiencia quirúrgica, ante la gran variación del cuadro histopatológico de MEN 1. Se han utilizado productos calcimiméticos (p. ej., cinacalcet) que actúan a través del receptor que percibe calcio para tratar el hiperparatiroidismo primario en algunos pacientes si no se obtienen resultados satisfactorios con la cirugía, o está contraindicada.

Tumores pancreáticos (cap. 80) La incidencia de tumores de células de islotes de Langerhans que son neuroendocrinos (NET) en personas con MEN 1 varía de 30 a 80% en series diferentes. Muchas de tales neoplasias (cuadro 381-1) generan cantidades excesivas de hormonas (como gastrina, insulina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo [VIP, *vasoactive intestinal polipeptide*]) se asocian con síndromes clínicos peculiares, aunque algunos no son funcionales ni secretores. Los tumores de islotes de Langerhans mencionados se presentan en edad más temprana en sujetos con MEN 1, que en pacientes sin este tipo de neoplasias.

Gastrinoma Los tumores secretores de gastrina (gastrinomas) se asocian con una extraordinaria producción de ácido estomacal y úlceras pépticas repetitivas, combinación conocida como síndrome de Zollinger-Ellison. Los gastrinomas se desarrollan más a menudo en sujetos con MEN 1 que tienen más de 30 años de vida. Factores que contribuyen importantemente a la elevada mortalidad son úlceras pépticas graves recidivantes que pueden ocasionar perforaciones y caquexia. Las personas con el síndrome de Zollinger-Ellison también pueden presentar diarrea y esteatorrea. El diagnóstico se confirma al demostrar mayor concentración de gastrina sérica en el ayuno, en asociación con una mayor secreción basal de ácido estomacal (cuadro 381-3). Sin embargo, el diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison puede ser difícil en pacientes hipercalcémicos con MEN 1 porque el exceso de calcio también puede ocasionar hipergastrinemia. Estudios útiles para localizar el tumor antes de la intervención quirúrgica incluyen ecografía, ecografía endoscópica, CT, MRI nuclear, angiografía abdominal selectiva, muestreo de sangre venosa y gammagramas con receptor de somatostatina. Los gastrinomas comprenden más de 50% de todos los tumores neuroendocrinos de páncreas en sujetos con MEN 1; al final se confirmará que cerca de 20% de los pacientes de gastrinomas tienen MEN 1. Los gastrinomas que también pueden presentarse en la mucosa duodenal, constituyen la causa principal de complicaciones y muerte en sujetos con MEN 1, y casi todos los gastrinomas que se desarrollan en dicho síndrome son cancerosos y envían metástasis antes de que se confirme el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Gastrinoma

El tratamiento médico de personas con MEN 1 y síndrome de Zollinger-Ellison se dirige a disminuir la producción basal de ácido estomacal a <10 mM/L. Los inhibidores de H^+-K^+-adenosina trifosfatasa (ATPasa) de células parietales (p. ej., omeprazol o lansoprazol) disminuyen la producción de ácido y son los medicamentos más indicados contra los gastrinomas. Algunas personas necesitan más fármacos como serían la cimetidina o la ranitidina, antagonistas del receptor H_2 histamínico. No hay certidumbre en cuanto a la utilidad de la cirugía en el tratamiento de los gastrinomas en personas con MEN 1. Con ello se intenta disminuir el riesgo de metástasis a distancia y prolongar la supervivencia. En el caso de un gastrinoma no metastásico situado en el páncreas, suele ser eficaz la extirpación quirúrgica. Sin embargo, el riesgo de que haya surgido metástasis en el hígado aumenta con el tamaño del tumor, de modo que 25 a 40% de pacientes con NET pancreático >4 cm termina por presentar metástasis en el hígado, y 50 a 70% de pacientes con tumores de 2 a 3 cm de diámetro tiene metástasis en ganglios linfáticos. La supervivencia en individuos con MEN 1 y gastrinomas <2.5 cm de diámetro es de 100% a los 15 años, pero es de 52% en ese mismo lapso en caso de haber metástasis. La presencia de metástasis en ganglios linfáticos al parecer no afecta de manera adversa la supervivencia. Se ha recomendado la cirugía contra gastrinomas que tienen >2 a 2.5 cm de diámetro, porque en tales pacientes la supervivencia vinculada con la enfermedad mejora después de la cirugía. Además, se han tratado con buenos resultados posquirúrgicos los gastrinomas duodenales que se presentan más a menudo en personas con MEN 1. Sin embargo, en muchos sujetos con dicha neoplasia los gastrinomas son múltiples o extrapancreáticos, y con excepción de los gastrinomas duodenales, rara vez se obtienen buenos resultados con la cirugía. Por ejemplo, los resultados de la investigación indicaron que solamente en promedio 15% de los pacientes con MEN 1, no tuvo enfermedad inmediatamente

después de la intervención quirúrgica, y a los cinco años, tal cifra había disminuido alrededor de 5%; los resultados respectivos en individuos sin MEN 1 fueron mejores y se situaron entre 45 y 40%. Ante los datos mencionados, muchos especialistas recomiendan medidas no quirúrgicas en el caso de gastrinomas en MEN 1, salvo, como se indicó antes, en el caso de lesiones de menor tamaño y aisladas. El tratamiento de gastrinomas diseminados es difícil. Se han obtenido buenos resultados en algunos pacientes con métodos como quimioterapia con estreptozotocina y 5-fluorouracilo, hormonoterapia con octreótido o lantreótido que son análogos somatostatínicos humanos; embolización de arteria hepática, administración de interferón de leucocitos humanos y eliminación de todo el tumor extirpable.

Insulinoma Los tumores secretores de insulina de células de islotes β comprenden 10-30% de todas las neoplasias pancreáticas en personas con MEN 1. Los individuos con un insulinoma muestran al inicio manifestaciones de hipoglucemia (p. ej., debilidad, cefaleas, hiperhidrosis, lipotimias, convulsiones, alteraciones conductuales, incrementos ponderales) que surgen de forma típica después del ayuno o el ejercicio, y mejoran después de la ingestión de glucosa. El método más fiable es el ayuno supervisado durante 72 h. Los estudios bioquímicos indican mayores concentraciones de insulina plasmática como dato relacionado con la hipoglucemia (cuadro 381-3). Para confirmar el diagnóstico son útiles las concentraciones circulantes de péptido C y proinsulina, que también aumentan. También asume importancia la demostración de la ausencia de sulfonilureas en el plasma y en las muestras de orina obtenidas durante el estudio de la hipoglucemia (cuadro 381-3). Los buenos resultados de la cirugía aumentan de manera notable si antes de ésta se localiza el trastorno con ecografía endoscópica, CT o angiografía del tronco celiaco. Métodos adicionales de localización pueden incluir la obtención de sangre venosa porta transhepática por vía percutánea en el perioperatorio o el preoperatorio; estimulación endoarterial selectiva con obtención de muestras de sangre venosa porta de hígado y ecografía pancreática transoperatoria directa. Los insulinomas se desarrollan en asociación con gastrinomas en 10% de personas con MEN 1 y los dos tumores pueden surgir en fechas diferentes. Los insulinomas se presentan con mayor frecuencia en individuos con MEN 1 que tienen menos de 40 años y algunos se observan en personas menores de 20 años. A diferencia de lo señalado, en individuos sin MEN 1, los insulinomas por lo común se presentan en personas >40 años de edad. Los insulinomas pueden ser la primera manifestación de MEN 1 en 10% de los pacientes; cerca de 4% de individuos con insulinoma también tendrá MEN 1.

TRATAMIENTO
Insulinoma

El tratamiento médico que comprende la ingestión frecuente de raciones de carbohidratos acompañados de diazóxido u octreótido no siempre producen buenos resultados, y el tratamiento óptimo es la cirugía. Las medidas quirúrgicas que van desde la enucleación de un tumor aislado hasta la pancreatectomía distal o parcial, han logrado la curación en muchos enfermos. La quimioterapia puede abarcar estreptozotocina, 5-fluorouracilo y la doxorrubicina. Para tratar las metástasis se ha recurrido a la embolización de la arteria hepática.

Glucagonoma Estos NET pancreáticos secretores de glucagón se observan en <3% de personas con MEN 1. Es posible que no se produzcan las manifestaciones características como erupción cutánea (eritema migratorio necrolítico), pérdida de peso, anemia y estomatitis. A veces se detecta el tumor en una persona asintomática con MEN 1 a la cual se practican estudios de imágenes en páncreas o la detección de la intolerancia a la glucosa e hiperglucagonemia.

TRATAMIENTO
Glucagonoma

El tratamiento más indicado es la extirpación quirúrgica del glucagonoma, aunque puede ser difícil porque 50 a 80% de los pacientes tiene ya metástasis para la fecha en que se hace el diagnóstico. En algunos enfermos se han obtenido buenos resultados con el tratamiento médico a base de análogos de somatostatina (como octreótido o lanreótido) o quimioterapia con estreptozotocina y 5-fluorouracilo; también para tratar la enfermedad metastásica se ha recurrido a la embolización de arteria hepática.

Tumores de péptido intestinal vasoactivo (VIP) (VIPomas) Se han señalado casos de VIPomas en unos cuantos pacientes con MEN 1, y este síndrome clínico se caracteriza por diarrea líquida, hipopotasemia y aclorhidria, y se le conoce también como síndrome de Verner-Morrison, o de WDHA (diarrea líquida, hipopotasemia y aclorhidria) o el síndrome de VIPoma. El diagnóstico se confirma al descartar el abuso de laxantes y diuréticos, y confirmar que el volumen de heces rebasa los 0.5 a 1.0 L/día durante ayuno, y al corroborar incremento extraordinario de la concentración de VIP en plasma.

TRATAMIENTO
Vipomas

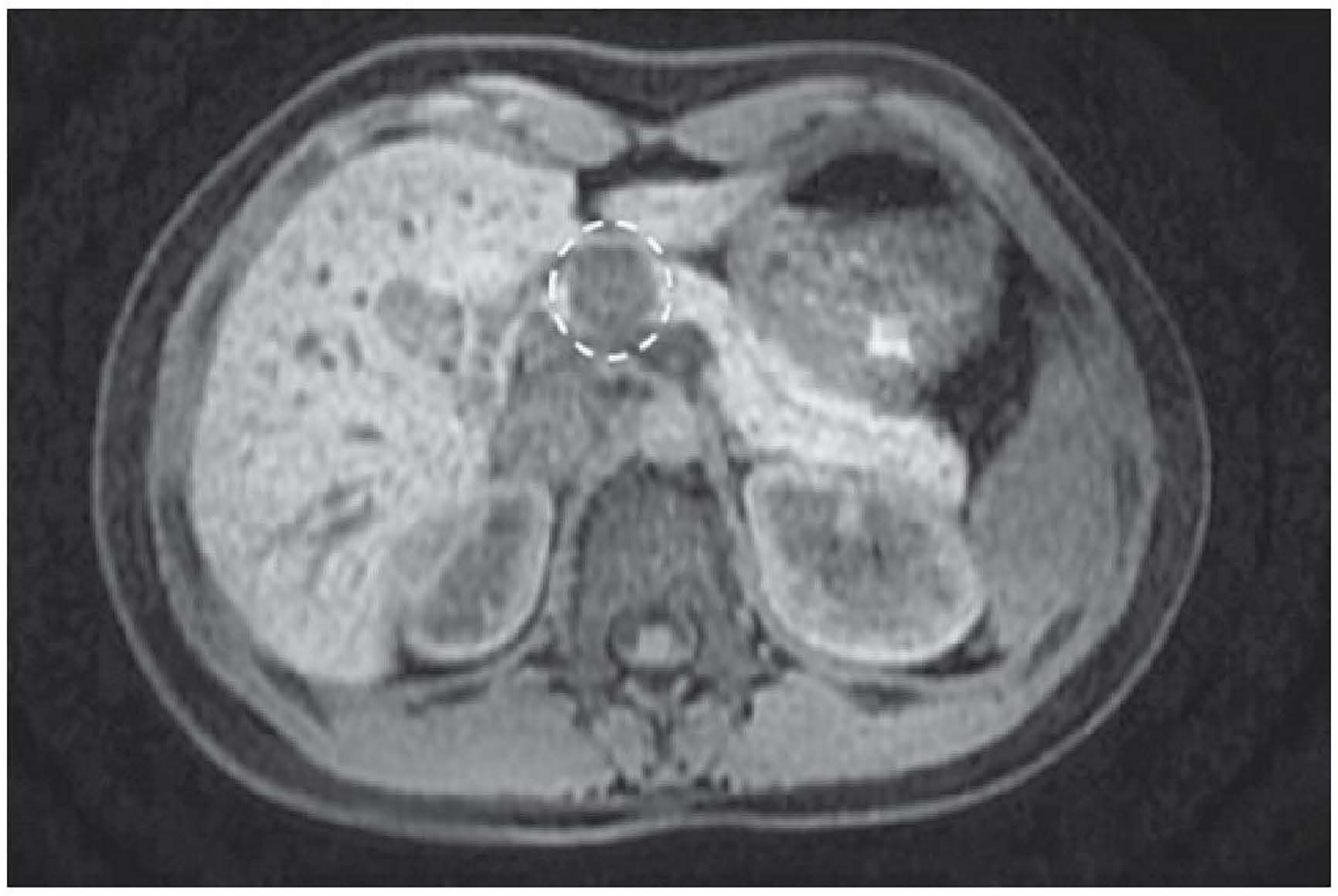
Con el tratamiento quirúrgico de los VIPomas situados predominantemente en la cola del páncreas, se logra la curación. Sin embargo, en individuos con una masa no extirpable pueden ser eficaces los análogos de somatostatina como el octreótido y el lanreótido. También se obtienen beneficios a veces con la estreptozotocina y el 5-fluorouracilo junto con la embolización de arteria hepática para tratar las metástasis.

Tumores secretores de polipéptido pancreático (PPomas) y NET pancreáticos no funcionales Los PPomas se desarrollan en un gran número de personas con MEN 1. No se advierten secuelas patológicas del exceso de la secreción de polipéptido (PP) y se desconoce la importancia clínica de este último. Muchos PPomas pasan inadvertidos o se les clasifica como NET pancreáticos no funcionales, lo cual quizá representa NET enteropático más frecuente asociado con MEN 1 **(fig. 381-1)**. El hecho de no manifestarse el síndrome clínico, ni haber alteraciones bioquímicas específicas puede ocasionar retraso en el diagnóstico de NET pancreáticos no funcionales que conllevan un pronóstico peor que el de otros tumores funcionales, incluidos el insulinoma y el gastrinoma. No se conoce algún método óptimo de detección sistemática ni el intervalo que corresponde a NET pancreáticos no funcionales. En la actualidad el método más sensible de detección de tumores pancreáticos pequeños posiblemente sea la ecografía endoscópica, pero el gammagrama con receptores somatostatínicos es la técnica más fiable para identificar enfermedad metastásica (cuadro 381-3).

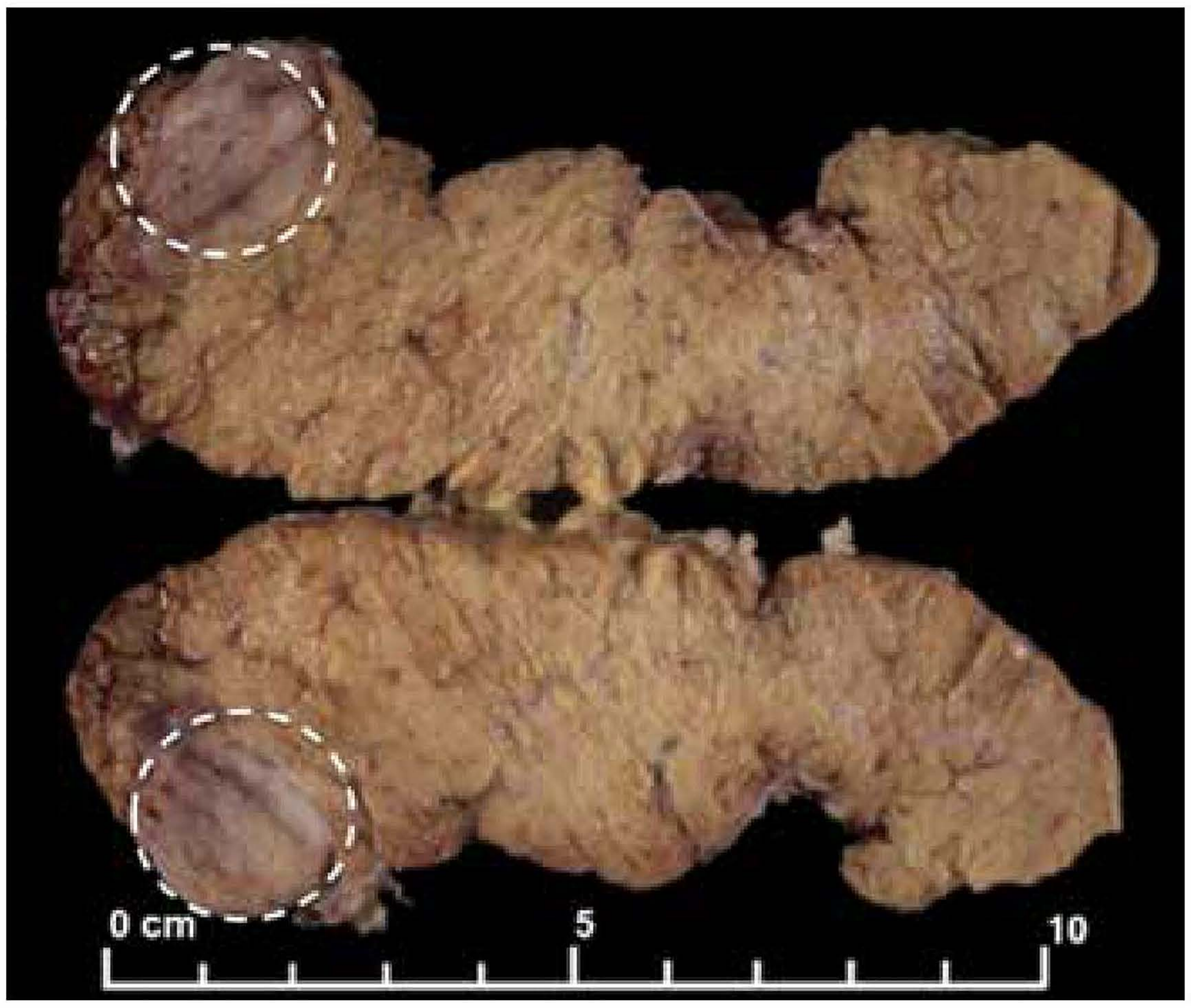
TRATAMIENTO
PPomas y NET pancreáticos no funcionales

Subsisten las polémicas en cuanto al tratamiento de NET pancreáticos no funcionales en el paciente asintomático. Se recomienda la cirugía independientemente del tamaño del tumor, una vez completada la valoración bioquímica. Otros expertos recomiendan operar con base en el tamaño del tumor, y para ello utilizan cifras >1 o >2 cm, en diferentes centros. Con la cirugía pancreaticoduodenal se obtienen buenos resultados para extirpar los tumores en 80% de los pacientes, pero más de 40% de ellos termina por mostrar complicaciones que incluyen diabetes mellitus, esteatorrea frecuente, síndromes de vaciamiento rápido temprano y tardío, y otras alteraciones del tubo digestivo. Sin embargo, cerca de 50 a 60% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente vive >5 años. Después de considerar las recomendaciones anteriores es importante pensar en las metástasis ocultas (p. ej., tumores no detectados por estudios de imágenes) que posiblemente se desarrollen en una proporción sustancial de los pacientes para la fecha en que acuden por primera vez al médico. Se ha señalado que los inhibidores de los receptores de tirosina cinasa (TKR, *tyrosine kinase receptor*), y de la vía de señalización del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) son eficaces para tratar NET pancreáticos y para duplicar el lapso de supervivencia sin evolución de la enfermedad.

Otros NET pancreáticos En algunos informes ocasionales de pacientes con MEN 1 se han señalado NET que secretan hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*), GHRHomas y se calcula que cerca de 33% de los pacientes con tales neoplasias tiene otros tumores relacionados con MEN 1. Se pueden diagnosticar los GHRHomas al demostrar mayores concentraciones en suero de hormona de crecimiento y de GHRH. Más de la mitad de los GHRHomas se desarrollan en los pulmones; 30% en el páncreas, y 10% en el intestino delgado. Los somatostatinomas secretan somatostatina, péptido que inhibe la secreción de diversas hormonas, todo lo cual termina en hiperglucemia, colelitiasis, producción menor de ácido estomacal, esteatorrea, dia-



A



B

FIGURA 381-1 Tumor neuroendocrino pancreático no funcional (NET) en un paciente de 14 años con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1). ***A.*** En una MRI del abdomen se identificó un tumor de baja intensidad >2.0 cm (diámetro máximo anteroposterior) en el cuello del páncreas. No hubo signos de invasión de estructuras vecinas ni metástasis. En la imagen, el tumor está indicado por el círculo de guiones blancos. ***B.*** Se extirpó NET del páncreas por cirugía, y el estudio macroscópico confirmó el sitio de la neoplasia (círculos de guiones blancos en el cuello del páncreas). El estudio inmunohistoquímico indicó que el tumor mostraba la presencia de cromogranina A por inmunotinción, pero no de péptidos gastrointestinales ni menina, lo cual confirmó que se trataba de NET no secretor por pérdida de excreción de menina. *(La parte A se adaptó con autorización de PJ Newey et al. J Clin Endocrinol Metab 10:3640, 2009.)*

rrea, dolor abdominal, anemia y pérdida de peso. A pesar de que 7% de los NET pancreáticos secreta somatostatina, son comunes las manifestaciones clínicas del síndrome de somatostatinoma en personas con MEN 1.

Tumores hipofisarios (cap. 373) Los tumores hipofisarios se observan en 15 a 50% de los pacientes con MEN 1 (cuadro 381-1); se presentan incluso a los 5 años de vida o en el noveno decenio de la existencia. Los adenomas hipofisarios de tipo MEN 1 son más frecuentes en mujeres que en varones, y en grado significativo, son macroadenomas (tienen >1 cm de diámetro). Aún más, en promedio, 33% de los tumores hipofisarios en cuestión tienen características invasoras, como infiltrar con células tumorales el tejido hipofisario yuxtatumoral normal. Sin embargo, no se cuenta con parámetros histológicos específicos para diferenciar entre tumores hipofisarios de tipo MEN 1 y los que no corresponden a ese tipo (no MEN 1). En promedio, 60% de los tumores hipofisarios que forman parte de MEN 1 secreta prolactina; <25% secreta hormona de crecimiento; 5% secreta hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y el resto al parecer no es funcional, y algunos secretan subunidades de glucoproteína (cuadro 381-1). Sin embargo, los tumores hipofisarios derivados de pacientes de MEN 1 pueden presentar inmunorreactividad a varias hormonas. En particular se advierte una mayor frecuencia de tumores somatolactotrópicos. Los prolactinomas constituyen la primera manifestación de MEN 1 en cerca de 15% de los pacientes, en tanto que los tumores somatotrópicos se presentan más a menudo en personas mayores de 40 años de edad. Menos de 3% de los pacientes con tumores adenohipofisarios tendrá MEN 1, y sus manifestaciones clínicas son similares a las observadas en pacientes con tumores hipofisarios esporádicos sin MEN 1, y dependen de la hormona secretada y el volumen del tumor hipofisario. De ese modo, los pacientes pueden tener síntomas de hiperprolactinemia (como amenorrea, infecundidad y galactorrea en mujeres o impotencia e infecundidad en varones) o presentar manifestaciones de acromegalia o enfermedad de Cushing. Además, los tumores hipofisarios en fase de agrandamiento pueden comprimir estructuras vecinas como el quiasma óptico o el tejido hipofisario normal, y originar disfunciones de la vista, hipopituitarismo o ambas entidades. En sujetos asintomáticos con MEN 1, por medio de monitorización periódica de las concentraciones de prolactina en suero y del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) y la práctica de MRI de la hipófisis, se pueden identificar tempranamente los tumores de dicha glándula (cuadro 381-3). En sujetos con resultados anómalos, por medio de estudios de hipotálamo/hipófisis se definirá la naturaleza de la lesión hipofisaria y sus efectos en la secreción de otras hormonas hipofisarias.

TRATAMIENTO

Tumores hipofisarios

El tratamiento de los tumores hipofisarios en personas con MEN 1 consiste en las medidas similares a las utilizadas en individuos sin tales neoplasias e incluyen productos médicos apropiados (p. ej., bromocriptina o cabergolina contra el prolactinoma, u octreótido o lanreótido en el caso de los tumores somatotrópicos), o adenomectomía transesfenoidal selectiva, en caso de ser factible, y se reserva la radioterapia para eliminar el tejido tumoral residual no extirpable. Los tumores hipofisarios en pacientes con MEN 1 pueden ser más agresivos y reaccionar menos a tratamientos médicos o quirúrgicos.

Tumores asociados Las personas con MEN 1 también pueden desarrollar tumores carcinoides o corticosuprarrenales, angiofibromas faciales, colagenomas, tumores de tiroides y los lipomatosos.

Tumores carcinoides (cap. 80) Los tumores carcinoides se presentan en >3% de los sujetos con MEN 1 (cuadro 381-1) y pueden localizarse en bronquios, tubo digestivo, páncreas o timo. Para la fecha del diagnóstico, casi todos los pacientes están asintomáticos y no muestran signos clínicos del síndrome carcinoide. Como dato importante, no se observa irregularidad hormonal o bioquímica alguna (p. ej., cromogranina A plasmática) de manera consistente en individuos con tumores carcinoides de timo y bronquios. Por tanto, la identificación sistemática de tales neoplasias depende de estudios radiológicos de imagen. No se ha definido el método óptimo de detección sistemática. La CT y MRI son sensibles para la detección de tumores tímicos y bronquiales (cuadro 381-3), aunque la repetición de CT plantea dudas en cuanto a la exposición a dosis repetidas de radiación ionizante. La gammagrafía con octreótido también puede identificar algunos carcinoides tímicos y bronquiales, aunque no hay suficientes pruebas para recomendar su uso sistemático. Los carcinoides gástricos, de los cuales los carcinoides similares a células enterocromafínicas gástricas de tipo II (ECL, *enterochromaffin-like cells*) (ECLomas, *enterochromaffin-cells carcinoids*) se asocian con MEN 1 y al síndrome de Zollinger-Ellison, se pueden detectar de forma casual en el momento de la endoscopia gástrica, para esclarecer síntomas dispépticos en pacientes con MEN 1. Los tumores en cuestión, que a veces se detectan en >10% de pacientes con MEN 1, por lo regular son múltiples y tienen <1.5 cm de diámetro. Los carcinoides bronquiales en pacientes con MEN 1 afectan predominantemente mujeres (proporción varones:mujeres, 1:4). A diferencia de ello, los carcinoides tímicos en sujetos europeos con MEN 1 afectan predominantemente varones (proporción varones:mujeres 20:1) y los fumadores están expuestos a un mayor riesgo de presentarlos; los carcinomas tímicos en japoneses con MEN 1 tienen una diferencia de género menos marcada (proporción varones:mujeres 2:1). La evolución de los carcinoides tímicos en personas con MEN 1 al parecer es en especial acelerada y conlleva una mediana de supervivencia después del diagnóstico de 9.5 años, aproximadamente, y 70% de los pacientes fallece como consecuencia directa de la presencia del tumor.

TRATAMIENTO

Tumores carcinoides

Si estos tumores son extirpables, el tratamiento más indicado es su resección quirúrgica; si no lo son, como en el caso de neoplasias con metástasis a distancia, se inicia radioterapia antineoplásicos (como cisplatino, etopósido). Además, hubo mejoría sintomática y regresión en unos pocos tumores, con análogos somatostatínicos, como el octreótido o el lanreótido. Son pocos los conocimientos en cuanto al potencial maligno de ECLomas gástricos de tipo II, pero la administración de análogos somatostatínicos como el octreótido o el lanreótido ha logrado la regresión de tales neoplasias.

Tumores corticosuprarrenales **(cap. 379)** Los tumores corticosuprarrenales asintomáticos se detectan en 20 a 70% de personas con MEN 1, de acuerdo con los métodos radiológicos de detección sistemática utilizados (cuadro 381-1). Casi todos los tumores de esta índole, que incluyen los de la corteza suprarrenal, adenomas, hiperplasia, adenomas múltiples, hiperplasia nodular, quistes y carcinomas, no son funcionales. En consecuencia, <10% de pacientes con agradamiento de las glándulas suprarrenales tiene hipersecreción hormonal, y los cuadros más comunes son el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de Cushing independiente de ACTH. En ocasiones surge hiperandrogenemia con el carcinoma corticosuprarrenal. En contadas ocasiones se identifica un feocromocitoma como parte de MEN 1. Es necesario emprender los estudios bioquímicos (p. ej., cuantificación de concentraciones de renina y aldosterona en plasma; práctica de la prueba de supresión con dosis pequeñas de dexametasona, cuantificación de catecolaminas en orina, metanefrina o ambas sustancias), en pacientes con signos o síntomas que sugieran tumores suprarrenales funcionales o quienes tienen neoplasias >1 cm de diámetro. El carcinoma corticosuprarrenal se desarrolla en cerca de 1% de pacientes con MEN 1, pero tal cifra llega a >10% si los tumores en cuestión tienen >1 cm de diámetro.

TRATAMIENTO

Tumores corticosuprarrenales

No se ha logrado consenso respecto al tratamiento de tumores suprarrenales no funcionales como parte de MEN 1, porque la mayor parte de ellos son benignos. Sin embargo, el riesgo de cáncer aumenta con el tamaño, particularmente en caso de masas que tienen >4 cm de diámetro. Las indicaciones para intervención quirúrgica de los tumores suprarrenales incluyen: tamaño >4 cm de diámetro; características radiológicas atípicas o sospechosas (p. ej., incremento de la unidad Hounsfield en CT sin medio de contraste), y diámetro de 1 a 4 cm; o notable crecimiento mensurable en un lapso de 6 meses. El tratamiento de tumores suprarrenales funcionales (p. ej., los que secretan hormonas), es semejante al que se hace en neoplasias que se producen en pacientes que no tienen el síndrome MEN 1.

Meningioma En pacientes con MEN 1, se ha señalado el desarrollo de tumores del sistema nervioso central (SNC) que incluyen ependimomas, schwannomas y meningiomas, y estos últimos se presentan en <10% de personas con otras manifestaciones clínicas de MEN 1 (como hiperparatiroidismo primario) durante >15 años. La mayor parte de los meningiomas no ocasiona síntomas, pero 60% tampoco se agranda. El tratamiento de meningiomas que se asocian a MEN 1 es semejante al que se hace en pacientes sin dicho síndrome.

Lipomas Los lipomas subcutáneos se producen en >33% de pacientes con MEN 1 (cuadro 381-1) y suelen ser múltiples. Además en personas con MEN 1 pueden surgir lipomas en planos visceral, pleural o retroperitoneal. El tratamiento es conservador; sin embargo, si por razones estéticas se les extirpa quirúrgicamente, de manera típica no reaparecen.

Angiofibromas y colagenomas faciales La presencia de angiofibromas faciales múltiples en personas con MEN 1 puede variar de >20 a >90% y la coexistencia de colagenomas ser de 0 a >70% (cuadro 381-1). Los signos subcutáneos mencionados permiten a veces el diagnóstico presintomático de MEN 1 en familiares de un sujeto con MEN 1. Por lo común, no se necesita tratar estas lesiones cutáneas.

Tumores tiroideos Los tumores de tiroides que incluyen adenomas, bocios coloides y carcinomas, según informes, se presentan en >25% de pacientes con MEN 1. No obstante, es mayor la prevalencia de tiroidopatías en la población general, y se ha sugerido que pudiera ser casual la coexistencia de anomalías tiroideas en sujetos con MEN 1. El tratamiento de los tumores tiroideos en pacientes con MEN 1 es semejante al que se hace en sujetos sin dicho tipo de síndrome.

Genética y detección sistemática El gen *MEN1* se localiza en el cromosoma 11q13 y está compuesto de 10 exones que codifican la menina, proteína de 610 aminoácidos que regula la transcripción, la estabilidad del genoma, la división celular y la proliferación. La fisiopatología del síndrome MEN 1 cumple con la hipótesis de Knudson de doble golpe (inactivación) en que la menina desempeña una función oncosupresora. Haber heredado una mutación de *MEN1* en la línea germinal predispone a la persona al desarrollo de un tumor que surge después de una mutación somática que pudiera ser una mutación puntual o más a menudo una deleción, con lo cual se pierde la heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity)* en el DNA tumoral. Las mutaciones de la línea germinal en el gen *MEN1* están dispersas en toda la región codificadora de 1 830 bp y en los sitios de empalme, y no hay una correlación manifiesta entre el sitio de las mutaciones del gen mencionado y las manifestaciones clínicas del trastorno, a diferencia de lo que ocurre con la situación de pacientes con MEN 2 (cuadro 381-1). Más de 10% de las mutaciones de *MEN1* en la línea germinal surgen *de novo* y pueden ser transmitidas a nuevas generaciones. Algunas familias con las mutaciones en MEN 1 terminan por mostrar tumores paratiroideos como única endocrinopatía y se conoce al cuadro como hiperparatiroidismo aislado familiar no sindromático (FIHP, *familial isolated hyperparathyroidism*). Sin embargo, 5 a 25% de los sujetos con MEN 1 no posee mutaciones ni deleciones de línea germinal en el gen *MEN1.* Los pacientes con tumores que forman parte del síndrome MEN 1, pero sin mutaciones del gen *MEN1,* pueden representar fenocopias o tienen mutaciones de distintos genes. Otros genes asociados con características similares a MEN 1 comprenden: *CDC73*, que codifica la parafibromina, cuyas mutaciones originan el síndrome de hiperparatiroidismo/tumor mandibular; el gen del receptor sensible al calcio (CaSR, *calcium-sensing receptor gene*), cuyas mutaciones originan la hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (FBHH, *familial benign hypocalciuric hypercalcemia*), y el gen de la proteína de interacción con el receptor de carbohidratos arilo (AIP, *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene*), oncosupresor, localizado en el cromosoma 11q13, cuyas mutaciones acompañan a los adenomas hipofisarios aislados familiares (FIPA, *familial isolated pituitary adenoma*). Es recomendable la práctica de métodos genéticos de estudio para saber el estado de la mutación del *MEN1* en miembros sintomáticos de la familia, dentro de los cuales está una persona con MEN 1 y también de todos los casos índice (p. ej., pacientes) con dos o más tumores endocrinos. Si no se identifica una mutación en el gen *MEN1* en el caso índice con dos o más tumores endocrinos, habrá que considerar la práctica de estudios clínicos o genéticos en busca de otros trastornos, como el síndrome de hiperparatiroidismo/tumor mandibular, FBHH, FIPA, MEN 2 o MEN 4, porque los pacientes en cuestión pueden representar fenocopias de MEN 1.

Las guías actuales recomiendan emprender el análisis de mutaciones del gen *MEN1* en: 1) un caso índice que tenga dos o más tumores endocrinos asociados con MEN 1 (p. ej., tumores paratiroideos, pancreáticos e hipofisarios); 2) parientes asintomáticos de primer grado, de un portador identificado con mutación de *MEN1*, y 3) familiares de primer grado de un portador de una mutación en *MEN1* con síntomas, signos o datos bioquímicos o radiológicos de uno o más tumores asociados con MEN 1. Además, hay que pensar en la práctica del análisis en busca de mutaciones de *MEN1* en individuos en quienes se sospecha MEN 1 o constituye un cuadro atípico; tal situación incluiría personas con adenomas paratiroideos antes de los 30 años de edad o enfermedad paratiroidea multiglandular; sujetos con gastrinoma o múltiples NET pancreáticos y de cualquier edad o individuos que han tenido dos o más tumores asociados con MEN 1, pero que no constituyen una parte de la tríada clásica de tumores paratiroideos, de islotes de Langerhans y adenohipófisis (p. ej., un tumor paratiroideo y además un tumor suprarrenal). Se necesitarán métodos de detección sistemática de tipo bioquímico y radiológico (cuadro 381-3) en miembros de la familia, que incluyan personas asintomáticas en quienes se identificó la presencia de una mutación de *MEN1*. A diferencia de ellos, familiares que no portan la mutación de dicho gen tienen un riesgo de desarrollar tumores endocrinos asociados con MEN 1, similar al de la población general; por lo expuesto, los parientes sin mutación de *MEN1* no necesitan la repetición de los métodos de detección sistemática.

Se realiza detección en busca de mutaciones en sujetos asintomáticos, en cuanto sea posible y en el primer decenio de la vida, porque se sabe de algunos tumores que surgieron en niños a los 5 años de edad. Se realizan estudios bioquímicos y radiológicos apropiados (cuadro 381-3) para detec-

CUADRO 381-4 Recomendaciones para la práctica de estudios y de cirugia en los sindromes Men 2 y Men 3[a]

		EDAD EN AÑOS RECOMENDADA PARA PRACTICAR LA PRUEBA/INTERVENCIÓN				
MUTACIÓN *RET*, SITIO DEL EXÓN (EX) Y CODÓN AFECTADO	RIESGO[b]	ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN *RET*	PRIMERA CUANTIFICACIÓN DE CALCITONINA SÉRICA Y PRÁCTICA DE ECOGRAFÍA DEL CUELLO	TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA	DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE FEOCROMOCITOMA	DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE PHPT
Ex8 (533);[c] Ex10 (609, 611, 618, 620);[c] Ex11 (630, 631, 666);[c] Ex13 (768, 790);[c] Ex14 (804);[c] Ex15 (891);[c] EX16 (912)[c]	+	<3-5	5	<5[d]	16[e]	16
Ex11 (634);[c] Ex15 (883)[c]	++	<3	<3	<5[f]	11[e]	11
Ex15 (883);[g] Ex16 (918)[g]	+++	ASAP y <1	ASAP y <0.5-1	ASAP y <1	11[e]	—[h]

[a] Adaptado con autorización de American Thyroid Association Guidelines, RT Kloos *et al.*: Thyroid 6:565, 2009; y revisado por American Thyroid Association Guidelines, S Wells *et al.*: Thyroid 25:567, 2015. [b] Riesgo de desarrollo precoz de metástasis y proliferación maligna de cáncer medular de tiroides: +++ máxima; ++ grande; y + moderado. [c] Mutaciones asociadas con MEN 2A (o carcinoma medular de tiroides solamente). [d] El momento de la cirugía se basa en el aumento de calcitonina sérica, la revisión del caso en conjunto con el pediatra, el cirujano, o ambos en compañía del progenitor o de un familiar. La cirugía se puede posponer si la calcitonina en suero y la ecografía de cuello son normales. [e] Se debe excluir la presencia de un feocromocitoma antes de cualquier intervención quirúrgica, y también en mujeres con mutaciones en RET, que planeen un embarazo o se encuentren embarazadas. [f] La cirugía antes de los 5 años de edad se basa en el aumento de la calcitonina en suero. El momento óptimo de la cirugía se debe decidir con el cirujano y el pediatra, en conjunto con el padre del niño. [g] Mutaciones asociadas con MEN 2B (MEN 3). [h] No es necesario porque el PHPT no es un signo de MEN 2B (MEN 3).

ASAP, tan pronto sea posible; MEN, neoplasia endocrina múltiple; PHPT, hiperparatiroidismo primario.

ción de desarrollo de tumores en individuos afectados. Los portadores de genes mutantes deben someterse a estudios de detección bioquímica sistemática al menos una vez al año, y también a estudios de imagen iniciales de hipófisis y abdomen (como MRI o CT), y a partir de esa fecha se repetirán a intervalos de 1 a 3 años (cuadro 381-3). La detección sistemática se inicia después de los 5 años de vida y se continúa de forma permanente, porque la enfermedad puede presentarse incluso en el octavo decenio de la vida. Los antecedentes de detección y la exploración física permiten identificar signos y síntomas de hipercalcemia, nefrolitiasis, ulceropatía péptica, neuroglucopenia, hipopituitarismo, galactorrea y amenorrea en las mujeres, acromegalia, enfermedad de Cushing y pérdida campimétrica, así como la presencia de lipomas subcutáneos, angiofibromas y colagenomas. La detección bioquímica también incluirá cuantificaciones de calcio en suero, PTH, hormonas gastrointestinales (como gastrina, insulina con cuantificación de glucemia en el ayuno, glucagón, VIP, PP), cromogranina A, prolactina y IGF-1 en todos los individuos. En pacientes con signos o síntomas que sugieren un síndrome clínico específico, se realizan métodos más específicos para valorar la función endocrina. Es de gran importancia la detección bioquímica sistemática en busca de tumores MEN 1 en miembros asintomáticos de familias con MEN 1, para disminuir la morbilidad y la mortalidad por los tumores asociados.

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES DE TIPOS 2 Y 3

Manifestaciones clínicas El síndrome MEN tipo 2 (MEN 2, llamado también síndrome de Sipple), se caracteriza por la coexistencia de carcinoma medular de tiroides (MTC, *medullary thyroid carcinoma*), feocromocitomas y tumores paratiroideos (cuadro 381-1). Se han reconocido tres variantes clínicas de MEN 2: MEN 2A, MEN 2B y MTC solamente. MEN 2A, a menudo designada MEN 2, es la variante más frecuente. En el caso de MEN 2A, MTC se asocia con feocromocitoma en la mitad de los pacientes (puede ser bilateral) y de tumores paratiroideos en 20% de los enfermos. En contadas ocasiones, MEN 2A coexiste con la enfermedad de Hirschsprung causada por la ausencia de células ganglionares autonómicas en el segmento terminal del intestino, con el cual el colon se dilata, hay estreñimiento grave y obstrucción. MEN 2A también se puede asociar con amiloidosis liqueniforme cutánea, que es una lesión liquenoide pruriginosa situada por lo común en la mitad superior del dorso. MEN 2B, designada como MEN 3, representa 5% de todos los casos de MEN 2 y se caracteriza por la presencia de MTC y feocromocitoma, junto con una complexión marfanoide; neuromas mucosos de labios, lengua y párpados; fibras corneales meduladas y disfunción de ganglios autonómicos intestinales, lo cual culmina en el desarrollo de divertículos múltiples y megacolon. Los tumores paratiroideos por lo regular no se observan en MEN 2B. MTC solamente (FMTC) es una variante en que MTC es la única manifestación del síndrome. Sin embargo, es difícil diferenciar entre FMTC y MEN 2A y hay que considerar tal posibilidad si se identifica, como mínimo, a cuatro miembros de la familia mayores de 50 años afectados por MTC, pero sin feocromocitomas ni hiperparatiroidismo primario. Todas las variantes de MEN2 provienen de mutaciones del protooncogén reordenado durante la transfección (*RET*) que codifica TKR. Aún más, se advierte correlación entre los sitios en que se producen las mutaciones de *RET* y las variantes de MEN2. Por todo lo expuesto, cerca de 95% de los pacientes de MEN 2A muestra mutaciones que afectan el dominio extracelular con abundante cisteína, y las mutaciones del codón 634 comprenden cerca de 85% de las mutaciones de MEN 2A; los pacientes de FMTC también tienen mutaciones del dominio extracelular con abundante cisteína y casi todas las mutaciones se producen en el codón 618. A diferencia de ello, cerca de 95% de los pacientes con MEN 2B/MEN 3 tiene mutaciones del codón 918 del dominio de cinasa de tirosina intracelular (cuadro 381-1 y **cuadro 381-4**).

Carcinoma medular de tiroides El MTC, es el componente más común de MEN 2A y MEN 2B y surge prácticamente en todas las personas afectadas. MTC representa 5 a 10% de todos los carcinomas de glándulas tiroideas; 20% de los pacientes con el carcinoma tiene el antecedente familiar de esta neoplasia. El uso del análisis en busca de mutaciones del gen *RET* para identificar miembros de la familia expuestos al riesgo de presentar formas hereditarias de MTC ha modificado el cuadro inicial de este último carcinoma, y en vez de ser un tumor sintomático, se ha transformado en una enfermedad preclínica, en la cual se emprende tiroidectomía con fin profiláctico (cuadro 381-4) para mejorar el pronóstico y en circunstancias óptimas, obtener curación. Sin embargo, en personas sin el antecedente familiar de MEN 2A, FMTC o MEN 2B y, en consecuencia, en quienes no se hace el análisis en busca de mutaciones de *RET*, el cuadro inicial de MTC puede ser una masa palpable en el cuello, que no ocasiona síntomas o se asocia con manifestaciones de presión o disfagia en >15% de los pacientes. Se identifica diarrea en 30% de los enfermos y se acompaña de una mayor concentración circulante de calcitonina o secreción de serotonina y prostaglandinas por dicha neoplasia. Algunas personas también pueden presentar hiperemia. Además, la producción ectópica de ACTH por parte de MTC puede originar el síndrome de Cushing. El diagnóstico de MTC se basa en la demostración de hipercalcitoninemia (>90 pg/mL en situación basal); en la actualidad rara vez se utilizan métodos de estimulación con pentagastrina IV (0.5 mg/kg) o venoclisis de calcio (2 mg/kg), lo cual refleja mejoría de las técnicas de cuantificación de calcitonina. El diagnóstico se confirma a veces con la ecografía de cuello con aspiración de nódulos con aguja fina. Los gammagramas de glándula tiroidea con radionúclidos pueden denotar la presencia de tumores de MTC en la forma de nódulos "fríos". En la radiografía se pueden observar calcificaciones densas irregulares dentro de los segmentos afectados de la glándula tiroidea y en ganglios linfáticos con metástasis. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) puede ser útil para identificar MTC y metástasis **(fig. 381-2)**. Las metástasis de MTC por lo común se identifican en los ganglios linfáticos del cuello en las etapas iniciales, y en los ganglios de mediastino, hígado, pulmones, tráquea, suprarrenales, esófago y hueso en etapas ulteriores. El primer signo de reaparición o persistencia de la enfermedad son los incrementos de las concentraciones de calcitonina sérica, y el tiempo de duplicación de dicha hormona es útil para calcular el pronóstico. MTC puede sufrir una evolución clínica muy activa y en cerca de 10% de los pacientes puede surgir metástasis precoces y muerte. Se puede obtener el antecedente familiar de MTC o MEN 2B fuertemente patológico.

TRATAMIENTO

Carcinoma medular de tiroides

A los padres de niños menores de 1 año y antes de los 5 años de vida se les planteará la posibilidad de que se realice cirugía profiláctica si los

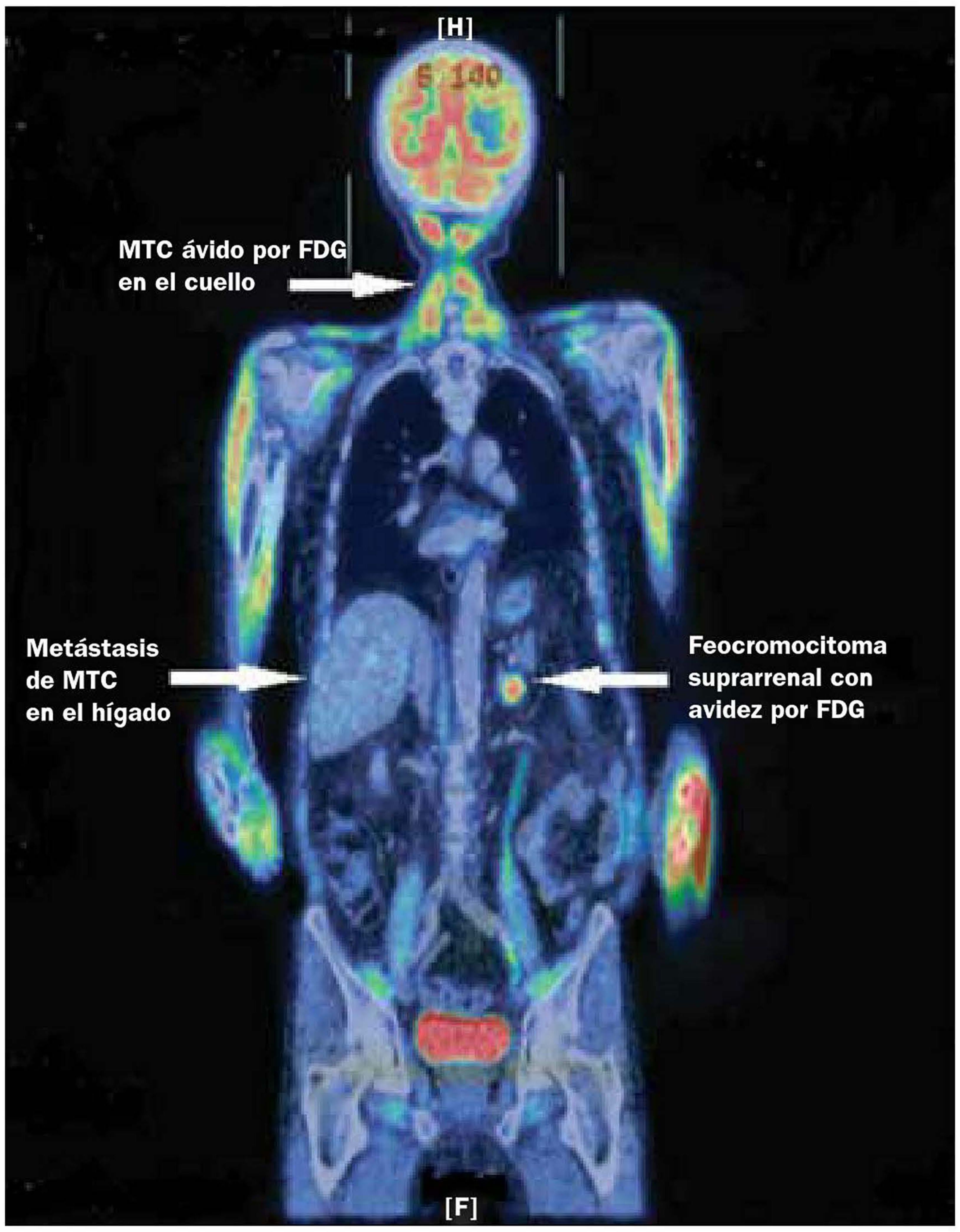


FIGURA 381-2 CT por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG) en un paciente con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A en que se observa cáncer de médula tiroidea (MTC) con metástasis en hígado y esqueleto (brazo izquierdo) y un feocromocitoma suprarrenal izquierdo. Se advierte la presencia del compuesto FDT incrustado en la vejiga. *(Reproducido con autorización de A. Naziat et al. Clin Endocrinol [Oxf] 78:966, 2013.)*

pacientes tienen mutaciones de *RET* sin signos clínicos de MTC. La fecha de la cirugía depende de la mutación *RET* y el riesgo que conlleva para que surjan precozmente la neoplasia, las metástasis y la proliferación intensiva de MTC (cuadro 381-4). En los pacientes de esa categoría se realiza tiroidectomía total con disección sistemática de la zona central del cuello para extirpar metástasis ganglionares ocultas, aunque no hay consenso en cuanto a la utilidad de emprender la disección central mencionada. La tiroidectomía profiláctica con la administración permanente de tiroxina como forma de sustitución, ha mejorado de forma impresionante los puntos finales en personas con MEN 2 y MEN 3, al grado que cerca de 90% de pacientes jóvenes con mutaciones en *RET* a quienes se practicó tiroidectomía con fin profiláctico no mostró manifestaciones de MTC persistente o recidivante 7 años después de la cirugía. En personas con MTC clínicamente manifiesto se recomienda tiroidectomía total con ablación central bilateral y se emprenderá la disección del mismo lado del cuello si el tumor primario tiene >1 cm de diámetro o hay datos de metástasis ganglionares en la zona central del cuello. La cirugía es el único método curativo de MTC. La supervivencia decenal en pacientes con MTC metastásico se acerca al 20%. En caso de MTC inoperable o afectación metastásica, los inhibidores de tirosina cinasa como vandetanib y cabozantinib han mejorado los lapsos de supervivencia sin evolución del trastorno. Otros tipos de quimioterapia tienen escasa eficacia, pero la radioterapia a veces es útil para paliar la enfermedad local.

Feocromocitoma (cap. 380) Los tumores secretores de noradrenalina y adrenalina dentro de esta categoría se detectan en >50% de pacientes con MEN 2A y MEN 2B y son causa principal de morbilidad y mortalidad. Los enfermos pueden mostrar síntomas y signos de secreción de catecolaminas (p. ej., cefaleas, palpitaciones, transpiración intensa, hipertensión mal controlada) o también pueden estar asintomáticos y la identificación se hace a través de las técnicas bioquímicas de detección sistemática con base en el antecedente familiar de MEN 2A, MEN 2B o MTC. Los feocromocitomas en pacientes con MEN 2A y MEN 2B tienen una distribución que difiere de forma notable cuando se les compara con la observada en pacientes sin MEN 2A y MEN 2B. Pocas veces se observan en individuos con MEN 2A y MEN 2B, feocromocitomas fuera de las suprarrenales, situación que se detecta en 10% de individuos sin MEN 2A y MEN 2B. Los feocromocitomas malignos son mucho menos frecuentes en pacientes de MEN 2A y MEN 2B. Los datos bioquímicos y radiológicos de feocromocitomas en sujetos con MEN 2A y MEN 2B son similares a los que se observan en pacientes sin MEN 2, e incluyen la cuantificación de metanefrinas fraccionadas libres en orina y plasma (obtenidas de pacientes en decúbito dorsal) (p. ej., normetanefrina y metanefrinas cuantificadas por separado), CT o MRI, gammagrama con radionúclidos como meta-yodo-(^{123}I o ^{131}I)-bencilguanidina (MIBG, *meta-yodobenzilguanidina*) y PET con el uso de (^{18}F)-fluorodopamina (^{18}F)-fluoro-2-dexoxi-D-glucosa (fig. 381-2).

TRATAMIENTO

Feocromocitoma

El tratamiento recomendado es la extirpación quirúrgica del feocromocitoma con bloqueo de α y β adrenorreceptores antes de la cirugía y durante ella. En ocasiones se necesitan otros fármacos antihipertensivos para el control adecuado de la presión arterial, como los bloqueadores de conductos del calcio. El método más indicado se ha vuelto la cirugía endoscópica con conservación de suprarrenales, con la cual disminuyen en el posoperatorio la morbilidad y la permanencia hospitalaria, y con ello se ha convertido en una técnica diferente de la cirugía abierta.

Tumores paratiroideos (cap. 403) Los tumores paratiroideos se desarrollan en 10 a 25% de pacientes de MEN 2A. Sin embargo, más de la mitad de tales pacientes no presentan hipercalcemia. En el paciente normocalcémico en quien se practica tiroidectomía para tratar MTC se advierte que las paratiroides muestran agrandamiento irregular y que son extraordinariamente hiperplásicas. Los estudios bioquímicos y el tratamiento de pacientes hipercalcémicos con MEN 2A son similares a los que se hacen en individuos con MEN 1.

Genética y detección sistemática Hasta la fecha se han notificado unas 50 mutaciones diferentes del gen *RET* situadas en los exones 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16. Las mutaciones de la línea germinal de *RET* se detectan en >95% de familias con MEN 2A, FMTC y MEN 2B, y la mutación Cys634Arg es la más común en MEN 2A; la de Cys618Arg es la más frecuente en FMTC y la de Met918Thr es la más constante en MEN 2B (cuadro 381-1 y 381-4). Se sabe que 5 a 10% de pacientes con tumores asociados a MEN 2A o MTC tiene mutaciones *de novo* en la línea germinal de *RET*, y cerca de 50% de individuos con MEN 2B tiene mutaciones *de novo* en la línea germinal *RET*. Tales mutaciones con dichas características siempre se observan en el alelo proveniente del padre. En promedio, 5% de los pacientes de feocromocitomas esporádicos tiene una mutación de línea germinal en *RET*, pero dicho tipo de mutación al parecer no se asocia con el hiperparatiroidismo primario esporádico. Por lo expuesto, las investigaciones en busca de mutaciones de *RET* se realizarán en: 1) todos los pacientes con MTC y antecedente familiar de tumores asociados con MEN 2, FMTC o MEN 3, al grado de que se confirme el diagnóstico y se puede plantear la posibilidad de emprender estudios genéticos en familiares asintomáticos; 2) todos los pacientes de MTC y feocromocitoma sin el antecedente familiar conocido de MEN2 o MEN 3; 3) todos los pacientes de MTC, pero sin el antecedente familiar de MEN 2, el FMTC o MEN 3, porque ellos pueden tener una mutación *de novo* en la línea germinal de *RET;* 4) todos los pacientes con feocromocitomas en ambos lados, y 5) enfermos con feocromocitoma unilateral, en particular si se presenta con mayores concentraciones de calcitonina.

Es importante emprender cada año los métodos de detección sistemática de tumores asociados con MEN 2/MEN 3 en sujetos con mutaciones de la línea germinal de *RET* e incluyen cuantificaciones de calcitonina sérica, ecografía del cuello para identificar MTC, metanefrinas fraccionadas en plasma y orina de 24 h para identificar feocromocitoma, y calcio sérico con corrección de albúmina o calcio ionizado con PTH, en el caso de hiperparatiroidismo primario. En pacientes con mutaciones de *RET* asociada con MEN 2, se comenzarán las clínicas de detección sistemáticas de MTC entre los 1 y 5 años de vida; para detectar feocromocitoma entre los 11 y 16 años, y para identificar hiperparatiroidismo primario, más o menos para la misma fecha (cuadro 381-4).

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 4

Manifestaciones clínicas Según señalamientos, los pacientes con tumores que forman parte de MEN 1, adenomas paratiroideos o hipofisarios y NET pancreáticos que coexisten con neoplasias de gónadas, suprarrenales, riñones y tiroides, muestran mutaciones del gen que codifica el inhibidor de cinasa dependiente de ciclina del aminoácido 196 (CK1) p27 kip1 (*CDNKIB).* Las familias con tumores que son parte de MEN 1 y mutaciones de *CDNKIB* tienen, según las clasificaciones, MEN 4 (cuadro 381-1). Los estudios y tratamientos de los tumores que son parte de MEN 4 son similares a los que se hacen con las neoplasias MEN 1, y las que no corresponden a esta última categoría.

Genética y detección sistemática Hasta la fecha se han señalado trece mutaciones diferentes de *CDNKIB,* que se localizan en el cromosoma 12p13, asociadas con MEN 4, y todas se asocian con pérdida de la función. Los pacientes con MEN 4 mencionados pueden representar cerca del 3% del 5 al 10% de pacientes de MEN 1 que no tienen mutaciones del gen *MEN1*. Rara vez se identifican en sujetos con las formas esporádicas (no familiares) de hiperparatiroidismo primario, las mutaciones de línea germinal de *CDNKIB.*

SINDROME DE HIPERPARATIROIDISMO/TUMOR MANDIBULAR (CAP. 403)

Manifestaciones clínicas El síndrome de hiperparatiroidismo con tumor mandibular (HPT-JT, *hyperparathyroidism-jaw tumor*) es una entidad autosómica dominante caracterizada por desarrollo de tumores paratiroideos (15% son carcinomas) y tumores fibro-óseos en el maxilar inferior. Además, algunos pacientes también pueden desarrollar tumores de Wilms, quistes y hematomas, así como adenomas de la corteza de riñones, carcinomas de células renales papilares, adenocarcinomas pancreáticos, tumores en útero, tumores mixtos de células germinativas en testículos con un gran componente de seminoma y adenomas tiroideos de células de Hürthle. Los tumores paratiroideos pueden surgir de forma aislada y sin signo alguno de tumores en mandíbula, situación que puede originar confusión con otros trastornos hipercalcémicos hereditarios como MEN 1. No obstante, los métodos genéticos para identificar la mutación causal serán útiles para corroborar el diagnóstico preciso. Los estudios y el tratamiento de tumores que se asocian con HPT-JT son similares a los observados en individuos sin dicho síndrome, excepto que es recomendable la paratiroidectomía precoz ante la mayor frecuencia de carcinomas paratiroideos.

Genética y detección sistemática El gen que causa HPT-JT se localiza en el cromosoma 1q31.2 y codifica la parafibromina, proteína de 531 aminoácidos (cuadro 381-2). Se conoce a la parafibromina con el nombre de proteína 73 del ciclo de división celular (CDC73, *cell division cicle protein 73*) y participan en la transcripción. Los estudios genéticos en familias permiten identificar portadores de la mutación, que deben someterse de forma periódica a estudios para identificar el desarrollo de tumores **(cuadro 381-5)**.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU (CAP. 380)

Manifestaciones clínicas La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL, *von Hippel-Lindau*) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por hemangioblastomas de la retina y del SNC; por quistes que afectan riñones, páncreas y epidídimo; por carcinomas de células renales; por feocromocitomas y tumores de islotes de Langerhans. Los hemangioblastomas de retina y SNC son masas vasculares benignas que pueden ser múltiples; los situados en SNC pueden originar síntomas al comprimir estructuras vecinas, incrementar la presión intracraneal u ocasionar ambos defectos. En el SNC los sitios atacados con mayor frecuencia son el cerebelo y la médula espinal. Las alteraciones en riñones comprenden quistes y carcinomas, y el riesgo permanente de que surja un carcinoma de células renales (RCC, *renal cell carcinoma*) en VHL es de 70%. Los tumores endocrinos en VHL comprenden los feocromocitomas y los tumores de islotes de Langerhans. El cuadro inicial del feocromocitoma en caso de enfermedad de VHL es semejante al observado en casos esporádicos, salvo que existe una mayor frecuencia de tumores bilaterales o múltiples que pueden afectar sitios fuera de las suprarrenales, en el caso de la enfermedad de VHL. Las lesiones pancreáticas más frecuentes en VHL son quistes de adenomas múltiples, que en contadas ocasiones originan enfermedad clínica. Sin embargo, en <10% de los pacientes con VHL se presentan tumores no secretores de islotes de Langerhans, por lo común asintomáticos. Los tumores pancreáticos en tales enfermos suelen ser identificados por la detección sistemática regular o por estudios de imágenes de abdomen. Es necesario investigar los feocromocitomas y tratarlos como se describió antes respecto a MEN 2. Los tumores de islotes de Langerhans a menudo son malignos y por eso se recomienda la cirugía en fecha oportuna.

Genética y detección sistemática El gen *VHL* localizado en el cromosoma 3p26-p25 se expresa ampliamente en tejidos de humanos y codifica una proteína de 213 aminoácidos (pVHL) (cuadro 381-2). Se ha identificado una gran variedad de mutaciones de línea germinal en *VHL* y este gen tiene función oncosupresora. Al parecer, existe una correlación entre el tipo de mutación y el fenotipo clínico; las grandes deleciones y las mutaciones con truncamiento de proteínas se asocian con una baja incidencia de feocromocitomas, en tanto que algunas mutaciones de sentido erróneo en pacientes con VHL se asocian con feocromocitomas (llamados de tipo 2C de VHL). Otras mutaciones de aminoácidos se pueden vincular con hemangioblastomas y RCC, pero no con feocromocitomas (llamados VHL de tipo 1), mientras otras mutaciones de aminoácidos se relacionan con hemangioblastomas, RCC y feocromocitomas (tipo 2B de VHL). El tipo 2A de VHL, que denota hemangioblastomas y feocromocitomas sin RCC, es producto de raras mutaciones de aminoácidos. No hay datos que esclarezcan el origen de estas relaciones complejas de genotipo/fenotipo. Una función principal de pVHL, conocida también como elongina, es la regulación a la baja de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y otros mRNA inducibles por hipoxia. Sobre tal base, pVHL en complejo con otras proteínas, regula la expresión de factores inducibles por hipoxia (HIF-1 y HIF-2, *hypoxia-inducible factor*), al grado que la pérdida de pVHL funcional culmina en la estabilización de los complejos de HIF/proteína y con ello surge sobreexpresión de VEGF y angiogénesis tumoral. La técnica de detección de desarrollo de los feocromocitomas y los tumores de islotes de Langerhans se describieron en párrafos anteriores al exponer datos de MEN 2 y MEN 1, de forma respectiva (cuadros 381-3 y 381-4).

CUADRO 381-5 Guías de detección sistemática de HTP-JT

TUMOR[a]	ESTUDIO	FRECUENCIA[b]
Paratiroideo	Ca sérico, PTH	Seis a 12 meses
Fibroma osificante de la mandíbula	Radiografía panorámica de la mandíbula con protección del cuello[c]	Cinco años
Riñones	MRI abdominal[c,d]	Cinco años
Útero	Ecografía (transvaginal o transabdominal) y estudios de imágenes adicionales ± D&C si está indicado[e]	Anual

[a] Se considera la posibilidad de emprender estudios de detección sistemática en el caso de casi todos los tumores asociados con HTP-JT comunes; puede estar indicada la valoración en busca de otros tipos tumorales notificados (p. ej, páncreas, tiroides, testículos). [b] La frecuencia de repetición de pruebas después de realizar la original o basal. [c] En circunstancias óptimas será mejor no realizar estudios radiográficos y de imagen que comprendan radiación ionizante, para llevar al mínimo el riesgo de generar mutaciones ulteriores. [d] Se recomienda realizar ecografía si no se puede practicar MRI. [e] Se consideran los estudios selectivos de imagen en pelvis después de obtener datos detallados de antecedentes menstruales.

Ca, calcio; D&C dilatación y legrado; HPT-JT, síndrome de hiperparatiroidismo con tumor mandibular; MRI, imágenes por resonancia magnética; PTH, hormona paratiroidea.

Fuente: Reproducido con autorización de: PJ Newey *et al*., Hum Mutat 31:295, 2010.

NEUROFIBROMATOSIS

Manifestaciones clínicas La neurofibromatosis tipo 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*) o enfermedad de Von Recklinghausen, es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por las manifestaciones siguientes: neurológicas (p. ej., neurofibromas periféricos y espinales); oftalmológicas (p. ej., gliomas ópticos y hamartomas del iris como los nódulos de Lisch; piel (manchas café con leche); esqueleto (p. ej., escoliosis, macrocefalia, talla baja y pseudoartrosis); vasos (p. ej., estenosis de arterias renales e intracraneales), y endocrinos (p. ej., feocromocitoma, tumores carcinoides y pubertad precoz). La neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) es también un trastorno autosómico dominante, pero se caracteriza por schwannomas vestibulares en ambos lados (neuromas acústicos), que culminan en hipoacusia, tinnitus o vértigo. Algunos pacientes con NF2 también terminan por presentar meningiomas, schwannomas espinales, neurofibromas de nervios periféricos y manchas café con leche. En NF2 no se detectan alteraciones endocrinas y sólo se asocian con NF1. Los feocromocitomas, los tumores carcinoides y la pubertad precoz se desarrollan en alrededor de 1% de pacientes con NF1 y en ellos también se ha señalado deficiencia de la hormona de crecimiento. Las características de los feocromocitomas en NF1 son similares a las observadas en individuos que no tienen NF1, y 90% de los tumores se sitúan dentro de la médula suprarrenal y el 10% restante fuera de dicha glándula, que suele abarcar la región paraaórtica.

Los tumores carcinoides primarios suelen ser periampollares y a veces también surgen en el íleon, pero en contadas ocasiones lo hacen en el páncreas, la glándula tiroides o los pulmones. Las metástasis en hígado se acompañan de síntomas del síndrome carcinoide que incluyen hiperemia, diarrea, broncoconstricción y valvulopatía tricúspide. La pubertad precoz suele acompañarse de extensión del glioma óptico y su paso al hipotálamo, con activación precoz resultante de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina. Se ha observado también en algunos pacientes con NF1 deficiencia de hormona del crecimiento, que pudieran tener o no gliomas del quiasma óptico, pero es importante destacar que la talla baja es frecuente incluso sin que exista deficiencia de la hormona mencionada en sujetos con NF1. Los estudios y el tratamiento de los tumores son similares a los emprendidos en cada tipo respectivo de tumor, en personas sin NF1.

Genética y detección sistemática El gen *NF1*, localizado en el cromosoma 17q11.2, tiene una función oncosupresora y consiste en 60 exones que abarcan más de 350 kb de DNA genómico (cuadro 381-2). Las mutaciones en el gen *NF1* son de tipo diverso y dispersas en todos los exones. El producto del gen *NF1* es la proteína neurofibromina que guarda homología con p120GAP (proteína activadora de GTPasa) y actúa en p21ras al convertir la forma ligada activa de GTP, en la forma inactiva GDP. Las mutaciones del gen *NF1* anulan esta regulación descendente en las vías de señalización de p21ras, lo cual a su vez hace que surja la proliferación de células anómalas. Los estudios de detección sistemática de feocromocitomas y tumores carcinoides son los mismos descritos en párrafos anteriores en MEN 2 y MEN 1, de forma respectiva (cuadros 381-3 y 381-4).

COMPLEJO DE CARNEY

Manifestaciones clínicas El complejo de Carney (CNC, *Carney complex*) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por hiperpigmentación en zonas irregulares de la piel (por lo común de la cara, los labios y conjuntivas), mixomas (por lo regular de párpados y el corazón, aunque también en lengua, paladar, mamas y piel); schwannomas melanóticos psamomatosos (por lo regular de la cadena de nervios simpáticos y la zona alta del tubo digestivo) y tumores endocrinos que afectan las suprarrenales, las células de Sertoli, las somatotrópicas, la glándula tiroides y los ovarios. El síndrome de Cushing, resultado de enfermedad suprarrenal pigmentada primaria (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenal disease*), es la manifestación endocrina más común del CNC y puede afectar 33% de los pacientes. Las personas con CNC y síndrome de Cushing suelen tener una imagen atípica que se caracteriza por su delgadez corporal (a diferencia de la obesidad troncal o abdominal). Además, pueden tener talla baja, atrofia muscular y cutánea y osteoporosis. Los pacientes a menudo tienen concentraciones normales o altas (apenas) de cortisol libre en la orina. La producción de cortisol puede fluctuar de forma periódica y se observan días o semanas de hipercortisolismo, perfil conocido como "síndrome de Cushing periódico" y las personas que tienen este cuadro por lo regular muestran pérdida del ritmo circadiano en la producción de cortisol. La acromegalia, consecuencia del tumor somatotrópico, afecta a cerca de 10% de los pacientes con CNC. También pueden producirse tumores testiculares en 33% de los pacientes con CNC; pueden ser neoplasias macrocelulares calcificantes de células de Sertoli, de restos corticosuprarrenales o tumores de células de Leydig. Los tumores de células de Sertoli a veces secretan estrógeno y originan pubertad precoz o ginecomastia. Según señalamientos, algunas personas con CNC terminan por mostrar tumores de folículos tiroideos, quistes ováricos o adenomas de conductos lactíferos.

Genética y detección sistemática CNC de tipo 1 (CNC1) proviene de las mutaciones de la subunidad 1 α reguladora (R1α) de la proteína cinasa A (PKA, *protein kinase A*) (PPKARIA, *protein kinase A regulatory subunit 1 α*) un elemento oncosupresor cuyo gen está localizado en el cromosoma 17q24.2 (cuadro 381-2). El gen que causa CNC de tipo 2 (CNC2) se localiza en el cromosoma 2p16, y no se le ha identificado. Sin embargo, es interesante destacar que algunos tumores no presentan LOH de 2p16 sino inestabilidad genómica, lo cual sugiere que dicho gen de CNC posiblemente no sea oncosupresor. La detección sistemática y el tratamiento de los tumores endocrinos en cuestión son similares a los descritos en los apartados anteriores en el caso de pacientes de MEN 1 y MEN2 (cuadros 381-3 y 381-4).

SÍNDROME DE COWDEN

Manifestaciones clínicas Entre las características del síndrome de Cowden (CWS, *Cowden)* están lesiones hamartomatosas múltiples en particular de la piel, las membranas mucosas (p. ej., el vestíbulo de la boca, intestinos y colon), mamas y glándula tiroides, y se trata de un trastorno autosómico dominante. En 66% de las personas con el CWS se identifican alteraciones en la glándula tiroidea y suelen consistir en bocios multinodulares o adenomas benignos, aunque <10% de los pacientes puede tener un carcinoma folicular tiroideo. En >75% de los pacientes hay anomalías de las mamas y consisten en enfermedad fibroquística o adenocarcinomas. Los estudios y el tratamiento de los tumores de CWS son similares a las que se emprenden en personas sin CWS.

Genética y detección sistemática El CWS es heterogéneo genéticamente y se identifican siete tipos (CWS1-7) (cuadro 381-2). El CWS1 se origina por mutaciones del homólogo de fosfato y tensina deletado en el gen del cromosoma 10 *PTEN*, localizado en el cromosoma 10q23.31. El CWS2 se produce por mutaciones en el gen de la subunidad B de succinato deshidrogenasa (SDHB, *succinate dehydrogenase subunit B*) localizado en el cromosoma 1p36.13; y CWS3 resulta de las mutaciones del gen *SDHD* en el cromosoma 11q13.1. Las mutaciones en los genes *SDHB* y *SDHD* también se asocian con feocromocitoma. CWS4 es causado por la hipermetilación del gen de Killin (*KLLN*), cuyo promotor comparte el mismo sitio de transcripción que *PTEN* en el cromosoma 10q23.31. CWS5 resulta de mutaciones en el gen α catalítico de fosfatidil inositol 3-cinasa (*PIK13A*, *phosphate inositol 3-kinase*) en el cromosoma 3q26.32, CWS6 es causado por mutaciones del gen del homólogo 1 del oncogén viral del timoma murino V-Akt (*AKT1*) en el cromosoma 14q32.33 y CWS7 es causado por mutaciones en el gen homólogo de B de *saccharomyces cerevisiae* (SEC23B, *saccharomyces cerevisiae homology of B gene*) y cromosoma 20p11.23. La detección sistemática en busca de irregularidades tiroideas incluye la práctica de ecografía del cuello y aspiración con aguja fina con análisis de la imagen citológica.

SINDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT (CAP. 405)

Manifestaciones clínicas El síndrome de McCune-Albright (MAS, *McCune-Albright syndrome*) se caracteriza por la tríada de displasia fibrosa poliostótica que se puede asociar con raquitismo hipofosfatémico; manchas de café con leche en la piel y pubertad precoz periférica; otras anomalías endocrinas incluyen tirotoxicosis y a veces se presenta junto con bocio multinodular, tumores somatotrópicos y síndrome de Cushing (por tumores suprarrenales). Los estudios y el tratamiento de cada endocrinopatía son similares a los utilizados en sujetos sin MAS.

Genética y detección sistemática MAS es un trastorno de mosaicismo que resulta de mutaciones poscigóticas de células somáticas de las subunidad estimulante α de proteína G (Gsα) codificados por el gen *GNAS1* en el cromosoma 20q13.32 (cuadro 381-2). Las mutaciones de Gsα que incluyen Arg201Cys, Arg201His, Glu227Arg o Glu227His son activadores y se localizan únicamente en células de los tejidos anómalos. En los pacientes de MAS se realizan estudios sistemáticos en busca de la hiperfunción de glándulas endocrinas importantes y el desarrollo de hiperfosfatemia que pudiera acompañarse de un incremento de las concentraciones en suero del factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23, *fibroblast growth factor 23*).

Agradecimiento

El autor agradece al Medical Research Council (del Reino Unido) por el apoyo recibido, y a la Sra. Tracey Walker por la captura del manuscrito.

LECTURAS ADICIONALES

American Thyroid Association Guidelines Task Force *et al.*: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 19:565, 2009.

Christakis I *et al.*: Clinical features, treatments, and outcomes of patients with thymic carcinoids and multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome at MD Anderson Cancer Center. Horm Cancer 7:279, 2016.

Mulligan LM: RET revisited: Expanding the oncogenic portfolio. Nat Rev Cancer 14:173, 2014.

Newey PJ *et al.*: Asymptomatic children with multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) mutations may harbor non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 10:3640, 2009.

Pilarski R *et al.*: Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: Systematic review and revised diagnostic criteria. J Natl Cancer Inst 105:1607, 2013.

Salpea P, Stratakis CA: Carney complex and McCune Albright syndrome: An overview of clinical manifestations and human molecular genetics. Mol Cell Endocrinol 386:85, 2014.

Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). Mol Cell Endocrinol 5:2, 2014.

Thakker RV *et al.*: Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 97:2990, 2012.

Wells SA Jr *et al.*: Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 25:567, 2015.

Yates CJ, Newey PJ, Thakker RV: Challenges and controversies in management of pancreatic neuroendocrine tumours in patients with MEN1. Lancet Diabetes Endocrinol 3:895, 2015.

382 Síndromes poliendocrinos autoinmunitarios

Peter A. Gottlieb, Aaron W. Michels

Los síndromes por deficiencia poliglandular han recibido nombres diversos, reflejo del amplio espectro de los trastornos relacionados con estos síndromes y la heterogeneidad de sus cuadros clínicos. El nombre usado en este capítulo para este grupo de trastornos es *síndrome poliendocrino autoinmunitario* (APS, *autoimmune polyendocrine syndrome*). En general, estos trastornos se dividen en dos categorías principales, APS tipos 1 (APS-1) y 2 (APS-2). Algunos grupos subdividen al APS-2 en los APS tipos 3 (APS-3) y 4 (APS-4), según sea la clase de autoinmunidad que intervenga. En general, esta clasificación no mejora la comprensión de la patogenia de la enfermedad o la prevención de las complicaciones en pacientes individuales. Es importante señalar que estos síndromes incluyen muchas relaciones con enfermedad no endocrina, lo que sugiere que si bien el trastorno autoinmunitario subyacente afecta sobre todo a blancos endocrinos, no excluye otros tejidos. Las relaciones patológicas de APS-1 y APS-2 se resumen en el **cuadro 382-1**. La comprensión de estos síndromes y sus manifestaciones puede llevar al diagnóstico temprano y el tratamiento de trastornos adicionales en los pacientes y sus familiares.

APS-1

El APS-1 (*Online Mendelian Inhereitance in Man* [OMIM] 240300) también se conoce como poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica. Los tres componentes principales de este trastorno son la candidosis mucocutánea, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. Sin embargo, como se resume en el cuadro 382-1, con el tiempo puede afectar a muchos otros sistemas orgánicos. El APS-1 es raro: hay menos de 500 casos publicados en la bibliografía.

La variedad típica de APS-1 es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *AIRE* (gen regulador autoinmunitario) encontrado en el cromosoma 21. Este gen se expresa más en las células epiteliales de la médula tímica, donde parece controlar la expresión de los antígenos propios de tejidos específicos (p. ej., insulina). La deleción de este regulador reduce la expresión de antígenos propios tisulares específicos y se ha postulado la hipótesis de que permite que los linfocitos T autorreactivos eviten la deleción clonal, lo que ocurre en condiciones normales durante la maduración de los linfocitos T en el timo. El gen *AIRE* también se expresa en las células epiteliales de los órganos linfoides periféricos, pero su función en estas células fuera del timo es objeto de controversia. Hasta la fecha se han descrito más de 100 mutaciones en este gen y la frecuencia es mayor en ciertos grupos étnicos, como judíos iraníes, sardos, finlandeses, noruegos e irlandeses. En fecha reciente se identificaron varias mutaciones autosómicas dominantes que se ubican sobre todo en el dominio PHD1 del gen *AIRE*, en lugar de la región CARD donde se han encontrado las mutaciones autosómicas recesivas. Las personas con esta variedad atípica de APS-1 padecen síntomas más tardíos y la enfermedad es menos agresiva pero se expresa el espectro completo de los componentes autoinmunitarios.

Manifestaciones clínicas El APS-1 típico se desarrolla a edad muy temprana, a menudo en la lactancia **(cuadro 382-2)**; muchas veces el primer signo es la candidosis mucocutánea crónica sin signos de enfermedad sistémica. Afecta la boca y las uñas con más frecuencia que la piel y el esófago. La candidosis bucal crónica puede causar una enfermedad atrófica con áreas indicativas de leucoplaquia, lo que supone el riesgo de un carcinoma futuro. La causa se relaciona con autoanticuerpos contra citocinas (anti-IL-17A, IL-17F e IL-22) relacionadas con los linfocitos T cooperadores (T_H) 17, además de producción disminuida de estas citocinas en las células

CUADRO 382-1 Enfermedades relacionadas con síndromes poliendocrinos autoinmunitarios

SÍNDROME POLIENDOCRINO AUTOINMUNITARIO TIPO 1	SÍNDROME POLIENDOCRINO AUTOINMUNITARIO TIPO 2	OTROS TRASTORNOS POLIENDOCRINOS AUTOINMUNITARIOS
Endocrinos	**Endocrinos**	IPEX (poliendocrinopatía con disfunción inmunitaria ligada a X)
Enfermedad de Addison	Enfermedad de Addison	Tumores tímicos
Hipoparatiroidismo	Diabetes tipo 1	Anticuerpos contra el receptor para insulina
Hipogonadismo	*Enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmunitaria*	Síndrome POEMS
Enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmunitaria	*Hipogonadismo*	Síndrome autoinmunitario contra insulina (síndrome de Hirata)
Diabetes tipo 1		Deficiencia hormonal hipofisaria combinada del adulto (CPHD) con autoanticuerpos anti-Pit1
		Síndrome de Kearns-Sayre
		Síndrome DIDMOAD
No endocrinos	**No endocrinos**	Rubeola congénita relacionada con tiroiditis o diabetes
Candidosis mucocutánea	Enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme	
Hepatitis crónica activa	Anemia perniciosa	
Anemia perniciosa	Vitiligo	
Vitiligo	*Alopecia*	
Asplenia	*Miastenia grave*	
Displasia ectodérmica	*Deficiencia de IgA*	
Alopecia	*Enfermedad de Parkinson*	
Síndromes de malabsorción	*Trombocitopenia idiopática*	
Deficiencia de IgA		

DIDMOAD, diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica bilateral progresiva y sordera (*deafness*) sensitiva neural; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos.

Nota: Las cursivas indican los trastornos menos frecuentes.

CUADRO 382-2 Comparación de APS-1 Y APS-2

APS-1	APS-2
Inicio temprano: infancia	Inicio más tardío
Hermanos afectados a menudo y con riesgo	Multigeneracional
Distribución por género equivalente	Afecta a mujeres > hombres
Monogénico: gen *AIRE*, cromosoma 21, autosómico recesivo	Poligénico: *HLA*, *MICA*, *PTNP22*, *CTLA4*
Sin relación del síndrome completo con HLA, riesgo para componentes específicos	Relacionado con DR3/DR4; se reconocen otras relaciones con genes HLA de clase III
Autoanticuerpos contra interferones tipo 1, IL-17 e IL-22	Sin anticuerpos contra citocinas
Autoanticuerpos contra órganos blanco específicos	Autoanticuerpos contra órganos blanco específicos
Asplenia	Sin inmunodeficiencia definida
Candidiasis mucocutánea	Relación con otros trastornos no endocrinos inmunitarios, como miastenia grave y púrpura trombocitopénica idiopática

APS, síndrome poliendocrino autoinmunitario; IL, interleucina.

mononucleares de la sangre periférica. Por lo general se desarrolla a continuación hipoparatiroidismo, seguido de insuficiencia suprarrenal. El lapso entre el desarrollo de un componente del síndrome y el siguiente puede tomar muchos años y el orden de aparición es variable.

La candidosis crónica casi siempre está presente y no responde bien al tratamiento. El hipoparatiroidismo existe en >85% de los casos y la enfermedad de Addison casi en el 80%. Al parecer, la falla gonadal afecta más a las mujeres que a los varones (70 contra 25%, respectivamente) y la hipoplasia del esmalte dental también es frecuente (77% de los pacientes). Otros trastornos endocrinos menos frecuentes incluyen diabetes tipo 1 (23%) y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (18%). Las manifestaciones no endocrinas que se presentan con menor frecuencia incluyen alopecia (40%), vitiligo (26%), malabsorción intestinal (18%), anemia perniciosa (31%), hepatitis crónica activa (17%) y distrofia ungueal. Una manifestación inusual y debilitante del trastorno es la diarrea/obstipación resistente, que quizá se deba a la destrucción mediada por autoanticuerpos de células enterocromafines o semejantes a éstas. Las tasas de incidencia de muchos de estos trastornos alcanzan su nivel máximo en la primera o segunda década de edad, aunque la aparición de los componentes individuales de la enfermedad continúa con el tiempo. Por tanto, es probable que la prevalencia sea más alta de la publicada en un principio.

Diagnóstico Por lo general, el diagnóstico de APS-1 es clínico cuando se encuentran dos de los tres principales trastornos que lo conforman en un paciente. Los hermanos de personas con APS-1 deben considerarse afectados, aunque sólo se haya detectado un componente debido a la herencia conocida del síndrome. Es preciso realizar el análisis del gen *AIRE* para reconocer mutaciones. La detección de anticuerpos antiinterferón α y ω permite identificar a casi 100% de los casos con APS-1. El autoanticuerpo se genera de manera independiente del tipo de mutación en el gen *AIRE* y no existe en otros trastornos autoinmunitarios.

El diagnóstico de cada trastorno subyacente debe efectuarse con base en sus manifestaciones clínicas típicas **(cuadro 382-3)**. La candidosis mucocutánea puede desarrollarse en todo el tubo digestivo y puede detectarse en la mucosa bucal o en muestras fecales. Con base en los síntomas, algunas veces está indicada la evaluación de un gastroenterólogo para que examine el esófago en busca de candidosis o un estrechamiento secundario. Otras manifestaciones gastrointestinales de APS-1, incluidas malabsorción y obstipación, también pueden llevar a estos jóvenes pacientes a consultar al gastroenterólogo para la primera evaluación. La exploración física específica, los hallazgos de hiperpigmentación, vitiligo, alopecia, tetania y signos de hipertiroidismo o hipotiroidismo deben considerarse signos de aparición de los trastornos componentes.

El desarrollo de pruebas de autoanticuerpos específicas para la enfermedad puede ayudar a confirmar el diagnóstico y también a detectar el riesgo de enfermedad futura. Por ejemplo, cuando sea posible, la detección de anticuerpos anticitocina contra la interleucina (IL) 17 y la IL-22 confirma el diagnóstico de candidosis mucocutánea debida a APS-1. La presencia de anticuerpo contra la 21-hidroxilasa o la 17-hidroxilasa (que se encuentran más a menudo en la insuficiencia suprarrenal por APS-1) confirmaría la presencia o el riesgo de enfermedad de Addison. Se realizaría la detección regular de otros autoanticuerpos encontrados en la diabetes tipo 1 (p. ej., anti-GAD65), la anemia perniciosa y otros trastornos componentes (a intervalos de 6-12 meses, según sea la edad del sujeto).

Las pruebas de laboratorio, incluidos un panel metabólico completo, fósforo, magnesio, hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone;* matutina), hemoglobina A_{1c}, vitamina B_{12} plasmática y biometría hemática completa con frotis de sangre periférica para buscar cuerpos de Howell-Jolly (asplenia), también deben realizarse en esos puntos temporales. La detección de hallazgos físicos o resultados de pruebas anormales obliga a solicitar estudios subsiguientes del sistema orgánico relevante (p. ej., la presencia de cuerpos de Howell-Jolly indica la necesidad de una ecografía del bazo).

CUADRO 382-3 Manifestaciones clínicas y seguimiento recomendado para APS-1 y APS-2

ENFERMEDAD COMPONENTE	VALORACIÓN RECOMENDADA
APS-1	
Enfermedad de Addison	Sodio, potasio, ACTH, cortisol, autoanticuerpos contra 17-hidroxilasa y 21-hidroxilasa
Diarrea	Interrogatorio
Displasia ectodérmica	Exploración física
Hipoparatiroidismo	Calcio, fosfato, PTH en suero
Hepatitis	Pruebas de función hepática
Hipotiroidismo/enfermedad de Graves	TSH; peroxidasa tiroidea o autoanticuerpos antitiroglobulina y antirreceptor TSH
Hipogonadismo masculino	FSH/LH, testosterona
Malabsorción	Exploración física, autoanticuerpos anti-IL-17 y anti-IL-22
Candidosis mucocutánea	Exploración física, exudado mucoso, muestras fecales
Obstipación	Interrogatorio
Falla ovárica	FSH/LH, estradiol
Anemia perniciosa	CBC, concentración de vitamina B_{12}
Atrofia esplénica	Frotis sanguíneo para cuerpos de Howell-Jolly, recuento plaquetario, ecografía si es positivo
Diabetes tipo 1	Glucosa, hemoglobina A_{1c}, autoanticuerpos relacionados con la diabetes (insulina, GAD65, IA-2, ZnT8)
APS-2	
Enfermedad de Addison	Autoanticuerpos contra 21-hidroxilasa; si son positivos, prueba de estimulación con ACTH
Alopecia	Exploración física
Hipertiroidismo o hipotiroidismo autoinmunitarios	TSH; peroxidasa tiroidea o autoanticuerpos antitiroglobulina y antirreceptor Ab de TSH
Enfermedad celiaca	Autoanticuerpos contra transglutaminasa; si son positivos, biopsia del intestino delgado
Ataxia cerebelosa	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Hipofisitis	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad, autoanticuerpos anti-Pit1
Bloqueo cardiaco idiopático	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Deficiencia de IgA	Concentración de IgA
Miastenia grave	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad, Ab antiacetilcolinesterasa
Miocarditis	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Anemia perniciosa	Autoanticuerpos contra células parietales
	CBC; si es positivo, concentración de vitamina B_{12}
Serositis	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Síndrome del hombre rígido	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Vitiligo	Exploración física, polimorfismo NALP-1

Ab, anticuerpo; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; APS, síndrome poliendocrino autoinmunitario; CBC, biometría hemática completa; FSH, hormona foliculoestimulante ; IL, interleucina; LH, hormona luteinizante; PTH, hormona paratiroidea; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

TRATAMIENTO

APS-1

El tratamiento de los componentes individuales de la enfermedad se realiza como se describe en otros capítulos relevantes. El reemplazo de las hormonas deficientes (p. ej., suprarrenales, pancreáticas, ováricas, testiculares) corrige la mayor parte de las endocrinopatías señaladas. Varios aspectos singulares merecen énfasis particular. La insuficiencia suprarrenal puede ocultar al hipotiroidismo primario, ya que prolonga la semivida del cortisol. Por tanto, hay que advertir que el tratamiento de reemplazo con hormona tiroidea puede desencadenar una crisis suprarrenal en un paciente no diagnosticado. En consecuencia, en todas las personas con hipotiroidismo y posibilidad de APS debe detectarse la insuficiencia renal para permitir el tratamiento con glucocorticoides antes de iniciar el reemplazo de la hormona tiroidea. El tratamiento de la candidosis mucocutánea con ketoconazol en un paciente con insuficiencia suprarrenal subclínica también puede precipitar una crisis suprarrenal. Además, la candidosis mucocutánea puede ser difícil de erradicar por completo. Los casos graves requieren algunas veces tratamiento inmunomodulador sistémico, aunque esto no es frecuente.

APS-2

El APS-2 (OMIM 269200) es más frecuente que el APS-1 y su prevalencia es de 1-2 en 100 000. Tiene un sesgo de género: es más frecuente en mujeres con una proporción de 3:1 respecto de los varones. En contraste con el APS-1, el APS-2 comienza a menudo en la edad adulta, con una incidencia máxima entre los 20 y 60 años de edad. Se hereda con un patrón familiar multigeneracional (cuadro 382-2). La presencia de dos o más de las siguientes deficiencias endocrinas define la presencia de APS-2: insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison, 50-70%), enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmunitaria (15-69%), diabetes mellitus tipo 1 (T1D, 40-50%) e hipogonadismo primario. Con frecuencia, los trastornos autoinmunitarios relacionados incluyen enfermedad celiaca (3-15%), miastenia grave, vitiligo, alopecia, serositis y anemia perniciosa. Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia en pacientes afectados, aunque también en sus familiares (cuadro 382-3).

Consideraciones genéticas El abrumador factor de riesgo para APS-2 se localizó en los genes del complejo del antígeno linfocítico humano (HLA, *human lymphocyte antigen*) en el cromosoma 6. La insuficiencia suprarrenal primaria del APS-2, pero no del APS-1, tiene un notorio nexo con HLA-DR3 y HLA-DR4. Otros genes y alelos de las clases I y II, como HLA-B8, HLA-DQ2 y HLA-DQ8, y el subtipo HLA-DR como DRB1*04:04, parecen contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad específica de órganos **(cuadro 382-4)**. Las enfermedades relacionadas con HLA-B8 y HLA-DR3 incluyen deficiencia selectiva de IgA, dermatomiositis juvenil, dermatitis herpetiforme, alopecia, esclerodermia, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, hipofisitis, osteopenia metafisaria y serositis.

Se ha propuesto que varios genes más relacionados con la función inmunitaria se vinculan con la enfermedad de Addison y por tanto con el APS-2 (cuadro 382-3). El alelo "5.1" de un gen del complejo mayor de histocompatibilidad es una molécula atípica de HLA clase I MIC-A. El alelo MIC-A5.1 tiene un vínculo muy sólido con la enfermedad de Addison que no se explica por el desequilibrio de ligamiento con DR3 o DR4. Su función se complica porque ciertos genes HLA de clase I pueden contrarrestar este efecto. PTPN22 codifica a un polimorfismo en una proteína tirosina fosfatasa que actúa en las vías de señalización intracelular de los linfocitos B y T. Se lo ha referido en la T1D, enfermedad de Addison y otros trastornos autoinmunitarios. CTLA4 es un receptor en la superficie de los linfocitos T que modula el estado de activación de la célula como parte de la vía de la señal 2 (es decir, su unión con CD80/86 en las células presentadoras de antígenos). Los polimorfismos en este gen parecen disminuir la expresión del receptor en la superficie celular, lo que reduce la activación y proliferación de los linfocitos T. Esto parece contribuir a la enfermedad de Addison y quizá también a otros componentes de APS-2. Las variantes alélicas del IL-2Rα están ligadas al desarrollo de T1D y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, y podrían contribuir al fenotipo de APS-2 en ciertas personas.

Diagnóstico Cuando existe uno de los trastornos componentes, un segundo trastorno adjunto se desarrolla con mayor frecuencia que en la población general (cuadro 382-3). Existe controversia acerca de cuáles pruebas usar y con qué frecuencia realizar la detección de enfermedades. Un sólido antecedente familiar de autoinmunidad debe suscitar la sospecha en un individuo con diagnóstico de un componente inicial. La aparición de una variedad más rara de autoinmunidad, como enfermedad de Addison, debe obligar a efectuar una investigación más extensa en busca de otras enfermedades afines, puesto que cerca de 50% de los individuos con enfermedad de Addison padece otras enfermedades autoinmunitarias durante la vida.

Como se explicó antes, los anticuerpos circulantes pueden preceder muchos años al desarrollo de la enfermedad, pero permiten al médico vigilar al paciente e identificar el inicio de la afección en su etapa más temprana (cuadros 382-3 y 382-4). Se listan las pruebas de anticuerpos para cada componente endocrino del trastorno y, cuando son positivas, debe solicitarse una prueba fisiológica para diagnosticar la enfermedad clínica o subclínica. En caso de la enfermedad de Addison, los anticuerpos contra 21-hidroxilasa tienen alto valor diagnóstico para el riesgo de insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, pueden pasar muchos años para que una persona desarrolle hipoadrenalismo manifiesto. La detección de pacientes positivos para anticuerpos contra 21-hidroxilasa puede efectuarse con la cuantificación matutina de ACTH y cortisol cada año. El aumento de la cifra de ACTH con el tiempo o una concentración baja de cortisol matutino en presencia de signos o síntomas de insuficiencia suprarrenal obliga a realizar una prueba de estimulación con cosintropina **(cap. 379)**. La T1D puede detectarse mediante la cuantificación de autoanticuerpos dirigidos contra insulina, GAD65, IA-2 y ZnT8. El riesgo de que degenere en enfermedad depende del número de anticuerpos (la presencia ≥2 autoanticuerpos contra los islotes con una curva de tolerancia a la glucosa normal se define hoy día como estadio 1 de T1D, puesto que el riesgo durante la vida de padecer síntomas clínicos se aproxima a 100%) y de factores metabólicos (una prueba de tolerancia a la glucosa oral anormal). Los grupos de estudios patrocinados por los National Institutes of Health, como *Type 1 Diabetes TrialNet*, realizan la detección de estos autoanticuerpos en familiares en primero y segundo grados, con lo cual identifican a personas prediabéticas que podrían calificar para estudios de intervención a fin de cambiar la evolución de la enfermedad antes de su inicio. En la actualidad se realizan esfuerzos para reconocer en la población general el riesgo de T1D con autoanticuerpos contra los islotes.

Las pruebas de detección para enfermedad tiroidea incluyen autoanticuerpos antiperoxidasa tiroidea o antitiroglobulina, o bien anticuerpos contra el receptor para TSH a fin de detectar enfermedad de Graves. Las cuantificaciones anuales de TSH pueden usarse para vigilar a estas personas. La enfermedad celiaca puede identificarse con la prueba de anticuerpos contra transglutaminasa tisular (tTg, *tissue transglutaminase*). Para los individuos <20 años de edad, la prueba debe efectuarse cada 1-2 años, pero después de esa edad la prueba se solicita con menor frecuencia, ya que la mayoría de las personas que desarrolla enfermedad celiaca tiene anticuerpos desde edad temprana. El resultado positivo en la prueba de

CUADRO 382-4 APS-2 y otras relaciones con el trastorno poliendocrino

ENFERMEDAD	RELACIÓN HLA	FACTOR INICIAL	MECANISMO	AUTOANTÍGENO
Enfermedad de Graves	DR3	Yodo Anti-CD52	Anticuerpo	Receptor para TSH
Miastenia grave	DR3, DR7	Timoma Penicilamina	Anticuerpo	Receptor para acetilcolina
Antirreceptor para insulina	?	SLE u otra enfermedad autoinmunitaria	Anticuerpo	Receptor para insulina
Hipoparatiroidismo	?	?	Anticuerpo	Inhibidor superficial celular
Síndrome autoinmunitario contra insulina	DR4, DRB1*0406	Metimazol Fármacos con sulfhidrilo	Anticuerpo	Insulina
Enfermedad celiaca	DQ2/DQ8	Dieta con gluten	Linfocitos T	Transglutaminasa
Diabetes tipo 1	DR3/DR4 DQ2/DQ8	? Rubeola congénita	Linfocitos T	Insulina, GAD65, IA-2, ZnT8, IGRP
Enfermedad de Addison	DR3/DR4 DRB1*0404	Desconocido	Linfocitos T	21-Hidroxilasa P450-5cc
Tiroiditis	DR3/DQB1*0201 DQA1*0301	Yodo Interferón α	Linfocitos T	Tiroglobulina Peroxidasa tiroidea
Anemia perniciosa	?	?	Linfocitos T	Factor intrínseco H^+/K^+ ATP-asa
Vitiligo	?	Melanoma Inmunización con antígeno	?	Melanocito
Disgenesia cromosómica-trisomía 21 y síndrome de Turner	DQA1*0301	?	?	Tiroides, islotes, transglutaminasa
Hipofisitis	?	Pit-1, TDRRD6	?	Hipófisis, Pit-1

APS, síndrome poliendocrino autoinmunitario; SLE, lupus eritematoso sistémico; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

anticuerpo contra tTg debe confirmarse en una segunda prueba, seguida de biopsia del intestino delgado para documentar los cambios patológicos de la enfermedad celiaca. Muchos pacientes tienen enfermedad celiaca asintomática que sin embargo se relaciona con osteopenia y alteración del crecimiento. Sin tratamiento, se ha publicado que la enfermedad celiaca sintomática se acompaña de mayor riesgo de cáncer del aparato digestivo, en especial linfoma, y osteoporosis en etapas más avanzadas de la vida.

El conocimiento de las relaciones patológicas particulares debe guiar las pruebas de autoanticuerpos o de laboratorio. Hay que practicar un interrogatorio y exploración física completos cada 1-3 años que incluya biometría hemática completa, panel metabólico, TSH y concentración de vitamina B_{12} para detectar la mayoría de las alteraciones posibles. Las pruebas más específicas dependen de los hallazgos específicos de la anamnesis y la exploración física.

TRATAMIENTO

APS-2

Excepto por la enfermedad de Graves, el tratamiento de cada uno de los componentes endocrinos del APS-2 se instituye con reemplazo hormonal y se describe con detalle en los capítulos sobre las enfermedades de las glándulas suprarrenales **(cap. 379)**, tiroides **(cap. 375)**, gónadas **(caps. 384 y 385)** y paratiroides **(cap. 403)**. Como se indicó para APS-1, la insuficiencia suprarrenal puede estar oculta por el hipotiroidismo primario y debe considerarse y tratarse como se explicó antes. En pacientes con T1D, el descenso de los requerimientos de insulina o la hipoglucemia sin una causa evidente pueden indicar el surgimiento de insuficiencia suprarrenal. La hipocalcemia en los pacientes con APS-2 es más probable que sea secundaria a malabsorción, tal vez por enfermedad celiaca no diagnosticada en lugar de hipoparatiroidismo.

La inmunoterapia para la enfermedad endocrina autoinmunitaria se ha reservado en su mayor parte para la T1D, reflejo de la carga de por vida que implica la enfermedad para el paciente y la sociedad. Aunque varias inmunoterapias (p. ej., anti-CD3 modificado, rituximab, abatacept) pueden prolongar la fase de "luna de miel" de la T1D, ninguno ha tenido éxito prolongado. La investigación activa con nuevas medidas y terapéutica combinada podría cambiar el tratamiento de esta enfermedad o de otros trastornos autoinmunitarios que comparten vías similares. Además, el tratamiento de la enfermedad subclínica diagnosticada por la presencia de autoanticuerpos puede ser un mecanismo para prevenir el desarrollo de la enfermedad manifiesta, y es tema de investigación básica y clínica.

IPEX

La desregulación *i*nmunitaria, *p*oliendocrinopatía, *e*nteropatía y enfermedad ligada al cromosoma *X* (IPEX, *immune dysregulation, poliendocrinopathy, enteropathy and X-linked disease*; OMIM 304790) es un raro trastorno recesivo ligado al cromosoma X. La enfermedad comienza en la lactancia y se caracteriza por enteropatía grave, T1D y compromiso cutáneo, además de un nexo variable con otros trastornos autoinmunitarios. Muchos lactantes mueren en los primeros días de edad, pero la evolución es variable, y algunos niños sobreviven 12-15 años. El inicio temprano de T1D, muchas veces desde el nacimiento, es muy indicativo del diagnóstico porque casi 80% de los pacientes con IPEX desarrolla T1D. Si bien el tratamiento de los trastornos individuales mejora la situación de manera transitoria, es necesario tratar la deficiencia inmunitaria subyacente, lo cual incluye un régimen inmunosupresor, casi siempre seguido de trasplante de células hematopoyéticas. El trasplante es el único tratamiento que salva la vida y puede ser curativo al normalizar el desbalance del sistema inmunitario propio de este trastorno.

El síndrome IPEX se debe a mutaciones en el gen *FOXP3*, que también está mutado en el ratón Scurfy, un modelo animal que comparte gran parte del fenotipo de los pacientes con IPEX. El factor de transcripción FOXP3 se expresa en los linfocitos T reguladores designados CD4+CD25+FOXP3+ (Treg). La falta de este factor produce una deficiencia profunda de esta población Treg y genera autoinmunidad rampante por la falta de la tolerancia periférica que proporcionan estas células en condiciones normales. Ciertas mutaciones pueden conducir a formas variables de expresión del síndrome completo y existen raros casos en los que el gen *FOXP3* está intacto, pero otros genes de esta vía son los causantes (p. ej., CD25, IL-2Rα). Quizá el tratamiento en el futuro con linfocitos T CD4+ transfectados con un gen funcional *FOXP3* ofrezca un mejor resultado a largo plazo que el observado en los que reciben tratamiento con un trasplante de células madre.

TUMORES TÍMICOS

Los timomas y la hiperplasia tímica se relacionan con varias enfermedades autoinmunitarias; las principales son la miastenia grave (44%) y la aplasia eritrocítica (20%). La enfermedad de Graves, la T1D y la enfermedad de Addison también pueden vincularse con tumores tímicos. Los pacientes con miastenia grave y timoma pueden tener autoanticuerpos contra el receptor para acetilcolina. Muchos timomas carecen de expresión de AIRE en su interior, lo cual es un factor potencial para el desarrollo de autoinmunidad. Como apoyo de este concepto, el timoma es una enfermedad con desarrollo "frecuente" de anticuerpos anticitocina y candidosis mucocutánea en adultos. La mayoría de los tumores es maligna y después de la resección de la lesión son posibles remisiones transitorias del trastorno autoinmunitario.

ANTICUERPOS CONTRA LOS RECEPTORES PARA INSULINA

Éste es un trastorno muy raro en el que la resistencia grave a la insulina (tipo B) se debe a la presencia de anticuerpos contra receptores para la insulina. Se relaciona con acantosis nigricans, la cual también puede vincularse con otras formas menos graves de resistencia a la insulina. Casi un tercio de los pacientes tiene alguna enfermedad autoinmunitaria relacionada, como lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren. Por tanto, el cuadro inicial puede acompañarse de anticuerpos antinucleares, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, hiperglobulinemia, leucopenia e hipocomplementemia. La presencia de autoanticuerpos contra los receptores para insulina causa resistencia marcada a la insulina, con necesidad de más de 100 000 unidades de insulina al día para obtener sólo un control parcial de la hiperglucemia. También es posible que los pacientes tengan hipoglucemia por la activación parcial del receptor para insulina por el anticuerpo. La evolución de la enfermedad es variable y muchos pacientes han experimentado remisiones espontáneas. Ya se ha validado en publicaciones de casos sometidos a seguimiento una medida terapéutica dirigida a los linfocitos B, que comprende rituximab, ciclofosfamida y esteroides en forma de pulsos para inducir la remisión de la enfermedad.

SÍNDROME AUTOINMUNITARIO CONTRA LA INSULINA (SÍNDROME DE HIRATA)

Dicho síndrome relacionado con la enfermedad de Graves y el tratamiento con metimazol (u otros fármacos con sulfhidrilo), es de interés particular debido a un nexo notable con un haplotipo HLA específico. Estos pacientes tienen títulos elevados de autoanticuerpos contra la insulina, a menudo con hipoglucemia. En Japón, la enfermedad se limita a personas positivas para HLA-DR4 con DRB1*04:06. Como dato peculiar, un reciente informe demostró que cinco de seis pacientes caucásicos que tomaban ácido lipoico (grupo sulfhidrilo) y desarrollaron síndrome autoinmunitario contra la insulina tenían DRB1*04:03 (relacionado con DRB1*04:06); el sexto era DRB1*04:06. En el síndrome de Hirata, los autoanticuerpos contra la insulina son con frecuencia policlonales. La suspensión del medicamento casi siempre conduce a la resolución del síndrome con el tiempo. Existen muy pocos casos de síndrome autoinmunitario contra la insulina no relacionado con fármacos que contienen grupos sulfhidrilo y que tienen como resultado una hipoglucemia profunda y peligrosa. Dentro del tratamiento es necesario corregir el problema subyacente causado por los anticuerpos antiinsulínicos, como linfoma de linfocitos B (tiende a poseer anticuerpos monoclonales antiinsulínicos) o lupus eritematoso generalizado. Puesto que la hipoglucemia es profunda cuando la concentración de anticuerpos antiinsulínicos de alta afinidad es elevada y éstos se unen a la insulina secretada y luego la liberan hacia la circulación, el tratamiento debe empezar con dosis elevadas de glucocorticoides y tal vez rituximab dirigido a los linfocitos B.

SÍNDROME POEMS

Los pacientes con síndrome POEMS (*p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteína *M* y cambios cutáneos [*skin en inglés*]; también llamado síndrome de Crow-Fukase; OMIM 192240) casi siempre se presentan con polineuropatía sensitivomotora progresiva, diabetes mellitus (50%), insuficiencia gonadal primaria (70%) y discrasia de células plasmáticas con lesiones óseas escleróticas. Los hallazgos adjuntos incluyen hepatoesplenomegalia, linfadenopatía e hiperpigmentación. Los pacientes se presentan a menudo en la quinta o sexta década de edad y tienen una mediana de supervivencia <3 años después del diagnóstico. Se asume que el síndrome es secundario a inmunoglobulinas circulantes, pero los pacientes tienen un exceso de factor de crecimiento endotelial vascular, así como cifras elevadas de otras citocinas inflamatorias, como IL1-β, IL-6 y factor de

necrosis tumoral α. Los pacientes se han tratado con talidomida y en fecha más reciente con lenalidomida, lo que ha provocado una disminución del factor de crecimiento endotelial vascular. La hiperglucemia responde a pequeñas dosis subcutáneas de insulina. El hipogonadismo se debe al compromiso gonadal primario, con cifras plasmáticas altas de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante. Después de la radioterapia por lesiones circunscritas de células plasmáticas de hueso o luego de administrar quimioterapia, lenalidomida y dexametasona o el trasplante autólogo de células madre, en ocasiones se observa la resolución temporal de las características del POEMS, incluida la normalización de la glucemia.

OTROS TRASTORNOS

Otras enfermedades pueden causar deficiencias endocrinas múltiples, como el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica bilateral progresiva y sordera sensitiva neural, también llamado síndrome de Wolfram), síndrome de Down o trisomía 21 (OMIM 190685), síndrome de Turner (monosomía X, 45,X0) y rubeola congénita.

El síndrome de Kearns-Sayre (OMIM 530000) es un trastorno del DNA mitocondrial muy poco común, caracterizado por alteraciones miopáticas que conducen a la oftalmoplejía y debilidad progresiva en relación con varias alteraciones endocrinas, como hipoparatiroidismo, falla gonadal primaria, diabetes mellitus e hipopituitarismo. En las muestras de biopsia muscular existen inclusiones mitocondriales cristalinas, las cuales también se han observado en el cerebelo. No se han descrito anticuerpos antiparatiroideos, pero sí contra la hipófisis anterior y el músculo estriado, y es probable que la enfermedad tenga componentes autoinmunitarios. Estas mutaciones en el DNA mitocondrial ocurren de manera esporádica y no parecen relacionarse con un síndrome familiar.

El síndrome de Wolfram (OMIM 222300, cromosoma 4; OMIM 598500, mitocondrial) es una enfermedad autosómica recesiva rara también llamada DIDMOAD. Los trastornos neurológicos y psiquiátricos son notables en la mayoría de los pacientes y pueden causar discapacidad grave. Esta enfermedad es resultado de defectos en el gen del *síndrome de Wolfram* 1 (WFS1), que codifica una proteína transmembrana de 100 kDa que se ha ubicado en el retículo endoplásmico y se observa en el tejido neuronal y neuroendocrino. Su expresión induce la actividad de conductos iónicos, con el aumento consecuente del calcio intracelular y puede tener un papel sustancial en la homeostasis del calcio intracelular. El síndrome de Wolfram parece ser un proceso neurodegenerativo de progresión lenta con destrucción selectiva no autoinmunitaria de las células β pancreáticas. Por lo general, la primera manifestación es la diabetes mellitus de inicio en la infancia. En todos los casos publicados existen diabetes mellitus y atrofia óptica, pero la expresión de las otras manifestaciones es variable. Se hallan en fase de prueba tratamientos dirigidos a la disfunción del retículo endoplásmico y quizá sean un puente hasta diseñar el tratamiento génico para tratar los casos más graves.

El síndrome de Down, o trisomía 21 (OMIM 190685), se vincula con el desarrollo de T1D, tiroiditis y enfermedad celiaca. Los pacientes con síndrome de Turner también parecen tener mayor riesgo para desarrollar trastorno tiroideo y enfermedad celiaca. Se recomienda la detección regular de las enfermedades autoinmunitarias relacionadas con los pacientes con trisomía 21 y síndrome de Turner.

GENERALIDADES

Para identificar estos síndromes son necesarios laboratorios centrales que puedan detectar los autoanticuerpos singulares y establecer la secuencia de genes específicos que se encuentran en el fondo de estas enfermedades. Es importante la identificación temprana de las características clínicas de estas enfermedades y enviar a los pacientes a consulta oportuna en centros de atención terciaria para confirmar el diagnóstico e instituir el tratamiento para mejorar el resultado. Las mutaciones génicas recesivas de *AIRE* encontradas en APS-1 se describieron al principio con gran frecuencia en ciertas poblaciones como los finlandeses, judíos iraníes, sardos, noruegos e irlandeses. Aunque ahora se sabe que personas de muchos otros países poseen estas mutaciones y las recién identificadas mutaciones dominantes en el gen *AIRE,* conocer la frecuencia en la población original elevará el grado de sospecha del médico en relación con estas raras enfermedades. El síndrome de Hirata se informó de forma original en poblaciones japonesas, pero también se ha observado en otras poblaciones.

LECTURAS ADICIONALES

Anderson MS, Su MA: AIRE expands: New roles in immune tolerance and beyond. Nat Rev Immunol 16:247, 2016.

Bruserud O *et al.*: A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab 101:2975, 2016.

Oftedal BE *et al.*: Dominant mutations in the autoimmune regulator *AIRE* are associated with common organ-specific autoimmune diseases. Immunity 42:1185, 2015.

Sección 2 Medicina basada en sexo y género

383 Trastornos del desarrollo sexual

John C. Achermann, J. Larry Jameson

El desarrollo sexual comienza en la vida fetal, pero continúa durante la adolescencia cuando se alcanza la madurez sexual y la capacidad reproductiva. Los principales factores determinantes de dicho desarrollo se pueden dividir en tres componentes: sexo cromosómico, sexo gonadal (determinación sexual) y sexo fenotípico (diferenciación sexual) **(fig. 383-1)**. Las variaciones en cualquiera de las etapas pueden ocasionar trastornos (o diferencias) del desarrollo sexual (DSD, *disorders of sex development*) **(cuadro 383-1)**. En el periodo neonatal, hay que realizar estudios en cerca de uno de cada 4 000 recién nacidos por ambigüedad en los genitales (atípicos). La valoración urgente es indispensable porque algunas causas, como la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*), pueden acompañarse de crisis suprarrenales letales. Es esencial brindar apoyo a los progenitores y hacerles saber con toda claridad el diagnóstico y las opciones terapéuticas. La participación de un grupo multidisciplinario y experto es importante para ofrecer asesoramiento, determinar los estudios que deben realizarse y hablar sobre el bienestar a largo plazo. Los DSD también pueden aparecer en otras edades y ser diversos profesionales médicos quienes los diagnostiquen. Con frecuencia, es en etapas posteriores de la vida cuando los internistas diagnostican las formas más sutiles de disfunción gonadal (p. ej., los síndromes de Klinefelter [KS, *Klinefelter's syndrome*] y de Turner [TS, *Turner's syndrome*]). Estos trastornos se acompañan de diversas consecuencias psicológicas, reproductivas y potencialmente médicas, por lo que es importante establecer un diálogo abierto entre el paciente y su profesional sanitario para garantizar la continuidad y la atención de estos problemas a lo largo de su vida **(cuadro 383-2)**. En muchos de estos trastornos también son importantes los grupos de apoyo.

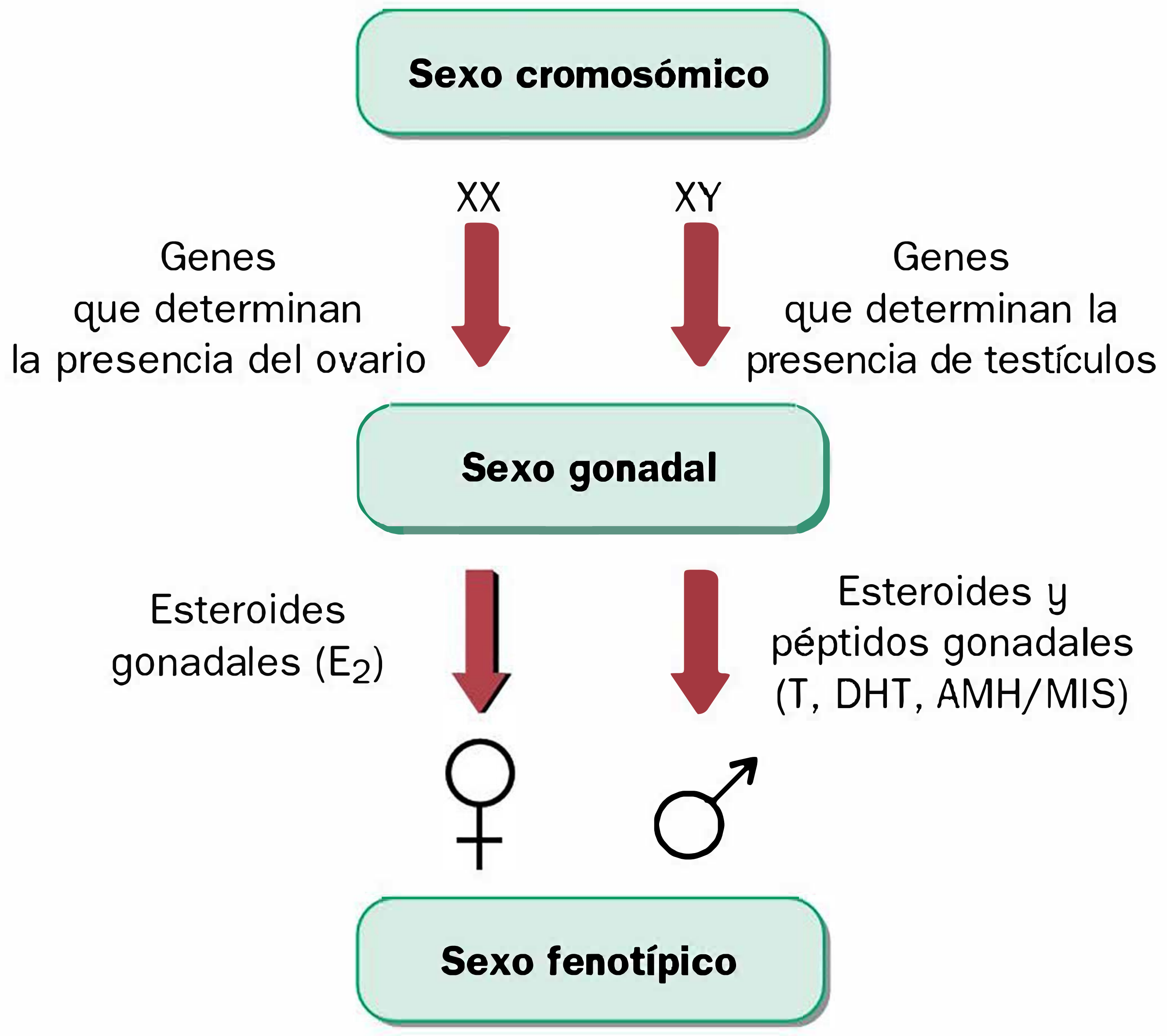


FIGURA 383-1 El desarrollo sexual se divide en tres componentes principales: sexos cromosómico, gonadal y fenotípico. DHT, dihidrotestosterona; MIS, sustancia inhibidora del conducto de Müller, conocida también como hormona antimülleriana, AMH; T, testosterona.

CUADRO 383-1 Clasificación de los trastornos del desarrollo sexual (DSD)

DSD PROVENIENTES DEL CROMOSOMA SEXUAL	DSD 46,XY (CUADRO 383-3)	DSD 46,XX (CUADRO 383-4)
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes) 45,X (síndrome de Turner y variantes) Mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta) 46,XX/46,XY (quimerismo/mosaicismo)	**Trastornos del desarrollo gonadal (testículos)** Disgenesia gonadal completa o parcial (p. ej., *SRY, SOX9, SF1, WT1, DHH, GATA4/ZFPM2, MAP3K1*) Deficiencia de la función de células de Leydig fetales (p. ej., *SF1/NR5A1, CXorf6/MAMLD1, HHAT, SAMD9*) DSD ovotesticular Regresión testicular **Trastornos de la síntesis o la actividad androgénica** Trastornos de la biosíntesis de andrógenos Receptor de LH (*LHCGR*) Síndrome de Smith-Lemli-Opitz Proteína reguladora aguda esteroidógena (*StAR*) Escisión de la cadena lateral de colesterol (*CYP11A1*) 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa II (*HSD3B2*) 17α-hidroxilasa/17,20-liasa (*CYP17A1*) P450 oxidorreductasa (*POR*) Citocromo b5 (*CYB5A*) 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa III (*HSD17B3*) 5α-reductasa II (*SRD5A2*) Aldo-ceto reductasa 1C2 (*AKR1C2*) Trastornos de la acción androgénica Síndrome de insensibilidad a andrógenos Fármacos y moduladores ambientales **Otros** Asociaciones sindrómicas del desarrollo genital del varón Síndrome de persistencia del conducto de Müller Síndrome de "testículos evanescentes" Hipospadias aislado Hipogonadismo hipogonadotrópico congénito Criptorquidia Influencias ambientales	**Trastornos del desarrollo gonadal (ovario)** Disgenesia gonadal DSD ovotesticular DSD testicular (p. ej., *SRY*+, duplicación de *SOX9, RSPO1, NR5A1*) **Exceso de andrógenos** Fetal 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa II (*HSD3β2*) 21-hidroxilasa (*CYP21A2*) P450 oxidorreductasa (*POR*) 11β-hidroxilasa (*CYP11B1*) Mutaciones del receptor de glucocorticoides Fetoplacentarias Deficiencia de aromatasa (*CYP19*) Deficiencia de oxidorreductasa (*POR*) Maternas Tumores virilizantes de la madre (p. ej., luteomas) Fármacos androgénicos **Otras** Asociaciones sindrómicas (como las anomalías cloacales) Agenesia/hipoplasia de los conductos de Müller (como MRKH) Anomalías uterinas (como MODY5) Atresia vaginal (p. ej., el síndrome de McKusick-Kaufman) Adhesión de labios

MODY, diabetes hereditaria juvenil tipo 2 (*maturity-onset diabetes of the young*); MRKH, síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser.
Fuente: Modificado de IA Hughes: Arch Dis Child 91:554, 2006.

DESARROLLO SEXUAL

El *sexo cromosómico*, definido por un cariotipo, describe el complemento de cromosomas X, Y o ambos (46,XY;46,XX), que se establece en el momento de la fecundación. La presencia del cromosoma Y normal determina que los testículos se desarrollarán incluso en presencia de múltiples cromosomas X (p. ej., 47,XXY o 48,XXXY). La ausencia de un cromosoma X entorpece el desarrollo gonadal (45,X o mosaicismo 45,X/46,XY). Los fetos sin cromosoma X (45,Y) no son viables.

El *sexo gonadal* se refiere a las características histológicas y funcionales del tejido gonadal, en la categoría de testículo u ovario. La gónada del embrión es bipotencial y puede desarrollarse en la forma de testículos u ovarios (a partir de los 42 días de gestación), según la expresión de los genes **(fig. 383-2)**. El desarrollo testicular comienza por la expresión del gen *SRY* del cromosoma Y (región de determinación sexual del cromosoma Y) que codifica el factor de transcripción de la homeosecuencia HMG. *SRY* se expresa en forma transitoria en células destinadas a transformarse en células de Sertoli y actúa como un interruptor central que establece la línea celular testicular. La mutación del gen *SRY* imposibilita el desarrollo testicular en los varones con cromosoma 46,XY, en tanto que la translocación de dicho gen en las mujeres 46,XX basta para inducir el desarrollo testicular y crear un fenotipo masculino. Se necesitan otros genes para continuar el desarrollo de los testículos. El gen *SRY* origina el incremento del gen *SOX9* (gen 9 de la homeosecuencia HMG vinculada con *SRY*) en los testículos en desarrollo, pero queda suprimido en los ovarios. *WT1* (gen 1 vinculado con el tumor de Wilms) actúa en forma temprana en la vía genética y regula la transcripción de algunos genes, que incluyen *SFI* (*NRSA1*), *DAX1* (*NR0B1*) y *AMH* (que codifica la sustancia inhibidora mülleriana [MIS, *müllerian-inhibiting substance*]). *SF1* codifica el factor esteroidógeno 1, recep-

CUADRO 383-2 Cuadro clínico de los trastornos cromosómicos del desarrollo sexual (DSD) en las distintas etapas de la vida

MANIFESTACIÓN	CARACTERÍSTICAS	PROFESIONAL	EJEMPLOS
Prenatal	Discordancia entre cariotipo y fenotipo	Obstetra; medicina fetal	Numerosos
Neonatal	Genitales atípicos	Obstetra; medicina fetal	Numerosos
	Crisis hiponatrémica	Pediatra	CAH (CYP21)
Infancia	Hernia	Cirujano	CAIS
	Androgenización	Endocrinólogo	CAH (CYP21, CYP11B1)
	Crecimiento deficiente	Pediatra	Síndrome de Turner, 45,X/46,XY
	Otras características	Oncólogo/nefrólogo	Tumor de Wilms
Pubertad	Androgenización	Endocrinólogo	17β-HSD, 5α-reductasa SF1
	Ausencia de la pubertad	Endocrinólogo	Disgenesia gonadal CAH (CYP17), síndrome de Turner
Pospubertad	Amenorrea	Ginecólogo	CAIS
Adulto	Infertilidad	Andrólogo	Síndrome de Klinefelter 45,X/46,XY SF1

CAH, hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*); CAIS, síndrome de insensibilidad androgénica completa (*complete androgen insensitivity syndrome*); 17β-HSD, deficiencia de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; SF1, factor esteroidogénico 1 (NR5A1).

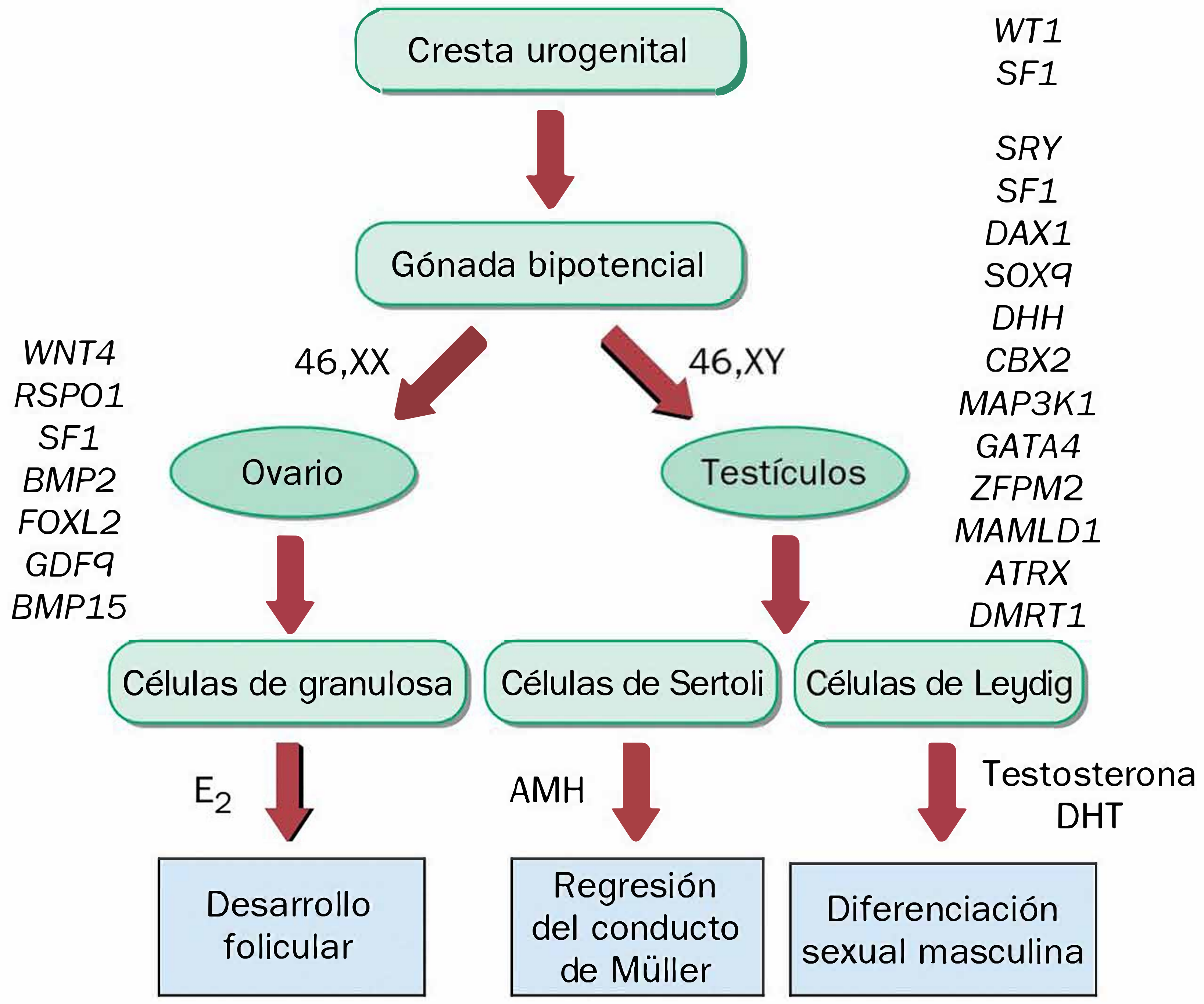


FIGURA 383-2 Regulación genética del desarrollo gonadal. AMH, hormona antimülleriana (sustancia inhibidora del conducto de Müller); *ATRX*, α-talasemia, retraso mental, en el X; BMP2 y 15, factores 2 y 15 morfógenos de huesos; *CBX2*, cromosecuencia homóloga 2; *DAX1*, reversión sexual sensible a dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1 (conocido también como NR0B1); *DHH*, erizo del desierto; DHT, dihidrotestosterona; *DMRT 1,2*, factor 1,2 de transcripción vinculado con MAB3 de doble sexo; *FOXL2*, factor L2 de transcripción en "tridente"; *GATA4*, proteína de unión GATA 4; GDF9, factor 9 de diferenciación de crecimiento; *MAMLD1*, dominio similar a *mastermind* que contiene 1; *MAP3K1*, proteína cinasa activada mitógena cinasa cinasa 1; *RSPO1*, R-espondina 1; *SF1*, factor esteroidógeno 1 (conocido también como NR5A1); *SOX9*, gen de la homeosecuencia de HMG vinculada con SRY; *SRY*, región determinante del sexo en el cromosoma Y; *WNT4*, sitio 4 de integración MMTV sin alas; WT1, gen 1 vinculado con el tumor de Wilms; ZFPM2, proteína de dedo de zinc , multitipo 2.

tor nuclear que actúa en colaboración con otros factores de transcripción para regular un gran número de genes suprarrenales y gonadales que incluyen *SOX9* y muchos genes que participan en la esteroidogénesis. Las mutaciones de *SF1* que causan pérdida de la función se observan en cerca del 10% de sujetos XY con disgenesia gonadal y deficiencia de la androgenización. Por el contrario, la duplicación de un gen relacionado *DAX1* también altera el desarrollo testicular y revela la sensibilidad extraordinaria de la vía de determinación testicular a los efectos de dosis génicas. Además de los genes mencionados, al menos otros 30 genes participan también en el desarrollo gonadal (fig. 383-2). Dichos genes codifican muy diversas moléculas señalizadoras y factores de crecimiento paracrino, además de los factores de transcripción.

Aunque el desarrollo embrionario ovárico se consideraba un proceso menos activo, ahora se sabe que una serie de genes específicos se expresan durante las primeras fases de la embriogénesis ovárica. Algunos de estos factores pueden reprimir el desarrollo testicular (p. ej., WNT4, R-espondina-1) (fig. 383-2). Una vez que se formó el ovario, se necesitan otros factores para el desarrollo folicular normal (p. ej., el receptor de hormona foliculoestimulante [FSH, *follicle-stimulating hormone*], *GDF9*). La esteroidogénesis en el ovario exige el desarrollo de folículos que contengan células de granulosa y de teca en torno a los ovocitos **(cap. 385)**. Por eso, la esteroidogénesis ovárica es relativamente limitada hasta la pubertad.

Las células germinativas también muestran un mecanismo dimórfico sexual en su desarrollo. En el ovario en desarrollo, las células germinativas primordiales (PGC, *primordial germ cells*) proliferan e inician la meiosis, en tanto que en el testículo en desarrollo proliferan, para después experimentar la detención mitótica. El comienzo de la meiosis de las PGC lo desencadena el ácido retinoico. El testículo en desarrollo produce grandes cantidades de CYP26B1, enzima que degrada el ácido retinoico e impide que las PGC entren en la fase de meiosis. En el segundo trimestre hay cerca de 7 millones de células germinativas en el ovario fetal y 1 millón persiste en el nacimiento. Sólo 400 células culminan en la ovulación en la vida reproductiva de una mujer **(cap. 385)**.

El *sexo fenotípico* se refiere a las estructuras de los genitales externos e internos y las características sexuales secundarias. Los testículos en desarrollo secretan la hormona anti-mülleriana (AMH, conocida también como sustancia inhibidora mülleriana [MIS, *müllerian-inhibiting substance*]) de las células de Sertoli, y testosterona de las células de Leydig. La AMH actúa a través de receptores específicos para originar la regresión de las estructuras de Müller a partir de los 60 a 80 días de la concepción. Entre los 60 y 140 días después de la concepción la testosterona apoya el desarrollo de las estructuras de Wolff, como los epidídimos, los conductos deferentes y las vesículas seminales. La testosterona es la precursora de la dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno potente que induce el desarrollo de los genitales externos, incluido el pene y el escroto (60 a 100 días y sucesivamente) **(fig. 383-3)**. El seno urogenital se desarrolla en el interior de la próstata y la uretra prostática del varón y en la uretra y la zona inferior de la vagina en la mujer. El tubérculo genital se transforma en el pene del varón y en el clítoris de la mujer. Las prominencias genitales o urogenitales forman el escroto o los labios mayores, y los pliegues uretrales o genitales se fusionan para formar el cuerpo del pene y la uretra masculina o los labios menores. En la mujer, los conductos de Wolff muestran regresión y los conductos de Müller forman las trompas de Falopio, el útero y el segmento superior de la vagina. En caso de que no exista la gónada, surgirá un fenotipo femenino pero se necesita estrógeno para la maduración del útero y la mama en la pubertad.

Probablemente el ambiente hormonal prenatal repercute en diversos aspectos de la identidad de género y su conducta. Esta es un área de investigación constante y rebasa el ámbito de este capítulo.

TRASTORNOS DEL SEXO CROMOSÓMICO

Las variaciones del número y la estructura de los cromosomas sexuales pueden manifestarse en la forma de trastornos del desarrollo sexual (p. ej., 45,X/46,XY). El síndrome de Klinefelter (47,XXY) y el de Turner (45,X) por lo común no se manifiestan en la forma de ambigüedad genital, pero se acompañan de disfunción gonadal **(cuadro 383-3)**.

SÍNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

Fisiopatología La forma clásica del KS (47,XXY) aparece después de que no ocurre la disyunción meiótica de los cromosomas sexuales durante la gametogénesis (40% durante la espermatogénesis y 60% durante la ovogénesis). Se piensa que las formas en mosaico de KS (46,XY/47,XXY) son consecuencia de la falta de disyunción mitótica cromosómica en el interior del cigoto y que aparecen al menos en 10% de las personas con dicha anomalía. Se han señalado otras variantes cromosómicas del KS (como 48,XXYY, 48,XXXY), pero son menos frecuentes.

Manifestaciones clínicas El KS se caracteriza por testículos pequeños, infecundidad, ginecomastia, talla corta/mayor longitud de piernas e hipogonadismo en varones fenotípicos. Tiene una incidencia de al menos un caso en 1 000 varones, pero cerca del 75% no son diagnosticados. De las personas en las que sí se establece el diagnóstico, sólo el 10% se identifica antes de la pubertad, en general por genitales pequeños o criptorquidia. Otros casos son diagnosticados después de la pubertad, casi siempre por la androgenización deficiente o la ginecomastia. El retraso del desarrollo, las dificultades del habla y las deficiencias en las capacidades motoras pueden ser características, pero son variables, especialmente en la adolescencia. En etapas posteriores de la vida, la constitución o la infecundidad conducen al diagnóstico. Los testículos son pequeños y firmes (mediana de longitud, 2.5 cm [4 mL de volumen]; casi siempre <3.5 cm [12 mL]) y en general parecen inapropiadamente pequeños para el grado de androgenización. Por lo regular no se necesita obtener material para biopsia, pero en esta última se identifica hialinización de túbulos seminíferos y azoospermia. En el cuadro 383-3 se indican otras manifestaciones clínicas del síndrome. En casi todos los adultos con la forma 47,XXY aumentan las concentraciones plasmáticas de FSH y de hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y la testosterona plasmática disminuye (50 a 75%), lo cual refleja insuficiencia gonadal primaria. A menudo aumenta el estradiol, lo cual ocasiona ginecomastia **(cap. 384)**. Los sujetos con las formas en mosaico de KS presentan manifestaciones clínicas menos graves, tienen testículos más grandes y a veces logran la fecundidad espontánea.

TRATAMIENTO

Síndrome de Klinefelter

Se debe vigilar el crecimiento, la función endocrina y la mineralización ósea, en particular a partir de la adolescencia. El apoyo educativo y psicológico es importante para muchas personas con KS. La administración de andrógeno como complemento mejora la virilización, la libido, la energía, la hipofibrinólisis y la mineralización ósea en varones con concentraciones bajas de testosterona, aunque a veces empeora la

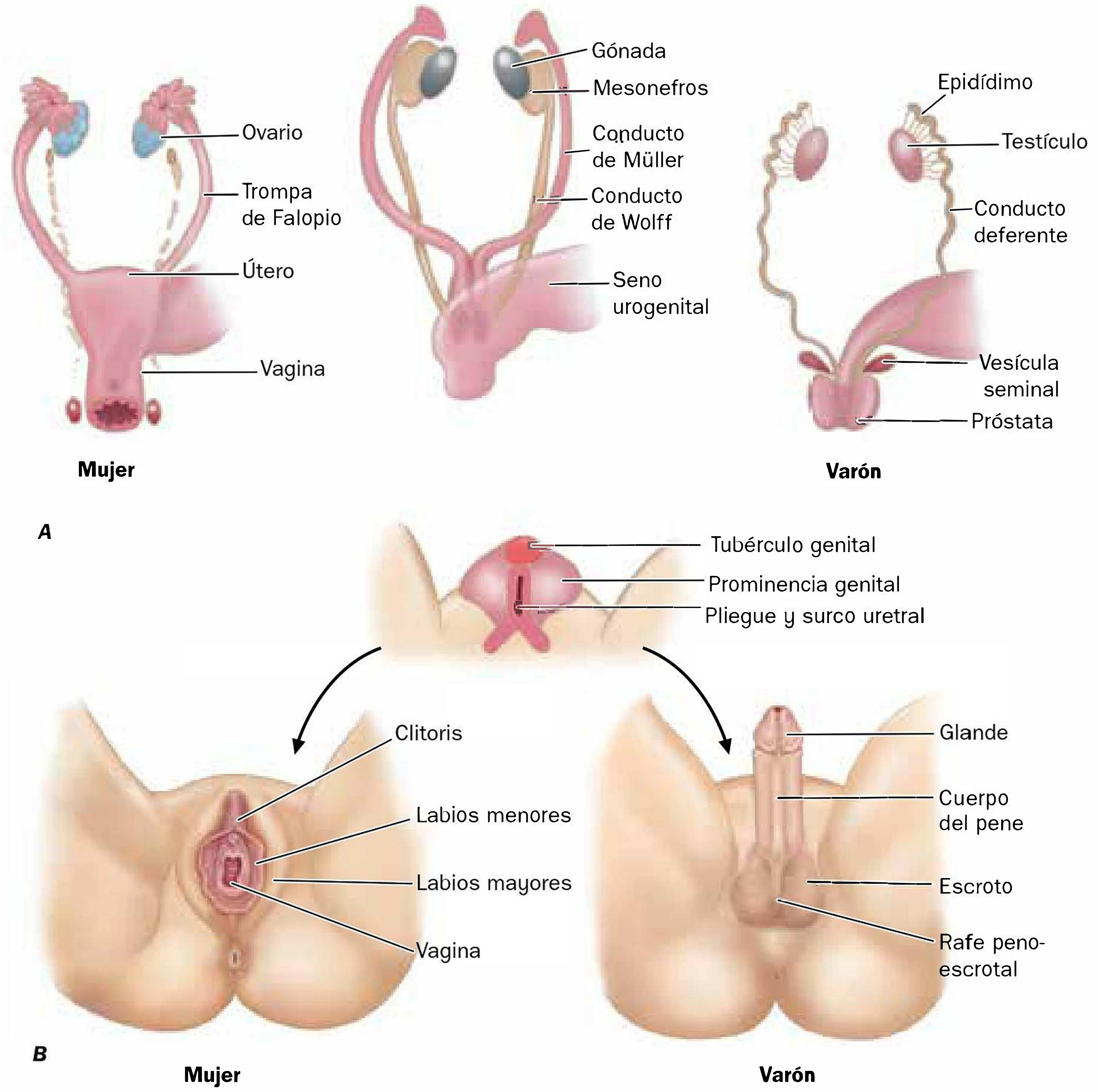


FIGURA 383-3 **Desarrollo sexual.** ***A.*** Vía urogenital interna. ***B.*** Genitales externos. *(Con autorización de E. Braunwald et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. New York McGraw-Hill, 2001.)*

CUADRO 383-3 Manifestaciones clínicas de trastornos cromosómicos del desarrollo sexual (DSD)

			GENITALES		
TRASTORNOS	**COMPLEMENTO CROMOSÓMICO COMÚN**	**GÓNADAS**	**EXTERNOS**	**INTERNOS**	**DESARROLLO DE MAMAS**
Síndrome de Klinefelter	47,XXY o 46,XY/47,XXY	Testículos hialinizados	Varón	Varón	Ginecomastia
	Manifestaciones clínicas				
	Testículos pequeños, azoospermia, disminución del vello facial y axilar, menor libido, talla alta y mayor longitud de las piernas, menor longitud del pene, mayor riesgo de tumores mamarios, enfermedad tromboembólica, dificultades de aprendizaje, retraso del habla y disminución del IQ verbal, obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico, venas varicosas, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, epilepsia				
Síndrome de Turner	45,X o 45,X/46,XX	Estrías gonadales u ovario inmaduro	Mujer	Mujer hipoplásica	Mujer inmadura
	Manifestaciones clínicas				
	Lactancia: linfedema, membrana cervical, tórax en escudo, implantación baja de la línea del cabello, defectos cardiacos y coartación de la aorta, malformaciones de vías urinarias y riñones en herradura				
	Niñez: talla corta, cúbito valgo, cuello corto, acortamiento del cuarto metacarpiano, hipoplasia de uñas, micrognatia, escoliosis, otitis media e hipoacusia neurosensitiva, ptosis y ambliopía, formación de nevos y queloides múltiples, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, dificultades del aprendizaje visuoespacial				
	Vida adulta: insuficiencia puberal y amenorrea primaria, hipertensión, obesidad, dislipidemia, trastornos de la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, enfermedad cardiovascular, dilatación de la base de la aorta, osteoporosis, enfermedad intestinal inflamatoria, disfunción crónica de hígado, mayor riesgo de cáncer de colon, hipoacusia				
Mosaicismo 45,X/46,XY	45,X/46,XY	Testículo o estría gonadal	Variable	Variable	Por lo común masculino
	Manifestaciones clínicas				
	Talla corta, mayor riesgo de tumores gonadales, algunas características del síndrome de Turner				
DSD ovotesticular (hermafroditismo verdadero)	46,XX/46,XY	Testículos y ovario u ovotestículo	Variable	Variable	Ginecomastia
	Manifestaciones clínicas				
	Posibilidad de un mayor riesgo de tumores gonadales				

ginecomastia **(cap. 384)**. Esta última puede tratarse con reducción operatoria, si es motivo de preocupación **(cap. 384)**. La fecundidad se ha logrado por medio de la fertilización *in vitro* en varones con oligospermia o de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*), después de usar técnicas de extracción de espermatozoides en testículos. En centros especializados, en >50% de varones con KS que no pertenece a la variedad de mosaico, se ha logrado recuperar espermatozoides con la técnica mencionada. Los resultados pueden ser mejores en varones más jóvenes. Después de la ICSI y transferencia de embriones, en casi la mitad de tales casos se ha logrado llevar embarazos a buen término. Es necesario considerar la posibilidad de transmitir una anomalía cromosómica, aunque este resultado es mucho menos frecuente de lo que se pensaba y la función de la detección sistemática antes de la implantación es controversial. La vigilancia de largo plazo de varones con KS es importante por el mayor riesgo de cáncer mamario, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y trastornos autoinmunitarios. Debido a que muchos varones con KS nunca son diagnosticados, es importante que todos los internistas tengan en cuenta este diagnóstico en varones con estas manifestaciones y que podrían solicitar orientación médica por otros problemas.

SÍNDROME DE TURNER (DISGENESIA GONADAL; 45,X)

Fisiopatología Cerca de la mitad de las mujeres con TS tiene cariotipo 45,X; otro 20%, mosaicismo 45,X/46,XX y el resto, anomalías estructurales del cromosoma X como fragmentos del mismo, isocromosomas o anillos. Las manifestaciones clínicas de dicho síndrome son consecuencia de la haploinsuficiencia de múltiples genes del cromosoma X (p. ej., homeosecuencia *SHOX* de talla corta). Sin embargo, también pueden estar afectados los genes improntados cuando el cromosoma X heredado tiene orígenes parentales diferentes.

Manifestaciones clínicas El TS se caracteriza por gónadas estriadas bilaterales, amenorrea primaria, talla corta y otros rasgos fenotípicos (cuadro 383-3). Afecta a cerca de una de cada 2 500 mujeres y se diagnostica a diferentes edades. En la vida fetal, el diagnóstico de TS suele ser fortuito después de obtener vellosidades coriónicas o realizar amniocentesis por otras razones, como el embarazo de una mujer entrada en años. Los signos prenatales en la ecografía son mayor translucidez de la nuca. El diagnóstico posnatal de TS puede plantearse en recién nacidas o niñas con linfedema, pliegues en la nuca, línea baja de implantación del cabello o defectos de la mitad izquierda del corazón y en niñas con deficiencia inexplicada de crecimiento o retraso de la pubertad. Incluso en 30% de las niñas con TS hay limitación del desarrollo puberal espontáneo (10%, 45,X; 30 a 40%, 45,X/46,XX) y alrededor del 2% presenta menarquia, pero la mayor parte de las mujeres afectadas tiene insuficiencia ovárica completa. Por tanto, debe tenerse en cuenta este diagnóstico en toda mujer cuyo cuadro inicial al ser atendidas por el médico, es el de amenorrea primaria o secundaria e incremento de las concentraciones de gonadotropina.

TRATAMIENTO

Síndrome de Turner

El tratamiento de niñas y de mujeres con TS exige una estrategia multidisciplinaria ante el número de los órganos y sistemas que pueden estar afectados. Al momento del diagnóstico se realiza una valoración detallada del corazón y los riñones. Las personas con cardiopatía congénita (CHD, *congenital heart defects*) (30%) (válvula aórtica bicúspide, 30% a 50%; coartación de la aorta, 30%; dilatación de la base de la aorta, 5%) necesitan vigilancia de largo plazo por un cardiólogo experto, profilaxis con antibióticos en la práctica de procedimientos odontológicos o quirúrgicos e imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) seriados de las dimensiones de la base de la aorta porque la dilatación progresiva de esa zona se acompaña de un mayor riesgo de disección aórtica. Las personas que tienen malformaciones congénitas renales y de vías urinarias (30%) están en riesgo de padecer infecciones de las vías urinarias, hipertensión y nefrocalcinosis. La hipertensión puede ocurrir independientemente de las malformaciones cardiacas y renales y debe monitorizarse y tratarse como se hace en pacientes con hipertensión esencial. El agrandamiento del clítoris u otras manifestaciones de virilización sugieren la presencia de material encubierto translocado del cromosoma Y y se acompaña de un mayor riesgo de gonadoblastoma. Durante la niñez se debe someter a estas pacientes a valoraciones periódicas de la función tiroidea, el peso, la dentición, las funciones auditivas, el habla y la visión, así como de su rendimiento escolar. La otitis media y enfermedades del oído medio prevalecen en las niñas (50 a 85%), y la hipoacusia neurosensitiva puede ser cada vez más frecuente con la edad (70 a 90%). El hipotiroidismo autoinmunitario (15 a 30%) se observa en la niñez, pero por lo regular su media de edad de inicio es el tercer decenio de la vida. Es importante ofrecer orientación sobre el crecimiento a largo plazo y la fecundidad. En diversas zonas del mundo se cuenta con grupos de apoyo y pueden ser de enorme utilidad en estos casos.

La talla corta puede ser un problema para algunas niñas porque, sin tratamiento, la talla final rara vez excede de 150 cm en el TS 45,X que no sea de tipo mosaico. La hormona del crecimiento en dosis altas, obtenida por bioingeniería, estimula el crecimiento en niñas con TS y puede administrarse sola o en combinación con dosis bajas de oxandrolona, esteroide anabólico no aromatizable (incluso 0.05 mg/kg de peso al día) en niñas >9 años. Sin embargo, los incrementos finales de talla suelen ser de 5 a 10 cm y es conveniente individualizar la respuesta terapéutica a dichos regímenes. Las niñas con manifestaciones de insuficiencia gonadal necesitarán sustitución de estrógenos para inducir el desarrollo de las mamas y del útero, reforzar el crecimiento y conservar la mineralización ósea. En la actualidad muchos médicos se inclinan por emprender la administración de dosis bajas de estrógeno (un décimo a un octavo de la dosis de sustitución de adultas) para inducir la pubertad en una fecha adecuada (en promedio 11 años). Las dosis de estrógenos se aumentan en forma gradual para permitir la feminización en un lapso de 2 a 4 años. Más adelante se agregan progestágenos para regular la metrorragia de privación. Algunas mujeres con TS han logrado embarazarse con donación de óvulos y fertilización *in vitro*, pero los riesgos de complicaciones cardiacas son elevados y es necesario contar con asesoramiento y manejo por expertos. La vigilancia a largo plazo de mujeres con TS comprende la vigilancia cuidadosa de la sustitución de hormonas sexuales y de la función reproductiva, mineralización ósea, función cardiaca y dimensiones de la base de la aorta, presión arterial, peso y tolerancia a la glucosa, perfiles hepáticos y de lípidos, función tiroidea y audición. Los servicios anteriores se obtienen en una clínica especializada en dicho síndrome, en algunos centros.

MOSAICISMO 45,X/46,XY (DISGENESIA GONADAL MIXTA)

Varía mucho el fenotipo de personas con el mosaicismo 45,X/46,XY (llamado en ocasiones *disgenesia gonadal mixta*). Algunas tienen un fenotipo predominantemente femenino con características somáticas de TS, estrías gonadales y estructuras del conducto de Müller, y son tratadas como se hace con TS con un cromosoma Y. Muchos sujetos con 45,X/46,XY tienen fenotipo masculino y testículos, y el diagnóstico se hace de manera casual después de amniocentesis o durante los estudios de infecundidad. En la práctica, muchos de los recién nacidos enviados a consulta para ser valorados tienen genitales ambiguos y algunas manifestaciones somáticas. El tratamiento es complejo y es necesario individualizarlo. A menudo se asigna el sexo femenino de crianza, si se detectan estructuras uterinas, las gónadas son intraabdominales y el desarrollo del pene es incompleto. En tales situaciones se considera la gonadectomía para evitar que prosiga la secreción de andrógeno en la pubertad y evitar el desarrollo de un gonadoblastoma (hasta en 25% de los casos). Las personas criadas como varones necesitan cirugía reconstructiva del hipospadias y eliminación de las gónadas disgenéticas o atrofiadas si es imposible llevarlas a su sitio en el escroto. Los testículos escrotales se pueden conservar, pero se necesita la exploración a intervalos regulares para identificar la aparición de tumores y ecografía en la pubertad. En la adolescencia se recomienda la práctica de biopsias para identificar carcinoma *in situ*, y a veces es necesario administrar testosterona complementaria para apoyar la androgenización en la pubertad o si se detectan concentraciones bajas de testosterona en la vida adulta. Por lo regular disminuye el potencial de la talla; algunos niños reciben hormona del crecimiento obtenida por bioingeniería, de acuerdo con los protocolos del TS. Es necesario considerar la detección sistemática de trastornos cardiacos, renales y otros del TS y ofrecer apoyo psicológico a la familia y al paciente joven.

DSD OVOTESTICULAR

Surge DSD ovotesticular (antes denominado *hermafroditismo verdadero*) cuando una persona posee un ovario y un testículo o tiene un ovotestículo. Muchas personas con esta entidad tienen un cariotipo 46,XX, en particular en países del África subsahariana, y tienen genitales ambiguos en el nacimiento, y desarrollo mamario y del pene en la pubertad. Es menos frecuente el cariotipo quimérico 46,XX/46,XY y muestra un fenotipo variable.

TRASTORNOS DEL SEXO GONADAL Y EL FENOTÍPICO

Los trastornos del sexo gonadal y fenotípico son resultado de la menor producción de andrógenos o de su acción en individuos con cariotipo 46,XY (DSD 46,XY), o del exceso de la producción de andrógenos en sujetos con cariotipo 46,XX (DSD 46,XX) (cuadro 383-1). Estos trastornos abarcan un espectro de fenotipos que van desde fenotipo femenino con un cromosoma Y hasta fenotipo masculino con cariotipo 46,XX e individuos con genitales atípicos. El cariotipo constituye un método inicial útil para el diagnóstico, pero no define el género de la persona.

DSD 46,XY

La subandrogenización del feto 46,XY (antes denominada *pseudohermafroditismo masculino*) refleja defectos de la producción o la actividad de los andrógenos. Con frecuencia es resultado de trastornos del desarrollo testicular, defectos de la síntesis de andrógenos o resistencia a la testosterona y la DHT (cuadro 383-1).

Trastornos del desarrollo testicular • **DISGENESIA TESTICULAR** La *disgenesia gonadal pura* (o *completa, síndrome de Swyer*) se acompaña de estrías gonadales, presencia de estructuras del conducto de Müller (por secreción insuficiente de AMH/MIS) y ausencia total de androgenización. Las mujeres fenotípicas con este trastorno suelen acudir al médico porque no presentan el desarrollo puberal y se identifica que tienen el cariotipo 46,XY. Los esteroides sexuales en suero, las concentraciones de AMH/MIS y la inhibina B son bajas, y hay incremento de las de LH y FSH. Las personas con *disgenesia gonadal parcial* (*testículos disgenésicos*) pueden producir MIS suficiente para la regresión del útero y testosterona suficiente para la androgenización parcial y, por tanto, en el periodo neonatal se identifican en ellos genitales atípicos. La disgenesia gonadal es resultado de mutaciones o deleciones de genes "protesticulares" (*WT1, CBX2, SF1, SRY, SOX9, MAP3K1, DHH, GATA4/ZFPM2, ATRX, ARX, DMRT*) o duplicación de *loci* cromosómicos que contienen genes "antitesticulares" (como *WNT4/RSPO1, DAX1*) **(cuadro 383-4)**. Entre las deleciones o mutaciones, las más comunes al parecer son las de *SRY* y las heterocigotas de *SF1* (*NR5A1*), pero aun así en conjunto componen <25% de los casos. Puede haber manifestaciones clínicas acompañantes que reflejan la importancia funcional adicional de estos genes. Por ejemplo, surge disfunción renal en sujetos con mutaciones específicas de tipo *WT1* (síndromes de Denys-Drash y Frasier); la insuficiencia suprarrenal primaria aparece en algunos individuos con mutaciones de *SF1* y la manifestación clínica predominante de las mutaciones de *SOX9* son anomalías graves de cartílago (displasia campomélica). Es importante el antecedente familiar de DSD, infecundidad o menopausia temprana, porque las mutaciones del gen *SF1/NR5A1* se heredan de la madre por un mecanismo dominante limitado al sexo (que puede parecerse a la herencia ligada al cromosoma X). Algunas mujeres presentan después insuficiencia ovárica primaria, por el efecto de *SF1* en el ovario. Es importante extirpar los testículos disgenéticos intraabdominales para prevenir neoplasias, y se pueden administrar estrógenos para inducir la aparición de características sexuales secundarias y el desarrollo uterino en personas 46,XY criadas como mujeres, si se piensa que la identidad de género femenino es apropiada para ellas. El *síndrome de testículos ausentes* o *evanescentes* (*anorquia bilateral*) es reflejo de regresión del testículo durante el desarrollo. Se desconoce el origen, pero la ausencia de estructuras de Müller denota secreción insuficiente de AMH tempranamente en el útero. En muchos casos, la androgenización de los genitales externos es normal. Se puede sugerir a estas personas el uso de prótesis testiculares y deben recibir sustitución de andrógenos en la adolescencia.

Trastornos de la síntesis de andrógeno Los defectos en la vía que regula la síntesis de andrógenos **(fig. 383-4)** causan subandrogenización del feto 46,XY (cuadro 383-1). No se altera la regresión de estructuras de Müller porque se conserva la función de las células de Sertoli. Muchos de estos trastornos se manifiestan con diversos fenotipos de genitales que van desde genitales externos típicos femeninos o clitoromegalia en algunos individuos, hasta hipospadias penoescrotal o microfalo en otros.

RECEPTOR DE LH Las mutaciones en el receptor de LH (LHCGR) ocasionan hipoplasia de células de Leydig y deficiencia de andrógenos, por las acciones disminuidas de la gonadotropina coriónica humana en útero y LH a finales de la gestación y durante el periodo neonatal. En consecuencia, la síntesis de testosterona y de DHT no es suficiente para la androgenización completa.

VÍAS DE ENZIMAS ESTEROIDÓGENAS Las mutaciones de la *proteína reguladora aguda esteroidógena* (StAR, *steroidogenic acute regulatory protein*) y de *CYP11A1* afectan la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal (fig. 383-4) **(cap. 379)**. Las personas afectadas (46,XY) por lo común tienen insuficiencia suprarrenal grave natriopénica de inicio temprano y un fenotipo femenino, aunque se han notificado variantes menos graves de comienzo tardío. Los defectos en la 3β-*hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo* 2 (HSD3β2, *3β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2*) también causan insuficiencia suprarrenal en casos graves, pero la acumulación de dehidroepiandrosterona (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) genera un efecto androgenizante moderado, con lo cual surgen genitales ambiguos o hipospadias. La pérdida de sal ocurre en muchos casos, pero no en todos. Los individuos con CAH causada por *deficiencia* de *17α-hidroxilasa* (*CYP17*) muestran grados variables de subandrogenización y terminan por mostrar hipertensión e hipopotasemia por los potentes efectos de retención de sodio propios de la corticosterona y de la 11-desoxicorticosterona. Los individuos con ausencia completa de la función de 17α-hidroxilasa suelen ser atendidos inicialmente como mujeres fenotípicas que no pueden comenzar la pubertad, para después detectar testículos inguinales e hipertensión en la adolescencia. Algunas mutaciones de *CYP17* afectan de manera selectiva la actividad de 17,20 liasa sin alterar la actividad de 17α-hidroxilasa, lo cual ocasiona subandrogenización sin exceso de mineralocorticoides ni hipertensión. La disminución de la concentración de la coenzima *citocromo b5* (CYB5A) puede presentarse de forma similar y suele haber metahemoglobinemia. Las mutaciones en la *P450 oxidorreductasa* (POR, P450 *oxidoreductase*) afectan múltiples enzimas esteroidógenas con lo cual no se produce la androgenización y generan un perfil bioquímico de deficiencia combinada de 21-hidroxilasa y 17α-hidroxilasa a veces con anomalías del esqueleto (craneosinostosis de Antley-Bixler). Los defectos en 17β-*hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3* (HSD17β3, 17β-*hydroxysteroid dehidrogenase type* 3) y de *5α-reductasa tipo 2* (SRD5A2, 5α-*reductase type* 2) interfieren en la síntesis de testosterona y de DHT, respectivamente. Estas entidades se caracterizan por androgenización mínima o nula *in utero*, pero en la adolescencia se advierte desarrollo moderado del pene, por la acción de otras isoformas enzimáticas. Los sujetos con deficiencia de 5α-*reductasa* tipo 2 tienen estructuras wolffianas normales y por lo común no desarrollan tejido mamario. En la pubertad, el incremento en la concentración de testosterona induce la formación de masa muscular y de otros signos virilizantes a pesar de la deficiencia de DHT. Algunas personas cambian su sexo de mujer a varón en la pubertad. Por tanto, la conducta diagnóstica y terapéutica ante este trastorno requiere de ayuda experta. Con la crema de DHT mejora el crecimiento del pene antes de la pubertad en pacientes criados como varones. En las personas que fueron criadas como mujeres cuya identidad es de género femenino, se puede contemplar la posibilidad de realizar una gonadectomía antes de la adolescencia con tratamiento de reemplazo con estrógenos. La interrupción de otras vías para la producción de DHT fetal también puede presentarse con DSD 46,XY (*AKR1C2/AKR1C4*).

Trastornos de la acción de andrógenos • **SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A ANDRÓGENOS** Las mutaciones en los receptores de andrógenos causan resistencia a la acción de tales hormonas (testosterona, DHT), o un *síndrome de insensibilidad a andrógenos* (AIS, *androgen insensitivity syndrome*). Tal síndrome es un espectro de trastornos que afectan al menos a uno de cada 100 000 individuos 46,XY. El receptor de andrógenos está ligado al cromosoma X, por lo que sólo se afectan los hijos 46,XY si la madre es portadora de una mutación. Las personas XY con *AIS completo* (antes *síndrome de feminización testicular*) tienen un fenotipo femenino, desarrollo normal de mamas (por la aromatización de la testosterona), vagina corta sin útero (porque la producción de MIS es normal), vello púbico y axilar escaso y comportamiento psicosexual e identidad sexual femeninos. Las concentraciones de gonadotropinas y testosterona pueden ser bajas, normales o altas según el grado de resistencia a andrógenos y la contribución del estradiol a la inhibición retroalimentaria del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. En la niñez las concentraciones de AMH/MIS son normales o altas. A menudo las personas con CAIS tienen como cuadro inicial hernias inguinales (que contienen testículos) en la niñez o amenorrea primaria en la adolescencia tardía. A veces se plantea la posibilidad de gonadectomía a niñas diagnosticadas en la niñez, porque hay un riesgo bajo de cáncer, y se receta sustitución de estrógenos. También se pueden dejar las gónadas *in situ* hasta que termine el desarrollo mamario y extirparlas por el riesgo de tumor. Algunas adultas con AIS completa no aceptan la gonadectomía, pero hay que advertirles sobre el riesgo de cáncer, en especial porque en la actualidad no es factible la detección oportuna de cambios premalignos con estudios de imagen o biomarcadores. El empleo de dilatadores graduados en la adolescencia suele bastar para dilatar la vagina y permitir el coito.

El *AIS parcial* (*síndrome de Reifenstein*) es consecuencia de mutaciones en los receptores de andrógenos que mantienen función residual. En la lactancia, los pacientes tienen hipospadias perineoescrotal y criptorquidia,

CUADRO 383-4 Causas genéticas escogidas de trastornos del desarrollo sexual (DSD) de 46,XY

GEN	MECANISMO DE HERENCIA	GÓNADA	ÚTERO	GENITALES EXTERNOS	MANIFESTACIONES ACOMPAÑANTES
Trastornos del desarrollo de los testículos					
WT1	AD	Testículos disgenéticos	+/–	Femeninos o ambiguos	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales (WAGR, síndromes de Denys-Drash y de Frasier)
CBX2	AD	Ovario	+	Femeninos	
SF1	AR/AD (SL)	Testículo disgenético/disfunción de células de Leydig	+/–	Femeninos o ambiguos	Insuficiencia suprarrenal primaria; insuficiencia ovárica primaria en parientes de la mujer (46,XX)
SRY	Y	Testículo disgenético u ovotestículo	+/–	Femeninos o ambiguos	
SOX9	AD	Testículo disgenético u ovotestículo	+/–	Femeninos o ambiguos	Displasia campomélica
MAP3K1	AD (SL)	Testículo disgenético	+/–	Femeninos o ambiguos	
GATA4	AD	Testículo disgenético	–	Femeninos, ambiguos o masculinos	Cardiopatía congénita
ZFPM2	AD	Testículo disgenético		Femeninos, ambiguos o masculinos	
ARX	X	Testículo disgenético	–	Masculinos o ambiguos	Retraso del desarrollo; lisencefalia ligada al cromosoma X
SAMD9	AD	Testículo disgenético/disfunción de células de Leydig	+	Femeninos, ambiguos o masculinos	Mielodisplasia, infección, retraso del crecimiento, hipoplasia suprarrenal, enteropatía
DHH	AR	Testículo disgenético/disfunción de células de Leydig	+	Femenino	Neuropatía minifascicular
MAMLD1	X	Testículo disgenético/ disfunción de células de Leydig	–	Hipospadias	
DAX1	dupXp21	Testículo disgenético	+/–	Femeninos o ambiguos	
WNT4/RSPO1	dup1p35	Testículo disgenético	+	Ambiguos	
Desórdenes de la síntesis de andrógenos					
LHR	AR	Testículos	–	Femenino, ambiguos o micropene	Hipoplasia de células de Leydig
DHCR7	AR	Testículos	–	Variables	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: rasgos faciales gruesos, sindactilia del segundo y tercer dedos del pie, retraso del crecimiento y del desarrollo, anomalías cardiacas y viscerales
StAR	AR	Testículos	–	Femeninos o ambiguos	Hiperplasia suprarrenal lipoide congénita (insuficiencia suprarrenal primaria)
CYP11A1	AR	Testículos	–	Ambiguos	Insuficiencia suprarrenal primaria
HSD3B2	AR	Testículos	–	Ambiguos	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria ± pérdida de sodio, androgenización parcial por ↑ DHEA
CYP17	AR	Testículos	–	Femeninos o ambiguos	CAH, hipertensión por ↑ corticosterona y 11-desoxicorticosterona, excepto en la deficiencia aislada de 17,20 liasa
CYB5A	AR	Testículos	–	Ambiguos	Deficiencia de 17,20-liasa aparentemente aislada; methemoglobinemia
POR	AR	Testículos	–	Ambiguos o masculinos	Componentes mixtos de la deficiencia de 21-hidroxilasa y de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa, a veces acompañando craneosinostosis de Antley-Bixler a la craneosinostosis de Antley-Bixler
HSD17B3	AR	Testículos	–	Femeninos o ambiguos	Androgenización parcial en la pubertad; ↑ proporción de androstenediona a testosterona
SRD5A2	AR	Testículos	–	Ambiguos o micropene	Androgenización parcial en la pubertad; ↑ proporción testosterona:dihidrotestosterona
AKR1C2 (*AKR1C4*)	AR	Testículos	–	Femeninos o ambiguos	Disminución de la producción de DHT fetal
Trastomos de la acción de andrógenos					
Receptor de andrógenos	X	Testículos	–	Femeninos, ambiguos, micropene o varón normal	Diversas manifestaciones fenotípicas, causadas por el síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (genitales externos femeninos) e insensibilidad parcial a andrógenos (ambiguos) hasta genitales normales masculinos e infecundidad

AD, autosómico dominante; *AKRIC2*, miembro 2 de la familia 1 de aldo-ceto reductasa; AR, autosómico recesivo; *ARX*, homeosecuencia vinculada con estado "sin arista", ligada al cromosoma X; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; *CBX2*, homólogo cromobox 2; *CYB5A*, citocromo b5 POR, P450 oxidorreductasa; *CYP11A1*, escisión de la cadena lateral de P450 colesterol; *CYP17*, 17α-hidroxilasa, y 17,20-liasa; *DAX1*, reversión sexual sensible a dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1; DHEA, dehidroepiandrosterona; *DHCR7*, esterol 7 δ reductasa; *DHH*, erizo del desierto; GATA4, proteína de unión GATA 4; *HSD17B3*, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3; *HSD3B2*, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2; *LHR*, receptor de LH; MAP3K1, proteína cinasa activada mitógena cinasa cinasa 1; *SF1*, factor 1 esteroidógeno; SL, limitado a sexo; *SOX9*, gen 9 de la homeosecuencia HMG vinculada con *SRY*; *SRD5A2*, 5α-reductasa de tipo 2; *SRY*, gen vinculado con el sexo en el cromosoma Y; *StAR*, proteína reguladora aguda esteroidógena; WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental; *WNT4*, sitio de integración del virus del tumor mamario de ratona, tipo sin alas, 4; WT1, gen 1 vinculado con tumor de Wilms; ZFPM2, proteína de dedo de zinc, multitipo 2.

así como ginecomastia para el momento de la pubertad. Los individuos criados como varones, por lo general se someten a reparación de hipospadias en la infancia y muchas veces solicitan la reducción mamaria durante la adolescencia; algunos inician la pubertad en forma espontánea. Se ha administrado testosterona en dosis altas para reforzar el desarrollo si la pubertad no evoluciona, pero hay pocos datos de estudios a largo plazo. Otros pacientes al inicio muestran clitoromegalia y fusión de labios, y pueden ser criados como mujeres. El tratamiento quirúrgico y la orientación psicosexual en ellos son complejos y obligan a la participación activa de padres y paciente en las fases adecuadas del desarrollo. También se han descrito *azoospermia* e infecundidad del factor masculino, junto con mutaciones leves de pérdida de función en el receptor androgénico.

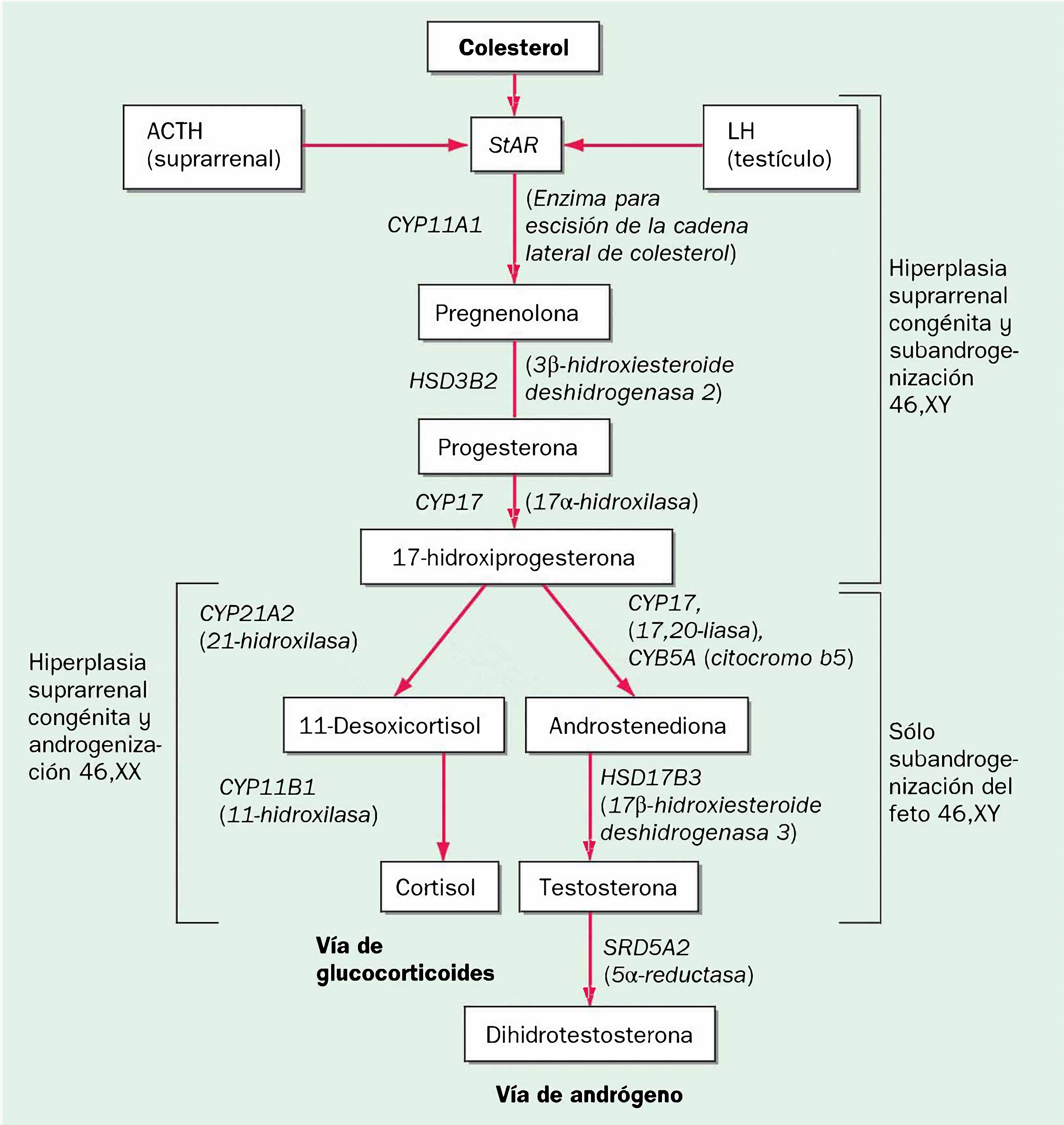


FIGURA 383-4 Resumen simplificado de las vías de síntesis de glucocorticoides y andrógeno. Los defectos en *CYP21A2* y *CYP11B1* desvían los precursores esteroides a la vía de andrógeno y origina androgenización de fetos 46,XX. La testosterona es sintetizada en las células de Leydig de testículos y en zonas periféricas es biotransformada en dihidrotestosterona. Los defectos en las enzimas que intervienen en la síntesis de andrógeno originan subandrogenización en varones 46,XY. *StAR*, proteína reguladora aguda esteroidógena. *(Con autorización de F Braunwald et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.)*

OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN A LOS VARONES 46,XY

El *síndrome de persistencia del conducto de Müller* es la presencia de un útero en un varón por lo demás normal. Este trastorno puede ser consecuencia de mutaciones en AMH o en su receptor (AMHR2). Es posible extraer el útero, pero sólo si se puede evitar el daño de los vasos del conducto deferente y del suministro de sangre. El *hipospadias aislado* aparece aproximadamente en uno de cada 250 varones. Muchos de los casos son idiopáticos, aunque manifestaciones como hipospadias penoescrotal, desarrollo deficiente del pene o criptorquidia bilateral obligan a buscar un DSD primario (p. ej., disgenesia gonadal parcial, defecto leve en la acción de la testosterona o incluso formas graves de CAH en 46,XX). La criptorquidia unilateral afecta a >3% de los varones recién nacidos. Cabe pensar en la orquidopexia si el testículo no descendió entre los 6 y los 9 meses de edad. Con menor frecuencia surge criptorquidia bilateral y debe despertar la sospecha de deficiencia de gonadotropina o DSD. Las *asociaciones sindrómicas* y el *retraso de crecimiento intrauterino* también aparecen con relativa frecuencia junto con las deficiencias de la función testicular o la reactividad de tejido efector, pero se desconoce la causa primaria de muchos de estos trastornos.

DSD 46,XX

Surge la androgenización inapropiada de los fetos 46,XX (antes denominado *pseudohermafroditismo femenino*), cuando la gónada (ovario) contiene material testicular que secreta andrógeno o después de una mayor exposición androgénica, que suele provenir de las suprarrenales (cuadro 383-1).

DSD 46,XX testicular/ovotesticular El tejido testicular puede desarrollarse en caso de DSD testicular 46,XX (varones 46,XX) después de translocación de *SRY*, duplicación de *SOX9* o defectos en *RSPO1* o *SF1/NR5A1* **(cuadro 383-5)**.

Mayor exposición a andrógenos • DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA (HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA) La *forma clásica* de la deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OHD) es la causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) **(cap. 379)**. Su incidencia se sitúa entre un caso en 10 000 personas y un caso en 15 000 y es la causa más común de androgenización en mujeres con cromosoma 46,XX (cuadro 383-5). Los sujetos afectados son homocigotos o heterocigotos compuestos, en cuanto a mutaciones graves de la enzima 21-hidroxilasa (*CYP21A2*). La mutación bloquea la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides en suprarrenales, con lo cual aumenta la concentración de 17-hidroxiprogesterona y desvía los precursores esteroides y los hace pasar a la vía de síntesis de andrógenos (fig. 383-4). La insuficiencia de glucocorticoides causa incremento compensatorio de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) con lo cual aparece hiperplasia de suprarrenales y síntesis adicional de precursores esteroides en sentido proximal al bloqueo enzimático. La mayor síntesis de andrógenos *in utero* causa androgenización del feto 46,XX en el primer trimestre. Al nacer, se observan genitales ambiguos con grados diversos de clitoromegalia y fusión de labios. La producción excesiva de andrógenos ocasiona pubertad precoz independiente de gonadotropinas en varones con 21-OHD.

La forma *con pérdida de sodio* de 21-OHD es consecuencia de la deficiencia combinada grave de glucocorticoides y mineralocorticoides. Entre los 5 y 21 días de vida suele manifestarse una crisis natriopénica y puede ser un hecho letal que obligue a reanimación urgente con líquidos y corticosteroides. Por eso, se debe pensar en 21-OHD en cualquier producto con genitales ambiguos y en ambos lados ausencia de gónadas palpables. Los varones (46,XY) con 21-OHD no tienen anomalías genitales al nacer, pero son igualmente susceptibles a las crisis de insuficiencia suprarrenal y las natriopénicas.

Las mujeres con la *forma clásica simple virilizante* de 21-OHD al nacer también tienen genitales ambiguos. Muestran deficiencia de la biosíntesis de cortisol, pero no terminan por mostrar pérdida de sodio. Las que tienen *21-OHD no clásica* producen cantidades normales de cortisol y aldosterona, pero a expensas de la producción excesiva de andrógenos. Los signos iniciales más comunes son hirsutismo (60%), oligomenorrea (50%) y acné (30%). Constituye uno de los trastornos recesivos más frecuentes de seres humanos y su incidencia llega a un caso en 100 a 500 personas en muchas poblaciones y a un caso en 27 sujetos en judíos asquenazí originarios de Europa del este.

Entre las manifestaciones bioquímicas de una crisis aguda de 21-OHD natriopénica se encuentran hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, disminución inapropiada de cortisol y aldosterona y mayor concentración de 17-hidroxiprogesterona, ACTH y actividad de renina plasmática. En la actualidad, en muchos centros se establece el diagnóstico presintomático de 21-OHD clásica con pruebas de detección neonatal del aumento de 17-hidroxiprogesterona. En muchos casos se advierte un incremento sorprendente de 17-hidroxiprogesterona. En los adultos, pueden ser útiles para la detección de 21-OHD no clásica y heterocigotos **(cap. 379)**, la estimulación con ACTH (0.25 mg de cosintropina por vía IV) con cuantificaciones de 17-hidroxiprogesterona a los 0 y a los 30 min.

TRATAMIENTO

Hiperplasia suprarrenal congénita

Las crisis agudas natriopénicas exigen reanimación inmediata con líquidos, hidrocortisona por vía IV y corrección de la hipoglucemia. Una vez lograda la estabilización, se administran glucocorticoides para corregir la insuficiencia de cortisol y suprimir la estimulación de ACTH e impedir así que prosiga la virilización, se evite la maduración rápida del esqueleto y también que surjan ovarios poliquísticos. En niños, lo habitual es administrar hidrocortisona, 10-15 mg/m^2 al día en tres frac-

CUADRO 383-5 Causas genéticas escogidas de trastornos del desarrollo sexual (DSD) de 46,XX

GEN	MECANISMO DE HERENCIA	GÓNADA	ÚTERO	GENITALES EXTERNOS	MANIFESTACIONES ACOMPAÑANTES
DSD testicular/ovotesticular					
SRY	Translocación	Testículo u ovotestículo	–	Masculinos o ambiguos	
SOX9	dup17q24	Se desconoce	–	Masculinos o ambiguos	
SF1 (codón 92)	AD	Testículo u ovotestículo	±	Masculinos o ambiguos	
RSPO1	AR	Testículo u ovotestículo	±	Masculinos o ambiguos	Hiperqueratosis palmar y plantar, carcinoma espinocelular de la piel
WNT4	AR	Testículo u ovotestículo	–	Masculinos o ambiguos	Síndrome SERKAL (disgenesia renal, hipoplasia de suprarrenales y pulmones)
Aumento de la síntesis de andrógenos					
HSD3B2	AR	Ovario	+	Clitoromegalia	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización leve por ↑ DHEA
CYP21A2	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, espectro fenotípico que proviene de las formas natriopénicas graves vinculadas con insuficiencia suprarrenal hasta las formas virilizantes simples con función suprarrenal compensada, ↑ 17-hidroxiprogesterona
POR	AR	Ovario	+	Ambiguos o femeninos	Características mixtas de la deficiencia de 21-hidroxilasa y la de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa que a veces se acompaña de la craneosinostosis de Antley-Bixler
CYP11B1	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, hipertensión por ↑ 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona
CYP19	AR	Ovario	+	Ambiguos	Virilización de la mujer durante el embarazo; no hay desarrollo mamario en la pubertad
Receptor de glucocorticoide	AR	Ovario	+	Ambiguos	↑ ACTH, 17-hidroxiprogesterona y cortisol; ineficacia de la supresión con dexametasona

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AR, autosómico recesivo; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; *CYP11B1*, 11β-hidroxilasa; *CYP19*, aromatasa; *CYP21A2*, 21-hidroxilasa; DHEA, dehidroepiandrosterona; *HSD3B2*, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2; *POR*, P450 oxidorreductasa; *RSPO1*, R-espondina 1; *SF1*, factor esteroidogénico 1; *SOX9*, gen 9 de la homeosecuencia HMG vinculada con SRY; *SRY*, gen vinculado al sexo en el cromosoma Y.

ciones con el objetivo de suprimir parcialmente la 17-hidroxiprogesterona. Con el tratamiento se intenta utilizar la dosis mínima de glucocorticoides que suprima de manera adecuada la producción suprarrenal de andrógenos sin ocasionar signos de exceso de glucocorticoides, como serían deficiencia del crecimiento y obesidad. Los cuadros natriopénicos se tratan con sustitución de mineralocorticoides. Los lactantes por lo común necesitan complementos de sodio hasta los primeros 12 meses de vida. La actividad de la renina plasmática y los electrólitos se utilizan para vigilar la sustitución de mineralocorticoides, recordando que los valores normales dependen de la edad. En algunos pacientes con 21-OHD virilizante simple también es conveniente administrar complementos de mineralocorticoides. Los progenitores y los pacientes deben estar enterados de la necesidad de incrementar las dosis de corticosteroides durante enfermedades, y el enfermo debe portar consigo algún sistema de alerta médica.

El tratamiento con corticosteroides de pacientes en la etapa final de la adolescencia y de adultos varía con el modo de vida, la edad y factores como el deseo de llevar a nivel óptimo la fecundidad. La hidrocortisona sigue siendo una estrategia útil, pero la administración de prednisolona por las noches puede lograr una supresión más completa de ACTH. Las dosis de esteroides deben ajustarse a las necesidades de cada paciente porque el tratamiento excesivo puede ocasionar un cuadro yatrógeno similar al de Cushing, que incluye aumento de peso, resistencia a la insulina, hipertensión y osteopenia. Por su acción prolongada, cuando la dexametasona se administra por la noche, es útil para la supresión de ACTH, pero a menudo ocasiona más efectos adversos, de modo que en muchos pacientes es preferible usar hidrocortisona o prednisolona. La cuantificación de la androstenediona y la testosterona puede ayudar en el control a largo plazo y muestran menor fluctuación que la 17-hidroxiprogesterona. Las necesidades de mineralocorticoides suelen disminuir en la vida adulta, por lo que habrá que reducir sus dosis para evitar hipertensión en adultos. En casos muy graves se ha recomendado la suprarrenalectomía, pero conlleva los riesgos de la cirugía y de insuficiencia suprarrenal total. Actualmente se están investigando otras estrategias terapéuticas que comprenden métodos más fisiológicos para la sustitución de cortisol y tener como objetivo específico el exceso de andrógenos.

Las niñas con androgenización genital importante por la forma clásica de 21-OHD por lo común son sometidas a reconstrucción vaginal y algunas veces reducción del clítoris (con conservación del glande y los nervios), pero es motivo de controversia el momento óptimo para realizar tales métodos, así como la necesidad de que la persona sea capaz de dar su consentimiento. En algunos centros se imponen mayores exigencias para practicar la cirugía del clítoris porque puede afectar en el largo plazo la sensibilidad y la capacidad de alcanzar el orgasmo, pero todavía se desconocen los resultados a largo plazo de técnicas más recientes. Se debe ofrecer la información completa sobre las opciones proporcionando la ayuda necesaria. También es importante una regulación endocrina adecuada para reducir la concentración de testosterona. Si la operación se practica en la lactancia, a veces es necesaria la revisión quirúrgica o la dilatación regular de la vagina en la adolescencia o en la vida adulta; también es conveniente el apoyo psicológico permanente y la orientación psicosexual. Las mujeres con 21-OHD suelen presentar ovarios poliquísticos y tienen menor fecundidad, en particular si el control de dicho trastorno es inadecuado. En 60 a 90% de las mujeres se logra la fecundidad con el buen control metabólico, pero a menudo es indispensable inducir la ovulación (o incluso la suprarrenalectomía). La dexametasona debe evitarse en el embarazo. Los varones con 21-OHD que no se controla de un modo satisfactorio pueden tener restos suprarrenales en testículos y estar en riesgo de que su fecundidad sea menor. Está en fase de valoración el tratamiento de 21-OHD en etapa prenatal con la administración de dexametasona a la madre. El tratamiento se instituye al principio del embarazo, pero existe el riesgo de que tanto el feto enfermo como el sano tengan contacto con la sustancia. Están en fase de valoración los efectos de largo plazo de la exposición prenatal a la dexametasona en el desarrollo fetal, y las guías actuales recomiendan el consentimiento totalmente informado antes del tratamiento, de preferencia en un protocolo que permita la vigilancia de largo plazo de todos los niños tratados. Existen técnicas nuevas como la prueba del DNA fetal sin células y la genotipificación precoz que reducen potencialmente el tratamiento de los fetos sanos.

El tratamiento de otras formas de CAH consiste en sustitución con mineralocorticoides y glucocorticoides en trastornos natriopénicos (p. ej., *StAR, CYP11A1, HSD3β2*), la supresión de la actividad de ACTH con glucocorticoides en trastornos que se acompañan de hipertensión (p. ej., *CYP17, CYP11B1*) y la sustitución adecuada de hormonas sexuales en la adolescencia y la vida adulta, cuando sea necesario.

OTRAS CAUSAS El incremento de la síntesis de andrógenos también se observa en CAH, a causa de defectos en *POR, 11β-hidroxilasa* (*CYP11B1*) y en la 3β-*hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo* 2 (*HSD3β2*) y por las mutaciones de los genes que codifican la *aromatasa* (*CYP19*) y el receptor de gluco-

corticoides. Puede haber una mayor exposición del feto a andrógenos en caso de tumores virilizantes de la madre y con la ingestión de compuestos androgénicos.

OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN A LAS MUJERES 46,XX

La *ausencia congénita de la vagina* se observa en la *agenesia mülleriana* o *hipoplasia* como parte del síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) (rara vez causado por mutaciones de *WNT4*). Hay que pensar en este cuadro en mujeres por lo demás fenotípicamente normales, con amenorrea primaria. Otras manifestaciones son anomalías renales (agenesia) y de la columna cervical.

CONSIDERACIONES GLOBALES

El estudio del niño o adolescente con genitales ambiguos u otras DSD exige sensibilidad a su cultura, porque los conceptos de sexo y género varían mucho. Algunas DSD genéticas poco comunes surgen más en poblaciones específicas (p. ej., los defectos del *tipo* 2 *de la 5α-reductasa* en la República Dominicana). Algunas formas de CAH también presentan variabilidad étnica y geográfica. En muchos países quizá no se disponga con facilidad de las pruebas bioquímicas apropiadas y las formas de tratamiento y apoyo sean muy limitadas.

LECTURAS ADICIONALES

Achermann JC *et al.*: Disorders of sex development: Effect of molecular diagnostics. Nat Rev Endocrinol 11:478, 2015.

Ahmed SF *et al.*: Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). Clin Endocrinol (Oxf) 84:771, 2016.

Backeljauw PF *et al.*: Proceedings from the Turner Resource Network Symposium: The crossroads of health care research and health care delivery. Am J Med Genet 167:1962, 2015.

Cools M *et al.*: Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. J Clin Endocrinol Metab 96:E1171, 2011.

Davis SM *et al.*: Testis Development and Fertility Potential in Boys with Klinefelter Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 44:843, 2015.

Gravholt CH *et al.*: Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol 177:G1, 2017.

Hughes IA *et al.*: Androgen insensitivity syndrome. Lancet 380:1490, 2012.

Lee PA *et al.*: Global disorders of sex development update since 2006: Perceptions, approach and care. Horm Res Paediatr 85:158, 2016.

Turcu AF, Auchus RJ: The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. J Steroid Biochem Mol Biol 153:63, 2015.

Warne GL, Raza J: Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures. Rev Endocr Metab Disord 9:227, 2008.

384 Trastornos de los testículos y aparato reproductor masculino

Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

El aparato reproductor masculino regula la diferenciación sexual, la virilización y los cambios hormonales que acompañan a la pubertad, lo cual conduce finalmente a la espermatogenia y la fertilidad. Bajo el control de las hormonas hipofisarias (hormona luteinizante [LH, *luteinizing hormone*] y hormona foliculoestimulante [FSH, *follicle-stimulating hormone*]), las células de Leydig de los testículos producen testosterona y las células reproductoras (germinales) son reguladas por las células de Sertoli en su división, diferenciación y maduración hasta transformarse en espermatozoides. Durante el desarrollo embrionario, la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT, *dihydrotestosterone*) inducen la formación del conducto de Wolff y la virilización de los genitales externos. En la pubertad, la testosterona favorece el crecimiento somático y la aparición de las características sexuales secundarias. El adulto necesita testosterona para la espermatogénesis, la libido y la función sexual normal, además de que conserva las masas muscular y ósea. En este capítulo, se revisa la fisiología de los testículos y los trastornos relacionados con menor producción de andrógenos, lo cual quizá se deba a deficiencia de gonadotropina o a disfunción primaria de los testículos. Hoy día, diversos compuestos de testosterona permiten una restitución de andrógenos más fisiológica. Ocurre infertilidad en casi 5% de los varones y ésta es cada vez más sensible al tratamiento con reemplazo hormonal o mediante técnicas de transferencia de semen. **En los capítulos 390, 83 y 84, se revisa en forma detallada la disfunción sexual, los trastornos de la próstata y el cáncer testicular, respectivamente.**

DESARROLLO Y ESTRUCTURA DE LOS TESTÍCULOS

El testículo fetal se desarrolla a partir de la gónada indiferenciada después de la expresión de una secuencia genética que es iniciada por el gen relacionado con el género situado en el cromosoma Y (SRY, *sex-related gene on the Y chromosome*) **(cap. 383)**. El gen *SRY* induce la diferenciación de las células de Sertoli, las cuales rodean a las células reproductoras y que, con las células mioides peritubulares, forman los cordones del testículo que más tarde se desarrollan para formar los túbulos seminíferos. Las células de Leydig fetales y las células endoteliales migran hacia la gónada desde el mesonefros adyacente, pero también se originan en las células intersticiales que residen entre los cordones del testículo. Las células de Leydig fetales se atrofian antes del nacimiento y no contribuyen al origen de las células de Leydig del adulto, que provienen de células progenitoras indiferenciadas que aparecen en los testículos después del nacimiento y adquieren su función esteroidogénica completa durante la pubertad. Las células de Leydig producen testosterona, la cual sustenta el crecimiento y la diferenciación de las estructuras del conducto de Wolff que se desarrollan para formar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. La testosterona también es convertida en DHT (véase más adelante), que influye en la formación de la próstata y los genitales externos del varón, incluidos pene, uretra y escroto. El descenso testicular a través del conducto inguinal es controlado en parte por el factor 3 similar a la insulina (INSL3, *insulin-like factor* 3) producido por las células de Leydig, que actúa por medio de un receptor denominado *Great* (receptor unido a proteínas G que contribuye al descenso de los testículos). Las células de Sertoli producen la sustancia inhibidora mülleriana (MIS, *müllerian inhibiting substance*), que produce la regresión de las estructuras de Müller, como las trompas de Falopio, el útero y el segmento superior de la vagina.

DESARROLLO NORMAL DEL VARÓN EN LA PUBERTAD

La *pubertad* suele aludir a la maduración del eje reproductor y al desarrollo de las características sexuales secundarias. Además de hormonas reproductivas, necesita una respuesta coordinada de varios sistemas hormonales incluidas señales metabólicas (p. ej., leptina) además de los ejes suprarrenales y de hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) **(fig. 384-1)**. El desarrollo de las características sexuales secundarias se inicia con la *adrenarca*, que por lo general ocurre entre los 6 y los 8 años de edad, cuando la glándula suprarrenal comienza a producir mayores cantidades de andrógenos de la zona reticular, el sitio principal de producción de dehidroepiandrosterona (DHEA). El proceso de maduración sexual es acelerado de forma considerable por la activación del eje hipotálamo-hipófisis y

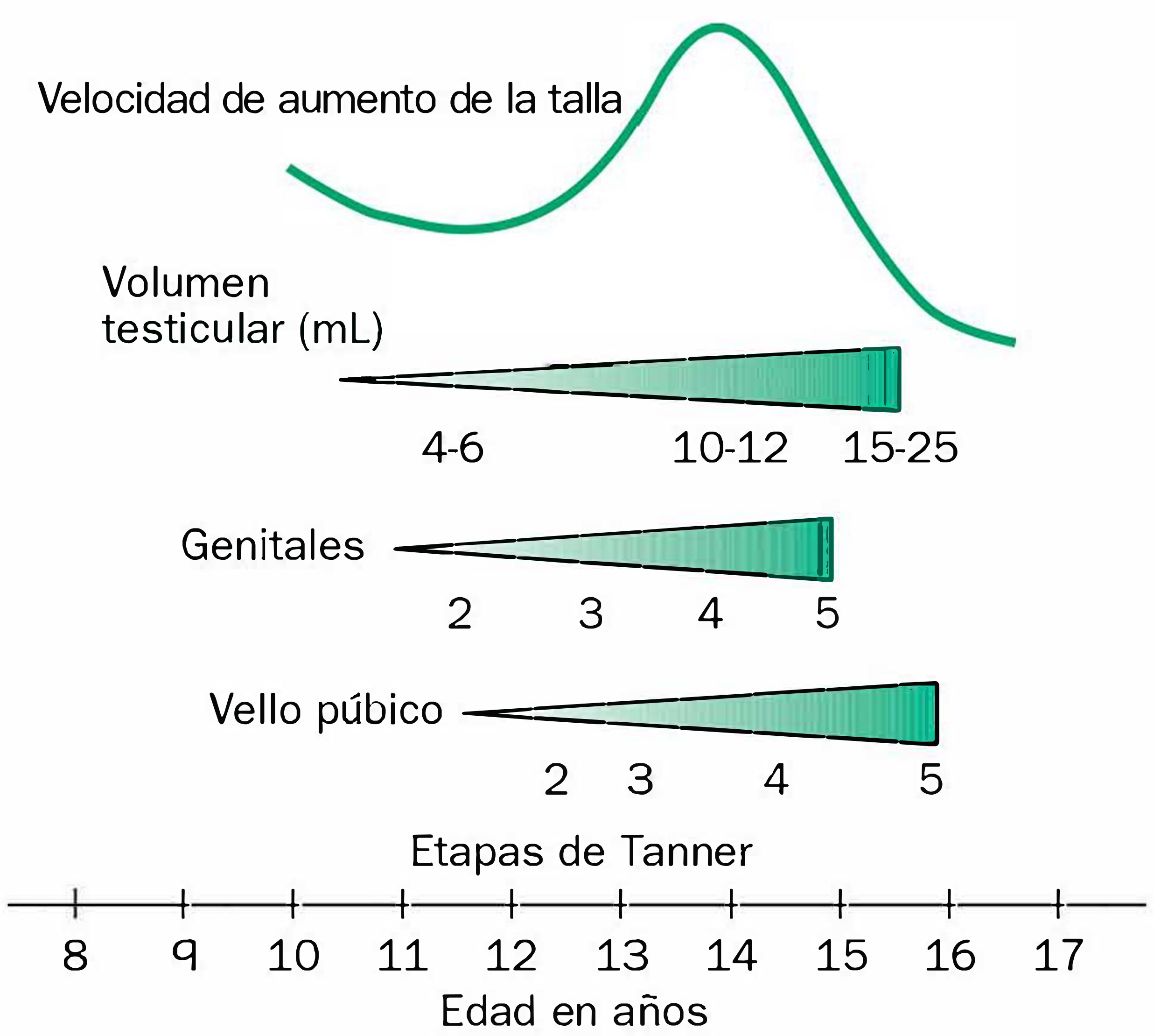


FIGURA 384-1 Procesos pubescentes en los varones. Calificaciones de la madurez sexual para genitales y vello púbico, divididas en cinco etapas. *(Con autorización de WA Marshall, JM Tanner: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13, 1970.)*

por la producción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*). El generador de pulsos de GnRH en el hipotálamo es activo durante la vida fetal y al inicio de la infancia, pero se detiene hasta las primeras fases de la pubertad por un freno neuroendocrino impuesto por las acciones inhibidoras del glutamato y el ácido γ aminobutírico (GABA) en la porción mediobasal del hipotálamo, además del neuropéptido Y. Las vías que inician la reactivación del generador de pulsos de GnRH al inicio de la pubertad han sido poco claras, pero cada vez hay más evidencia que apoya la participación de GPR54, un receptor acoplado a proteína G que se une a un ligando endógeno, la kisspeptina. Los individuos con mutaciones en GPR54 no llegan a la pubertad y los experimentos con primates demuestran que la infusión de la kisspeptina es suficiente para inducir pubertad prematura. La vía de señalización de la kisspeptina contribuye a la regulación de la retroalimentación de los esteroides sexuales sobre la secreción de gonadotropina y del ritmo de la maduración sexual en la pubertad. La leptina, hormona producida por los adipocitos, tiene una función permisiva en el resurgimiento de la secreción de GnRH al principio de la pubertad, puesto que los individuos con deficiencia de leptina tampoco entran en la pubertad **(cap. 394)**. La leptina, hormona de adipocitos, la grelina, hormona intestinal, el neuropéptido Y y la kisspeptina integran las señales que nacen de los depósitos energéticos y tejidos metabólicos con mecanismos que controlan el inicio de la pubertad a través de la regulación de la secreción de GnRH. El déficit y exceso de energía y la tensión metabólica se vinculan con trastornos de la maduración de la reproducción y la fecha de inicio de la pubertad.

Las primeras etapas de la pubertad se caracterizan por elevaciones nocturnas de las concentraciones de LH y FSH. El crecimiento de los testículos suele ser el primer signo de la pubertad y refleja el aumento de volumen de los túbulos seminíferos. Las concentraciones crecientes de testosterona agravan la voz y aumentan el crecimiento muscular. La conversión de la testosterona en DHT origina el crecimiento de los genitales externos y del vello púbico. La dihidrotestosterona también estimula el crecimiento de la próstata y del vello facial e inicia la recesión de la línea del pelo de la región temporal. El brote de crecimiento ocurre con un volumen testicular de casi 10 a 12 mL. La GH aumenta en las primeras fases de la pubertad y es estimulada en parte por la elevación en los esteroides gonadales. La GH incrementa la concentración del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor* 1), que favorece el crecimiento longitudinal de los huesos. La exposición prolongada durante la pubertad a los esteroides gonadales (sobre todo estradiol) causa el cierre epifisario y limita el crecimiento óseo adicional.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TESTICULAR

REGULACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TESTÍCULOS EN EL VARÓN ADULTO

La GnRH hipotalámica regula la producción de gonadotropinas hipofisarias LH y FSH **(fig. 384-2)**. Aquélla es liberada en pulsaciones leves que ocurren más o menos cada 2 h, lo cual da por resultado pulsos correspondientes de LH y FSH. Estas pulsaciones dinámicas de la secreción hormonal contribuyen en parte a las variaciones en las concentraciones de LH y testosterona, incluso en el mismo individuo. La LH ejerce una actividad primaria sobre la célula de Leydig para estimular la síntesis de testosterona. La regulación de la síntesis androgénica depende de la integración dinámica de los elementos anterógrados ejercidos sobre los testículos por la LH y FSH y la retroalimentación ejercida por la testosterona y los estrógenos sobre el hipotálamo y la hipófisis. La FSH actúa en la célula de Sertoli para regular la espermatogenia y la generación de productos de Sertoli, como la inhibina B, que suprime de manera selectiva la FHS hipofisaria. A pesar de estas vías medianamente definidas y reguladas por las células de Leydig y de Sertoli, la función testicular se integra en diversos niveles: la GnRH controla ambas gonadotropinas; la espermatogenia requiere altas concentraciones de testosterona; hay múltiples interacciones paracrinas entre las células de Leydig y las de Sertoli necesarias para el funcionamiento normal de los testículos.

CÉLULAS DE LEYDIG: SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

La LH se une a sus siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G para activar la vía del monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico. La estimulación del receptor de LH induce a la formación de proteína reguladora aguda de esteroides (StAR, *steroid acute regulatory*), así como varias enzimas esteroidógenas que intervienen en la síntesis de andrógenos. Las mutaciones del receptor de LH producen hipoplasia o agenesia de las células de Leydig, lo cual subraya la importancia de esta vía para el desarrollo y el funcionamiento de esta población celular. El fenómeno que limita la velocidad en la síntesis de testosterona es el transporte de colesterol intracelular a través de la proteína StAR hasta la membrana mitocondrial interna. Las mutaciones de la proteína StAR se vinculan a la hiperplasia suprarrenal lipoide congénita, variedad poco común de hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) caracterizada por una cantidad muy reducida de esteroides suprarrenales y gonadales. El receptor de benzodiacepinas que se encuentra en la periferia, una proteína fijadora de colesterol mitocondrial, también constituye un regulador agudo de la esteroidogénesis por la célula de Leydig. En la **figura 384-3** se resumen los principales pasos enzimáticos que intervienen en la síntesis de testosterona. Después del transporte de colesterol hacia la mitocondria, el desdoblamiento de la cadena lateral por CYP11A1 para formar pregnenolona resulta ser un paso enzimático limitante. Las reacciones de la 17α-hidroxilasa y 17,20 liasa son catalizadas por una sola enzima, CYP17; la modificación postraduccional (fosforilación) de esta enzima y la presencia de cofactores enzimáticos específicos, como citocromo B, confieren actividad de la 17,20 liasa selectivamente en los testículos y la zona reticular de la glándula suprarrenal. La abiraterona es un inhibidor de la 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa que tiene una participación importante en la síntesis de andrógenos y en los cánceres de próstata resistentes a

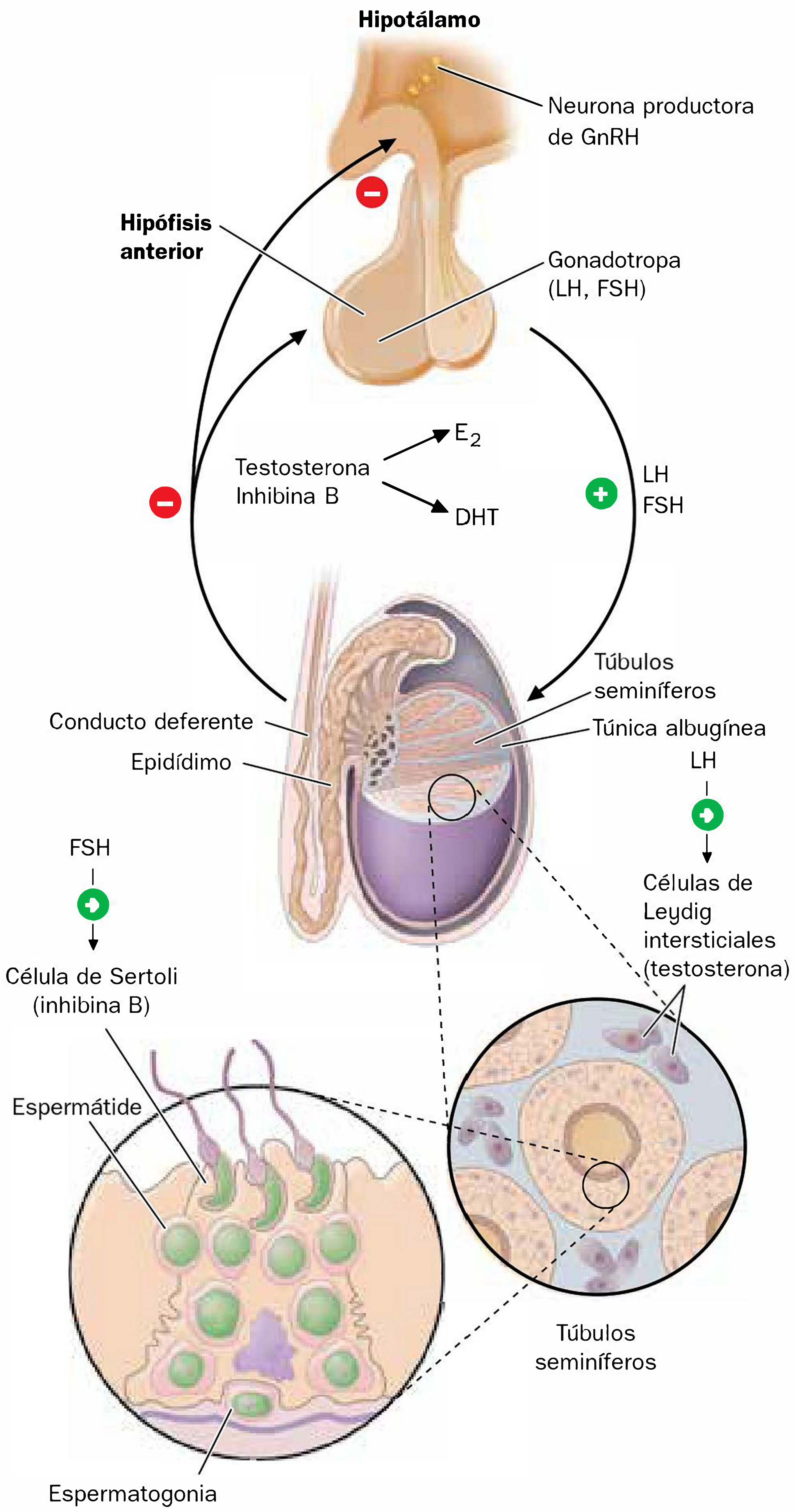


FIGURA 384-2 Eje de la gonadotropina hipofisaria en el ser humano, estructura del testículo, el túbulo seminífero. E_2, 17β-estradiol; DHT, dihidrotestosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.

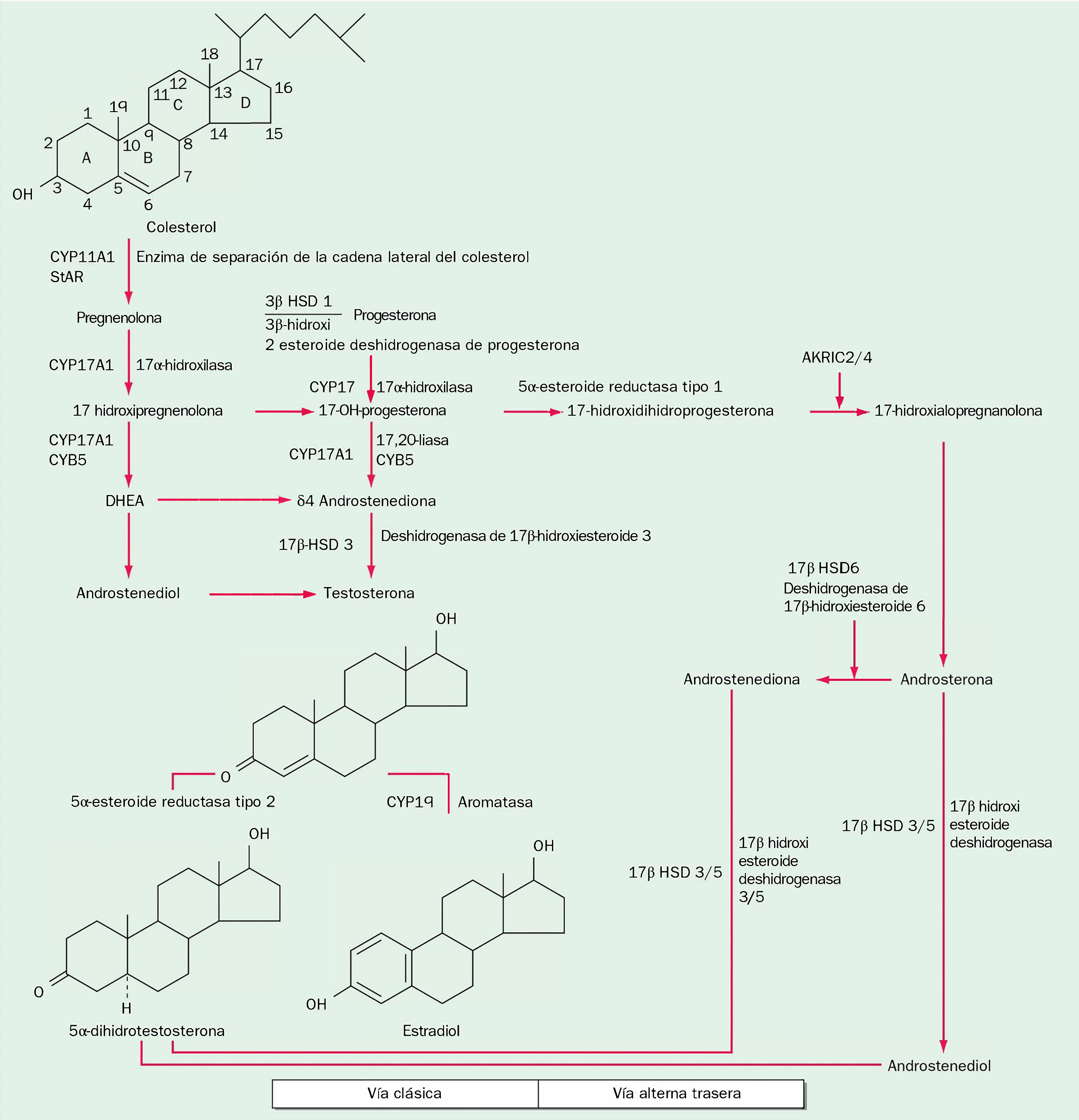


FIGURA 384-3 **Vía bioquímica de la conversión** del esterol de 27 carbonos colesterol en andrógenos y estrógenos.

la castración. La testosterona se puede convertir en la DHT, más potente, gracias a la acción de la 5α reductasa o se puede aromatizar a estradiol bajo la acción de la CYP19 (aromatasa). Se han descrito dos isoformas del esteroide 5α reductasa, SRD5A1 y SRD5A2; aquellos individuos con características clínicas de deficiencia de reductasa 5α poseen mutaciones en SRD5A2, que es la variedad predominante en la próstata y la piel. La finasterida inhibe principalmente a SRD5A2, mientras que la dutasterida inhibe a SRD5A1 y a SRD5A2. La DHT puede derivarse directamente a través de una vía alterna donde la 17α-hidroxiprogesterona es convertida a androsterona, a través de una serie de reducciones 5α y 3α y finalmente en DHT. Las publicaciones recientes sobre mutaciones en los genes AKR1C2/4 en personas 46, XY subvirilizados sugieren que la vía alterna para la formación de DHT, que originalmente fue descrita en el canguro tamar, es activa en el testículo fetal humano.

Transporte y metabolismo de la testosterona En el varón, 95% de la testosterona de la circulación deriva de la secreción testicular (3 a 10 mg/día). La secreción directa de testosterona por la glándula suprarrenal y la conversión periférica de androstenediona en testosterona, en conjunto, aportan otros 0.5 mg/día de testosterona. Sólo una pequeña cantidad de DHT (70 μg/día) es secretada directamente por los testículos; la mayor parte de la DHT presente en la circulación procede de la conversión periférica de la testosterona. Gran parte de la producción diaria de estradiol (alrededor de 45 μg/día) en los varones, proviene de la conversión periférica de la testosterona y la androstenediona, que es regulada por la aromatasa.

La testosterona circulante se encuentra unida principalmente a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone binding globuline*), a la albúmina **(fig. 384-4)** y en menor grado a la globulina transportadora de cortisol (CBG, *cortisol binding globuline*) y al orosomucoide. La SHBG enlaza testosterona con mucho mayor afinidad que la albúmina, la CBP y el orosomucoide. Sólo 1.0 a 4.0% de la testosterona total se encuentra en estado libre. De acuerdo con la hipótesis de la "hormona libre", sólo la fracción no fijada tiene actividad biológica. El término "testosterona biodisponible" se refiere a la testosterona libre más la testosterona que se en-

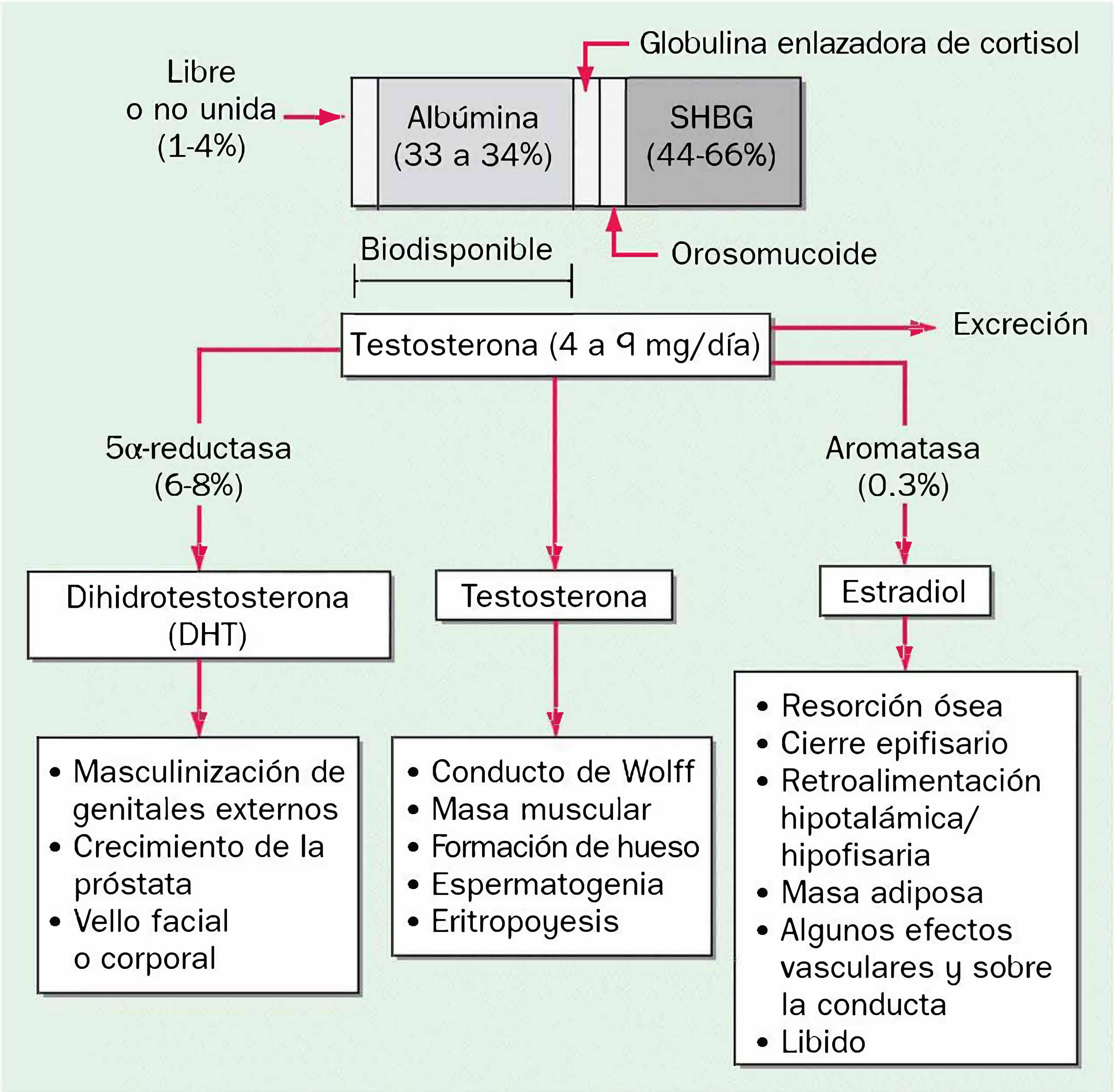


FIGURA 384-4 Metabolismo y acciones de los andrógenos. SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales.

cuentra unida a la albúmina débilmente y refleja el concepto de que la testosterona unida a la albúmina puede disociarse a nivel capilar, en especial en los tejidos con un tránsito prolongado como el hígado y el cerebro. Asimismo, la testosterona unida a la SHBG se puede incorporar a través de fosas endocíticas al unirse a una proteína llamada megalina. Las concentraciones de SHBG disminuyen con los andrógenos, obesidad, diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico y factores genéticos. En cambio, la administración de estrógenos, el hipertiroidismo, muchas enfermedades inflamatorias crónicas, infecciones crónicas como la del VIH o las hepatitis B y C, y el envejecimiento se relacionan con concentraciones elevadas de SHBG.

La testosterona se metaboliza de forma predominante en el hígado, aunque se degrada en cierto modo en los tejidos periféricos, sobre todo en próstata y piel. En el hígado, la testosterona tiene pasos enzimáticos que incluyen 5α y 5β reductasas, 3α y 3β deshidrogenasas de hidroxiesteroide, así como deshidrogenasa de 17β-hidroxiesteroide y se convierte en androsterona, etiocolanolona, DHT y 3α androstenediol. Estos compuestos se someten a glucuronidación y sulfatación antes de ser excretados por vía renal.

Mecanismo de acción de los andrógenos La testosterona ejerce algunos de sus efectos biológicos al unirse al receptor de andrógenos (AR, *androgen receptor*) de manera directa o después de su conversión en DHT por acción de la esteroide 5-α reductasa. Las acciones de la testosterona sobre las estructuras de Wolff, el músculo esquelético, la eritropoyesis y el hueso en el hombre no requieren de su conversión en DHT. Sin embargo, tal paso metabólico se necesita para la masculinización del seno urogenital y del tubérculo genital. La aromatización de la testosterona en estradiol es el elemento que media los efectos adicionales de la hormona en la resorción ósea, cierre de epífisis, deseo sexual, endotelio vascular y grasa. DHT también puede ser convertida en algunos tejidos por acción de las enzimas 3-ceto reductasa/3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa hasta la forma de 5α-androstano-3β,17β-diol, que es un ligando de gran afinidad y agonista del receptor de estrógeno ER β.

El receptor de andrógenos tiene relación estructural con otras proteínas receptoras nucleares, como los receptores de estrógenos, glucocorticoides y progesterona **(cap. 370)**. El AR está codificado por un gen situado en el brazo largo del cromosoma X y tiene una masa molecular de casi 110 kDa. Una región polimorfa en el extremo amino del receptor, que contiene un número variable de repeticiones de glutamina, modifica la actividad transcripcional del receptor. La proteína AR está distribuida tanto en el citoplasma como en el núcleo. El ligando que une a la AR induce cambios conformacionales que permiten el reclutamiento y el montaje de cofactores específicos de ciertos tejidos y provoca su translocación hacia el núcleo, donde se une con elementos de respuesta androgénica específicos en el DNA u otros factores de la transcripción que ya se encuentran unidos al DNA. Por tanto, el AR es un factor de transcripción regulado por ligandos que regula la expresión génica que depende de los andrógenos de manera específica para cada tejido. Algunos efectos androgénicos, como los del músculo liso, son mediados por vías de transducción de señales no genómicas del AR. La testosterona se une al AR con 50% de la afinidad de la DHT. El complejo DHT-AR también tiene más termoestabilidad, así como una menor tasa de disociación, que el complejo testosterona-AR. Sin embargo, aún no se han dilucidado del todo los fundamentos moleculares de las acciones selectivas de la testosterona por contraposición a las de la DHT.

TÚBULOS SEMINÍFEROS: ESPERMATOGENIA

Los túbulos seminíferos son asas contorneadas y cerradas, cuyos extremos desembocan en la *rete testis*, una red de conductos eferentes crecientes que forman el epidídimo (fig. 384-2). Los túbulos seminíferos alcanzan una longitud total de casi 600 m y comprenden casi 66% del volumen del testículo. Las paredes de los túbulos están formadas por las células de Sertoli polarizadas, que se adosan a las células mioides peritubulares. Las uniones apretadas entre las células de Sertoli crean una barrera hemática-testicular. Las células germinales constituyen la mayor parte del epitelio seminífero (casi 60%) y se encuentran sustancialmente embebidas dentro de las extensiones citoplásmicas de las células de Sertoli, que funcionan como "células nodrizas". Las células germinativas pasan por etapas características de divisiones mitóticas y meióticas. Una reserva de espermatogonias tipo A sirve como células madre capaces de autorrenovarse. Los espermatocitos primarios provienen de las espermatogonias tipo B y cursan por una meiosis antes de convertirse en espermátides que se someten a espermiogénesis (un proceso de diferenciación que implica condensación de cromatina, adquisición de un acrosoma, elongación del citoplasma y formación de la cola), para liberarse luego de las células de Sertoli como espermatozoides maduros. El proceso completo de diferenciación hasta espermatozoides maduros requiere 74 días. La acción de tipo peristáltico de las células mioides peritubulares transporta a los espermatozoides a los conductos eferentes. Los espermatozoides pasan otros 21 días en el epidídimo, donde continúan su maduración y capacitación. Los testículos adultos normales producen >100 millones de espermatozoides al día.

Las mutaciones naturales en el gen FSHβ y en el receptor de FSH tienen una función importante, pero no esencial, de esta vía en la espermatogenia. Las mujeres con estas mutaciones presentan hipogonadismo e infertilidad, ya que los folículos ováricos no maduran; los varones muestran grados variables de deficiencia en la espermatogenia, tal vez a causa de alteraciones en el funcionamiento de las células de Sertoli. Debido a que estas últimas generan inhibina B, un inhibidor de la FSH, el daño a los túbulos seminíferos (p. ej., debido a radiación) causa un aumento selectivo de la FSH. La testosterona alcanza concentraciones locales altas en el testículo y es esencial para la espermatogenia. Las acciones cooperadoras de la FSH y la testosterona son importantes en la evolución de la meiosis y la espermiación. La FSH y la testosterona regulan la supervivencia de las células madre a través de mecanismos apoptóticos intrínsecos y extrínsecos. Asimismo, la FHS contribuye al brindar sostén a las espermatogonias. La RNA helicasa testicular regulada por gonadotropina (GRTH/DDX25), que es una RNA helicasa regulada por andrógenos/gonadotropina específica testicular aparece en células germinativas y de Leydig y pudiera constituir un factor importante en la regulación paracrina y el desarrollo de las células germinativas. En la regulación de la espermatogénesis por mecanismos paracrinos y autocrinos intervienen también diversas citocinas y factores de crecimiento. Algunos modelos de ratones con bloqueo génico muestran alteraciones en el desarrollo de células germinales o de la espermatogenia, lo cual presagia posibles mutaciones que conllevan infertilidad en el varón.

El cromosoma Y humano contiene una pequeña región pseudoautosómica que se puede recombinar con las regiones homólogas del cromosoma X. La mayor parte del cromosoma Y no se recombina con el cromosoma X y se conoce como la región específica masculina de Y (MSY, *male-specific region of the* Y). La MSY contiene 156 unidades de transcripción que codifican para 26 proteínas, incluidas nueve familias de genes con copias múltiples específicas de Y. Muchos de estos genes específicos de Y también son específicos del testículo y son necesarios para la espermatogenia. Las microsupresiones en varias subregiones no superpuestas del cromosoma Y –AZFa, AZFb, AZFc y AZFd, que contienen numerosos genes espermatogénicos (p. ej., el motivo de unión con RNA, *RBM*; suprimido en azoospermia, *DAZ*) —se acompañan de oligospermia o azoospermia. Casi 15% de los varones infértiles con azoospermia y 6% de los varones con oligospermia pronunciada tienen una microsupresión de Y. Las microsupresiones de las subregiones AZFa y AZFb se acompañan de una histología con células de Sertoli exclusivamente o con maduración interrumpida, azoospermia y mal pronóstico para la recuperación de espermatozoides. Por el

contrario, las microsupresiones de la subregión AZFc se acompañan típicamente de oligospermia y un éxito mayor en la recuperación de espermatozoides. La microsupresión del gen DAZ en la región AZFc es una de las microsupresiones más frecuentes del cromosoma Y en los varones infértiles. La supresión parcial de la región AZFc llamada *supresión gr/gr* se acompaña de infertilidad entre varones caucásicos en Europa y la región del Pacífico occidental.

TRATAMIENTO

Infertilidad por factor masculino

Las opciones terapéuticas para la infertilidad del factor masculino han aumentado mucho en los últimos años. El hipogonadismo secundario es sumamente sensible a tratamiento con pulsos de GnRH o gonadotropinas (véase adelante). Las técnicas de reproducción asistida, como la fecundación *in vitro* (IVF, in vitro *fertilization*) y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*) han abierto nuevas opciones para los pacientes con insuficiencia testicular primaria y trastornos en el transporte espermático. Las opciones terapéuticas iniciales dependen de la concentración y la motilidad de los espermatozoides. Al inicio, se debe intentar el tratamiento expectante en los varones con oligospermia leve (recuento espermático de 15 a 20×10^6/mL y motilidad normal). El tratamiento de la infertilidad por oligospermia moderada (10 a 15×10^6/mL y 20 a 40% de motilidad) debe iniciar con inseminación intrauterina sola o combinada con tratamiento de la pareja por medio de clomifeno o gonadotropinas, pero es probable que requiera IVF con o sin ICSI. En caso de varones con una anomalía grave (recuento espermático $<10 \times 10^6$/mL, 10% de motilidad), debe usarse la IVF con ICSI o esperma de donante. Las microsupresiones Yq se transmiten por medio de la ICSI del padre afectado a sus hijos varones si se usan los espermatozoides portadores de esta microsupresión.

VALORACIONES CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LAS FUNCIONES REPRODUCTORAS DEL VARÓN

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis se enfoca en las etapas del desarrollo, como la pubertad y los brotes de crecimiento, así como en sucesos dependientes de los andrógenos, como las erecciones que se presentan temprano por la mañana, la frecuencia y la intensidad de los pensamientos sexuales y la frecuencia de masturbación o de coito. Si bien la libido y la frecuencia global de los actos sexuales disminuyen en los varones con deficiencia de andrógenos, los varones jóvenes con hipogonadismo pueden lograr erecciones por reacción a estímulos eróticos visuales. Los varones con deficiencia de andrógenos adquirida a menudo refieren menos energía y más irritabilidad.

La exploración física se enfoca en las características sexuales secundarias, como crecimiento del pelo, posible ginecomastia, volumen testicular, exploración de la próstata y proporciones de talla y peso. Las *proporciones eunucoides* se definen como una envergadura de los brazos >2 cm que la estatura y sugiere que la deficiencia de andrógenos ocurrió antes de la fusión epifisaria. El crecimiento de vello en el rostro, las axilas, el tórax y la región del pubis depende de los andrógenos; sin embargo, los cambios quizá no sean notorios a menos que la deficiencia hormonal sea grave y prolongada. Los antecedentes étnicos también influyen en la intensidad del crecimiento del vello **(cap. 387)**. El mejor método para medir el volumen testicular es la utilización de un orquidómetro de Prader. Los testículos tienen una longitud que fluctúa entre 3.5 y 5.5 cm, lo cual corresponde a un volumen de 12 a 25 mL. La edad avanzada no influye en el tamaño testicular, aunque la consistencia se puede volver menos firme. Por lo general, los varones asiáticos tienen testículos de menor tamaño que los europeos occidentales, independientemente de las diferencias en el tamaño corporal. Debido a la posible función que desempeña en la infertilidad, se debe investigar la presencia de varicocele por palpación mientras el paciente está de pie; es más común en el lado izquierdo. Los individuos con KS tienen una notable reducción de los volúmenes testiculares (1 a 2 mL). En el hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, los volúmenes testiculares proporcionan un índice satisfactorio respecto del grado de deficiencia de gonadotropina y de la posibilidad de respuesta al tratamiento.

MEDICIONES DE GONADOTROPINA E INHIBINA

La LH y la FSH se valoran mediante análisis inmunorradiométricos, inmunofluorométricos o quimioluminiscentes en dos localizaciones; estas pruebas muestran reactividad cruzada muy baja con otras hormonas lipoproteínicas de la hipófisis y con la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) y poseen sensibilidad suficiente para cuantificar las concentraciones reducidas de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. En los varones con una concentración normal de testosterona, la concentración de LH ayuda a distinguir al hipogonadismo primario (LH elevada) del secundario (LH reducida o desproporcionadamente normal. Un incremento de las concentraciones de LH indica anomalía primaria a nivel testicular, en tanto que un valor reducido o inapropiadamente normal de LH sugiere una alteración del eje hipotálamo-hipófisis. Las pulsaciones de LH ocurren más o menos cada 1 a 3 h en los varones normales. Por consiguiente, las concentraciones de gonadotropina fluctúan y las muestras se deben reunir o repetir el análisis cuando los resultados sean equívocos. La FSH se caracteriza por menos pulsaciones que la LH, ya que su semivida es más prolongada. El aumento de la FSH es indicio de daño a los túbulos seminíferos. La inhibina B, un producto de la célula de Sertoli que suprime a la FSH, se encuentra reducida en estas circunstancias. La inhibina B es un dímero con subunidades α-β_B y se determina por medio de inmunoanálisis de dos localizaciones.

Pruebas de estimulación con GnRH La prueba de GnRH se lleva a cabo al medir las concentraciones basales de LH y FSH y a los 30 y 60 min después de la administración intravenosa de 100 μg de GnRH. Una respuesta mínima aceptable es un aumento al doble de la LH y uno de 50% en la concentración de FSH. En el periodo prepubescente o en caso de deficiencia grave de GnRH, la gonadotropina puede no responder a una sola carga de GnRH, porque no ha sido preparada por la GnRH hipotalámica endógena; en esos pacientes la reactividad a GnRH puede restaurarse por la administración crónica y pulsátil de GnRH, y al contar con métodos de cuantificación de LH específicos y sensibles muy raras veces se utiliza la estimulación con dicha hormona.

ANÁLISIS DE TESTOSTERONA

Testosterona total Incluye la fracción libre y la unida a proteínas y se cuantifica por radioinmunoanálisis, pruebas inmunométricas o cromatografía líquida con espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS, *liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry*). Esta última técnica implica la extracción de suero por medio de solventes orgánicos; separación de la testosterona de otros esteroides por cromatografía líquida de alto desempeño, espectrometría de masa y cuantificación de fragmentos únicos de testosterona por espectrometría de masa. La LC-MS/MS permite efectuar cuantificaciones exactas y sensibles de las concentraciones de testosterona, incluso en bajas cantidades y es el método de elección para cuantificarla. Los laboratorios certificados por *Hormone Standardization Program for Testosterone* (HoST) de los Centers for Disease Control (CDC) pueden asegurar que las mediciones de testosterona son precisas y calibradas con arreglo a estándares internacionales. Una sola muestra matutina en ayunas proporciona una buena aproximación de la concentración promedio de testosterona, tomando en cuenta que ésta varía en respuesta a la LH pulsátil. Por lo general, el valor de testosterona es menor al final de la tarde y se reduce durante enfermedades agudas. El rango armonizado normal de testosterona total, calculada usando LC-MS/MS en poblaciones sin obesidad de varones europeos y americanos, de 19-39 años de edad, es de 264-916 ng/100 mL. Este rango de referencia armonizado se puede aplicar a los valores de laboratorios certificados por el Programa de Estandarización Hormonal para Testosterona de los CDC.

Las alteraciones de las concentraciones de SHBG por envejecimiento, obesidad, diabetes mellitus, hipertiroidismo, algunos fármacos, enfermedades crónicas o por factores congénitos, pueden influir en las concentraciones totales de testosterona. Diversos factores hereditarios contribuyen a las variaciones en la concentración de testosterona en la población. Los estudios de asociación del genoma revelan polimorfismos en el gen de SHBG que contribuyen de modo considerable a las variaciones en la concentración de testosterona.

Cuantificación de la testosterona libre La mayor parte de la testosterona circulante está unida a SHBG y a la albúmina; sólo 1.0 a 4% de la testosterona circulante no está unida a proteínas y se encuentra "libre". El método ideal para medir la testosterona libre es por medio de diálisis de equilibrio en circunstancias estandarizadas utilizando una prueba precisa y confiable para este fin. La concentración de testosterona libre también se calcula a partir de las concentraciones de testosterona total, SHBG y albúmina. Investigaciones recientes han señalado que la unión de testosterona a SHBG es un proceso de varias etapas en que participan el homoalosterismo complejo dentro del dímero SHBG; un modelo alostérico nuevo

de unión de testosterona con dímeros de SHBG permite cálculos satisfactorios de las concentraciones de testosterona libre. Se ha demostrado que es errónea la antigua ley de ecuaciones de acción de masa basada en modelos lineales de unión de testosterona con SHBG. Los métodos que emplean trazadores análogos son relativamente económicos y cómodos, pero no son fiables. La *testosterona biodisponible* está constituida por la testosterona libre más la que se encuentra débilmente unida a la albúmina; aquélla se puede calcular por medio del método de precipitación con sulfato de amonio. No obstante, los cálculos de testosterona biodisponible utilizando la precipitación de sulfato de amonio son difíciles desde el punto de vista técnico, tienden a ser poco precisos y no se recomiendan.

Prueba de estimulación con hCG Esta prueba se lleva a cabo mediante una sola inyección de 1 500 a 4 000 IU de hCG por vía intramuscular y al medir las concentraciones de testosterona en condiciones basales y 24, 48, 72 y 120 h después de la inyección. Un régimen alternativo implica tres inyecciones de 1 500 U de hCG en días sucesivos y la medición de testosterona 24 h después de aplicada la última dosis. Una respuesta aceptable a la hCG es una duplicación de la concentración de testosterona en los varones adultos. En niños prepubescentes, un aumento de la testosterona >150 ng/100 mL indica la presencia de tejido testicular. La falta de respuesta señala la ausencia de tejido testicular o una alteración importante del funcionamiento de las células de Leydig. La cuantificación de MIS, un producto de las células de Sertoli, también se utiliza para detectar la presencia de testículos en prepubescentes con criptorquidia.

ANÁLISIS DE SEMEN

Éste es el paso más importante en la valoración de la infertilidad masculina. Se recolectan las muestras por medio de la masturbación después de un periodo de abstinencia de 2 a 3 días. Las cantidades de semen y las concentraciones de espermatozoides varían de modo considerable en los varones fértiles y tal vez se requieran varias muestras antes de concluir que los resultados son anormales. El estudio se debe realizar en un lapso no mayor de 1 h después de obtener la muestra. Por empleo de muestras de semen obtenidas de más de 4 500 varones en 14 países, cuyas compañeras tuvieron un lapso hasta el embarazo <12 meses, la OMS generó los siguientes límites de referencia unilaterales en cuanto a parámetros del semen: volumen, 1.5 mL; número de total de espermatozoides, 39 millones por eyaculación; concentración de espermatozoides, 15 millones/mL; vitalidad, 58% de espermatozoides vivos; motilidad progresiva, 32%; motilidad total (progresiva + no progresiva), 40%; formas morfológicamente normales, 4.0%.No obstante, algunos varones con recuentos de espermatozoides reducidos son fértiles. Se pueden llevar a cabo diversas pruebas sobre el funcionamiento de los espermatozoides en los laboratorios especializados, pero éstas añaden relativamente poco a las opciones de tratamiento.

BIOPSIA TESTICULAR

La biopsia testicular es útil para el diagnóstico y tratamiento en algunos pacientes con oligospermia o azoospermia. El procedimiento se realiza con anestesia local y por medio de aspiración con aguja fina para obtener tejido y analizarlo desde el punto de vista histológico. Como alternativa, se pueden llevar a cabo biopsias abiertas con anestesia local o general cuando se requiere más tejido. Una biopsia normal en un varón azoospérmico con una concentración de FSH normal sugiere obstrucción del conducto deferente, lo cual se corrige por métodos quirúrgicos. La biopsia sirve también para reunir espermatozoides y utilizarlos para la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) y clasificar trastornos, como la hipoespermatogenia (todas las etapas presentes, pero en números reducidos), detenimiento de la célula germinal (por lo general, en la etapa de espermatocito primario) y síndrome de únicamente células de Sertoli (células germinativas ausentes) o de hialinización (esclerosis con ausencia de elementos celulares).

Pruebas para detectar microdeleciones cromosómicas Este trastorno se detecta con extracción de DNA de los leucocitos de sangre periférica y la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) con cebadores para unos 300 sitios de secuencias etiquetadas en el cromosoma Y, seguida de electroforesis en gel para establecer si existen las secuencias de DNA correspondientes a los marcadores del cromosoma Y. No obstante, puesto que estos casi 300 marcadores del cromosoma Y comprenden sólo una pequeña fracción de los 23 millones de pares de bases en el cromosoma Y, el resultado negativo no excluye la posibilidad de microsupresiones en otras subregiones del cromosoma Y.

TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Véase capítulo 383.

CUADRO 384-1 Causas de pubertad precoz o tardía en niños

- I. Pubertad precoz
  - A. Dependiente de las gonadotropinas
    1. Idiopática
    2. Hamartoma u otras lesiones hipotalámicas
    3. Tumores o estados inflamatorios del SNC
  - B. Independiente de las gonadotropinas
    1. Hiperplasia suprarrenal congénita
    2. Tumor secretor de hCG
    3. Síndrome de McCune-Albright
    4. Mutación activadora del receptor de LH
    5. Andrógenos exógenos
    6. Tumores productores de andrógenos de las suprarrenales o testículos
- II. Pubertad tardía
  - A. Retraso constitucional en el crecimiento y la pubertad
  - B. Trastornos sistémicos
    1. Enfermedades crónicas
    2. Desnutrición
    3. Anorexia nerviosa
  - C. Tumores del SNC y su tratamiento (radioterapia e intervención quirúrgica)
  - D. Causas hipotalámicas-hipofisarias de insuficiencia pubescente (gonadotropinas bajas)
    1. Trastornos congénitos (cuadro 384-2)
    2. Trastornos adquiridos
       - a. Tumores hipofisarios
       - b. Hiperprolactinemia
       - c. Enfermedades infiltrantes como hemocromatosis
  - E. Causas gonadales de insuficiencia pubescente (gonadotropinas elevadas)
    1. Síndrome de Klinefelter
    2. Criptorquidia bilateral
    3. Orquitis
    4. Quimioterapia o radioterapia
    5. Anorquia
  - F. Insensibilidad a los andrógenos

SNC, sistema nervioso central; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante.

TRASTORNOS DE LA PUBERTAD

El inicio y ritmo de la pubertad varían ampliamente en la población general y dependen de factores genéticos, nutritivos y ambientales. Algunas variaciones en la cronología de la pubertad se explican por factores hereditarios, pero en realidad siguen sin conocerse los genes que participan.

PUBERTAD PRECOZ

La pubertad en niños <9 años de edad se considera precoz. La *precocidad isosexual* expresa un desarrollo sexual prematuro compatible con el género fenotípico e incluye características como desarrollo del vello facial y crecimiento fálico. La precocidad isosexual se divide según sus causas dependientes de gonadotropina e independientes de gonadotropina que causan el exceso de andrógenos **(cuadro 384-1)**. La *precocidad heterosexual* constituye el desarrollo prematuro de características feminizantes en niños varones, como el desarrollo mamario.

Pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas Este trastorno también se denomina *pubertad precoz central* (CPP, *central precocious puberty*) y es menos habitual en niños que en niñas; se debe a la activación prematura del generador de pulsos de GnRH, en ocasiones consecutiva a lesiones del sistema nervioso central (SNC), como los hamartomas hipotalámicos; a menudo es idiopática. La CPP se caracteriza por concentraciones de gonadotropina inapropiadamente altas para la edad. Puesto que ha ocurrido la preparación de la hipófisis, la GnRH desencadena respuestas de LH y FSH como las observadas en la pubertad o en los adultos. Se debe realizar MRI para descartar un tumor, un defecto anatómico o un proceso infeccioso o inflamatorio. Las mutaciones en la kisspeptina, los receptores de kisspeptina y MKRN3, proteína etiquetadora makorin anillo de dedo 3, que se expresa únicamente en el alelo que se hereda del padre, se han vinculado con CPP. Las mutaciones con pérdida de la función de MKRN3 eliminan el freno que detiene a la GnRH pulsátil, provocando pubertad precoz.

Pubertad precoz independiente de las gonadotropinas En este trastorno, las concentraciones de andrógenos de los testículos o de las su-

prrarrenales se encuentran elevadas, pero las de gonadotropinas están reducidas. Tales trastornos incluyen tumores secretores de hCG; hiperplasia suprarrenal congénita; tumores productores de esteroides sexuales y que afectan testículo, suprarrenales u ovario; administración accidental o deliberada de esteroides sexuales exógenos; hipotiroidismo y mutaciones activadoras del receptor de LH o la subunidad Gsα.

Pubertad prematura familiar limitada a los varones Este tipo de pubertad, también llamada *testotoxicosis*, es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones de activación en el receptor para LH, lo cual produce estimulación de la vía del cAMP y síntesis de testosterona. Las manifestaciones clínicas incluyen virilización prematura en niños, aceleración del crecimiento en las primeras etapas de la infancia y una edad ósea avanzada, seguida de fusión epifisaria prematura. La testosterona muestra concentraciones elevadas y la hormona luteinizante está suprimida. Las opciones terapéuticas comprenden inhibidores de la síntesis de testosterona (ketoconazol, acetato de medroxiprogesterona), antagonistas de AR (p. ej., flutamida y bicalutamida) e inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrozol).

SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT Es un trastorno esporádico causado por mutaciones activadoras somáticas (poscigóticas) en la subunidad Gsα que enlaza los receptores acoplados a la proteína G con las vías de señalización intracelular **(cap. 405)**. Las mutaciones alteran la actividad de la trifosfatasa de guanosina de la proteína Gsα, lo cual causa la activación constitutiva de la adenililciclasa. Al igual que las mutaciones activadoras del receptor de LH, esto estimula la producción de testosterona y ocasiona una pubertad precoz que es independiente de las gonadotropinas. Además de la precocidad sexual, los individuos afectados pueden tener un funcionamiento autónomo de las glándulas suprarrenales, la hipófisis y la tiroides. Las manchas "café con leche" son lesiones cutáneas características que reflejan el inicio de las mutaciones somáticas en los melanocitos durante el desarrollo embrionario. La displasia fibrosa poliostótica es causada por la activación de la vía del receptor de la hormona paratiroidea en el tejido óseo. El tratamiento es similar al de los pacientes con mutaciones activadoras del receptor de LH. Se han utilizado bisfosfonatos para tratar las lesiones óseas.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA Los niños con CAH (*congenital adrenal hyperplasia*) en quienes no se controla de manera adecuada la supresión de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) por medio del uso de glucocorticoides pueden generar virilización prematura a causa de la síntesis excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales **(caps. 379 y 383)**. La LH se encuentra en concentraciones reducidas y los testículos tienen un tamaño pequeño. Algunas veces quedan residuos suprarrenales en los testículos de los pacientes con CAH y tratamiento deficiente por el estímulo crónico de la ACTH. No es necesario extirpar estos residuos suprarrenales puesto que sufren regresión con un tratamiento correcto a base de glucocorticoides. Algunos niños con CAH manifiestan pubertad precoz sujeta a las gonadotropinas con maduración precoz del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, gonadotropinas elevadas y crecimiento testicular.

Precocidad sexual heterosexual El crecimiento de las mamas en varones antes de la adolescencia puede ser por un exceso de aromatasa de origen familiar, tumores productores de estrógeno en la glándula suprarrenal, tumores testiculares de células de Sertoli, fumadores de marihuana o uso de estrógenos o andrógenos exógenos. En ocasiones, los tumores de células germinales que secretan hCG se pueden acompañar de crecimiento de la mama, debido a la estimulación excesiva de la producción de estrógenos (véase adelante "Ginecomastia").

ESTUDIO DEL PACIENTE
Pubertad precoz

Una vez que se verifica el desarrollo precoz, se deben cuantificar las concentraciones séricas de LH y FSH para definir si están aumentadas las gonadotropinas en relación con la edad cronológica (dependiente de las gonadotropinas) o si está ocurriendo una secreción de esteroides sexuales independiente de LH y FSH (independiente de las gonadotropinas). En los niños con pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas, se descartan lesiones del SNC por medio de anamnesis, exploración neurológica e MRI de la cabeza. Si no se encuentran causas orgánicas, el diagnóstico es precocidad central idiopática. Aquellos pacientes con concentraciones elevadas de testosterona, pero con supresión de las concentraciones de LH tienen precocidad sexual independiente de las gonadotropinas; en estos casos, se debe cuantificar el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*) y la 17α-hidroxiprogesterona. Las concentraciones elevadas de testosterona y de 17-α hidroxiprogesterona sugieren la posibilidad de hiperplasia suprarrenal congénita como consecuencia de deficiencia de 21α hidroxilasa u 11β hidroxilasa. Si están elevadas las concentraciones de testosterona y de DHEAS, se descartan tumores de las glándulas suprarrenales por medio de una CT. Los pacientes con concentraciones elevadas de testosterona, pero sin un aumento de la 17α-hidroxiprogesterona o del DHEAS se someten a una valoración cuidadosa de los testículos por medio de palpación y ecografía para descartar una neoplasia de las células de Leydig. Las mutaciones activadoras del receptor de LH se deben considerar en niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas, en quienes se haya descartado una hiperplasia suprarrenal congénita, abuso de andrógenos y neoplasias suprarrenales y testiculares.

TRATAMIENTO
Pubertad precoz

En pacientes con una causa identificada (p. ej., una lesión del SNC o un tumor testicular), el tratamiento se orienta al trastorno subyacente. En aquellos con una CPP idiopática, se pueden utilizar análogos de GnRH de acción prolongada para suprimir las gonadotropinas y disminuir la testosterona, detener el desarrollo pubescente precoz, retrasar la maduración ósea acelerada y evitar el cierre temprano de las epífisis, aumentar la talla final y atenuar las consecuencias psicosociales de un desarrollo pubescente temprano sin causar osteoporosis. El tratamiento es más eficaz para aumentar la talla final de adulto si se inicia antes de los 6 años de edad. La pubertad se reanuda después de suspender el análogo de GnRH. La asesoría es un aspecto importante de la estrategia del tratamiento global.

En los niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas se han utilizado en forma empírica los inhibidores de la esteroidogénesis como ketoconazol, antagonistas del AR e inhibidores de la aromatasa. Hay estudios pequeños sin asignación al azar en niños con pubertad precoz familiar limitada a los varones, en los cuales se informa que el tratamiento a largo plazo con espironolactona (un antagonista androgénico débil) y ketoconazol normaliza la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, además de mejorar la talla esperada. Se han utilizado inhibidores de la aromatasa, como testolactona y letrozol como complementos de los antiandrógenos en niños con pubertad precoz masculina familiar, CAH y síndrome de McCune-Albright. Los inhibidores más potentes de la síntesis de testosterona, como abiraterona, no han sido evaluados en niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas.

PUBERTAD TARDÍA

Se dice que hay un retraso de la pubertad del varón cuando ésta no ha aparecido hacia los 14 años de edad, es decir, con 2 a 2.5 desviaciones estándar por arriba de la media de los niños sanos. La pubertad tardía es más común en los niños que en las niñas. Hay cuatro categorías principales de la pubertad tardía: 1) retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (casi 60% de los casos); 2) hipogonadismo hipogonadotrópico funcional causado por enfermedades sistémicas o desnutrición (~20% de los casos); 3) hipogonadismo hipogonadotrópico originado por anomalías genéticas o adquiridas de la región hipotalámico-hipofisaria (~10% de los casos), y 4) hipogonadismo hipergonadotrópico consecutivo a insuficiencia gonadal primaria (~15% de los casos) (cuadro 384-1). El retraso inespecífico del crecimiento y los conglomerados familiares exhiben una herencia autosómica dominante y en algunas familias se ha vinculado con un *locus* en la región pericentromérica del cromosoma 2. El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional es más común en niñas que en niños. Se identifican causas permanentes de hipogonadismo hipogonadotrópico o hipergonadotrópico en <25% de los menores con pubertad tardía.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Pubertad tardía

Se revisa cualquier antecedente de enfermedad sistémica, trastornos de la alimentación, ejercicio excesivo, problemas sociales y psicológi-

cos, así como patrones alterados de crecimiento longitudinal durante la infancia. Los niños con retraso de la pubertad tienen una inmadurez emocional y física concomitante en relación con sus compañeros, lo cual es causa de ansiedad. La exploración física se enfocará a la estatura; la envergadura de los brazos; el peso; los campos visuales, y las características sexuales secundarias, que incluyen el crecimiento del vello, el volumen testicular, el tamaño fálico y el enrojecimiento y el adelgazamiento escrotal. Un tamaño testicular >2.5 cm indica que el niño ha entrado en la pubertad.

El principal reto diagnóstico es distinguir a aquellos con retraso constitucional, que avanzarán hacia la pubertad a una edad más tardía, de aquellos con un proceso patológico de base. Se sospecha un retraso constitucional cuando exista un antecedente familiar y cuando haya un retraso de la edad ósea y una estatura corta. La GnRH pulsátil debe preparar a la hipófisis antes de que se comiencen a sintetizar y a secretar normalmente la LH y la FSH. Como consecuencia, en los pacientes con retraso constitucional, deficiencia de GnRH o trastornos de la hipófisis, se observan respuestas débiles a la administración de GnRH exógena. Por otra parte, las concentraciones basales de gonadotropina normales bajas o una respuesta normal a la administración de GnRH exógena son compatibles con una etapa temprana de la pubertad, que a menudo va precedida de la secreción nocturna de GnRH. Por consiguiente, el retraso constitucional es un diagnóstico de exclusión que requiere valoración progresiva hasta el inicio de la pubertad y el brote de crecimiento.

TRATAMIENTO

Pubertad tardía

Si se considera apropiado el tratamiento, se inicia con 25 a 50 mg de enantato de testosterona o cipionato de testosterona cada 2 semanas o por medio del empleo de un parche de testosterona de 2.5 mg o gel de dicha hormona de 25 mg. Debido a que la aromatización de la testosterona a estrógenos es forzosa para mediar los efectos andrógenos sobre la fusión epifisaria, el tratamiento concomitante con inhibidores de aromatasa permitirá lograr una mayor estatura final en la etapa adulta. El tratamiento con testosterona se interrumpe después de 6 meses para definir si inició la secreción endógena de LH y de FSH. Se considerarán otras causas de pubertad tardía cuando se observen manifestaciones clínicas concomitantes o si los niños no inician de manera espontánea la pubertad después de 1 año de observación o tratamiento.

En muchos casos de posible retraso constitucional de la pubertad, basta con tranquilizar al paciente, sin administrar tratamiento hormonal. Sin embargo, se debe considerar el efecto del retraso en el crecimiento y la progresión pubescente en las relaciones sociales y el desempeño escolar de un niño. Además, los niños con retraso constitucional de la pubertad tienen menor probabilidad de alcanzar su talla genética potencial completa y tienen menor masa ósea total al llegar a la edad adulta, sobre todo por la presencia de huesos de las extremidades y vértebras delgados como consecuencia de la expansión perióstica alterada durante la pubertad. Además, el momento en que empieza la pubertad es inversamente proporcional al contenido mineral y densidad de los huesos en los niños con madurez ósea. La aplicación sensata del tratamiento androgénico en ciertos niños con retraso inespecífico induce e impulsa la pubertad, además de que fomenta el crecimiento a corto plazo sin arriesgar la talla final y, cuando se administra con un inhibidor de la aromatasa, incluso aumenta la talla final.

TRASTORNOS DEL EJE REPRODUCTOR MASCULINO DURANTE LA VIDA ADULTA

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO

Debido a que la LH y la FSH son hormonas tróficas para los testículos, las alteraciones de la secreción de estas gonadotropinas hipofisarias producen hipogonadismo secundario, caracterizado por concentraciones reducidas de testosterona en pacientes con valores bajos de LH y FSH. En las personas con deficiencias más graves, se observan ausencia completa de desarrollo pubescente, infantilismo sexual y, en algunos casos, hipospadias y criptorquidia. Los pacientes con deficiencia parcial de gonadotropinas tienen un retraso o interrupción del desarrollo sexual. Las características secretoras de LH en 24 h son heterogéneas en individuos con hipogonadismo hipogonadotrópico, como reflejo de la variabilidad en la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de secreción de LH. En casos graves, los valores basales de LH se encuentran reducidos y no hay pulsaciones en la secreción de esta hormona. Un subgrupo menor de pacientes tiene pulsos de LH de baja amplitud o una frecuencia de pulsaciones notablemente reducida. En ocasiones, sólo ocurren las pulsaciones de secreción de LH ligadas al sueño, lo cual recuerda el patrón observado en las primeras etapas de la pubertad. El hipogonadismo hipogonadotrópico se puede clasificar en trastornos congénitos y adquiridos. Los trastornos congénitos con frecuencia implican deficiencia de hormona liberadora de gonadotropina, con la subsiguiente deficiencia de gonadotropinas. Los trastornos adquiridos son mucho más frecuentes que los congénitos y son consecuencia de diversas lesiones ocupativas de la silla turca o enfermedades infiltrantes del hipotálamo o hipófisis, o bien secundarios a los efectos de ciertos fármacos, padecimientos nutritivos o psiquiátricos o enfermedades generalizadas.

Trastornos congénitos con deficiencia de gonadotropinas El hipogonadismo hipogonadotrópico congénito es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por menor secreción de gonadotropina y disfunción testicular por función deficiente del generador de pulsos de GnRH o el elemento gonadotrópico. Los trastornos caracterizados por la deficiencia de GnRH constituyen una familia de cuadros oligogénicos cuyo fenotipo abarca un espectro amplio. Algunas personas con deficiencia de GnRH pueden presentar ausencia total del desarrollo puberal, en tanto que otras manifiestan grados diversos de deficiencia gonadotrópica y retraso puberal, y otro subgrupo posee las mismas mutaciones que los miembros afectados de su familia, pero incluso pueden tener función reproductora normal. En casi 10% de varones con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (IHH, *idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*) la deficiencia de gonadotropina puede mostrar reversión después de administrar esteroides sexuales en la vida adulta. Asimismo, una fracción pequeña de varones con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático puede tener como cuadro inicial deficiencia androgénica e infecundidad en la vida adulta después de haber tenido un desarrollo puberal aparentemente normal. Los estrés nutricionales, emocionales o metabólicos pueden "hacer que afloren" la deficiencia de gonadotropina y la disfunción del aparato reproductor (análogo a lo observado en la amenorrea hipotalámica) en algunos pacientes que poseen mutaciones en los genes "elegibles", pero que previamente habían tenido una función reproductora normal. El fenotipo clínico puede incluir anosmia o hiposmia aisladas. La oligogenicidad y las interacciones entre genes y entre genes y ambiente contribuyen a las variaciones en el fenotipo clínico.

Las mutaciones en diversos genes que intervienen en el desarrollo y la migración de neuronas de GnRH o en la regulación de la secreción de GnRH se han vinculado con deficiencia de la misma, aunque en casi 66% de los casos, no hay certeza del defecto genético. El hipogonadismo hipogonadotrópico familiar puede transmitirse en la forma de un rasgo ligado al cromosoma X (20%); autosómico recesivo (30%) o autosómico dominante (50%). Algunas personas con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático muestran mutaciones esporádicas en los mismos genes que ocasionan formas hereditarias del trastorno. Por conveniencia, los defectos genéticos vinculados con deficiencia de GnRH se clasifican en anósmicos (síndrome de Kallmann) o normósmicos (**cuadro 384-2**), aunque la aparición de las dos formas mencionadas de deficiencia de GnRH en la misma familia sugiere que los mecanismos fisiopatológicos son comunes en ambos casos. El *síndrome de Kallmann*, la forma anósmica de la deficiencia de GnRH, es consecuencia de mutaciones en uno o más genes vinculados con la morfogénesis del bulbo olfatorio y la migración de las neuronas de GnRH desde su punto de origen en la región de la plácoda olfatoria, a lo largo del "entramado" establecido por los nervios olfatorios, a través de la lámina cribosa hasta su sitio final en la región preóptica del hipotálamo. Así, en los pacientes con síndrome de Kallmann se han descrito mutaciones en *KAL1*, genes que participan en las señales del factor de crecimiento fibroblástico (FGF, *fibroblast growth factor*) (*FGF8, FGFR1, FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4 y FLRT3), NELF*, genes que participan en las señales *PROK (PROK2* y *PROK2R), WDR11, SEMA3, HS6T1, CHD7* y *FEZF1.* Una forma de IHH ligada al cromosoma X es causada por mutaciones en el gen *KAL1* que codifica la anosmina, proteína que media la migración de las células progenitoras nerviosas del bulbo olfativo y las neuronas que generan GnRH. Las personas afectadas presentan deficiencia de GnRH y combinaciones variables de anosmia o hiposmia, defectos renales y anomalías neurológicas que incluyen movimientos en espejo. Ciertas proteínas, como las que participan en la señalización de FGF, procineticina y *KAL1*, que causa la mayor parte de los casos de síndrome de Kallmann, interactúa con el glucosaminoglucano sulfato de heparina dentro de la matriz extracelular fomentando la migración neuronal de GnRH. Las mutaciones en el gen *FGFR1*

CUADRO 384-2 Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito

GEN	*LOCUS*	MECANISMO DE HERENCIA	SIGNOS ACOMPAÑANTES
A. Hipogonadismo hipogonadotrópico por deficiencia de GnRH			
A1. Deficiencia de GnRH acompañado de hiposmia o anosmia			
KAL1	Xp22	Ligado al cromosoma X	Anosmia, agenesia renal, sincinesia, labio/paladar hendidos, defectos oculomotores/visuoespaciales y malformaciones intestinales
NELF	9q34.3	AR	Anosmia, hipogonadismo hipogonadotrópico
FGF8	10q24	AR	Anosmia (algunos pacientes con normosmia), anomalías óseas
FGFR1	8p11-p12	AD	Anosmia, labio/paladar hendidos, sincinesia, sindactilia
PROK2	3p21	AR	Anosmia/alteraciones del sueño
PROK2R	20p12.3	AR	Variable
CHD7	8q12.1		Anosmia, otros componentes del síndrome CHARGE
FEZ1	8p22	AR	Anosmia, aplasia del botón olfatorio
WDR11	10q26	AD	Anosmia
SOX10	22q13		Hipoacusia
SEMA3A	7q21		Anosmia; algunas personas con mutaciones son normales
HS6ST1	2q14	complejo	Anosmia
A2. Deficiencia de GnRH con sentido normal del olfato			
GNRHR	4q21	AR	Ninguno
GnRH1	8p21	AR	Ninguno
KISS1R	19p13	AR	Ninguno
TAC3	12q13	AR	Microfalo, criptorquidia, reversión de la deficiencia de GnRH
TAC3R	4q25	AR	Microfalo, criptorquidia, reversión de la deficiencia de GnRH
LEPR	1p31	AR	Obesidad
LEP	7q31	AR	Obesidad
B. Hipogonadismo hipogonadotrópico que no depende de deficiencia de GnRH			
PC1	5q15-21	AR	Obesidad, diabetes mellitus, deficiencia de ACTH
HESX1	3p21	AR	Displasia septo-óptica, CPHD
		AD	Insuficiencia aislada de GH
LHX3	9q34	AR	CPHD (no hay afectación de ACTH), rigidez de la columna cervical
PROP1	5q35	AR	CPHD (por lo común no hay afectación de ACTH)
FSHβ	11p13	AR	↑ LH
LHβ	19q13	AR	↑ FSH
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	Insuficiencia suprarrenal primaria, reversión sexual de XY

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; CHARGE, coloboma ocular, atresia de coanas, retardo del crecimiento y el desarrollo, anormalidades genitourinarias, anormalidades del oído; CPHD, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias; DAX1, hipoplasia suprarrenal congénita con reversión sexual y sensible a dosis, cromosoma X; FGFR1, receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico; FSHβ, subunidad β de la hormona foliculoestimulante; GNRHR, receptor de hormona liberadora de gonadotropinas; GPR54, receptor 54 acoplado a proteína G; HESX1, gen de homeosecuencia 1 expresado en blastos embrionarios; KAL1, gen 1 de intervalo del síndrome de Kallman; LEP, leptina; LEPR, receptor de leptina; LHX3, gen 3 con homeobox LIM; LHβ, subunidad β de hormona luteinizante; NELF, factor LHRH embrionario nasal; PC1, prohormona convertasa 1; PROK2, procineticina 2; *PROP1*, Prophet of Pit 1; SF1, factor 1 esteroidógeno.

causan una forma autosómica dominante de hipogonadismo hipogonadotrópico que se semeja clínicamente al síndrome de Kallmann; las mutaciones en el supuesto ligando, el producto del gen *FGF8*, se han vinculado con IHH. Los tejidos craneofaciales y las células olfatorias envueltas también participan en la neurogénesis y la migración de las neuronas de GnRH; quizá otras proteínas que regulan a estos tipos celulares también participan en la patogenia del síndrome de Kallmann. La presencia simultánea de anomalías dentales, paladar hendido, anomalías craneofaciales, pigmentación y otros defectos neurológicos en los pacientes con síndrome de Kallmann sugiere que este síndrome quizá forma parte del espectro de las neurocistopatías.

La deficiencia de GnRH normósmica es consecuencia de defectos en la secreción pulsátil de GnRH, su regulación o su acción en las células gonadotrópicas, y se ha vinculado con mutaciones en GnRHR, GNRH1, KSS1R, TAC3, TACR3 y NROB1 (DAX1). Algunas mutaciones como las manifestadas en PROK2, PROKR2 y CHD7, se han vinculado con las formas anósmica y normósmica de IHH. Las mutaciones del *receptor de GnRH* que son la causa de IHH normósmica identificadas más a menudo explican, en promedio, 40% de los casos recesivos autosómicos y 10% de los casos esporádicos de hipogonadismo hipogonadotrópico. Los pacientes de esta categoría muestran una menor respuesta de LH a GnRH exógena. Algunas mutaciones del receptor alteran la afinidad de unión de GnRH y permiten la aparición de respuestas aparentemente normales a dosis farmacológicas de GnRH exógena, en tanto que otras mutaciones pueden alterar la transducción de señales, en sentido anterógrado, de la unión con la hormona. Según informes, se han observado mutaciones del gen *GnRH1* en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, aunque son casos raros. Reguladores importantes de la maduración sexual en primates son el receptor *KISS1R* acoplado a G (GPR54) y su ligando similar, kisspeptina (*KISS1*). Las mutaciones recesivas de GPR54 causan deficiencia de gonadotropina sin anosmia. Los pacientes conservan su reactividad a GnRH exógena, lo cual sugiere una anomalía en las vías nerviosas que controlan la liberación de dicha hormona liberadora. Los genes que codifican neurocinina B (TAC3), que interviene en la activación preferente de la liberación de GnRH al inicio del desarrollo y su receptor (TAC3R), según algunas autoridades, intervienen en algunas familias con IHH normósmico. El hipogonadismo hipogonadotrópico ligado al cromosoma X también ocurre en caso de *hipoplasia suprarrenal congénita*, un trastorno causado por mutaciones en el gen *DAX1*, que codifica la síntesis de un receptor nuclear en la glándula suprarrenal y el eje reproductor. La hipoplasia suprarrenal congénita se caracteriza por la falta de desarrollo de la zona adulta de la corteza suprarrenal, con la consiguiente insuficiencia suprarrenal neonatal. La pubertad casi nunca se presenta o se detiene, lo cual refleja grados variables de deficiencia de gonadotropinas. Si bien la diferenciación sexual es normal, la mayoría de los pacientes tiene disgenesia testicular y alteraciones en la espermatogenia, pese a la reposición de gonadotropinas. Con menor frecuencia, la hipoplasia suprarrenal congénita, la reversión sexual y el hipogonadismo hipogonadotrópico pueden ser resultado de mutaciones en el factor esteroidógeno 1 (SF1, *steroidogenic factor* 1). Se han descrito varios casos raros de mutaciones recesivas del gen *LHβ* o *FSHβ* en pacientes con deficiencia selectiva de estas gonadotropinas.

Diversos factores de transcripción de homeodominio intervienen en el desarrollo y la diferenciación de las células especializadas en la producción de hormonas de la glándula hipófisis (cuadro 384-2). Los pacientes con mutaciones de *PROP1* tienen una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias que incluye GH, prolactina (PRL), hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), LH y FSH, pero no ACTH. Las mutaciones de *LHX3* originan deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con rigidez de la región cervical. Las mutaciones de *HESX1* ocasionan displasia septoóptica y deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias. Las mutaciones de *ARNT1,* que se heredan en forma autosómica recesiva, se vinculan con diabetes insípida, deficiencia de ACTH, GH, LH, FSH, hipoplasia de la hipófisis anterior, hipoplasia de los lóbulos frontal y temporales, cuerpo calloso delgado, frente prominente y retrognatia. Los pacientes con mutaciones de *SOX2* tienen deficiencia de gonadotropinas, deficiencias variables de TSH y ACTH, hipoplasia hipofisaria, microftalmía y discapacidad intelectual.

El *síndrome de Prader-Willi* se caracteriza por obesidad, musculatura hipotónica, retraso mental, hipogonadismo, talla corta, así como manos y pies pequeños. Se trata de un trastorno de sellado genómico causado por deleciones de la porción proximal de la región del cromosoma 15q11-15q13, que contiene un centro de sellado genómico bipartita; disomía uniparental de los alelos maternos, o mutaciones de los genes o *loci* implicados en el sellado genómico **(cap. 456)**. El *síndrome de Laurence-Moon* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por obesidad, hipogonadismo, retraso mental, polidactilia y retinitis pigmentosa. Las mutaciones recesivas de leptina o de su receptor producen obesidad grave y detención de la pubertad, al parecer a causa de una deficiencia hipotalámica de GnRH **(cap. 394)**.

Trastornos hipogonadotrópicos adquiridos • **ENFERMEDADES GRAVES, ESTRÉS, DESNUTRICIÓN Y EJERCICIO** Estos factores pueden producir deficiencias reversibles de las gonadotropinas. Si bien la deficiencia de gonadotropinas y la disfunción reproductora están bien documentadas en estos trastornos en mujeres, los varones manifiestan respuestas similares

pero menos acentuadas. A diferencia de las mujeres, la mayoría de los varones corredores y otros deportistas de resistencia muestran concentraciones normales de gonadotropina y esteroides sexuales, pese a un porcentaje reducido de grasa corporal y al ejercicio intensivo frecuente. Las concentraciones de testosterona descienden al inicio de la enfermedad y se recuperan durante el restablecimiento del paciente. La magnitud de la supresión de gonadotropina por lo general se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Aunque el hipogonadismo hipogonadotrópico es la causa más común de deficiencia de andrógenos en sujetos con enfermedades agudas, algunos tienen elevación de las concentraciones de LH y FSH, lo cual sugiere una disfunción gonadal primaria. Se desconoce la fisiopatología de la disfunción reproductora durante las enfermedades agudas, pero es posible que entrañe una combinación de efectos de las citocinas, los glucocorticoides o ambos a la vez. Hay una alta frecuencia de concentraciones reducidas de testosterona en personas con enfermedades crónicas, como infección por VIH, nefropatía en etapa terminal, EPOC y muchos tipos de cáncer, lo mismo que en pacientes que reciben glucocorticoides. Alrededor de 20% de los varones infectados por el VIH y con concentraciones reducidas de testosterona presenta valores elevados de LH y FSH; estos pacientes supuestamente tienen una disfunción testicular primaria. El 80% restante tiene concentraciones normales o reducidas de LH y FSH; estos varones tienen una anomalía hipotalámica-hipofisaria central o un defecto doble que afecta tanto al testículo como los centros hipotalámicos-hipofisarios. La pérdida de masa muscular es frecuente en las enfermedades crónicas con hipogonadismo, que conduce a debilidad, mala calidad de vida y un desenlace adverso de la enfermedad. Existe gran interés en explorar las estrategias que permitan invertir la deficiencia estrogénica o atenuar la sarcopenia que acompañan a la enfermedad crónica.

Los varones que consumen opioides para aliviar el dolor por cáncer u otras causas o por adicción, a menudo tienen concentraciones reducidas de testosterona y LH, y frecuencia alta de disfunción sexual y osteoporosis; el grado de supresión depende de la dosis y es en particular grave con opioides de larga acción como la metadona. Los opioides suprimen la secreción de GnRH y alteran la sensibilidad a la inhibición por medio de la retroalimentación de los esteroides gonadales. En los varones que consumen gran cantidad de marihuana, se observa disminución de la secreción de testosterona y de la producción de espermatozoides. El mecanismo del hipogonadismo inducido por la marihuana es la menor secreción de GnRH. La ginecomastia observada en usuarios de marihuana también es generada por los estrógenos de la planta en preparados no purificados. El tratamiento supresor de andrógenos en los varones con cáncer prostático aumenta el riesgo de fracturas óseas, diabetes mellitus, acontecimientos cardiovasculares, fatiga, disfunción sexual, ginecomastia dolorosa y mala calidad de vida.

OBESIDAD En los varones con obesidad leve a moderada, las concentraciones de SHBG disminuyen en proporción con el grado de obesidad, lo cual origina concentraciones menores totales de testosterona. Sin embargo, por lo general las concentraciones de testosterona libre permanecen dentro de los límites normales. Los lípidos hepáticos, TNF-α e interleucina-1 inhiben la producción de HBG, que no se modifica con la insulina. Por consiguiente, la concentración reducida de SHBG que se observa en la obesidad y diabetes probablemente es resultado de la inflamación leve y la mayor cantidad de lípidos hepáticos y no de la mayor concentración de insulina. Las concentraciones de estradiol son más altas en varones obesos que en no obesos sanos, debido a la aromatización de la testosterona a estradiol en el tejido adiposo. La reducción de peso conlleva una reversión de estas anomalías, lo cual incluye un aumento en las concentraciones totales y libres de testosterona y disminución en las concentraciones de estradiol. Quizá un subgrupo de varones con obesidad moderada o pronunciada tiene un defecto en el eje hipotálamo-hipófisis con base en la concentración reducida de testosterona libre y la ausencia de gonadotropinas elevadas. El aumento de peso en los varones adultos puede acelerar el descenso en las concentraciones de testosterona relacionado con la edad.

HIPERPROLACTINEMIA **(Véase también el cap. 373)** Los pacientes con hipogonadismo-hipogonadotrópico tienen concentraciones altas de prolactina (PRL). Esta hormona inhibe la secreción hipotalámica de GnRH de manera directa o mediante modulación de vías dopaminérgicas tuberoinfundibulares. Un tumor secretor de PRL también puede destruir los tejidos gonadotrópicos circundantes, al invadir o comprimir el tallo de la hipófisis. El tratamiento con agonistas dopamínicos revierte la deficiencia de gonadotropina, aunque hay un retraso en relación con la supresión de PRL.

TUMORACIONES DE LA SILLA TURCA Las lesiones neoplásicas y no neoplásicas del hipotálamo o de la hipófisis pueden afectar de manera directa o indirecta la función gonadotrópica. En adultos, los adenomas hipofisarios constituyen la categoría más amplia de lesiones ocupativas de espacio que afectan la producción de gonadotropina y de otras hormonas de la hipófisis. Los adenomas hipofisarios que se extienden hacia la región supraselar pueden alterar la secreción de GnRH y aumentar levemente la secreción de PRL (por lo general <50 μg/L), debido a alteraciones en la inhibición tónica de las vías dopaminérgicas. Estos tumores que provocan hiperprolactinemia por compresión del tallo se deben distinguir de los prolactinomas, que típicamente se acompañan de una mayor hiperprolactinemia. La presencia de diabetes insípida sugiere la posibilidad de un craneofaringioma, un trastorno infiltrativo u otras lesiones hipotalámicas **(cap. 374)**.

HEMOCROMATOSIS **(Véase también el cap. 407)** Tanto la hipófisis como los testículos resultan afectados por el depósito excesivo de hierro. Sin embargo, la anomalía hipofisaria es la lesión predominante en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis e hipogonadismo. La vinculación de pigmentación cutánea característica, hepatomegalia o disfunción hepática, diabetes mellitus, artritis, defectos en la conducción cardiaca e hipogonadismo sugieren el diagnóstico de hemocromatosis.

CAUSAS TESTICULARES PRIMARIAS DE HIPOGONADISMO

Algunas causas comunes de la disfunción testicular primaria son síndrome de Klinefelter, criptorquidia no corregida, tratamiento antineoplásico, radiación testicular, traumatismos, torsión, orquitis infecciosa, infección por VIH, síndrome de anorquia y distrofia miotónica. Los trastornos testiculares primarios se pueden acompañar de alteraciones en la espermatogenia, con menor producción de andrógenos o ambas cosas a la vez. **Véase en el capítulo 383, trastornos del desarrollo de los testículos, síntesis de andrógenos y acción de los andrógenos.**

KS **(Véase también el cap. 383)** El KS es el trastorno cromosómico más común que se acompaña de disfunción testicular e infertilidad masculina. Se presenta en casi uno de cada 600 varones nacidos vivos. La azoospermia es la regla en el KS con cariotipo 47,XXY; sin embargo, los varones con mosaicismo pueden tener células germinativas, sobre todo durante la juventud. El fenotipo clínico del KS es variable, quizá por mosaicismo, polimorfismos en el gen AR, el origen parental del cromosoma X, variaciones en el número de copias ligadas a X, efectos de la dosis génica en conjunto con la desactivación del cromosoma X, concentración variable de testosterona u otros factores genéticos. Las características histológicas de los testículos son hialinización de los túbulos seminíferos y ausencia de espermatogenia. Si bien se altera su función, el número de células de Leydig al parecer aumenta. La testosterona disminuye y el estradiol asciende, lo cual causa las manifestaciones clínicas de virilización deficiente y ginecomastia. Los varones con KS tienen mayor riesgo de lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, cáncer mamario, diabetes mellitus, osteoporosis, linfoma no Hodgkin y algunos tipos de cáncer pulmonar, así como menor riesgo de cáncer prostático. En los sujetos con síndrome de Klinefelter, se recomienda la mamografía periódica para vigilancia de cáncer mamario. Se ha logrado la fertilidad por medio de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides obtenidos por medio de intervención quirúrgica de biopsias testiculares de varones con KS, incluidos algunos sujetos con variedades que no son mosaicos. Los cariotipos 48,XXXY y 49,XXXXY se vinculan con un fenotipo más grave, mayor riesgo de malformaciones congénitas y menor inteligencia que los individuos 47,XXY.

Criptorquidia La criptorquidia existe cuando hay un descenso incompleto de los testículos desde la cavidad abdominal hasta el escroto. Cerca de 3% de los lactantes a término y 30% de los prematuros tienen por lo menos un testículo con criptorquidia al nacer, pero el descenso por lo general se consuma en las primeras semanas. La frecuencia de criptorquidia es <1% hacia los 9 meses de edad. Los andrógenos regulan principalmente el descenso inguinoescrotal de los testículos por medio de la degeneración del ligamento suspensorio y el acortamiento del *gubernaculum*, respectivamente. Se han encontrado mutaciones en INSL3 y la familia de repeticiones ricas en leucina del receptor 8 acoplado a la proteína G (LCR8, *leucine-rich repeat family of G-protein-coupled receptor 8*), que regulan la porción transabdominal del descenso testicular, en algunos pacientes con criptorquidia.

Este trastorno genera mayor riesgo de cáncer, infertilidad, hernia inguinal y torsión. La criptorquidia unilateral, aun cuando se corrija antes de la pubertad, conlleva recuentos de espermatozoides reducidos, lo cual posiblemente refleja un daño no reconocido del testículo descendido en su totalidad u otros factores genéticos. Hay evidencia epidemiológica, clínica y molecular que apoya la idea de que la criptorquidia, el hipospadias, la espermatogenia alterada y el cáncer testicular pueden tener una rela-

ción causal con alteraciones genéticas y del entorno y que son componentes del síndrome de disgenesia testicular.

Anomalías testiculares adquiridas La *orquitis viral* se puede deber al virus de la parotiditis epidémica, echovirus, virus linfocítico de la coriomeningitis y arbovirus del grupo B. La orquitis ocurre hasta en 25% de los varones adultos que sufren parotiditis; es unilateral en casi 66% y bilateral en los restantes. Por lo general, la orquitis surge pocos días de iniciada la parotiditis, pero puede precederla. El testículo recupera su tamaño y funcionamiento normales o sufre atrofia. El análisis de semen se normaliza en 75% de los varones con afectación unilateral pero sólo en 33% de los que sufren orquitis bilateral. Los *traumatismos*, que incluyen torsión testicular, también pueden ocasionar atrofia secundaria de los testículos. La posición expuesta de estos órganos en el escroto los hace más propensos al traumatismo térmico y físico, sobre todo en varones con actividades riesgosas.

Los testículos son sensibles al *daño por radiación*. Las dosis >200 mGy (20 rad) conllevan un aumento en las concentraciones de FSH y LH y lesión de las espermatogonias. Después de una dosis de casi 800 mGy (80 rad), sobrevienen oligospermia o azoospermia y las dosis más altas pueden obliterar el epitelio germinal. La deficiencia permanente de andrógenos en el varón adulto es rara después de la radiación terapéutica; sin embargo, la mayoría de los niños que reciben radioterapia testicular directa por leucemia linfoblástica aguda presenta concentraciones de testosterona bajas de manera permanente. Se considerará el almacenamiento de semen en bancos antes de someter a los pacientes a radioterapia o quimioterapia.

Los *fármacos* interfieren en el funcionamiento testicular por distintos mecanismos, como la inhibición de la síntesis de testosterona (p. ej., ketoconazol), antagonismo con la acción de los andrógenos (p. ej., espironolactona), aumento de las concentraciones de estrógenos (p. ej., marihuana) o inhibición directa de la espermatogenia (p. ej., quimioterapia).

La quimioterapia combinada para leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, cáncer testicular y cáncer de otros tipos puede afectar la función de las células de Leydig y causar infertilidad. El grado de disfunción gonadal depende del tipo de quimioterapéutico, la dosis y la duración del tratamiento. Por la gran respuesta y la corta edad de estos varones, la infertilidad y la deficiencia androgénica han surgido como complicaciones importantes a largo plazo de la quimioterapia para cáncer. La ciclofosfamida y los esquemas combinados que contienen procarbazina son especialmente tóxicos para las células germinativas. Por tanto, 90% de los varones con linfoma de Hodgkin que reciben el régimen MOPP (mecloretamina, oncovín, procarbazina y prednisona) genera azoospermia u oligospermia extrema. Los nuevos regímenes que no incluyen procarbazina, como el ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) son menos tóxicos para las células germinales.

El alcohol, cuando se consume en exceso por periodos prolongados, reduce la testosterona, independientemente de la hepatopatía o la desnutrición. En varones que toman digitálicos, ocurre elevación de la concentración de estradiol y disminución de la testosterona.

Se valoran de forma cuidadosa los antecedentes de trabajo y recreativos de todos los varones con infertilidad, por los efectos tóxicos de muchas *sustancias químicas* sobre la espermatogenia. Algunos riesgos ambientales conocidos son los plaguicidas (como vinclozolina, dicofol, atrazina); los contaminantes de aguas negras (como etinilestradiol en píldoras anticonceptivas, sustancias tensoactivas como octifenol, nonifenol); los plastificadores (como ftalatos); los retardantes de combustión (como bifenilos policlorados, éteres de difenol polibromados); los contaminantes industriales (cadmio y plomo como metales pesados, dioxinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos), las microondas y el ultrasonido. En algunas poblaciones, se dice que la densidad de espermatozoides ha disminuido hasta 40% en los últimos 50 años. Es probable que esto se deba en parte a los estrógenos o antiandrógenos del entorno.

La insuficiencia testicular también se presenta como parte de la *insuficiencia autoinmunitaria poliglandular* **(cap. 381)**. Los anticuerpos contra los espermatozoides pueden causar infertilidad masculina aislada. En algunos casos, estos anticuerpos expresan fenómenos secundarios que resultan de la obstrucción del conducto o de una vasectomía. Las enfermedades granulomatosas pueden afectar los testículos, y la atrofia testicular se presenta en 10 a 20% de los varones con lepra lepromatosa, debido a la invasión directa de los tejidos por las micobacterias. Al principio se presenta alteración en los túbulos y después ocurren la endarteritis y la destrucción de las células de Leydig.

Las *enfermedades sistémicas* pueden ocasionar disfunción primaria del testículo, además de suprimir la síntesis de gonadotropina. En la cirrosis, una anomalía testicular e hipofisaria combinada lleva a menor producción de testosterona que es independiente de los efectos tóxicos directos del etanol. Las alteraciones de la extracción hepática de androstenediona suprarrenal originan su conversión extraglandular en estrona y estradiol, la cual suprime de modo parcial la hormona luteinizante. La atrofia testicular y la ginecomastia se presentan en casi 50% de los varones cirróticos. En la insuficiencia renal crónica, la síntesis de andrógenos y la producción de semen disminuyen pese a las concentraciones elevadas de gonadotropinas. El incremento de LH se debe a su menor eliminación, pero no restablece la producción normal de testosterona. Alrededor de 25% de los varones con insuficiencia renal tiene hiperprolactinemia. La mejoría en la producción de testosterona con hemodiálisis es incompleta, pero el trasplante renal exitoso puede normalizar la función testicular. La atrofia testicular afecta a 33% de los varones con anemia de células falciformes. La anomalía puede ser testicular o del hipotálamo y la hipófisis. La densidad espermática tal vez disminuya temporalmente después de las enfermedades febriles agudas, sin que haya cambios en la producción de testosterona. La infertilidad de los varones con enfermedad celiaca conlleva un patrón hormonal típico de resistencia a los andrógenos, es decir, elevación de las concentraciones de testosterona y de LH.

Algunas enfermedades neurológicas que se vinculan con alteraciones en el funcionamiento testicular son la distrofia miotónica, la atrofia muscular espinobulbar y la paraplejía. En la distrofia miotónica, los testículos pequeños conllevan alteraciones en la espermatogenia y en el funcionamiento de las células de Leydig. La atrofia muscular espinobulbar se debe a una expansión de las secuencias repetidas de glutamina en la región amino terminal del AR; esta expansión altera la función del receptor de andrógenos, pero no está claro de qué manera la alteración guarda relación con las manifestaciones neurológicas. Los varones con atrofia muscular espinobulbar a menudo tienen virilización deficiente e infertilidad como una manifestación tardía. Las lesiones de la médula espinal que producen paraplejía pueden conducir a una reducción temporal en las concentraciones de testosterona y ocasionar trastornos persistentes en la espermatogenia; algunos pacientes conservan la capacidad de erección y eyaculación.

SÍNDROMES DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS

Las mutaciones en el receptor de andrógenos producen resistencia a la acción de la testosterona y la DHT. Estas mutaciones ligadas al cromosoma X conllevan grados variables de desarrollo fenotípico defectuoso en el varón y virilización deficiente **(cap. 383)**. Si bien desde un punto de vista técnico no son síndromes de insensibilidad a hormonas, dos trastornos genéticos alteran la conversión de la testosterona a los esteroides sexuales activos. Las mutaciones en el gen *SRD5A2*, que codifica la 5α reductasa tipo 2, evitan la conversión de testosterona en DHT, necesaria para el desarrollo normal de los genitales externos masculinos. Las mutaciones en el gen *CYP19*, que codifica la síntesis de aromatasa, impiden la conversión de testosterona en estradiol. En los varones con mutaciones *CYP19*, la fusión de las epífisis es tardía y son altos, de proporciones eunucoides, con adiposidad visceral y osteoporosis, lo que concuerda con la evidencia de una persona con deficiencia de receptores estrogénicos que estas acciones de la testosterona son gobernadas por los estrógenos.

GINECOMASTIA

La ginecomastia es el crecimiento de la mama masculina. Se debe a una acción excesiva de los estrógenos que, por lo general, resulta de un mayor incremento de la relación estrógenos-andrógenos. La ginecomastia verdadera consiste en un tejido mamario glandular que es >4 cm de diámetro y a menudo doloroso. El crecimiento del tejido glandular debe distinguirse del exceso de tejido adiposo; el tejido glandular es más firme y contiene cordones fibrosos. La ginecomastia es un fenómeno fisiológico normal en el recién nacido (por la transferencia transplacentaria de estrógenos maternos y placentarios), durante la pubertad (proporción alta entre estrógenos y andrógenos al principio de la pubertad) y con el envejecimiento (mayor cantidad de tejido adiposo y actividad de la aromatasa combinadas con el descenso de la testosterona con la edad), pero en ocasiones es resultado de alguna patología que se acompaña de deficiencia androgénica o exceso de estrógenos. La prevalencia de la ginecomastia aumenta con la edad y el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) posiblemente por incremento de la actividad de la aromatasa del tejido adiposo. Los fármacos que alteran el metabolismo o la acción de los andrógenos también pueden ocasionar ginecomastia. El riesgo relativo de cáncer de mama aumenta en los varones que la generan, aunque el riesgo absoluto es relativamente pequeño.

GINECOMASTIA PATOLÓGICA

Cualquier causa de *deficiencia de andrógenos* puede originar ginecomastia, como manifestación de un aumento de la relación estrógenos-andrógenos, ya que de cualquier manera ocurre síntesis de estrógenos por la aromati-

zación de los andrógenos suprarrenales y gonadales residuales. La ginecomastia es una manifestación característica del KS **(cap. 383)**. Los trastornos que se acompañan de *insensibilidad a los andrógenos* también producen ginecomastia. El *exceso de producción de estrógenos* se puede deber a tumores, como los de las células de Sertoli, aislados o concomitantes al síndrome de Peutz-Jeghers o al complejo de Carney. Los tumores que producen hCG, incluidos algunos tumores testiculares, estimulan la síntesis de estrógenos por las células de Leydig. El *aumento en la conversión de andrógenos en estrógenos* quizá sea resultado de mayor disponibilidad de sustrato (androstenediona) para la formación extraglandular de estrógenos (CAH, hipertiroidismo y la mayor parte de los tumores suprarrenales feminizantes) o de un menor catabolismo de la androstenediona (enfermedad hepática), de tal manera que los precursores de los estrógenos son desviados hacia la vía de la aromatasa en localizaciones periféricas. La obesidad se vincula con mayor aromatización de los precursores de andrógenos a estrógenos. La actividad de la aromatasa extraglandular también puede ser mayor en los tumores hepáticos o de las glándulas suprarrenales o, rara vez, como un trastorno hereditario. Se han descrito varias familias con *aumento en la actividad de aromatasa periférica* heredado como un trastorno autosómico o ligado a X. En algunas familias con este trastorno, una inversión en el cromosoma 15q21.2-3 hace que el gen CYP19 se active por los elementos reguladores de los genes contiguos, lo cual deriva en la síntesis excesiva de estrógeno en la grasa y otros tejidos extragonadales. El síndrome familiar de exceso de aromatasa por mutación de CYP19 o reordenamiento cromosómico se caracteriza por ginecomastia prepuberal o peripuberal, edad ósea avanzada, talla baja del adulto por cierre precoz de las epífisis e hipogonadismo hipogonadotrópico. Algunos *fármacos* provocan ginecomastia al actuar directamente como sustancias estrogénicas (p. ej., anticonceptivos orales, fitoestrógenos, digital), inhibir la síntesis de andrógenos (ketoconazol) o su acción (espironolactona); el mecanismo exacto se desconoce para muchos fármacos como cimetidina, imatinib o algunos antirretrovirales contra el VIH).

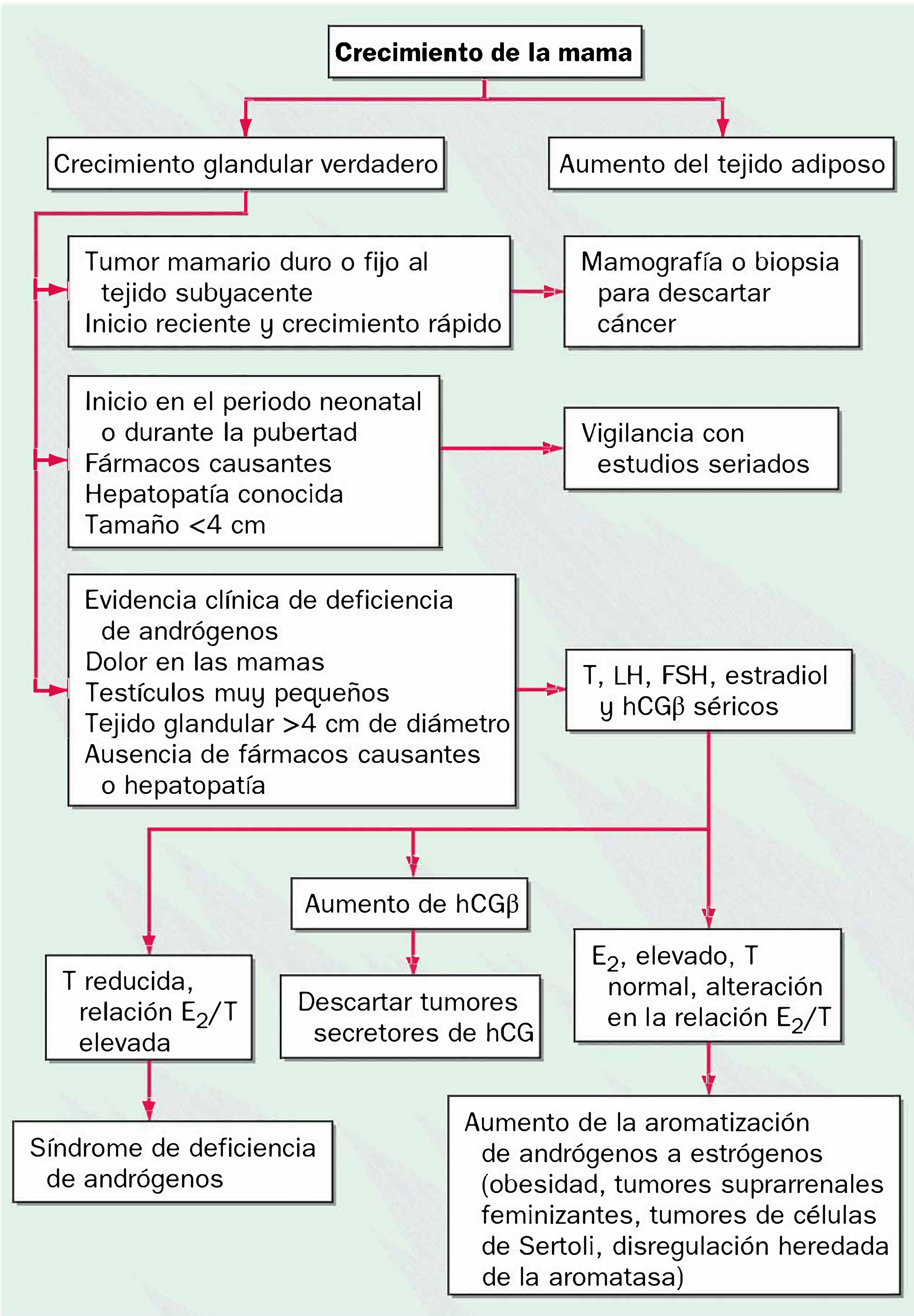


FIGURA 384-5 Valoración de la ginecomastia. E_2, 17β-estradiol; FSH, hormona foliculoestimulante; hCGβ, gonadotropina coriónica humana β; LH, hormona luteinizante; T, testosterona.

Debido a que cerca de 66% de los niños en la pubertad y 50% de los varones hospitalizados tienen tejido glandular benigno, no está indicado un estudio detallado ni una intervención en todos los varones que se presentan con ginecomastia **(fig. 384-5)**. Además de la magnitud de la ginecomastia, la instauración reciente, el crecimiento rápido, el tejido hipersensible y la presentación del problema en un sujeto delgado serán motivo para una valoración más extensa. Ésta debe incluir una investigación de los antecedentes farmacológicos, la medición y la exploración de los testículos, el análisis de la virilización, el estudio de la función hepática y las mediciones de hormonas, como testosterona, estradiol, androstenediona, LH y hCG. Se debe obtener un cariotipo en los varones con testículos muy pequeños para descartar síndrome de Klinefelter. A pesar de la valoración detallada, la causa se establece en <50% de los pacientes.

TRATAMIENTO

Ginecomastia

Cuando es posible identificar la causa primaria y se correlaciona poco después de iniciada la ginecomastia, ésta disminuye por lo general a lo largo de varios meses. Sin embargo, si la ginecomastia es de larga duración, la intervención quirúrgica es la medida terapéutica más eficaz. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son los trastornos psicológicos o estéticos graves, el crecimiento continuo, la hipersensibilidad persistente o la sospecha de cáncer. En los pacientes con ginecomastia dolorosa y que no son aptos para otro tratamiento, la farmacoterapia con antiestrógenos, como el tamoxifeno a razón de 20 mg/día, reduce el dolor y el tamaño del tejido mamario en >50% de los casos. Los antagonistas de los receptores estrogénicos tamoxifeno y raloxifeno, se han probado en varios estudios clínicos pequeños y se ha encontrado que reducen el tamaño de la mama en varones con ginecomastia pubescente, aunque no logran regresión completa de la hipertrofia mamaria. Los inhibidores de la aromatasa son eficaces al principio de la fase proliferativa de la enfermedad. Sin embargo, en un estudio clínico con asignación al azar en varones con ginecomastia establecida, el anastrozol no fue más efectivo que el placebo para reducir el tamaño de las mamas. El tamoxifeno es eficaz para evitar y tratar la hipertrofia mamaria y la mastodinia en varones con cáncer prostático que reciben antiandrógenos.

CAMBIOS DE LA FUNCIÓN REPRODUCTORA MASCULINA RELACIONADOS CON LA EDAD

Diversos estudios transversales y longitudinales (p. ej., el *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, el *Framingham Heart Study*, el *Massachusetts Male Aging Study* y el *European Male Aging Study* [EMAS]) han establecido que las concentraciones de testosterona disminuyen conforme avanza la edad. Esta declinación relacionada con la edad comienza en el tercer decenio de vida y avanza con lentitud; la rapidez con la que declinan las concentraciones de testosterona es mayor en los varones obesos, con enfermedades crónicas y en quienes toman fármacos. Debido a que las concentraciones de SHBG son más elevadas en los varones de edad mayor que en los más jóvenes, las concentraciones de testosterona libres o biodisponibles disminuyen con el envejecimiento en mayor grado que las concentraciones totales de testosterona. El descenso de la testosterona relacionado con la edad se debe a alteraciones que ocurren en todas las concentraciones del eje hipotálamo-hipófisis-testículo: se atenúa la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta de LH a GnRH se reduce y se altera la respuesta testicular a la LH. Sin embargo, el aumento gradual de las concentraciones de LH que ocurre con el envejecimiento sugiere que la disfunción del testículo es la principal causa del declive de las concentraciones del andrógeno. Se ha utilizado el término *andropausia* para denotar la disminución de las concentraciones de testosterona relacionada con la edad; este término es equívoco, puesto que no hay un tiempo específico en que disminuyan de manera súbita las concentraciones de testosterona.

En varios estudios epidemiológicos, como el *Framingham Heart Study*, el *EMAS* y el *Study of Osteoporotic Fractures in Men* (MrOS) en los que se utilizó espectrometría de masa para medir la concentración de testosterona, han encontrado una prevalencia de casi 10% de concentración baja de testosterona en varones maduros y ancianos; la prevalencia de testosterona baja definitiva y síntomas sexuales en varones de 40-70 años de edad en el EMAS fue de 2.1% y aumentó con la edad de 0.1% para varones de 40-49 años de edad a 5.1% para aquellos de 70-79 años de edad. El descenso de la testosterona que acompaña a la edad se debe distinguir del hipogonadismo clásico por alguna patología testicular, hipofisaria o hipotalá-

mica. La concentración baja de testosterona total y biodisponible se ha vinculado con una menor masa y fuerza de la masa muscular esquelética apendicular, menor función física autodeclarada, mayor masa adiposa visceral, resistencia insulínica y mayor riesgo de angiopatía coronaria y mortalidad. El análisis de signos y síntomas de varones ancianos en EMAS reveló un vínculo sindrómico de síntomas sexuales con niveles de testosterona totales <320 ng/100 mL y niveles de testosterona libre <64 pg/mL en ancianos residentes en la comunidad.

Una serie de estudios clínicos comparativos sobre testosterona proporcionó información importante sobre la eficacia de esta hormona para mejorar el pronóstico de varones mayores. El tratamiento de reemplazo con testosterona en varones ≥65, con síntomas sexuales mejoró la actividad sexual, el deseo sexual y la función eréctil más que el placebo. No mejoró la fatiga ni la función cognitiva y repercutió muy poco en el ánimo y la motilidad. Entre los varones mayores con testosterona baja y alteraciones de la memoria por la edad, el reemplazo con testosterona no mejoró la memoria ni otras medidas cognitivas frente al placebo. Se vinculó con un aumento significativo de la densidad mineral ósea vertebral y femoral así como de la fuerza ósea calculada frente al placebo. El reemplazo con testosterona se vinculó con mayor elevación de la hemoglobina y corrigió la anemia en una mayor proporción de varones con anemia inexplicable del envejecimiento. La administración de testosterona se vinculó con un incremento bastante mayor en el volumen de la placa no calcificada en las coronarias calculado por medio de angiografía coronaria por CT. Ni los estudios clínicos de testosterona ni el estudio aleatorizado *Testosterone effects on atherosclerosis progression in aging men* (TEAAM) con testosterona baja o normal encontraron diferencias significativas entre la rama de testosterona y la de placebo en cuanto al grado de cambio en la puntuación del calcio en las coronarias o el espesor de la capa íntima-media de las carótidas. Ninguno de estos estudios duró lo suficiente ni resultó lo bastante grande como para establecer los efectos que tiene el reemplazo con testosterona sobre la próstata o los eventos adversos cardiovasculares mayores. En las revisiones sistemáticas de los estudios clínicos aleatorizados, el tratamiento con testosterona en varones mayores sanos con testosterona normal o normal-baja se vinculó con un mayor aumento de la masa magra corporal, fuerza prensil y función física autodeclarada que el placebo. No se ha demostrado que el tratamiento con testosterona mejore la depresión clínica, el riesgo de fracturas, el avance hacia demencia, el avance de prediabetes a diabetes o la respuesta a los inhibidores de fosfodiesterasa en varones mayores.

El riesgo a largo plazo del tratamiento con testosterona se desconoce en gran parte. Aunque no existe evidencia demostrando que la testosterona cause cáncer de próstata, existe inquietud en torno a la posibilidad de que la testosterona incite el crecimiento de los cánceres prostáticos subclínicos. El tratamiento con testosterona se vincula con un mayor riesgo de detectar eventos prostáticos.

La información sobre el riesgo cardiovascular (CVD, *cardiovascular disease*) y tromboembólico (VTE, *venous thromboembolic*) al utilizar testosterona complementaria en varones con testosterona baja y síntomas hipogonadales es escasa y no concluyente. La relación entre la testosterona y los acontecimientos cardiovasculares en los estudios transversales y prospectivos de cohortes han sido contradictorios. Un número pequeño de estudios epidemiológicos ha publicado una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de testosterona y el espesor de la capa íntima-media de la carótida común. La testosterona reducida se ha vinculado con un mayor riesgo de mortalidad, principalmente cardiovascular. Quizá la testosterona constituye un indicador de salud; los varones mayores con comorbilidades múltiples que tienen mayor riesgo de morir probablemente tienen una testosterona baja como resultado de estas comorbilidades.

En la mayor parte de los metaanálisis no se ha demostrado una relación significativa desde el punto de vista estadístico entre la testosterona y los acontecimientos cardiovasculares, eventos adversos cardiovasculares o muertes. No se han llevado a cabo estudios clínicos aleatorizados con la potencia suficiente como para establecer los efectos del reemplazo con testosterona en los eventos adversos. Por tanto, la información para establecer una relación causal entre el tratamiento con testosterona y acontecimientos CV es insuficiente.

No se recomienda la detección abierta de todos los varones de edad avanzada para identificar las concentraciones reducidas de testosterona; la prueba se debe limitar a los sujetos con síntomas o manifestaciones físicas atribuibles a la deficiencia de andrógenos. El tratamiento con testosterona no está indicado en todos los individuos de edad avanzada con concentraciones reducidas de la hormona. En ancianos con síntomas notables de deficiencia androgénica y con valores bajos de testosterona, se puede considerar la administración de la hormona de forma individualizada y siempre se debe iniciar después de un análisis cuidadoso de los riesgos y los beneficios (véase adelante "Reemplazo con testosterona").

La morfología testicular, la producción de semen y la fertilidad se mantienen hasta una edad muy avanzada en los varones. Se han expresado preocupaciones en cuanto al incremento vinculado con la edad en las mutaciones de células germinativas y el deterioro de los mecanismos de reparación de DNA, pero no hay pruebas nítidas de que en los espermatozoides de ancianos aumente la frecuencia de aneuploidía cromosómica. Sin embargo, la frecuencia de las enfermedades autosómicas dominantes, como acondroplasia, poliposis de colon, síndrome de Marfan y síndrome de Apert, aumenta en los hijos de varones de edad avanzada, lo que concuerda con la transmisión de mutaciones de sentido erróneo esporádicas. La edad paterna avanzada puede acompañarse de mayores cifras de mutaciones *de novo* que pueden contribuir a un riesgo mayor de enfermedades del desarrollo nervioso como la esquizofrenia y el autismo. Las mutaciones somáticas en células germinativas del varón que intensifican la proliferación de tales células podría culminar en expansión intratesticular de líneas clonales mutantes y ello facilitaría la propagación de células germinativas que transportan estas mutaciones patógenas, todo lo cual agravaría el riesgo de mutaciones en la descendencia de padres ancianos (la hipótesis de la "selección de espermatogonias autógena").

ESTUDIO DEL PACIENTE

Deficiencia de andrógenos

El hipogonadismo con frecuencia va precedido de disminución del impulso sexual, frecuencia reducida de relaciones sexuales o incapacidad para mantener erecciones, menor crecimiento de la barba, pérdida de la masa muscular, disminución del tamaño de los testículos y ginecomastia. La disfunción eréctil y la deficiencia de andrógenos son dos trastornos clínicos diferentes que coexisten a veces en varones en la etapa media de la vida y en ancianos. Menos de 10% de los pacientes con disfunción eréctil tiene deficiencia de testosterona; por tal razón, es útil valorar a los pacientes que tienen como cuadro inicial disfunción eréctil, en busca de deficiencia de andrógenos. Excepto cuando se trate de la situación extrema, es difícil diferenciar tales características clínicas de la deficiencia de andrógenos, de los cambios que ocurren con el envejecimiento normal. Aún más, la deficiencia de andrógenos puede surgir de manera gradual. Cuando los síntomas o las manifestaciones clínicas sugieren posible deficiencia de andrógenos, se inicia la valoración de laboratorio por medio de la medición de testosterona total, de preferencia por las mañanas, mediante una prueba confiable como la LC-MS/MS que se calibre respecto de un parámetro internacional de testosterona **(fig. 384-6)**. La concentración baja de testosterona en forma constante >264 ng/100 mL por medio de un análisis LC-MS/MS en un laboratorio certificado por los CDC, acompañada de síntomas, constituye evidencia de deficiencia de testosterona. La testosterona >400 ng/100 mL temprano por la mañana hace poco probable el diagnóstico de deficiencia de andrógenos. En varones con valores de testosterona entre 200 y 400 ng/100 mL, se debe repetir la cuantificación de la concentración total de testosterona, así como la de testosterona libre. En varones de edad avanzada y en pacientes con otros estados clínicos que se acompañan de alteraciones de las concentraciones de SHBG, una cuantificación directa de la concentración de testosterona libre por medio de diálisis de equilibrio es útil para diagnosticar la deficiencia hormonal.

Cuando se haya confirmado la deficiencia de andrógenos por las concentraciones bajas de testosterona, se medirá la LH para clasificar al paciente como portador de hipogonadismo hipergonadotrópico (LH alta) o hipogonadotrópico (LH baja o inapropiadamente normal). Una concentración de LH elevada indica que el trastorno está a nivel testicular. Las causas comunes de insuficiencia testicular primaria incluyen síndrome de Klinefelter, infección por VIH, criptorquidia no corregida, antineoplásicos, radiación, orquiectomía quirúrgica u orquitis infecciosa previa. Si no se conocen las causas de la insuficiencia testicular primaria, se lleva a cabo un cariotipo en los varones con bajas concentraciones de testosterona y valores aumentados de LH para descartar un síndrome de Klinefelter. Los varones que tienen una concentración reducida de testosterona con valores de LH "inapropiadamente normales" o bajos, tienen hipogonadismo hipogonadotrópico y su anomalía radica en el eje hipotálamo-hipófisis. Las causas comunes de hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido incluyen lesiones expansivas de la silla turca, hiperprolactinemia, enfermedades crónicas, hemocroma-

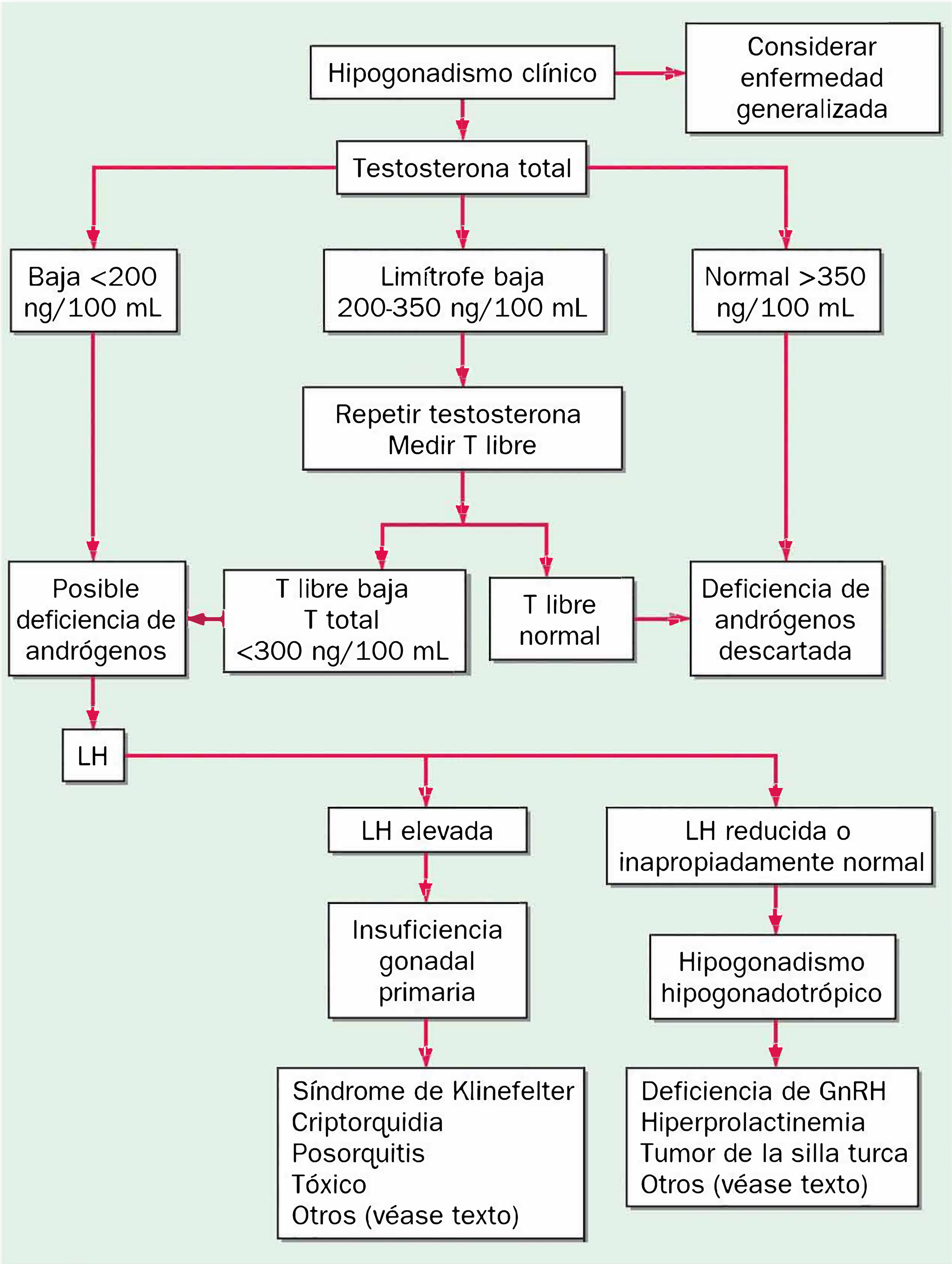


FIGURA 384-6 Valoración del hipogonadismo. GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; T, testosterona.

tosis, ejercicio excesivo y el uso de esteroides anabólicos/andrógenos, opiáceos, marihuana, glucocorticoides y alcohol. La cuantificación de la PRL y las MRI de la región hipotalámica-hipofisaria ayudan a descartar la presencia de una lesión ocupativa. Los pacientes en quienes se han descartado causas conocidas de hipogonadismo hipogonadotrópico se clasifican como portadores de IHH. No es raro que en adultos jóvenes se diagnostiquen causas congénitas de hipogonadismo hipogonadotrópico, como el síndrome de Kallmann.

TRATAMIENTO

Deficiencia de andrógenos

GONADOTROPINAS

Este tratamiento se utiliza para establecer o restablecer la fertilidad en pacientes con deficiencia de gonadotropinas por cualquier causa. Existen varios preparados de gonadotropinas. La gonadotropina menopáusica humana (hMG, *human menopausal gonadotropin*) (purificada de la orina de posmenopáusicas) contiene 75 IU de FSH y 75 IU de LH en cada vial. La hCG (purificada de orina de embarazadas) tiene poca actividad de FSH y semeja a la LH en su capacidad para estimular la síntesis de testosterona por las células de Leydig. Hoy día, se cuenta con LH obtenida por medio de ingeniería de DNA recombinante. El tratamiento se inicia únicamente con hCG y se añade hMG más tarde para favorecer las etapas del desarrollo de la espermátide dependientes de la FSH. En el presente, se cuenta con FSH humana (hFSH, *human FSH*) recombinante y es indistinguible de la hFSH urinaria purificada en cuanto a su actividad biológica y farmacocinética *in vitro* e *in vivo*, aunque la subunidad β madura de la hFSH recombinante tiene siete aminoácidos menos. La hFSH recombinante se comercializa en ampolletas que contienen 75 IU (~7.5 μg de FSH), lo cual constituye >99% de contenido de proteína. Una vez que se restablece la espermatogenia al utilizar el tratamiento con FSH y LH, la hCG por sí sola es suficiente para preservar la espermatogenia.

Se utilizan diversos esquemas terapéuticos, pero 1 000 IU de hCG o LH humana recombinante (rhLH, *recombinant human* LH) administrados por vía intramuscular tres veces a la semana constituyen una dosis inicial razonable. Las concentraciones de testosterona se deben cuantificar 6 a 8 semanas más tarde y 48 a 72 h después de la inyección de hCG o rhLH; la dosis de estas últimas se ajusta para alcanzar las concentraciones de testosterona del valor normal medio. Se vigilan los recuentos de espermatozoides cada mes. Puede tardar varios meses el restablecimiento de la espermatogenia; por tanto, es importante advertir a los pacientes sobre la duración y el costo del tratamiento y brindar cálculos conservadores de las tasas de buenos resultados. Si las concentraciones de testosterona se encuentran en el valor medio normal, pero las de espermatozoides son reducidas después de 6 meses de tratamiento con hCG sola, se añadirá FSH. Esto se puede efectuar al utilizar hMG, hFSH urinaria altamente purificada o hFSH recombinante. La selección de la dosis de FSH es empírica. Una práctica común estriba en iniciar con 75 IU de FSH tres veces cada semana con las inyecciones de hCG-rhLH. Si el recuento espermático todavía es bajo luego de 3 meses de tratamiento combinado, se aumenta la dosis de FSH a 150 IU. En ocasiones, el restablecimiento de la espermatogenia se retrasa ≥18 a 24 meses.

Los dos factores que permiten pronosticar mejor el éxito del tratamiento por medio de gonadotropina en los varones hipogonadotrópicos son el volumen testicular y la edad de inicio. En general, los varones con volúmenes testiculares >8 mL tienen mejor respuesta que aquellos con volúmenes testiculares >4 mL. Los pacientes que se volvieron hipogonadotrópicos después de la pubertad experimentan tasas de éxito más altas en comparación con quienes nunca desarrollaron los cambios pubescentes. La espermatogenia casi siempre se puede reanudar por medio de la administración de hCG sola, con lo cual se obtienen tasas altas de buenos resultados en los varones con inicio pospubescente del hipogonadotropismo. La existencia de una anomalía testicular primaria, como la criptorquidia, reduce la respuesta testicular al tratamiento con gonadotropina. El tratamiento previo con andrógenos no descarta la respuesta ulterior al tratamiento con gonadotropinas, si bien algunos estudios sugieren que quizá atenúa esta respuesta.

REEMPLAZO CON TESTOSTERONA

El tratamiento con andrógenos está indicado para restablecer la concentración de testosterona hasta las cifras normales con la finalidad de corregir los signos y síntomas de deficiencia androgénica en varones con hipogonadismo orgánico secundario a una enfermedad conocida de testículos, hipófisis e hipotálamo. El reemplazo con testosterona induce la aparición de características sexuales secundarias, mejora la libido y la actividad sexual en general; aumenta la masa muscular, la hemoglobina, el hematócrito y la densidad mineral ósea, y reduce la grasa muscular. Los beneficios del tratamiento de reemplazo de testosterona sólo se han demostrado en varones con deficiencia de andrógenos documentada y comprobada por una concentración de dicha hormona menor que el límite inferior normal.

La testosterona está disponible en diversas formulaciones con características farmacocinéticas distintas **(cuadro 384-3)**. La testosterona hace las veces de una prohormona la cual es convertida en 17β-estradiol por la aromatasa y en 5α DHT por la 5α reductasa. Por tanto, al valorar las formulaciones de testosterona, es importante considerar si la formulación utilizada puede lograr las concentraciones fisiológicas de estradiol y de DHT, además de las concentraciones normales de testosterona. La recomendación actual estriba en restablecer las concentraciones de testosterona al valor medio normal.

Derivados de testosterona VO La testosterona se absorbe bien después de ingerirla, pero se degrada rápidamente durante el primer paso a través del hígado. Por tanto, es difícil alcanzar concentraciones sanguíneas sostenidas de testosterona después de ingerir la testosterona cristalina. Los derivados 17α-alquilados de testosterona (p. ej., 17α-metiltestosterona, oxandrolona, fluoximesterona) son relativamente resistentes a la degradación hepática y se pueden administrar por vía oral; sin embargo, en virtud del potencial de hepatotoxicosis, que se manifiesta por ictericia colestásica, peliosis y hepatoma, no se utilizan estas formulaciones para la reposición de testosterona. El angioedema hereditario por deficiencia de esterasa de C1 es la única excepción a esta recomendación general; en este trastorno, los andrógenos 17α-alquilados que pueden ingerirse son eficaces por cuanto estimulan la síntesis hepática del inhibidor de la esterasa de C1.

Testosterona inyectable La esterificación de la testosterona en la posición 17β-hidroxi vuelve hidrófoba a la molécula y prolonga la duración

CUADRO 384-3 Farmacología clínica de algunas formulaciones de testosterona

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA	RÉGIMEN	CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS	DHT Y E2	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Enantato o cipionato de testosterona	150-200 mg IM cada 2 sem o 75-100 mg/sem	Después de una sola inyección intramuscular, la concentración sérica de T se eleva hasta el límite suprafisiológico, luego desciende de forma gradual hasta el límite hipogonadal al final del intervalo posológico	La concentración de DHT y E2 se eleva de forma directamente proporcional al incremento en la concentración de T; las proporciones entre T:DHT y T:E2 no cambian	Corrige los síntomas de deficiencia androgénica; relativamente barato cuando lo administra el propio paciente; dosis flexible	Necesita inyección IM; concentraciones séricas de T máximas y mínimas
Geles de testosterona tópica y solución axilar de testosterona	Se les distribuye en saquitos, tubos y bombas	En dosis adecuadas estas presentaciones tópicas restauran los niveles séricos de T y E2 hasta los límites fisiológicos del varón	Los niveles de DHT en suero y las proporciones de DHT/T son mayores en varones hipogonadales tratados con geles transdérmicos, que en varones eugonadales sanos	Corrigen los síntomas de deficiencia androgénica y permite facilidad de aplicación y tolerancia satisfactoria en la piel	Posibilidad de transferencia a una mujer compañera sexual o un niño por contacto directo de una piel con la otra; irritación cutánea en una proporción pequeña de varones tratados; niveles de DHT moderadamente grandes; notable variación interindividual e intraindividual en los niveles de T durante el tratamiento
Parche transdérmico de testosterona	1 o 2 parches, diseñados para administrar 4-8 mg de T/día que se aplican diariamente sobre las áreas en las superficies que no reciben presión	Restablece la concentración sérica de T, DHT y E2 hasta el límite fisiológico masculino	Las proporciones entre T:DHT y T:E2 se encuentran en los límites fisiológicos masculinos	Aplicación sencilla; corrige los síntomas de deficiencia androgénica	La concentración sérica de T en algunos varones con deficiencia androgénica no permanece dentro de los límites normales; estos varones necesitan 2 parches diarios; a menudo la piel se irrita en el sitio donde éstos se aplican
Tabletas bucales bioadherentes de testosterona	Tabletas bioadherentes de 30 mg de liberación regulada c/12 h	Se absorben de la mucosa bucal	Normalizan la concentración sérica de T y DHT en varones con hipogonadismo	Corrigen los síntomas de deficiencia androgénica	Efectos adversos gingivales en 16% de los varones que reciben tratamiento
Microesferas de testosterona	Varias microesferas que se introducen por vía SC; la dosis y el esquema varían según la presentación	La T sérica alcanza su punto máximo al mes y luego permanece en límites normales durante 3-4 meses, según sea la formulación	Las proporciones entre T:DHT y T:E2 no cambian	Corrigen los síntomas de deficiencia de andrógenos	Es necesario realizar una incisión quirúrgica para introducirlas; algunas microesferas se eliminan de manera espontánea
17α-metil testosterona	Este compuesto 17α-alquilado no se utiliza por posibilidad de efectos hepatotóxicos	Activa al ingerirse			Las respuestas clínicas son variables; posibilidad de efectos hepatotóxicos; no se utiliza para el tratamiento de deficiencia androgénica
Undecanoato de testosterona oral*	40-80 mg VO c/12 h o c/8 h con los alimentos	Cuando se administra en ácido oleico, el undecanoato de T se absorbe por los linfáticos, desviándose del sistema porta; variaciones considerables en el mismo individuo en días distintos y entre individuos	Proporción elevada entre DHT y T	Cómodo porque puede ingerirse	No ha sido aprobado en Estados Unidos; respuestas clínicas variables, concentración sérica de T variable, proporción elevada entre DHT:T
Undecanoato leoso de testosterona inyectable y de acción prolongada*	Régimen estadounidense 750 mg IM seguidos de 750 mg a las 4 sem y 750 mg c/10 sem	Cuando se administra la dosis recomendada, la concentración sérica de T se mantiene en los límites normales en la mayoría de los varones tratados	La concentración de DHT y E2 aumenta de forma directamente proporcional al incremento de T; las proporciones entre T:DHT y T:E2 no cambian	Corrige los síntomas de deficiencia de andrógenos; la administración es poco frecuente	Requiere de la inyección IM de un volumen grande; en un pequeño número de varones se ha observado tos inmediatamente después de la inyección
Parche no adhesivo tipo matriz de testosterona*	Parches de 2 × 60 cm^2 que liberan casi 4.8 mg de T/día	Restablece la concentración sérica de T, DHT y E_2 hasta los límites fisiológicos	Las proporciones entre T:DHT y T:E2 permanecen en límites fisiológicos	Dura 2 días	Cierta irritación cutánea
Testosterona intranasal	Dos disparos del aplicador con dosímetro (11 mg) en ambas narinas cada 8 h	Restablece la T hasta el rango masculino normal	Relación entre T:DHT y T:E2 dentro del rango fisiológico		Se debe aplicar 3 veces al día; irritación nasal, epistaxis, nasofaringitis

* Estas formulaciones no han sido aprobadas para su aplicación clínica en Estados Unidos, pero existen fuera de ese país; los médicos que ejercen en las naciones donde se cuenta con estas formulaciones deben seguir los regímenes aprobados.
DHT, dihidrotestosterona; E2, estradiol; T, testosterona; IM, intramuscular; SC, subcutánea.

de su actividad, que se explica por la liberación lenta del éster de testosterona desde un depósito oleoso situado en el músculo. Cuanto más larga sea la cadena lateral, mayor será la hidrofobicidad del éster y más prolongada la acción. Por consiguiente, el enantato, cipionato y undecanoato de testosterona con cadenas laterales más largas tienen una acción más prolongada que la del propionato de testosterona. Después de las primeras 24 h de la administración intramuscular de 200 mg de enantato o cipionato de testosterona, las concentraciones de esta hormona aumentan hacia el valor normal alto o suprafisiológico y luego declinan de modo gradual hacia el valor hipogonadal en las siguientes 2 semanas. Así, la administración de enantato o cipionato de testosterona dos veces al mes genera concentraciones máximas y mínimas de testosterona que se acompañan de cambios en el estado de ánimo del paciente, su deseo sexual y su energía; la administración semanal de enantato o cipionato reduce estas variaciones en la concentración de testosterona durante el periodo de descanso. La cinética del enantato y el cipionato de testosterona son similares. Las concentraciones de estradiol y DHT son normales cuando el reemplazo de testosterona es fisiológico.

El undecanoato de testosterona de acción prolongada en aceite, a una dosis inicial de 750 mg por vía intramuscular seguida de una segunda dosis de 750 mg 4 semanas después y luego 750 mg cada 10 semanas como dosis de sostén, mantiene la concentración sérica de testosterona, estradiol y DHT en el rango masculino normal y corrige los síntomas de deficiencia androgénica en la mayoría de los varones que reciben tratamiento. Sin embargo, su inconveniente relativo es el gran volumen de la inyección y la presencia de tos en una pequeña proporción de los pacientes.

Parche transdérmico de testosterona Cuando el parche no genital de testosterona se aplica en dosis apropiadas, puede normalizar las concentraciones de testosterona, DHT y estradiol entre 4 y 12 h después de la aplicación. La función sexual y una sensación de bienestar se restablecen en los varones con deficiencia de andrógenos tratados con el parche no genital. Un parche de 4 mg quizá no baste para aumentar la testosterona hacia el valor medio normal masculino en todos los individuos hipogonadales; algunos pacientes tal vez requieran la administración diaria de dos parches de 4 mg para obtener las concentraciones de testosterona planteadas como objetivo. El uso de parches no genitales se puede acompañar de irritación cutánea en algunas personas.

Gel de testosterona Algunos geles de testosterona transdérmicos, aplicados en la piel en dosis adecuadas (cuadro 384-3) conservan las concentraciones de testosterona totales y libres dentro de límites normales en varones hipogonadales. Las recomendaciones actuales comienzan con una dosis inicial aprobada de la FDA y su ajuste con base en los niveles de testosterona. La ventaja del gel de testosterona radica en su facilidad de uso. Un problema importante es el potencial de la transferencia inadvertida del gel a una pareja sexual o a los niños que mantengan un contacto cercano con el paciente. La relación de las concentraciones de DHT/testosterona es más elevada en los varones tratados con gel de testosterona que en varones sanos. Asimismo, se observa notable variación intraindividual e interindividual en los niveles de testosterona sérica en varones tratados con gel transdérmico a causa de variaciones en la absorción a través de la piel y la eliminación de testosterona desde el plasma. Por tal razón es necesaria la medición seriada de las concentraciones séricas de testosterona y hacer múltiples ajustes de dosis para alcanzar los niveles de la hormona y conservarlos dentro de límites prefijados.

Testosterona adhesiva bucal En fecha reciente se aprobó el uso de una tableta de testosterona bucal que, al adherirse a la mucosa de la boca, libera testosterona lentamente conforme se disuelve. Después de aplicar cada 12 h una tableta de 30 mg, la concentración sérica de esta hormona se mantiene dentro de los límites normales en la mayoría de los varones con hipogonadismo que reciben tratamiento. Algunos de sus efectos adversos son úlceras bucales y trastornos gingivales en unos cuantos individuos. No se han estudiado de manera detallada los efectos de los alimentos y el cepillado sobre la absorción.

También hay implantes de testosterona cristalina que se introducen en el tejido subcutáneo por medio de un trócar a través de una pequeña incisión cutánea. La testosterona es liberada por erosión de la superficie del implante y se absorbe hacia la circulación general; es posible conservar dicha hormona dentro de los límites normales durante 3 a 4 meses. Algunos inconvenientes potenciales son la incisión cutánea para introducir el implante y extirparlo, la eliminación espontánea y la fibrosis en el sitio donde éste se coloca.

Formulaciones de testosterona no disponibles en Estados Unidos El undecanoato de testosterona, cuando se ingiere con ácido oleico, se absorbe preferentemente a través de los vasos linfáticos hacia la circulación sistémica y se evita la degradación de primer paso en el hígado. Es típico que se ingieran dosis de 40 a 80 mg, dos o tres veces al día. Sin embargo, las respuestas clínicas son variables y subóptimas. Las relaciones de las concentraciones de DHT/testosterona son más elevadas en los varones hipogonadales tratados con undecanoato de testosterona ingerido, en comparación con los varones eugonadales.

Actualmente existe un gel intranasal de testosterona que se administra por medio de un aplicador con dosímetro a una dosis inicial de 11 mg de testosterona en forma de dos aplicaciones, una en cada narina, cada 8 h. Los efectos secundarios específicos de esta presentación son rinorrea, dolor nasal, epistaxis, nasofaringitis y costras nasales.

Nuevas formulaciones de andrógenos Se están creando diversas formulaciones de andrógenos con mejores características farmacocinéticas o con una actividad más selectiva. Los estudios clínicos preliminares han demostrado la posibilidad de administrar testosterona por las vías sublingual, oral o bucal. También se han investigado las presentaciones de microesferas biodegradables. La 7α-metil-19-nortestosterona es un andrógeno que no puede experimentar reducción 5α; por tanto, en comparación con la testosterona, tiene una actividad agonista en el músculo y de supresión de gonadotropina relativamente mayores, pero menor actividad sobre la próstata.

Los moduladores selectivos de AR (SARM, *selective androgen receptor modulators*) constituyen una clase de ligandos de AR que se unen a AR y presentan acciones histoselectivas. Diversos SARM no esteroideos que actúan como agonistas totales en músculos y huesos y que no afectan la próstata en grado variable, han llegado a la fase III de estudios en humanos. Los SARM no esteroideos no sirven como sustratos para la 5α reductasa ni la CYP19 aromatasa. La unión del SARM con el AR induce cambios específicos en la conformación de la proteína del AR, que de esta manera modula las interacciones proteínicas entre el AR y sus correguladores, lo cual tiene como resultado la regulación específica de la expresión génica. Los SARM que son agonistas potentes para las funciones muscular, ósea y sexual y antagonistas para la próstata quizá sean útiles en el tratamiento de varones con cáncer prostático sometidos a supresión androgénica.

Usos farmacológicos de los andrógenos Los andrógenos y los SARM están en estudio como tratamiento anabólico para las limitaciones funcionales relacionadas con el envejecimiento y la enfermedad crónica. La complementación con testosterona aumenta la masa muscular esquelética, la fuerza voluntaria máxima y el poder muscular en los varones sanos, en aquellos con hipogonadismo, en personas de edad avanzada con concentraciones bajas de testosterona, varones infectados con VIH que perdieron peso y en varones que reciben glucocorticoides. Estos efectos anabólicos de la testosterona se relacionan con la dosis y las concentraciones circulantes de la hormona. Las revisiones sistemáticas confirman que el tratamiento con testosterona de los varones infectados con VIH y pérdida de peso obtiene mejoría en el peso corporal, masa corporal magra, fuerza muscular y depresión, lo cual hace recomendable a la testosterona como tratamiento adjunto en varones infectados con VIH que presentan reducción de peso inexplicable y que tienen concentraciones bajas de testosterona. En los individuos de edad avanzada con limitaciones funcionales, no se sabe si el tratamiento con testosterona es seguro y eficaz en cuanto a mejorar la función física, la vitalidad y la calidad de vida relacionada con la salud, así como para disminuir la inestabilidad. Las preocupaciones sobre los efectos adversos de la testosterona en los fenómenos cardiovasculares y prostáticos han fomentado el perfeccionamiento de los SARM con efecto anabólico preferencial y que no influyan en la próstata.

La administración de testosterona induce hipertrofia de las fibras tipos 1 y 2 y aumenta las células satélite (células madre musculares), así como el número de núcleos musculares. Los andrógenos promueven la diferenciación de células mesenquimatosas madre totipotenciales en el linaje miógeno e inhiben su diferenciación hacia el linaje adipógeno. La testosterona que se fija a los AR fomenta la asociación entre AR activados por ligando con β-catenina y su translocación en el núcleo, donde se fija a TCF-4 y activa a los genes Wnt diana, incluida la folistatina, que bloquea las señales a través de la vía TCGβ, impulsando la diferenciación miógena de las células madre musculares. Es probable que la testosterona tenga efectos adicionales en la replicación de células satélite y la síntesis de proteínas musculares, lo cual podría contribuir al aumento de la masa muscular.

Otras indicaciones para el tratamiento con andrógenos se enfocan en pacientes con anemia tras la insuficiencia de médula ósea (indicación casi única de la eritropoyetina) y para angioedema hereditario.

Anticoncepción hormonal masculina basada en la administración de testosterona e inhibidores de la gonadotropina combinados Las dosis de testosterona mayores a las fisiológicas (200 mg de enantato de testosterona cada semana) actúan por medio de supresión de la secreción de LH y FSH e inducen azoospermia en 50% de los varones caucásicos y en >95% de los chinos. Los estudios clínicos multicéntricos patrocinados por la OMS han demostrado que un método anticonceptivo eficaz es la supresión de la espermatogénesis hasta producir azoospermia u oligospermia pronunciada (<3 millones/mL) al administrar dosis suprafisiológicas de enantato de testosterona a los varones. Debido a la preocupación por los efectos adversos a largo plazo de las dosis suprafisiológicas de testosterona, se investigan más esquemas que combinan otros inhibidores de gonadotropina, como antagonistas de la GnRH y progestinas, con dosis sustitutivas de testosterona. Los regímenes que contienen un andrógeno y un progestágeno como acetato de medroxiprogesterona de depósito, etonogestrelm o enantato de noretisterona han sido muy efectivos para inducir azoospermia u oligospermia pronunciada (densidad espermática <1 millón/mL) en casi 99% de los varones tratados durante 1 año. Los regímenes combinados de testosterona y un progestágeno se han vinculado con aumento de peso, acné, cambios del estado de ánimo incluida depresión, cambios de la libido y menor concentración plasmática de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*), además de que no se ha demostrado su inocuidad a largo plazo. Un estudio clínico de un régimen

combinado a base de undecanoato de testosterona y enantato de noretisterona se interrumpió prematuramente por la presencia de efectos secundarios. Algunos SARM que son inhibidores más potentes de las gonadotropinas que la testosterona y que no tienen efecto en la próstata, parecen prometedores por su potencial anticonceptivo.

Regímenes recomendados para reemplazo androgénico Los ésteres de testosterona se administran cada semana, 75 a 100 mg por vía intramuscular o 150 a 200 mg cada 2 semanas. El undecanoato de testosterona se administra a una dosis inicial de 750 mg seguido 4 semanas después de una segunda inyección de 750 mg y luego 750 mg cada 10 semanas. Por lo general, el gel de testosterona se aplica sobre una región de piel cubierta, en dosis inicial que varía con la formulación. Los pacientes deben lavarse las manos después de aplicar el gel y mantener el área de la aplicación cubierta con ropa para reducir al mínimo el riesgo de transferir gel a otra persona. Se aplican diariamente uno o dos parches no genitales con 4 mg de testosterona sobre la piel de la espalda, el muslo o la extremidad superior, lejos de áreas de presión. Las tabletas bioadhesivas bucales de testosterona en dosis de 30 mg casi siempre se aplican dos veces al día sobre la mucosa bucal. La testosterona intranasal se administra en aerosol en cada narina cada 8 h (33 mg diarios).

Establecimiento de la eficacia del tratamiento de reemplazo de testosterona Puesto que no existe un indicador útil de la acción androgénica, las metas del tratamiento siguen siendo corregir los síntomas, inducir y mantener las características sexuales secundarias y restablecer la concentración de testosterona a su rango normal. Las determinaciones de LH y FSH no son útiles para valorar lo apropiado del reemplazo de testosterona. Esta última se debe medir 3 meses después de comenzar el tratamiento para valorar su utilidad. Las variaciones de la concentración sérica de testosterona entre los individuos son considerables, en especial con los geles transdérmicos, supuestamente por las diferencias genéticas en la eliminación de la testosterona y las grandes discrepancias en su absorción transdérmica. En aquellos pacientes que son tratados con enantato o cipionato de dicha hormona, las concentraciones de ésta deben ascender a 350 a 600 ng/100 mL tras 1 semana de la inyección. Si las concentraciones de testosterona están fuera de estos límites, se ajusta la dosis o el intervalo entre las inyecciones. En los varones que reciben tratamiento con parche transdérmico, gel o testosterona por VO, las concentraciones de testosterona se encontrarán en el límite medio-normal (400 a 750 ng/100 mL) 4 a 12 h después de la aplicación. Si las concentraciones de testosterona están fuera de este valor, se ajusta la dosis. A menudo se necesitan múltiples titulaciones para obtener los niveles de testosterona dentro de los límites terapéuticos buscados.

Algunos objetivos importantes del tratamiento de reemplazo con testosterona son restablecer la función sexual, inducir y mantener las características sexuales secundarias, el bienestar y mantener la salud muscular y ósea. También se le preguntará al paciente sobre el deseo y la actividad sexuales, la presentación de erecciones temprano por la mañana y si tiene la capacidad para lograr y mantener las erecciones que son adecuadas para el coito. El crecimiento del vello por el reemplazo de andrógenos es variable y depende de factores étnicos. Los varones con hipogonadismo, con inicio de la deficiencia de andrógenos antes de la pubertad y que comienzan el tratamiento con testosterona a finales de sus años 20 o 30, encuentran difícil ajustarse a su sexualidad diferente y se benefician con la asesoría. Si el paciente tiene una pareja sexual, ésta se debe incluir en la asesoría, debido a los cambios físicos y sexuales notables que ocurren tras el tratamiento con andrógenos.

Contraindicaciones para la administración de andrógenos La utilización de testosterona está contraindicada en varones con antecedente de cáncer prostático o mamario **(cuadro 384-4)**. No se debe administrar testosterona sin una valoración urológica previa a varones con un nódulo prostático palpable, próstata dura, antígeno prostático específico >3 ng/mL o síntomas urinarios bajos pronunciados (puntuación >19 de la American Urological Association). Tampoco se debe administrar reemplazo con testosterona en varones con un hematócrito inicial ≥50%, apnea obstructiva del sueño sin tratamiento, insuficiencia cardiaca congestiva descontrolada o mal regulada, o infarto del miocardio, apoplejía o síndrome coronario agudo en los 3 meses previos.

Monitorización de experiencias adversas potenciales La eficacia clínica y la seguridad del tratamiento de sustitución con testosterona se deben valorar 3 y 6 meses después de iniciar la administración y luego cada año **(cuadro 384-5)**. Los efectos adversos potenciales incluyen acné, piel grasosa, eritrocitosis, sensibilidad y crecimiento mamario, edema de las piernas y aumento en el riesgo de detectar anomalías prostáticas. Además, existe la posibilidad de efectos secundarios específicos de cada presentación como irritación cutánea con los parches transdérmicos; riesgo de transferir el gel a la pareja sexual con los geles de testosterona; úlceras bucales y problemas gingivales con la testosterona bucal; dolor y cambios de ánimo con los ésteres de testosterona inyectables; tos y dolor en el sitio de la inyección con el undecanoato de testosterona de acción prolongada, e irritación nasal, epistaxis y costras nasales con la presentación intranasal.

CUADRO 384-4 Situaciones en las que la administración de testosterona se relaciona con resultados adversos

Situaciones en las que la administración de testosterona se relaciona con un riesgo muy alto de resultados adversos
Cáncer prostático metastático
Cáncer mamario
Situaciones en las que la administración de testosterona se relaciona con un riesgo moderado a elevado de resultados adversos
Nódulo o induración prostáticos no diagnosticados
PSA > 3
Eritrocitosis (hematócrito >50%)
Síntomas intensos de vías urinarias inferiores relacionados con hipertrofia prostática benigna; según la calificación, >19 de la *American Urological Association*/calificación internacional de síntomas prostáticos
Insuficiencia cardiaca congestiva grave inestable
Infarto del miocardio, apoplejía o síndrome coronario agudo en los 3 meses previos

PSA, antígeno prostático específico.
Fuente: Con autorización de Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Men (S Bhasin *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 95:2536, 2010).

Concentración de hemoglobina La administración de testosterona a varones con deficiencia androgénica se acompaña de un ascenso de casi 3% de la hemoglobina por mayor eritropoyesis, estímulo de la eritropoyetina, supresión de la hepcidina y mayor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. La magnitud del aumento del hematócrito durante el tratamiento con testosterona es mayor en ancianos que en jóvenes y en varones con apnea del sueño, antecedente importante de tabaquismo, EPOC o que habitan en grandes altitudes. La frecuencia de eritrocitosis es mayor en varones con hipogonadismo que reciben ésteres inyectables de testosterona que en aquellos tratados con formulaciones transdérmicas, supuestamente debido a que se administra una dosis mayor de testosterona con los regímenes típicos de ésteres de testosterona. El efecto adverso más frecuente en los estudios clínicos de testosterona entre varones maduros y de edad avanzada es la eritrocitosis, que además constituye la causa más frecuente para abandonar el tratamiento en estos pacientes. Cuando el hematócrito se eleva a >54%, se recomienda suspender el tratamiento con testosterona hasta que descienda a <50%. Una vez que se valora al enfermo en busca de hipoxia y apnea del sueño, es posible reanudar las medidas terapéuticas con testosterona a una dosis menor.

Próstata y concentraciones de PSA en suero El tratamiento de sustitución de testosterona aumenta el volumen de la próstata al tamaño observado en testigos de edad equiparable, pero no debe aumentar el volumen de la próstata más allá de lo esperado para la edad. No hay evidencia de que el reemplazo de testosterona produzca cáncer prostático. Sin embargo, la administración de andrógenos puede exacerbar un cáncer prostático preexistente. Muchos varones de edad avanzada albergan focos microscópicos de cáncer en la próstata. No se sabe si el uso de testosterona a largo plazo induce el crecimiento de estos focos microscópicos y su transformación en cánceres de alcance clínico.

Las concentraciones de antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) son más bajas en varones con deficiencia de testosterona y se normalizan después de la reposición de la misma. Hay una considerable variabilidad entre prueba y repetición de prueba en las determinaciones de PSA. Los incrementos del PSA después de administrar testosterona complementaria en varones con deficiencia androgénica, son por lo general <0.5 ng/mL y rara vez se observan incrementos >1.0 ng/mL a lo largo de 3 a 6 meses. El intervalo de confianza de 90% para el cambio en el valor del PSA en varones con hipertrofia

CUADRO 384-5 Monitorización de los varones que reciben tratamiento con testosterona

1. Valorar al paciente 3 a 6 meses después de iniciar el tratamiento y luego cada año para saber si los síntomas respondieron al tratamiento y si el enfermo presenta algún efecto adverso.
2. Vigilar las concentraciones de testosterona 3-6 meses después de iniciar el tratamiento.
   - Las medidas terapéuticas se deben enfocar en el aumento de la testosterona hasta el límite medio normal.
     - Enantato o cipionato de testosterona inyectable: medir las concentraciones séricas de testosterona en el punto intermedio entre inyecciones. Si la testosterona es >600 ng/100 mL (20.9 nmol/L) o <350 ng/100 mL (12.2 nmol/L), ajustar la dosis o la frecuencia.
     - Parche transdérmico: valorar las concentraciones de testosterona 3-12 h después de la aplicación del parche; ajustar la dosis para obtener concentraciones de testosterona en el límite medio normal.
     - Tableta bioadhesiva bucal de testosterona: valorar las concentraciones justo antes o después de la aplicación de un sistema nuevo.
     - Gel y solución transdérmicos: medir la concentración de testosterona 2-12 h después que el paciente haya recibido el tratamiento al menos por 2 semanas; ajustar la dosis para obtener concentraciones séricas en el límite medio normal.
     - Microesferas de testosterona: se mide la concentración de testosterona al final del intervalo de las dosis. El número de microesferas o dicho intervalo o ambos se ajustan hasta conseguir una concentración sérica normal de testosterona.
     - Undecanoato de testosterona inyectable: medir la concentración sérica de testosterona justo antes de cada inyección subsiguiente y ajustar el intervalo de administración para conservar la concentración hormonal en el límite medio normal.
3. Revisar el hematócrito en la valoración inicial, a los 3-6 meses y luego cada año. Si el hematócrito es >54%, suspender el tratamiento hasta que disminuya a un nivel seguro; valorar al paciente para detectar hipoxia y apnea durante el sueño; reiniciar el tratamiento con una dosis más baja.
4. Cuantificar la densidad mineral ósea de la columna lumbar o el cuello femoral o ambos después de 1-2 años de tratamiento con testosterona en varones con hipogonadismo y osteoporosis o con una fractura por un traumatismo leve, de acuerdo con los estándares de atención regional.
5. En varones ≥40 años de edad con PSA basal >0.6 ng/mL, realizar exploración digital del recto y cuantificar la concentración de PSA antes de iniciar el tratamiento, a los 3-6 meses y luego de acuerdo con las guías para detección de cáncer prostático según la edad y la raza del paciente.
6. Solicitar consulta urológica en caso de:
   - Aumento en la concentración sérica de PSA >1.4 ng/mL en cualquier periodo de 12 meses durante el tratamiento con testosterona.
   - Incremento de PSA a una velocidad >0.4 ng/mL por año con la concentración de PSA 6 meses después del inicio de la testosterona como referencia (sólo aplicable si se tienen datos de PSA para un periodo >2 años).
   - Detección de alguna anomalía prostática en la exploración digital del recto.
   - Una puntuación de síntomas prostáticos >19 según la AUA/IPSS aunada a una IPSS ≥5 puntos por arriba de la basal.
7. Valorar los efectos adversos específicos para cada formulación en cada visita
   - Tabletas bucales de testosterona.* Preguntar sobre alteraciones en el gusto, explorar las encías y la mucosa bucal en busca de irritación.
   - Ésteres de testosterona inyectables (enantato, cipionato y undecanoato). Preguntar sobre fluctuaciones anímicas o en la libido y, rara vez, tos tras la inyección.
   - Parches de testosterona. Buscar irritación cutánea en el sitio de aplicación.
   - Gel de testosterona. Recomendar a los pacientes cubrir los sitios de aplicación con una camisa, además de lavar la piel con agua y jabón antes de tener contacto cutáneo directo con alguien, ya que las jaleas de testosterona pueden dejar un residuo en la piel sensible de transferir a una mujer o un niño que quizá se encuentren en contacto muy cercano. Las concentraciones séricas de testosterona se mantienen cuando el sitio de administración se lava 4-6 h después de aplicar la jalea de testosterona.
   - Microesferas de testosterona: buscar signos de infección, fibrosis o expulsión de las microesferas.
     - Testosterona intranasal: busque signos de irritación o costras nasales.

* No aprobado para empleo en seres humanos en Estados Unidos.

AUA/IPSS, American Urological Association/*International Prostate Symptom Score*; PSA, antígeno prostático específico.

Fuente: Reproducido con autorización de Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men (S Bhasin *et al.* J Clin Endrocrinol Metab 95:2536, 2010).

prostática benigna que se mide a intervalos de 3 a 6 meses es 1.4 ng/mL. Por tanto, el grupo de expertos de la Endocrine Society, sugiere que cuando el PSA se eleva a >1.4 ng/mL en 1 año después de iniciado el tratamiento con testosterona, luego de confirmarse, obliga a realizar una valoración urológica. El criterio de velocidad en el cambio del PSA se puede utilizar en pacientes con determinaciones secuenciales de antígeno prostático específico por más de 2 años, de modo que un cambio >0.40 ng/mL/año merece un estudio urológico más estricto.

Riesgo cardiovascular Como ya se describió, no existe evidencia suficiente como para establecer si el tratamiento de reemplazo con testosterona aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares en varones con hipogonadismo. Se está planeando un gran estudio clínico prospectivo con asignación al azar para determinar los efectos que tiene este tratamiento sobre los efectos secundarios cardiovasculares en varones adultos y de la tercera edad con una concentración baja de testosterona y síntomas de deficiencia androgénica.

Abuso de andrógenos en atletas y fisicoculturistas recreativos El uso ilícito de esteroides anabólicos androgénicos (AAS, *androgenic anabolic steroids*) para aumentar el rendimiento atlético salió a la luz en el decenio de 1950 entre levantadores de pesas y se extendió rápidamente hacia otros deportes, deportistas profesionales y aficionados y fisicoculturistas recreativos. A principios del decenio de 1980, el uso de AAS se extendió más allá de la comunidad deportiva hasta la población general y hoy día quizá cerca de 3 millones de estadounidenses, principalmente varones, utilizan estos compuestos. Muchos usuarios de AAS no son deportistas sino fisicoculturistas no profesionales que utilizan los medicamentos para que sus músculos sean más estéticos y voluminosos. Los AAS más usuales incluyen ésteres de testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona y metenolol. Por lo general, los atletas usan dosis cada vez más altas de esteroides en una práctica conocida como "apilamiento".

Aún no se conocen bien los efectos adversos del abuso prolongado de los AAS. La mayor parte de la información sobre tales efectos proviene de publicaciones de casos, investigaciones clínicas no comparativas o estudios clínicos en los que se utilizan dosis de reemplazo de testosterona. La información sobre los efectos adversos proveniente de investigaciones clínicas con dosis fisiológicas de reemplazo de dicha hormona ha sido extrapolada de manera injustificada a usuarios de AAS que se administran una dosis entre 10 y 100 veces mayor que la del reemplazo de testosterona a lo largo de varios años y para apoyar que estas sustancias son inocuas. Una fracción considerable de usuarios de andrógenos también utiliza otros compuestos que supuestamente ayudan a formar músculo o a mejorar el rendimiento, como hormona del crecimiento; fármacos que estimulan la eritropoyesis; insulina y estimulantes del tipo de la anfetamina, el clembuterol, la cocaína, la efedrina y la tiroxina, así como fármacos que quizá reducen los efectos adversos, como hCG, inhibidores de la aromatasa y antagonistas de los estrógenos. Tal vez los efectos adversos de los AAS se deben a los AAS mismos, al uso simultáneo de otros fármacos, las conductas de alto riesgo y ciertas características del hospedador que aumentan su predisposición a utilizar AAS y realizar otras actividades de alto riesgo.

Las altas tasas de mortalidad y morbilidad que se observan en los usuarios de AAS son alarmantes. En un estudio finlandés, se observó un riesgo de muerte 4.6 veces mayor entre los levantadores de pesas de alto rendimiento que entre otros varones de la misma edad en la población general. Algunas causas de muerte entre dichos levantadores fueron suicidios, infarto del miocardio y coma hepático. Una revisión retrospectiva de expedientes de enfermos en Suecia también encontró una tasa de mortalidad mayor entre los consumidores de AAS que entre quienes no los usan. La mayor mortalidad entre los usuarios de AAS se debe a suicidio, homicidio y accidentes. La mediana de la fecha de muerte en usuarios de AAS (24 años) es más baja que la que corresponde a usuarios de heroína o anfetamina.

Cuatro categorías de efectos secundarios del abuso de AAS son especialmente preocupantes: eventos cardiovasculares, psiquiátricos, supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-testículo y efectos neurotóxicos potenciales. Las publicaciones numerosas sobre muerte cardiaca entre los jóvenes que consumen AAS despiertan preocupación sobre los efectos adversos cardiovasculares de estos fármacos. Las dosis elevadas de AAS inducen dislipidemia proaterógena, aterogénesis acelerada, mayor riesgo tromboembólico por sus efectos sobre los factores de la coagulación y las plaquetas e inducen vasoespasmo a través de sus efectos sobre el óxido nítrico vascular. Estudios recientes en usuarios de AAS, con empleo de imágenes Doppler titulares y de esfuerzo

con MRI, señalaron disfunción diastólica y sistólica que incluyeron velocidades tisulares protodiastólica y telediastólica menores, disminución de la razón E/A y menor presión sistólica máxima en usuarios de AAS, que en los que no usaron tales productos. Los deportistas de resistencia que utilizan AAS a menudo tienen intervalos QT cortos, pero una mayor dispersión de QT que pudiera predisponerlos a arritmias ventriculares. AAS a largo plazo pueden vincularse con hipertrofia y fibrosis del miocardio. Se demostró que el tejido miocárdico de fisicoculturistas de alto rendimiento que usaban AAS estaba infiltrado de tejido fibroso y gotitas de grasa. La detección de AR en miocardiocitos sugiere que los AAS pudieran tener efecto tóxico directo en dichas células. Los estudios en usuarios de AAS durante un tiempo prolongado utilizando angiografías por CT revelan aterogénesis acelerada.

A diferencia de las dosis de reemplazo de testosterona, que se acompañan de un descenso mínimo del colesterol HDL y un efecto insignificante sobre el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, las dosis suprafisiológicas de testosterona y los AAS 17-α-alilados de administración oral se acompañan de una reducción considerable del colesterol HDL y aumento del LDL.

Algunos usuarios de AAS terminan por mostrar síntomas hipomaniacos o maniacos durante el contacto con tales sustancias (irritabilidad, agresividad, comportamiento insistente y a veces síntomas psicóticos, acompañados de violencia), y depresión mayor (a veces con ideas suicidas) durante el lapso de abstinencia de AAS. Los usuarios también pueden presentar otras formas de consumo de drogas ilícitas que puede ser potenciado o exacerbado por AAS.

El uso prolongado de AAS suprime la secreción de LH y FSH e inhibe la producción endógena de testosterona y la espermatogénesis. Los varones que han utilizado AAS por unos cuantos meses padecen supresión del eje hipotálamo-hipófisis-testículo (HPT, *hypothalamic-pituitary-testicular*) una vez que suspenden el AAS y, en ocasiones, esto se acompaña de disfunción sexual, fatiga, infertilidad, depresión e incluso comportamientos suicidas. En algunos usuarios de AAS, la supresión de HPT es >1 año y, en pocos individuos, la recuperación completa quizá nunca ocurra. Los síntomas por deficiencia de andrógenos que genera la abstinencia por andrógenos provoca que algunos varones utilicen AAS de forma prolongada, lo cual da lugar a adicción a los mismos. Hasta 30% de los consumidores de AAS sufre síndrome de adicción a los AAS que se caracteriza por el uso prolongado de los mismos, no obstante, sus efectos médicos y psiquiátricos nocivos. El hipogonadismo por supresión de AAS ha surgido como causa importante de deficiencia androgénica que genera un número considerable de recetas de testosterona en los centros de salud para varones.

Las dosis suprafisiológicas de testosterona pueden disminuir la sensibilidad a la insulina. Los andrógenos VO también se han vinculado con resistencia a la insulina y diabetes.

La aplicación insegura de inyecciones, las conductas de alto riesgo y la mayor frecuencia de encarcelamiento aumentaron el riesgo de los usuarios de AAS de padecer sida, así como hepatitis B y C. En una investigación, casi uno por cada 10 varones homosexuales se había inyectado AAS u otra sustancia y los usuarios de AAS mostraron mayor probabilidad de llevar a cabo sexo anal sin protección en comparación con otros varones.

Se ha informado elevación de enzimas hepáticas, ictericia colestásica, neoplasias hepáticas y peliosis hepática en los individuos que ingieren AAS 17α-alquilados. Estos individuos manifiestan hipertrofia muscular sin adaptaciones compensadoras en tendones, ligamentos y articulaciones, por lo que aumenta el riesgo de lesiones tendinosas y articulares. La rotura de tendones de la extremidad superior se observa casi exclusivamente en levantadores de pesas que consumen AAS. Asimismo, el uso de AAS se acompaña de acné, calvicie, así como aumento del vello corporal.

La sospecha de consumo de AAS se puede plantear por datos como incremento de hemoglobina y valor hematócrito, supresión de los niveles de LH y FSH y testosterona, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad y disminución del volumen testicular y el número de espermatozoides, en una persona de aspecto muy musculoso. En la mayoría de las personas que consume AAS basta realizar un interrogatorio imparcial directo para descubrir el consumo sin necesidad de recurrir a las pruebas formales para detectar AAS. No obstante, en caso necesario, los laboratorios certificados utilizan cromatografía-espectrometria de masa o cromatografía líquida-espectrometría de masa para detectar el abuso de esteroides anabólicos. En fecha reciente, la disponibilidad de las espectrometrías de masa de alta resolución y de masa en tándem ha mejorado aún más la sensibilidad de la detección del abuso de andrógenos. El uso ilícito de testosterona casi siempre se detecta por medio de la cuantificación de la relación entre testosterona y epitestosterona urinaria, con confirmación mediante la relación $^{13}C:^{12}C$ de la testosterona por medio de la espectrometría de masa con combustión e índice de isótopo. La administración de testosterona exógena aumenta la excreción urinaria de glucurónido de testosterona y, por consiguiente, la relación entre testosterona y epitestosterona. Los resultados >4 sugieren uso de testosterona exógena, pero quizá también expresen alguna variación genética. Las variaciones genéticas en la uridina difosfoglucuronil transferasa 2B17 (*UGT2B17*) (*uridine diphosphoglucuronyl transferase 2B17*), que es la principal enzima para la glucuronidación de testosterona afectan la proporción de testosterona/epitestosterona. La testosterona sintética tiene una relación $^{13}C:^{12}C$ menor que la hormona endógena y las diferencias en esta relación se pueden detectar con la espectrometría de masa con combustión con índice de isótopo, que se utiliza para confirmar la presencia de testosterona exógena en individuos con relación elevada entre testosterona y epitestosterona.

LECTURAS ADICIONALES

Abreu AP *et al.*: Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene *MKRN3*. N Engl J Med 368:26, 2013.

Balasubramanian R *et al.*: Human GnRH deficiency: A unique disease model to unravel the ontogeny of GnRH neurons. Neuroendocrinology 92: 81, 2010.

Basaria S *et al.*: Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: A randomized clinical trial. JAMA 314:570, 2015.

Bhasin S *et al.*: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 95:2536, 2010.

Bhasin S *et al.*: Effect of testosterone supplementation with and without a dual 5α-reductase inhibitor on fat-free mass in men with suppressed testosterone production: a randomized controlled trial. JAMA 307:931, 2012.

Budoff MJ *et al.*: Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. JAMA 317:708, 2017.

Finkelstein JS *et al.*: Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. N Engl J Med 369:1011, 2013.

Forni PE, Wray S: GnRH, anosmia and hypogonadotropic hypogonadism—Where are we? Front Neuroendocrinol 36:165, 2015.

Pope HG Jr *et al.*: Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev 35:341, 2014.

Snyder PJ *et al.*: Effects of testosterone treatment in older men. N Engl J Med 74:611, 2016.

Spitzer M *et al.*: Risks and benefits of testosterone therapy in older men. Nat Rev Endocrinol 9:414, 2013.

Travison TG *et al.*: Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the USA and Europe. J Clin Endocrinol Metab 2017 in press.

Zakharov MN *et al.*: A multi-step, dynamic allosteric model of testosterone's binding to sex hormone binding globulin. Mol Cell Endocrinol 399:190, 2015.

385 Trastornos del aparato reproductor femenino

Janet E. Hall

El aparato reproductor femenino regula los cambios hormonales relacionados con la pubertad y la capacidad reproductiva en la edad adulta. La función reproductora normal en mujeres exige la integración dinámica de señales hormonales provenientes del hipotálamo, hipófisis y ovarios, lo que da como resultado ciclos repetitivos de desarrollo folicular, ovulación y preparación del endometrio para la implantación cuando ocurre la concepción. Es muy importante comprender el desarrollo puberal de los adolescentes normales (de ambos sexos) para utilizarlo como criterio a fin de identificar casos de pubertad precoz o tardía.

Para un análisis más detallado de temas relacionados, véanse los siguientes capítulos: amenorrea y dolor pélvico **(cap. 386)**, esterilidad y anticoncepción **(cap. 389)**, menopausia **(cap. 388)**, trastornos del desarrollo sexual **(cap. 383)** y trastornos del aparato reproductor masculino **(cap. 384)**.

DESARROLLO DE LOS OVARIOS Y CRECIMIENTO FOLICULAR TEMPRANO

El ovario coordina el desarrollo y liberación de ovocitos maduros y secreta hormonas (p. ej., estrógenos, progesterona, inhibinas A y B, relaxina) que desempeñan funciones críticas en diversos tejidos, lo que incluye mama, hueso, útero, además de hipotálamo e hipófisis. Para llevar a cabo estas funciones en ciclos mensuales repetitivos, los ovarios experimentan algunos de los cambios más dinámicos observados en cualquier órgano del cuerpo. Las células germinales primordiales se identifican en la tercera semana de gestación y su migración al pliegue genital concluye en la sexta semana del embarazo. Las células germinales persisten en el interior del pliegue genital, se les denomina *ovogonios* y son esenciales para la inducción del desarrollo ovárico. En pacientes con síndrome de Turner 45,X las células germinales primordiales proliferan y migran al borde genital, pero no persisten ya que su supervivencia requiere la presencia de células de la pregranulosa, que dependen de la presencia de ambos cromosomas X **(cap. 383)**.

La población de células germinales se expande y cerca del comienzo de la octava semana de gestación los ovogonios entran en la profase de la primera división meiótica y se transforman en ovocitos primarios. Esto permite que el ovocito se rodee de una sola capa de células planas de la granulosa para formar un folículo primordial **(fig. 385-1)**. Las células de la granulosa derivan de células del mesonefros que invaden a los ovarios en etapas tempranas de su desarrollo y empujan a las células germinales hacia la periferia. Aunque existe evidencia de que células similares a los ovocitos y estructuras similares a los folículos pueden formar células madre embrionarias en cultivo, no existe evidencia clara de que esto ocurra *in vivo* y por tanto, el ovario parece contener una cantidad no renovable de células germinales. Gracias a procesos combinados de mitosis, meiosis y atresia, la población de ovogonios alcanza su nivel máximo (de 6 a 7 millones) en la semana 20 de la gestación y después ocurre una pérdida progresiva tanto de ovogonios como de folículos primordiales a través del proceso de atresia. Parece que la entrada a la meiosis proporciona cierto grado de protección de la muerte celular programada. Al nacer ya no hay ovogonios en el ovario y sólo de uno a dos millones de células germinales prevalecen en forma de folículos primordiales **(fig. 385-2)**. Los ovocitos persisten en la profase de la primera división meiótica hasta justo antes de la ovulación, cuando se reactiva la meiosis.

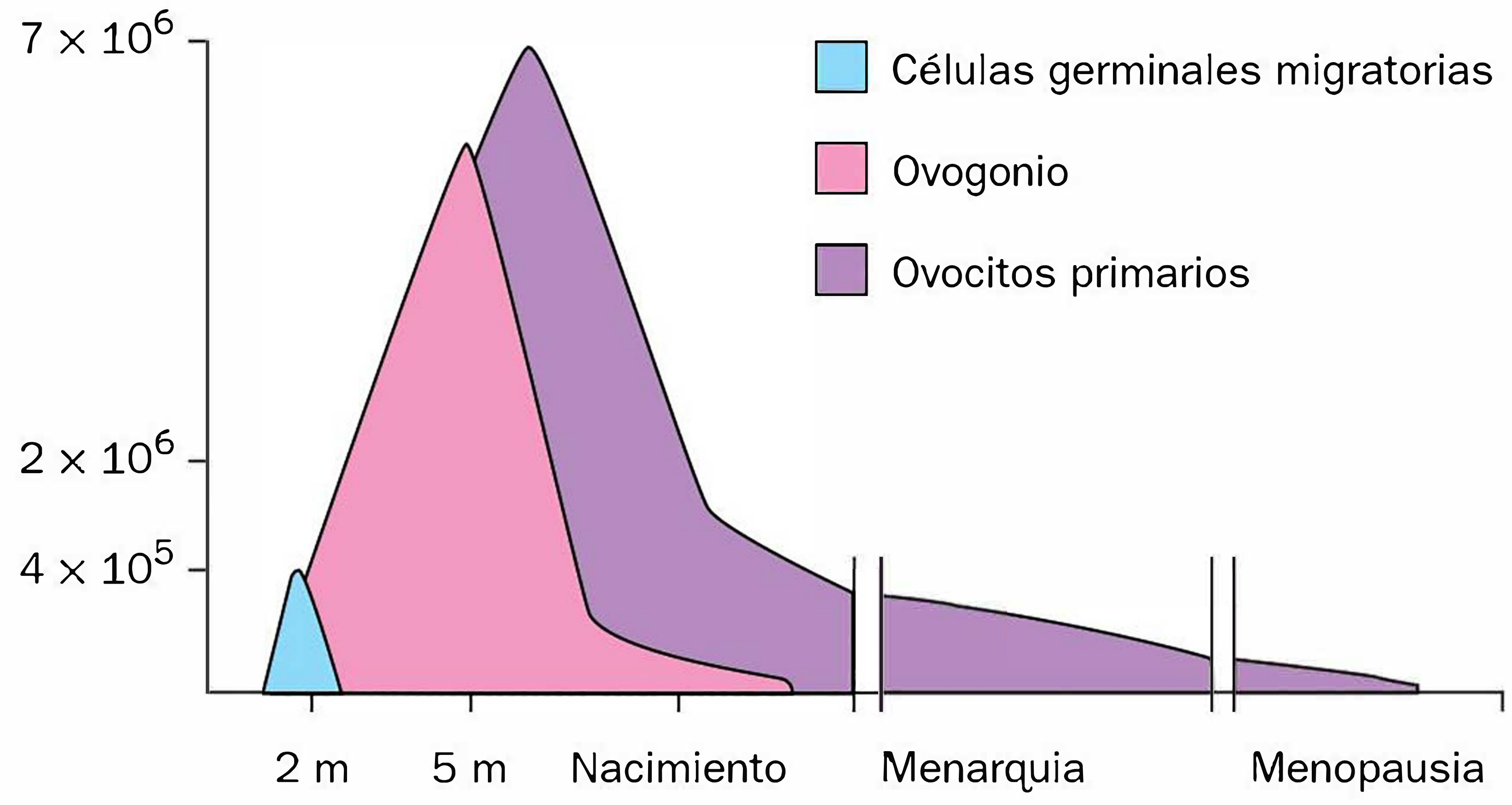


FIGURA 385-2 El número de células germinales ováricas llega a su cifra máxima en la mitad de la gestación y después disminuye de manera precipitada.

Los folículos primordiales quiescentes son reclutados para después crecer y diferenciarse mediante un proceso muy regulado, que limita el tamaño de la cohorte en desarrollo para garantizar que la foliculogénesis pueda continuar durante toda la vida reproductiva. Este reclutamiento inicial de folículos primordiales para formar folículos primarios (fig. 385-1) se caracteriza por el crecimiento de los ovocitos y la transformación de células de la granulosa, de escamosas a cúbicas. Las células de la teca interna que rodean al folículo en desarrollo comienzan a formarse a medida que el folículo primario crece. La formación de una zona pelúcida en el ovocito y la presencia de numerosas capas de células cúbicas de la granulosa marcan el desarrollo del folículo secundario. En esta etapa es cuando las células producen hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), estradiol y receptores de andrógenos y se comunican entre sí mediante el desarrollo de uniones de hendidura.

La señalización bidireccional entre las células germinales y las somáticas de los ovarios es necesaria para la maduración del ovocito y la capacidad de secretar hormonas. Por ejemplo, el factor 9 de diferenciación de crecimiento (GDF-9, *growth differentiation factor 9*) derivado de los ovocitos y las proteínas morfogenéticas óseas 15 (BMP-15, *bone morphogenic protein*) también conocidas como GDF-9b, son indispensables para la migración de células de la pregranulosa y de la preteca hacia la superficie externa del folículo en desarrollo y, en consecuencia, para la formación inicial del folículo. El GDF-9 también es necesario para la creación de folículos secundarios, igual que el ligando KIT (KITL, *KIT ligand*) derivado de células y el factor de transcripción *forkhead* (FOXL2). Se ha identificado un número significativo de genes que son necesarios para el desarrollo del complemento normal de ovogonias en los ovarios, para el desarrollo inicial del folículo y para la resistencia a la pérdida folicular; todos ellos son elegibles para insuficiencia ovárica prematura (POI, *premature ovarian insufficiency*) y se han identificado mutaciones en más de 50 genes en pacientes con POI y se han encontrado incluso más asociadas con una menopausia de inicio temprano.

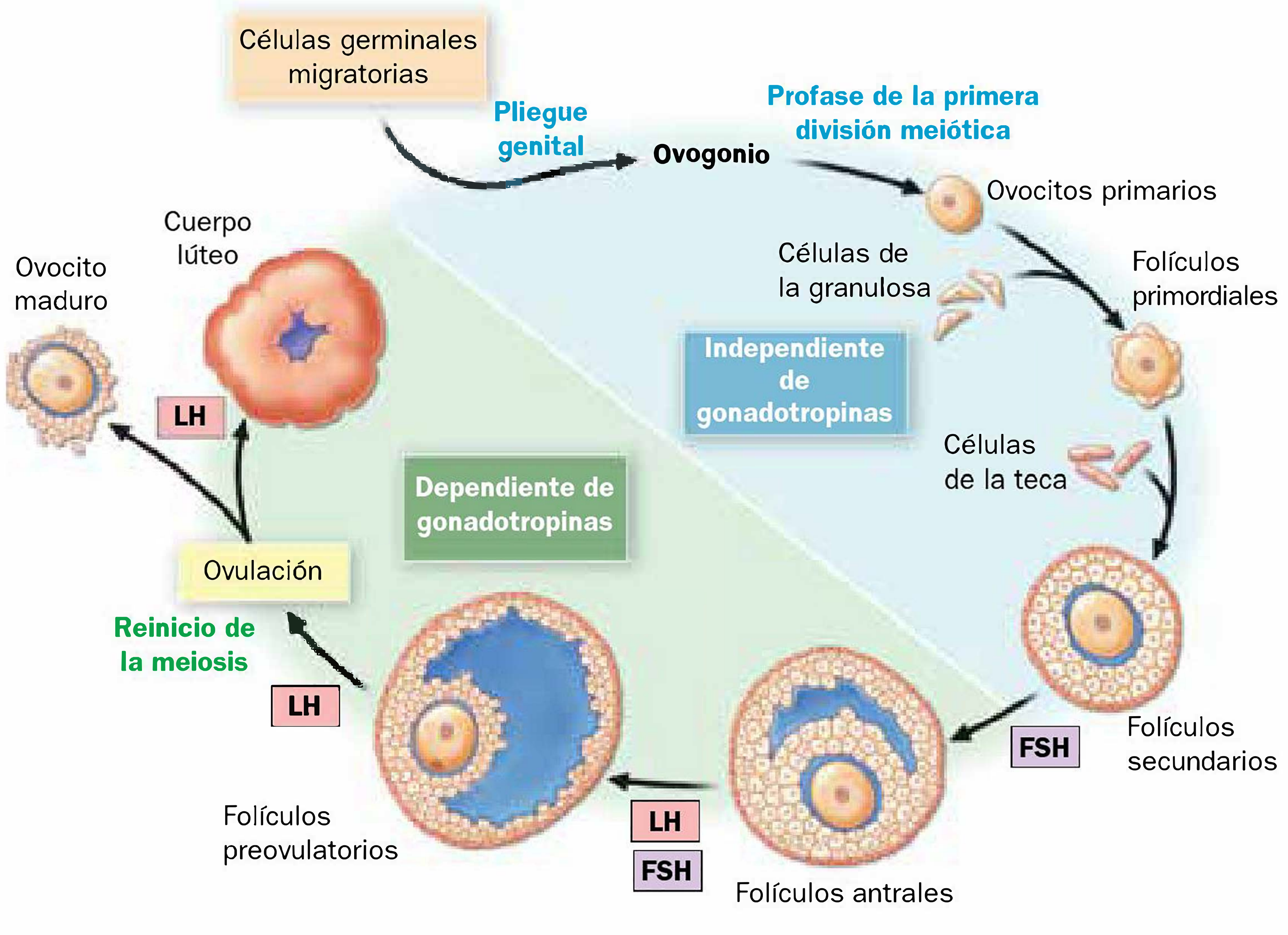


FIGURA 385-1 Etapas del desarrollo ovárico desde la llegada de las células germinales migratorias al pliegue genital a través de la fase dependiente de gonadotropinas y de la etapa independiente de gonadotropinas, que culminan en la ovulación de un ovocito maduro. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

DESARROLLO DE UN FOLÍCULO MADURO

Las etapas iniciales del crecimiento folicular están regidas en primera instancia por factores intraováricos y puede transcurrir hasta 1 año entre el desarrollo del folículo primario y la etapa de folículo dominante. La maduración posterior a la etapa preovulatoria, incluida la reactivación de la meiosis en el ovocito, exige la estimulación combinada de FSH y hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) (fig. 385-1). El reclutamiento de folículos secundarios de la reserva de folículos en reposo requiere la acción directa de FSH, mientras que la hormona antimülleriana (AMH) producida por folículos pequeños en crecimiento, restringe este efecto de la FSH al controlar el número de folículos que entran en la reserva activa. La acumulación de líquido folicular entre las capas de las células de la granulosa crea un antro que divide a éstas en dos grupos con funciones distintas: células murales que revisten la pared del fo-

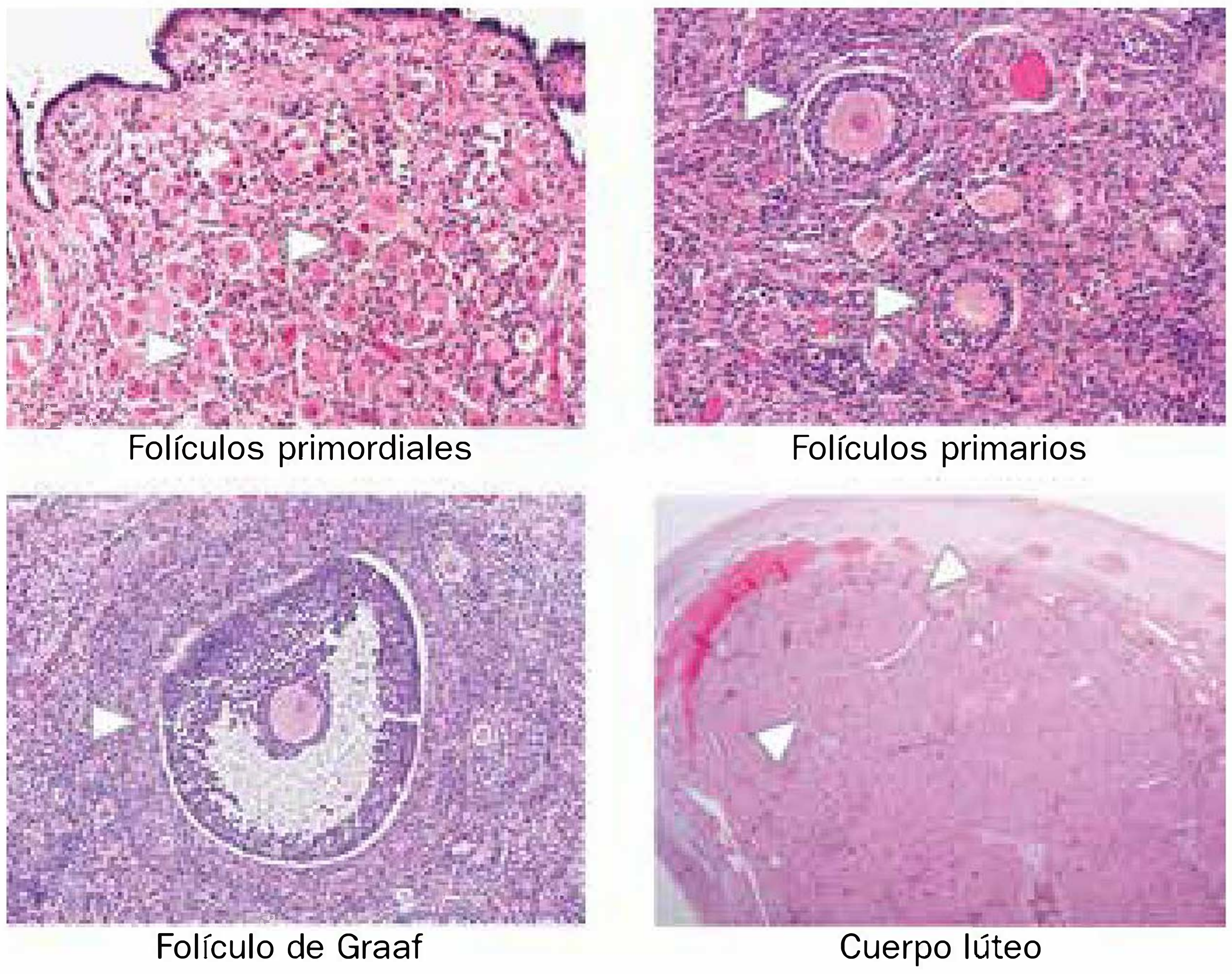


FIGURA 385-3 Desarrollo de folículos ováricos. El folículo de Graaf también se conoce como folículo terciario o preovulatorio. *(Cortesía de JH Eichhorn y D. Roberts, del Massachusetts General Hospital; reproducida con autorización.)*

lículo y células del cúmulo oóforo que rodean al ovocito **(fig. 385-3)**. Además de actuar en el desarrollo normal del sistema mülleriano, la vía de señalización WNT es indispensable para la formación normal del antro folicular y también puede participar en la esteroidogénesis ovárica. El reclutamiento a una etapa central pequeña por lo general ocurre a lo largo de varios ciclos, con aumento adicional del tamaño de los folículos >4 a 7 mm en varias oleadas durante un solo ciclo. Del acervo de folículos en crecimiento emerge un solo folículo dominante en los primeros 5 a 7 días posteriores al inicio de la menstruación y la mayor parte de los folículos sale de su trayectoria de crecimiento y experimenta atresia. Las acciones autocrinas de la activina y de la BMP-6 (que derivan de las células de la granulosa) y los efectos paracrinos del GDF-9, la BMP-9, la BMP-6 y el Gpr149 (provenientes del ovocito), tienen que ver en la proliferación de las células de la granulosa y en la modulación de la capacidad de respuesta a la FSH. La exposición diferencial a estos factores y al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) pueden atenuar la densidad vascular y su permeabilidad, lo que probablemente explique el mecanismo por el cual un folículo dado es seleccionado para continuar con su crecimiento a la etapa preovulatoria. El folículo dominante se distingue por su tamaño, la proliferación de células de la granulosa, una gran cantidad de receptores de FSH, actividad alta de la aromatasa y aumento de las concentraciones de estradiol e inhibina A en el líquido folicular. Además, la secreción de estradiol e inhibina a partir de un folículo dominante inhibe a la FSH y el crecimiento de otros folículos.

El folículo dominante se expande con rapidez durante los 5 o 6 días previos a la ovulación, lo cual refleja la proliferación de las células de la granulosa y la acumulación de líquido folicular. La FSH induce a los receptores de LH de las células de la granulosa y el folículo preovulatorio o de Graaf, se desplaza a la superficie externa del ovario mientras se prepara para la ovulación. El incremento de la concentración de LH activa de nuevo la meiosis, suprime la proliferación de las células de la granulosa e induce la producción de ciclooxigenasa 2 (COX-2), prostaglandinas, receptores de progesterona (PR, *progesterone receptor*) y factores de crecimiento de tipo factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) anfirregulina, epirregulina, betacelulina y neurorregulina 1, todos los cuales son indispensables para la ovulación. La ovulación también involucra la producción de matriz extracelular que conduce a la expansión de la población del cúmulo oóforo que rodea al ovocito y la expulsión controlada del óvulo y de líquido folicular. La progesterona y las prostaglandinas (inducidas por estímulo ovulatorio) son esenciales para este proceso como miembros de la familia de las metaloproteinasas de matriz. Después de la ovulación, la LH induce la luteinización de las células de la teca y de la granulosa en combinación con la adquisición de una red vascular rica en respuesta a VEGF y al factor de crecimiento básico de los fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*). Los reguladores tradicionales del control reproductivo central, la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH y su receptor (GnRHR) así como la kisspeptina, que también se produce en el ovario, puede participar en la función del cuerpo lúteo.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

SECRECIÓN HIPOTALÁMICA E HIPOFISARIA

Las neuronas GnRH se derivan de células en la plácoda olfatoria y en menor grado, de la cresta neural. Migran a lo largo de las neuronas olfatorias a través de la placa cribiforme hacia el hipotálamo donde se separan de las neuronas olfatorias. Los estudios en pacientes con deficiencia de GnRH que no experimentan desarrollo puberal han proporcionado ideas sobre los genes que controlan la ontogenia y la función de las neuronas que producen GnRH **(fig. 385-4)**. Los genes *KAL1*, *FGF8/FGFR1*, *PROK2/PROKR2*, *NSMF*, *HS6SD1* y *CDH7*, entre otros **(cap. 384)**, se han implicado en la migración de las neuronas productoras de GnRH hacia el hipotálamo. Cerca de 7 000 de estas células, dispersas en el hipotálamo medial basal, establecen contactos con capilares del sistema portal hipofisario en la eminencia media. La GnRH se secreta en pulsos discontinuos en este sistema vascular para estimular la síntesis y la secreción de LH y FSH por parte de los gonadotropos hipofisarios, que conforman cerca del 10% de las células de la hipófisis **(cap. 371)**. Las conexiones funcionales entre las neuronas productoras de GnRH y el sistema portal se establecen en el final del tercer trimestre, lo que coincide con la producción de gonadotropinas hipofisarias. En consecuencia, como ocurre en los ovarios, los componentes hipotalámicos e hipofisarios del aparato reproductor están presentes antes del nacimiento. Sin embargo, los niveles altos de estradiol y progesterona producidos por la placenta suprimen la estimulación hipotalámica/hipofisaria de la secreción hormonal ovárica en el feto.

Después del nacimiento y de la pérdida de los esteroides derivados de la placenta, aumentan los niveles de gonadotropinas. Las concentraciones de FSH son mucho mayores en las niñas que en los niños. Este incremento en FSH ocasiona la presencia de estradiol circulante y el incremento de la inhibina B, pero sin maduración del folículo terminal ni ovulación. Algunos estudios que han identificado mutaciones en el gen *TAC3*, que codifica la neurocinina B y en el gen de su receptor *TACR3* en pacientes con deficiencia de GnRH, indican que dichas secuencias participan en el control de la secreción de GnRH y que pueden ser muy importantes en esta etapa temprana del desarrollo. Entre los 12 y los 20 meses de edad, el eje reproductor se suprime de nuevo y persiste un periodo de quiescencia relativa hasta la pubertad **(fig. 385-5)**. Cuando ésta inicia, la secreción pulsátil de GnRH induce la producción de gonadotropinas en la hipófisis. Al inicio de la pubertad, la secreción de FSH y LH es evidente sólo durante el sueño, pero a medida que la pubertad progresa hay secreción pulsátil de gonadotropinas durante el día y la noche.

Aún no se conocen por completo los mecanismos encargados de la quiescencia durante la niñez y la reactivación puberal del eje reproductor.

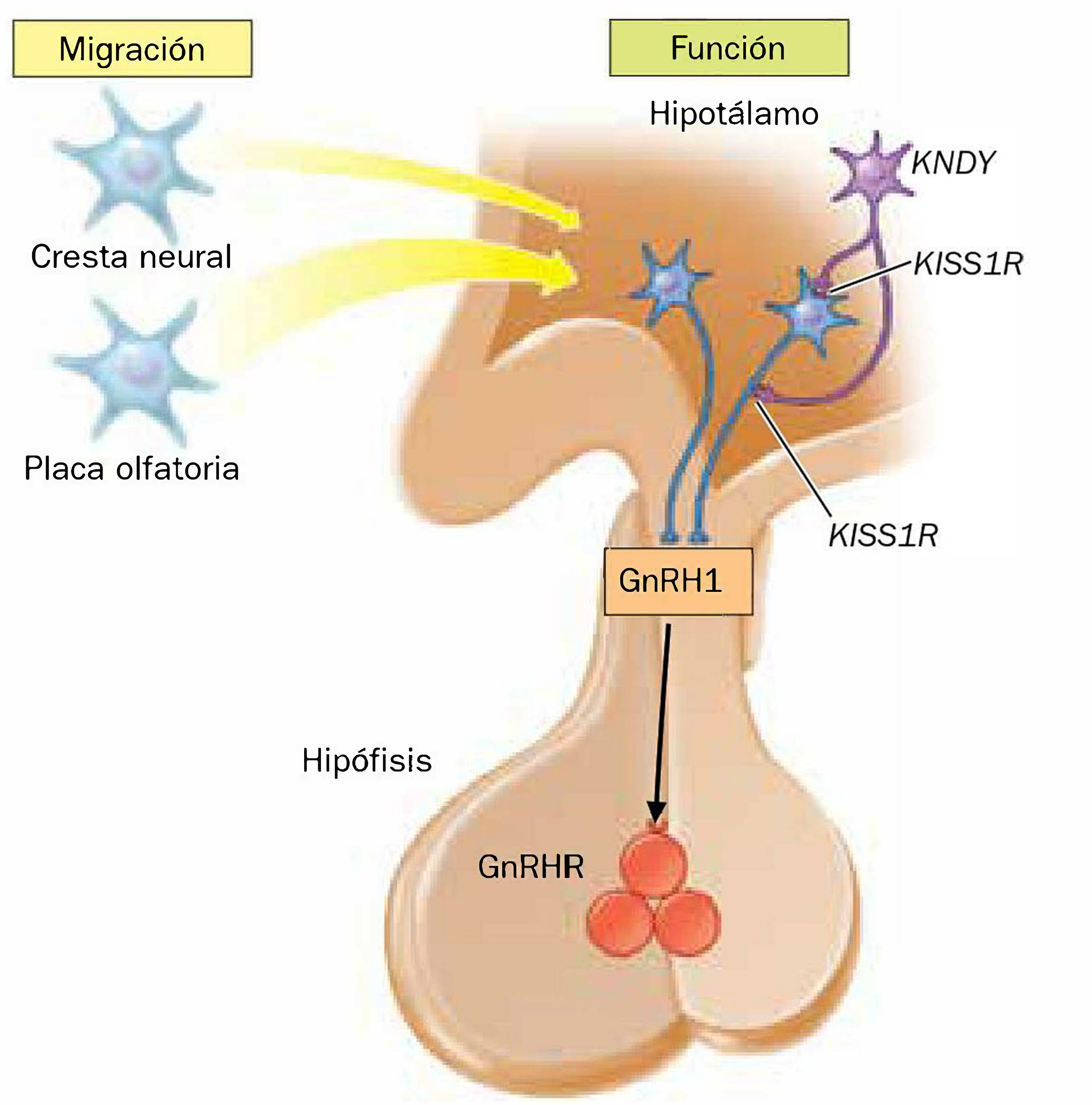


FIGURA 385-4 Estudios genéticos en pacientes con formas congénitas de hipogonadismo hipogonadotrópico han ampliado la comprensión del desarrollo y migración de las neuronas de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de la plácoda olfatoria y de la cresta neural hacia el hipotálamo así como la regulación de la secreción de GnRH.

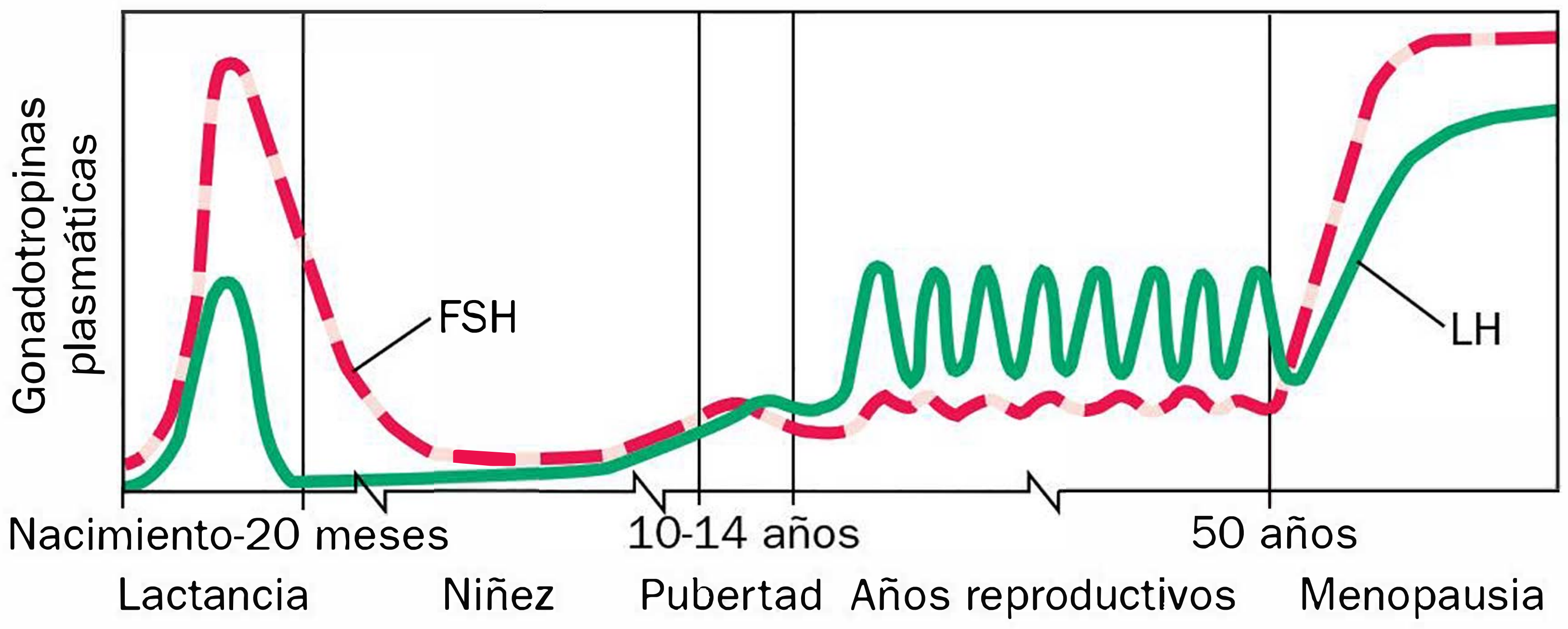


FIGURA 385-5 Las concentraciones de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) aumentan durante la etapa neonatal, pero pasan por un periodo de quiescencia durante la niñez antes de incrementar de nuevo durante la pubertad. Las concentraciones de las gonadotropinas cambian de forma cíclica durante la vida reproductiva y aumentan de manera sorprendente con la pérdida de la retroalimentación negativa que acompaña a la menopausia.

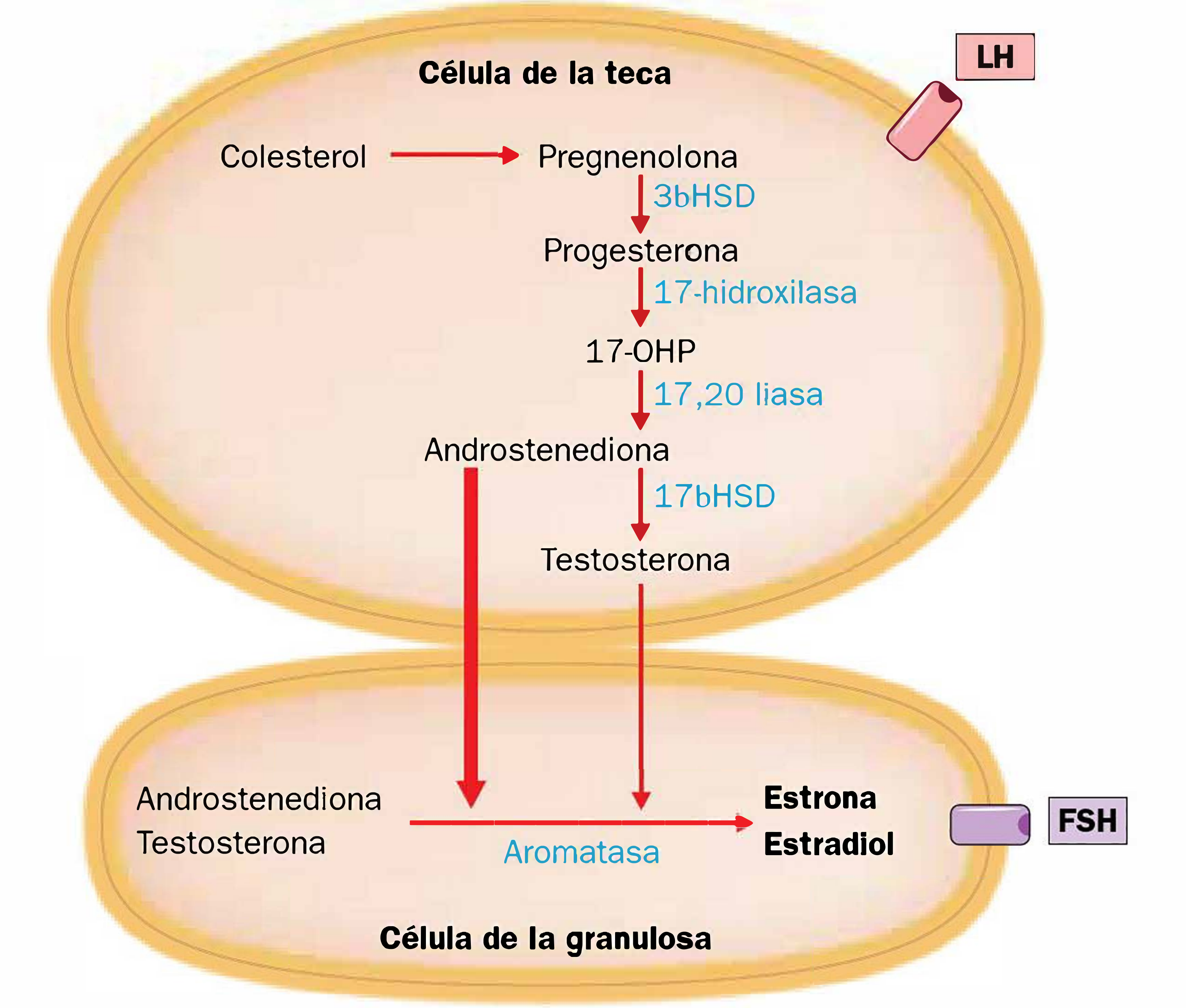


FIGURA 385-6 La producción de estrógenos en los ovarios exige la cooperación de las células de la granulosa y de la teca, bajo el control de las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH). HSD, deshidrogenasa de hidroxiesteroides; OHP, hidroxiprogesterona.

Las neuronas productoras de GnRH localizadas en el hipotálamo responden a factores tanto inhibidores como estimulantes. Desde hace mucho tiempo se ha implicado el incremento de la sensibilidad a la influencia inhibidora de los esteroides gonadales en la inhibición de la secreción de GnRH durante la niñez, pero no se ha establecido de manera definitiva en el ser humano. Hay señales metabólicas, como la leptina derivada de los adipocitos, que desempeñan una tarea permisiva en la función reproductora **(cap. 394)**. Estudios de pacientes con deficiencia aislada de GnRH revelan que mutaciones en el gen del receptor 54 acoplado a la proteína G (*GPR54*, *G protein-coupled receptor 54*) (ahora conocido como *KISS1R*) impiden el inicio de la pubertad. El ligando de este receptor proviene del péptido progenitor kisspeptina 1 (*KISS1*) y es un potente estimulador de la liberación de GnRH. Se ha sugerido la participación potencial de la kisspeptina en el inicio de la pubertad por la sobrerregulación de los transcritos de los genes *KISS1* y *KISS1R* en el hipotálamo durante la pubertad. TAC3, que estimula la secreción de GnRH a través de señalización de la kisspeptina y la dinorfina (*Dyn*), que participa como controlador inhibidor de GnRH, a menudo se coexpresan con *KISS1* en neuronas KNDy de la eminencia media que se proyectan a las neuronas GnRH. Este sistema tiene participación íntima de los estrógenos y regulación por retroalimentación negativa de progesterona de la secreción de GnRH.

Los péptidos relacionados con RFamida (RFRP) son ortólogos mamíferos de hormonas inhibidoras de gonadotropinas (GnIH) que fueron descubiertas inicialmente en la codorniz. Mientras que las neuronas RFRP-1 y RFRP-3 envían proyecciones axonales a neuronas GnRH en seres humanos y secretan RFRP hacia el sistema porta hipofisario, se requieren estudios adicionales para determinar su posible participación en seres humanos.

ESTEROIDES OVÁRICOS

Las células productoras de esteroides ováricos no almacenan hormonas, pero las producen en respuesta a la FSH y a la LH durante el ciclo menstrual normal. La secuencia de pasos y las enzimas que intervienen en la síntesis de hormonas esteroideas son similares en los ovarios, las glándulas suprarrenales y los testículos. Sin embargo, las enzimas indispensables para catalizar reacciones específicas están compartimentadas y pueden no ser abundantes o ni siquiera estar presentes en todos los tipos celulares. En el interior del folículo ovárico en desarrollo, la síntesis de estrógenos a partir de colesterol exige la integración estrecha entre las células de la teca y las de la granulosa, lo que a veces se denomina *modelo de dos células para la esteroidogénesis* **(fig. 385-6)**. Los receptores de la FSH están sólo en las células de la granulosa, en tanto que los de la LH se restringen a las células de la teca hasta las etapas tardías del desarrollo folicular, cuando también se encuentran en las células de la granulosa. Las células de la teca que rodean al folículo están muy vascularizadas y utilizan el colesterol, derivado en primera instancia de lipoproteínas circulantes, como materia prima para la síntesis de androstenediona y testosterona bajo el control de la LH. Dichos andrógenos se transfieren a través de la lámina basal hacia las células de la granulosa, las cuales no reciben aporte sanguíneo directo. Las células murales de la granulosa contienen mucha aromatasa y, bajo el control de la FSH, producen estradiol, el esteroide primario que se secreta de los ovarios en fase folicular y el estrógeno más potente. La androstenediona y, en menor grado, la testosterona producidas por las células de la teca también se vierten en la sangre periférica, donde pueden convertirse en dihidrotestosterona en la piel y en estrógenos en el tejido adiposo. Las células intersticiales hiliares de los ovarios tienen funciones similares a las de las células de Leydig y también son capaces de secretar andrógenos. Aunque las células de estroma proliferan en respuesta a dichas hormonas (como ocurre en el síndrome de ovarios poliquísticos [PCOS, *polycystic ovarian syndrome*]), no secretan andrógenos. Sin embargo, las células de la teca luteínica pueden producir grandes cantidades de andrógenos en mujeres con hipertecosis.

El desarrollo de una profusa red capilar después de la rotura del folículo durante la ovulación permite que grandes moléculas, como las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*), lleguen a la granulosa luteinizada y a las células luteínicas de la teca. Como ocurre en el folículo, los dos tipos celulares son necesarios para la esteroidogénesis en el cuerpo lúteo. Las células de la granulosa luteinizada son la principal fuente de producción de progesterona, mientras que las células de la teca luteínica más pequeñas producen 17-hidroxiprogesterona y sustratos androgénicos para la aromatización a estradiol por las células de la granulosa luteinizadas. La producción de metabolitos de estrógenos por el cuerpo lúteo desempeña una función significativa en la conservación de la vascularización necesaria para su función. La LH es fundamental para la estructuración y el funcionamiento normales del cuerpo lúteo. La LH y la gonadotropina coriónica humana (hCG) se unen a su receptor común; en ciclos con concepción, la hCG rescata la función disminuida del cuerpo lúteo, conservando la secreción de esteroides y péptidos durante las primeras 10 semanas del embarazo. La hCG se utiliza de manera regular para mantener la fase lútea en el tratamiento de la esterilidad.

Acciones de las hormonas esteroideas Tanto los estrógenos como la progesterona tienen funciones esenciales en la expresión de las características sexuales secundarias femeninas **(cap. 370)**. Los estrógenos facilitan la formación del sistema de conductos de las mamas, en tanto que la progesterona se encarga del desarrollo glandular. En el aparato reproductor, los estrógenos crean un ambiente receptivo para la fecundación y sustentan el embarazo y el parto mediante cambios cuidadosamente coordinados en el endometrio, engrosamiento de la mucosa vaginal, adelgazamiento del moco cervicouterino, así como crecimiento y contracciones del útero. La progesterona induce secreción en el endometrio cebado con estrógenos, incrementa la viscosidad del moco cervicouterino e inhibe las contracciones uterinas. Estos dos esteroides gonadales tienen funciones determinantes en los controles de retroalimentación tanto positiva como negativa de la secreción de gonadotropinas. La progesterona también incrementa la temperatura basal del cuerpo y, por tanto, se ha utilizado clínicamente como marcador de la ovulación.

La mayor parte de los estrógenos y los andrógenos circulantes se transporta en la sangre unida a proteínas transportadoras, las cuales restringen su difusión libre al interior de las células y prolongan su eliminación, por lo que sirven como reservorio. Las proteínas transportadoras con alta afinidad son la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex*

hormone-binding protein), que se une a los andrógenos con una afinidad un tanto mayor que los estrógenos y la globulina transportadora de corticosteroides (CBG, *corticosteroid-binding globulin*), la cual también se adhiere a la progesterona. El efecto de la insulina, los andrógenos y los estrógenos sobre la modulación de los niveles de proteínas de unión contribuyen al aumento de los niveles de testosterona biodisponible en el PCOS y al aumento de las concentraciones de estrógenos y progesterona circulantes durante el embarazo.

Los estrógenos actúan en primera instancia al unirse a los receptores nucleares (los receptores de estrógenos [ER, *estrogen receptors*] α y los β). Los coactivadores y los correpresores de la transcripción modulan la acción de los ER **(cap. 370)**. Los dos subtipos de ER están presentes en el hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y el aparato reproductor femenino. Aunque los ER tanto α como β exhiben cierta redundancia funcional, también tienen un nivel alto de especificidad, en particular en la expresión dentro de los tipos celulares. Por ejemplo, los ER α actúan en las células de la teca, en tanto que los ER β son fundamentales para la función de las células de la granulosa. Asimismo, hay pruebas de señalización que inicia en la membrana mediada por estrógenos. La progesterona tiene mecanismos similares, con evidencias de señalización rápida en la membrana y de regulación transcripcional a través de las isoformas proteínicas A y B de los receptores de progesterona (PR, *progesterone receptors*).

PÉPTIDOS OVÁRICOS

La inhibina se aisló en un inicio de líquidos gonadales, con base en su capacidad para inhibir de manera selectiva la secreción de FSH procedente de las células de la hipófisis. La inhibina es un heterodímero formado por una subunidad α y una subunidad βA (inhibina A) o βB (inhibina B), las cuales se secretan en los ovarios. La activina es un homodímero de subunidades de inhibina β que tiene la capacidad de estimular la síntesis y la secreción de FSH. Las inhibinas y las activinas son integrantes de la superfamilia del factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor β*), un grupo de factores de crecimiento y diferenciación. Durante la purificación de la inhibina se descubrió la folistatina, una proteína monomérica no relacionada que inhibe la secreción de FSH. En el interior de la hipófisis, la folistatina inhibe de manera indirecta la secreción de FSH al unirse a la activina y neutralizarla.

Las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños secretan de forma constitutiva la inhibina B y sus concentraciones se incrementan en combinación con la proliferación de las células de la granulosa durante el reclutamiento de los folículos secundarios bajo control de la FSH. Además de su participación como marcador de disminución de la reserva ovárica durante la edad fértil, la inhibina B es un inhibidor importante de FSH, independiente del estradiol, durante el ciclo menstrual. La inhibina A esta presente en las células de la teca y de la granulosa y es secretada por el folículo dominante. La inhibina A también se encuentra en células de la granulosa luteinizadas y es un producto de secreción muy importante del cuerpo lúteo. La síntesis y secreción de inhibina A son controladas directamente por FSH y LH. Si bien la activina también se secreta en los ovarios, el exceso de folistatina en el suero (combinado con su unión casi irreversible a la activina) hace que sea poco probable que la activina ovárica tenga un efecto endocrino sobre la regulación de la FSH. Sin embargo, hay evidencias de que la activina tiene una función autocrina/paracrina en los ovarios, además de su función intrahipofisaria sobre la modulación de la producción de FSH.

La AMH (también conocida como sustancia inhibidora mülleriana) tiene importancia en la biología ovárica, además de la función de la cual deriva su nombre (es decir, promoción de la degeneración del sistema mülleriano durante la embriogénesis en el varón). Las células de la granulosa de los folículos pequeños producen AMH, que es un marcador de la reserva ovárica con ventaja sobre la inhibina B por su relativa estabilidad a lo largo del ciclo menstrual. La AMH inhibe la inclusión de folículos primordiales en el acervo de folículos y contrarresta la estimulación de la FSH sobre la expresión de aromatasa. La AMH se incrementa en el síndrome de ovarios poliquísticos en combinación con la abundancia de los folículos pequeños en este trastorno.

El factor atenuador del pico de gonadotropina (GnSAF, *gonadotropin surge attenuating factor*) es un factor ovárico que atenúa la secreción de gonadotropinas inducida por GnRH. No se comprende su participación por completo, pero existe una relación inversa entre GnSAF y el tamaño del folículo, lo que sugiere que su función primaria involucra el desarrollo del folículo en etapas tempranas más que restringir el pico de gonadotropinas, como su nombre lo implica.

La relaxina se produce principalmente en las células de la teca luteínica del cuerpo lúteo. La relaxina y su receptor, RXFP1, se expresan con intensidad en el útero durante el periodo cercano a la implantación en el mono tití y su función principal parece ser la promoción de la decidualización y vascularización del endometrio antes de la implantación. La relaxina obtuvo su nombre por su capacidad para suprimir la contractilidad miometrial en cerdos y roedores, pero no parece ejercer esta actividad en mujeres.

INTEGRACIÓN HORMONAL DEL CICLO MENSTRUAL NORMAL

La secuencia de los cambios encargados de la función reproductora madura se coordina mediante una serie de circuitos de retroalimentación tanto negativa como positiva que alteran la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta de la hipófisis a dicha hormona y la secreción relativa de LH y FSH desde las células gonadotrópicas. La frecuencia y la amplitud de los pulsos de secreción de GnRH modulan de manera diferencial la síntesis y la secreción de LH y FSH. Las frecuencias lentas favorecen la síntesis de FSH y las amplitudes largas favorecen la síntesis de LH. La activina se produce en las células gonadotrópicas hipofisarias y por las células foliculoestrelladas y estimula la síntesis y secreción de FSH a través de mecanismos autocrinos-paracrinos que se modulan por acción de la folistatina. Las inhibinas funcionan como antagonistas potentes de las activinas mediante el secuestro de sus receptores. Si bien la inhibina se expresa en la hipófisis, la inhibina gonadal es la fuente principal de inhibición de la retroalimentación de la FSH.

Durante la mayor parte del ciclo, el aparato reproductor funciona como un sistema clásico de retroalimentación negativa endocrina. El estradiol y la progesterona inhiben la secreción de GnRH al actuar a través de la kisspeptina y dinorfina en las neuronas KNDy; las inhibinas actúan a nivel de la hipófisis para inhibir de manera selectiva la síntesis y secreción de FSH **(fig. 385-7)**. El estradiol también contribuye a la retroalimentación negativa al nivel de la hipófisis con un efecto más intenso para FSH que para LH. Este control de retroalimentación negativa de la FSH es indispensable para el desarrollo de un solo ovocito maduro que caracteriza el funcionamiento reproductor normal en las mujeres. Además de estos controles de retroalimentación negativa, el ciclo menstrual depende de manera exclusiva de la retroalimentación positiva inducida por estrógenos para producir un aumento repentino de LH, que es fundamental para la ovulación de un folículo maduro. En las mujeres, la retroalimentación negativa de los estrógenos ocurre en primera instancia en el hipotálamo, con una pequeña contribución de la hipófisis, en tanto que la retroalimentación positiva de dichas hormonas ocurre en la hipófisis, donde la secreción de GnRH tiene una función permisiva. En mujeres, la secreción hipotalámica de GnRH desempeña una función permisiva al generar el pico preovulatorio de gonadotropinas, un mecanismo que difiere de manera significativa del observado en roedores y en otras especies que dependen de estimulación estacional y circadiana, en la cual también ocurre un pico de GnRH.

FASE FOLICULAR

Esta fase se caracteriza por el reclutamiento de una cohorte de folículos secundarios y por la selección ulterior de un folículo preovulatorio domi-

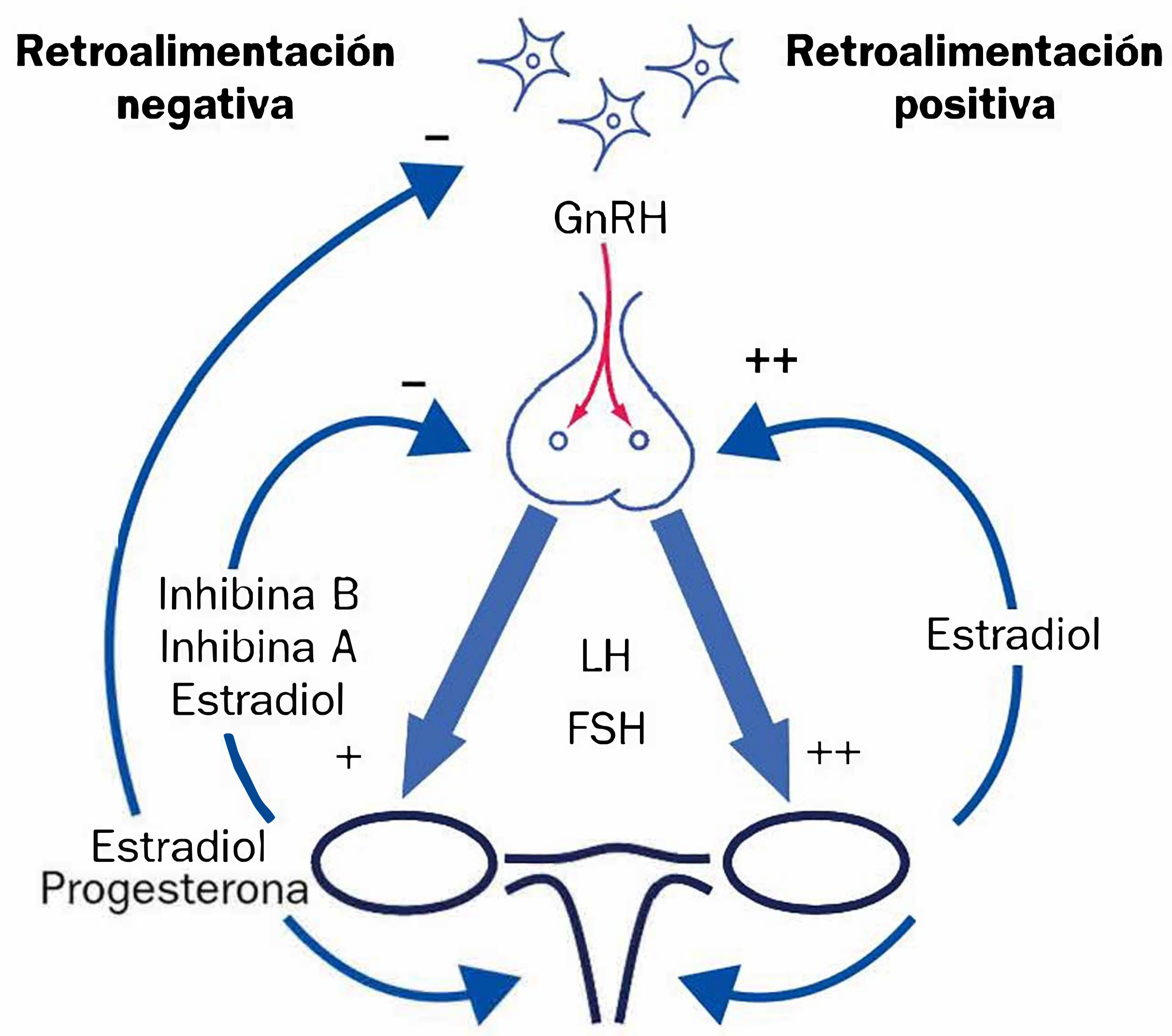


FIGURA 385-7 El aparato reproductor femenino depende esencialmente de la retroalimentación negativa que ejercen los esteroides gonadales y la inhibina para modular la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) y de la retroalimentación positiva de los estrógenos para inducir el aumento súbito de hormona luteinizante (LH) antes de la ovulación. GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

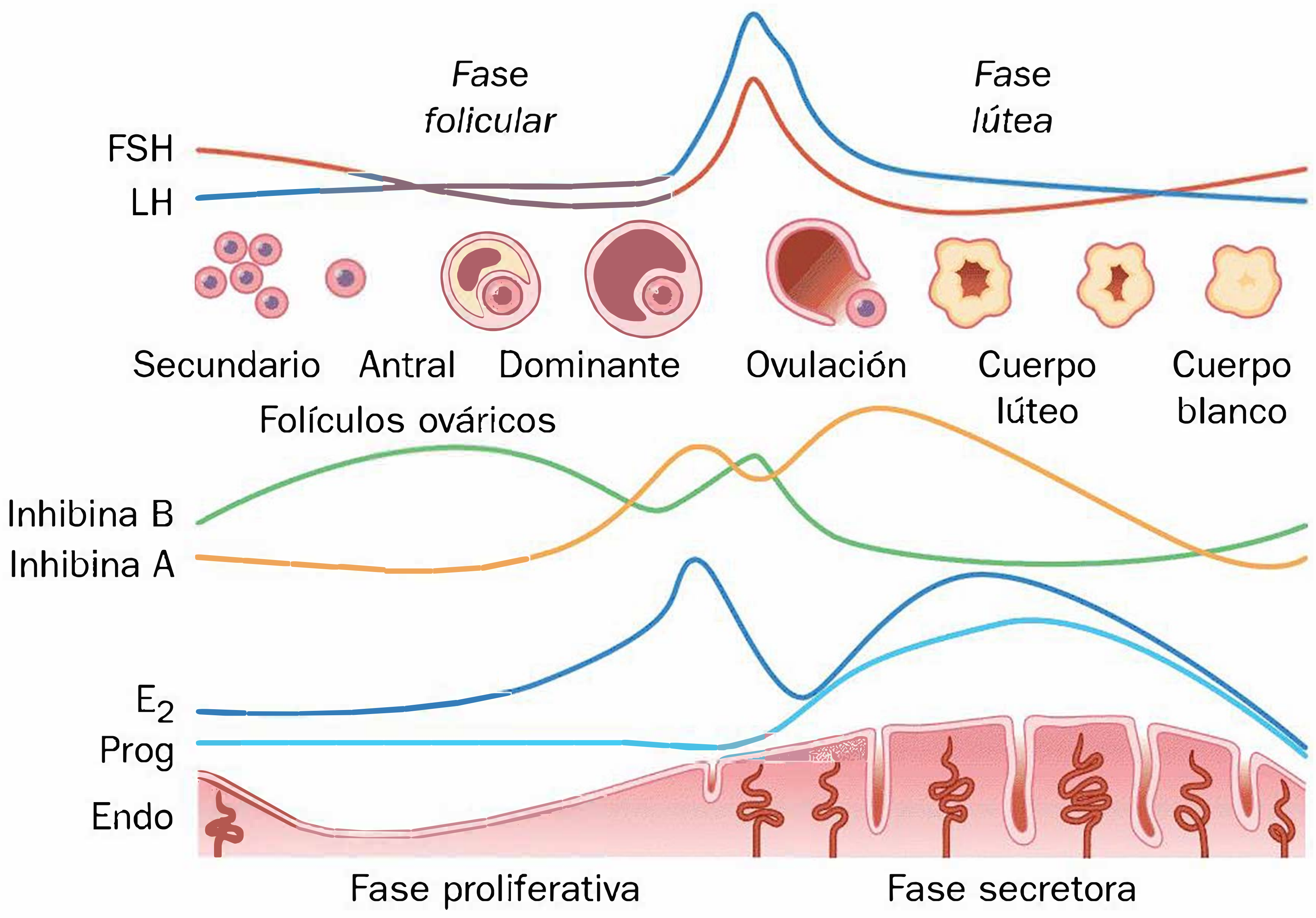


FIGURA 385-8 Relación entre las gonadotropinas, el desarrollo folicular, la secreción gonadal y los cambios endometriales durante el ciclo menstrual normal. E_2, estradiol; Endo, endometrio; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; Prog, progesterona.

nante **(fig. 385-8)**. Esta etapa empieza, por convención, el primer día de la menstruación. Sin embargo, el reclutamiento de los folículos inicia con el aumento de FSH que comienza en la fase lútea tardía del ciclo previo, en conjunto con la pérdida de la retroalimentación negativa conferida por los esteroides gonadales y quizá por la inhibina A. El hecho de que un incremento de FSH de 20 a 30% sea suficiente para el reclutamiento folicular indica la pronunciada sensibilidad del acervo de folículos en reposo a la FSH. La resultante proliferación de las células de la granulosa ocasiona el incremento de los niveles de inhibina B durante la fase folicular temprana. La inhibina B, junto con el aumento de los niveles de estradiol y de inhibina A, restringen la secreción de FSH durante este periodo crucial, de tal manera que sólo un folículo madura en casi todos los ciclos. El mayor riesgo de experimentar gestaciones múltiples relacionado con los niveles altos de FSH característicos de la edad materna avanzada o con la administración exógena de gonadotropinas en el tratamiento de la esterilidad, confirman la importancia de la regulación de la retroalimentación negativa de la FSH. A medida que crece el folículo dominante, éste adquiere receptores de LH. Los niveles crecientes de estradiol ocasionan los cambios proliferativos en el endometrio. El incremento exponencial en el estradiol ocasiona retroalimentación positiva sobre la hipófisis, ocasionando la generación del pico de LH (y un pico más pequeño de FSH), con lo que se desencadena la ovulación y luteinización de las células de la granulosa y de la teca.

FASE LÚTEA

La fase lútea comienza con la formación del cuerpo lúteo en el sitio donde se rompió el folículo (fig. 385-8). La progesterona y la inhibina A se producen en las células de la granulosa luteinizadas, las cuales continúan aromatizando a los precursores de andrógenos derivados de la teca para producir estradiol. Las acciones combinadas de los estrógenos y la progesterona ocasionan los cambios secretores del endometrio, indispensables para la implantación. El cuerpo lúteo prevalece por la acción de la LH, pero su vida es finita debido a la disminución de la sensibilidad a la LH. La degeneración del cuerpo lúteo tiene como resultado una disminución progresiva del soporte hormonal del endometrio. La inflamación o la hipoxia y la isquemia locales provocan cambios vasculares en el endometrio, lo cual induce liberación de citocinas, muerte celular y descamación del tejido.

Si ocurre la concepción, el trofoblasto produce hCG que se une a los receptores de LH en el cuerpo lúteo, conservando la producción de hormonas esteroides y evitando la involución del cuerpo lúteo hasta que la placenta inicia su función hormonal hacia las 6 a 10 semanas después de la concepción.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

El sangrado menstrual debe regularizarse en 2 a 4 años después de la menarquia; en este lapso los ciclos anovulatorios e irregulares son comunes. Durante el resto de la vida reproductiva adulta, la duración de los ciclos desde el primer día de sangrado hasta el primer día de la menstruación siguiente es de alrededor de 28 días, con límites de 25 a 35 días. Sin embargo, la variabilidad entre ciclos es ± 2 días. La duración de la fase lútea es relativamente constante, entre 12 y 14 días en ciclos normales; en consecuencia, la mayor parte de la inconstancia en la duración de los ciclos se debe a variaciones en la fase folicular. La duración del sangrado menstrual en los ciclos ovulatorios oscila entre 4 y 6 días. Los ciclos se acortan de forma gradual con la edad, de tal manera que las mujeres >35 años tienen ciclos más cortos que en su juventud. Los ciclos anovulatorios son más frecuentes en mujeres que se aproximan a la menopausia y los patrones de sangrado pueden ser erráticos.

Por lo general las mujeres que presentan sangrado menstrual regular con ciclos que no varían >4 días tienen ciclos ovulatorios, pero hay muchos otros signos clínicos que sirven para valorar la probabilidad de ovulación. Algunas mujeres experimentan *mittelschmerz*, un evento que se describe como malestar pélvico en la mitad del ciclo quizá por la rápida expansión del folículo dominante en el momento de la ovulación. A menudo se presentan numerosos síntomas premenstruales algunos días antes de la menstruación en ciclos ovulatorios, como distensión abdominal, hipersensibilidad mamaria y antojos, pero su ausencia no significa que no haya habido ovulación. Los métodos que pueden utilizarse para determinar si la ovulación es probable incluyen un nivel de progesterona sérica >5 ng/mL cerca de una semana antes del día que se espera la menstruación, un incremento de la temperatura basal de 0.24 °C en la segunda mitad del ciclo debido al efecto termorregulador de la progesterona o la detección del aumento súbito de LH en la orina con kits que predicen la ovulación. Puesto que ésta ocurre unas 36 h después del aumento de LH, las concentraciones de dicha hormona en la orina ayudan a programar que las relaciones sexuales coincidan con la ovulación.

La ecografía permite detectar la acumulación de líquido en el antro del folículo en desarrollo y valorar la proliferación del endometrio en respuesta a niveles crecientes de estradiol en la fase folicular. También puede utilizarse para proporcionar evidencia de la ovulación al documentar el colapso del folículo dominante, la presencia de cuerpo lúteo (o ambos) así como las características de ecogenicidad del endometrio secretor durante la fase lútea.

PUBERTAD

DESARROLLO NORMAL DE LA PUBERTAD EN LAS NIÑAS

El primer periodo menstrual (*menarquia*) ocurre relativamente tarde en la serie de eventos del desarrollo que caracterizan el transcurso de la pubertad normal **(cuadro 385-1)**. La menarquia ocurre después de la aparición de vello púbico que precede al crecimiento de vello axilar (*adrenarquia*), como resultado de la maduración de la zona reticular de las glándulas suprarrenales y del incremento de la secreción suprarrenal de andrógenos, en particular de dehidroepiandrosterona (DHEA). Aún se desconocen los eventos que desencadenan la adrenarquia, pero es posible que participen el incremento del índice de masa corporal y factores *in utero* o neonatales. La menarquia también es precedida por el desarrollo mamario (*telarquia*). Las mamas son en extremo sensibles a los muy bajos niveles de estrógenos que provienen de la conversión periférica de andrógenos suprarrenales y que se secretan en los ovarios en las etapas tempranas de la maduración puberal. El desarrollo de las mamas precede a la aparición de vello púbico y axilar en cerca del 60% de las adolescentes. El intervalo comprendido entre el inicio del desarrollo mamario y la menarquia es de alrededor de 2 años. Durante el último siglo ha habido un descenso gradual de la edad de la menarquia, atribuido en gran medida a una mejor nutrición. Asimismo, hay una relación entre la adiposidad y la maduración sexual precoz en las adolescentes. En Estados Unidos, la menarquia ocurre a una edad promedio de 12.5 años (cuadro 385-1).

Gran parte de la variación en el inicio de la pubertad se debe a factores genéticos, con una heredabilidad de 50 a 80%. Tanto la adrenarquia como la telarquia ocurren más o menos 1 año antes en adolescentes de raza ne-

CUADRO 385-1 Promedio de edad (en años) para la aparición de acontecimientos importantes puberales en las niñas

RAZA	INICIO DE LA TELARQUIA/ ADRENARQUIA	EDAD PARA LA VELOCIDAD MÁXIMA DE CRECIMIENTO	MENARQUIA	CULMINACIÓN DE LA TELARQUIA/ ADRENARQUIA	TALLA ADULTA
Blanca	10.2	11.9	12.6	14.3	17.1
Negra	9.6	11.5	12	13.6	16.5

Fuente: Tomado de FM Biro *et al.*: J Pediatr 148:234, 2006.

gra que en mujeres caucásicas, aunque la edad a la que ocurre la menarquia difiere menos entre estos grupos étnicos. Los estudios de asociación genómica amplia han identificado a más de un ciento de genes asociados con el inicio de la pubertad en varones y niñas, lo que avala el elevado grado de coordinación de este punto de referencia en el desarrollo reproductivo y del crecimiento. Estos resultados incluyen genes que participan en la secreción de GnRH (p. ej., *TACR3*, la impronta de genes maternos, *MKRN3*, se ha asociado con pubertad precoz de origen familiar), desarrollo y función hipofisarias (p. ej., *POU1F1*), síntesis y bioactividad hormonal (p. ej., *STARD4*, *ESR1*, *RXRG*), retroalimentación gonadal (p. ej., *INHBA*, *ESR1*) y homeostasis energética y del crecimiento lo que incluye *LIN28B*, un gen centinela de la pubertad que es un potente regulador del procesamiento del microRNA.

Durante la pubertad también ocurren otros cambios hormonales importantes. Los niveles de hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) incrementan en el inicio del desarrollo puberal, lo cual en parte es consecuencia de la mayor secreción de estrógenos. La GH aumenta las concentraciones del factor de crecimiento similar a insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*), lo cual intensifica el crecimiento lineal. Por lo general, la aceleración del crecimiento es menos pronunciada en mujeres que en varones durante la adolescencia, con una velocidad máxima de crecimiento cercana a 7 cm por año. El cierre de las epífisis de los huesos largos establece la culminación del crecimiento lineal y es resultado de la exposición prolongada a los estrógenos. La pubertad también está vinculada con resistencia leve a la insulina.

TRASTORNOS DE LA PUBERTAD

El diagnóstico diferencial de la pubertad precoz o tardía es similar en los adolescentes de ambos sexos **(cap. 384)**. Sin embargo, hay diferencias en la edad de inicio de la pubertad normal y discrepancias en la frecuencia relativa de trastornos específicos entre mujeres y varones adolescentes.

Pubertad precoz De manera tradicional, la pubertad precoz femenina se define como el desarrollo de características sexuales secundarias antes de los 8 años de edad, con base en datos obtenidos de niñas británicas en un estudio realizado en la década de 1960 por Marshall y Tanner. Estudios más recientes dieron origen a recomendaciones de que las niñas sean valoradas por pubertad precoz si tenían desarrollo mamario o vello púbico antes de los 7 años de edad para niñas caucásicas o <6 años para niñas de raza negra; sin embargo, estas guías no han sido ampliamente aceptadas en favor de la vigilancia de niñas que se presenten antes de los 8 años de edad.

La pubertad precoz femenina por lo general está regulada de manera central **(cuadro 385-2)** y es consecuencia de la activación temprana del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios. Se caracteriza por secreción pulsátil de LH (que inicialmente se asociaba con el sueño profundo) e incremento en las respuestas de LH y FSH ante GnRH exógena o agonistas de GnRH (estimulación dos a tres veces más intensa) **(cuadro 385-3)**. Un proceso de precocidad auténtica se determina por el avance de la edad ósea >2 desviaciones estándar, la aceleración reciente del crecimiento y la progresión de los caracteres sexuales secundarios. En las niñas, la pubertad precoz de origen central (CPP, *centrally mediated precocious puberty*) es idiopática en cerca del 85% de los casos; sin embargo, deben considerarse posibles causas neurógenas. En un pequeño número de pacientes con CPP se han encontrado mutaciones activantes *KISS* y *KISS1R* y en casos de CPP familiar se han reportado mutaciones de pérdida de la función en *MKRN3*. Sin embargo, la frecuencia de estas mutaciones es insuficiente para justificar su uso en las pruebas clínicas sistemáticas. Los agonistas de la GnRH que inducen desensibilización hipofisaria son fundamentales para prevenir el cierre temprano de las epífisis, conservar la altura en la edad adulta y evitar que la pubertad precoz tenga repercusiones psicosociales.

La pubertad precoz mediada por factores periféricos no involucra la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios y se caracteriza por la supresión de gonadotropinas en presencia de niveles altos de estradiol. El manejo de esta condición consiste en tratar el trastorno subyacente (cuadro 385-2) y limitar los efectos de los esteroides gonadales mediante inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la esteroidogénesis y antagonistas de los ER. Es importante considerar que también puede ocurrir pubertad precoz central en niñas en las que hubo un inicio de origen periférico, como ocurre en el síndrome de McCune-Albright y en la hiperplasia suprarrenal congénita.

Asimismo, hay casos de pubertad precoz incompleta o intermitente. Por ejemplo, puede haber desarrollo prematuro de las mamas en niñas <2 años de edad, sin progresión posterior y sin avance significativo de la edad ósea, producción de estrógenos o compromiso de la talla. También es posible que haya adrenarquia prematura en ausencia de desarrollo puberal progresivo (en estos casos deben descartarse hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío y tumores secretores de andrógenos), conocida co-

CUADRO 385-2 Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz

CENTRAL (DEPENDIENTE DE LA GnRH)	PERIFÉRICA (INDEPENDIENTE DE LA GnRH)
Causa desconocida	Hiperplasia suprarrenal congénita
Tumores del SNC	Tumores productores de estrógenos
Hamartomas	Tumores suprarrenales
Astrocitomas	Tumores ováricos
Adenomiomas	Tumores productores de gonadotropinas/hCG
Gliomas	Exposición exógena a estrógenos, andrógenos, lavanda o aceite del árbol del té
Germinomas	Síndrome de McCune-Albright
Infecciones del SNC	Síndrome de exceso de aromatasa
Traumatismos craneoencefálicos	
Causas yatrógenas	
Radiaciones	
Quimioterapia	
Cirugías	
Malformaciones del SNC	
Quistes aracnoideos o suprasillares	
Displasia septo-óptica	
Hidrocefalia	

SNC, sistema nervioso central; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana.

CUADRO 385-3 Valoración de la pubertad tanto precoz como tardía

	PRECOZ	TARDÍA
Exámenes iniciales		
Anamnesis y exploración física	×	×
Valoración de la velocidad de crecimiento	×	×
Edad ósea	×	×
LH, FSH	×	×
Estradiol y testosterona	×	×
DHEAS	×	×
17-hidroxiprogesterona	×	
TSH, T_4	×	×
Biometría hemática completa		×
Velocidad de eritrosedimentación y proteína C-reactiva		×
Electrólitos y función renal		×
Enzimas hepáticas		×
IGF-I, IGFBP-3		×
Examen general de orina		×
Exámenes secundarios		
Ecografía pélvica	×	×
MRI craneal	×	×
β-hCG	×	
Pruebas de estimulación con agonistas/GnRH	×	×
Pruebas de estimulación con ACTH	×	
Estudios para diagnosticar enfermedad intestinal inflamatoria	×	×
Estudios para diagnosticar celiaquía		×
Prolactina		×
Cariotipo		×

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; IGF-I, factor de crecimiento tipo insulina I; IGFBP-3, proteína 3 transportadora de IGF-I; LH, hormona luteinizante; MRI, imagen por resonancia magnética; TSH, hormona estimulante de la tiroides; T_4, tiroxina.

mo *precocidad heterosexual*. La adrenarquia prematura se relaciona con obesidad, hiperinsulinemia y la predisposición subsiguiente a padecer PCOS.

Pubertad tardía La pubertad femenina tardía **(cuadro 385-4)** se define como ausencia de características sexuales secundarias a los 13 años de edad. Las consideraciones diagnósticas son muy similares a las de la amenorrea primaria **(cap. 386)**. Entre 25 y 40% de los casos tiene un origen ovárico y el síndrome de Turner es el trastorno más prevalente. El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional tiene diversas etiologías, como enfermedades sistémicas (p. ej., celiaquía y nefropatía crónica) y endocrinopatías (como diabetes e hipotiroidismo). Además, las niñas parecen ser particularmente susceptibles a los efectos secundarios de la disminución del equilibrio energético como consecuencia del ejercicio, dieta, trastornos de la alimentación o combinaciones de éstos y por tanto, la amenorrea hipotalámica funcional puede manifestarse con amenorrea primaria. En conjunto, estas condiciones reversibles representan cerca del 25% de los casos de pubertad tardía en niñas. El hipogonadismo hipogonadotrópico congénito en pacientes de ambos sexos puede ser consecuencia de mutaciones en numerosos genes distintos o en combinaciones de éstos (fig. 385-4, **cap. 384**, cuadro 385-2). Cerca de la mitad de las niñas con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, con o sin anosmia, tiene cierto grado de desarrollo mamario y 10% refiere haber experimentado uno o dos episodios de sangrado vaginal. Estudios familiares sugieren que los genes identificados en asociación con ausencia de pubertad pueden causar pubertad tardía y reportes recientes sugieren que la susceptibilidad genética a factores ambientales como dieta y ejercicio pueden explicar al menos algunos casos de amenorrea hipotalámica (HA, *hypothalamic amenorrhea*), lo que incluye niñas que se presentan con amenorrea primaria. Si bien las causas neuroanatómicas de la pubertad tardía son mucho menos comunes en niñas que en niños, siempre es importante descartarlas en presencia de hipogonadismo hipogonadotrópico.

CUADRO 385-4 Diagnóstico diferencial de la pubertad tardía

Causas hipergonadotrópicas
Causas ováricas
Síndrome de Turner
Disgenesia gonadal
Quimioterapia/radioterapia
Galactosemia
Ooforitis autoinmunitaria
Hiperplasia lipoidea congénita
Anomalías de las enzimas esteroidógenas
Deficiencia de 17α-hidroxilasa
Deficiencia de aromatasa
Mutaciones de las gonadotropinas/receptores
FSHβ, LHR, FSHR
Síndrome de resistencia a los andrógenos
Causas hipogonadotrópicas
Causas genéticas
Síndromes hipotalámicos
Leptina/receptor de leptina
HESX1 (displasia septo-óptica)
PC1 (convertasa de prohormonas)
IHH y síndrome de Kallmann
KAL1, FGF8, FGFR1, NSMF, PROK2, PROKR2, SEM3A, HS6ST1, WDR11, CHD7 KISS1, KISS1R, TAC3, TAC3R, GnRH1, GnRHR y otros
Anomalías del desarrollo o la función de la hipófisis
PROP1
Tumores o trastornos infiltrantes del SNC
Craneofaringiomas
Astrocitomas, germinomas, gliomas
Prolactinomas y otros tumores de la hipófisis
Histiocitosis X
Quimioterapia/radioterapia
Causas funcionales
Enfermedades crónicas
Malnutrición
Ejercicio excesivo
Trastornos alimenticios

CHD7, proteína 7 de unión al cromodominio de la DNA helicasa; *FGF8*, factor de crecimiento de fibroblastos 8; *FGFR1*, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1; *FSHβ*, cadena β de la hormona foliculoestimulante; *FSHR*, receptor de la FSH; *GNRHR*, receptor de la hormona liberadora de gonadotropina; *HESX1*, gen de homeosecuencia expresado en células madre embrionarias 1; *HS6ST1*, sulfotransferasa 1 de heparán-sulfato 6-O; IHH, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático; KAL, Kallmann; *KISS1*, kisspeptina 1; *KISS1R*, receptor de KISS1; *LHR*, receptor de hormona luteinizante; *NSMF*, receptor NMDA del factor de migración neuronal y señalización sinaptonuclear; *PROK2*, procineticina 2; *PROK2R*, receptor 2 de procineticina; *PROP1*, profeta de Pit1 (factor de transcripción de homeodominio tipo par); *SEMA3A*, semaforina 3A; SNC, sistema nervioso central; *WDR11*, proteína 11 portadora de la repetición WD.

LECTURAS ADICIONALES

Devoto L *et al.*: The significance of estradiol metabolites in human corpus luteum physiology. Steroids 123:50, 2017.

Francois CM *et al.*: A novel action of follicle-stimulating hormone in the ovary promotes estradiol production without inducing excessive follicular growth before puberty. Sci Rep 7:46222, 2017.

George JT *et al.*: Effect of gonadotropin-inhibitory hormone on luteinizing hormone secretion in humans. Clin Endocrinol (Oxf) 86:731, 2017.

Kaplowitz P, Bloch C: The section on endocrinology. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. Pediatrics 137:e20153732, 2016.

Macedo DB *et al.*: Sexual precocity—Genetic bases of central precocious puberty and autonomous gonadal activation. Endocr Dev 29:50, 2016.

Marshall SA *et al.*: The role of relaxin in normal and abnormal uterine function during the menstrual cycle and early pregnancy. Reprod Sci 24:342, 2017.

Perry JR *et al.*: Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. Nature 514:92, 2014.

Skorupskaite K *et al.*: Interactions between neurokinin B and kisspeptin in mediating estrogen feedback in healthy women. J Clin Endocrinol Metab 101:4628, 2016.

Stamou MI *et al.*: Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: Adjusting to life in the "-omics" era. Endocr Rev 36:603, 2015.

Tsutsui K, Ubuka T: GnIH control of feeding and reproductive behaviors. Front Endocrinol (Lausanne) 7:170, 2016.

Tucker EJ *et al.*: Premature ovarian insufficiency: New perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. Endocr Rev 37:609, 2016.

Willemsen RH, Dunger DB: Normal variation in pubertal timing: Genetic determinants in relation to growth and adiposity. Endocr Dev 29:17, 2016.

Zhu J *et al.*: A shared genetic basis for self-limited delayed puberty and idiopathic hypergonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 100:E646, 2015.

386 Trastornos menstruales y dolor pélvico

Janet E. Hall

La disfunción menstrual puede indicar alguna anomalía subyacente con posibles consecuencias a largo plazo para la salud. Si bien el sangrado frecuente o prolongado casi siempre lleva a la mujer a buscar atención médica, parece que cuando no hay sangrado, o es infrecuente, alarma menos y es probable que la paciente no lo informe al médico. Por tanto, la anamnesis centrada en los antecedentes menstruales es una parte esencial de toda entrevista con la paciente. El dolor pélvico es un síntoma frecuente que puede relacionarse con una anomalía de los órganos reproductivos, pero también puede ser de origen gastrointestinal, urinario o musculoesquelético. Según la causa, el dolor pélvico puede ameritar atención quirúrgica urgente. Las guías más recientes ya no recomiendan una exploración ginecológica sistemática en las mujeres asintomáticas con riesgo promedio fuera de la detección sistemática periódica de carcinoma cervicouterino.

No obstante, la exploración ginecológica constituye parte importante de la valoración de amenorrea, hemorragia uterina anormal y dolor pélvico.

TRASTORNOS MENSTRUALES

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

La *amenorrea* se refiere a la ausencia de periodos menstruales. La amenorrea se clasifica como *primaria* si nunca ha habido sangrado menstrual en ausencia de tratamiento hormonal, o *secundaria* si los periodos menstruales cesan por 3 a 6 meses. La amenorrea primaria es un trastorno poco frecuente que ocurre en <1% de la población femenina. Sin embargo, entre 3-5% de las mujeres experimenta al menos 3 meses de amenorrea secundaria en algún año específico. No hay evidencia de que la raza o el grupo étnico influyan en la prevalencia de la amenorrea. No obstante, debido a la importancia de la nutrición adecuada para la función reproductiva normal, tanto la edad al momento de la menarca como la prevalencia de amenorrea secundaria varían mucho en distintas partes del mundo.

La *oligomenorrea* se define como ciclos con duración >35 días o <10 menstruaciones al año. En la oligomenorrea, tanto la frecuencia como la cantidad del sangrado vaginal son irregulares, y los síntomas moliminales (sensibilidad mamaria premenstrual, antojos alimentarios, labilidad emocional), indicativos de ovulación, son variables. La anovulación también puede manifestarse con intervalos intermenstruales <24 días o sangrado vaginal >7 días. El sangrado irregular frecuente o abundante se denomina *hemorragia uterina disfuncional,* si se descartaron lesiones anatómicas del útero o la vía de salida, o una diátesis hemorrágica. La oligoovulación o anovulación suele asociarse a síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*).

Amenorrea primaria La definición tradicional de amenorrea primaria es la ausencia de menarca (primera menstruación) a la edad de 16 años. Sin embargo, otros factores, como el crecimiento, el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y la presencia de dolor pélvico cíclico, también influyen en la edad en la que debe estudiarse la amenorrea primaria. Los estudios más recientes sugieren que la pubertad está ocurriendo antes, sobre todo en niñas obesas. Sin embargo, es importante observar que esta información refleja sólo el crecimiento mamario más temprano con cambios mínimos en la edad de la menarca. Por eso, la valoración en busca de amenorrea debe iniciarse a los 15 o 16 años en presencia de crecimiento y caracteres sexuales secundarios normales; a los 13 años sin caracteres sexuales secundarios o si la talla es menor al tercer percentil; a los 12 o 13 años en presencia de desarrollo mamario y dolor pélvico cíclico; o en los 2 años siguientes al desarrollo mamario si la menarca no aparece.

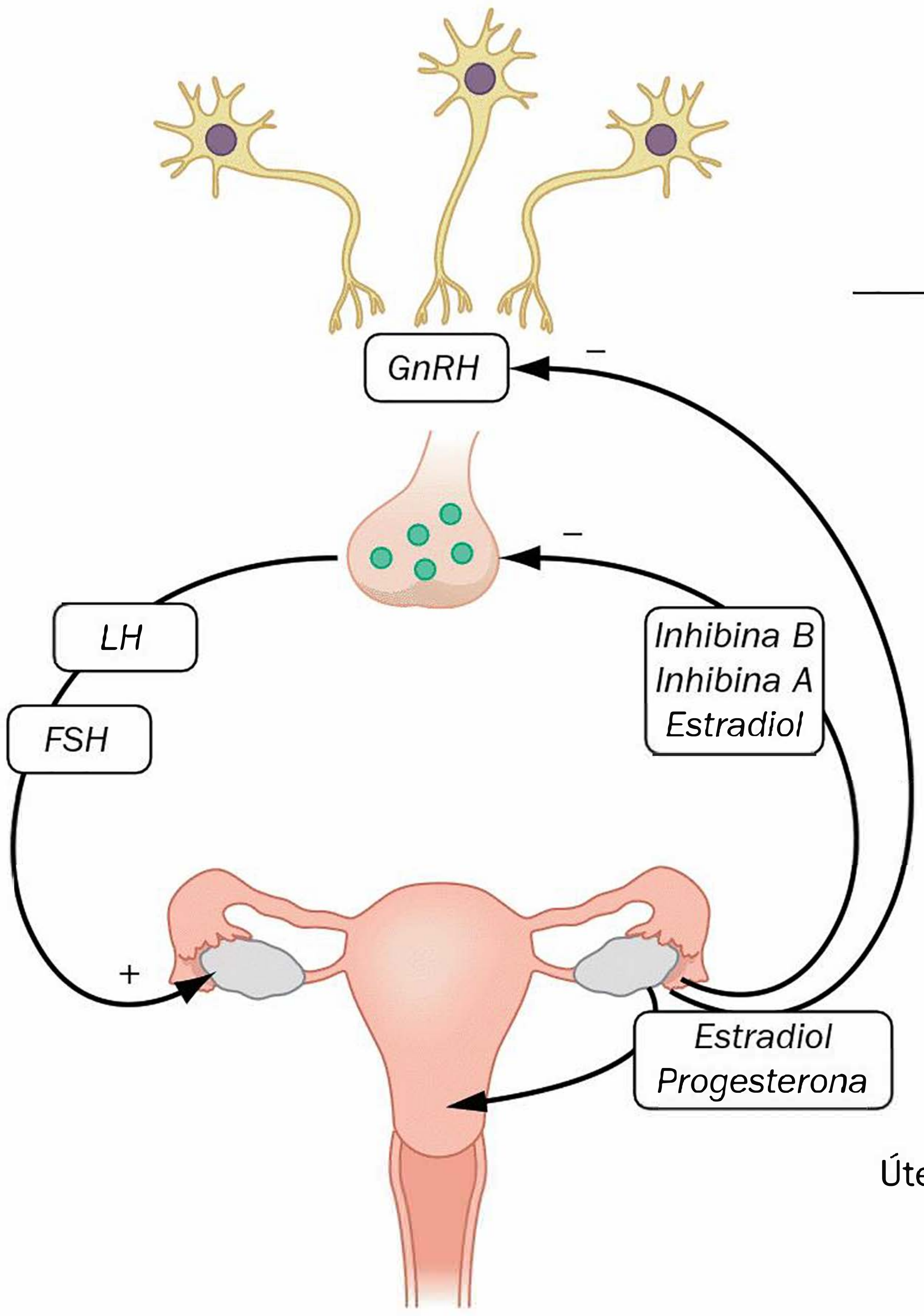
Amenorrea u oligomenorrea secundaria Los ciclos irregulares son relativamente frecuentes hasta 3 años después de la menarca y durante 1 o 2 años antes del último periodo menstrual. En los años intermedios, la duración del ciclo menstrual es de ~28 días, con un intervalo intermenstrual normal de 25 a 35 días. La variabilidad de un ciclo a otro en una mujer particular con ovulación consistente casi siempre es de ±2 días. El embarazo es la causa más frecuente de amenorrea y debe descartarse al principio de cualquier valoración de la irregularidad menstrual. Sin embargo, muchas mujeres en ocasiones se saltan un periodo. Tres meses de amenorrea secundaria, o 6 meses en mujeres con ciclos que antes eran irregulares, obligan a realizar una valoración, igual que el antecedente de intervalos intermestruales >35 o <21 días, o hemorragia que persiste durante >7 días.

DIAGNÓSTICO

El embarazo es la causa más frecuente de amenorrea, por lo que debe excluirse en todos los casos sin importar la historia clínica de la paciente. Para valorar la disfunción menstrual es necesario conocer las interrelaciones entre los cuatro componentes esenciales del aparato reproductor: 1) hipotálamo, 2) hipófisis, 3) ovarios y 4) útero y trayecto de salida **(fig. 386-1; cap. 385)**. Este sistema se mantiene gracias a ciclos complejos de retroalimentación negativa y positiva en los que participan esteroides ováricos (estradiol y progesterona) y péptidos (inhibina B e inhibina A), así como las hormonas hipotalámica (hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]) e hipofisarias (hormona foliculoestimulante [FSH] y hormona luteinizante [LH]) que conforman este sistema (fig. 386-1).

Los trastornos de la función menstrual pueden clasificarse en dos categorías principales: trastornos del útero y trayecto de salida, y trastornos de la ovulación. Muchos de los trastornos que causan amenorrea primaria son congénitos, pero pasan desapercibidos hasta el momento de la pubertad normal (p. ej., anomalías genéticas, cromosómicas y anatómicas). Todas las causas de amenorrea secundaria también pueden ocasionar amenorrea primaria.

Trastornos del útero y el trayecto de salida Las anomalías del útero y la vía de salida casi siempre se manifiestan como amenorrea primaria. En mujeres con desarrollo puberal normal y vagina ciega, el diagnóstico diferencial incluye *obstrucción* por un tabique vaginal transversal o himen



	Primaria	Secundaria
Hipotálamo	27%	36%
Hipófisis	2%	15%
PCOS	7%	30%
Ovario	43%	12%
Útero/vía de salida	19%	7%

FIGURA 386-1 Importancia del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en la etiología de la amenorrea. La secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo estimula la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) de la hipófisis para inducir el desarrollo folicular y esteroidogénesis ováricos. La secreción ovárica de estradiol y progesterona controla el desprendimiento de endometrio, lo que causa la menstruación y, junto con las inhibinas, ejerce la regulación por retroalimentación del hipotálamo y la hipófisis para controlar la secreción de FSH y LH. La prevalencia de amenorrea por anomalías en cada nivel del sistema reproductor (hipotálamo, hipófisis, ovario, útero y trayecto de salida) varía según la naturaleza primaria o secundaria de la amenorrea. PCOS, síndrome de ovarios poliquísticos.

imperforado; *agenesia del conducto de Müller* (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser), que se relaciona con mutaciones en el gen *WNT4*; y *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* (AIS, *androgen insensitivity syndrome*), que es un trastorno recesivo ligado a X que causa ~10% de todos los casos de amenorrea primaria **(cap. 384)**. Las personas con AIS tienen cariotipo 46,XY, pero debido a la falta de respuesta de los receptores androgénicos, los que tienen la forma completa del síndrome padecen una deficiencia grave de androgenización con genitales externos femeninos. La ausencia de vello púbico y axilar las distingue de las mujeres con agenesia de los conductos de Müller, así como la concentración de testosterona dentro de los límites masculinos. La paciente excepcional con deficiencia de la enzima 5α reductasa tipo 2 tiene un cuadro clínico similar, pero sufre virilización al momento de la pubertad. El *síndrome de Asherman* se manifiesta como amenorrea secundaria o hipomenorrea, y se debe a la obliteración parcial o completa de la cavidad uterina por adherencias que impiden el crecimiento y desprendimiento normales del endometrio. El legrado realizado por complicaciones del embarazo causa >90% de los casos; la tuberculosis genital es una causa importante en regiones donde la enfermedad es endémica.

TRATAMIENTO

Trastornos del útero o el trayecto de salida

La *obstrucción* del trayecto de salida amerita corrección quirúrgica. Es importante llevarla a cabo en cuanto se establece el diagnóstico puesto que el riesgo de endometriosis aumenta con el flujo menstrual retrógrado. La *agenesia del conducto de Müller* también exige intervención quirúrgica para permitir el coito, aunque en algunas pacientes es suficiente con la dilatación vaginal. Como la función ovárica es normal, pueden usarse técnicas de reproducción asistida con una portadora sustituta. El síndrome de resistencia androgénica exige gonadectomía porque existe el riesgo de gonadoblastoma en las gónadas disgenéticas, si bien la cirugía suele retrasarse hasta después del desarrollo mamario y el pico de crecimiento de la pubertad. Está indicada la sustitución estrogénica después de la gonadectomía, y a veces es necesaria la dilatación vaginal para permitir el coito.

Trastornos de la ovulación Una vez que se descartan alteraciones del útero y el trayecto de salida, otras causas de amenorrea que se deben considerar son los trastornos de la ovulación. El diagnóstico diferencial se basa en los resultados de las pruebas iniciales, incluida una prueba de embarazo, la concentración de FSH (para determinar si la causa probable es ovárica o central) y valoración en busca de hiperandrogenismo **(fig. 386-2)**.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO Se observan concentraciones bajas de estrógenos en combinación con cifras normales o bajas de LH y FSH en caso de anomalías anatómicas, genéticas o funcionales que interfieren en la secreción hipotalámica de GnRH o la capacidad normal de respuesta de la hipófisis a la GnRH. Si bien son relativamente infrecuentes, hay que considerar los tumores y enfermedades infiltrativas en el diagnóstico diferencial del hipogonadismo hipogonadotrópico **(cap. 373)**. Estos trastornos pueden manifestarse con amenorrea primaria o secundaria. Pueden ocurrir en relación con otras manifestaciones indicativas de disfunción hipotalámica o hipofisaria, como talla baja, diabetes insípida, galactorrea y cefalea. El hipogonadismo hipogonadotrópico también puede aparecer después de radiación craneal. En el posparto puede ser resultado de la necrosis hipofisaria (síndrome de Sheehan) o de la hipofisitis linfocítica. Como la disfunción reproductiva a menudo se relaciona con hiperprolactinemia causada por lesiones neuroanatómicas o fármacos, la prolactina debe medirse en todas las pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico **(cap. 373)**.

El hipogonadismo hipogonadotrópico aislado (IHH, *isolated hypogonadotropic hypogonadism*) se observa en mujeres, aunque es tres veces más frecuente en varones. Por lo general, el IHH se presenta con amenorrea primaria, aunque 50% tiene cierto grado de desarrollo mamario y se describen una o dos menstruaciones en ~10%. El IHH se relaciona con anosmia en cerca del 50% de las mujeres (se conoce como síndrome de Kallmann). Se han identificado causas genéticas de IHH en ~50% de las pacientes **(caps. 384 y 385)**.

La amenorrea hipotalámica (HA, *hypothalamic amenorrhea*) funcional es un diagnóstico de exclusión de otras causas de hipogonadismo hipogonadotrópico, incluidas enfermedades crónicas (diabetes tipo 1, celiaquía, hipertiroidismo, síndrome de Cushing) y el uso de opioides, glucocorticoides o psicotrópicos que aumentan la concentración de prolactina. La HA funcional suele acompañarse de otras enfermedades que ocasionan un desequilibrio entre el gasto y el consumo de energía o un estrés importante.

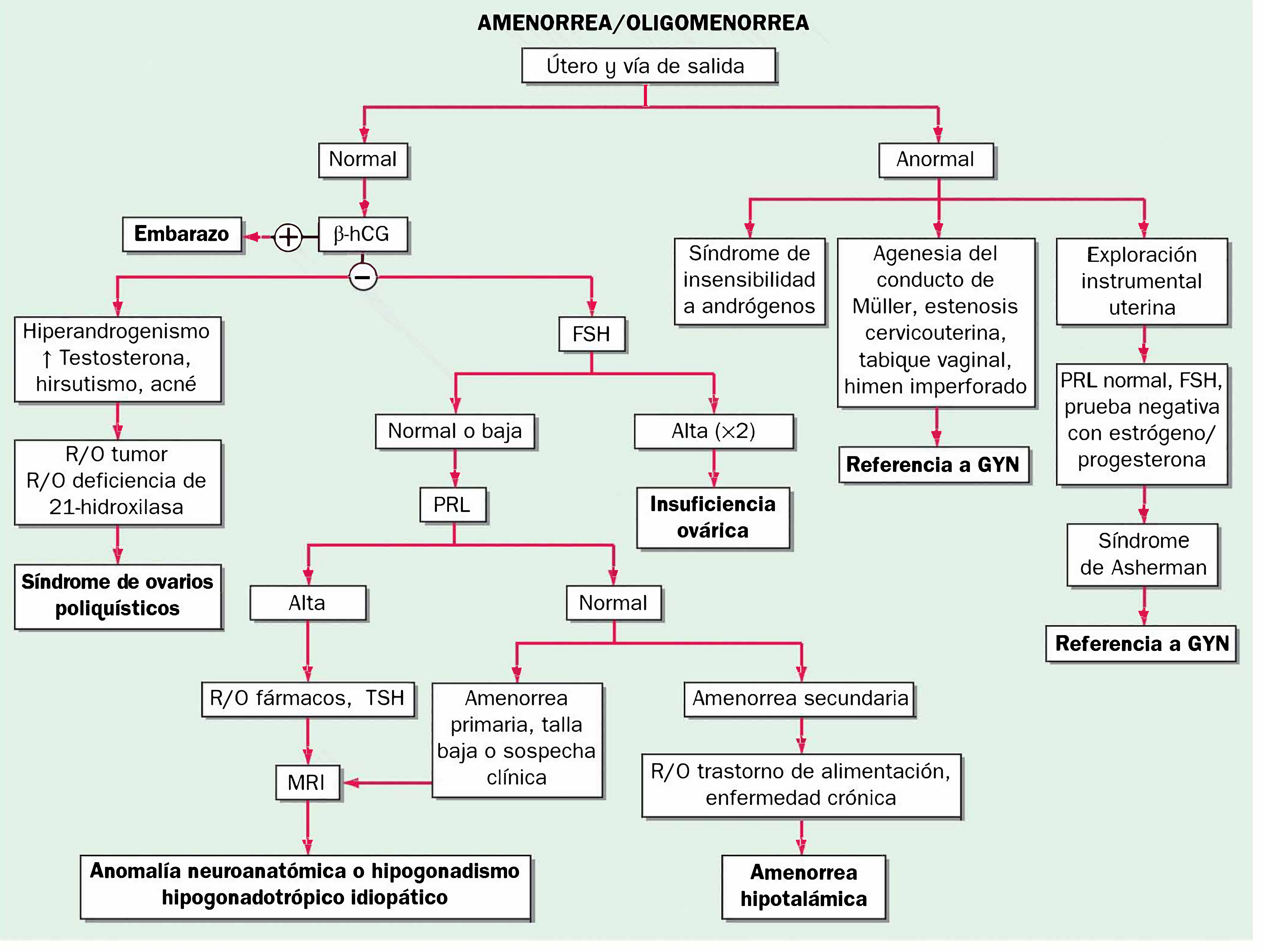


FIGURA 386-2 Algoritmo para valoración de la amenorrea. β-hCG, gonadotropina coriónica humana; FSH, hormona foliculoestimulante; GYN, ginecólogo; MRI, imagen por resonancia magnética; PRL, prolactina; R/O, descartar; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Las variantes en los genes relacionados con IHH aumentan la susceptibilidad a estos factores ambientales, lo que explica en parte la variabilidad clínica de este trastorno. Las señales metabólicas y de estrés se remiten al eje reproductivo, cuando menos en parte, a través de las señales de la leptina procedentes de la periferia y a través de la kisspeptina, que regula a la GnRH. En general, el diagnostico de HA puede establecerse con base en una anamnesis cuidadosa, exploración física y demostración de concentraciones bajas de gonadotropinas y normales de prolactina. Es preciso descartar de manera específica trastornos de la alimentación y enfermedad crónica. Los antecedentes atípicos, cefalea, signos de otra disfunción hipotalámica o la hiperprolactinemia, incluso leve, amerita la solicitud de imágenes craneales por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para descartar una causa neuroanatómica. Hasta 10% de las mujeres con HA tiene algunas características de PCOS (mayor volumen ovárico, mayor concentración de hormona anti-mülleriana [AMH] y aumento leve de los andrógenos.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO La insuficiencia ovárica se considera prematura cuando ocurre en mujeres <40 años y causa ~10% de la amenorrea secundaria. La *insuficiencia ovárica primaria* (POI, *primary ovarian insufficiency*) sustituyó a los términos *menopausia prematura* e *insuficiencia ovárica prematura* como una forma de reconocer el proceso continuo de deterioro de la función ovárica que comprende este trastorno. La insuficiencia ovárica se relaciona con la pérdida del mecanismo de retroalimentación negativa que se ejerce sobre el hipotálamo y la hipófisis, lo que aumenta las concentraciones de FSH y LH. La FSH constituye un mejor indicador de insuficiencia ovárica por el efecto de pérdida de la retroalimentación negativa que tienen el estradiol y las inhibinas y porque su concentración es menos variable que la de la LH. La concentración de la hormona antimülleriana (AMH, *antimüllerian hormone*) también puede ser baja en pacientes con POI, pero el uso de este parámetro es más frecuente en el tratamiento de la infecundidad. Como ocurre en la menopausia natural, la POI puede tener recurrencias y recuperaciones, y a veces es necesario hacer mediciones repetidas para establecer el diagnóstico.

Una vez que se establece el diagnóstico de POI, está indicada una valoración más completa porque puede acompañarse de otros problemas de salud. Aunque por lo general la causa de la POI se desconoce, a veces se acompaña de alguna anomalía cromosómica (muchas veces, síndrome de Turner), síndromes de insuficiencia poliglandular autoinmunitaria y otras enfermedades raras. La radioterapia y quimioterapia reducen la reserva ovárica, con efectos sobre los ovocitos y las células de la granulosa de sostén. Se están diseñando otras estrategias, incluida la preservación ovárica, para mantener la fertilidad a largo plazo en las mujeres en edad reproductiva antes del tratamiento oncológico. Es importante saber que la insuficiencia ovárica temprana ocurre en portadoras de una premutación del síndrome de X frágil por el riesgo alto de retraso mental grave en los niños varones con mutaciones *FMR1*. Por consiguiente, en toda mujer con POI los estudios de seguimiento deben incluir un cariotipo, anticuerpos anticorticales y anti-21 hidroxilasa séricos (específicos pero no sensibles para insuficiencia suprarrenal ulterior), pruebas de la función tiroidea y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, detección sistemática de la premutación *FMR1* y evaluación de la densidad mineral ósea. La biopsia de ovario carece de utilidad diagnóstica y pronóstica. Si bien el número de causas genéticas de POI está aumentando, en la actualidad no se recomiendan pruebas sistemáticas de otras mutaciones fuera de *FMR1*.

El hipogonadismo hipergonadotrópico es raro en otros trastornos, como mutaciones en los receptores de FSH y LH. Las deficiencias de aromatasa y de 17α-hidroxilasa se acompañan de disminución de estrógenos y aumento de gonadotropinas, y de hiperandrogenismo e hipertensión, respectivamente. Los tumores secretores de gonadotropinas en mujeres en edad reproductiva casi siempre se manifiestan con cifras altas de estrógeno, no bajas, y causan hiperestimulación ovárica o hemorragia disfuncional.

TRATAMIENTO

Causas hipogonadotrópicas e hipergonadotrópicas de amenorrea

La amenorrea casi siempre se relaciona con concentraciones bajas crónicas de estrógeno, ya sea que la causa sea hipogonadismo hipogonadotrópico o insuficiencia ovárica. Para el desarrollo de caracteres sexuales secundarios se necesita un ajuste gradual de la sustitución de estradiol, con la adición final de progestina. Se recomienda la sustitución hormonal con regímenes de dosis bajas de estrógeno/progesterona o anticonceptivos orales hasta la edad habitual de la menopausia para proporcionar protección ósea y cardiovascular. En las mujeres con HA funcional o anorexia nerviosa la sustitución hormonal no siempre basta para restablecer o mantener la densidad ósea. Las personas con hipogonadismo hipogonadotrópico interesadas en la fecundidad necesitan tratamiento con FSH exógena combinada con LH o pulsos de GnRH. Las mujeres con insuficiencia ovárica pueden considerar la donación de oocitos, que tiene una tasa alta de éxito en esta población, aunque su uso en mujeres con síndrome de Turner está limitado por el alto riesgo cardiovascular materno.

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS Se diagnostica con base en la combinación de evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo, amenorrea u oligomenorrea, además de la imagen ecográfica de ovarios poliquísticos. Casi la mitad de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*) es obesa, y son frecuentes las anomalías en la dinámica de la insulina, al igual que el síndrome metabólico. Los síntomas casi siempre comienzan poco después de la menarca y progresan con lentitud. Las pacientes delgadas con oligo-ovulación y PCOS por lo general tienen una concentración alta de LH y concentración normal o baja de FSH y estradiol, si bien éstas muchas veces se suprimen por la desnutrición o el estrés. El cociente LH/FSH es menos marcado en mujeres obesas, en las que la resistencia a la insulina es una característica más prominente.

TRATAMIENTO

Síndrome de ovarios poliquísticos

Una anomalía importante en pacientes con PCOS es la falta de ovulación regular y predecible. Por eso, estas mujeres tienen riesgo de hemorragia disfuncional e hiperplasia endometrial que se asocia a la exposición a estrógenos sin oposición. La protección endometrial puede lograrse con anticonceptivos orales o progestinas (acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg, o progesterona, 200 mg al día por 10 a 14 días de cada mes). Los anticonceptivos orales también sirven para tratar los síntomas de hiperandrogenismo, igual que la espironolactona y el acetato de ciproterona (no disponible en Estados Unidos), que actúan como bloqueadores débiles de los receptores androgénicos. El tratamiento del síndrome metabólico relacionado es adecuado para algunas pacientes **(cap. 401)**. Para mujeres que desean ser fértiles, el primer paso crucial es el control del peso. El citrato de clomifeno es muy eficaz como tratamiento de primera línea, y también el inhibidor de la aromatasa letrozol. Los médicos con experiencia pueden utilizar gonadotropinas exógenas; el diagnóstico de ovarios poliquísticos aumenta el riesgo de hiperestimulación, incluso en mujeres con ciclos menstruales ovulatorios regulares. En las pacientes con PCOS a menudo se utiliza metformina, y es adecuada como complemento además de alimentación y ejercicio para mujeres obesas con PCOS o para el tratamiento de la diabetes o tolerancia anormal a la glucosa, al igual que en mujeres sin PCOS. Sin embargo, la metformina no se recomienda para protección endometrial o tratamiento de síntomas hiperandrogénicos, infertilidad, abortos o prevención de diabetes gestacional.

DOLOR PÉLVICO

Los mecanismos causantes de dolor pélvico son similares a los causantes de dolor abdominal **(cap. 12)** e incluyen inflamación del peritoneo parietal, obstrucción de víscera hueca, alteraciones vasculares y dolor originado en la pared abdominal. El dolor pélvico puede ser manifestación de una enfermedad pélvica, pero también puede ser reflejo de trastornos externos a la pelvis con dolor referido a la pelvis. Hasta en 60% de los casos, el dolor pélvico puede atribuirse a trastornos gastrointestinales, como apendicitis, colecistitis, infecciones, obstrucción intestinal, diverticulitis y enfermedad intestinal inflamatoria. Los trastornos urinarios y musculoesqueléticos también son causa frecuente de dolor pélvico.

ESTUDIO DE LA PACIENTE

Dolor pélvico

Como con todos los tipos de dolor abdominal, la mayor prioridad es identificar trastornos que pongan en peligro la vida (choque, signos

CUADRO 386-1 Causas de dolor pélvico

	AGUDAS	CRÓNICAS
Dolor pélvico cíclico		*Mittelschmerz* Dismenorrea Endometriosis
Dolor pélvico no cíclico	Enfermedad inflamatoria pélvica Rotura o hemorragia de quiste ovárico, endometrioma o torsión ovárica Embarazo ectópico Endometritis Crecimiento agudo o degeneración de mioma uterino Amenaza de aborto	Síndrome de congestión pélvica Adherencias y retroversión uterina Neoplasia maligna pélvica Vulvodinia Enfermedad inflamatoria pélvica crónica Salpingitis tuberculosa Antecedente de abuso sexual

peritoneales) y ameriten tratamiento quirúrgico urgente. Debe determinarse la posibilidad de embarazo lo antes posible mediante los antecedentes menstruales y pruebas de laboratorio. La anamnesis minuciosa que abarca el tipo, localización, irradiación y factores que aumentan o disminuyen la intensidad del dolor ayudan a identificar la causa. En particular se buscan relaciones específicas con sangrado vaginal, actividad sexual, defecación, micción, movimiento o ingestión de alimentos. La naturaleza aguda o crónica del dolor, y si es cíclico o no, permite dirigir la investigación **(cuadro 386-1)**. Sin embargo, los trastornos que causan dolor cíclico a veces pueden causar dolor no cíclico, y también ocurre lo contrario.

DOLOR PÉLVICO AGUDO

La *enfermedad pélvica inflamatoria* (PID, *pelvic inflammatory disease*) por lo general se manifiesta con dolor abdominal bajo bilateral. Casi siempre es de inicio reciente y se exacerba con el coito o movimientos incómodos. Casi la mitad de las pacientes tiene fiebre; un tercio presenta hemorragia uterina anormal. Puede haber secreción vaginal nueva, uretritis y escalofrío, pero son signos menos específicos. Gracias a los esfuerzos de salud pública por contener las enfermedades de transmisión sexual, la frecuencia y gravedad de la PID ha disminuido en Estados Unidos y Europa; sin embargo, no sucede lo mismo en los países subdesarrollados. La PID subclínica con sus riesgos inherentes de infertilidad y embarazo ectópico sigue constituyendo un problema importante en el mundo. Las organizaciones de salud pública y los profesionales recomiendan realizar pruebas anuales de *C. trachomatis* en todas las mujeres con vida sexual activa <25 años de edad y de *C. trachomatis* y *N. gonorrheae* en las mujeres con mayor riesgo. La *patología de los anexos* muchas veces es aguda y secundaria a rotura, hemorragia o torsión de quistes o, con mucho menos frecuencia, de las salpinges. Otras causas todavía menos frecuentes son las neoplasias ováricas o tubáricas. La torsión ovárica puede acompañarse de fiebre. El *embarazo ectópico* se acompaña de dolor abdominal inferior derecho o izquierdo; por lo general los signos clínicos aparecen 6 a 8 semanas después del último periodo menstrual normal. Hay sangrado vaginal en alrededor de 50% de los casos. Es posible que haya signos ortostáticos y fiebre. Los factores de riesgo comprenden la presencia de enfermedad tubárica conocida, embarazos ectópicos previos, antecedente de infecundidad, exposición prenatal de la paciente a dietilestilbestrol (DES) y antecedente de infecciones pélvicas. La rotura tubárica sigue siendo una urgencia que pone en peligro la vida; su incidencia depende del accesos a los servicios médicos, pero es de ~18% en los países desarrollados. La *amenaza de aborto* también puede manifestarse por amenorrea, dolor abdominal y hemorragia vaginal. Si bien es más frecuente que el embarazo ectópico, es raro que se acompañe de signos sistémicos. La *patología uterina* incluye endometritis y, con menor frecuencia, leiomiomas (fibromas) en degeneración. La endometritis a menudo se relaciona con hemorragia vaginal y signos sistémicos de infección. Se observa con antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, exploración instrumental uterina o infección puerperal.

Una prueba sensible de embarazo, biometría hemática completa con recuento diferencial, examen general de orina, pruebas para infecciones por clamidia y gonococo, así como la ecografía abdominal, ayudan a establecer el diagnóstico y dirigir el tratamiento.

TRATAMIENTO
Dolor pélvico agudo

El tratamiento del dolor pélvico agudo depende de la causa sospechada, pero puede ameritar intervención quirúrgica o ginecológica. Es importante pensar en un tratamiento conservador en caso de quistes ováricos, si no hay sospecha de torsión, para evitar una cirugía pélvica innecesaria y el riesgo consecuente de infecundidad por adherencias. En caso de embarazo ectópico muchas veces es necesario operar, pero algunas mujeres que acuden con un embarazo ectópico íntegro responden al tratamiento con metotrexato, que es efectivo en ~90% de los casos si se utilizan dosis múltiples.

TRATAMIENTO
Dolor pélvico crónico

Algunas mujeres experimentan molestia al momento de la ovulación (*mittelschmerz*). El dolor puede ser muy intenso, pero casi siempre es transitorio. Se cree que el mecanismo consiste en la expansión rápida del folículo dominante, aunque también es posible que se deba a la irritación peritoneal por el líquido folicular liberado al momento de la ovulación

DISMENORREA

La *dismenorrea* es el cólico abdominal inferior que comienza junto con el sangrado menstrual y disminuye de manera gradual en las 12 a 72 h siguientes. Puede acompañarse de náusea, diarrea, fatiga y cefalea, y ocurre en 60-93% de las adolescentes; comienza con el establecimiento de los ciclos ovulatorios regulares. Su prevalencia disminuye después del embarazo y con el uso de anticonceptivos orales.

La *dismenorrea primaria* es resultado, en la mayoría de los casos, de mecanismos de la vía de las prostaglandinas (PG) hormonodependiente que ocasiona contracciones uterinas intensas, menor flujo sanguíneo y mayor hipersensibilidad de los nervios periféricos, lo que genera dolor. Sin embargo, la variabilidad de las respuestas a los inhibidores de COX sugiere que otras vías independientes de las PG, como el factor activador plaquetario, también gobiernan la inflamación.

La *dismenorrea secundaria* es resultado de algún trastorno pélvico subyacente. La *endometriosis* se debe a la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera del útero. Estos depósitos de endometrio ectópico responden a la estimulación hormonal y causan dismenorrea, que comienza varios días antes de la menstruación. La endometriosis también puede acompañarse de dispareunia, evacuación intestinal dolorosa y presencia de nódulos sensibles en el ligamento uterosacro. La fibrosis y las adherencias provocan en ocasiones el desplazamiento del cuello uterino en sentido lateral, lo que constituye un signo útil durante la exploración con espejo vaginal. La ecografía pélvica transvaginal es parte del estudio inicial y puede detectar un endometrioma en el ovario, nódulos rectovaginales o vesicales, o afectación ureteral. Es probable que la concentración de CA125 aumente, pero tiene poco valor diagnóstico en caso de un resultado negativo. El diagnóstico definitivo exige laparoscopia. La sintomatología no siempre predice la extensión de la endometriosis. La prevalencia es menor en las mujeres negras e hispanas que en las caucásicas y asiáticas. *Otra causa secundaria de* dismenorrea es la adenomiosis, un trastorno causado por la presencia ectópica de glándulas endometriales y estroma dentro del miometrio. La estenosis del cuello uterino, resultado de traumatismos, infecciones o cirugías, también genera dismenorrea. El síndrome de congestión pélvica se asocia a várices pélvicas e irrigación reducida.

TRATAMIENTO
Dismenorrea

La aplicación de calor local ayuda un poco. Se ha dicho que el ejercicio, la actividad sexual, la alimentación vegetariana, el uso de vitaminas D, B_1, B_6 y E, así como el aceite de pescado, la acupuntura y la yoga ofrecen beneficios, pero los estudios no son suficientes para recomendarlos. Sin embargo, los antiinflamatorios no esteroideos son muy eficaces, con tasas de respuesta sostenida >80%. El ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ácido mefenámico y nimesulida son superiores al place-

bo. El tratamiento debe iniciarse el día anterior al que se espera la menstruación y casi siempre se continúa 2 a 3 días. Los anticonceptivos orales también reducen los síntomas de la dismenorrea. Se ha sugerido el uso de tocolíticos, inhibidores de la fosfodiesterasa y el magnesio, pero no hay datos suficientes para recomendarlos. La falta de respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos y anticonceptivos orales sugiere un trastorno pélvico, como *endometriosis*, y debe considerarse la laparoscopia diagnóstica para guiar el tratamiento.

LECTURAS ADICIONALES

Bloomfield H *et al.*: Screening pelvic examinations in asymptomatic average risk adult women. WA-ESP Project #09-009; 2013.

Bouilly J *et al.*: Identification of multiple gene mutations accounts for the new genetic architecture of ovarian insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 101:4541, 2016.

Brunham RC *et al.*: Pelvic inflammatory disease. N Engl J Med 372:2039, 2015.

Fourman LR, Fazeli PK: Neuroendocrine causes of amenorrhea—An update. J Clin Endocrinol Metab 100:812, 2015.

Ju H *et al.*: The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. Epidem Rev 36:104, 2014.

Morley LC *et al.*: On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Metformin therapy for the management of infertility in women with polycystic ovary syndrome. Scientific Impact Paper No. 13. BJOG 124:e306, 2017.

Oladosu FA *et al.*: Nonsteroidal anti-inflammatory drug resistance in dysmenorrhea: Epidemiology, causes, and treatment. Am J Obstet Gynecol Sept 6, 2017 [Epub ahead of print].

Vercellini P *et al.*: Endometriosis: Pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol 10:261, 2014.

387 Hirsutismo

David A. Ehrmann

CUADRO 387-1 Causas de hirsutismo

Hiperandrogenismo gonadal
Hiperandrogenismo ovárico
Síndrome de ovarios poliquísticos o hiperandrogenismo ovárico funcional
Bloqueos esteroidógenos ováricos
Síndromes de resistencia extrema a la insulina
Neoplasias de ovario
Hiperandrogenismo suprarrenal
Adrenarca prematura
Hiperandrogenismo suprarrenal funcional
Hiperplasia suprarrenal congénita (no clásica y clásica)
Acción y metabolismo anormales del cortisol
Neoplasias suprarrenales
Otros trastornos endocrinos
Síndrome de Cushing
Hiperprolactinemia
Acromegalia
Producción excesiva de andrógenos en zonas periféricas
Obesidad
Idiopática
Hiperandrogenismo en el embarazo
Hiperreacción lútea
Tecoma del embarazo
Fármacos
Andrógenos
Anticonceptivos orales que contienen progestágenos andrógenos
Minoxidil
Difenilhidantoinato
Diazóxido
Ciclosporina
Ácido valproico
Hermafroditismo verdadero

El *hirsutismo*, que se define como una proliferación capilar excesiva dependiente de andrógenos y con un patrón masculino, afecta a cerca del 10% de las mujeres. Muy a menudo es idiopático o es una consecuencia del exceso de andrógenos por síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*). Con menor frecuencia, es resultado de sobreproducción suprarrenal de andrógenos, como sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) no clásica **(cuadro 387-1)**. En casos excepcionales es un signo de un trastorno grave subyacente. Entre las manifestaciones cutáneas que suelen asociarse al hirsutismo están el acné y la calvicie con patrón masculino (alopecia androgénica). La *virilización* es un estado donde las concentraciones de andrógenos son tan altas que ocasionan signos y síntomas como voz ronca, atrofia mamaria, aumento de la masa muscular, clitoromegalia y aumento de la libido. Puede deberse a la hiperplasia benigna de las células de teca y estroma de ovario (p. ej., *hipertecosis*); también puede ser consecuencia de una neoplasia de ovarios o suprarrenales.

CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN DEL FOLÍCULO PILOSO

El pelo puede clasificarse en *vello* (fino, suave y no pigmentado) o *terminal* (largo, áspero y pigmentado). El número de folículos pilosos no varía durante la vida de una persona, pero el tamaño folicular y el tipo de pelo pueden modificarse por efecto de múltiples factores, en especial los andrógenos, indispensables para el desarrollo del pelo terminal y de las glándulas sebáceas y que controlan la diferenciación de las unidades pilosebáceas (PSU, *pilosebaceous units*) en el interior del folículo piloso terminal o de la glándula sebácea. En el primer caso, los andrógenos transforman el vello en un pelo terminal; en el segundo caso, el componente sebáceo prolifera y el pelo permanece como vello.

El ciclo de crecimiento del pelo tiene tres fases: 1) *anágena* (fase de crecimiento), 2) *catágena* (fase involutiva) y 3) *telógena* (fase de reposo). De acuerdo con la zona corporal, la regulación hormonal desempeña una función importante en el ciclo de crecimiento del pelo. Por ejemplo, las cejas, las pestañas y el vello son insensibles a los andrógenos, en tanto que las zonas axilar y púbica son sensibles a concentraciones bajas de andrógenos. Para el crecimiento del pelo en la cara, el pecho, la parte superior del abdomen y la espalda se necesitan concentraciones más altas de andrógenos y, por consiguiente, es más característico del patrón típico masculino. El exceso de andrógenos en las mujeres produce un mayor crecimiento del pelo en casi todos los sitios sensibles a los andrógenos, excepto en la piel cabelluda, en donde hay pérdida del pelo porque los andrógenos provocan que el pelo de esta zona permanezca menos tiempo en la fase anágena.

Si bien en muchos casos de hirsutismo hay un exceso de andrógenos subyacente, las concentraciones de andrógenos sólo guardan una relación moderada con el grado de crecimiento del pelo. Esto se debe a que el crecimiento del pelo en el folículo también depende de factores locales, y hay variabilidad en la sensibilidad del órgano final (la unidad pilosebácea). Los factores genéticos y los antecedentes étnicos también influyen en el crecimiento del pelo. En general, los individuos de pelo oscuro suelen ser más hirsutos que los rubios o pelirrojos. Los asiáticos y los indígenas estadounidenses tienen relativamente poco pelo en las regiones sensibles a las concentraciones altas de andrógenos, en tanto que los individuos de ascendencia mediterránea son más hirsutos.

VALORACIÓN CLÍNICA

La edad de inicio del hirsutismo, la rapidez de evolución del crecimiento capilar, los signos y síntomas como irregularidad menstrual y acné son elementos importantes de la anamnesis. Dependiendo de la causa, el exceso de crecimiento del pelo suele apreciarse por primera vez durante el segundo y el tercer decenios de vida. El crecimiento suele ser lento, pero progresivo. La aparición repentina y el rápido avance del hirsutismo indican la posibilidad de una neoplasia secretora de andrógenos, en cuyo caso pueden observarse datos de virilización.

Se debe establecer la edad de inicio de la menstruación (menarca) y el patrón del ciclo menstrual; cuando hay ciclos irregulares desde la menarca, es más probable que el exceso de andrógenos sea de origen ovárico que

de origen suprarrenal. Los síntomas asociados, como la galactorrea, deben valorarse de inmediato en busca de hiperprolactinemia **(cap. 373)** y posible hipotiroidismo **(cap. 375)**. La hipertensión, la presencia de estrías, la formación de hematomas espontáneos, la obesidad centrípeta y la debilidad sugieren un hipercortisolismo (síndrome de Cushing; **cap. 379**). En ocasiones excepcionales, los pacientes con un exceso de hormona del crecimiento (es decir, acromegalia) padecen hirsutismo. El uso de fármacos como el difenilhidantoinato, el minoxidil y la ciclosporina puede asociarse a causas de exceso de crecimiento del pelo independientes de los andrógenos (es decir, hipertricosis). El antecedente familiar de infecundidad o hirsutismo sugiere enfermedades como la CAH **(cap. 379)**.

En la exploración física debe medirse la talla, el peso y el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*). Un BMI >25 kg/m^2 indica sobrepeso para la talla, y valores >30 kg/m^2 suelen asociarse a hirsutismo, tal vez resultado de una mayor conversión de precursores de andrógenos en testosterona. Debe ponerse atención en la presión arterial, ya que en la hipertensión puede haber causas suprarrenales. Entre los signos cutáneos que a veces acompañan al exceso de andrógenos y a la resistencia a la insulina están la acantosis pigmentaria (*acanthosis nigricans*) y los papilomas cutáneos.

Un elemento esencial en la valoración de toda mujer que acude con el síntoma de proliferación excesiva de pelo es la valoración clínica objetiva de su distribución y cantidad. Esta valoración permite distinguir entre hirsutismo e hipertricosis, y constituye un punto de referencia inicial para valorar la respuesta al tratamiento. Un método sencillo y muy utilizado para medir el crecimiento del pelo es la escala de Ferriman y Gallwey modificada **(fig. 387-1)**, en la que a cada una de las nueve zonas sensibles a los andrógenos se le asigna un valor de 0 a 4. Alrededor del 95% de las mujeres de raza blanca tiene una puntuación <8; por eso, es normal que la mayoría de las mujeres presente cierto crecimiento del pelo en zonas sensibles a los andrógenos. Puntuaciones >8 sugieren un exceso de crecimiento del pelo mediado por andrógenos, dato que exige una valoración más profunda mediante valoración hormonal (véase más adelante). En los grupos raciales/étnicos que tienen menos probabilidad de presentar hirsutismo (p. ej., mujeres asiáticas), deben buscarse otros signos cutáneos del exceso de andrógenos, como acné pustuloso o pelo fino en la piel cabelluda.

VALORACIÓN HORMONAL

Los andrógenos son secretados por los ovarios y por las glándulas suprarrenales en respuesta a sus hormonas estimulantes respectivas, la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y la corticotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). La testosterona es el principal esteroide circulante que interviene en el origen del hirsutismo; otros esteroides que pudieran contribuir a la génesis de dicho trastorno son la androstenediona, deshidroepiandrosterona (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) y su forma sulfatada (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*). Normalmente, los ovarios y las glándulas suprarrenales contribuyen por igual a la producción de testosterona. Cerca del 50% de la testosterona total se origina por secreción glandular directa y el resto proviene de la conversión periférica de androstenediona y DHEA **(cap. 384)**.

Si bien la testosterona es el andrógeno circulante más importante, es en efecto el penúltimo andrógeno implicado en la aparición de hirsutismo. La testosterona se convierte en una hormona más potente, la dihidrotestosterona (DHT), mediante la enzima reductasa 5α, que se localiza en la unidad pilosebácea. La DHT tiene una afinidad mayor por los receptores androgénicos y se disocia de ellos con más lentitud. La producción local de DHT permite que actúe como un mediador primario de la acción de los andrógenos en la unidad pilosebácea. Hay dos isoenzimas de la reductasa 5α: el tipo 2 se encuentra en la próstata y en los folículos pilosos, en tanto que el tipo 1 se localiza fundamentalmente en las glándulas sebáceas.

Un procedimiento para identificar la hiperandrogenemia se muestra en la **figura 387-2**. Además de medir las concentraciones sanguíneas de testosterona y de DHEAS, también es importante conocer el valor de testosterona libre. La fracción de testosterona que no se liga a la proteína portadora, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex-hormone binding globulin*), queda disponible para su conversión biológica en DHT y para ligarse a receptores de andrógenos. La hiperinsulinemia o el exceso de andrógenos disminuye la producción hepática de SHBG, con lo cual las concentraciones de testosterona totales quedan en el intervalo normal alto, al tiempo que ocurre un aumento mucho mayor de la hormona libre. Si bien después de la menopausia decrece la producción ovárica de testosterona, la de estrógeno disminuye todavía más; además, la concentración de SHBG se reduce. Por tanto, aumenta la proporción relativa de testosterona libre y puede exacerbarse el hirsutismo después de la menopausia.

El nivel basal y total de testosterona plasmática >12 nmol/L (>3.5 ng/mL) por lo común denota la presencia de un tumor virilizante, en tanto que el nivel >7 nmol/L (>2 ng/mL) sugiere la existencia de un tumor, pero también se observa en mujeres con hipertecosis. Un valor de DHEAS basal >18.5 μmol/L (>7 000 μg/L) sugiere un tumor suprarrenal. Si bien se ha propuesto el DHEAS como un "marcador" del exceso de andrógenos de predominio suprarrenal, es frecuente observar aumentos moderados de DHEAS en mujeres con PCOS. Debe utilizarse la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para localizar una masa suprarrenal, y la ecografía por lo general es suficiente para identificar una masa ovárica cuando la valoración clínica y los valores hormonales sugieran su presencia.

El PCOS es la causa más frecuente del exceso de andrógenos de origen ovárico **(cap. 385)**. En las pacientes bien estudiadas con PCOS se observa de manera característica una mayor proporción entre LH y hormona foliculoestimulante. No obstante, por la naturaleza pulsátil de la secreción de las gonadotropinas, este dato no se identifica en 50% de estas pacientes. La ecografía transvaginal por lo general muestra aumento del tamaño de los ovarios e incremento del estroma en mujeres con PCOS. Sin embargo, también pueden observarse ovarios quísticos en mujeres sin manifestaciones clínicas o de laboratorio de PCOS. Si bien es una técnica restringida a laboratorios de investigación, puede utilizarse una prueba que mida el agonista de hormona liberadora de gonadotropina para establecer un diagnóstico específico de hiperandrogenismo ovárico. Un nivel máximo de 17-hidroxiprogesterona ≥7.8 nmol/L (≥2.6 μg/L) después de administrar 100 μg de nafarelina (o 10 μg de leuprolida/kg) por vía subcutánea confirma prácticamente el diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico.

Debido a que dosis bajas de glucocorticoides suprimen pronto los andrógenos suprarrenales, la prueba de supresión con dexametasona distingue si la superproducción de andrógenos sucede en los ovarios o en las glándulas suprarrenales. Se extrae una muestra de sangre antes y después de la administración de dexametasona (0.5 mg por vía oral cada 6 h durante 4 días). Una supresión de la testosterona libre en plasma en el intervalo normal sugiere un origen suprarrenal; una supresión incompleta sugiere un exceso de andrógenos de origen ovárico. La prueba de supresión en la que se aplica 1 mg de dexametasona por la noche y se cuantifica el cortisol sérico a las 8:00 a.m. es útil si se tiene la sospecha clínica del síndrome de Cushing **(cap. 379)**.

La CAH no clásica suele deberse a déficit de 21-hidroxilasa, pero también se origina por defectos autosómicos recesivos de otras enzimas esteroidógenas necesarias para la síntesis suprarrenal de corticosteroides **(cap. 379)**. Debido al defecto enzimático, la glándula suprarrenal no puede secretar glucocorticoides de manera eficaz (en particular cortisol). Esto origina una menor inhibición de retroalimentación negativa de ACTH, lo cual causa hiperplasia suprarrenal compensatoria y acumulación de precursores de esteroides que después son transformados en andrógenos. El déficit de 21-hidroxilasa puede excluirse con seguridad si se determina un nivel de 17-hidroxiprogesterona por la mañana <6 nmol/L (<2 μg/L) (obtenido en la fase folicular). Otra forma de diagnosticar el déficit de 21-hidroxilasa consiste en la valoración de 17-hidroxiprogesterona 1 h después de administrar 250 μg de ACTH sintética (cosintropina) por vía intravenosa.

TRATAMIENTO

Hirsutismo

Éste puede completarse con fármacos o con técnicas mecánicas de eliminación del pelo. En todos los casos deben considerarse los tratamientos no farmacológicos, ya sea como único tratamiento o bien como tratamiento complementario.

Los tratamientos no farmacológicos son: 1) decoloración; 2) depilación (eliminación del vello de la superficie cutánea) como el que se hace por medio de rasurado y tratamientos químicos, y 3) técnicas depilatorias (eliminación del pelo junto con su raíz) por arrancamiento, aplicación de cera, electrólisis, láser y luz pulsada intensa (IPL, *intense pulsed light*). A pesar de que se piensa lo contrario, el rasurado no aumenta la velocidad de crecimiento del pelo ni su densidad. Los tratamientos depilatorios químicos pueden ser útiles en el hirsutismo leve que afecta sólo algunas zonas, aunque en algunos casos irritan la piel. El tratamiento con cera elimina el pelo de manera temporal, pero es un tratamiento incómodo. La electrólisis resulta eficaz para eliminar el pelo de un modo más permanente, sobre todo si la realiza un electrólogo experto. El láser y la IPL se utilizan para tratar zonas grandes de pelo pigmentado terminal. La melanina en su tallo y folículo pilosos absorbe luz de longitud de onda, duración y energía específicas, lo que

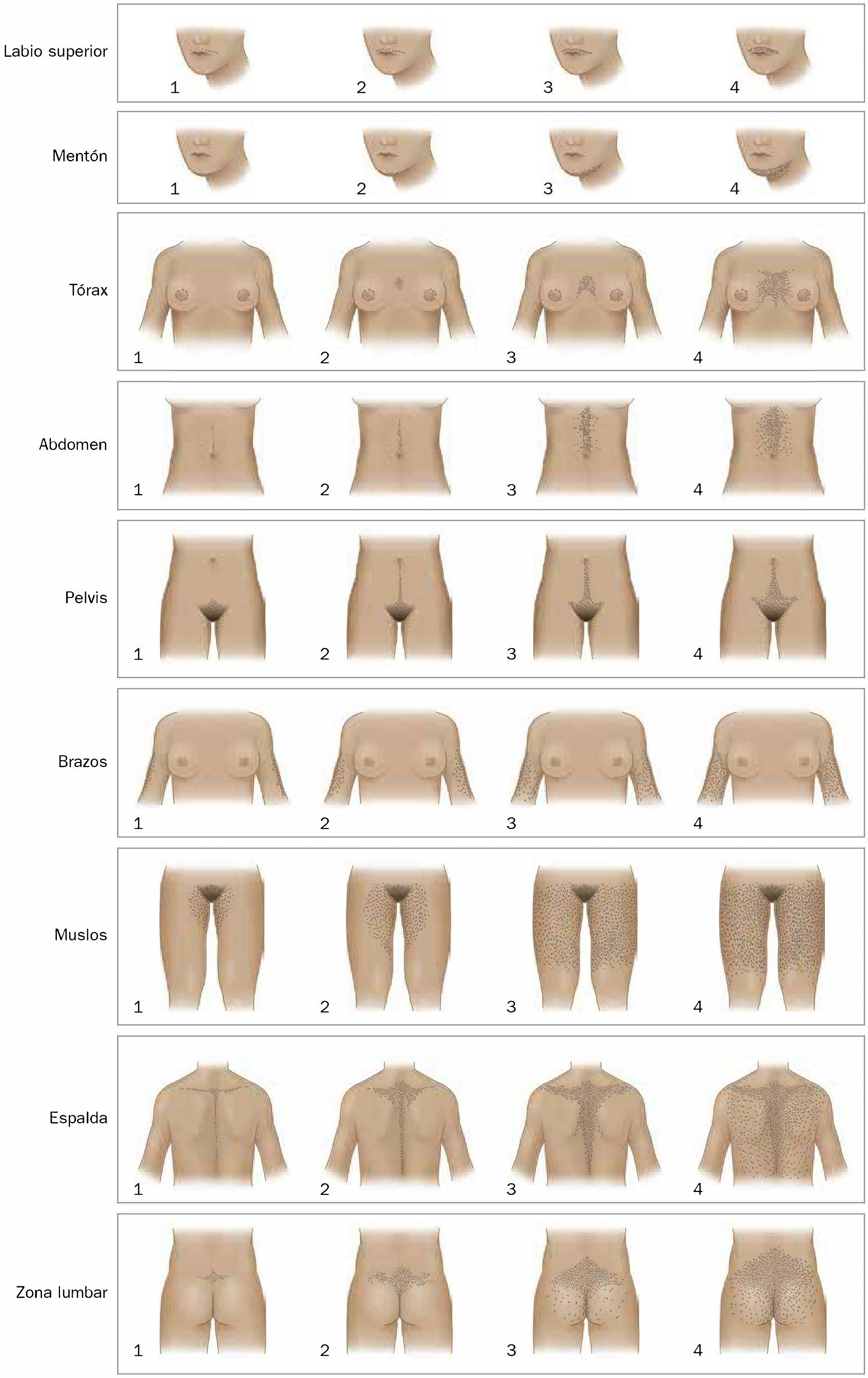


FIGURA 387-1 Escala de calificación del hirsutismo, de Ferriman y Gallwey. Se clasifican las nueve zonas corporales que tienen áreas sensibles a andrógenos, desde 0 (ningún cabello terminal) hasta 4 (francamente viril), y se obtiene una puntuación total. El hirsutismo normal tiene una puntuación <8. *(Modificada con autorización de DA Ehrmann et al.: Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome, en LJ DeGroot and JL Jameson [eds], Endocrinology, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2006.)*

conduce a la fototermólisis. Si se aplica en forma apropiada, el tratamiento retrasa la regeneración capilar, y en muchas pacientes la eliminación del pelo es permanente.

El tratamiento farmacológico se dirige a interrumpir uno o más de los pasos de la vía de síntesis y acción de andrógenos: 1) supresión de la producción de andrógenos en el ovario o en las suprarrenales; 2) aumento de proteínas plasmáticas fijadoras de andrógenos, en particular SHBG; 3) alteración de la conversión periférica de precursores de los andrógenos en andrógenos activos, y 4) inhibición de la acción de los andrógenos en los tejidos efectores. La disminución del crecimiento del pelo no suele ser evidente hasta los 4 a 6 meses después del inicio del tratamiento farmacológico, y en muchos casos es moderada.

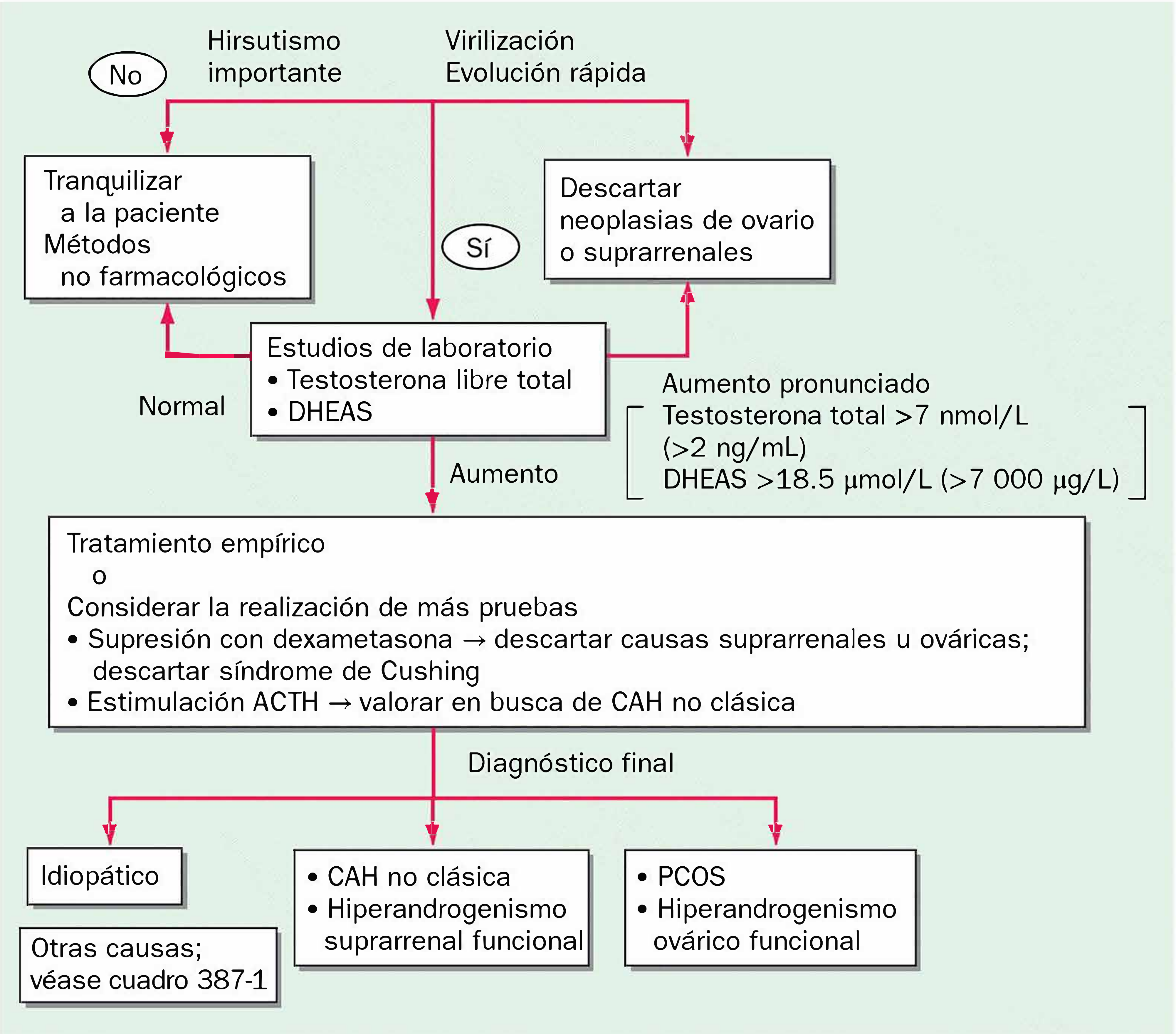


FIGURA 387-2 Algoritmo para la valoración y el diagnóstico diferencial del hirsutismo. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; DHEAS, forma sulfatada de deshidroepiandrosterona; PCOS, síndrome de ovarios poliquísticos.

El tratamiento que consiste en la combinación de estrógenos y progestágenos, en forma de anticonceptivos orales, suele ser el tratamiento endocrino preferente para el hirsutismo y el acné después de los métodos cosméticos y dermatológicos. El componente estrogénico de la mayor parte de los anticonceptivos orales utilizados en la actualidad es el etinilestradiol o el mestranol. La supresión de la LH hace que disminuya la producción de andrógenos en el ovario. La disminución de las concentraciones de andrógenos también induce un aumento de SHBG relacionada con la dosis, lo que reduce la fracción de testosterona plasmática libre. Los estrógenos tienen un efecto supresor directo y dependiente de la dosis sobre la función de la célula sebácea.

El anticonceptivo oral específico se elige por el componente progestágeno, ya que éste varía en cuanto a su efecto supresor de la cantidad de SHBG y su potencial androgénico. El diacetato de etinodiol presenta un potencial androgénico relativamente bajo, en tanto que progestágenos como el norgestrel y el levonorgestrel son especialmente androgénicos, a juzgar por el menor aumento de SHBG inducido por estrógenos. El norgestimato representa a la nueva generación de progestágenos que prácticamente carecen de efectos androgénicos. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de drospirenona, un análogo de espironolactona que posee actividades antimineralocorticoide y antiandrogénica, como fármaco progestacional en combinación con el etinilestradiol.

Los anticonceptivos orales están contraindicados en mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica y en pacientes con riesgo alto de padecer cáncer de mama u otras neoplasias malignas dependientes de estrógenos **(cap. 388)**. El tabaquismo, la hipertensión o la migraña constituyen contraindicaciones relativas para el uso de anticonceptivos orales. En la mayor parte de los estudios, el tratamiento exclusivo con estrógenos y progesterona disminuye la extensión del acné en un máximo de 50-70%. Algunas veces, el efecto en el crecimiento del pelo no se observa en 6 meses, y para el efecto máximo se necesitan 9 a 12 meses debido a la duración del ciclo de crecimiento del pelo. En general, el hirsutismo mejora en 20% de los casos, pero puede ser que en el futuro se detenga el avance del crecimiento del pelo.

Los anticonceptivos orales son eficaces y ocasionan menos efectos secundarios, por lo que se les recomienda por encima de los glucocorticoides como tratamiento de primera línea del hirsutismo en casos de CAH. Si la respuesta a los anticonceptivos es insuficiente, pueden administrarse glucocorticoides. Debe administrarse la dosis mínima (p. ej., 0.2 a 0.5 mg de dexametasona o 5 a 10 mg de prednisona) por VO a la hora de acostarse para lograr la supresión máxima mediante la inhibición del incremento nocturno en el nivel de ACTH.

El acetato de ciproterona es el antiandrógeno prototípico. Su mecanismo de acción consiste, principalmente, en la inhibición competitiva de la unión de testosterona y DHT a los receptores androgénicos. Además, puede potenciar la eliminación metabólica de testosterona mediante la inducción de enzimas hepáticas. Aunque no está aprobado su uso en Estados Unidos, el acetato de ciproterona se utiliza mucho en Canadá, México y Europa. La ciproterona (50 a 100 mg) se administra en los días 1 a 15 del ciclo menstrual, y el etinilestradiol (50 μg) en los días 5 a 26. Los efectos secundarios que puede producir son sangrado uterino irregular, náusea, cefalea, fatiga, aumento de peso y disminución de la libido.

La espironolactona, que por lo común se utiliza como un antagonista mineralocorticoide, también es un antiandrógeno débil. Resulta casi tan eficaz como el acetato de ciproterona cuando se administra en dosis suficientemente altas (100 a 200 mg/día). Es necesario vigilar de modo intermitente a las pacientes en busca de hiperpotasemia o hipotensión, si bien estos efectos secundarios son poco frecuentes. Debe evitarse el embarazo por el riesgo de feminización de los fetos masculinos. La espironolactona también puede producir irregularidades menstruales. Suele usarse en combinación con un anticonceptivo oral, que suprime la producción ovárica de andrógenos y ayuda a evitar la concepción.

La flutamida es un potente antiandrógeno no esteroideo que resulta eficaz en el tratamiento del hirsutismo, pero el temor a la inducción de disfunción hepatocelular ha restringido su uso. La finasterida es un inhibidor competitivo de la reductasa 5α tipo 2. Se han observado efectos beneficiosos sobre el hirsutismo, pero el predominio de reductasa 5α tipo 1 en la unidad pilosebácea parece ser la causa de su poca eficacia. También se esperaría que la finasterida altere la diferenciación sexual en los fetos varones, por lo que debe evitarse en mujeres que pudieran quedar embarazadas.

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de la crema de eflornitina como un tratamiento nuevo del vello facial excesivo en las mujeres, pero no se ha definido su eficacia a largo plazo. Puede irritar la piel si se abusa de su empleo. La selección de cualquier agente específico debe adaptarse a las necesidades propias de la mujer en tratamiento. Como se señaló, la farmacoterapia contra el hirsutismo debe utilizarse en combinación con estrategias no farmacológicas.

Es también conveniente revisar el patrón que sigue la distribución capilar en la mujer de la población normal para evitar expectativas poco realistas.

LECTURAS ADICIONALES

Brown DL *et al*.: Ovarian stromal hyperthecosis: Sonographic features and histologic associations. J Ultrasound Med 28:587, 2009.

Haak CS *et al*.: Hair removal in hirsute women with normal testosterone levels: A randomized controlled trial of long-pulsed diode laser vs. intense pulsed light. Br J Dermatol 163:1007, 2010.

McCartney CR, Marshall JC: Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 375:1398, 2016.

Rosenfield RL, Ehrmann DA: The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr Rev 37:467, 2016.

van Zuuren EJ *et al*.: Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). Cochrane Database Syst Rev CD010334, 2015.

Zimmerman Y *et al*.: The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: A systematic review and meta-analysis. Human Reprod Update 20:76, 2013.

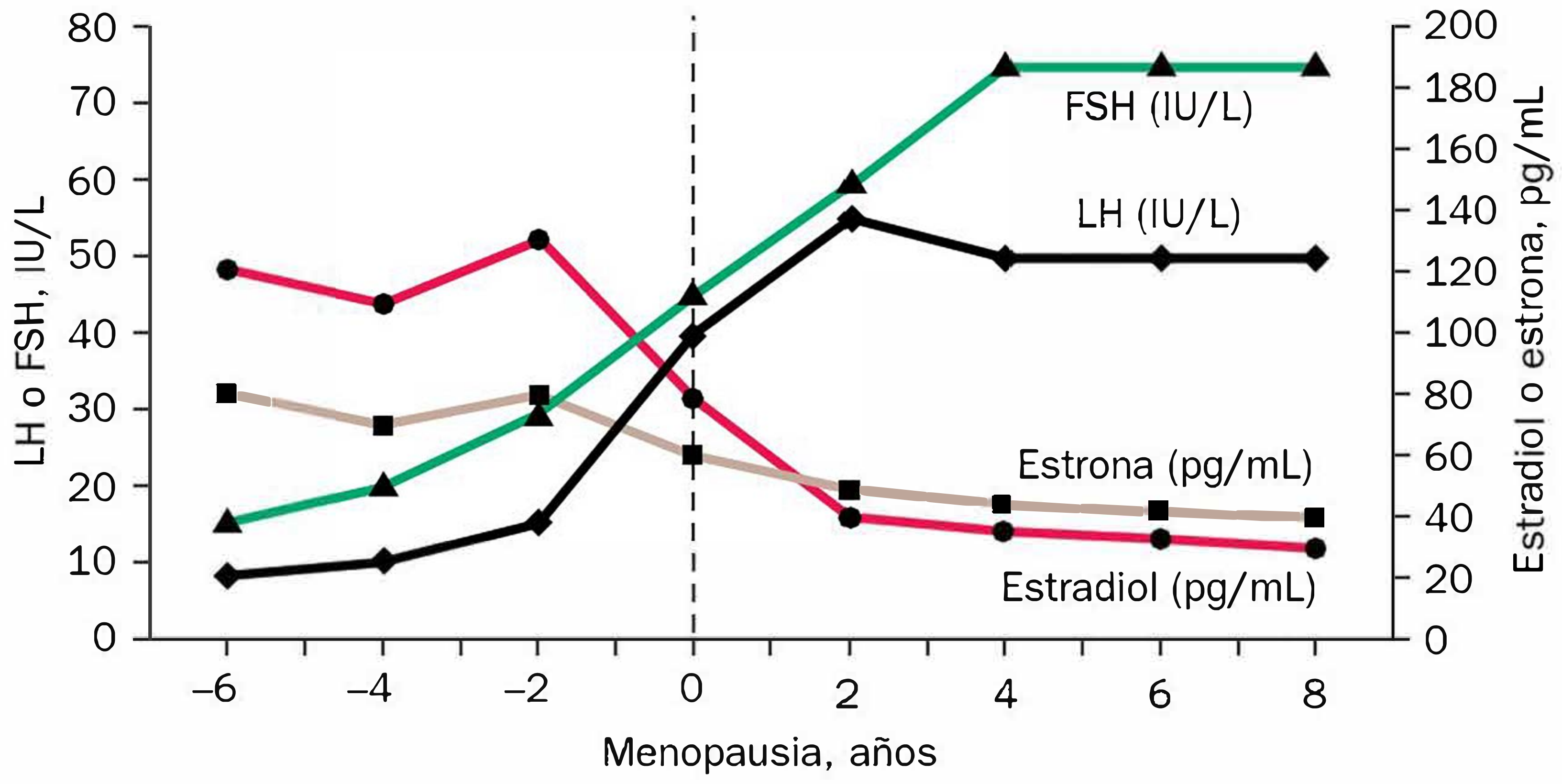


FIGURA 388-1 Concentraciones séricas medias de hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición a la menopausia. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante. *(Tomada de JL Shifren, I Schiff; Women's Health Gend Based Med 9 Suppl 1:S3, 2000. Reproducida con autorización.)*

388 Menopausia y tratamiento hormonal posmenopáusico

JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

La menopausia es la interrupción permanente de la menstruación por pérdida de la función folicular de los ovarios. Se diagnostica de manera retrospectiva después de 12 meses de amenorrea. La edad promedio en la que ocurre es a los 51 años en mujeres estadounidenses. El término *perimenopausia* se refiere al lapso que precede a la menopausia, cuando disminuye la fecundidad y aumentan las irregularidades del ciclo menstrual, hasta el primer año después de que se interrumpe la menstruación. La perimenopausia inicia 2 a 8 años antes de la última menstruación, y tiene una duración media de 4 años. El tabaquismo acelera 2 años la transición a la menopausia.

Si bien la perimenopausia y la posmenopausia tienen muchos síntomas en común, su fisiología y el manejo clínico son diferentes. Los anticonceptivos orales en dosis bajas se han convertido en el pilar del tratamiento de la perimenopausia, en tanto que el tratamiento hormonal (HT, *hormonal therapy*) posmenopáusico ha sido un método común para aliviar los síntomas después de que cesa la menstruación.

PERIMENOPAUSIA

FISIOLOGÍA

La masa ovárica y la fecundidad declinan de manera abrupta después de los 35 años de edad y de manera aún más precipitada durante la perimenopausia; la reducción de los folículos primarios, un proceso que comienza antes del nacimiento, ocurre de manera estable hasta la menopausia **(cap. 385)**. Durante la perimenopausia, los intervalos intermenstruales se acortan de forma significativa (por lo general 3 días) como resultado de una fase folicular acelerada. La concentración de hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) aumenta por la alteración de la formación de folículos y la disminución de la secreción de inhibina. A diferencia de las concentraciones altas de FSH y bajas de estradiol que se observan durante la menopausia de manera consistente, la perimenopausia se caracteriza por concentraciones hormonales "irregularmente irregulares". La propensión a experimentar ciclos anovulatorios en ocasiones genera un ambiente con exceso de estrógenos y exigüidad de progestágenos, que puede tener que ver con el aumento de la incidencia de carcinoma o hiperplasia endometrial, pólipos uterinos y miomas, que se observa en algunas mujeres en edad perimenopáusica. En la **figura 388-1** se exponen los niveles séricos medios de algunas hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición a la menopausia. En esta etapa, las concentraciones de estradiol disminuyen de manera pronunciada, en tanto que las de estrona se preservan de manera relativa, un patrón que refleja la aromatización periférica de los andrógenos ováricos y suprarrenales. Los niveles de FSH aumentan más que los de la hormona luteinizante, quizá por la pérdida tanto de inhibina como de la retroalimentación estrogénica.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En la clasificación denominada *Stages of Reproductive Aging Workshop* + 10 (STRAW + 10) se presenta un esquema muy completo para la valoración clínica del envejecimiento ovárico. Como se muestra en la **figura 388-2**, las características del ciclo menstrual son los criterios principales para determinar la transición a la menopausia, con parámetros de biomarcadores como criterios de apoyo. Debido a la extrema variabilidad entre una persona y otra, los niveles de FSH y estradiol son indicadores diagnósticos imperfectos de perimenopausia en mujeres que aún menstrúan. Sin embargo, los niveles invariablemente bajos de FSH en la fase folicular temprana (entre los días 2 y 5) del ciclo menstrual no sustentan un diagnóstico de perimenopausia, en tanto que una concentración >25 IU/L (IU, *international units* [unidades internacionales]) en una muestra de sangre obtenida al azar es característica de la transición tardía a la menopausia. Los niveles de FSH también permiten valorar la fecundidad; concentraciones >20 IU/L, de 20 a <30 IU/L y ≥30 IU/L en el tercer día del ciclo indican probabilidad alta, regular y escasa de lograr un embarazo, en dicho orden. La hormona antimülleriana y la inhibina B también pueden ayudar a determinar el envejecimiento reproductivo.

SÍNTOMAS

Es difícil establecer si los síntomas que se presentan en la mitad de la vida se deben a envejecimiento de los ovarios o a otros cambios vinculados con la edad. Hay evidencias contundentes de que la transición a la menopausia puede provocar sofocamiento, sudoración nocturna, sangrado irregular y resequedad vaginal, y es probable que genere trastornos del sueño en algunas mujeres. Hay datos insuficientes y no concluyentes de que el envejecimiento ovárico es una de las causas principales de cambios de humor, depresión, deterioro de la memoria o de la concentración, síntomas somáticos, incontinencia urinaria o disfunción sexual. En un estudio realizado en Estados Unidos, cerca del 60% de las integrantes refirió sofocamiento durante los 2 años previos a la última menstruación. La intensidad, la duración y la frecuencia de los síntomas y los efectos sobre la calidad de vida son muy variables.

TRATAMIENTO

Perimenopausia

MANEJO PERIMENOPÁUSICO

Los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas constituyen el tratamiento esencial en mujeres con menstruaciones irregulares, hipermenorrea o síntomas relacionados con hormonas que afectan la calidad de vida. Dosis fijas de estrógenos y progestágenos (p. ej., 20 μg de etinilestradiol y 1 mg de acetato de noretindrona al día durante 21 días de cada mes) pueden eliminar los síntomas vasomotores y restaurar la regularidad de los ciclos. Los anticonceptivos orales ofrecen otros beneficios, como protección contra cáncer ovárico y endometrial y aumento de la densidad ósea, aunque no es claro si su uso durante la perimenopausia disminuye el riesgo de experimentar fracturas en etapas posteriores de la vida. Además, el beneficio anticonceptivo es importante, porque la tasa de embarazos no deseados en mujeres de 40 a 49 años de edad es similar a la de las adolescentes. Las contraindicaciones para el uso de anticonceptivos orales son tabaquismo, hepatopatías, antecedentes de tromboembolias o enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama y sangrado vaginal inexplicable. Las fórmulas que sólo contienen progestágenos (p. ej., 0.35 mg de noretindrona al día) o las inyecciones de medroxiprogesterona (Depo-provera) (p. ej., 150 mg por

Menarca (al inicio de la etapa –5) · FMP (0) (entre las etapas –1 y +1a)

Etapa	–5	–4	–3b	–3a	–2	–1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminología	**Reproductiva**				**Transición a la menopausia**		**Posmenopausia**			
	Temprana	Óptima	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana			Tardía
					Perimenopausia					
Duración	*Variable*				*Variable*	1-3 años	2 años (1 + 1)		3-6 años	*Vida restante*
Criterios principales										
Ciclo menstrual	Variable o regular	Regular	Regular	Cambios sutiles en el flujo y la longitud	*Longitud variable Diferencia persistente ≥7 días en la longitud de ciclos consecutivos*	Intervalo de amenorrea ≥60 días				
Criterios de apoyo										
Endocrinos FSH AMH Inhibina B			 Baja Baja	 Variable* Baja Baja	 ↑ Variable* Baja Baja	 ↑ >25 IU/L** Baja Baja	 ↑ Variable Baja Baja		 Estable Muy baja Muy baja	
Recuento de los folículos antrales			Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Muy bajo		Muy bajo	
Características descriptivas										
Síntomas						*Probablemente* síntomas vasomotores	*Muy probablemente* síntomas vasomotores			*Exacerbación* de los síntomas de atrofia urogenital

*Toma de la muestra de sangre en los días 2 a 5 del ciclo; ↑= elevación.
** Nivel esperado aproximado con base en estudios que utilizan el estándar hipofisario internacional actual.

FIGURA 388-2 Sistema STRAW + 10 (*Stages of Reproductive Aging Workshop + 10*) para estadificar el envejecimiento reproductivo en mujeres. AMH, hormona antimülleriana; FSH, hormona foliculoestimulante. *(Tomada de SD Harlow et al.: Menopause 14:387, 2012. Reproducida con autorización.)*

vía intramuscular [IM] cada 3 meses) son alternativas para el tratamiento de menorragia perimenopáusica en mujeres que fuman o que tienen factores de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Si bien los progestágenos no regularizan los ciclos ni reducen el número de días de sangrado, sí disminuyen el volumen del flujo menstrual.

Las estrategias no hormonales para reducir el flujo menstrual incluyen el uso de antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido mefenámico (dosis inicial de 500 mg al comienzo de la menstruación, y después 250 mg c/6 h durante 2 a 3 días) o la ablación del endometrio, cuando las medidas terapéuticas fracasan. Es importante señalar que los casos de menorragia exigen una valoración minuciosa para descartar trastornos uterinos. Una ecografía transvaginal con infusión salina ayuda a detectar miomas o pólipos, en tanto que la aspiración endometrial permite identificar cambios hiperplásicos.

TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA

En las mujeres sexualmente activas que utilizan hormonas anticonceptivas para aliviar los síntomas perimenopáusicos, la decisión de cambiar a HT y cuándo hacerlo debe tomarse de manera individualizada. Las dosis de estrógenos y de progestágenos (sean progestágenos sintéticos o formas naturales de progesterona) que se utilizan en el HT son más bajas que las de los anticonceptivos orales, y no se ha documentado que impidan el embarazo. Aunque la ausencia de menstruación espontánea durante 1 año indica de manera confiable que la ovulación ha cesado, no es posible valorar el patrón menstrual natural mientras una mujer está tomando píldoras anticonceptivas. Las pacientes que quieran cambiar a un método anticonceptivo de barrera deben hacerlo; si la menstruación ocurre de manera espontánea, es posible reiniciar el uso de anticonceptivos orales. El promedio de edad de la última menstruación entre familiares puede servir de guía para determinar cuándo iniciar este proceso, el cual se repetirá cada año hasta que ocurra la menopausia.

MENOPAUSIA Y TRATAMIENTO HORMONAL POSMENOPÁUSICO

Usar o no usar HT es una de las decisiones de salud más complejas para las mujeres. Aunque en un principio el HT se prescribía para aliviar síntomas vasomotores, ahora se utiliza como estrategia para evitar múltiples trastornos que se aceleran después de la menopausia, como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. En Estados Unidos en el año 2000, cerca del 40% de las posmenopáusicas de entre 50 y 74 años de edad había tomado HT. Este uso generalizado ocurrió a pesar de la escasez de datos concluyentes, hasta fecha reciente, sobre las consecuencias de dicho tratamiento en la salud. Si bien muchas mujeres dejan a sus médicos familiares la decisión definitiva de utilizar hormonas posmenopáusicas o no hacerlo, es muy complicado lograr un balance entre los beneficios y los riesgos para cada paciente.

Si bien hay estudios observacionales que sugieren que el HT previene enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas, los beneficios aparentes pueden ser resultado, al menos en parte, de diferencias entre las mujeres que eligen el tratamiento hormonal posmenopáusico y las que no. Las personas que optan por el HT tienden a ser más sanas, tienen mayor acceso a atención médica, se apegan mejor a los tratamientos y mantienen un estilo de vida más saludable. Los estudios con asignación al azar, que eliminan estos sesgos, no han confirmado de manera consistente los beneficios encontrados en los estudios observacionales. De hecho, el análisis sobre HT más extenso hasta el momento, la *Women's Health Initiative* (WHI) (que examinó a >27 000 posmenopáusicas de entre 50 y 79 años de edad [con una media de edad de 63 años] durante un promedio de 5 a 7 años), se interrumpió debido a un desfavorable índice de riesgo-beneficio global en el grupo expuesto a estrógenos y progestágenos y a un riesgo excesivo de apoplejía que no se compensaba con la menor probabilidad de cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*) en el grupo expuesto sólo a estrógenos.

El resumen siguiente ofrece una guía para tomar decisiones con base en un sumario de evidencias disponibles hoy día. La prevención de enfermedades cardiovasculares se elimina de la ecuación por la falta de evidencias de dichos beneficios en estudios clínicos con asignación al azar.

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL POSMENOPÁUSICO

Véase cuadro 388-1.

Beneficios definitivos • SÍNTOMAS DE LA MENOPAUSIA Hay evidencias convincentes, que incluyen datos de estudios clínicos con asignación

CUADRO 388-1 Beneficios y riesgos del tratamiento hormonal posmenopáusico en la población general de mujeres de 50 a 79 años de edad, incluida en la fase de intervención del estudio con estrógenos y progestágenos combinados y del estudio sólo con estrógenos de la *Women's Health Initiative* (WHI)[a]

		ESTRÓGENOS-PROGESTÁGENOS		ESTRÓGENOS SOLOS	
VARIABLE	EFECTO	BENEFICIO O RIESGO RELATIVO	BENEFICIO O RIESGO ABSOLUTO[b]	BENEFICIO O RIESGO RELATIVO	BENEFICIO O RIESGO ABSOLUTO[b]
Beneficios definitivos					
Síntomas de la menopausia	Mejoría definitiva	↓ de 65-90% del riesgo[c]		↓ de 65-90% del riesgo[c]	
Osteoporosis	Aumento definitivo de la densidad mineral ósea y disminución del riesgo de fracturas definitivos	↓ de 33% del riesgo de fractura de cadera	6 casos menos (11 frente a 17) de fractura de cadera	↓ de 33% del riesgo de fractura de cadera	6 casos menos (13 frente a 19) de fractura de cadera
Riesgos definitivos[h]					
Cáncer de endometrio	Aumento definitivo del riesgo con el uso de monoterapia con estrógenos (véanse más adelante los resultados del tratamiento con estrógenos-progestágenos)	Véase más adelante	Véase más adelante		4.6 casos más (en estudios observacionales)
Embolia pulmonar	Incremento definitivo del riesgo	↑ de 98% del riesgo	9 casos más (18 en comparación con 9)	↑ de 35% del riesgo (n. s.)	4 casos más (14 en comparación con 10)
Trombosis venosa profunda	Aumento definitivo del riesgo	↑ de 87% del riesgo	11.5 casos más (25 frente a 14)	↑ de 48% del riesgo	7.5 casos más (23 frente a 15)
Cáncer de mama	Aumento definitivo del riesgo con el uso de estrógenos-progestágenos a largo plazo (≥5 años)	↑ de 24% del riesgo	8.5 casos más (43 frente a 35)	↓ de 21% del riesgo (n. s.)	7 casos menos (28 frente a 35)
Enfermedades de la vesícula biliar	Aumento definitivo del riesgo	↑ de 57% del riesgo	47 casos más (131 frente a 84)	↑ de 55% del riesgo	58 casos más (164 frente a 106)
Riesgos y beneficios probables o inciertos[h]					
Cardiopatía coronaria[d]	Probable aumento del riesgo en pacientes mayores y en mujeres en las que transcurrió mucho tiempo entre el inicio del tratamiento y la menopausia; posible disminución del riesgo o efecto nulo en mujeres jóvenes o que acababan de iniciar la menopausia[e]	↑ de 18% del riesgo (n. s.)	6 casos más (41 frente a 35)	Sin aumento del riesgo	Sin diferencia en el riesgo
Infarto del miocardio	Interacción significativa por grupo de edad sólo con estrógenos, con riesgo inferior sólo en mujeres jóvenes (p para la tendencia por edad = 0.02)	↑ de 24% del riesgo (n. s.)	6 casos más (35 frente a 29)	Sin aumento del riesgo[e]	Sin diferencia en el riesgo[e]
Apoplejía	Probable aumento del riesgo	↑ de 37% del riesgo	9 casos más (33 frente a 24)	↑ de 35% del riesgo	11 casos más (45 frente a 34)
Cáncer de ovario	Probable aumento del riesgo con el uso a largo plazo (≥5 años)	↑ de 41% del riesgo (n. s.)	1 caso más (5 frente a 4)	No disponible	No disponible
Cáncer de endometrio	Probable disminución del riesgo con estrógenos-progestágenos durante el seguimiento a largo plazo (véanse arriba los resultados del tratamiento sólo con estrógenos)	↓ de 33% del riesgo[f]	3 casos menos (7 frente a 10)	Véase arriba	Véase arriba
Incontinencia urinaria	Probable aumento del riesgo	↑ de 49% del riesgo	549 casos más (1 661 frente a 1 112)	↑ de 61% del riesgo	852 casos más (2 255 frente a 1 403)
Cáncer colorrectal	Posible disminución del riesgo con estrógenos-progestágenos; probable aumento del riesgo en mujeres mayores tratadas sólo con estrógenos (p para la tendencia por edad = 0.02 sólo con estrógenos)	↓ de 38% del riesgo	6.5 casos menos (10 frente a 17)	Sin aumento ni disminución del riesgo[e]	Sin diferencia en el riesgo[e]
Diabetes tipo 2	Posible disminución del riesgo	↓ de 19% del riesgo	16 casos menos (72 frente a 88)	↓ de 14% del riesgo	21 casos menos (134 frente a 155)
Demencia (edad ≥65 años)	Aumento del riesgo en ancianas (los datos son inconsistentes entre estudios observacionales y estudios clínicos con asignación al azar)	↑ de 101% del riesgo	23 casos más (46 frente a 23)	↑ de 47% del riesgo (n. s.)	15 casos más (44 frente a 29)
Mortalidad total	Probable aumento del riesgo en ancianas y en mujeres en las que transcurrió mucho tiempo entre el inicio del tratamiento y la menopausia; posible disminución del riesgo o efecto nulo en mujeres jóvenes o que acababan de iniciar la menopausia (p para la tendencia por edad <0.05 para los dos estudios combinados)	Sin aumento del riesgo	Sin diferencia en el riesgo	Sin aumento del riesgo[e]	Sin diferencia en el riesgo[e]
Índice global[g]	Probable aumento del riesgo o efecto nulo en pacientes ancianas y en mujeres en las que transcurrió mucho tiempo entre el inicio del tratamiento y la menopausia; posible disminución del riesgo o efecto nulo en mujeres jóvenes o que acababan de iniciar la menopausia (p para la tendencia por edad = 0.02 sólo con estrógenos)	↑ de 12% del riesgo	20.5 casos más (189 frente a 168)	Sin aumento del riesgo[e]	Sin aumento del riesgo[e]

[a] En el grupo expuesto a estrógenos y progestágenos de la WHI se evaluaron 5.6 años de tratamiento con estrógenos equinos conjugados (0.625 mg/día) más acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día) contra placebo. El grupo de pacientes tratadas sólo con estrógenos de la WHI evaluó 7.1 años de tratamiento con estrógenos equinos conjugados (0.625 mg/día) contra placebo. [b] Número de casos por cada 10 000 mujeres por año. [c] La WHI no se concibió para valorar el efecto del HT sobre los síntomas de la menopausia. Datos provenientes de otros estudios con asignación al azar sugieren que el HT disminuye el riesgo de experimentar síntomas de la menopausia de 65 a 90%. [d] *Cardiopatía coronaria* se define como infarto no letal del miocardio o muerte coronaria. [e] Hubo una interacción significativa con la edad; es decir, la relación entre el HT y la variable especificada fue diferente entre mujeres jóvenes y ancianas. [f] Ésta es la reducción del riesgo observada durante un periodo de seguimiento de 13 años (5.6 años de tratamiento más 8.2 años de observación posterior a la intervención). [g] El *índice global* es un resultado compuesto que representa el primero de los siguientes eventos que se presenta en cada participante: cardiopatía coronaria, apoplejía, embolia pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio (sólo en el grupo expuesto a estrógenos-progestágenos), fractura de la cadera y muerte. Debido a que los participantes en ocasiones experimentan más de un tipo de evento, el índice global no puede obtenerse sólo con sumar los eventos componentes. [h] Incluye algunas variables donde los resultados fueron divergentes entre el grupo expuesto a estrógenos-progestágenos y el grupo tratado sólo con estrógenos.

HT, tratamiento hormonal; n. s., sin significación estadística.

Fuente: Datos tomados de JE Manson *et al*. JAMA 310.1353.2013.

al azar, que indican que el tratamiento con estrógenos es muy eficiente para controlar síntomas vasomotores y genitourinarios. Otras estrategias, que incluyen el uso de antidepresivos (como paroxetina, 7.5 mg/día, o venlafaxina, 75 a 150 mg/día), análogos del ácido γ-aminobutírico (como gabapentina, 900 a 2 400 mg/día [dosis dividida en tres tomas al día], o pregabalina, 150 a 300 mg/día [dosis dividida en dos tomas diarias]) o clonidina (0.1 mg/día), también pueden aliviar los síntomas vasomotores, aunque son menos efectivos que el HT. La paroxetina es el único fármaco no hormonal aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para el tratamiento de síntomas vasomotores. El bazedoxifeno, un agonista/antagonista estrogénico, combinado con estrógenos conjugados, también está aprobado para esta indicación. En estudios con asignación al azar se demostró que la terapia cognitiva conductual y la hipnosis clínica ayudan al tratamiento de los síntomas vasomotores. La pérdida de peso, la reducción del estrés mediante la conciencia plena (*mindfulness*), el bloqueo del ganglio estelar y el consumo de derivados de soya S-*equol* también son estrategias prometedoras, aunque se necesitan más estudios. Para el síndrome genitourinario de la menopausia, la eficacia de los estrógenos vaginales de dosis baja es similar a la de los estrógenos que se administran por vía oral o transdérmica; otras opciones son el ospemifeno VO o la prasterona vaginal.

OSTEOPOROSIS (Cap. 404)

Densidad ósea Al reducir las tasas de recambio y resorción óseas, los estrógenos retrasan la pérdida ósea derivada del envejecimiento que experimenta la mayoría de las mujeres después de la menopausia. Más de 50 estudios con asignación al azar demuestran que el tratamiento posmenopáusico con estrógenos, con o sin un progestágeno, aumenta con rapidez la densidad mineral ósea de la columna vertebral en 4-6%, y de la cadera, en 2-3%, y que dichos aumentos se mantienen durante el tratamiento.

Fracturas Datos obtenidos en estudios observacionales indican una reducción de 50-80% en el riesgo de fracturas vertebrales y una probabilidad de 25-30% menor de fracturas de la cadera, las muñecas y otras fracturas periféricas entre usuarias actuales de estrógenos; la adición de un progestágeno no parece modificar este beneficio. En la WHI, el empleo de estrógenos (solos o combinados con progestágenos) durante 5 a 7 años se relacionó con una reducción de 33% de fracturas de la cadera y una disminución de fracturas totales de 25-30% en una población no seleccionada por osteoporosis. Se ha demostrado en estudios clínicos con asignación al azar que los bisfosfonatos (como el alendronato, 10 mg/día o 70 mg una vez cada 7 días; el risedronato, 5 mg/día o 35 mg una vez cada 7 días; o el ibandronato, 2.5 mg/día o 150 mg una vez al mes o 3 mg cada 3 meses por vía IV; o el ácido zoledrónico, 5 mg una vez al año por vía IV), y denosumab (60 mg 2 veces por año, SC) aumentan la densidad ósea porque reducen la resorción, y en estudios con asignación al azar se demostró que disminuyen las tasas de fractura. Otras opciones terapéuticas son bazedoxifeno combinado con estrógenos conjugados; el raloxifeno (60 mg/día), un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM, *selective estrogen receptor modulator*), y la hormona paratiroidea (teriparatida, 20 μg/día por vía subcutánea). Estos fármacos, a diferencia de los estrógenos, no parecen tener efectos adversos sobre el endometrio o las mamas. El incremento de la actividad física, un consumo suficiente de calcio (de 1 000 a 1 200 mg/día en la dieta o administrados mediante complementos en dos o tres dosis) y un aporte adecuado de vitamina D (de 600 a 1 000 IU/día) también pueden reducir el riesgo de fracturas por osteoporosis. Según el informe de 2011 del Institute of Medicine (ahora la National Academy of Medicine), niveles sanguíneos de 25-hidroxivitamina D ≥50 nmol/L son suficientes para mantener la densidad ósea y prevenir fracturas. El sistema de puntuación *Fracture Risk Assessment* (FRAX®), un algoritmo que combina la calificación de densidad ósea de una persona con la edad y otros factores de riesgo para pronosticar su riesgo de experimentar fracturas mayores por osteoporosis y de la cadera en 10 años, puede ayudar a orientar las decisiones respecto del tratamiento farmacológico (véase www.shef.ac.uk/FRAX/).

Riesgos definitivos • **CÁNCER DE ENDOMETRIO (TRATAMIENTO SÓLO CON ESTRÓGENOS)** Un análisis combinado de 30 estudios observacionales encontró una triplicación del riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos sin oposición a corto plazo (de 1 a 5 años) y una probabilidad casi 10 veces mayor en consumidoras a largo plazo (≥10 años). Estos hallazgos están sustentados por el estudio con asignación al azar *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI), en el cual 24% de las mujeres expuestas a estrógenos sin oposición durante 3 años padeció hiperplasia endometrial atípica (una lesión premaligna), en comparación con sólo 1% de las participantes a las que se les administró placebo. El uso de un progestágeno, que tiene efectos en el endometrio opuestos a los de los estrógenos, elimina estos riesgos e incluso puede reducirlos (véase más adelante).

TROMBOEMBOLIA VENOSA Un metaanálisis de estudios observacionales encontró que el uso actual de estrógenos orales está vinculado con una probabilidad 2.5 veces mayor de padecer tromboembolias venosas en posmenopáusicas. Asimismo, en un metaanálisis de estudios con asignación al azar, que incluye la WHI, se observó un riesgo 2.1 veces más alto. Los resultados de la WHI indican una probabilidad dos veces mayor de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda con el uso de estrógenos-progestágenos y un aumento de 35-50% de estos riesgos con la administración sólo de estrógenos. Los parches transdérmicos con estrógenos, solos o combinados con ciertos progestágenos (progesterona micronizada o derivados del pregnano), parecen ser más seguros con respecto al riesgo de trombosis.

CÁNCER DE MAMA (TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS) En estudios observacionales se ha informado un mayor riesgo de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes de estrógenos; este riesgo guarda una relación directa con la duración de su uso. En un metaanálisis de 51 estudios de cohorte y de casos y grupo testigo, el uso a corto plazo (<5 años) de HT posmenopáusico no aumentó de manera apreciable la incidencia del cáncer de mama, en tanto que el consumo a largo plazo (≥5 años) se asoció a un riesgo 35% mayor. A diferencia de los hallazgos sobre el cáncer de endometrio, los regímenes con estrógenos y progestágenos combinados parecen aumentar el riesgo de cáncer de mama más que el tratamiento sólo con estrógenos. Datos obtenidos de estudios con asignación al azar también indican que el tratamiento con estrógenos y progestágenos aumenta el riesgo de cáncer de mama. En la WHI, mujeres que recibieron combinaciones de hormonas durante 5.6 años en promedio tuvieron 24% más probabilidades de padecer cáncer de mama que aquellas asignadas al grupo con placebo, pero 7.1 años de tratamiento sólo con estrógenos no aumentó el riesgo. De hecho, la WHI mostró una tendencia a la reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas sólo con estrógenos, aunque se desconoce si esto se debe al uso de fórmulas con estrógenos conjugados que no son de origen equino o a lapsos de tratamiento >7 años. En el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), la administración de tratamiento combinado durante 4 años se asoció a un aumento de 27% del riesgo de cáncer de mama. Aunque este hallazgo no tuvo significación estadística, todas las evidencias involucran de manera contundente el tratamiento con estrógenos y progestágenos en la carcinogénesis mamaria.

Algunos datos provenientes de estudios observacionales sugieren que el periodo entre el inicio de la menopausia y el inicio del HT puede influir en la relación entre dicho tratamiento y el riesgo de cáncer de mama; un "intervalo" <3 a 5 años aumenta el riesgo (este patrón de hallazgos difiere del de las CHD, como se señala más adelante en este capítulo). Sin embargo, esta relación aún es incierta y puede ser un descubrimiento falso atribuible a tasas más altas de estudios con mastografía y, en consecuencia, a una detección más temprana de cáncer en usuarias de HT que en mujeres no tratadas, en particular durante la menopausia temprana. De hecho, en la WHI los cocientes de riesgo del HT y el riesgo de cáncer de mama no difirieron entre mujeres de 50 a 59, de 60 a 69 y de 70 a 79 años de edad en la entrada al estudio (no había suficiente potencia estadística para examinar categorías de edad más precisas). Se necesitan más estudios que clarifiquen dichas correlaciones.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR Estudios observacionales a gran escala indican que posmenopáusicas tratadas con estrógenos orales tienen una probabilidad dos a tres veces mayor de padecer cálculos biliares o de necesitar colecistectomía. En la WHI, las mujeres asignadas al azar a tratamiento con estrógenos (solos o combinados con progestágenos) tuvieron cerca de 55% más probabilidades de padecer enfermedades de la vesícula biliar que aquellas a las que se les administró placebo. Los riesgos también aumentaron en el HERS. El HT transdérmico puede ser una alternativa más segura, pero hacen falta más investigaciones.

Riesgos y beneficios probables o inciertos • **CORONARIOPATÍA/ APOPLEJÍA** Hasta fecha reciente, el HT se recomendaba de manera entusiasta como un posible elemento protector del aparato cardiovascular. Durante las tres últimas décadas numerosos estudios observacionales han sugerido que el uso de estrógenos reduce 35-50% la incidencia de CHD en posmenopáusicas. La verosimilitud biológica de dicha relación está sustentada por estudios con asignación al azar que demuestran que la administración exógena de estrógenos disminuye los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) y aumenta la concentración de colesterol adherido a lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins*) en 10-15%. Los estrógenos también tienen

un efecto favorable en las concentraciones de lipoproteínas, la oxidación de LDL, la función del endotelio vascular, el fibrinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno 1. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos tiene efectos desfavorables en otros biomarcadores de riesgo cardiovascular: aumenta las concentraciones de triglicéridos; favorece la coagulación al aumentar la cantidad de factor VII, fragmentos de protrombina 1 y 2 y fibrinopéptido A, y aumenta los niveles de proteína C reactiva (un marcador inflamatorio).

Estudios con asignación al azar donde se analizó el efecto de los estrógenos (solos o combinados con progestágenos) en mujeres con alguna enfermedad cardiovascular preexistente no confirmaron los beneficios informados en estudios de observación. En el HERS (un estudio de prevención secundaria creado para probar la eficacia y la seguridad del tratamiento con estrógenos y progestágenos combinados respecto de los desenlaces cardiovasculares clínicos), la incidencia de muerte por coronariopatía e infarto del miocardio no letal en 4 años fue similar en las mujeres asignadas a la intervención y en las personas que recibieron placebo. Asimismo, se observó un aumento de 50% del riesgo de episodios coronarios durante el primer año en las participantes del grupo con tratamiento activo. Si bien es posible que los progestágenos mitiguen los beneficios de los estrógenos, el estudio *Estrogen Replacement and Atherosclerosis* (ERA) indicó que la progresión de aterosclerosis coronaria determinada por angiografía no se vio afectada por el tratamiento estrogénico ni con oposición ni sin ella. Además, no se observó beneficio cardiovascular en el *Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study* (un estudio que analizó el efecto del estradiol transdérmico con o sin noretindrona), ni en el *Women's Estrogen for Stroke Trial* (WEST) (un estudio sobre el 17β-estradiol oral) ni en el *Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial* (ESPRIT) (un análisis del valerato de estradiol oral). Por consiguiente, el HT no ha demostrado en estudios clínicos ser efectivo para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares en posmenopáusicas.

Los estudios de prevención primaria también sugieren un aumento temprano del riesgo cardiovascular y ausencia de protección cardiaca con el HT posmenopáusico. En la WHI, mujeres asignadas a 5.6 años de tratamiento con estrógenos y progestágenos tuvieron 18% más probabilidades de padecer CHD (definidas en análisis primarios como infarto del miocardio no letal o muerte coronaria) que aquellas a las que se les administró placebo, aunque este aumento del riesgo no tuvo significancia estadística. Sin embargo, durante el primer año del estudio hubo un aumento significativo de 80%, que disminuyó en años subsiguientes (p para la tendencia temporal = 0.03). En la WHI, en el grupo expuesto sólo a estrógenos no se observó un efecto global sobre CHD durante los 7.1 años del estudio ni en ningún año específico del seguimiento. Este patrón fue similar al de los resultados de infarto del miocardio total.

No obstante, un análisis más cuidadoso de los datos sugiere que el momento en el cual se inicia el HT puede influir de manera determinante en la relación entre dicho tratamiento y la CHD. Los estrógenos pueden retrasar las etapas tempranas de la aterosclerosis, pero tienen efectos adversos sobre lesiones ateroscleróticas avanzadas. Se ha postulado la hipótesis de que los efectos protrombóticos y proinflamatorios de los estrógenos se manifiestan de manera predominante en mujeres con lesiones subclínicas que inician el HT mucho después de la transición a la menopausia, en tanto que personas con menos daño arterial que inician el HT de manera oportuna en la menopausia pueden obtener beneficios cardiovasculares porque no tienen aún lesiones avanzadas. Datos de estudios realizados en primates y de algunos estudios recientes con asignación al azar llevados a cabo en seres humanos respaldan este concepto. Los estrógenos conjugados no tuvieron ningún efecto en la extensión de placas en las arterias coronarias en macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) asignados a recibir estrógenos (solos o combinados con progestágenos) después de 2 años de ooforectomía (cerca de 6 años en términos humanos) y mucho después del establecimiento de aterosclerosis. Sin embargo, la administración de hormonas exógenas justo después de la escisión de los ovarios, durante las etapas iniciales de la aterosclerosis, redujo la extensión de las placas en un 70%. En el *Early* versus *Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE), un estudio de 6 años entre 643 posmenopáusicas sanas que se diseñó para evaluar si los efectos del estrógeno en el desarrollo y la progresión de la ateroesclerosis dependen de la edad al momento de iniciar el tratamiento, el 17β-estradiol administrado con o sin progesterona micronizada vaginal retrasó de manera significativa la progresión de la aterosclerosis carotídea en las mujeres en los primeros 6 años posteriores a la menopausia (mediana de edad, 55.4 años), pero no en las mujeres en las que se inició >10 años después de la menopausia (mediana de edad, 65.4 años) (p, interacción = 0.007). Por otra parte, en el *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), un estudio de 4 años entre 729 posmenopáusicas sanas en los primeros 3 años posteriores a la menopausia al ingresar al estudio (mediana de edad, 53 años), ni los estrógenos conjugados orales ni el estradiol transdérmico, administrados con progesterona micronizada oral, influyeron en la progresión de la aterosclerosis carotídea. Sin embargo, la baja prevalencia de este criterio de valoración en la población de estudio general pudo haber limitado el poder para detectar una diferencia terapéutica.

Los resultados de análisis de subgrupos de estudios clínicos y observacionales dan credibilidad a esta hipótesis. Por ejemplo, en mujeres que entraron al estudio WHI con un perfil de colesterol relativamente favorable, los estrógenos con o sin progestágenos disminuyeron 40% el riesgo de CHD incidente. En mujeres que entraron con un perfil de colesterol menos propicio, el tratamiento aumentó 73% la probabilidad (p de interacción = .02). La presencia o la ausencia de síndrome metabólico **(cap. 401)** también influyó de manera contundente en la relación entre HT y CHD incidente. En mujeres con síndrome metabólico, el HT aumentó el riesgo a más del doble, en tanto que no se observó una correlación en mujeres sin el síndrome. Además, aunque no hubo ninguna vinculación entre la monoterapia con estrógenos y la CHD en la cohorte del estudio WHI en su conjunto, dicho tratamiento se asoció a una reducción de 40% del riesgo de CHD en participantes de 50 a 59 años de edad; por el contrario, se observó una reducción de sólo 5% en pacientes de 60 a 69 años y un aumento de 9% del riesgo en personas de 70 a 79 años (p para la tendencia por edad = 0.08). En cuanto al infarto del miocardio total, la monoterapia con estrógenos se relacionó con una reducción significativa límite de 45% y un aumento no significativo de 24% del riesgo en las mujeres más jóvenes y en las de edad más avanzada, en dicho orden (p para la tendencia por edad = 0.02). Los estrógenos también se asociaron a niveles más bajos de placas calcificadas de las arterias coronarias en el grupo de mujeres más jóvenes. Aunque en el WHI la edad no tuvo un efecto similar en el grupo expuesto a estrógenos y progestágenos, los riesgos de CHD aumentaron con los años transcurridos desde la menopausia (p para la tendencia = 0.08), con un riesgo significativamente alto en participantes en las que transcurrieron ≥20 años después de la menopausia. Con respecto al infarto del miocardio total, el tratamiento con estrógenos y progestágenos se vinculó con una reducción de 9% del riesgo en mujeres que iniciaron el tratamiento <10 años después de la menopausia, con un aumento de 16% de la probabilidad en mujeres que comenzaron el tratamiento 10 a 19 años después de la menopausia, y con un aumento del doble del riesgo en mujeres que adoptaron el HT >20 años después del cese de las menstruaciones (p para la tendencia = 0.01). En el *Nurses' Health Study*, un estudio observacional a gran escala, las mujeres que eligieron iniciar el HT dentro de los 4 años posteriores a la menopausia tuvieron un riesgo menor de CHD que las personas no sometidas a tratamiento con hormonas, en tanto que aquellas que comenzaron el tratamiento ≥10 años después de la menopausia parecieron recibir poco beneficio coronario. Los estudios observacionales incluyen a muchas mujeres que empezaron el HT dentro de los 3 a 4 años posteriores a la menopausia, en tanto que en los estudios clínicos participa un gran número de personas que comienzan el tratamiento ≥12 años después de la menopausia; esta diferencia ayuda a justificar algunas de las aparentes discrepancias entre los dos tipos de estudios.

En cuanto a la apoplejía, las participantes de la WHI tratadas con estrógenos (solos o combinados con progestágenos) fueron casi 35% más susceptibles a experimentar apoplejía que aquellas asignadas a placebo. No se sabe bien si la edad al inicio del HT influye en el riesgo de apoplejía. En dicha iniciativa y en el *Nurses' Health Study*, el HT se asoció a un aumento del riesgo de apoplejía en todos los grupos de edad. Es necesario realizar más estudios que contemplen la edad, el tiempo que transcurre desde la menopausia hasta el inicio del tratamiento y otras características individuales (incluso biomarcadores) que pronostiquen aumento o disminución del riesgo cardiovascular relacionado con HT exógeno. Además, continúa siendo poco claro si las dosis, fórmulas o vías de administración diferentes de HT producen efectos cardiovasculares distintos.

CÁNCER COLORRECTAL Estudios observacionales sugieren que el HT reduce los riesgos de cáncer rectal y del colon, aunque las magnitudes calculadas de los beneficios relativos oscilan entre 8 y 34% en varios metaanálisis. En la WHI (el único estudio que ha examinado esta variable), el tratamiento con estrógenos y progestágenos se relacionó con una reducción significativa de 38% en la incidencia de cáncer colorrectal en un periodo de 5.6 años, aunque no se observó ningún beneficio con 7 años de tratamiento sólo con estrógenos. No obstante, se observó un efecto modificado por la edad; el riesgo se duplicó con el HT en mujeres de 70 a 79 años, pero no se modificó en participantes más jóvenes (p para la tendencia por edad = 0.02).

DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA Un metaanálisis que incluyó 10 estudios de casos y testigos y dos estudios de cohorte sugirió que el HT posme-

nopáusico guarda relación con una reducción de 34% del riesgo de demencia. Sin embargo, estudios con asignación al azar subsiguientes (incluida la WHI) no han logrado demostrar ningún beneficio de los estrógenos solos ni combinados con progestágenos sobre la progresión de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada, ni han indicado un efecto adverso potencial del HT sobre la incidencia de demencia, al menos en mujeres ≥65 años de edad. En la WHI, no se observó ningún efecto sobre la cognición durante la fase posterior a la intervención en las mujeres de 50 a 55 años asignadas al azar para recibir HT (en vez de placebo). Se necesitan más estudios para determinar si el momento de inicio del HT influye en el desenlace cognitivo.

CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TRASTORNOS Con base en los pocos datos obtenidos de estudios de observación y con asignación al azar, se ha propuesto que el HT aumenta el riesgo de cáncer ovárico y disminuye el de diabetes mellitus tipo 2. Los resultados de la WHI sustentan estas hipótesis. Asimismo, en dicho estudio se observó que el HT guardaba relación con un mayor riesgo de incontinencia urinaria y que el tratamiento con estrógenos y progestágenos se asociaba a tasas más altas de mortalidad por cáncer pulmonar.

CÁNCER DE ENDOMETRIO (TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS) En la WHI, el uso de estrógenos y progestágenos combinados se relacionó con una reducción no significativa de 17% del riesgo de cáncer de endometrio. Surgió una reducción importante del riesgo durante el periodo posterior a la intervención (véase más adelante).

MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS En toda la cohorte de la WHI, los estrógenos (solos o combinados con progestágenos) no se relacionaron con la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, la tasa de muertes tendió a disminuir en mujeres más jóvenes, en especial en aquellas que utilizaban estrógenos solos. En mujeres de 50 a 59, de 60 a 69 y de 70 a 79 años de edad, los riesgos relativos (RR) asociados al tratamiento estrogénico fueron 0.70, 1.01 y 1.21, en dicho orden (p para la tendencia = 0.04).

PERFIL GLOBAL DE RIESGOS Y BENEFICIOS En toda la cohorte de la WHI, el tratamiento con estrógenos y progestágenos se relacionó con un perfil desfavorable de riesgos y beneficios (excepto el alivio de los síntomas de la menopausia), medido como un "índice global" (un resultado compuesto que incluye CHD, apoplejía, embolia pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, fracturas de la cadera y muerte [cuadro 388-1]). Esta asociación no varió entre grupos de pacientes con intervalos de 10 años de edad. La monoterapia con estrógenos se relacionó con un perfil de riesgos y beneficios neutro en toda la cohorte de la WHI, pero hubo una tendencia importante a ser más favorable en participantes más jóvenes y menos propicio en mujeres ancianas, con RR de 0.84, 0.99 y 1.17 en mujeres de 50 a 59, de 60 a 69 y de 70 a 79 años de edad, en dicho orden (p para la tendencia = 0.02). El balance entre beneficios y riesgos del estrógeno con progestágenos o sin ellos entre mujeres de 50 a 59 años se muestra en la **figura 388-3**.

CAMBIOS EN EL ESTADO DE SALUD DESPUÉS DE INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO HORMONAL En la WHI, muchos de los riesgos y beneficios, pero no todos, del uso activo de HT se disiparon en un lapso de 5 a 7 años después de interrumpir el tratamiento. Con el uso de estrógenos y progestágenos combinados persistió una probabilidad alta de padecer cáncer de mama (RR = 1.28 [intervalo de confianza al 95%, 1.11 a 1.48]) durante un periodo de seguimiento acumulado de 13 años (5.6 años de tratamiento más 8.2 años de observación después de la intervención), pero la mayor parte de

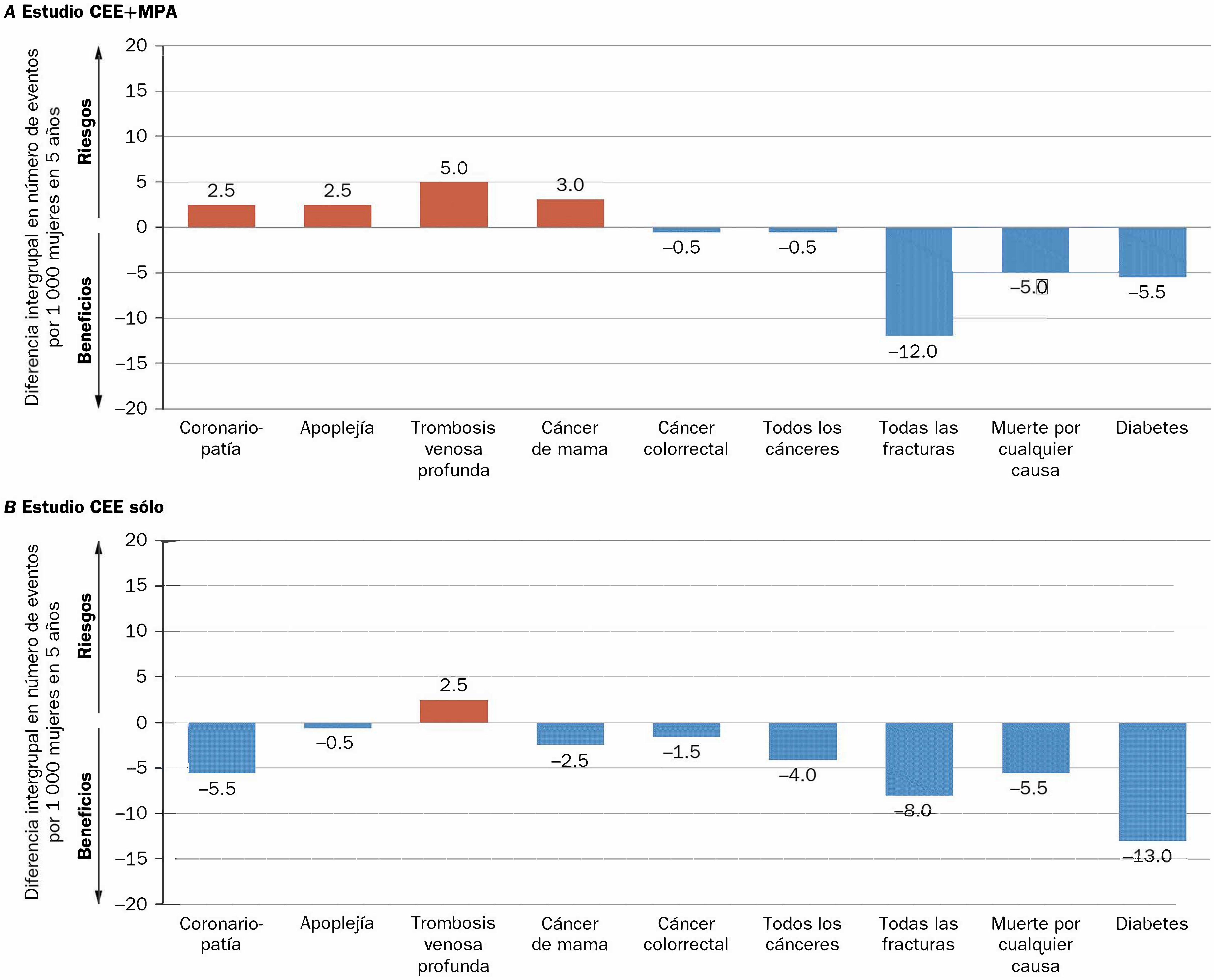


FIGURA 388-3 Beneficios y riesgos de las dos formulaciones de tratamiento hormonal evaluadas en la *Women's Health Initiative* en mujeres de 50-59 años. Se muestran los resultados de las dos formulaciones, estrógenos equinos conjugados (CEE) solos o combinados con acetato de medroxiprogesterona (MPA). Se expresan los riesgos y beneficios como la diferencia en el número de episodios (el número en el grupo HT menos el número en el grupo placebo) por 1 000 mujeres durante 5 años. *(Datos de JE Manson et al. JAMA 310:1353, 2013.) (Presentación gráfica obtenida y reproducida con autorización de JE Manson, AM Kaunitz: N Engl J Med 374:803, 2016.)*

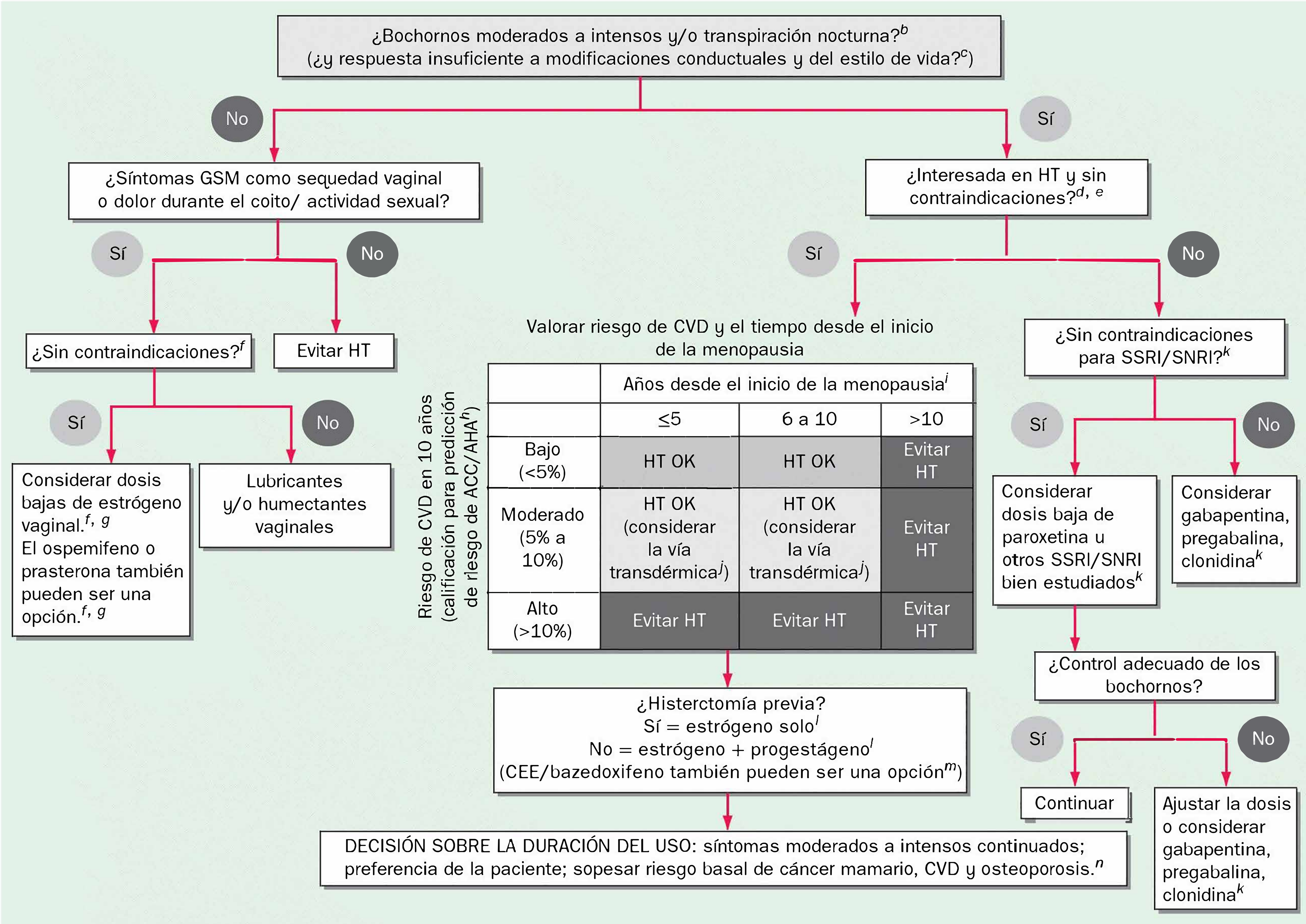


FIGURA 388-4 Algoritmo para tratamiento de síntomas menopáusicos.[a] El algoritmo se desarrolló en colaboración con la North American Menopause Society y está disponible en una aplicación móvil gratuita llamada MenoPro (modo doble, para médicos y pacientes). ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; CEE, estrógenos equinos conjugados; CVD, enfermedad cardiovascular; GSM, síndrome genitourinario de la menopausia; HT, tratamiento hormonal; SNRI, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *(Adaptada de JE Manson et al: Menopause 22:247, 2015. Usada con autorización.)* [a] El algoritmo se aplica a las mujeres con síntomas menopáusicos ≥45 años de edad y a las mujeres a las que se les extirparon ambos ovarios, al margen de la edad. Las mujeres <45 años o aquellas con estado menopáusico incierto a veces necesitan una valoración clínica adicional antes de aplicar este algoritmo. [b] Las mujeres con riesgo alto de fractura osteoporótica, pero que no toleran los fármacos preventivos alternativos también pueden ser prospectos razonables para el HT sistémico, incluso si no tienen síntomas vasomotores moderados a intensos. [c] Las pacientes deben probar modificaciones en el estilo de vida durante al menos 3 meses antes de usar este algoritmo. (Hay un manual con las modificaciones sugeridas en el estilo de vida disponible en http://www.menopause.org/docs/for-women/mnflashes.pdf). [d] Revalorar cada paso al menos una vez cada 6 a 12 meses (asumiendo que la paciente sigue prefiriendo el HT) o si el estado de salud de la mujer cambia. [e] Véase el texto para conocer las contraindicaciones al HT sistémico. [f] Las contraindicaciones a las dosis bajas de estrógeno vaginal son sangrado vaginal inexplicable y cáncer mamario, cáncer endometrial u otro cáncer dependiente de estrógeno. Las contraindicaciones a ospemifeno y prasterona son similares a las del estrógeno vaginal en dosis bajas, y las contraindicaciones para ospemifeno incluyen, además, enfermedad tromboembólica venosa o arterial, hepatopatía grave y uso de estrógenos o agonistas-antagonistas de estrógeno. Hay una aplicación móvil gratuita de la North American Menopause Society llamada MenoPro, que sirve de guía adicional sobre el uso de estos fármacos para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia. [g] Hay cuadros con actualizaciones periódicas de todas las formulaciones aprobadas por las autoridades reguladoras en Estados Unidos y Canadá para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia en la North American Menopause Society (http://www.menopause.org/docs/default-source/professional/nams-ht-tables.pdf). [h] Riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años, valorado con la calificación de predicción de riesgo de ACC/AHA (DC Goff Jr *et al*.: 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 129[Suppl 2]:149, 2014). [i] Las mujeres con >10 años después de la menopausia no son prospectos adecuados para iniciar (primer uso) el HT. [j] Considérese evitar el HT oral. El HT transdérmico puede ser una opción preferible porque tiene menos efectos adversos en los factores de coagulación, concentraciones de triglicéridos y factores inflamatorios que el HT oral. [k] Se dispone de MenoPro, una aplicación móvil gratuita de la North American Menopause Society, que sirve de guía adicional sobre el uso de estos fármacos no hormonales (así como opciones hormonales) para el tratamiento de síntomas vasomotores de la menopausia. [l] Hay cuadros con actualizaciones periódicas de todas las formulaciones aprobadas por las autoridades reguladoras en Estados Unidos y Canadá para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia en la North American Menopause Society (http://www.menopause.org/docs/default-source/professional/nams-ht-tables.pdf). En Estados Unidos, los estrógenos orales prescritos más a menudo para el tratamiento sistémico de los síntomas vasomotores son 17β-estradiol (1.0 mg/día, 0.5 mg/día y otras dosis) y estrógenos equinos conjugados (CEE, 0.625 mg/día, 0.3 mg/día y otras dosis). Los productos de estrógeno transdérmico prescritos más a menudo son parches cutáneos de 17β-estradiol (0.0375 mg/día, 0.05 mg/día y otras dosis). Los progestágenos prescritos más a menudo son acetato de medroxiprogesterona (MPA, 2.5 mg/día, 5 mg/día y 10 mg/día) y progesterona micronizada (100 mg/día y 200 mg/día). También se dispone de combinaciones orales de estrógeno-progestágeno, como el CEE y MPA orales, 17β-estradiol o etinilestradiol con acetato de noretindrona oral y otras opciones. [m] CEE/bazedoxifeno puede ser una opción para mujeres con útero, sobre todo cuando hay preocupación por sensibilidad mamaria, densidad mamaria y hemorragia uterina. Las contraindicaciones para CEE/bazedoxifeno son similares a las del HT sistémico. [n] Véase en el texto una descripción adicional.

los riesgos de enfermedad cardiovascular se neutralizaron. Perduró una reducción del riesgo de sufrir fracturas de la cadera (RR = 0.81 [0.68 a 0.97]), y disminuyó de manera significativa la probabilidad de cáncer de endometrio (RR = 0.67 [0.49 a 0.91]). Con estrógenos, la reducción del riesgo de cáncer de mama adquirió significancia estadística (RR = 0.79 [0.65 a 0.97]) durante un periodo de seguimiento promedio acumulado de 13 años (6.8 años de tratamiento más 6.6 años de observación después de la intervención) y subsistieron diferencias significativas por grupo de edad en cuanto a los riesgos de infarto del miocardio total y el índice global, con resultados más favorables para mujeres más jóvenes.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Tratamiento hormonal posmenopáusico

La administración racional de HT posmenopáusico exige un balance entre los beneficios y los riesgos potenciales. La **figura 388-4** ofrece un método para la toma de decisiones. El médico debe determinar primero si la paciente tiene síntomas de menopausia de moderados a graves (indicación primaria para iniciar el HT sistémico). También es posible administrar HT sistémico para prevenir osteoporosis en mujeres con probabilidades altas de sufrir fracturas y que no toleran otros tratamientos para evitar la disminución de la densidad ósea (es posible administrar estrógenos vaginales u otros fármacos para tratar síntomas urogenitales en ausencia de síntomas vasomotores). Los riesgos y los beneficios de dicho tratamiento deben informarse a las pacientes, y se pondrá más énfasis en las mediciones de efecto absolutas que en las relativas, además de señalar, si es pertinente, cuando no hay certeza en el conocimiento clínico. Puesto que las tasas de las enfermedades crónicas por lo general aumentan con la edad, los riesgos absolutos tienden a ser mayores en ancianas, incluso cuando los riesgos relativos continúan siendo similares. Es importante considerar los efectos secundarios potenciales (en particular sangrado vaginal por el uso de fórmulas con estrógenos y progestágenos combinados recomendadas para mujeres con un útero intacto). Deben tenerse en cuenta las preferencias de las pacientes cuando se decida el tratamiento. Es necesario evaluar las contraindicaciones del HT de manera sistemática, lo que incluye sangrado vaginal inexplicable, disfunción hepática o hepatopatía, tromboembolia venosa, trastornos de la coagulación conocidos o trombofilia (los estrógenos transdérmicos pueden ser una opción), hipertensión no tratada, antecedentes de cáncer de endometrio (excepto en la etapa 1 sin invasión profunda), cáncer de mama u otro cáncer dependiente de estrógeno, y antecedente de CHD, apoplejía o isquemia cerebral transitoria. Las contraindicaciones relativas para el HT sistémico son: un riesgo alto de cáncer mamario (p. ej., mujeres con uno o más familiares en primer grado con cáncer mamario, genes de susceptibilidad para *BRCA1* o *BRCA2*, antecedente personal de atipia celular detectada por biopsia mamaria [véase también *Breast Cancer Risk Score* en http://www.cnacer.gov/bcrisktool/]), hipertrigliceridemia (>400 mg/100 mL) y enfermedad vesicular activa (el estrógeno transdérmico puede ser una opción en estos dos últimos casos). La prevención primaria de cardiopatías no debe considerarse un beneficio esperado del HT, y hay que contemplar un aumento del riesgo de apoplejía, así como un pequeño incremento temprano del riesgo de coronariopatía. No obstante, dicho tratamiento puede ser apropiado si los beneficios no coronarios del tratamiento superan de manera contundente los riesgos. Una mujer que experimenta un episodio coronario agudo o apoplejía durante el HT debe interrumpir el tratamiento de inmediato.

El *uso a corto plazo* (<5 años con estrógenos combinados con progestágenos y <7 años con estrógenos solos) es adecuado para aliviar los síntomas de la menopausia en mujeres sin contraindicaciones. Sin embargo, no se recomienda dicho tratamiento en mujeres con un riesgo inicial alto de sufrir episodios cardiovasculares futuros. Las personas que tienen contraindicaciones para el tratamiento con hormonas, o que rechazan su uso, pueden beneficiarse con la administración de algunos antidepresivos (p. ej., venlafaxina, fluoxetina y paroxetina), gabapentina o clonidina. Y los síntomas genitourinarios se pueden tratar con ospemifeno o prasterona, y cremas o dispositivos vaginales con estrógenos.

El *uso a largo plazo* (≥5 años con estrógenos combinados con progestágenos y ≥7 años sólo con estrógenos) es más problemático debido a un riesgo mayor de cáncer de mama, en especial con la fórmula combinada. Entre las mujeres elegibles para el tratamiento hormonal prolongado se encuentran las pocas posmenopáusicas que tienen graves síntomas vasomotores persistentes y un mayor riesgo de osteoporosis (p. ej., aquellas con osteopenia, antecedentes familiares o personales de fracturas no traumáticas o un peso corporal <56.7 kg), que no han padecido cáncer mamario, que tampoco tienen parientes de primer grado que hayan padecido dicha patología, que tienen una preferencia personal importante por el tratamiento y que carecen de otras contraindicaciones. Las candidatas poco adecuadas son las que tienen altas probabilidades de padecer enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama, y bajo riesgo de osteoporosis. Incluso en las pacientes elegibles es necesario emplear estrategias para reducir al mínimo las dosis y la duración del tratamiento. Por ejemplo, las mujeres que usan HT para aliviar síntomas vasomotores intensos en la posmenopausia temprana deben considerar la interrupción del tratamiento en 5 años y reiniciarla sólo si los síntomas persisten. Dada la participación de los progestágenos en el aumento del riesgo de cáncer de mama, es necesario considerar regímenes de exposición cíclica a dichas hormonas y las fórmulas que no contienen acetato de medroxiprogesterona si el tratamiento se extiende. Para prevenir la osteoporosis hay que contemplar otros tratamientos, como los bisfosfonatos o los SERM. Hay pocas investigaciones sobre el empleo de progestágenos alternativos y preparaciones que contienen andrógenos, en particular con respecto a la seguridad a largo plazo. Es de particular interés llevar a cabo investigaciones que analicen los efectos que tienen estos fármacos en las enfermedades cardiovasculares, la tolerancia a la glucosa y el cáncer de mama.

Además del HT, un estilo de vida apropiado sin tabaquismo y con actividad física adecuada, así como hábitos alimenticios saludables, ayudan a controlar los síntomas y prevenir enfermedades crónicas. La variedad creciente de opciones farmacológicas (p. ej., bisfosfonatos, SERM y otros fármacos para tratar la osteoporosis, medicamentos para disminuir los niveles de colesterol o antihipertensivos para evitar enfermedades cardiovasculares) también debe reducir la dependencia generalizada en las hormonas. No obstante, el HT de corta duración puede aún ser conveniente para algunas mujeres.

LECTURAS ADICIONALES

Bassuk SS, Manson JE: Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: Utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. Clin Chem 60:68, 2014.

Canonico M *et al.*: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. BMJ 336:1227, 2008.

Chlebowski RT *et al.*: Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): A post-hoc analysis of a randomised controlled trial. Lancet 374:1243, 2009.

Kaunitz AM, Manson JE: Management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol 126:859, 2015.

Manson JE, Bassuk SS: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*. New York: McGraw-Hill, 2007.

Manson JE *et al.*: Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 310:1353, 2013.

Manson JE *et al.*: Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: A clinical decision-support tool from the North American Menopause Society. Menopause 22:247, 2015.

North American Menopause Society: Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 22:1155, 2015.

North American Menopause Society: The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause 24:728, 2017.

Rossouw JE *et al.*: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 297:1465, 2007.

389 Esterilidad y anticoncepción

Janet E. Hall

ESTERILIDAD

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El término *esterilidad* se define de manera tradicional como incapacidad para concebir después de 12 meses de tener relaciones sexuales sin protección o después de 6 meses en mujeres ≥35 . Esta definición se basa en datos que indican que cerca de 50% de las parejas al parecer sanas, conciben en 3 meses; de 75 a 82% en 6 meses y de 85 a 92% dentro de un lapso de 12 meses, pero reconoce el descenso de la fertilidad con la edad. En Estados Unidos la tasa de esterilidad en mujeres casadas de entre 15 y 44 años es de 6.7%, según el *National Survey of Family Growth*. Este índice se ha mantenido relativamente estable durante los últimos 30 años en la mayoría de los países. Sin embargo, la proporción de parejas sin hijos ha aumentado, reflejando un incremento en el número de parejas en edad de

concebir y una tendencia a retrasar el primer embarazo. Esta predisposición tiene implicaciones importantes debido a una disminución de la fecundidad vinculada a la edad: la incidencia de esterilidad primaria sube de casi 15% en individuos de 15 a 29 años a 18% entre sujetos de 30 a 35 años y a 40% en personas de 35 a 44 años de edad. Se calcula que 12% de las mujeres en Estados Unidos ha recibido ayuda médica por infertilidad, si bien esta cifra representa <50% de las mujeres con problemas actuales de fertilidad. Tanto la infertilidad como el uso de los servicios médicos aumentan con la edad y en ambos repercuten la raza y la etnia. La infertilidad es mayor en mujeres negras no hispanas y las mujeres negras tanto hispanas como no hispanas utilizan menos los servicios de fertilidad, lo que sugiere una disparidad en el acceso a los servicios de salud.

CONSIDERACIONES GENERALES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la infertilidad una discapacidad (función deficiente) y, por tanto, el acceso a la atención sanitaria por esta indicación cae dentro de la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Treinta y cuatro millones de mujeres, principalmente de países subdesarrollados, padecen infertilidad con resultado de septicemia materna y abortos peligrosos, En las poblaciones <60 años de edad, la infertilidad ocupa el quinto lugar más alto como discapacidad global grave.

CAUSAS DE ESTERILIDAD

El espectro de esterilidad abarca desde una reducción en la tasa de concepción, o la necesidad de intervención médica, hasta causas irreversibles de esterilidad. La incapacidad de concebir se puede atribuir en primera instancia a factores masculinos en 20% de los compañeros sexuales y a factores femeninos en 38% de las parejas. En 15% la causa es inexplicable **(fig. 389-1)**. En 25% de las parejas contribuyen factores tanto masculinos como femeninos. La menor capacidad para concebir por la edad ha provocado que se recomiende que no sólo las mujeres ≥34 años de edad busquen atención médica antes, sino que también se sometan más pronto a una investigación completa y al tratamiento correspondiente.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Esterilidad

VALORACIÓN INICIAL

En la valoración inicial de todas las parejas con esterilidad se revisan los periodos oportunos para tener relaciones sexuales y los factores de riesgo modificables, como el tabaquismo, la obesidad y el consumo de alcohol y cafeína. También se evalúan los análisis necesarios y se exponen las opciones de tratamiento disponibles, incluyendo la adopción. Los procedimientos iniciales se enfocan en determinar si la causa primaria de esterilidad es masculina, femenina o ambas. Estos exámenes incluyen análisis de semen en el varón y confirmación de la ovulación y, en la mayoría de las situaciones, de la permeabilidad de las trompas de Falopio en la mujer. En algunos casos, después de realizar una valoración exhaustiva para excluir todos los factores tanto de origen masculino como femenino, no es posible identificar una causa específica y la esterilidad puede clasificarse entonces como inexplicable.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA ESTERILIDAD

La esterilidad está relacionada de manera invariable con estrés psicológico relacionado no sólo con el diagnóstico y los procedimientos terapéuticos mismos, sino también con ciclos constantes de duelo por cada periodo de tratamiento infructuoso. Estos sentimientos a menudo se combinan con aislamiento de las amistades y los familiares. En la valoración de la esterilidad es importante establecer de manera temprana técnicas de manejo del estrés y terapia. Cabe señalar que la esterilidad y su tratamiento no parecen estar relacionados con secuelas psicológicas a largo plazo.

CAUSAS FEMENINAS

Las anormalidades de la función menstrual son la causa más común de esterilidad femenina. Estos trastornos (que incluyen disfunción ovulatoria y anormalidades uterinas o del flujo de los conductos) se presentan en ocasiones como amenorrea o ciclos menstruales cortos o irregulares. Una anamnesis y una exploración física cuidadosas y un número limitado de exámenes de laboratorio ayudarán a determinar si la anormalidad es 1) hipotalámica o hipofisaria (niveles bajos de hormona foliculoestimulante [FSH, *follicle-stimulating hormone*], hormona luteinizante [LH, *luteinizing hormone*] y estradiol con o sin incremento de prolactina), 2) síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovary syndrome* [ciclos irregulares e hiperandrogenismo en ausencia de otras causas de exceso de andrógenos]), 3) anormalidades ováricas (concentraciones bajas de estradiol con exceso de FSH) o 4) alteraciones uterinas o del flujo de los conductos. La frecuencia de estos diagnósticos depende de si la amenorrea es primaria u ocurre después de un proceso de pubertad y menarquia normales **(fig. 386-2)**.

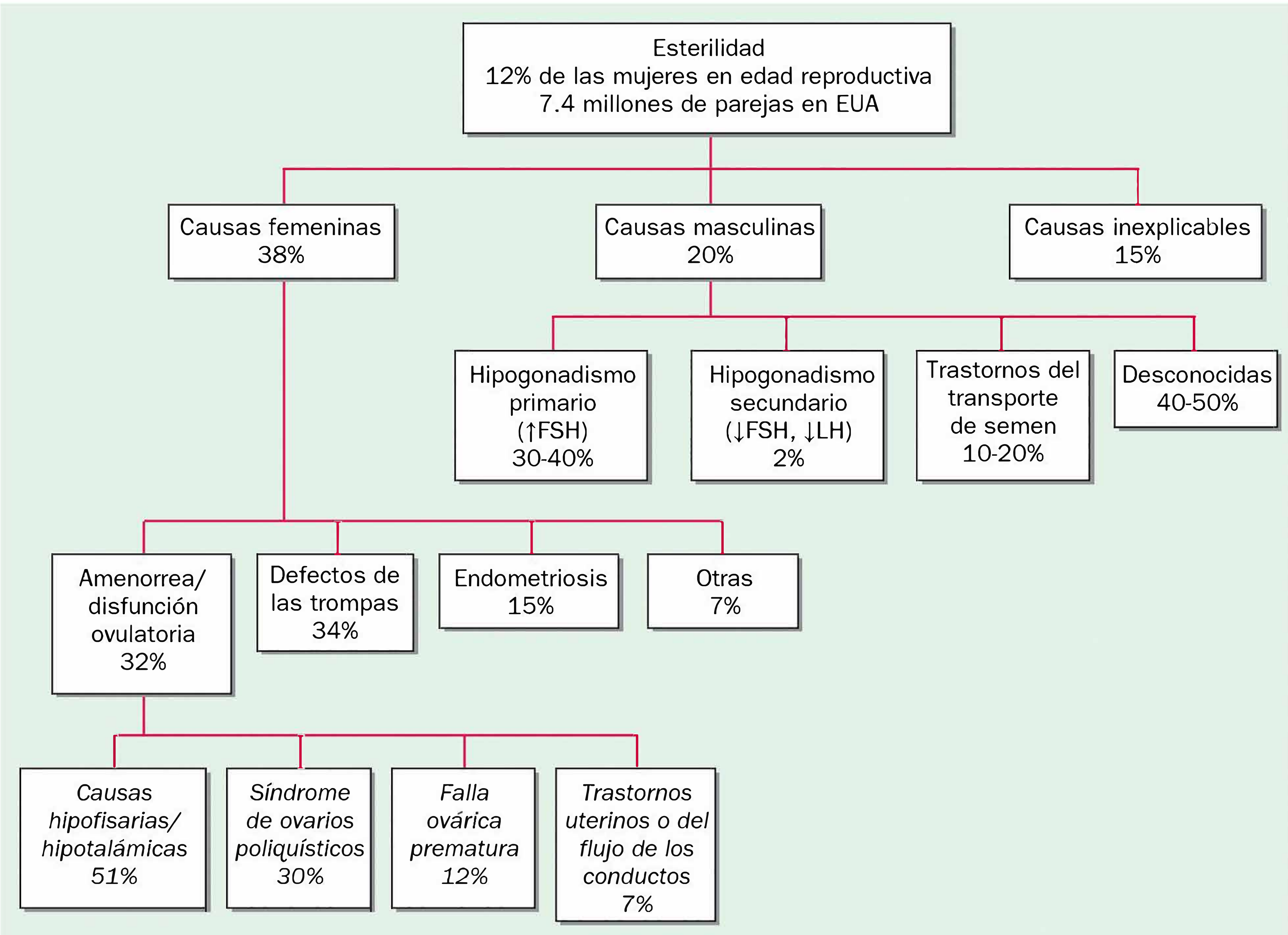


FIGURA 389-1 Causas de esterilidad. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

Los lineamientos para valorar estos trastornos se describen de manera detallada en el capítulo 386.

Disfunción ovulatoria En mujeres con una historia de ciclos menstruales regulares, es necesario buscar *evidencia de ovulación* **(cap. 385)**. Incluso en presencia de ciclos ovulatorios, se recomienda evaluar la *reserva ovárica* en mujeres mayores de 35 años con intenciones de embarazarse. La cuantificación de FSH en el tercer día del ciclo menstrual (una concentración de FSH <10 unidades internacionales [IU, *international units*] por mililitro en el tercer día del ciclo refleja una reserva ovárica de ovocitos adecuada) es el examen más efectivo en términos de costo y beneficio. Otros análisis incluyen la cuantificación de FSH en respuesta al citrato de clomifeno (que bloquea la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre la FSH), el conteo de folículos antrales mediante ecografía y las concentraciones de hormona antimülleriana (AMH, *anti-müllerian hormone*; un valor menor a 0.5 ng/mL pronostica una reserva ovárica reducida aunque se observa variabilidad entre resultados de diferentes laboratorios). Es importante señalar que las pruebas de la reserva ovárica ayudan a pronosticar la respuesta a las gonadotropinas exógenas, pero no predicen la capacidad para concebir.

Enfermedades de las trompas de Falopio La disfunción de las trompas de Falopio en ocasiones es provocada por enfermedad pélvica inflamatoria (PID, *pelvic inflammatory disease*), apendicitis, endometriosis, adhesiones pélvicas, cirugía de las salpinges mismas, uso previo de algún dispositivo intrauterino (IUD, *intrauterine device*) y embarazo ectópico previo. Sin embargo, en hasta 50% de las pacientes con esterilidad por disfunción de las trompas de Falopio documentada no se logra identificar una causa. Debido a la gran prevalencia de estos trastornos, la valoración de la permeabilidad de estas estructuras mediante histerosalpingografía (HSG, *hysterosalpingogram*) o laparoscopia debe realizarse de manera oportuna en la mayoría de las parejas con esterilidad. Las infecciones subclínicas por *Chlamydia trachomatis* pueden ser causas no diagnosticadas de esterilidad por trastornos de las salpinges y requieren del tratamiento de ambos integrantes de la pareja.

Endometriosis Es la presencia de glándulas o estroma endometrial fuera de la cavidad uterina y en la musculatura del útero. Su presencia la sugieren antecedentes de dispareunia (relaciones sexuales dolorosas), dismenorrea progresiva que a menudo se presenta antes de la menstruación o evidencia de un septo rectovaginal engrosado o desviación del cuello uterino en la exploración pélvica. La endometriosis leve no parece afectar la fecundidad; la patogénesis de la esterilidad relacionada con endometriosis moderada o grave puede ser multifactorial e incluye la formación de adhesiones y alteraciones de la formación de folículos, la fertilización y la implantación. La endometriosis a menudo es clínicamente silenciosa y sólo se diagnostica de manera definitiva mediante laparoscopia.

CAUSAS MASCULINAS **(CAP. 384)**

Las causas conocidas incluyen enfermedad testicular primaria, trastornos genéticos (en particular microdeleciones del cromosoma Y), alteraciones del transporte del semen y enfermedad hipofisaria-hipotalámica que induce hipogonadismo secundario. No obstante, la etiología es incierta hasta en la mitad de los varones con sospecha de esterilidad por factor masculino. El examen inicial más importante es un *análisis de semen*. Es importante evaluar las concentraciones de testosterona si el conteo espermático es bajo en exámenes repetidos o si hay evidencia clínica de hipogonadismo. Las concentraciones de gonadotropinas ayudan a distinguir entre causas de hipogonadismo gonadales o centrales.

TRATAMIENTO

Esterilidad

Además de enfatizar el impacto negativo del tabaquismo sobre la fertilidad y el desenlance del embarazo, es fundamental destacar la importancia de la nutrición y el peso corporal sobre la fecundidad y el seguimiento del embarazo. Índices de masa corporal (BMI, *body mass index*) bajos o elevados están asociados con esterilidad en mujeres y con mayor morbilidad durante el embarazo. La obesidad también se asocia con esterilidad en varones. El tratamiento de la esterilidad tiene que ser personalizado y debe ajustarse a los problemas particulares de cada pareja. En muchos casos (incluyendo aquellos en los que se encuentra esterilidad inexplicable, endometriosis de leve a moderada y/o parámetros limítrofes en el análisis de semen) lo mejor es abordar cada problema de manera individual, comenzando con intervenciones de bajo riesgo y después pasando a procedimientos más cruentos y de mayor riesgo sólo si es necesario. Después de determinar todos los factores de esterilidad y corregirlos, si es posible, este abordaje puede incluir, en orden creciente de complejidad: 1) observación, 2) tratamiento con citrato de clomifeno o un inhibidor de la aromatasa (véase más adelante) con o sin inseminación intrauterina (IUI, *intrauterine insemination*), 3) administración de gonadotropinas con o sin IUI y 4) fertilización *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*). El periodo que incluye la valoración, la corrección de problemas identificados y la observación puede ser más prolongado en mujeres menores de 30 años, sin embargo, este proceso tiene que ser rápido en mujeres mayores de 35 años o más. En algunas situaciones no es apropiada la observación de los pacientes.

DISFUNCIÓN OVULATORIA

El tratamiento de este trastorno se enfoca primero a identificar la etiología para permitir un manejo específico cuando sea factible. Es posible prescribir agonistas de la dopamina, por ejemplo, a pacientes con hiperprolactinemia **(cap. 373)**; las modificaciones del estilo de vida en ocasiones son exitosas en mujeres con obesidad, peso corporal bajo o antecedentes de ejercicio intenso.

Los fármacos utilizados para inducir la ovulación incluyen aquellos que incrementan las concentraciones de FSH mediante alteraciones de la retroalimentación negativa, gonadotropinas y hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotrophin release hormone*) en pulsos. El *citrato de clomifeno* es un antagonista de estrógenos no esteroideo que aumenta las concentraciones de FSH y LH al bloquear la retroalimentación negativa de los estrógenos en el hipotálamo. La eficacia del clomifeno para inducir la ovulación depende en gran medida de la selección de los pacientes. En candidatos adecuados, induce ovulación en cerca de 60% de mujeres con PCOS y es el tratamiento inicial de primera elección. La combinación con agentes que modifican las concentraciones de insulina, como la metformina, no parecen mejorar los resultados. El citrato de clomifeno es menos exitoso en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. También se han investigado los efectos de los *inhibidores de la aromatasa* sobre la esterilidad. Algunos estudios sugieren que pueden tener ventajas sobre el clomifeno. *El bloqueo de los receptores estrogénicos* con tamoxifeno se ha utilizado combinado con gonadotropinas en pacientes con cáncer de mama sometidas a fertilización *in vitro* (IVF) para el banco de embriones. Las *gonadotropinas* son muy eficaces para inducir la ovulación en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico y PCOS y se usan para inducir el desarrollo de múltiples folículos en casos de esterilidad idiopática o en mujeres en la etapa final de la edad reproductiva. Las desventajas incluyen riesgo significativo de gestación múltiple y la probabilidad de hiperestimulación ovárica, en particular en mujeres con ovarios poliquísticos, con o sin otras características de PCOS. La monitorización cuidadosa y el abordaje conservador para la estimulación ovárica reducen estos riesgos. Las gonadotropinas disponibles en la actualidad incluyen preparaciones urinarias de FSH y LH, FSH con alto grado de purificación y FSH recombinante. Aunque la FSH es el componente clave, la LH es esencial para la esteroidogénesis en pacientes hipogonadotrópicos y la LH o la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) pueden mejorar los resultados mediante la diferenciación terminal de los ovocitos. Estos métodos por lo común se combinan con IUI.

Ninguna de estas medidas es efectiva en mujeres con falla ovárica prematura, en quienes los métodos de elección son la donación de ovocitos o la adopción.

ENFERMEDAD DE LAS TROMPAS DE FALOPIO

Si la histerosalpingografía sugiere alguna anormalidad de las trompas o de la cavidad uterina, o si la paciente tiene más de 35 años en el momento de la valoración inicial, se recomienda hacer una laparoscopia con lavado de las salpinges, a menudo con una histeroscopia. Aunque es posible intentar reconstruir las trompas si se encuentran anormalidades, ahora se prefiere realizar IVF. Estas pacientes tienen mayor riesgo de tener un embarazo ectópico.

ENDOMETRIOSIS

Aunque 60% de las mujeres con endometriosis leve o mínima puede embarazarse en un lapso de 1 año sin tratamiento, la resección o la ablación laparoscópicas parecen mejorar las tasas de concepción. El tratamiento médico de etapas avanzadas de endometriosis se enfoca en primera instancia en controlar los síntomas, pero no se ha demostrado que aumente las tasas de fertilidad. En casos de endometriosis

moderada o grave, la terapia conservadora está relacionada con tasas de embarazo de 50 y 39%, respectivamente, en comparación con tasas de 25 y 5% sólo con observación. En algunos pacientes la IVF puede ser el tratamiento de elección.

ESTERILIDAD POR FACTOR MASCULINO

Las opciones disponibles para tratar la esterilidad por factor masculino se han expandido en gran medida en los últimos años **(cap. 384)**. El hipogonadismo secundario se trata de manera sencilla con gonadotropinas o GnRH en pulsos, cuando está disponible. Las técnicas *in vitro* proporcionan nuevas oportunidades a pacientes con trastornos testiculares primarios y alteraciones del transporte del semen. La elección del tratamiento inicial depende de la concentración de espermatozoides y su motilidad. A los varones con esterilidad leve por factor masculino (conteo de espermatozoides de 15 a 20×10^6/mL y motilidad normal) se les maneja de manera conservadora. El tratamiento de la esterilidad moderada por factor masculino (de 10 a 15×10^6 células/mL y motilidad de 20 a 40%) inicia con IUI sola o con inducción de la ovulación en la pareja, sin embargo, se puede requerir de IVF con inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*) o sin ella. En varones con defectos graves (conteo $<10 \times 10^6$ células/mL y motilidad de 10%) se efectúa IVF con ICSI o se acude a un donador de esperma. Si se realiza ICSI por azoospermia debida a ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes, es necesario realizar pruebas genéticas y proporcionar terapia debido al riesgo de padecer fibrosis quística.

TECNOLOGÍA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El desarrollo de tecnología de reproducción asistida (ART, *assisted reproductive technology*) ha alterado de manera dramática el tratamiento de la esterilidad tanto masculina como femenina. La IVF se indica a pacientes con muchas causas de esterilidad imposibles de tratar de manera exitosa con métodos más conservadores. La IVF o la ICSI a menudo son los tratamientos de elección en parejas con esterilidad por factor masculino significativo o enfermedad de las trompas de Falopio, mientras que en pacientes con falla ovárica prematura y en mujeres en edad reproductiva avanzada se elige realizar IVF con donadoras de ovocitos. Las tasas de éxito son influenciadas por la causa de esterilidad y la edad y varían de 48% en mujeres <35 años de edad a ≤10% en mujeres >40 años de edad. En Estados Unidos los índices de embarazo asistido son mayores en mujeres de raza blanca que en mujeres de raza negra o asiática, o de ascendencia hispana. Aunque a menudo es eficaz, la IVF es costosa y requiere monitorización cuidadosa de la inducción de la ovulación y técnicas cruentas, incluyendo la aspiración de múltiples folículos. La IVF está asociada con un riesgo significativo de gestación múltiple, en especial en mujeres mayores de 35 años de edad (en quienes la tasa puede ser de hasta 30%). Sin embargo, gracias a las técnicas más avanzadas y al hecho de reconocer el riesgo que representa el embarazo incluso gemelar se han adoptado normas específicas para la edad en varias clínicas, con lo que ha disminuído considerablemente la tasa de gemelos (<25%) y los demás nacimientos múltiples de alto orden.

ANTICONCEPCIÓN

Sólo 15% de las parejas estadounidenses refiere haber tenido relaciones sexuales sin protección en los últimos 3 meses. No obstante, a pesar de la amplia disponibilidad y el uso frecuente de una variedad de métodos anticonceptivos eficaces, cerca de la mitad de los nacimientos en Estados Unidos es resultado de embarazos no planeados. Aproximadamente 33% de éstos es resultado del uso incorrecto o el fracaso del método anticonceptivo y >50% termina en un aborto inducido. El número de embarazos no planeados es mayor en mujeres latinas que en mujeres blancas y las que tienen mayor tasa de embarazos son las mujeres negras. Los embarazos en adolescentes siguen representando un problema grave de salud pública en Estados Unidos, donde se observan >1 millón de embarazos no planeados cada año, cifra mucho mayor que en otros países desarrollados. No obstante, se están observando cambios en las conductas de los adolescentes, quienes están utilizando más los anticonceptivos en el primer encuentro sexual y en el más reciente.

CONSIDERACIONES GENERALES

El uso de algún método anticonceptivo en mujeres de 15-49 años de edad que se encontraban casadas o en unión libre se duplicó en el mundo de 36% en 1970 a 64% en 2015. El número absoluto de mujeres casadas que utiliza algún método anticonceptivo ascenderá hasta cerca de 800 millones hacia el 2030. No obstante, aún existen necesidades sin resolver de planificación familiar cuando menos en 10% de la población en la mayor parte de las regiones del mundo.

De los métodos anticonceptivos existentes **(cuadro 389-1)**, más de 50% de las parejas utiliza alguna variedad reversible y en el último decenio se incrementó considerablemente el uso de los métodos de largo plazo como el IUD. Más de 33% de las parejas utiliza la esterilización (ya sea femenina o masculina) como método permanente de anticoncepción. La interrup-

CUADRO 389-1 Eficacia de los distintos métodos anticonceptivos

MÉTODO ANTICONCEPTIVO	EFICACIA TEÓRICA (%)	EFICACIA REAL (%)	USO CONTINUO AL AÑO (%)	USO DEL MÉTODO POR MUJERES ESTADOUNIDENSES CON RIESGO DE UN EMBARAZO NO PLANEADO (%)
Ninguno	15	15		10
Ritmo	96	76	47	1.2
Coito interrumpido	96	78	46	4.4
Métodos de barrera:				
Condones	98	82	43	13.7
Diafragma	94	82	57	2
Espermicidas	82	72	43	1
Esterilización				
Femenina	99.5	99.5	100	22.6
Masculina	99.5	99.9	100	7.4
Dispositivo intrauterino				9.3
T de cobre	99.4	99.8	85	
Con liberación de progestágeno	99.8	99.8	88	
Anticonceptivos hormonales				
Combinados y a base de protestágenos	99.7	91	67	23.3
Parche transdérmico	99.7	91	67	0.5
Anillo vaginal	99.7	91	67	1.8
Implante				1.2
Depo-Provera	99.8	94	56	
Nexplanon	99.5	99.5	84	
Anticonceptivo del día siguiente				0.3

Adaptado de J Trussell y col: Contraceptive Efficacy, en *Contraceptive Technology*, 20a. ed, RA Hatcher y col (eds). New York, Ardent Media, 2011; CDC. NCHS National Survey of Family Growth, 2011-2013; J Jones, WD Mosher, K Daniels: Current contraceptive use in the United States, 2006-2010 and changes in patterns of use since 1995, National Health Statistics Reports, 2012, No. 60, http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr060.pdf; y NE Brigisson y col: Preventing unintended pregnancy: The contraceptive CHOICE project in review. J Womens Health (Larchmt) 24:349, 2015.

ción del embarazo es relativamente inocua cuando la realiza un profesional santiario, pero rara vez es la opción de elección.

Ningún método anticonceptivo es ideal, pero todos son más inocuos que llevar un embarazo al término. La eficacia de determinado método anticonceptivo no sólo depende de la eficacia del método mismo. Las discrepancias entre la eficacia teórica y real subraya la importancia de la educación y la adherencia de los pacientes al considerar los diversos métodos anticonceptivos (cuadro 389-1). El uso de los distintos métodos de anticoncepción se estratifica por raza/etnia, donde las mujeres blancas utilizan más anticonceptivos orales y las latinas recurren más a los anticonceptivos reversibles de acción prolongada (LARC, *long-acting reversible contraceptive*). Para los anticonceptivos orales, el índice de abandono es mayor entre as mujeres negras, mientras que no existen diferencias en cuanto a los métodos LARC. Es esencial conocer las ventajas y las desventajas de cada anticonceptivo para aconsejar a un individuo sobre los métodos que son más seguros y consistentes con su estilo de vida. La OMS cuenta con literatura extensa sobre planificación familiar y está disponible para los médicos y los pacientes en Internet. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) también proporcionan fuentes similares para determinar la elegibilidad médica. A continuación se revisan las consideraciones para el uso de métodos anticonceptivos en personas obesas y después de una cirugía bariátrica.

MÉTODOS DE BARRERA

Los anticonceptivos de barrera (como el preservativo, el diafragma y el capuchón cervicouterino) y los espermicidas son muy accesibles, reversibles y tienen menos efectos secundarios que los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, su eficacia depende en gran medida de la adherencia al tratamiento y del uso adecuado (cuadro 389-1). Una gran ventaja de los anticonceptivos de barrera es la protección que confieren contra infecciones de transmisión sexual (STI; *sexually transmitted infections*) **(cap. 131)**. Su uso adecuado reduce el riesgo de contraer el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), gonorrea, uretritis no gonocócica y herpes genital, quizá en parte debido al uso concomitante de espermicidas. Los preservativos de barrera naturales son menos efectivos que los hechos de látex, mientras que los lubricantes manufacturados con derivados del petróleo son capaces de degradar los preservativos y disminuir su capacidad para prevenir infecciones por el VIH. Los métodos de barrera disponibles para mujeres son el diafragma, el capuchón cervicouterino y la esponja. Existe evidencia de que el diafragma es más efectivo cuando se combina con un espermicida. Los dos últimos son menos eficaces que el primero; además se ha reportado que en raras ocasiones el uso del diafragma y de la esponja provoca síndrome de choque tóxico.

ESTERILIZACIÓN

La esterilización es el método anticonceptivo que eligen con mayor frecuencia varones fértiles y mujeres nulíparas mayores de 30 años de edad (cuadro 389-1). Es un procedimiento que impide la fertilización mediante obstrucción quirúrgica de las trompas de Falopio en mujeres o de los vasos deferentes en varones. Aunque la vasectomía y la ligadura de trompas son potencialmente reversibles, estos procedimientos se consideran como permanentes y no deben realizarse sin asesorar a los pacientes.

Se han desarrollado muchos métodos muy efectivos para la *ligadura de las trompas de Falopio*, con una tasa acumulativa de gravidez en 10 años de 1.85 por cada 100 mujeres. No obstante, cuando hay fertilización el riesgo de embarazo ectópico puede ser hasta de 30%. La tasa de éxito de la reanastomosis de las salpinges depende del método de ligadura utilizado, pero incluso después de un procedimiento de reanastomosis exitoso, el riesgo de embarazo ectópico sigue siendo alto. El uso de la salpingectomía aumentó a 33% gracias a la evidencia, demostrando que el cáncer ovárico proviene de células displásicas en las salpinges. Se ha utilizado la esterilización histeroscópica, especialmente en mujeres con adherencias pélvicas y otras comorbilidades. El *essure* es el producto comercial más utilizado y comprende la inserción de una doble espiral de níquel y titanio que genera fibrosis tubaria. La información revela una tasa muy baja de embarazos no planeados (1.5 por 1 000 mujeres) una vez que se confirma su colocación correcta por medio de ultrasonido y/o HSG. Aunque todavía existe, la U.S. Drug Food and Drug Administration (FDA) emitió una advertencia de recuadro negro en el 2015 a causa de varias notificaciones de dolor prolongado, hemorragia anormal y reacciones alérgicas. La quinacrina intrauterina también es efectiva y se ha utilizado durante varios años en lugares de bajos recursos. La *vasectomía* es una cirugía ambulatoria muy efectiva y de bajo riesgo. La técnica sin bisturí, utilizada en Estados Unidos, tiene menos complicaciones, pero no ha sido aceptada en todo el mundo. La azoospermia dilata hasta 2-6 meses y es necesario utilizar algún otro método anticonceptivo hasta obtener dos eyaculaciones sin espermatozoides comprobando la esterilidad. La información actual indica que la reanastomosis restablece la fertilidad en 50-70% de los hombres, pero la tasa de éxito disminuye con el tiempo después de la vasectomía y recibe la influencia de otros factores como la formación de anticuerpos antiespermatozoides, lo que sucede en 60-80% de los hombres.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los IUD inhiben el embarazo por medio de su efecto espermicida (IUD de cobre) o inhibiendo la ovulación (dispositivos con progestágenos). Los IUD ofrecen un alto grado de eficacia sin efectos metabólicos generalizados ni la necesidad de motivación constante para garantizar su efectividad una vez que ha sido instalado. Se utilizan más en Europa y Canadá (33%), pero su uso está aumentando en otras regiones del mundo, incluido Estados Unidos. El IUD no se debe utilizar en mujeres con riesgo elevado de padecer una STI o endocarditis bacteriana. Los IUD que contienen progestágenos están contraindicados en mujeres con cáncer de mama. No siempre son efectivos en mujeres con leiomiomas uterinos puesto que éstos modifican el tamaño o forma de la cavidad uterina. El uso del IUD se acompaña de un flujo menstrual más abundante, pero este problema es menos pronunciado con el IUD que libera progestágenos.

MÉTODOS HORMONALES

Anticonceptivos orales Por su facilidad de uso y eficacia, los anticonceptivos orales son el método hormonal que más se utiliza. Ellos actúan al suprimir la ovulación, cambiar la consistencia del moco cervicouterino y alterar el endometrio. Las fórmulas actuales contienen estrógenos y progestágenos sintéticos. Los componentes estrogénicos de las píldoras anticonceptivas son el etinilestradiol o el mestranol (el cual se metaboliza a etinilestradiol). Se utilizan múltiples progestágenos sintéticos. La noretindrona y sus derivados se usan en muchas fórmulas. Dosis bajas de norgestimato y las progestinas más recientes (de tercera generación como el desogestrel, el gestodeno y la drospirenona) tienen efectos menos androgénicos; el levonorgestrel parece ser el más androgénico de las progestinas y es imperativo evitar su uso en pacientes con hiperandrogenismo. Las tres formulaciones principales de anticonceptivos orales son 1) combinaciones de estrógenos y progestinas en dosis fijas, 2) mezclas de progestinas y estrógenos fásicos y 3) progestinas individuales. Cada una de estas fórmulas se administra diariamente durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin medicación durante la cual, por lo general, ocurre la menstruación. En Estados Unidos está aprobado el uso de dos anticonceptivos orales de administración prolongada; Seasonale es una preparación que se administra durante 3 meses, de los cuales 84 días incluyen medicación activa y 7, placebo, mientras que Lybrel es una fórmula de dosificación continua. Las dosis actuales de etinilestradiol oscilan entre 10 y 50 μg. No obstante, las indicaciones de dosis de 50 μg son poco usales y la mayoría de las fórmulas contiene de 20 a 35 μg de etinilestradiol. La concentración limitada de estrógenos y progestinas que contienen las píldoras de segunda y tercera generaciones ha disminuido tanto los efectos secundarios como los riesgos asociados con el uso de anticonceptivos orales **(cuadro 389-2)**. Es importante recordar a las pacientes que deben tomar de forma rigurosa las pastillas como se indica, debido al riesgo potencial de ovulación con las dosis actuales, lo que resulta especialmente importante en las mujeres obesas. Los efectos secundarios, como hemorragia intermenstrual, amenorrea, hipersensibilidad mamaria y aumento de peso a menudo responden a un cambio de la presentación. El uso de anticonceptivos orales se ha vinculado con mayor riesgo de padecer cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares (infarto del miocardio, apoplejía, tromboembolia venosa [VTE, *venous thromboembolism*], pero el riesgo excesivo absoluto es muy bajo. El riesgo de VTE es mayor con progestágenos de tercera generación que con los de segunda y el riesgo de apoplejía y VTE también es mayor con drospirenona (aunque no ciproterona). De nuevo, el riesgo excesivo absoluto es pequeño. Además de ser anticonceptivos altamente efectivos, las combinaciones de estrógenos y progestágenos se utilizan para el tratamiento de la amenorrea y oligomenorrea y las presentaciones de uso continuo se utilizan mucho para el tratamiento del síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual, la jaqueca menstrual, los leiomiomas y la endometriosis.

La minipíldora, que contiene microdosis sólo de progestina, es menos efectiva para impedir la gravidez, con una tasa de dos a siete por cada 100 años-mujer. No obstante, puede ser apropiada para mujeres con riesgo importante de desarrollar enfermedades cardiovasculares o en pacientes incapaces de tolerar los estrógenos sintéticos.

Métodos alternativos El *parche anticonceptivo semanal* (Ortho Evra) disponible que tiene una eficacia similar a la de los anticonceptivos orales.

CUADRO 389-2 Contraindicaciones de los anticonceptivos orales y riesgo de padecer enfermedades

Contraindicaciones
Absolutas
Mujeres ≥35 años de edad que fuman ≥15 cigarrillos diarios
Cardiopatía isquémica conocida o factores de riesgo múltiples de enfermedad cardiovascular (edad avanzada, tabaquismo, diabetes e hipertensión)
Episodio tromboembólico, apoplejía o mutaciones trombógenas previas
Valvulopatía cardiaca complicada
Trasplante de órgano sólido complicado
Hipertensión (sistólica ≥160 mm Hg o diastólica ≥100 mm Hg)
Lupus eritematoso generalizado (anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos)
Cirrosis, adenoma hepático o hepatoma
Embarazo y puerperio inmediato (<21 días)
Hemorragia uterina anormal no diagnosticada
Relativas
Hipertensión (controlada o sistólica 140-159 o diastólica 90-99)
Mujeres que reciben anticonvulsivos
Mujeres después de una cirugía bariátrica (técnica que provoca malabsorción)
Riesgo de padecer ciertas enfermedades
Elevado
Angiopatía coronaria: mayor en fumadoras >35 años; sin relación con el tipo de progestágeno
Hipertensión: riesgo relativo de 1.8 (usuarias actuales) y 1.2 (usuarias previas)
Trombosis venosa: riesgo relativo ~4; puede ser mayor con los progestágenos de tercera generación, drospirenona y parches; aumenta con la obesidad (el riesgo es diez veces mayor que en mujeres no obesas, sin OCP); mucho mayor con factor V de Leiden o mutaciones en el gen de la protrombina
Apoplejía: ligeramente mayor; su vínculo con la jaqueca no está claro
Trombosis venosa cerebral: riesgo relativo de ~13-15; sinergia con mutaciones en el gen de la protrombina
Carcinoma cervicouterino: riesgo relativo de 2-4
Cáncer de mama: a veces aumenta el riesgo, especialmente en portadoras de *BRCA1* y posiblemente *BRCA2*
Reducido
Cáncer de ovario: riesgo reducido 50%
Cáncer endometrial: riesgo reducido 40%

OCP, anticonceptivos orales.

Cerca de 2% de los parches no logra adherirse, y un porcentaje similar de mujeres tiene reacciones cutáneas. La eficacia es menor en personas que pesan más de 90 kg. La cantidad de estrógenos liberada puede ser comparable a la de un anticonceptivo oral con 40 μg de etinilestradiol, lo cual eleva la probabilidad de desarrollar una VTE. Con base en lo anterior, es importante valorar los beneficios potenciales en mujeres incapaces de usar otros métodos de manera exitosa. La *inyección anticonceptiva mensual de estrógenos y progestágenos* (Lunelle) es muy eficaz (con una tasa de fracaso menor a 0.2% en el primer año), pero puede ser menos eficiente en mujeres obesas. Su administración está asociada con sangrado irregular que disminuye con el transcurso del tiempo. La fertilidad se recupera con rapidez después de la suspensión de su uso. También hay disponible un *anillo vaginal mensual* (NuvaRing) que puede dejarse colocado durante las relaciones sexuales. La tasa de fracaso es muy baja (0.7% en 12 meses de uso). La ovulación se recupera en el primer ciclo después de que se retira de la vagina.

Anticonceptivos de uso a largo plazo La administración de progestinas a largo plazo inhibe en primera instancia la ovulación e induce cambios en el endometrio y el moco cervicouterino, dificultando así la implantación y el transporte del esperma. Las inyecciones de acetato de medroxiprogesterona (DMPA, *depot medroxyprogesterone acetate*) de acción prolongada (Depo-Provera), la única forma inyectable disponible en Estados Unidos, son efectivas durante 3 meses, sin embargo la fertilidad después de su interrupción en ocasiones se retrasa de 12 a 18 meses. La hemorragia irregular es frecuente al principio con la amenorrea en casi 70% de las usuarias a los 2 años. Casi 2% de las mujeres la suspende por aumento de peso. El Nexplanon es un implante hormonal que libera lentamente el progestágeno etonogestrel y ha sido aprobado por la FDA para usarlo durante 3 años. Se acompaña de hemorragia no programada, pero la tasa de persistencia es elevada y la ovulación se restablece rápidamente una vez que se extrae. Ambos tipos de anticonceptivos son especialmente buenos para mujeres en quienes está contraindicado un método con estrógenos (p. ej., exacerbación de la jaqueca, anemia drepanocítica, fibromas). La DMPA induce en ocasiones osteopenia y está contraindicada en las regiones donde la prevalencia del VIH es elevada por sus efectos potencialmente negativos sobre la regulación inmunitaria y la permeabilidad del aparato genital. El implante que contiene progestágeno carece de estos efectos secundarios. La DMPA y e Nexplanon están contraindicados en mujeres con cáncer de mama por la posibilidad teórica de los efectos secundarios que tienen los progestágenos sobre esta neoplasia.

ANTICONCEPTIVOS PARA USO DESPUÉS DEL COITO

La probabilidad de embarazo, sin considerar las etapas del ciclo menstrual, es de 8%. Aunque la posibilidad varía de manera significativa en relación a la proximidad a la ovulación y puede ser tan alta como 30%. En orden de eficacia, entre los métodos de anticoncepción que se utilizan después del coito se encuentran los siguientes:

1. Se ha informado que la inserción de un IUD de cobre en un periodo máximo de 5 días tiene una eficacia de 99 a 100% e impide el embarazo por su efecto espermicida; la inserción se realiza de manera rutinaria en clínicas de planeación familiar, pero se acompaña de mayor riesgo de dolor abdominal que otros métodos.
2. Las antiprogestinas orales (una sola dosis de 30 mg de acetato de ulipristal [de venta en todo el mundo] o una sola dosis de 600 mg de mifepristona [no disponible para esta indicación en Estados Unidos]) impiden el embarazo al retrasar o prevenir la ovulación; cuando se administran, de manera ideal dentro de las primeras 72 h (pero hasta 120 h después) posteriores a la relación sexual, tienen una eficacia de 98 a 99%; requieren prescripción médica.
3. El levonorgestrel (una sola dosis de 1.5 mg) retrasa o impide la ovulación y no es efectivo después de ésta; debe tomarse dentro de las 72 h siguientes a una relación sexual sin protección y tiene una eficacia que oscila entre 60 y 94%; está disponible sin receta médica.

Los regímenes de estrógenos y progestágenos combinados tienen una eficacia menor y ya no se recomiendan. No es necesaria una prueba de embarazo antes de usar métodos orales, sin embargo es importante excluir la gravidez antes de insertar un IUD. Los factores de riesgo para el fracaso de los regímenes orales incluyen proximidad estrecha a la ovulación y relaciones sexuales sin protección después de su uso. Además, hay una mayor posibilidad de embarazo en mujeres obesas o con sobrepeso que utilizan levonorgestrel como anticonceptivo después del coito y una mayor probabilidad en personas obesas que utilizan una antiprogestina.

IMPACTO DE LA OBESIDAD SOBRE LA ELECCIÓN DE UN MÉTODO ANTICONCEPTIVO

Cerca de un tercio de los adultos en Estados Unidos es obeso. Aunque dicha condición está relacionada con cierta reducción de la fertilidad, la vasta mayoría de las mujeres obesas puede procrear. El riesgo de complicaciones asociadas con el embarazo es mayor en mujeres obesas. La anticoncepción intrauterina puede ser más efectiva que los métodos orales o transdérmicos en mujeres obesas. Las normas de la OMS no mencionan restricciones (clase 1) para el uso de anticonceptivos intrauterinos, DMPA y píldoras sólo con progestinas en mujeres obesas (con un BMI mayor o igual a 30) en ausencia de problemas médicos coexistentes. Por otra parte, los métodos que contienen estrógenos (píldoras, parches y el anillo) se consideran como de clase 2 (las ventajas por lo general superan los riesgos tanto teóricos como los demostrados) debido a la mayor probabilidad de experimentar una enfermedad tromboembólica. No hay restricciones para el uso de ningún método anticonceptivo después de procedimientos de cirugía bariátrica restrictivos, pero los anticonceptivos orales que contienen progestinas (combinados o como agentes monoterapéuticos) son relativamente menos efectivos después de procedimientos relacionados con malabsorción.

LECTURAS ADICIONALES

Birgisson NE *et al.*: Preventing unintended pregnancy: The contraceptive CHOICE project in review. J Womens Health (Larchmt) 24:349, 2015.

Broughton DE, Moley KH: Obesity and female infertility: Potential mediators of obesity's impact. Fertil Steril 107:840, 2017.

Curtis KM, Peipert JF: Long-acting reversible contraception. N Engl J Med 376:461, 2017.

Donnez J, Dolmans M-M: Fertility preservation in women. N Engl J Med 377:1657, 2017.

Jackson AV *et al.*: Racial and ethnic differences in contraception use and obstetric outcomes: A review. Semin Perinatol 41:273, 2017.

Lee JK, Schwartz EB: The safety of available and emerging options for emergency contraception. Expert Opinion on Drug Safety 16:1163, 2017.

Morch LS *et al*.: Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. N Engl J Med 377:2228, 2017.

Simmons KB, Elelman AB: Hormonal contraception and obesity. Fertil Steril 106:1282, 2016.

Steiner AZ *et al*.: Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. JAMA 318:1367, 2017.

Tepper NK *et al*.: Update to CDC's U.S. medical eligibility Criteria for contraceptive use, 2016: Revised recommendations for the use of hormonal contraception among women at high risk for HIV infection. MMWR 66: 990, 2017.

390 Disfunción sexual

Kevin T. McVary

La disfunción sexual masculina afecta a 10 a 25% de los varones de mediana edad y ancianos. La disfunción sexual femenina ocurre con una frecuencia similar. Los cambios demográficos, la gran aceptación de los tratamientos recientes y una mayor conciencia de la disfunción sexual entre los pacientes y la sociedad han dado lugar a un mayor número de diagnósticos y un aumento del gasto de los servicios de salud en el tratamiento de este trastorno frecuente. La salud sexual y la satisfacción con la vida sexual son aspectos importantes de la calidad de vida para muchos individuos, lo que incluye a aquellos con mala salud. Muchos pacientes se muestran renuentes a iniciar el análisis de su vida sexual, por lo que los médicos deben atender este tema de forma directa para obtener antecedentes de disfunción sexual. La valoración específica de la salud sexual debe ser parte sistemática de las valoraciones clínicas.

DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA

FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA SEXUAL MASCULINA

La función sexual masculina normal requiere: 1) libido conservada, 2) capacidad para lograr y mantener la erección del pene, 3) eyaculación y 4) detumescencia. El término *libido* se refiere al deseo sexual, en el que influyen estímulos visuales, olfatorios, táctiles, auditivos, hormonales y de la imaginación. Los esteroides sexuales, en particular la testosterona, potencian la libido, que puede estar disminuida por trastornos hormonales, psiquiátricos o por fármacos.

La tumescencia del pene que produce la erección depende de un aumento del flujo sanguíneo en el interior de la red lagunar, que se acompaña de una relajación total de las arterias y del músculo liso de los cuerpos cavernosos. La microarquitectura de los cuerpos cavernosos se compone de una masa de músculos de fibras lisas (trabéculas) la cual contiene una red de vasos con revestimiento endotelial (espacios lagunares). La compresión subsiguiente del músculo liso trabecular contra la túnica albugínea fibroelástica causa el cierre pasivo de las venas emisarias y la acumulación de sangre en los cuerpos cavernosos. Si la erección es completa y el mecanismo valvular funciona adecuadamente, los cuerpos cavernosos se transforman en cilindros no comprimibles de los que no escapa la sangre.

El sistema nervioso central (SNC) ejerce una influencia importante, ya sea al estimular o al antagonizar las vías medulares que median la función eréctil y la eyaculación. La respuesta eréctil está mediada por una combinación de inervación central (psicógena) y periférica (reflexógena). Los nervios sensoriales que se originan en receptores ubicados en la piel del pene y en el glande convergen para formar el nervio dorsal del pene, que se dirige a los ganglios de las raíces dorsales S2 a S4 por el nervio pudendo. Las fibras nerviosas parasimpáticas que llegan al pene nacen en las neuronas de las columnas mediolaterales de los segmentos medulares S2 a S4. La inervación simpática tiene su origen en los segmentos medulares T11 a L2 y descienden por el plexo hipogástrico.

El estímulo nervioso sobre el tono del músculo liso es esencial para iniciar y mantener la erección. También hay una interacción compleja entre las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos y la capa de células endoteliales que yace por arriba **(fig. 390-1*A*)**. El óxido nítrico es un vasodilatador que favorece la erección y es antagonizado por la endotelina-1 (ET-1) y la Rho cinasa, que median la vasoconstricción. Es la enzima óxido nítrico sintetasa la que sintetiza el óxido nítrico a partir de L-arginina y es liberado por la inervación autónoma no adrenérgica no colinérgica (NANC), para actuar a nivel postsináptico sobre las células del músculo liso. El óxido nítrico aumenta la producción de 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico ([GMP, *guanosine monophosphate*] cíclico), que provoca relajación del músculo liso **(fig. 390-1*B*)**. El GMP cíclico es descompuesto en forma gradual por la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5, *phosphodiesterase type 5*). Los inhibidores de la PDE-5, como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo mantienen la erección porque disminuyen la degradación del GMP cíclico **(fig. 390-2)**. Sin embargo, si no se produce cierta cantidad de óxido nítrico, la administración de un inhibidor de la PDE-5 no es eficaz ya que el fármaco facilita, pero no activa, la cascada enzimática inicial. Además del óxido nítrico, en el interior del tejido cavernoso se sintetizan prostaglandinas vasoactivas (PGE_1, $PGF_{2\alpha}$), que aumentan las concentraciones de monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico y que también relajan las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos.

El sistema nervioso simpático estimula la *eyaculación* e induce la contracción del epidídimo, los vasos deferentes, las vesículas seminales y la próstata, lo que hace que el líquido seminal penetre en la uretra. Después de la emisión del líquido seminal se producen contracciones rítmicas de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso y esto origina la eyaculación. Esto se continúa con la expulsión, que se caracteriza por contracciones rítmicas estereotípicas de los músculos estriados perineales, que ocasionan la expulsión forzada de semen con el cuello vesical cerrado. Esta emisión y expulsión seminales son controladas por centros somáticos del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) y por centros espinales somáticos, respectivamente. La sincronización entre los centros del sistema nervioso autónomo y somáticos espinales es coordinado por interneuronas que forman un generador espinal de la eyaculación, que está presente en mamíferos, incluido el hombre.

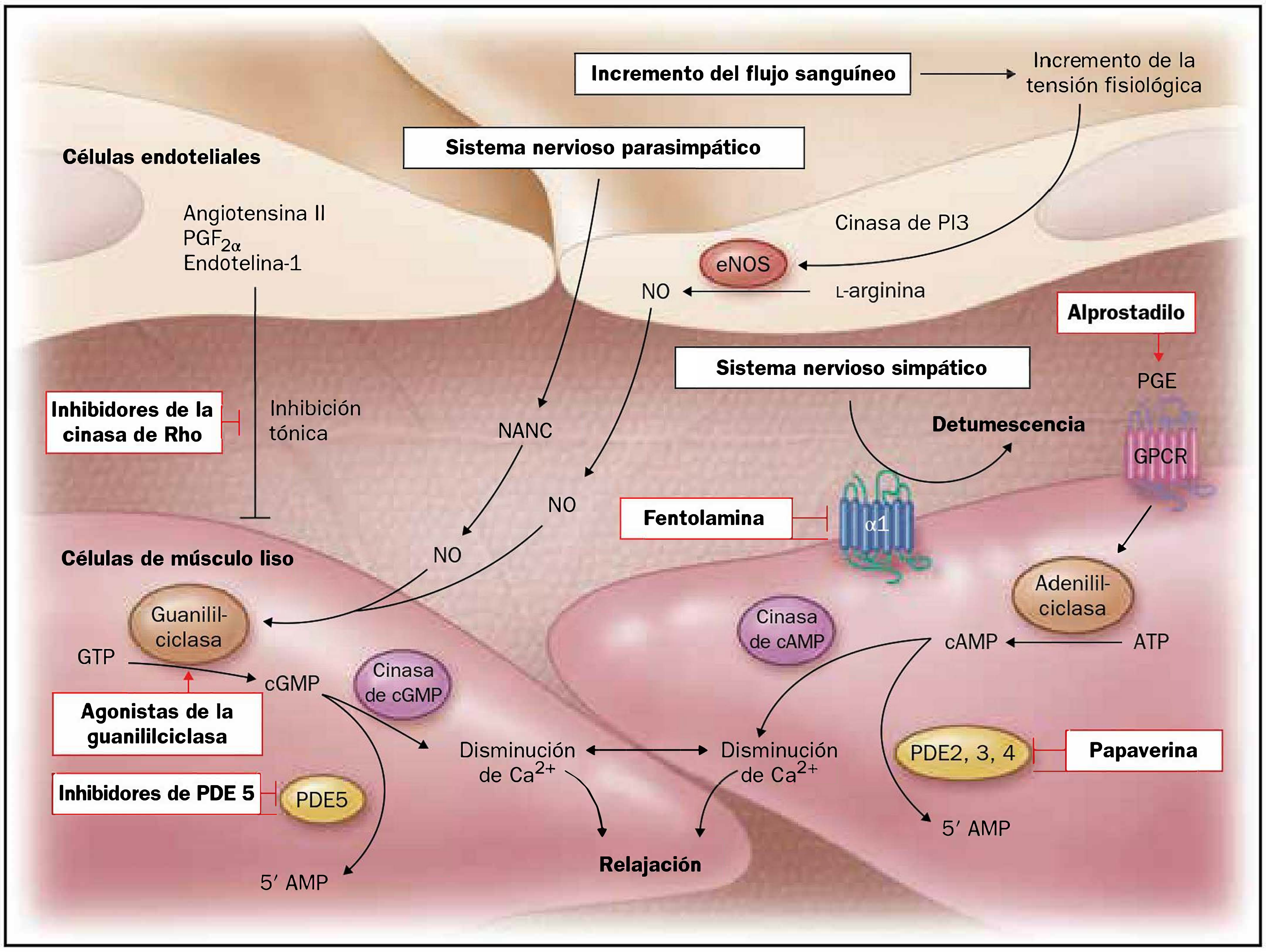
En general, la *eyaculación precoz* guarda relación con la ansiedad o con un comportamiento adquirido y puede tratarse con técnicas psicológicas para modificar la conducta o con fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). La *eyaculación retrógrada* se produce cuando no se cierra el esfínter uretral interno. Se presenta en varones diabéticos o después de intervenciones quirúrgicas que afectan el cuello de la vejiga.

La *detumescencia* es mediada por noradrenalina proveniente de los nervios simpáticos, la endotelina generada en la superficie vascular y la contracción del músculo liso inducida por los receptores adrenérgicos alfa postsinápticos, así como la activación de Rho cinasa. Estos fenómenos aumentan el flujo venoso y restablecen el estado de flacidez. Las fugas venosas pueden ocasionar detumescencia prematura y se deben a la relajación insuficiente del músculo liso de los cuerpos cavernosos más que a un defecto anatómico específico. Se denomina *priapismo* a la erección persistente y dolorosa y puede relacionarse con drepanocitosis, estados de hipercoagulabilidad, lesión de la médula espinal o inyección de vasodilatadores en el pene.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Epidemiología La ED (*erectile dysfunction*) no se considera parte normal del proceso de envejecimiento. No obstante, se relaciona con algunos cambios fisiológicos y psíquicos propios de la senectud. El *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), por medio de una encuesta realizada entre varones de 40 a 70 años de edad, mostró que 52% de los que contestaron expresó cierto grado de ED. Había ED completa en 10% de los encuestados, ED moderada en 25% y ED mínima en 17%. La incidencia de ED moderada o grave era más del doble entre los varones de 40 a 70 años. En el *National Health and Social Life Survey* (NHSLS), que incluyó una muestra representativa de varones y mujeres de 18 a 59 años de edad, 10% de los varones declaró que no podía mantener una erección (lo que concuerda con la proporción de varones con ED grave en el MMAS). La incidencia más alta correspondió a varones del grupo de 50 a 59 años (21%) y a los de clase económica baja (14%), divorciados (14%) y de menor nivel cultural (13%).

La incidencia de ED es mayor entre varones con algunas enfermedades, como diabetes mellitus, obesidad, síntomas de las vías urinarias bajas a consecuencia de hiperplasia prostática benigna (BPH, *benign prostatic hyperplasia*), cardiopatía, hipertensión, concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) y enfermedades que tienen que ver con inflamación sistémica general (p. ej., artritis reumatoide). La enfermedad cardiovascular y la disfunción eréctil comparten las mismas causas y fisiopatología (es decir, disfunción endotelial) y la magnitud de la ED es directamente proporcional a la gravedad de la primera. Por



A

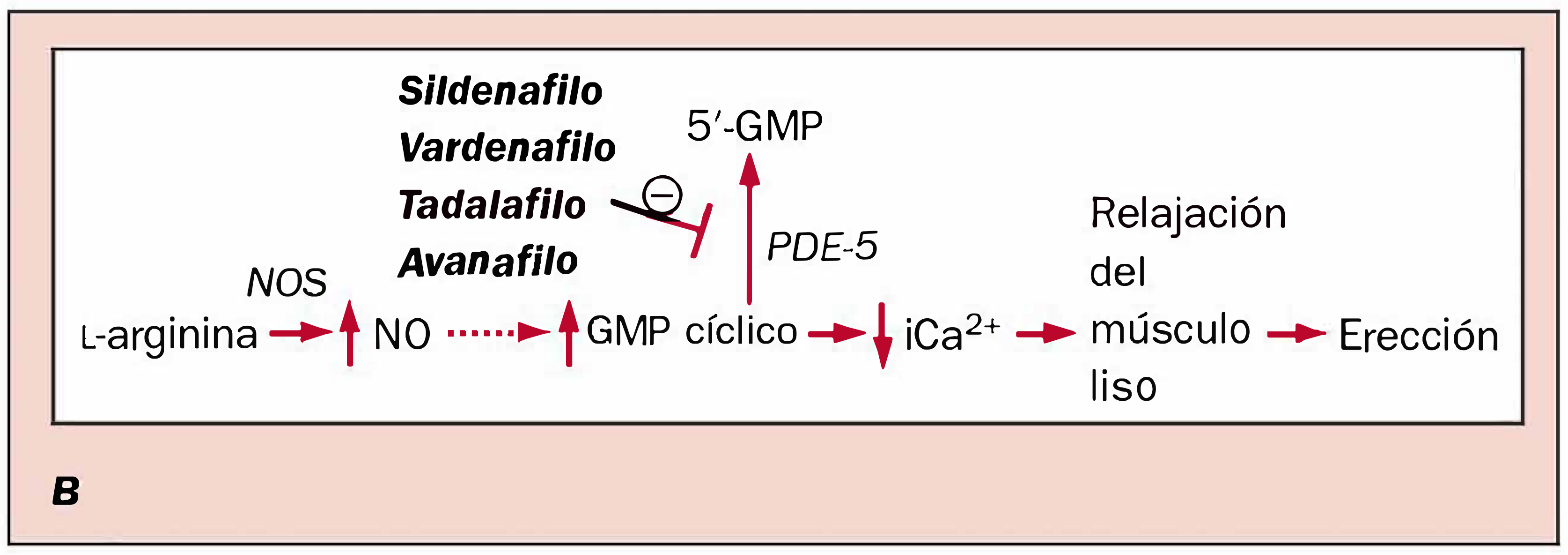


FIGURA 390-1 Vías que regulan la relajación del músculo liso y la erección del pene. ***A.*** Los estímulos eferentes del sistema nervioso parasimpático favorecen la relajación de los sinusoides de los senos cavernosos en dos formas, ambas mediante el incremento de la concentración de óxido nítrico (NO) en las células de músculo liso. En primer lugar, el NO es el neurotransmisor en las fibras no adrenérgicas, ni colinérgicas (NANC); en segundo lugar, la estimulación de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), mediante estímulos colinérgicos, causa incremento de la producción de NO. El NO producido en el endotelio se difunde hacia las células de músculo liso y disminuye la concentración intracelular de calcio a través de una vía mediada por el monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), lo que ocasiona relajación. Un mecanismo aparte que disminuye la concentración intracelular de calcio es mediado por el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Con el incremento del flujo sanguíneo en los cuerpos cavernosos, así como el incremento de las concentraciones del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la liberación de NO endotelial se sostiene aún más a través de la vía de la fosfatidilinositol cinasa 3 (PI3). Los tratamientos activos (cuadros rojos) consisten en fármacos que afectan la vía de cGMP (inhibidores de la fosfodiesterasa [PDE] tipo 5 y agonistas de la ciclasa de guanililo), la vía de cAMP (alprostadilo) o ambas vías (papaverina) junto con mediadores del tono neural (fentolamina e inhibidores de la cinasa de Rho). Los fármacos que se han creado incluyen agonistas de la ciclasa de guanililo (para evitar la necesidad de NO endógeno) e inhibidores de la cinasa de Rho (para inhibir la contracción tónica de las células de músculo liso mediada por endotelina). α_1, receptor adrenérgico α; GPCR, receptores acoplados a la proteína G; GTP, trifosfato de guanosina; PGE, prostaglandina E; PGF, prostaglandina F. ***B.*** Vías bioquímicas para la síntesis y acción de NO. El sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo incrementan la función eréctil porque inhiben la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), con lo que se conservan altas las concentraciones de 3′,5′-monofosfato de guanosina (GMP cíclico). iCa^{2+}, calcio intracelular; NOS, sintetasa de óxido nítrico. *(Parte A tomada de K McVary: N Engl J Med 357:2472, 2007; con autorización.)*

tanto, la disfunción eréctil constituye un "síntoma centinela" en los pacientes con enfermedad cardiovascular y vasculopatía periférica ocultas.

El tabaquismo es un factor de riesgo grave en la aparición de ED. Otros factores son los fármacos administrados para la diabetes o las enfermedades cardiovasculares (véase más adelante). Se observa mayor incidencia de ED en varones sometidos a radioterapia o después de cirugía por cáncer de próstata y en aquellos que tienen lesiones de la porción baja de la médula espinal. Entre las causas psicológicas de la disfunción están depresión, ira, estrés por desempleo u otras causas relacionadas a éste.

Fisiopatología Hay tres mecanismos básicos que pueden ocasionar ED: 1) incapacidad para iniciar la erección (causa psicógena, endocrina o neurógena); 2) insuficiencia de llenado (arteriógena), o 3) imposibilidad de almacenar un volumen de sangre suficiente en la red lagunar (disfunción venooclusiva). Estas causas no son excluyentes entre sí y en muchos pacientes los factores que contribuyen a la aparición de ED son múltiples. Por ejemplo, la disminución de la presión de llenado en ocasiones provoca una fuga venosa. El factor psicógeno a menudo coexiste con otros factores causales y siempre se debe considerar. La diabetes, la aterosclerosis y las causas relacionadas con fármacos ocasionan >80% de los casos de ED entre los varones ancianos.

Causas vasculares La causa orgánica más frecuente de ED es la alteración de los flujos sanguíneos aferente y eferente del pene. La arteriopatía aterosclerótica o traumática disminuye el flujo hacia los espacios lagunares, lo que da lugar a una rigidez menor y a la necesidad de mayor tiempo para conseguir la erección completa. Un flujo de salida venoso excesivo, aunque el flujo de entrada sea suficiente, también puede contribuir a dis-

FIGURA 390-2 Vías bioquímicas modificadas por los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo y avanafilo incrementan la función eréctil porque inhiben la PDE-5, con lo que se conservan altas las concentraciones de monofosfato cíclico de 3′,5′-guanosina (GMP cíclico). iCa^{2+}, calcio intracelular; NO, óxido nítrico; NOS, sintetasa de óxido nítrico.

función eréctil. Las alteraciones estructurales de los componentes fibroelásticos de los cuerpos cavernosos producen disminución de la distensibilidad y la imposibilidad para comprimir las venas de la túnica albugínea. Este trastorno puede deberse al envejecimiento, al mayor entrecruzamiento de las fibras de colágena inducido por glucosilación no enzimática, hipoxemia o alteraciones en la síntesis de colágena vinculadas a hipercolesterolemia.

Causas neurógenas Las enfermedades que afectan a la médula espinal sacra o a las fibras autónomas del pene impiden que el sistema nervioso relaje el músculo liso del pene, lo que conduce a ED. En los pacientes con lesión de la médula espinal, el grado de ED depende de la amplitud y del nivel de la lesión. Los individuos con lesiones incompletas o de la parte superior de la médula espinal tienen más probabilidades de mantener la capacidad de erección que los que sufren lesiones completas o de la parte inferior de la médula espinal. Si bien 75% de los enfermos con lesiones de la médula espinal presenta cierta capacidad eréctil, sólo 25% de ellos tiene erecciones aptas para la penetración. Otros trastornos neurológicos que a menudo se vinculan con ED son esclerosis múltiple y neuropatía periférica. La causa de esta última suele ser la diabetes o el alcoholismo. La cirugía de la pelvis puede causar ED por la rotura de la inervación autónoma.

Causas endocrinas Los andrógenos aumentan la libido, pero aún no se establece su participación exacta en la función eréctil. Los individuos con valores de testosterona compatibles con castración pueden lograr erecciones con estímulos visuales o sexuales. No obstante, tal parece que es importante tener concentraciones normales de testosterona para la función eréctil, en particular en los ancianos. El tratamiento con sustitución de andrógenos puede mejorar la función eréctil disminuida cuando es consecuencia de hipogonadismo; sin embargo, no es útil para la ED cuando las concentraciones de testosterona endógena son normales. El aumento de prolactina disminuye la libido porque suprime la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) y también disminuye la cantidad de testosterona. El tratamiento de la hiperprolactinemia con agonistas de la dopamina puede restablecer la libido y los valores de testosterona.

Diabetes La ED afecta a 35 a 75% de los varones diabéticos. Los mecanismos patológicos tienen relación principalmente con las complicaciones vasculares y neurológicas vinculadas con la enfermedad. Las complicaciones macrovasculares de la diabetes se relacionan sobre todo con la edad, en tanto que las microvasculares se vinculan con la duración de la diabetes y el grado de control glucémico (cap. 396). Los diabéticos también tienen cantidades reducidas de óxido nítrico sintetasa en el endotelio y en el tejido nervioso.

Causas psicógenas Hay dos mecanismos que contribuyen a inhibir las erecciones en la ED psicógena. En primer lugar, los estímulos psicógenos hacia la médula sacra pueden inhibir las respuestas reflexógenas y con ello, bloquear la activación del flujo eferente vasodilatador hacia el pene. En segundo lugar, un exceso de estimulación simpática en el paciente ansioso puede aumentar el tono del músculo liso del pene. Las causas más frecuentes de ED psicógena son la angustia por el desempeño, depresión, conflictos de pareja, pérdida de atracción, inhibición sexual, conflictos relacionados con las preferencias sexuales, abuso sexual en la infancia y miedo al embarazo o a enfermedades de transmisión sexual. Casi todos los pacientes con ED, incluso cuando hay una base orgánica evidente, presentan un componente psicógeno en reacción a la disfunción eréctil.

CUADRO 390-1 Fármacos vinculados con disfunción eréctil

CLASIFICACIÓN	FÁRMACOS Y DROGAS
Diuréticos	Tiazidas
	Espironolactona
Antihipertensivos	Antagonistas de los conductos del calcio
	Metildopa
	Clonidina
	Reserpina
	Bloqueadores β
	Guanetidina
Fármacos con acción en corazón e hipolipemiantes	Digoxina
	Gemfibrozil
	Clofibrato
Antidepresivos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
	Antidepresivos tricíclicos
	Litio
	Inhibidores de monoaminooxidasa
Tranquilizantes	Butirofenonas
	Fenotiazinas
Antagonistas de H_2	Ranitidina
	Cimetidina
Hormonas	Progesterona
	Estrógenos
	Corticosteroides
	Agonistas de GnRH
	Inhibidores de reductasa 5α
	Acetato de ciproterona
Citotóxicos	Ciclofosfamida
	Metotrexato
	Roferón-A
Anticolinérgicos	Disopiramida
	Anticonvulsivos
Drogas y estupefacientes	Etanol
	Cocaína
	Marihuana

GhRH, hormona liberadora de gonadotropinas.

Causas relacionadas con fármacos Se calcula que la ED inducida por fármacos (cuadro 390-1) afecta a 25% de los varones que reciben atención ambulatoria. Los efectos adversos del tratamiento farmacológico se suman, especialmente en los ancianos. Además del fármaco mismo, también contribuye a la disfunción sexual la enfermedad que se encuentra en tratamiento. Entre los antihipertensivos, los que con mayor frecuencia se han vinculado a ED son los diuréticos tiazídicos y los β bloqueadores. Con menos frecuencia se cita a los antagonistas de los conductos del calcio y a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Estos fármacos pueden actuar de forma directa en el organismo (p. ej., los antagonistas de los conductos del calcio) o de modo indirecto reduciendo la presión arterial pélvica, que es importante en la rigidez del pene. Es menos probable que los bloqueadores adrenérgicos α causen ED. Los estrógenos, los agonistas de la GnRH, los antagonistas H_2 y la espironolactona producen ED porque impiden la producción de gonadotropina o bloquean la acción andrógena. Los antidepresivos y antipsicóticos (en particular los neurolépticos, los tricíclicos y los SSRI) se asocian a problemas en la erección, eyaculación, orgasmo y en el deseo sexual. Entre los SSRI, la paroxetina y escitalopram se han asociado con disfunción sexual. El bupropión, nefazodona y mirtazapina parecen tener menos probabilidad de causar disfunción sexual. Se han

implicado a varias vías moleculares en los eventos sexuales adversos inducidos por antidepresivos. Se ha emitido la hipótesis de que la serotonina inhibe la respuesta sexual normal al disminuir el incremento de la libido mediado por dopamina, la excitación y la erección y al incrementar la liberación de prolactina. También se ha demostrado que los SSRI son inhibidores potentes de la síntesis de óxido nítrico.

Cuando hay un vínculo evidente entre el inicio de un fármaco y la aparición de ED, debe pensarse en administrar otros fármacos. De lo contrario, suele ser práctico tratar la ED sin cambiar de medicamentos, ya que puede resultar difícil establecer la relación causal de un fármaco.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disfunción eréctil

Una buena relación entre el médico y el paciente ayuda a poner de manifiesto las posibles causas de ED, muchas de las cuales exigen abordar temas personales y, en ocasiones, vergonzosos. Por este motivo, a menudo el profesional de atención primaria resulta el más apropiado para iniciar la valoración. No obstante, un porcentaje considerable de varones padece disfunción eréctil, que permanece sin ser diagnosticada a menos que se interrogue al paciente de manera específica. Con mucho, las dos razones más importantes para no comunicar disfunción eréctil son la vergüenza del paciente y que éste percibe que el médico no le presta mucha atención a este trastorno. Una vez que el médico empieza a platicar del tema, el enfermo se muestra más dispuesto a discutirlo. Debe obtenerse una anamnesis completa que recoja los antecedentes médicos y sexuales para valorar si la causa de ED es orgánica, psicógena o multifactorial **(fig. 390-3)**.

Es importante interrogar tanto al paciente como a su pareja sobre su vida sexual. Es importante distinguir entre disfunción eréctil y otros problemas sexuales, como eyaculación precoz. Asimismo, se deben investigar ciertos factores del estilo de vida como la orientación sexual, la angustia que le causa al paciente la disfunción eréctil, la ansiedad que percibe por su desempeño y una serie de detalles sobre las técnicas sexuales. Hay cuestionarios estandarizados para valorar la disfunción eréctil, como el *International Index of Erectile Function* (IIDEF) y el *Sexual Health Inventory for Men* (SHIM), una versión abreviada y validada del IIEF que resulta más sencilla.

Durante la valoración inicial de la disfunción eréctil se revisan los antecedentes médicos, quirúrgicos, sexuales y psicosociales del paciente. Se le pregunta si ha recibido algún traumatismo, cirugía o radioterapia pélvica. También se recomienda buscar síntomas de obstrucción vesical porque cada vez se observa más la relación entre los síntomas urinarios y la disfunción eréctil. Las preguntas deben centrarse en el inicio de los síntomas, la presencia y la duración de las erecciones parciales y el avance del trastorno. La existencia de erecciones nocturnas o a primeras horas de la mañana ayuda a distinguir la ED fisiológica de la psicógena. Las erecciones nocturnas se producen durante la fase de sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y exige que los sistemas neurológicos y circulatorios estén intactos. Las causas orgánicas de ED suelen caracterizarse por una alteración gradual y persistente de la rigidez o por la incapacidad para mantener erecciones nocturnas, durante el coito o autoestimuladas. También se debe preguntar si existe curvatura del pene o dolor durante el coito. Asimismo, es importante indagar sobre la libido, ya que la disminución del impulso sexual y la ED son, en ocasiones, los primeros signos de alteraciones endocrinas (p. ej., aumento de la prolactina, disminución de la concentración de testosterona). Es conveniente preguntar si el problema se limita al coito con una pareja en particular o con otra u otras; no es infrecuente que la ED surja con relaciones sexuales nuevas o extramaritales. La ED ocasional, a diferencia de la ED constante, sugiere causas psicológicas. La eyaculación se ve afectada con una frecuencia mucho menor que la erección, si bien debe preguntarse si la eyaculación es normal, precoz, retrasada o no se produce. Deben identificarse factores de riesgo importantes, como diabetes mellitus, coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) y trastornos neurológicos. Se deben recabar los antecedentes quirúrgicos del paciente, con atención especial a las intervenciones intestinales, de vejiga, de próstata o vasculares. El consumo de fármacos o drogas también es importante. Los cambios sociales que pueden desencadenar ED son esenciales en la valoración, entre ellos las inquietudes por el estado de salud, el fallecimiento de la esposa, el divorcio, los conflictos de pareja y las preocupaciones económicas.

En vista de que la ED con frecuencia abarca factores de riesgo de células endoteliales, en los varones con este problema se observan tasas más altas de infarto del miocardio sintomático o asintomático. Por tanto, la disfunción en un varón por lo demás asintomático obliga a pensar en otros trastornos vasculares que incluyen CAD. Los varones que sufren de disfunción eréctil se encuentran en riesgo de síntomas concomitantes de vías urinarias bajas (LUTS, *lower urinary tract symptoms*) por hipertrofia prostática benigna y viceversa. Dado que algunos tratamientos para uno de estos trastornos podrían afectar la otra enfermedad, el médico debe considerar una valoración de LUTS en todo paciente con disfunción eréctil.

La exploración física es esencial en la valoración de la ED. Se deben buscar signos de hipertensión, así como de enfermedades tiroideas, hepáticas, hematológicas, cardiovasculares o renales. Hay que valorar los sistemas endocrino y vascular, los genitales externos y la próstata. Debe hacerse una palpación meticulosa del pene, a lo largo de los cuerpos cavernosos, para detectar placas fibróticas. La disminución del tamaño de los testículos y la pérdida de los caracteres sexuales secundarios sugieren hipogonadismo. La exploración neurológica debe incluir una valoración del tono del esfínter anal, del reflejo bulbocavernoso y pruebas para detectar neuropatía periférica.

Si bien la hiperprolactinemia es poco frecuente, debe medirse la prolactina sérica ya que la disminución de la libido o la disfunción sexual pueden ser síntomas de un prolactinoma u otras tumoraciones de la silla turca **(cap. 373)**. Hay que medir la concentración de testosterona en el suero y, si es baja, medir la de gonadotropinas para establecer si el hipogonadismo es de origen primario (testicular) o secundario (hipotalámico-hipofisario) **(cap. 384)**. Cuando no se han llevado a cabo estudios en fecha reciente, es conveniente realizar química sanguínea, biometría hemática completa y perfiles de lípidos, ya que pueden mostrar la presencia de anemia, diabetes, hiperlipidemia y otras enfermedades sistémicas vinculadas con la disfunción eréctil. Es importante medir el antígeno prostático específico (PSA, *prostate specific antigen*) en suero según las guías clínicas recomendadas (cap. 83).

Muy pocas veces se necesitan otras pruebas diagnósticas en la valoración de ED. Sin embargo, en algunos casos determinadas pruebas especializadas facilitan la comprensión de los mecanismos anatomopatológicos de ED y ayudan a elegir las opciones de tratamiento. Las pruebas especializadas opcionales son: 1) estudios de tumescencia y rigidez peniana nocturnas; 2) pruebas vasculares (inyección de sustancias vasoactivas en el consultorio, ecografía Doppler del pene, angiografía del pene, cavernosografía o cavernosometría de infusión dinámica); 3) pruebas neurológicas (prueba de percepción vibratoria graduada por biotensiometría, potenciales evocados somatosensoriales), y 4) pruebas de diagnóstico psicológico. La información que puede obtenerse con estos procedimientos debe ponderarse frente al grado de penetración corporal y costo que implican.

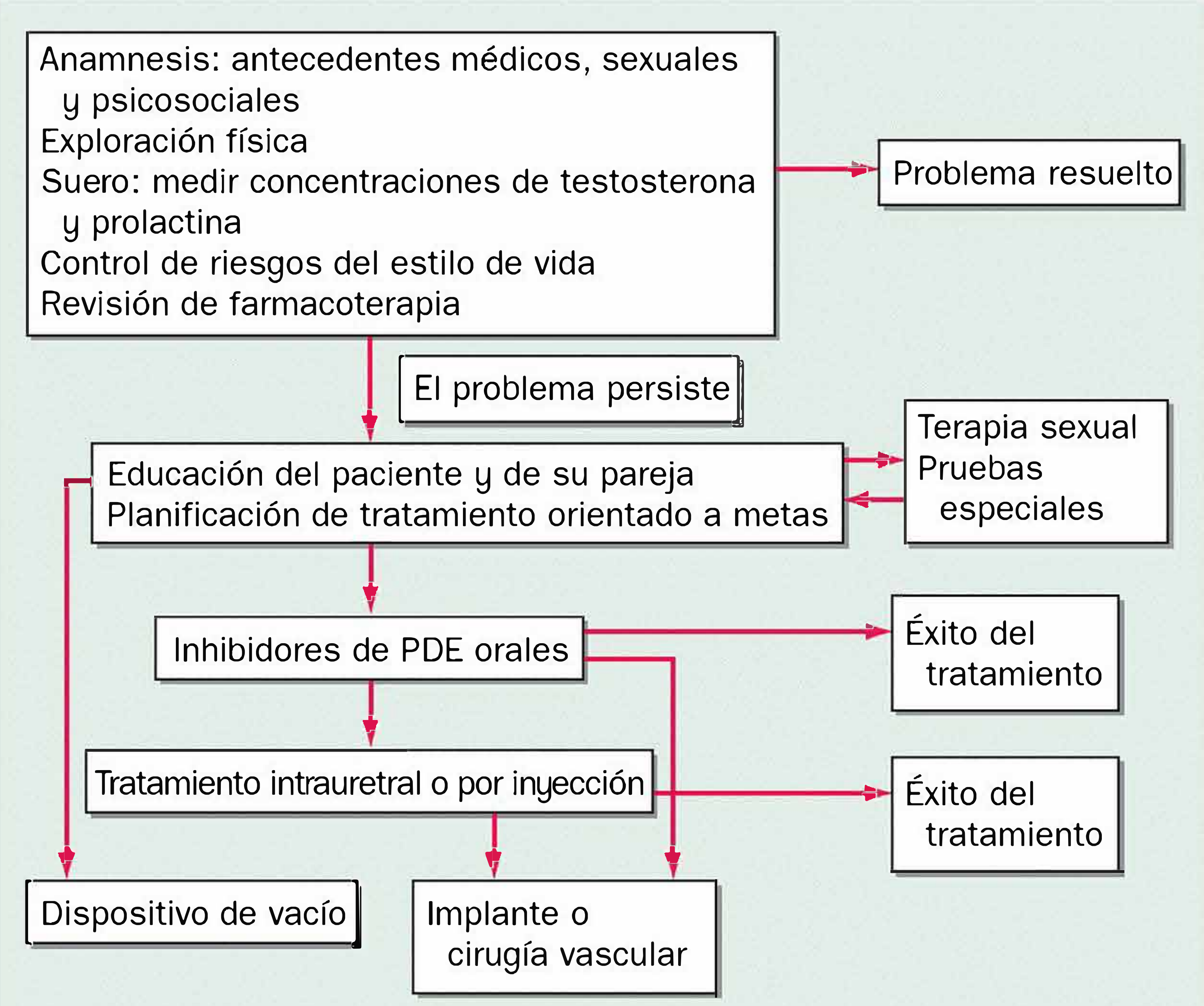


FIGURA 390-3 Algoritmo para valorar y tratar a varones con disfunción eréctil. PDE, fosfodiesterasa.

TRATAMIENTO

Disfunción sexual masculina

EDUCACIÓN DEL PACIENTE

La educación del paciente y su pareja es esencial en el tratamiento de la ED. La educación permite entender la enfermedad, los resultados de las pruebas y la selección del tratamiento. Comentar las opciones terapéuticas ayuda a aclarar cuál es la mejor y a decidir qué tratamiento elegir y cuál el de segunda línea. A los pacientes con hábitos de riesgo alto, como consumo de tabaco, de alcohol o de drogas, se les debe explicar la importancia de estos factores en el desarrollo de ED.

En la actualidad los tratamientos administrados para la disfunción eréctil consisten en inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 por vía oral (que es el más frecuente), tratamientos inyectados, testosterona, dispositivos penianos y terapia psicológica. Además, hay algunos datos que sugieren que los tratamientos de los factores de riesgo y de las enfermedades concomitantes (p. ej., bajar de peso, hacer ejercicio, controlar el estrés y dejar de fumar) mejoran la función eréctil. En las decisiones terapéuticas se deben tener en cuenta las preferencias y expectativas del paciente y sus parejas.

FÁRMACOS ORALES

El sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo y avanafilo son los únicos fármacos orales eficaces aprobados para el tratamiento de la ED. Los cuatro mejoran en forma extraordinaria los resultados y son eficaces para tratar las diversas causas, como las de origen psicológico, diabético, vascular, posterior a prostatectomía radical (procedimientos con conservación neurológica) y lesiones de médula espinal. Son inhibidores selectivos y potentes de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), la isoforma de fosfodiesterasa predominante que se encuentra en el pene. Se administran en dosis graduadas y mejoran las erecciones después de la estimulación sexual (fig. 390-2). Comienzan su acción en 30 a 120 min después de su ingestión según el fármaco utilizado y otros factores como consumo reciente de alimentos. Se deben iniciar dosis bajas en los ancianos, en personas que utilizan α bloqueadores, en los que tienen insuficiencia renal o en aquellos que toman fármacos que inhiben la vía metabólica de CYP3A4 en el hígado, como eritromicina, cimetidina, ketoconazol y posiblemente itraconazol y mibefradil, ya que aumentan la concentración sérica de los inhibidores de PDE-5 (PDE-5i) y favorecen la hipotensión.

En un principio, había preocupación sobre la seguridad cardiovascular de los fármacos inhibidores de PDE-5. Estos fármacos pueden actuar como vasodilatadores leves y existen alertas sobre hipotensión ortostática con el uso simultáneo de bloqueadores α. La administración de inhibidores de PDE-5 no está contraindicada en varones que también reciben bloqueadores α, pero la presión arterial debe encontrarse estable antes de iniciar el tratamiento. También había la inquietud de que los inhibidores de PDE-5 incrementaran los episodios cardiovasculares. No obstante, se confirmó la seguridad de estos fármacos en varios estudios clínicos con grupo testigo, en los cuales no se observaron aumentos de los episodios de isquemia miocárdica ni de la mortalidad global en comparación con la población general.

CUADRO 390-3 Aspectos que se deben considerar cuando un paciente informa que el PDE-5i no mejoró su disfunción eréctil

1. Antes de asegurar que un paciente no responde al PDE-5i es necesario llevar a cabo una prueba con la dosis máxima del fármaco cuando menos en 6 días distintos
2. Confirmar que el paciente no toma el fármaco después de alimentos ricos en grasa
3. Falta de estímulos físicos y psicológicos antes del coito para inducir la producción de NO endógeno
4. Hipogonadismo no diagnosticado

NO, óxido nítrico; PDE-5i, inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5.

Varios estudios clínicos con asignación al azar han demostrado la eficacia de esta clase de fármacos. No hay datos precisos que respalden la superioridad de un inhibidor de PDE-5 sobre otro. Hay diferencias sutiles entre los fármacos que tienen relevancia clínica variable (**cuadro 390-2**).

El tratamiento con PDE-5i puede fracasar por varias razones (**cuadro 390-3**). Algunos pacientes no lo toleran por los efectos secundarios de la vasodilatación en los tejidos fuera del pene que expresan también PDE-5 o por la inhibición de las isozimas homólogas no penianas (p. ej., PDE-6 de la retina). Las anomalías visuales que se atribuyen a los efectos del PDE-5i sobre la PDE-6 retiniana son de corta duración, sólo se han observado con sildenafilo y se cree que no tienen importancia clínica. Otra inquietud más importante es la posibilidad de que el PDE-5i cause neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica; aunque la información que apoya esta relación es escasa, conviene evitar estos fármacos en varones con antecedente de dicho padecimiento.

Las combinaciones de testosterona con inhibidores de PDE-5 ayudan a mejorar la función eréctil en varones hipogonadales con disfunción eréctil que no responden a los inhibidores mencionados. Estos fármacos no afectan la eyaculación, el orgasmo ni el deseo sexual. Los efectos secundarios son cefalea (19%), hiperemia facial (9%), dispepsia (6%) y congestión nasal (4%). Cerca del 7% de los usuarios de sildenafilo puede presentar en forma transitoria alteraciones de la visión cromática (efecto del halo azul), en tanto que 6% de quienes reciben tadalafilo puede presentar lumbalgia. Los inhibidores de PDE-5 están contraindicados en varones que reciben nitratos por enfermedades cardiovasculares, incluidos los fármacos administrados por vía oral, sublingual, transnasal y tópica. Estos fármacos potencian sus efectos hipotensores y pueden ocasionar choque profundo. De manera similar, los estimulantes a base de nitrato de amilo/butilo pueden tener un efecto sinérgico letal en la presión arterial. Es preferible no usar inhibidores de PDE-5 en personas con insuficiencia cardiaca congestiva y miocar-

CUADRO 390-2 Características de los fármacos inhibidores de PDE-5

FÁRMACO	INICIO DE ACCIÓN	SEMIVIDA	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIONES
Sildenafilo	$T_{máx}$, 30 a 120 min Duración, 4 h Las comidas ricas en grasa disminuyen la absorción El etanol puede afectar la eficacia	2 a 5 h	25 a 100 mg Dosis de inicio, 50 mg	Cefalea, rubor, dispepsia, congestión nasal, alteración de la visión	Nitratos Hipotensión Factores de riesgo cardiovascular Retinitis pigmentosa Cambio de la dosis con algunos antirretrovirales Debe estabilizarse la dosis de bloqueadores α
Vardenafilo	$T_{máx}$, 30 a 120 min Duración, 4 a 5 h Los alimentos ricos en grasa disminuyen la absorción El etanol puede afectar la eficacia	4.5 h	5 a 10 mg	Cefalea, rubor, rinitis, dispepsia	Igual que sildenafilo Puede ocasionar prolongación leve del intervalo QT Uso simultáneo de antiarrítmicos clase I
Tadalafilo	$T_{máx}$, 30 a 60 min Duración, 12 a 36 h La concentración plasmática no se ve afectada por el consumo de alimentos	17.5 h	10 mg, 20 mg; 2.5 o 5 mg para dosis diaria	Cefalea, dispepsia, dorsalgia, congestión nasal, mialgias	Igual que sildenafilo
Avanafilo	$T_{máx}$, 30 min Duración, 2 h La concentración plasmática no se ve afectada por el consumo de alimentos	3 a 5 h	50, 100 y 200 mg	Cefalea, rubor, congestión nasal, nasofaringitis, dorsalgia	Igual que sildenafilo

diopatía, por el peligro de colapso vascular. Dado que la actividad sexual conlleva un mayor gasto fisiológico [5 a 6 equivalentes metabólicos (METS, *metabolic equivalents*)] se recomienda a los médicos precaución cuando prescriban cualquier fármaco para la actividad sexual en individuos con coronariopatía activa, insuficiencia cardiaca, hipotensión limítrofe o hipovolemia, así como en aquellos que reciben tratamientos antihipertensivos complejos.

Si bien las diversas formas de inhibidores de PDE-5 comparten el mismo mecanismo de acción, hay algunas diferencias entre los cuatro (cuadro 390-2). El tadalafilo es singular por su semivida larga, en tanto que el avanafilo parece tener un inicio de acción más rápido. Los cuatro son eficaces en personas con ED de cualquier edad, gravedad y causa. Tienen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, pero no se ha aclarado cuáles tienen relevancia clínica.

TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS

El tratamiento con testosterona se utiliza para combatir las causas primarias y secundarias del hipogonadismo **(cap. 384)**. Para el tratamiento de la ED pocas veces resulta eficaz complementar con andrógenos si se encuentran concentraciones normales de testosterona y, por tanto, no se recomienda. Las vías de administración incluyen parches y geles transdérmicos, lo que incluye geles axilares y cutáneos, administración parenteral de ésteres de testosterona de larga acción (enantato y cipionato) y preparados orales (derivados 17α-alquilados) **(cap. 384)**. Las presentaciones orales de andrógenos tienen la posibilidad de producir efectos tóxicos en hígado y no se recomienda su uso.

El incremento de la supervisión sobre la testosterona fue causado por la publicación de una alerta por parte de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) de que existen "indicios débiles" de que el tratamiento de sustitución con testosterona incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos y que podría tener propiedades adictivas. Aunque el tratamiento con testosterona tiene riesgos conocidos, como la retención de agua e insuficiencia cardiaca y deterioro de la apnea del sueño, evidencia creciente sugiere que, si se vigila de forma apropiada, disminuye el riesgo de síndrome metabólico, que produce cambios en la composición corporal al incrementar la masa muscular magra y que mejora la sensibilidad a la insulina y la concentración promedio de hemoglobina A_{1c}. Esta evidencia, combinada con el hecho de que el hipogonadismo es un factor de riesgo conocido para síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular ha llevado a la conclusión de que el tratamiento con testosterona para hipogonadismo relacionado con la edad de hecho mejora la salud general y disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares. Es importante notar que los varones con hipogonadismo secundario que desean la fertilidad no deben recibir tratamiento directamente con testosterona, sino con tratamientos alternativos como citrato de clomifeno, un modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERM), el cual incrementa las concentraciones de gonadotropinas, estimulando la producción testicular de testosterona.

La testosterona circula en el cuerpo en dos formas: libre y unida a proteínas como albúmina o globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*). La SHBG tiene una gran afinidad para la testosterona y por tanto, la testosterona unida a SHBG no se une a los receptores de andrógenos y no se encuentra biodisponible. La testosterona biodisponible es aquella que no se une a SHBG. Por desgracia, los análisis fiables para la medición directa de la testosterona biodisponible o testosterona libre son costosos y difíciles de realizar y no son ofrecidos por la mayor parte de los laboratorios. Sin embargo, la medición directa de SHBG es de bajo costo y fiable, lo que permite que se calcule la testosterona libre y con biodisponibilidad.

Los varones que reciben testosterona se deben valorar después de 1 a 3 meses y cuando menos cada año de ahí en adelante midiendo la concentración de testosterona, la función eréctil y los efectos adversos, que comprenden ginecomastia, apnea del sueño, aparición o exacerbación de los síntomas urinarios o hiperplasia prostática benigna, cáncer prostático, reducción de HDL, eritrocitosis, elevaciones en las pruebas de función hepática y reducción de la fecundidad. Dentro de las revaloraciones periódicas se solicitan una biometría hemática completa y antígeno prostático y se realiza un tacto rectal. El tratamiento se interrumpe en los pacientes que no responden en los primeros 3 a 6 meses sin una explicación alterna (p. ej., incremento del estradiol).

DISPOSITIVOS DE CONSTRICCIÓN POR VACÍO

Los dispositivos de constricción por vacío (VCD, *vaccum constriction devices*) son un método de tratamiento bien establecido y que no implica penetración corporal. Constituyen una alternativa terapéutica razonable para pacientes selectos que no pueden recibir sildenafilo o que no desean someterse a otro tipo de intervenciones. Los VCD atraen sangre venosa al interior del pene y utilizan un anillo constrictor para restringir el retorno venoso y mantener la tumescencia. Los episodios adversos con el uso de los VCD son dolor, entumecimiento, formación de hematomas y alteración de la eyaculación. Además, muchos pacientes se quejan de que los dispositivos resultan molestos y de que las erecciones que inducen no tienen un aspecto ni una sensación natural.

ALPROSTADILO INTRAURETRAL

Cuando un paciente no responde al tratamiento con fármacos de administración oral, la siguiente opción de tratamiento razonable consiste en la aplicación intrauretral o la autoinyección de sustancias vasoactivas. La prostaglandina E_1 (alprostadilo) intrauretral, en forma de comprimidos semisólidos (dosis de 125 a 1 000 μg), se administra con un aplicador. Alrededor del 65% de los varones que reciben alprostadilo intrauretral responde con una erección cuando se realiza una prueba en el consultorio, pero sólo 50% de éstos consigue consumar un coito en su hogar. La aplicación intrauretral se vincula con una incidencia mucho menor de priapismo que con la inyección intracavernosa.

AUTOINYECCIÓN INTRACAVERNOSA

La inyección de formulaciones sintéticas de alprostadilo resulta eficaz en 70 a 80% de los pacientes con ED, pero las tasas de interrupción son altas debido a que su administración implica penetración corporal. Las dosis van de 1 a 40 μg. El tratamiento inyectable está contraindicado en los varones con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco y en aquellos con riesgo de sufrir priapismo (estados de hipercoagulabilidad, drepanocitosis). Entre los efectos secundarios se encuentran reacciones locales adversas, erecciones prolongadas, dolor y fibrosis secundaria al uso crónico. En ocasiones son útiles diversas combinaciones de alprostadilo, fentolamina y papaverina.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Una alternativa terapéutica menos frecuente es la implantación quirúrgica de prótesis penianas semirrígidas o inflables. La elección del tipo de prótesis depende de las preferencias del paciente y se debe tener en cuenta su fenotipo corporal y destreza manual, lo que influye en su capacidad para manipular el dispositivo. Las prótesis son permanentes, por lo que es importante recomendar al paciente que primero contemple la posibilidad de otros procedimientos con menor penetración corporal. Estos tratamientos quirúrgicos implican penetración corporal, se vinculan con posibles complicaciones y, en general, se reservan para los casos de ED resistentes a otras formas de tratamiento. A pesar de su alto costo económico y su carácter invasor, las prótesis penianas cuentan con tasas altas de satisfacción para el paciente y su pareja.

TERAPIA SEXUAL

Un curso de terapia sexual puede servir para abordar factores interpersonales concretos que afecten el funcionamiento sexual. Este tratamiento suele consistir en una sesión de plática y ejercicios en casa, que son específicos para la persona y su relación. La terapia psicosexual comprende técnicas como el enfoque en las sensaciones o *sensate focus* (masaje no genital), ejercicios de conciencia de la sensibilidad, corrección de los conceptos erróneos sobre la sexualidad y terapia para resolver las dificultades interpersonales (p. ej., comunicación abierta sobre temas sexuales, programación de la intimidad física e intervenciones conductuales). Estas técnicas son útiles en los pacientes con disfunción eréctil que tienen componentes psicógenos o sociales, aunque la información obtenida en estudios con asignación al azar es escasa e inconsistente. Es preferible tratar a la pareja en todos los casos en que el paciente mantenga una relación estable.

DISFUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER

Tradicionalmente se han incluido en la categoría de disfunción sexual de la mujer (FSD, *female sexual dysfunction*) las alteraciones del deseo sexual y de la excitación, así como dolor e inhibición del orgasmo. Los factores de riesgo de disfunción son semejantes a los de los varones: enfermedades cardiovasculares, trastornos endocrinos, hipertensión, alteraciones del sistema nervioso y tabaquismo **(cuadro 390-4)**. Las mujeres con hipertensión reportan una satisfacción sexual significativamente menor (en especial las mujeres jóvenes).

■ EPIDEMIOLOGÍA

La información epidemiológica que se tiene es escasa, pero algunas estimaciones publicadas indican que incluso 43% de las mujeres se queja por

CUADRO 390-4 Factores de riesgo de disfunción sexual de la mujer

Enfermedades del sistema nervioso: apoplejía, lesión de médula espinal, enfermedad de Parkinson
Traumatismos, operaciones en genitales, radiación
Endocrinopatías: diabetes, hiperprolactinemia
Insuficiencia renal, hepática o ambas
Enfermedades cardiovasculares
Factores psicológicos y trastornos de relaciones interpersonales: abuso sexual, factores estresantes
Fármacos
Antiandrógenos: cimetidina, espironolactona
Antidepresivos, alcohol, hipnóticos, sedantes
Antiestrógenos o antagonistas de GnRH
Antihistamínicos, aminas simpaticomiméticas
Antihipertensivos: diuréticos, antagonistas de los conductos del calcio
Agentes alquilantes
Anticolinérgicos

GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

lo menos de un problema sexual. A pesar del interés reciente por las causas orgánicas de FSD, los problemas más frecuentes siguen siendo los trastornos del deseo y de la fase inicial de estimulación (incluidas alteraciones en la lubricación) cuando se han realizado encuestas en una población.

FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA SEXUAL DE LA MUJER

Para la respuesta sexual de la mujer se necesitan estrógenos. También es posible que participen los andrógenos, aunque no es un dato corroborado. En el sistema nervioso central (SNC), los estrógenos y los andrógenos actúan en forma sinérgica para iniciar y acrecentar la excitación y la respuesta sexual. Diversos estudios han señalado intensificación de la libido en mujeres durante las fases preovulatorias del ciclo menstrual, lo cual sugiere que las hormonas que intervienen en la oleada ovulatoria (como estrógenos) intensifican el deseo sexual.

La motivación sexual es influida poderosamente por el contexto, que incluye el entorno y factores propios de la pareja. Una vez que se alcanza deseo sexual suficiente, la excitación es mediada por el sistema nervioso central y autónomo. Según expertos, los estímulos simpáticos que provienen del cerebro aumentan el deseo, en tanto que la actividad parasimpática periférica produce vasocongestión del clítoris y secreción vaginal (lubricación).

Los neurotransmisores que se ocupan de la congestión de los cuerpos cavernosos del clítoris son similares a los del varón y tiene una participación importante el óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) que se libera de las estructuras nerviosas, músculo liso y endotelio. La red fina de nervios y arteriolas vaginales estimula la producción de un trasudado vaginal. No se han identificado los principales transmisores de la respuesta vaginal compleja, pero se sospecha que intervienen el NO y el polipéptido vasointestinal (VIP, *vasointestinal polypeptide*). Los investigadores que estudian la respuesta sexual normal de la mujer han rebatido el viejo concepto de una relación lineal y creciente entre deseo inicial, excitación, vasocongestión, lubricación y orgasmo. Los encargados de la salud deben considerar un paradigma de resultados emocionales y físicos positivos, con uno, muchos o ningún punto máximo orgásmico y de relajación.

A pesar de las diferencias anatómicas, así como de las variaciones en la densidad de los lechos vasculares y nerviosos entre varones y mujeres, los principales efectores de la respuesta sexual son muy similares. Para la excitación es importante que las vías sensitivas estén intactas, por lo que es más frecuente que la función sexual disminuya en mujeres con neuropatías periféricas (p. ej., diabetes). La lubricación vaginal es un trasudado de suero que aparece por el aumento del flujo sanguíneo pélvico que surge con la excitación. La insuficiencia vascular por diversas causas puede entorpecer la lubricación y originar dispareunia. La relajación de cuerpos cavernosos y del músculo liso arteriolar se produce gracias al incremento de óxido nítrico sintasa (NOS, *nitric oxide synthase*) y estimula la congestión del clítoris y el vestíbulo circundante. Para el orgasmo se necesita que las vías de impulsos simpáticos de salida estén intactas; por eso los problemas con el orgasmo son frecuentes en mujeres con lesiones de la médula espinal.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Disfunción sexual de la mujer

Muchas mujeres no aportan voluntariamente información sobre su respuesta sexual. Las preguntas abiertas en un ambiente empático ayudan a comenzar una plática de salud sexual cuando la mujer se resiste a hablar del tema. Una vez que se ha expresado alguna molestia, habrá que realizar una valoración integral que incluya anamnesis, antecedentes psicosociales, exploración física y algunos estudios de laboratorio.

Entre la anamnesis se obtendrán los datos médicos habituales, quirúrgicos, obstétricos, psicológicos, ginecológicos, sexuales y sociales. También es importante averiguar si tiene pareja y cuáles han sido sus experiencias anteriores, relaciones sexuales y nivel de conocimientos. También habrá que identificar los padecimientos que pudieran deteriorar la salud sexual, como diabetes, enfermedades cardiovasculares, trastornos ginecológicos, antecedentes obstétricos, depresión, trastornos de ansiedad y enfermedades neurológicas. Hay que revisar la farmacoterapia administrada porque algunos medicamentos pueden alterar la excitación, la libido y el orgasmo. Se deben ofrecer consejos e identificar las causas de estrés. En la exploración física se revisarán los genitales, incluso el clítoris. En el examen ginecológico del piso pélvico se pueden identificar prolapsos u otros problemas. Se necesitan algunos métodos de laboratorio, en particular si no se tiene certeza del estado menopáusico. Por lo común se medirán estradiol, hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle stimulating hormone*) y hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y también habrá que valorar la deshidroepiandrosterona (DHEA) porque refleja la secreción de andrógenos de origen suprarrenal. La biometría hemática completa, las pruebas de función hepática y los estudios de lípidos son útiles si no se practicaron en fecha reciente. Para los métodos diagnósticos complejos, como la ecografía Doppler y la biotesiometría, se necesita equipo caro y su utilidad es incierta. Es importante que la mujer identifique los síntomas que más incomodidad le causan.

La valoración de FSD se hacía más bien dentro de un contexto psicosocial. Sin embargo, las inconsistencias entre las categorías diagnósticas sustentadas sólo en consideraciones psicosociales y la identificación cada vez más frecuente de causas orgánicas, han hecho que se elabore una nueva clasificación de la FSD. Este esquema diagnóstico se ha basado en cuatro componentes que no son excluyentes: 1) *deseo sexual hipoactivo:* la ausencia de pensamientos sexuales y de receptividad hacia la actividad sexual, en forma persistente o reiterada, lo cual origina sufrimiento personal. El deseo sexual hipoactivo puede ser consecuencia de insuficiencia endocrina o vincularse con trastornos psicológicos o emocionales; 2) *trastorno en la estimulación sexual:* la incapacidad de alcanzar o conservar la excitación sexual, en forma persistente o reiterada, lo que origina sufrimiento personal; 3) *trastorno orgásmico:* la pérdida persistente o recurrente de la capacidad de orgasmo después de haber tenido estimulación sexual suficiente, lo cual causa sufrimiento personal, y 4) *trastorno de dolor sexual:* dolor persistente o reiterado en los genitales que surge con la estimulación sexual no coital y que causa sufrimiento personal. La clasificación nueva destaca el "sufrimiento personal" como un elemento inseparable de la disfunción y proporciona a los médicos un marco organizado para la valoración previa o simultánea a los métodos de orientación más tradicionales.

TRATAMIENTO

Disfunción sexual de la mujer

ASPECTOS GENERALES

Es importante que la conversación sea franca, porque algunas parejas necesitan conocer las respuestas anatómicas y fisiológicas normales en los encuentros sexuales, incluido el orgasmo. Habrá que explicar los cambios funcionales propios del envejecimiento, las enfermedades o de ambos. A veces habrá que recordar a las parejas que es mejor la estimulación del clítoris que la penetración durante el coito.

El primer paso será la modificación conductual y las terapias no farmacológicas. El asesoramiento a la paciente y su pareja puede mejorar la comunicación y disminuir el estrés en la relación. Los cambios en el estilo de vida, incluidos factores de riesgo conocidos, son una parte importante del tratamiento. También hay que poner énfasis en la importancia de una buena salud física y de evitar prácticas nocivas (taba-

quismo y abuso de alcohol) o consumo de fármacos que muy probablemente originen FSD (cuadro 390-3). El empleo de lubricantes puede disminuir las molestias de la dispareunia y la sequedad. A veces es necesario modificar algunos fármacos que contribuyen con el problema, como los antidepresivos y administrar medicamentos con menor trascendencia en la función sexual, disminuir dosis, cambiar a otros productos o abandonarlos por un tiempo.

TRATAMIENTO HORMONAL

En ocasiones es conveniente el tratamiento de sustitución estrogénica en las posmenopáusicas para combatir la atrofia vaginal, disminuir el dolor durante el coito y mejorar la sensibilidad del clítoris **(cap. 388)**. La menopausia y su transición representan factores de riesgo significativos para el desarrollo de disfunción sexual relacionada con atrofia vulvovaginal. Las preparaciones disponibles de estrógenos vaginales incluyen estrógenos equinos conjugados, crema vaginal de estradiol, un anillo intravaginal de liberación sostenida de estradiol o tabletas de estradiol en dosis bajas. Las preparaciones vaginales de estrógenos con menor tasa de absorción sistémica pueden ser el tratamiento preferido en mujeres con antecedente de cáncer mamario y atrofia vaginal grave. Los lubricantes vaginales aplicados en forma regular tienen una eficacia comparable a la del tratamiento local con estrógenos y deben ofrecerse a quienes desean evitar el uso de estrógenos vaginales. El método preferido es la sustitución de estrógenos en forma de crema, de esta manera se evitan los efectos secundarios sistémicos. Las concentraciones de andrógenos en las mujeres disminuyen notablemente antes de la menopausia. Sin embargo, las concentraciones bajas de testosterona o deshidroepiandrosterona (DHEA) no constituyen un factor pronóstico eficaz de que se obtendrá un desenlace positivo con el tratamiento de andrógenos. La eficacia de los andrógenos exógenos no se ha corroborado en estudios publicados, salvo en circunstancias particulares (insuficiencia ovárica prematura o estados menopáusicos) y en trastornos secundarios de la excitación.

La vaginitis atrófica es muy común en mujeres posmenopáusicas y más a menudo se trata con regímenes que contienen estrógenos. Sin embargo, muchas mujeres muestran renuencia al uso de tratamientos con estrógenos por preocupaciones sobre la salud o bien, porque son incapaces de utilizarlos a causa de antecedente de cáncer mamario o cáncer endometrial. El gel vaginal de ácido hialurónico ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la vaginitis atrófica.

FÁRMACOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL

La flibanserina, originalmente desarrollada como antidepresivo, ha recibido aprobación de la FDA para el tratamiento del bajo deseo sexual en mujeres premenopáusicas. Este fármaco es un agonista postsináptico de los receptores de serotonina 1A y antagonista de los receptores de serotonina 2A, que incrementa el deseo sexual y reduce el estrés resultante en mujeres con trastorno de bajo deseo sexual (HSDD, *hyposexual desire disorder*) con pocos efectos secundarios. la flibanserina puede acelerar el estímulo sexual en mujeres que experimentan bajo deseo sexual y que han encontrado que la experiencia es angustiante para ellas. El fármaco debe interrumpirse si no ocurre mejoría en el deseo sexual después de 8 semanas de tratamiento. Efectos secundarios potencialmente graves incluyen hipotensión arterial, mareo y lipotimias, en particular cuando se combina con alcohol. Otros efectos secundarios comunes incluyen mareo, náusea, fatiga, somnolencia e insomnio. Los profesionales de la salud y los farmacéuticos que atienden a personas que reciben flibanserina deben ser sometidos a un proceso de certificación y las pacientes deben firmar un acuerdo por escrito para abstenerse del consumo de alcohol.

La falta de eficacia de los inhibidores de PDE-5 en la FSD ha causado una gran desilusión porque se había propuesto que el óxido nítrico era muy importante en la respuesta sexual normal de la mujer. Es primordial no recurrir a los inhibidores de PDE-5 para la disfunción sexual de la mujer en tanto no haya pruebas de su eficacia.

DISPOSITIVO DE VACÍO PARA EL CLÍTORIS

En mujeres con problemas de excitación y de orgasmos puede probarse el uso de un dispositivo de vacío que se coloca en el clítoris. Este aparato de operación manual, que funciona con baterías, tiene una pequeña copa de plástico suave que aplica vacío en el clítoris estimulándolo, lo cual favorece el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos, congestión y lubricación vaginal.

LECTURAS ADICIONALES

AUA Clinical Guideline: The management of erectile dysfunction. Available from https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Erectile-Dysfunction.pdf. Accessed January 12, 2017.

Bhasin S: A perspective on the evolving landscape in male reproductive medicine. J Clin Endocrinol Metab 101:827, 2016.

Bhasin S *et al*.: Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet 369:597, 2007.

Cappelleri JC, Rosen RC: The Sexual Health Inventory for Men (SHIM): A 5-year review of research and clinical experience. Int J Impot Res 17:307, 2005.

McVary KT: Clinical practice. Erectile dysfunction. N Engl J Med 357:2472, 2007.

Parish SJ, Hahn SR: Hypoactive sexual desire disorder: A review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment. Sex Med Rev 4:103, 2016.

391 Salud de la mujer

Andrea Dunaif

La disciplina clínica de la salud de la mujer es un tema bien establecido. Hace énfasis en la mayor atención a la educación de la paciente y la toma de decisiones médicas es un modelo conocido de la atención a la salud centrada en el paciente. El reconocimiento de las diferencias de género en el proceso de la enfermedad y en los resultados en la salud es un ejemplo importante de la medicina de precisión. La diferencia entre los géneros se refiere a las diferencias biológicas conferidas por los cromosomas sexuales y las hormonas. En cambio, las diferencias de género tienen relación con los roles psicosociales y las expectativas culturales. El estudio de las diferencias sexuales continúa creciendo como disciplina científica. En el año 2016, los National Institutes of Health reconocieron la importancia de implementar la expectativa de que debe considerarse el género como variable biológica en el diseño de estudios, en los análisis y los reportes no sólo para los seres humanos sino también en la investigación en animales vertebrados. Debe proporcionarse una justificación científica válida para limitar la investigación a un solo género.

RIESGO DE ENFERMEDAD: REALIDAD Y PERCEPCIÓN

En el hemisferio occidental las causas principales de fallecimiento son iguales en varones y mujeres: 1) cardiopatías; 2) cáncer **(fig. 391-1)**. La causa principal de muerte por neoplasias, que es el cáncer pulmonar, afecta por igual a varones y mujeres. El de mama ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer en mujeres, pero ocasiona 60% menos fallecimientos que el pulmonar. Hay una propensión sustancialmente mayor de los varones a fallecer por suicidio, homicidio y accidentes, que las mujeres.

El riesgo para muchas enfermedades aumenta en la menopausia. La mediana de edad de la menopausia en mujeres caucásicas provenientes de países industrializados se encuentra entre los 50 y 52 años de edad, donde las mujeres pasan una tercera parte de su vida en el periodo posmenopáusico. La menopausia ocurre en etapas más tempranas en mujeres latinoamericanas y en mujeres estadounidenses de raza negra, así como en mujeres con bajo nivel socioeconómico. En la menopausia disminuyen en forma repentina los niveles de estrógenos, lo que induce diversas respuestas fisiológicas y metabólicas. Las tasas de enfermedad cardiovascular (CVD, *cardiovascular disease*) aumentan y comienza a disminuir con rapidez la densidad ósea después de la menopausia.

En Estados Unidos las mujeres viven en promedio 4.8 años más que los varones, con una esperanza de vida al nacimiento en 2014 de 81.2 años en mujeres en comparación con 76.4 años en varones para todos los grupos étnicos. La esperanza de vida fue más baja en estadounidenses de raza negra para ambos géneros y más prolongada en latinoamericanos de ambos géneros en comparación con sus contrapartes de origen caucásico. La diferencia en la esperanza de vida entre varones y mujeres disminuyó ya que alcanzó su máximo en 7.8 años para el año 1979, pero permaneció sin cambio, en 4.8 años desde el año 2010. Las ancianas son mucho más numerosas que los ancianos, y por ello algunos trastornos propios de la senectud como la hipertensión muestran preponderancia por ellas.

Las campañas de concientización realizadas por el gobierno han dado lugar a un aumento importante en el porcentaje de mujeres estadouniden-

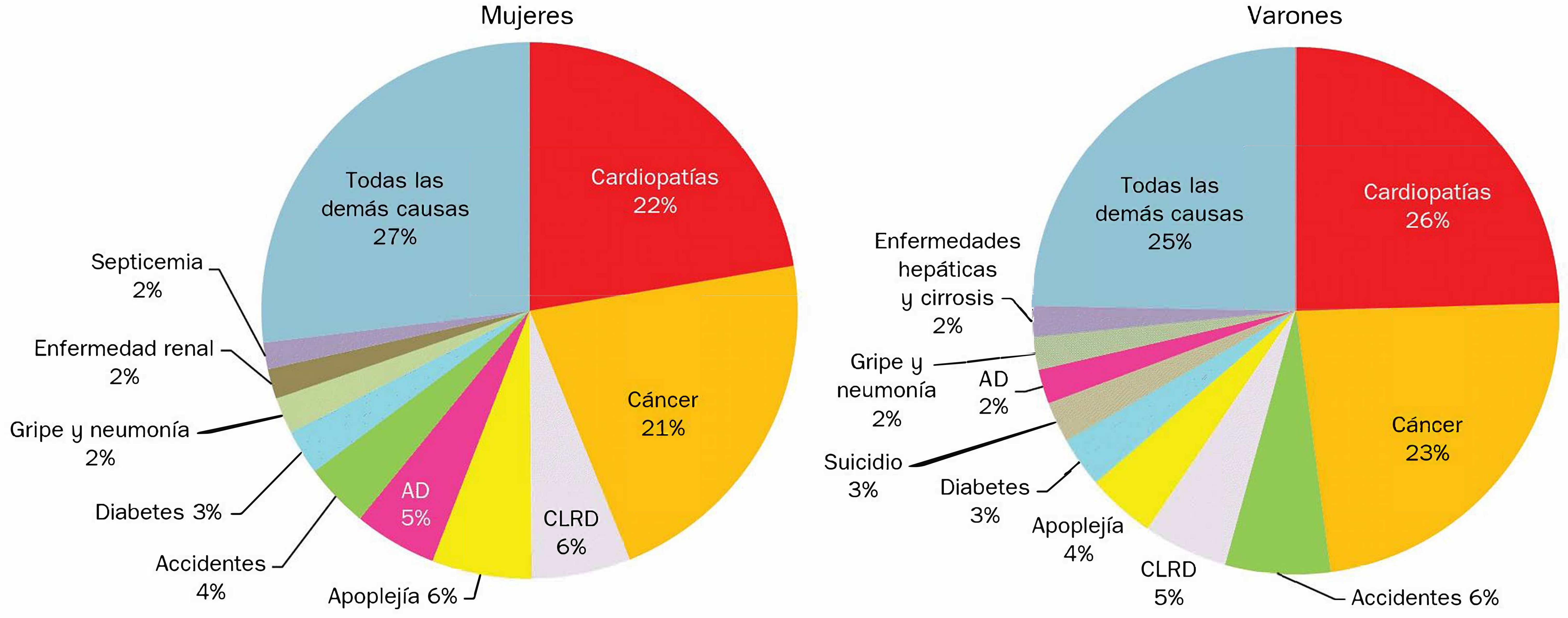


FIGURA 391-1 Porcentaje de distribución de las 10 principales causas de muerte en mujeres en comparación con varones en Estados Unidos para el año 2014. En mujeres y en varones la primera y segunda causas de muerte son las mismas, las cardiopatías cáncer, respectivamente. Las causas de muerte difieren con el genero. Por ejemplo, los accidentes son la tercera causa de muerte en varones, pero es la sexta causa en mujeres. La apoplejía, enfermedades crónicas de las vías respiratorias bajas (CLRD) y la enfermedad de Alzheimer (AD) causan un mayor porcentaje de muertes en mujeres que en varones. El suicidio se encuentra entre las 10 principales causas de muerte en varones pero no en mujeres. *(Datos obtenidos de https://www.cdc.gov/nchs/ data/nvsr/nvsr65/nvsr65_04.pdf)*

ses que saben que la CVD es la principal causa de muerte en mujeres. En 1997, la mayoría de las mujeres de ese país que fueron encuestadas pensaba que el cáncer (35%) y no la cardiopatía (30%) era la principal causa de muerte entre las mujeres **(fig. 391-2)**. En 2012 estas percepciones se revirtieron; el 56% de las mujeres estadounidenses encuestadas reconocía que era la cardiopatía y no el cáncer (24%) la principal causa de muerte entre las mujeres (fig. 391-2). Si bien durante este periodo las mujeres de raza negra y las de origen hispano han cobrado mucha mayor conciencia de la enfermedad cardiaca, estos grupos tenían 66% menos probabilidades que las mujeres caucásicas de reconocer que la cardiopatía era la principal causa de muerte en mujeres.

No obstante, las mujeres <65 años todavía consideran que el cáncer de mama es su principal riesgo de salud, a pesar de que las tasas de mortalidad por cáncer mamario han descendido desde la década de 1990. En el año 2011, una de cada 30.8 defunciones en mujeres fue ocasionada por cáncer mamario, mientras que una de cada 7.5 defunciones fue ocasionada por CVD. Si una mujer vive más de 85 años, el riesgo de que sufra cáncer de mama en lo que le resta de vida es de un caso en nueve, pero hay mayor probabilidad de que fallezca de enfermedades cardiovasculares que de cáncer de mama. En otras palabras, aunque muchas ancianas adquieren cáncer de mama, fallecen de otras causas. Del mismo modo, sólo una minoría de las mujeres sabe que el cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por neoplasia en mujeres. También es menos probable que los médicos valoren el riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres. Incluso en 2012, sólo 21% de las mujeres estadounidenses encuestadas informó que su médico les había asesorado sobre el riesgo de cardiopatía. Tales conceptos erróneos son desafortunados porque perpetúan la escasa atención que se presta a factores modificables de riesgo como dislipidemia, hipertensión y consumo de cigarrillos.

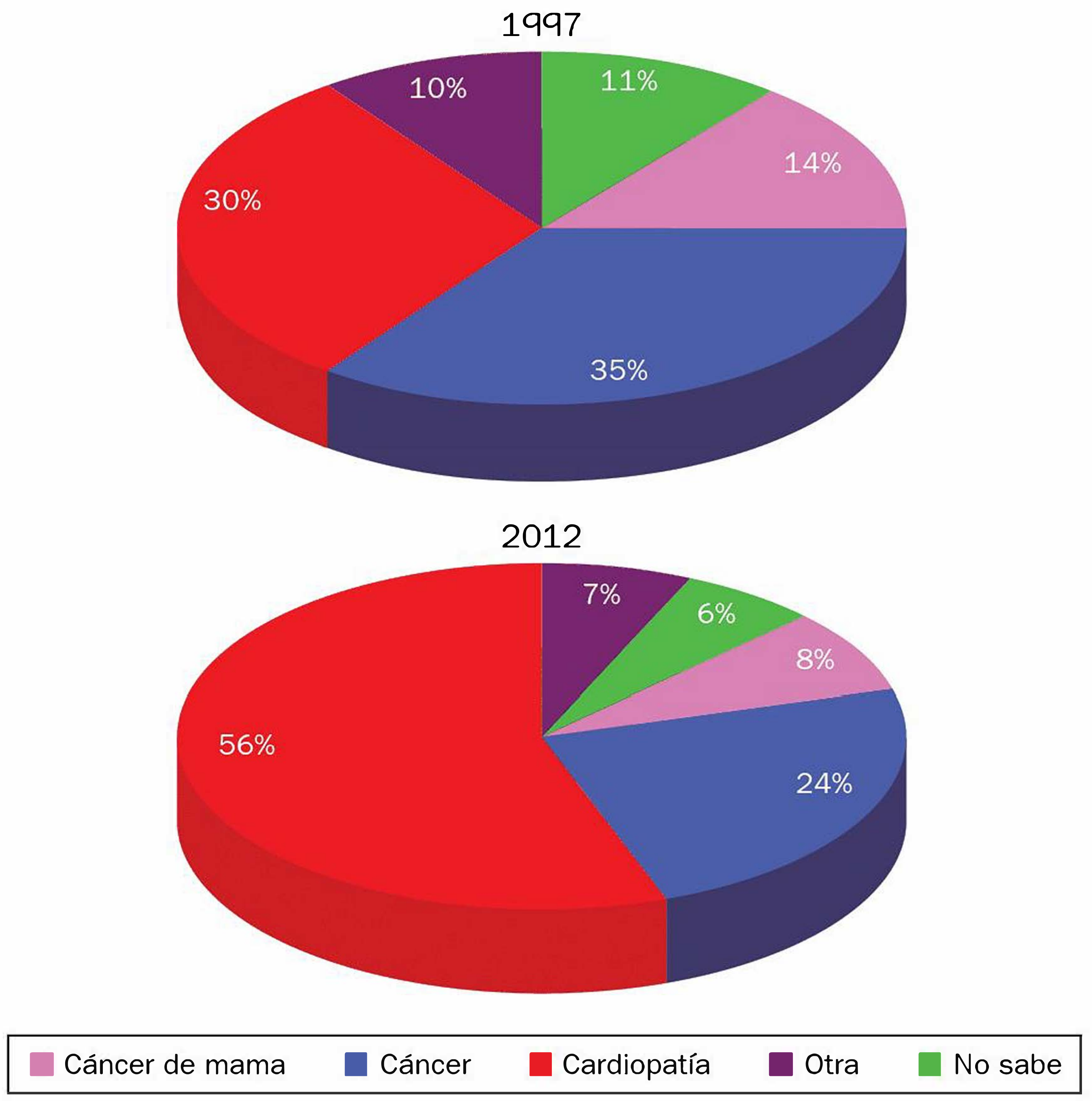


FIGURA 391-2 Cambios en las principales causas de muerte percibidas entre mujeres encuestadas en 2012 con respecto a las de 1997. En 1997, el cáncer se citó como principal causa de muerte en mujeres, no la cardiopatía. En 2012, esta tendencia se había revertido. La tasa de conocimiento de que la cardiopatía es la principal causa de muerte en las mujeres fue significativamente mayor en 2012. (56 vs 30%, p <0.001) que en 1997. *(Datos adaptados de L Mosca et al.: Circulation 127:1254,2013.)*

DIFERENCIAS SEXUALES EN SALUD Y ENFERMEDAD

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

(Cap. 423) La enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*) afecta a mujeres con una frecuencia casi dos veces mayor que a varones. En vista de que el riesgo de que surja el trastorno aumenta con la edad, parte de esta diferencia sexual se explica por el hecho de que las mujeres viven más. Sin embargo, quizá otros factores contribuyan al mayor riesgo de padecer la AD en las mujeres, por ejemplo, se advierten diferencias en tamaño, estructura y organización funcional del encéfalo. Hay cada vez más pruebas de diferencias específicas por sexo en la expresión génica, no sólo en lo que se refiere a los genes de los cromosomas X y Y, sino también de algunos autosómicos. Los estrógenos ejercen efectos genómicos pleiotrópicos y no genómicos en el SNC, que incluyen acciones neurotróficas en zonas fundamentales que intervienen en la cognición y la memoria. Existen diferencias de género en la gravedad de la AD, ya que las mujeres experimentan mayores déficits cognitivos.

Las mujeres con AD tienen niveles de estrógenos endógenos más bajos, en comparación con aquellas sin la enfermedad. Estas observaciones han permitido plantear la hipótesis de que los estrógenos son neuroprotectores. Los datos de algunos estudios sugieren que la administración de estrógenos mejora la función cognitiva en posmenopáusicas sin demencia y también en mujeres con AD, y algunos estudios de observación han indicado que el tratamiento hormonal (HT, *hormone therapy*) en posmenopáusicas puede hacer que disminuya el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Aún más, el *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), una investigación complementaria de la *Women's Health Initiative* (WHI), no identificó beneficio alguno (en comparación con placebo) con el uso de estrógenos solo (estrógenos combinados y continuos de origen equino [CEE, *combined continuous equine estrogen*], en dosis de 0.625 mg todos los días) o estrógenos con un progestágeno (CEE, 0.625 mg todos los días y acetato de medroxiprogesterona [MPA, *medroxyprogesterone acetate*], en dosis de 2.5 mg todos los días) en la función cognitiva o la aparición de demencia en

mujeres ≥65 años. Sin embargo, los hallazgos preliminares del *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), un estudio clínico con asignación al azar sobre el inicio temprano de HT después de la menopausia que comparó CEE, 0.45 mg al día, 50 μg de estradiol transdérmico semanal (ambos grupos con estrógenos incluyeron progesterona oral micronizada cíclica, 200 mg al día por 12 días de cada mes) o placebo, no encontró efectos adversos en la función cognitiva. En resumen, no existe evidencia de estudios clínicos con grupo testigo con placebo de que el tratamiento hormonal mejore la función cognitiva.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y APOPLEJÍA

(Cap. 267) Hay diferencias de género importantes en la CVD, la principal causa de muerte en varones y mujeres de países desarrollados. Sin embargo, también existen diferencias mayores de género por la percepción, tanto de las mujeres como de sus proveedores de servicios de salud, de que las mujeres tienen un riesgo más bajo para CVD. Como consecuencia de estos conceptos erróneos, las mujeres tienen menos probabilidad de buscar atención médica cuando experimentan síntomas de CVD. El personal de salud tiene menos probabilidad de sospechar CVD, de forma que las mujeres reciben menos intervenciones para factores de riesgo modificables, así como menos intervenciones agudas que los varones. Las mujeres y el personal sanitario que les brinda atención también tienen menos probabilidad de detectar síntomas prodrómicos de cardiopatías en comparación con los varones. Es menos probable que las mujeres, en comparación con los varones, acudan con dolor torácico y más a menudo se presentan con fatiga, disnea, indigestión/nausea y ansiedad.

Los esteroides sexuales tienen efectos importantes en el sistema cardiovascular y el metabolismo de lípidos. Los estrógenos aumentan la lipoproteína de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*) y reducen la lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*), en tanto que los andrógenos tienen el efecto contrario. Los estrógenos tienen efecto vasodilatador directo en el endotelio vascular, intensifican la sensibilidad a la insulina y tienen propiedades antioxidantes, además de antiinflamatorias. Se advierte un incremento notable en la cifra de CVD después de la menopausia natural y la quirúrgica, lo cual sugiere que los estrógenos endógenos tienen acción protectora en el corazón. Las mujeres también muestran intervalos QT más largos en los electrocardiogramas, lo cual incrementa su susceptibilidad a algunas arritmias.

El cuadro inicial de CVD es diferente en las mujeres, que por lo común tienen 10 a 15 años más que sus equivalentes del sexo masculino, y hay mayor posibilidad de que sufran otras enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes mellitus (DM). En el estudio Framingham, el síntoma inicial más frecuente de CVD en mujeres fue la angina de pecho, en tanto que en los varones fue el infarto del miocardio. Las mujeres más a menudo tienen síntomas atípicos como náusea, vómito, indigestión y dorsalgia alta. Aunque el número de mujeres que está enterada de que la cardiopatía es la principal causa de muerte en mujeres casi se ha duplicado en los últimos 15 años, a menudo desconocen que sus síntomas son atípicos y es menos probable que se comuniquen a los servicios de urgencia cuando experimentan tales síntomas. La disponibilidad creciente de análisis de troponina de alta especificidad con valores de referencia específicos para cada género ha incrementado la precisión diagnóstica para el infarto miocárdico en mujeres, pero no en varones.

Han disminuido notablemente las muertes por CVD en varones desde 1980, mientras que las muertes por CVD empezaron a disminuir en forma sustancial a partir del año 2000. El cuadro inicial de infarto del miocardio en las mujeres muy a menudo es de paro cardiaco o choque cardiógeno, en tanto en los varones es más bien de taquicardia ventricular. Aún más, la probabilidad de morir de un infarto es mayor en mujeres jóvenes que en varones de edad semejante. Sin embargo, esta brecha en la mortalidad ha disminuido mucho en los últimos años porque las mujeres más jóvenes han tenido mayores mejorías en la supervivencia después de un infarto del miocardio que los varones **(fig. 391-3)**. La mejoría en la supervivencia se debe, sobre todo, a la reducción de la morbilidad concomitante, lo que sugiere una mayor atención a los factores de riesgo modificables en las mujeres. No obstante, 1 año después del infarto miocárdico, 26% de las mujeres con edades >45 años falleció en comparación con 19% en varones. En los 5 años siguientes al primer infarto miocárdico falleció 47% de las mujeres en comparación con 36% de los varones.

Sin embargo, es menos probable que los médicos sospechen alguna cardiopatía en mujeres con dolor retroesternal y que les apliquen métodos diagnósticos y terapéuticos de tipo cardiovascular. Hay menor probabilidad de que las mujeres sean sometidas a tratamientos como angioplastia, administración de trombolíticos, cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG, *coronary artery bypass grafts*), β bloqueadores o ácido

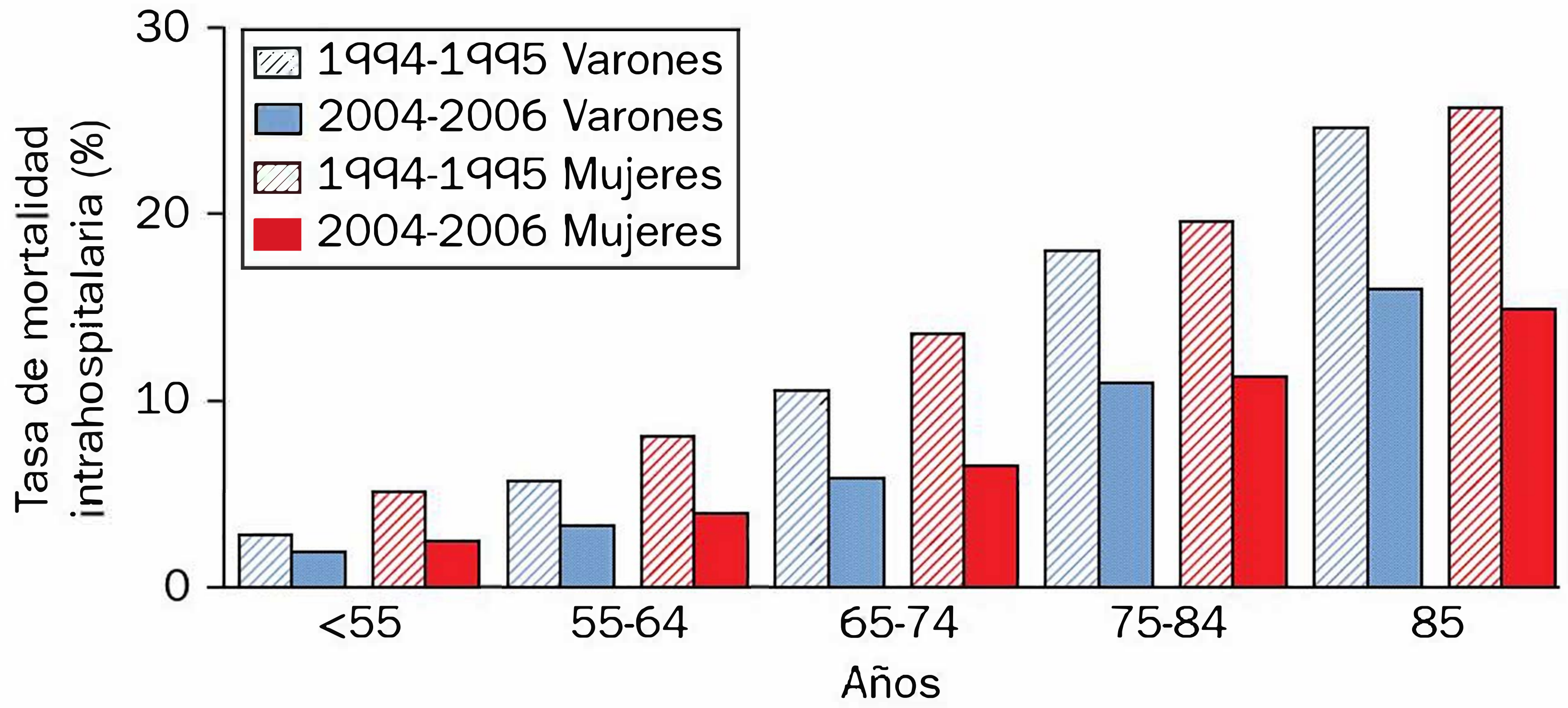


FIGURA 391-3 Tasas de mortalidad intrahospitalaria en varones y mujeres por infarto agudo del miocardio en 1994-1995, comparadas con las de 2004-2006. Las mujeres menores de 65 años tuvieron una mortalidad mucho más alta que la de los varones de edad semejante en 1994-1995. Las tasas de mortalidad tuvieron un descenso marcado en ambos sexos en todos los grupos de edad en 2004-2006, con respecto a 1994-1995. Sin embargo, hubo un descenso más notorio en la mortalidad de mujeres menores de 75 años de edad que en los varones de la misma edad. La reducción en la tasa de mortalidad fue mayor en mujeres menores de 55 años (52.9%) y la más baja se observó en los varones de edad similar (33.3%). *(Datos adaptados de Vaccarino et al.: Arch Intern Med 169:1767, 2009.)*

acetilsalicílico. También se detectan diferencias de género en los resultados cuando las mujeres con CVD son sometidas a intervenciones terapéuticas. En las que se operan para la colocación de un injerto de derivación coronaria la enfermedad está más avanzada, la mortalidad perioperatoria es mayor, hay menos alivio de la angina y la permeabilidad del injerto es menor; sin embargo, las tasas de supervivencia a 5 y 10 años son semejantes. Las mujeres que se someten a angioplastia coronaria transluminal percutánea tienen tasas más bajas de éxito angiográfico y clínico inicial que los varones, pero también tienen una tasa menor de nueva estenosis y un mejor pronóstico a largo plazo. Ellas quizá se beneficien menos y presenten complicaciones hemorrágicas graves más frecuentemente con los trombolíticos que los varones. Las diferencias de género observadas se explican en parte por factores como edad más avanzada, otras enfermedades coexistentes, menor tamaño corporal y CVD más grave en mujeres en el momento de los hechos o de los procedimientos.

La hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad y los niveles bajos de colesterol HDL, la diabetes y la falta de actividad física son factores de riesgo importantes para el desarrollo de CVD tanto en hombres como en mujeres. Los niveles de triglicéridos totales constituyen un factor independiente de riesgo de CVD en mujeres, pero no en varones. Los niveles bajos de colesterol HDL y la presencia de diabetes constituyen factores de riesgo más importantes de que surja CVD en mujeres que en varones. El tabaquismo es un factor de riesgo sobresaliente de que aparezca CVD en mujeres porque acelera la aterosclerosis, ejerce efectos negativos directos en la función cardiaca y se vincula con la aparición más temprana de menopausia. Varios trastornos afectan exclusivamente a las mujeres, lo que incluye hipertensión relacionada con el embarazo, preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, síndrome de ovarios poliquísticos y algunos otros trastornos, lo que incluye artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*) y lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*). Los fármacos para reducir el colesterol tienen la misma eficacia en varones y mujeres en la prevención primaria y secundaria de CVD. A diferencia de los varones, en estudios con asignación al azar se ha observado que en mujeres el ácido acetilsalicílico no fue eficaz como medida preventiva primaria contra CVD; aun así, disminuyó en forma significativa el riesgo de apoplejía isquémica.

Las diferencias de género en la prevalencia de CVD, los efectos biológicos beneficiosos de los estrógenos en el sistema cardiovascular y la disminución del riesgo de CVD en los estudios de observación condujeron a la hipótesis de que el HT tiene efecto cardioprotector. Sin embargo, la WHI, que estudió a más de 16 000 mujeres que recibían estrógenos equinos además de MPA o placebo y más de 10 000 pacientes en quienes se realizó histerectomía que recibían CEE solo o placebo, no demostró beneficio alguno con el HT en la prevención primaria o secundaria de CVD. Además, la combinación de estrógenos equinos y MPA se acompañó de un mayor riesgo de CVD, particularmente en el primer año de la administración, en tanto que el CEE solo no aumentó ni disminuyó el riesgo de CVD. Tanto el CEE con MPA como el CEE solo se asociaron a un incremento del riesgo de apoplejía isquémica.

En la WHI se sugirió una disminución del riesgo de CVD en mujeres que iniciaban el HT más cerca de la menopausia. El dato anterior sugiere

que la fecha en que comienza el HT es de máxima importancia para la cardioprotección. De acuerdo con esta hipótesis "del momento oportuno", el HT tiene efectos diferenciales, lo que depende de la etapa de la aterosclerosis; se han observado efectos adversos en las lesiones avanzadas, inestables. En un estudio reciente que usó datos del *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS), un estudio abierto con asignación al azar de estradiol oral trifásico comparado con la ausencia de tratamiento en mujeres con menopausia reciente o perimenopáusicas (se agregó acetato de noretisterona, una progestina oral sintética cíclica, a las mujeres que tenían útero), se observaron tasas significativamente más bajas de mortalidad y CVD después de 10 años de HT. Sin embargo, el DOPS se diseñó para investigar el HT en la prevención primaria de fracturas osteoporóticas y los resultados de CVD no eran criterios de valoración predeterminados.

El KEEPS se creó para la valoración directa de la "hipótesis del momento oportuno". Se distribuyeron al azar 727 mujeres con menopausia reciente de 42 a 58 años de edad (media 52.7 años) para recibir CEE oral (dosis menor que en la WHI), estradiol transdérmico o placebo por 4 años; ambos grupos con estrógenos incluyeron progesterona micronizada cíclica (véanse detalles de las dosis en la sección previa sobre AD). No hubo un beneficio significativo ni efectos adversos en la progresión de la aterosclerosis en la CT realizada para valorar la calcificación arterial coronaria, en ninguno de los grupos con HT. Los eventos adversos, como apoplejía, MI, tromboembolia venosa y cáncer de mama, no aumentaron en los grupos con HT respecto del grupo placebo. Hubo mejorías en los bochornos, sudoración nocturna, estado de ánimo, función sexual y densidad ósea en los grupos con HT. Este estudio relativamente pequeño no sugiere que la administración temprana de HT reduzca la aterosclerosis. Sin embargo, sí sugiere que es seguro el HT de corto plazo para el alivio sintomático en las mujeres con menopausia reciente. **El HT se describe con más detalle en el capítulo 388.**

DIABETES MELLITUS

(Cap. 396) Las mujeres son más sensibles a la insulina que los varones. A pesar de ello, la prevalencia de la diabetes tipo 2 es similar en ambos. También se advierte una diferencia de la relación entre los niveles endógenos de andrógeno y el riesgo de diabetes mellitus (DM) entre los sexos: las mayores concentraciones biodisponibles de testosterona se acompañan de un mayor riesgo en mujeres, en tanto que la disminución de las concentraciones biodisponibles de testosterona se acompañan de un mayor riesgo en varones. El PCOS, la preeclampsia, la hipertensión relacionada con el embarazo y la diabetes mellitus gestacional, enfermedades comunes en mujeres premenopáusicas, se asocian con incremento significativo en el riesgo para diabetes mellitus tipo 2. Entre los individuos con DM, las mujeres tienen el mayor riesgo para infarto miocárdico en comparación con los varones. Las mujeres con DM tienen un riesgo seis veces superior de fallecer por CVD en comparación con mujeres sin DM.

Las premenopáusicas con DM pierden el efecto cardioprotector propio del sexo femenino y tienen tasas idénticas de CVD que los varones. Las mujeres en cuestión mostraron función endotelial deficiente y menores respuestas vasodilatadoras de coronarias, elementos que pueden predisponer a complicaciones cardiovasculares. Entre los diabéticos, las mujeres tienen mayor posibilidad de hipertrofia ventricular izquierda. Las mujeres con DM reciben tratamiento menos intensivo para los factores de riesgo de CVD modificables que los varones diabéticos. En la WHI, la administración de estrógenos equinos y MPA disminuyó de manera significativa la incidencia de diabetes, en tanto que el uso de los estrógenos solos tendió únicamente a disminuir la incidencia de diabetes.

HIPERTENSIÓN

(Cap. 271) Después de los 60 años de edad, la hipertensión es más frecuente en mujeres que en varones estadounidenses, en gran parte por su mayor prevalencia en grupos de ancianos y la mayor supervivencia de las mujeres. En 30% de las mujeres mayores de 60 años hay hipertensión sistólica aislada. Las hormonas sexuales modifican la presión arterial. Las normotensas y las hipertensas tienen niveles de presión arterial más altos durante la fase folicular que durante la luteínica. En el *Nurses Health Study*, el riesgo relativo de hipertensión fue de 1.8 en usuarias de anticonceptivos orales, pero dicho riesgo es menor con los nuevos preparados anticonceptivos de dosis bajas. El HT no se asocia a hipertensión. Entre las causas secundarias de hipertensión se observa una preponderancia de la displasia fibromuscular de la arteria renal en mujeres.

Los beneficios del tratamiento de la hipertensión han sido impresionantes en mujeres y en varones. En un metaanálisis de los efectos del tratamiento de la hipertensión, el *Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trial*, se observó una disminución del riesgo de apoplejía y de incidentes cardiovasculares importantes en mujeres. La eficacia de varios antihipertensivos al parecer es similar en mujeres y en varones; sin embargo, ellas muestran más efectos secundarios. Por ejemplo, existe una mayor posibilidad de que presenten tos con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS

(Cap. 348) La mayor parte de los trastornos autoinmunitarios afecta más a mujeres que a varones; éstos incluyen trastornos autoinmunitarios de tiroides e hígado, lupus, artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*), esclerodermia, esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) y púrpura trombocitopénica idiopática. Sin embargo, no existe diferencia de género en la incidencia de DM tipo 1, y la espondilitis anquilosante afecta con mayor frecuencia a varones. Las mujeres son más resistentes a las infecciones bacterianas que los varones. Se han señalado diferencias sexuales tanto en las respuestas inmunitarias como en las reacciones adversas a las vacunas. Por ejemplo, es mayor la preponderancia de artritis posvacunal en mujeres.

Las respuestas inmunitarias adaptativas son más potentes en mujeres que en varones, lo cual podría explicarse por la acción estimulante de los estrógenos y las acciones inhibidoras de los andrógenos en los mediadores celulares de la inmunidad. Se advierte variación en las respuestas inmunitarias durante el ciclo menstrual, lo cual es congruente con la participación importante de las hormonas gonadales, y la actividad de algunas enfermedades autoinmunitarias se altera con la castración o con el embarazo (como artritis reumatoide y esclerosis múltiple, que muestran remisión durante la gestación). A pesar de ello, la mayor parte de los estudios indica que los estrógenos y progestágenos exógenos en la forma de tratamiento hormonal o anticonceptivos orales no modifican la incidencia ni la actividad de enfermedades autoinmunitarias. Se ha pensado que la exposición a los antígenos fetales, entre ellos los de células fetales circulantes que persisten en algunos tejidos, aumenta el riesgo de respuestas autoinmunitarias. Sin duda existe un componente genético importante en la autoinmunidad, como lo indica el agrupamiento familiar y la asociación del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) con muchos trastornos de ese tipo. Los genes del cromosoma X también contribuyen a las diferencias sexuales en la inmunidad. En realidad, la desactivación no aleatoria del cromosoma X puede ser un factor de riesgo para las enfermedades autoinmunitarias.

INFECCIÓN POR VIH

(Cap. 197) Las mujeres representaron casi 19% de los casi 40 000 nuevos casos diagnosticados de VIH en Estados Unidos para el año 2015. De estas mujeres con diagnóstico reciente, 61% fueron estadounidenses de raza negra, 19% caucásicas y 15% latinoamericanas. El diagnóstico anual de VIH disminuyó en 20% en mujeres de 2010 a 2014. No obstante, el sida continúa como una causa importante de muerte en mujeres jóvenes, en particular en estadounidenses de raza negra con edades entre 25 y 44 años. Los contactos heterosexuales con una pareja en riesgo son la categoría de transmisión de más rápido crecimiento y las mujeres son más susceptibles a infección por VIH durante el sexo vaginal que los varones. Este incremento en la susceptibilidad se explica en parte por el aumento de la prevalencia de enfermedades de transmisión sexual en mujeres, como gonorrea y sífilis.

Algunos estudios han sugerido que los anticonceptivos hormonales pudieran agravar el peligro de transmisión de VIH. Se ha demostrado que la progesterona incrementa la susceptibilidad de infecciones en modelos de VIH en primates no humanos. También tienen mayor probabilidad las mujeres que los varones de ser infectadas por variantes múltiples del virus. Las pacientes infectadas por VIH muestran disminución más rápida del número de linfocitos CD4 que los varones. En comparación con ellos, las infectadas con VIH padecen más a menudo candidosis, pero presentan sarcoma de Kaposi con menor frecuencia que los varones. Las mujeres tienen más reacciones adversas con el tratamiento antirretroviral que los varones, como lipodistrofia, dislipidemia y exantema. Esta observación se explica en parte por las diferencias de género en la farmacocinética de ciertos antirretrovirales, lo que produce concentraciones plasmáticas más altas en las mujeres.

OBESIDAD

(Cap. 395) La prevalencia tanto de la obesidad (BMI $\geq$30 kg/m^2) como de la obesidad abdominal (cintura $\geq$88 cm en mujeres) es más alta en las mujeres que en los varones estadounidenses. Entre los años 2005 y 2014, la prevalencia de obesidad (BMI $\geq$30 kg/m^2) y la obesidad de clase 3 (BMI $\geq$40 kg/m^2) se incrementó significativamente en mujeres, pero no en varones. En el año 2014, para mujeres la prevalencia de obesidad fue de 40.4% y de obesidad clase 3 de 9.9%, mientras que para varones fue de 35 y 5.5%, respectivamente. La prevalencia de obesidad abdominal aumentó

en este periodo en ambos sexos. Más del 80% de los pacientes que se somete a cirugía bariátrica son mujeres. El embarazo y la menopausia son factores de riesgo para la obesidad.

Hay diferencias de género importantes en la distribución de la grasa corporal. Por lo general, las mujeres tienen acumulación glútea y femoral de grasa, un patrón ginecoide, en tanto que los varones casi siempre tienen un patrón central o androide. Las mujeres tienen más grasa subcutánea que los varones. En las mujeres, la concentración de andrógenos endógenos guarda una relación positiva con la obesidad abdominal, y la administración de andrógenos incrementa la grasa visceral. Por lo contrario, hay una relación inversa entre la concentración de andrógenos endógenos y la obesidad abdominal en los varones. Además, la administración de andrógenos reduce la grasa visceral en varones obesos. Se desconocen las razones de estas diferencias sexuales en la relación entre grasa visceral y andrógenos. Los estudios en seres humanos también sugieren que dichos esteroides intervienen en la modulación de la ingestión de alimentos y el gasto energético.

En varones y mujeres, la obesidad de la mitad superior del cuerpo, caracterizada por aumento de grasa visceral, se acompaña de un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y DM. La obesidad aumenta el riesgo de que las mujeres padezcan algunos cánceres, en particular el de mama y endometrio en posmenopáusicas, hecho que en parte se debe a que el tejido adiposo es una fuente extragonadal de estrógenos, al aromatizar los andrógenos suprarrenales y ováricos circulantes, sobre todo la conversión de la androstenediona en estrona. La obesidad agrava el riesgo de infecundidad, parto espontáneo y complicaciones del embarazo.

OSTEOPOROSIS

(Cap. 404) La osteoporosis es unas cinco veces más común en posmenopáusicas que en varones de la misma edad, y las fracturas de cadera de origen osteoporótico constituyen una causa importante de morbilidad en las ancianas. Los varones acumulan más masa ósea y la pierden con mayor lentitud que las mujeres. Las diferencias sexuales en la masa ósea se identifican incluso desde la lactancia. El consumo de calcio, vitamina D y estrógenos interviene de manera importante en la formación y la pérdida de hueso. Sobre todo en la adolescencia, el consumo de calcio constituye un factor determinante de la masa ósea máxima. Como dato sorprendente, la deficiencia de vitamina D es frecuente en ancianas, y aparece en >40% de aquellas que viven en el hemisferio septentrional. Se han identificado en los huesos receptores de estrógenos y andrógenos. La deficiencia de estrógenos se acompaña de una mayor actividad de osteoclastos y un menor número de unidades osteógenas, lo cual culmina en pérdida ósea neta. La enzima aromatasa, que transforma los andrógenos en estrógenos, también aparece en los huesos. Los estrógenos constituyen un factor determinante en la masa ósea en varones (proveniente de la aromatización de andrógenos) y también en mujeres.

FARMACOLOGÍA

En promedio, las mujeres tienen menor peso corporal, órganos de menor tamaño, mayor porcentaje de grasa y menor cantidad de agua corporal total que los varones. También hay diferencias de género importantes en la acción y el metabolismo de fármacos, que no se explican por las diferencias de talla y composición corporales. Los esteroides sexuales alteran la unión y el metabolismo de diversos fármacos. Además, cada fase del ciclo menstrual y el embarazo altera la acción de los fármacos. Las mujeres toman más fármacos que los varones, lo que incluye preparaciones de venta sin receta y complementos nutricionales. El mayor uso de medicamentos, aunado a estas diferencias biológicas, puede explicar la frecuencia más elevada de reacciones farmacológicas adversas en mujeres que en varones.

Se sabe que 66% de casos de taquicardia ventricular polimorfa (*torsade des pointes*) farmacoinducida, una arritmia ventricular rara que puede ser letal, aparece en mujeres porque tienen un intervalo QT más largo y vulnerable. Estos fármacos, que incluyen algunos antihistamínicos, antibióticos, antiarrítmicos y antipsicóticos, pueden prolongar la repolarización cardiaca al bloquear los conductos del potasio regulados por voltaje. Las mujeres necesitan dosis menores de neurolépticos para controlar la esquizofrenia y recuperan más pronto la conciencia después de la anestesia que los varones que reciben las mismas dosis de anestésicos. En el año 2013, la U.S. Food and Drug Administration recomendó que las dosis del fármaco zolpidem se reduzca en mujeres porque la eliminación del fármaco es más lenta que en varones.

TRASTORNOS PSICOLÓGICOS

(Cap. 444) La depresión, la ansiedad y los trastornos afectivos y de la conducta alimentaria (bulimia y anorexia nerviosas) son más frecuentes en mujeres que en varones. Estudios epidemiológicos en países desarrollados y en desarrollo siempre han detectado que la frecuencia de depresión mayor es del doble en mujeres que en varones, y las diferencias de género comienzan a manifestarse desde los inicios de la adolescencia. La depresión aparece en 10% de las mujeres durante la gestación y en 10 a 15% en el posparto. Hay una mayor posibilidad de que reaparezca la depresión después de nuevos embarazos. La incidencia de depresión mayor disminuye después de los 45 años y no aumenta con el comienzo de la menopausia. La depresión en las mujeres al parecer tiene un peor pronóstico que en los varones; sus crisis duran más y hay una menor frecuencia de remisión espontánea. La esquizofrenia y los trastornos bipolares afectan en igual medida a varones y mujeres, aunque pudiera haber diferencias sexuales en los síntomas.

Los factores biológicos y sociales explican la mayor prevalencia de trastornos depresivos en las mujeres. Los varones tienen niveles más altos del neurotransmisor serotonina. Los esteroides sexuales también modifican el estado de ánimo, y sus fluctuaciones durante el ciclo menstrual han sido vinculadas con síntomas del síndrome premenstrual. Las hormonas sexuales afectan de modo preferente las respuestas hipotalámicas-hipofisarias-suprarrenales al estrés. La testosterona al parecer aplaca las respuestas del cortisol a la hormona liberadora de corticotropina. Tanto las concentraciones bajas como altas de estrógenos activan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

(Cap. 27) Se han observado notables diferencias sexuales en los trastornos del sueño. Mientras duermen, las mujeres muestran un aumento de la actividad de ondas lentas, diferencias en el momento en que aparece la actividad δ y un incremento del número de husos del sueño. La testosterona modula el control nervioso de la respiración y los aspectos mecánicos de las vías respiratorias altas. Los varones tienen una mayor prevalencia de apnea del sueño. La administración de testosterona a varones hipogonadales y a mujeres incrementa los episodios de apnea durante el sueño. Las mujeres con el PCOS hiperandrogénico tienen una mayor prevalencia de apnea del sueño obstructiva y los episodios de apnea guardan relación con el nivel de testosterona circulante en ella. Por lo contrario, la progesterona acelera la respiración y en el pasado se utilizaban progestágenos para tratar la apnea del sueño.

TOXICOMANÍAS Y TABAQUISMO

(Caps. 445 y 448) Las toxicomanías son más frecuentes en varones que en mujeres, pero 33% de los estadounidenses alcohólicos son del sexo femenino. Las alcohólicas no son diagnosticadas con tanta frecuencia como los alcohólicos. Una proporción mayor de varones que de mujeres solicita auxilio por alcoholismo y toxicomanías. Hay una mayor posibilidad de que los varones acudan a una institución para ser tratados de alcoholismo o toxicomanía, en tanto que las mujeres tienden a acudir al médico de atención primaria o a un profesional en salud mental en busca de ayuda, bajo el pretexto de sufrir un problema psicosocial. El alcoholismo en época tardía de la vida es más frecuente en mujeres que en varones. En promedio, las alcohólicas beben menos que los alcohólicos, pero muestran el mismo grado de perturbación y deficiencias. Los niveles de alcohol en sangre son mayores en mujeres que en varones después de beber volúmenes similares de alcohol, ajustados al peso corporal. La mayor biodisponibilidad del alcohol en mujeres que en varones se debe al volumen menor de distribución y el metabolismo gástrico más lento del alcohol, como consecuencia de la menor actividad de la deshidrogenasa alcohólica en el estómago. Además, hay una mayor posibilidad de que las alcohólicas abusen de tranquilizantes, sedantes y anfetaminas; muestran una tasa de mortalidad mayor que las no alcohólicas y los varones alcohólicos. Al parecer, también muestran hepatopatías de origen alcohólico y otros problemas causados por el alcohol, con antecedentes alcohólicos más breves y niveles menores de consumo de bebidas alcohólicas. El abuso de alcohol también impone problemas especiales a las mujeres porque menoscaba la fecundidad y deteriora la salud del producto (síndrome alcohólico fetal). Incluso el consumo moderado de alcohol agrava el riesgo de cáncer de mama, hipertensión y apoplejía en mujeres.

Hay más varones que mujeres que fuman, pero esta diferencia de género continúa en disminución. La carga de enfermedad derivada del tabaquismo es mucho mayor en las mujeres. El tabaquismo aumenta mucho el riesgo de CVD en las premenopáusicas y también guarda relación con un descenso en la edad de la menopausia. Las fumadoras tienen más probabilidades de padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer pulmonar que los varones y con menores niveles de exposición al tabaco. Las fumadoras posmenopáusicas tienen menor densidad ósea que las mu-

jeres que nunca fumaron. El tabaquismo durante el embarazo aumenta el riesgo de parto prematuro y lactantes con bajo peso al nacer.

VIOLENCIA CONTRA LAS MUJERES

Más de una de cada tres mujeres en Estados Unidos han experimentado violación, violencia física o acoso por parte de una pareja íntima. Es mucho más probable que las mujeres adultas sean violadas por un cónyuge, ex cónyuge o conocido que por un extraño. La violencia intrafamiliar o de pareja es una de las principales causas de muerte entre las mujeres jóvenes. La violencia intrafamiliar puede ser un elemento no reconocido de ciertos cuadros clínicos, como dolor abdominal crónico, cefaleas y trastornos de la alimentación, además de las manifestaciones evidentes, como los traumatismos. La violencia de pareja es un factor de riesgo importante para depresión, abuso de sustancias y suicidio entre las mujeres. Los instrumentos de detección permiten la identificación exacta de mujeres que experimentan violencia de pareja. Es conveniente que los profesionales de la salud apliquen estas pruebas de detección en instituciones que garanticen la privacidad y la seguridad de las mujeres.

RESUMEN

La salud de las mujeres es ya una disciplina, y es bien reconocida la importancia de las diferencias sexuales en los fenómenos biológicos. Sin embargo, las percepciones erróneas persistentes sobre el riesgo de enfermedad, no sólo entre las mujeres sino también entre los médicos, derivan en atención inadecuada de los factores de riesgo modificables. La investigación sobre los mecanismos fundamentales de las diferencias sexuales aportará información biológica importante. Además, esta información tendrá un impacto en la salud de mujeres y varones.

LECTURAS ADICIONALES

Carter CL *et al*.: Sex and gender differences in Alzheimer's disease: Recommendations for future research. J Womens Health 21:1018, 2012.

Clayton JA, Collins FS: Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. Nature 509:282, 2014.

Flegal KM *et al*.: Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. JAMA 315:2284, 2016.

How sex/gender influence health & disease (A-Z) http://orwh.od.nih.gov/resources/sexgenderhealth/

Mcsweeney JC *et al*.: Preventing and experiencing ischemic heart disease as a woman: State of the science: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 133:1302, 2016.

Ritz SA *et al*.: First steps for integrating sex and gender considerations into basic experimental biomedical research. FASEB J 28:4, 2014.

Siegel RL *et al*.: Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 67:7, 2017.

392 Salud del varón

Shalender Bhasin, Shehzad Basaria

El nacimiento de la salud del varón, como una disciplina separada de la medicina interna, se originó con base en la evidencia de que los varones y mujeres se comportan de forma diferente a lo largo de su vida y su susceptibilidad a las enfermedades, en las manifestaciones clínicas y en su respuesta al tratamiento. Varones y mujeres valoran las consecuencias de la salud y la enfermedad de manera diferente y tienen diferentes motivaciones para buscar atención médica. Existe disparidad entre hombres y mujeres en el acceso a los servicios de salud y en la forma en la cual se suministra el cuidado de la salud por diversos factores socioeconómicos y culturales. Las barreras institucionales y en la actitud para el acceso a la atención, el miedo y la vergüenza por la percepción de algunos individuos de que no es de hombres buscar atención médica y la reticencia por parte de los pacientes y médicos a analizar problemas relacionados con la sexualidad, consumo de drogas y envejecimiento, han incrementado la necesidad de programas ajustados para atender las necesidades específicas para la salud de los varones.

En el **capítulo 391** (Salud de la mujer) se revisan las diferencias en cuanto a la prevalencia de enfermedades, susceptibilidad y manifestaciones clínicas en hombres y mujeres. Es notable que las dos principales causas de muerte en varones y mujeres (cardiopatías y cáncer) son las mismas. Sin embargo, los varones tienen prevalencias más elevadas de enfermedades degenerativas y del neurodesarrollo; farmacodependencia, lo que incluye el uso de fármacos para mejorar el desempeño y dependencia de alcohol; diabetes; enfermedades cardiovasculares; y las mujeres tienen una mayor prevalencia de trastornos autoinmunitarios, depresión, enfermedades dermatológicas y osteoporosis. Los varones tienen mayor probabilidad de fallecer por accidentes, suicidios y homicidios en comparación con las mujeres. En varones de entre 15 y 34 años las lesiones accidentales, homicidios y suicidios constituyen más de 75% de todas las defunciones. En varones de 35 a 64 años, las cardiopatías, cáncer y lesiones accidentales son la principal causa de muerte. En varones de 65 años y mayores las cardiopatías, cáncer, infecciones de vías respiratorias bajas y apoplejía representan las principales causas de muerte.

Las bases biológicas de las diferencias sexuales en la susceptibilidad, progresión y manifestaciones de las enfermedades no se comprenden por completo y probablemente sean multifactoriales. Sin duda, las diferencias específicas para el sexo en la estructura genética y la influencia de las hormonas sexuales circulantes, además de factores epigenéticos de las hormonas sexuales durante la vida fetal, infancia temprana y desarrollo puberal pueden afectar las conductas sexuales y no sexuales, la composición corporal y la susceptibilidad a las enfermedades. Las concentraciones circulantes e hísticas de hormonas sexuales difieren sustancialmente en varones y mujeres y estas diferencias hormonales pueden afectar la expresión génica en células de varones y mujeres en todas las partes del cuerpo. La presencia de un solo cromosoma X en varones ocasiona que éstos sean más susceptibles a los trastornos relacionados con el cromosoma X en comparación con las mujeres. A causa de la desactivación aleatoria de un cromosoma X, el cuerpo de las mujeres contiene dos poblaciones celulares con diferencias epigenéticas. Los genes que no sufren desactivación del cromosoma X muestran diferencias de dosis entre las células de varones y mujeres. La expresión de los genes del cromosoma Y en varones puede afectar la función de las células somáticas que contienen el cromosoma Y. Las diferencias en la impronta de los genes de origen materno y paterno pueden contribuir a las diferencias sexuales en la expresión de la enfermedad. La carga reproductiva y los cambios fisiológicos durante el embarazo, lo que incluye las profundas modificaciones hormonales y metabólicas y el microquimerismo (transferencia de células de la madre al feto y del feto a la madre) puede afectar la susceptibilidad a enfermedades y la gravedad de la enfermedad en mujeres. Las normas socioculturales para la crianza de los niños, las expectativas sociales de los roles de género y el impacto económico a largo plazo de estas prácticas y roles de género también puede afectar el riesgo de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas. Los cambios relacionados con la edad en las hormonas sexuales durante la etapa reproductiva y posreproductiva, varía notablemente entre hombres y mujeres y pueden influir en las diferencias entre los sexos en la evolución temporal de las enfermedades relacionadas con la edad, como la osteoporosis, cáncer de mama y enfermedades autoinmunitarias.

Se han establecido clínicas de salud para el varón cada vez con mayor frecuencia al poner atención a los problemas relacionados con la salud del varón. Aunque la mayor parte de las amenazas a la salud del varón podría no haber cambiado (las cardiopatías, cáncer, lesiones accidentales continúan predominando en la lista de principales causas de morbilidad y mortalidad en varones), los varones que acuden a clínicas de salud del varón lo hacen en gran medida por motivos sexuales, reproductivos y urológicos que incluyen enfermedades comunes como síndromes de deficiencia de andrógenos, disminución de las concentraciones de testosterona relacionadas con la edad, disfunción sexual, dismorfia muscular y uso de esteroides andrógenos anabólicos, síntomas de vías urinarias bajas y complicaciones médicas del tratamiento del cáncer de próstata, trastornos que son el centro de atención de este capítulo. Además, han surgido nuevas categorías de trastornos de la imagen corporal que no se habían reconocido hasta el decenio de 1980, como el síndrome de dismorfia corporal y el uso de fármacos para mejorar el desempeño con el fin de incrementar la masa muscular y favorecer el aspecto delgado. Aunque la menopausia de las mujeres ha sido tema de intensa investigación por más de cinco decenios, el problema específico para la salud de los varones es el inicio de lograr la atención que merecen, por su elevada prevalencia e impacto sobre la salud general, bienestar y calidad de vida.

CAMBIOS EN LA FUNCIÓN REPRODUCTIVA DEL VARÓN RELACIONADOS CON LA EDAD

Varios estudios transversales y longitudinales (p. ej., *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, el *Framingham Heart Study* [FHS], *Massachusetts Male Aging*

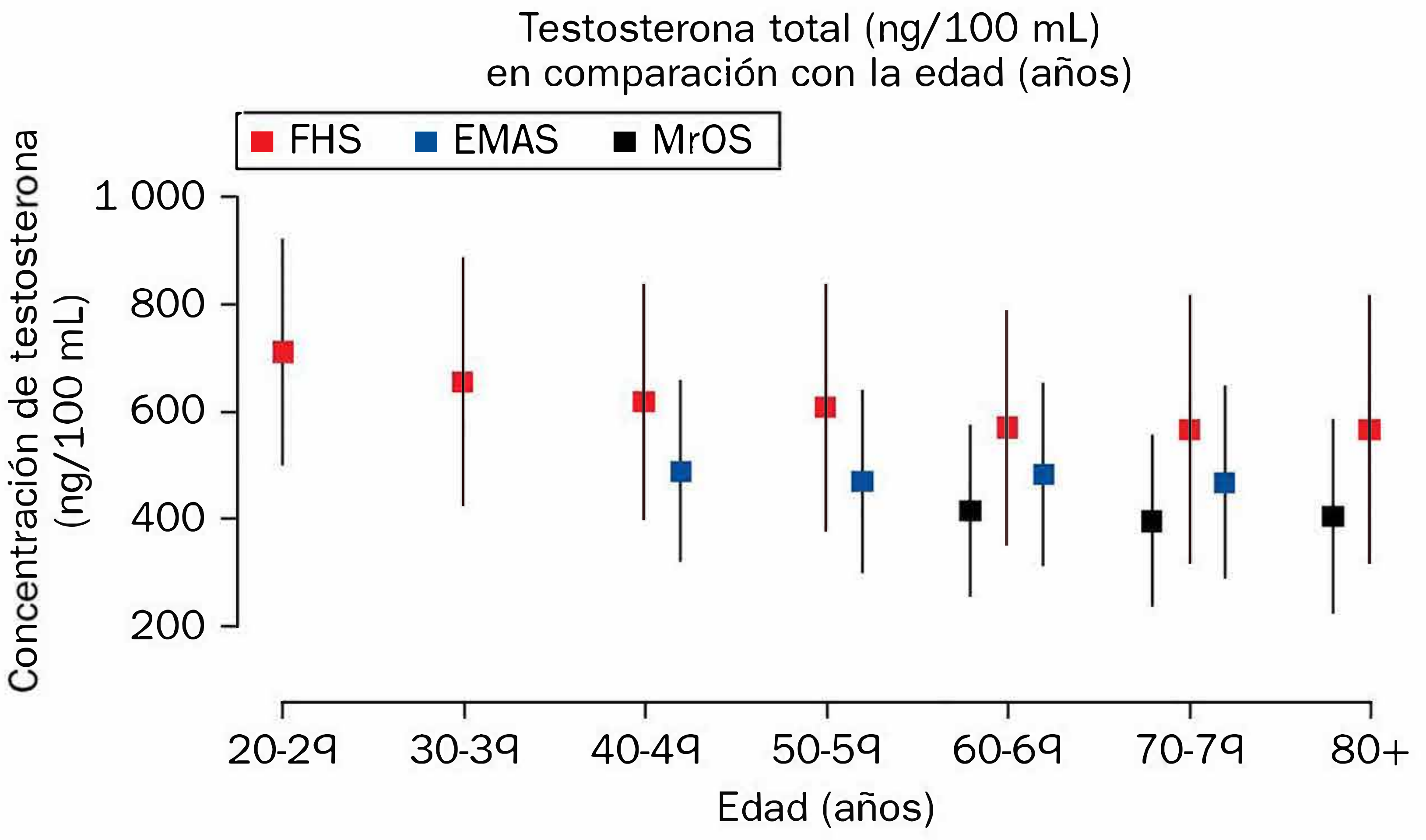


FIGURA 392-1 Reducción en las concentraciones de testosterona total con la edad. Concentraciones de testosterona total medidas utilizando espectrometría de masa en grupo y cromatografía líquida en varones en el *Framingham Heart Study* (FHS), *European Male Aging Study* (EMAS) y *Osteoporotic Fractures in Men Study* (MrOS). *(Reproducido con autorización de S Bhasin et al.: J Clin Endocrinol Metab 96:2430, 2011.)*

Study y *European Male Aging Study* [EMAS]) han establecido que las concentraciones de testosterona disminuyen conforme avanza la edad. Esta reducción relacionada con la edad inicia en la tercera década de la vida y disminuye en forma progresiva **(fig. 392-1)**; la tasa de disminución de las concentraciones de testosterona es mayor en varones obesos, en individuos con enfermedades crónicas y aquellos que toman medicamentos en comparación con varones sanos de edad más avanzada. Como las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex-hormone binding globulin*) son mayores en varones de edad avanzada que en individuos jóvenes, las concentraciones de testosterona libre o biodisponible disminuyen con la edad en mayor grado que las concentraciones de testosterona total. La disminución de la testosterona relacionada con la edad se debe a defectos a todos los niveles del eje hipotálamo-hipófisis-testículo (HPT, *hypothalamic-pituitary-testicular*): se atenúa la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), se reduce la respuesta de hormona luteinizante (LH) a la administración de GnRH y se altera la respuesta testicular a la LH. Sin embargo, el incremento gradual de LH con el envejecimiento sugiere que la principal causa de disminución de las concentraciones de andrógenos es la disfunción testicular. Se ha utilizado el término andropausia para señalar la disminución en las concentraciones de testosterona relacionadas con la edad; este término es inapropiado porque no existe momento definido en el cual disminuyan las concentraciones de testosterona.

En encuestas epidemiológicas, bajas concentraciones de testosterona total y biodisponible se han asociado con disminución de la masa y de la

CUADRO 392-1 Asociación de las concentraciones de testosterona con los resultados en varones de edad avanzada

1. Asociación positiva con:
   - Masa y fuerza musculares
   - Función física
   - Deseo sexual
   - Densidad mineral ósea, densidad mineral ósea desde los puntos de vista de geometría y volumen óseos
2. Asociación negativa con:
   - Arteriopatía coronaria
   - Grasa visceral
   - Diabetes mellitus
   - Síndrome metabólico
   - Mortalidad
   - Caídas y riesgo de fracturas
   - Fragilidad
3. Sin relación con:
   - Síntomas de vías urinarias bajas
   - Disfunción eréctil
   - Demencia
   - Depresión mayor

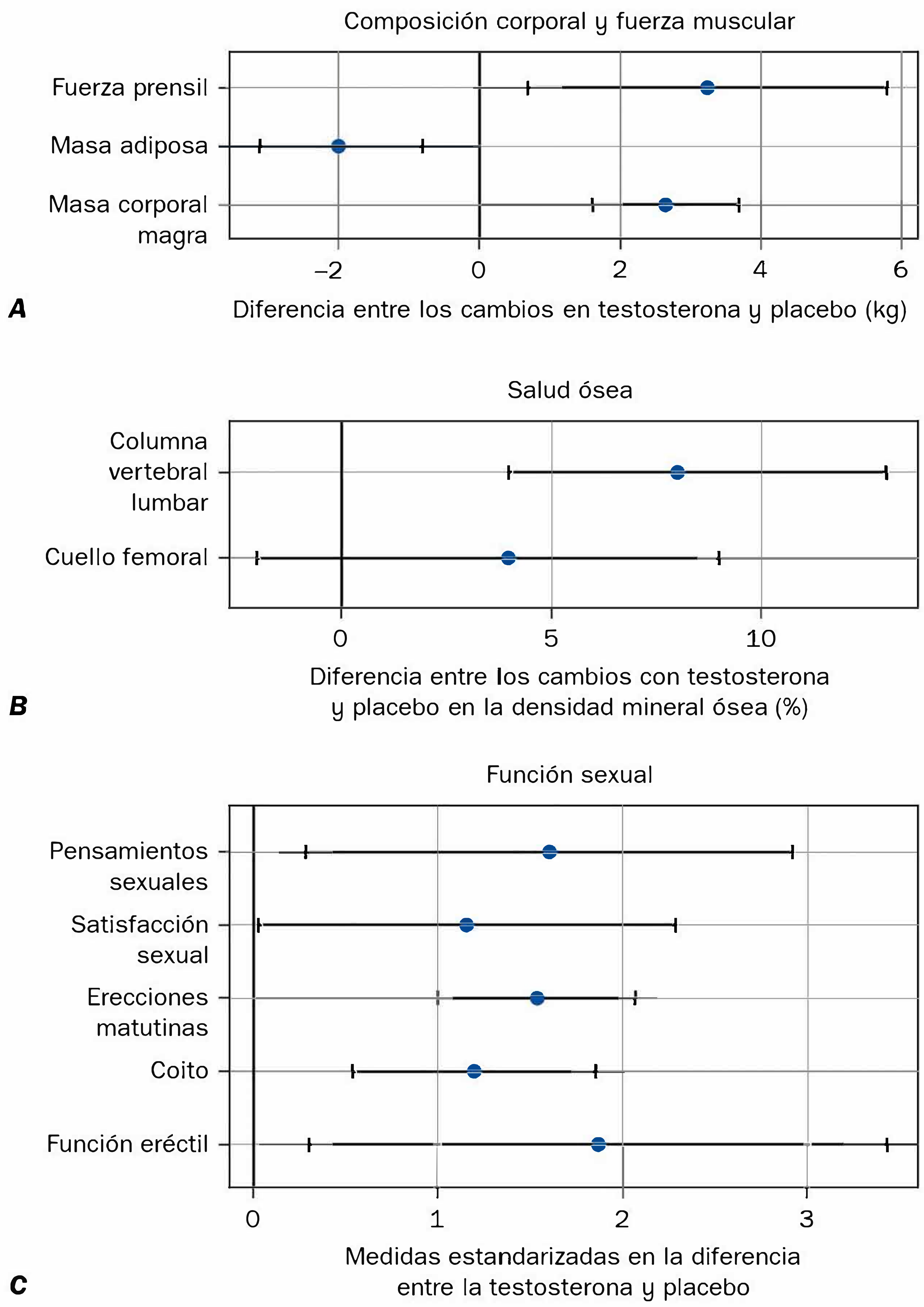


FIGURA 392-2 Efectos del tratamiento con testosterona en la composición corporal, fuerza muscular, densidad mineral ósea y función sexual en estudios clínicos con intervención. Se muestran las cifras estimadas y los intervalos de confianza de 95%. ***A.*** Efectos del tratamiento con testosterona en la masa corporal magra, fuerza prensil y masa adiposa en metaanálisis de estudios clínicos con asignación al azar. *(Datos obtenidos de S Bhasin et al.: Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:146, 2006.)* ***B.*** Efectos del tratamiento con testosterona en la densidad mineral ósea lumbar y femoral en un metaanálisis de estudios clínicos con asignación al azar. *(Datos obtenidos del metaanálisis realizado por MJ Tracz et al.: J Clin Endocrinol Metab 91:2011, 2006.)* ***C.*** Efectos del tratamiento con testosterona en las mediciones de función sexual en varones con concentraciones basales de testosterona <10 nmol/L (290 ng/100 mL). *(Datos obtenidos del metaanálisis realizado por AM Isidori et al.: Clin Endocrinol (Oxf) 63:381, 2005) reproducido con autorización de M Spitzer et al.: Nat Rev Endocrinol 9:414, 2013.)*

fuerza del músculo estriado en las extremidades, disminución de la función física reportada por el propio individuo, aumento de la grasa visceral, resistencia a la insulina e incremento en el riesgo de arteriopatía coronaria y mortalidad **(cuadro 392-1)**. Un análisis de los síntomas y signos en varones de edad avanzada en el estudio EMAS reveló una asociación sintomática de síntomas sexuales con las concentraciones totales de testosterona <320 ng/100 mL y concentraciones de testosterona libre <64 pg/mL en varones en edad avanzada en la población abierta.

En una revisión sistemática de estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo, el tratamiento con testosterona de individuos sanos de edad avanzada con concentraciones bajas o normales bajas de testosterona se asoció con mayores incrementos en la masa corporal magra, en la fuerza de prensión y la función física reportada por el propio paciente en comparación con la relacionada con el placebo **(fig. 392-2)**. El tratamiento con testosterona también indujo una mejora en la densidad mineral ósea (BMD, *bone mineral density*) vertebral, pero no en la femoral. El tratamiento con testosterona de varones de edad avanzada con disfunción sexual y concentraciones dudosamente bajas de testosterona mejora la libido, pero los efectos de la testosterona en la función eréctil y en la respuesta a los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa ha sido inconsistentes. El tratamiento con testosterona no ha demostrado mejorar las calificaciones de depresión, el riesgo de fracturas, la función cognitiva, la respuesta a los inhi-

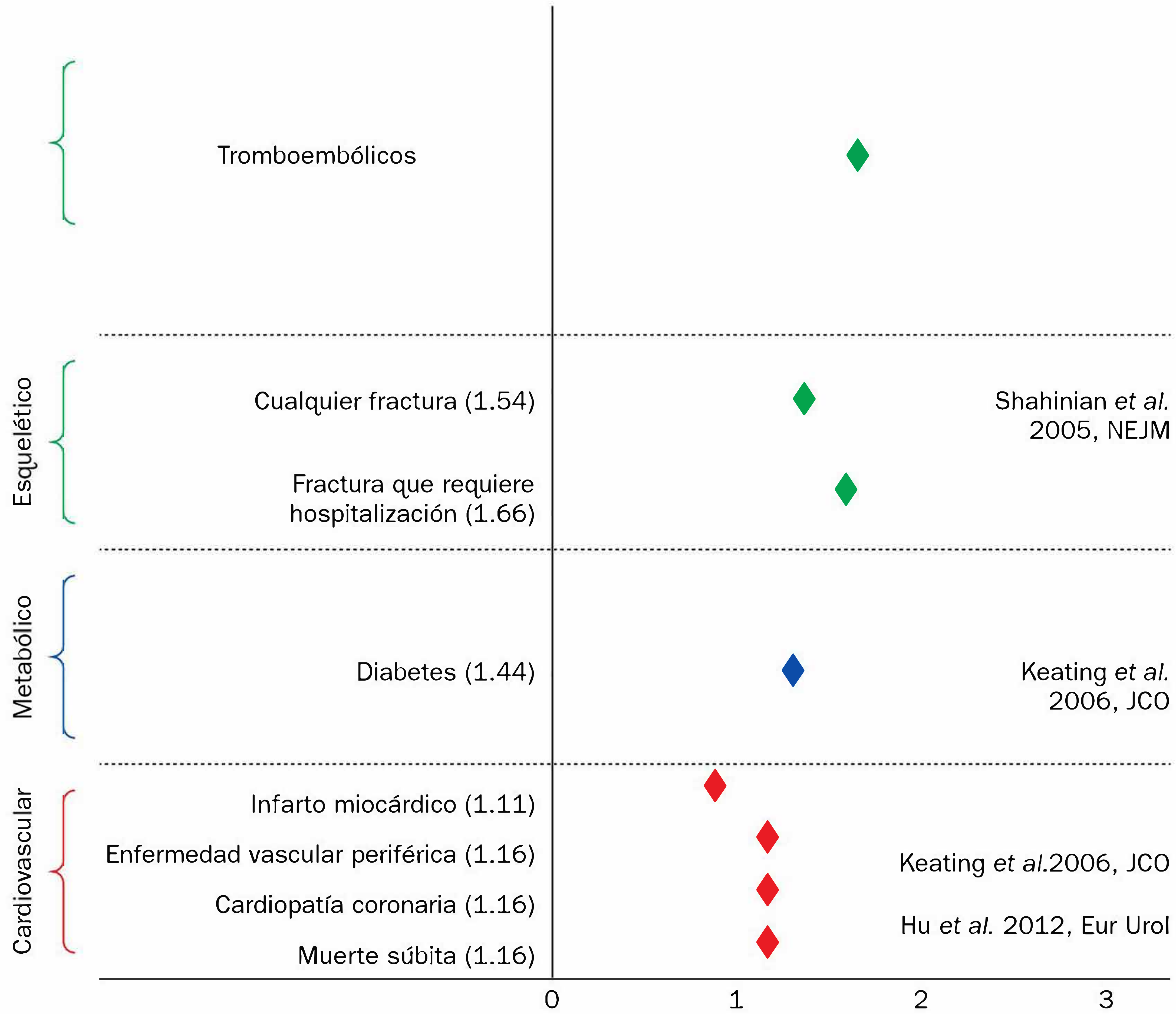


FIGURA 392-3 Efectos cardiometabólicos y esqueléticos adversos del tratamiento de privación de andrógenos (ADT) en varones que reciben ADT por cáncer prostático. La administración de ADT se ha relacionado con incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos, fracturas y diabetes. Algunos estudios, aunque no todos, han reportado incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares en varones que reciben ADT. *(Los datos con respecto al riesgo relativo se obtuvieron de VB Shahinian et al.: N Engl J Med 352:154, 2005; NL Keating et al.: J Clin Oncol 24:4448, 2006; and JC Hu et al.: Eur Urol 61:1119, 2012.)*

bidores de la fosfodiesterasa o los resultados clínicos en varones de edad avanzada. No se han demostrado en estudios clínicos con potencia estadística adecuada los riesgos ni los beneficios clínicos a largo plazo del tratamiento con testosterona en varones de edad avanzada. No existe evidencia de que la testosterona cause cáncer prostático, pero existe la preocupación que esta hormona ocasione crecimiento de cánceres prostáticos subclínicos. El tratamiento con testosterona se asocia con aumento en el riesgo de detección de eventos prostáticos **(fig. 392-3)**.

Un estudio clínico de testosterona, con asignación al azar en varones de edad avanzada con limitaciones de la movilidad y una gran carga de enfermedades crónicas como diabetes, cardiopatía, hipertensión e hiperlipidemia, reportaron un mayor número de eventos cardiovasculares en los varones que al azar fueron asignados al grupo que recibió testosterona en comparación con aquellos que recibieron placebo. Desde entonces, dos estudios clínicos grandes, retrospectivos que analizaron bases de datos de pacientes reportaron una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, incluido el infarto miocárdico en varones de edad avanzada con cardiopatía preexistente. Un metaanálisis de estudios clínicos con asignación al azar de testosterona en varones de edad avanzada encontró incremento del riesgo de eventos cardiovasculares en varones asignados al grupo que recibió testosterona (fig. 392-3).

No se recomienda la detección de concentraciones bajas de testosterona en toda la población de varones de edad avanzada; las pruebas deben restringirse a varones con síntomas o manifestaciones físicas atribuibles a deficiencia de andrógenos. No se recomienda el tratamiento con testosterona para todo varón de edad avanzada con bajas concentraciones de testosterona. En aquellos individuos con síntomas significativos de deficiencia de andrógenos con concentraciones consistentemente bajas de testosterona, el tratamiento con esta hormona puede considerarse de forma individual y debe iniciarse después de un análisis cuidadoso de los riesgos y beneficios.

La morfología testicular, la producción de semen y la fertilidad se conservan aún en varones de edad muy avanzada. Se han expresado preocupaciones con respecto al incremento en las mutaciones de células germinales relacionadas con la edad y afectación de los mecanismos de reparación de DNA, pero no existe evidencia clara de que la frecuencia de aneuploidía cromosómica se incremente en los espermatozoides de varones de edad avanzada. Sin embargo, la incidencia de enfermedades autosómicas dominantes, como acondroplasia, poliposis colónica, síndrome de Marfan y síndrome de Apert se incrementa en la descendencia de varones con edad avanzada, lo que es compatible con la transmisión de mutaciones esporádicas no codificantes. La edad paterna avanzada puede asociarse con incremento en las tasas de mutaciones de nueva aparición, lo que puede contribuir al incremento del riesgo de enfermedades del neurodesarrollo como esquizofrenia y autismo. Las mutaciones somáticas en células germinales de varones que incrementan la proliferación de células germinales pueden ocasionar expansión de líneas clonales mutantes en el testículo, con lo que se favorece la propagación de células germinales que portan mutaciones patógenas y que incrementan el riesgo de mutaciones en la descendencia de padres varones de edad avanzada (la hipótesis de "selección de espermatogonias propias").

Disfunción sexual Varias formas de disfunción sexual son el principal motivo para que el paciente busque atención en clínicas de salud para el varón. Las descripciones históricas del ciclo de la respuesta sexual humana por Masters y Johnson demostraron que los varones y mujeres muestran respuestas fisiológicas predecibles después de la estimulación sexual, lo que proporcionó las bases para la clasificación racional de los trastornos de la sexualidad humana. En consecuencia, los trastornos sexuales se han clasificado en cuatro categorías, dependiendo de la fase del ciclo de la respuesta sexual en la cual existe la anomalía:

1. Trastorno por deseo sexual hipoactivo.
2. Disfunción eréctil.
3. Trastornos del orgasmo y la eyaculación.
4. Trastornos dolorosos.

La clasificación del trastorno del paciente en estas categorías es importante, porque los factores causales, pruebas diagnósticas y estrategias terapéuticas varían para cada clase de trastorno sexual. Desde el punto de vista histórico, la clasificación y nomenclatura de los trastornos sexuales utilizan los criterios identificados en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), con base en las creencias erróneas de que los trastornos sexuales en varones son en gran medida de origen psicógeno. Sin embargo, la identificación de la disfunción eréctil como manifestación de enfermedades sistémicas y la disponibilidad de inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa-5 de fácil administración a través de la vía oral han colocado los trastornos sexuales en varones al alcance de los médicos de atención primaria. Estos trastornos se revisan en el **capítulo 390** (Disfunción sexual).

SÍNDROME DE DISMORFIA MUSCULAR EN VARONES: UN TRASTORNO DE LA IMAGEN CORPORAL

La dismorfia muscular es una forma de trastorno de la imagen corporal que se caracteriza por preocupación patológica con la masa muscular y la delgadez. Los varones con dismorfia muscular expresan un fuerte deseo de estar más musculosos y delgados. Estos varones describen vergüenza con respecto a su imagen corporal y el tamaño de su cuerpo y a menudo reportan síntomas adversos como insatisfacción con su aspecto, preocupación con el volumen corporal y muscularidad y alteración funcional. Los pacientes con dismorfia muscular también reportan elevadas tasas de trastornos de ansiedad y del estado de ánimo y obsesivas y compulsivas. Estos varones a menudo experimentan alteración del funcionamiento social y ocupacional.

Los pacientes con síndrome de dismorfia muscular (casi todos varones) por lo general participan en actividades de levantamiento de pesas y fisicoculturismo y es más probable que utilicen fármacos para incrementar el desempeño corporal, en especial andrógenos anabólicos. Los trastornos de dismorfia muscular predisponen a los varones a incremento en el riesgo de enfermedades por los efectos combinados del ejercicio físico inten-

so, el uso de fármacos para mejorar el desempeño corporal y otros factores del estilo de vida relacionados con levantar pesas. Estos pacientes también se encuentran en alto riesgo de funcionamiento inadecuado en su vida laboral y social en comparación con varones que no padecen la enfermedad. No existen estudios clínicos con asignación al azar de cualesquiera de las modalidades terapéuticas que se han llevado a cabo; se han intentado tratamientos conductuales y cognitivos, con grados variables de éxito.

Abuso de andrógenos anabólicos por deportistas y fisicoculturistas El uso ilegal de esteroides andrógenos anabólicos (AAS, *anabolic-androgenic steroids*) para incrementar el desempeño deportivo se enfrentó por primera vez en el decenio de 1950 entre levantadores de pesas y se diseminó con rapidez a otras actividades deportivas y profesionales, como deportistas escolares y fisicoculturistas recreativos. A principios del decenio de 1980, el uso de AAS se diseminó más allá de la comunidad deportiva hacia la población general. Probablemente estos compuestos fueron utilizados por hasta 3 millones de estadounidenses, la mayor parte de ellos varones. La mayoría de los consumidores de AAS no son deportistas, sino levantadores de pesas con fines recreativos, quienes buscan estos fármacos para incrementar su masa muscular y parecer más delgados.

Los AAS más utilizados incluyen ésteres de testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona y metenolol. Los usuarios de este tipo de fármacos por lo general usan dosis crecientes de varios esteroides, en una práctica conocida como "escalamiento".

Aún se comprenden mal los efectos adversos a largo plazo del abuso de AAS; la mayor parte de la información con respecto a los efectos secundarios ha surgido de reportes de casos, estudios sin grupo testigo que utilizaron dosis de sustitución de testosterona **(cuadro 392-2)**. Cabe hacer notar que los usuarios de AAS pueden administrarse 10 a 100 veces las dosis de sustitución de testosterona a lo largo de varios años, por lo que no se justifica extrapolar los datos de estudios clínicos que utilizan dosis de sustitución. Una fracción sustancial de usuarios de AAS también utiliza otros fármacos que consideran útiles para incrementar la masa muscular o para mejorar el desempeño, como hormona de crecimiento, sustancias estimulantes de la eritropoyesis y estimulantes como anfetaminas, clembuterol, cocaína, efedrina y tiroxina; fármacos que se considera reducen los efectos secundarios como las gonadotropinas coriónicas humanas, inhibidores de la aromatasa o antagonistas de estrógenos. Los varones que abusan de AAS tienen más probabilidades de participar en conductas de alto riesgo en comparación con los no usuarios. Los efectos secundarios relacionados con el uso de AAS pueden ser ocasionados por los mismos AAS, por el uso simultáneo de otros fármacos, por conductas de alto riesgo y por características del hospedador que pueden volver a esos individuos no susceptibles a los AAS utilizados o a otras conductas de alto riesgo.

CUADRO 392-2 Efectos secundarios potenciales relacionados con el uso de esteroides andrógenos anabólicos (AAS)

APARATOS Y SISTEMAS	EFECTO
Cardiovascular	Dislipidemia
	Enfermedad aterosclerótica
	Muerte súbita
	Fibrosis miocárdica, miocardiopatía
	Anomalías de conducción cardiaca
	Hipertensión
Neuroendocrinos	Supresión del eje HPT
	Hipogonadismo después de la supresión de AAS
	Ginecomastia
Mujeres	Efectos virilizantes
Neuropsiquiátricos	Trastornos del estado de ánimo (manía, hipomanía, depresión)
	Agresión, violencia
	Dependencia de AAS
	Apoptosis neuronal
	Déficits cognitivos
Hematológicos	Policitemia
	Hipercoagulabilidad y trombosis
Hepáticos	Efectos inflamatorios y colestásicos
	Peliosis hepática (poco común)
	Neoplasias (poco comunes)
Musculoesquelético	Cierre prematuro de epífisis (en adolescentes)
	Rotura tendinosa
Renales	Insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis
	Glomeruloesclerosis segmentaria focal
Dermatológicos	Acné
	Estrías

HPT, hipotálamo-hipófisis-testículo.

Modificado con autorización de HG Pope Jr *et al.*: Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an endocrine society scientific statement. Endocr Rev 35:341, 2014.

Las elevadas tasas de mortalidad y morbilidad observadas en usuarios de AAS son alarmantes. Un estudio finlandés reportó un riesgo de 4.6 veces de fallecer en levantadores de pesas de alto desempeño en comparación con varones de edad similar, de la población general. Las causas de muerte entre levantadores de pesas incluyen suicidios, infarto miocárdico, coma hepático y linfoma no hodgkiniano. Una revisión retrospectiva de expedientes de pacientes en Suecia también reportó elevadas tasas de mortalidad estandarizada para usuarios de AAS en comparación con individuos que no los reciben. Los estudios indican que 32% de las defunciones en usuarios de AAS fueron a causa de suicidio, 26% por homicidio y 35% accidentales. La mediana de edad para la defunción en usuarios de AAS (24 años) es incluso más baja que para los usuarios de heroína o anfetaminas.

Numerosos reportes de muertes de origen cardiaco entre usuarios jóvenes de AAS hacen surgir preocupaciones con respecto a los efectos adversos cardiovasculares de este grupo de fármacos. Dosis elevadas de AAS pueden inducir dislipidemia proaterógena, incremento del riesgo de trombosis a través de efectos en los factores de coagulación y plaquetas, la inducción de vasoespasmo a través de sus efectos sobre el óxido nítrico vascular e inducir hipertrofia y fibrosis miocárdica.

La dosis de sustitución de la testosterona, cuando se administra por vía parenteral, se asocia con una pequeña reducción en las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) y poco o ningún efecto en el colesterol total, en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y en las concentraciones de triglicéridos. Por el contrario, las dosis suprafisiológicas de testosterona y la administración oral de AAS no susceptibles de aromatización y con radicales 17-α alquilados se asocian con reducciones notables en el colesterol HDL e incremento en el colesterol LDL.

Un estudio reciente de usuarios de AAS utilizando Doppler hístico, imágenes de esfuerzo e imágenes por resonancia magnética reportaron disfunción sistólica y diastólica, lo que incluye velocidades hísticas diastólicas tempranas y tardías significativamente más bajas, disminución de la razón E/A y disminución del esfuerzo sistólico máximo en usuarios de AAS en comparación con no usuarios. Los deportistas de alto rendimiento que utilizan AAS a menudo tienen intervalos QT cortos pero incremento de la dispersión del intervalo QT, lo que los puede predisponer a arritmias ventriculares. El uso a largo plazo de AAS puede asociarse con hipertrofia y fibrosis miocárdica. El tejido miocárdico de levantadores de pesas que utilizan AAS ha demostrado presentar infiltración con tejido fibroso y gotas de grasa. Encontrar receptores de andrógenos en las células miocárdicas sugiere que los AAS pueden tener un efecto tóxico directo sobre las células miocárdicas.

El uso a largo plazo de AAS suprime la secreción de LH y FSH e inhibe la producción endógena de testosterona y la espermatogénesis. Los varones que han utilizado AAS por más de unos cuantos meses experimentan una supresión notable del eje HPT después de interrumpir la administración de AAS, lo que puede asociarse con disfunción sexual, fatiga, infertilidad y síntomas de depresión. En algunos usuarios de AAS la supresión del eje HPT puede persistir por más de 1 año y en unos cuantos individuos, podría no ocurrir una recuperación completa. Los síntomas de deficiencia de andrógenos durante la supresión de AAS pueden causar que algunos varones continúen utilizando AAS, lo que lleva a uso continuo y dependencia de este tipo de sustancias. Hasta 30% de los usuarios de AAS desarrolla un síndrome de dependencia a éstos, caracterizado por uso a largo plazo de dichas sustancias, pese a los efectos adversos médicos y psiquiátricos.

Las dosis suprafisiológicas de testosterona pueden alterar la sensibilidad a la insulina y predisponer a la diabetes.

La práctica de inyecciones no seguras, las conductas de alto riesgo y el incremento en las tasas de encarcelamiento en usuarios de AAS ha incrementado el riesgo de VIH y hepatitis B y C. En una encuesta, casi uno de cada 10 varones homosexuales se había inyectado AAS u otras sustancias y los usuarios de AAS tuvieron mayor probabilidad de reportar sexo anal sin protección de alto riesgo en comparación con otros varones.

Algunos usuarios de AAS desarrollan síntomas hipomaniacos y maniacos durante la exposición a estos fármacos (irritabilidad, agresividad, conductas temerarias y en ocasiones síntomas psicóticos, en ocasiones rela-

CUADRO 392-3 Detección del uso de esteroides andrógenos anabólicos

Indicadores clínicos que deben hacer surgir la sospecha de uso de esteroides andrógenos anabólicos
- Fenotipo muy muscularizado
- Reducción del volumen testicular (<15 mL)

Indicadores de laboratorio
- Supresión de las concentraciones de LH y FSH
- Incremento del hematócrito

Detección de esteroides andrógenos anabólicos
- Análisis de orina por LC-MS/MS

Detección del uso de testosterona exógena
- Razón de testosterona/epitestosterona urinaria
- Espectrometría de masa isotópica para detectar diferencias en la proporción de ^{13}C:^{12}C en testosterona endógena y exógena

FSH, hormona foliculoestimulante; LC-MS/MS cromatografía líquida y espectrometría de masa en grupo; LH, hormona luteinizante.

cionados con violencia) y depresión mayor (que puede relacionarse con ideación suicida) durante el periodo de abstinencia de AAS. Los usuarios también pueden desarrollar otras formas de uso de fármacos ilegales, los cuales pueden ser potenciados o exacerbados por los AAS.

Con el consumo de derivados orales y 17-α alquilados de AAS se ha reportado incremento de las enzimas hepáticas, ictericia colestásica, neoplasias hepáticas y peliosis hepática. El uso de estas sustancias puede causar hipertrofia muscular sin adaptaciones compensadoras en los tendones, ligamentos y articulaciones, con lo que se incrementa el riesgo de lesiones tendinosas y articulares; su uso también se asocia con acné, calvicie e incremento del vello corporal.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Consumo de AAS

Los usuarios de AAS por lo general desconfían de los médicos y buscan atención médica con poca frecuencia; cuando la solicitan, a menudo es para el tratamiento de síndrome de abstinencia de AAS, infertilidad, ginecomastia u otras complicaciones médicas o psiquiátricas del uso de AAS. Debe sospecharse abuso de AAS cuando se incrementan las concentraciones de hemoglobina y hematócrito, hay supresión de las concentraciones de LH, FSH y testosterona; bajas concentraciones de HDL, disminución del volumen testicular y baja densidad espermática en una persona con gran cantidad de tejido muscular **(cuadro 392-3)**. La combinación de estos datos clínicos y el reporte de consumo de AAS por el paciente, que también puede ser desencadenado por un interrogatorio cuidadoso, a menudo es suficiente para establecer el diagnóstico en la práctica clínica.

Laboratorios acreditados utilizan cromatografía de gases y espectrometría de masa o cromatografía líquida y espectrometría de masa para detectar abuso de AAS. En años recientes, la disponibilidad de espectrometría de masas de alta resolución y espectrometría de masa en grupo ha mejorado aún más la sensibilidad para detectar el abuso de AAS. El uso ilegal de testosterona más a menudo se detecta por la razón de testosterona/epitestosterona urinaria y se confirma con el uso de ^{13}C:^{12}C en la testosterona por el uso de espectrometría de masa isotópica por combustión en la que se mide la proporción de los isótopos. La administración de testosterona exógena incrementa la excreción urinaria de glucurónido de testosterona y, en consecuencia, la razón de testosterona/epitestosterona. Una razón >4 sugiere uso de testosterona exógena, pero también puede reflejar variaciones genéticas. Las variaciones genéticas en la difosfoglucuronil transferasa 2B17 (*UGT2B17*), la principal enzima para la glucuronidación de testosterona, afecta la proporción de testosterona/epitestosterona. La testosterona sintética tiene una proporción ^{13}C:^{12}C baja en comparación con la testosterona de producción endógena; tales diferencias pueden detectarse por espectrometría de masa isotópica por combustión, que puede utilizarse para confirmar el uso de testosterona exógena en individuos con una razón elevada de testosterona/epitestosterona.

TRATAMIENTO

Complicaciones relacionadas con el uso de AAS

Los levantadores de pesas no deportistas que abusan de los AAS rara vez buscan tratamiento médico y no suelen considerar a estos fármacos y al estilo de vida como nocivos para su salud. Muchos internistas perciben de manera errónea el abuso de AAS como un problema principalmente de fraude en actividades deportivas, mientras que, de hecho, la mayor parte de los consumidores de AAS no son deportistas. A menudo los médicos desconocen los motivos, efectos a largo plazo y psicopatología relacionada con el consumo de AAS, así como la forma en que afectan las opciones terapéuticas.

Además del tratamiento del trastorno de dismorfia corporal subyacente que motiva el uso de estos fármacos, deben considerarse síntomas por los que el paciente busca ayuda, como infertilidad, disfunción sexual, ginecomastia o síntomas de depresión. El tratamiento puede incluir alguna combinación de terapia cognitiva y conductual para este síndrome de dismorfia muscular, antidepresivos para la depresión, inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa-5 para la disfunción eréctil, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos o inhibidores de la aromatasa para reactivar el eje HPT o hCG para restablecer las concentraciones de testosterona. Como se mencionó antes, los AAS suprimen el eje HPT y los varones con uso de AAS a largo plazo pueden experimentar síntomas de deficiencia grave de andrógenos como disfunción sexual, fatiga y síntomas de depresión durante la suspensión de AAS. Algunos de estos pacientes pueden reanudar el uso de AAS o utilizar otros fármacos para combatir la abstinencia. No existen estudios clínicos con asignación al azar de tratamientos para la abstinencia de AAS. Los reportes de casos y la experiencia clínica sugieren que la administración de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, inhibidores de la aromatasa CYP19 o hCG pueden restablecer las concentraciones circulantes de testosterona.

El citrato de toremifeno, un agonista parcial de los receptores de estrógenos, en dosis de 25 a 50 mg en días alternos puede incrementar las concentraciones de LH y FSH y restablecer las de testosterona en una gran proporción de varones con síndrome de abstinencia de AAS. Sin embargo, la recuperación de la función sexual durante la administración de toremifeno es variable pese a la mejoría en las concentraciones de testosterona. Desde el punto de vista anecdótico, se han utilizado otros inhibidores de la aromatasa, como el anastrozol. La administración intramuscular de hCG en dosis de 750 a 1 500 IU tres veces por semana puede incrementar las concentraciones de testosterona a un intervalo normal. Algunos pacientes podrían no responder al tratamiento con clomifeno o hCG, incrementando la posibilidad de efectos tóxicos irreversibles a largo plazo de AAS en la función de las células de Leydig. Podría ser necesario el tratamiento auxiliar cognitivo y conductual o administrar antidepresivos para la corrección de la depresión que responde de manera inadecuada al tratamiento endocrino.

Evidencia reciente en estudios en animales y seres humanos sugiere que quizá los opioides y los AAS favorezcan la dependencia mediante mecanismos comunes. La naltrexona es un antagonista de opioides que bloquea la dependencia en animales. Por tanto, los tratamientos para dependencia de opioides en seres humanos también podrían ser benéficos para la abstinencia de AAS. Muchos pacientes que abusan de AAS sufren de trastornos de la imagen corporal como "dismorfia muscular" y requieren tratamiento psiquiátrico para su trastorno.

SÍNTOMAS DE VÍAS URINARIAS BAJAS EN VARONES

Los síntomas de vías urinarias bajas en varones (LUTS, *lower urinary tract symptoms*) incluyen síntomas de almacenamiento (urgencia, polaquiuria, nicturia, incontinencia de urgencia), trastornos de la micción (chorro lento o intermitente, dificultad para iniciar la micción, pujo para iniciar la micción, dolor o molestias durante la micción, goteo terminal) o síntomas posmiccionales (sensación de micción incompleta después de haber orinado y goteo posmiccional). El síndrome de la hiperactividad vesical se refiere a la urgencia, con o sin incontinencia urinaria de urgencia, por lo general con polaquiuria y nicturia y a menudo es ocasionada por actividad excesiva del músculo detrusor. Debe establecerse el diagnóstico presuncional de hiperplasia prostática benigna en varones con síntomas urinarios bajos que muestran datos de crecimiento prostático y obstrucción urinaria, con base en el tamaño de la próstata. Los LUTS históricamente se han atribuido a hiperplasia prostática benigna, aunque se ha hecho aparente que los mecanismos fisiopatológicos de LUTS son complejos y multifactoriales e incluyen anomalías estructurales o funcionales de la vejiga, del cuello vesical,

próstata, mecanismo del esfínter distal y uretra, así como anomalías en el control neural de las vías urinarias bajas. Los diuréticos, antihistamínicos, antidepresivos y otros fármacos que tienen propiedades anticolinérgicas pueden causar o exacerbar LUTS en varones de edad avanzada. La intensidad de los síntomas de LUTS tiende a fluctuar con el paso del tiempo.

Los LUTS son muy prevalentes en ancianos y afectan a casi 50% de los varones de 65 años y 70% de los varones de 80 años o más. Los LUTS afectan de manera adversa la calidad de vida por su impacto en el sueño, por la capacidad para realizar actividades cotidianas y por los síntomas de depresión; a menudo se acompañan de disfunción eréctil.

ESTUDIO DEL PACIENTE

LUTS

La valoración médica debe incluir el análisis de las posibles causas de los síntomas; los medicamentos de venta sin receta y herbolarios que podrían contribuir a los síntomas, los síntomas de gravedad utilizando la calificación internacional para síntomas prostáticos y en algunos pacientes, el uso de gráficos de frecuencia de la micción/volumen urinario. Se valora el impacto de LUTS en las actividades cotidianas y del sueño, así como la calidad de vida; también se realiza tacto rectal para valorar la próstata, examen neurológico dirigido al perineo y extremidades inferiores, análisis de orina, glucemia en ayuno, electrólitos, creatinina y antígeno prostático específico (PSA). En la mayor parte de los casos no se requieren estudios urodinámicos, pero se recomiendan cuando se consideren tratamientos quirúrgicos con penetración corporal. Podría ser apropiado el envío con el urólogo si el paciente tiene hidronefrosis, insuficiencia renal, infecciones recurrentes de vías urinarias, hematuria o antecedente de retención aguda de orina.

TRATAMIENTO

Pacientes con LUTS

Las consideraciones sobre la gravedad de los síntomas, el impacto de los síntomas en el sueño, en las actividades cotidianas y en la calidad de vida, así como los posibles efectos secundarios de las intervenciones terapéuticas deben guiar la decisión sobre el tratamiento que se debe ofrecer. En varones con LUTS moderadamente grave, los síntomas suelen progresar con lentitud a lo largo de varios años y podrían permanecer estables o incluso mejorar en algunos casos. Los varones con síntomas leves por lo general pueden ser tranquilizados y vigilados. Para reducir la gravedad de los síntomas puede ser de utilidad tomar varias medidas, como reducir el consumo de cafeína y alcohol, en especial al final del día, tomar diuréticos temprano durante el día, evitar el consumo excesivo de agua cerca del momento de ir a la cama por las noches o bien, orinar dos veces para asegurar el vaciamiento vesical completo. Aquellos con LUTS leve a moderado pueden recibir tratamiento eficaz con antagonistas adrenérgicos α, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5i), esteroides inhibidores de la reductasa 5α o fármacos anticolinérgico solos o combinados. El tratamiento de primera línea suelen ser los antagonistas adrenérgicos α selectivos; sus efectos secundarios pueden incluir hipotensión, mareo, congestión nasal, cefalea y síndrome de iris flácido. En varones con probable obstrucción prostática benigna, con incremento de tamaño de la glándula y LUTS, el tratamiento con inhibidores de la reductasa 5α de esteroides, como finasterida o dutasterida por 1 año o más mejora los síntomas urinarios y la velocidad de flujo y reduce el volumen prostático. El tratamiento a largo plazo con inhibidores de la reductasa 5α y los antagonistas adrenérgicos α_1 es útil en la mejoría rápida de los síntomas urinarios y reduce el riesgo relativo de retención urinaria aguda y cirugía. Los inhibidores de PDE5, cuando se administran de manera crónica solos o en combinación con antagonistas adrenérgicos α, son eficaces para mejorar los LUTS y la disfunción eréctil a través de sus efectos sobre óxido nítrico-monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) en la vejiga, uréter y próstata. Los inhibidores de PDE5 no mejoran los parámetros del flujo urinario y sus efectos pueden verse potenciados por bloqueadores α_1 adrenérgicos. Se utilizan fármacos anticolinérgicos para el tratamiento de hiperactividad vesical en varones con síntomas predominantes de urgencia y sin datos de incremento de la orina residual posmiccional. Los productos de higiene personal, como compresas, pueden ayudar a mejorar los aspectos de la vida social en varones con síntomas graves de almacenamiento, lo que incluye incontinencia. Está indicada la cirugía cuando fracasa el tratamiento médico, si los síntomas progresan pese al tratamiento médico o si el paciente desarrolla retención aguda de orina, hidronefrosis, insuficiencia renal o infecciones recurrentes de vías urinarias o bien, si el paciente tiene volumen urinario residual posmiccional >25% del volumen de la vejiga.

COMPLICACIONES MÉDICAS DEL TRATAMIENTO CONTRA CÁNCER PROSTÁTICO

El cáncer de próstata es la neoplasia más común en varones estadounidenses; representa 19% de todos los cánceres diagnosticados y casi 8% de todas las muertes por cáncer; su incidencia se encuentra al alza, en particular por incremento de la detección con PSA. En el año 2017, se diagnosticaron casi 161 360 nuevos casos de cáncer de próstata en Estados Unidos y ocurrieron 26 730 defunciones relacionadas con cáncer de próstata. La mayor parte de estos varones tenía cáncer de próstata de baja malignidad, limitado al órgano y eran excelentes prospectos para supervivencia a largo plazo. La mejoría sustancial en la supervivencia en varones con cáncer prostático ha modificado la atención en la elevada prevalencia de disfunción sexual, disfunción física y baja vitalidad, que son factores importantes para la mala calidad de vida en pacientes tratados por cáncer prostático. La fisiopatología de estos síntomas después de la prostatectomía radical es multifactorial, pero la desnervación y la deficiencia de andrógenos son factores importantes para la aparición de estos síntomas.

La deficiencia de andrógenos es común en varones con cáncer de próstata. Las concentraciones de testosterona disminuyen con la edad y los varones con cáncer prostático se encuentran en riesgo de tener bajas concentraciones de testosterona simplemente en virtud de su edad. Sin embargo, las concentraciones de testosterona total y libre se encuentran incluso más bajas en varones con cáncer prostático, quienes han sido sometidos a prostatectomía, cuando se comparan con testigos de edad similar sin cáncer. La deficiencia de andrógenos en varones con cáncer prostático se asocia con síntomas de angustia como fatiga, disfunción sexual, bochornos, limitación de la movilidad y disminución de la función física. Incluso con procedimientos de conservación bilateral de los nervios, más de 50% de los varones desarrolla disfunción sexual después de la cirugía. Aunque ocurre cierta recuperación de la función sexual con el paso del tiempo, 40 a 50% de los varones sometidos a prostatectomía radical tienen problemas de desempeño sexual 18 meses después de la operación; estos problemas son el origen de angustia psicosocial en varones con cáncer prostático localizado. Los varones con cáncer prostático localmente avanzado o metastásico que fueron sometidos a tratamiento de privación de andrógenos (ADT) cursan con síntomas más intensos a causa de la deficiencia grave de andrógenos. Además de su contribución a causar síntomas de angustia, la deficiencia de andrógenos en varones con cáncer prostático incrementa el riesgo de fracturas óseas, diabetes, cardiopatía coronaria y fragilidad.

Tratamiento con testosterona en varones con antecedente de cáncer prostático Históricamente, el antecedente de CA prostático se ha considerado como contraindicación para el tratamiento con testosterona. Esta guía se basa en observaciones de que dicha hormona favorece el crecimiento del CA prostático metastásico, el cual por lo general sufre regresión después de orquidectomía y tratamiento de privación de andrógenos. La señalización de los receptores de andrógenos desempeña una función central en la conservación del crecimiento de la próstata normal y del cáncer prostático. Las concentraciones de PSA son más bajas en varones con hipogonadismo y se incrementan después del tratamiento con testosterona. El volumen prostático es más bajo en varones con hipogonadismo y se incrementa después del tratamiento con testosterona a cifras observadas en testigos de edad similar.

La participación de la testosterona en el cáncer prostático es compleja. Los estudios epidemiológicos no han revelado una relación consistente entre las concentraciones séricas de testosterona y el cáncer prostático. Otros estudios han reportado que las bajas concentraciones de testosterona se asocian con cánceres de alta malignidad. En un estudio clínico de referencia, con asignación al azar el tratamiento con testosterona de varones de edad avanzada con bajas concentraciones de testosterona no afectó las concentraciones intraprostáticas de andrógenos o la expresión de genes prostáticos dependientes de andrógenos. La supresión de las concentraciones circulantes de testosterona por la administración de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) no afectó las concentraciones intraprostáticas de andrógenos. Estudios clínicos abiertos y análisis retrospectivos de tratamiento con testosterona en varones con cáncer prostático que habían sido sometidos a prostatectomía radical y tenían concentraciones indetectables de PSA después de la prostatectomía radical, tuvieron tasas muy bajas de recurrencia de PSA. Incluso en varones con neoplasia prostática intraepitelial de alta malignidad (HGPIN, *high grade*

prostatic intraephitelial neoplasia), un grupo con alto riesgo de desarrollar cáncer prostático, el tratamiento con testosterona por 1 año no incrementó las concentraciones de PSA o las tasas de cáncer prostático.

La mayor parte de los varones diagnosticados con cáncer prostático hoy en día tienen enfermedad localizada y podrían ser curados con la prostatectomía radical. Los varones con cáncer prostático confinado al órgano (pT2,N0,M0), con calificación de Gleason <6 se encuentran en riesgo muy bajo de recurrencia de la enfermedad después de la prostatectomía radical con una tasa de 0.5% de recurrencia bioquímica y 0.2% de recurrencia local en >10 a 15 años. De la misma forma, la medición preoperatoria de PSA <10 ng/mL se asocia con menor riesgo de recurrencia de la enfermedad en comparación con individuos con PSA >10 ng/mL. Después de la prostatectomía radical, en ausencia de cáncer residual, el PSA se volvió indetectable en 1 mes. Un PSA indetectable después de prostatectomía radical es un buen indicador de supervivencia sin recurrencia bioquímica a 5 años. Por tanto, los varones con cáncer prostático confinado al órgano (pT2), calificación de Gleason <6 y PSA preoperatorio <10 ng/mL con concentraciones indetectables de PSA (<0.1 ng/mL) por más de 2 años después de la prostatectomía radical, tuvieron un riesgo muy bajo de recurrencia de la enfermedad (<0.5% a 10 años) y puede considerarse el tratamiento con testosterona en forma individual; si éste se inicia, debe asociarse con vigilancia cuidadosa de las concentraciones de PSA, lo cual se realiza en combinación con un urólogo.

COMPLICACIONES MÉDICAS DEL ADT

En pacientes con cáncer de próstata y metástasis distantes, el tratamiento de privación de andrógenos (ADT) mejora la supervivencia. En pacientes con enfermedad local avanzada, el ADT en combinación con radiación de haz externo o como tratamiento auxiliar (después de la prostatectomía y linfadenectomía pélvica) también ha demostrado mejorar la supervivencia. Cada vez se ha utilizado más el ADT como tratamiento primario en varones con enfermedad localizada y en aquellos con recurrencia bioquímica sin evidencia clara de ventajas en la supervivencia. En las últimas dos décadas se ha incrementado el uso general de ADT en varones con cáncer prostático y su uso en individuos con enfermedad localizada y recurrencia bioquímica representa una fracción sustancial de este incremento. Como la mayor parte de los varones con cáncer prostático fallece por enfermedades diferentes al cáncer primario, es fundamental la identificación y tratamiento de estos efectos adversos.

El hipogonadismo grave que es consecuencia del ADT se asocia con disfunción sexual, síntomas vasomotores, ginecomastia, disminución de la masa y fuerza musculares, fragilidad, incremento de la masa adiposa, anemia, fatiga, pérdida de hueso, pérdida de vello corporal, síntomas de depresión y disminución de la calidad de vida. La diabetes y enfermedades cardiovasculares se han añadido en fechas recientes a las listas de estas complicaciones (fig. 392-3). El tratamiento con agonistas de GnRH en varones con cáncer prostático se asocia con inducción rápida de resistencia a la insulina, hiperinsulinismo e incremento significativo en el riesgo de diabetes. El síndrome metabólico es prevalente en más de 50% de los varones sometidos a ADT a largo plazo cuando se compara con varones de edad similar con cáncer prostático que no fueron sometidos a ADT (22%) y con sus contrapartes con buena función gonadal de edad similar (20%). Algunos estudios han reportado un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares, muerte de causa cardiovascular y enfermedad vascular periférica en varones que reciben ADT. Algunos reportes sugieren que los varones que reciben ADT se encuentran en alto riesgo de eventos tromboembólicos y de disfunción cognitiva. Las tasas de lesión renal aguda son más elevadas en varones que reciben ADT comparadas con quienes no lo reciben; el incremento en el riesgo parece asociarse con el uso de regímenes combinados de agonistas de GnRH más antiandrógenos. El ADT se asocia con aumento sustancial en el riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Varones que reciben ADT

Deben sopesarse con gran cuidado los beneficios del ADT para el cáncer prostático metastásico contra los riesgos de eventos inducidos por este tratamiento **(cuadro 392-4)**. Si existen indicaciones médicas para ADT, debe considerarse si una opción factible es el tratamiento intermitente. Los varones que son considerados para ADT deben someterse a valoración cardiovascular, detección de diabetes y riesgo de fracturas; esta valoración puede incluir mediciones de glucosa en sangre, lípidos plasmáticos y densidad mineral ósea (BMD) por absorciometría radiográfica con energía dual. Se inician medidas para prevenir la pérdida ósea, lo que incluye actividad física, consumo adecuado de calcio y vitamina D, así como tratamiento farmacológico en varones con fracturas previas por traumatismo mínimo y aquellos con riesgo a 10 años de fractura por osteoporosis >20%, a menos que existan contraindicaciones. Los varones con CA prostático que reciben ADT deben vigilarse en busca de incremento de peso y diabetes. Se fomentan las intervenciones para modificar el estilo de vida, lo que incluye actividad física y ejercicio, atención al peso corporal, presión arterial, perfil de lípidos, glucemia e interrupción del tabaquismo para reducir el riesgo de complicaciones cardiometabólicas. En estudios clínicos con asignación al azar, se ha demostrado que la administración de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona y venlafaxina (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) son más eficaces que el placebo para aliviar los bochornos. Los efectos secundarios de esos fármacos incluyen incremento del apetito y aumento de peso con la medroxiprogesterona, ginecomastia con los compuestos estrogénicos y resequedad de boca con la venlafaxina, lo cual debe tomarse en consideración contra su eficacia relativa. No existe evidencia clara de la utilidad de tratamientos como la acupuntura, productos de soja, vitamina E y medicamentos herbolarios, los cuales se han utilizado de manera empírica para el tratamiento de los síntomas vasomotores. La ginecomastia puede prevenirse con radiación local o con el uso de antiestrógenos o inhibidores de la aromatasa; estos tratamientos son eficaces para aliviar el dolor, pero son menos eficaces para reducir la ginecomastia establecida. Para la ginecomastia de larga evolución que persiste después de interrumpir el ADT y que es muy molesta, la mamoplastia es una opción terapéutica eficaz.

CUADRO 392-4 Lista de verificación para varones en tratamiento con privación de andrógenos (ADT)

1. Valorar riesgos y beneficios de ADT y si el ADT intermitente es una opción factible y segura.
2. Realizar valoraciones basales lo que incluye glucemia en ayuno, lípidos plasmáticos, presión arterial, densidad mineral ósea y calificación FRAX®.
3. Optimizar el consumo de calcio y vitamina D, favorecer la actividad física y ejercicio estructurados y considerar el tratamiento farmacológico en varones con fracturas previas con traumatismo mínimo y aquellos con riesgo a 10 años de fractura mayor por osteoporosis en >20%, salvo si hay contraindicaciones.
4. Vigilar el peso corporal, la glucosa en ayuno, lípidos plasmáticos, presión arterial y densidad mineral ósea y favorecer la interrupción del tabaquismo y la actividad física.
5. En varones que reciben ADT o que experimentan bochornos molestos, indicado por trastornos del sueño o interferencia con actividades laborales o cotidianas, considerar el tratamiento inicial con venlafaxina. Si es eficaz, añadir acetato de medroxiprogesterona.
6. En varones con ginecomastia dolorosa considerar tratamiento con antagonistas de receptores de estrógenos, como tamoxifeno.

PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Los varones adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 24 años, los varones que tienen sexo con varones o con múltiples parejas sexuales, los que tienen sexo sin protección o sin condón o las personas que tienen sexo con trabajadores sexuales, los usuarios de drogas ilegales, individuos con antecedente de infecciones previas de transmisión sexual y los varones transgénero tienen mayor riesgo para infecciones de transmisión sexual (STI, *sexually transmitted infection*). Estas infecciones incrementan el riesgo de cánceres orofaríngeos y anogenitales, hepatopatías, dolor pélvico, infertilidad, transmisión inadvertida de infecciones a otras personas, visitas a los servicios de urgencias y morbilidad y mortalidad excesivas de causas susceptibles de prevención. Complicaciones específicas adicionales de la enfermedad incluyen infección por VIH, virus de las hepatitis B y C y sífilis. La prevención y tratamiento de las enfermedades sexuales, se revisan en el **capítulo 131**. Los Centers for Disease Control (CDC) y la U.S. Preventive Health Services Task Force (USPHSTF) han publicado guías para la prevención, tratamiento y profilaxis antes y después de la exposición a STI. La estrategia para la prevención de STI incluye una valoración estructurada del riesgo, asesoramiento sobre prácticas sexuales seguras lo que incluye uso del condón, vacunación de los individuos en riesgo, diagnóstico y tratamiento de individuos infectados ya sea que cursen o no con síntomas, detección y tratamiento de las parejas sexuales, así como educación sexual dirigida de adolescentes y varones jóvenes con alto riesgo para STI. La USPHSTF recomienda detección para VIH en todos los varones de 15 a 65 años, sin importar el riesgo y la detección para infección por virus de la hepatitis B y sífilis en varones con alto riesgo. Como más de 50% de los

casos de individuos con STI se encuentran entre los 15 y los 24 años, la USPHSTF también recomienda asesoramiento para todos los adolescentes con vida sexual activa y varones adultos en alto riesgo de STI, con el fin de favorecer el uso de condón y otras conductas protectoras, lo que incluye considerar la abstinencia, reducir el número de parejas sexuales y evitar prácticas sexuales inseguras. El uso consistente y correcto del condón es el método más importante para prevenir las STI. Existen vacunas eficaces contra el virus de la hepatitis B, virus del papiloma humano (HPV) y *Neisseria meningitidis*. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dependiente de los CDC recomienda la vacunación universal contra virus de la hepatitis B para todo individuo no vacunado que acude a una clínica de STI, para todos los adultos infectados con VIH y para el personal sanitario. Aunque el ACIP recomienda la vacunación contra HPV en varones de 9 a 21 años y en varones de 9 a 26 años que tienen relaciones sexuales con varones o con enfermedades que ocasionan inmunodepresión, datos recientes sugieren que la prevalencia de HPV y sus complicaciones continúa incrementándose hasta la edad madura y algunos expertos recomiendan ampliar el límite de edad para la vacunación contra HPV. La vacunación contra meningococo está indicada para varones que tienen relaciones sexuales con varones provenientes de un área con brote epidémico y para todos los varones infectados con VIH.

Como los varones que buscan atención médica en clínicas para salud de varones a menudo acuden por problemas urogenitales, estas visitas son una oportunidad para el asesoramiento, detección y tratamiento de STI y para el inicio de la vacunación y de otras medidas preventivas para las STI.

LECTURAS ADICIONALES

Abrams P *et al*.: Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. J Urol 189:S93, 2013.

Basaria S: Cardiovascular disease associated with androgen deprivation therapy: Time to give it due respect. J Clin Oncol 33:1232, 2015.

Bhasin S *et al*.: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 95:2536-59, 2010.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR 64:51, 2015.

Choi PY *et al*.: Muscle dysmorphia: A new syndrome in weightlifters. Br J Sports Med 36:375, 2002.

Jones C *et al*.: Management of lower urinary tract symptoms in men: summary of NICE guidance. BMJ 340:c2354, 2010.

López AM *et al*.: Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. Osteoporos Int 16:707, 2005.

Mortality Tables at http://www.cdc.gov/nchs/deaths.htm (HHS, CDC, NCHS).

Pope HG Jr *et al*.: Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An endocrine society scientific statement. Endocr Rev 35:341, 2014.

Shahani S *et al*.: Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 93:2042, 2008.

Siegel RL *et al*.: Cancer statistics. CA Cancer J Clin 67:7, 2017.

Smith MR *et al*.: Denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 361:745, 2009.

Spitzer M *et al*.: Risks and benefits of testosterone therapy in older men. Nat Rev Endocrinol 9:414, 2013.

United States Preventive Health Services Task Force. Final recommendation statement sexually transmitted infections: behavioral counseling. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/sexually-transmitted-infections-behavioral-counseling1. Accessed June 21, 2017.

393 Salud de personas lesbianas, homosexuales, bisexuales y transexuales (LGBT)

Baligh R. Yehia, Harvey J. Makadon

COMPRENSIÓN DE LAS DISPARIDADES EN LA SALUD LGBT

Muchos estudios resaltan las disparidades de salud referentes a la atención de personas lesbianas, homosexuales, bisexuales y transexuales (LGBT, *lesbian, gay, bisexual and transgender)*. Las mujeres lesbianas y bisexuales tienen menor probabilidad de recibir las detecciones preventivas, como las de cáncer mamario, cervicouterino y colorrectal. Entre los varones que tienen relaciones homosexuales, las tasas de cáncer anal relacionado con el virus del papiloma humano son 17 veces mayores que las de hombres heterosexuales. Además, los hombres homosexuales y bisexuales representaron 67% de todos los casos nuevos diagnosticados de VIH en Estados Unidos en 2014, y contraen un porcentaje desproporcionado de infecciones de transmisión sexual. En 2014, los varones que tienen relaciones homosexuales representaron 83% de las infecciones por sífilis primaria y secundaria en Estados Unidos cuando se conocía el género de la pareja sexual. Las personas transexuales tienen una mayor prevalencia de infección con VIH y suicidio que otros grupos; 41% de los adultos transexuales refiere haber intentado suicidarse alguna vez, comparado con 1.6% de la población general.

La investigación encontró que las personas de la comunidad LGBT tienen mayor probabilidad de depresión, ansiedad y consumo de alcohol y drogas que sus contrapartes. Las más preocupantes son las tasas de intentos e ideación suicidas en la comunidad LGBT, sobre todo entre los jóvenes. Los jóvenes LGB (lesbianas, homosexuales y bisexuales) tienen una probabilidad dos veces mayor de intentar suicidarse que sus coetáneos heterosexuales, y cerca del 30% de los estudiantes LGB refiere haber intentado el suicidio en un periodo de 12 meses. Además, los estudios en Estados Unidos indican que el abuso de sustancias es dos veces más frecuente en los jóvenes LGBT que en sus contrapartes. Estos hallazgos se reflejan en los adultos LGBT: la prevalencia de trastornos por abuso de sustancias es del 20 al 30%, comparada con cerca del 9% en la población general.

Estas disparidades se complican por las barreras estructurales para la atención a la salud, incluidos el menor acceso a la atención médica, la falta de conciencia sobre las necesidades de salud peculiares de los individuos LGBT y el estigma y la discriminación hacia esta comunidad. Muchas personas de este grupo perciben las instituciones y los profesionales de salud como amenazantes, lo que puede llevarlos a evitar la atención médica necesaria o a omitir información médica importante. Una encuesta grande en Estados Unidos identificó que a 8% de las personas LGB y el 27% de los individuos transexuales se les negó la atención médica, y casi 11% de los LGB y 21% de los sujetos transexuales informaron haber sido tratados con lenguaje severo o abusivo por parte de los profesionales de salud. Aparte de las instituciones de salud, más de dos tercios de las personas LGB refieren discriminación en su vida personal, y 90% de los individuos transexuales refiere acoso, malos tratos o discriminación en su trabajo. La exposición crónica a niveles intensos de estrés por la discriminación real o anticipada, referido como "estrés de minoría", puede ser un factor importante que contribuye a los malos resultados de salud que sufren las poblaciones LGBT.

Aunque se ha realizado cierta investigación sobre la salud LGBT, el Institute of Medicine pidió más estudio para comprender mejor las necesidades y experiencias de los individuos LGBT. Además, muchas de estas personas experimentan disparidades de salud durante toda su vida (p. ej., los jóvenes LGBT tienen mayor riesgo de suicidio e indigencia, mientras que los ancianos de esta comunidad enfrentan barreras para la salud debido al aislamiento y menor apoyo familiar), lo que requiere una estrategia longitudinal para examinar los problemas de salud LGBT. Existen pocos datos sobre la salud de las personas LGBT fuera de Estados Unidos y Europa. Sin embargo, los estudios demuestran que los problemas son mayores donde las personas no pueden referir en forma abierta su orientación sexual e identidad de género. El fomento a una mayor aceptación de la comunidad LGBT y su acceso a la atención a la salud será crucial para mejorar laos resultados y experiencias para las comunidades LGBT.

CREACIÓN DE EXPERIENCIAS POSITIVAS DE SALUD PARA LOS PACIENTES LGBT

Comprensión de la identidad genérica y la orientación sexual

Para considerar las disparidades de salud y generar experiencias positivas en la atención a la salud es necesario comprender la diversidad de la expresión cultural y las vidas de las personas LGBT. Antes que nada, los profesionales deben ser capaces de distinguir entre la *identidad de género* y la *orientación sexual*. La identidad de género es la sensación interna que tiene una persona de su género. No debe confundirse con el sexo asignado al nacer, que se basa en la anatomía y la biología. La identidad de género va más allá del binario masculino y femenino, e incluye personas que consideran que su género contiene elementos de ambos o de ninguno. Muchos individuos que no se identifican con el género relacionado con el sexo asignado al nacer a menudo usan los términos *transexual*, o *varón trans* o *mujer*

CUADRO 393-1 Terminología y definiciones LGBT frecuentes

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Agenérico	Que se identifica sin género.
Asexual	Que experimenta poca o ninguna atracción sexual por otros.
Sexo asignado al nacer	El sexo (masculino o femenino) asignado a un lactante al nacer, por lo general basado en la anatomía externa. También se conoce como sexo de nacimiento, sexo natal, sexo biológico o sexo.
Bisexual	Orientación sexual que describe a una persona con atracción emocional y sexual por individuos de su mismo género y de otros géneros.
Cisgénero	Una persona en la que corresponden la identidad de género y el sexo al nacer (o sea, una persona que no es transexual).
Homosexual	Una orientación sexual que describe a una persona atraída emocional y sexualmente por personas de su mismo género. Puede aplicarse al margen de la identidad de género, pero se usa más a menudo para describir a varones.
Disforia de género	Sufrimiento experimentado por algunas personas cuya identidad de género no corresponde con el sexo asignado al nacer. Se manifiesta como sufrimiento clínico significativo o alteración de las áreas social, laboral u otras áreas importantes de funcionamiento.
Expresión de género	La manera en que una persona actúa, se viste, habla y se comporta (o sea, femenino, masculino, andrógino). La expresión de género no siempre corresponde al sexo asignado al nacer o a la identidad de género.
Identidad de género	La sensación interna de una persona de ser hombre/masculino, mujer/femenina, ambos, ninguno o de otro género.
Falta de conformidad de género	Expresión de un género que difiere de las normas de una sociedad determinada para varones y mujeres.
Heterosexual	Orientación sexual que describe a las mujeres que sienten atracción emocional y sexual por varones y varones con atracción emocional y sexual por mujeres.
Intersexo (trastornos del desarrollo sexual)	Un grupo de trastornos raros en los que los órganos reproductivos y genitales no se desarrollan según lo esperado.
Lesbiana	Orientación sexual que describe a una mujer atraída emocional y sexualmente por otras mujeres.
Hombres que tienen sexo con hombres (MSM)/ mujeres que tienen sexo con mujeres (WSW)	Categorías usadas en la investigación y salud pública para describir a las personas que sostienen relaciones sexuales con sujetos del mismo sexo, al margen de su orientación sexual. Los individuos rara vez usan los términos MSM o WSW para definirse a sí mismos.
Pangénero	Describe a una persona cuya identidad de género abarca muchos géneros.
Pansexual	Orientación sexual que describe a una persona que siente atracción emocional y sexual por personas sin importar su género.
Raro (*queer*)	Un término amplio que usan algunos para describir a las personas que consideran su orientación sexual o identidad de género como ajenas a las normas sociales. Algunas personas consideran el término como más fluido e incluyente que las categorías tradicionales de orientación sexual e identidad de género. Debido a su historial como término ofensivo, no todos los miembros de la comunidad LGBT lo aceptan o usan.
Dudoso	Describe a una persona que no está segura o está explorando su propia orientación sexual e/o identidad de género.
Atracción por el mismo sexo	Describe la experiencia de una persona que siente atracción emocional o sexual por personas del mismo género. El uso de este término no indica el comportamiento sexual de un individuo.
Orientación sexual	Describe cómo una persona caracteriza su atracción física y emocional por otros. La orientación sexual es distinta del sexo, de la identidad de género y de la expresión del género.
Hombre *trans*/hombre transexual/mujer a hombre (FTM)	Un individuo transexual cuya identidad de género es masculina puede usar estos términos para describirse a sí mismo. Algunos sólo usan el término hombre.
Mujer *trans*/mujer transexual/ hombre a mujer (MTF)	Una persona transexual cuya identidad de género es femenina puede usar estos términos para describirse a sí misma. Algunas sólo usan el término mujer.
Transexual	Describe a una persona cuya identidad de género no corresponde con el sexo asignado al nacer. También se usa como término amplio para incluir las identidades de género fuera del masculino y femenino.
Transición/afirmación	Para las personas transexuales, el proceso de reconocer, aceptar y expresar la identidad de género propia. Por lo general, se refiere al periodo en el que una persona hace cambios sociales, legales y/o médicos, como el cambio de ropa, nombre y designación de sexo, además de recurrir a intervenciones médicas.

Nota: Es importante señalar que las definiciones varían de una comunidad a otra, que cambian con el tiempo y que no todas las personas LGBT están de acuerdo con estas definiciones.

trans para identificarse a sí mismos. La orientación sexual se refiere a la percepción que uno tiene de su atracción física o emocional por los demás. La orientación sexual tiene tres dimensiones: atracción, comportamiento e identidad. La *atracción* se refiere al deseo del individuo de estar con alguien, al margen del comportamiento o la identidad declarada. Por ejemplo, una mujer puede sentirse atraída por otra mujer, pero nunca actúa en consecuencia a esta atracción y es posible que no forme parte de su identidad sexual. El *comportamiento* se refiere a las parejas sexuales y románticas de la persona. Aunque la identidad sexual a menudo concuerda con el comportamiento, algunos individuos que se identifican como heterosexuales pueden tener parejas del mismo género, y algunas personas que se identifican como lesbianas u homosexuales pueden tener parejas de distinto género. Por último, la *identidad* se refiere a la forma en que una persona define su sexualidad. Los términos frecuentes para la identidad sexual incluyen *homosexual*, *lesbiana*, *bisexual*, *heterosexual*, *gay* y *asexual* **(cuadro 393-1)**. Conforme las personas pasan por el proceso de comprender su sexualidad e identidad personal con el tiempo, pueden cambiar la forma en que definen su identidad sexual.

Para crear un ambiente cordial es necesario no hacer suposiciones sobre la identidad de género u orientación sexual de una persona. Tanto el personal que recibe a los pacientes como los médicos deben reconocer la comunicación del paciente. Por ejemplo:

- *En lugar de decir* "¿En qué puedo ayudarlo, señor?"
- *Decir* "¿Cómo puedo ayudarle?"
- *En lugar de decir* "Ella está aquí para su cita"
- *Decir* "El paciente está en la sala de espera"
- *En lugar de decir* "¿Tiene usted esposa?"
- *Decir* "¿Mantiene alguna relación?"
- *En lugar de decir* "¿Cuáles son los nombres de su padre y su madre?"
- *Decir* "¿Cómo se llaman sus padres?"

Desarrollar la comodidad y competencia en la salud sexual Es primordial generar comodidad para hablar de la salud sexual y la intimidad a fin de proporcionar una atención apropiada. Un buen principio es preguntar al paciente si tiene actividad sexual y de ser así, con quién, con qué frecuencia y qué hace con su(s) pareja(s). Estas pláticas permiten a los médicos enfocar las conversaciones posteriores en los problemas más relevantes para la salud del paciente. Por ejemplo, un hombre homosexual con múltiples parejas sexuales que practica sexo anal receptivo sin condones tiene un riesgo elevado de contraer VIH y otras infecciones de transmisión sexual. Será importante recomendar detecciones más frecuentes y hablar sobre el uso de profilaxis anterior a la exposición (PrEP, *pre-exposure prophylaxis*) y condones para prevenir el VIH y enfermedades de transmisión sexual. Si se atiende a un hombre transexual, será importante saber

si todavía tiene los genitales femeninos congénitos para asegurar la detección adecuada de cáncer. Un dato notable es que muchos, si no la mayoría de las personas transexuales no se han sometido a la cirugía de afirmación genital y conservan sus órganos sexuales congénitos.

Generación de un ambiente cordial y seguro para atención a la salud Los hospitales y clínicas pueden tomar diversas medidas para crear un espacio cordial y seguro para los pacientes LGBT. Esto comienza con el establecimiento y la comunicación de una política no discriminatoria que incluya de manera clara la protección a la identidad genérica, expresión del género y orientación sexual. Además, los hospitales y clínicas pueden desarrollar e implementar una política de visitas igualitarias para asegurar las visitas a los pacientes LGBT por parte de sus parejas del mismo sexo, padres, otros familiares y amigos. El entrenamiento del personal en la atención centrada en el paciente LGBT también es un componente clave de la generación de ambientes de salud incluyentes. Esto incluye contar con la competencia cultural LGBT, atender a los pacientes LGBT, crear un ambiente incluyente para los pacientes y personal LGBT y otros temas importantes para la salud de la comunidad LGBT.

Conforme los hospitales y clínicas continúan la adopción de expedientes médicos electrónicos, el registro de la información sobre orientación sexual y la identidad de género se vuelve cada vez más importante para proporcionar atención personalizada a los individuos LGBT. Permite a los profesionales vigilar la calidad de la atención y seguir los resultados basados en la población. Esta información puede capturarse con tres preguntas:

- *Se considera usted:* heterosexual; lesbiana, gay u homosexual; bisexual; algo más; no sabe; o elige no comunicarlo.
- *¿Cuál es su identidad de género actual?* Masculino, femenino; hombre transexual, hombre *trans*, mujer a hombre (FTM, *female-to-male*); mujer transexual, mujer *trans*, hombre a mujer (MTF, *male-to-female*); intergénero, sin ser sólo hombre o mujer; una categoría adicional, favor de especificar; elige no revelarla.
- *¿Qué género se le asignó al nacer o está en su acta de nacimiento original?* Masculino, femenino, prefiere no responder.

El ambiente físico de un hospital o clínica es importante, pero la mayoría de los espacios clínicos no señalan que sean espacios seguros para pacientes LGBT. La mayoría de los pósteres, panfletos y materiales de salud muestran personas o parejas heterosexuales; la adición de imágenes y texto amigables con la comunidad LGBT puede ayudar a indicar que el hospital o la clínica es un espacio seguro para las minorías sexuales y genéricas. Además, la identificación fácil de los profesionales competentes en LGBT mediante el uso de sitios web, botones o distintivos ayuda a los pacientes a seleccionar a los profesionales y sentirse cómodos cuando acuden a las citas. Por último, la designación de baños para cualquier género es importante para crear espacios cordiales, sobre todo para personas transexuales o las que no se ajustan a un género.

DIRECCIÓN FUTURA EN LA SALUD LGBT

Aunque la aceptación social y cultural de la comunidad LGBT ha mejorado en ciertas partes del mundo, muchos individuos LGBT aún sufren discriminación, estigmatización y violencia. Las políticas y prácticas de salud no equitativas, la falta de conciencia de los problemas de salud LGBT y la comprensión limitada de las necesidades de salud particulares de los individuos LGBT contribuyen a un menor acceso a la salud y a las disparidades en los resultados de salud entre las personas LGBT. Para salvar estas barreras se necesitarán una mejor recopilación de datos sobre la población LGBT; comprensión de la interrelación entre la identidad de género, orientación sexual, raza/grupo étnico y otros determinantes de salud; e investigación enfocada en resultados durante toda la vida del individuo. En el esfuerzo por proporcionar experiencias de alta calidad en la atención para todos los pacientes, los hospitales, clínicas y profesionales deberán enfocarse en cubrir las necesidades de la comunidad LGBT.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Health. 2016. Available at www.cdc.gov/lgbthealth/. Accessed September 5, 2017.

Fenway Health: Glossary of LGBT Terms for Health Care Teams. 2016. Available at www.lgbthealtheducation.org/wp-content/uploads/LGBT-Glossary_March2016.pdf. Accessed September 5, 2017.

Institute of Medicine: The Health of Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender (LGBT) People: Building a Foundation for Better Understanding. 2011. Available at www.nap.edu/catalog.php?record_id=13128. Accessed September 5, 2017.

Institute of Medicine: Collecting Sexual Orientation and Gender Identity Data in Electronic Health Records. 2012. Available at www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2012/Collecting-Sexual-Orientation-and-Gender-Identity-Data-in-Electronic-Health-Records.aspx. Accessed September 5, 2017.

Joint Commission: Advancing Effective Communication, Cultural Competence, Patient- and Family-Centered Care for the Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Community: A Field Guide; 2011. Available at www.jointcommission.org/lgbt. Accessed September 5, 2017.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration: Top Health Issues for LGBT Populations Information & Resource Kit. 2012. Available at www.store.samhsa.gov/shin/content/SMA12-4684/SMA12-4684.pdf. Accessed September 5, 2017.

Sección 3 Obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico

394 Biopatología de la obesidad

Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

En un mundo en el que los suministros de alimento son intermitentes, la capacidad para almacenar energía mayor a la necesaria para el uso inmediato es esencial para la supervivencia. Las células adiposas, residentes en depósitos de tejido adiposo distribuidos por el cuerpo, están adaptadas para almacenar de manera eficiente el exceso de energía como triglicéridos, y cuando sea necesario, liberar la energía almacenada como ácidos grasos para que se usen en otros sitios. Este sistema fisiológico, controlado mediante vías endocrinas y neurales, permite a los humanos sobrevivir a la inanición durante varios meses. Sin embargo, si existe abundancia nutricional y un estilo de vida sedentario, y bajo la importante influencia de la dotación genética, este sistema aumenta las reservas energéticas adiposas y tiene consecuencias adversas para la salud.

DEFINICIÓN Y MEDICIÓN

La *obesidad* es un estado con una masa excesiva de tejido adiposo. Aunque a menudo se considera equivalente al aumento de peso corporal, no siempre es así, las personas delgadas, pero muy musculosas pueden tener sobrepeso según los estándares numéricos sin tener incremento de la adiposidad. Los pesos corporales tienen una distribución continua en las poblaciones, por lo que la elección de una distinción con relevancia médica entre delgado y obeso es más bien arbitraria. Por tanto, la obesidad se define mediante la valoración de su vínculo con la morbilidad y la mortalidad.

Aunque no es una medición directa de la adiposidad, el método más usado para calibrar la obesidad es el *índice de masa corporal* (BMI, *body mass index*), que equivale al peso/talla^2 (en kg/m^2) **(fig. 394-1)**. Otras estrategias para cuantificar la obesidad incluyen la antropometría (grosor del pliegue cutáneo), densitometría (peso bajo el agua), tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), e impedancia eléctrica. Con los datos de las *Metropolitan Life Tables*, los BMI para el punto intermedio de todas las tallas y complexiones en varones y mujeres fluctúa entre 19 y 26 kg/m^2; con un BMI similar, las mujeres tienen más grasa corporal que los varones. Con base en los datos de morbilidad sustancial, suele usarse un BMI de 30 como límite para la obesidad en varones y mujeres. Aunque no todos, la mayoría de los estudios epidemiológicos a gran escala sugieren que la morbilidad por cualquier causa, metabólica, oncológica y cardiovascular empieza a elevarse (aunque con lentitud) cuando el BMI es ≥25. La mayoría de las autoridades usan el término *sobrepeso* (no obeso) para describir a las personas con BMI entre 25 y 30. Debe considerarse que un BMI de 25 a 30 tiene relevancia médica y amerita una intervención terapéutica en presencia de factores de riesgo influidos por la adiposidad, como la hipertensión y la intolerancia a la glucosa.

La distribución del tejido adiposo en distintos depósitos anatómicos también tiene implicaciones sustanciales para la morbilidad. En particular, la grasa intraabdominal y la abdominal subcutánea tienen más importancia que la grasa subcutánea presente en las nalgas y extremidades

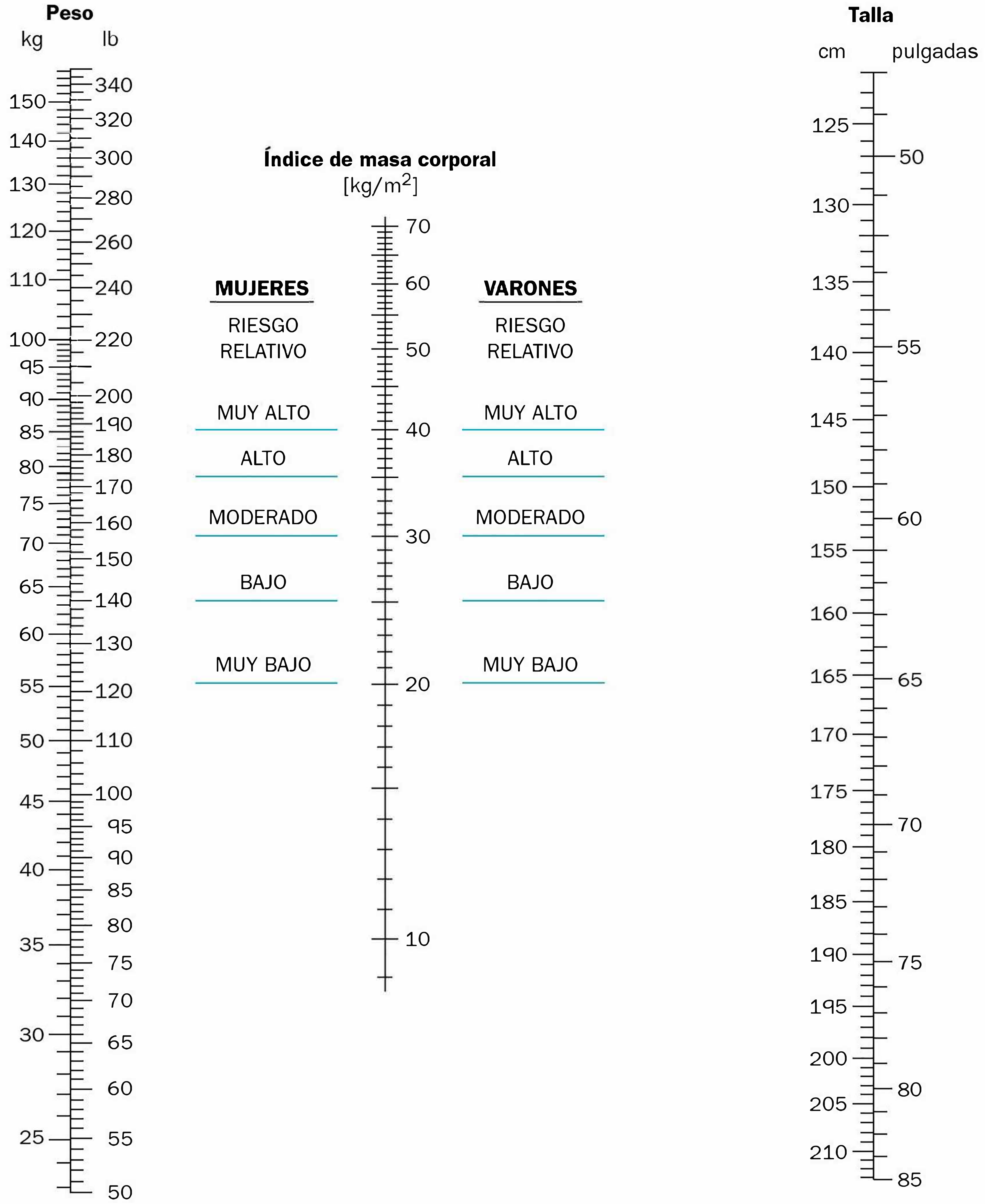


FIGURA 394-1 Nomograma para establecer el índice de masa corporal. Para usar este nomograma, coloque una regla u otro borde recto entre el peso corporal (sin ropa) en kilogramos o libras, localizado en la línea izquierda, y la talla (sin zapatos) en centímetros o pulgadas, situadas en la línea derecha. El índice de masa corporal se lee en la escala intermedia y está en unidades métricas. *(Copyright 1979, George A. Bray, MD; usada con autorización.)*

inferiores. Esta distinción es más fácil de hacer en la clínica mediante la determinación del cociente entre cintura y cadera; un cociente >0.9 en mujeres y >1.0 en varones es anormal. Muchas de las complicaciones más importantes de la obesidad, como la resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia e hiperandrogenismo en las mujeres, están más relacionados con la grasa intraabdominal o en la parte superior del cuerpo que con la adiposidad general **(cap. 401)**. Se desconoce el mecanismo subyacente a esta relación, pero es probable que se vincule con el hecho de que los adipocitos intraabdominales tienen mayor actividad lipolítica que los de otros depósitos. La liberación de ácidos grasos a la circulación portal tiene acciones metabólicas adversas, sobre todo en el hígado. Es probable que las adipocinas y las citocinas que se secretan de manera diferencial de los depósitos de adipocitos participen en las complicaciones sistémicas de la obesidad.

PREVALENCIA

Los datos de los National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) muestran que el porcentaje de la población adulta estadounidense con obesidad (BMI >30) ha aumentado de 14.5% (entre 1976 y 1980) a 36.5% (entre 2011 y2014). Hasta el 70% de los adultos estadounidenses ≥20 años tenía sobrepeso (definido por BMI >25) u obesidad (BMI >30) entre los años de 2013 y 2014. La obesidad extrema (BMI ≥40) también ha aumentado y afecta al 5.7% de la población. La prevalencia creciente de obesidad con relevancia médica causa una gran preocupación. En general, la prevalencia de la obesidad es mayor en mujeres (38%) que en hombres (34%). En las mujeres, la pobreza se asocia con mayor prevalencia. La obesidad es más frecuente entre las personas de raza negra e hispanas, y menos frecuente en asiáticas. Entre los subgrupos asiáticos, los riesgos de salud y mortalidad pueden iniciar con BMI más bajos, relacionados con la mayor obesidad intraabdominal. La prevalencia en niños y adolescentes ha aumentado a un ritmo preocupante, llegó al 17.0% en 2011/2014, pero es probable que esté alcanzando una meseta.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Según la OMS, la obesidad mundial casi se duplicó entre 1980 y 2008. En 2008 había más de 200 millones de varones obesos y casi 300 millones de mujeres obesas, 11% de los adultos de todo el mundo. La mayor parte (65%) de la población mundial vive en países en los que el sobrepeso y la obesidad matan a más personas que el peso insuficiente. En 2014, Estados Unidos fue el primero entre los países de la *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) en prevalencia de obesidad (34%), Nueva Zelanda, Australia, Reino Unido, México y Canadá le siguieron de cerca con valores de casi 30%. La prevalencia más alta de obesidad de todo el mundo se encuentra en varios países de Oceanía, incluidas las islas Cook (50%), Nauru (45.6%) y Tonga (43.3%), y estados del golfo Pérsico, incluidos Qatar (42%) y Kuwait (38%). En los países en vías de desarrollo, como India, la prevalencia de la obesidad va en aumento (5%), con una mayor tendencia a la dañina obesidad intraabdominal en los BMI más bajos en esta población, y las consecuencias para la salud metabólica y cardiovascular son desproporcionadas respecto a la prevalencia de obesidad. Las causas del aumento en la obesidad mundial son complicadas y pueden variar de un país a otro, pero los factores contribuyentes incluyen el aumento en los ingresos, los cambios en los suministros de alimento y la disminución de la actividad.

REGULACIÓN FISIOLÓGICA DEL BALANCE ENERGÉTICO

Hay evidencia sustancial sugestiva de que el peso corporal está regulado por componentes endocrinos y neurales que al final influyen en las vías efectoras del ingreso y gasto de energía. Este complejo sistema regulatorio es necesario porque incluso los pequeños desbalances entre el consumo y el gasto de energía al final tienen grandes efectos en el peso corporal. Por ejemplo, un desbalance positivo de 0.3% durante 30 años ocasionaría un aumento ponderal de 9 kg (20 libras). Esta regulación tan exacta del balance energético no es fácil de vigilar mediante el conteo de calorías en relación con la actividad física, sino que la regulación normal o anómala del peso corporal depende de una interrelación compleja de señales hormonales y neurales. Las alteraciones en el peso estable mediante sobrealimentación forzada o privación de alimento inducen cambios fisiológicos que resisten estas alteraciones: con la pérdida de peso, el apetito aumenta y el gasto energético disminuye; con la sobrealimentación, el apetito se reduce y el gasto energético aumenta. Sin embargo, este último mecanismo compensatorio a menudo falla y permite el desarrollo de obesidad cuando el alimento es abundante y la actividad física es limitada. Un regulador sustancial de estas respuestas adaptadoras es la hormona leptina, derivada de los adipocitos, que actúa a través de circuitos cerebrales (sobre todo en el hipotálamo) para influir en el apetito, gasto energético y función neuroendocrina (véase más adelante).

El *apetito* es influido por muchos factores que se integran en el cerebro, en particular en el hipotálamo **(fig. 394-2)**. Las señales que influyen en el centro hipotalámico incluyen aferentes neurales, hormonas y metabolitos. Las señales vagales tienen importancia particular, transmiten información de las vísceras, como la distensión intestinal. Las señales hormonales incluyen a la leptina, insulina, cortisol y péptidos intestinales. Entre estos últimos está la grelina, que se produce en el estómago y estimula la alimentación, y el péptido YY (PYY) y la colecistocinina, que se sintetiza en el intestino delgado y emiten señales al cerebro mediante su acción directa

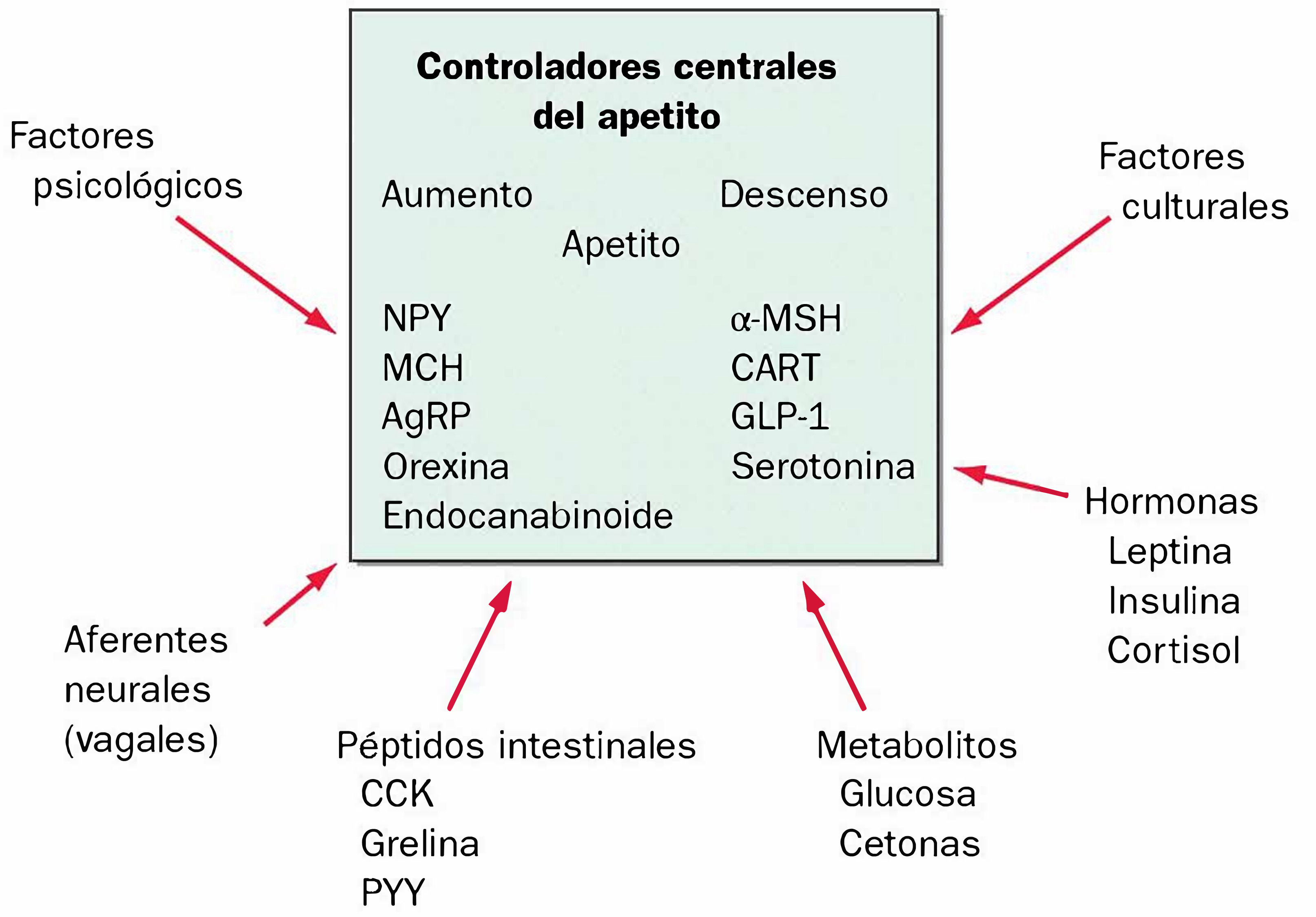


FIGURA 394-2 Los factores que regulan el apetito mediante los efectos en los circuitos neurales centrales. Se listan algunos factores que aumentan o disminuyen el apetito. AgRP, péptido relacionado con el agutí; CART, transcrito relacionado con cocaína y anfetamina; CCK, colecistocinina; GLP-1, péptido 1 relacionado con glucagón; MCH, hormona concentradora de melanina; α-MSH, hormona estimulante de melanocitos α; NPY, neuropéptido Y.

en los centros de control hipotalámicos y/o la vía del nervio vago. Los metabolitos, como la glucosa, influyen en el apetito, como muestra el efecto de la hipoglucemia para generar hambre; sin embargo, en condiciones normales la glucosa no es un regulador principal del apetito. Estas diversas señales hormonales, metabólicas y neurales actúan al influir en la expresión y liberación de varios péptidos hipotalámicos (p. ej., neuropéptido Y [NPY], péptido relacionado con el agutí [AgRP], la hormona estimulante de los melanocitos α [α-MSH] y la hormona concentradora de melanina ([MCH]) que se integran con las vías de señalización serotoninérgica, catecolaminérgica, endocanabinoide y opioide (véase más adelante). Los factores psicológicos y culturales también participan en la expresión final del apetito. Aparte de algunos síndromes genéticos raros que afectan la leptina, su receptor y al sistema de la melanocortina, no se han definido bien defectos específicos en esta compleja red de control del apetito que influye en casos frecuentes de obesidad.

El *gasto energético* incluye los siguientes componentes: 1) tasa metabólica basal o en reposo; 2) el costo energético del metabolismo y almacenamiento de alimento; 3) el efecto térmico del ejercicio, y 4) la termogénesis adaptadora, que varía en respuesta al consumo calórico de largo plazo (aumenta con el incremento de ingestión). La tasa metabólica basal representa casi 70% del gasto energético diario, mientras que la actividad física contribuye con el 5 a 10%. Por tanto, un componente significativo del consumo energético diario es fijo.

Los modelos genéticos en ratones indican que las mutaciones en ciertos genes (p. ej., una deleción enfocada en el receptor para insulina del tejido adiposo) protegen contra la obesidad, al parecer porque aumentan el gasto energético. La termogénesis adaptadora ocurre en el *tejido adiposo pardo* (BAT, *brown adipose tissue*), que tiene una función importante en el metabolismo energético de muchos mamíferos. En contraste con el tejido adiposo blanco que se usa para almacenar energía en forma de lípidos, el BAT gasta la energía almacenada como calor. Una *proteína desacopladora* (UCP-1) en el BAT disipa el gradiente de ion hidrógeno en la cadena de la respiración oxidativa y libera energía como calor. La actividad metabólica del BAT aumenta por efecto central de la leptina, que actúa a través de la abundante inervación del sistema nervioso simpático que tiene este tejido. En los roedores, la deficiencia de BAT causa obesidad y diabetes; la estimulación del BAT con un agonista adrenérgico específico (agonista β_3) protege contra la diabetes y la obesidad. El BAT existe en los humanos (sobre todo en los recién nacidos), y aunque aún no se conoce su papel fisiológico, la identificación de BAT funcional en muchos adultos mediante tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) intensificó el interés en las implicaciones del tejido para la patogenia y tratamiento de la obesidad. Las células adiposas beige, recién descritas, se parecen a las células del BAT en la expresión de UCP-1. Están dispersas en el tejido adiposo blanco y aún se desconoce su potencial termogénico.

EL ADIPOCITO Y EL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo está compuesto por las células adiposas que almacenan lípidos y un compartimiento estromal/vascular en el que residen las células, incluidos los preadipocitos y macrófagos. La masa adiposa aumenta con el crecimiento de las células adiposas por el depósito de lípidos y por aumento en el número de adipocitos. El tejido adiposo obeso también se caracteriza por incremento en el número de macrófagos infiltrados. El proceso por el cual las células adiposas derivan de un preadipocito mesenquimático implica una serie organizada de pasos de diferenciación mediados por una cascada de factores de transcripción específicos. Uno de los factores de transcripción clave es el *receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma* (PPARγ, *peroxisome proliferator-activated receptor γ*), un receptor nuclear que se une con fármacos sensibilizadores a la insulina de la clase tiazolidinediona, usados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 **(cap. 397)**.

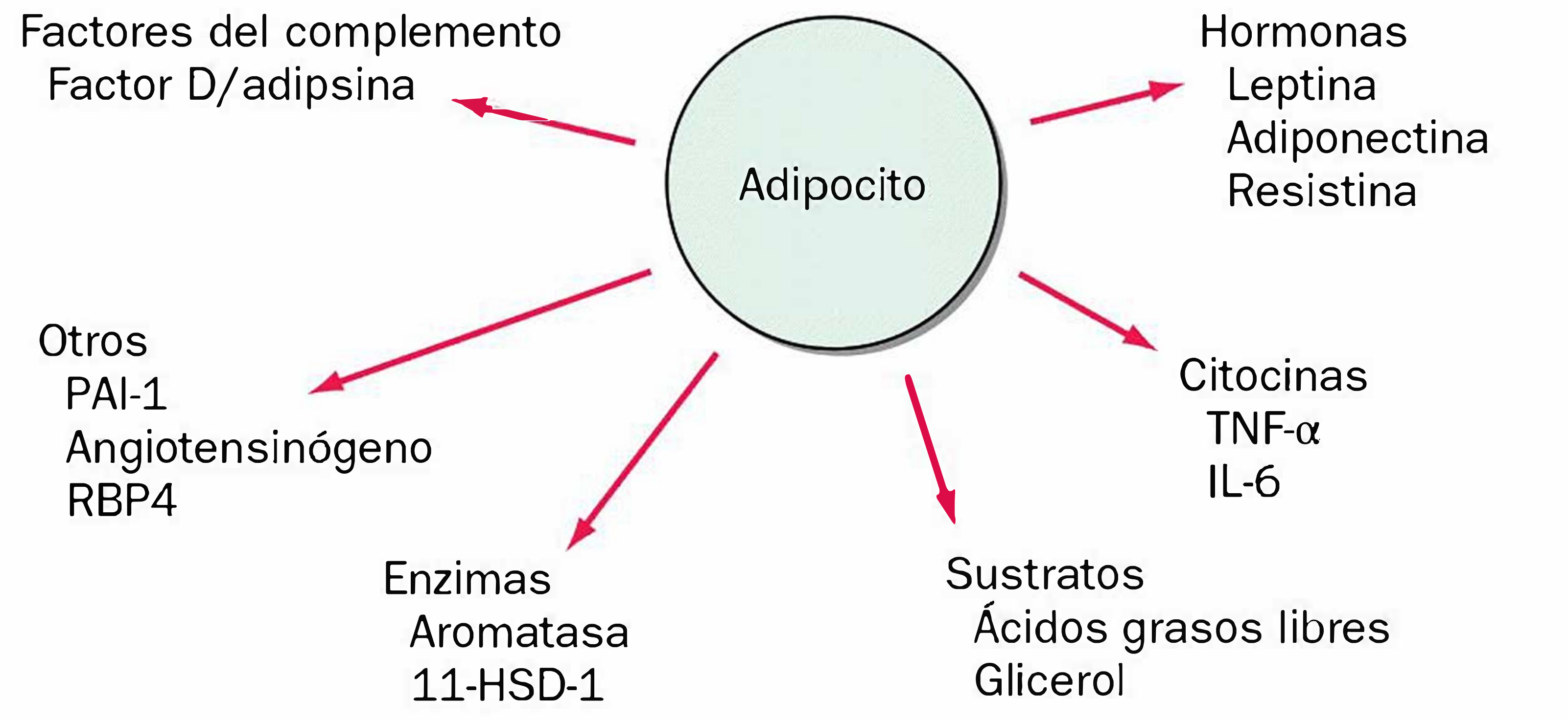


FIGURA 394-3 Factores liberados por el adipocito que pueden afectar los tejidos periféricos. IL-6, interleucina 6; PAI, inhibidor del activador del plasminógeno; RBP4, proteína de unión al retinol 4; TNF, factor de necrosis tumoral.

Aunque el adipocito por lo general se considera como un depósito de grasa, también es una célula endocrina que libera muchas moléculas en forma regulada **(fig. 394-3)**. Estas sustancias incluyen la hormona leptina reguladora del balance energético, citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) α y la interleucina (IL)-6; factores del complemento, como el factor D (también conocido como *adipsina*), compuestos protrombóticos, como el inhibidor I del activador del plasminógeno, y un componente del sistema regulador de la presión sanguínea, el angiotensinógeno. La adiponectina, una abundante proteína derivada del tejido adiposo cuya concentración se reduce en la obesidad, aumenta la sensibilidad a la insulina y la oxidación de lípidos, además de tener efectos protectores vasculares, mientras que la resistina y RBP4, cuyas concentraciones aumentan en la obesidad, inducen resistencia a la insulina. La obesidad se acompaña de aumento en el almacenamiento de grasa en tejidos como músculos y el hígado, y este lípido ectópico se ha vinculado con trastornos metabólicos. Estos factores y otros aún no identificados, participan en la fisiología de la homeostasis de lípidos, sensibilidad a la insulina, control de la presión sanguínea, coagulación y salud vascular, y es probable que contribuyan a los trastornos relacionados con la obesidad.

ETIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Aunque las vías moleculares que regulan el balance energético empiezan a aclararse, las causas de la obesidad todavía se desconocen. En parte, esto refleja el hecho de que la obesidad es un grupo heterogéneo de trastornos. En cierto nivel, la fisiopatología de la obesidad parece sencilla: un exceso crónico en la ingestión de nutrimentos respecto al gasto energético. Sin embargo, debido a la complejidad de los sistemas neuroendocrinos y metabólicos que regulan la ingestión, almacenamiento y gasto de energía, ha sido difícil cuantificar todos los parámetros relevantes (p. ej., ingestión de alimento y gasto energético) con el tiempo en sujetos humanos.

Participación de los genes y el entorno La obesidad se observa a menudo en familias y la heredabilidad del peso corporal es similar a la de la talla. Sin embargo, la herencia casi nunca es mendeliana y es difícil distinguir la función de los genes y la de los factores del entorno. Los hijos adoptivos se parecen más a sus padres biológicos que a los adoptivos con respecto a la obesidad, lo que proporciona un sólido apoyo a las influencias genéticas. De igual manera, los gemelos idénticos tienen BMI muy similares, ya sea que se críen juntos o separados, y sus BMI tienen una relación más estrecha que la de los gemelos dicigóticos. Estos efectos genéticos parecen relacionarse con la ingestión y el gasto de energía. En la actualidad, las variantes genéticas identificadas, frecuentes y raras, representan <5% de la variación en el peso corporal.

Cualquiera que sea la participación de los genes, está claro que el ambiente tiene un papel clave en la obesidad, como lo demuestra el hecho de que la hambruna impide la obesidad, incluso en el individuo más proclive a desarrollarla. Además, el aumento reciente en la prevalencia de obesidad en Estados Unidos es demasiado rápido para que sea resultado de cambios

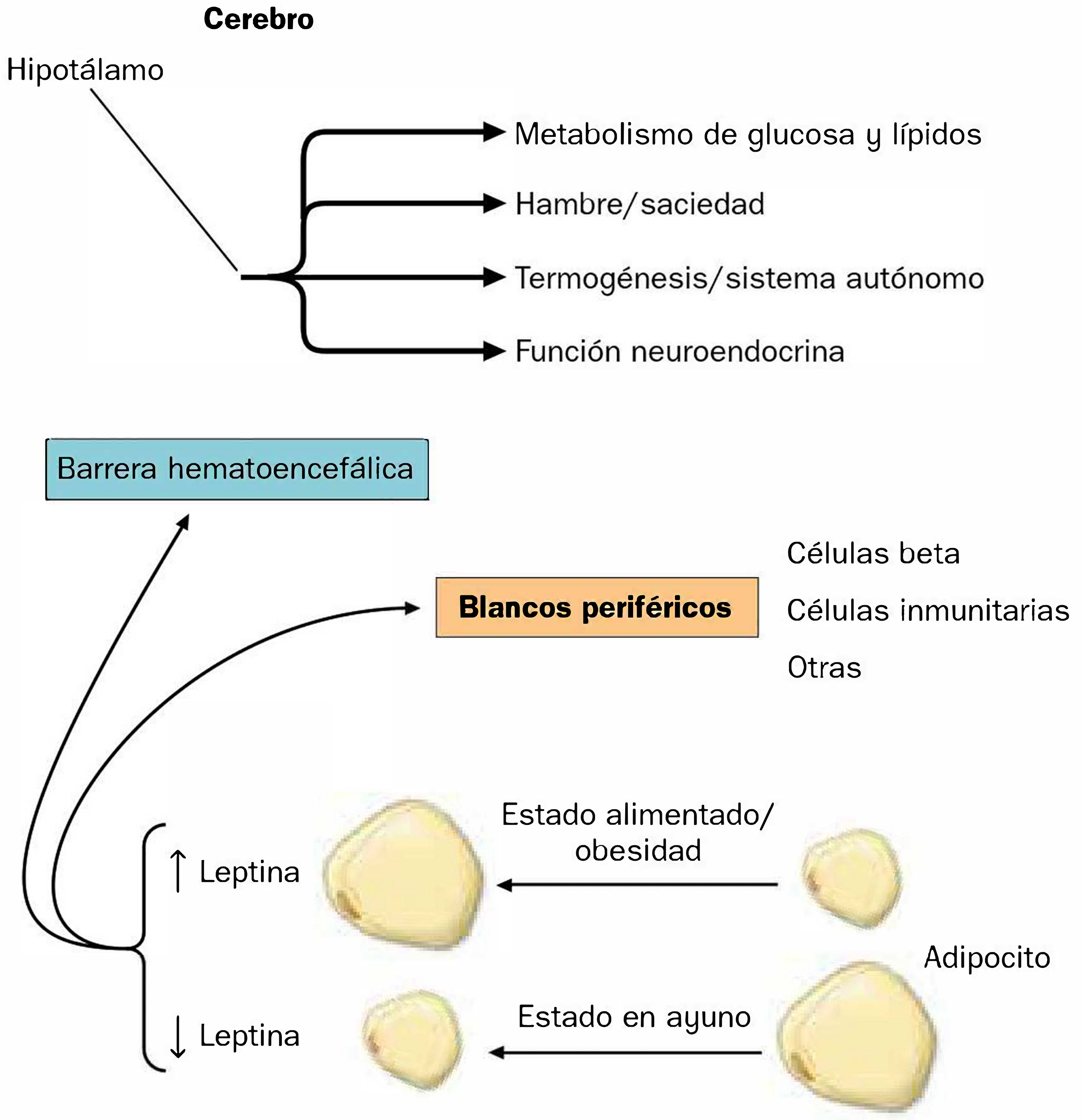


FIGURA 394-4 El sistema fisiológico regulado por la leptina. El aumento o descenso de la concentración de leptina actúa a través del hipotálamo para influir en el apetito, gasto energético y función neuroendocrina, y a través de sitios periféricos para influir en sistemas como el inmunitario.

en el acervo genético. No hay duda que los genes influyen en la susceptibilidad a la obesidad como respuesta a dietas específicas y a la disponibilidad de nutrición. Los factores culturales también son importantes, se relacionan con la disponibilidad y la composición de la dieta, así como con los cambios en el nivel de actividad física. En las sociedades industriales, la obesidad es más frecuente entre las mujeres pobres, mientras que en los países subdesarrollados, las mujeres más adineradas tienen mayor frecuencia de obesidad. En los niños, la obesidad se relaciona en cierto grado con el tiempo que dedican a ver televisión. Aunque la composición de la dieta en la obesidad todavía genera controversia, parece que las dietas altas en grasa favorecen la obesidad cuando se combinan con carbohidratos simples de absorción rápida. Es probable que genes específicos influyan en la respuesta a dietas específicas, pero todavía no se identifica cuáles son estos genes.

Otros factores ambientales contribuyen a la prevalencia creciente de obesidad. Las correlaciones epidemiológicas y los datos experimentales sugieren que la privación de sueño aumenta la obesidad. Ahora existe apoyo experimental en estudios animales sobre los cambios en el microbioma intestinal con capacidad para alterar el balance energético, y la posible participación de infecciones virales obesígenas todavía recibe atención esporádica.

Síndromes genéticos específicos Desde hace muchos años se sabe que la obesidad en roedores se debe a varias mutaciones distintas distribuidas en el genoma. Casi todas son mutaciones unigénicas que causan hiperfagia y disminución del gasto energético, lo que sugiere un vínculo fisiológico entre estos dos parámetros de la homeostasis energética. La identificación de la mutación en el gen *ob* en ratones con obesidad genética (ob/ob) fue un gran avance en este campo. El ratón ob/ob desarrolla obesidad grave, resistencia a la insulina e hiperfagia, además de metabolismo eficiente (p. ej., acumula grasa a pesar de ingerir el mismo número de calorías que sus compañeros de camada delgados). El producto del gen *ob* es el péptido leptina, nombre derivado del griego *leptos*, que significa delgado. La leptina es secretada por las células adiposas y actúa sobre todo a través del hipotálamo. Su nivel de producción proporciona un índice de las reservas energéticas adiposas **(fig. 394-4)**. Las concentraciones altas de leptina disminuyen la ingestión de alimento y aumentan el gasto energético. Otro ratón mutante, db/db, es resistente a la leptina, tiene una mutación en el receptor para leptina y desarrolla un síndrome similar. El gen *ob* existe en los humanos, en los que también se expresa en la grasa. Se han descrito varias familias con obesidad mórbida de inicio temprano causada por mutaciones que desactivan la leptina o su receptor, lo que demuestra la relevancia biológica de la vía de la leptina en los humanos. En estos individuos, la obesidad comienza poco después del nacimiento, es grave y se acompaña de alteraciones neuroendocrinas. El más prominente de estos síndromes es el hipogonadismo hipogonadotrópico, que se revierte con reemplazo de leptina en el subgrupo con deficiencia de esta hormona. En el modelo murino se observan hipotiroidismo central y retraso en el crecimiento, pero su presencia en los humanos con deficiencia de leptina no es tan clara. Las mutaciones en los genes de la leptina o su receptor no tienen un papel sobresaliente en las formas frecuentes de obesidad.

Las mutaciones en varios genes más causan obesidad en los humanos **(cuadro 394-1)**; todos estos síndromes son raros. Las mutaciones en el gen que codifica la proopiomelanocortina (POMC) causan obesidad grave por la falla en la síntesis de α-MSH y potencialmente β-MSH, neuropéptidos clave que inhiben el apetito en el hipotálamo. La ausencia de POMC también produce insuficiencia suprarrenal secundaria por la ausencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), además de piel pálida y pelo rojo por la ausencia de α-MSH. Se cree que las mutaciones en la proenzima convertasa 1 (PC-1) causan obesidad porque impiden la síntesis de α-MSH a partir de su péptido precursor, POMC. La α-MSH se une con el receptor tipo 4 para melanocortina (MC4R), un receptor hipotalámico clave que inhibe la ingestión. Las mutaciones heterocigotas con pérdida de la función de este receptor causan hasta 5% de los casos de obesidad grave. La pérdida de la función de MRAP2, una proteína necesaria para la señalización normal de MC4R, se ha encontrado en casos raros de obesidad grave. Estos seis defectos genéticos definen una vía por la cual la leptina (al estimular la POMC y aumentar la α-MSH) restringe la ingestión de alimento y limita el peso **(fig. 394-5)**. Hasta ahora, los resultados de estudios de relación del genoma completo para identificar los *loci* genéticos causantes de la obesidad en la población general han sido decepcionantes. Se han identificado más de 100 *loci* replicados relacionados con la obesidad, pero en conjunto representan <3% de la variación interpersonal en el BMI. El que más se replica de éstos es un gen llamado *FTO*, de función desconocida, pero como muchos otros prospectos descritos recientemente, se expresa en el cerebro. Como se calcula que la heredabilidad de la obesidad es de 40-70%, es probable que haya muchos más *loci* sin identificar. Es posible que la

CUADRO 394-1 Algunos genes de obesidad en humanos y ratones

GEN	PRODUCTO GÉNICO	MECANISMO DE OBESIDAD	EN HUMANOS	EN ROEDORES
Lep (ob)	Leptina, una hormona derivada de la grasa	La mutación impide que la leptina emita la señal de saciedad; el cerebro percibe inanición	Sí	Sí
LepR (db)	Receptor de leptina	Igual al anterior	Sí	Sí
POMC	Proopiomelanocortina, un precursor de varias hormonas y neuropéptidos	La mutación impide la síntesis de hormona estimulante de los melanocitos (MSH), una señal de saciedad	Sí	Sí
MC4R	Receptor tipo 4 para MSH	La mutación impide la recepción de la señal de saciedad de la MSH	Sí	Sí
AgRP	Péptido relacionado con agutí, un neuropéptido expresado en el hipotálamo	Su sobreexpresión inhibe la señal a través de *MC4R*	No	Sí
PC-1	Prohormona convertasa 1, una enzima procesadora	La mutación impide la síntesis del neuropéptido, quizá MSH	Sí	No
Fat	Carboxipeptidasa E, una enzima procesadora	Igual al anterior	No	Sí
Tub	Tub, una proteína hipotalámica de función desconocida	Disfunción hipotalámica	No	Sí
TrkB	TrkB, un receptor para neurotrofina	Hiperfagia por un defecto hipotalámico no descrito	Sí	Sí

interacción epistática entre los *loci* causales o las interacciones desconocidas entre genes y ambiente expliquen la falta de heredabilidad de la obesidad.

Además de estos genes humanos de obesidad, los estudios en roedores revelan varias moléculas más que podrían ser mediadores hipotalámicos de la obesidad o delgadez humanas. El gen *tub* codifica un péptido hipotalámico de función desconocida; la mutación de este gen causa obesidad de inicio tardío. El gen *fat* codifica la carboxipeptidasa E, una enzima procesadora de péptidos; se cree que la mutación de este gen causa obesidad porque altera la producción de uno o más neuropéptidos. En fecha reciente se identificaron mutaciones en TUB y la carboxipeptidasa-E (CPE) en humanos. AgRP se expresa junto con NPY en las neuronas del núcleo arqueado. AgRP tiene efecto antagónico al de α-MSH en los receptores MC4 y su expresión excesiva causa obesidad. En contraste, un ratón con deficiencia del péptido MCH, cuya administración fomenta la alimentación, es delgado.

Hay varios síndromes humanos complejos con herencia definida que se acompañan de obesidad **(cuadro 394-2)**. Aunque los genes específicos todavía están poco definidos, es probable que su identificación mejore la comprensión de las formas más frecuentes de obesidad humana. En el síndrome de Prader-Willi, un trastorno multigénico del desarrollo neurológico, la obesidad coexiste con talla baja, retraso mental, hipogonadismo hipogonadotrópico, hipotonía, manos y pies pequeños, boca semejante a la de un pescado e hiperfagia. La mayoría de los pacientes tiene expresión reducida de los genes improntados heredados del padre codificados en la región cromosómica 15q11-13. La expresión disminuida de Snord116, un pequeño RNA nucleolar con expresión intensa en el hipotálamo, podría ser una causa relevante de la función hipotalámica en este trastorno. El síndrome de Bardet-Biedl (BBS) es un trastorno con rasgos genéticos heterogéneos caracterizado por obesidad, retraso mental, retinitis pigmentosa, diabetes, malformaciones renales y cardiacas, polidactilia e hipogonadismo hipogonadotrópico. Se han identificado al menos 16 *loci* genéticos y la mayoría de las proteínas codificadas forma dos complejos multiproteínicos que participan en la función ciliar y en el transporte intracelular mediante microtúbulos. Cierta evidencia sugiere que las mutaciones que podrían alterar el tráfico del receptor para leptina en neuronas hipotalámicas clave, causarían resistencia a la leptina.

Otros síndromes específicos relacionados con obesidad

• **SÍNDROME DE CUSHING** Aunque los pacientes obesos a menudo tienen obesidad central, hipertensión e intolerancia a la glucosa, carecen de los otros estigmas del síndrome de Cushing **(cap. 379)**. No obstante, a menudo se considera un posible diagnóstico de síndrome de Cushing. La producción y los metabolitos urinarios de cortisol (esteroides 17OH) pueden elevarse en la obesidad simple. Sin embargo, a diferencia del síndrome de Cushing, las concentraciones de cortisol en sangre y orina en estado basal y como respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) o ACTH son normales; la prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona resulta normal en el 90% de los casos, en el resto es normal la prueba de supresión con dexametasona estándar con dosis bajas por 2 días. Es posible que la obesidad se asocie con la reactivación local excesiva de cortisol en la grasa mediante la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, una enzima que biotransforma la cortisona inactiva en cortisol.

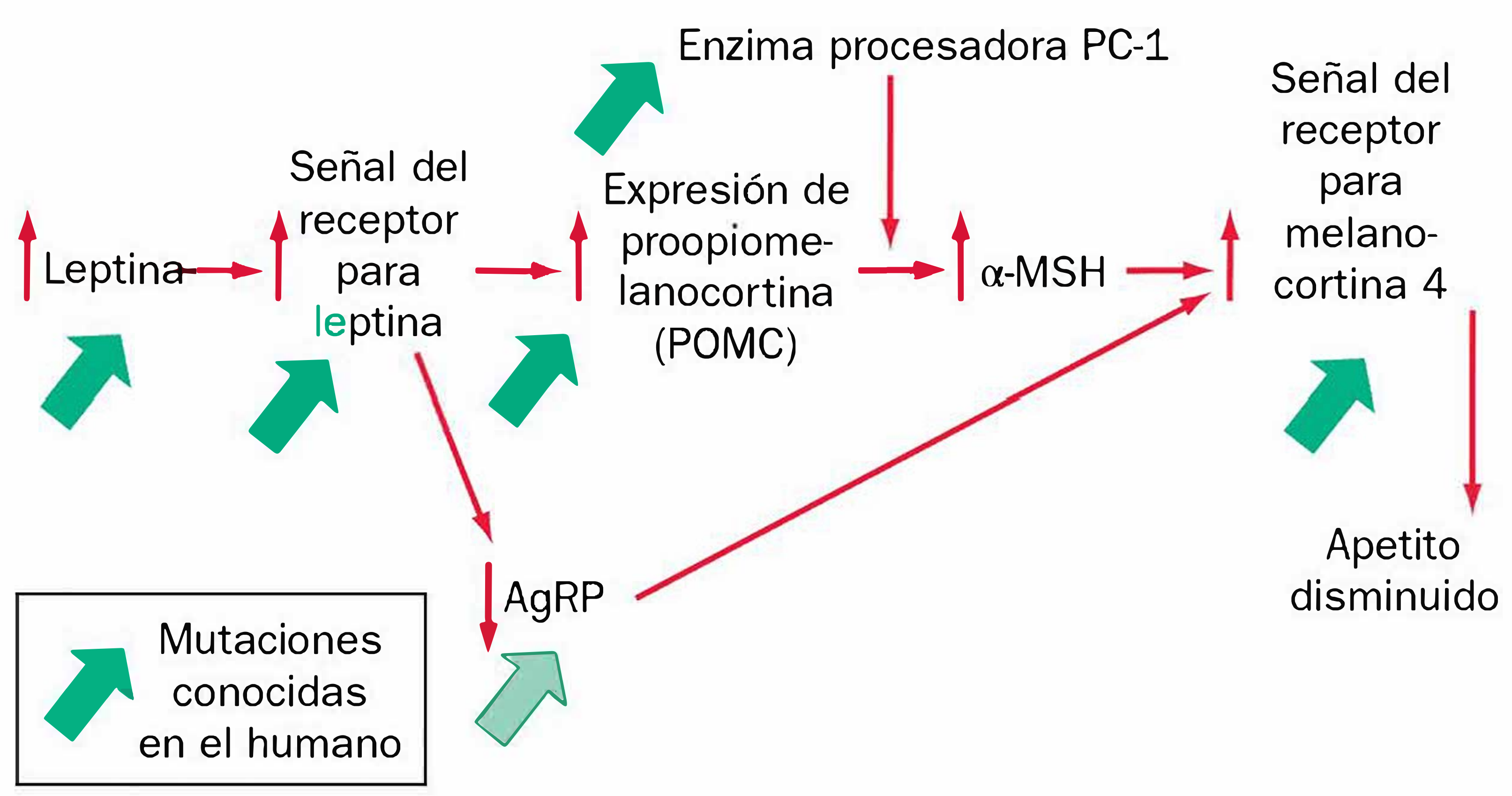


FIGURA 394-5 Una vía central a través de la cual la leptina actúa para regular el apetito y el peso corporal. La leptina emite señales a través de las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) en el hipotálamo para incrementar la producción de hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH), lo que requiere de la enzima procesadora PC-1 (proenzima convertasa 1). La α-MSH actúa como agonista en los receptores para melanocortina-4 a fin de inhibir el apetito, y el neuropéptido AgRp (péptido relacionado con agutí) actúa como antagonista de este receptor. Las mutaciones que causan obesidad en humanos se indican con *flechas verdes continuas*.

HIPOTIROIDISMO Debe considerarse la posibilidad de hipotiroidismo, pero es una causa infrecuente de obesidad; el hipotiroidismo es fácil de descartar con la cuantificación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Gran parte del aumento de peso que ocurre en el hipotiroidismo se debe al mixedema **(cap. 375)**.

INSULINOMA Los pacientes con un insulinoma a menudo aumentan de peso como resultado de la ingestión excesiva a fin de evitar los síntomas hipoglucémicos **(cap. 399)**. El aumento de sustrato más las concentraciones elevadas de insulina inducen el almacenamiento de energía en forma de grasa. Este efecto puede ser muy marcado en algunas personas, pero en la mayoría es modesto.

CRANEOFARINGIOMA Y OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN AL HIPOTÁLAMO Ya sea debido a tumores, traumatismo o inflamación, la disfunción hipotalámica de los sistemas que controlan la saciedad, el apetito y el gasto energético, puede causar grados variables de obesidad **(cap. 372)**. No es infrecuente identificar una causa anatómica discreta para estos trastornos. Es probable que la disfunción hipotalámica sutil sea una causa más frecuente de obesidad que puede documentarse con las técnicas imagenológicas actuales. La hormona del crecimiento (GH), que tiene actividad lipolítica, está disminuida en la obesidad y aumenta con la pérdida de peso. A pesar de las concentraciones bajas de GH, la producción del factor de crecimiento semejante a insulina (IGF, *insulin-like growth factor*) I (somatomedina) es normal, lo que sugiere que la supresión de la GH puede ser una respuesta compensatoria al aumento del suministro nutricional.

Patogenia de la obesidad común

La obesidad puede ser resultado del aumento en el consumo calórico, decremento en el gasto de energía o de una combinación de ambos. Por tanto, para identificar las causas de la obesidad deben medirse ambos parámetros. Sin embargo, es difícil realizar mediciones directas y exactas del consumo energético en personas ambulatorias, y en particular los obesos a menudo informan menos de lo que comen. Es posible medir el gasto energético crónico con agua con doble marca o con cámaras/habitaciones metabólicas. En sujetos con peso y composición corporal estables, la ingestión energética es igual al gasto. Por consiguiente, estas técnicas permiten valorar la ingestión calórica de las personas ambulatorias. El nivel de gasto energético difiere en la obesidad establecida, durante periodos de ganancia o pérdida de peso y en el estado previo o posterior a la obesidad. Los estudios que no consideran este fenómeno no son fáciles de interpretar.

Existe un interés constante en el concepto de un "punto de ajuste" del peso corporal. Esta idea se respalda por mecanismos fisiológicos enfocados en un sistema sensor en el tejido adiposo que refleja las reservas adiposas y un receptor o "adipostato" que está en los centros hipotalámicos. Cuando las reservas de grasa se agotan, la señal del adipostato es baja y el hipotálamo responde con el estímulo del hambre y la disminución del gasto energético para conservar la energía. Por el contrario, cuando las reservas de grasa son abundantes, la señal se intensifica y el hipotálamo responde con disminución del hambre y aumento del gasto energético. El descubrimiento reciente del gen *ob* y su producto leptina, y del gen *db*, cuyo producto es el receptor para leptina, proporciona elementos importantes de una base molecular para este concepto fisiológico (véase antes).

¿Cuál es el estado de la ingestión de alimento en la obesidad? (¿Los obesos comen más que los delgados?) Esta pregunta ha estimulado un debate intenso, debido en parte a las dificultades inherentes para determinar la ingestión de alimento. Muchos individuos obesos creen que comen pequeñas cantidades de alimento y esta declaración a menudo se respalda con los resultados de cuestionarios sobre la ingestión de alimento. Sin embargo, ya está establecido que el gasto energético promedio aumenta conforme las personas se vuelven más obesas, debido sobre todo al hecho de que la masa de tejido magro con actividad metabólica aumenta con la obesidad. Según las leyes de la termodinámica, la persona obesa debe comer más que la persona delgada promedio para mantener su peso elevado. Sin embargo, podría darse el caso de que un subgrupo de personas predispuestas a la obesidad tengan la capacidad de volverse obesos sin un aumento absoluto en el consumo calórico.

¿Cuál es el estado del gasto energético en la obesidad? El gasto energético total diario promedio es más alto en las personas obesas que en las delgadas cuando se mide en su peso estable. Sin embargo, el gasto energético se reduce conforme se pierde peso, debido en parte a la pérdida de masa corporal magra y a la menor actividad nerviosa simpática. Cuando

CUADRO 394-2 Una comparación de síndromes con obesidad-hipogonadismo y retraso mental

CARACTERÍSTICA	SÍNDROME				
	PRADER-WILLI	LAURENCE-MOON-BIEDL	AHLSTROM	COHEN	CARPENTER
Herencia	Esporádico, dos tercios tienen el defecto	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Probablemente autosómica recesiva	Autosómica recesiva
Talla	Baja	Normal, pocas veces baja	Normal, pocas veces baja	Baja o alta	Normal
Obesidad	Generalizada Moderada a grave Inicio 1-3 años	Generalizada Inicio temprano, 1-2 años	Troncal Inicio temprano, 2-5 años	Troncal Infancia media, a los 5 años	Troncal, glútea
Cráneo y cara	Diámetro bifrontal estrecho Ojos almendrados Estrabismo Boca en forma de V Paladar alto y arqueado	No distintivos	No distintivos	Puente nasal alto Paladar arqueado Boca abierta Filtrum corto	Acrocefalia Puente nasal plano Paladar alto y arqueado
Extremidades	Manos y pies pequeños Hipotonía	Polidactilia	Sin alteraciones	Hipotonía Manos y pies estrechos	Polidactilia Sindactilia Genu valgo
Función reproductiva	Hipogonadismo primario	Hipogonadismo primario	Hipogonadismo en varones, pero no en mujeres	Función gonadal normal o hipogonadismo hipogonadotrópico	Hipogonadismo secundario
Otros rasgos	Hipoplasia de esmalte Hiperfagia Berrinches Voz nasal			Orejas displásicas Pubertad tardía	
Retraso mental	Leve a moderado		Inteligencia normal	Leve	Ligero

llegan a un peso casi normal y se mantienen ahí por un tiempo (algunos) tienen menor gasto energético que algunas personas delgadas. También existe una tendencia entre los que desarrollan obesidad durante la lactancia o la infancia a tener menores tasas de gasto energético en reposo que los que se mantienen delgados. Se desconoce la base fisiológica para las tasas variables de gasto energético (con peso corporal y nivel de ingestión calórica determinados).

Otro componente de la termogénesis, llamado *termogénesis por actividad distinta al ejercicio* (NEAT, *nonexercise activity thermogenesis*), se ha vinculado con la obesidad. Se refiere a la termogénesis que acompaña a las actividades físicas distintas al ejercicio voluntario, como las actividades de la vida diaria, el movimiento constante, la contracción muscular espontánea y el mantenimiento de la postura. La NEAT representa casi dos tercios del aumento de gasto energético diario inducido por la sobrealimentación. Se anticipa una amplia variación en el almacenamiento de grasa que se observa en los individuos que comen demasiado por el grado en el que se induce la NEAT. Aún no se conocen las bases moleculares para la NEAT y su regulación.

Leptina en la obesidad típica Casi todas las personas obesas tienen concentraciones altas de leptina, pero no mutaciones en la hormona ni en su receptor. Por tanto, parecen tener una forma de "resistencia a la leptina" funcional. Los datos sugestivos de que algunos individuos producen menos leptina por unidad de masa adiposa que otros o que tienen alguna forma de deficiencia relativa de leptina que los predispone a la obesidad todavía son contradictorios e inciertos. Aún no se conoce el mecanismo de la resistencia a la leptina ni se sabe si es posible resolverla con el aumento en la concentración de leptina o con la combinación de leptina y otros tratamientos en un subgrupo de personas obesas. Algunos datos sugieren que quizá la leptina no cruce de manera efectiva la barrera hematoencefálica conforme aumenta su concentración. Además, en los estudios con animales es evidente que los inhibidores de la señalización de la leptina, como SOCS3 y PTP1b, participan en el estado resistente a la leptina.

CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA OBESIDAD (VÉASE TAMBIÉN CAP. 395)

La obesidad tiene efectos adversos mayores en la salud; se relaciona con un aumento en la mortalidad, con un incremento del 50 al 100% en el riesgo de muerte por cualquier causa, en comparación con las personas de peso normal, sobre todo por causas cardiovasculares. La obesidad y el sobrepeso juntos son la segunda causa de muerte prevenible en Estados Unidos, ocasiona 300 000 muertes por año. Las tasas de mortalidad se elevan conforme aumenta la obesidad, sobre todo cuanto ésta se asocia con aumento de la grasa intraabdominal (véase antes). La esperanza de vida de un individuo con obesidad moderada podría acortarse 2 a 5 años, y un varón de 20 a 30 años de edad con BMI >45 podría perder 13 años de vida. Es probable que el grado en el que la obesidad afecta sistemas orgánicos particulares dependa de genes de susceptibilidad que varían en la población.

Resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son características generalizadas de la obesidad, aumentan con el incremento ponderal y disminuyen con el adelgazamiento (cap. 401). La resistencia a la insulina tiene una relación más marcada con la grasa intraabdominal que con la de otros depósitos. Las relaciones moleculares entre la obesidad y la resistencia a la insulina en la grasa, músculo e hígado se han buscado durante muchos años. Los factores principales incluyen: 1) la insulina misma, al inducir una disminución de la regulación de los receptores; 2) los ácidos grasos que aumentan y pueden afectar la acción de la insulina; 3) acumulación intracelular de lípido, y 4) varios péptidos circulantes producidos por los adipocitos, incluidas las citocinas TNF-α e IL-6, RBP4 y las "adipocinas" adiponectina y resistina, cuya expresión está alterada en los adipocitos obesos y pueden modificar la acción de la insulina. Otros mecanismos son la inflamación vinculada con la obesidad, incluida la infiltración de macrófagos en tejidos con grasa, e inducción de la respuesta al estrés del retículo endoplásmico, que puede generar resistencia a la acción de la insulina en las células. A pesar de la prevalencia de la resistencia a la insulina, la mayoría de las personas obesas no desarrolla diabetes, lo que sugiere que esta enfermedad requiere la interacción entre la resistencia a la insulina inducida por la obesidad y otros factores, como secreción alterada de insulina (cap. 396). Sin embargo, la obesidad es un factor de riesgo mayor para diabetes y hasta 80% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tiene obesidad. La pérdida de peso y el ejercicio, incluso en grado modesto, aumentan la sensibilidad a la insulina y a menudo mejoran el control de la glucosa en la diabetes.

Trastornos reproductivos Los trastornos que afectan el eje reproductivo se asocian con obesidad en varones y mujeres. El hipogonadismo masculino se asocia con el incremento del tejido adiposo, a menudo distribuido con un patrón más típico de las mujeres. En varones cuyo peso es >160% al peso corporal ideal (IBW, *ideal body weight*), la testosterona plasmática y la globulina de unión con hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) a menudo están reducidas, y la concentración de estrógeno (derivado de la biotransformación de andrógenos suprarrenales en el tejido adiposo) está elevada (cap. 384). Es posible que haya ginecomastia. Sin embargo, la masculinización, libido, potencia y espermatogénesis se conservan en la mayoría de estos individuos. Es posible que la testosterona libre esté reducida en los varones con obesidad mórbida cuyo peso es >200% al IBW.

Desde hace mucho, la obesidad se asocia con alteraciones menstruales, sobre todo en mujeres con obesidad en la parte superior del cuerpo (cap. 385). Los hallazgos frecuentes son aumento en la producción de andrógeno, descenso de SHBG y aumento de la biotransformación periférica de andrógeno en estrógeno. La mayoría de las mujeres obesas con oligomenorrea tiene síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovarian syndrome*), con la anovulación e hiperandrogenismo ovárico asociados; 40% de las mujeres con PCOS tiene obesidad. La mayoría de las pacientes con PCOS no obesas también tiene resistencia a la insulina, lo que sugiere que la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia o la combinación de las dos son factores causantes o contribuyentes en la fisiopatología ovárica del PCOS en personas obesas y delgadas. En las mujeres obesas con este síndrome, la pérdida de peso o el tratamiento con fármacos sensibilizadores a la insulina a menudo restaura la menstruación normal. Este incremento en la biotransformación de androstenediona a estrógeno, que ocurre en mayor medida en las mujeres con obesidad de la parte inferior del cuerpo, puede contribuir a la incidencia elevada de cáncer uterino en las mujeres posmenopáusicas con obesidad.

Enfermedad cardiovascular El *Framingham Study* reveló que la obesidad era un factor de riesgo independiente para la incidencia a los 26 años de enfermedad cardiovascular en varones y mujeres (incluye enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral e insuficiencia cardiaca congestiva). El índice cintura-cadera puede ser el mejor factor predictivo de estos riesgos. Cuando se incluyen los efectos adicionales de la hipertensión y la intolerancia a la glucosa asociadas a la obesidad, el impacto adverso de ésta es aún más evidente. El efecto en la mortalidad cardiovascular en mujeres puede observarse con BMI de sólo 25. La obesidad, en particular la abdominal, se relaciona con un perfil de lípidos aterogénico; con aumento en el colesterol de lipoproteína de baja densidad, lipoproteína de muy baja densidad y triglicéridos; y con descenso del colesterol de lipoproteína de alta densidad y concentraciones bajas de la adipocina protectora cardiovascular adiponectina (cap. 400). La obesidad también se asocia con la hipertensión. La medición de la presión sanguínea en los sujetos obesos requiere un manguito más grande para evitar los aumentos falsos en las lecturas. La hipertensión inducida por la obesidad se asocia con aumento en la resistencia periférica y gasto cardiaco, aumento del tono del sistema nervioso simpático, incremento en la sensibilidad a la sal y retención de sal mediada por insulina; a menudo responde a la pérdida modesta de peso.

Enfermedad pulmonar La obesidad puede asociarse con diversas alteraciones pulmonares que incluyen disminución de la distensibilidad pulmonar, aumento del trabajo ventilatorio, aumento de la ventilación por minuto debido al incremento de la tasa metabólica y disminución de la capacidad funcional residual y el volumen de reserva espiratoria. La obesidad grave puede asociarse con apnea obstructiva durante el sueño y el "síndrome de hipoventilación por obesidad", con atenuación de las respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia. La apnea durante el sueño puede ser obstructiva (la más frecuente), central o mixta, y se asocia con hipertensión. La pérdida de peso (10-20 kg) puede inducir una mejoría sustancial, al igual que la pérdida considerable de peso después de la derivación gástrica o la cirugía restrictiva. La presión positiva continua en la vía respiratoria se utiliza con cierto éxito.

Enfermedad hepatobiliar La obesidad a menudo se asocia con hepatopatía adiposa no alcohólica (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*), y esta relación representa una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática en países industrializados. La infiltración adiposa del hígado en la NAFLD progresa a esteatohepatitis no alcohólica (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*) inflamatoria y más rara vez, a cirrosis y carcinoma hepatocelular. La esteatosis casi siempre mejora después de la pérdida de peso, ya sea por dieta o cirugía bariátrica. El mecanismo de la asociación aún se desconoce. La obesidad se asocia con aumento en la secreción biliar de colesterol, supersaturación de la bilis y mayor incidencia de cálculos biliares, en particular de colesterol (cap. 339). Una persona con 50% más del IBW tiene un aumento de casi seis veces en la incidencia de cálculos biliares sintomáticos. Aunque resulta paradójico, el ayuno aumenta la supersaturación de la bilis porque reduce el componente fosfolipídico. La colecistitis inducida por ayuno es una complicación de las dietas extremas.

Cáncer La obesidad se asocia con un mayor riesgo de varios tipos de cáncer, y además puede conducir a resultados terapéuticos más deficientes y mayor mortalidad por cáncer. La obesidad en los varones se asocia con mayor mortalidad por cáncer de esófago, colon, recto, páncreas, hígado y próstata; en las mujeres se asocia con mayor mortalidad por cáncer vesicular, de vías biliares, mamario, endometrial, cervicouterino y ovárico. Es posible que algunos de estos últimos se deban a las tasas más elevadas de biotransformación de androstenediona a estrona en el tejido adiposo de las personas obesas. Otras posibles relaciones mecanicistas pueden implicar a hormonas, factores de crecimiento y citocinas cuyas concentraciones están relacionadas con el estado nutricional, como la insulina, leptina, adiponectina y IGF-I, además de la activación de vías de señalización relacionadas con la obesidad y el cáncer. Se calcula que la obesidad explica 14% de las muertes por cáncer en varones y el 20% en las mujeres de Estados Unidos.

Enfermedad ósea, articular y cutánea La obesidad se asocia con un mayor riesgo de osteoartritis, sin duda como parte del traumatismo de la mayor carga de peso, pero quizá también por la posible relación con la activación de las vías inflamatorias que podrían favorecer alteraciones sinoviales. La prevalencia de gota también es más alta (cap. 365). Uno de los problemas cutáneos asociados con la obesidad es la acantosis nigricans, manifestada por oscurecimiento y engrosamiento de los pliegues cutáneos del cuello, codos y espacios interfalángicos dorsales. La acantosis refleja la gravedad de la resistencia a la insulina subyacente y disminuye con la pérdida de peso. Es posible que aumente la fragilidad de la piel, sobre todo en los pliegues cutáneos, lo que intensifica el riesgo de infecciones por hongos y levaduras. Por último, la estasis venosa es mayor en los obesos.

LECTURAS ADICIONALES

Allison MB, Myers MG: 20 years of leptin: Connecting leptin signaling to biological function. J Endocrinol 223:T25, 2014.

Farooqi IS, O'Rahilly S: 20 years of leptin: Human disorders of leptin action. J Endocrinol 223:T63, 2014.

Heymsfield SB, Wadden TA: Mechanisms, pathophysiology and management of obesity. N Engl J Med 376:254, 2017.

Ogden CL *et al.*: Prevalence of obesity in the United States. JAMA 312:189, 2014.

395 Valoración y tratamiento de la obesidad

Robert F. Kushner

En Estados Unidos, >66% de los adultos se clasifican como personas con sobrepeso u obesas, y la prevalencia de la obesidad se incrementa con rapidez en gran parte de los países industrializados. Hay un número cada vez mayor de niños y adolescentes obesos, lo que indica que las tendencias actuales se acelerarán con el tiempo. La obesidad está relacionada con mayor riesgo de padecer múltiples problemas de salud, incluidos hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, esteatosis hepática no alcohólica, artropatías degenerativas y algunas neoplasias malignas. Por eso, es importante que los médicos identifiquen, valoren y traten a las personas obesas y también a las que tienen enfermedades concomitantes.

VALORACIÓN

Los médicos deben realizar pruebas de detección sistemática en todos los adultos para identificar la obesidad, y brindar orientación e intervenciones conductuales para la pérdida sostenida de peso. Las cinco etapas principales para valorar la obesidad, como se describe más adelante, son: 1) anamnesis centrada en la obesidad; 2) exploración física para determinar el grado y tipo de obesidad; 3) valoración de enfermedades concomitantes; 4) determinación del nivel de condición física, y 5) valoración de la disposición de la persona a adoptar cambios en su estilo de vida.

Anamnesis centrada en la obesidad La información de la anamnesis debe abordar las siguientes siete preguntas:

- ¿Qué factores contribuyen a la obesidad del paciente?
- ¿En qué forma la obesidad afecta la salud del individuo?
- ¿Cuál es el nivel de riesgo del sujeto, derivado de la obesidad?
- ¿Cuál es la dificultad que encuentra el paciente para controlar su peso?
- ¿Cuáles son los objetivos y expectativas del paciente?
- ¿La persona está motivada para comenzar un programa de control del peso?
- ¿Qué tipo de ayuda necesita el paciente?

Si bien la mayor parte de los casos de obesidad se atribuyen a factores conductuales que modifican los patrones de alimentación y actividad física, en la anamnesis se pueden identificar causas secundarias que obligan a una valoración más detenida. Entre los trastornos que se deben considerar están el síndrome de ovarios poliquísticos, hipotiroidismo, síndrome de Cushing y enfermedad hipotalámica. También se debe tener en cuenta el incremento ponderal inducido por fármacos. Las causas frecuentes incluyen fármacos para la diabetes (insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas), hormonas esteroideas, fármacos antipsicóticos (clozapina, olanzapina, risperidona), estabilizadores del estado de ánimo (litio), antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, paroxetina, mirtazapina) y antiepilépticos (valproato, gabapentina, carbamacepina). Otros fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos y los antagonistas de los conductos del calcio, pueden ocasionar edema periférico, pero no incrementan la cantidad de grasa corporal.

Los patrones actuales de alimentación y de actividad física permiten detectar factores que contribuyen a la obesidad, además de identificar las conductas a las que se orientará el tratamiento. Este tipo de información se obtiene mejor con una combinación de cuestionario y entrevista.

Índice de masa corporal (BMI) y perímetro abdominal Hay tres datos antropométricos fundamentales que son importantes para valorar el grado de obesidad: peso, talla y perímetro abdominal. El índice de masa corporal (BMI, *body mass index*), que se calcula a partir del peso (kg)/talla (m)^2 o el peso (libras)/talla (en pulgadas)$^2 \times 703$, se utiliza para clasificar el estado ponderal y el riesgo de enfermedades **(cuadro 395-1)**. En la región de Asia-Pacífico se han propuesto límites de BMI más bajos para el sobrepeso y la obesidad, porque la población de esa área al parecer muestra mayor riesgo de sufrir anomalías de glucosa y lípidos con pesos corporales más bajos.

El exceso de grasa abdominal, que se valora con la medición del perímetro abdominal o el cociente cintura/cadera, tiene una relación independiente con un mayor riesgo de diabetes mellitus y de enfermedades cardiovasculares. Este perímetro puede indicar en forma indirecta la cantidad de tejido adiposo en vísceras y debe realizarse en el plano horizontal por encima de la cresta iliaca **(cuadro 395-2)**.

Condición física Algunos estudios prospectivos demostraron que la condición física, que se conoce por las respuestas de cuestionarios o que se mide con el ejercicio máximo en una prueba de esfuerzo, es un factor pronóstico importante de mortalidad por todas las causas, independientemente del BMI y la composición corporal. Estas observaciones destacan la importancia de preguntar al paciente durante la exploración si realiza actividad física y ejercicio, y también destaca la importancia de la actividad física como parte del tratamiento.

Cuadros patológicos relacionados con la obesidad La valoración de enfermedades concomitantes debe basarse en los síntomas iniciales, factores de riesgo e índice de sospecha por parte del médico. Es importante realizar en todos los pacientes pruebas de lípidos en ayunas (lipoproteínas totales, de baja densidad y colesterol de lipoproteínas de alta densidad y niveles de triglicéridos), y también se cuantificará la glucemia con el sujeto en ayunas y la presión arterial. En el **cuadro 395-3** se señalan los síntomas y las enfermedades que guardan relación directa o indirecta con la obesidad. La situación varía con cada persona, pero el número y gravedad de los trastornos coexistentes, que son específicos de órganos, por lo regular aumentan con los niveles de obesidad. Los sujetos con un riesgo absoluto muy alto son: aquellos con cardiopatía coronaria corroborada; otras enfermedades ateroscleróticas, como arteriopatías periféricas, aneurisma en aorta abdominal y enfermedad sintomática de arteria carótida; diabetes tipo 2, y apnea del sueño.

Identificación del paciente de alto riesgo Hoy en día se realizan esfuerzos a fin de desarrollar valoraciones más prácticas y útiles para identificar a los pacientes con riesgo alto, además de usar el BMI solo. Análogo

CUADRO 395-1 Clasificación del estado ponderal y el riesgo de enfermedad

CLASIFICACIÓN	ÍNDICE DE MASA CORPORAL (kg/m^2)	CLASE DE OBESIDAD	RIESGO DE ENFERMEDAD
Peso bajo	<18.5	—	—
Peso normal (sano)	18.5-24.9	—	—
Sobrepeso	25.0-29.9	—	Aumenta
Obesidad	30.0-34.9	I	Alto
Obesidad	35.0-39.9	II	Muy alto
Obesidad extrema	≥40	III	Extremadamente alto

Fuente: Adaptado a partir de *National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service*, 1998.

CUADRO 395-2 Límites de perímetro abdominal específico de cada etnia

GRUPO ÉTNICO	PERÍMETRO ABDOMINAL
Europeos	
Varones	>94 cm (>37 pulg)
Mujeres	>80 cm (>31.5 pulg)
Asiáticos meridionales y chinos	
Varones	>90 cm (>35 pulg)
Mujeres	>80 cm (>31.5 pulg)
Japoneses	
Varones	>85 cm (>33.5 pulg)
Mujeres	>90 cm (>35 pulg)
Etnias de Sudamérica y América Central	Utilizar las recomendaciones de los asiáticos meridionales hasta que se cuente con datos más específicos
Africanos de países subsaharianos	Utilizar datos de europeos hasta que se cuente con datos más específicos
Poblaciones de la zona oriental del Mediterráneo y Cercano Oriente (Arabia)	Utilizar datos de europeos hasta que se cuente con datos más específicos

Fuente: Tomado de KGMM Alberti *et al.* for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. Lancet 366:1059, 2005.

CUADRO 395-3 Órganos y sistemas afectados por la obesidad

Del aparato cardiovascular	**Del aparato respiratorio**
Hipertensión	Disnea
Insuficiencia cardiaca congestiva	Apnea obstructiva del sueño
Corazón pulmonar	Apnea obstructiva del sueño
Várices	Síndrome de Pickwick
Embolia pulmonar	Asma
Arteriopatía coronaria	**Del aparato digestivo**
Del sistema endocrino	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Síndrome metabólico	Esteatosis hepática no alcohólica
Diabetes tipo 2	Colelitiasis
Dislipidemia	Hernias
Síndrome de ovario poliquístico	Cáncer del colon
Del aparato locomotor	**Del aparato genitourinario**
Hiperuricemia y gota	Incontinencia por esfuerzo
Inmovilidad	Glomerulopatía por obesidad
Osteoartritis (rodillas y caderas)	Hipogonadismo (varón)
Lumbalgia	Cáncer de mama y cuello uterino
Síndrome de túnel del carpo	Complicaciones del embarazo
Esfera psicológica	**Del sistema nervioso**
Depresión/baja autoestima	Apoplejía
Perturbaciones de la imagen corporal	Hipertensión intracraneal idiopática
Estigmatización social	Meralgia parestésica
Integumentos	Demencia
Estrías gravídicas	
Hiperpigmentación de piernas por estasis	
Linfedema	
Celulitis	
Intertrigo, ántrax	
Acantosis nigricans	
Acrocordón	
Hidrosadenitis supurada	

a otros sistemas de estadificación usados a menudo para la insuficiencia cardiaca congestiva o la enfermedad renal crónica, la American Society of Clinical Endocrinologists (AACE) y el American College of Endocrinology (ACE) propusieron un sistema de estadificación de la enfermedad para la obesidad que se basa en límites en el BMI específicos por grupos étnicos, junto con valoración de complicaciones relacionadas con la adiposidad. La etapa 0 se asigna a individuos con sobrepeso u obesidad según la clasificación por BMI, pero sin complicaciones, mientras que las etapas 1 y 2 se definen como los individuos con sobrepeso u obesidad según el BMI y que tienen una o más complicaciones leves a moderadas (etapa 1) o al menos una complicación grave (etapa 2). Un sistema de estadificación funcional diferente para la obesidad, llamado *Edmonton Obesity Staging System* (EOSS), clasifica a las personas con obesidad en cinco categorías graduadas (0-4) con base en su morbilidad y perfil de riesgo para la salud en tres dominios: médico, funcional y mental. En este sistema, la estadificación es independiente del BMI.

Valoración de la disposición a cambiar del paciente Cualquier intento de iniciar cambios en el estilo de vida cuando el paciente no está listo suele ocasionar frustraciones y puede entorpecer los futuros intentos de perder peso. En la valoración se debe tener en cuenta la motivación y el apoyo con el que cuenta el paciente, acontecimientos estresantes, estado psiquiátrico, disponibilidad y limitaciones de tiempo, así como el establecimiento de objetivos y expectativas apropiados. La buena disposición se considera como el equilibrio de dos fuerzas contrarias: 1) motivación, es decir, deseo del paciente de cambiar y 2) resistencia, o renuencia del paciente a cualquier cambio.

Un método útil para valorar la buena disposición es el uso de técnicas de entrevistas motivacionales para "anclar" el interés y la confianza del paciente para cambiar en una escala numérica. Con esta técnica se pide al individuo que califique su nivel de interés y confianza en una escala del cero al 10, donde el cero señala que no es tan importante (o no hay confianza) y el 10 indica gran importancia o confianza de perder peso en ese momento. Este ejercicio permite establecer la disposición a cambiar y también sirve de base para diálogos futuros.

TRATAMIENTO

Obesidad

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

Las metas principales del tratamiento son mejorar los trastornos concomitantes derivados de la obesidad y aminorar el riesgo de que surjan otros en el futuro. La información obtenida en la anamnesis, la exploración física y los estudios diagnósticos permite determinar el riesgo y elaborar un plan de tratamiento **(fig. 395-1)**. El estado de riesgo, las expectativas y los recursos disponibles del paciente determinan la intensidad del tratamiento y las modalidades que se utilizarán. No todos los pacientes considerados obesos por el BMI necesitan tratamiento, como lo ejemplifican los conceptos de paradoja de obesidad o del obeso metabólicamente sano. No obstante, los pacientes con trastornos concomitantes relacionados con la obesidad y las personas que se beneficiarían de una intervención de pérdida de peso deben manejarse con medidas proactivas. El tratamiento de la obesidad siempre comienza con modificaciones del estilo de vida y puede consistir en farmacoterapia o cirugía, según la categoría de riesgo basada en BMI **(cuadro 395-4)**. Un objetivo realista es la pérdida de peso inicial de 8 a 10%, en un lapso de 6 meses.

CAMBIOS DEL ESTILO DE VIDA

Para la atención de la obesidad hay que prestar atención a tres elementos esenciales del estilo de vida: hábitos alimentarios, actividad física y modificación conductual. La obesidad es fundamentalmente una enfermedad de desequilibrio energético, por lo que todos los pacientes deben saber cómo y cuándo se consume energía (alimentación), cómo y cuándo se gasta energía (actividad física) y cómo se incorpora dicha información en las actividades diarias (terapia conductual). Se ha demostrado que los cambios del estilo de vida ocasionan una disminución moderada de peso (3 a 5 kg) si se comparan con las medidas habituales de atención o con la falta de tratamiento.

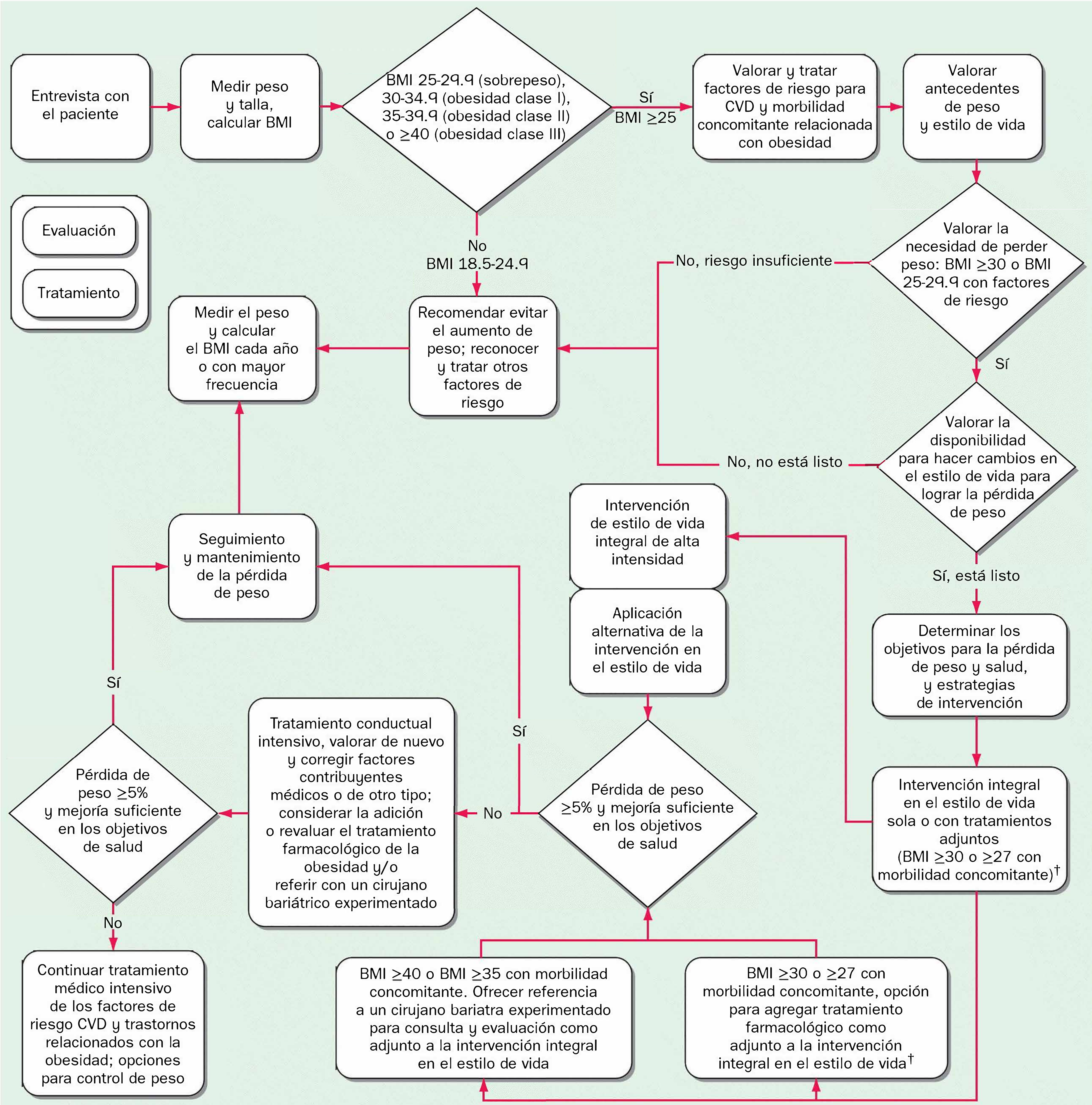
Tratamiento con dieta El objetivo principal de una dieta es disminuir el consumo global de calorías. Las guías de American Heart Association, American College of Cardiology y The Obesity Society (AHA/ACC/TOS) recomiendan iniciar el tratamiento con un déficit calórico de 500 a 750 kcal/día en comparación con la dieta habitual de la persona. Como alternativa, puede prescribirse una dieta de 1 200-1 500 kcal/día para las mujeres y de 1 500-1 800 kcal/día para los varones (ajustada según el peso corporal del individuo). Esta disminución es congruente con el objetivo de perder de 0.5 a 1 kg de peso por semana. Para establecer este déficit calórico se pueden utilizar sustituciones o alternativas alimentarias. Por ejemplo, se pueden consumir porciones más pequeñas, comer más frutas y verduras, comer más cereales integrales, escoger cortes de carnes menos grasos y productos lácteos descremados, restringir alimentos fritos y otros que tienen grasas y aceites adicionados y tomar agua en vez de bebidas endulzadas con azúcar. Es importante que la asesoría dietética se mantenga centrada en el paciente y que los objetivos seleccionados sean *SMART* (específicos [*specific*], *m*ensurables, *a*cordados, *r*ealistas y oportunos [a *t*iempo]).

La composición de macronutrientes de la dieta varía con la preferencia y el estado clínico del paciente. Se pueden aplicar al tratamiento de la persona con sobrepeso u obesidad las guías de 2015 del Department of Agriculture Dietary Guidelines for Americans, de Estados Unidos **(cap. 325)**, que se centran en el fomento de la salud y la disminución de riesgos. Las recomendaciones incluyen mantener una dieta rica en cereales integrales, frutas, verduras y fibra dietética; reducir la ingestión de sodio a <2 300 mg/día; consumir productos lácteos sin grasa o descremados; y mantener la ingestión de azúcares agregados y grasa saturada en <10% de las calorías diarias. La aplicación de estas recomendaciones a metas calóricas específicas puede encontrarse en el sitio de Internet www.choosemyplate.gov. El control de porciones es una de las estrategias más difíciles de dominar para los pacientes, por lo que una sugerencia sencilla y cómoda es usar productos preparados con anticipación, como sustitutos de comida. Entre los ejemplos están los platos principales congelados, bebidas en lata y barras. Se ha demostrado que el empleo de sustitutos de comida en la dieta origina una pérdida ponderal de 7 a 8%.

Innumerables investigaciones con asignación al azar en que se compararon dietas con diferente composición de macronutrientes (como la mediterránea con pocos carbohidratos y poca grasa) han demostrado que la pérdida de peso depende de manera fundamental de la disminución de la ingestión calórica total y el cumplimiento de la dieta recetada, y no de proporciones específicas de carbohidratos, grasas y proteínas. La composición de macronutrientes finalmente estará determinada por las preferencias y gustos de la persona, el estilo culinario y la cultura. Sin embargo, también son importantes los problemas médicos subyacentes en la composición recomendada de la dieta. La dieta prescrita variará con el perfil metabólico y los factores de riesgo del paciente. Es muy conveniente la consulta con un nutriólogo certificado que se ocupe del tratamiento médico nutricional para que tenga en cuenta las preferencias del paciente y el tratamiento de enfermedades coexistentes.

Otra estrategia dietética que debe considerarse es la que se basa en el concepto de *densidad energética*, que se refiere al número de calorías (es decir, cantidad de energía) que contiene un alimento por unidad de peso. Las personas tienden a ingerir un volumen constante de alimentos, sea cual sea su contenido calórico o su contenido de macronutrientes. La adición de agua o fibra vegetal al alimento disminuye su densidad energética porque incrementa el peso sin modificar el contenido calórico. Entre los ejemplos de alimentos con poca densidad energética están las sopas, las frutas, las verduras, la avena y la carne magra. Los alimentos secos y con abundante grasa, como los pretzels, quesos, yema de huevo, papas fritas y carnes rojas, tienen densidad energética alta. Se ha demostrado que las dietas que contienen alimentos con poca densidad energética controlan el hambre y, por tanto, el ingreso calórico disminuye y se pierde peso.

En ocasiones, se prescriben dietas con muy pocas calorías (VLCD, *very-low-calorie diets*) como tratamiento dietético intensivo. La finalidad principal de una VLCD es estimular una pérdida de peso rápida e importante (13 a 23 kg) en un lapso de 3 a 6 meses. Las fórmulas registradas concebidas con este fin aportan generalmente ≤800 kcal, 50 a 80 g de proteínas y 100% de la ración diaria recomendada de vitaminas y minerales. Según la revisión de la National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, las indicaciones para iniciar la VLCD incluyen que la persona esté muy motivada, que la obesidad sea moderada o grave (BMI >30 kg/m^2), que hayan sido ineficaces estrategias más conservadoras para la pérdida de peso y que tenga un problema médico que mejoraría de inmediato con la pérdida ponderal rápida. Estos problemas incluyen diabetes tipo 2 mal controlada, hipertrigliceridemia, apnea obstructiva del sueño y edema periférico sintomático. El riesgo de formación de cálculos vesiculares aumenta en forma exponencial si la pérdida ponderal es >1.5 kg/semana. El riesgo anterior se



Este algoritmo se aplica a la valoración del sobrepeso y la obesidad, y a las decisiones subsiguientes basadas en esa valoración. Cada paso (designado por un recuadro) en este proceso se revisa en la sección 2.2 y se amplía en las secciones siguientes.

† Punto de corte del BMI determinado por la FDA y listado en los insertos de los empaques de medicamentos para obesidad aprobados por la FDA. BMI, índice de masa corporal; CVD, enfermedad cardiovascular; FDA, US Food and Drug Administration.

FIGURA 395-1 Algoritmo de tratamiento, modelo de tratamiento de enfermedad crónica para la atención primaria de pacientes con sobrepeso y obesidad. El algoritmo es útil solamente en la valoración de individuos con sobrepeso y obesos y las decisiones ulteriores basadas en la misma. BMI, índice de masa corporal; CVD, enfermedad cardiovascular; FDA, *U.S. Food and Drug Administration. (Tomado de Jensen MD et al.: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 129[suppl 2]:S102, 2014.)* Translated from English with permission ©2014 American Heart Association, Inc. The American Heart Association is not responsible for the accuracy of the translation.

CUADRO 395-4 Guía para la selección de tratamiento de la obesidad

TRATAMIENTO	CATEGORÍA DE BMI (kg/m²)				
	25-26.9	27-29.9	30-34.9	35-39.9	>40
Dieta, ejercicio, terapia conductual	Sí hay enfermedades concomitantes	Sí hay enfermedades concomitantes	+	+	+
Farmacoterapia	—	Sí hay enfermedades concomitantes	+	+	+
Cirugía	—	—	—	Sí hay enfermedades concomitantes	+

Fuente: Tomado de National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity (2000).

puede prevenir con ácido ursodesoxicólico (600 mg/día). Las VLCD deben usarse sólo en circunstancias limitadas y sólo cuando las aplican profesionales entrenados en una institución médica con capacidad para mantener la vigilancia médica y la intervención muy intensa en el estilo de vida. Es necesaria la supervisión médica por el ritmo elevado de pérdida ponderal y la posibilidad de complicaciones de salud.

Actividad física como tratamiento Aunque el ejercicio sólo tiene eficacia moderada para la pérdida de peso, la combinación de cambios en la dieta y ejercicio son el método conductual más eficaz para el tratamiento de la obesidad. La función más importante del ejercicio parece ser la conservación de la pérdida de peso. Las *Physical Activity Guidelines for Americans* de 2008 (www.health.gov/paguidelines) recomiendan que los adultos realicen 150 min a la semana de actividad física de intensidad moderada o 75 min de actividad física aeróbica enérgica realizada en episodios de al menos 10 min, de preferencia repartidos a lo largo de la semana. Deben sugerirse maneras sencillas de añadir actividad física a la rutina cotidiana normal mediante actividades recreativas, viajes y trabajo doméstico. Por ejemplo, caminar, usar las escaleras, realizar trabajo doméstico y de jardinería, y participar en actividades deportivas. Una estrategia útil podría ser pedirle al paciente que utilice un podómetro para medir la acumulación de pasos o las kilocalorías gastadas como parte de sus actividades cotidianas. El recuento de pasos guarda una relación muy cercana con el nivel de actividad. Hay estudios que demuestran que las actividades de la vida diaria son tan eficaces como los programas de ejercicio estructurado para mejorar la condición cardiorrespiratoria y perder peso. A menudo se necesita una gran cantidad de actividad física (>300 min de actividad moderada por semana) para perder peso y para mantener dicha pérdida. Estas recomendaciones de ejercicio son abrumadoras para muchos pacientes y necesitan ponerse en práctica de manera gradual. La consulta con un fisiólogo del ejercicio o un entrenador personal podría ser conveniente.

Terapia conductual La terapia cognitivo conductual se usa para ayudar a cambiar y reforzar las nuevas conductas alimentarias y de actividad física. Las estrategias consisten en técnicas de auto-vigilancia (p. ej., llevar un diario, pesarse y medir los alimentos y la actividad diaria); manejo del estrés; control de estímulos (p. ej., usar platos más pequeños, no comer frente a la televisión o en el automóvil); apoyo social; solución de problemas, y la restructuración cognitiva para ayudar a los pacientes a tener pensamientos más positivos y realistas sobre sí mismos. Cuando se recomienda cualquier cambio conductual en el estilo de vida, se debe pedir al paciente que identifique qué, cuándo, en dónde, y cómo se realizará el cambio conductual. La persona debe llevar un registro de los cambios conductuales previstos, de manera que se pueda revisar el avance en la siguiente consulta. Como toma tiempo poner en práctica estas técnicas, a menudo es el personal auxiliar quien se encarga de supervisarlas, como una enfermera clínica o un nutriólogo certificado.

FARMACOTERAPIA

Se considera la farmacoterapia complementaria en pacientes con BMI ≥30 kg/m², o BMI ≥27 kg/m² en personas con presencia simultánea de enfermedades que son consecuencia de la obesidad y en quienes el tratamiento con dieta o actividad física no ha dado resultados. Al recetar un fármaco contra la obesidad, es indispensable que la persona se comprometa activamente a seguir un programa orientado a su estilo de vida, que le ofrezca las estrategias y habilidades necesarias para aprovechar de manera eficaz el fármaco, porque dicho apoyo mejora la pérdida total de peso.

Tradicionalmente, los fármacos contra la obesidad se han dividido en dos categorías principales: supresores del apetito (*anorexígenos*) y bloqueadores de grasas del tubo digestivo. Desde 2012, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó cuatro nuevos fármacos contra la obesidad: lorcaserina, fentermina/topiramato (PHEN/TP) de liberación prolongada, naltrexona/bupropión de liberación sostenida (SR, *sustained release*) y liraglutida. Los bloqueadores de grasas del tubo digestivo disminuyen la absorción de macronutrientes selectivos, como las grasas, en el tubo digestivo.

Anorexígenos con acción en sistema nervioso central Los anorexígenos inducen la *saciedad* (ausencia de hambre después de comer) y reducen el hambre (la sensación biológica que impulsa a comer). Al intensificar la saciedad y disminuir el hambre, dichos fármacos ayudan a los pacientes a disminuir el consumo calórico sin sentir que se les priva de alimentos. Los sitios donde actúan los anoréxicos son las regiones ventromedial y lateral del hipotálamo en el sistema nervioso central **(cap. 394)**. El efecto biológico que regula el apetito se produce al aumentar la neurotransmisión de tres monoaminas: noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y, en menor grado, dopamina. Los simpaticomiméticos adrenérgicos clásicos (benzfetamina, fendimetrazina, dietilpropión, mazindol y fentermina) estimulan la liberación de noradrenalina o bloquean su recaptación. Entre los anorexígenos, la fentermina es la que más se ha recetado; son escasos los datos a largo plazo de su eficacia. En la revisión hecha en 2002 de seis estudios con asignación al azar y grupo testigo de la fentermina para el control de peso se observó que los pacientes perdieron 0.6 a 6.0 kg de peso adicionales en un lapso de 2 a 24 semanas de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes de los anorexígenos derivados de la anfetamina son inquietud, insomnio, xerostomía, estreñimiento e hipertensión arterial y taquicardia.

PHEN/TPM es un fármaco combinado que contiene un liberador de catecolaminas (fentermina) y un anticonvulsivo (topiramato). En Estados Unidos, la FDA aprobó el uso de este último como anticonvulsivo para el tratamiento de la epilepsia y la profilaxis de migrañas. La pérdida de peso se identificó como un efecto secundario no intencional del topiramato durante los estudios clínicos para la epilepsia. No hay certeza del mecanismo de la pérdida ponderal, pero se piensa que es mediada por la modulación de los receptores del ácido γ-aminobutírico, la inhibición de la anhidrasa carbónica y el antagonismo del glutamato que causa el fármaco. Este fármaco combinado se sometió a dos estudios esenciales de eficacia y seguridad, doble ciego con grupo testigo y asignación al azar de 1 año de duración: EQUIP y CONQUER. En un tercer estudio, SEQUEL, 78% de los participantes de la investigación CONQUER siguió recibiendo su tratamiento ciego durante 1 año más. Todos los participantes recibieron asesoría alimentaria y de ejercicio. En el **cuadro 395-5** se señala el número de participantes, su carácter de elegibles, características y resultados de pérdida de peso. En los estudios EQUIP y CONQUER, la pérdida de peso a 1 año, por intención de tratar, a la que se restó el placebo, con PHEN/TPM en dosis de 15 mg/92 mg y 7.5 mg/46 mg, fue de 9.3 y 6.6%, respectivamente. Se observaron mejorías clínicas y estadísticas dependientes de las dosis en mediciones seleccionadas de desenlaces cardiovasculares y metabólicos que se relacionaron con la pérdida de peso. Los efectos adversos que experimentó con más frecuencia el grupo con asignación al azar del fármaco fueron parestesias, xerostomía, estreñimiento, disgeusia e insomnio. Debido a un riesgo elevado de malformación fetal congénita por hendiduras bucales con el topiramato, las mujeres en edad reproductiva deben tener una prueba de embarazo negativa antes del tratamiento y cada mes después de iniciarlo, además de usar un método anticonceptivo efectivo en forma consistente durante el tratamiento.

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor 5-HT2_C con una selectividad funcional unas 15 veces mayor que la de los receptores 5-HT2_A y 100 veces la de los receptores 5-HT5_B. Esta selectividad es importante porque la valvulopatía farmacoinducida documentada con otros dos serotonérgicos que fueron retirados del mercado (fenfluramina y dexfenfluramina) se debió a la activación de los receptores 5-HT2_B expresados en las células intersticiales de válvulas cardiacas. Se piensa que al activar el receptor 5-HT2_C, la lorcaserina disminuye la ingestión de alimentos por medio del sistema neuronal de pro-opiomelanocortina (POMC).

La lorcaserina se ha sometido a dos estudios doble ciego, con grupo testigo y asignación al azar, para conocer su eficacia y seguridad. Se hizo asignación al azar de los participantes de modo que recibieran 10 mg de lorcaserina dos veces al día o placebo, en el estudio BLOOM, y lorcaserina, 10 mg dos o una vez al día, o placebo, en el estudio BLOSSOM. Todos los participantes recibieron asesoría alimentaria y de ejercicio. En el cuadro 395-5 se incluye el número de participantes, su carácter de elegibilidad, características y resultados de pérdida de peso. Los sujetos con sobrepeso u obesidad tuvieron cuando menos un trastorno concomitante (hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, menor tolerancia a la glucosa o apnea del sueño), cuadros médicos que suelen observarse en el consultorio. La pérdida de peso en un año a la que se restó el placebo, con intención de tratar, fue de 3.6 y 3.0%, respectivamente, en los estudios BLOOM y BLOSSOM. La ecocardiografía se realizó en la consulta de detección sistemática y en momentos programados en el curso de los estudios. No hubo diferencia en la aparición de valvulopatía definida por la FDA entre los participantes tratados con fármacos y los que recibieron placebo, al año ni a los 2 años. En mediciones de resultados cardiovasculares y metabólicos seleccionados, se observaron pequeñas mejorías estadísticas con-

CUADRO 395-5 Estudios clínicos de los fármacos para pérdida ponderal

	PHEN/TPM		LORCASERINA		NALTREXONA SR/BUPROPIÓN SR			LIRAGLUTIDA	
	EQUIP	CONQUER	BLOOM	BLOSSOM	COR-I	COR-II	COR-BMOD	SCALE	SCALE MAINTENANCE
No. de participantes (ITT-LOCF)	1 230	2 487	3 182	4 008	1 742	1 496	793	3 731	422
BMI (kg/m^2)	≥35	27-45	27-45	30-45	30-45	30-45	30-45	≥27	≥27
Edad (años)	18-70	18-70	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65	≥18	≥18
Cuadros concomitantes (cardiovasculares y metabólicos)	≥1	≥2	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1
Pérdida ponderal media (%) con tratamiento y con placebo	10.9 *vs* 1.6	7.8 *vs* 1.2	5.8 *vs* 2.2	4.8 *vs* 2.8	6.1 *vs* 1.3	6.5 *vs* 1.9	9.3 *vs* 5.1	8.0 *vs* 2.6	6.2 *vs* 0.2
Pérdida ponderal después de restar el placebo (%)	9.3	6.6	3.6	3.0	4.8	4.6	4.2	5.4	6.0
Cambio de categoría en la pérdida ponderal de 5% con tratamiento y con placebo	66.7 *vs* 17.3	62 *vs* 21	47.5 *vs* 20.3	47.2 *vs* 25	48 *vs* 16	50.5 *vs* 17.1	66.4 *vs* 42.5	63.2 *vs* 27.1	81.4 *vs* 48.9
Tasa de culminación del estudio, tratamiento *vs* placebo (%)	66.4 *vs* 52.9	69 *vs* 57	55.4 *vs* 45.1	57.2 *vs* 52	50	54	57.9 *vs* 58.4	71.9 *vs* 64.4	75 *vs* 69.5

Nota: EQUIP (PHEN/TPM = 15/92 mg dosis; CONQUER (PHEN/TPM = 7.5/46 mg dosis).

BMI, índice de masa corporal; ITT-LOCF, intención de tratar-última observación hecha en sentido anterógrado; FEN/TPM, fentermina-topiramato de liberación extendida.

gruentes con la pérdida ponderal. Las reacciones adversas más frecuentes que experimentó el grupo que recibió fármacos son cefalea, mareos y náusea.

La naltrexona SR/bupropión SR (NB) es una combinación de un antagonista opioide y un inhibidor ligero de la recaptación de dopamina y noradrenalina, respectivamente. De manera individual, la naltrexona está aprobada por la FDA para tratar la dependencia alcohólica y para bloquear los efectos de los opioides exógenos, mientras que el bupropión está aprobado como antidepresivo y auxiliar en la eliminación del tabaquismo. Como combinación, cada componente actúa en conjunto: el bupropión estimula la secreción de la hormona estimulante de melanocitos α (MSH, *melanocyte stimulating hormone*) a partir de POMC, mientras que la naltrexona bloquea los efectos inhibidores de retroalimentación de los receptores opioides activados por la endorfina β liberada en el hipotálamo, lo que permite que los efectos inhibidores de la MSH reduzcan la ingestión de alimento.

Este medicamento se ha sometido a tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar su eficacia y seguridad. Los participantes se distribuyeron al azar para recibir NB (8 mg/90 mg, dos tabletas c/12 h) o placebo en los tres estudios COR. Mientras que los participantes recibieron asesoría nutricional y de ejercicio estandarizada en COR-I y COR-II, se implementó un programa más intensivo de modificación conductual en COR-BMOD (cuadro 395-5). La pérdida de peso a un año en la población con intención de tratamiento restada de la del placebo fue 4.8, 5.1 y 4.2% en los estudios COR-I, COR-II y COR-BMOD, respectivamente. Se observaron mejorías clínicas y estadísticas dependientes de la dosis en algunas mediciones de resultados cardiovasculares y metabólicos que se relacionaron con la pérdida de peso. Sin embargo, el medicamento produjo un ligero aumento o menores descensos en la presión sanguínea y el pulso que el placebo. Los efectos adversos más frecuentes en los grupos asignados al fármaco fueron náusea, estreñimiento, cefalea, vómito, mareo, diarrea, insomnio y xerostomía.

La liraglutida, el cuarto fármaco nuevo, es un análogo del péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1), con homología del 97% con el GLP-1 humano que se había aprobado ya para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en dosis de hasta 1.8 mg una vez al día. Además de su efecto como hormona incretina (secreción de insulina inducida por glucosa), la liraglutida inhibe el vaciamiento gástrico y la secreción de glucagón, y estimula los receptores para GLP-1 en el núcleo arqueado del hipotálamo, donde reduce la alimentación.

La liraglutida se ha sometido a tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo para evaluar su eficacia y seguridad. Los participantes se distribuyeron al azar para recibir liraglutida (3.0 mg SC al día) o placebo para la pérdida de peso inicial, SCALE (pacientes sin diabetes) y SCALE Diabetes (pacientes diabéticos), o para el mantenimiento de peso después de la pérdida ponderal inicial (SCALE *Maintenance*) (cuadro 395-5). Todos los participantes recibieron asesoría dietética y sobre ejercicio. En los estudios SCALE y SCALE Maintenance, los pacientes tenían sobrepeso u obesidad y tenían hipertensión o dislipidemia tratada o no tratada. La pérdida de peso a 1 año en la población con intención de tratamiento restada del placebo fue 5.4 y 6.1% en los estudios SCALE y SCALE Maintenance, respectivamente. Se observaron mejorías clínicas y estadísticas dependientes de la dosis en algunas mediciones de resultados cardiovasculares; sin embargo, hubo un ligero aumento en la frecuencia cardiaca. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron náusea, diarrea, estreñimiento y vómito. Los agonistas de GLP-1 no deben prescribirse a pacientes con antecedente familiar o personal de cáncer tiroideo medular o neoplasia endocrina múltiple.

Al aprobar los cuatro nuevos fármacos contra la obesidad, la FDA introdujo una nueva provisión con gran relevancia clínica: un periodo de prescripción de prueba para valorar la efectividad. La respuesta a estos medicamentos debe valorarse después de 12 semanas de tratamiento para PHEN/TPM y lorcaserina (o 16 semanas para naltrexona SR/bupropión SR y liraglutida, ya que la dosis de estos fármacos se ajusta en el primer mes). La determinación de la respuesta a los 3 o 4 meses se basa en los datos de estudios observados *post hoc* de que los pacientes que no perdieron una cantidad predeterminada de peso al principio del tratamiento tenían menos éxito al primer año. Para PEHN/TPM, si el paciente no perdió al menos 3% de su peso corporal a los 3 meses, el médico puede aumentar la dosis y valorar de nuevo el progreso a los 6 meses o suspender el tratamiento del todo. Para lorcaserina y naltrexona SR/bupoprión SR, el fármaco puede suspenderse si el paciente no perdió al menos 5% de su peso corporal. El objetivo correspondiente para liraglutida es una pérdida ponderal de 4%.

Fármacos de acción periférica El orlistat es un derivado hidrogenado sintético de un inhibidor natural de lipasa, la lipostatina, la cual es producida por el moho *Streptomyces toxytricini*. Este fármaco es un inhibidor potente, de reversibilidad lenta, de las lipasas pancreática, gástrica y de carboxiléster y de fosfolipasa A_2, necesarias para la hidrólisis de las grasas de alimento en ácidos grasos y monoacilgliceroles. El orlistat actúa en el interior del estómago y el intestino delgado, al formar un enlace covalente con el sitio activo de tales lipasas. En dosis terapéuticas de 120 mg tres veces al día, orlistat bloquea la digestión y la absorción de cerca de 30%, de la grasa alimentaria. Cuando se interrumpe el fármaco, la grasa fecal vuelve a las concentraciones normales en 48 a 72 h.

Los datos de múltiples estudios clínicos con grupo testigo con placebo, doble ciego y asignación al azar, demostraron que después de un

año la pérdida ponderal con orlistat fue de cerca de 9 a 10%, en comparación con la pérdida de casi 4 a 6% en los grupos tratados con placebo. La absorción del fármaco es mínima (<1%) en el tubo digestivo, por lo que no tiene efectos secundarios sistémicos. La tolerancia al medicamento depende de la malabsorción de las grasas alimentarias y su paso posterior por las heces. Al menos en 10% de los pacientes tratados con orlistat se notificaron reacciones gastrointestinales adversas que incluían expulsión de gases con secreción, urgencia para defecar, expulsión de heces grasientas/aceitosas e incremento de la defecación. Dichos efectos secundarios por lo común se producen al principio, disminuyen a medida que los pacientes controlan su consumo de grasa alimentaria y sólo en contadas ocasiones obligan a los enfermos a retirarse del estudio clínico. Si se ingiere en forma concomitante, el muciloide psyllium ayuda a controlar los efectos secundarios inducidos por orlistat en el tubo digestivo. Es posible que disminuyan las concentraciones séricas de vitaminas liposolubles D, E y el caroteno β y se recomiendan complementos vitamínicos para evitar posibles deficiencias. En 2007 se aprobó en Estados Unidos la adquisición de orlistat sin receta médica.

CIRUGÍA

Cabe pensar en la cirugía bariátrica **(fig. 395-2)** en personas con obesidad grave (BMI, ≥40 kg/m²), o en quienes tienen obesidad moderada (BMI, ≥35 kg/m²) que acompaña a algún trastorno médico grave. Por costumbre, las cirugías para pérdida de peso se han clasificado en tres categorías con base en los cambios anatómicos: restrictiva, con malabsorción restrictiva y con malabsorción. Sin embargo, en fecha más reciente, los beneficios clínicos de la cirugía bariátrica para lograr la pérdida de peso y aliviar los trastornos metabólicos concomitantes se han atribuido sobre todo a los cambios en las respuestas fisiológicas de las hormonas intestinales, metabolismo de ácidos biliares, la microbiota y el metabolismo del tejido adiposo. Los efectos metabólicos de esquivar el intestino anterior consisten en la alteración de las respuestas de la grelina, péptido 1 similar al glucagón, péptido YY3-36 y la oxintomodulina. Otros efectos en la ingestión de alimentos y el control del peso corporal pueden atribuirse a cambios en las señales vagales. La pérdida de la masa grasa, en particular la visceral, se vincula con múltiples cambios metabólicos, de adipocinas e inflamatorios, como una mayor sensibilidad a la insulina y eliminación de glucosa; disminución del flujo de ácidos grasos libres; mayores niveles de adiponectina y disminución de los niveles de interleucina 6, factor α de necrosis tumoral, y proteína C-reactiva de alta sensibilidad.

Las cirugías restrictivas limitan la cantidad de alimento que puede retener el estómago y retrasan el vaciamiento gástrico. El prototipo de esta categoría es la *colocación laparoscópica de banda gástrica ajustable*. El primer dispositivo con banda, el LAP-BAND, fue aprobado en Estados Unidos en 2001, y el segundo, la banda REALIZE, en 2007. A diferencia de los dispositivos anteriores, estas bandas tienen un diámetro que se ajusta mediante su conexión a un reservorio que es implantado debajo de la piel. La inyección de solución salina en el reservorio y la extracción de la misma del reservorio tensan y aflojan el diámetro interno de la banda, respectivamente, y con ello cambian el diámetro del orificio gástrico. Aunque se calcula que el porcentaje medio del peso corporal total perdido a los 5 años es de 20 a 25%, el seguimiento de más largo plazo ha resultado más decepcionante, lo que ha llevado casi a abandonar el procedimiento. La *gastrectomía en manguito laparoscópico* restringe el volumen estomacal mediante la colocación de grapas y el corte vertical de la víscera, con lo cual se elimina cerca del 80% de la curvatura mayor y deja un resto angosto en forma de banana a lo largo de la curvatura menor. La pérdida de peso después de este método es mejor que con la colocación laparoscópica de la banda gástrica ajustable.

Los tres procedimientos de derivación con restricción-malabsorción combinan los elementos de restricción gástrica y malabsorción selectiva. Estos procesos comprenden la derivación gástrica en Y de Roux (RYGB, *Roux-en-Y gastric bypass*); la derivación biliopancreática (BPD, *biliopancreatic diversion*) y la de tipo biliopancreática con exclusión duodenal (BPDDS, *biliopancreatic diversion with duodenal switch*) (fig. 395-2). La RYGB es el método de derivación más practicado y aceptado. Por lo general se realizan por laparoscopia.

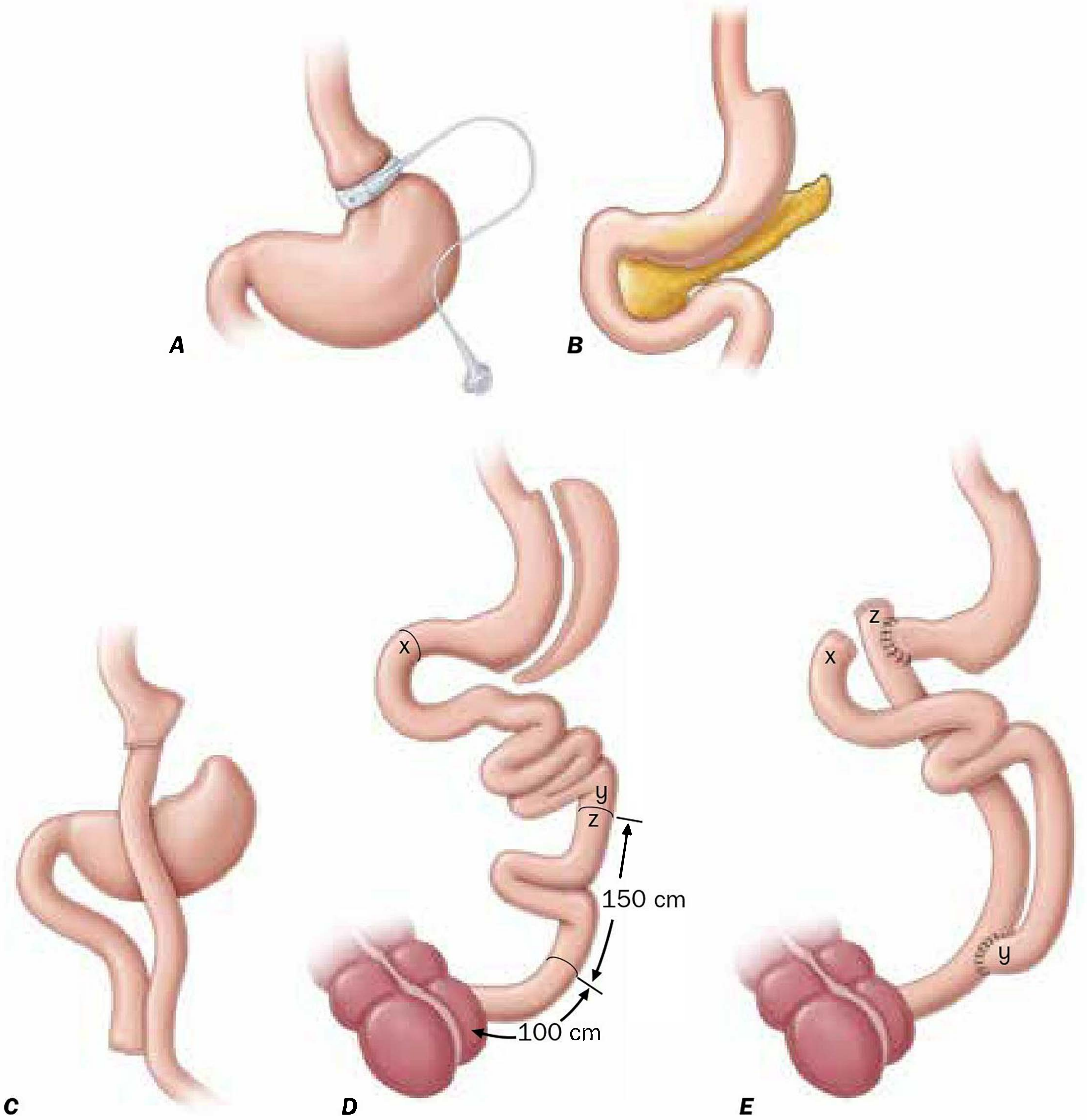


FIGURA 395-2 Métodos quirúrgicos bariátricos. Ejemplos de intervenciones quirúrgicas utilizadas para la manipulación operatoria de vías gastrointestinales. ***A.*** Banda gástrica de silicona ajustable mediante laparoscopia. ***B.*** Gastrectomía con manga laparoscópica. ***C.*** Derivación gástrica en Y de Roux. ***D.*** Derivación biliopancreática con exclusión duodenal. ***E.*** Derivación biliopancreática. *(Con autorización de ML Kendrick, GF Dakin. Mayo Clin Proc 815:518, 2006.)*

En general, con estos procedimientos se logra una pérdida ponderal total promedio de 30 a 35%, que se conserva en cerca del 60% de los pacientes a los 5 años. Se ha señalado mejoría significativa en muchos trastornos concomitantes vinculados con la obesidad, como la diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, calidad de vida y episodios cardiovasculares de largo plazo. Un metaanálisis de estudios clínicos con grupo testigo en que se comparó la cirugía bariátrica con un planteamiento no quirúrgico demostró que la cirugía se asociaba a una reducción del cociente de posibilidades (OR, *odds ratio*) del riesgo de mortalidad global (OR = 0.55), muerte de causas cardiovasculares (OR = 0.58) y mortalidad por todas las causas (OR = 0.70).

Entre las mejoras observadas en las enfermedades concomitantes, la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2 como consecuencia de la cirugía bariátrica ha concentrado la mayor atención. Los datos obtenidos en un lapso de 15 años en los *Swedish Obese Subjects* demostraron una disminución muy pronunciada (del orden de 78%) de la incidencia de diabetes tipo 2 en obesos a quienes se practicó cirugía bariátrica. Varios estudios con grupo testigo y asignación al azar han demostrado una pérdida ponderal mayor y mejor control glucémico a 1 y 3 años en pacientes quirúrgicos que en personas que recibieron el tratamiento médico habitual. En un estudio retrospectivo de cohortes con >4 000 adultos diabéticos se observó que, en conjunto, 68.2% de ellos experimentó una remisión inicial completa de la diabetes tipo 2 en término de 5 años de la operación. Sin embargo, de ese grupo, 33% presentó de nuevo el mismo tipo de diabetes en término de 5 años. Se cree que la rápida mejoría que se ve en la diabetes después de los procedimientos restrictivos-de mala absorción se debe a la restricción calórica, disminución de la resistencia a la insulina y a los efectos específicos de la cirugía en la homeostasis de la glucosa que se obtienen con la alteración de las hormonas intestinales.

La tasa de mortalidad por cirugía bariátrica suele ser <1%, pero varía con cada técnica, la edad del enfermo y las enfermedades concomitantes, así como la experiencia del personal quirúrgico. Las complicaciones más frecuentes incluyen estenosis del estoma o úlceras marginales (en 5 a 15% de los pacientes) que se manifiestan con náusea y vómito prolongados después de comer o la imposibilidad de avanzar a una dieta con alimentos sólidos. Estas complicaciones se tratan en forma típica mediante dilatación endoscópica con balón y tratamiento de supresión ácida, respectivamente. En las personas que se someten a la colocación laparoscópica de banda gástrica ajustable no hay otras anomalías de la absorción intestinal más que la disminución mecánica del volumen del estómago y de su flujo de salida. Por tanto, muy pocas veces se observan deficiencias, a menos que surja un desequilibrio en los hábitos alimentarios. Por el contrario, los métodos con restricción-malabsorción aumentan el riesgo de padecer deficiencias de micronutrientes como vitamina B_{12}, hierro, ácido fólico, calcio y vitamina D. Las personas que se someten a estos métodos combinados necesitan durante toda su vida el complemento de estos micronutrientes.

Globos gástricos intraluminales En fecha reciente, la FDA aprobó dos dispositivos de globo gástrico para pérdida de peso que se colocan en el estómago vía endoscópica. El dispositivo RESHAPE consiste en dos globos de silicona unidos a una barra central de silicona, mientras que el dispositivo ORBERA tiene un solo globo. Se observó una pérdida media de peso de 7.2 kg y 8.8 kg, respectivamente, con estos dispositivos en estudios fundamentales de corto plazo. Ambos sistemas están aprobados para usarlos sólo por 6 meses máximo en adultos con BMI de 30-40 kg/m². Los efectos adversos incluyen náusea, vómito y dolor abdominal.

LECTURAS ADICIONALES

Apovian CM *et al*.: Pharmacological management of obesity: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 100:342, 2015.

Garvey WT *et al*.: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. Endocrine Practice 22 (suppl 3):1, 2016.

Jensen MD *et al*.: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation 129 (suppl 2):S102, 2014.

396 Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología

Alvin C. Powers, Kevin D. Niswender, Carmella Evans-Molina

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos diferentes de DM resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales. De acuerdo con la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de ésta. El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario. En Estados Unidos, la DM es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*), de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en adultos. También predispone a enfermedades cardiovasculares. Dado que está aumentando su incidencia en todo el mundo, seguirá siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el futuro próximo.

CLASIFICACIÓN

La DM se clasifica con base en el proceso patógeno que culmina en hiperglucemia, a diferencia de criterios previos como edad de inicio o tipo de tratamiento **(fig. 396-1)**. Las dos categorías amplias de la DM se designan tipo 1 y tipo 2 **(cuadro 396-1)**. Sin embargo, cada vez hay un mayor reconocimiento de otras formas de diabetes, en las cuales se comprende mejor la patogenia molecular y puede asociarse con un único defecto genético. Estas otras formas de diabetes pueden compartir características de la DM

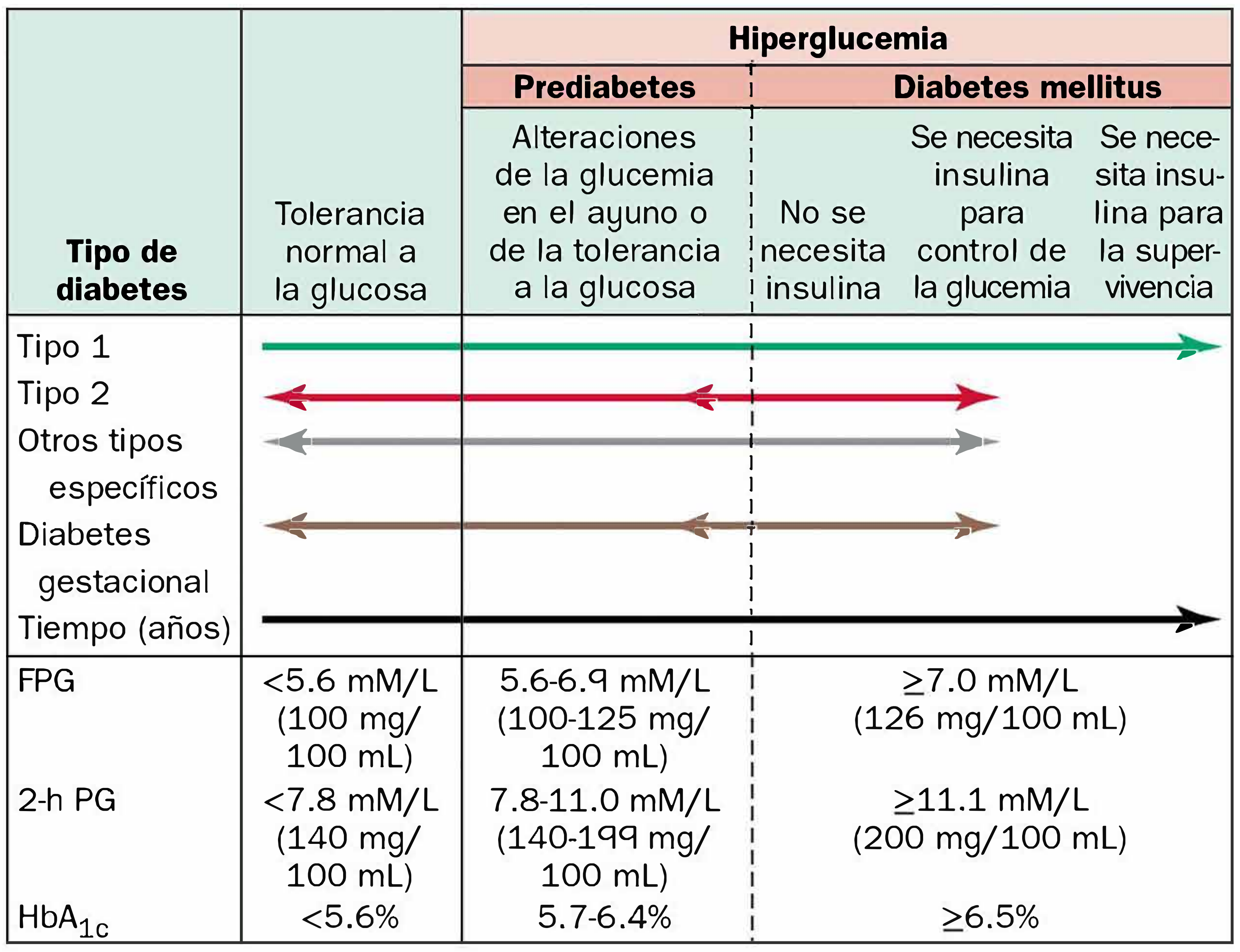


FIGURA 396-1 Espectro de la homeostasis de la glucosa y la diabetes mellitus (DM). El espectro que va desde la tolerancia normal a la glucosa hasta las DM tipo 1, DM tipo 2, otros tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional se muestran de izquierda a derecha. En la mayor parte de los tipos, el individuo atraviesa fases que van desde tolerancia normal a la glucosa, pasando por alteración de la tolerancia a la glucosa, hasta diabetes manifiesta (esto debe ser visto no como categorías abruptas sino como un espectro). Las *flechas* indican que en algunos tipos de diabetes las variaciones en la tolerancia a la glucosa pueden ser bidireccionales. Por ejemplo, los individuos con diabetes tipo 2 pueden volver a la categoría de alteración de la tolerancia a la glucosa con la pérdida de peso; en la diabetes gestacional, la diabetes puede pasar a una alteración de la tolerancia a la glucosa o incluso a tolerancia normal a la glucosa después del parto. La glucosa plasmática en ayuno (FPG), la glucosa plasmática (PG) a las 2 h de una sobrecarga de glucosa y la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) en los distintos grupos de tolerancia a la glucosa se muestran en la parte inferior de la figura. Estos valores no son válidos para el diagnóstico de diabetes gestacional. *Algunos utilizan el término "*riesgo aumentado de diabetes*" (ADA) o "*hiperglucemia intermedia*" (OMS) en lugar de *prediabetes*. *(Adaptada de American Diabetes Association, 2017.)*

CUADRO 396-1 Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. Diabetes tipo 1 (destrucción inmunitaria de las células beta, que por lo general ocasiona deficiencia absoluta de insulina)

II. DM tipo 2 (varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina)

III. Otros tipos específicos de diabetes

- A. Defectos genéticos del desarrollo o de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:
  1. Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4α (MODY 1)
  2. Glucocinasa (MODY 2)
  3. HNF-1α (MODY 3)
  4. Factor 1 promotor de la insulina, HNF-1β, NeuroD1 y otros que ocasionan otras formas de MODY
  5. Insulina, subunidades de conductos del potasio sensibles a ATP que ocasionan diabetes neonatal permanente
  6. DNA mitocondrial
  7. Otros reguladores/proteínas del islote pancreático como *KLF11, PAX4, BLK, GATA4, GATA6, SLC2A2* (*GLUT2*), *RFX6, GLIS3*
- B. Diabetes neonatal transitoria
- C. Enfermedades del páncreas exocrino:pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, mutaciones en el gen de lipasa de carboxil-éster
- D. Defectos genéticos en la acción de la insulina, incluyendo resistencia a la insulina de tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall y síndromes de lipodistrofia
- E. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma
- F. Inducida por fármacos o agentes químicos: glucocorticoides, vacor (un rodenticida), pentamidina, ácido nicotínico, diazóxido, agonistas adrenérgicos β, tiazidas, calcineurina e inhibidores mTOR, hidantoína, asparaginasa, interferón α, inhibidores de proteasa, antipsicóticos (atípicos y otros), adrenalina
- G. Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie
- H. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del "hombre rígido", anticuerpos contra el receptor de insulina
- I. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian a diabetes: síndrome de Wolfram, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi

IV. Diabetes mellitus gestacional (GDM)

MODY, diabetes hereditaria juvenil tipo 2.
Fuente: Adaptado de American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1): S14, 2014 y actualizado de American Diabetes Association: Diabetes Care 40(Suppl 1):S11 -24, 2017.

tipo 1 o 2. La DM tipo 1 se desarrolla como consecuencia de una respuesta autoinmunitaria contra las células beta productoras de insulina, lo que ocasiona una deficiencia completa o casi total de insulina. La DM tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa hepática. Diversos defectos genéticos y metabólicos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina causan el fenotipo común de hiperglucemia en la DM tipo 2 y tienen grandes posibilidades terapéuticas en la época actual, en que se dispone de fármacos para corregir o modificar trastornos metabólicos específicos. Las diabetes tipos 1 y 2 son precedidas por un periodo de deterioro progresivo de homeostasis de la glucosa, seguido del desarrollo de hiperglucemia que excede el umbral para el diagnóstico clínico. En términos de diabetes tipo 2, esta fase se conoce como prediabetes y se clasifica de manera más específica como una alteración de las concentraciones de glucosa en ayuno (IFG, *impaired fasting glucose*) o como intolerancia a la glucosa (IGT, *impaired glucose tolerance*) (fig. 396-1). En fecha reciente se definieron tres etapas diferentes de la diabetes mellitus tipo 1 con base en el desarrollo de autoanticuerpos contra antígenos de células beta pancreáticas o bien, el desarrollo de trastornos de la glucemia (que se revisan más adelante).

Dos características de la clasificación actual de la DM difieren de las clasificaciones previas. En primer lugar, se han vuelto obsoletos los términos *diabetes mellitus insulinodependiente* (IDDM, *insulin-dependent diabetes mellitus*) y *diabetes mellitus no insulinodependiente* (NIDDM, *noninsulin-dependent diabetes mellitus*). Debido a que muchos individuos con DM tipo 2 acaban requiriendo tratamiento con insulina para el control de la glucemia, el empleo del término NIDDM generaba confusión considerable. Una segunda diferencia es que la edad o la modalidad terapéutica no son un criterio. Aunque la DM tipo 1 se desarrolla con mayor frecuencia antes de los 30 años, puede producirse un proceso de destrucción autoinmunitaria de las células beta a cualquier edad. De hecho, se estima que entre 5 y 10% de las personas que padecen DM después de los 30 años tiene DM tipo 1. De modo similar, aunque es más típico el desarrollo de DM tipo 2 con el paso de los años, también se da en niños y adultos jóvenes, en especial en adolescentes obesos.

OTROS TIPOS DE DM

Otras causas de DM son defectos genéticos específicos de la secreción o acción de la insulina, alteraciones metabólicas que trastornan la secreción de insulina, trastornos mitocondriales y un sinnúmero de situaciones que alteran la tolerancia a la glucosa (cuadro 396-1). *La diabetes hereditaria juvenil de tipo 2* (MODY, *maturity onset diabetes of the young*) y la *diabetes monogénica* son un subtipo de DM que se caracteriza por transmitirse por herencia autosómica dominante, inicio precoz de la hiperglucemia (por lo común antes de los 25 años de edad; a veces en el periodo neonatal) y trastorno de la secreción de insulina (que se revisa más adelante en este capítulo). Las mutaciones del receptor de insulina causan un grupo de trastornos poco frecuentes caracterizados por resistencia grave a la misma.

La DM también puede desarrollarse como consecuencia de fibrosis quística o pancreatitis crónica, trastornos en los cuales ocurre lesión de los islotes por un proceso patológico primario que se origina en el tejido pancreático exocrino. Las hormonas que antagonizan la acción de la insulina pueden producir DM. Por tal motivo, la DM es a menudo una manifestación de ciertas endocrinopatías, como acromegalia y síndrome de Cushing. La destrucción de los islotes pancreáticos se ha atribuido a infecciones virales, pero son una causa muy poco común de DM. En Japón se ha observado una forma de diabetes tipo 1 de inicio agudo llamada *fulminante* y pudiera vincularse con una infección de los islotes de Langerhans por un virus.

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

La intolerancia a la glucosa que se desarrolla durante el segundo o tercer trimestre del embarazo se clasifica como diabetes gestacional (GDM, *gestational diabetes mellitus*). La resistencia a la insulina relacionada con las alteraciones metabólicas del embarazo aumenta las necesidades de insulina y puede provocar IGT o diabetes. La American Diabetes Association (ANA) recomienda que la diabetes diagnosticada en el primer trimestre del embarazo se clasifique como diabetes pregestacional preexistente más que como diabetes mellitus gestacional. En el año 2015, la International Diabetes Federation (IDF) estimó que uno de cada siete embarazos en todo el mundo se ve afectado por diabetes mellitus gestacional o diabetes mellitus preexistente. La mayoría de las mujeres recupera una tolerancia a la glucosa normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial (35 a 60%) en padecer DM en los siguientes 10 a 20 años. Además, los niños nacidos de madres con diabetes mellitus gestacional también pueden tener incremento en el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y DM tipo 2 más tarde a lo largo de su vida. A la fecha, la ADA recomienda que las mujeres con antecedente de DM gestacional sean sometidas a lo largo de la vida a detección de diabetes al menos cada 3 años.

EPIDEMIOLOGÍA Y CONSIDERACIONES GLOBALES

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus ha aumentado de manera impresionante en los últimos 20 años; en 1985 se calculaba que había 30 millones de casos, en tanto que en el año 2017 se calculó en 415 millones **(fig. 396-2)**. Con ajuste a las tendencias actuales, la International Diabetes Federation (IDF) estima que para el año 2040 642 millones de personas tendrán diabetes (véase http://www.idf.org/). La prevalencia de diabetes tipos 1 y 2 aumenta a nivel mundial, pero la del tipo 2 lo hace con mayor rapidez, al parecer por el incremento en la frecuencia de obesidad y la disminución de actividad física conforme se industrializa un número cada vez mayor de países, y por el envejecimiento de la población. La incidencia de diabetes tipo 1 ha incrementado a una tasa de 3 a 5% por año en todo el mundo. La causa de este incremento no se comprende bien, pero la DM tipo 1 se ha diagnosticado cada vez más a menudo en individuos más jóvenes. En 2015, la prevalencia de diabetes en personas de 20 a 79 años de edad fluctuó entre 7.2 y 11.4%. Los países con el mayor número de personas con diabetes en 2015 fueron China (109.6 millones), India (73 millones), Estados Unidos (30.3 millones), Brasil (14 millones) y la Federación Rusa (9 millones). En la estimación más reciente para Estados Unidos (2017), los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estiman que 9.4% de la población tiene diabetes y que hasta 34% de los adultos estadounidenses tiene prediabetes. Aproximadamente 25% de los individuos diabéticos en Estados Unidos no estaba diagnosticado; se calcula que en todo el mundo más del 50% de los diabéticos

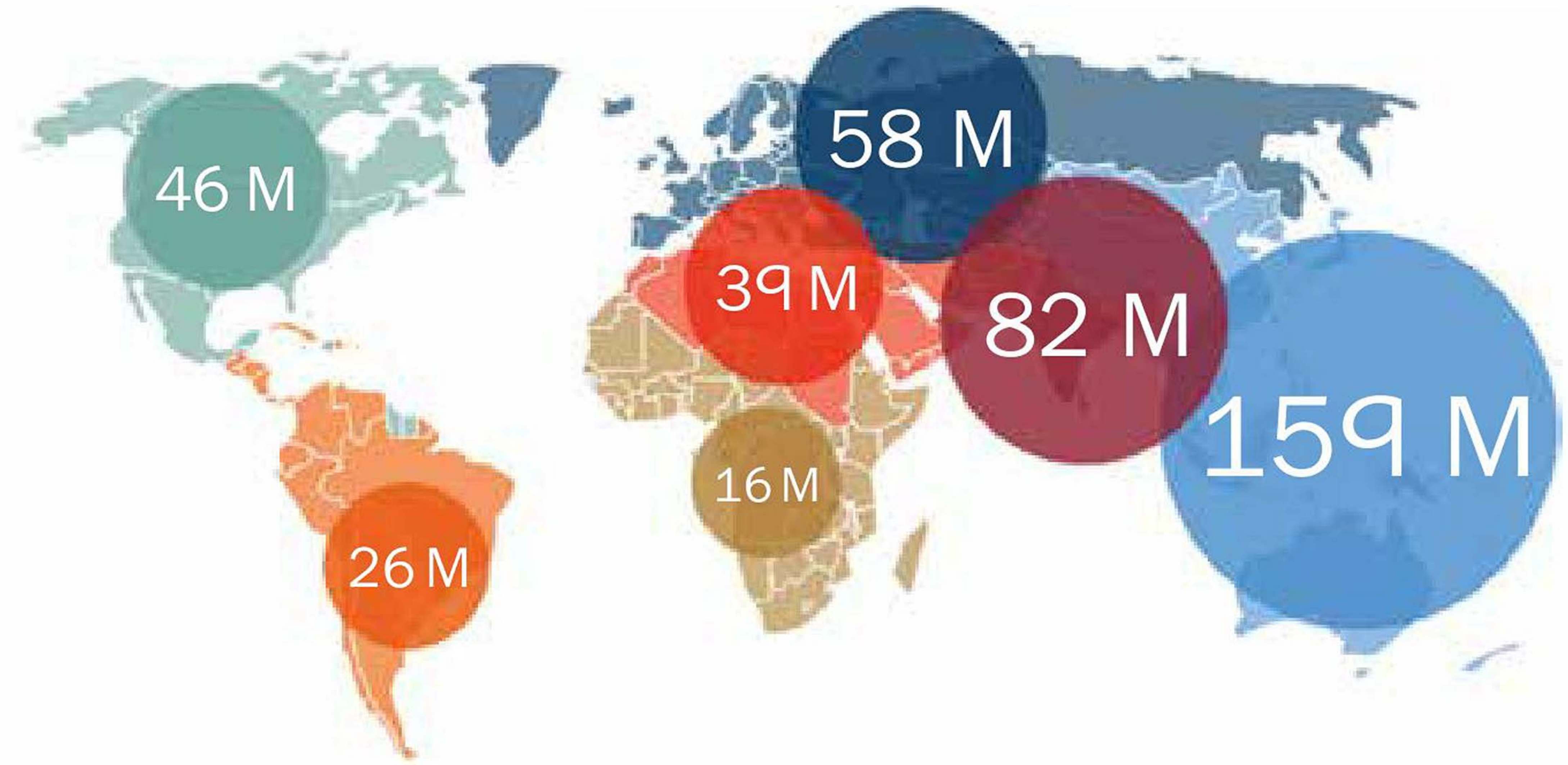


FIGURA 396-2 Prevalencia mundial de diabetes mellitus. El cálculo mundial es de 415 millones de personas con diabetes en el 2017. Se muestran las estimaciones regionales del número de individuos con diabetes (20-79 años de edad) (2017). *(Usado con autorización del IDF Diabetes Atlas, the International Diabetes Federation, 2017.)*

no se ha diagnosticado. La DM aumenta con la edad. En el año 2015, la prevalencia de DM en Estados Unidos se calculó en 0.25% en individuos <20 años, 4.1% en personas entre los 20 y 44 años de edad y 16.2% en sujetos de 45 a 64 años. En personas >65 años de edad, la prevalencia de DM fue 25.9%. En todo el mundo se han observado tendencias similares relacionadas con la edad. La prevalencia de diabetes es similar en varones y mujeres, pero las tasas de mortalidad relacionadas con diabetes son más elevadas en varones que en mujeres.

Existe una variación geográfica considerable en la incidencia de la DM tipo 1 y la de tipo 2. Escandinavia tiene la incidencia más alta de DM tipo 1; la más baja se encuentra en los países de la costa del Pacífico, donde es 20 a 30 veces menor. El norte de Europa y Estados Unidos tienen una tasa intermedia. Se piensa que buena parte del aumento del riesgo de DM tipo 1 es el reflejo de la frecuencia de alelos de alto riesgo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) en grupos étnicos de diferentes zonas geográficas.

Sin embargo, ahora las poblaciones menos enriquecidas con estos alelos HLA clásicamente de alto riesgo están experimentando incrementos más rápidos en la DM tipo 1, lo que sugiere la influencia de factores ambientales.

La prevalencia de DM tipo 2 y su precursora, la IGT, es máxima en determinadas islas del Pacífico y en el Medio Oriente e intermedia en países como India y Estados Unidos. Es probable que esta variabilidad se deba tanto a factores genéticos, conductuales y ambientales. La prevalencia de la DM varía también entre las diferentes etnias dentro de un país determinado, con las poblaciones indígenas que en general tienen mayor incidencia de diabetes que la población abierta del país. Por ejemplo, los CDC estimaron que la prevalencia de DM ajustada por edad en Estados Unidos (personas mayores de 20 años; 2010-2012) era de 8% en caucásicos no hispanos, 9% en asiáticos americanos, 13% en hispanos, 13% individuos de raza negra no hispanos, y 16% en poblaciones de nativos norteamericanos y de Alaska. El inicio de DM tipo 2 ocurre, en promedio, a edad más temprana en los grupos étnicos distintos del caucásico no hispano. En Asia, la prevalencia de diabetes está incrementando con rapidez y el fenotipo de diabetes parece ser diferente del de Estados Unidos y Europa (el inicio es con menor BMI, edad más joven, mayor adiposidad visceral y capacidad secretora disminuida de insulina).

La diabetes es una causa importante de mortalidad. En años recientes, la diabetes se ha enumerado como la séptima causa de muerte en Estados Unidos, pero varios estudios indican que probablemente exista un subregistro de las defunciones relacionadas con diabetes. Datos de la IDF sugieren que la diabetes explica casi 5 millones de defunciones en todo el mundo, lo que representa 14.5% de la mortalidad global por todas las causas en adultos de 20 a 79 años de edad. La diabetes también conlleva costos importantes. Se calcula que para el año 2015 se gastaron 673 000 millones de dólares estadounidenses o 12% de los gastos en salud para atención de la diabetes (intervalo de 5 a 20%). Hasta 75% de los individuos con diabetes vive en países con nivel socioeconómico bajo o medio.

DIAGNÓSTICO

La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres categorías amplias: homeostasis normal de la glucosa, diabetes mellitus y homeostasis alterada de la glucosa. La tolerancia a la glucosa se puede valorar utilizando la glucosa plasmática en ayuno (FPG, *fasting plasma glucose*), la respuesta a una carga oral de glucosa o la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}). Una FPG <5.6 mM/L (100 mg/100 mL), una glucosa en plasma <140 mg/100 mL (7.9 mM/L) después de una reacción a una carga oral de glucosa y una HbA_{1c} <5.7% se considera que definen la tolerancia normal a la glucosa. El International Expert Committee con miembros designados por la American Diabetes Association, la European Association for the Study of Diabetes y la International Diabetes Federation han formulado criterios diagnósticos para DM **(cuadro 396-2)**, con base en las siguientes premisas: 1) la FPG, la reacción a una carga oral de glucosa (prueba de tolerancia a la glucosa oral [OGTT, *oral glucosa tolerante test*]), y HbA_{1c} varían entre los individuos, y 2) la DM se define como el nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones específicas de la diabetes más que como desviaciones a partir de una media basada en la población. Por ejemplo, la prevalencia de la retinopatía en los indígenas estadounidenses (específicamente los indígenas Pima) empieza a incrementarse a una FPG >6.4 mM/L (116 mg/100 mL) **(fig. 396-3)**.

La homeostasis anormal de la glucosa (fig. 396-1) se define como 1) en ayuno (FPG) = 5.6 a 6.9 mM/L (100 a 125 mg/100 mL), lo que se define como alteración de la glucosa en ayuno (IFG); la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera cifras de 6.1 a 6.9 mM/L (110 a 125 mg/100 mL) para definir la IFG; 2) las concentraciones plasmáticas de glucosa entre 7.8 y 11 mM/L (140 a 199 mg/100 mL) después del consumo de glucosa oral, se denomina *intolerancia a la glucosa (*IGT), o 3) HbA de 5.7 a 6.4%. Un valor de HbA_{1c} de 5.7 a 6.4%, IFG e IGT no identifican a los mismos individuos, pero las personas que están en los tres grupos tienen mayor riesgo de progresar a DM tipo 2, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y deben recibir asesoría sobre las medidas para reducir estos riesgos (véase más adelante). Algunos autores utilizan el término prediabetes, incremento del riesgo de diabetes o hiperglucemia intermedia (OMS) con valores de referencia ligeramente diferentes para esta categoría.

Estos valores para la glucosa plasmática en ayuno, la glucosa después de una carga de glucosa oral y la HbA_{1c} son variables continuas y no categorías discretas. Una FPG ≥7.0 mM/L (126 mg/100 mL), una glucosa ≥11.1 mM/L (200 mg/100 mL) 2 h después de consumir glucosa oral o cifras de HbA_{1c} ≥6.5% satisfacen los criterios para el diagnóstico de DM (cuadro 396-2). Para el diagnóstico es suficiente una medición aleatoria de las concentraciones plasmáticas de glucosa ≥11.1 mM/L (200 mg/100 mL) acompañada de los síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) (cuadro 396-2). Los criterios actuales para el diagnóstico de DM hacen énfasis en la HbA_{1c} o la FPG como las pruebas más confiables y convenientes para identificar la DM en personas asintomáticas. Sin embargo, algunos sujetos cumplen los criterios de una prueba, pero no de la otra. La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método válido de diagnóstico de DM, no se utiliza con frecuencia en la atención sistemática. Es importante notar que el grupo étnico puede tener impacto en la fiabilidad de las concentraciones de HbA_{1c}. Por ejemplo, los estadounidenses de raza negra tienen cifras más elevadas de HbA_{1c} en comparación con los caucásicos no latinoamericanos con concentraciones simila-

CUADRO 396-2 Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus

- Síntomas de diabetes más concentración de glucemia al azar ≥11.1 mM/L (200 mg/100 mL)[a] *o bien*
- Glucosa plasmática en ayuno ≥7.0 mM/L (126 mg/100 mL)[b] o bien
- Hemoglobina A_{1c} >6.5%[c] *o bien*
- Glucosa plasmática a las 2 h ≥11.1 mM/L (200 mg/100 mL) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa[d]

[a] Se define como "al azar" la extracción sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento. [b] Se define como ayuno la ausencia de ingestión calórica por al menos 8 h. [c] La prueba de hemoglobina A_{1c} debe realizarse en un laboratorio que use un método aprobado por el *National Glycohemoglobin Standarization Program* y correlacionado con el análisis de referencia del *Diabetes Control and Complications Trial*. El valor de la hemoglobina A_{1c} en el punto de atención no debe usarse con fines diagnósticos. [d] Esta prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; no se recomienda en la práctica clínica sistemática.

Nota: En ausencia de hiperglucemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, deberán confirmarse estos criterios mediante repetición de estos estudios en un día distinto.

Fuente: Adaptado de American Diabetes Association: Diabetes Care 40(Suppl 1):S13-27, 2018.

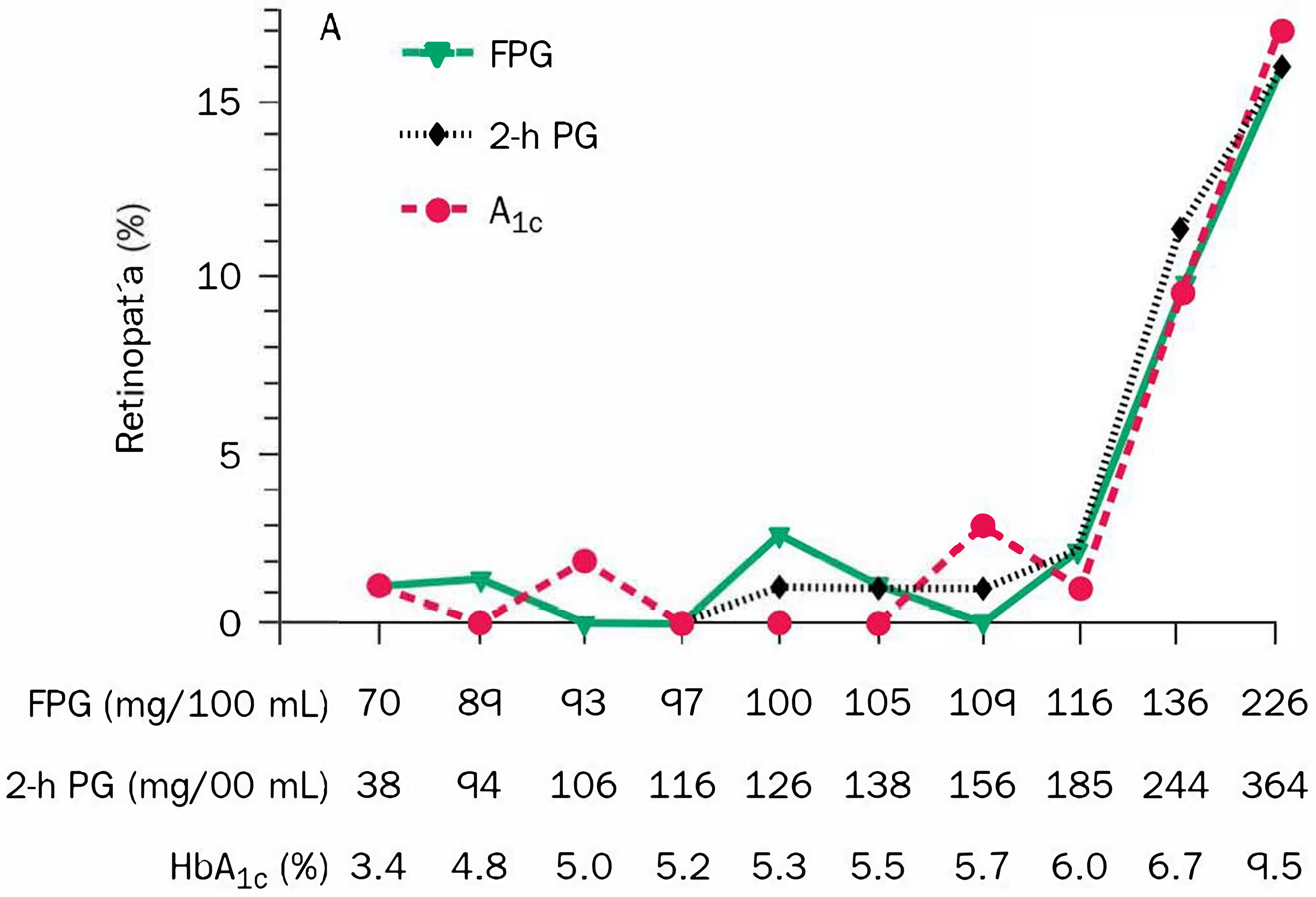


FIGURA 396-3 Relación entre una complicación específica de la diabetes y tolerancia a la glucosa. Esta figura muestra la incidencia de retinopatía en los indígenas norteamericanos Pima en función de la glucosa plasmática en ayuno (FPG), la glucosa plasmática a las 2 h de una sobrecarga de glucosa de 75 g VO (PG 2 h), o la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}). Obsérvese que la incidencia de retinopatía aumenta de manera notable con una glucosa plasmática en ayuno >116 mg/100 mL, o una glucosa plasmática a las 2 h de 185 mg/100 mL, o una HbA_{1c} >6.5%. (Las concentraciones de glucemia se muestran en mg/100 mL; para convertir a mM/L se divide entre 18.) *(Copyright 2002, American Diabetes Association. Tomada de Diabetes Care 25[Suppl1]: S5-S20, 2002.)*

res de glucosa. Aunque la OGTT es un método válido para diagnosticar DM, no se utiliza a menudo en la atención clínica sistemática, con excepción de la atención durante el embarazo y para la detección de la diabetes gestacional.

El diagnóstico de DM tiene implicaciones profundas para el individuo desde los puntos de vista médico y financiero. Por tanto, deben persistir las anomalías indicadoras de diabetes en estudios repetidos antes de establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad, a menos que se encuentren trastornos metabólicos agudos o concentración plasmática de glucosa notablemente elevada (cuadro 396-2). Los criterios revisados permiten, además, eliminar el diagnóstico de DM en las situaciones en las que la intolerancia a la glucosa se normaliza.

DETECCIÓN

Se recomienda el empleo generalizado de la FPG y de la HbA_{1c} como pruebas de detección de DM tipo 2 porque: 1) un gran número de los individuos que satisfacen los criterios actuales de DM son asintomáticos y no se percatan de que la padecen, 2) los estudios epidemiológicos sugieren que puede existir DM tipo 2 hasta por un decenio antes de establecerse el diagnóstico, 3) algunos individuos con DM tipo 2 tienen una o más complicaciones específicas de la diabetes al momento de su diagnóstico, 4) el tratamiento de la DM tipo 2 puede alterar favorablemente la historia natural de la enfermedad y 5) el diagnóstico de la prediabetes debe estimular los esfuerzos para evitar la diabetes. La ADA recomienda practicar estudios de detección inicial a toda persona >45 años, cada 3 años, y hacer lo mismo en sujetos en fase más temprana de la vida si tienen sobrepeso [índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) >25 kg/m² o una definición relevante desde el punto de vista étnico para sobrepeso] y además, un factor de riesgo para mostrar diabetes **(cuadro 396-3)**. Se encuentran disponibles algunos inmunomarcadores de la diabetes tipo 1 (que se revisan más adelante en este capítulo), pero en la actualidad se desaconseja su empleo a la espera de identificar intervenciones que supongan beneficios clínicos en individuos con riesgo elevado de desarrollar DM tipo 1.

REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

REGULACIÓN GENERAL DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

La homeostasis de la glucosa refleja el equilibrio entre el consumo de energía proveniente de los alimentos ingeridos, la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) y la captación y utilización de glucosa por los tejidos periféricos. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los impulsos neurales, las señales metabólicas y otras hormonas (p. ej., glucagón) participan en el control integrado del suministro y utilización de la glucosa **(fig. 396-4)**. Los órganos que regulan la glucosa y los lípidos se comunican por mecanismos neurales y humorales con la

CUADRO 396-3 Factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2

Antecedentes familiares de diabetes (p. ej., padres o hermanos con diabetes tipo 2)
Densidad (BMI ≥25 kg/m², ≥23 kg/m² en estadounidenses de origen asiático u otras definiciones con relevancia étnica para el sobrepeso)
Inactividad física habitual
Raza o etnicidad (p. ej., estadounidense de raza negra, latino, indígena norteamericano, ascendencia asiática, isleño del Pacífico)
IFG, IGT o una A_{1c} de 5.7 a 6.4% previamente identificada
Antecedentes de GDM
Hipertensión (presión arterial ≥140/90 mm Hg)
Concentración de colesterol de HDL <35 mg/100 mL (0.90 mM/L), concentración de triglicéridos >250 mg/100 mL (2.82 mM/L) o ambas situaciones
Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans
Antecedentes de enfermedad cardiovascular

BMI, índice de masa corporal; GDM, diabetes mellitus gestacional; HDL, lipoproteína de alta densidad; IFG, trastorno de la glucosa en ayuno; IGT, trastorno de la tolerancia a la glucosa. *Fuente:* Adaptado de American Diabetes Association: Diabetes Care 40(Suppl 1):S13, 2018.

grasa y músculo que producen adipocinas, miocinas y metabolitos que influyen en la función hepática. En el estado de ayuno, las bajas concentraciones de insulina en combinación con incrementos leves en las concentraciones de glucagón, aumentan la producción de glucosa al favorecer la gluconeogénesis hepática y el desdoblamiento de glucógeno (glucogenólisis) con lo que se reduce la captación de glucosa en tejidos sensibles a la insulina (músculo estriado y grasa), lo que favorece la movilización de precursores almacenados como aminoácidos y ácidos grasos libres (lipólisis). El glucagón secretado por las células α del páncreas en condiciones normales sólo cuando las concentraciones de glucosa en sangre o de insulina son bajas o durante el ejercicio, se incrementa en la DM y estimula la glucogenólisis y gluconeogénesis por el hígado y, en menor grado, por la médula renal **(cap. 399)**. Después de comer, la carga de glucosa induce un aumento de la insulina y descenso del glucagón, lo que revierte estos procesos. La insulina, una hormona anabólica, estimula el almacenamiento de carbohidrato y grasa, así como la síntesis de proteínas. La mayor parte de la glucosa posprandial se usa en el músculo esquelético, un efecto de captación de glucosa estimulado por la insulina. Otros tejidos, en particular el cerebro, usan la glucosa de manera independiente de la insulina. Los factores secretados por los miocitos esqueléticos (irisina), adipocitos (leptina, resistina, adiponectina, etc.) y el hueso también influyen en la homeostasis de la glucosa.

BIOSÍNTESIS DE LA INSULINA

La insulina es producida por las células β de los islotes pancreáticos. Al inicio se sintetiza como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la preproinsulina. El procesamiento proteolítico posterior elimina el péptido señalizador amino terminal, generando la proinsulina, la cual está emparentada de modo estructural con los factores de crecimiento similares a las insulinas I y II, que se unen débilmente al receptor

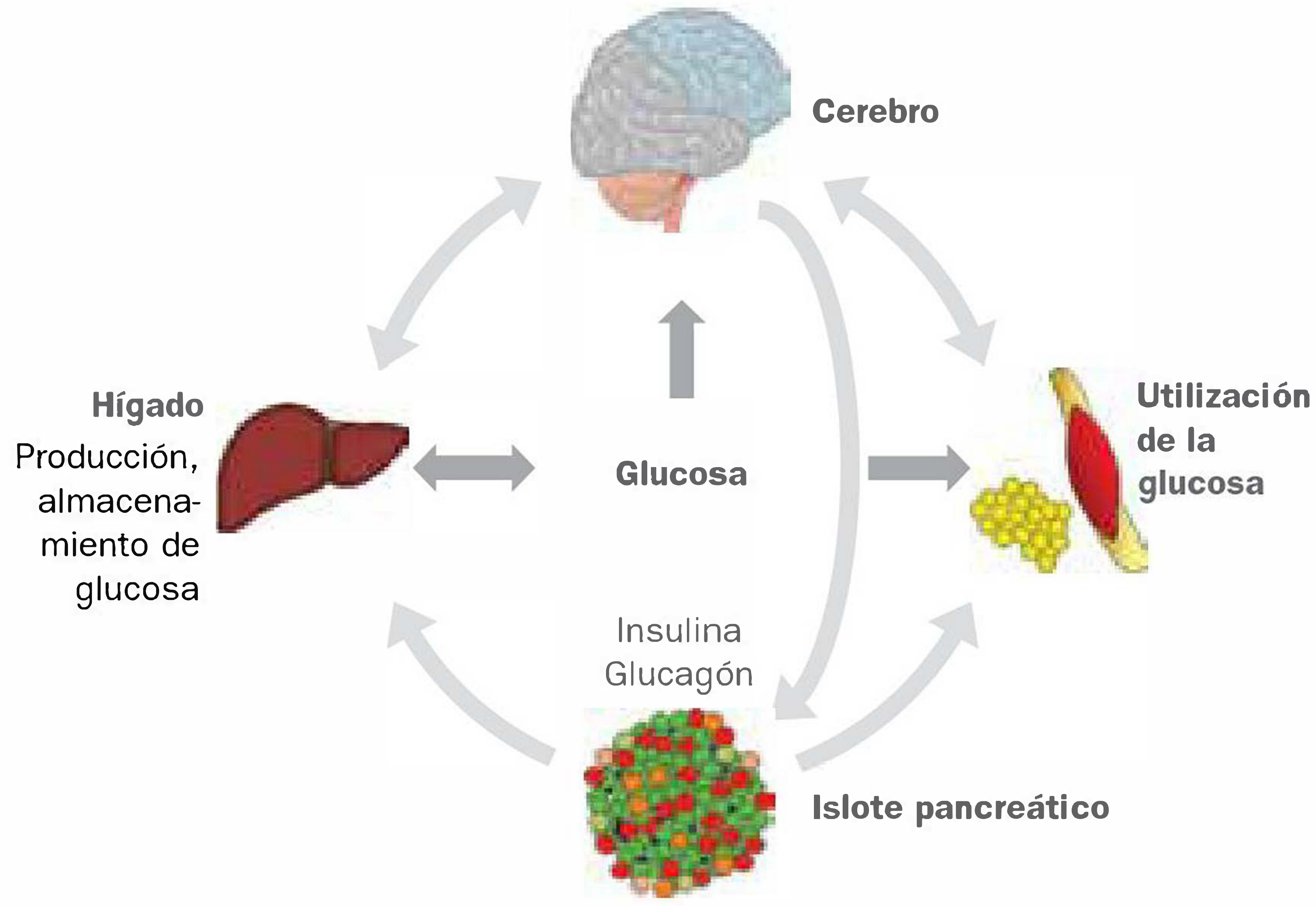


FIGURA 396-4 Regulación de la homeostasis de la glucosa. Los órganos mostrados contribuyen a la utilización, producción o almacenamiento de glucosa. Véase el texto respecto a la descripción de las comunicaciones (*flechas*), que pueden ser neurales o humorales. Aunque no se muestra, el tubo digestivo y el hueso producen factores que influyen en la homeostasis de la glucosa.

de la hormona. La escisión de un fragmento interno de la proinsulina de 31 residuos genera el péptido C y las cadenas A (de 21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) de la insulina, unidas entre sí por puentes disulfuro. La molécula de insulina madura y el péptido C se almacenan juntos y se secretan de forma simultánea desde los gránulos secretores de las células beta. Como el péptido C es menos sensible a la degradación hepática que la insulina, constituye un marcador útil de la secreción de insulina y permite diferenciar a las insulinas de origen endógeno y exógeno en el estudio de la hipoglucemia **(caps. 399 y 80)**. El incremento de las concentraciones séricas de proinsulina se ha observado en individuos con DM tipos 1 y 2 y parecen indicar disfunción de las células beta del páncreas. Estas últimas secretan conjuntamente polipéptido de amiloide insular (IAPP, *islet amyloid polypeptide*) o amilina, un péptido de 37 aminoácidos, junto con la insulina. No se ha definido completamente la función fisiológica del IAPP en el sujeto normal, pero constituye el componente principal de las fibrillas de amiloide que aparecen en los islotes de sujetos con diabetes tipo 2, y a veces se utiliza un análogo para tratar las dos formas de diabetes. En la actualidad, la insulina humana se produce por tecnología de DNA recombinante; las modificaciones estructurales de uno o más residuos de aminoácidos son útiles para variar sus características físicas y farmacológicas **(cap. 397)**.

SECRECIÓN DE INSULINA

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, diversos nutrientes, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores. Las concentraciones de glucosa mayores de 3.9 mM/L (70 mg/100 mL) estimulan la síntesis de insulina primordialmente al intensificar la traducción y el procesamiento de la proteína. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando aquélla es introducida en la célula beta por un transportador facilitador de glucosa **(fig. 396-5)**. La fosforilación de la glucosa por glucocinasa es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. El metabolismo ulterior de la glucosa-6-fosfato por la vía de la glucólisis genera trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), que inhibe la actividad de un conducto del K^+ sensible a ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes orales (p. ej., sulfonilureas, meglitinidas), y el otro es una proteína de conducto del K^+ rectificadora hacia el interior (Kir6.2). La inhibición de este conducto del K^+ induce la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre conductos del calcio dependientes de voltaje (con entrada consecuente de calcio en la célula) y estimula la secreción de insulina. Las características de la secreción de insulina revelan un modelo pulsátil de descarga de la hormona, con ráfagas secretoras pequeñas aproximadamente cada 10 min superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de 80 a 150 min. Varias vías metabólicas internas de las células beta, así como señales hormonales externas, amplifican la secreción de insulina estimulada por glucosa. El péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) son hormonas del grupo de las incretinas que se unen a receptores específicos en las células beta para estimular la secreción de insulina a través de la producción de AMP cíclico, pero este efecto ocurre sólo cuando las concentraciones de glucosa se encuentran por arriba de las concentraciones en ayuno. Las incretinas también suprimen la producción y secreción del glucagón. Los análogos de la incretina o los fármacos que prolongan la actividad de GLP-1 se utilizan con fines terapéuticos en la diabetes mellitus tipo 2. Se creía que la liberación de GLP-1 ocurría solamente a partir de células L neuroendocrinas en el tubo digestivo después de la ingestión de alimentos. Sin embargo, estudios preclínicos recientes sugieren que la producción de GLP-1 en el interior de los islotes pancreáticos por las células alfa y beta podría participar en la regulación de la secreción de insulina.

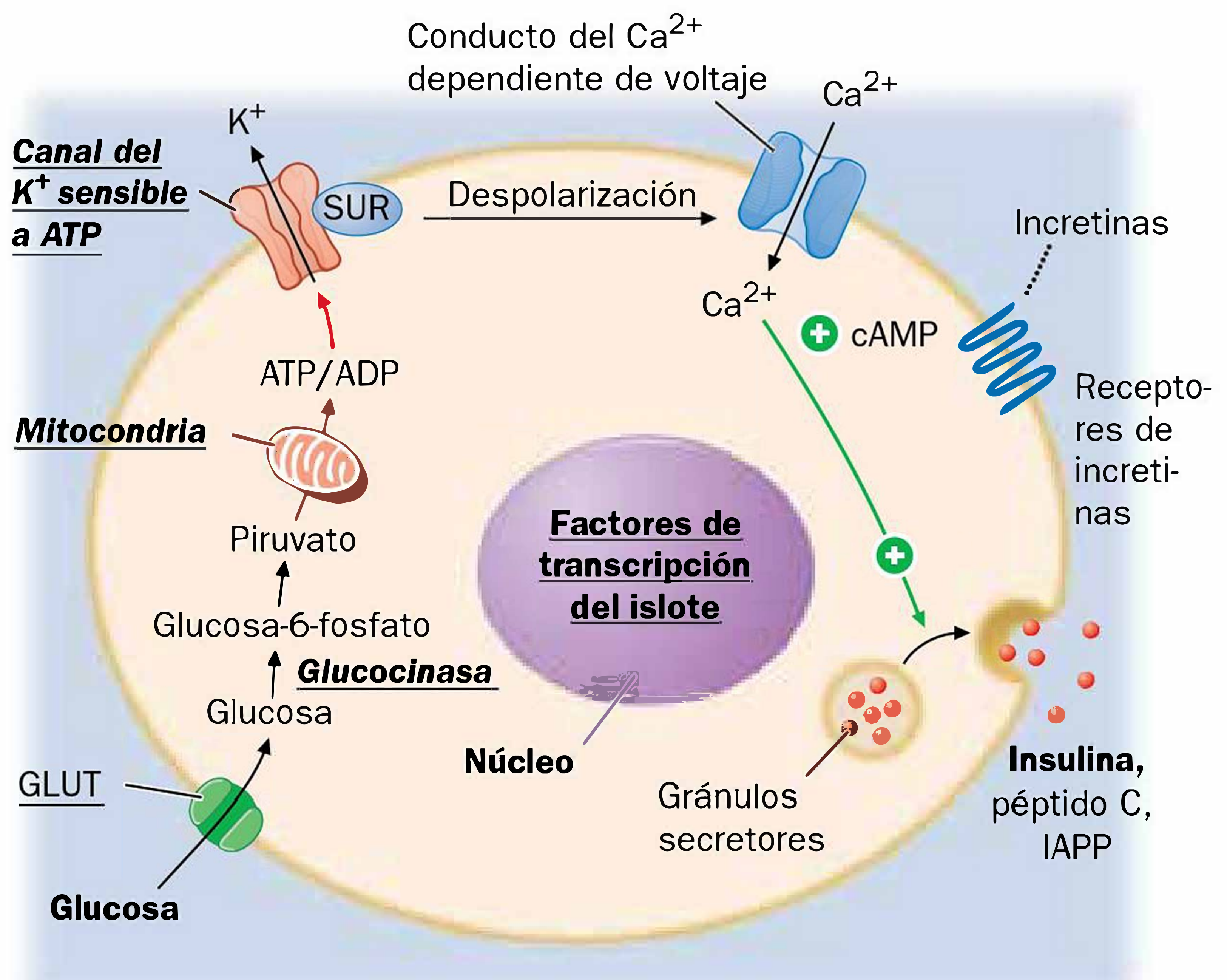


FIGURA 396-5 Mecanismos de secreción de insulina estimulada por glucosa y anomalías en diabetes. La glucosa y otros nutrientes regulan la secreción de insulina por la célula beta pancreática. La glucosa es transportada por un transportador de glucosa (GLUT1, GLUT2 o ambos en los humanos y GLUT2 en los roedores); el metabolismo subsecuente de la glucosa por la célula beta modifica la actividad del canal de iones, lo que tiene como consecuencia secreción de insulina. El receptor SUR es el sitio de unión para fármacos que actúan como secretagogos de la insulina. Las mutaciones en los eventos o las hormonas cuyos nombres se han subrayado en la figura son causas de formas monogénicas de diabetes. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; IAPP, polipéptido de amiloide insular o amilina; SUR, receptor de sulfonilurea.

ACCIÓN DE LA INSULINA

Una vez que se secreta la insulina hacia el sistema venoso portal, casi 50% de ella es removida y degradada en el hígado. La insulina que no extrae el hígado llega a la circulación general, donde se une en receptores de sus sitios blanco. La insulina que se une a su receptor estimula la actividad intrínseca de tirosina cinasa, lo que da por resultado autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares, como los sustratos del receptor de insulina (IRS, *insulin receptor substrates*). Estas proteínas adaptadoras y otras inician una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación, que en último término provocan los amplios efectos metabólicos y mitógenos de la insulina. Por ejemplo, la activación de la vía de la cinasa de fosfatidilinositol 3′ (PI-3-kinase, *phosphatidylinositol-3′-kinase*) estimula la translocación de los transportadores facilitadores de glucosa (p. ej., GLUT4) a la superficie celular, un suceso crucial para la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo. La activación de otras vías de señalización del receptor de insulina induce la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina.

PATOGENIA

DIABETES MELLITUS TIPO 1

La DM tipo 1 es consecuencia de interacciones de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, que culminan en la destrucción de las células beta del páncreas y la deficiencia de insulina. La DM tipo 1, que puede desarrollarse a cualquier edad, comienza con mayor frecuencia antes de los 20 años de edad. En la mayor parte de los individuos con DM tipo 1, aunque no en todos, existe evidencia de autoinmunidad contra los islotes. Sin embargo, algunos sujetos que presentan el fenotipo clínico de DM tipo 1 no tienen marcadores inmunológicos que denoten la presencia de un fenómeno autoinmunitario que afecte a las células beta y carecen de marcadores genéticos de DM tipo 1. Se piensa que tales pacientes terminan por mostrar deficiencia de insulina por mecanismos no inmunitarios desconocidos y fácilmente presentan cetosis; muchos de ellos son descendientes de estadounidenses de raza negra o asiáticos. La disminución transitoria de la función de las células beta y de su volumen preceden al desarrollo de la DM tipo 1, lo que se muestra de forma esquemática en la **figura 396-6**. En individuos susceptibles, el proceso autoinmunitario parece ser desencadenado por estímulos infecciosos o ambientales. En la mayor parte de los pacientes, después del evento desencadenante aparecen autoanticuerpos contra antígenos de las células beta, lo que se continúa por pérdida progresiva de la secreción de insulina. La tasa de disminución de la función de células beta varía ampliamente entre los individuos y algunos pacientes progresan con rapidez hasta la diabetes clínica mientras que otros lo hacen con mayor lentitud a la diabetes y a lo largo de un periodo de varios años. No se hacen evidentes las características de la diabetes hasta que se alcanza un umbral en la pérdida de la secreción de insulina y en la masa de células beta. Estudios de autopsia sugieren que el grado de pérdida de masa de células beta es variable al momento de la presentación de la enfermedad, pero puede ser de hasta 70 a 80%. En este punto, existe función residual de las células beta pero son insuficientes en número y calidad para mantener la tolerancia a la glucosa. Los sucesos que desencadenan la transición entre la intolerancia a la glucosa y la diabetes franca se asocian a menudo a un aumento de las necesidades de insulina, como puede ocurrir durante las infecciones o la pubertad. Luego de la presenta-

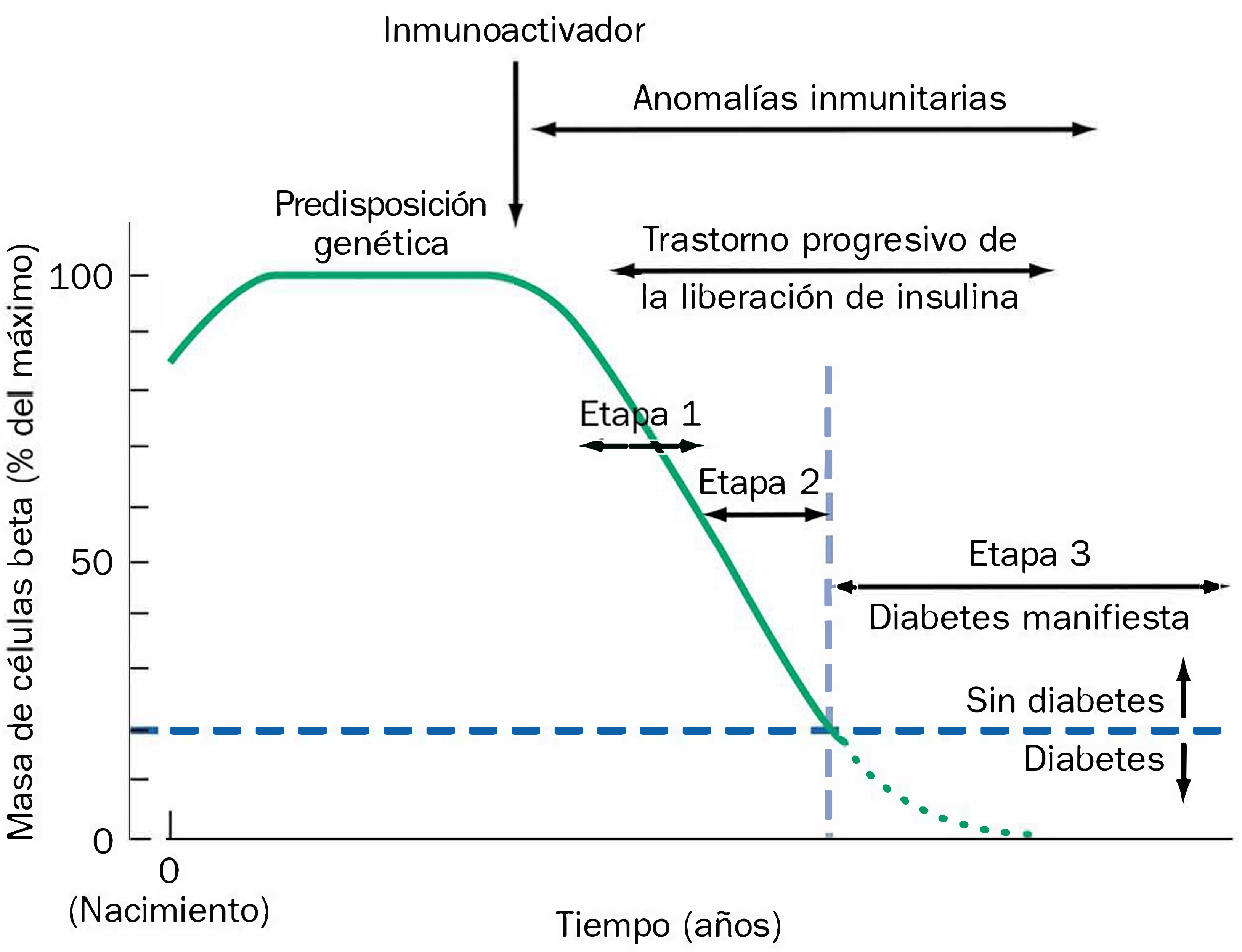


FIGURA 396-6 Modelo temporal del desarrollo de la DM tipo 1. Los individuos con predisposición genética están expuestos a desencadenantes que inicien el proceso, lo que origina el desarrollo de autoanticuerpos contra los islotes y disminución gradual en la función y masa de las células beta. La enfermedad en etapa 1 se caracteriza por el desarrollo de dos o más autoanticuerpos contra las células de los islotes, pero con conservación de la normoglucemia. La enfermedad en etapa 2 se define por autoinmunidad continua y el desarrollo de trastornos de la glucemia. La etapa 3 se define por el desarrollo de hiperglucemia que excede los criterios diagnósticos para la diabetes. La pendiente de disminución de la función de las células beta varía entre los individuos y no es continua. Se puede ver una fase de "luna de miel" en el año o los 2 años que siguen al inicio de la diabetes, que se asocia de disminución de las necesidades de insulina. *(Adaptada de ER Kaufman: Medical Management of type 1 Diabetes, 6th ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2012.)*

ción inicial de una DM tipo 1, puede haber una fase de "luna de miel" durante la cual es posible controlar la glucemia con dosis bajas de insulina o incluso, en raras ocasiones, prescindiendo de ésta. Sin embargo, esta fase fugaz de producción de insulina endógena por las células beta residuales desaparece y el sujeto sufre un déficit completo de insulina. Muchos individuos con diabetes tipo 1 de larga duración producen una pequeña cantidad de insulina (reflejado por la producción de péptido C) y algunos sujetos con más de 50 años con DM tipo 1 tienen células positivas a insulina en el páncreas al momento de la necropsia.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

En la susceptibilidad a la DM tipo 1 intervienen múltiples genes. La concordancia de la DM tipo 1 en gemelos idénticos oscila entre 40 y 60%, lo que indica que debe haber otros factores modificadores que contribuyen a determinar si se produce o no la diabetes. El principal gen de predisposición a la DM tipo 1 se localiza en la región HLA del cromosoma 6. Los polimorfismos en el complejo HLA parecen representar 40 a 50% del riesgo genético de padecer DM tipo 1. Esta región contiene genes que codifican las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) clase II, que presentan el antígeno a los linfocitos T colaboradores y por tanto participan en el inicio de la reacción inmunitaria **(cap. 343)**. La capacidad de las moléculas del MHC clase II de presentar el antígeno depende de la composición de aminoácidos de sus lugares de unión del antígeno. Las sustituciones de aminoácidos pueden influir en la especificidad de la respuesta inmunitaria, alterando la afinidad de los diferentes antígenos por las moléculas de clase II.

La mayoría de los pacientes con DM tipo 1 tiene el haplotipo HLA DR3, el HLA DR4, o ambos. La depuración de los procedimientos de genotipificación de los *loci* HLA ha permitido demostrar que los haplotipos DQA1*0301, DQB1*0302 y DQB1*0201 están más fuertemente asociados con DM tipo 1. Estos haplotipos están presentes en 40% de los niños con DM tipo 1, y sólo en 2% de la población normal de Estados Unidos. Sin embargo, la mayoría de las personas con haplotipos predisponentes no termina por desarrollar diabetes.

Además de las asociaciones del MHC clase II, mediante estudios de asociación del genoma se han identificado al menos 20 diferentes *loci* que contribuyen a la susceptibilidad de mostrar diabetes tipo 1 (polimorfismos en la región del promotor del gen de insulina, gen *CTLA-4*, el receptor de interleucina 2, PTPN22, etc.). También existen genes que brindan protección contra el desarrollo de la enfermedad. En grupos de individuos con diabetes tipo 1 de inicio reciente, hubo disminución de la representación de alelos HLA de alto riesgo e incremento en la penetrancia de la enfermedad en genotipos que clásicamente se asociaban con riesgo bajo. También existen genes que confieren protección contra el desarrollo de la enfermedad. El haplotipo DQA1*0102, DQB1*0602 es muy raro en personas con DM tipo 1 (<1%) y al parecer protege contra tal forma de la enfermedad.

El riesgo de que aparezca DM tipo 1 aumenta 10 veces en parientes de personas con la enfermedad, pero el riesgo es relativamente pequeño: 3 a 4% si el progenitor tiene DM tipo 1, y 5 a 15% en un hermano (según los haplotipos de HLA compartidos). En consecuencia, muchos sujetos con DM tipo 1 (75%) no tienen un pariente de primer grado con el trastorno.

Fisiopatología A pesar de que otros tipos de células de los islotes (células alfa [productoras de glucagón], células delta [productoras de somatostatina], o células PP [productoras de polipéptido pancreático]) son similares desde el punto de vista funcional y embriológico a las células beta, resultan indemnes del proceso autoinmunitario. Sin embargo, la alteración de los patrones de secreción hormonal de otros tipos celulares en la DM tipo 1 probablemente contribuyan a la inestabilidad metabólica. La disfunción de las células alfa se refleja por hiperglucagonemia en ayuno, hiperglucagonemia en el periodo posprandial y alteración de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia. Desde el punto de vista anatomopatológico, las células de los islotes pancreáticos son infiltradas por linfocitos (un proceso denominado *insulitis*). Se cree que después de la destrucción de las células β, el proceso inflamatorio cede y los islotes se vuelven atróficos. Los estudios sobre la insulitis en seres humanos y en modelos animales de DM tipo 1 (ratón NOD y rata BB) han identificado las siguientes anomalías tanto en la rama humoral como en la celular del sistema inmunitario: 1) autoanticuerpos contra células de los islotes; 2) linfocitos activados en los islotes, los ganglios linfáticos peripancreáticos y la circulación generalizada; 3) linfocitos T que proliferan cuando son estimulados con proteínas de los islotes, y 4) liberación de citocinas en el seno de la insulitis. Las células β parecen ser en especial vulnerables al efecto tóxico de algunas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α, *tumor necrosis factor alpha*], interferón gamma e interleucina 1 [IL-1]). Se ignoran los mecanismos precisos de la muerte de las células beta, pero tal vez participen formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de los linfocitos T CD8+. La destrucción de islotes es mediada por linfocitos T y no por autoanticuerpos contra tal tejido insular, ya que los anticuerpos no reaccionan, en términos generales, con la superficie de las células insulares y no son capaces de transferir la diabetes a animales. Los esfuerzos para suprimir el proceso autoinmunitario al momento del diagnóstico de la diabetes han sido inefectivos o sólo han tenido eficacia transitoria para enlentecer la destrucción de las células β. Así, se ha puesto mayor énfasis en las intervenciones tempranas en la evolución de la enfermedad (durante las etapas 1 y 2 de la enfermedad; fig. 396-6).

Entre las moléculas del islote pancreático que constituyen objetivos del proceso autoinmunitario se cuentan proinsulina, insulina, ácido glutámico descarboxilasa ([GAD, *glutamic acid decarboxylase*], la enzima biosintética del neurotransmisor del ácido aminobutírico gamma [GABA, *gammaaminobutyric acid*]), ICA-512/IA-2 (con homología con las tirosinas fosfatasas) y un transportador de zinc específico de las células beta (ZnT-8). La mayor parte de los autoantígenos no son específicos de las células beta, lo que suscita la interrogante de cómo son destruidas éstas de manera selectiva. Las teorías actuales favorecen el inicio por un proceso autoinmunitario dirigido contra una molécula de la célula beta, que después se propaga a otras moléculas del islote a medida que el proceso autoinmunitario destruye las células beta y crea una serie de autoantígenos secundarios. Las vías de tensión fisiológica y los procesos que se originan en las células beta pueden exacerbar la autoinmunidad a través del desarrollo de proteínas modificadas o "neoantígenos" que actúan como objetivos inmunitarios adicionales.

Inmunomarcadores Los autoanticuerpos contra las células de los islotes (ICA, *islet cell autoantibodies*) son una combinación de varios anticuerpos diferentes dirigidos contra moléculas del islote pancreático como GAD, insulina, IA-2/ICA-512, y Znt8, y sirven como marcadores del proceso autoinmunitario de la DM tipo 1. Se encuentran disponbles en el comercio pruebas de autoanticuerpos contra GAD-65 e insulina. La determinación de los ICA puede ser útil para clasificar el tipo de diabetes como 1 e identificar individuos no diabéticos con riesgo de padecerla. Los ICA están presentes en la mayoría (>85%) de los individuos con diagnóstico reciente de DM tipo 1, en una minoría significativa de diabéticos tipo 2 recién diagnosticados (5 a 10%) y, en ocasiones, en GDM (<5%). En 3 a 4% de los familiares de primer grado de los sujetos con DM tipo 1 existen ICA. Junto con la presencia de un trastorno de la secreción de insulina en la prueba

de tolerancia a la glucosa intravenosa, predicen un riesgo >50% de padecer DM tipo 1 en los 5 años siguientes. Números crecientes de autoanticuerpos se asocian con aumento en el riesgo de desarrollar diabetes. En niños con múltiples autoanticuerpos, casi 70% de ellos desarrollará DM tipo 1 después de 10 años con desarrollo de diabetes en 80% de los casos luego de un periodo de vigilancia de 15 años. En la actualidad la medición de los ICA en individuos no diabéticos es un instrumento limitado al campo de la investigación, porque no se ha aprobado tratamiento alguno para evitar la ocurrencia o el avance de la DM tipo 1.

Factores del entorno Se ha señalado que numerosos sucesos del entorno desencadenan el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente vulnerables; sin embargo, no se ha relacionado de manera concluyente ninguno de ellos con la diabetes. Ha resultado difícil identificar un desencadenante ambiental porque el suceso puede preceder en varios años al desarrollo de la diabetes (fig. 396-6). Posibles desencadenantes ambientales incluyen virus (de forma predominante coxsackie, rubeola, enterovirus), proteínas de leche bovina, nitrosoureas, deficiencia de vitamina D y toxinas ambientales. Cada vez hay más interés en el microbioma y la diabetes tipo 1 **(cap. 459)**.

Prevención de la DM tipo 1 Varias intervenciones han evitado la diabetes en modelos en animales, pero relativamente pocas intervenciones se han valorado en seres humanos con DM tipo 1 en etapas 1 y 2. Por ejemplo, el *Diabetes Prevention Trial–type* 1 concluyó recientemente que la administración de insulina por vía IV u oral a individuos que experimentaban un alto riesgo de desarrollar DM tipo 1, no impidió que la sufrieran después. Esta es un área de investigación activa con varios estudios clínicos que valoran las intervenciones dirigidas a diferentes aspectos de la respuesta inmunitaria en etapas tempranas de la DM tipo 1.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales del desarrollo de DM tipo 2. Aunque persisten las controversias en cuanto al defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a dicha hormona precede a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla sólo si la secreción de insulina se torna inadecuada. La DM tipo 2 probablemente abarca un espectro de enfermedades con el fenotipo común de hiperglucemia. La mayor parte del conocimiento actual (y la revisión que se presenta más adelante en este capítulo) de la fisiopatología y genética, se basa en estudios de individuos de descendencia europea. Cada vez es más aparente que la DM en otros grupos étnicos (asiáticos, africanos y latinoamericanos) tiene una fisiopatología diferente pero aún no definida. En general, los latinos tienen mayor resistencia a la insulina y los individuos del sur y el oriente de Asia tienen mayor disfunción de las células β, pero ambos defectos existen en las dos poblaciones. Los habitantes del sur y el este de Asia parecen desarrollar DM tipo 2 a menor edad y con BMI más bajo. En algunos grupos, la DM que es propensa a cetosis (con frecuencia en obesos) o que es resistente a ésta (con frecuencia en delgados) se identifica.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

La DM tipo 2 posee un fuerte componente genético. La concordancia de este trastorno en gemelos idénticos se sitúa entre 70 y 90%. Los individuos con un progenitor con DM tipo 2 tienen mayor riesgo de padecer diabetes; si ambos progenitores tienen DM tipo 2, el riesgo en la descendencia puede alcanzar 40%. En muchos familiares en primer grado no diabéticos de sujetos con DM tipo 2 existe resistencia a la insulina, demostrada por un menor uso de glucosa por el músculo esquelético. La enfermedad es poligénica y multifactorial, porque además de la susceptibilidad genética, factores ambientales (como obesidad, nutrición y actividad física) modulan el fenotipo. El ambiente *in utero* también contribuye, y el peso aumentado o disminuido al nacimiento incrementa el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en la vida adulta. No se han identificado por completo los genes que predisponen a la aparición de diabetes tipo 2, pero estudios recientes de asociación de genoma completo han detectado un gran número de genes que conllevan un riesgo relativamente pequeño de que surja ese tipo de la enfermedad (>70 genes, cada uno con un riesgo relativo de 1.06 a 1.5). La variante más prominente del gen 2 similar al factor de transcripción 7 se ha asociado con DM tipo 2 en varias poblaciones con IGT. También se han observado polimorfismos asociados con la DM tipo 2 en los genes que codifican el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma, el conducto de potasio de rectificación interna, el transportador de zinc, IRS y calpaína 10. No se han identificado los mecanismos por los cuales tales *loci* genéticos incrementan la susceptibilidad a presentar DM tipo 2, pero se predice que la mayor parte que altera la función o

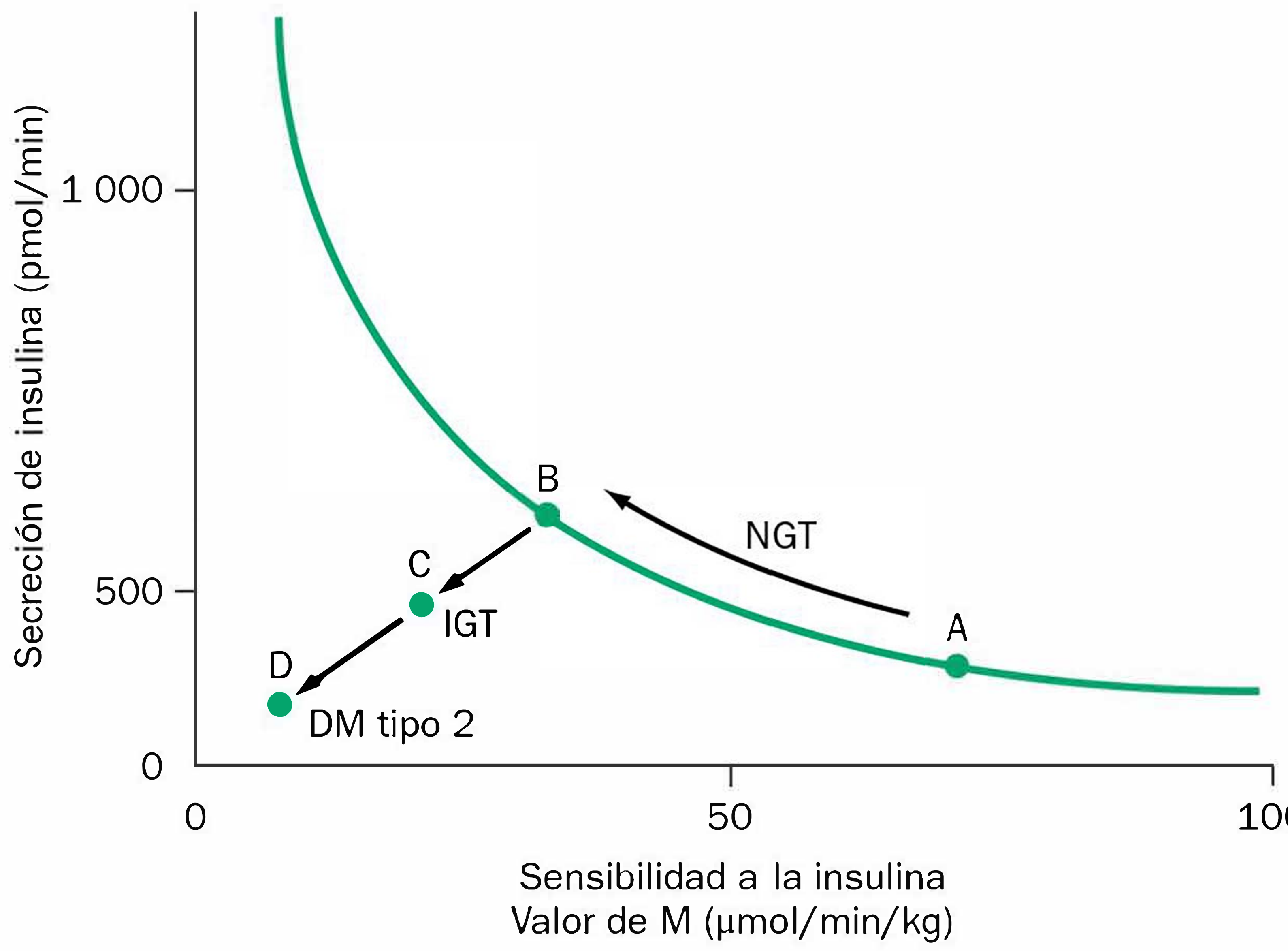


FIGURA 396-7 Cambios metabólicos que ocurren durante el desarrollo de la diabetes mellitus (DM) tipo 2. La secreción de insulina y la sensibilidad a ésta se encuentran relacionadas, y conforme el individuo se hace más resistente a dicha hormona (al pasar del punto A al punto B) se incrementa su secreción. La incapacidad de compensar el problema mediante aumento de la secreción de insulina resulta, al inicio, en trastorno de la tolerancia a la glucosa (IGT, punto C) y por último DM tipo 2 (punto D). NGT, tolerancia normal a la glucosa. *(Adaptada de SE Kahn: J Clin Endocrinol Metab 86:4047, 2001; RN Bergman, M Ader: Trends Endocrinol Metab 11:351, 2000.)*

el desarrollo insular, o la secreción de insulina. Mientras la investigación de la susceptibilidad genética a la DM tipo 2 se encuentra bajo investigación activa (se estima que <10% del riesgo genético está determinado por *loci* identificados hasta ahora), en la actualidad no es posible utilizar una combinación de *loci* genéticos conocidos para predecir DM tipo 2.

Fisiopatología La DM tipo 2 se caracteriza por alteración en la secreción de insulina, resistencia a la misma, producción excesiva de glucosa hepática, metabolismo anormal de grasa e inflamación sistémica leve. La obesidad, en particular la visceral o central (demostrada por el índice cintura-cadera), es muy frecuente en la DM tipo 2 (≥80% de los pacientes tiene obesidad). En las etapas iniciales del trastorno, la tolerancia a la glucosa se mantiene casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células β del páncreas compensan mediante el incremento en la producción de insulina **(fig. 396-7)**. Conforme avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos de ciertas personas son incapaces de mantener el estado hiperinsulinémico. Entonces aparece la IGT, caracterizada por aumentos en la glucosa posprandial. Un descenso adicional en la secreción de insulina y un incremento en la producción hepática de glucosa conducen a la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Al final sobreviene la falla celular β. Tal vez como consecuencia de la supresión inadecuada de insulina, existe producción excesiva relativa de glucagón y se aumenta la producción de glucosa hepática. Aunque tanto la resistencia a la insulina como la secreción alterada de insulina contribuyen a la patogenia de la DM tipo 2, la contribución relativa de cada una varía de una persona a otra.

Anomalías metabólicas • METABOLISMO ANORMAL DE MÚSCULO Y GRASA Un signo notable de la DM tipo 2 es la resistencia a la insulina, que es la menor capacidad de la hormona para actuar eficazmente en los tejidos blanco (en particular músculo, hígado y grasa) y es consecuencia de una combinación de susceptibilidad genética y obesidad. La resistencia es relativa, porque las concentraciones supranormales de insulina circulante normalizan la glucemia plasmática. Las curvas dosis-respuesta de la insulina muestran un desplazamiento hacia la derecha, que indica menor sensibilidad, y una respuesta máxima reducida, que refleja disminución global del empleo de glucosa (30 a 60% inferior a la de los sujetos normales). La resistencia a la acción de la insulina altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a insulina y aumenta la producción hepática de glucosa; ambos efectos contribuyen a la hiperglucemia de la diabetes. El aumento de la producción hepática de glucosa, de manera predominante se debe a los elevados niveles de FPG, mientras que el decremento de la utilización periférica de glucosa produce hiperglucemia posprandial. En el músculo esquelético existe un trastorno mayor del uso no oxidativo de la glucosa (formación de glucógeno) que del metabolismo oxidativo de la glucosa por la glucólisis. El metabolismo de la glucosa por los tejidos independientes de la insulina no está alterado en la DM tipo 2.

Aún no se conoce el mecanismo molecular preciso de la resistencia a la insulina en la DM tipo 2. Los niveles de receptor de insulina y de actividad de tirosina cinasa en el músculo esquelético están disminuidos, pero lo más probable es que tales alteraciones sean secundarias a la hiperinsulinemia y no un defecto primario. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al receptor en la fosforilación/desfosforilación regulada por insulina. Las anormalidades incluyen la acumulación de lípidos en los miocitos esqueléticos, que afecta la fosforilación oxidativa mitocondrial y reduce la producción mitocondrial de ATP estimulada por insulina. La oxidación alterada de los ácidos grasos y la acumulación de lípidos dentro de los miocitos esqueléticos también pueden generar especies reactivas de oxígeno, como peróxidos de lípidos. Cabe insistir en que no todas las vías de transducción de las señales de la insulina son resistentes a los efectos de esta hormona (p. ej., las que controlan el crecimiento y la diferenciación celulares y emplean la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos). Como consecuencia, la hiperinsulinemia puede incrementar la acción de la insulina a través de estas vías, lo que aceleraría en potencia los trastornos relacionados con la diabetes, como la aterosclerosis.

La obesidad que acompaña a la DM tipo 2, en particular la obesidad central o visceral, según se piensa, es una parte del proceso patógeno **(cap. 394)**. Además a estos depósitos de grasa blanca, ahora se reconoce que los humanos tienen grasa parda, que tiene una capacidad termogénica mucho mayor. Hoy en día se realizan esfuerzos para aumentar la actividad o cantidad de la grasa parda. La mayor masa de adipocitos hace que aumenten las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes, y de otros productos de los adipocitos. Por ejemplo, dichas células secretan diversos productos biológicos (ácidos grasos libres no esterificados, proteína 4 que se une a retinol; leptina, TNF-α, resistina, IL-6 y adiponectina). Las adipocinas, además de regular el peso corporal, el apetito, y el gasto de energía, también modulan la sensibilidad a la insulina. La mayor producción de ácidos grasos libres y de algunas adipocinas puede causar resistencia a la insulina en músculo esquelético y en el hígado. Los ácidos grasos también disminuyen la utilización de glucosa por parte del músculo esquelético, estimulan la producción de glucosa por el hígado y alteran la función de las células beta. A diferencia de ello, en la obesidad disminuye la producción de adiponectina por parte de los adipocitos, que es un péptido insulinosensibilizante, y ello podría contribuir a la resistencia a la insulina, por parte del hígado. Los productos de los adipocitos y las adipocinas también generan un estado inflamatorio, lo que podría explicar por qué aumentan las concentraciones de marcadores de inflamación como IL-6 y la proteína C reactiva en la DM tipo 2. Además, se han identificado células inflamatorias que infiltran el tejido adiposo.

TRASTORNO DE LA SECRECIÓN DE INSULINA La secreción de insulina y la sensibilidad a la misma están relacionadas entre sí (fig. 396-7). En la DM tipo 2, la secreción de insulina aumenta inicialmente en respuesta a la insulinorresistencia, con el fin de mantener una tolerancia normal a la glucosa. Al principio, el defecto en la secreción de insulina es leve y afecta de manera selectiva la secreción de insulina estimulada por glucosa, con un descenso marcado de la primera fase secretoria. Se conserva la respuesta a otros secretagogos distintos a la glucosa, como la arginina, pero la función general beta se reduce hasta en 50% al inicio de la DM tipo 2. Las alteraciones en el procesamiento de la proinsulina se reflejan en un incremento de la secreción de proinsulina en la DM tipo 2. Finalmente, el defecto de la secreción de insulina avanza.

La razón (o razones) del declive de la capacidad secretora de insulina en la DM tipo 2 no está clara. La suposición de un segundo defecto genético (resistencia a la insulina adicional) ocasiona defectos en la función, masa y posiblemente de la identidad y estado de diferenciación de las células beta. La masa de las células beta disminuye en 50% en individuos con DM tipo 2 de larga evolución. El polipéptido amiloide de los islotes, o amilina, es cosecretado por la célula beta y forma el depósito de fibrillas amiloides que se encuentra en los islotes de individuos con diabetes tipo 2 de larga evolución. Se ignora si estos depósitos insulares de amiloide son un fenómeno primario o secundario. Asimismo, el ambiente metabólico puede ejercer un efecto negativo sobre la función de los islotes. Por ejemplo, la hiperglucemia crónica altera de manera paradójica la función de los islotes ("toxicosis por glucosa") y lleva a empeoramiento de la hiperglucemia. La mejora del control de la glucemia con frecuencia se acompaña de un mejor funcionamiento insular. El incremento en las concentraciones de ácidos grasos libres ("lipotoxicidad") y el aumento local y sistémico de las citocinas proinflamatorias por incremento en el número de macrófagos asociados con los islotes, puede empeorar la función de los islotes. Es probable que la acción reducida de GLP-1 contribuya a disminuir la secreción de insulina.

AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE GLUCOSA Y LÍPIDOS En la DM tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayuno y disminución del almacenamiento de glucógeno en el hígado en el periodo posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Como consecuencia de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, se incrementa la lipólisis y el flujo de ácidos grasos libres de los adipocitos y se eliminan con eficiencia del hígado ocasionando incremento de la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL] y triglicéridos en los hepatocitos y de la secreción del hígado. Esto también ocasiona la dislipidemia que aparece en la DM tipo 2 (incremento de la concentración de triglicéridos, disminución de la lipoproteína de alta densidad [HDL, *high-density lipoprotein*] e incremento del número de partículas densas pequeñas de lipoproteína de baja densidad [LDL, *low-density lipoprotein*]). Si se retiene este lípido, la esteatosis hepática puede ocasionar hígado graso no alcohólico y anomalías en las pruebas de función hepática.

Síndromes de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina caracteriza a un espectro de trastornos; entre ellos la hiperglucemia representa una de las características que se diagnostican con más facilidad. *Síndrome metabólico*, *síndrome de resistencia a la insulina* y *síndrome* X son términos empleados para describir una constelación de trastornos del metabolismo que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (concentración baja de HDL y elevación de los triglicéridos), obesidad central o visceral, DM tipo 2 o IGT con IFG, y enfermedad cardiovascular acelerada. Este síndrome se revisa en el **capítulo 401**.

Diversas formas relativamente raras de resistencia grave a la insulina abarcan características de la DM tipo 2 o IGT (cuadro 396-1). Las mutaciones en el receptor de insulina que interfieren con la unión o con la transducción de señales son causas poco frecuente de resistencia a la insulina. Son también manifestaciones físicas frecuentes acantosis nigricans y signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y oligomenorrea en mujeres). Se han descrito en adultos dos síndromes definidos de resistencia grave a la insulina: 1) el tipo A, que afecta a mujeres jóvenes y se caracteriza por hiperinsulinemia grave, obesidad y datos de hiperandrogenismo, y 2) el tipo B, que afecta a mujeres de mediana edad y se caracteriza por hiperinsulinemia grave, rasgos de hiperandrogenismo y trastornos autoinmunitarios. Los individuos con el síndrome de resistencia a la insulina de tipo A tienen un defecto no precisado en la vía de señalización de la insulina; los pacientes con el tipo B poseen autoanticuerpos contra el receptor de insulina. Éstos pueden bloquear la unión de la insulina o estimular al receptor, provocando hipoglucemia intermitente.

El síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) es un trastorno frecuente que afecta a mujeres premenopáusicas y se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo **(cap. 385)**. En un grupo significativo de mujeres con PCOS se observa resistencia a la insulina, y el trastorno aumenta notablemente el riesgo de DM tipo 2, con independencia de los efectos de la obesidad.

Las lipodistrofias son un grupo de trastornos heterogéneos caracterizados por pérdida selectiva de tejido adiposo, que ocasiona resistencia grave a la insulina e hipertrigliceridemia. Las lipodistrofias pueden heredarse o adquirirse y asociarse con grados variables de pérdida de tejido adiposo.

Prevención

A la DM tipo 2 le precede un periodo de IGT o IGF y diversas modificaciones del estilo de vida y varios fármacos previenen o retrasan su inicio. Las personas con prediabetes o aumento del riesgo de diabetes deben referirse a un programa estructurado para reducir el peso corporal y aumentar la actividad física, además de detectar enfermedad cardiovascular. El *Diabetes Prevention Program* (DPP) demostró que los cambios intensivos en el estilo de vida (dieta y ejercicio por 30 min/día cinco veces a la semana) de los individuos con IGT evitaron o retrasaron el desarrollo de la DM tipo 2 en 58% de los casos en comparación con lo ocurrido en el grupo de placebo. Este efecto se observó en todos los casos señalados independientemente de edad, sexo o grupo étnico. En el mismo estudio, la metformina evitó o retrasó la diabetes en 31% de los casos en comparación con lo observado en el grupo de placebo. Los pacientes del grupo con intervenciones en el estilo de vida, perdieron 5 a 7% de su peso corporal durante los 3 años del estudio; el efecto de la intervención persistió por al menos 15 años. Los estudios realizados en poblaciones finlandesas y chinas indicaron una eficacia semejante de la dieta y el ejercicio para evitar o retrasar la DM tipo 2. Varios fármacos, incluidos los inhibidores de la glucosidasa α, metformina, tiazolidinedionas, modificadores de la vía del receptor para GLP-1 y orlistat, previenen o retrasan la DM tipo 2, pero no

están aprobados por la Food and Drug Administration para esta indicación. Los individuos con antecedentes familiares importantes de DM tipo 2 y las personas con IFG o IGT, deben ser alentados con firmeza para que conserven un índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) normal y realicen actividad física con regularidad. En la actualidad es un aspecto controvertido la farmacoterapia en sujetos con prediabetes, porque se desconoce su rentabilidad y su perfil de inocuidad. El grupo por consenso de ADA ha sugerido que podría utilizarse metformina en sujetos con IFG e IGT que tienen un riesgo elevado de evolucionar hasta presentar diabetes (<60 años, BMI ≥35 kg/m² y mujeres con antecedente de GDM). Los individuos con IFG, IGT o una HbA_{1c} de 5.7 a 6.4% deben vigilarse anualmente para determinar si están presentes los criterios diagnósticos de diabetes.

FORMAS MONOGÉNICAS GENÉTICAMENTE DEFINIDAS DE DIABETES MELLITUS RELACIONADAS CON SECRECIÓN REDUCIDA DE INSULINA

Se han identificado algunas formas monogénicas de diabetes mellitus. Más de 10 variantes diferentes de MODY, causadas por mutaciones en los genes que codifican los factores de transcripción insulares enriquecidos o la glucocinasa (fig. 396-5; cuadro 396-1) son transmitidos en la forma de trastornos autosómicos dominantes. Las MODY 1, MODY 3 y MODY 5 son causadas por mutaciones en el factor de transcripción nuclear de hepatocitos (HNF, *hepatocyte nuclear transcription factor*) 4α, HNF-1α y HNF-1β, respectivamente. Como su nombre lo señala, los HNF son expresados en el hígado, pero también en otros tejidos como los islotes pancreáticos y el riñón. Muy probablemente los factores afectan el desarrollo insular o la expresión de genes importantes en la secreción de insulina estimulada por glucosa o la conservación de la masa de células beta. Por ejemplo, los individuos con una mutación de HNF-1α (MODY 3) muestran un deterioro progresivo en el control de la glucemia, pero reaccionan a las sulfonilureas. De hecho, al inicio se pensó que algunos de tales pacientes tenían DM tipo 1, pero más tarde se observó que reaccionaban a una sulfonilurea y se interrumpió el uso de insulina. Los individuos con una mutación en HNF-1β muestran deficiencia progresiva de la secreción de insulina, resistencia a la insulina hepática y necesitan tratamiento con la hormona (respuesta mínima a las sulfonilureas). Tales sujetos suelen tener otras anomalías como quistes renales, insuficiencia exocrina pancreática leve y anomalías en las pruebas de función hepática. Las personas con MODY 2, resultado de mutaciones en el gen de glucocinasa, tienen hiperglucemia leve a moderada aunque estable, que no mejora con los hipoglucemiantes orales. La glucocinasa cataliza la formación de glucosa-6-fosfato a partir de la glucosa, reacción que es importante para que las células beta perciban la glucosa (fig. 396-5) y para la utilización de dicho carbohidrato por parte del hígado. Como consecuencia de mutaciones de la glucocinasa, se necesitan mayores concentraciones de glucosa para desencadenar respuestas secretoras de insulina, y de este modo, se altera el punto prefijado para la secreción de la hormona. MODY 4 es una variante poco común causada por mutaciones en la homeocaja 1 pancreática y duodenal; es un factor de transcripción que regula el desarrollo pancreático y la transcripción genética de insulina. Las mutaciones inactivantes homocigotas causan agenesia pancreática, mientras que las mutaciones heterocigotas pueden causar DM. Los estudios de poblaciones con DM tipo 2 sugieren que las mutaciones de los genes relacionados con MODY son causa infrecuente de DM tipo 2 (<5%).

La diabetes transitoria o permanente del recién nacido comienza antes de los 6 meses de edad. La diabetes neonatal permanente es un grupo heterogéneo de trastornos, causados por mutaciones genéticas que afectan la función de las células beta, el desarrollo pancreático o ambos (fig. 396-5). Los individuos afectados típicamente requieren tratamiento con insulina y muestran superposición fenotípica con DM tipo 1. Las mutaciones activantes en las subunidades del conducto del potasio sensible a ATP (kir6.2 y ABCC8) disminuyen la secreción de insulina estimulada por glucosa, pero tales lactantes pueden reaccionar a las sulfonilureas y es posible tratarlos con dichos fármacos. Las mutaciones en el factor de transcripción de *GATA6* son la causa más frecuente de agenesia pancreática. Las mutaciones homocigotas de glucocinasa causan una forma grave de diabetes neonatal, mientras que las mutaciones en el DNA mitocondrial se asocian con diabetes y sordera. Se han encontrado varias mutaciones en la secuencia codificadora del gen de la insulina que interfieren con el plegamiento de la proinsulina, su procesamiento y bioactividad y se ha designado como diabetes juvenil inducida por gen mutante de insulina (MIDY, *mutant Ins-gene-induced diabetes of youth*). Algunos síndromes de diabetes neonatal se asocian con disfunción neurológica y diversas manifestaciones extrapancreáticas. Cualquier lactante que desarrolla diabetes a los 6 meses de edad o que tiene características atípicas de diabetes tipo 1 o 2 debe someterse a detección para otras formas de diabetes monogénica.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Diabetes mellitus

Una vez que se hace el diagnóstico de DM, la atención debe enfocarse en los síntomas relacionados con la diabetes (agudos y crónicos) y en la clasificación del tipo de diabetes. La DM y sus complicaciones generan una amplia variedad de síntomas y signos; los secundarios a la hiperglucemia aguda pueden ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad, mientras que los relacionados a la hiperglucemia crónica empiezan a aparecer durante la segunda década de hiperglucemia **(cap. 398)**. A causa de los largos retrasos en el reconocimiento clínico, los individuos con DM tipo 2 previamente no detectada pueden presentarse con complicaciones crónicas de DM al momento del diagnóstico. La anamnesis y la exploración física deben buscar síntomas o signos de hiperglucemia aguda e investigar complicaciones macrovasculares y microvasculares así como enfermedades asociadas con DM **(cap. 398)**.

ANAMNESIS

Debe obtenerse una anamnesis completa con especial énfasis en los aspectos relevantes o el peso al momento de la valoración y cambios recientes en el peso, antecedentes familiares de DM y de sus complicaciones, anamnesis del sueño, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, ejercicio, tabaquismo, antecedentes de enfermedades pancreáticas y consumo de etanol. Los síntomas de hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, fatiga, debilidad, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes (vaginitis, infecciones cutáneas micóticas) y cicatrización lenta de lesiones cutáneas después de traumatismos menores. Los trastornos metabólicos se relacionan sobre todo con la hiperglucemia (diuresis osmótica) y con el estado catabólico del paciente (pérdida urinaria de glucosa y calorías, pérdida muscular por degradación de proteínas y síntesis proteínica reducida). La visión borrosa se debe a cambios en el contenido de agua del cristalino y se resuelve cuando se controla la hiperglucemia.

En un paciente con DM establecida, la valoración inicial debe incluir una revisión de los síntomas al momento del diagnóstico inicial de diabetes. Esta es una parte esencial de la anamnesis que puede ayudar a definir si se ha diagnosticado el tipo correcto de DM. Debe ponerse especial énfasis en el tratamiento previo de la diabetes, lo que incluye tipos de tratamiento, naturaleza de cualquier intolerancia a tratamientos previos, concentraciones previas de HbA_{1c} y resultados de vigilancia de la glucosa en sangre por el propio paciente, frecuencia de hipoglucemia (<3.0 mM/L, <54 mg/100 mL), presencia de complicaciones específicas de la DM y la valoración del conocimiento del paciente sobre sus antecedentes de diabetes, ejercicio, nutrición y sueño. Las complicaciones de la diabetes afectan varios sistemas orgánicos, y es probable que un paciente tenga algunos, todos o ninguno de los síntomas relacionados con las complicaciones de la DM **(cap. 398)**. Además, debe buscarse la presencia de morbilidad concomitante (enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipidemia). Deben confirmarse los planes de embarazo de mujeres en edad reproductiva. La American Diabetes Association recomienda que toda mujer en edad fértil reciba asesoría sobre la importancia del control estricto de la glucemia (HbA_{1c} <6.5%) antes del embarazo.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Además de una exploración física completa, debe ponerse atención especial en aspectos relevantes de la DM, como el peso o el BMI, examen de la retina, presión sanguínea ortostática, exploración de los pies, pulsos periféricos y sitios de inyección de insulina. La presión sanguínea >130/80 mm Hg se considera hipertensión en pacientes diabéticos. Como la enfermedad periodontal es más frecuente en la DM, también deben examinarse los dientes y encías.

El examen anual de los pies debe 1) valorar el flujo sanguíneo, sensibilidad (sensación vibratoria [diapasón de 128 MHz en la base del primer dedo], capacidad para percibir el tacto con un monofilamento [monofilamento 5.07, 10-g], sensibilidad al pinchazo, prueba de reflejos del tobillo y cuidado de las uñas; 2) buscar deformidades del pie, como dedos en martillo o en garra y pie de Charcot, y 3) identificar los sitios de ulceración potencial. La ADA recomienda la detección anual de polineuropatía simétrica distal desde el momento del diagnóstico, y

detección anual de neuropatía autonómica 5 años después del diagnóstico de DM tipo 1 y al momento de diagnosticar la DM tipo 2. Esta prueba se dirige a detectar la pérdida de la sensibilidad protectora (LOPS, *loss of protective sensation*) causada por la neuropatía diabética **(cap. 398)**.

CLASIFICACIÓN DE LA DM EN UN INDIVIDUO

La etiología de la diabetes en un individuo con enfermedad de reciente inicio casi siempre puede asignarse con base en criterios clínicos. Las personas con DM tipo 1 tienden a tener las siguientes características: 1) inicio de la enfermedad antes de los 30 años; 2) complexión corporal delgada; 3) requerimiento de insulina como tratamiento inicial; 4) propensión a desarrollar cetoacidosis, y 5) mayor riesgo de otros trastornos autoinmunitarios, como enfermedad tiroidea autoinmunitaria, insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa, enfermedad celiaca y vitiligo. En contraste, los sujetos con DM tipo 2 a menudo tienen las características siguientes: 1) desarrollan la enfermedad después de los 30 años de edad; 2) casi siempre son obesos (80% tiene obesidad, pero los pacientes ancianos pueden ser delgados); 3) es probable que no necesiten insulina como tratamiento inicial, y 4) pueden tener trastornos relacionados, como resistencia a la insulina, hipertensión, enfermedad cardiovascular, dislipidemia o PCOS. En la DM tipo 2, la resistencia a la insulina a menudo se asocia con obesidad abdominal (a diferencia de la obesidad en cadera y muslos) e hipertrigliceridemia. Aunque la mayoría de las personas con diagnóstico de DM tipo 2 tiene edad avanzada, la edad al momento del diagnóstico va en descenso y existe un aumento notable entre los niños y adolescentes con sobrepeso. Algunos individuos con DM tipo 2 fenotípica se presentan con cetoacidosis diabética, pero carecen de marcadores autoinmunitarios y es probable que más tarde se traten con fármacos orales reductores de la glucosa, no con insulina (este cuadro clínico a menudo se refiere como *DM tipo 2 proclive a la cetosis*). Por otra parte, algunas personas (5-10%) con la apariencia fenotípica de DM tipo 2 no tienen deficiencia absoluta de insulina, pero tienen marcadores autoinmunitarios (autoanticuerpos contra GAD y otros ICA) sugestivos de DM tipo 1 (llamada *diabetes autoinmunitaria latente del adulto*). Estos individuos tienen mayor probabilidad de ser menores de 50 años, delgados y tener antecedente personal o familiar de otra enfermedad autoinmunitaria en comparación con los diabéticos tipo 2. Es mucho más probable que requieran insulina antes de 5 años. Las formas monogénicas de diabetes (revisadas antes) deben considerarse en individuos con diabetes de inicio en la infancia o en etapas tempranas de la edad adulta y en especial en aquellos diagnosticados en los primeros 6 meses de vida debe investigarse la presencia de un patrón autosómico de herencia de la diabetes, diabetes sin características típicas de diabetes tipo 1 o 2 e hiperglucemia estable leve en ayuno. Las pruebas genéticas deben considerarse en individuos que se sospecha tienen una forma monogénica de diabetes, lo que puede guiar la selección del tratamiento. A pesar de los avances recientes en la comprensión de la patogenia de la diabetes, aún es difícil clasificar a algunos pacientes de manera inequívoca. Los individuos que se desvían del perfil clínico de la DM tipo 1 y tipo 2, o que tienen otros defectos relacionados como sordera, enfermedad pancreática exocrina (DM tipo 3c) y otros trastornos endocrinos, deben clasificarse en consecuencia (cuadro 396-1).

PRUEBAS DE LABORATORIO

La valoración de laboratorio debe confirmar primero si el paciente cumple los criterios diagnósticos para DM (cuadro 396-2) y luego valorar el grado de control de la glucemia **(cap. 397)**. Además de las pruebas de laboratorio estándar, debe hacerse la detección de los trastornos relacionados con DM (p. ej., albuminuria, dislipidemia, disfunción tiroidea).

La clasificación del tipo de DM se facilita con los análisis de laboratorio. Las mediciones de insulina o péptido C en suero pueden ser útiles, pero siempre deben interpretarse en combinación con las concentraciones de glucosa en sangre. Una baja concentración de péptido C con incremento de las concentraciones de glucosa confirma que el paciente necesita insulina. Sin embargo, las concentraciones de péptido C son incapaces de diferenciar por completo entre las DM tipos 1 y 2, ya que muchos individuos con DM tipo 1 conservan cierta producción de péptido C. La medición de anticuerpos contra células del islote al momento del inicio de la enfermedad puede ser útil si no está claro el tipo de DM con base en las características descritas antes.

LECTURAS ADICIONALES

Atkinson MA *et al.*: Type 1 diabetes. Lancet 383:69, 2014.

Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 41:S13, 2018.

Dall TM *et al.*: The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: Diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. Diabetes Care 37:3172, 2014.

Fuchsberger C *et al.*: The genetic architecture of type 2 diabetes. Nature 536:41, 2016.

Hattersley AT, Patel KA: Precision diabetes: Learning from monogenic diabetes. Diabetologia 60:769, 2017.

Insel RA *et al.*: Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care 38:1964, 2015.

Selph S *et al.*: Screening for type 2 diabetes mellitus: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 162:765, 2015.

Skyler JS *et al.*: Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes 66:241, 2017.

397 Diabetes mellitus: control y tratamiento

Alvin C. Powers, Kevin D. Niswender, Michael R. Rickels

OBJETIVOS GENERALES

Los objetivos del tratamiento de la DM (*diabetes mellitus*) tipo 1 o 2 son: 1) eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia, 2) eliminar o reducir las complicaciones de microangiopatía o macroangiopatía a largo plazo **(cap. 398)** y 3) permitir al paciente un estilo de vida tan normal como sea posible. Para lograr estos objetivos, el médico debe identificar una meta de control glucémico en cada paciente, proporcionarle los recursos de educación y fármacos para lograr este nivel, y vigilar y tratar las complicaciones relacionadas con la DM. Los síntomas de la diabetes suelen resolverse cuando la glucosa plasmática es <11.1 mM/L (200 mg/100 mL), y por tanto la mayor parte del tratamiento de la enfermedad se centra en lograr el segundo y tercer objetivos. Este capítulo revisa primero el tratamiento constante de la diabetes en condiciones ambulatorias y luego discute el tratamiento de la hiperglucemia grave, así como el tratamiento de la diabetes en pacientes hospitalizados.

La atención del paciente con DM tipo 1 o 2 requiere un equipo interdisciplinario. Para el éxito de este equipo es fundamental la participación del paciente, de sus aportaciones y de su entusiasmo, todos ellos esenciales para un tratamiento óptimo de la diabetes. Los miembros del equipo de salud incluyen el médico de atención primaria, el endocrinólogo o diabetólogo, o ambos, un educador en diabetes certificado, un especialista en nutrición y un psicólogo. Además, cuando surgen complicaciones de la DM, es esencial la colaboración de subespecialistas con experiencia en las complicaciones relacionadas con diabetes mellitus (lo que incluye oftalmólogos, neurólogos, podiatras, nefrólogos, cirujanos de trasplante, cardiólogos y cirujanos cardiovasculares).

ASPECTOS DE LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LA DIABETES

Los diferentes enfoques de la atención de la diabetes a veces reciben diferentes denominaciones, como insulinoterapia intensiva, control glucémico intensivo y "control estricto". Sin embargo, en este capítulo y en otras fuentes se utiliza el término *atención integral de la diabetes* para resaltar el hecho de que el tratamiento óptimo de la enfermedad implica algo más que el control de la glucosa plasmática y los medicamentos. Aunque el control de la glucemia es fundamental en el tratamiento ideal de la diabetes, la atención integral en la DM tipo 1 o 2 debe detectar y tratar las complicaciones específicas de la enfermedad **(cap. 398)** y modificar los factores de riesgo de las enfermedades asociadas a la DM. Los elementos clave de la atención integral de la diabetes se resumen en el **cuadro 397-1**. La morbilidad y la mortalidad por diabetes mellitus puede reducirse en gran medida con la vigilancia oportuna y consistente, lo que incluye la detección, prevención y tratamiento de las complicaciones relacionadas con la DM (cuadro 397-1 y **cap. 398**). Tales procedimientos de detección están indicados para todos los individuos con DM, pero muchos pacientes con diabetes no reciben una atención amplia para ésta. Además de los aspectos físi-

CUADRO 397-1 Guías para la atención médica continua e integral de pacientes con diabetes

- Control glucémico óptimo y tratamiento individualizado
- Autovigilancia de la glucemia (con frecuencia individualizada)
- Pruebas de HbA_{1c} (2-4 veces al año)
- Tratamiento del estilo de vida en la atención de la diabetes, lo que incluye:
  - Capacitación y apoyo para tratamiento de la diabetes por el propio paciente
  - Terapia nutricional
  - Actividad física
  - Atención psicosocial, lo que incluye valoración de depresión y ansiedad
- Detección, prevención o tratamiento de las complicaciones relacionadas con la diabetes, lo que incluye:
  - Examen ocular (cada 1 o 2 años, cap. 398)
  - Examen de los pies (1-2 veces/año por parte del médico, diario por parte del paciente; cap. 398)
  - Detección de nefropatía diabética (anual, cap. 398)
  - Pruebas para nefropatía relacionada con diabetes (anual; cap. 398)
- Tratamiento de las enfermedades relevantes para la diabetes, lo que incluye:
  - Medición de la presión sanguínea (trimestral, cap. 398)
  - Perfil de lípidos (anual, cap. 398)
  - Considera tratamiento antiplaquetario (cap. 398)
  - Inmunizaciones para influenza, neumococos y hepatitis B (cap. 4)

HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

cos de la DM pueden tener también un impacto en la asistencia de esta enfermedad otros de tipo social, familiar, económico, cultural y laboral. Los objetivos del tratamiento para pacientes con diabetes, resumidos en el cuadro 397-2 deben de ser personalizados. La prevención y el tratamiento de la hipoglucemia clinicamente significativa (<3.0 mM/L o 54 mg/100 mL), se revisa en el capítulo 399. La International Diabetes Federation (IDF), después de aceptar que los recursos disponibles para la enfermedad varían ampliamente en todo el mundo, ha publicado directrices para la atención sistemática (una base de servicios perfectamente desarrollada y con sistemas de financiamiento asistencial, consumen una porción importante del presupuesto nacional); atención mínima (situaciones asistenciales en que son muy escasos los recursos), y atención integral (situaciones asistenciales en que se cuenta con recursos considerables). El presente capítulo brinda orientación respecto al nivel integral de asistencia para los diabéticos.

TRATAMIENTO DEL ESTILO DE VIDA EN LA ATENCIÓN DE LA DIABETES

Los pacientes con DM tipo 1 o 2 deben recibir educación sobre nutrición, ejercicio, apoyo psicosocial y cuidados de la diabetes durante su enfermedad, así como de los medicamentos hipoglucemiantes. La *American Diabetes Association* (ADA) utiliza el término "tratamiento del estilo de vida" para hacer referencia a aspectos de la atención de la diabetes lo que incluye: 1) capacitación sobre la diabetes y apoyo para el tratamiento de la diabetes por el propio paciente; 2) tratamiento nutricional, y 3) tratamiento psicosocial. Además de mejorar el cumplimiento, la educación del paciente permite a los diabéticos asumir mayores cuotas de responsabilidad en su autocuidado. La educación del paciente debe concebirse como un proceso continuado en el tiempo con visitas regulares de refuerzo, y no como algo que termina después de una o dos consultas con una enfermera educadora o un especialista en nutrición. El DSME y el DSMS son maneras de mejorar el conocimiento, habilidades y capacidades del paciente necesarias para el autocontrol de la enfermedad, y deben hacer énfasis en los aspectos psicosociales y el bienestar emocional. El control de la glucemia mejora gracias al contacto frecuente entre la persona y el grupo encargado del tratamiento de la enfermedad (p. ej., medios electrónicos y teléfono).

CUADRO 397-2 Objetivos terapéuticos en adultos con diabetes[a]

ÍNDICE	OBJETIVO
Control de la glucemia[b]	
HbA_{1c}	<7.0%[c]
Glucosa plasmática capilar en fase preprandial	4.4-7.2 mM/L (80-130 mg/100 mL)
Glucosa plasmática capilar en fase posprandial (pico)[d]	<10.0 mM/L (<180 mg/100 mL)
Presión arterial	<140/90 mm Hg[e]

[a] Como recomienda la American Diabetes Association; es importante individualizar objetivos para cada paciente (consultar el texto), pues dichos objetivos pueden ser diferentes en algunas poblaciones de enfermos. [b] HbA_{1c} es el objetivo primario. [c] Prueba basada en el *Diabetes Control and Complications Trial*. [d] 1-2 h después de iniciar una comida. [e] La ADA también recomienda la individualización de los objetivos de la glucemia tomando en consideración otras enfermedades asociadas y efectos secundarios del tratamiento. El objetivo <130/80 mm Hg puede ser adecuado para las personas más jóvenes con factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular.

HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

Fuente: Adaptado de la American Diabetes Association: Diabetes Care 41(Suppl 1):S86, 2018.

CUADRO 397-3 Recomendaciones nutricionales para adultos con diabetes o prediabetes[a]

Guías dietéticas generales
- Hortalizas, frutas, granos enteros, leguminosas, lácteos con bajo contenido de grasa, ricos en fibra, con bajo contenido glucémico.

Grasa en la dieta (se desconoce el % óptimo de la dieta, debe ser individualizado)
- Dieta estilo Mediterráneo, rica en ácidos grasos monoinsaturados.
- Consumo mínimo de grasa *trans*.

Carbohidratos en la dieta (se desconoce el % óptimo de la dieta, debe ser individualizado)
- Vigilar el consumo de carbohidratos respecto a las calorías.
- Pueden consumirse alimentos que contengan sacarosa, con ajustes en la dosis de insulina, pero debe minimizarse su ingestión.
- Calcular gramos de carbohidratos en la dieta (DM tipo 1).
- Usar el índice glucémico para predecir cómo el consumo de un alimento particular puede afectar la glucemia.
- Es preferible la fructosa sobre la sacarosa.

Proteína en la dieta (se desconoce el % de la dieta, debe ser individualizado)

Otros componentes
- Puede ser de utilidad el uso de edulcorantes con bajo contenido calórico y sin valor nutricional.
- No se recomiendan suplementos habituales de vitaminas, antioxidantes u oligoelementos.
- Se recomienda que el consumo de sodio sea similar al de la población general.

[a] Véase el texto respecto a las diferencias para pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Fuente: Adaptado de American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1): S14, 2014 con modificaciones de American Diabetes Association: Diabetes Care 41(Suppl 1):S36, 2018.

Educación y apoyo para el tratamiento de la diabetes por el propio paciente El educador en diabetes es un profesional de la salud (enfermera, dietista o farmacéutico) con cualidades especializadas en educación de pacientes, certificado en educación en diabetes (p. ej., de la American Association of Diabetes Educators). Entre los temas importantes para la asistencia óptima de la diabetes se encuentran autovigilancia de la glucemia (SMBG, *self-monitoring of blood glucose*), vigilancia de las cetonas urinarias (DM tipo 1), administración de insulina, guías de referencia para el tratamiento de la diabetes durante enfermedades concurrentes, tratamiento y prevención de la hipoglucemia (cap. 399), cuidado de los pies y la piel, asistencia de la diabetes antes del ejercicio, durante éste y una vez terminado, y actividades que modifican los factores de riesgo. El objetivo es proporcionar educación individualizada y centrada en el paciente.

Nutrición El *tratamiento nutricional médico* (MNT, *medical nutrition therapy*) es un término empleado por la ADA para describir la coordinación óptima del consumo calórico con otros aspectos del tratamiento de la diabetes (insulina, ejercicio, pérdida de peso). La prevención primaria en el MNT se orienta a evitar o retrasar el inicio de DM tipo 2 en sujetos de alto riesgo (obesos o con prediabetes), al alentar la pérdida de peso. El tratamiento médico de la obesidad es un terreno en evolución rápida y se expone en el capítulo 395. Las medidas de prevención secundaria del MNT se orientan a mejorar el control de la glucemia. Las medidas de prevención terciaria se dirigen a tratar las complicaciones propias de la diabetes (enfermedad cardiovascular [CVD, *cardiovascular disease*], nefropatía). Aunque las recomendaciones para los tres tipos de MNT se superponen, en este capítulo se subrayan las medidas del MNT para la prevención secundaria. En pacientes elegibles se deben considerar algunos métodos farmacológicos que faciliten la pérdida de peso y la cirugía bariátrica (caps. 394 y 395).

En términos generales, el componente del MNT óptimo es similar para individuos con DM tipo 1 o 2 y es similar al de los individuos de la población general con nutrición de alta calidad, densa en nutrientes, sin una composición específica (dieta mediterránea, dietas para disminuir la hipertensión, etc.; cuadro 397-3). Históricamente, la nutrición ha impuesto dietas restrictivas y complicadas al paciente. Las costumbres actuales han cambiado en gran medida, aunque muchos pacientes y profesionales sanitarios siguen viendo a la dieta diabética como monolítica y estática. No hay

una dieta específica para individuos con diabetes de la misma forma en que no existe una dieta que sea útil para todos. Por ejemplo, el MNT actual incluye alimentos con sacarosa y trata de modificar otros factores de riesgo como hiperlipidemia e hipertensión. El *índice glucémico* es un estimado del incremento posprandial de la glucemia cuando la persona consume una cantidad precisa de glucosa. El consumo de alimentos con bajo índice glucémico al parecer disminuye las oscilaciones posprandiales de la glucemia y mejora el control de la misma

El objetivo del MNT en el diabético tipo 1 es coordinar y acompañar el aporte calórico, tanto en el tiempo como en la cantidad, con la dosis apropiada de insulina. El MNT y la SMBG se deben integrar en la DM tipo 1 para definir el régimen óptimo de insulina. La ADA alienta a los enfermos y a quienes los cuidan a utilizar el recuento de carbohidratos para calcular el contenido de nutrientes de una comida o un bocadillo. Con base en el estimado del contenido de carbohidratos de una comida, hecho por el propio paciente, por empleo de la proporción de insulina/carbohidratos, se calcula la dosis de la hormona para administrar en forma directa, correspondiente a una comida o un bocadillo. El MNT debe ser lo suficientemente flexible para permitir el ejercicio, y la pauta de insulina debe permitir desviaciones en el aporte calórico. Un componente importante del MNT en la DM tipo 1 es reducir al mínimo el aumento de peso que a menudo se asocia al tratamiento intensivo.

Los objetivos del MNT en la DM tipo 2 deben enfocarse en la pérdida de peso y abordar la prevalencia mucho mayor de factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión, dislipidemia, obesidad) y de enfermedad en esta población. La mayoría de estos individuos es obesa, y se sigue aconsejando encarecidamente la pérdida de peso. Las dietas hipocalóricas y la pérdida discreta de peso (5-7%) con frecuencia provocan un descenso rápido e impresionante de la glucosa en individuos con DM tipo 2 de inicio reciente. El MNT en la DM tipo 2 debe hacer énfasis en reducción discreta de las calorías y aumento de la actividad física. La pérdida de peso y ejercicio mejoran la resistencia a la insulina.

El ayuno por motivos religiosos, por ejemplo, durante el Ramadán, representa un reto para individuos con diabetes, en especial para aquellos que consumen hipoglucemiantes. Bajo las guías publicadas por la IDF sobre el ayuno, los individuos se estratificaron con base en el riesgo como aquellos que pueden realizar ayuno con seguridad con valoración y supervisión médica y aquellos en quienes no se recomienda el ayuno.

Ejercicio Éste tiene múltiples beneficios, entre ellos disminución del riesgo cardiovascular y de la presión arterial, conservación de la masa muscular, reducción de la grasa corporal y pérdida de peso. Tanto en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2, el ejercicio también es útil para disminuir la glucosa plasmática (durante el ejercicio y después de él) y aumentar la sensibilidad a la insulina. En los pacientes con diabetes, la ADA recomienda cada semana 150 min (distribuidos como mínimo en 3 días) de ejercicios aeróbicos sin pausas mayores de 2 días. Se recomiendan los ejercicios de resistencia, flexibilidad y equilibrio, así como disminuir las conductas sedentarias a lo largo del día.

A pesar de los beneficios que produce, el ejercicio plantea desafíos a los individuos que experimentan DM porque carecen de los mecanismos glucorreguladores normales (la insulina disminuye y el glucagón aumenta durante el ejercicio). El músculo esquelético es un lugar importante de consumo de combustible metabólico en reposo, y con el aumento de la actividad muscular durante el ejercicio aerobio enérgico las necesidades de combustible aumentan mucho. Los individuos con diabetes tipo 1 son propensos tanto a la hiperglucemia como a la hipoglucemia durante el ejercicio, dependiendo de las concentraciones de glucosa plasmática previas al ejercicio, las concentraciones de insulina circulante y el nivel de catecolaminas inducido por el ejercicio. Si el valor de insulina es demasiado bajo, el incremento de las catecolaminas puede aumentar de manera excesiva la glucosa plasmática, promover la formación de cetonas y, posiblemente, provocar cetoacidosis. Por el contrario, cuando las concentraciones de insulina circulante son excesivas, esta hiperinsulinemia relativa puede disminuir la producción hepática de glucosa (reducir la glucogenólisis, disminuir la gluconeogénesis) y aumentar la entrada de glucosa en el músculo, provocando hipoglucemia.

Para evitar la hiperglucemia o la hipoglucemia que ocurre después de ejercicio, las personas con DM tipo 1 deben: 1) cuantificar su glucemia antes del ejercicio, durante el mismo y después de realizado; 2) diferir la práctica de ejercicio si la glucemia es >14 mM/L (250 mg/100 mL) y aparecen cetonas; 3) si la glucemia es <5.6 mM/L (100 mg/100 mL), se ingieren carbohidratos antes del ejercicio; 4) vigilar la concentración de glucosa en sangre durante el ejercicio e ingerir carbohidratos para evitar la hipoglucemia; 5) disminuir las dosis de insulina (con base en la experiencia previa) previo al ejercicio y después de éste e inyectarse insulina en una zona que no sea ejercitada, y 6) aprender a conocer las respuestas individuales de la glucosa a los diferentes tipos de ejercicio. En la DM tipo 2 las hipoglucemias relacionadas con el ejercicio son menos frecuentes, pero pueden suceder tanto en sujetos tratados con insulina como en los que reciben secretagogos de insulina. La retinopatía proliferativa no tratada es una contraindicación relativa del ejercicio vigoroso, puesto que podrían producirse hemorragia hacia el cuerpo vítreo y desprendimiento de retina (cap. 398).

Aspectos psicosociales Como el individuo con DM puede enfrentar desafíos que afectan muchos aspectos de la vida diaria, la valoración y terapéutica psicosociales son una parte crucial de la atención integral para la diabetes. El paciente debe considerarse a sí mismo como un miembro esencial del equipo para atención de la diabetes y no como alguien atendido por el equipo terapéutico. Incluso con un esfuerzo considerable, la normoglucemia puede ser un objetivo elusivo, y es probable que las soluciones a la agravación del control glucémico no sean fáciles de identificar. La depresión, ansiedad o "angustia por diabetes", es definida por la ADA como "... las reacciones psicológicas negativas relacionadas con la carga emocional... debe reconocerse que tener que lidiar con una enfermedad crónica como la diabetes podría requerir atención por un especialista en salud mental". El estrés emocional puede inducir un cambio en el comportamiento, de manera que las personas ya no cumplen con el régimen dietético, de ejercicio o terapéutico. El individuo con DM debe aceptar que puede desarrollar complicaciones. Los trastornos de la alimentación, como la ingestión compulsiva, la bulimia y la anorexia nerviosa parecen más frecuentes en personas con DM tipo 1 o tipo 2.

VIGILANCIA DEL GRADO DE CONTROL DE LA GLUCEMIA

La vigilancia óptima del control glucémico involucra la medición de las concentraciones de glucosa plasmática por el propio paciente y la valoración del control a largo plazo por personal sanitario que pertenezca al equipo para el tratamiento de la diabetes (medición de las concentraciones de hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] y revisión de la SMBG del paciente). Tales determinaciones son complementarias: las llevadas a cabo por el paciente proporcionan una panorámica del control glucémico a corto plazo, mientras que la HbA_{1c} refleja el control promedio de la glucemia a lo largo de los 2 a 3 meses previos.

Autovigilancia de la glucemia Ésta es la norma de la atención de la diabetes y permite al paciente controlar su glucemia en cualquier momento. En la SMBG basta una gota de sangre y una reacción enzimática fácil de detectar para cuantificar la glucosa plasmática capilar. Muchos dispositivos de determinación automática de la glucosa pueden cuantificar este carbohidrato de manera rápida y precisa (calibrado para generar una cifra de glucosa plasmática a pesar de que se cuantifique la glucemia), en pequeñas cantidades de sangre (3 a 10 μL) obtenida de la punción de la yema del dedo; otros sitios de obtención de sangre (p. ej., antebrazo) son menos fiables. Al combinar las mediciones de glucosa con dieta y ejercicio y cambios en los fármacos, el equipo de tratamiento de la diabetes y el paciente, mejoran el programa terapéutico.

Se debe individualizar la frecuencia de la SMBG adaptándola a los objetivos del tratamiento. Los individuos con DM tipo 1 o individuos con DM tipo 2 que reciben varias inyecciones de insulina por día deben realizar medición sistemática de sus concentraciones de glucosa tres o más veces al día (algunos recomiendan mediciones más de 10 veces al día) para valorar y elegir la dosis de insulina de acción corta con los alimentos y para modificar las dosis de insulina de acción prolongada. La mayoría de los diabéticos tipo 2 requiere determinaciones menos frecuentes, aunque no se ha determinado con precisión la frecuencia óptima de autovigilancia. Los diabéticos tipo 2 quienes se están administrando insulina deben utilizar SBMG con frecuencia en comparación de los que están ingiriendo otros fármacos. En la DM tipo 2 que se trata con fármacos orales se realiza autovigilancia como método para valorar la eficacia de su medicación, dieta y ejercicio. Como los valores de glucosa plasmática varían menos en estos sujetos, puede bastar una o menos determinaciones por día. Es importante hacer casi todas las cuantificaciones en personas con uno u otro tipo de diabetes antes de una comida, y complementarlas con las cuantificaciones posprandiales, a fin de obtener los objetivos de glucemia posprandial (cuadro 397-2).

Los dispositivos para la monitorización continua de la glucemia (CGM, *continuous blood glucose monitoring*) no sustituyen la necesidad de las cuantificaciones usuales de la glucemia y es preciso calibrarlos con la SMBG. La tecnología mencionada en evolución rápida obliga a contar con enorme experiencia por parte del grupo asistencial de la diabetes y el paciente. Los sistemas CGM actuales cuantifican a la glucosa en el líquido intersticial, que está en equilibrio con la glucemia plasmática. Estos dispositivos pro-

porcionan información útil a corto plazo sobre los patrones de cambios en la glucosa y mejoran la capacidad de detectar episodios de hipoglucemia. Las alertas y alarmas (vibración, sonidos) pueden notificar al paciente si su glucosa se ha incrementado o disminuido con rapidez o si es de esperarse que se rebase el umbral para hiperglucemia o hipoglucemia. La experiencia clínica con estos dispositivos en DM tipo 1 está incrementándose con rapidez, en especial en individuos que no han logrado su glucemia ideal, aquellos con hipoglucemia no detectada con el fin de disminuir la frecuencia de cuadros de hipoglucemia grave (en especial la hipoglucemia nocturna) y aquellos que desean una retroalimentación más frecuente de la glucemia. La combinación de dispositivos de administración de insulina (que se revisan más adelante) y la monitorización continua de la glucosa en sangre a la fecha son un sistema abierto, lo que significa que el paciente debe ajustar el dispositivo de administración de insulina, pero los sistemas de asa cerrada (algoritmos que ajustan automáticamente la velocidad de administración de insulina por el dispositivo) podrán utilizarse en breve en la práctica clínica; la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó en fecha reciente un sistema que ajusta la tasa basal de dosificación de insulina.

Valoración del control de la glucemia a largo plazo La determinación de la glucohemoglobina (HbA_{1c}) es el método habitual de valoración del control glucémico a largo plazo. Cuando la glucosa plasmática está elevada de manera sistemática, aumenta la glucosilación no enzimática de la hemoglobina; tal alteración refleja la historia de la glucemia en los 2 o 3 meses previos, porque la supervivencia media de los hematíes es de 120 días (la glucemia del mes previo contribuye con sólo 50% al valor de HbA_{1c}). La medición de HbA_{1c} en el "punto o estación de enfermería" permite una retroalimentación más rápida y puede ser útil para ajustar el tratamiento.

La HbA_{1c} debe medirse en todos los diabéticos durante su valoración inicial y como parte de la atención integral. Como predictor fundamental de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, la HbA_{1c} debería reflejar, hasta cierto punto, las mediciones a corto plazo de la SMBG. Las dos determinaciones son complementarias, porque las enfermedades intercurrentes pueden afectar las determinaciones de la autovigilancia pero no la HbA_{1c}. De manera similar, la hiperglucemia posprandial y nocturna puede no ser detectada por la SMBG de la glucosa plasmática capilar en ayunas y preprandial, pero se reflejará en la HbA_{1c}. Las tasas de HbA_{1c} son un "promedio" y por tanto no detectan la variabilidad de la glucemia en la forma en que lo realizan SMBG y CGM. En estudios estandarizados, el valor de la HbA_{1c} se aproxima a los siguientes valores de la glucosa plasmática: una HbA_{1c} de 6% equivale a 7.0 mM/L (126 mg/100 mL); una de 7%, a 8.6 mM/L (154 mg/100 mL); de 8%, a 10.2 mM/L (183 mg/100 mL); de 9%, a 11.8 mM/L (212 mg/100 mL); de 10%, a 13.4 mM/L (240 mg/100 mL); de 11%, a 14.9 mM/L (269 mg/100 mL), y de 12%, a 16.5 mM/L (298 mg/100 mL). Sin embargo, hay variabilidad interindividual en la relación de HbA_{1c} con la mediana de concentraciones de glucosa; en estadounidenses de raza negra la HbA_{1c} es en promedio 0.4% más elevada en comparación con los caucásicos para la misma concentración de glucosa. Trastornos que modifican los parámetros normales de los eritrocitos como las hemoglobinopatías, anemias, reticulocitosis, transfusiones y uremia pueden alterar los resultados de HbA_{1c}. Para los pacientes que logran la concentración ideal de glucosa, la ADA recomienda medir la HbA_{1C} dos veces al año. Se justifican las determinaciones más frecuentes (cada 3 meses) cuando el control de la glucemia no es el adecuado o cuando ha cambiado el tratamiento. Ya se establecieron estándares de laboratorio para la prueba de HbA_{1c} y deben correlacionarse con la prueba de referencia del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). El grado de glucosilación de otras proteínas, como la albúmina o bien, las mediciones de 1,5-anhidro glucitol pueden utilizarse como indicadores alternativos del control glucémico cuando es imprecisa la cifra de HbA_{1c}. La prueba de fructosamina (cuantifica la albúmina glucosilada) refleja el estado glucémico de las 2 semanas previas.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA DIABETES

La atención integral de la DM tipos 1 y 2 requiere mucha atención en la nutrición, ejercicio y vigilancia del control glucémico, pero por lo general también incluye fármaco(s) reductores de la glucemia. Este capítulo describe las clases de esos fármacos, pero no todos los medicamentos para reducir la glucosa disponibles en todo el mundo. El primer paso es elegir un objetivo glucémico individualizado para el paciente.

ESTABLECIMIENTO DEL NIVEL DE CONTROL GLUCÉMICO DESEADO

Como las complicaciones de la DM se relacionan con el control de la glucemia, el objetivo deseable es lograr la normoglucemia o una glucemia cercana a la normal, pero para la mayoría de los pacientes es difícil de alcanzar. La normalización o casi normalización de la glucosa plasmática por periodos prolongados es difícil en extremo, como lo demuestran el DCCT y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Sin importar el nivel de hiperglucemia, la mejoría en el nivel de hiperglucemia mejora el riesgo de complicaciones específicas relacionadas con diabetes, sobre todo las complicaciones microvasculares (cap. 398).

El objetivo de control glucémico (reflejado por la HbA_{1c}) se debe individualizar, y el clínico debe establecer las metas del tratamiento junto con el paciente después de considerar varios aspectos médicos, sociales y del estilo de vida. La ADA llama a esto una *estrategia centrada en el paciente*, y otras organizaciones como la IDF y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) también sugieren un control glucémico individualizado. Factores importantes a considerar incluyen la edad del paciente y su capacidad para comprender e implementar regímenes terapéuticos complejos, presencia y gravedad de complicaciones de diabetes, enfermedad cardiovascular conocida, capacidad de reconocer síntomas de hipoglucemia, presencia de enfermedades asociadas u otros tratamientos que podrían afectar la supervivencia en respuesta al tratamiento, estilo de vida, ocupación (p. ej., posibles consecuencias de experimentar hipoglucemia durante el trabajo) y nivel de apoyo disponible por familiares y amigos).

En general, la ADA sugiere que el objetivo glucémico es alcanzar HbA_{1c} lo más cercana a lo normal como sea posible, reduciendo el riesgo de hipoglucemia significativa. En la mayor parte de los pacientes la cifra ideal de HbA_{1c} debe ser <7% (cuadro 397-2), y para algunos con un objetivo más estricto ≤6.5%. Con la implementación moderna del tratamiento intensivo con insulina para individuos con DM tipo 1, las concentraciones de HbA_{1c} ya no tienen relación inversa con la frecuencia y gravedad de la hipoglucemia que se observó en el estudio DCCT; no obstante, aún sería apropiado establecer una cifra ideal más elevada de HbA_{1c} en <7.5 u 8% para pacientes con trastornos para la detección de la hipoglucemia. Una cifra ideal más elevada de HbA_{1c} podría ser apropiada para individuos muy pequeños o de edad muy avanzada, aquellos con esperanza de vida limitada o con enfermedades asociadas. Por ejemplo, un objetivo apropiado de HbA_{1c} en ancianos con múltiples enfermedades crónicas y dificultad para las actividades de la vida diaria sería 8.0 u 8.5%.

El control más estricto de la glucemia (HbA_{1c} ≤6%) no es provechoso, y puede ser nocivo, para los pacientes con DM tipo 2 y riesgo alto de CVD. Grandes estudios clínicos (UKPDC, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* [ACCORD], *Action in Diabetes and Vascular Disease; Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* [ADVANVE], *Veterans Affairs Diabetes Trial* [VADT], **cap. 398**) han examinado el control de la glucemia en personas con DM tipo 2 y riesgo bajo de CVD, riesgo alto de CVD o con CVD establecida, y encontraron que el control más intenso de la glucemia no es provechoso y en algunas poblaciones de pacientes puede tener un impacto negativo en algunos resultados. Estos resultados divergentes subrayan la necesidad de objetivos glucémicos personalizados con base en los siguientes lineamientos generales: 1) en la etapa temprana de la evolución de la DM tipo 2, cuando el riesgo de CVD es menor, es probable que el control más estricto de la glucemia mejore el resultado cardiovascular, pero este beneficio se obtiene más de una década después del periodo de control glucémico mejorado; 2) el control glucémico intenso en personas con CVD establecida o riesgo alto de CVD no aporta ventajas, y puede ser nocivo, luego de un seguimiento de 3 a 5 años; un objetivo de HbA_{1c} <7.0% no es apropiado para esta población; 3) debe evitarse la hipoglucemia en poblaciones con riesgo tan alto (ancianos, CVD), y 4) el mejor control de la glucemia reduce las complicaciones microvasculares de la diabetes **(cap. 398)**, incluso si no mejora las complicaciones macrovasculares, como la CVD.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Generalidades En el cuadro 397-2 se resumen las recomendaciones de la ADA en cuanto a las metas de glucemia en ayunas y al acostarse y de HbA_{1c}. El objetivo es diseñar y poner en marcha pautas de tratamientos con insulina que imiten su secreción fisiológica. Como los individuos con diabetes mellitus tipo 1 carecen de manera parcial o completa de producción endógena de dicha hormona, es esencial la administración de insulina basal para regular el desdoblamiento de glucógeno, la gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis (el ajuste fino del metabolismo hepático y adiposo). De manera similar, el tratamiento sustitutivo con insulina posprandial debe ser adecuado para la ingestión de carbohidratos y promover un empleo y almacenamiento normales de la glucosa.

Tratamiento intensivo Éste tiene como finalidad lograr la euglucemia o una glucemia casi normal. Este criterio requiere múltiples recursos, entre ellos educación profunda y sostenida del paciente, registro preciso de las cuantificaciones de la glucosa plasmática y la alimentación del indi-

viduo y régimen de insulina variable que equipare la ingestión de glucosa con la dosis de insulina. Los regímenes con insulina incluyen aquellos con múltiples componentes de ésta, varias inyecciones al día o infusión subcutánea continua de insulina (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*), cada una de las cuales se revisa más adelante.

Los beneficios del tratamiento intensivo con insulina y el mejor control glucémico incluyen reducción en las complicaciones metabólicas agudas y microvasculares de la diabetes mellitus. Desde el punto de vista psicológico, el paciente experimenta un mayor control sobre su DM y a menudo nota un aumento de su sensación de bienestar, una mayor flexibilidad en el horario y composición de las comidas, y la capacidad de modificar la dosis de insulina con el ejercicio. Además, el tratamiento intensivo de la diabetes previo y durante el embarazo, disminuye el riesgo de malformaciones fetales y de morbilidad. En pacientes con DM tipo 1 recién diagnosticada se recomienda encarecidamente el tratamiento intensivo porque puede prolongar el periodo de producción de péptido C, lo que suele redundar en un mejor control glucémico y reducción en el riesgo de hipoglucemia grave. Aunque los beneficios del tratamiento intensivo son impresionantes, su costo personal y económico es considerable y no es adecuado en todos los individuos.

Preparaciones de insulina Hoy los preparados de insulina son producidos por tecnología de DNA recombinante y su secuencia de aminoácidos es la de la insulina humana o sus variantes. En Estados Unidos, la mayor parte de la insulina se formula como U-100 (100 U/mL); la insulina de acción corta se prepara como U-200 (200 U/mL; insulina lispro) y la insulina de acción prolongada como U-300 (300 U/mL; insulina glargina) que tiene como objeto limitar el volumen inyectado en pacientes con altos requerimientos de insulina. También se encuentra disponible la insulina regular en fórmula de U-500 (500 unidades/mL) y en ocasiones es útil en pacientes con resistencia grave a la insulina. La insulina humana se ha formulado con farmacocinética distintiva (insulina regular e insulina neutra protamina de Hagedorn [NPH] que poseen la secuencia original de aminoácidos de la insulina) o insulina modificada genéticamente para modificar su absorción e incrementar la acción de la insulina. Las insulinas se clasifican en hormonas de acción corta o de acción larga **(cuadro 397-4)**. Por ejemplo, una preparación de insulina de acción corta, la insulina lispro, es un análogo de insulina en el que los aminoácidos 28 y 29 (lisina y prolina) en la insulina de las cadenas B están invertidos por tecnología de DNA recombinante. Otros análogos de la insulina modificados genéticamente y con propiedades semejantes a las de la lispro son la insulina aspart y la insulina glulisina. Ha sido aprobada una versión biosimilar de la insulina lispro. Los tres análogos tienen plena actividad biológica pero menor tendencia a la autoagregación, con lo cual su absorción e inicio de acción son más rápidos y la duración de ésta es más corta. Tales características son en especial ventajosas para la capacitación en la inyección de insulina y para la acción cuando la glucemia se eleve después de las comidas. La duración de acción más breve parece asociarse con disminución en el número de episodios de hipoglucemia principalmente porque la disminución de la acción de la insulina corresponde con la disminución de la glucosa plasmática después de los alimentos. De esta forma, se prefiere el uso de las insulinas aspártica, lispro o glulisina sobre la insulina regular para su administración en el periodo posprandial. La insulina glargina es una insulina humana biosintética de acción prolongada que difiere de la insulina normal por la sustitución de una asparagina con una glicina en el aminoácido 21 y se añaden dos residuos de arginina al extremo carboxilo de la cadena B, lo que da origen a la formación de microprecipitados con un pH fisiológico en el tejido subcutáneo. Cuando se compara con la insulina NPH, el comienzo de la acción de la insulina glargina es más tardío, la duración de la acción más prolongada (casi 24 h) y se presenta un pico menos pronunciado. Se ha reportado que la insulina glargina ocasiona una menor incidencia de hipoglucemia, en especial por la noche, cuando se comparaba con NPH. Está disponible una versión biosimilar. La insulina detemir posee una cadena lateral de ácidos grasos que prolongan su acción al lentificar su absorción y su catabolismo. En ocasiones se necesitan dos inyecciones al día de insulina glargina o detemir para proporcionar cobertura por 24 h. A causa de la modificación y extensión del extremo carboxilo terminal en la cadena B, la insulina degludec forma multihexámeros en el tejido subcutáneo y se une a la albúmina, prolongando su duración de acción (>42 h); proporciona un control glucémico similar al de la insulina glargina, pero con menor frecuencia de hipoglucemia nocturna y grave.

CUADRO 397-4 Propiedades de las preparaciones de insulina[a]

PREPARADO	CRONOLOGÍA DE ACCIÓN		
	INICIO, h	EFECTO MÁXIMO (PICO), h	DURACIÓN EFECTIVA, h
De acción corta[b]			
Aspart	<0.25	0.5-1.5	2-4
Glulisina	<0.25	0.5-1.5	2-4
Lispro[f]	<0.25	0.5-1.5	2-4
Simple (Regular)[g]	0.5-1.0	2-3	3-6
Insulina humana inhalada	0.5-1.0	2-3	3
De acción larga[g]			
Degludec	1-9	—[c]	42[d]
Detemir	1-4	—[c]	12-24[d]
Glargina[f]	2-4	—[c]	20-24
NPH	2-4	4-10	10-16
Ejemplos de combinaciones de insulina[e]			
El esquema 75/25 incluye 75% de lispro protamina y 25% de lispro	<0.25	Dual[f]	10-16
El esquema 70/30 incluye 70% de aspart protamina y 30% de aspart	<0.25	Dual[f]	15-18
El esquema 50/50 incluye 50% de lispro protamina con 50% de lispro	<0.25	Dual[f]	10-16
El esquema 70/30 incluye 70% de NPH y 30% de insulina simple	0.5-1	Dual[f]	10-16
Combinación de insulina de acción prolongada y agonistas de los receptores GLP-1	Véase el texto		

[a] Las preparaciones de insulina inyectable (con excepción de la preparación inhalada) se encuentran disponibles en Estados Unidos; otras se encuentran disponibles en el Reino Unido y Europa. [b] Las preparaciones de niacinamida tienen un inicio de acción y término de acción más breves. [c] Las insulinas degludec, detemir y glargina tienen poca actividad máxima. [d] La duración depende de la dosis. [e] Existen otras combinaciones de insulina. [f] Doble; dos picos, uno en 2-3 h y el segundo varias horas después. [g] También disponible en concentraciones >U-100.

Los requerimientos basales de insulina se proporcionan con preparaciones de insulina de acción prolongada (insulina NPH, insulina glargina, insulina detemir o insulina degludec). Por lo común se les administra junto con una insulina de acción corta, en un intento de simular la liberación fisiológica de la hormona con los alimentos. Muy a menudo se mezclan las insulinas NPH y la de acción corta, pero tal combinación quizá modifique el perfil de absorción de la insulina (en particular las preparaciones de acción corta). Por ejemplo, la absorción de lispro se retrasa si se mezcla con NPH. La alteración en la absorción de insulina cuando el paciente mezcla diferentes presentaciones de ella no debe desalentar a la mezcla de estas hormonas. Sin embargo, deben seguirse los siguientes lineamientos: 1) mezclar las diferentes preparaciones de insulina en la jeringa inmediatamente antes de su inyección (inyectar en los 2 min siguientes a la creación de la mezcla); 2) no almacenar la insulina en forma de mezcla; 3) seguir la misma rutina en términos de mezcla y administración de insulina para estandarizar la respuesta fisiológica a la insulina inyectada, y 4) no mezclar las insulinas glargina, detemir o degludec con otro tipo de insulinas. La capacidad de mezclado de las insulinas regulares humana y NPH permite lograr combinaciones de insulinas que contienen 70% de NPH y 30% de insulina simple (70/30) o mezclas iguales de una y otra variantes (50/50). Al incluir algún análogo de insulina mezclado con protamina, dichas combinaciones tienen un perfil de acción corta y de acción larga (cuadro 397-4). Aunque son más cómodas para el paciente (sólo se aplican dos inyecciones al día), las presentaciones en combinación no permiten el ajuste independiente de las actividades breve y larga. Algunas presentaciones de insulina se distribuyen con dispositivos en forma de pluma, que pudieran ser más cómodas para algunos pacientes. Hay otras insulinas en desarrollo, como aquella cuyo efecto dura varios días. Se ha aprobado el suministro de insulina por inhalación para su administración al momento del consumo de alimentos, pero no se utiliza ampliamente. Antes de su uso, debe cuantificarse el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1). La insulina inhalada puede ocasionar broncoespasmo y tos y no debe utilizarse en individuos con enfermedad pulmonar o que fuman. En fecha reciente han estado disponibles combinaciones de acción prolongada de insulina/agonistas de receptores de péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) en dosis fijas (insulina degludec + liraglutida o insulina glargina + lixisenatida) las cuales son eficaces y no se asocian con incremento de peso.

Regímenes de insulina En la **figura 397-1** se presentan ejemplos de diversos regímenes de insulina que pueden utilizarse para tratar la DM

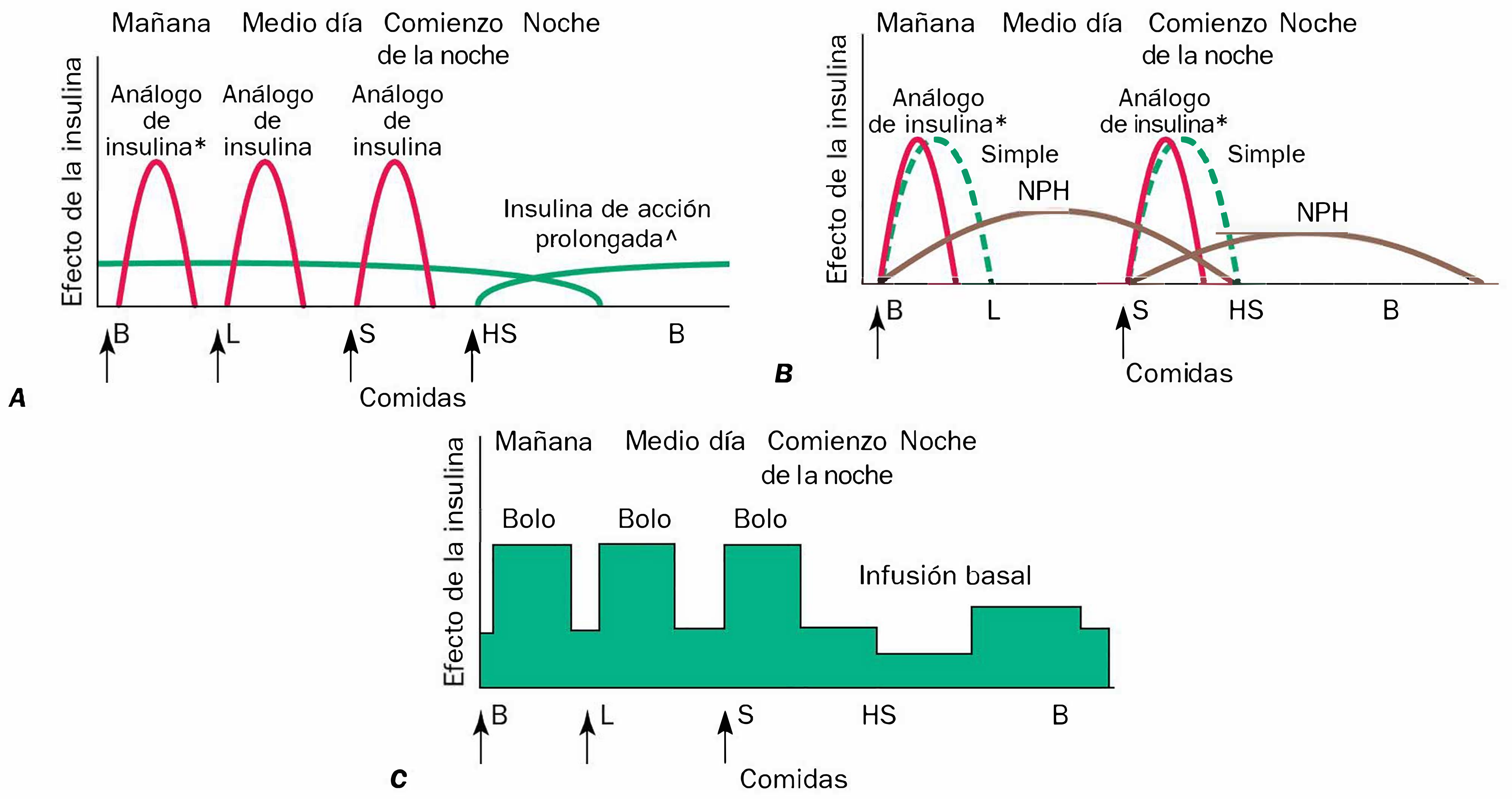


FIGURA 397-1 Regímenes representativos de insulina para el tratamiento de la diabetes. En lo que toca a cada gráfico, el eje de las ordenadas señala el grado del efecto de la insulina y el eje de las abscisas, los momentos del día. B, desayuno (*breakfast*); L, comida de mediodía (*lunch*); S, cena (*supper*); HS, hora de acostarse (*bedtime*). *Se pueden usar lispro, glulisina o insulina aspart. La hora de inyección de la insulina se señala con una *flecha vertical* y el tipo de la hormona se inscribe por arriba de cada curva de insulina. ***A.*** Régimen con múltiples componentes de insulina, que consiste de insulina de acción prolongada (degludec, detemir o glargina) para proporcionar insulina basal y tres dosis de insulinas glulisina, lispro o aspártica para proporcionar cobertura contra la hiperglucemia posprandial. ***B.*** La aplicación de dos inyecciones de insulina de acción prolongada (NPH) y un análogo de la insulina de acción corta (glulisina, lispro, insulina aspart [*línea gruesa roja*] o insulina regular [*línea verde de guiones*]). Algunos administran una segunda dosis de insulina NPH al ir a la cama por la noche o también insulina de acción breve en el almuerzo. Sólo se ha utilizado una preparación de insulina de acción corta. ***C.*** Se muestra la administración por medio de un aparato de goteo, con la insulina basal y una inyección rápida (en bolo) en cada comida. La tasa de insulina basal disminuye durante la noche y aumenta un poco antes que la persona se despierte por la mañana. Glulisina, lispro o insulina aspart se utilizan con la bomba de insulina. *[Con autorización de H Lebovitz (ed): Therapy for Diabetes Mellitus. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.]*

tipo 1. Aunque los perfiles de insulina se ilustran como curvas "suaves" y simétricas, hay variaciones considerables de un paciente a otro respecto al nivel máximo y la duración. En todos los regímenes, las insulinas de acción prolongada (NPH, glargina, detemir o degludec) suministrar la insulina basal mientras que la insulina regular, aspártica, glulisina o lispro proporcionan la insulina que se administra con los alimentos. Los análogos de insulina de acción corta deben inyectarse poco antes (<10 min) de una comida y la insulina simple se aplica 30 a 45 min antes de la comida. A veces, los análogos de insulina de acción corta se inyectan justo después de una comida (gastroparesia, ingestión impredecible de alimentos).

Un inconveniente de los regímenes actuales de insulina es que ésta penetra inmediatamente en la circulación general, mientras que la insulina endógena se segrega en el sistema venoso porta. Por tanto, la insulina exógena expone al hígado a dosis infrafisiológicas de insulina. Ninguna dosificación de insulina reproduce con precisión el modelo secretor del islote pancreático. Sin embargo, los regímenes más fisiológicos implican las inyecciones más frecuentes, mayor dependencia de las insulinas de acción corta y mediciones más frecuentes de la glucosa capilar (o por CGM). En general, los diabéticos tipo 1 requieren 0.4 a 1 U de insulina/kg/día repartida en varias dosis, y alrededor de 50% de la insulina se da como insulina basal.

El término regímenes insulínicos con múltiples componentes denota la combinación de insulina basal y la que se administra de manera inmediata en bolos (insulina de acción corta, preprandial). El horario y la dosis de la presentación preprandial de acción corta se modifican para acomodar los resultados de SMBG, el consumo previsto de alimentos y la actividad física. Dichos regímenes hacen que la persona con DM tipo 1 tenga mayor flexibilidad en su estilo de vida y mejores posibilidades de alcanzar una situación cercana a la normoglucemia. En la figura 397-1 B se muestra uno de tales regímenes, que consiste en administración de insulina basal con glargina, detemir o degludec e insulina preprandial con lispro, glulisina o aspártica. La dosis de insulina aspart, glulisina o lispro se basa en algoritmos individualizados que integran elementos como la glucosa preprandial y el consumo previsto de carbohidratos. Para calcular el componente de alimentos propio de la dosis de insulina preprandial el paciente utiliza una razón insulina/carbohidrato (una razón frecuente es 1/10 a 15 g de carbohidrato, pero tal cifra debe calcularse para cada persona). A la dosis anterior de insulina se agrega la hormona complementaria o de corrección basada en la glucemia preprandial (una fórmula utiliza 1 unidad de insulina por cada 2.7 mM/L [50 mg/100 mL], en exceso de la cifra de glucosa preprandial prefijada; otra fórmula utiliza el [peso corporal en kg] × [la glucemia − la cifra deseada de glucosa en mg/100 mL]/1 500]. Tales cálculos deben ajustarse con base en la sensibilidad individual a la insulina. Otro régimen con múltiples componentes consiste en utilizar insulina NPH a la hora de acostarse, una dosis pequeña de la misma insulina en el desayuno (20 a 30% de la dosis nocturna) y una insulina preprandial de acción corta. Se utilizan variaciones de este régimen, pero tienen la desventaja de que NPH alcanza un pico significativo de tal forma que se torna más frecuente la aparición de hipoglucemia. Es esencial la vigilancia frecuente de la glucosa sanguínea por el propio paciente (≥4 veces al día) para estos tipos de regímenes con insulina, aunque podría ser aceptable una medición menos frecuente cuando se utiliza en combinación con CGM.

En el pasado, un régimen de uso frecuente consistió de inyecciones de NPH dos veces al día, mezclada con una insulina de acción corta, antes del desayuno y la cena (fig. 397-1B). En estos regímenes por lo común se aplican dos tercios de la dosis diaria total en la mañana (aproximadamente dos tercios se administran en la forma de insulina de acción larga, y un tercio de acción corta) y un tercio antes de la cena (en promedio la mitad se aplica en la forma de insulina de acción prolongada y la otra mitad de corta acción). El inconveniente del régimen anterior es que plantea un programa rígido al paciente, en término de actividades de la vida diaria y del contenido y horario de comidas. Además, si el orden de comidas y su contenido varían, o si aumenta la actividad física, puede surgir hiperglucemia o hipoglucemia. Cambiar el horario de administración de una insulina de acción prolongada antes de una comida al ir a la cama por la noche puede evitar la hipoglucemia nocturna y proporcionar más insulina conforme se incrementan las concentraciones de glucosa temprano por la mañana y alcanzan su máximo las concentraciones de hormona de crecimiento y cortisol (lo que se conoce como efecto amanecer). La dosis de insulina en estos regímenes debe ajustarse con base en los resultados de SMBG, y para ello se parte de las suposiciones generales siguientes: 1) la concentración de glucosa en el ayuno depende de manera predominante de la insulina de acción prolongada aplicada en la noche anterior; 2) la glucosa antes de la comida de mediodía está en función de la insulina de acción corta de la mañana; 3) la concentración de glucosa antes de la cena está en función de la insulina de acción prolongada aplicada en la mañana, y 4) la glucosa a la hora de acostarse está en función de la insulina de acción corta, antes de la cena; el anterior no es un régimen óptimo para la persona con DM tipo 1, pero en ocasiones se utiliza en la que tiene DM tipo 2.

La CSII constituye un régimen muy eficaz para la persona con DM tipo 1 **(fig. 397-1C)**. A la aplicación basal por infusión se administra insulina preprandial ("inyección directa o en bolo"), por medio del dispositivo de infusión de insulina, basada en las instrucciones que el médico reciba del

paciente, que utilizará un algoritmo individualizado que incorpore las cifras de glucemia preprandial y el consumo previsto de carbohidratos. Estos dispositivos completos para la infusión de insulina expulsan con precisión dosis pequeñas de la hormona (microlitros por hora) y tienen algunas ventajas: 1) es posible programar velocidades diversas de goteo básicas para incluir las necesidades de insulina nocturnas, en comparación con las basales diurnas; 2) es posible alterar en los periodos de ejercicio la velocidad de goteo básica; 3) las cifras diferentes de goteo, con la administración rápida que se relaciona con una comida permiten ajustar mejor las dosis de insulina, de acuerdo con la composición de la comida, y 4) los algoritmos programados toman en consideración la administración previa de la hormona así como las cifras de glucemia, para calcular la dosis de la misma. Los dispositivos obligan a la participación de un profesional con experiencia considerable en los aparatos de goteo insulínico e interacciones frecuentes del paciente con el grupo de tratamiento de la diabetes. Los aparatos de goteo presentan problemas peculiares como la infección en el sitio de penetración de la hormona, hiperglucemia no explicada porque el equipo de goteo se obstruye, o cetoacidosis diabética (DKA, *diabetic ketoacidosis*) en caso de desconexión de la bomba. La mayoría de los médicos utiliza lispro, glulisina o insulina aspart en CSII, pero la corta semivida de tales preparaciones culmina a muy breve plazo en deficiencia de insulina si se interrumpe el sistema de administración. Aspectos esenciales para el uso seguro de dispositivos de infusión incluyen la educación amplia del paciente, mediciones frecuentes de la glucosa en sangre por el propio paciente (o con CGM). Los dispositivos de administración de insulina con sensores de vigilancia continua de la glucosa que integran la información de CGM para informar el suministro de insulina. A la fecha, los sensores de comunicación pueden interrumpir el suministro de insulina basal durante periodos de hipoglucemia (suspensión durante la concentración umbral) o cuando sería de esperarse la aparición de hipoglucemia (suspensión predictiva [no disponible en Estados Unidos]) lo cual puede ser de particular utilidad para la atención de la hipoglucemia nocturna. En fecha reciente se cuenta con sistemas de asa cerrada que combinan los bolos preprandiales controlados por el paciente, con ajuste automatizado entre los alimentos y con administración basal de insulina con base en la vigilancia continua de las concentraciones de glucosa. La experiencia clínica con los sistemas de asa cerrada es limitada, pero se está incrementando.

Otros fármacos que mejoran el control de la glucemia No se ha dilucidado la importancia de la amilina, un péptido de 37 aminoácidos secretado en conjunto con insulina por las células β del páncreas, en la homeostasis normal de la glucosa. Sin embargo, con base en el dato teórico de que los sujetos con deficiencia insulínica también muestran deficiencia de la amilina, se creó un análogo de esta última (pramlintida), y se observó que disminuía las oscilaciones glucémicas posprandiales en los pacientes con DM tipos 1 y 2 que recibían insulina. La pramlintida inyectada poco antes de una comida retrasa el vaciamiento del estómago y suprime la acción del glucagón, pero no modifica las concentraciones de insulina; en Estados Unidos se le ha aprobado para usar en individuos que reciben insulina y que tienen DM tipos 1 y 2. La adición de dicho producto causa una pequeña disminución en HbA_{1c} y al parecer disminuye las oscilaciones de la glucosa vinculadas con las comidas. En la diabetes tipo 1, la pramlintida se inicia como inyección SC de 15 μg antes de cada comida y se titula hasta un máximo de 30 a 60 μg según se tolere. En la DM tipo 2 se inicia como inyección SC de 60 μg antes de cada comida y puede titularse hasta un máximo de 120 μg. Los principales efectos secundarios son náusea y vómito y es importante titular lentamente la dosis para evitar las reacciones adversas. La pramlintida retrasa el vaciamiento gástrico y por ello puede influir en la absorción de otros fármacos, por lo que no debe utilizarse en combinación con otros medicamentos que lentifican la motilidad del tubo digestivo (GI). La dosis de insulina de acción corta, aplicada antes de la comida se disminuirá al inicio, para evitar la hipoglucemia, y después se harán ajustes en ella conforme se manifiesten los efectos de la pramlintida. Como la pramlintida suprime la secreción de glucagón, podría empeorar la recuperación de la hipoglucemia y no debe utilizarse en pacientes que no tienen conciencia sobre cuadros de hipoglucemia.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Generalidades Los objetivos del tratamiento para controlar la glucemia en la DM tipo 2 son similares a los de DM tipo 1. Aunque el control glucémico suele dominar el tratamiento de la DM tipo 1, la atención del paciente tipo 2 debe prestar atención también al tratamiento de los trastornos asociados con este tipo de diabetes (p. ej., obesidad, hipertensión, dislipidemia, patología cardiovascular) y a la detección y tratamiento de las complicaciones específicas de la diabetes **(fig. 397-2, cap. 398)**. Tiene importancia capital la reducción del riesgo cardiovascular, porque ésta es la primera causa de muerte en tales pacientes.

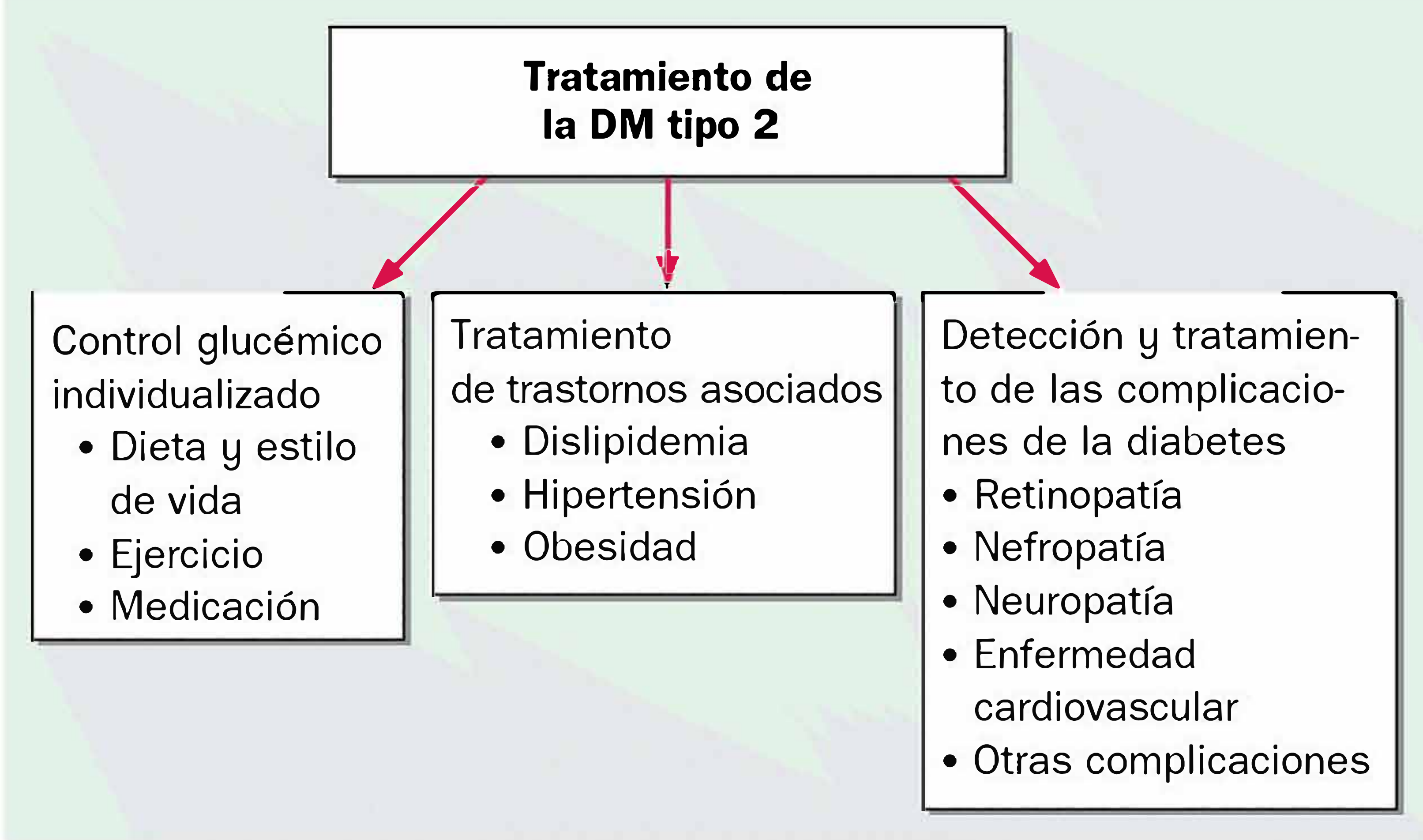


FIGURA 397-2 Elementos esenciales de la atención integral de la DM tipo 2.

El tratamiento de la DM tipo 2 debe comenzar con MNT (expuesto en párrafos anteriores). También se iniciará un régimen de ejercicios para mejorar la sensibilidad a la insulina y estimular la pérdida de peso. Entre las estrategias farmacológicas para tratar la DM tipo 2 se encuentran los fármacos hipoglucemiantes orales, insulina y otros medicamentos que mejoren el control de la glucemia; muchos médicos y enfermos prefieren hipoglucemiantes orales como fármacos de primera línea. Cualquier tratamiento que mejore el control glucémico aminora la "toxicidad por glucosa" para las células β y mejora la secreción de insulina endógena. Sin embargo, la DM tipo 2 es una enfermedad progresiva que al final obliga a utilizar múltiples terapéuticos y a menudo insulina en la mayoría de los pacientes.

Fármacos hipoglucemiantes Los progresos en el tratamiento de la DM tipo 2 han generado enorme entusiasmo por los hipoglucemiantes orales que actúan en diversos procesos fisiopatológicos en ese tipo de DM. Con base en sus mecanismos de acción, estos fármacos se dividen en compuestos que aumentan la secreción de insulina, los que reducen la producción de glucosa, los que aumentan la sensibilidad a la insulina, los que intensifican la acción de GLP-1 y los que inducen la excreción urinaria de glucosa **(cuadro 397-5)**. Los hipoglucemiantes aparte de la insulina (con excepción de un análogo amilínico) no son eficaces en la DM tipo 1 y será mejor no utilizarlos para tratar a personas en muy grave estado con DM tipo 2. En ocasiones el hipoglucemiante inicial es la insulina en la DM tipo 2.

BIGUANIDAS La metformina es representativa de esta clase de fármacos; disminuye la producción hepática de glucosa y mejora ligeramente la utilización periférica de ese azúcar (cuadro 397-5). La metformina activa a la proteína cinasa dependiente de AMP e ingresa a la célula a través de transportadores de cationes orgánicos (los polimorfismos de éstos pueden influir en la respuesta a la metformina). La evidencia reciente indica que el mecanismo de la metformina para reducir la producción hepática de glucosa es contrarrestar la capacidad del glucagón para generar cAMP en los hepatocitos. Reduce asimismo la glucosa plasmática (FPG, *fasting plasma glucose*) y la insulina en ayunas, mejora el perfil lipídico y promueve una discreta pérdida de peso. Se cuenta con una forma de liberación extendida y pudiera generar menos efectos adversos del tubo digestivo (diarrea, anorexia, náusea y sabor metálico). Por su inicio de acción relativamente lento y a causa de los efectos secundarios en el tubo digestivo con dosis elevadas, las dosis iniciales deben ser bajas e incrementarse cada 1 a 2 semanas con base en las mediciones de SMBG hasta una dosis máxima tolerada de 2 000 mg/día. La metformina es eficaz como monoterapia y puede utilizarse en combinación con otros fármacos orales o con insulina. Su uso a largo plazo se asocia con disminución de la probabilidad de complicaciones macrovasculares y microvasculares, pero los datos son menos concluyentes para las complicaciones macrovasculares. El principal efecto tóxico de la metformina, la acidosis metabólica, es poco común y se puede evitar seleccionando de manera cuidadosa a los pacientes. Las concentraciones de vitamina B_{12} disminuyen durante el tratamiento con metformina y deben vigilarse. Este fármaco no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal moderada (GFR <45 mL/min), cualquier forma de acidosis, insuficiencia cardiaca congestiva inestable, hepatopatía o hipoxemia grave. El National Institute for Health and Clinical Excellence en el Reino Unido sugiere usar la metformina con una GFR >30 mL/min, con dosis reducida cuando la GFR sea <45 mL/min. La metformina debe suspenderse en pacientes hospitalizados, en quienes no toleren la vía oral y en los que reciben

CUADRO 397-5 Fármacos para el tratamiento de diabetes tipo 1 o 2

	MECANISMO DE ACCIÓN	EJEMPLOS[a]	REDUCCIÓN DE HBA_{1c} (%)[b]	VENTAJAS ESPECÍFICAS DEL FÁRMACO	DESVENTAJAS ESPECÍFICAS DEL FÁRMACO	CONTRAINDICACIONES
Orales						
Biguanidas[c]*	↓ Producción hepática de glucosa	Metformina	1-2	Neutral en peso, no causa hipoglucemia, costo bajo, amplia experiencia, ↓ eventos CV	Diarrea, náusea, acidosis láctica, deficiencia de vitamina B_{12}	Insuficiencia renal (véase el texto para EGFR <45 mL/min), CHF, estudios con medio de contraste radiológico, pacientes hospitalizados, acidosis
α-Inhibidores de glucosidasa[c]**	↓ Absorción de glucosa	Acarbosa, miglitol, voglibosa	0.5-0.8	Reduce glucemia posprandial	Flatulencia, pruebas de función hepática	Enfermedad renal o hepática
Inhibidores de dipeptidil peptidasa IV[c]***	Prolongada acción endógena de GLP-1; ↑ Insulina, ↓ glucagón	Alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vidagliptina	0.5-0.8	Bien tolerados, no causan hipoglucemia	Angioedema/efectos dermatológicos urticariales y mediados por mecanismos inmunitarios	Menor dosis en enfermedad renal
Secretagogos de insulina: sulfonilureas[c]*	↑ secreción de insulina	Glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, glucopiramida	1-2	Inicio de acción rápido, menor glucosa posprandial, bajo costo	Hipoglucemia, aumento de peso	Enfermedad renal o hepática
Secretagogos de insulina: no sulfonilureas[c]***	↑ secreción de insulina	Mitiglinida, nateglinida, repaglinida	0.5-1.0	Inicio de acción rápido, menor glucosa posprandial,	Hipoglucemia	Enfermedad renal o hepática
Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa***	↑ Excreción urinaria de glucosa	Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina	0.5-1.0	No causa hipoglucemia, ↓ peso y presión arterial; véase el texto para los efectos en enfermedades cardiovasculares	Infecciones urinarias y genitales, poliuria, deshidratación, exacerbación de la tendencia a la hiperpotasemia y cetoacidosis diabética; véase texto	Insuficiencia renal moderada, DM con deficiencia de insulina
Tiazolidinedionas[c]***	↓ Resistencia a la insulina ↑ Utilización de glucosa	Pioglitazona, rosiglitazona	0.5-1.4	Reduce requerimientos de insulina	Edema periférico, CHF, aumento de peso, fracturas, edema macular	CHF, enfermedad hepática
Parenterales						
Agonistas de amilina[c,d]***	Enlentece el vaciamiento gástrico, ↓ glucagón	Pramlintida	0.25-0.5	Reduce glucemia posprandial, pérdida de peso	Inyección, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con insulina	Enfermedades renales, fármacos que disminuyen la motilidad del tubo digestivo; carcinoma medular de tiroides, enfermedades pancreáticas
Agonistas del receptor GLP-1[c]***	↑ insulina, ↓ glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico, saciedad	Albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida	0.5-1.0	Pérdida de peso, no causa hipoglucemia; véase el texto para el efecto en las enfermedades cardiovasculares	Inyección, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con los secretagogos de insulina	Enfermedades renales, fármacos que disminuyen la motilidad del tubo digestivo; carcinoma medular de tiroides, enfermedades pancreáticas
Insulina[c,d]****	↑ Utilización de la glucosa, ↓ producción hepática de glucosa, otras acciones anabólicas	Véase texto y cuadro 397-4	No limitado	Perfil de seguridad conocido	Inyección, aumento de peso, hipoglucemia	
Tratamiento nutricional médico y actividad física[c]*	↓ Resistencia a la insulina, ↑ secreción de insulina	Dieta baja en calorías, baja en grasa, ejercicio	1-3	Otros beneficios para la salud	Difícil de cumplir, éxito bajo en el largo plazo	

[a] Los ejemplos están aprobados en Estados Unidos; otros lo están en distintos países. Los ejemplos no incluyen todos los fármacos de la clase. [b] La reducción de HbA_{1c} (absoluta) depende en parte de la HbA_{1c} inicial. [c] Se usa para tratamiento de diabetes tipo 2. [d] Se usa junto con insulina para el tratamiento de la diabetes tipo 1. Costo de los fármacos en Estados Unidos: *bajo, **moderado, ***alto, ****variable.

Nota: Algunos fármacos usados para el tratamiento de la DM tipo 2 no se incluyen en la tabla (véase texto).

ACE, enzima convertidora de angiotensina; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

material de contraste radiográfico. Se debe administrar insulina hasta poder reiniciar la metformina.

SECRETAGOGOS DE INSULINA: FÁRMACOS QUE AFECTAN AL CONDUCTO DEL K^+ SENSIBLE A ATP Los secretagogos de insulina estimulan la secreción de ésta a través de la interacción con el conducto de potasio sensible a trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) de la célula beta **(cap. 396)**. Estos fármacos son más eficaces en la DM tipo 2 de inicio relativamente reciente (<5 años), que tienen una producción endógena residual de insulina. Las sulfonilureas de primera generación (clorpropamida, tolazamida, tolbutamida) tienen semivida más prolongada, mayor incidencia de hipoglucemia e interacciones farmacológicas más frecuentes; ya no se usan. Las sulfonilureas de segunda generación tienen inicio de acción más rápido y una mejor cobertura del ascenso posprandial de la glucosa, pero la semivida más corta de algunos de estos fármacos hace necesaria más de una dosis al día. Las sulfonilureas reducen tanto la glucosa en ayunas como la posprandial, y el tratamiento se debe iniciar con dosis bajas, incrementándolas a intervalos de 1 a 2 semanas con base en la SMBG. En general, aumentan la insulina de manera inmediata y por tanto deben tomarse poco antes de las comidas. Con el tratamiento crónico, la liberación de insulina es más prolongada. El uso a largo plazo se asocia con disminución de las complicaciones microvasculares y macrovasculares. La glimepirida y la glipizida se pueden administrar en una sola dosis al día y se les prefiere en vez de la gliburida, sobre todo en los ancianos. La repaglinida, la nateglinida y la mitiglinida no son sulfonilureas pero también interactúan con el conducto del potasio sensible a ATP. A causa de su semivida corta, suelen administrarse con cada comida o inmediatamente antes, para reducir las oscilaciones de la glucosa relacionadas con las tomas de alimento.

Los secretagogos de insulina, en especial los de acción prolongada, tienen el potencial de provocar hipoglucemia profunda y persistente, particularmente en ancianos. La hipoglucemia suele estar relacionada con retraso en las comidas, aumento en la actividad física, consumo de alcohol o insuficiencia renal. Los individuos que ingieren una sobredosis de estos fármacos presentan una hipoglucemia prolongada y grave y deben vigilar-

se en forma estrecha en el hospital (cap. 399). Gran parte de las sulfonilureas se metabolizan en el hígado a compuestos (algunos activos) que se eliminan por el riñón. Por tanto, no es aconsejable su empleo en pacientes con disfunción hepática o renal importante. El aumento de peso, un efecto secundario del tratamiento con sulfonilureas, es resultado del incremento de las concentraciones de insulina y del mejor control glucémico. Algunas sulfonilureas tienen interacciones farmacológicas importantes con el alcohol y algunos medicamentos como warfarina, ácido acetilsalicílico, ketoconazol, inhibidores de la glucosidasa α y fluconazol. En el miocardio y el encéfalo existe una isoforma afín de conductos de potasio sensibles a ATP. Los fármacos mencionados, salvo la gliburida, tienen poca afinidad por dicha isoforma. A pesar de la preocupación de que ésta pudiera afectar la respuesta del miocardio a la isquemia y de que estudios observacionales sugieren que las sulfonilureas agravan el riesgo cardiovascular, los estudios no han mostrado una mayor cifra de mortalidad de origen cardiaco con la gliburida u otros compuestos de esta clase.

SECRETAGOGOS DE INSULINA: FÁRMACOS QUE INTENSIFICAN LAS SEÑALES DEL RECEPTOR GLP-1 Las "incretinas" amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa (cap. 396). Los fármacos que actúan como agonistas del receptor para GLP-1 o intensifican la actividad de GLP-1 endógena están aprobados para el tratamiento de la DM tipo 2 (cuadro 397-5). Los fármacos en esta clase no ocasionan hipoglucemia por la naturaleza dependiente de glucosa de la secreción de insulina estimulada por incretina (a menos que se esté utilizando de manera concomitante un fármaco que pueda ocasionar hipoglucemia, como las sulfonilureas, etc.). Los agonistas al receptor de GLP-1 intensifican la secreción de insulina estimulada por glucosa, suprimen el glucagón y lentifican el vaciamiento gástrico. Dichos productos no estimulan el incremento ponderal; de hecho, muchos pacientes presentan pérdida de peso moderado e inhibición del apetito. Los agonistas de los receptores de GLP-1 de acción corta incluyen exenatida y lixisenatida. Los agonistas de acción prolongada de dichos receptores incluyen liraglutida, exenatida, albiglutida, dulaglutida y lixisenatida. Los agonistas de receptores de GLP-1 de acción corta proporcionan mayor cobertura posprandial, mientras que los de acción prolongada reducen la glucemia en ayuno y la posprandial.

Un análogo de GLP-1 es la exenatida, versión sintética de un péptido detectado originalmente en la saliva del monstruo de Gila (exendina 4). A diferencia de GLP-1 nativo que tiene una semivida aproximada de 2 min, las diferencias en la secuencia de aminoácidos de la exenatida la tornan resistente a la enzima que degrada GLP-1 (dipeptidil peptidasa IV o DPP-IV). De este modo, la exenatida tiene una acción prolongada similar a GLP-1, al unirse a los receptores de GLP-1 que están en los islotes pancreáticos, vías gastrointestinales y el encéfalo. La liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, es casi idéntica a la GLP-1 nativa, excepto por una sustitución de aminoácido y la adición de un grupo acilo graso (acoplado con un espaciador del ácido gamma glutámico) que promueve la unión a albúmina y proteínas plasmáticas, y prolonga su semivida. Dosis más elevadas de liraglutida que las utilizadas por sus efectos hipoglucemiantes han sido aprobadas para el tratamiento de pérdida de peso para la obesidad. El tratamiento con liraglutida se ha asociado con disminución en los eventos de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en la enfermedad cardiovascular establecida, con tasas más bajas de nefropatía diabética. En una población similar de pacientes, el tratamiento con semaglutida se asoció con menos eventos de enfermedad cardiovascular y disminución de la nefropatía diabética, pero con incremento en la tasa de complicaciones relacionadas con la retinopatía. No está claro si el efecto sobre la enfermedad cardiovascular es un efecto de la clase farmacológica, pues otros agonistas de los receptores de GLP-1 no han reducido los eventos de enfermedad cardiovascular. El tratamiento con estos fármacos debe de iniciar con una dosis baja para evitar los efectos adversos iniciales; el factor limitante es la náusea. Los agonistas del receptor para GLP-1 pueden usarse en regímenes combinados con metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas. Algunos pacientes que toman secretagogos de la insulina requieren una dosis menor de esos fármacos para prevenir la hipoglucemia. Los principales efectos colaterales son náusea, vómito y diarrea. Algunas preparaciones se acompañan de una alerta de la FDA por el aumento en el riesgo de tumores de las células C tiroideas en roedores y están contraindicadas en individuos con carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple o enfermedad pancreática. Los agonistas de los receptores de GLP-1 retrasan el vaciamiento gástrico, por lo que influyen en la absorción de otros fármacos. Se desconoce si los agonistas de los receptores de GLP-1 incrementan la supervivencia de las células beta o favorecen su proliferación en seres humanos al igual que ocurre en roedores, pero estos fármacos no parecen modificar la evolución de la DM tipo 2.

Los inhibidores de DDP-IV inhiben la degradación de GLP-1 nativo y por tanto intensifican el efecto de las incretinas. El DPP-IV se expresa ampliamente en las superficies celulares endoteliales y de algunos linfocitos, y degrada un gran número de péptidos (no específicos de GLP-1). Los inhibidores de DPP-IV estimulan la secreción de insulina en ausencia de hipoglucemia o incremento ponderal y al parecer tienen un efecto preferente en la glucemia posprandial. Los efectos del GLP-1 en el paciente son mayores con los agonistas del receptor para GLP-1 que con los inhibidores de DPP-IV. Éstos se usan solos o combinados con otros medicamentos orales en la DM tipo 2. Deben administrarse dosis bajas a los pacientes con insuficiencia renal. Existe evidencia contradictoria con respecto al posible incremento en el riesgo de pancreatitis aguda con agonistas de los receptores de GLP-1 e inhibidores de DPP-IV, aunque parecen carecer de fundamento las preocupaciones iniciales sobre la aparición de posibles lesiones premalignas. Por ahora, es razonable evitar estos fármacos en pacientes con enfermedad pancreática o con otros factores de riesgo significativo para pancreatitis aguda (p. ej., uso intensivo de alcohol, elevación grave de las concentraciones de triglicéridos, hipercalcemia).

INHIBIDORES DE LA α GLUCOSIDASA Los inhibidores de la α glucosidasa reducen la hiperglucemia posprandial retrasando la absorción de glucosa; no afectan a la utilización de glucosa ni a la secreción de insulina (cuadro 397-5). La hiperglucemia posprandial, secundaria al trastorno de la eliminación hepática y periférica de la glucosa, contribuye de manera significativa al estado hiperglucémico en la DM tipo 2. Estos fármacos, tomados inmediatamente antes de cada comida, reducen la absorción de glucosa inhibiendo la enzima que desdobla los oligosacáridos en azúcares simples en la luz intestinal. El tratamiento se debe iniciar con una dosis baja con la comida de la tarde aumentándolo a una dosis máxima a lo largo de semanas a meses. Los principales efectos secundarios (diarrea, flatulencia, distensión abdominal) están relacionados con el aumento de la llegada de oligosacáridos al colon y se pueden disminuir hasta cierto punto con un incremento gradual de la dosis. Los inhibidores de la α glucosidasa pueden aumentar las concentraciones de sulfonilureas e incrementar la incidencia de hipoglucemia. Se debe tratar de evitar el tratamiento simultáneo con resinas fijadoras de ácidos biliares y antiácidos. Tales fármacos no se deben utilizar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia o creatinina sérica >177 μmol/L (2 mg/100 mL). Este grupo de fármacos no es tan potente como otros para disminuir la HbA_{1c}, pero es único porque reduce la elevación de la glucemia posprandial. Si ocurre hipoglucemia por otros tratamientos para la diabetes mientras se reciben estos fármacos, el paciente debe consumir glucosa porque ocurrirá retraso en la degradación y absorción de carbohidratos complejos.

TIAZOLIDINEDIONAS Estos fármacos (cuadro 397-5) reducen la resistencia a la insulina mediante la unión al receptor nuclear (que forma un heterodímero con el receptor de retinoides X) PPAR-γ (receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma [*peroxisome proliferator activated receptor-gamma*]). El receptor PPAR-γ se encuentra en sus máximas concentraciones en los adipocitos, pero se expresa a concentraciones más bajas en muchos otros tejidos. Los agonistas de este receptor regulan muy diversos genes, estimulan la diferenciación de adipocitos, aminoran la acumulación de grasa en hígado y estimulan el almacenamiento de ácidos grasos. Las tiazolidinedionas estimulan una redistribución de grasa, de sitios centrales a los periféricos. Las concentraciones de insulina circulante disminuyen cuando se administran tiazolidinedionas, lo que indica reducción de la resistencia a esa hormona. Aunque no se han realizado comparaciones directas, las dos tiazolidinedionas disponibles en la actualidad parecen tener eficacia semejante. El prototipo de esta clase de fármacos, la troglitazona, fue retirado del mercado de Estados Unidos luego de que hubo informes de hepatotoxicidad y de una asociación con una reacción hepática idiosincrática que culminaba a veces en insuficiencia hepática. Aunque la rosiglitazona y la pioglitazona no parecen inducir las anomalías hepáticas que se observan con la troglitazona, la FDA recomienda efectuar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos. Los incrementos leves en las concentraciones de transaminasas relacionadas con hígado adiposo no deben evitar el tratamiento, ya que dichas concentraciones pueden mejorar con las tiazolidinedionas a causa de la reducción en el contenido hepático de grasa.

La rosiglitazona ocasiona ligero incremento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de los triglicéridos. La pioglitazona hace que aumenten las HDL en grado mayor, y las LDL en grado menor, pero disminuye los triglicéridos. Se desconoce la importancia clínica de los cambios de lípidos con los fármacos en cuestión y pudiera ser difícil identificarlos, porque muchos pacientes de DM tipo 2 también reciben estatinas.

Las tiazolidinedionas se asocian con incremento ponderal (2 a 3 kg), disminución pequeña en el valor hematócrito y aumento leve en el volumen plasmático; el edema periférico y la CHF son más frecuentes en personas tratadas con estos medicamentos. Dichos fármacos están contraindicados en sujetos con hepatopatía o CHF (clase III o IV). En Estados Unidos la FDA planteó una advertencia de que pacientes muy ocasionales que reciben tales fármacos pueden presentar empeoramiento del edema macular de tipo diabético. En mujeres posmenopáusicas que reciben estos fármacos se ha observado un incremento en el riesgo de fracturas. Se ha demostrado que las tiazolidinedionas inducen la ovulación en mujeres premenopáusicas que padecen síndrome de ovario poliquístico. Es necesario advertir a las mujeres sobre los riesgos del embarazo con las tiazolidinedionas, puesto que no se ha establecido la seguridad de estos fármacos durante la gestación.

Las preocupaciones sobre el aumento del riesgo cardiovascular asociado con la rosiglitazona dieron lugar a restricciones considerables para su uso y a que la FDA emitiera una advertencia "en recuadro" en 2007. Sin embargo, con base en información nueva, la FDA revisó sus lineamientos y clasificó la rosiglitazona como similar a otros fármacos para DM tipo 2. De acuerdo con un pronunciamiento reciente de la FDA, la pioglitazona puede asociarse con incremento en el riesgo de cáncer vesical. En un estudio, la pioglitazona redujo el riesgo de apoplejía recurrente o infarto miocárdico en individuos resistentes a la insulina sin diabetes que tenían antecedente de apoplejía o isquemia cerebral transitoria.

Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SLGT2) Estos fármacos (cuadro 397-5) reducen la glucemia por inhibición selectiva de este cotransportador, que se expresa casi de manera exclusiva en el túbulo contorneado proximal de los riñones. Esto inhibe la reabsorción de glucosa, disminuye el umbral renal para glucosa y aumenta la excreción urinaria de glucosa. Por tanto, el efecto hipoglucémico es independiente de la insulina y no se acompaña de cambios en la sensibilidad o secreción de la insulina. La pérdida de glucosa en orina puede favorecer una reducción leve de peso. Como estos fármacos también afectan la reabsorción proximal de sodio, su uso se asocia con un efecto diurético y reducción de 3 a 6 mm de mercurio en la presión arterial sistólica. A causa del incremento en la glucosa en orina, son más comunes las infecciones urinarias y genitales micóticas tanto en varones como en mujeres y el efecto diurético puede ocasionar disminución del volumen intravascular y afectar de forma aguda la función renal. La inhibición de SGLT2 en las células α puede ocasionar incremento en el glucagón y en consecuencia, producción hepática de glucosa y cetonas. Puede ocurrir cetoacidosis diabética euglucémica durante la enfermedad o cuando la glucosuria continua oculta los requerimientos de insulina inducidos por situaciones de tensión fisiológica. Estos fármacos no deben prescribirse para pacientes con DM tipo 1 o con formas pancreatogénicas de DM asociada con deficiencia de insulina. La empagliflozina y canagliflozina pueden reducir los eventos de enfermedad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas de origen cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 y CVD establecida, el riesgo de nefropatía y la tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva. Con la dapagliflozina se ha observado un posible incremento en el riesgo de cáncer vesical; la canagliflozina se asocia con incremento en el riesgo de amputaciones de piernas y pies y fracturas óseas.

OTROS TRATAMIENTOS PARA LA DM TIPO 2 • Resinas fijadoras de ácidos biliares La evidencia indica que los ácidos biliares, a través de su señalización con receptores nucleares, pueden tener una función en el metabolismo. El metabolismo de los ácidos biliares es anormal en la DM tipo 2. La resina fijadora de ácidos biliares, colesevelam, se aprobó para el tratamiento de DM tipo 2 (ya aprobada para el tratamiento de la hipercolesterolemia). Se desconoce la forma en que las resinas fijadoras de ácidos biliares disminuyen la glucemia, debido a que estas resinas se absorben poco en la circulación general. Los efectos secundarios más comunes son los gastrointestinales (constipación, dolor abdominal y náusea). Las resinas fijadoras de ácidos biliares pueden aumentar los triglicéridos en plasma y deben de utilizarse con precaución en pacientes con tendencia a la hipertrigliceridemia. La función de esta clase de fármacos en el tratamiento de la DM tipo 2 no se ha definido.

Bromocriptina La FDA aprobó para el tratamiento de la DM tipo 2 a una formulación del agonista de los receptores de dopamina, bromocriptina. Sin embargo, su función en el tratamiento de la DM tipo 2 es incierta.

INSULINOTERAPIA EN LA DM TIPO 2 Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial en la DM tipo 2, sobre todo en sujetos delgados o en los que sufrieron una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base, que impiden el empleo de antidiabéticos orales, en sujetos hospitalizados o en pacientes con enfermedad aguda. La insulinoterapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de diabéticos tipo 2 por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla en la DM de larga evolución. La aversión del médico y del paciente suele retrasar el comienzo de la insulinoterapia, pero con ella mejoran el control de la glucosa y el bienestar del enfermo, en aquellos en que no se ha alcanzado el objetivo glucémico.

Debido a que la secreción de insulina endógena continúa y puede ejercer cierta cobertura para la ingestión calórica en las comidas, la insulina casi siempre se inicia en una sola dosis de insulina de acción prolongada (0.2 a 0.4 U/kg al día), aplicada por la noche (NPH) o justo antes de acostarse (NPH, glargina, detemir o degludec). Como la hiperglucemia en ayunas y la producción hepática incrementada de glucosa son aspectos prominentes de la DM tipo 2, en los estudios clínicos la insulina administrada a la hora de dormir ha tenido más eficacia que la dosis matutina única. La insulina glargina a la hora de dormir causa menos hipoglucemia nocturna que la NPH. Algunos médicos prefieren una dosis inicial fija relativamente baja de insulina de acción larga (5 a 15 U) o en dosis basada en el peso (0.1 U/kg). A continuación podrá ajustarse la posología de la insulina en incrementos de 10% con base en los resultados de las valoraciones de glucosa realizadas por el propio paciente. Puede emplearse la insulina de acción larga tanto matutina como a la hora de dormir en combinación con fármacos orales reductores de la glucosa. En el comienzo quizá baste la insulina básica, pero suele ser necesaria la protección insulínica prandial con inyecciones múltiples de insulina conforme evolucione la diabetes (véase regímenes de insulina utilizados en DM tipo 1). A veces se utilizan en personas con DM tipo 2 otras presentaciones que incluyen una combinación de insulinas de acción corta y larga (cuadro 397-4), por comodidad, pero no permiten el ajuste de cada una de las insulinas, es decir, por separado y con frecuencia no se alcanza el mismo grado de control glucémico que los regímenes de insulina basal y en bolo. En individuos escogidos con DM tipo 2, cabe pensar en el uso de aparatos de goteo continuo de insulina.

ELECCIÓN DEL HIPOGLUCEMIANTE INICIAL El nivel de hiperglucemia y el objetivo individualizado del paciente (véase "Establecimiento del nivel de control glucémico deseado") influyen en la elección del tratamiento. Asumiendo que se haya obtenido el beneficio máximo del incremento de la actividad física y del tratamiento médico nutricional, los pacientes con hiperglucemia leve con glucosa plasmática <7.0 a 11 mM/L [126 a 199 mg/100 mL]) a menudo responden bien a un solo hipoglucemiante oral, mientras que aquellos con hiperglucemia moderada (concentraciones de glucosa de 11.1 a 13.9 mM/L [200 a 250 mg/100 mL]) por lo general requieren más de un fármaco oral o administración de insulina. Quienes experimentan hiperglucemia más grave [FPG >13.9 mM/L (250 mg/100 mL)] pueden responder de manera parcial, pero es poco probable que logren la normoglucemia con terapia oral. Se puede utilizar insulina como fármaco terapéutico inicial en los individuos que experimentan hiperglucemia grave [FPG <13.9 a 16.7 mM/L (250 a 300 mg/100 mL)] o en los que tienen síntomas por la hiperglucemia. Este criterio se basa en la suposición de que el control más rápido de la glucemia reducirá la "toxicidad de la glucosa" para las células insulares, mejorará la secreción de insulina endógena y posiblemente permitirá que los fármacos hipoglucemiantes orales sean más eficaces. Si sucede así, podrá interrumpirse la administración de insulina.

Los secretagogos de insulina, biguanidas, inhibidores de la α glucosidasa, tiazolidinedionas, agonistas de los receptores de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de SMBG T2 e insulina han sido aprobados para la monoterapia en individuos con DM tipo 2. Aunque cada grupo de antidiabéticos orales tiene ventajas y desventajas peculiares (cuadro 397-5), son válidas ciertas generalizaciones: 1) los secretagogos de insulina, biguanidas, agonistas del receptor GLP-1 y tiazolidinedionas mejoran el control de la glucemia en un grado similar (reducción de la HbA_{1c} de 1 a 2%) y son más eficaces que los inhibidores de la glucosidasa α, los inhibidores DPP-IV y los inhibidores de SGLT2; 2) suponiendo un grado similar de mejoría de la glucemia, no se ha demostrado que un grupo de fármacos concreto tenga ventajas, y cualquier tratamiento que mejore el control de la glucemia es beneficioso; 3) los secretagogos de insulina, los agonistas del receptor GLP-1, los inhibidores DPP-IV, los inhibidores de la α glucosidasa, y los inhibidores de SGLT2 comienzan a disminuir la glucemia de inmediato, mientras que los efectos hipoglucemiantes de biguanidas y tiazolidinedionas se retrasan varias semanas; 4) no todos los fármacos son eficaces en todos los pacientes con DM tipo 2; 5) biguanidas, inhibidores de la α glucosidasa, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de DPP-IV, tiazolidinedionas e inhibidores de SGLT2, no provocan hipoglucemia directamente; 6) la mayoría de los pacientes terminará por necesitar más de un grupo de antidia-

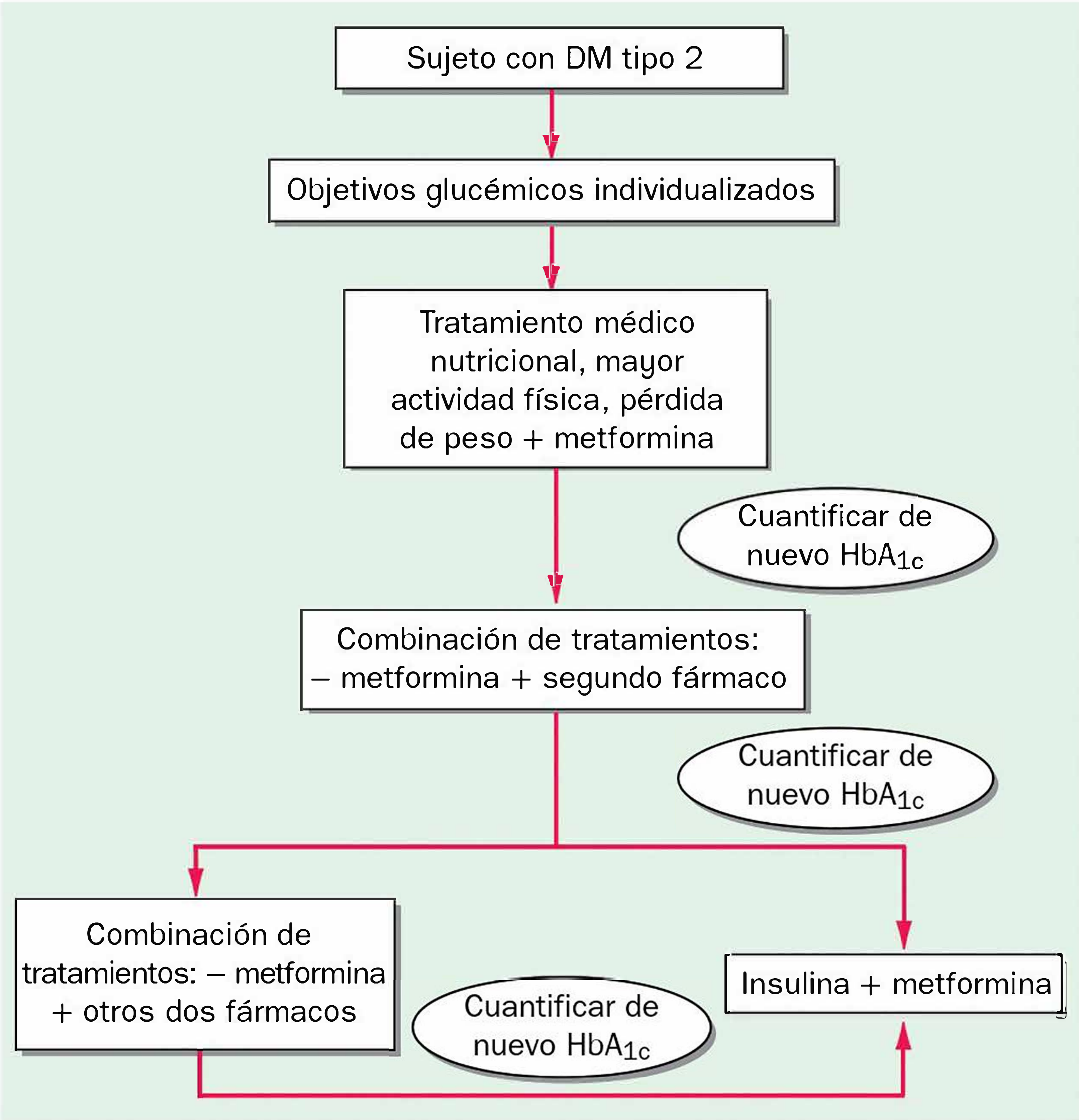


FIGURA 397-3 Tratamiento de la glucemia en DM tipo 2. Consúltese el texto para obtener datos del tratamiento de la hiperglucemia grave o la sintomática. Entre los fármacos que se combinan con metformina están los secretagogos de insulina, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la glucosidasa α, los inhibidores de DPP-IV, los agonistas del receptor de GLP-1, los inhibidores de SLGT2, y la insulina. HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

béticos orales o insulina, lo que refleja la naturaleza progresiva de la DM tipo 2; 7) la duración del control glucémico es discretamente menor con las sulfonilureas en comparación con metformina o tiazolidinedionas.

La experiencia clínica acumulada con sulfonilureas y metformina es considerable, porque han estado disponibles por varios decenios. Se asume que los inhibidores de la glucosidasa α, agonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, tiazolidinedionas e inhibidores de SLGT2 reducirán las complicaciones de la DM al mejorar el control de la glucemia, pero aún no existen datos de largo plazo. En teoría, las tiazolidinedionas son atractivas porque se dirigen a una alteración fundamental en la DM tipo 2, la resistencia a la insulina.

Los algoritmos terapéuticos de varias sociedades profesionales (ADA/European Association of the Study of Diabetes [EASD], IDF, AACE) sugieren la metformina como tratamiento inicial por su eficacia, perfil conocido de efectos colaterales y bajo costo **(fig. 397-3)**. Las ventajas de la metformina son que favorece una pérdida ligera de peso, reduce la concentración de insulina y mejora un poco el perfil de lípidos. Con base en los resultados de SMBG y la HbA_{1c}, la dosis de metformina debe elevarse hasta lograr el objetivo glucémico o llegar a la dosis máxima.

TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN CON FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES Varias combinaciones de agentes terapéuticos han tenido éxito en la diabetes mellitus tipo 2: metformina + 1 hipoglucemiante oral, metformina + agonistas de los receptores de GLP-1, metformina + insulina o combinaciones de insulina de acción prolongada con agonistas de receptores de GLP-1. Los mecanismos de acción del primer y del segundo fármacos deben ser diferentes, razón por la cual el efecto en el control de la glucemia suele ser aditivo. Hay pocos datos para apoyar la elección de una combinación sobre otra. Con base en demostraciones recientes de los efectos cardiovasculares beneficiosos en ciertos individuos con DM tipo 2 y CVD, o alto riesgo de CVD, en esta población de pacientes debe considerarse el empleo de empagliflozina, canagliflozina y liraglutida. Los costos de los medicamentos son muy variables (cuadro 397-5), lo que a menudo influye en la elección del fármaco. Existen varias combinaciones en dosis fijas de fármacos orales, pero no hay evidencia de que sean mejores que la titulación de un solo fármaco hasta la dosis máxima con adición posterior de un segundo compuesto. Si no se logra el control adecuado con la combinación de dos fármacos (con base en una nueva medición de HbA_{1c} cada 3 meses), debe agregarse un tercer compuesto oral o insulina basal (fig. 397-3). Las estrategias terapéuticas varían mucho de un país a otro. Por ejemplo, los inhibidores de la α glucosidasa se usan a menudo en el sur de Asia (India), pero pocas veces en Estados Unidos o Europa. No está claro si esto representa una diferencia subyacente en la enfermedad o la preferencia del médico.

La insulinoterapia se torna necesaria conforme la DM tipo 2 entra en la fase de deficiencia relativa de dicha hormona y es anunciada por el control glucémico inadecuado, con uno o dos hipoglucemiantes orales. Se utiliza la insulina sola o en combinación en individuos que no alcanzan el objetivo glucémico. Por ejemplo, una sola dosis de insulina de acción prolongada aplicada a la hora de acostarse es eficaz en combinación con metformina. Dado que la producción endógena de insulina disminuye aún más, se necesitan múltiples inyecciones de las insulinas de acción larga y corta para controlar las oscilaciones de la glucemia posprandial. Estos regímenes de insulina son idénticos a los regímenes combinados de insulinas de acción larga y corta, revisados antes para la DM tipo 1 aunque por lo general en dosis más elevadas dada la resistencia a la insulina. El aumento de peso y la hipoglucemia son los principales efectos adversos del tratamiento con insulina. La dosis de insulina diaria necesaria puede alcanzar gran magnitud (1 a 2 U/kg/día), conforme disminuya la producción endógena de insulina y persista la resistencia a dicha hormona. Se debe considerar a los sujetos que necesitan más de 1 U/kg/día de insulina de acción prolongada para emplear alguna combinación con metformina o una tiazolidinediona. La adición de uno u otro fármaco puede disminuir las dosis necesarias de insulina en algunas personas con DM tipo 2, en tanto conserva o incluso mejora el control de la glucemia. La insulina y además una tiazolidinediona estimulan el incremento ponderal y a veces se acompañan de edema periférico. La adición de una tiazolidinediona al régimen insulínico puede obligar a disminuir la dosis de la hormona, para evitar hipoglucemia. Los pacientes que requieren grandes dosis de insulina (>200 unidades/día) pueden tratarse con una forma más concentrada de insulina.

■ TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

El trasplante total de páncreas puede normalizar el control de la glucosa en individuos con DM tipo 1 y cuando se realiza de manera simultánea con el trasplante renal o después de éste puede prolongar la vida del trasplante renal al ofrecer protección contra la nefropatía diabética recurrente. El trasplante de islotes de células pancreáticas está disponible con una forma menos invasiva de tratamiento de sustitución de células beta para individuos con diabetes mellitus tipo 1, pero aún permanece en etapa de investigación en Estados Unidos. A causa de los riesgos relacionados con la inmunodepresión crónica, puede considerarse el trasplante de páncreas total o de islotes pancreáticos para pacientes con inestabilidad metabólica grave o que ya reciban tratamiento de inmunodepresión como medida asociada con el trasplante renal o de otro órgano. Los pacientes con pancreatitis crónica y conservación de la función de los islotes que requieren pancreatectomía para alivio del dolor pueden obtener beneficios del trasplante autólogo de células de los islotes, que pueden prevenir o aminorar la DM posquirúrgica.

La cirugía bariátrica para pacientes obesos con DM tipo 2 parece muy alentadora, a veces con resolución drástica de la diabetes o grandes reducciones en la dosis necesaria de fármacos hipoglucemiantes **(cap. 395)**. Varios estudios clínicos grandes sin asignación al azar demostraron una mayor eficacia de la cirugía metabólica en comparación con el tratamiento médico en individuos con DM tipo 2 y puede considerarse en individuos con DM tipo 2 y con BMI >30 kg/m^2. Las guías clínicas de la ADA establecen que debe considerarse la cirugía metabólica en individuos con DM tipo 2 e índice de masa corporal >30 kg/m^2 si existe control inadecuado de la hiperglucemia pese al tratamiento médico óptimo.

■ TRATAMIENTOS NOVEDOSOS

Muchas personas con DM tipo 1 de larga duración producen aun cantidades muy pequeñas de insulina o tienen células insulinopositivas en el páncreas. Esto sugiere que las celulas beta podrían regenerarse lentamente, pero son destruidas de modo rápido por el proceso autoinmunitario. En etapas particularmente tempranas del curso de la enfermedad, los esfuerzos para suprimir el proceso autoinmunitario y permitir la regeneración de las células beta, se están evaluando al momento del diagnóstico de la DM tipo 1 y para la prevención de pacientes positivos para anticuerpos en DM tipo 1 en etapas 1 y 2 (417-6). Los dispositivos de administración de insulina de asa cerrada que administran cantidades apropiadas de insulina en respuesta a las concentraciones cambiantes de glucosa están progresando con rapidez. Las bombas bihormonales que suministran insulina y glucagón están en desarrollo. Los nuevos tratamientos en proceso para la DM tipo 2 incluyen activadores de la glucocinasa, inhibidores de la 11 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1, agonistas de GPR40 y fármacos para reducir la inflamación.

Como el trasplante total de páncreas y el trasplante de islotes pancreáticos están limitados por la disponibilidad de órganos del donador fallecido, las células de los islotes derivadas de células madre y los xenoinjertos de islotes pueden permitir el suministro ilimitado de células productoras de insulina con fines de trasplante.

EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO DE LA DM

Como sucede con cualquier tratamiento, es necesario ponderar los beneficios de los esfuerzos del control de la glucemia contra los riesgos del tratamiento (cuadro 397-5). Entre los efectos secundarios del tratamiento intensivo se encuentran aumento de la frecuencia de hipoglucemia grave, ganancia de peso, costo más alto y mayores exigencias para el paciente. En el DCCT, la calidad de vida fue muy similar en los grupos de tratamiento intensivo y ordinario. La complicación más grave del tratamiento con DM es la hipoglucemia, y en el **capítulo 399** se revisa su tratamiento con glucosa oral o una inyección de glucagón. La hipoglucemia profunda y repetitiva obliga a revisión del régimen terapéutico y del objetivo glucémico para el paciente individual. Hay incremento ponderal con muchos regímenes terapéuticos (insulina, secretagogos de insulina o tiazolidinedionas), aunque no con todas las modalidades (metformina, inhibidores de glucosidasa α, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores DPP-IV) que mejoran el control de la glucemia. El aumento de peso se debe en parte a los efectos anabólicos de la insulina y la disminución de la glucosuria. Como resultado de las preocupaciones sobre la seguridad cardiovascular de los tratamientos para la diabetes, la FDA requiere información sobre el perfil de seguridad cardiovascular como parte de la valoración de los nuevos fármacos para DM tipo 2.

TRASTORNOS AGUDOS RELACIONADOS CON HIPERGLUCEMIA GRAVE

En personas con DM tipo 1 o tipo 2 e hiperglucemia grave (>13.9 mM/L [250 mg/100 mL]) debe valorarse la estabilidad clínica, incluido estado mental e hidratación. Según el paciente y la rapidez y duración de la hiperglucemia grave, algunos individuos requieren un tratamiento más intenso y rápido para reducir la glucemia. Sin embargo, muchos pacientes con DM mal controlada e hiperglucemia tienen pocos síntomas. El médico debe valorar si el paciente se encuentra estable o si considera que existe cetoacidosis diabética o un estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS, *hyperglycemic hyperosmolar state*). Las cetonas, un indicador de la cetoacidosis diabética, deben cuantificarse en personas con DM tipo 1 cuando la glucosa plasmática sea >13.9 mM/L (250 mg/100 mL), durante alguna enfermedad intercurrente o con síntomas como náusea, vómito o dolor abdominal. Es preferible la cuantificación de β-hidroxibutirato que las pruebas urinarias basadas en nitroprusiato que sólo cuantifican acetoacetato y acetona.

La DKA y el HHS son trastornos agudos y graves relacionados de manera directa con la DM. Antes, la DKA se consideraba un rasgo distintivo de la DM tipo 1, pero también ocurre en personas que carecen de las manifestaciones inmunitarias de la DM tipo 1 y que a veces pueden tratarse con hipoglucemiantes orales (estos sujetos obesos con DM tipo 2 a menudo tienen ascendencia hispana o afroamericana). El HHS se observa sobre todo en personas con DM tipo 2. Ambos trastornos se asocian con deficiencia absoluta o relativa de insulina, hipovolemia y trastornos acidobásicos. La DKA y el HHS existen en un continuo de hiperglucemia, con o sin cetosis. Las similitudes metabólicas y diferencias entre DKA y HHS se resaltan en el **cuadro 397-6**. Ambos trastornos se relacionan con complicaciones que pueden ser graves si no se diagnostican y tratan pronto.

CUADRO 397-6 Valores de laboratorio en la cetoacidosis diabética (DKA) y en los estados hiperosmolares hiperglucémicos (HHS) (valores representativos al momento de la presentación)

	DKA	HHS
Glucosa,[a] mM/L (mg/100 mL)	13.9-33.3 (250-600)	33.3-66.6 (600-1 200)
Sodio, meq/L	125-135	135-145
Potasio[a,b]	Normal a ↑	Normal
Magnesio[a]	Normal	Normal
Cloruro[a]	Normal	Normal
Fosfato[a,b]	Normal	Normal
Creatinina	Ligeramente ↑	Moderadamente ↑
Osmolalidad, mOsm/mL	300-320	330-380
Cetonas plasmáticas[a]	++++	+/–
Bicarbonato sérico,[a] meq/L	<15	Normal o ligeramente ↓
pH arterial	6.8-7.3	>7.3
P_{CO_2} arterial,[a] mm Hg	20-30	Normal
Desequilibrio aniónico[a] [Na – (Cl + HCO_3)]	↑	Normal o ligeramente ↑

[a] Se producen grandes variaciones durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
[b] Aunque las concentraciones plasmáticas pueden ser normales o estar elevadas en el momento de la presentación, las reservas corporales suelen estar disminuidas.

CUADRO 397-7 Manifestaciones de la cetoacidosis diabética

Síntomas	Datos exploratorios
Naúseas y vómito	Taquicardia
Sed y poliuria	Deshidratación e hipotensión
Dolor abdominal	Taquipnea, respiración de Kussmaul y dificultad respiratoria
Disnea	Sensibilidad abdominal a la palpación (puede simular pancreatitis aguda o abdomen agudo quirúrgico)
Sucesos desencadenantes	Letargo, embotamiento, edema cerebral, posiblemente coma
Administración inadecuada de insulina	
Infección (neumonía, UTI, gastroenteritis, septicemia)	
Infarto (cerebral, coronario, mesentérico, periférico)	
Drogas (cocaína)	
Embarazo	

UTI, infección de vías urinarias.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Manifestaciones clínicas En el **cuadro 397-7** se indican los signos y síntomas físicos de la DKA, que suelen desarrollarse en plazo de 24 h. La DKA puede ser el complejo sintomático inicial que culmina en el diagnóstico de DM tipo 1, pero ocurre con mayor frecuencia en personas que experimentan diabetes establecida. A menudo la náusea y vómito son prominentes, y su presencia en un individuo diabético justifica la valoración de laboratorio en busca de DKA. El dolor abdominal puede ser intenso y simular pancreatitis aguda o estallamiento de víscera. La hiperglucemia produce glucosuria, disminución de volumen y taquicardia. Puede ocurrir hipotensión a causa de la deficiencia de volumen combinada con vasodilatación periférica. Dos signos clásicos de este trastorno son respiración de Kussmaul y aliento afrutado (por acidosis metabólica y aumento de los cuerpos cetónicos). El letargo y depresión del sistema nervioso central pueden evolucionar hasta el coma en caso de DKA grave, pero deben inducir de inmediato la valoración en busca de otros motivos del trastorno del estado mental (p. ej., infección, hipoxia). En niños se observa con mayor frecuencia edema cerebral, que es una complicación extremadamente grave de la DKA. En la exploración física deben buscarse signos de infección, que pueden desencadenar DKA, incluso en ausencia de fiebre. Otro factor desencadenante es la isquemia tisular (cardiaca, cerebral). La omisión de la insulina por un trastorno de la alimentación, trastornos mentales o un ambiente psicosocial inestable a veces desencadena la DKA.

Fisiopatología La DKA es el resultado de déficit relativo o absoluto de insulina combinado con exceso de hormonas antagonistas (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento). Para que se desarrolle una DKA es especialmente necesaria la combinación de déficit de insulina y exceso de glucagón. El descenso de la proporción entre insulina y glucagón incrementa la gluconeogénesis, glucogenólisis y formación de cuerpos cetónicos en el hígado, además de incrementar el suministro al hígado de sustratos procedentes de la grasa y el músculo (ácidos grasos libres, aminoácidos). Los marcadores de inflamación (citocinas, proteína C reactiva) están elevados tanto en DKA como en HHS.

La combinación de déficit de insulina e hiperglucemia disminuye las concentraciones de fructosa-2,6-bisfosfato en el hígado, lo que altera la actividad de la fosfofructocinasa y de la fructosa-1,6-bisfosfatasa. El exceso de glucagon disminuye la actividad de piruvatocinasa, mientras que el déficit de insulina aumenta la actividad de fosfoenolpiruvato carboxicinasa. Tales alteraciones hepáticas desplazan la manipulación del piruvato hacia la síntesis de glucosa y lo apartan de la glucólisis. Las concentraciones aumentadas de glucagón y catecolaminas en caso de concentraciones bajas de insulina promueven la glucogenólisis. La deficiencia de insulina reduce también las concentraciones del transportador de glucosa GLUT4, lo que trastorna la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido graso y reduce el metabolismo intracelular de este azúcar.

La cetosis es el resultado de un incremento notable de los ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos, con el resultado de un desplaza-

miento hacia la síntesis hepática de los cuerpos cetónicos. El descenso de los valores de insulina, combinado con elevaciones de catecolaminas y hormona del crecimiento, aumenta la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres. Normalmente, estos ácidos grasos libres son biotransformados en VLDL (*very low-density lipoprotein*) en el hígado, pero en la DKA la hiperglucagonemia altera el metabolismo hepático favoreciendo la formación de cuerpos cetónicos, a través de la activación de la enzima carnitina palmitoiltransferasa I. Esta enzima es crucial para la regulación del transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias, donde ocurre la oxidación beta y la biotransformación en cuerpos cetónicos. En el pH fisiológico, los cuerpos cetónicos existen en forma de cetoácidos, que son neutralizados por bicarbonato. Al agotarse los depósitos de bicarbonato sobreviene la acidosis metabólica. A ella contribuye también el aumento de la producción de ácido láctico. El incremento de los ácidos grasos libres aumenta la producción hepática de triglicéridos y VLDL. La eliminación de estas últimas también se encuentra disminuida por la menor actividad de la lipasa de lipoproteína sensible a insulina en el músculo y en el tejido adiposo.

El desencadenante de la DKA es el aumento de las necesidades de insulina, como sucede en caso de enfermedades concomitantes (cuadro 397-7). La falla para aumentar el tratamiento con insulina con frecuencia agrava el problema. La omisión completa o la administración inadecuada de insulina por el paciente o el personal sanitario (en un diabético de tipo 1 hospitalizado) pueden desencadenar DKA. Los pacientes que emplean dispositivos de infusión de insulina con insulina de acción corta tienen más potencial de DKA, porque incluso una breve interrupción del suministro de insulina (p. ej., a causa de una avería mecánica) provoca rápidamente un déficit de insulina.

Anomalías de laboratorio y diagnóstico Es fundamental diagnosticar a tiempo la DKA, lo que permite iniciar el tratamiento con rapidez. La cetoacidosis diabética se caracteriza por hiperglucemia (glucosa sérica >13.9 mM/L [250 mg/100 mL]), cetosis y acidosis metabólica (bicarbonato sérico <15 mM/L con incremento en el desequilibrio aniónico) junto con varios trastornos metabólicos secundarios (cuadro 397-6). En ocasiones puede ocurrir elevación mínima de la glucosa sérica o incluso puede ser normal (DKA euglucémica). Esto se ha observado en individuos que reciben tratamiento con inhibidores de SGLT2. El pH arterial oscila entre 6.8 y 7.3, dependiendo de la gravedad de la acidosis. Pese al déficit en el potasio corporal total, las concentraciones séricas de potasio pueden encontrarse levemente elevadas como consecuencia de la acidosis y de la pérdida de volumen circulante. También están disminuidas las reservas totales de sodio, cloruro, fósforo y magnesio, pero su valor sérico no lo refleja con precisión debido a la hipovolemia y la hiperglucemia. La disminución del volumen intravascular se refleja en un ascenso del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y de la creatinina sérica. También se encuentran a menudo leucocitosis, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia. La hiperamilasemia puede sugerir diagnóstico de pancreatitis, sobre todo si se acompaña de dolor abdominal. No obstante, en la DKA la amilasa suele ser de origen salival y no es diagnóstica de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis debe realizarse determinación de la lipasa sérica.

Las concentraciones de sodio sérico están disminuidas como consecuencia de la hiperglucemia (el sodio sérico reduce 1.6 mM/L [1.6 meq] por cada 5.6 mM/L [100 mg/100 mL] de ascenso de la glucosa sérica). Las concentraciones normales de sodio en caso de DKA indican déficit de agua más profundo. En unidades "convencionales", la osmolalidad sérica calculada (2 × [sodio sérico + potasio sérico] + glucosa plasmática [mg/100 mL]/18 + BUN/2.8) está ligera a moderadamente elevada, aunque en un grado menor que en caso de HHS (véase adelante).

En la DKA, el cuerpo cetónico β-hidroxibutirato se sintetiza tres veces más rápido que el acetoacetato; sin embargo, es éste el que se detecta de manera preferencial con un reactivo de uso frecuente en la detección de cetosis (nitroprusiato). Existen concentraciones importantes de cetonas séricas (por lo común positivas a una dilución de 1:8 o más). A menudo se utiliza una pastilla o barra de nitroprusiato para detectar cetonas en orina; ciertos fármacos, como captoprilo o penicilamina, pueden provocar reacciones falsamente positivas. Los valores séricos o plasmáticos de β-hidroxibutirato son los preferidos porque reflejan con más precisión el verdadero valor corporal de cetonas.

El espectro de alteraciones metabólicas de la DKA comienza con acidosis ligera, en la cual una hiperglucemia moderada evoluciona hacia parámetros de mayor gravedad. No necesariamente existe correlación estrecha entre el grado de acidosis y la hiperglucemia, porque diversos factores influyen en el nivel de hiperglucemia (ingestión oral, glucosuria). La cetonemia es un dato consistente en la DKA, y la diferencia de la hiperglucemia simple. El diagnóstico diferencial de la cetoacidosis diabética incluye cetoacidosis por inanición, cetoacidosis alcohólica (bicarbonato >15 meq/L) y otras acidosis con aumento del desequilibrio aniónico **(cap. 51)**.

CUADRO 397-8 Tratamiento de la cetoacidosis diabética

1. Confirmar el diagnóstico (glucosa plasmática elevada, cetonas séricas positivas, acidosis metabólica).
2. Ingreso en el hospital; puede ser necesario internar en la ICU para vigilancia frecuente o si el pH es <7.00 o el paciente ha perdido el estado de alerta.
3. Valorar:
   Electrólitos séricos (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonato, fosfato).
   Estado acidobásico (pH, HCO_3^-, Pco_2, β-hidroxibutirato).
   Función renal (creatinina, excreción urinaria).
4. Reemplazar líquidos: 2 a 3 L de solución salina al 0.9% durante las primeras 1 a 3 h (10 a 20 mL/kg/h); de manera subsecuente, solución salina al 0.45% a la dosis de 250 a 500 mL/h; cambiar a solución glucosada al 5% con solución salina al 0.45% a la dosis de 150 a 250 mL/h cuando la glucosa plasmática llegue a 250 mg/100 mL (13.9 mM/L).
5. Administrar insulina de acción corta: IV (0.1 unidades/kg) y acto seguido 0.1 unidades/kg/h en solución IV continua; aumentar dos a tres veces la dosis si no hay reacción en un plazo de 2 a 4 h. Si la concentración sérica inicial de potasio es <3.3 mM/L (3.3 meq/L), no administrar insulina hasta que la concentración de potasio se haya corregido.
6. Valorar al paciente: investigar qué precipitó la crisis (no cumplió con el tratamiento, infección, traumatismo, embarazo, infarto, consumo de cocaína). Inicia la investigación apropiada del suceso precipitante (cultivos, CXR, ECG).
7. Cuantificar la glucosa capilar cada 1 a 2 h; cuantificar los electrólitos (en particular K^+, bicarbonato, fosfato) y el desequilibrio aniónico cada 4 h las primeras 24 h.
8. Vigilar la presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental e ingreso y egreso de líquidos cada 1 a 4 h.
9. Reemplazar K^+: 10 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <5.0 a 5.2 meq/L (o de 20 a 30 meq/L de líquidos de infusión), se normalicen el ECG, la excreción de orina y la creatinina urinaria; administrar 40 a 80 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <3.5 meq/L o si se administra bicarbonato. Si el potasio sérico inicial es >5.2 mM/L (5.2 meq/L), no complementar el K^+, hasta que se corrija el potasio.
10. Véase el texto para la suplementación de bicarbonato y fosfato.
11. Continuar con todo lo anterior hasta que el paciente se estabilice, se obtenga la glucemia deseada 8.3 a 11.1 mL/L (150 a 200 mg/100 mL) y se haya resuelto la acidosis. La posología de la insulina puede disminuirse hasta 0.02 a 0.1 U/kg/h
12. Administrar insulina de acción prolongada tan pronto como el paciente vuelva a comer. Permitir una superposición de 2 h entre la venoclisis de solución de insulina y la inyección subcutánea de ésta.

CXR, radiografía de tórax; ECG, electrocardiograma, ICU, unidad de cuidados intensivos.
Fuente: Adaptado de M Sperling, en Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; EA Nyenwe y AE Kitabchi: Metabolism 65:507, 2016.

TRATAMIENTO

Cetoacidosis diabética

En el **cuadro 397-8** se muestra el tratamiento de la DKA. Una vez instaurados la reposición de líquidos por vía IV y el tratamiento con insulina, se debe buscar y tratar en forma enérgica el agente o suceso que desencadenó el episodio de DKA. Si el paciente está vomitando o su nivel de conciencia está alterado, es necesario introducir una sonda nasogástrica para evitar la aspiración de contenido gástrico. Para el éxito del tratamiento de la DKA es crucial vigilar de cerca al paciente y revalorarlo con frecuencia, a fin de asegurarse de su mejoría y de las alteraciones metabólicas. Se deben graficar las variaciones cronológicas de las constantes vitales, los ingresos y egresos de líquidos y los parámetros analíticos en función de la insulina administrada.

Después del bolo inicial de solución salina normal se realiza la reposición del déficit de sodio y de agua libre durante las 24 h siguientes (con frecuencia el déficit es de 3 a 5 L). Una vez lograda la estabilidad hemodinámica y una diuresis adecuada, se cambia el líquido intravenoso a solución salina a 0.45% dependiendo del déficit de volumen calculado. Este cambio ayuda a reducir la tendencia a la hipercloremia de las fases posteriores de la DKA. Como alternativa, el uso inicial de solución intravenosa de Ringer con lactato puede reducir la hipercloremia que se observa a menudo con la solución salina normal.

Se administra de inmediato un bolo intravenoso (0.1 U/kg) de insulina de acción corta (cuadro 397-8), y el tratamiento subsecuente debe proporcionar concentraciones continuas y suficientes de insulina circulante. Se prefiere la administración intravenosa (0.1 U/kg de insulina regular/h) porque garantiza una distribución rápida y permite el

ajuste de la tasa de infusión conforme el paciente responde al tratamiento. En los episodios leves de DKA se pueden utilizar en plano subcutáneo los análogos de insulina de acción corta. Debe proseguirse con la insulina por vía IV hasta que se resuelva la acidosis y se estabilice al paciente desde el punto de vista metabólico. Al irse resolviendo la acidosis y la resistencia a la insulina asociadas con la DKA, podrá reducirse la velocidad de la administración intravenosa de insulina (a un ritmo de 0.02 a 0.1 U/kg/h). En cuanto el paciente vuelve a tomar alimentos por VO se debe administrar insulina de acción prolongada junto con la insulina de acción corta SC (subcutánea), porque esto facilita la transición a un régimen de insulina ambulatoria y acorta la estancia hospitalaria. Es fundamental continuar el goteo continuo de insulina hasta lograr valores adecuados por vía SC. Incluso breves periodos de administración inadecuada de la hormona en esta fase de transición pueden ocasionar la recidiva de la cetoacidosis diabética.

La hiperglucemia suele mejorar a un ritmo de 4.2 a 5.6 mM/L (50 a 100 mg/100 mL) por hora como resultado de la eliminación de glucosa mediada por insulina, disminución de la liberación hepática de glucosa y rehidratación. Ésta disminuye las catecolaminas, aumenta la pérdida de glucosa por la orina y expande el volumen intravascular. La reducción de la glucosa plasmática en 1 o 2 h puede ser más rápida, y está relacionada, fundamentalmente, con la expansión de volumen. Si las concentraciones plasmáticas de glucosa alcanzan 11.1 a 13.9 mM/L (200 a 250 mg/100 mL), debe añadirse glucosa a las soluciones salinas al 0.45% para mantener las concentraciones de glucosa en el intervalo de 8.3 a 11.1 mM/L (150 a 200 mg/100 mL) y debe continuarse el goteo a una dosis más baja para inhibir la cetogénesis. La corrección más rápida de la glucosa sérica puede precipitar el desarrollo de edema cerebral. La cetoacidosis empieza a resolverse porque la insulina reduce la lipólisis, aumenta la utilización periférica de las cetonas por el cuerpo, suprime la formación hepática de cuerpos cetónicos y promueve la regeneración de bicarbonato. Sin embargo, la acidosis y la cetosis se resuelven más lento que la hiperglucemia. Conforme mejora la cetoacidosis, el β-hidroxibutirato se biotransforma en acetoacetato. Puede parecer que aumentan las concentraciones de cuerpos cetónicos con los métodos de laboratorio basados en la reacción del nitroprusiato, que sólo detectan los valores de acetoacetato y acetona. La mejoría de la acidosis y del desequilibrio aniónico como resultado de la regeneración de bicarbonato y del descenso de los cuerpos cetónicos se refleja en el valor de bicarbonato sérico y del pH arterial. Dependiendo del ascenso del cloruro sérico se normaliza el desequilibrio aniónico (pero no el bicarbonato). A menudo sobreviene acidosis hiperclorémica (bicarbonato sérico de 15 a 18 mM/L [15 a 18 meq/L]) después del tratamiento con buenos resultados, y se resuelve de manera gradual conforme los riñones regeneran el bicarbonato y excretan cloruro.

Las reservas de potasio se agotan en caso de DKA (el déficit calculado es de 3 a 5 mM/kg [3 a 5 meq/kg]). Durante el tratamiento con insulina y líquidos, diversos factores contribuyen al desarrollo de hipopotasemia. Entre ellos están el transporte de potasio al interior de las células mediado por insulina, la resolución de la acidosis (que también promueve la entrada de potasio al interior de las células) y la pérdida de sales potásicas de ácidos orgánicos por la orina. Así, la reposición de potasio debe iniciar en cuanto se demuestre diuresis adecuada y potasio sérico normal. Si las concentraciones séricas de potasio están elevadas, la reposición de éste debe aplazarse hasta que se normalice. Es razonable incluir 20 a 40 meq de potasio en cada litro de líquido intravenoso, pero pueden ser necesarios más complementos. Para reducir la cantidad de cloruro administrado se puede emplear fosfato o acetato potásicos en lugar de cloruro potásico. El objetivo es mantener el potasio sérico >3.5 mM/L (3.5 meq/L).

A pesar del déficit de bicarbonato, no suele ser necesario restituir este ion. De hecho, se ha planteado que la administración de bicarbonato y la corrección de la acidosis con rapidez pueden afectar la función cardiaca, reducir la oxigenación hística y propiciar hipopotasemia. Los resultados de la mayor parte de los estudios no se inclinan a favor de la restitución sistemática de bicarbonato, y en un estudio en niños se encontró que la administración de bicarbonato se asocia con aumento del riesgo de edema cerebral. Sin embargo, en presencia de acidosis grave (pH arterial <7.0), la ADA recomienda administrar bicarbonato (50 mM/L [meq/L] en la forma de bicarbonato sódico en 200 mL de agua estéril con 10 meq/L de KCl/h durante 2 h, hasta que el pH sea >7.0). La hipofosfatemia puede ser consecuencia del mayor consumo de glucosa, pero investigaciones clínicas con asignación al azar no han mostrado que la reposición de fosfato sea beneficiosa en casos de DKA. Si el fosfato sérico es <0.32 mM/L (1.0 mg/100 mL) se debe considerar la administración de suplementos de fosfato y vigilar el calcio sérico. En el transcurso de la cetoacidosis es posible que se presente hipomagnesemia, que también puede requerir suplementos.

Con tratamiento adecuado, la mortalidad de la DKA es baja (<1%) y está más relacionada con el suceso subyacente o desencadenante, como infección o infarto de miocardio. En ocasiones la DKA se complica con trombosis venosa, hemorragia de tubo digestivo y síndrome apneico del adulto. La principal complicación no metabólica de la DKA es el edema cerebral, que ocurre más a menudo en niños a medida que se resuelve la DKA. No se ha establecido bien cuáles son las causas y cuál es el tratamiento óptimo para el edema cerebral, pero debe evitarse el reemplazo excesivo y la rápida normalización de las concentraciones séricas de glucosa.

Tras el éxito del tratamiento de la DKA, el médico y el paciente deben revisar la secuencia de sucesos que condujeron a ella para evitar recidivas futuras. La educación del paciente sobre los síntomas de la DKA, sus factores desencadenantes y el tratamiento de la diabetes durante las enfermedades concomitantes tiene gran importancia. En las enfermedades, o cuando existen dificultades de consumo oral, los pacientes deben: 1) medir a menudo la glucemia capilar; 2) cuantificar las cetonas en orina cuando la glucosa sérica es >13.7 mM/L (250 mg/100 mL); 3) ingerir líquidos para mantener la hidratación; 4) continuar o aumentar la insulina, y 5) pedir ayuda médica si ocurren deshidratación, vómito persistente o hiperglucemia incontrolada. Aplicando tales estrategias es posible detectar y tratar en forma adecuada una DKA temprana en el paciente ambulatorio.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

Manifestaciones clínicas El paciente prototípico en estado hiperosmolar hiperglucémico es un anciano con DM tipo 2 con antecedentes de varias semanas de duración con poliuria, pérdida de peso y disminución del consumo oral que culminan en confusión mental, letargo o coma. La exploración física refleja deshidratación grave e hiperosmolalidad así como hipotensión, taquicardia y trastorno del estado mental. Es notable la ausencia de síntomas como náusea, vómito, dolor abdominal y la respiración de Kussmaul característica de la DKA. Con frecuencia el HHS es precipitado por una enfermedad concurrente grave, como infarto del miocardio o apoplejía. Otros factores son septicemia, neumonía y otras infecciones, y se debe investigar su presencia. Asimismo pueden contribuir al desarrollo de este trastorno padecimientos debilitantes (apoplejía previa o demencia) o situaciones sociales que obstaculizan el consumo de agua.

Fisiopatología El déficit relativo de insulina y el aporte insuficiente de líquidos son las causas que subyacen al HHS. El déficit de insulina aumenta la producción hepática de glucosa (a través de la glucogenólisis y gluconeogénesis) y altera la utilización de glucosa en el músculo esquelético (véase antes DKA). La hiperglucemia induce una diuresis osmótica que provoca disminución del volumen intravascular, que se exacerba aún más por el aporte insuficiente de líquidos. No se comprende por completo la ausencia de cetosis en el HHS. Es posible que el déficit insulínico sea sólo relativo y menos grave que en el caso de la DKA. En algunos estudios se han encontrado concentraciones más bajas de hormonas contrarreguladoras y de ácidos grasos libres en el HHS que en la DKA. También es posible que el hígado sea menos capaz de sintetizar cuerpos cetónicos o que el cociente insulina/glucagón no favorezca la cetogénesis.

Anomalías de laboratorio y diagnóstico En el cuadro 397-6 se resumen las características de laboratorio del HHS. Las más destacadas son la hiperglucemia marcada (la glucosa plasmática puede ser >55.5 mM/L [1 000 mg/100 mL]), la hiperosmolalidad (>350 mOsm/L) y la hiperazoemia prerrenal. El sodio sérico cuantificado puede ser normal o ligeramente bajo a pesar de la notable hiperglucemia. El sodio sérico corregido suele estar aumentado (se añade 1.6 meq al sodio cuantificado por cada 5.6 mM/L [100 mg/100 mL] de incremento en la glucosa sérica). A diferencia de lo que sucede en la DKA, no suele haber acidosis ni cetonemia, o éstas son leves. Puede haber una discreta acidosis con desequilibrio aniónico secundario al aumento del ácido láctico. Si existe cetonuria moderada se debe a la inanición.

TRATAMIENTO

Estado hiperosmolar hiperglucémico

La disminución de volumen y la hiperglucemia son características destacadas tanto en el HHS como en la DKA. En consecuencia, en el trata-

miento de ambos procesos existen varios elementos compartidos (cuadro 397-8). En ambos es crucial la vigilancia cuidadosa del estado de hidratación, valores de laboratorio y velocidad del goteo intravenoso de insulina. Es necesario buscar y tratar en forma enérgica problemas de base o desencadenantes. En caso de HHS, las pérdidas de líquidos y la deshidratación son más intensas que en caso de DKA, a causa de la duración más prolongada de la enfermedad. El paciente con HHS suele ser de mayor edad y es más probable que presente un estado mental alterado, y por tanto es más propenso a sufrir un suceso potencialmente letal con los procesos comórbidos asociados. Incluso con tratamiento adecuado, la mortalidad del HHS es sustancialmente más elevada que la de la DKA (hasta 15% en algunas series clínicas).

Al principio, la reposición de volumen debe estabilizar el estado hemodinámico del paciente (1 a 3 L de solución salina normal a 0.9% en el transcurso de las primeras 2 a 3 h). Como el déficit de líquidos del HHS se ha acumulado a lo largo de días a semanas, la rapidez de la corrección del estado hiperosmolar debe equilibrar la necesidad de reponer agua libre y el riesgo de que una corrección excesivamente rápida empeore el estado neurológico. Si el sodio sérico es mayor de 150 mM/L (150 meq/L) se debe emplear solución salina a 0.45%. Una vez lograda la estabilidad hemodinámica, la administración de líquidos intravenosos se orienta a compensar el déficit de agua libre empleando líquidos hipotónicos (inicialmente solución salina a 0.45% y después dextrosa al 5% en agua). El déficit de agua libre calculado (que en promedio es de 9 a 10 L) debe corregirse por 1 a 2 días (velocidades de infusión de soluciones hipotónicas de 200 a 300 mL/h). Suele ser necesario reponer potasio, guiándose por determinaciones séricas repetidas. En aquellos pacientes que toman diuréticos el déficit de potasio puede ser bastante grande e ir acompañado de déficit de magnesio. Durante el tratamiento puede ocurrir hipofosfatemia, la cual puede mejorarse mediante la utilización de KPO_4 y el inicio de la alimentación.

Como en la DKA, la rehidratación y la expansión de volumen disminuyen inicialmente la glucosa plasmática, pero también se necesita insulina. Un régimen razonable de HHS inicia con la administración endovenosa rápida de insulina (en bolo) de 0.1 unidades/kg seguidas por goteo endovenoso, con un ritmo constante de 0.1 unidades/kg/h. Si no hay disminución de la hiperglucemia se aumenta al doble la velocidad de goteo de la solución con insulina. Al igual que ocurre en DKA, se agrega glucosa a la solución IV si la glucemia disminuye a 11.1 a 13.9 mM/L (200 a 250 mg/100 mL) y se reduce la velocidad de goteo de la insulina a 0.02 a 0.1 unidades/kg/h. La infusión de insulina se continúa hasta que el paciente reinicia la dieta y puede recibir un régimen de insulina subcutánea. El paciente debe ser dado de alta con tratamiento insulínico, aunque en algunos casos se puede intentar más tarde la administración de antidiabéticos orales.

ATENCIÓN DE LA DIABETES EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

Todas las subespecialidades médicas y quirúrgicas participan en la atención de los pacientes hospitalizados con diabetes. La hiperglucemia en un paciente con o sin diagnóstico conocido de diabetes parece un factor predictivo de mal pronóstico en pacientes hospitalizados. La anestesia general, cirugía, infección o enfermedad concurrente elevan las concentraciones de hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona del crecimiento, catecolaminas y glucagón) y citocinas que generan resistencia transitoria a la insulina e hiperglucemia. Estos factores aumentan los requerimientos de insulina porque incrementan la producción de glucosa y afectan la utilización de la misma, lo que agrava el control de la glucemia. La enfermedad concurrente o la intervención quirúrgica pueden hacer que la absorción de insulina sea variable y también impiden que el paciente diabético coma de manera normal, lo que puede ocasionar hipoglucemia. El control de la glucemia debe valorarse mediante HbA_{1c} al momento del ingreso, así como los electrólitos, función renal y estado del volumen intravascular. Por la elevada prevalencia de CVD en personas diabéticas (en particular con DM tipo 2), se requiere una evaluación cardiovascular preoperatoria **(cap. 398)**.

Los objetivos del control de la diabetes durante la hospitalización son una glucemia cercana a la normal, prevención de hipoglucemia y regreso al régimen terapéutico ambulatorio de la diabetes. Desde el ingreso al hospital debe iniciarse la vigilancia frecuente de la glucemia, al igual que la planeación para el control de la diabetes después del egreso. El control de la glucemia parece mejorar los resultados clínicos en diversas situaciones, pero no se han definido por completo los objetivos óptimos de la glucemia para el paciente hospitalizado. En varios estudios transversales de pacientes con diabetes, un mayor grado de hiperglucemia se relacionó con peores resultados cardiacos, neurológicos e infecciosos. En algunos estudios, los pacientes sin diabetes preexistente, pero con aumentos modestos de la glucemia durante la hospitalización, parecen beneficiarse con el logro de una glucemia casi normal mediante insulina. Sin embargo, un extenso estudio clínico aleatorizado (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation* [NICE-SUGAR]) en pacientes de la ICU (*intensive care unit*) (la mayoría de los cuales se mantenía con ventilación mecánica) encontró una mayor tasa de mortalidad y mayor número de episodios de hipoglucemia grave con el control muy estricto de la glucemia (glucemia deseada 4.5 a 6 mM/L, 81 a 108 mg/100 mL) en comparación con individuos con un objetivo más moderado para el control glucémico (glucosa sanguínea <10 mM/L o 188 mg/100 mL). En la actualidad, la mayoría de los datos sugiere que el control muy estricto de la glucemia en pacientes con enfermedades agudas parece agravar los resultados y aumenta la frecuencia de hipoglucemia. La ADA sugiere los siguientes objetivos glucémicos para pacientes hospitalizados: 1) en pacientes con y sin enfermedad crítica: glucosa de 7.8 a 10 mM/L o 140 a 180 mg/100 mL; 2) en pacientes selectos: glucosa de 6.1 a 7.8 mM/L o 110 a 140 mg/100 mL, evitando la hipoglucemia.

Los aspectos cruciales para la atención óptima de la diabetes en el hospital incluyen los siguientes. 1) Se necesita una estrategia del sistema hospitalario para tratar la hiperglucemia y evitar la hipoglucemia. Cada vez son más frecuentes los equipos intrahospitalarios para tratamiento de la diabetes, consistentes en personal de enfermería y médicos. 2) Los planes terapéuticos para la diabetes deben enfocarse en la transición de la ICU y la transición de la atención intrahospitalaria a la ambulatoria. 3) Es necesario un ajuste del régimen terapéutico para el egreso de pacientes cuya diabetes estaba mal controlada al momento del ingreso (según la HbA_{1c}).

El médico que atiende al paciente con diabetes en el periodo perioperatorio, durante episodios de infección o enfermedades físicas graves, o que sólo cuando el paciente ayuna para algún procedimiento diagnóstico, debe vigilar de cerca la glucosa plasmática, ajustar el régimen terapéutico para la diabetes y suministrar una infusión de glucosa en caso necesario. La hipoglucemia es frecuente en pacientes hospitalizados y muchos de estos episodios son evitables. Los sistemas hospitalarios deben tener un protocolo terapéutico para la diabetes a fin de evitar la hipoglucemia intrahospitalaria. Las medidas para reducir o prevenir la hipoglucemia incluyen vigilancia frecuente de la glucosa y anticipación de las posibles modificaciones en la administración de insulina y glucosa debidas a los cambios en la situación clínica o el tratamiento (p. ej., reducción gradual de glucocorticoides) o interrupción de las infusiones enterales o parenterales, o de la ingestión oral.

Según la gravedad de la enfermedad del paciente y de la institución hospitalaria, el médico puede usar una infusión de insulina o insulina SC. En pacientes hospitalizados en la ICU o que se encuentran inestables se prefiere el goteo continuo de insulina, porque la semivida de la insulina administrada en goteo es bastante corta (minutos). La absorción de la insulina SC puede ser variable en tales situaciones. Las infusiones de insulina también controlan bien la glucosa plasmática en el periodo perioperatorio y cuando el paciente es incapaz de ingerir cualquier cosa. Para la infusión IV se utiliza insulina regular en lugar de análogos de la insulina porque es menos costosa y su efectividad es la misma. El médico debe considerar con cuidado la situación clínica donde se usará la infusión de insulina, incluso si se dispone del personal auxiliar adecuado para vigilar la glucemia con frecuencia y si pueden ajustar el ritmo de la infusión de insulina a fin de mantener la glucosa plasmática en el intervalo óptimo. Los algoritmos para infusión de insulina deben integrar la sensibilidad a la insulina del paciente, vigilancia frecuente de la glucosa sanguínea y la tendencia de los cambios en la glucemia para determinar el ritmo de infusión de insulina. Se recomiendan algoritmos para infusión de insulina desarrollados en conjunto e implementados por el personal de enfermería y los médicos. Debido a la semivida corta de la insulina regular IV, es necesario administrar insulina de acción prolongada antes de suspender la infusión de insulina (2 a 4 h antes) para evitar un periodo con deficiencia de insulina.

En pacientes que no están graves o no están en la ICU, se administra insulina de acción prolongada basal o "programada" por vía SC, complementada con dosis prandial o "correctiva" de insulina de acción corta (se prefieren los análogos de insulina). El uso de insulina de acción corta sola en una "escala deslizante", en la que no se aplica insulina a menos que la glucemia esté elevada, es inadecuada para el control intrahospitalario de la glucosa y no debe usarse. La dosis preprandial de insulina de acción corta incluye la cobertura para el consumo de alimentos (con base en la ingestión anticipada de carbohidratos) más la insulina correctiva o complementaria basada en la sensibilidad a la insulina del paciente y la glucemia. Por ejemplo, si el paciente es delgado (y probablemente sensible a la insulina), un complemento correctivo de insulina podría ser una unidad por cada 2.7

mM/L (50 mg/100 mL) por arriba de la glucemia deseada. Si el paciente es obeso y resistente a la insulina, la insulina complementaria debe ser de 2 unidades por cada 2.7 mM/L (50 mg/100 mL) sobre la glucemia deseada. Es crucial individualizar el régimen y ajustar con frecuencia la dosis de insulina basal o "programada" según la insulina correctiva necesaria. Un plan de alimentación para diabetes con control de los carbohidratos para pacientes hospitalizados proporciona una cantidad predecible de carbohidratos para un alimento en particular cada día (pero no necesariamente la misma cantidad para el desayuno, comida y cena) y evitar los endulzantes concentrados. Los individuos con DM tipo 1 que son sometidos a anestesia general y cirugía o con enfermedades graves deben recibir insulina en forma continua, ya sea a través de goteo IV de insulina, dispositivos de administración continua o administración subcutánea de dosis bajas de insulina de acción prolongada. La insulina de acción corta sola es insuficiente. No son infrecuentes la prolongación de un procedimiento quirúrgico o el retraso en la sala de recuperación y pueden generar periodos con deficiencia de insulina que conducen a la DKA. La infusión de insulina es el método preferido para controlar a los pacientes con DM tipo 1 en el perioperatorio prolongado (varias horas) o en presencia de una enfermedad concurrente grave (0.5-1 U/h de insulina regular). Si el procedimiento diagnóstico o quirúrgico es breve (<2 h), basta una dosis baja de insulina SC de acción prolongada (reducción del 20 al 50%, con omisión o reducción de la insulina de acción corta). Este método evita la interrupción del tratamiento con dispositivos de administración continua de insulina o mediante múltiples inyecciones, lo que facilita la transición a la insulina de acción prolongada después del procedimiento. La glucosa sanguínea debe vigilarse con frecuencia durante la enfermedad o en el perioperatorio.

Los individuos con DM tipo 2 pueden tratarse con infusión de insulina o insulina SC de acción prolongada (reducción del 20 al 50%, según la situación clínica) más insulina preprandial de acción corta. Los hipoglucemiantes orales deben suspenderse al momento del ingreso y no son útiles para regular la glucemia en situaciones en las que los requerimientos de insulina y la ingestión de glucosa varían con rapidez. Estos fármacos orales pueden ser peligrosos si el paciente se encuentra en ayuno (p. ej., hipoglucemia con consumo de sulfonilureas) o en riesgo de disminución de la función renal, por ejemplo, por la aplicación de medio de contraste radiológico o CHF inestable (acidosis láctica con metformina). Una vez que el paciente se encuentra clínicamente estable, puede reanudarse la administración de hipoglucemiantes orales antes del alta.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA DM

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

(Cap. 328) La nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*) aumenta mucho las necesidades de insulina. Además, las personas sin diagnóstico previo de DM pueden desarrollar hiperglucemia durante la TPN y requieren tratamiento con insulina. La infusión de insulina IV es el tratamiento preferido para la hiperglucemia, y la titulación rápida hasta la dosis necesaria de insulina es más eficiente si se usa una infusión separada con insulina. Una vez que se ha determinado la dosis total de insulina, una proporción de esta insulina puede añadirse directamente a la solución de nutrición parenteral total para satisfacer los requerimientos nutricionales de insulina y se realiza el ajuste, según sea necesario para modificar la dosificación de insulina de acción corta. La nutrición entérica total (TEN, *total enteral nutrition*) también incrementa los requerimientos y puede ocasionar hiperglucemia o bien, empeorarla. La hiperglucemia puede limitarse al utilizar fórmulas proteínicas, pero a menudo requiere tratamiento con insulina. Las insulinas de acción corta o intermedia deben utilizarse para cubrir el bolo o la alimentación entérica continua, con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se interrumpa la administración de TEN. Los pacientes con deficiencia de insulina (DM tipo 1 y DM pancreatógena) deben recibir insulina de acción prolongada (0.1 a 0.2 U/kg/día) para satisfacer los requerimientos basales de insulina deben interrumpir la administración de TPN o TEN.

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides aumentan la resistencia a la insulina, reducen la utilización de la glucosa, aumentan la producción hepática de glucosa y afectan la secreción de insulina. Estos cambios agravan el control glucémico en pacientes con DM y pueden desencadenar la diabetes en otras personas. Si persiste la hiperglucemia de inicio reciente durante el tratamiento crónico con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (>5 mg de prednisona o dosis equivalente), la DM puede denominarse "diabetes inducida por esteroides". Los efectos de los glucocorticoides en la homeostasis de la glucosa se relacionan con la dosis, casi siempre son reversibles y son más pronunciados en el periodo posprandial. Si la FPG es cercana al intervalo normal, los antidiabéticos orales (p. ej., sulfonilureas, metformina) bastarían para reducir la hiperglucemia. Si la FPG es >11.1 mM/ L (200 mg/100 mL), los medicamentos orales casi nunca son eficaces y se requiere insulina; la de acción corta puede ser suficiente sola o combinada con la de acción prolongada a fin de controlar los incrementos posprandiales de glucosa.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN ADULTOS MAYORES

La diabetes es muy común en adultos mayores y la padece casi 25% de los individuos mayores de 65 años de edad. Cada vez más a menudo, los individuos con muchos años de DM tipo 1 son parte de la población de pacientes. Como se mencionó antes, los objetivos terapéuticos y modalidades individuales en personas de edad avanzada consideran la edad biológica, otras enfermedades asociadas y factores de riesgo (hipertensión, enfermedades cardiovasculares, etc.), estado funcional físico y neurocognitivo, arreglos de vivienda, apoyo social y otros fármacos. Por ejemplo, la cifra ideal de HbA_{1c} para un adulto mayor funcional de 80 años de edad, debería ser diferente de la de aquellos individuos con diabetes en instalaciones de cuidados a largo plazo (centros de cuidados de enfermería especializados). En el primero, la cifra ideal de HbA_{1c} (<7.5%) y los tratamientos elegidos podrían ser similares a los de individuos jóvenes, mientras que en un individuo con mal estado de salud o alteración cognitiva podría ser razonable una cifra <8.5%. En toda persona de edad avanzada que recibe tratamiento para la diabetes es fundamental evitar la hipoglucemia, la cual puede empeorar el deterioro cognitivo subyacente o la enfermedad cardiovascular. Por tanto, deben utilizarse cuidadosamente los fármacos que causan hipoglucemia (en especial insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, etc.). La hipertensión y dislipidemia deben tratarse en individuos de edad avanzada con diabetes, porque existen beneficios claros de controlar la presión arterial y son menos claros los beneficios de los fármacos hipolipemiantes.

ASPECTOS REPRODUCTIVOS

La capacidad reproductiva de los varones y mujeres con DM parece normal. Es posible que los ciclos menstruales se relacionen con alteraciones en el control de la glucemia en mujeres con DM. El embarazo se acompaña de intensa resistencia a la insulina; los mayores requerimientos de insulina a menudo desencadenan DM y conducen al diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (GDM, *gestational diabetes mellitus*). La glucosa, que en concentraciones altas es teratógena para el feto en desarrollo, cruza con facilidad la placenta, pero la insulina no. Por tanto, la hiperglucemia de la circulación materna estimula la secreción de insulina en el feto. Los efectos anabólicos y de crecimiento de la insulina causan macrosomía. La GDM complica cerca de 7% (intervalo 1-14%) de los embarazos. La incidencia de GDM aumenta mucho en ciertos grupos étnicos, como el afroamericano y el latino, consistente con un aumento similar en el riesgo de DM tipo 2. Las recomendaciones actuales incluyen la detección de la intolerancia a la glucosa entre las semanas 24 a 28 del embarazo en mujeres que se saben diabéticas. El tratamiento para la GDM es similar al de personas con diabetes durante el embarazo e incluye MNT e insulina, si la hiperglucemia persiste. Los hipoglucemiantes orales no están aprobados para el uso en el embarazo, pero los estudios con metformina o gliburida mostraron eficacia y no encontraron efectos tóxicos. Con las prácticas actuales, las tasas de morbilidad y mortalidad de la madre con GDM y el feto no difieren de las de la población no diabética. Las mujeres que desarrollan diabetes gestacional se encuentran en riesgo notable de desarrollar DM tipo 2 en el futuro y deben ser sometidas periódicamente a detección (véanse las recomendaciones de detección en el **cap. 396**). La mayoría de las pacientes con GDM recupera la tolerancia normal a la glucosa después del parto, aunque algunas continúan con diabetes manifiesta o alteración de la tolerancia a la glucosa después del parto. Además, los hijos de mujeres con GDM parecen tener riesgo de obesidad e intolerancia a la glucosa, además de un riesgo mayor de diabetes en la adolescencia tardía.

El embarazo en personas con DM diagnosticada requiere una planeación meticulosa y cumplimiento de estrictos regímenes terapéuticos. El tratamiento intensivo de la diabetes y la normalización de la HbA_{1c} (<6.5%) son esenciales para las pacientes con DM que planean un embarazo. Considerar administrar insulina en goteo o con dispositivos de vigilancia continua de la glucosa, los cuales pueden ayudar a mejorar el control glucémico antes del embarazo, porque el periodo más importante para el control glucémico es poco después de la fertilización. El riesgo de malformaciones fetales se incrementa en cuatro a 10 veces en mujeres con DM no controlada al momento de la concepción y uno de los objetivos debe ser mantener concentraciones plasmáticas normales de glucosa durante el periodo preconcepcional y a lo largo del desarrollo de órganos en el feto, con vigilancia más frecuente de HbA_{1c} cada 2 meses durante el embarazo.

DIABETES MELLITUS LIPODISTRÓFICA

La lipodistrofia, o pérdida del tejido graso subcutáneo, puede ser generalizada en ciertas alteraciones genéticas como en el leprechaunismo o como parte de un trastorno autoinmunitario. La lipodistrofia generalizada se asocia con deficiencia de leptina y con resistencia grave a la insulina y a menudo se acompaña de acantosis nigricans, esteatosis hepática e hipertrigliceridemia grave. La leptina humana recombinante (metreleptina) puede permitir el logro del control metabólico en la lipodistrofia generalizada, pero se asocia con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y se encuentra sólo disponible a través de programas restringidos bajo la estrategia de mitigación y valoración de riesgos (REMS, *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).

Inhibidores de la proteasa y lipodistrofia Los inhibidores de la proteasa usados en el tratamiento de la infección por VIH **(cap. 197)** se asocian con acumulación centrípeta de grasa (visceral y en la región abdominal), acumulación de grasa en la región dorsocervical, pérdida de grasa en las extremidades, disminución de la sensibilidad a la insulina (aumento de la insulina en ayuno y menor tolerancia a la glucosa en la prueba de tolerancia a glucosa IV) y dislipidemia. Aunque muchos aspectos de la apariencia física de estos individuos son semejantes a los del síndrome de Cushing, la concentración alta de cortisol no explica la apariencia. Existe la posibilidad de que esto se relacione con la infección por VIH por algún mecanismo no definido, ya que algunos rasgos del síndrome se observaron antes de la introducción de los inhibidores de la proteasa. No hay un tratamiento establecido para la lipodistrofia relacionada con VIH.

LECTURAS ADICIONALES

American Diabetes Association: Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. Diabetes Care 41:S28, 2018.

Evert AB *et al*.: Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes Care 37:S120, 2014.

Glycemic Targets. Diabetes care older adults. Diabetes Care 41:S119, 2018.

Hassanein M *et al*.: Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. Diabetes Res Clin Pract 126:303, 2017.

Lifestyle Management. Diabetes Care 41:S38, 2018.

Nyenwe EA, Kitabchi AE: The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. Metabolism 65:507, 2016.

Qaseem A *et al*.: Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians. Ann Intern Med 166:279, 2017.

Rubino F *et al*.: Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A joint statement by international diabetes organizations. Diabetes Care 39:86, 2016.

Thabit H, Hovorka R: Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. Diabetologia 59:1795, 2016.

Young-Hyman D *et al*.: Psychosocial care for people with diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 39:2126, 2016.

398 Diabetes mellitus: complicaciones

Alvin C. Powers, John M. Stafford, Michael R. Rickles

Las complicaciones relacionadas con la diabetes afectan a numerosos sistemas e influyen de manera importante sobre la morbilidad y la mortalidad asociada con la enfermedad. Durante muchos años, en Estados Unidos la diabetes ha sido la causa principal de ceguera en adultos, de insuficiencia renal y de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores. Más recientemente, la diabetes ha surgido como un cofactor importante de cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*). Las complicaciones asociadas con diabetes no aparecen hasta la segunda década de hiperglucemia. En cambio, el riesgo de CHD asociado con diabetes, relacionado en parte a la resistencia a la insulina, puede desarrollarse antes de que la hiperglucemia se haya establecido. Debido a que la diabetes mellitus (DM) tipo 2 a menudo tiene un periodo asintomático de hiperglucemia antes de ser diagnosticada, muchos individuos afectados ya presentan complicaciones relacionadas con la glucemia y la resistencia a la insulina cuando se realiza el diagnóstico. Por fortuna es posible prevenir o retrasar la progresión de gran parte de dichas complicaciones mediante la dieta, el ejercicio, la detección temprana, un control glucémico agresivo y esfuerzos para minimizar el riesgo de complicaciones. Estudios recientes muestran una disminución de las complicaciones relacionadas con diabetes en individuos, pero esto es atenuado por el incremento en el número de sujetos con diabetes. Por ejemplo, la tasa de infarto al miocardio (MI, *miocardial infarction*) asociada con diabetes disminuyó en 67% entre 1990 y 2010.

Las complicaciones de la diabetes se dividen en vasculares y no vasculares y son similares en los tipos 1 y 2 **(cuadro 398-1)**. Las que involucran a los vasos sanguíneos se dividen en microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macrovasculares (CHD, arteriopatía periférica [PAD, *peripheral arterial disease*] y enfermedad vascular cerebral). Las complicaciones microvasculares son características de la DM, mientras que las macrovasculares tienen características fisiopatológicas que se comparten con la población general y la diabetes. Las complicaciones no vasculares incluyen infecciones, alteraciones cutáneas y pérdida de la audición. Algunos estudios sugieren que la DM tipo 2 incrementa el riesgo de experimentar demencia o alteraciones de las funciones cognitivas.

CUADRO 398-1 Complicaciones relacionadas con la diabetes

Microvasculares
Enfermedades oculares
Retinopatía (no proliferativa/proliferativa)
Edema macular
Neuropatía
Sensorial y motora (mononeuropatía y polineuropatía)
Autónoma
Nefropatía (albuminuria y deterioro de la función renal)
Macrovasculares
Coronariopatía
Arteriopatía periférica
Enfermedad vascular cerebral
Otras
Gastrointestinales (gastroparesia y diarrea)
Genitourinarias (uropatía/disfunción sexual)
Dermatológicas
Infecciosas
Cataratas
Glaucoma
Síndrome de movilidad articular limitada[a]
Enfermedad periodontal
Pérdida de la audición
Otras condiciones comórbidas relacionadas con diabetes (donde la relación con hiperglucemia es incierta): depresión, apnea obstructiva del sueño, hígado graso, fracturas de la cadera, osteoporosis (en diabetes tipo 1), deterioro cognitivo o demencia y bajas concentraciones de testosterona en varones.

[a] Engrosamiento cutáneo y disminución de la movilidad articular.

CONTROL DE LA GLUCEMIA Y COMPLICACIONES

Las complicaciones microvasculares de la DM tipos 1 y 2 son resultado de hiperglucemia crónica **(fig. 398-1)**. Las evidencias que implican a esta condición como agente causal en el desarrollo de complicaciones macrovasculares son menos concluyentes. Los eventos de CHD y la tasa de mortalidad son de dos a cuatro veces mayores en pacientes con DM tipo 2 y se correlacionan con las concentraciones de glucosa plasmática posprandial y en ayuno y de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}). Otros factores, como la dislipidemia y la hipertensión, también participan de manera importante en el desarrollo de complicaciones macrovasculares.

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) proporcionó evidencias definitivas de que la reducción de la hiperglucemia crónica puede evitar numerosas complicaciones de la DM tipo 1 **(fig. 398-1)**. En este ensayo clínico con asignación al azar a gran escala, participaron >1 400 individuos con DM tipo 1; se sometieron a control intensivo o a manejo convencional de DM, y se evaluó de manera prospectiva el desarrollo de complicaciones relacionadas con la enfermedad durante una media de seguimiento de 6.5 años. El grupo testigo con tratamiento intensivo de la diabetes recibió diariamente múltiples administraciones de insulina (mediante inyección o bombeo) junto con extenso apoyo educativo, psicológico y médico.

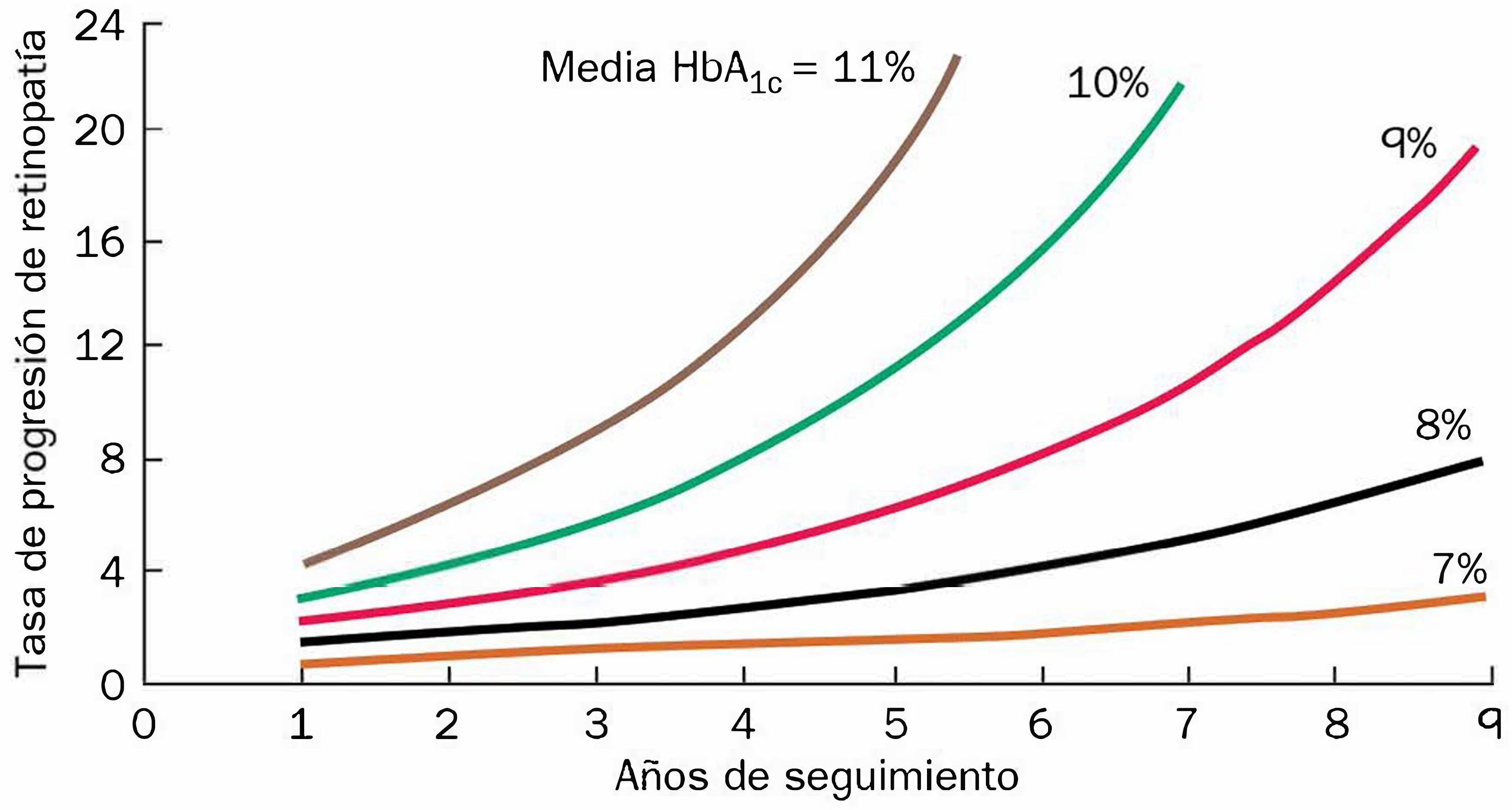


FIGURA 398-1 Relación entre el control glucémico y la duración de la diabetes y la retinopatía diabética. Gráfica que muestra la progresión de retinopatía en individuos incluidos en el *Diabetes Control and Complications Trial* en función de la longitud del periodo de seguimiento, con diferentes curvas para distintos niveles de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}). *(Adaptado de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Diabetes 44:968, 1995.)*

A los pacientes en el grupo de manejo convencional de la diabetes se les administraron inyecciones de insulina dos veces al día y se les realizó una valoración clínica, educativa y nutricional cada 3 meses. El objetivo en el primer grupo fue lograr la glucemia normal, mientras que en el segundo grupo la meta fue evitar los síntomas de la diabetes. El grupo de manejo intensivo de la diabetes logró un nivel mucho menor de HbA_{1c} (7.3%) que el grupo de manejo convencional de la diabetes (9.1%). Después de publicar los resultados del DCCT en 1993, se continuó la monitorización de los participantes en el estudio *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications* (EDIC), que en fecha reciente completó 30 años de seguimiento (DCCT + EDIC). Al final de la fase del DCCT, a los participantes del estudio de ambos grupos de tratamiento, se les ofreció terapia intensiva. No obstante, durante el seguimiento subsiguiente de más de 18 años, la separación inicial en el testigo de la glucemia desapareció en ambos grupos manteniendo una media de HbA_{1c} de 8.0%.

La fase del DCCT demostró que la mejoría del control de la glucemia redujo la incidencia de retinopatía tanto proliferativa como no proliferativa (disminución de 47%), microalbuminuria (reducción de 39%), nefropatía clínica (decremento de 54%) y neuropatía (reducción de 60%) y también lentificó la progresión de complicaciones tempranas de la diabetes. Durante la fase del DCCT, la ganancia de peso (4.6 kg) y la hipoglucemia grave (que requería de la ayuda de otra persona para ser tratada) fueron más comunes en el grupo de terapia intensiva. Las ventajas de un mejor control de la glucemia ocurrieron en todo el rango de los valores de concentración de HbA_{1c} (fig. 398-1), indicando los beneficios de dicha medida en cualquier nivel de HbA_{1c}. Los resultados del DCCT predijeron que los individuos en el grupo de control intensivo de la diabetes obtendrían 7.7 años adicionales de visión, 5.8 años más sin nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) y 5.6 años sin necesidad de amputaciones de extremidades inferiores. Si se combinaran todas las complicaciones de la DM, los individuos en el grupo testigo intensivo de la diabetes vivirían 15.3 años o más sin complicaciones neurológicas o microvasculares secundarias a la enfermedad, en comparación con personas tratadas de forma convencional. Esto se traduce en una expectativa de vida 5.1 años mayor para los pacientes del grupo testigo intensivo. Los datos del seguimiento de 30 años obtenidos de dicho grupo mostraron una disminución continua en la incidencia de retinopatía, nefropatía y enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, las personas incluidas en el grupo de terapia intensiva tuvieron una reducción de 42 a 57% en eventos cardiovasculares (MI no fatal, apoplejía o muerte por un acontecimiento cardiovascular) en una media de seguimiento de 18 años, aunque su control glucémico subsiguiente fue el mismo que el de los individuos incluidos en el grupo de manejo convencional desde los 6.5 hasta los 17 años. Durante la fase del EDIC, menos de 1% de la cohorte había quedado ciego, perdido una extremidad por amputación o requirió diálisis. Otras complicaciones de diabetes, incluyendo neuropatía autonómica, disfunción sexual y de vejiga, y neuropatía autonómica cardiaca, disminuyeron en el grupo de tratamiento intensivo.

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) valoró la evolución de más de 5 000 individuos con DM tipo 2 por >10 años. Este estudio utilizó múltiples regímenes de tratamiento y monitorizó los efectos del control intensivo de la glucemia y del tratamiento de factores de riesgo sobre el desarrollo de complicaciones de la diabetes. Individuos recién diagnosticados con DM tipo 2 se asignaron al azar a 1) manejo intensivo utilizando diversas combinaciones de insulina, una sulfonilurea o metformina o 2) tratamiento convencional con modificación de la dieta y farmacoterapia, con el objetivo de prevenir los síntomas. Además, los individuos se asignaron al azar a diferentes regímenes antihipertensivos. Las personas en el grupo de tratamiento intensivo lograron una concentración de 7% de HbA_{1c} comparadas con el 7.9% de HbA_{1c} en el grupo de tratamiento convencional. El UKPDS demostró que la disminución de cada punto porcentual en el nivel de HbA_{1c} estaba asociada con una reducción de 35% en la incidencia de complicaciones microvasculares. De igual manera que en el DCCT, hubo una relación continua entre el control glucémico y el desarrollo de complicaciones. La mejoría en el control glucémico también disminuyó la tasa de eventos cardiovasculares en el periodo de seguimiento, que duró más de 10 años.

Uno de los principales hallazgos del UKPDS fue que el control estricto de la presión arterial redujo de manera significativa la aparición de complicaciones macrovasculares y microvasculares. De hecho, los beneficios de dicha medida terapéutica fueron mayores que los del control de la glucemia. La reducción de la presión arterial a cifras moderadas (144/82 mm Hg) disminuyó el riesgo de muerte por DM, apoplejía, eventos microvasculares, retinopatía e insuficiencia cardiaca (reducciones de riesgo de entre 32 y 56%).

En un estudio pequeño que incluyó individuos japoneses esbeltos con DM tipo 2, asignados de manera aleatoria a recibir control glucémico intensivo o terapia estándar con insulina, también se observaron disminuciones similares en el riesgo de desarrollar retinopatía y nefropatía (estudio Kumamoto). Estos resultados demostraron la eficacia de un control de la glucemia más adecuado en individuos de diferente etnicidad y, quizá, con una etiología diferente de DM (p. ej., fenotípicamente distintos de las personas incluidas en el DCCT y el UKPDS). Los estudios *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) y *Action in Diabetes and Vascular Disease: Perterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) también encontraron que un mejor control de la glucemia reduce la ocurrencia de complicaciones microvasculares.

Así, estos ensayos clínicos a gran escala sobre DM de los tipos 1 y 2 indican que la hiperglucemia crónica es un agente causal importante en la patogénesis de las complicaciones microvasculares de la enfermedad. En los estudios DCCT y UKPDS, la ocurrencia de eventos cardiovasculares disminuyó en un seguimiento de más de 10 años, a pesar de que no se mantuvo un control de la glucemia adecuado. Al impacto positivo de un periodo de glucemia mejorada que perdura en etapas posteriores de la enfermedad se le denomina *efecto de legado* o *memoria metabólica*.

Un resumen de las características importantes de las complicaciones relacionadas con la diabetes son: 1) la duración y el grado de hiperglucemia están correlacionados con las complicaciones, 2) el control intensivo de la glucemia es benéfico en todas las formas de DM, 3) el manejo de la presión arterial es crítico (en particular en la DM tipo 2), 4) la supervivencia en pacientes con DM tipo 1 está mejorando mientras las complicaciones relacionadas con dicha enfermedad disminuyen y 5) no todos los individuos con DM experimentan complicaciones. Otros factores que no están definidos por completo parecen modular el desarrollo de complicaciones. Por ejemplo, a pesar de padecer DM de larga evolución, algunos individuos nunca padecen nefropatía o retinopatía. El control de la glucemia de muchos de estos pacientes no se distingue del de aquellas personas que experimentan complicaciones microvasculares, lo cual sugiere que existe cierta susceptibilidad genética para condiciones particulares, en especial retinopatía y nefropatía.

MECANISMOS DE LAS COMPLICACIONES

Aunque la hiperglucemia crónica es un factor etiológico importante de complicaciones de DM, aún se desconocen los mecanismos mediante los cuales provoca tal diversidad de disfunción celular y de órganos. Una nueva hipótesis sugiere que la hiperglucemia induce cambios epigenéticos **(cap. 456)** que influyen sobre la expresión génica en células afectadas. Otras hipótesis son que la hiperglucemia crónica induce la formación de productos finales de glucosilación avanzada (AGE, *advanced glycosilation end products*; p. ej., pentosidina, glucosepane y carboximetil lisina), los cuales se unen a un receptor de la superficie celular (mediante la glucosilación no enzimática de proteínas intracelulares y extracelulares) provocando entrecruzamiento de proteínas, aterosclerosis acelerada, disfunción glomerular y endotelial, así como alteraciones en la composición de la matriz extracelular. Otras teorías predicen que la hiperglucemia: 1) incrementa el metabolismo de la glucosa a través de la vía del sorbitol relacionada a la enzima reductasa de aldosas; 2) aumenta la formación de diacilglicerol y en consecuencia promueve la activación de proteína cinasa C, la cual altera la transcripción de los genes que codifican la fibronectina, el colágeno tipo IV, las proteí-

nas contráctiles y las proteínas de la matriz extracelular en las células endoteliales y en las neuronas; y/o 3) incrementa el flujo a través de la vía de las hexosaminas, que genera fructosa-6-fosfato (un sustrato para la glucosilación ligada a O) y la formación de proteoglucanos, alterando la función (mediante glucosilación) de proteínas como la sintasa de óxido nítrico endotelial.

Los factores de crecimiento pueden tener una función importante en algunas complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes, y su producción incrementa a través de la mayoría de estas vías propuestas. Por ejemplo, la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular tipo A (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor*) está incrementada de manera local en la retinopatía proliferativa diabética y disminuye después de procedimientos de fotocoagulación con láser. Un posible mecanismo unificador sugiere que la hiperglucemia promueve la producción de especies reactivas de oxígeno o superóxido en las mitocondrias; estos compuestos son capaces de activar las vías que se describieron con anterioridad. Aunque la hiperglucemia actúa como iniciador para las complicaciones de la diabetes, todavía se desconoce si los mismos procesos fisiopatológicos operan en todas las complicaciones o si algunas vías predominan en ciertos órganos.

Los mecanismos de las complicaciones macrovasculares relacionadas con diabetes incluyendo MI y apoplejía, se asocian con las concentraciones de glucosa, pero también incluyen factores de riesgo cardiovascular tradicionales (dislipidemia, hipertensión) y resistencia a la insulina. En la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina está presente años antes del diagnóstico y se asocia con obesidad y acumulación ectópica de lípidos en músculo e hígado. De manera adicional, la insulina falla en suprimir apropiadamente la lipólisis del tejido adiposo, lo cual resulta en mayor suministro de ácidos grasos al hígado, músculo, células endoteliales y tejidos cardiacos, ocasionando acumulación hística de triglicéridos, diacilglicerol y ceramidas.

COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS DE LA DIABETES MELLITUS

La DM es la principal causa de ceguera entre los 20 y los 74 años de edad en Estados Unidos. La gravedad de este problema se refleja en el hecho de que individuos con DM tienen 25 veces más probabilidad de desarrollar ceguera que las personas sin DM. La pérdida grave de la visión es en primera instancia el resultado de la retinopatía diabética progresiva que ocasiona edema macular clínicamente significativo y formación de nuevos vasos sanguíneos. La retinopatía diabética se clasifica en dos etapas: no proliferativa y proliferativa. La primera por lo general aparece al final de la primera década o al inicio del segundo decenio de la enfermedad y se caracteriza por microaneurismas vasculares retinianos, hemorragias en forma de mancha y exudados algodonosos **(fig. 398-2)**. La retinopatía no proliferativa leve puede progresar a una enfermedad más extensa caracterizada por cambios en el calibre de las venas, anomalías microvasculares intrarretinianas y abundantes microaneurismas y hemorragias. Los mecanismos fisiopatológicos de la retinopatía no proliferativa incluyen pérdida de los pericitos retinianos, aumento de la permeabilidad vascular, alteraciones del flujo sanguíneo y microvasculatura anormal, de los cuales todos pueden provocar isquemia de la retina.

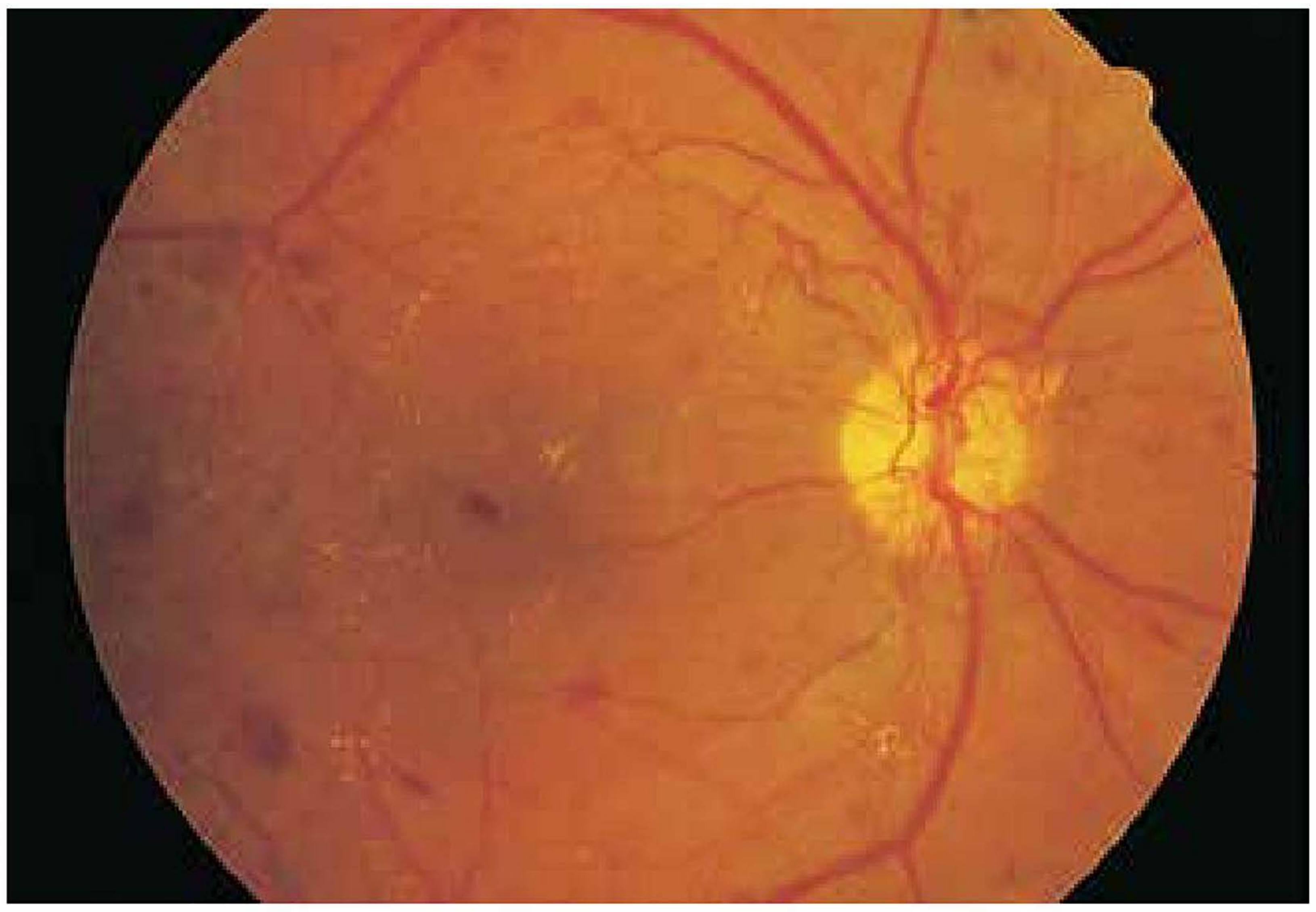


FIGURA 398-2 La retinopatía diabética produce hemorragias en forma de mancha, exudados amarillentos y neovascularización. Este paciente tiene vasos nuevos proliferando del disco óptico que requieren fotocoagulación panretiniana con láser urgente.

La neovascularización en respuesta a la hipoxia retiniana es la base de la retinopatía diabética proliferativa (fig. 398-2). Estos vasos de reciente formación aparecen cerca del nervio óptico y/o de la mácula y tienden a romperse con facilidad, induciendo hemorragia vítrea, fibrosis y por último desprendimiento de la retina. No todos los individuos con retinopatía no proliferativa desarrollan la variedad proliferativa. Sin embargo, entre más grave sea la primera, mayor será la probabilidad de evolucionar a retinopatía proliferativa en un lapso de 5 años. Esto permite detectar y tratar de manera oportuna la retinopatía diabética. Puede presentarse edema macular clínicamente significativo en casos de retinopatía proliferativa o no proliferativa. La angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica son procedimientos útiles para detectar edema macular, el cual se asocia con una probabilidad de 25% de experimentar pérdida moderada de la visión en un periodo de 3 años. La duración de la DM y el grado de control de la glucemia son los mejores predictores del desarrollo de retinopatía; la hipertensión, la nefropatía y la dislipidemia también son factores de riesgo. Muchos individuos que han padecido DM durante más de 20 años sufren de retinopatía no proliferativa. Aunque hay susceptibilidad genética para desarrollar esta condición, dicho factor tiene menos influencia que la duración de la DM o el grado de control de la glucemia.

TRATAMIENTO

Retinopatía diabética

La prevención es lo más eficaz. El control intensivo de la glucemia y de la presión arterial retrasa el desarrollo o lentifica la progresión de la retinopatía en individuos con diabetes tipo 1 o 2. De forma paradójica, durante los primeros 6 a 12 meses después de mejorar el control de la glucemia, la retinopatía diabética establecida puede empeorar de forma transitoria. Por fortuna esta progresión es temporal y, a largo plazo, el mejor control de la glucemia está asociado con una menor incidencia de retinopatía diabética. Los individuos con retinopatía diagnosticada pueden ser candidatos para la fotocoagulación profiláctica con láser cuando inicia la terapia intensiva. Una vez que hay retinopatía avanzada, el control mejorado de la glucemia confiere menor beneficio, aunque un cuidado oftalmológico adecuado puede prevenir la mayoría de los casos de ceguera. El fenofibrato, aunque no disminuye los eventos cardiovasculares en individuos con diabetes y dislipidemia, reduce la progresión de la retinopatía.

Para todos los individuos con DM, las examinaciones oculares regulares y extensas son esenciales **(cuadro 397-1)**. Es posible tratar de manera exitosa la mayoría de los casos de retinopatía diabética, si se detectan de manera oportuna. Los exámenes sistemáticos de los ojos (sin dilatación) realizados por médicos de atención primaria o por especialistas en diabetes, son inadecuados para detectar trastornos oculares secundarios a dicha enfermedad, los cuales requieren de la atención de un optometrista u oftalmólogo, y del tratamiento subsecuente por un especialista en retina para el cuidado óptimo de estos trastornos. El tratamiento de la retinopatía proliferativa o del edema macular mediante fotocoagulación con láser, anticuerpos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (mediante inyección ocular), o ambos es muy eficaz para preservar la visión. El tratamiento con ácido acetilsalicílico (650 mg/día) no parece tener efecto sobre la evolución natural de la retinopatía diabética.

COMPLICACIONES RENALES DE LA DIABETES MELLITUS

La nefropatía diabética es la principal causa de nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*), ESRD y CKD que requiere de trasplante renal. Además, el pronóstico de los pacientes diabéticos que requieren diálisis es poco prometedor. La albuminuria en individuos con DM se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Los individuos con nefropatía diabética por lo general padecen retinopatía diabética.

Como en otras complicaciones microvasculares, la patogénesis de la nefropatía diabética está relacionada con la hiperglucemia crónica. Los mecanismos mediante los cuales la hiperglucemia crónica provoca nefropatía diabética, aunque no están definidos por completo, involucran efectos de los factores solubles (factores de crecimiento, angiotensina II, endotelinas, productos finales de glucosilación avanzada [AGE, *advanced glycation end products*]), alteraciones hemodinámicas en la microcirculación renal (hiperfiltración o hiperperfusión glomerular y aumento de la presión capilar glomerular) y cambios estructurales en los glomérulos (exceso de matriz

extracelular, engrosamiento de la membrana basal, expansión mesangial y fibrosis). Algunos de estos efectos pueden ser mediados por los receptores de angiotensina II. Fumar acelera el deterioro del funcionamiento renal. Puesto que sólo de 20 a 40% de los pacientes con diabetes desarrolla nefropatía diabética, aún no se han identificado factores ambientales o genéticos adicionales que incrementen la susceptibilidad. Los factores de riesgo conocidos incluyen la raza y antecedentes heredofamiliares de nefropatía diabética. La nefropatía diabética y la ESRD secundaria a DM se desarrollan con mayor frecuencia en personas de raza negra, en gente nativa de Norteamérica y en individuos hispanos.

La evolución natural de la nefropatía diabética se caracteriza por una secuencia bastante predecible de eventos que se definió al inicio en individuos con DM tipo 1 pero que parece ser similar en las personas con DM tipo 2 **(fig. 398-3)**. La hiperperfusión glomerular y la hipertrofia renal ocurren en los primeros años posteriores a la aparición de la DM y se asocian con un incremento de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*). Durante los primeros 5 años de evolución de la DM, la membrana basal glomerular se engrosa, ocurre hipertrofia glomerular y el volumen mesangial se expande conforme la GFR regresa a la normalidad. Después de 5 a 10 años de padecer DM tipo 1, muchos individuos comienzan a excretar pequeñas cantidades de albúmina en la orina. La American Diabetes Association (ADA) ya no utiliza los términos microalbuminuria o macroalbuminuria (usados con anterioridad para referirse al exceso de proteínas urinarias en diferentes concentraciones) y en su lugar utiliza el término albuminuria para referirse a la excreción aumentada de proteínas urinarias (cociente albúmina/creatinina >30 mg/g Cr en una micción). De la misma manera, en este capítulo se utiliza el término albuminuria, pero se enfatiza que debe ser persistente y es una variable continua. En algunos individuos con diabetes tipo 1 y microalbuminuria de corta duración, la microalbuminuria remite. La albuminuria es un factor de riesgo para desarrollar nefropatía y enfermedad cardiovascular (CVD, *cardiovascular disease*). La enfermedad renal del paciente con diabetes hace referencia a la albuminuria y a la GFR reducida (<60 mL/min/1.73 m^2); la CKD relacionada con diabetes, que puede no estar acompañada de albuminuria, se revisa en el **capítulo 305**. La mayoría de los pacientes con CKD relacionada con diabetes también tiene nefropatía diabética. Una vez que existe albuminuria marcada y disminución de la GFR, los cambios patológicos son probablemente irreversibles.

La nefropatía que se desarrolla en la DM tipo 2 difiere de la de la DM tipo 1 en los siguientes aspectos: 1) puede presentarse albuminuria cuando se diagnostica la DM tipo 2, lo cual refleja el periodo asintomático tan largo; 2) la albuminuria se acompaña con mayor frecuencia de hipertensión en la DM tipo 2, y 3) la albuminuria puede ser menos predictiva de nefropatía diabética. Por último, cabe destacar que la albuminuria en la DM tipo 2 en ocasiones es secundaria a factores no relacionados con la enfermedad, tales como hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), enfermedades prostáticas o infecciones.

Como parte del cuidado integral de la diabetes **(cap. 397)**, es necesario detectar la albuminuria en una etapa temprana cuando pueden instaurarse terapias eficaces. Puesto que algunos individuos con DM tipo 1 o 2 experimentan una disminución de la GFR en ausencia de albuminuria, es recomendable cuantificar un cociente albúmina/creatinina en una micción y calcular una GFR **(fig. 398-4)**. La cuantificación de proteínas urinarias en un análisis sistemático no detecta concentraciones bajas de excreción de albúmina. La monitorización en búsqueda de albuminuria debe comenzar 5 años después del inicio de la enfermedad en casos de DM tipo 1 y en el momento del diagnóstico en pacientes con DM tipo 2.

La acidosis tubular renal tipo IV (hipoaldosteronismo hiporreninémico) puede ocurrir en DM tipo 1 o 2. Estos individuos son propensos a desarrollar hiperpotasemia y acidemia, condiciones que pueden exacerbarse por medicamentos, en particular inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas de los receptores de la angiotensina [ARB, *angiotensin receptor blockers*] y antagonistas del receptor de mineralocorticoides). Los pacientes con DM tienen predisposición a nefrotoxicidad inducida por medios de contraste radiactivos; los factores de riesgo son nefropatía preexistente y depleción de volumen. Los individuos con DM sometidos a procedimientos radiográficos con medios de contraste radiactivos tienen que estar bien hidratados antes y después de la exposición al marcador y hay que monitorizar la creatinina sérica durante 24 a 48 horas después del procedimiento. Debe interrumpirse el tratamiento con metformina hasta confirmar que está conservada la función renal.

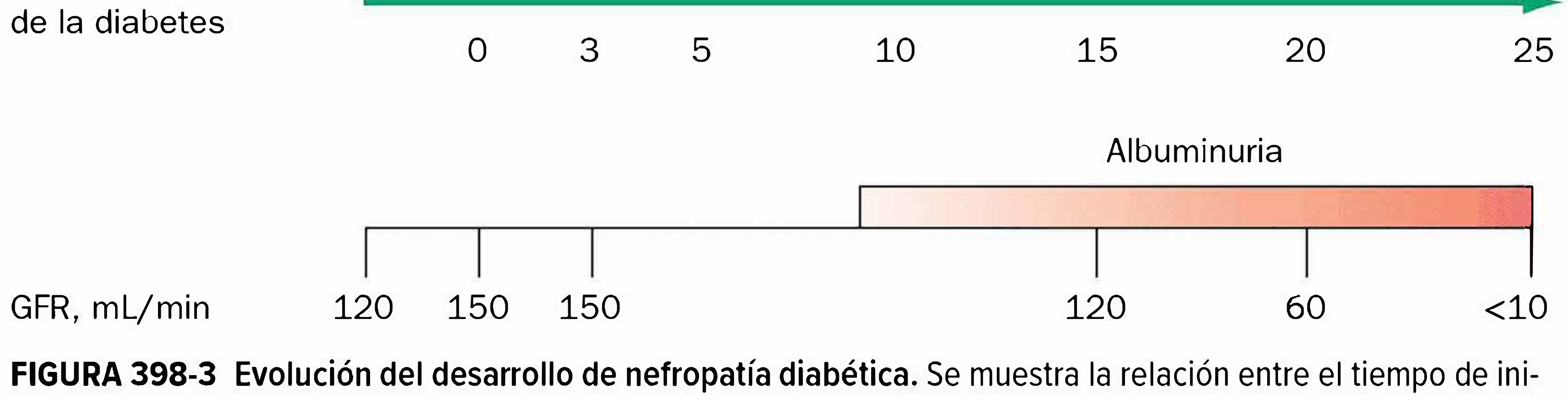


FIGURA 398-3 Evolución del desarrollo de nefropatía diabética. Se muestra la relación entre el tiempo de inicio de la diabetes, la albuminuria y la tasa de filtración glomerular (GFR).

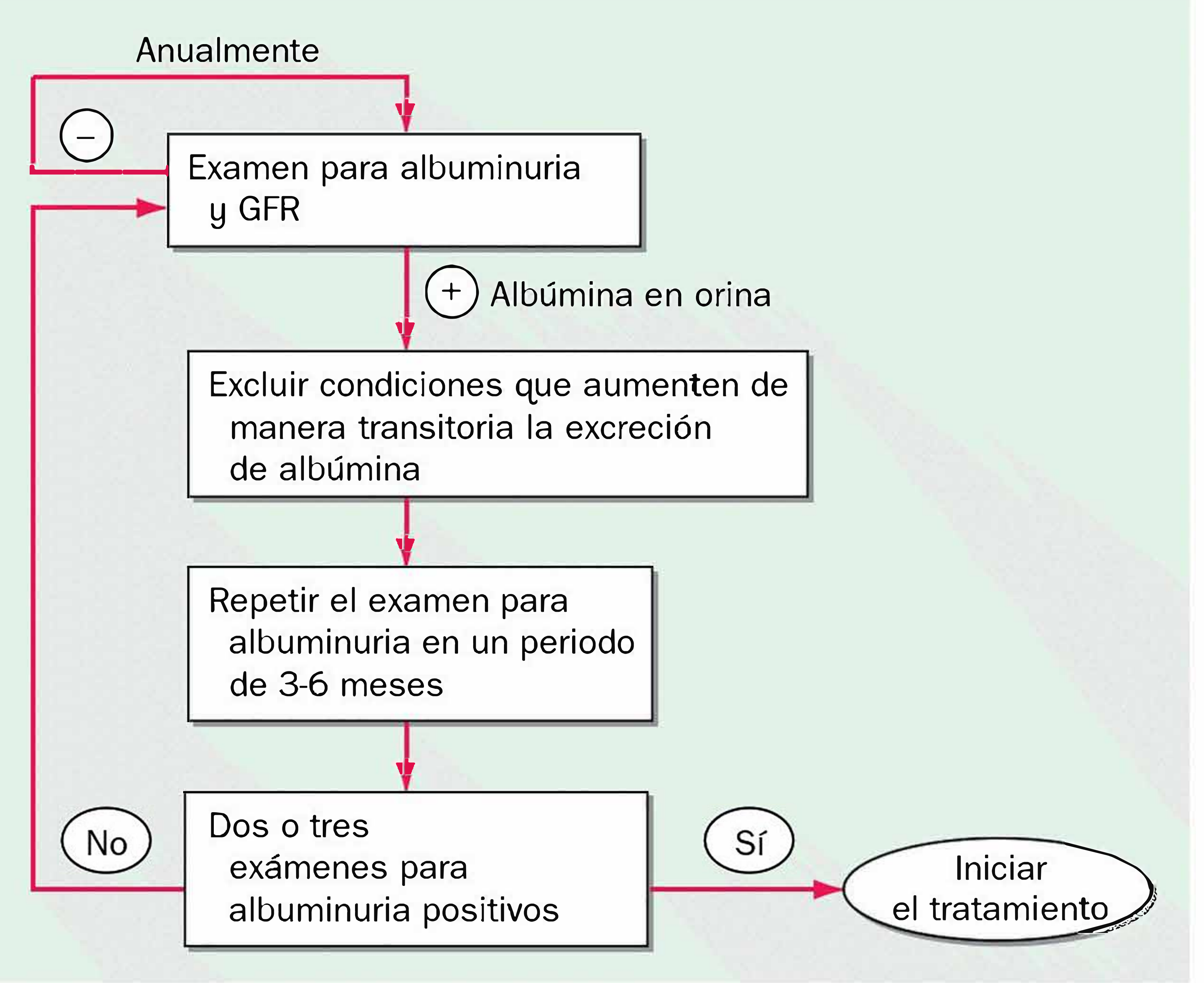


FIGURA 398-4 La monitorización en busca de microalbuminuria se debe realizar de manera anual en pacientes con diabetes tipo 1 de más de 5 años de evolución, en pacientes con diabetes tipo 2 y durante el embarazo. Albuminuria = cociente albúmina/creatinina >30 mg/g Cr en una micción; GFR = tasa de filtración glomerular. Condiciones no relacionadas con la diabetes que pueden incrementar la microalbuminuria incluyen infecciones de las vías urinarias, hematuria, insuficiencia cardiaca, enfermedades febriles, hiperglucemia e hipertensión graves y ejercicio vigoroso.

TRATAMIENTO

Nefropatía diabética

El tratamiento óptimo para la nefropatía diabética es la prevención, mediante el control de la glucemia **(en el cap. 397 se exponen los objetivos y el abordaje para controlar la glucemia)**. Intervenciones eficaces que demuestran la progresión de la albuminuria incluyen 1) mejoría del control de la glucemia, 2) manejo estricto de la presión arterial y 3) administración de inhibidores de la ACE o de ARB. También es necesario tratar las dislipidemias.

Un control eficiente de la glucemia reduce la tasa a la cual aparece y progresa la albuminuria en pacientes con DM tipo 1 o 2. Sin embargo, se desconoce si el manejo eficaz de la glucemia lentifica la progresión de la nefropatía una vez que se presenta gran cantidad de albuminuria. Durante la fase tardía de la declinación renal, los requerimientos de insulina pueden disminuir dado que el riñón es un sitio de degradación de insulina. Conforme disminuye la GFR con la nefropatía progresiva, hay que revalorar el uso y la dosis de fármacos hipoglucemiantes **(cuadro 397-5)**; algunos de ellos (las sulfonilureas y la metformina) están contraindicados en casos de insuficiencia renal avanzada.

Muchos individuos con DM tipo 1 o 2 desarrollan hipertensión. Numerosos estudios en ambos tipos de DM han demostrado la efectividad de un control estricto de la presión arterial para reducir la excreción de albúmina y prolongar el inicio del deterioro de la función renal. La presión arterial debe mantenerse en menos de 140/90 mm Hg en pacientes con diabetes y posiblemente <130/80 en sujetos con mayor riesgo de CVD y progresión de CKD.

Es necesario utilizar inhibidores de la ACE o ARB para reducir la albuminuria y la declinación concomitante de la GFR en pacientes con DM tipo 1 o 2 (véase "Hipertensión", más adelante). La mayoría de los expertos cree que las

dos clases de medicamentos actúan de manera equivalente en pacientes con diabetes. Los ARB se utilizan como alternativa en pacientes que desarrollan angioedema o tos asociados a los inhibidores de la ACE. Después del inicio del tratamiento, la dosis del fármaco se incrementa y se vigila la albúmina urinaria. No existe beneficio de dicha intervención antes de la aparición de la albuminuria o en utilizar una combinación de inhibidor de ACE y un ARB. Si no es posible utilizar alguno de los medicamentos antes mencionados, o la presión arterial no se controla, entonces se deben utilizar diuréticos, antagonistas de los conductos del calcio (no dihidropiridinas) o bloqueadores β. Algunos agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 mejoran el control glucémico y disminuyen la progresión de la enfermedad renal del paciente con diabetes en sujetos con DM tipo 2 y CVD establecida **(cap. 397)**.

La ADA sugiere una ingestión de proteínas de 0.8 mg/kg de peso corporal/día en pacientes con nefropatía diabética.

Debe considerarse referir al paciente con un nefrólogo cuando aparece la albuminuria y cuando la GFR sea menor a 30 mL/min por 1.743 m^2. Las causas principales de muerte en individuos diabéticos con nefropatía son complicaciones de aterosclerosis, por lo que la hiperlipidemia debe tratarse de manera enérgica. Cuando la GFR sea cercana a 20 mL/min por 1.743 m^2, se debe referir al sujeto para valorar trasplante. El trasplante renal preventivo (antes de la diálisis) de un pariente vivo, puede ser el tratamiento preferido. El trasplante renal se puede realizar en solitario o como un trasplante combinado de páncreas y riñón, que puede restablecer las concentraciones normales de glucemia y restringir la necesidad de insulina y diálisis. En comparación con individuos no diabéticos, la hemodiálisis en pacientes con DM se asocia con complicaciones más frecuentes, tales como hipotensión (por neuropatía autónoma o pérdida de taquicardia refleja), acceso vascular difícil y progresión acelerada de la retinopatía.

NEUROPATÍA Y DIABETES MELLITUS

La neuropatía diabética ocurre en cerca de la mitad de los individuos con DM tipo 1 o 2 de larga evolución. En ocasiones se manifiesta como neuropatía difusa (polineuropatía distal simétrica y/o neuropatía autónoma) una mononeuropatía, y/o una radiculopatía/polirradiculopatía. Como en otras complicaciones de DM, el desarrollo de neuropatía se correlaciona con la duración de la diabetes y el control de la glucemia. El índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) (cuyo incremento es directamente proporcional al riesgo de experimentar neuropatía) y el tabaquismo son factores de riesgo adicionales. La presencia de CVD, hipertrigliceridemia e hipertensión también se asocian con neuropatía diabética periférica. Se pierden las fibras nerviosas tanto mielinizadas como no mielinizadas. Puesto que las características clínicas de la neuropatía diabética son similares a las de otras neuropatías, el diagnóstico se debe realizar sólo después de excluir otras etiologías probables **(cap. 438)**.

Polineuropatía distal simétrica (DSPN) La forma más común de neuropatía diabética es la DSPN (*distal symmetric polyneuropathy*). Ocurre con mayor frecuencia con pérdida sensitiva distal y dolor, pero hasta 50% de los pacientes no presenta síntomas de neuropatía. Entre los síntomas se incluyen adormecimiento, hormigueo, hipersensibilidad o sensación quemante que comienzan en los pies y se dispersan de manera proximal. También puede haber hiperestesia, parestesia y disestesia. El dolor por lo general involucra las extremidades inferiores, se presenta de forma típica durante el reposo y empeora en la noche. Se han descrito tanto la forma aguda de neuropatía diabética dolorosa (con una duración menor a 12 meses) como la crónica. La primera puede relacionarse con el tratamiento y ocurre cuando se perfecciona el control de la glucemia. Conforme progresa la neuropatía diabética, el dolor remite y eventualmente desaparece, sin embargo, persiste un déficit sensitivo y se pueden presentar defectos motores. La exploración física **(cap. 396)** revela pérdida de la sensibilidad (a un monofilamento de 10 g, a la vibración o a ambos) y de los reflejos tendinosos profundos de los tobillos, sensación anormal de la posición, y atrofia muscular o pie caído. La detección sistemática anual para DSPN debe iniciar 5 años después del diagnóstico de DM tipo 2 y se dirige a la detección de pérdida de la sensación de protección (LOPS, *loss of protective sensation*). LOPS y DSPN son los principales factores de riesgo para el desarrollo de úlceras en el pie y caídas debido a disfunción de fibras nerviosas grandes y pequeñas.

Neuropatía autónoma Algunos individuos con DM tipo 1 o 2 de larga evolución presentan síntomas de disfunción autónoma que involucra los sistemas colinérgico, noradrenérgico y peptidérgico (implicando péptidos como el polipéptido pancreático, la sustancia P, etc.). La neuropatía autónoma relacionada con DM puede involucrar a varios sistemas, incluyendo al cardiovascular, al gastrointestinal, al genitourinario, al sudomotor y al metabólico. La neuropatía autónoma que afecta al aparato cardiovascular, reflejada por disminución en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, taquicardia en reposo e hipotensión ortostática se asocia con un incremento en CVD. Algunos informes de muerte súbita también se han atribuido a neuropatía autónoma cardiovascular. La gastroparesia y las anomalías del vaciado vesical a menudo son causadas por la neuropatía autónoma que se observa en la DM (como se explica más adelante). La hiperhidrosis de las extremidades superiores y la anhidrosis de las piernas son resultado de la disfunción del sistema nervioso simpático. La anhidrosis de los pies genera sequedad de la piel con formación de fisuras, que incrementan el riesgo de desarrollar úlceras en los pies. La neuropatía autónoma es capaz de reducir la liberación contrarreguladora de hormonas (en particular de las catecolaminas), lo cual provoca incapacidad para percibir la hipoglucemia de manera adecuada (desconocimiento de hipoglucemia; **cap. 399**), expone al paciente a un mayor riesgo de experimentar hipoglucemia grave y complica los esfuerzos para mejorar el control de la glucemia.

Mononeuropatía y/o radiculopatía/polirradiculopatía La mononeuropatía (disfunción de nervios periféricos o craneales aislados) es menos común que la polineuropatía en la DM y se presenta con dolor y debilidad motora en la distribución de un solo nervio. Las mononeuropatías pueden ocurrir en sitios de atrapamiento, como el túnel carpiano, o ser no compresivas. Es muy común la implicación del tercer par craneal precedida por diplopía. La exploración física revela ptosis y oftalmoplejía con contracción normal de la pupila en respuesta a estímulos luminosos. En ocasiones se afectan otros pares craneales, como el IV, el VI o el VII (parálisis de Bell). Es probable que ocurran mononeuropatías periféricas o la implicación simultánea de más de un par (mononeuropatía múltiple). La radiculopatía diabética es un síndrome caracterizado por dolor grave e incapacitante en la distribución de una o más raíces nerviosas, acompañado en ocasiones de debilidad motora. La radiculopatía troncal o intercostal genera dolor en el tórax y el abdomen. La implicación del plexo lumbar o del nervio femoral puede provocar dolor intenso en los muslos o la cadera y en ocasiones está asociada con debilidad de los músculos flexores o extensores de la cadera (amiotrofia diabética). Afortunadamente, las polirradiculopatías diabéticas por lo general se limitan a sí mismas y remiten en un lapso de 6 a 12 meses.

TRATAMIENTO

Neuropatía diabética

La prevención de la neuropatía diabética es crítica a través de mejorar el control de la glucemia. El tratamiento de la neuropatía diabética es poco satisfactorio. Las modificaciones en el estilo de vida (ejercicio, dieta) tienen eficacia limitada en la DSPN en sujetos con DM tipo 2, y la hipertensión y la hipertrigliceridemia deben ser tratadas. Los esfuerzos por controlar la glucemia en casos de diabetes de larga evolución pueden confundirse con neuropatía autónoma y desconocimiento de hipoglucemia. Se deben evitar las neurotoxinas (alcohol) y el tabaquismo, promover la suplementación de vitaminas para impedir posibles deficiencias (B_{12} y folato; **cap. 326**). Los pacientes deben ser educados sobre que la pérdida de sensibilidad en algún pie incrementa el riesgo de desarrollar ulceraciones y sus secuelas; en consecuencia, la prevención de dichos problemas es de vital importancia. Los pacientes con signos o síntomas de neuropatía o LOPS tienen que revisar diario sus pies y tomar precauciones (como usar calzado adecuado) para impedir la formación de callos y ulceraciones. Si hay deformidades de los pies, es necesario involucrar a un podólogo.

La neuropatía diabética crónica y dolorosa es difícil de tratar y solamente hay disponible tratamiento sintomático; no existe evidencia sobre la efectividad de mejorar el control glucémico en la neuropatía diabética dolorosa. Dos fármacos, la duloxetina y la pregabalina, están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para tratar dolor asociado con neuropatía diabética. El tapentadol, un opioide de acción central, tambien está aprobado por la FDA, pero sólo tiene eficacia moderada y plantea el riesgo de adicción, por lo que éste y otros opioides son poco deseables y no son tratamiento de primera elección. La neuropatía diabética puede responder a antidepresivos tricíclicos, gabapentina, venlafaxina, carbamazepina, tramadol y capsaicina tópica, aunque ninguno de éstos ha sido aprobado por la

FDA para tal indicación. No hay comparaciones directas entre diferentes fármacos, y es razonable cambiar el tratamiento si no hay respuesta o si se presentan efectos colaterales. Es probable requerir la asistencia de un centro de manejo del dolor. Dado que el dolor de la neuropatía diabética aguda puede remitir con el paso del tiempo, es posible descontinuar la medicación conforme ocurre el daño neuronal progresivo de la DM.

El tratamiento de la hipotensión ortostática secundaria a neuropatía autónoma también representa un reto. Las maniobras no farmacológicas (ingestión adecuada de sodio, prevención de la deshidratación, restricción de diuréticos, uso de medias de soporte para las piernas, y actividad física) pueden ofrecer cierto beneficio. Una variedad de fármacos tienen un éxito limitado (midodrina y droxidopa están aprobadas por la FDA para la hipotensión ortostática de cualquier causa). Los pacientes con taquicardia en reposo pueden ser considerados para tratamiento con β bloqueadores, con precaución si hay desconocimiento de hipoglicemia.

DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL/GENITOURINARIA

La DM, tipos 1 y 2, de larga evolución puede afectar la motilidad y el funcionamiento de los aparatos gastrointestinal (GI) y genitourinario. Los síntomas GI más prominentes son vaciado gástrico lento (gastroparesia) y alteraciones de la motilidad de los intestinos grueso y delgado (constipación o diarrea). La gastroparesia se presenta en ocasiones con síntomas de anorexia, náusea, vómito, saciedad temprana y distención abdominal. Por lo general hay complicaciones microvasculares (retinopatía y neuropatía). Es posible documentar el vaciado gástrico lento con una gammagrafía posterior a la ingestión de alimentos marcados con radiactividad, pero puede no correlacionarse con los síntomas del paciente. Están apareciendo como herramientas diagnósticas "pruebas de aliento" no invasivas, luego de la ingestión de alimentos marcados con radiactividad. Aunque la disfunción parasimpática secundaria a hiperglucemia crónica es importante en el desarrollo de gastroparesia, la hiperglucemia por sí misma también dificulta el vaciado gástrico. La diarrea nocturna, alternada con constipación, es característica de la neuropatía GI autónoma secundaria a diabetes. Es importante evaluar estos síntomas en pacientes con DM tipo 1 para descartar esprúe celíaco, dada su creciente frecuencia.

La neuropatía diabética autónoma es capaz de inducir disfunción genitourinaria, incluyendo cistopatía y disfunción sexual femenina (disminución del deseo sexual, dispareunia y lubricación vaginal escasa). Los síntomas de cistopatía diabética comienzan con incapacidad para sentir una vejiga llena y para vaciarla por completo. Conforme la contractilidad de la vejiga se deteriora, aumenta la capacidad de ésta y la acumulación de residuos, provocando síntomas como tenesmo vesical, disminución de la frecuencia de vaciado, incontinencia e infecciones recurrentes de las vías urinarias.

En pacientes con DM son muy comunes la disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada y pueden ser de los signos más tempranos de neuropatía diabética **(cap. 390)**. La disfunción eréctil, cuya frecuencia incrementa con la edad y la duración de la diabetes, a veces ocurre en ausencia de otros signos de neuropatía diabética autónoma.

TRATAMIENTO

Disfunción gastrointestinal/genitourinaria

Los tratamientos actuales para estas complicaciones de DM son inadecuados e inespecíficos. La mejoría del control de la glucemia es uno de los objetivos principales, pero no ha mostrado un beneficio claro. Comidas más pequeñas y frecuentes que sean de fácil digestión (liquidas) y con bajo contenido de grasas y fibra pueden minimizar los síntomas de la gastroparesia. Se deben de evitar los medicamentos que lentifican el vaciado gástrico (opioides, agonistas del receptor GLP-1). Se utiliza metoclopramida en casos con síntomas graves, sin embargo su administración ahora se restringe en Estados Unidos y Europa y no se recomienda su uso a largo plazo. Hay dispositivos eléctricos de estimulación gástrica disponibles, pero no están aprobados. La diarrea diabética en ausencia de crecimiento bacteriano excesivo se trata de manera sintomática **(cap. 318)**.

El tratamiento para la cistopatía diabética consiste en vaciado programado o cateterización por parte del paciente. Los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa tipo 5 son efectivos para la disfunción eréctil, pero su efecto en individuos con DM es un poco menor que en la población no diabética **(cap. 390)**.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULARES

La incidencia de CVD aumenta en individuos con DM, sea de tipo 1 o 2. El *Framingham Heart Study* reveló un marcado incremento en PAD, coronariopatías, MI y CHF (el riesgo subió de una a cinco veces) en personas con DM. Además, el pronóstico para individuos con DM y enfermedad coronaria o MI concomitantes resultó ser menos favorable que para personas no diabéticas. Es más probable que la CHD involucre múltiples vasos en individuos con la enfermedad. Además de CHD, la incidencia de enfermedades vasculares cerebrales aumenta en individuos con DM (tres veces más en casos de apoplejía). En consecuencia, después de controlar todos los factores de riesgo cardiovascular conocidos, la DM tipo 2 incrementa la tasa de muerte por causas cardiovasculares dos veces en varones y cuatro veces en mujeres. La insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), es frecuente en T2DM de larga duración.

La *American Heart Association* catalogó a la DM como un factor de riesto controlable para enfermedad cardiovascular; en algunos estudios, los pacientes con DM tipo 2 sin un MI previo tienen un riesgo para experimentar eventos relacionados con las arterias coronarias similar al de los individuos no diabéticos que han padecido un MI previo. La evaluación del riesgo cardiovascular en casos de DM tipo 2 debe tener un abordaje flexible. El riesgo de CVD es menor y no equivalente en un individuo joven con DM tipo 2 de evolución breve comparado con una persona mayor con diabetes tipo 2 de larga duración. En sujetos sin diagnóstico conocido de diabetes, la A1C elevada es predictiva de diabetes, de CHD, apoplejía y todas las causas de mortalidad. Debido a la extremadamente elevada prevalencia de CVD subyacentes en personas con diabetes (en particular de tipo 2), es necesario buscar evidencias de enfermedad vascular aterosclerótica (p. ej., mediante la prueba de estrés cardiaco) en individuos con diabetes y síntomas, incluso si son atípicos, sugestivos de isquemia cardiaca o enfermedad arterial periférica o de la carótida. No se recomienda monitorizar CHD en individuos asintomáticos con diabetes, no es rentable. La ausencia de dolor torácico ("isquemia silenciosa") es común en pacientes con diabetes y es necesaria una valoración cardiaca exhaustiva antes de realizar procedimientos quirúrgicos mayores.

El incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en personas con diabetes parece relacionarse con la sinergia entre la hiperglucemia y otros factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia (triglicéridos elevados, colesterol-HDL bajo y LDL densas y pequeñas), hipertensión, obesidad, sedentarismo y tabaquismo. Factores de riesgo adicionales más prevalentes en personas con diabetes incluyen CKD (albuminuria, GFR disminuida), función plaquetaria anormal, marcadores aumentados de inflamación y disfunción endotelial. Los resultados de los estudios ACCORD y VADT, que demostraron que el control estricto de la glucosa tenía beneficio limitado sobre los desenlaces cardiovasculares en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida, sugirieron la importancia de la resistencia a la insulina y la dislipidemia.

TRATAMIENTO

Enfermedad cardiovascular

El tratamiento de la coronariopatía en pacientes diabéticos coincide considerablemente con el de sujetos sin diabetes **(cap. 267)**. Los procesos de revascularización para tratar CHD, incluyendo la intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary interventions*) y la revascularización coronaria (CABG, *coronary artery bypass grafting*), pueden ser menos eficaces en las personas diabéticas. Las tasas de éxito iniciales de PCI en individuos diabéticos son similares a las de la población que no padece dicha patología. Por otra parte, los pacientes con DM tienen tasas mayores de reestenosis e índices menores de permeabilidad a largo plazo y de supervivencia en estudios anteriores. La CABG junto con el tratamiento médico óptimo probablemente tiene mejores desenlaces que la PCI en diabéticos.

Es necesario individualizar en todos los sujetos con DM la modificación agresiva del riesgo cardiovascular y el control de la glucemia, como se discute en el **capítulo 397**. En pacientes con CHD diagnosticada y DM tipo 2, hay que considerar el uso de un inhibidor de la ACE (o de un ARB), una estatina y ácido acetilsalicílico (ASA, *acetylsalicylic acid*). Los β bloqueadores se pueden utilizar en individuos con diabetes después de un MI. En sujetos con CHF hay que evitar el uso de tiazolidinedionas **(cap. 397)**. Sin embargo, es posible administrar metformina a pacientes con CHF estable si la función renal es adecuada. Algunos hipoglucemiantes nuevos también tienen beneficio cardiovascular, incluyendo los análogos de GLP-1 semaglutida (SUSTAIN-6) y liraglutida

(LEADER), así como los inhibidores de SGLT2 empaglifozina (EMPA-REG) y canaglifozina (CANVAS).

Se recomienda el tratamiento antiplaquetario; reduce la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos con DM que padecen CHD. Las sugerencias de la ADA incluyen el uso de ASA para la prevención primaria de eventos coronarios en individuos con diabetes y un riesgo cardiovascular incrementado (>50 años con al menos un factor de riesgo como hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes heredofamiliares o albuminuria). El ASA no se recomienda para la prevención primaria en personas con un riesgo cardiovascular bajo (<50 años sin factores de riesgo). La dosis de ácido acetilsalicílico es igual para individuos no diabéticos.

Factores de riesgo cardiovascular • **DISLIPIDEMIA** Los individuos con DM pueden padecer diversas formas de dislipidemia **(cap. 400)**. Debido al riesgo cardiovascular adicional que confieren la hiperglucemia y la hiperlipidemia, es importante valorar en forma enérgica las anomalías del metabolismo de los lípidos y tratar a éstas como parte del cuidado integral de la diabetes **(cap. 397)**. El patrón más común de dislipidemia incluye hipertrigliceridemia y bajas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins*). La DM por sí misma no aumenta la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*). No obstante, las partículas densas y pequeñas de LDL que se encuentran en sujetos con DM tipo 2 son más aterogénicas porque se glucosilan con mayor facilidad y son susceptibles a la oxidación.

Casi todos los estudios sobre el tratamiento de la dislipidemia se han realizado en individuos con DM tipo 2, dado que en este grupo de pacientes la frecuencia de dislipidemia es mayor. Los ensayos que incluyen intervenciones han demostrado que los efectos benéficos de la reducción de LDL con estatinas son similares en poblaciones de diabéticos y de individuos sin dicha enfermedad. Estudios prospectivos a gran escala de intervenciones primaria y secundaria para CHD han incluido a algunos individuos con DM tipo 2 y análisis de subgrupos encontraron de manera consistente que la disminución de LDL reduce los eventos cardiovasculares y la morbilidad en individuos con DM. Ningún ensayo prospectivo se ha enfocado en responder cuestiones similares en personas con DM tipo 1. Puesto que la frecuencia de CVD es baja en niños y en adultos jóvenes con diabetes, la evaluación del riesgo cardiovascular debe incorporarse a los lineamientos que se explican más adelante.

Con base en las normas proporcionadas por la ADA, se debe aconsejar a todos los pacientes con diabetes sobre modificaciones en el estilo de vida, incluyendo dieta, perder peso e incrementar la actividad física **(cap. 397)**. Si los pacientes con diabetes tienen concentraciones de triglicéridos elevadas (>1.7 mM/L [150 mg/100 mL]) o colesterol HDL disminuido (<1 mM/L [40 mg/100 mL]) en varones y (<1.3 mM/L [50 mg/100 mL]) en mujeres, se debe hacer énfasis en las modificaciones en el estilo de vida y en mejorar el control glucémico. Si los triglicéridos persisten en >5.7 mM/L (500 mg/100 mL), el tratamiento con aceite de pescado y fibratos puede disminuir el riesgo de pancreatitis.

En términos de la adición de tratamiento farmacológico, la ADA recomienda: 1) todos los pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica deben recibir tratamiento con estatinas de alta intensidad; 2) en pacientes de 40 a 75 años, se debe considerar utilizar tratamiento con estatinas de intensidad moderada (sin factores de riesgo adicionales) o con estatinas de alta intensidad (con factores de riesgo adicionales); 3) en pacientes <40 años y factores de riesgo adicionales, considerar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada. Las recomendaciones de la ADA para individuos con diabetes que son >75 años son similares a las de los sujetos de 40-75 años. El tratamiento combinado con una estatina y un fibrato o niacina no se recomienda, con la excepción de una estatina y ezetimiba, y una estatina en pacientes con síndrome coronario agudo reciente. La elección de una estatina y su dosis se debe individualizar con base en la respuesta y los efectos secundarios. Si el colesterol LDL persiste en >70 mg/100 mL en un individuo con diabetes y CVD en tratamiento con una estatina, se debe considerar la adición de ezetimibe o de un inhibidor de PCSDK9 **(cap. 400)**. El uso de estatina está asociado con un incremento leve del riesgo de desarrollar DM tipo 2. El mayor riesgo lo tienen individuos con otros factores de riesgo para DM tipo 2 **(cap. 396)**. No obstante, los beneficios cardiovasculares de las estatinas superan el riesgo un poco mayor de desarrollar diabetes.

HIPERTENSIÓN La hipertensión puede acelerar otras complicaciones de DM, en especial CVD, nefropatía y retinopatía. La presión arterial se debe de medir en cada visita a la clínica. Para lograr mantener la presión arterial a <140/80 mm Hg, el tratamiento se debe enfocar en primera instancia en modificar el estilo de vida, incluyendo pérdida de peso, ejercicio, manejo del estrés y restricción de la ingesta de sodio. La presión arterial ideal es diferente para cada individuo. En algunas personas jóvenes o en sujetos con riesgo CV incrementado, el objetivo es mantener la presión por debajo de 130/80 mm Hg. Teniendo en cuenta que por lo general se requiere más de un agente para lograr el propósito, la ADA recomienda que todos los pacientes con diabetes e hipertensión se traten con un inhibidor de la ACE o un ARB inicialmente. Después hay que incorporar al régimen fármacos que disminuyan el riesgo de eventos cardiovasculares (β bloqueadores, diuréticos tiazídicos y antagonistas de los conductos del calcio). Los inhibidores de la ACE y los ARB tienen quizá efectos equivalentes en la mayoría de los pacientes con diabetes y nefropatía, pero no deben combinarse. Es necesario monitorizar el potasio sérico y la función renal.

Por la elevada prevalencia de aterosclerosis en personas con DM tipo 2, es importante considerar la posibilidad de hipertensión renovascular cuando la presión arterial no se controla de inmediato.

COMPLICACIONES DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

La DM es la causa principal de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores en Estados Unidos. Las úlceras y las infecciones de los pies también son causas importantes de morbilidad en personas afectas por dicha enfermedad. Las razones del incremento de la incidencia de estos trastornos en individuos con DM involucran la interacción de numerosos factores patogénicos: neuropatía, biomecánica anormal de los pies, PAD y cicatrización deficiente. La neuropatía sensorial periférica interfiere con los mecanismos protectores normales y permite que el paciente continúe sufriendo traumatismos mayores o lesiones menores constantes en los pies, a menudo sin saberlo. La cinestesia alterada provoca carga desigual del peso corporal durante la marcha y la formación subsiguiente de callos y ulceraciones. La neuropatía sensitiva y motora induce movimientos mecánicos musculares anormales y cambios estructurales en los pies (dedo en martillo, dedos en garra, cabezas metatarsianas prominentes y articulación de Charcot). La neuropatía autónoma genera anhidrosis y alteraciones del flujo sanguíneo superficial en los pies, lo cual produce resequedad cutánea y formación de fisuras. La PAD y la cicatrización deficiente impiden la resolución de lesiones mínimas de la piel, permitiendo que éstas se extiendan e infecten.

Muchos individuos con DM tipo 2 desarrollan una úlcera en algún pie (el primer ortejo y el área metatarsofalángica son las regiones más comunes) y un subgrupo significativo al final requerirá amputación (riesgo de 14 a 24% por la úlcera actual o por ulceraciones subsiguientes). Los factores de riesgo para la formación de úlceras en los pies o amputaciones incluyen sexo masculino, diabetes de más de 10 años de evolución, neuropatía periférica, anormalidades estructurales de los pies (deformaciones óseas, callos y uñas engrosadas), PAD, tabaquismo, ulceraciones o amputaciones previas, deterioro visual, control deficiente de la glucemia y nefropatía diabética, en especial diálisis. Los callos grandes a menudo son precursores de ulceraciones o se generan sobre ellas.

TRATAMIENTO

Complicaciones de las extremidades inferiores

El manejo óptimo para las úlceras y las amputaciones de los pies es la prevención, mediante la identificación de sujetos con riesgo elevado, la educación de los pacientes y el establecimiento de medidas para evitar la formación de úlceras. Hay que identificar a las personas con alto riesgo durante la examinación anual sistemática de los pies, que debe realizarse en todos los pacientes con DM (véase "Aspectos de la atención integral de la diabetes" en el **cap. 397**). Si la prueba del monofilamento o alguno de los otros exámenes es anormal, se establece el diagnóstico de LOPS **(cap. 396)**. Se recomienda la búsqueda de PAD asintomática en individuos mayores de 50 años de edad que padezcan diabetes y tengan otros factores de riesgo, utilizando el índice tobillo-brazo en individuos con riesgo alto **(cap. 275)**. En la educación de los pacientes es necesario enfatizar 1) la selección cuidadosa del calzado, 2) la inspección diaria para detectar signos tempranos que indiquen que el calzado es inapropiado o traumatismos menores, 3) la higiene diaria de los pies para mantener la piel limpia y humectada, 4) evitar el autotratamiento de anomalías de los pies y comportamientos de alto riesgo (p. ej., caminar descalzo) y 5) consultar al médico de forma oportuna si surge algún problema. La evaluación por parte de un podólogo es productiva en pacientes con alto riesgo de ulceración o amputación, quien puede tratar los callos y las deformidades de las uñas. Las modificaciones de los factores de riesgo incluyen el uso de dispo-

sitivos y calzado ortopédicos, el manejo de los callos, el cuidado de las uñas y medidas profilácticas para reducir el exceso de presión sobre la piel causado por una arquitectura ósea anormal. Asimismo, es importante brindar atención a otros factores de riesgo de enfermedades vasculares (tabaquismo, dislipidemias e hipertensión) y mejorar el control de la glucemia.

A pesar de las medidas preventivas, las ulceraciones y las infecciones de los pies son comunes y representan un problema grave. Dada la patogénesis multifactorial de las úlceras de las extremidades inferiores, el manejo es multidisciplinario y a menudo demanda experiencia en ortopedia, cirugía vascular, endocrinología, podología e infectología. La superficie plantar es el área más común de ulceraciones. Éstas pueden ser neuropáticas en primera instancia (sin un proceso infeccioso) o presentar osteomielitis o celulitis circundante. También es frecuente la presencia de celulitis sin ulceración y requiere tratamiento con antibióticos de amplio espectro que incluyan cobertura contra bacterias anaerobias (véase adelante).

Una úlcera infectada es un diagnóstico clínico, puesto que un cultivo superficial de cualquier lesión puede contener múltiples especies bacterianas de significado desconocido. Con frecuencia las infecciones que rodean a las úlceras son causadas por múltiples organismos, siendo los más comunes los cocos aerobios grampositivos (estafilococos como el estafilococo resistente a la meticilina [MRSA, *methicillin resistant S. aureus*] y estreptococos de los grupos A y B) y bacilos aerobios gramnegativos y/o anaerobios obligados como patógenos concomitantes.

En ocasiones se produce gangrena gaseosa en ausencia de bacterias del género *Clostridium*. Los cultivos se deben obtener de la base desbridada de la úlcera o del drenaje purulento o de aspiración de la herida. La profundidad de la úlcera se determina mediante la inspección o con una sonda estéril de punta roma. Se deben realizar radiografías del pie para valorar osteomielitis en úlceras crónicas que no responden al tratamiento. La imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) es la más específica, sin embargo se pueden realizar escaneos de medicina nuclear y estudios con leucocitos marcados como alternativas. A menudo se requiere desbridar por medios quirúrgicos.

La osteomielitis se trata mejor mediante la administración prolongada de antibióticos y desbridando el hueso infectado cuando sea posible. Hay que considerar la participación probable de insuficiencia vascular en todos los pacientes. Los procedimientos de derivación arterial periférica con frecuencia son efectivos para promover la cicatrización de las heridas y evitar la amputación de un miembro isquémico **(cap. 275)**.

Las intervenciones eficaces para tratar úlceras o heridas de pie diabético son: 1) liberación de peso, 2) desbridación, 3) cobertura de las heridas, 4) uso adecuado de antibióticos, 5) revascularización y 6) amputación limitada. La liberación de peso consiste en eliminar por completo la presión sobre la úlcera, removiendo así el traumatismo mecánico que retrasa la cicatrización. El reposo en cama y una variedad de dispositivos ortopédicos o férulas limitan la carga de peso en heridas o puntos de presión. La desbridación quirúrgica es importante y efectiva, sin embargo, se necesita demostrar la eficacia de otras modalidades para mejorar la cicatrización (enzimas, factores de crecimiento, terapia celular, oxígeno hiperbárico). La cobertura de las heridas, por ejemplo con apósitos hidrocoloides, promueve la cicatrización al proteger y crear un ambiente húmedo, controlando el exudado y protegiendo la herida. Hay que evitar el uso de agentes antisépticos. Los antibióticos tópicos tienen un valor limitado. Es necesario referir a los pacientes a terapia física, evaluación ortopédica y rehabilitación una vez que se controla la infección.

Es posible tratar infecciones leves, o que no representan riesgo para la extremidad, con antibióticos orales para eliminar en primera instancia estafilococos susceptibles a la meticilina y estreptococos (p. ej., dicloxacilina, cefalosporinas o amoxicilina con ácido clavulánico). No obstante, en pacientes con antecedente de MRSA o en poblaciones con elevada prevalencia de MRSA se prefiere el uso del clindamicina, doxiciclina o trimetoprim-sulfametoxazol. El último tiene una cobertura menos confiable contra estreptococos que los lactámicos β y en ocasiones los pacientes diabéticos presentan efectos adversos que incluyen daño renal agudo e hiperpotasemia. Son cruciales la desbridación quirúrgica del tejido necrótico, el cuidado local de la herida (liberación de peso sobre la lesión) y la vigilancia estrecha del progreso de la infección. Infecciones más graves requieren la administración de antibióticos por vía IV, reposo en cama y cuidado local de la úlcera. A veces se necesita desbridar la úlcera de forma urgente por medios quirúrgicos. La optimización del control de la glucemia es un objetivo fundamental. Los antibióticos por vía IV necesitan ser de amplio espectro e incluir actividad contra *Staphylococcus aureus*, MRSA, estreptococos, organismos aerobios gramnegativos y bacterias anaerobias. Los regímenes antimicrobianos iniciales incluyen vancomicina combinada con un β lactámico/inhibidor de β lactamasa o carbapenem o vancomicina más una combinación de quinolona y metronidazol. Es posible sustituir la daptomicina, la ceftarolina o el linezolid por vancomicina. Si la infección circundante no mejora con el tratamiento con antibióticos por vía IV, se reevalúa la cobertura de los antibióticos y hay que considerar la necesidad de desbridación quirúrgica o revascularización. Si hay mejoría clínica, es posible continuar con antibióticos de administración por vía oral y cuidado ambulatorio de la herida con seguimiento estrecho.

INFECCIONES

Loa pacientes con DM padecen infecciones más graves y con mayor frecuencia que aquellos sin DM, debido a la vascularidad disminuida y a anomalías (aún no definidas por completo) en la inmunidad celular y la función fagocítica relacionadas con la hiperglucemia. El exceso de glucosa en la sangre promueve la colonización y el crecimiento de una variedad de organismos (como *Candida* y otras especies de hongos). Una gran cantidad de infecciones comunes es más frecuente y grave en la población diabética, mientras que otras infecciones poco comunes se observan casi de manera exclusiva en la población diabética. Ejemplos de esta última categoría incluyen mucormicosis rinocerebral, infecciones enfisematosas de la vesícula biliar y de las vías urinarias, y otitis externa invasiva o "maligna". La otitis externa invasiva por lo general es provocada por colonización de *P. aeruginosa* en el tejido blando que rodea al conducto auditivo externo; por lo general comienza con dolor y secreción y puede progresar con rapidez a osteomielitis y meningitis. Hay que tratar estas infecciones, en particular en pacientes con hiperglucemia grave **(cap. 397)**.

En la población diabética son más comunes la neumonía y las infecciones de las vías urinarias, de la piel y de los tejidos blandos. En general, los organismos que producen infecciones pulmonares son similares a aquellos que se encuentran en la población no diabética; no obstante es más común encontrar organismos gramnegativos, *S. aureus* y *Mycobacterium tuberculosis*. Las infecciones de las vías urinarias (sean de la región inferior o pielonefritis) son causadas por agentes bacterianos comunes, como *Escherichia coli*, aunque se observan con frecuencia muchas especies de hongos (*Candida albicans* y *Torulopsis glabrata*). Entre las complicaciones de las infecciones de las vías urinarias se incluyen pielonefritis enfisematosa y cistitis enfisematosa. A menudo ocurre bacteriuria en individuos con cistopatía diabética y no requiere tratamiento antibiótico. Asimismo incrementa la susceptibilidad a furunculosis, infecciones superficiales por *Candida* y vulvovaginitis. El control inadecuado de la glucemia es un común denominador en individuos afectados por estas infecciones. Los pacientes con DM también tienen mayor riesgo de colonización de los pliegues cutáneos y de las narinas por *S. aureus* y más probabilidades de desarrollar infecciones de heridas quirúrgicas en el periodo posoperatorio.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las expresiones cutáneas más comunes de la DM son xerosis y prurito, que por lo general se resuelven con la aplicación de lociones humectantes. Otras complicaciones frecuentes son cicatrización lenta y ulceraciones cutáneas. La dermopatía diabética (en ocasiones denominada *pápulas pretibiales pigmentadas* o "manchas cutáneas diabéticas") comienza como una mácula o pápula eritematosa que evoluciona para formar un área de hiperpigmentación circular. Estas lesiones resultan de traumatismos mecánicos menores en la región pretibial y son más comunes en varones de edad avanzada con DM. También se observan enfermedades bulosas, como *bullosa diabeticorum* (ulceraciones superficiales o erosiones en la región pretibial). La *necrobiosis lipoídica diabeticorum* es un trastorno poco común que se presenta por lo general en mujeres diabéticas jóvenes. De manera típica comienza en la región pretibial como una placa eritematosa o pápulas (por lo común dolorosas) que crecen y se oscurecen de manera gradual y desarrollan bordes irregulares con centros atróficos y ulceración central. El vitiligo se presenta con mayor frecuencia en personas con DM tipo 1. La *acantosis nigricans* (placas aterciopeladas hiperpigmentadas en el cuello, las axilas y las superficies extensoras) es a menudo una característica de resistencia grave a la insulina y diabetes concomitante. El *granuloma anular* local o generalizado (placas eritematosas en las extremidades o en el tronco), el *líquen plano* (pápulas violáceas sobre la superficie cutánea +/− erosiones en la boca y los genitales) y la *esclerodermia* (áreas de engrosamiento cutáneo en la espalda o en el cuello en sitios de infecciones superficiales previas) son más comunes en la población diabética. Puede haber *lipoatrofia* o *lipohipertrofia* en los sitios donde se inyecta la insulina, sin embargo

ahora dichas condiciones son inusuales con el uso de insulina humana y rotando los sitios de inyección.

LECTURAS ADICIONALES

American Diabetes Association: Cardiovascular disease and risk management: Diabetes Care 41:S86, 2018.

Fox CS *et al*.: Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care 38:1777, 2015.

Hingorani A *et al*.: The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. J Vasc Surg 63:3S, 2016.

Holman RR *et al*.: 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359:1577, 2008.

Microvascular Complications and Foot Care. Diabetes Care 41:105, 2018.

Nathan DM *et al*.: Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Advances and contributions. Diabetes 62:3976, 2013.

Pop-Busui R *et al*.: Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 40:136, 2017.

Solomon SD *et al*.: Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 40:412, 2017.

399 Hipoglucemia

Philip E. Cryer, Stephen N. Davis

La hipoglucemia es causada con frecuencia, por fármacos para tratar la diabetes mellitus, o por el contacto de la persona con otros productos de diverso tipo, incluido el alcohol. Sin embargo, pueden causarla otros trastornos que incluyen insuficiencia crítica de órganos, septicemia e inanición, deficiencias hormonales, tumores que no son de células beta, insulinoma y alguna operación realizada previamente en el estómago **(cuadro 399-1)**. La hipoglucemia se puede corroborar convincentemente si se detecta la llamada *tríada de Whipple*: 1) síntomas consistentes con hipoglucemia; 2) concentración plasmática baja de glucosa, cuantificada por algún método exacto, y 3) alivio de los síntomas una vez que aumenta la glucemia. El límite inferior de la glucemia con el sujeto en ayunas es de 70 mg/100 mL (3.9 mM/L), normalmente, pero también en circunstancias corrientes pueden surgir concentraciones mucho menores en la sangre venosa, en etapa tardía después de la ingestión de una comida, durante el embarazo y durante el ayuno prolongado (>24 h). La deficiencia de glucosa también puede ocasionar complicaciones graves y si es intensa y duradera puede ser letal. Se debe sospechar en todo individuo con episodios de confusión, lipotimia o alteración del conocimiento o una convulsión.

EQUILIBRIO SISTÉMICO Y CONTRARREGULACIÓN DE GLUCOSA

La glucosa es un carbohidrato indispensable para el metabolismo energético del cerebro, en circunstancias fisiológicas; dicho órgano no la sintetiza ni la almacena, y en la forma de glucógeno la reserva sólo dura unos cuantos minutos, razón por la cual se necesita el aporte ininterrumpido de la glucosa por parte de la sangre arterial. Conforme disminuye la concentración del carbohidrato en dicha sangre por debajo de los límites fisiológicos, el transporte de glucosa hematoencefálica se torna insuficiente para conservar el metabolismo energético, así como la función cerebral. Sin embargo, los mecanismos contrarreguladores redundantes normalmente impiden o corrigen con gran celeridad la hipoglucemia.

Las cifras de glucemia normalmente se conservan dentro de límites relativamente estrechos, es decir, 70 a 110 mg/100 mL (3.9 a 6.1 mM/L) en ayunas, con oscilaciones transitorias y mayores después del consumo de una comida, a pesar de las amplias variaciones en el aporte de glucosa exógena proveniente de alimentos y en la utilización endógena del carbohidrato, por ejemplo al hacer ejercicio muscular. En los periodos interprandiales y durante el ayuno las cifras de glucemia se conservan por la producción endógena de la glucosa, la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis de hígado y riñones **(fig. 399-1)**. Las reservas de glucógeno hepático por lo común bastan para conservar la glucemia aproximadamente 8 h, pero este lapso puede ser menor si aumenta la necesidad de glucosa por factores como el ejercicio o si se agotan las reservas de glucógeno por alguna enfermedad o inanición.

CUADRO 399-1 Causas de hipoglucemia en adultos

Persona en estado grave o tratada con fármacos
1. Fármacos
Insulina o secretagogo insulínico
Alcohol
Otras
2. Enfermedades muy graves
Insuficiencia hepática, renal o cardiaca
Septicemia
Inanición
3. Deficiencias hormonales
Cortisol
Hormona del crecimiento
Glucagón y adrenalina (en diabetes insulinodeficiente)
4. Tumor que no es de células de los islotes (p. ej., tumores mesenquimatosos)
Sujeto aparentemente sano
5. Hiperinsulinismo endógeno
Insulinoma
Trastornos funcionales de células beta (nesidioblastosis)
Hipoglucemia pancreatógena no insulinómica
Hipoglucemia después de derivación gástrica
Hipoglucemia autoinmunitaria insulínica
Anticuerpos contra insulina
Anticuerpos contra el receptor insulínico
Secretagogo de insulina
Otras
6. Trastornos de la gluconeogénesis y de la oxidación de los ácidos grasos
7. Ejercicio
8. Hipoglucemia accidental, subrepticia o dolosa

Fuente: De PE Cryer *et al*. J Clin Endocrinol Metab 94:709, 2009. © The Endocrine Society, 2009.

En circunstancias normales para la gluconeogénesis se necesitan concentraciones bajas de insulina y presencia de hormonas antiinsulínicas o contrarreguladoras, junto con el aporte coordinado de precursores provenientes del músculo y el tejido adiposo, al hígado y los riñones. Los músculos aportan ácido láctico y ácido pirúvico, alanina, glutamina y otros aminoácidos. Los triglicéridos en el tejido adiposo son degradados hasta la forma de ácidos grasos y glicerol que constituye un precursor gluconeogénico. Los ácidos grasos constituyen otra fuente de energía oxidativa a los tejidos distintos del cerebro (que necesita glucosa).

El estado de equilibrio de la glucosa (conservación de la glucemia normal) se logra por intervención de una "red" de hormonas, señales nerviosas y efectos de sustratos que regulan la producción endógena de glucosa y la utilización de ella por tejidos distintos del cerebro **(cap. 396)**. Entre los factores reguladores la insulina tiene una función predominante **(cuadro 399-2**; fig. 399-1). Conforme disminuyen las cifras de glucemia dentro de los límites fisiológicos, se reduce la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, con lo cual aumenta la glucogenólisis del hígado y la gluconeogénesis de dicha glándula y de los riñones. La hipoinsulinemia también disminuye la utilización de glucosa en los tejidos periféricos y ello induce la lipólisis y la proteólisis, con lo cual se liberan los precursores gluconeogénicos. Por todo lo señalado, la disminución de la secreción de insulina constituye el primer mecanismo de defensa contra la hipoglucemia.

Conforme disminuye la glucemia por debajo de los límites fisiológicos, se liberan hormonas contrarreguladoras (que aumentan la concentración de glucemia) (cuadro 399-2; fig. 399-1). Entre ellas intervienen en forma primaria el glucagón de las células α del páncreas y la adrenalina de la médula suprarrenal. El glucagón estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática. La adrenalina de la médula suprarrenal también estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis (y también esta última en los riñones), pero limita la captación periférica de glucosa y estimula la lipólisis con producción de glicerol y ácidos grasos. La adrenalina se torna insustituible cuando hay deficiencia de glucagón. Si la hipoglucemia persiste más de 4 h en promedio, el cortisol y la hormona de crecimiento también apoyarán la producción de glucosa y restringirán la utilización de ella en grado limitado (20%, aproximadamente, en comparación con la adrenalina). Por tal razón, el cortisol y la hormona de crecimiento no participan de modo alguno en la defensa contra la hipoglucemia aguda.

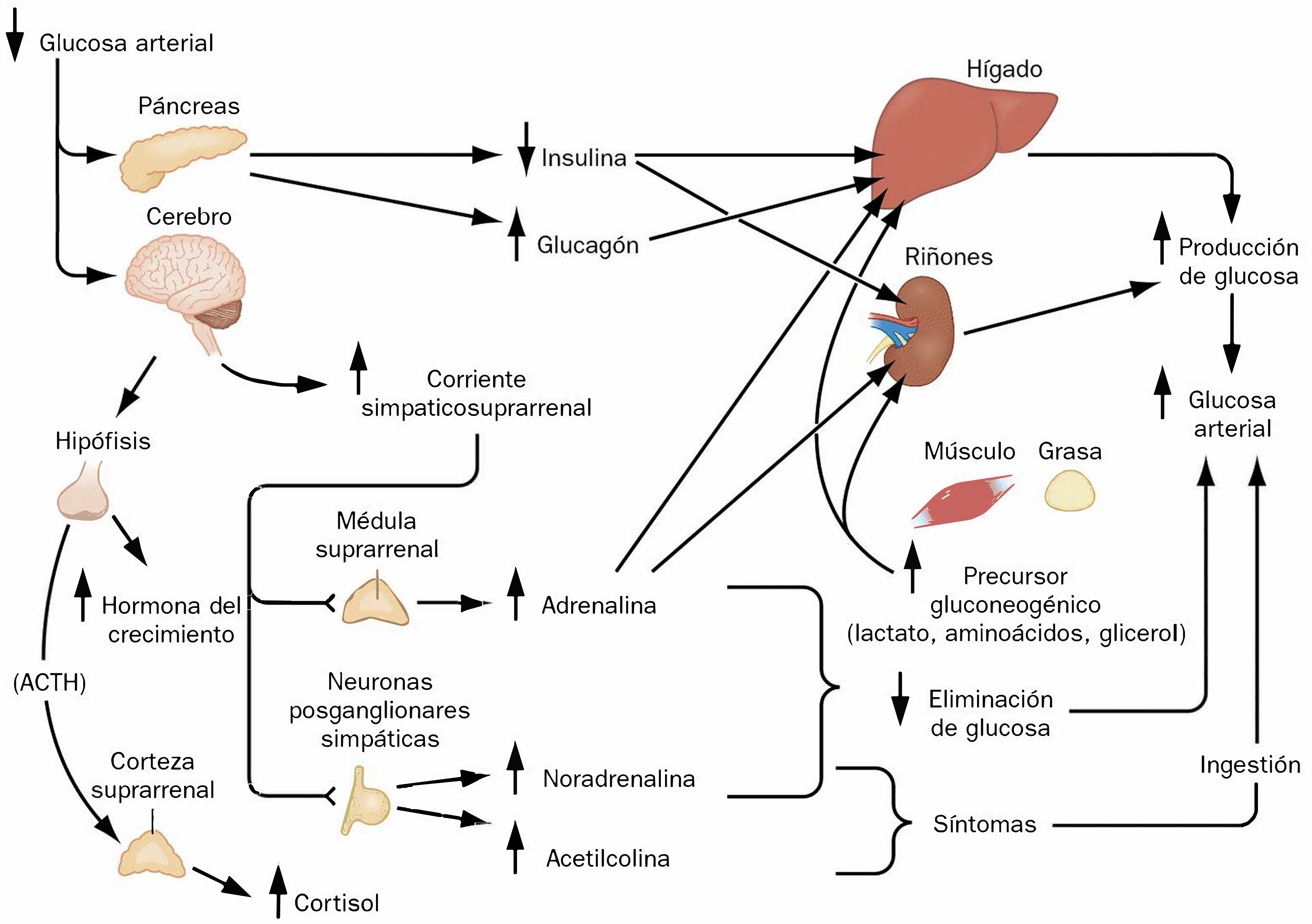


FIGURA 399-1 Mecanismos fisiológicos de la contrarregulación de glucosa que normalmente evitan o corrigen rápidamente la hipoglucemia. En la diabetes insulinodeficiente se pierden los mecanismos contrarreguladores básicos (supresión de insulina e incremento del glucagón) y se disminuye la estimulación de la corriente simpaticosuprarrenal de salida. ACTH hormona adrenocorticotrópica.

Conforme disminuyen todavía más las concentraciones de glucosa plasmática los síntomas inducen la defensa conductual contra la hipoglucemia, que comprende la ingestión de alimentos (cuadro 399-2; fig. 399-1). En el cuadro 399-2 se incluyen las cifras umbral (límite) de glucemia normal para las respuestas a la disminución de la concentración de la glucosa plasmática. Sin embargo, las cifras umbral son dinámicas y cambian a concentraciones de glucosa mayores de lo normal en el caso de la diabetes mal controlada, sujetos que pueden presentar síntomas de hipoglucemia cuando las concentraciones de glucosa disminuyen hacia límites normales. Por otra parte, tales cifras llegan a rangos de glucosa menores de lo normal en sujetos con hipoglucemia repetitiva, por ejemplo los que se someten a un tratamiento intensivo de la diabetes o de un insulinoma. Estos pacientes muestran manifestaciones con concentraciones de glucosa menores de las que causan síntomas en sujetos sanos.

Manifestaciones clínicas Los síntomas neuroglucopénicos de la hipoglucemia son resultado directo de la privación de glucosa en el sistema nervioso central (SNC); incluyen cambios conductuales, confusión, fatiga, convulsiones, pérdida del conocimiento, arritmias cardiacas y si la deficiencia de glucosa es grave y duradera, la muerte. Los síntomas neurógenos (o del sistema autónomo) de la hipoglucemia son consecuencia de la percepción de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpaticosuprarrenal mediada por el SNC y desencadenada por la hipoglucemia; comprenden síntomas de origen *adrenérgico* (mediados en gran medida por la noradrenalina liberada de las neuronas posganglionares simpáticas, aunque quizá también por la adrenalina liberada de la médula suprarrenal), como palpitaciones, temblores y ansiedad. Comprenden también síntomas de tipo *colinérgico* (mediados por la acetilcolina liberada de neuronas posganglionares simpáticas) como diaforesis, hambre y parestesias. Todos ellos son inespecíficos. Su atribución a la hipoglucemia obliga a que sean bajas las concentraciones de glucosa correspondientes en plasma y que todos los síntomas desaparezcan después de aumentar la glucemia (como lo define la tríada de Whipple).

Los síntomas comunes de la hipoglucemia incluyen diaforesis y palidez. En forma típica se acelera la frecuencia cardiaca y aumenta la presión sistólica, pero quizá tales variables no se incrementen en personas que hayan presentado episodios repetidos y recientes de hipoglucemia. A menudo se observan las manifestaciones neuroglucopénicas. En ocasiones se detectan déficits neurológicos focales transitorios, aunque los de tipo permanente son raros.

Etiología y fisiopatología La hipoglucemia activa respuestas proinflamatorias, procoagulantes y proaterotrombóticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 o sin diabetes. Estas respuestas

CUADRO 399-2 Respuestas fisiológicas a la disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa

RESPUESTA	UMBRAL GLUCÉMICO, mM/L (mg/100 mL)	EFECTOS FISIOLÓGICOS	IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN O LA CORRECCIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA (CONTRARREGULACIÓN DE GLUCOSA)
↓ Insulina	4.4-4.7 (80-85)	↑ R_a (↓ R_d), aumento de la lipólisis; ↑ FFA ↑ glicerol	Factor de regulación de glucosa primario/primer mecanismo de defensa contra la hipoglucemia
↑ Glucagón	3.6-3.9 (65-70)	↑ R_a	Factor de contrarregulación primario de glucosa/segunda defensa contra la hipoglucemia
↑ Adrenalina	3.6-3.9 (65-70)	↑ R_a, ↓ R_c, aumento de la lipólisis; ↑ FFA y glicerol	Tercera defensa contra la hipoglucemia, importancia decisiva si es deficiente el glucagón
↑ Cortisol y hormona del crecimiento	3.6-3.9 (65-70)	↑ R_a, ↓ R_c	Participa en la defensa contra la hipoglucemia duradera, pero no es definitiva su importancia
Síntomas	2.8-3.1 (50-55)	Identificación de la hipoglucemia	Recurre a la defensa conductual contra la hipoglucemia (ingestión de alimentos)
↓ Funciones intelectuales	<2.8 (<50)	—	Deteriora o anula la defensa conductual contra la hipoglucemia

Nota: R_a, rapidez de aparición de la glucosa, producción de la misma por el hígado y los riñones; R_c, rapidez de eliminación de glucosa, utilización de glucosa en relación con la glucemia ambiente por tejidos sensibles a la insulina. R_d, rapidez de desaparición de la glucosa, utilización de glucosa por tejidos sensibles a la insulina como el músculo de fibra estriada. R_d por parte del cerebro no es alterada por insulina, glucagón, adrenalina, cortisol u hormona de crecimiento. FFA, ácidos grasos libres.

Fuente: Con autorización de PE Cryer. Hypoglicemia in Diabetes, 3rd ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016.

incrementan la agregación plaquetaria, disminuyen el equilibrio fibrinolítico (aumenta el inhibidor 1 del activador de plasminógeno) e incrementan la coagulación intravascular. La hipoglucemia también disminuye los mecanismos protectores de vasodilatación arterial mediada por óxido nítrico en sujetos con T1DM, T2DM o sin diabetes.

HIPOGLUCEMIA EN DIABÉTICOS

Trascendencia y frecuencia La hipoglucemia constituye el factor limitante en el tratamiento y control de la glucemia en la diabetes mellitus. En primer lugar, causa complicaciones repetitivas (morbilidad) en muchas personas con DM tipo 1 y muchas más con la forma avanzada de DM tipo 2 y puede poner en riesgo la vida. En segundo lugar, es un factor que impide conservar la euglucemia durante toda la vida del diabético, y con ello es un impedimento para que él se percate plenamente de los beneficios microvasculares probados del control glucémico. En tercer lugar, desencadena un círculo vicioso de hipoglucemia repetitiva, al ocasionar una insuficiencia del sistema autónomo vinculada con tal estado deficitario, como los síndromes clínicos de contrarregulación deficiente de la glucosa y de desconocimiento de la hipoglucemia por parte del enfermo.

La hipoglucemia es un hecho corriente en la vida de pacientes con DM tipo 1 si son tratados con insulina, una sulfonilurea o glinidas. Éstas presentan, en promedio, dos episodios de hipoglucemia sintomática por semana, y como mínimo otro más de hipoglucemia grave o que (cuando menos) los discapacita temporalmente, cada año. Se calcula que 6 a 10% de personas con DM tipo 1 fallece como consecuencia de la hipoglucemia. La incidencia de hipoglucemia es menor en T2DM que en T1DM. Sin embargo, es sorprendentemente grande su prevalencia en T2DM y que necesita insulina. Estudios recientes han revelado una prevalencia de hipoglucemia cercana a 70%. De hecho, dado que la cifra de pacientes de T2DM rebasa 10 a 20 veces la de T1DM, la prevalencia de hipoglucemia es mayor en personas con T2DM. La insulina, una sulfonilurea o una glinida originan hipoglucemia en individuos con T2DM. No deben causarla productos como la metformina, las tiazolidinedionas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas del receptor del péptido 1 glucagonoide (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) e inhibidores de la peptidilpeptidasa IV (DPP-IV; *dipeptidyl peptidase IV*). Sin embargo, agravan dicho riesgo cuando se combinan con una de las sulfonilureas o las glinidas o con insulina. Como aspecto notable, la frecuencia de hipoglucemia se acerca a la observada en T1DM conforme las personas con T2DM terminan por mostrar deficiencia absoluta de insulina y necesitan un tratamiento más complejo con tal hormona.

Factores corrientes de riesgo Los factores corrientes de riesgo de hipoglucemia en la diabetes se identifican con base en la premisa de que el único determinante de riesgo es el exceso relativo o absoluto de insulina. El exceso relativo o absoluto de insulina ocurre cuando: 1) las dosis de insulina (o un secretagogo de ella) son excesivas, mal cronometradas o del tipo equivocado de la hormona; 2) disminuye el ingreso o consumo de glucosa exógena (como sería durante el ayuno nocturno o al no consumir comidas o bocadillos); 3) aumenta la utilización de glucosa insulinoindependiente (como sería durante el ejercicio); 4) se intensifica la sensibilidad a la insulina (como el caso en que mejora el control de la glucemia, a mitad de la noche, en etapas tardías después de ejercicio o cuando mejora la buena condición física o aumenta la pérdida ponderal); 5) disminuye la producción endógena de glucosa (como sería después de ingerir alcohol), y 6) se reduce la eliminación de insulina (como en el caso de la insuficiencia renal). Sin embargo, los factores de riesgo solos explicarían únicamente un corto número de episodios, y de modo típico intervienen otros factores.

Insuficiencia del sistema autónomo desencadenada por la hipoglucemia (HAAF, *Hypoglicemia-Associated Autonomic Failure*) Si bien la hiperinsulinemia sola causa hipoglucemia, de manera típica la hipoglucemia yatrógena en la diabetes (T1DM y/o T2DM) es consecuencia de la interrelación del exceso relativo o absoluto de insulina (con fin terapéutico) y el deterioro de las defensas fisiológicas y conductuales contra la disminución de las cifras de glucemia (cuadro 399-2; fig. 399-2). La deficiencia del mecanismo de contrarregulación deteriora las defensas fisiológicas (en particular las disminuciones de insulina y los incrementos del glucagón y de la adrenalina), y el desconocimiento de la hipoglucemia por parte del paciente va en contra de las defensas conductuales (ingestión de carbohidratos).

DEFICIENCIAS DE LA CONTRARREGULACIÓN DE GLUCOSA En el marco de la deficiencia absoluta de insulina endógena las concentraciones de la hormona no disminuyen conforme lo hacen las de la glucosa, y así queda anulada la primera línea de defensa contra la hipoglucemia. Después de pocos años de duración de la enfermedad en T1DM, las concentraciones de glucagón no incrementan a medida que disminuyen las concentraciones de glucosa en plasma; un segundo mecanismo de defensa en contra de la hipoglucemia se pierde. Las respuestas disminuidas del glucagón a la hipoglucemia también ocurren en T2DM de larga duración. Sin embargo, las células pancreáticas alfa que producen glucagón están presentes en el mismo número y tamaño en T1DM comparados con sujetos sin diabetes pareados por edad. Por tanto, el defecto que restringe la liberación del glucagón durante la hipoglucemia en T1DM (y presumiblemente en T2DM de larga duración), parece ser un defecto de señalización, porque las respuestas del glucagón a otros estresores fisiológicos en T1DM (p. ej., ejercicio) están preservados. Por último, queda aplacado de manera típica el incremento de las concentraciones de adrenalina que constituyen la tercera línea de defensa contra la hipoglucemia. El umbral glucémico para que se active la respuesta simpaticosuprarrenal (adrenalina de médula suprarrenal y noradrenalina de nervios simpáticos) se desplaza hacia concentraciones menores de glucosa plasmática, y lo anterior suele ser consecuencia de hipoglucemia reciente de tipo yatrógeno. En el marco de que no surjan disminuciones en la insulina y también de que no haya incremento del glucagón, el incremento menor en la concentración de adrenalina causa el síndrome clínico de contrarregulación deficiente de la glucosa. Los individuos afectados tienen un riesgo ≥25 de hipoglucemia yatrógena profunda durante el tratamiento intensivo de tipo glucémico de su diabetes, en comparación con quienes tienen respuestas adrenalínicas normales. Este trastorno funcional y potencialmente reversible es diferente de la clásica neuropatía diabética de tipo autónomo, que constituye un trastorno estructural irreversible.

DESCONOCIMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA La respuesta simpaticosuprarrenal disminuida (en gran medida la respuesta nerviosa simpática menor) a

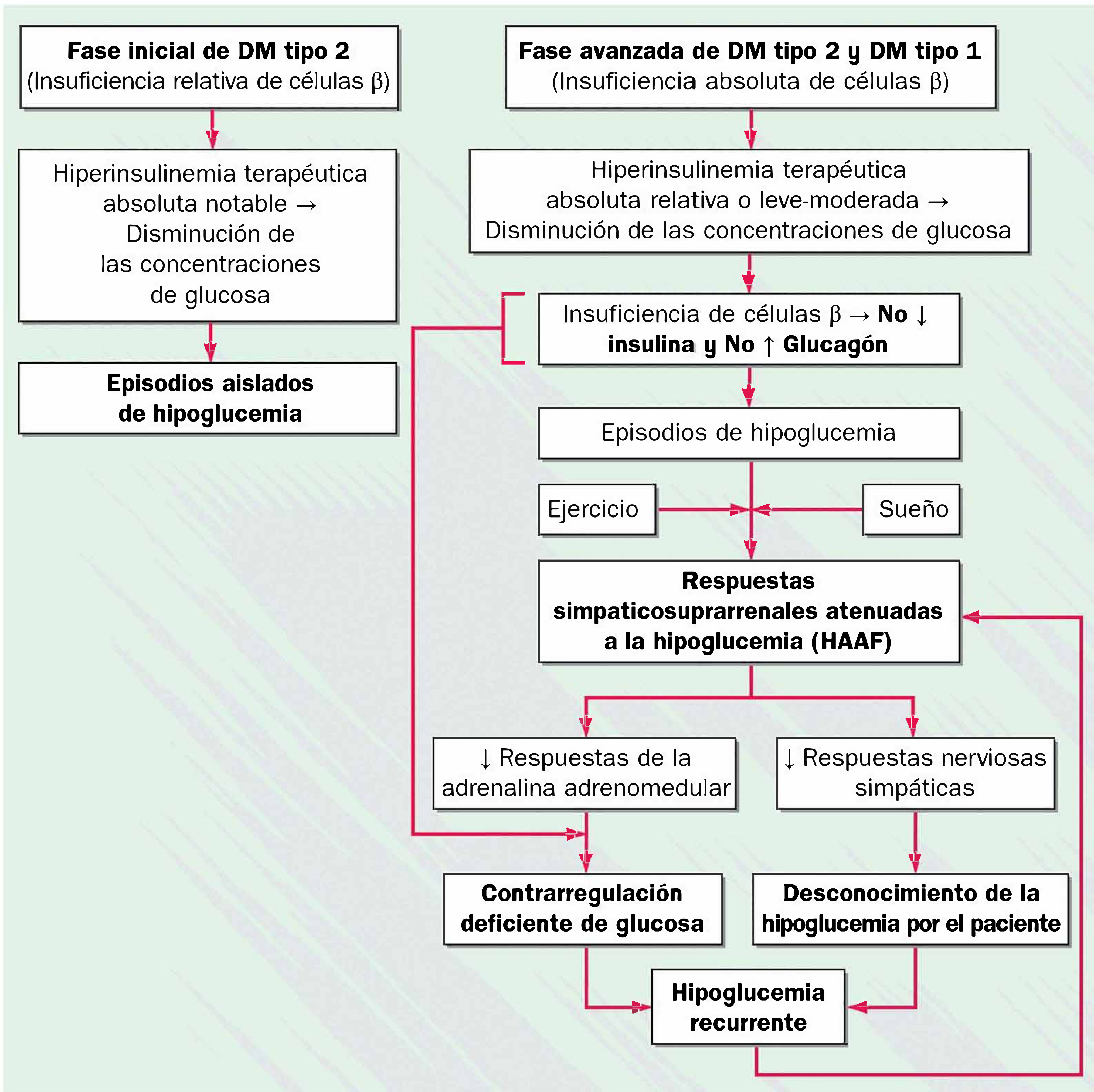


FIGURA 399-2 Insuficiencia del sistema autónomo por hipoglucemia en la diabetes insulinodeficiente. *(Modificado con autorización de PE Cryer: Hypoglycemia in Diabetes. Pathophysiology, Prevalence, and Prevention, 2nd ed. © American Diabetes Association, 2012.)*

la hipoglucemia origina el síndrome clínico de *desconocimiento de la hipoglucemia* por parte del paciente, es decir, desaparecen los síntomas "de alerta" de tipo adrenérgico y colinérgico que permitían a la persona reconocer la hipoglucemia en evolución y con ello "abortar" el episodio por medio de la ingestión de carbohidratos. Los pacientes afectados tienen un riesgo seis veces mayor de presentar hipoglucemia yatrógena profunda durante el tratamiento glucémico intensivo de su diabetes.

HAAF EN DIABETES La HAAF en la diabetes se basa en que la hipoglucemia yatrógena reciente (o durante el sueño o con ejercicio previo) hace que el mecanismo contrarregulador de glucosa sea deficiente (al disminuir la respuesta adrenalínica a un nivel dado de hipoglucemia ulterior en el marco de respuestas ausentes a la insulina y al glucagón) y el desconocimiento del paciente respecto a su hipoglucemia (al disminuir la respuesta simpaticosuprarrenal a un nivel dado de hipoglucemia ulterior). Tales respuestas deficientes crean un círculo vicioso de hipoglucemia yatrógena repetitiva (fig. 399-2). El desconocimiento de la hipoglucemia por parte del sujeto y en cierta medida la disminución del componente adrenalínico de la contrarregulación defectuosa antiinsulínica, son reversibles incluso con 2 a 3 semanas de medidas que eviten escrupulosamente la hipoglucemia, en casi todos los diabéticos afectados.

Con base en la fisiopatología planteada, entre los factores de riesgo adicionales de que surja hipoglucemia en la diabetes están: 1) deficiencia absoluta de insulina que indica que las concentraciones de esta hormona no disminuirán y que las de glucagón tampoco aumentarán conforme la glucemia disminuya; 2) el antecedente de hipoglucemia grave o de desconocimiento de ella, que denote hipoglucemia reciente previa, y también en etapa previa la que ocurrió con el ejercicio o el sueño, que denota la disminución de la respuesta simpaticosuprarrenal; 3) función renal alterada que condiciona disminución en la eliminación de insulina exógena y endógena; 4) neuropatía autónoma diabética clásica, y 5) niveles menores de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) o disminución de los objetivos glucémicos incluso en niveles elevados de HbA_{1c} (8-10%), que incrementen la probabilidad de un antecedente reciente de hipoglucemia.

Disminución del factor de riesgo de hipoglucemia Algunos estudios comparativos multicéntricos con asignación al azar realizados en fecha reciente investigan los posibles beneficios de un control estricto de la glucosa en sujetos dentro y fuera de hospitales; tales estudios han señalado una elevada prevalencia de hipoglucemia grave. En el estudio llamado NICE-SUGAR, los intentos de controlar dentro del hospital las cifras de glucemia y llevarlas a concentraciones fisiológicas causaron mayor mortalidad. Los estudios ADVANCE, ACCORD y VADT (*Veterans Affair Diabetes Trial*) también señalaron una incidencia importante de hipoglucemia grave en personas con T2DM. En el grupo testigo (aquellos que no recibieron tratamiento intensivo) del estudio ACCORD y en VADT también se produjo hipoglucemia profunda con morbilidad y mortalidad acompañantes graves en la esfera cardiovascular. De este modo, aparece hipoglucemia intensa con valores de HbA_{1c} de 8-10% en T1DM y T2DM. Como un dato sorprendente en todos los estudios, no se detectó beneficio alguno del control intensivo de la glucemia o fue muy poco, para disminuir la frecuencia de problemas macrovasculares graves en T2DM. De hecho, el estudio ACCORD se terminó en forma temprana porque aumentó el índice de mortalidad en el componente donde el control de la glucemia era intensivo. No se conoció si la hipoglucemia yatrógena era la causa del incremento de la mortalidad. A la luz de los datos anteriores se han planteado nuevas recomendaciones y paradigmas. Es poca la duda y el debate en cuanto a la necesidad de disminuir la glucemia en sujetos hospitalizados, pero se han modificado los objetivos de "sostén" glucémicos para que permanezcan entre 140 y 180 mg/100 mL. De este modo, se pueden obtener beneficios del tratamiento de insulina y disminución de la hiperglucemia en tanto disminuye la prevalencia de hipoglucemia.

En forma semejante, existen pruebas de que el control intensivo de glucosa disminuye la prevalencia de enfermedad microvascular en los dos tipos de DM; es importante comparar tales beneficios con la mayor prevalencia de hipoglucemia. Es necesario valorar en cada paciente la magnitud del control de la glucemia (HbA_{1c}). Datos de estudios multicéntricos han demostrado que personas en quienes en fecha reciente se hizo el diagnóstico de DM tipo 1 o 2 pueden lograr un mejor control glucémico, con menos casos de hipoglucemia. Además, aún se puede lograr beneficio permanente para disminuir HbA_{1c} de niveles mayores a menores, aun por arriba de los niveles recomendados. Es posible que el objetivo terapéutico razonable sea HbA_{1c} mínima que no ocasione hipoglucemia grave y que conserve la "conciencia" que tiene el paciente de su hipoglucemia.

El trasplante de todo el páncreas o de células de los islotes ha constituido una opción terapéutica contra la hipoglucemia grave. En términos generales disminuyen después del trasplante las cifras de tal complicación; ello al parecer se debe a respuestas más fisiológicas de insulina y de glucagón durante la hipoglucemia.

La realización de cuantificaciones continuas de la glucemia, de manera aislada o en combinación con infusión subcutánea continua de insulina mediante una bomba portátil, es promisoria como un recurso para disminuir la frecuencia de hipoglucemia, y al mismo tiempo mejora la HbA_{1c}. De manera específica, las cuantificaciones continuas de glucemia, junto con la suspensión temporal de la infusión subcutánea de insulina cuando el monitor predice una baja concentración de glucosa, es particularmente prometedor. Además, se ha desarrollado una bomba portátil "páncreas artificial" que incorpora un sensor continuo de glucosa que modula la administración de insulina de manera aislada o en conjunto con glucagón. Además, las células beta derivadas de células madre al parecer son intervenciones terapéuticas novedosas promisorias para disminuir la hipoglucemia.

Siguen en la esfera experimental y no han sido valoradas en investigaciones clínicas a gran escala otras intervenciones para estimular las respuestas contrarreguladoras como la que usa inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antagonistas del receptor β adrenérgico, antagonistas del receptor de opiáceos y fructosa.

Por todo lo comentado, se debe aplicar el tratamiento intensivo de la glucemia **(cap. 397)**, en combinación con la enseñanza y la responsabilidad de los pacientes; la cuantificación frecuente de la glucemia por el propio enfermo; regímenes insulínicos flexibles (y de otros fármacos) que incluya los análogos de insulina (y las hormonas de acción corta o más larga); objetivos individualizados respecto a la glucemia; orientación y apoyo profesionales constantes y tomar en consideración los factores corrientes de riesgo y los que indican deterioro en la contrarregulación antiinsulínica. Ante el antecedente de "desconocimiento" de la hipoglucemia por parte del paciente, conviene un periodo de 2 a 3 semanas en que se evite en forma escrupulosa la hipoglucemia.

HIPOGLUCEMIA SIN DIABETES

Existen muchas causas de hipoglucemia (cuadro 399-1) y dado que este problema es frecuente en diabéticos tratados con insulina o secretagogos de la misma, suele ser razonable suponer que un episodio clínicamente sospechoso fue consecuencia de la hipoglucemia. Por otra parte, ante el hecho de que la hipoglucemia es poco común en caso de que no haya contacto con fármacos importantes antidiabéticos, es razonable concluir que un trastorno hipoglucémico aparece solamente en sujetos en quienes se puede demostrar la tríada de Whipple. En situaciones particulares en que las personas están enfermas o reciben fármacos, el diagnóstico inicial debe orientarse a la posibilidad de participación de medicamentos y después en enfermedades críticas, deficiencia hormonal o hipoglucemia que no proviene de un tumor de células insulares. En caso de no detectar alguno de los factores etiológicos mencionados en la persona aparentemente sana, el foco de atención debe desplazarse a hiperinsulinismo endógeno posible o a la hipoglucemia accidental, subrepticia o incluso dolosa.

Fármacos La insulina y sus secretagogos suprimen la producción de glucosa y estimulan el uso del carbohidrato. El etanol bloquea la gluconeogénesis pero no la glucogenólisis; así, la hipoglucemia inducida por tal tóxico típicamente aparece después de una borrachera de días donde la persona consume pocos alimentos que conduce a la depleción de glucógeno. El etanol por lo común se cuantifica en la sangre cuando el paciente es llevado al médico, pero las concentraciones del mismo casi no guardan relación con la glucemia. La gluconeogénesis es el mecanismo predominante de producción de glucosa durante la hipoglucemia duradera, razón por la cual las bebidas alcohólicas contribuyen a la progresión de la hipoglucemia en sujetos con diabetes tratada con insulina.

La hipoglucemia pueden causarla otros fármacos incluidos algunos de los más utilizados, como los inhibidores de la ACE y los antagonistas del receptor de angiotensina y los del receptor β adrenérgico, antibióticos del tipo de la quinolona, indometacina, quinina y sulfonamidas.

Enfermedades graves Entre los pacientes hospitalizados, las enfermedades graves como insuficiencia renal, hepática o cardiaca, septicemia e inanición ocupan el segundo lugar después de los fármacos como causa de hipoglucemia.

La destrucción rápida y extensa del hígado (como el caso de la hepatitis tóxica) causa hipoglucemia en el ayuno, porque dicha glándula es el sitio principal de producción de glucosa endógena. Se desconoce el mecanismo de hipoglucemia en sujetos en insuficiencia cardiaca; pudiera incluir la congestión del hígado y la hipoxia. Los riñones también producen glucosa, pero la hipoglucemia en personas en insuficiencia renal también es causada por la menor eliminación de insulina (por tanto, se incrementa de

manera inapropiada la insulina con relación a las concentraciones prevalentes de glucosa) y la movilización disminuida de los precursores gluconeogénicos en la insuficiencia renal.

La septicemia es una causa relativamente común de hipoglucemia. El mayor uso de glucosa es inducido por la producción de citocina en tejidos en que abundan macrófagos como hígado, bazo y pulmones. Si la producción del carbohidrato no va a la par con el consumo, ocurre hipoglucemia. La inhibición de gluconeogénesis inducida por citocinas en el marco de la depleción de glucógeno nutricional, en combinación con la deficiencia de riego hepático y renal, pueden también contribuir a la hipoglucemia.

La deficiencia de glucosa también se observa en la inanición. A causa de la transformación y utilización de sustratos alternos en el cerebro, como lactato, piruvato y cuerpos cetónicos, se presenta una modesta respuesta contrarreguladora neuroendocrina y del sistema nervioso autónomo. Durante periodos de inanición prolongados, las concentraciones de glucosa plasmática (en ayuno) son menores en las mujeres que en los varones; tal vez por la pérdida de los depósitos grasos del organismo en su totalidad y la depleción de precursores gluconeogénicos (como los aminoácidos) que obligan a una mayor utilización de glucosa.

Deficiencias hormonales El cortisol y la hormona del crecimiento no son sustancias indispensables para evitar la hipoglucemia, cuando menos en adultos. Sin embargo, la deficiencia de glucosa también surge con el ayuno duradero en individuos en insuficiencia corticosuprarrenal primaria (enfermedad de Addison) o en el hipopituitarismo. La anorexia y la pérdida de peso son manifestaciones típicas de la deficiencia crónica de cortisol y pueden ocasionar agotamiento de glucógeno. La deficiencia de cortisol se asocia con trastornos de la gluconeogénesis y concentraciones menores de precursores gluconeogénicos, lo cual sugiere que la causa de la hipoglucemia en el marco del agotamiento de glucógeno es la gluconeogénesis con limitación de sustratos. En niños de corta edad, la deficiencia de hormona del crecimiento puede causar hipoglucemia. Además del ayuno duradero, en adultos con hipopituitarismo no diagnosticado, los índices grandes de utilización de glucosa (como el caso del ejercicio o durante el embarazo) o la disminución en la producción de dicho carbohidrato (como ocurre después de ingerir bebidas alcohólicas) desencadena hipoglucemia.

La hipoglucemia no constituye una manifestación de un estado con deficiencia de adrenalina que es consecuencia de la extirpación de ambas suprarrenales si la reposición de glucocorticoides es adecuada, ni aparece durante el bloqueo adrenérgico farmacológico cuando otros sistemas glucorreguladores están intactos. La combinación de deficiencia de glucagón y adrenalina interviene de forma decisiva en la patogenia de la hipoglucemia yatrógena en diabéticos insulinopénicos, como se comentó. Por lo demás, en el diagnóstico diferencial de un trastorno hipoglucémico por lo común no se incluyen las deficiencias de las hormonas mencionadas.

Tumores que no son de células β La hipoglucemia en el ayuno, a menudo llamada *hipoglucemia por un tumor que no es de células de los islotes*, puede aparecer en forma ocasional en sujetos con grandes tumores mesenquimatosos o epiteliales (como hepatomas, carcinomas corticosuprarrenales y carcinoides). Los perfiles cinéticos de la glucosa se asemejan a los del hiperinsulinismo (véase adelante), pero durante la hipoglucemia queda suprimida de manera adecuada la secreción de insulina. En muchos casos, la hipoglucemia depende de la producción excesiva de una forma del factor de crecimiento II similar a la insulina ("IGF-II grande"), procesado de modo incompleto, que no forma complejos normalmente con las proteínas circulantes de unión, y de este modo llega a los tejidos "efectores" con mayor facilidad. Los tumores por lo común se manifiestan desde el punto de vista clínico, las proporciones IGF-II/IGF-I en plasma son grandes y las concentraciones de IGF-II libres aumentan [y también las de pro-IGF-II (1-21)]. Casi nunca es posible una operación curativa, pero la citorreducción puede mejorar la hipoglucemia. La administración de glucocorticoides, hormona del crecimiento o ambos fármacos, según se ha informado, alivia la hipoglucemia. Se ha reportado deficiencia de glucosa atribuida a la producción ectópica de IGF-I, pero es poco común.

Hiperinsulinismo endógeno Esta hipoglucemia es causada por: 1) un trastorno primario de células β, de forma característica un tumor de éstas (*insulinoma*, a veces es múltiple) o un trastorno funcional de las mismas células, que muestran hipertrofia o hiperplasia; 2) un anticuerpo contra la insulina o su receptor; 3) un secretagogo de células beta como una sulfonilurea, o 4) quizá la secreción de insulina ectópica, entre otros mecanismos muy raros. Ninguna de las causas mencionadas es común.

El signo fisiopatológico fundamental del hiperinsulinismo endógeno causado por un trastorno primario de células beta o un secretagogo de insulina es el hecho de que la secreción de dicha hormona no disminuye hasta concentraciones muy bajas durante la hipoglucemia, situación que se valora cuando se cuantifica la concentración plasmática de insulina, péptido C, la proinsulina y las concentraciones de glucosa durante la hipoglucemia. Las concentraciones de insulina, péptido C y proinsulina no necesariamente son altas en relación con los valores euglucémicos normales; en el caso de una concentración plasmática baja de glucosa, son grandes en exceso. Los signos diagnósticos trascendentes son la concentración de insulina plasmática ≥ 3 μU/mL (≥ 18 pmol/L); la concentración plasmática del péptido C ≥ 0.6 ng/mL (≥ 0.2 nmol/L), y la concentración plasmática de proinsulina ≥ 5.0 pmol/L si la glucemia es <55 mg/100 mL (<3 mM/L) y se manifiestan con síntomas de hipoglucemia. La concentración plasmática baja de hidroxibutirato β (≤ 2.7 mM/L) y el incremento de la glucosa plasmática >25 mg/100 ml (>1.4 mM/L) después de administrar glucagón por vía intravenosa (1 mg) denotan incremento de las acciones de la insulina (o del factor insuliniforme de crecimiento).

La estrategia diagnóstica comprende: 1) cuantificar las concentraciones de glucosa, insulina, péptido-C, proinsulina y β-hidroxibutirato en plasma y detectar agentes hipoglucemiantes orales circulantes durante un episodio de hipoglucemia y 2) identificar síntomas durante el episodio y vigilar su resolución después de que se corrija la hipoglucemia con una inyección IV de glucagón (p. ej., para corroborar la presencia de la tríada de Whipple), situación que acaecerá en forma directa si la persona tiene hipoglucemia cuando se le atiende. Los trastornos hiperinsulinémicos endógenos por lo común (aunque no invariablemente) ocasionan hipoglucemia de ayuno, y por esa razón puede surgir un episodio diagnóstico después de un ayuno extrahospitalario relativamente breve. Es más problemática la obtención de muestras seriadas durante un lapso de ayuno diagnóstico intrahospitalario incluso de 72 h o después de consumir una comida mixta. Otra alternativa sería dar al paciente una lista detallada de las cuantificaciones necesarias y solicitarle que acuda a una sala de urgencias con la lista durante un episodio sintomático. Como punto obvio, la concentración de glucosa plasmática normal durante un episodio sintomático denota que los síntomas no son consecuencia de la hipoglucemia.

La causa prototípica del hiperinsulinismo endógeno es un *insulinoma* (tumor de células β de islotes pancreáticos que secreta insulina) y en consecuencia hay que identificarlo en personas con el síndrome clínico compatible. Sin embargo, el insulinoma no es la única causa de hiperinsulinismo endógeno. Algunos pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica endógena en ayuno mostrarán afectación difusa de islotes con hipertrofia de células β y a veces hiperplasia; suele conocerse a dicho conjunto como *nesidioblastosis*, aunque el afloramiento de células β de los conductos no acaece invariablemente. Otros pacientes tienen un perfil similar de islotes, pero con hipoglucemia posprandial, trastorno denominado *hipoglucemia pancreatógena no insulinómica*. La hipoglucemia posprandial después de derivación gástrica que muy a menudo surge después de una derivación en Y de Roux en el estómago también se caracteriza por afectación difusa de islotes e hiperinsulinismo endógeno. Algunos investigadores han sugerido que las respuestas de GLP-1 demasiado intensas a las comidas originan hiperinsulinemia e hipoglucemia, pero no se ha definido la patogenia importante. En caso de ser ineficaces fármacos como el inhibidor de la α-glucosidasa, diazóxido u octreótido posiblemente se necesite la pancreatectomía parcial. Entre las hipoglucemias autoinmunitarias están las causadas por un anticuerpo a la insulina que se une a esta hormona después de comidas, y poco a poco se disocia y más adelante hay hipoglucemia posprandial tardía. Otra posibilidad sería la función como agonista de un anticuerpo al receptor insulínico. La presencia de un secretagogo insulínico como una sulfonilurea o una glinida origina un perfil clínico y bioquímico similar al de un insulinoma, pero se puede diferenciar por la presencia del secretagogo circulante. Por último, entre los fenómenos muy poco comunes están la secreción ectópica de insulina, una ganancia de función de la mutación del receptor insulínico e hiperinsulinemia inducida por ejercicio.

Los insulinomas son poco comunes y en Estados Unidos su incidencia anual se calcula en un caso por 250 000 personas, pero ante el hecho de que más de 90% de ellos son benignos, constituyen una causa tratable de la hipoglucemia que puede ser letal. La mediana de edad en que aparecen es a los 50 años en los casos esporádicos, pero los tumores suelen aparecer en el tercer decenio, como componente de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 **(cap. 381)**. Más de 99% de los insulinomas están en el parénquima pancreático y por lo común son pequeños (90% de los tumores tiene <2 cm de diámetro). Por esa razón, generan manifestaciones clínicas por la hipoglucemia y no por los efectos compresivos de su volumen. La CT o la MRI detectan 70 a 80% de los insulinomas y con ambas técnicas se identifican metástasis en casi 10% de personas con insulinoma maligno. La ecografía transabdominal a menudo identifica a los insulinomas y la de tipo endoscópico posee una sensibilidad cercana a 90%. Se piensa que la

gammagrafía con receptor de somatostatina detecta insulinomas en casi 50% de los enfermos. Las inyecciones selectivas de calcio en la arteria pancreática, con el punto final del incremento rápido y neto de las concentraciones de insulina en vena hepática regionaliza con gran sensibilidad los insulinomas, pero rara vez es necesaria esta técnica invasiva, salvo para confirmar el hiperinsulinismo endógeno en trastornos insulares difusos. La ecografía pancreática transoperatoria localiza de forma casi invariable los insulinomas que no palpa fácilmente el cirujano. La ablación quirúrgica de un insulinoma solitario por lo común logra la curación. Para tratar la hipoglucemia en sujetos con tumores no extirpables cabe recurrir al diazóxido que inhibe la secreción de insulina o al octreótido, análogo somatostatínico; aquí es promisorio el everolimús, un inhibidor de mTOR ("efector de rapamicina en mamíferos"; *mammalian target of rapamycin*).

HIPOGLUCEMIA ACCIDENTAL, SUBREPTICIA O CON FIN DOLOSO

Se sabe de casos de ingestión accidental de un secretagogo insulínico (consecuencia de un error del farmacéutico o médico de otro tipo) o incluso de la aplicación de insulina. La hipoglucemia facticia causada por la aplicación subrepticia o aun dolosa de la insulina o un secretagogo insulínico comparte muchas de las manifestaciones clínicas y de laboratorio con el insulinoma. Es más frecuente entre el personal de salud, en diabéticos o sus parientes y en sujetos con antecedente de enfermedades facticias; sin embargo, hay que pensar en ello en todo paciente valorado en busca de hipoglucemia de causa desconocida. La ingestión de un secretagogo insulínico causa hipoglucemia con mayores concentraciones de péptido C, en tanto la insulina exógena origina hipoglucemia con menores concentraciones de dicho péptido, lo cual refleja supresión de la secreción de la hormona.

Rara vez hay un error analítico en la cuantificación de la glucemia. Por otra parte, los elementos de cuantificación sistemática de la glucosa que se usan para orientar en el tratamiento de la diabetes no son elementos cuantitativos, en particular con concentraciones bajas de glucosa, y será mejor no utilizarlos para el diagnóstico definitivo de hipoglucemia. Incluso si se practica un método cuantitativo, las concentraciones cuantificadas bajas de glucosa pueden ser artificiales, por ejemplo, consecuencia del metabolismo ininterrumpido de glucosa *ex vivo* por parte de los elementos formes de la sangre, en particular en presencia de leucocitosis, eritrocitosis o trombocitosis o si se retrasa la separación del suero, de los elementos formes (pseudohipoglucemia).

METABOLOPATÍAS QUE CAUSAN HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia no diabética también es consecuencia de metabolopatías y aparece más a menudo en lactantes, aunque puede hacerlo en la vida adulta. Los casos en adultos se clasifican en los que originan hipoglucemias con el ayuno, posprandial e inducida por el ejercicio.

Hipoglucemia en ayuno Los trastornos de la glucogenólisis, a pesar de ser raros, pueden originar hipoglucemia en el ayuno. Entre ellos están la enfermedad por depósito de glucógeno (GSD; *glycogen storage disease*) de los tipos 0, I, III y IV y el síndrome de Fanconi-Bickel **(cap. 412)**. De modo característico, los pacientes con los tipos I y III de GSD muestran concentraciones sanguíneas altas de lactato antes y después de las comidas, respectivamente. Los dos grupos muestran hipertrigliceridemia, pero también hay aumento de las cetonas en GSD de tipo III. Los defectos en la oxidación de ácidos grasos también originan hipoglucemia en el ayuno; tales defectos incluyen: 1) los que acaecen en el ciclo de la carnitina; 2) trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos; 3) perturbaciones de la transferencia de electrones y 4) trastornos de la cetogénesis. Por último, se han señalado defectos en la gluconeogénesis (fructosa-1, 6-bifosfatasa) como causa de hipoglucemia y acidosis láctica repetitivas.

Hipoglucemia posprandial También son raras las metabolopatías que originan hipoglucemia posprandial; incluyen: 1) mutaciones en la glucocinasa, SUR1, y del canal de potasio Kir6.2; 2) trastornos congénitos de la glucosilación y 3) intolerancia hereditaria a la fructosa.

Hipoglucemia inducida por ejercicio Por definición, ésta aparece después de éste, lo cual origina hiperinsulinemia ocasionada por una mayor actividad del transportador monocarboxilato 1 en células β.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hipoglucemia

Además de la identificación y corroboración de la hipoglucemia y su tratamiento (sobre bases de urgencia), el diagnóstico del mecanismo hipoglucémico también es de suma importancia para la selección del tratamiento que impida o cuando menos lleve al mínimo la hipoglucemia recidivante.

IDENTIFICACIÓN Y CORROBORACIÓN

Se sospecha la presencia de hipoglucemia en personas con síntomas típicos: en caso de haber confusión, alteración del nivel de conocimiento (conciencia) o aparición de una convulsión o en un entorno clínico en que se sabe que ocurrirá la hipoglucemia. Siempre que sea posible se toman muestras de sangre antes de administrar glucosa, para corroborar la hipoglucemia. La corroboración de esta última obliga al cumplimiento de la tríada de Whipple. De este modo, el momento óptimo para cuantificar la glucemia es durante un episodio sintomático. La concentración normal de glucosa descarta la hipoglucemia como origen de los síntomas. La concentración baja de glucosa confirma que la hipoglucemia es la causa de los síntomas, a condición de que estos últimos muestren resolución después de que aumente la concentración de dicho carbohidrato. Si no hay certeza de la causa del episodio hipoglucémico las cuantificaciones adicionales (realizadas mientras la concentración de glucosa es baja y antes del tratamiento) deben incluir insulina plasmática, péptido C, proinsulina y β-hidroxibutirato; también son muy importantes las técnicas para la detección sistemática de los hipoglucemiantes orales circulantes y la valoración de síntomas antes y después de que aumente la concentración de glucosa plasmática.

Cuando los datos de anamnesis sugieren hipoglucemia previa y no se advierte por un mecanismo posible, la estrategia diagnóstica incluye valorar al paciente en la forma que describimos y buscar la triada de Whipple durante un episodio de hipoglucemia y después de ocurrido. Por otra parte, a pesar de que no se puede hacer caso omiso de una concentración de glucosa plasmática que es netamente baja, cuantificada en una persona sin los síntomas correspondientes, ello incrementa la posibilidad de que se trate de un artefacto (pseudohipoglucemia).

DIAGNÓSTICO DEL MECANISMO HIPOGLUCÉMICO

En la persona con hipoglucemia corroborada a menudo se identifica por deducción el mecanismo hipoglucémico factible, por datos de la anamnesis, la exploración física y de estudios disponibles de laboratorio (cuadro 399-1). La primera consideración incluye fármacos y en particular alcohol o agentes antidiabéticos, incluso en caso de que no haya uso sabido de un fármaco importante ante la posibilidad de la administración subrepticia, accidental o dolosa de medicamentos. Otros aspectos por considerar incluyen datos de una enfermedad clínica importante, deficiencias hormonales (con menor frecuencia) y un tumor que no corresponde al de células β que puede ser identificado diagnósticamente (en contadas ocasiones). El hecho de que no se detecte alguno de los mecanismos anteriores en una persona al parecer en buen estado, por lo demás, el médico debe pensar en el hiperinsulinismo endógeno y emprender cuantificaciones e identificación de síntomas durante la hipoglucemia espontánea o en circunstancias que la desencadenarían.

TRATAMIENTO URGENTE

Si el paciente puede y desea el tratamiento con productos ingeribles, son apropiadas las tabletas de glucosa o soluciones que la contengan, caramelos o alimentos. Una dosis inicial razonable es 15-20 g de glucosa. Si el paciente no puede o no desea (por la neuroglucopenia) ingerir carbohidratos, se necesita su administración parenteral. Después de la administración IV de glucosa (25 g) seguirá la venoclisis con una solución glucosada orientada por cuantificaciones seriadas de la glucemia. Si no es práctica la administración IV, cabe recurrir a la aplicación SC o IM de glucagón (1.0 mg en los adultos) particularmente en sujetos con T1DM. Actúa al estimular la glucogenólisis y por ello el glucagón es ineficaz en personas con depleción de glucógeno (p. ej., las que tienen hipoglucemia inducida por alcohol). El glucagón también estimula la secreción de insulina y en consecuencia es menos útil en T2DM. El octreótido, análogo de somatostatina, se puede utilizar para suprimir la secreción de insulina en la hipoglucemia inducida por sulfonilureas. Dichos tratamientos incrementan sólo de manera transitoria la glucemia, por tal razón se debe persuadir a los pacientes de que consuman alimentos tan pronto sea práctico, a fin de reponer las reservas de glucógeno.

PREVENCIÓN DE HIPOGLUCEMIA REPETITIVA

Dicha prevención requiere el conocimiento del mecanismo por el que sucede. Es importante interrumpir el uso de fármacos nocivos o disminuir su dosis. La hipoglucemia causada por una sulfonilurea persiste horas o días. Se deben tratar enfermedades graves de fondo. Si hay de-

ficiencia de cortisol y hormona del crecimiento se deben reponer. La disminución quirúrgica, con radioterapia o antineoplásicos de un tumor que no sea de células de los islotes disminuye la hipoglucemia incluso si no se puede curar la neoplasia; la administración de un glucocorticoide o de hormona del crecimiento puede disminuir en tales pacientes la frecuencia de episodios hipoglucémicos. La extirpación quirúrgica de un insulinoma es curativa; si es imposible la ablación y en individuos con un trastorno que no corresponde a un tumor de células beta, se puede intentar la administración de diazóxido u octreótido. A veces se necesita la pancreatectomía parcial en este último tipo de enfermos. Un problema es tratar la hipoglucemia autoinmunitaria (como sería con el uso de glucocorticoides o inmunodepresores), pero tales trastornos suelen ceder por sí solos. En caso de ser ineficaces dichos tratamientos puede ser necesario el consumo frecuente de alimentos y evitar el ayuno. En algunos sujetos se necesita administrar almidón de maíz crudo a la hora de acostarse, o incluso en goteo intragástrico de glucosa durante toda la noche.

LECTURAS ADICIONALES

Bonds DE *et al*.: The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 340:b4909, 2010.

Cryer PE: *Hypoglycemia in Diabetes*, 3rd ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016.

Cryer PE: Hypoglycemia, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed, S Melmed *et al*. (eds). Philadelphia, Saunders, 2016, pp. 1582-1607.

Joy NG *et al*.: Effects of acute and antecedent hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in health humans. Diabetes 64:2571, 2015.

Russell SJ *et al*.: Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. N Engl J Med 371:313, 2014.

400 Trastornos del metabolismo de lipoproteínas

Daniel J. Rader, Sekar Kathiresan

Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas esenciales para el transporte de colesterol, triglicéridos (TG) y vitaminas liposolubles. Los trastornos del metabolismo de las lipoproteínas incluyen enfermedades primarias y secundarias que incrementan o disminuyen de forma sustancial los lípidos específicos circulantes (p. ej., colesterol o TG) o las lipoproteínas (p. ej., lipoproteínas de baja o alta densidad, véase más adelante). La demostración de que el tratamiento hipocolesterolemiante reduce de manera significativa las complicaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) hace importante que los médicos se familiaricen con el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de las lipoproteínas. El capítulo revisa la fisiología de las lipoproteínas, la fisiopatología de alteraciones del metabolismo de tales compuestos, los efectos de la dieta y otros factores ambientales que influyen en el metabolismo de lipoproteínas, y las estrategias prácticas en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades provenientes de tales sustancias.

METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

CLASIFICACIÓN Y COMPOSICIÓN DE LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son grandes complejos macromoleculares integrados por lípidos y proteínas que transportan lípidos poco solubles (predominantemente TG, colesterol y vitaminas liposolubles) por los líquidos corporales (plasma, líquido intersticial y linfa) a los tejidos, y en sentido contrario. Las lipoproteínas desempeñan una función esencial en la absorción del colesterol, ácidos grasos de cadena larga, y vitaminas liposolubles de los alimentos; el transporte de TG, colesterol y vitaminas liposolubles desde el hígado a tejidos periféricos, y el transporte de colesterol desde estos últimos tejidos, al hígado y los intestinos.

Las lipoproteínas tienen un centro de lípidos hidrófobos (TG y ésteres de colesterilo) rodeado por una capa de lípidos hidrófilos (fosfolípidos, colesterol no esterificado) y proteínas (denominadas apolipoproteínas) que

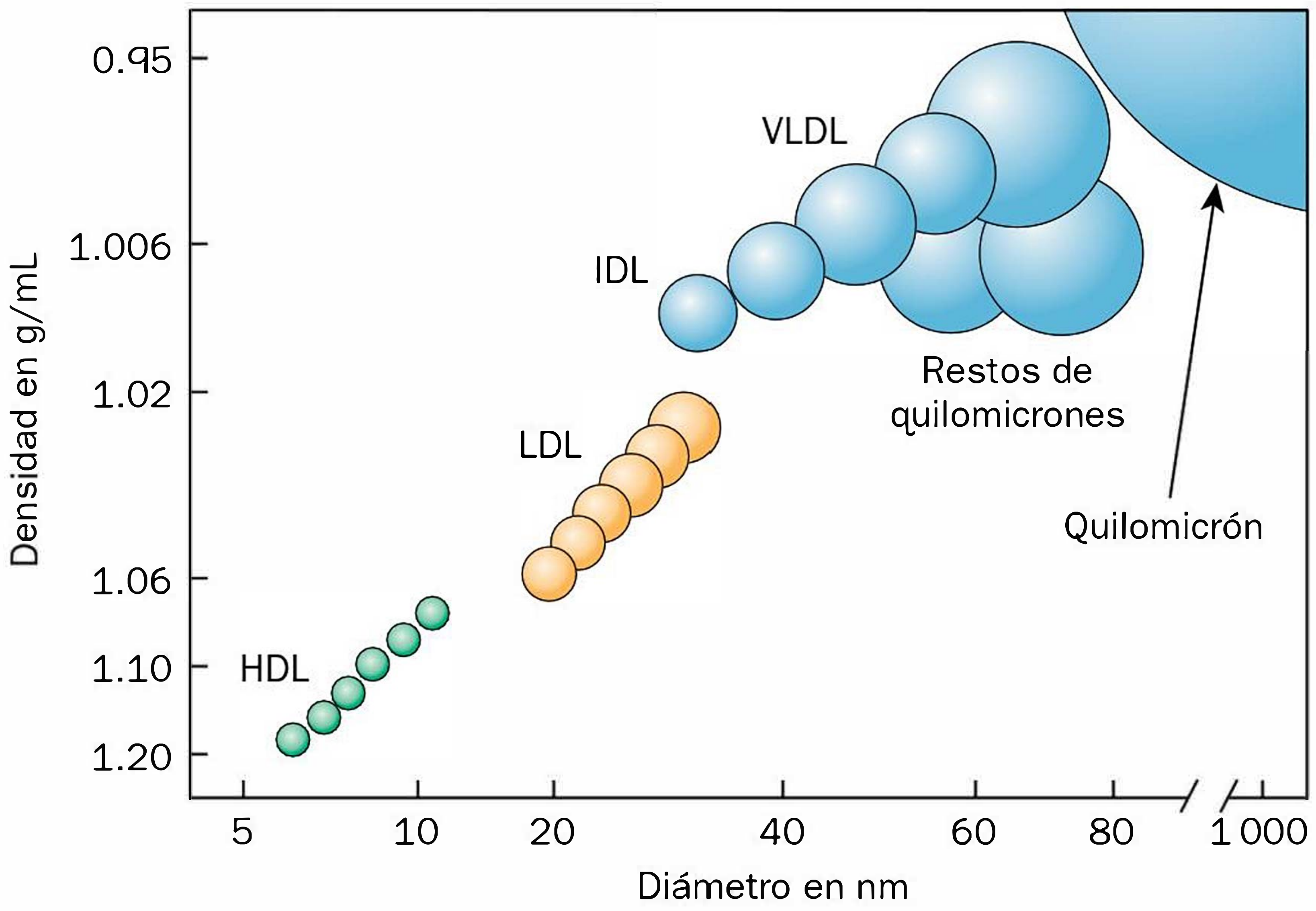


FIGURA 400-1 Densidad y distribución por tamaño de las clases principales de partículas de lipoproteína. Las lipoproteínas se clasifican con arreglo a su densidad y tamaño, la cual guarda relación inversa. *Abreviaturas:* HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

interactúan con los lípidos corporales. Las lipoproteínas plasmáticas se dividen en cinco clases principales con base en su densidad relativa **(fig. 400-1 y cuadro 400-1)**: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low-density lipoproteins*); lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate-density lipoproteins*); lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) y lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins*). Cada clase de lipoproteínas comprende una familia de partículas de densidad, tamaño y composición proteínica variables. Los lípidos son menos densos que el agua y por esa razón, la densidad de una partícula de lipoproteína depende fundamentalmente de la cantidad de lípidos por partícula. Los quilomicrones son las partículas con mayor cantidad de lípidos y por ello son las lipoproteínas menos densas, en tanto que las HDL tienen la menor cantidad de lípido y en consecuencia, son las lipoproteínas más densas. Además de su densidad, las partículas de lipoproteínas se clasifican de acuerdo a su tamaño, que se conoce gracias a la electroforesis de gel no desnaturalizante o por un perfil de resonancia magnética nuclear. Se ha observado una importante relación inversa entre la densidad y el tamaño, y en consecuencia, las partículas de mayor magnitud son las que flotan más fácilmente (quilomicrones) y las de menor tamaño son las más densas (HDL, *high density lipoproteins*).

Las proteínas que se combinan en las lipoproteínas reciben el nombre de *apolipoproteínas* **(cuadro 400-2)**, y son necesarias para el ensamblado, la estructura, la función y el metabolismo de las lipoproteínas. Las apolipoproteínas activan enzimas importantes en el metabolismo de lipoproteínas y actúan como ligandos de receptores de superficie celular. ApoB es una proteína de muy gran tamaño y es la principal proteína estructural de los quilomicrones, de VLDL, IDL y LDL; en cada partícula de lipoproteína está presente una molécula de ApoB, sea apoB-48 (quilomicrón) o apoB-100 (VLDL, IDL o LDL). El hígado humano sintetiza apoB-100 y el intestino, apoB-48, que proviene del mismo gen, por medio de "edición" de mRNA. Las HDL poseen diferentes apolipoproteínas que definen esta clase de lipoproteínas, y la más importante de ellas es apoA-I, sintetizada en el hígado y el intestino, y que aparece prácticamente en todas las partículas de HDL. ApoA-II es la apolipoproteína de HDL que ocupa el segundo lugar en abundancia y abarca casi 66% de todas las partículas HDL. ApoC-I, apoC-II y apoC-III participan en el metabolismo de lipoproteínas con abundantes TG. ApoE también interviene en forma decisiva en el metabolismo y la eliminación de partículas con abundantes TG. Casi todas las apolipoproteínas diferentes de apoB, presentan un intercambio activo de partículas lipoproteínicas en la sangre. La apolipoproteína(a) [apo(a)] es una apolipoproteína característica que se revisa más adelante.

TRANSPORTE DE LÍPIDOS ALIMENTARIOS PROVENIENTES DEL INTESTINO, POR PARTE DE LOS QUILOMICRONES

Una de las funciones indispensables de las lipoproteínas es el transporte eficiente de lípidos alimentarios del intestino a los tejidos que necesitan ácidos grasos para energía o almacenar y metabolizar lípidos **(fig. 400-2)**. Los TG de los alimentos son hidrolizados por lipasas en el interior del intestino y emulsificados con los ácidos biliares para formar micelas. En la

CUADRO 400-1 Clases de lipoproteínas principales

LIPOPROTEÍNAS	DENSIDAD, g/mL[a]	TAMAÑO EN nm[b]	MOVILIDAD ELECTROFORÉTICA[c]	APOLIPOPROTEÍNAS PRINCIPALES	APOLIPOPROTEÍNAS OTRAS	OTROS CONSTITUYENTES
Quilomicrones	0.930	75-1 200	Origen	ApoB-48	A-I, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Ésteres de retinilo
Restos de quilomicrones	0.930-1.006	30-80	Pre-β lenta	ApoB-48	A-I, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Ésteres de retinilo
VLDL	0.930-1.006	30-80	Pre-β	ApoB-100	A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Vitamina E
IDL	1.006-1.019	25-35	Pre-β lenta	ApoB-100	C-I, C-II, C-III, E	Vitamina E
LDL	1.019-1.063	18-25	β	ApoB-100		Vitamina E
HDL	1.063-1.210	5-12	α	ApoA-I	A-II, A-IV, A-V, C-III, E	LCAT, CETP, paroxonasa
Lp(a)	1.050-1.120	25	Pre-β	ApoB-100	Apo(a)	Fosfolípidos oxidados

[a] La densidad de la partícula se valora por ultracentrifugación. [b] El tamaño de la partícula se mide por electroforesis en gel. [c] La movilidad electroforética de la partícula en la electroforesis con gel de agarosa traduce el tamaño y cargas superficiales de la partícula y β es la posición de LDL y α la posición de HDL.

Nota: Todas las clases de lipoproteínas contienen fosfolípidos, colesterol esterificado y no esterificado y TG, en grados variables.

CETP, proteína de transferencia de éster de colesterilo; HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LCAT, aciltransferasa de lecitina-colesterol; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína A; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

porción proximal del intestino delgado se absorben el colesterol, los ácidos grasos y las vitaminas liposolubles de los alimentos. El colesterol y el retinol son esterificados (por la adición de un ácido graso) en el enterocito para formar ésteres de colesterilo y de retinilo respectivamente. Los ácidos grasos de cadena más larga (>12 carbonos) se incorporan en los TG y se empacan con apoB-48, ésteres de colesterilo y de retinilo, fosfolípidos y colesterol para formar quilomicrones. Los quilomicrones de síntesis reciente son secretados y pasan a la linfa intestinal y se transportan por el conducto torácico directamente hasta la circulación general, en donde son modificados extensamente por los tejidos periféricos antes de llegar al hígado. Las partículas entran en contacto con la lipoproteína lipasa (LPL, *lipoprotein lipase*), que es fijada por anclaje a la proteína fijada a glucosilfosfatidilinositol (GPIHBP1), que se fija a las superficies endoteliales de los capilares en el tejido adiposo, el corazón y el músculo estriado (fig. 400-2). Los TG de los quilomicrones son hidrolizados por LPL y así se generan ácidos grasos libres. Las apolipoproteínas ApoC-II y apoA-V se transfieren a los quilomicrones circulantes a partir de HDL durante el periodo posprandial; apoC-II actúa como cofactor necesario para la activación de la LPL mientras que ApoA-V actúa como facilitador de la actividad de LPL. Los ácidos grasos libres son captados por miocitos o adipocitos vecinos y oxidados para generar energía, o esterificados de nuevo y almacenados en la forma de TG. Algunos de los ácidos grasos libres que circulan se ligan a albúmina antes de penetrar en las células y son transportados a otros tejidos, en particular el hígado. La partícula de quilomicrón contrae progresivamente su volumen a medida que es hidrolizado el centro hidrófobo y los lípidos hidrófilos (colesterol y fosfolípidos), y las apoproteínas de la superficie de la partícula son transferidas a HDL, con lo que crean restos de quilomicrones.

Los restos de quilomicrones se eliminan con rapidez de la circulación por el hígado, con un proceso que requiere apoE como ligando de los receptores en el hígado. En consecuencia, después de un ayuno de 12 h, por lo común en la sangre aparecen escasos quilomicrones o restos de los mismos (si es que aparecen), excepto en personas con algunos trastornos del metabolismo de lipoproteínas.

TRANSPORTE DE LÍPIDOS DERIVADOS DEL HÍGADO POR INTERVENCIÓN DE VLDL Y LDL

Otra función indispensable de las lipoproteínas es el transporte de lípidos sintetizados por el hígado y llevados a la periferia (fig. 400-2) para proporcionar una fuente de energía durante el ayuno. Durante el estado de ayuno, la lipólisis de los TG del tejido adiposo genera ácidos grasos que son transportados al hígado y este órgano también es capaz de sintetizar ácidos grasos a través de lipogénesis *de novo*. Estos ácidos grasos son esterificados por el hígado en TG, los cuales se empacan en partículas VLDL junto con apoB-100, ésteres de colesterilo, fosfolípidos y vitamina E en un proceso que, al igual que para el ensamble de quilomicrones, requiere MTP. De esta forma las VLDL se parecen a los quilomicrones en el sentido de que "son lipoproteínas ricas en TG", pero contienen apoB-100 más que apoB-48, son más pequeñas y tienen una mayor proporción de colesterol en comparación con los TG (alrededor de 1 mg de colesterol por cada 5 mg de TG). Después de la secreción por el hígado hacia el plasma, al igual que con los quilomicrones, los TG de las VLDL sufren hidrólisis por acción de LPL, en especial en el tejido muscular, cardiaco y adiposo. Después de que las VLDL relativamente reducidas en TG permanecen disociadas de la LPL, se conocen como IDL, que contienen cantidades similares de colesterol y TG.

CUADRO 400-2 Apolipoproteínas principales

APOLIPOPROTEÍNA	FUENTE PRIMARIA	VÍNCULO CON LIPOPROTEÍNAS	FUNCIÓN
ApoA-I	Intestinos, hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL Activa LCAT
ApoA-II	Hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL
ApoA-IV	Intestinos, hígado	HDL, quilomicrones	Se desconoce
ApoA-V	Hígado	VLDL, quilomicrones	Induce la lipólisis de TG mediada por LPL
Apo(a)	Hígado	Lp(a)	Proteína estructural para Lp(a)
ApoB-48	Intestinos	Quilomicrones, restos de quilomicrones	Proteína estructural de los quilomicrones
ApoB-100	Hígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estructural de VLDL, LDL, IDL, Lp(a) Ligando para unión con el receptor de LDL
ApoC-I	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Se desconoce
ApoC-II	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Cofactor de LPL
ApoC-III	Hígado, intestinos	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibe la actividad de LPL y la unión de lipoproteínas a sus receptores
ApoE	Hígado	Restos de quilomicrones, IDL, HDL	Ligando para unión con el receptor de LDL y otros receptores

HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LCAT, aciltransferasa de lecitina-colesterol; LDL, lipoproteínas de baja densidad; Lp(a), lipoproteína A; LPL, lipoproteína lipasa; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

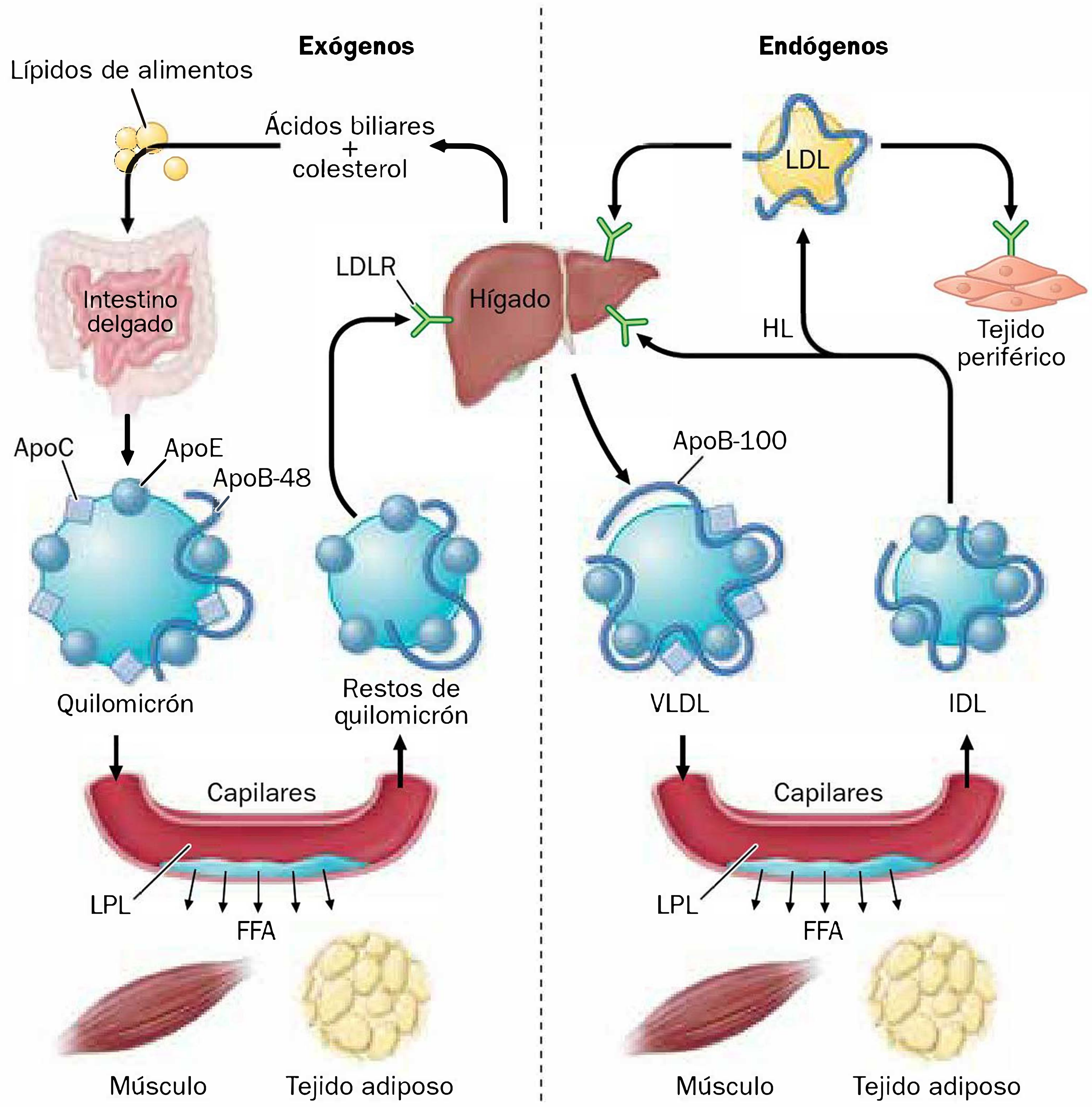


FIGURA 400-2 Vías metabólicas exógenas y endógenas de lipoproteínas. La vía exógena transporta lípidos de alimentos de la periferia, al hígado. La vía endógena transporta lípidos del hígado a la periferia. FFA, ácidos grasos libres; HL, lipasa hepática; IDL; lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; LDLR, receptor de lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

El hígado elimina alrededor de 40-60% de los IDL por endocitosis mediada por receptores a través de la unión con apoE, que se adquiere a través de la transferencia de esta proteína a partir de HDL. El resto de los IDL se remodelan por acción de la lipasa hepática (HL, *hepatic lipase*) para formar LDL. Durante este proceso, los fosfolípidos y TG en la partícula sufren hidrólisis y la mayor parte de las apolipoproteínas residuales, con excepción de apoB-100, son transferidas a otras lipoproteínas. Casi 70% de los LDL son eliminados de la circulación por endocitosis mediada por receptor (principalmente por receptores de LDL) en el hígado, con apoB-100 actuando como ligando para el receptor de LDL. La apoB-48 no contiene regiones del ligando de unión al receptor de LDL y por tanto, la eliminación de los quilomicrones que contienen apoB-48 depende de eliminación mediada por apoE, como se mencionó antes. Algunas partículas de LDL son procesadas por medios lipolíticos a partículas "LDL de densidad pequeña".

Lp(a) es una lipoproteína semejante a LDL en su composición de lípido y proteína, pero contiene una proteína adicional llamada apolipoproteína(a) [apo(a)]. Apo(a) se sintetiza en el hígado y se une a apoB-100 por un enlace disulfuro. El sitio principal de eliminación de Lp(a) es el hígado, pero se desconoce la vía de captación.

METABOLISMO DE HDL Y TRANSPORTE INVERSO DEL COLESTEROL

Todas las células nucleadas sintetizan colesterol, pero sólo los hepatocitos y los enterocitos lo excretan de manera eficaz del organismo, sea por la bilis o al interior del intestino. En el hígado, el colesterol es secretado en la bilis, de manera directa o después de ser convertido en ácidos biliares. El colesterol en las células periféricas es transportado desde las membranas plasmáticas de estas células hasta el hígado y el intestino por un fenómeno denominado "transporte inverso de colesterol", facilitado por HDL **(fig. 400-3)**.

Las partículas de HDL recién formadas (nacientes) son sintetizadas por el intestino y el hígado. ApoA-I recién secretada adquiere rápidamente fosfolípidos y colesterol no esterificado desde el sitio de su síntesis (intestino o hígado), a través de expulsión inducida por la proteína A1, del casete de unión con ATP de la proteína de membrana (ABCA1, *ATP-binding cassette protein A1*); dicho proceso culmina en la formación de partículas de HDL discoides que a su vez reclutan colesterol no esterificado adicional, de las células o de lipoproteínas circulantes. Dentro de la partícula de HDL el colesterol es esterificado por la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima plasmática vinculada con HDL y el éster de colesterilo más hidrófilo se desplaza al centro de la partícula de HDL. Conforme la HDL adquiere una cantidad mayor de éster de colesterilo, se torna esférica y se transfieren apolipoproteínas y lípidos adicionales a las partículas desde las superficies de los quilomicrones y VLDL durante la lipólisis.

El colesterol de HDL es transportado a los hepatocitos por una vía indirecta y otra directa. El colesterol de HDL también puede ser captado directamente por los hepatocitos a través del receptor de clase B1 "captador" (SR-B1; *scavenger receptor class B1*), receptor superficial de células que media la transferencia selectiva de lípidos a las células. Además, los ésteres de colesterilo de HDL pueden transferirse a lipoproteínas que contengan apoB en intercambio por TG mediante la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*). Los ésteres de colesterilo se eliminan de la circulación mediante endocitosis mediada por receptores de LDL. Los ésteres de colesterilo derivados de HDL son captados por los hepatocitos a través de estas vías y sufren hidrólisis; gran parte del colesterol finalmente se excreta directamente hacia la bilis o se convierte a ácidos biliares con excreción a través de la bilis, proporcionando una vía hacia la luz intestinal. Existe evidencia de que, bajo ciertas condiciones, el colesterol HDL puede transportarse directamente hacia la luz intestinal sin requerir una vía hepatobiliar, un proceso conocido como "excreción transintestinal del colesterol".

Las partículas de HDL son objeto de remodelación extensa dentro del compartimiento plasmático por intervención de proteínas de transferencia de lípidos y lipasa. La proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP, *phospholipid transfer protein*) transfiere fosfolípidos desde otras lipoproteínas a HDL o entre clases diferentes de partículas de HDL. Después del intercambio de lípidos mediados por CETP y PLTP, HDL enriquecido por

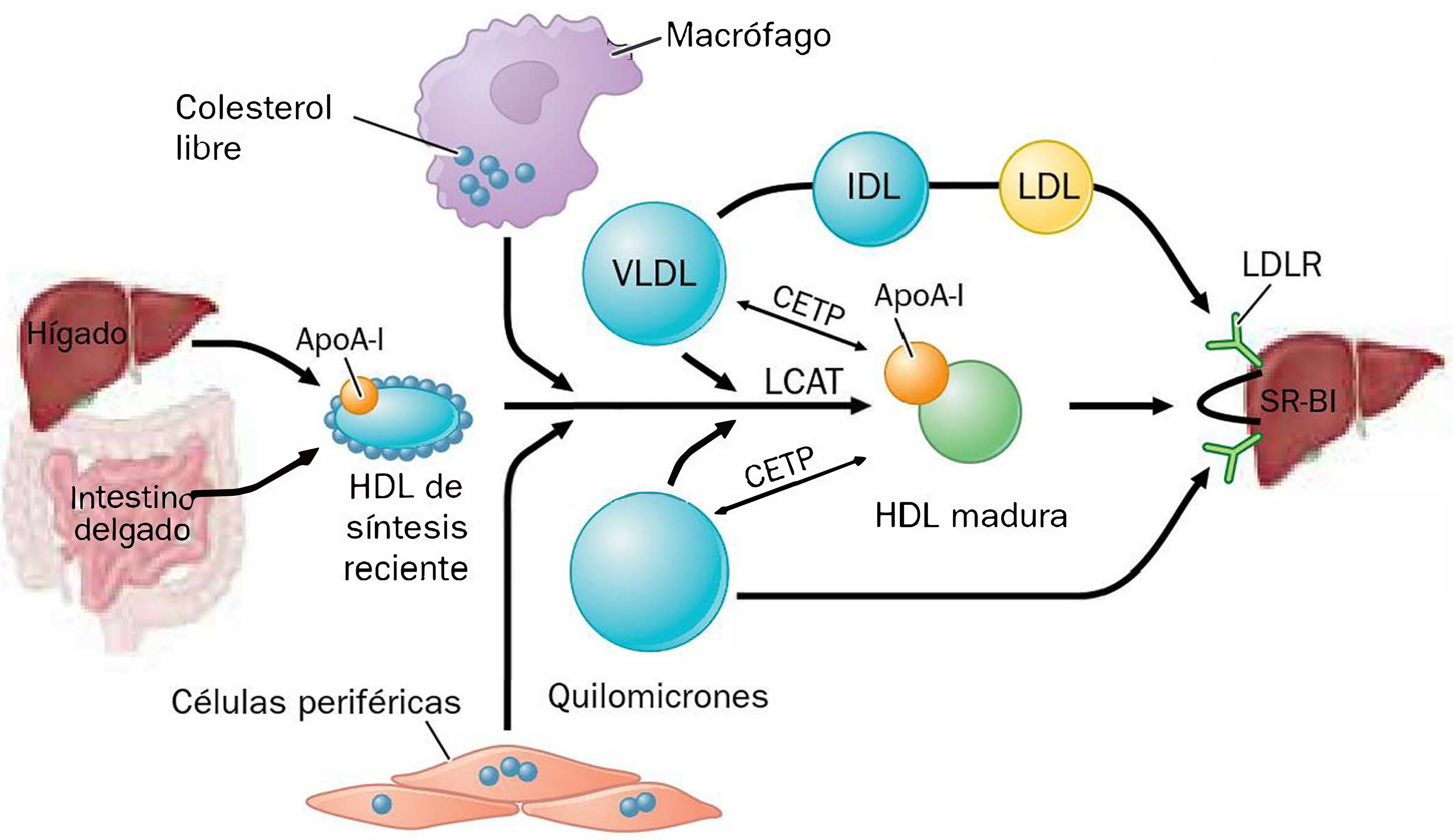


FIGURA 400-3 Metabolismo de lipoproteína de alta densidad (HDL) y transporte inverso de colesterol. Esta vía transporta el exceso de colesterol desde la periferia y lo devuelve al hígado para su excreción por la bilis. El hígado y los intestinos producen HDL de síntesis reciente (naciente). El colesterol libre se adquiere de los macrófagos y otras células periféricas y es esterificado por la lecitina-colesterol aciltransferasa (LDAT) y forma HDL maduras. El colesterol de HDL es captado selectivamente por el hígado a través de SR-BI (receptor fagocitario de clase BI). Como otra posibilidad, el éster de colesterilo de HDL es transferido por la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP) desde HDL a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones que podrán ser captados por el hígado. IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; LDLR, receptor de lipoproteínas de baja densidad.

TG se torna un sustrato mucho mejor para HL que hidroliza los TG y los fosfolípidos hasta generar partículas de HDL de menor tamaño. Una enzima afín llamada *lipasa endotelial* hidroliza fosfolípidos de HDL y genera partículas de HDL de menor tamaño que son catabolizadas con rapidez mayor. El remodelamiento de HDL influye en el metabolismo, la función y la concentración plasmática de HDL.

TRASTORNOS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

Los trastornos del metabolismo de lipoproteínas son conocidos en forma global como "dislipidemias" y se caracterizan clínicamente por mayores concentraciones plasmáticas de colesterol, TG o ambos, que se acompañan en grado variable de menores concentraciones de colesterol de HDL. Concentraciones inusualmente bajas de colesterol también se encuentran en la amplia gama de trastornos de las lipoproteínas. Por lo regular se intenta la detección de lípidos plasmáticos (véase adelante), razón por la cual la dislipidemia se detecta frecuentemente en la práctica clínica. La mayor parte de los sujetos con dislipidemia muestran alguna combinación de predisposición genética (a menudo poligénica) y contribuciones del entorno (modo de vida, cuadros médicos o fármacos). Muchos pacientes con dislipidemia (no todos) están expuestos a un mayor riesgo de ASCVD, y es la razón fundamental para plantear el diagnóstico, porque cualquier intervención puede disminuir dicho riesgo. Además, los individuos con incremento sustancial en las concentraciones de TG pueden estar expuestos al riesgo de pancreatitis aguda y necesitar alguna intervención para reducir dicho peligro.

Literalmente cientos de proteínas influyen en el metabolismo de lipoproteínas y pueden interactuar para producir dislipidemia en un paciente individual, pero hay un número escaso de "centros" que regulan el metabolismo de lipoproteínas; incluyen: 1) ensamblado y secreción de VLDL por abundantes TG por parte del hígado; 2) lipólisis de lipoproteínas con abundantes TG por intervención de LPL; 3) captación de lipoproteínas que contienen apoB mediada por receptores, en el hígado; 4) metabolismo del colesterol celular dentro del hepatocito y el enterocito, y 5) transferencia de lípidos neutros e hidrólisis de fosfolípidos en el plasma. La siguiente revisión se orienta a los "centros" reguladores, en el entendido de que en muchos casos ellos interactúan entre sí y se influyen mutuamente.

DISLIPIDEMIA CAUSADA POR EL EXCESO DE SECRECIÓN DE VLDL POR EL HÍGADO

La producción excesiva de VLDL por el hígado es una de las causas más frecuentes de dislipidemia; las personas que muestran esta producción excesiva por lo común tienen incrementados los TG en el ayuno, y concentraciones bajas de colesterol de HDL (HDL-C) con incrementos variables del colesterol de LDL (LDL-C). A menudo se detecta un conjunto de otros factores de riesgo metabólicos vinculados con la producción excesiva de VLDL y que incluyen obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina e hipertensión (el llamado síndrome metabólico, **cap. 401**). Algunos de los factores principales que inducen la secreción de VLDL por el hígado comprenden obesidad, resistencia a la insulina, una dieta con abundantes carbohidratos, consumo de bebidas alcohólicas, estrógenos exógenos y predisposición genética.

Causas secundarias de producción excesiva de VLDL • **DIETA CON ABUNDANTES CARBOHIDRATOS** El hígado convierte los carbohidratos de los alimentos en ácidos grasos. Algunos de los ácidos grasos recién sintetizados son esterificados hasta formar TG y secretados en la forma de constituyentes de VLDL. De este modo, el consumo excesivo de calorías en la forma de carbohidratos, situación frecuente en sociedades del mundo occidental, causa una mayor secreción de VLDL-TG por el hígado.

ALCOHOL El consumo constante de bebidas alcohólicas inhibe la oxidación de ácidos grasos libres en el hígado y así induce la síntesis de TG en dicha glándula y la secreción de VLDL. El consumo constante de alcohol también incrementa las concentraciones plasmáticas de HDL-C y hay que pensar en tal posibilidad en pacientes con una combinación poco común de incremento de TG y aumento de HDL-C.

OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA (Caps. 395 y 396) Estos factores suelen acompañarse de dislipidemia, que se caracteriza por mayores niveles plasmáticos de TG, menor cantidad de HDL-C, niveles variables de LDL-C y cantidades mayores de LDL densas pequeñas. El incremento de la masa adipocítica y la disminución acompañante de la sensibilidad a la insulina que aparece junto con la obesidad ejercen múltiples efectos en el metabolismo de lípidos, y uno de los principales es la producción excesiva de VLDL por el hígado. El tejido adiposo expandido y resistente a la insulina hace llegar al hígado cantidades mayores de ácidos grasos libres, y en esa víscera son esterificados de nuevo en los hepatocitos para formar TG que son "empacados" en la forma de VLDL y secretados en la circulación. Además, los mayores niveles de insulina inducen una síntesis más intensa de ácidos grasos en el hígado. Los pacientes resistentes a la insulina que evolucionan hasta llegar a diabetes mellitus tipo 2, muestran frecuentemente dislipidemia, incluso si la persona está bajo control glucémico relativamente satisfactorio. Además de la mayor producción de VLDL, la resistencia a la insulina también puede hacer que disminuya la actividad de LPL, con lo cual aminora la catabolia de los quilomicrones y VLDL, y hay hipertrigliceridemia más profunda (véase adelante).

SÍNDROME NEFRÓTICO (Cap. 305) El síndrome nefrótico es una causa clásica de producción excesiva de VLDL. Son pocos los conocimientos del mecanismo molecular de la producción excesiva de VLDL, pero se ha atribuido a los efectos de la hipoalbuminemia que culmina en una mayor síntesis de proteína por el hígado. El tratamiento eficaz de la nefropatía primaria suele normalizar el perfil de lípidos, pero muchos pacientes con síndrome nefrótico crónico necesitan fármacos hipolipemiantes.

SÍNDROME DE CUSHING (Cap. 379) El exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos se acompaña de mayor síntesis y secreción de VLDL y de hipertrigliceridemia. Las personas con síndrome de Cushing a menudo tienen dislipidemia, que se caracteriza en particular por hipertrigliceridemia y disminución de HDL-C, aunque también se observan incrementos en las concentraciones plasmáticas de LDL-C.

Causas primarias (genéticas) de la producción excesiva de VLDL
Las variaciones genéticas influyen en la producción de VLDL por el hígado. Se han identificado diversos genes en los que las variantes comunes y de poca frecuencia quizá contribuyan a una mayor producción de VLDL, y en ello tal vez intervengan interacciones con los alimentos y otros factores del ambiente. El cuadro hereditario mejor identificado vinculado con la sobreproducción de VLDL es la hiperlipidemia combinada familiar.

HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR (FCHL) En términos generales, FCHL (*Familial combined hyperlipidemia)* se caracteriza por aumentos de concentraciones plasmáticas de TG (VLDL) y de LDL-C (incluidas LDL densas pequeñas) y menores niveles plasmáticos de HDL-C. Se ha calculado que aparece en casi uno de cada 100 a 200 individuos, y es causa importante de cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*) prematura; en promedio, 20% de los pacientes que terminan por mostrar CHD <60 años tiene FCHL. Dicho trastorno se manifiesta en la niñez, pero por lo regular se expresa plenamente en la vida adulta. Los "grupos" de la enfermedad se sitúan en familias y de manera típica los miembros afectados tienen uno de tres fenotipos posibles: 1) mayores concentraciones plasmáticas de LDL-C; 2) mayores concentraciones plasmáticas de TG por incremento de VLDL, o 3) mayores niveles plasmáticos de LDL-C y TG. El perfil de lipoproteínas se "intercambia" en los tres fenotipos en la misma persona en el transcurso del tiempo y puede depender de factores como alimentación, ejercicio, peso y sensibilidad a la insulina. Los individuos con FCHL casi siempre muestran incremento significativo de los niveles plasmáticos de apoB; dichas concentraciones son desproporcionadamente altas en comparación con la concentración de LDL-C plasmático, lo cual denota la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas, signo característico de este síndrome.

Los individuos con este fenotipo por lo común comparten el mismo defecto metabólico, que es la producción excesiva de VLDL por parte del hígado. No se conoce en detalle el origen molecular del problema y no se ha identificado un solo gen del cual sus mutaciones originarían la enfermedad. Es posible que los defectos en una combinación de genes ocasionen el cuadro patológico, lo cual sugiere que un término más adecuado para él sería *hiperlipidemia combinada poligénica*.

La presencia de dislipidemia mixta (concentraciones de TG plasmáticas entre 200 y 600 mg/100 mL y de colesterol total entre 200 y 400 mg/100 mL por lo común con niveles de HDL-C <40 mg/100 mL en varones y <50 mg/100 mL en mujeres), y el antecedente familiar de dislipidemia mixta, CHD prematura o todos estos elementos de consuno, sugiere decididamente el diagnóstico. Las mediciones de las concentraciones de apoB también pueden apoyar el diagnóstico si se encuentran sustancialmente elevadas con respecto a las concentraciones de LDL-C. Las personas con este fenotipo deben ser tratadas en forma intensiva por el incremento extraordinario del riesgo de CHD prematura. La disminución del consumo de carbohidratos sencillos en alimentos, ejercicios aeróbicos y pérdida ponderal tienen efectos beneficiosos en el perfil de lípidos. Los diabéticos deben ser tratados intensivamente para conservar un control satisfactorio de la glucemia. Casi todos los pacientes de FCHL necesitan fármacos hipoli-

pemiantes, y comenzar con los estatínicos, para disminuir los niveles de lipoproteína y también el riesgo de enfermedad cardiovascular.

LIPODISTROFIA Ésta es un trastorno en donde la generación de tejido adiposo disminuye en términos generales o aminora en algunos depósitos de grasa. Las lipodistrofias suelen acompañarse de resistencia a la insulina y mayores concentraciones de VLDL y quilomicrones por la mayor síntesis de ácidos grasos y producción de VLDL así como disminución en la eliminación de partículas ricas en TG. Los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita (un trastorno recesivo ocasionado por mutación en los genes *AGPAT2* y *BSCL2*) son muy poco comunes. Estos pacientes tienen ausencia casi completa de grasa subcutánea, acompañada de resistencia grave a la insulina y deficiencia de leptina, hipertrigliceridemia grave y acumulación de TG en múltiples tejidos, incluido el hígado. Los pacientes con lipodistrofia generalizada pueden tratarse a menudo de manera eficaz con leptina recombinante. La lipodistrofia parcial es un trastorno hereditario dominante que es un poco más común que la forma generalizada. Es causada por mutaciones en diferentes genes, lo que incluye la lámina A/C (*LMNA*), PPAR gamma (*PPARG*), perilipina (*PLIN1*) y *AKT2*. Este tipo de lipodistrofia suele caracterizarse por incremento de la grasa en el tronco del cuerpo, acompañado de disminución o ausencia total de grasa subcutánea, en las extremidades y glúteos. Los pacientes por lo común tienen resistencia a la insulina, a menudo muy intensa, que se acompaña de diabetes tipo 2, hepatoesteatosis y dislipidemia. Esta última suele caracterizarse por incremento de TG y colesterol y es difícil de tratar clínicamente. Los individuos con lipodistrofia parcial están expuestos a un riesgo sustancialmente mayor de vasculopatía aterosclerótica, y en consecuencia deben tratarse de forma intensiva con estatínicos contra su dislipidemia, y si es necesario, tratamientos hipolipemiantes adicionales.

DISLIPIDEMIA CAUSADA POR AFECTACIÓN DE LA LIPÓLISIS DE LIPOPROTEÍNAS CON ABUNDANTES TG

La disminución de la lipólisis en lipoproteínas ricas en TG (TRL, *TG-rich lipoproteins*) también contribuye con frecuencia a la dislipidemia. Como se revisó en párrafos anteriores, la LPL es la enzima fundamental encargada de hidrolizar los TG en quilomicrones y VLDL. La LPL es sintetizada y secretada en el espacio extracelular, desde los adipocitos, miocitos y miocardiocitos. Después es transportada desde el plano subendotelial hasta las superficies endoteliales vasculares por intervención de GPIHPB1. La LPL también es sintetizada dentro de los macrófagos. Las personas con disminución de la actividad de LPL, como consecuencia de algún trastorno genético primario o causado por éste, muestran mayores concentraciones de TG en ayuno y bajos niveles de HDL-C, por lo común sin incremento de LDL-C o apoB. La resistencia a la insulina, además de causar producción excesiva de VLDL también hace que disminuya la actividad de LPL y la lipólisis. Se han descrito diversas variantes genéticas comunes y de baja frecuencia que influyen en la actividad de LPL, y se han descrito trastornos mendelianos monogénicos que aminoran la actividad de dicha sustancia **(cuadro 400-3)**.

Causas secundarias de la disminución de lipólisis de TRL • OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA **(Caps. 394, 395 y 396)** Además de la producción excesiva de VLDL por el hígado, como se revisa en párrafos anteriores, ha habido informes de que la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 se vinculan con una disminución variable de la actividad de LPL; ello pudiera provenir en parte de los efectos de la resistencia insulínica tisular en que origina disminución de la transcripción de LPL en músculo estriado y adipocitos, así como una mayor producción de apoC-III inhibidor de LPL en el hígado. Este último fenómeno suele contribuir a la dislipidemia observada en estos pacientes.

Causas primarias (genéticas) y predisposición genética a la disminución de la lipólisis de TRL • SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR Como se revisó antes, se necesita LPL para la hidrólisis de TG en quilomicrones y VLDL y apoC-II es un cofactor de LPL. La deficiencia o la inactividad genética de cualquiera de las dos proteínas causa disminución de la lipólisis y ocasiona incrementos extraordinarios de quilomicrones plasmáticos lo que causa un síndrome de quilomicronemia familiar. Mientras que predomina la quilomicronemia, de hecho en estos pacientes a menudo hay elevaciones en las concentraciones plasmáticas de VLDL. El plasma en ayuno es turbio y si no se toca por varias horas, los quilomicrones flotan a la porción superior y forman una capa de sobrenadante cremosa. Las concentraciones de TG en ayuno se encuentran casi de manera invariable por arriba de 1 000 mg/100 mL. Las concentraciones de colesterol en ayuno también se elevan en menor grado. La causa más común de FCS implica mutaciones en el gen *LPL*.

La *deficiencia de LPL* tiene un mecanismo de herencia autosómica recesiva y una frecuencia de casi un caso por un millón de personas. Los heterocigotos de LPL obligados suelen tener incrementos mínimos o moderados de los niveles de TG plasmáticos, en tanto que los heterocigotos respecto a mutación en apoC-II no tienen hipertrigliceridemia. El síndrome de quilomicronemia familiar puede ser causado por mutaciones en genes diferentes a LPL. Por ejemplo, apoC-II es un cofactor necesario para LPL. La deficiencia de apoC-II de la función en ambos alelos de *APOC2* ocasiona pérdida funcional de la actividad de LPL e hiperquilomicronemia grave

CUADRO 400-3 Hiperlipoproteinemias primarias causadas por mutaciones identificadas de un solo gen

TRASTORNO GENÉTICO	DEFECTO EN PROTEÍNA (GEN)	INCREMENTO DE LIPOPROTEÍNAS	CUADRO CLÍNICO	TRANSMISIÓN GENÉTICA	INCIDENCIA CALCULADA
Hipertrigliceridemia					
Deficiencia de lipoproteína lipasa	LPL (*LPL*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	~1/1 000 000
Deficiencia familiar de apoC-II	ApoC-II (*APOC2*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de ApoA-V	ApoA-V (*APOA5*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de GPIHBP1	*GPIHBP1*	Quilomicrones	Xantomas eruptivos, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Hiperlipidemia combinada					
Deficiencia familiar de lipasa hepática	Lipasa hepática (*LIPC*)	Restos de VLDL, HDL	Pancreatitis, CHD	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoproteinemia familiar	ApoE (*APOE*)	Restos de quilomicrones, restos de VLDL	Xantomas palmares y tuberoeruptivos, HD, PVD	AR	~1/10 000
Hipercolesterolemia					
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL (*LDLR*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	~1/250 a 1/500
ApoB-100 familiar defectuosa	ApoB-100 (*APOB*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	<~1/1 500
Hipercolesterolemia autosómica dominante de tipo 3	PCSK9 (*PCSK9*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	<1/1 000 000
Hipercolesterolemia recesiva autosómica	ARH (*LDLRAP*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AR	<1/1 000 000
Sitosterolemia	*ABCG5* o *ABCG8*	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AR	<1/1 000 000

AD, autosómico dominante; apo, apolipoproteína; AR, autosómico recesivo; ARH, hipercolesterolemia recesiva autosómica; CHD, cardiopatía coronaria; LDL, lipoproteína de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; PVD, vasculopatía periférica; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

que es indistinguible de la deficiencia de LPL. También tiene un patrón de herencia recesivo y es mucho menos común que la deficiencia de LPL. Los individuos heterocigotos para la mutación en *APOC2* por lo general no tienen hipertrigliceridemia. Otra apolipoproteína, ApoA-V, facilita la asociación de VLDL y quilomicrones con LPL y favorece la hidrólisis de los TG. Los individuos que portan mutaciones de pérdida de la función en ambos alelos *APOA5* que causa *deficiencia de ApoA-V* desarrollan una forma familiar de síndrome de quilomicronemia. La heterocigosidad para variantes en *APOA5* que reducen su función contribuyen a la base poligénica de la hipertrigliceridemia. GPIHBP1 es necesaria para el transporte y fijación de LPL a la superficie luminal endotelial. La homocigosidad para mutaciones en *GPIHBP1* que interfieren con la síntesis o plegamiento causan síndrome de quilomicronemia familiar. También se ha reportado que los autoanticuerpos contra GPIHBP1 causan hiperquilomicronemia familiar grave.

El síndrome de quilomicronemia familiar puede manifestarse en niños o adultos con episodios recurrentes de dolor abdominal intenso por pancreatitis aguda. En este contexto, debe sospecharse el diagnóstico si las concentraciones de TG en ayuno se encuentran por arriba de 750 mg/100 mL. Los xantomas eruptivos, que son pápulas pequeñas de color amarillento-blancuzco pueden aparecer en forma de grupos en la región de la espalda, las nalgas y superficies extensoras de brazos y piernas. En la exploración de fondo de ojo, los vasos de la retina pueden observarse opalescentes (lipemia retinal). En ocasiones se observa hepatoesplenomegalia como consecuencia de la captación de quilomicrones circulantes por células reticuloendoteliales en el hígado y en el bazo. Por lo general la CHD prematura no es una característica de los síndromes de quilomicronemia familiar.

El diagnóstico de síndrome de quilomicronemia familiar es clínico y se basa en la persistencia y gravedad de la hipertrigliceridemia en el contexto de antecedentes demostrados o sospechados de pancreatitis aguda. Mientras que la actividad de LPL puede medirse "en plasma después de la heparinización", con una muestra obtenida después de la inyección de heparina IV para la liberación de LPL unida al endotelio, este análisis no se encuentra ampliamente disponible. La secuenciación molecular de posibles genes FCS puede utilizarse para confirmar el diagnóstico, pero no es necesario para establecer el diagnóstico clínico.

A causa del riesgo de pancreatitis, es importante considerar el diagnóstico e iniciar las intervenciones terapéuticas en los síndromes de quilomicronemia familiar. El objetivo es prevenir la pancreatitis al reducir las concentraciones de TG en ayuno a cifras inferiores a 500 mg/100 mL. La principal intervención terapéutica en el síndrome de quilomicronemia familiar es la restricción de grasas en los alimentos (que llegan incluso a 15 g/día) con complementos de vitaminas liposolubles. Es esencial la consulta con un nutriólogo titulado que conozca en detalle el trastorno. Por lo general la restricción dietética sola no tiene éxito para resolver la quilomicronemia, en cuyo caso en algunos pacientes se ha obtenido eficacia leve con aceites de pescado; puede intentarse la administración de fibratos (como el fenofibrato) pero es poco probable que sean eficaces. Un nuevo método terapéutico implica la supresión de *APOC3* con un oligonucleótido no codificante, el cual representa un método promisorio para pacientes con FCS. En pacientes con deficiencia de apoC-II puede proporcionarse plasma fresco congelado para resolver la quilomicronemia en situaciones agudas. El tratamiento de pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar es particularmente difícil durante el embarazo, cuando se incrementa la producción de VLDL.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR La FHTG (*familial hypertriglyceridemia*) se caracteriza por concentraciones altas de TG en ayuno sin una causa secundaria neta, niveles de LDL-C dentro del promedio o un poco menores; niveles bajos de HDL-C y antecedente familiar de hipertrigliceridemia. Las concentraciones plasmáticas de LDL-C suelen disminuir por la conversión deficiente y defectuosa de las partículas con abundante TG, en LDL. A diferencia de FCHL, no hay incremento de los niveles de apoB. La identificación de otros parientes de primer grado con hipertrigliceridemia es útil para confirmar el diagnóstico. A diferencia de FCHL, este cuadro patológico por lo común no se acompaña de un riesgo significativo mayor de CHD. Sin embargo, si la hipertrigliceridemia se exacerba por factores ambientales, entidades médicas o fármacos, los TG aumentan a un nivel en que surge el riesgo de pancreatitis aguda. En consecuencia, el tratamiento de personas con este problema se orienta más bien a la disminución de TG para evitar la pancreatitis.

En términos generales, las personas con este fenotipo muestran disminución de la lipólisis de TRL, aunque también contribuye la producción excesiva de VLDL por parte del hígado. No se ha identificado gen alguno cuyas mutaciones causen ese trastorno, en tanto que se ha demostrado que combinaciones de variantes génicas originan este fenotipo. El término más adecuado de esta entidad patológica podría ser *hipertrigliceridemia poligénica*.

Es importante considerar y descartar causas secundarias de la hipertrigliceridemia que se revisaron antes. El fenotipo puede ser exacerbado por el mayor consumo de carbohidratos simples, obesidad, resistencia a la insulina, consumo de alcohol, administración de estrógenos y algunos fármacos. Los pacientes expuestos a un gran riesgo de CHD causado por otros factores de peligro deben tratarse con estatínas. En sujetos que por lo demás no muestran un riesgo alto de CHD, es factible evitar el uso de fármacos hipolipemiantes, por medio de cambios apropiados en la alimentación y el estilo de vida. Hay que pensar en la farmacoterapia con un fibrato o el uso de aceite de pescado para disminuir TG y evitar así la pancreatitis en personas con concentraciones plasmáticas de TG >500 mg/100 mL después de un lapso de prueba de dieta y ejercicio.

DISLIPIDEMIA CAUSADA POR MENOR CAPTACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOB POR EL HÍGADO

La menor captación de LDL y restos de lipoproteínas por parte del hígado es otra causa frecuente de dislipidemia. Como se revisó antes, el receptor de LDL es la estructura principal encargada de la captación de LDL y los restos de partículas por parte del hígado. La regulación sustractiva (resta) de la actividad de receptores de LDL o variaciones genéticas que aminoran la actividad de la vía del receptor mencionado, originan incrementos de LDL-C. Un factor principal que disminuye la actividad del receptor de LDL es una dieta con abundantes grasas saturadas y *trans*. Otros cuadros médicos que disminuyen la actividad del receptor LDL incluyen hipotiroidismo y deficiencia de estrógenos. Además, la variación genética y el número de genes influyen en la eliminación de LDL y las mutaciones de algunos de los genes en cuestión ocasionan diversos trastornos mendelianos particulares de incremento de LDL-C (cuadro 400-3).

Causas secundarias de la menor captación de lipoproteínas por el hígado • **HIPOTIROIDISMO** (Cap. 375) El hipotiroidismo, que se acompaña de incremento de las concentraciones plasmáticas de LDL-C, proviene básicamente de una disminución en la función de receptor de LDL hepático, y un retraso en la eliminación de LDL. La hormona tiroidea incrementa la expresión del receptor de LDL por parte del hígado. Los pacientes hipotiroideos a menudo tienen mayores concentraciones de IDL circulante y algunos también tienen hipertrigliceridemia leve. El hipotiroidismo suele ser sutil y no se detecta fácilmente, razón por la cual todos los pacientes con un cuadro inicial de mayores niveles plasmáticos de LDL-C, en particular si se observó un incremento inexplicado de dicha lipoproteína, deben someterse a estudios de detección de hipotiroidismo. La reposición de hormonas tiroideas por lo común mejora la hipercolesterolemia; en caso de no mejorarla, probablemente la persona tiene un trastorno primario de lipoproteínas y puede necesitar fármacos hipolipemiantes, como algún estatínico.

NEFROPATÍA CRÓNICA (Cap. 305) La CKD (*chronic kidney disease*) suele acompañarse de hipertrigliceridemia leve (150-400 mg/100 mL) por la acumulación de VLDL y restos de lipoproteínas en la circulación, En personas con insuficiencia renal aminoran la lipólisis de TG y la eliminación de restos. Como se incrementa el riesgo de ASCVD en CKD, los pacientes por lo general deben ser tratados con fármacos hipolipemiantes, en particular estatinas.

Las personas con órganos sólidos trasplantados muestran mayores niveles de lípidos por el efecto de los fármacos necesarios para la inmunodepresión. Al principio, presentan problemas difíciles porque las estatinas se deben utilizar con gran cautela, por los efectos adversos vinculados con músculos.

Causas primarias (genéticas) de la menor captación de lipoproteínas por el hígado La variación genética contribuye de forma sustancial al incremento de las concentraciones de LDL-C en la población general. Se ha estimado que, al menos, la mitad de la variación en el caso de LDL-C depende de mecanismos genéticos. Muchos pacientes con incremento de LDL-C tienen *hipercolesterolemia poligénica* caracterizada por hipercolesterolemia, en ausencia de causas secundarias de este trastorno (salvo factores de la alimentación), o un trastorno mendeliano primario. En pacientes genéticamente predispuestos a mostrar mayores niveles de LDL-C, la dieta interviene en forma fundamental; por esa razón, el incremento de la cantidad de grasas saturadas y *trans* en la dieta cambia toda la distribución de los niveles de LDL en la población, hacia la derecha. Las causas monogénicas (mendelianas) de aumento de LDL-C son relativa-

mente frecuentes y hay que incluirlas en el diagnóstico diferencial de incremento de LDL-C (cuadro 400-3).

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (FH) FH (*familial hypercholesterolemia*) conocida también como hipercolesterolemia autosómica dominante (ADH) de tipo 1, es un trastorno codominante autosómico que se caracteriza por mayores concentraciones plasmáticas de LDL-C, en ausencia de hipertrigliceridemia. La FH es causada por mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica el *LDLR*. La disminución en la actividad del receptor mencionado en el hígado causa lentificación de la eliminación de LDL desde la circulación. El nivel plasmático de LDL aumenta a un grado tal que la rapidez y el índice de producción de tal lipoproteína iguala a la rapidez de eliminación de la misma por parte del receptor residual de LDL y también por mecanismos que no dependen de dicho receptor. Las mayores concentraciones de LDL-C en FH son causadas predominantemente por el retraso en la eliminación de LDL desde la sangre; además, dado que también se retrasa la eliminación de IDL, aumenta la producción de LDL a partir de IDL. Los individuos que tienen mutación de dos alelos del *LDLR* (homocigotos de FH o heterocigotos compuestos), tienen niveles de LDL-C mucho mayores que las personas con un solo alelo mutante (heterocigotos de FH).

Aunque las mutaciones en *LDLR* son la causa más común de FH, las mutaciones en al menos los otros dos genes, *APOB* y *PCSK9* también pueden causar ADH. Apo B-100 es una proteína estructural crítica en LDL y contiene un ligando para la unión al receptor de LDL. Las mutaciones de apoB-100 causan una forma de FH que también se conoce como ADH tipo 2 o apoB defectuosa familiar (en el dominio de unión al receptor de LDL (FDB, *familial defective apoB*). Las mutaciones reducen la afinidad de la unión de LDL al receptor de LDL, de forma tal que LDL-C elimina de la circulación a una tasa más lenta. Las mutaciones truncadas en *APOB* causan bajas concentraciones de LDL-C (véase más adelante). La proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) es una proteína secretada que se une al receptor de LDL y que lo señala para su degradación lisosómica. En condiciones normales, después de la unión de LDL al receptor de LDL, junto con su receptor y en el pH bajo del endosoma, se disocia LDL del receptor de LDL y éste se recicla hacia la superficie celular. Cuando la PCSK9 circulante se une al receptor, el complejo sufre internalización y el receptor se dirige al lisosoma, más que la superficie celular, lo que reduce el número de receptores activos de LDL. Las mutaciones de aumento de la función en *PCSK9* que incrementan la actividad de PCSK9 causan una forma de FH, también conocida como ADH tipo 3. Las mutaciones de pérdida de la función en *PCSK9* reducen de manera notable las concentraciones de LDL-C (véase más adelante)

Originalmente se estimó que la frecuencia poblacional de FH heterocigota por mutaciones del receptor LDL era de un caso en 500 personas, pero datos recientes sugieren que pudiera llegar a un caso en 250 individuos, lo cual la transforma en uno de los trastornos monogénicos más comunes en seres humanos. La FH muestra una mayor prevalencia en algunas poblaciones fundadoras como los afrikáner de África del Sur, los libaneses cristianos y los canadienses de origen francés. La FH heterocigota se caracteriza por concentraciones plasmáticas altas de LDL-C (por lo común, 190 a 400 mg/100 mL) y niveles normales de TG. Las personas con FH heterocigota muestran hipercolesterolemia desde el nacimiento, y la identificación del trastorno por lo regular se basa en la detección de hipercolesterolemia con las técnicas de detección sistemática, la aparición de xantomas tendinosos o el surgimiento de una enfermedad cardiovascular sintomática. El mecanismo de herencia es dominante lo que indica que el problema fue heredado de un progenitor y que cabe esperar que la mitad de los hermanos del paciente tenga hipercolesterolemia. Por esta razón, la "detección en cascada" familiar puede ser muy eficaz para identificar a otras personas con FH. En los antecedentes familiares a menudo se detectan casos de CHD prematura, por el lado del cónyuge del cual provino la mutación por herencia. Los signos físicos en muchos de los pacientes (no en todos) con FH heterocigota incluyen arco corneal y xantomas tendinosos que afectan particularmente el dorso de las manos y los tendones de Aquiles. Sin tratamiento, la FH heterocigota se acompaña de riesgo muy alto de padecer cardiopatías. En varones no tratados que muestran FH heterocigota, en promedio, las posibilidades de mostrar infarto del miocardio antes de los 60 años son de 50%, y también las mujeres con la misma forma de la enfermedad muestran un riesgo sustancialmente mayor. La edad en que inicia la enfermedad cardiovascular es muy variable y depende del defecto molecular específico, el nivel de LDL-C y factores de riesgo cardiovasculares coexistentes.

El diagnóstico de FH por lo general se establece con bases clínicas tomando en consideración la hipercolesterolemia sustancial con LDL-C >190 mg/100 mL en ausencia de una causa secundaria y antecedente familiar de hipercolesterolemia, enfermedad coronaria prematura o ambas. Deben descartarse causas secundarias de hipercolesterolemia significativa como hipotiroidismo, síndrome nefrótico y hepatopatía obstructiva. Están disponibles pruebas de secuenciación de genes de FH (*LDLR, APOB, PCSK9*) para confirmar el diagnóstico y vale la pena tomarlas en consideración; las personas con FH confirmada se encuentran en mayor riesgo de CVD que aquellas con concentraciones similares de LDL-C que no tienen FH y por tanto, podrían beneficiarse de un tratamiento más intensivo de la hipercolesterolemia.

Los pacientes con FH siempre deben recibir tratamiento activo para reducir las concentraciones plasmáticas de LDL-C, de preferencia desde la infancia. Se recomienda inicio de una dieta con bajo contenido de grasas *trans* y saturadas, pero los pacientes heterocigotos para FH requieren tratamiento farmacológico para el control eficaz de sus concentraciones de LDL-C. Las estatinas son la clase farmacológica inicial preferida y por lo general son los fármacos más potentes de esta clase. Muchos pacientes heterocigotos para FH que no pueden lograr un control adecuado de sus concentraciones de LDL-C, incluso con tratamiento intensivo con estatinas y un inhibidor de la absorción de colesterol (ezetimiba), deben recibir un tratamiento con fármacos de la siguiente línea terapéutica, lo que incluye un inhibidor de PCSK9 o un fijador de ácidos biliares.

La FH homocigota (hoFH) es causada por mutaciones en ambos alelos del receptor de LDL, y en consecuencia, es mucho más rara que la FH heterocigota. Los pacientes de FH homocigota se clasifican en los que prácticamente no tienen una actividad detectable del receptor de LDL (*negatividad del receptor*) y los que tienen una disminución marcada, pero aun así actividad todavía detectable de dicho receptor (*deficiencia del receptor*). Los niveles de LDL-C en personas con FH homocigota varían de casi 400 mg a >1 000 mg/100 mL; las personas con deficiencia del receptor están en el extremo inferior y las que no lo tienen, en el extremo superior de dicha escala. Por lo común son normales los TG. Muchas personas con FH homocigota y en particular las que no tienen receptor, desde la niñez muestran xantomas cutáneos en las manos, los carpos, los codos, las rodillas, los talones o los glúteos. La consecuencia devastadora de FH homocigota es la aceleración de ASCVD que suele manifestarse al inicio de la niñez o inicios de la vida adulta. La aterosclerosis aparece por primera vez en la base de la aorta, sitio en el cual puede ocasionar estenosis valvular aórtica o supravalvular y típicamente se extiende a los orificios coronarios que se tornan estenóticos. Los síntomas son atípicos y a veces el enfermo muere de forma repentina. Sin tratamiento, los pacientes sin receptores (negativo) con FH homocigota rara vez viven después del segundo decenio; los que tienen LDL con deficiencia de receptores muestran un mejor pronóstico, pero casi siempre ocurre vasculopatía aterosclerótica clínicamente manifiesta cuando tienen alrededor de 30 años, y a menudo en fechas más anteriores. La afectación de vasos carotídeos y femorales se observa en etapas ulteriores de la vida, y por lo común no asume importancia clínica.

Es necesario sospechar la presencia de FH homocigota en un niño o en un adulto joven con LDL >400 mg/100 mL sin causa secundaria. Datos que refuerzan el diagnóstico son presencia de xantomas cutáneos, signos de CVD e hipercolesterolemia de ambos progenitores. Las mutaciones específicas del receptor de LDL se identifican a menudo por el establecimiento de secuencias de DNA, pero es una técnica que por lo regular no se realiza, y el diagnóstico por lo común se plantea sobre bases clínicas. Es necesario tratar intensivamente a los pacientes de FH homocigota para diferir el inicio y la evolución de CVD. Aunque los pacientes negativos para receptores no tienen respuesta a las estatinas y a los inhibidores de PCSK9, los pacientes con efectos en los receptores pueden tener respuestas leves a estos fármacos y debe intentarse el tratamiento en pacientes con hoFH. En Estados Unidos se han aprobado dos fármacos que reducen la producción hepática de VLDL y por tanto de LDL, una molécula pequeña inhibidora de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP, *microsomal triglycerid transfer protein*) y un oligonucleótido no codificante para apoB, que se utilizan para el tratamiento de pacientes con FH homocigota y que deben considerarse en pacientes que tienen respuesta insuficiente a las estatinas y a los inhibidores de PCSK9. La aféresis de LDL, un método físico para eliminar LDL de la sangre en el que se eliminan de manera selectiva partículas de LDL de la circulación, debe considerarse en pacientes con hoFH que tienen elevación persistente de las concentraciones de LDL-C pese a los intentos de tratamiento farmacológico. El trasplante hepático es eficaz para reducir las concentraciones plasmáticas de LDL-C en este trastorno y en ocasiones se utiliza como último recurso. Se encuentra en desarrollo la genoterapia dirigida al hígado para el tratamiento de hoFH.

La FH es un trastorno autosómico dominante. Existen pocas enfermedades que causan un fenotipo similar a FH en una forma autosómica rece-

siva y deben considerarse en pacientes con hipercolesterolemia que tienen antecedentes familiares dominantes de hipercolesterolemia o CHD prematura.

HIPERCOLESTEROLEMIA RECESIVA AUTOSÓMICA (ARH) La ARH es un trastorno muy poco común que se observa predominantemente en personas con antepasados de Cerdeña. La enfermedad es causada por mutaciones en la proteína ARH (llamada también proteína adaptadora de LDLR, LDLRAP) necesaria para la endocitosis mediada por receptor de LDL en el hígado. La ARH se une al dominio citoplásmico del receptor de LDL y fija al mismo a la maquinaria endocítica. En caso de no haber LDLRAP, LDL se liga al dominio extracelular de su receptor, pero no es internalizado el complejo de lipoproteína/receptor. La ARH, a semejanza de FH homocigota, se caracteriza por hipercolesterolemia, presencia de xantomas tendinosos y arteriopatía coronaria (CAD) prematura. Las concentraciones plasmáticas de LDL-C se encuentran en un punto intermedio entre las que se observan en los homocigotos de FH y los heterocigotos en FH, y por lo común la CAD comienza a generar síntomas después del tercer decenio de la vida. La función del receptor de LDL en fibroblastos cultivados normal muestra una disminución leve en el caso de ARH, en tanto que la función de dicho receptor en los linfocitos y el hígado es insignificante. A diferencia de los homocigotos con FH la hiperlipidemia reacciona al tratamiento con estatínicos, pero los pacientes de esta categoría necesitan por lo común otras medidas terapéuticas para definir a niveles aceptables el HDL-C plasmático.

SITOSTEROLEMIA La sitosterolemia es un trastorno autosómico recesivo poco común que es causado por mutación bialélica de pérdida de la función en dos miembros del cartucho de unión de ATP (ABC, *ATP-binding cassette*) de la familia de semitransportadores, *ABCG5* y *ABCG8*. Estos genes se expresan en los enterocitos y los hepatocitos. Las proteínas se heterodimerizan para formar un complejo funcional que transporta los esteroles vegetales como el sitosterol y campesterol y los esteroles animales, predominantemente colesterol, a través de la membrana biliar de hepatocitos y de ahí a la bilis y por la superficie del interior de intestinos de enterocitos al interior de la luz del intestino. En individuos normales la zona proximal del intestino delgado absorbe <5% de esteroles vegetales de alimentos. Las cantidades pequeñas de este tipo de esteroles que se incorporan en la circulación son excretadas preferentemente por la bilis. De este modo, son muy bajos en los tejidos los niveles de dichos esteroles. En la sitosterolemia, aumenta la absorción de esteroles por el intestino y disminuye su excreción por la bilis y las heces, y como resultado aumentan las concentraciones plasmáticas y tisulares de este tipo de esteroles y del colesterol. El aumento en las concentraciones de esteroles en el hígado origina una supresión transcriptiva de la excreción del receptor de LDL, con lo cual hay una menor captación de esta última y aumento sustancial de LDL-C. Además del cuadro clínico usual de hipercolesterolemia (es decir, xantomas tendinosos y ASCVD prematura) los pacientes también tienen anisocitosis y poiquilocitosis de eritrocitos y megatrombocitos, por la incorporación de esteroles vegetales en sus membranas celulares. Episodios de hemólisis y esplenomegalia son el signo clínico peculiar de esa enfermedad en comparación con otras formas genéticas de hipercolesterolemia y puede ser un dato que oriente en el diagnóstico. Se debe sospechar sitosterolemia en cualquier persona con hipercolesterolemia intensa sin el antecedente familiar de tal trastorno o que no responde al tratamiento con estatinas. La sitosterolemia puede diagnosticarse por los resultados de laboratorio con incremento sustancial en el sitosterol plasmático o de otros esteroles vegetales y debe confirmarse por secuenciación genética de *ABCG5* y *ABCG8*. Es importante hacer el diagnóstico, porque la dieta, los fijadores de ácidos biliares y los inhibidores de la absorción del colesterol son los fármacos más eficaces para reducir las concentraciones de LDL-C y de esteroles vegetales. La heterocigosidad para las mutaciones en *ABCG5* o *ABCG8* se reconoce como causa de la forma moderada de hipercolesterolemia.

DEFICIENCIA DE LIPASA ÁCIDA LISOSÓMICA (LALD) La LALD, también conocida como *enfermedad por depósitos de ésteres de colesterilo*, es un trastorno autosómico recesivo causado por variantes de pérdida de la función en ambos alelos del gen *LIPA* que codifica la lipasa ácida lisosómica (LAL). Esta enzima causa la hidrólisis de los lípidos neutros, en particular TG y ésteres de colesterilo, después del suministro a los lisosomas por los receptores de superficie celular como los receptores de LDL. Es particularmente importante en el hígado, el cual elimina grandes cantidades de lipoproteínas de la circulación. LALD se caracteriza por elevación de LDL-C, por lo general en asociación con HDL-C y con concentraciones variables elevadas de TG, junto con hígado graso progresivo que finalmente ocasionan fibrosis hepática. Las deficiencias genéticas en LAL ocasionan acumulación de lípidos neutros en los hepatocitos que conducen a la hepatoesplenomegalia, esteatosis microvesícular y por último fibrosis y hepatopatía en etapa terminal. La forma más grave de este trastorno, la enfermedad de Wolman, se presenta en la niñez y es rápidamente letal. La causa de la elevación de las concentraciones de LDL-C es principalmente la alteración de la eliminación de LDL mediada por receptores de LDL. Debe sospecharse el diagnóstico de LALD en pacientes no obesos con aumento de las concentraciones de LDL-C, bajas concentraciones de HDL-C y datos de hígado graso en ausencia de resistencia evidente a la insulina. El diagnóstico puede establecerse con análisis en muestras de sangre seca que valoren la actividad de LAL y el diagnóstico se confirma por genotipificación para la mutación más común, seguida, si es necesario, por la secuenciación del gen para encontrar la segunda mutación. Es necesaria la biopsia hepática para valorar el grado de inflamación y fibrosis. LALD es un trastorno subdiagnosticado y es de gran importancia sospecharlo y establecer el diagnóstico porque hoy en día se encuentra disponible el tratamiento de sustitución enzimática, el cual es muy eficaz para el tratamiento de esta enfermedad.

Las enfermedades antes mencionadas causan principalmente elevaciones de LDL por alteración del metabolismo de LDL en sangre. Hay pocas formas de dislipidemia primaria que afectan el catabolismo de las lipoproteínas "residuales" ricas en TG (después del procesamiento por acción de LPL) y por tanto, causa elevaciones tanto en las concentraciones de colesterol como de TG por acumulación de residuos.

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR (FDBL) La FDBL (conocida también como *hiperlipoproteinemia tipo III*) es un trastorno recesivo caracterizado por hiperlipidemia mixta (incremento de colesterol y de TG) proveniente de la acumulación de partículas lipoproteínicas residuales (residuos de quilomicrones y de VLDL o IDL). Aparece ApoE en copias múltiples en restos de quilomicrones y IDL y media su eliminación a través de los receptores lipoproteínicos del hígado (fig. 400-2). La FDBL es causada por variantes genéticas de apoE, más a menudo apoE2, y como consecuencia surge una apoE proteína con menor capacidad de unirse a los receptores lipoproteínicos. El gen *APOE* muestra una secuencia polimórfica lo que origina expresión de las tres isoformas frecuentes: apoE3 que es la más común y apoE2 y apoE4, ambas difieren de apoE3 por un solo aminoácido. El alelo de apoE4, a pesar de estar vinculado con concentraciones levemente mayores de LDL-C y un mayor riesgo de CHD, no guarda relación alguna con FDBL. Las personas que poseen uno o dos alelos de apoE4 muestran un riesgo mayor de presentar enfermedad de Alzheimer. ApoE2 tiene menor afinidad por el receptor de LDL, y en consecuencia, son eliminados del plasma con mayor lentitud los restos de quilomicrones e IDL que contiene apoE2. Los homocigotos respecto al alelo E2 (genotipo E2/E2) comprenden el subgrupo más común de pacientes con FDBL.

En promedio, 0.5% de la población general es homocigota respecto a apoE2/E2, pero sólo unos cuantos miembros de tal población en realidad terminan por mostrar la hiperlipidemia característica de FDBL. En casi todos los casos, un factor adicional a veces identificable, desencadena la génesis de la hiperlipoproteinemia. Los factores desencadenantes más frecuentes incluyen una dieta con abundante grasa, diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, nefropatías, infección por VIH, deficiencia de estrógenos, consumo de alcohol o algunos fármacos o drogas. La enfermedad rara vez afecta a mujeres antes de la menopausia. Otras mutaciones de apoE causan la forma dominante de FDBL en que la hiperlipidemia se manifiesta plenamente en el estado heterocigoto, pero tales mutaciones son muy raras.

Los pacientes con FDBL, suelen presentarse en la edad adulta con hiperlipidemia, xantomas o vasculopatía coronaria o periférica prematura. En el caso de FDLB, a diferencia de otros trastornos en que aumentan TG, suelen incrementarse los niveles plasmáticos de colesterol y suele aumentar en grado similar TG, pero la cantidad de HDL-C por lo regular es normal o disminuye. En los pacientes con FDBL se identifican los dos tipos característicos de xantomas, el tuberoeruptivo y el palmar. Los xantomas del primer tipo comienzan en cúmulos de pápulas pequeñas en codos, rodillas o glúteos y pueden alcanzar el tamaño de pequeñas uvas. Los del segundo grupo o palmares (también se les denomina *xantomas estriados palmares*) son zonas de color amarillo naranja en los pliegues de palmas y muñecas. Los dos tipos de xantomas prácticamente constituyen una manifestación patognomónica de FDBL. Las personas con FDBL tienen ASCVD prematuras y tienden a manifestarse en la forma de una enfermedad vascular periférica, en comparación con lo que se observa típicamente en FH.

El diagnóstico definitivo de FDBL se hace por corroboración de altas concentraciones de restos de lipoproteínas o por identificación del genotipo apoE2/E2. Se utilizan diversos métodos para identificar los restos de

lipoproteínas en plasma, incluidos "cuantificación-β" por ultracentrifugación (proporción de VLDL-C medida directamente/TG plasmáticos totales >0.30); electroforesis de lipoproteínas (banda β amplia) o perfil de lipoproteína en la resonancia magnética nuclear. La fórmula de Friedewald para calcular LDL-C no es válida en el caso de FDBL, porque las partículas de VLDL se agotan en TG y se enriquecen de colesterol. Los niveles plasmáticos de LDL-C en realidad son bajos en este trastorno, a causa del metabolismo deficiente de VLDL y su biotransformación a LDL. Se puede recurrir a métodos basados en DNA (como la identificación del genotipo de apoE) para confirmar la homocigosidad respecto a apoE2. Sin embargo, la ausencia del genotipo apoE2/E2 no descarta estrictamente el diagnóstico de FDBL, porque el problema puede ser causado por otras mutaciones de apoE (en raras ocasiones).

FDBL se acompaña de un mayor riesgo de ASCVD prematura y por tal razón los pacientes deben tratarse en forma intensiva. Es importante eliminar otros cuadros metabólicos que empeoran la hiperlipidemia (véase antes). En forma típica, las personas con FDBL responden con la dieta y lo hacen de manera favorable al adelgazamiento y a dietas con poco colesterol y poca grasa. Es necesario evitar el consumo de bebidas alcohólicas. A menudo se necesitan fármacos en el tratamiento y las estatinas son las de primera línea. En caso de intolerancia a éstas o control insuficiente de la hiperlipidemia, los inhibidores de la absorción de colesterol, los fibratos y la niacina también son eficaces para tratar FDBL.

DEFICIENCIA DE LIPASA HEPÁTICA La lipasa hepática (HL; nombre del gen *LIPC*) pertenece a la misma familia génica que LPL e hidroliza TG y fosfolípidos en restos de lipoproteínas y HDL. La hidrólisis de lípidos y su transformación en partículas residuales por parte de HL contribuye a su captación por el hígado, por medio de un proceso mediado por apoE. La deficiencia de HL es un trastorno autosómico recesivo muy poco común que se caracteriza por niveles plasmáticos altos de colesterol y TG (hiperlipidemia mixta) causados por acumulación de lipoproteínas residuales, acompañado de concentraciones plasmáticas de HDL-C. El diagnóstico se confirma al medir la actividad de HL en el plasma posheparínico, confirmación de las mutaciones de pérdida de función en los alelos de HL/*LIPC* o por medio de los dos elementos. Ante el escaso número de pacientes con deficiencia de HL, no hay certeza absoluta del vínculo de este defecto genético con ASCVD, aunque se han descrito casos muy ocasionales de personas con deficiencia de HL que también tienen CVD prematura. Al igual que ocurre con FDBL, se recomienda la administración de estatinas para disminuir las lipoproteínas residuales y el riesgo cardiovascular.

Causas secundarias adicionales de dislipidemia En párrafos anteriores se describen muchas de las causas secundarias de dislipidemia **(cuadro 400-4)** y adelante se revisan otras consideraciones más.

TRASTORNOS DEL HÍGADO **(Cap. 329)** El hígado es el sitio principal de formación y eliminación de lipoproteínas, razón por la cual las hepatopatías alteran las concentraciones plasmáticas de lípidos en diversas formas. Las hepatitis infecciosas, y las causadas por fármacos o por alcohol suelen vincularse con incremento de la síntesis de VLDL y con hipertrigliceridemia leve o moderada. La hepatitis grave y la insuficiencia hepática se acompañan de disminuciones impresionantes en los niveles de colesterol plasmático y TG a causa de una menor capacidad biosintética de lipoproteínas. La colestasis se acompaña de hipercolesterolemia que puede ser muy intensa. Una vía importante por la cual se excreta el colesterol desde el cuerpo es su secreción en la bilis de manera directa o después de conversión en ácidos biliares, y la colestasis bloquea esta vía indispensable de la excreción. En la colestasis se secretan en el plasma el colesterol libre acoplado a fosfolípidos como constituyente de una partícula laminada denominada *LP-X*. Las partículas se depositan en pliegues cutáneos y generan lesiones similares a las observadas en sujetos con disbetalipoproteinemia familiar (xantomas estriados palmares). En sujetos con colestasis también se observan xantomas planos y eruptivos.

FÁRMACOS Muchos fármacos influyen en el metabolismo de lípidos y alteran de forma notable el perfil de lipoproteínas (cuadro 400-4). La administración de estrógenos se acompaña de aumento en la síntesis de VLDL y HDL con lo cual incrementan los niveles plasmáticos de TG y HDL-C. Este perfil de lipoproteínas es característico porque las concentraciones de TG plasmáticos y de HDL-C en forma típica guardan relación inversa. Es importante medir en forma seriada las concentraciones de TG cuando se inicia el consumo de píldoras anticonceptivas o de estrógeno después de la menopausia, para asegurar que el incremento de la producción de VLDL no cause hipertrigliceridemia intensa. El uso de preparados de estrógeno en dosis baja o un parche del mismo fármaco lleva al mínimo el efecto del estrógeno exógeno en la lipidemia.

CAUSAS HEREDITARIAS DE CONCENTRACIONES BAJAS DE LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOB

Las concentraciones plasmáticas de LDL-C <60 mg/100 mL son poco frecuentes. En algunos casos los niveles de LDL-C de tal rango pueden reflejar desnutrición o enfermedades crónicas graves, pero LDL-C <60 mg/100 mL en una persona por lo demás sana sugiere que el cuadro es hereditario. Más adelante se revisan las causas hereditarias principales de la disminución LDL-C.

Abetalipoproteinemia La síntesis y secreción de lipoproteínas que contienen apoB en los enterocitos del segmento proximal de intestino delgado y en los hepatocitos comprenden una serie compleja de fenómenos que coordinan el acoplamiento de los lípidos con apoB-48 y apoB-100, respec-

CUADRO 400-4 Causas secundarias de dislipidemia

LDL		HDL		INCREMENTO DE VLDL	INCREMENTO DE IDL	INCREMENTO DE QUILOMICRONES	INCREMENTO LP(A)
INCREMENTO	DISMINUCIÓN	INCREMENTO	DISMINUCIÓN				
Hipotiroidismo Síndrome nefrótico Colestasis Porfiria intermitente aguda Anorexia nerviosa Hepatoma Fármacos: tiazidas, ciclosporina, carbamazepina	Hepatopatía intensa Malabsorción Desnutrición Enfermedad de Gaucher Enfermedad infecciosa crónica Hipertiroidismo Fármacos: toxicidad de niacina	Alcohol Ejercicio Exposición a hidrocarburos clorados Fármacos: estrógenos	Tabaquismo DM tipo 2 Obesidad Desnutrición Enfermedad de Gaucher Enfermedad de depósito de éster de colesterilo Fármacos: esteroides anabólicos, antagonistas beta	Obesidad DM tipo 2 Enfermedad de depósito de glucógeno Síndrome nefrótico Hepatitis Alcohol Insuficiencia renal Septicemia Estrés Síndrome de Cushing Embarazo Acromegalia Hipodistrofia Fármaco: estrógeno, antagonistas beta, glucocorticoides, resinas ligadoras de ácidos biliares, ácido retinoico	Mieloma múltiple Gammopatía monoclonal Enfermedad autoinmunitaria Hipotiroidismo	Enfermedad autoinmunitaria DM tipo 2	Nefropatía crónica Síndrome nefrótico Inflamación Menopausia Orquidectomía Hipotiroidismo Acromegalia Fármacos: hormona del crecimiento, isotretinoína

DM, diabetes mellitus; HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína A; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

tivamente. La alipoproteinemia beta (o abetalipoproteinemia) es un trastorno recesivo autosómico poco común causado por las mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica la MTP; nombre del gen *MTTP*), proteína que transfiere lípidos a los quilomicrones de formación reciente y VLDL en el intestino y en el hígado, respectivamente. En este trastorno son muy bajos los niveles plasmáticos de colesterol y de TG y no se detectan en plasma quilomicrones, VLDL, LDL y apoB. Los padres de individuos con abetalipoproteinemia (heterocigotos obligados) muestran niveles normales de lípidos y apoB en plasma. Dicho trastorno suele surgir en la niñez temprana y se manifiesta por diarrea y falta de crecimiento causado por absorción deficiente de grasas. Las manifestaciones neurológicas iniciales incluyen arreflexia tendinosa profunda a la que sigue disminución de los sentidos de vibración y propiocepción en la zona distal de extremidades pélvicas, dismetría, ataxia y la aparición de marcha espástica, a menudo en el tercero o cuarto decenio de la vida. Las personas con abetalipoproteinemia terminan por mostrar una retinopatía pigmentada progresiva cuyo cuadro inicial es la disminución de la visión nocturna y de color, seguida de decremento de la agudeza visual diurna y evolución última a un estado cercano a la amaurosis. La presencia de degeneración espinocerebelosa y retinopatía pigmentada en este trastorno ha hecho que en algunos pacientes con abetalipoproteinemia se diagnostique en forma errónea ataxia de Friedreich.

Muchas de las manifestaciones clínicas de abetalipoproteinemia son consecuencia de defectos en la absorción y el transporte de vitaminas liposolubles. La vitamina E y los ésteres de retinilo son transportados normalmente desde los enterocitos al hígado por los quilomicrones, y la vitamina E depende de VLDL para ser transportada fuera del hígado para pasar de ahí a la circulación. Como consecuencia de la incapacidad de los pacientes para secretar partículas que contienen apoB, se advierte deficiencia extraordinaria de vitamina E en las personas con abetalipoproteinemia y también hay deficiencia leve o moderada de vitaminas A y K. Es importante referir a los pacientes de abetalipoproteinemia a centros especializados para confirmar así el diagnóstico y emprender el tratamiento apropiado. El tratamiento comprende una dieta con pocas grasas, abundantes calorías y enriquecida con vitaminas y acompañada de grandes dosis complementarias de vitamina E. Se debe iniciar lo antes posible el tratamiento para evitar que surjan secuelas neurológicas que a veces evolucionan irremisiblemente incluso con el tratamiento adecuado. Se necesitan nuevos tratamientos contra esta enfermedad grave.

Hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL) La FHBL (*familial hypobetalipoproteinemia*) se refiere a un trastorno con disminución de los niveles de colesterol total, LDL-C y apoB por mutaciones en esta última. Muchas de las mutaciones que causan FHBL originan una proteína apoB truncada, con lo cual disminuye el ensamblado y la secreción de quilomicrones desde los enterocitos y VLDL desde el hígado. Las mutaciones que causan las partículas VLDL que contienen una proteína apoB truncada se eliminan de la circulación con gran rapidez, lo que contribuye a que los pacientes de este trastorno tengan niveles bajos de LDL-C y apoB. Las personas con carácter heterocigoto respecto a tales mutaciones por lo regular presentan niveles de LDL-C <60 a 80 mg/100 mL y también una tendencia a mostrar menores concentraciones de TG. Muchas de las personas con FHBL muestran cantidades altas de grasa en hígado (causadas por la menor "exportación" de VLDL) y en ocasiones tienen niveles altos de transaminasas hepáticas, aunque al parecer estos pacientes pocas veces muestran inflamación y fibrosis acompañantes.

Las mutaciones en ambos alelos de apoB originan FHBL heterozigota, un trastorno muy poco común que recuerda la abetalipoproteinemia, con niveles casi imperceptibles de LDL-C y apoB. Los defectos neurológicos en esta forma de hipobetalipoproteinemia tienden a ser menos intensos que los que surgen típicamente en la abetalipoproteinemia. Es posible diferenciar la hipobetalipoproteinemia homocigota de la abetalipoproteinemia al explorar el mecanismo de herencia del nivel plasmático de LDL-C. Los niveles de LDL-C y apoB son normales en los progenitores de pacientes de abetalipoproteinemia y bajos en los de enfermos con hipobetalipoproteinamia homocigota.

Hipolipidemia combinada familiar Las mutaciones no codificantes en el gen similar a la angiopoyetina 3 (*ANGPTL3*) ocasionan bajas concentraciones plasmáticas de las tres principales fracciones de lípidos (TG, LDL-C y HDL-C) un fenotipo conocido como hipolipidemia combinada familiar. ANGPTL3 es una proteína sintetizada por el hígado y secretada hacia el torrente sanguíneo. Inhibe LPL, con lo que retrasa la eliminación de TRL del torrente sanguíneo e incrementa las concentraciones de TRL en sangre. Por tanto, la deficiencia de ANGPTL3 incrementa la actividad de LPL y reduce de manera predominante los TG en la sangre. La deficiencia de ANGPTL3 se asocia con reducción en el riesgo de CHD. Están en desarrollo estudios de antagonismo de ANGPTL3 y los estudios iniciales en seres humanos muestran que la inhibición de ANGPTL3, ya sea por medio de oligonucleótidos no codificantes o por anticuerpos monoclonales, reducen las concentraiones de TG y de LDL-C.

Deficiencia de PCSK9 Otra causa hereditaria de la disminución de LDL-C es consecuencia de las mutaciones con pérdida de función en *PCSK9*; esta última es una proteína secretada que se une al dominio extracelular del receptor de LDL en el hígado e induce la degradación del receptor. La heterocigosidad respecto a mutaciones finalizadoras en PCSK9 que interfieren en la síntesis de la proteína se acompañan de una mayor actividad del receptor de LDL hepático y menores concentraciones plasmáticas de LDL-C. Tales mutaciones son en particular frecuentes en personas con antepasados africanos. Los individuos heterocigotos respecto a la mutación con pérdida de función en PCSK9 tienen disminución de 30-40% en los niveles plasmáticos de LDL-C y una protección sustancial contra CHD en relación con personas que no muestran la mutación de dicha proteína, posiblemente por tener niveles plasmáticos menores de colesterol desde el nacimiento.Se han señalado casos de sujetos homocigotos respecto a estas mutaciones finalizadoras, y tienen concentraciones muy bajas de LDL-C (<20 mg/100 mL), pero por lo demás su aspecto es sano. Aparece predominantemente en personas con antepasados europeos una variación secuencial con una frecuencia levemente mayor (R46L). Dicha mutación aminora, pero no destruye del todo la función de PCSK9, y como consecuencia, hay una pequeña disminución en los niveles plasmáticos de LDL-C en individuos que portan la mutación (casi 15 a 20%); las personas con estas mutaciones tienen una reducción de 45% en el riesgo de ASCVD. Tal observación permitió la obtención de inhibidores de PCSK9 en una nueva estrategia para disminuir los niveles de LDL-C y el riesgo cardiovascular. Actualmente se encuentran disponibles en el comercio dos anticuerpos contra PCSK9 (cuadro 400-5).

TRASTORNOS POR DISMINUCIÓN DE COLESTEROL DE HDL

Las concentraciones bajas de HDL-C aparecen muy a menudo en la práctica clínica. Dicha situación constituye un elemento de anticipación independiente importante de un mayor riesgo cardiovascular y se utiliza de manera regular en los cálculos estandarizados de riesgo. Sin embargo, no hay certeza de si la disminución de HDL-C es el origen directo de la aparición y evolución de ASCVD. El metabolismo de HDL recibe la influencia muy intensa de TRL, resistencia a la insulina y la inflamación, entre otros factores ambientales y médicos. Por tal razón, la medición de HDL-C integra diversos factores de riesgo cardiovascular que podrían explicar en parte la relación inversa de gran peso con ASCVD.

La mayor parte de las personas con disminución de LDL-C muestra una combinación de predisposición genética y de factores secundarios. Se han señalado variantes en docenas de genes que influyen en las concentraciones de HDL-C. De mayor importancia cuantitativa, la obesidad y la resistencia a la insulina ejercen intensos efectos supresores en HDL-C y se observa ampliamente la disminución de dichos niveles en tales problemas patológicos. Aún más, la gran mayoría de individuos con incremento de TG presenta niveles menores de HDL-C. Muchas de las personas con disminución de HDL-C se han estudiado en detalle y tienen aceleración de la catabolia de HDL y apoA-I vinculada, como base fisiológica de la disminución de HDL-C. Como dato importante, a pesar de que el HDL-C sigue siendo un marcador notable para valorar el riesgo cardiovascular, en la actualidad no constituye un objetivo directo de intervenciones para elevar el nivel, y así aminorar el riesgo cardiovascular.

CAUSAS HEREDITARIAS DE NIVELES MUY BAJOS DE HDL-C

Las mutaciones de genes que codifican las proteínas podrían intervenir en forma decisiva en la síntesis de HDL, y la catabolia originará disminución de las concentraciones plasmáticas de HDL-C. A diferencia de las formas genéticas de hipercolesterolemia que siempre conllevan la posibilidad de aterosclerosis coronaria prematura, las formas genéticas de hipoalfalipoproteinemia (disminución de HDL-C) a menudo no se acompañan de un riesgo netamente mayor de ASCVD.

Deleciones génicas en el *locus APOA5-A1-C3-A4* y mutaciones codificadoras en *APOA1* La deficiencia genética completa de apoA-1 causada por deleción completa del gen *APOA1* origina la falta virtual de HDL circulante y al parecer agrava el riesgo de ASCVD prematuro. Los genes que codifican *APOA5*, *APOA1*, *APOC3* y *APOA4* están reunidos en el cromoso-

CUADRO 400-5 Resumen de los principales fármacos aprobados para tratar las dislipidemias

FÁRMACO	INDICACIONES PRINCIPALES	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA	MECANISMO	EFECTOS SECUNDARIOS COMUNES
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)	Incremento de LDL-C; mayor riesgo de CV			↓ Síntesis de colesterol ↑ Receptores de LDL hepáticos ↓ Producción de VLDL	Mialgias, artralgias, incremento del nivel de transaminasas, dispepsia
Lovastatina		20-40 mg al día	80 mg al día		
Pravastatina		40-80 mg al día	80 mg al día		
Simvastatina		20-40 mg al día	80 mg al día		
Fluvastatina		20-40 mg al día	80 mg al día		
Atorvastatina		20-40 mg al día	80 mg al día		
Rosuvastatina		5-20 mg al día	40 mg al día		
Pitavastatina		1-2 mg al día	4 mg al día		
Inhibidor de la absorción de colesterol	Incremento de LDL-C			↓ Absorción de colesterol ↑ Receptores de LDL	Mayor nivel de transaminasas
Ezetimibe		10 mg al día	10 mg al día		
Secuestrantes de ácidos biliares	Mayor nivel de LDL-C			↑ Excreción de ácidos biliares y ↑ Receptores de LDL	Timpanismo, estreñimiento, hipertrigliceridemia
Colestiramina		4 g al día	32 g al día		
Colestipol		5 g al día	40 g al día		
Colesevelam		3 750 mg al día	4 375 mg al día		
Inhibidores PCSK9	Mayor nivel de LDL-C			↓ Actividad PCSK9 ↑ Receptores LDL	Reacciones en el sitio de inyección
Evolocumab		140 mg SQ q 2 semanas	420 mg SQ q 1 mes (hoFH)		
Alirocumab		75 mg SQ q 2 semanas	150 mg SQ q 2 semanas		
Inhibidor de MTP	HoFH			↓ Producción de VLDL	Náusea, diarrea, mayor grasa del hígado
Lomitapida		5 mg al día	60 mg al día		
Inhibidor de ApoB	HoFH			↓ Producción de VLDL	Reacciones en el sitio de inyección, síntomas similares a resfriado, incremento de la grasa hepática
Mipomersen		200 mg SC semanales	200 mg SC semanales		
Derivados del ácido fíbrico	Incremento de TG			↑ LPL, ↓ Síntesis de VLDL	Dispepsia, mialgias, cálculos vesiculares, mayor nivel de transaminasas
Gemfibrozil		600 mg c/12 h	600 mg c/12 h		
Fenofibrato		145 mg c/día	145 mg c/día		
Ácidos grasos omega-3	Aumento de TG	4 g al día	4 g al día	↑ Catabolia de TG	Dispepsia, olor del aliento a pescado
Ésteres etílicos de ácido omega-3					
Icosapentetilo		4 g al día	4 g al día		

GI, tubo digestivo: HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HoFH, hipercolesterolemia familiar homocigota; LDL, lipoproteína de baja densidad; LDL-C, colesterol de LDL; LPL, lipoproteína lipasa; TG, triglicérido; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

ma 11. Algunas personas sin apoA-I tienen deleciones genómicas que incluyen otros genes en el conjunto. Se necesita apoA-I para la actividad de LCAT. Al faltar este último, en el plasma aumentan los niveles de colesterol libre (no HDL) y en los tejidos. El colesterol libre forma depósitos en la córnea y en la piel y así surgen opacidades en la primera y xantomas planares en la segunda. CHD prematura se vincula con deficiencia de apoA-I.

Las mutaciones finalizadoras y de aminoácido en el gen de apoA-I están presentes en algunos pacientes con niveles plasmáticos bajos de HDL-C (por lo común, 15 a 30 mg/100 mL), pero constituyen una causa rara de tal situación deficitaria. Casi todas las personas con concentraciones plasmáticas bajas de HDL causadas por mutaciones de un aminoácido en apoA-I al parecer no tienen CHD prematura. Los individuos que son heterocigotos respecto a la sustitución de Arg173Cys en apoA-I (llamada también apoA-I_{Milano}) tienen niveles muy bajos de HDL-C plasmáticos, por la menor activación de LCAT y la eliminación acelerada de partículas de HDL que contienen apoA-I anormal. A pesar de los niveles plasmáticos bajos de HDL-C estos pacientes no muestran un mayor riesgo de CHD prematura. Unas cuantas mutaciones escogidas de aminoácido en apoA-I y apoA-II inducen la formación de fibrillas de amiloide que originan a veces amiloidosis sistémica.

Enfermedad de Tangier (deficiencia de *ABCA1*) La enfermedad de Tangier es una forma codominante autosómica rara de niveles muy bajos de HDL-C en plasma, causada por mutaciones en el gen que codifica ABCA1, un transportador celular que facilita la salida del colesterol no esterificado y los fosfolípidos desde las células a apoA-I (fig. 400-3). ABCA1 en el hígado y el intestino lipidifica rápidamente apoA-I secretada de las membranas basolaterales de esos tejidos. En caso de no haber ABCA1, apoA-I lipidificada de manera incompleta y recién formada es eliminada inmediatamente de la circulación. De ese modo, las personas con enfermedad de Tangier tienen concentraciones plasmáticas circulantes muy bajas de HDL-C (<5 mg/100 mL) y de apoA-I (<5 mg/100 mL). El colesterol se acumula en el sistema reticuloendotelial de estos pacientes y como consecuencia ocurre hepatomegalia y agrandamiento patognomónico de amígdalas, que tienen color amarillo grisáceo o naranja. En este trastorno también se identifica una neuropatía periférica intermitente (mononeuritis múltiple) o un trastorno neurológico similar a la esfingomielia. La enfermedad de Tangier posiblemente conlleva un incremento moderado de riesgo de enfermedad aterosclerótica prematura, aunque tal vínculo no es tan robusto como cabría prever ante las bajas concentraciones de HDL-C y apoA-I de tales pacientes. Los individuos con enfermedad de Tangier también tienen niveles plasmáticos bajos de LDL-C que pudiera atenuar el riesgo de aterosclerosis. Los heterocigotos obligados respecto a mutaciones de ABCA1 muestran disminución moderada de las concentraciones plasmáticas de HDL-C (15 a 30 mg/100 mL) y no hay certeza en el riesgo de CHD prematura que poseen.

Deficiencia familiar de LCAT Este trastorno autosómico recesivo poco común es causado por mutaciones en LCAT, enzima sintetizada en el hígado y secretada en el plasma, en que circula acompañando a lipoproteínas (fig. 400-3). Como se revisó antes, la enzima es activada por apoA-I y media la esterificación del colesterol para formar ésteres del mismo. En consecuencia, en la deficiencia familiar de LCAT, aumenta de forma importante la proporción de colesterol libre en las lipoproteínas circulantes (de cerca de 25 a >70% del colesterol plasmático total). La deficiencia de la enzima interfiere en la maduración de partículas de HDL y origina catabolia rápida de apoA-I circulante.

Se han descrito en humanos dos formas genéticas de la deficiencia familiar de LCAT: deficiencia completa (llamada también *deficiencia clásica de LCAT*) y deficiencia parcial (llamada también *enfermedad de ojo de pescado*). Los dos trastornos se caracterizan por opacificación progresiva de la córnea por el depósito de colesterol libre en dicha capa; niveles plasmáticos muy bajos de HDL-C (por lo común <10 mg/100 mL) e hipertrigliceridemia variable. En la deficiencia parcial, no se han identificado otras secuelas clínicas. A diferencia de ello, las personas con deficiencia completa muestran anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva que culmina en nefropatía terminal. Como aspecto destacable, a pesar de los niveles plasmáticos muy bajos de HDL-C y apoA-I, la aparición prematura de ASCVD no es un signo constante de la deficiencia de LCAT ni de la enfermedad de ojo de pescado. El diagnóstico se confirma por técnicas especializadas de laboratorio al cuantificar la actividad plasmática de LCAT o el establecimiento de secuencias del gen *LCAT*.

Hipoalfalipoproteinemia primaria La disminución de las concentraciones plasmáticas de HDL-C ("lipoproteína alfa") se denomina *hipoalfalipoproteinemia*. La forma primaria del trastorno se define como el nivel de HDL-C plasmático por debajo del décimo porcentil, en el marco de niveles relativamente normales de colesterol y de TG, ninguna causa secundaria manifiesta de la disminución de HDL-C en plasma, y ningún signo clínico de deficiencia de LCAT o de enfermedad de Tangier. A menudo se conoce al síndrome también como *HDL baja aislada*. El antecedente familiar de HDL-C bajo facilita el diagnóstico de un cuadro hereditario que pudiera presentar un perfil dominante autosómico. El origen metabólico de la enfermedad al parecer incluye la aceleración primaria de la catabolia de HDL y sus apolipoproteínas. Algunos de los pacientes pueden mostrar mutaciones de ABCA1, y en consecuencia, desde el punto de vista técnico tienen enfermedad de Tangier heterocigota. Se han descrito algunos grupos familiares con hipoalfalipoproteinemia primaria y una mayor incidencia de CHD prematura, aunque no se sabe si la disminución del nivel de HDL-C es la causa de la aterosclerosis acelerada en tales familias. La hipoalfalipoproteinemia que se acompaña de CHD prematura puede depender de la naturaleza específica del defecto génico o el defecto metabólico primario, que de manera directa o indirecta causa la disminución de los niveles plasmáticos de HDL-C.

DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

DETECCIÓN SISTEMÁTICA

La hipercolesterolemia es una causa de CHD prematura que es muy susceptible de tratamiento y por tanto se debe realizar detección activa. Deben cuantificarse las concentraciones plasmáticas de lípidos, de preferencia después de 12 h de ayuno nocturno; las guías recomiendan que la detección también se realice en niños entre 9 y 11 años de edad. En casi todos los laboratorios clínicos se miden por técnicas enzimáticas el colesterol total y TG y después el colesterol en el sobrenadante se mide posterior a la precipitación de las lipoproteínas que contienen apoB para determinar HDL-C. Después se calcula LDL-C con la siguiente ecuación:

$$\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - (\text{TG}/5) - \text{HDL-C}$$

(El contenido de colesterol de VLDL se estima al dividir TG plasmático entre 5, que refleja la proporción de TG/colesterol en las partículas de VLDL.) La fórmula presente o de Friedewald es razonablemente precisa si se obtienen los resultados de la misma en plasma con el sujeto en ayuno, y si el nivel de TG no es >200 mg/100 mL; por consenso no se utiliza si el nivel de TG es >400 mg/100 mL. Es posible cuantificar directamente LDL-C por diversos métodos. La valoración ulterior y el tratamiento se basan más bien en la valoración clínica del riesgo cardiovascular absoluto, por el empleo de calculadores de riesgo como el de AHA/ACC, basado en una gran cantidad de datos observacionales.

DIAGNÓSTICO

La primera medida crítica para tratar el trastorno de lipoproteínas es el intento de identificar la clase o clases de esas sustancias cuyo nivel aumenta o disminuye en el paciente. Una vez clasificada con precisión la hiperlipidemia, por todos los medios se intentará descartar cualquier causa o causas secundarias posibles de la misma (cuadro 400-4). Se realiza anamnesis y obtienen antecedentes sociales, médicos y familiares. En pacientes con incremento de TG, se cuantifica la glucosa en ayuno, como método inicial de estudio. Se descarta síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica, por la cuantificación de proteínas en orina y creatinina sérica. También se realizan pruebas de función hepática para descartar hepatitis y colestasis. Se cuantifica TSH para descartar hipotiroidismo.

Después de excluir causas secundarias, se establece el diagnóstico de lipidopatía primaria, porque el defecto genético de base aporta información pronóstica notable en cuanto al riesgo de generar CHD, la respuesta a la farmacoterapia y el tratamiento de otros miembros de la familia. La confirmación del diagnóstico preciso obliga a obtener datos detallados de los antecedentes médicos de la familia, practicar análisis de lípidos en miembros que la constituyen y a veces realizar métodos especializados.

Hipertrigliceridemia intensa Si la concentración plasmática de TG en ayuno es >750 mg/100 mL, hay quilomicronemia. Si persiste el incremento de las concentraciones de TG y la razón entre el colesterol total/triglicéridos en >8, en particular cuando existe el antecedente de pancreatitis, debe considerarse el diagnóstico de quilomicronemia familiar. La medición de la actividad de LPL después de la administración de heparina puede apoyar el diagnóstico, pero podría estar indicado realizar pruebas genéticas para trastornos monogénicos (FCS). La mayor parte de los individuos con hipertrigliceridemia persistente grave no tiene un trastorno genético único sino más bien una predisposición genética y poseen factores secundarios (alimentación, obesidad, intolerancia a la glucosa, consumo de alcohol y administración de estrógenos) que contribuyen a la hiperlipidemia. Tales pacientes están expuestos al riesgo de pancreatitis aguda y es necesario tratarlos para disminuir sus niveles de TG y en consecuencia, el riesgo de pancreatitis.

Hipercolesterolemia grave Si las concentraciones de LDL-C son demasiado elevadas (mayores al porcentil 95 para la edad y género) en ausencia de causas secundarias, debe considerarse el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar, en particular si existe el antecedente heredofamiliar de hipercolesterolemia, CHD prematura o ambas. El diagnóstico de FH es clínico, pero hoy en día está disponible la secuenciación genética y puede considerarse a fin de determinar el diagnóstico molecular; encontrar una mutación causal puede ocasionar un tratamiento más temprano y más intensivo para reducir las concentraciones de LDL-C y también podría promover la detección familiar en cascada. Son raras las formas recesivas de la hipercolesterolemia profunda, pero si un paciente con ella tiene progenitores con niveles normales de colesterol, habrá que considerar otras entidades como ARH, sitosterolemia y CESD. Es posible que tengan la forma poligénica de la hipercolesterolemia pacientes con la forma más moderada del trastorno que no se segregó en familias como rasgo monogénico.

Hiperlipidemia combinada El aumento de los niveles plasmáticos del colesterol y de TG se identifica en personas que tienen concentraciones altas de VLDL y LDL en dicho líquido o de lipoproteínas residuales. Antes de comenzar la administración de hipolipemiantes se realiza cuando menos una vez la cuantificación β para conocer la proporción de colesterol de VLDL/TG en plasma (consúltense los comentarios sobre FDBL) o una medición directa de LDL-C plasmático, para saber si la hiperlipidemia proviene de la acumulación de restos o de un incremento en LDL y VLDL. La cuantificación de apoB permite identificar a las personas con FCHL que a veces necesitan un tratamiento más intensivo.

Dada la prevalencia de las dislipidemias primarias y secundarias y los beneficios del diagnóstico y tratamiento tempranos, es esencial que el médico realice detección sistemática de las concentraciones de lípidos, que se descarten causas secundarias de dislipidemia, que se sospechen trastornos hereditarios del metabolismo de las lipoproteínas y, cuando sea apropiado, que se favorezca la detección familiar activa en cascada así como conocer las opciones terapéuticas existentes, lo que incluye los inhibidores de PCSK9. El campo de la "lipidología" clínica ha madurado y ha avanzado hacia aplicaciones clínicas más sistemáticas de la medicina genómica. La secuenciación de DNA con fines diagnósticos o la genotipificación en pacientes con sospecha de FH, FCS y FDBL tiene la posibilidad de incrementar el diagnóstico molecular, facilitar las intervenciones terapéuticas apropiadas y favorecer la detección familiar en cascada.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Lipoproteinopatías

Los objetivos principales del tratamiento son: 1) evitar la pancreatitis aguda en individuos con hipertrigliceridemia grave y 2) impedir CVD y problemas cardiovasculares afines.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA INTENSA PARA EVITAR LA PANCREATITIS

Se ha corroborado la relación entre la hipertrigliceridemia grave y en particular quilomicronemia, y la pancreatitis aguda, según algunas observaciones, pero no se ha realizado un estudio clínico diseñado o con elementos de fuerza para comprobar que las intervenciones para disminuir TG también aminoran el riesgo de pancreatitis. A pesar de todo, suele considerarse como apropiada la práctica médica para intervenir en sujetos con TG >500 mg/100 mL y así aminorar el peligro de la inflamación del páncreas. No hay certeza en cuanto a si las personas con hipertrigliceridemia grave están expuestas a un mayor riesgo de ASCVD.

Estilo de vida La modificación del estilo de vida de la persona con hipertrigliceridemia grave a menudo se acompaña de una revisión significativa en el nivel plasmático de TG. Se recomienda a las personas que consumen bebidas alcohólicas a que disminuyan o se abstengan de ellas. Los individuos con hipertrigliceridemia grave deben referirse a un nutriólogo experto sobre la dietoterapia de TG altos. Se restringe el consumo de grasa con los alimentos para aminorar la formación de quilomicrones en el intestino. También se recomienda disminución del consumo de carbohidratos simples porque la insulina es la que impulsa la producción de TG en el hígado. El ejercicio aeróbico e incluso la intensificación de la actividad física tienen un efecto positivo para disminuir los niveles de TG y hay que alentarlos decididamente. En el individuo con sobrepeso, la pérdida de peso es útil para disminuir los niveles de TG. En casos extremos se ha demostrado que la cirugía bariátrica, además de lograr el adelgazamiento eficaz, también aminora de forma importante los TG plasmáticos.

Farmacoterapia de la hipertrigliceridemia grave Pese a las estrategias mencionadas, muchos pacientes de hipertrigliceridemia grave necesitan farmacoterapia (cuadro 400-5). Son elegibles aquellos con TG en ayuno >500 mg/100 mL a pesar de medidas activas en el estilo de vida. Existen dos clases de fármacos utilizados para tratar a tales enfermos: fibratos y ácidos grasos omega 3 (aceites de peces). Además, las estatinas aminoran los niveles plasmáticos de TG y también el riesgo de ASCVD y debe utilizarse en pacientes con hipertrigliceridemia grave que se encuentran en alto riesgo de CVD.

Fibratos Los derivados del ácido fíbrico o fibrato son antagonistas de PPARα, receptor nuclear que participa en la regulación del metabolismo de lípidos. Los fibratos estimulan la actividad de LPL (intensifican la hidrólisis de TG), aminoran la síntesis de apoC-III (aceleran la eliminación de restos de lipoproteínas), inducen la oxidación β de ácidos grasos y pueden aminorar la producción de TG de VLDL; esta clase de agentes terapéuticos en ocasiones reduce las concentraciones plasmáticas de LDL-C, pero más a menudo las incrementan en individuos con hipertrigliceridemia grave. Los fármacos, en términos generales, se toleran bien, pero su uso se acompaña de aumento en la incidencia de litiasis vesicular. También originan miopatía, en particular cuando se combinan con otros productos hipolipemiantes (estatinas, niacina) y pueden elevar el nivel de creatinina. Los productos de esta categoría deben utilizarse con precaución en sujetos con CKD. Como dato importante, potencian el efecto de la warfarina y algunos hipoglucemiantes orales, de tal forma que hay que vigilar muy detenidamente el estado de la anticoagulación y la glucemia en sujetos que los reciben.

Ácidos grasos omega 3 (aceites de pescado) Los ácidos grasos omega 3 o ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (PUFA n-3, *polyunsaturated fatty acids*) conocidos comúnmente como aceites de pescado, están presentes en elevada concentración en estos últimos y en la semilla de lino. Los PUFA n-3 más utilizados en el tratamiento de hiperlipidemia son las dos moléculas activas en dichos aceites: ácido eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*) y el ácido docosahexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*). Estos ácidos en cuestión han sido concentrados en comprimidos, y en dosis de 3 a 4 g/día son eficaces para disminuir las concentraciones de TG en ayuno. Estos productos causan aumento de los niveles plasmáticos de LDL-C en algunos pacientes. En términos generales se toleran satisfactoriamente y su principal efecto adverso es la dispepsia. Al parecer son seguros con dosis mínimas de 3 a 4 g, aunque pueden acompañarse de prolongación del tiempo de hemorragia.

MANEJO DEL COLESTEROL PARA EVITAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

A diferencia de la hipertrigliceridemia y la pancreatitis, se han acumulado abundantes datos de gran peso de que la intervención para disminuir LDL-C aminora en forma notable el riesgo de CVD e incluye infarto del miocardio y apoplejía y también la mortalidad total. Por esa razón, es indispensable que los sujetos con hipercolesterolemia sean valorados para conocer su riesgo cardiovascular y con ello la necesidad de intervención. Es importante destacar que los individuos con alto riesgo de mostrar CVD que tienen niveles plasmáticos de LDL-C en límites normales o promedio, también se benefician de la intervención para aminorar los niveles de LDL-C.

Estilo de vida La primera estrategia para la persona con hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular alto es hacer todas las modificaciones necesarias en su estilo de vida. Los obesos deben reducir el peso corporal al nivel ideal. Se ofrece información nutricional para aminorar el contenido de grasas saturadas, grasas *trans* y colesterol de los alimentos. El ejercicio aeróbico regular tiene poca trascendencia para disminuir los niveles plasmáticos de LDL-C, aunque posee beneficios cardiovasculares que no dependen de la disminución de LDL.

Farmacoterapia de la hipercolesterolemia La decisión de utilizar hipolipemiantes que disminuyan las LDL (cuadro 400-5) y que como fármaco de primera línea haya una estatina, depende del nivel de LDL-C y también del riesgo cardiovascular. En términos generales, los individuos con un trastorno mendeliano e incremento de LDL-C como FH deben tratarse para aminorar el riesgo permanente alto de CVD y se inicia el tratamiento lo más tempranamente posible en la vida adulta o en algunos casos durante la niñez.

En otra situación, la decisión de iniciar el uso de hipolipemiantes, en términos generales depende del nivel de riesgo cardiovascular. En sujetos con CVD establecida, la administración de estatinas está perfectamente sustentada por datos de investigaciones clínicas y debe utilizarse sea cual sea la concentración de LDL-C. En el caso de individuos >40 años de edad sin CVC clínica, se puede usar el calculador de riesgo de AHA/ACC (http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubhjomePpage.jsp) para conocer el riesgo decenal absoluto de CVD, y las guías actuales sugieren que el riesgo decenal >7.5% justifica considerar el uso de estatinas independientemente del nivel plasmático de LDL-C. En el caso de pacientes de menor edad, la valoración del riesgo permanente de CVD puede ser útil para tener datos que sustenten la decisión de iniciar la administración de una estatina.

Inhibidores de la HMB-CoA reductasa (estatinas) Estos fármacos inhiben la HMG-CoA reductasa, enzima fundamental en la biosíntesis de colesterol. Al inhibir la biosíntesis de dicho alcohol, las estatinas hacen que aumente la actividad del receptor de LDL de hígado y aceleran la eliminación de LDL circulante, lo que resulta en una reducción de los niveles plasmáticos de LDL-C, que depende de la dosis. La magnitud de la disminución de LDL que conlleva la administración de estatinas varía mucho de una persona a otra, pero una vez que el paciente recibe tales fármacos, la duplicación de su dosis causa disminución adicional de casi 6% en la concentración de LDL-C plasmático. Las estatinas disponibles difieren en su potencia de disminución de LDL-C (cuadro 400-5). Las recomendaciones actuales son utilizar tratamiento "de alta intensidad" con estatinas en la mayor parte de los pacientes con alto riesgo de CVD. En la actualidad no hay pruebas contundentes de que cualquiera de las estatinas genere alguna ventaja independientemente del efecto en LDL-C. Los estatínicos también aminoran los TG plasmáticos por un mecanismo que depende de la dosis, que es proporcional, a grandes rasgos, a sus efectos de disminución de LDL-C (si los TG son <400 mg/100 mL). Los fármacos de esta categoría tienen un efecto bajo de incremento de HDL (5-10%) que en términos generales, no depende de la dosis.

Las estatinas se toleran adecuadamente y se pueden administrar en comprimidos una vez al día. Entre sus posibles reacciones adversas están dispepsia, cefalea, fatiga, mialgias o artralgias. En contadas ocasiones, con la administración de estos fármacos surge miopatía intensa e incluso rabdomiólisis. El riesgo de miopatía por estatinas aumenta con

la presencia de factores como ancianidad, debilidad, insuficiencia renal y administración conjunta de medicamentos que interfieran en el metabolismo de los estatínicos como la eritromicina y antibióticos similares, antimicóticos, inmunodepresores y derivados del ácido fíbrico (en términos generales, gemfibrozil). La miopatía intensa por lo común se evita con medidas como la selección adecuada de los pacientes, evitar el uso de fármacos interactivos e instruir al paciente para que informe de inmediato al médico en caso de alguna mialgia inexplicada. Si surgen síntomas en músculos se cuantifican las concentraciones de creatina cinasa (CK) para diferenciar entre una miopatía y mialgias. No es necesaria la medición seriada de los niveles séricos de creatina cinasa en individuos que reciben estatínicos porque el incremento en dicha enzima en caso de no haber síntomas, no anticipa la aparición de la miopatía ni sugiere obligadamente la necesidad de interrumpir el uso del fármaco.

Otra consecuencia del tratamiento con estatinas es el incremento de la concentración de transaminasas hepáticas (aminotransferasa de alanina [ALT, *alanine aminotransferase*] y aminotransferasa de aspartato [AST, *aspartate aminotransferase*]). Es importante cuantificarlas antes de iniciar el tratamiento, seguir con la medición por 2 a 3 meses y luego cada año. Es relativamente rara la elevación sustancial (que supere tres tantos el límite superior de lo normal) de las transaminasas, y el incremento leve a moderado (uno a tres veces lo normal) en caso de no haber síntomas, no obliga a interrumpir su uso. Es muy poco común la hepatitis clínica intensa con el uso de estatínicos y la tendencia ha sido la medición menos frecuente de las transaminasas en personas que reciben fármacos de esta categoría. El aumento del nivel de enzimas hepáticas vinculado con estatinas muestra resolución una vez que se interrumpe el uso de las mismas.

Al parecer las estatinas son muy inocuas. Los metaanálisis de grandes investigaciones clínicas comparativas y con asignación al azar no sugieren un aumento en la frecuencia de enfermedades extracardiacas importantes, excepto diabetes tipo 2. Un pequeño porcentaje en exceso de personas que reciben estatinas termina por mostrar diabetes, pero los beneficios que conlleva la disminución de los problemas cardiovasculares agudos rebasa el incremento en la incidencia de diabetes. Los estatinas son los fármacos más indicados para reducir el LDL-C y con mucho, son la clase más utilizada de hipolipemiantes.

Inhibidores de la absorción de colesterol El colesterol en el interior del intestino delgado proviene de la dieta (casi 33%) y de la bilis (casi 66%) y los enterocitos lo absorben de manera activa por el fenómeno en que interviene la proteína NPC1L1. El ezetimibe (cuadro 400-5), un inhibidor de la absorción de colesterol que se liga directamente a NPC1L1, lo inhibe y bloquea la absorción de este alcohol por los intestinos. El ezetimibe (10 mg) inhibe prácticamente 60% la absorción de colesterol, lo que origina una disminución en la llegada de esteroles de alimentos al hígado, e incremento en la expresión del receptor de LDL en dicha víscera. La disminución media en LDL-C plasmático con el uso de ezetimibe (10 mg) es de 18%, efecto que es aditivo cuando se usa en combinación con una estatina. Las repercusiones en los niveles de TG y HDL-C son insignificantes. En combinación con una estatina habrá que medir en forma seriada las transaminasas hepáticas. La única utilidad del ezetimibe como fármaco solo, se manifiesta en pacientes que no toleran las estatinas y que muestran sitosterolemia.

Secuestrantes de ácidos biliares (resinas) Los secuestrantes de ácidos biliares se unen a este tipo de sustancias en el intestino e inducen su excreción y no reabsorción en el íleon. Para conservar el tamaño del fondo común de dichos ácidos, el hígado desvía el colesterol y en vez de ello lo canaliza a la síntesis de ácidos biliares. La disminución del contenido del colesterol en el interior del hepatocito causa incremento en el número de receptores de LDL y también intensifica la captación de LDL desde el plasma. Los secuestrantes de ácidos biliares incluyen colestiramina, colestipol y colesevelam (cuadro 400-5), y disminuyen de forma notable los niveles plasmáticos de LDL-C, pero causan aumento de TG en plasma. En consecuencia, en términos generales, los sujetos con hipertrigliceridemia no deben recibir las resinas que se unen a ácidos biliares. La colestiramina y el colestipol son resinas insolubles que es necesario suspender en líquido. El colesevelam se distribuye en comprimidos pero por lo regular, se necesita el consumo de seis o siete comprimidos al día para disminuir eficazmente LDL-C. Muchos de los efectos adversos de las resinas se circunscriben al tubo digestivo e incluyen distensión y estreñimiento. Los secuestrantes de ácidos biliares no se absorben a nivel sistémico, por lo cual son muy inocuos y son los hipocolesterolemiantes más indicados en niños y en mujeres en edad de procreación y lactantes, estén embarazadas o pudieran estarlo. Son eficaces en combinación con estatinas y con ezetimibe, y son particularmente útiles con uno o ambos fármacos en pacientes con hipercolesterolemia grave o en los que no toleran las estatinas.

Inhibidores de PCSK9 Los inhibidores de PCSK9 son anticuerpos que se unen a la PCSK9 circulante y de esta forma evitan su interacción con los receptores de LDL. Esto permite que más receptores de LDL se reciclen a la superficie celular y que ocurra un incremento funcional en el número de receptores LDL disponibles para retirar LDL de la sangre. Son muy eficaces para reducir el LDL-C con una reducción promedio de 50 a 60% en LDL-C. También reducen las concentraciones plasmáticas de Lp(a) en forma leve. Se ha demostrado que la inhibición de PCSK9 reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con CHD preexistente. Estos anticuerpos se administran de manera simultánea cada 2 a 4 semanas. Por lo general son bien tolerados y la mayor parte de los efectos secundarios consisten en reacciones en el sitio de inyección. Están indicados como tratamiento de segunda línea (después de las estatinas) o de tercera línea (después de las estatinas + ezetimibe) en pacientes con FH o CHD en quienes no se reducen las concentraciones de LDL-C a cifras aceptables con el tratamiento sólo con estatinas (con o sin ezetimibe).

Fármacos especializados contra FH homocigota Dos fármacos sin interés comercial han sido aprobado específicamente para tratar FH homocigotas. Incluyen un inhibidor micromolecular de MTP denominado lomitapide y un oligonucleótido con hebra no codificante contra apoB denominado mipomersen. Ambos disminuyen la producción de VLDL y los niveles de LDL-C en pacientes homocigotos de FH. A causa de su mecanismo de acción cada uno hace que aumente la cantidad de grasa en hígado, y de este fenómeno se desconocen las consecuencias a largo plazo. Además, el lomitapide se acompaña de reacciones gastrointestinales adversas y el mipomersen ocasiona reacciones cutáneas y síntomas similares a los del resfriado. Debe considerarse la administración de uno de estos fármacos en pacientes con hoFH después de un ciclo terapéutico con estatinas mas inhibidores de PCSK9 cuando este último tratamiento demostró ser insuficiente para reducir las concentraciones de LDL-C.

Aféresis de LDL Los individuos en quienes persiste la hipercolesterolemia grave pese a la farmacoterapia tolerada de manera óptima, son elegibles para aféresis de LDL. En este proceso se hace pasar el plasma del paciente por una columna que elimina selectivamente LDL, y el plasma sin dicha sustancia se devuelve al mismo. La aféresis de LDL está indicada para pacientes con tratamiento farmacológico combinado máximo (lo que incluye inhibidores de PCSK9) con CHD y concentraciones plasmáticas de LDL-C >200 mg/100 mL o sin CHD y con concentraciones plasmáticas de LDL-C >300 mg/100 mL; no debe considerarse la aféresis en pacientes con alto riesgo con cifras de LDL-C >160 mg/100 mL con tratamiento máximo.

LECTURAS ADICIONALES

Abul-Husn NS *et al*.: Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. Science 354:6319, 2016.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration *et al*.: Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 385:1397, 2015.

Dron JS, Hegele RA: Genetics of triglycerides and the risk of atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 19:31, 2017.

Garg A (ed): *Dyslipidemias: Pathophysiology, Evaluation and Management*. Humana Press, 2015.

Gidding SS *et al*.: The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 132: 2167, 2015.

Khavandi M *et al*.: Treatment of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Curr Cardiol Rep 19:7, 2017.

Khera AV *et al*.: Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease. JAMA 317:937, 2017.

Rader DJ: New Therapeutic approaches to the treatment of dyslipidemia. Cell Metab 23:405, 2016.

Sabatine MS *et al*.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 376:1713, 2017.

401 El síndrome metabólico

Robert H. Eckel

El síndrome metabólico (síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina) consiste en un conjunto de alteraciones metabólicas que confieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD, *cardiovascular disease*) y diabetes mellitus. La evolución de los criterios para el síndrome metabólico desde la definición original de la Organización Mundial de la Salud en 1998 refleja el crecimiento de la evidencia clínica y análisis por parte de diversas conferencias de consensos y organizaciones profesionales. Las principales características del síndrome metabólico incluyen obesidad central, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*), hiperglucemia e hipertensión **(cuadro 401-1)**.

EPIDEMIOLOGÍA

La característica más difícil de definir en el síndrome metabólico es el perímetro abdominal. Se considera que el perímetro intraabdominal (tejido adiposo visceral) tiene la relación más fuerte con la resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes y CVD, y para cualquier perímetro abdominal, varía mucho la distribución del tejido adiposo entre los depósitos subcutáneo y visceral. Por tanto, dentro y entre las poblaciones existe un riesgo menor o mayor con el mismo perímetro abdominal. Estas diferencias en las poblaciones se reflejan en el intervalo de perímetros abdominales considerados riesgosos en distintas regiones geográficas (cuadro 401-1).

La prevalencia del síndrome metabólico varía alrededor del mundo, lo que en parte refleja la edad y grupo étnico de las poblaciones estudiadas y los criterios diagnósticos aplicados. En general, la prevalencia del síndrome metabólico aumenta con la edad. La prevalencia más alta registrada en todo el mundo es entre los nativos norteamericanos, entre los que casi 53% de las mujeres y 45% de los varones cumplen los criterios del *National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel III* (NCEP: APTIII). Una mayor industrialización global se asocia con incremento en las tasas de obesidad y se espera un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico, en especial conforme la población envejece. Además, el incremento de la prevalencia y gravedad de la obesidad en niños refleja las características del síndrome metabólico en población más joven, que ahora se calcula hasta en 23% y más de 60% entre los niños con obesidad y sobrepeso.

En el año 2012, el predominio general de síndrome metabólico en Estados Unidos fue de 33%, con una mayor prevalencia en mujeres que en varones (36 y 30%, respectivamente). Cuando se estratifica con base en el grupo étnico, la mayor prevalencia de síndrome metabólico fue de 35% en latinoamericanos seguido de 33% en caucásicos no latinoamericanos e individuos de raza negra. Desde los años 2003-2004 a 2011-2012, la prevalencia general de síndrome metabólico se incrementó de 33% en 2003-2004 a 35% en 2011-2012. En Francia, estudios de cohorte de adultos mayores de 18 años revelaron un incremento gradual desde una prevalencia inferior a 10% para cada sexo hasta 19% en varones y casi 10% para mujeres. El mayor apego al *French Nutrition and Health Program-Guideline Score* se asoció con menor preponderancia en ambos sexos. En Estados Unidos ahora se observa un impacto nutricional sobre la salud cardíaca en la prevalencia de síndrome metabólico.

La distribución por frecuencia de los cinco componentes del síndrome en la población estadounidense (NHANES III) se resume en la **figura 401-1**. El aumento en el perímetro abdominal predomina entre las mujeres, mientras que los incrementos en los triglicéridos plasmáticos en ayuno (o sea, >150 mg/100 mL), el descenso en la concentración de colesterol HDL y la hiperglucemia son más probables en los varones.

FACTORES DE RIESGO

Sobrepeso/obesidad Aunque el síndrome metabólico se describió por primera vez a principios del siglo XX, la epidemia mundial de sobrepeso y obesidad ha sido la fuerza reciente que impulsa su detección creciente. La adiposidad central es un rasgo clave del síndrome, y la prevalencia del síndrome refleja la marcada relación entre el perímetro abdominal y el aumento de adiposidad. Sin embargo, a pesar de la importancia de la obesidad, los pacientes con peso normal también pueden ser resistentes a la insulina y pueden tener síndrome metabólico. Este fenotipo es particularmente evidente para poblaciones en la India, en el sudeste de Asia y Centroamérica.

Estilo de vida sedentario La inactividad física es factor predictivo de episodios de CVD y del riesgo de muerte relacionado. Muchos componentes del síndrome metabólico se relacionan con un estilo de vida sedentario, incluido el aumento de tejido adiposo (sobre todo central), colesterol HDL bajo y aumento de triglicéridos, presión sanguínea y glucosa en personas con susceptibilidad genética. En comparación con las personas que miran televisión o videos, o usan la computadora menos de 1 hora al día, los que lo hacen por más de 4 h diarias tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar síndrome metabólico.

Genética Ningún gen aislado explica el complejo fenotípico denominado síndrome metabólico. Sin embargo, utilizando asociación genómica amplia y métodos de posibles genes, se han asociado numerosas variantes con el síndrome metabólico. Aunque muchos de estos *loci* tienen función desconocida, muchos otros se relacionan con el peso y composición corporales, la resistencia a la insulina y el metabolismo de lípidos y lipoproteínas.

Envejecimiento El síndrome metabólico afecta a casi 50% de la población estadounidense mayor de 60 años y después de los 60 años, afecta más a menudo a las mujeres que a los varones. La dependencia de la edad de la prevalencia del síndrome se observa en la mayoría de las poblaciones del mundo.

Diabetes mellitus Este trastorno se incluye en el NCEP y las definiciones de armonización del síndrome metabólico, pero el dato de mayor utilidad en el síndrome metabólico, en específico la glucosa en ayuno, es el predilecto para la diabetes. Se calcula que la gran mayoría (casi 75% de los pacientes con diabetes tipo 2 o tolerancia de la glucosa alterada tiene sín-

CUADRO 401-1 Criterios del NCEP:ATPIII[a] y de la definición de armonización para el síndrome metabólico

<table>
<tr><th>NCEP:ATPIII 2001</th><th colspan="3">DEFINICIÓN DE ARMONIZACIÓN[b]</th></tr>
<tr><td rowspan="7">Tres o más de los siguientes:
• Obesidad central: perímetro abdominal >102 cm (M) o >88 cm (F).
• Hipertrigliceridemia: triglicéridos 150 mg/100 mL o uso de fármaco específico.
• Colesterol HDL[c] bajo: <40 mg/100 mL en varones y <50 mg/10 mL en mujeres, o uso de fármaco específico.
• Hipertensión: presión sanguínea sistólica 130 mm Hg o diastólica 85 mm Hg, o uso de fármaco específico.
• Glucosa plasmática en ayuno 100 mg/100 mL, uso de fármaco específico o diabetes tipo 2 diagnosticada.</td><td colspan="3">Tres de los siguientes:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Perímetro abdominal (cm)</td></tr>
<tr><td>Varones</td><td>Mujeres</td><td>Grupo étnico</td></tr>
<tr><td>≥94</td><td>≥80</td><td>Europeo, África subsahariana, Oriente y Medio Oriente</td></tr>
<tr><td>≥90</td><td>≥80</td><td>Sur de Asia, chino y nativos de Sudamérica y Centroamérica</td></tr>
<tr><td>≥85</td><td>≥90</td><td>Japoneses</td></tr>
<tr><td colspan="3">• Nivel de triglicéridos en ayuno 150 mg/100 mL o uso de fármaco específico.
• Colesterol HDL bajo: <40 mg/100 mL en varones y <50 mg/10 mL en mujeres, o uso de fármaco específico.
• Presión sanguínea sistólica 130 mm Hg o diastólica 85 mm Hg, o uso de fármaco específico.
• Glucosa plasmática en ayuno 100 mg/100 mL (indicación alternativa: tratamiento farmacológico de cifras elevadas de glucemia).</td></tr>
</table>

[a] *National Cholesterol Education Program and Adult Treatment panel III.* [b] En este análisis se usaron los siguientes límites para el perímetro abdominal: varones blancos, 94 cm; varones de raza negra, 94 cm; varones de origen mexicano, 90 cm; mujeres blancas, 80 cm; mujeres de raza negra, 80 cm; mujeres de origen mexicano, 80 cm. Para los participantes cuya designación era "otra raza, incluidos multirraciales", se usaron los umbrales alguna vez basados en los límites europeos (94 cm para varones, 80 cm para mujeres) y en los límites del sur de Asia (90 cm para varones y 80 cm para mujeres). Para los participantes que se consideraron "otros hispanos" se usaron los límites de la International Diabetes Federation para grupos étnicos sudamericanos y centroamericanos. [c] HDL, lipoproteína de alta densidad.

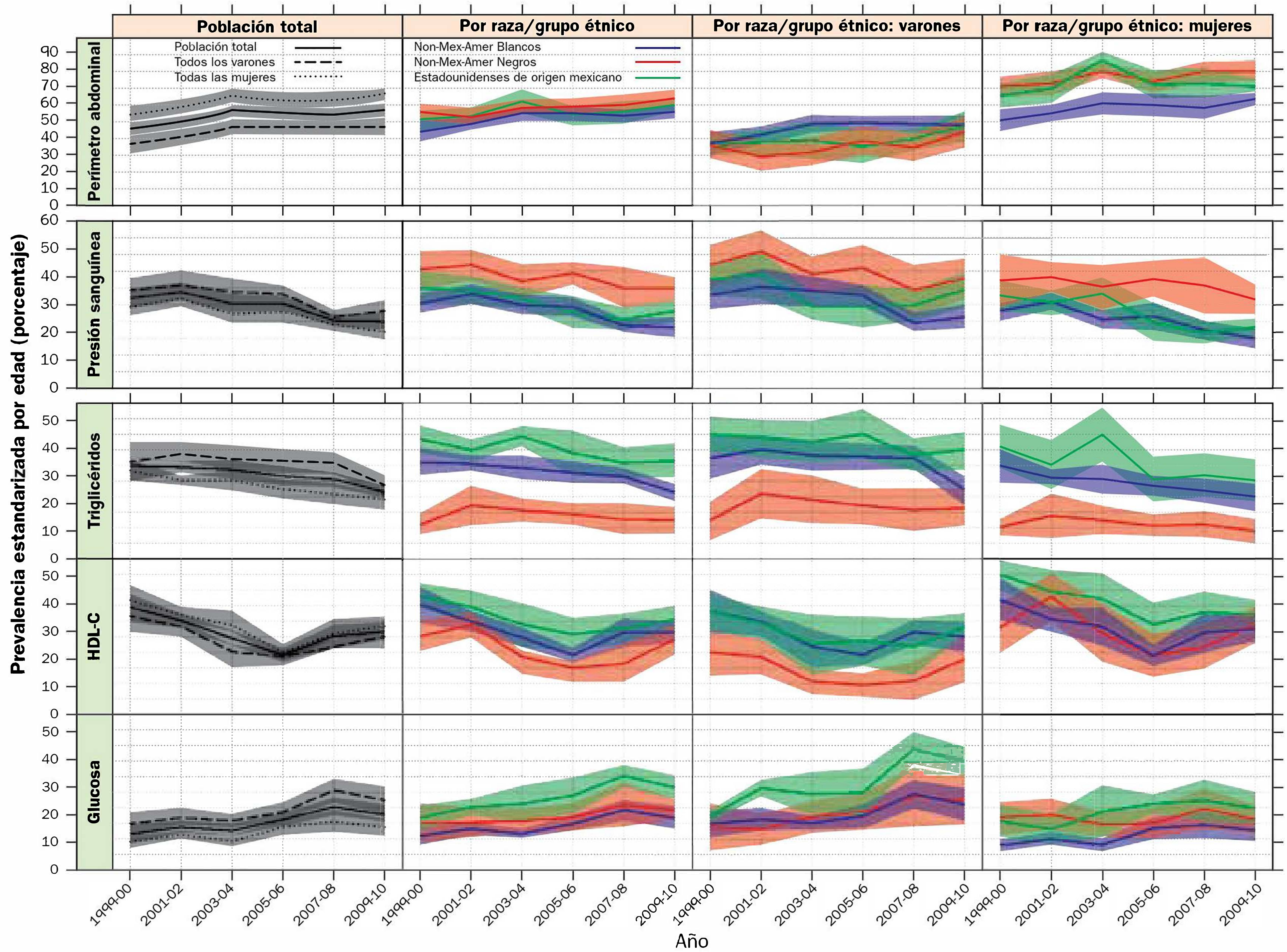


FIGURA 401-1 Prevalencia y tendencias de los cinco componentes del síndrome metabólico en la población adulta de Estados Unidos, 1999-2010. La prevalencia y tendencias de los componentes del síndrome metabólico entre adultos estadounidenses de 20 años de edad o más para la población total por sexo (primera columna), por raza (segunda columna) y por raza y sexo (tercera y cuarta columnas). Las áreas sombreadas representan los intervalos de confianza a 95%. HLD-C, colesterol de lipoproteína de alta densidad; Non-Mex-Am, no estadounidense de origen mexicano; Per. abd., perímetro abdominal. *(Tomada a partir de H Beltrán-Sánchez et al.: Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. J Am Coll Cardiol 62:697, 2013.)*

drome metabólico. La presencia del síndrome en estas poblaciones se relaciona con mayor prevalencia de CVD que en pacientes con diabetes tipo 2 o tolerancia anormal a la glucosa, pero que no tienen este síndrome.

Enfermedad cardiovascular Las personas con el síndrome metabólico tienen una probabilidad dos veces más alta de morir por una enfermedad cardiovascular que las que no lo tienen, y su riesgo de infarto miocárdico agudo o accidente vascular cerebral es tres veces más alto. La prevalencia aproximada del síndrome metabólico entre los pacientes con cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*) es 60%, con una prevalencia de casi 35% entre los pacientes con enfermedad arterial coronaria prematura (antes de los 45 años de edad) y una prevalencia muy alta entre las mujeres. Con la rehabilitación cardiaca apropiada y cambios en el estilo de vida (p. ej., nutrición, actividad física, reducción de peso y en algunos casos, tratamiento farmacológico), es posible reducir la prevalencia del síndrome.

Lipodistrofia Los trastornos lipodistróficos en general se relacionan con el síndrome metabólico. Es bastante común que tales pacientes la presenten junto con el síndrome metabólico. Tanto la lipodistrofia genética (p. ej., lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip, lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan) como la lipodistrofia adquirida (p. ej., lipodistrofia relacionada con VIH en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral) pueden ocasionar resistencia grave a la insulina y muchos de los componentes del síndrome metabólico.

ETIOLOGÍA

Resistencia a la insulina La hipótesis más aceptada y unificadora para describir la fisiopatología del síndrome metabólico es la resistencia a la insulina, que se produce por un defecto no comprendido del todo en la acción de la insulina (cap. 396). El inicio de la resistencia a la insulina va anunciado por la hiperinsulinemia posprandial, seguida por hiperinsulinemia en ayuno y al final por hiperglucemia.

Un sustancial factor contribuyente temprano al desarrollo de la resistencia a la insulina es una superabundancia de ácidos grasos circulantes (fig. 401-2). Los ácidos grasos unidos con la albúmina plasmática provienen sobre todo de las reservas de triglicéridos del tejido adiposo liberadas por enzimas lipolíticas intracelulares. Los ácidos grasos también provienen de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en los tejidos por efecto de la lipoproteína lipasa. La insulina media la antilipólisis y estimula la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo. Resulta notable que la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo sea la vía más sensible a la acción de la insulina. Por tanto, cuando se desarrolla la resistencia a la insulina, el aumento de la lipólisis genera más ácidos grasos, lo que reduce aún más el efecto antilipolítico de la insulina. El exceso de ácidos grasos aumenta la disponibilidad de sustrato y genera resistencia a la insulina al modificar la vía distal. Los ácidos grasos afectan la captación de la glucosa mediada por insulina y se acumulan como triglicéridos en los músculos esquelético y cardiaco, mientras que en el hígado aumenta la producción de glucosa y se acumulan triglicéridos.

La resistencia a la leptina también surgió como un posible mecanismo fisiopatológico para explicar el síndrome metabólico. Desde el punto de vista fisiológico, la leptina reduce el apetito, favorece el gasto energético e intensifica la sensibilidad a la insulina. Además, es probable que regule la función cardiaca y vascular a través de un mecanismo dependiente del óxido nítrico. Sin embargo, en presencia de obesidad se produce hiperleptinemia, con evidencia de resistencia a la leptina en el cerebro y otros tejidos, lo que ocasiona inflamación, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y una

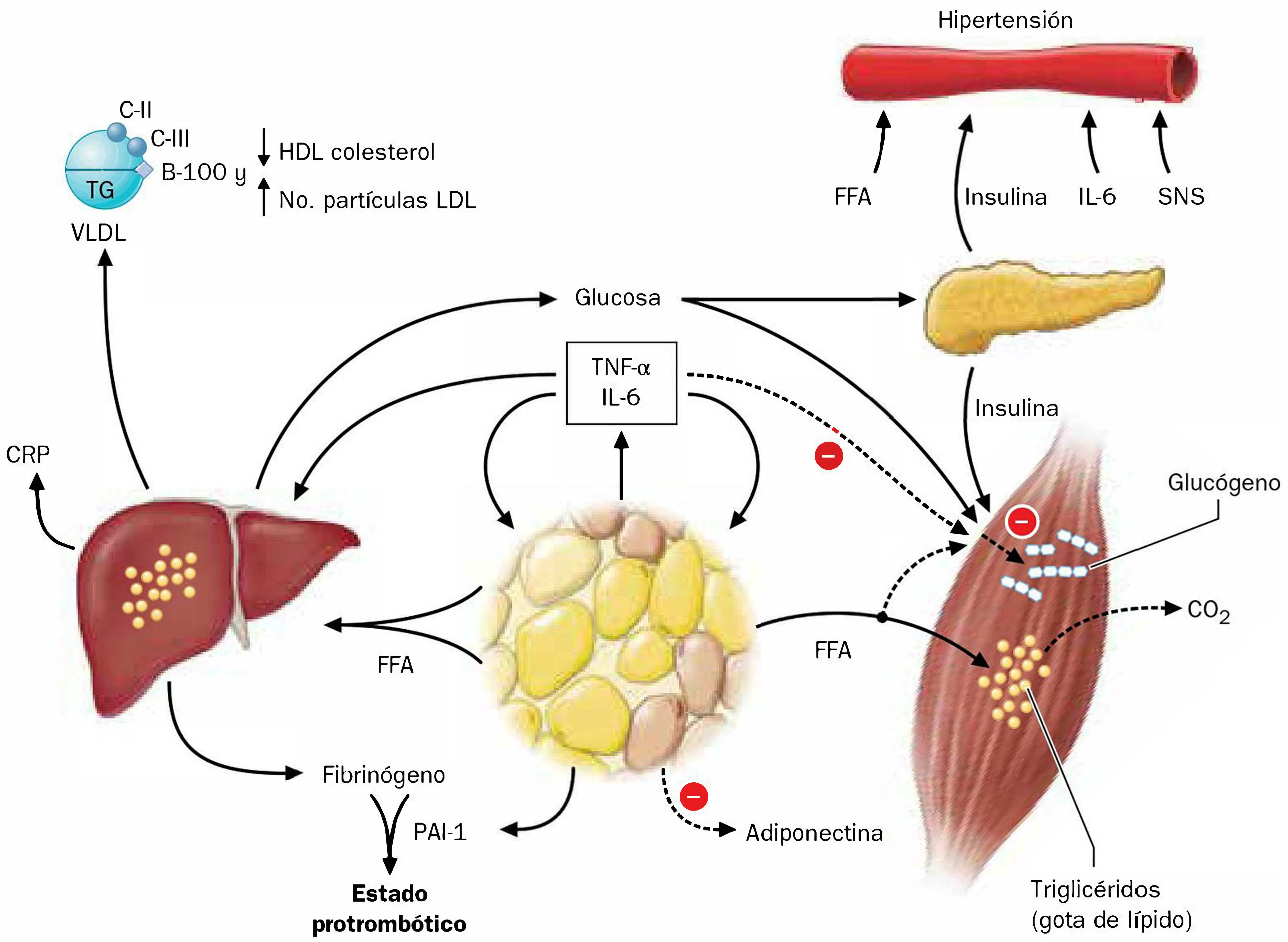


FIGURA 401-2 Fisiopatología del síndrome metabólico. Los ácidos grasos libres (FFA) se liberan en abundancia de la masa de tejido adiposo aumentada. En el hígado, los FFA incrementan la síntesis de glucosa y triglicéridos, así como la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las alteraciones relacionadas en los lípidos/lipoproteína incluyen descenso del colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) y aumento del número (no.) de partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL). Los FFA también reducen la sensibilidad a la insulina en el músculo porque inhiben la captación de glucosa mediada por la insulina. Los defectos relacionados incluyen una menor derivación de la glucosa a glucógeno y mayor acumulación de lípido en triglicéridos (TG). El aumento en la glucosa circulante, y en cierta medida de los FFA, aumenta la secreción pancreática de insulina, lo que causa hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia incrementa la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), lo que contribuye a la hipertensión, como quizá lo hagan también las cifras altas de FFA circulantes. El estado proinflamatorio se superpone y contribuye a la resistencia a la insulina secundaria al exceso de FFA. La secreción aumentada de interleucina 6 (IL-6) y de factor de necrosis tumoral α (TNF-α) producidos por los adipocitos y macrófagos derivados de los monocitos intensifica la resistencia a la insulina y la lipólisis de las reservas de triglicéridos en el tejido adiposo para producir FFA circulantes. La IL-6 y otras citocinas también incrementan la producción hepática de glucosa, la generación de VLDL en el hígado, hipertensión y resistencia a la insulina en el músculo. Las citocinas y los FFA también aumentan la producción hepática de fibrinógeno y la generación del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en los adipocitos, lo que produce un estado protrombótico. Las concentraciones más altas de citocinas circulantes estimulan la producción hepática de proteína C reactiva (CRP). La producción reducida de adiponectina, una citocina antiinflamatoria y sensibilizadora a insulina, también se relaciona con el síndrome metabólico. *(Modificada a partir de RH Eckel et al.: Lancet 365:1415, 2005.)*

multitud de trastornos cardiovasculares, como hipertensión, aterosclerosis, CHD e insuficiencia cardiaca.

La hipótesis de tensión oxidativa proporciona una teoría unificadora para el envejecimiento y la predisposición al síndrome metabólico. En estudios de personas resistentes a la insulina con obesidad o diabetes tipo 2, descendientes de pacientes con diabetes tipo 2 y ancianos se identificó un defecto en la fosforilación oxidativa mitocondrial que conduce a la acumulación de triglicéridos y moléculas lipídicas relacionadas en el músculo, hígado y otros tejidos, por ejemplo, linfocitos B.

En fecha reciente, el microbioma intestinal surgió como un contribuyente importante al desarrollo de obesidad y trastornos metabólicos relacionados, incluido el síndrome metabólico. Aunque todavía se desconocen los mecanismos, es importante la interacción entre la predisposición genética, dieta y la flora intestinal.

Perímetro abdominal aumentado Éste es un componente importante de los criterios diagnósticos más recientes y aplicados con frecuencia para el síndrome metabólico. Sin embargo, la medición del perímetro abdominal no permite distinguir de manera confiable los incrementos en el tejido adiposo subcutáneo (SC) de la grasa visceral, para distinguirlos se requiere tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Con el aumento del tejido adiposo visceral, los ácidos grasos derivados de los adipocitos se dirigen al hígado. En contraste, los incrementos de la grasa abdominal SC liberan los productos de la lipólisis a la circulación sistémica y evitan los efectos más directos en el metabolismo hepático. Los aumentos relativos en el tejido adiposo visceral frente al SC con el incremento del perímetro abdominal en personas de Asia e India podrían explicar la mayor prevalencia del síndrome en esas poblaciones que en los varones afroamericanos, en los que predomina la grasa SC. También es posible que la grasa visceral sea un marcador, y no una fuente, de los ácidos grasos libres posprandiales en la obesidad.

Dislipidemia (Cap. 400) En general, el flujo de ácidos grasos libres al hígado se relaciona con un aumento en la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low-density lipoproteins*) que contienen ApoB y son ricas en triglicéridos. El efecto de la insulina en este proceso es complejo, pero la *hipertrigliceridemia* es un excelente marcador de la condición resistente a la insulina. La hipertrigliceridemia no sólo es un elemento del síndrome metabólico, sino que los pacientes con este síndrome tienen cifras elevadas de ApoCIII en las VLDL y otras lipoproteínas. Este incremento en la ApoCIII inhibe la lipoproteína lipasa, lo que contribuye aún más a la hipertrigliceridemia y también se relaciona con aumento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

El otro trastorno relevante de las lipoproteínas en el síndrome metabólico es una *reducción en el colesterol HDL*. Este descenso es consecuencia de los cambios en la composición y metabolismo de la HDL. En presencia de hipertrigliceridemia, el descenso en el contenido de colesterol de HDL es consecuencia del menor contenido de éster de colesterilo en el centro de la lipoproteína, combinado con alteraciones en la transferencia de éster de colesterilo mediada por proteínas en los triglicéridos que hacen que esta partícula sea pequeña y densa. Este cambio en la composición de la lipoproteína también aumenta la eliminación de HDL de la circulación. Estos cambios en la HDL tienen una relación quizá indirecta con la resistencia a la insulina, ocurre junto con los cambios en el metabolismo de la lipoproteína rica en triglicéridos.

Además de la HDL, la composición de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) se modifica en el síndrome metabólico.

Con los triglicéridos séricos en ayuno >2.0 mM (~180 mg/100 mL) casi siempre predominan las LDL pequeñas y densas, que se consideran más aterogénicas, aunque su relación con la hipertrigliceridemia y la HDL baja dificultan la valoración de su contribución independiente a los eventos de CVD. Las personas con hipertrigliceridemia a menudo tienen aumentos en el contenido de colesterol en las subfracciones VLDL1 y VLDL2, así como en el número de partículas de LDL. Estos dos cambios en las lipoproteínas pueden contribuir al riesgo aterogénico en pacientes con el síndrome metabólico.

Intolerancia a la glucosa (Cap. 396) Los defectos en la acción de la insulina en el síndrome metabólico alteran la supresión de la producción de glucosa en el hígado y los riñones, y disminuye la captación y el metabolismo de la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina; o sea, músculo y tejido adiposo. La relación entre la glucosa en ayuno alterada o la tolerancia anormal a la glucosa y la resistencia a la insulina está bien respaldada por estudios en humanos, primates no humanos y roedores. Para compensar los defectos en la acción de la insulina, deben modificarse la secreción y eliminación de insulina para sostener la normoglucemia. Al final, este mecanismo compensatorio falla, casi siempre por defectos en la secreción de insulina, lo que permite la progresión de la glucosa en ayuno alterada o la tolerancia anormal a la glucosa hacia la diabetes mellitus.

Hipertensión La relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión está bien establecida. Un dato paradójico es que en condiciones fisiológicas normales, la insulina es un vasodilatador con efectos secundarios en la reabsorción de sodio en los riñones. Sin embargo, en presencia de resistencia a la insulina, el efecto vasodilatador de la insulina se pierde, pero el efecto renal en la reabsorción de sodio se conserva. La reabsorción de sodio aumenta en personas caucásicas con síndrome metabólico, pero no en las africanas o asiáticas. La insulina también aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, un efecto que puede conservarse en presencia de resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina se caracteriza por daño en la vía específica de señalización de la fosfatidilinositol-3-cinasa. En el endotelio, esta alteración puede causar un desbalance entre la producción de óxido nítrico y la secreción de endotelina 1, con un descenso consecuente en el flujo sanguíneo. Además, el incremento en la expresión del gen de angiotensinógeno en el tejido adiposo de sujetos obesos ocasiona incremento en la angiotensina II circulante y vasoconstricción. Aunque estos mecanismos son interesantes, la evaluación de la actividad de la insulina mediante la medición de la insulina en ayuno o mediante la valoración del modelo de homeostasis muestra que la resistencia a la insulina contribuye sólo en parte al aumento en la prevalencia de hipertensión en el síndrome metabólico.

Otro posible mecanismo subyacente a la hipertensión en el síndrome metabólico es la actividad vasoactiva del tejido adiposo perivascular. Las especies reactivas de oxígeno liberadas por la NADPH oxidasa afectan la función endotelial y causan vasoconstricción local. Es posible que otros efectos paracrinos estén mediados por la leptina u otras citocinas proinflamatorias liberadas del tejido adiposo, como el factor de necrosis tumoral α.

La hiperuricemia es otra consecuencia de la resistencia a la insulina y a menudo se observa en el síndrome metabólico. Existe cada vez más evidencia de que el ácido úrico se relaciona con la hipertensión, pero también de que el descenso del mismo normaliza la hipertensión en adolescentes hiperuricémicos hipertensos. Parece que el mecanismo se relaciona con un efecto adverso del ácido úrico en la ácido nítrico sintasa en la mácula densa del riñón y con la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Citocinas proinflamatorias Los incrementos en las citocinas proinflamatorias (incluidas interleucinas 1, 6 y 18; resistina; factor de necrosis tumoral α, y el marcador sistémico proteína C reactiva) reflejan una síntesis excesiva en la masa adiposa aumentada (fig. 401-2). Es probable que los macrófagos derivados del tejido adiposo sean la fuente principal de citocinas proinflamatorias locales y en la circulación sistémica. Sin embargo, aún no queda claro la magnitud de la resistencia a la insulina que causan las actividades paracrinas de estas citocinas y cuánto depende de los efectos endocrinos.

Adiponectina Ésta es una citocina antiinflamatoria producida sólo por los adipocitos. La adiponectina intensifica la sensibilidad a la insulina e inhibe muchos pasos del proceso inflamatorio. En el hígado, la adiponectina inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y el ritmo de producción de glucosa. En el músculo, la adiponectina incrementa el transporte de glucosa e intensifica la oxidación de ácidos grasos, en parte por la activación de la AMP cinasa. La concentración de adiponectina se reduce en el síndrome metabólico. Se desconocen las contribuciones relativas de la deficiencia de adiponectina y la superabundancia de las citocinas proinflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos El síndrome metabólico casi nunca causa síntomas. En la exploración física, es probable que el perímetro abdominal esté aumentado y la presión sanguínea elevada. La presencia de uno o ambos signos obliga al médico a buscar otras alteraciones bioquímicas que pudieran relacionarse con el síndrome metabólico. Es menos frecuente encontrar lipoatrofia o acantosis nigricans en la exploración. Como estos hallazgos físicos son característicos de la resistencia grave a la insulina, deben anticiparse otros componentes del síndrome metabólico.

Enfermedades relacionadas • ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR El riesgo relativo de CVD nueva en pacientes con síndrome metabólico sin diabetes es 1.5 a 3 veces mayor, en promedio. Sin embargo, en el estudio INTERHEART, el cual incluyó a 26 903 sujetos de 52 países, el riesgo de infarto miocárdico agudo en sujetos con síndrome metabólico (definición de la OMS o de la IDF) es comparable a la conferida por algunos factores, aunque no todos. La diabetes mellitus (razón de probabilidades: 2.72) y la hipertensión (razón de probabilidades: 2.60) son más fuertes que otros factores de riesgo. Aunque la insuficiencia cardiaca congestiva y el síndrome metabólico pueden ocurrir de manera simultánea,, típicamente es consecuencia de ASCVD relacionada con síndrome metabólico o con hipertensión. El síndrome metabólico también se asocia con incremento en el riesgo de apoplejía, enfermedad vascular periférica y enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, al igual que para el infarto miocárdico, es motivo de debate el riesgo más allá de una parte del componente del síndrome metabólico. El estudio *Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke* (REGARDS), que consistió en un estudio observacional de adultos caucásicos y de raza negra ≥75 años en todo Estados Unidos, incluyó a 9 741 participantes, de los cuales 41% padecía síndrome metabólico. Después del ajuste de las múltiples variables de confusión, el síndrome metabólico se asoció con incremento en la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y esta relación se asoció con un riesgo relativo de 1.34 para la mortalidad por todas las causas; menos de 50% de las muertes fueron ocasionadas por CVD. El riesgo atribuible a la población fue de 9.5% para el síndrome metabólico solo y de 14.7% para la combinación de síndrome metabólico y aumento de las concentraciones de hsCRP. La relación del síndrome metabólico y hsCRP con la mortalidad fue más elevada para los caucásicos que para los individuos de raza negra.

DIABETES TIPO 2 En general, el riesgo de diabetes tipo 2 entre los pacientes con síndrome metabólico aumenta tres a cinco veces. En el seguimiento de 8 años del *Framingham Offspring Study* a los participantes de edad madura, el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 atribuible a la población era del 62% en varones y 47% en mujeres sin embargo, el incremento de la glucosa plasmática en ayuno explicó el incremento en el riesgo.

Otros trastornos relacionados Además de las manifestaciones específicas del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina se acompaña de otras alteraciones metabólicas. Esas alteraciones incluyen aumentos en ApoB y ApoCIII, ácido úrico, factores protrombóticos (fibrinógeno, inhibidor 1 del activador del plasminógeno), viscosidad sérica, dimetil arginina asimétrica, homocisteína, recuento de leucocitos, citocinas proinflamatorias, proteína C reactiva, microalbuminuria, hepatopatía adiposa no alcohólica (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH), síndrome de ovarios poliquísticos y apnea obstructiva durante el sueño.

HEPATOPATÍA ADIPOSA NO ALCOHÓLICA La NAFLD se ha vuelto la hepatopatía más común, en parte como consecuencia de la resistencia a la insulina del síndrome metabólico. El mecanismo se relaciona con incremento en el flujo de ácidos grasos libres, reducción en la oxidación de ácidos grasos intrahepáticos con un incremento resultante en la biosíntesis de triglicéridos y la acumulación hepatocelular con inflamación variable y tensión oxidativa. La consecuencia más grave, la NASH, una consecuencia de NAFLD en algunos pacientes y precursora de cirrosis y hepatopatía en etapa terminal incluye una contribución proinflamatoria sustancial. La esteatohepatitis no alcohólica ahora existe en 3 a 12% de la población de Estados Unidos y de otros países occidentales. De los pacientes con síndrome metabólico, cerca del 25 al 60% tiene hepatopatía adiposa no alcohólica y hasta 35% tiene esteatohepatitis no alcohólica. Conforme aumenta la prevalencia del sobrepeso/obesidad y el síndrome metabólico, la

esteatohepatitis no alcohólica puede convertirse en una de las causas más frecuentes de la enfermedad hepática en etapa terminal y el carcinoma hepatocelular.

HIPERURICEMIA (Cap. 410) La hiperuricemia refleja los defectos en la acción de la insulina en la reabsorción tubular renal del ácido úrico y puede contribuir a la hipertensión por su efecto en el endotelio. El aumento en la dimetilarginina asimétrica, un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa, también se relaciona con disfunción endotelial. Además, la microalbuminuria puede ser resultado de la fisiopatología endotelial en el estado resistente a la insulina.

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (Cap. 385) Este síndrome tiene una relación marcada con la resistencia a la insulina (50-80%) y el síndrome metabólico, con una prevalencia del síndrome de 40-50%. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen una probabilidad dos a cuatro veces mayor de tener síndrome metabólico que aquellas sin el trastorno.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (OSA) (Cap. 27) Este trastorno se relaciona a menudo con obesidad, hipertensión, aumento de citocinas circulantes, alteración de la tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Con estas relaciones, no es sorprendente que las personas con OSA a menudo tengan síndrome metabólico. Además, cuando se comparan los biomarcadores de resistencia a la insulina entre pacientes con apnea obstructiva durante el sueño y los controles con peso equiparado, la resistencia a la insulina es más grave en los que tienen apnea. La terapia con presión positiva continua en la vía respiratoria mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con apnea obstructiva durante el sueño.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome metabólico depende del cumplimiento de los criterios listados en el cuadro 401-1, valorados con las herramientas clínicas y de laboratorio. El interrogatorio médico debe incluir la búsqueda de síntomas de apnea obstructiva durante el sueño en todos los pacientes, y síndrome de ovarios poliquísticos en mujeres premenopáusicas. Los antecedentes familiares ayudan a determinar el riesgo de CVD y diabetes mellitus. La presión sanguínea y el perímetro abdominal aportan información necesaria para el diagnóstico.

Pruebas de laboratorio Es necesario medir los lípidos y la glucosa en ayuno para establecer si existe síndrome metabólico. La medición de otros biomarcadores relacionados con la resistencia a la insulina puede individualizarse. Tales pruebas podrían incluir los de ApoB, proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, ácido úrico, microalbuminuria y función hepática. Debe realizarse una prueba de sueño si existen síntomas de apnea obstructiva durante el sueño. En caso de sospecha de síndrome de ovarios poliquísticos, con base en las manifestaciones clínicas y la anovulación, hay que medir la testosterona, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante.

TRATAMIENTO

Síndrome metabólico

ESTILO DE VIDA (CAP. 395)

La obesidad, en especial la abdominal, es la fuerza impulsora del síndrome metabólico. Así, la principal estrategia para tratar el trastorno es la pérdida de peso, si éste es de 5% y más aún del 10%, hay mejoría en la sensibilidad a la insulina, acompañada de modificaciones favorables en muchos componentes del síndrome metabólico. En general, las recomendaciones para pérdida de peso incluyen la combinación de restricción calórica, aumento de la actividad física y modificación conductual. La restricción calórica es el componente más importante, mientras que los incrementos en la actividad física son importantes para mantener la pérdida de peso. Aunque no toda, parte de la evidencia sugiere que la adición de ejercicio a la restricción calórica pude inducir una mayor pérdida de peso del depósito visceral. La tendencia a recuperar el peso después de una pérdida exitosa resalta la necesidad de cambios conductuales de largo plazo.

Dieta Antes de prescribir una dieta para pérdida de peso, es importante hacer énfasis en que al paciente le llevó mucho tiempo desarrollar una masa adiposa grande; por tanto, es necesario que la corrección no sea rápida. Ya que casi 3 500 kcal equivalen a una libra (454 g) de grasa, una restricción diaria alrededor de 500 kcal equivale a la pérdida de una libra por semana. Las dietas limitadas en carbohidratos casi siempre producen una pérdida ponderal inicial rápida. Sin embargo, después de 1 año, la magnitud de la pérdida se reduce muy poco o no genera diferencias con respecto a la restricción calórica sola. Por tanto, es más importante el cumplimiento de la dieta que el tipo de dieta que se elija. Además, existe preocupación sobre las dietas bajas en carbohidratos enriquecidas en grasa saturada, sobre todo para pacientes con riesgo de CVD. Por tanto, un patrón dietético saludable; o sea, debe alentarse una dieta enriquecida en frutas, verduras, cereales integrales, aves magras y pescado, para maximizar el beneficio general a la salud.

Actividad física Antes de recomendar actividad física a los pacientes con síndrome metabólico, es importante asegurar que dicho incremento en la actividad no conlleve un riesgo. Algunos pacientes de alto riesgo deben someterse a una evaluación cardiovascular formal antes de iniciar un programa de ejercicio. Para un participante inactivo, deben alentarse los aumentos graduales en la actividad física para mejorar la observancia y evitar una lesión. Aunque los aumentos en la actividad física pueden inducir una pérdida ponderal modesta, se requieren 60 a 90 min de actividad diaria para alcanzar este objetivo. Incluso si un adulto con sobrepeso u obeso es incapaz de realizar este nivel de actividad, se obtiene un beneficio significativo para la salud con al menos 30 min de actividad diaria de intensidad moderada al día. Puede encontrarse el valor calórico de 30 min de diversas actividades en www.heart.org/HEARTORG/GttingHealthy/WeightManagement/LosingWeight/Losing-Wright_UCM_307904_Article.jsp. Hay que señalar que diversas actividades rutinarias, como la jardinería, caminar y la limpieza de la casa, requieren un gasto calórico moderado. Por tanto, la actividad física no debe definirse sólo en términos del ejercicio formal, como el trote, natación o tenis.

Modificación del comportamiento Por lo general, la terapia conductual incluye recomendaciones para la restricción dietética y más actividad física, lo que conduce a la pérdida ponderal que beneficia la salud metabólica. La dificultad subsiguiente es la duración del programa, ya que a menudo se recupera el peso después de una pérdida exitosa. Los resultados de largo plazo pueden mejorarse con diversos métodos, como Internet, redes sociales y seguimiento telefónico para mantener el contacto entre los profesionales y los pacientes.

Obesidad (Cap. 395) En algunos pacientes con síndrome metabólico, las opciones terapéuticas deben ampliarse más allá de la intervención en el estilo de vida. Existen dos clases de fármacos para pérdida de peso: los supresores del apetito y los inhibidores de la absorción. Los supresores del apetito aprobados por la U.S. Food and Drug Administration incluyen fentermina, sólo para uso a corto plazo (3 meses) así como las adiciones más recientes fentermina/topiramato, lorcaserina, naltrexona/bupropión y dosis elevadas de liraglutida (3.0 mg) (más que la administración de 1.8 mg como máximo para el tratamiento de la diabetes tipo 2), los cuales fueron aprobados sin restricciones de duración del tratamiento. En estudios clínicos, la combinación fentermina/topiramato produjo una pérdida ponderal de casi 8% en el 50% de los pacientes. Los efectos colaterales incluyen palpitaciones, cefalea, parestesias, estreñimiento e insomnio. La lorcaserina produce una menor pérdida de peso, casi siempre ~5% más que el placebo, pero puede causar cefalea y rinofaringitis. La naltrexona/bupropión de liberación extendida reducen el peso corporal ≥10% en casi 20% de los pacientes; sin embargo, esta combinación farmacológica está contraindicada en pacientes con trastornos compulsivos o con cualquier enfermedad que predisponga a las convulsiones. La naltrexona/bupropión también incrementa la frecuencia cardiaca y la presión arterial y no debe administrarse a pacientes con hipertensión descontrolada. Dosis elevadas de liraglutida ocasionan casi 6% de pérdida de peso con respecto al placebo en casi 33% de los pacientes con una pérdida >10% de peso corporal. Efectos secundarios comunes, limitados al tubo digestivo alto, incluyen náusea y con menos frecuencia vómito.

El orlistat inhibe la absorción de casi 30% de grasa y tiene efectividad moderada en comparación con el placebo (una pérdida de peso de casi 5% mayor). El orlistat reduce la incidencia de diabetes tipo 2, un efecto que resultó muy evidente entre pacientes con tolerancia alterada a la glucosa en la valoración basal. Este fármaco a menudo es difícil de tomar debido a las fugas oleosas por el recto. En términos generales, para todos los fármacos utilizados para pérdida de peso, una reducción del peso corporal mayor ocasiona mejoría en el síndrome metabólico, lo que incluye la conversión de prediabetes a diabetes tipo 2.

La cirugía metabólica o bariátrica es una alternativa para pacientes con síndrome metabólico y un índice de masa corporal >40 kg/m^2 o >35 kg/m^2 con morbilidad concomitante. Una aplicación en evolución para la cirugía metabólica incluye a los pacientes con índice de masa corporal de sólo 30 kg/m^2 y diabetes tipo 2. La derivación gástrica o la gastrectomía vertical en manga producen una reducción ponderal drástica y mejoría de las manifestaciones del síndrome metabólico. También se ha observado una mejora en la supervivencia con la derivación gástrica.

COLESTEROL LDL **(CAP. 400)**

La justificación para que el NCEP:ATPIII desarrollara criterios para el síndrome metabólico fue ir más allá del colesterol LDL para la identificación y reducción del riesgo de ASCVD. La suposición de trabajo del panel era que los objetivos para el colesterol LDL ya se habían alcanzado y cada vez más evidencia apoya una reducción lineal en los episodios de ASCVD como resultado del descenso progresivo en el colesterol LDL no tienen recomendaciones específicas para pacientes con síndrome metabólico; sin embargo deben prescribirse estatinas para todo paciente con diabetes con edades de 40 a 79 años DL con las estatinas. Las *2013 ACC/AHA Cholesterol Guidelines* carecen de recomendaciones específicas para pacientes con síndrome metabólico; sin embargo, debe prescribirse una estatina en todo paciente con diabetes con edades entre 40 y 79 años, con cifras de colesterol LDL entre 60 y 189 mg/100 mL. Para los pacientes con diabetes y con ASCVD conocida, la evidencia actual apoya el tratamiento con dosis de estatinas de alta intensidad (p. ej., atorvastatina, 40 a 80 mg o rosuvastatina, 20 a 40 mg/día). Para aquellos pacientes con síndrome metabólico, pero sin diabetes, debe utilizarse el estimador de riesgo de ASCVD a 10 años y un riesgo ≥7.5% debe iniciar un análisis entre el médico y el paciente con respecto al inicio del tratamiento con estatinas para la prevención primaria de ASCVD.

Es preciso aplicar de manera intensiva dietas restringidas en grasa saturada (<6% de las calorías) y grasas *trans* (la menor cantidad posible). Aunque hay menos evidencia, también debe limitarse el colesterol dietético. Si el colesterol LDL se mantiene alto, es necesaria la intervención farmacológica. El tratamiento con estatinas, que reducen el colesterol LDL entre 15-60%, está basado en evidencia y es la intervención farmacológica de primera línea. Resulta notable que por cada duplicación de la dosis de estatina, el colesterol LDL se reduce sólo en cerca de 6% más. La hepatotoxicidad (aumento a más del triple en las aminotransferasas hepáticas) es rara y se observa miopatía en casi 10-20% de los pacientes. El inhibidor de absorción de colesterol ezetimibe es bien tolerado y debe ser la intervención farmacológica de segunda línea. Por lo general, el ezetimibe reduce el colesterol LDL en 15-20%. Los inhibidores de la proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) son reductores potentes del colesterol LDL (casi 45 a 60%) pero no son necesarios para la mayor parte de los pacientes con síndrome metabólico. Si estos pacientes tienen hipercolesterolemia familiar o el tratamiento con estatinas ± ezetimibe es insuficiente para reducir las concentraciones de colesterol LDL, debe considerarse la administración de un inhibidor de PCSK9. Los captadores de ácidos biliares colestiramina, colestipol y colesevalam pueden ser más efectivos que el ezetimibe, pero como pueden incrementar la concentración de triglicéridos, deben usarse con cautela en pacientes con síndrome metabólico. En general, los captadores de ácidos biliares no deben administrarse cuando la concentración de triglicéridos en ayuno es >300 mg/100 mL. Los efectos colaterales incluyen síntomas gastrointestinales (palatabilidad, distensión, eructos, estreñimiento e irritación). El ácido nicotínico tiene una modesta capacidad para reducir el colesterol LDL (<20%). Es mejor usar los fibratos para disminuir el colesterol LDL cuando hay elevación de éste y de triglicéridos. En estas circunstancias, el fenofibrato puede ser más efectivo que el gemfibrozilo.

TRIGLICÉRIDOS **(CAP. 400)**

El estudio clínico NCEP:ATPIII se centró en el colesterol no HDL más que en los triglicéridos, mientras que en el año 2013, las *ACA/AHA Cholesterol Guidelines* establecieron que los pacientes con triglicéridos en ayuno >500 mg/100 mL deben recibir tratamiento para prevenir hipertrigliceridemia más grave y pancreatitis. Aunque la cifra de triglicéridos en ayuno >150 mg/100 mL es un componente del síndrome metabólico, los análisis posteriores de múltiples estudios clínicos con fibrato sugirieron una reducción en los resultados primarios de ASCVD en pacientes (con o sin tratamiento simultáneo con estatinas) con triglicéridos en ayuno >200 mg/100 mL, a menudo acompañado de reducción de las concentraciones de colesterol HDL.

Un fibrato (gemfibrozilo o fenofibrato) es el fármaco de elección para reducir los triglicéridos en ayuno, que casi siempre descienden 30-45%. La administración concomitante de fármacos metabolizados por el sistema citocromo P450 3A4 (incluidas algunas estatinas) eleva el riesgo de miopatía. En estos casos, el fenofibrato es preferible al gemfibrozilo. En el *Veterans Affairs HDL Intervention Trial*, se administró gemfibrozilo a varones con CHD diagnosticada y cifras de colesterol HDL <40 mg/100 mL. Se observó un beneficio en los episodios de enfermedad coronaria y en la tasa de mortalidad entre los varones con hiperinsulinemia o diabetes, en muchos de los cuales se identificó síndrome metabólico de manera retrospectiva. Hay que señalar que la magnitud del descenso de los triglicéridos en este estudio no predijo un beneficio. Aunque la concentración de colesterol LDL no cambió, la reducción en el número de partículas LDL se relacionó con un beneficio.

Otros fármacos que reducen la concentración de triglicéridos incluyen estatinas, ácido nicotínico y dosis altas de ácidos grasos omega-3. Para este fin se requiere una dosis intermedia o alta de las estatinas "más potentes" (atorvastatina, rosuvastatina). El efecto del ácido nicotínico en los triglicéridos en ayuno es dependiente de la dosis y es de 20-35%, un efecto menos pronunciado que el de los fibratos en pacientes con síndrome metabólico y diabetes, el ácido nicotínico puede incrementar las concentraciones de glucosa en ayunas y los estudios clínicos de ácido nicotínico más estatinas han fracasado para reducir los eventos de ASCVD. Las preparaciones con ácido graso omega-3 que incluyen dosis altas de ácido docosahexaenoico más ácido eicosapentaenoico (~1.5-4.5 g/día) o ácido eicosapentaenoico solo, reducen la concentración de triglicéridos en ayuno en cerca de 25-40%. No tienen interacciones farmacológicas con los fibratos o las estatinas, y el principal efecto colateral de su empleo es el eructo de un gusto a pescado. Este sabor puede bloquearse de manera parcial con la ingestión del nutracéutico después de congelarlo. No se han publicado estudios clínicos con ácido nicotínico y dosis altas de ácidos grasos omega-3 en pacientes con síndrome metabólico.

COLESTEROL HDL **(CAP. 400)**

Muy pocos compuestos modificadores de lípidos aumentan la concentración de colesterol HDL. Las estatinas, fibratos y captadores de ácidos biliares tienen efectos modestos (5-10%), mientras que el ezetimibe y los ácidos grasos omega-3 no tienen ninguno. El ácido nicotínico es el único fármaco disponible por ahora con capacidad predecible para elevar el colesterol HDL. La respuesta se relaciona con la dosis y el ácido nicotínico puede elevar el colesterol HDL en cerca de 30% respecto al valor inicial. Después de varios estudios con ácido nicotínico frente a placebo en pacientes tratados con estatinas, todavía no hay evidencia de que el aumento de HDL con ácido nicotínico tenga un efecto beneficioso en los episodios de CVD en pacientes con o sin síndrome metabólico.

PRESIÓN SANGUÍNEA **(CAP. 271)**

La relación directa entre la presión sanguínea y la tasa de mortalidad por cualquier causa está bien establecida en estudios que comparan pacientes hipertensos (>140/90 mm Hg), pacientes con prehipertensión (>120/80 mm Hg pero <140/90 mm Hg) y sujetos con presión sanguínea normal (<120/80 mm Hg). En pacientes con síndrome metabólico sin diabetes, la mejor elección de antihipertensivo inicial es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o un antagonista del receptor para angiotensina II, ya que estas dos clases de fármacos parecen ser efectivas y bien toleradas. En todos los pacientes hipertensos debe sugerirse un patrón dietético restringido en sodio, enriquecido en frutas y verduras, cereales integrales y productos lácteos bajos en grasa. La vigilancia doméstica de la presión sanguínea ayuda a mantener el control de la misma.

GLUCOSA EN AYUNO ALTERADA **(CAP. 396)**

En pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2, el control intensivo de la glucemia puede modificar de manera favorable la concentración de triglicérido en ayuno y del colesterol HDL. En pacientes con glucemia en ayuno alterada sin diabetes, una modificación del estilo de vida que incluya reducción de peso, restricción de la grasa dietética y aumento de la actividad física reduce la incidencia de diabetes tipo 2. La metformina también disminuye la incidencia de diabetes, aunque el efecto es menos pronunciado que el cambio de estilo de vida.

RESISTENCIA A LA INSULINA (CAP. 397)

Varias clases de fármacos (biguanidas, tiazolidinedionas [TZD]) aumentan la sensibilidad a la insulina. Como la resistencia a la insulina es el principal mecanismo fisiopatológico del síndrome metabólico, los fármacos de esta clase reducen su prevalencia. Tanto la metformina como las TZD intensifican la acción de la insulina en el hígado y suprimen la producción endógena de glucosa. Las TZD, pero no la metformina, mejoran también la captación de glucosa mediada por glucosa en el músculo del tejido adiposo. En un metaanálisis de nueve estudios clínicos que incluyó a 12 026 participantes, la pioglitazona, una tiazolidinediona, se comparó con placebo y se encontró una asociación con reducción en los eventos de ASCVD en pacientes con resistencia a la insulina (síndrome metabólico), prediabetes y diabetes tipo 2. Sin embargo, efectos secundarios incluyeron aumento de peso, fracturas óseas e insuficiencia cardiaca congestiva con o sin edema. Los beneficios de ambos fármacos se han observado en pacientes con enfermedad hepática adiposa no alcohólica y síndrome de ovarios poliquísticos, y está demostrado que los fármacos reducen los marcadores de inflamación.

LECTURAS ADICIONALES

Alberti KG *et al.*: Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 120:1640, 2009.

Beltran-Sanchez H *et al.*: Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. J Am Coll Cardiol 62:693, 2013.

Brown AE, Walker M: Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. Curr Cardiol Rep 18:75, 2016.

Eckel RH *et al.*: The metabolic syndrome. Lancet 365:1415, 2005.

Ferland A, Eckel RH: Does sustained weight loss reverse the metabolic syndrome? Curr Hypertens Rep. 13:456, 2011.

Genser L *et al.*: Obesity, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: Pathophysiologic relationships and guidelines for surgical intervention. Surg Clin North Am 96:681, 2016.

Grundy SM *et al.*: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 112:2735, 2005.

Lim S, Eckel RH: Pharmacological treatment and therapeutic perspective of metabolic syndrome. Rev Endocr Metab Disord 15:329, 2014.

O'Neill S, O'Driscoll L: Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obes Rev 16:1, 2015.

Tune JD *et al.*: Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Transl Res 183:57, 2017.

Sección 4 Trastornos del metabolismo óseo y mineral

402 Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad

F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Henry M. Kronenberg

ESTRUCTURA Y METABOLISMO ÓSEOS

El hueso es un tejido dinámico que se remodela toda la vida de forma constante. La disposición del hueso compacto y del hueso poroso aporta fuerza y densidad suficientes para la movilidad y la protección del organismo. El hueso compacto o cortical forma la cubierta más o menos cilíndrica; el hueso esponjoso o trabecular forma la malla aplanada que soporta por dentro la cubierta cortical. Además, el hueso constituye un depósito de calcio, magnesio, fósforo, sodio y otros iones necesarios para las funciones homeostáticas. El hueso también es hospedador y regulador de la hematopoyesis al proporcionar nichos para la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas. El esqueleto está muy vascularizado y recibe casi 10% del gasto cardiaco. La remodelación ósea se logra gracias a dos tipos de células características: los osteoblastos que producen la matriz ósea y los osteoclastos que la resorben. Las actividades de estas células están coordinadas por los osteocitos, células reguladoras de vida larga incrustadas en la matriz ósea.

Los componentes extracelulares del tejido óseo constan de una fase mineral sólida íntimamente ligada a una matriz orgánica, de la que 90 a 95% es colágena de tipo I **(cap. 406)**. La porción no colagenosa de la matriz orgánica es heterogénea y contiene proteínas séricas, como la albúmina, al igual que muchas proteínas de producción local, cuyas funciones no se conocen del todo.

Entre éstas hay proteínas de adhesión y señalización celular, como la trombospondina, la osteopontina y la fibronectina; proteínas fijadoras de calcio, como la proteína gla de la matriz y la osteocalcina y proteoglucanos, como biglucano y decorina. Algunas de estas proteínas organizan las fibrillas de colágena; otras inician el proceso de mineralización y de fijación de la fase mineral a la matriz.

La fase mineral está constituida por calcio y fosfato y la mejor manera de clasificarla es como una hidroxiapatita mal cristalizada. La fase mineral del hueso se deposita al principio en relación estrecha con las fibrillas de colágena y se encuentra en sitios específicos de los "agujeros" situados entre las fibrillas de colágena. Esta disposición estructural de mineral y matriz da lugar a un material bifásico bien adaptado para resistir las fuerzas mecánicas. La organización de la colágena influye en la cantidad y el tipo de fase mineral que se forma en el hueso. Aunque las estructuras primarias de la colágena de tipo I de la piel y el tejido óseo son similares, hay diferencias en cuanto a modificaciones postraduccionales y distribución de los enlaces cruzados intermoleculares. Los agujeros de la estructura compacta de colágena son mayores en la colágena mineralizada ósea y la dentina que en las colágenas no mineralizadas, como la del tendón. Las sustituciones de aminoácidos individuales en la porción helicoidal de la cadena α1 (*COL1A1*) o α2 (*COL1A2*) de la colágena de tipo I disuelven la organización del hueso en la osteogénesis imperfecta. La gran fragilidad esquelética que conllevan estos trastornos resalta la importancia que tiene la matriz fibrilar en la estructura ósea **(cap. 406)**.

Los *osteoblastos* sintetizan y secretan la matriz orgánica y regulan su mineralización. Derivan de células de origen mesenquimatoso **(fig. 402-1A)**. Los osteoblastos activos se encuentran en la superficie del hueso de nueva formación. A medida que el osteoblasto secreta matriz, que luego se mineraliza, la célula se convierte en un osteocito, todavía conectado con su irrigación sanguínea por medio de un conjunto de canalículos. Los osteocitos representan la mayor parte de las células en el hueso. Se cree que éstos son los mecanosensores en el hueso los que comunican señales a los osteoblastos de la superficie y sus predecesores a través de la red canalicular, de manera que sirven como reguladores principales de la formación y resorción óseas. Los osteocitos también secretan de forma notable factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23) que es uno de los principales reguladores del metabolismo del fosfato (véase más adelante). La mineralización de la matriz, tanto en el hueso trabecular como en las osteonas de hueso cortical compacto (*sistemas haversianos*), comienza poco después de su secreción (mineralización primaria), pero no terminará hasta luego de varias semanas o incluso más tiempo (mineralización secundaria). Aunque esta mineralización aprovecha las altas concentraciones séricas de calcio y fosfato, próximas a la saturación, la mineralización es un proceso regulado con todo cuidado que depende de la actividad de la fosfatasa alcalina derivada de los osteoblastos, que quizá funciona hidrolizando inhibidores de la mineralización.

Los estudios genéticos en seres humanos y en ratones han identificado varios genes decisivos que controlan el desarrollo del osteoblasto. *Runx2* es un factor de la transcripción que se expresa de manera específica en los condrocitos (células cartilaginosas) y los progenitores osteoblásticos, así como en los condrocitos hipertróficos y los osteoblastos maduros. El *Runx2* regula la expresión de varias proteínas importantes del osteoblasto, como el ostérix (otro factor de transcripción necesario para la maduración del osteoblasto), la osteopontina, sialoproteína ósea, colágena de tipo 1, osteocalcina y el ligando del receptor activador de NFκB (RANK, *receptor-activator of NFκB*). La expresión de *Runx2* está regulada por las proteínas morfógenas óseas (BMP, *bone morphogenic proteins*). Los ratones con déficit de *Runx2* están carentes de osteoblastos, en tanto que los que presentan deleción de un solo alelo (*Runx2* +/−) muestran retraso en la formación de las clavículas y algunos huesos del cráneo. Las anomalías ulteriores son

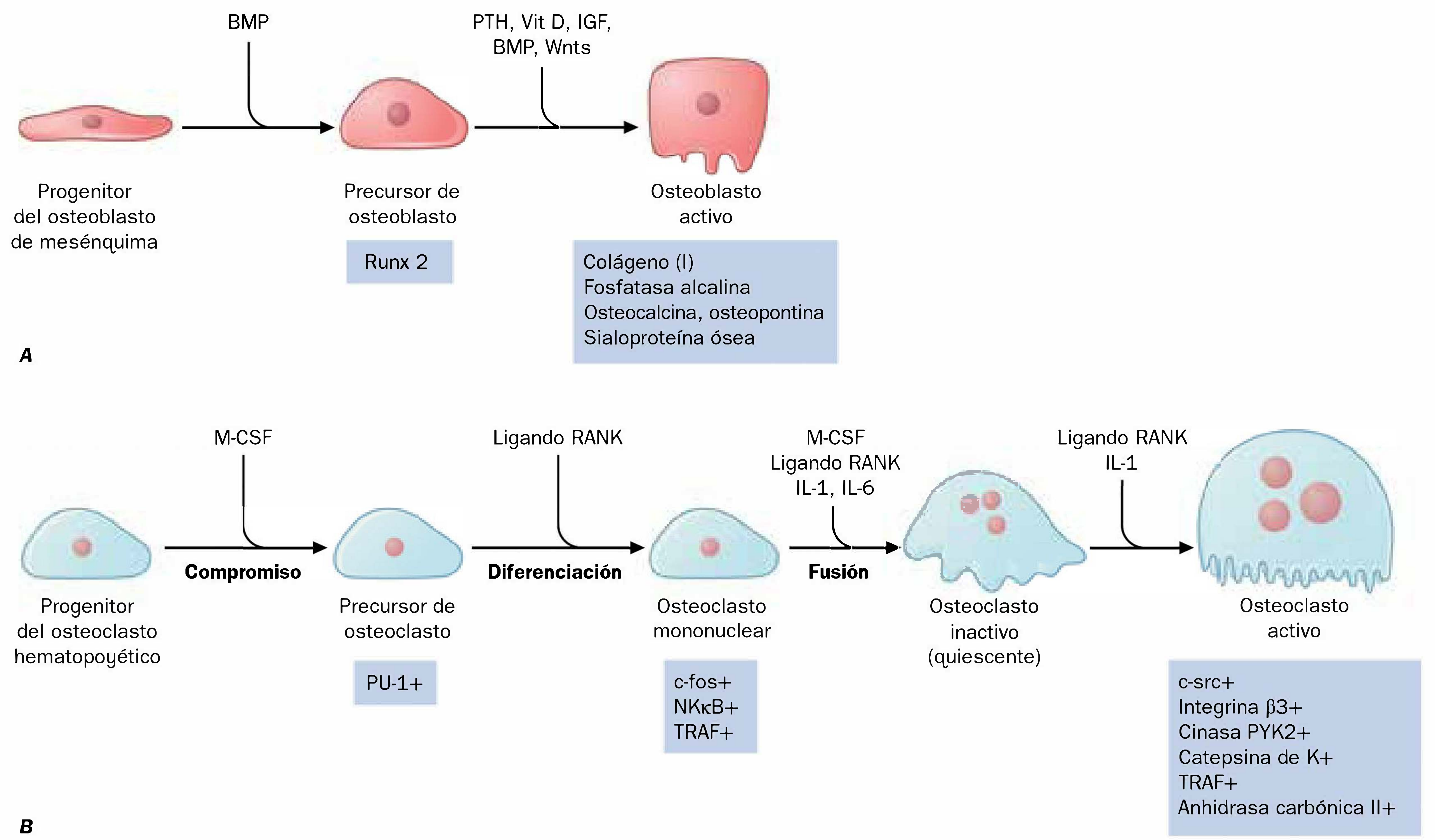


FIGURA 402-1 Vías que regulan la embriología de los (A) osteoblastos y (B) osteoclastos. Encima de las flechas se muestran las hormonas, citocinas y factores de crecimiento que regulan la proliferación y diferenciación celulares. Debajo de las flechas aparecen los factores de transcripción y otros marcadores específicos para diversas fases o estadios del desarrollo. BMP, proteínas morfógenas óseas; IGF, factores de crecimiento similares a la insulina; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; NFκB, factor nuclear κB; PTH, parathormona; PU-1, factor de transcripción de la familia ets específico para monocitos y linfocitos B; ligando RANK, activador de receptores del ligando NFκB; Runx2, factor de transcripción 2 relacionado con Runt; TRAF, factores asociados al receptor de factor de necrosis tumoral; Vit D, vitamina D; wnts, sitio de integración del virus del tumor mamario de ratón tipo sin alas. *(Modificado de T Suda et al.: Endocr Rev 20:345, 1999, con autorización.)*

similares a las observadas en el trastorno humano displasia cleidocraneal, que también se debe a mutaciones inactivadoras heterocigotas del *Runx2*.

La molécula de señalización Ihh (Indian hedgehog) también desempeña una función decisiva en el desarrollo de los osteoblastos, como se hace evidente en los ratones que carecen de osteoblastos en los huesos formados a partir de cartílago (osificación endocondral). También son importantes para la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, las señales se originan de miembros de la familia de factores paracrinos wnt (sitio de integración de virus murino de tumor mamario de tipo wingless). Los osteocitos regulan a los osteoblastos, en parte mediante la secreción de un potente inhibidor de la señalización de wnt llamado esclerostina. Existen otros factores reguladores del crecimiento que afectan la función del osteoblasto, como los tres factores de crecimiento transformadores β, relacionados en forma estrecha, los factores de crecimiento fibroblástico (FGF, *fibroblast growth factors*) 2 y 18, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, *insulin-like growth factors*) I y II. Hay hormonas, como la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D), que activan receptores expresados por los osteoblastos para garantizar la homeostasis mineral y que influyen en diversas funciones de la célula ósea.

La resorción ósea es realizada principalmente por los osteoclastos, células multinucleadas que se forman por la fusión de células derivadas del precursor común de macrófagos y osteoclastos. Por tanto, estas células se derivan de un linaje hematopoyético distinto del de las células mesenquimatosas que se convierten en osteoblastos. Se han identificado múltiples factores que regulan el desarrollo del osteoclasto **(fig. 402-1*B*)**. Los factores producidos por los osteoblastos o las células del estroma medular permiten que los osteoblastos controlen el desarrollo y la actividad del osteoclasto. El factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*) tiene una participación importante en varios de los pasos de esta vía y acaba por llevar a la fusión a las células progenitoras de los osteoclastos para dar lugar a la formación de osteoclastos activos multinucleados. El ligando del RANK, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), se expresa en la superficie de las células progenitoras de los osteoblastos y los fibroblastos del estroma. En un proceso que conlleva interacciones intercelulares, el ligando de RANK se une al receptor RANK en las células progenitoras del osteoclasto, estimulando la diferenciación y la activación de éste. Por otra parte, existe un receptor señuelo soluble, llamado osteoprotegerina, que puede fijar el ligando de RANK e inhibir la diferenciación de los osteoclastos. Diversos factores de crecimiento y citocinas (incluidos las interleucinas 1, 6 y 11, el TNF y el interferón gamma) modulan la diferenciación y la función del osteoclasto. La mayor parte de las hormonas que influyen en la función de los osteoclastos, no tiene como destinatarias a estas células directamente, sino que actúan en células de linaje osteoblástico para aumentar la producción de M-CSF y RANK. Tanto la PTH como la 1,25(OH)$_2$D aumentan el número y actividad de los osteoclastos por medio de este mecanismo indirecto. Por el contrario, la calcitonina se adhiere a su receptor en la superficie basal de los osteoclastos e inhibe directamente la función osteoclástica. El estradiol tiene varios efectores celulares en el hueso, incluidos osteoclastos, células inmunitarias y osteoblastos; sus acciones en todas estas células sirven para reducir el número de osteoclastos y disminuir la resorción ósea.

La resorción ósea mediada por osteoclastos tiene lugar en espacios festoneados (lagunas de Howship), donde los osteoclastos se adhieren, a través de una integrina αvβ3 específica, a componentes de la matriz ósea como la osteopontina. El osteoclasto queda firmemente unido a la matriz subyacente y secreta protones, cloro y proteinasas hacia un espacio confinado que podría compararse con un lisosoma extracelular. La superficie activa del osteoclasto forma un borde festoneado que contiene una trifosfatasa de adenosina (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) de bomba de protones especializada que secreta ácido y solubiliza la fase mineral. La anhidrasa carbónica (isoenzima tipo II) que se encuentra dentro del osteoclasto genera los protones necesarios. La matriz ósea se resorbe en el ambiente ácido adyacente al borde festoneado bajo la acción de proteasas que actúan a un pH bajo, como la catepsina K, la cual actúa a un pH bajo.

En el embrión y en el niño en crecimiento, el hueso se desarrolla remodelando y reemplazando un cartílago previamente calcificado (formación de hueso endocondral) o en unos cuantos huesos se forma sin matriz cartilaginosa (formación de hueso intramembranoso). Durante la osificación endocondral, proliferan los condrocitos que secretan y mineralizan

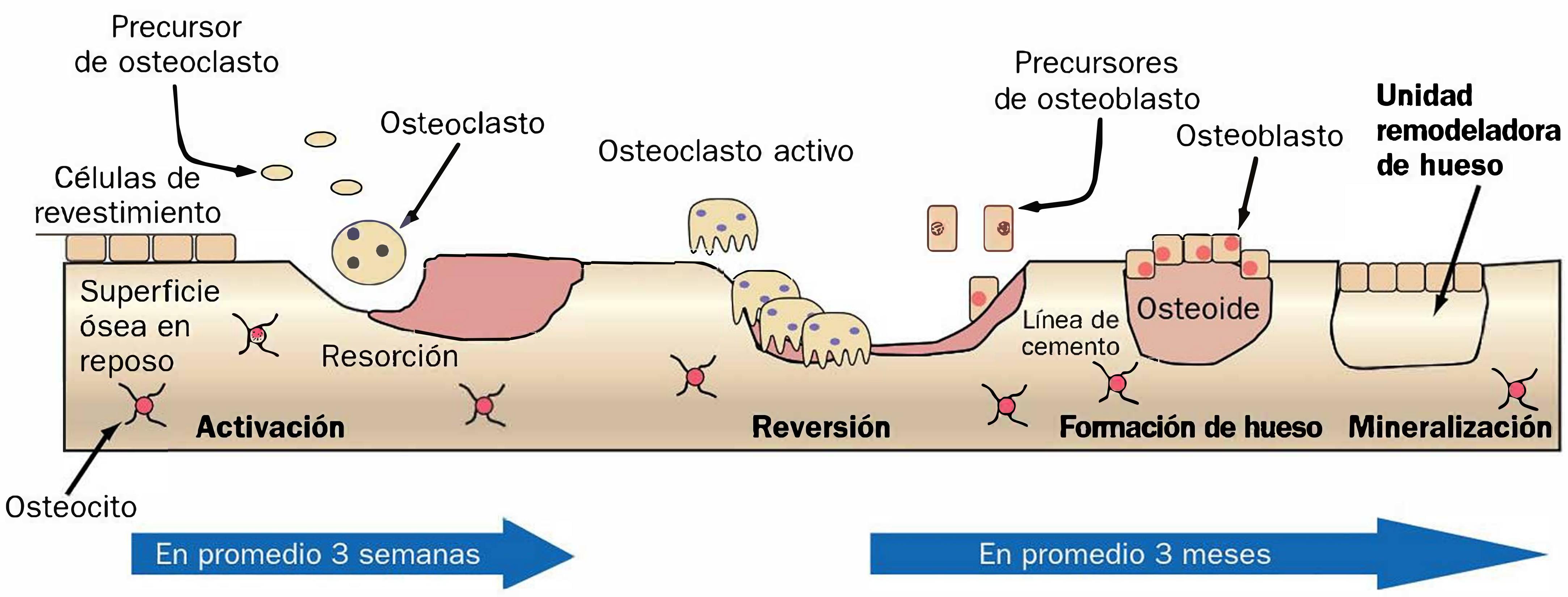


FIGURA 402-2 Representación esquemática de la remodelación ósea. El ciclo de remodelación ósea se lleva a cabo por la unidad multicelular básica (BMU) que consiste de un grupo de osteoclastos y osteoblastos. La BMU forman túneles en el hueso cortical a través del tejido, en tanto que en el hueso esponjoso se desplaza a través de la superficie trabecular. El proceso de remodelamiento óseo es iniciado por una contracción de las células del revestimiento y el reclutamiento de precursores de osteoclastos. Estos precursores se fusionan para formar osteoclastos multinucleados activos que median en la resorción ósea. Los osteoclastos se adhieren al hueso y después lo eliminan por acidificación y digestión proteolítica. A medida que avanza la BMU, los osteoclastos abandonan el sitio de resorción y llegan los osteoblastos para cubrir la zona excavada y comenzar el proceso de formación de hueso nuevo por medio de la secreción de osteoide, que acaba por mineralizarse en hueso nuevo. Después de la mineralización del osteoide, los osteoblastos se aplanan y forman una capa de células de revestimiento sobre el hueso nuevo.

una matriz, crecen (hipertrofia) y luego mueren, aumentando el tamaño del hueso y proporcionando la matriz y los factores que estimulan la osificación endocondral. Este proceso está regulado por factores locales, como el IGF-I, II Ihh, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related peptide*) y el FGF y por hormonas de acción generalizada, como la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y los estrógenos.

El hueso nuevo, ya sea el formado en los lactantes o en los adultos durante la reparación, tiene un cociente células/matriz relativamente alto y se caracteriza por ásperos haces de fibras de colágena que se entrelazan y dispersan aleatoriamente (hueso entretejido). En los adultos, el hueso más maduro se organiza con haces de fibras de disposición regular en láminas paralelas o concéntricas (hueso laminar). En los huesos largos, el depósito de hueso laminar en disposición concéntrica alrededor de los vasos sanguíneos forma los sistemas haversianos. El crecimiento longitudinal de los huesos depende de la proliferación de las células cartilaginosas y de la secuencia endocondral de la placa de crecimiento. El crecimiento en amplitud y espesor se logra por medio de la formación de hueso en la superficie perióstica y por resorción en la superficie endóstica, superando la tasa de formación a la de resorción. En los adultos, después del cierre de las placas de crecimiento por efectos de los estrógenos, el crecimiento longitudinal y la formación de hueso endocondral cesan. Sin embargo, incluso en los adultos, la remodelación ósea (dentro de los sistemas de Havers y sobre las superficies del hueso trabecular) persiste durante toda la vida. En esta población, casi 4% de la superficie del hueso trabecular (como la cresta iliaca) participa en la resorción activa, mientras que entre 10 y 15% de la superficie trabecular se cubre de osteoide, hueso nuevo no mineralizado formado por los osteoblastos. Los estudios con isótopos radiactivos indican que hasta 18% del calcio total del esqueleto se deposita y elimina cada año. Por tanto, el hueso es un tejido con metabolismo activo que necesita una irrigación completa. El ciclo de la resorción y formación de hueso es un proceso organizado que lleva a cabo la unidad multicelular básica, formada por un grupo de osteoclastos y osteoblastos **(fig. 402-2)**.

La respuesta del hueso a las fracturas, infecciones, interrupción de la irrigación y lesiones expansivas es relativamente limitada. El hueso muerto se reabsorbe y se forma hueso nuevo, lo que es simultáneo a la formación de vasos sanguíneos nuevos en el área dañada. En las lesiones que desorganizan el tejido como una fractura donde la aposición de fragmentos es deficiente o si hay movimiento en el sitio fracturado, las células predecesoras del estroma reanudan la osificación endocondral de la embriogénesis y forman cartílago que es sustituido por hueso y, de modo variable, tejido fibroso. Si la aposición es correcta por medio de fijación y el movimiento en el sitio de la fractura es mínimo, la reparación se lleva a cabo principalmente por osteogénesis sin necesidad de otros tejidos intermediarios.

La remodelación ósea se lleva a cabo a lo largo de una serie de líneas de fuerza generadas por la fuerza mecánica. Los osteocitos perciben las señales de estos esfuerzos mecánicos y las transmiten a los osteoclastos y osteoblastos o bien sus precursores. Una de las señales emitidas por los osteocitos es la esclerostina, inhibidor de las señales wnt. Las fuerzas mecánicas suprimen la producción de esclerostina y de esta manera aumentan la formación ósea por los osteoblastos. Las lesiones expansivas del hueso, como los tumores, inducen la resorción en la superficie de contacto con el tumor, produciendo ligandos, como el PTHrP, que estimulan la diferenciación funcional del osteoclasto. Por consiguiente, la plasticidad ósea refleja una interacción de las células entre sí y con el ambiente.

La medición de los productos de la actividad del osteoblasto y del osteoclasto ayuda a diagnosticar y tratar las enfermedades óseas. La actividad del osteoblasto puede valorarse determinando las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina específica del hueso. De igual manera, la osteocalcina, una proteína secretada por los osteoblastos, se produce sólo en estas células. La actividad del osteoclasto se puede valorar determinando los productos de degradación de la colágena. Las moléculas de colágena se unen entre sí de manera covalente en la matriz extracelular a través de la formación de enlaces cruzados de hidroxipiridinio **(cap. 406)**. Una vez que son digeridos por los osteoclastos, estos péptidos de enlaces cruzados se pueden medir tanto en orina como en sangre.

METABOLISMO DEL CALCIO

Más de 99% de los 1 a 2 kg de calcio que contiene normalmente el organismo humano adulto se ubican en el esqueleto, donde proporcionan estabilidad mecánica y sirven de depósito, que puede ser necesario para mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*) **(fig. 402-3)**. El depósito de calcio en el esqueleto se vuelve importante al principio durante el primer trimestre de la vida fetal, aumenta durante la infancia y la adolescencia, alcanza su nivel máximo en las primeras etapas de la edad adulta y declina gradualmente, a partir de entonces, a velocidades que rara vez sobrepasan 1 a 2% anual. Estos cambios lentos en el contenido total de calcio del esqueleto contrastan con las tasas diarias relativamente altas de los flujos de calcio hacia dentro y fuera del hueso (alrededor de 250 a 500 mg de una y otra parte), que están íntimamente equilibrados y forman un proceso mediado por la actividad acoplada de los osteoblastos y los osteoclastos. Otro 0.5 a 1% del calcio esquelético es intercambiado libremente (p. ej., en equilibrio químico) con el que se encuentra en el líquido extracelular.

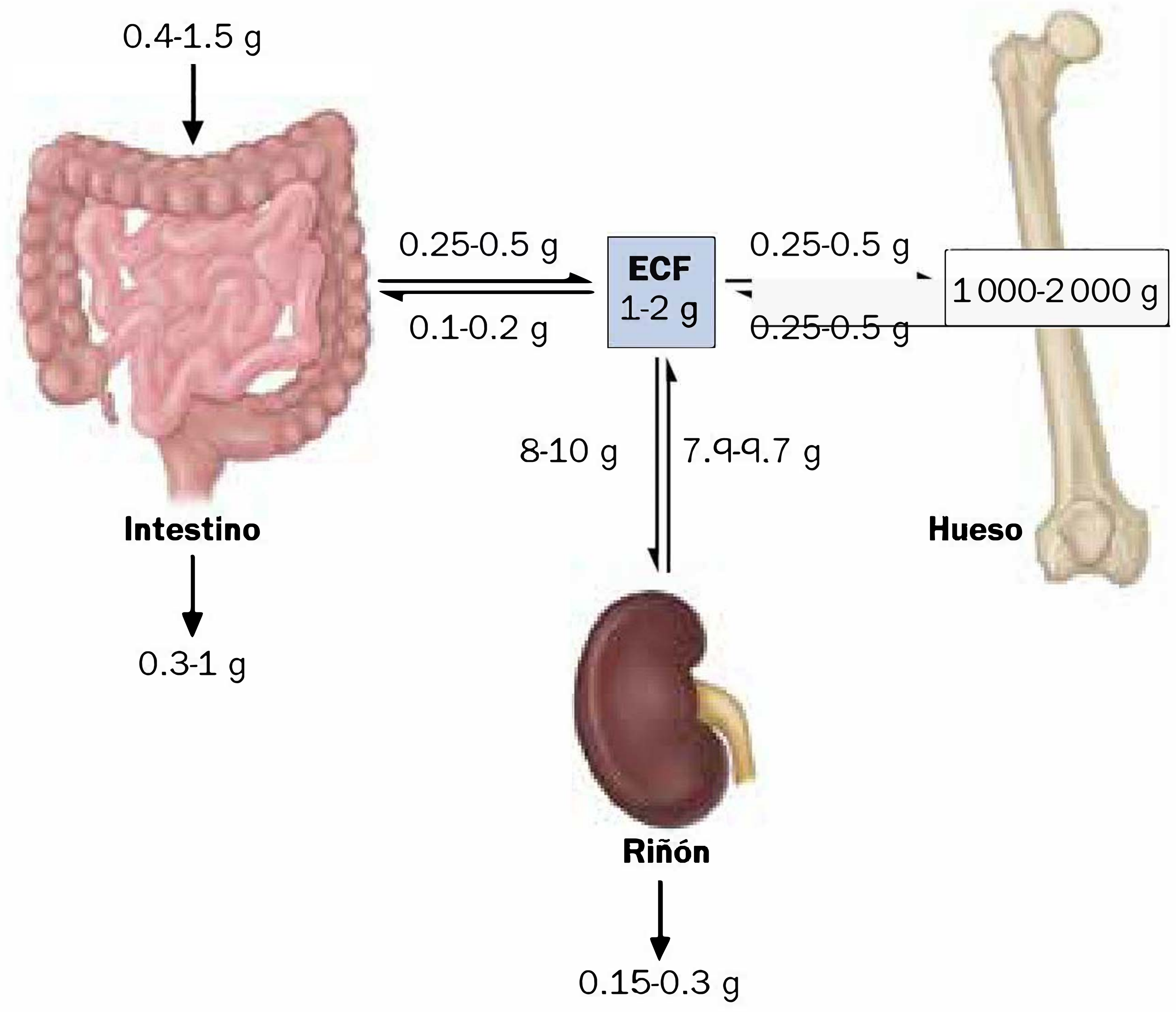


FIGURA 402-3 Homeostasis del calcio. Esquema del contenido de calcio del líquido extracelular (ECF) y del tejido óseo, así como de la dieta y las heces; la magnitud del flujo de calcio por día, según se calcula con diversos métodos, se muestra en sitios de transporte en el intestino, el riñón y el hueso. Los intervalos de valores mostrados son aproximados y se escogieron para ilustrar algunos aspectos descritos en el texto. En los trastornos del equilibrio del calcio, las tasas de liberación de calcio por el hueso y la captación de este elemento por el mismo son iguales.

La concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular debe mantenerse dentro de un intervalo estrecho en virtud de su participación decisiva en una amplia gama de funciones celulares, ante todo en las que intervienen en la actividad neuromuscular, la secreción y la transducción de señales. Las concentraciones intracelulares de calcio libre citosólico constituyen cerca de 100 nmol/L y son 10 000 veces más bajas que la concentración de calcio ionizado que se encuentra en la sangre y el líquido extracelular (1.1 a 1.3 mM/L). El calcio citosólico no posee la función estructural del calcio extracelular; por el contrario, su función es de señalización. El gradiente químico pronunciado de calcio entre el exterior y el interior de la célula fomenta la entrada rápida del mismo a través de diversos conductos de la membrana activados por medio de hormonas, metabolitos o neurotransmisores, lo que cambia rápidamente la función celular. En la sangre, la concentración total normal de calcio es de 2.2 a 2.6 mM (8.5 a 10.5 mg/100 mL), de los que alrededor de 50% se encuentra ionizado. La parte restante está unida iónicamente a proteínas de carga negativa (de manera predominante albúmina e inmunoglobulinas) o formando complejos débiles con fosfato, citrato, sulfato y otros aniones. Las alteraciones de las concentraciones séricas de proteínas afectan directamente a la concentración total de calcio en sangre, aun cuando la concentración de calcio ionizado permanezca normal. En un algoritmo para corregir los cambios proteínicos se ajusta el calcio sérico total (en mg/100 mL) en sentido ascendente multiplicando por 0.8 el déficit de albúmina sérica (g/100 mL) o por 0.5 el déficit de inmunoglobulinas del suero (en g/100 mL). Sin embargo, estas correcciones son sólo aproximaciones de las concentraciones reales de calcio libre y pueden ser confusas, en particular durante enfermedades agudas. La acidosis también altera el calcio ionizado al disminuir su unión con las proteínas. Lo mejor es medir directamente el calcio sanguíneo ionizado por un método que utilice electrodos con selectividad para este mineral, en patologías agudas durante las cuales pueden surgir anomalías de este ion.

El control de la concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular se logra normalmente ajustando las tasas de desplazamiento de calcio a través de los epitelios intestinales y renales. Estos ajustes son mediados principalmente por cambios en las concentraciones sanguíneas de las hormonas paratiroidea y $1{,}25(OH)_2D$. El calcio ionizado en sangre suprime directamente la secreción de PTH al activar receptores sensibles al calcio (CaSR, *calcium-sensing receptors*) en la paratiroides. Asimismo, el calcio ionizado influye indirectamente en la secreción de PTH al reducir la producción de $1{,}25(OH)_2D$. Este metabolito de la vitamina D inhibe la producción de PTH a través de un mecanismo desconocido de retroalimentación negativa **(cap. 403)**.

En Estados Unidos el consumo normal de calcio en la alimentación es variable y va de 10 a 37 mM/día (400 a 1 500 mg/día). El Institute of Medicine recomienda un consumo diario de 25 a 30 mM (1 000 a 1 200 mg) para la mayoría de los adultos. La absorción intestinal del calcio ingerido comprende mecanismos tanto activos (transcelulares) como pasivos (paracelulares). La absorción pasiva de calcio no se puede saturar y es cercana a 5% de la ingestión diaria de calcio, mientras que la absorción activa comprende la entrada apical de calcio a través de conductos iónicos específicos (TRPV5 y TRPV6), cuya expresión es regulada principalmente por $1{,}25(OH)_2D$ y con frecuencia varía de 20 a 70%. El transporte activo de calcio se realiza de manera básica en la parte proximal del intestino delgado (duodeno y yeyuno proximal), si bien hay algo de absorción activa de calcio en casi todos los segmentos del intestino delgado. Las tasas óptimas de absorción de calcio requieren ácido gástrico. Este es el caso ante todo de los complementos de calcio débilmente disociables, como el carbonato de calcio. De hecho, las grandes cargas de carbonato de calcio no se absorben bien por su efecto neutralizante sobre el ácido gástrico. En los sujetos con aclorhidria o en quienes toman medicamentos que inhiben la secreción de ácido gástrico, son necesarios complementos con las comidas para optimizar su absorción. En tales circunstancias es preferible el citrato de calcio. La absorción de este ion también se limita en estados patológicos como la insuficiencia pancreática o biliar, en la que el calcio ingerido permanece unido a los ácidos grasos no absorbidos o a otros componentes de los alimentos. El consumo de altos niveles de calcio reduce la síntesis de $1{,}25(OH)_2D$, lo que disminuye la tasa de absorción activa de calcio en el intestino. Ocurre lo opuesto con la restricción de calcio en los alimentos. Parte del mismo, entre 2.5 y 5.0 mM/día (100 a 200 mg/día), se excreta como un componente obligado de las secreciones intestinales y no es regulado por las hormonas calciotrópicas.

La regulación hormonal de la eficiencia de absorción intestinal, controlada por retroalimentación, da lugar a una absorción neta de calcio relativamente constante de casi 5 a 7.5 mM/día (200 a 400 mg/día), aunque haya cambios importantes en el aporte diario de calcio con los alimentos. Esta carga diaria de calcio absorbido se excreta por los riñones de una manera que también está estrechamente regulada por la concentración de calcio ionizado en sangre. Los glomérulos filtran alrededor de 8 a 10 g/día de calcio y sólo 2 a 3% aparece en la orina. La mayor parte del calcio filtrado (65%) se reabsorbe en los túbulos proximales a través de una vía paracelular pasiva acoplada a la reabsorción concomitante de NaCl y que no está regulada específicamente. La rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical (cTAL, *cortical thick ascending limb of Henle loop*) resorbe alrededor de otro 20% del calcio filtrado, también por un mecanismo paracelular. La reabsorción de calcio en la cTAL requiere una proteína de unión densa denominada paracelina 1 y es inhibida por el aumento de las concentraciones sanguíneas de calcio o magnesio que actúa a través de los CaSR, que se expresan en alto grado en las membranas basales y laterales de este segmento de la nefrona. La operación de los CaSR renales brinda un mecanismo, independiente de aquellos por los que actúa directamente la hormona paratiroidea o la $1{,}25(OH)_2D$, por medio del cual el calcio sérico ionizado puede controlar la reabsorción renal de calcio. Por último, cerca de 10% del calcio filtrado se reabsorbe en los túbulos contorneados distales (DCT, *distal convoluted tubules*) por medio de un mecanismo transcelular. El calcio penetra en la superficie luminal de la célula a través de conductos apicales específicos de calcio (TRPV5), cuyo número es regulado. Luego se mueve a través de la célula con una proteína específica fijadora de calcio (calbindina-D28k) que amortigua la concentración citosólica de calcio a partir del gran volumen del mismo ion transportado. Además, las Ca^{2+}-ATPasas e intercambiadores de Na^+/Ca^{2+} extraen en forma activa calcio a través de la superficie basolateral y de esta manera mantienen el gradiente transcelular de calcio. Tales procesos son estimulados en forma directa o indirecta por la PTH. Los túbulos contorneados distales también son sitios de acción de las tiazidas, que reducen la excreción urinaria de calcio al inducir eliminación de sodio y por tanto aumentar la reabsorción proximal de calcio. Por el contrario, una alimentación con abundante sodio o el mayor aporte distal de sodio liberado a causa de un diurético de asa o una solución salina inducen calciuresis.

Los mecanismos homeostáticos que normalmente mantienen una concentración constante de calcio ionizado en suero pueden fallar si el consumo de dicho ion es extremo o cuando se afectan los sistemas u órganos hormonales que intervienen en esta función. Por consiguiente, aunque la actividad del sistema de transporte intestinal activo dependiente de vitamina D sea máxima, el consumo de calcio sostenido <5 mM/día (<200 mg/día) no puede proporcionar una absorción neta de calcio suficiente como para reponer las pérdidas obligadas a través de intestino, riñón, sudor y otras secreciones. En este caso, el aumento de las concentraciones sanguíneas de PTH y de $1{,}25(OH)_2D$ activa la resorción osteoclástica para obtener el calcio requerido a partir del tejido óseo, lo que lleva a una pérdida progresiva de hueso y a un balance de calcio negativo. El aumento de hormona paratiroidea y de $1{,}25(OH)_2D$ también intensifica la reabsorción renal de calcio y la $1{,}25(OH)_2D$ favorece la absorción de calcio en el intestino. Cuando los aportes de éste son muy altos (>100 mM/día; >4 g/día), la absorción intestinal pasiva continúa aportando calcio al líquido extracelular, aunque la regulación a la baja del transporte activo intestinal sea máxima y exista reabsorción de calcio por los túbulos renales. Esto puede ocasionar una hipercalciuria grave, nefrocalcinosis, insuficiencia renal progresiva e hipercalcemia (p. ej., "síndrome de leche-álcalis"). La deficiencia o el exceso de hormona paratiroidea o de vitamina D, las enfermedades intestinales y la insuficiencia renal representan otros retos frecuentes para la homeostasis normal del calcio **(cap. 403)**.

METABOLISMO DEL FÓSFORO

Si bien 85% de los casi 600 g de fósforo corporal se encuentran como mineral óseo, el fósforo es también un componente intracelular importante tanto como anión libre como integrante de los numerosos compuestos órganofosforados, incluidas proteínas estructurales, enzimas, factores de la transcripción, intermediarios de carbohidratos y lípidos, depósitos altamente energéticos [ATP (adenosintrifosfato), creatinafosfato] y ácidos nucleicos. A diferencia del calcio, el fósforo sale del interior de la célula en concentraciones cercanas a las del líquido extracelular (p. ej., 1 a 2 mM/L). En las células y en el líquido extracelular, el fósforo sale en varias formas, de manera predominante como $H_2PO_4^-$ o $NaHPO_4^-$ y tal vez 10% como HPO_4^{2-}. Esta mezcla de aniones es a la que se denominará aquí "fosfatos". En suero, cerca de 12% del fósforo está unido a proteínas. Las concentraciones de fosfatos en sangre y líquido extracelular por lo general se expresan en términos de fósforo elemental y el intervalo normal en los adultos es de 0.75 a 1.45 mM/L (2.5 a 4.5 mg/100 mL). Debido a que el volumen del compartimiento de líquido intracelular es el doble que el del líquido extracelular, las determinaciones de fosfato en líquido extracelular podrían no reflejar con precisión la disponibilidad de fosfato dentro de las células

después de ocurrir desplazamientos incluso leves de fosfato de un compartimiento a otro.

El fosfato se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos y se absorbe con eficiencia (65%) en el intestino delgado, incluso en ausencia de vitamina D. Por otra parte, la eficiencia de la absorción de fosfato se intensifica más (hasta 85 a 90%) por medio de mecanismos de transporte activo que son estimulados por la $1,25(OH)_2D$. Tales mecanismos comprenden la activación de cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-} que desplazan fosfato dentro de las células intestinales en contra de un gradiente electroquímico desfavorable. La absorción intestinal diaria neta de fosfato varía según la composición de la alimentación, pero por lo general es de 500 a 1 000 mg por día. Es posible inhibir la absorción de fosfato por medio de dosis elevadas de sales de calcio o con clorhidrato de sevelamer, estrategias utilizadas a menudo para regular la concentración de fosfato sérico en la insuficiencia renal. Los antiácidos a base de hidróxido de aluminio también reducen la absorción de fosfato pero se utilizan con menos frecuencia por los efectos secundarios potenciales del aluminio. El fosfato sérico reducido estimula la síntesis de $1,25(OH)_2D$, en el túbulo proximal renal, quizá al suprimir la concentración sanguínea de FGF23 (véase adelante).

Las concentraciones séricas de fosfato varían hasta en 50% en un día normal. Esto refleja el efecto del aporte alimentario, pero también un ritmo circadiano subyacente que tiene su nadir entre las 7:00 y las 10:00 h. La administración de carbohidratos, en soluciones de glucosa intravenosas (IV) en sujetos en ayunas, puede reducir el fosfato sérico en >0.7 mM/L (2 mg/100 mL) por la captación rápida hacia las células y su utilización por éstas. Se observa una respuesta similar en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y durante la alcalosis metabólica o respiratoria. Como el fosfato sérico varía tanto, es mejor llevar a cabo mediciones basales en ayunas.

El control del fosfato sérico está determinado principalmente por la tasa de reabsorción tubular renal de la carga filtrada, que se aproxima a 4 a 6 g/día. En virtud de que la absorción intestinal de fosfato es muy eficiente, la excreción urinaria no es constante, sino que varía directamente con el aporte alimentario. La excreción fraccionaria de fosfato (cociente de depuración de fosfato/creatinina) en general es de 10 a 15%. El túbulo proximal es el principal sitio en el que se regula la reabsorción renal de fosfato. Esto se lleva a cabo por medio de cambios en las concentraciones de la expresión y actividad apicales de ciertos cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2 y NaPi-2c) en el túbulo proximal. La PTH, que es el principal regulador hormonal de la excreción renal de fosfato, reduce rápidamente las concentraciones de estos transportadores en la superficie apical de dichas células. FGF23 reduce de manera espectacular la reabsorción de fosfato por medio de un mecanismo similar. Las mutaciones que activan a *FGF23* causan raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, un trastorno poco común. A diferencia de la PTH, FGF23 también reduce la síntesis de $1,25(OH)_2D$, que acentúa la hipofosfatemia resultante al reducir la absorción intestinal de fosfato. La reabsorción renal de fosfato responde a una serie de cambios en la alimentación de forma tal que la restricción experimental de fosfato en la alimentación reduce de manera dramática el fosfato urinario en un lapso de horas, lo que precede al descenso del fosfato sérico (es decir, la cantidad filtrada). Esta adaptación fisiológica renal a los cambios del fosfato alimenticio son independientes de la PTH y pueden ser mediados, en parte, por una serie de cambios en la concentración de FGF23 sérica. Los datos en ratones con bloqueo génico de *FGF23* sugieren que el FGF23 normalmente actúa reduciendo las concentraciones sanguíneas de fosfato y de 1,25-dihidroxivitamina D. A su vez, los incrementos del fosfato en la sangre hacen que aumenten los valores de FGF23 en sangre.

La reabsorción renal de fosfato se afecta por la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipofosfatemia graves. La depuración de fosfato se intensifica por la expansión de volumen del líquido extracelular y es alterada por la deshidratación. La retención de fosfato es una característica fisiopatológica importante de la insuficiencia renal **(cap. 305)**.

HIPOFOSFATEMIA

Etiología Puede ocurrir por uno o más de tres mecanismos principales: 1) absorción intestinal insuficiente de fosfato, 2) excreción renal excesiva de fosfato o 3) distribución rápida del fosfato desde el líquido extracelular hasta el tejido óseo o los tejidos blandos **(cuadro 402-1)**. Como el fosfato es tan abundante en los alimentos, ya no es común la absorción intestinal insuficiente ahora que los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, que fija el fosfato en el intestino, ya no se utilizan de manera frecuente. Sin embargo, el ayuno o la inanición producen agotamiento del fosfato del organismo y predisponen a hipofosfatemia durante la reanudación de la alimentación, sobre todo si esto se lleva a cabo sólo con glucosa intravenosa.

La hipofosfatemia crónica por lo general representa un trastorno de pérdida persistente de fosfato por los túbulos renales. La activación excesiva de los receptores PTH/PTHrP en el túbulo proximal, por hiperparatiroidismo primario o secundario o por el síndrome de hipercalcemia mediada por PTHrP en los procesos malignos **(cap. 403)**, figura entre las causas más comunes de hipofosfatemia renal, ante todo por la alta prevalencia del déficit de vitamina D entre estadounidenses de edad avanzada. La hiper-

CUADRO 402-1 Causas de hipofosfatemia

- I. Disminución en la reabsorción de fosfato por los túbulos renales
  - A. Dependiente de PTH/PTHrP
    1. Hiperparatiroidismo primario
    2. Hiperparatiroidismo secundario
       - a. Déficit o resistencia a la vitamina D
       - b. Inanición o absorción deficiente de calcio
       - c. Síndrome de Bartter
       - d. Hipercalciuria renal autosómica recesiva con hipomagnesemia
    3. Hipercalcemia dependiente de PTHrP del cáncer
    4. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
  - B. Independiente de PTH/PTHrP
    1. Exceso de FGF23 u otras "fosfatoninas"
       - a. Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLHR)
       - b. Hipofosfatemia autosómica recesiva (ARHP)
       - c. Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR) (deficiencia de DMP1, ENPP1)
       - d. Síndrome de osteomalacia inducida por tumores (TIO)
       - e. Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa)
       - f. Síndrome de los nevos epidérmico
    2. Nefropatías intrínsecas
       - a. Síndrome de Fanconi
       - b. Cistinosis
       - c. Enfermedad de Wilson
       - d. Mutaciones de NaPi-2a o NaPi-2c
    3. Otros trastornos sistémicos
       - a. Diabetes mellitus mal controlada
       - b. Alcoholismo
       - c. Hiperaldosteronismo
       - d. Hipomagnesemia
       - e. Amiloidosis
       - f. Síndrome urémico hemolítico
       - g. Trasplante renal o resección hepática parcial
       - h. Recalentamiento o hipertermia inducida
    4. Fármacos o toxinas
       - a. Etanol
       - b. Acetazolamida, otros diuréticos
       - c. Estrógenos o glucocorticoides en dosis altas
       - d. Metales pesados (plomo, cadmio, sacarato de óxido férrico)
       - e. Tolueno, *N*-metilformamida
       - f. Cisplatino, ifosfamida, foscarnet, rapamicina
- II. Alteraciones de la absorción intestinal de fosfato
  - A. Antiácidos que contienen aluminio
  - B. Sevelamer
- III. Desplazamientos de fosfato extracelular hacia las células
  - A. Glucosa intravenosa
  - B. Insulinoterapia de la hiperglucemia prolongada o cetoacidosis diabética
  - C. Catecolaminas (adrenalina, dopamina, salbutamol)
  - D. Alcalosis respiratoria aguda
  - E. Septicemia por gramnegativos, síndrome de choque tóxico
  - F. Recuperación de inanición o acidosis
  - G. Proliferación celular rápida
    1. Crisis blástica leucémica
    2. Administración intensiva de eritropoyetina u otros tratamientos con factor de crecimiento
- IV. Neoformación ósea acelerada
  - A. Posterior a la paratiroidectomía
  - B. Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, enfermedad de Paget
  - C. Metástasis osteoblástica

PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea

calcemia hipocalciúrica familiar y la condrodistrofia de Jansen son ejemplos raros de trastornos genéticos en esta categoría **(cap. 403)**.

Varias enfermedades genéticas producen pérdida de potasio tubular independiente de la PTH/PTHrP, con raquitismo u osteomalacia concomitantes. Todas las enfermedades referidas presentan hipofosfatemia grave; pérdida de fosfato por riñones que puede acompañarse de aminoaciduria; concentraciones bajas de 1,25(OH)$_2$D en sangre; niveles de calcio en el rango bajo de lo normal en suero y manifestaciones de menor mineralización de cartílago o hueso. El análisis de tales alteraciones permitió identificar la hormona, FGF23, reguladora fisiológica importante del metabolismo de fosfato. FGF23 disminuye la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal y también suprime la actividad de la 1α-hidroxilasa, encargada de la síntesis de 1,25(OH)$_2$D. FGF23 es sintetizado por células de linaje osteoblástico, principalmente osteocitos. La alimentación con abundante fosfato aumenta la concentración de FGF23 y la alimentación con poco fosfato la reduce. El raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR, *autosomal dominant hypophosphatemic rickets*) fue la primera enfermedad vinculada con anomalías en el FGF23. El ADHR es resultado de mutaciones activadoras en el gen que codifica a FGF23. Estas mutaciones alteran un sitio de división que normalmente permite la desactivación del FGF23 íntegro. En otras enfermedades genéticas también se eleva FGF23 y se acompaña de hipofosfatemia. La más frecuente es el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH), que es resultado de mutaciones que desactivan una endopeptidasa llamada *PHEX* (gen regulador de fosfato con homologías con endopeptidasas localizadas en el cromosoma X) que se expresa con mayor abundancia en la superficie de los osteocitos y osteoblastos maduros. Los pacientes con XLH por lo general tienen mayor concentración de FGF23 y la ablación del gen *FGF23* invierte la hipofosfatemia observada en la versión de ratón de XLH. Todavía no se sabe cómo es que la desactivación de *PHEX* tiene como resultado una mayor concentración de FGF23. Existen dos síndromes hipofosfatémicos autosómicos recesivos raros que se acompañan de FGF23 elevado y son secundarios a mutaciones desactivadoras de la proteína 1 de matriz de dentina (DMP1) y un ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (ENPP1), que normalmente se expresan de modo abundante en el hueso y regulan la producción de FGF23. Otra enfermedad hipofosfatémica rara, la osteomalacia inducida por un tumor (TIO), es un trastorno adquirido en el que los tumores, por lo general de origen mesenquimatoso y benignos desde el punto de vista histológico, secretan FGF23 u otras moléculas que inducen la eliminación renal de fosfato. El síndrome hipofosfatémico muestra resolución completa en término de horas o días de la eliminación satisfactoria del tumor patógeno. Las tumoraciones neoplásicas de ese tipo expresan grandes cantidades de mRNA de FGF23 y los sujetos con TIO suelen mostrar elevaciones de FGF23 en su sangre.

La enfermedad de Dent es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por mutaciones inactivadoras en el *CLCN5*, un transportador de cloruro que se expresa en los endosomas del túbulo proximal; las manifestaciones comprenden hipercalciuria, hipofosfatemia y cálculos renales recurrentes. La pérdida renal de fosfato es común en los diabéticos mal controlados y en alcohólicos, quienes corren el riesgo de sufrir hipofosfatemia yatrógena cuando se tratan con insulina o glucosa intravenosa, respectivamente. Los diuréticos y otros medicamentos y toxinas pueden causar defectos en la reabsorción de fosfato en los túbulos renales (cuadro 402-1).

En los pacientes hospitalizados, la hipofosfatemia suele atribuirse a la redistribución masiva de fosfatos desde el líquido extracelular hasta las células. El tratamiento de la cetoacidosis diabética con insulina es un ejemplo de este fenómeno, en el que la gravedad de la hipofosfatemia tiene relación con la magnitud del agotamiento precedente de fosfato y otros electrólitos **(cap. 397)**. La hipofosfatemia suele ser más intensa muchas horas después del inicio de la insulinoterapia y es difícil pronosticar, con las determinaciones basales de fosfato sérico, el momento de la presentación, que es cuando la hiperazoemia prerrenal puede encubrir la reducción importante de fosfato. Otros factores que contribuyen a esta hipofosfatemia redistributiva aguda son el antecedente de inanición y de desnutrición, la administración de glucosa intravenosa sin más nutrimentos, el aumento de las catecolaminas en sangre (endógenas o exógenas), la alcalosis respiratoria y la recuperación tras una acidosis metabólica.

La hipofosfatemia también se presenta en forma transitoria (en el curso de semanas a meses) durante la fase de formación acelerada de hueso después de una paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario grave o durante el tratamiento de la deficiencia de vitamina D o de la enfermedad de Paget lítica. Esto suele ser más notorio en los pacientes que en la fase preoperatoria tienen indicios de recambio óseo alto (p. ej., altos niveles séricos de fosfatasa alcalina). Las metástasis osteoblásticas también causan dicho síndrome.

Datos clínicos y de laboratorio Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia grave reflejan un defecto generalizado en el metabolismo energético celular a causa del agotamiento de ATP, la desviación desde la fosforilación oxidativa hacia la glucólisis y la disfunción concomitante de tejidos y órganos. La hipofosfatemia grave aguda se presenta ante todo en pacientes hospitalizados con enfermedades médicas o quirúrgicas graves y con agotamiento de fosfatos preexistente a causa de una pérdida excesiva por la orina, absorción deficiente grave o desnutrición. La hipofosfatemia crónica tiende a ser menos pronunciada y en el cuadro clínico predominan diversos síntomas musculoesqueléticos como dolor óseo, osteomalacia, pseudofracturas y debilidad muscular proximal o, en los niños, raquitismo y talla baja.

Las manifestaciones neuromusculares de la hipofosfatemia grave son variables, pero incluyen debilidad muscular, letargo, confusión, desorientación, alucinaciones, disartria, disfagia, parálisis oculomotoras, anisocoria, nistagmo, ataxia, temblor cerebeloso, balismo, hiporreflexia, alteraciones del control de esfínteres, deficiencias sensitivas distales, parestesias, hiperestesias, parálisis generalizada o ascendente semejante a la de Guillain-Barré, convulsiones, estado de coma y muerte. Las secuelas graves, como parálisis, confusión y convulsiones, posiblemente ocurren sólo con concentraciones de fosfato <0.25 mM/L (<0.8 mg/100 mL). Se puede presentar rabdomiólisis durante la hipofosfatemia de rápido avance. Es posible pasar por alto el diagnóstico de la rabdomiólisis inducida por hipofosfatemia, ya que hasta 30% de los pacientes con hipofosfatemia aguda (<0.7 mM) muestra elevaciones de la creatina fosfocinasa que alcanzan su máximo de 1 a 2 días después del nadir del fosfato sérico, que es cuando la liberación de fosfato por los miocitos lesionados puede llevar a una casi normalización de las concentraciones de fosfato en la circulación sanguínea.

La insuficiencia respiratoria y la disfunción cardiaca, reversibles con el tratamiento con fosfato, pueden presentarse con concentraciones de fosfato en suero de 0.5 a 0.8 mM/L (1.5 a 2.5 mg/100 mL). También pueden presentarse defectos tubulares renales, como acidosis tubular, glucosuria y alteraciones de la reabsorción de sodio y calcio. Las anomalías hematológicas se correlacionan con reducciones de ATP y 2,3-difosfoglicerato a nivel intracelular y comprenden la microesferocitosis eritrocítica y la hemólisis; alteraciones de la disociación de la oxihemoglobina; defectos de la quimiotaxis leucocítica, la fagocitosis y la destrucción de bacterias, y la disfunción plaquetaria con hemorragia gastrointestinal espontánea.

TRATAMIENTO

Hipofosfatemia

La hipofosfatemia grave (<0.75 mM/L [<2 mg/100 mL]), ante todo en caso de agotamiento de fosfatos subyacente, constituye una anomalía electrolítica peligrosa que debe corregirse de inmediato. Por desgracia, la deficiencia acumulada de fosfato en el organismo no puede pronosticarse fácilmente basándose en el nivel de fosfato en la circulación sanguínea y el tratamiento debe abordarse de manera empírica. El umbral para iniciar el tratamiento con fosfato por vía intravenosa y la dosis que se administre dependerán de la función renal, la posible gravedad y duración del agotamiento de fosfato subyacente y la presencia y gravedad de los síntomas compatibles con hipofosfatemia. En los adultos, el fosfato puede administrarse de manera segura por vía intravenosa por medio de mezclas neutrales de sales de fosfato de sodio y de potasio en dosis iniciales de 0.2 a 0.8 mM/kg de fósforo elemental en el transcurso de 6 h (p. ej., 10 a 50 mM en 6 h); las dosis >20 mM/6 h se reservan para aquellos con concentraciones séricas <0.5 mM/L (1.5 mg/100 mL) y función renal normal. En el **cuadro 402-2** se presenta uno de los planteamientos recomendados. Los valores séricos de fosfato y calcio se vigilan en forma estrecha (cada 6 a 12 h) durante todo el tratamiento. Es necesario evitar los productos calcio-fósforo en suero >50, para reducir el riesgo de calcificación heterotópica. La hipocalcemia, si se presenta, se corrige antes de administrar el fosfato intravenoso. La hipofosfatemia menos grave, del orden de 0.5 a 0.8 mM/L (1.5 a 2.5 mg/100 mL), por lo general puede tratarse con fósforo elemental oral en dosis fraccionadas de 750 a 2 000 mg/día; las dosis más altas pueden ocasionar meteorismo y diarrea.

En el tratamiento de la hipofosfatemia crónica es necesario conocer la causa del trastorno. La hipofosfatemia relacionada con hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D suele responder al tratamiento con vitamina D y calcio solo. El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, la osteomalacia inducida por tumores y los trastornos rela-

CUADRO 402-2 Tratamiento intravenoso de la hipofosfatemia

Considerar

Posible gravedad del agotamiento de fosfato subyacente

Administración parenteral concomitante de glucosa

Presencia de complicaciones neuromusculares, cardiopulmonares o hematológicas de la hipofosfatemia

Función renal (reducir dosis en 50% si la creatinina en suero es >220 μmol/L [>2.5 mg/100 mL])

Concentración de calcio sérico (corregir primero la hipocalcemia; reducir dosis en 50% si existe hipercalcemia)

Lineamientos

FÓSFORO SÉRICO, mM (mg/100 mL)	TASA DE INFUSIÓN, mM/h	DURACIÓN, H	TOTAL ADMINISTRADO, mM
<0.8 (<2.5)	2	6	12
<0.5 (<1.5)	4	6	24
<0.3 (<1)	8	6	48

Nota: Las tasas mostradas están calculadas en una persona de 70 kg; los valores de calcio y fósforo en suero deben medirse cada 6 a 12 h durante el tratamiento; las infusiones pueden repetirse para alcanzar concentraciones de fósforo sérico estables >0.8 mM/L (>2.5 mg/100 mL); la mayor parte de las formulaciones disponibles en Estados Unidos proporciona 3 mM/mL de sodio o de fosfato de potasio.

cionados con los túbulos renales se tratan normalmente con dosis orales de fosfato fraccionadas, a menudo con calcio y complementos de $1,25(OH)_2D$ para evitar el bloqueo de la síntesis renal de $1,25(OH\ _2D$ y prevenir el hiperparatiroidismo secundario causado por la supresión de los niveles de calcio en el líquido extracelular. Se pueden utilizar diuréticos tiazídicos para prevenir la nefrocalcinosis en pacientes tratados de esta manera. Por lo general no es posible una normalización completa de la hipofosfatemia en estos trastornos. El tratamiento óptimo de la osteomalacia inducida por tumores es la resección del tumor causal, que puede localizarse por medio de un reconocimiento esquelético radiográfico, con una gammagrafía ósea (muchos están situados en el hueso) o bien por medio de una gammagrafía radioisotópica marcada con sestamibi u octreótido. En un pequeño número de pacientes la administración de octreótido ha tenido éxito en el tratamiento de hipofosfatemia por osteomalacia inducida por tumores.

CUADRO 402-3 Causas de hiperfosfatemia

I. Alteraciones de la excreción renal de fosfato
  A. Insuficiencia renal
  B. Hipoparatiroidismo
    1. Del desarrollo
    2. Autoinmunitario
    3. Después de cirugía o radiación de cuello
    4. Mutaciones activadoras del receptor sensor de calcio
  C. Supresión paratiroidea
    1. Hipercalcemia independiente de la paratiroides
      a. Intoxicación por vitamina D o vitamina A
      b. Sarcoidosis, otras enfermedades granulomatosas
      c. Inmovilización, metástasis osteolíticas
      d. Síndrome de la leche y los álcalis
    2. Hipermagnesemia grave o hipomagnesemia
  D. Pseudohipoparatiroidismo
  E. Acromegalia
  F. Calcinosis tumoral
  G. Tratamiento con heparina
II. Cargas masivas de fosfato en el líquido extracelular
  A. Administración rápida de fosfato exógeno (intravenoso, oral, rectal)
  B. Lesión o necrosis celular extensa
    1. Lesiones por aplastamiento
    2. Rabdomiólisis
    3. Hipertermia
    4. Hepatitis fulminante
    5. Tratamiento citotóxico
    6. Anemia hemolítica grave
  C. Desplazamientos transcelulares de fosfato
    1. Acidosis metabólica
    2. Acidosis respiratoria

HIPERFOSFATEMIA

Etiología Cuando la carga filtrada de fosfato y la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) son normales, se alcanza el control de las concentraciones de fosfato en suero por medio del ajuste de la tasa a la que se resorbe el mismo ion por el cotransportador NaPi-2 del túbulo proximal. Los reguladores hormonales principales de la actividad de NaPi-2 son la PTH y FGF23. La hiperfosfatemia, definida en el adulto como una concentración de fosfato sérico en ayunas >1.8 mM/L (5.5 mg/100 mL), por lo general se debe a alteraciones de filtración glomerular, hipoparatiroidismo, aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (desde el hueso o el intestino o por tratamiento parenteral con fosfato) o alguna combinación de estos factores **(cuadro 403-3)**. El límite superior de las concentraciones séricas de fosfato es más alto en los niños y recién nacidos (2.4 mM/L [7 mg/100 mL]). Resulta útil distinguir la hiperfosfatemia causada por una alteración de la excreción renal de fosfatos de la producida por un aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (cuadro 402-3).

En la insuficiencia renal crónica, la reducción de la tasa de filtración glomerular causa retención de fosfatos. La hiperfosfatemia, a su vez, altera además la síntesis renal de $1,25(OH)_2D$, incrementa las concentraciones de FGF23 y estimula la secreción de hormona paratiroidea y la hipertrofia de las paratiroides, tanto de manera directa como indirecta (al reducir las concentraciones sanguíneas de calcio ionizado). Por tanto, la hiperfosfatemia es una causa importante del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal y debe abordarse en una etapa temprana del curso de la enfermedad **(caps. 305 y 403)**.

El hipoparatiroidismo origina hiperfosfatemia a través de una mayor excreción en los cotransportadores NaPi-2 del túbulo proximal. El hipoparatiroidismo o la supresión de la paratiroides, es resultado de múltiples causas potenciales, como las enfermedades autoinmunitarias, la falta de tejido paratiroideo funcional (ya sea desde el desarrollo, por cirugía o inducida por radiación), la intoxicación por vitamina D u otras causas de hipercalcemia independiente de la hormona paratiroidea, la resistencia celular a la hormona paratiroidea (pseudohipoparatiroidismo o hipomagnesemia), los trastornos infiltrativos como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis y las alteraciones de la secreción de hormona paratiroidea causadas por hipermagnesemia, hipomagnesemia grave o mutaciones activadoras en el CaSR. La hipocalcemia también contribuye directamente a las alteraciones de la depuración de fosfato, ya que la infusión de calcio puede inducir hiperfosfaturia en sujetos con hipoparatiroidismo. El aumento de la reabsorción tubular de fosfato también se presenta en individuos con acromegalia, durante la administración de heparina y en la calcinosis tumoral. La calcinosis tumoral es causada por un grupo raro de enfermedades genéticas donde FGF23 se transforma de manera tal que provoca una concentración reducida de FGF23 activo en la circulación. Es resultado de mutaciones en la secuencia de FGF23 o de mutaciones desactivadoras en el gen *GALNT3*, que codifica una galactosaminiltransferasa que normalmente agrega residuos de azúcares al FGF23 reduciendo la velocidad de su proteólisis. Existe un síndrome similar producido por resistencia a FGF23 como resultado de mutaciones inactivadoras del correceptor de FGF23 Klotho. Tales anomalías hacen que aumenten en el suero las concentraciones de $1,25(OH)_2D$, que haya supresión paratiroidea, mayor absorción de calcio por intestino e hiperostosis focal con grandes osificaciones heterotópicas periarticulares y lobuladas (en particular en hombros y caderas), que se acompañan de hiperfosfatemia. En algunas formas de calcinosis tumoral las concentraciones de fósforo sérico son normales.

Cuando grandes cantidades de fosfato se difunden rápidamente hacia el líquido extracelular, puede presentarse hiperfosfatemia aunque el riñón funcione normalmente. Algunos ejemplos son el tratamiento excesivo con fosfato intravenoso, la administración oral o rectal de grandes cantidades de laxantes con fosfato o enemas (ante todo en niños), la lesión considerable de tejidos blandos o la necrosis (lesiones por aplastamiento, rabdomiólisis, hipertermia, hepatitis fulminante, quimioterapia citotóxica), anemia hemolítica considerable y los desplazamientos transcelulares de fosfato inducidos por acidosis metabólica o respiratoria grave.

Datos clínicos Las consecuencias clínicas de la hiperfosfatemia grave y aguda se deben principalmente a la formación de precipitados de fosfato o de calcio generalizados y a la hipocalcemia resultante. En consecuencia, pueden presentarse tetania, convulsiones, nefrocalcinosis acelerada (con insuficiencia renal, hiperpotasemia, hiperuricemia y acidosis metabólica) y calcificaciones pulmonares o cardiacas (incluida la aparición de bloqueos cardiacos agudos). La gravedad de estas complicaciones tiene relación con la elevación de las concentraciones de fosfato en suero, que pueden alcanzar concentraciones de hasta 7 mM/L (20 mg/100 mL) en caso de lesión masiva de tejidos blandos o de síndrome de lisis tumoral.

TRATAMIENTO
Hiperfosfatemia

Las opciones terapéuticas en la hiperfosfatemia grave son limitadas. La expansión de volumen puede favorecer la eliminación renal de fosfato. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o sevelamer son útiles como quelantes y para limitar la absorción de las sales de fosfato responsables presentes en el intestino. La hemodiálisis es la estrategia terapéutica más eficaz y debe considerarse en una etapa temprana de la evolución de la hiperfosfatemia grave, ante todo en caso de insuficiencia renal e hipocalcemia sintomática.

METABOLISMO DEL MAGNESIO

El magnesio es el principal catión divalente intracelular. Sus concentraciones extracelulares normales, al igual que las de calcio, son decisivas para la actividad neuromuscular normal. El magnesio intracelular forma un complejo crucial con el ATP y es un cofactor importante para una amplia gama de enzimas, transportadores y ácidos nucleicos necesarios para el funcionamiento, la replicación y el metabolismo energético normales de las células. La concentración sérica de magnesio está regulada estrechamente dentro de un intervalo de 0.7 a 1.0 mM/L (1.5 a 2.0 meq/L; 1.7 a 2.4 mg/100 mL), estando 30% unido a proteínas y otro 15% formando complejos débiles con fosfato y otros aniones. El 50% de los 25 g (1 000 mM) de magnesio corporal total está situado en el tejido óseo y sólo 50% de éste es insoluble en la fase mineral. La mayor parte del magnesio extraesquelético se encuentra dentro de las células, donde la concentración total es de 5 mM, y 95% está unido a proteínas y otras macromoléculas. Como sólo 1% del magnesio corporal se encuentra en el líquido extracelular, las mediciones de las concentraciones séricas de magnesio quizá no reflejen con exactitud el valor de las reservas de todo el organismo.

El contenido de magnesio de los alimentos normalmente fluctúa entre 6 y 15 mM/día (140 a 360 mg/día), de los que se absorben 30 a 40% principalmente en el yeyuno e íleon. La eficiencia del intestino para absorberlo es estimulada por la $1,25(OH)_2D$ y puede llegar a 70% durante la privación de este elemento. La excreción urinaria de magnesio normalmente es igual a la absorción intestinal neta y es cercana a 4 mM/día (100 mg/día). La regulación de las concentraciones séricas de dicho elemento se logra principalmente por medio del control de su resorción renal. Sólo 20% del magnesio filtrado se resorbe en el túbulo proximal, en tanto que 60% se recupera en la cTAL y otro 5 a 10% en el túbulo contorneado distal. El magnesio se reabsorbe en cTAL por medio de una vía paracelular que requiere de un potencial luminal positivo, creado por la reabsorción de NaCl, y proteínas de unión estrecha codificadas por miembros de la familia de genes de claudina. La reabsorción de magnesio en la cTAL aumenta con la PTH, pero se inhibe con la hipercalcemia o hipermagnesemia, las que activan a los CaSR en este segmento de la nefrona.

HIPOMAGNESEMIA

Etiología La hipomagnesemia casi siempre significa una reducción considerable de los depósitos corporales de magnesio (0.5 a 1 mM/kg); es resultado de malabsorción intestinal; vómito, diarrea o drenaje intestinal prolongado; reabsorción defectuosa de magnesio en los túbulos renales; o desplazamiento rápido del magnesio del ECF hacia las células, hueso o tercer espacio **(cuadro 402-4)**. La deficiencia alimenticia de magnesio es poco común, con excepción del alcoholismo. Asimismo, se ha descrito una enfermedad genética rara que provoca malabsorción intestinal selectiva de magnesio (hipomagnesemia infantil primaria). Otra enfermedad hereditaria poco frecuente (hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria) es producida por mutaciones en el gen que codifica a TRPM6, proteína que junto con TRPM7, forma un conducto que es importante para el transporte de magnesio tanto intestinal como tubular distal. Las enfermedades que se acompañan de malabsorción a menudo por deficiencia de vitamina D, limitan de manera considerable la absorción de magnesio, generando hipomagnesemia no obstante los efectos compensadores del hiperparatiroidismo secundario y de la hipocalcemia e hipomagnesemia para mejorar la reabsorción de magnesio en la cTAL. La diarrea y el líquido del drenaje quirúrgico contienen ≥5 mM/L de magnesio. Los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y otros) causan hipomagnesemia por un mecanismo desconocido en el que no participa la eliminación renal de magnesio.

Se han descrito varios síndromes genéticos con eliminación de magnesio, incluidas mutaciones inactivadoras de genes que codifican el cotransportador del DCT NaCl (síndrome de Gitelman), proteínas necesarias para el transporte de cTal Na-K-2Cl (síndrome de Bartter), claudina 16

CUADRO 402-4 Causas de hipomagnesemia

I. Alteraciones en la absorción intestinal
   A. Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (mutaciones de TRPM6)
   B. Síndromes de absorción deficiente
   C. Deficiencia de vitamina D
   D. Inhibidores de la bomba de protones
II. Aumento de pérdidas intestinales
   A. Vómito y diarrea prolongados
   B. Drenaje intestinal, fístulas
III. Alteraciones en la reabsorción tubular renal
   A. Síndromes genéticos de pérdida de magnesio
      1. Síndrome de Gitelman
      2. Síndrome de Bartter
      3. Mutaciones de claudina 16 o 19
      4. Mutaciones de los conductos del potasio (Kv1.1, Kir4.1)
      5. Mutaciones de la subunidad γ de la Na^+-K^+-ATPasa (FXYD2)
   B. Nefropatía adquirida
      1. Enfermedad tubulointersticial
      2. Posobstrucción, necrosis tubular aguda (fase diurética)
      3. Trasplante renal
   C. Fármacos y toxinas
      1. Etanol
      2. Diuréticos (de asa, tiazídicos, osmóticos)
      3. Cisplatino
      4. Pentamidina, foscarnet
      5. Ciclosporina
      6. Aminoglucósidos, anfotericina B
      7. Cetuximab
   D. Otros
      1. Expansión del volumen de líquido extracelular
      2. Hiperaldosteronismo
      3. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
      4. Diabetes mellitus
      5. Hipercalcemia
      6. Agotamiento de fosfato
      7. Acidosis metabólica
      8. Hipertiroidismo
IV. Desplazamientos rápidos desde el líquido extracelular
   A. Redistribución intracelular
      1. Recuperación de cetoacidosis diabética
      2. Síndrome de realimentación
      3. Corrección de acidosis respiratoria
      4. Catecolaminas
   B. Formación acelerada de hueso
      1. Posparatiroidectomía
      2. Tratamiento del déficit de vitamina D
      3. Metástasis osteoblásticas
   C. Otros
      1. Pancreatitis, quemaduras, sudoración excesiva
      2. Embarazo (tercer trimestre) y lactancia

o claudina 19 (hipomagnesemia renal autosómica recesiva con hipercalciuria), una subunidad γ Na^+,K^+-ATPasa del DCT (hipomagnesemia renal autosómica dominante con hipocalciuria), conductos de K^+ en el DCT (Kv1.1, Kir4.1) y un gen mitocondrial que codifica un tRNA. Las mutaciones activadoras del CaSR provocan hipomagnesemia e hipocalcemia. La expansión del ECF, hipercalcemia y reducción pronunciada de fosfato, alteran la reabsorción de magnesio, al igual que distintas formas de daño renal, incluidas las que son causadas por medicamentos como cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina, así como anticuerpos inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), cetuximab (la acción del EGF es necesaria para la expresión apical en el DCT de TRPM6) (cuadro 402-4). Una concentración sanguínea creciente de etanol altera directamente la reabsorción tubular de magnesio, y la glucosuria persistente con diuresis osmótica lleva a una pérdida de magnesio y posiblemente contribuya a la alta frecuencia de hipomagnesemias en los diabéticos no bien controlados. El agotamiento de magnesio se agrava con la acidosis metabólica, que produce también pérdidas intracelulares.

La hipomagnesemia resultante de cambios rápidos del magnesio desde el líquido extracelular hacia el compartimiento intracelular puede presentarse durante la recuperación de la cetoacidosis diabética, por inanición o por acidosis respiratoria. Se observan desplazamientos menos agudos durante la formación rápida de hueso después de una paratiroidectomía, con los tratamientos para la deficiencia de vitamina D y en los pacientes con metástasis osteoblásticas. Se pueden perder grandes cantidades de magnesio en las pancreatitis agudas, las quemaduras extensas, la sudoración prolongada e intensa y durante el embarazo y la lactancia.

Datos clínicos y de laboratorio La hipomagnesemia puede causar alteraciones generalizadas en el funcionamiento neuromuscular, con tetania, temblor, convulsiones, debilidad muscular, ataxia, nistagmo, vértigo, apatía, depresión, irritabilidad, delirio y psicosis. Los pacientes suelen estar asintomáticos cuando las concentraciones séricas de magnesio son >0.5 mM/L (1 meq/L; 1.2 mg/100 mL), aunque la gravedad de los síntomas puede no correlacionarse con los valores séricos de magnesio. Pueden presentarse arritmias cardiacas, como taquicardia sinusal, otras taquicardias supraventriculares y arritmias ventriculares. Las anomalías electrocardiográficas incluyen intervalos PR o QT prolongados, aplanamiento o inversión de la onda T y rectificación del segmento ST. Puede verse intensificada la sensibilidad a la toxicidad por digitálicos.

Otras anormalidades electrolíticas frecuentes en caso de hipomagnesemia, incluidas hipocalcemia (con hipocalciuria) e hipopotasemia, no se corrigen tan fácilmente a menos que también se administre magnesio. La hipocalcemia puede deberse a déficit concomitante de vitamina D, si bien la hipomagnesemia causa alteraciones en la síntesis de $1,25(OH)_2D$, resistencia celular a la hormona paratiroidea y a niveles de magnesio sérico muy bajos (<0.4 mM/L [<0.8 meq/L; <1 mg/100 mL]), un defecto en la secreción de hormona paratiroidea; estas anomalías son reversibles con el tratamiento.

TRATAMIENTO

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia asintomática leve puede tratarse con sales de magnesio por VO ($MgCl_2$, MgO, $Mg[OH]_2$) en dosis divididas de un total de 20 a 30 mM/día (40 a 60 meq/día). Con dosis más altas puede aparecer diarrea. La hipomagnesemia más grave se trata por vía parenteral, de preferencia con $MgCl_2$ por vía IV, que se puede administrar con seguridad en infusión continua de 50 mM/día (100 meq de Mg^{2+}/día) si la función renal es normal. Si está reducida la tasa de filtración glomerular se reduce la velocidad de infusión en 50 a 75%. No es conveniente el empleo de $MgSO_4$ por vía intramuscular; las inyecciones son dolorosas y proporcionan una cantidad relativamente pequeña de magnesio (2 mL de $MgSO_4$ a 50% aportan únicamente 4 mM). Puede administrarse sulfato de magnesio por vía intravenosa en vez del $MgCl_2$, aunque los aniones de sulfato pueden fijar calcio en el suero y la orina y agravar la hipocalcemia. Se monitoriza el magnesio sérico a intervalos de 12 a 24 h durante el tratamiento, que se continúa por varios días a causa de las alteraciones de la conservación renal de magnesio (sólo se retiene 50 a 70% de la dosis diaria de magnesio IV) y al retraso en la restitución de los déficits intracelulares, que pueden ser de hasta 1 a 1.5 mM/kg (2 a 3 meq/kg).

Es importante considerar la necesidad de dar complementos de calcio, potasio y fosfato a los pacientes con hipomagnesemia. Suele presentarse al mismo tiempo un déficit de vitamina D que debe tratarse con vitamina D VO o parenteral o 25(OH)D (pero no $1,25[OH]_2D$, que puede alterar la reabsorción tubular de magnesio, posiblemente a través de una supresión de la hormona paratiroidea). En los pacientes con hipomagnesemia grave y con hipocalcemia e hipofosfatemia concomitante, la administración de magnesio intravenoso sólo agravará la hipofosfatemia desencadenando síntomas neuromusculares o rabdomiólisis, a consecuencia de la rápida estimulación de la secreción de hormona paratiroidea. Esto se evita si se administra tanto calcio como magnesio.

HIPERMAGNESEMIA

Etiología Es muy poco común que ocurra en pacientes sin insuficiencia renal, ya que los riñones normales pueden excretar grandes cantidades de magnesio (250 mM/día). Con las mutaciones CaSR hipercalcemia hipocalciúrica familiar y en algunos pacientes con insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo o hipotermia, se observa hipermagnesemia leve por reabsorción excesiva en la cTAL. Las exposiciones masivas a magnesio exógeno, por lo general a través del tubo digestivo, pueden afectar la capacidad excretoria renal y ocasionar hipermagnesemia letal (cuadro 402-5). Un notable ejemplo de esto es la retención prolongada de incluso cantidades normales de catárticos que contienen magnesio en los pacientes con íleo intestinal, obstrucción o perforación. Las lesiones extensas de los tejidos blandos o la necrosis también pueden descargar grandes cantidades de magnesio hacia el líquido extracelular en sujetos que han sufrido traumatismos, estado de choque, septicemia, paro cardiaco o quemaduras graves.

Datos clínicos y de laboratorio Las manifestaciones clínicas más notorias son vasodilatación y bloqueo neuromuscular, que pueden aparecer con concentraciones séricas de magnesio >2 mM/L (>4 meq/L; >4.8 mg/100 mL). Un signo precoz puede ser la hipotensión, que es resistente a los vasopresores y a la expansión de volumen. La náusea, el letargo y la debilidad avanzan hacia la insuficiencia respiratoria, parálisis y estado de coma, con reflejos tendinosos hipoactivos, cuando las concentraciones séricas de magnesio son >4 mM/L. Otros datos son: hipomotilidad gastrointestinal o íleo, rubor, dilatación pupilar, bradicardia paroxística, prolongación de los intervalos PR, QRS y QT, bloqueo cardiaco y con concentraciones séricas de magnesio cercanas a 10 mM/L, asistolia.

La hipermagnesemia, al actuar a través del CaSR, produce hipocalcemia e hipercalciuria a consecuencia de la supresión de la paratiroides y alteraciones en la reabsorción de calcio.

TRATAMIENTO

Hipermagnesemia

El tratamiento exitoso de la hipermagnesemia implica, por lo general, la identificación e interrupción del origen de magnesio y la aplicación de medidas para aumentar su eliminación del líquido extracelular. El empleo de catárticos o enemas que no contengan magnesio es útil para eliminar del tubo digestivo el magnesio ingerido. Se intenta una hidratación IV enérgica, si es apropiado. La hemodiálisis resulta eficaz y puede requerirse en todos los pacientes con insuficiencia renal importante. Se ha comunicado que el calcio, administrado por vía IV en do-

CUADRO 402-5 Causas de hipermagnesemia

I. Ingestión excesiva de magnesio
   A. Catárticos, soluciones para irrigación en procedimientos urológicos
   B. Administración parenteral de magnesio
II. Movilización rápida desde los tejidos blandos
   A. Traumatismo, estado de choque, septicemia
   B. Paro cardiaco
   C. Quemaduras
III. Excreción deficiente de magnesio
   A. Insuficiencia renal
   B. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
IV. Otras
   A. Insuficiencia suprarrenal
   B. Hipotiroidismo
   C. Hipotermia

sis de 100 a 200 mg en el transcurso de 1 a 2 h, logra mejorar temporalmente los signos y síntomas de la hipermagnesemia.

VITAMINA D

SÍNTESIS Y METABOLISMO

La 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]$_2$D) es la principal hormona esteroidea que interviene en la regulación de la homeostasis del ion mineral. La vitamina D y sus metabolitos son hormonas y precursores hormonales más que vitaminas, ya que en las condiciones biológicas apropiadas pueden sintetizarse de manera endógena **(fig. 402-4)**. En respuesta a la radiación ultravioleta de la piel, un desdoblamiento fotoquímico produce la formación de vitamina D a partir de 7-dehidrocolesterol. La producción cutánea de vitamina D disminuye con la melanina y con los protectores solares que contienen factor de protección solar en gran concentración, que eficazmente alteran la penetración de la luz ultravioleta en la piel. El mayor uso de protectores solares en Norteamérica y Europa occidental y la menor exposición de la población general en los últimos decenios han llevado a que cada vez se confíe más en las fuentes alimentarias de vitamina D. En Estados Unidos y en Canadá, estas fuentes son en gran medida los cereales enriquecidos y los productos lácteos, además de los aceites de pescado y las yemas de huevo. La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D$_2$, mientras que la procedente de animales está en forma de vitamina D$_3$. Estas dos formas tienen una actividad biológica equivalente y se activan con la misma eficacia por medio de las hidroxilasas de vitamina D en el ser humano. Desde su lugar de absorción en el intestino o de síntesis en la piel, la vitamina D entra en la circulación unida a la proteína transportadora de vitamina D, una globulina α que se sintetiza en el hígado. Luego, la vitamina D sufre una 25-hidroxilación en el hígado por enzimas semejantes a las del citocromo P450 que se encuentran en la mitocondria y los microsomas. La actividad de esta hidroxilasa no está muy bien regulada y el metabolito resultante, la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), es la principal forma circulante y de depósito de la vitamina D. Alrededor de 88% de la 25(OH)D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D, 0.03% se encuentra en estado libre y el resto circula unido a la albúmina. La vida media de la 25(OH)D es de casi 2-3 semanas, la de la 25(OH)D$_2$ es menor que la de 25(OH)D$_3$ por la menor afinidad de la proteína de unión con la vitamina D por la primera. La vida media de la 25(OH)D también se acorta mucho cuando se reduce la concentración de la proteína de unión con vitamina D, como puede ocurrir con el aumento de las pérdidas urinarias en el síndrome nefrótico.

La segunda hidroxilación necesaria para la formación de hormona madura ocurre en el riñón **(fig. 402-5)**. La 25(OH)D-1α-hidroxilasa es una oxidasa de función mixta semejante a la del citocromo P450 que está estrechamente regulada en las células del túbulo contorneado proximal del riñón. La PTH y la hipofosfatemia son los principales inductores de esta enzima microsómica en el riñón, mientras que el calcio, FGF23 y el producto de la enzima, 1,25(OH)$_2$D, la reprimen. La 25-hidroxivitamina-D-1α-hidroxilasa también está presente en muchos otros tipos de células, en las que no está sujeta a regulación hormonal. Se expresa en los queratinocitos epidérmi-

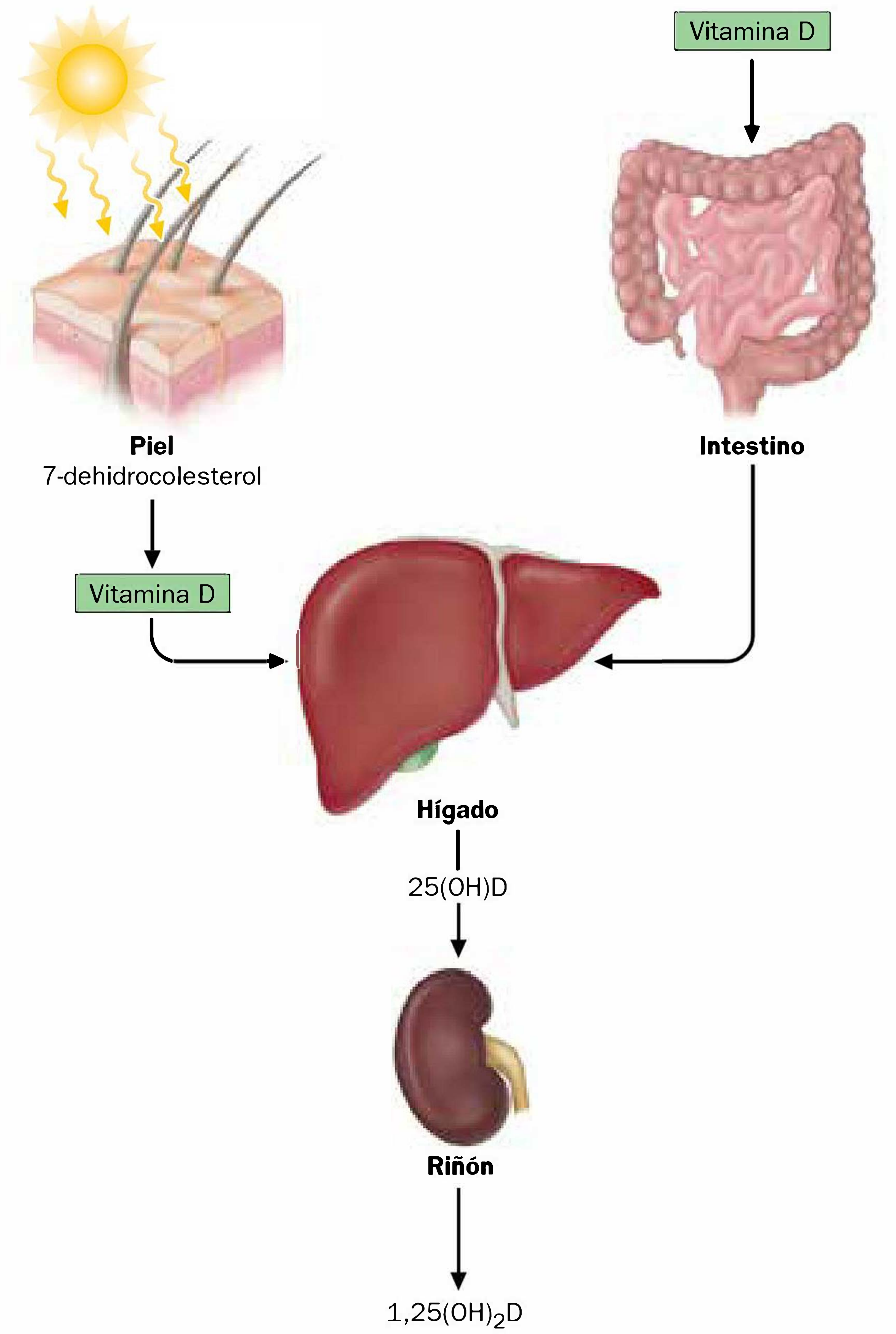


FIGURA 402-4 Síntesis y activación de la vitamina D. La vitamina D se sintetiza en la piel por reacción a la radiación ultravioleta y también se absorbe de los alimentos. Después es transportada al hígado, donde experimenta una 25-hidroxilación. Este metabolito es la principal forma de vitamina D que se encuentra en la circulación sanguínea. El paso final de la activación hormonal, 1α-hidroxilación, ocurre en el riñón.

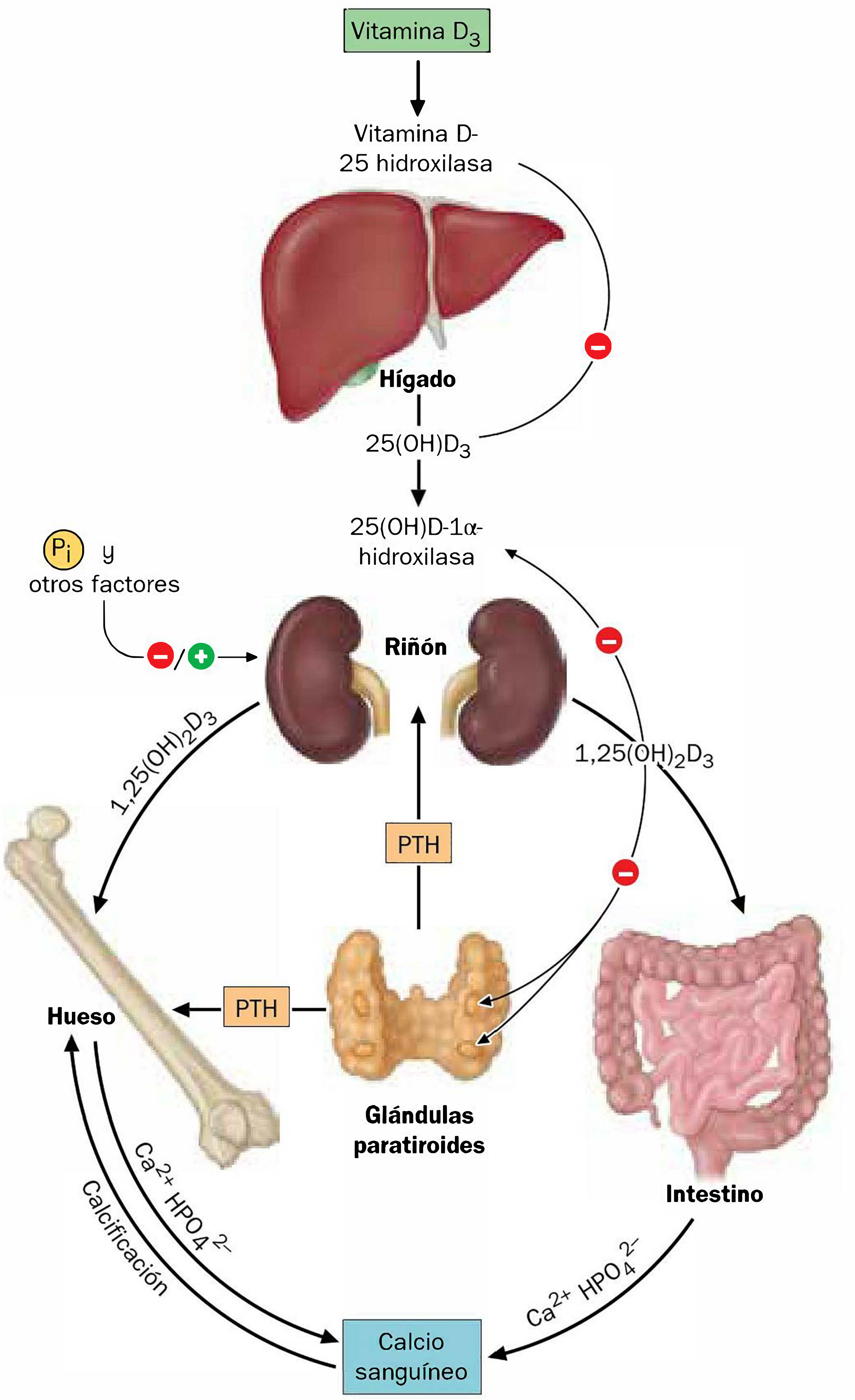


FIGURA 402-5 Representación esquemática del circuito de control hormonal para el metabolismo y el funcionamiento de la vitamina D. Una reducción del calcio sérico por debajo de casi 2.2 mM/L (8.8 mg/100 mL) causa aumento proporcional en la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y, de esta manera, moviliza el calcio adicional del hueso. La PTH favorece la síntesis de 1,25(OH)$_2$D en el riñón, el cual, a su vez, estimula la movilización de calcio del hueso y el intestino, y regula la síntesis de hormona paratiroidea por medio de una retroalimentación negativa.

cos, pero no se cree que la síntesis de $1,25(OH)_2D$ en los queratinocitos contribuya a la concentración circulante de esta hormona. Además de estar presente en la capa trofoblástica de la placenta, la 1α-hidroxilasa se produce en los macrófagos relacionados con granulomas y linfomas. En estos últimos estados patológicos, la actividad de la enzima se induce con interferón γ y TNF-α, pero no está regulada por calcio o $1,25(OH)_2D$; por tanto, puede haber hipercalcemia derivada de la concentración elevada de $1,25(OH)_2D$. El tratamiento de la hipercalcemia que acompaña a la sarcoidosis, a base de glucocorticoides, ketoconazol o cloroquina, disminuye la producción de $1,25(OH)_2D$ y reduce eficazmente la concentración de calcio sérico. A diferencia de ello, no se ha demostrado que la cloroquina reduzca la concentración mayor de $1,25(OH)_2D$ en suero en individuos con linfoma.

La principal vía de inactivación de los metabolitos de la vitamina D es un paso de hidroxilación adicional que realiza la vitamina D 24-hidroxilasa, una enzima que se expresa en casi todos los tejidos. La $1,25(OH)_2D$, el principal inductor de la vitamina D-24-hidroxilasa, promueve así su propia inactivación, limitando con ello sus efectos biológicos. FGF23 también induce esta hidroxilasa, lo que reduce la concentración circulante de 1,25 $(OH)_2D$ porque incrementa su desactivación, además de afectar su síntesis. Las mutaciones en el gen que codifica esta enzima (CYP24A1) provocan hipercalcemia infantil y, en los que se encuentran menos graves, hipercalciuria prolongada, nefrocalcinosis y nefrolitiasis.

Los metabolitos polares de la $1,25(OH)_2D$ se secretan hacia la bilis y se resorben a través de la circulación enterohepática. Las alteraciones de esta circulación, observadas en pacientes con enfermedades del íleon terminal, llevan a una pérdida acelerada de metabolitos de la vitamina D.

ACCIONES DE LA $1,25(OH)_2D$

La $1,25(OH)_2D$ ejerce sus efectos biológicos por medio de su unión a un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares, el receptor de vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*). Este receptor pertenece a la subfamilia que incluye los receptores de hormona tiroidea, los receptores retinoides y los receptores activados del proliferador de peroxisomas; no obstante, a diferencia de otros miembros de esta subfamilia, sólo se ha aislado un receptor de vitamina D. Éste se une a las secuencias de DNA diana en forma de heterodímero con el receptor de retinoide X, reclutando un conjunto de coactivadores que modifican la cromatina y acercan el VDR al aparato de transcripción basal, lo que da por resultado la inducción de la excreción del gen diana. El mecanismo de la represión transcriptiva por parte del VDR varía con los diversos genes destinatarios, pero según se ha demostrado, abarca la interferencia con la acción de la activación de factores de transcripción o el reclutamiento de nuevas proteínas hacia el complejo de VDR y de ello resulta una represión transcriptiva.

La afinidad del receptor de vitamina D por la $1,25(OH)_2D$ es alrededor de tres veces mayor que la que tiene por los demás metabolitos de la vitamina D. En circunstancias fisiológicas normales, estos otros metabolitos no estimulan las acciones dependientes del receptor. Sin embargo, en los estados de toxicidad por vitamina D, las concentraciones elevadas marcadas de 25(OH)D originan hipercalcemia al interactuar directamente con el receptor de vitamina D y desplazar a la $1,25(OH)_2D$ de la proteína transportadora de vitamina D en el suero, lo que trae consigo una mayor biodisponibilidad de la hormona activa.

El receptor de vitamina D se expresa en una amplia gama de células y tejidos. Se han estudiado más ampliamente las acciones moleculares de la $1,25(OH)_2D$ en los tejidos que intervienen en la regulación de la homeostasis del ion mineral. Esta hormona es un inductor importante de la calbindina 9K, una proteína fijadora de calcio que se expresa en el intestino y que, al parecer, tiene una función en el transporte activo de calcio a través del enterocito. Los dos principales transportadores de calcio expresados en los epitelios intestinales, TRPV5 y TRPV6 (receptor vanilloide potencial transitorio [*transient receptor potential vanilloid*]), también responde a la vitamina D. La vitamina $1,25(OH)_2D$, al inducir la expresión de estos genes y otros más en el intestino delgado, incrementa la eficiencia de la absorción de calcio en este órgano y se ha demostrado que también ejerce acciones importantes en el esqueleto. El receptor de vitamina D (VDR) se expresa en los osteoblastos y regula la expresión de algunos genes en esta célula; tales genes incluyen los de las proteínas de la matriz ósea que son osteocalcina y osteopontina, los cuales son incrementados por acción de la $1,25(OH)_2D$), además del colágeno de tipo I que muestra represión transcriptiva por la vitamina. La hormona paratiroidea y esta vitamina inducen una expresión de ligando RANK, que estimula la diferenciación de osteoclastos e intensifica la actividad de los mismos al unirse a RANK, en los progenitores de osteoclastos maduros; es el mecanismo por el cual la vitamina D induce la resorción de hueso. La $1,25(OH)_2D$ regula la homeostasis del fosfato, sobre todo porque induce la expresión de FGF23 en los osteocitos. Sin embargo, las características esqueléticas propias de los ratones en los que se ha eliminado el receptor de vitamina D (VDR) (raquitismo, osteomalacia) son corregidos en gran medida si se aumenta el consumo de calcio y fósforo, lo cual destaca la importancia de la acción de la vitamina D en el intestino.

El VDR se expresa en la glándula paratiroides y se ha demostrado que $1,25(OH)_2D$ posee efectos antiproliferativos en las células paratiroideas y que suprime la transcripción del gen de la hormona que ellas producen; los efectos de la vitamina en dicha glándula también son parte importante de las bases teóricas de tratamientos actuales orientados a evitar y combatir el hiperparatiroidismo que surge en la insuficiencia renal.

El VDR también se expresa en tejidos y órganos que no intervienen en la homeostasis de iones minerales. En este sentido es notable la observación de que $1,25(OH)_2D$ posee un efecto antiproliferativo en varios tipos celulares que incluyen los queratinocitos, células de cáncer mamario y de cáncer de próstata. Los efectos de $1,25(OH)_2D$ y de VDR en los queratinocitos son particularmente desconcertantes, ya que el VDR es sobre todo un represor de la transcripción en estas células. Se observa alopecia en seres humanos y en ratones en los que hay mutaciones de VDR pero no es parte de la deficiencia de la vitamina D; de este modo, los efectos del receptor de la vitamina D en el folículo piloso no dependen de ligandos.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La preocupación creciente sobre la relación que existe entre la exposición a la luz solar y el desarrollo del cáncer cutáneo ha llevado a que se confíe cada vez más en las fuentes alimentarias de vitamina D. Aunque la prevalencia del déficit de vitamina D es variable, la tercera *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) reveló que el déficit de vitamina D es común en todo Estados Unidos, la prevalencia es >29% en los niños obesos. El síndrome clínico por déficit de vitamina D puede deberse a producción deficiente de esta vitamina en la piel, falta de aporte en los alimentos, pérdidas aceleradas de esta vitamina, alteraciones en su activación o resistencia a los efectos biológicos de la $1,25(OH)_2D$ **(cuadro 402-6)**. Los ancianos y los residentes en hospicios corren particular riesgo de sufrir déficit de vitamina D, ya que tanto la eficiencia de su síntesis en la piel como su absorción en el intestino declinan con el envejecimiento. La presencia de enfermedad en el íleon terminal también afecta la circulación enterohepática de los metabolitos de la vitamina D. Mientras que la malabsorción intestinal de grasas dietéticas y el síndrome de intestino corto, incluido el producido por la cirugía de derivación gástrica, causan deficiencia de vitamina D, no se comprende bien la causa de la deficiencia de vitamina D en los sujetos obesos. Además de las enfermedades intestinales, se observa desactivación acelerada de los metabolitos de vitamina D, con el uso de fármacos que inducen las oxidasas de función mixta del citocromo P450 del hígado, como barbitúricos, difenilhidantoína y rifampicina. La disminución de 25-hidroxilación, que acompaña a hepatopatías graves o el uso de isoniazida, es causa poco frecuente de hipovitaminosis D. En una familia se identificó una mutación en el gen encargado de la 25-hidroxilación. En la población con disfunción renal acentuada por elevación de FGF23 circulante y reducción de la masa renal funcional, predomina la deficiencia en la hidroxilación 1α. De ese modo, habría que pensar en intervenciones terapéuticas en sujetos cuya depuración de creatinina es menor

CUADRO 402-6 Causas de alteraciones en la acción de la vitamina D

Deficiencia de vitamina D	Alteraciones de la 1α-hidroxilación
Alteraciones en la producción cutánea	Hipoparatiroidismo
Ausencia de la vitamina en los alimentos	Insuficiencia renal
Absorción deficiente	Ketoconazol
Pérdida acelerada de vitamina D	Mutación de 1α-hidroxilasa
Aumento del metabolismo (barbitúricos, difenilhidantoína, rifampicina)	Exceso de FGF23
Alteraciones de la circulación enterohepática	Osteomalacia oncógena
Alteraciones de la 25-hidroxilación	Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
Síndrome nefrótico	Insuficiencia renal
Enfermedad hepática	Resistencia de órganos diana
Isoniazida	Mutación del receptor de vitamina D
	Difenilhidantoína
	Otro
	Obesidad

de 0.5 mL/s (30 mL/min). Las mutaciones en la hidroxilasa 1α renal constituyen el fundamento de un trastorno genético que es el pseudorraquitismo por deficiencia de vitamina D; esta patología autosómica recesiva surge con el síndrome de hipovitaminosis D (deficiencia de vitamina) en el primer año de vida. Las manifestaciones iniciales incluyen retardo del crecimiento, raquitismo y convulsiones por hipocalcemia. Los valores séricos de $1,25(OH)_2D$ son bajos a pesar de que los de 25(OH)D sean normales y aumenten los de PTH. El tratamiento con metabolitos de vitamina D que no necesitan 1α-hidroxilación permite la remisión de la enfermedad, aunque se necesita un tratamiento permanente. Un segundo trastorno autosómico recesivo, el raquitismo hereditario resistente a vitamina D, es consecuencia de mutaciones en el receptor para vitamina D y presenta una gran dificultad terapéutica. Estos pacientes tienen una presentación similar en el primer año de vida, pero el trastorno a menudo se acompaña de alopecia, lo que demuestra la participación funcional del VDR en la población de células progenitoras de los queratinocitos, necesario para la regeneración del folículo piloso. Las concentraciones séricas de $1,25(OH)_2D$ están muy altas en estos individuos, a causa de una mayor producción por la estimulación de la actividad de la 1α hidroxilasa a causa del hiperparatiroidismo secundario y también a alteraciones de la desactivación, ya que para la inducción de la 24-hidroxilasa por la $1,25(OH)_2D$ se requiere que esté intacto el receptor de vitamina D. Como la mutación del receptor produce resistencia a la hormona, en ocasiones son necesarias infusiones diarias de calcio y fósforo para evitar el defecto en la absorción intestinal del mineral.

Sea cual sea la causa, las manifestaciones clínicas de deficiencia de vitamina D son en gran parte consecuencia de alteraciones en la absorción intestinal de calcio. El déficit leve a moderado de vitamina D es asintomático, en tanto que la deficiencia crónica produce hipocalcemia acompañada de hiperparatiroidismo secundario, alteraciones en la mineralización del esqueleto (osteopenia en las radiografías o disminución en la densidad mineral ósea) y miopatía proximal. También se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D se acompaña de una mayor mortalidad global, incluida la mortalidad por causas cardiovasculares. En ausencia de alguna enfermedad intercurrente, la hipocalcemia que acompaña al déficit crónico de vitamina D rara vez se manifiesta por síntomas agudos de hipocalcemia, como entumecimiento, sensación de hormigueo o convulsiones. Sin embargo, el desarrollo concomitante de una hipomagnesemia, que altera el funcionamiento de la glándula paratiroides o la administración de bisfosfonatos potentes, que alteran la resorción ósea, puede llevar a una hipocalcemia sintomática aguda en los individuos con déficit de vitamina D.

Raquitismo y osteomalacia En los niños, antes de la fusión de las epífisis, el déficit de vitamina D produce retraso del crecimiento en relación con la expansión de la placa de crecimiento que se denomina *raquitismo*. En la placa de crecimiento normal hay tres capas de condrocitos: la zona de reserva, la zona de proliferación y la zona hipertrófica. El raquitismo, que se vincula con un deterioro de la acción de la vitamina D, se caracteriza por una expansión de la capa condrocítica hipertrófica. La proliferación y la diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento en el raquitismo son normales y la expansión de esta placa es consecuencia de la disminución de la apoptosis en los condrocitos hipertróficos tardíos, fenómeno que antecede a la reposición de estas células por osteoblastos durante la formación de hueso endocondral. Las investigaciones en modelos de ratón demuestran que la hipofosfatemia, en la que la hipovitaminosis D es consecuencia de hiperparatiroidismo secundario, es un factor etiológico fundamental en las características del desarrollo de la lámina de crecimiento en el raquitismo.

La hipocalcemia y la hipofosfatemia que acompañan al déficit de vitamina D producen alteraciones en la mineralización de las proteínas de la matriz ósea, trastorno que se denomina *osteomalacia*. Esta última también es una manifestación de la hipofosfatemia crónica, que puede ser consecuencia de la pérdida renal de fosfato o del uso crónico de etidronato o de antiácidos que fijan fosfato. Esta matriz hipomineralizada es inferior desde el punto de vista biomecánico al hueso normal y, en consecuencia, los pacientes con deficiencia de vitamina D son propensos al curvamiento de las extremidades que soportan peso por un remodelamiento anormal, así como a fracturas esqueléticas. Se ha demostrado que la administración de complementos de vitamina D y calcio disminuye la frecuencia de fracturas de cadera en residentes de hospicios ambulatorios de Francia, lo que sugiere que la submineralización del hueso contribuye en gran medida a la morbilidad en los ancianos. La miopatía proximal es una característica notable de la deficiencia grave de vitamina D, tanto en niños como en adultos. El tratamiento con vitamina D muestra resolución rápida de la miopatía.

Aunque la deficiencia de vitamina D es la causa más común de raquitismo y osteomalacia, muchos trastornos producen una mineralización deficiente de la placa de crecimiento y el hueso. La deficiencia de calcio sin déficit de vitamina D, los trastornos del metabolismo de la vitamina D antes descritos y la hipofosfatemia son todos factores que pueden originar una mineralización ineficiente. Aun en caso de valores normales de calcio y fosfato, la acidosis crónica y los medicamentos, como los bisfosfonatos, pueden desencadenar osteomalacia. No es posible formar la fase inorgánica de mineral calcio/fosfato del hueso a un pH bajo y los bisfosfonatos se fijan e impiden el crecimiento de cristales minerales. Puesto que se requiere fosfatasa alcalina para el depósito normal de mineral, probablemente porque la enzima puede hidrolizar inhibidores de la mineralización como el pirofosfato inorgánico, la inactivación genética del gen de la fosfatasa alcalina (hipofosfatasia hereditaria) también origina raquitismo y osteomalacia cuando las concentraciones de calcio y de fosfato son normales.

Diagnóstico de deficiencia de vitamina D, raquitismo y osteomalacia El método más específico de detección en busca de hipovitaminosis D en una persona por lo demás sana es medir la concentración sérica de 25(OH)D. Los límites normales varían pero la concentración de 25(OH)D <37 nmol/L (<15 ng/mL) se acompañan de mayores valores de PTH y menor densidad ósea. El Institute of Medicine define la suficiencia de vitamina D como una concentración >50 nmol/L (>20 ng/mL), aunque en los ancianos y personas con otras enfermedades de fondo se necesita una concentración mayor para que la absorción intestinal de calcio sea óptima en los ancianos y en aquellos con trastornos subyacentes, incluida la obesidad. La deficiencia de vitamina D provoca absorción intestinal deficiente de calcio, que tiene como resultado una concentración reducida de calcio ionizado y sérico total. Esta hipocalcemia provoca hiperparatiroidismo secundario, respuesta homeostática que mantiene inicialmente la concentración sérica de calcio a expensas del esqueleto. Gracias al incremento inducido por la PTH en el recambio óseo, casi siempre también se eleva la concentración de fosfatasa alcalina. Además de incrementar la resorción ósea, la PTH disminuye la excreción urinaria de calcio y a la vez favorece la fosfaturia. Esto da por resultado una hipofosfatemia, que exacerba el defecto de mineralización del esqueleto. Con el déficit prolongado de vitamina D que produce osteomalacia, las reservas de calcio del esqueleto se vuelven relativamente inaccesibles, ya que los osteoclastos no pueden resorber osteoide no mineralizado y sobreviene hipocalcemia franca. Puesto que la hormona paratiroidea representa un estímulo importante para la 1α-hidroxilasa 25(OH)D renal, hay una mayor síntesis de hormona activa, la $1,25(OH)_2D$. Resulta paradójico que las concentraciones de esta hormona puedan resultar normales en pacientes con deficiencia de vitamina D. Por tanto, las determinaciones de $1,25(OH)_2D$ brindan un índice preciso de las reservas de vitamina D y no deberán utilizarse para diagnosticar los déficits de vitamina D en pacientes con función renal normal.

En niños, la característica radiológica del déficit de vitamina D es el ensanchamiento y expansión de la placa de crecimiento, que es propia del raquitismo. Tales datos se ponen de manifiesto en los huesos largos y en las uniones costocondrales, donde la expansión de la placa de crecimiento produce ensanchamientos que se conocen como "rosario raquítico". Las alteraciones de la mineralización ósea intramembranosa traen consigo una fusión tardía de las suturas del cráneo y menor radioopacidad del hueso cortical en los huesos largos. Si la deficiencia de vitamina D ocurre después de la fusión epifisaria, el principal dato radiológico es espesor cortical menor y radiolucidez relativa del esqueleto. Las pseudofracturas o zonas de Looser representan una característica radiográfica específica de la osteomalacia, ya sea por pérdida de fosfato o por deficiencia de vitamina D. Éstas son líneas radiolúcidas que se presentan cuando las arterias de gran tamaño entran en contacto con los elementos esqueléticos subyacentes; se considera que las pulsaciones arteriales son las que ocasionan la radiolucidez. Por consiguiente, tales pseudofracturas por lo general tienen un diámetro de unos cuantos milímetros, varios centímetros de longitud y se presentan ante todo en el omóplato, pelvis y cuello del fémur.

TRATAMIENTO

Deficiencia de vitamina D

Con base en el reporte de la National Academy of Medicine de 2010, la ingestión diaria recomendada de vitamina D es de 600 IU del primero a los 70 años de edad, y de 800 IU para los mayores de 70 años. Con base en la observación de que 800 IU de esta vitamina con complementos de calcio disminuyen el peligro de fracturas de la cabeza femoral en ancianas, se considera que esta dosis (mayor) constituiría el consumo

diario adecuado para evitar la deficiencia en los adultos. El margen de seguridad de la vitamina es amplio y los efectos tóxicos suelen observarse sólo en personas que ingieren cantidades en límites de 40 000 IU/día. El tratamiento de tal deficiencia debe orientarse al trastorno primario, si es posible, y también se ajustará a la gravedad del mismo. Es necesario restituir la vitamina D además del calcio, puesto que casi todas las consecuencias de la deficiencia de vitamina D son resultado de homeostasis mineral deficiente. En individuos en quienes disminuye la 1α-hidroxilación, el tratamiento indicado incluye los metabolitos que no necesitan de esta fase activadora; comprenden $1,25(OH)_2D_3$ [calcitriol (Rocaltrol), 0.25 a 0.5 μg/día] y 1,25-dihidroxivitamina D_2 (Hectorol, 2.5 a 5 μg/día). Si la vía necesaria para la activación de la vitamina se encuentra intacta puede tratarse la deficiencia profunda con la repleción farmacológica, en la etapa inicial (50 000 IU por semana por 3 a 12 semanas) seguida de dosis de sostén (800 IU/día). Pueden ser necesarias dosis farmacológicas para el tratamiento de sostén en pacientes que reciben otros fármacos como barbitúricos o difenilhidantoína, que aceleran el metabolismo de $1,25(OH)_2D$ o producen resistencia a ella. Los polimorfismos en los genes de la 25 hidroxilasa y la 24 hidroxilasa también pueden generar respuestas diferentes a la ingestión diaria normal recomendada de vitamina D. Los suplementos de calcio deben contener 1.5-2 g al día de calcio elemental. La normocalcemia suele observarse en término de 1 semana de haber iniciado el tratamiento, aunque los incrementos en los valores de PTH y fosfatasa alcalina pueden persistir 3 a 6 meses. Los métodos más eficaces para la vigilancia seriada del tratamiento y la resolución de la deficiencia incluyen las mediciones del calcio en suero y orina. En individuos en quienes se produjo la reposición de la vitamina y que reciben complementos adecuados de calcio, la excreción de calcio en orina de 24 h debe estar en límites de 100 a 250 mg/24 h. Las concentraciones menores sugieren falta de apego al régimen terapéutico o una menor absorción de los complementos de calcio o vitamina D. Las concentraciones mayores de 250 mg/24 h predisponen a nefrolitiasis, por lo que es necesario disminuir las dosis de la vitamina, de los complementos de calcio o ambas medidas.

LECTURAS ADICIONALES

Bikle D *et al.*: Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? J Steroid Biochem Mol Biol 173:105, 2017.

Dallas SL *et al.*: The osteocyte: An endocrine cell and more. Endocr Rev 34:658, 2013.

de Baaij JH *et al.*: Magnesium in man: Implications for health and disease. Physiol Rev 95:1, 2015.

Felsenfeld AJ, Levine BS: Approach to treatment of hypophosphatemia. Am J Kidney Dis 60:655, 2012.

Feng X, Teitelbaum SL: Osteoclasts: New insights. Bone Res 1:11, 2013.

Heaney RP, Holick MF: Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. J Bone Miner Res 26:455, 2011.

Institute of Medicine (IOM): *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

Siddiqui JA, Partridge NC: Physiological bone remodeling: Systemic regulation and growth factor involvement. Physiology 31:233, 2016.

Zofkova I: Hypercalcemia. Pathophysiological aspects. Phys Res 65:1, 2016.

403 Trastornos de las glándulas paratiroides y la homeostasis de calcio

John T. Potts, Jr., Harald Jüppner

Las cuatro glándulas paratiroides están situadas por detrás de la tiroides; producen la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), cuya función primaria es regular la fisiología del calcio. La PTH actúa de manera directa en el hueso, en el cual induce la liberación de calcio, en los riñones, donde intensifica la reabsorción del calcio en los túbulos distales, y en los túbulos proximales, en donde sintetiza 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$), hormona que intensifica la absorción gastrointestinal de calcio. Las concentraciones séricas de PTH son reguladas de modo estricto por un asa de retroalimentación negativa. El calcio, al actuar en el receptor sensible al mismo, y la vitamina D, al actuar a través de su receptor nuclear, disminuye la liberación y la síntesis de PTH. Hay evidencias adicionales que indican que el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23, *fibroblast growth factor 23*), una hormona fosfatúrica, suprime la secreción de PTH. Es esencial conocer las vías hormonales que regulan las concentraciones de calcio y el metabolismo óseo, para el diagnóstico y el tratamiento eficaces de muy diversos trastornos hipercalcémicos e hipocalcémicos.

El hiperparatiroidismo (HPT), que se caracteriza por la producción excesiva de PTH, es una causa frecuente de hipercalcemia y suele ser consecuencia de adenomas o de la hiperplasia, que funcionan de manera autónoma. La cirugía como tratamiento para dicho trastorno es muy eficaz y revierte algunos de los efectos nocivos del exceso de PTH prolongado en la densidad ósea. La hipercalcemia humoral que producen las neoplasias también es frecuente y por lo común proviene de la producción excesiva del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related peptide*) por parte de células cancerosas. Las semejanzas de las características bioquímicas del hiperparatiroidismo y de la hipercalcemia humoral del cáncer, identificadas originalmente por Albright en 1941, reflejan, tal como se sabe hoy, las acciones de PTH y PTHrP a través del mismo receptor PTH/PTHrP acoplado a la proteína G.

Se han acumulado nuevos conocimientos sobre la regulación de la homeostasis de calcio gracias a lo que ahora se sabe de las bases genéticas de la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipos 1 y 2, de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH), de formas diferentes de pseudohipoparatiroidismo, del síndrome de Hansen, de trastornos en la síntesis y la acción de la vitamina D y los fenómenos moleculares que suceden con las neoplasias de glándulas paratiroides. La PTH y *posiblemente algunos de sus análogos* constituyen fármacos terapéuticos promisorios para tratar la osteoporosis posmenopáusica o senil, y los calcimiméticos, que activan el receptor sensible al calcio, han ofrecido nuevas estrategias para la supresión de PTH.

HORMONA PARATIROIDEA

FISIOLOGÍA

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*) dentro del estrecho margen normal. La hormona actúa de modo directo sobre el hueso y el riñón e indirecto sobre el intestino por sus efectos en la síntesis de $1,25(OH)_2D$ para aumentar las concentraciones séricas de calcio; a su vez, la producción de PTH está regulada de manera estricta por la concentración sérica del calcio ionizado. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular. Toda tendencia hacia la hipocalcemia, como la que podrían inducir las dietas con poco calcio, queda contrarrestada por una mayor secreción de PTH. Ésta a su vez: 1) aumenta la disolución del mineral óseo, lo que va seguido de mayor flujo de calcio del hueso a la sangre; 2) disminuye la depuración renal del calcio, con lo que devuelve al líquido extracelular mayor proporción del calcio filtrado en el glomérulo, y 3) aumenta la eficiencia de la absorción del calcio en el intestino al estimular la producción de $1,25(OH)_2D$. La regulación inmediata de la calcemia se debe a los efectos de la hormona sobre el hueso y, en menor grado, sobre la depuración renal de calcio. Por otro lado, tal vez el calcio mantenga un estado de equilibrio constante gracias a los efectos de $1,25(O\ H)_2D$ sobre la absorción intestinal **(cap. 402)**. Las acciones renales de la hormona se ejercen a múltiples niveles, como la inhibición del transporte de fosfato (túbulo proximal), el incremento de la reabsorción de calcio (túbulo distal) y la estimulación de la 25(OH)D-1α-hidroxilasa. Cada día se intercambian hasta 12 mM (500 mg) de calcio entre el líquido extracelular y el hueso (una gran cantidad en relación con la reserva de calcio en el líquido extracelular), y la PTH tiene un efecto importante en este intercambio. La actividad homeostática de la hormona conserva la concentración sanguínea de calcio, a costa de la desmineralización ósea.

La PTH tiene múltiples acciones sobre el hueso, algunas directas y otras indirectas. Se observan en minutos los cambios de la liberación del calcio óseo regulados por la PTH. Si la acción de la PTH se prolonga, aumenta el número de células óseas, tanto de osteoblastos como de osteoclastos, y se acelera el remodelamiento óseo; estos efectos son evidentes luego de horas de administrar la hormona y perduran horas después de la interrupción de la PTH. Una exposición continua a concentraciones altas de PTH (como en el HPT o en las infusiones prolongadas administradas a animales) produce aumento de la resorción ósea regulada por osteoclastos. En cambio, la administración intermitente de PTH, que aumenta las concentraciones hormonales por 1 a 2 h cada día, estimula la formación de hueso

más que su destrucción. Se han descrito incrementos sorprendentes del hueso trabecular, en especial de la columna y cadera, con el empleo combinado de PTH y estrógenos. La PTH (1-34) como fármaco único, originó una disminución muy significativa de la incidencia de fracturas en un estudio mundial en donde los testigos recibieron placebo.

Los osteoblastos (o precursores de las células de estroma) que poseen receptores PTH/PTHrP son indispensables para que se produzca el efecto osteógeno de PTH; los osteoclastos, que median la descomposición ósea, no tienen dichos receptores. La estimulación de osteoclastos mediada por PTH es indirecta y actúa de modo parcial, a través de citocinas liberadas por osteoblastos, para activar los osteoclastos; en estudios experimentales de la resorción ósea *in vitro*, es indispensable la presencia de osteoblastos para que la PTH active los osteoclastos y éstos se encarguen de la resorción de hueso **(cap. 402)**.

ESTRUCTURA

La hormona paratiroidea es un péptido monocatenario de 84 aminoácidos. La fracción aminoterminal de PTH (1-34) está perfectamente conservada y su presencia es indispensable para que la molécula ejerza sus acciones biológicas. Son suficientes fragmentos sintéticos modificados de la secuencia aminoterminal tan pequeños como PTH (1-11) para activar el receptor PTH/PTHrP (véase adelante). Las regiones carboxiloterminales de la molécula completa de PTH (1-84) también se unen a una proteína de unión/receptor (cPTH-R) separada, pero no se ha definido de manera completa dicho receptor. Es posible que los fragmentos acortados a nivel de la terminación amino, al unirse a cPTH, inhiban algunas de las acciones biológicas de PTH completa (1-84) y de PTH (1-34).

BIOSÍNTESIS, SECRECIÓN Y METABOLISMO

Síntesis Las células paratiroideas tienen múltiples mecanismos para adaptarse a las mayores necesidades de producción de PTH. En cuestión de minutos se encargan de secretar la hormona preformada en reacción a la hipocalcemia. En segundo lugar, en término de horas, la hipocalcemia sostenida induce la expresión de mRNA de PTH. Por último, en unos días la estimulación prolongada conduce a la replicación celular para agrandar la masa de la glándula.

Al inicio, la PTH se sintetiza en la forma de una molécula más grande (preprohormona paratiroidea, que consiste en 115 aminoácidos). Después de una primera fase de desdoblamiento para separar la secuencia "pre" de 25 residuos aminoácidos, en una segunda fase de separación se elimina la secuencia "pro" de seis residuos aminoácidos, antes de que se secrete el péptido maduro que comprende 84 residuos. Las mutaciones en la región preproteínica del gen originarán hipoparatiroidismo al interferir en la síntesis, el transporte o la secreción de la hormona.

La supresión transcripcional del gen de la PTH por el calcio es casi máxima con las concentraciones fisiológicas de calcio. La hipocalcemia aumenta la actividad transcripcional en plazo de horas. La $1,25(OH)_2D_3$ es un supresor potente de la transcripción del gen de la PTH. En personas con insuficiencia renal, la administración intravenosa de concentraciones suprafisiológicas de $1,25(OH)_2D_3$ o los análogos de su metabolito activo pueden suprimir de manera impresionante la sobreproducción de PTH, lo que en ocasiones es difícil de controlar por el HPT secundario grave. La regulación de la destrucción proteolítica de la hormona preformada (regulación postraduccional de la producción de hormona) es un mecanismo importante para regular los cambios rápidos (en minutos) de la disponibilidad de la hormona. En concentraciones altas, el calcio aumenta la destrucción proteolítica de hormona almacenada, y en bajas concentraciones, la inhibe.

Regulación de la secreción de PTH La secreción de PTH aumenta de manera drástica a un valor máximo de cerca de cinco veces la secreción basal, cuando el calcio desciende desde su concentración normal hasta valores de 1.9 a 2 mM/L (7.6 a 8 mg/100 mL de calcio total). Sin embargo, la fracción ionizada del calcio sanguíneo es el determinante principal para la secreción hormonal. Una deficiencia acentuada del magnesio intracelular disminuye la secreción de PTH (véase más adelante en este capítulo).

El calcio del líquido extracelular controla la secreción de PTH mediante la interacción con un receptor sensible al calcio (CaSR, *calcium sensor receptor*), un receptor acoplado a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*) para el que los iones Ca^{2+} actúan como ligandos (véase más adelante en este capítulo). Este receptor es un miembro de una subfamilia distintiva de la superfamilia GPCR que se caracteriza por un gran dominio extracelular adecuado para "pinzar" a la pequeña molécula ligando. La estimulación del CaSR por las concentraciones altas de calcio suprime la secreción de PTH. El CaSR se encuentra en las glándulas paratiroides y las células secretoras de calcitonina (células C) de la glándula tiroides, así como en otros sitios, incluido encéfalo y riñón. En estudios genéticos se ha revelado una función biológica clave del receptor sensible al calcio en la respuesta de la glándula paratiroidea al calcio y en su depuración renal. Las mutaciones heterocigóticas con pérdida de función en el CaSR ocasionan el síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH), en el que la anomalía de la calcemia se asemeja a la observada en el hiperparatiroidismo, pero con hipocalciuria; dos variantes de FFH, FHH2 y FHH3, definidas en fecha más reciente, son causadas por las mutaciones heterocigotas de G11, una de las proteínas señalizadoras con dirección anterógrada de CaSR o por mutaciones heterocigotas de *AP2S1*. Las mutaciones con pérdida de función homocigota en CaSR son la causa de hiperparatiroidismo neonatal profundo, trastorno que puede ser letal si no es tratado en los primeros días de vida. Por otra parte, las mutaciones heterocigotas con ganancia de función originan una forma de hipocalcemia similar a la del hipoparatiroidismo (véase adelante).

Metabolismo La forma secretada de la PTH es indistinguible por criterios inmunitarios y por el tamaño molecular del péptido de 84 aminoácidos (PTH [1-84]) extraído de las glándulas. Sin embargo, mucho del material inmunorreactivo detectado en la circulación es de menor tamaño que la hormona extraída o secretada. Los principales fragmentos circulantes de la hormona inmunorreactiva carecen de una parte de la secuencia del grupo aminoterminal que es esencial para su actividad biológica y, por tanto, pueden ser fragmentos biológicamente inactivos (los llamados fragmentos intermedios y carboxiloterminales). Gran parte de esta proteólisis hormonal tiene lugar en el hígado y el riñón. No parece que el metabolismo periférico de la PTH esté regulado por estímulos fisiológicos (calcio alto o bajo, etc.); de ahí que el metabolismo periférico de la hormona, aunque ocasione eliminación rápida de la hormona secretada, parece ser un proceso catabólico de gran capacidad invariable desde el punto de vista metabólico.

La velocidad de depuración de la sangre del péptido secretado de 84 aminoácidos es más rápida que la de los fragmentos correspondientes a la región central y carboxiloterminal de la PTH, biológicamente inactivos. En consecuencia, en la interpretación de los resultados obtenidos con los primeros radioinmunoanálisis de PTH influía la naturaleza de los fragmentos péptidos detectados por los anticuerpos.

Los problemas inherentes de las mediciones de PTH han sido esquivados en gran medida por el empleo de técnicas inmunométricas con anticuerpos dobles, pero se sabe que con algunos de estos métodos se detectan además de la molécula intacta, grandes formas de PTH truncadas en el segmento aminoterminal, que aparecen en sujetos normales e individuos urémicos, además de PTH (1-84). La concentración de estos fragmentos en relación con los de PTH intacta (1.84) es mayor con hipercalcemia inducida que en situaciones de eucalcemia o hipocalcemia, y es más alta en sujetos con deterioro de la función renal. Se ha identificado a la PTH (7-84) como un componente principal de estos fragmentos truncados en la terminación amino. Cada vez hay más evidencias que sugieren que PTH (7-84) (probablemente fragmentos similares o afines que están truncados en el aminoterminal) actúan, por mecanismos no precisados, como inhibidores de la acción de PTH y pudieran tener importancia clínica, en particular en pacientes con nefropatía crónica. En este grupo de pacientes, los intentos para prevenir hiperparatiroidismo secundario por diversos procedimientos (administración de análogos de vitamina D, mayor consumo de calcio, mayor cantidad de calcio en el líquido de diálisis, estrategias de reducción de fosfato y fármacos calciméticos) pueden culminar en la supresión excesiva de las glándulas paratiroideas, porque algunos de los fragmentos de PTH truncados a nivel del aminoterminal, como PTH (7-84), reaccionan en muchas técnicas inmunométricas de PTH (denominadas ahora como mediciones de segunda generación; véase el apartado de "diagnóstico"), y con ello se sobreestiman los niveles de PTH biológicamente activa. Dicha supresión excesiva de la glándula paratiroidea en las nefropatías crónicas ocasiona osteopatías adinámicas (véase adelante), que se asocian a una mayor alteración del crecimiento en niños y la mayor frecuencia de fracturas óseas en adultos, y que, además, conducen a hipercalcemia significativa. La medición de PTH con las nuevas técnicas inmunométricas de la tercera generación, que utilizan anticuerpos dirigidos contra epítopos de PTH en el extremo aminoterminal y de este modo detectan sólo PTH íntegra (1-84), pueden brindar alguna ventaja para prevenir osteopatías en la nefropatía crónica.

PROTEÍNA VINCULADA CON LA HORMONA PARATIROIDEA (PTHrP)

La PTHrP es la que causa casi todos los casos de hipercalcemia humoral maligna **(cap. 89)**, síndrome similar a HPT pero sin concentraciones altas

1 5 10 15 20 25 30

hPTH SER VAL SER GLU ILE GLN LEU MET HIS ASN LEU GLY LYS HIS LEU ASN SER MET GLU ARG VAL GLU TRP LEU ARG LYS LYS LEU GLN ASP

hPTHrp ALA – – – HIS – – LEU – ASP LYS – – SER ILE GLN ASP LEU ARG – ARG PHE PHE – HIS HIS LEU ILE ALA GLU

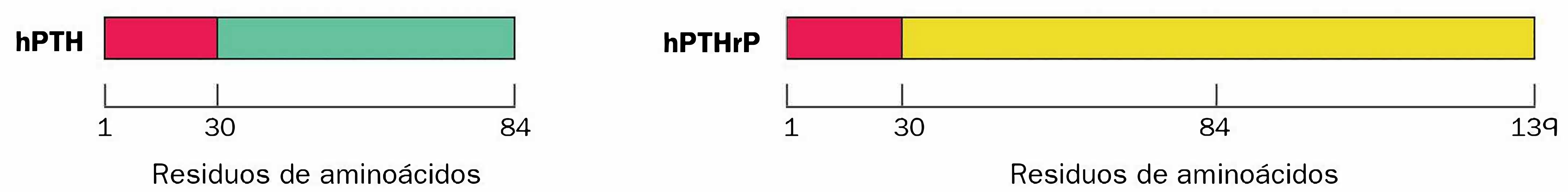


FIGURA 403-1 Diagrama esquemático que ilustra las similitudes y diferencias en la estructura de la PTH humana y el PTHrP humano. Hay una gran semejanza estructural (y funcional) en los 30 primeros aminoácidos de la hPTH y la hPTHrP (área roja). La secuencia de la PTHrP puede tener una longitud >139 residuos de aminoácidos o más. La PTH tiene sólo 84 residuos de aminoácidos; a partir del residuo 30, hay poca similitud estructural entre ambos. Las líneas punteadas que aparecen en la secuencia de la PTHrP indican los lugares estructuralmente homólogos; los aminoácidos subrayados, aunque son diferentes de los de la PTH, aún representan cambios conservadores (mantenimiento de la carga o la polaridad). Diez aminoácidos son idénticos y un total de 20 de 30 son homólogos.

de PTH. Muchos tipos celulares producen PTHrP, lo que incluye tejidos cerebrales, del páncreas, corazón, pulmones, mama, placenta, endotelio y músculo liso. En fetos de animales la PTHrP dirige la transferencia de calcio transplacentario y en el tejido mamario se produce en grandes concentraciones de PTHrP, que es secretada en la leche, pero se desconoce la importancia biológica de concentraciones tan altas de esta hormona en la leche materna. La PTHrP también interviene de modo decisivo en la formación de hueso endocondral, en la morfogénesis ramificante del tejido mamario y probablemente en las contracciones uterinas y en otras funciones biológicas.

La PTH y PTHrP, a pesar de ser productos característicos de genes diferentes, muestran homología funcional y estructural importante **(fig. 403-1)** y han evolucionado a partir de un gen ancestral común. Sin embargo, la estructura del gen correspondiente a PTHrP de seres humanos es más compleja que la de PTH, y contiene múltiples exones adicionales, que pueden mostrar características alternas de corte y empalme durante la formación de mRNA maduro. Se producen los productos proteínicos de 139, 141 y 173 aminoácidos y pueden surgir otras formas moleculares de la degradación específicas de tejidos en sitios internos accesibles de desdoblamiento. No hay certeza de la importancia biológica de estas especies moleculares ni de la naturaleza de las formas circulantes de PTHrP. Tampoco se sabe si la proteína en cuestión circula en nivel significativo en los adultos. Como factor paracrino, PTHrP puede producirse, actuar y destruirse de manera local en el interior de los tejidos. En los adultos, la PTHrP parece ejercer poca influencia en la homeostasis del calcio, excepto en estados patológicos en que tumores grandes, y en particular los epidermoides, y también carcinomas de células renales causan la producción excesiva y masiva de la hormona e hipercalcemia.

ACCIÓN HORMONAL DE PTH Y PTHrP

La PTH y PTHrP se unen al receptor correspondiente (PTH/PTHrP) y lo activan. El receptor PTH/PTHrP (conocido también como receptor PTH-1, PTH1R) pertenece a una subfamilia de GPCR que incluye los receptores de calcitonina, glucagón, secretina, péptido intestinal vasoactivo y otros péptidos. Ambos ligandos activan PTH1R, pero los dos péptidos inducen respuestas diferentes en el receptor, lo cual explica la forma en que un solo receptor sin isoformas desempeña dos actividades biológicas. Las regiones extracelulares del receptor intervienen en la unión a hormonas, y los dominios intracelulares, después de la activación hormonal, se unen a subunidades de proteína G para la transducción de las señales hormonales y su transformación en respuestas celulares gracias a la estimulación de la síntesis de un segundo mensajero. Los órganos como el encéfalo, el páncreas y los testículos expresan de manera predominante un segundo receptor que se une a PTH, y que recibió el nombre original de *PTH-2* (PTH2R). Diferentes PTH1R de mamíferos reaccionan de manera semejante a PTH y PTHrP, al menos cuando se someten a pruebas con los análisis tradicionales, en tanto que sólo PTHR de humanos reacciona de modo eficaz a PTH (pero no a PTHrP). Las PTH2R de otras especies muestran estimulación mínima o nula en la síntesis de un segundo mensajero en respuesta a PTH o PTHrP. Se ha demostrado que el ligando endógeno de PTH2R es un péptido hipotalámico conocido como *péptido infundibular tubular de 39 residuos* (TIP39), que guarda una relación muy lejana con PTH y PTH1R. Es posible identificar el origen de PTH1R y PTH2R en la evolución hasta llegar a los peces; de hecho, el genoma del pez cebra contiene además de los ortólogos PTH1R y PTH2R, un tercer receptor que es PTH3R, con una mayor semejanza con PTH1R de pez que con PTH2R de pez. La conservación evolutiva de la estructura y la función sugiere propiedades biológicas importantes de tales receptores, incluso en peces, y no tienen glándulas paratiroides precisas que produzcan dos moléculas muy relacionadas con PTH de mamíferos.

Los estudios que utilizaron PTH1R clonado confirman que puede acoplarse a más de una proteína G y una vía de segundo mensajero, lo cual explica al parecer la multiplicidad de vías estimuladas por PTH. La estimulación de las proteínas cinasas (A y C) y los conductos del transporte de calcio se acompañan de diversas respuestas hísticas específicas a hormonas; tales respuestas comprenden la inhibición del transporte de fosfato y bicarbonato, la estimulación del transporte de calcio y la activación de 1α-hidroxilasa en el riñón. Las respuestas óseas incluyen efectos en la síntesis de colágeno, fosfatasa alcalina, ornitina descarboxilasa, citrato descarboxilasa y actividades de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, síntesis de fosfolípidos y también en el transporte de calcio y fosfato. Al final, dichos fenómenos bioquímicos culminan en una respuesta hormonal integrada en el recambio óseo y en la homeostasis de calcio. La PTH también activa los intercambiadores de Na^+/Ca^{+2} en el túbulo distal y estimula la translocación de los conductos preformados de transporte de calcio y los desplaza del interior a la superficie apical para aumentar la captación tubular de calcio. La estimulación dependiente de PTH de la excreción de fosfato (disminución de la reabsorción, que es el efecto contrario de las acciones del calcio en los riñones) comprende la disminución del nivel de dos cotransportadores de fosfato que dependen de sodio, NPT2a y NPT2b, y su expresión en la membrana apical, con lo cual disminuye la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal renal. Mecanismos similares pueden estar implicados en otros transportadores renales que son influenciados por la PTH. Hay estudios recientes que confirman el vínculo crítico de la hipofosfatemia con la penetración neta de calcio en la sangre por acción de PTH, y destacan la importancia de los osteocitos distintos de osteoclastos en las acciones de aumento rápido de calcio propias de PTH.

La PTHrP ejerce una influencia importante en el desarrollo de huesos del feto y en la fisiología del adulto. La ablación homocigota del gen que codifica PTHrP (o la rotura del gen PTH1R) en ratones origina un fenotipo letal en que los animales nacen con una aceleración extraordinaria de la maduración de condrocitos que se asemeja a la forma letal de condrodisplasia en seres humanos causada por mutaciones inactivadoras de PTH1R, homocigotas o heterocigotas compuestas **(fig. 403-2)**. Además, las mutaciones de PTH1R heterocigotas en seres humanos pueden ser origen del retraso en la erupción de dientes, y los ratones heterocigotos respecto de la ablación del gen PTHrP muestran menor densidad de minerales, que indica osteoporosis. Los experimentos con estos modelos murinos apuntan a la participación de PTHrP (no valorada hasta ese momento) como factor paracrino/autocrino que modula el metabolismo de huesos en adultos y también durante el desarrollo óseo.

CALCITONINA

(Cap. 381) La calcitonina es una hormona péptida hipocalcémica que en algunas especies de mamíferos actúa como antagonista de PTH. Al parecer tiene escasa importancia fisiológica en seres humanos, cuando menos en lo que se refiere a la homeostasis de calcio. Tiene importancia médica por su función como marcador tumoral en los casos esporádicos y hereditarios de carcinoma medular y por su empleo para el tratamiento adjunto de la hipercalcemia grave y enfermedad de Paget del hueso.

La acción hipocalcémica se obtiene principalmente al inhibir la resorción ósea regulada por osteoclastos, y en segundo lugar, cuando se estimula la depuración renal del calcio. Estos efectos están regulados por los receptores que poseen los osteoclastos y las células del túbulo renal. La calcitonina ejerce otros efectos por medio de receptores presentes en el

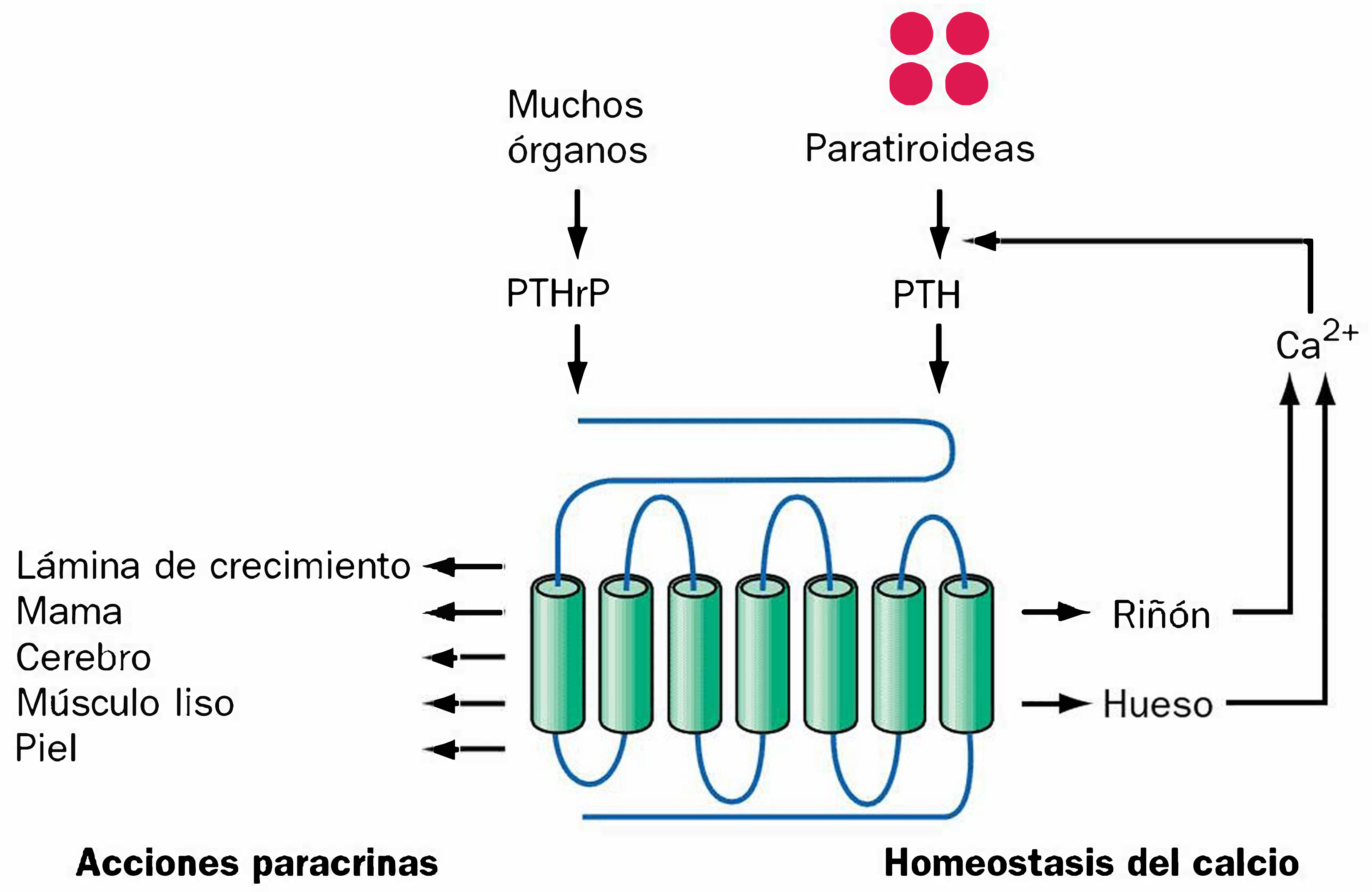


FIGURA 403-2 Función doble de las acciones del receptor PTH/PTHrP (PTH1R). La hormona paratiroidea (PTH; homeostasis endocrina del calcio) y el péptido relacionado con la PTH (PTHrP; acciones hísticas paracrinas múltiples, incluso sobre la placa cartilaginosa de crecimiento del hueso en desarrollo) emplean el receptor único para sus funciones diferentes reguladas por los 34 residuos aminoterminales situados sobre cualquiera de los péptidos. Otras regiones de ambos ligandos interactúan con otros receptores (no se ilustran).

encéfalo, tubo digestivo y sistema inmunitario. La hormona, por ejemplo, tiene efectos analgésicos directos sobre el hipotálamo y estructuras afines, tal vez porque interactúa con los receptores de las hormonas peptídicas relacionadas, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) o amilina. Estos dos ligandos muestran receptores específicos de gran afinidad que comparten semejanza estructural importante con PTH1R y también se ligan a los receptores de calcitonina y los activan. El receptor de calcitonina comparte mucha semejanza estructural con PTH1R.

La tiroides es la principal fuente de calcitonina, y las células que intervienen en la síntesis de esta hormona proceden del tejido de la cresta neural. Durante la embriogénesis, estas células migran al cuerpo ultimobranquial, derivado de la última bolsa branquial. En los vertebrados inferiores, la bolsa ultimobranquial es un órgano individualizado, separado anatómicamente de la tiroides, pero en los mamíferos la glándula ultimobranquial se fusiona con la glándula tiroides y es incorporada a la misma.

Las calcitoninas de origen natural consisten en una cadena peptídica de 32 aminoácidos. Hay una variabilidad importante de la secuencia entre las especies. La calcitonina de salmón, que se utiliza como tratamiento, tiene una potencia 10 a 100 veces mayor que las formas de mamífero para disminuir el calcio sérico.

Hay dos genes de la calcitonina, α y β; el control transcripcional de estos genes es complejo. Hay dos moléculas distintas de mRNA que son transcritas por el gen α; una se traduce en el precursor de la calcitonina y el otro mensaje se transcribe en un producto distinto, el CGRP. Este último se sintetiza siempre que se expresa el mRNA de calcitonina, por ejemplo, en el carcinoma medular de tiroides. El gen β, o CGRP-2, se transcribe en el mRNA del CGRP en el sistema nervioso central (SNC); este gen no produce calcitonina. El CGRP tiene acciones sobre el aparato cardiovascular y puede actuar como neurotransmisor o intervenir en el desarrollo del sistema nervioso central.

La concentración de calcitonina circulante en el ser humano es menor que en otras especies de mamíferos. En seres humanos incluso las variaciones extremas de la producción de calcitonina no cambian el metabolismo del calcio y del fosfato; no pueden atribuirse efectos específicos a la deficiencia de calcitonina (los pacientes sometidos a tiroidectomía total sólo reciben sustitución de tiroxina) o al exceso de esta hormona (pacientes con carcinoma medular tiroideo, que es un tumor secretor de calcitonina) **(cap. 381)**. La calcitonina ha sido un fármaco de utilidad para suprimir la resorción ósea en la enfermedad de Paget **(cap. 405)** y la osteoporosis **(cap. 404)**, y para el tratamiento de la hipercalcemia de neoplasias malignas (véase más adelante en este capítulo). Sin embargo, los bisfosfonatos por lo común son más eficaces, y no hay certeza de la función fisiológica (si la tiene) de la calcitonina en seres humanos. Por otra parte, la ablación del gen de calcitonina (combinada por la proximidad con la ablación del gen CGRP) en ratones hace que disminuya la densidad mineral ósea, lo cual sugiere que todavía no se conoce por completo su acción biológica en los mamíferos.

HIPERCALCEMIA

(Cap. 50) La hipercalcemia puede ser la manifestación de una enfermedad grave, como una neoplasia maligna, o bien descubrirse de forma casual al realizar pruebas de laboratorio a un paciente sin ninguna enfermedad evidente. A finales del siglo XX aumentó el número de personas diagnosticadas con hipercalcemia asintomática, habitualmente por hiperparatiroidismo.

Siempre que se confirma una hipercalcemia, debe establecerse un diagnóstico definitivo. Si bien el hiperparatiroidismo, una causa frecuente de hipercalcemia asintomática, es un trastorno crónico cuyas manifestaciones, si existen, aparecen sólo después de meses o años, la hipercalcemia también puede ser la primera manifestación de una neoplasia maligna, que es la segunda causa más frecuente de hipercalcemia en el adulto. Las causas de hipercalcemia son numerosas **(cuadro 403-1)**, pero el hiperparatiroidismo y el cáncer representan 90% de los casos.

Antes de realizar otros estudios, debe asegurarse que la hipercalcemia es verdadera y no un falso positivo de laboratorio. La hipercalcemia positiva falsa por lo común se debe a hemoconcentración inadvertida durante la recolección de la sangre o al aumento de las proteínas séricas, como la albúmina. La hipercalcemia es un problema crónico y, por tanto, es una medida acertada y rentable cuantificar varias veces la calcemia; además, no es necesario hacer este análisis en ayuno.

Las manifestaciones clínicas son útiles para el diagnóstico diferencial. La hipercalcemia que aparece en un adulto asintomático suele deberse a hiperparatiroidismo primario. En la hipercalcemia asociada a una neoplasia maligna, suele ser evidente la enfermedad de fondo; lo habitual es que los síntomas del cáncer lleven al paciente a consulta y la hipercalcemia se descubre en la valoración. En esos pacientes, el tiempo que transcurre entre el hallazgo de la hipercalcemia y la muerte suele ser <6 meses. Por consiguiente, si una persona asintomática ha tenido hipercalcemia o algunas manifestaciones de la misma, como litiasis renal, durante >1 o 2 años, es poco probable que la causa sea una neoplasia maligna. A pesar de todo, en ocasiones resulta difícil distinguir el hiperparatiroidismo de una neoplasia maligna oculta, lo que obliga a una valoración cuidadosa de la persona, en especial si se desconoce la duración de la hipercalcemia. La hipercalcemia que no es causada por hiperparatiroidismo o por cáncer es consecuencia de la acción excesiva de la vitamina D, de la disminución del metabolismo de 1,25$(OH)_2$D, del recambio óseo grande de cualquier etiología o de insuficiencia renal (cuadro 403-1). Los antecedentes dietéticos y de consumo de vitaminas y fármacos suele ayudar a diagnosticar algunas de las causas menos frecuentes. Las mediciones inmunométricas de PTH constituyen el método principal de laboratorio para establecer el diagnóstico.

CUADRO 403-1 Clasificación de las causas de hipercalcemia

I. **Relacionadas con las paratiroides**
   A. Hiperparatiroidismo primario
      1. Adenoma(s)
      2. Neoplasia endocrina múltiple
      3. Carcinoma
   B. Tratamiento con litio
   C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
II. **Relacionadas con cáncer**
   A. Metástasis de tumores sólidos (mama)
   B. Tumores sólidos con efectos hipercalcémicos regulados por vía humoral (pulmón, riñón)
   C. Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfomas, leucemias)
III. **Relacionadas con la vitamina D**
   A. Intoxicación por vitamina D
   B. ↑ 1,25$(OH)_2$D; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
   C. ↑ 1,25$(OH)_2$D; disminución del metabolismo de 1,25$(OH)_2$D a causa de deficiencia de 24-hidroxilasa
IV. **Asociada a recambio óseo elevado**
   A. Hipertiroidismo
   B. Inmovilización
   C. Tiazidas
   D. Intoxicación por vitamina A
   E. Necrosis grasa
V. **Asociada a insuficiencia renal**
   A. Hiperparatiroidismo secundario grave
   B. Intoxicación por aluminio
   C. Síndrome de leche y alcalinos

La hipercalcemia de cualquier origen puede producir fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, náusea, vómito, estreñimiento, defectos tubulares renales reversibles, diuresis abundante, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma y, en algunos pacientes, arritmias cardiacas. La relación entre la gravedad de la hipercalcemia y los síntomas varía de un paciente a otro. En general, los síntomas aparecen con concentraciones de calcio >2.9 a 3 mM/L (11.6 a 12 mg/100 mL), pero algunas personas siguen asintomáticas incluso con esas cifras. Cuando el calcio es >3.2 mM/L (12.8 mg/100 mL) puede aparecer calcificación de los riñones, piel, vasos, pulmones, corazón y estómago, además de insuficiencia renal, en especial si las concentraciones sanguíneas de fosfato son normales o altas por estar afectada la excreción renal. La hipercalcemia grave, que se define por una cifra ≥3.7 a 4.5 mM/L (15 a 18 mg/100 mL), es una urgencia médica; pueden aparecer coma y paro cardiaco.

El tratamiento agudo de la hipercalcemia suele ser útil. Dicho tratamiento se basa en la gravedad de la hipercalcemia y en la naturaleza de los síntomas acompañantes, como se describe más adelante.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Evolución natural e incidencia El hiperparatiroidismo primario es un trastorno generalizado del metabolismo del calcio, de los fosfatos y del hueso por aumento de secreción de la hormona paratiroidea. Al aumentar las concentraciones circulantes de esta hormona suele aparecer hipercalcemia e hipofosfatemia. Las manifestaciones son muy variadas. Los pacientes pueden tener numerosos signos y síntomas, como nefrolitiasis recurrente, úlcera péptica, alteraciones mentales y, con menos frecuencia, resorción ósea acentuada. Sin embargo, desde que se conoce mejor esta enfermedad y se utilizan más las pruebas multifásicas de detección sistemática, como la medición de la calcemia, esta enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes sin síntomas y con signos mínimos o nulos de la misma, salvo la hipercalcemia y las concentraciones altas de hormona paratiroidea. Las manifestaciones pueden ser sutiles y, a veces, la enfermedad tiene una evolución benigna a lo largo de muchos años o durante toda la vida. Esta forma más leve de la enfermedad se denomina *hiperparatiroidismo asintomático*. En casos raros el hiperparatiroidismo se desarrolla o empeora de manera repentina y se acompaña de complicaciones graves, como deshidratación importante y coma, que se denomina crisis paratiroidea hipercalcémica.

Se calcula que la incidencia anual de la enfermedad llega a ser hasta de 0.2% en personas >60 años, con una prevalencia estimada, incluso en pacientes asintomáticos no descubiertos aún, ≥1%; algunos informes sugieren que la incidencia puede estar disminuyendo. Si se confirman, estos cambios en las estimaciones podrían ser reflejo de la menor frecuencia con la que se realizan en fecha reciente las pruebas habituales de calcio sérico, de sobreestimaciones iniciales de la incidencia o de factores desconocidos. La enfermedad tiene una incidencia máxima entre la tercera y quinta décadas de vida, pero ocurre también en niños y en ancianos.

Etiología Los tumores paratiroideos se encuentran más a menudo con adenomas aislados sin otra endocrinopatía. También pueden formar parte de síndromes hereditarios, como MEN (neoplasia endocrina múltiple). Se observa que hasta 10% de las personas con HPT tiene mutaciones en uno de 11 genes (véase adelante). Además, los tumores paratiroideos pueden ser secundarios a alguna enfermedad subyacente (estimulación excesiva en el hiperparatiroidismo secundario, sobre todo con insuficiencia renal crónica) o después de otras formas de estimulación excesiva, como el tratamiento con litio. A continuación se revisan estas causas.

ADENOMAS SOLITARIOS La causa es una sola glándula anormal en casi 80% de los pacientes; la anomalía de la glándula suele ser una neoplasia benigna o un adenoma, y rara vez un carcinoma paratiroideo. Algunos cirujanos y anatomopatólogos afirman que es frecuente que haya muchas glándulas aumentadas de tamaño; también se describen adenomas dobles. En casi 15% de los casos todas las glándulas son hiperfuncionantes; esto se denomina *hiperplasia paratiroidea de células principales* y suele ser un trastorno hereditario que muchas veces se asocia a otras alteraciones endocrinas.

SÍNDROMES HEREDITARIOS Y TUMORES PARATIROIDEOS MÚLTIPLES El HPT hereditario puede manifestarse sin ningún otro trastorno endocrino, pero con frecuencia forma parte de una *neoplasia endocrina múltiple* (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) **(cap. 381)**. La MEN1 (síndrome de Wermer) consiste en hiperparatiroidismo acompañado de tumores de la hipófisis y páncreas, y asociado muchas veces a hipersecreción gástrica y a enfermedad ulcerosa péptica (síndrome de Zollinger-Ellison). La MEN2A consiste en feocromocitoma y carcinoma medular de la tiroides, así como hiperparatiroidismo; la MEN2B tiene otras características asociadas, como neuromas múltiples, pero en general carece de hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes MEN es transmitido por un mecanismo al parecer autosómico dominante, aunque como se señala adelante, las bases genéticas de MEN1 comprenden la pérdida bialélica de un supresor tumoral.

El síndrome de *hiperparatiroidismo con tumor mandibular* (HPT-JT, *hyperparathyroidism jaw tumor*) ocurre en familias con tumores paratiroideos (a veces carcinoma) relacionados con tumores mandibulares benignos. Este trastorno es causado por mutaciones en los genes *CDC73* (*HRPT2*), mismas que también se observan en cánceres paratiroideos. Algunos grupos familiares presentan hiperparatiroidismo hereditario sin otras endocrinopatías. Este trastorno a menudo se denomina *hiperparatiroidismo aislado familiar no sintomático* (FIHP, *nonsyndromic familial isolated hyperparathyroidism*). Se especula si estas familias podrían ser ejemplos de la expresión variable de los otros síndromes, como MEN1, MEN2 o el síndrome HPT-JT, pero también es factible que tengan causas genéticas aún no identificadas. Por ejemplo, diversas mutaciones heterocigóticas de GCM2 muestran cosegregación con la enfermedad en varias "familias" con FIHP; algunas de las mutaciones intensifican la actividad del transportador dependiente de GCM2.

Patología Los adenomas se localizan con mayor frecuencia en las paratiroideas inferiores, pero en 6-10% de los casos los adenomas paratiroideos se localizan en el timo, tiroides, pericardio o detrás del esófago. Los adenomas suelen tener un peso de 0.5 a 5 g, pero pueden alcanzar incluso 10 a 20 g (las glándulas normales pesan en promedio 25 mg). En la hiperplasia y el adenoma predominan las células principales. En la hiperplasia de las células principales, el aumento de tamaño puede ser tan asimétrico que algunas glándulas afectadas ofrecen un aspecto macroscópico normal. En la hiperplasia generalizada, el examen histológico muestra un patrón uniforme de células principales, con desaparición de la grasa aun cuando la glándula no pese más de lo normal. Por eso, el estudio microscópico del tejido de biopsia de varias glándulas ayuda a interpretar los hallazgos en la cirugía.

El carcinoma paratiroideo no suele ser de alta malignidad. Si en la primera intervención se extirpa toda la glándula sin romper la cápsula por lo común se logra una supervivencia prolongada sin recurrencias. Incluso el carcinoma paratiroideo recurrente suele crecer de forma lenta por extensión local en el cuello y puede corregirse quirúrgicamente en caso de que reaparezca. Sin embargo, en ocasiones el carcinoma paratiroideo es de alta malignidad y en la primera cirugía se descubren metástasis distantes (pulmón, hígado y hueso). Al principio puede ser difícil advertir que un tumor primario de las paratiroides es un carcinoma; el crecimiento invasor puede ir precedido de mayor número de figuras mitóticas y de fibrosis abundante del estroma de la glándula. Con frecuencia, el diagnóstico de cáncer se establece de manera retrospectiva. El hiperparatiroidismo de un carcinoma paratiroideo puede ser indistinguible de otras formas de hiperparatiroidismo primario, pero su gravedad clínica suele ser mayor. Una posible clave diagnóstica es la magnitud del aumento de la calcemia. En el carcinoma es frecuente observar concentraciones de calcio de 3.5 a 3.7 mM/L (14 a 15 mg/100 mL) y esto pone sobre aviso al cirujano para que extirpe de manera cuidadosa la glándula anormal sin romper la cápsula. Los hallazgos recientes acerca de la base genética del carcinoma paratiroideo (distinta de la de los adenomas benignos) indica la necesidad de detección familiar (véase más adelante).

DEFECTOS GENÉTICOS ASOCIADOS A HIPERPARATIROIDISMO

Al igual que en otros muchos tipos de neoplasia, se han identificado dos tipos fundamentales de defectos genéticos en los tumores de las glándulas paratiroides: 1) sobreactividad de protooncogenes y 2) pérdida de la función de los genes supresores de tumor. La primera, por definición, puede provocar crecimiento celular incontrolado y funciona por activación (mutación de ganancia de función) de un solo alelo del gen causante, en tanto que la segunda necesita la pérdida de función de las dos copias de alelos. La pérdida de función bialélica de un gen supresor tumoral casi siempre se caracteriza por un defecto en la línea germinal (todas las células) y una deleción/mutación somática adicional en el tumor extirpado **(fig. 403-3)**.

Las mutaciones en el *locus* del gen *MEN1*, que codifica la proteína MENIN del cromosoma 11q13, son causantes del síndrome MEN1; el alelo normal de este gen cumple los criterios de un gen tumoral supresor. La herencia de un alelo mutado en este síndrome hereditario, seguida de la pérdida de otro alelo por mutación celular somática, conduce a la expansión monoclonal y al desarrollo de un tumor. Además, en cerca del 15-20% de los adenomas paratiroideos esporádicos hay deleción somática de ambos

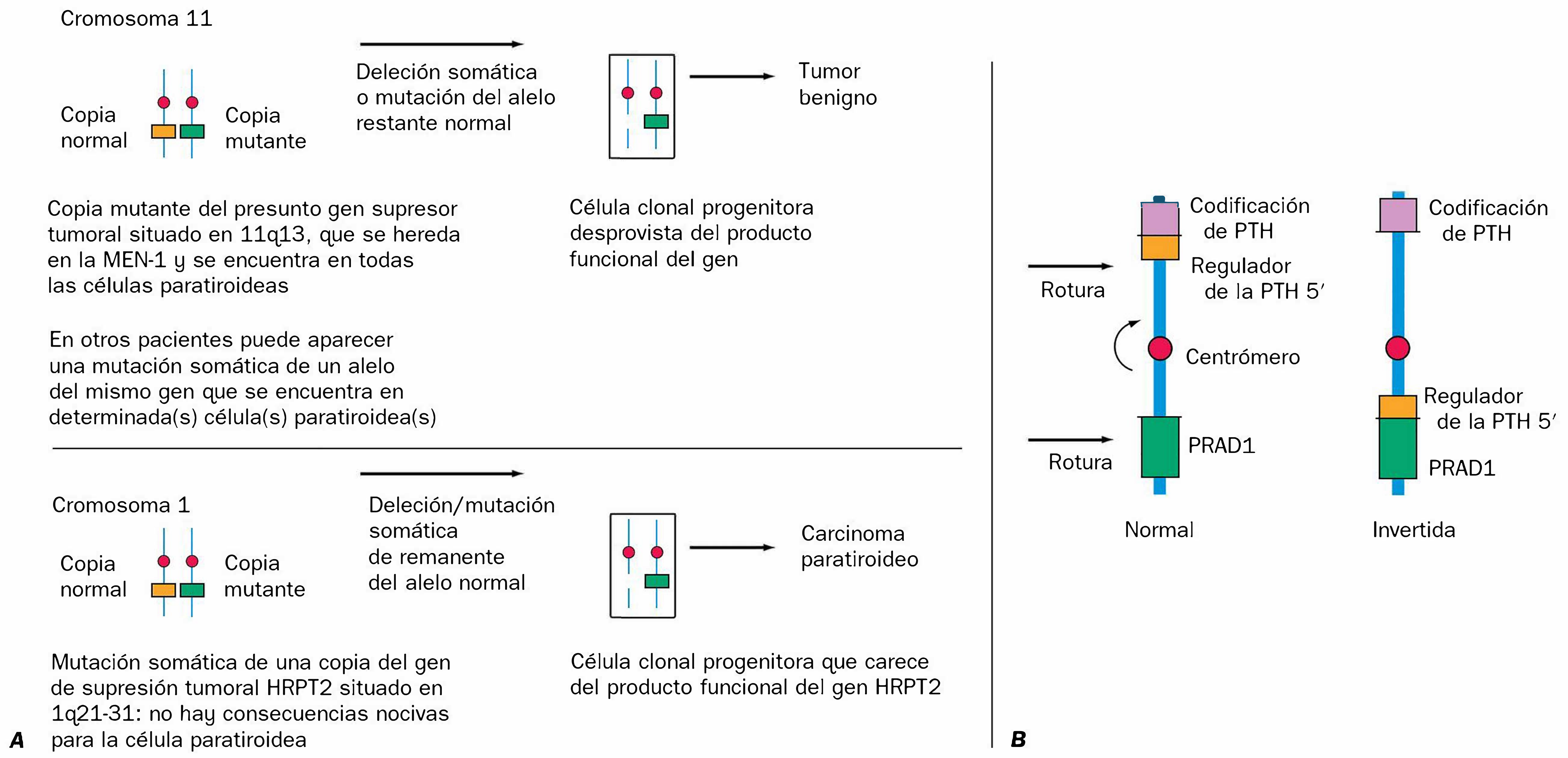


FIGURA 403-3 ***A.*** Esquema que indica los eventos moleculares en la susceptibilidad del tumor. El paciente que tiene una anomalía hereditaria (neoplasia endocrina múltiple o MEN) aparece representado como portador de un gen defectuoso situado en el cromosoma 11 y que ha heredado del padre afectado, pero hay una copia del gen normal procedente del otro progenitor. En los tumores monoclonales (benignos), un fenómeno somático, en este caso la deleción parcial de un cromosoma, elimina al gen normal de la célula. En los tumores no hereditarios tienen que producirse dos mutaciones somáticas sucesivas, un proceso que lleva más tiempo. Por cualquiera de estas dos vías, la célula, desprovista de la función reguladora del crecimiento propia de ese gen, experimenta crecimiento desordenado y se convierte en un tumor. En la patogenia del carcinoma paratiroideo interviene otro *locus* genético afectado también por la pérdida de un gen supresor de tumor, llamado HRPT2. *[Tomada de A Arnold: J Clin Endocrine Metab 77:1108, 1993. Copyright 1993, The Endocrine Society.]* ***B.*** Ilustración esquemática que representa el mecanismo y consecuencias del reordenamiento y sobreexpresión génica del protooncogén PRAD1 (inversión pericentromérica del cromosoma 11) en los adenomas paratiroideos. La expresión excesiva de PRAD1 (proteína reguladora del ciclo celular, ciclina D1) debida a la gran actividad del gen promotor de la PTH en la célula paratiroidea, favorece la proliferación celular excesiva. *[Tomada de J Habener et al., en L DeGroot, JL Jameson (eds): Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001, con autorización.]*

alelos en el *locus* MEN1 del cromosoma 11, lo que implica que el mismo defecto causante de MEN1 también puede causar enfermedad esporádica **(fig. 403-3*A*)**. En consonancia con la hipótesis de Knudson del desarrollo de las neoplasias en dos etapas en ciertos síndromes heredados de cáncer **(cap. 67)**, la aparición más temprana del hiperparatiroidismo en los síndromes hereditarios refleja la probabilidad estadística de que sólo una mutación desencadene el crecimiento monoclonal. En los adenomas esporádicos, que suelen aparecer a edades más tardías, deben producirse dos fenómenos somáticos diferentes antes de que quede silenciado el gen MEN1.

Otros presuntos antioncogenes implicados en el hiperparatiroidismo son un gen localizado en el cromosoma 1p, que se observa en 40% de los adenomas paratiroideos esporádicos, y otro localizado en el cromosoma Xp11 en personas con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal que progresaron a hiperparatiroidismo "terciario", y que ahora se sabe que refleja un crecimiento monoclonal de glándulas que antes eran hiperplásicas.

En el caso de los defectos genéticos y el carcinoma de las paratiroides surge un patrón más complejo todavía no resuelto del todo; al parecer proviene de la pérdida bialélica de una copia funcional de un gen *HRPT2* (o CDC73), que primero se identificó como una causa del síndrome HPT-JT. Se han identificado en *HRPT2* algunas mutaciones inactivadoras (en el cromosoma 1q21-23) que codifican una proteína de 531 aminoácidos llamada parafibromina. Las mutaciones genéticas causales en *HRPT2* al parecer son necesarias, aunque no suficientes, para producir cáncer paratiroideo.

En términos generales, la detección de otros defectos genéticos en estos síndromes vinculados con tumores paratiroideos y las variantes observadas en la expresión/penetrancia fenotípica, indican la multiplicidad de factores genéticos que intervienen. A pesar de ello, la posibilidad de detectar la presencia de los principales factores genéticos causantes ha facilitado mucho el ofrecimiento de una atención más informada de los familiares de pacientes identificados en los síndromes hereditarios como MEN1, MEN2 y HPT-JT.

Una aportación importante de los estudios sobre el origen genético del carcinoma paratiroideo es el establecimiento de que las mutaciones representan una vía diferente a la afectada en los crecimientos glandulares benignos. A diferencia de la patogenia de las alteraciones genéticas que se observan en el cáncer colónico, en el que las lesiones evolucionan a partir de adenomas benignos hasta la enfermedad maligna por cambios genéticos progresivos, las alteraciones que se encuentran a menudo en muchos cánceres paratiroideos (mutaciones en HRPT2) son poco frecuentes en los adenomas paratiroideos esporádicos.

En el cáncer paratiroideo, fueron las anomalías en el gen *Rb* las que se observaron por primera vez; éste es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 13q14, y al principio se relacionó con el retinoblastoma, pero después se le implicó en otras neoplasias, incluso en el carcinoma paratiroideo. Los estudios iniciales señalaron deleciones alélicas del gen *Rb* en muchos carcinomas paratiroideos y disminución o ausencia de expresión de la proteína Rb. Sin embargo, como a menudo hay deleciones grandes en el cromosoma 13 que incluyen muchos genes además del *locus Rb* (con hallazgos similares en algunos carcinomas hipofisarios), es posible que otros genes supresores tumorales del cromosoma 13 participen en el desarrollo del carcinoma paratiroideo.

El estudio de los cánceres paratiroideos observados en algunas personas con el síndrome HPT-JT condujo al reconocimiento de que las mutaciones en el gen *HRPT2* tienen una mayor importancia en muchos de los carcinomas paratiroideos, incluidos los que surgen en forma esporádica, sin una relación aparente con el síndrome HPT-JT. Se han identificado mutaciones en la región codificadora en 75-80% de todos los cánceres paratiroideos analizados, lo que lleva a la conclusión de que además de las mutaciones posibles en las regiones no codificadoras, este defecto genético se puede encontrar en todos los carcinomas paratiroideos. Fue muy importante el descubrimiento de que en algunos cánceres paratiroideos esporádicos hay mutaciones en la línea germinal. A su vez, esto condujo a la investigación cuidadosa de las familias de estos pacientes y a una nueva indicación de pruebas genéticas en esta situación.

La hipercalcemia que presentan familiares (que también tienen las mutaciones en la línea germinal) puede conducir al hallazgo de tumores paratiroideos premalignos durante la cirugía de las paratiroideas.

En conclusión, parece que hay múltiples factores en el cáncer paratiroideo, además del gen *HRPT2* y el gen *Rb*, aunque la mutación en este gen es la anomalía más consistente. *RET* codifica un receptor de tipo tirosina cinasa; hay mutaciones heredadas específicas en la línea germinal que producen la activación constitutiva del receptor, lo que explica el modo autosómico dominante de la transmisión y el inicio relativamente temprano de la

neoplasia. En el síndrome MEN2, el protooncogén *RET* puede ser el causante del trastorno más temprano detectado, el trastorno policlonal (hiperplasia de células C, que luego se transforma en un crecimiento clonal, un carcinoma medular con participación de otros defectos genéticos todavía sin describir).

En algunos adenomas paratiroideos se identificó la activación de un protooncogén **(fig. 403-3*B*)**. Se identificó una translocación recíproca que afecta al cromosoma 11 y que yuxtapone al promotor del gen *PTH* en un sitio arriba de la secuencia de un producto génico llamado PRAD-1 y que codifica una proteína D cíclica con una participación clave en la división celular normal. Esta translocación, más otros mecanismos que causan una expresión excesiva equivalente de la ciclina D1, se encuentran en 20-40% de los adenomas paratiroideos.

Los modelos en ratón confirmaron la importancia de varios de los defectos genéticos mayores identificados en la enfermedad paratiroidea y en los síndromes MEN. Se han analizado la pérdida del *locus* génico MEN1, la expresión excesiva del protooncogén PRAD-1 o el protooncogén *RET* mutado por medio de manipulación genética en ratones, con el inicio esperado de tumores paratiroideos o carcinoma medular, respectivamente.

Signos y síntomas Muchas personas con hiperparatiroidismo no tienen síntomas. Las manifestaciones del hiperparatiroidismo afectan principalmente a los riñones y al esqueleto. Antes de 1970, entre 60-70% de los pacientes tenía afectación renal por depósito de calcio en el parénquima renal o por nefrolitiasis recurrente. Con la detección más temprana, en grandes series de pacientes las complicaciones renales se producen en <20% de los casos. Los cálculos renales suelen ser de oxalato o fosfato cálcicos. En algunos enfermos, los episodios repetidos de nefrolitiasis o la formación de grandes cálculos pueden producir obstrucción e infecciones de las vías urinarias y deterioro de la función renal. La nefrocalcinosis también puede deteriorar la función renal y producir retención de fosfatos.

La manifestación ósea característica del HPT es la *osteítis fibrosa quística*, que en series publicadas hace 50 años aparecía en 10-25% de los pacientes. Los datos histopatológicos patognomónicos son disminución del número de trabéculas, aumento de los osteoclastos gigantes multinucleados en las zonas festoneadas de la superficie ósea (lagunas de Howship) y sustitución de las células normales y de los elementos de la médula ósea por tejido fibroso. Las manifestaciones radiográficas son la reabsorción de los penachos de las falanges y la sustitución de la cortical ósea de los dedos, habitualmente bien delimitada, por un reborde irregular (reabsorción subperióstica). En los últimos años se ha observado que la fibrosis quística es muy rara en caso de hiperparatiroidismo primario, tal vez por la detección más oportuna de la enfermedad.

La absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) de la columna vertebral aporta estimaciones cuantitativas reproducibles (dentro de un pequeño porcentaje) de la densidad ósea espinal. De igual manera puede cuantificarse la densidad ósea en las extremidades por medio de densitometría de la cadera o la parte distal del radio, en un sitio elegido por ser principalmente cortical. La tomografía computadorizada (CT, *computed tomography*) es una técnica muy sensible para estimar la densidad ósea espinal, pero la reproducibilidad de la CT estándar no es mejor de 5%. Las técnicas más recientes de CT (espiral, CT "extrema") son más reproducibles, pero por ahora sólo están disponibles en pocos centros médicos. La densidad cortical ósea se reduce, en tanto que la del hueso esponjoso, especialmente en la columna vertebral, se mantiene más o menos bien conservada. En sujetos sintomáticos, pueden surgir disfunciones del SNC, de nervios y músculos periféricos, del tubo digestivo y de las articulaciones. Se ha señalado que la paratiroidectomía puede revertir algunas manifestaciones neuropsiquiátricas. Las manifestaciones neuromusculares, cuando aparecen en sujetos sintomáticos, pueden consistir en debilidad de músculos proximales, fatiga fácil y atrofia de músculos, y puede ser un cuadro tan pronunciado que sugiera un trastorno neuromuscular primario. La característica principal es la regresión completa de la enfermedad neuromuscular después de la corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo.

Las manifestaciones gastrointestinales a veces son sutiles y consisten en molestias abdominales imprecisas y trastornos gástricos y del páncreas. Una vez más, no hay certeza de que se conozcan la causa y el efecto. En personas con MEN1 e hiperparatiroidismo, la úlcera duodenal puede ser consecuencia de los tumores pancreáticos coexistentes que secretan cantidades excesivas de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison). Se ha señalado la coexistencia de pancreatitis e hiperparatiroidismo, pero no se ha definido su incidencia ni el mecanismo por el que surge.

En años recientes se ha prestado mucha atención a las manifestaciones y estrategias terapéuticas óptimas del HPT asintomático, y ésta es la forma más prevalente de la enfermedad. El *hiperparatiroidismo primario asintomático* se define como el hiperparatiroidismo confirmado por datos bioquímicos (concentraciones altas de PTH o inapropiadamente normales a pesar de la hipercalcemia), sin que se detecten signos ni síntomas que surgen de modo habitual con el hiperparatiroidismo más grave, como manifestaciones de nefropatía o de osteopatía.

En los últimos 20 años se han realizado cuatro conferencias sobre el tema en Estados Unidos, y la más reciente tuvo lugar en 2013. Las memorias de las reuniones incluyen análisis de las manifestaciones más sutiles de la enfermedad, su evolución natural (sin paratiroidectomía) y guías para las indicaciones de cirugía y la vigilancia médica en personas no operadas.

Entre los puntos preocupantes se encuentran la posibilidad de deterioro cardiovascular, la presencia de síntomas neuropsiquiátricos sutiles y el estado a largo plazo de la integridad del esqueleto en individuos no tratados quirúrgicamente. El consenso actual es que en algunas personas está justificada la monitorización médica seriada y no la corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo. La recomendación actual es que en el caso de pacientes con enfermedad leve, definida por criterios específicos **(cuadro 403-2)** es segura la vigilancia si se cumplen las guías terapéuticas **(cuadro 403-3)**. Sin embargo, cada vez hay mayor incertidumbre en cuanto a las manifestaciones sutiles de la enfermedad y, en consecuencia, si está indicada la cirugía en muchos enfermos. Entre los puntos mencionados está la evidencia de deterioro futuro (>8 años) en la densidad mineral ósea después de una década de estabilidad relativa. Hay preocupación de que este deterioro de inicio tardío en la densidad ósea en sujetos no operados pudiera contribuir en grado significativo al riesgo conocido de fracturas que dependen del envejecimiento (osteoporosis). En un estudio se señalaron mejorías notables y sostenidas en la densidad mineral ósea después de paratiroidectomía bien realizada y alguna evidencia de reducción de fracturas.

Se ha informado de enfermedades cardiovasculares, que incluyen hipertrofia de ventrículo izquierdo, defectos funcionales de corazón y disfunción endotelial, con carácter reversible en pacientes europeos con la enfermedad sintomática más grave después de operación, y esto ha sido el punto de partida de innumerables estudios de estas manifestaciones cardiovascu-

CUADRO 403-2 Guías para la cirugía en casos de hiperparatiroidismo primario asintomático[a]

PARÁMETRO	GUÍA
Calcio sérico (por arriba de lo normal)	>1 mg/100 mL
Renal	Depuración de creatinina <60 mL/min. Orina de 24 h para calcio >400 mg/día y un mayor riesgo de cálculos, según el análisis bioquímico de este tipo de riesgo. Presencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis, según imágenes radiográficas, ecográficas o de CT.
Densidad ósea	BMD por DXA: puntuación T <2.5 en la columna lumbar, cadera total, cuello femoral o el tercio distal del radio. Fractura vertebral según imágenes radiográficas, de CT, MRI o VFA.
Edad	<50

[a] JP Bilezikian *et al.*: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014, 99(10):3561-3569. La depuración de creatinina se calculó con base en la ecuación de Cockcroft-Gault o por la ecuación de Modificación de la Dieta en Nefropatías (MDRD).

CUADRO 403-3 Guías para la vigilancia en hiperparatiroidismo primario asintomático

PARÁMETRO	GUÍA
Calcio sérico	Anual
Renal	Tasa de filtración glomerular estimada, anual; creatinina sérica, anual. Si se sospecha nefrolitiasis, perfil bioquímico de 24 h, imágenes renales radiográficas, por ecografía o CT
Creatinina sérica	Anual
Densidad ósea	Cada 1 a 2 años (3 sitios), radiografías o VFA (valoración de fractura vertebral) de la columna vertebral si está indicado clínicamente (p. ej., pérdida de estatura, dolor de espalda).

Fuente: JP Bilezikian *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 99(10):3561-3569, 2014.

lares en sujetos con la enfermedad más benigna. Se sabe de reportes de disfunción endotelial en personas con hiperparatiroidismo asintomático leve, pero los paneles de expertos llegaron a la conclusión de que se necesitan más observaciones, en especial con respecto a si existe reversibilidad con la cirugía.

Un tema de gran interés y debate es la valoración del estado neuropsiquiátrico y la calidad de vida (QOL, *quality of life*) relacionada con la salud en enfermos hiperparatiroideos tanto antes de la operación como en respuesta a la paratiroidectomía. Algunos estudios de observación sugieren mejoría en la calificación de los síntomas después de cirugía. Sin embargo, los datos de estudios con asignación al azar de cirugía en comparación con la observación han generado resultados no concluyentes, en particular en lo que se refiere a los beneficios de la cirugía. Muchos estudios informan que el HPT se acompaña de intensificación de los síntomas neuropsiquiátricos, pero no es posible determinar en este momento qué pacientes mejorarían con la cirugía.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele establecerse cuando se detecta un mayor nivel de PTH inmunorreactivo en una persona con hipercalcemia asintomática (véase "Diagnóstico diferencial: pruebas especiales" más adelante). Casi siempre las concentraciones de fosfato sérico son bajas, pero pueden ser normales, en particular si surgió ya insuficiencia renal.

Se han introducido algunas modificaciones en las técnicas cuantitativas de PTH en un intento por mejorar su utilidad a la luz de la información acumulada respecto del metabolismo de PTH (como se menciona antes). Los análisis de la primera generación se basaban en el desplazamiento de PTH marcada con radioisótopos, por acción de anticuerpos que reaccionaban con la hormona (a menudo también fragmentos de PTH). Los análisis con doble anticuerpo o inmunométricos (un anticuerpo que suele ser dirigido contra la fracción carboxilo terminal de PTH intacta para captar la hormona y un segundo anticuerpo marcado con isótopos o con enzimas que por lo regular es dirigido contra la porción aminoterminal de PTH intacta) mejoraron mucho la capacidad de discriminación diagnóstica de tales pruebas al eliminar la interferencia de fragmentos circulantes biológicamente inactivos detectados en los métodos de la primera generación. En la actualidad, a los análisis de anticuerpos dobles se les denomina de segunda generación. Estos análisis de PTH han sido sustituidos por análisis de la tercera generación en algunos centros y laboratorios de estudio después de que se identificó que grandes fragmentos de PTH que carecían sólo del extremo de la porción aminoterminal de la molécula de PTH también estaban presentes en la sangre y se detectaban en forma equivocada como PTH intacta. En los análisis de la tercera generación más recientes se impidió que tales fragmentos truncados de PTH a nivel del aminoterminal produjeran algún registro mediante el uso de un anticuerpo de detección dirigido contra epítopos del extremo aminoterminal. Tales mediciones pueden ser útiles en estudios de investigación clínica como el tratamiento de la nefropatía crónica, pero el consenso es que los análisis de la segunda o de la tercera generación ayudan a establecer el diagnóstico de HPT primario y el de osteopatías con gran recambio en la nefropatía crónica.

En las primeras décadas se utilizaron muchos estudios basados en las respuestas renales al exceso de PTH (depuración renal de calcio y fosfato; fosfato, cloruro, magnesio en sangre; AMP cíclico nefrógeno). Dichos métodos tienen poca especificidad para detectar HPT y, por tanto, no son rentables; se sustituyeron por técnicas inmunométricas de PTH en combinación con mediciones simultáneas de calcio en la sangre **(fig. 403-4)**.

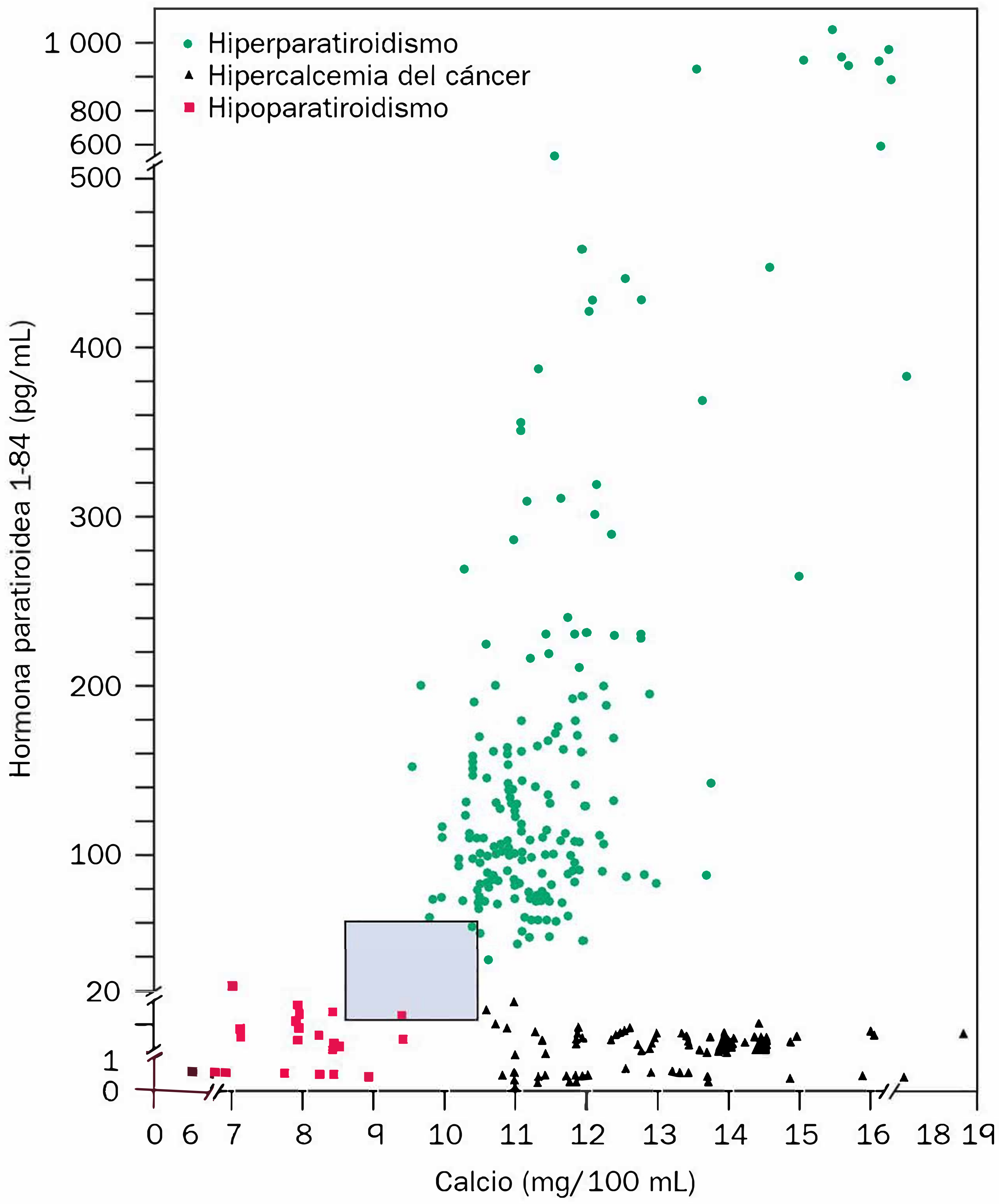


FIGURA 403-4 Concentraciones de hormona paratiroidea inmunorreactiva (PTH) detectadas en pacientes con hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia del cáncer e hipoparatiroidismo. El *recuadro* corresponde a los límites superior y normal del calcio en sangre o de la PTH inmunorreactiva. *(Tomada de SR Nussbaum, JT Potts, Jr, en L DeGroot, JL Jameson [eds]: Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001; con autorización.)*

TRATAMIENTO

Hiperparatiroidismo

La ablación quirúrgica del tejido paratiroideo anormal es el tratamiento definitivo de la enfermedad. Como se mencionó, sin embargo, algunos médicos y pacientes prefieren la vigilancia médica sin cirugía cuando la enfermedad es leve y asintomática, y en particular cuando los enfermos son ancianos. Cada vez hay más evidencias que inclinan la balanza hacia la cirugía si es médicamente factible, porque han surgido dudas y preocupaciones en cuanto a enfermedades esqueléticas, cardiovasculares y neuropsiquiátricas, incluso en casos de hiperparatiroidismo leve.

Por lo común se siguen dos vías de acceso quirúrgicas. La paratiroidectomía estándar incluye la exploración del cuello, con anestesia general; este método se ha sustituido en muchos centros, en la medida de lo posible, por un procedimiento ambulatorio con anestesia local denominado *paratiroidectomía con penetración corporal mínima*. La exploración de las paratiroides es difícil y es mejor que la realice un cirujano experto. Algunas manifestaciones permiten hacer un pronóstico de los rasgos anatomopatológicos; por ejemplo, en los casos familiares es probable que haya muchas glándulas anormales. Sin embargo, algunas decisiones importantes para el tratamiento sólo pueden tomarse durante la cirugía.

Con la cirugía convencional hay una estrategia que aún se basa en la opinión de que casi siempre sólo hay una glándula anormal (el adenoma). Si se encuentra una glándula crecida, se debe buscar una normal. Desde este punto de vista, si la biopsia de una segunda glándula de tamaño normal demuestra su normalidad histológica (y presuntamente funcional), no es necesaria ninguna otra exploración, biopsia o extirpación. En el otro extremo está la opinión de la minoría de que hay que buscar las cuatro glándulas y extirpar casi toda la masa de tejido paratiroideo. La preocupación con la primera forma de tratamiento es que el porcentaje de recurrencias del hiperparatiroidismo puede ser alto si no se descubre una segunda glándula anormal; la segunda estrategia supondría una intervención innecesaria y una tasa inaceptable de hipoparatiroidismo. Cuando se encuentran glándulas normales acompañadas de una aumentada de tamaño, la resección de ese adenoma único suele producir curación o eliminar los síntomas al menos durante años. Hay pocos estudios de vigilancia a largo plazo, de modo que no bastan para establecer las tasas verdaderas de recurrencia.

En fecha reciente se empezó a tener experiencia con nuevas estrategias quirúrgicas que se caracterizan por un criterio de mínima invasión, guiado por una mejor localización preoperatoria y vigilancia transoperatoria de las concentraciones de PTH con inmunoanálisis. Se utilizan gammagrafías preoperatorias con 99^{mTc} sestamibi con CT por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*) para predecir la localización de una glándula anormal y muestreo transoperatorio para determinar la PTH antes de extirpar el adenoma sospechado y a intervalos de 5 min después de extirpado para confirmar la disminución rápida (>50%) hasta las concentraciones normales de la PTH. En diversos centros, la combinación de imágenes preoperatorias con sestamibi, anestesia por bloqueo cervical, incisión quirúrgica míni-

ma y cuantificaciones transoperatorias de la PTH han permitido el tratamiento quirúrgico ambulatorio con buenos resultados, caracterizados por rentabilidad eficaz en comparación con la anestesia general y la cirugía más extensa del cuello. La aplicación de estos criterios de mínima invasión exige criterio clínico para seleccionar a las personas que tienen pocas probabilidades de experimentar enfermedad de varias glándulas (p. ej., MEN o HPT secundario). La aceptación cada vez mayor de la técnica y su relativa comodidad para el paciente ha hecho que disminuya el umbral para las intervenciones quirúrgicas.

La hipercalcemia grave ofrece un indicio preoperatorio de carcinoma paratiroideo. En estos casos, cuando se realiza la exploración cervical, debe hacerse una excisión amplia del tejido, con precaución para no romper la cápsula a fin de prevenir la siembra local de células tumorales.

La hiperplasia de múltiples glándulas, previsible en los casos familiares, plantea problemas más difíciles al tratamiento quirúrgico. Una vez confirmado el diagnóstico de hiperplasia, hay que encontrar todas las glándulas, y se han propuesto dos estrategias quirúrgicas. Una de ellas es extirpar tres glándulas en su totalidad, y la cuarta de modo parcial; es necesario conservar de manera cuidadosa la irrigación de la porción de la glándula restante. Otros cirujanos aconsejan una paratiroidectomía total seguida del trasplante inmediato de la porción desmenuzada de una glándula paratiroidea en los músculos del antebrazo, porque si se reproduce la hiperfunción del tejido residual, resultará más fácil su extirpación al estar ubicada la glándula en el brazo.

En unos cuantos casos, si no se encuentra en el cuello ninguna glándula paratiroidea anormal, se realiza una exploración más amplia. Se conocen casos con cinco o seis paratiroideas y ubicaciones inusuales de los adenomas, como en el mediastino.

Cuando está indicada una segunda exploración de las paratiroideas, las técnicas de mínima invasión para localización preoperatoria como ecografía, CT y gammagrafía suelen combinarse con una muestra venosa o una arteriografía digital selectiva realizada en alguno de los centros especializados en esa técnica. La vigilancia intraoperatoria de las concentraciones de PTH, con inmunoanálisis rápidos, puede ayudar a guiar la cirugía. En un centro especializado se han logrado curaciones prolongadas con la embolización selectiva o la inyección de grandes cantidades de medio de contraste en la circulación arterial terminal del tumor paratiroideo.

Cuando la intervención quirúrgica tiene éxito, la calcemia desciende en las 24 h siguientes; en general, este descenso alcanza concentraciones inferiores a la normalidad por 3 a 5 días, hasta que el tejido paratiroideo restante reanuda la secreción hormonal. La aparición de una hipocalcemia posoperatoria aguda sólo es probable si hay osteítis fibrosa quística o si durante la cirugía se lesionan todas las glándulas paratiroideas normales. En general, se encuentran pocos problemas en las personas con enfermedad no complicada, como un solo adenoma (la gran mayoría), sin afectación ósea sintomática ni deficiencia mineral ósea marcada, con cantidades suficientes de vitamina D y magnesio y cuyas funciones renal y gastrointestinal son adecuadas. La magnitud de la hipocalcemia posoperatoria varía con la técnica quirúrgica. Si se realiza biopsia de todas las glándulas, la hipocalcemia puede ser más prolongada y causar síntomas transitorios. Es más probable que la hipocalcemia produzca síntomas después de una segunda exploración de las paratiroideas, en especial cuando se extirpó tejido paratiroideo normal en la primera intervención y cuando se practicaron biopsias y manipulaciones repetidas de las glándulas normales restantes mientras se buscaba un adenoma que pudiera pasar inadvertido.

Las personas con HPT absorben de manera eficaz el calcio intestinal porque tienen concentraciones altas de 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] estimuladas por el exceso de hormona paratiroidea. En cuanto aparece la hipocalcemia indicadora del éxito quirúrgico, los pacientes pueden seguir una dieta rica en calcio o tomar complementos de calcio por vía oral. Como la hipocalcemia es leve, la mayoría de las personas no necesita tratamiento parenteral. Si el calcio sérico desciende a <2 mM/L (8 mg/100 mL), *y si de manera simultánea se eleva el nivel de fosfato*, hay que sospechar que la cirugía causó hipoparatiroidismo. Cuando se encuentra hipocalcemia inesperada, debe pensarse en hipomagnesemia concomitante, puesto que interfiere con la secreción de PTH y produce hipoparatiroidismo funcional **(cap. 402)**.

Los signos de hipocalcemia abarcan síntomas como fasciculaciones, sensación general de ansiedad y signos de Chvostek y Trousseau positivos acompañados de calcio sérico que se mantiene <2 mM/L (8 mg/100 mL). Debe instituirse la restitución parenteral del calcio en dosis reducidas cuando la hipocalcemia es sintomática. La velocidad y duración del tratamiento intravenoso (IV) varían según la gravedad de los síntomas y los efectos del tratamiento sobre el calcio sérico. Para disminuir los síntomas suele ser suficiente una infusión de 0.5 a 2 (mg/kg)/h, o de 30 a 100 mL/h de una solución en una concentración de 1 mg/mL. Lo habitual es que el tratamiento parenteral se necesite sólo por unos días. Si los síntomas empeoran o si se necesita calcio parenteral por >2 a 3 días, debe iniciarse la administración de un análogo de vitamina D o calcio VO (2 a 4 g/día) (véase más adelante en este capítulo). El uso de calcitriol (en dosis de 0.5 a 1 μg/día) es rentable porque sus efectos inician y cesan más rápido cuando se le interrumpe, a diferencia de otras formas de vitamina D. Si la calcemia aumenta meses después del tratamiento sustitutivo con vitamina D, es posible que se esté normalizando la función paratiroidea. También conviene vigilar en forma periódica la PTH sérica para estimar la función paratiroidea de esos pacientes.

Si había deficiencia de magnesio, puede complicarse la evolución posoperatoria. Dicha deficiencia afecta la secreción de PTH, por lo que la hipomagnesemia debe corregirse siempre que se descubra. La sustitución de magnesio puede ser eficaz VO (p. ej., $MgCl_2$, $MgOH_2$), pero si se sospecha déficit del mismo por concentraciones sanguíneas reducidas, es usual la reposición parenteral para asegurar la recuperación posoperatoria. Como la acción depresora del magnesio sobre el sistema nervioso central y periférico no aparece con <2 mM/L (límites normales de 0.8 a 1.2 mM/L), puede administrarse rápido magnesio por vía parenteral. Si la hipomagnesemia es acentuada, se administra una dosis acumulativa hasta de 0.5 a 1 mM/kg de peso corporal, pero con frecuencia basta una dosis total de 20 a 40 mM.

TRATAMIENTO MÉDICO

Las guías que recomiendan la intervención quirúrgica, si es factible (cuadro 403-2), así como la vigilancia seriada de personas con HPT asintomático que rechazan la práctica de la paratiroidectomía (cuadro 403-3), reflejan los cambios en el transcurso del tiempo desde la primera conferencia sobre ese tema en 1990. Aún es aceptable que el paciente elija la vigilancia médica seriada y no la cirugía correctora, pero no hay duda de que la intervención quirúrgica es la opción más recomendada por las razones antes expuestas. Las guías rigurosas a favor de la cirugía incluyen disminuir el nivel recomendado de aumento de la calcemia, atención cuidadosa a la integridad del esqueleto mediante la referencia a la masa esquelética máxima en cifras basales (calificación T) y no a la densidad ósea ajustada a la edad (calificación Z) y también la presencia de cualquier fractura por fragilidad. Los otros cambios señalados en las dos guías (cuadros 403-2 y 403-3) reflejan la experiencia acumulada y consideraciones prácticas, como la dificultad que plantea la cantidad de orina reunida. A pesar de la utilidad de las guías, en todas las recomendaciones se destaca la importancia de la decisión de cada paciente y cada médico, así como sus preferencias.

Si el paciente no escoge la cirugía o no es médicamente factible, surge interés en la posible utilidad de tratamientos médicos específicos. No se ha acumulado experiencia a largo plazo en cuanto a los resultados clínicos específicos, como en el caso de prevención de fracturas, pero se ha definido que los bisfosfonatos mejoran la densidad mineral ósea en grado significativo sin cambiar la concentración sérica de calcio (como lo hacen los estrógenos, pero no se prefiere a estos últimos por los efectos adversos que se han informado en otros órganos y sistemas). Los calcimiméticos que disminuyen la secreción de PTH reducen la calcemia, pero no afectan la densidad de la masa ósea (BMD, *bone mass density*).

OTRAS CAUSAS DE HIPERCALCEMIA RELACIONADAS CON LAS PARATIROIDES

Tratamiento con litio El litio, que se emplea para tratar la depresión del trastorno bipolar y otros trastornos psiquiátricos, produce hipercalcemia en casi 10% de los pacientes. La hipercalcemia depende de la administración continua de litio, por lo que disminuye y reaparece cuando se interrumpe y se reanuda. Los adenomas paratiroideos descritos en algunos pacientes hipercalcémicos en tratamiento con litio pueden reflejar en realidad la presencia de un tumor paratiroideo independiente; no es necesario que esté implicado un efecto permanente del litio sobre el crecimiento de las glándulas paratiroides ya que en muchos pacientes la interrupción del tratamiento elimina por completo la hipercalcemia. No obstante, la estimulación crónica de la replicación de las células de las paratiroideas por parte del litio puede predisponer al desarrollo de adenomas (como se ha demostrado en el hiperparatiroidismo secundario y en la insuficiencia renal).

Con las concentraciones sanguíneas que se alcanzan en pacientes tratados, puede demostrarse *in vitro* que el litio desvía la curva de secreción de PTH hacia la derecha como reacción al calcio; es decir, se necesitan concentraciones de calcio más altas para disminuir la secreción de PTH, y es probable que actúe sobre el sensor del calcio (véase más adelante en este capítulo). Este efecto puede producir concentraciones de PTH altas e hipercalcemia consecuente en individuos normales. Por fortuna, hay otros fármacos para la enfermedad psiquiátrica subyacente. No debe recomendarse la resección quirúrgica de las paratiroideas a menos que la hipercalcemia y las concentraciones altas de PTH persistan después de haber interrumpido la administración de litio.

TRASTORNOS GENÉTICOS QUE PRODUCEN SÍNDROMES DE TIPO HIPERPARATIROIDEO

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH, *familial hypocalciuric hypercalcemia*) (llamada también *hipercalcemia familiar benigna*) se hereda como rasgo autosómico dominante. Las personas afectadas se descubren por la presencia de hipercalcemia asintomática. Casi todos los casos de FHH (FHH1) son causados por una mutación inactivadora en un solo alelo de CaSR (véase adelante), lo cual origina una secreción inapropiadamente normal o incluso mayor de PTH, en tanto que otro trastorno hipercalcémico, y en particular la enfermedad de Jansen (muy poco común), es causado por un receptor PTH/PTHrP constitucionalmente activo en los tejidos blanco. Sin embargo, FHH1 o la enfermedad de Jansen no constituyen trastornos del crecimiento de las paratiroides. Otras formas de FHH son generadas por mutaciones heterocigotas del gen *GNA11* (que codifica Gα11), una de las proteínas señalizadoras anterógradas de CaSR (FHH2), o por mutaciones de *AP1A1* (FHH3).

En la actualidad se ha logrado conocer la fisiopatología de FHH. El defecto primario es la percepción anormal de la calcemia por parte de las paratiroideas y del túbulo renal, lo cual hace que haya secreción inapropiada de PTH y reabsorción excesiva de calcio en los túbulos renales distales. El CaSR es un miembro de la tercera familia de GPCR (tipo C o III). Dicho receptor reacciona al aumento de la concentración del calcio en el líquido extracelular con la supresión de la secreción de PTH por medio de la señalización de segundos mensajeros que involucra a las proteínas G, subfamilias Gα11 y Gαq, con lo cual induce la regulación de la retroalimentación negativa de la secreción de PTH. En personas con FHH1 se han identificado muchas mutaciones CaSR inactivadoras diferentes. Estas mutaciones disminuyen la capacidad del sensor de unirse al calcio, y los receptores mutantes actúan como si las concentraciones sanguíneas de calcio fueran bajas; la secreción excesiva de PTH ocurre en una glándula que por lo demás es normal. Cerca del 66% de personas con FHH muestra mutaciones dentro de la región codificadora de proteína en el gen CaSR. El 33% restante de los grupos familiares puede mostrar mutaciones en el segmento promotor del gen de CaSR, o se deben a mutaciones en los demás genes.

Incluso antes del descubrimiento de la fisiopatología de la FHH, la abundancia de evidencia clínica servía para separar a este trastorno del hiperparatiroidismo primario; estas manifestaciones clínicas aún son útiles para el diagnóstico diferencial. Las personas con HPT primario tienen <99% de reabsorción renal del calcio, y en la mayoría de los pacientes con FHH esta reabsorción es >99%. La hipercalcemia de la FHH a menudo se observa en los familiares afectados en la primera década de vida, en tanto que la hipercalcemia es rara en personas con HPT primario o en los síndromes MEN de personas <10 años. En la FHH puede haber concentraciones altas de PTH, pero estas cifras suelen ser normales o más bajas para el mismo grado de aumento del calcio que en pacientes con hiperparatiroidismo primario. La cirugía de paratiroideas que se realizaba en algunas personas con FHH antes de que se conociera la naturaleza del síndrome ocasionaba hiperparatiroidismo permanente; sin embargo, persistía la hipocalciuria, lo que permitió establecer que tal deficiencia no dependía de PTH (en la actualidad se sabe que proviene de anomalías del CaSR en los riñones).

Los sujetos con FHH presentan escasos signos o síntomas clínicos y no se detectan otras anomalías endocrinas. Muchos enfermos son detectados como consecuencia de planes de detección sistemática de familias después de que se identificó hipercalcemia en un caso índice. En las personas que han sido operadas involuntariamente por HPT primaria, las paratiroideas han tenido aspecto normal o moderadamente hiperplásico. La cirugía de tales glándulas no es apropiada y, ante la ausencia de síntomas, tampoco se necesita el tratamiento médico para disminuir la calcemia. Una excepción importante de esta regla contra la cirugía de paratiroideas en este síndrome sería un estado homocigoto o heterocigoto compuesto, por lo común en hijos de matrimonios consanguíneos (debido a la rareza de la mutación génica), y el resultado es la deficiencia grave de la función del receptor sensible al calcio. En tal situación, que es la hipercalcemia grave de recién nacidos, es indispensable la paratiroidectomía total, pero se han utilizado los calcimiméticos como medida temporal. Se ha informado de algunos casos raros, pero bien documentados, de hipercalcemia hipocalciúrica adquirida causada por anticuerpos contra el receptor sensible al calcio. Al parecer constituyen una complicación de un trastorno autoinmunitario primario y mejoran con tratamientos dirigidos al problema de fondo.

Enfermedad de Jansen Se han identificado las mutaciones activadoras en el receptor PTH/PTHrP (PTH1R) como la causa de dicho síndrome autosómico dominante raro. Las mutaciones causan una activación constitucional de la función del receptor, por lo que basta una copia normal del receptor mutante para causar la enfermedad, y ello explicaría su mecanismo dominante de transmisión. El síndrome ocasiona enanismo de extremidades cortas por la regulación anormal de la maduración de condrocitos en las láminas de crecimiento del hueso que se forman durante un proceso endocondral. En la vida adulta surgen innumerables anomalías del hueso, que incluyen zonas de resorción quísticas múltiples similares a las que aparecen en el HPT grave. Lo habitual es observar hipercalcemia e hipofosfatemia con concentraciones de PTH no detectables o muy bajas. La patogenia de las anomalías de la lámina de crecimiento en la enfermedad de Jansen se ha confirmado en experimentos transgénicos en que la expresión dirigida del receptor PTH/PTHrP mutante hacia la capa de condrocitos en proliferación de la lámina de crecimiento emuló varias características de la enfermedad de seres humanos. En la **figura 403-5** se ilustran algunas de estas mutaciones genéticas en la glándula paratiroides o las células efectoras de PTH que modifican el metabolismo del calcio.

HIPERCALCEMIA DEL CÁNCER

Síndromes clínicos y mecanismos de la hipercalcemia La hipercalcemia secundaria a un tumor maligno es frecuente (se observa hasta en 20% de las personas con cáncer, en especial con ciertos tipos de tumor, como el carcinoma pulmonar), a menudo grave y difícil de tratar, y en casos poco comunes es difícil de distinguir del hiperparatiroidismo primario. La neoplasia maligna suele ser evidente clínicamente, pero en ocasiones la hipercalcemia se debe a un tumor oculto. Antes se creía que la hipercalcemia del cáncer era causada por la invasión y destrucción del hueso por las células del tumor; ahora se sabe que muchos casos son resultado de la elaboración de mediadores humorales de la hipercalcemia por parte de las células cancerosas. El PTHrP es el agente humoral que causa muchos tumores sólidos que originan a su vez hipercalcemia.

Para predecir la hipercalcemia es más importante la naturaleza histológica del tumor que la extensión de las metástasis óseas. El carcinoma de células pequeñas (en avena) y el adenocarcinoma de pulmón raras veces producen hipercalcemia, a pesar de ser los tumores que más a menudo se asocian a metástasis óseas. En cambio, muchos de los pacientes con carcinoma epidermoide del pulmón tienen hipercalcemia. El estudio histológico de los sitios del esqueleto afectados por un cáncer de pulmón, así como de las zonas de invasión tumoral a distancia, demuestran aumento de la resorción ósea.

En la hipercalcemia del cáncer intervienen al menos dos mecanismos. Muchos tumores sólidos que se asocian a hipercalcemia, en especial los tumores renales y epidermoides, producen y secretan PTHrP que aumentan la resorción ósea y originan hipercalcemia por los efectos generalizados sobre el esqueleto. Otras veces hay invasión directa de la médula ósea como ocurre en neoplasias hematológicas: leucemias, linfomas y mieloma múltiple. Las linfocinas y citocinas (incluido el PTHrP) elaboradas por células implicadas en la respuesta de la médula ósea a los tumores favorecen la resorción ósea mediante la destrucción local del hueso. Los análisis clínicos, las pruebas *in vitro* o el aislamiento químico han servido para identificar la participación de varias hormonas, análogos hormonales, citocinas y factores del crecimiento. En la actualidad parece que el factor causante producido por los linfocitos normales activados y por las células de los mielomas y linfomas, denominado *factor activador de los osteoclastos*, representa la acción biológica de algunas citocinas diferentes, que probablemente son la interleucina 1 y la linfotoxina o factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*). En algunos linfomas opera un tercer mecanismo, causado por aumento de la concentración sanguínea de $1,25(OH)_2D$, que al parecer es producido por los linfocitos.

En el mecanismo más frecuente, que se denomina *hipercalcemia humoral del cáncer*, los tumores sólidos (cánceres de pulmón y riñón en particular) sin metástasis óseas, con metástasis mínimas o incluso imperceptibles,

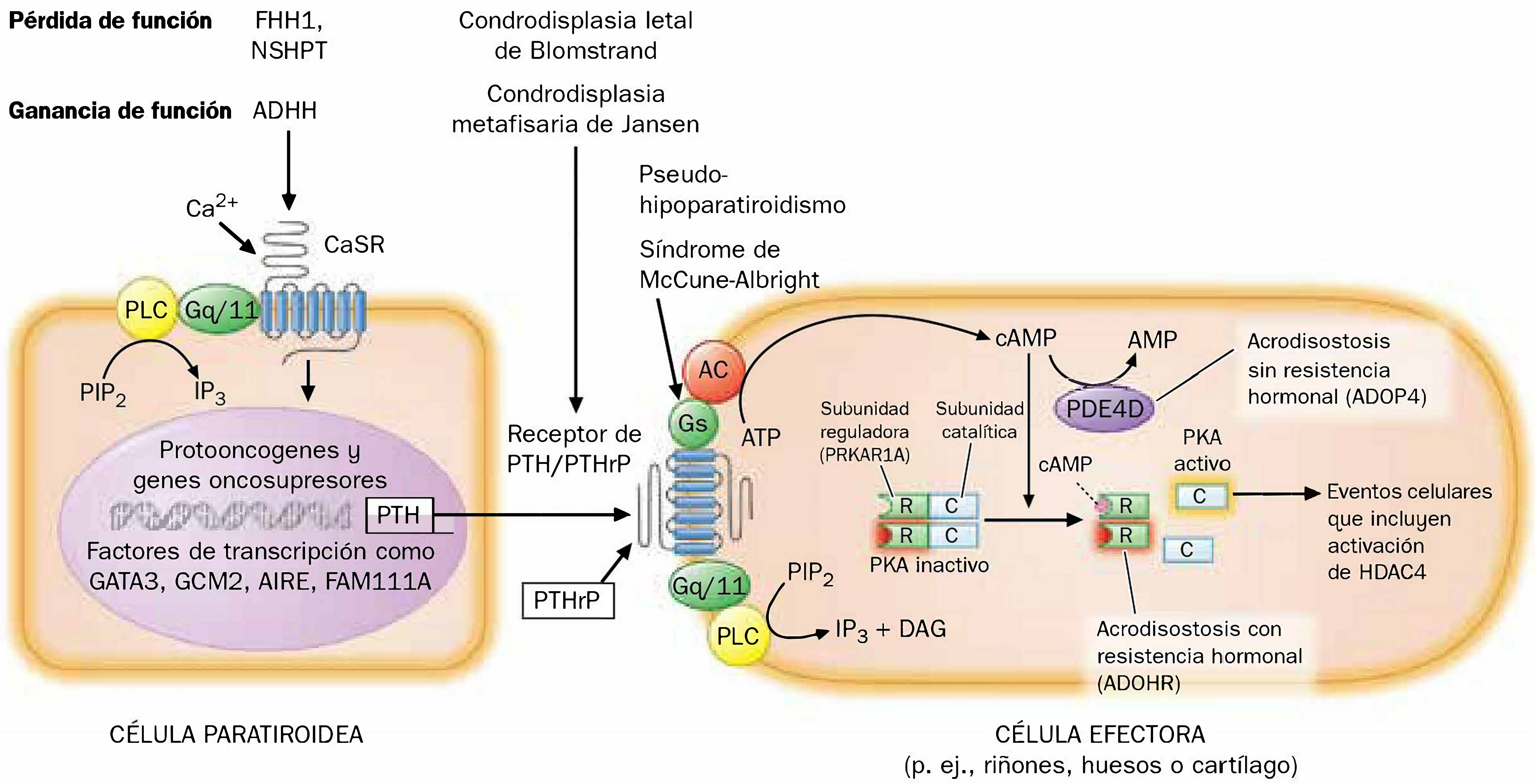


FIGURA 403-5 Ilustración de algunas mutaciones genéticas que alteran el metabolismo del calcio, por sus efectos en las células paratiroideas con células receptoras de la acción de PTH. Las alteraciones en la producción de PTH por parte de células paratiroideas pueden provenir de cambios en la respuesta al calcio en el líquido extracelular (Ca^{2+}), que son detectados por el receptor que capta el calcio (CaSR). Además, PTH (o PTHrP) puede mostrar alteración de su eficacia en las células efectoras, como las células de los túbulos proximales, por la función alterada de su receptor (PTH/receptor de PTHrP) o las proteínas de transducción de señales, proteínas G como $G_s\alpha$, que está vinculada con la adenilato ciclasa (AC), la enzima encargada de la producción de AMP cíclico (cAMP) [también se ilustra Gq/11 que activa otra vía de transmisión de señales del receptor que abarca la generación del trifosfato de inositol (IP_3) o el diacilglicerol (DAG)]. Las mutaciones de pérdida de función heterocigota de CaSR causan hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (FBHH) y mutaciones homocigotas (muestran mutación los dos alelos) e hiperparatiroidismo neonatal grave (NSHPT); las ganancias de función heterocigotas causan hipocalcemia hipercalciúrica autosómica dominante (ADHH). En el texto se señalan otros defectos de la función de células paratiroideas que aparecen a nivel de la regulación génica (oncogenes o genes supresores de tumor) o factores de transcripción. La condrodisplasia letal de Blomstrand proviene de la pérdida heterocigota compuesta u homocigota de las mutaciones de función en PTH/receptor de PTHrP, trastorno letal en la fase neonatal, en tanto que el pseudohipoparatiroidismo comprende la inactivación a nivel de las proteínas G, en particular las mutaciones que eliminan o disminuyen la actividad de $G_s\alpha$ en el riñón (véanse detalles en el texto). La acrodisostosis surge a veces con (acrodisostosis con resistencia hormonal [ADOHR]; subunidad reguladora de PKA mutante) o sin resistencia hormonal (ADOP4; PDE4D mutante). La condrodisplasia metafisaria de Jansen y el síndrome de McCune-Albright representan mutaciones con ganancia de función en el receptor PTH/PTHrP y la proteína $G_s\alpha$, respectivamente.

las tumoraciones cancerosas secretan PTHrP, que se puede medir por medio de inmunoanálisis. La secreción de los tumores de un factor parecido a la PTH (PTHrP) activa el PTH1R, lo que resulta en una fisiopatología que se parece mucho al hiperparatiroidismo, pero con concentraciones de PTH normales o suprimidas. La sintomatología se asemeja al hiperparatiroidismo primario (la hipercalcemia se acompaña de hipofosfatemia), y la eliminación o la regresión del tumor primario se caracteriza por desaparición de la hipercalcemia.

Al igual que en el hiperparatiroidismo, muchas personas con hipercalcemia humoral por cáncer presentan mayor excreción urinaria de AMP cíclico nefrógeno, hipofosfatemia y mayor depuración del fosfato urinario. Sin embargo, en la hipercalcemia por cáncer hay concentraciones indetectables o muy disminuidas de la PTH inmunorreactiva, lo que facilita el diagnóstico diferencial. Hay otras manifestaciones distintas de las del verdadero hiperparatiroidismo. A pesar de que las acciones biológicas de PTH y PTHrP las ejerce el mismo receptor, las diferencias sutiles en la activación del receptor por los dos ligandos deben explicar parte de la discordancia en la fisiopatología, cuando se produce un exceso de un péptido o del otro. Otras citocinas elaboradas por la neoplasia pueden contribuir también a las variaciones del hiperparatiroidismo en dichos enfermos. Las personas con hipercalcemia humoral de neoplasias pueden tener concentraciones bajas o normales de 1,25$(OH)_2$D, y no altas como ocurre en el hiperparatiroidismo verdadero. En algunos individuos con la hipercalcemia humoral de las neoplasias, la resorción osteoclástica no se acompaña de la respuesta osteoblástica o de formación de hueso, lo cual denota inhibición del acoplamiento normal de la formación y resorción óseas.

Se han creado diferentes análisis (anticuerpos únicos o dobles; epítopos diferentes) para detectar PTHrP. Casi todos los datos indican que las concentraciones de PTHrP circulante no son detectables o son mínimas en personas normales, excepto tal vez en embarazadas (su concentración es alta en la leche materna) y aumenta en casi todos los cancerosos con el síndrome humoral. Los mecanismos etiológicos de la hipercalcemia del cáncer pueden ser múltiples en el mismo paciente. Por ejemplo, en el cáncer de mama (con metástasis óseas) y en un tipo peculiar de leucemia o linfoma de linfocitos T que es iniciado por el virus linfotrópico de linfocitos T humano tipo I, la hipercalcemia la produce de modo directo la lisis local del hueso, así como los mecanismos humorales que implican exceso de producción de PTHrP. Hay informes de hiperparatiroidismo coexistente con el síndrome canceroso humoral, y raras veces se reporta hiperparatiroidismo ectópico secundario a la síntesis tumoral de PTH verdadera.

Problemas diagnósticos Las concentraciones de PTH medidas con la técnica de anticuerpos dobles son indetectables o muy bajas en la hipercalcemia tumoral, como se esperaría al estar regulada la hipercalcemia por algún factor distinto de la PTH (la hipercalcemia inhibe las paratiroides normales). En la persona con síntomas mínimos calificados de hipercalcemia, las concentraciones bajas o no detectables de PTH deben despertar la sospecha de un posible cáncer oculto (salvo los casos rarísimos de hiperparatiroidismo ectópico).

En general, no es difícil diagnosticar la hipercalcemia neoplásica porque las manifestaciones tumorales son muy pronunciadas cuando se detecta la hipercalcemia. De hecho, esta última puede detectarse de forma casual durante el estudio de una persona en quien se sabe que tiene un cáncer o se sospecha su existencia. La sospecha clínica de que la neoplasia es la causa de la hipercalcemia se refuerza cuando se detectan otros signos o síntomas de un proceso paraneoplásico como pérdida de peso, fatiga, debilidad muscular o una erupción cutánea inexplicada, o si aparecen los síntomas específicos de una neoplasia particular. Los tumores epidermoides son los que más a menudo se asocian a hipercalcemia, en especial los tumores de pulmón, riñón, cabeza, cuello y aparato urogenital. Cuando no hay indicios clínicos evidentes, el examen radiográfico puede centrarse en esas áreas. Para detectar las metástasis osteolíticas es eficaz la gammagrafía con bisfosfonatos marcados con tecnecio; su sensibilidad es alta, aunque la especificidad es baja; los resultados deben confirmarse con los estudios radiográficos convencionales para adquirir la certeza de que las zonas de aumento de la captación se deben a las propias metástasis osteolíticas. Las biopsias de médula ósea son útiles en personas con anemia o con frotis de sangre periférica anormal.

TRATAMIENTO

Hipercalcemia del cáncer

El tratamiento de la hipercalcemia del cáncer se dirige primero a controlar el tumor, pues al disminuir la masa tumoral suele corregirse la hipercalcemia. Si el paciente presenta hipercalcemia acentuada pero hay grandes posibilidades de que el tratamiento antitumoral sea eficaz, las medidas para corregir la hipercalcemia deben ser enérgicas mientras se esperan resultados del tratamiento definitivo (véase la estrategia general para los estados hipercalcémicos más adelante). Si la hipercalcemia aparece en estadios tardíos de un tumor que es resistente al tratamiento, la corrección de ésta debe hacerse con prudencia, ya que las concentraciones altas de calcio pueden tener un efecto sedante leve. Los tratamientos habituales de la hipercalcemia (que se estudian más adelante en este capítulo) pueden aplicarse a personas con cáncer.

HIPERCALCEMIA RELACIONADA CON VITAMINA D

La hipercalcemia producida por la vitamina D puede deberse a ingestión excesiva de vitamina D o al metabolismo anormal de la misma. El metabolismo anormal de la vitamina suele ser adquirido y está asociado a alguna enfermedad granulomatosa extensa. El metabolismo de la vitamina D está muy bien regulado, en particular la actividad de la 1α-hidroxilasa renal, enzima causante de la producción de $1,25(OH)_2D$ (cap. 402). La regulación de la 1α-hidroxilasa y la inhibición del mecanismo de retroalimentación normal por acción de la $1,25(OH)_2D$ parecen menos activas en lactantes que en adultos, y funcionan poco o nada en sitios ajenos al túbulo renal; estos fenómenos explican la aparición de hipercalcemia secundaria a la producción excesiva de $1,25(OH)_2D_3$ en los lactantes con síndrome de Williams (véase más adelante en este capítulo) y en adultos con sarcoidosis o linfomas.

Intoxicación por vitamina D Se necesita una ingestión prolongada de cantidades que superen en 40 a 100 veces las necesidades normales de vitamina D (>40 000 a 100 000 U/día) para que las personas sanas presenten hipercalcemia importante. El límite superior del consumo alimentario seguro es de 2 000 U/día (50 μg/día) en adultos ante las preocupaciones de los posibles efectos tóxicos de la acumulación de dosis suprafisiológicas. En la actualidad se considera que tales recomendaciones son demasiado restrictivas, ya que algunas estimaciones en latitudes septentrionales indican que en los ancianos se necesitan a veces 2 000 U/diarias o más para evitar la deficiencia de vitamina D.

La hipercalcemia en la intoxicación por vitamina D se debe a una acción biológica excesiva de la vitamina, quizá como consecuencia del aumento de las concentraciones de la 25(OH)D en lugar de simplemente el aumento del metabolito activo $1,25(OH)_2D$ (que a veces no se incrementa en la intoxicación por vitamina D). La 25(OH)D posee actividad biológica evidente, aunque escasa, sobre el intestino y el hueso. La producción de 25(OH)D no está regulada de manera tan rígida como la de $1,25(OH)_2D$. Por eso, las concentraciones de 25(OH)D aumentan varias veces por encima de los valores normales en personas que toman vitamina D en dosis excesivas.

El diagnóstico se establece cuando se demuestran concentraciones altas de 25(OH)D >100 mg/mL. La hipercalcemia suele corregirse con la disminución del consumo de calcio y la atención apropiada de la hidratación. Estas medidas y la interrupción de la vitamina D consiguen habitualmente que desaparezca la hipercalcemia. Sin embargo, las reservas de vitamina D en la grasa corporal pueden ser considerables y por ese motivo la intoxicación por vitamina D suele persistir incluso durante unas semanas después de interrumpir su consumo. Estas personas responden a los glucocorticoides, los cuales en dosis de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente suelen normalizar las concentraciones de la calcemia al cabo de unos días; una intoxicación grave puede exigir un tratamiento enérgico.

Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas En pacientes con sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis y las infecciones por hongos, la $1,25(OH)_2D$ es sintetizada por los macrófagos u otras células que se encuentran en los granulomas. De hecho, se han reportado concentraciones altas de $1,25(OH)_2D$ en individuos anéfricos con sarcoidosis e hipercalcemia. Los macrófagos extraídos del tejido granulomatoso convierten con gran rapidez la 25(OH)D en $1,25(OH)_2D$. En personas con sarcoidosis hay una correlación positiva entre las concentraciones de 25(OH)D (reflejo del consumo de vitamina D) y las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ circulante, en tanto que normalmente la $1,25(OH)_2D$ no se incrementa cuando las concentraciones de 25(OH)D aumentan debido a los numerosos controles de retroalimentación que actúan sobre la 1α-hidroxilasa (cap. 402). En estos pacientes no actúa la regulación habitual de la producción de metabolitos activos por acción del calcio o de la PTH. En la sarcoidosis también puede disminuir la depuración sanguínea de la $1,25(OH)_2D$. Las concentraciones de PTH son habitualmente bajas, y las de $1,25(OH)_2D$ suelen aumentar, aunque en algunos casos pueden coexistir el hiperparatiroidismo y la sarcoidosis.

El tratamiento de la hipercalcemia consiste en evitar la exposición excesiva a la luz solar y disminuir la ingestión de calcio y vitamina D. Sin embargo, es de suponer que la sensibilidad anormal a la vitamina D y la regulación anormal de la síntesis de la $1,25(OH)_2D$ persistan mientras la enfermedad se mantiene en actividad. También, los glucocorticoides con un equivalente de 100 mg de hidrocortisona/día, o dosis equivalentes de los mismos, pueden ayudar a controlar la hipercalcemia. Los glucocorticoides al parecer bloquean la producción excesiva de $1,25(OH)_2D$ y también la respuesta a ella en órganos efectores.

Hipercalcemia idiopática de la infancia Este trastorno poco común, que suele conocerse como *síndrome de Williams,* es un cuadro autosómico dominante caracterizado por múltiples defectos congénitos del desarrollo que incluyen estenosis aórtica supravalvular, retraso psíquico y facies de gnomo, y que aparecen junto con hipercalcemia causada por sensibilidad anormal a la vitamina D. La hipercalcemia que acompaña al síndrome se identificó por primera vez en Inglaterra después del enriquecimiento de la leche con vitamina D. Se describieron de modo independiente las anomalías en el corazón y en el desarrollo, pero la conexión entre estos defectos y la hipercalcemia no se identificó sino hasta después. Las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ pueden aumentar y variar de 46 a 120 nmol/L (150 a 500 pg/mL). No se conoce bien el mecanismo causante de la sensibilidad anormal a la vitamina D, ni del aumento de las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ circulantes. Hay estudios que sugieren que en la patogenia podrían intervenir mutaciones que afecten al *locus* de la elastina y quizá también a otros genes del cromosoma 7. Otra causa de hipercalcemia en lactantes y niños de corta edad es la deficiencia de 24-hidroxilasa que afecta el metabolismo de $1,25(OH)_2D$ o mutaciones en que participan los transportadores de fosfato que dependen de sodio (NPT2a o NPT2c)

HIPERCALCEMIA ASOCIADA A RECAMBIO ÓSEO ELEVADO

Hipertiroidismo Hasta 20% de los pacientes hipertiroideos tiene concentraciones séricas de calcio en el límite normal superior o un poco altas; la hipercalciuria es todavía más frecuente. La hipercalcemia se debe a aumento del recambio óseo, con predominio de la resorción sobre la formación de hueso. No es frecuente que el calcio aumente mucho, pero si lo hace se debe sospechar alguna enfermedad concomitante como el hiperparatiroidismo. En general el diagnóstico es fácil, pero en ocasiones los signos de hipertiroidismo permanecen ocultos, en especial en los ancianos (cap. 375). La hipercalcemia se corrige cuando se trata el hipertiroidismo. Los informes de que la misma hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) tiene un efecto protector óseo en condiciones normales sugieren que las concentraciones suprimidas de TSH también influyen en la hipercalcemia.

Inmovilización La inmovilización es una causa rara de hipercalcemia en adultos que no padecen otra enfermedad, pero puede haber hipercalcemia en niños y adolescentes, en especial si sufren una lesión de la médula espinal con paraplejía o tetraplejía. Al reanudar la deambulación, se corrige la hipercalcemia de los niños.

Al parecer el mecanismo consiste en la desproporción entre la formación y la resorción de hueso; la primera disminuye y la segunda aumenta. Los voluntarios normales que tienen reposo prolongado en cama pueden presentar hipercalciuria y mayor resorción del calcio óseo, aunque no suele haber hipercalcemia. Si se inmoviliza a un adulto que padece un trastorno con recambio óseo alto, como enfermedad de Paget, también puede aparecer hipercalcemia.

Tiazidas El tratamiento con benzotiadiazinas (tiazidas) puede causar hipercalcemia en personas con recambio óseo alto. Clásicamente, las tiazidas agravaban la hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario, pero esto puede ocurrir también en otros estados de recambio óseo alto. El mecanismo de acción de las tiazidas es complicado; el tratamiento prolongado produce disminución del calcio urinario; esta acción hipocalciúrica parece ser consecuencia de la mayor resorción del sodio y el calcio en el túbulo contorneado proximal secundaria al agotamiento del sodio. Parte de esta acción renal se debe al incremento de la acción de la PTH, y es más marcada en personas que mantienen íntegra la secreción paratiroidea. Sin embargo, si se restringe el consumo de sodio, las tiazidas producen hipocalciuria en

pacientes con hipoparatiroidismo que toman tratamiento sustitutivo con dosis altas de vitamina D y calcio por vía oral. En esto se funda el empleo de las tiazidas como tratamiento coadyuvante en pacientes hipoparatiroideos, como se verá más adelante. Cuando se administran tiazidas a las personas sanas, se observa un aumento transitorio del calcio en sangre (generalmente dentro de los límites altos de la normalidad), pero que vuelve a las concentraciones previas cuando la administración prosigue por una semana o más. Si el metabolismo del calcio, del hueso y la función hormonal son normales, se produce reajuste de los controles para contrarrestar la acción hipercalcemiante de las tiazidas. Pero los mecanismos homeostáticos son ineficaces si hay hiperparatiroidismo o aumento del recambio óseo de algún otro origen. Los efectos anormales de las tiazidas sobre el metabolismo del calcio desaparecen unos días después de interrumpir el fármaco.

Intoxicación por vitamina A La intoxicación por vitamina A es una causa rara de hipercalcemia; gran parte de los casos se deben a abusos alimentarios **(cap. 326)**. Las concentraciones de calcio pueden aumentar hasta alcanzar cifras de 3 a 3.5 mM/L (12 a 14 mg/100 mL) después de tomar 50 000 a 100 000 U diarias de vitamina A (10 a 20 veces más que las necesidades mínimas diarias). Las manifestaciones típicas de la hipercalcemia grave son fatiga, anorexia y, en algunos casos, dolores osteomusculares severos. Se supone que el aporte excesivo de vitamina A aumenta la resorción ósea.

El diagnóstico puede establecerse por los antecedentes y la medición de las concentraciones séricas de vitamina A. En ocasiones, las radiografías revelan la presencia de calcificaciones periósticas, sobre todo en las manos. Al interrumpir la vitamina suele desaparecer rápido la hipercalcemia y retroceder las alteraciones esqueléticas. Al igual que en la intoxicación por vitamina D, con la administración de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente se obtiene una rápida normalización de la calcemia.

HIPERCALCEMIA ASOCIADA A INSUFICIENCIA RENAL

Hiperparatiroidismo secundario grave No se conoce en forma completa la patogenia del HPT secundario en la nefropatía crónica. La resistencia al nivel normal de PTH constituye un factor importante que contribuye a la génesis de la hipocalcemia, la cual, a su vez, constituye un estímulo para el agrandamiento de la glándula paratiroidea. Sin embargo, hay datos recientes que señalan que mucho antes de que aumenten los niveles de PTH y se detecten, aumenta la producción de FGF23 por parte de los osteocitos (y quizá los osteoblastos) en el hueso. FGF23 es un inhibidor potente de la 1-α-hidroxilasa renal, y la disminución de $1,25(OH)_2$ vitamina D que depende de FGF23 pudiera ser un estímulo importante para la aparición y evolución del HPT secundario.

El hiperparatiroidismo secundario se observa no sólo en personas con insuficiencia renal, sino también en quienes tienen osteomalacia de causas múltiples **(cap. 402)**, que incluye deficiencia en la acción de la vitamina D y de PHP (respuesta deficiente a PTH a nivel del PTHR1). En el caso de los dos trastornos, al parecer la hipocalcemia constituye un denominador común para presentar hiperparatiroidismo secundario. Desde el punto teórico es posible diferenciar entre los hiperparatiroidismos primario y secundario por la proliferación autónoma de las glándulas paratiroides en el primario (posiblemente irreversible), y la respuesta adaptativa de dichas glándulas en el secundario (típicamente reversible). De hecho, en personas con osteomalacia tratadas de modo eficaz con calcio y vitamina D, se ha observado reversión en el curso de semanas desde el perfil anormal de secreción, tal vez acompañado de involución de la masa paratiroidea hasta llegar a lo normal. Sin embargo, se acepta que puede surgir una proliferación clonal verdadera (irreversible) en la insuficiencia renal crónica de larga evolución mal tratada (como sería el hiperparatiroidismo terciario; véase adelante).

Algunas personas con hiperparatiroidismo secundario presentan dolor óseo, calcificación ectópica y prurito. La osteopatía que surge en individuos con hiperparatiroidismo secundario y nefropatía crónica recibe el nombre de *osteodistrofia renal* y afecta de manera predominante el recambio óseo. Sin embargo, también se identifica osteomalacia frecuente y pudiera relacionarse con los niveles circulantes de FGF23.

Otros dos trastornos esqueléticos solían asociarse a pacientes con nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*) tratados con diálisis por largo tiempo que recibían ligadores de fosfato que contenía aluminio. El depósito de este último metal en el hueso (véase adelante) genera un cuadro similar a la osteomalacia. La otra entidad es el recambio óseo pequeño llamado "osteopatía aplástica" o "adinámica". Las concentraciones de PTH son menores que las observadas de forma característica en sujetos con CKD e hiperparatiroidismo secundario. Se piensa que el trastorno es causado, cuando menos en parte, por la supresión excesiva de PTH que posiblemente sea incluso mayor de la que se identificaba, ante pruebas que señalan que algunas de las PTH inmunorreactoras detectadas por un gran número de métodos de PTH distribuidos en el comercio no constituía la molécula biológicamente activa en todo su tamaño (como se expone en párrafos anteriores), pero que consiste a veces en fragmentos truncados a nivel del aminoterminal que no activan PTH1R.

TRATAMIENTO

Hipercalcemia en HPT secundario

El tratamiento médico para revertir el HPT secundario en casos de nefropatía crónica consiste en la disminución del exceso de fosfatos en sangre por restricción del consumo de estos iones, la administración de antiácidos no absorbibles y la adición cuidadosa y selectiva de calcitriol (0.5 a 2 μg/día) o análogos similares. Se prefirió al carbonato de calcio y no a los antiácidos que contenían aluminio para evitar la osteopatía inducida por este metal. Sin embargo, se usan de manera generalizada geles sintéticos que también ligan fosfato (como el sevelamer; **cap. 305**) con la ventaja de que además de evitar no sólo la retención de aluminio, también impiden la carga excesiva de calcio, que a veces contribuye a la aparición de calcificaciones cardiovasculares. El calcitriol intravenoso (o análogos similares) administrado en varios pulsos cada semana permite controlar el HPT secundario. Con frecuencia, pero no siempre, el tratamiento médico radical practicado con gran cuidado causa reversión del HPT, sus síntomas y manifestaciones.

Unos cuantos pacientes presentan manifestaciones graves de HPT secundario, como hipercalcemia, prurito, calcificaciones de partes blandas y dolores óseos, a pesar de las enérgicas medidas dirigidas a suprimir el HPT. La hipersecreción de PTH que no responde al tratamiento médico, un estado de hiperparatiroidismo grave de pacientes con insuficiencia renal que exige cirugía, ha sido denominado *hiperparatiroidismo terciario*. La cirugía paratiroide es necesaria para controlar esta enfermedad. Con base en los estudios genéticos de las muestras de estos pacientes, se sabe que la aparición de una función paratiroidea autónoma se debe al sobrecrecimiento monoclonal de una o más glándulas previamente hiperplásicas. La reacción adaptativa se ha convertido en un factor independiente que contribuye a la enfermedad; esto parece subrayar la importancia de la asistencia médica óptima para reducir la reacción proliferativa de las células paratiroideas que permite el cambio genético irreversible.

Intoxicación por aluminio En el pasado, la intoxicación por aluminio (y a menudo la hipercalcemia como complicación del tratamiento médico) aparecía en individuos sometidos a diálisis por largo tiempo; entre las manifestaciones estaba la demencia aguda y osteomalacia grave que no respondían a medidas de corrección. Se observaban dolor óseo, múltiples fracturas que no cicatrizaban, en particular en las costillas y la pelvis, y miopatía proximal. Surge hipercalcemia cuando estas personas son tratadas con vitamina D o calcitriol por la disminución de la reactividad esquelética. El aluminio está presente en el sitio de mineralización osteoide; la actividad osteoblástica es mínima y disminuye la incorporación de calcio en el esqueleto. En la actualidad pocas veces se observa dicho trastorno porque no se utilizan antiácidos que contienen aluminio ni hay exceso de dicho mineral en el régimen de diálisis **(cap. 408)**.

Síndrome de leche y alcalinos Este síndrome proviene de la ingestión excesiva de calcio y antiácidos absorbibles como la leche o el carbonato de calcio. Es mucho menos frecuente desde que se comenzaron a usar los inhibidores de la bomba de protones y otros tratamientos contra la enfermedad ulcerosa péptica. Por un tiempo, el uso mayor del carbonato de calcio para tratar el hiperparatiroidismo secundario hizo que el síndrome reapareciera. Se han descrito diversas presentaciones clínicas (agudas, subagudas y crónicas), propias todas ellas de hipercalcemia, alcalosis e insuficiencia renal. La forma crónica de la enfermedad, denominada *síndrome de Burnett*, se asocia a una lesión renal irreversible. El síndrome agudo desaparece si se interrumpe el aporte excesivo de calcio y alcalinos absorbibles.

En la patogenia es importante la predisposición individual, pues hay muchas personas que se tratan con carbonato cálcico y no padecen este síndrome. Una variable es la absorción fraccionada de calcio, que depende de la cantidad de calcio ingerida. Algunas personas absorben gran cantidad de calcio, incluso con consumos diarios ≥2 g de calcio elemental, en lugar de tener una absorción baja cuando ingieren mucho calcio, como ocurre en la mayoría de las personas sanas. Se supone que la hipercalcemia

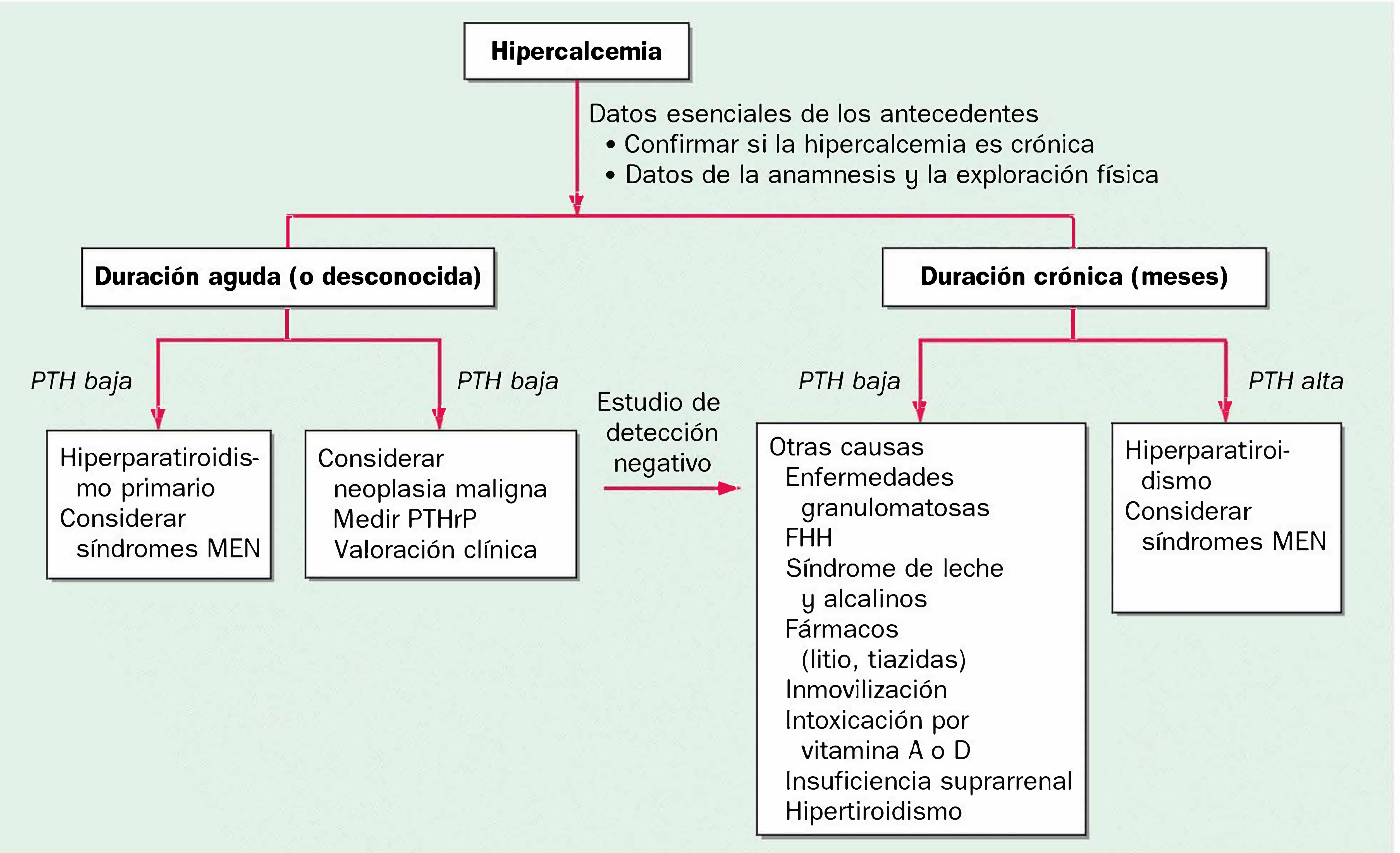


FIGURA 403-6 Algoritmo para el estudio de pacientes con hipercalcemia. Véanse los detalles en el texto. FHH, hipercalcemia hipercalciúrica familiar; MEN, neoplasia endocrina múltiple; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

leve que aparece después de las comidas en esos pacientes favorece la aparición de alcalosis. El desarrollo de la hipercalcemia causa una mayor excreción de sodio y cierta pérdida del agua corporal total. Tales fenómenos, y quizá también cierta inhibición de la secreción endógena de PTH causada por hipercalcemia leve, producen aumento de la resorción de bicarbonato y alcalosis mientras prosigue la ingestión de carbonato cálcico. La alcalosis por sí sola incrementa de manera selectiva la resorción de calcio en la nefrona distal y, de esa manera, agrava la hipercalcemia. El ciclo de hipercalcemia leve → retención de bicarbonato → alcalosis → retención renal de calcio → hipercalcemia acentuada se perpetúa y agrava la hipercalcemia y alcalosis mientras continúa la ingestión de calcio y de alcalinos absorbibles.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: PRUEBAS ESPECIALES

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia se logra mejor con el empleo de criterios clínicos, pero son en particular útiles las técnicas inmunométricas para medir PTH y diferenciar entre las causas principales **(fig. 403-6)**. Las manifestaciones clínicas que merecen subrayarse son la existencia o ausencia de signos o síntomas de la enfermedad y los indicios de cronicidad. Si se excluye la fatiga o la depresión, >90% de las personas con hiperparatiroidismo primario presentan hipercalcemia asintomática; en la hipercalcemia asociada al cáncer suele haber síntomas propios de la neoplasia maligna. Son <10% los casos de hipercalcemia secundaria que son ajenos al HPT y al cáncer, y algunos trastornos que no dependen de las paratiroides se acompañan de manifestaciones claras como insuficiencia renal.

El hiperparatiroidismo es el diagnóstico más probable en los pacientes con *hipercalcemia crónica*. Si la hipercalcemia se ha manifestado por >1 año puede excluirse al cáncer como trastorno causante. Un dato sorprendente de la hipercalcemia asociada a un trastorno maligno es la rapidez con que evoluciona, pues los signos y síntomas de la neoplasia subyacente se manifiestan en los meses que siguen al hallazgo de la hipercalcemia. Aunque los aspectos clínicos ayudan a establecer el diagnóstico correcto de la causa de una hipercalcemia, las pruebas de laboratorio son esenciales para establecer el diagnóstico definitivo. El inmunoanálisis para PTH suele separar el HPT de todas las demás causas de hipercalcemia (las excepciones son los muy escasos informes de la producción ectópica de PTH en exceso por tumores no paratiroideos). Los sujetos con HPT muestran mayores concentraciones de PTH a pesar de la hipercalcemia, en tanto que los pacientes cancerosos y los que tienen otras causas de hipercalcemia (salvo trastornos mediados por PTH como la hipercalcemia inducida por litio) muestran concentraciones de hormona por debajo de lo normal o incluso no detectables. Los análisis basados en el método del doble anticuerpo para la detección de PTH tienen una sensibilidad (en especial si se estudia en forma simultánea el calcio en suero) y especificidad muy altas para el diagnóstico del HPT primario (fig. 403-4).

En resumen, las concentraciones de la PTH aumentan en >90% de los casos de hipercalcemia relacionada con las paratiroides; son bajas o indetectables en la hipercalcemia relacionada con cáncer; y normales o indetectables en las causas de hipercalcemia relacionadas con vitamina D y con un recambio óseo elevado. Debido a la especificidad del inmunoanálisis de la PTH y la frecuencia del hiperparatiroidismo en personas con hipercalcemia, está indicado cuantificar la PTH en todos los pacientes hipercalcémicos, salvo que haya cáncer o un trastorno específico ajeno a las paratiroides. Los análisis de PTH positivos falsos son raros. Los inmunoanálisis de PTHrP ayudan a establecer el diagnóstico de ciertos tipos de hipercalcemia asociada a tumores malignos. Aunque la FHH está relacionada con las paratiroides, la enfermedad debe atenderse de forma distinta a los hiperparatiroidismos. Las manifestaciones clínicas y la baja excreción urinaria de calcio pueden ayudar a hacer la distinción. Debido a que tanto la incidencia de tumores malignos como la de hiperparatiroidismo aumentan con la edad, pueden coexistir como dos causas independientes de hipercalcemia.

Las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ aumentan en muchos pacientes (pero no en todos) con hiperparatiroidismo primario. En otros trastornos asociados a hipercalcemia, las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ son bajas o normales. Como no todas las personas con hiperparatiroidismo tienen concentraciones altas de $1,25(OH)_2D$, y como no todos los hipercalcémicos sin hiperparatiroidismo tienen concentraciones bajas de $1,25(OH)_2D$, la prueba tiene poca especificidad y no es rentable para el diagnóstico diferencial; la determinación de la $1,25(OH)_2D$ es decisiva para confirmar el origen de la hipercalcemia en la sarcoidosis y en ciertos linfomas.

En la figura 403-6 se muestra una estrategia de utilidad general. Si el paciente está *asintomático* y hay antecedentes de *cronicidad* de la hipercalcemia, es casi seguro que la causa sea el HPT. Si las concentraciones de PTH (que se miden al menos dos veces) están elevadas, se confirma la impresión clínica y no se necesita ninguna otra valoración. Cuando el padecimiento es de corta duración o no hay datos sobre la duración de la hipercalcemia, hay que pensar en un *cáncer oculto*; si las concentraciones de PTH no son altas, entonces debe realizarse un estudio concienzudo en busca de cáncer, con radiografía de tórax, CT de tórax y abdomen y gammagrafía ósea. En tales situaciones pueden ser en particular útiles los inmunoanálisis de PTHrP. Debe prestarse atención a los posibles indicios de un trastorno hematológico subyacente, como anemia, aumento de las globulinas plasmáticas o una inmunoelectroforesis sérica anormal; la gammagrafía ósea puede ser negativa en algunos pacientes con metástasis, así como en el mieloma múltiple. Finalmente, si un paciente con hipercalcemia crónica está asintomático y, por tanto es poco probable que sufra un cáncer con base en los síntomas, pero las concentraciones de PTH no están altas, debe buscarse otra causa de hipercalcemia crónica, como sarcoidosis oculta. La recopilación cuidadosa de los antecedentes del consumo de complementos dietéticos y de fármacos puede sugerir intoxicación con vitamina D o vitamina A, o bien empleo de tiazidas.

CUADRO 403-4 Tratamientos de la hipercalcemia grave

TRATAMIENTO	INICIO DE LA ACCIÓN	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Tratamientos de máxima utilidad				
Hidratación con solución salina	Horas	Durante la administración	Se necesita rehidratación invariablemente	Sobrecarga volumétrica
Diuresis forzada; solución salina más diurético de asa	Horas	Durante el tratamiento	Acción rápida	Sobrecarga volumétrica, descompensación cardiaca, vigilancia intensiva, trastornos de electrólitos e inconvenientes
Pamidronato	1-2 días	10-14 días a semanas	Alta potencia; inicio intermedio de la acción	Fiebre en 20% de los enfermos; hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y en raras ocasiones necrosis mandibular
Zolendronato	1-2 días	>3 semanas	Igual que el pamidronato (puede durar más)	Igual que el pamidronato
Denosumab	1-2 días	>3 semanas	Inhibidor más potente de la resorción	Hipocalcemia grave ocasional, muy pocas veces necrosis mandibular, infecciones cutáneas, fractura femoral atípica
Tratamientos especiales				
Calcitonina	Horas	1-2 días	Inicio rápido de acción; útil como fármaco complementario en hipercalcemia grave	Taquifilaxia rápida
Fosfato oral	24 h	Durante la administración	Tratamiento crónico (con hipofosfatemia); toxicidad baja si P <4 mg/100 mL	Uso limitado, excepto como adyuvante o tratamiento crónico
Glucocorticoides	Días	Días, semanas	Tratamiento oral, fármaco antitumoral	Activo sólo en algunos cánceres, exceso de vitamina D y sarcoidosis; efectos adversos de la corticoterapia
Diálisis	Horas	Durante la administración y 24-48 h después de ésta	De utilidad en la insuficiencia renal; su efecto se inicia en plazo de horas; puede corregir de inmediato la hipercalcemia que amenaza la vida	Procedimiento complejo que se reserva para circunstancias extremas o especiales

TRATAMIENTO

Estrategia general para estados hipercalcémicos

El tratamiento de la hipercalcemia varía con su gravedad. La hipercalcemia leve, <3.0 mM/L (12 mg/100 mL) puede tratarse sólo con hidratación. La que es más acentuada [concentraciones de 3.2 a 3.7 mM/L (13 a 15 mg/100 mL)] se trata de manera más intensiva; por encima de esta concentración, la hipercalcemia es una amenaza para la vida y exige medidas de urgencia **(cuadro 403-4)**. Con esta combinación de estrategias, en la mayoría de los pacientes puede reducirse la concentración del calcio sérico en 0.7 a 2.2 mM/L (3 a 9 mg/100 mL) en 24 a 48 h, cantidad suficiente para aliviar los síntomas agudos, impedir la muerte por crisis hipercalcémica y conseguir una valoración diagnóstica. La segunda prioridad es el tratamiento del trastorno subyacente.

Puede aparecer hipercalcemia por liberación excesiva del calcio del esqueleto, por aumento de la absorción intestinal del calcio o por excreción renal insuficiente de dicho ion. Si se conoce la patogenia de cada caso, es más fácil elegir el tratamiento adecuado. Por ejemplo, la hipercalcemia de los pacientes con tumores malignos se debe principalmente a liberación de calcio del esqueleto y, por tanto, apenas mejora con la restricción de calcio en la dieta. En cambio, las personas hipersensibles o intoxicadas con vitamina D presentan absorción excesiva de calcio en el intestino, y la restricción del calcio en la dieta les beneficia. El deterioro de la función renal o la reducción del líquido extracelular disminuyen la excreción renal de calcio. En esos casos, la rehidratación puede disminuir o neutralizar rápidamente la hipercalcemia, aunque persista el aumento de la resorción ósea. Como se señaló antes, cuanto más grave sea la hipercalcemia, mayor es el número de tratamientos combinados que se emplean a la vez. Las medidas de acción rápida (en horas) (rehidratación, diuresis forzada y calcitonina) pueden emplearse combinadas con los fármacos antirresortivos más eficaces, como los bisfosfonatos (ya que la hipercalcemia grave suele implicar un exceso de resorción ósea).

HIDRATACIÓN, MAYOR CONSUMO DE SAL, DIURESIS LEVE Y FORZADA

La primera norma del tratamiento consiste en restablecer un grado de hidratación normal. Muchos pacientes hipercalcémicos se deshidratan con el vómito, la inanición y los defectos de la capacidad de concentración urinaria inducidos por la hipercalcemia. La reducción consiguiente de la velocidad de filtración glomerular se acompaña de un descenso adicional de la depuración tubular renal de sodio y calcio. Al restablecer el volumen normal de líquido extracelular se corrigen estas alteraciones y aumenta la excreción urinaria de calcio en 2.5 a 7.5 mM/día (100 a 300 mg/día). El aumento de la excreción urinaria de sodio a 400 a 500 mM/día incrementa la excreción urinaria de calcio aún más que la simple rehidratación. Una vez lograda la rehidratación, puede administrarse solución salina o bien furosemida o ácido etacrínico dos veces al día para inhibir el mecanismo de la reabsorción tubular del calcio (con precaución para prevenir la deshidratación). Cuando se combinan estas medidas, la excreción urinaria de calcio puede llegar a ≥12.5 mM/día (500 mg/día) en muchos hipercalcémicos. Porque constituye un porcentaje considerable de la reserva del calcio intercambiable, la calcemia suele descender 0.25 a 0.75 mM/L (1 a 3 mg/100 mL) en 24 h. Hay que tener cuidado para evitar el agotamiento de potasio y magnesio; la aparición de cálculos renales de calcio es una complicación potencial.

CUADRO 403-5 Clasificación funcional de la hipocalcemia (excluidos los trastornos del recién nacido)

Ausencia de PTH	
Hipoparatiroidismo hereditario	Hipomagnesemia
Hipoparatiroidismo adquirido	
PTH ineficaz	
Insuficiencia renal crónica	Vitamina D activa ineficaz
Ausencia de vitamina D activa	Malabsorción intestinal
↓ Disminución de la ingestión alimentaria o de exposición al sol	Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II
Metabolismo defectuoso:	
Tratamiento con anticonvulsivos	Pseudohipoparatiroidismo
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo I	PTH mutante, menos activa
Acción de la PTH superada	
Hiperfosfatemia aguda y acentuada	Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía
Lisis tumoral	
Insuficiencia renal aguda	
Rabdomiólisis	

PTH, hormona paratiroidea.

En circunstancias que pueden ser letales, puede intentarse de forma más intensiva la estrategia anterior, pero la disponibilidad de productos eficaces que bloquean la resorción ósea (como los bisfosfonatos) ha disminuido la necesidad de regímenes con diuresis extrema **(cuadro 403-5)**. El agotamiento de potasio y magnesio es inevitable, salvo que se recurra a sustituciones; puede desencadenarse edema pulmonar. Las posibles complicaciones disminuyen si se vigila de forma cuidadosa la presión venosa central y los electrólitos plasmáticos o urinarios; a veces se necesita sondear la vejiga. La diálisis puede ser necesaria en caso de deterioro de la función renal.

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato con gran afinidad por el hueso, en especial por las zonas de recambio óseo elevado, donde actúan como poderosos inhibidores de la resorción ósea. Estos compuestos con afinidad por el hueso son estables *in vivo* porque las fosfatasas no pueden hidrolizar el enlace central de carbono-fósforo-carbono. Los bisfosfonatos se acumulan en las áreas de recambio óseo intenso y son captados por los osteoclastos, a los que inhiben por un mecanismo de acción complejo. Las moléculas de bisfosfonatos que contienen grupos amino en la estructura de la cadena lateral (véase más adelante en este capítulo) interfieren con la prenilación de las proteínas y pueden llevar a apoptosis celular. Los bisfosfonatos que no contienen grupos amino, pero que también son muy eficaces, se metabolizan también a productos citotóxicos.

El bisfosfonato que se empleó de manera generalizada en un inicio en la práctica clínica, etidronato, resultó eficaz, pero tenía varias desventajas, entre ellas la posibilidad de inhibir la formación ósea y bloquear la resorción. A continuación aparecieron varios compuestos de segunda generación que se han convertido en las piedras angulares del tratamiento contra la resorción en los casos de hipercalcemia y osteoporosis. Los nuevos bisfosfonatos tienen una tasa muy favorable de bloqueo de la resorción en comparación con la inhibición de la formación de hueso; inhiben la resorción esquelética regulada por osteoclastos y a la vez no producen defectos de la mineralización en dosis ordinarias. Aunque los bisfosfonatos tienen estructuras semejantes, diversas características de éstos como vía de administración, eficacia, toxicidad y efectos secundarios son variables. La potencia de tales compuestos para la inhibición de la resorción ósea varía más de 10 000 veces, con aumento progresivo a partir de etidronato y subsecuentemente tiludronato, pamidronato, alendronato, risedronato y zoledronato. El uso IV de pamidronato y zoledronato está aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia, una dosis de 30 a 90 mg de pamidronato, administrado en dosis única intravenosa durante unas cuantas horas, normaliza el calcio sérico en 24 a 48 h y su efecto dura varias semanas en 80-100% de los pacientes. En una comparación directa, una dosis de 4 u 8 mg de zoledronato en infusión durante 5 min tiene un efecto más rápido y sostenido que el pamidronato.

Dichos fármacos se utilizan mucho en pacientes con cáncer. Por ejemplo, se observan mejorías absolutas en la supervivencia con pamidronato y zoledronato en mieloma múltiple. Sin embargo, aunque aún es poco común, se han incrementado los reportes de necrosis de la mandíbula, en especial después de cirugía dental, principalmente en pacientes con cáncer tratados con dosis múltiples de bifosfonatos más potentes.

DENOSUMAB

El denosumab es el producto antirresorción más reciente aprobado en Estados Unidos para tratar la hipercalcemia. Es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor activador del factor nuclear-κB (RANKL, *receptor activator of nuclear factor-κB*), e impide que se una al receptor RANK en precursores osteoclásticos y osteoclastos maduros. La inhibición de la diferenciación, la activación y la función de los osteoclastos permite una disminución de la resorción ósea. Ejerce un profundo efecto supresor en marcadores bioquímicos de la resorción ósea, y en la actualidad es el fármaco contra la resorción más potente de que se dispone. Las dosis repetidas de denosumab, de 120 mg por vía subcutánea, pueden ser eficaces en personas con la hipercalcemia del cáncer que perdieron la capacidad de respuesta a los bisfosfonatos.

OTROS TRATAMIENTOS

La calcitonina actúa en horas de haber sido administrada, principalmente a través de receptores en osteoclastos, para bloquear la resorción de hueso. Después de 24 h de empleo deja de ser eficaz como hormona hipocalcemiante. La taquifilaxia, un fenómeno conocido con dicha hormona, al parecer explica los resultados de por qué el fármaco suele ser eficaz en las primeras 24 h de empleo. No obstante, en la hipercalcemia potencialmente letal, puede usarse con eficacia la calcitonina en las primeras 24 h en combinación con rehidratación y diuresis salina, aunque con efectos más persistentes que un bisfosfonato, como el pamidronato, administrado en forma simultánea. Las dosis habituales de calcitonina son 2 a 8 U/kg de peso por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular cada 6 a 12 h. No se utiliza más la *plicamicina* (antes, mitramicina), que inhibe la resorción ósea, ni el *nitrato de galio*, que ejerce una acción hipocalcémica y que también inhibe la resorción ósea, porque se cuenta con mejores alternativas como los bisfosfonatos.

Los *glucocorticoides* tienen utilidad, de manera particular, para tratar la hipercalcemia que complica ciertos trastornos malignos. Aumentan la excreción urinaria de calcio y disminuyen su absorción intestinal cuando se administran en dosis farmacológicas, pero también producen equilibrio negativo del calcio esquelético. En personas sanas y en pacientes con hiperparatiroidismo primario, los glucocorticoides no modifican las concentraciones séricas de calcio. Sin embargo, en pacientes con hipercalcemia por ciertos cánceres osteolíticos, pueden ser eficaces gracias a sus efectos antitumorales. Los cánceres donde la hipercalcemia mejora con los glucocorticoides son el mieloma múltiple, leucemias, enfermedad de Hodgkin, otros linfomas y carcinoma de mama, al menos en sus primeras fases evolutivas. También son eficaces para combatir la hipercalcemia por intoxicación con vitamina D y sarcoidosis. Asimismo, los glucocorticoides son útiles en una forma rara de hipercalcemia que ahora se reconoce en ciertos trastornos autoinmunitarios en los cuales los anticuerpos desactivadores contra el receptor imitan la FHH. Los glucocorticoides disminuyen de manera eficaz las concentraciones altas de PTH y calcio. En todos los casos citados, la acción hipocalcémica aparece en unos días y la dosis habitual de glucocorticoides es de 40 a 100 mg/día de prednisona (o su equivalente) divididos en cuatro dosis. Los efectos secundarios del tratamiento prolongado con glucocorticoides son aceptables en algunas circunstancias.

La *diálisis* a menudo es el tratamiento de elección para la hipercalcemia grave complicada con insuficiencia renal que es difícil de corregir con tratamiento médico. La diálisis peritoneal con líquidos exentos de calcio es capaz de eliminar 5 a 12.5 mM (200 a 500 mg) de calcio en 24 a 48 h y de reducir la calcemia en 0.7 a 2.2 mM/L (3 a 9 mg/100 mL). Durante la diálisis se pierden grandes cantidades de fosfato y por lo común disminuye la concentración de fosfato inorgánico en suero, lo cual agrava potencialmente la hipercalcemia. Por tanto, después de la diálisis se miden las concentraciones séricas de fosfato inorgánico y se añaden complementos de fosfato a la dieta o a los líquidos de la diálisis, si es necesario.

El tratamiento con *fosfato* VO o IV tiene una función limitada en ciertas circunstancias **(cap. 402)**. Al corregir la hipofosfatemia disminuye la concentración sérica de calcio por diversos mecanismos, entre ellos intercambio hueso/calcio. El tratamiento oral ordinario es de 1 a 1.5 g de fósforo diarios durante varios días, repartidos en dosis fraccionadas. Se cree, aunque aún no se ha establecido, que no ocurre toxicidad si el tratamiento se limita a la normalización de las concentraciones séricas de fosfato inorgánico.

Cuando la concentración sérica de fosfato inorgánico aumenta por encima de lo normal, las concentraciones séricas de calcio descienden a veces en forma acentuada. Uno de los tratamientos de mayor eficacia para combatir la hipercalcemia grave es el fosfato por vía IV, pero esta medida tiene efectos tóxicos e incluso peligrosos (hipocalcemia letal). Por tales razones, se utiliza muy poco y sólo en personas con hipercalcemia grave e insuficiencia cardiaca o renal, cuando la mejor alternativa, la diálisis, es imposible o inaccesible.

RESUMEN

En el cuadro 403-4 se citan los diversos tratamientos de la hipercalcemia. La elección depende de la enfermedad subyacente, gravedad de la hipercalcemia, concentración sérica de fosfato inorgánico y de las funciones renal, hepática y de la médula ósea. La hipercalcemia leve [≤3 mM/L (12 mg/100 mL)] por lo común se trata primero con hidratación. La hipercalcemia grave [≥3.7 mM/L (15 mg/100 mL)] exige corrección inmediata. Es necesario administrar por vía IV pamidronato o zoledronato, o denosumab por vía subcutánea. Además, en las primeras 24 a 48 h debe provocarse una diuresis enérgica de sodio y calcio, después de la hidratación inicial, que se obtiene con la administración de solución salina y grandes dosis de furosemida y ácido etacrínico; pero este tratamiento sólo debe iniciarse si se garantiza vigilancia adecuada y las funciones cardiaca y renal son adecuadas. Los grados intermedios de hipercalcemia, entre 3 y 3.7 mM/L (12 a 15 mg/100 mL) deben tratarse

con hidratación enérgica y después la combinación más adecuada para cada paciente que se emplea en la hipercalcemia grave.

HIPOCALCEMIA

(Véase también cap. 50.)

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOCALCEMIA: CLASIFICACIÓN BASADA EN EL MECANISMO

La *hipocalcemia crónica* es menos frecuente que la hipercalcemia; las causas son insuficiencia renal crónica, hipoparatiroidismo hereditario y adquirido, deficiencia de vitamina D, pseudohipoparatiroidismo (PHP) e hipomagnesemia.

Se observa hipocalcemia aguda más que crónica en pacientes graves o como consecuencia de ciertos fármacos, y a menudo no se necesita tratamiento específico. Se manifiesta hipocalcemia transitoria en caso de septicemia grave, quemaduras, insuficiencia renal aguda y grandes transfusiones de sangre con citrato. Se ha publicado que hasta 50% de los pacientes de una unidad de cuidados intensivos tiene concentraciones de calcio <2.1 mM/L (8.5 mg/100 mL), pero el descenso del calcio ionizado no ocurre en algunos casos. En personas con septicemia grave, el calcio ionizado puede disminuir (hipocalcemia verdadera), pero en otros enfermos graves el descenso de la concentración del calcio total se debe a hipoalbuminemia. La alcalosis favorece la unión del calcio a las proteínas y en esa circunstancia debe medirse de forma directa el calcio ionizado.

Hay fármacos como la protamina, heparina y el glucagón que pueden causar hipocalcemia transitoria. Tales formas de hipocalcemia no se acompañan de tetania y desaparecen al mejorar el estado general del paciente. La hipocalcemia consecutiva a transfusiones repetidas de sangre con citrato también se resuelve con rapidez.

Las personas con *pancreatitis aguda* tienen hipocalcemia durante la fase de inflamación aguda, y su gravedad varía con la gravedad de la pancreatitis. Continúa sin entenderse bien la causa de la hipocalcemia. Se han descrito concentraciones bajas, normales o altas de PTH, y se ha postulado tanto una resistencia a la PTH como una menor secreción de esta hormona. En ocasiones se descubre a un paciente anciano que, sin causa evidente y con escasos síntomas, presenta concentraciones de calcio total y de calcio ionizado prolongadamente reducidas sin una patogenia clara.

Sin embargo, la hipocalcemia crónica suele dar síntomas y exige tratamiento. Las manifestaciones neuromusculares y neurológicas de la hipocalcemia crónica consisten en espasmos musculares, espasmos carpopedios, gesticulación facial y, en casos extremos, espasmos laríngeos y convulsiones. Puede aparecer paro respiratorio. En algunos pacientes con hipocalcemia antigua sobreviene hipertensión intracraneal asociada con frecuencia a edema de papila y alteraciones mentales como irritabilidad, depresión y psicosis. El intervalo QT del electrocardiograma está prolongado a diferencia del acortamiento que produce la hipercalcemia. Se observan arritmias, y los digitálicos pueden perder parte de su eficacia. A veces hay cólicos y malabsorción crónica. Para confirmar la tetania latente pueden explorarse los signos de Chvostek o de Trousseau.

La clasificación de la hipocalcemia que se muestra en el cuadro 403-5 se basa en el supuesto de que la PTH regula en forma instantánea la concentración plasmática de calcio dentro de límites estrechos y, por tanto, la aparición de hipocalcemia indica una falla de la acción homeostática de la PTH. La falta de respuesta a la administración de PTH puede deberse a insuficiencia hereditaria o adquirida de las paratiroides si la PTH es ineficaz en los órganos efectores o si la acción de la hormona es superada por la pérdida del calcio en el líquido extracelular a una velocidad más rápida que la de su sustitución.

AUSENCIA DE PTH

El hipoparatiroidismo, sea hereditario o adquirido, tiene varios elementos comunes. La enfermedad es rara y se estima que la cifra proveniente de todas las causas está entre 25 y 35 pacientes/100 000 personas de la población (con base en estimaciones de Estados Unidos y Dinamarca). Los síntomas de la hipocalcemia no tratada aparecen en ambas formas de hipoparatiroidismo, aunque habitualmente el hipoparatiroidismo hereditario inicia de forma más gradual y se asocia a defectos del desarrollo. La calcificación de los núcleos basales y los síndromes extrapiramidales son más frecuentes y aparecen antes en el hipoparatiroidismo hereditario. El hipoparatiroidismo adquirido secundario a cirugía del cuello todavía es más frecuente que el hipoparatiroidismo hereditario, pero la frecuencia de la insuficiencia paratiroidea inducida por la cirugía ha disminuido desde que se perfeccionaron las técnicas quirúrgicas que respetan las paratiroides y desde que se emplea menos la cirugía en el hipertiroidismo. El PHP, que es un ejemplo de la ineficacia de la PTH más que una falla de la producción hormonal de las paratiroides, tiene varias manifestaciones clínicas en común con el hipoparatiroidismo, como las calcificaciones extraóseas y los síntomas extrapiramidales, como hipercinesias coreoatetósicas y distonías.

En ambos trastornos hay edema de papila e hipertensión intracraneal, así como alteraciones ungueales crónicas, del cabello y cataratas por alteraciones del cristalino, que suelen ser reversibles al corregir la hipocalcemia. Algunas manifestaciones cutáneas, como la alopecia y candidosis, se observan de modo exclusivo en el hipoparatiroidismo hereditario asociado a la insuficiencia autoinmunitaria poliglandular **(cap. 381)**.

La hipocalcemia asociada a hipomagnesemia se acompaña de deficiencia de liberación de PTH y de menor reactividad a la hormona. Los pacientes con hipocalcemia secundaria a hipomagnesemia tienen concentraciones bajas o nulas de PTH, que indican la menor liberación de la hormona a pesar del estímulo fisiológico máximo que representa la hipocalcemia. Las concentraciones plasmáticas de PTH se normalizan cuando se corrige la hipomagnesemia. Por tanto, el hipoparatiroidismo con concentraciones reducidas de PTH puede deberse a insuficiencia glandular, hereditaria en algunos casos y adquirida en otros, o a un trastorno funcional agudo pero reversible de las glándulas (hipomagnesemia).

Alteraciones genéticas e hipoparatiroidismo hereditario El hipoparatiroidismo hereditario surge como una entidad aislada sin otras manifestaciones endocrinas ni dermatológicas. Lo más frecuente es que aparezca junto con otras anomalías como el desarrollo defectuoso del timo o con la insuficiencia de otros órganos endocrinos como las suprarrenales, la tiroides o los ovarios **(cap. 381)**. El hipoparatiroidismo hereditario suele manifestarse en la primera década de la vida, aunque puede hacerlo años después.

Los defectos genéticos propios del hipoparatiroidismo permiten esclarecer la complejidad del desarrollo de órganos, la biosíntesis y secreción hormonales y los patrones histoespecíficos de las funciones efectoras endocrinas. Cuando el hipoparatiroidismo se acompaña de otros defectos del desarrollo o de órganos, aún es eficaz el tratamiento de la hipocalcemia.

El *síndrome de DiGeorge* o *síndrome velocardiofacial* es una forma rara de hipoparatiroidismo que se acompaña de desarrollo defectuoso del timo y las glándulas paratiroides. Aparecen defectos congénitos cardiovasculares, faciales y del desarrollo de otros órganos, y las personas pueden fallecer al inicio de la niñez por infecciones graves, hipocalcemia y convulsiones, o complicaciones cardiovasculares. Los pacientes a veces viven y llegan a la vida adulta, y se han detectado formas incompletas más leves. Muchos casos son esporádicos, aunque se ha descrito una forma autosómica dominante que implica microdeleciones en el cromosoma 22q11.2. Se observan deleciones más limitadas en esta región en las formas incompletas del síndrome de DiGeorge, que aparecen en la infancia o la adolescencia y se manifiestan principalmente por insuficiencia de las glándulas paratiroides. El defecto en el cromosoma 22 se denomina *DSG1*; en fecha reciente se reconoció también un defecto en el cromosoma 10p, ahora llamado *DSG2*. Los fenotipos parecen similares. Los estudios del defecto en el cromosoma 22 señalan a un factor de transcripción, TBX1. Las deleciones del gen de ratón ortólogo muestran un fenotipo similar al síndrome humano.

Se ha estudiado a nivel genético otro defecto autosómico dominante del desarrollo que causa hipoparatiroidismo, hipoacusia y displasia renal (HDR, *hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia*). Las anomalías citogénicas en algunas familias, no en todas, orientan hacia defectos por translocación en el cromosoma 10, como en el síndrome de DiGeorge. Sin embargo, la falta de inmunodeficiencia y los defectos cardiacos distinguen ambos síndromes. Los modelos de ratón y el análisis por deleción en algunos pacientes con HDR apuntan hacia la transcripción del factor GATA3, que es importante en el desarrollo embrionario y se expresa en el riñón en desarrollo, estructuras del oído y las paratiroides.

Se conoce otro par de trastornos del desarrollo que afectan a las paratiroides. El *síndrome de Kenney-Caffey tipo 1* consiste en hipoparatiroidismo, talla baja, osteoesclerosis y huesos corticales gruesos. Un defecto observado en personas del Medio Oriente, en particular en Arabia Saudita, denominado *síndrome de Sanjad Sakati*, también incluye entre sus componentes retraso del crecimiento y otros signos dismórficos. Este síndrome, que sin duda es autosómico recesivo, afecta a un gen del cromosoma 1q42-q43. Parece que en ambos síndromes participa una proteína acompañante, llamada *TBCE*, relevante para la función de la tubulina. En fecha reciente se identificó un defecto en FAM111A como la causa del *síndrome de Kenney-Caffey tipo 2*.

El hipoparatiroidismo puede aparecer con un síndrome autoinmunitario hereditario complejo con falla de las suprarrenales, ovarios, sistema inmunitario y paratiroides, además de candidosis mucocutánea recurrente, alopecia, vitiligo y anemia perniciosa **(cap. 381)**. Ya se identificó el gen

causante en el cromosoma 21q22.3. El producto proteínico, que parece un factor de transcripción, se denominó regulador autoinmunitario o AIRE. Se observa una mutación en el codón de terminación en muchas familias finlandesas con el trastorno, que suele denominarse *deficiencia autoinmunitaria poliglandular tipo 1*, en tanto que se identifica típicamente otra mutación AIRE (Y85C) en judíos de antepasados iraquíes e iraníes.

El hipoparatiroidismo se presenta en dos trastornos relacionados con disfunción mitocondrial y miopatía, uno llamado *síndrome de Kearns-Sayre* (KSS, *Kearns-Sayre syndrome*), con oftalmoplejía y retinopatía pigmentaria, y el otro llamado *síndrome MELAS* (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*), con encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía. Se han identificado mutaciones o deleciones en genes mitocondriales.

Diferentes formas de hipoparatiroidismo, todas raras, se observan como defectos aislados; los mecanismos genéticos son diversos. La herencia incluye modos autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X. Se han reconocido tres defectos autosómicos distintos que afectan al gen paratiroideo: uno es dominante, los otros dos son recesivos. La forma dominante tiene una mutación puntual en la secuencia inicial, una región crítica implicada en el transporte intracelular del precursor hormonal. La mutación en los aminoácidos Arg en vez de Cys interfiere en el procesamiento del precursor y según se cree induce una respuesta celular apoptótica, por lo cual actúa como un mecanismo negativo dominante. Las otras dos formas son recesivas. Una mutación puntual bloquea también la separación del precursor de PTH, pero necesita de los dos alelos para ocasionar hipoparatiroidismo. El tercero comprende un cambio de bases de un solo nucleótido, lo cual origina un defecto en el corte y empalme del exón; el último exón contiene al promotor y con ello queda anulado el gen. Se observó que una forma recesiva autosómica de la enfermedad era causada por una mutación de Arg en Cys en el residuo aminoácido 25 de la PTH secretada. Se ha descrito en varones una forma de hipoparatiroidismo recesivo ligado al cromosoma X, y el defecto se ha localizado en el cromosoma Xq26-q27 y tal vez abarca el gen *SOX3*.

Las anomalías en el receptor sensible al calcio son detectadas en tres trastornos hipocalcémicos distintos. Todos son poco comunes, pero se han observado más de 10 diferentes mutaciones con ganancia de función, en una forma de hipocalcemia denominada *hipercalciuria hipocalcémica dominante autosómica* (ADHH, *autosomal dominant hypocalcemic hypercalciuria*). El receptor capta el nivel de calcio "ambiente" como excesivo y suprime la secreción de PTH, lo cual culmina en hipocalcemia. Esta última es agravada por la actividad del receptor constitucional en el túbulo renal, lo cual origina excreción de cantidades inapropiadas de calcio. La identificación del síndrome es importante porque los intentos de combatir la hipocalcemia con análogos de vitamina D y una mayor ingestión de calcio exacerban la excreción urinaria de calcio, de por sí excesiva (varios gramos o más por 24 h), lo cual ocasiona daño renal irreversible por cálculos y calcificación ectópica.

Otras causas de hipoparatiroidismo aislado incluyen estado homocigoto, mutaciones inactivadoras en el factor de transcripción específico paratiroideo GCM2, que ocasiona una forma recesiva autosómica de la enfermedad, o mutaciones puntuales heterocigotas GCM2 que ejercen un efecto dominante negativo en la proteína de tipo natural, y de este modo culminan en la forma autosómica dominante de hipoparatiroidismo. Además, se han identificado como causa de hipoparatiroidismo autosómico dominante mutaciones heterocigotas en Gα11, una de las dos proteínas señalizadoras en sentido anterógrado de CaSR.

El *síndrome de Bartter* es un grupo de trastornos relacionados con alteraciones en el equilibrio de electrólitos y acidobásico, a veces con nefrocalcinosis y otras manifestaciones. Se afectan varios tipos de conductos o transportadores iónicos. Es extraño que el *síndrome de Bartter tipo V* incluya trastornos electrolíticos y del pH que se observan en otros síndromes, pero parece deberse a una ganancia de función del CaSR. Es probable que el defecto sea más grave que en la ADHH y explica las otras manifestaciones que se observan además de hipocalcemia e hipocalciuria.

Como ocurre con los trastornos autoinmunitarios que bloquean el CaSR (explicados antes en los trastornos hipercalcémicos) hay autoanticuerpos que activan al menos en forma transitoria al CaSR, lo que suprime la secreción de PTH y produce hipocalcemia. Este trastorno puede aparecer y desaparecer.

Hipoparatiroidismo adquirido El *hipoparatiroidismo adquirido crónico* se debe a la extirpación quirúrgica involuntaria de todas las glándulas paratiroides; en algunos casos no se ha eliminado todo el tejido, pero el que queda sufre un deterioro del riego sanguíneo consecutivo a los cambios fibrosos que aparecen en el cuello después de la cirugía. Antes, la causa más frecuente de hipoparatiroidismo adquirido era la cirugía tiroidea para tratar el hipertiroidismo. En la actualidad, el hipoparatiroidismo suele ser consecutivo a una intervención quirúrgica encaminada a corregir el hiperparatiroidismo, donde el cirujano, para evitar una resección demasiado escasa que resulte insuficiente para curar el hiperparatiroidismo, extirpa entonces demasiado tejido. La función paratiroidea a veces no se suprime por completo en todos los pacientes con hipoparatiroidismo posoperatorio.

Entre las causas raras de hipoparatiroidismo crónico adquirido están las lesiones por radiación secundarias al empleo de yodo radiactivo en el hipertiroidismo y las lesiones glandulares que sufren las personas con hemocromatosis o hemosiderosis después de transfusiones repetidas. Las infecciones pueden afectar a las paratiroideas, pero no suelen producir hipoparatiroidismo porque es raro que se lesionen las cuatro glándulas.

El *hipoparatiroidismo transitorio* es frecuente después de la cirugía por HPT. Pasado un intervalo variable de hipoparatiroidismo, puede recuperarse una función paratiroidea normal gracias a la hiperplasia o a la recuperación del tejido restante. En ocasiones, esa recuperación tarda meses.

TRATAMIENTO

Hipoparatiroidismo adquirido y hereditario

El tratamiento del hipoparatiroidismo adquirido y hereditario consiste en sustituir la vitamina D o $1,25(OH)_2D_3$, combinado con una ingestión oral importante de calcio. En la mayoría de los pacientes las concentraciones sanguíneas de calcio y fosfato se regulan de forma satisfactoria, aunque algunos enfermos presentan resistencia y fragilidad, con tendencia a alternar entre la hipocalcemia y la hipercalcemia. En muchas personas, la vitamina D en dosis de 1 a 3 mg/día (40 000 a 120 000 U/día) combinada con ≥1 g de calcio elemental logra resultados satisfactorios. El amplio margen de dosis refleja la variabilidad que se observa de un paciente a otro, por lo que es indispensable ajustar la dosis precisa en cada uno. En comparación con las dosis habituales necesarias en personas euparatiroideas, 200 U/día (en ancianos, hasta 800 U/día), las dosis altas de vitamina D (hasta 100 veces más altas) necesarias en estos pacientes reflejan la escasa conversión de vitamina D en $1,25(OH)_2D$. Muchos médicos emplean ahora 0.5 a 1 μg de calcitriol para tratar a estos pacientes, en especial si el control resulta difícil. A causa de su almacenamiento en la grasa, cuando se interrumpe la administración de vitamina D se necesitan varias semanas para la desaparición de sus efectos biológicos, en comparación con unos cuantos días para el calcitriol, que tiene un recambio rápido.

El calcio y la vitamina D VO restablecen en general el equilibrio calcio-fosfatos, pero no suprimen la menor reabsorción urinaria del calcio típica del hipoparatiroidismo. Por tanto, hay que tratar de evitar una excreción urinaria excesiva de calcio después del tratamiento sustitutivo con vitamina D y calcio, pues de lo contrario se pueden formar cálculos renales, y el riesgo de CKD aumenta. Los diuréticos tiazídicos disminuyen el calcio urinario hasta en 100 mg/día en personas con hipoparatiroidismo que toman vitamina D, siempre que mantengan una dieta baja en sodio. Las tiazidas ayudan a aliviar la hipercalciuria y facilitan el control diario de estos pacientes.

El hipoparatiroidismo es raro entre las endocrinopatías porque no se le trata con la hormona faltante. Los adelantos recientes han cambiado tal criterio. Es promisorio el uso experimental de PTH (1-34), el fragmento sintético utilizado para combatir la osteoporosis. Después se demostró que la molécula PTH (1-84) en su totalidad era eficaz y en Estados Unidos ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento del hipoparatiroidismo. Hay informes publicados que ilustran que su uso disminuyó de modo sustancial las necesidades de calcio complementario y vitamina D activa para conservar la calcemia. Las recomendaciones planteadas en una conferencia reciente sobre el tratamiento del hipoparatiroidismo sugieren su empleo, en particular en personas con control inadecuado de la calcemia, necesidad de dosis excesivamente grandes o inapropiadas de calcio y sustitución de vitamina D activa, así como la presencia de niveles altos de calcio en la orina o estos tres últimos factores.

Hipomagnesemia La hipomagnesemia grave (<0.4 mM/L; <0.8 meq/L) se acompaña de hipocalcemia **(cap. 402)**. La restitución de la deficiencia de magnesio corporal total produce inversión rápida de la hipocalcemia. Hay por lo menos dos causas de esta última: secreción anormal de PTH y reactividad reducida a la PTH. **En el capítulo 402 se ofrece una descripción de las causas y el tratamiento de la hipomagnesemia.**

Los efectos del magnesio sobre la secreción de PTH son parecidos a los del calcio; la hipermagnesemia inhibe la secreción de PTH y la hipomagnesemia la estimula, pero estos efectos del magnesio sobre la PTH son poco importantes porque predominan los causados por el calcio. Se necesitan cambios más acentuados de magnesio que de calcio para que se modifique la secreción hormonal. Aun así, la hipomagnesemia debería aumentar la secreción de PTH. De ahí que sorprenda observar una secreción de PTH amortiguada en caso de hipomagnesemia acentuada. La explicación de este efecto paradójico es que la hipomagnesemia acentuada y crónica es el reflejo de deficiencia intracelular de magnesio, el cual interfiere en la secreción de PTH y la respuesta de los tejidos periféricos a la hormona. Se desconoce el mecanismo de los defectos celulares de la hipomagnesemia, pero se ha propuesto la existencia de una adenilato ciclasa defectuosa (de la que el magnesio puede ser un cofactor).

Las concentraciones de PTH son imperceptibles o inapropiadamente bajas en caso de hipomagnesemia grave a pesar del estímulo de la hipocalcemia grave, y la restitución aguda del magnesio produce un aumento rápido de la concentración de PTH. Las concentraciones séricas de fosfato a menudo no aumentan, a diferencia de lo que sucede en el hipoparatiroidismo adquirido o idiopático, tal vez por la deficiencia de fosfato que surge a menudo en la hipomagnesemia **(cap. 363)**.

También se observa menor reactividad periférica a la PTH en algunas personas, según lo demuestra una excreción urinaria subnormal de fósforo y AMP cíclico después de administrar PTH exógena a personas con hipocalcemia e hipomagnesemia. En un mismo paciente puede observarse tanto secreción amortiguada de PTH como falta de respuesta renal a la PTH administrada. Cuando se repone rápido la falta de magnesio, la recuperación de las concentraciones normales de PTH, o por encima de lo normal, puede anteceder en varios días a la normalización de las concentraciones del calcio.

TRATAMIENTO

Hipomagnesemia

Este trastorno se corrige con la restitución de magnesio, que debe efectuarse por vía parenteral. Es necesario prestar atención al restablecimiento de la deficiencia intracelular, que puede ser considerable. Después de la administración intravenosa de magnesio, la concentración sérica de éste puede regresar de modo transitorio a las concentraciones normales pero, a menos que el tratamiento para la restitución sea el adecuado, volverá a disminuir. Si la causa de la hipomagnesemia es la pérdida renal de magnesio, quizá sea necesario administrarlo durante un plazo largo para prevenir las recurrencias **(cap. 402)**.

INEFICACIA DE LA PTH

La PTH es ineficaz cuando hay defectos en el complejo de la proteína señalizadora de PTHR1 (como se observa en las formas diferentes de PHP, que se exponen adelante); cuando es insuficiente la acción de la PTH para inducir la absorción de calcio de los alimentos por medio de la síntesis de $1,25(OH)_2D$ por deficiencia o ineficacia de la vitamina D (defectos en el receptor o en la síntesis de dicha vitamina); o en CKD, en que hay disminución de la acción hipercalcémica de PTH.

Lo habitual es que la hipofosfatemia sea más grave que la hipocalcemia en estados de deficiencia de vitamina D por la mayor secreción de PTH, la cual, a pesar de que sólo tiene eficiencia parcial para aumentar el nivel sanguíneo de calcio, puede favorecer la excreción urinaria de fosfatos.

Por otra parte, el PHP tiene una fisiopatología diferente a la de otros trastornos en que hay acción ineficaz de PTH. El pseudohipoparatiroidismo (PHP) se asemeja al hipoparatiroidismo (en el cual es deficiente la síntesis de PTH), y se manifiesta por hipocalcemia e hiperfosfatemia, aunque con concentraciones altas de PTH. Otra causa es la activación deficiente del complejo de proteína G estimulante, que depende de PTH o de la proteína cinasa A efectora anterógrada, con lo cual la PTH es ineficaz para aumentar el cAMP intracelular o reaccionar a los mayores niveles de cAMP.

Insuficiencia renal crónica Los adelantos en el tratamiento médico de las nefropatías crónicas ha permitido que muchos enfermos vivan décadas, y en ese lapso terminen por mostrar manifestaciones de osteodistrofia renal, que debe ser controlada para evitar más complicaciones. En la actualidad, según los expertos, la menor producción de $1,25(OH)_2D$ constituye el principal factor que ocasiona la deficiencia de calcio, el hiperparatiroidismo secundario y la osteopatía; lo habitual es que la hiperfosfatemia aparezca sólo en etapas finales de la enfermedad. En la génesis de la hipocalcemia son de enorme importancia las concentraciones bajas de $1,25(OH)_2D$, por una mayor producción de FGF23 en los huesos. El estado de uremia también disminuye la absorción intestinal por mecanismos diferentes de los defectos del metabolismo de vitamina D. Sin embargo, la administración de dosis suprafisiológicas de vitamina D o calcitriol corrige la menor absorción de calcio. En vista de que se observan niveles más altos de FGF23 incluso en las etapas iniciales de CKD y, según algunos informes, guardan relación con una mayor mortalidad y con hipertrofia del ventrículo izquierdo, ha surgido interés por estrategias que disminuyan la absorción intestinal de fosfato desde el comienzo de la evolución de nefropatías y, en consecuencia, por medidas que disminuyan los niveles de FGF23. Sin embargo, no se sabe si el complemento de vitamina D aumenta los niveles de FGF23 circulantes en personas con CKD. Los análogos de vitamina D mejoran la supervivencia en esta población de pacientes, pero un aspecto importante es que a menudo hay aumentos impresionantes de FGF23.

La hiperfosfatemia de la insuficiencia renal disminuye las concentraciones sanguíneas de calcio por varios mecanismos, como formación de depósitos de calcio y fosfatos fuera del hueso, menor acción de resorción ósea de la PTH y menor producción de $1,25(OH)_2D$ por el tejido renal residual.

TRATAMIENTO

Nefropatía crónica

El tratamiento de la CKD **(cap. 305)** consiste en controlar en forma adecuada a los pacientes antes de la diálisis y en ajustar las pautas terapéuticas una vez que se inicia la diálisis. Hay que restringir los fosfatos de la dieta; evitar los antiácidos fijadores de fosfatos que contienen aluminio para prevenir el problema de la intoxicación por aluminio; mantener un aporte suficiente de calcio por vía oral, de 1 a 2 g/día en general; y dar complementos de calcitriol en dosis de 0.25 a 1 μg/día u otras formas activadas de vitamina D. Todos los pacientes deben vigilarse de forma rigurosa. El objetivo del tratamiento es restaurar el equilibrio normal del calcio para evitar la osteomalacia y el hiperparatiroidismo secundario grave (por lo común se recomiendan para conservar los niveles de PTH entre 100 y 300 pg/mL) y, ante las evidencias de cambios genéticos y proliferaciones monoclonales de glándulas paratiroides en personas con CKD, para evitar que surja como consecuencia de HPT autónomo. La disminución de la hiperfosfatemia y el restablecimiento de la absorción intestinal normal de calcio por acción del calcitriol pueden mejorar las concentraciones de calcemia y disminuir las manifestaciones de hiperparatiroidismo secundario. La osteopatía adinámica puede surgir junto con concentraciones bajas de PTH, por lo que es importante evitar la supresión excesiva de las glándulas paratiroides y al mismo tiempo reconocer los efectos beneficiosos de controlar el HPT secundario. Es probable que lo mejor sea vigilar de manera rigurosa la PTH en estas personas con análisis que detectan sólo PTH en toda su longitud (1 a 84) para asegurar que se mida la PTH biológicamente activa y no fragmentos de PTH inhibidores inactivos. En Estados Unidos se aprobó el uso de fármacos fijadores de fosfato como el sevelamer sólo en la etapa final de nefropatías, aunque puede ser necesario emprender dicho tratamiento en fecha más temprana en la evolución de la nefropatía para impedir el aumento de FGF23 y sus efectos "fuera de sitios efectores".

Deficiencia de vitamina D por aporte dietético o luz solar insuficiente En Estados Unidos, la deficiencia de vitamina D a causa de consumo insuficiente de productos lácteos enriquecidos con dicha vitamina, por falta de ingestión de complementos de vitamina D y por la menor exposición a la luz solar de los ancianos, en especial durante el invierno y en las latitudes nórdicas, es más frecuente de lo que se creía. Las biopsias óseas de los ancianos con fracturas de cadera (para comprobar la osteomalacia) y con concentraciones anormales de metabolitos de la vitamina D, de la PTH, de calcio y de fosfatos indican que hasta 25% de estos pacientes puede tener deficiencia de vitamina D, en especial en las zonas donde es escasa la luz solar ambiental. Estas personas muestran concentraciones de 25(OH)D bajas o en el límite bajo de la normalidad. La histomorfometría cuantitativa de las muestras de biopsia ósea descubre la existencia de amplios rebordes osteoides compatibles con osteomalacia **(cap. 402)**. La hipersecreción de PTH compensa la tendencia al descenso de la calcemia, pero también aumenta la excreción renal de fosfatos, lo que ocasiona osteomalacia.

El tratamiento consiste en administrar vitamina D y calcio hasta reponer la deficiencia. En la deficiencia moderadamente grave de vitamina D de los ancianos rara vez se observa hipocalcemia acentuada, pero la defi-

CUADRO 403-6 Clasificación de pseudohipoparatiroidismo (PHP) y de pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP)

TIPO	HIPOCALCEMIA, HIPERFOSFATEMIA	RESPUESTA DE cAMP URINARIO A PTH	PTH DEL SUERO	DEFICIENCIA DE LA SUBUNIDAD $G_s\alpha$	AHO	RESISTENCIA A HORMONAS DISTINTAS DE PTH
PHP1A	Sí	↓	↑	Sí	Sí	Sí
PPHP	No	Normal	Normal	Sí	Sí	No
PHP-IB	Sí	↓	↑	No	No	Sí (en algunos pacientes)
PHP-II	Sí	Normal	↑	No	No	No
Acrodisostosis con resistencia hormonal	Sí	Normal (pero ↓ respuesta fosfatúrica)	↑	No	Sí	Sí

↓, disminución; ↑ aumento; AHO, osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH, hormonoa paratiroidea.

ciencia de vitamina D debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hipocalcemia leve.

En las enfermedades gastrointestinales aparecen hipocalcemia leve, HPT secundario, hipofosfatemia grave y diversas deficiencias nutricionales. En las alteraciones de la función hepatocelular, como ocurre en la cirrosis hepática portal o biliar, puede haber concentraciones reducidas de 25(OH)D, y en diversas enfermedades intestinales hereditarias o adquiridas puede aparecer malabsorción de la vitamina D y sus metabolitos, incluida la $1,25(OH)_2D$. La hipocalcemia por sí sola puede causar esteatorrea por producción insuficiente de enzimas pancreáticas y sales biliares. De acuerdo con el trastorno subyacente, puede administrarse vitamina D o sus metabolitos por vía parenteral para garantizar concentraciones sanguíneas suficientes de los metabolitos activos.

Metabolismo defectuoso de la vitamina D • TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO La administración de cualquier anticonvulsivo provoca deficiencia adquirida de vitamina D porque aumenta la conversión de ésta en compuestos inactivos o induce resistencia a su acción. Cuanto más escaso es el aporte alimentario de vitamina D, más probable es que el tratamiento anticonvulsivo induzca un metabolismo mineral y óseo anormal.

RAQUITISMO TIPO I DEPENDIENTE DE VITAMINA D El raquitismo tipo I que depende de vitamina D, antes denominado *pseudorraquitismo resistente a vitamina D*, difiere del raquitismo resistente verdadero (raquitismo tipo II que depende de vitamina D, véase adelante) en que es menos grave y que es posible revertir las anomalías bioquímicas y radiográficas por medio de dosis adecuadas del metabolito activo de la vitamina, $1,25(OH)_2D_3$. Las cantidades fisiológicas del calcitriol curan la enfermedad **(cap. 402)**. Este dato concuerda con la fisiopatología del trastorno, que es autosómico recesivo y en la actualidad se sabe que es causado por mutaciones del gen que codifica a la 25(OH)D-1α-hidroxilasa. Ambos alelos están inactivados en los pacientes afectados, y son frecuentes los heterocigotos combinados que albergan mutaciones definidas.

Las manifestaciones clínicas consisten en hipocalcemia, a menudo con tetania o convulsiones, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia, acompañada a menudo por deformidades esqueléticas y aumento de la fosfatasa alcalina. El tratamiento comprende la administración de dosis de restitución fisiológica de $1,25(OH)_2D_3$ **(cap. 402)**.

RAQUITISMO TIPO II DEPENDIENTE DE VITAMINA D El raquitismo tipo II dependiente de vitamina D es resultado de la resistencia del órgano terminal al metabolito activo $1,25(OH)_2D_3$. Las manifestaciones clínicas de esta forma de raquitismo se parecen a las del trastorno tipo I y consisten en hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y raquitismo, pero también alopecia parcial o total. Aumentan las concentraciones plasmáticas de $1,25(OH)_2D$, lo cual coincide con el carácter resistente de órganos terminales. El trastorno depende de mutaciones en el gen que codifica el receptor de la vitamina D; su tratamiento es difícil y es indispensable administrar infusiones regulares nocturnas de calcio, que mejoran de modo impresionante el crecimiento, pero no se restablece el crecimiento capilar **(cap. 402)**.

Pseudohipoparatiroidismo El pseudohipoparatiroidismo (PHP, *pseudohypoparathyroidism*) consiste en un grupo de trastornos hereditarios diferentes. Los pacientes afectados con PHP tipo Ia (PHP-Ia) tienen síntomas y signos de hipocalcemia, que se acompañan de defectos peculiares en el esqueleto y el desarrollo. La hipocalcemia se debe a la respuesta deficiente a PTH, quizá restringida a los túbulos renales proximales. La hiperplasia de las glándulas paratiroides, una respuesta a la hipocalcemia resistente a hormona, hace que aumenten las concentraciones de PTH. Los datos de estudios clínicos y básicos han esclarecido algunos aspectos de dichos trastornos, como el espectro clínico variable, la fisiopatología, los defectos genéticos y su mecanismo de herencia.

En el **cuadro 403-6** se incluye una clasificación funcional de las formas de PHP. El esquema clasificatorio se basa en los signos de acción ineficaz de PTH (concentraciones bajas de calcio y altas de fosfato), respuesta del AMP cíclico en orina, a la administración de PTH, y presencia o ausencia de la *osteodistrofia hereditaria de Albright* (AHO, *Albright hereditary osteodystrophy*) y cuantificaciones de la concentración de la subunidad $G_s\alpha$ de la adenilato ciclasa. Con estos criterios, hay cuatro tipos: tipos Ia y Ib de PHP (PHP1A y PHP1B); pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP, *pseudopseudohypoparathyroidism*) y PHP-II (PHP2).

PHP-1A Y PHP-1B Las personas con PHP-1, el más común de los trastornos, presentan una respuesta deficiente de AMP cíclico en orina, a la administración de PTH exógena. Los sujetos con PHP1 se dividen en subtipos 1a (PHP1A) y 1b (PHP1B). Las personas con PHP1A muestran evidencias de AHO y menores cantidades de proteína $G_s\alpha$/actividad en tejidos de acceso fácil como eritrocitos, linfocitos y fibroblastos. Sólo algunas personas con PHP1B muestran signos de AHO, pero tienen actividad de $G_s\alpha$ normal. PHP1C, que a veces se le clasifica como la tercera forma de PHP1, en realidad es una variante de PHP1A, aunque $G_s\alpha$ mutante posee actividad normal en algunos métodos *in vitro*.

Muchos pacientes que tienen PHP1A presentan las manifestaciones características de AHO, que consiste en talla baja, obesidad de inicio temprano, cara redonda, obesidad, anomalías esqueléticas (braquidactilia), deterioro intelectual y calcificaciones heterotópicas. Los pacientes presentan concentraciones reducidas de calcio y fosfato altos, como en el hipoparatiroidismo verdadero. Sin embargo, las concentraciones de PTH aumentan y puede demostrarse resistencia a la acción de la hormona.

Alrededor de la mitad de los pacientes tiene depósitos amorfos de calcio y fosfato en los núcleos basales. Los defectos óseos del metacarpo y metatarso pueden acompañarse de falanges cortas que posiblemente reflejen el cierre prematuro de las epífisis. Lo típico es el acortamiento del cuarto y quinto metacarpianos y metatarsianos, que suele ser bilateral. Son frecuentes las exostosis y el radio curvo.

Herencia y alteraciones genéticas En la actualidad se han identificado en sujetos con PHP1A, PHP1B y PPHP, múltiples defectos en el *locus GNAS*; este gen se sitúa en el cromosoma 20q13.3, codifica la subunidad α de la proteína G estimulante ($G_s\alpha$), entre otros productos (véase adelante). Las mutaciones incluyen anomalías en las uniones de corte y empalme asociadas a la producción deficiente de mRNA, mutaciones puntuales, inserciones o deleción, que en conjunto resultan en la producción de una proteína con función defectuosa, y conducen a la disminución de 50% de la actividad de $G_s\alpha$ en eritrocitos u otras células.

Los análisis detallados de la transmisión de la enfermedad en grupos familiares afectados han esclarecido muchas características de PHP1A, PPHP y PHP1B **(fig. 403-7)**. Las dos entidades mencionadas, identificadas a menudo a través de múltiples generaciones, tienen un perfil de herencia congruente con impronta genética. Este último fenómeno en que interviene la metilación de los *loci* genéticos, independientemente de cualquier mutación, impide la transcripción de uno u otro alelo materno o paterno **(cap. 456)**. El transcripto $G_s\alpha$ se expresa en los dos alelos en casi todos los tejidos; la expresión proveniente del alelo paterno es inactivada por algunos mecanismos aún desconocidos, en algunos tejidos, que incluyen los túbulos renales proximales y la tiroides; en consecuencia, la herencia de un alelo paterno defectuoso no tiene consecuencias en lo que se refiere a la función hormonal. Por consiguiente, las mujeres afectadas por PHP1A o PPHP tendrán hijos con PHP1A, si ellos heredan el alelo que porta la mutación *GNAS*; a diferencia de esto, si el alelo mutante es heredado del

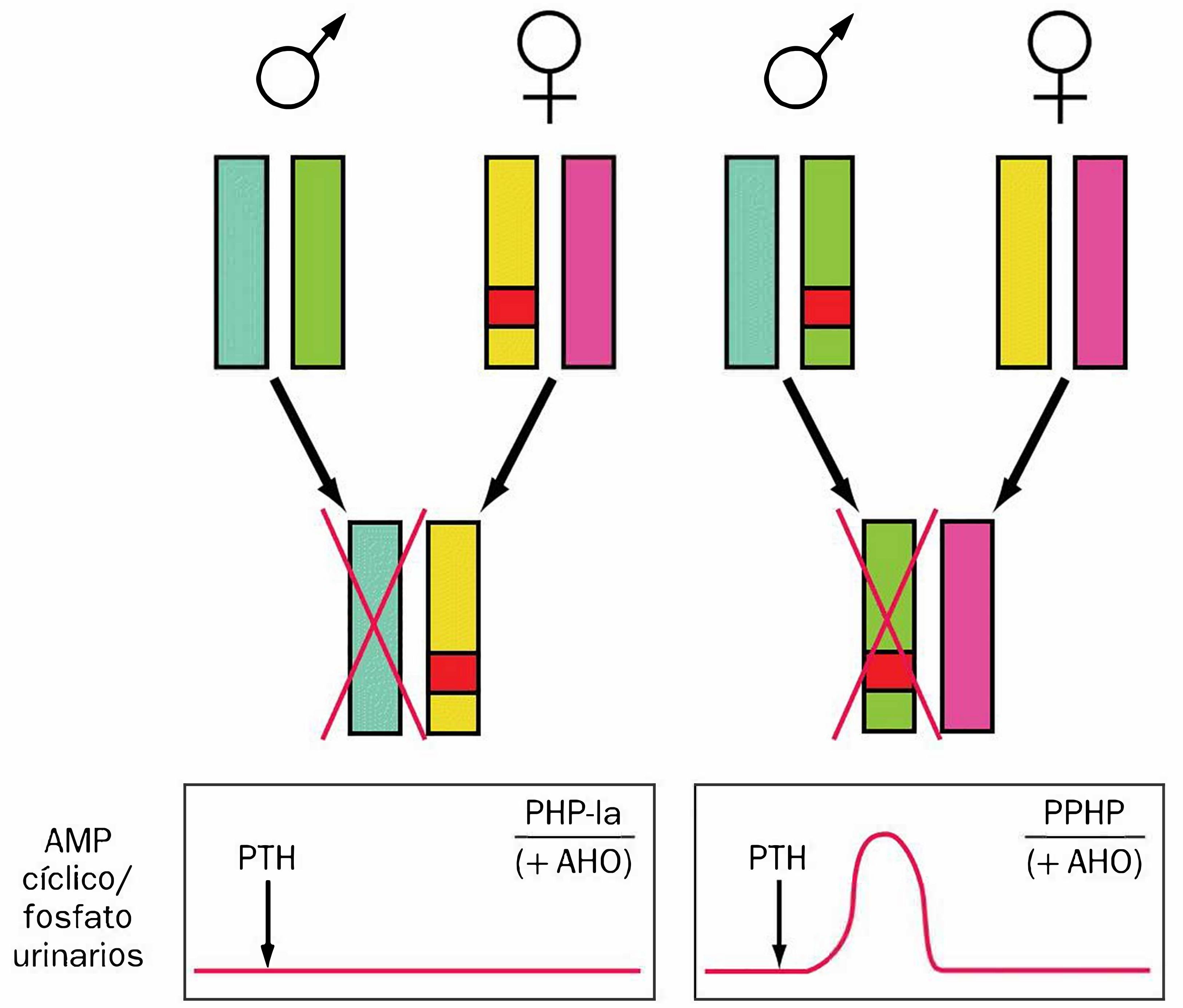


FIGURA 403-7 Impronta paterna de la resistencia renal a la hormona paratiroidea (PTH) (gen GNAS para la subunidad $G_s\alpha$) En pacientes con PHP se observa alteración de la excreción urinaria de AMP cíclico y de fosfato. En la corteza renal, hay inactivación selectiva de la expresión paterna de $G_s\alpha$. La enfermedad se manifiesta sólo en personas que heredan el defecto genético de una portadora femenina obligada (*izquierda*). Si el defecto genético es heredado de un portador masculino obligado, no se produce anomalía bioquímica; la administración de PTH produce aumento apropiado de la concentración urinaria de AMP cíclico y de fosfato [pseudo-PHP (PPHP): *derecha*]. Ambos patrones de herencia inducen una osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO), quizás a causa de la insuficiencia del haplotipo, es decir, ambas copias de $G_s\alpha$ deben estar activas en el feto para que se produzca un desarrollo óseo normal.

varón afectado por cualquiera de los dos trastornos, los hijos presentarán PPHP. Los estudios de ablación génica en ratones, compatibles con los datos en seres humanos, han indicado que la herencia del alelo $G_s\alpha$ mutante de la mujer origina una cantidad mucho menor de proteína $G_s\alpha$ en la corteza renal, hipocalcemia y resistencia a PTH. Los hijos que heredan el alelo mutante del varón no mostraron signos de resistencia a PTH ni hipocalcemia.

La impronta genómica muestra selectividad por el tejido. En muchos tejidos la expresión $G_s\alpha$ del padre no es inactivada. Por lo expuesto, es probable que el fenotipo AHO reconocido en PPHP y también en PHP1A refleje haploinsuficiencia de $G_s\alpha$ durante el desarrollo embrionario o posnatal.

Los mecanismos complejos que controlan al gen *GNAS* contribuyen a la gran dificultad de identificar la patogenia de estos trastornos, en particular el de PHP1B. Innumerables investigaciones exhaustivas en familias que poseen varios miembros afectados de PHP1B y también estudios de la regulación compleja del *locus* génico *GNAS* han informado que PHP1B es causado por microdeleciones dentro del *locus GNAS* o en dirección 5′, lo que se asocia a pérdida de la metilación de DNA en uno o varios *loci* del alelo materno (cuadro 403-6). Dichas anomalías en la metilación inactivan la expresión del gen, lo que origina resistencia a PTH en los túbulos renales proximales (sitio en que $G_s\alpha$ al parecer es expresado de manera exclusiva por el alelo materno).

El PHP1B, al no tener el fenotipo AHO en muchos casos, comparte con PHP1A la hipocalcemia y la hiperfosfatemia causada por la resistencia a PTH, y con ello la disminución de la respuesta de AMP cíclico en orina a la PTH administrada, una prueba estándar para identificar la presencia o ausencia de resistencia hormonal (cuadro 403-6). Además, estas anomalías endocrinas se manifiestan sólo si la mutación patógena es heredada por el lado materno. La reactividad ósea puede ser excesiva, en vez de atenuada en PHP1B (y en PHP1A), con base en informes de casos que han destacado un patrón similar al de osteítis fibrosa en varios pacientes con PHP1B.

PHP2 es un término que se aplica a las personas con hipocalcemia e hiperfosfatemia que presentan niveles urinarios normales de AMP cíclico, pero que en la orina hay respuesta fosfatúrica deficiente a PTH. En una variante PHP2, conocida como acrodisostosis con resistencia hormonal (ADOHR, *acrodysostosis with hormonal resistance*), el paciente tiene un defecto en la subunidad de PKA reguladora (PRKAR1A) que media la respuesta a PTH en sentido distal a la producción de cAMP. La acrodisostosis sin resistencia hormonal es causada por las mutaciones en la fosfodiesterasa 4 con selectividad por cAMP (ADOP4). Aún no se sabe por qué la resistencia a PTH en algunos pacientes, calificada como PHP-II, se resuelve con complementos de vitamina D.

El diagnóstico de estos estados resistentes a hormonas por lo regular se plantea sin dificultades si existe el antecedente familiar positivo de algunas características de AHO, con la presencia conjunta de signos y síntomas de hipocalcemia. En las dos categorías, PHP1A y PHP1B, aumentan las concentraciones séricas de PTH, en particular cuando los enfermos son hipocalcémicos. No obstante, las personas con PHP1B o PHP2 sin acrodisostosis, sólo al principio muestran hipocalcemia y concentraciones altas de PTH, como prueba de resistencia a la hormona. En PHP1A y PHP1B disminuye la respuesta de AMP cíclico en orina a la administración de PTH exógena. El diagnóstico de PHP2, en caso de no haber acrodisostosis, es más complejo, y hay que descartar la deficiencia de vitamina D antes de plantear dicho diagnóstico.

TRATAMIENTO
Pseudohipoparatiroidismo

El tratamiento es semejante al del hipoparatiroidismo, excepto que por lo regular son más altas las dosis de calcio y vitamina D activada. Los individuos con PHP no muestran ninguna resistencia a la PTH en los túbulos distales y, en consecuencia, lo habitual es que disminuya la eliminación urinaria de calcio, y no tienen riesgo de nefrocalcinosis, como las personas con hipoparatiroidismo verdadero, salvo que se produzca un tratamiento excesivo, por ejemplo, después de que se completó el desarrollo puberal y la maduración esquelética, en que hay que disminuir la administración de calcio y $1,25(OH)_2D$. La variabilidad de la respuesta obliga a establecer el régimen óptimo para cada paciente, con base en la conservación de la calcemia apropiada y la excreción urinaria adecuada de calcio y la conservación del nivel de PTH dentro de límites normales o un poco mayor.

SUPERACIÓN DEL EFECTO DE LA PTH

En ocasiones, la salida de calcio del líquido extracelular es tan abundante que la PTH no puede compensarla. Así ocurre en la pancreatitis aguda y la hiperfosfatemia aguda y pronunciada que a menudo acompaña a la insuficiencia renal, trastornos en los que el calcio abandona rápido el líquido extracelular. Una hipocalcemia grave puede aparecer pronto; la PTH aumenta en respuesta a la hipocalcemia, pero el calcio sanguíneo no se normaliza.

Hiperfosfatemia aguda grave La hiperfosfatemia grave se observa en lesiones hísticas extensas o destrucción celular **(cap. 402)**. La mayor liberación de fosfatos por la musculatura y la menor capacidad para excretar el fósforo a causa de la insuficiencia renal ocasiona hiperfosfatemia moderada a acentuada, y una hiperfosfatemia excesiva produce descenso leve a moderado del calcio sanguíneo. Esta hipocalcemia se corrige cuando las lesiones hísticas se reparan y la función renal se recupera hasta normalizar las concentraciones de fósforo y creatinina. Puede haber incluso un periodo de hipercalcemia leve durante la fase oligúrica de recuperación de la función renal. Esta secuencia de hipocalcemia acentuada seguida de hipercalcemia leve indica un depósito abundante de calcio en los músculos y la consiguiente redistribución del calcio al líquido extracelular una vez normalizadas las concentraciones de fosfatos.

Otras causas de hiperfosfatemia son la hipotermia, insuficiencia hepática grave y trastornos hematológicos malignos, bien por el elevado recambio celular del cáncer o bien por la destrucción celular causada por la quimioterapia.

TRATAMIENTO
Hiperfosfatemia aguda grave

El tratamiento tiene como finalidad disminuir el fosfato sanguíneo con la administración de antiácidos fijadores del fosfato y con diálisis, que suele ser necesaria para tratar CKD. Si hay hipocalcemia acentuada y sintomática, es necesario sustituir el calcio, pero si se administra calcio en caso de hiperfosfatemia, hay una tendencia al depósito extraóseo de calcio y al agravamiento de las lesiones hísticas. Las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ pueden disminuir durante la hiperfosfatemia, y se normalizan en la fase oligúrica de la recuperación.

Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía Después de la cirugía de paratiroides es menos frecuente una hipocalcemia acentuada porque en la actualidad la osteítis fibrosa quística es una manifestación poco habitual del hiperparatiroidismo. Sin embargo, cuando la osteítis fibrosa quística es grave, puede haber deficiencias importantes de mineral óseo, y después de la paratiroidectomía, la hipocalcemia puede durar días si la sustitución de calcio es insuficiente. Algunas ocasiones es necesaria la administración de calcio por vía parenteral; la adición de calcitriol y de complementos orales de calcio a veces debe mantenerse por semanas o entre 1 y 2 meses, hasta que se hayan corregido los defectos óseos (que, desde luego, es conveniente para el esqueleto), lo cual permite la interrupción del calcio parenteral o disminuir la cantidad aportada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOCALCEMIA

Es necesario asegurarse de que existe una verdadera hipocalcemia; además, la hipocalcemia aguda transitoria puede ser una manifestación de diversas enfermedades agudas y graves, como se señaló antes. Sin embargo, es frecuente que la *hipocalcemia crónica* se atribuya a algunos trastornos que cursan con PTH nula o ineficaz. Los criterios clínicos importantes son la duración de la enfermedad, signos y síntomas de los trastornos asociados y presencia de manifestaciones que sugieran un trastorno hereditario. La historia nutricional puede servir para identificar un aporte escaso de calcio y vitamina D en ancianos, y los antecedentes de ingestión excesiva de alcohol pueden ser la clave de una deficiencia de magnesio.

El hipoparatiroidismo y el PHP son enfermedades que en general persisten toda la vida, desde que aparecen (aunque no siempre) en la adolescencia; por tal razón, la aparición reciente de hipocalcemia en un adulto suele ser por deficiencia nutricional, insuficiencia renal o trastornos intestinales que producen deficiencia o ineficacia de vitamina D. Las intervenciones quirúrgicas del cuello, aunque sean antiguas, pueden asociarse al desarrollo de hipoparatiroidismo posoperatorio tardío. El antecedente de un trastorno convulsivo plantea el tema de fármacos anticonvulsivos. Los defectos del desarrollo, en especial en la niñez y adolescencia, pueden orientar al diagnóstico del PHP. El raquitismo y diversos síndromes y deformidades neuromusculares pueden indicar una acción ineficaz de la vitamina D, bien por carencia de la misma o por defectos de su metabolismo.

La combinación de *calcio bajo con fósforo alto* sin que exista insuficiencia renal ni destrucción hística masiva equivale casi siempre a hipoparatiroidismo o a PHP. El patrón de *calcio bajo con fósforo bajo* orienta hacia disminución o ineficacia de la vitamina D, con lo que se reduce la acción de la PTH sobre el metabolismo del calcio, aunque no sobre la eliminación de fosfato. La relativa ineficacia de la PTH cuando hay deficiencia de vitamina D, los tratamientos anticonvulsivos, trastornos gastrointestinales y defectos metabólicos hereditarios de la vitamina D producen hiperparatiroidismo secundario compensador. La acción excesiva de la PTH sobre el transporte de fosfato en el túbulo renal explica la pérdida renal de fosfato y la hipofosfatemia.

Puede haber excepciones a esto. Casi todas las formas de hipomagnesemia se deben a carencias nutricionales prolongadas, como las que se observan en alcohólicos crónicos, y aunque la hipocalcemia obedece principalmente a la ausencia aguda de PTH, las cifras de fosfato suelen disminuir y no aumentar, como en el hipoparatiroidismo. La insuficiencia renal crónica suele asociarse a hipocalcemia y a hiperfosfatemia, a pesar del HPT secundario.

El diagnóstico se confirma con las técnicas de radioinmunoanálisis de la PTH, con pruebas de los metabolitos de la vitamina D y mediciones de la respuesta de AMP cíclico urinario a la PTH exógena. En el hipoparatiroidismo hereditario y en la hipomagnesemia grave, la PTH no es detectable o está dentro de límites normales (fig. 403-4). Detectar tal signo en un sujeto hipocalcémico es un dato que refuerza la posibilidad de hipoparatiroidismo, a diferencia de la acción de PTH ineficaz, en la cual incluso la hipocalcemia leve se acompaña de niveles más altos de PTH. Por tanto, la imposibilidad de encontrar concentraciones altas de PTH confirma el diagnóstico de hipoparatiroidismo; las concentraciones altas indican hiperparatiroidismo secundario, como ocurre en muchas situaciones en que la hormona es ineficaz por existir alteraciones asociadas de la acción de la vitamina D. A veces es conveniente analizar la 25(OH)D. Una 25(OH)D reducida o en límites bajos normales sugiere deficiencia de vitamina D por falta de exposición a la luz solar, por ingestión insuficiente de la misma o por malabsorción intestinal. Por la anamnesis se detecta si la hipocalcemia leve, raquitismo e hipofosfatemia se deben a tratamiento anticonvulsivo.

LECTURAS ADICIONALES

Bastepe M, Jüppner H: Pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy, and progressive osseous heteroplasia: Disorders caused by inactivating GNAS mutations, in *Endocrinology*, 7th ed, JL Jameson, LJ DeGroot (eds), 2016, pp. 1147-1159.

Bilezikian J *et al.*: Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 99:3561, 2014.

Brandi M *et al.*: Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. J Clin Endocrinol Metab 101:2273, 2016.

Gardella T *et al.*: Parathyroid hormone and the parathyroid hormone receptor type 1 in the regulation of calcium and phosphate homeostasis and bone metabolism, in *Endocrinology*, 7th ed, JL Jameson, LJ DeGroot (eds), 2016, pp. 969-990.

Thakker R *et al.*: Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism, in *Endocrinology*, 7th ed, JL Jameson, LJ DeGroot (eds), 2016, pp. 1063-1089.

404 Osteoporosis

Robert Lindsay, Felicia Cosman

La osteoporosis, un trastorno caracterizado por resistencia ósea disminuida, es prevalente entre las mujeres posmenopáusicas, aunque también afecta a varones y mujeres con trastornos subyacentes o factores mayores de riesgo relacionados con desmineralización ósea. Sus principales manifestaciones clínicas son fracturas de vértebras y cadera, si bien tales lesiones pueden ocurrir en cualquier parte del esqueleto. La osteoporosis afecta a >10 millones de personas en Estados Unidos, pero sólo se diagnostica y trata a una proporción muy pequeña de casos.

DEFINICIÓN

La *osteoporosis* se define como la reducción de la resistencia ósea que incrementa el riesgo de fracturas. La pérdida de tejido óseo se relaciona con deterioro de la microarquitectura esquelética. La OMS define en términos operacionales la ostoporosis como una densidad ósea 2.5 desviaciones estándar (SD, *standard deviations*) por debajo del promedio de los adultos jóvenes sanos del mismo género y raza, también conocida como *calificación T* de −2.5. Las mujeres posmenopáusicas que se hallan en el extremo inferior del espectro joven normal (calificación T <−1.0) son aquellas que tienen una densidad ósea reducida y mayor riesgo de padecer osteoporosis. En este grupo es menor el riesgo, pero >50% de las fracturas en posmenopáusicas, incluidas las de la cadera, ocurren en este grupo con menor densidad ósea. Como consecuencia, la valoración clínica ha evolucionado para incluir el riesgo absoluto de fracturas, que incorpora factores como la densidad mineral ósea (BMD, *bone mineral density*), junto con la edad, el género y otros factores clínicos de peligro para calcular el riesgo decenal de fracturas.

Las fracturas por osteoporosis aparecen en la vida adulta en cualquier hueso, en casos de un traumatismo equivalente a una caída o después de hallarse la persona de pie, con la excepción de dedos de manos y pies, cara y cráneo.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos hasta 8 millones de mujeres y 2 millones de varones adultos tienen osteoporosis (puntuación T <−2.5 en columna lumbar, cadera completa y cuello femoral) y otros >40 millones de individuos tienen cifras de masa ósea que pueden representar un mayor riesgo de padecer osteoporosis (p. ej., masa ósea con puntuación T <−1.0). La osteoporosis aparece con mayor frecuencia al incrementarse la edad, a medida que se pierde de forma progresiva tejido óseo. En las mujeres, la pérdida de la función ovárica en la menopausia (habitualmente hacia los 50 años) precipita pérdida ósea rápida, de tal modo que la mayoría cumple los criterios de la osteoporosis hacia los 70-80 años de edad. Conforme se produce el envejecimiento de la población, continúa el aumento del número de personas con osteoporosis y fracturas a pesar de la disminución reconocida del riesgo específico de cada edad. Se ha calculado que en Estados Unidos cada año se producen 2 millones de fracturas como consecuencia de la osteoporosis. Muchas de las fracturas definidas como efecto de la osteoporosis ocurren en personas con una masa ósea menor. En esa población, un aspecto importante en el tratamiento clínico es el aislamiento de personas expuestas a un gran riesgo de padecerlas.

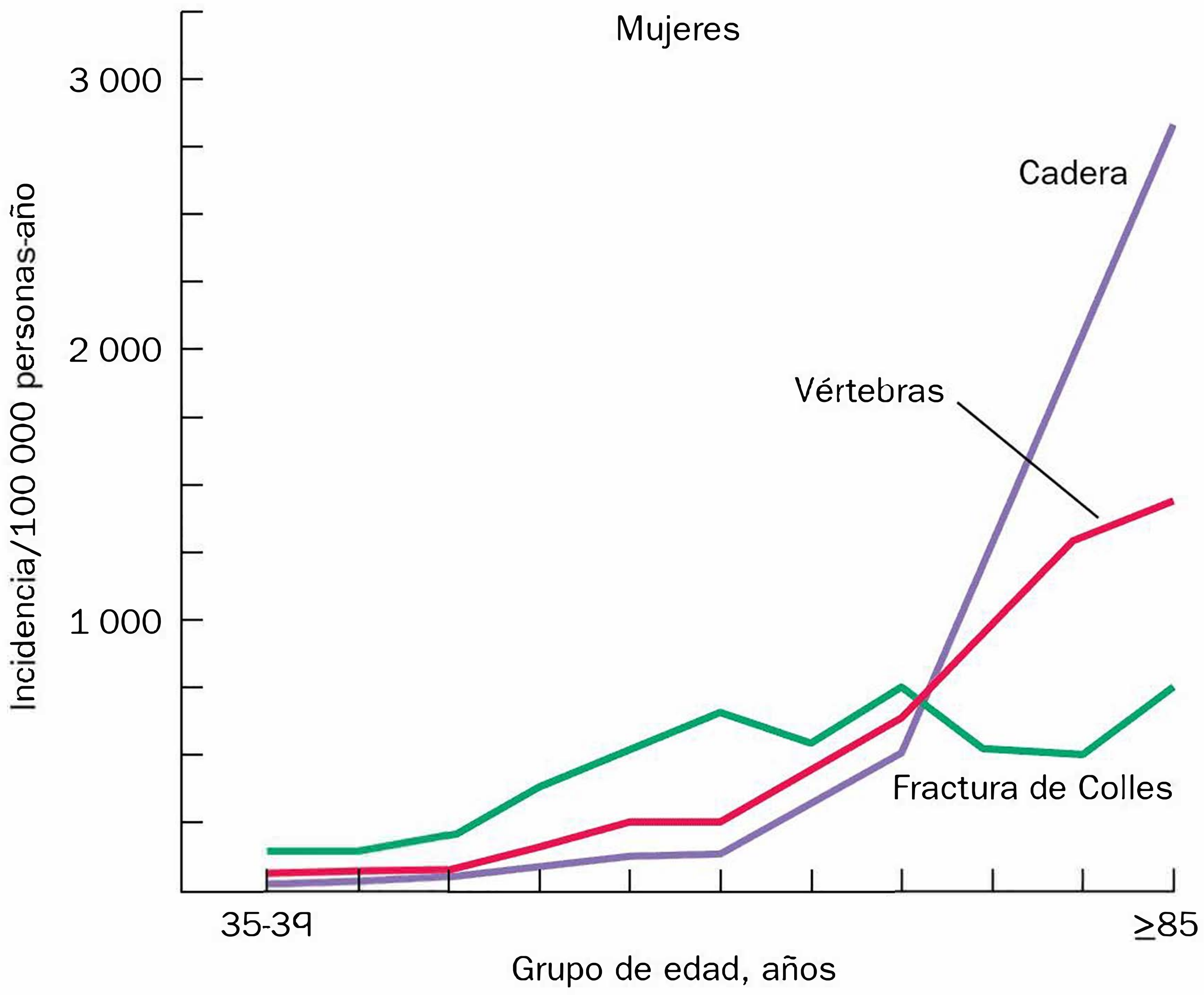


FIGURA 404-1 Epidemiología de las fracturas vertebral, de cadera y de Colles con la edad. *(Adaptado a partir de C Cooper, LJ Melton III: Trends Endocrinol Metab 3:224, 1992; con autorización.)*

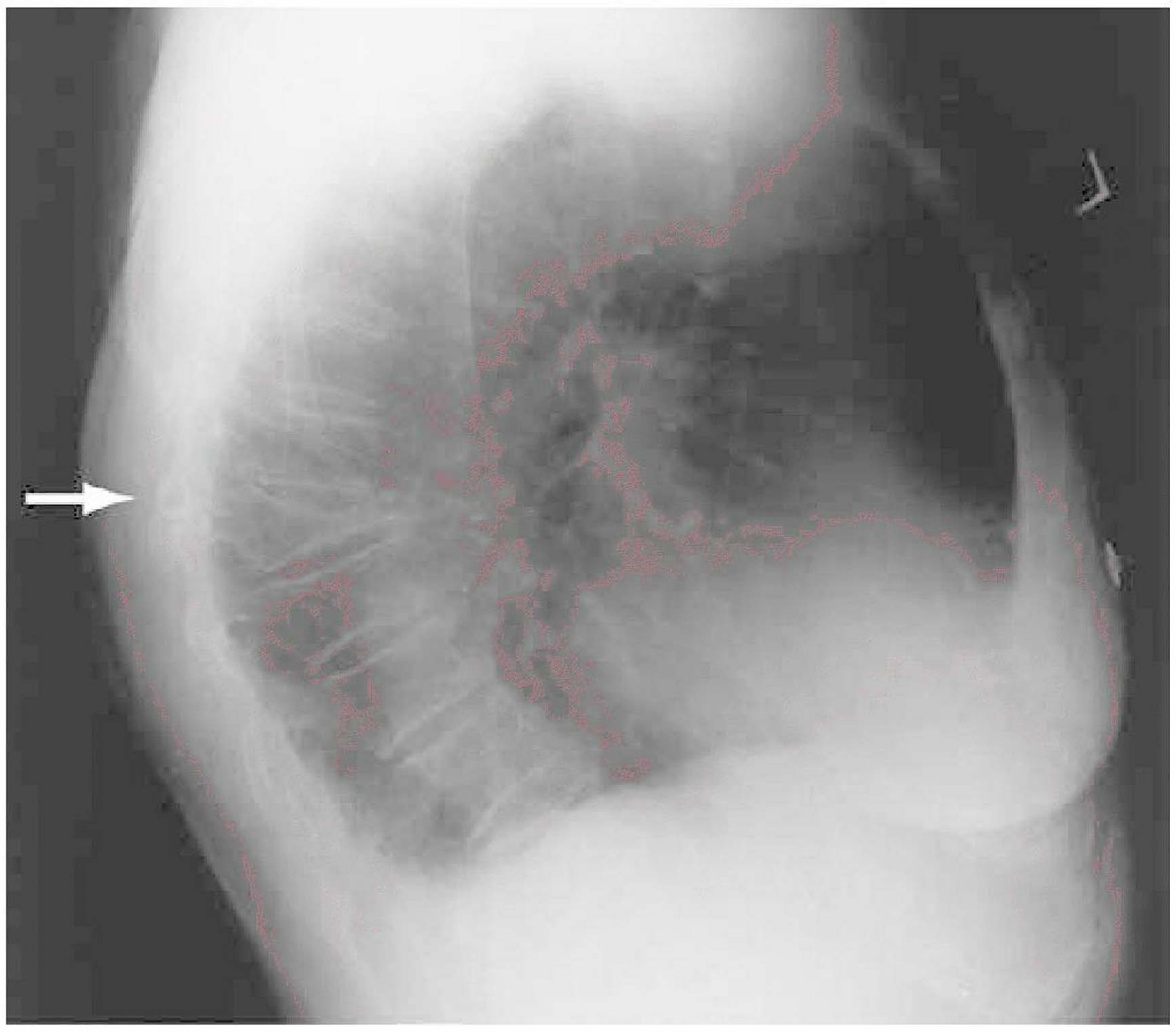


FIGURA 404-2 Radiografía lateral de columna que muestra una intensa osteopenia y una grave deformidad en cuña (compresión anterior grave).

Los aspectos epidemiológicos de las fracturas siguen la tendencia que muestra la disminución de la densidad ósea y muchas de ellas, en particular las de cadera y vértebras, muestran un incremento exponencial conforme la persona tiene mayor edad **(fig. 404-1)**. El riesgo permanente de fractura por osteoporosis en la mujer al llegar a los 50 años se acerca al 50% y el que corresponde a un varón de la misma edad se aproxima a 20%.

En Estados Unidos cada año se producen cerca de 300 000 fracturas de cadera, la mayoría de las cuales requiere ingreso hospitalario e intervención quirúrgica. La probabilidad de que una persona caucásica de 50 años de edad sufra una fractura de cadera durante su vida es de 14% para mujeres y 5% para varones; el riesgo entre los individuos de raza negra es menor (casi de la mitad) y el riesgo en asiáticos e hispanos no negros es casi igual al de caucásicos. Las fracturas de cadera se relacionan con una incidencia elevada de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar y una tasa de mortalidad de 5-20% durante el primer año tras la cirugía (la más alta se registra en varones y afroamericanos). También se producen graves complicaciones después de fractura de cadera en 30% de los supervivientes que necesitan atención a largo plazo, y de ellos muchos no pueden actuar como lo hacían antes de la fractura.

En Estados Unidos se producen cerca de 500 000 fracturas vertebrales sintomáticas cada año, pero probablemente >1 000 000 de las fracturas vertebrales anuales no se identifican en clínica cuando ocurren. Muchas de estas fracturas "asintomáticas" al principio se reconocen en forma accidental durante la práctica de una radiografía solicitada por otros fines **(fig. 404-2)**. Las fracturas vertebrales, incluso si son asintomáticas, constituyen un signo considerable de fragilidad esquelética y tienen el mismo valor anticipatorio de una fractura ulterior. Las fracturas vertebrales rara vez requieren hospitalización, pero se relacionan con morbilidad a largo plazo y un ligero aumento de la mortalidad, sobre todo vinculada con enfermedad pulmonar. Las fracturas vertebrales múltiples producen pérdida de talla (a menudo varios centímetros), cifosis, dolor y molestias secundarios a la alteración biomecánica de la espalda. Las fracturas torácicas se relacionan algunas veces con enfermedad pulmonar restrictiva, mientras que las lumbares lo hacen con síntomas abdominales que incluyen distensión, saciedad temprana y estreñimiento.

En Estados Unidos se producen cerca de 400 000 fracturas de la muñeca cada año. En la osteoporosis también se fracturan otros huesos (incluidas ~150 000 fracturas pélvicas y >100 000 del húmero proximal). Algunas son consecuencia de un traumatismo mayor, pero el umbral de fractura es menor en el hueso osteoporótico **(fig. 404-3)**. Además de la densidad ósea atenuada existen otros factores de riesgo para las fracturas. Los más frecuentes se resumen en el **cuadro 404-1**. Los siguientes son factores predictivos independientes de fracturas relacionadas con osteoporosis (en especial de cadera): edad, fracturas previas, antecedentes heredofamiliares de fracturas por osteoporosis, peso bajo, tabaquismo y alcoholismo. La enfermedad crónica con componentes inflamatorios que aumentan la remodelación esquelética, como la artritis reumatoide, elevan el riesgo de osteoporosis, al igual que las enfermedades relacionadas con malabsorción. Las enfermedades crónicas que incrementan el riesgo de caída o fragilidad, como las demencias, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple, también elevan el riesgo de fracturas (cuadro 404-1).

En Estados Unidos y Europa, las fracturas vinculadas con la osteoporosis son más frecuentes en mujeres que en varones, tal vez a causa de una menor masa ósea máxima o a la pérdida posmenopáusica de masa ósea en las mujeres. No obstante, esta diferencia de género en la densidad ósea y el incremento de las fracturas de cadera relacionados con la edad no es tan evidente en otras culturas, quizá por factores genéticos, grado de actividad física o dieta.

Las fracturas son factores de riesgo por sí mismos para otras futuras (cuadro 404-1). Las vertebrales elevan el riesgo de otras fracturas vertebrales y del esqueleto periférico, como la cadera y la muñeca. Las de muñeca también aumentan el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Entre los individuos >50 años, cualquier fractura, excepto las de los dedos de manos y pies, cara y cráneo, se debe considerar en relación con osteoporosis, pese a las circunstancias de ésta. El hueso osteoporótico tiene mayor probabilidad de romperse que el hueso normal con un traumatismo de cualquier intensidad, y una fractura en una persona >50 años es indicación para iniciar un estudio de osteoporosis. Casi nunca ocurre porque los cuidados después de la fractura no siempre están bien coordinados. Los intentos recientes para coordinar la atención, en la cual una persona asume la responsabilidad de orientar a los pacientes en todo el sistema de atención y asegurar la valoración y el tratamiento de la osteoporosis, pueden mejorar la tarea asistencial, si bien ésta es más difícil en sistemas abiertos de atención médica de Estados Unidos. En países en que predomina el sistema de financiamiento único, al parecer es eficaz, como los sistemas asistenciales cerrados en la Unión Americana.

El riesgo de una fractura futura después de ocurrida la primera no es lineal. Su punto máximo se observa en los primeros 2 años después de la fractura original. Un gran estudio reciente de la base de datos de Medicare

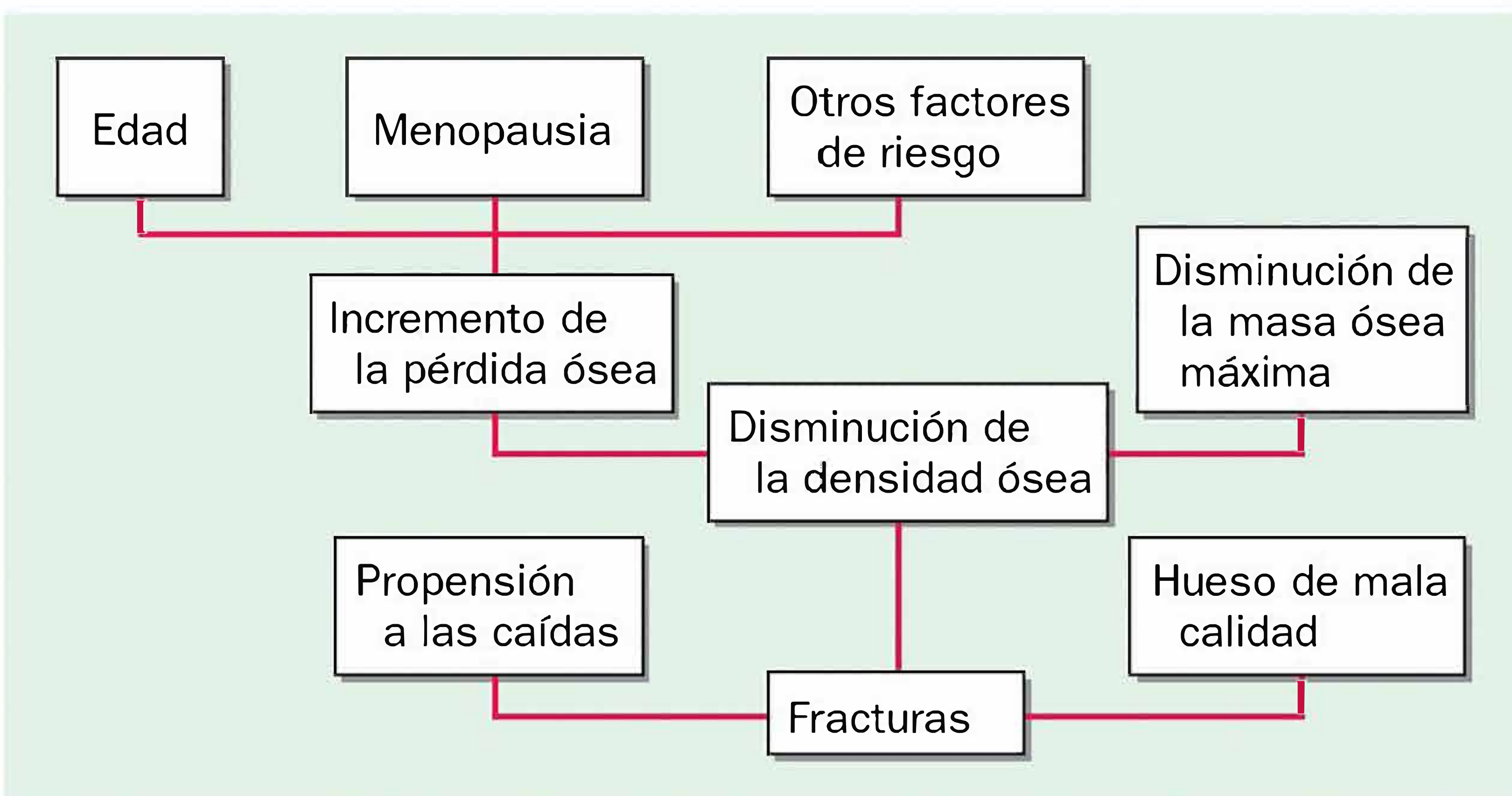


FIGURA 404-3 Factores que favorecen las fracturas osteoporóticas.

CUADRO 404-1 Factores de riesgo de fracturas por osteoporosis

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Antecedente personal de fractura como adulto	Tabaquismo actual
Antededente de fractura en familiares de primer grado	Deficiencia de estrógenos
Género femenino	Menopausia temprana (<45 años) u ovariectomía bilateral
Edad avanzada	Amenorrea premenstrual prolongada (>1 año)
Caucásicos	Nutrición deficiente, sobre todo calcio y consumo de vitamina D bajos
Demencia	Alcoholismo
	Deficiencia visual pese a la corrección adecuada
	Caídas recurrentes
	Actividad física inadecuada
	Salud mala/fragilidad

señaló que casi 20% de las mujeres presentará una nueva fractura en el lapso de 2 años tras la primera. El riesgo decrece a menos de la mitad de las cifras en los 3 años siguientes y disminuye hasta una línea basal a partir de ese momento, incluidos casi todos los tipos de fractura, aunque el de la columna o la cadera puede persistir un poco más de tiempo.

FISIOPATOLOGÍA

REMODELACIÓN ÓSEA

La osteoporosis es consecuencia de la pérdida de hueso por cambios normales relacionados con la edad que se producen en la remodelación ósea, así como factores intrínsecos y extrínsecos que acentúan este proceso. Estos cambios pueden superponerse a una menor masa ósea máxima. En consecuencia, el proceso de remodelación ósea es fundamental para entender la fisiopatología de la osteoporosis **(cap. 402)**. Durante el crecimiento, el esqueleto aumenta de tamaño mediante el crecimiento lineal y por aposición de tejido óseo nuevo sobre las superficies externas de la corteza **(fig. 404-4)**. Este último proceso es el fenómeno de *modelación* y también permite que los huesos largos se adapten en su forma a las fuerzas que actúan sobre ellos. El incremento de la producción de hormonas sexuales en la pubertad es imprescindible para que se produzca la maduración máxima del esqueleto, que alcanza su punto más alto de masa y densidad al principio de la edad adulta. Es después de la pubertad que el dimorfismo sexual en el tamaño esquelético se torna evidente, aunque la densidad ósea real se mantiene similar en personas de ambos sexos. La nutrición y el estilo de vida también son elementos importantes en el crecimiento, si bien los factores genéticos son los principales determinantes de la masa ósea máxima y densidad esquelética.

Numerosos genes controlan el crecimiento del esqueleto, la masa ósea máxima y el tamaño corporal, así como la estructura esquelética y la densidad. A partir de estudios en gemelos se ha calculado que se heredan 50-80% de los caracteres de densidad y tamaño óseo. Aunque la masa ósea máxima es con frecuencia más baja entre las personas que tienen antecedentes familiares de osteoporosis, no han sido concluyentes los estudios de relación de los posibles genes [receptor de vitamina D, colágeno de tipo I, receptor de estrógenos (ER, *estrogen receptor*), interleucina (IL-6) y factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF, *insulin-like growth factor*) I] y de la masa ósea, el recambio óseo y la prevalencia de las fracturas. Los estudios de enlace sugieren que hay un *locus* genético sobre el cromosoma 11 relacionado con masa ósea elevada. En fecha reciente se identificó una familia con masa ósea muy elevada con una mutación puntual en LRP5, proteína relacionada con una lipoproteína receptora de baja densidad. No es clara la participación de este gen en la población general, aunque una mutación no funcional causa síndrome de osteoporosis-pseudoglioma y la señalización LRP5 es en apariencia importante para controlar la formación ósea. Las investigaciones del genoma completo para dilucidar la disminución de la masa ósea sugieren la participación de múltiples genes, muchos de los cuales intervienen en el control de la talla corporal.

En los adultos, la remodelación ósea, no la modelación, constituye el proceso esquelético metabólico fundamental. La remodelación ósea tiene dos funciones principales: 1) reparar la microlesión dentro del esqueleto para conservar su fuerza y asegurar la relativa juventud del esqueleto, y 2) obtener calcio a partir del esqueleto para mantener su concentración sérica. La remodelación se activa por la microlesión ósea como resultado de una fuerza excesiva o acumulada. La demanda aguda de calcio comprende la reabsorción mediada por los osteoclastos y el transporte de calcio a través de los osteocitos. Las demandas crónicas de calcio causan hiper-

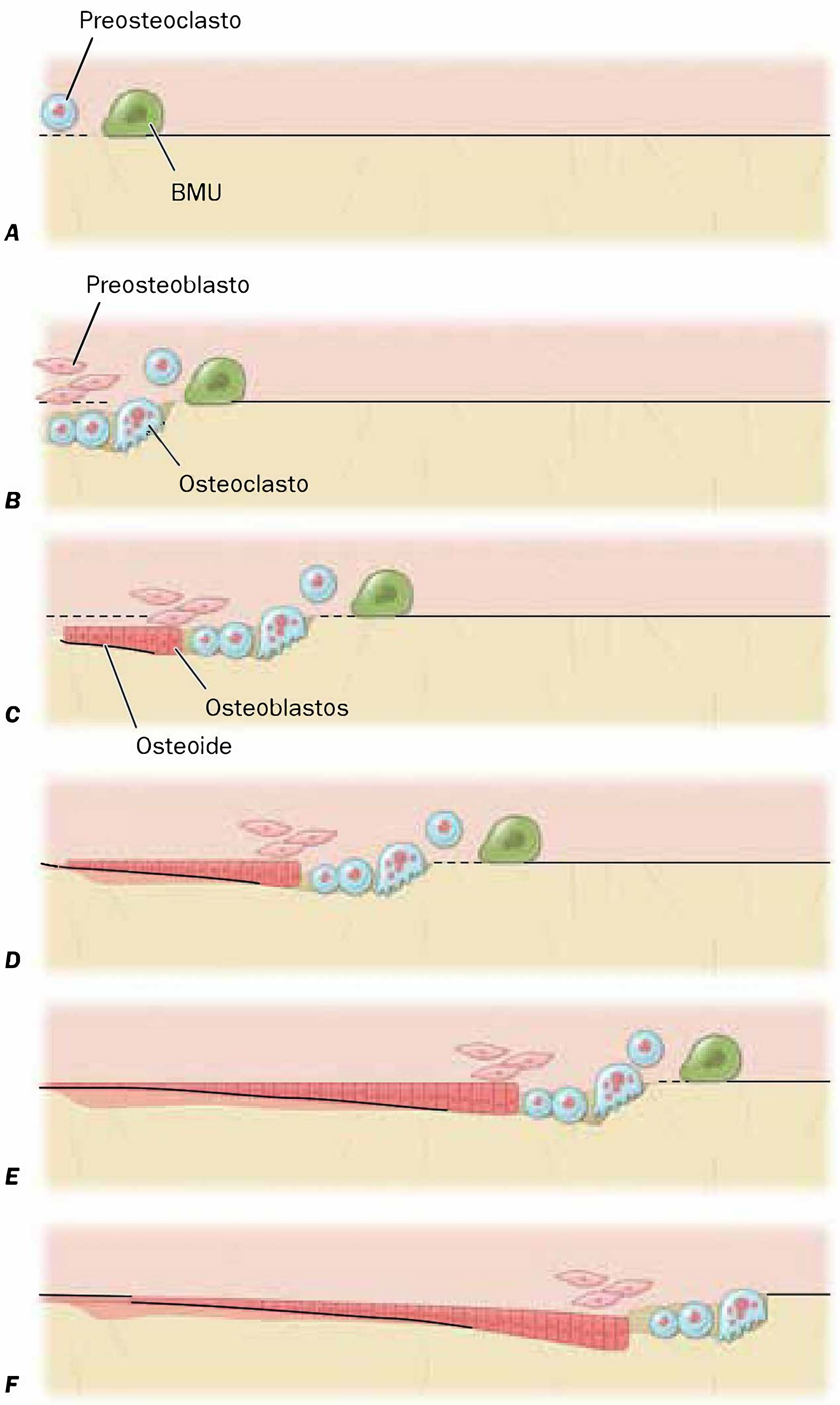


FIGURA 404-4 Mecanismo de la remodelación ósea. La unidad molecular básica (BMU) se mueve a lo largo de la superficie trabecular a un ritmo de 10 μm/día. La figura muestra la remodelación que tiene lugar en unos 20 días. ***A.*** El origen de las células que recubren a la BMU se contraen para exponer el colágeno y atraer a los preosteoclastos. ***B.*** Los osteoclastos se funden en células multinucleadas que reabsorben una cavidad. Las células mononucleares continúan la reabsorción y los preosteoblastos son estimulados para proliferar. ***C.*** Los osteoblastos se alinean al final de la cavidad y comienzan a formar osteoide (negro). ***D.*** Los osteoblastos continúan la formación y mineralización. El osteoide previo empieza a mineralizarse (*líneas horizontales*). ***E.*** Los osteoblastos se aplanan. ***F.*** Los osteoblastos se convierten en células tapizadoras y el hueso remodelado en la superficie inicial (a la izquierda del dibujo) se completa ahora, pero la BMU todavía sigue avanzando (hacia la derecha). *[Adaptado a partir de SM Ott, en JP Bilezikian et al. (eds): Principles of Bone Biology, vol. 18. San Diego, Academic Press, 1996, pp 231-241.]*

paratiroidismo secundario, mayor remodelación ósea y osteopenia general. La remodelación osea es efecto de la actividad coordinada de osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. Los primeros son las células diferenciadas y en fase terminal provenientes de los osteoblastos después de su incorporación en el tejido óseo recién formado. Los segundos u osteoblastos proceden de la línea mesenquimatosa y los terceros u osteoclastos de la línea de monocitos/macrófagos.

La remodelación ósea también es regulada por diversas hormonas circulantes, incluidos estrógenos (en ambos géneros), andrógenos, vitamina D y hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), así como ciertos factores de crecimiento locales como IGF-I, factor transformador del crecimiento β (TGF-β), péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone related peptide*), interleucinas (IL), prostaglandinas y miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor*

necrosis factor). Dichos factores modulan en particular el ritmo con el que se activan nuevos sitios de remodelación, lo que tiene como resultado inicial una reabsorción ósea osteoclástica seguida de un periodo de reparación durante el cual los osteoblastos sintetizan tejido óseo nuevo **(cap. 404-2)**. La citocina encargada de la comunicación entre los osteoblastos, otras células de la médula ósea y los osteoclastos se conoce como ligando RANK (RANKL, *receptor activator for nuclear factor kappa-B* [NFκB]). El RANKL, miembro de la familia del TNF, se libera en los osteocitos, osteoblastos y ciertas células del sistema inmunitario. El receptor de los osteoclastos para esta proteína se conoce como *RANK*. La activación de RANK por efecto del RANKL es una vía final común en el desarrollo y activación del osteoclasto. La *osteoprotegerina* es un señuelo humoral para RANKL que también secretan los osteoclastos **(fig. 404-5)**. La modulación de la atracción y actividad de los osteoclastos parece relacionarse con la interrelación entre estos tres factores. Las influencias adicionales incluyen la nutrición (sobre todo el consumo de calcio) y el grado de actividad física. La vía natural de señalización Wnt regula en parte la producción de RANKL. La activación de esta vía por medio de la descarga mecánica, o por factores hormonales o de citocinas, estimula la formación de hueso al intensificar la formación y la actividad de osteoblastos y disminuye la secreción de RANKL, lo cual inhibe la producción y actividad de los osteoclastos. La esclerostina, proteína osteocítica, constituye un inhibidor importante de la activación de Wnt y la síntesis de hueso. Las vías de RANKL y Wnt se han convertido en objetivos para el tratamiento farmacológico de la osteoporosis (véase más adelante).

En adultos jóvenes, el hueso reabsorbido se repone con una cantidad igual de tejido óseo nuevo. Por tanto, la masa esquelética permanece constante después de alcanzar la masa ósea máxima alrededor de los 20 años. Sin embargo, después de los 30-45 años de edad se desequilibran los procesos de reabsorción y formación de hueso y la reabsorción excede a la formación. Este desequilibrio puede iniciar en distintas edades y varía en diferentes puntos del esqueleto; se acentúa en las mujeres después de la menopausia. La pérdida ósea excesiva puede ser resultado del aumento de la actividad osteoclástica, el descenso de la actividad osteoblástica o ambos a la vez. Además, la mayor frecuencia de activación de la remodelación, y por ende del número de sitios en remodelación, puede magnificar el pequeño desequilibrio que se observa en cada unidad de remodelación. El aumento en el reclutamiento de los sitios para remodelación ósea produce disminución reversible del tejido óseo, pero también puede causar pérdida permanente de tejido con rompimiento de la configuración esquelética. En el hueso trabecular, si los osteoclastos penetran las trabéculas, no dejan un molde para la formación de hueso nuevo y por consiguiente sobreviene la pérdida ósea rápida y se afecta la conectividad del hueso esponjoso. Un mayor número de sitios en remodelación eleva la probabilidad de este fenómeno. En el hueso cortical, el aumento de la activación para remodelación crea hueso más poroso. El efecto de este incremento de la porosidad en la fuerza del hueso cortical puede ser modesto si no se modifica el diámetro total del hueso. Sin embargo, el descenso de la aposición de hueso nuevo en la superficie perióstica, aunado a la mayor reabsorción endocortical del hueso, reduce la fortaleza biomecánica de los huesos largos. Incluso una mínima intensificación en la pérdida ósea normal agrava el riesgo de fracturas por osteoporosis, ante los cambios observados de configuración, y la osteoporosis es fundamentalmente una enfermedad con trastornos de la estructura del esqueleto, aunque el instrumento principal disponible en clínica (la absorciometría radiográfica con doble energía [DXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*]) cuantifica masas (un cálculo del mineral en el hueso) y no su configuración. Se cuenta ya con algunos instrumentos que permiten ampliar los conocimientos de la estructura del esqueleto (incluida la Calificación del Hueso Trabecular, una adición no invasiva de la DXA).

CALCIO NUTRICIONAL

La masa ósea máxima puede trastornarse por el consumo insuficiente de calcio, entre otros factores nutricionales (calorías, proteínas y otros minerales) durante el crecimiento, lo que origina mayor riesgo de osteoporosis en una etapa ulterior de la vida. Durante la vida adulta, el consumo de calcio en cantidades insuficientes induce hiperparatiroidismo secundario e incremento de la tasa de remodelación a fin de conservar normales las concentraciones séricas de este ion. La PTH estimula la hidroxilación de la vitamina D en el riñón, lo que tiene como consecuencia incremento de las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] y aumento de la absorción del calcio por el tubo digestivo. La PTH reduce además la

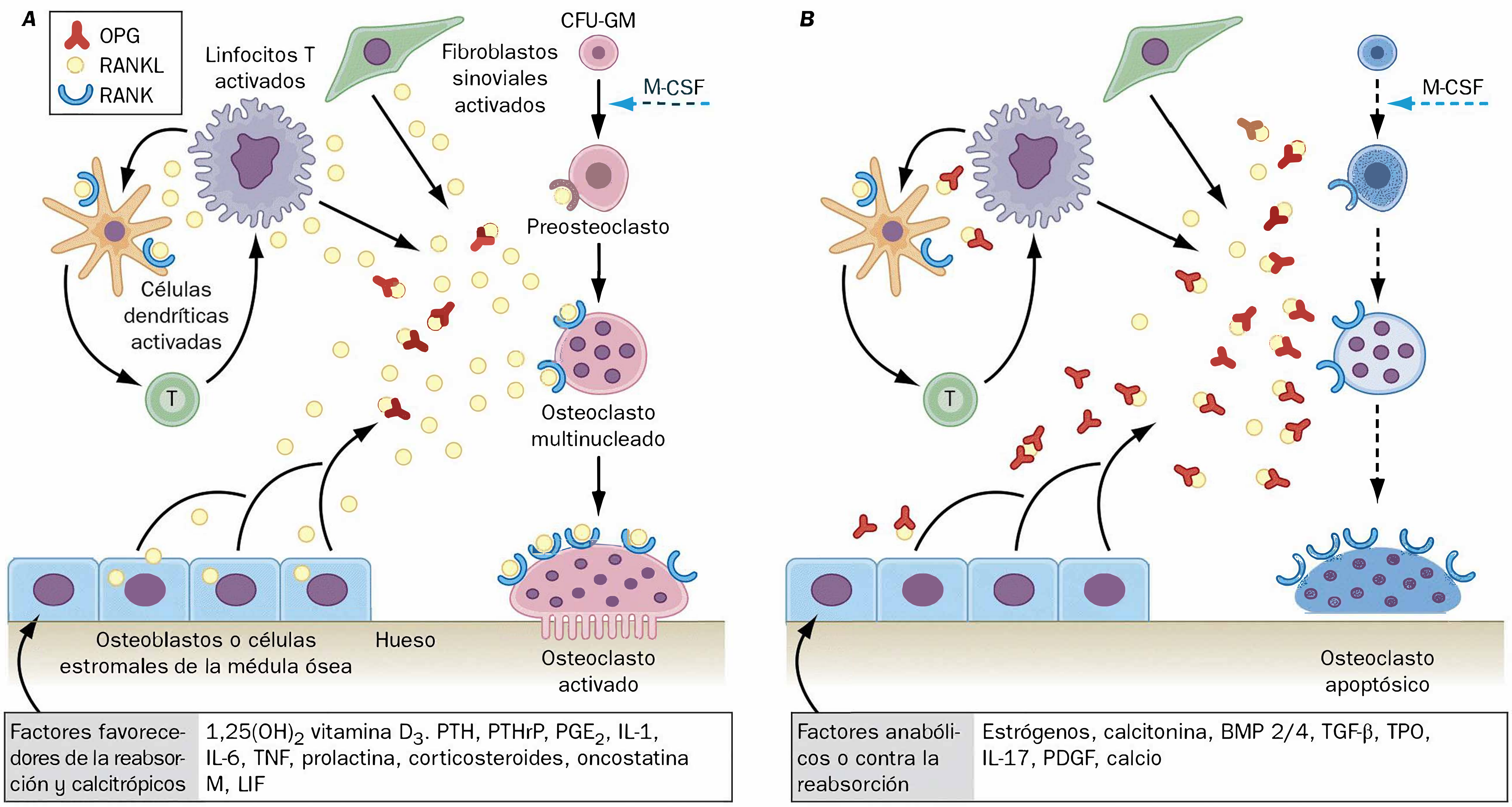


FIGURA 404-5 Control hormonal de la reabsorción ósea. *A.* Factores favorecedores de la reabsorción y calcitrópicos. ***B.*** Factores anabólicos y antiosteoclásticos. La expresión de RANKL se induce en los osteoblastos, linfocitos T activados, fibroblastos sinoviales y células estromales de la médula ósea. Se acopla con el receptor RANK, unido a la membrana, para promover la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos. En cambio, la expresión de osteoprotegerina (OPG) se induce mediante factores que bloquean el catabolismo óseo y promueven efectos anabólicos. OPG se une con RANKL y lo neutraliza, lo que conduce a un bloqueo en la osteoclastogénesis y menor supervivencia de los osteoclastos preexistentes. CFU-GM, unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina; LIF, factor inhibidor de leucemia; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; OPG-L, ligando de osteoprotegerina; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PGE_2, prostaglandina E_2; PTH, hormona paratiroidea; RANKL, receptor activador de factor nuclear κB; TGF-β, factor β transformador del crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral; TPO, trombospondina. *(Tomado de WJ Boyle et al.: Nature 423:337, 2003.)*

pérdida renal de calcio. Aunque éstas son respuestas homeostáticas compensatorias apropiadas para ajustar la economía del calcio, los efectos a largo plazo son nocivos para el esqueleto porque el aumento de los índices de remodelación y el desequilibrio continuo entre la reabsorción y la formación en sitios de remodelación se combinan para acelerar la pérdida de tejido óseo.

El consumo total diario de calcio <400 mg es nocivo para el esqueleto; y es probable que el consumo de 600-800 mg, que es el promedio entre los adultos estadounidenses, también sea menor al óptimo. Las cantidades diarias recomendadas son de 1 000-1 200 mg para adultos, lo que permite acomodarse a la heterogeneidad de la población en el control del equilibrio del calcio **(cap. 325)**. Tales consumos deben provenir preferentemente de alimentos y se utilizan los complementos sólo si hay escasez de estos últimos y no pueden modificarse fácilmente. La cantidad de complemento debe ser suficiente para que el ingreso total del mineral se acerque a 1 200 mg/día. Estudios recientes han sugerido que puede haber diferencias en la seguridad, según sea la fuente de calcio; la ingestión abundante que proviene más bien de complementos eleva al parecer el riesgo de que surjan cálculos renales y tal vez calcificaciones cardiovasculares (aunque los datos de publicaciones son inconsistentes y controvertidos).

VITAMINA D

(Cap. 402) La deficiencia grave de vitamina D causa raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que tal deficiencia puede ser más frecuente de lo previsto, sobre todo entre individuos con riesgo elevado, como los ancianos, los que viven en latitudes septentrionales, y personas con deficiencias nutricionales, obesidad, malabsorción o enfermedad crónica hepática o renal. Los individuos de piel oscura también tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D. Subsiste la controversia en cuanto a los valores óptimos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en suero y otras cifras óptimas >75 nmol/L (30 ng/mL). Para alcanzar estos valores en la mayoría de los adultos se requieren consumos de 800-1 000 U/día, o mayores en individuos con factores de riesgo (véase antes).

La insuficiencia de vitamina D conduce a hiperparatiroidismo secundario compensatorio y es un factor de riesgo importante para osteoporosis y fracturas. Algunos estudios muestran que >50% de los pacientes internados en el servicio de medicina general presenta rasgos bioquímicos de deficiencia de vitamina D, incluidas concentraciones altas de PTH, fosfatasa alcalina y cifras bajas de calcio ionizado. En las mujeres que viven en latitudes nórdicas, las concentraciones de vitamina D disminuyen durante los meses invernales. Esto se relaciona con la pérdida estacional de hueso, reflejo del aumento del recambio óseo. Incluso en personas que deambulan y sanas se incrementa la prevalencia de hipovitaminosis D leve, lo cual depende en parte de la menor exposición a los rayos solares, junto con el uso cada vez mayor de pantallas solares potentes. La administración de vitamina D hace que sus cifras retornen a lo normal [>75 μmol/L (30 ng/mL)] e impide el incremento concomitante de la remodelación y la pérdida de hueso y las fracturas. Se ha corroborado que decrecen las cifras de caídas y fracturas en personas en latitudes septentrionales cuyo ingreso de vitamina D es mayor y con valores de 25(OH)D mayores (aunque los datos de un estudio sugirieron que con mayores cifras de 25OHD se elevaba el riesgo de caídas). Las concentraciones de la vitamina pueden afectar el riesgo o la intensidad de otras enfermedades, entre ellas cánceres (colorrectal, prostático y mamario), enfermedades autoinmunitarias, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares y diabetes, aunque muchos estudios clínicos con grupo testigo no han confirmado estos efectos.

ESTADO ESTROGÉNICO

Es probable que el déficit de estrógenos provoque pérdida ósea por dos mecanismos distintos, aunque interrelacionados: 1) la activación de nuevos sitios de remodelación ósea, y 2) la acentuación del desequilibrio entre la formación y la reabsorción ósea. Los cambios de la frecuencia de activación producen pérdida transitoria de hueso hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio entre la formación y la reabsorción. No obstante, el desequilibrio en la remodelación produce disminución permanente de la masa. Además, la simple presencia de más sitios de remodelación en el esqueleto eleva la probabilidad de que las trabéculas sean perforadas, lo que elimina la capa sobre la que se puede formar nuevo hueso y acelera la pérdida de tejido óseo.

El estado de deficiencia estrogénico más frecuente es la interrupción de la función ovárica en el momento de la menopausia, que se produce como media a los 51 años de edad **(cap. 388)**. En consecuencia, con la esperanza de vida actual, una mujer normal vive alrededor de 30 años sin el aporte ovárico de estrógenos. Una causa cada vez más frecuente de deficiencia de estrógeno es el tratamiento del cáncer de mama con inhibidores de la aromatasa. Los mecanismos por los que la deficiencia de estrógenos produce pérdida ósea se resumen en la figura 404-5. Las células de la médula ósea (macrófagos, monocitos, precursores de osteoclastos, células cebadas), así como las células óseas (osteoblastos, osteocitos, osteoclastos) expresan ER α y β. La pérdida de estrógenos aumenta la producción de RANKL y puede reducir la síntesis de osteoprotegerina, lo que incrementa la formación de osteoclastos. Los estrógenos también pueden ser importantes para determinar el tiempo de vida de las células óseas y controlar la velocidad de apoptosis. Por tanto, en situaciones de carencia estrogénica, el tiempo de vida de los osteoblastos disminuye, mientras que aumenta la longevidad y la actividad de los osteoclastos. La rapidez y duración de la pérdida ósea después de la menopausia son heterogéneas e impredecibles. Una vez que se pierden superficies en el hueso esponjoso, debe disminuir la rapidez de pérdida ósea. Sin embargo, en la cortical esa pérdida es más lenta, aunque persiste por un lapso mucho mayor.

Puesto que la remodelación inicia en la superficie del hueso, el hueso trabecular (que tiene una superficie considerablemente mayor [80% del total] que el cortical) se afecta de forma preferente por el déficit de estrógenos. Las fracturas aparecen antes en los sitios donde el hueso trabecular tiene más importancia para la resistencia ósea; en consecuencia, las que se producen primero son las fracturas vertebrales como efecto de la falta de estrógenos.

En los varones, el estrógeno puede ser un elemento importante en la regulación de la remodelación ósea. En un experimento en que se logró la deficiencia de estrógeno y andrógeno en varones, la restauración del aporte del primero redujo la cifra de remodelación, en grado mayor de lo que logró la restauración de andrógeno.

ACTIVIDAD FÍSICA

La inactividad, como el reposo prolongado en cama o la parálisis, produce pérdida de masa ósea significativa. En cambio, los deportistas tienen una masa ósea mayor que la población general. Estos cambios de la masa esquelética son más intensos cuando el estímulo comienza durante el crecimiento y antes de alcanzar la pubertad. Los adultos tienen menos capacidad que los niños para incrementar su masa ósea después de restablecer la actividad física. Los datos epidemiológicos apoyan los efectos beneficiosos del esqueleto para incrementar de forma notoria y crónica la actividad física. El riesgo de fracturas es más bajo en las comunidades rurales y en los países donde la actividad física se mantiene hasta la ancianidad. Sin embargo, cuando se inicia el ejercicio durante la vida adulta, los efectos de la actividad física moderada son leves, con incremento de la masa ósea de 1-2% según los resultados de los estudios a corto plazo (<2 años de duración). Se afirma que los individuos más activos tienden a sufrir menos caídas y son más capaces de protegerse al caer, con lo cual reducen su riesgo de experimentar fracturas. La actividad física continua en los años finales de la vida lentifica al parecer el deterioro cognitivo y es otra razón importante para incluir programas de ejercicio en la población de ancianos.

ENFERMEDAD CRÓNICA

Varias enfermedades genéticas y adquiridas se acompañan de incremento del riesgo de osteoporosis **(cuadro 404-2)**. Los mecanismos que contribuyen a la pérdida de hueso son específicos para cada enfermedad y habitualmente son la consecuencia de múltiples factores, como la nutrición, reducción de los grados de actividad física y factores que afectan a las tasas de remodelación ósea. En la mayor parte de las circunstancias, pero no en todas, el diagnóstico primario se establece antes que haya manifestaciones clínicas de osteoporosis. Las diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 se acompañan de un mayor riesgo de fracturas, y el riesgo aumenta si la densidad ósea es mayor, en comparación con el observado en la población sin diabetes. Esto puede deberse a diferencias en la composición química del tejido óseo, que es más frágil de lo normal, a una propensión a la conversión de precursores en adipocitos y no de osteoblastos, y a las secuelas diabéticas que agravan el riesgo de caídas y lesiones.

MEDICACIÓN

Un gran número de fármacos administrados en la práctica clínica puede tener efectos negativos sobre el esqueleto **(cuadro 404-3)**. Los *glucocorticoides* son una causa frecuente de osteoporosis. Con frecuencia no es posible determinar el grado en que la osteoporosis se relaciona con el uso de glucocorticoides o con otros factores, ya que el tratamiento se superpone con los efectos de la enfermedad primaria, que por sí misma puede vincularse también con pérdida de la masa ósea (p. ej., artritis reumatoide). Las dosis excesivas de hormona tiroidea pueden acelerar la remodelación ósea y producir pérdida de masa ósea.

CUADRO 404-2 Enfermedades que se acompañan de un mayor riesgo de osteoporosis generalizada en adultos

Estados hipogonadales	**Trastornos hematológicos/tumoraciones**
Síndrome de Turner	Mieloma múltiple
Síndrome de Klinefelter	Linfoma y leucemia
Anorexia nerviosa	Producción de hormona paratiroidea (PTHrP) en relación con neoplasia
Amenorrea hipotalámica	Mastocitosis
Hiperprolactinemia	Hemofilia
Otros estados hipogonadales primarios o secundarios	Talasemia
Trastornos endocrinos	**Trastornos genéticos seleccionados**
Síndrome de Cushing	Osteogénesis imperfecta
Hiperparatiroidismo	Síndrome de Marfan
Tirotoxicosis	Hemocromatosis
Diabetes mellitus (tipos 1 y 2)	Hipofosfatasia
Acromegalia	Enfermedades por almacenamiento de glucógeno
Insuficiencia suprarrenal	Homocistinuria
Trastornos nutricionales y digestivos	Síndrome de Ehlers-Danlos
Desnutrición	Porfiria
Nutrición parenteral	Síndrome de Menkes
Síndromes de malabsorción	Epidermólisis bulosa
Gastrectomía	**Otros trastornos**
Enfermedad hepática grave, en particular cirrosis biliar	Inmovilización
Anemia perniciosa	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Trastornos reumatológicos	Embarazo y lactancia
Artritis reumatoide	Escoliosis
Espondilitis anquilosante	Esclerosis múltiple
	Sarcoidosis
	Amiloidosis

Otros fármacos tienen menos efectos negativos sobre el esqueleto que las dosis farmacológicas de glucocorticoides. Los *anticonvulsivos* parecen incrementar el riesgo de osteoporosis, aunque muchos individuos afectados tienen también déficit de $1,25(OH)_2D$, ya que los anticonvulsivos que inducen al sistema del citocromo P450 alteran también el metabolismo de la vitamina D. Los pacientes sometidos a trasplante tienen un alto riesgo de sufrir pérdida rápida de masa ósea y fracturas, no sólo por los glucocorticoides sino también por el tratamiento con otros *inmunodepresores*, como ciclosporina y tacrolimús (FK506). Además, estos pacientes presentan con frecuencia alteraciones metabólicas subyacentes, como insuficiencia hepática o renal, que predisponen a pérdida ósea. En fecha reciente se ha demostrado en estudios de observación que los inhibidores de la bomba de protones guardan relación con un mayor riesgo de fracturas. Ante su uso muy amplio y frecuente por largo tiempo, el efecto que tienen en el esqueleto asume importancia desde la perspectiva de salud pública, y si se intenta revisar el riesgo en fracturas en personas.

Los inhibidores de la aromatasa, que ejercen un bloqueo potente en la enzima aromatasa que convierte los andrógenos y otros precursores suprarrenales en estrógenos, decrecen en gran medida las concentraciones circulantes de estrógenos posmenopáusicos. Estos fármacos, que se usan en varias etapas del tratamiento contra el cáncer mamario, también tienen un efecto nocivo demostrado en la densidad ósea y el riesgo de fractura. Los tratamientos con privación de andrógeno, para varones con cáncer prostático, también producen una pérdida rápida de hueso y un mayor riesgo de fracturas. Algunos antidiabéticos, incluidos las tiazolidinedionas (aunque no de modo exclusivo) y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agravan el riesgo de osteoporosis y fracturas. Es difícil en algunos casos diferenciar el riesgo que implica la enfermedad primaria del atribuible a fármacos. Por ejemplo, entre los factores de riesgo intrínsecos de que surjan fracturas figuran la depresión y la diabetes.

CUADRO 404-3 Fármacos relacionados con mayor riesgo de osteoporosis generalizada en adultos

Glucocorticoides	Tiroxina excesiva
Ciclosporina	Aluminio
Fármacos citotóxicos	Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina
Anticonvulsivos	Heparina
Inhibidores de la aromatasa	Litio
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Inhibidores de la bomba de proteínas
	Tiazolidinedionas
	Tratamiento de privación de andrógenos

TABAQUISMO

Cuando se fuma por mucho tiempo, los cigarrillos tienen efectos negativos sobre la masa ósea, que pueden estar mediados por la acción tóxica directa sobre los osteoblastos o de forma indirecta al modificar el metabolismo de los estrógenos. Como media, las fumadoras de cigarrillos alcanzan la menopausia 1-2 años antes que la población general. El tabaquismo de cigarrillos produce también efectos secundarios que pueden modular el estado del esqueleto, incluidas las enfermedades intercurrentes de vías respiratorias y de otros tipos, debilidad, disminución del grado de ejercicio, mala nutrición y necesidad de medicaciones adicionales (p. ej., glucocorticoides para la enfermedad pulmonar).

DIAGNÓSTICO

MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA

En la actualidad se dispone de varias técnicas no invasivas que permiten determinar la masa o densidad del esqueleto. Son la DXA, la absorciometría por rayos X con un solo nivel de energía (SXA, *single-energy x-ray absorptiometry*), la CT cuantitativa y la ecografía. La DXA es una técnica radiológica muy precisa que se ha convertido en la referencia para medir la densidad ósea en la mayor parte de los hospitales. Aunque se pueden utilizar para cuantificar cualquier lugar del esqueleto, las mediciones clínicas habitualmente se realizan en la columna lumbar y cadera. También pueden emplearse para medir la BMD de la muñeca y la composición corporal. En la técnica con DXA se utilizan rayos X de doble energía para calcular el área de tejido mineralizado y el contenido mineral se divide por el área ósea, que corrige parcialmente el tamaño corporal y el óseo. La técnica DXA usa dos energías radiológicas para determinar el área de tejido mineralizado, y el contenido de minerales se divide entre el área ósea, lo cual corrige en parte el tamaño corporal y el óseo. Sin embargo, esta corrección es sólo parcial, ya que la DXA es una técnica de exploración bidimensional y no puede cuantificar la profundidad o la longitud posteroanterior del hueso. Por tanto, las personas de talla corta y las delgadas tienden a mostrar una densidad de minerales óseos menor del promedio (BMD), signo que es importante para interpretar las mediciones de esa variable. Los espolones óseos, frecuentes en la osteoartritis, tienden a aumentar falsamente la densidad ósea de la columna vertebral y representan un problema particular para hacer mediciones espinales en personas mayores. Dado que los aparatos para la DXA tienen varios fabricantes, los resultados varían en términos absolutos. En consecuencia, se ha convertido en una práctica normal relacionar los resultados con concentraciones "normales" mediante puntuaciones T (una calificación T de 1 es igual a 1 SD), que comparan los resultados individuales con los de una población joven comparable en raza y sexo; el valor promedio señala una cifra de 0 y límites de +2.5 a −2.5 (es decir, 2.5 desviaciones estándar por arriba o debajo de la media). Las puntuaciones Z (también desviación estándar) comparan los resultados individuales con los correspondientes a la edad y a la población de referencia de igual género. Por consiguiente, una mujer de 60 años con una puntuación Z de −1 (1 SD por debajo de la media para su edad) puede tener una puntuación T de −2.5 (2.5 SD por debajo de la media para el grupo testigo con individuos jóvenes) **(fig. 404-6)**. Una calificación T menor de −2.5 en la columna lumbar, cuello femoral o cadera total se considera diagnóstica de osteoporosis.

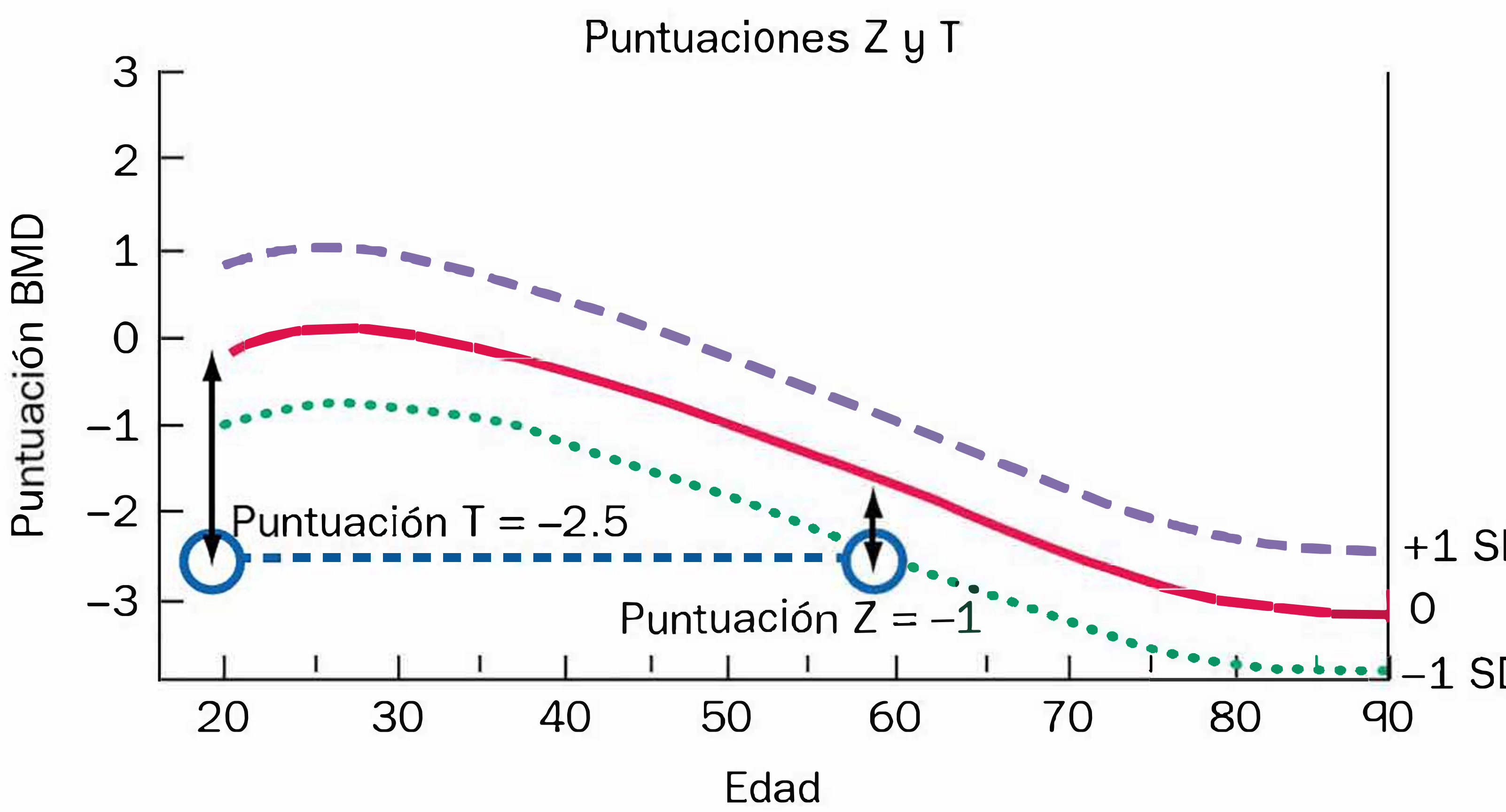


FIGURA 404-6 Relación entre las puntuaciones Z y T en una mujer de 60 años. BMD, densidad mineral ósea; SD, desviación estándar.

Como se mencionó ya, dado que >50% de las fracturas ocurre en individuos con masa ósea baja (esto es, una calificación entre −1.0 y −2.5), más que la osteoporosis, se ha tratado de redefinir la enfermedad como un riesgo de fractura y no como BMD específica. Para ello, el instrumento de valoración del riesgo absoluto de fracturas (FRAX, *fracture risk assessment*) suele acompañar al informe de densidad ósea. Dicho instrumento mide la edad, género, talla, peso, antecedente de fracturas, fractura de cadera en un progenitor, consumo de corticosteroides, artritis reumatoide, otras causas secundarias y también la densidad ósea del cuello del fémur. Con esta información, el programa calcula el riesgo decenal en relación con fracturas mayores por osteoporosis (columna vertebral, cadera, muñeca y zona proximal del húmero en humanos) y también fractura de cadera.

Asimismo, se puede utilizar la CT para medir la columna y la cadera, pero rara vez se emplea en clínica, en parte por la mayor exposición a la radiación y su costo. Se usa la CT periférica de gran resolución para medir el hueso del antebrazo o la tibia y es un instrumento de investigación no invasivo para obtener algún índice o imagen de la configuración del esqueleto. La MRI también es útil en investigación para obtener algunos datos estructurales del antebrazo y posiblemente la cadera pero también es por lo regular un instrumento de investigación actual.

La ecografía se emplea para cuantificar la masa ósea mediante el cálculo de la atenuación de la señal a su paso por el hueso y la velocidad con la que lo cruza. Aún no se ha dilucidado si la ecografía valora propiedades del hueso distintas de la masa (p. ej., calidad), pero esto es una ventaja potencial en la técnica. En virtud de su costo relativamente bajo y su movilidad, es posible utilizarla como procedimiento de detección en tiendas o actos de promoción de salud.

Estas técnicas para medir la BMD tienen aprobación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) con base en su potencial para pronosticar el riesgo de fracturarse. La cadera es el sitio de elección para realizar la medición en la mayoría de los individuos porque valora de forma directa el riesgo de fractura de la cadera, la consecuencia más importante de la osteoporosis, mejor que cualquier otro sitio de cuantificación de la densidad ósea. Cuando se realizan medidas de la cadera con la DXA es necesario medir al mismo tiempo la columna. En individuos más jóvenes, como mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas tempranas, las medidas de la columna pueden ser un indicador más sensible de la pérdida de masa ósea. Si no es posible medir la columna o la cadera a causa de alguna enfermedad degenerativa grave en ella o por escoliosis o antecedentes de operaciones en cualquiera de las dos zonas, suele medirse BMD de la muñeca.

INDICACIONES PARA MEDIR LA MASA ÓSEA

Se han desarrollado guías clínicas para el uso de la densitometría ósea en la práctica clínica **(cuadro 404-4)**. Los lineamientos originales de la National Osteoporosis Foundation recomiendan medir la masa ósea en las mujeres posmenopáusicas, tras asumir que tienen uno o más factores de riesgo para osteoporosis además de la edad, sexo y deficiencia de estrógenos. Estas guías recomiendan además que se mida la masa ósea en *todas* las mujeres hacia los 65 años de edad, posición que ha ratificado la U.S. Preventive Health Services Task Force. En los varones no son recomendables las valoraciones de la densidad ósea antes de los 70 años en ausencia de múltiples factores de riesgo o aparición de una fractura por osteoporosis.

Los factores de riesgo (edad, antecedente de fractura, antecedente familiar de fractura de cadera, bajo peso corporal, consumo de cigarrillos e ingestión excesiva de alcohol, consumo de corticosteroides y artritis reumatoide) se combinan con BMD para valorar las probabilidades decenales de fracturas. Se dispone de recursos para calcular la probabilidad del riesgo de fractura como parte de los señalamientos de muchos aparatos de DXA y se puede conocer en línea en (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/) **(fig. 404-7)**. En Estados Unidos hay una tendencia rentable a instituir el tratamiento si el riesgo decenal de fractura calculado por FRAX es ≥20%, o el riesgo decenal de fractura de cadera es ≥3% o coexisten los dos factores. FRAX es un instrumento imperfecto porque no incluye ninguna medición del riesgo de caídas y se descartan causas secundarias cuando se incorpora el factor de BMD. Más importante aún, no permite diferenciar la contribución que hace la probabilidad de fracturas futuras a partir de una fractura aguda reciente, en comparación con la importancia mucho menor de una fractura más remota. Aún más, no es indispensable para el diagnóstico de fracturas vertebrales y no establece la probabilidad adicional de que ocurran en pacientes que han tenido múltiples trastornos de ese tipo. A pesar de ello, es útil como un instrumento de orientación de los pacientes, en particular para los que muestran preocupación excesiva por sus cifras de BMD a pesar de su juventud y salud relativa.

CUADRO 404-4 Indicaciones para la medición de la densidad osea

- Mujeres ≥65 años y varones ≥70 años, cualesquiera que sean los factores de riesgo clínico
- Posmenopáusicas de menor edad, mujeres en la transición menopáusica y varones de 50-69 años con factores de riesgo clínicos de fractura
- Adultos que tuvieron una fractura a los 50 años o después
- Adultos con un trastorno (como artritis reumatoide) o que reciben fármacos (p. ej., glucocorticoides en dosis diaria >5 mg de prednisona o equivalente durante >3 meses) que se acompañaron de masa ósea pequeña o pérdida ósea

ESTUDIOS DE IMAGEN DE LA COLUMNA VERTEBRAL

El equipo DXA también se usa para obtener imágenes laterales de la columna dorsal y la lumbar, técnica denominada valoración de fracturas vertebrales (VFA, *vertebral fracture assessment*). Las imágenes no son tan definitivas como las de las radiografías, pero resultan un buen instrumento de detección sistemática en mujeres y varones, según la edad y la BMD, incluso sin que existan síntomas específicos, dado que la mayor parte de las fracturas vertebrales no induce síntomas durante un largo tiempo. Más aún, la VFA también se utiliza para valorar la disminución de la talla o la dorsalgia que sugiere la presencia de una fractura vertebral no diagnosticada.

Las fracturas de vértebras suelen ser asintomáticas al aparecer y por tanto rara vez se determina el diagnóstico preciso en ese momento. Puesto que las fracturas vertebrales, sintomáticas o asintomáticas, se acompañan de las mismas secuelas clínicas, es esencial identificar a los pacientes afectados. La prevalencia de fracturas vertebrales en Estados Unidos basada en la población estudiada en *The National Health and Nutrition Evaluation Studies* (NHANES) era cercana a 10%, en el decenio de 1970 y a 20% en el de 1980, cuando se aplicaron criterios diagnóstico más estrictos. La NOF y otras organizaciones han recomendado practicar estudios imagenológicos de la columna a las mujeres al cumplir los 65 años y en los varones a los 70 años, si la puntuación T es ≤1.5 en la columna, la cadera o el cuello femoral. En mujeres de 70 años y varones de 80 años se indica el mismo procedimiento si la puntuación T es <−1.0. En personas más jóvenes se recomiendan los estudios de imagen de la columna para quienes muestran alguna fractura vinculada con osteoporosis, disminución de la talla o consumo de glucocorticoides **(cuadro 404-5)**.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Osteoporosis

La transición perimenopáusica es una buena oportunidad para iniciar la revisión de los factores de riesgo de osteoporosis y considerar las indicaciones de realizar una prueba para medir la BMD. La anamnesis y la exploración física cuidadosas permiten identificar los factores de riesgo de osteoporosis. Una puntuación Z baja incrementa las sospechas de una enfermedad secundaria de pérdida ósea a menos que el valor bajo pueda explicarse por el tamaño corporal. La pérdida de talla >2.5-3.8 cm es una indicación para VFA mediante DXA o para radiografías que permitan descartar fracturas vertebrales asintomáticas, al igual que lo es la presencia de una cifosis significativa o dolor de espalda, en particular si aparece después de la menopausia. En los pacientes que acuden por primera vez al médico con fracturas es importante descartar como causa algún cáncer oculto. Esto es posible en una radiografía sistemática, aunque en ocasiones se necesitan CT, MRI o estudios con radionúclidos. Es importante no soslayar la posibilidad de fracturas tan sólo porque ocurren con algún traumatismo grave. Las personas con osteoporosis muestran fracturas con mayor facilidad con cualquier lesión de todos los niveles, concepto que en el que hay que insistir de manera constante.

VALORACIÓN SISTEMÁTICA DE LABORATORIO

No existe un algoritmo establecido para el estudio de mujeres con osteoporosis. Un estudio general con análisis completo de sangre, calcio sérico, y quizá calcio en orina de 24 h, más pruebas de función hepática y renal, es útil para identificar causas seleccionadas de pérdida de masa ósea, en particular en mujeres con fracturas o puntuaciones Z bajas. Una concentración sérica elevada de calcio sugiere hiperparatiroidismo o un tumor maligno, mientras que una concentración sérica baja puede reflejar desnutrición o una enfermedad de malabsorción como la celiaca. En presencia de hipercalcemia, la medición del valor sérico de PTH puede permitir distinguir entre el hiperparatiroidismo (PTH elevada) y una enfermedad maligna (PTH baja), y una concentración alta de PTHrP puede ayudar a demostrar la presencia de hipercalcemia humoral relacionada con cáncer **(cap. 403)**. El calcio bajo en orina (<50

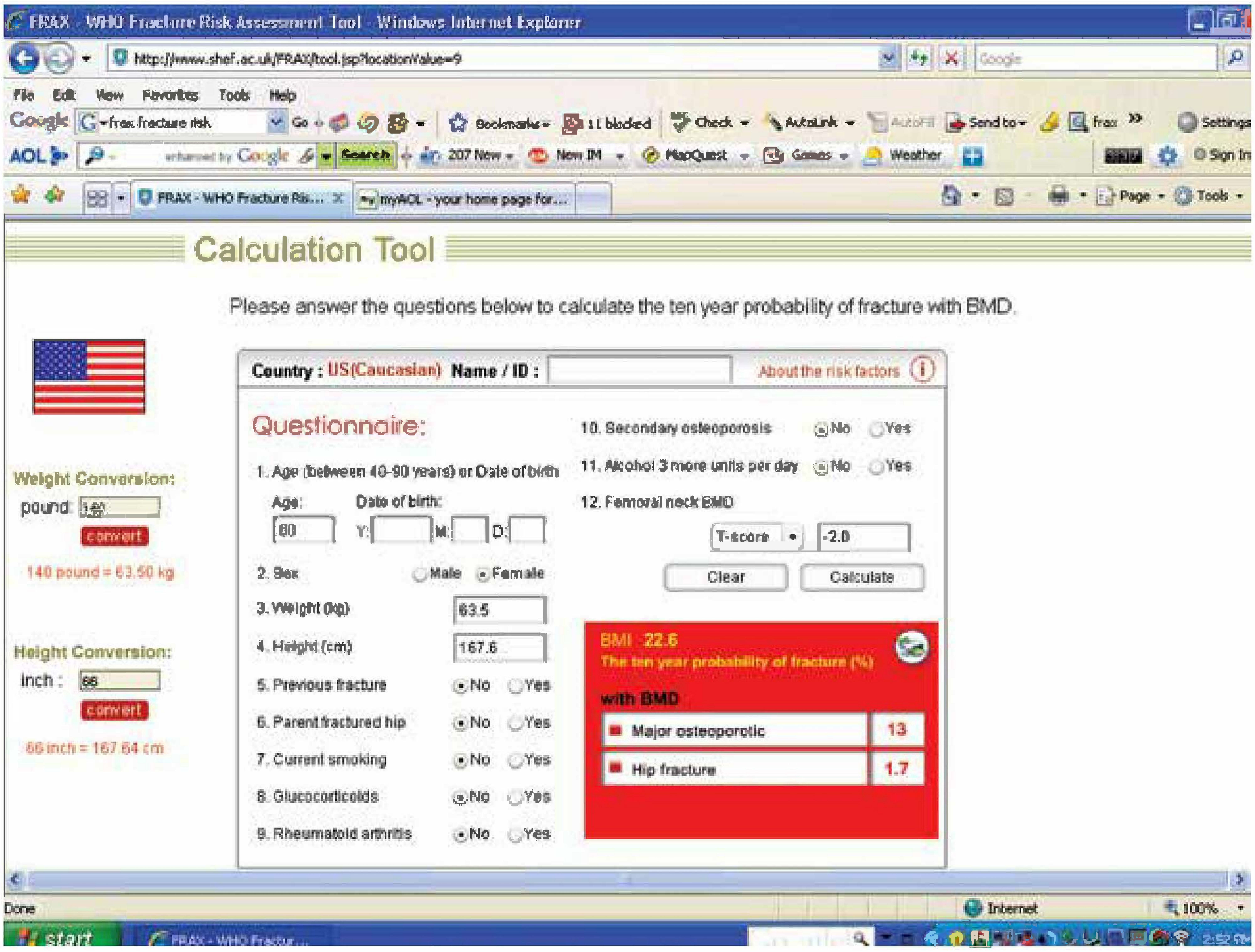


FIGURA 404-7 Herramienta para el cálculo FRAX. Una vez que se llenan las respuestas en las preguntas indicadas, se utiliza la calculadora para evaluar la probabilidad a 10 años de padecer una fractura. La calculadora (disponible en línea en http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9) también puede ajustar el riesgo de diversos grupos étnicos.

mg/24 h) sugiere desnutrición o malabsorción; el calcio elevado en orina (>300 mg/24 h) durante su consumo normal (es necesario no administrar complementos de calcio cuando menos 1 semana antes de reunir la orina) es indicativo de hipercalciuria. La hipercalciuria se produce sobre todo en tres situaciones: 1) pérdida renal de calcio, que es más frecuente en varones con osteoporosis; 2) hipercalciuria absortiva, que puede ser idiopática o vincularse con incremento de la $1,25(OH)_2D$ en enfermedades granulomatosas, o 3) neoplasia hematológica o trastornos relacionados con recambio óseo excesivo, como la enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo. La hipercalciuria renal se trata con diuréticos tiazídicos que disminuyen la calciuria y mejoran la economía de calcio.

En personas con fracturas relacionadas con osteoporosis o densidad ósea en valores osteoporóticos debe medirse la concentración sérica de 25(OH)D, ya que el consumo de vitamina D necesario para alcanzar una cifra deseada >30 ng/mL es muy variable. Se valora el hipertiroidismo mediante la cuantificación de hormona estimulante de la tiroides (TSH). Si hay sospecha clínica de síndrome de Cushing, se mide el cortisol libre urinario o su concentración sérica en ayuno después de administrar dexametasona por la noche. Cuando se sospechan enfermedad intestinal, malabsorción o desnutrición, se valoran las concentraciones séricas de albúmina y colesterol y se solicita biometría hemática completa. La anemia (macrocítica por deficiencia de vitamina B_{12} o folato o microcítica por deficiencia de hierro) o las concentraciones séricas bajas de colesterol o las concentraciones urinarias bajas de calcio pueden indicar malabsorción asintomática. Si éstas u otras características sugieren malabsorción, se debe valorar el caso con mayor profundidad. En la actualidad se encuentra enfermedad celiaca asintomática con frecuencia creciente; el diagnóstico se establece mediante mediciones de anticuerpos antigliadina, antiendomisiales o antitransglutaminasa, pero puede requerirse también biopsia endoscópica. Esto se confirma mediante el estudio con una dieta sin gluten (cap. 318). Cuando se encuentra osteoporosis acompañada de síntomas como exantema, manifestaciones de alergia múltiple, diarrea o bochornos, debe excluirse la posibilidad de mastocitosis mediante medición de histamina en orina recolectada durante 24 h o de triptasa en suero.

Puede pasar inadvertido un mieloma y manifestarse como osteoporosis generalizada, aunque a menudo lo hace con dolor óseo y lesiones características en "sacabocado" en las radiografías. Para excluir este diagnóstico se requieren electroforesis sérica y urinaria y medición de cadenas ligeras en orina. Más a menudo se identifica una gammopatía monoclonal de importancia incierta (MGUS, *monoclonal gammopathy of unclear significance*) y se vigila más adelante a la persona para asegurar que no tiene un mieloma incipiente. La propia MGUS puede acompañarse de un mayor riesgo de osteoporosis. Se necesita en ocasiones una biopsia de médula ósea para descartar mieloma (en personas con resultados equívocos de la electroforesis) y también se utiliza para descartar mastocitosis, leucemia y otros trastornos con infiltración de médula roja como la enfermedad de Gaucher.

CUADRO 404-5 Indicaciones para estudios de imagen en columna vertebral

Considerar estudios de imagen en la columna vertebral:[a]

- En todas las mujeres ≥70 años y en todos los varones ≥80 años si la calificación T de BMD en la columna, cadera completa o cuello femoral es <1.0
- En mujeres de 65-69 años y varones de 70-79 años si la calificación T de BMD en la columna, cadera completa o cuello femoral es <1.5
- En posmenopáusicas y en varones ≥50 años con factores específicos de riesgo:
  - Fracturas por traumatismos menores (edad ≥50 años)
  - Disminución histórica de talla ≥4 cm (1.5 pulg)[b]
  - Disminución prospectiva de talla ≥2 cm (0.8 pulg)[c]
  - Glucocorticoterapia reciente o constante por largo tiempo

[a] Si no está disponible la densidad ósea, pueden considerarse las imágenes vertebrales con base tan sólo en la edad. [b] Talla actual comparada con la talla máxima durante la infancia. [c] Pérdida acumulativa de talla medida durante la evaluación de intervalo.

CUADRO 404-6 Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo de uso clínico

Formación ósea
Fosfatasa alcalina específica de hueso sérica
Osteocalcina sérica
Propéptido del procolágeno tipo I sérico
Reabsorción ósea
N-telopéptido con enlaces cruzados urinario y sérico
C-telopéptido con enlaces cruzados urinario y sérico

BIOPSIA ÓSEA

El marcado con tetraciclinas del esqueleto permite determinar la tasa de remodelación, así como valorar otras enfermedades metabólicas óseas. El empleo actual de pruebas para determinar la BMD, combinadas con estudios hormonales y marcadores bioquímicos de remodelación ósea, ha sustituido en buena medida a las biopsias de hueso, aunque éstas son todavía un recurso importante en el diagnóstico de la osteopatía mineral de la nefropatía crónica, en la valoración de mecanismos de acción de fármacos para la osteoporosis y la investigación clínica.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Existen varios marcadores bioquímicos que proporcionan un índice de la tasa global de remodelación ósea **(cuadro 404-6)** y se relacionan en particular con la *formación* o *reabsorción ósea*. Miden la tasa global de remodelación de hueso en un solo punto en el tiempo. Su aplicación clínica se ha obstaculizado por la variabilidad biológica (en parte relacionada con los ritmos circadianos), así como por la variabilidad analítica, aunque ésta ha mejorado.

En su mayor parte, los marcadores de remodelación no anticipan los índices de pérdida ósea con la precisión suficiente en personas para efectuar una valoración precisa de posibles cambios futuros en la densidad ósea. Sin embargo, aportan información complementaria y útil en la valoración inicial del paciente y la respuesta al tratamiento. Los marcadores de la reabsorción ósea son útiles a veces para calcular con anticipación el riesgo de fractura, al margen de la densidad de huesos, en particular en ancianos. En mujeres ≥65 años, cuando los resultados de la densidad ósea se hallan por arriba de los valores indicadores de tratamiento ya mencionados, un grado alto de reabsorción ósea debe llevar al médico a iniciar el tratamiento. La principal aplicación de los marcadores bioquímicos es vigilar la respuesta al tratamiento. Con la introducción de los nuevos antirresortivos, la remodelación ósea desciende con rapidez, primero la reabsorción y luego la formación de hueso. La inhibición de la reabsorción ósea es máxima alrededor de los 3 meses. Por tanto, la medición de la reabsorción ósea (CTX es el mejor marcador) antes de iniciar el tratamiento, y a los 3-6 meses, proporciona un cálculo más temprano de la respuesta del paciente que una densitometría ósea. Se puede identificar la disminución de los marcadores de reabsorción después de la administración de potentes agentes contra este fenómeno como los bisfosfonatos, el denosumab y el estrógeno en dosis regulares; dicho efecto es menos intenso después de administrar fármacos más débiles, como el raloxifeno o la calcitonina. Los marcadores del recambio óseo también son útiles para vigilar los efectos de 1-34hPTH o teriparatida, que aumentan rápidamente la osteosíntesis (se prefiere la P1NP pero la osteocalcina es un marcador de formación muy bueno) y la reabsorción ósea ulterior. La sugerencia reciente de "etapa sin fármacos" (véase más adelante) ha introducido otro uso de los marcadores bioquímicos y permite la valoración del lapso en que dejan de actuar productos como los bisfosfonatos.

TRATAMIENTO

Osteoporosis

TRATAMIENTO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

La atención de los pacientes con osteoporosis implica con frecuencia el tratamiento de las fracturas agudas y la enfermedad subyacente. La fractura de cadera casi siempre exige reparación quirúrgica si la finalidad es que el paciente vuelva a caminar. Según sean la localización y la gravedad de la fractura, el estado de las articulaciones contiguas y el estado general del paciente, las técnicas pueden consistir en reducción abierta y fijación interna con clavos y placas, hemiartroplastias y artroplastias completas. Estas técnicas quirúrgicas se complementan con rehabilitación intensa para intentar devolver al paciente a su grado funcional anterior a la fractura. Las fracturas de los huesos largos requieren muchas veces fijación externa o interna, mientras que otras fracturas (p. ej., las vertebrales, costales y pélvicas) suelen tratarse sólo con medidas de mantenimiento, y no requieren tratamiento ortopédico específico.

Sólo ~25-30% de las fracturas con compresión vertebral se manifiesta con inicio súbito de dolor de espalda. En las fracturas sintomáticas agudas es necesario administrar analgésicos, del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, o ambos, combinados algunas veces con un narcótico (codeína o oxicodona). Algunos estudios clínicos con asignación al azar de pequeño tamaño han demostrado que la calcitonina puede reducir el dolor relacionado con las fracturas agudas con compresión vertebral. La inyección percutánea de polimetilmetacrilato (cemento artificial) en el cuerpo vertebral (vertebroplastia o cifoplastia) puede lograr el alivio casi inmediato del dolor en personas con un cuadro doloroso intenso por fracturas vertebrales agudas o subagudas. Entre los aspectos preocupantes en cuanto a seguridad se halla la extravasación del cemento con secuelas neurológicas y un mayor riesgo de fractura en vértebras contiguas por la rigidez del hueso tratado. Para el tratamiento del dolor pueden ser útiles periodos cortos de reposo en cama, aunque en general se recomienda la movilización temprana porque evita el aumento de la pérdida de masa ósea relacionada con la inmovilidad. En ocasiones, la movilización precoz se puede facilitar con una férula elástica suave. A menudo se producen espasmos musculares en las fracturas con compresión aguda, que se pueden tratar con relajantes musculares y calor local. El dolor intenso muestra resolución en término de 6-10 semanas; si dura más tiempo sugiere la posibilidad de mieloma múltiple u otras afecciones subyacentes.

Las fracturas vertebrales producen disminución de la talla porque reducen la altura de los cuerpos de las vértebras cuando se comprimen. Las fracturas de ese tipo originan una postura cifótica, en particular cuando tienen contorno cuneiforme, o simplemente reducen la altura del segmento torácico. Es probable que el dolor crónico después de una fractura vertebral no tenga origen óseo y puede ser consecuencia de sobrecarga anormal en músculos, ligamentos y tendones y artritis interarticular secundaria, proveniente de alteraciones en la forma del tórax, el abdomen o ambas zonas. El dolor crónico puede ser efecto también del asentamiento directo de las costillas sobre las crestas iliacas, sobre todo en pacientes que tuvieron múltiples fracturas por compresión. El dolor crónico es difícil de tratar y con frecuencia exige analgésicos, algunas veces incluso narcóticos. Puede ser necesario reposo intermitente frecuente en decúbito dorsal o en posición semirreclinada para permitir la relajación de los tejidos blandos en tensión. Los ejercicios de estiramiento posterior (paravertebrales) pueden ser beneficiosos; la aplicación de calor ayuda a relajar los músculos y reduce el componente muscular de las molestias. En algunos pacientes son útiles diversas técnicas físicas, como ultrasonido y estimulación nerviosa transcutánea. El dolor también se produce en la región del cuello, no como consecuencia de fracturas compresivas (que casi nunca se producen en la columna cervical como efecto de la osteoporosis) sino por la tensión crónica vinculada con los intentos de elevar la cabeza en una persona con cifosis dorsal grave.

Las fracturas vertebrales múltiples se acompañan con frecuencia de síntomas psicológicos, que no siempre se reconocen de forma correcta. Los cambios en la configuración del cuerpo y el dolor de espalda pueden provocar deterioro intenso de la propia imagen y depresión secundaria. El equilibrio alterado, precipitado por la cifosis y el movimiento anterior del centro de gravedad del cuerpo, produce miedo a las caídas, una tendencia a permanecer en casa, que se convierte en el comienzo de un proceso de aislamiento social. Tales síntomas pueden aliviarse con apoyo familiar, psicoterapia o ambos. Cuando hay manifestaciones depresivas algunas veces es necesario administrar medicamentos.

Múltiples estudios indican que los pacientes que acuden por primera vez con fracturas después de los 50 años (incluidas las fracturas vinculadas por lo regular con la osteoporosis) no se someten casi nunca a estudios de detección sistemática ni se trata su osteoporosis. Se ha calculado que <25% de las personas con fractura recibe atención de vigilancia. En fecha reciente, datos de algunos estudios han demostrado la eficacia de un programa relativamente sencillo y barato que reduce el riesgo de fracturas ulteriores. En el sistema Kaiser se ha observado una disminución de 20% de la aparición de fracturas de cadera con la introducción del denominado servicio de "enlace" en relación con frac-

turas; el sistema implica la participación de un profesional asistencial (casi siempre una enfermera o un asistente médico) encargado de coordinar la atención y la vigilancia, así como el tratamiento de la osteoporosis a medida que los enfermos pasan de una sala de urgencias, hospital de atención aguda u hospital de rehabilitación y práctica ortopédica al tratamiento como paciente externo. Si se repite la experiencia del sistema Kaiser se ahorrarían cantidades considerables de asignaciones a servicios asistenciales y también habría una disminución impresionante de la incidencia de fracturas de cuello femoral y mejoría notable de la morbilidad y la mortalidad en la población en fase de envejecimiento.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

Disminución de los factores de riesgo Después de la cuantificación de riesgos es preciso que los pacientes reduzcan el efecto de factores modificables de riesgo vinculados con la pérdida ósea y las caídas. Es importante revisar todos los fármacos que son necesarios y que se usan en la dosis mínima requerida. Deben valorarse los glucocorticoides para determinar que están bien indicados y prescribirse en las dosis menores posibles. En pacientes con tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas se cuantifica la TSH para confirmar que se administra una dosis adecuada no excesiva porque la tirotoxicosis yatrógena se acompaña de aumento de la pérdida de masa ósea. Es necesario que los pacientes que fuman intenten abandonar el hábito. La reducción de los factores de riesgo de las caídas incluye también el tratamiento del abuso de alcohol y la revisión de la medicación para reconocer cualquier fármaco que produzca hipotensión ortostática o sedación, incluidos los hipnóticos y los ansiolíticos. Si ocurre nicturia se reduce la frecuencia urinaria si es posible (p. ej., al disminuir o modificar la administración de diuréticos), ya que levantarse por la noche es un motivo frecuente de caídas. Es necesario instruir a los pacientes acerca de los dispositivos de seguridad ambiental para eliminar alambres expuestos, cordones de cortinas, alfombras resbaladizas y mesas móviles. Tampoco debe andarse con calcetines sobre suelos de madera y hay que comprobar el estado de las alfombras (en especial en las escaleras) e iluminar adecuadamente los accesos a los cuartos de baño y fuera de la casa. También es recomendable tratar los problemas de visión, en especial la percepción de la profundidad, que se relacionan de modo específico con aumento del riesgo de caídas. Los pacientes ancianos con deterioro neurológico (p. ej., apoplejía, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer) tienen un riesgo en particular elevado de caídas y deben supervisarse y cuidarse por personal especializado.

Recomendaciones nutricionales • **Calcio** Un gran número de datos indica que la ingestión óptima de calcio reduce la pérdida de masa ósea y suprime el recambio de hueso. En el **cuadro 404-7** se muestran las recomendaciones más recientes procedentes de una publicación del Institute of Medicine. Los *National Health and Nutritional Evaluation Studies* (NHANES) han documentado en forma constante que la ingestión media de calcio se halla muy por debajo de estas recomendaciones. La fuente preferida de calcio son los alimentos, pero muchos pacientes necesitan complementos para que la ingestión se aproxime a 1 200 mg/día. Los alimentos que sirven como fuente de calcio son los lácteos (leche, yogur y queso), leches no lácteas (almendras, arroz, soya) y los alimentos enriquecidos, como ciertos cereales, barquillos (*waffles*), aperitivos, jugos y galletas. Algunos de estos alimentos enriquecidos contienen tanto calcio por ración como la leche. Varias verduras y frutas, como la col rizada, brócoli e higos secos, contienen cantidades bastante altas de calcio, aunque es probable que una parte no sea biodisponible. El consumo de calcio de alimentos también puede valorarse y se puede contar con elementos de cálculo en NOF.org o NYSOPEP.org

CUADRO 404-7 Consumo adecuado de calcio

GRUPO DE EDAD	CONSUMO DIARIO DE CALCIO ADECUADO, mg/día
Niños (1-3 años)	500
Niños (4-8 años)	800
Adolescentes y adultos jóvenes (9-18 años)	1 300
Varones y mujeres (19-50 años)	1 000
Varones y mujeres (51 años o más)	1 200

Nota: En el embarazo y la lactancia las necesidades son las mismas que en la mujer no embarazada (p. ej., 1 300 mg/día en adolescentes/adultos jóvenes y 1 000 mg/día en ≥19 años).

Fuente: Adaptado del Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Washington, DC, 1997. National Academy Press

CUADRO 404-8 Contenido de calcio elemental en diversos preparados orales del mineral

PREPARACIÓN DE CALCIO	CONTENIDO DE CALCIO ELEMENTAL
Citrato de calcio	60 mg/300 mg
Lactato de calcio	80 mg/600 mg
Gluconato de calcio	40 mg/500 mg
Carbonato de calcio	400 mg/g
Carbonato de calcio +5 μg de vitamina D_2 (OsCal 250)	250 mg/tableta
Carbonato de calcio	500 mg/tableta

Fuente: Adaptado a partir de SM Krane, MF Holick, chap. 355, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998.

Si se necesita calcio complementario se administra en dosis para complementar el consumo con alimentos de tal modo que el consumo total alcance la cifra necesaria (1 200 mg/día). Las dosis del ion complementario deben ser ≤600 mg cada vez porque la fracción del calcio que se absorbe disminuye cuando se administran dosis mayores. El calcio complementario se calcula con base en el contenido de calcio elemental del complemento, no en el peso de la sal de calcio **(cuadro 404-8)**. Los complementos de calcio que contienen carbonato deben tomarse con los alimentos, ya que requieren ácido para solubilizarse. Los complementos de citrato de calcio se pueden tomar en cualquier momento. Para confirmar la biodisponibilidad, los complementos de calcio pueden colocarse en vinagre destilado. Deben disolverse en 30 min.

Diversos estudios clínicos con grupo testigo de calcio más vitamina D han confirmado la reducción de la tasa de fracturas clínicas, incluidas las de cadera (~20-30% de reducción del riesgo), en especial en ancianos, en quienes son más probables las deficiencias de la alimentación. Todos los estudios recientes con fármacos se han realizado en el contexto de la sustitución de calcio (con o sin vitamina D). De este modo se ha convertido en práctica diaria asegurar una ingestión adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis, al margen de que reciban o no otro tratamiento farmacológico adicional. Una revisión sistemática confirmó una mayor respuesta en la BMD al tratamiento contra la reabsorción cuando el consumo de calcio era adecuado.

Aunque los efectos colaterales del calcio complementario son mínimos (en su mayor parte eructos y estreñimiento con las sales de carbonato), las personas con antecedente de cálculos renales deben someterse a medición del calcio urinario en 24 h antes de incrementar su consumo de calcio, a fin de evitar la hipercalciuria significativa. Muchos estudios confirman un incremento pequeño pero significativo del riesgo de cálculos renales si se usan complementos de calcio, pero no con el calcio de los alimentos. El análisis reciente de datos publicados sugiere que las grandes cantidades de calcio ingerido como complemento se acompañan de un incremento del riesgo de cardiopatías; ésta es una situación en evolución, con datos que confirman u objetan el hallazgo. Los complementos con cantidades altas de calcio VO agravan el riesgo de cálculos renales y no aportan beneficios adicionales al esqueleto, razón por la cual la recomendación actual es que el total de calcio ingerido debe situarse entre 1 000 y 1 500 mg/día como una cifra razonable.

Vitamina D Rara vez la dieta sola contiene suficiente vitamina D para conservar los valores circulantes [concentración sérica de 25(OH)D sostenidamente >75 μmol/L (30 ng/mL)]. Ésta se sintetiza en la piel bajo la influencia del calor y la luz ultravioleta **(cap. 402)**, pero las pantallas solares y la falta de exposición a la luz solar bloquean su producción. Por esa razón, grandes segmentos de la población no obtienen suficiente vitamina D por síntesis en la piel o de alimentos. Puesto que la complementación de vitamina D a dosis que satisfagan estas concentraciones séricas es segura y barata, la National Academy of Medicine (antes Institute of Medicine) recomienda dosis diarias de 200 IU para adultos <50 años de edad, 400 IU para aquellos de 50-70 años, y 600 IU para individuos >70 años (con base en la obtención del valor sérico de 20 ng/mL, más bajo que la cifra recomendada por la mayor parte de las guías). Los multivitamínicos suelen contener 400 IU y muchos complementos de calcio contienen también vitamina D. Algunos datos sugieren que los ancianos y enfermos con padecimientos crónicos podrían necesitar dosis más elevadas (≥1 000 IU). En Estados Unidos el Institute of Medicine indica que es seguro el consumo de 4 000 IU/día. Para

personas con osteoporosis o con el riesgo de mostrar este problema, con 1 000-2 000 IU/día es posible conservar los valores séricos de 25(OH)D por arriba de 30 ng/mL.

Otros nutrientes Otros elementos nutrientes, como la sal, la proteína de origen animal y la cafeína, pueden tener efectos menores sobre la secreción o absorción del calcio. Para que la carboxilación de la osteocalcina sea óptima es necesario que las cifras de vitamina K sean adecuadas. Los estados en los que la nutrición o el metabolismo de la vitamina K están alterados, como en el tratamiento con warfarina de largo plazo, se han relacionado con reducción de la masa ósea. La investigación sobre el consumo de bebidas de cola es motivo de controversia, pero sugiere un posible vínculo con la disminución de la masa ósea a través de factores independientes de la cafeína.

El magnesio abunda en los alimentos y su déficit es muy raro en ausencia de una enfermedad crónica grave. Los complementos de magnesio pueden justificarse en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica, enfermedad celiaca, tratamiento con antineoplásicos con diarrea grave, desnutrición o alcoholismo. Los fitoestrógenos de la dieta, que se derivan sobre todo de los productos de la soya y las leguminosas (p. ej., garbanzos y lentejas), no tienen potencia suficiente para justificar su empleo en lugar de un fármaco para el tratamiento de la osteoporosis.

Por lo general, los pacientes con fractura de cadera son frágiles y están relativamente desnutridos. Algunos datos sugieren que su evolución puede mejorar cuando se les proporciona complementos de calorías y proteínas. La ingestión excesiva de proteínas puede incrementar la excreción renal de calcio, pero este problema suele corregirse con un consumo adecuado de éste.

Ejercicio El ejercicio realizado por las personas jóvenes aumenta la probabilidad de que logren la masa ósea máxima genéticamente determinada. Los metaanálisis de estudios efectuados con mujeres posmenopáusicas indican que el ejercicio con carga de peso evita la pérdida de hueso, aunque no parece producir un aumento sustancial de la masa ósea. Este efecto beneficioso se disipa si se deja de hacer ejercicio. La mayor parte de los estudios es de corto plazo y es probable que haya un efecto más notorio en la masa ósea si el ejercicio se continúa por un periodo prolongado. Esta actividad tiene también buenos efectos sobre la función neuromuscular y además mejora la coordinación, equilibrio y fuerza, con lo que disminuye el riesgo de experimentar caídas. Un programa para caminar es una buena manera de empezar. Otras actividades, como el baile, deportes de raqueta, esquí a campo traviesa y el empleo de aparatos de gimnasio son también recomendables, según sean las preferencias personales y la condición general. Incluso las mujeres que no pueden caminar se benefician de nadar o hacer ejercicios en el agua, no tanto por sus efectos sobre el hueso, que son mínimos, sino por sus efectos sobre la musculatura. Los hábitos de ejercicio deben ser constantes y deben realizarse al menos tres veces por semana. Para la mayor parte de los pacientes es recomendable la participación en ejercicios disfrutables para mejorar su cumplimiento. También es importante que el ejercicio se transforme en una actividad social para mejorar su realización.

FARMACOTERAPIA DE LA OSTEOPOROSIS

Los pacientes que acuden por primera vez con fracturas típicas de osteoporosis (cadera y columna), en el contexto de una BMD en límites bajos de la masa ósea o de osteoporosis, deben recibir agentes farmacológicos. Casi todas las directrices sugieren también considerar el tratamiento en ellos cuando la puntuación T de BMD es ≤−2.5, una cifra consistente con el diagnóstico de osteoporosis. Asimismo, debe considerarse la posibilidad de tratamiento en posmenopáusicas con fracturas o múltiples factores de riesgo, incluso si la BMD no se halla dentro de los límites de la osteoporosis. El umbral terapéutico depende del análisis costo-eficacia, pero en Estados Unidos es >20% para una probabilidad de fractura mayor a 10 años y >3% para la fractura de cadera. No obstante, es necesario señalar que, tal y como se observa en otras enfermedades, la valoración de riesgos es una ciencia inexacta cuando se aplica a pacientes individuales. Las fracturas son producto de la casualidad y nadie está exento de ellas. Los pacientes suelen aceptar riesgos mucho mayores de lo deseable para un médico debido a la preocupación por los riesgos de los efectos adversos de los fármacos.

Las farmacoterapias contra la osteoporosis son antirresortivas o anabólicas. Las primeras incluyen medicamentos que tienen efectos generales, como la hormonoterapia/estrogenoterapia y los moduladores selectivos del receptor de estrógeno y también los específicos para tratar la osteoporosis (bisfosfonatos, denosumab y calcitonina). El único agente anabólico aprobado en Estados Unidos es la teriparatida, pero dos anabólicos más están en revisión de la FDA para tratar este trastorno (abaloparatida y romosozumab).

Fármacos antirresortivos • **Estrógenos** Existen muchos datos procedentes de estudios clínicos que indican que diversos tipos de estrógenos (estrógenos equinos conjugados, estradiol, estrona, estrógenos esterificados, etinilestradiol y mestranol) reducen el recambio óseo, evitan la pérdida de masa ósea e incluso inducen un ligero incremento de la masa en la columna y cadera, así como de la masa ósea corporal total. Los efectos de los estrógenos se observan en las mujeres con menopausia natural o quirúrgica y en mujeres posmenopáusicas tardías, con o sin osteoporosis establecida. Son eficaces cuando se administran por VO o transdérmica. Para estas vías de administración existen en muchos países preparados combinados de estrógenos y progesterona, lo que elimina el problema de tomar dos pastillas o utilizar un parche y una progestina por VO.

Para los estrógenos orales, la dosis recomendada es de 0.3 mg/día de estrógenos esterificados, 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados y 5 μg/día de etinilestradiol. Para los estrógenos transdérmicos, la dosis habitual es de 50 μg de estradiol al día, aunque en algunas mujeres es adecuada una dosis más baja. Los datos de respuesta a la dosis de estrógenos equinos conjugados indican que las dosis más bajas (0.3 y 0.45 mg/día) son eficaces. Dosis aún más bajas se han relacionado con protección de la masa ósea.

Datos sobre fracturas Los datos epidemiológicos indican que las mujeres que toman estrógenos de sustitución presentan una reducción de 50%, como media, de las fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera. El efecto favorable de los estrógenos es mayor entre las mujeres que empiezan antes el tratamiento de reemplazo y lo prolongan; los beneficios disminuyen cuando se interrumpen, al grado de que el efecto protector residual contra las fracturas desaparece 10 años después de suspenderlos. El primer estudio clínico que valoró las fracturas como resultados secundarios, *Heart and Estrogen-progestin Replacement Study* (HERS), no demostró efecto alguno del tratamiento hormonal contra las fracturas de la cadera o clínicas de otros sitios en mujeres con arteriopatía coronaria establecida. Estos datos han conferido importancia extrema a los resultados de la *Women's Health Initiative* (WHI) **(cap. 388)**. El grupo de estrógenos y progestágenos de la WHI aplicada a más de 16 000 mujeres sanas posmenopáusicas indicó que el tratamiento hormonal reduce el riesgo de fracturas de cadera en 34% y el de todas las otras fracturas clínicas en 24%.

Unos cuantos estudios clínicos pequeños valoraron la aparición de fractura vertebral como resultado del tratamiento estrogénico y mostraron de manera consistente que dicho tratamiento reduce la incidencia de fracturas vertebrales por compresión.

El estudio WHI ha ofrecido hasta estos momentos una gran cantidad de datos sobre los efectos multisistémicos del tratamiento hormonal. Aunque estudios de observación efectuados con anterioridad sugirieron que la sustitución de estrógenos podría reducir las cardiopatías, la WHI demostró que el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos incrementaba el riesgo de sufrir infarto del miocardio letal y no letal en ~29%, lo que confirma los datos obtenidos en el estudio HERS. Otros riesgos relativamente importantes incluyeron 40% de apoplejía, aumento de 100% de los casos de enfermedad venosa tromboembólica y aumento de 26% del cáncer de mama. Análisis subsecuentes confirman el riesgo incrementado de apoplejía y han mostrado incremento de la demencia al doble. Otros beneficios además de la reducción de las fracturas señalada con anterioridad son la disminución de 37% del riesgo de experimentar cáncer de colon. Estos riesgos relativos deben interpretarse a la luz del riesgo absoluto **(fig. 404-8)**. Por ejemplo, entre 10 000 mujeres tratadas con estrógenos y progestágenos durante 1 año, habrá en relación con lo esperado un exceso de ocho episodios cardiacos, ocho cánceres de mama, 18 sucesos tromboembólicos venosos, cinco fracturas de cadera menos, 44 fracturas clínicas menos de otros sitios y seis cánceres colorrectales menos. Estas cifras deben multiplicarse por los años de tratamiento hormonal. No se observó efecto alguno del tratamiento hormonal sobre el riesgo de cáncer uterino o la mortalidad total.

Es importante señalar que los datos encontrados en el estudio WHI se aplican de manera específica al tratamiento hormonal en forma de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona. Los beneficios y riesgos relativos del estrógeno sin oposición en mujeres sometidas a histerectomía varían un poco. Aún muestran beneficios

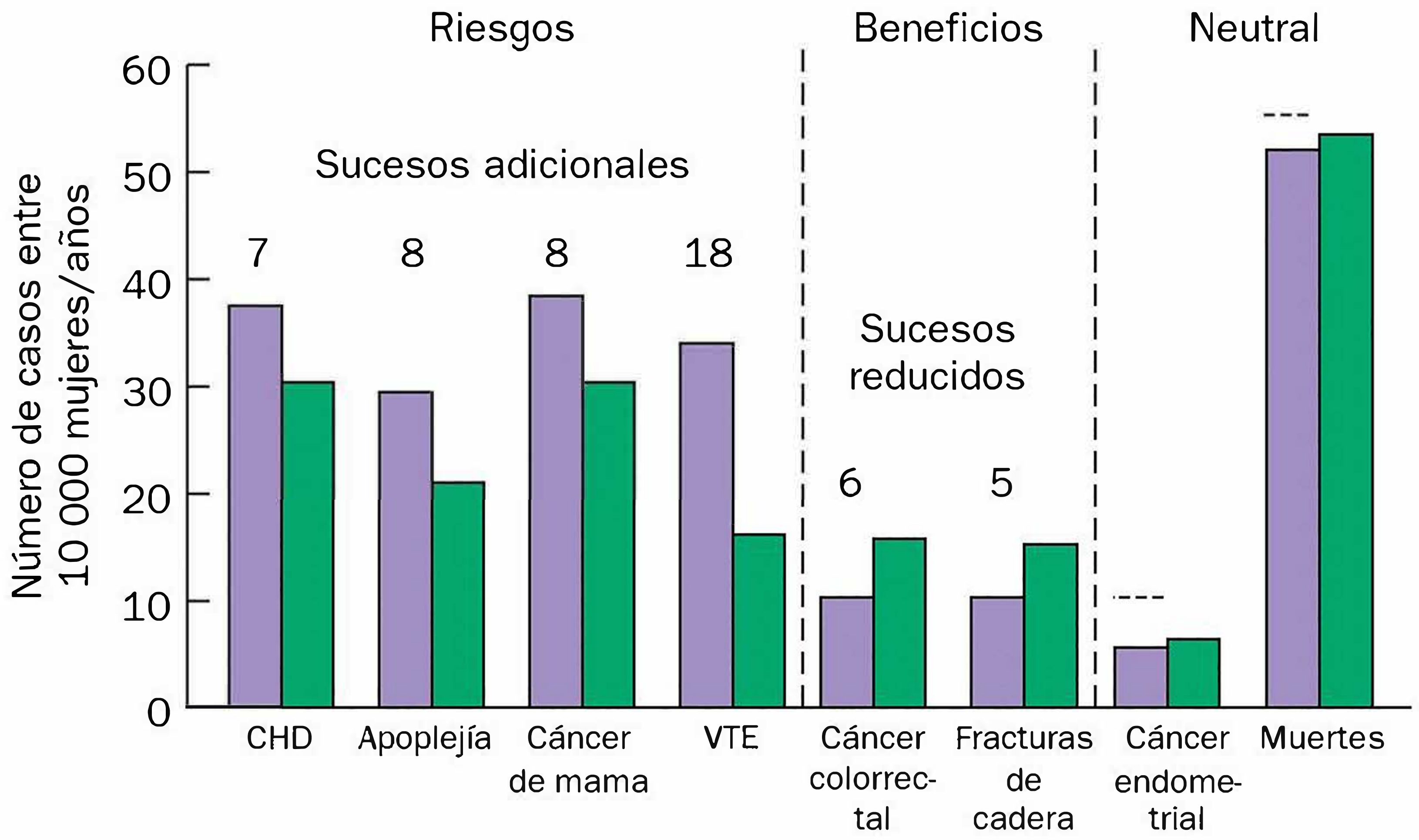


FIGURA 404-8 Efectos del tratamiento hormonal sobre las tasas de sucesos: verde, placebo; morado, estrógeno y progestágeno. CHD, arteriopatía coronaria; VTE, tromboembolia venosa. *(Adaptado partir de Women's Health Initiative, WHI HRT Update. Disponible en http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.htm)*

contra la presencia de fracturas, así como riesgo mayor de trombosis venosa y apoplejía, de magnitud similar a la de los riesgos del tratamiento hormonal combinado. Sin embargo, en cambio, el brazo del estudio WHI que sólo empleó estrógenos no indicó un mayor riesgo de infarto miocárdico o cáncer mamario. Los datos sugieren que al menos algunos de los efectos nocivos del tratamiento combinado se relacionan con el componente progestina. Además, existe la posibilidad, sugerida por datos obtenidos en primates, de que el riesgo afecta sobre todo a mujeres que durante algunos años mostraron deficiencia de estrógeno antes de aplicar el tratamiento. Sin embargo, se reconoció una reticencia entre las pacientes a utilizar estrógeno/hormonoterapia y el U.S Preventive Services Task Force sugirió de manera específica no utilizar esta última combinación para evitar la enfermedad.

Mecanismo de acción Se han identificado en el hueso y otros tejidos dos subtipos de receptores de estrógenos (ER): α y β. Las células del linaje monocítico expresan ambos tipos de ERα y ERβ, al igual que los osteoblastos. Los efectos mediados por los estrógenos varían según sea el tipo de receptor. Mediante modelos murinos sometidos a bloqueo génico de los ER se observó que la eliminación de los ERα produce reducción leve de la masa ósea, en tanto que la mutación de los ERβ tiene menor efecto sobre el hueso. Un paciente varón con una mutación homocigota de los ERα tenía disminución notable de la densidad ósea, así como alteraciones del cierre epifisario, lo que confirmó la importante función de los ERα en la biología del hueso. El mecanismo de acción de los estrógenos en el hueso es objeto de investigación muy activa (fig. 404-5). Aunque los datos son inconsistentes, los estrógenos parecen inhibir directamente a los osteoclastos. Sin embargo, la mayor parte de los efectos de los estrógenos (y de los andrógenos) en la reabsorción ósea están mediados de modo indirecto a través de factores paracrinos producidos por los osteoblastos. Las acciones anteriores incluyen: 1) incrementar la producción de OPG por parte de los osteoblastos; 2) aumentar los valores de IGF-1 y TFG-β, y 3) suprimir a IL-1 (α y β), IL-6, TNF-α y síntesis de osteocalcina. Las acciones indirectas del estrógeno reducen la reabsorción de los huesos de forma primaria.

Progestágenos En las mujeres con útero se prescriben progestágenos diarios o cíclicos por al menos 12 días al mes, combinados con estrógenos, para reducir el riesgo de cáncer de útero. El acetato de medroxiprogesterona y el acetato de noretindrona atenúan la respuesta de las lipoproteínas de alta densidad a los estrógenos, aunque la progesterona micronizada no lo hace. Ni el acetato de medroxiprogesterona ni la progesterona micronizada parecen tener un efecto independiente sobre el hueso; por su parte, la noretindrona, en dosis más bajas, podría proporcionar un beneficio aditivo. Las progestinas pueden incrementar sobre el tejido mamario el riesgo de cáncer de mama.

SERM Hoy en día se utilizan dos SERM en posmenopáusicas: el raloxifeno, aprobado por la FDA para evitar y tratar la osteoporosis y también para impedir el cáncer de mama, y el tamoxifeno, aprobado para evitar y tratar a esta última neoplasia. Un tercer SERM, el bazodoxifeno, se ha combinado en complejo con estrógeno conjugado para tratar los síntomas menopáusicos y evitar la pérdida ósea. El bazedoxifeno protege al útero y la mama de los efectos del estrógeno y torna innecesario el uso de algún progestágeno.

El *tamoxifeno* reduce el recambio y pérdida de masa ósea en las mujeres posmenopáusicas en comparación con los grupos tratados con placebo. Estos hallazgos apoyan la idea de que actúa como un fármaco estrogénico en el hueso. Existen datos limitados acerca del efecto del tamoxifeno sobre el riesgo de fracturas, pero el estudio *Breast Cancer Prevention* indicó una posible reducción de las fracturas clínicas, vertebrales, de cadera y de Colles. Este fármaco no tiene aprobación de la FDA para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis. El principal beneficio del tamoxifeno se produce en la incidencia del cáncer de mama. El estudio de prevención del cáncer de mama indicó que el tamoxifeno, administrado por 4-5 años, reduce la incidencia de cánceres de mama invasores y no invasores nuevos en casi 45% en mujeres que presentan un incremento del riesgo de padecerlo. La incidencia de cánceres mamarios positivos para ER disminuyó alrededor de 65%. El tamoxifeno eleva el riesgo de cáncer uterino en mujeres posmenopáusicas, lo que limita su empleo para la prevención de cáncer en mujeres con riesgo bajo o moderado.

El *raloxifeno* (60 mg/día) tiene efectos sobre el recambio óseo y la masa ósea muy similares a los del tamoxifeno, lo que indica que este fármaco también actúa como estrógeno en el esqueleto. Su efecto sobre la densidad ósea (+1.4-2.8% frente al placebo en la columna, cadera y masa ósea corporal total) es un poco menor que el observado con las dosis habituales de estrógenos. El raloxifeno reduce la aparición de fracturas vertebrales en 30-50%, según sea la subpoblación tratada; sin embargo, no se cuenta con datos que confirmen que puede atenuar el riesgo de fracturas no vertebrales en >8 años de observación.

El raloxifeno, al igual que el tamoxifeno y los estrógenos, tiene efectos a través de otros órganos y sistemas. El más positivo parece ser una reducción del cáncer invasor de mama (en particular de los tumores positivos a ER) de ~65% en las mujeres que tomaron raloxifeno en comparación con placebo. En un estudio de contraste, el raloxifeno tuvo la misma eficacia que el tamoxifeno para evitar el cáncer mamario en mujeres con riesgo alto, y en Estados Unidos la FDA ha aprobado su uso para esta indicación. En otro estudio ulterior, el fármaco no tuvo efecto alguno en cardiopatías en mujeres expuestas a un mayor riesgo de esta complicación. A diferencia del tamoxifeno, el raloxifeno no se acompaña de mayor riesgo de cáncer uterino o de alguna enfermedad uterina benigna. El raloxifeno incrementa la frecuencia de bochornos, pero reduce la concentración sérica total de colesterol de lipoproteína de baja densidad, lipoproteína(a) y fibrinógeno. Este compuesto, con efectos positivos en el cáncer mamario y fracturas vertebrales, se ha vuelto útil para tratar a mujeres posmenopáusicas asintomáticas de menor edad. En algunas pacientes pueden reaparecer los síntomas menopáusicos propios de la menopausia; por lo regular es un signo evanescente, pero a veces es lo suficientemente molesto en la vida diaria y el sueño que exige la interrumpción del fármaco. El raloxifeno agrava el riesgo de trombosis venosa profunda y puede acentuar el peligro de muerte por apoplejía en ancianas. Por tal razón, no se recomienda en mujeres >70 años de edad.

Mecanismo de acción de los SERM Todos los SERM se unen a los ER, si bien cada uno produce una configuración singular del receptor. Como consecuencia de ello, las proteínas que actúan como coactivadoras o correpresoras específicas se unen al receptor **(cap. 370)**, lo que da lugar a diferentes efectos sobre la transcripción genética, que varían en función de otros factores de transcripción presentes en la célula. Otro aspecto de la selectividad es la afinidad de cada SERM por los diferentes subtipos de ERα y ERβ, que se expresan de forma distinta en cada tejido. Estos efectos selectivos sobre los tejidos de los SERM ofrecen la posibilidad de ajustar el tratamiento estrogénico a las necesidades de cada mujer y a los factores de riesgo de cada paciente.

Bisfosfonatos Alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico están aprobados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. En Estados Unidos también se han aprobado el alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico para tratar la osteoporosis inducida por corticosteroides y asimismo han recibido aprobación el risedronato y el ácido zoledrónico para evitar la osteoporosis inducida por ellos. En los varones se han aprobado el alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico para tratar la osteoporosis.

Se ha demostrado que el *alendronato* disminuye el recambio óseo e incrementa la masa ósea de la columna vertebral en 8% en comparación con lo observado con placebo y el riesgo de fractura de cadera en 6% en comparación con placebo. Se ha valorado su efecto sobre la aparición de fracturas en múltiples estudios. El *Fracture Intervention Trial*

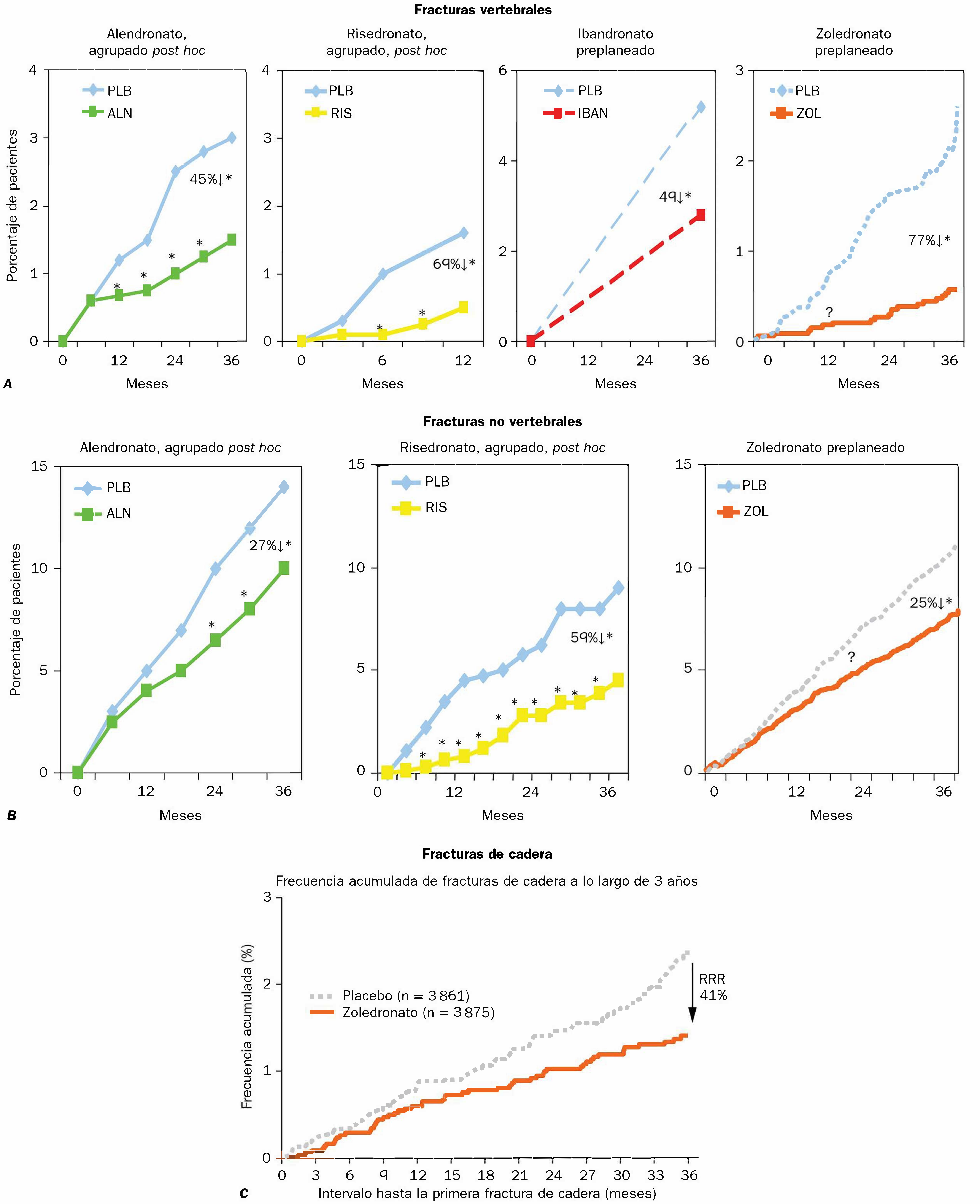


FIGURA 404-9 Efectos de diversos bifosfonatos en clínica. ***A.*** Fracturas vertebrales. ***B.*** Fracturas no vertebrales. ***C.*** Fracturas de cadera. Plb, placebo; RRR, reducción relativa del riesgo. *(Tomado de DM Black et al.: J Clin Endocrinol Metab 85:4118, 2000; C Roux et al: Curr Med Res Opin 4:433, 2004; CH Chesnut et al.: J Bone Miner Res 19:1241, 2004; DM Black et al.: N Engl J Med 356:1809, 2007; JT Harrington et al.: Calcif Tissue Int 74:129, 2003.)*

demostró, en >2 000 mujeres con fracturas vertebrales prevalentes, que el tratamiento diario con alendronato (5 mg/día durante 2 años y luego 10 mg/día por 9 meses) reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 50%, de fracturas vertebrales múltiples hasta en 90% y de fracturas de cadera en 50%. Varios estudios posteriores confirmaron estos hallazgos **(figs. 404-9 y 404-10)**. Por ejemplo, en un estudio realizado con >1 900 mujeres con masa ósea baja y tratadas con alendronato (10 mg/día) frente a placebo, la incidencia de todas las fracturas no vertebrales se redujo a ~47% después de sólo 1 año. En Estados Unidos se aprobó la dosis de 10 mg para tratar la osteoporosis y 5 mg/día para evitarla.

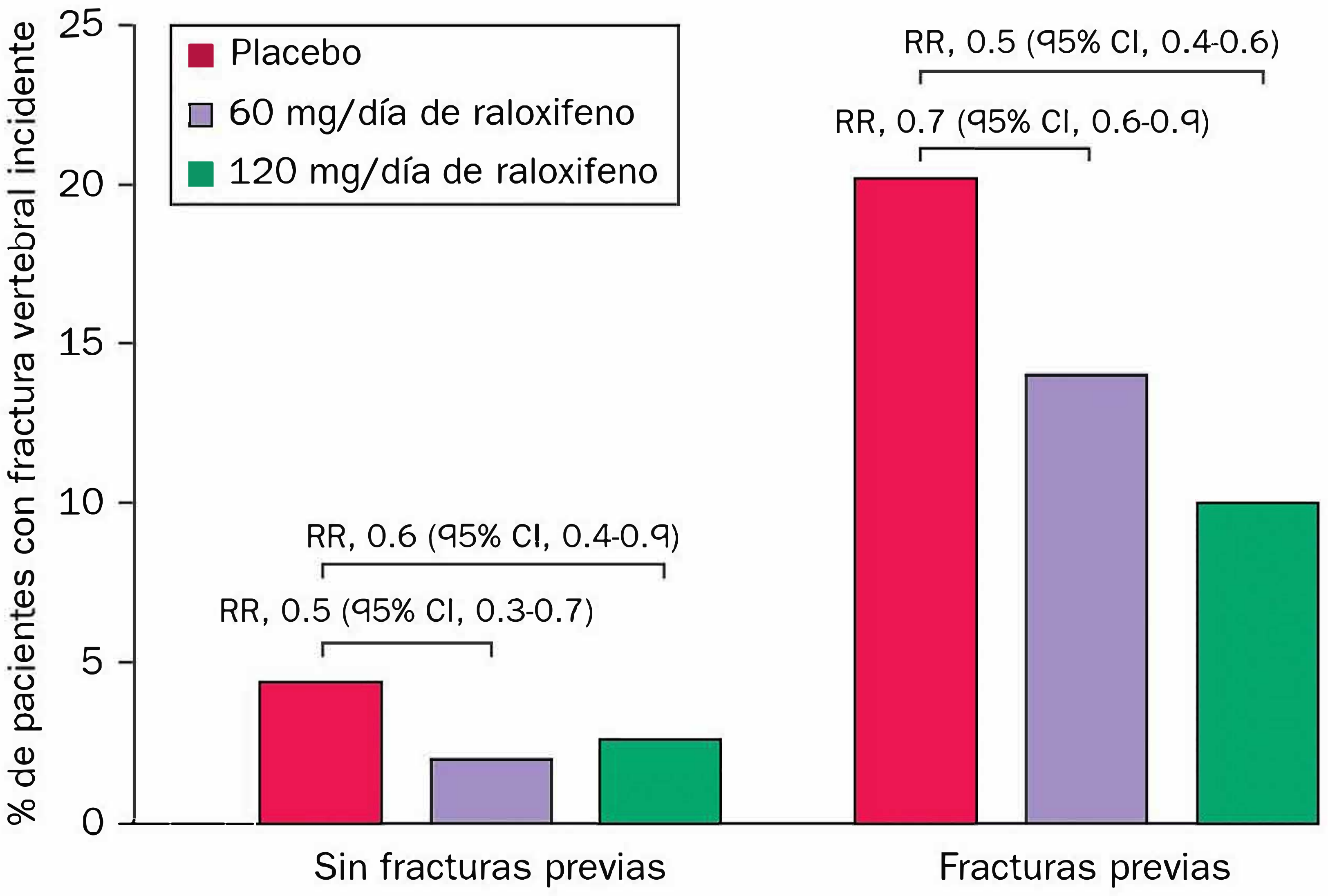


FIGURA 404-10 Efectos de dos dosis de raloxifeno en las fracturas vertebrales incidentes en la investigación MORE. *(Según B. Ettinger et al.: JAMA: 282:637, 1999.)*

Los estudios en los que se comparó la administración de 70 mg de alendronato una vez a la semana con la de 10 mg/día muestra equivalencia con respecto a las reacciones de la masa ósea y recambio de hueso. En consecuencia, se prefiere en general el criterio terapéutico de tomar el fármaco una vez a la semana debido a la baja incidencia de efectos adversos sobre el tubo digestivo y la facilidad de su administración. El alendronato debe administrarse con un vaso grande de agua antes del desayuno, ya que los bisfosfonatos se absorben mal. Dado que puede producir irritación esofágica, está contraindicado en pacientes con estenosis o vaciamiento inadecuado del esófago. Se recomienda que los pacientes se mantengan en posición erguida (de pie o sentados) por al menos 30 min después de tomar el medicamento para evitar irritación esofágica y es mejor no consumir alimentos y líquidos (excepto agua) en el mismo lapso. En investigaciones clínicas, el cuadro sintomático gastrointestinal global fue muy similar con el alendronato respecto del placebo, pero todos los bisfosfonatos orales se han acompañado de irritación e inflamación del esófago.

El *risedronato* también reduce el recambio óseo e incrementa la masa ósea. Estudios clínicos con testigos han demostrado una reducción de 40-50% del riesgo de fracturas vertebrales durante 3 años, acompañada de reducción de 40% de los casos de fracturas clínicas no vertebrales. El único estudio clínico diseñado de manera específica para valorar los resultados sobre la aparición de fracturas de la cadera (HIP) indicó que el risedronato redujo en 40% el riesgo de estas fracturas en mujeres que se encontraban en el octavo decenio de la vida con osteoporosis confirmada. Por el contrario, este fármaco careció de eficacia para reducir la incidencia de fracturas de cadera en ancianas (≥80 años) sin osteoporosis comprobada. Algunos estudios han demostrado que 35 mg de risedronato administrados una vez a la semana equivalen terapéuticamente a 5 mg/día. Las personas deben ingerir el fármaco con un vaso lleno de agua pura para facilitar su llegada al estómago y no deben colocarse en decúbito dorsal durante 30 min después de ingerir el medicamento. Existe un nuevo preparado que permite la administración del risedronato junto con alimentos; es el único bisfosfonato que muestra flexibilidad en su posología. La incidencia de efectos adversos digestivos en investigaciones con risedronato fue similar a la del placebo.

El *ibandronato* es el tercer aminobisfosfonato aprobado en Estados Unidos. En varios estudios clínicos se ha demostrado que a dosis de 2.5 mg diarios reduce el riesgo de padecer fracturas vertebrales en ~40%, pero carece de efectos sobre las fracturas no vertebrales. En un análisis posterior de individuos con una calificación T del cuello femoral ≤–3, el ibandronato redujo el riesgo de padecer fracturas no vertebrales en ~60%. En los estudios clínicos, una dosis mensual de 150 mg por VO o 3 mg cada 3 meses por vía intravenosa de ibandronato tuvo mayor efecto sobre el recambio y la masa óseos que una dosis diaria de 2.5 mg. Los pacientes deben consumir ibandronato oral de la misma forma que otros bisfosfonatos, pero sin consumir alimentos o bebidas 1 h antes de la administración (excepto agua).

El *ácido zoledrónico* es un potente bisfosfonato con un régimen de administración único y singular (5 mg por goteo lento IV de 15 min cada año). Los datos confirman su enorme eficacia para atenuar el riesgo de fracturas. En un estudio >7 000 mujeres vigiladas durante 3 años, el ácido zoledrónico (5 mg IV anuales) redujo 70% el riesgo de fracturas vertebrales, 25% el de fracturas no vertebrales y 40% el de fracturas del cuello del fémur. Los resultados anteriores se acompañaron de una menor disminución de la talla y discapacidades. En la población tratada hubo un mayor riesgo de casi 25% de reacción de fase aguda en pacientes sin exposición previa a los bisfosfonatos (fiebre, mialgias, cefalea y malestar general), pero los efectos duran por lo regular <48 h. La valoración detallada de todos los bisfosfonatos no confirmó la posibilidad de que éstos agravaran el riesgo de fibrilación auricular. El ácido zoledrónico también se estudió en una investigación conducida en mujeres y varones en la cual los testigos recibieron placebo en término de 90 días luego de una fractura aguda del cuello del fémur. El riesgo de repetición de la fractura decreció 35% y se registró una disminución de 28% de la cifra de mortalidad.

Reacciones adversas de los bisfosfonatos Todos estos fármacos se han vinculado con dolor del aparato musculoesquelético y articulaciones, poco preciso, algunas veces intenso. Es posible que sean tóxicos en riñones y están contraindicados si la filtración glomerular calculada es <30-35 mL/min. Puede desarrollarse hipocalcemia.

En fecha reciente surgió preocupación respecto de dos posibles reacciones adversas surgidas con el bisfosfonato. La primera es la osteonecrosis del maxilar inferior (ONJ, *osteonecrosis of the jaw*) que aparece en ocasiones después de una técnica odontológica que incluya descubrimiento de hueso (extracciones e implantes dentales). Se presupone que el hueso al descubierto se infecta y pierde su vitalidad (muere). El trastorno es frecuente en pacientes cancerosos con mieloma múltiple o en quienes reciben dosis grandes de bisfosfonatos contra metástasis esqueléticas, pero es raro en personas con osteoporosis que reciben las dosis comunes del fármaco. Para evitar este raro efecto adverso pueden ser útiles los colutorios de antibióticos y los antibióticos orales de acción sistémica, cuando el riesgo es particularmente grande. La segunda reacción adversa se ha denominado fractura atípica del fémur; se trata de una reacción infrecuente que surge en sentido distal al trocánter menor o en cualquier punto de la diáfisis femoral. Por lo regular surge dolor en la cara externa del muslo o la ingle, semanas, meses e incluso años antes de la fractura. Las fracturas aparecen con traumatismos insignificantes, tienen trazo horizontal, con un pico hacia dentro y no están fragmentadas. Un comité convocado por la American Society for Bone and Mineral Research describió los criterios mayores y menores para calificar estas fracturas, que al parecer dependen de la duración de la administración del bisfosfonato. En apariencia, el riesgo global es muy pequeño, sobre todo cuando se lo compara con el número de fracturas de cadera no consecutivas a estos tratamientos, pero a menudo exigen fijación quirúrgica y cicatrizan con dificultad. Algunos datos sugieren que, si las fracturas se detectan en fase temprana y hay signos de reacción perióstica a la carga o una fractura por sobrecarga antes de que aparezca la solución de continuidad neta, la teriparatida puede ser útil para la consolidación de la fractura y ello puede hacer innecesaria la reparación quirúrgica. Es necesario indicarle al paciente que comienza a usar bisfosfonatos que notifique a su médico la aparición de dolor en el muslo o la ingle. Las radiografías pueden mostrar el engrosamiento de la cortical o incluso fracturas por fatiga, pero más a menudo son necesarias la MRI o un gammagrama óseo con tecnecio. La presencia de alguna anormalidad requiere, como mínimo, un periodo de modificación del apoyo ponderal (bipedestación) y puede ser necesaria la colocación profiláctica de varillas en el fémur. Es importante señalar que estas fracturas pueden ser bilaterales (casi la mitad de las veces) y si se detecta una anormalidad es necesario estudiar y revisar el otro fémur. Se desconoce si los pacientes que tienen estas fracturas atípicas del fémur pueden recibir fármacos contra la reabsorción, pero quizá no deban administrarse en la mayor parte de los pacientes.

Mecanismo de acción Los bisfosfonatos están relacionados en términos estructurales con los pirofosfatos, compuestos que se incorporan en la matriz ósea. Los bisfosfonatos alteran de manera específica la función de los osteoclastos y reducen su número, en parte al inducir en ellos la apoptosis. La evidencia reciente sugiere que los bisfosfonatos que contienen nitrógeno también inhiben la prenilación de proteínas, uno de los productos finales en la vía del ácido mevalónico, mediante la inhibición de la enzima pirofosfato de farnesilosintasa. Este efecto interrumpe el tránsito intracelular de proteínas y al final puede conducir a la apoptosis. Algunos bisfosfonatos tienen una retención muy prolongada en el esqueleto y ejercen efectos a largo plazo. Las consecuencias de esto, si las hay, se desconocen.

Calcitonina Es una hormona polipeptídica que produce la glándula tiroides **(cap. 403)**. No es clara su función porque no se ha descrito

enfermedad alguna del esqueleto secundaria a su deficiencia o exceso. La FDA aprobó el empleo de ciertos preparados de calcitonina para tratar la enfermedad de Paget del hueso, hipercalcemia y osteoporosis en mujeres en quienes la menopausia ocurrió >5 años antes.

La calcitonina inyectable produce pequeños incrementos de la masa ósea de la columna lumbar. Sin embargo, limitan su empleo general la dificultad para administrarla y las reacciones frecuentes que produce, entre ellas náusea y bochornos. Está disponible un aerosol nasal que contiene calcitonina (200 IU/día) para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los resultados de un estudio sugieren que la calcitonina nasal produce incrementos pequeños de la masa ósea y también una reducción pequeña de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en pacientes tratadas con calcitonina, en comparación con lo observado en las que recibieron sólo calcio. No se ha demostrado su eficacia contra las fracturas no vertebrales. La calcitonina no está indicada en la prevención de la osteoporosis y carece de potencia suficiente para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres al principio de la menopausia. Podría tener un efecto analgésico sobre el dolor óseo, tanto en la forma subcutánea como en su presentación nasal. En fecha reciente ha suscitado preocupaciones el aumento de la incidencia de cáncer por el uso de calcitonina. De modo inicial, el cáncer identificado fue el de próstata, pero el análisis de todos los datos sugirió un incremento más general en el riesgo de esta neoplasia. En Europa, la EMA anuló la osteoporosis como indicación y el Comité Consultor de la FDA se ha inclinado por un cambio similar en Estados Unidos.

Mecanismo de acción La calcitonina suprime la actividad de los osteoclastos mediante una acción directa sobre su receptor. Los osteoclastos expuestos a la calcitonina no pueden mantener su actividad en el borde rugoso, que normalmente mantiene un contacto estrecho con el hueso subyacente.

Denosumab Un fármaco nuevo que se administró dos veces al año por vía subcutánea en un estudio clínico comparativo y con asignación al azar en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis demostró que incrementa la BMD en la columna vertebral, cadera y antebrazo y reduce las fracturas vertebrales, de cadera y las no vertebrales 70, 40 y 20% a lo largo de 3 años, respectivamente **(fig. 404-11)**. Otros estudios clínicos indican que este fármaco posee el potencial de incrementar la masa ósea en mujeres posmenopáusicas con una masa ósea reducida (por arriba del límite de osteoporosis) y en posmenopáusicas con cáncer mamario tratado con aromatasa. Otros estudios clínicos indican que el denosumab reduce el riesgo de fracturas en mujeres que reciben inhibidores de la aromatasa y también en grado significativo el de reaparición del cáncer mamario. Además, en un estudio clínico en varones con cáncer prostático tratados con privación de andrógenos, el denosumab incrementa la masa ósea y reduce las fracturas vertebrales. La FDA aprobó el uso del denosumab en el año 2010 para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con un riesgo elevado de padecer fracturas osteoporóticas, incluidas aquellas con antecedente de fractura o factores de riesgo múltiples y en las que fracasó o no toleran otros tratamientos. En Estados Unidos también se ha aprobado el denosumab para tratar la osteoporosis en varones expuestos a un gran riesgo de fracturas, mujeres con cáncer mamario que reciben inhibidores de la aromatasa y varones con cáncer prostático sometidos a tratamiento de privación androgénica. Una ampliación a muy largo plazo por observación de la investigación decisiva en mujeres posmenopáusicas ha aportado datos de que continúa el incremento de BMD en la columna y la cadera en término de 3-10 años de tratamiento con el denosumab, y las cifras de fractura, como mínimo, tienen la misma cifra baja que las observadas durante la investigación comparativa con un placebo activo.

El denosumab puede incrementar el riesgo de ONJ y fracturas femorales atípicas en forma similar a los bisfosfonatos. La incidencia calculada es de 5 casos/10 000 pacientes/año para ONJ y 1/10 000 pacientes/año para las fracturas atípicas de fémur. Dicho fármaco puede precipitar reacciones de hipersensibilidad, hipocalcemia y trastornos cutáneos, entre ellos dermatitis, erupciones y eccemas. En gran medida se han disipado las preocupaciones iniciales en cuanto al desequilibrio en el caso de infecciones con el denosumab.

Cuando se interrumpe este fármaco se advierte un incremento de "rebote" en el recambio óseo y una aceleración de la pérdida de hueso. Es posible que esto refleje la maduración de precursores de osteoclastos acumulados en la médula durante el lapso en que se administró el fármaco, y que pueden transformarse en células maduras ocupadas en la reabsorción ósea cuando se interrumpe su administración. Las consecuencias de este incremento de rebote en la pérdida ósea por remodelación incluyen un rápido aumento del riesgo de fracturas, en particular de vértebras, y otro específico en la aparición de múltiples fracturas vertebrales. En los pacientes que necesitan interrumpir el uso del denosumab o en otros en quienes se ha reducido el riesgo de fractura y BMD, la administración temporal de bisfosfonatos puede evitar el incremento de rebote de la remodelación y la pérdida rápida de huesos.

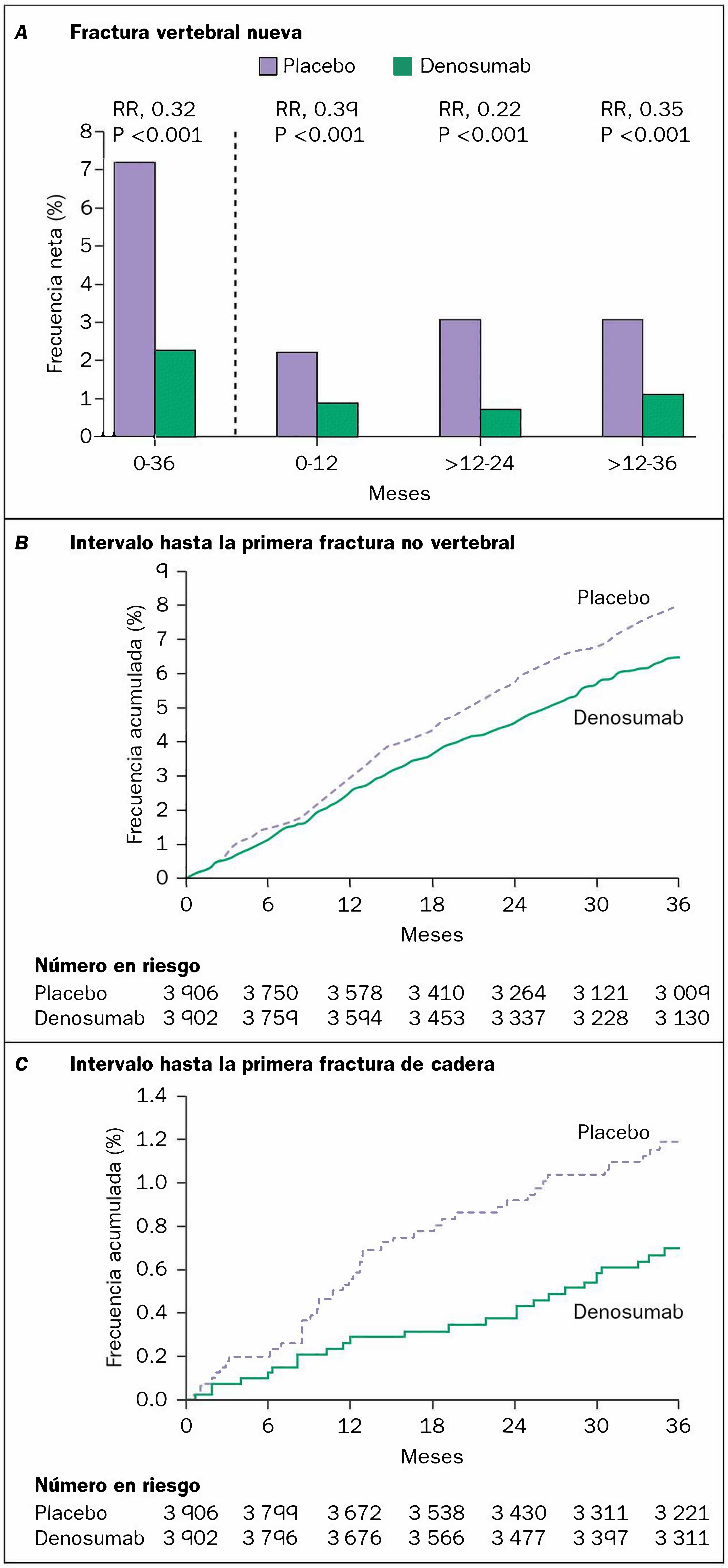


FIGURA 404-11 **Efectos del denosumab sobre nuevas fracturas vertebrales *A* y** proporción frente a las fracturas no vertebrales y de cadera ***B*** y ***C***. *(Tomado SR Cummings et al.: N. Engl J Med:361:756, 2009.)*

Mecanismo de acción El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano contra RANKL, que es el efector común final de la formación, actividad y supervivencia de los osteoclastos. El denosumab se fija a RANKL y suprime su potencial para inducir la formación de osteoclastos maduros desde precursores osteoclásticos y llevar a los osteoclastos maduros hasta la superficie del hueso e inducir la reabsorción ósea. Asi-

mismo, el denosumab contribuye a reducir la supervivencia del osteoclasto. Con estas acciones sobre el osteoclasto, el denosumab ejerce una acción potente contra la reabsorción, que se puede valorar desde los puntos de vista bioquímico e histomorfométrico.

Fármacos anabólicos • **Hormona paratiroidea** La PTH endógena es un péptido de 84 aminoácidos cuya función principal es la homeostasis del calcio **(cap. 403)**. El incremento a largo plazo de la concentración de PTH, como se observa en el hiperparatiroidismo, se acompaña de pérdida ósea (en particular de la cortical), pero cuando se aplica de modo exógeno PTH en una inyección diaria ejerce efectos anabólicos en el hueso. De acuerdo con lo anterior, algunos estudios por observación han indicado que el hiperparatiroidismo endógeno leve se vincula con conservación de la masa de hueso trabecular, pero con pérdida de la cortical. Con base en tales hallazgos, los primeros estudios a pequeña escala por observación indicaron que los análogos de PTH pueden intensificar la BMD trabecular. Estudios clínicos ulteriores comparativos confirmaron que la PTH puede aumentar la masa ósea y aminorar la aparición de fracturas. El primer estudio comparativo con asignación al azar en menopáusicas indicó que (1-34)PTH (teriparatida), cuando se agregó a la estrogenoterapia constante, logró incrementos sustanciales de la masa ósea (13% en un lapso de 3 años respecto del estrógeno solo) y disminución del riesgo de deformidad por compresión vertebral. En el estudio decisivo (mediana, 19 meses de duración) se logró una reducción de 65% en las fracturas vertebrales y 40-50% en las no vertebrales, con 20 μg de PTH(1-34) todos los días por inyección SC (sin tratamientos adicionales) **(fig. 404-12)**. La teriparatida logra incrementos rápidos y sólidos en la formación de hueso y después en la remodelación ósea global, por lo cual aumenta en grado sustancial la masa ósea y mejora la microarquitectura, que abarca la conectividad de hueso esponjoso y la anchura de la cortical. Los efectos en la BMD, en particular en la cadera, son menores si el paciente cambia de los bisfosfonatos a la teriparatida, quizá en proporción a la potencia del agente contra la reabsorción. El efecto de la BMD en la cadera decrece sobre todo cuando los pacientes cambian del denosumab a la teriparatida. Entre quienes consumen el primero y necesitan el segundo puede tener alguna utilidad la combinación. En las mujeres no tratadas con anterioridad, la teriparatida se administra mejor como fármaco único, seguido de otro potente agente contra la reabsorción, como el denosumab o un bisfosfonato.

En mujeres con fracturas agudas y dolorosas en las vértebras de origen osteoporótico, la teriparatida redujo nuevas fracturas en esa zona casi 50% en comparación con el risedronato. No hubo diferencia en los resultados en relación con las fracturas extravertebrales entre los dos fármacos. Un estudio reciente comparativo de la teriparatida con el risedronato en personas con fracturas vertebrales permanentes registró un beneficio significativo con la primera en caso de fracturas vertebrales, y uno apenas significativo contra las fracturas extravertebrales.

Los efectos adversos de la teriparatida casi siempre son discretos e incluyen mialgias, debilidad, mareo, cefalea y náusea. Los roedores que recibieron durante largo tiempo PTH en dosis grandes (3-60 veces la dosis de humanos) desarrollaron al final sarcomas osteógenos después de ~18 meses de tratamiento. Se han descrito raros casos de osteosarcoma en personas que recibieron teriparatida, lo cual es consistente con la incidencia espontánea de esa neoplasia en adultos. Los estudios de vigilancia de largo plazo de una proporción grande de pacientes con el diagnóstico de osteosarcoma en la vida adulta en Estados Unidos y Escandinavia no indicaron contacto previo con la teriparatida en ninguno de los casos.

La PTH puede estar limitada por su vía de administración; otras formas de administración se hallan bajo investigación. Ante los datos de osteosarcoma en roedores y la duración máxima de la teriparatida en investigación fundamental de 2 años en Estados Unidos, la FDA ha restringido la administración de este fármaco sólo a 2 años.

Mecanismo de acción La PTH administrada de manera exógena parece ejercer acciones directas sobre la actividad de los osteoblastos, con pruebas bioquímicas e histomorfométricas de formación temprana de hueso nuevo como reacción a la PTH, antes de activarse la reabsorción ósea. De manera subsiguiente, la PTH activa la remodelación del hueso pero al parecer no deja de favorecer la formación sobre la reabsorción de éste. La PTH administrada por inyección diaria estimula la

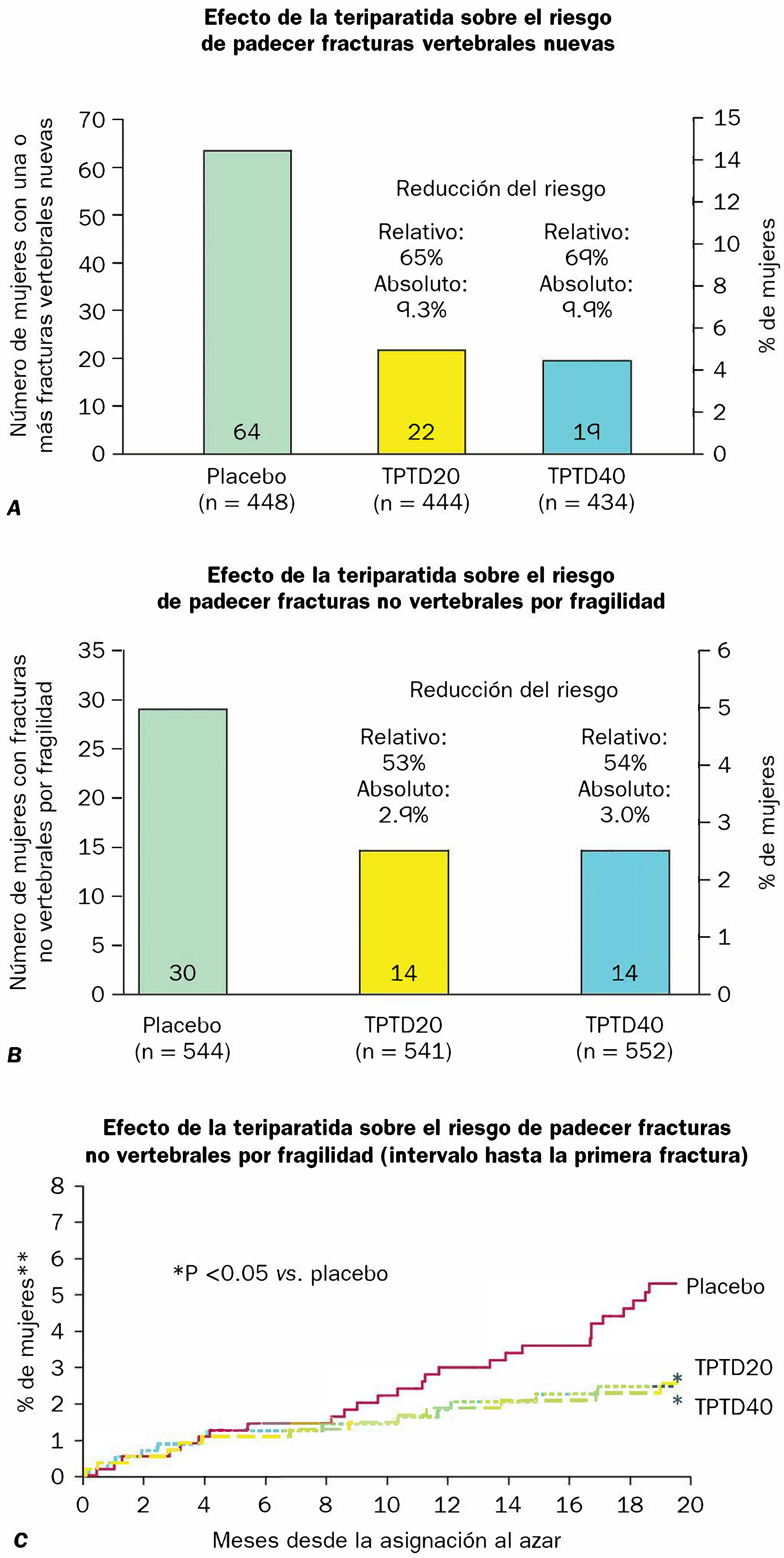


FIGURA 404-12 Efectos de la teriparatida sobre nuevas fracturas vertebrales. ***A*** y las fracturas no vertebrales por fragilidad ***B*** y ***C***. *(Tomado de RM Neer et al.: N Engl J Med 344:1434; 2001.)*

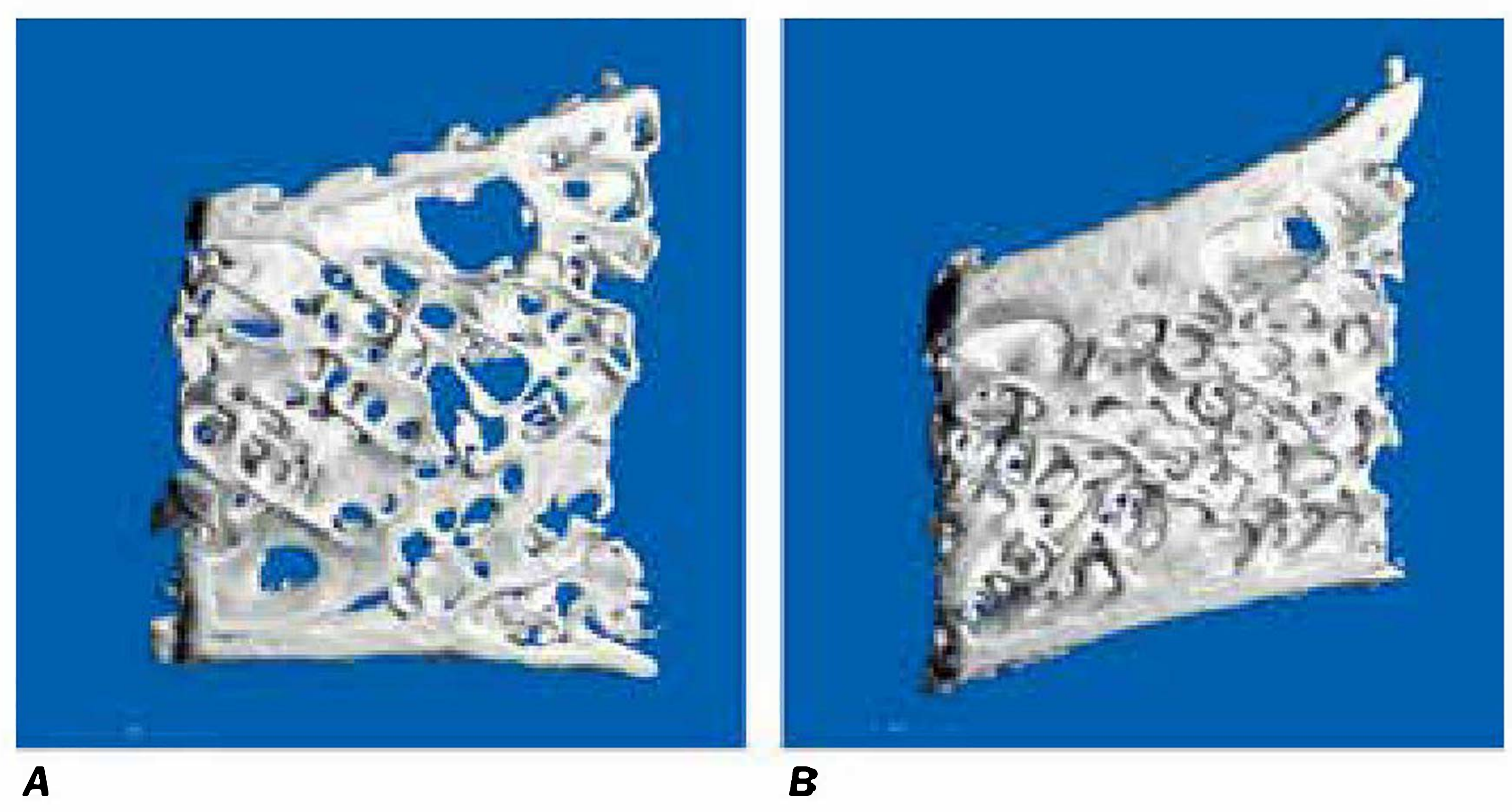


FIGURA 404-13 Efecto de la hormona paratiroidea (PTH) sobre la microestructura ósea. Muestras de biopsias pares de una mujer de 64 años de edad antes (***A.***) y después (***B.***) del tratamiento con PTH. *(Con autorización de DW Dempster et al.: J Bone Miner Res 16:1846, 2001.)*

atracción y la activación de los osteoblastos a través de la activación de la señalización Wnt. A diferencia de otros tratamientos, la PTH produce aumento verdadero del tejido óseo y restauración manifiesta de la microestructura del hueso **(fig. 404-13)**.

Abaloparatida Es un análogo sintético del péptido de PTH humano (PTHrP) que muestra homología notable con PTH y también se une al receptor de tipo 1 de PTH. La abaloparatida y la teriparatida ejercen diferentes actividades de unión con dos conformaciones de receptores distintos, R^0 y RG. En comparación con TPTD, la abaloparatida se une con gran afinidad similar a la conformación RG, pero en grado mucho menor con la de R^0. Las diferencias anteriores originan al parecer un estímulo similar para la síntesis ósea, pero un menor estímulo para la reabsorción de hueso; la abaloparatida se eligió de forma específica para desarrollo entre un gran número de análogos de PTH y PTHrP, en lo que constituyó en apariencia un perfil anabólico optimizado.

En el *Phase 3 Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral End-ponts* (ACTIVE) se asignó al azar a 2 463 posmenopáusicas con osteoporosis para recibir en forma anónima la abaloparatida por vía subcutánea todos los días, en comparación con el placebo o una TPTD abierta. A los 18 meses, el incremento de BMD de la columna fue similar con la abaloparatida y el TPTD (11.2% con la abaloparatida y 10.5% con la teriparatida); en la cadera completa, los incrementos de BMD fueron un poco mayores con la abaloparatida (4.2% en comparación con 3.3%). Con esta última decreció 86% la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, que fue de 80% con la teriparatida respecto del placebo (ambos con $p < 0.001$). Las fracturas extravertebrales disminuyeron 43% con la abaloparatida ($p = 0.05$) y 28% con TPTD (no significativo, $p = 0.22$). El estudio ACTIVE es una extensión en marcha en el cual 92% de las participantes elegibles de los componentes de abaloparatida y placebo se sometieron a una transición a un estudio abierto con alendronato con un lapso total de 24 meses.

Romosozumab Es un anticuerpo humanizado que bloquea la producción de esclerostina por los osteocitos, con lo cual se intensifica la producción de hueso y disminuye su reabsorción. En el estudio principal (FRAME) se asignó al azar a 7 180 posmenopáusicas con osteoporosis para recibir en forma anónima cada mes 210 mg de romosozumab por vía subcutánea o placebo durante 1 año, y luego transitar a la fase abierta a base de denosumab subcutáneo (60 mg) cada 6 meses o 1 año más. La BMD aumentó más de 13% en la columna y 7% en la cadera después de 1 año con romosozumab. A los 12 meses se redujo en grado significativo 73% la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en el grupo que recibió romosozumab respecto del placebo. Se registró una disminución significativa de 36% del riesgo de fracturas clínicas (combinación de las extravertebrales y las vertebrales clínicas). También decreció el número de fracturas extravertebrales, pero la diferencia no alcanzó relevancia estadística tal vez por diferencias geográficas; en la región de America Latina, en la que la participación fue grande, no se observó reducción significativa del número de fracturas extravertebrales, tal vez debido a una incidencia bajísima de fracturas espontáneas en tal región. En el resto del mundo se publicó una disminución significativa >40% de la frecuencia de fracturas extravertebrales. En el segundo año del estudio FRAME en ambos grupos se efectuó una transición para recibir denosumab. En un plazo de 24 meses, las mujeres que habían recibido romosozumab en los primeros 12 meses para seguir con denosumab mostraron 75% menos de fracturas vertebrales nuevas en comparación con las que recibieron placebo durante 1 año, seguidas de denosumab. También se observaron tendencias casi significativas respecto de la reducción de fracturas clínicas y extravertebrales en el grupo que recibió romosozumab/denosumab. En contraste con las cifras basales, la BMD aumentó 17.6% en la columna y 8.8% en la cadera en su totalidad, en el grupo que recibió los dos fármacos. La seguridad y la tolerabilidad de los dos medicamentos fueron similares con una incidencia levemente mayor de reacciones en el sitio de la inyección en el grupo que recibió denosumab. El estudio FRAME es una ampliación en curso en la que todas las participantes recibieron en forma continua denosumab 12 meses más. También sigue en curso una investigación correspondiente en pacientes de gran riesgo, todas las cuales han sufrido fracturas vertebrales prevalentes y en las que se compara el romosozumab con el alendronato durante 12 meses, para transitar al alendronato durante 2 años más, con continuación del mismo esquema.

OTROS FÁRMACOS NO APROBADOS

El odanacatib, inhibidor de la catepsina K, suprime la colagenasa de osteoclastos, con lo cual se evita la reabsorción de hueso, pero no se modifica la viabilidad de los osteoclastos. Este compuesto se halla en fase última de desarrollo. En un gran protocolo (~17 000 posmenopáusicas con osteoporosis), la masa ósea aumentó de forma sustancial en la columna y la cadera y se redujo el número de fracturas vertebrales, de cadera y todas las extravertebrales. Por desgracia, el fármaco se acompañó de un incremento significativo de apoplejía y en septiembre de 2016 se interrumpió.

La testosterona también se ha utilizado para combatir la osteoporosis en casos de hipotestosteronismo en varones. Algunos datos indican que la hormona aumenta la densidad de huesos, pero no hay puntos finales de fracturas. La hormona muestra otros efectos diversos, en particular en ancianos (incluida la hipertrofia prostática), y por ello las decisiones para utilizarla y tratar la osteoporosis deben tomar en consideración efectos multisistémicos.

El fluoruro de sodio recibió aprobación en dos grandes investigaciones clínicas en paralelo a finales del decenio de 1980. Se observó un incremento sustancial de BMD pero se debió en parte a la incorporación del fluoruro en cristales de hidroxiapatita. No hubo disminución del riesgo de fracturas y en realidad aumentó su frecuencia en sitios extravertebrales. Por consiguiente, dejó de considerarse al fluoruro como una opción viable para tratar la osteoporosis.

El ranelato de estroncio nunca ha recibido aprobación en Estados Unidos para tratar la osteoporosis, pero sí en Europa y otros países de la antigua Unión Soviética. Incrementa la masa de todo el esqueleto, si bien en buena medida debido a la incorporación del estroncio en la hidroxiapatita. En investigaciones en humanos se redujo 37% el riesgo de fracturas vertebrales y 14% el de extravertebrales. Al parecer tiene una mínima acción contra la reabsorción y, al mismo tiempo, no produce tanta disminución de la síntesis ósea (medidas de manera bioquímica). En 2014 se restringió en Estados Unidos el uso del estroncio porque produjo un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y reacciones cutáneas intensas. También hubo pequeños incrementos en el riesgo de trombosis venosas.

Algunos estudios pequeños con hormona de crecimiento (GH) sola o en combinación con otros agentes no han conseguido efectos positivos constantes o sustanciales en la masa esquelética.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Los cojincillos protectores colocados en la mitad externa del muslo que cubren la región trocantérica de la cadera evitan las fracturas de esa articulación en ancianos que residen en instituciones de cuidado de largo plazo. Su empleo es limitado, en buena medida por problemas de incumplimiento e incomodidad, aunque se han creado nuevos dispositivos para superar estos problemas y constituir tratamientos complementarios.

La *cifoplastia* y la *vertebroplastia* también son métodos terapéuticos no farmacológicos útiles para las fracturas vertebrales dolorosas. Sin embargo, aún no se cuenta con datos de largo plazo de estos procedimientos.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

No existen en la actualidad guías de aceptación universal para la vigilancia del tratamiento de la osteoporosis. Dado que la mayor parte de los tratamientos para este trastorno producen, como media, incrementos pequeños o moderados de la masa ósea, es razonable utilizar como medida de vigilancia la BMD. Los cambios deben superar casi 4% en la columna y 6% en la cadera para considerarse significativos en cualquier individuo. Se prefiere la cadera como lugar de referencia, dadas sus mayores superficie y reproducibilidad. Los incrementos inducidos por la medicación pueden tardar varios años en producir cambios de esta magnitud, si acaso. En consecuencia, puede ser razonable no repetir la determinación de la BMD en periodos >2 años. Tan sólo sus reducciones significativas deben inducir un cambio del tratamiento médico, ya que es previsible que muchas de las personas tratadas no muestren respuestas que superen los límites de detección de las técnicas actuales.

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo pueden resultar útiles para vigilar el tratamiento, aunque hoy en día existen pocos datos que apoyen esta hipótesis; aún no se ha dilucidado cuál es el objetivo más útil. Cuando se utilizan indicadores del recambio óseo, se deben medir antes de empezar el tratamiento y repetir ≥4 meses después. En general, el cambio en los indicadores del recambio óseo debe ser de 30-40% menor que el basal para ser significativo en virtud de las variaciones biológicas y técnicas de estas pruebas. Un cambio positivo en los indicadores bioquímicos, la densidad ósea o ambos ayuda a los pa-

cientes a cumplir su régimen terapéutico. Los marcadores cambian con mayor rapidez que la densidad ósea y por ello son casi siempre signos tempranos del efecto terapéutico. Los marcadores preferidos de la reabsorción de huesos es el C-telopéptido de colágeno medido en una muestra de suero obtenida con la persona en ayuno en la mañana y la osteocalcina o el propéptido del colágeno de tipo 1 (P1NP) para formación.

OSTEOPOROSIS POR GLUCOCORTICOIDES

Las fracturas osteoporóticas constituyen una consecuencia conocida del hipercortisolismo que acompaña al síndrome de Cushing. Sin embargo, el uso terapéutico de los glucocorticoides es la variedad más frecuente de osteoporosis. Los glucocorticoides se utilizan extensamente en el tratamiento de diversas enfermedades como neumopatía crónica, artritis reumatoide, otras conjuntivopatías, enfermedad inflamatoria intestinal y después de un trasplante. La osteoporosis y fracturas relacionadas son efectos secundarios graves del tratamiento crónico con estos preparados. Dado que sus efectos sobre el esqueleto con frecuencia se superponen a los que producen la edad y la menopausia, no es sorprendente que las mujeres y las personas ancianas sean los grupos que se afectan con mayor frecuencia. No obstante, la respuesta del esqueleto a los esteroides es muy heterogénea, e incluso individuos jóvenes y en crecimiento tratados con glucocorticoides pueden sufrir fracturas.

El riesgo de experimentar fracturas depende de la dosis y duración del tratamiento con glucocorticoides, aunque datos obtenidos en fecha reciente sugieren que quizá no exista una dosis segura por completo. La pérdida de hueso es más rápida durante los primeros meses del tratamiento y el hueso trabecular se afecta de manera más grave que el cortical. Como resultado, se ha visto que la frecuencia de fracturas aumenta dentro de los tres primeros meses del tratamiento con esteroides. Se eleva el riesgo de fracturas tanto del esqueleto axil como del apendicular, incluidas las de cadera. Es posible la pérdida ósea tras la administración de esteroides por cualquier vía, aun la de inhalación de glucocorticoides a grandes dosis y las inyecciones intraarticulares. La administración de estos fármacos en días alternos no parece mejorar los efectos esqueléticos de los glucocorticoides.

FISIOPATOLOGÍA

Los glucocorticoides incrementan la pérdida de masa ósea por múltiples mecanismos: 1) inhibición de la función de los osteoblastos y posible incremento de su apoptosis, lo que altera la síntesis de hueso nuevo; 2) estimulación de la reabsorción ósea, probablemente como efecto secundario; 3) alteración de la absorción del calcio en el intestino, tal vez como efecto independiente de la vitamina D; 4) incremento de la pérdida urinaria de calcio e inducción de cierto grado de hiperparatiroidismo secundario; 5) reducción de los andrógenos suprarrenales y supresión de la secreción ovárica y testicular de estrógenos y andrógenos, y 6) inducción de miopatía esteroidea, que agrava los efectos sobre el esqueleto y la homeostasis del calcio, además de elevar el riesgo de caídas.

VALORACIÓN DEL PACIENTE

Dada la prevalencia de la osteopenia inducida por glucocorticoides es importante valorar el estado del esqueleto en todos los pacientes que inicien o ya reciban tratamiento con glucocorticoides a largo plazo. Además, es necesario identificar los factores de riesgo modificables, como los que favorecen las caídas. En el estudio es necesario medir la talla y fuerza muscular. Las pruebas de laboratorio deben incluir la medición del calcio en orina de 24 h. En todos los pacientes en los que se instituya tratamiento con glucocorticoides, y en los que reciban tratamiento a largo plazo (más de 3 meses), es necesario medir la masa ósea en la columna y en la cadera mediante DXA. Si sólo puede medirse una de estas zonas se prefiere la columna en individuos <60 años y la cadera en >60 años.

PREVENCIÓN

La pérdida de masa ósea producida por los esteroides se puede evitar y también es posible reducir de manera significativa el riesgo de fracturas. Las medidas terapéuticas abarcan empleo de pequeñas dosis de glucocorticoides para el control de la enfermedad. Con tal intención deben utilizarse las dosis de esteroides más bajas posibles y elegir las vías tópica e inhalada siempre que sea posible. Es importante reducir factores de riesgo como el tabaquismo, consumo de alcohol y fomentar la participación en ejercicios con carga de peso cuando sea apropiado. Todos los pacientes deben recibir dosis adecuadas de calcio y vitamina D, en la dieta o mediante complementos.

TRATAMIENTO

Osteoporosis por glucocorticoides

En grandes estudios clínicos se demostró que algunos bisfosfonatos (alendronato, risedronato y ácido zoledrónico) reducían el riesgo de fracturas en personas tratadas con glucocorticoides y están aprobados por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis secundaria a glucocorticoides. La teriparatida también ha recibido aprobación para tratar la osteoporosis inducida por glucocorticoides. En una investigación que comparó la teriparatida y el alendronato, los incrementos de BMD fueron mucho mayores y el riesgo de fracturas vertebrales fue menor en grado mucho mayor con el primero respecto del segundo. Un reciente estudio mostró mayor eficacia del denosumab en comparación con el risedronato para tratar GCIO. En Estados Unidos, el American College of Rheumatology ha comenzado a distribuir nuevas directrices para la administración de dicho producto (en 2016).

LECTURAS ADICIONALES

Amin S *et al.*: Trends in fracture incidence: A population-based study over 20 years. J Bone Miner Res 29:581, 2014.

Black DM, Rosen CJ: Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 374: 2096, 2016.

Cosman F *et al.*: Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. J Bone Miner Res 32:198, 2017.

Cosman F *et al.*: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 25:2359, 2014.

Cosman F *et al.*: Spine fracture prevalence in a nationally representative sample of US women and men aged >/=40 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. Osteoporos Int 28:2319, 2017.

Panday K *et al.*: Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. Ther Adv Musculoskel Dis 6:185, 2014.

Roux C, Briot K: Imminent fracture risk. Osteoporos Int. 28:1765, 2017.

Sapir-Koren R, Livshits G: Osteocyte control of bone remodeling: Is sclerostin a key molecular coordinator of the balanced bone resorption-formation cycles? Osteoporos Int 25:2685, 2014.

Wright NC *et al.*: The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res 29:2520, 2014.

405 Enfermedad de Paget y otras displasias óseas

Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

OSTEOPATÍA DE PAGET

La osteopatía de Paget es una anomalía circunscrita de la remodelación ósea que abarca áreas extendidas y no contiguas del esqueleto. La transformación patológica empieza con resorción ósea osteoclástica excesiva seguida de un aumento compensador de la neoformación ósea osteoblástica, lo que tiene como efecto un mosaico estructural desorganizado de hueso entrelazado y laminar. El hueso enfermo se expande y es menos compacto y más vascularizado; por tanto, es más propenso a sufrir deformidades y fracturas. La mayoría de los pacientes permanece asintomática, pero algunos manifiestan molestias que son resultado directo de la lesión ósea (dolor óseo, artritis secundaria, fracturas) o la expansión del hueso que comprime al tejido nervioso circundante.

Epidemiología La frecuencia de la osteopatía de Paget muestra variaciones geográficas notorias y es más común en Europa occidental (Gran Bretaña, Francia y Alemania, pero no en Suiza ni la región escandinava) y entre los individuos que han emigrado a Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica, Norteamérica y Sudamérica. Esta enfermedad es rara en las poblaciones indígenas de América, África, Asia y Medio Oriente. Los indígenas con el trastorno casi siempre tienen ascendencia europea, lo que sustenta la teoría de la migración. Por razones desconocidas, la frecuencia y gravedad de la enfermedad de Paget han disminuido y la edad del diagnóstico aumentado.

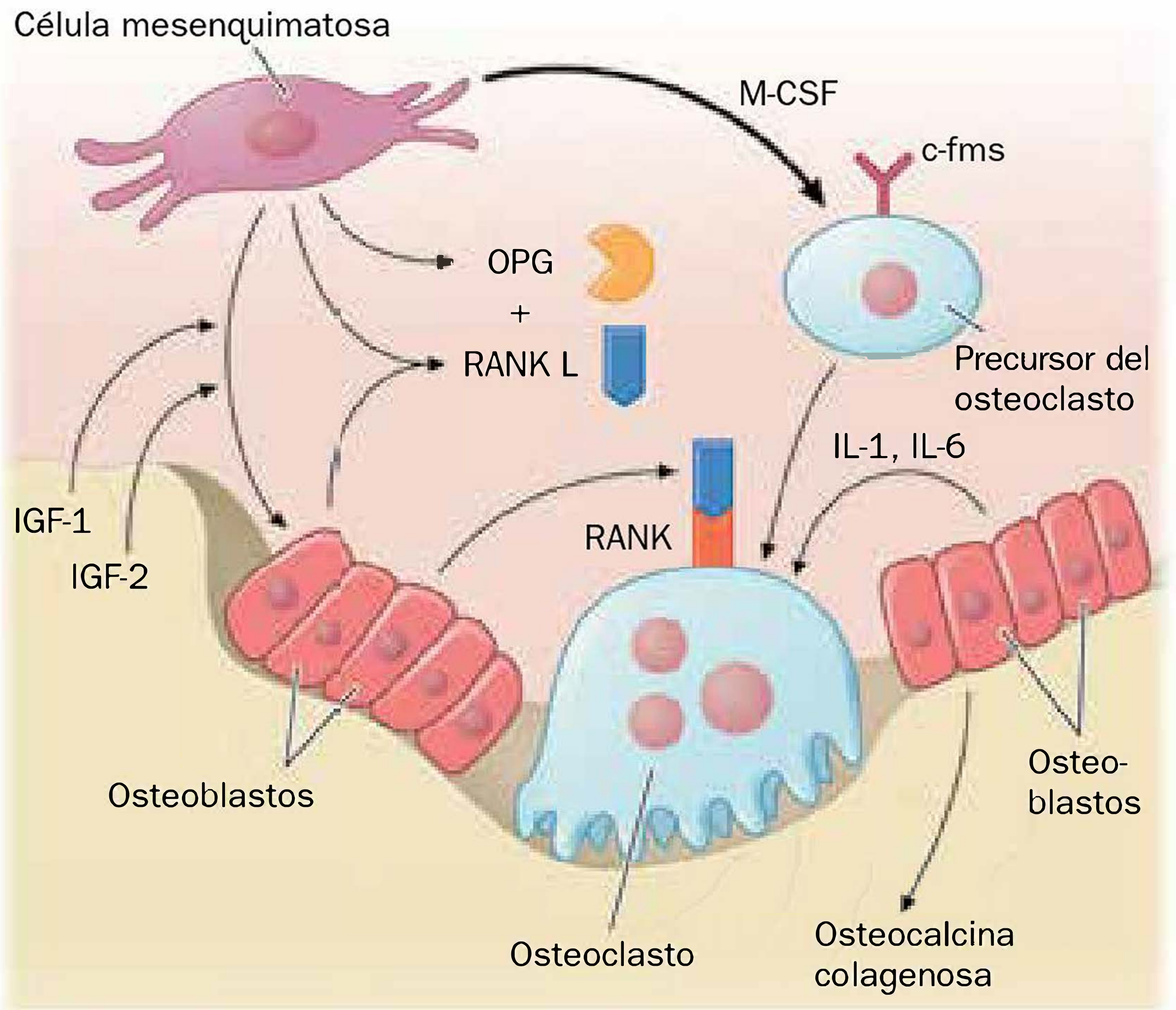


FIGURA 405-1 Diagrama que ilustra los factores que promueven la diferenciación y el funcionamiento de osteoclastos y osteoblastos, y la función que desempeña la vía del RANK. Las células del estroma de la médula ósea (mesenquimatosas) y los osteoblastos diferenciados producen múltiples factores de crecimiento y citocinas, que incluyen al factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), para modular la osteoclastogénesis. El RANKL (ligando del receptor activador de NFκB) se produce en progenitores osteoblásticos y por osteoblastos maduros y puede fijarse a un receptor señuelo soluble denominado OPG (osteoprotegerina) para inhibir la acción del RANKL. Como alternativa, una interacción intercelular entre los progenitores de osteoblastos y osteoclastos posibilita la fijación del RANKL a su receptor unido a la membrana, RANK, lo que estimula de esta manera la diferenciación y el funcionamiento del osteoclasto. RANK fija proteínas intracelulares denominadas factores relacionados con el receptor del factor de necrosis tumoral que sirven de mediadores en la señalización del receptor a través de factores de transcripción como NFκB. El M-CSF se une a su receptor, c-fms, que es el homólogo celular del oncogén *fms*. Véase en el texto la posible participación que tienen estas vías en los trastornos de la función del osteoclasto como la enfermedad de Paget y la osteopetrosis. IL, interleucina; IGF, factor de crecimiento semejante a insulina.

Su prevalencia es mayor en varones y aumenta con la edad. Las series de necropsias revelan osteopatía de Paget en ~3% de individuos >40 años. La frecuencia de radiografías óseas positivas en los pacientes >55 años de edad es de 2.5% para varones y 1.6% para mujeres. La fosfatasa alcalina (ALP, *alkaline phosphatase*) elevada en el paciente asintomático tiene una frecuencia ajustada para la edad de 12.7 y 7 por 100 000 individuos/años en varones y mujeres, respectivamente.

Etiología La causa de la osteopatía de Paget se desconoce pero cierta evidencia demuestra factores genéticos y virales. En 15-25% de los pacientes se obtienen antecedentes heredofamiliares positivos, que elevan la frecuencia de la enfermedad 7-10 veces más entre los familiares de primer grado.

Ya se ha confirmado una base genética clara para diversas enfermedades óseas familiares raras que se asemejan en términos clínicos y radiográficos a la enfermedad de Paget, pero con un cuadro clínico más grave e inicio más temprano. La supresión homocigótica del gen *TNFRSF11B*, que codifica a la osteoprotegerina **(fig. 405-1)**, causa *enfermedad de Paget juvenil*, también conocida como *hiperfosfatasia idiopática familiar*, alteración caracterizada por diferenciación y resorción osteoclásticas descontroladas. Los patrones familiares de la enfermedad en varios grupos grandes de familiares concuerdan con una herencia autosómica dominante de penetrancia variable. La *osteólisis familiar expansiva,* la *hiperfosfatasia esquelética expansiva* y la *enfermedad temprana de Paget* se acompañan de mutaciones en el gen *TNFRSF11A*, que codifica al activador del receptor del factor nuclear κB (RANK, *receptor activator of nuclear factor* κB), miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, fundamental para la diferenciación osteoclástica (fig. 405-1). Por último, las mutaciones del gen de la proteína que contiene valosina producen un raro síndrome de herencia autosómica dominante y penetrancia variable conocido como *miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget y demencia frontotemporal*. La contribución de los factores genéticos es más incierta en la variedad más frecuente de la enfermedad de Paget tardía. Las mutaciones que se identifican con más frecuencia en los casos familiares y esporádicos de enfermedad de Paget se localizan en el gen *SQSTM1* (secuestasoma 1 o proteína p62) en el dominio de unión de la ubiquitina C terminal. Los otros genes probables incluyen: *CSF1* (1p13), que codifica al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF, *macrophage colony stimulating factor*), una citocina necesaria para la diferenciación de los osteoclastos; *RIN3* (14q32), que codifica a un factor de intercambio de guanina llamado interactivador 3 de Rab y Ras; OPTN (10p13), que participa en la regulación de NFκB, TNFRSF11A (18q21), que codifica al RANK, un receptor esencial para la diferenciación de osteoclastos; y TM7SF4, que codifica a la proteína transmembranal específica para células dendríticas (DC-STAMP), una molécula esencial para la fusión de los osteoclastos. La variabilidad fenotípica en pacientes con mutaciones de *SQSTM1* sugiere que otros factores más, como otras influencias genéticas o la infección viral, podrían influir en la expresión clínica de la enfermedad.

Diversas evidencias señalan que la enfermedad de Paget tiene un origen viral, entre ellas las siguientes: 1) la presencia de inclusiones citoplásmicas y nucleares que se asemejan a los paramixovirus (virus del sarampión y virus sincitial respiratorio) en los osteoclastos pagéticos y 2) mRNA viral en osteoclastos precursores y maduros. La causa viral se ve apoyada, además, por la conversión de precursores de osteoclastos en osteoclastos semejantes a los de Paget por vectores que contienen la nucleocápside del virus del sarampión o genes de la matriz. El declive de la incidencia de la enfermedad de Paget coincide con la vacunación extendida contra el sarampión, lo que también es consistente con la posible participación del virus en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, se ha puesto en duda este origen viral por la incapacidad para cultivar un virus vivo a partir del hueso de Paget y por la imposibilidad de clonar los genes virales de longitud completa del material obtenido en pacientes con la enfermedad.

Fisiopatología La principal anomalía de la enfermedad de Paget es el mayor número y actividad de los osteoclastos. Los osteoclastos de Paget son de gran tamaño, su población aumenta 10-100 veces y tienen un mayor número de núcleos (hasta 100, en comparación con los 3-5 núcleos del osteoclasto normal). Los osteoclastos hiperactivos producen un incremento de siete veces en las superficies de resorción y una tasa de erosión de 9 μg/día (normal, 1 μg/día). Se han identificado varias causas del mayor número y actividad de los osteoclastos pagéticos: 1) los precursores osteoclásticos son hipersensibles a $1{,}25(OH)_2D_3$; 2) los osteoclastos tienen una respuesta excesiva al ligando de RANK (RANKL), el factor estimulador del osteoclasto que media los efectos de la mayor parte de los factores osteotrópicos que median la formación de osteoclastos; 3) las células del estroma medular de las lesiones pagéticas poseen una mayor expresión del ligando de RANK; 4) la interleucina (IL) 6, que está incrementada en la sangre de pacientes con enfermedad de Paget y se expresa en grado excesivo en los osteoclastos pagéticos, potencia la atracción de los precursores de osteoclastos; 5) la expresión del protooncogén *c-fos*, que favorece la actividad osteoclástica, se encuentra aumentada, y 6) hay una sobreexpresión del oncogén antiapoptótico *Bcl*-2 en el hueso pagético. Múltiples osteoblastos se agrupan en los sitios de resorción activa y producen gran cantidad de matriz de hueso nuevo. Como resultado, el recambio óseo es intenso y la masa ósea es normal o excesiva, no reducida, a menos que exista deficiencia concomitante de calcio, vitamina D o ambos.

La característica principal de la osteopatía de Paget es la mayor resorción ósea acompañada de una neoformación acelerada de hueso. La fase osteolítica inicial comprende resorción ósea intensa y notable hipervascularización. Este fenómeno se delinea en las radiografías como una cuña lítica progresiva o lesión semejante a "un pasto". La segunda fase es un periodo de neoformación y resorción óseas muy activas que sustituye al hueso laminar sano con tejido adventicio (reticular). Algunas veces, el tejido conjuntivo fibroso sustituye a la médula ósea sana. Durante la fase esclerótica final, la resorción decrece de forma progresiva, lo que produce un hueso en mosaico o pagético menos vascularizado, denso y duro, que representa la llamada fase de declinación de la osteopatía de Paget. Las tres fases coexisten de manera simultánea en distintos sitios del esqueleto.

Manifestaciones clínicas El diagnóstico se establece a menudo en un paciente asintomático al encontrar elevación de ALP en la química sanguínea o alguna anomalía en una radiografía ósea obtenida por otra indicación. Los sitios esqueléticos más afectados son la pelvis, cuerpos vertebrales, cráneo, fémur y tibia. Los casos familiares que empiezan a una edad temprana se acompañan muchas veces de varios sitios activos de lesión ósea.

El síntoma más frecuente es el dolor, que es secundario a la hipervascularidad ósea, lesiones líticas progresivas, fracturas, arqueamiento u otras deformidades. La curvatura del fémur o tibia provoca irregularidades de la marcha y diversas fuerzas mecánicas anómalas con osteoartritis secunda-

ria de cadera o rodilla. La curvatura de los huesos largos también induce dolor de los miembros por distensión de los músculos adheridos al hueso reblandecido por la enfermedad. La dorsalgia es secundaria a las vértebras pagéticas hipertróficas, fracturas por compresión vertebral, estenosis de columna vertebral, cambios degenerativos de las articulaciones y alteraciones de la mecánica del cuerpo con cifosis e inclinación anterógrada del tercio superior de la espalda. En raras ocasiones, la hipertrofia ósea o síndrome de secuestro vascular (insuficiencia vertebrobasilar) provocan compresión medular. Cuando la enfermedad se extiende al cráneo causa cefalea, hipertrofia simétrica o asimétrica de los huesos parietales o frontales (abombamiento frontal) y aumento del tamaño de la cabeza. La expansión craneal reduce el tamaño de los agujeros del cráneo y ocasiona complicaciones neurológicas como hipoacusia por lesión del nervio coclear a causa de la lesión del hueso temporal, parálisis de los pares craneales y reblandecimiento de la base del cráneo (*platibasia*), con el riesgo de padecer compresión del tronco del encéfalo. La afectación pagética de los huesos faciales provoca deformidad facial, pérdida de dientes y otros trastornos dentales y, rara vez, compresión de las vías respiratorias.

Las fracturas son complicaciones graves de la enfermedad de Paget y suelen presentarse en los huesos largos, en zonas de lesiones líticas activas o progresivas. Las zonas de fractura comunes son la diáfisis femoral y las regiones subtrocantéricas. Las neoplasias que se originan en hueso pagético son raras (<0.5%). Al parecer, la frecuencia de sarcomas ha descendido, tal vez por el inicio oportuno del tratamiento y la mayor eficacia de fármacos potentes que impiden la resorción. Gran parte de los tumores corresponde a osteosarcomas, que por lo general se presentan con dolor de reciente aparición en una lesión pagética crónica. Los tumores benignos de células gigantes, ricos en osteoclastos, pueden presentarse en zonas adyacentes al hueso pagético y responden al tratamiento con glucocorticoides.

Las complicaciones cardiovasculares se presentan en pacientes con afección de grandes porciones (15-35%) del esqueleto y un alto grado de actividad de la enfermedad (ALP cuatro veces mayor de lo normal). Las fístulas arteriovenosas extensas y los notables aumentos del flujo sanguíneo a través del hueso pagético vascular originan un estado de alto gasto y cardiomegalia. Sin embargo, la insuficiencia de alto gasto es relativamente rara y por lo general se desarrolla en pacientes con cardiopatía concomitante. Además, la estenosis aórtica calcificada y las calcificaciones vasculares difusas se han vinculado con la enfermedad de Paget.

Diagnóstico El diagnóstico se establece con la exploración física por la presencia de agrandamiento craneal con giba frontal, curva de una extremidad o estatura corta con postura de simio. Una extremidad con una zona de calor y dolor a la palpación sugiere una lesión pagética subyacente. Otros datos son deformidad ósea de pelvis, cráneo, columna y extremidades; afectación artrítica en las articulaciones adyacentes a lesiones, y diferencia en la longitud de las piernas, resultado de deformidades de los huesos largos.

La enfermedad de Paget se diagnostica casi siempre por las anomalías radiográficas y bioquímicas. Los datos radiográficos típicos comprenden alargamiento o expansión de un hueso completo o una zona de un hueso

FIGURA 405-3 Radiografía de un varón de 73 años de edad con enfermedad de Paget del fémur proximal derecho. Obsérvese el patrón trabecular con notable engrosamiento cortical y estrechamiento del espacio articular, consistente con osteoartritis consecutiva a deformidad pagética del fémur derecho.

largo, engrosamiento cortical, agrandamiento de las marcas trabeculares, y cambios líticos y escleróticos típicos. Las radiografías craneales **(fig. 405-2)** revelan regiones de "algodón" u osteoporosis circunscrita; engrosamiento de zonas diploicas y crecimiento y esclerosis de una porción o de la totalidad de uno o más huesos craneales. El engrosamiento de las placas terminales superior e inferior de la cortical de las vértebras crea unas vértebras "en marco de fotografía". El crecimiento radiodenso difuso de las vértebras se denomina "vértebra de marfil". Las radiografías pélvicas demuestran destrucción o fusión de las articulaciones sacroiliacas; lesiones poróticas y radiodensas del hueso iliaco con espirales de trabeculaciones burdas; engrosamiento y esclerosis de la línea iliopectínea (signo de Brim) y reblandecimiento con prominencia acetabular, con migración axil de las caderas y contractura en flexión funcional. Las radiografías de los huesos largos revelan deformidad en arco y cambios pagéticos típicos de engrosamiento cortical y expansión, así como zonas de radiolucidez y esclerosis **(fig. 405-3)**. Los gammagramas óseos con tecnecio-99m son menos específicos pero más sensibles que las radiografías comunes para identificar los lugares con lesiones esqueléticas activas. En la mayor parte de los casos no es necesario realizar tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), pero la primera es útil para valorar una posible fractura y la segunda es necesaria para reconocer sarcomas, tumores de células gigantes o me-

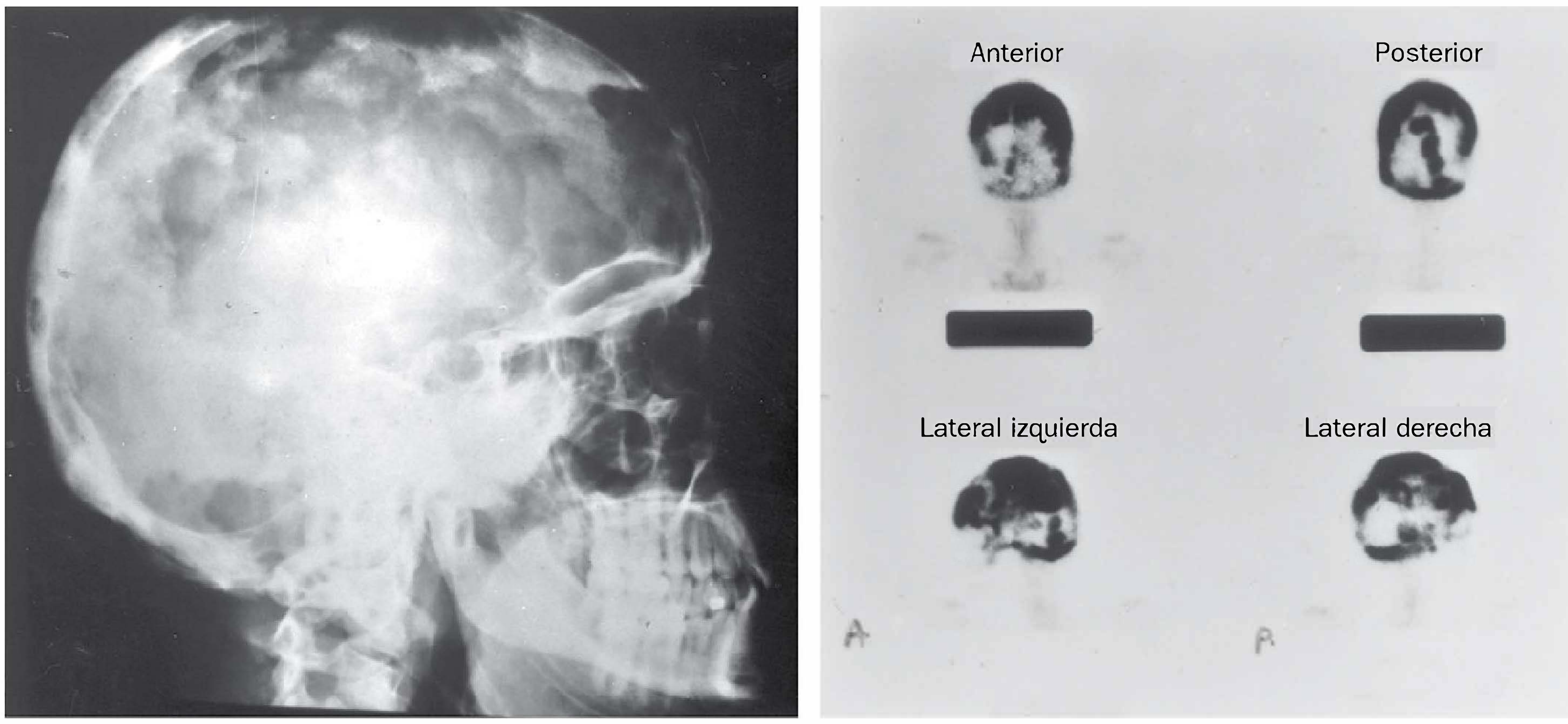


FIGURA 405-2 Mujer de 48 años de edad con enfermedad de Paget del cráneo. *Izquierda.* Radiografía lateral que muestra zonas de resorción ósea y esclerosis. ***Derecha.*** Gammagrafía ósea mediante HDP marcado con tecnecio-99m y proyecciones anterior, posterior y lateral del cráneo que muestran captación difusa del isótopo por los huesos frontal, parietal, occipital y petroso.

tástasis en el hueso pagético. El diagnóstico definitivo de cáncer casi siempre requiere una biopsia ósea.

La valoración bioquímica es útil para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Paget. El mayor recambio óseo se vigila por medio de indicadores bioquímicos de formación y resorción óseas. La elevación paralela de los indicadores de formación y resorción óseas confirma la combinación de ambos fenómenos en la enfermedad de Paget. La magnitud con que se eleva el indicador óseo refleja el grado y gravedad de la enfermedad. Para la mayoría de los pacientes, la ALP sérica total es aún el análisis de elección para el diagnóstico y la valoración de la respuesta al tratamiento. Algunos pacientes sintomáticos con datos de avance en una sola ubicación tienen una concentración normal de ALP total pero ALP específica para hueso elevada. Por razones desconocidas, la osteocalcina sérica, otro indicador de formación ósea, no siempre se eleva y no se recomienda utilizarla para el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de Paget. En contraste, el marcador de formación ósea P1NP refleja la actividad de la enfermedad y puede usarse en lugar de la ALP total. Los indicadores de resorción ósea (N-telopéptido sérico o urinario o C-telopéptido en sangre u orina) también se elevan en la enfermedad de Paget activa y descienden con mayor rapidez en respuesta al tratamiento que la ALP.

Las concentraciones séricas de calcio y fosfato en la enfermedad de Paget son normales. La inmovilización del paciente con enfermedad activa de Paget rara vez provoca hipercalcemia e hipercalciuria y mayor riesgo de nefrolitiasis. Sin embargo, una vez que se descubre hipercalcemia, incluso en presencia de inmovilización, es necesario identificar otra causa de hipercalcemia. Por el contrario, algunos pacientes con enfermedad de Paget y formación activa de hueso que no consumen suficiente calcio y vitamina D en la alimentación manifiestan hipocalcemia o hiperparatiroidismo secundario leve, en especial durante el tratamiento con bisfosfonatos cuando se suprime rápidamente la resorción ósea y continúa la formación activa de hueso. Por tanto, antes de administrar estos fármacos es importante asegurar el consumo suficiente de calcio y vitamina D.

TRATAMIENTO

Osteopatía de Paget

El desarrollo de sustancias farmacológicas eficaces y potentes **(cuadro 405-1)** ha cambiado los lineamientos terapéuticos: antes sólo se trataba a los pacientes sintomáticos, pero ahora también se trata a los individuos asintomáticos con riesgo de padecer complicaciones. Según los *Endocrine Society Clinical Practice Guidelines* publicados en 2014, el tratamiento farmacológico está indicado en la mayoría de las personas con enfermedad de Paget activa con riesgo de complicaciones. El tratamiento debe iniciarse para controlar los síntomas de la enfermedad de Paget metabólicamente activa como el dolor óseo, fracturas, cefalea, dolor por radiculopatía o artropatía pagéticas o complicaciones neurológicas; para reducir la irrigación y disminuir al mínimo la hemorragia quirúrgica en los pacientes que necesitan cirugía en un sitio con actividad patológica; para atenuar la hipercalciuria secundaria a la inmovilización; para disminuir el riesgo de complicaciones cuando la enfermedad es muy activa (ALP elevada) y la anomalía afecta a huesos que soportan peso, articulaciones importantes adyacentes, cuerpos vertebrales y cráneo. Aún es necesario confirmar si el tratamiento temprano previene las complicaciones tardías. En un estudio reciente con asignación al azar de más de 1 200 pacientes del Reino Unido no se observaron diferencias en cuanto al dolor óseo, la frecuencia de fracturas, la calidad de la vida y la hipoacusia entre los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico para contener los síntomas (dolor óseo) y los que recibieron bisfosfonatos para normalizar la ALP sérica. Sin embargo, las conclusiones de ese estudio son controversiales, ya que no se usó o no estaba disponible el fármaco más potente (ácido zoledrónico, el medicamento de elección actual). Es probable que el restablecimiento de la estructura ósea normal después de suprimir la actividad pagética prevenga deformidades y complicaciones ulteriores.

Los fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Paget suprimen la resorción ósea rápida y de esta manera reducen la elevada frecuencia de formación ósea (cuadro 405-1). Como resultado del recambio óseo más lento, los patrones estructurales pagéticos, incluidas las áreas de hueso entrelazado poco mineralizado, se sustituyen por hueso esponjoso o laminar más normal. El recambio óseo reducido se demuestra al observar un descenso de la ALP sérica y de los indicadores urinarios o séricos de resorción (N-telopéptido, C-telopéptido).

Los bisfosfonatos son la base del tratamiento farmacológico en la enfermedad de Paget. Entre ellos, el ácido zoledrónico se recomienda hoy en día como la primera opción, sobre todo en personas con enfermedad grave o que requieren una normalización rápida del recambio óseo (síntomas neurológicos, dolor óseo intenso por lesión lítica, riesgo inminente de fractura o tratamiento antes de una cirugía electiva en la zona con enfermedad activa). El ácido zoledrónico normalizó el recambio óseo con más rapidez y en un mayor porcentaje de pacientes (>90%) que los bisfosfonatos orales, y el efecto terapéutico persistió meses e incluso años. Se administran 5 mg en infusión IV durante 20 min, aunque se recomienda la infusión más lenta en pacientes ancianos o con disfunción renal leve. El daño renal más grave (GFR <35 mL/min) contraindica el uso del ácido zoledrónico debido al riesgo de deterioro adicional de la función renal. Hasta 20-25% de los pacientes experimenta un síndrome similar a la gripe tras la primera infusión que puede aminorarse con la administración previa de paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos. Los bisfosfonatos orales alendronato y risedronato pueden indicarse en personas con enfermedad renal leve o con cierto grado de daño renal. Estos fármacos deben tomarse de inmediato al despertar con el estómago vacío, con mantenimiento de la postura vertical y sin tomar ningún alimento, bebida u otro medicamento durante 30-60 min. El primer fármaco con utilidad clínica, el etidronato, ya no se usa debido a su baja potencia y riesgo elevado de osteomalacia. La eficacia de distintos compuestos, según sea su capacidad para normalizar o reducir la concentración de ALP, se resume en el cuadro 405-1, aunque las tasas de respuesta no son comparables porque se obtuvieron de estudios diferentes.

La forma inyectable subcutánea de la calcitonina de salmón está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Paget, pero se emplea rara vez por su baja potencia; debe reservarse para pacientes que no toleran los bisfosfonatos o tienen contraindicación para su uso. Para pacientes con alguna contraindicación para los bisfosfonatos, otra alternativa es el denosumab, un anticuerpo contra RANKL, del cual se ha informado que reduce la ALP. Sin embargo, no está aprobado para esta indicación y su efecto es menos completo y prolongado que el de los bisfosfonatos.

CUADRO 405-1 Fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Paget

NOMBRE	DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	NORMALIZACIÓN DE LA ALP
Ácido zoledrónico	5 mg IV en 15 min	90% de los pacientes a los 6 meses
Pamidronato	30 mg IV diarios en 4 h por 3 días	Cerca de 50% de los pacientes
Risedronato	30 mg VO diarios por 2 meses	73% de los pacientes
Alendronato	40 mg VO diarios por 6 meses	63% de los pacientes
Tiludronato	800 mg VO diarios por 3 meses	35% de los pacientes
Etidronato	200-400 mg VO diarios por 6 meses	15% de los pacientes
Calcitonina	100 U subcutáneas diarias durante 6-18 meses (se puede reducir a 50 U 3 × por semana)	(ALP reducida en 50%)

TRASTORNOS ÓSEOS ESCLEROSANTES

OSTEOPETROSIS

La *osteopetrosis* se refiere a un grupo de trastornos por alteraciones graves en la resorción ósea que median los osteoclastos. Otros términos que suelen utilizarse incluyen osteopatía marmórea, que delinea una imagen radiográfica sólida del hueso afectado, y enfermedad de Albers-Schonberg, que se refiere a la forma más leve de la osteopetrosis, que se presenta en adultos y que también se denomina osteopetrosis autosómica dominante tipo II. Los principales tipos de osteopetrosis incluyen osteopetrosis maligna (grave, infantil, autosómica recesiva) y benigna (del adulto, autosómica dominante) tipos I y II. Una forma autosómica recesiva intermedia rara tiene un pronóstico más benigno. La deficiencia autosómica recesiva de anhidrasa carbónica (CA, *carbonic anhydrase*) II produce osteopetrosis de gravedad intermedia que implica acidosis tubular renal y calcificación cerebral.

Etiología y genética Los modelos de animales de evolución natural y transgénicos que tienen fenotipos similares a los de los trastornos huma-

nos se han utilizado para explorar la base genética de la osteopetrosis. El defecto primario de la enfermedad es la pérdida de la resorción ósea osteoclástica y la preservación de la formación normal de hueso osteoblástico. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo soluble que fija el ligando de RANK derivado del osteoblasto y sirve de mediador en la diferenciación y activación del osteoclasto (fig. 405-1). Los ratones transgénicos con una expresión excesiva de osteoprotegerina desarrollan osteopetrosis, quizá por bloqueo del ligando de RANK. Los ratones con deficiencia de RANK carecen de osteoclastos y desarrollan osteopetrosis grave.

Las mutaciones recesivas de CA II evitan que los osteoclastos creen un medio ácido en la zona clara entre su borde fruncido y la superficie mineral adyacente. Por tanto, la ausencia de CA II altera la resorción osteoclástica del hueso. Otras formas de enfermedad humana tienen defectos genéticos menos dilucidados. Cerca de 50% de los pacientes con osteopetrosis infantil maligna tiene una mutación en el gen *TCIRG1* que codifica a la síntesis de la subunidad de la bomba de protones vacuolares específica del osteoclasto, que sirve de mediador en la acidificación de la superficie de contacto entre el mineral óseo y el borde ondulado del osteoclasto. Las mutaciones en el gen del conducto del cloruro *CICN7* producen osteopetrosis autosómica dominante tipo II.

Presentación clínica La frecuencia de la osteopetrosis grave (maligna) autosómica recesiva fluctúa entre 1 por 200 000 y 1 por 500 000 nacidos vivos. A medida que el hueso y el cartílago dejan de experimentar modelación, puede ocurrir parálisis de uno o más pares craneales por el estrechamiento de los agujeros craneales. La falta de modelación esquelética también tiene como resultado un espacio medular estrecho e insuficiente, lo cual produce hematopoyesis extramedular, con hiperesplenismo y pancitopenia. La hipocalcemia por la falta de resorción ósea osteoclástica puede presentarse en lactantes y niños pequeños. La enfermedad infantil no tratada es letal, a menudo antes de los 5 años de edad.

La osteopetrosis del adulto (benigna) es una enfermedad autosómica dominante que por lo general se diagnostica al descubrir cambios esqueléticos típicos en adultos jóvenes sometidos a una valoración radiográfica por una fractura. La prevalencia es de 1 por 100 000 a 1 por 500 000 en adultos. La evolución clínica no siempre es benigna, ya que las fracturas pueden relacionarse con pérdida de la vista, hipoacusia, retraso psicomotor, osteomielitis mandibular y otras complicaciones que acompañan casi siempre a la forma juvenil. En algunas estirpes, la falta de penetrancia produce generaciones salteadas, en tanto que en otras familias, los niños con afección grave nacen de estirpes con enfermedad benigna. Por lo general, la forma más leve de la enfermedad no requiere tratamiento.

Radiografías De forma típica hay aumentos simétricos generalizados en la masa ósea con engrosamiento del hueso cortical y trabecular. Las diáfisis y las metáfisis están ensanchadas y se pueden reconocer bandas escleróticas y radiolúcidas alternantes en las crestas iliacas, los extremos de los huesos largos y los cuerpos vertebrales. El cráneo suele estar engrosado, sobre todo en la base, y la neumatización de los senos paranasales y mastoideos es insuficiente.

Datos de laboratorio Los únicos datos de laboratorio importantes son concentraciones séricas elevadas de fosfatasa ácida resistente al tartrato derivado del osteoclasto y la isoenzima cerebral de la creatina cinasa. El calcio en suero puede estar disminuido en pacientes con enfermedad grave y es posible que se eleven la hormona paratiroidea y la 1,25-dihidroxivitamina D por reacción a la hipocalcemia.

TRATAMIENTO

Osteopetrosis

El trasplante alógeno de médula ósea de injertos con antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) idéntico ha dado resultado en algunos niños. Después del trasplante, la médula contiene células progenitoras y osteoclastos de función normal. La curación es más factible cuando los niños se someten al trasplante antes de los 4 años de edad. El trasplante de médula de donadores de HLA equiparable no idénticos tiene una frecuencia de fracaso mucho más alta. Estudios limitados en algunos pacientes han sugerido beneficios variables después del tratamiento con interferón γ-1β, 1,25-dihidroxivitamina D (que estimula directamente a los osteoclastos), metilprednisolona y una dieta baja en calcio y rica en fosfato.

La intervención quirúrgica está indicada para liberar la compresión de los nervios óptico o auditivo. Es necesaria la atención ortopédica para el tratamiento quirúrgico de las fracturas y sus complicaciones, que incluyen pseudoartrosis y deformidad consecutiva a fractura.

PICNODISOSTOSIS

Se trata de una forma de osteoesclerosis autosómica recesiva que al parecer padeció el pintor impresionista francés Henri de Toulouse-Lautrec. La base molecular implica mutaciones en el gen que codifica a la catepsina K, una metaloproteinasa lisosómica con una alta expresión en los osteoclastos e importante para la degradación de la matriz ósea. Los osteoclastos existen en el individuo, pero no funcionan con normalidad. La picnodisostosis es una forma de enanismo de extremidades cortas que se presenta con fracturas frecuentes pero, las más de las veces, con una longevidad normal. Las manifestaciones clínicas incluyen estatura corta; cifoescoliosis y deformidades torácicas; paladar de arco alto; proptosis; escleróticas azules; manifestaciones dismórficas que comprenden rostro y mentón pequeños, prominencia frontooccipital, nariz puntiaguda, cráneo grande y ángulo mandibular obtuso, así como manos pequeñas y cuadradas con uñas hipoplásicas. Las radiografías demuestran un aumento generalizado de la densidad ósea pero, a diferencia de la osteopetrosis, los huesos largos tienen forma normal. Las suturas craneales separadas, que incluyen permeabilidad persistente de la fontanela anterior, son características del trastorno. También puede haber hipoplasia de los senos paranasales, mandíbula, porción distal de las clavículas y falanges terminales. Asimismo, son comunes la persistencia de los dientes deciduos y la esclerosis del cráneo y la base de éste. La valoración histológica demuestra una estructura normal del hueso cortical con disminución de las actividades osteoblástica y osteoclástica. Las químicas sanguíneas son normales y, a diferencia de la osteopetrosis, no hay anemia. No se conoce tratamiento alguno para este trastorno y no hay informes de intentos de trasplante de la médula ósea.

DISPLASIA DIAFISARIA PROGRESIVA

También conocida como *enfermedad de Camurati-Engelmann*, la displasia diafisaria progresiva es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza en las radiografías por hiperostosis diafisaria y un engrosamiento simétrico, así como un mayor diámetro de las superficies endóstica y perióstica de las diáfisis de los huesos largos, sobre todo del fémur y la tibia y, con menos frecuencia, del peroné, el radio y el cúbito. El defecto genético que interviene en esta enfermedad se ha ubicado en la región del cromosoma 19q13.2 que codifica a la síntesis del factor de crecimiento tumoral. La mutación favorece la activación de este factor. La gravedad clínica es variable. Los síntomas iniciales más comunes son dolor e hipersensibilidad de las zonas afectadas, fatiga, atrofia muscular y trastornos de la marcha. La debilidad puede confundirse con distrofia muscular. La complexión corporal característica incluye extremidades delgadas con poca masa muscular y a la vez huesos prominentes y palpables; cuando hay afección del cráneo, se observa cabeza grande con frente prominente y proptosis. Los pacientes también manifiestan signos de parálisis de pares craneales, hidrocefalia, hipogonadismo central y fenómeno de Raynaud. Las radiografías delinean formación progresiva de hueso nuevo endóstico y perióstico en placas a lo largo de las diáfisis de los huesos largos. La gammagrafía ósea demuestra una mayor captación del radiomarcador en zonas afectadas.

El tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas alivia la ostalgia y puede revertir la formación de hueso anormal. El tratamiento intermitente con bisfosfonato ha producido mejoría clínica en un número limitado de pacientes.

HIPEROSTOSIS CORTICAL GENERALIZADA

Conocida también como *enfermedad de Van Buchem*; es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hiperostosis endóstica, en la cual la osteoesclerosis afecta al cráneo, mandíbula, clavículas y costillas. Las principales manifestaciones se deben a agujeros craneales estrechos con compresiones neurales que pueden causar atrofia óptica, parálisis facial e hipoacusia. Los adultos pueden tener una mandíbula agrandada. Las concentraciones de ALP en suero están elevadas, lo cual refleja la remodelación ósea no acoplada y las altas tasas de formación osteoblástica, al igual que una escasa resorción osteoclástica. Por consiguiente, hay una mayor acumulación ósea normal. La hiperostosis endóstica con sindactilia, denominada *esclerosteosis*, es una forma más grave. Los defectos genéticos en la esclerosteosis y la enfermedad de Van Buchem se vinculan con mutaciones en el gen *SOST*.

MELORREOSTOSIS

La melorreostosis (de términos griegos que significan "hiperostosis que fluye") puede presentarse de manera esporádica o seguir un modelo consis-

tente con un trastorno autosómico recesivo. La principal manifestación es la hiperostosis lineal progresiva en uno o más huesos de una extremidad, por lo general inferior. El nombre se debe al aspecto radiográfico del hueso afectado, semejante a la cera derretida y escurrida de una vela. Los síntomas se presentan durante la infancia y consisten en dolor o rigidez en la zona de hueso esclerótico. Pueden acompañarse de masas de tejidos blandos ectópicos, que constan de cartílago o tejido óseo, y cambios en la piel superpuesta al hueso afectado, los cuales consisten en zonas semejantes a esclerodermia e hipertricosis. La enfermedad no avanza en los adultos, pero el dolor y la rigidez persisten. Las pruebas de laboratorio no son relevantes. No se ha confirmado su causa. No se cuenta con un tratamiento específico. A menudo no arrojan resultado las intervenciones quirúrgicas para corregir las contracturas.

OSTEOPOIQUILOSIS

La traducción literal de este término es "huesos manchados"; es un trastorno autosómico dominante benigno en el cual se observan múltiples focos de forma variable (casi siempre redondos u ovalados) de esclerosis ósea en las epífisis y las metáfisis adyacentes. Las lesiones pueden afectar a todos los huesos, excepto cráneo, costillas y vértebras. Es posible que se confundan con lesiones metastásicas. Los principales datos que permiten distinguir este trastorno son las lesiones óseas estables y sin acumulación de radioisótopos en la gammagrafía ósea. En algunos familiares afectados, la osteopoiquilosis incluye nevos del tejido conjuntivo que se denominan *dermatofibrosis lenticular diseminada*, o también *síndrome de Buschke-Ollendorff*. La inspección histológica revela engrosamiento de las trabéculas por lo demás normales e islotes de hueso cortical normal. No es necesario el tratamiento.

OSTEOESCLEROSIS RELACIONADA CON LA HEPATITIS C

La osteoesclerosis relacionada con la hepatitis es una osteoesclerosis rara, difusa y adquirida en adultos que han sufrido infección por hepatitis C. Después de un lapso de latencia de algunos años se presenta dolor difuso en huesos apendiculares y aumenta de forma generalizada la masa ósea, con una mayor concentración de ALP sérica. En la biopsia y la histomorfometría ósea se advierten aceleración de la formación de hueso, menor resorción de éste, con disminución notable del número de osteoclastos y el hueso laminar denso. En un paciente se observaron mayores concentraciones séricas de OPG y en la biopsia de hueso se identificaron grandes números de osteoblastos con positividad para OPG y un menor número de osteoclastos. Las medidas terapéuticas empíricas comprenden analgésicos y es posible una respuesta beneficiosa a los bisfosfonatos. El tratamiento antiviral a largo plazo puede revertir la osteopatía.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON MINERALIZACIÓN DEFECTUOSA

HIPOFOSFATASIA

Se trata de un trastorno raro hereditario que se presenta como raquitismo en los lactantes y los niños, o como osteomalacia en adultos, con concentraciones séricas de ALP paradójicamente bajas. La frecuencia de las formas neonatales e infantiles graves es de casi 1 por 100 000 nacidos vivos en Canadá, donde la enfermedad es más común debido a su alta prevalencia entre menonitas y huteritas. Es rara en estadounidenses de raza negra. La gravedad de la enfermedad es muy variable y fluctúa desde la muerte intrauterina a causa de hipomineralización esquelética intensa en un extremo hasta la pérdida prematura de dientes como única manifestación en algunos adultos. Los casos graves se heredan de manera autosómica recesiva, pero los patrones genéticos son menos claros para las formas más leves. La enfermedad es efecto de la deficiencia de fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (hueso/hígado/riñón) (TNSALP, *tissue nonspecific ALP*), que si bien se encuentra en todo el organismo sólo produce anomalías óseas. Las concentraciones proteínicas y funciones de otras isoenzimas de la fosfatasa alcalina (célula germinal, intestinal, placentaria) son normales. El defecto de la ALP permite la acumulación de sus principales sustratos naturales fosfoetanolamina, pirofosfato inorgánico y 5′-fosfato de piridoxal (PLP, *pyridoxal 5′-phosphate*). La acumulación de pirofosfato inorgánico interfiere con la mineralización por su acción como inhibidor potente del crecimiento de los cristales de hidroxiapatita.

La hipofosfatasia perinatal se manifiesta durante el embarazo y a menudo se complica con polihidramnios y muerte intrauterina. La forma infantil se torna evidente en clínica antes de los 6 meses de edad por una deficiencia para medrar, deformidades raquíticas, craneosinostosis funcional pese a fontanelas muy abiertas (las cuales son en realidad zonas hipomineralizadas del cráneo), hipertensión intracraneal, tórax inestable y predisposición a la neumonía. La hipercalcemia y la hipercalciuria son comunes. Esta variante tiene una tasa de mortalidad cercana a 50%. El pronóstico parece mejorar en los niños que sobreviven a la lactancia. La hipofosfatasia infantil tiene un cuadro clínico variable. La pérdida prematura de los dientes deciduos (antes de los 5 años de edad) es el dato distintivo de la enfermedad. El raquitismo produce retraso para caminar y marcha de pato, talla baja y dolicocefalia con prominencia frontal. La enfermedad mejora a menudo durante la pubertad, pero puede experimentar recurrencias en la vida adulta. La hipofosfatasia del adulto se manifiesta durante la mediana edad con fracturas metatarsianas por estrés que son dolorosas y tardan en cicatrizar o por dolor en el muslo consecutivo a pseudofracturas femorales. Es importante reconocer la hipofosfatasia en adultos, ya que el tratamiento con bisfosfonatos puede aumentar la fragilidad ósea, en lugar de reducirla.

Los estudios de laboratorio revelan concentraciones bajas de ALP y valores normales o altos de calcio y fósforo en suero, pese a datos clínicos y radiográficos de raquitismo u osteomalacia. La hormona paratiroidea, la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxivitamina D en suero tienen valores normales. La elevación de PLP es específica de la enfermedad e incluso puede presentarse en individuos asintomáticos con hijos gravemente afectados. La vitamina B_6 aumenta la concentración de PLP, por lo que este complemento se suspende 1 semana antes de realizar la prueba. Existe una prueba clínica para detectar mutaciones con pérdida de función en el gen *ALPL* que codifica a TNSALP.

A diferencia de otras variedades de raquitismo y osteomalacia, es importante evitar los complementos de calcio y vitamina D puesto que muchas veces agravan la hipercalcemia y la hipercalciuria. Se han utilizado una dieta baja en calcio, glucocorticoides y calcitonina en un pequeño número de pacientes, con respuestas variables. Dado que la cicatrización de las fracturas es mala, la colocación de clavos intramedulares es mejor para la reparación de fracturas agudas y la prevención profiláctica de éstas. En 2015 se aprobó la asfotasa α, una ALP tisular inespecífica, como tratamiento de reemplazo enzimático para las formas perinatal y de inicio infantil o juvenil.

OSTEOMALACIA AXIL

Este trastorno raro se caracteriza por mineralización esquelética defectuosa, pese a concentraciones normales de calcio y fosfato en suero. Desde el punto de vista clínico, el trastorno se presenta en varones de edad promedio o avanzada con malestar crónico del esqueleto axil. También puede haber dolor en la columna cervical. Los datos radiográficos son en particular osteoesclerosis debida a patrones trabeculares burdos, típicos de la osteomalacia. La columna, pelvis y costillas son los huesos más afectados. Los cambios histopatológicos consisten en una mineralización defectuosa, así como osteoblastos planos e inactivos. El defecto primario parece ser una alteración adquirida de la función del osteoblasto. La evolución es benigna y no hay un tratamiento establecido. Los complementos con calcio y vitamina D no son eficaces.

FIBROGÉNESIS ÓSEA IMPERFECTA

Es un trastorno raro de origen desconocido. Se presenta en individuos de ambos sexos, de mediana edad o avanzada, con dolor y fracturas del esqueleto que son progresivos e intratables, inmovilización creciente y una evolución debilitante. La valoración radiográfica revela osteomalacia generalizada, osteopenia y pseudofracturas ocasionales. Las características histopatológicas incluyen un patrón de fibras de colágena enmarañadas con abundantes osteoblastos y osteoclastos. No existe un tratamiento eficaz. Se ha comunicado la remisión espontánea en un reducido número de pacientes. No han sido beneficiosos el calcio ni la vitamina D.

DISPLASIA FIBROSA Y SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

La displasia fibrosa es un trastorno esporádico caracterizado por la presentación de una (monostótica) o más (poliostótica) lesiones fibrosas expansivas del esqueleto, formadas por un mesénquima formador de hueso. La relación de la forma poliostótica con manchas café con leche e hiperfuncionamiento del sistema endocrino manifestado por una pubertad pseudoprecoz de origen ovárico se denomina *síndrome de McCune-Albright* (MAS, *McCune-Albright syndrome*). Una gama de fenotipos es resultado de mutaciones activadoras en el gen *GNAS1*, que codifica a la síntesis de la subunidad α de la proteína G estimuladora ($G_s\alpha$). Dado que las mutaciones poscigóticas ocurren en diferentes etapas del desarrollo inicial, la magnitud y tipo de tejidos afectados son variables y explican la distribución en mosaico de los cambios cutáneos y óseos. La fijación del trifosfato de gua-

nosina activa a la proteína reguladora $G_s\alpha$ y mutaciones en las regiones de $G_s\alpha$ que inhiben de manera selectiva la actividad de GTPasa, lo cual resulta en una estimulación constitutiva de la vía de transducción de la señal de la proteína cinasa A relacionada con el monofosfato de adenosina cíclico. Estas mutaciones del receptor acoplado a la proteína $G_s\alpha$ pueden ocasionar un funcionamiento autónomo del hueso (receptor de la hormona paratiroidea), la piel (receptor de la hormona estimulante del melanocito) y diversas glándulas endocrinas, que incluyen el ovario (receptor de la hormona foliculoestimulante), la tiroides (receptor de la hormona estimulante de la tiroides), las suprarrenales (receptor de la hormona adrenocorticotrópica) y la hipófisis (receptor de la hormona liberadora de hormona del crecimiento). Las lesiones esqueléticas constan en buena medida de células mesenquimatosas que no se diferencian hacia osteoblastos, lo que trae consigo la formación de hueso imperfecto. En algunas zonas óseas, las células similares a fibroblasto desarrollan características de osteoblastos, y se produce matriz extracelular que se organiza para formar hueso entrelazado. Es posible la calcificación en algunas regiones. En otras, las células tienen características de condrocitos y producen una matriz extracelular similar al cartílago.

Presentación clínica La displasia fibrosa ocurre con la misma frecuencia en individuos de ambos sexos, en tanto que el MAS con pubertad precoz es más común en las niñas (10:1). La forma monostótica es la más frecuente y suele diagnosticarse en pacientes de 20-30 años de edad sin lesiones cutáneas concomitantes. De forma típica, la forma poliostótica se manifiesta en niños <10 años de edad y puede avanzar con la edad. La enfermedad de inicio temprano suele ser más grave. Las lesiones se tornan quiescentes en la pubertad y avanzan durante el embarazo o con el tratamiento estrogénico. En la displasia fibrosa poliostótica, las lesiones afectan por lo general al maxilar y a otros huesos craneofaciales, arcos costales y porciones metafisarias o diafisarias proximales del fémur o la tibia. Las lesiones óseas expansivas producen dolor, deformidad, fracturas y compresión de nervios. La degeneración sarcomatosa que afecta a los huesos de la cara o al fémur es infrecuente (<1%). El riesgo de transformación maligna aumenta con la radiación, la cual ha resultado ser un tratamiento ineficaz. En casos raros, las lesiones difusas, la pérdida renal de fosfato y la hipofosfatemia pueden ocasionar raquitismo u osteomalacia. La hipofosfatemia puede deberse a la producción de un factor fosfatúrico por el tejido fibroso anómalo.

Los pacientes con MAS pueden tener manchas café con leche, las cuales constituyen lesiones cutáneas planas e hiperpigmentadas que tienen bordes ásperos ("costa de Maine"), a diferencia de las lesiones café con leche que ocurren en la neurofibromatosis y que muestran bordes lisos ("costa de California"). La endocrinopatía más común es la pubertad pseudoprecoz isosexual en las niñas. Otros trastornos endocrinos menos comunes incluyen tirotoxicosis, síndrome de Cushing, acromegalia, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia y pubertad pseudoprecoz en niños.

Datos radiográficos En los huesos largos es típico que las lesiones displásicas fibrosas sean zonas radiolúcidas bien definidas, con cortezas delgadas y un aspecto de cristal esmerilado. Las lesiones pueden estar lobuladas y mostrar zonas trabeculadas de radiolucidez **(fig. 405-4)**. La afección de los huesos de la cara produce por lo general lesiones radiodensas, las cuales pueden crear un aspecto leonino (leontiasis ósea). Las lesiones craneales expansivas reducen los agujeros y provocan lesiones ópticas, hipoacusia y otras manifestaciones de compresión de los pares craneales.

Resultados de laboratorio La ALP en suero se encuentra algunas veces alta, pero son normales las concentraciones de calcio, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxivitamina D. Los pacientes con lesiones poliostóticas extensas pueden manifestar hipofosfatemia, hiperfosfaturia y osteomalacia. La hipofosfatemia y la fosfaturia guardan relación directa con las concentraciones del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*). Es posible que aumenten los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

TRATAMIENTO

Displasia fibrosa y síndrome de McCune-Albright

No se observa una curación espontánea de las lesiones ni se cuenta con un tratamiento eficaz. Se ha informado la mejoría en la ostalgia y la resolución parcial o completa de las lesiones radiográficas después del tratamiento intravenoso con bisfosfonatos. Se utiliza la estabilización quirúrgica para evitar fracturas patológicas o la destrucción de un espacio articular importante, así como para aliviar la compresión de las raíces nerviosas o los pares craneales o la obstrucción sinusal.

FIGURA 405-4 Radiografía de un varón de 16 años de edad con displasia fibrosa de la parte proximal del fémur derecho. Véanse las múltiples lesiones quísticas, entre ellas la gran lesión radiolúcida en la parte media y proximal de la diáfisis con el festoneado de la superficie interior. El cuello femoral contiene dos lesiones quísticas radiolúcidas.

OTRAS DISPLASIAS DE HUESO Y CARTÍLAGO

PAQUIDERMOPERIOSTOSIS

La paquidermoperiostosis u osteoartropatía hipertrófica (primaria o idiopática) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la formación de hueso nuevo perióstico que afecta las partes más distales de las extremidades. Las lesiones se manifiestan por hipocratismo digital e hiperhidrosis y engrosamiento de la piel, sobre todo de la cara y la frente. Los cambios suelen presentarse durante la adolescencia, avanzan en el siguiente decenio y luego se vuelven inactivos. Durante la fase activa, el crecimiento progresivo de las manos y los pies produce un aspecto semejante al de una garra que puede confundirse con acromegalia. También se presentan artralgias, pseudogota y limitación de la movilidad. El trastorno debe distinguirse de la osteopatía hipertrófica secundaria que se desarrolla durante la evolución de los trastornos pulmonares graves. Los dos trastornos pueden diferenciarse con las radiografías regulares de los dedos de las manos, en las cuales la paquidermoperiostosis secundaria produce formación abundante de hueso nuevo perióstico y una superficie lisa y ondulante. En cambio, la osteopatía hipertrófica primaria se caracteriza por una superficie perióstica irregular.

No hay pruebas sanguíneas o urinarias que sean diagnósticas. El líquido sinovial no tiene un perfil inflamatorio. No se cuenta con tratamiento específico, si bien la experiencia limitada con colquicina sugiere cierto beneficio en el control de las artralgias.

OSTEOCONDRODISPLASIAS

Incluyen a varios centenares de trastornos hereditarios del tejido conjuntivo. Estas anomalías primarias del cartílago se manifiestan por trastornos del crecimiento cartilaginoso y óseo. Aquí se describen algunas condrodisplasias de la placa de crecimiento. **En el capítulo 406 se revisan las condrodisplasias.**

Acondrodisplasia Se trata de una forma relativamente común de enanismo de extremidades cortas que se presenta en 1 de cada 15 000 a 1 de cada 40 000 nacidos vivos. La enfermedad se origina por una mutación del gen del receptor del factor de crecimiento del fibroblasto 3, que produce un estado de ganancia de función. Casi todos los casos son mutaciones esporádicas. Sin embargo, cuando el trastorno se presenta en familias, el

patrón de herencia es consistente con un trastorno autosómico dominante. El defecto primario es una proliferación anómala del condrocito y la placa de crecimiento que produce desarrollo de huesos largos cortos, pero proporcionalmente gruesos. Otras regiones de los huesos largos pueden estar relativamente ilesas. El trastorno se manifiesta por la presentación de extremidades cortas (sobre todo las porciones proximales), tronco normal, cabeza grande, nariz en silla de montar y una lordosis lumbar acentuada. La deformidad de la columna vertebral grave puede propiciar compresión medular. El trastorno homocigoto es más grave que la forma esporádica y puede causar la muerte en el recién nacido. La pseudoacondroplasia simula en clínica a la acondrodisplasia pero sin alteraciones craneales.

Encondromatosis También conocida como *discondroplasia* o *enfermedad de Ollier*, es un trastorno de la placa del crecimiento en el cual no se resorbe el cartílago primario. La osificación de cartílago ocurre de manera común pero no se resorbe con normalidad, con su consiguiente acumulación. Los cambios son más intensos en los extremos de los huesos largos, en los que se registran las tasas de crecimiento más altas. El condrosarcoma se desarrolla rara vez. A la relación de encondromatosis y hemangiomas cavernosos de la piel y los tejidos blandos se la denomina *síndrome de Maffucci.* La enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci guardan relación con diversos cánceres, entre los que figuran el tumor de células de la granulosa del ovario y el glioma cerebral.

Exostosis múltiples A este trastorno también se lo conoce como *aclasia diafisaria* u *osteocondromatosis*; es un trastorno genético que se caracteriza por un patrón de herencia autosómico dominante; consiste en el desplazamiento de las zonas de las placas de crecimiento, al parecer por el crecimiento que ocurre a través de un defecto en el pericondrio. La lesión comienza con invasión vascular del cartílago de la placa de crecimiento y el resultado es un signo radiográfico característico de una masa que se halla en comunicación directa con la cavidad medular del hueso progenitor. Se resorbe la corteza subyacente. La enfermedad se produce por mutaciones inactivantes de los genes *EXT1* y *EXT2*, cuyos productos regulan por lo general el procesamiento de las proteínas citoesqueléticas del condrocito. Es posible que los productos del gen *EXT* funcionen como supresores tumorales y la mutación de la pérdida de la función origina una proliferación anómala del cartílago de la placa de crecimiento. Las lesiones aisladas o múltiples están situadas en las metáfisis de los huesos largos. Aunque suelen ser asintomáticas, las lesiones interfieren en el funcionamiento articular o tendinoso o comprimen los nervios periféricos. Las lesiones dejan de aumentar de tamaño cuando cesa el crecimiento, pero pueden experimentar recurrencia durante el embarazo. Hay un pequeño riesgo de transformación maligna hacia el condrosarcoma.

CALCIFICACIÓN Y OSIFICACIÓN EXTRAESQUELÉTICAS (ECTÓPICAS)

El depósito de cristales de fosfato de calcio (*calcificación*) o la formación de hueso verdadero (*osificación*) en tejido blando no óseo puede presentarse por uno de tres mecanismos: 1) calcificación metastásica a causa de un producto supranormal de la concentración de calcio por fosfato en el líquido extracelular; 2) calcificación distrófica por el depósito de mineral en el tejido metabólicamente alterado o necrótico pese a las concentraciones séricas normales de calcio y fosfato, y 3) osificación ectópica o formación de hueso verdadero. En el **cuadro 405-2** se enumeran los trastornos que pueden ocasionar calcificación u osificación extraesqueléticas.

CUADRO 405-2 Enfermedades y trastornos relacionados con la calcificación y la osificación ectópicas

Calcificación metastásica	Calcificación distrófica
Estados hipercalcémicos	Trastornos inflamatorios
Hiperparatiroidismo primario	Esclerodermia
Sarcoidosis	Dermatomiositis
Intoxicación por vitamina D	Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de leche y alcalinos	Inducida por traumatismo
Insuficiencia renal	Osificación ectópica
Hiperfosfatemia	Miositis osificante
Calcinosis tumoral	Consecutiva a cirugía
Hiperparatiroidismo secundario	Quemaduras
Pseudohipoparatiroidismo	Lesión neurológica
Insuficiencia renal	Otros traumatismos
Hemodiálisis	Fibrodisplasia osificante progresiva
Lisis celular consecutiva a quimioterapia	
Tratamiento con vitamina D y fosfato	

CALCIFICACIÓN METASTÁSICA

La calcificación de los tejidos blandos puede complicar las enfermedades que conllevan grados notables de hipercalcemia, hiperfosfatemia o de ambas a la vez. Además, los tratamientos con vitamina D y fosfato o la administración de calcio en presencia de hiperfosfatemia leve, como durante la hemodiálisis, pueden inducir a la calcificación ectópica. La precipitación de fosfato de calcio suele complicar cualquier trastorno cuando el producto de la concentración de calcio por fosfato en suero es >75. El depósito inicial de fosfato de calcio consiste en pequeños cristales mal organizados, que después se agrupan para formar cristales de hidroxiapatita. Las calcificaciones que ocurren en los estados hipercalcémicos con fosfato normal o bajo tienen predilección por el riñón, los pulmones y la mucosa gástrica. La hiperfosfatemia con calcio sérico normal o bajo favorece la calcificación de los tejidos blandos, con predilección por los riñones y las arterias. Los trastornos del calcio y el fosfato en la insuficiencia renal y la hemodiálisis son causas comunes de calcificación de los tejidos blandos (metastásica).

CALCINOSIS TUMORAL

Es un trastorno genético raro que se caracteriza por masas de calcificaciones metastásicas en tejidos blandos que rodean a articulaciones mayores, las más de las veces hombros, caderas y tobillos. La calcinosis tumoral difiere de otros trastornos en que las masas periarticulares contienen cristales de hidroxiapatita o complejos amorfos de fosfato de calcio, en tanto que en la fibrodisplasia osificante progresiva (véase más adelante) se forma hueso verdadero en los tejidos blandos. Alrededor de 33% de los casos de calcinosis tumoral son familiares y se han informado modos de herencia autosómicos recesivos y autosómicos dominantes. La enfermedad también se vincula con una anomalía en la dentición de expresión variable caracterizada por raíces bulbosas cortas, calcificación de la pulpa y depósito de dentina radicular en remolinos. El defecto primario que interviene en la calcificación metastásica parece ser la hiperfosfatemia, efecto de la mayor capacidad del túbulo renal para resorber el fosfato filtrado. La calcificación espontánea de los tejidos blandos guarda relación con la elevación del fosfato sérico, que junto con el calcio sérico normal sobrepasa un producto de concentración de 75.

Esta enfermedad casi siempre se manifiesta durante la infancia y persiste el resto de la vida. Es típico que las masas calcificadas sean indoloras, crezcan con frecuencias variables, y se tornen en ocasiones grandes y voluminosas. Las masas están situadas a menudo cerca de articulaciones mayores, pero se mantienen extracapsulares. Por lo general, la esfera de movimiento de las articulaciones no está restringida, a menos que los tumores sean grandes. Entre las complicaciones destacan la compresión de estructuras neurales y la ulceración de la piel que las cubre, con drenaje de líquido gredoso y riesgo de infección secundaria. Los depósitos pequeños no detectados en las radiografías comunes pueden identificarse mediante gammagrafía ósea con tecnecio-99m. Los datos de laboratorio más comunes son hiperfosfatemia y elevación de las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D. El calcio, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina en suero son casi siempre normales. La función renal también suele ser normal. La excreción urinaria de calcio y fosfato es baja, y los balances de calcio y fosfato positivos.

Puede presentarse una forma adquirida de esta enfermedad con otras causas de la hiperfosfatemia, por ejemplo hiperparatiroidismo secundario consecutivo a hemodiálisis, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo y lisis celular masiva a causa de los antineoplásicos por leucemia. El traumatismo de los tejidos por el movimiento articular contribuye a las calcificaciones periarticulares. También se observan calcificaciones metastásicas en trastornos que se relacionan con hipercalcemia, como la sarcoidosis, la intoxicación por vitamina D, el síndrome de leche y alcalinos y el hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, en estos trastornos es más factible que los depósitos minerales ocurran en órganos con transporte de protones activo, como el riñón, el pulmón y la mucosa gástrica, en los cuales las bombas de protones crean un medio alcalino.

TRATAMIENTO

Calcinosis tumoral

Se ha logrado éxito terapéutico con la resección quirúrgica de masas calcificadas subcutáneas, las cuales no experimentan casi nunca recu-

rrencia cuando se elimina toda la calcificación del sitio. La reducción del fosfato sérico mediante la restricción crónica de fósforo puede lograrse con el consumo bajo de fósforo alimentario solo o en combinación con fijadores de fosfato orales. La adición de acetazolamida, un fármaco fosfatúrico, es de utilidad. Las experiencias limitadas con el uso de la acción fosfatúrica de la calcitonina merecen pruebas adicionales.

CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA

La calcificación postraumática puede presentarse con concentraciones séricas de calcio y fosfato normales y con un producto normal de solubilidad del ion. El mineral depositado se encuentra en forma de fosfato de calcio amorfo o cristales de hidroxiapatita. La calcificación de los tejidos blandos que complica a trastornos del tejido conjuntivo como esclerodermia, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico puede afectar a zonas circunscritas de la piel o del tejido subcutáneo más profundo y se denomina *calcinosis circunscrita*. El depósito de mineral en zonas de lesión de tejidos más profunda, incluidos los sitios periarticulares, se denomina *calcinosis universal*.

OSIFICACIÓN ECTÓPICA

La verdadera formación ósea extraesquelética que comienza en zonas de fascitis consecutiva a intervención quirúrgica, traumatismo, quemaduras o lesión neurológica se conoce como *miositis osificante*. El hueso formado se organiza como laminar o trabecular, y los osteoblastos y los osteoclastos normales conducen la remodelación activa. Puede haber sistemas haversianos bien desarrollados y elementos medulares. Una segunda causa de formación de hueso ectópico ocurre en un trastorno hereditario, la *fibrodisplasia osificante progresiva*.

FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

También se la denomina *miositis osificante progresiva*; es un trastorno autosómico dominante raro que se caracteriza por deformidades congénitas de las manos y los pies, y tumefacciones episódicas de los tejidos blandos que después se osifican. La formación de hueso ectópico ocurre en fascias, tendones, ligamentos y el tejido conjuntivo situado dentro de músculos voluntarios. La induración dolorosa y ahulada, algunas veces desencadenada por traumatismo, se desarrolla en los tejidos blandos y gradualmente se calcifica. Tarde o temprano se forma hueso heterotópico en estos sitios de traumatismo de tejidos blandos. La morbilidad se debe a la interferencia del hueso heterotópico en el movimiento y funcionamiento normales del músculo y otros tejidos blandos. La mortalidad suele relacionarse con la neumopatía restrictiva causada por incapacidad del tórax para distenderse. Las pruebas de laboratorio son irrelevantes.

No hay un tratamiento médico eficaz. Los bisfosfonatos, los glucocorticoides y una dieta baja en calcio en gran parte han sido ineficaces para detener el avance de la osificación. No se recomienda extirpar el hueso ectópico puesto que el traumatismo quirúrgico precipita la formación de áreas nuevas de hueso heterotópico. Las complicaciones dentales, entre ellas la mandíbula congelada, pueden ocurrir tras la inyección de anestésicos locales.

LECTURAS ADICIONALES

Cundy T *et al.*: Durability of response to zoledronate treatment and competing mortality in Paget's disease of bone. Bone Miner Res 32:753, 2017.

Langston AL *et al.*: Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 25:20, 2010.

Ralston SH *et al.*: Letter to the Editor: The Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Paget's Disease: Many recommendations are not evidence based. J Clin Endocrinol Metab 100:L45, 2015.

Reid IR *et al.*: Treatment of Paget's disease of bone with denosumab: Case report and literature review. Calcif Tissue Int 99:322, 2016.

Robinson C *et al.*: Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: Clinical and translational perspectives. Curr Osteoporos Rep 14:178, 2016.

Singer FR: Paget's disease of the bone—Genetic and environmental factors. Nat Rev Endocrinol 11:662, 2015.

Singer FR *et al.*: Paget's disease of bone: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 99:4408, 2014.

Whyte MP: Sclerosing bone disorders, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 8th ed, CJ Rosen (ed). Wiley-Blackwell, 2013, pp 769-785.

Whyte MP: Hypophosphatasia—Aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 12:233, 2016.

Sección 5 Trastornos del metabolismo intermedio

406 Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo

Darwin J. Prockop, John F. Bateman

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Algunos de los trastornos más frecuentes de transmisión genética en las familias son los trastornos que producen cambios clínicos evidentes en el esqueleto, piel y otros tejidos con pocas células, que se definen con el término general de tejidos conjuntivos. Debido a su carácter hereditario, los trastornos se reconocieron como potencialmente identificables hasta los genes mutados poco después de la introducción de los principios de la genética a la medicina. En las últimas décadas, muchos de esos trastornos se han vinculado con mutaciones en varios cientos de genes distintos. Sin embargo, la clasificación de los trastornos con base en sus manifestaciones clínicas o en las mutaciones causales resulta difícil para el médico clínico y para el genetista. McKusick hizo un gran avance en este campo cuando sugirió que un grupo de trastornos que incluía fragilidad ósea en niños (osteogénesis imperfecta), piel hiperextensible (síndrome de Ehlers-Danlos [EDS, *Ehlers-Danlos syndrome*]) y distorsiones características del esqueleto (síndrome de Marfan) se consideraran como "trastornos hereditarios del tejido conjuntivo" y que las mutaciones causadas por los trastornos se encontrarían en los genes que codifican las proteínas de esos tejidos.

El desarrollo de la información sobre los trastornos ha continuado en dos planos. Las clasificaciones clínicas iniciales sugeridas por McKusick *et al.*, debieron definirse de nuevo cuando se examinaron más pacientes. Por ejemplo, algunas personas tenían cambios cutáneos similares a los que suelen encontrarse en el síndrome de Ehlers-Danlos, pero esta manifestación quedaba ensombrecida por otras, como la hipotonía extrema o la rotura súbita de grandes vasos sanguíneos. Para explicar el espectro completo de los cuadros clínicos de pacientes y sus familias, muchos trastornos tuvieron que clasificarse de nuevo varias veces y cada uno se ha divido en uno de varios subtipos. Así, un esfuerzo reciente por clasificar todos los trastornos hereditarios que afectan el esqueleto definió 436 alteraciones distintivas que se dividieron en 42 grupos principales.

La identificación de las mutaciones que causan las enfermedades ha avanzado por un camino paralelo. Los primeros genes clonados para los tejidos conjuntivos fueron los dos que codifican el colágeno tipo I, la proteína más abundante en los huesos, piel, tendones y varios tejidos más. Algunas de las primeras pruebas en pacientes con osteogénesis imperfecta (OI) revelaron mutaciones en los genes del colágeno tipo I. Los datos bioquímicos obtenidos a partir de cultivos de fibroblastos cutáneos de pacientes afectados demostraron que las mutaciones alteran mucho la síntesis o la estructura de las fibras de colágeno. Los resultados estimularon los esfuerzos para identificar más mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales. Los genes de colágeno proporcionaron un modelo atractivo para buscar mutaciones, ya que se encontraron varios tipos distintos de colágeno en tejidos conjuntivos diferentes y los genes de colágeno eran fáciles de aislar por sus secuencias particulares. Además, los genes del colágeno son muy vulnerables a una gran cantidad de mutaciones distintas por los requerimientos estructurales inusuales de la proteína. La búsqueda de mutaciones en los genes de colágeno resultó fructífera porque las mutaciones se encontraron en la mayoría de los pacientes con OI, en muchos pacientes con piel hiperextensible, en algunos con enanismo y en pacientes con otros trastornos, incluido el síndrome de Alport, que al principio no se clasificaron como trastornos del tejido conjuntivo. Además, se encontraron mutaciones en los genes de colágeno en un subgrupo de pacientes con diagnóstico de osteoartritis y en uno de los sujetos con diagnóstico de osteoporosis. No obstante, la búsqueda de mutaciones se amplió con rapidez a cientos de otros genes que incluyeron los de otras proteínas estructurales, para el procesamiento posterior a la traducción de las proteínas estructurales y para factores de crecimiento y sus receptores, así como otros genes cuyas funciones todavía se desconocen.

En muchos casos, las mutaciones ayudaron a definir el subtipo clínico del trastorno, pero no en otros. Algunos pacientes con los mismos cuadros

clínicos tienen mutaciones en distintos genes. Además, algunos individuos con manifestaciones distintas tienen mutaciones en los mismos genes. También fue difícil corroborar si un cambio en la estructura de un gen causa los cambios fenotípicos en los pacientes y no son sólo un polimorfismo neutral. Por tanto, ha habido un debate continuo acerca de si los trastornos deben clasificarse por su cuadro clínico o por sus anomalías genéticas. Como ilustración del problema, se han encontrado mutaciones en 324 genes relacionadas con los 436 trastornos definidos del esqueleto, pero la nosología más reciente se mantiene como un "híbrido" entre una lista de trastornos definidos por sus rasgos clínicos que esperan una clasificación molecular y una base de datos comentada que documenta el espectro fenotípico producido por mutaciones de un gen determinado. Un sistema más sencillo de clasificación resultó factible para un raro trastorno hereditario de la piel, la epidermólisis ampollosa (EB, *epidermolysis bullosa*). Al inicio, esta enfermedad se definió por la presencia de vesículas inducidas por la fricción; luego se dividió en subtipos definidos por las capas ultraestructurales de la piel que se dividían y formaban la vesícula. Más tarde, se demostró que la mayoría de los pacientes de cada subtipo tiene mutaciones en los genes expresados de la capa correspondiente de la piel. Sin embargo, incluso en estos pacientes varía la fuerza de la correlación entre genotipo y fenotipo y todavía no se encuentran mutaciones en todos los pacientes.

Quizá la mejor manera de navegar por este laberinto de información es comenzar por equiparar los signos y síntomas de un paciente con las presentaciones que definen cada clasificación clínica. El enfoque principal debe hacerse en los trastornos más frecuentes, reconociendo que los signos y síntomas varían de una persona a otra y entre los miembros de una familia con el mismo diagnóstico. Luego, en consulta con el paciente, los padres y tal vez un especialista, se intenta decidir si está indicado el análisis del DNA en busca de una mutación probable. Entre los factores a considerar están el costo, el rigor con el que la clasificación clínica se vincule con los genes mutados, la tranquilidad que puede dar el diagnóstico a los pacientes y su familia, el uso de información para diagnóstico prenatal y la posibilidad de tratamientos para mutaciones específicas que podrían desarrollarse en el futuro. Para pacientes con las formas más graves, quizá lo mejor sea consultar a un especialista en la enfermedad para diseñar un programa terapéutico. Se han formado grupos de ayuda para pacientes con muchas enfermedades y son una fuente importante de información.

COMPOSICIÓN DE LOS TEJIDOS CONJUNTIVOS

Los tejidos conjuntivos, como la piel, hueso, cartílago, ligamentos y tendones, son los marcos estructurales críticos del cuerpo, importantes para su desarrollo y función. Consisten en una matriz reticular extracelular interactiva de colágeno, proteoglucanos y una gran cantidad de glucoproteínas distintas al colágeno y proteínas. Aunque estas combinaciones precisas de hasta cerca de 500 bloques de construcción potenciales de la matriz extracelular generan la función del tejido específico, existen muchas similitudes dominantes en la composición, como la función de las fibrillas de colágeno compuesto para proporcionar fuerza y forma; fibrillas de elastina, proteoglucanos y otras proteínas que interactúan, además de proteoglucanos que afinan la función **(cuadro 406-1)**. Los componentes más abundantes son tres colágenos fibrilares semejantes (tipos I, II y III). Cuentan con una fuerza tensil similar a los alambres de acero. Los tres colágenos fibrilares se distribuyen de forma específica en los tejidos: el colágeno tipo I constituye la mayor parte de las proteínas de la dermis, los ligamentos, los tendones y el hueso desmineralizado; los tipos I y III son las proteínas más abundantes en los vasos sanguíneos grandes; el tipo II es la proteína más abundante en el cartílago.

BIOSÍNTESIS Y RECAMBIO DE LOS TEJIDOS CONJUNTIVOS

Los tejidos conjuntivos se encuentran entre los componentes más estables en los organismos vivientes, pero no son inertes. Durante el desarrollo em-

CUADRO 406-1 Componentes de los tejidos conjuntivos

TEJIDO CONJUNTIVO	COMPONENTES PRINCIPALES	CANTIDADES APROXIMADAS (% DE PESO SECO)	CARACTERÍSTICAS O FUNCIONES
Dermis, ligamentos, tendones	Colágeno tipo I	80	Haces grandes de fibrillas
	Colágeno tipo III	5-15	Fibrillas finas
	Colágeno tipo IV, lamininas y nidógeno	<5	Forman láminas basales bajo el epitelio
	Colágenos, tipos V, VI y VII	<5	V modifica a las fibrillas tipo I; VI constituye la red hexagonal pericelular; VII forma las fibrillas de anclaje para la epidermis
	Cúmulos de fibrilina/elastina	<5	Confiere elasticidad
	Fibronectina	<5	En fibras de colágeno y superficies celulares
	Proteoglucanos[a]/hialuronano	<0.5	Confiere resistencia
Hueso (desmineralizado)	Colágeno tipo I	90	Red compleja de fibrillas
	Colágeno tipo VI	1-2	Red hexagonal pericelular
	Proteoglucanos[a]/hialuronano	1	Función desconocida
	Osteonectina, osteocalcina, osteopontina, glucoproteína α2 y sialoproteínas	1-5	Quizá regula la mineralización
Aorta	Colágeno tipo I	20-40	Red de fibrillas
	Colágeno tipo III	20-40	Fibrillas finas
	Cúmulos de fibrilina/elastina	20-40	Confieren elasticidad
	Colágeno tipo IV, lamininas y nidógeno	<5	Forma la lámina basal bajo las células endoteliales
	Colágeno tipos V y VI	<2	V modifica las fibrillas tipo I; VI constituye la red hexagonal pericelular
	Proteoglucanos[a]/hialuronano	<3	Confieren resistencia
Cartílago	Colágeno tipo II	40-50	Arcadas de fibrillas finas
	Colágeno tipo IX	5-10	Conecta las fibrillas tipo II y otros componentes
	Colágeno tipo VI	<1	Microfibrillas con microesferas, sobre todo pericelulares
	Colágeno tipo X	5-10	Forma una red pericelular en el cartílago de la placa de crecimiento hipertrófica
	Colágeno tipo XI	<10	Incorporada a ciertas fibrillas tipo II
	Proteoglucanos[a]/hialuronano	15-50	Confieren resistencia
	Proteínas pequeñas de repetición ricas en leucina (SLRP; >6 tipos)	<5	Funciones múltiples en el ensamblaje y la función del tejido

[a] Se han identificado más de 30 proteoglucanos, que difieren en las estructuras de sus proteínas centrales y en su contenido de cadenas laterales de glucosaminoglucanos de condroitín-4-sulfato, condroitín-6-sulfato, sulfato de dermatán y sulfato de queratina. La lámina basal contiene un proteoglucano con una cadena lateral de sulfato de heparán que es similar a la heparina.

brionario, las membranas de tejido conjuntivo se presentan en la fase muy inicial del blastocisto de cuatro células, para proveer resistencia y una base estructural para el desarrollo del embrión. Con el desarrollo de los vasos sanguíneos y el esqueleto, existe un incremento rápido de la síntesis, la degradación y la nueva síntesis de tejidos conjuntivos. El recambio continúa a una velocidad menor, no obstante aún rápida, durante el desarrollo posnatal y muestra espigas durante el brote de crecimiento puberal. Durante la edad adulta, el recambio metabólico de la mayor parte de los tejidos conjuntivos es lento, pero continúa a una velocidad moderada en el hueso. Al avanzar la edad, con la desnutrición, la inactividad física y el estrés gravitacional bajo, la velocidad de degradación de la mayor parte del tejido conjuntivo, en especial el del hueso y la piel, comienza a exceder la velocidad de síntesis y los tejidos disminuyen su volumen. En el ayuno prolongado, una fracción importante del colágeno cutáneo y de otros tejidos conjuntivos, se degrada y provee aminoácidos para la gluconeogénesis (cap. 327). Tanto en la osteoartritis como en la artritis reumatoide se presenta una degradación amplia del colágeno del cartílago articular. Los glucocorticoides debilitan la mayor parte de los tejidos al reducir la síntesis del colágeno. Sin embargo, en muchos estados patológicos el colágeno se deposita en cantidad excesiva. En la mayor parte de las lesiones a los tejidos, las respuestas inflamatorias e inmunitarias estimulan el depósito de fibrillas de colágeno a manera de cicatrices fibrosas. El depósito de las fibrillas es en gran medida irreversible e impide la regeneración de los tejidos normales en la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la aterosclerosis y la nefroesclerosis.

Estructura y biosíntesis de los colágenos fibrilares La fuerza tensil de las fibras de colágeno deriva en especial del autoensamblaje de monómeros proteínicos para constituir estructuras fibrilares largas, en un proceso que se asemeja a la cristalización. El autoensamblaje requiere monómeros con estructura bastante uniforme y rígida. También necesita una serie compleja de pasos de procesamiento postraduccionales que mantienen la solubilidad de los monómeros hasta que se transportan a los sitios extracelulares apropiados para el ensamblaje de las fibrillas. Por efecto de requerimientos estrictos para el autoensamblaje adecuado, no resulta sorprendente que las mutaciones de los genes de los colágenos fibrilares causen muchos de los trastornos de los tejidos conjuntivos.

Los monómeros de los tres colágenos fibrilares se forman a partir de las cadenas polipeptídicas, denominadas *cadenas α* y se enrollan una sobre otra hasta adquirir una conformación de triple hélice similar a la de una cuerda. La triple hélice es una estructura única entre las proteínas; provee rigidez a la molécula. También orienta las cadenas laterales de los aminoácidos siguiendo una configuración "opuesta" en relación con la mayor parte de las otras proteínas, de manera que los residuos cargados y los hidrofóbicos que se ubican en la superficie pueden dirigir el autoensamblaje de los monómeros para la constitución de las fibrillas. La conformación en triple hélice del monómero se produce porque cada una de las cadenas α contiene una secuencia repetitiva de aminoácidos en la que cada tercer aminoácido corresponde a glicina (Gly). Cada cadena α contiene alrededor de 1 000 aminoácidos. Por ende, la secuencia de cada cadena α puede designarse como $(\text{-Gly-X-Y-})_n$, en que X y Y representan aminoácidos distintos a la glicina y n es >338. La presencia de la glicina, el aminoácido más pequeño, en cada tercera posición en la secuencia, resulta crítica, puesto que este residuo debe ajustarse a un espacio con restricción estérica en la parte media de la hélice, en que las tres cadenas entran en contacto. La necesidad de que exista un residuo de glicina en cada tercera posición explica los efectos graves de las mutaciones que convierten a cualquiera de los residuos de este aminoácido en otro con una cadena lateral más voluminosa (véase después). Los aminoácidos en las posiciones X- y Y- son prolina e hidroxiprolina, las cuales aportan rigidez adicional a la triple hélice como resultado de sus estructuras en anillo. Otras posiciones X- y Y- se encuentran ocupadas por aminoácidos con carga o hidrófobos, que dirigen de manera precisa el ensamblaje lateral y longitudinal de los monómeros hasta constituir fibrillas delgadas muy ordenadas. Las mutaciones que causan la sustitución de los aminoácidos en algunas posiciones X- y Y- pueden producir enfermedades genéticas con frecuencia baja.

Las fibras que forman los tres colágenos fibrilares difieren por su grosor y longitud, pero cuentan con una estructura fina semejante. En la microscopia electrónica todas muestran una configuración característica de estrías transversas que tienen cerca de una cuarta parte de la longitud de los monómeros y reflejan la constitución precisa de las fibrillas. A pesar de esto, los tres colágenos fibrilares difieren en la secuencia de los aminoácidos en posiciones X- y Y- de la cadena α y de esa manera en algunas de sus características físicas. El colágeno tipo I está compuesto por dos cadenas α1(I) idénticas y una tercera cadena α2(I) que difiere en forma discreta por su secuencia de aminoácidos. El colágeno tipo II está compuesto por tres cadenas α(II) idénticas; el tipo III está conformado por tres cadenas α1(III) idénticas.

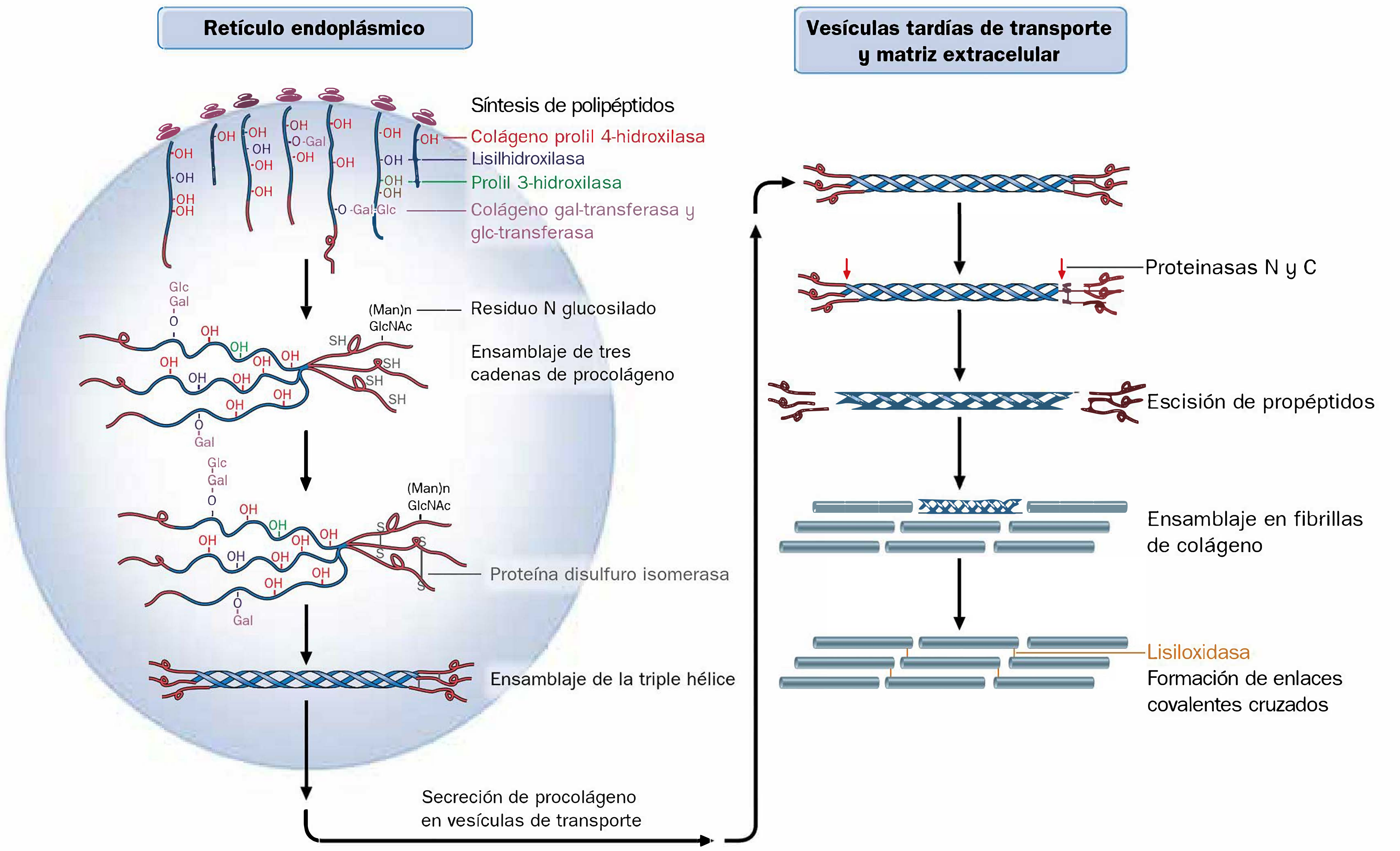


FIGURA 406-1 **Resumen esquemático de la biosíntesis de los colágenos fibrilares.** *(Modificada y reproducida con autorización de J Myllyharju, KI Kivirikko: Trends in Genetics 20:33, 2004.)*

Para llevar un monómero con la estructura correcta al sitio apropiado para el ensamblaje de las fibrillas, la biosíntesis de colágenos fibrilares implica un número elevado de pasos de procesamiento únicos **(fig. 406-1)**. El monómero, que primero se sintetiza como un precursor soluble denominado *procolágeno*, contiene un dominio globular adicional en cada extremo. Al tiempo que las cadenas pro-α del procolágeno se sintetizan en los ribosomas, los extremos aminoterminales libres se desplazan hacia el interior de las cisternas del retículo endoplásmico rugoso. Los péptidos de señal se escinden en los extremos aminoterminales y comienzan las reacciones postraduccionales adicionales. Los residuos de prolina en la posición Y de las secuencias de repetición -Gly-X-Y- se convierten en hidroxiprolina mediante la acción de la enzima prolilhidroxilasa. La hidroxilación de los residuos prolilo resulta esencial para que las tres cadenas α del monómero se plieguen para constituir una triple hélice a la temperatura corporal. La enzima necesita ácido ascórbico como uno de sus cofactores esenciales, observación que explica la razón por la cual las heridas no pueden cicatrizar en el escorbuto **(cap. 326)**. En dicho trastorno, cierta parte de la proteína con hidroxilación y pliegues deficientes se acumula en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso y se degrada con lentitud. Los residuos de glicina en la posición Y también se hidroxilan para convertirse en hidroxilisina, por efecto de una lisilhidroxilasa independiente. Muchos de los residuos de hidroxilisina se glucosilan con galactosa o con galactosa y glucosa. En el propéptido carboxilo terminal de cada cadena se ensambla un oligosacárido grande rico en manosa. Las cadenas pro-α se ensamblan por las interacciones entre estos propéptidos carboxilo terminal, que controlan la selección de las cadenas acompañantes apropiadas para constituir heterotrímeros u homotrímeros y proveen el registro correcto de la cadena, necesario para la formación subsecuente de la triple hélice de colágeno. Una vez que los propéptidos carboxilo terminal ensamblan tres cadenas pro-α, se forma un núcleo de triple hélice cerca del extremo carboxilo terminal y la conformación helicoidal se propaga hacia el extremo aminoterminal en forma semejante a lo que ocurre con un cierre y que recuerda a la cristalización. El pliegue para constituir la triple hélice es espontáneo en solución, pero como se analiza más adelante, la identificación de mutaciones infrecuentes que generan OI demostró que el proceso de pliegue *dentro de la célula* recibe asistencia de proteínas auxiliares. Entonces se secreta la proteína del todo plegada. Después de su secreción, el procolágeno se procesa para constituir colágeno mediante la escisión de los propéptidos carboxilo y aminoterminales, por la acción de dos proteinasas específicas. La liberación de los propéptidos disminuye casi 1 000 veces la solubilidad de la proteína. La energía entrópica que se libera conduce el autoensamblaje del colágeno para la formación de fibrillas. Las fibras de colágeno autoensambladas cuentan con una fuerza tensil considerable, pero su resistencia se incrementa aún más a partir de reacciones de enlace cruzado que constituyen uniones covalentes entre las cadenas α en una molécula y las cadenas α en moléculas adyacentes.

Si bien el ensamblaje de los monómeros de colágeno para la formación de fibras es una reacción espontánea, el proceso en los tejidos se modula por medio de la presencia de colágenos menos abundantes (tipo V con tipo I y tipo XI con tipo II) y por otros componentes, como una serie de proteínas pequeñas ricas en leucina (SLRP, *small leucine-rich proteins*). Algunos de los componentes menos abundantes ajustan la velocidad del ensamblaje de las fibrillas, en tanto otros modifican la morfología de las fibras o sus interacciones con las células y otras moléculas.

Las fibras de colágeno son resistentes a la mayor parte de las proteasas, pero durante la degradación de los tejidos conjuntivos son escindidas por metaloproteinasas específicas de la matriz (colagenasas) que producen un desplegamiento parcial de las triples hélices, para constituir estructuras gelatinosas que pueden ser degradadas en mayor medida por proteinasas menos específicas.

OTROS COLÁGENOS Y MOLÉCULAS RELACIONADAS

Las propiedades únicas de la triple hélice se utilizan para definir a una familia de por lo menos 28 colágenos que contienen secuencias repetitivas -Gly-X-Y- y constituyen triples hélices con longitudes y complejidad variables. Las proteínas tienen estructura y función heterogéneas; muchas son lugar de mutaciones que producen enfermedades genéticas. Por ejemplo, el colágeno tipo IV que se encuentra en las membranas basales está compuesto por tres cadenas α que se sintetizan a partir de cualesquiera de seis genes distintos. Las mutaciones en cualesquiera de ellos pueden causar síndrome de Alport.

Cúmulos de fibrilina y elastina Además de la fuerza tensil, muchos tejidos, como el pulmón, los vasos sanguíneos grandes y los ligamentos, requieren elasticidad. Esta última se adscribió primero a una proteína amorfa similar al hule, denominada *elastina*. Los análisis subsecuentes, en gran medida a la luz de los descubrimientos de las mutaciones que producen el síndrome de Marfan (MFS, *Marfan syndrome*), demostraron que la elasticidad depende de fibrillas delgadas compuestas, sobre todo por glucoproteínas grandes denominadas *fibrilinas*. Éstas contienen un gran número de dominios similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), intercalados con dominios característicos ricos en cisteína que también se encuentran en las proteínas latentes de unión al factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transformating growth factor-beta*). Las fibrilinas se ensamblan para constituir hilos largos con aspecto de cuentas que también contienen otros componentes numerosos, entre los que se incluyen cantidades bajas y variables de elastina, proteínas morfogénicas del hueso (BMP, *bone morphogenic proteins*) y glucoproteínas vinculadas a microfibrillas (MAGP, *microfibril-associated glycoproteins*). Aún se encuentran en investigación los principios a partir de los cuales las fibrillas aportan elasticidad al tejido y su ensamblaje biosintético. Además de contribuir a la estructura de la matriz extracelular, las fibrilinas tienen una función relevante en la señalización de TGF-β.

Proteoglucanos La resistencia a la compresión de los tejidos conjuntivos, como el cartílago y la aorta, se explica en gran medida por la presencia de proteoglucanos. Éstos se componen de una proteína central a la cual se une una serie numerosa de polímeros con carga negativa de disacáridos (en su mayor parte condroitinsulfatos). Se han identificado por lo menos 30 proteoglucanos. Varían por su unión a los colágenos y otros componentes de la matriz, pero a la mayor parte de ellos no se le ha asignado funciones específicas. El proteoglucano principal del cartílago, que se denomina *agrecano*, tiene una proteína central de 2 000 aminoácidos que se encuentra decorada con cerca de 100 cadenas laterales de condroitinsulfato y queratansulfato. La proteína central, a su vez, se une a cadenas largas del disacárido polimérico hialuronano para formar cúmulos de proteoglucanos, una de las estructuras macromoleculares solubles más grandes en la naturaleza. Por su carga negativa alta y su estructura grande, el cúmulo de proteoglucanos liga grandes cantidades de iones pequeños y agua para distender la arcada tridimensional de las fibras de colágeno que se encuentran en los mismos tejidos. De esa manera, hace al cartílago resistente a la presión.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)

La característica central de la OI es la disminución intensa de la masa ósea, que hace al hueso quebradizo. A menudo se acompaña de escleróticas azules, anomalías dentales (dentinogénesis imperfecta), pérdida auditiva progresiva y antecedente familiar positivo. La mayoría de los pacientes tiene mutaciones en uno de dos genes que codifican el colágeno tipo I.

Clasificación En un principio, la OI se clasificó en dos subtipos, *congénita* y *tardía*, según la edad de inicio de los síntomas. Sillence sugirió varios subtipos basados en los signos clínicos y radiográficos y en el modo de herencia. Como ocurre con los demás trastornos descritos aquí, la descripción de las formas recesivas raras de OI y el descubrimiento de mutaciones en nuevos genes generaron un debate acerca de si los trastornos deben clasificarse por los fenotipos clínicos o por los genes defectuosos. En el corto plazo, la clasificación basada en los cuadros clínicos parece la más útil **(cuadro 406-2)**.

El tipo I es el subtipo más leve y puede producir deformidades leves o inaparentes del esqueleto. La mayoría de los enfermos tiene escleróticas de un color azul distintivo. El tipo II produce huesos tan frágiles que es letal *in utero* o poco después del nacimiento; puede subdividirse en los tipos IIA, IIB y IIC, según los signos radiográficos. De las formas no letales, el tipo III causa deformación progresiva, con deformidad ósea moderada a grave; y el tipo IV (variable frecuente de OI con escleróticas azules) conlleva fragilidad ósea leve a moderada.

Las clasificaciones de los pacientes, de acuerdo con los tipos de OI, no siempre predicen la evolución clínica de su enfermedad. Algunos pacientes parecen sanos al nacer y se agravan de forma progresiva; otros tienen múltiples fracturas durante la lactancia e infancia, mejoran después de la pubertad y las fracturas vuelven a aumentar posteriormente. Las mujeres tienen una proclividad particular a las fracturas durante el embarazo y después de la menopausia. Algunas mujeres de familias con variantes leves de OI no sufren fracturas hasta después de la menopausia y su enfermedad puede ser difícil de distinguir de la osteoporosis posmenopáusica.

Incidencia La incidencia de la OI tipo I es de cerca de uno por cada 15 000 a 20 000 nacimientos. La incidencia publicada de la OI tipo II es cercana a uno en 60 000. Sólo hay informes de un número limitado de pacien-

CUADRO 406-2 Clasificación de la osteogénesis imperfecta (OI)

FENOTIPO	TIPO	MANIFESTACIONES TÍPICAS	HERENCIA	DEFECTO GÉNICO	DEFECTO PROTEÍNICO
OI no deformante con escleróticas azules	I	Fragilidad ósea leve a moderada, talla normal o casi normal, escleróticas azules, dentición normal en la mayoría, pérdida auditiva en cerca de 50%	AD	***COL1A1***	Haploinsuficiencia de colágeno
				COL1A2	
OI letal en la etapa perinatal	II	Fragilidad ósea extrema, talla baja, arqueamiento de huesos largos, escleróticas azules	AD	***COL1A1***	Mutaciones estructurales del colágeno I
				COL1A2	
		Escleróticas normales/azul pálido, dentición y audición normales	AR	*CRTAP*	Modificación posterior a la traducción de colágeno y mecanismos de plegamiento
				LEPRE1/P3H1	
				PPIB/CYPB	
OI con deformación progresiva	III	Deformidad ósea moderada a grave, escleróticas azules al nacer, pérdida auditiva y dentición anómala frecuentes	AD	***COL1A1***	Mutaciones estructurales de colágeno I
				COL1A2	
			AR	*CRTAP*	Modificación posterior a la traducción de colágeno y mecanismos de plegamiento
				LEPRE1/P3H1	
				PPIB/CYPB	
				FKBP10/FKBP65	
				PLOD2/LH2	
				SERPINH1/HSP47	
				CREB3L1/OASIS	Plegamiento de proteína/sensor de tensión en el retículo endoplásmico
				SEC24D	Secreción de colágena componente de la vesícula COPII
				BMP1	Eliminación proteolítica del N-propéptido procolágena
				WNT1	Vía de señalización celular Wnt
				SERPINF1/PEDF	Señalización y proteína de unión con colágena, importante para la mineralización
				TMEM38B/TRIC-B	Canal catiónico del retículo endoplásmico. Homeostasis del calcio/síntesis de colágena
				SP7/OSX	Factor de transcripción, formación ósea
OI variable común con escleróticas azules	IV	Fragilidad ósea leve a moderada, escleróticas normales, dentición variable, pérdida auditiva en <10%	AD	***COL1A1***	Mutaciones estructurales de colágeno I
				COL1A2	
				WNT1	Vía de señalización celular Wnt
			AR	*CRTAP*	Modificación posterior a la traducción del colágeno y mecanismos de plegamiento
				FKBP10/FKBP65	
				PPIB/CYPB	
				SERPINF1/PEDF	Señalización y proteína de unión con colágena, importante para la mineralización
				SPARC	Unión con colágena/ensamble de matriz extracelular
				SP7/OSX	Factor de trascripción, defecto en la formación de hueso
OI con calcificación de las membranas interóseas	V	Calcificación de las membranas interóseas en antebrazos y piernas o callo hipertrófico; deformidad ósea variable; escleróticas y dentición normales	AD	*IFITM5*	Factor de transcripción, defecto en la formación de hueso
Síndrome de Bruck tipo 1	BRKS1	Contracturas con pterigiones, fracturas en la lactancia o infancia temprana, talla corta posnatal, deformidad grave de extremidades y escoliosis progresiva	AR	*FKBP10*/FKBP65	Mecanismos de plegamiento de colágeno
Síndrome de Bruck tipo 2	BRKS2	Igual que el síndrome de Bruck tipo 1	AR	*PLOD2*/LH2	Modificación de la lisina posterior a la traducción de colágeno

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.
Nota: Las mutaciones génicas predominantes en la OI (>90%) están en COL1A1 y COL1A2 (en **negritas**).

tes con formas graves de OI y la incidencia combinada de las formas graves que son identificables al nacer (tipos II, III y IV) puede ser mayor de uno en 60 000.

Efectos esqueléticos En la OI tipo I, la fragilidad de los huesos puede ser tan intensa que limite la actividad física o tan leve que las personas no limiten su actividad. Las radiografías del cráneo de los pacientes con formas leves pueden mostrar un aspecto moteado por la existencia de pequeños islotes de osificación irregular. En la OI de tipo II, a menudo se observa osificación incompleta de muchos huesos. También se pueden identificar fracturas costales o costillas arrosariadas y huesos largos aplastados (*accordina femora*). Por razones que se ignoran, los huesos largos pueden ser demasiado gruesos o demasiado delgados. En los tipos III y IV, las fracturas múltiples secundarias a fuerzas físicas menores pueden dar lugar a deformidades graves. La cifoescoliosis puede alterar la respiración, causar cardiopatía pulmonar y predisponer a infecciones pulmonares. El aspecto radiográfico en "rosetas de maíz" de los depósitos de mineral en los extremos de los huesos largos es un signo de mal pronóstico. Algunos pacientes presentan síntomas neurológicos progresivos secundarios a compresión basilar y a hidrocefalia comunicante. La OI tipo V se reconoce por la presencia de luxación de la cabeza radial y formación de un callo hiperplásico.

En todas las formas de OI, la densidad mineral ósea está disminuida. Sin embargo, el grado de osteopenia puede ser difícil de valorar, ya que las fracturas recidivantes limitan el ejercicio, lo que agrava aún más la pérdida de la masa ósea. De forma sorprendente, la consolidación de las fracturas parece normal.

Alteraciones oculares Las escleróticas pueden tener desde un color normal a ligeramente azulado o azul intenso. El color azul probablemente se debe a la delgadez de las capas de colágeno de la esclerótica, que permite visualizar las capas de las coroides. Las escleróticas azules son, sin embargo, un rasgo hereditario en algunas familias que no presentan un aumento de la fragilidad ósea.

Dentinogénesis Los dientes pueden ser normales, mostrar una moderada alteración de la coloración o ser claramente anómalos. El esmalte suele tener un aspecto normal, pero los dientes presentan a veces color ámbar, amarillo-marrón o un azul translúcido característico por deficiencia de dentina, que es rica en colágeno tipo I. En general, parece que los dientes temporales son menores de lo normal, mientras que los permanentes a menudo son campaniformes con una base reducida. En algunos individuos, los dientes se fracturan con facilidad y deben extraerse. Sin embargo, se pueden heredar defectos dentales similares en ausencia de signos de osteogénesis imperfecta.

Hipoacusia Suele iniciar en el segundo decenio de la vida y ocurre en más de 50% de los pacientes mayores de 30 años. La pérdida puede ser de conducción, neurosensitiva o mixta y su gravedad es muy variable. El oído medio suele mostrar un desarrollo anómalo, osificación deficiente, persistencia del cartílago en zonas que normalmente deberían estar osificadas y depósitos irregulares de calcio.

Otras manifestaciones Éstas incluyen piel fina, en la que se producen grandes cicatrices, laxitud articular con luxaciones permanentes indistinguibles de las del EDS y, en ocasiones, manifestaciones cardiovasculares, como insuficiencia aórtica, prolapso de la válvula mitral, insuficiencia mitral y fragilidad de los grandes vasos sanguíneos. Por razones desconocidas algunos enfermos desarrollan un estado hipermetabólico con elevación de la concentración sérica de tiroxina, hipertermia y transpiración excesiva.

Defectos moleculares En promedio, de las 1 720 mutaciones génicas descritas en la OI, más del 86% es heterocigótica en *COL1A1* o *COL1A2*, los genes que codifican la cadena pro-α1 o pro-α2 de procolágeno tipo I (cuadro 406-2).

La mayoría de los enfermos con OI tipo I y escleróticas azules tiene mutaciones que reducen a cerca de 50% la síntesis de las cadenas pro-α1. Las mutaciones que reducen la síntesis de cadenas pro-α2 originan fenotipos un poco más graves y defectos cutáneos similares a los del EDS.

A diferencia de las mutaciones nulas que se encuentran en la OI tipo I, la mayor parte de las variantes graves (tipos II, III y IV) se deben a mutaciones que generan cadenas pro-α con estructura anómala que comprometen el ensamblaje o un plegamiento anómalo de la triple hélice. Al igual que las mutaciones del colágeno en otras enfermedades del tejido conjuntivo, estas mutaciones estructurales por lo general pertenecen a dos categorías funcionales. En primer lugar, las mutaciones más bien raras del dominio C del propéptido pueden impedir o alterar en forma intensa el ensamblaje inicial de los trímeros de procolágeno. Estas cadenas mal plegadas se retienen en el retículo endoplásmico (ER, *endoplasmic reticulum*) y se destinan a degradación por medio de la vía de los proteasomas relacionados con el ER. Puesto que estas mutaciones inducen una respuesta de estrés en el ER, la respuesta de proteína sin plegamiento (UPR, *unfolded protein response*) puede ejercer muchos efectos posteriores sobre las células. La posible participación del retículo endoplásmico en la patología de la OI se subraya por el hallazgo reciente de una mutación en CREB3L1, el gen de OASIS, un miembro de la familia ATF6 de los sensores de estrés del ER que produce OI recesiva grave. El estrés del ER es un concepto nuevo en la fisiopatología de la enfermedad del tejido conjuntivo y se encuentra mejor descrito en las condrodisplasias (véase después).

A pesar de esto, las mutaciones más comunes del colágeno tipo I corresponden a sustituciones de una sola base que introducen un aminoácido con una cadena lateral voluminosa en lugar de uno de los residuos de glicina que ocupan cada tercer lugar en la triple hélice. En efecto, cualquiera de los 338 residuos de glicina tanto de la cadena pro-α1 como de la pro-α2 del procolágeno tipo I, constituye un sitio potencial para una mutación que genera enfermedad. Estas mutaciones comprometen la integridad estructural de la triple hélice y generan alteración del pliegue de la hélice, retención de los trímeros mutantes en el ER y aumento de la hidroxilación postraduccional y la glucosilación de las lisinas. El colágeno que contiene mutaciones de la hélice puede constituir agregados insolubles en el ER, que se degradan por efecto del sistema de autofagosomas-endosomas, más que por vía de los proteasomas.

Una secuencia similar de episodios tiene lugar con mutaciones menos frecuentes que causan deleciones parciales de los genes, duplicaciones genéticas parciales y mutaciones de escisión. Además de sus efectos intracelulares, el colágeno con mutaciones estructuralmente irregulares secretado por la célula también puede tener efectos extracelulares importantes. Por ejemplo, la presencia de una cadena pro-α anómala en una molécula de procolágeno puede interferir con la escisión del extremo aminoterminal del propéptido de la proteína. La persistencia de este segmento en una fracción de moléculas interfiere con el autoensamblaje del colágeno normal, de tal manera que se forman fibrillas delgadas e irregulares de colágeno. Además, si se incorporan colágenos con estructura anómala a las fibrillas, pueden producir un efecto desestabilizador y degradarse de manera selectiva o pudieran alterar las interacciones del colágeno con otros componentes del tejido conjuntivo, lo que trastorna su estructura y estabilidad.

Es posible hacer varias generalizaciones sobre las mutaciones en los genes de colágeno tipo I. Una es que los pacientes que no son familiares rara vez comparten la misma mutación en el mismo gen. Las sustituciones de la glicina en el extremo aminoterminal de la triple hélice tienden a producir fenotipos más discretos, al parecer porque tienen menos efecto sobre la propagación en cierre de la conformación de la triple hélice a partir del extremo carboxiloterminal. Algunas sustituciones raras de aminoácidos cargados (Asp, Arg) o ramificados (Val) en las posiciones X- o Y- producen fenotipos letales, tal vez porque se ubican en sitios propios para el ensamblaje lateral de los monómeros o la unión de otros componentes de la matriz.

La búsqueda de mutaciones que causa las formas menos frecuentes y las autosómicas recesivas de OI identificó genes de varias proteínas que son esenciales para el plegamiento oportuno del monómero de procolágeno: proteína relacionada con el cartílago (*CRTAP*), prolil-3-hidroxilasa (*LEPRE1*/P3H1), ciclofilina B (*PPIB*), proteína HSP47 semejante a la chaperona de colágeno (*SERPINH1*) y la proteína chaperona de colágeno FKBP65 (*FKBP10*). En fecha reciente, ya se identificaron las mutaciones en componentes distales adicionales de la vía de fibrilogénesis de colágeno: *BMP1*, el gen que codifica una metaloproteinasa que divide el propéptido C de procolágeno tipo I y *PLOD2* (LH2, lisilo oxidasa 2), que participa en el establecimiento de enlaces cruzados de colágeno. Además de estas mutaciones que afectan la vía del ensamble del colágeno, se han identificado mutaciones en genes que participan en la regulación de la formación y mineralización del hueso, como *SP7* (osterix), *IFITM5, WNT1* y *TMEM38B* (cuadro 406-2).

Herencia y mosaicismo en las células de la línea germinativa y en células somáticas La OI tipo I casi siempre se hereda como rasgo autosómico dominante. Sin embargo, algunos pacientes con esta enfermedad al parecer constituyen mutaciones nuevas esporádicas o un diagnóstico no identificado en generaciones previas. La OI más letal es resultado de mutaciones esporádicas en la línea germinativa de uno de los padres. Por la posibilidad de mosaicismo en la línea germinativa en las mutaciones nuevas, existe una probabilidad cercana a 7% de que un segundo hijo herede una variante grave de osteogénesis imperfecta.

Diagnóstico El diagnóstico se establece con base en los criterios clínicos. Casi siempre basta la presencia de fracturas acompañadas de escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta o antecedentes familiares de la enfermedad. Se deben excluir otras causas posibles de fracturas patológicas, como síndrome del niño maltratado, deficiencias alimentarias, cáncer y otros trastornos hereditarios como las condrodisplasias y la hipofosfatasia, que pudieran generar cuadros sobrepuestos. La ausencia de equimosis superficiales ayuda a distinguir a la OI del síndrome del niño maltratado. Las radiografías exhiben reducción de la densidad ósea que se comprueba con absorciometría fotónica o de rayos X. La microscopia ósea ayuda al diagnóstico. En la actualidad, el diagnóstico, como en otros trastornos genéticos, se determina de manera habitual mediante secuenciación del gen sospechoso específico y del exoma, pero en el futuro podría usarse la secuenciación del genoma completo.

TRATAMIENTO

Osteogénesis imperfecta (OI)

El tratamiento debe enfocarse en reducir la incidencia de fracturas óseas, dolor óseo y restricciones de la movilidad. La terapia física y la ocupacional son importantes. La dieta debe incluir cantidades suficientes de calcio y vitamina D ajustadas para el peso bajo de la mayoría de los pacientes. A menudo se requieren procedimientos ortopédicos pa-

ra las deformidades de los huesos largos y la escoliosis. Algunos cirujanos recomiendan insertar barras en los huesos largos. Los fármacos que se han desarrollado para el tratamiento de la osteoporosis son provechosos para algunos pacientes, pero es difícil obtener datos definitivos por el pequeño número de pacientes con OI disponibles para su estudio. Los bisfosfonatos que inhiben los osteoclastos se consideran la base del tratamiento en muchos centros médicos para niños con OI moderada a grave. Se cuenta con pocos datos sobre una serie de otros tratamientos que están en valoración: un anticuerpo monoclonal dirigido contra el activador del receptor para el ligando del factor nuclear κB (RANKL) para inhibir los osteoclastos; inhibidores de la catepsina K para prevenir la digestión de proteínas en la matriz ósea; hormona del crecimiento para estimular a los osteoblastos; un análogo paratiroideo que estimula los osteoblastos; anticuerpos monoclonales contra esclerostina que limita la masa ósea por inhibición de la señalización de Wnt/catenina β en los osteoblastos; e inhibidores del TGF-β que modulan la actividad de los osteoclastos/osteoblastos durante la remodelación ósea. La terapia celular con infusión de células madre mesenquimáticas/estromales produjo mejoría en una pequeña cohorte de niños, pero las mejorías sólo persistieron unos cuantos meses y este procedimiento no ha tenido una adopción amplia.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

El síndrome de Ehlers-Danlos se caracteriza por piel hiperextensible y articulaciones hipermóviles, pero la categoría incluye algunos casos raros de pacientes con otros rasgos distintivos. En muchos sujetos se encuentran mutaciones en distintos tipos de colágeno, pero en las formas raras los defectos están en otros genes. Contrario a las expectativas iniciales, no se ha encontrado ningún paciente con EDS que tenga mutaciones en el gen de la elastina.

Clasificación Se han identificado varios tipos de EDS con base en la magnitud del trastorno cutáneo, articular y de otros tejidos; el modo de herencia y el análisis molecular y bioquímico **(cuadro 406-3)**. El EDS clásico comprende una variedad grave (tipo I) y otra más leve (tipo II), ambas caracterizadas por hipermovilidad articular y piel de textura aterciopelada, hiperextensible y con formación fácil de cicatrices. En el EDS con hipermovilidad articular (tipo III), esta característica es más prominente que los cambios cutáneos. En el EDS tipo vascular (tipo IV), los cambios cutáneos son más prominentes que los articulares y los pacientes tienden a morir súbitamente por rotura de algún vaso grande o víscera hueca. El EDS de tipo V es similar al tipo II, pero se hereda como rasgo ligado al cromosoma X. La variedad ocular-escoliótica de EDS (tipo VI) se caracteriza por escoliosis, fragilidad ocular y deformidad cónica de la córnea (queratocono). La variedad artrocalásica de EDS (tipos VII A y B) se caracteriza por hipermovilidad articular notable difícil de distinguir del EDS tipo III, salvo por los defectos moleculares específicos en la transformación del procolágeno tipo I a colágeno. La variedad periodontal de EDS (tipo VIII) se distingue por cambios periodontales prominentes. Los EDS IX, X y XI se definieron con base en los resultados bioquímicos y clínicos preliminares. Al EDS por deficiencia de tenascina X no se le ha asignado un tipo; es una variedad recesiva autosómica del síndrome similar al EDS II. La variante valvular cardiaca del EDS cuenta con características similares al EDS II, pero también incluye cambios graves en la aorta. La variante progeroide del EDS muestra características tanto de EDS como de progeria. En vista de la superposición de signos y síntomas, muchos pacientes y familias con

CUADRO 406-3 Diferentes formas de síndrome de Ehlers-Danlos

TIPO	MANIFESTACIONES TÍPICAS	HERENCIA	DEFECTO GENÉTICO	DEFECTO PROTEÍNICO
Clásico (EDS I, grave; EDS II, leve)	Piel hiperextensible y frágil, hipermovilidad articular, fragilidad hística manifestada por cicatrices atróficas anchas	AD	*COL5A1* *COL5A2*	Colágeno V
		AD	*COL1A1*	Cadenas pro-α1 (I) y pro-α2 (I) de procolágeno I
		AD, AR	*COL1A2*	
Con hipermovilidad (EDS III)	Hipermovilidad articular, lesiones cutáneas moderadas, ausencia de fragilidad hística	AD	*TNXB*	Tenascina X
Vascular (EDS IV)	Longevidad muy reducida por rotura espontánea de órganos internos, como arterias e intestinos; la piel es delgada, translúcida y frágil, con equimosis extensas; hipermovilidad articular en espejo; apariencia facial característica	AD	*COL3A1*	Colágeno III
EDS VI ocular-escoliótico (EDS VIA y EDS VIB)	Manifestaciones de EDS clásico, así como hipotonía muscular grave después de nacer, cifoescoliosis progresiva, fenotipo marfanoide, osteopenia, a veces rotura del globo ocular y grandes arterias	AR	*PLOD1*	Deficiencia de actividad de la dioxigenasa-5 de procolágeno-lisina (EDS VIA)
			Desconocido para EDS VIB	Desconocido para EDS VIB
EDS VII artrocalásico (EDS VIIA y EDS VIIB)	Luxación congénita bilateral de la cadera, hipermovilidad articular, lesiones cutáneas moderadas, osteopenia	AD	*COL1A1* *COL1A2*	Mutaciones que impiden la división de los N propéptidos
EDS dermatoesparáctico VII C	Piel frágil y excesiva, hernias prominentes, laxitud articular, rasgos dismorfos	AR	*ADAMTS2*	Deficiencia de proteinasa terminal N de procolágeno I
EDS periodontal VIII	Periodontitis por absorción con pérdida prematura de dientes permanentes, fragilidad cutánea, lesiones cutáneas	AD	C1R C1S	Componentes del complemento
EDS por deficiencia de tenascina X	Similar al EDS II	AR	*TNXB*	Tenascina X
EDS, forma valvular cardiaca	Similar a EDS II	AR	*COL1A2*	Deficiencia de colágena tipo I
EDS, variante progeroide	Similar a EDS I-III con pérdida de pelo, hipotonía y apariencia envejecida	AR	*B4GALT7*	Deficiencia de galactosiltransferasa 7 (síntesis deficiente de proteoglucanos de dermatán sulfato)
EDS, forma con contractura muscular	Piel hiperextensible y delgada, hipermovilidad y contracturas de manos y pies, cifoescoliosis	AR	*CHST14* *DSE*	Dermatano 4-O-sulfotransferasa 1 (*CHST4*) y DS epimerasa 1 (*DSE*) que conducen a la síntesis defectuosa de los proteoglucanos de dermatán sulfato

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

algunas de las características de EDS no se pueden adscribir a ninguno de los tipos definidos.

Incidencia La incidencia general de EDS es cercana a uno de cada 5 000 nacimientos, con cifras más altas en poblaciones de raza negra. Los tipos más frecuentes de EDS son el clásico y el de hipermovilidad. Los pacientes con variedades más leves no suelen buscar atención médica.

Piel Los cambios cutáneos varían desde una piel delgada y aterciopelada hasta una hiperextensibilidad exagerada (síndrome del "hombre de goma") o una que se lesiona y cicatriza con facilidad. Los pacientes con EDS clásico desarrollan cicatrices características en "papel de cigarrillo". En el EDS tipo vascular se forman grandes cicatrices e hiperpigmentación sobre las prominencias óseas y la piel es tan delgada que se ven los vasos sanguíneos subcutáneos. En la variedad periodontal del síndrome, la piel es más frágil que hiperextensible y produce cicatrices atróficas pigmentadas. En varios tipos de EDS se forman equimosis de forma fácil.

Alteraciones de los ligamentos y articulaciones La laxitud e hipermovilidad articular varían de formas leves a luxaciones irreductibles de las caderas y otras grandes articulaciones. En las formas leves, los pacientes aprenden a reducir por sí mismos las luxaciones y a evitarlas limitando sus actividades físicas. Las variedades más graves requieren incluso de reparaciones quirúrgicas. Algunos pacientes tienen dificultad funcional progresiva con la edad.

Otras manifestaciones Algunos casos se acompañan de prolapso mitral y hernias, principalmente el tipo I. Son frecuentes el pie plano y una escoliosis leve a moderada. La laxitud articular extrema y las luxaciones repetidas pueden ocasionar una artritis degenerativa. En el tipo ocular-escoliótico de EDS se pueden producir roturas oculares con traumatismos leves y la cifoescoliosis puede causar dificultad respiratoria. Además, las escleróticas pueden ser azules.

Defectos moleculares Ciertos subgrupos de pacientes con distintos tipos de EDS tienen mutaciones en los genes estructurales de los colágenos (cuadro 406-3). Incluyen mutaciones del gen *COL1A1* en pocos pacientes con EDS clásico moderadamente grave (tipo I); mutaciones del gen *COL1A2* en pacientes aislados con la variante valvular aórtica del EDS; mutaciones en dos de los tres genes (*COL5A1* y *COL5A2*) que codifican el colágeno tipo V, un colágeno menor que se encuentra relacionado con el colágeno tipo I, en casi la mitad de los pacientes con EDS clásico (tipos I y II) y mutaciones en el gen *COL3A1* para el colágeno tipo III, que es abundante en la aorta en pacientes con el EDS vascular, muchas veces letal (tipo IV).

Algunas mutaciones relacionadas con el colágeno tipo I modifican el procesamiento de la proteína o los genes de las enzimas procesadoras. El EDS artrocalásico (tipo VII) se debe a mutaciones de la secuencia de aminoácidos que hacen al procolágeno tipo I resistente a la escisión que media la procolágeno N-proteinasa o por mutaciones que disminuyen la actividad de la enzima. La persistencia del propéptido N induce la formación de fibrillas de colágeno que son delgadas e irregulares. Algunos de los pacientes tienen huesos frágiles y, por ello, un fenotipo que se sobrepone a la OI. El tipo ocular-escoliótico del EDS (tipo VI) se debe a mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas del gen *PLOD 1*, que codifica la procolágeno-glicina 5-dioxigenasa (lisilhidroxilasa 1), una enzima que se requiere para la formación de enlaces cruzados estables en las fibras de colágeno.

Algunos pacientes que sufren EDS con hipermovilidad (tipo III) y unos cuantos con EDS leve (tipo II) muestran mutaciones en el gen *TNXB*, que codifica la tenascina X, otro componente menor del tejido conjuntivo que al parecer regula el ensamblaje de las fibras de colágeno. En unos cuantos pacientes se han identificado mutaciones de los proteoglucanos. La variante progeroide del EDS se debe a mutaciones recesivas autosómicas en *B4GALT7*, el gen de la β-1,4-galactosiltransferasa 7, una enzima clave para la adición de cadenas de glucosaminoglucano a los proteoglucanos.

Diagnóstico El diagnóstico se basa en criterios clínicos cada vez más en la secuenciación del DNA. Las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo representan un desafío, pero las pruebas son muy útiles para el diagnóstico del EDS vascular tipo IV con su pronóstico catastrófico.

Como ocurre con otras enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, existe un alto grado de variabilidad entre integrantes de una familia con la misma mutación. Algunos pacientes tienen múltiples fracturas y son difíciles de distinguir de la OI. Unas cuantas familias con aneurisma aórtico hereditario tienen mutaciones en el gen para colágeno tipo III sin evidencia de EDS ni osteogénesis imperfecta.

TRATAMIENTO
Síndrome de Ehlers-Danlos

La reparación quirúrgica y el ajuste de los ligamentos articulares requieren una valoración quirúrgica cuidadosa en cada paciente, ya que los ligamentos a menudo no soportan las suturas. Los pacientes con equimosis fáciles se deben valorar en busca de trastornos hemorrágicos. Aquellos con EDS tipo IV y sus familiares se deben valorar a intervalos regulares para la detección oportuna de aneurismas, pero la reparación quirúrgica puede ser difícil por la friabilidad de los tejidos. Además, las mujeres con EDS tipo IV se deben asesorar sobre el riesgo elevado de rotura uterina, hemorragia y otras complicaciones del embarazo.

CONDRODISPLASIAS

(Cap. 405) Las condrodisplasias (CD), también llamadas displasias esqueléticas, son trastornos esqueléticos hereditarios caracterizados por enanismo y proporciones corporales anómalas. En esta categoría se incluyen también algunas personas con estatura y proporciones corporales normales que muestran características como alteraciones oculares peculiares o hendidura palatina, que son frecuentes en las formas más graves de CD. Además, muchos pacientes con condrodisplasia presentan alteraciones articulares degenerativas y la condrodisplasia leve en los adultos puede ser difícil de distinguir de la artrosis generalizada primaria. Un número indefinido de pacientes tiene mutaciones en el colágeno más abundante en el cartílago (tipo II) o en los colágenos menos abundantes (tipos X y XI). Otros pacientes tienen mutaciones en los genes que codifican otros componentes del cartílago o para proteínas necesarias para el desarrollo embrionario del cartílago, incluida una mutación frecuente en un gen para el receptor del factor de crecimiento del fibroblasto.

Clasificación Se han identificado más de 200 tipos y subtipos distintos basándose en diversos criterios, como "portador de la muerte" (tanatóforo), productor de huesos "retorcidos" (diastrófico), con afección de las metáfisis (metafisario), con afección de las epífisis (epifisario), con afección de la columna (espondilo-) o productor de alteraciones histológicas características, como un aumento evidente del material fibroso de las epífisis (fibrocondrogénesis). Además, varios epónimos se basan en los primeros informes de casos o en los más completos. Las formas graves de estas enfermedades producen enanismo con distorsión intensa de la mayor parte de las estructuras cartilaginosas y otras, entre las que se encuentra el ojo. Las formas leves son más difíciles de clasificar. Algunas de sus características son cataratas, degeneración del vítreo y desprendimiento de retina, frente alta, cara hipoplásica, paladar hendido, extremidades cortas y delgadas y grandes deformaciones de las epífisis, metáfisis y superficies articulares. Los pacientes con síndrome de Stickler (artrooftalmopatía hereditaria) se clasifican en tres tipos según una combinación del fenotipo ocular y los genes mutados.

Incidencia La incidencia general de todas las variantes de CD fluctúa entre uno por 2 500 y uno por 4 000 nacimientos. Los datos sobre la frecuencia de CD específicas son incompletos, pero la incidencia del síndrome de Stickler es de uno por 10 000 nacimientos. Por tanto, es probable que estas enfermedades se encuentren entre las conjuntivopatías hereditarias más frecuentes.

Defectos moleculares Las mutaciones del gen *COL2A1* del colágeno tipo II del cartílago se producen en una fracción de pacientes tanto con CD leve como grave. Por ejemplo, en tres familias no relacionadas con displasia espondiloepifisaria (SED, *spondyloepiphyseal dysplasia*) y osteoartritis (OA) generalizada precoz, se encontró una mutación del gen, en la que se sustituye un residuo de cisteína por arginina. También se encontraron mutaciones del gen en algunas CD letales que se caracterizan por deformidad intensa de los huesos y el cartílago, como las que se encuentran en la displasia espondiloepifisaria congénita, en la displasia espondiloepimetafisaria congénita, la hipocondrogénesis/acondrogénesis tipo II y el síndrome de Kniest. No obstante, la incidencia más alta de las mutaciones *COL2A1* se identifica en los pacientes con las características específicas del síndrome de Stickler, que se distingue por cambios esqueléticos, anomalías orofaciales y defectos auditivos. La mayor parte de las mutaciones del *COL2A1* corresponde a codones de detención prematuros que generan insuficiencia haploide. Además, algunos de los pacientes con síndrome de Stickler o un síndrome con relación muy estrecha cuentan con mutaciones en los genes específicos para el colágeno tipo XI, un heterotrímero inusual que se integra a partir de dos cadenas α que co-

difica el gen del colágeno tipo II (*COL2A1*) y dos genes específicos para el colágeno tipo IX (*COL11A1* y *COL11A2*). Las mutaciones del gen *COL11A1* también se encuentran en pacientes con síndrome de Marshall, que es similar al síndrome clásico de Stickler, pero con una pérdida auditiva más intensa y características dismórficas, como aplanamiento o retracción del macizo facial medio con puente nasal aplanado, nariz pequeña, narinas en anteversión, surco subnasal largo y ojos de apariencia grande.

Las CD también se deben a mutaciones en colágenos menos abundantes que se encuentran en el cartílago. Por ejemplo, los pacientes con CD metafisaria de Schmid muestran mutaciones en el gen del colágeno tipo X, un colágeno corto formador de redes que se encuentra en la región hipertrófica del cartílago endocondral. El síndrome se caracteriza por talla baja, cuello femoral en varo, ensanchamiento de las metáfisis y marcha de pato. Al igual que en el caso de otros genes del colágeno, las mutaciones más frecuentes son de dos tipos: mutaciones no codificantes que inducen insuficiencia haploide y mutaciones estructurales que comprometen el ensamblaje del colágeno. En el colágeno de tipo X, las mutaciones estructurales que se detectan afectan al dominio NC1 carboxilo terminal que coordina la formación de los trímeros. Este dominio NC1 tiene una función equivalente al propéptido C de los colágenos fibrilares. Dichas mutaciones trastornan la estructura del dominio NC1 y conducen al plegamiento inadecuado y a la generación de estrés celular en el ER a través de la UPR. Si bien esta última evolucionó para permitir que las células ajusten la capacidad de plegamiento de su ER a diferentes cargas de plegamiento proteínico, se activa en las células cuando las proteínas mutantes con pliegue anómalo se acumulan en ese organelo. La activación de la UPR atenúa la transducción de las proteínas y activa las vías de degradación de las proteínas mutantes, como la degradación relacionada con ER. Si estas estrategias no reducen en grado suficiente la respuesta de estrés, puede sobrevenir la muerte celular. En la CD metafisaria de Schmid, el colágeno tipo X mutante con plegamiento anómalo induce la UPR, lo que tiene consecuencias distales que contribuyen a la fisiopatología. Este mecanismo general también puede contribuir a la patología de otras CD (y en otros trastornos del tejido conjuntivo), en los que las mutaciones génicas generan irregularidades estructurales en las proteínas.

Algunos pacientes presentan mutaciones de los genes de las proteínas que interactúan con los colágenos. Los pacientes con pseudoacondroplasia o displasia epifisaria múltiple dominante autosómica, presentan mutaciones en el gen de la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (*COMP*, *cartilage oligomeric matrix protein*), una proteína que interactúa tanto con el colágeno como con los proteoglucanos en el cartílago. Sin embargo, algunas familias con displasia epifisaria múltiple muestran un defecto en uno de los tres genes del colágeno tipo IX (*COL9A1*, *COL9A2* o *COL9A3*) o en la matrilina-3, otra proteína extracelular que se encuentra en el cartílago. Se describe la activación de la UPR con las mutaciones que definen un pliegue inadecuado en la COMP y la matrilina-3, lo que aporta datos adicionales de que esta respuesta es un componente de la patología en estos trastornos.

Algunas CD se deben a mutaciones de los genes que afectan en una fase inicial el desarrollo del cartílago de las estructuras relacionadas. La variante más común del enanismo con extremidades cortas, la acondroplasia, se debe a mutaciones del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*, *fibroblastic growth factor receptor 3*). Las mutaciones en dicho gen producen acondroplasia y son inusuales en varios sentidos. La misma mutación de una sola base en el gen, que sustituye la glicina en la posición 380 del *FGFR3* por arginina, se encuentra en más de 90% de los pacientes. La mayor parte de los pacientes alberga mutaciones nuevas esporádicas, por lo que este cambio de nucleótido debe ser una de las mutaciones recurrentes más comunes en el genoma humano. La mutación produce la transducción descontrolada de señales por mediación del receptor, así como el desarrollo inapropiado del cartílago. Se han detectado otras mutaciones que alteran otros dominios del *FGFR3* en pacientes con trastornos más graves de hipocondroplasia y displasia tanatofórica y en algunas familias con una variante de craneosinostosis. Aun así, la mayor parte de los pacientes con craneosinostosis parece tener mutaciones en el gen *FGFR2*. La similitud entre los fenotipos que generan las mutaciones de los genes de los receptores FGF y aquellas de las proteínas estructurales del cartílago, quizá pudiera explicarse a partir de la observación de que la actividad de los FGF se regula en cierta medida por su unión a las proteínas secuestradas en la matriz extracelular. Por ende, la situación es paralela a las interacciones que ocurren entre los factores transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) y la fibrilina en el MFS (véase más adelante).

Otras mutaciones afectan a los proteoglucanos, agrecano (*AGC1*) y perlecano (*HSPG2*) del cartílago, así como a la vía de la sulfatación de proteoglucano posterior a la traducción (*DTDST*, *PAPSS2* y *CHST3*). Ya se definieron mutaciones en más de 45 genes de las condrodisplasias.

Diagnóstico Se realiza con base en la apariencia física, valoración ocular con lámpara de hendidura, signos radiográficos, cambios histológicos y evolución clínica. Por lo general, para hacer el diagnóstico, se necesita la valoración de especialistas en el área. Se usa la secuenciación génica y del exoma enfocada o técnicas de secuenciación más completas para hacer el diagnóstico molecular. Debido al amplio espectro de los fenotipos de CD, estas pruebas génicas se están convirtiendo en herramientas diagnósticas cruciales. Para el síndrome de Stickler, los criterios diagnósticos más precisos permitieron identificar con gran precisión a las variantes del tipo I con mutaciones en el gen *COL2A1*. Se dice que la variante tipo II con mutaciones en el gen *COL11A1* se identifica por el fenotipo del vítreo en forma de "microesfera" y la variante tipo III con mutaciones en el gen *COL11A2* se identifica por las manifestaciones sistémicas características sin alteraciones oculares. Es posible hacer el diagnóstico prenatal con el análisis del DNA obtenido de las vellosidades coriónicas o el líquido amniótico.

TRATAMIENTO
Condrodisplasias

El tratamiento es sintomático y está encaminado a reparar las manifestaciones secundarias como artritis degenerativa. Muchos pacientes requieren de un reemplazo articular y de la corrección quirúrgica del paladar hendido. Los ojos se vigilan con regularidad para detectar el desarrollo de cataratas y la necesidad de aplicar tratamiento con láser para evitar el desprendimiento de retina. Por lo general, es importante recomendar a los pacientes que eviten la obesidad y los deportes de contacto. También es importante el asesoramiento para los problemas psicológicos que conlleva la talla baja; en muchos países incluso se han formado grupos de apoyo.

SÍNDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan (MFS, *Marfan syndrome*) comprende ciertas características, en especial del esqueleto, el aparato cardiovascular y los ojos. Muchos pacientes tienen mutaciones en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*).

Clasificación Este síndrome se definió al principio por una tríada de manifestaciones: 1) cambios esqueléticos que incluyen extremidades largas y delgadas, a menudo con articulaciones laxas; 2) reducción de la vista como consecuencia de la luxación del cristalino (cristalino ectópico), y 3) aneurismas aórticos. Un panel internacional desarrolló una serie de "criterios de Ghent", que son útiles para clasificar a los pacientes.

Incidencia y herencia La incidencia del MFS se encuentra entre las más altas de los trastornos hereditarios: alrededor de uno por cada 3 000 a 5 000 nacimientos en la mayor parte de los grupos raciales y étnicos. Los síndromes relacionados son menos comunes. Las mutaciones por lo general se heredan bajo un esquema dominante autosómico, pero cerca de una cuarta parte de los pacientes presenta mutaciones esporádicas nuevas.

Alteraciones esqueléticas Los pacientes suelen ser más altos que los demás miembros de la familia y tienen extremidades largas. La relación entre el segmento superior (de la parte superior de la cabeza a la rama superior del pubis) y el segmento inferior (de la rama superior del pubis al suelo) suele encontrarse dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad, raza y sexo. Los dedos y las manos son largos y delgados con aspecto de araña (aracnodactilia). Muchos pacientes tienen graves deformaciones torácicas como depresión (*pectus excavatum*), convexidad (*pectus carinatum*) o asimetría. La escoliosis es frecuente y suele acompañarse de cifosis. Son frecuentes el paladar ojival y los arcos pedios elevados o los pies planos. Algunos pacientes manifiestan hipermovilidad articular pronunciada similar a la del síndrome de Ehlers-Danlos. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la región lumbosacra a menudo revelan crecimiento del canal medular, adelgazamiento de los pedículos y láminas, ensanchamiento de los agujeros intervertebrales o meningocele anterior (ectasia dural).

Manifestaciones cardiovasculares Las alteraciones cardiovasculares constituyen la principal fuente de morbilidad y mortalidad **(cap. 274)**. El prolapso mitral comienza desde las primeras etapas de la vida y avanza hasta convertirse en insuficiencia mitral de gravedad gradual en alrededor

de 25% de los pacientes. La dilatación aórtica y de los senos de Valsalva son rasgos característicos y de mal pronóstico de la enfermedad que pueden presentarse a cualquier edad. El ritmo de la dilatación es impredecible, pero puede causar insuficiencia aórtica, disección de la aorta y rotura. Quizá la dilatación se acelera con la presión física y emocional, así como con el embarazo. Los pacientes con aneurismas aórticos familiares tienden a formarlos en la base de la aorta abdominal, si bien la ubicación de los mismos es variable y la gran frecuencia de aneurismas aórticos en la población general (uno en 100) dificulta el diagnóstico diferencial, a menos que haya otras manifestaciones claras de síndrome de Marfan.

Manifestaciones oculares El desplazamiento ascendente del cristalino es bastante frecuente. No suele ser progresivo, pero contribuye a la formación de cataratas. Con frecuencia el globo ocular es alargado y la gran mayoría de los pacientes son miopes, pero con vista adecuada. Puede presentarse desprendimiento retiniano.

Otras manifestaciones En los hombros y nalgas se forman estrías. Algunos pacientes presentan neumotórax espontáneo y son frecuentes las hernias inguinales y en las incisiones. Los pacientes en general son delgados, con escaso tejido adiposo subcutáneo, pero algunos adultos manifiestan obesidad centrípeta.

Defectos moleculares Más de 90% de los individuos clasificados como MFS a partir de la clínica que define los "criterios de Ghent" presentan una mutación en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*). Las mutaciones en él se detectan en pocos pacientes que no cubren los criterios de Ghent. De igual forma, algunos pacientes con MFS y sin mutaciones en *FBN1* las padecen en el gen del receptor tipo 2 del TGF-β (*TGFBR2*). Además, las mutaciones ya sea del *TGFBR2* o del *TGFBR1* se detectan en el síndrome relacionado de Loeys-Dietz (LDS, *Loeys-Diestz syndrome*), que se caracteriza por aneurismas aórticos, paladar hendido e hipertelorismo. Las mutaciones del gen *FBN2*, que tiene una estructura similar al *FBN1*, se presentan en pacientes con el síndrome de aracnodactilia congénita con contracturas (CCA, *congenital contractual arachnodactyly*), similar al síndrome de Marfan.

Las mutaciones del gen *FBN1* están diseminadas a través de sus 65 exones codificantes. La mayor parte la constituyen mutaciones privadas, pero cerca de 10% corresponde a mutaciones nuevas recurrentes que en gran medida se localizan en las secuencias CpG que se sabe son "puntos calientes". Las mutaciones más graves se localizan en los codones centrales (24 a 32). Alrededor de una tercera parte de las mutaciones introduce codones de terminación prematuros y alrededor de dos terceras partes las conforman mutaciones del gen de sentido alterado, que modifican los dominios de unión al calcio en los dominios repetitivos similares al factor de crecimiento epidérmico de la proteína. Algunas mutaciones más raras alteran el procesamiento de la proteína. Al igual que en muchos trastornos genéticos, la gravedad del fenotipo no puede predecirse a partir de la naturaleza de la mutación.

El descubrimiento de que algunos síndromes similares al MFS derivan de mutaciones en *TGFBR1* y *TGFBR2* redirige la atención hacia la similitud estructural que existe entre la fibrilina-1 y las proteínas de unión al TGF-β, que agrupan a este factor en la matriz extracelular. Como resultado, algunas de las manifestaciones del MFS provienen de las alteraciones en los sitios de unión que modulan la biodisponibilidad del TGF-β durante el desarrollo del esqueleto y otros tejidos. De igual manera, las mutaciones en *TGFBR1* y *TGFBR2* en el LDS alteran la señalización del TGF-β. Tanto en el MFS como el LDS, los mecanismos patógenos implican un aumento en la señalización del TGF-β, lo que contribuye al desarrollo de aneurismas.

Diagnóstico Los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de MFS deben someterse a una valoración con lámpara de hendidura y a una ecocardiografía. Además, se debe descartar homocistinuria por medio del análisis de los aminoácidos plasmáticos **(cap. 413)**. El diagnóstico de MFS de acuerdo con los estándares internacionales de Ghent subraya los criterios mayores, que incluyen la presencia de al menos cuatro alteraciones esqueléticas: luxación del cristalino; dilatación de la aorta ascendente con o sin disección; ectasia dural y un familiar consanguíneo que satisfaga los mismos criterios, con o sin diagnóstico de DNA. El diagnóstico final se basa en una valoración equilibrada de los criterios mayores y varios criterios menores. La ausencia de cambios oculares sugiere LDS y la presencia de contracturas con algunos signos de OI sugiere aracnodactilia contractural congénita.

Existen pruebas diagnósticas basadas en la secuenciación genética o la detección de defectos en las proteínas. Es improbable que estos resultados alteren el tratamiento o el pronóstico, pero son útiles para informar a los pacientes y sus familias y para descartar pronto el diagnóstico en los familiares sin el problema.

TRATAMIENTO

Síndrome de Marfan

La corrección quirúrgica de aorta, válvula aórtica y válvula mitral han tenido éxito en muchos pacientes, pero a menudo los tejidos son friables. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de incrementar la actividad física vigorosa, la presión emocional, así como el embarazo. La escoliosis tiende a ser progresiva y se corrige con férulas mecánicas y fisioterapia si supera los 20° o con cirugía si es mayor de 45°. La luxación de los cristalinos rara vez obliga a su extirpación quirúrgica, pero se debe vigilar de forma constante la posibilidad de desprendimiento de retina en estos individuos. El dato de que la fisiopatología del MFS implica alteraciones de la señalización del TGF-β generó la posibilidad de formular estrategias terapéuticas nuevas.

La atenuación de la señal del TGF-β con fármacos como los bloqueadores del receptor para angiotensina II (p. ej., losartán) fue efectiva en estudios con animales y ha sido muy alentadora en pequeños estudios de observación en pacientes con MFS, reduce de manera significativa el crecimiento progresivo de la aorta. Con base en estos resultados, se realizan grandes estudios clínicos con distribución al azar de bloqueadores del receptor para angiotensina en el síndrome de Marfan.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA ELASTINA

Se han encontrado mutaciones en el gen de la elastina (*ELN, elastin gene*) en pacientes con estenosis supravalvular aórtica y piel que cuelga en pliegues laxos y excesivos (piel laxa). Como se indica en el cuadro 427-3, los pacientes con varias formas de EDS tienen cambios cutáneos similares que al principio se pensaba eran reflejo de cambios en la elastina.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA (EB)

Este trastorno se define como la categoría de trastornos hereditarios que afecta la piel y que se caracteriza en particular por formación de vesículas como resultado de la fricción. Con base en este criterio, fue posible definir subtipos según la capa ultraestructural de la piel que se separa y genera las vesículas. Estos criterios funcionales y anatómicos hicieron posible confirmar que la mayoría de pacientes con un subtipo específico tiene mutaciones en los genes que codifican una proteína estructural o una proteína de adherencia celular expresada en la capa correspondiente de la piel.

Clasificación e incidencia Los cuatro tipos principales de EB son: 1) EB simple, en el que la separación ocurre dentro de la epidermis; 2) EB de la unión, definida por la separación que ocurre dentro de la lámina lúcida; 3) EB distrófica, en que la separación se produce dentro de la sublámina densa, y 4) síndrome de Kindler con división mixta en varias capas. Además, los pacientes se dividen en los subtipos mayor y menor con base en las manifestaciones clínicas y el análisis de las mutaciones.

La incidencia de EB en Estados Unidos es ~1 en 50 000 casos.

Defectos moleculares Las localizaciones anatómicas distintivas de la piel han hecho posible relacionar los subtipos clínicos de EB con las mutaciones de componentes específicos. En la EB simple, las mutaciones se encuentran sobre todo en los genes para las principales queratinas de las células epiteliales basales (queratinas 5 y 14) y en los de las proteínas de adhesión celular de plectina, integrina α6β4, placofilina-1 y desmoplaquina. Los pacientes con el síndrome relacionado, ictiosis epidermolítica, tienen mutaciones en la queratina 1 y la queratina 10. En la EB de la unión, las mutaciones se sitúan en el colágeno tipo XVII, una laminina (laminina-332) y la integrina α6β4. En el síndrome grave de EB distrófica, las mutaciones se localizan en el gen que codifica el colágeno tipo VII, el cual forma largas asas que fijan la epidermis a la dermis. Los pacientes con manifestaciones más complejas de lo que se clasifica como síndrome de Kindler, tienen mutaciones en la kindlina-1, una proteína de adhesión focal participante en la activación de la integrina.

Diagnóstico y tratamiento El diagnóstico se basa en la piel que se rompe con facilidad y forma vesículas con traumatismos menores. La EB simple casi siempre es más leve que la EB de la unión y la EB distrófica. Las variantes de EB distrófica casi siempre incluyen cicatrices grandes y pro-

minentes. La clasificación precisa en los subtipos casi siempre requiere mapeo inmunofluorescente. Ya se desarrollaron pruebas diagnósticas de DNA como herramientas para la investigación, pero no son accesibles. El tratamiento es sintomático. Las nuevas alternativas terapéuticas como la genoterapia, terapia por sustitución proteínica y terapia celular, están en investigación.

SÍNDROME DE ALPORT (AS)

El síndrome mencionado es un trastorno hereditario caracterizado por hematuria y varias manifestaciones relacionadas. Al principio no se consideró un trastorno del tejido conjuntivo. Sin embargo, la búsqueda de mutaciones en los genes que codifican el colágeno encontró que la mayoría de los pacientes tenía mutaciones del colágeno situado en las membranas basales (tipo IV). En la actualidad se conocen cuatro variedades de AS: 1) clásico, que es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X y que se caracteriza por hematuria, hipoacusia neurosensitiva y deformación cónica de la superficie anterior del cristalino (lenticono); 2) un subtipo de la forma ligada el cromosoma X que se acompaña de leiomiomatosis difusa; 3) forma recesiva autosómica, y 4) forma dominante autosómica. Ambas variedades autosómicas pueden causar nefropatía sin hipoacusia ni lenticono.

Incidencia La incidencia del AS es de alrededor de uno por 10 000 nacimientos en la población general, aunque llega a ser de uno por 5 000 en ciertos grupos étnicos. Alrededor de 80% de los pacientes con AS presenta la variante ligada al cromosoma X.

Defectos moleculares La mayoría de los pacientes tiene mutaciones en cuatro (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* y *COL4A6*) de los seis genes para las cadenas de colágeno tipo IV. Los genes para las proteínas están dispuestos por pares que forman filas en distintos cromosomas en una orientación inusual cabeza con cabeza y con promotores superpuestos; dicho de otra manera, los genes *COL4A1* y *COL4A2* están cabeza con cabeza en el cromosoma 13q34, los genes *COL4A3* y *COL4A4* se encuentran en el cromosoma 2q35-37 y los genes *COL4A5* y *COL4A6* se ubican en el cromosoma Xq22. Las variantes ligadas al cromosoma X son secundarias a mutaciones en el gen *COL4A5* o a supresiones parciales de ambos genes adyacentes *COL4A4* y *COL4A5*. Las variantes recesivas autosómicas son resultado de mutaciones en los genes *COL4A3* y *COL4A4* y todavía no se han identificado las mutaciones que generan las variantes autosómicas dominantes, pero se han mapeado en el mismo *locus* que los genes *COL4A3* y *COL4A4*.

Diagnóstico El diagnóstico del AS clásico se basa en la hematuria, hipoacusia neurosensitiva y el lenticono hereditarios y ligados al cromosoma X. El lenticono con hematuria es patognomónico del AS clásico. La hipoacusia neurosensitiva es más notable en el intervalo de tonos agudos. Con frecuencia se detecta sólo con un audiograma y casi nunca es progresiva. Por la transmisión ligada al cromosoma X, muchas veces el diagnóstico pasa desapercibido en las mujeres, cuya enfermedad es de menor magnitud que en los varones. Por lo general, la hematuria degenera en nefritis y puede causar insuficiencia renal al final de la adolescencia en los varones y en edades más avanzadas en algunas mujeres. El trasplante renal casi siempre tiene éxito.

LECTURAS ADICIONALES

Bateman JF *et al.*: Genetic diseases of connective tissues: Cellular and extracellular effects of ECM mutations. Nat Rev Genet 10:173, 2009.

Bonafe L *et al.*: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. Am J Med Genet A 167A:2869, 2015.

Forlino A, Marini JC: Osteogenesis imperfecta. Lancet 387:1657, 2016.

Hynes RO: The evolution of metazoan extracellular matrix. J Cell Biol 196: 671, 2012.

Loeys BL *et al.*: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 47:476, 2010.

Malfait F, de Paepe A: The Ehlers-Danlos syndrome. Adv Exp Med Biol 802:129, 2014.

Marom R *et al.*: Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet C Semin Med Genet 172:367, 2016.

Prockop DJ, Kivirikko KI: Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. Annu Rev Biochem 64:403-434, 1995. Review.

Ramirez F, Dietz HC: Marfan's syndrome: From molecular pathogenesis to clinical treatment. Curr Opin Genet Dev 17:252, 2007.

Ramirez F, Sakai LY: Biogenesis and function of fibrillin assemblies. Cell Tissue Res 339:71, 2010.

Shapiro JR *et al.* (eds): *Osteogenesis Imperfecta. A Translational Approach to Brittle Bone Disease*. London, Academic Press, 2014.

Uitto J *et al.*: Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases: The paradigm of epidermolysis bullosa. Matrix Biology 57-58:76, 2017.

407 Hemocromatosis

Lawrie W. Powell

DEFINICIÓN

La hemocromatosis es un trastorno hereditario frecuente del metabolismo del hierro en el que la regulación deficiente de la absorción intestinal de hierro ocasiona el depósito de cantidades excesivas de este mineral en las células parenquimatosas, con lesión hística y deterioro de la función de diversos órganos. El pigmento producido por el almacenamiento del hierro en los tejidos se denominó *hemosiderina* porque se cree deriva de la sangre. Se emplea *hemosiderosis* para describir la presencia de hierro teñible en los tejidos, pero es necesario medir la cantidad de hierro hístico para valorar con exactitud el hierro corporal. El término *hemocromatosis* se refiere a un grupo de enfermedades genéticas que predispone a la sobrecarga de hierro, lo que provoca fibrosis y falla orgánica. Algunas de las manifestaciones más frecuentes de este problema son cirrosis hepática, diabetes mellitus, artritis, miocardiopatía e hipogonadismo hipogonadotrópico.

Aunque hay debate sobre las definiciones, la terminología siguiente se acepta de manera generalizada:

1. La *hemocromatosis hereditaria* es causada muy a menudo por la herencia de un gen mutante denominado *HFE* que se encuentra firmemente enlazado con el *locus* HLA-A sobre el cromosoma 6p (véase "Bases genéticas" más adelante). Los homocigotos para la mutación tienen mayor riesgo de padecer sobrecarga de hierro y componen entre 80 y 90% de los casos de hemocromatosis hereditaria clínica en personas con ascendencia del norte de Europa. En estos individuos, la presencia de fibrosis hepática, cirrosis, artropatía o carcinoma hepatocelular constituye una enfermedad asociada a la sobrecarga de hierro. En fecha reciente se describieron variedades más raras de hemocromatosis independientes del gen *HFE* causadas por mutaciones en otros genes participantes

CUADRO 407-1 Clasificación de las enfermedades con sobrecarga de hierro

Hemocromatosis hereditaria	
Hemocromatosis, con *HFE* (tipo 1)	
Homocigosidad C282Y	
Heterocigosidad compuesta C282Y/H63D	
Hemocromatosis, sin *HFE*	
Hemocromatosis juvenil (tipo 2A) (mutaciones en hemojuvelina)	
Hemocromatosis juvenil (tipo 2B) (mutación en hepcidina)	
Receptor 2 mutado de transferrina *TFR2* (tipo 3)	
Gen mutado de ferroportina 1, *SLC11A3* (tipo 4)	
Sobrecarga adquirida de hierro	
Anemias con exceso de hierro	Hepatopatías crónicas
Talasemia mayor	Hepatitis C
Anemia sideroblástica	Cirrosis alcohólica, en especial en fase avanzada
Anemias hemolíticas crónicas	Esteatohepatitis no alcohólica
Sobrecarga por transfusión y hierro parenteral	Porfiria cutánea tardía
Exceso de hierro en la alimentación	Síndrome de sobrecarga dismetabólica de hierro
	Posterior a derivación portocava
Diversos	
Sobrecarga de hierro en África subsahariana	
Sobrecarga de hierro neonatal	
Aceruloplasminemia	
Atransferrinemia congénita	

en el metabolismo del hierro (cuadro 407-1). La enfermedad se puede reconocer durante sus etapas incipientes cuando la sobrecarga de hierro y la lesión orgánica todavía son mínimas. En esta etapa, la enfermedad se denomina *hemocromatosis temprana* o *hemocromatosis precirrótica.*

2 La *sobrecarga secundaria de hierro* suele ser consecuencia de anemia con sobrecarga de hierro, como en la talasemia o la anemia sideroblástica, donde la eritropoyesis aumenta pero es ineficaz. En estos trastornos adquiridos por sobrecarga de hierro, los depósitos masivos de hierro en los tejidos parenquimatosos originan las mismas manifestaciones clínicas y patológicas que la hemocromatosis.

PREVALENCIA

La hemocromatosis asociada al gen *HFE* es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes, aunque su prevalencia varía en los distintos grupos étnicos. Es más frecuente en las poblaciones del norte de Europa, en las que más o menos una de cada 10 personas es portadora heterocigota y de 0.3 a 0.5% de la población es homocigota. Sin embargo, la expresión de la enfermedad varía de acuerdo con varios factores, en especial el consumo de alcohol y de hierro en los alimentos, la hemorragia de la menstruación y el embarazo, así como la donación de sangre. Los estudios de población más recientes indican que cerca del 30% de los varones homocigotos padece hemocromatosis por sobrecarga de hierro y cerca del 6% padece cirrosis hepática; en cuanto a las mujeres, la cifra es más cercana al 1%. Al parecer, hay genes modificadores aún no identificados encargados de la expresión y ya se tienen algunas pruebas preliminares que lo demuestran. Alrededor del 70% de los pacientes manifiesta sus primeros síntomas entre los 40 y 60 años de edad. La enfermedad rara vez se manifiesta antes de los 20 años, aunque se puede diagnosticar en personas asintomáticas con sobrecarga de hierro, como mujeres jóvenes menstruantes, gracias a los estudios de detección sistemática familiar (véase más adelante en este capítulo "Detección sistemática de hemocromatosis") y a los análisis periódicos.

A diferencia de la hemocromatosis con *HFE*, las variedades de hemocromatosis sin *HFE* (cuadro 407-1) son raras, pero afectan a todas las razas y a personas jóvenes (hemocromatosis juvenil).

Esto se debe a mutaciones en uno o más de los genes para proteínas de la vía de la hepcidina (fig. 407-1); es decir, hemojuvelina, receptor 2 para transferrina (TgR2) y ferroportina. La enfermedad clínica consecuente es muy similar a la enfermedad relacionada con HFE porque todas conducen a la deficiencia de hepcidina, que es la vía final común (fig. 407-1).

Una forma poco común, autosómica dominante de hemocromatosis se debe a dos tipos de mutaciones en el gen para el transportador de hierro ferroportina. Primero, las mutaciones con pérdida de función reducen la localización de ferroportina en la superficie celular, lo que reduce su capacidad para exportar hierro ("enfermedad por ferroportina"). Una segunda mutación abole la interiorización y degradación de la ferroportina inducida por hepcidina, lo que produce una "ganancia de función". En este caso, la distribución hística del hierro es similar a la de la enfermedad relacionada con HFE (p. ej., en las células parenquimatosas).

BASES GENÉTICAS

La mutación más frecuente es la mutación homocigota de G a A en el gen *HFE*, que tiene como resultado una sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 (C282Y). Esta mutación se ha identificado en 85 a 90% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria en poblaciones del norte de Europa y sólo en 60% de las poblaciones de origen mediterráneo (p. ej., el sur de Italia). Una segunda mutación de *HFE* relativamente frecuente (H63D) causa una sustitución de histidina por ácido aspártico en el codón 63. La homocigosidad para H63D no se acompaña de sobrecarga de hierro con importancia clínica. Algunos heterocigotos mixtos (p. ej., con una copia de C282Y y otra de H63D) tienen un aumento leve o moderado de los depósitos de hierro, pero padecen enfermedad clínica sólo en asociación con cofactores, como el consumo abundante de alcohol o esteatosis hepática. Por eso, la hemocromatosis asociada al *HFE* se hereda como un rasgo autosómico recesivo; los heterocigotos tienen un incremento mínimo o nulo de los depósitos de hierro. Sin embargo, en algunos casos este pequeño incremento del hierro hepático actúa como cofactor que modifica la expresión de otras enfermedades, como la porfiria cutánea tardía (PCT) o la esteatohepatitis no alcohólica.

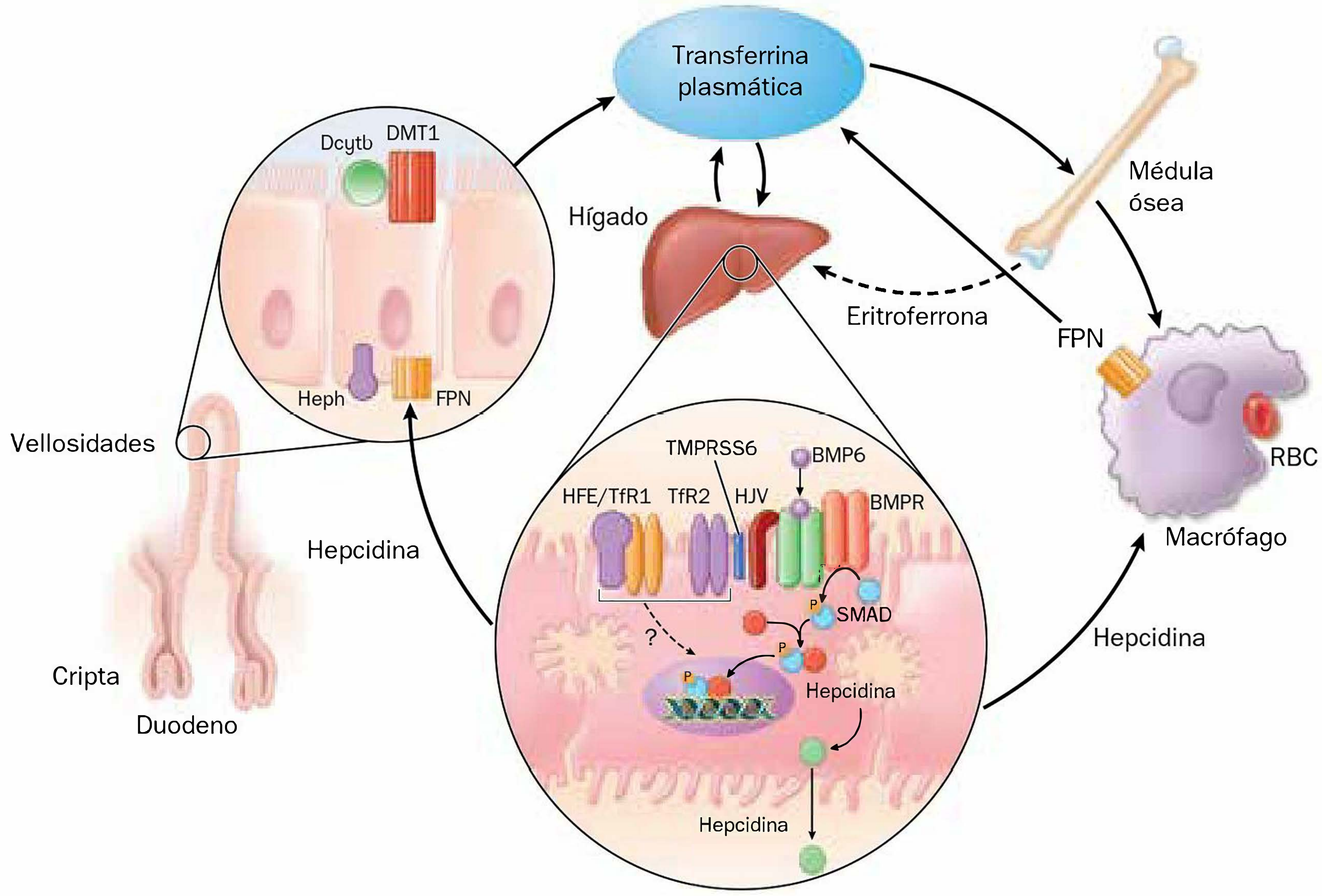


FIGURA 407-1 Vías de la homeostasis normal del hierro. El hierro inorgánico de la alimentación cruza la membrana del borde en cepillo de los enterocitos duodenales a través de DMT1 después de la reducción del hierro férrico (Fe^{3+}) al estado ferroso (Fe^{2+}) por acción del citocromo B duodenal (Dcytb, *duodenal cytochrome B*). A continuación, el hierro se desplaza del enterocito a la circulación por un proceso para el que es indispensable el exportador basolateral ferroportina (FPN) y la oxidasa de hierro hefaestina (Heph, *hephaestin*). En la circulación, el hierro se une a la transferrina plasmática y así se distribuye a los sitios donde se utiliza y almacena. Gran parte de esta transferrina diférrica suministra hierro a las células eritroides inmaduras de la médula ósea para la síntesis de hemoglobina. Al final de su vida, los eritrocitos (RBC, *red blood cells*) viejos son fagocitados por los macrófagos y el hierro regresa a la circulación después de su exportación por medio de la ferroportina. El péptido hepático hepcidina reprime el transporte basolateral del hierro en el intestino, así como la liberación de hierro de los macrófagos y otras células; sirve como regulador central del tránsito corporal de hierro. La hepcidina responde a los cambios en las necesidades corporales de hierro por medio de señales que son reguladas por la transferrina diférrica a través de dos mecanismos. En uno participan HFE y TfR2, en tanto que en el otro participa la hemojuvelina (HJV) y la vía de la proteína morfogenética ósea (BMP)/SMAD. TMPRSS6 es una proteasa que modula la actividad de HJV. La molécula hemo se metaboliza por acción de la hemo oxidasa dentro de los enterocitos y el hierro liberado sigue la misma vía. Todas las mutaciones en los genes que codifican HFE, TfR2, hemojuvelina y hepcidina reducen la liberación de hepcidina y aumentan la absorción de hierro, lo que deriva en hemocromatosis (cuadro 407-1).

Hay mutaciones en otros genes que intervienen en el metabolismo del hierro y causan la hemocromatosis no relacionada con *HFE*, incluida la hemocromatosis juvenil, que se manifiesta entre el segundo y tercer decenios de la vida (cuadro 407-1). Las mutaciones en los genes que codifican la hepcidina, el receptor 2 para transferrina (TfR2) y la hemojuvelina **(fig. 407-1)** generan manifestaciones clinicopatológicas idénticas a la hemocromatosis asociada al HFE. Sin embargo, las mutaciones en la ferroportina, encargada de la salida de hierro de los enterocitos y la mayor parte de los demás tipos celulares, originan una carga de hierro en las células reticuloendoteliales y macrófagos, así como en las células parenquimatosas.

FISIOPATOLOGÍA Y PARTICIPACIÓN DE LA HEPCIDINA

En condiciones normales, el contenido corporal de hierro de 3 a 4 g se mantiene constante, de tal modo que su absorción en la mucosa intestinal equivale a las pérdidas. Esta cantidad es de cerca de 1 mg/día en el varón y 1.5 mg/día en la mujer menstruante. En la hemocromatosis, la absorción en la mucosa es mayor que las necesidades corporales y asciende hasta 4 mg/día o más. La acumulación progresiva de hierro aumenta el hierro plasmático y la saturación de la transferrina, y ocasiona un incremento progresivo de la ferritina plasmática **(fig. 407-2)**. Un péptido hepático, la hepcidina, reprime el transporte basolateral de hierro en el intestino y la liberación de hierro de los macrófagos y otras células por la unión a la ferroportina. A su vez, la hepcidina responde a las señales hepáticas mediadas por HFE, TfR2 y hemojuvelina (fig. 407-1). Por tanto, la hepcidina es una molécula crucial en el metabolismo del hierro que vincula las reservas corporales con la absorción intestinal de este metal.

El gen *HFE* codifica una proteína de 343 aminoácidos que tiene relación estructural con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) clase I. El defecto básico en la hemocromatosis asociada al gen *HFE* es la falta de expresión en la superficie celular de HFE (a causa de la mutación C282Y). La proteína HFE normal (tipo natural) forma un complejo con la microglobulina β_2 y el receptor 1 de transferrina (TfR1) y esta interacción queda por completo anulada por la mutación C282Y. Como consecuencia, la proteína HFE mutante queda atrapada en el interior de la célula, lo que reduce la captación de hierro mediada por el TfR1 a nivel de las células de las criptas intestinales. La captación anormal de hierro mediada por TfR1 genera aumento del transportador metálico divalente (DMT1, *divalent metal transporter*) en el borde en cepillo de las células vellosas, lo que provoca una absorción intestinal excesiva e inapropiada de hierro (fig. 407-1). En la enfermedad avanzada, el organismo llega a contener 20 g de hierro o más, que se deposita en su mayor parte en las células parenquimatosas del hígado, páncreas y corazón. El hierro en el hígado y páncreas aumenta hasta 50 a 100 veces, y en el corazón se incrementa de cinco a 25 veces. La acumulación de hierro en la hipófisis produce hipogonadismo hipogonadotrópico en varones y mujeres. La lesión hística es producida por la rotura de los lisosomas llenos de hierro, la peroxidación de los lípidos de los organelos subcelulares por el exceso de hierro o el estímulo de la síntesis de colágena Por activación de células estrelladas.

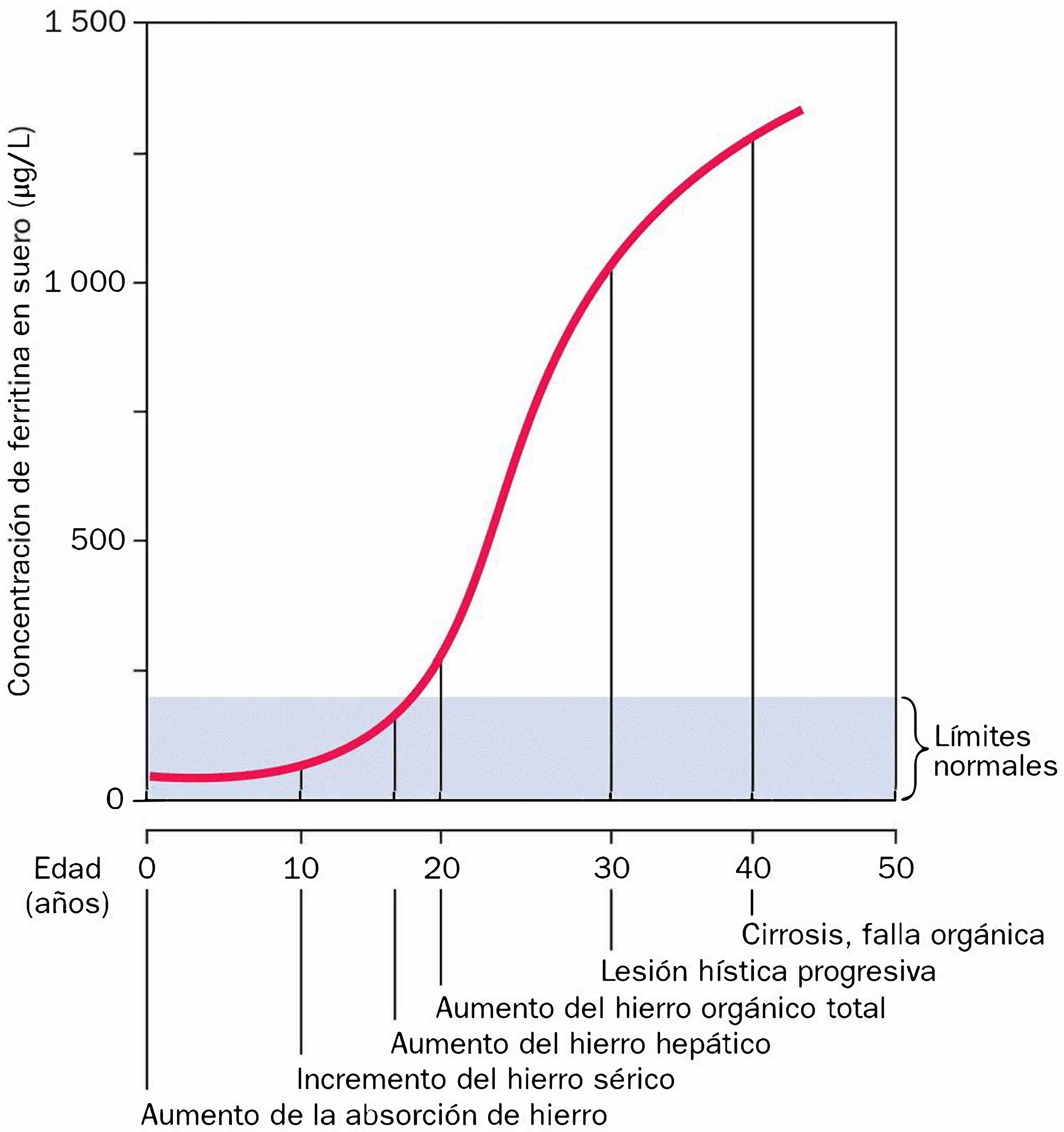


FIGURA 407-2 Secuencia de acontecimientos en la hemocromatosis genética y su relación con la concentración sérica de ferritina. La mayor absorción de hierro persiste durante toda la vida. La enfermedad sintomática manifiesta suele presentarse entre los 40 y 60 años de edad, pero la fase latente puede detectarse mucho antes.

La *sobrecarga de hierro secundaria* con acumulación en las células parenquimatosas se observa en los trastornos crónicos de la eritropoyesis, en particular en enfermedades con defectos en la síntesis de hemoglobina o eritropoyesis ineficaz como anemia sideroblástica y talasemia **(cap. 94)**. En estos trastornos la absorción de hierro aumenta. Además, estos pacientes necesitan transfusiones sanguíneas y con mucha frecuencia reciben, de manera incorrecta, tratamiento con hierro. La porfiria cutánea tardía (PCT), trastorno caracterizado por un defecto en la biosíntesis de porfirinas **(cap. 409)**, también se acompaña en ocasiones de un mayor depósito parenquimatoso de hierro, aunque la magnitud de la sobrecarga no suele ser suficiente como para dañar los tejidos. Sin embargo, varios estudios recientes han observado que muchos pacientes con PCT tienen también mutaciones en el gen *HFE* y en algunos se acompaña de infección por el virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*). Aunque todavía no se conoce la relación exacta entre estos dos trastornos, la sobrecarga de hierro acentúa la deficiencia enzimática hereditaria de la PCT y se debe evitar su combinación con otras sustancias (alcohol, estrógenos, compuestos haloaromáticos) que pueden exacerbar la PCT. Otra causa de sobrecarga parenquimatosa hepática de hierro es la aceruloplasminemia hereditaria. En este trastorno, la alteración en la movilización del hierro por deficiencia de ceruloplasmina (una ferroxidasa) da lugar a sobrecarga del mismo en los hepatocitos.

El *consumo excesivo de hierro* durante muchos años rara vez genera hemocromatosis. La única excepción importante se notificó en Sudáfrica entre grupos que elaboraban bebidas alcohólicas fermentadas en recipientes fabricados con hierro. En ocasiones se ha descrito hemocromatosis en personas al parecer sanas que consumieron hierro farmacológico durante varios años, aunque lo más probable es que estos enfermos tuvieran un trastorno genético.

El denominador común de todos los pacientes con hemocromatosis es una *cantidad excesiva de hierro en los tejidos parenquimatosos.* La administración parenteral de hierro en forma de transfusiones sanguíneas o preparados farmacológicos provoca, en esencia, una sobrecarga de hierro de las células reticuloendoteliales, lo que en principio causa menor daño a los tejidos que el depósito de hierro en las células parenquimatosas.

En el hígado, el hierro del parénquima se encuentra en forma de ferritina y hemosiderina. Al principio estos depósitos se ubican en las células parenquimatosas periportales, en particular dentro de los lisosomas del citoplasma pericanalicular de los hepatocitos. Esta etapa degenera en fibrosis perilobulillar y al final el hierro se deposita en el epitelio del conducto biliar, las células de Kupffer y los tabiques fibrosos por activación de las células estrelladas. En la etapa avanzada aparece cirrosis macronodular o mixta, esto es, tanto macronodular como micronodular. La fibrosis hepática y la cirrosis guardan una relación directa con las concentraciones hepáticas de hierro.

En la autopsia, el hígado y el páncreas son hipertróficos y de aspecto nodular, con una coloración oxidada llamativa. En términos histológicos, el contenido de hierro en muchos órganos se incrementa, sobre todo en el hígado, corazón, páncreas y, en menor medida, en las glándulas endocrinas. La epidermis es delgada y se aprecia un aumento de melanina en las células de la capa basal y la dermis. El hierro también se deposita alrededor de las células del revestimiento sinovial de las articulaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los homocigotos C282Y se clasifican según la etapa de avance de la manera siguiente: 1) predisposición genética sin anomalías, 2) sobrecarga de hierro sin síntomas; 3) sobrecarga de hierro con síntomas (p. ej., artritis y fatiga), y 4) sobrecarga de hierro con lesión orgánica, en particular cirrosis. Por eso, muchos sujetos con sobrecarga de hierro importante permanecen asintomáticos. Por ejemplo, en un estudio de 672 sujetos homocigotos C282Y asintomáticos que fueron identificados por estudios de detección familiar o por un examen médico de rutina, se observó exceso hepático de hierro (grados 2 a 4) en 56% de los varones y 34.5% de las mujeres; fibrosis hepática (etapas 2 a 4) en 18.4 y 5.4%, respectivamente, y cirrosis en 5.6% de los varones y 1.9% de las mujeres.

Los síntomas iniciales son debilidad, cansancio, pérdida de peso, cambio de coloración de la piel, dolor abdominal, pérdida de la libido y síntomas de diabetes mellitus. La hepatomegalia, hiperpigmentación, telangiec-

tasias, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de vello, atrofia testicular y la ictericia son signos físicos notorios en la enfermedad avanzada.

El *hígado* suele ser el primer órgano afectado, y se detecta hepatomegalia en más del 95% de enfermos sintomáticos. Algunas veces la hepatomegalia no produce síntoma alguno ni altera las pruebas de función hepática. La hipertensión portal y las várices esofágicas son menos frecuentes que en la cirrosis por otras causas. El carcinoma hepatocelular aparece en cerca del 30% de los pacientes cirróticos y es la causa de muerte más frecuente en los individuos tratados; de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento oportunos. Su frecuencia aumenta con la edad, es más frecuente en varones y se da casi en forma exclusiva en personas cirróticas.

En los individuos con un grado avanzado de la enfermedad se observa hiperpigmentación cutánea. El color gris metálico o de pizarra característico a veces se describe como *bronceado* y obedece a un mayor depósito de melanina y hierro en la dermis. La pigmentación suele ser difusa y generalizada, aunque es más intensa en la cara, cuello, zonas de extensión de los antebrazos, dorso de las manos, piernas, genitales y cicatrices.

Alrededor del 65% de los pacientes tiene *diabetes mellitus*. Esta enfermedad es más probable en aquellos con antecedentes familiares de diabetes, lo que sugiere que el daño directo de los islotes pancreáticos por el depósito de hierro ocurre en combinación con otros factores de riesgo. Su tratamiento es similar al de las otras variedades de diabetes, aunque la resistencia insulínica es más frecuente cuando se acompaña de hemocromatosis. Las secuelas tardías son las mismas que en la diabetes mellitus por otras causas.

Entre 25 y 50% de los pacientes padece *atropatía*, en general después de los 50 años, aunque también puede aparecer antes, como manifestación inicial, o mucho tiempo después del tratamiento. En general, las primeras articulaciones que se dañan son la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas. Este síntoma contribuye a distinguir entre condrocalcinosis hemocromatósica y la variedad idiopática **(cap. 365)**. Después aparece poliartritis progresiva en muñecas, caderas, tobillos y rodillas. En ocasiones se acompaña de episodios agudos y transitorios de sinovitis por el depósito de pirofosfato cálcico (condrocalcinosis o pseudogota), sobre todo en las rodillas. Las manifestaciones radiológicas consisten en cambios quísticos del hueso subcondral, pérdida del cartílago articular con reducción del espacio articular, desmineralización difusa, proliferación ósea hipertrófica y calcificación sinovial. La artropatía tiende a avanzar pese a la eliminación del hierro por medio de una flebotomía. Aunque se desconoce la relación entre estas alteraciones y el metabolismo del hierro, el hecho de que ocurran cambios similares en otros tipos de sobrecarga de hierro sugiere que éste desempeña una función directa.

En cerca del 15% de los pacientes asintomáticos la manifestación inicial es un *problema cardiaco*. La manifestación clínica más frecuente es insuficiencia cardiaca congestiva y se observa en 10% de los adultos jóvenes con esta enfermedad, sobre todo en aquellos con hemocromatosis juvenil. Los síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva aparecen en forma súbita y provocan de inmediato la muerte en ausencia de tratamiento. El corazón presenta hipertrofia difusa, por lo que si no se descubren otras manifestaciones clínicas de este trastorno algunos casos se confunden con miocardiopatía idiopática. Las arritmias cardiacas comprenden extrasístoles supraventriculares, taquiarritmias paroxísticas, aleteo auricular, fibrilación auricular y grados variables de bloqueo auriculoventricular.

El *hipogonadismo* es frecuente en ambos sexos y algunas veces precede a otros síntomas. Los síntomas comprenden pérdida de la libido, impotencia, amenorrea, atrofia testicular, ginecomastia y vello corporal escaso. La causa principal de estos cambios es la reducción de la síntesis de gonadotropinas por el deterioro de la función hipotálamo-hipófisis debido al depósito de hierro. Algunas manifestaciones raras son insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

DIAGNÓSTICO

La combinación de 1) hepatomegalia, 2) pigmentación cutánea, 3) diabetes mellitus, 4) cardiopatía, 5) artritis y 6) hipogonadismo sugiere el diagnóstico. Sin embargo, como se señaló, puede haber sobrecarga importante de hierro sin ninguna o sólo con alguna de estas manifestaciones. Por tanto, se necesita un índice alto de sospecha para establecer el diagnóstico de modo oportuno. El tratamiento antes de que la lesión hística sea irreversible permite corregir los efectos tóxicos del hierro y recuperar la esperanza de vida normal.

La anamnesis debe considerar de forma específica las enfermedades familiares, el consumo de alcohol, la ingestión de hierro y el consumo de dosis excesivas de ácido ascórbico, que fomenta la absorción de hierro **(cap. 326)**. Se deben realizar las pruebas adecuadas para excluir la sobrecarga de hierro secundaria a una enfermedad hematológica. Los problemas hepáticos, pancreáticos, cardiacos y articulares se confirman con la exploración física, radiografías y pruebas convencionales de la función de estos órganos.

Para valorar la magnitud de las reservas corporales totales de hierro: 1) se mide el hierro sérico y el porcentaje de saturación de la transferrina (o de la capacidad de unión del hierro insaturado); 2) se mide la concentración sérica de ferritina; 3) se realiza una biopsia hepática, con medición de la concentración de hierro y cálculo del índice de hierro hepático **(cuadro 407-2)**; 4) se lleva a cabo una resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del hígado. Además, también se hace una valoración retrospectiva del almacenamiento corporal de hierro por medio de una flebotomía semanal con cálculo de la cantidad de hierro extraído antes que se agoten las reservas de hierro (1 mL de sangre = cerca de 0.5 mg de hierro).

Cada una de estas técnicas posee sus ventajas e inconvenientes. La concentración sérica de hierro y el porcentaje de saturación de la transferrina se incrementan al principio de la enfermedad, pero su especificidad se reduce por el número relativamente alto de resultados positivos falsos y negativos falsos. Por ejemplo, la concentración sérica de hierro aumenta en pacientes con hepatopatía alcohólica sin sobrecarga de hierro; sin embargo, en este caso el índice de hierro hepático no suele aumentar como en la hemocromatosis (cuadro 407-1). Una saturación de transferrina sérica en ayunas >45% en personas por lo demás sanas es anormal y sugiere un estado homocigoto para la hemocromatosis.

La concentración sérica de ferritina constituye un buen índice de los depósitos orgánicos de hierro, tanto si son altos como bajos. De hecho, cada aumento de 1 μg/L en la concentración plasmática de ferritina refleja un incremento aproximado de 5 mg en los depósitos corporales. En la mayoría de los pacientes con hemocromatosis que no recibe tratamiento, la concentración sérica de ferritina aumenta en forma considerable (fig. 407-2 y cuadro 407-1) y la ferritina sérica >1 000 μg/L, constituye el factor pronóstico más poderoso de expresión de la enfermedad entre los homocigotos para la mutación C282Y. Sin embargo, esta misma concentración aumenta de manera desproporcionada en relación con el depósito orgánico de hierro en los pacientes con inflamación y necrosis hepatocelular a causa de una mayor liberación hística. Por consiguiente, una vez que remite la lesión hepatocelular aguda concomitante es necesario medir de nuevo

CUADRO 407-2 Cifras representativas de hierro en sujetos sanos, pacientes con hemocromatosis y enfermos con hepatopatía alcohólica

PARÁMETRO	NORMAL	HEMOCROMATOSIS SINTOMÁTICA	HOMOCIGOTOS CON HEMOCROMATOSIS SINTOMÁTICA TEMPRANA	HETEROCIGOTOS	HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA
Hierro plasmático, μmol/L (μg/100 mL)	9-27 (50-150)	32-54 (180-300)	Casi siempre alto	Alto o normal	A menudo alto
Capacidad total de unión con hierro, μmol/L (μg/100 mL)	45-66 (250-370)	36-54 (200-300)	36-54 (200-300)	Alto o normal	45-66 (250-370)
Saturación de transferrina, porcentaje	22-45	50-100	50-100	Normal o alta	27-60
Ferritina sérica, μg/L		1 000-6 000	200-500	Casi siempre <500	10-500
Varones	20-250				
Mujeres	15-150				
Hierro hepático, μg/g de peso seco	300-1 400	6 000-18 000	2 000-4 000	300-3 000	300-2 000
Índice de hierro hepático	<1.0	>2	1.5-2	<2	<2

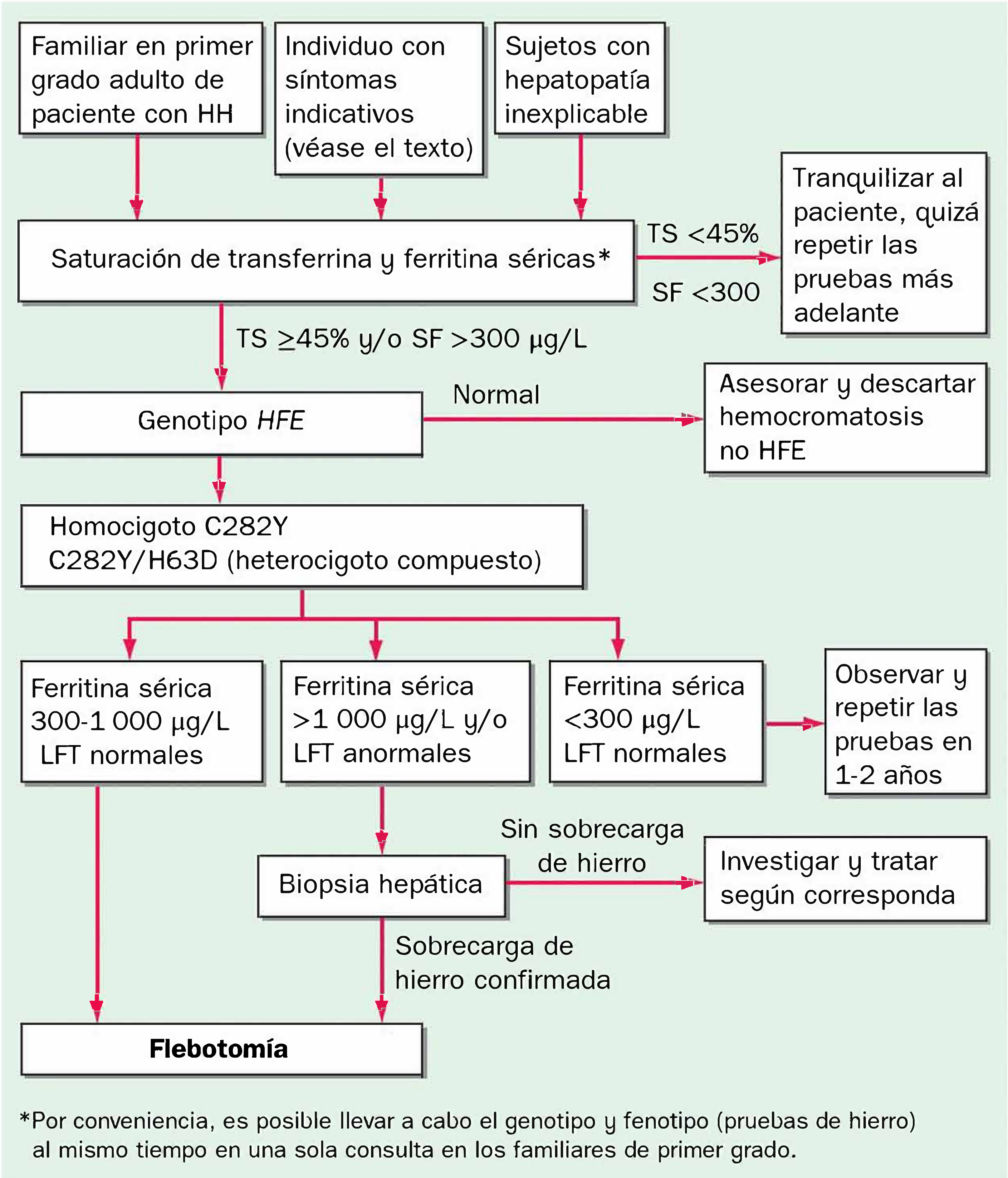


FIGURA 407-3 Algoritmo para detectar hemocromatosis asociada a *HFE*. HH, hemocromatosis hereditaria, sujeto homocigoto (C282Y +/+); LFT, pruebas de la función hepática; SF, concentración sérica de ferritina; TS, saturación de transferrina.

la ferritina sérica (p. ej., en la hepatopatía alcohólica). En general, la medición combinada del porcentaje de saturación de transferrina y de la concentración sérica de ferritina constituye el método más sencillo y adecuado para la detección sistemática de la hemocromatosis, incluida la fase precirrótica de la enfermedad. Si se observa una anomalía en cualquiera de estas dos pruebas, se debe realizar una prueba genética de hemocromatosis **(fig. 407-3)**.

La utilidad de la biopsia hepática en el diagnóstico y tratamiento de la hemocromatosis se está valorando de nuevo como consecuencia de la amplia difusión de la prueba genética para establecer la presencia de la mutación C282Y. La ausencia de fibrosis grave se puede predecir con exactitud en la mayoría de los pacientes con el uso de variables clínicas y bioquímicas. De este modo, no existe prácticamente ningún riesgo de fibrosis grave en una persona homocigota para C282Y si se dan las siguientes condiciones: 1) concentración de ferritina sérica <1 000 µg/L; 2) concentración sérica normal de alanina aminotransferasa; 3) ausencia de hepatomegalia, y 4) ausencia de alcoholismo. Sin embargo, es necesario subrayar que la biopsia hepática es el único método fiable para demostrar o descartar la presencia de cirrosis hepática, que es el factor esencial que determina el pronóstico y riesgo de presentar carcinoma hepatocelular. La biopsia también permite efectuar un cálculo histoquímico del hierro hístico y medir la concentración hepática de hierro. El incremento de la densidad hepática por depósito de hierro se observa en la CT o MRI; con los adelantos tecnológicos, la MRI determina de manera cada vez más exacta la concentración hepática de hierro.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE HEMOCROMATOSIS

Después de establecer el diagnóstico de hemocromatosis, es importante examinar y asesorar a los familiares **(cap. 457)**. En general, tanto los familiares asintomáticos como los sintomáticos presentan una mayor saturación de transferrina y una concentración alta de ferritina sérica. Todos estos cambios tienen lugar incluso antes de que se deposite demasiado hierro (fig. 407-2). Todos los familiares adultos en primer grado de los pacientes con hemocromatosis se deben someter a pruebas genéticas para identificar mutaciones C282Y y H63D, además de ofrecerles el asesoramiento apropiado (fig. 407-3). En los pacientes afectados es importante confirmar o excluir la presencia de cirrosis y empezar el tratamiento lo antes posible. Para los niños de un probando identificado, es conveniente buscar *HFE* del otro padre porque en caso de ser normal, el niño es sólo heterocigoto obligado y no tiene riesgo. Por lo demás, para fines prácticos, no es necesario revisar a los niños <18 años de edad.

La importancia de la detección sistemática de hemocromatosis en la población es tema de debate. En un estudio reciente se demostró que es útil que los médicos de atención primaria realicen la detección por medio del hierro sérico, la saturación de transferrina y la concentración de ferritina sérica. Esta detección también permite identificar la deficiencia de hierro. En la población sana se puede realizar una detección genética, pero es probable que no sea rentable.

TRATAMIENTO

Hemocromatosis

Consiste en eliminar el exceso de hierro corporal y administrar tratamiento de sostén a los órganos lesionados. El mejor método para eliminar el hierro es la flebotomía de 500 mL una o dos veces a la semana. Aunque al principio el hematócrito desciende hasta 35 mL/100 mL, este parámetro se estabiliza tras varias semanas. La saturación plasmática de transferrina permanece alta hasta que se reducen los depósitos de hierro. En cambio, la concentración plasmática de ferritina disminuye en forma progresiva, lo que refleja la reducción gradual del depósito de hierro en los órganos. Una unidad de 500 mL de sangre contiene de 200 a 250 mg de hierro, de manera que se extraen hasta 25 g de hierro o más. Por tanto, es necesario realizar flebotomías semanales durante 1 a 2 años, hasta que la concentración de ferritina sérica sea <50 µg/L. Después, las flebotomías se realizan a los intervalos necesarios para mantener la concentración de ferritina entre 50 y 100 µg/L. Por lo general basta con una flebotomía cada 3 meses.

La administración parenteral de quelantes como desferoxamina permite eliminar de 10 a 20 mg de hierro/día, que es mucho menos de lo que se moviliza con una flebotomía semanal. La flebotomía también es más económica, cómoda y segura para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los quelantes están indicados cuando la anemia o la hipoproteinemia son tan graves que impiden la flebotomía. La administración subcutánea de desferoxamina con una bomba portátil constituye el método más eficaz.

En fecha reciente se puso a la venta un quelante del hierro eficaz que se administra por VO, el deferasirox, pero todavía se encuentra en fases de estudios clínicos. Este fármaco es eficaz en la talasemia y la sobrecarga secundaria de hierro, pero todavía no se establece su función en la sobrecarga primaria de hierro.

El consumo de alcohol se debe restringir o eliminar porque aumenta casi 10 veces el riesgo de cirrosis en caso de hemocromatosis hereditaria. No es necesario llevar a cabo ajustes en la alimentación, pero es importante evitar la vitamina C y hierro complementario. El tratamiento de la insuficiencia hepática, la insuficiencia cardiaca y la diabetes mellitus no difiere del tratamiento convencional de estas enfermedades. La pérdida de la libido y los cambios de los caracteres sexuales secundarios se tratan con sustitución de testosterona o gonadotropinas **(cap. 384)**.

La hepatopatía terminal es indicación para realizar un trasplante hepático, aunque los resultados mejoran si antes se elimina el exceso de hierro. Los datos disponibles indican que la anomalía metabólica fundamental de la hemocromatosis se invierte con el trasplante hepático satisfactorio.

PRONÓSTICO

Las causas principales de muerte en los pacientes que no reciben tratamiento son insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal y carcinoma hepatocelular.

La esperanza de vida aumenta si se eliminan los depósitos excesivos de hierro y si se mantienen en cifras casi normales. La supervivencia a 5 años aumenta de 33 a 89% con el tratamiento. Las flebotomías repetidas reducen el tamaño del hígado, mejoran las pruebas de función hepática, reducen la pigmentación cutánea y corrigen la insuficiencia cardiaca. La diabetes mejora en cerca del 40% de los casos, pero la eliminación del exceso de hierro no modifica el hipogonadismo ni la artropatía. La fibrosis hepática disminuye en ocasiones, pero la cirrosis es irreversible. El carcinoma hepatocelular es una secuela tardía de los pacientes que acuden con cirrosis. El aumento evidente de su incidencia en los enfermos que reciben tratamiento quizá se debe a que aumenta su esperanza de vida. Esta complicación no ocurre si la enfermedad se trata en fase precirrótica; de hecho, la esperanza de vida de las personas homocigotas diagnosticadas y tratadas antes de la aparición de la cirrosis es normal.

Se debe destacar una vez más la importancia de los estudios sistemáticos de detección familiar y del tratamiento temprano. Las personas asintomáticas, diagnosticadas por estudios familiares, deben someterse a flebotomías si los depósitos de hierro se incrementan de forma moderada a grave. El análisis de los depósitos de hierro a intervalos regulares también es importante porque evita la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

FUNCIÓN DE LAS MUTACIONES DE *HFE* EN OTRAS HEPATOPATÍAS

Hay mucho interés en la importancia de las mutaciones de *HFE* y el hierro hepático en otras hepatopatías. Varios estudios muestran una mayor prevalencia de mutaciones de *HFE* en los pacientes con PCT. El hierro acentúa la deficiencia enzimática hereditaria y las manifestaciones clínicas de la PCT. La situación en la esteatosis no alcohólica es menos clara, pero algunos estudios muestran un aumento de la prevalencia de una de las dos mutaciones en *HFE* en los individuos con esteatosis no alcohólica. Sin embargo, la función de la flebotomía terapéutica no se ha comprobado. En la infección crónica por HCV, las mutaciones del gen *HFE* no son más frecuentes, pero en algunos sujetos se incrementa el hierro hepático. Antes de iniciar el tratamiento antiviral en estas personas, es razonable realizar una flebotomía terapéutica para eliminar las reservas excesivas de hierro, ya que esto reduce la concentración enzimática hepática.

Las mutaciones de *HFE* no son más frecuentes en la hepatopatía alcohólica. La hemocromatosis en un alcohólico se distingue de la hepatopatía alcohólica por la presencia de la mutación C282Y.

La hepatopatía terminal también es causada por sobrecarga de hierro del grado observado en la hemocromatosis. El mecanismo se desconoce, aunque los datos más recientes sugieren que el alcohol suprime la secreción hepática de hepcidina. También contribuye la hemólisis. Las mutaciones de *HFE* son infrecuentes.

En un estudio de población, grande y realizado en fecha reciente, se demostró que los individuos homocigotos para C282Y tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama y colorrectal.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La mutación *HFE* tiene su origen en el norte de Europa (origen céltico o nórdico) con una tasa de portadores heterocigotos de casi uno en 10 (uno en ocho en Irlanda). Por tanto, la hemocromatosis asociada a *HFE* es bastante rara en las poblaciones que no son europeas, por ejemplo, las asiáticas. Sin embargo, hay una hemocromatosis no asociada a *HFE,* resultado de mutaciones en otros genes que participan en el metabolismo del hierro (fig. 407-1) y que es universal, por lo que se debe tener en cuenta cuando se observa sobrecarga de hierro.

La sobrecarga de hierro africana ocurre sobre todo en África subsahariana y antes se pensaba que se debía al consumo de una bebida de maíz fermentado rica en hierro. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que es resultado de un rasgo genético no relacionado con *HFE* que se exacerba por la carga dietética de hierro. Una forma similar de sobrecarga de hierro se ha descrito en personas afroamericanas. Se requiere más investigación para aclarar este trastorno.

LECTURAS ADICIONALES

Bardou-Jacquet E *et al*.: Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. J Hepatol 62:682, 2015.

Guo S *et al*.: Iron homeostasis: Transport, metabolism, and regulation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 19:276, 2016.

Powell LW *et al*.: Haemochromatosis. Lancet 388:706, 2016.

408 Enfermedad de Wilson

George J. Brewer

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *ATP7B*, cuyo producto es una adenosina trifosfatasa (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) ligada a la membrana transportadora de cobre. Las manifestaciones clínicas se deben a los efectos tóxicos del cobre, que dañan principalmente al hígado y el encéfalo. Dado que se cuenta con un tratamiento eficaz, es importante establecer este diagnóstico en una etapa temprana.

La frecuencia de la enfermedad de Wilson en casi todas las poblaciones se aproxima a uno por 30 000 a 40 000 y la frecuencia de los portadores de mutaciones del gen *ATP7B* es cercana a 1%. Los hermanos de un enfermo diagnosticado tienen un riesgo de uno de cada cuatro de padecer enfermedad de Wilson, en tanto que los hijos de un paciente tienen un riesgo de 1:200. Puesto que se han observado numerosas mutaciones inactivadoras en el gen *ATP7B*, ya es posible detectar la mutación para hacer el diagnóstico y puede establecerse el diagnóstico definitivo en 50 a 75% de los pacientes, según la población. El análisis del haplotipo de DNA se utiliza para elaborar el genotipo de los hermanos de los pacientes.

Se han publicado casos de una enfermedad rara multisistémica del metabolismo del cobre con características de enfermedades de Menkes y Wilson. Se le llama síndrome MEDNIK (retraso mental, enteropatía, sordera, neuropatía, ictiosis, queratodermia), (en inglés, M*ental retardation*, E*nteropathy*, D*eafness*, N*europathy*, I*chthyosis*, K*eratodermia*) y es producida por mutaciones en el gen *AP1S1,* que codifica una proteína adaptadora necesaria para el tráfico intracelular de las proteínas de la bomba de cobre ATP7A (enfermedad de Menkes y ATP7B (enfermedad de Wilson).

PATOGENIA

La deficiencia de proteína ATP7B altera la excreción biliar de cobre, dando por resultado un balance positivo de este elemento, acumulación del mismo en el hígado y efectos tóxicos por daño oxidante. El excedente de cobre en el hígado al principio se une a la metalotioneína, pero a medida que excede su capacidad de almacenamiento el daño hepático comienza ya desde los 3 años de edad. La incorporación defectuosa de cobre en la apoceruloplasmina origina un catabolismo excesivo y una concentración sanguínea reducida de ceruloplasmina. La concentración sérica de cobre suele ser menor que lo normal en virtud de la cifra reducida de ceruloplasmina en la sangre, la cual normalmente fija >90% del cobre sérico. A medida que avanza la enfermedad, la concentración sérica de cobre separado de la ceruloplasmina (cobre "libre") se eleva, lo cual ocasiona la acumulación de este elemento en otras partes del organismo, como el cerebro, con los consecuentes trastornos neurológicos y psiquiátricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hepáticas La enfermedad de Wilson se manifiesta por hepatitis, cirrosis o descompensación hepática. En los países occidentales, los pacientes son típicamente adolescentes, pero la edad en que se manifiesta por primera vez es amplia y se extiende hasta la quinta década de la vida. Algunas veces se acompaña de un episodio de hepatitis, aminotransferasas (transaminasas) séricas elevadas, con o sin ictericia, y luego mejora en forma espontánea.

La hepatitis a menudo recidiva y la mayoría de estos pacientes eventualmente desarrolla cirrosis. La descompensación hepática origina elevación de la bilirrubina sérica, reducción en la albúmina sérica y de los factores de la coagulación, ascitis, edema periférico y encefalopatía hepática. La insuficiencia hepática grave a menudo se acompaña de anemia hemolítica por la gran cantidad de cobre que se libera hacia el torrente sanguíneo. La presencia simultánea de hemólisis y hepatopatía despierta la sospecha de enfermedad de Wilson.

Neurológicas Éstas aparecen por lo general a principios de la tercera década de vida, aunque la edad de inicio se extiende hasta la sexta década. La MRI y la CT revelan daño en los ganglios basales y, en ocasiones, en la protuberancia anular, el bulbo raquídeo, el tálamo, el cerebelo y las zonas subcorticales. Los tres principales trastornos del movimiento son distonía, incoordinación y temblores. Con frecuencia aparecen disartria y disfagia. En algunos pacientes el cuadro clínico es similar al de la enfermedad de Parkinson. La distonía se ubica en cualquier parte del cuerpo y de forma eventual origina posturas grotescas de las extremidades, el cuello y el tronco. Los trastornos del sistema nervioso autónomo comprenden hipotensión ortostática, anormalidades de la sudación, disfunción intestinal, vesical y sexual. Otras veces se acompaña de pérdida de la memoria, cefalalgias tipo jaqueca y convulsiones. Los pacientes tienen dificultad para concentrarse en sus tareas, pero el estado mental no suele alterarse notablemente. Las anormalidades sensitivas y la debilidad muscular no son manifestaciones de la enfermedad.

Psiquiátricas Casi 50% de los pacientes con problemas neurológicos tiene antecedentes de alteraciones conductuales que inicaron 5 años antes del diagnóstico. Las manifestaciones son diversas y comprenden desinhibición emocional (rabietas, accesos de llanto), depresión, hiperactividad o desinhibición sexual.

Otras manifestaciones Algunas pacientes sufren abortos espontáneos repetidos y la mayoría manifiesta amenorrea antes del diagnóstico. Tam-

CUADRO 408-1 Pruebas diagnósticas de la enfermedad de Wilson

PRUEBA	UTILIDAD[a]	VALOR NORMAL	PORTADORES HETEROCIGOTOS	ENFERMEDAD DE WILSON
Ceruloplasmina sérica	+	180-350 mg/L (18-35 mg/100 mL)	Baja en 20%	Baja en 90%
Anillos de KF	++	Ausentes	Ausentes	Presente en >99% si hay síntomas neurológicos y psiquiátricos Presente en 30 a 50% de la variedad hepática y estado presintomático
Cobre en orina de 24 h	+++	0.3-0.8 μmol (20-50 μg)	Normal a 1.3 μmol (80 μg)	>1.6 μmol (>100 μg) en pacientes sintomáticos 0.9 a>1.6 μmol (60 a >100 μg) en pacientes presintomáticos
Cobre hepático	++++	0.3-0.8 μmol/g (20-50 μg/g de tejido)	Normal a 2.0 μmol (125 μg)	>3.1 μmol (>200 μg) (la hepatopatía obstructiva origina resultados falsos positivos)
Prueba de DNA para el gen *ATP7B*	+++	Sin mutaciones	Una mutación	Dos mutaciones
Análisis de haplotipo	++++ (Sólo hermanos)	0 cofrecuencias	Uno compatible	Dos compatibles

[a] Utilidad: de +, algo útil, a ++++, muy útil.

bién son más frecuentes la colelitiasis y la nefrolitiasis. Algunos pacientes presentan osteoartritis, en particular de la rodilla. La hematuria microscópica es frecuente y algunas veces se observa excreción urinaria de fosfatos, aminoácidos, glucosa o uratos; sin embargo, es raro un síndrome de Fanconi con todas sus características.

Otras veces se acompaña de cataratas en girasol y anillos de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre en el borde externo de la córnea). Se han publicado varias anormalidades electrocardiográficas y otras anomalías cardiacas, pero no son comunes.

■ DIAGNÓSTICO

En el **cuadro 408-1** se numeran los métodos utilizados para el diagnóstico de enfermedad de Wilson. No se recomienda medir la concentración sérica de ceruloplasmina para el diagnóstico definitivo puesto que es normal hasta en 10% de los pacientes y sólo disminuye en 20% de los portadores. El único profesional que puede diagnosticar de manera definitiva los anillos de Kayser-Fleischer **(fig. 408-1)** es el oftalmólogo utilizando una lámpara de hendidura. Estos fenómenos ocurren en >99% de los pacientes con la variedad neurológica/psiquiátrica de la enfermedad y se han descrito rara vez en ausencia de enfermedad de Wilson. Los anillos de Kayser-Fleischer aparecen únicamente en 30 a 50% de los pacientes diagnosticados en fase hepática o presintomática; por consiguiente, la ausencia de anillos no descarta el diagnóstico.

La medición del cobre en la orina es un método importante para el diagnóstico, pero la muestra se debe obtener con gran cuidado para evitar la contaminación. La concentración urinaria de cobre en los enfermos con síntomas es >1.6 μmol (>100 μg) en 24 h. Los heterocigotos tienen cifras <1.3 μmol (<80 μg) en 24 h. Cerca de 50% de los pacientes presintomáticos a los que finalmente se les diagnostica el problema tiene una concentración urinaria de cobre intermedia de 0.9 a 1.6 μmol (60 a 100 μg) en 24 h. Dado que los heterocigotos pueden tener valores hasta de 1.3 μmol (80 μg) en 24 h, algunos de estos pacientes necesitan una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo.

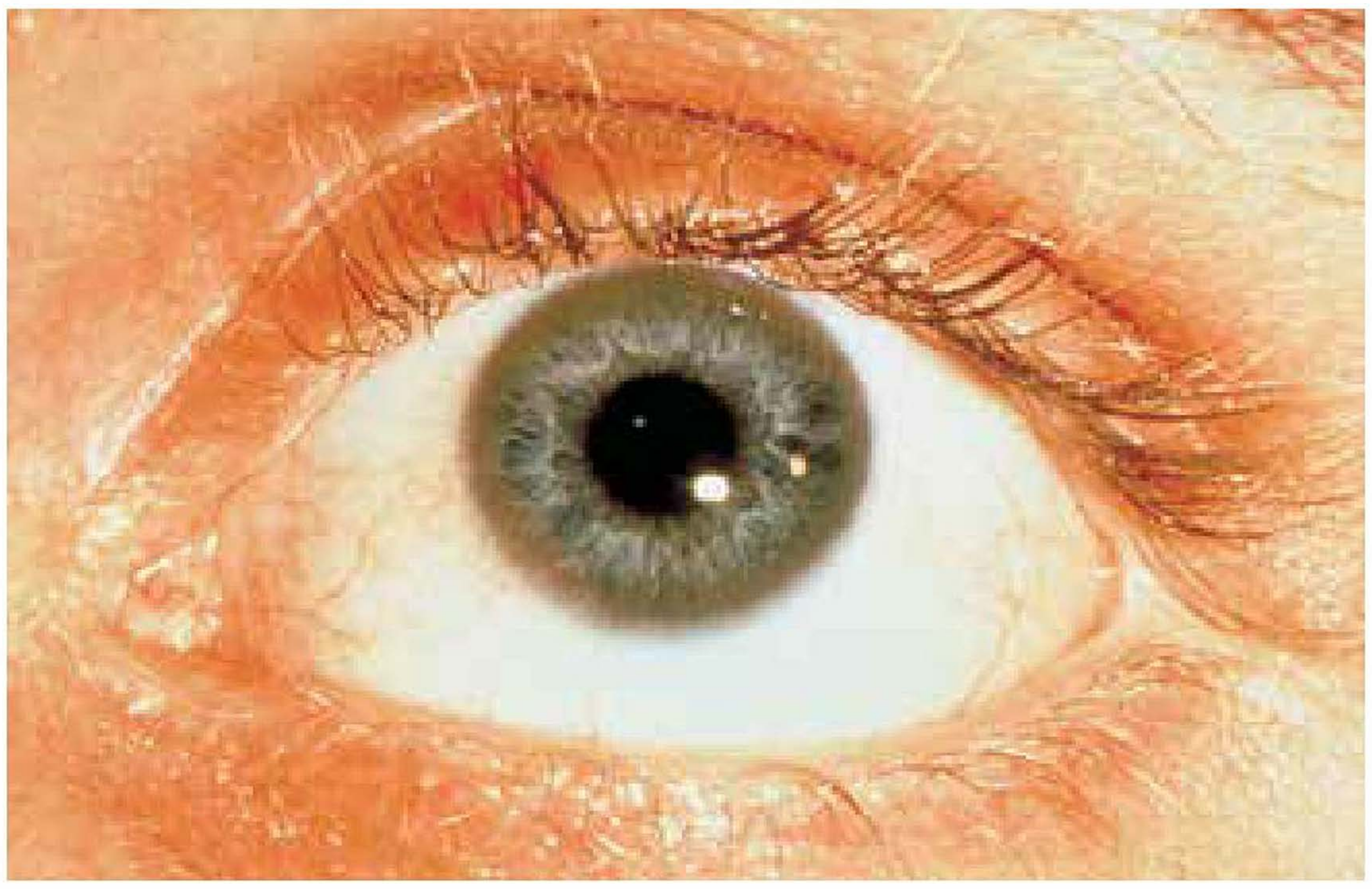


FIGURA 408-1 Anillo de Kayser-Fleischer. Aunque en este caso es claramente visible el anillo pardo en la córnea, por lo general se confirma con exploración con lámpara de hendidura.

Pueden buscarse mutaciones en *ATP7B* y se recomienda hacerlo para establecer un diagnóstico definitivo. Se han descrito varios cientos de mutaciones inactivadoras y ahora los laboratorios de genética pueden hacer un diagnóstico definitivo en cerca del 50 al 75% de los pacientes, según la población.

El recurso diagnóstico por excelencia sigue siendo la biopsia hepática con análisis cuantitativos de cobre. Los pacientes tienen concentraciones mayores de 3.1 μmol/g (>200 μg/g, de peso seco hepático). Las tinciones de cobre no son fiables. Pueden ocurrir resultados positivos falsos en pacientes con hepatopatía obstructiva crónica, la cual eleva el cobre hepático y urinario y rara vez ocasiona anillos de Kayser-Fleischer.

TRATAMIENTO

Enfermedad de Wilson

En el **cuadro 408-2** se enumeran los tratamientos anticúpricos recomendados. Antaño la penicilamina era el principal fármaco utilizado para el tratamiento anticúprico, pero en la actualidad desempeña un papel menor debido a sus efectos tóxicos y a que agrava el trastorno neurológico existente si se utiliza como tratamiento inicial. Si se administra penicilamina, siempre se debe acompañar de 25 mg/día de piridoxina. La trientina es un quelante menos tóxico y ha sustituido a la penicilamina cuando está indicado un quelante.

Para pacientes con hepatitis o cirrosis pero sin manifestaciones de descompensación hepática ni síntomas neurológicos/psiquiátricos, el

CUADRO 408-2 Anticúpricos recomendados en la enfermedad de Wilson

ESTADO DE LA ENFERMEDAD	PRIMERA ELECCIÓN	SEGUNDA ELECCIÓN
Fase hepática inicial		
Hepatitis o cirrosis sin descompensación	Zinc[a]	Trientina
Descompensación hepática		
Leve	Trientina[b] y zinc	Penicilamina[b] y zinc
Moderada	Trientina y zinc	Trasplante de hígado
Intensa	Trasplante de hígado	Trientina y zinc
Signos neurológicos/psiquiátricos iniciales	Tetratiomolibdato[c] y zinc	Zinc
Fármaco de mantenimiento	Zinc	Trientina
Fase presintomática	Zinc	Trientina
Niños	Zinc	Trientina
Embarazadas	Zinc	Trientina

[a] El nombre comercial del acetato de zinc es Galzin y es fabricado por GatePharmaceutical. La dosis recomendada en adultos para las indicaciones antes mencionadas es de 50 mg de zinc elemental c/8 h, separando cada dosis por lo menos 1 hora de los alimentos y bebidas, excepto el agua, y de las dosis de trientina o penicilamina. [b] El nombre comercial de la trientina es Syprine y el de la penicilamina es Cuprimine, ambos fabricados por Merck. La dosis recomendada de ambos productos para el adulto es de 500 mg dos veces al día y cada dosis se debe administrar por lo menos 30 min antes o 2 h después de comer y separada al menos 1 hora de la administración de zinc. [c] El tetratiomolibdato se está analizando en estudios clínicos.

CUADRO 408-3 Índice pronóstico de Nazer

ANÁLISIS	VALOR NORMAL	CALIFICACIÓN (EN PUNTOS)				
		0	1	2	3	4
Bilirrubina sérica[a]	0.2-1.2 mg/100 mL	<5.8	5.8-8.8	8.8-11.7	11.7-17.5	>17.5
Transferasa de aspartato sérica	10-35 IU/L	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Prolongación del tiempo de protrombina (s)	—	<4	4-8	9-12	13-20	>20

[a] Cuando existe hemólisis no es posible utilizar la bilirrubina sérica como medida de la función hepática hasta que ceda la hemólisis.
Fuente: Modificado de H Nazer *et al.*: Gut, 27:1377-81, 1986; con autorización de BMJ Publishing Group.

zinc es el tratamiento más indicado, aunque algunos expertos recomiendan el uso de trientina. Se ha demostrado que el zinc es eficaz en la enfermedad de Wilson y esencialmente no es tóxico. Ocasiona un balance de cobre negativo al bloquear la absorción intestinal de cobre e induce la síntesis hepática de metalotioneína, la cual secuestra al cobre nocivo adicional.

Todos los pacientes presintomáticos deben recibir profilaxis, puesto que la enfermedad tiene una penetrancia cercana a 100%.

El primer paso para valorar a los pacientes con descompensación hepática es establecer la gravedad de la enfermedad, que se valora utilizando el índice de pronóstico de Nazer **(cuadro 408-3)**. Los pacientes con una calificación <7 suelen recibir tratamiento médico. Aquellos con una calificación >9 se consideran elegibles para el trasplante hepático inmediato y aquellos con una calificación de 7 a 9 se calificarán según el criterio clínico para recomendar el trasplante o el tratamiento médico. Se ha utilizado una combinación de trientina y zinc para tratar a los pacientes con calificaciones de Nazer hasta de 9, pero estos individuos se deben vigilar en busca de signos de deterioro hepático, que obligaría al trasplante.

En el tratamiento médico inicial de la descompensación hepática se recomienda utilizar un quelante (de preferencia trientina) más zinc (cuadro 408-2). Sin embargo, nunca debe ingerirse simultáneamente zinc con trientina, ya que quela el zinc y forma complejos ineficaces desde el punto de vista terapéutico; la administración de los dos medicamentos debe espaciarse por lo menos 1 h.

Para el tratamiento neurológico inicial, el tetratiomolibdato está surgiendo como el fármaco de elección, gracias a que controla con rapidez el cobre, preserva la función neurológica y baja toxicidad. Conviene evitar la penicilamina y la trientina puesto que elevan considerablemente el riesgo de empeorar el problema neurológico. Mientras no se disponga de tetratiomolibdato en el mercado, se recomienda la administración de zinc. A pesar de que actúa con relativa lentitud, el zinc en sí mismo, no exacerba las manifestaciones neurológicas.

Aunque el trasplante hepático mejora los síntomas, lo hace sólo a expensas de la excreción de cobre, lo que puede hacerse con más seguridad y con menos costo con los fármacos antagonistas del cobre. Las mujeres embarazadas deben recibir zinc o trientina durante la gestación, pero sin un control exhaustivo del cobre, porque la deficiencia de dicho mineral puede ser teratógena.

El tratamiento anticúprico debe ser de por vida. Con el tratamiento, la función hepática suele recuperarse después de más o menos 1 año, si bien suele haber daño hepático residual. Los síntomas neurológicos y psiquiátricos suelen mejorar después de 6 a 24 meses de tratamiento.

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICÚPRICO

Cuando se utiliza por primera vez trientina o penicilamina es necesario vigilar sus efectos adversos, especialmente la supresión de la médula ósea y la proteinuria. Se deben realizar hemogramas completos, perfiles bioquímicos estándar y análisis de orina a intervalos semanales durante 1 mes, luego cada 2 semanas durante 2 o 3 meses, después a intervalos de 1 mes durante 3 o 4 meses, y a partir de entonces a intervalos de 4 a 6 meses.

Los efectos anticúpricos de la trientina y la penicilamina se vigilan midiendo el cobre sérico "libre". Los cambios del cobre urinario son más difíciles de interpretar puesto que la excreción refleja tanto el efecto del fármaco como el contenido corporal de cobre. El cobre sérico libre se calcula sustrayendo el cobre unido a la ceruloplasmina del cobre sérico total. Cada 10 mg/L (1 mg/100 mL) de ceruloplasmina aporta 0.5 µmol/L (3 µg/100 mL) de cobre sérico. El valor normal de cobre libre es de 1.6 a 2.4 µmol/L (10 a 15 µg/100 mL) y en la enfermedad de Wilson no tratada con frecuencia alcanza 7.9 µmol/L (50 µg/100 mL). Con tratamiento, el cobre libre debe alcanzar cifras <3.9 µmol/L (<25 µg/100 mL).

El tratamiento con zinc no requiere de exámenes de sangre ni orina para identificar reacciones adversas. Su único efecto secundario importante es la pirosis o náuseas en casi 10% de los pacientes, por lo general con la primera dosis matutina. Este efecto disminuye al ingerir la primera dosis una hora después del desayuno o con una pequeña cantidad de proteínas.

El zinc modifica principalmente el cobre de las heces fecales, de manera que el cobre en orina de 24 h sirve sólo como aproximación del contenido corporal de cobre. El valor típico en los pacientes sintomáticos sin tratamiento es >3.1 µmol (>200 µg) en 24 h. Esta concentración se debe reducir durante los primeros 2 años de tratamiento por debajo de 2.0 µmol (<125 µg) en 24 h. Rara vez se alcanza un valor normal (0.3 a 0.8 µmol [20 a 50 µg]) durante el primer decenio de tratamiento; si ocurre, significa que quizá el tratamiento ha sido excesivo (deficiencia de cobre) y su primer signo es anemia o leucopenia y a veces ambas.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La edad de inicio es mucho menor en India y en otros países del Lejano Oriente, donde aparece desde los 5 o 6 años de edad. Su frecuencia aumenta en ciertas poblaciones por los efectos de los procesos de fundición. Por ejemplo, en Cerdeña la frecuencia es de uno en 3 000. En los países que carecen de penicilamina, trientina y acetato de zinc (p. ej., Galzin) la alternativa terapéutica es utilizar sales de dicho metal, como gluconato o sulfato.

LECTURAS ADICIONALES

Askari FK *et al.*: Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. J Lab Clin Med 142:385, 2003.

Brewer GJ: *Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management*. Boston, Kluwer Academic Publishers, 2001.

Brewer GJ *et al.*: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. Arch Neurol 60:379, 2003.

Brewer GJ *et al.*: Treatment of Wilson's disease with zinc: XV long-term follow-up studies. J Lab Clin Med 132:264, 1998.

Martinelli D *et al.*: MEDNIK syndrome: A novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. Brain 136:872, 2013.

Nazer H *et al.*: Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. Gut 27:1377, 1986.

Scheinberg IH, Sternlieb I: *Wilson's Disease (Major Problems in Internal Medicine, Volume 23)*. LHJ Smith (ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1984.

Schilsky ML: Wilson disease: Genetic basis of copper toxicity and natural history. Semin Liver Dis 16:83, 1996.

409 Las porfirias

Robert J. Desnick, Manisha Balwani

LAS PORFIRIAS: INTRODUCCIÓN

Son trastornos metabólicos y cada una de ellas es consecuencia de la deficiencia de alguna enzima específica en la vía de biosíntesis del grupo hemo **(fig. 409-1 y cuadro 409-1)**. Estas deficiencias enzimáticas se heredan en forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, con excepción de la porfiria cutánea tardía (PCT), que por lo general es esporádica (cuadro 409-1).

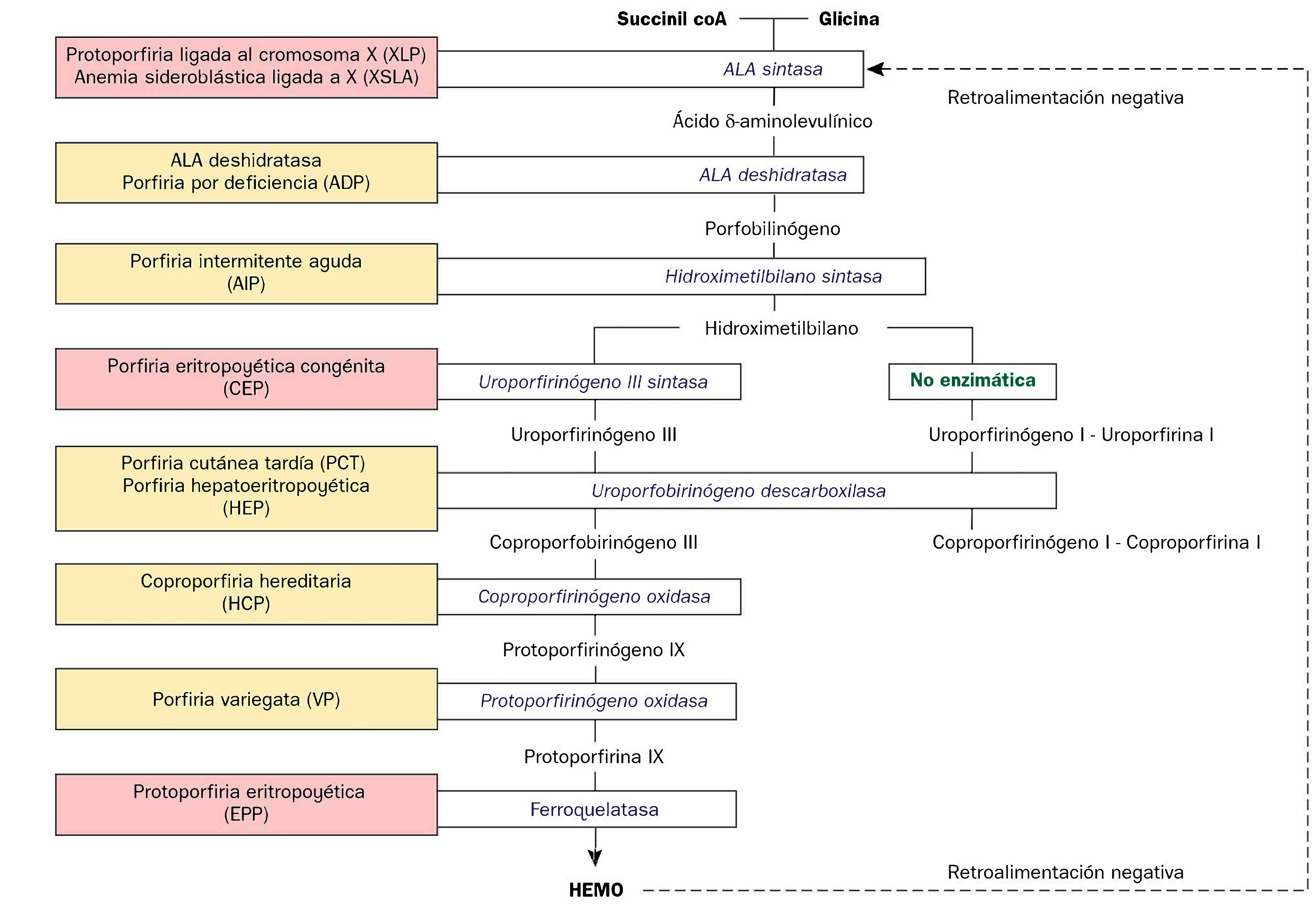


FIGURA 409-1 Vía de la biosíntesis del hemo humano en la que se indica con recuadros unidos la enzima que, cuando es insuficiente, ocasiona la porfiria respectiva. Las porfirias hepáticas se muestran en *recuadros amarillos* y las eritropoyéticas en *recuadros rosas*.

CUADRO 409-1 Porfirias de seres humanos: manifestaciones clínicas y datos de laboratorio importantes

PORFIRIA	ENZIMA DEFICIENTE	MECANISMO DE HERENCIA	SÍNTOMAS PRINCIPALES	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN % DE LO NORMAL	INCREMENTO DE LOS PRECURSORES DE PORFIRINA, DE LAS PORFIRINAS, O DE AMBOS		
					ERITROCITOS	ORINA	HECES
Porfirias de origen hepático							
Porfiria por deficiencia de 5-ALA deshidratasa (ADP)	ALA deshidratasa	AR	NV	~5	Protoporfirina-zinc	ALA, coproporfirina III	—
Porfiria intermitente aguda (AIP)	HMB sintasa	AD	NV	~50	—	ALA, PBG, uroporfirina	—
Porfiria cutánea tardía (PCT)	URO descarboxilasa	AD	CP	~20	—	Uroporfirina, 7-carboxilato porfirina	Isocoproporfirina
Coproporfiria hereditaria (HCP)	COPRO oxidasa	AD	NV y CP	~50	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina III
Porfiria variegata (VP)	PROTO oxidasa	AD	NV y CP	~50	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina III protoporfirina
Porfirias eritropoyéticas							
Porfiria eritropoyética congénita (CEP)	URO sintasa	AR	CP	1-5	Uroporfirina I Coproporfirina I	Uroporfirina I[a] Coproporfirina I[a]	Uroporfirina I
Protoporfiria eritropoyética (EPP)	Ferroquelatasa	AR	CP	Cerca del 20-30	Protoporfirina	—	Protoporfirina
Protoporfiria ligada a X	ALA sintasa 2	XL	CP	>100[b]	Protoporfirina	—	Protoporfirina

[a] Polimorfismo en el intrón 3 o alelo tipo natural que repercute en la actividad enzimática y la expresión clínica. [b] Isómeros tipo I. [c] Mayor actividad por mutaciones de "ganancia de función" en el exón 11 de *ALAS2*.

AD, autosómico dominante; ALA, ácido 5 aminolevulínico; AR, autosómico recesivo; COPRO I, coproporfirina I; COPRO III, coproporfirina III; CP, fotosensibilidad cutánea; ISOCOPRO, isocoproporfirina; + Nv, neurovisceral; PBG, porfobilinógeno; PROTO, protoporfirina IX; URO I, uroporfirina I; URO III, uroporfirina III; XL, ligada a X.

CUADRO 409-2 Enzimas y genes en la biosíntesis del hemo humano

ENZIMA	SÍMBOLO DEL GEN	SITIO EN EL CROMOSOMA	cDNA (bp)	GEN		PROTEÍNA (aa)	SITIO SUBCELULAR	MUTACIONES IDENTIFICADAS[b]	ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL[c]
				TAMAÑO (kb)	EXONES[a]				
ALA sintasa:									
No eritroide	*ALAS1*	3p21.1	2 199	17	11	640	M	—	
Eritroide específica	*ALAS2*	Xp11.2	1 937	22	11	587	M	>30	—
ALA deshidratasa :									
No eritroide	*ALAD*	9q32	1 149	15.9	12 (1A + 2 – 12)	330	C	12	Y
Eritroide específica	*ALAD*	9q32	1 154	15.9	12 (1B + 2 – 12)	330	C	—	
HMB sintasa :									
No eritroide	*HMBS*	11q23.3	1 086	11	15 (1 + 3 – 15)	361	C	400	E
Eritroide específica	*HMBS*	11q23.3	1 035	11	15 (2 – 15)	344	C	10	
URO sintasa									
No eritroide	*UROS*	10q26.2	1 296	34	10 (1 + 2B – 10)	265	C	45	H
Eritroide específica	*UROS*	10q26.2	1 216	34	10 (2A + 2B – 10)	265	C	4	
URO descarboxilasa	*UROD*	1p34.1	1 104	3	10	367	C	122	H
COPRO oxidasa	*CPOX*	3q12.1	1 062	14	7	354	M	70	H
PROTO oxidasa	*PPOX*	1q23.3	1 431	5.5	13	477	M	181	—
Ferroquelatasa	*FECH*	18q21.31	1 269	45	11	423	M	192	B

[a] Se indica en paréntesis el número de los exones y los que codifican formas eritroide específicas y eritroide inespecíficas. [b] Número de mutaciones identificadas en la Human Gene Mutation Database (www.hgmd.org). [c] Cristalizado de enzimas purificadas humanas (H), murinas (M), *E. coli* (E), *B. subtilis* (B) o levadura (*yeast*, Y). Referencias en Protein Data Bank (www.rcsb.org).

C, citoplasma; M, mitocondria.

Fuente: Tomado de KE Anderson *et al.*: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias, en The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. CR Scriver *et al.* (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2991-3062.

Las porfirias se clasifican en *hepáticas* o *eritropoyéticas,* según el sitio primario de producción excesiva y acumulación de sus precursores respectivos porfirínicos o porfirinas **(cuadros 409-1 y 409-2),** aunque algunas comparten características. Por ejemplo, la PCT, que es la porfiria más frecuente, es de tipo hepático y se manifiesta con fotosensibilidad cutánea ampollosa, la cual suele ser característica de la porfiria eritropoyética.

Las principales manifestaciones de las porfirias hepáticas agudas son neurológicas y comprenden dolor abdominal neuropático, neuropatía motora periférica y perturbaciones mentales, y sus crisis suelen ser desencadenadas por la alimentación, algunos fármacos y cambios hormonales. Si bien las porfirias de origen hepático generan síntomas sobre todo en los adultos, se han identificado variantes homocigotas raras de las porfirias autosómicas dominantes de tipo hepático que por lo general tienen manifestaciones clínicas antes de la pubertad.

A diferencia de ello, las porfirias eritropoyéticas suelen manifestarse en un principio por fotosensibilidad cutánea o en el caso de la porfiria congénita eritropoyética (CEP, *congenital erythropoietic porphyria*), incluso en el útero, en forma de anasarca fetoplacentaria no inmunitaria. La sensibilidad cutánea a la luz solar se debe a que la luz ultravioleta de onda larga excita las porfirinas excesivas de la piel, con lo cual surge lesión celular, cicatrices y deformaciones. Por eso, las porfirias son enfermedades metabólicas en que interactúan factores ambientales, fisiológicos y genéticos para originar una enfermedad.

Muchos de los síntomas de las porfirias son inespecíficos, por lo que el diagnóstico no es inmediato. Para confirmar o descartar la presencia de los diversos tipos de porfiria se necesita (véase más adelante en el presente capítulo) cuantificar en el laboratorio los precursores de porfirina [ácido 5′-aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (PBG)] o las porfirinas en orina, plasma, eritrocitos o heces. Sin embargo, para el diagnóstico definitivo se necesita demostrar la deficiencia de alguna enzima específica o un defecto genético **(cuadro 409-3)**. La descripción de los genes que codifican todas las enzimas de la biosíntesis del grupo hemo han permitido identificar las mutaciones que ocasionan cada porfiria (cuadro 409-2). En la actualidad es posible, con los análisis genéticos moleculares, la identificación precisa heterocigota u homocigota y el diagnóstico prenatal en familias con mutaciones identificadas.

Además de las revisiones recientes sobre las porfirias, la American Porphyria Foundation (www.porphyriafoundation.com) y la European Porphyria Initiative (www.porphyria-europe.org) han auspiciado páginas electrónicas informativas y actualizadas. En *Drug Database for Acute Porphyrias* (www.drugs-porphyria.com) se incluye una lista extensa de fármacos y sustancias nocivas o inocuas para personas con porfirias agudas.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Las porfirias son enfermedades metabólicas panétnicas que afectan a personas de todo el mundo. Las porfirias hepáticas agudas (porfiria intermitente aguda [AIP, *acute intermittent porphyria*], coproporfiria hereditaria [HCP, *hereditary coproporphyria*] y porfiria variegata [VP, *variegate porphyria*]) son enfermedades autosómicas dominantes. La frecuencia de la AIP, que es la porfiria hepática aguda más frecuente, es de alrededor de uno entre cada 20 000 habitantes caucásicos con antepasados de Europa occidental, y es especialmente frecuente entre los escandinavos, en quienes alcanza cerca de un caso por 10 000 habitantes en Suecia. Sin embargo, un estudio reciente que usó bases de datos genómicas/exómicas mostró una frecuencia calculada de variantes patógenas del gen *HMBS* de casi 1 en 1 700. Por tanto, la penetrancia de la AIP, y quizá de otras porfirias hepáticas agudas, es baja, cercana a 1-10% de los sujetos con mutaciones patógenas que experimentan crisis agudas (véase adelante).

La VP es más frecuente en Sudáfrica, donde su prevalencia tan alta (>10 000 personas afectadas) se debe en parte a un "efecto fundador genético". La porfiria hepática aguda autosómica recesiva, porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (ADP), es rara y sólo se han identificado <20 pacientes en el mundo.

Las protoporfirias eritropoyéticas (CEP, protoporfiria eritropoyética [EPP, *erythropoietic protoporphyria*] y protoporfiria ligada a X [XLP, *X-linked protoporphyria*]) también son panétnicas. La EPP es la porfiria predominante en niños, en tanto que la CEP es muy rara y sólo se han descrito unos 200 casos en todo el mundo. La frecuencia de la EPP es variable porque la mayoría de los pacientes posee la mutación común de baja expresión *FECH*, cuya frecuencia varía en las distintas poblaciones. Es rara en africanos, se observa en 10% de los caucásicos y es frecuente (cerca del 30%) entre los

CUADRO 409-3 Diagnóstico de porfirias agudas y cutáneas

SÍNTOMAS	ESTUDIO DE PRIMERA LÍNEA: ANOMALÍA	PORFIRIA POSIBLE	ESTUDIO DE SEGUNDA LÍNEA SI SE OBTUVO UN RESULTADO POSITIVO CON EL DE PRIMERA LÍNEA: INCLUIR: PORFIRINAS EN ORINA (U), PLASMA (P) Y HECES (F); EN CASO DE PORFIRIAS AGUDAS, AGREGAR HMB SINTASA DE RBC; EN LESIONES CUTÁNEAS AMPOLLOSAS AGREGAR PORFIRINAS P Y RBC	PRUEBA CONFIRMATORIA: CUANTIFICACIÓN ENZIMÁTICA, ANÁLISIS DE MUTACIONES, O AMBAS TÉCNICAS
Neuroviscerales	**Muestra única de orina** ↑↑ ALA y normal PBG	ADP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte COPRO III **Porfirinas en P y F:** normales o un poco ↑ **HMB-sintasa de RBC:** normal	Descartar otras causas de incremento de ALA; ↓↓de la actividad de ALA deshidratasa de RBC (<10%) ; análisis para buscar mutación de ALA deshidratasa
	Muestra única de orina: ↑↑PBG	AIP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte URO y COPRO **Porfirinas en P y F:** normales o un poco ↑ **HMB sintasa de RBC:** por lo general ↓	Análisis para buscar mutación de HMB-sintasa
	"	HCP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte COPRO III **Porfirinas de P:** normales o un poco ↑(↑ si aparecen lesiones de la piel) **Porfirinas en F:** ↑↑, en su mayor parte COPRO III	Medir la HMB sintasa de RBC; actividad normal Análisis en busca de mutación de COPRO oxidasa
	"	VP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte COPRO III **Porfirinas en P:** ↑↑(pico característico en fluorescencia, con pH neutro) **Porfirinas en F:** ↑↑, en su mayor parte COPRO y PROTO	Medir la HMB sintasa de RBC: actividad normal Análisis en busca de mutación de PROTO oxidasa
Lesiones cutáneas ampollosas	**Plasma:** ↑ de porfirinas	PCT y HEP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte URO y porfirina heptacarboxilada **Porfirinas en P:** ↑↑ **Porfirinas en F:** ↑↑, como incremento de isocoproporfirina **Porfirinas en RBC:** ↑↑, PROTO zinc en HEP[a]	Actividad de URO descarboxilasa de RBC; seminormal en PCT familiar (cerca del 20% en todos los casos de PCT); deficiencia importante en HEP Análisis en busca de mutación de URO descarboxilasa; aparecen mutaciones en PCT familiar (heterocigota) y HEP (homocigota)
	"	HCP y VP	Véanse HCP y VP en párrafos anteriores. También U ALA y PBG o puede ↑	
	"	CEP	**Porfirinas en RBC y U:** ↑↑, en su mayor parte URO I y COPRO I **Porfirinas en F:** ↑↑, en su mayor parte COPRO I	↓↓ Actividad de URO-sintasa de RBC (<15%) Análisis en busca de mutación de URO sintasa
Fotosensibilidad no ampollosa	**Plasma:** por lo general, ↑ de porfirinas	EPP	**Porfirinas en RBC:** ↑↑, en su mayor parte PROTO libre **Porfirinas en U:** normales **Porfirinas en F:** normales o ↑, en su mayor parte PROTO	Análisis en busca de mutación de *FECH*
	Plasma: por lo general porfirinas ↑	XLP	**Porfirinas en RBC:** ↑↑, PROTO libre y de zinc casi iguales **Porfirinas U:** normales **Porfirinas F:** normales o ↑, en su mayor parte PROTO	Análisis de la mutación en *ALA S2*

[a] En otras porfirias a menudo se observa aumento inespecífico de protoporfirinas de zinc.

ADP, porfiria con deficiencia de 5-ALA deshidratasa; AIP, porfiria intermitente aguda; ALA, ácido 5-aminolevulínico; CEP, porfiria eritropoyética congénita; COPRO I, coproporfirina 1; COPRO III, coproporfirina III; EPP, protoporfiria eritropoyética; F, fecal; HCP, coporfiria hereditaria; HEP; ISOCOPRO, isocoproporfirina; P plasma; PBG, porfobilinógeno; PCT, porfiria cutánea tardía; PROTO, protoporfirina IX; RBC, eritrocitos; U, orina; URO I, uroporfirina I; URO III, uroporfirina III; VP, porfiria variegata; XLP, protoporfiria ligada a X.

Fuente: Basado en KE Anderson *et al*.: Ann Inter Med 142:439, 2005.

japoneses. La prevalencia publicada de EPP en la población caucásica varía de uno en 75 000 a uno en 152 000.

Las porfirias autosómicas recesivas (ADP, CEP, EPP y porfiria hepatoeritropoyética [HEP, *hepatoerythropoietic porphyria*]) son más frecuentes en regiones con una tasa alta de uniones consanguíneas. La PCT, que suele ser esporádica, es más frecuente en los países donde predominan sus factores de riesgo predisponentes, como hepatitis C y VIH.

BIOSÍNTESIS DEL HEMO

La biosíntesis del hemo comprende ocho etapas enzimáticas, para la conversión de glicina y succinil-CoA en hemo (**fig. 409-2** y cuadro 409-2). Las ocho enzimas son codificadas por nueve genes, ya que la primera enzima en la vía, que es la 5′-aminolevulinato sintasa (ALA sintasa), tiene dos genes que codifican las isoenzimas peculiares de acción interna (*ALAS1*) y la eritroide específica (*ALAS2*). La primera y las últimas tres enzimas en la vía están en la mitocondria, en tanto que las otras cuatro están en el citosol. Se necesita hemo para diversas hemoproteínas, como la hemoglobina, la mioglobina, citocromos respiratorios y el citocromo P450 (CYP, *cytochrome P450*). La síntesis de hemoglobina en los precursores eritroides comprende cerca del 85% de la síntesis diaria de hemo en los seres humanos. Los hepatocitos componen casi todo el resto, sobre todo para la síntesis de CYP que abunda particularmente en el retículo endoplásmico del hígado y que muestra recambio más rápido que muchas de las demás hemoproteínas, como los citocromos respiratorios mitocondriales. Como se demuestra en la figura 409-2, algunos productos intermedios son los precursores porfirínicos, ALA y PBG y las porfirinas (sobre todo en sus formas reducidas, conocidas como *porfirinógenos*). Por lo menos en los seres humanos, estos productos intermedios no se acumulan en cantidades significativas en condiciones normales ni tienen funciones fisiológicas importantes.

La primera enzima, ALA-sintasa, cataliza la condensación de glicina, activada por el fosfato de piridoxal y la succinilcoenzima A, para formar ALA. En el hígado, esta enzima limitante de la velocidad puede ser inducida por diversos fármacos o drogas, esteroides y otras sustancias químicas. Las diferentes formas no eritroides (p. ej., la de acción interna) y las eritroide específicas de la ALA sintasa son codificadas por genes distintos situados en los cromosomas 3p21.1 (*ALAS1*) y Xp11.2 (*ALAS2*), respectivamente. Los defectos del gen eritroide *ALAS2* que reducen su actividad ocasionan anemia sideroblástica ligada al cromosoma X (XLSA, *X-linked sideroblastic anemia*). En fecha reciente se demostró que las mutaciones con ganancia de funciones en el último exón (11) de *ALAS2* que aumentan su actividad ocasionan una variedad ligada al cromosoma X de protoporfiria eritropoyética (EPP, *erythropoietic protoporphyria*) conocida como protoporfiria ligada al cromosoma X (XLP, *X-linked protoporphyria*).

La segunda enzima, ALA deshidratasa, cataliza la condensación de dos moléculas de ALA para formar PBG. La hidroximetilbilano sintasa (HMB sintasa; conocida también como PBG desaminasa) cataliza la condensación cefalocaudal de cuatro moléculas de PBG por una serie de desaminaciones hasta formar el tetrapirrol lineal, HMB. La uroporfirinógeno sintasa III (URO sintasa) cataliza la redisposición y ciclización rápida de HMB para formar el porfirinógeno octacarboxilado, uroporfirinógeno III (URO), asimétrico y fisiológico.

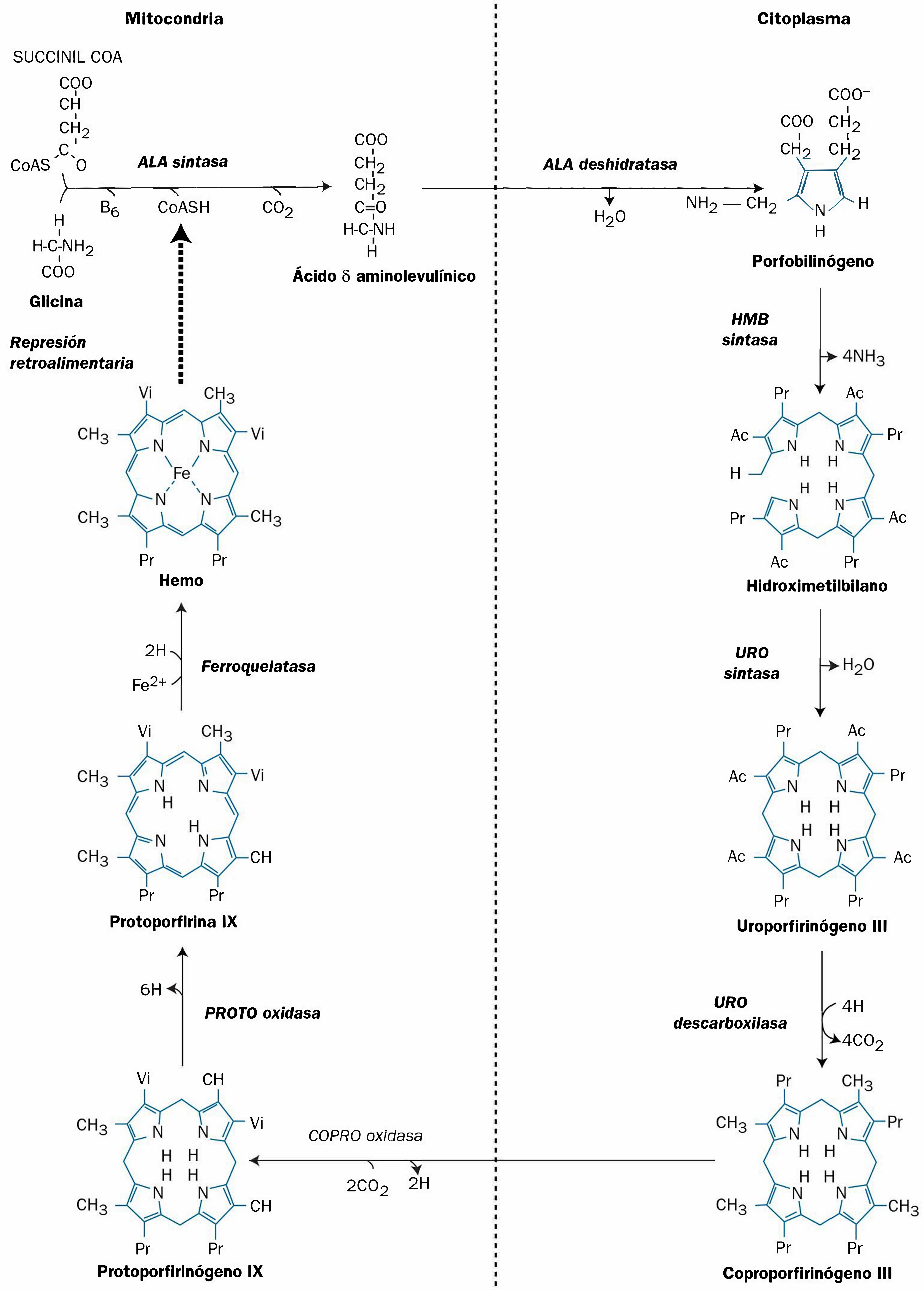


FIGURA 409-2 Vía de la biosíntesis del hemo que muestra las ocho enzimas y sus sustratos y productos. Cuatro de las enzimas están en el interior de la mitocondria y las otras cuatro en el citosol.

La quinta enzima en la vía, que es la uroporfirinógeno descarboxilasa (URO descarboxilasa), cataliza la separación seriada de los cuatro grupos carboxilo desde las cadenas laterales de ácido acético de URO III, para formar coproporfirinógeno (COPRO) III, un porfirinógeno tetracarboxilado. Luego, este compuesto penetra en la mitocondria por la vía de un transportador específico, ABCD6, en donde la COPRO oxidasa, que es la sexta enzima, cataliza la descarboxilación de dos de los cuatro grupos de ácido propiónico hasta formar los dos grupos vinilo del protoporfirinógeno (PROTO) IX, un porfirinógeno descarboxilado. Después, PROTO oxidasa oxida PROTO IX hasta generar la protoporfirina IX por eliminación de seis átomos de hidrógeno.

El producto de la reacción es una porfirina (forma oxidada), a diferencia de los anteriores productos intermediarios de tetrapirrol, que son porfirinógenos (formas reducidas). Por último, se inserta el hierro ferroso en la protoporfirina IX hasta formar hemo, reacción catalizada por la octava enzima en la vía, que es la ferroquelatasa (conocida también como hem sintasa o protohem ferroliasa).

REGULACIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE HEMO

La regulación de la síntesis del hemo difiere en los dos principales tejidos que lo forman, que son el hígado y el eritrón. En el hígado, la concentración del hemo “libre” regula la síntesis y la translocación mitocóndrica de la forma de la ALA-sintasa de acción interna o no eritroide. El hemo reprime la síntesis del mRNA de la ALA-sintasa 1 e interfiere en el transporte de la enzima desde el citosol al interior de la mitocondria. La cantidad de ALA-sintasa 1 hepática aumenta por acción de las mismas sustancias químicas que inducen la actividad de las enzimas del citocromo P450 en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Gran parte del hemo en el híga-

do es utilizado para la síntesis de enzimas del citocromo P450, por lo que la ALA sintasa hepática 1 y el citocromo P450 son regulados en forma coordinada y muchos fármacos que inducen la ALA sintasa hepática 1 también inducen los genes CYP. Al parecer, las otras enzimas para biosíntesis de hemo en el hígado son expresadas en niveles constantes, aunque hay diferencias en sus actividades relativas y propiedades cinéticas. Por ejemplo, las personas normales tienen gran actividad de ALA deshidratasa, pero escasa actividad de HMB sintasa, y esta última es la segunda etapa que limita la velocidad en la síntesis.

En el eritrón, mecanismos regulatorios nuevos permiten la producción de cantidades muy grandes del hemo necesario para la síntesis de hemoglobina. La respuesta a estímulos para que suceda la síntesis surge durante la diferenciación celular, que culmina en un mayor número de células.

La ALA sintasa eritroide 2 específica se expresa en concentraciones más altas que la enzima no eritroide, y los mecanismos de control eritroide específico regulan otras enzimas de la vía de síntesis, así como el transporte de hierro al interior de las células eritroides. Se sabe que las primeras cuatro enzimas en esta vía son transcritos independientes eritroide específicos y no eritroides o de actividad o acción interna. Como se señaló, las ALA sintasas no eritroide y eritroide específica son codificadas por genes en cromosomas diferentes, pero para cada uno de los siguientes tres genes en la vía, se transcriben los transcritos eritroide y no eritroide por promotores alternativos, a partir de sus genes propios respectivos (cuadro 409-2).

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Como se mencionó, las porfirias se clasifican en las de tipo *hepático* o *eritropoyético*, con base en el hecho de si los productos intermediarios de la biosíntesis del hemo que se acumulan provienen en un inicio del hígado o de los eritrocitos en desarrollo, o también en *agudas* o *cutáneas* con base en sus manifestaciones clínicas. El cuadro 409-1 incluye las porfirias, sus síntomas principales y anomalías bioquímicas importantes. Tres de las cinco porfirias de origen hepático (AIP, HCP y VP) se manifiestan durante la vida adulta en forma de ataques agudos del sistema nervioso e incremento de las concentraciones de uno o ambos de los precursores porfirínicos, ALA y PBG, por lo que se les clasifica como *porfirias agudas.* También se han observado pacientes con ADP durante la lactancia y adolescencia, y por lo general tienen valores altos de ALA con cifras normales o un poco elevadas de PBG. La quinta de origen hepático, que es la porfiria cutánea tardía (PCT), tiene como manifestaciones iniciales lesiones vesiculosas de la piel. La HCP y la VP también muestran manifestaciones en la piel semejantes a las de la porfiria cutánea tardía.

Las porfirias eritropoyéticas, es decir, la CEP, la EPP la XLP, se caracterizan por incremento de las porfirinas en la médula ósea y eritrocitos y se manifiestan con fotosensibilidad cutánea. Las lesiones de la CEP en la piel se asemejan a las de la PCT, pero suelen ser mucho más graves, en tanto que la EPP y la XLP origina un tipo de fotosensibilidad no ampollosa, dolorosa y más inmediata. La EPP es la más frecuente y causa síntomas antes de la pubertad. Cerca del 20% de los sujetos con EPP termina por mostrar anomalías menores en la función hepática, y hasta 5% muestra complicaciones hepáticas que pueden ser letales. Las manifestaciones clínicas de la XLP son similares a las de la EPP, con fotosensibilidad y hepatopatía.

DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS

Es importante recurrir a algunos estudios específicos y sensibles de primera línea de laboratorio, siempre que los síntomas o los signos sugieran una porfiria (cuadro 409-3). Si hay anomalías importantes en los resultados del estudio de primera línea, habrá que realizar otro estudio más completo para definir el tipo de porfiria y, por último, la mutación causal específica.

Porfirias agudas Es importante la sospecha de una porfiria aguda en un individuo con síntomas neuroviscerales después de la pubertad, como dolor abdominal agudo, náusea, vómito, taquicardia, hipertensión y neuropatía motora. Como estos síntomas son frecuentes, deben descartarse otras causas. El diagnóstico se hace con la medición de los precursores de la porfirina (ALA y PBG) en una muestra aleatoria de orina (fig. 409-2). Casi siempre aumenta el nivel de PBG durante las crisis agudas de AIP, HCP y VP, pero no se incrementa en forma sustancial en otras enfermedades. Por tanto, la cuantificación anterior es sensible y específica. Los resultados de muestras de orina obtenidas en el momento (una sola micción) ofrecen mucha información, porque durante las crisis agudas de porfiria se esperan incrementos muy altos del nivel de PBG. Si se obtiene la orina durante 24 h puede retrasarse en forma innecesaria el diagnóstico. Es importante guardar parte de la muestra de orina de una sola micción para la cuantificación de ALA, PBG y creatinina para confirmar el resultado cualitativo de PBG y detectar a los pacientes de porfiria por deficiencia de ALAD (ADP). El valor de porfirinas en orina puede permanecer alto durante un tiempo mayor que el de los precursores porfirínicos en HCP y VP. Por tanto, es conveniente medir las porfirinas totales en la misma muestra de orina, sin olvidar que los incrementos en orina suelen ser inespecíficos. La cuantificación de porfirinas en orina no se debe utilizar como método de detección porque pueden también aumentar en otras patologías, como las hepatopatías crónicas, y a veces se establece el diagnóstico erróneo de porfiria por incrementos mínimos de las porfirinas urinarias, los cuales carecen de significado diagnóstico. Tampoco es conveniente medir la HMB sintasa eritrocítica como estudio de primera línea. Además, la actividad enzimática no disminuye en todos los pacientes con AIP, una cifra dentro de los límites inferiores normales no es diagnóstica y no hay deficiencia de la enzima en otras porfirias agudas.

Porfirias cutáneas Las lesiones cutáneas ampollosas causadas por porfiria casi siempre se acompañan de mayores concentraciones de porfirinas plasmáticas totales. Se prefiere el método fluorométrico, porque las porfirinas plasmáticas en la VP están unidas en forma covalente, en su mayor parte, a proteínas plasmáticas y quizá no se detecten con tanta facilidad con cromatografía líquida de alta presión (HPLC, *high pressure liquid chromatography*). Los límites normales de las porfirinas plasmáticas aumentan un poco en individuos con nefropatía terminal.

Si bien la cuantificación de las porfirinas plasmáticas totales por lo general permitirá detectar EPP y XLP, es más sensible la valoración de la protoporfirina eritrocítica, aunque puedan observarse incrementos de ella en otras enfermedades. Por tanto, para confirmar el diagnóstico de EPP se debe observar un incremento predominante en la protoporfirina libre y no la protoporfirina de zinc. Es difícil interpretar los datos de estudios de laboratorio, porque el término *protoporfirina eritrocítica libre* a veces representa en la realidad la protoporfirina de zinc.

Están justificados estudios más amplios si el primero arroja resultados positivos. Un incremento notable del PBG puede provenir de AIP, HCP o VP. Es importante diferenciar las porfirias agudas por medio de la cuantificación de la HMB sintasa eritrocítica, las porfirinas en orina (con la misma muestra de orina de toma única), porfirinas fecales y también las plasmáticas. No se realizan de manera extensa las mediciones de COPRO oxidasa ni de PROTO oxidasa. De manera más específica, el análisis de las mutaciones mediante la secuenciación de los genes que codifican la HMB sintasa, COPRO oxidasa y PROTO oxidasa permite detectar la mayor parte de las mutaciones patógenas y es diagnóstica incluso cuando la concentración urinaria de ALA y PBG se ha restablecido o casi normalizado. Las diversas porfirias que causan lesiones cutáneas ampollosas se distinguen con la medición de las porfirinas en orina, heces fecales y plasma. Estas porfirias también se deben confirmar a nivel del DNA cuando se demuestra la mutación causal del gen. A menudo es difícil diagnosticar o "descartar" una porfiria en pacientes que tuvieron síntomas indicativos durante varios meses o años y en los familiares de los individuos con porfirias agudas porque los precursores agudos de la porfirina y las porfirinas muchas veces son normales. En estas situaciones la detección de la mutación génica específica en el caso índice facilita tanto el diagnóstico como el asesoramiento genético en los familiares con riesgo. Vale la pena consultar con un especialista de laboratorio y con un médico para seleccionar el gen o los genes en la biosíntesis de hemo de los que se obtendrá la secuenciación.

PORFIRIAS DE ORIGEN HEPÁTICO

Se advierten en particular en las crisis de trastornos neurológicos, en las cuatro porfirias agudas (ADP, AIP, HCP y VP), un incremento muy pronunciado de las concentraciones de precursores porfirínicos ALA o PBG, provenientes del hígado, pero cuantificados en plasma y orina. En la PCT, las porfirinas en exceso se acumulan al inicio en el hígado y ocasionan en la piel las ampollas crónicas en áreas expuestas a la luz solar.

PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE ALA DESHIDRATASA

La ADP es una porfiria aguda rara de tipo autosómico recesivo de origen hepático causada por la deficiencia grave de actividad de la ALA deshidratasa. Se conocen sólo unos cuantos casos documentados, en niños y adultos jóvenes, donde se identificaron mutaciones génicas específicas; estos homocigotos afectados tuvieron <10% de la actividad de ALA deshidratasa normal en los eritrocitos, pero sus padres y familiares heterocigotos, ambos asintomáticos, tuvieron cerca de la mitad de los valores normales de actividad y no excretaron más niveles de ALA. Se desconoce la frecuencia de ADP, pero la frecuencia de sujetos heterocigotos con <50% de la actividad normal de ALA deshidratasa fue de cerca del 2% en un estudio de detección en Suecia. Se han identificado múltiples causas de deficiencia de la actividad de ALA deshidratasa, pero es importante confirmar el diagnóstico de ADP con un análisis de mutaciones.

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones iniciales dependen del grado de actividad residual de ALA deshidratasa. Cuatro de los seis pacientes corroborados fueron adolescentes varones con síntomas similares a los de AIP, incluidos dolor abdominal y neuropatía. Un paciente fue un lactante con la enfermedad más grave, que desde el nacimiento no se desarrolló ni creció normalmente. La etapa más temprana en que comenzó el problema y las manifestaciones más graves en este lactante reflejan una deficiencia más significativa de la actividad de la ALA deshidratasa. Otro individuo padeció una neuropatía motora aguda a los 63 años, que acompañó de un trastorno mieloproliferativo. Mostraba heterocigosidad respecto de una mutación de ALAD que probablemente estaba presente en los eritroblastos que pasaron por una fase de expansión clonal, a causa de la neoplasia maligna en la médula ósea.

Diagnóstico Todos los pacientes tuvieron incremento significativo de los valores plasmáticos y urinarios de ALA y de coproporfirina III en orina; la actividad de ALAD en eritrocitos fue <10% de lo normal. Hay que incluir en el diagnóstico diferencial la tirosinemia hereditaria tipo 1 (deficiencia de fumarilacetoacetasa) y la intoxicación por plomo, dado que la succinilacetona (que se acumula en la tirosinemia hereditaria y cuya estructura es similar a la de ALA) o el plomo inhiben la ALA deshidratasa, incrementan en orina la excreción de ALA y coproporfirina y originan manifestaciones similares a las de las porfirinas agudas. Los heterocigotos no muestran signos clínicos ni excretan mayores cantidades de ALA, pero esta sustancia se puede detectar cuando se demuestran valores intermedios de la actividad de ALA deshidratasa eritrocítica o una mutación específica en el gen de *ALAD*. En la actualidad, por medio de estudios moleculares de individuos con ADP se han identificado 9 mutaciones puntuales, dos mutaciones en el sitio de corte y empalme y deleción de dos bases en el gen de *ALAD* (*Human Gene Mutation Database*; www.hgmd.org). Los progenitores en cada caso no eran consanguíneos y el caso índice heredó una mutación de *ALAD* diferente de cada padre. El diagnóstico prenatal de este problema es posible con la medición de la actividad de ALA deshidratasa, la identificación de la mutación génica en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados.

TRATAMIENTO
Porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa

El tratamiento de las crisis agudas de la ADP es semejante al de la AIP (véase más adelante). El lactante con crisis muy grave que se mencionó en párrafos anteriores fue tratado con hiperalimentación y transfusiones periódicas de sangre, pero no mejoró con la hemina intravenosa y falleció después del trasplante de hígado.

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Esta porfiria de tipo hepático es una enfermedad autosómica dominante que es consecuencia de la disminución de la actividad de HMB sintasa, a la mitad de lo normal. La enfermedad está muy diseminada pero es en especial frecuente en la Península Escandinava y en Gran Bretaña. Su expresión clínica es muy variable y la activación de la enfermedad suele depender de factores ambientales u hormonales, como fármacos o drogas, dieta y hormonas esteroides. Se pueden impedir las crisis si la persona evita la exposición a factores desencadenantes conocidos. En niños se han descrito también casos raros de AIP dominante homocigota (véase más adelante en este capítulo).

Manifestaciones clínicas Se cree que las crisis agudas en AIP se explican por la inducción de la enzima hepática ALA sintasa limitante de la velocidad en sujetos heterocigotos con la mitad de la actividad normal de HMB. El problema permanece latente (o asintomático) en la mayoría de los sujetos heterocigotos respecto de mutaciones de HMB sintasa, y esto casi siempre sucede antes de la pubertad. En individuos sin antecedentes de síntomas agudos es normal la excreción del precursor de porfirina, lo cual sugiere que la actividad de la HMB sintasa hepática de la mitad de lo normal es suficiente y que no aumenta la actividad de la ALA sintasa de origen hepático. Sin embargo, en situaciones donde aumenta la síntesis de hemo en el hígado, la actividad de la HMB sintasa de 50% de lo normal se puede tornar un factor limitante, y ALA, PBG y otros productos intermedios en la vía del hemo pueden acumularse y excretarse en la orina. Los factores desencadenantes comunes incluyen esteroides endógenos y exógenos, fármacos porfirinógenos, ingestión de alcohol y dietas hipocalóricas para adelgazar.

El hecho de que la AIP casi siempre permanezca latente antes de la pubertad, sugiere que para la expresión clínica son importantes los valores de hormonas esteroides propios de los adultos. Los síntomas son más frecuentes en mujeres y ello sugiere la participación de estrógenos o progestágenos. Es probable que las crisis premenstruales provengan de la progesterona endógena. Las porfirias agudas a veces son exacerbadas por los esteroides exógenos, como los anticonceptivos orales que contienen progestágenos. Es sorprendente que el embarazo se tolere bien, lo cual sugiere que algunos cambios metabólicos beneficiosos reducen los efectos de las concentraciones altas de progesterona. En el **cuadro 409-4** se muestra una lista parcial de los principales fármacos que son dañinos en la AIP (y también en HCP y VP). La lista extensa de fármacos dañinos y seguros puede obtenerse en sitios de Internet auspiciados por la American Porphyria Foundation (www.porphyriafoundation.com), la European Porphyria Initiative (www.porphyria-europe.org) y la Drug Data-base for Acute Porphyrias website (www.drugs-porphyria.com). La menor ingestión de alimentos calóricos y carbohidratos, como a veces se observa en el caso de enfermedades o en intentos de bajar de peso, pueden intensificar la excreción de precursores de porfirina e inducir crisis de porfiria. El mayor consumo de carbohidratos puede reducir las crisis. Los estudios en un modelo de ratón de AIP, con bloqueo génico, indican que el gen de *ALAS1* hepático es regulado por el coactivador 1α del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1α). El PGC-1α hepático es inducido por el ayuno, que a su vez activa la transcripción de *ALAS1*, con lo cual surge una mayor biosíntesis de hemo. El dato anterior sugiere un vínculo importante entre el estado nutricional y las crisis de porfirias agudas, que también pueden ser desencadenadas por infecciones, cirugías y etanol.

Los síntomas neuroviscerales rara vez surgen antes de la pubertad y suelen ser inespecíficos; por eso, el médico necesita tener una fuerte sospecha para establecer el diagnóstico. La enfermedad puede ser incapacitante, aunque rara vez es letal. El dolor abdominal, que es el síntoma más frecuente, suele ser constante y poco localizado pero puede tener características de cólico. Es frecuente identificar íleo adinámico, distensión abdominal y disminución de los ruidos intestinales. Sin embargo, puede haber intensificación de los ruidos y diarrea; pero por lo regular no se identifican o son leves. En general, no hay hiperestesia abdominal, fiebre o leucocitosis porque los síntomas son de índole neurológica y no inflamatoria. Es característico observar náusea, vómito, estreñimiento, taquicardia, hipertensión, síntomas psíquicos, dolor en las extremidades, cabeza, cuello o tórax; debilidad muscular; pérdida sensitiva; disuria, y retención de orina. La taquicardia, hipertensión, inquietud, temblores y la sudoración excesiva provienen de la hiperactividad simpática.

La neuropatía periférica es causada por degeneración axónica (y no por desmielinización) y afecta sobre todo a las motoneuronas. No en todas las crisis agudas se desencadena neuropatía grave. Los síntomas abdominales por lo general son intensos. La neuropatía motora afecta al inicio a los músculos proximales, muy a menudo en los hombros y los brazos. El curso y el grado de las crisis son variables y a veces pueden ser focales y afectar a los pares craneales. En el comienzo, los reflejos tendinosos profundos son normales o hiperactivos, pero pueden disminuir o faltar a medida que progresa la neuropatía. Son menos notables los cambios sensitivos como las parestesias y la falta de sensibilidad. Si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan, puede evolucionar hasta la parálisis respiratoria y bulbar y la muerte. La muerte repentina puede ser consecuencia de hiperactividad simpática y de arritmias cardiacas.

En las crisis agudas se observan síntomas mentales como ansiedad, insomnio, depresión, desorientación, alucinaciones o paranoia. Las convulsiones pueden provenir de efectos neurológicos o de hiponatremia. El tratamiento de las convulsiones es difícil, porque muchos de los anticonvulsivos exacerban la AIP (el clonazepam puede ser más inocuo que el difenilhidantoinato o los barbitúricos). La hiponatremia es consecuencia de la afectación hipotalámica y de la secreción inapropiada de vasopresina o de la disminución de electrólitos por vómito, diarrea, ingestión insuficiente o pérdida renal excesiva de sodio. También puede haber hipertensión persistente y deterioro de la función renal. Una vez que cede la crisis puede desaparecer el dolor abdominal en término de horas y las paresias comienzan a mejorar en término de días, aunque pueden seguir mejorando en el transcurso de varios años.

La AIP dominante homocigota es una forma rara de AIP en la cual los individuos heredan las mutaciones de *HMBS* de cada uno de sus padres heterocigotos y por ello tienen muy baja actividad enzimática (<2%). La enfermedad ha sido descrita en una joven holandesa, en dos hermanos ingleses y en un niño español. En estos pacientes homocigotos afectados, la sintomatología inicial en la lactancia consistió en retraso del crecimiento y del desarrollo, cataratas bilaterales o hepatoesplenomegalia. Hubo incremento importante de las concentraciones de ALA y PBG en orina. Todos los pacientes tuvieron mutaciones de HMBS (R167W, R167Q y R172Q)

CUADRO 409-4 Fármacos no seguros en la porfiria

PORFIRINÓGENOS DOCUMENTADOS	PORFIRINÓGENOS PROBABLES	PORFIRINÓGENOS POSIBLES	
Carbamazepina	Altretamina	Aceclofenaco	Pentifilina
Carisoprodol	Aminofilina	Acitretina	Pentoxiverina
Clindamicina	Amiodarona	Acrivastina	Pizotifeno
Cloranfenicol	Amitriptilina	Alfuzosina	Polidocanol
Dextropropoxifeno	Amlodipina	Anastrozol	Poliestradiol, fosfato
Didrogesterona	Amprenavir	Auranofín	Pravastatina
Difenilhidantoinato	Aprepitant	Azelastina	Prednisolona
Dihidralazina	Atorvastatina	Benzatropina	Prilocaína
Dihidroergotamina	Azatioprina	Benzidamina	Proguanil
Drospirenona + estrógeno	Bosentán	Betaxolol	Propafenona
Espironolactona	Bromocriptina	Bicalutamida	Pseudoefedrina + dexbromofeniramina
Etonogestrel	Buspirona	Biperiden	Quilaia, extracto
Fenobarbital	Busulfán	Bupropión	Quinagólido
Fosfofenitoína sódica	Butilescopolamina	Carvedilol	Quinina
Hidralazina	Cabergolina	Cetobemidona + DDBA	Quinupristina + dalfopristina
Hidroxizina	Ceftriaxona + lidocaína	Ciclandelato	Reboxetina
Indinavir	Cerivastatina	Ciclofosfamida	Repaglinida
Ketamina	Cetirizina	Ciclosporina	Rizatriptán
Ketoconazol	Claritromicina	Ciproheptadina	Rofecoxib
Lidocaína	Clemastina	Cisaprida	Ropinirol
Linestrenol	Clonidina	Citalopram	Ropivacaína
Linestrenol + estrógeno	Ciclizina	Clometiazol	Roxitromicina
Mecilinam	Ciproterona	Clomifeno	Sertralina
Medroxiprogesterona	Colina, teofilinato	Clomipramina	Sevoflurano
Megestrol	Danazol	Clopidogrel	Sibutramina
Metilergometrina	Delavirdina	Clorciclizina + guaifenesina	Sildenafilo
Metildopa	Desogestrel + estrógeno	Cloroquina	Sirolimús
Mifepristona	Diazepam	Clorprotixeno	Sódico, aurotiomalato
Nicotínico, ácido/meclozina/hidroxizina	Dienogest + estrógeno	Clorzoxazona	Sódico, oleato + clorocimol
Nitrofurantoína	Diclofenaco	Coriónica, gonadotropina	Sulindac
Noretisterona	Diltiazem	Cortisona	Sumatriptán
Norgestimato + estrógeno	Difenhidramina	Dacarbazina	Tacrolimús
Orfenadrina	Disopiramida	Daunorrubicina	Tadalafilo
Pivampicilina	Disulfiram	Desogestrel	Tegafur + uracilo
Pivmecilinam	Drospirenona + estrógeno	Diclorobenzil alcohol	Telmisartán
Primidona	Didrogesterona	Ditranol	Tioguanina
Rifampicina	Ergoloide, mesilato	Docetaxel	Tioridazina
Ritonavir	Eritromicina	Donepezil	Tolfenámico, ácido
Sulfadiazina + trimetoprim	Estramustina	Doxiciclina	Tolterodina
Tamoxifeno	Etopósido	Ebastina	Torsemida
Testosterona inyectable	Etosuximida	Econazol	Triamcinolona
Tiopental	Exemestano	Efavirenz	Trihexifenidilo
Trimetoprim	Felbamato	Escitalopram	Trimipramina
Valproico, ácido	Felodipina	Esomeprazol	Valeriana
Venlafaxina	Fenazona + cafeína	Estavudina	Venlafaxina
Vinblastina	Fluconazol	Estradiol/comprimidos	Vinblastina
Vincristina	Flunitrazepam	Estriol/comprimidos	Vincristina
Vindesina	Fluvastatina	Estriol/vaginal, crema o tableta	Vindesina
Vinorelbina	Glibenclamida	Estrógenos conjugados	Vinorelbina
Venlafaxina	Halotano	Fenilpropanolamina + cinarizina	Xilometazolina
Vinblastina	Hiosciamina	Finasterida	Zaleplón
Vincristina	Ifosfamida	Flecainida	Ziprasidona
Vindesina	Imipramina	Flucloxacilina	Zolmitriptán
Vinorelbina	Irinotecán	Fluoxetina	Zolpidem
Xilometazolina	Isoniazida	Flupentixol	Zuclopentixol
Zaleplón	Isradipina	Flutamida	
Ziprasidona	Itraconazol	Fluvoxamina	
Zolmitriptano	Lamivudina + zidovudina	Folitropina alfa y beta	
Zolpidem	Lansoprazol	Galantamina	
Zuclopentixol	Lercanidipina	Glimepirida	
	Levonorgestrel	Glipizida	

(continúa)

CUADRO 409-4 Fármacos no seguros en la porfiria (*continuación*)

PORFIRINÓGENOS DOCUMENTADOS	PORFIRINÓGENOS PROBABLES	PORFIRINÓGENOS POSIBLES
	Lidocaína	Gonadorelina
	Limeciclina	Gramicidina
	Lopinavir	Guaifenesina
	Lutropina alfa	Hidrocortisona
	Meclozina	Hidroxicarbamida
	Medroxiprogesterona + estrógeno	Hidroxicloroquina
	Metirapona	Ibutilida
	Metoclopramida	Imatinib
	Metronidazol	Indometacina
	Moxonidina	Ketoconazol
	Nandrolona	Ketorolaco
	Nefazodona	Lamotrigina
	Nelfinavir	Letrozol
	Nevirapina	Levodopa + benserazida
	Nifedipina	Levonorgestrel, intrauterino
	Nimodipina	Levosimendán
	Nitrazepam	Lidocaína
	Noretisterona	Linezolid
	Nortriptilina	Lofepramina
	Oxcarbazepina	Lomustina
	Oxitetraciclina	Malatión
	Paclitaxel	Maprotilina
	Paroxetina	Mebendazol
	Pioglitazona	Mefloquina
	Probenecid	Melfalán
	Progesterona, gel vaginal	Melperona
	Quinidina	Mepenzolato
	Rabeprazol	Mepivacaína
	Raloxifeno	Mercaptopurina
	Rifabutina	Metadona
	Riluzol	Metilprednisolona
	Risperidona	Metixeno
	Rosiglitazona	Metolazona
	Saquinavir	Metronidazol
	Selegilina	Mexiletina
	Simvastatina	Mianserina
	Sulfasalazina	Midazolam
	Telitromicina	Minoxidil
	Teofilina	Mirtazapina
	Terbinafina	Mitomicina
	Terfenadina	Mitoxantrona
	Testosterona, parche transdérmico	Moclobemida
	Tetraciclina	Montelukast
	Tiamazol	Morfina + escopolamina
	Tibolona	Multivitaminas
	Ticlopidina	Mupirocina
	Tinidazol	Nabumetona
	Tiotepa	Nafarelina
	Topiramato	Naltrexona
	Topotecán	Nateglinida
	Toremifeno	Nilutamida
	Tramadol	Noscapina
	Trimegestona + estrógeno	Omeprazol
	Verapamilo	Oxibutinina
	Voriconazol	Oxicodona
	Zidovudina/AZT	Pantoprazol
		Papaverina
		Parecoxib

Nota: Basado en la lista de "Patient's and Doctor's Guide to Medication in Acute Porphyria". Swedish Porphyria Association and Porphyria Centre, Suecia. Véase también en la página electrónica Drug Database for Acute Porphyrias (www.drugs-porphyria.com) una lista de consulta de los fármacos seguros y los riesgosos.

y se localizaron en el exón 10, separadas por cinco bases. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del encéfalo en niños con AIP homocigota han indicado lesión sobre todo de la sustancia blanca, que muestra mielinización posnatal, en tanto que las valoraciones ulteriores indicaron que los mielinizados en fase prenatal eran normales. Muchos de los niños con AIP homocigota fallecieron a temprana edad.

Diagnóstico Las concentraciones de ALA y PBG aumentan en forma sustancial en plasma y orina, en particular durante las crisis agudas. Por ejemplo, la excreción de PBG en orina durante una crisis suele ser de 50 a 200 mg/24 h (220 a 880 μmol/24 h) [cifras normales, 0 a 4 mg/24 h (0 a 18 μmol/24 h)] y la excreción de ALA por orina desde 20 a 100 mg/24 h (150 a 760 μmol/24 h) [normal, 1 a 7 mg/24 h (8 a 53 μmol/24 h)].

Las concentraciones suelen permanecer altas después de que ceden los síntomas, por lo que el diagnóstico de una crisis aguda en un individuo con AIP corroborada por estudios bioquímicos se basa más bien en las manifestaciones clínicas. Después de la administración de hemina IV disminuyó en forma impresionante la excreción de ALA y PBG. El hecho de que la concentración urinaria de PBG sea normal antes de administrar hemina descarta de un modo eficaz AIP como causa de los síntomas actuales. Los valores de porfirinas en heces suelen ser normales o aumentan muy poco en AIP, a diferencia de lo observado en HCP y VP. Muchos heterocigotos AIP sin antecedentes de síntomas tienen excreción urinaria normal de ALA y PBG. Por esto, la detección de la mutación de *HMBS* familiar permitirá diagnosticar a familiares asintomáticos.

Los pacientes que tienen mutaciones de *HMBS* en el comienzo del codón de traducción del exón 1 y del intrón 1 del sitio donante del empalme 15′ tienen valores enzimáticos normales en los eritrocitos y deficiencia de la actividad sólo en tejidos no eritroides; esto es porque las formas de la HMB sintasa eritroide y no eritroide (actividad interna) son codificadas por un solo gen que tiene dos sitios promotores. Por eso, el análisis enzimático no siempre es diagnóstico y se deben utilizar pruebas genéticas para confirmarlo.

En la AIP se han identificado >410 mutaciones de *HMBS*, como la de aminoácido, la mutación finalizadora y la de empalme, así como inserciones y deleciones, y muchas se han detectado sólo en una o pocas familias (*Human Gene Mutation Database*, www.hgmd.org). El diagnóstico prenatal de un feto en riesgo se puede realizar por medio del cultivo de células amnióticas o vellosidades coriónicas. Sin embargo, estos métodos rara vez se realizan, porque el pronóstico de personas con las mutaciones de *HMBS* suele ser favorable.

TRATAMIENTO

Porfiria intermitente aguda

En las crisis agudas pueden ser necesarios analgésicos narcóticos para el dolor abdominal y fenotiazinas para la náusea, el vómito, la ansiedad y la inquietud. Se puede administrar hidrato de cloral para tratar el insomnio y es probable que las benzodiacepinas sean inocuas en dosis bajas si se necesita un tranquilizante menor. La saturación con carbohidratos, casi siempre en forma de glucosa intravenosa (cuando menos 300 g diarios) es efectiva en las crisis agudas leves de porfiria (sin paresias, hiponatremia, etc.) cuando no se tiene a la mano hemina. La hemina intravenosa es más efectiva y se debe utilizar como tratamiento de primera línea en todas las crisis agudas. El régimen habitual incluye 3 a 4 mg de hemo/kg de peso en forma de hematina liofilizada (Recordati Pharmaceuticals), albúmina de hemo (hematina reconstituida con albúmina humana) o arginato de hemo (Orphan Europe) en venoclisis diaria durante 4 días. El arginato y la albúmina de hemo muestran estabilidad química y menor propensión a que la hematina produzca flebitis o tenga un efecto anticoagulante. La recuperación dependerá de la magnitud del daño neuronal y por lo regular es rápida si el tratamiento se inicia en forma temprana. Para la recuperación después de una neuropatía motora grave se necesitan a veces meses o años. Si se identifican y evitan los factores desencadenantes, se puede acelerar la recuperación después de una crisis y evitar las futuras. Los factores desencadenantes por lo regular son múltiples y la eliminación de uno o varios acelera la recuperación y evita más crisis. Las crisis frecuentes durante la fase lútea del ciclo menstrual se previenen con algún análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, que impide la ovulación y producción de progesterona, o con la administración de hematina profiláctica.

El riesgo a largo plazo de hipertensión y nefropatía crónica aumenta en caso de AIP. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con el trasplante renal. Es frecuente observar anomalías crónicas de poca intensidad en los estudios de función hepática y aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular. Se recomienda practicar como mínimo cada año estudios de imagen del hígado para la detección temprana de estos tumores. Otras complicaciones de largo plazo incluyen neuropatía, dolor crónico, náusea, depresión y ansiedad.

Se hizo un alotrasplante de hígado en una joven de 19 años heterocigota con AIP que mostró 37 crisis agudas en los 29 meses anteriores al injerto. Después de la cirugía, las concentraciones urinarias de ALA y BPG se normalizaron en un lapso de 24 h y no mostró crisis neurológicas agudas durante más de 3 años después de colocado el injerto. Dos pacientes con AIP recibieron trasplantes combinados de hígado y riñón por crisis incontrolables de porfiria aguda, neuropatía periférica crónica e insuficiencia renal para la que era indispensable la diálisis. Ambos pacientes mejoraron en forma considerable sin crisis y con una concentración urinaria de PBG normal después del trasplante, además de que mejoraron sus manifestaciones neuropáticas. En fecha reciente, un grupo del Reino Unido publicó su experiencia con trasplantes de hígado en 10 pacientes con AIP y crisis recurrentes resistentes al tratamiento médico y una calidad de vida deficiente. Después del trasplante, estos pacientes presentaron resolución completa tanto bioquímica como sintomática. Los investigadores observaron una tasa alta de trombosis de la arteria hepática en su serie. Sin duda, el trasplante de hígado constituye un procedimiento de alto riesgo y se debe contemplar como último recurso sólo en los pacientes con crisis recurrentes graves. Hace poco se observó que el tratamiento génico dirigido al hígado es efectivo para prevenir las crisis bioquímicas inducidas por fármacos en un modelo murino de AIP humana, y ya empezaron los estudios clínicos de transferencia génica AAV-*HMBS*. Además, hay estudios preclínicos de un tratamiento con RNA de interferencia (RNAi) dirigido al hígado con el fin de inhibir el aumento de *ALAS1* mRNA hepático muy alto en el modelo de ratón de AIP, en los que se logró prevenir las crisis bioquímicas inducidas y se redujo rápidamente el *ALAS1* mRNA durante la crisis.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA (PCT)

La PCT, la más común de todas, puede ser esporádica (tipo 1) o familiar (tipo 2) y también surgir después de exposición a los hidrocarburos aromáticos halogenados. La URO descarboxilasa hepática muestra deficiencia en todos los tipos de PCT y para que se manifiesten los signos clínicos debe ser importante la deficiencia de esta enzima (casi 20% de la actividad normal o incluso menos). En la actualidad se le atribuye a la generación de un inhibidor de la URO descarboxilasa en el hígado, que forma uroporfometeno en presencia de hierro y en situaciones de estrés oxidativo. La mayoría de los pacientes con PCT (cerca del 80%) no tiene mutaciones de *UROD* y, según se sabe, muestran la enfermedad esporádica (tipo 1). Los individuos con PCT que son heterocigotos respecto de las mutaciones de *UROD*, tienen la forma familiar de PCT (tipo 2). En ellos, heredar una mutación de *UROD* de uno de los progenitores hace que disminuya a la mitad de lo normal la actividad enzimática en el hígado y en todos los demás tejidos, lo cual es un factor predisponente importante, pero por sí mismo no basta para causar la sintomatología de la PCT. Como se explica más adelante, otros factores genéticos y ambientales contribuyen a la susceptibilidad de todos los tipos de PCT. Es poca la penetrancia de este rasgo genético, y por ello muchos individuos con PCT de tipo familiar (tipo 2) no tienen el antecedente familiar de la enfermedad. La porfiria hepatoeritropoyética (HEP, *hepatoerythropoietic porphyria*) es una forma autosómica recesiva de porfiria que es consecuencia de la extraordinaria deficiencia generalizada de la actividad de URO descarboxilasa, con síntomas clínicos desde la niñez.

Manifestaciones clínicas El signo clínico más importante **(fig. 409-3)** es la aparición de ampollas en la piel, con mayor frecuencia en el dorso de la mano. Las ampollas se rompen y forman costra y al final quedan zonas de atrofia y cicatriz. Las lesiones también pueden aparecer en antebrazos, cara, piernas y pies. La friabilidad de la piel y las pequeñas pápulas blancas llamadas milios son frecuentes, en particular en el dorso de las manos y de los dedos. En las mujeres son muy molestas la hipertricosis y la hiperpigmentación, en particular de la cara. A veces la piel en zonas expuestas a la luz solar muestra engrosamiento extraordinario, con cicatrices y calcificación que imitan la esclerosis sistémica. En esos casos no hay manifestaciones neurológicas.

Es posible identificar clínicamente diversos factores de susceptibilidad, además de las mutaciones de UROD heredadas en la PCT tipo 2, y pueden modificar el tratamiento; algunos son hepatitis C, VIH, consumo excesivo de alcohol, mayores concentraciones de hierro y estrógenos. La importancia del exceso de hierro en el hígado como factor desencadenante lo des-

FIGURA 409-3 Lesiones cutáneas típicas en una persona con porfiria cutánea tardía. En el dorso de la mano del paciente con PCT se identifican lesiones crónicas con costras que son consecuencia de ampollas por fotosensibilidad. *(Cortesía del Dr. Karl E. Anderson; con autorización.)*

taca el hecho de que en individuos con los tipos 1 y 2 de PCT **(cap. 407)** aumentan la incidencia de las mutaciones frecuentes que originan hemocromatosis, que son las mutaciones del gen de hemocromatosis (*HFE*) C282Y y H63D. El consumo excesivo de alcohol es un factor contribuyente identificado desde hace mucho, así como lo es el consumo de estrógenos en mujeres. Es probable que VIH constituya un factor de riesgo independiente, aunque menos frecuente, y a semejanza de la hepatitis C, no aparece aislado.

Los múltiples factores de susceptibilidad que al parecer actúan de manera sinérgica se pueden identificar en cada paciente de PCT. Los individuos con PCT casi siempre tienen alguna hepatopatía crónica y a veces cirrosis, y están en riesgo de padecer carcinoma hepatocelular. Varias sustancias químicas también inducen PCT; en la zona oriental de Turquía en la década de 1950 surgió una epidemia de PCT como consecuencia de la contaminación del trigo con el fungicida hexaclorobenzeno. La PCT también aparece después de la exposición a otras sustancias como diclofenoles y triclorofenos y 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-(*p*)-dioxina (TCDD, dioxina).

Diagnóstico La concentración de porfirinas aumenta en el hígado, el plasma, la orina y las heces. Puede haber incremento leve del nivel urinario de ALA, pero el de PBG es normal. Las porfirinas en orina comprenden más bien la uroporfirina y la porfirina heptacarboxilada, con menores cantidades de coproporfirina y porfirinas hexacarboxilada y pentacarboxilada. También aumentan los valores plasmáticos de porfirinas, y por medio de la detección fluorométrica en plasma diluido, con pH neutro, es posible diferenciar en forma rápida entre VP y PCT (cuadro 409-3). Tiene valor diagnóstico respecto de la deficiencia de URO descarboxilasa hepática la presencia de isocoproporfirinas, que aumentan en las heces y a veces en plasma y orina.

La PCT tipo 2 y la HEP pueden diferenciarse del tipo 1 y, por una menor concentración de URO descarboxilasa en los eritrocitos. La actividad de esta enzima en el hígado, eritrocitos y fibroblastos cutáneos cultivados en PCT tipo 2 es de cerca de la mitad de lo normal en los sujetos afectados y en familiares con la enfermedad latente. En la HEP, hay deficiencia extraordinaria de la actividad de UROD y los valores típicos son de 3 a 10% de lo normal. Se han identificado más de 120 mutaciones en el gen *UROD* (*Human Gene Mutation Database*; www.hgmd.org). De las mutaciones mencionadas en la base de datos, cerca del 65% son mutaciones finalizadoras o de aminoácidos, y cerca del 10% corresponde a mutaciones de sitios de empalme. La mayor parte de las mutaciones de *UROD* se ha identificado sólo en una o dos familias.

TRATAMIENTO

Porfiria cutánea tardía

Es importante interrumpir el consumo de bebidas alcohólicas, estrógenos, complementos de hierro y, de ser posible, de cualquier fármaco que exacerbe la enfermedad. Esta medida no siempre logra la mejoría. Casi siempre se consigue una respuesta completa con el tratamiento habitual, que son las flebotomías repetidas, para así reducir el nivel de hierro hepático. Es posible extraer 450 mL de sangre cada 1 a 2 semanas. El objetivo es disminuir poco a poco el exceso de hierro hepático hasta que la ferritina sérica alcance los límites normales inferiores. En muchos casos la sobrecarga de hierro no es muy grande y por ello a veces se logra remisión después de cinco o seis flebotomías. Sin embargo, se necesitan más tratamientos en individuos con PCT y hemocromatosis, para que sus niveles de hierro sean menores de los límites normales. Para corroborar la mejoría de la PCT es muy cómodo medir en forma seriada las concentraciones plasmáticas totales de porfirina, que se normalizan después de algún tiempo de alcanzado el nivel prefijado de ferritina. Es importante medir en forma rigurosa los valores de hemoglobina o los valores hematócritos y la ferritina sérica para prevenir ferropenia y anemia. Después de lograda la remisión, quizá ya no se necesite la flebotomía continua. Se hacen valoraciones seriadas de las concentraciones plasmáticas de porfirina a intervalos de 6 a 12 meses para detección temprana de recurrencias que se tratarán con más flebotomías.

Cuando la flebotomía está contraindicada o la persona no la tolera, puede iniciarse un régimen a base de cloroquina o hidroxicloroquina en dosis bajas, que forman complejos con las porfirinas en exceso y estimulan su excreción. Habrá que administrar dosis bajas (como 125 mg de fosfato de cloroquina dos veces por semana), ya que las dosis habituales inducen incrementos transitorios y a veces importantes de la fotosensibilidad y el daño hepatocelular. Los estudios más recientes indican que las dosis reducidas de hidrocloroquina son tan inocuas y efectivas como la flebotomía en la PCT. Por medio de estudios de imagen del hígado es posible diagnosticar o descartar carcinoma hepatocelular como complicación. El tratamiento de la PCT en sujetos con nefropatía terminal se facilita con la administración de eritropoyetina.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA

La HCP es una porfiria autosómica dominante de origen hepático que es consecuencia de la actividad seminormal de COPRO-oxidasa. Las manifestaciones iniciales incluyen crisis agudas, como se observa en la AIP. También puede haber fotosensibilidad cutánea, aunque es menos frecuente en la VP. Los individuos con HCP pueden tener crisis agudas y fotosensibilidad cutánea juntas o por separado. La HCP es menos frecuente que la AIP y la VP. La HCP dominante homocigota y harderoporfiria, una variante identificada con estudios bioquímicos de HCP, tiene síntomas clínicos desde la niñez (véase adelante).

Manifestaciones clínicas En la HCP influyen los mismos factores que originan las crisis de la AIP. La enfermedad es latente antes de la pubertad, y los síntomas, que son prácticamente idénticos a los de la AIP, son más frecuentes en mujeres. Por lo regular, la HCP es menos grave que la AIP. Las ampollas cutáneas son idénticas a las de PCT y VP, y comienzan en la niñez en casos homocigotos raros.

Diagnóstico La COPRO III aumenta de manera sorprendente en la orina y las heces en la enfermedad sintomática y suele persistir en particular en las heces cuando no hay síntomas. Aumentan los niveles urinarios de ALA y PBG (pero menos que en la AIP) en las crisis agudas, aunque pueden normalizarse con mayor rapidez que en la AIP cuando se resuelven los síntomas. Las porfirinas plasmáticas suelen ser normales o con incremento leve, pero pueden ser mayores en casos donde hay lesiones de la piel. El diagnóstico de HCP se puede confirmar fácilmente por el incremento de porfirinas en heces, que consiste casi por completo en COPRO III y que permite diferenciarla de otras porfirias.

Si bien el diagnóstico se confirma cuando se mide la actividad de COPRO oxidasa, no siempre se dispone de los métodos para cuantificar esta enzima mitocondrial y se necesitan células que no sean eritrocitos. Hasta la fecha, se han identificado >65 mutaciones en el gen *CPOX,* 67% de las cuales son mutaciones de aminoácidos o finalizadoras *(Human Gene Mutation Database*; www.hgmd.org*)*. La detección de una mutación de *CPOX* en un individuo sintomático permite identificar al miembro asintomático de la familia.

TRATAMIENTO

Coproporfiria hereditaria

Los síntomas neurológicos se tratan como se hace en la AIP (véase antes). La flebotomía y la cloroquina no son eficaces para las lesiones de la piel.

PORFIRIA VARIEGATA

La VP es una porfiria autosómica dominante de origen hepático que es consecuencia de la actividad deficiente de la PROTO oxidasa, la séptima enzima en la vía del hemo y se manifiesta con síntomas neurológicos o fotosensibilidad o ambos. La VP es en particular frecuente en Sudáfrica, donde tres personas de cada 1 000 caucásicos tienen el trastorno. Muchos son descendientes de una pareja que emigró de Holanda a ese país en 1688. En otros países, la VP es menos común que la AIP. Se han informado casos raros de VP dominante homocigota que apareció desde la niñez por medio de síntomas cutáneos.

Manifestaciones clínicas Los síntomas iniciales de la VP pueden consistir en fotosensibilidad de la piel y crisis neuroviscerales agudas. En dos estudios grandes de individuos con VP, 60% tuvo sólo lesiones de la piel, 20% sólo crisis agudas y 22%, ambos componentes. Las crisis agudas son idénticas a las de la AIP y son desencadenadas por los mismos factores que actúan en la AIP (véase antes). Las ampollas en la piel son semejantes a las que aparecen en la PCT, pero más difíciles de tratar y por lo general duran más. La VP homocigota se acompaña de fotosensibilidad, síntomas neurológicos y perturbaciones del desarrollo, como retraso del crecimiento en lactantes o niños; en todos los casos aumentan los valores de protoporfirina de zinc en eritrocitos, signo característico en todas las porfirias homocigotas descritas hasta el momento.

Diagnóstico Los niveles urinarios de ALA y PBG aumentan durante las crisis agudas y pueden normalizarse con mayor rapidez que en el caso de la AIP. Son más persistentes los incrementos de la protoporfirina y COPRO III fecales y también de COPRO III en orina. También aumentan los valores plasmáticos de porfirina, en particular cuando hay lesiones cutáneas. Es posible diferenciar con rapidez la VP de las demás porfirias cuando se examina el espectro de emisión fluorescente de porfirinas en plasma con pH neutro, porque la VP tiene un pico peculiar de fluorescencia con pH neutro.

No se dispone en forma generalizada de mediciones de la actividad de PROTO oxidasa en fibroblastos o linfocitos cultivados. Se han identificado en el gen PPOX de sujetos no emparentados con VP (*Human Gene Mutation Database*; www.hgmd.org) 180 mutaciones. La mutación de aminoácido R59W es la más común en muchos sudafricanos con VP de origen holandés. En sujetos ingleses y franceses con VP fueron frecuentes cinco mutaciones de aminoácidos; sin embargo, muchas de ellas se identificaron sólo en una o dos familias.

TRATAMIENTO
Porfiria variegata

Para las crisis agudas se administra el mismo tratamiento que en la AIP y habrá que iniciar con oportunidad la administración de hemina en la mayor parte de los casos. Salvo evitar la exposición a la luz solar, son escasas las medidas eficaces para tratar las lesiones de la piel. No son útiles el β caroteno, la flebotomía ni la cloroquina.

PORFIRIAS ERITROPOYÉTICAS

En porfirias, las porfirinas en exceso procedentes de los precursores eritrocíticos de médula roja son transportadas por el plasma a la piel y originan fotosensibilidad en ella.

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AL CROMOSOMA X

Esta patología es consecuencia de la actividad deficiente de la forma eritroide de ALA sintasa y se acompaña de eritropoyesis ineficaz, debilidad y palidez.

Manifestaciones clínicas En forma típica, los varones con XLSA terminan por mostrar anemia hemolítica resistente al tratamiento, palidez y debilidad durante la lactancia; también muestran hiperesplenismo secundario, sobrecarga de hierro y a veces presentan hemosiderosis. La gravedad depende del nivel de la actividad residual de ALA sintasa eritroide y de la reactividad de la mutación específica a los complementos de 5′-fosfato de piridoxal (véase adelante). En los frotis de sangre periférica se identifica anemia hipocrómica, microcítica con anisocitosis, poiquilocitosis y policromasia importantes; los leucocitos y las plaquetas tienen aspecto normal. Disminuye el contenido de hemoglobina y también lo hacen el volumen corpuscular medio y la concentración corpuscular media de hemoglobina. En fecha reciente, se han señalado casos de individuos con enfermedad más benigna de comienzo tardío.

Diagnóstico El examen de médula ósea muestra hipercelularidad con desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda y eritropoyesis megaloblástica, con maduración anormal. Se observan diversos sideroblastos que captan el azul de Prusia. Son normales los valores de precursores porfirínicos en orina y de porfirinas en orina y heces. En la médula roja disminuye la concentración de ALA sintasa eritroide, pero esta enzima es difícil de medir si es normal la enzima ALA sintasa no eritroide. Para el diagnóstico definitivo se necesita la demostración de mutaciones en el gen de *ALAS2* eritroide.

TRATAMIENTO
Anemia sideroblástica ligada al cromosoma X

La anemia grave puede mejorar con los complementos de piridoxina; este cofactor es esencial para la actividad de ALA sintasa, y en varios individuos que reaccionaron al tratamiento se han identificado mutaciones en el sitio de unión de la enzima con piridoxina. Es posible eliminar o disminuir la frecuencia de transfusiones si se administran complementos del cofactor. Los individuos que no reaccionan quizá dependan de transfusiones y necesitan quelantes.

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

Este trastorno, conocida también como enfermedad de Günther, es una enfermedad autosómica recesiva que proviene de la deficiencia pronunciada (pero no la ausencia) de la actividad de URO sintasa y la acumulación resultante de los isómeros de uroporfirina I y coproporfirina I. La CEP se acompaña de anemia hemolítica y lesiones cutáneas.

Manifestaciones clínicas La fotosensibilidad cutánea grave comienza desde los inicios de la lactancia. La piel en zonas expuestas a la luz solar es friable y las ampollas y vesículas se rompen e infectan con facilidad. Una característica es el engrosamiento de la piel, la hipopigmentación y la hiperpigmentación focales y la hipertricosis de la cara y las extremidades. La infección secundaria de las lesiones cutáneas puede ocasionar desfiguración de la cara y las manos. Las porfirinas se depositan en dientes y en huesos y con frecuencia estos últimos tienen color pardo rojizo y muestran fluorescencia cuando entran en contacto con la luz ultravioleta de onda larga. Es probable que la hemólisis se deba al incremento importante de las porfirinas eritrocíticas y ocasiona esplenomegalia. Se han descrito casos de adultos con la forma menos grave de la enfermedad.

Diagnóstico La uroporfirina y la coproporfirina (en su mayor parte isómeros tipo I) se acumulan en la médula ósea, eritrocitos, plasma, orina y heces. La porfirina predominante en las heces es la coproporfirina I. Para confirmar el diagnóstico de CEP es necesario demostrar deficiencia importante de la actividad de URO sintasa o identificar mutaciones específicas del gen de *UROS*. La enfermedad se puede detectar en el feto al medir las porfirinas en líquido amniótico y la actividad de URO sintasa en células amnióticas o vellosidades coriónicas en cultivo o por detección de mutaciones en el gen específico de la familia. El análisis molecular de los alelos mutantes de pacientes sin parentesco revelaron la presencia >50 mutaciones en el gen *UROS*, incluidas cuatro en el promotor específico de la serie eritroide del gen *UROS.* Las correlaciones de genotipo/fenotipo pronostican la gravedad de la enfermedad. El fenotipo CEP puede ser modulado por variaciones en la secuencia de la ALA sintasa 2 específica de la serie eritroide, cuya mutación típicamente provoca XLP. Una mutación (p.ArgR216WTrp) en *GATA1*, que codifica la proteína 1 de unión al factor de transcripción GATA específico de la serie eritroide ligado a 1(*GATA1*), se identificó en un individuo con CEP, trombocitopenia y talasemia β.

TRATAMIENTO
Porfiria eritropoyética congénita

Los casos graves obligan a realizar transfusiones contra la anemia. Las transfusiones por largo tiempo con sangre suficiente para suprimir la eritropoyesis logran disminuir la producción de porfirina, aunque originan sobrecarga de hierro. La esplenectomía puede reducir la hemólisis y la necesidad de transfusiones. Es importante proteger a la persona de la luz solar y de pequeños traumatismos de la piel. Es importante tratar de inmediato las infecciones bacterianas. En fecha reciente, han sido eficaces los trasplantes de médula ósea y de sangre del cordón umbilical en algunos niños que dependen de transfusiones, y han sentado las bases teóricas para el tratamiento génico con células madre.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

Se trata de un trastorno hereditario que es consecuencia de la deficiencia parcial de actividad de ferroquelatasa (FECH, *ferrochelatase*), la última enzima en la vía de biosíntesis del hemo. La EPP es la porfiria eritropoyética más frecuente en niños, y después de la PCT ocupa el segundo lugar en los adultos. Los sujetos con EPP tienen actividad de ferroquelatasa incluso de 15 a 25% en linfocitos y fibroblastos cultivados.

La protoporfirina se acumula en los reticulocitos de médula roja y después aparece en plasma, es captada por el hígado y excretada por la bilis y las heces. Las protoporfirinas transportadas en la piel originan fotosensibilidad no ampollosa. En la mayoría de los pacientes con síntomas (cerca del 90%) que tienen este trastorno autosómico recesivo, se hereda una mutación en un alelo *FECH* con una alteración intrónica 3 (IVS3-48T>C) relativamente frecuente (cerca del 10% de los individuos sanos de raza caucásica) (IVS3) que tiene como resultado una expresión reducida de la enzima normal. En cerca del 10% de las familias con EPP, se han observado dos mutaciones de *FECH*. En fecha reciente se describieron mutaciones por supresión en el exón 11 del gen *ALAS2*, lo que ocasiona XLP idéntica en términos clínicos a la EPP. La deleción de los aminoácidos C terminales de *ALAS2* tiene como resultado su mayor actividad y la acumulación de protoporfirina. XLP compone 2 a 10% de los casos con fenotipo EPP en Europa y Norteamérica.

Manifestaciones clínicas La fotosensibilidad cutánea, diferente de la observada en otras porfirias, suele comenzar en la niñez e incluye dolor, enrojecimiento y prurito en término de minutos de exposición a la luz solar **(fig. 409-4)**. Esta alteración se acompaña de incrementos sustanciales de las concentraciones de protoporfirina eritrocítica y afecta sólo a individuos con genotipos que originan actividades de ferroquelatasa <35% de lo normal. Pocas veces hay lesiones vesiculosas. Poco después de la exposición a la luz solar hay rubor, edema, ardor y prurito que se asemejan a los del angioedema. Los síntomas quizá parezcan no guardar proporción con las lesiones cutáneas visibles. En 10% de los enfermos hay vesículas y ampollas escasas. Algunos cambios crónicos en la piel son liquenificación, pseudovesículas coriáceas, grietas en labios y cambios en uñas. Muy pocas veces hay cicatrices profundas y también son raros los cambios en los pigmentos, la friabilidad y el hirsutismo. Salvo que surjan complicaciones de índole hepática o de otro tipo, las concentraciones de protoporfirina y los síntomas de la fotosensibilidad siempre se mantienen muy estables en el transcurso de los años en muchos individuos. Los factores que exacerban las porfirias de tipo hepático intervienen muy poco o no lo hacen en la protoporfiria eritropoyética.

La fuente primaria del exceso de protoporfirinas son los reticulocitos de médula roja. La protoporfirina eritrocítica es libre (no forma complejos con zinc) y más bien está unida a la hemoglobina. En el plasma, la protoporfirina está ligada a la albúmina. Por lo general no aparecen la hemólisis ni la anemia o son leves.

Si bien la EPP es una porfiria eritropoyética, hasta 20% de los individuos que la padece tiene a veces anomalías menores de la función hepática y en cerca del 5% de ellos la acumulación de protoporfirinas origina hepatopatía crónica que puede evolucionar y llegar a la insuficiencia hepática y la muerte. La protoporfirina es insoluble y sus cantidades excesivas forman estructuras cristalinas en los hepatocitos (fig. 409-4) y con ello disminuye el flujo de bilis hepática. Los estudios en el modelo murino de EPP han indicado que la bilis tóxica puede dañar el epitelio de los conductos biliares y originar fibrosis de tales vías. De este modo, al parecer la hepatopatía de evolución rápida depende de los efectos colestásicos de las protoporfirinas y con ello hace que aumenten los niveles de estas sustancias hepáticas, por la menor excreción hepatobiliar y el incremento de la fotosensibilidad. Las complicaciones hepáticas suelen caracterizarse por mayores niveles de protoporfirinas en los eritrocitos y el plasma, así como dolor intenso del abdomen y la espalda, en especial en el cuadrante superior derecho. En algunos pacientes aparecen cálculos vesiculares compuestos, cuando menos en parte, de protoporfirina. Al parecer las complicaciones hepáticas son más frecuentes en la EPP autosómica recesiva por dos mutaciones *FECH* y en XLP.

FIGURA 409-4 Eritema y edema de las manos por fotosensibilidad aguda en un niño de 10 años con protoporfiria eritropoyética. *(Con autorización de P Poblette-Gutierrez et al.: Eur J Dermatol 16:230, 2006.)*

Diagnóstico El signo definitorio de la enfermedad es el incremento sustancial de la EPP que es en su mayor parte libre y no está unida en complejos con el zinc. Las concentraciones de protoporfirina también se incrementan de forma variable en la médula roja, plasma, bilis y heces. Las concentraciones del pigmento eritrocítico aumentan en otras enfermedades como la intoxicación por plomo, ferropenia, algunos trastornos hemolíticos, todas las formas homocigotas de porfiria y a veces incluso en porfirias agudas. Sin embargo, en todas estas enfermedades, a diferencia de lo observado en EPP, la protoporfirina está unida en complejos al zinc. En consecuencia, después de que se identifica un incremento de la protoporfirina eritrocítica en un paciente sospechoso de EPP, es importante confirmar el diagnóstico con un estudio que permita distinguir entre la protoporfirina libre y la unida en complejos al zinc. Los eritrocitos en la EPP también muestran fluorescencia rojiza en el microscopio de fluorescencia en 620 nm. Los valores de porfirinas y sus precursores en la orina son normales. La actividad de ferroquelatasa disminuye en los linfocitos o fibroblastos cultivados (<30% de la media normal). Se recomienda realizar el análisis de mutación para el diagnóstico de DNA y así detectar la mutación causal de *FECH* y la presencia de la hipoexpresión del alelo IVS3-48T →C. Hasta la fecha, se han identificado >190 mutaciones en el gen *FECH*, muchas de las cuales tienen como resultado una proteína enzimática inestable o ausente (alelos nulos) (*Human Gene Mutation Database*; www.hgmd.org).

En la XLP, la concentración eritrocítica de protoporfirina es mayor que en otras variedades de EPP y las proporciones de protoporfirina libre y de zinc pueden llegar al 50%. Hasta la fecha se han descrito cuatro mutaciones *ALAS2*, tres deleciones de una a cuatro bases y una mutación finalizadora nueva, lo que aumenta en forma considerable la actividad de la ALA sintetasa 2 y provoca XLP. La XLP compone 2% de los pacientes con fenotipo EPP en Europa occidental. Los estudios más recientes demuestran que cerca del 10% de los pacientes en Norteamérica con fenotipo EPP padece XLP.

TRATAMIENTO

Protoporfiria eritropoyética

Algunas medidas esenciales son evitar la exposición a la luz solar y usar ropas que protejan de la fotosensibilidad crónica. Otros tratamientos diversos, como el β caroteno oral, aportan poco beneficio. La European Medicines Agency aprobó la afamelanotida, un análogo de la hormona estimulante de melanocitos α (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*), que estimula el bronceado, para el tratamiento de EPP y XLP en la Unión Europea. Todavía está pendiente la aprobación de la U.S. Food and Drug Administration.

El tratamiento de las complicaciones hepáticas que pueden acompañarse de neuropatía motora es difícil. La colestiramina y otros absorbentes de porfirina como el carbón vegetal activado, pueden interrumpir la circulación enterohepática de la protoporfirina y estimular su excreción por heces y con ello lograr alguna mejoría. La esplenectomía puede ser útil si la enfermedad se acompaña de hemólisis y esplenomegalia notables. A veces se obtienen beneficios con la plasmaféresis y la hemina intravenosa.

En algunos pacientes con EPP y complicaciones hepáticas graves se han realizado trasplantes de hígado que suelen tener resultados satisfactorios a corto plazo. Sin embargo, la hepatopatía casi siempre recurre en el hígado trasplantado por la producción medular excesiva de la protoporfirina.

En un estudio retrospectivo de 17 pacientes con EPP que recibieron trasplantes de hígado, en 11 (65%) recurrió la hepatopatía por EPP. Es importante considerar la posibilidad de administrar hematina y plasmaféresis después del trasplante para prevenir la recurrencia del problema hepático. El trasplante de médula ósea, que ha tenido resultados satisfactorios en la EPP del ser humano y previno la hepatopatía en un modelo de ratones, se realiza después del trasplante de hígado cuando se tiene un donador adecuado.

Agradecimiento

Los autores agradecen al doctor Karl E. Anderson por revisar el manuscrito y hacer comentarios y sugerencias de gran utilidad. Esta investigación ha recibido el apoyo del Porphyrias Consortium (U54 DK083909), que forma parte de la National Institutes of Health (NIH) Rare Disease Clinical Research Network (RDCRN), patrocinado por una colaboración entre la NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR) en el National Center for Advancing Translational Science (NCATS) y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). El contenido es responsabilidad sólo de los autores y no necesariamente representa la opinión oficial de los National Institutes of Health. MB es patrocinada por la beca para el desarrollo profesional K23-DK-095946.

LECTURAS ADICIONALES

Anderson KE *et al.*: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med 142:439, 2005.

Balwani M, Desnick RJ: The porphyrias: Advances in diagnosis and treatment. Blood 120:4496, 2012.

Bonkovsky HL *et al.*: Acute porphyrias in the USA: Features of 108 subjects from porphyrias consortium. Am J Med 127:1233, 2015.

Chen B *et al.*: Acute intermittent porphyria: Predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease. Hum Mutat 37:1215, 2016.

Puy H *et al.*: Porphyrias. Lancet 375:924, 2010.

Langendonk JG *et al.*: Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. N Engl J Med 373:48, 2015.

Pischik E, Kauppinen R: An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet 8:201, 2015.

Schulenburg-Brand D *et al.*: The cutaneous porphyrias. Dermatol Clin 32: 369, 2014.

Stein PE *et al.*: Update review of the acute porphyrias. Br J Haematol 176: 527, 2017.

Yasuda M *et al.*: AAV8-mediated gene therapy prevents induced biochemical attacks of intermittent porphyria and improves neuromotor function. Mol Ther 18:17, 2010.

Yasuda M *et al.*: Liver transplantation for acute intermittent porphyria: Biochemical and pathologic studies of the explanted liver. Mol Med 21:487, 2015.

410 Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas

John N. Mecchella, Christopher M. Burns

Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (citosina, timina, uracilo) tienen funciones esenciales en la replicación del material genético, transcripción génica, síntesis de proteínas y metabolismo celular. Los trastornos que implican anomalías en el metabolismo de los nucleótidos comprenden desde enfermedades relativamente frecuentes, como la gota y la hiperuricemia, en las que existe incremento de la producción o alteración de la eliminación de un producto final del metabolismo de las purinas, el ácido úrico, hasta deficiencias enzimáticas raras que afectan la síntesis o degradación de las purinas y las pirimidinas. El mejor conocimiento de estas vías bioquímicas ha conducido, en algunos casos, a establecer formas específicas de tratamiento, como el empleo del alopurinol para reducir la producción de ácido úrico.

METABOLISMO DEL ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano. Se trata de un ácido débil, con pK_a de 5.75 y 10.3. Los uratos, la forma ionizada del ácido úrico, predominan en el plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, de manera que cerca del 98% de los mismos se encuentra en forma de urato monosódico, a un pH de 7.4.

El plasma se satura con urato monosódico a una concentración de 405 μmol/L (6.8 mg/100 mL) a 37 °C. Por tanto, a concentraciones superiores, el plasma se encuentra sobresaturado y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato. Sin embargo, la precipitación a veces no se produce ni siquiera ante concentraciones plasmáticas de urato de hasta 4 800 μmol/L (80 mg/100 mL), quizá por la presencia de sustancias solubilizadoras en el plasma.

El pH de la orina influye notablemente en la solubilidad del ácido úrico. En presencia de un pH de 5.0 la orina se satura con ácido úrico a concentraciones situadas entre 360 y 900 μmol/L (6 a 15 mg/100 mL). A un pH de 7.0, la saturación se alcanza con concentraciones de entre 9 480 y 12 000 μmol/L (158 y 200 mg/100 mL). Las formas ionizadas del ácido úrico en orina comprenden uratos monosódico y disódico, urato potásico, urato amónico y urato cálcico.

Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su degradación tienen lugar en todos los tejidos, el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantina oxidasa, sobre todo el hígado y el intestino delgado. La producción de uratos varía en función del contenido de purinas del alimento y de las velocidades de biosíntesis, degradación y salvamento de purinas **(fig. 410-1)**. En condiciones normales, entre dos terceras y tres cuartas partes del urato se eliminan a través de los riñones, y gran parte del urato restante lo hace por el intestino.

Los riñones eliminan urato (ácido úrico) del plasma y conservan el equilibrio fisiológico al utilizar transportadores específicos de aniones orgánicos (OAT, *organic anion transporters*) que incluyen el transportador de urato 1 (URAT1, *urate transporter 1*; SLC22A12) **(fig. 410-2)**. En los humanos, OAT1 (SLC22A6), OAT2 (SLC22A7) y OAT3 (SLC22A8) se localizan en la membrana basolateral de las células del túbulo renal proximal. OAT4 (SLC22A11), OAT10 (SLC22A13) y URAT1 se sitúan en la membrana del borde en cepillo apical de estas células. Estos últimos transportadores portan urato y otros aniones orgánicos de la luz a las células tubulares a cambio de aniones orgánicos intracelulares. Una vez dentro de la célula, el urato debe pasar a la cara basolateral de la luz en un proceso controlado por portadores dependientes de voltaje, incluido el transportador de glucosa 9 (GLUT9, SLC2A9). Los compuestos *uricosúricos* **(cuadro 410-1)** inhiben directamente URAT1 en el lado apical de la célula tubular (la llamada inhibición *cis*). Por el contrario, los compuestos antiuricosúricos (los que estimulan la hiperuricemia), como nicotinato, pirazinoato, lactato y otros ácidos orgánicos aromáticos, actúan como los aniones de intercambio dentro de la célula

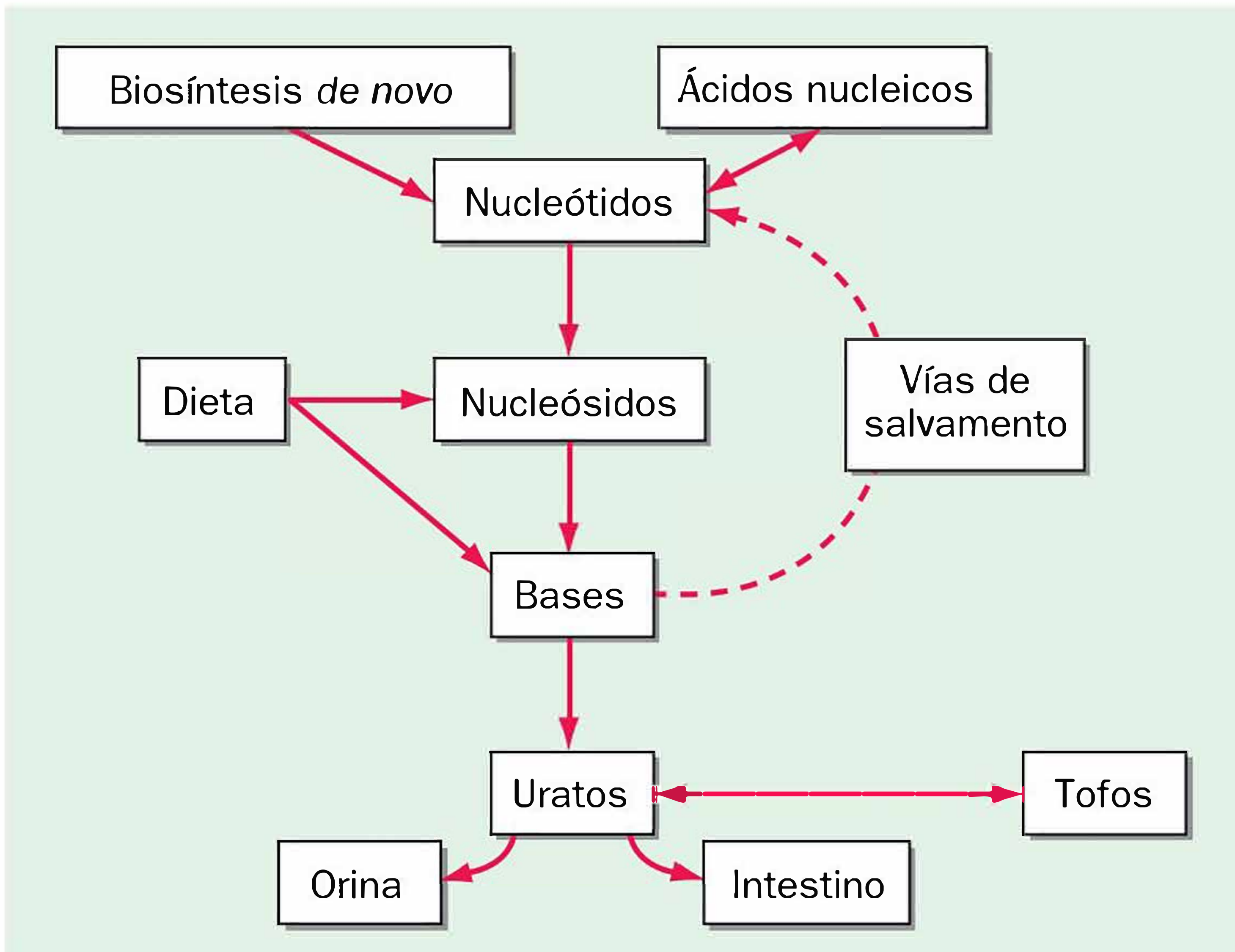


FIGURA 410-1 La cantidad corporal total de uratos es el resultado neto entre la síntesis y la eliminación de uratos. La síntesis de uratos se ve influida por la ingestión de purinas en la dieta y las velocidades de biosíntesis *de novo* de las purinas a partir de precursores no purínicos, del recambio de los ácidos nucleicos y del salvamento por acción de la fosforribosiltransferasa. El urato sintetizado en condiciones normales se elimina por las vías intestinal y urinaria. La hiperuricemia puede aparecer como consecuencia del aumento de la síntesis, de la disminución de la eliminación, o ambos mecanismos combinados. En presencia de hiperuricemia, los uratos pueden precipitarse y depositarse en los tejidos en forma de tofos.

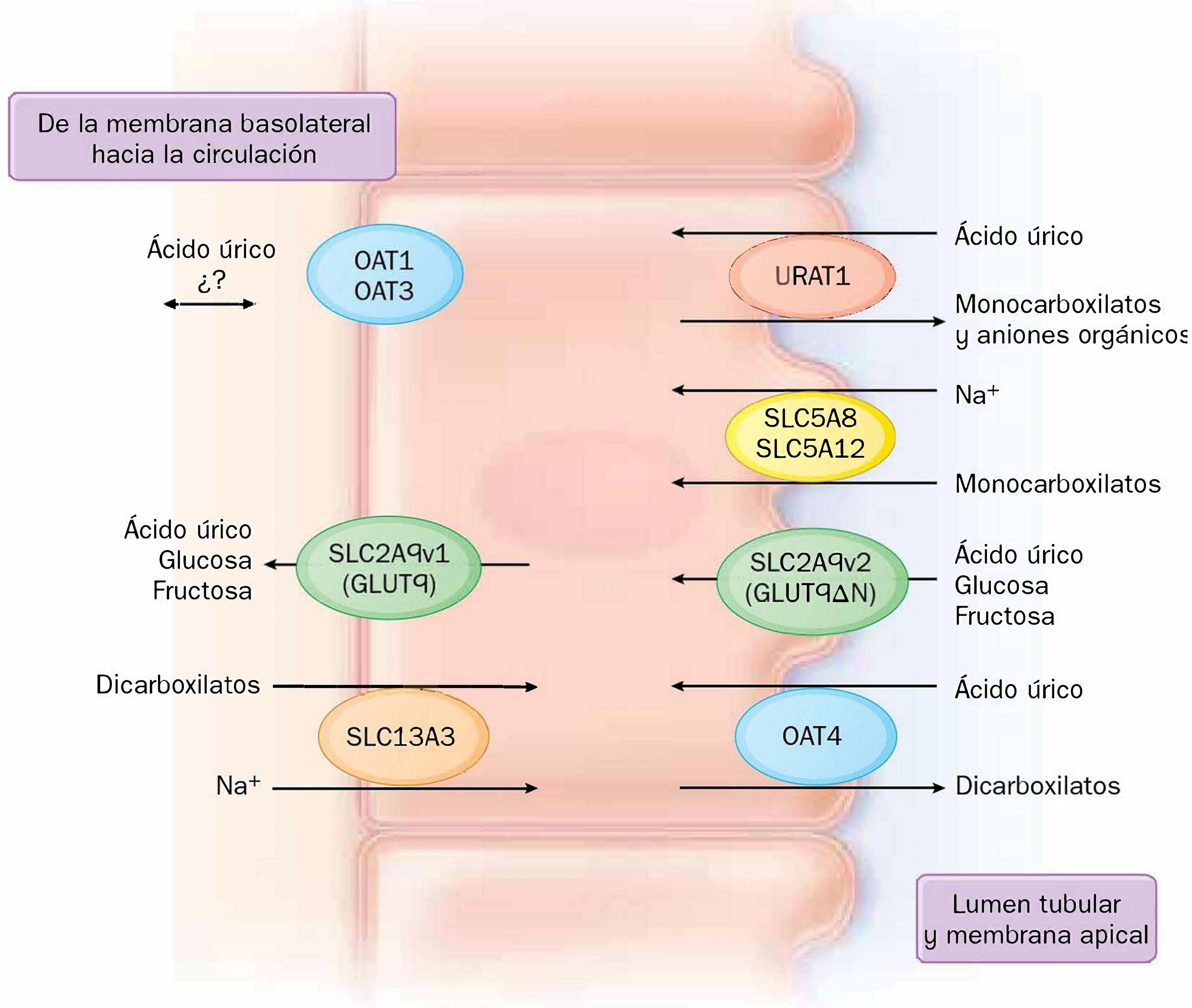


FIGURA 410-2 Representación esquemática de la disposición del ácido úrico en el riñón. Para la reabsorción del ácido úrico tienen lugar interrelaciones complejas de transportadores, tanto en las caras apical como basolateral de las células epiteliales del túbulo renal. Consúltense los detalles en el texto. La mayor parte de los compuestos uricosúricos inhiben el URAT1 en la región apical, así como el OAT1, OAT3 y GLUT9 en la membrana basolateral.

y de este modo estimulan dicha función y también la resorción de uratos (estimulación *trans).* Las actividades de URAT1, otro OAT y el transportador de anión sódico hacen que 8 a 12% del urato filtrado sea excretado en la forma de ácido úrico.

La mayoría de los niños presenta una concentración de 180 a 240 μmol/L (3 a 4 mg/100 mL). La concentración comienza a aumentar durante la pubertad en los varones, pero en las mujeres permanece baja hasta la menopausia. Los valores más recientes de urato sérico medio en varones y mujeres posmenopáusicas en Estados Unidos son 415 y 360 mM/L (6.14 y 4.87 mg/100 mL), respectivamente, según los datos del *National Health and Nutrition Evaluation Survey* (NHANES) para 2007-2008.

Después de la menopausia, las concentraciones en mujeres se incrementan hasta acercarse a las de los varones. En la edad adulta, las concentraciones aumentan de modo estable con el tiempo y varían en función de la talla, el peso corporal, la presión arterial, la función renal y el consumo de alcohol.

CUADRO 410-1 Fármacos con actividad uricosúrica

Acetohexamida	Fenolsulfonftaleína
ACTH	Glicerol, guayacolato de
Ascórbico, ácido	Glucocorticoides
Azauridina	Glucopirrolato
Benzbromarona	Halofenato
Calcitonina	Losartán
Citrato	Meclofenamato
Clorprotixeno	Probenecid
Dicumarol	Radiológicos, medios de contraste
Diflunisal	Salicilatos (>2 g/día)
Estrógenos	Sulfinpirazona
Fenilbutazona	Tetraciclinas caducadas
Fenofibrato	Zoxazolamina

Nota: ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*).

HIPERURICEMIA

La hiperuricemia puede producirse porque se incrementa la producción de ácido úrico, porque disminuye su eliminación, o por una combinación de ambos procesos. La hiperuricemia mantenida predispone a algunas personas a presentar manifestaciones clínicas como artritis gotosa (cap. 365), urolitiasis y disfunción renal (véase adelante).

La hiperuricemia se puede definir, en general, como una concentración plasmática (o sérica) de urato >405 μmol/L (6.8 mg/100 mL). El riesgo de artritis gotosa o urolitiasis aumenta a medida que se incrementan las concentraciones de urato y crece en proporción con el grado de aumento. La prevalencia de la hiperuricemia va en aumento entre los adultos ambulatorios, incluso más en los pacientes hospitalizados. La prevalencia de la gota en Estados Unidos aumentó a más del doble entre las décadas de 1960 y 1990. Con base en los datos del NHANES de 2007-2008, estas tendencias continúan, con una prevalencia aproximada de gota en los varones de 5.9% (6.1 millones) y de 2.0% en las mujeres (2.2 millones). La concentración sérica media de urato se elevó de 6.14 mg/100 mL en varones y 4.87 mg/100 mL en mujeres, con prevalencias de hiperuricemia consecuentes de 21.2 y 21.6%, respectivamente (*hiperuricemia* definida como una concentración sérica de urato >7.0 mg/100 mL [415 mM/L] para varones y >5.7 mg/100 mL [340 mM/L] para mujeres). Estas cifras representan un aumento de 1.2% en la prevalencia de gota, un incremento de 0.15 mg/100 mL en la concentración sérica de urato y un aumento de 3.2% en la prevalencia de hiperuricemia respecto a las cifras publicadas en NHANES III (1988-1994). Se cree que estos aumentos se deben al incremento en la obesidad e hipertensión, y quizá también a una mejor atención médica con prolongación de la longevidad.

CAUSAS DE HIPERURICEMIA

La hiperuricemia se puede clasificar como primaria o secundaria, dependiendo de si la causa es innata o el resultado de un trastorno adquirido. Sin embargo, resulta útil clasificar la hiperuricemia en relación con la fisiopatología subyacente; es decir, según se deba a aumento de la síntesis,

CUADRO 410-2 Clasificación de la hiperuricemia por su fisiopatología

Sobreproducción de uratos		
Idiopática primaria Déficit de HPRT Sobreactividad de PRPP sintasa Procesos hemolíticos Enfermedades linfoproliferativas	Enfermedades mieloproliferativas Policitemia vera Psoriasis Enfermedad de Paget Glucogenosis de tipos III, V y VII	Rabdomiólisis Ejercicio Alcohol Obesidad Alimentación rica en purinas
Disminución de la excreción de ácido úrico		
Idiopática primaria Insuficiencia renal Enfermedad renal poliquística Diabetes insípida Hipertensión Acidosis Acidosis láctica Cetoacidosis diabética	Cetosis por inanición Beriliosis Sarcoidosis Intoxicación por plomo Hiperparatiroidismo Hipotiroidismo Toxemia del embarazo Síndrome de Bartter Síndrome de Down	Ingestión de fármacos Salicilatos (>2 g/día) Diuréticos Alcohol Levodopa Etambutol Pirazinamida Ácido nicotínico Ciclosporina
Mecanismo combinado		
Deficiencia de glucosa-6-fosfatasa	Deficiencia de fructosa-1-fosfato aldolasa	Alcohol Estado de choque

Nota: HPRT, hipoxantinafosforribosiltransferasa; PRPP, fosforribosilpirofosfato.

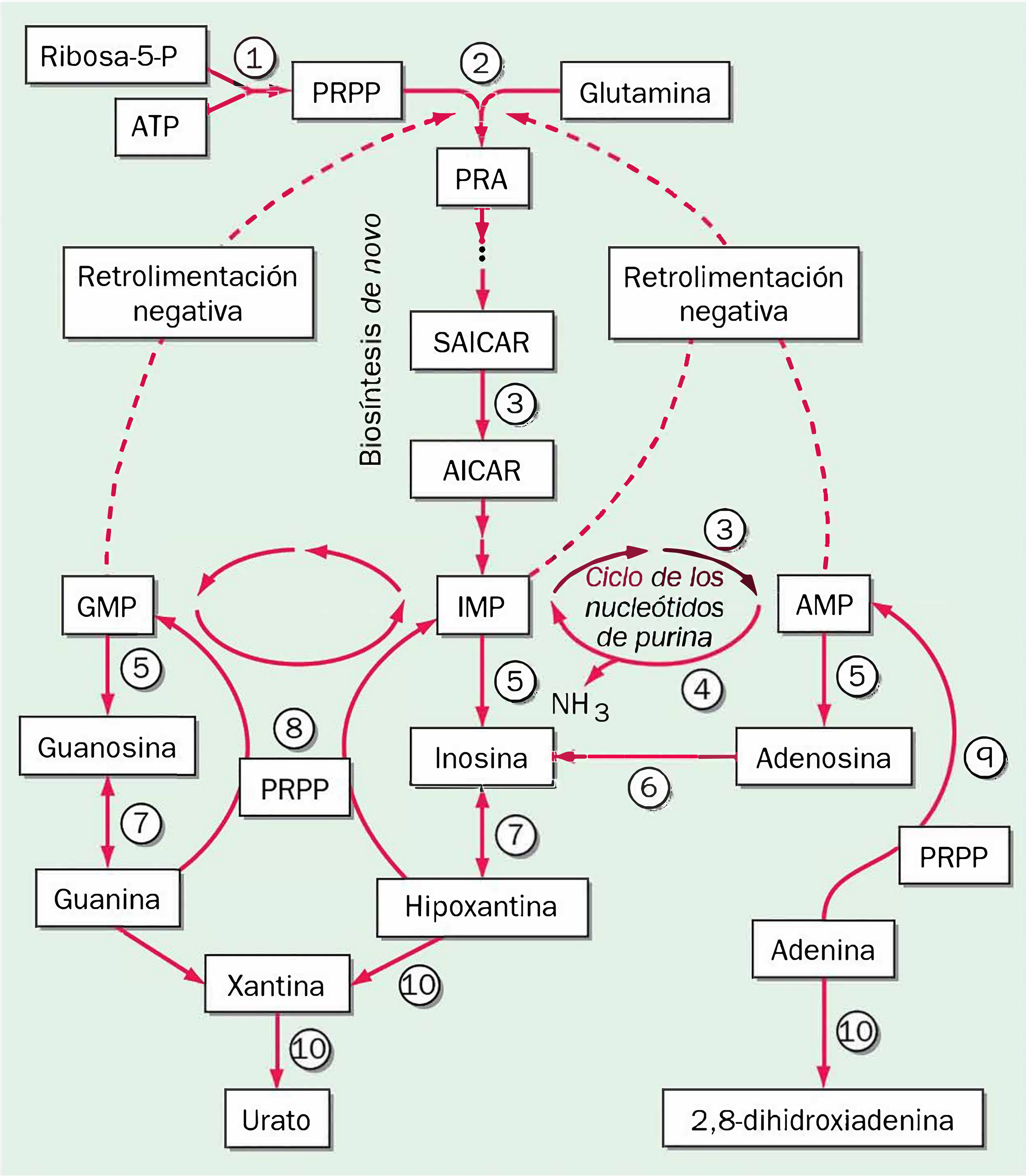


FIGURA 410-3 Esquema abreviado del metabolismo de las purinas: 1) fosforribosilpirofosfato (PRPP) sintetasa; 2) amidofosforribosiltransferasa (amido-PRT); 3) adenilosuccinato liasa; 4) mioadenilatodesaminasa (AMP); 5) 5′-nucleotidasa; 6) adenosina desaminasa; 7) fosforilasa de nucleósidos de purina; 8) hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT); 9) adenina fosforribosiltransferasa (APRT); 10) xantina oxidasa. PRA, fosforribosilamina (*phosphoribosylamine*); SAICAR, ribótido de carboxamida de succinilaminoimidazol (*succinylaminoimi-dazolecarboxamideribotide);* AICAR, ribótido de carboxamida de aminoimidazol (*aminoimidazole carboxamide ribotide);* GMP, guanilato; IMP, monofosfato de inosina (*inosine monophosphate*).

reducción de la eliminación, o combinación de ambos (fig. 410-1 y **cuadro 410-2**).

Incremento de la producción de uratos La dieta contribuye a la concentración sérica de uratos en proporción con su contenido de purina. La restricción estricta del consumo de purinas reduce la concentración sérica media de uratos en cerca de 60 μmol/L (1.0 mg/100 mL) y la excreción urinaria de ácido úrico en cerca de 1.2 mM/día (200 mg/día). Entre los alimentos con gran contenido de ácidos nucleicos están el hígado, "vísceras" (p. ej., timo y páncreas), riñón y anchoas.

Las fuentes endógenas de purinas influyen también en la concentración sérica de uratos **(fig. 410-3)**. La biosíntesis de purinas nuevas es un proceso de múltiples pasos que forma monofosfato de inosina (IMP, *inosine monophosphate*). Las tasas de biosíntesis de purinas y producción de uratos dependen, en su mayor parte, de la amidofosforribosiltransferasa (amidoPRT) (*amidophosphoribosyl transferase*), que es una combinación de fosforribosil pirofosfato (PRPP, *phosphoribosylpyrophosphate*) y glutamina. Una vía reguladora secundaria es el salvamento de las bases de purinas por la hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT, *hypoxanthine phosphoribosyltransferase*). Dicha enzima cataliza la combinación de las bases púricas hipoxantina y guanina con el PRPP para formar los respectivos ribonucleótidos IMP y monofosfato de guanosina (GMP, *guanosine monophosphate*).

La concentración plasmática de uratos va muy de la mano con la velocidad de biosíntesis *de novo* de las purinas, que depende en parte de la concentración de PRPP, como queda evidenciado por dos errores innatos del metabolismo, ligados al cromosoma X, de las purinas **(cuadro 410-3)**. Tanto el incremento de la actividad de la PRPP sintasa, como la deficiencia de HPRT se asocian a una producción excesiva de purinas, hiperuricemia e hiperaciduria (véanse adelante las descripciones clínicas).

La degradación acelerada de los nucleótidos de purina también puede causar hiperuricemia, por ejemplo, en condiciones de intercambio celular rápido, proliferación o muerte celular, como ocurre durante la crisis blástica leucémica, el tratamiento citotóxico de neoplasias malignas, hemólisis o rabdomiólisis. La hiperuricemia puede aparecer como consecuencia de la degradación excesiva de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) del músculo esquelético por ejercicio físico excesivo o estado epiléptico y en enfermedades por almacenamiento de glucógeno tipos III, V y VII **(cap. 412)**. La hiperuricemia por infarto del miocardio, inhalación de humo e insuficiencia respiratoria aguda también puede tener relación con la degradación acelerada del trifosfato de adenosina.

Disminución de la excreción de ácido úrico Más del 90% de las personas con hiperuricemia mantenida presenta un trastorno en el control renal del ácido úrico. Para cualquier concentración plasmática determinada de urato, los pacientes con gota excretan casi 40% menos ácido úrico que las personas sanas. Cuando la cifra de urato plasmático se eleva por ingestión o infusión de purina, la excreción de ácido úrico se incrementa en pacientes con o sin gota. Sin embargo, en aquellos con gota la concentración plasmática de urato debe ser de 60-120 mM/L (1a 2 mg/100 mL) mayor de la normal para alcanzar una excreción equivalente de ácido úrico.

En teoría, la excreción de ácido úrico cuando se reduce la filtración glomerular o la secreción tubular, o bien cuando aumenta la reabsorción tubular. La reducción de la filtración de urato no parece ocasionar hiperuricemia primaria, pero contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia renal. Aunque la hiperuricemia está presente de forma invariable en la nefropatía crónica, la correlación entre la creatinina plasmática, el nitrógeno ureico y la concentración de urato es escasa. La depuración extrarrenal de ácido úrico aumenta a medida que se agrava la nefropatía.

Muchas sustancias que causan hiperuricemia ejercen sus efectos al estimular la resorción y no al inhibir la secreción; tal situación al parecer sucede por un proceso de "preparación previa" de la resorción renal de uratos, por medio de la carga dependiente de sodio, de células del epitelio tubular proximal con aniones capaces de la estimulación *trans* de la resorción de urato. Los transportadores de monocarboxilo acoplado a sodio SMCT1 y 2 (SLC5A8, SLC5A12) en el borde en cepillo de las células tubu-

CUADRO 410-3 Metabolopatías congénitas de purinas

ENZIMA	ACTIVIDAD	MECANISMO DE HERENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO
Hipoxantinafosforribosiltransferasa	Deficiencia completa	Ligado al cromosoma X	Automutilación, coreoatetosis, gota y litiasis de ácido úrico	Hiperuricemia, hiperuricosuria
	Deficiencia parcial	Ligado al cromosoma X	Gota y litiasis de ácido úrico	Hiperuricemia, hiperuricosuria
Fosforribosilpirofosfato sintetasa	Hiperactividad	Ligado al cromosoma X	Gota, litiasis de ácido úrico y sordera	Hiperuricemia, hiperuricosuria
Adenina fosforribosiltransferasa	Deficiencia	Autosómico recesivo	Litiasis de 2,8-dihidroxiadenina	—
Xantina oxidasa	Deficiencia	Autosómico recesivo	Xantinuria y litiasis de xantina	Hiperuricemia, hiperuricosuria
Adenilsuccinato liasa	Deficiencia	Autosómico recesivo	Autismo y retraso psicomotor	—
Mioadenilato desaminasa	Deficiencia	Autosómico recesivo	Miopatía con intolerancia al ejercicio o asintomática	—
Adenosina desaminasa	Deficiencia	Autosómico recesivo	Enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave y displasia osteocondral	—
Fosforilasa del nucleósido de purina	Deficiencia	Autosómico recesivo	Inmunodeficiencia mediada por linfocitos T	—

lares proximales median la carga dependiente de sodio de estas células con monocarboxilatos.

Un transportador similar, el SCL13A3, media el flujo dependiente de sodio de dicarboxilatos al interior de las células epiteliales, procedentes de la membrana basolateral. Se sabe bien que algunos de estos carboxilatos producen hiperuricemia, y entre ellos se encuentran el pirazinoato (por el tratamiento con pirazinamida), el nicotinato (por el tratamiento con niacina) y los ácidos orgánicos lactato, β-hidroxibutirato y acetoacetato. Los aniones monovalentes y divalentes se convierten, entonces, en sustratos del URAT1 y del transportador de aniones orgánicos (OAT4), respectivamente, y se intercambian por el ácido úrico que se obtiene del túbulo proximal. El aumento de las concentraciones sanguíneas de estos aniones tiene como resultado el incremento de su filtración glomerular y una reabsorción mayor en las células del túbulo proximal. El incremento de sus concentraciones en las células epiteliales genera un aumento de la reabsorción de ácido úrico al facilitar el intercambio de aniones dependiente del URAT1, OAT4 y OAT10. Las dosis bajas de salicilatos también favorecen la hiperuricemia por este mecanismo. La carga de sodio de las células tubulares proximales también desencadena retención de urato al reducir el volumen del líquido extracelular e incrementar la liberación de angiotensina II, insulina y hormona paratiroidea. Otros transportadores de aniones orgánicos, OAT1, OAT2 y OAT3 también participan en la movilización del ácido úrico a través de la membrana basolateral, aunque los detalles de estos mecanismos aún están en proceso de definición.

El transportador 9 de la glucosa (GLUT9, SLC2A9) es un transportador electrogénico de hexosas, con variantes de empalme que median la correabsorción del ácido úrico junto con glucosa y fructuosa en la membrana apical (GLUT9ΔN/SLC2A9v2), así como a través de la membrana basolateral y, por tanto, hacia la circulación (SLC2A9v1). En fecha reciente, se identificó que GLUT9 es un transportador de urato de alta capacidad, con velocidad 45 a 60 veces mayor que su actividad de transporte de glucosa/fructosa. Es probable que GLUT9 explique la relación observada entre el consumo de gaseosas endulzadas con fructosa y un mayor riesgo de hiperuricemia y gota. El estudio de asociaciones del genoma completo (GWAS, *genome-wide association scanning*) sugiere que los polimorfismos del SLC2A9 podrían desempeñar una función importante en la susceptibilidad a padecer gota en la población caucásica. La presencia de una variante alélica de predisposición incrementa 30 a 70% el riesgo relativo de desarrollar gota, y lo más probable es que se deba al aumento de la expresión de la isoforma más corta, SLC2A9v2 (GLUT9ΔN). Llama la atención que estos polimorfismos expliquen sólo cerca de 6% de las diferencias en las concentraciones séricas de ácido úrico en caucásicos. Está claro que la gota es un trastorno poligénico y complejo, y que por ahora la utilidad de las pruebas genéticas para los polimorfismos relevantes es sólo experimental, sin utilidad clínica.

El alcohol facilita la hiperuricemia porque aumenta la producción de uratos y disminuye la excreción de ácido úrico. El consumo excesivo de alcohol acelera la degradación hepática del ATP, aumenta la síntesis de uratos y también puede causar hiperlactacidemia, que bloquea la secreción de ácido úrico. También puede influir el alto contenido de purinas de algunas bebidas alcohólicas como la cerveza. El consumo de cerveza confiere un mayor riesgo de gota que el de licores, y la ingestión moderada de vino no eleva el riesgo de gota. El consumo de carne roja y fructosa incrementa el riesgo de gota, mientras que el riesgo desciende con la ingestión de productos lácteos descremados, verduras ricas en purina, cereales enteros, nueces y leguminosas, frutas menos azucaradas, café y vitamina C.

VALORACIÓN

La hiperuricemia no representa necesariamente una enfermedad, ni es una indicación específica para recibir tratamiento. La decisión de administrar tratamiento depende de la causa y de las posibles consecuencias de la hiperuricemia en cada persona.

La cuantificación de la excreción de ácido úrico permite determinar si la hiperuricemia se debe a sobreproducción o a una menor excreción. Los varones con una función renal normal eliminan <3.6 mM/día (600 mg/día) cuando toman una dieta sin purinas. Así, la hiperuricemia de las personas que eliminan más ácido úrico al día mientras consumen una dieta sin purinas se debe a la sobreproducción de purinas, y en aquellas que eliminan menos se debe a reducción de la eliminación. Si el estudio se realiza mientras el paciente sigue una dieta normal, se puede establecer el límite de 4.2 mM/día (800 mg/día) como valor de discriminación.

COMPLICACIONES

La principal complicación identificada de la hiperuricemia es la *artritis gotosa*. NHANES 2007-2008 encontró una prevalencia de gota en adultos estadounidenses de 3.9%, con cifras cercanas a 6% para varones y ~2% para mujeres. Cuanto mayor es la concentración plasmática de uratos, mayores son las probabilidades de que una persona padezca gota. En un estudio amplio, la incidencia de gota fue de 4.9% para personas con concentraciones de uratos >540 μmol/L (>9.0 mg/100 mL) o más, en comparación con 0.5% para aquellas con concentraciones entre 415 y 535 μmol/L (7.0 y 8.9 mg/100 mL). Las complicaciones de la gota se relacionan con la duración y gravedad de la hiperuricemia. **Para una exposición más amplia sobre la gota véase el capítulo 365.**

La hiperuricemia también puede ocasionar diversos trastornos renales: 1) nefrolitiasis; 2) nefropatía por uratos, una causa infrecuente de insuficiencia renal atribuida al depósito de cristales de urato monosódico en el intersticio renal, y 3) nefropatía por ácido úrico, que es una causa reversible de insuficiencia renal aguda por el depósito de grandes cantidades de cristales de ácido úrico en los túbulos colectores, pelvis renal y uréteres.

Nefrolitiasis La nefrolitiasis por ácido úrico aparece con más frecuencia, aunque no exclusivamente, en personas con gota. En la gota, la prevalencia de nefrolitiasis se relaciona con las concentraciones plasmática y urinaria de ácido úrico, de manera que alcanza cerca del 50% cuando la concentración plasmática de urato es de 770 μmol/L (13 mg/100 mL) o la excreción urinaria de ácido úrico es >6.5 mM/día (1 100 mg/día).

Los cálculos de ácido úrico pueden aparecer en pacientes sin síntomas de artritis, de los cuales sólo 20% presenta hiperuricemia. El ácido úrico también puede influir en otros tipos de cálculos renales. Algunas personas sin gota y con cálculos de oxalato cálcico o fosfato cálcico tienen hiperuricemia o hiperuricaciduria. El ácido úrico puede actuar como un nido en el que el oxalato cálcico puede precipitar o disminuir la formación de los productos de cristalización.

Nefropatía por uratos Este trastorno, conocido también como *nefrosis por uratos*, es un síntoma tardío de la gota grave y se caracteriza, en términos histológicos, por presencia de depósitos de cristales de urato monosódico, rodeados de una reacción inflamatoria de células gigantes, en el intersticio medular y las pirámides. Se trata de un trastorno infrecuente que no se puede diagnosticar en ausencia de artritis gotosa. Desde el punto de vista clínico, las lesiones pueden ser asintomáticas o asociarse a proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal.

Nefropatía por ácido úrico Esta causa reversible de insuficiencia renal aguda se debe a la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales y túbulos colectores, lo que ocasiona obstrucción del flujo de orina. La nefropatía por ácido úrico aparece después de una sobreproducción brusca de urato con hiperaciduria notable. Los factores que favorecen la formación de cristales de ácido úrico son la deshidratación y la acidosis. Este tipo de insuficiencia renal aguda es más frecuente durante la fase "blástica" agresiva de una leucemia o un linfoma, antes de, o simultáneamente al tratamiento citolítico, pero también se observa en pacientes con otras neoplasias, tras crisis epilépticas y después de ejercicio intenso en situación de calor. Los estudios de autopsia han demostrado precipitados intraluminales de ácido úrico, túbulos proximales dilatados y glomérulos normales. Se supone que los episodios patogénicos iniciales comprenden la obstrucción de los conductos colectores con ácido úrico y obstrucción vascular distal del riñón.

La nefropatía por ácido úrico es potencialmente reversible, siempre que se diagnostique. El tratamiento adecuado ha reducido la mortalidad de cerca del 50% hasta convertirla en prácticamente nula. No se puede confiar en la concentración plasmática para llegar al diagnóstico, ya que este trastorno surge en presencia de concentraciones de uratos que van desde 720 hasta 4 800 μmol/L (12 a 80 mg/100 mL). El hallazgo distintivo es la concentración de ácido úrico en la orina. En la mayor parte de los casos de insuficiencia renal aguda con disminución de la producción de orina, el contenido de ácido úrico en la orina es normal o reducido, y el índice ácido úrico/creatinina es <1. En la nefropatía aguda por ácido úrico el índice ácido úrico/creatinina en una muestra de orina de 24 h o tomada al azar es >1 y, por tanto, si está alto es un dato esencialmente diagnóstico.

HIPERURICEMIA Y SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico **(cap. 401)** se caracteriza por obesidad abdominal con adiposidad visceral, intolerancia a la glucosa por resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, aumento de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad e hiperuricemia. La hiperinsulinemia reduce la excreción renal de ácido úrico y sodio. No es sorprendente que la hiperuricemia

resultante de hiperinsulinemia euglucémica preceda al inicio de la diabetes tipo 2, hipertensión, coronariopatía y gota en individuos con síndrome metabólico.

TRATAMIENTO

Hiperuricemia

HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

Ocurre hiperuricemia en cerca del 21% de la población y hasta en 25% de los individuos hospitalizados. La mayor parte de estos pacientes no se encuentra en riesgo clínico. En el pasado, la asociación de enfermedades cardiovasculares e insuficiencia renal con hiperuricemia hizo que se utilizaran fármacos reductores de uratos en personas que padecían hiperuricemia asintomática. Ha dejado de recomendarse este criterio salvo para los individuos que reciben tratamiento citolítico por enfermedad neoplásica, a los que se administra el tratamiento en un esfuerzo por prevenir la nefropatía por ácido úrico. Como la hiperuricemia puede ser un componente del síndrome metabólico, su presencia es una indicación para investigar y tratar de manera enérgica los fenómenos acompañantes como obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus o hipertensión.

Los pacientes con hiperuricemia, en particular aquellos con concentraciones séricas más altas de urato, tienen riesgo de desarrollar artritis gotosa. Sin embargo, la mayoría de las personas hiperuricémicas nunca padece gota, y no está indicado en ellas el tratamiento profiláctico. Más aún, ni la lesión renal estructural ni los tofos son identificables antes de la primera crisis de ésta. Tampoco puede atribuirse la reducción de la función renal a la hiperuricemia asintomática, y el tratamiento de esta forma del trastorno no altera el progreso de la disfunción renal en pacientes que sufren una nefropatía. No se ha establecido con certeza el incremento del riesgo de formación de cálculos en personas que tienen hiperuricemia asintomática.

Por tanto, dado que el tratamiento con fármacos antihiperuricémicos resulta inadecuado, caro y potencialmente tóxico, el tratamiento sistemático de la hiperuricemia asintomática no está justificado, salvo para prevenir la nefropatía aguda por ácido úrico. Además, no se recomienda la detección sistemática de hiperuricemia asintomática. Sin embargo, si ésta se diagnostica, es necesario determinar la causa. Si se trata de un trastorno secundario se deben corregir los factores etiológicos y controlar los problemas asociados, como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y obesidad.

HIPERURICEMIA SINTOMÁTICA

Véase el capítulo 365 para el tratamiento de la gota, que incluye nefrosis por urato.

Nefrolitiasis El tratamiento antihiperuricemiante es recomendable en pacientes que presentan artritis gotosa y cálculos, bien de ácido úrico o bien de calcio, ya que ambos tipos pueden aparecer asociados a la hiperaciduria. Sin importar la naturaleza de los cálculos, la ingestión de agua debe ser suficiente para crear un volumen diario de orina >2 L. Está justificada la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o acetazolamida para aumentar la solubilidad del ácido úrico. El tratamiento específico de los cálculos de ácido úrico obliga a disminuir la concentración de dicha sustancia en orina con un inhibidor de xantina oxidasa como el alopurinol o el febuxostat. Los fármacos mencionados disminuyen la concentración de uratos séricos y la excreción urinaria de ácido úrico en las primeras 24 h, con una disminución máxima en término de 2 semanas. Se puede administrar una vez al día, porque su metabolito activo, el oxipurinol, tiene una semivida larga (18 h). En los estudios de febuxostat, la dosis recomendada de alopurinol (300 mg/día) fue efectiva para alcanzar una concentración sérica de urato menor de 6.0 mg/100 mL (357 mM/L) en <50% de los pacientes; este resultado sugiere que deben considerarse dosis más altas. El fármaco es eficaz en individuos con insuficiencia renal, pero habrá que disminuir en ellos la dosis. El alopurinol también ayuda a disminuir la reaparición de cálculos de oxalato de calcio en gotosos y en sujetos no gotosos con hiperuricemia o hiperuricaciduria que no tienen gota. El febuxostat (40 a 80 mg/día) también se ingiere una vez al día y no es necesario ajustar sus dosis en presencia de disfunción renal leve o moderada. El citrato potásico (administrado por vía oral en dosis divididas de 30 a 80 mM/día) representa un tratamiento alternativo en pacientes con cálculos de ácido úrico solo o mezcla de ácido úrico y calcio. Un inhibidor de xantina oxidasa también está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2,8-dihidroxiadenina.

Nefropatía por ácido úrico En general, es posible evitar la nefropatía por ácido úrico y el tratamiento adecuado e inmediato ha reducido la mortalidad prácticamente a cero. La hidratación intravenosa intensa y la diuresis con furosemida diluyen el ácido úrico en los túbulos y crean un flujo de orina ≥100 mL/h. La administración de acetazolamida (240 a 500 mg cada 6 a 8 h) y de bicarbonato sódico (89 mM/L) por vía IV, aumenta la alcalinidad de la orina y así solubiliza más ácido úrico. Es importante asegurarse que el pH de la orina se mantiene >7.0 y vigilar la aparición de signos de sobrecarga circulatoria. Además, el tratamiento antihiperuricemiante en forma de una dosis única de 8 mg/kg de alopurinol se administra para reducir la cantidad de uratos que llegan al riñón. Si persiste la insuficiencia renal, las dosis diarias posteriores se deben reducir a 100 a 200 mg, porque el oxipurinol, el metabolito activo del alopurinol, se acumula en la insuficiencia renal. A pesar de estas medidas puede ser necesaria la hemodiálisis. La urato oxidasa (rasburicasa) también se puede administrar por vía IV para evitar o combatir el síndrome de lisis tumoral.

HIPOURICEMIA

La hipouricemia se define por una concentración sérica de uratos <120 μmol/L (<2.0 mg/100 mL) y puede aparecer como consecuencia de un descenso de la síntesis de uratos, aumento de la eliminación de ácido úrico, o una combinación de ambos mecanismos. Se observa en <0.2% de la población general y en <0.8% de los pacientes hospitalizados. La hipouricemia no causa síntomas identificables ni patología, por lo que no precisa tratamiento.

La mayor parte de los casos de hipouricemia se deben a un aumento en la eliminación renal de ácido úrico. El hallazgo de cantidades normales de ácido úrico en orina de 24 h de una persona con hipouricemia es diagnóstico de nefropatía. Los fármacos con propiedades uricosúricas (cuadro 410-1) son ácido acetilsalicílico (en dosis >2.0 g/día), losartán, fenofibrato, medios de contraste radiológico y glicerilguayacolato. La hiperalimentación parenteral total también puede causar hipouricemia, tal vez como consecuencia del contenido alto de glicina de dichos preparados. Otras causas por las que se incrementa la depuración de urato son las enfermedades neoplásicas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, secreción inadecuada de vasopresina; los trastornos en el transporte tubular, como el síndrome de Fanconi primario y el secundario a la enfermedad de Wilson, cistinosis, mieloma múltiple y toxicidad por metales pesados, así como los trastornos congénitos aislados del transporte bidireccional del ácido úrico. La hipouricemia puede ser de índole familiar, por lo general con un patrón de herencia autosómico recesivo. La mayor parte de los casos se debe a una mutación con pérdida de función en el *SLC22A12*, el gen que codifica al URAT1, lo que da lugar a una depuración renal mayor de urato. Los individuos con *SLC22A12* normal tienen mayor probabilidad de mostrar algún defecto en otros transportadores del urato. Aunque por lo general se mantienen asintomáticos, algunos individuos padecen litos renales de urato o insuficiencia renal inducida por el ejercicio.

ALGUNAS METABOLOPATÍAS DE LA PURINA Y PIRIMIDINA

(**Véanse también** cuadro 410-3, **cuadro 410-4** y fig. 410-3 y **fig. 410-4**) Hasta el momento se han identificado más de 30 defectos en las vías metabólicas humanas de las purinas y las pirimidinas. Muchos son benignos, pero casi la mitad se relaciona con manifestaciones clínicas, y algunos generan morbilidad y mortalidad importantes. Los avances en genética, así como la cromatografía líquida de alta resolución y la espectrometría de masas en tándem, permiten un diagnóstico más preciso.

TRASTORNOS DE LAS PURINAS

Deficiencia de hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT) El gen de la HPRT se encuentra sobre el cromosoma X. Los varones afectados son hemicigotos para el gen mutante; las mujeres portadoras son asintomáticas. La deficiencia completa de hipoxantina fosforribosiltransferasa o síndrome de Lesch-Nyhan se caracteriza por hiperuricemia, comportamiento de automutilación, coreoatetosis, espasticidad y retraso mental. El déficit parcial de HPRT, o síndrome de Kelley-Seeg-Miller, se asocia a hiperuricemia, pero sin síntomas del sistema nervioso central (SNC). En ambos síndromes la hiperuricemia aparece como consecuencia de la sobreproducción de uratos, que puede causar cristaluria por ácido úrico, nefrolitiasis, uropatía obstructiva y artritis gotosa.

El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado con alopurinol pueden evitar o eliminar todos los trastornos atribuibles a la hiperuricemia,

CUADRO 410-4 Metabolopatías congénitas de pirimidina

ENZIMA	ACTIVIDAD	MECANISMO DE HERENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DATOS DE LABORATORIO
Uridina-5′-monofosfato sintetasa	Deficiencia	Autosómico recesivo	Cristaluria de ácido orótico; uropatía obstructiva; anemia hipocrómica megaloblástica	Aciduria orótica
Pirimidina 5′-nucleotidasa	Deficiencia	Autosómico recesivo	Anemia hemolítica	Moteado basófilo de eritrocitos; concentraciones altas de ribonucleótidos de citidina y uridina
Pirimidina 5′-nucleotidasa	Excesiva	No se conoce	Retraso del desarrollo, convulsiones, ataxia, deficiencias del lenguaje	Hipouricosuria
Timidinafosforilasa	Deficiencia	Autosómico recesivo	Encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial	Hipouricosuria
Dihidropirimidina deshidrogenasa	Deficiencia	Autosómico recesivo	Convulsiones, retraso motor y mental	Concentraciones altas de uracilo, timina y 5-hidroximetiluracilo y bajas de dihidropirimidinas en orina
Dihidropirimidinasa	Deficiencia	No se conoce	Convulsiones, retraso mental	Dihidropirimidinuria
Ureidopropionasa	Deficiencia	No se conoce	Hipotonía, distonía, retraso del desarrollo	Excreción alta de *N*-carbamil-β-alanina y de ácido *N*-carbamil β-aminoisobutírico en orina

pero carecen de efecto sobre los trastornos del comportamiento o los neurológicos.

Aumento de la actividad de la PRPP sintetasa De manera similar a los casos de déficit de HPRT, el exceso de actividad de la PRPP sintetasa está ligado al cromosoma X y da lugar a artritis gotosa y nefrolitiasis por ácido úrico. En algunas familias aparece hipoacusia de origen neural.

Deficiencia de adenina fosforribosiltransferasa (APRT) La deficiencia de APRT se hereda como rasgo autosómico recesivo. Los individuos afectados padecen cálculos renales compuestos por 2,8-dihidroxiadenina. Los individuos caucásicos con el trastorno tienen deficiencia completa (tipo I), en tanto que los japoneses que lo sufren cuentan con actividad enzimática que se puede medir (tipo II). La expresión del defecto es semejante en ambas poblaciones, como lo es la frecuencia del estado heterocigoto (0.4 a 1.1%). El tratamiento con alopurinol evita la formación de cálculos.

Xantinuria hereditaria La deficiencia de xantina oxidasa hace que todas las purinas de la orina se encuentren en forma de hipoxantina y xantina. Alrededor de dos terceras partes de las personas afectadas se encuentran asintomáticas. Las restantes presentan cálculos renales compuestos por xantina.

Deficiencia de mioadenilato desaminasa Se han descrito tanto una forma primaria (hereditaria) como una secundaria (adquirida) de la deficiencia de mioadenilatodesaminasa. La forma primaria se hereda como rasgo autosómico recesivo. Desde el punto de vista clínico puede haber síntomas miopáticos relativamente leves, desencadenados por el ejercicio o por otros factores, pero la mayoría de las personas con dicho trastorno puede encontrarse asintomática. En pacientes sintomáticos se deben descartar otras posibilidades diagnósticas de la miopatía. La adquirida se asocia a una amplia variedad de enfermedades neuromusculares, entre ellas distrofias musculares, neuropatías, miopatías inflamatorias y colagenopatías.

Deficiencia de adenilosuccinato liasa La deficiencia de esta enzima se transmite como rasgo autosómico recesivo y causa retraso psicomotor profundo, convulsiones y otros trastornos del movimiento. Todos los pacientes presentan retraso mental y la mayoría son autistas.

Deficiencia de adenosina desaminasa y de fosforilasa de los nucleótidos de purina Véase el capítulo 344.

TRASTORNOS DE LAS PIRIMIDINAS

La citidina es una pirimidina que se encuentra en el RNA y en el DNA; es una base complementaria que se parea con la guanina. La timidina se encuentra sólo en el DNA, donde se parea con adenina. La uridina se encuentra sólo en el RNA, donde puede parearse tanto con la adenina como con la guanina en las estructuras secundarias del RNA. Las pirimidinas se pueden sintetizar a partir de una vía *de novo* **(fig. 410-4)**, o bien reutilizarse a través de una ruta de salvamento. Aunque participan más de 25 enzimas diferentes en el metabolismo de las pirimidinas, son raros los trastornos de estas vías. Se han descubierto siete trastornos del metabolismo de las pirimidinas **(cuadro 410-4)** y se habla a continuación de tres de ellas.

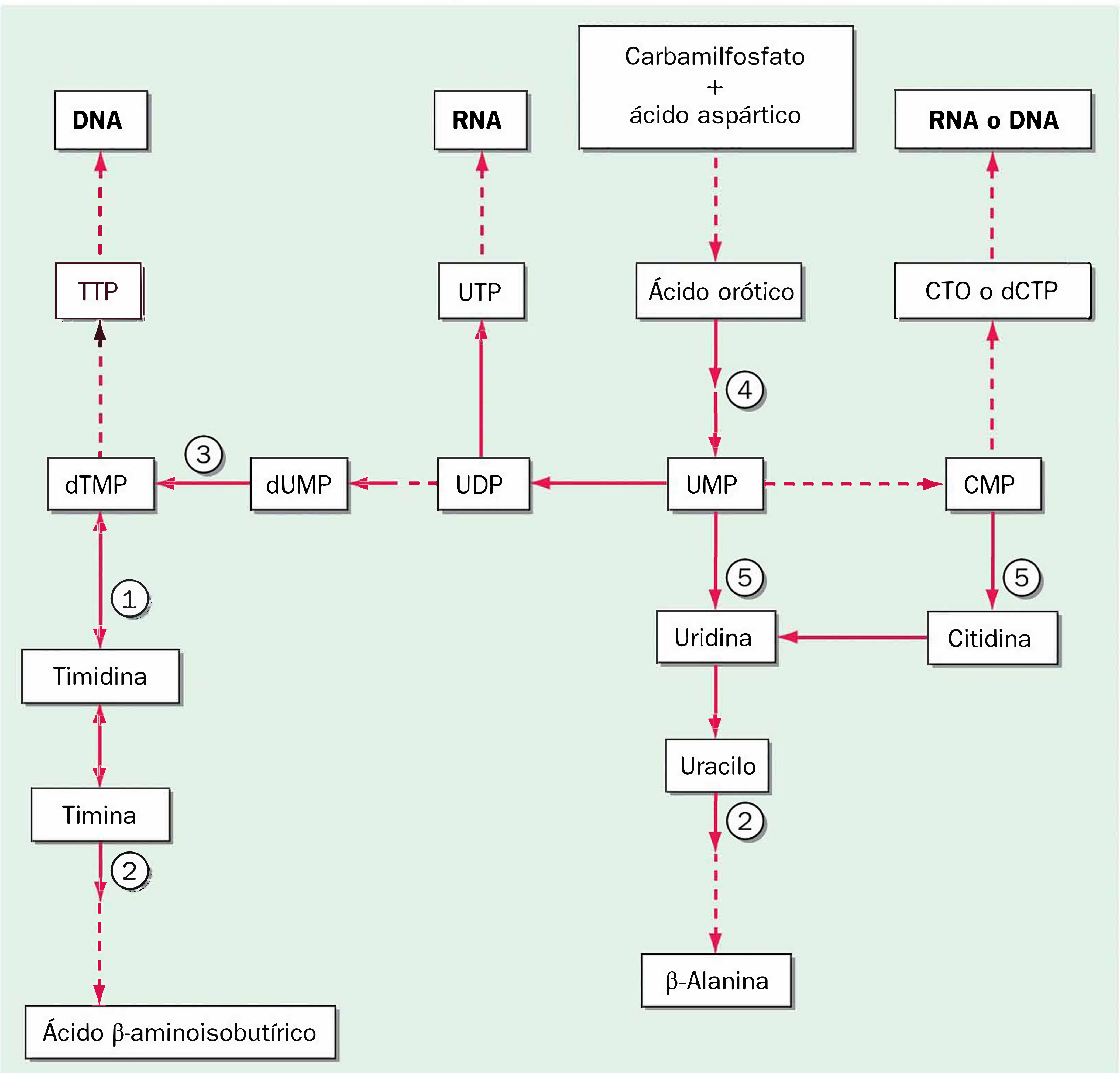


FIGURA 410-4 Esquema abreviado del metabolismo de las pirimidinas. 1) timidina cinasa, 2) dihidropirimidina deshidrogenasa, 3) timidilato sintasa, 4) UMP sintasa, 5) 5′-nucleotidasa. CMP, citidina-5′-monofosfato; UMP, uridina-5′-monofosfato; UDP, uridina-5′-difosfato; dUMP, desoxiuridina-5′-monofosfato; dTMP, desoxitimidina-5′-monofosfato; TTP, trifosfato de timidina; UTP, difosfato de uridina.

Aciduria orótica La aciduria orótica hereditaria se debe a mutaciones en una enzima bifuncional, la uridina 5′-monofosfatosintasa (UMP, *uridine-5′-monophosphate*), que convierte el ácido orótico en UMP en la vía de la síntesis *de novo* (fig. 410-4).

El trastorno se caracteriza por anemia megaloblástica hipocrómica que no responde a la vitamina B_{12} ni al ácido fólico, retraso del crecimiento y alteraciones neurológicas. El incremento de la eliminación de ácido orótico produce cristaluria y uropatía obstructiva. La sustitución de uridina (100 a 200 mg/kg/día) corrige la anemia, reduce la eliminación de ácido orótico y mejora las demás secuelas del trastorno.

Deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa Esta enzima cataliza la extracción del grupo fosfato de los ribonucleósidos monofosfatos de pirimidina (citidina-5′-monofosfato o UMP) (fig. 410-4). Una deficiencia heredada de esta enzima produce anemia hemolítica con punteado basófilo prominente de los eritrocitos. La acumulación de pirimidinas o citidina difosfato de colina (CDPC, *cytidine diphosphate choline*) al parecer induce la hemólisis. No se cuenta con tratamiento específico. Se ha informado deficiencia adquirida de pirimidina 5′-nucleotidasa en casos de intoxicación con plomo y de talasemia.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD, *dihydropyrimidine dehydrogenase*) es la enzima limitante de velocidad en la vía de degradación del uracilo y la timina (fig. 410-4). Su déficit produce excreción excesiva de uracilo y timina en orina. Además, esta deficiencia de DPD se transmite de forma recesiva y produce disfunción cerebral inespecífica con trastornos convulsivos, retraso motor y retraso mental. No tiene tratamiento específico.

Efectos de los fármacos sobre el metabolismo de las pirimidinas Diversos fármacos pueden influir en el metabolismo de las pirimidinas. Los antineoplásicos fluorodesoxiuridina y 5-fluorouracilo (5-FU), así como el antimicrobiano fluorocitosina producen citotoxicidad cuando se convierten en fluorodesoxiuridilato (FdUMP), inhibidor suicida específico de la timidilato sintasa. La fluorocitosina debe convertirse en 5-FU para ser eficaz. La actividad de desaminasa de citosina cataliza esta conversión. La acción de la fluorocitosina es selectiva, porque hay citosina desaminasa en las bacterias y hongos pero no en las células humanas. La DPD participa en la degradación de 5-FU. En consecuencia, la deficiencia de esta enzima se acompaña de neurotoxicidad por 5-FU.

La leflunomida, que se utiliza para tratar la artritis reumatoide, inhibe la síntesis *de novo* de las pirimidinas al inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa, lo que provoca un efecto antiproliferativo sobre los linfocitos T. El alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa y de la síntesis de purinas, también inhibe a la orotidina-5′-fosfato descarboxilasa, un paso de la síntesis de UMP. En consecuencia, el empleo de alopurinol se asocia al incremento de la excreción de orotidina y de ácido orótico; no se conocen consecuencias clínicas de esta inhibición.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Robert L. Wortmann por sus contribuciones a este capítulo en ediciones previas del texto.

LECURAS ADICIONALES

Balasubramaniam S *et al.*: Inborn errors of purine metabolism: Clinical update and therapies. J Inherit Metab Dis 37:669, 2014.

Balasubramaniam S *et al.*: Inborn errors of pyrimidine metabolism: Clinical update and therapy. J Inherit Metab Dis 37:687, 2014.

Ben Salem C *et al.*: Drug-induced hyperuricaemia and gout. Rheumatology (Oxford) 266:56:679, 2017.

Bhole V, Krishnan E: Gout and the heart. Rheum Dis Clin North Am 40: 125, 2014.

Burns CM, Wortman RL: Clinical features and treatment of gout, in *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*, 10th ed, GS Firestein *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017, pp 1620-1644.

Hirano M, Peters GJ: Advances in purine and pyrimidine metabolism in health and diseases. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 35:495, 2016.

Terkeltaub R (ed): *Gout and Other Crystal Arthropathies*. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2012.

411 Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

Los *lisosomas* son organelos subcelulares heterogéneos cuyo contenido de hidrolasas específicas permite el procesamiento o la degradación dirigidos de proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos. Hay >50 diferentes enfermedades por almacenamiento lisosómico (LSD, *lysosomal storage diseases*), que se han clasificado con base en el material almacenado **(cuadro 411-1)**. En este capítulo se revisan los trastornos más predominantes en adultos, como las enfermedades de Tay-Sachs, de Fabry, de Niemann-Pick, de Gaucher, las deficiencias de lipasa ácida lisosómica (LALD, *lysosomal acid lipase deficiency*), las mucopolisacaridosis y la enfermedad de Pompe. Las LSD deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que experimentan degeneración neurológica, muscular o renal y hepatomegalia, esplenomegalia, miocardiopatía o displasias y deformaciones esqueléticas inexplicables. Los datos clínicos son específicos de cada enfermedad, y se pueden utilizar estudios enzimáticos o pruebas genéticas para establecer un diagnóstico definitivo. Aunque la nosología de estas enfermedades separa las variantes con base en los distintos fenotipos, se trata de una estrategia heurística, y en la clínica cada enfermedad muestra, en mayor o menor medida, un espectro continuo de manifestaciones que varían entre las formas graves y las atenuadas.

PATOGENIA

La biogénesis lisosómica abarca la síntesis continua de hidrolasas, proteínas constitutivas de la membrana y nuevas membranas. Los lisosomas se originan de la fusión de vesículas de la red *trans*-Golgi (TGN, *trans-Golgi network*) con endosomas tardíos. La maduración de estas vesículas se acompaña de acidificación vesicular progresiva, y este gradiente facilita la disociación dependiente del pH de receptores y ligandos, así como la activación de las hidrolasas lisosómicas. Los lisosomas son componentes del sistema lisosoma/autofagia/mitofagia, que puede alterarse en las LSD.

Las anomalías en cualquier paso biosintético pueden afectar la activación enzimática y ocasionar un trastorno por almacenamiento lisosómico. Después del recorte de la secuencia líder, se produce la remodelación de oligosacáridos complejos (incluidos la manosa-6-fosfato ligando dirigida a los lisosomas, así como las cadenas de oligosacáridos ricos en manosa de muchas hidrolasas lisosómicas solubles) durante su tránsito por el aparato de Golgi. Las proteínas que integran los lisosomas o su membrana se acomodan en la membrana o en el interior del lisosoma obedeciendo diferentes señales peptídicas. Ocurren en forma simultánea procesos de fosforilación, sulfatación, procesamiento proteolítico adicional y ensamblaje macromolecular de los heterómeros. Estas modificaciones postraduccionales son cruciales para la acción enzimática y las alteraciones pueden provocar múltiples deficiencias enzimáticas y proteínicas.

La vía final común de las LSD es la acumulación de macromoléculas específicas en el interior de los tejidos y las células que normalmente tienen un flujo alto de estos sustratos. La mayor parte de las deficiencias de enzimas lisosómicas son resultado de mutaciones puntuales o redistribuciones genéticas en un *locus* que codifica una sola hidrolasa lisosómica. Sin embargo, algunas mutaciones causan deficiencias de varias hidrolasas lisosómicas diferentes porque alteran las enzimas y proteínas que participan en la orientación de la acción, las modificaciones del sitio activo o la relación o el tránsito macromolecular. Todas estas enfermedades se heredan como trastornos autosómicos recesivos, salvo la de Hunter (mucopolisacaridosis tipo II), Danon y Fabry, que están ligadas al cromosoma X. La acumulación del sustrato deforma al lisosoma y provoca graves consecuencias patológicas. Además, las cantidades anormales de metabolitos también pueden tener efectos farmacológicos importantes para la fisiopatología y propagación de la enfermedad, en particular la activación de las respuestas inmunitarias innatas.

En el caso de muchas LSD, los sustratos acumulados se sintetizan de manera endógena dentro de los tejidos afectados. Otras enfermedades tienen mayor abastecimiento de sustratos exógenos. Por ejemplo, en la enfermedad de Fabry y en la LALD se depositan por captación mediada por receptores de lipoproteínas de baja densidad, y en la enfermedad de Gaucher tipo 1 por fagocitosis. La *hipótesis del umbral* hace referencia a un nivel de actividad enzimática por debajo del cual surge enfermedad; los cambios pequeños de la actividad enzimática cerca del umbral pueden producir la enfermedad o prevenirla. Un elemento crucial de este modelo consiste en

CUADRO 411-1 Algunas enfermedades por almacenamiento lisosómico

TRASTORNOS[a]	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA (TRATAMIENTO ESPECÍFICO)	MATERIAL ALMACENADO	TIPOS CLÍNICOS (INICIO)	HERENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS					
					NEUROLÓGICAS	CRECIMIENTO DE HÍGADO Y BAZO	DISPLASIA ESQUELÉTICA	OFTALMOLÓGICAS	HEMATOLÓGICAS	MANIFESTACIONES ÚNICAS
Mucopolisacaridosis (MPS)										
MPS I H, Hurler (136)	α-L-Iduronidasa [ET, HSCT]	Sulfato de dermatán Sulfato de heparán	Infantil Intermedio	AR	Retraso mental	+++	++++	Opacidad corneal	Linfocitos vacuolados	Facies tosca, afectación cardiovascular, rigidez articular
MPS I H/S, Hurler/Scheie			Niñez/Adultez		Retraso mental Ninguno					
MPS I S, Scheie					Ninguno					
MPS II, Hunter (136)	Sulfatasa de iduronato [ET]	Sulfato de dermatán Sulfato de heparán	Infantil grave Juvenil leve	Ligado a X	Retraso mental, menos en la forma leve	+++	++++	Degeneración retiniana, sin opacidad corneal	Linfocitos granulados	Facies tosca; afectación cardiovascular; rigidez articular; lesiones cutáneas guijarrosas distintivas
MPS III A, Sanfilippo A (136)	*N*-Sulfatasa de heparán	Sulfato de heparán	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave	+	+	Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca
MPS III B, Sanfilippo B (136)	*N*-acetil-glucosaminidasa α	Sulfato de heparán	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave	+	+	Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca
MPS III C, Sanfilippo C (136)	Acetil-CoA: *N*-acetiltransferasa de glucosaminida α	Sulfato de heparán	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave	+	+	Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca
MPS III D, Sanfilippo D (136)	Sulfatasa de *N*-acetilglucosamina-6-sulfato	Sulfato de heparán	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave	+	+	Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca
MPS IV A, Morquio A (136)	Sulfatasa de *N*-acetilgalactosamina-6-sulfato [pruebas ET]	Sulfato de queratán Sulfato de condroitina 6	Infancia	AR	Ninguno	+	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos granulados	Deformidad esquelética distintiva, hipoplasia odontoidea, daño valvular aórtico
MPS IV B, Morquio (136)	Galactosidasa β		Infancia	AR	Ninguno	±	++++			
MPS VI, Maroteaux-Lamy (136)	Arilsulfatasa B [ET, BMT]	Sulfato de dermatán	Infantil tardío	AR	Ninguno	++	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos con granulaciones y linfocitos	Facies tosca, afectación vascular
MPS VII (136)	β-Glucuronidasa	Sulfato de dermatán Sulfato de heparán	Neonatal Infantil Adulto	AR	Retraso mental, ausente en algunos adultos	+++	+++	Opacidad corneal	Neutrófilos granulados	Facies tosca; afectación vascular; hidropesía fetal en la forma neonatal
Gangliosidosis GM_2										
Enfermedad de Tay-Sachs (153)	Hexosaminidasa β A	Gangliósidos GM_2	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental; convulsiones; forma juvenil tardía	Ninguno	Ninguna	Mancha rojo cereza en la forma infantil	Ninguna	Macrocefalia; hiperacusia en la forma infantil
Enfermedad de Sandhoff (153)	Hexosaminidasas β A y B	Gangliósidos GM_2	Infantil	AR	Retraso mental; convulsiones	++	±	Mancha rojo cereza	Ninguna	Macrocefalia; hiperacusia

Glucoesfingolipidosis neutras										
Enfermedad de Fabry (150)	Galactosidasa α A [ET]	Globotriaosilceramida	Infancia	Ligado a X	Acroparestesias dolorosas	Ninguno	Ninguna	Distrofia corneal, lesiones vasculares	Ninguna	Angioqueratomas cutáneos; hipohidrosis
Enfermedad de Gaucher (146)	Glucosidasa β ácida [ET, SRT]	Glucosilceramida, glucosilesfingosina	Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3	AR	Ninguno ++++ ++	++++ +++ ++++	++++ + ++++	Ninguna Movimientos oculares Movimientos oculares	Células de Gaucher en médula ósea; citopenias	Forma del adulto muy variable
Enfermedad de Niemann-Pick (144) A y B	Esfingomielinasa [pruebas ET]	Esfingomielina	Neuropático, tipo A No neuropático tipo B	AR	Retraso mental; convulsiones	++++	Ninguna Osteoporosis	Degeneración macular	Células espumosas en médula ósea	Infiltrados pulmonares Insuficiencia pulmonar
Glucoproteinosis										
Fucosidosis (140)	Fucosidasa α	Glucopéptidos; oligosacáridos	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental	++	++	Ninguna	Linfocitos vacuolados; células espumosas	Facies tosca; angioqueratomas en la forma juvenil
Manosidosis α (140)	Manosidasa α	Oligosacáridos	Infantil Variante leve	AR	Retraso mental	+++	+++	Cataratas, opacidad corneal	Linfocitos vacuolados, neutrófilos granulados	Facies tosca; crecimiento lingual
Manosidosis β (140)	Manosidasa β	Oligosacáridos		AR	Convulsiones; retraso mental		++	Ninguna	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Angioqueratomas
Aspartilglucosaminuria (141)	Aspartilglucosaminidasa	Aspartilglucosamina, glucopéptidos	Adulto joven	AR	Retraso mental	±	++	Ninguna	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Facies tosca
Sialidosis (140)	Neuraminidasa	Sialiloligosacáridos	Tipo I, congétio Tipo II, infantil y juvenil	AR	Mioclono; retraso mental	++, menos en tipo I	++, menos en tipo I	Mancha rojo cereza	Linfocitos vacuolados	Fenotipo MPS en tipo II
Mucolipidosis (ML)										
ML-II, enfermedad de célula I (138)	Fosfotransferasa-1 de UDP-*N*-acetilglucosamina	Glucoproteína; glucolípidos	Infantil	AR	Retraso mental	+	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos vacuolados y granulados	Facies tosca; ausencia de mucopolisacariduria; hipoplasia gingival
ML-III, pseudopolidistrofia de Hurler (138)	Fosfotransferasa-1 de UDP-*N*-acetilglucosamina	Glucoproteína; glucolípidos	Infantil tardío	AR	Retraso mental leve	Ninguno	+++	Opacidad corneal, retinopatía leve, astigmatismo hiperópico		Facies tosca; rigidez de manos y hombros
Leucodistrofias										
Enfermedad de Krabbe (147)	Galactosilceramidasa [BMT/HSCT]	Galactosilceramida Galactosilesfingosina	Infantil	AR	Retraso mental	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Células globosas en la sustancia blanca
Leucodistrofia metacromática (148)	Arilsulfatasa A	Sulfato de cerebrósido	Infantil Juvenil Adulto	AR	Retraso mental; demencia y psicosis en el adulto	Ninguno	Ninguna	Atrofia óptica	Ninguna	Anormalidades en la marcha en la forma infantil tardía
Deficiencia múltiple de sulfatasa (149)	Enzima convertidora de cisteína de sitio activo en C_α-formilglicina	Sulfátidos; mucopolisacáridos	Infantil tardío	AR	Retraso mental	+	++	Degeneración retiniana	Células vacuoladas y granuladas	Actividad ausente de todas las sulfatasas celulares conocidas

(*continúa*)

CUADRO 411-1 Algunas enfermedades por almacenamiento lisosómico (*continuación*)

TRASTORNOS[a]	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA (TRATAMIENTO ESPECÍFICO)	MATERIAL ALMACENADO	TIPOS CLÍNICOS (INICIO)	HERENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS: NEUROLÓGICAS	CRECIMIENTO DE HÍGADO Y BAZO	DISPLASIA ESQUELÉTICA	OFTALMOLÓGICAS	HEMATOLÓGICAS	MANIFESTACIONES ÚNICAS
Trastornos de los lípidos neutros										
LALD de inicio infantil (142)	Lipasa liposómica ácida [estudios ET]	Ésteres de colesterilo; triglicéridos	Infantil	AR	Ninguno	+++	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Calcificación suprarrenal
LALD de inicio en la niñez/ adultez (142)	Lipasa liposómica ácida [estudios ET]	Ésteres de colesterilo	Infancia	AR	Ninguno	Hepatomegalia	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Esteatosis hepática; cirrosis
Enfermedad de Farber (143)	Ceramidasa ácida	Ceramida	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental ocasional	±	Ninguna	Degeneración macular	Ninguna	Artropatía, nódulos subcutáneos
Glucogenosis										
Enfermedad de Pompe (135)	Glucosidasa α ácida (ET)	Glucógeno	Infantil de inicio tardío	AR	Neuromuscular	±	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Miocardiopatía
Deficiencia de GAA de inicio tardío (135)	Glucosidasa α ácida [ET]	Glucógeno	Variable: juvenil a edad adulta	AR	Neuromuscular	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Insuficiencia respiratoria, enfermedad neuromuscular
Enfermedad de Danon(154)	LAMP-2 (proteína de membrana tipo 2 asociada a lisosomas)	Glucógeno	Variable: niñez a edad adulta	Ligada al X (¿Dominante?)	Miocardiopatía Neuromuscular Retraso mental incongruente	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Degeneración vacuolar del miocardio

[a] Los números entre paréntesis se refieren a los capítulos en CR Scriver *et al.*: The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, New York, McGraw-Hill, www.ommbid.mhmedical.com, que presenta revisiones integrales.

AR, Recesiva autosómica; BMT/HSCT, trasplante de médula ósea o de células madre; ET, tratamiento enzimático; SRT, tratamiento con reducción de sustrato.

que la actividad enzimática se puede ver afectada por cambios en el flujo de sustratos debido a factores genéticos, recambio de células, recirculación o demandas metabólicas.

Por eso, una determinada concentración enzimática residual puede ser suficiente para el sustrato en algunos tejidos y células, pero no en otros. Además, hay diversas variantes clínicas de cada enfermedad por almacenamiento lisosómico. Por tanto, estos trastornos representan un continuo de manifestaciones que no son fáciles de separar en entidades específicas. Las bases de tales variaciones aún no se descubren con detalle.

TRASTORNOS SELECCIONADOS

ENFERMEDAD DE TAY-SACHS

Cerca de uno de cada 30 judíos de origen asquenazí son portadores de la enfermedad de Tay-Sachs, causada por deficiencia total de hexosaminidasa A (Hex A) por defectos en las cadenas α. La forma infantil es una enfermedad neurodegenerativa letal con macrocefalia, pérdida de las capacidades motoras, intensificación de la reacción de sobresalto y mancha retiniana de color rojo cereza. La forma de inicio juvenil se manifiesta con ataxia y demencia, y el paciente fallece entre los 10 y los 15 años de edad. La variante del trastorno que se inicia en la vida adulta se caracteriza por antecedentes de torpeza durante la infancia, debilidad motora progresiva en la adolescencia y durante la edad adulta se añaden síntomas espinocerebelosos, de la neurona motora inferior y disartria. La inteligencia se va mermando con lentitud y es frecuente la psicosis. Se recomienda la detección de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía de origen asquenazí. La enfermedad de Sandhoff, que se debe a una deficiencia en Hex A y Hex B por defectos en las cadenas β, tiene un fenotipo similar a la enfermedad de Tay-Sachs, pero también incluye hepatoesplenomegalia y displasias óseas.

ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry, un trastorno ligado al cromosoma X, se debe a mutaciones en *GALA*, que codifica la galactosidasa α A. La prevalencia estimada en varones hemicigotos es de uno en 40 000 a uno en 3 500 en poblaciones específicas. En términos clínicos, la enfermedad se manifiesta con angioqueratomas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacidades corneales y del cristalino, acroparestesias y lesión progresiva de vasos pequeños de riñón, corazón y encéfalo.

Los angioqueratomas y las acroparestesias pueden aparecer durante la infancia. Los angioqueratomas son lesiones punteadas de color rojo oscuro a azul negruzco, planas o un poco elevadas, por lo general simétricas, y no se blanquean a la presión. A menudo son pequeñas y es fácil que pasen inadvertidas. Suelen ser más densas en la zona entre el ombligo y las rodillas (la "zona del traje de baño"), pero pueden aparecer en cualquier sitio, incluso las superficies mucosas. Estas lesiones cutáneas surgen también en varias otras enfermedades del almacenamiento lisosómico. Las lesiones de la córnea y el cristalino, que se identifican durante el examen con lámpara de hendidura, ayudan a establecer el diagnóstico de enfermedad de Fabry. Los episodios debilitantes de acroparestesias se manifiestan por crisis de dolor quemante en manos, pies y porciones proximales de las extremidades (acroparestesias) que pueden durar entre minutos y días. Los cambios de temperatura ambiental, el ejercicio, la fatiga o la fiebre precipitan los ataques. El dolor abdominal puede parecer apendicitis o cólico renal. Entre el segundo y el cuarto decenio de vida aparecen proteinuria, isostenuria y disfunción renal progresiva; alrededor de 5% de los varones con insuficiencia renal idiopática presenta mutaciones de la galactosidasa α A. Durante el tercero o cuarto decenios de la vida pueden presentarse hipertensión, hipertrofia del ventrículo izquierdo, dolor torácico de tipo anginoso, e insuficiencia cardiaca congestiva. Se observó que entre 1 y 3% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica idiopática padecía enfermedad de Fabry. De manera semejante, de 3 a 5% de pacientes varones con apoplejía idiopática a la edad de 35 a 50 años tiene mutaciones de la galactosidasa α A. También hay linfedema de las piernas sin hipoproteinemia y episodios de diarrea. Los pacientes que no reciben tratamiento mueren por insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. Las variantes con actividad residual de galactosidasa α A pueden tener manifestaciones tardías limitadas al sistema cardiovascular que dan la impresión de miocardiopatía hipertrófica. Las variantes con predominio de manifestaciones cardiacas, renales o del sistema nervioso central (SNC) se definen cada vez mejor. Hasta 70% de las mujeres heterocigóticas puede tener manifestaciones clínicas; la manifestación que pone en peligro la vida con más frecuencia es la cardiopatía, seguida de apoplejía y luego nefropatía.

La gabapentina y la carbamazepina disminuyen los episodios de acroparestesias y sus manifestaciones crónicas. En los pacientes con insuficiencia renal, la hemodiálisis crónica o el trasplante renal pueden ser medidas terapéuticas que les salvan la vida. El tratamiento enzimático depura los lípidos almacenados en diversos tejidos, en particular en las células de los endotelios vasculares renal, cardiaco y cutáneo. La insuficiencia renal es irreversible. Es probable que el tratamiento enzimático oportuno evite las complicaciones que ponen en peligro la vida o, al menos, vuelva más lento su avance.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

Es un trastorno autosómico recesivo causado por un defecto en la actividad de la glucosidasa β ácida; se han descrito cerca de 600 mutaciones en el *locus GBA1* de tales pacientes. Las variantes de la enfermedad se clasifican con base en la ausencia o presencia y gravedad de la afectación neuronopática.

La enfermedad de Gaucher tipo 1 es un trastorno no neuronopático (es decir, sin compromiso temprano o progresivo del SNC) que se presenta desde la infancia hasta la adultez como enfermedad visceral de progresión lenta a rápida. Se diagnostica en 55 a 60% de estos pacientes <20 años de edad en poblaciones caucásicas, e incluso más jóvenes en otros grupos. Dicha presentación es típicamente bimodal, con picos de incidencia máxima entre <10 a 15 años de edad, y alrededor de los 25 años. Los pacientes más jóvenes tienen hepatoesplenomegalia y hematocitopenias más acentuadas, en tanto que en el grupo con más edad es mayor la tendencia a la osteopatía crónica. Casi todos los pacientes sintomáticos presentan hepatoesplenomegalia, ya sea leve o masiva. La anemia y la trombocitopenia acompañante son variables y no guardan relación directa con el tamaño del hígado o del bazo. Es poco frecuente la disfunción hepática grave. Los infartos esplénicos pueden parecerse a un cuadro de abdomen agudo. La hipertensión pulmonar y la acumulación de células de Gaucher en los alvéolos son poco frecuentes, pero potencialmente letales y pueden aparecer en cualquier momento. Las mutaciones heterocigóticas u homocigóticas del *GBA1* constituyen un factor de riesgo significativo para la enfermedad de Parkinson.

Todos los pacientes con enfermedad de Gaucher experimentan infiltración no uniforme de la médula ósea por macrófagos cargados de lípidos que se denominan *células de Gaucher.* Este fenómeno puede tener como consecuencia taponamiento medular e infarto, isquemia, necrosis y destrucción de hueso cortical. La afectación de la médula ósea se extiende de las porciones proximales de las extremidades a las distales y puede abarcar también huesos de la cabeza y el tronco y causar colapso vertebral. Además de la afectación de la médula ósea, la remodelación del hueso es defectuosa; la pérdida del calcio óseo total resulta en osteopenia, osteonecrosis, infarto avascular y fracturas vertebrales por compresión que lesionan la médula espinal. Son frecuentes la necrosis aséptica de la cabeza del fémur y la fractura del cuello femoral. No se ha aclarado del todo el mecanismo por el cual los macrófagos de la médula ósea interactúan con los osteoclastos y osteoblastos para producir la enfermedad. El dolor óseo crónico difuso puede ser debilitante y no guardar relación con los datos radiográficos. Las "crisis óseas" se acompañan de dolor localizado muy intenso y, en ocasiones, eritema local, fiebre y leucocitosis. Estos episodios representan infartos agudos del hueso que se manifiestan en las imágenes nucleares como falta de captación de fármacos de pirofosfato. El diagnóstico se establece cuando se observa disminución importante de la actividad de glucosidasa β ácida (0 a 20% de lo normal) en las células nucleadas. La enzima no se encuentra en los líquidos corporales. La sensibilidad de las pruebas enzimáticas es mala para la identificación de los sujetos heterocigotos; se prefieren las pruebas moleculares por secuenciación de *GBA1*. La frecuencia de la enfermedad varía entre uno de cada 1 000 judíos asquenazíes y <1 de cada 100 000 en otros grupos étnicos. Cerca de uno de cada 12 a 15 judíos asquenazíes es portador del alelo de la enfermedad de Gaucher. Son cuatro las mutaciones frecuentes en casi 85% de los pacientes afectados: N370S (1226G), 84GG (una inserción G en la posición 84 del cDNA), L444P (1448C) e IVS-2 (una mutación de unión por empalme del intrón 2).

Los estudios de genotipo y fenotipo indican una correlación significativa, aunque no absoluta, entre el tipo y la gravedad de la enfermedad y el genotipo de la *GBA1*. La mutación más frecuente en la población judía asquenazí (N370S) comparte una relación de 100% con la enfermedad de Gaucher del tipo 1 no neuronopática. Los genotipos N370S/N370S y N370S/otros genotipos de alelos mutantes, se acompañan de enfermedad menos grave de iniciación tardía y enfermedad más grave de iniciación temprana, respectivamente. Se ha calculado que hasta 50 a 60% de los pacientes con el genotipo N370S/N370S son asintomáticos. Otros alelos son L444P (muy baja actividad), 84GG (mutación completa) o IVS-2 (mutación completa) y además alelos raros privados o no reconocidos. Los pacientes L444P/L444P experimentan casi siempre una enfermedad de iniciación

temprana que amenaza su vida o que al menos es muy grave, y muchos de ellos padecen afectación del SNC en algún momento durante los dos primeros decenios de su vida.

El tratamiento sintomático de las citopenias sanguíneas y las operaciones de sustitución de las articulaciones siguen teniendo una función muy importante en la atención de estos pacientes.

Sin embargo, hoy en día el tratamiento enzimático intravenoso regular es la alternativa de elección en individuos con afectación importante; es muy eficaz y seguro para disminuir la hepatoesplenomegalia y mejorar los valores hematológicos. Se aprobó como tratamiento de primera línea para adultos un compuesto oral para reducción de sustrato (tartrato de eliglustat) que inhibe la síntesis de glucolípidos. La terapia enzimática disminuye y puede prevenir la enfermedad ósea, pero no revierte el daño definitivo. Los adultos pueden beneficiarse de bisfosfonatos adyuvantes para mejorar la densidad ósea. Los pacientes que no pueden recibir tratamiento enzimático por falta de efectividad o porque desarrollaron alergia o hipersensibilidad a la enzima pueden recibir *tratamiento para reducción de sustrato* con tartrato de eliglustat o migustat; este último está aprobado como fármaco oral de segunda línea.

La enfermedad de Gaucher tipo 2 es un trastorno raro y grave del SNC que provoca la muerte hacia los 2 años de edad. La de tipo 3 tiene manifestaciones muy variables en el SNC y las vísceras. Puede presentarse en los primeros años de la infancia como enfermedad visceral masiva que avanza con rapidez y afectación del SNC de avance lento o no progresivo, aparecer durante la adolescencia como demencia, o hacerlo al principio de la edad adulta con convulsiones mioclónicas incontrolables y rápidamente progresivas, así como enfermedad visceral leve. La afectación visceral en el tipo 3 de la enfermedad es casi idéntica a la observada en la del tipo 1, pero en general más grave. Los datos iniciales del SNC pueden estar limitados a alteraciones del seguimiento lateral con la mirada, y pueden conservarse estáticos durante décadas. El retraso mental puede avanzar en forma lenta o permanecer sin cambios. El tipo 3 es mucho más frecuente entre individuos de ascendencia distinta a la occidental. La afectación visceral, mas no la del SNC, responde al tratamiento enzimático.

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

Son trastornos autosómicos recesivos causados por defectos de la esfingomielinasa ácida. El tipo A de la enfermedad se distingue del tipo B por la edad temprana de inicio y afectación progresiva del SNC. El tipo A casi siempre comienza en los primeros 6 meses de edad con deterioro progresivo y rápido del SNC, espasticidad, retraso del crecimiento y hepatoesplenomegalia masiva. En cambio, en la forma B, la hepatoesplenomegalia inicia más tarde y evoluciona de forma variable, pero al final se desarrolla cirrosis y los hepatocitos son sustituidos por células espumosas. Los individuos afectados padecen neumopatía progresiva con disnea, hipoxemia y un modelo infiltrativo reticular en las radiografías de tórax. Se observan células espumosas en alvéolos, vasos linfáticos y arterias de los pulmones. La enfermedad hepática o pulmonar progresiva causa la muerte durante la adolescencia o al inicio de la vida adulta.

El diagnóstico se establece cuando se identifica una disminución importante de la actividad de la esfingomielinasa (1 a 10% de lo normal) en las células nucleadas. No hay un tratamiento aprobado específico para la enfermedad de Niemann-Pick, pero hay estudios clínicos con tratamiento enzimático intravenoso en fase 3. La eficacia del trasplante hepático o de médula ósea no se ha confirmado.

Las enfermedades de Niemann-Pick 3 son trastornos progresivos del SNC por mutaciones en *NPC1* o *NPC2*, proteínas lisosómicas participantes en el transporte de colesterol fuera del lisosoma. Se presentan con afectación hepática o esplénica, pero su principal manifestación es la enfermedad progresiva del SNC en una o dos décadas. El tratamiento con compuestos inhibidores del sustrato (p. ej., miglustat) parece prometedor; la reducción del sustrato con ciclodextrina se evalúa en estudios clínicos para la enfermedad NPC1.

MUCOPOLISACARIDOSIS

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es un trastorno autosómico recesivo causado por la deficiencia de α-L-iduronidasa. De manera tradicional, el trastorno se ha clasificado, según sus manifestaciones, en tres categorías: 1) enfermedad de Hurler (MPH I H) para la deficiencia grave con neurodegeneración; 2) enfermedad de Scheie (MPS I S) para enfermedad de inicio tardío sin afectación neurológica y con daño relativamente menos grave en otros sistemas orgánicos, y 3) enfermedad de Hurler-Scheie (MPS I H/S) para pacientes intermedios entre estos extremos. La MPS I H/S se caracteriza por afectación somática grave y, por lo general, carece de deterioro neurológico franco.

La MPS I a menudo se presenta en la lactancia o infancia temprana con rinitis crónica, opacidad corneal y hepatoesplenomegalia. A medida que la enfermedad progresa puede afectar a casi cualquier órgano. En las formas de mayor gravedad, las enfermedades cardiaca y respiratoria ponen en riesgo la vida durante la infancia. El trastorno esquelético puede ser bastante grave y deriva en movilidad muy limitada.

En la actualidad hay dos tratamientos para las enfermedades MPS I. El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) es el tratamiento estándar para pacientes <2 años de edad que parecen tener o están en riesgo de degeneración neurológica. El HSCT estabiliza la enfermedad del SNC y revierte la hepatoesplenomegalia. También tiene efecto beneficioso en el compromiso cardiaco y respiratorio. El HSCT no elimina las enfermedades corneal ni resuelve la enfermedad esquelética progresiva. El tratamiento enzimático corrige la hepatoesplenomegalia y alivia las enfermedades cardiaca y respiratoria. La enzima no penetra de manera efectiva al SNC ni parece modificar la enfermedad del SNC. El tratamiento enzimático y el HSCT parecen tener efectos similares en los signos y síntomas viscerales. El tratamiento enzimático conlleva un menor riesgo de complicaciones que pongan en peligro la vida, por lo que puede ser conveniente para pacientes con manifestaciones menos graves sin afectación del SNC. Se ha usado una combinación de tratamiento enzimático y HSCT; las enzimas se inician antes del trasplante en un intento por reducir la gravedad de la enfermedad. La experiencia con esta estrategia no está bien documentada, pero parece tener ventajas sobre el HSCT solo.

La enfermedad de Hunter (MPS II) es un trastorno ligado al cromosoma X causado por deficiencia de la iduronato sulfato sulfatasa, con manifestaciones similares a las de la MPS I, incluida la degeneración neurológica. No hay enturbiamiento corneal ni otra afectación ocular. Al igual que la MPS I, la MPS II tiene manifestaciones clínicas variables; hay variantes con y sin alteraciones del SNC. No se han conseguido buenos resultados con el HSCT en el tratamiento de la enfermedad del SNC relacionada con MPS II. La FDA y la European Medicines Agency (EMA) aprobaron el tratamiento enzimático para las manifestaciones viscerales de la MPS II.

La MPS IV o síndrome de Morquio es un trastorno autosómico recesivo poco común (uno en 200 000-300 000) y es distinto a las demás mucopolisacaridosis, ya que se presenta como displasia esquelética espondiloepifisaria. También causa complicaciones cardiacas y respiratorias importantes. Este trastorno a menudo se manifiesta en la infancia, pero la edad de inicio y el ritmo de progresión son muy variables. Dos variantes, el tipo A y el tipo B, se deben a deficiencias en la *N*-acetil-galactosamina-6-sulfatasa (GALNS) y en una galactosidasa β ácida, respectivamente. Se aprobó una enzima GALNS recombinante humana (elosulfasa α) para el tratamiento de MPS IVA, por lo que es crucial confirmar el diagnóstico específico. Ya se demostró que el tratamiento mejora la movilidad para la marcha y reduce el dolor. Por ahora no hay un tratamiento específico para la MPS IVB.

El tratamiento enzimático para la enfermedad de Maroteaux-Lamy (MPS VI), deficiencia de arilsulfatasa B, ya tiene la aprobación de la U.S. food and Drug Administration (FDA) y de agencias similares en otros países. Este trastorno autosómico recesivo muy raro se caracteriza por hepatoesplenomegalia, osteopatía, cardiopatía y enfermedad respiratoria. La talla baja es otra manifestación importante. Los signos y síntomas viscerales son similares a los de la MPS I; sin embargo, la MPS VI no se acompaña de degeneración neurológica.

La MPS VII o síndrome de Sly se debe a mutaciones en el gen *GUSB*, que codifica la enzima glucuronidasa β. La deficiencia grave de esta enzima puede manifestarse con hidropesía fetal, que causa mortinato o muerte neonatal. Otros pacientes con MPS VII se presentan a mayor edad, con talla baja, rasgos faciales toscos y hepatoesplenomegalia. Existe una investigación activa sobre el tratamiento de reemplazo enzimático para este trastorno.

ENFERMEDAD DE POMPE

La deficiencia de maltasa ácida (GAA, α glucosidasa ácida), también llamada enfermedad de Pompe, es la única enfermedad por almacenamiento lisosómico de glucógeno. La forma infantil grave clásica se presenta con hipotonía, miocardiopatía y hepatoesplenomegalia. Esta variante progresa con rapidez y casi siempre causa la muerte en el primer año de vida. Sin embargo, como ocurre con otras LSD, hay formas de inicio temprano y tardío. Las variantes de inicio tardío pueden tener una frecuencia de hasta un caso por 40 000 personas. Por lo general, los pacientes con inicio tardío se presentan con miopatía de avance lento que puede parecer distrofia muscular del cinturón de las extremidades. La insuficiencia respiratoria puede ser el signo de presentación o surgir al avanzar la enfermedad. En las etapas tardías del trastorno, es probable que los pacientes necesiten ventilación mecánica, refieran dificultades para deglutir y a veces pierdan el con-

trol intestinal y vesical. La miocardiopatía no suele verse en las variantes tardías del padecimiento.

La FDA, EMA y otras agencias semejantes aprobaron el tratamiento enzimático para pacientes de todas las edades con enfermedad de Pompe. Este tratamiento prolonga evidentemente la vida en la forma infantil, y produce mejorías consistentes en la función cardiaca. La función respiratoria también mejora en la mayoría de los lactantes tratados. Algunos lactantes tienen recuperación marcada de las funciones motoras, en tanto que otros tienen cambios mínimos en el tono o fuerza muscular. Se demostró la prevención del deterioro con el tratamiento enzimático con GAA en las variantes de inicio tardío. La intervención temprana enzimática con GAA en estos pacientes pudiera limitar o prevenir el deterioro, pero la enfermedad muy avanzada tiene componentes irreversibles importantes.

DEFICIENCIA DE LIPASA ÁCIDA LISOSÓMICA

El síndrome de Wolman (ahora LALD de inicio infantil) y la enfermedad por almacenamiento de éster de colesterol (ahora LALD de inicio en la infancia o adultez) se producen por deficiencia de lipasa ácida lisosómica secundaria a mutaciones autosómicas recesivas en el gen *LIPA*. La enzima produce hidrólisis de los ésteres de colesterol y triglicéridos trasladados al lisosoma por la vía de LDLR. La acumulación de estos compuestos en los tejidos causa disfunción orgánica progresiva que incluye enfermedad hepática, malabsorción intestinal, disfunción cardiaca y otras manifestaciones. La forma más grave se presenta en la lactancia temprana con retraso en el crecimiento, vómito y hepatoesplenomegalia. Los pacientes con LALD de inicio infantil mueren en el primer año de edad sin tratamiento específico (mediana de edad, 3.7 meses). La LALD de inicio en la niñez o en la adultez se manifiesta a una edad variable con signos inespecíficos, aunque a menudo causa aumento de enzimas hepáticas, esteatosis hepática no alcohólica, cirrosis criptógena y hepatoesplenomegalia de gravedad variable. La enfermedad progresa durante toda la vida y si no se trata puede causar cirrosis hepática (en la adolescencia) y aterosclerosis (en la juventud) tempranas o muerte temprana. Es importante señalar que las estatinas reducen la hipercolesterolemia, pero no modifican la patología tisular progresiva básica (p. ej., en el hígado). El tratamiento de reemplazo enzimático para LALD tiene efectos sustanciales para revertir las manifestaciones de la enfermedad y en 2015 y 2016 fue aprobado para pacientes de todas las edades por la EMA, FDA y varias agencias nacionales más.

LECTURAS ADICIONALES

Aldenhoven M *et al*.: Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: An international multicenter study. Blood 125:2164, 2015.

Balwani M *et al*.: Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. Mol Genet Metab 117:95, 2016.

Hopkin RJ *et al*.: The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective; Fabry Pediatric Expert Panel. Mol Genet Metab 117:104, 2016.

Ortiz A *et al*.: Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β: Data from the Fabry Registry. J Med Genet. 53:495, 2016.

Schoser B *et al*.: Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: A systematic review and meta-analysis. J Neurol. 264:621, 2017.

412 Glucogenosis y otros trastornos hereditarios del metabolismo de carbohidratos

Priya S. Kishnani, Yuan-Tsong Chen

El metabolismo de los carbohidratos tiene una importancia vital para la célula al proveerle la energía requerida para la mayor parte de sus procesos metabólicos. En la **figura 412-1** se ilustran las vías bioquímicas importantes que participan en el metabolismo de los carbohidratos. La glucosa es el sustrato principal del metabolismo energético en el ser humano. Su metabolismo genera trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) por medio de la glucólisis y la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. El organismo obtiene la glucosa a través de la ingestión de polisacáridos (primordialmente de almidón) y disacáridos (como lactosa, maltosa y sacarosa). Lactosa y fructosa son otros dos monosacáridos que fungen como combustible para el metabolismo celular; sin embargo, su función como fuentes de energía es mucho menos importante que la de la glucosa. La lactosa se deriva de la galactosa más glucosa, que se encuentra en los productos lácteos y es un componente importante de ciertos glucolípidos, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. La fructosa se encuentra en las frutas, los vegetales y la miel. La sacarosa (fructosa más glucosa) constituye otra fuente dietética de fructosa, y de ordinario se utiliza como edulcorante.

El glucógeno, la forma en la que se almacena la glucosa en las células animales, está compuesto por residuos de glucosa unidos en cadenas rectas por enlaces α1-4, las cuales se ramifican a intervalos de cuatro a 10 residuos por medio de enlaces α1-6. El glucógeno es una molécula en forma de árbol que puede alcanzar un peso molecular de muchos millones; puede agregarse para formar estructuras que se reconocen mediante microscopia electrónica. Con excepción de la enfermedad de tipo 0, típicamente los defectos en el metabolismo de glucógeno hacen que se acumule este carbohidrato en los tejidos (de donde surge el nombre de *glucogenosis* [GSD, *glycogen storage diseases*]). La estructura del glucógeno depositado es normal o anormal en diversas entidades. Los defectos de la gluconeogénesis o las vías glucolíticas, que incluyen el metabolismo de galactosa y fructosa, por lo común no resultan en acumulación de glucógeno.

Las manifestaciones clínicas de los diversos trastornos del metabolismo de los carbohidratos difieren notablemente. Los síntomas varían desde los inocuos hasta los letales. A diferencia de los trastornos del metabolismo de los lípidos, las mucopolisacaridosis u otras enfermedades por almacenamiento, muchos trastornos de los carbohidratos pueden tratarse con tratamiento dietético, pero a pesar de estos avances, existe la necesidad de tratamientos definitivos. Se han clonado los genes causantes de los defectos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos y se han identificado mutaciones en ellos. Con el uso de la secuenciación de DNA, secuenciación del exoma completo y secuenciación del genoma completo, continúan identificándose nuevas glucogenosis y continúan ampliándose los trastornos fenotípicos, como se observa en el caso de GSD tipos II y III. El progreso en los conocimientos sobre las bases moleculares de estas enfermedades se están empleando para mejorar el diagnóstico y el tratamiento. Algunos de estos trastornos pueden corregirse con tratamiento de sustitución enzimática, reducción del sustrato, genoterapia y otras herramientas genómicas, como tecnología de siRNA y tecnología de edición de genoma CRISPR.

Las GSD se clasificaron históricamente de manera numérica en el mismo orden en el que se identificaron los defectos enzimáticos. Estos trastornos también se pueden clasificar de acuerdo con el órgano afectado (hígado, músculo, corazón o ambos) y las manifestaciones clínicas. Éstas conforman el sistema que se utiliza en el presente capítulo **(cuadro 412-1)**. La frecuencia global de todas las formas de GSD es de alrededor de uno en 20 000 nacidos vivos. La mayor parte se hereda como rasgo recesivo autosómico, aunque la deficiencia de cinasa de fosfoglicerato (PhK), una variante de la deficiencia de PhK hepática, y la deficiencia de proteína 2 de membrana asociada a lisosomas (LAMP2) son trastornos ligados al cromosoma X. Los trastornos infantiles más frecuentes son la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (tipo I), la deficiencia de glucosidasa α ácida lisosómica (tipo II), la deficiencia de la enzima desramificante (tipo III) y la deficiencia de PhK hepática (tipo IX). El trastorno más frecuente del adulto es la deficiencia de miofosforilasa (tipo V, o enfermedad de McArdle).

GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS ESPECÍFICAS

TRASTORNOS CON HEPATOMEGALIA E HIPOGLUCEMIA

GSD tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa o translocasa, enfermedad de Von Gierke) La GSD tipo I es un trastorno autosómico recesivo que se debe a un defecto de la glucosa-6-fosfatasa en hígado, riñón y mucosa intestinal. Existen dos subtipos de GSD I: tipo Ia, en el que la enzima glucosa-6-fosfatasa es anómala y tipo Ib, que se debe a un defecto en la translocasa que transporta la glucosa-6-fosfato a través de la membrana microsómica. Los defectos en los tipos Ia y Ib dan lugar a una conversión hepática inadecuada de la glucosa-6-fosfato en glucosa y, por tanto, hacen que los pacientes afectados sean susceptibles a la hipoglucemia en ayuno.

ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Los pacientes con GSD tipo I pueden desarrollar hipoglucemia y acidosis láctica durante el periodo neona-

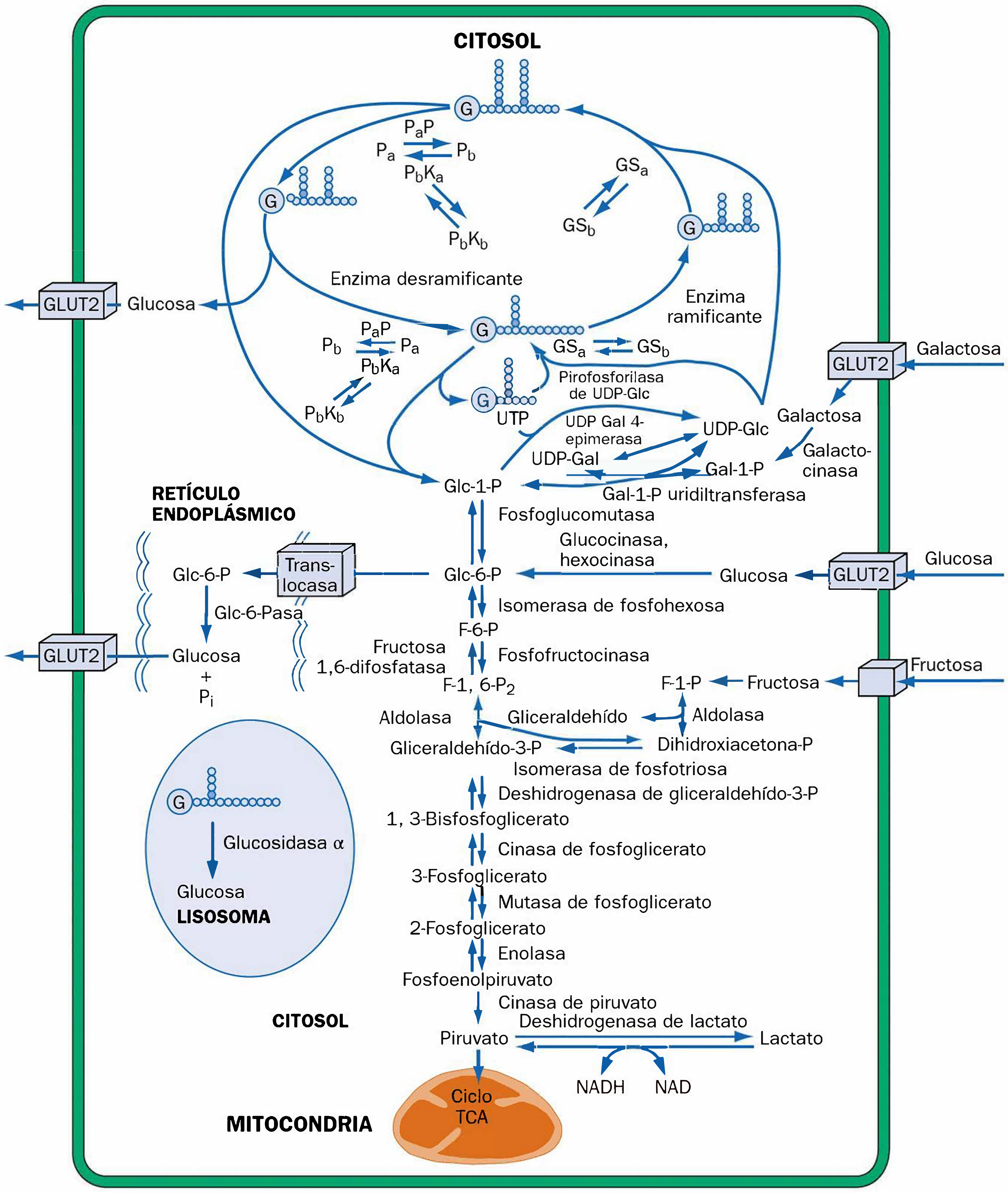


FIGURA 412-1 Rutas metabólicas involucradas en las glucogenosis y los trastornos de la galactosa y la fructosa. Las abreviaturas no convencionales son las siguientes: GS_a, sintetasa de glucógeno activa; GS_b, sintetasa de glucógeno inactiva; P_a, fosforilasa activa; P_b, fosforilasa inactiva; P_aP, fosfatasa de fosforilasa α; P_bK_a, cinasa activa de fosforilasa β; P_bK_b, cinasa β *de* fosforilasa inactiva; G, glucogenina, la proteína cebadora para la síntesis de glucógeno. NADH, nicotinamida y adenina reducida; NAD, dinucleótido de nicotina y adenina (en su forma reducida, NADH). *(Modificada de AR Beaudet: en KJ Isselbacher et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw-Hill, 1994, p 1855.)*

tal; sin embargo, lo más frecuente es que exhiban hepatomegalia entre los 3 y los 4 meses de edad.

Un ayuno breve puede provocar hipoglucemia, crisis hipoglucémica y acidosis láctica. Estos niños suelen tener rostros que parecen de muñeca con carrillos regordetes, extremidades relativamente delgadas, baja estatura y abdomen protuberante a causa de la hepatomegalia masiva. Hay nefromegalia, pero el bazo y el corazón son de tamaño normal. Los hepatocitos se encuentran distendidos por glucógeno y grasa y contienen vacuolas prominentes llenas de lípidos. A pesar de la hepatomegalia, las concentraciones de enzimas hepáticas suelen ser normales o casi normales. Las alteraciones en la agregación y la adherencia plaquetarias que prolongan el tiempo de sangrado provocan moretones y epistaxis con facilidad. Además, muestran hiperuricemia. La hiperlipidemia se caracteriza por elevación de triglicéridos, LDL y fosfolípidos. Los pacientes de tipo Ib tienen signos adicionales como neutropenia y disminución de la función de los neutrófilos, de lo cual surgen infecciones bacterianas repetitivas y úlceras en la mucosa de la boca y del intestino. Los pacientes con GSD I pueden experimentar diarrea intermitente, lo que pudiera intensificarse con la edad. En la GSD Ib, se debe en gran medida a la pérdida de la función de la barrera mucosa por efecto de la inflamación.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO La gota suele volverse sintomática cerca de la pubertad como resultado de la hiperuricemia prolongada. Con frecuencia se retrasa la pubertad. Casi todas las mujeres tienen datos ecográficos sugerentes de ovarios poliquísticos; sin embargo, no manifiestan otras características clínicas del síndrome de ovario poliquístico como acné e hirsutismo. Varios informes de embarazo exitoso en mujeres con GSD I sugieren que la fertilidad no se afecta. Se refiere incremento de la hemorragia durante los ciclos menstruales, lo que incluye casos de menorragia que ponen en riesgo la vida. De manera secundaria a las anomalías de los lípidos, existe incremento del riesgo de pancreatitis. Los pacientes con GSD I pudieran tener un riesgo más alto de enfermedad cardiovascular. Es posible observar fracturas y signos radiográficos de osteopenia/osteoporosis en los adultos, mientras que en los niños prepuberales está notablemente reducido el contenido mineral del radio. Se informan cuadros de hipertensión pulmonar, no obstante, son infrecuentes. Hacia el segundo o el tercer decenio de la vida, la mayoría de los individuos con GSD tipo I desarrolla adenomas hepáticos que pueden sangrar y, en algunos casos, se tornan malignos. La nefropatía es una complicación tardía grave. Casi todos los enfermos >20 años experimentan proteinuria y muchos tienen, además, hipertensión, litiasis renal, nefrocalcinosis y disminución de la depuración de creatinina. En algunos casos la función renal se deteriora y avanza a insuficiencia, la cual requiere diálisis o trasplante.

DIAGNÓSTICO La presentación clínica y las concentraciones anormales del lactato y lípidos en plasma sugieren GSD I, pero el análisis genético de mutaciones constituye una opción conservadora para establecer un diagnóstico definitivo en la mayor parte de los pacientes con enfermedad de los tipos Ia y Ib. Antes de que se clonaran los genes de la glucosa-6-fosfatasa y de la translocasa de glucosa-6-fosfato, se requería una biopsia hepática para establecer el diagnóstico definitivo de una deficiencia.

GSD tipo III (deficiencia de enzima desramificante, dextrinosis limítrofe)

La GSD tipo III es un trastorno recesivo autosómico debido a la deficiencia de una enzima desramificante del glucógeno. La enzima desramificante y la fosforilasa ocasionan la degradación completa del glucógeno en glucosa. Cuando la enzima desramificante está alterada, el glucógeno se degrada de manera incompleta y se acumula un glucógeno anómalo con cadenas externas cortas y parecido a la dextrina.

DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO La GSD III causa hepatomegalia, hipoglucemia, talla corta, miopatía (de músculos de fibra estriada) variable y miocardiopatía. Lo habitual es que el trastorno afecte a hígado y músculo y se denomina GSD tipo IIIa. Sin embargo, en cerca de 15% de los pacientes, la enfermedad sólo afecta al hígado y se clasifica como *tipo IIIb*. La hipoglucemia y la hiperlipidemia se observan en niños. En la enfermedad de tipo III (a diferencia de lo manifestado en la enfermedad de tipo I) puede ser notable la cetosis en el ayuno, hay aumento de las concentraciones de aminotransferasa y las concentraciones de lactato y ácido úrico en sangre por lo común son normales. En ocasiones se pueden utilizar las concentraciones séricas de creatina cinasa (CK, *creatine kinase*) para identificar los pacientes con afección muscular, aunque los valores normales no permiten excluir una deficiencia de la enzima muscular. En muchos sujetos con enfermedad de tipo III, la hepatomegalia mejora con el paso del tiempo; sin embargo, a finales de la vida adulta pueden surgir cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Pueden desarrollarse adenomas hepáticos, no obstante con menos frecuencia que en la GSD I. Se han reportado hipertrofia ventricular izquierda, cicatrización significativa del miocardio y arritmias que ponen en riesgo la vida. Los individuos con la enfermedad tipo IIIa pudieran experimentar debilidad muscular durante la niñez, que se intensifica después del tercer o cuarto decenio de la vida. Es variable el patrón de debilidad muscular y se observa un patrón de debilidad de los músculos proximales y distales.

La neuropatía periférica puede identificarse en etapas avanzadas de la vida con afección preferencial del nervio mediano. La enfermedad ovárica

CUADRO 412-1 Características de las glucogenosis y los trastornos de la galactosa y la fructosa

TIPO/NOMBRE COMÚN	DEFICIENCIA BÁSICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	COMENTARIOS
Glucogenosis hepáticas			
Trastornos con hepatomegalia e hipoglucemia			
Ia/Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Retraso del crecimiento, hepatomegalia y nefromegalia, hipoglucemia, elevación de lactato, colesterol, triglicéridos y ácido úrico en sangre	Hipoglucemia grave y común. Las complicaciones en la edad adulta incluyen adenomas hepáticos, carcinoma hepático, osteoporosis, hipertensión pulmonar e insuficiencia renal
Ib	Translocasa de glucosa-6-fosfato	Igual que para Ia, con datos adicionales de neutropenia y disfunción de neutrófilos, incremento en el riesgo de ulceración de la mucosa y enfermedad periodontal, enfermedad intestinal inflamatoria, hipotiroidismo	Aproximadamente 10% del tipo I
IIa/Cori o Forbes	Enzima desramificante hepática y muscular	*Infancia:* hepatomegalia, retraso del crecimiento, debilidad muscular, hipoglucemia, hiperlipidemia, elevación de las transaminasas hepáticas *Adultos:* atrofia y debilidad de los músculos proximales y distales; neuropatía periférica con afección preferencial del nervio mediano; miocardiopatía variable, cirrosis hepática, insuficiencia hepática progresiva, riesgo de HCC en algunos individuos	Es común la hipoglucemia, de gravedad intermedia, aunque se observa en casos graves. Pueden ocurrir adenomas hepáticos, cirrosis hepática y carcinoma hepático. La debilidad muscular puede progresar hasta la necesidad de utilizar auxiliares para la ambulación, como sillas de ruedas
IIIb	Enzima desramificante hepática (actividad normal de la desramificante muscular)	Síntomas hepáticos similares a los del tipo IIIA; ausencia de sintomatología muscular	Aproximadamente 15% del tipo III
IV/Andersen	Enzima ramificante	Retraso del crecimiento, hipotonía, hepatoesplenomegalia, cirrosis hepática progresiva e insuficiencia (fallecimiento habitualmente antes de los 5 años); algunos casos no presentan progresión. Forma del adulto: miopatía aislada, vejiga neurógena, neuropatía periférica, afectación cognitiva	Una de las glucogenosis más infrecuentes. Existen otras variantes neuromusculares
VI/Hers	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia, hipoglucemia, hiperlipidemia y cetosis	A menudo subdiagnosticada, cada vez se reconocen más los casos graves
IX/deficiencia de cinasa de fosforilasa		Al igual que para VI, en algunos pacientes se observa insuficiencia hepática progresiva	Frecuente, ligada al X, de ordinario menos grave que las variantes autosómicas; variabilidad clínica en y entre subtipos; se están reconociendo casos graves de varios subtipos. Ligado al cromosoma X
IXa (*PHKA2*)	PhK hepática	Hipoglucemia, hipercetosis, hepatomegalia, hepatopatía crónica, hiperlipidemia, aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas, retraso en el crecimiento.	Autosómico recesivo
IXb(*PHKB*)	PhK hepática y muscular	Hepatomegalia, retraso en el crecimiento	
IXc (*PHKG2*)	PhK hepática	Más grave que IXa; hepatomegalia notable, hipoglucemia recurrente, cirrosis hepática	Autosómico recesivo
IXd (*PHKA2*)	PhK muscular	Intolerancia en ejercicio, calambres, mialgias, mioglobinuria; no hay hepatomegalia	Ligado al cromosoma X o autosómico recesivo
0/deficiencia de sintetasa de glucógeno hepática	Sintetasa de glucógeno	Hipoglucemia y cetosis en ayunas; elevación del ácido láctico y alanina e hiperglucemia tras la ingestión de glucosa, sin hepatomegalia	Disminución de los depósitos de glucógeno
XI/Fanconi-Bickel	Transportador de la glucosa 2	Retraso del crecimiento, talla corta, hipofosfatemia, raquitismo, acidosis metabólica, hepatomegalia, disfunción renal tubular proximal, alteración de la utilización de la glucosa y la galactosa	Infrecuente, consanguinidad en 70% de los casos
Glucogenosis musculares			
Trastornos con alteración de la energía muscular			
V/McArdle	Fosforilasa muscular	Intolerancia al ejercicio físico, calambres musculares, mioglobinuria con ejercicio extenuante, elevación de la CK, fenómeno del "segundo aire"	Frecuente, predominio en varones
VII/Tarui	Fosfofructocinasa: subunidad M	Igual que el tipo V, además de hemólisis compensadora, mialgia	Predomina en judíos asquenazíes y japoneses
Deficiencia de cinasa de fosfoglicerato	Cinasa de fosfoglicerato	Igual que el tipo V, con hallazgos adicionales de anemia hemolítica y disfunción del SNC	Infrecuente, ligada al cromosoma X
Deficiencia de mutasa de fosfoglicerato	Mutasa de fosfoglicerato: subunidad M	Igual que el tipo V	Infrecuente, casi todos los pacientes son afroestadounidenses
Deficiencia de deshidrogenasa de lactato	Deshidrogenasa de lactato: subunidad M	Igual que el tipo V, además de erupciones cutáneas eritematosas y rigidez uterina que provoca partos difíciles	Infrecuente
Deficiencia de aldolasa A de fructosa 1,6-bisfosfato	Aldolasa A de fructosa 1,6-bisfosfato	Igual que para el tipo V, con datos adicionales de anemia hemolítica, esplenomegalia, rabdomiólisis, ictericia	Infrecuente
Deficiencia de cinasa de piruvato	Cinasa de piruvato: isoenzima muscular	Calambres musculares, debilidad muscular fija o ambos	Infrecuente
Deficiencia de cinasa de fosforilasa muscular	Cinasa de fosforilasa específica del músculo	Igual que el tipo V; algunos pacientes pueden presentar debilidad muscular y atrofia	Infrecuente, autosómica recesiva

(*continúa*)

CUADRO 412-1 Características de las glucogenosis y los trastornos de la galactosa y la fructosa (*continuación*)

TIPO/NOMBRE COMÚN	DEFICIENCIA BÁSICA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	COMENTARIOS
Deficiencia de enolasa β	Enolasa β muscular	Intolerancia al ejercicio	Infrecuente
Trastornos con miopatía esquelética progresiva, miocardiopatía o ambas			
II/Pompe	Glucosidasa α ácida lisosómica	*Infantil:* hipotonía, debilidad muscular, aumento del tamaño del corazón e insuficiencia cardiaca, muerte precoz *Inicio tardío (juvenil y edad adulta)*: debilidad musculoesquelética y atrofia progresivas; la musculatura proximal y respiratoria está gravemente afectada	Frecuente; indetectable, o niveles muy bajos de actividad enzimática en la forma infantil; actividad enzimática residual variable en la forma de inicio tardío
Deficiencia de PRKAG2	Gamma 2 proteína cinasa activada por AMP	Miocardiopatía intensa e insuficiencia cardiaca temprana (9-55 años). La forma congénita fetal origina la muerte a corto plazo, por miocardiopatía hipertrófica y síndrome de Wolff-Parkinson-White. Otros datos de afección incluyen mialgias, miopatía y convulsiones	Trastorno muy raro, de tipo dominante autosómico
Enfermedad de Danon	Proteína 2 (LAMP2) de la membrana del lisosoma	Miocardiopatía grave e insuficiencia cardiaca (8-15 años)	Muy rara, ligada al cromosoma X
Miopatía corporal por glucanos de inicio tardío	Glucogenina-1	Debilidad muscular proximal de inicio en la edad adulta, es poco común la afección del sistema nervioso	Autosómico recesivo, poco común
Trastornos de la galactosa			
Galactosemia con deficiencia de uridiltransferasa	Uridiltransferasa de galactosa 1-fosfato	Vómito, hepatomegalia, ictericia, cataratas, aminoaciduria, retraso del crecimiento	Existen complicaciones a largo plazo, a pesar del diagnóstico y tratamiento precoces
Deficiencia de galactocinasa	Galactocinasa	Cataratas	Benigna
Deficiencia de galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato	Galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato	Similar a la deficiencia de transferasa, con hipotonía y sordera nerviosa adicionales	Existen variantes benignas
Trastornos de la fructosa			
Fructosuria esencial	Fructocinasa	Asintomática; sustancias reductoras en la orina	Benigna, autosómica recesiva
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Aldolasa B de fructosa 1,6-difosfato	Vómito, letargia, retraso del crecimiento, insuficiencia hepática, aversión a sustancias dulces, la intensidad de los síntomas depende de la edad, cantidad de azúcar ingerida o ambas	Buen pronóstico con diagnóstico precoz y restricción de la fructosa, autosómica recesiva
Deficiencia de fructosa 1,6-difosfatasa	Fructosa 1,6-difosfatasa	Hipoglucemia episódica, acidemia hiperláctica episódica y cetoacidosis por lo común después de enfermedades; hepatomegalia	Buen pronóstico, evitando el ayuno

CK, Cretina cinasa; M, músculo; SNC, sistema nervioso central; PhK, fosforilasa cinasa.

poliquística es frecuente en la GSD III, y algunas pacientes desarrollan características del síndrome de ovario poliquístico, como hirsutismo e irregularidad menstrual. Los informes sobre embarazos exitosos en mujeres con GSD III sugieren que la fertilidad es normal.

DIAGNÓSTICO En la GSD tipo IIIa se puede demostrar la deficiencia de actividad de la enzima desramificante en el hígado, el músculo esquelético y el corazón. Por el contrario, los pacientes del tipo IIIb presentan deficiencia de enzima desramificante sólo en el hígado y no en el músculo. El hígado muestra hepatocitos distendidos por la acumulación de glucógeno; también se observan zonas de fibrosis desde fase muy temprana de la enfermedad. Con la disponibilidad de pruebas genéticas moleculares, ha disminuido la dependencia de pruebas como biopsia hepática y muscular. Actualmente, los análisis basados en el DNA ofrecen un método no cruento para tipificar el trastorno en la mayoría de los pacientes.

GSD tipo IX (deficiencia de fosforilasa cinasa hepática) Los defectos de la PhK producen un grupo heterogéneo de glucogenosis. El complejo enzimático PhK consiste en cuatro subunidades (α, β, γ y δ), cada una codificada por genes diferentes (en el cromosoma X al igual que en los autosomas) que se expresan de manera diferencial en diversos tejidos. La deficiencia de PhK se puede clasificar en varios subtipos con base en los genes y las subunidades participantes, los tejidos afectados de manera primaria y el modo de herencia. El subtipo más común es GSD IXa, una deficiencia de PhK relacionada con el cromosoma X causada por mutaciones en el gen *PH2A*, que también es uno de los más comunes en las glucogenosis hepáticas. La actividad de PhK también puede ser deficiente en eritrocitos y leucocitos, pero es normal en el músculo. El caso típico es el de un niño de 1 a 5 años de edad que experimenta retraso del crecimiento y hepatomegalia. Los niños tienden finalmente a presentar perfiles normales del crecimiento, que comienza con la fase de aceleración del mismo durante la pubertad, que mostró retraso. En algunos pacientes, incluidos niños, se ha identificado fibrosis del hígado. Hay incremento mínimo de las concentraciones de colesterol, triglicéridos y enzimas hepáticas. Otra manifestación de la enfermedad es la cetosis durante el ayuno. Por lo común son normales las concentraciones de ácidos láctico y úrico. La hipoglucemia puede ser leve en algunos casos, pero puede ser grave y recurrente en otros. Se han identificado con frecuencia cada vez mayor variantes fenotípicas, con afectación importante en algunos casos de la forma ligada al cromosoma X. El estudio histopatológico del hígado muestra distensión de los hepatocitos por acumulación excesiva de glucógeno. Existe una amplia gama de manifestaciones clínicas identificadas en la glucogenosis IX. La hepatomegalia y las anormalidades en las cifras de la química sanguínea poco a poco se normalizan con el paso del tiempo. Muchos adultos alcanzan una talla final normal y cursan prácticamente asintomáticos, pese a la deficiencia persistente de PhK, ya que la afección hepática puede progresar a la cirrosis, fibrosis e insuficiencia hepática. Algunos enfermos tienen cetosis notable. Se recomienda vigilar sistemáticamente a los pacientes adultos en busca de complicaciones hepáticas y para ello usar CT o MRI comunes. Aunque antes se creía que era una enfermedad leve, ha mejorado su comprensión con el surgimiento de nuevos casos, incluso una forma vinculada con el cromosoma X. Se requiere investigación adicional para comprender la evolución y complicaciones a largo plazo de la glucogenosis IX.

El tratamiento es de tipo sintomático. Para evitar hipoglucemia son eficaces una dieta con abundantes carbohidratos complejos y proteínas, en raciones pequeñas y frecuentes. Durante lapsos de sobrecarga y estrés habrá que valorar las cetonas y la glucosa en sangre. Puede considerarse trasplante hepático en individuos con afección hepática grave.

Otros subtipos de GSD tipo IX incluyen GSD IXb, una forma autosómica recesiva de deficiencia de PhK causada por mutaciones de *PHKB*. La GSD IXc, una forma autosómica recesiva de deficiencia hepática de PhK que a menudo evoluciona a cirrosis, es ocasionada por mutaciones en el gen *PHKG2*. La GSD IXd es una deficiencia de PhK específica del músculo que causa calambres y mioglobinuria con el ejercicio, causada por mutaciones en *PHKA1*. Dos reportes previos de deficiencia de PhK específica del músculo cardiaco se consideran un fenómeno secundario, ya que estos pacientes tienen mutaciones en el gen *PRKAG2*. Los pacientes con síndro-

me PRKAG2 cardiaco a menudo presentan miocardiopatía durante la infancia. El trastorno es letal por el depósito masivo de glucógeno en el miocardio. En la sección de deficiencia de *PRKAG2* se describen detalles sobre esta enfermedad.

La *GSD tipo IV* (*deficiencia de enzima ramificadora, amilopectinosis, glucanosis o enfermedad de Andersen*) es causada por deficiencia de actividad de la enzima ramificadora, lo que ocasiona acumulación anormal de glucógeno con baja solubilidad. La enfermedad es clínicamente heterogénea. Los individuos típicamente se presentan en los primeros 18 meses de vida con retraso en el crecimiento, hepatoesplenomegalia y cirrosis hepática progresiva que ocasiona la muerte en la infancia temprana. Algunos pacientes pueden desarrollar adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular. La GSD IV tiene manifestaciones extrahepáticas que involucran los sistemas nervioso central y periférico así como los músculos estriado y cardiaco. La forma en el adulto se conoce como poliglucanosis corporal del adulto (APBD, *adult polyglucosan body disease*) que puede presentarse como miopatía aislada o como afección sistémica de los sistemas nervioso central y periférico caracterizado por vejiga neurógena, neuropatía periférica, leucodistrofia y afección cognitiva leve. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de deficiencia de enzima ramificadora en el hígado, en el músculo y fibroblastos cutáneos o leucocitos cultivados o bien, la realización de pruebas para el gen *GBE1*. Es probable que se acorte la esperanza de vida en pacientes con APBD, lo que se ha confirmado con estudios de evolución natural a largo plazo. Es fundamental el buen tratamiento de sostén para mejorar los resultados clínicos.

El tratamiento para la forma del adulto te GSD IV incluye tratamiento sintomático para anomalías de la marcha, para la disfunción vesical así como vigilancia periódica de los déficits neurológicos de aparición reciente o no tratados. El trasplante hepático puede realizarse en casos de insuficiencia hepática progresiva. Sin embargo, debe tenerse precaución al elegir a pacientes para trasplante hepático porque existe una forma de enfermedad hepática no progresiva, mientras que en otros pueden ocurrir después del trasplante afecciones cardiaca y del sistema nervioso.

Otras glucogenosis hepáticas con hepatomegalia e hipoglucemia Estos dos trastornos son la deficiencia de fosforilasa de hígado (enfermedad de Hers de tipo VI) y la glucogenosis en dicha glándula con síndrome de Fanconi de riñones (tipo XI). Las personas con GSD de tipo VI pueden tener retraso del crecimiento, hiperlipidemia e hipercetosis además de la hepatomegalia y la hipoglucemia. Algunos sujetos muestran una evolución clínica benigna. La GSD XI es causada por defectos en el transportador 2 de glucosa facilitador (GLUT-2), el cual transporta glucosa y galactosa al interior y al exterior de hepatocitos, células pancreáticas y membrana basolateral de células del epitelio intestinal y renal. La enfermedad se caracteriza por disfunción tubular renal proximal, trastorno de la utilización de glucosa y galactosa y acumulación de glucógeno en hígado y riñón.

GLUCOGENOSIS MUSCULARES SELECCIONADAS

TRASTORNOS CON ALTERACIÓN DE LA ENERGÍA MUSCULAR

GSD tipo V (deficiencia de fosforilasa muscular, enfermedad de McArdle) La GSD tipo V es un trastorno recesivo autosómico causado por deficiencia de fosforilasa muscular. La enfermedad de McArdle es un prototipo de los trastornos con alteración de la energía muscular, como la deficiencia de esta enzima que limita la producción de ATP en la glucogenólisis y da lugar a la acumulación de glucógeno en el músculo.

DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Puede haber un espectro amplio, heterogéneo, de manifestaciones clínicas, con la forma neonatal, que es rápidamente letal en un extremo y la forma clásica con mialgias, calambres y orina de color oscuro en el extremo opuesto. Existen dos tipos de actividad física que tienden a causar los síntomas: 1) ejercicio breve de elevada intensidad, por ejemplo una carrera de velocidad y la carga de gran cantidad de peso y 2) actividad física menos intensa pero sostenida, como subir escaleras o caminar cuesta arriba. La mayor parte de los pacientes tolera el ejercicio moderado, como caminar en piso plano, durante periodos prolongados. Las personas suelen mostrar el fenómeno del "segundo aire", en el cual, después de un lapso breve de descanso desde el comienzo del esfuerzo físico agotador, pueden continuar la actividad sin sentir dolor. Si bien casi todos los individuos experimentan dolor muscular episódico y calambres a consecuencia del ejercicio, 35% refiere dolor permanente que afecta en forma intensa el sueño y otras actividades. Se informa la presencia de orina color rojo vinoso después del ejercicio, lo que se debe a la mioglobinuria que deriva de la rabdomiólisis. La mioglobinuria intensa tras el ejercicio vigoroso pudiera desencadenar insuficiencia renal. Se ha reportado inicio tardío de los síntomas como incluso hasta la octava década de la vida.

La afectación del corazón por lo común no acompaña a la deficiencia de fosforilasa muscular, pero se ha observado en adultos con GSD V miocardiopatía hipertrófica. En casos aislados, los hallazgos de la EMG pudieran sugerir una miopatía inflamatoria, hallazgo que puede confundirse con la polimiositis. Estos pacientes podrían encontrarse en riesgo de miopatía inducida por estatinas y rabdomiólisis.

En el reposo, las concentraciones séricas de CK suelen ser altas; después del ejercicio sus valores se incrementan aún más. Con el ejercicio también aumentan las concentraciones de amoniaco en sangre, inosina, hipoxantina y ácido úrico; estas anomalías reflejan residuos del reciclado acelerado del nucleótido purínico de músculos, como consecuencia de la producción insuficiente de ATP. Durante el ejercicio físico no hay producción suficiente de NADH.

DIAGNÓSTICO La ausencia de un aumento del lactato en sangre y las elevaciones exageradas de amoniaco sanguíneo tras una prueba de ejercicio isquémico son indicativas de glucogenosis muscular y sugieren un defecto en la conversión del glucógeno o glucosa a lactato. Sin embargo, esta respuesta patológica frente al ejercicio físico se puede observar en otros defectos de la glucogenólisis o la glucólisis, como la deficiencia de fosfofructocinasa muscular o de la enzima desramificante (cuando la prueba se realiza después del ayuno). Se ha desarrollado una prueba de esfuerzo del antebrazo, no invasora, sin producir isquemia. Aunque esta prueba tiene alta sensibilidad, es fácil de realizar y de bajo costo, la respuesta anormal al ejercicio no descarta otras glucogenosis musculares. La prueba del ciclado detecta la frecuencia cardiaca característica que se observa durante el fenómeno del segundo aire. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación enzimática en el tejido muscular o por análisis de mutaciones en el gen de la miofosforilasa.

TRASTORNOS CON DEBILIDAD MUSCULAR ESQUELÉTICA PROGRESIVA CON O SIN MIOCARDIOPATÍA

Enfermedad de Pompe, GSD tipo II (deficiencia de glucosidasa α-1,4 ácida) La enfermedad de Pompe es un trastorno recesivo autosómico que se debe a la deficiencia de la glucosidasa α-1,4 ácida lisosómica, una enzima que se encarga de la degradación del glucógeno en los lisosomas. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de glucógeno en los lisosomas, a diferencia de su acumulación en el citoplasma (como en las otras glucogenosis).

DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO Este trastorno incluye un espectro de fenotipos que tienen como denominador común la miopatía, pero que difieren por su edad de inicio, la afección de otros órganos y la gravedad clínica. La más grave es la enfermedad que inicia durante la lactancia con cardiomegalia, hipotonía y fallecimiento antes del segundo año de edad. El lactante parece normal al nacimiento pero al poco tiempo presenta debilidad muscular generalizada con dificultades para la alimentación, macroglosia, hepatomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a miocardiopatía hipertrófica.

La forma de inicio tardío (forma juvenil/tardía de la lactancia o la forma adulta, LOPD) se caracteriza principalmente por manifestaciones en el músculo estriado y afección de los músculos respiratorios, con una evolución lentamente progresiva. La variante juvenil de forma característica se manifiesta como retraso en el desarrollo motor (si la edad de inicio coincide con esto), así como dificultad para caminar. Al avanzar la enfermedad, los pacientes desarrollan muchas veces dificultad para deglutir, debilidad muscular proximal y afectación de los músculos respiratorios. La muerte puede presentarse antes de concluir el segundo decenio de la vida.

La forma del adulto se inicia entre el segundo y séptimo decenios de la vida como una miopatía que avanza lentamente, sin afección cardiaca franca. El cuadro clínico se caracteriza por debilidad muscular proximal de lenta evolución. Las zonas más afectadas son la cintura pélvica, la musculatura paraespinal y el diafragma. Los síntomas de origen respiratorio incluyen somnolencia, cefalea matutina, ortopnea y disnea durante el ejercicio. La insuficiencia respiratoria causa morbilidad y mortalidad significativas en la forma de inicio tardío. En casos aislados los pacientes acuden con insuficiencia respiratoria como síntoma de presentación. Los aneurismas del tronco basilar y la dilatación de la aorta ascendente son signos observados en sujetos con enfermedad de Pompe.

En la actualidad se acepta como parte del espectro clínico a manifestaciones como ptosis, debilidad lingual, dismotilidad de tubo digestivo e in-

continencia por hipotonía de esfínter. La neuropatía de fibras pequeñas, que se manifiesta con parestesias dolorosas también se observa en pacientes con LOPD. En personas con enfermedad avanzada por lo común se necesita alguna forma de ventilación y depende de un dispositivo de auxilio para la marcha o una silla de ruedas.

Las alteraciones en los exámenes de laboratorio incluyen aumento de las concentraciones séricas de CK, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y lactato deshidrogenasa. Las concentraciones de tetrasacárido de glucosa en orina (GlC_4), un producto del desdoblamiento del glucógeno, se encuentran elevadas, en especial en la forma grave de la enfermedad y pueden utilizarse como biomarcadores para vigilar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En recién nacidos y lactantes la radiografía de tórax muestra cardiomegalia masiva, y los hallazgos electrocardiográficos incluyen un complejo QRS con voltaje alto y acortamiento del intervalo PR. La biopsia muscular revela la presencia de vacuolas que presentan positividad en la tinción para glucógeno, y se observa incremento de la actividad de la fosfatasa ácida muscular, debido presumiblemente a un aumento compensador de las enzimas lisosómicas. La electromiografía revela características miopáticas, con irritabilidad de las fibras musculares y descarga pseudomiotónica, que aparecen en etapas tempranas en los músculos paravertebrales. La actividad sérica de la creatina cinasa no siempre está elevada en los adultos y dependiendo del músculo sometido a biopsia o estudiado, la histología muscular o la EMG puede ser normal. El músculo afectado debe explorarse.

DIAGNÓSTICO El paso para la confirmación del diagnóstico de la enfermedad de Pompe corresponde al ensayo enzimático que demuestra la deficiencia de la glucosidasa alfa ácida, o de una secuencia genética que revela dos mutaciones patógenas en el gen *GAA*. La actividad enzimática puede cuantificarse en el músculo, en un cultivo de fibroblastos cutáneos o en la sangre. Este último método cada vez se utiliza más a menudo y es un método fiable cuando se realiza en laboratorios con experiencia. Se encuentra disponible el diagnóstico prenatal utilizando análisis de mutaciones de DNA extraído de las células fetales obtenidas por amniocentesis o por medición de la actividad de la enzima GAA en vellosidades coriónicas o amniocitos. También es posible la detección de portadores y el diagnóstico prenatal utilizando análisis de mutaciones del DNA si las mutaciones que causan enfermedad ya se conocen.

La aprobación del tratamiento enzimático con alglucosidasa α en 2006, cambió la evolución natural y el curso clínico de la enfermedad de Pompe. Otras opciones terapéuticas auxiliares incluyen modificaciones dietéticas, ejercicio aeróbico submáximo y ejercicios de fortalecimiento de los músculos respiratorios. Se encuentra bajo estudio la genoterapia como otra modalidad terapéutica. El diagnóstico temprano con inicio precoz de la sustitución enzimática es fundamental para el tratamiento.

La enfermedad de Pompe es parte del esquema de detección uniforme para recién nacidos en Estados Unidos y los programas de detección para recién nacidos que se iniciaron en varios estados. En Taiwán, donde la detección de enfermedad de Pompe se realiza de manera sistemática en todo recién nacido, la detección e inicio temprano del tratamiento ha ocasionado mejores resultados terapéuticos en lactantes con enfermedad de Pompe.

Miopatía corporal por glucanos de inicio tardío por mutaciones GYG1 Es un trastorno autosómico recesivo con miopatía de músculo estriado de progresión lenta en el gen *GYG1* que bloquea la biosíntesis de glucogenina-1. Las mutaciones GYG1 ocasionan un disminución o ausencia completa de glucogenina-1, que es necesaria para la síntesis de glucógeno; los individuos afectados a menudo presentan debilidad muscular proximal de inicio en la edad adulta que afecta de manera predominante el cinturón escapular y pélvico. Se han observado casos de miocardiopatía e insuficiencia cardiaca que requieren trasplante cardiaco. En comparación con la GSD IV APBD, no se ha reportado afección del sistema nervioso aunque ambos trastornos causan depósito de glucanos.

GSD que simula la miocardiopatía hipertrófica La enfermedad de Danon es una glucogenosis relacionada con el cromosoma X causada por mutaciones en el gen *LAMP2*. Esto ocasiona deficiencia en la proteína 2 asociada con la membrana lisosómica (LAMP2), que ocasiona acumulación de glucógeno en los músculos cardiaco y estriado. Los pacientes se presentan principalmente con miocardiopatía hipertrófica, pero pueden diferenciarse de las causas habituales de miocardiopatía hipertrófica por sus anomalías electrofisiológicas, en particular la preexcitación ventricular y los trastornos de la conducción. Los síntomas cardiacos incluyen dolor retroesternal, palpitaciones, síncope y paro cardiaco y pueden comenzar entre los 8 y 15 años de vida. A menudo no se reconocen las manifestaciones oculares, que incluyen retinopatía pigmentosa, alteraciones del cristalino y electrorretinogramas anormales. El pronóstico en el caso de deficiencia de LAMP2 es insatisfactorio, y en los comienzos de la vida adulta hay insuficiencia cardiaca terminal y progresiva. El tratamiento es sobre todo sintomático e incluye la corrección de la insuficiencia cardiaca, de las anomalías de la conducción y fisioterapia, entre otros. Puede considerarse la realización de trasplante cardiaco para casos de insuficiencia cardiaca resistente al tratamiento.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA CINASA GAMMA 2 ACTIVADA POR ANP (DEFICIENCIA DE PRKAG2) La deficiencia de esta enzima es causada por mutaciones en el gen *PRKAG2*. Este gen codifica la subunidad γ2 de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) que es importante en muchas vías metabólicas del ATP celular. Los individuos afectados presentan anomalías cardiacas que incluyen miocardiopatía hipertrófica y anomalías de los sistemas de conducción, en particular síndrome de Wolf-Parkinson-White. La extensión de la afección cardiaca es variable e incluye taquicardia supraventricular, bradicardia sinusal, disfunción del ventrículo izquierdo o incluso muerte cardiaca súbita en algunos casos. Además de la afección cardiaca, existe una amplia variedad de presentaciones genotípicas que incluyen mialgias, miopatía y convulsiones. A diferencia de la enfermedad de Danon, la miocardiopatía por mutaciones *PRKAG2* es compatible con la supervivencia a largo plazo, con excepción de una forma congénita que se manifiesta en etapas tempranas de la lactancia, con una evolución rápidamente letal. El síndrome de PRKAG2 debe considerarse en el diagnóstico diferencial de lactantes que acuden con miocardiopatía hipertrófica grave. En casos poco comunes, los casos de PRKAG2 pueden diagnosticarse de manera errónea, enfermedad de Pompe infantil por su similitud fenotípica. El tratamiento suele ser sintomático y de sostén, como en la enfermedad de Danon.

TRATAMIENTO

Glucogenosis que simula miocardiopatía hipertrófica

Se ha sugerido el trasplante del corazón como una medida preventiva en la deficiencia de LAMP2 y la deficiencia no congénita de PRKAG2.

TRASTORNOS SELECCIONADOS DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

La galactosemia "clásica" se produce por deficiencia de la uridiltransferasa de galactosa 1-fosfato (GALT). Es una enfermedad grave con iniciación temprana de los síntomas; su incidencia es de uno por cada 60 000 habitantes. El recién nacido recibe normalmente 40% de su ingestión calórica en forma de lactosa (glucosa más galactosa). Sin la transferasa el lactante es incapaz de metabolizar la galactosa 1-fosfato (fig. 412-1), que se acumula y genera lesión a las células del parénquima del riñón, el hígado y el cerebro. Después de la primera comida el cuadro inicial en lactantes puede ser de vómito, diarrea, hipotonía, ictericia y hepatomegalia. Los pacientes con galactosemia se encuentran en riesgo más alto de septicemia neonatal por *Escherichia coli*; el inicio de la sepsis suele preceder al diagnóstico de la galactosemia.

La detección general en recién nacidos de galactosemia permite identificar con oportunidad a los lactantes que la sufren y colocarlos bajo restricción dietética. La eliminación de la galactosa de la dieta corrige el problema, así como las disfunciones renal y hepática y mejora el pronóstico. Sin embargo, tras la vigilancia a largo plazo las niñas con este trastorno siguen experimentando insuficiencia ovárica que se manifiesta como amenorrea primaria o secundaria y los niños de ambos sexos manifiestan retraso del desarrollo e incapacidad para el aprendizaje que aumentan de gravedad con el paso de los años. Entre 80-90% de las mujeres con galactosemia padece hipogonadismo hipergonadotrópico. En tanto la mayor parte de las mujeres son infértiles cuando alcanza la edad reproductiva, un número bajo tiene capacidad gestacional. Existen mutaciones graves que parecen ser protectoras, en particular la mutación p.Ser135Leu, más frecuente en la población afroestadounidense. Se dispone de métodos de conservación de la fertilidad, como la criopreservación. Además, la mayoría de quienes sufren el trastorno tiene dificultades del lenguaje y unos cuantos manifiestan crecimiento deficiente y función motora y equilibrio alterados (con ataxia franca o sin ella). Los adultos con regímenes dietéticos sin lácteos han desarrollado cataratas, temblores y baja densidad ósea. El trata-

miento de la galactosemia para prevenir las complicaciones a largo plazo sigue siendo un gran desafío.

La deficiencia de *galactocinasa* (fig. 412-1) produce cataratas. La de *galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato* puede ser benigna cuando la deficiencia enzimática se limita a los eritrocitos, pero puede ser tan grave como la galactosemia clásica cuando la deficiencia enzimática es generalizada.

TRASTORNOS SELECCIONADOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

La deficiencia de *fructocinasa* o fructosemia esencial (fig. 412-1) produce un trastorno benigno que suele descubrirse de manera fortuita durante el estudio de identificación de la fructosa como sustancia reductora en la orina.

La deficiencia de *aldolasa de fructosa 1,6-difosfato* (aldolasa B, intolerancia hereditaria a la fructosa) es una enfermedad grave de los lactantes. Estos pacientes se encuentran sanos y asintomáticos hasta que ingieren fructosa o sacarosa (azúcar de mesa) (por lo general de frutas, cereal endulzado o leche de fórmula que contiene sacarosa). Las manifestaciones clínicas suelen consistir en ictericia, hepatomegalia, vómito, letargo, irritabilidad y convulsiones. Existe una incidencia más alta de celiaquía en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (>10%) que en la población general (1-3%). Los datos de laboratorio consisten en tiempo de coagulación prolongado, hipoalbuminemia, elevación de la bilirrubina y las transaminasas y disfunción tubular renal proximal. Si no se diagnostica la enfermedad y persiste la ingestión del azúcar dañino, reaparecerán las crisis hipoglucémicas y eventualmente podría causar la muerte por falla renal y hepática. El tratamiento consiste en eliminación completa de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Con este tratamiento mejoran las disfunciones hepática y renal y es frecuente que se recupere el crecimiento; el desarrollo intelectual suele quedar indemne. Conforme madura el paciente, sus síntomas se vuelven más leves, incluso después de la ingestión de fructosa y su pronóstico a largo plazo es bueno.

La deficiencia de *fructosa 1,6-difosfatasa* se caracteriza por crisis de acidosis, hipoglucemia, hiperventilación, convulsiones y coma durante la infancia que ponen en peligro la vida. Estos episodios a menudo son desencadenados por alimentos que contienen fructosa e incluyen infecciones febriles y gastroenteritis cuando el consumo oral es bajo. Los datos de laboratorio consisten en glucemia baja, concentraciones elevadas de lactato y ácido úrico y acidosis metabólica. En contraste con la intolerancia hereditaria a la fructosa, no suele haber aversión a los dulces y las funciones tubular renal y hepática son normales. El tratamiento de los ataques agudos consiste en corrección de la hipoglucemia y la acidosis mediante administración de dextrosa IV. Más adelante se previenen las crisis ulteriores al evitar el ayuno y eliminar la fructosa y la sacarosa de la dieta. Es útil la administración de un carbohidrato complejo, como almidón de maíz, que proporciona concentraciones lentas y sostenidas de glucosa, para la prevención a largo plazo de la hipoglucemia. Con el tratamiento apropiado, el pronóstico es bueno y los pacientes que sobreviven la infancia tienen un desarrollo normal.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Las GSD y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos se informan en la mayor parte de los grupos étnicos, aun con frecuencia baja. Las mutaciones genéticas que prevalecen en cada enfermedad pudieran variar con el grupo étnico, pero los síntomas clínicos muestran similitud notoria y los lineamientos terapéuticos pueden aplicarse en todas las poblaciones. Está disponible el tratamiento sintomático para estos trastornos y hoy en día, los avances en este campo han dado origen a métodos terapéuticos más definitivos. La disponibilidad de pruebas de detección neonatal para enfermedad de Pompe ha mostrado que la frecuencia de este trastorno es mucho más elevada de lo que previamente se había estimado. Está permitido el inicio temprano del tratamiento con mejores resultados. Las pruebas de detección también mitigan los retrasos en el diagnóstico y los diagnósticos erróneos, a menudo asociados con enfermedad de Pompe. Las lecciones aprendidas de la enfermedad de Pompe se han llevado a otras glucogenosis.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Mrudu Herbert por sus contribuciones a este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Bosch AM: Classical galactosaemia revisited. J Inherit Metab Dis 29:516, 2006.

Bouteldja N, Timson DJ: The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. J Inherit Metab Dis 33:105, 2010.

Kishnani PS *et al.*: Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: A practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med 16:e1, 2014.

Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ: The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. Am J Med Genet C Semin Med Genet 160c:1, 2012.

Kishnani PS *et al.*: Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. ACMG. Genet Med 12:446, 2010.

Lévesque S *et al.*: Diagnosis of late-onset Pompe disease and other muscle disorders by next-generation sequencing. Orphanet J Rare Dis 11:8, 2016.

Martin MA *et al.*: Glycogen storage disease type V, in GeneReviews® [Internet], RA Pagon *et al.* (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2006.

Porto AG *et al.*: Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 9: e003121, 2016.

Yang CF *et al.*: Very early treatment for infantile-onset Pompe disease contributes to better outcomes. J Pediatr 169:174.e1, 2016.

413 Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos en adultos

Nicola Longo

Los aminoácidos no son sólo los bloques de construcción de las proteínas; además sirven como neurotransmisores (glicina, glutamato, ácido aminobutírico gamma), o como precursores de hormonas, coenzimas, pigmentos, purinas o pirimidinas. Los aminoácidos denominados como *esenciales* (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, valina, treonina y triptófano) no pueden ser sintetizados por los seres humanos y deben obtenerse de fuentes dietéticas. Los otros se forman de manera endógena. Cada aminoácido tiene una vía de degradación única por la cual se utilizan sus nitrógenos y sus carbonos componentes para la síntesis de otros aminoácidos, carbohidratos y lípidos. Los trastornos del metabolismo y transporte de aminoácidos **(cap. 414)** son raros de manera individual (la incidencia varía de uno en 10 000 para cistinuria o fenilcetonuria a uno en 200 000 para homocistinuria o alcaptonuria) pero en conjunto afectan quizá a uno en 1 000 recién nacidos. Casi todos se transmiten como rasgos autosómicos recesivos.

Las características de los trastornos hereditarios del catabolismo de los aminoácidos se resumen en el **cuadro 413-1**. En general, estos trastornos reciben su nombre por el compuesto que alcanza la concentración más alta en la sangre (*-emias*) o en la orina (*-urias*). En los trastornos de aminoácidos existe un exceso del aminoácido original, mientras que en las acidemias orgánicas se acumulan los productos de la vía catabólica. El compuesto o los compuestos que se acumulan dependen del sitio del bloqueo enzimático, la reversibilidad de las reacciones a nivel proximal de la lesión y la disponibilidad de vías alternas de "eliminación" metabólica. Son frecuentes las heterogeneidades bioquímicas y genéticas. Se reconocen cinco formas distintas de hiperfenilalaninemia y nueve formas de homocistinuria y acidemia metilmalónica. Esta heterogeneidad refleja la presencia de un conjunto incluso más grande de defectos moleculares.

Las manifestaciones de estos trastornos varían ampliamente (cuadro 413-1). Algunos, como la sarcosinemia, no tienen manifestaciones clínicas. Por otro lado, la deficiencia completa de ornitina transcarbamilasa es letal en el neonato que se deja sin tratamiento. En más de la mitad de los problemas de esta clase ocurren disfunción del sistema nervioso central (SNC) en forma de retraso del desarrollo, convulsiones, alteraciones sensitivas o trastornos de la conducta. En muchos de los trastornos de los intermediarios del ciclo de la urea se produce vómito inducido por proteína, disfunción neurológica e hiperamonemia. La cetoacidosis metabólica, que a menudo se acompaña de hiperamonemia, es frecuente en las acidemias

CUADRO 413-1 Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos

AMINOÁCIDO	ENFERMEDAD	DEFECTO ENZIMÁTICO	SIGNOS CLÍNICOS	HERENCIA
Fenilalanina	Deficiencia de DNAJC12	Hidroxilasa co-chaperona	Distonía, parkinsonismo, incapacidad intelectual	AR
	Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	Discapacidad intelectual, microcefalia, hipopigmentación de piel y cabello, eccema, olor a "ratón"	AR
	Deficiencia de DHPR	Dihidropteridinarreductasa	Discapacidad intelectual, hipotonía, espasticidad y mioclono	AR
	Deficiencia de PTPS	6-Piruvoil-tetrahidropterina sintasa	Distonía, deterioro neurológico, convulsiones, discapacidad intelectual	AR
	Deficiencia de GTP ciclohidrolasa I	GTP ciclohidrolasa I	Retraso mental, convulsiones, distonía, inestabilidad térmica	AR
	Deficiencia de carbinolamina deshidratasa	Pterina-4α-carbinolamina deshidratasa	Hiperfenilalaninemia transitoria (benigna)	AR
Tirosina	Tirosinemia tipo I (hepatorrenal)	Fumarilacetoacetato hidrolasa	Insuficiencia hepática, cirrosis, raquitismo, retraso del crecimiento, neuropatía periférica, olor a "calabaza hervida"	AR
	Tirosinemia tipo II (oculocutánea)	Tirosina transaminasa	Queratosis palmoplantar, erosiones corneales dolorosas con fotobia, dificultad de aprendizaje	AR
	Tirosinemia tipo III	4-Hidroxifenilpiruvato dioxigenasa	Hipertirosinemia con función normal de hígado y a veces retraso mental	AR
	Hawkinsinuria	4-Hidroxifenilpiruvato dioxigenasa	Incapacidad transitoria para el crecimiento, acidosis metabólica en la infancia	AD
	Alcaptonuria	Ácido homogentísico oxidasa	Ocronosis, artritis, ataque de válvulas cardiacas, calcificación de arterias coronarias	AR
	Albinismo (oculocutáneo)	Tirosinasa	Hipopigmentación de cabello, piel y fondo de ojo; pérdida visual; fotofobia	AR
	Albinismo (ocular)	Enzimas o transportadores diferentes	Hipopigmentación del fondo óptico, pérdida visual	AR, XL
	Distonía que responde a DOPA	Tirosina hidroxilasa	Rigidez, hipotonía troncal, temblor, retraso mental	AR
GABA	Aciduria 4-hidroxibutírica	Semialdehído succínico deshidrogenasa	Convulsiones, retraso mental, hipotonía	AR
	Deficiencia de ABAT	GABA transaminasa	Convulsiones, retraso mental, hipotonía	AR
Triptófano	Hidroxicinurreninuria	Cinurreninasa	Discapacidad intelectual, espasticidad	AR
Histidina	Histidinemia	Histidina-amoniaco liasa	Benigna	AR
	Aciduria urocánica	Urocanasa	A veces retraso mental	AR
	Aciduria formimino glutámica	Formiminotransferasa	A veces retraso mental	AR
Glicina	Encefalopatía por glicina	Escisión de glicina (4 enzimas)	Convulsiones en la lactancia, letargo, apnea, discapacidad intelectual profunda	AR
	Sarcosinemia	Sarcosina deshidrogenasa	Benigna	AR
	Hiperoxaluria tipo I	Alanina:glioxilatoaminotransferasa	Nefrolitiasis de oxalato de calcio, insuficiencia renal	AR
	Hiperoxaluria tipo II	Ácido D glicérico deshidrogenasa y glioxilatorreductasa	Nefrolitiasis de oxalato de calcio, insuficiencia renal	AR
Serina	Deficiencia de fosfoglicerato deshidrogenasa	Fosfoglicerato deshidrogenasa	Convulsiones, microcefalia, discapacidad intelectual	AR
	Deficiencia de PSAT1	Fosfoserina transferasa	Convulsiones, microcefalia, discapacidad intelectual	AR
	Deficiencia de PSPHP	Fosfoserina fosfatasa	Convulsiones, microcefalia, discapacidad intelectual	AR
Prolina	Hiperprolinemia tipo I	Prolina oxidasa	Benigna	AR
	Hiperprolinemia tipo II	Δ^1-Pirrolina 5-carboxilato deshidrogenasa	Convulsiones por fiebre, retraso mental	AR
	Hiperhidroxiprolinemia	Hidroxiprolina oxidasa	Benigna	AR
	Deficiencia de prolidasa	Prolidasa	Retraso mental leve, dermatitis crónica	AR
Metionina	Hipermetioninemia	Metionina adenosiltransferasa	Por lo común benigna	AR
	Deficiencia de *S*-adenosilhomocisteína hidrolasa	*S*-adenosilhomocisteína hidrolasa	Hipotonía, retraso mental, arreflexia tendinosa, retraso de la mielinización	AR
	Deficiencia de glicina *N*-metiltransferasa	Glicina *N*-metiltransferasa	Mayor concentración de transaminasas hepáticas	AR
	Deficiencia de adenosina cinasa	Adenosina cinasa	Discapacidad intelectual, convulsiones, disfunción hepática	AR
Homocistina	Homocistinuria	Cistationina sintasa beta	Luxación de cristalino, vasculopatía trombótica, discapacidad intelectual, osteoporosis	AR
	Homocistinuria	5,10-Metilentetrahidrofolato reductasa	Discapacidad intelectual, anomalías de la marcha y psiquiátricas, apoplejías recurrentes	AR
	Homocistinuria	Metionina sintasa (cblE, -G)	Discapacidad intelectual, hipotonía, convulsiones, anemia megaloblástica	AR
	Homocistinuria y acidemia metilmalónica	Salida y metabolismo de vitamina B_{12} en lisosomas (cblC, -D, -F, -J, -X)	Discapacidad intelectual, letargo, retraso del crecimiento, hipotonía, convulsiones, anemia megaloblástica	AR
Cistationina	Cistationinuria	Cistationasa beta	Benigna	AR
Cistina	Cistinosis	Cistinosina CTNS (salida de lisosoma)	Síndrome de Fanconi renal, raquitismo, fotofobia, hipotonía, insuficiencia renal	AR

(*continúa*)

CUADRO 413-1 Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos (*continuación*)

AMINOÁCIDO	ENFERMEDAD	DEFECTO ENZIMÁTICO	SIGNOS CLÍNICOS	HERENCIA
S-Sulfo-L-cisteína	Sulfocisteinuria	Deficiencia de sulfato oxidasa o del cofactor molibdeno	Convulsiones, retraso mental, luxación de cristalino	AR
Lisina	Hiperlisinemia, sacaropinuria	Semialdehído aminoadípico alfa sintasa	Benigna	AR
	Convulsiones que dependen de piridoxina	L-Δ^1-Piperideína-6-carboxilato deshidrogenasa	Convulsiones, discapacidad intelectual	AR
Lisina, triptófano	Acidemia cetoadípica alfa	Ácido cetoadípico alfa deshidrogenasa	Benigna	?
	Acidemia glutárica tipo I	Glutaril-Coa deshidrogenasa	Distonía progresiva y atetosis grave, retrasos motores	AR
	Acidemia glutárica tipo II	Flavoproteína de transferencia electrónica (ETF) o ETF: ubiquinona oxidorreductasa	Hipoglucemia, acidosis metabólica, olor a "pies sudados", hipotonía, miocardiopatía	AR
Ornitina	Atrofia girata del coroides y la retina	Ornitina delta aminotransferasa	Miopía, nictalopía, pérdida de la visión periférica, cataratas, degeneración coriorretiniana	AR
Ciclo de la urea	Deficiencia de carbamoilfosfato sintasa-1	Carbamoilfosfato sintasa-1	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia a las proteínas, retraso mental e hiperamonemia	AR
	Deficiencia de *N*-acetilglutamato sintasa	*N*-acetilglutamato sintasa	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, discapacidad intelectual e hiperamonemia	AR
	Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	Ornitina transcarbamilasa	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, discapacidad intelectual e hiperamonemia	XL
	Citrulinemia tipo 1	Argininosuccinato sintasa	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, discapacidad intelectual, hiperamonemia, insuficiencia hepática	AR
	Acidemia argininosuccínica	Argininosuccinato liasa	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, discapacidad intelectual, hiperamonemia, tricoclasia	AR
	Deficiencia de arginasa	Arginasa	Tetraparesia espástica, microcefalia, retraso mental e hiperamonemia leve	AR
	Hiperornitinemia, hiperamonemia y homocitrulinuria	Portador mitocondrial ORNT1 de ornitina	Vómito, letargo, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual, confusión episódica, hiperamonemia, intolerancia de proteínas	AR
	Citrulinemia tipo 2	Aspartato mitocondrial/transportador de glutamato CTLN2	Colestasis intrahepática neonatal; en el adulto la sintomatología inicial incluye cambios conductuales repentinos, estupor, coma, hiperamonemia	AR
Prolina, ornitina, arginina	Deficiencia de Δ^1-Pirrolina-5-carboxilato sintasa	Δ^1-Pirrolina-5-carboxilato sintasa	Hipotonía, neurodegeneración, neuropatía periférica, laxitud articular, hiperelasticidad cutánea, cataratas subcapsulares, hiperamonemia	AR
Glutamina	Deficiencia de glutamina sintasa	Glutamina sintasa	Malformaciones cerebrales, paquigiria, convulsiones, hipotonía, rasgos dismórficos	AR
Valina	Hipervalinemia	Aminotransferasa-2 de cadena ramificada	Cefalea, trastornos de la memoria, retraso en el crecimiento, hipotonía, retraso en el desarrollo	AR
	Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa	Isobutiril-CoA deshidrogenasa	Benigno	AR
Valina, leucina, isoleucina	Enfermedad de orina en jarabe de arce	Deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada (deficiencia de E1a, E1b, E2, E3)	Letargo, vómito, encefalopatía, convulsiones, retraso mental, olor a "jarabe de arce", intolerancia a proteínas	AR
Leucina	Acidemia isovalérica	Isovaleril-CoA deshidrogenasa	Acidosis, cetosis, vómito, coma, hiperamonemia, "olor a pies sudados", intolerancia a proteínas	AR
	Glicinuria de 3-metilcrotonilo	3-Metilcrotonil-CoA carboxilasa	Acidosis metabólica inducida por estrés, hipotonía, hipoglucemia, olor a "orina de gato"	AR
	Aciduria 3-metilglutacónica tipo I	Deficiencia de 3-metilglutaconil-CoA hidratasa	Acidosis inducida por estrés, leucoencefalopatía, hipotonía, hepatomegalia	AR
	Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica	3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa	Hipoglucemia y acidosis hipocetóticas inducidas por estrés, encefalopatía, hiperamonemia	AR
Isoleucina	2-Metilbutiril-glicinuria	2-Metilbutiril-CoA deshidrogenasa	Benigno	AR
	Deficiencia de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA deshidrogenasa	2-Metil-3-hidroxibutiril-CoA deshidrogenasa	Regresión del desarrollo, convulsiones y rigidez a veces desencadenada por enfermedades	XL
	Deficiencia de 3-oxotiolasa	3-Oxotiolasa	Acidosis y cetosis inducidas por el ayuno, vómito y letargo	AR
Valina, isoleucina, metionina y treonina	Acidemia propiónica (pccA, -B, -C)	Propionil-CoA carboxilasa	Cetoacidosis metabólica, hiperamonemia, hipotonía, letargo, coma, intolerancia de proteínas, retraso mental, hiperglicinemia	AR
	Deficiencia múltiple de carboxilasa/biotinidasa	Sintasa o biotinidasa holocarboxilasa	Cetoacidosis metabólica, erupción difusa, alopecia, convulsiones, discapacidad intelectual	AR
	Acidemia metilmalónica (mutasa, cb1A, -B, racemasa)	Metilmalonil-CoA mutasa/racemasa o cobalamina reductasa/adenosiltransferasa	Cetoacidosis metabólica, hiperamonemia, hipertonía, letargo, coma, intolerancia a proteínas, discapacidad intelectual, hiperglicinemia	AR

AD, Autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; Cbl, cobalamina; DOPA (*dihydroxyphenylalanine*), dihidroxifenilalanina; GABA (*gamma-aminobutyric acid*), ácido aminobutírico gamma; GTP (*guanosine 5′-triphosphate*), guanosina 5′-trifosfato; XL, ligado con el cromosoma X.

orgánicas. Algunas otras alteraciones se caracterizan por afección hística u orgánica, como hepatopatía, insuficiencia renal, anomalías cutáneas o lesiones oculares.

El análisis de aminoácidos en plasma (por cromatografía con intercambio iónico o cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem), de ácidos orgánicos en orina (por cromatografía de gases/espectrometría de masa) y el perfil plasmático de acilcarnitina (por espectrometría de masas en tándem) se utilizan a menudo para el diagnóstico y monitorización de la mayor parte de estos trastornos. El diagnóstico se confirma por medio de análisis enzimático de las células o los tejidos de los pacientes o por medio de pruebas del DNA. Las manifestaciones clínicas de muchos de estos padecimientos se pueden prevenir o mitigar si se logra el diagnóstico de manera oportuna y se instituye con prontitud el tratamiento apropiado (p. ej., restricción dietética de proteínas o aminoácidos o enriquecimiento con vitaminas). Por tal motivo, los programas de detección en recién nacidos intentan identificar algunos de estos trastornos. En caso de que la detección sea positiva se requieren más pruebas metabólicas (sugeridas por el programa de detección de recién nacidos), para confirmar o descartar el diagnóstico. Los casos confirmados deben ser referidos a un centro metabólico para iniciar el tratamiento. Es necesario asesorar a los padres con respecto a la evolución natural de la enfermedad y el riesgo de recurrencia en futuros embarazos. En algunos casos será necesario realizar pruebas a los padres que podrían padecer el trastorno (como acidemia glutárica tipo I, deficiencia de metilcrotonil coenzima A carboxilasa, deficiencia primaria de carnitina o defectos en la oxidación de ácidos grasos) porque las madres con estos trastornos podrían identificarse mediante resultados anormales en la detección neonatal en su descendencia. Algunas enfermedades metabólicas permanecen asintomáticas hasta la vida adulta y se presentan sólo cuando el ayuno o alguna situación de estrés grave obligan a que las vías metabólicas afectadas entren en actividad plena para aportar energía.

En este capítulo se revisan trastornos seleccionados que ilustran los principios, las propiedades y los problemas planteados por las perturbaciones del metabolismo de los aminoácidos.

HIPERFENILALANINEMIAS

Las hiperfenilalaninemias (cuadro 413-1) son resultado de la biotransformación deficiente de la fenilalanina en tirosina. La más frecuente y de mayor importancia clínica es la *fenilcetonuria* (con frecuencia de 1:16 500), que es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por aumento de la concentración de fenilalanina y sus productos metabólicos en los líquidos corporales y por retraso mental grave si no se trata durante la lactancia. Es resultado de reducción de la actividad de la fenilalanina hidroxilasa. La acumulación de fenilalanina inhibe el transporte de otros aminoácidos requeridos para la biosíntesis de proteínas y neurotransmisores, reduce la síntesis y aumenta la degradación de la mielina y tiene como consecuencia formación inadecuada de noradrenalina y serotonina. La fenilalanina es un inhibidor competitivo de la tirosinasa, enzima clave en la vía de la biosíntesis de melanina y es la causa de la hipopigmentación del pelo y la piel. Los niños con fenilcetonuria clásica no tratados son normales al nacer, pero no alcanzan los aspectos básicos del desarrollo temprano, sufren microcefalia y manifiestan un trastorno progresivo de la función cerebral. Algunos problemas clínicos de primera importancia que experimentan más adelante durante su vida son hiperactividad, convulsiones y retraso mental grave. Algunas anomalías electroencefalográficas, olor a piel de "ratón", pelo y orina (debido a la acumulación de fenilacetato) y tendencia a la hipopigmentación y el eccema, completan este cuadro clínico de devastación. En contraste, los niños afectados que se identifican y tratan al nacer no manifiestan estas anomalías.

TRATAMIENTO

Fenilcetonuria

Para evitar el retraso mental es necesario establecer el diagnóstico y aplicar el tratamiento dietético adecuado de la fenilcetonuria clásica antes que estos niños cumplan 2 semanas de edad. Por este motivo, la mayoría de los recién nacidos de Estados Unidos y Canadá, Australia y Europa se estudian mediante determinaciones de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina. Los valores anormales se confirman por medio de análisis cuantitativo de los aminoácidos plasmáticos. Suele instituirse restricción dietética de la fenilalanina si sus concentraciones sanguíneas son >360 μmol/L (6 mg/100 mL). El tratamiento consiste en administrar una dieta especial con poco contenido de este aminoácido y enriquecida con tirosina, que es un aminoácido esencial en la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa. Con tratamiento las concentraciones plasmáticas de fenilalanina deben mantenerse entre 120 y 360 μmol/L (2 y 6 mg/100 mL). Debe continuarse con la restricción dietética y la vigilancia del paciente indefinidamente. La mayoría de aquellos con las formas más leves (concentración de fenilalanina <1 200 μmol en el momento de su presentación) ponen de manifiesto tolerancia creciente a las proteínas dietéticas y mejor control metabólico cuando se tratan con tetrahidrobiopterina (5 a 20 mg/kg/día), que es un cofactor esencial de la fenilalanina hidroxilasa.

Algunas de las mujeres con fenilcetonuria que se han tratado desde la lactancia llegarán a la edad adulta y pueden quedar embarazadas. Si no se controlan de manera estricta las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en ellas antes de la gestación y durante ésta, sus descendientes se encontrarán con un elevado riesgo de sufrir defectos congénitos y microcefalia (*fenilcetonuria materna*). Estos niños tienen discapacidad intelectual grave y retraso del crecimiento. Es posible minimizar los riesgos del embarazo si se continúa durante toda la vida de la mujer afectada con la restricción dietética de fenilalanina y se garantiza la restricción energética de la ingestión de ésta 2 meses antes de concebir y durante toda la gestación.

HOMOCISTINURIAS (HIPERHOMOCISTEINEMIAS)

Las homocistinurias son nueve trastornos diferentes desde los puntos de vista bioquímico y clínico (cuadro 413-1) caracterizados por aumento de las concentraciones sanguíneas y urinarias del aminoácido que contiene azufre, la homocistina.

La homocistinuria clásica, que es la más frecuente (1:400 000), es resultado de la actividad reducida de cistationina sintasa beta **(fig. 413-1)**, enzima dependiente del fosfato de piridoxal que condensa a la homocisteína con serina para formar cistationina. La mayoría de los pacientes que la padecen acude en busca de asistencia médica entre los 3 y los 5 años de edad, con cristalinos luxados y retraso mental (cerca de la mitad de los casos). Algunos pacientes desarrollan aspecto marfanoide y muestran osteoporosis en las radiografías.

Pueden ocurrir en ellos durante el primer decenio de la vida complicaciones vasculares que ponen en peligro su vida (afección de arterias coronarias, renales y cerebrales) y son las causas principales de la morbilidad y la mortalidad. La homocistinuria clásica se puede diagnosticar por medio de análisis de los aminoácidos plasmáticos, que muestra concentración elevada de metionina y presencia de homocistina libre. También está muy elevada la homocisteína plasmática total (por lo general >100 μ*M*). El tratamiento consiste en una dieta especial en la que se restringen las proteínas y la metionina. En cerca de la mitad de estos pacientes la administración de piridoxina por vía oral (25 a 500 mg/día) produce disminución en la concentración plasmática de metionina y en la concentración de homocistina en los líquidos corporales. Es necesario prevenir la deficiencia de folato y de vitamina B_{12} por medio del enriquecimiento adecuado con éstos. La betaína también es eficaz para reducir las concentraciones de homocisteína al favorecer la remetilación a metionina.

Las otras formas de homocistinuria son resultado de un trastorno de la remetilación de la homocisteína hasta metionina. Las causas de lo anterior las constituye la metionina sintasa defectuosa o la disponibilidad reducida de dos cofactores esenciales, 5-metiltetrahidrofolato y metilcobalamina (metilvitamina B_{12}). A diferencia de la cistationina β-sintasa, el aumento de las concentraciones de homocistina libre se asocian con bajas concentraciones de metionina en el perfil de aminoácidos en plasma en defectos de la remetilación. El tratamiento en estos casos requiere la administración de metilfolato, hidroxicobalamina (una forma activada de la vitamina B_{12}) y betaína.

El término *hiperhomocisteinemia* se refiere a la concentración plasmática total elevada de homocisteína con aumento de la homocistina libre (forma disulfúrica) o sin éste. Se encuentra hiperhomocisteinemia, en ausencia de homocistinuria importante, en algunos heterocigotos para los defectos genéticos mencionados con anterioridad o en los homocigotos para las variantes más leves. Se observan también cambios de las concentraciones de homocisteína con el paso de la edad, con el tabaquismo, en posmenopáusicas, en pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo, leucemias, enfermedad inflamatoria intestinal o psoriasis y durante el tratamiento con fármacos como metotrexato, óxido nitroso, isoniazida y algunos fármacos antiepilépticos. La homocisteína actúa como un aterogénico y trombofílico. El aumento de la concentración plasmática total de homocisteína representa un factor de riesgo independiente de arteriopatía coronaria, cerebrovascular y periférica así como de trombosis venosa profunda. La

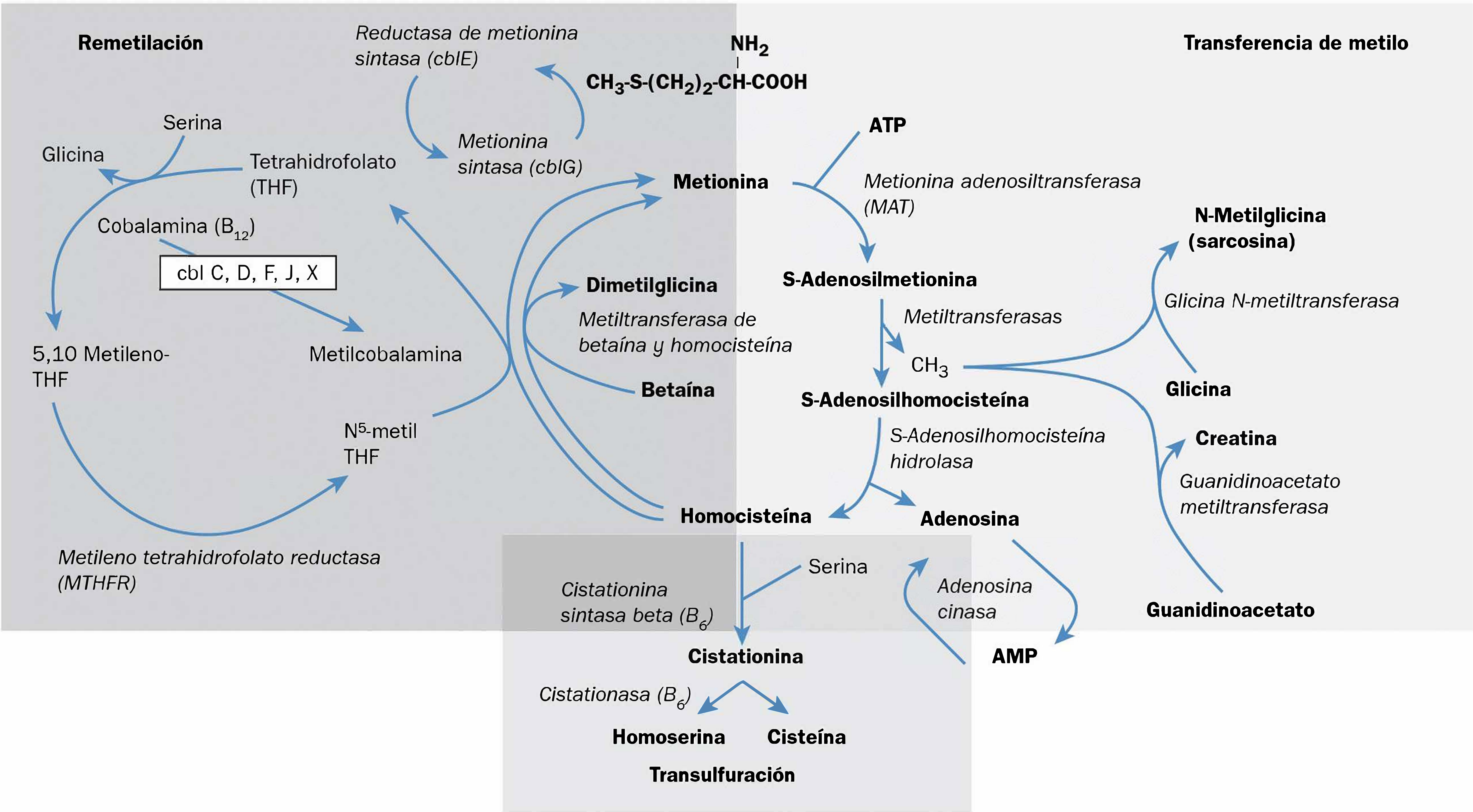


FIGURA 413-1 **Vías, enzimas y coenzimas que intervienen en las homocistinurias.** La metionina transfiere un grupo metilo durante su biotransformación a homocisteína. Los defectos en la transferencia del grupo metilo o en el metabolismo ulterior de homocisteína por parte de la cistationina sintasa beta que depende del fosfato de piridoxal (vitamina B_6) aumentan las concentraciones plasmáticas de metionina. La homocisteína es biotransformada en metionina por remetilación; esta acción depende de la metionina sintasa y en ella se necesitan metilcobalamina y ácido fólico. Las deficiencias de estas enzimas o la ausencia de cofactores se acompañan de concentraciones menores o normales de metionina. En la vía alternativa es posible la remetilación de la homocisteína por la betaína:homocisteína metil transferasa.

hiperhomocisteinemia y las deficiencias de folato y vitamina B_{12} se han asociado con incremento en el riesgo de defectos del tubo neural en mujeres embarazadas y con demencia en la población general (del tipo de la enfermedad de Alzheimer).

Los complementos vitamínicos son efectivos para reducir la concentración plasmática de homocisteína en estos casos, aunque los efectos en la enfermedad cardiovascular son limitados.

ALCAPTONURIA

La alcaptonuria es una enfermedad muy poco común (frecuencia de 1:200 000) del catabolismo de la tirosina en la que la deficiencia de homogentisato 1,2-dioxigenasa (conocida también como *ácido homogentísico oxidasa*) ocasiona excreción de grandes cantidades de ácido homogentísico en la orina y acumulación de pigmento oxidado de este ácido en los tejidos conjuntivos (*ocronosis*). La alcaptonuria puede pasar inadvertida hasta la edad madura, época en la que se desarrolla artropatía degenerativa. Antes de ese tiempo, casi 50% de los pacientes podría diagnosticarse por la presencia de orina que se torna oscura con la adición de un compuesto alcalino. Suelen desarrollar, después de los 30 años de edad, focos de pigmento escleral gris parduzco y oscurecimiento generalizado de la oreja (concha, antehélice y finalmente, hélice). También desarrollan con gran frecuencia dorsalgia baja entre los 30 y los 40 años de edad. La *artritis ocronótica* se manifiesta por dolor, rigidez y cierta limitación de los movimientos en caderas, rodillas y hombros. La artritis aguda puede dar la impresión de artritis reumatoide, pero suelen encontrarse indemnes las articulaciones pequeñas. Hay pigmentación de válvulas cardiacas, laringe, membranas timpánicas y piel y algunos pacientes desarrollan cálculos renales o prostáticos pigmentados. El depósito de pigmento en el corazón y los vasos sanguíneos causa estenosis aórtica que amerita reemplazo valvular, sobre todo después de los 60 años de edad. El diagnóstico debe sospecharse en el paciente con orina oscura hasta volverse negra. El ácido homogentísico en la orina se identifica en el análisis de ácidos orgánicos urinarios. La artritis ocronótica se trata de manera sintomática con analgésicos, cirugía espinal y artroplastia **(cap. 364)**. El ácido ascórbico y la restricción de proteína no son efectivos para reducir la síntesis de ácido homogentísico. Por el contrario, la nitisinona (2-[2-nitro-4-trifluoro metilbenzoil]-1,3-ciclo hexanediona], un fármaco utilizado en la tirosinemia tipo I que reduce la excreción urinaria de ácido homogentísico y, en combinación con una dieta con bajo contenido de proteínas, podría evitar las complicaciones a largo plazo de la alcaptonuria.

DEFECTOS EN EL CICLO DE LA UREA

El amoniaco en exceso generado a partir del nitrógeno proteínico es eliminado por el ciclo de la urea, un proceso mediado por varias enzimas y transportadores (**fig. 413-2**, cuadro 413-1). La ausencia total de cualquiera de las enzimas suele originar hiperamonemia grave en recién nacidos, en tanto que en adultos a veces se identifican variantes más leves. La acumulación de amoniaco y glutamina origina edema encefálico y toxicidad neuronal directa. Las deficiencias en las enzimas del ciclo de la urea individualmente son raras, pero en forma de grupo pueden afectar hasta uno de cada 35 000 individuos. Todas se transmiten como rasgos autosómicos recesivos, con la excepción de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, que está relacionada con el cromosoma III y es el defecto más frecuente del ciclo de la urea. Los hepatocitos de mujeres con esta deficiencia expresan el alelo normal o el mutante por inactivación aleatoria del X y quizá no puedan eliminar el amoniaco en exceso si predominan las células mutadas.

Los lactantes con los defectos clásicos del ciclo de urea desde el primero al cuarto días de vida, manifiestan rechazo al alimento y letargo que evoluciona al coma y la muerte. Las deficiencias más leves de enzimas tienen como sintomatología inicial inapetencia de proteínas, vómito recurrente, migrañas, oscilaciones del ánimo, fatiga crónica, irritabilidad y desorientación que a veces evoluciona al coma. Algunos casos se han manifestado con disfunción hepática aguda o crónica. Las mujeres con deficiencia de ornitina transcarbamilasa pueden tener manifestaciones por primera vez al momento del parto por la combinación del ayuno involuntario y el estrés que favorece el catabolismo. La administración de corticosteroides puede precipitar hiperamonemia y puede ser letal en individuos previamente asintomáticos. Estos pacientes pueden ser diagnosticados de forma errónea con trastornos gastrointestinales, alergias alimentarias, problemas conductuales o hepatitis inespecífica. Para realizar el diagnóstico se necesita cuantificar amoniaco y aminoácidos en el plasma, y ácido orótico en la orina; ello será útil para diferenciar la deficiencia de ornitina transcarbamilasa respecto de la de carbamilfosfato sintasa-1 y de la *N*-acetilglutamato sintasa. El incremento de la glutamina plasmática se observa en todos los defectos del ciclo de la urea, porque el amoniaco que no se elimina a través del ciclo de la urea en los hepatocitos periportales se conjuga con

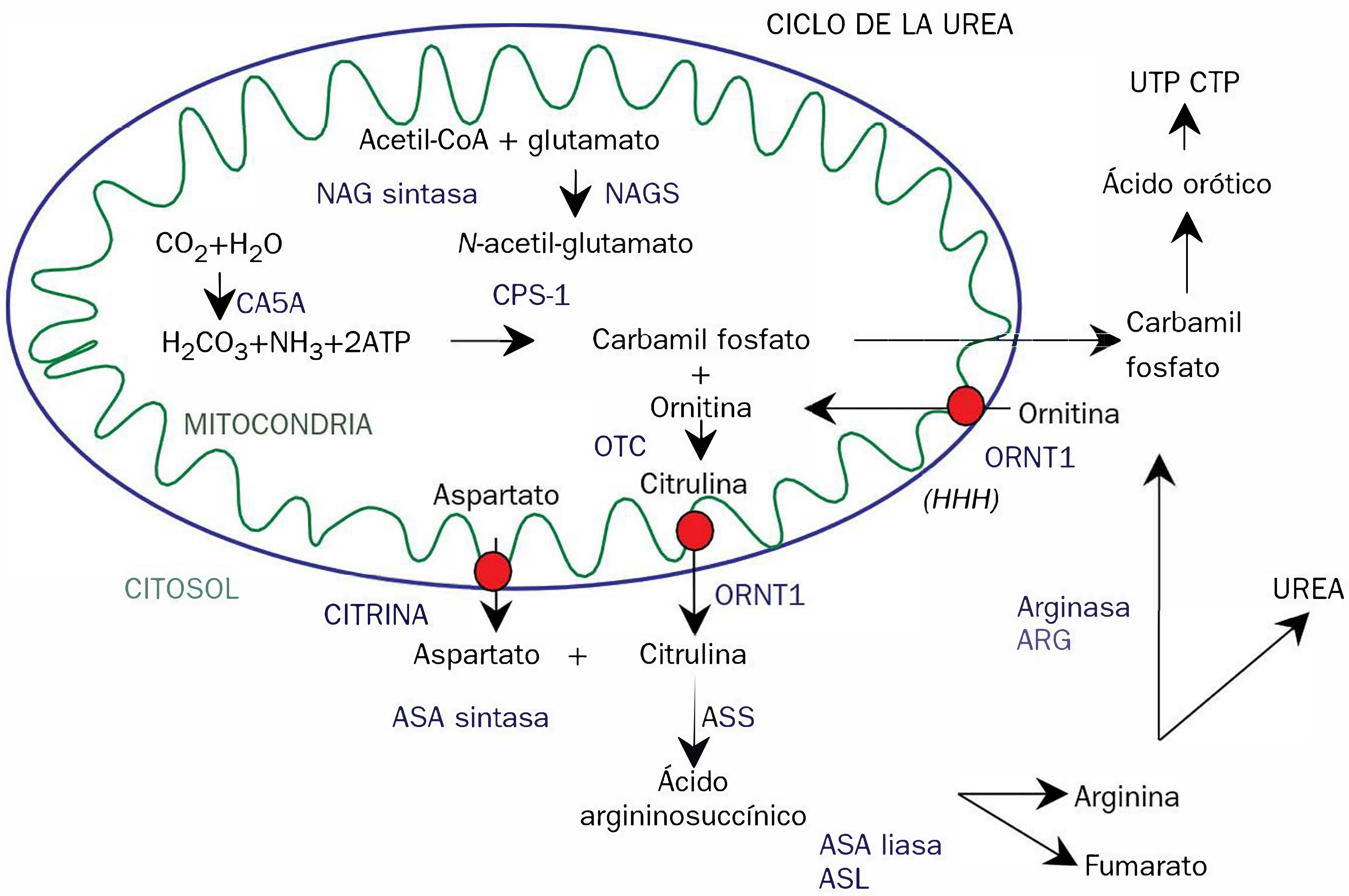


FIGURA 413-2 Ciclo de la urea. Este ciclo, que se expresa por completo sólo en el hígado, forma urea a partir de amoniaco (NH_3), que se deriva del grupo nitrógeno con que cuentan todos los aminoácidos. Requiere muchas enzimas y transportadores mitocondriales, cualquiera de los cuales puede estar defectuoso y afectar la función del ciclo de la urea. El amoniaco que escapa del ciclo de la urea en los hepatocitos periportales se conjuga con glutamato por acción de la glutamina sintasa en los hepatocitos perivenosos para generar glutamina. ARG, arginasa; ASA, ácido argininosuccínico; ASL, argininosuccinato liasa; ASS, argininosuccinato sintasa; CA5A, anhidrasa carbónica 5a; citrina (*SLC25A13*), intercambiador de aspartato/glutamato; CP, carbamilfosfato; CPS-1, carbamil fosfato sintasa 1; CTP, citidina trifosfato; HHH, hiperamonemia, hiperornitinemia, síndrome de homocitrulinuria; NAG, *N*-acetilglutamato; NAGS, *N*-acetilglutamato sintasa; ORNT1 (*SLC25A15*), transportador mitocondrial de ornitina/citrulina; OTC, ornitina transcarbamilasa; UTP, uridina trifosfato.

la glutamina por acción de la glutamina sintasa en los hepatocitos perivenosos.

La citrulina se encuentra baja o indetectable en los defectos proximales del ciclo de la urea (deficiencia de *N*-acetil glutamato sintasa, carbamil sintasa 1 y ornitina transcarbamilasa), con incremento en el ácido orótico urinario sólo en la deficiencia de ornitina transcarbamilasa. La citrulina plasmática se incrementa notablemente en la deficiencia de ácido argininosuccínico sintasa (citrulinemia tipo I) con una elevación leve en la deficiencia de ácido argininosuccínico liasa (aciduria argininosuccínica). Las concentraciones de arginina suelen ser normales o bajas en estas enfermedades y se eleva notablemente sólo en pacientes con deficiencia de arginasa. La hiperamonemia también puede ser causada por alguna hepatopatía de cualquier origen y varias acidemias orgánicas, así como defectos de la oxidación de ácidos grasos (estas dos entidades se excluyen por el análisis de ácidos orgánicos en orina y el perfil de acilcarnitina plasmática).

TRATAMIENTO

Defectos en el ciclo de la urea

El tratamiento se orienta a interrumpir el catabolismo y la producción de amoniaco por medio del aporte de calorías adecuadas (en la forma de soluciones con glucosa y lípidos por vía intravenosa en el paciente comatoso) y, si es necesario, insulina. El exceso de nitrógeno se elimina por la aplicación intravenosa de fenilacetato y benzoato (0.25 g/kg de peso para la dosis de impregnación y más tarde en infusión en un lapso de 24 h), donde se conjugan con glutamina y glicina, respectivamente, para formar fenilacetilglutamina y ácido hipúrico, moléculas hidrosolubles que pueden excretarse fácilmente por la orina. La arginina (200 mg/kg/día) se torna un aminoácido esencial (excepto en la deficiencia de arginasa) y hay que administrarla por vía endovenosa para reanudar la síntesis de proteína. Si con las medidas anteriores no disminuye la concentración de amoniaco, habrá que iniciar a breve plazo hemodiálisis. El tratamiento crónico consiste en una dieta limitada en proteínas, fenilbutirato, fenilbutirato de glicerol (un fármaco líquido más tolerable para la mayoría de los pacientes), arginina o suplementos de citrulina, según el diagnóstico específico. El ácido carglúmico oral puede restablecer un ciclo de urea funcional en pacientes con deficiencia de *N*-acetil glutamato sintasa y puede hacer que otros regímenes terapéuticos sean innecesarios. Habrá que pensar en el trasplante de hígado en sujetos con defectos graves del ciclo de la urea, que son difíciles de controlar con medidas médicas.

La hiperamonemia por la deficiencia funcional en la glutamina sintasa se observa a veces en pacientes que reciben antineoplásicos contra diversos cánceres o son sometidos a trasplantes de órganos sólidos. También puede observarse en la cirrosis hepática. Se ha logrado rescatar satisfactoriamente de la hiperamonemia a varios de estos pacientes y para ello se ha utilizado el protocolo descrito al exponer los defectos en el ciclo de la urea.

LECTURAS ADICIONALES

Camp KM *et al*.: Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. Mol Genet Metab 112:87, 2014.

Ranganath LR *et al*.: Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): An international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. Ann Rheum Dis 75:362, 2016.

Smith AD, Refsum H: Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. Annu Rev Nutr 36:211, 2016.

414 Defectos hereditarios en el transporte de membrana

Nicola Longo

Los transportadores específicos de membrana regulan el paso de una gran variedad de sustancias a través de las membranas celulares. Estos sustratos incluyen aminoácidos, azúcares, cationes, aniones, vitaminas y agua. El número de enfermedades hereditarias de transportadores de membrana continúa creciendo con la identificación de nuevos transportadores en la membrana plasmática o en la de organelos intracelulares y el esclarecimiento de las bases moleculares de las enfermedades con fisiopatología previamente desconocida. Las primeras enfermedades de transporte identificadas afectaban el intestino o el riñón; sin embargo, los procesos de

CUADRO 414-1 Trastornos genéticos del transporte de membran (ejemplos seleccionados)

CLASE DE SUSTANCIA Y TRASTORNO	SUSTRATOS INDIVIDUALES	TEJIDOS QUE MANIFIESTAN EL DEFECTO DEL TRANSPORTE	DEFECTO MOLECULAR	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRINCIPALES	HERENCIA
Aminoácidos					
Cistinuria	Cistina, lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteínas *SLC3A1* y *SLC7A9* de transporte compartido dibásico y de cistina	Nefrolitiasis de cistina	AR
Aminoaciduria dibásica	Lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína *SLC7A7* de transporte dibásico	Intolerancia a proteínas, hiperamonemia, incapacidad intelectual	AR
Enfermedad de Hartnup	Aminoácidos neutros	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína *SLC6A19* de transporte de aminoácidos neutros	Aminoaciduria neutral constante, síntomas intermitentes de pelagra	AR
Citrulinemia tipo 2	Aspartato, glutamato, malato	Membrana mitocondrial interna	Transportador 2 mitocondrial de aspartato/glutamato *SLC2513*	Cambios conductuales súbitos con estupor, coma e hiperamonemia	AR
Hiperornitinemia, hiperamonemia, homocitrulinuria	Ornitina, citrulina	Membrana mitocondrial interna	Transportador de ornitina mitocondrial *SLC2515*	Vómito, letargo, retraso en el crecimiento, incapacidad intelectual, confusión episódica, hiperamonemia, intolerancia a las proteínas	AR
Histidinuria	Histidina	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína del transporte de histidina	Incapacidad intelectual	AR
Iminoglicinuria	Glicina, prolina, hidroxiprolina	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína de transporte compartido de glicina e iminoácidos *SLC36A2, SLC6A19, SLC6A20*	Ninguna	AR
Aminoaciduria dicarboxílica	Ácido glutámico, ácido aspártico	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína de transporte compartido de aminoácidos dicarboxílicos	Ninguna	Probable AR
Cistinosis	Cistina	Membranas lisosómicas	Proteína de transporte lisosomal de cistina	Insuficiencia renal, hipotiroidismo, ceguera	AR
Deficiencia cerebral de aminoácidos de cadena ramificada	Leucina, isoleucina, valina	Membrana plasmática de la barrera hematoencefálica	Transportador de de aminoácidos de cadena ramificada *SLC7A5*	Microcefalia, discapacidad intelectual, convulsiones	AR
Hexosas					
Malabsorción de glucosa y galactosa	D-Glucosa D-Galactosa	Túbulo renal proximal, mucosa yeyunal	Proteína SGLT1 de transporte compartido de glucosa y galactosa dependiente de sodio	Diarrea acuosa tras ingerir glucosa, lactosa, sacarosa o galactosa	AR
Defecto del transporte de glucosa	D-Glucosa	En toda la barrera hematoencefálica	Transportador GLUT1 facilitador de glucosa	Convulsiones, retraso mental	AD
Síndrome de Fanconi-Bickel	D-Glucosa	Hígado, riñón, páncreas, intestino	Transportador GLUT2 facilitador de glucosa	Retraso del crecimiento, raquitismo, glucogenosis hepatorrenal, hipoglucemia e hiperglucemia	AR
Urato					
Hipouricemia	Ácido úrico	Túbulo renal proximal	Proteína *SLC22A12* de transporte de uratos	Hipouricemia, ácido úrico, urolitiasis	AR
Vitaminas					
Anemia megaloblástica que responde a tiamina	Tiamina	Ubicua	Transportador de tiamina *SLC19A2*	Anemia megaloblástica, sordera, diabetes mellitus	AR
Enfermedad de ganglios basales con respuesta a la biotina-tiamina	Biotina, tiamina	Ubicua	Transportador de biotina-tiamina *SCL19A3*	Distonía, convulsiones, retraso psicomotor, encefalopatía similar a la de Wernicke	AR
Deficiencias en el transportador de riboflavina	Riboflavina	Barrera hematoencefálica	Transportadores de riboflavina *SLC52A2*, *SLC52A3*	Ataxia, debilidad, neuropatía, pérdida auditiva	AR
Otros					
Deficiencia de carnitina	Carnitina	Riñón, músculo, corazón	Transportador OCTN2 de carnitina	Hipoglucemia hipocetósica, miocardiopatía, hipotonía, muerte súbita.	AR
Deficiencia de creatina	Creatina	Cerebro	Transportador *SLC6A8* de creatina	Incapacidad intelectual, convulsiones e hipotonía	XL

AD, Dominante autosómico; AR, recesiva autosómica; XL, recesiva ligada al cromosoma.

transporte son esenciales para la función normal de todos los órganos. Las mutaciones en las moléculas transportadoras ocasionan enfermedades del corazón, músculo, cerebro y órganos endocrinos y sensoriales **(cuadro 414-1)**.

En este capítulo se discuten los defectos hereditarios que impactan sobre el transporte de aminoácidos seleccionados, que pueden presentarse en el adulto como ejemplos de las anormalidades que se han identificado; otros defectos se consideran en otra parte de esta obra.

CISTINURIA

La cistinuria (frecuencia de uno en 10 000 a uno en 15 000) es una enfermedad autosómica recesiva, ocasionada por defectos en las moléculas transportadoras del borde apical en cepillo de las células del túbulo renal proximal y del intestino delgado. Se caracteriza por reabsorción alterada y excreción urinaria excesiva de los aminoácidos dibásicos lisina, arginina, ornitina y cistina. Como la cistina es poco soluble, su excreción en exceso predispone a la formación de cálculos renales, ureterales y vesicales. Estos cálculos son los responsables de los signos y síntomas de la enfermedad.

Existen dos variantes de la cistinuria. Los homocigotos para ambas variantes tienen una excreción urinaria elevada de cistina, lisina, arginina y ornitina. Los heterocigotos de tipo I por lo general tienen una excreción urinaria normal de aminoácidos, mientras que la mayor parte de los heterocigotos que no son de tipo I (anteriormente los tipos II y III) tienen una excreción urinaria moderadamente aumentada de cada uno de los cuatro aminoácidos. El gen para la cistinuria de tipo I (*SLC3A1,* cromosoma 2p16.3) codifica una glucoproteína de membrana. La cistinuria que no es de tipo I se debe a mutaciones en *SLC7A9* (cromosoma 19q13), que codifica al transportador de aminoácidos $b^{0,+}$. La glucoproteína codificada por *SLC3A1* favorece el procesamiento correcto del transportador de membrana $b^{0,+}$, lo cual explica por qué las mutaciones en dos genes diferentes ocasionan una enfermedad semejante.

Los cálculos de cistina dan cuenta del 1 al 2% de todos los cálculos de las vías urinarias, pero son la causa más común de cálculos en los niños. Los homocigotos para cistinuria por lo general excretan 2 400 a 7 200 μmol (600 a 1 800 mg) de cistina al día. Como la solubilidad máxima de la cistina está en el límite fisiológico de pH de 4.5 a 7.0 es cercana a 1 200 μmol/L (300 mg/L), la cistina necesita diluirse en 2.5 a 7 L de agua para prevenir la cristaluria. La formación de cálculos por lo general se manifiesta durante el segundo o tercer decenio de la vida, pero puede ocurrir en el primer año de ésta. Los síntomas y signos son los típicos de la litiasis urinaria (urolitiasis): hematuria, dolor en el flanco, cólico renal, uropatía obstructiva e infección **(cap. 312)**. La urolitiasis recurrente puede llevar a insuficiencia renal progresiva.

La cistinuria se sospecha después de observar cristales hexagonales típicos en el sedimento de orina acidificada, concentrada y enfriada, o después de realizar una prueba urinaria del nitroprusiato. El análisis cuantitativo de los aminoácidos urinarios confirma el diagnóstico de cistinuria al mostrar la mayor excreción selectiva de cistina, lisina, arginina y ornitina. Las determinaciones cuantitativas son importantes para diferenciar a los heterocigotos de los homocigotos y para vigilar la excreción de cistina libre durante la terapia.

El tratamiento está dirigido a prevenir la formación de cristales de cistina al incrementar el volumen urinario y mantener un pH alcalino en orina. Es esencial que el paciente ingiera más de 4 L/día de líquido y lo óptimo es de 5 a 7 L/día. La concentración urinaria de cistina debe ser menor de 1 000 μmol/L (250 mg/L). La ingestión diaria de líquido necesaria para mantener esta dilución de cistina excretada debe distribuirse en 24 h, con ingestión de una tercera parte del volumen total entre la hora de acostarse y las 3 a.m. La solubilidad de la cistina aumenta de manera notable por arriba de un pH de 7.5, y puede ser terapéutico alcalinizar la orina (con bicarbonato o citrato de potasio). La penicilamina (1 a 3 g/día) y la tiopronina (alfa mercaptopropionilglicina, 800 a 1 200 mg/día, dividida en cuatro dosis), experimentan un intercambio de sulfhidrilo-disulfuro con la cistina para formar disulfuros mixtos. Dado que estos disulfuros son más solubles que la cistina, el tratamiento farmacológico puede prevenir y promover la disolución de los cálculos. La penicilamina puede tener efectos adversos importantes y debe reservarse para pacientes que no responden a la sola hidratación o que se encuentran en una categoría de alto riesgo (p. ej., un solo riñón, insuficiencia renal). La litotripsia con ondas de choque, la ureteroscopia y la nefrolitotomía percutánea son efectivas para la mayor parte de cálculos cuando falla el tratamiento médico. La cirugía urológica abierta se considera para la litiasis coraliforme compleja o cuando el paciente presenta alteraciones renales o ureterales concomitantes. De manera ocasional los pacientes progresan a falla renal y requieren de trasplante de riñón.

LISINURIA POR INTOLERANCIA A PROTEÍNAS

El trastorno se caracteriza por un defecto en la reabsorción tubular renal de los tres aminoácidos dibásicos: lisina, arginina y ornitina, pero *no* de la cistina (*lisinuria por intolerancia a las proteínas*). Los homocigotos muestran transporte intestinal defectuoso de aminoácidos dibásicos, así como pérdidas renales exageradas. La enfermedad es más común en Finlandia (un caso en 60 000), en el sur de Italia y en Japón, pero rara vez se observa en otros sitios. Los defectos de transporte afectan el transporte en la membrana basolateral más que en la membrana luminal y se asocia con deterioro del ciclo de la urea. El gen defectuoso (*SLCA7*, cromosoma 14q11.2) codifica el transportador de membrana y^+LAT, que se asocia con la cadena pesada 4F2 de la glucoproteína de superficie celular para formar un transportador completo independiente de sodio, y^+L.

Las manifestaciones están relacionadas con daño del ciclo de la urea y con disfunción inmunitaria potencialmente atribuible a la producción excesiva de óxido nítrico, como consecuencia del atrapamiento intracelular de arginina dentro de los macrófagos.

Los pacientes afectados se presentan en la infancia con hepatoesplenomegalia, intolerancia a las proteínas y episodios de intoxicación por amoniaco. Los pacientes mayores pueden presentar osteoporosis grave, alteración de la función renal, proteinosis alveolar pulmonar, diversos trastornos autoinmunitarios y una deficiencia inmunitaria identificada de manera incompleta. Las concentraciones en plasma de lisina, arginina y ornitina se encuentran disminuidas, mientras que la excreción urinaria de lisina y ácido orótico está incrementada. Puede desarrollarse hiperamonemia después del consumo de grandes cantidades de proteínas o en presencia de infecciones, probablemente a causa de las cantidades insuficientes de arginina y ornitina para mantener la función apropiada del ciclo de la urea. El tratamiento consiste en restricción de las proteínas dietéticas y enriquecimiento con citrulina (2 a 8 g/día), un aminoácido neutro que energiza el ciclo de la urea cuando se metaboliza hasta arginina y ornitina. En algunos pacientes la enfermedad pulmonar responde a glucocorticoides o lavado broncoalveolar. Las mujeres con esta enfermedad, con intolerancia a las proteínas, tienen mayor riesgo de anemia, toxemia y complicaciones de sangrado durante el parto. Éstas pueden minimizarse con el tratamiento nutricional intensivo y con el control de la presión arterial. Sus hijos pueden presentar restricción en el crecimiento intrauterino pero tienen función neurológica normal.

CITRULINEMIA TIPO 2 (DEFICIENCIA DE CITRINA)

La citrulinemia tipo 2 es una enfermedad recesiva causada por deficiencia del transportador mitocondrial de aspartato-glutamato AGC2 (citrina). Un defecto en este transportador reduce la disponibilidad de aspartato citoplásmico para combinarse con citrulina para formar argininosuccinato **(fig. 413-1)**, afectando el ciclo de la urea y disminuyendo la transferencia de equivalentes reductores del citosol a la mitocondria, a través de la vía de malato-aspartato NADH. Las mutaciones en el gen *SLC25A13* en el cromosoma 7q21.3 que codifica para este transportador son raras en caucásicos, pero afecta a casi 1:20 000 personas con ancestros originarios de Japón, China y del sudeste asiático, con penetración variable.

La enfermedad por lo general se manifiesta con inicio súbito entre los 20 y 50 años de edad, con episodios recurrentes de hiperamonemia con síntomas neuropsiquiátricos asociados, como alteración del estado mental, irritabilidad, convulsiones o estado de coma que simula encefalopatía hepática. Algunos pacientes pueden buscar atención médica por hipertrigliceridemia, pancreatitis, hepatomas o por hígado graso que desde el punto de vista histológico es similar a la esteatohepatitis no alcohólica. Sin tratamiento, la mayor parte de los pacientes fallece por edema cerebral en unos cuantos años a partir del inicio. Los episodios, por lo general, son desencadenados por fármacos (como paracetamol), cirugía, consumo de alcohol o de grandes cantidades de azúcar, estas últimas alteraciones ocasionan la producción excesiva de NADH. El NADH no se genera por el metabolismo de proteínas o grasas y muchos individuos con citrulinemia tipo 2 eligen de manera espontánea alimentos como carnes, huevos y pescado y evitan los carbohidratos.

Los estudios de laboratorio durante un ataque agudo incluyen elevación del amoniaco, la citrulina y la arginina, con concentraciones bajas o normales de glutamina (esta última por lo general se incrementa en los defectos clásicos del ciclo de la urea). La concentración de galactosa-1-fosfato en los eritrocitos también aumenta, reflejo de la transferencia defectuosa de los equivalentes reductores del citosol a las mitocondrias.

El diagnóstico se confirma al demostrar la mutación en el gen *SLC25A13*. El trasplante hepático evita la progresión de la enfermedad y normaliza los parámetros bioquímicos. Una dieta rica en grasas y proteínas y con bajo contenido de carbohidratos, con complementos de arginina y piruvato, tam-

bién son eficaces para prevenir episodios adicionales, al menos en el corto plazo.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

Es un trastorno autosómico recesivo (frecuencia: 1 en 24 000), caracterizado por lesiones cutáneas parecidas a las de la pelagra, manifestaciones neurológicas variables y aminoaciduria neutra y aromática.

Se excretan en la orina alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, glutamina, asparagina e histidina en cantidades cinco a 10 veces superiores que lo normal, y el transporte intestinal de estos mismos aminoácidos es defectuoso. El transportador defectuoso de aminoácidos neutros, B°AT1 codificado por el gen *SLCA19* en el cromosoma 5p15, requiere de colectrina o de enzima convertidora de angiotensina 2 para la expresión de superficie en el riñón e intestino, respectivamente. Las manifestaciones clínicas son resultado de deficiencia nutricional del aminoácido esencial triptófano, causado por su malabsorción intestinal y renal, y de niacina, que deriva en parte del metabolismo del triptófano. Solamente una pequeña fracción de pacientes con los hallazgos químicos de esta enfermedad desarrolla un síndrome parecido a la pelagra, lo que implica que las manifestaciones dependen de otros factores además del defecto del transporte. El diagnóstico de enfermedad de Hartnup debe sospecharse en cualquier paciente con características clínicas de pelagra, pero sin antecedentes de deficiencia dietética de niacina **(cap. 326)**. Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas varían desde ataques de ataxia cerebelosa y labilidad emocional leve hasta delirio franco, y por lo general se acompañan de exacerbaciones de una erupción cutánea eccematoide eritematosa. Provocan recaída clínica, la fiebre, la luz solar, el estrés y el tratamiento con sulfonamidas. El diagnóstico se establece mediante la detección de aminoaciduria neutra, que no ocurre en la deficiencia dietética de niacina. El tratamiento está dirigido a restituir la niacina e incluye una dieta alta en proteínas y el complemento diario de nicotinamida (50 a 250 mg).

CISTINOSIS

La cistinosis (frecuencia: 1:100 000-1:200 000) es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *CTNS* que codifica el transportador lisosómico de cistina/protones (cistinosina). En este trastorno, la cistina derivada de la degradación de proteínas se acumula dentro de los lisosomas y forma cristales debido a su baja solubilidad. Se reconocen tres formas clínicas que dependen del grado de disfunción del transportador. La forma más grave, la cistinosis nefropática clásica, causa síndrome de Fanconi durante el primer año de edad y sin tratamiento, evoluciona hasta insuficiencia renal, casi siempre antes de los 10 años de edad. La cistinosis nefropática intermedia produce insuficiencia renal entre los 15 y 25 años de edad, mientras que la fotofobia, causada por el depósito de cristales de cistina en la córnea, es la única manifestación de la cistinosis ocular no nefropática. La cistinosis se sospecha por la identificación de cristales de cistina en la córnea en el examen con lámpara de hendidura y se diagnostica con la medición del contenido de cistina en los leucocitos. Las pruebas de DNA (incluido el análisis de deleción) del gen *CNTS* permiten confirmar el diagnóstico. El tratamiento consiste en la administración de cisteamina, que entra a los lisosomas, forma un disulfuro mixto con cisteína y se exporta del lisosoma mediante un transportador de aminoácidos catiónicos. El tratamiento con cisteamina oral (60-90 mg/kg al día hasta 2 g diarios en adultos, 0.2 a 0.3 g/m^2 al día divididos en dos tomas cada 12 h de la formulación de liberación prolongada) permite retrasar la insuficiencia renal y es más eficaz si se inicia temprano en la evolución de la enfermedad. El tratamiento con cisteamina reduce la acumulación intracelular de cistina en los leucocitos, pero la observancia terapéutica se dificulta por el olor desagradable del fármaco y por la necesidad de administración frecuente. Las gotas oftálmicas de cisteamina reducen la fotofobia. En el síndrome de Fanconi es necesario el tratamiento de reemplazo renal con sales, álcalis y vitamina D activada. La acumulación de cistina ocurre en todos los órganos y tejidos, lo que causa complicaciones adicionales, como hipotiroidismo, hipohidrosis, diabetes, pubertad tardía en varones y mujeres, con hipogonadismo primario en los hombres. En ocasiones es necesario el reemplazo con hormona del crecimiento, L-tiroxina para el hipotiroidismo, insulina para la diabetes y testosterona para el hipogonadismo en varones. A pesar del tratamiento, muchos pacientes con cistinosis evolucionan hasta la insuficiencia renal en etapa terminal y requieren trasplante renal. Las complicaciones de inicio tardío incluyen hepatomegalia y esplenomegalia, que ocurren en casi un tercio de los sujetos, y una miopatía vacuolar que causa debilidad (al principio afecta la parte distal de las extremidades), dificultades para la deglución, dismotilidad gastrointestinal e insuficiencia pulmonar. Antes que se contara con el tratamiento reductor de cistina y el trasplante renal, la esperanza de vida en la cistinosis nefropática era <10 años. Con los tratamientos actuales, las personas afectadas pueden sobrevivir hasta finales de la quinta década con una calidad de vida satisfactoria.

LECTURAS ADICIONALES

Emma F *et al.*: Nephropathic cystinosis: An international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 29 Suppl 4:87, 2014.

Tanner LM *et al.*: Inhaled sargramostim induces resolution of pulmonary alveolar proteinosis in lysinuric protein intolerance. JIMD Rep 34:97, 2017.

Tărlungeanu DC *et al.*: Impaired amino acid transport at the blood brain barrier is a cause of autism spectrum disorder. Cell 167:1481, 2016.

Sección 1 Diagnóstico de enfermedades neurológicas

415 Abordaje del paciente con enfermedad neurológica

Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

Las enfermedades neurológicas son frecuentes y costosas. Según cálculos de la OMS, más de 1 000 millones de personas en el mundo padecen alguna enfermedad neurológica, lo que corresponde al 12% del total de las enfermedades mundiales, generando 14% de las muertes totales (cuadro 415-1).

Se espera que estas tasas se incrementen a medida que la población mundial envejece. La mayoría de los pacientes con síntomas del sistema nervioso busca la atención de internistas y otros médicos generales y no de neurólogos. En la actualidad existen innumerables tratamientos contra muchos padecimientos de este tipo, por lo que la atención especializada para el diagnóstico es esencial. Los errores suelen surgir por un exceso de confianza en costosos estudios de imagen y de laboratorio que, a pesar de ser útiles, no sustituyen un interrogatorio o una exploración física correctos. La estrategia adecuada para estudiar a un individuo con una enfermedad del sistema nervioso comienza con el propio paciente y consiste en abordar el problema clínico primero en su aspecto anatómico y después en el fisiopatológico; sólo entonces se podrá plantear un diagnóstico específico. Con este método se asegura la aplicación acertada de la tecnología, la formulación eficiente del diagnóstico correcto y el comienzo inmediato del tratamiento.

EL MÉTODO NEUROLÓGICO

DEFINA LA ANATOMÍA

Es prioritario identificar la región del sistema nervioso que probablemente sea el origen de los síntomas. ¿Es posible localizar el trastorno en un sitio específico, es multifocal o es difuso? ¿Los síntomas están circunscritos al sistema nervioso o aparecen en el marco de una enfermedad diseminada? ¿El problema tiene su origen en los sistemas nerviosos central (SNC), periférico (SNP), o en ambos? Si está confinado al SNC: ¿las manifestaciones patológicas provienen de la corteza encefálica, los ganglios basales, el tronco del encéfalo, el cerebelo o la médula espinal? ¿Participan las meninges sensibles al dolor? En caso de que la enfermedad se circunscriba al sistema nervioso periférico (SNP) ¿podría originarse en nervios periféricos, y de ser así, están afectados de manera predominante nervios motores o sensitivos o es posible que la lesión se localice en la unión neuromuscular o en los músculos?

CUADRO 415-1 Años de vida con discapacidad global y número de muertes anuales por enfermedades neurológicas seleccionadas en 2015

TRASTORNO	DALY	MUERTES
Lumbalgia y dolor de cuello	94 941 000	—
Enfermedades vasculares cerebrales	118 627 000	6 326 000
Meningitis y encefalitis	33 848 000	529 000
Migraña	32 898 000	—
Epilepsia	12 418 000	125 000
Demencia	23 779 000	1 908 000
Enfermedad de Parkinson	2 059 000	117 000
% del total de DALY o muertes por todas las causas neurológicas	9.7%	16.3%
% de cambios de DALY por trastornos neurológicos entre 2005 y 2015	17.0%	35.2%

Fuente: GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators: Global, Regional, and National Disability-Adjusted, Life-Years (Dalys) for 315 Diseases and Injuries and Healthy Life Expectancy (HALE), 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 388:1603, 2016; and GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators: Global, Regional, and National Life Expectancy, All-Cause Mortality, and Cause-Specific Mortality for 249 Causes of Death, 1980-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 388:1459, 2016.

Los primeros indicios para definir la zona anatómica afectada surgen en la anamnesis, y luego la exploración física se orienta a confirmar o descartar las impresiones obtenidas y esclarecer dudas. Con frecuencia está indicado realizar una exploración más detallada de una región particular del SNC o del SNP. Por ejemplo, la exploración de la persona que acude por primera vez con antecedentes de parestesias y debilidad ascendentes debe orientarse a decidir, entre otras cosas, si la lesión está localizada en la médula espinal o en los nervios periféricos. La dorsalgia focal, un nivel sensitivo medular y la incontinencia sugieren que el trastorno proviene de la médula, en tanto que una distribución de hipoestesia en "guante y calcetín" hace pensar en una neuropatía periférica; la arreflexia por lo general denota neuropatía periférica, pero también puede presentarse en casos de choque medular en los trastornos agudos de la médula espinal.

La localización del sitio exacto de la lesión ofrece la ventaja, entre otras, de que limita las causas y las reduce a un número finito y manejable. Además, protege de errores graves. Los síntomas de vértigo recurrente, diplopía y nistagmo no deben hacer pensar de inmediato en "esclerosis múltiple" como explicación (etiología), sino en el "tronco del encéfalo" o la "protuberancia" (sitio); si se aplica tal estrategia, no se omitirá (por no haber pensado en ella) una posible malformación arteriovenosa del tronco del encéfalo. De la misma manera, en un inicio la combinación de neuritis óptica y paraparesia atáxica espástica debe sugerir una lesión del nervio óptico y de la médula espinal. La esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*), la sífilis del SNC y la deficiencia de vitamina B_{12} son enfermedades tratables que a veces originan tal síndrome. Una vez que la pregunta: "¿en dónde está la lesión?" haya sido esclarecida se podrá abordar el siguiente planteamiento con respecto a la identidad: "¿qué es la lesión?"

IDENTIFIQUE LA FISIOPATOLOGÍA

En la anamnesis pueden estar presentes claves clínicas que permitan identificar la fisiopatología de la enfermedad. Los trastornos neuronales primarios (sustancia gris) se manifiestan al principio en forma de alteraciones cognitivas tempranas, trastornos del movimiento o convulsiones, en tanto que la lesión de la sustancia blanca origina de manera predominante trastornos de haces largos en las vías motoras, sensitivas, visuales y cerebelosas. Los síntomas progresivos y simétricos suelen tener origen metabólico o degenerativo; en tales casos las lesiones no están circunscritas de manera clara. Así, es poco probable que una persona con paraparesia y un nivel sensitivo en la médula espinal, tenga deficiencia de vitamina B_{12}. El síntoma de Lhermitte (sensaciones parecidas a corrientes eléctricas desencadenadas por la flexión del cuello), proviene de la generación de impulsos ectópicos en las vías de la sustancia blanca y surge con la desmielinización de la médula cervical. Entre muchas causas posibles, tal signo puede denotar la presencia de MS en un adulto joven o espondilosis cervical compresiva en una persona de mayor edad. Los síntomas que se agravan después de la exposición al calor o al ejercicio indican un bloqueo de la conducción en axones desmielinizados, como se observa en la MS. Un paciente con episodios recurrentes de diplopía y disartria vinculados con el ejercicio o la fatiga puede tener un trastorno en la transmisión neuromuscular, como la miastenia grave. La progresión lenta del escotoma visual con bordes luminosos, denominado *espectro de fortificación*, denota depresión cortical diseminada, casi siempre con migraña.

LA ANAMNESIS NEUROLÓGICA

Poner atención a los síntomas que ha mostrado y descrito el paciente, corroborados por familiares y otras personas, permite a menudo la localización y la identificación precisas de la causa probable de las molestias, incluso antes de realizar el examen neurológico. Los datos de la anamnesis también permiten orientar la exploración neurológica posterior. Es importante investigar cada dato hasta donde sea posible para dilucidar el sitio de la lesión, los aspectos fisiopatológicos probablemente implicados y las causas posibles. Por ejemplo, en el caso de una persona que señala debilidad del brazo derecho: ¿cuáles son las manifestaciones clínicas acompañantes? ¿Tiene dificultad para cepillarse el cabello o elevar la extremidad (debilidad proximal), abrocharse los botones de la camisa o abrir un recipiente con tapa giratoria (distal)? Los vínculos negativos también son importantes. La persona con hemiparesia derecha sin deficiencia de lenguaje tal vez

tenga una lesión (en la cápsula interna, el tronco del encéfalo o la médula espinal), diferente de la del individuo con hemiparesia derecha y afasia (hemisferio izquierdo). Otros datos de la anamnesis incluyen:

1. *Evolución cronológica de la enfermedad.* Es importante determinar la fecha exacta de aparición de los síntomas y lo rápido de su progresión. Si una manifestación neurológica comienza en término de segundos o minutos, ello indicará a menudo un trastorno vascular, una crisis epiléptica o una migraña (jaqueca). Los síntomas sensitivos de una extremidad que comienzan y se propagan en cuestión de segundos a zonas vecinas de la misma extremidad para pasar a otras regiones del cuerpo, hacen pensar en la presencia de una crisis. La evolución cronológica de los síntomas semejante pero más lenta que se acompaña de cefalea, náusea y perturbaciones visuales, sugiere migraña. La presencia de síntomas menos localizados ya sea de inicio súbito o gradual, orienta hacia la posibilidad de una isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attack*). La presencia de síntomas sensitivos "positivos" (como disestesias o sensaciones difíciles de describir) o movimientos involuntarios hace pensar en un episodio convulsivo; a diferencia de ello, la pérdida transitoria de la función (síntomas negativos) permite suponer que se trata de TIA. El inicio larvado en donde los síntomas aparecen, se estabilizan y luego evolucionan en horas o días también sugiere enfermedad vascular cerebral; el antecedente de remisión o regresión transitoria denota que tal vez la alteración se deba a isquemia y no a hemorragia. La evolución gradual de los síntomas en el curso de horas o días sugiere un trastorno tóxico, metabólico, infeccioso o inflamatorio. Los síntomas progresivos que se acompañan de manifestaciones sistémicas como fiebre, rigidez de cuello y alteración del nivel de conciencia orientan hacia la posibilidad de un proceso infeccioso. Los síntomas recidivantes y remitentes que afectan niveles diferentes del sistema nervioso hacen pensar en MS u otros cuadros inflamatorios. Los síntomas de evolución lenta sin remisiones son característicos de enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, intoxicaciones graduales y neoplasias.
2. *Descripción de los síntomas por el paciente.* Los mismos términos suelen significar cosas o hechos diferentes para cada individuo. El término "mareo" significa tanto síncope inminente, como sensación de desequilibrio o vértigo verdadero. "Adormecimiento" puede denotar la pérdida completa de la sensibilidad, una sensación positiva como el "hormigueo" o incluso debilidad. "Visión borrosa" es un término que se utiliza para describir la pérdida de la visión en un ojo, como sería la ceguera monocular transitoria o la diplopía. La interpretación del significado verdadero de los términos usados por los pacientes para describir sus síntomas se complica mucho más si existen diferencias en las lenguas y culturas originales.
3. *Corroboración de los datos por parte de terceros.* Casi siempre es conveniente obtener información complementaria de los familiares, los amigos u observadores, para corroborar o ampliar la descripción hecha por el paciente. La amnesia, la afasia, la pérdida de la introspección, las intoxicaciones y otros factores reducen la capacidad del sujeto para comunicarse de forma normal con el explorador o le impiden señalar los factores que contribuyeron a la enfermedad. Los episodios de pérdida de conciencia obligan a solicitar a los observadores que aporten detalles para saber con exactitud lo que ocurrió durante el hecho.
4. *Antecedentes familiares.* Muchas enfermedades del sistema nervioso tienen un componente genético primario. La presencia de algún trastorno de tipo mendeliano como la enfermedad de Huntington o la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth es a veces obvia cuando se dispone de datos familiares. Se necesitan preguntas más minuciosas sobre los antecedentes familiares para detectar trastornos poligénicos como la MS, la migraña y muchos tipos de epilepsia. Es importante obtener los antecedentes familiares de todas las enfermedades, además de los trastornos neurológicos y psiquiátricos. La propensión familiar de hipertensión o cardiopatías es importante en un individuo cuyo cuadro clínico es un accidente vascular cerebral (apoplejía). Se conocen muchas enfermedades hereditarias del sistema nervioso que se acompañan de manifestaciones en múltiples órganos y sistemas y que aportan claves que conducen hacia el diagnóstico correcto (como neurofibromatosis, enfermedad de Wilson y enfermedades mitocondriales).
5. *Antecedentes personales* (*enfermedades clínicas*). Muchas enfermedades del sistema nervioso se manifiestan en el contexto de trastornos sistémicos. La diabetes mellitus, la hipertensión y las alteraciones de los lípidos sanguíneos predisponen a enfermedad vascular cerebral. Una tumoración solitaria en el encéfalo pudiera ser un absceso en un individuo con valvulopatía cardiaca, una hemorragia primaria en un sujeto con una coagulopatía, un linfoma o toxoplasmosis en el paciente de sida o metástasis en una persona con cáncer subyacente. Algunos individuos con cáncer manifiestan en un principio un síndrome paraneoplásico **(cap. 90)** o bien alguna complicación de la quimioterapia o radioterapia. El síndrome de Marfan y las enfermedades de la colágena relacionadas predisponen a la disección de las arterias intracraneales y hemorragia subaracnoidea aneurismática; el riñón poliquístico también se acompaña de esta última. Diversos cuadros neurológicos surgen con enfermedades tiroideas u otras endocrinopatías. Es muy importante averiguar la presencia de enfermedades sistémicas en personas con neuropatía periférica. La mayoría de individuos en coma dentro del hospital tiene alguna causa metabólica, tóxica o infecciosa.
6. *Uso y abuso de fármacos y drogas y exposición a toxinas.* Es esencial interrogar los antecedentes farmacológicos, como el uso y abuso de fármacos y drogas prescritos por un médico e ilícitos. Los sedantes, antidepresivos y otros psicoactivos a menudo provocan confusión aguda en los ancianos. Los aminoglucósidos pueden exacerbar los síntomas de debilidad en personas con trastornos de la transmisión neuromuscular como miastenia grave y pueden causar mareos como consecuencia de ototoxicidad. La vincristina y otros antineoplásicos originan en ocasiones neuropatía periférica, y los inmunosupresores como la ciclosporina originan en ocasiones encefalopatía. La ingesta excesiva de vitaminas puede causar trastornos; por ejemplo, la vitamina A origina en ocasiones hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral) o la piridoxina provoca neuropatía periférica. Muchos individuos no se percatan de que los somníferos que se adquieren sin receta, los antigripales y las pastillas para adelgazar en realidad son fármacos. Estos pacientes tampoco reconocen al alcohol como droga, que es la neurotoxina que se consume con más frecuencia, y otras drogas adictivas como la cocaína y la heroína originan anomalías neurológicas diversas. El antecedente de exposición ambiental o laboral a neurotoxinas puede ser una pista esencial; para lo que a veces es necesario consultar con los compañeros o el jefe del enfermo.
7. *Elaboración de una impresión del enfermo.* El médico aprovechará la oportunidad al interrogar al paciente, de formarse una impresión de él. ¿Los datos que aporta son directos o lo hace de manera sinuosa? ¿Muestra signos de ansiedad, depresión o hipocondriasis? ¿Hay alguna clave que oriente hacia defectos del lenguaje, la memoria, introspección o comportamiento? La valoración neurológica comienza en cuanto el paciente llega al consultorio y se hace la presentación inicial.

LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración del sistema nervioso es una tarea desafiante y compleja; tiene muchos componentes y se necesitan habilidades y conocimientos teóricos y prácticos que se adquieren sólo después del empleo repetido de las mismas técnicas en un gran número de personas con enfermedades neurológicas o sin ellas. Dominar en forma absoluta la exploración completa del sistema nervioso tiene importancia sólo para los neurólogos y especialistas afines. Sin embargo, es indispensable que todos los médicos clínicos y en particular los médicos generales, conozcan los aspectos básicos de la misma, en especial las técnicas que son eficaces para descartar o detectar cualquier disfunción.

No existe una sola secuencia aceptada de manera unánime para realizar la exploración, pero muchos comienzan con una valoración del estado psíquico, a la que sigue la revisión de pares craneales, aparato motor y sensitivo, coordinación y marcha. Ya sea la exploración básica o integral, es importante realizarla de forma ordenada y sistemática para evitar errores y omisiones graves. De esta manera, la mejor forma de obtener experiencia en cuanto a la exploración es escoger una estrategia personal, practicarla con frecuencia y realizarla siempre de la misma manera.

En la exploración neurológica que se describe a continuación, se mencionan las partes más frecuentes, con énfasis particular en los componentes que, según los expertos, son más útiles para valorar e identificar los problemas más comunes del sistema nervioso. Cada sección incluye también una descripción somera de la exploración mínima necesaria para la identificación inicial y adecuada de anomalías en una persona que no tiene síntomas que sugieran una disfunción neurológica. El examen inicial de cribado que se realiza según se expone a continuación concluye en 3 a 5 min. *Las demostraciones en video del examen para detección neurológica (V6) y el examen neurológico detallado (V7) se encuentran en la Colección de video de Harrison incluida en este libro.*

Vale la pena destacar algunos aspectos de la exploración. En primer lugar, al registrar las observaciones, es importante describir lo que el médico detectó y no utilizar un término indefinido (como sería el "paciente emitió un quejido al frotarle el esternón", en vez de "mostró respuesta disminuida"). En segundo lugar, las anomalías sutiles del SNC se detectan me-

jor si se compara la ejecución de tareas por parte del paciente, que requieren la activación simultánea de ambos hemisferios cerebrales (p. ej., obtener el movimiento de pronación con los brazos en extensión total y los ojos cerrados; extinción en un lado del estímulo táctil leve aplicado en ambos lados y con los ojos cerrados, o disminución de la oscilación del brazo o asimetría leve durante la marcha).

En tercer lugar, si algunas actividades desencadenan la molestia o síntoma, habrá que reproducirlas en el consultorio. Si el individuo se queja de mareo cuando gira la cabeza en una dirección, se le pedirá que lo haga y se buscarán signos acompañantes durante la exploración (como sería nistagmo o dismetría). Si el individuo siente dolor después de caminar dos cuadras, se le pedirá que salga del consultorio, que camine dicha distancia y que vuelva de inmediato, y se repetirán las partes importantes de la exploración. Por último, el médico debe adaptar los métodos que conoce al problema del enfermo para valorar los cambios que suceden con el tiempo. Algunos ejemplos son: caminar 7.5 m de distancia (normal, 5 a 6 s; observar si necesita ayuda); percusión repetitiva de los dedos de la mano o del pie (normal, 20 a 25 percusiones en 5 s) o la escritura manual.

EXPLORACIÓN DEL ESTADO PSÍQUICO

- *Como mínimo: durante la entrevista el examinador intentará detectar problemas de la comunicación y valorar si el paciente tiene memoria e introspección de hechos pasados y recientes.*

La exploración del estado psíquico inicia cuando el médico ve y habla con el enfermo. Si en la anamnesis existen dudas o preocupación por anomalías de la función cortical superior o si se detectan problemas de la esfera cognitiva durante la anamnesis, convendrá la valoración detallada de las funciones corticales superiores. Es importante tener en cuenta la capacidad del sujeto para entender el lenguaje usado en la exploración, sus antecedentes culturales y experiencia académica, problemas sensitivos o motores u otros cuadros coexistentes para valorar la aplicabilidad de los métodos diagnósticos e interpretar los resultados.

El miniexamen de Folstein de las funciones cognitivas (MMSE, *minimental status examination*) es un estudio estandarizado de *screening* de la función cognitiva, fácil de aplicar y que requiere menos de 10 min **(cap. 25)**. Utilizando cifras ajustadas por edad para definir el rendimiento normal, la sensibilidad es de casi 85% y la especificidad es de 85% para establecer el diagnóstico de demencia moderada o extensa, en especial en individuos con elevado nivel educativo. Si se dispone de tiempo, el MMSE es uno de los mejores métodos para verificar la función cognitiva actual del enfermo y sirve como una valoración inicial con la que comparar evaluaciones posteriores del mismo examen.

Los elementos individuales de la exploración de las funciones cognitivas se subdividen en: nivel de conciencia, orientación, habla y lenguaje, memoria, fondo de información, introspección y juicio, pensamiento abstracto y cálculo.

El *nivel de conciencia* es el grado de percepción que la persona tiene de sí misma y del entorno y varía desde la conciencia plena hasta el coma. Si el individuo no está del todo consciente, el explorador debe describir las respuestas con el estímulo mínimo necesario para desencadenar una reacción que va desde órdenes verbales hasta un estímulo breve y doloroso como la presión del músculo trapecio. Es importante distinguir entre las reacciones dirigidas hacia el estímulo y que denotan cierto grado de función encefálica intacta (como sería abrir los párpados y mirar al examinador o apartar una extremidad para alejarla del estímulo doloroso), y las respuestas reflejas de origen medular (como la respuesta de la triple flexión que incluye la flexión del tobillo, la rodilla y la cadera en reacción a un estímulo doloroso del pie).

La *orientación* se valora al solicitar a la persona que diga su nombre, lugar donde se encuentra, día de la semana y fecha; el sentido del tiempo es uno de los primeros elementos que se deterioran en diversos trastornos.

El *habla* se valora al observar la articulación, la rapidez, el ritmo y la prosodia (como serían los cambios en el tono y la acentuación de sílabas y palabras).

El *lenguaje* se valora al observar el contenido de la expresión verbal y escrita, la reacción a órdenes verbales y la capacidad de leer. La prueba típica consiste en solicitar a la persona que diga los componentes de su atuendo, un reloj o una pluma; que repita la frase "ni si, ni no, ni pero" o bien "en un trigal había tres tigres"; que siga una orden verbal de tres pasos; que escriba una oración y lea y responda a una orden escrita.

La *memoria* debe analizarse con base a tres escalas de tiempo: 1) la memoria inmediata se evalúa mediante una lista de tres ítems y pedir al paciente que la repita de inmediato; 2) para valorar la memoria a corto plazo se solicita a la persona que recuerde 5 y 15 min más tarde, los mismos tres ítems, y 3) la memoria a largo plazo se estudia al valorar la capacidad del paciente para relatar una historia cronológica coherente de su enfermedad o situaciones personales.

El *fondo común de información* se valora al plantear preguntas de hechos históricos, actuales e importantes con atención al nivel académico y experiencias vitales.

Las anomalías de la *introspección y el juicio* (criterio *personal*) se detectan durante la entrevista y se puede profundizar si se pide al paciente que describa la forma como reaccionaría a situaciones diversas (p. ej., "¿Qué haría usted si se hallara una cartera en la banqueta?").

El *pensamiento abstracto* se valora solicitando a la persona que describa semejanzas entre diversos objetos o conceptos (p. ej., manzana y naranja; escritorio y silla; poesía y escultura) o que mencione objetos que poseen los mismos atributos (como una lista de animales cuadrúpedos).

La *capacidad de cálculo* se valora al pedir al individuo que realice una operación aritmética adecuada para su edad y nivel de enseñanza (como sería la resta seriada de sietes al número 100 o de tres al número 20; o problemas aritméticos sencillos).

EXPLORACIÓN DE PARES CRANEALES

- *Como mínimo: revisar fondo de ojo, campos visuales, diámetro y reactividad de las pupilas, movimientos extraoculares y de la cara.*

Los pares craneales (CN, *cranial nerves*) se estudian mejor en orden numérico, excepto al agrupar tercero, cuarto y sexto por tener función similar.

I PAR (olfatorio) Por lo general no se estudia el nervio olfatorio, salvo que se sospeche alguna enfermedad de la porción inferior del lóbulo frontal, como un meningioma. Con los ojos cerrados se pide a la persona que huela alguna sustancia moderadamente olorosa como un dentífrico o café y que la identifique.

II PAR (óptico) El médico valorará la agudeza visual (corregida con gafas o lentes de contacto) y para ello utilizará una tabla de Snellen o un cartelón semejante. Se estudiarán los campos visuales por confrontación, es decir, comparando los del paciente con los del explorador. Como prueba de detección suele bastar el examen de los campos visuales de ambos ojos de manera simultánea; pero habrá que valorar los campos en forma individual si se sospecha un problema visual, con base en los datos de la anamnesis u otros elementos de la exploración, o si en las pruebas de detección se identifica alguna anomalía. El explorador se coloca cara a cara frente al paciente a 0.6-1.0 m de distancia y pone sus manos en la periferia de los campos visuales, en un plano equidistante entre él y el enfermo. Se pide al enfermo que mire de manera directa al centro de la cara del explorador y que indique el momento y el sitio en que detecta el movimiento de alguno de los dedos. La maniobra se inicia en los cuadrantes inferiores y después con los superiores, de modo que el explorador mueve el dedo índice de alguna o ambas manos al mismo tiempo, y observa si la persona detecta los movimientos. Un solo movimiento de poca amplitud del dedo basta para obtener una respuesta normal. Los estudios de perimetría focal y pantalla tangencial deberían utilizarse para localizar los defectos extensos del campo visual, o para buscar anomalías sutiles. Es necesario explorar el fondo de ambos ojos con un oftalmoscopio y observar el color, el tamaño y el grado de turgencia o elevación del disco óptico, así como el color y la textura de la retina. Se revisan calibre, regularidad, "muescas" arteriovenosas en los puntos de cruce, hemorragias, exudados y otras anomalías de los vasos retinianos.

III, IV y VI PARES (motor ocular común, troclear y motor ocular externo) Es importante describir el diámetro y la forma de las pupilas, su reacción a la luz y a la acomodación (es decir, al converger ambos ojos mientras siguen el dedo del explorador acercándolo hacia el puente de la nariz). Para valorar los movimientos extraoculares se pedirá al enfermo que conserve fija la cabeza mientras sigue el movimiento del dedo del examinador. El objetivo se desplazará con lentitud en los planos horizontal y vertical y se buscará cualquier paresia, nistagmo o alteraciones en los movimientos de persecución (movimientos sacádicos, ataxia de los movimientos oculares y otras). Si es necesario, se valorará la posición relativa de los ojos, tanto en la posición primaria de la mirada como en otras direcciones, comparando los reflejos de luz intensa en ambas pupilas. Sin embargo, es más útil saber si la persona describe diplopía en cualquier dirección de la mirada. La diplopía verdadera casi siempre se resuelve cuando el individuo cierra un ojo. El nistagmo horizontal se evalúa mejor a 45° y no en el extremo lateral de los campos visuales (situación incómoda para el enfermo); el dedo debe sostenerse en la posición lateral unos segundos para detectar cualquier anomalía.

V PAR (trigémino) Se explora la función sensitiva en los tres territorios de las ramas del nervio trigémino (oftálmico, maxilar superior y mandibular) y en cada lado de la cara. Como ocurre con otros elementos de la exploración sensitiva, para el estudio de detección basta la valoración de dos modalidades sensitivas derivadas de vías anatómicas diferentes (como el tacto fino y la temperatura). Si algunos datos de la anamnesis lo sugieren, conviene valorar otras modalidades, como el reflejo corneal y el componente motor del trigémino (acción del músculo masetero al cerrar la boca con fuerza).

VII PAR (facial) Aquí se busca asimetría de la cara en el reposo y con movimientos espontáneos. También se evalúa la elevación de las cejas, la aparición de arrugas en la frente, el cierre de los párpados, la sonrisa y el inflar los carrillos. Se buscarán en particular diferencias en la mitad inferior de los músculos de la cara en comparación con la mitad superior; la debilidad de los dos tercios inferiores de la cara con conservación del tercio superior permite suponer que se trata de una lesión de neurona motora superior, en tanto que la debilidad de toda una hemicara sugiere una lesión de neurona motora inferior.

VIII PAR (vestibulococlear) Se valora la capacidad del sujeto para escuchar el frote de un dedo o la voz susurrada en cada oído. Si la anamnesis o la exploración física detecta alguna alteración, se realizan pruebas más específicas de conducción aérea y ósea en mastoides (Rinne) y de lateralización, colocando un diapasón que suene a 512 Hz en el centro de la frente (Weber). Habrá que hacer audiometría formal después de identificar cualquier problema. **Para un análisis más completo de la valoración de la función del nervio vestibular en casos de mareo, pérdida del oído o coma, véanse los capítulos 19, 30 y 300, respectivamente.**

IX Y X PARES (glosofaríngeo y vago) Se observa la posición y la simetría del paladar blando y la úvula en el reposo y con la fonación ("aah"). También se valorará el reflejo nauseoso o faríngeo al estimular la pared retrofaríngea en cada lado con un objeto estéril y romo (como un depresor), pero tal reflejo a menudo no se detecta en personas normales.

XI PAR (espinal accesorio) Aquí se valora el músculo trapecio por medio de la contracción de los hombros (encoger los hombros) y por la rotación de la cabeza hacia cada lado (esternocleidomastoideo) contra resistencia.

XII PAR (hipogloso) Se inspecciona la lengua en busca de atrofia o fasciculaciones, posición con la protrusión y fuerza cuando se dirige contra la superficie interna de los carrillos.

EXPLORACIÓN MOTORA

- *Como mínimo: habrá que buscar atrofia muscular y valorar el tono de las extremidades. Estudiar la fuerza de la extremidad superior comprobando si existe claudicación en supinación y la fuerza de los extensores de la muñeca o de los dedos. Valore la fuerza de la extremidad inferior examinando los extensores del primer dedo y con el paciente caminando de forma normal, sobre las puntas y sobre los talones.*

La exploración motora incluye observaciones del aspecto, el tono, y la fuerza de los músculos. La marcha constituye, en parte, una valoración de la función motora, pero casi siempre se valora por separado al finalizar la exploración.

Aspecto Es importante inspeccionar y palpar los grupos musculares, con iluminación suficiente y con la persona en posición cómoda y simétrica. Se buscarán fasciculaciones, dolor a la palpación y atrofia o hipertrofia de músculos. Algunos individuos exhiben movimientos involuntarios (como tics, mioclono, coreoatetosis) durante el reposo; con la postura sostenida (temblor de "contar monedas" propio de la enfermedad de Parkinson) o con movimientos voluntarios (temblor de intención de la enfermedad del cerebelo o el temblor de tipo familiar).

Tono El tono muscular se evalúa al medir la resistencia contra el movimiento pasivo de una extremidad relajada. Las personas a menudo tienen dificultad para relajarse durante tal procedimiento y por ello es útil distraerlas para reducir al mínimo los movimientos activos. En las extremidades superiores el tono se evalúa por la pronación y supinación rápidas del antebrazo y flexión y extensión en la muñeca. En las extremidades inferiores, con el individuo en decúbito dorsal, el explorador coloca sus manos detrás de las rodillas y hará un movimiento de elevación rápida; con el tono normal los tobillos se arrastrarán siguiendo la superficie de la mesa, un tramo variable, antes de elevarse, en tanto que en situaciones de hipertonía, el talón mostrará un movimiento inmediato de elevación de la superficie. La hipotonía es más frecuente en trastornos de la neurona motora inferior o de nervios periféricos. La hipertonía se manifiesta en forma de espasticidad (la resistencia depende del ángulo y la velocidad de movimiento; enfermedad de haces corticoespinales), rigidez (la resistencia es similar en todos los ángulos de movimiento; enfermedad extrapiramidal), o paratonía (cambios fluctuantes de la resistencia; problemas en las vías de los lóbulos frontales o dificultad normal para la relajación). La rigidez en rueda dentada en la que el movimiento pasivo desencadena interrupciones espasmódicas en la resistencia, se ve en el parkinsonismo.

Fuerza La maniobra de Barré es un método muy útil para la búsqueda de la debilidad de la extremidad superior. Se pide a la persona que sostenga ambos brazos en extensión completa y en sentido paralelo al suelo con los ojos cerrados. Tal posición debe conservarse durante aproximadamente 10 s; signos de debilidad son cualquier flexión del codo o de los dedos de la mano o pronación del antebrazo, en particular si es asimétrica. La fuerza muscular se valora con mayor detalle al solicitar al individuo que realice el máximo esfuerzo con el músculo o grupo muscular en estudio. Es importante aislar los músculos en la medida de lo posible; es decir, sostener la extremidad de manera que sólo los músculos de interés se activen. También es conveniente palpar músculos accesibles a medida que se contraen. La graduación de la fuerza muscular y la valoración del esfuerzo es un arte que necesita tiempo y paciencia para dominarlo. Por costumbre la fuerza muscular se clasifica de acuerdo con la siguiente escala:

0 = ausencia de movimiento
1 = indicios leves o aislados de contracción, pero ningún movimiento concomitante en alguna articulación
2 = el sujeto mueve el miembro si se elimina la fuerza de gravedad (sobre plano)
3 = el sujeto mueve el miembro contra la gravedad, pero no contra la resistencia
4− = movimiento contra un grado pequeño de resistencia
4 = movimiento contra resistencia moderada
4+ = movimiento contra resistencia intensa
5 = potencia completa

Sin embargo, en muchos casos es más práctico utilizar los términos siguientes:

Parálisis = ausencia de movimiento
Debilidad intensa = movimiento después de eliminar la fuerza de gravedad
Debilidad moderada = movimiento contra la gravedad, pero no contra resistencia leve
Debilidad leve = movimiento contra resistencia moderada
Potencia completa

Observar el patrón de debilidad es tan importante como evaluar su magnitud. La debilidad unilateral o bilateral de los extensores de la extremidad superior o de los flexores de la extremidad inferior ("debilidad piramidal") permite suponer que se trata de una lesión de la vía piramidal, la debilidad proximal bilateral sugiere miopatía y la debilidad distal bilateral sugiere neuropatía periférica.

EXPLORACIÓN DE LOS REFLEJOS

- *Como mínimo verifique los reflejos bicipital, rotuliano y Aquíleo.*

Reflejos de estiramiento muscular (miotáticos) Los que suelen valorarse incluyen los reflejos del bíceps (**C5**, C6), braquiorradial (C5, **C6**), tríceps (C6, **C7**) y a veces el flexor de los dedos (**C8**, T1) en las extremidades superiores, y el rotuliano o del cuádriceps (**L3**, L4) y de Aquiles (**S1**, S2) en las extremidades inferiores.

Es importante que el sujeto se relaje y coloque el músculo en un punto intermedio entre la contracción y la extensión plenas. Los reflejos aumentan si se solicita a la persona que contraiga de manera voluntaria otros grupos musculares distantes (maniobra de Jendrassik). Por ejemplo, es posible reforzar los reflejos de la extremidad superior si el individuo de forma voluntaria aprieta la mandíbula y también se intensifica el reflejo Aquíleo al cruzar entre ambas manos los dedos flexionados e intentar separarlos. Para cada reflejo estudiado ambos lados deben comprobarse secuencialmente y es importante valorar el estímulo mínimo indispensable para desencadenar un reflejo y no la respuesta máxima. Los reflejos se clasifican con la escala siguiente:

0 = ausente
1 = presente, pero disminuido
2 = normal

3 = aumentado
4 = *clonus*

Reflejos cutáneos El reflejo plantar es desencadenado al estimular la zona lateral de la planta del pie con un estímulo molesto como por ejemplo con un depresor que se desplaza desde cerca del talón hasta la parte anterior del pie y el primer dedo. El reflejo normal comprende la flexión plantar de los dedos del pie. Si hay lesiones de motoneurona superior por encima del nivel S1 de la médula espinal, se advierte una extensión paradójica del primer dedo, que se acompaña de extensión lateral y superior de los demás dedos (la llamada *respuesta plantar extensora* o *signo de Babinski*). Sin embargo, no obstante su popularidad, la fiabilidad y validez del signo de Babinski para identificar debilidad de la neurona motora superior es muy limitada (es mucho mejor confiar en pruebas del tono, la fuerza y los reflejos de estiramiento, y la coordinación). Los reflejos abdominales superficiales se desencadenan al estimular con suavidad la superficie del abdomen cerca del ombligo en sentido diagonal con un objeto puntiagudo (p. ej., un palillo) y observando el movimiento del ombligo. En circunstancias normales, el ombligo se desplazará hacia el cuadrante estimulado. Si hay lesiones de neurona motora superior los reflejos no se producirán. Su aparición es útil cuando se conservan los reflejos superiores (nivel T9 de médula espinal), pero no inferiores (T12) del abdomen, lo cual denota una lesión medular entre T9 y T12 o cuando la respuesta es asimétrica. Otros reflejos cutáneos útiles son el cremastérico (elevación ipsolateral de un testículo después de estimular la cara interna del muslo; es mediado por L1 y L2) y el anal (contracción del esfínter anal cuando se frota la piel perianal; mediado por S2, S3 y S4). Es importante buscar estos reflejos en toda persona en quien se sospeche daño de la médula espinal o de las raíces lumbosacras.

Reflejos primitivos En caso de lesión de las vías del lóbulo frontal aparecen algunos reflejos primitivos que normalmente han desaparecido en el adulto. La respuesta de succión aparece al tocar levemente con un depresor el centro de los labios, y el reflejo de búsqueda u "hociqueo" al estimular el ángulo de la comisura de la boca. El individuo desplazará los labios para succionar o girará su boca en dirección del estímulo. El reflejo de prensión se obtiene al tocar la palma de la mano entre el pulgar y el índice con los dedos del explorador; la respuesta positiva es que el individuo agarra con fuerza la mano del explorador. En muchos casos, al estimular la porción dorsal de la mano provocará que el individuo suelte la mano del examinador. La respuesta palmomentoniana es una contracción del músculo del mentón ipsolateral al estímulo de rascado aplicado diagonalmente en la palma.

EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN SENSITIVA

- *Como mínimo: habrá que preguntar a la persona si percibe el tacto fino y la temperatura de un objeto frío en cada zona distal de las extremidades. Se evaluará el doble estímulo simultáneo por medio del tacto fino en las manos. Realizar la maniobra de Romberg.*

La valoración de la función sensitiva es la parte menos fiable de la exploración, porque las reacciones son subjetivas y difíciles de cuantificar. En el sujeto cooperador y con discernimiento, la exploración de la sensibilidad permite la localización precisa de una lesión. En las personas que no colaboran o que no entienden el sentido de los estudios, esta valoración será inútil. El estudio debe orientarse a la lesión sospechada. Por ejemplo, en anomalías de la médula espinal, raíces raquídeas o nervios periféricos hay que valorar todas las modalidades sensitivas mientras se investiga un perfil compatible con el nivel medular y distribución por dermatomas o nervios. En sujetos con lesiones en el troncoencéfalo o por encima del mismo, basta con la valoración inicial de las modalidades sensitivas primarias en la porción distal de extremidades, así como los métodos de valoración "cortical".

En cada extremidad se estudian las cinco modalidades sensitivas primarias que son tacto fino, dolor, temperatura, vibración y posición de articulaciones. El primero se valora con sólo tocar la piel de manera suave mediante un dedo (del explorador) o un filamento de algodón. El dolor se explora utilizando un alfiler nuevo y la temperatura se valora con un objeto metálico (como un diapasón) que haya estado en agua tibia o fría. La vibración se estudia con un diapasón que suena a 128 Hz y se aplica en la falange distal del primer dedo del pie o el índice, exactamente por debajo del lecho ungueal. Al colocar un dedo en la cara contraria de la articulación que se estudia, el explorador comparará el umbral de percepción de la vibración del paciente, con la suya propia. Para valorar sensibilidad posicional, el explorador sostiene y moviliza un dedo de la mano o la extremidad del paciente en sentido lateral y en sentido distal a la articulación que estudia; por lo general se captan desplazamientos pequeños de 1 a 2 mm. La maniobra de Romberg es sobre todo un estudio de la propiocepción. Se solicita a la persona que se ponga de pie con ambos pies muy cercanos (como se necesite para conservar el equilibrio) con los ojos abiertos, y luego se le pide que los cierre. La pérdida de equilibrio al cerrar los ojos es una respuesta anormal.

La función sensitiva "cortical" es mediada por los lóbulos parietales y representa la integración de las modalidades sensitivas primarias; su valoración adquiere importancia cuando se encuentra intacta la sensación primaria. La estimulación simultánea bilateral es muy útil como método de detección para evaluar la función de la corteza encefálica; con los ojos cerrados del paciente, el explorador toca levemente una o ambas manos y le pide que identifique los estímulos. Si hay una lesión del lóbulo parietal el individuo no podrá identificar el estímulo en la mitad contralateral cuando se tocan ambas manos. Otras modalidades que dependen de la corteza parietal incluyen la discriminación de dos estímulos como separados cuando son aplicados en sitios muy cercanos (discriminación de dos puntos); identificación de un objeto por el mero tacto y la manipulación (estereognosia) y la identificación de números o letras escritos sobre su piel (grafestesia).

EXPLORACIÓN DE LA COORDINACIÓN

- *Como mínimo: observar al paciente en reposo y durante los movimientos espontáneos. Habrá que valorar los movimientos rápidos alternantes de las manos y los pies y del dedo dirigido a la punta de la nariz.*

La coordinación es un término que señala la organización y fluidez de los movimientos. Incluso actos sencillos obligan a la colaboración de músculos agonistas y antagonistas, la conservación de la postura y la actuación de servomecanismos complejos para controlar la rapidez y amplitud de un movimiento. Parte de esta integración depende del funcionamiento normal del cerebeloso y los ganglios basales. Sin embargo, también necesita que la fuerza muscular esté intacta y haya información cinestésica y propioceptiva. Por esto, si la exploración detecta anomalías del sistema motor o sensitivo, habrá que valorar la coordinación del individuo, sin olvidar tales limitaciones.

Los movimientos alternantes rápidos de extremidades superiores se estudian por separado en cada lado al pedir a la persona que contraiga el puño, extienda en forma parcial el dedo índice y después con dicho dedo percuta la porción distal del pulgar con la mayor rapidez posible. En la extremidad inferior, el individuo golpea con rapidez el pie contra el piso o la mano del explorador. La prueba de llevar el dedo a la punta de la nariz valora sobre todo la función cerebelosa; se pide al individuo que toque con su índice repetidas veces la punta de la nariz y después el dedo extendido del explorador que se mueve con cada repetición. Un método semejante en la extremidad inferior es pedir a la persona que eleve la pierna y toque el dedo del explorador con el primer dedo del pie. Otro estudio para valorar la función cerebelosa en las extremidades inferiores es la maniobra de tobillo-rodilla-borde tibial; en decúbito dorsal la persona desliza el talón de cada pie desde la rodilla pasando por el borde tibial de la otra pierna. En todos estos movimientos se valoran exactitud, velocidad y ritmo.

EXPLORACIÓN DE LA MARCHA

- *Como mínimo: habrá que observar a la persona cuando camina de forma normal, sobre los talones y puntas de los pies y siguiendo una línea recta.*

Observar a la persona durante la marcha es la parte más importante de la exploración neurológica. La marcha normal demanda la participación de innumerables sistemas, como fuerza, sensibilidad y coordinación, que actúan de forma muy integrada. Es posible identificar ciertas anomalías inesperadas que obligan al explorador a volver con mayor detalle a otros aspectos de la exploración. El paciente debe ser observado durante la marcha y los giros normales, cuando camina sobre los talones y sobre la punta de los dedos y cuando sigue una línea recta alternando el talón de un pie con los dedos del otro. En la exploración se observa en ocasiones disminución de la oscilación del brazo en un lado (lesión de vías corticoespinales), una postura encorvada y una marcha de pasos cortos (parkinsonismo), una marcha inestable de base amplia (ataxia), marcha en tijeras (espasticidad) u otra marcha con golpeteo de los pies y elevación exagerada de la pierna (enfermedad de columna posterior o nervios periféricos) o la persona parece estar anclada al suelo (apraxia con enfermedad de lóbulo frontal).

DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO

Se interpretan los datos clínicos obtenidos en la anamnesis y la exploración física para identificar algún sitio anatómico que explique mejor las alteraciones clínicas **(cuadro 415-2)**, disminuir el número de posibilidades diagnósticas y escoger los métodos de laboratorio con los que se obtendrá información valiosa. Los estudios de laboratorio comprenden: 1) electrólitos en

CUADRO 415-2 Signos útiles para la ubcación en el sistema nervioso

	SIGNOS
Encéfalo	Alteraciones del estado psíquico o deterioro cognitivo Crisis epilépticas Debilidad[a] y anomalías sensitivas, ambas unilaterales, incluidas cabeza y extremidades Anomalías en los campos visuales Alteraciones motoras (como incoordinación difusa, temblores, corea)
Tronco del encéfalo	Anomalías de pares craneales aislados (únicos o múltiples) Debilidad "cruzada"[a] y anomalías sensitivas de cabeza y extremidades, como debilidad de la mitad derecha de la cara y del brazo y pierna izquierdos
Médula espinal	Dorsalgia o hipersensibilidad del dorso Debilidad[a] y anomalías sensitivas que no afectan la cabeza Datos de neurona motora superior e inferior mixtos Nivel sensitivo Disfunción de esfínteres
Raíces raquídeas	Dolor que se irradia a extremidades Debilidad[b] o anomalías sensitivas, con distribución radicular **(figs. 22-2 y 22-3)** Arreflexia
Nervios periféricos	Dolor en la porción media o distal de las extremidades Debilidad[b] o anomalías sensitivas que siguen la distribución de nervios **(figs. 22-2 y 22-3)** Distribución en "guante y calcetín" de la pérdida sensitiva Arreflexia
Unión neuromuscular	Debilidad bilateral que incluye la cara (ptosis, diplopía, disfagia) y zona proximal de extremidades Mayor debilidad con el ejercicio Sensibilidad indemne
Músculos	Debilidad proximal o distal en ambos lados Sensibilidad indemne

[a] Debilidad junto con otras alteraciones que siguen un patrón de "neurona motora superior" como espasticidad, debilidad de extensores > que de flexores en la extremidad superior, y en flexores > que en extensores en la extremidad inferior, e hiperreflexia. [b] Debilidad junto con otras alteraciones que siguen un patrón de "neurona motora inferior" como flacidez e hiporreflexia.

suero, biometría hemática completa y estudios renales, hepáticos, del sistema endocrino e inmunitario; 2) estudio de líquido cefalorraquídeo; 3) estudios de imágenes específicos **(cap. 416)**, o 4) estudios electrofisiológicos.

Para elaborar un diagnóstico etiológico se integrarán los datos de localización anatómica, inicio y evolución de la enfermedad, otra información médica y resultados de estudios de laboratorio.

Los datos de la exploración neurológica pueden ser normales incluso en los individuos con alguna enfermedad grave del sistema nervioso como convulsiones, meningitis crónica o TIA. Es posible que un sujeto comatoso ingrese sin antecedentes disponibles y en estos casos se sigue la estrategia descrita en el **capítulo 300**. En otros enfermos, la anamnesis insuficiente se sustituye por una serie de exámenes, los cuales ayudan a deducir la evolución de la enfermedad. En casos difíciles es útil recordar que son más probables las manifestaciones inusuales de trastornos comunes que las etiologías extrañas. Por lo anterior, incluso en las instituciones de atención terciaria, las apoplejías múltiples suelen provenir de émbolos y no de vasculitis, y la demencia senil con mioclono por lo regular denota enfermedad de Alzheimer y no enfermedad por priones ni una anomalía paraneoplásica. Por último, la labor más importante de un médico general que atiende a una persona con un nuevo signo neurológico es valorar la urgencia con que le enviará a un especialista. En estos casos es importante identificar con rapidez a los individuos que quizá tengan infecciones del sistema nervioso, ictus y compresión de médula espinal agudas u otras tumoraciones tratables y preparar los medios para su atención inmediata.

LECTURAS ADICIONALES

Campbell WW: *DeJong's Neurological Examination*, 7th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

O'Brien M: *Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System*, 5th ed. Edinburgh, WB Saunders, 2010.

Ropper AH *et al.*: *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2014.

416 Neuroimágenes en trastornos neurológicos

William P. Dillon

El médico que atiende pacientes con síntomas neurológicos cuenta con gran variedad de técnicas de imagen, incluidas la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*), angiografía por CT (CTA, *CT angiography*), imágenes de perfusión con CT (pCT, *perfusion CT*), resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), angiografía por MR (MRA, *magnetic resonance angiography*), MRI funcional (fMRI, *functional MRI*), espectroscopia con MR (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*), neurografía con MR (MRN, *magnetic resonance neurography*), resonancia por difusión de fascículos, MR ponderada para sensibilidad (SWI, *susceptibility weighted MR imaging*), MRI con etiquetado de giro arterial (ASL, *arterial spin label*) y resonancia magnética de perfusión (pMRI, *perfusion MRI*). Además, han mejorado varias técnicas incluyendo las de neurorradiología intervencionista, como la embolización por catéter, trombólisis con recuperación de endoprótesis, colocación de espiral (*coil*) y endoprótesis en aneurisma, así como muchas técnicas para trastornos espinales, incluida la mielografía por CT, fluoroscopia e inyecciones epidurales y en raíces nerviosas a través de orificios intervertebrales y láminas guiadas por CT, ablación por radiofrecuencia y parches sanguíneos. Los avances más recientes como la angiografía por CT con detector múltiple (MDCTA, *multidetector CTA*) y la MRA con gadolinio han restringido las indicaciones de la angiografía habitual, que se reserva en la actualidad para personas en quienes es esencial conocer el detalle de vasos finos o en quienes se planean tratamientos intervencionistas **(cuadro 416-1)**.

En términos generales, la MRI es más sensible que la CT para la detección de lesiones en el sistema nervioso central (SNC), en particular las de médula espinal, pares craneales y estructuras de la fosa posterior del cráneo. La MR por difusión, una secuencia sensible al movimiento microscópico del agua, es la técnica más sensible para detectar un accidente vascular agudo isquémico en el cerebro o la médula espinal, y también es útil para la detección y caracterización de encefalitis, abscesos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, tumores cerebrales y lesiones desmielinizantes agudas. Sin embargo, la CT se puede practicar en forma rápida, de tal forma que es el método ideal para la valoración inicial de individuos en quienes se sospecha hemorragia y traumatismo intracraneal o raquídeo. La CT también es más sensible que la MRI para observar los detalles óseos y está indicada en la evaluación inicial de la hipoacusia de conducción, así como en lesiones que afectan la base del cráneo y la bóveda craneal. Sin embargo, la MRI ofrece información diagnóstica importante sobre las enfermedades infiltrantes de la médula ósea, difíciles de identificar en la CT.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

TÉCNICA

La imagen de la CT es una representación seccional de estructuras anatómicas, generada por el análisis en computadora de la atenuación de los rayos X que pasan a través de una sección del cuerpo. Al rotar alrededor del paciente los rayos X, colimados hasta obtener el corte con la anchura deseada, pasan por regiones escogidas del organismo. Los rayos X que no son atenuados por el cuerpo son registrados por detectores sensibles alineados a 180° en relación con el tubo de rayos X. Una computadora calcula una imagen de retroproyección desde un perfil de atenuación de rayos X de 360°. La mayor atenuación radiográfica (p. ej., la que es producida por el hueso) tiene como resultado áreas de gran "densidad" (imágenes "más blancas"), mientras que los tejidos blandos como órganos y cavidades llenas de líquido atenúan poco (imágenes "más negras") los rayos X y por tanto su densidad es menor. La resolución de una imagen depende de la dosis de radiación, la colimación (espesor del corte), el campo de visión y el tamaño de matriz de la imagen. Un escáner de CT moderno es capaz de obtener cortes de tan sólo 0.5-1 mm de espesor con resolución en plano de 0.4 mm a una velocidad de 0.3 s por rotación; los estudios completos del cerebro pueden completarse en 1-10 s.

La CT de múltiples detectores (MDCT) es el estándar actual. Se colocan uno o múltiples detectores de estado sólido (desde 4 a 320) en extremos opuestos de la fuente de rayos X en múltiples cortes por revolución alrededor del paciente. En el modo helicoidal, la mesa se mueve continuamente a través del rayo que rota, generando una "hélice" continua de información

CUADRO 416-1 Guías para utilizar CT, ecografía e MRI

CUADRO PATOLÓGICO	TÉCNICA RECOMENDADA
Hemorragias	
Hemorragia aguda del parénquima	CT, MR
Subaguda/crónica	MRI
Subaracnoidea	CT, CTA, punción lumbar → angiografía
Aneurisma	Angiografía > CTA, MRA
Infarto isquémico	
Infarto hemorrágico	CT o MRI
Infarto blando	MRI con difusión > CT, CTA, angiografía
Disección de carótida o arteria vertebral	MRI/MRA
Insuficiencia vertebrobasilar	CTA, MRI/MRA
Estenosis carotídea	CTA, MRA > US
Sospecha de tumoración	
Neoplasia primaria o metastásica	MRI + medio de contraste
Infección/absceso	MRI + medio de contraste
Inmunodepresión con signos locales	MRI + medio de contraste
Malformación vascular	MRI ± angiografía
Trastornos de sustancia blanca	MRI
Enfermedad desmielinizante	MRI ± medio de contraste
Demencia	MRI > CT
Traumatismo	
Traumatismo agudo	CT
Lesión tipo cizalla/hemorragia crónica	MRI + gradiente de eco
Cefalea/migraña	CT/MRI
Convulsiones	
Primera vez, sin deficiencias neurológicas focales	MRI > CT
Compleja parcial/resistente al tratamiento	MRI
Neuropatía de nervios craneales	MRI con medio de contraste
Enfermedad meníngea	MRI con medio de contraste
Columna	
Dorsalgia baja	
Sin deficiencias neurológicas	MRI o CT después de 6 semanas
Con deficiencias neurológicas	MRI > CT
Estenosis raquídea	MRI o CT
Espondilosis cervical	MRI, CT, mielografía con CT
Infección	MRI + medio de contraste, CT
Mielopatía	MRI + con medio de contraste
Malformación arteriovenosa	MRI + medio de contraste, angiografía

CT, Tomografía computarizada, CTA, angiografía por CT; MRA, angiografía por resonancia magnética; MRI, imágenes por resonancia magnética.

que se reformatea en varios grosores y planos de los cortes. Las ventajas del rastreo con el detector múltiple son: lapsos breves en el uso del escáner, disminución del movimiento del enfermo y de órganos y la posibilidad de generar imágenes dinámicas durante la administración endovenosa del medio de contraste, que pueden utilizarse para la elaboración de angiografías por CT de vasos y también imágenes de perfusión con CT (**fig. 416-1*B* y *C***). La CTA puede ser representada en tres dimensiones para obtener imágenes similares a las de una angiografía (**figs.** 416-1*C*, **416-2*E* y *F***; también **420-3**).

El medio de contraste yodado se introduce por vía endovenosa para identificar estructuras vasculares y defectos en la barrera hematoencefálica (BBB, *blood-brain barrier*) que aparecen en trastornos como tumores, infartos e infecciones. En el SNC normal, sólo los vasos y las estructuras no incluidas dentro de la barrera hematoencefálica (como la hipófisis, el plexo coroideo y la duramadre) muestran mayor contraste después de introducir el material radiológico. Aunque es útil para caracterizar lesiones que ocupan espacio y es esencial para obtener estudios de CTA, la decisión de usar material de contraste siempre debe considerarse con cuidado, ya que conlleva un pequeño riesgo de reacción alérgica y agrega un costo adicional.

INDICACIONES

La CT es el mejor estudio inicial para valorar un cambio agudo en el estado mental, signos neurológicos focales, traumatismo del encéfalo y la columna, sospecha de hemorragia subaracnoidea, e hipoacusia de conducción (cuadro 416-1). La CT complementa a la resonancia magnética en la evaluación de la base del cráneo, las órbitas y las estructuras óseas de la columna. En la columna vertebral, la CT es útil en la valoración de pacientes con estenosis ósea de la columna vertebral y con espondilosis, pero se prefiere la MRI en aquellos con déficits neurológicos. La CT a menudo se obtiene después de la inyección intratecal de contraste para descartar una fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) espinal o intracraneal, además de evaluar el espacio subaracnoideo espinal (*mielografía por CT*) en los síndromes de cirugía espinal fallida.

COMPLICACIONES

La CT es segura, rápida y fiable. La exposición a la radiación depende de la dosis utilizada, pero en condiciones normales se encuentra entre 2 y 5 mSv (milisievert) para una CT habitual del encéfalo. Debe tenerse cuidado de reducir la exposición cuando se obtienen imágenes de niños, que por lo general se evalúan mejor con MR. Con la llegada de MDCT, CTA y CT con perfusión, deben valorarse los beneficios frente a los riesgos del incremento de dosis de radiación asociadas con estas técnicas. Los programas de cómputo para la reducción avanzada del ruido permiten CT diagnósticas aceptables con dosis de radiación 30 a 40% más bajas.

Las complicaciones más frecuentes son las relacionadas con el uso de medios de contraste intravenoso. Se encuentran en uso dos amplias categorías de medios de contraste, iónicos y no iónicos, pero en gran medida los medios de contraste no iónicos, más seguros, han sustituido a los compuestos iónicos.

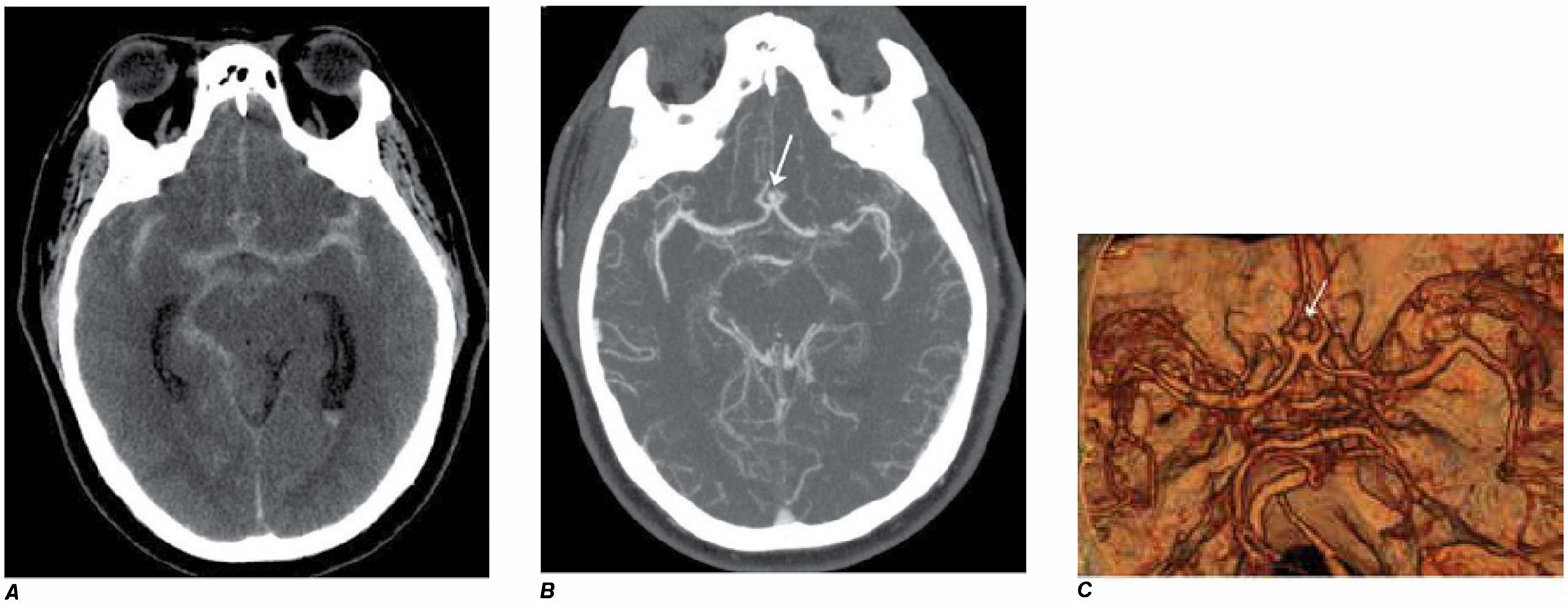


FIGURA 416-1 Angiografía por CT (CTA) de un aneurisma roto en arteria cerebral anterior en una persona con cefalea aguda como signo inicial. *A.* La CT sin contraste demuestra la presencia de hemorragia subaracnoidea e hidrocefalia obstructiva leve. ***B.*** La proyección de intensidad máxima axial a partir de la angiografía por CT muestra agrandamiento de la arteria cerebral anterior (*flecha*). ***C.*** La reconstrucción superficial tridimensional por medio de una estación confirma el aneurisma en la arteria cerebral anterior y muestra su orientación y relación con vasos vecinos (*flecha*). La imagen de CTA se origina en aparatos de CT helicoidales a partir de cortes de 0.5 a 1 mm durante el goteo rápido de un medio de contraste intravenoso.

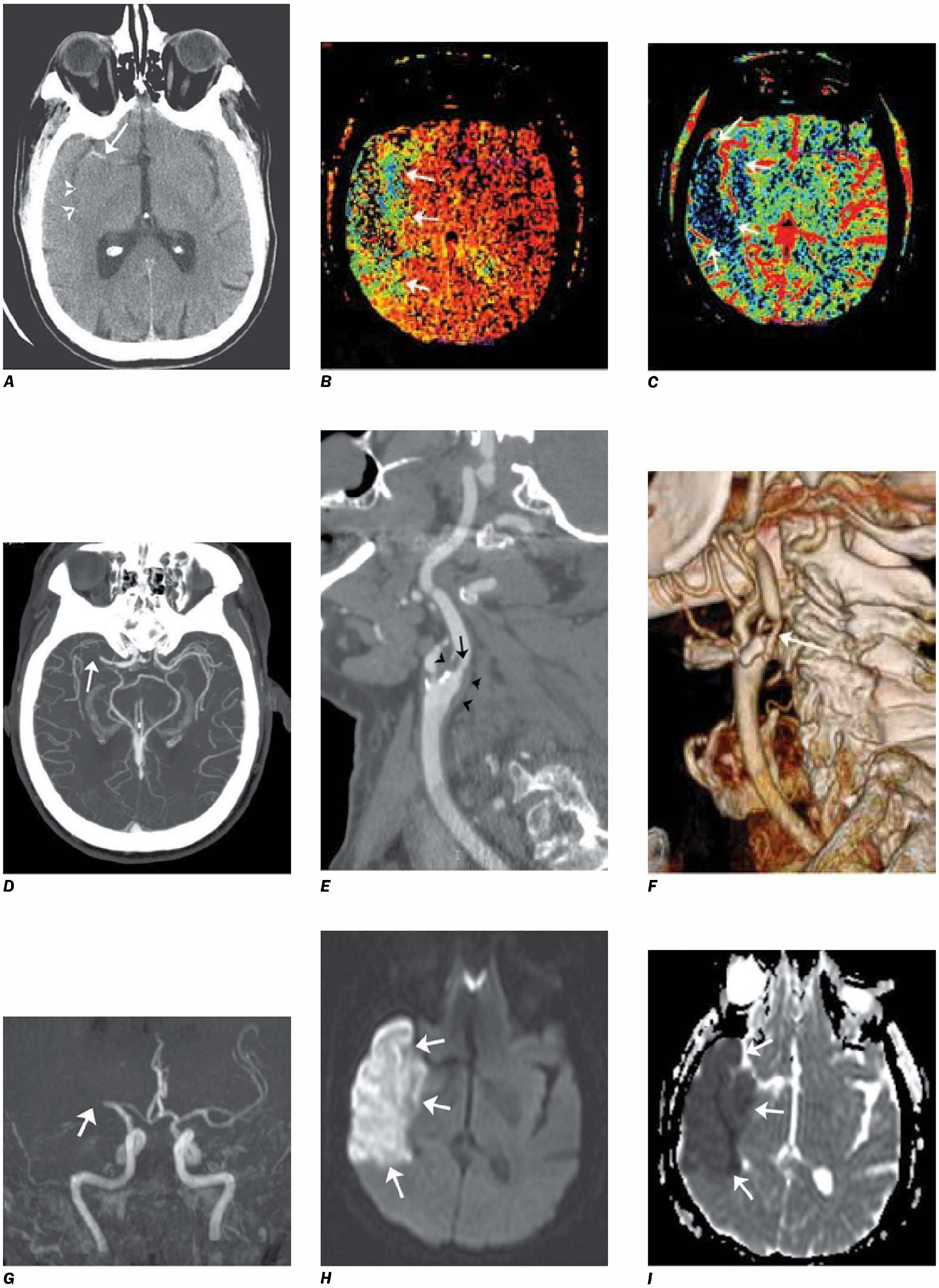


FIGURA 416-2 Hemiparesia izquierda aguda por obstrucción de la arteria cerebral media. ***A.*** CT axial sin medio de contraste que exhibe una imagen de alta densidad dentro de la arteria cerebral media derecha (*flecha*) acompañada de densidad reducida sutil en el putamen derecho (*puntas de flecha*). ***B.*** El mapa paramétrico del tránsito promedio mediante la perfusión por CT indica un tránsito prolongado que abarca el territorio de la arteria media cerebral derecha (*flechas*). ***C.*** El mapa del volumen sanguíneo cerebral (CBV, *cerebral blood volume*) exhibe CBV reducido que abarca un área dentro del defecto mostrado en ***B***, lo que indica una gran probabilidad de infarto (*flechas*). ***D.*** La producción axial de intensidad máxima obtenida a partir del estudio de CTA a través del polígono de Willis demuestra obstrucción brusca de la porción proximal de la arteria cerebral media derecha (*flecha*). ***E.*** Reformateo sagital a través de la carótida interna derecha mostrando una placa de lípido de baja densidad (*puntas de flecha*) que reduce la luz de la arteria (*flecha negra*). ***F.*** Imagen por CTA tridimensional de superficie mostrando calcificación y estenosis de la carótida interna derecha (*flecha*) que concuerda con aterosclerosis. ***G.*** Proyección coronal de máxima intensidad obtenida de la MRA que exhibe obstrucción de la arteria cerebral media derecha (MCA, *middle cerebral artery*) (*flecha*). ***H*** e ***I.*** La imagen axial ponderada por difusión (***H***) y la imagen del coeficiente de difusión (***I***) demuestran la presencia de un infarto de la arteria cerebral media derecha.

La *nefropatía por medio de contraste* es poco común pero puede ser consecuencia de cambios hemodinámicos, obstrucción de túbulos renales y daño celular o de reacciones inmunológicas a los agentes radiológicos. Un aumento de la creatinina sérica de al menos 44 μmol/L (0.5 mg/L) en las 48 h siguientes a la administración de contraste a menudo se usa para definir la nefropatía por medio de contraste, aunque no existe una definición aceptada y deben descartarse otras causas de insuficiencia renal aguda. El pronóstico casi siempre es favorable y en 1 a 2 semanas las concentraciones de creatinina sérica vuelven a la normalidad.

Entre los factores de riesgo de una nefropatía por material de contraste están la edad >80 años, nefropatía preexistente (creatinina sérica que exceda de 2.0 mg/100 mL); riñón único, diabetes mellitus, deshidratación, paraproteinemia, empleo simultáneo de fármacos o antineoplásicos nefrotóxicos y altas dosis de material de contraste. Es importante hidratar antes

de administrar los agentes de contraste a todo diabético y a todo sujeto con insuficiencia renal leve, aunque también hay que considerar otras técnicas de imágenes como la MRI, las CT sin medio de contraste y las técnicas de ecografía. Los medios hipoosmolares no iónicos producen menos alteraciones en la corriente sanguínea renal y menor daño al endotelio, pero deben utilizarse con gran cautela en pacientes bajo riesgo de reacción alérgica. El índice de filtración glomerular calculado (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) es un indicador más confiable de la función renal que la creatinina aislada puesto que toma en consideración la edad, raza y género. En un estudio, el 15% de los pacientes ambulatorios con una creatinina sérica normal mostró una depuración calculada de creatinina de 50 mL/min/1.73 m^2 o menos (la normal es ≥90 mL/min/1.73 m^2). El umbral preciso del eGFR, debajo del cual se considera no administrar el medio de contraste intravenoso, es tema de controversia. El riesgo de nefropatía por medio de contraste aumenta en los pacientes con un eGFR menor de 30 mL/min/1.73 m^2; sin embargo, la mayoría de estos pacientes exhibe una elevación de la creatinina que es sólo temporal. El riesgo de necesitar diálisis después de recibir medio de contraste aumenta considerablemente en los pacientes con un eGFR <30 mL/min/1.73 m^2. La creatinina de 1.6 en un varón no afroamericano de 70 años de edad corresponde a un eGFR aproximado de 45 mL/min/1.73 m^2. El American College of Radiology sugiere utilizar un eGFR de 30 mL/min/1.73 m^2 como umbral debajo del cual no se administra medio de contraste yodado sin tomar en consideración la posibilidad de nefropatía mediante contraste. Si es necesario administrar medio de contraste a un paciente con un eGFR <30 mL/min/1.73 m^2, éste se debe hidratar y reducir la dosis. La aplicación de otros fármacos como bicarbonato y acetilcisteína puede reducir la frecuencia de nefropatía mediante contraste.

Las guías clínicas sugieren realizar una prueba de creatinina antes de administrar medio de contraste:

Si no se conoce el valor de la creatinina sérica, debe medirse SI el paciente tiene CUALESQUIERA de los siguientes factores de riesgo:

- Edad >60.
- Antecedente de "enfermedad renal" como adulto, incluidos tumores y trasplante.
- Antecedente familiar de insuficiencia renal.
- Diabetes mellitus tratada con insulina u otros fármacos prescritos.
- Hipertensión.
- Síndromes o enfermedades con paraproteinemia (p. ej., mieloma).
- Enfermedad vascular de la colágena (p. ej., lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide).
- Receptor de trasplante de órgano sólido.
- Si es necesaria la prueba de creatinina, un valor de las 6 semanas anteriores es suficiente en la mayoría de las instituciones clínicas.

Alergia Las reacciones alérgicas inmediatas después de la administración de medio de contraste intravenoso pueden ocurrir por varios mecanismos. Las reacciones más graves están relacionadas con hipersensibilidad alérgica (anafilaxia) y varían desde la aparición de ronchas leves hasta broncospasmo y muerte. La patogenia de las reacciones de hipersensibilidad alérgica parece incluir la liberación de mediadores como histamina, reacciones de anticuerpos-antígeno y activación del complemento. Ocurren reacciones alérgicas graves en aproximadamente 0.04% de los pacientes que reciben medios de contraste no iónicos, seis veces más baja que aquellos que reciben medios de contraste iónico. Los factores de riesgo incluyen antecedente de reacción al medio de contraste (incremento de cinco veces en la probabilidad), alergias alimentarias o farmacológicas y atopia (asma y fiebre del heno). La utilidad pronóstica de alergias específicas, como las alergias a mariscos, que durante un tiempo se consideraron importantes, en realidad hoy se consideran poco fiables. No obstante, en pacientes con antecedentes preocupantes de posibles reacciones alérgicas, debe considerarse la realización de procedimientos de CT sin medio de contraste o MRI como una alternativa a la administración de medio de contraste. Si es absolutamente necesario administrar medio de contraste yodado, debe utilizarse un fármaco no iónico en combinación con tratamiento previo con glucocorticoides y antihistamínicos **(cuadro 416-2)**; sin embargo, el tratamiento previo no es garantía de seguridad. Los pacientes con reacciones alérgicas a medio de contraste yodado no suelen reaccionar a los medios de contraste para resonancia magnética con gadolinio, aunque tales reacciones pueden ocurrir. Sería prudente administrar un tratamiento previo a pacientes con antecedentes de alergia a la administración de medio de contraste para MR en forma similar. Las reacciones no inmediatas (que ocurren después de 1 hora de la inyección) son frecuentes y probablemente estén relacionadas con reacciones inmunitarias mediadas por linfocitos T. Éstas suelen ser urticariales, pero en ocasiones pueden ser más graves. Las pruebas de exposición farmacológica y las pruebas cutáneas también pueden

CUADRO 416-2 Guías de premedicación en caso de alergia previa al medio de contraste

12 h antes del estudio:

Prednisona, 50 mg, VO *o* metilprednisolona, 32 mg VO

2 h antes del estudio:

Prednisona, 50 mg VO *o* metilprednisolona, 32 mg VO *y* cimetidina, 300 mg VO *o* ranitidina, 150 mg VO

Inmediatamente antes del estudio:

Benadril, 50 mg IV (como otra posibilidad se puede administrar VO 2 h antes del estudio)

ser necesarias para determinar cuál es el agente causal que participa y para establecer una alternativa segura.

Otros efectos secundarios de la CT son poco comunes, pero incluyen la sensación de calor en todo el cuerpo y sabor metálico durante la administración intravenosa de un medio de contraste yodado. La extravasación de medio de contraste, aunque poco común, puede ser dolorosa y ocasionar síndrome compartimental. Cuando esto ocurre, está indicada la valoración por un cirujano plástico. Los pacientes con cardiopatía significativa pueden estar en alto riesgo para reacciones al medio de contraste y en estos pacientes debe considerarse la limitación del volumen y de la osmolalidad de medio de contraste. Los pacientes que recibieron tratamiento con yodo radiactivo sistémico para enfermedades tiroideas o cáncer no deben recibir medios de contraste yodados si es posible, porque estos medios de contraste disminuyen la captación del radioisótopo hacia el tumor tiroideo (véase *American College of Radiology Manual on Contrast Media*, Version 10.3, 2017; http://www.acr.org/~/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf).

RESONANCIA MAGNÉTICA

TÉCNICA

La MRI comprende la interacción compleja entre los protones de hidrógeno y tejidos biológicos, un campo magnético estático (el imán) y la energía en la forma de ondas de radiofrecuencia (Rf) específica, introducida por espirales (bobinas) colocadas cerca de la zona de interés del cuerpo. Las imágenes se forman por la transformación computarizada de la información de la resonancia que se recibe desde los protones dentro del cuerpo. La potencia del campo del imán guarda relación directa con la proporción entre señal y ruido. Los imanes con 1.5-T (Tesla) y 3-T se han vuelto las unidades habituales y ofrecen ventajas evidentes en el encéfalo y el sistema musculoesquelético. Campos magnéticos de mayor tamaño (7-T) y equipos de tomografía por emisión de positrones (PET) con MRI prometen mayor resolución y mayor información funcional y anatómica en diversas enfermedades. La localización espacial se logra por gradientes magnéticos que rodean al imán principal y que originan cambios leves del campo magnético en todo el volumen en estudio. Los pulsos de Rf excitan en forma transitoria el estado energético de los protones de hidrógeno en el organismo. La Rf se administra en una frecuencia que es específica para el campo de poder del imán. El regreso al estado de energía en equilibrio (*relajación*) de los protones de hidrógeno hace que se libere energía de Rf (*eco*) detectada por las bobinas que generaron los pulsos de Rf. Para formar la imagen de la MR se emplea un análisis de Fourier a partir de los ecos. Por tanto, la imagen por MR es un mapa de la distribución de los protones de hidrógeno y la intensidad de la señal depende del número de protones y también de diferencias en el tiempo de relajación (véase adelante) de los protones de hidrógeno en diferentes moléculas. Si bien en la actualidad la MRI clínica aprovecha los protones de hidrógeno que están presentes en todos los tejidos, son promisorias las investigaciones con técnicas de espectroscopia a base de sodio y carbono.

Tiempos de relajación T1 y T2 La rapidez con que se recupera el equilibrio de los protones perturbados recibe el nombre de *velocidad de relajación* y varía entre los tejidos normales y los anormales. La velocidad de relajación de un protón de hidrógeno en un tejido recibe la influencia de interacciones locales con moléculas vecinas y átomos en la cercanía. Dos velocidades de relajación T1 y T2 influyen en la intensidad de señal en la imagen. El tiempo de relajación T1 es el tiempo medido en milisegundos, en el cual 63% de los protones de hidrógeno vuelven a su estado de equilibrio normal, en tanto que la relajación T2 es el tiempo para que se desfasen 63% de los protones por interacciones con protones vecinos.

La intensidad de la señal dentro de algunos tejidos y el contraste de la imagen se modulan al modificar los parámetros de adquisición u operación, como el intervalo entre los pulsos de Rf (TR) y el que media entre el pul-

CUADRO 416-3 Algunas intensidades de uso común en las secuencias de MRI ponderadas en T1 Y T2

MODALIDAD DE IMAGEN	TR	TE	INTENSIDAD DE SEÑAL			
			LCR	GRASA	TEJIDO ENCEFÁLICO	EDEMA
T1W	Breve	Breve	Bajo	Alta	Bajo	Bajo
T2W	Largo	Largo	Alto	Baja	Alto	Alto
FLAIR (T2)	Largo	Largo	Bajo	Media	Alto	Alto

LCR, líquido cefalorraquídeo; FLAIR recuperación de inversión atenuada por líquido; TE, intervalo entre el pulso y la recepción de la señal; TR, intervalo entre los pulsos de radiofrecuencia; T1W y T2W, ponderadas en T1 y T2.

so de Rf y la recepción de la señal (TE). Las imágenes con ponderación T1 (T1W, *T1-weighted*) se producen al mantener un TR y TE relativamente cortas, mientras que tiempos más prolongados de TR y TE producen imágenes con ponderación T2 (T2W). La grasa y la hemorragia subaguda tienen tiempos de relajación T1 relativamente más cortos y una señal de mayor intensidad que el cerebro en las imágenes T1W. Las estructuras que contienen más agua como el líquido cefalorraquídeo y el edema, tienen tiempos de relajación T1 y T2 largos, una señal de baja intensidad en las imágenes T1W y una señal de alta intensidad en las imágenes T2W **(cuadro 416-3)**. La sustancia gris contiene 10 a 15% más agua que la sustancia blanca, lo cual explica gran parte del contraste generado en la MRI **(fig. 416-4*A*)**. Las imágenes T2W son más sensibles que las T1W en casos de edema, desmielinización, infarto y hemorragias crónicas, en tanto que las imágenes T1W son más sensibles a hemorragias subagudas y estructuras que contienen grasa.

Existen muchas secuencias de pulsos de MR y es posible practicar cada una en diversos planos **(figs.** 416-2, **416-3 y 416-4)**. La selección del mejor protocolo que esclarecerá una duda clínica depende de una anamnesis precisa y la indicación para el estudio. La recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) es una secuencia de pulsos útil que origina imágenes T2W en donde queda suprimida la señal de alta intensidad (normal) de líquido cefalorraquídeo **(fig. 416-6*B*)**. Las imágenes por FLAIR son más sensibles que las imágenes por eco de spin estándar para lesiones que contienen agua o edema, sobre todo las cercanas a cisternas y surcos llenos con LCR. Las imágenes ponderadas por difusión también se obtienen de manera habitual en la mayoría de los protocolos cerebrales. Esta secuencia examina el movimiento microscópico de agua, la cual es limitada en zonas de infarto, absceso y algunos tumores. Las imágenes ponderadas para sensibilidad son más sensibles a la alteración en el campo magnético local generada por la sangre, calcio y aire. La SWI se obtiene de manera habitual y ayuda a detectar microhemorragias, como las típicas de trastorno amiloide, metástasis hemorrágicas, lesión cerebral traumática y estados trombóticos **(fig. 416-5*C*)**. Las imágenes MR se pueden generar en cualquier plano sin modificar la posición del enfermo. Sin embargo, es necesario obtener de manera independiente cada secuencia, y para completar el método se necesita el transcurso de 1 a 10 min. También con la MRI es posible obtener imágenes volumétricas tridimensionales de las que se obtienen datos de volumen 3D importantes que pueden ser reordenados para identificar algunas patologías.

Resonancia magnética con medio de contraste El gadolinio, metal pesado, es el elemento a partir del cual se elaboran todos los agentes de contraste intravenoso aprobados para usar en la MR. Es una sustancia paramagnética que actúa al acortar los tiempos de relajación T1 y T2 de los protones vecinos de agua, con lo cual surge una señal intensa en las imágenes T1W y débil en las imágenes T2W (para esta última modalidad se necesita que haya una concentración local suficiente que se logra por aplicación intravenosa rápida). A diferencia de los agentes yodados, el efecto de los medios de contraste para la MR depende de la presencia de protones locales de hidrógeno en los cuales debe actuar para obtener el efecto buscado. Existen nueve diferentes fármacos con gadolinio aprobados en Estados Unidos para su uso en MRI. Éstos difieren con base en el radical unido, lo que afecta la potencia de la quelación de elementos por lo demás tóxicos del gadolinio. La molécula transportadora quelante para el gadolinio puede clasificarse por su disposición macrocíclica o geometría lineal y si es iónica o no iónica. Los ligandos macrocíclicos (del grupo 2) se consideran más estables, ya que el ion gadolinio está "enjaulado" en la cavidad del ligando, por lo que la tasa de disociación del gadolinio es más lenta que la de ligandos lineales (del grupo 1). La mayor parte de estos fármacos se excreta por vía renal.

ACUMULACIÓN CEREBRAL DE GADOLINIO: recientemente quedó en evidencia que el gadolinio se acumula en los núcleos dentados y globo pálido del cerebro después de la administración repetida de algunos de los compuestos de gadolinio del grupo 1. No se ha demostrado lo mismo para los compuestos macrocíclicos de grupo 2. Hasta ahora no se ha detectado un efecto clínico de este depósito.

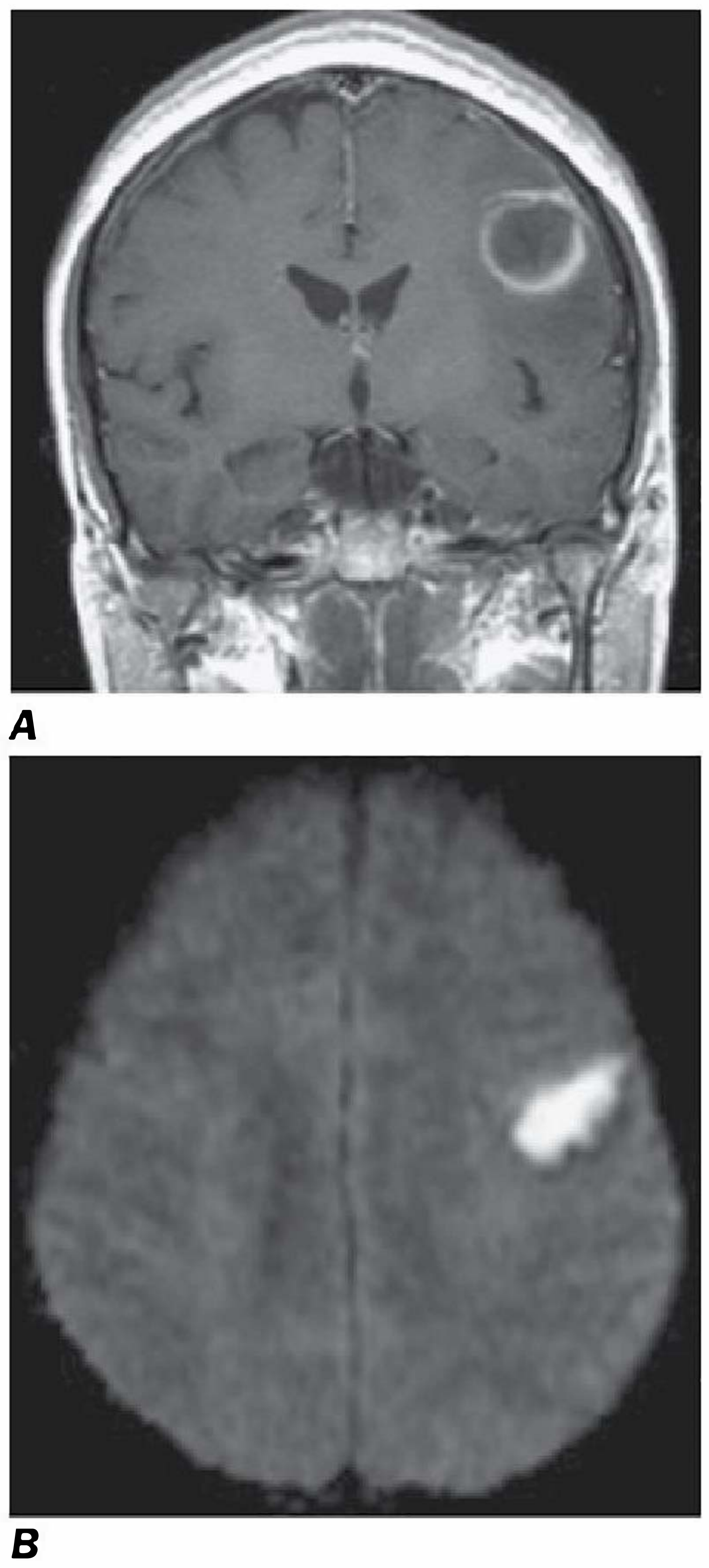
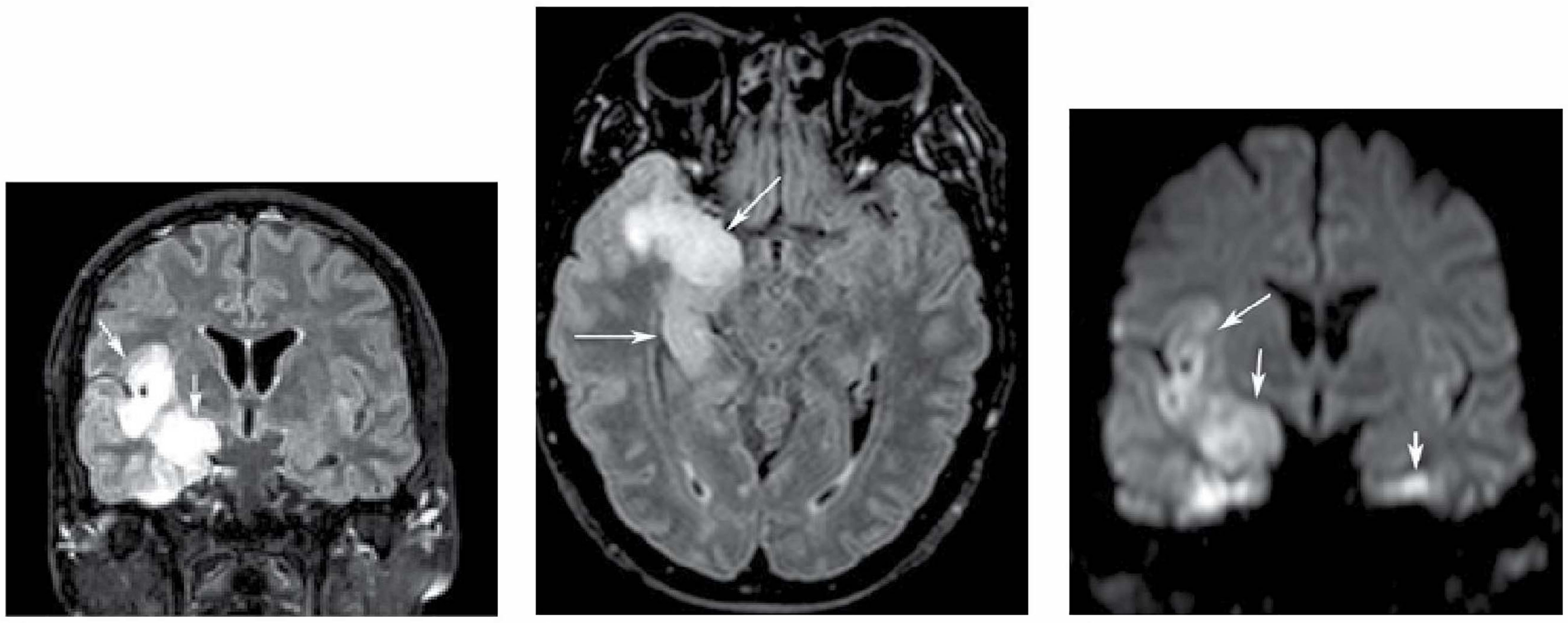


FIGURA 416-3 Absceso cerebral en una persona con fiebre y hemiparesia derecha. *A.* Imagen poscontraste de tipo coronal con preponderancia T1 en donde se observa una masa anular "contrastada" en el lóbulo frontal izquierdo. ***B.*** La imagen axial ponderada por difusión indica disminución de la difusión (señal de alta intensidad) dentro de la lesión, y en esta situación el signo permite suponer que se trata de un absceso cerebral.

HIPERSENSIBILIDAD ALÉRGICA El gadolinio-DTPA (ácido dietilenetriamina pentaacético) normalmente no cruza la barrera hematoencefálica intacta de inmediato, pero producirá reforzamiento de lesiones en sitios que carecen de barrera hematoencefálica **(fig. 416-3*A*)** y en áreas del encéfalo que normalmente carecen de barrera hematoencefálica (hipófisis, duramadre, plexos coroideos). Sin embargo, el medio de contraste con gadolinio cruza con lentitud la barrera hematoencefálica intacta con el paso del tiempo y en especial en casos de disminución de la depuración renal o de inflamación meníngea. Estos fármacos suelen ser bien tolerados; los eventos adversos generales después de la inyección varían de 0.07 a 2.4%. Son poco comunes las reacciones alérgicas verdaderas (0.004 a 0.7%), pero se han reportado. Las reacciones graves que ponen en riesgo la vida son muy poco comunes; en un reporte sólo ocurrieron 55 reacciones en más de 20 millones de dosis aplicadas. Sin embargo, la tasa de efectos secundarios en pacientes con antecedente de reacciones al gadolinio es ocho veces más elevada de lo normal. Otros factores de riesgo incluyen atopia o asma (3.7%). No hay reactividad cruzada entre las distintas clases de medios de contraste; una reacción anterior a un agente de contraste con gadolinio no predice una reacción futura a un medio de contraste con yodo o viceversa, como ocurre con cualquier otra alergia no relacionada. El medio de contraste con gadolinio puede administrarse con seguridad a niños y adultos, aunque en términos generales se evitan estos fármacos en individuos menores de 6 meses de edad.

NEFROTOXICIDAD La insuficiencia renal inducida por material de contraste no ocurre con fármacos con gadolinio. Se ha observado una complicación rara, la fibrosis sistémica nefrógena (NSF, *nephrogenic systemic fibrosis*), en pacientes con insuficiencia renal grave que se exponen a medios de contraste de gadolinio lineales (grupos 1 y 3).

Según los informes, la fibrosis comienza 5 a 75 días después de la exposición; entre los signos histológicos están engrosamiento de los haces de colágeno con hendiduras periféricas, depósito de mucina y mayor número de fibrocitos y fibras elásticas en la piel. Además de las manifestaciones cutáneas, hay fibrosis generalizada de músculo estriado, huesos, pulmones, pleura, pericardio, miocardio, riñones, músculo, testículos y duramadre.



A B C

FIGURA 416-4 Encefalitis por herpes simple en un paciente con alteraciones mentales y fiebre. ***A*** y ***B*.** Imágenes coronal (***A***) y axial (***B***) con secuencia de recuperación de inversión atenuada por líquido en T2 mostrando expansión y gran intensidad de la señal que abarca a la porción medial del lóbulo temporal derecho y la corteza insular (*flechas*). ***C*.** Imagen coronal ponderada por difusión que muestra una señal intensa que indica difusión limitada de la porción medial del lóbulo temporal derecho e hipocampo (*flechas*) así como una afección sutil de la porción inferior del lóbulo temporal izquierdo (*punta de flecha*). Estos signos concuerdan con muerte neuronal y se observan en el infarto agudo, encefalitis y otras enfermedades inflamatorias. El diagnóstico probable es encefalitis por herpes simple confirmado por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en el LCR.

El *American College of Radiology* recomienda que se valore la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) en las seis semanas previas a la realización de una MRI programada, con gadolinio, en pacientes con:

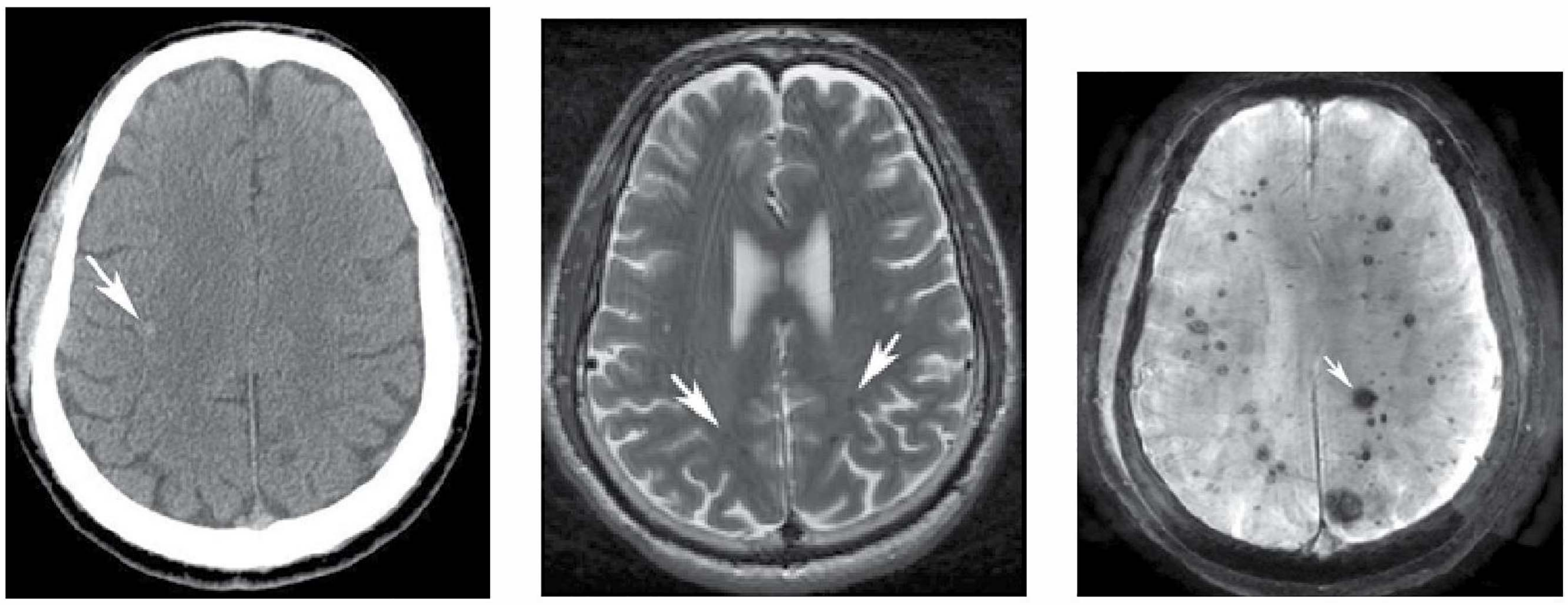
1. Antecedente de nefropatía (incluidos riñón único, trasplante renal, tumor renal).
2. Edad mayor de 60 años.
3. Antecedente de hipertensión.
4. Antecedente de diabetes.
5. Antecedente de hepatopatía, trasplante hepático o espera de un trasplante hepático; para estos pacientes se recomienda un GFR muy reciente casi simultáneo con la resonancia magnética.

La frecuencia de NSF en pacientes con disfunción renal grave (GFR <30) varía entre 0.19 y 4%. Otros factores de riesgo para NSF incluyen lesión renal aguda, uso de fármacos no macrocíticos y exposición repetida o a dosis elevadas de gadolinio. El *American College of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media* considera que el riesgo de NSF entre los pacientes expuestos a dosis estándares o menores de los compuestos de gadolinio del grupo 2 (agentes macrocíclicos) es lo bastante bajo y quizá inexistente si la valoración de la función renal es óptima antes de administrarlos. Sin embargo, los pacientes que reciben cualquier compuesto con gadolinio del grupo 1 (lineal) o 3 deben considerarse en riesgo de fibrosis sistémica nefrógena si están en diálisis (de cualquier forma); si tienen nefropatía crónica grave o en etapa terminal (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) sin diálisis; eGFR de 30-40 mL/min/1.73 m^2 sin diálisis (ya que el eGFR puede fluctuar); o si tienen insuficiencia renal aguda. Se desaconseja el uso de gadolinio en niños pequeños y lactantes porque se desconocen los riesgos y sus sistemas renales son inmaduros.

COMPLICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Desde la perspectiva del paciente la posibilidad de ser sometido a una MRI puede ser amedrentadora y se necesita colaboración de su parte, mayor que en el caso de la CT. La persona está sobre una mesa que se desplaza y penetra en un túnel largo y estrecho dentro del imán. En promedio, 5% de la población siente claustrofobia por el método, esto puede reducirse administrando una sedación leve, aunque el problema persiste en algunos casos. Como toma entre 3 y 10 min por secuencia, los movimientos del paciente durante un estudio de MRI distorsionan todas las imágenes; por tanto, los pacientes que no pueden cooperar deben ser sedados para el estudio de MRI o ser estudiados con CT. En términos generales, los niños menores de 8 años necesitan sedación consciente para realizar la resonancia, sin que haya degradación por artefactos cinéticos.

Se considera que la resonancia magnética es inocua, incluso con potencias altísimas de campo. Sin embargo, han surgido lesiones graves por la atracción de objetos ferromagnéticos por el imán, que actúan como proyectiles si se les acerca mucho a él. En forma semejante, los implantes ferromagnéticos como los clips colocados en aneurismas, pueden girar en el interior del aparato y dañar vasos y causar incluso la muerte. Los cuerpos metálicos extraños en los ojos se han desplazado y originado hemorragia intraocular; es conveniente descartar la presencia de fragmentos metálicos oculares si hay antecedentes de que la persona trabaja con metales o alguna vez se le introdujeron cuerpos extraños metálicos en el ojo. Por lo general, la presencia de marcapasos cardiacos constituye una contraindicación para la práctica de MRI ante el peligro de inducir arritmias; sin embargo, algunos dispositivos nuevos han mostrado ser seguros en este aspecto. Todo el personal de salud y pacientes deben examinarse y capacitarse bien para evitar tales desastres, ya que el magneto siempre está "encendido". En



A B C

FIGURA 416-5 Imagen ponderada por sensibilidad en un paciente con malformaciones cavernosas familiares. ***A*.** CT sin medio de contraste que exhibe una lesión hiperdensa en el hemisferio derecho (*flecha*). ***B*.** Imagen de ecoespín rápido ponderada T2 que muestra lesiones poco intensas (*flechas*). ***C*.** Imagen con sensibilidad que exhibe lesiones numerosas de baja intensidad que concuerdan con malformaciones cavernosas llenas de hemosiderina (*flecha*).

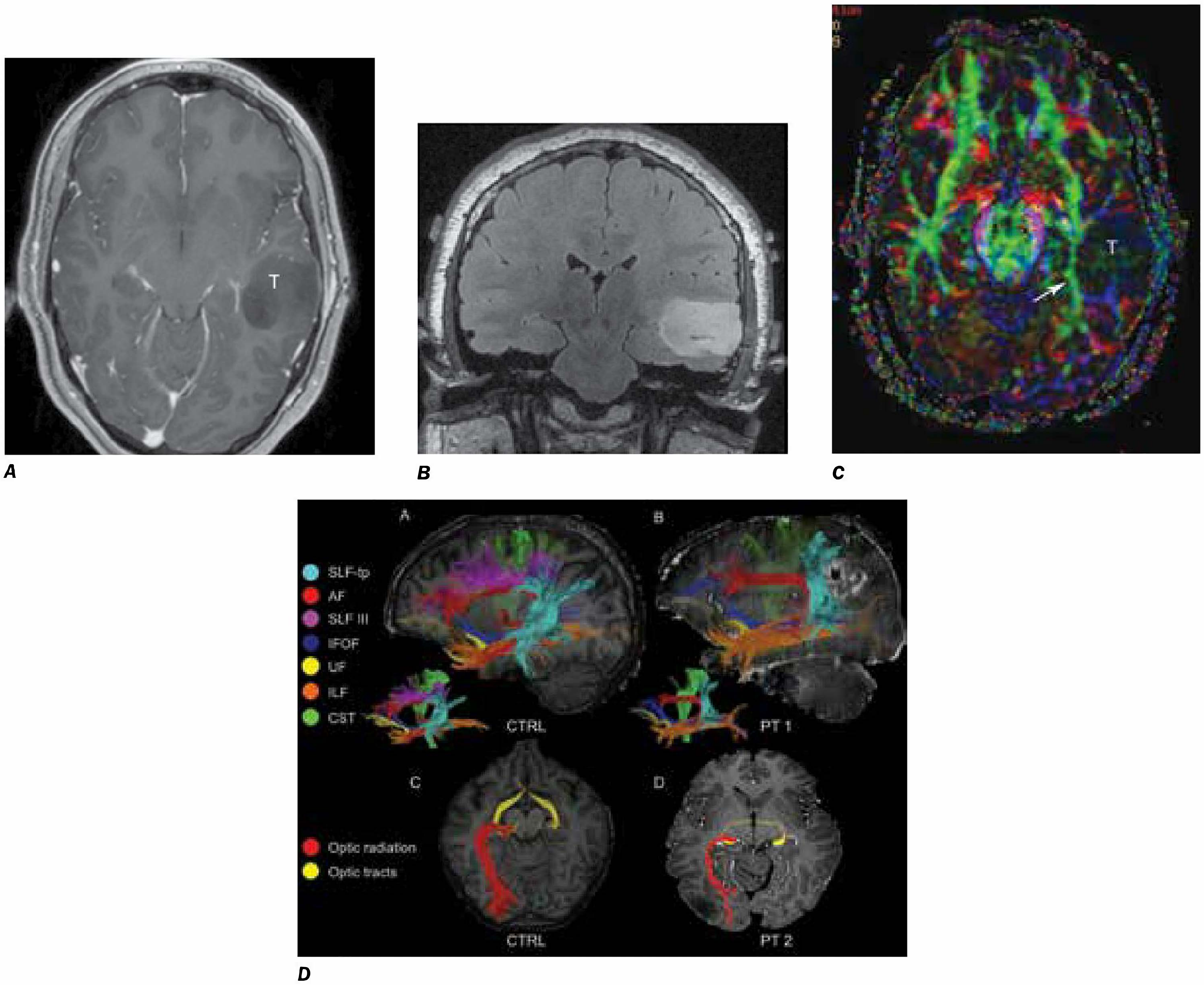


FIGURA 416-6. Tractografía de difusión en un glioma cerebral. Vías asociativas y descendentes en un individuo sano (***A***) y en un paciente con glioblastoma del lóbulo parietal (***B***) que se manifiesta con déficit del lenguaje; esta tumoración causa alteración del complejo arqueado-SLF, en particular de la porción anterior (SLF III). También se observa la cintilla óptica bilateral y las vías de radiación óptica izquierda en un sujeto sano (***C***) y en un paciente con oligoastrocitoma occipital izquierdo de grado II (***D***): la tumoración causa alteración de las radiaciones ópticas izquierdas. *Se muestra en orientación neurológica es decir, el lado izquierdo del encéfalo aparece en el lado izquierdo de la imagen.* AF, segmento largo del fascículo arqueado; CST, haz corticoespinal; IFOF, fascículo frontooccipital inferior; ILF, fascículo longitudinal inferior; SLF III, fascículo longitudinal superior III o segmento anterior del fascículo arqueado; SLF-tp, porción temporoparietal del fascículo longitudinal superior o segmento posterior del fascículo arqueado; T, tumor; UF, fascículo uncinado. *(Parte D cortesía de Eduardo Caverzasi y Roland Henry.)*

el **cuadro 416-4** se muestran las contraindicaciones más comunes para practicar una resonancia magnética.

ANGIOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La *angiografía por resonancia magnética* (MRA) es un término general para referirse a algunas técnicas de resonancia que generan imágenes con ponderación vascular. De este modo, se puede contar con un mapa de flujo vascular y no el simple perfil anatómico que se obtiene en la angiografía corriente. En las secuencias corrientes de ecoespín de la MR, los protones en movimiento (como la sangre que fluye o el LCR) emiten señales complejas que van desde las de gran intensidad hasta las débiles, en comparación con el fondo de tejido estacionario. La sangre en movimiento rápido vuelve a un estado sin señales (ausencia de flujo) en las imágenes corrientes de T1W o T2W de ecoespín. La sangre con flujo más lento, como en las venas o en puntos distales a las estenosis arteriales, puede emitir señales intensas. Sin embargo, el uso de secuencias de pulsos especiales llamadas *secuencias de ecogradiente* puede incrementar la intensidad de las señales de los protones móviles, a diferencia de la poca intensidad del fondo que es propia del tejido estacionario. De esta manera, surgen imágenes similares a las de la angiografía y pueden ser manipuladas en tres dimensiones para definir la anatomía vascular y sus relaciones.

La técnica de MRA denominada tiempo de vuelo (TOF, *time-of-flight*), se basa en la supresión del tejido estacionario, para que genere un fondo de intensidad leve en donde destaque la señal de alta intensidad de la sangre en movimiento que penetra en la zona y así se puedan resaltar las arterias y venas. La típica secuencia angiográfica de TOF MRA origina una serie de cortes finos contiguos (de 0.6 a 0.9 mm de espesor) que podría ser considerada como una pila y manipulada para generar datos de imágenes angiográficas que se pueden reformatear y estudiar en diversos planos y ángulos, muy semejante a lo que se obtiene con la angiografía común **(fig. 416-2*G*)**.

CUADRO 416-4 Contraindicaciones comunes para practicar MRI
Presencia de un marcapasos cardiaco o electrodos permanentes de marcapasos
Desfibrilador interno
Prótesis cocleares
Estimuladores del crecimiento óseo
Estimuladores de la médula espinal
Dispositivos de goteo accionados en forma electrónica
Clips en aneurisma intracraneal (algunos, no todos)
Implantes oculares (algunos) o un cuerpo extraño metálico dentro del ojo
Prótesis en pistón de estapedectomía de McGee
Implante del pene
Catéter de Swan-Ganz
Tapones del estoma magnéticos
Implantes dentales magnéticos
Esfínteres magnéticos
Filtros ferromagnéticos de vena cava inferior, espirales y endoprótesis (lapso seguro, 6 semanas después del implante)
Delineador tatuado de ojos (contiene material ferromagnético y puede irritar los ojos)

Nota: Véase también http://www.mrisafety.com

La MRA con contraste de fase tiene un tiempo de operación más largo que el TOF, pero además de generar información anatómica semejante a la del TOF, se puede utilizar para revelar la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo en un vaso particular.

La MRA a menudo se obtiene durante la infusión de material de contraste. Las ventajas incluyen menores tiempos de imagen (1-2 min frente a 10 min), menos artefactos relacionados con el flujo e imágenes temporales 4D que proporcionan las fases arterial y venosa. Recientemente la MRA con intensificación por medio de contraste se ha vuelto el método habitual en caso de usar la MRA para estudiar los vasos extracraneales. La técnica se basa en la obtención rápida de imágenes por el empleo de secuencias de TOF tridimensionales coronales durante el goteo rápido de gadolinio.

La resolución espacial con la MRA es menor que la que se obtiene con la angiografía habitual basada en filmes, por lo que es difícil detectar los detalles de vasos finos como se requieren en el estudio de la vasculitis y en los casos de vasoespasmo distal. La MRA también es menos sensible a la sangre que circula en forma lenta, así que quizá no permita distinguir con precisión entre las oclusiones completas y las casi completas. El movimiento del cuerpo del enfermo o de sus estructuras anatómicas puede distorsionar las imágenes de la MRA y crear artefactos. A pesar de las limitaciones mencionadas, la resonancia ha permitido valorar la circulación extracraneal de las arterias carótidas y vertebrales y también estudiar las arterias intracraneales y senos durales de mayor calibre. También es útil en la detección no cruenta de aneurismas intracraneales y malformaciones vasculares.

RESONANCIA MAGNÉTICA ECOPLANAR

Las mejorías recientes en factores como gradientes, programas de cómputo y procesadores de alta velocidad en computadoras, permiten realizar con enorme rapidez la resonancia magnética del encéfalo. Con la MRI ecoplanar (EPI, *echo-planar MRI*) se activan e interrumpen en forma muy veloz, gradientes rápidos para crear la información usada en la elaboración de una imagen. Con la EPI, toda la información necesaria para el procesamiento de una imagen se acumula en milisegundos y la información para la totalidad del encéfalo puede obtenerse en menos de 1 a 2 min, dependiendo del grado de resolución requerido o deseado. La MRI rápida reduce el movimiento del paciente y de los órganos y es la base de los estudios de imagen de perfusión durante la administración de medio de contraste y estudios de cinemática de movimientos. La EPI es también la secuencia utilizada para obtener imágenes de difusión y tractografía, así como fMRI y estudios arteriales con etiquetamiento de giro (**figs. 416-2*H***, 416-3, **416-4*C***, y 416-6; **véase fig. 419-13**).

Las técnicas de perfusión y difusión son procedimientos de EPI que son útiles en la detección temprana de lesión isquémica del encéfalo y pueden ser de ayuda para demostrar la presencia de infartos e isquemia en tejido que puede ser viable pero que está en peligro de mostrar infartos (p. ej., la penumbra isquémica). Las imágenes obtenidas con la técnica de difusión (DWI, *diffusion-weighted imaging*) valoran el movimiento microscópico del agua; la restricción anormal del movimiento se manifiesta en la forma de una señal de alta intensidad relativa en las imágenes obtenidas por difusión. El tejido infartado reduce el movimiento de agua dentro de la célula y los tejidos intersticiales, generando una señal alta en la DWI. La DWI es la técnica más sensible para detectar infarto cerebral agudo de menos de 7 días (fig. 416-2*H*) y también es sensible para captar la presencia de daño o muerte hística por encefalitis y abscesos (fig. 416-3*B*).

La MRI de perfusión puede realizarse mediante la adquisición de imágenes de gradiente planar con eco rápido durante un bolo intravenoso rápido de material de contraste de gadolinio o por etiquetado del giro arterial (ASL, *arterial spin labeling*) sin usar material de contraste. Con la imagen con perfusión de contraste se obtienen el volumen sanguíneo cerebral relativo, el tiempo medio de tránsito y mapas de flujo sanguíneo cerebral. El retraso en el tiempo medio de tránsito y la reducción del volumen y el flujo sanguíneo cerebral son típicos de infarto. En el caso de reducción del flujo sanguíneo cerebral, un tiempo de tránsito promedio prolongado del medio de contraste pero con volumen sanguíneo cerebral normal o elevado puede indicar que el tejido se encuentra irrigado por flujo colateral lo que supone un riesgo de infarto. Las imágenes de MR con perfusión también pueden utilizarse en la valoración de tumores encefálicos para diferenciar tumores primarios intraaxiales con barrera hematoencefálica relativamente intacta de tumores extraaxiales o metástasis, que muestran una barrera hematoencefálica relativamente más permeable.

La imagen con tensor de difusión se obtiene de las secuencias de MRI de difusión. Esta técnica valora la dirección e integridad de la morfología de la sustancia blanca. Tiene valor demostrado en la valoración preoperatoria de la anatomía de los tractos de sustancia blanca subcorticales antes de una cirugía para un tumor cerebral, además de mostrar la estructura normal y anormal de la sustancia blanca en los trastornos congénitos y adquiridos (fig. 416-6).

La fMRI del cerebro es una técnica EPI que localiza regiones de actividad en el cerebro después de la activación por tareas o en reposo (llamada fMRI de estado). La actividad neuronal desencadena un incremento mínimo en el aporte de sangre oxigenada que llega a una región específica del encéfalo activado; de este modo se modifica el equilibrio de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, con lo que aparece un incremento de 2 a 3% en la intensidad de las señales en el interior de venas y capilares locales. Hoy en día es posible la localización preoperatoria de la corteza somatosensitiva o auditiva, y se desarrollan métodos para valorar la función motora y del lenguaje. El procedimiento ha sido útil para los neurocientíficos interesados en investigar el sitio y la localización de algunas funciones encefálicas.

ETIQUETADO DE GIRO ARTERIAL (*ASL, ARTERIAL SPIN LABELING*)

El ASL es una técnica de MRI cuantitativa, no invasiva, que mide el flujo sanguíneo cerebral. La sangre que atraviesa el cuello se etiqueta con un pulso de MR y después se obtienen imágenes en el encéfalo después de un retraso relativamente breve (de 2 segundos). La señal en el encéfalo es un reflejo del flujo sanguíneo. El ASL es una técnica especialmente importante para pacientes con insuficiencia renal y para pacientes pediátricos en quienes el uso de marcadores radiactivos como medio de contraste exógenos está contraindicado. El flujo cerebral incrementado se identifica con mayor facilidad que el flujo lento, el cual en ocasiones puede ser difícil de cuantificar. Esta técnica también ha sido útil para detectar cortocircuitos (*shunt*) arteriovenosos en las malformaciones arteriovenosas y las fístulas arteriovenosas, además del flujo sanguíneo aumentado en los tumores cerebrales y en pacientes en estado posterior a una TIA, a una migraña o posictal.

NEUROGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Esta técnica de relajación T2 es un método prometedor para detectar la intensificación de señales de nervios irritados, inflamados o con infiltrados. Las imágenes se obtienen mediante una variante de ecoespín rápida con supresión de grasa o secuencias breves de recuperación de inversión. Los nervios irritados o con infiltraciones emitirán señales intensas en la variante de tiempo de relajación T2. Está indicada en los pacientes con radiculopatía cuya MR convencional de columna vertebral es normal o en aquellos con sospecha de compresión o traumatismo de un nervio periférico.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La PET (*positron emission tomography*) se basa en la detección de estas partículas emitidas durante la desintegración de un radionúclido inyectado al enfermo. La fracción más usada es 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG), un análogo de la glucosa, que es captado por células en forma competitiva con la 2-desoxiglucosa. Después de 45 a 60 min se forman imágenes múltiples de la captación activa de glucosa. Dichas imágenes indican diferencias en la actividad regional del carbohidrato en estructuras encefálicas normales y patológicas. La FDG-PET se utiliza principalmente para la detección de enfermedad metastásica extracraneal; sin embargo, una baja actividad de FDG en los lóbulos parietales se asocia con enfermedad de Alzheimer, un dato que simplemente refleja la atrofia que ocurre en las etapas avanzadas de la enfermedad. La combinación de los estudios de PET y CT, en los cuales se obtienen ambos estudios en la misma ocasión, ha sustituido en gran medida los estudios de PET en solitario para la mayor parte de las indicaciones clínicas. Se han desarrollado equipos de MR-PET y han demostrado ser útiles para la obtención de imágenes de encéfalo y de otros órganos sin la exposición a la radiación que acompaña a la CT. Los desarrollos más recientes del ligando de PET incluyen marcadores de amiloide, como el compuesto B de Pittsburgh (PIB, *Pittsburgh B compound*) y 18-F AV-45 (florbetapir) así como marcadores tau de PET, como 18F-T807 y T808. Los estudios han mostrado un incremento del porcentaje de depósito de amiloide en pacientes con enfermedad de Alzheimer en comparación con individuos normales y aquellos con alteración cognitiva leve; sin embargo, hasta 25% de los pacientes con "estado cognitivo normal" mostró anomalías en las imágenes de PET con amiloide. Esto puede reflejar enfermedad subclínica o variaciones de la normalidad. Las imágenes tau pueden ser más específicas para la enfermedad de Alzheimer y se están realizando estudios clínicos.

MIELOGRAFÍA

TÉCNICAS

La mielografía se realiza con la instilación de un medio de contraste yodado hidrosoluble especial, en el espacio subaracnoideo lumbar o cervical.

Por lo general, después de la mielografía se realiza un rastreo con CT (*mielografía con CT*) para definir mejor la médula espinal y las raíces con defectos de llenado en el espacio subaracnoideo opacificado. La *mielografía por CT en dosis pequeñas*, que se realiza por medio de una CT después de inyectar en el espacio subaracnoideo un volumen pequeño de medio de contraste relativamente diluido, ha sustituido a la mielografía ordinaria en muchas indicaciones y con ello se reduce la exposición a la radiación y a los medios de contraste. La CT se obtiene con grosor de corte de ~2.5 mm y se reconstruye a un grosor de corte de 0.625 mm, lo cual puede reformatearse con rapidez en los planos sagital y coronal, equivalentes a las proyecciones habituales de la mielografía.

INDICACIONES

La mielografía habitual ha sido sustituida en gran medida por la mielografía por CT e MRI para el diagnóstico de enfermedades del conducto raquídeo y la médula espinal (cuadro 416-1). Entre las indicaciones que aún quedan para la mielografía tradicional con radiografías simples están la valoración de casos sospechosos de quistes meníngeos o aracnoideos y la localización de fístulas arteriovenosas del LCR. La mielografía convencional y aquella por CT brindan información más precisa en pacientes con síndrome de espalda fallida luego de procedimientos de fusión espinal.

CONTRAINDICACIONES

La mielografía es una técnica relativamente inocua; sin embargo, debe practicarse con cuidado en cualquier individuo con hipertensión intracraneal, con evidencia de bloqueo raquídeo o con antecedente de reacción alérgica a medios de contraste intratecal. En individuos en quienes se sospecha bloqueo raquídeo, la técnica preferida es la MR. Si se necesita una mielografía, se instilará debajo de la lesión sólo un pequeño volumen de medio de contraste para minimizar el peligro de deterioro neurológico. Es importante evitar la punción lumbar en los individuos con trastornos de la coagulación, incluyendo los que reciben anticoagulantes y las personas con infecciones de los tejidos blandos de la zona.

COMPLICACIONES

La cefalea es la complicación más frecuente y se reporta en 5 a 30% de los pacientes. También pueden ocurrir náusea y vómito rara vez. La cefalea postural (cefalea después de punción lumbar) en general ocurre por fuga de líquido cefalorraquídeo del sitio de punción. Se observa una mayor incidencia en mujeres jóvenes y con el uso de agujas espinales de calibre grueso. Si persiste una cefalea significativa por >48 h, se considera la colocación de un parche hemático. **El tratamiento de la cefalea por punción lumbar se revisa en el capítulo 13.** Pueden ocurrir síncopes vasovagales durante la punción lumbar; se acentúa por la posición erecta utilizada durante la mielografía lumbar. La hidratación adecuada antes y después de la mielografía reduce la incidencia de esta complicación.

La hipoacusia es una complicación poco común de la mielografía. Puede ser consecuencia del efecto tóxico directo del medio de contraste o de alguna alteración en el equilibrio tensional entre el LCR y la perilinfa del oído interno. La punción de la médula espinal es una complicación rara pero grave del método en la punción cervical (C1-2) y lumbar alto. El peligro de la punción alcanza su máximo en sujetos con estenosis raquídea, malformaciones de Chiari o con cuadros que disminuyen el volumen del LCR. En este caso, la inyección de volumen bajo en la zona lumbar, seguida de una CT de cortes delgados o MRI, es una alternativa más segura en vez de la punción a nivel cervical. Las reacciones por el medio de contraste intratecal son raras, pero se han reportado casos de meningitis aséptica y encefalopatía; esta última por lo general depende de la dosis y aparece cuando penetra el medio de contraste en el espacio subaracnoideo intracraneal. Las convulsiones ocurren raramente tras la mielografía, se han reportado entre 0.1-0.3% de los pacientes. Los factores de riesgo en este sentido son el antecedente de un cuadro convulsivo previo y el uso de una dosis de producto yodado total mayor de 4 500 mg. Otras complicaciones apreciadas son hipertermia, alucinaciones, depresión y estados de ansiedad. La frecuencia de las reacciones adversas mencionadas ha disminuido con la obtención de medios de contraste hidrosolubles no iónicos, así como con maniobras como elevar la cabeza del enfermo y la hidratación abundante después de la mielografía.

INTERVENCIONES EN LA COLUMNA

DISCOGRAFÍA

La valoración de la dorsalgia y la radiculopatía obliga a veces a la práctica de métodos diagnósticos para reproducir el dolor o aliviarlo y así se conozca su origen preciso antes de la fusión lumbar. La discografía se realiza colocando bajo guía fluoroscópica una aguja de calibre 22 a 25 en el disco intervertebral e inyectando de 1 a 3 mL de medio de contraste. El operador registra la presión intradiscal y también evalúa la respuesta del enfermo a la introducción del medio de contraste. Habitualmente durante la inyección de un disco normal no se percibe dolor o si surge es mínimo y la estructura en cuestión no acepta más de 1 mL de medio de contraste, incluso si se hace con presiones de 415 a 690 kPa (60 a 100 lb/pulg^2). Después de realizada la discografía se practica una CT y radiografías simples. Han surgido preocupaciones de que la discografía pueda contribuir a acelerar el ritmo de degeneración discal; además, los pacientes con depresión o ansiedad tienen mayor probabilidad de considerar dolorosa la discografía y en algunos casos, el dolor causado por el procedimiento se vuelve persistente, dura 1 año o más.

INYECCIONES SELECTIVAS DE RAÍCES NERVIOSAS Y PLANO EPIDURAL ESPINAL

Los bloqueos percutáneos selectivos de raíces nerviosas y epidurales, con mezclas de glucocorticoides y anestésicos, pueden ser terapéuticos y diagnósticos, en particular si alivian el dolor. En forma típica se introducen, bajo orientación por CT o guía fluoroscópica, de 1 a 2 mL de una mezcla en partes iguales de un glucocorticoide de larga acción como betametasona y un anestésico como bupivacaína a 0.75% en el espacio epidural intrarraquídeo o en un sitio cercano al punto de salida de una raíz nerviosa; también puede realizarse en las articulaciones facetarias o alrededor de las ramas nerviosas mediales que inervan las articulaciones facetarias.

ANGIOGRAFÍA

La angiografía por catéter es un método indicado para valorar alteraciones de vasos finos intracraneales (como el caso de la vasculitis), para identificar malformaciones y aneurismas vasculares, y como parte de métodos terapéuticos endovasculares (cuadro 416-1). La angiografía ha sido sustituida por la CT/CTA o a la MRI/MRA para muchas indicaciones.

De todas las técnicas de diagnóstico por imágenes la angiografía es la que conlleva el mayor peligro de complicaciones, por la necesidad de introducir un catéter en un vaso, dirigirlo al sitio necesario, inyectar material de contraste para visualizar el vaso y extraer el catéter, y al mismo tiempo conservar la hemostasia. Los métodos terapéuticos a través del catéter (véase después en este capítulo) son opciones importantes para tratar algunas enfermedades vasculares cerebrales. La decisión de utilizar un método angiográfico con fines diagnósticos o terapéuticos obliga a la valoración cuidadosa de las finalidades de la investigación y los riesgos que conlleva.

Para mejorar la tolerancia a los medios de contraste es necesario que todo individuo a quien se practique angiografía esté muy bien hidratado antes y después de realizar la técnica. La vía femoral es la más usada y por ello habrá que comprimir la arteria después de practicar el procedimiento, para evitar que surja un hematoma. Después de realizar la técnica se valorará el sitio de punción y los pulsos distales; entre las complicaciones están un hematoma en el muslo o émbolos distales en la extremidad.

COMPLICACIONES

La punción de la arteria femoral permite el acceso retrógrado hasta la aorta, el cayado aórtico y los grandes vasos. La complicación más peligrosa de la angiografía cerebral es el ictus. Se puede formar un trombo en la punta del catéter, en su interior o con el propio catéter, o la guía desprender un trombo o placa aterosclerótica o por la fuerza del líquido inyectado y enviar émbolos en sentido distal en la circulación cerebral. Entre los factores de riesgo de que surjan complicaciones isquémicas están la escasa experiencia por parte del médico, aterosclerosis, vasoespasmo, deficiente gasto cardiaco, menor capacidad en el transporte de oxígeno, senectud y antecedente de migraña. El riesgo de complicaciones neurológicas varía, pero es de casi 4% en lo relativo al ataque isquémico transitorio y apoplejía (ictus), 1% de que quede una deficiencia permanente y <0.1% de muerte.

El medio de contraste iónico inyectado en los vasos cerebrales puede ser neurotóxico si transgrede la barrera hematoencefálica, ya sea por alguna enfermedad primaria o al inyectar un agente hiperosmolar. Los medios iónicos no son tolerados tan bien como los no iónicos, tal vez porque inducen cambios en los potenciales eléctricos de la membrana celular. Las personas con dolicoectasia del tronco basilar sufren a veces disfunción reversible del tallo encefálico y amnesia aguda breve durante la angiografía, al filtrarse con lentitud el medio de contraste y por la exposición duradera del encéfalo. En raras ocasiones y quizá por inyectar a gran presión el medio de contraste, se rompe un aneurisma intracraneal durante su aplicación y origina hemorragia subaracnoidea.

ANGIOGRAFÍA ESPINAL

Puede estar indicada para valorar malformaciones vasculares y tumores e identificar la arteria espinal de Adamkiewicz **(cap. 434)** antes de la repara-

ción de un aneurisma aórtico. El procedimiento es largo y obliga a utilizar volúmenes relativamente grandes de medio de contraste; la cifra de complicaciones graves que comprenden paraparesia, visión borrosa (subjetiva) y alteraciones del habla se acerca a 2%. En esta situación se han obtenido buenos resultados con la MRA intensificada por gadolinio y CTA utilizando contraste yodado, la cual es una técnica prometedora que quizá sustituya a la angiografía espinal diagnóstica en algunas situaciones.

NEURORRADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Los procedimientos en esta área, que están avanzando rápidamente, han terminado por constituir nuevas opciones terapéuticas para sujetos con problemas neurovasculares difíciles de resolver. Entre las técnicas disponibles están la terapia con espiral (*coil*) desprendible en el caso de aneurismas, la embolización de malformaciones arteriovenosas con partículas o líquidos adherentes; sistemas de extracción con endoprótesis para embolectomía, la angioplastia con globo, la colocación de endoprótesis en estenosis arteriales o vasoespasmos, la embolización transarterial o transvenosa de fístulas arteriovenosas durales; la oclusión de fístulas entre la carótida y el seno cavernoso y la arteria vertebral por medio de globo; el tratamiento endovascular de las malformaciones de la vena de Galeno; la embolización preoperatoria de tumores y la trombólisis de trombosis arterial o venosa aguda. Muchos de estos trastornos conllevan un alto peligro de hemorragia cerebral, apoplejía o muerte.

Las tasas más altas de complicaciones se detectan con los tratamientos planeados para combatir enfermedades de máximo riesgo. El desarrollo de la espiral removible electrolítica ha disminuido las cifras en cuestión y ha abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de los aneurismas cerebrales. En dos estudios aleatorizados se detectó una disminución de la morbilidad y de la mortalidad anual entre las personas tratadas de un aneurisma, por medio de espirales removibles, en comparación con la colocación de clips neuroquirúrgicos. Queda por dilucidar la utilidad de las espirales en comparación con las opciones quirúrgicas, pero en muchos centros se ha vuelto una técnica habitual la colocación de ellas en casos de aneurismas.

Por último, estudios recientes de sistemas para recuperación de endoprótesis usados para retirar émbolos mostraron mejores resultados clínicos en pacientes con oclusiones de vasos grandes y signos de accidente vascular cerebral **(cap. 420)**.

LECTURAS ADICIONALES

Haller S *et al*.: Arterial spin labeling perfusion of the brain: Emerging clinical applications. Radiology 281:337, 2016.

Kim SJ, Kim KA: Safety issues and updates under MR environments. Eur J Radiol 89:7, 2017.

Mandell DM *et al*.: Intracranial vessel wall MRI: Principles and expert consensus recommendations of the American Society of Neuroradiology. AJNR Am J Neuroradiol 38:218, 2017.

Nguyen HS *et al*.: Progressing bevacizumab-induced diffusion restriction is associated with coagulative necrosis surrounded by viable tumor and decreased overall survival in patients with recurrent glioblastoma. AJNR Am J Neuroradiol 37:2201, 2016.

Ramalho J et al: Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: An update. AJNR Am J Neuroradiol 37:1192, 2016.

417 Biopatología de las enfermedades neurológicas

Stephen L. Hauser, Arnold R. Kriegstein, Stanley B. Prusiner

El sistema nervioso del ser humano es el órgano de la consciencia, del conocimiento, de la ética y del comportamiento; de las estructuras conocidas, es la más complicada. Una tercera parte de los 23 000 genes que codifican el genoma humano se expresan en el sistema nervioso. Todo cerebro maduro está compuesto por 100 000 millones de neuronas, varios millones de kilómetros de axones y dendritas y más de 10^{15} sinapsis. Las neuronas viven dentro de un denso parénquima de células de la neuroglia multifuncional que sintetizan mielina, mantienen la homeostasis y regulan las respuestas inmunitarias. Ante este trasfondo de complejidad, los logros de la neurociencia molecular han sido extraordinarios. Los avances han sido paralelos al desarrollo de nuevas tecnologías en bioingeniería y ciencias computacionales, imágenes y en biología celular, molecular y química y es probable que con el paso del tiempo el ritmo de los nuevos descubrimientos se acelere. Este capítulo revisa varias de las áreas más dinámicas en la neurociencia, en particular resalta los avances en inmunología e inflamación, neurodegeneración y biología de células madre. En cada una de estas áreas, los descubrimientos recientes proporcionan un contexto para comprender los desencadenantes y mecanismos de enfermedad y ofrecen nueva esperanza para la prevención, tratamiento y reparación de las lesiones en el sistema nervioso. Las descripciones de la neurogenética del comportamiento, los avances en la ciencia de la adicción y las enfermedades causadas por una disfunción en red se encuentran en el **capítulo 443** (Biología de los trastornos psiquiátricos) y las nuevas estrategias para la rehabilitación mediante el fomento de la neuroplasticidad, neuroestimulación e interfaces computadora-cerebro se presentan en el **capítulo 477** (Tecnologías neuroterapéuticas emergentes).

NEUROINMUNOLOGÍA Y NEUROINFLAMACIÓN

OLIGODENDROCITOS Y MIELINA

La mielina es la sustancia aislante de varias capas que rodea a los axones y acelera la conducción del impulso nervioso al permitir que los potenciales de acción salten entre las regiones desnudas de los axones (nodos de Ranvier) y a lo largo de los segmentos mielinizados. Las interacciones moleculares entre la cubierta de mielina y el axón son necesarias para mantener la estabilidad, función y tiempo de vida normal de ambas estructuras. En el sistema nervioso central (SNC) un único oligodendrocito suele envolver a múltiples axones, mientras que en el sistema nervioso periférico (SNP) cada célula de Schwann mieliniza de manera característica un solo axón. La mielina es un material con abundantes lípidos que se forma por el enrollamiento de la célula mielinizante alrededor del axón, creando múltiples bicapas de membrana que se disponen de manera cercana y yuxtapuestas (mielina compacta) por las interacciones de proteínas cargadas. Algunos inhibidores del crecimiento axónico se expresan en las láminas más internas (periaxónicas) de la membrana de mielina (consúltese más adelante en este capítulo). Algunas enfermedades neurológicas de relevancia clínica se deben a mutaciones heredadas en las proteínas de la mielina del SNC o del SNP **(cap. 438)**. Los constituyentes de la mielina también muestran una tendencia a convertirse en autoantígenos en las enfermedades desmielinizantes autoinmunitarias **(cap. 436)**.

Las células precursoras de oligodendrocitos (OPC, *oligodendrocyte precursor cells*) premielinizadoras son células con gran movilidad que migran a muchos sitios durante el desarrollo en el cerebro adulto después de lesiones en la vaina de mielina. Las OPC migran sobre la superficie interna (o abluminal) de las células endoteliales, un proceso regulado por las señales de la vía *Wnt* y por el aumento del receptor para quimiocina Cxcr4 que favorece su unión y retención en la vasculatura. La especificación de las células precursoras de oligodendrocitos es regulada desde el punto de vista de la transcripción por los genes *Olig2* y *Yin Yang 1,* mientras que la mielinización gobernada por oligodendrocitos posmitóticos depende de otro factor de la transcripción, el *factor regulador del gen de mielina* (MRF, *myelin gene regulatory factor*). En el cerebro de adulto sano existen abundantes OPC (que expresan al receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGFR-α, *platelet-derived growth factor receptor alpha*] y NG2) ampliamente distribuidos, pero no mielinizan axones incluso en los ambientes desmielinizantes como las lesiones de la esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*). Además de *Wnt*, se han identificado varias familias de moléculas que regulan la diferenciación y mielinización de los oligodendrocitos, como LINGO-1, PSA-NCAM, hialuronano, Nogo-A, la vía Wnt, señalización de muesca (y su receptor *Jagged*) y el receptor muscarínico M1 Chrm1, todos los cuales son inhibidores y el receptor RXRγ para ácido retinoico, que es estimulante. Todos son blancos potenciales para los tratamientos de reparación de la mielina. En un modelo de encefalomielitis alérgica experimental (EAE), el bloqueo génico de Chrm1 específico en los oligodendrocitos mejoró la remielinización, protegió los axones y restauró la función, lo que demuestra en forma directa que la remielinización puede ser neuroprotectora después de una lesión. Un estudio fundamental recién publicado de un anticuerpo monoclonal contra LINGO-1 no pudo favorecer la remielinización, un resultado decepcionante, ya que el anticuerpo pareció tener efectos clínicos prometedores en un estudio fase 2 anterior.

Un conjunto de observaciones cuestionó el concepto tradicional de que las señales provenientes del axón son necesarias siempre para que se produzca la mielinización. Los axones fijos (o sea, muertos), pueden mielinizarse de manera eficiente mediante oligodendrocitos *in vitro*, como podría suceder con alambres nanométricos artificiales de poliestireno de un diá-

metro similar. Esto condujo al desarrollo de nuevas pruebas para detección de alto rendimiento basadas en la mielinización de nanoalambres de poliestireno para identificar compuestos que podrían fomentar la mielinización; en un estudio preliminar en humanos surgió una molécula, el antihistamínico clemastina, que tuvo eficacia clara como fármaco remielinizante en pacientes con neuropatía óptica crónica debida a MS. En particular, el fármaco parece actuar por unión con el receptor muscarínico Chrm1.

MACRÓFAGOS Y MICROGLIA

Los macrófagos y la microglia son los principales tipos celulares del sistema nervioso que presentan antígenos y mantienen la inmunidad innata. La microglia cerebral migra del saco vitelino en la embriogénesis temprana, antes que se forme la barrera hematoencefálica y se cree que mantiene su número de células mediante la división celular en el sistema nervioso y no por repoblación desde la circulación. El agotamiento de la microglia en ratones adultos con la administración de un inhibidor selectivo del receptor 1 para factor estimulante de colonias (CSFR1, *colony-stimulating factor receptor 1*) fue seguido por una repoblación rápida, lo que sugiere que hay una reserva de células precursoras microgliales en todo el SNC. Se sabe que la microglia cerebral tiene funciones adicionales en la neurogénesis, mediante secreción de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*) y otras moléculas, así como en el desarrollo y regulación de circuitos neurales mediante la poda de sinapsis excitatorias y el control de densidades espinales dendríticas **(fig. 417-1)**. Los ratones con deficiencia de microglia durante el desarrollo tienen diversas deficiencias cognitivas, de aprendizaje y conductuales, incluidos comportamientos sociales anormales; estos procesos dependen de las moléculas de la vía clásica del complemento y del receptor CX3CR1 para quimiocina. Una dificultad para el avance en este campo ha sido que no existen herramientas para separar de manera definitiva la microglia cerebral de los macrófagos perivasculares. Un avance reciente que podría ser una solución emplea células madre pluripotentes (iPSC, *induced pluripotent stem cells*) y el desarrollo de métodos para generar células semejantes a la microglia a partir de iPSC) con medios que contienen IL-34 y factor 1 estimulante de colonias.

La microglia se localiza en todo el parénquima cerebral, mientras que los macrófagos cerebrales están sobre todo en las regiones perivasculares, incluidas las meninges y el plexo coroideo. En contraste con la microglia, los macrófagos cerebrales provienen de monocitos que entran al sistema nervioso central en pequeñas cantidades desde la corriente sanguínea en forma continua y en grandes cantidades durante estados patológicos. Una posible excepción a esta regla son los macrófagos meníngeos, situados sobre todo en el espacio subdural, que parecen entrar al cerebro en una etapa temprana del desarrollo y permanecen durante toda la vida del individuo. En un modelo en ratón de desmielinización autoinmunitaria de encefalomielitis alérgica experimental (EAE) **(fig. 417-2)** se observó que los macrófagos derivados de los monocitos de la médula ósea, pero no de la microglia, representan la población crítica que inició la desmielinización inflamatoria en regiones paraaxonales cercanas a los nodos de Ranvier. Se ha observado que los macrófagos cerebrales tienen múltiples funciones proinflamatorias que incluyen la promoción de la adhesión, atracción y activación de linfocitos B y T; activación de los linfocitos T con antígenos específicos mediante la presentación de antígenos peptídicos inmunógenos específicos, incluidos autoantígenos, unidos con moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor clase II (MHC II, *class II major histocompatibility complex*); y contribución al daño celular a través de la generación de estrés oxidativo y citotoxicidad. Siempre se ha pensado que la microglia disminuye las respuestas inflamatorias y fomenta la reparación hística. Es cierto que este modelo de funciones de macrófago/microglia M1 (proinflamatoria) y M2 (reguladora/reparadora), derivado sobre todo de modelos experimentales de autoinmunidad, es una simplificación excesiva y pueden revelarse más funciones matizadas de estos tipos celulares según el contexto específico y las señales ambientales.

La evidencia también respalda un papel primario de los macrófagos cerebrales y la microglia en las enfermedades neurodegenerativas, a diferencia de las ideas anteriores en las que su participación se consideraba secundaria, como fagocitosis de los detritos celulares. En distintas situaciones, los macrófagos y la microglia pueden ser protectores o patógenos. En los ratones, los macrófagos contribuyen a la memoria espacial cuando se activan en presencia de la citocina interleucina (IL)-4 producida por los linfocitos invasores y la microglia sustenta el aprendizaje y la memoria mediante la secreción de BDNF, que favorece la plasticidad sináptica. En situaciones experimentales, la microglia y los macrófagos cerebrales también participan en la eliminación de agregados patógenos de amiloide β en ratones con enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer disease*); la alteración de los macrófagos cerebrales mediante la eliminación de CCR2, una quimiocina necesaria para la entrada al SNC de monocitos desde la corriente sanguínea, exacerbó la patología de la AD. Por otra parte, los datos indican que los efectos intensificadores de la enfermedad de la microglia y los macrófagos pueden predominar en otras situaciones. Hay evidencia genética que sugiere un papel directo de la microglia en la AD humana, implica al gen *TREM2* relacionado con la fagocitosis y a otros genes pertenecientes al sistema del complemento en la susceptibilidad a la AD. La activación de la cascada clásica del complemento también asume mayor importancia en los siguientes conceptos patogénicos. Las sinapsis marcadas para eliminación expresan las proteínas de complemento C1q y C3, cuya concentración aumenta en presencia de un exceso de amiloide β; las sinapsis portadoras de C3 se marcan para eliminación mediante la microglia que expresa el receptor para complemento 3 (CR3) y la eliminación de C3 puede mejorar las alteraciones clínicas y patológicas relacionadas con la neurodegeneración en ratones proclives a la AD. En la degeneración frontotemporal familiar (FTD, *frontotemporal degeneration*) causada por mutaciones en la progranulina (pgrn) también se identificó una patología inmunitaria prominente que incluye la presencia de microglia activada con expresión de valores altos de citocinas proinflamatorias. En ratones pgrn-/-, una activación de la microglia dependiente de la edad se relaciona con regulación en aumento de los genes relacionados con la inmunidad innata, incluidas proteínas del complemento y con la poda intensificada de las sinapsis inhibidoras en regiones clave del SNC, lo que causa trastornos conductuales que recuerdan la FTD humana. Además, la inhibición de la activación del complemento resolvió todos estos defectos. Considerados en conjunto, estos datos indican un papel primario de

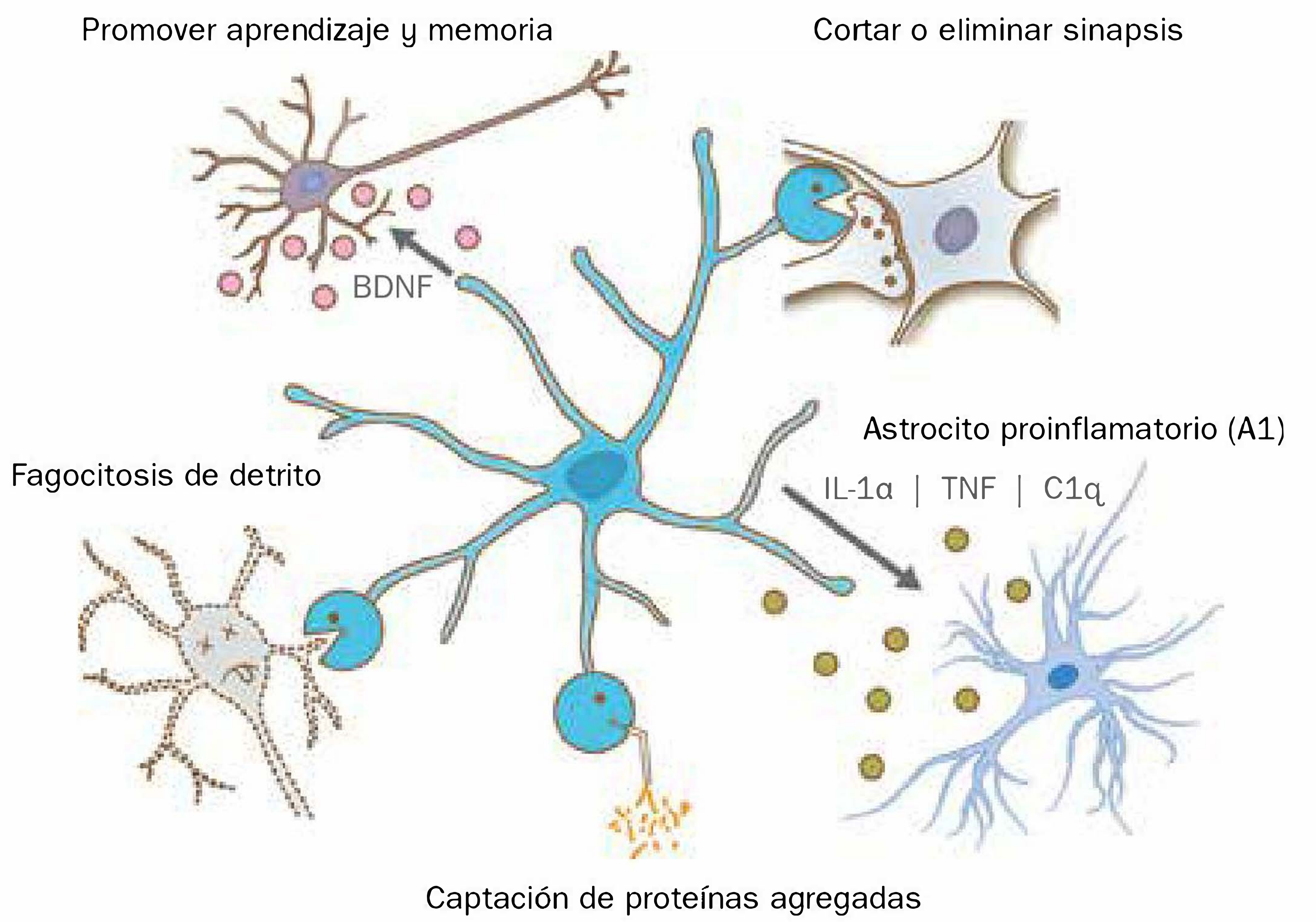


FIGURA 417-1 La célula microglial multifuncional. La microglia tiene funciones diversas que pueden sustentar el desarrollo saludable y mantener la homeostasis o contribuir al daño hístico en situaciones patológicas. Las funciones homeostáticas incluyen la promoción del aprendizaje y la memoria a través de la secreción de proteínas solubles como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*); participación en la poda sináptica normal, y eliminación de detritos celulares y agregados de proteínas por fagocitosis. Sin embargo, en estados patológicos la microglia activada también contribuye al daño hístico, al actuar en neuronas y sinapsis sanas normales; al promover la formación de amiloide β u otras proteínas mal plegadas que se depositan en las enfermedades neurodegenerativas; y mediante secreción de citocinas (como IL-1α, TNF y el elemento C1q del complemento) incriminadas en la inducción de astrocitos A1 neurotóxicos. Además, la microglia tiene diversas funciones en la inmunidad de adaptación, incluidos papeles en la presentación de antígenos y la regulación inmunitaria (fig. 417-2). *(Figura adaptada a partir de J Herz et al.: Myeloid cells in the central nervous system. Immunity 46:943, 2017, Fig. 2.)*

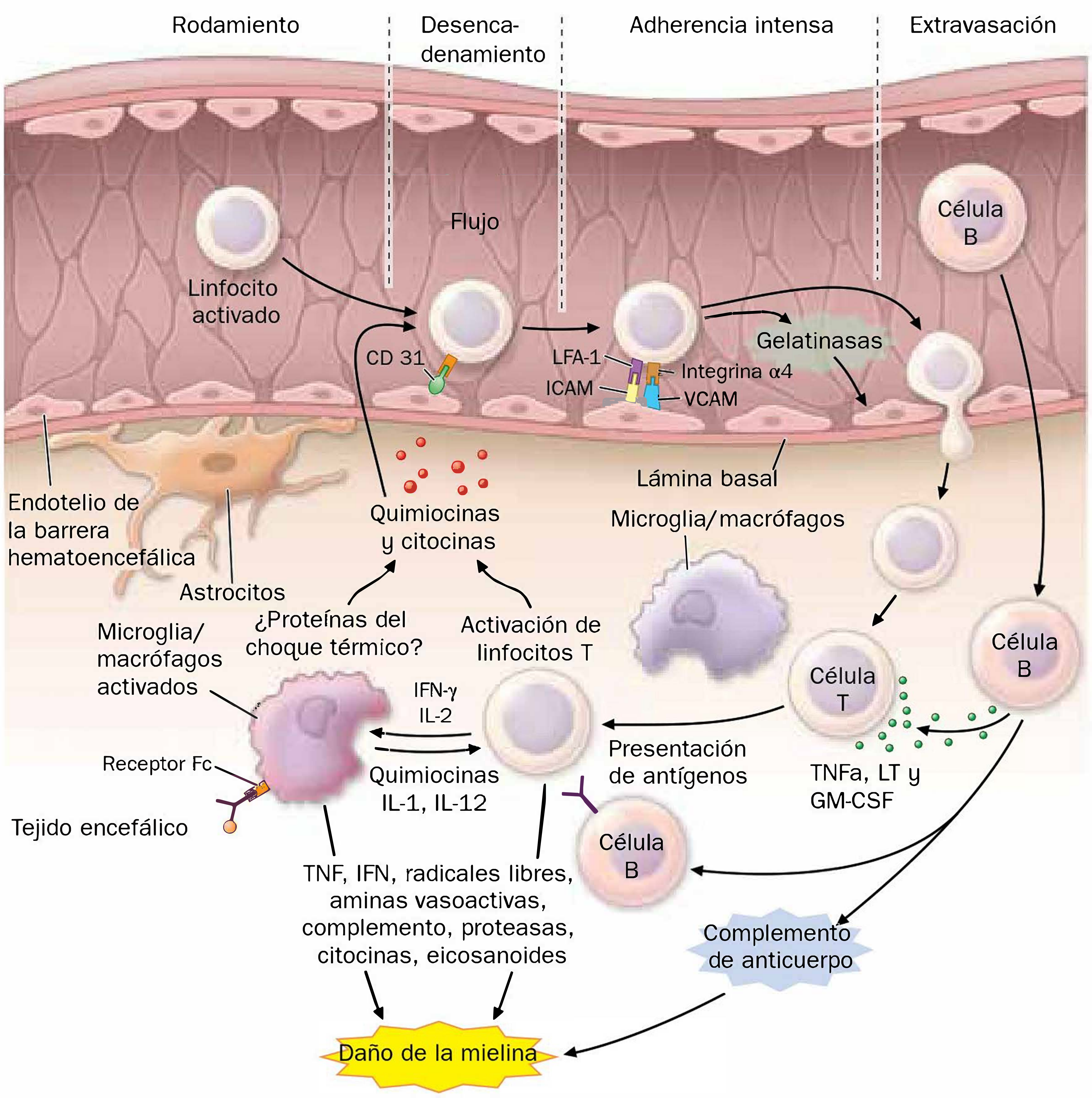


FIGURA 417-2 Modelo de encefalomielitis alérgica experimental (EAE, *experimental allergic encephalomyelitis*). Las etapas fundamentales para el comienzo y la evolución de la enfermedad consisten en la activación periférica de células T autorreactivas preexistentes; su destino y residencia en el sistema nervioso central y su extravasación a través de la barrera hematoencefálica; la reactivación de células T por autoantígenos expuestos; la secreción de citocinas, la activación de microglia y astrocitos y el reclutamiento de una onda inflamatoria secundaria, así como la destrucción de mielina por mecanismos inmunitarios. ICAM (*intercellular adhesion molecule*), molécula de adherencia intercelular; LFA-1 (*leukocyte function-associated antigen-1*), antígeno vinculado con la función leucocítica 1; VCAM (*vascular cell adhesion molecule*), molécula de adherencia de células vasculares; IFN, interferón; IL, interleucina; TNF (*tumor necrosis factor)*, factor de necrosis tumoral.

la activación microglial en la FTD vinculada con pgrn, probablemente a través del aumento en el tráfico lisosómico y en la generación de productos de la división del componente C3 del complemento y que conduce a una poda sináptica aumentada y nociva en regiones del cerebro afectadas en la FTD. Aunque es probable que los mecanismos específicos de la neurodegeneración dependiente del complemento difieran en distintos trastornos neurodegenerativos, estos datos proporcionan esperanza de que las intervenciones en la vía del complemento podrían ser una estrategia posible para controlar las patologías neurodegenerativas mediadas al menos en parte por el sistema inmunitario innato.

ASTROCITOS

Los astrocitos representan la mitad o más de todas las células en el SNC. Antes se creía que funcionaban como simples células de soporte intersticial que proporcionaban un andamiaje para la migración neuronal y contribuían a la homeostasis; los datos emergentes indican que este tipo celular tiene funciones mucho más pleiotrópicas. Los astrocitos ejercen funciones profundas en la vida de las sinapsis mediante la secreción de factores (como apolipoproteína E, trombospondinas y glipicanos) que regulan el desarrollo, mantenimiento y recorte de estructuras presinápticas y postsinápticas. Influidos por la actividad neuronal local, los astrocitos fagocitan sinapsis en forma activa. También participan en la regulación dinámica del tono vascular, en parte por la comunicación entre astrocitos a través de las uniones comunicantes y las olas de calcio moduladas por la actividad neuronal; sustentan la barrera hematoencefálica y la integridad linfática (véase más adelante) por la extensión de los podocitos hacia estructuras vasculares y por la expresión de canales de agua acuaporina 4 y cumplen funciones metabólicas adicionales esenciales para mantener la salud neuronal.

Una característica de la respuesta a muchos tipos de lesión cerebral es la astrocitosis reactiva o la formación de una cicatriz glial. El trabajo reciente identificó dos tipos diferentes de astrocitos reactivos que parecen tener funciones compensatorias; se propusieron los términos astrocitos A1 y A2 por analogía a las designaciones de macrófagos/microglia M1 y M2, descritos antes. Los astrocitos A2 se inducen por la isquemia y pueden tener funciones provechosas, incluida una contribución a la reparación hística después de la lesión. Por el contrario, los astrocitos A1 se inducen en estados inflamatorios y degenerativos diversos y parecen participar de manera activa en el proceso de lesión. Un dato interesante es que los productos secretados de la microglia activada, en particular IL-1a, TNF y C1q, inducen a los astrocitos para transformarse en el tipo A1. Desde el punto de vista funcional, los astrocitos A1 pierden la capacidad para fagocitar las sinapsis y detritos de mielina y tienen una toxicidad sorprendente *in vitro* para varias poblaciones de neuronas y oligodendrocitos maduros, lo que podría ser un daño mediado por el complemento, al menos en parte. Resulta interesante que las OPC, abundantes en lesiones activas de la esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*; **cap. 436**), son resistentes a la muerte mediada por A1, a pesar del ambiente inflamatorio. Se desconoce la naturaleza del factor tóxico. Se especula que los productos de los astrocitos A1 podrían fomentar el daño en trastornos tan diversos como la MS, AD **(cap. 423)**, enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson disease*) **(cap. 427)** y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) **(cap. 429),** a pesar de sus etiologías y patologías distintivas.

GLINFÁTICOS

Dos estructuras linfáticas recién identificadas del SNC son los sistemas glinfático y linfoide dural profundo, cuya función es eliminar detritos del SNC; es probable que también participen en la vigilancia inmunitaria. Siempre se ha considerado que el cerebro carece de un sistema linfático típico y las respuestas inmunitarias contra los antígenos se generan de manera menos efectiva en el SNC que en otros sistemas orgánicos, un con-

cepto llamado "privilegio inmunitario". Sin embargo, hay mucha evidencia de que el estado de privilegio inmunitario del cerebro sólo es relativo, no absoluto. Además, debido a las elevadas demandas metabólicas del cerebro, debe haber algún mecanismo para la eliminación eficiente de solutos y detritos. Una vía bien confirmada incluye el flujo pasivo de solutos del parénquima cerebral al líquido cefalorraquídeo (LCR) y su salida por las granulaciones aracnoideas, así como a lo largo de las raíces nerviosas craneales y espinales hacia una serie de estructuras linfoideas situadas en la placa cribiforme, la mucosa nasal y otros sitios.

El sistema glinfático obtiene su nombre de una morfología distintiva que incluye estructuras semejantes a los linfoides y células astrogliales. El LCR producido en las vellosidades aracnoideas circula por los ventrículos y el espacio subaracnoideo que rodea las convexidades del cerebro y la médula espinal y sale por conductos alrededor de las arteriolas que penetran al parénquima cerebral. Estos espacios están recubiertos con células endoteliales por dentro y por los podocitos de los astrocitos que forman las paredes externas. Con la asistencia de la propulsión arterial, el LCR sale de estos conductos especializados y llega a los astrocitos a través de los podocitos ricos en canales de agua acuaporina-4; luego, en el intersticio del parénquima cerebral capta solutos y partículas de detritos que se trasladan a los espacios perivenosos, por donde salen del cerebro y drenan en el sistema linfático. En los ratones, la eliminación de la acuaporina-4 redujo mucho el flujo de líquidos intersticiales en el cerebro, lo que subraya la función crucial de la captación de LCR por los astrocitos en este proceso. El flujo intersticial en el SNC también se altera con el envejecimiento, quizá por cambios en la expresión de la acuaporina-4 astrocítica. Otro aspecto fascinante del sistema glinfático es que el transporte de líquidos y solutos se acelera con el sueño, un argumento sobre el papel crucial del sueño para favorecer la eliminación de detritos necesaria para cumplir las elevadas demandas metabólicas del sistema nervioso. Además, en modelos de enfermedad, las proteínas agregadas relacionadas con la enfermedad neurodegenerativa, como la amiloide β vinculada con la AD **(cap. 423)**, también se eliminaron de manera más eficiente durante el sueño. En realidad, en ratones con modificaciones genéticas para producir un exceso de amiloide β y desarrollar deterioro cognitivo semejante al de Alzheimer, la privación de sueño aumentó la acumulación de placas amiloides. También es probable que las vías glinfáticas sean una vía de salida importante para los linfocitos en el SNC y una vía para el encuentro de los linfocitos con los antígenos del SNC en los ganglios linfáticos cervicales. Al respecto, los datos recientes indican que los ganglios linfáticos cervicales profundos podrían ser un sitio para la estimulación de linfocitos B por antígenos específicos en la MS **(cap. 436)**.

Una segunda vía identificada en fecha reciente consiste en un plexo de pequeños vasos similares a los linfáticos situados en la superficie externa de las arterias meníngeas y senos durales profundos (incluidos los senos sagital y transversal), estructuras que salen del cerebro por la superficie de venas y arterias y drenan en los ganglios linfáticos cervicales profundos. Estos conductos están conformados por células que expresan un transcriptoma indicativo de que son componentes de un sistema de drenaje linfoide distinto al endotelio vascular. Estas estructuras linfoideas relacionadas con los senos pueden ser muy importantes para eliminar solutos del LCR, a diferencia del sistema glinfático cuya función probable es la eliminación de productos de desecho del intersticio cerebral; sin embargo, las funciones exactas de estos dos sistemas y sus interrelaciones apenas empiezan a comprenderse.

MICROBIOS Y ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

El microbioma humano **(cap. 459)** representa el conjunto de genes de los 10^{14} organismos que viven en el intestino, piel, mucosas y otros sitios de los seres humanos. Las distintas comunidades microbianas se relacionan con distintos grupos étnicos, dietas y ambientes. En cualquier persona, los microbios intestinales predominantes pueden mantenerse muy estables durante décadas, pero también pueden alterarse por la exposición a ciertas especies microbianas, por ejemplo por la ingestión de probióticos.

Existe evidencia convincente de que los microbios intestinales pueden delinear las respuestas inmunitarias a través de la interacción de su metabolismo con el de los seres humanos. Es probable que las interacciones entre intestino y cerebro sean importantes para comprender la patogenia de muchas enfermedades neurológicas autoinmunitarias. Por ejemplo, los ratones tratados con antibióticos de amplio espectro son resistentes a EAE, un efecto relacionado con el descenso en la producción de citocinas proinflamatorias y, por el contrario, una mayor producción de las citocinas inmunodepresoras interleucina (IL) 10 e IL-13 y el aumento en los linfocitos T y B reguladores. La administración oral de polisacárido A (PSA) de *Bacillus fragilis* también protege a los ratones de la EAE mediante aumentos en la IL-10. Se encontró que los microbios intestinales de pacientes con MS promueven la EAE cuando se transfieren a ratones sin gérmenes, quizá debido a los desequilibrios entre las especies bacterianas que favorecen la inflamación (como *Akkermansia muciniphila* y *Acinetobacter calcoaceticus*) y las que inducen respuestas inmunitarias reguladoras (como *Parabacteroides distasonis*).

Además de los efectos inespecíficos en la homeostasis inmunitaria mediada por citocinas y células reguladoras, en las personas susceptibles algunas proteínas microbianas pueden desencadenar una respuesta inmunitaria cruzada contra una proteína homóloga en el sistema nervioso, un mecanismo llamado *mimetismo molecular*. Los ejemplos incluyen reactividad cruzada entre el conducto para agua de los astrocitos acuaporina-4 y una permeasa transportadora ABC de *Clostridium perfringens* en la neuromielitis óptica **(cap. 437)**; el gangliósido Gm1 neural y estructuras similares que contienen ácido siálico de *Campylobacter jejuni* en el síndrome de Guillain-Barré **(cap. 439)**; y la proteína promotora del sueño hipocretina y la hemaglutinina del virus de influenza H1N1 en la narcolepsia **(cap. 27)**, entre otros.

En fecha reciente, varias observaciones alentadoras han incriminado al ambiente microbiano en la patogenia de un espectro mucho más amplio de trastornos neurológicos y comportamientos que se extienden más allá de los límites habituales de las patologías mediadas por mecanismos inmunitarios. Quizá esto no sea sorprendente, ya que desde hace tiempo se sabe en neurología que las bacterias intestinales pueden influir en la función cerebral, con base sobre todo en los estudios clásicos que demostraron que los productos de los microbios intestinales pueden agravar la encefalopatía hepática, lo que constituye la base para el tratamiento antibiótico para este trastorno.

Los ratones que se desarrollaron en un ambiente completamente libre de gérmenes presentaron menos ansiedad, respuestas menos intensas a situaciones de estrés, más comportamientos locomotores exploratorios y menor formación de memoria en comparación con sus contrapartes que no estuvieron libres de gérmenes. Estos comportamientos se relacionaron con cambios en la expresión génica en las vías relacionadas con señalización neural, función sináptica y modulación de neurotransmisores. Además, este comportamiento pudo revertirse cuando los ratones sin gérmenes habitaron junto con los ratones con gérmenes. En otros experimentos también se encontró que los microbios intestinales son necesarios para el desarrollo y función normales de la microglia cerebral, lo que podría vincular estos efectos conductuales con blancos celulares específicos en el SNC.

El sistema nervioso autónomo entérico en los seres humanos establece una conexión neural bidireccional entre el cerebro y el intestino. El nervio vago, que inerva la parte proximal del intestino y la proximal del colon, se ha implicado en comportamientos semejantes a ansiedad y depresión en ratones. La ingestión de *Lactobacillus rhamnosus* indujo cambios en la expresión del neurotransmisor inhibidor GABA1b en las neuronas de la corteza límbica, hipocampo y amígdala, relacionada con menores concentraciones de corticosteroides y reducción en los comportamientos semejantes a ansiedad y depresión. Un hecho notable es que estos cambios pueden bloquearse con la vagotomía.

Otra área de interés emergente es una posible contribución del microbioma intestinal al autismo y trastornos relacionados. Desde hace mucho tiempo se sabe que los niños con trastornos del espectro autista tienen trastornos gastrointestinales y se ha declarado que la gravedad de la disbiosis se relaciona con la gravedad del autismo. En fecha reciente se indujo un modelo murino de autismo en los descendientes después de inyectar a la madre gestante el ácido polinosínico:policitidílico (poli I:C) semejante al RNA viral. Notablemente, el tratamiento oral de los descendientes con *B. fragilis* corrigió diversos comportamientos autistas en estos ratones y también mejoró la permeabilidad intestinal.

PROTEÍNAS PATOLÓGICAS, PRIONES Y NEURODEGENERACIÓN (FIG. 417-3)

El término "agregación proteínica" se ha vuelto muy usual para describir marcas distintivas fáciles de reconocer en la neurodegeneración. Aunque a menudo se considera que tales marcas neuropatológicas, que incluyen placas, marañas neurofibrilares y cuerpos de inclusión, causan disfunción neurológica, muchos descubrimientos nuevos en las décadas pasadas indican que esta noción es cada vez más improbable. En lugar de eso, los agregados de proteína representan acumulaciones de proteínas tóxicas que se vuelven menos dañinas cuando son secuestradas en placas, marañas y cuerpos de inclusión.

El depósito de amiloide β desempeña una función muy importante en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Las mutaciones genéticas en la variante familiar de ésta determinan la producción de grandes cantida-

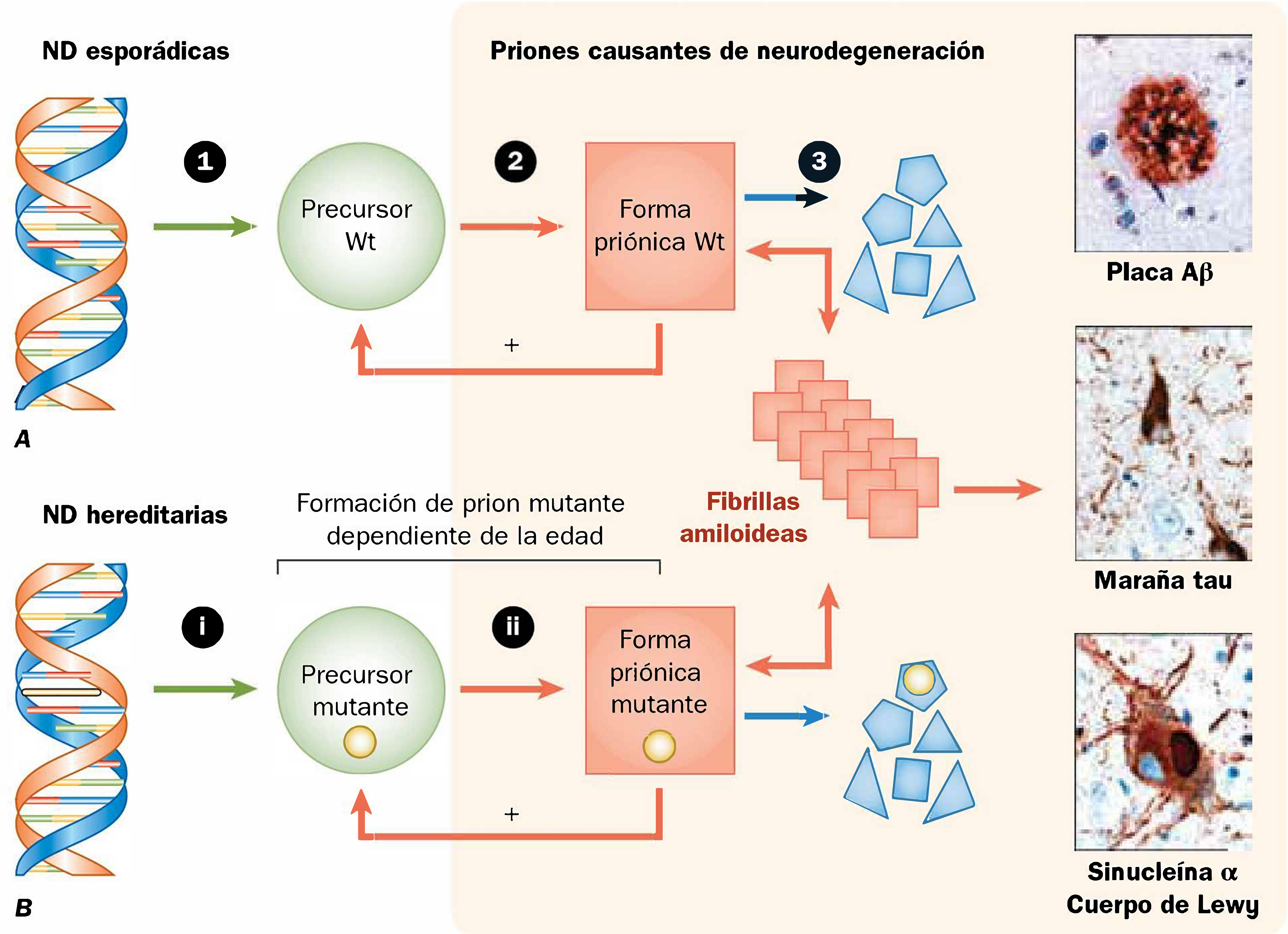


FIGURA 417-3 Neurodegeneración causada por priones. *A.* En las enfermedades neurodegenerativas (ND) esporádicas, los priones de tipo nativo (Wt) se multiplican por ciclos de autopropagación de modificación posterior a la traducción, durante los cuales la proteína precursora (*círculo verde*) se convierte en la forma priónica (*cuadrado rojo*), que casi siempre es alto en contenido de hojas β. Los priones patógenos son más tóxicos como oligómeros y menos tóxicos después de la polimerización en fibrillas amiloideas. Los pequeños polígonos (*azules*) representan los productos del desdoblamiento proteolítico del prion. Según la proteína, las fibrillas confluyen en placas amiloideas Aβ en la enfermedad de Alzheimer (AD), en marañas neurofibrilares en la AD y la enfermedad de Pick o en cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. Los objetivos farmacológicos para el desarrollo del tratamiento incluyen: 1) reducción de la proteína precursora, 2) inhibición de la formación del prion; y 3) aumento de la eliminación del prion. ***B.*** La neurodegeneración hereditaria de inicio tardío depende de dos eventos aislados. El (*i*) primer fenómeno es la síntesis de la proteína precursora mutante (*círculo verde*) y el (*ii*) segundo fenómeno es la formación dependiente de la edad de priones mutantes (*cuadrado rojo*). La *barra amarilla resaltada* en la estructura del DNA representa la mutación de un par de bases dentro de un exón y los *pequeños círculos amarillos* significan la sustitución de aminoácido mutante correspondiente. Las *flechas verdes* representan un proceso normal; las *flechas rojas*, un proceso patogénico, y las *flechas azules*, un proceso que se sabe que ocurre, pero se desconoce si es normal o patogénico. *(Micrografías preparadas por Stephen J. DeArmond. Reimpreso con autorización de SB Prusiner: Biological and genetics of prions causing neurodegeneration. Annu Rev Genet 47:601, 2013.)*

des de amiloide β de 42 aminoácidos, que tiende a agregarse más que el amiloide β de 40 aminoácidos. Además, las mutaciones en la proteína precursora amiloide (APP, *amyloid precursor protein*), que reduce la producción de amiloide β, protege contra el desarrollo de AD y se relacionan con la conservación de la función cognitiva en la vejez. Las mutaciones en los genes que codifican la proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT) provocan una alteración en el procesamiento de corte y empalme de tau y en la producción de ovillos neurofibrilares en la demencia frontotemporal y en la parálisis supranuclear progresiva. La enfermedad familiar de Parkinson se acompaña de mutaciones en la *cinasa 2 de repetición rica en leucina* (LRRK2, *leucine-rich repeat kinase 2*), *sinucleína alfa, parkina, PINK1* y *DJ-1.* PINK1 es una cinasa mitocondrial (véase después) y DJ-1 es una proteína que contribuye a la protección de la agresión oxidativa. La parkina, una proteína ligada a ubiquitina, origina la enfermedad de Parkinson recesiva autosómica y de comienzo temprano. La principal característica histopatológica de la enfermedad de Parkinson es el cuerpo de Lewy, una inclusión eosinófila citoplásmica que contiene neurofilamentos y sinucleína alfa. La enfermedad de Huntington (HD, *Huntington's disease*) y las degeneraciones cerebelosas se asocian a expansiones de las repeticiones de poliglutamina de las proteínas, que se agregan y forman inclusiones neuronales intranucleares. La ALS familiar se asocia a mutaciones de la superoxidodismutasa y con inclusiones citoplásmicas que contienen dicha enzima. Un hallazgo importante fue observar inclusiones ubiquitinadas en la mayor parte de los casos de ALS y en la variedad más frecuente de demencia frontotemporal, formadas por proteína 43 fijadora del DNA TAR (TDP-43). Posteriormente se encontraron mutaciones en el gen de TDP-43 y en el gen fusionado en sarcoma (FUS) en la ALS familiar. Estas dos proteínas participan en la regulación de la transcripción y en el metabolismo del RNA. En la diabetes insípida neurohipofisaria dominante autosómica, las mutaciones de la vasopresina tienen como resultado una transformación proteínica anormal, acumulación en el retículo endoplásmico y muerte celular.

Otro mecanismo importante vinculado con la muerte celular es la dinámica mitocondrial, que se refiere a los procesos que participan en movimientos de las mitocondrias, así como en la fisión y fusión mitocondriales, que contribuyen al recambio mitocondrial y a restituir las mitocondrias dañadas. La disfunción mitocondrial está muy ligada a la patogenia de diversas enfermedades neurodegenerativas como ataxia de Friedreich, producida por mutaciones en la proteína fijadora de hierro que contribuye a transferir hierro hacia ramilletes de sulfuro de hierro en aconitasa y complejos I y II de la cadena de transporte de electrones. La fisión mitocondrial depende de las proteínas relacionadas con dinamina (Drp1), que se unen a su receptor Fis, mientras que las proteínas mitofusinas 1 y 2 (MF 1/2) y la proteína 1 de atrofia óptica (OPA 1) son las encargadas de la fusión en las membranas externa e interna de las mitocondrias, respectivamente. Las mutaciones en MFN2 causan neuropatía tipo 2A de Charcot-Marie-Tooth y las mutaciones en OPA1 causan atrofia óptica dominante autosómica. Las proteínas tanto de amiloide beta como huntingtina mutante, inducen fragmentación mitocondrial y muerte neuronal con mayor actividad de Drp1. Además, las mutaciones en los genes que causan enfermedad de Parkinson recesiva autosómica, *parkina* y *PINK1,* originan una morfología mitocondrial anormal que deteriora el potencial de la célula para eliminar las mitocondrias dañadas por medio de autofagia.

La principal interrogante científica que se plantea es si los agregados proteínicos contribuyen a la muerte celular o si son tan sólo un producto secundario. En todas las enfermedades neurodegenerativas se está prestando atención en la actualidad a los agregados de proteínas pequeñas llamados *oligómeros.* Es posible que se trate de las especies tóxicas de amiloide β, sinucleína alfa y proteínas que tienen poliglutaminas expandidas, como las vinculadas con la enfermedad de Huntington. Los agregados proteínicos suelen contener ubiquitina, lo que los señala para su degradación por el componente 26S del proteosoma. Una incapacidad para degradar los agregados proteínicos podría provocar una disfunción celular, la alteración del transporte axónico y la muerte celular por mecanismos apoptóticos.

La autofagia es la degradación de los componentes citosólicos en los lisosomas. Cada vez se confirma más que la autofagia contribuye a la degradación de los conglomerados proteínicos en las enfermedades neurodegenerativas y que se deteriora en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington. La autofagia es especialmente importante para la salud de las neuronas y si falla contribuye a la muerte celular. En la enfermedad de Huntington falla el reconocimiento del cargamento, lo que contribuye a la formación de conglomerados proteínicos y muerte celular. La rapamicina, que induce autofagia, tiene efectos terapéuticos benéficos en los modelos de ratón transgénico de AD, PD y HD.

Hay más evidencia de disfunción lisosómica y autofagia alterada en la enfermedad de Parkinson. Las mutaciones en la glucocerebrosidasa se relacionan con 5% de todos los casos de enfermedad de Parkinson y con 8 a 9% de los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy. Por tanto, ésta es la causa genética más importante de ambos trastornos identificada hasta ahora. Parece que existen interacciones recíprocas entre la glucocerebrosidasa y la sinucleína α. Se demostró que las concentraciones de glucocerebrosidasa y la actividad enzimática se reducen en la sustancia negra de los pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica. Además, la sinucleína α se degrada por autofagia mediada por chaperonas y macroautofagia. La degradación de sinucleína α está alterada en los ratones transgénicos deficientes en glucocerebrosidasa, así como en ratones en los que la enzima está inhibida. También, se sabe que la sinucleína α inhibe la actividad de la glucocerebrosidasa. Por tanto, hay retroalimentación bidireccional entre la sinucleína α y la glucocerebrosidasa. Una intervención terapéutica atractiva podría ser usar proteínas chaperonas para aumentar la actividad y duración de la glucocerebrosidasa. Esto también reduciría la concentración de sinucleína α y bloquearía la degeneración de neuronas dopaminérgicas.

El complejo retrómero es un complejo proteínico conservado vinculado con la membrana que funciona en el complejo endosoma-Golgi. El complejo retrómero contiene un complejo de carga selectiva consistente en VPS35, VPS26 y VPS29, junto con un dímero de nexina clasificador. En fechas recientes se demostró que las mutaciones en VPS35 son causa de la enfermedad de Parkinson autosómica dominante de inicio tardío. El retrómero también traslada la APP desde los endosomas, donde se divide para generar amiloide β. También se identificaron deficiencias de VPS35 y VPS26 en tejido cerebral del hipocampo en la AD. Por tanto, una nueva estrategia terapéutica para estas enfermedades podría ser el uso de chaperones para estabilizar el retrómero y reducir la generación de amiloide β y sinucleína α.

Se mostró que las mutaciones LRRK2 tienen efectos en la eliminación de las vesículas derivadas del aparato de Golgi mediante el sistema autofagia-lisosoma *in vitro* e *in vivo*. Las mutaciones LRRK2 también están relacionadas con aumento en la síntesis de proteína mediada por la fosforilación de la proteína ribosómica s15. El bloqueo de esta fosforilación reduce la pérdida de neuritas mediada por LRRK2 y la muerte celular en neuronas dopaminérgicas y corticales humanas.

Un hecho interesante es que en modelos experimentales de la enfermedad de Huntington y degeneración cerebelosa, los agregados proteínicos no tienen una marcada correlación con la muerte neuronal y pueden ser protectores. Una cantidad sustancial de evidencia sugiere que las proteínas mutantes con expansiones de poliglutamina en estas enfermedades se unen con factores de transcripción y que esto contribuye a la patogenia de la enfermedad. En la enfermedad de Huntington hay disfunción del corregulador de transcripción, PGC-1α, un regulador clave de la biogénesis mitocondrial. Hay evidencia de que la función alterada de PGC-1α también es importante en la enfermedad de Parkinson y la AD, lo que lo convierte en un objetivo atractivo para los tratamientos. Los fármacos que incrementan la transcripción génica son neuroprotectores en modelos animales de estas enfermedades. Se han desarrollado varios compuestos para bloquear la producción o agregación de amiloide β o ambos y estos compuestos se valoran en estudios clínicos iniciales en seres humanos. Otra estrategia en investigación es la inmunoterapia con anticuerpos que se unen con amiloide β, tau o sinucleína α. Estos estudios mostraron la eficacia para evitar la diseminación de amiloide, tau y sinucleína α en estudios con animales, lo que genera esperanza de que esto podría conducir a tratamientos efectivos mediante el bloqueo de la propagación de una neurona a otra. Sin embargo, dos estudios clínicos extensos de inmunoterapia para amiloide β no demostraron eficacia, aunque tal estrategia aún se encuentra en estudio.

PRIONES Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Conforme se aprende más sobre la etiología y la patogenia de los trastornos neurodegenerativos, ha quedado claro que las alteraciones histológicas que alguna vez fueron peculiaridades, en realidad quizá sean reflejo de las causas. Por ejemplo, las placas amiloideas en el kuru y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*) están llenas de priones PrP^{Sc} que se ensamblan en fibrillas. En los últimos 30 años ha habido una explosión de nuevo conocimiento sobre los priones. Durante muchos años, se pensó que el kuru, la CJD y la tembladera de las ovejas (scrapie) se debían a virus de acción lenta, pero un abundante conjunto de evidencia indica que los patógenos infecciosos que causan estas enfermedades carecen de ácido nucleico. Tales patógenos se llaman priones y están compuestos por proteínas codificadas por el hospedador que adoptan conformaciones alternativas que se autopropagan **(cap. 430)**. Los priones imponen sus conformaciones a las proteínas precursoras normales, que a su vez se vuelven una plantilla y esto genera copias fieles; la mayoría de los priones está enriquecida para formar hojas β y pueden ensamblarse en fibrillas amiloides.

Como sucede con las placas en el kuru y la CJD que se componen de priones PrP, las placas amiloideas en la AD están llenas con priones Aβ que se polimerizan en fibrillas. Esta relación entre los datos neuropatológicos y el prion etiológico se fortaleció con la relación genética entre la CJD familiar y la mutación en el gen PrP, así como entre la AD familiar y las mutaciones en el gen *APP* (como se indicó antes). Además, en Islandia una mutación en el gen *APP* que impide la formación del péptido Aβ se relacionó con una menor incidencia de AD.

Las enfermedades neurodegenerativas hereditarias ofrecen información importante sobre la patogenia de las más frecuentes y esporádicas. Aunque las proteínas mutantes que causan estos trastornos se expresan en los cerebros de las personas desde edad temprana, las enfermedades no aparecen durante muchas décadas. Se han ofrecido muchas explicaciones para el inicio tardío de las enfermedades neurodegenerativas familiares, pero ninguna se respalda con evidencia experimental sustancial. El inicio tardío podría deberse a un segundo evento en el que una proteína mutante, después de su conversión en un prion, comienza a acumularse a una edad bastante avanzada. Esta formulación también es consistente con los datos que muestran que los mecanismos para control de calidad de las proteínas disminuyen su eficacia con la edad. Por tanto, es probable que las formas priónicas de tipo nativo y las proteínas mutantes se degraden de manera eficiente en personas jóvenes, pero no se controlen tan bien en los de edad más avanzada. Esta explicación es consistente con la idea de que las enfermedades neurodegenerativas son trastornos del sistema nervioso envejecido.

Puede proponerse una nueva clasificación para las enfermedades neurodegenerativas con base no sólo en la presentación fenotípica y neuropatológica habitual, sino también en la etiología del prion **(cuadro 417-1)**. En la década pasada se acumularon cada vez más datos experimentales que implicaron a los priones en cada una de estas enfermedades. Además del kuru y la CJD, la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el insomnio letal en humanos se producen por priones PrP^{Sc}. En animales, los priones PrP^{Sc} causan la tembladera de las ovejas y cabras (scrapie), encefalopatía espongiforme bovina (BSE, *bovine, spongiform encephalopathy*), enfermedad por emaciación crónica (CWD, *chronic wasting disease*) de los ciervos y los alces (ciervos canadienses), encefalopatía espongiforme feli-

CUADRO 417-1 Una clasificación de enfermedades neurodegenerativas basada en priones

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	PROTEÍNAS PRIÓNICAS CAUSALES
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) Kuru Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) Insomnio letal Encefalopatía espongiforme bovina (BSE) Tembladera (Scrapie) Enfermedad por emaciación crónica (CWD) Encefalopatía espongiforme felina Encefalopatía de visón transmisible	PrP^{Sc}
Atrofia sistémica múltiple Enfermedad de Alzheimer (AD)	Aβ → tau
Enfermedad de Parkinson	Sinucleína α
Demencias frontotemporales (FTD) FTD postraumática, llamada encefalopatía traumática crónica	Tau, TDP43, FUS (C9orf72, progranulina)
Esclerosis lateral amiotrófica	SOD1, TDP43, FUS (C9orf72)
Enfermedad de Huntington	Huntingtina

na y encefalopatía transmisible por visón (TME, *transmissible mink encephalopathy*). De manera similar a PrP, Aβ, tau, sinucleína α, superóxido dismutasa 1 (SOD1) y quizá la huntingtina, adoptan conformaciones alternativas que se autopropagan y por tanto, cada proteína puede convertirse en un prion y transferirse a neuronas con conexiones sinápticas. Además, cada uno de estos priones causa un conjunto distintivo de enfermedades neurodegenerativas.

La evidencia de una etiología priónica para la AD proviene de una serie de experimentos de transmisión realizados al principio en monos tití y en fecha más reciente en ratones transgénicos (Tg) inoculados con un péptido Aβ sintético plegado en un prion. Los estudios con la proteína tau muestran que no sólo participa en la patogenia de la AD, sino que también causa enfermedades como las demencias frontotemporales, incluida la encefalopatía traumática crónica, que se ha publicado en jugadores de deportes de contacto y en personal militar que sufrió lesiones cerebrales traumáticas. Una serie de estudios incisivos que usaron células cultivadas y ratones Tg demostró que tau puede convertirse en un prion y multiplicarse en el cerebro. A diferencia de los priones Aβ y tau, una cepa de priones de sinucleína α encontrada en los cerebros de pacientes que murieron por atrofia de sistemas múltiples (MSA, *multiple system atrophy*), mató al ratón Tg hospedador casi 90 días después de la inoculación cerebral, mientras que los priones de sinucleína α formados de manera espontánea en los cerebros de ratones Tg mataron al ratón receptor en casi 200 días.

Durante muchos años, el argumento citado con mayor frecuencia contra los priones fue la existencia de cepas que producían cuadros clínicos distintivos y patrones diferentes de lesiones neuropatológicas. Algunos investigadores argumentan que la información biológica portada en distintas cepas de priones sólo podría codificarse dentro de un ácido nucleico. En fechas posteriores, muchos estudios demostraron que la variación por cepa específica está cifrada en la conformación de PrP^{Sc}, pero aún se desconocen los mecanismos moleculares que permiten almacenar la información biológica. Los patrones neuroanatómicos del depósito de priones dependen de la cepa particular de prion. Se ha reunido evidencia convincente que apoya esta propuesta para los priones de PrP, Aβ, tau y sinucleína α.

Aunque el número de priones identificados en mamíferos y en los hongos continúa en aumento, aún no se establece la existencia de priones en otra filogenia. Algunos priones de mamíferos realizan funciones vitales y no causan enfermedad; estos priones no patógenos incluyen la proteína de unión con el elemento de poliadenilación citoplásmico (CPEB, *cytoplasmic polyadenylation element binding*), la proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS, *mitochondrial antiviral-signaling*) y el antígeno 1 intracelular restringido a los linfocitos T (TIA-1, *T-cell restricted intracellular antigen 1*).

Todas las proteínas priónicas de los mamíferos adoptan una conformación rica en hojas β y parecen formar oligómeros con facilidad, ya que este proceso se autopropaga. No se comprende bien el control del estado de autopropagación de los priones mamíferos benignos, pero es crucial para el bienestar del hospedador. En cambio, los priones patógenos de mamíferos parecen multiplicarse de manera exponencial, pero no se han definido los mecanismos por los que causan enfermedad. No se sabe si los priones se multiplican como monómeros u oligómeros; en particular, la magnitud del objetivo de radiación ionizante de los priones PrP^{Sc} parece sugerir que es un trímero. Se cree que los estados oligoméricos de los priones patógenos de los mamíferos son las formas tóxicas y el ensamble en polímeros más grandes, como las fibrillas amiloideas, parece ser un mecanismo para minimizar la toxicidad.

Hasta ahora no hay un fármaco que detenga, incluso que enlentezca una enfermedad neurodegenerativa humana. El desarrollo de fármacos diseñados para inhibir la conversión de las proteínas precursoras normales en priones o para intensificar la degradación de los priones se enfoca en el paso inicial de acumulación del prion. Aunque se han identificado varios fármacos que cruzan la barrera hematoencefálica que prolongan la vida de ratones infectados con priones de tembladera de ovejas, no se ha identificado alguno que prolongue la vida de los ratones Tg que replican los priones de la CJD humana. A pesar de la duplicación del tiempo de incubación en ratones inoculados con priones de tembladera, todos los ratones al final sucumben a la enfermedad. Como todos los ratones tratados desarrollan disfunción neurológica al mismo tiempo, es probable que la tasa de mutación considerada según la resistencia farmacológica se aproxime a 100%, que es mucho mayor a las tasas de mutación registradas para bacterias y virus. Es probable que las mutaciones en los priones representen variantes en la conformación que se seleccionan en mamíferos, en los que la supervivencia es limitada por los priones que se replican con rapidez. Los resultados de estos estudios abren la posibilidad de que se necesiten combinaciones de fármacos que atacan una variedad de conformadores de priones para desarrollar un tratamiento eficaz.

BIOLOGÍA DE LA CÉLULA MADRE NEURAL

Los ratones normales y con modificaciones genéticas ("transgénicos") son los sistemas de modelo más usados para estudiar las características de las enfermedades del sistema nervioso humano. Sin embargo, la modelación de las enfermedades genéticas está limitada por el número relativamente pequeño de enfermedades humanas monogénicas en las que se conocen las mutaciones genéticas específicas y se limita más por las diferencias entre especies. Esto último puede tener importancia particular en regiones cerebrales como la corteza cerebral, que experimentó una expansión evolutiva significativa en humanos. Estas limitaciones, que tal vez contribuyen a la baja probabilidad de que la eficacia terapéutica se traduzca de los modelos animales a los humanos, pueden salvarse con los modelos de células madres, que permiten el uso de células y tejidos humanos para modelar las enfermedades humanas. El advenimiento de nuevas tecnologías de células madre transforma la comprensión de la biopatología de las enfermedades neurológicas humanas. Se usan plataformas de células madre para detectar agentes terapéuticos, descubrir efectos farmacológicos adversos y descubrir nuevos objetivos terapéuticos.

Entre los avances recientes más emocionantes en la tecnología de células madre está la capacidad para convertir células somáticas, ya sean fibroblastos cutáneos o células sanguíneas, en células madre pluripotentes conocidas como células madre pluripotentes inducidas (iPSC). Esta tecnología ha introducido un enfoque potente y del todo nuevo al estudio de la biopatología de las enfermedades hereditarias. Las células madre pluripotentes son fáciles de obtener mediante procedimientos de mínima invasión, como una biopsia de piel o una muestra sanguínea y se convierten a la pluripotencia mediante la aplicación de un coctel de factores de reprogramación para crear las iPSC. Al principio, un conjunto de cuatro factores programadores, Oct3/4, Klf-4, Sox2 y c-Myc, se aplicó a las células mediante lentivirus que se integran de manera estable a los genes del factor de reprogramación en el genoma de las iPSC, lo que puede modificar los fenotipos de enfermedad y también abrogar la expresión de genes nativos en los sitios del DNA donde se integran los factores. Se han desarrollado técnicas nuevas que usan estrategias no integradoras, como el uso del virus Sendai, RNA mensajero (mRNA) o vectores episómicos que evitan estos problemas. Una vez creadas, las líneas de iPSC pueden expandirse de manera indefinida para obtener un suministro ilimitado de células madre. Estas células son la materia prima para obtener tipos específicos de células con base en protocolos que usan moléculas pequeñas, proteínas o la inducción génica directa para recapitular programas de desarrollo. La mayoría de los protocolos actuales obtiene células progenitoras neuronales mediante "inhibición SMAD doble", un paso que implica el uso de inhibidores de molécula pequeña para bloquear los destinos de células endodérmicas y mesodérmicas, lo que crea células neurales como única opción. Se han desarrollado múltiples protocolos en la última década para generar grandes números de tipos celulares progenitores neuronales humanos y dirigirlos a destinos celulares específicos del sistema nervioso, incluidos subtipos de neuronas de múltiples regiones del cerebro y la médula espinal, así como células retinianas, células gliales incluidos astrocitos y oligodendrocitos, células inmunitarias y células del PNS.

El principal beneficio médico de la tecnología iPSC es que permite la creación de células o tejidos específicos de la persona con compatibilidad genética con pacientes individuales. Esta estrategia no sólo permite estudiar trastornos monogénicos, también formas esporádicas de enfermedad y trastornos poligénicos complejos, incluidos aquellos con *loci* de riesgo no identificados. Además, al obtener líneas de iPSC de múltiples pacientes sería posible explorar cómo varían los fenotipos de la enfermedad según el trasfondo genético. Otro enfoque que se ha usado para generar tipos específicos de neuronas y células gliales a partir de células somáticas como los fibroblastos es la reprogramación directa. Esta estrategia requiere un coctel de factores de transcripción específicos para convertir en forma directa células somáticas en el tipo celular alternativo deseado. Esta técnica evita la necesidad de reajuste epigenético que acompaña a las células cuando se reprograman hasta un estado pluripotente. La ventaja de esta opción es que las firmas epigenéticas relacionadas con la edad no se borran, por lo que las neuronas obtenidas reflejan con más facilidad las enfermedades que se manifiestan en las células envejecidas.

A pesar de las ventajas del uso de modelos *in vitro* de enfermedades del sistema nervioso derivadas de iPSC de pacientes específicos, aún persisten varios bloqueos. No hay protocolos estándar de reprogramación o derivación y los distintos métodos pueden implicar una variabilidad considerable en los fenotipos de enfermedad informados por distintos laboratorios. Por tanto, la confianza en la especificidad de un fenotipo particular aumenta si está validada en múltiples laboratorios. También existe el problema de la variabilidad inherente entre las líneas de pacientes que podría derivar

de sus distintos trasfondos genéticos. Una solución, disponible sólo en caso de trastornos monogénicos, es usar controles isogénicos generados mediante edición génica, como la tecnología CRISPR-Cas9, para crear líneas de enfermedad y testigos con un trasfondo genético idéntico. Sin embargo, como las diferencias en el trasfondo genético pueden influir en la penetrancia de un rasgo particular, todavía será necesario comparar las líneas de enfermedad de múltiples pacientes para discernir un fenotipo de enfermedad verdadero. Para los trastornos poligénicos cuyas mutaciones causales se desconocen, no será posible crear controles isogénicos y en estas situaciones la mejor estrategia para mejorar la confiabilidad y la sensibilidad es comparar las líneas de múltiples pacientes.

Organoides La mayor parte de los trastornos del sistema nervioso, incluidos el trastorno del espectro autista, esquizofrenia, PD, AD y ALS, son trastornos complejos, resultado de una combinación desconocida de mutaciones génicas y que se manifiestan no sólo en tipos celulares específicos, sino también en alteraciones del ambiente hístico local. Estos trastornos son difíciles de modelar en animales, pero son posibles con modelos tridimensionales de células madre iPSC humanas, a menudo llamadas "organoides". Los organoides provienen de células madre pluripotentes dirigidas por un linaje hístico específico mediante la aplicación programada de factores de crecimiento, genes o activadores o inhibidores de molécula pequeña y se permite que se agreguen en estructuras tridimensionales. Con el tiempo, los programas celulares intrínsecos se activan de manera espontánea y los agregados celulares comienzan a organizarse por sí mismos y desarrollan estructuras que repiten la diversidad topográfica y celular compleja del desarrollo normal de un órgano. De esta manera ha sido posible crear, al menos en parte, organoides *in vitro* semejantes al cerebro que simulan el prosencéfalo humano en las etapas tempranas del desarrollo. Cuando se permite que estas estructuras se desarrollen desde la etapa de tubo neural anterior, pueden volverse regiones heterogéneas con identidad de prosencéfalo, mesencéfalo o rombencéfalo y a menudo incluyen estructuras semejantes a la retinal. El alto grado de variabilidad en tales "organoides cerebrales" puede ser una limitación para estudios con grupo testigo y puede reducirse con el uso de protocolos más dirigidos que limitan los resultados a regiones cerebrales más definidas, como prosencéfalo, corteza o eminencia ganglionar. Ya se desarrollaron diversos protocolos para generar organoides con identidad regional específica y se ha usado la fusión de organoides con distinta identidad regional para reproducir interacciones celulares, como la migración celular entre regiones. Muchos protocolos se enfocan en la modelación del desarrollo cortical y pueden reproducir las características de desarrollo, incluida la diversidad de tipos celulares progenitores y neuronales con distribución topográfica dentro de las regiones progenitoras ventricular y subventricular y en capas corticales rudimentarias. Sin embargo, los organoides siguen un marco temporal de desarrollo humano y después de 6 a 9 meses permanecen todavía en etapas comparables a las del desarrollo fetal tardío. Además, carecen de tipos celulares clave, como las células endoteliales, pericitos, microglia y tienen pocos o ningún astrocitos u oligodendrocitos. No obstante, aunque todavía reflejan sólo rasgos rudimentarios de organización y composición, los organoides se han vuelto modelos atractivos con el propósito de estudiar el desarrollo cerebral humano y la fisiopatología de las enfermedades del sistema nervioso humano en el contexto de una estructura organizada semejante a un cerebro.

Desarrollo cerebral y trastornos del desarrollo: microcefalia y lisencefalia El análisis de transcripción sugiere que las neuronas producidas con la mayoría de los protocolos de células madre se parecen a las etapas gestacionales temprana a intermedia del desarrollo cerebral humano. La inmadurez de las neuronas derivadas de células madre puede limitar su utilidad para modelar enfermedades adultas, pero las hace ideales para el estudio del desarrollo cerebral y la fisiopatología de los trastornos del desarrollo neurológico.

La microcefalia autosómica recesiva primaria (MCPH, *microcephaly, primary autosomic recessive*) es un raro trastorno del desarrollo neurológico que produce microcefalia con formación simplificada de circunvoluciones corticales y discapacidad intelectual. La MCPH fue uno de los primeros trastornos en estudiarse con organoides cerebrales. Las mutaciones en los genes que codifican los componentes del huso de microtúbulos y las proteínas relacionadas con el huso son las causas más frecuentes de microcefalia congénita. Entre ellas está la proteína 2 activadora relacionada con la cinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5RAP2, *cyclin-dependent kinase 5 related activator protein 2*). Los fibroblastos cutáneos derivados de un solo paciente microcefálico con una mutación en CDK5RAP2 se usaron para generar cuatro líneas de iPSC. Los organoides cerebrales obtenidos con estas líneas cerebrales contenían pocas células progenitoras proliferadoras y mostraban diferenciación neural prematura, en comparación con los testigos nativos. La introducción de CDK5RAP2 mediante electroporación rescató en parte el fenotipo de la enfermedad, lo que respalda la idea de que la falta de expansión apropiada de la población fundadora de las progenitoras neurales es la causa del cerebro más pequeño. Este estudio demostró que los organoides cerebrales derivados de pacientes con microcefalia pueden usarse para reproducir las características de la enfermedad, pero no aportaron nueva información ni características de la enfermedad de la microcefalia CDK5RAP2 que no se hubieran descrito ya en modelos en ratones.

En un estudio que usó organoides corticales para modelar el síndrome de Miller-Dieker (MDS, *Miller-Dieker syndrome*), una forma congénita grave de lisencefalia o "cerebro liso", se observaron características de la enfermedad humana que no se habían encontrado en los modelos en ratones. La lisencefalia típica es un trastorno neurológico genético acompañado de retraso mental y epilepsia intratable y el MDS es una forma grave del trastorno. El plegamiento cortical en los humanos comienza hacia el final del segundo trimestre, una etapa del desarrollo que aún no se ha modelado en organoides, pero la girencefalia depende de fenómenos más tempranos, como la proliferación de células progenitoras neurales y la migración neuronal, que pueden modelarse en organoides. El modelo organoide humano de MDS presentó varios fenotipos de células progenitoras neurales que ya se habían informado en modelos de ratón, incluida la orientación alterada del huso mitótico y los defectos de la migración neuronal. No obstante, los organoides también presentaron un defecto mitótico en un subtipo específico de célula madre neural, la célula glial radial externa (oRG, *outer radial glia*), que no se había observado en ratones. Las células oRG están enriquecidas en la zona subventricular externa, una región proliferativa grande en los primares y que no existe en los roedores. Estas células son muy numerosas en la corteza humana en desarrollo y se cree que permiten la expansión del desarrollo y evolutiva de la corteza humana. Las células oRG de los pacientes con MDS se comportaron en forma anormal y tuvieron mitosis detenidas o tardías. Los organoides de MDS también tuvieron defectos autónomos no celulares en la señalización WNT como mecanismo subyacente. Estos descubrimientos sobre las características mecanicistas y específicas del tipo celular de la enfermedad humana subrayan cómo la tecnología de organoides puede proporcionar perspectivas nuevas y valiosas sobre la fisiopatología de trastornos en el desarrollo intrauterino.

Trastornos adquiridos del desarrollo neurológico: Zika El brote reciente del virus Zika (ZIKV) y los casos relacionados de microcefalia en América proporcionaron un caso prueba de la utilidad de los organoides cerebrales para modelar la microcefalia humana adquirida. A pesar de la correlación entre las tasas de infección con Zika y la incidencia de microcefalia congénita, en las etapas tempranas de la epidemia no había evidencia contundente de que ZIKV causara microcefalia. El vínculo causal entre ZIKV y la microcefalia congénita se respaldó con dos estudios en 2016 que usaron células progenitoras neurales derivadas de iPSC humanas y organoides para demostrar el tropismo de ZIKV por las células progenitoras neurales humanas. Las células progenitoras neurales (glía radial) se infectaron con facilidad *in vitro*, con muerte subsiguiente de la célula progenitora e involución del tamaño del organoide. Se usaron además organoides prosencefálicos para resaltar el papel del factor de entrada del flavivirus, AXL, para determinar el tropismo viral y también se usaron para explorar el mecanismo de la enfermedad al demostrar el incremento del receptor inmunitario innato semejante a Toll 3 (TLR) como respuesta a la infección con ZIKV. Los modelos derivados de células madre del desarrollo cerebral humano también demostraron anormalidades centrosómicas en la glía radial y alteración en el plano de separación de la glía radial mitótica relacionada con la diferenciación neural prematura. También se usan modelos de ratón para estudiar la fisiopatología del síndrome congénito por ZIKV, pero la disponibilidad de números ilimitados de células neurales humanas producidas con tecnología de células madre ha permitido realizar estudios de detección de alto rendimiento para valorar los acervos de compuestos aprobados en la clínica como posibles agentes terapéuticos. Esta estrategia ya señaló varios compuestos que podrían ayudar a proteger contra la microcefalia por ZIKV.

Trastornos del neurodesarrollo: autismo y esquizofrenia Los trastornos del espectro del autismo (ASD, *autism spectrum disorders*) son trastornos complejos y heterogéneos del neurodesarrollo que por lo general se manifiestan en la infancia con dificultades para la interacción social, comunicación verbal y no verbal y comportamientos repetitivos. Se cree que los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a los ASD se producen en las etapas del desarrollo del cerebro fetal, lo que los hace adecuados para su exploración con modelos de enfermedad derivados de iPSC humanas. La fisiopatología de los trastornos relacionados con los ASD causados por

mutaciones monogénicas se han estudiado con neuronas derivadas de iPSC; éstos incluyen los síndromes de cromosoma X frágil, de Rett y de Timothy.

El síndrome de cromosoma X frágil es la causa hereditaria más frecuente de discapacidad intelectual, afecta a uno de cada 4 000 varones y a una de cada 8 000 mujeres y es una causa genética importante de ASD. Los pacientes también tienen retraso del lenguaje, alteraciones del crecimiento y motoras, hiperactividad y ansiedad. La mutación causal se encuentra en el gen *FMR1* y produce una expansión de repetición del triplete CGG, de un número normal de 5-10 a >200, lo que causa silenciamiento epigenético del gen *FMR1* y pérdida de la proteína de retraso mental por el cromosoma X frágil. El mecanismo epigenético significa que a diferencia de una simple deleción génica que causaría pérdida ubicua de la expresión, el *locus* FMR1 se vuelve hipermetilado y experimenta silenciamiento epigenético durante la diferenciación, por lo que la proteína FMR1 se expresa en el embrión temprano y desaparece alrededor del segundo trimestre. Resulta interesante que este patrón de expresión se recapitula durante la diferenciación celular en los modelos de células madre. Se han obtenido líneas de células madre pluripotentes con el cromosoma X frágil de embriones identificados mediante diagnóstico genético anterior a la implantación y por reprogramación de fibroblastos cutáneos de pacientes con el cromosoma X frágil para crear líneas de iPSC. En ambos casos, *FMR1* se expresó en las células madre pluripotentes, pero experimentó silenciamiento en la transcripción después de la diferenciación. Por tanto, las líneas de células madre con el cromosoma X frágil pueden usarse para estudiar el mecanismo de silenciamiento de FMR1, un esfuerzo que está en proceso. Las neuronas generadas de las iPSC con cromosoma X frágil reproducen las características observadas en las neuronas de modelos de ratones transgénicos *FMR1* y pacientes, incluidas las neuritas atrofiadas con ramificación disminuida, lo que aumenta la confianza en el modelo de iPSC. Además de proporcionar un modelo que puede usarse para estudiar la patogenia de la enfermedad, las neuronas derivadas de iPSC con cromosoma X frágil pueden usarse para detectar posibles agentes terapéuticos o estrategias de edición génica que pudieran eliminar las marcas epigenéticas represoras inducidas por la mutación y rescatar el fenotipo.

El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo ligado al cromosoma X con herencia dominante causado por una mutación en el gen *MECP2*. Como los varones tienen sólo una copia del gen defectuoso, casi siempre mueren en la lactancia, casi todos los pacientes son niñas. La desactivación aleatoria del cromosoma X en las niñas produce expresión celular en mosaico de la mutación que impide la letalidad y produce un fenotipo variable. Los síntomas se presentan en la infancia temprana e incluyen microcefalia relacionada con retraso del desarrollo, comportamientos tipo autista y disfunción cognitiva, convulsiones y acciones motoras repetitivas; más tarde esto evoluciona e incluye dificultades con la marcha, deglución y respiración antes de estabilizarse casi siempre, los pacientes sobreviven hasta la edad adulta. Se presume que la fisiopatología del síndrome de Rett implica la regulación epigenética anormal que conduce a una menor represión en la transcripción de los genes cuya expresión excesiva produce el fenotipo de la enfermedad, aunque este concepto se ha puesto en duda. En uno de los primeros estudios que usó modelos de iPSC para estudiar este síndrome se descubrió que cuando los fibroblastos de pacientes se reprogramaban hasta células madre pluripotentes, se borraba la desactivación del cromosoma X. En una recapitulación aparente de los fenómenos endógenos, la desactivación del cromosoma X ocurría de nuevo durante la diferenciación neuronal, generaba un mosaico de células portadoras del gen mutante entremezcladas con células normales. Las neuronas Rett tenían menos espinas y sinapsis dendríticas, cuerpo celular más pequeño y menor actividad en red. Otro modelo iPSC del síndrome de Rett resaltó el posible papel de la función inhibidora alterada. Se encontró que las neuronas Rett tienen deficiencia de un cotransportador de potasio/cloro (KCC2) que está regulado por el desarrollo y en condiciones normales conduce a un cambio en la señalización GABA, de estimulante en etapas embrionarias a inhibidor para el momento del nacimiento. En las neuronas de Rett, la expresión de KCC2 era baja y el cambio funcional en los efectos GABA se retrasaba, lo que contribuye a algunas manifestaciones del síndrome y quizá explique el inicio de la enfermedad durante el desarrollo. Un rasgo peculiar de algunas líneas de iPSC Rett era que a pesar de la expresión en mosaico de la mutación, los fenotipos anormales se observaban en todas las células. Es posible que esto refleje un efecto autónomo no celular, pero como en todos los modelos de enfermedad con iPSC, la confianza en las manifestaciones específicas de la enfermedad aumentará cuando se observen fenotipos similares en múltiples estudios independientes.

El síndrome de Timothy, otro trastorno grave del neurodesarrollo relacionado con el ASD, se modeló con organoides derivados de iPSC. El síndrome de Timothy se debe a una mutación en el gen *CACNA1C* que codifica un conducto de calcio activado por voltaje y los defectos neuronales en los organoides de síndrome de Timothy se rescataron con la alteración selectiva de la actividad del conducto del calcio. En un estudio se produjeron dos organoides separados con distinta identidad regional, uno representaba la neocorteza y otro una estructura más ventral conocida como eminencia ganglionar medial, que es la fuente de la mayoría de las interneuronas corticales. Los dos organoides se fusionaron luego para permitir que las interneuronas migraran a la corteza, simulando su comportamiento endógeno. La capacidad para modelar la migración de las interneuronas condujo al descubrimiento de un defecto en la migración autónoma celular en las neuronas portadoras de la enfermedad.

La mayoría de las enfermedades del sistema nervioso, incluido el ASD, es multigénica y no puede modelarse en animales, pero sí con iPSC obtenidas de pacientes. Por ejemplo, un subgrupo de pacientes con ASD tiene cabeza grande y una cohorte de pacientes con este fenotipo se usó para generar iPSC que se convirtieron en células progenitoras neurales y neuronas de prosencéfalo. Las células progenitoras tuvieron un ciclo celular acelerado y produjeron un exceso de interneuronas inhibidoras con crecimiento excesivo exuberante de neuritas y sinapsis. Esta última característica contrasta con la disminución de espinas y sinapsis observada en otros modelos de iPSC de ASD, como el síndrome de X frágil y el de Rett y subraya la necesidad de replicación y validación de los supuestos fenotipos de la enfermedad, dada la gran variabilidad basada en diferencias entre líneas de células madre, protocolos, trasfondo genético del paciente y otros factores. Además, las manifestaciones clínicas de la mayoría de las enfermedades neuropsiquiátricas reflejan trastornos en procesos como la formación de circuitos y el refinamiento que ocurre después del nacimiento y que puede ser difícil de capturar en la etapa fetal del desarrollo que se refleja en los modelos de células madre.

Muchos grupos también han usado células madre de pacientes para estudiar la fisiopatología de la esquizofrenia, con resultados diversos y a veces contradictorios. Los reportes declaran fenotipos obvios, como las interrupciones en las uniones adherentes de la glía radial del prosencéfalo o la migración neuronal anormal, aunque parece muy improbable que tales anormalidades generales observadas en las etapas intrauterinas equivalentes del desarrollo sean causa de una enfermedad que casi siempre se manifiesta en la adolescencia o la adultez temprana. Otros estudios refieren alteraciones relacionadas con la expresión anormal del microRNA, señalización desordenada del AMP cíclico y Wnt, respuestas anormales al estrés, disminución de la conectividad neuronal, menos procesos neuronales, problemas con la diferenciación neuronal y alteraciones mitocondriales, entre otras. Aunque la fisiopatología de un trastorno del neurodesarrollo tan complejo como la esquizofrenia puede ser multidimensional, no está claro cuál, si acaso, de los hallazgos informados en los modelos iPSC refleja la patología real de la esquizofrenia. Quizá el progreso dependa de la adopción de protocolos más estándares y reproducibles, identificación más rigurosa de los tipos celulares, marcadores de identidad regional e indicadores de madurez.

Enfermedad de Alzheimer Como se indicó antes, el principal concepto de la patogenia de la AD, la hipótesis amiloide, sugiere que un desequilibrio entre la producción y eliminación de amiloide β conduce a la acumulación excesiva del péptido amiloide β y la formación de marañas de neurofibrillas dentro de las neuronas compuestas por proteínas tau hiperfosforiladas agregadas. Además, los agregados de fibrillas amiloides se depositan fuera de las neuronas en forma de placas neuríticas. Las fallas recientes de los tratamientos anti-amiloide β, que fueron muy efectivos en los modelos de ratón, condujeron a una investigación para modelos alternativos que pudieran ser más predictivos de la efectividad terapéutica en humanos. Entre las causas de AD familiar están las mutaciones en genes implicados en la producción de amiloide β, incluidos los de APP y de la presenilina 1 y 2. Poco después de la introducción de la tecnología iPSC, se generaron neuronas derivadas de células madre humanas de pacientes portadores de mutaciones en los genes causantes de AD, así como de otros casos esporádicos. Las neuronas enfermas desarrollaron marcas distintivas de AD, incluida la acumulación intracelular de amiloide β y tau fosforilada, así como la secreción de productos de la división de APP, características que podían reducirse con la adición de inhibidores de secretasa β o γ o anticuerpos específicos contra amiloide β. Las neuronas también demostraron otras manifestaciones de la enfermedad observadas en tejidos *postmortem* de AD. Sin embargo, no se obtuvo un modelo robusto de la agregación extracelular de amiloide β y las marañas neurofibrilares en estos sistemas bidimensionales, quizá porque los factores secretados difunden y escapan con facilidad. El uso de organoides tridimensionales para modelar la AD resolvió esta limitación, quizá por la recreación de una matriz

extracelular más fidedigna. Los modelos organoides promovieron la agregación de amiloide β y recapitularon con más facilidad las manifestaciones patológicas de la AD, incluida la formación de marañas neurofibrilares y placas neuríticas.

Se espera que los nuevos modelos de células madre, en particular los modelos de organoides, aceleren la comprensión de la AD al permitir el estudio de las células humanas portadoras de enfermedad en una situación casi *in situ*. Estos nuevos modelos pueden conducir al descubrimiento de nuevos blancos farmacológicos y nuevos biomarcadores diagnósticos y pronósticos. Una preocupación es que las características patogénicas de la AD casi siempre aparecen en la sexta o séptima década de vida y progresan con lentitud a lo largo de años, mientras que la mayoría de los protocolos para la derivación de neuronas corticales humanas generan células en semanas o meses y la mayoría permanece parecida a neuronas inmaduras en etapas fetales de desarrollo. No obstante, estas células jóvenes se han usado para modelar enfermedades neurodegenerativas como la AD y la enfermedad de Huntington, que afectan a personas entre la madurez y la edad avanzada. Quizá el inicio del genotipo de la enfermedad se acelera en los modelos de células madre debido al mayor estrés celular o quizá las características de la enfermedad en realidad puedan tener un inicio sutil en etapas más tempranas de lo que se sospecha en general. En realidad, los niños de 3 años de edad con riesgo genético de desarrollar AD de inicio temprano parecen tener un hipocampo de tamaño menor y menores calificaciones en pruebas de memoria que los niños en un grupo sin riesgo. Los fenotipos de las enfermedades neurodegenerativas del adulto que son visibles en etapas fetales pueden o no corresponder a las que se manifiestan en etapas posteriores adultas, pero tal vez ofrezcan la posibilidad de diseñar estrategias preventivas efectivas en las etapas muy tempranas de la enfermedad.

Trastornos de tipo celular: ALS y HD En enfermedades como ALS, PD y HD que afectan subtipos específicos de neuronas, las células madre proporcionan un recurso ideal para estudiar las poblaciones celulares humanas vulnerables. Al permitir la producción de cantidades ilimitadas de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas humanas normales y enfermas para el estudio de la PD, neuronas espinosas del cuerpo estriado medio para HD y neuronas motoras espinales y corticales para la ALS, las técnicas de iPSC tienen la capacidad de transformar el conocimiento y tratamiento de estas enfermedades. Las neuronas derivadas de células madre sirven como plataformas para explorar mecanismos de vulnerabilidad celular, detectar fármacos para protección neural y quizá obtener neuronas para tratamiento de reemplazo.

Esclerosis lateral amiotrófica Uno de los primeros protocolos para producir neuronas de un subtipo específico a partir de las células madre embrionarias repitió los programas de desarrollo normal para generar neuronas motoras espinales de ratón. Las células madre pluripotentes de ratón se sometieron a inducción neural y adoptaron una identidad caudal mediante la aplicación de ácido retinoico, más tarde siguieron el destino de neurona motora mediante la acción de *Sonic hedgehog*, un factor de ventralización. La generación de neuronas motoras humanas resultó más compleja, requirió pasos adicionales, como la exposición temprana al factor de crecimiento, FGF2. La primera aplicación de neuronas motoras derivadas de células madre al estudio de ALS implicó el uso de neuronas motoras de ratón generadas a partir de ratones transgénicos que expresaban una mutación en el gen *SOD1*, la mutación causante más frecuente de la ALS familiar. Sólo 5 a 10% de los casos de ALS es familiar, pero las mutaciones conocidas proporcionan un punto de entrada útil para desenmarañar la fisiopatología causal. Las mutaciones en *SOD1* causan ALS por la ganancia tóxica de función con un mecanismo que aún se desconoce, a pesar del uso de múltiples modelos animales transgénicos e iPSC. Sin embargo, el uso de neuronas motoras de ratón derivadas de ESC demostró que los factores tóxicos secretados por los astrocitos SOD1 contribuyen a la muerte de las neuronas motoras. Resulta interesante que las interneuronas derivadas de células madre quedaran intactas, lo que indica una vulnerabilidad específica de las neuronas motoras. Estos hallazgos ayudaron a establecer la idea de que un mecanismo tóxico autónomo no celular contribuye a la patogenia de la ALS y al final podría conducir a estrategias terapéuticas nuevas. Estos hallazgos también subrayan que la modelación de la fisiopatología completa de la ALS puede requerir la reproducción de un ambiente complejo que incluye neuronas motoras, astrocitos y quizá más tipos celulares, como la microglia. Diversas estrategias, incluido el cultivo conjunto de tipos celulares específicos, organoides tridimensionales de médula espinal y modelos microfluidos de órgano sobre chip están en estudio para lograr un facsímil más completo de la organización de la médula espinal. Como ocurre con otros trastornos neurológicos en los que se ha observado un fenotipo bien definido en modelos derivados de células madre humanas, hay esperanza de que la detección de fármacos con células que expresan la enfermedad humana permita identificar un posible compuesto terapéutico.

Enfermedad de Huntington La HD se debe a una expansión en las repeticiones de la tripleta CAG en el gen de la huntingtina, lo que conduce a un haz de poliglutamina ampliado en la proteína huntingtina. La HD se hereda con patrón dominante, sus síntomas de deterioro cognitivo y marcha y movimientos de extremidades incontrolables comienzan entre la tercera y quinta décadas de edad, con progresión a la demencia y muerte casi 20 años después. La huntingtina mutante presenta una ganancia de función tóxica y la magnitud de su efecto depende de la longitud de la repetición de CAG. Por ejemplo, una longitud de CAG de 40-60 repeticiones produce HD de inicio en el adulto, mientras que ≥60 repeticiones causan la enfermedad de inicio juvenil. Aunque ya pasaron 25 años desde el descubrimiento de esta mutación causal, el mecanismo de la enfermedad no se conoce. El exceso de proteína huntingtina y los fragmentos de la misma se acumulan en subtipos específicos de neuronas, donde se pliegan mal y forman agregados visibles como inclusiones celulares. Al final, las células afectadas mueren, quizá como resultado de toxicidad metabólica. Las neuronas espinosas medianas del cuerpo estriado son las neuronas más vulnerables, lo que estimula los intentos continuados para producir células de reemplazo derivadas de las células madre, pero la pérdida de neuronas es diseminada, incluye la corteza, lo que complica la estrategia de reemplazo celular para esta enfermedad. Se han generado iPSC con HD a partir de pacientes con diversas longitudes de repetición de CAG, pero se han favorecido las provenientes de aquellos con enfermedad juvenil y las más grandes longitudes de repetición, ya que son las que tienen mayor probabilidad de expresar fenotipos robustos de enfermedad en etapa temprana. Esto tiene importancia particular por la etapa temprana de maduración de las neuronas humanas derivadas de células madre. Esta técnica ha permitido producir fenotipos de la enfermedad observados en pacientes, incluida la agregación de proteína huntingtina, disminución de la capacidad metabólica, aumento del estrés oxidativo con fragmentación mitocondrial y apoptosis intensificada por la pérdida del apoyo de factor de crecimiento. Sin embargo, muchos de estos fenotipos se observaron en células pluripotentes antes de la diferenciación neural y en progenitoras neurales y una amplia variedad de neuronas del SNC, a diferencia de las manifestaciones de la enfermedad en el tipo celular específico. No obstante, las neuronas que asumieron el destino del cuerpo estriado parecen más vulnerables al estrés y la apoptosis que los otros tipos celulares. Como ocurre con otros modelos de iPSC de enfermedades del sistema nervioso, hasta ahora se han hecho pocos esfuerzos para validar los resultados en múltiples líneas de iPSC con diferentes trastornos genéticos, pero con longitud similar de repeticiones de CAG. Se formó un consorcio de HD para enfrentar este problema mediante la generación de una serie de líneas de iPSC de múltiples pacientes. Una estrategia alternativa para validar los fenotipos de la enfermedad ha sido el uso de edición génica para crear líneas de iPSC isogénicas que se corrijan para producir un control de tipo nativo y líneas de iPSC HD con el mismo trasfondo genético.

Perspectivas futuras A pesar del éxito temprano, puede ser difícil reconstituir las condiciones de la enfermedad degenerativa en células humanas *in vitro* en un tiempo corto porque los cambios patogénicos de las enfermedades degenerativas progresan despacio y comienzan en etapas más avanzadas de la vida. La diferenciación y maduración de neuronas humanas a partir de líneas de células madre ocurre en un periodo de meses, lo cual podría no ser lo bastante largo para establecer las condiciones cerebrales envejecidas en las que los pacientes desarrollan una patología neurodegenerativa robusta. La posible manipulación mediante edición génica o por aplicación de factores de estrés vinculados con el envejecimiento, como agentes que dañan el DNA o inhibidores del proteasoma, puede acelerar la expresión de fenotipos degenerativos en modelos celulares derivados de iPSC humanas. Los modelos de organoides derivados de células madre también son plataformas ideales para aplicar métodos para visualización a nivel celular, como las técnicas de claridad y registro con electrodos múltiples para valorar mejor las estructuras organoides tridimensionales y para explorar los circuitos de formación temprana. Estas aplicaciones apenas comienzan.

Los cultivos celulares bidimensionales son ideales para producir y analizar grandes cantidades de células específicas de una identidad particular, pero podrían no proporcionar el ambiente extracelular complejo necesario para modelar ciertos procesos de la enfermedad, como la agregación extracelular de proteínas. Estas características pueden modelarse mejor con organoides tridimensionales, pero los métodos actuales no reproducen to-

das las características relevantes del tejido cerebral. Será necesaria la optimización para reproducir mejor la composición celular del cerebro, incluidas las células endoteliales, astrocitos, microglia y oligodendrocitos. También podría ser necesario combinar distintas regiones cerebrales generadas por separado, quizá por fusión de tejidos como la corteza dorsal, subpalio, tálamo, retina y otros. Sin embargo, por ahora hay una capacidad limitada para recrear tejidos o neuronas con identidad cerebral regional, como el hipocampo, tálamo o cerebelo. Los modelos organoides más fidedignos también podrían obtenerse con la aplicación de andamiajes diseñados por bioingeniería, matrices o sistemas de perfusión que permitieran el crecimiento de estructuras más grandes. Por supuesto que no todos los aspectos de la estructura y función cerebrales maduras se modelarán con estas estructuras hísticas, sobre todo porque representan etapas fetales de desarrollo, pero quizá puedan capturarse e investigarse los fenómenos más precoces de la etiología de la enfermedad y éstos podrían compartir vías mecanicistas con rasgos de la enfermedad que se manifiestan en etapas posteriores.

El interés actual alrededor de las células madre humanas tiene más que ver con su promesa de mejorar y permitir modelos animales de la enfermedad que con su potencial como fuente de tratamientos celulares. Incluso sin nueva información sobre la patogenia de la enfermedad, se espera que los modelos de iPSC como los organoides cerebrales actúen como plataformas detectoras de fármacos para descubrir tratamientos nuevos y para detectar efectos fuera del objetivo y tóxicos. La falla de muchos enfoques neuroterapéuticos para traducirse de modelos animales en práctica clínica subraya la necesidad de mejores modelos predictivos y los modelos de células madre y organoides cerebrales basados en células humanas pueden ser ideales para salvar esta brecha.

Perspectiva actual sobre células madre neurales en la clínica El prospecto de tratamientos con células madre para tratar enfermedades o lesiones del sistema nervioso ha llamado la atención de investigadores, médicos clínicos y el público en general. El ritmo de la investigación suele ser lento y deliberado, pero en el área de las células madre ha existido una enorme presión para acelerar el paso del progreso a fin de llevar tratamientos celulares a la clínica. Las expectativas se han incrementado y las clínicas ya han empezado a ofrecer tratamientos no comprobados o peligrosos a un público mal informado y vulnerable a la explotación. No obstante, existe un optimismo cauteloso de que al final las células madre cumplan la promesa del tratamiento regenerador, al menos para algunas enfermedades del sistema nervioso que por ahora son intratables o incurables.

La búsqueda de un tratamiento celular para la PD ha estado vigente por muchas décadas. Después del éxito anecdótico de un puñado de pacientes que parecieron mejorar después de los injertos de células dopaminérgicas de mesencéfalo fetal en el cuerpo estriado, en la década de 1990 se iniciaron dos estudios doble ciego con grupo testigo patrocinados por el NIH. Sin embargo, sólo un pequeño número de pacientes más jóvenes tuvieron cierto beneficio y varios pacientes desarrollaron movimientos discinéticos espontáneos con el tratamiento. Estos esfuerzos constituyeron un estudio fallido, ya que los pacientes que no experimentaron los efectos colaterales no tuvieron una mejoría significativa. Las discinesias que limitaron los estudios al final se adjudicaron a la abundancia de neuronas serotoninérgicas que se incluyeron de manera inadvertida en algunos de los injertos celulares. Los protocolos para obtener neuronas dopaminérgicas a partir de células madre podrían evitar esta complicación al producir una población celular más pura y varios grupos en Estados Unidos y Europa han mantenido una búsqueda intensiva de una técnica de células madre y se aproximan a estudios clínicos. Mientras tanto, las técnicas para extraer células dopaminérgicas de tejido fetal han mejorado y con base en los resultados alentadores en pacientes trasplantados individuales, algunos de los cuales han podido suspender su medicamento para el Parkinson, se inició un nuevo estudio de trasplante de células madre en Europa. Este es un estudio con consecuencias muy relevantes, ya que un mal resultado clínico podría apagar el entusiasmo por los estudios de seguimiento con células madre planeados en la PD y quizá también en otros trastornos.

Uno de los primeros estudios clínicos con tratamiento celular para una enfermedad neurológica se enfocó en pacientes con un trastorno infantil intratable, la enfermedad de Batten. La enfermedad de Batten es un trastorno metabólico autosómico recesivo causado por la incapacidad para sintetizar una enzima lisosómica crítica para la función cerebral. El estudio de fase 1 incluyó a seis pacientes con las formas infantil e infantil tardía de la enfermedad, que recibieron células madre neurales en lugar de algún tipo celular posmitótico específico. Las células madre neurales derivadas de tejido fetal donado se expandieron *in vitro* antes de su injerto quirúrgico en el cerebro. Esta técnica no estaba libre de riesgo, ya que las células madre neurales proliferaban y podían formar un crecimiento anormal. La justificación era que las células serían capaces de sintetizar y secretar la enzima lisosómica faltante, por lo que servirían como un dispositivo de administración. Los estudios en animales con un modelo de ratón transgénico de la enfermedad de Batten demostraron el rescate y este resultado prometedor dio lugar a un pequeño estudio fase 1. El estudio fase 1 se consideró un éxito, ya que no se informaron efectos adversos y las células parecieron seguras, aunque no hubo una mejoría clínica ni evidencia clara de que las células se hubieran dispersado, transformado en neuronas o glía o en realidad de que hubieran sobrevivido. A pesar de la liberación del estudio fase 1, la compañía no buscó hacer más estudios para la enfermedad de Batten, sino que inició estudios clínicos con el mismo producto celular para varias indicaciones más, incluido un síndrome por desmielinización letal hereditario conocido como enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PMD). Las células madre neurales humanas tienen potencial neurógeno y gliógeno y cuando se aplican en regiones de sustancia blanca en animales de experimentación, la mayoría de las células persistentes se ha convertido en oligodendrocitos. Esto respaldó el uso de las células para promover la formación de mielina en trastornos como la PMD. La compañía también inició estudios en lesión de la médula espinal. Sin embargo, el estudio medular no alcanzó un beneficio suficiente en la fase II y la compañía cesó su trabajo en tratamientos con células madre.

La lesión medular es un objetivo atractivo para tratamientos nuevos, ya que hoy en día no hay opciones terapéuticas efectivas. En Estados Unidos y Europa se está realizando una serie de estudios con células madre diseñados para tratar la lesión subaguda de la médula espinal. El primero en iniciar estudios clínicos en Estados Unidos se basó en un protocolo diseñado para generar oligodendrocitos a partir de células madre embrionarias pluripotentes. Se obtuvo evidencia de eficacia en modelos animales del injerto quirúrgico de células en sitios con lesión medular. Sin embargo, la evidencia de mielinización de los axones del hospedador fue mínima y se consideraron otros mecanismos para la mejoría en la marcha, incluido el soporte trófico y la modulación inmunitaria. La autorización regulatoria para un estudio fase 1 en lesión subaguda torácica media al principio se detuvo por la preocupación sobre crecimientos anormales en sitios donde se depositaron las células en algunos animales, pero esto se corrigió de manera satisfactoria y se iniciaron los estudios en pacientes. Sin embargo, después de un cambio en el liderazgo, el programa de células madre se terminó. El programa fue adquirido por otra compañía que reanudó el estudio en lesión medular y recibió la aprobación regulatoria para avanzar e incluir lesiones cervicales.

La posibilidad de tratar la ALS mediante el reemplazo de las neuronas motoras muertas con sustitutos derivados de células madre ha estimulado el interés, pero este prospecto parece muy remoto. Incluso si las nuevas neuronas pueden integrarse en los circuitos de la médula espinal e inervarse de manera adecuada, tendrían que formar axones largos, que tardarían muchos meses a años para proyectarse a blancos apropiados y atraer células de Schwann mielinizadoras. Además, las células tendrían que injertarse en múltiples niveles de la médula espinal y el tallo encefálico y sería necesario tratar la deficiencia de neurona motora superior mediante el reemplazo de las neuronas de proyección en la corteza motora. Una complicación más es el hallazgo reciente de que las neuronas motoras espinales tienen identidad segmentaria única y el reemplazo celular quizá sería necesario para generar las células de reemplazo con diversas identidades moleculares para integrarlas en múltiples niveles espinales. Esto aún dejaría sin resolver los efectos tóxicos demostrados en fecha reciente que generan en la ALS los astrocitos y microglia enfermos, lo que podría atacar a las células de reemplazo. Una solución a más corto plazo sería injertar células de soporte que pudieran rescatar o proteger a las neuronas motoras endógenas del daño. Esta estrategia se intentó en un modelo de ratón de ALS. Las células progenitoras neurales derivadas de células madre humanas modificadas para expresar GDNF, un factor de crecimiento que proporciona soporte trófico a las neuronas, se injertaron en la médula espinal de ratones jóvenes con ALS. Las células se dispersaron y pudieron rescatar las neuronas motoras, un resultado muy prometedor, pero lo que fue decepcionante fue que los animales se debilitaron y murieron al mismo ritmo que los animales del grupo testigo, no tratados. Sin embargo, la ALS es una enfermedad letal sin tratamiento conocido. Con la esperanza de que los pacientes respondan de manera distinta a los ratones, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó un estudio clínico basado en esta técnica y comenzará pronto.

Después del descubrimiento de Shinya Yamanaka de las iPSC, el gobierno japonés invirtió en llevar el tratamiento celular basado en iPSC a la clínica. Los bancos de líneas iPSC seleccionadas para capturar la diversidad de haplotipos HLA encontrados en la población japonesa se producen

con la esperanza de que esto permita equiparar los tratamientos celulares con haplotipos de pacientes individuales a fin de evitar el rechazo inmunitario. Aunque estos bancos de células madre aún están en producción, el primer estudio japonés en usar células madre se aprobó en agosto de 2013 e incluyó pacientes que recibirían tratamiento individualizado con células derivadas de sus propios fibroblastos cutáneos. La enfermedad considerada fue la degeneración macular relacionada con la edad, una causa frecuente de ceguera en los ancianos que se produce por la pérdida de células del epitelio pigmentario de la retina (RPE, *retinal pigment epithelium*). Las células RPE son relativamente fáciles de generar a partir de células madre pluripotentes, lo que hace del tratamiento de reemplazo un objetivo atractivo en este trastorno. La dificultad radica en dirigir a las células de reemplazo para que recreen un epitelio en el espacio subretiniano. La técnica japonesa incluye la inserción quirúrgica de una biopelícula sembrada con células de RPE en la retina. Un paciente fue tratado con células de RPE derivadas de sus propias células madre, pero antes de tratar a un segundo paciente, se realizó la secuenciación del genoma de la línea celular de RPE y se descubrió una mutación en un oncogén desconocido. El estudio se detuvo y se tomó la decisión de suspender el esfuerzo para el tratamiento celular individualizado en favor de usar células de RPE derivadas del depósito nacional de líneas iPSC almacenadas, que se someten a secuenciación génica y controles de calidad amplios. Este resultado sirve como señal de cautela sobre las dificultades que implican el llevar un tratamiento celular individualizado a la clínica.

Por mucho, el mayor número de estudios humanos se ha realizado con células madre mesenquimáticas (MSC, *mesenchymal stem cells*) obtenidas de diversos sitios, incluida la médula ósea, sangre periférica, tejido adiposo, cordón umbilical, etc. El interés en la utilidad potencial de las MSC para el tratamiento regenerador comenzó con el reporte optimista de que las células madre de médula ósea eran pluripotentes y capaces de generar células nerviosas y de miocardio, así como células sanguíneas. La posibilidad de que las MSC fáciles de obtener pudieran usarse para regenerar células u órganos lesionados o enfermos en el tratamiento de enfermedades que van desde el accidente vascular cerebral, enfermedad neurodegenerativa, infarto miocárdico e incluso diabetes, generó un enorme entusiasmo. El entusiasmo resultó irresistible para algunos e incluso después de que los reportes iniciales fueron desacreditados (las MSC no resultaron células pluripotentes, como se pensó en un principio), empezó a aparecer una verdadera inundación de documentos que señalaban que las MSC tenían actividad modificadora de la enfermedad en modelos de ratones de casi cualquier enfermedad degenerativa y modelo de lesión. Pero cuando quedó claro que las MSC no se transformaban ni generaban neuronas o miocitos cardiacos nuevos, se sugirieron mecanismos de acción alternativos, incluida la liberación de factores tróficos, citocinas o moduladores inflamatorios, a los que se acreditó de producir sus notables efectos restauradores. La relativa facilidad con la que la sangre o el tejido adiposo pueden obtenerse de pacientes o donadores y con la que pueden extraerse las MSC condujo a un número rápidamente creciente de estudios clínicos para trastornos que iban desde el accidente vascular cerebral y la MS hasta la AD y la PD. Además, un vacío legal en el marco regulatorio de la FDA permite que el tratamiento con células autólogas escape de la regulación, siempre que las células no se hayan sometido a un procesamiento significativo. Esta regulación laxa fomentó una verdadera industria de clínicas de células madre que hacen declaraciones no sustentadas de éxito en el tratamiento de enfermedades nerviosas. Han muerto pacientes por tratamientos en clínicas no reguladas que operan en países alrededor del mundo y tres pacientes quedaron ciegos en un incidente bien difundido después de la aplicación de tratamientos con células madre en una clínica de Florida. Las "células madre" se obtuvieron del propio tejido adiposo y sangre de los pacientes. Estas actividades representan el lado oscuro de la revolución de las células madre perpetrado por médicos que explotan la desesperación de los pacientes y sus familias. Con el tiempo surgirán tratamientos legítimos y efectivos con células madre, pero dada la prevalencia y abundancia de información engañosa disponible en la Internet y en otras partes, un médico confiable y bien informado puede tener un papel clave para ayudar a los pacientes a navegar el campo minado actual de los tratamientos celulares.

LECTURAS ADICIONALES

Chung WS *et al*.: Do glia drive synaptic and cognitive impairment in disease? Nat Neurosci 18:1539, 2015.

Di Lullo E, Kriegstein AR: The use of brain organoids to investigate neural development and disease. Nat Rev Neurosci 18:573, 2017.

Fung TC *et al*.: Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. Nat Neurosci 20:145, 2017.

Herz J *et al*.: Myeloid cells in the central nervous system. Immunity 46:943, 2017.

Hong S *et al*.: Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. Science 352:712, 2016.

Liddelow SA *et al*.: Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature 481:541, 2017.

Prusiner SB *et al*.: Evidence for α-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. Proc Natl Acad Sci USA 112:E5308, 2015.

Turner L, Knoepfler P: Selling stem cells in the USA: Assessing the direct-to-consumer industry. Cell Stem Cell 19:154, 2016.

Yoo BB, Masmanian SK: The Enteric Network: Interactions between the immune and nervous systems of the gut. Immunity 46:910, 2016.

Sección 2 Enfermedades del sistema nervioso central

418 Convulsiones y epilepsia

Daniel H. Lowenstein

Una *convulsión* (lat. *convulsio*, quitar o arrancar con fuerza), es un episodio paroxístico producido por descargas anormales, excesivas o actividad neuronal sincrónica en el cerebro. De acuerdo con la distribución de las descargas, esta actividad anormal del SNC se manifiesta de diferentes formas, que van desde una llamativa actividad convulsiva (crisis convulsivas) hasta fenómenos de experiencia subjetiva difíciles de advertir por un observador. Aunque una gran variedad de factores influye en la incidencia y prevalencia de las convulsiones, entre 5 y 10% de la población tendrá al menos una convulsión durante su vida; siendo la incidencia mayor en la primera infancia y al final de la vida adulta.

El significado de los términos *convulsión* (o *crisis*) se debe distinguir claramente del de epilepsia. *Epilepsia* describe un trastorno en el que una persona tiene convulsiones o crisis *recurrentes* debido a un proceso crónico subyacente. Esta definición implica que la persona con una sola convulsión o con convulsiones recurrentes debidas a situaciones corregibles o evitables no siempre tiene epilepsia (aunque una sola convulsión relacionada con manifestaciones clínicas o electroencefalográficas particulares puede establecer el diagnóstico de epilepsia). El término epilepsia hace referencia a un fenómeno clínico más que a una sola enfermedad, puesto que existen muchas formas y causas de epilepsia. Sin embargo, entre las muchas causas de epilepsia hay diferentes *síndromes epilépticos,* cada uno con sus peculiares manifestaciones clínicas y patológicas que sugieren una etiología subyacente específica.

A partir de la definición de epilepsia como dos o más crisis no provocadas, su incidencia es de aproximadamente 0.3 a 0.5% en las distintas poblaciones de todo el mundo, y la prevalencia de epilepsia se ha estimado en 5-30 por 1 000 habitantes.

CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES

La identificación del tipo de crisis que ha ocurrido es esencial para enfocar la estrategia diagnóstica a causas particulares, escoger la terapia apropiada y aportar información útil para el pronóstico. La *Commission on Classification and Terminology* de la *International League against Epilepsy* (ILAE) publicó una versión modificada de la clasificación de las crisis en 2017 **(cuadro 418-1)**. Este sistema se basa en las manifestaciones clínicas y en los hallazgos encefalográficos. Otras características potencialmente distintivas, como la causa o el sustrato celular, no se contemplan en este sistema de clasificación, aunque esto cambiará indudablemente en el futuro a medida que se vayan conociendo los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en cada tipo de crisis específica.

Un principio fundamental es que existen dos tipos de convulsiones (crisis): focales y generalizadas. Las *crisis focales* se originan en las redes limitadas a una región cerebral (nótese que ya no se utiliza el término *crisis parciales*). Las *crisis generalizadas* se originan en el interior y se conectan

CUADRO 418-1 Clasificación de las convulsiones*

1. **Inicio focal**
   (Puede describirse además con alteración o no de la conciencia, inicio motor o no motor, o con evolución de focal a tónico-clónica bilateral)
2. **Inicio generalizado**
   a. Motor
      Tónico-clónica
      Otra motora (p. ej., atónica, mioclónica)
   b. No motora (ausencia)
3. **Inicio desconocido**
   (Puede describirse además como motora o no motora, o como no clasificada)

* Con base en la nueva clasificación de los tipos de convulsiones de 2017 de la *International League Against Epilepsy* (RS Fisher *et al.*: Epilepsia 58:522, 2017).

rápidamente con las redes distribuidas en ambos hemisferios cerebrales. Las primeras por lo general aparecen en caso de anormalidades estructurales del cerebro en tanto que las segundas son consecuencia de anormalidades celulares, bioquímicas o estructurales que tienen una distribución más amplia. Sin embargo, hay claras excepciones en ambos casos.

CONVULSIONES FOCALES

Las crisis focales se originan a partir de una red neuronal ya sea localizada y circunscrita a una región cerebral o de distribución más amplia pero dentro del mismo hemisferio. En el sistema nuevo de clasificación se han eliminado los términos "crisis focales simples" y "crisis focales complejas". En lugar de eso, la clasificación hace énfasis en la conciencia (intacta o alterada) y la naturaleza del inicio (motor o no motor). Algunas crisis focales llegan a convertirse en generalizadas. Antiguamente este fenómeno se denominaba *crisis focales con generalización secundaria,* pero el sistema nuevo utiliza descripciones específicas del tipo de crisis generalizadas provenientes de una crisis focal.

El electroencefalograma (EEG) interictal (es decir, entre convulsiones) en los pacientes con convulsiones focales suele ser normal o muestra descargas breves llamadas *espigas epileptiformes* u *ondas agudas.* Puesto que algunas crisis focales se originan desde la porción medial del lóbulo temporal o la porción inferior del lóbulo frontal (es decir, regiones lejanas a la piel cabelluda) el EEG que se registra durante la convulsión no confina la lesión a un solo sitio. Sin embargo, el foco de la convulsión a menudo se detecta con electrodos intracraneales introducidos por vía quirúrgica.

Convulsiones focales sin alteración de la conciencia Las convulsiones focales pueden tener manifestaciones motoras (como movimientos tónicos, clónicos o mioclónicos) o manifestaciones no motoras (como síntomas sensitivos, autonómicos o emocionales) sin alteración de la conciencia. Por ejemplo, el paciente con una crisis motora focal que se origina en la corteza motora primaria derecha cerca del área que regula el movimiento de la mano, advertirá movimientos involuntarios de la mano contralateral, es decir, la izquierda. Teniendo en cuenta que la región cortical que controla los movimientos de la mano está situada inmediatamente adyacente a la región de la expresión facial, la convulsión también puede originar movimientos anormales de la cara sincrónicos con los de la mano. El EEG registrado con electrodos en la piel cabelluda durante la convulsión (es decir, un EEG ictal) exhibe, si el foco de la convulsión se ubica en la convexidad cerebral, descargas anormales en una región circunscrita situada sobre el área de la corteza cerebral implicada.

Hay que destacar otras tres características de las crisis focales motoras. La primera es que en algunos pacientes los movimientos anormales comienzan en una región muy restringida, como los dedos de la mano y avanza de manera gradual (durante segundos a minutos) hasta abarcar gran parte de la extremidad. Este fenómeno fue descrito originalmente por Hughlings Jackson y se conoce como "marcha jacksoniana"; representa el avance de la actividad convulsiva sobre una región cada vez más extensa de la corteza motora. La segunda característica es que, después de la convulsión, algunos pacientes sufren una paresia focal (parálisis de Todd) de la parte afectada durante varios minutos a horas. La tercera es que en raras ocasiones la convulsión se prolonga durante varias horas o días. Esta situación, denominada *epilepsia parcial continua,* a menudo es muy resistente al tratamiento médico.

Las crisis focales también se manifiestan en forma de alteraciones sensoriales somáticas (p. ej., parestesias), de la visión (destellos luminosos o alucinaciones elaboradas), del equilibrio (sensación de caída o vértigo) o de la función autonómica (enrojecimiento facial, sudación, piloerección). Las crisis focales que se originan en la corteza temporal o frontal causan alteraciones en la audición, el olfato o en el estado emocional. Estos últimos comprenden la percepción de olores intensos y poco habituales (p. ej., olor a goma quemada o gasolina), sonidos raros (toscos o muy complejos) o bien una sensación epigástrica que asciende desde el estómago o el tórax hasta la cabeza. Algunos pacientes refieren sensaciones extrañas, como de miedo, de algún cambio inminente, de distanciamiento, de despersonalización, de *déjà vu* o ilusiones en las que los objetos se vuelven más pequeños (micropsia) o más grandes (macropsia). Estos eventos subjetivos, "internos", no observables por terceros, se conocen como *aura.*

Convulsiones focales con alteración de la conciencia Las crisis focales también pueden acompañarse de una alteración pasajera de la capacidad del paciente para mantener un contacto normal con el medio. De forma práctica, esto significa que el paciente es incapaz de responder a órdenes visuales o verbales durante la convulsión y no se da cuenta de ella ni la recuerda bien. Las crisis a menudo comienzan con un aura (es decir, con una crisis focal sin trastorno cognitivo), que es estereotípica en cada paciente. El inicio de la fase ictal consiste en una interrupción brusca de la actividad del paciente, que se queda inmóvil y con la mirada perdida, lo que marca el comienzo del periodo de merma de la conciencia. La inmovilidad del paciente se acompaña habitualmente de *automatismos,* que son conductas automáticas, involuntarias, que comprenden una amplia gama de manifestaciones. Los automatismos pueden consistir en comportamientos muy básicos, como movimientos de masticación, chupeteo con los labios, de deglución, de coger cosas o bien en comportamientos más elaborados, como la expresión de una emoción o echar a correr. Después de la convulsión el paciente presenta un estado de confusión característico y el periodo de transición hasta que recupera por completo la conciencia puede durar desde segundos hasta 1 h o más. La exploración inmediata posterior a la convulsión puede mostrar amnesia anterógrada o deficiencias neurológicas transitorias (como afasia, negligencia hemicorporal o pérdida visual) causadas por la inhibición posictal de las regiones corticales más afectadas en la propia convulsión.

La gama de posibles comportamientos clínicos relacionados con las crisis focales complejas es tan amplia que es aconsejable ser cautos antes de llegar a la conclusión de que unos episodios estereotípicos de comportamiento extraño o atípico no se deben a una actividad cerebral epiléptica. En estos casos se realizan otros estudios electroencefalográficos adicionales.

EVOLUCIÓN DE LAS CONVULSIONES FOCALES A CONVULSIONES GENERALIZADAS

Algunas crisis focales se propagan hasta abarcar ambos hemisferios cerebrales y producen una convulsión generalizada, por lo general del tipo tónico-clónico (descrita después en este capítulo). Esta evolución se observa frecuentemente en el caso de las crisis focales originadas en el lóbulo frontal aunque también pueden acompañar a las crisis focales originadas en cualquier parte del cerebro. Es difícil distinguir entre una crisis focal con generalización secundaria y una crisis de inicio generalizado tónico-clónica primaria, dado que los testigos tienden a prestar más atención a la fase generalizada convulsiva, que es la más espectacular y a ignorar los síntomas focales más sutiles que aparecen al inicio. En algunos casos, el comienzo focal de la convulsión sólo se hace aparente cuando una anamnesis detallada identifica el aura previa. Sin embargo, con frecuencia el comienzo focal no es clínicamente evidente y sólo puede establecerse estudio minucioso con EEG. La distinción entre estas dos entidades es extremadamente importante, ya que pueden existir grandes diferencias en la valoración y el tratamiento de epilepsias asociadas con crisis focales y las generalizadas.

CONVULSIONES GENERALIZADAS

Las crisis generalizadas se originan en algún punto del encéfalo pero conectan de inmediato y con rapidez con redes neuronales de ambos hemisferios cerebrales. Diversos tipos de convulsiones generalizadas tienen características que las colocan en categorías distintivas y facilitan su diagnóstico clínico.

Convulsiones de ausencia típicas Las crisis de ausencia típicas se caracterizan por breves y repentinos lapsos de pérdida de conciencia sin pérdida del control postural. De forma característica la crisis dura sólo unos segundos, la conciencia se recupera tan rápido como se perdió y no hay confusión posictal. La pérdida breve de la conciencia puede pasar inadvertida o bien ser la única manifestación de la descarga, pero las crisis de ausencia se suelen acompañar de signos motores bilaterales sutiles, como movimientos rápidos de los párpados, movimientos de masticación o clónicos de pequeña amplitud de las manos.

Las crisis de ausencia típicas constituyen un grupo de epilepsia de origen genético que casi siempre empiezan durante la niñez (edad de 4 a 10

años) o al principio de la adolescencia y constituyen la variedad principal de crisis en 15 a 20% de los niños con epilepsia. En ocasiones se producen cientos de crisis al día, aunque el niño no se dé cuenta o sea incapaz de comunicarlo. Ya que los signos clínicos de las crisis son muy sutiles, en especial para los padres que se enfrentan por primera vez a esta experiencia, no es de extrañar que la primera pista sobre la existencia de una epilepsia con ausencias suela ser un "ensimismamiento" y una disminución del rendimiento escolar que son reconocidos por un profesor.

El hallazgo electrofisiológico de las crisis de ausencia típicas es una descarga de espiga y onda de 3 Hz, generalizada y simétrica, que comienza y termina bruscamente sobre un EEG de fondo normal. Los periodos de descargas de espiga y onda que duran más de unos pocos segundos suelen ser los que tienen traducción clínica, aunque el EEG muestra muchos más periodos de actividad cortical anormal que los que se sospechan clínicamente. La hiperventilación tiende a provocar estas descargas electrográficas e incluso las propias crisis y se utiliza de forma sistemática durante el registro electroencefalográfico.

Convulsiones de ausencia atípicas Las crisis de ausencia atípicas tienen características diferentes, tanto desde el punto de vista clínico, como electroencefalográfico con respecto a las que presentan las crisis de ausencia típicas. Por ejemplo, la pérdida de conciencia suele ser de mayor duración y tiene un comienzo y un final menos bruscos y la crisis se acompaña de signos motores más palpables que comprenden signos focales o de lateralización. El EEG muestra un patrón de espiga y onda lenta, generalizada, con una frecuencia ≤2.5/s, así como otra actividad anormal. Las crisis de ausencia atípicas se suelen acompañar de anomalías estructurales difusas o multifocales del cerebro y, por tanto, se acompañan de otros signos de disfunción neurológica, como retraso mental. Además, en comparación con las crisis de ausencia típicas, estas crisis no responden bien a los anticonvulsivos.

Crisis convulsivas tónico-clónicas Cuando estas crisis son de inicio generalizado son el tipo de crisis principal en aproximadamente el 10% de todos los pacientes que sufren epilepsia. Suelen ser también el tipo de crisis más frecuentes como consecuencia de trastornos metabólicos y, por este motivo, aparecen con frecuencia en situaciones clínicas muy diversas. La convulsión suele comenzar de forma brusca sin previo aviso, aunque algunos pacientes refieren síntomas premonitorios vagos en las horas previas a la convulsión. Este pródromo se debe distinguir de las auras estereotípicas que se asocian a las crisis focales que se generalizan de forma secundaria. La fase inicial de la convulsión suele ser una contracción tónica de los músculos de todo el cuerpo que es la causa de gran parte de las características típicas del episodio. La contracción tónica inicial de los músculos de la espiración y de la laringe produce un gruñido o "grito ictal". Se altera la respiración, las secreciones se acumulan en la orofaringe y el paciente se torna cianótico. La contracción de los músculos mandibulares provoca la mordedura de la lengua. El considerable incremento del tono simpático causa un aumento del ritmo cardiaco, de la presión arterial y del tamaño pupilar. Transcurridos 10 a 20 s, la fase tónica de la convulsión continúa de forma característica con una fase clónica, producida al superponerse sobre la contracción muscular tónica periodos de relajación muscular. Los periodos de relajación aumentan progresivamente hasta el final de la fase ictal (paroxística), que normalmente no dura más de 1 min. La fase posictal se caracteriza por la ausencia de respuesta, la flacidez muscular y la salivación excesiva, que producen respiración con estridor y una obstrucción parcial de la vía aérea. También en este momento puede aparecer incontinencia vesical o intestinal. Gradualmente, los pacientes recuperan la conciencia a lo largo de minutos a horas y durante este periodo de transición habitualmente se produce una fase de confusión posictal. A continuación los pacientes se quejan de cefalea, fatiga y dolores musculares que pueden durar horas. En los pacientes que sufren convulsiones prolongadas o que tienen enfermedades subyacentes del SNC, como atrofia cerebral alcohólica, la duración de la alteración de la conciencia de la fase posictal puede ser extremadamente larga.

Durante la fase tónica de la convulsión el EEG muestra un aumento progresivo de una actividad generalizada rápida de bajo voltaje, seguida de descargas generalizadas de poliespigas de gran amplitud. En la fase clónica, la actividad de gran amplitud se sustituye característicamente por ondas lentas originándose una configuración de espiga y onda. El EEG posictal muestra una lentitud difusa que se normaliza gradualmente a medida que el paciente se despierta.

Existen muchas variantes de crisis motoras generalizadas, entre ellas las crisis purastónicas y clónicas. Las crisis tónicas breves, que duran sólo algunos segundos, tienen un interés especial puesto que se asocian a síndromes epilépticos conocidos con fenotipos de convulsiones mixtos, como el síndrome de Lennox-Gastaut (véase adelante).

Convulsiones atónicas Las crisis atónicas se caracterizan por una pérdida repentina, durante 1 a 2 s, del tono muscular postural. La conciencia se altera brevemente, pero no suele haber confusión posictal. Algunas convulsiones breves provocan sólo una rápida caída de la cabeza, como un asentimiento, mientras que las convulsiones más prolongadas harán que el paciente se caiga. Este fenómeno es extremadamente peligroso, pues existe riesgo de golpearse la cabeza con la caída. El EEG muestra descargas generalizadas y breves de espiga y onda, seguidas inmediatamente de ondas lentas difusas que tienen relación con la pérdida del tono muscular. Al igual que las convulsiones tónicas puras, las convulsiones atónicas suelen formar parte de síndromes epilépticos conocidos.

Convulsiones mioclónicas Una mioclonía es una contracción muscular breve y repentina de una parte del cuerpo o del cuerpo entero. Una forma fisiológica frecuente y característica de mioclonía es el movimiento brusco de sacudida que aparece cuando alguien se está quedando dormido. Las mioclonías patológicas aparecen asociadas a trastornos metabólicos, enfermedades degenerativas del SNC o a lesiones cerebrales anóxicas **(cap. 301)**. Aunque la diferenciación con otras formas de mioclonías es poco precisa, las crisis mioclónicas se consideran verdaderos fenómenos epilépticos, puesto que son causadas por una disfunción cortical (frente a las de causa subcortical o medular). En el EEG se observan descargas sincrónicas bilaterales de espiga y onda artefactadas por el movimiento, sincronizadas con la mioclonía. Algunas convulsiones mioclónicas coexisten con otras formas de trastornos convulsivos generalizados, pero son el signo predominante de la epilepsia mioclónica juvenil (JME, *junior myoclonic epilepsy*) (véase después en este capítulo).

Espasmos epilépticos Los espasmos epilépticos se caracterizan por la flexión o extensión sostenida breve de músculos, principalmente proximales, incluidos los del tronco. El EEG en estos pacientes muestra hipsarritmias, que consisten en ondas lentas gigantes y difusas con un fondo caótico de espigas multifocales e irregulares y ondas agudas. Durante el espasmo clínico, se suprime el fondo del EEG ("respuesta electrodecreciente"). La electromiografía (EMG) también revela un patrón romboideo característico que ayuda a distinguir a los espasmos de las convulsiones tónicas y mioclónicas breves. Los espasmos epilépticos predominan en los niños y probablemente son resultado de diferencias en la función neuronal y la conectividad en el sistema nervioso inmaduro frente al maduro.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Éstos son trastornos en los que la epilepsia es una manifestación predominante y en los que hay pruebas suficientes (p. ej., a través de observaciones clínicas, electroencefalográficas, radiológicas o genéticas) para sugerir un mecanismo subyacente común. A continuación se exponen tres importantes síndromes epilépticos y en el **cuadro 418-2** se enumeran otros ejemplos de base genética conocida.

EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

Es un trastorno epiléptico generalizado de causa desconocida que aparece al inicio de la adolescencia y se caracteriza por sacudidas mioclónicas bilaterales, únicas o repetitivas. Las crisis mioclónicas son más frecuentes por la mañana, después de despertar y en ocasiones son desencadenadas por la deprivación de sueño. La conciencia no se altera, a menos que las mioclonías sean especialmente intensas. Muchos pacientes presentan también convulsiones generalizadas tónico-clónicas y hasta un 33% tiene crisis de ausencia. Aunque no es frecuente que se produzca una remisión completa, las convulsiones responden bien a un tratamiento anticonvulsivo adecuado. Suelen existir antecedentes familiares de epilepsia y los estudios de ligamiento genético sugieren una causa poligénica.

SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

Este síndrome afecta a niños y se caracteriza por la siguiente tríada: 1) múltiples tipos de crisis (a menudo, convulsiones generalizadas tónico-clónicas, crisis atónicas y de ausencias atípicas); 2) descargas de espiga y onda lenta (<3 Hz) y otras anomalías diversas en el EEG, y 3) alteración de la función cognitiva en gran parte de los casos, aunque no en todos. Dicho síndrome se asocia a enfermedad o disfunción del SNC de diversas causas, entre ellas mutaciones *de novo*, anomalías del desarrollo, hipoxia o isquemia perinatal, traumatismos, infección y otras lesiones adquiridas. La naturaleza multifactorial de este síndrome sugiere que se trata de una respuesta inespecífica del cerebro a una lesión neuronal difusa. Por desgracia, muchos pacientes tienen un mal pronóstico debido a la enfermedad

CUADRO 418-2 Ejemplos de genes vinculados con síndromes de epilepsia[a]

GEN (*LOCUS*)	FUNCIÓN DEL GEN	SÍNDROME CLÍNICO	COMENTARIOS
CHRNA4 (20q13.2)	Subunidad del receptor de acetilcolina nicotínico; las mutaciones alteran el flujo de calcio a través del receptor, lo que puede reducir la cantidad de GABA liberado en terminaciones presinápticas	Epilepsia nocturna dominante del lóbulo frontal (ADNFLE); comienza en la niñez; episodios nocturnos breves con predominancia de movimientos motores; a menudo se diagnostica erróneamente como un trastorno primario del sueño	Raro; identificado originalmente en una gran familia australiana; se observó que otras familias tenían mutaciones en *CHRNA2* o *CHRNB2* y otras más al parecer tenían mutaciones en otros *loci*
KCNQ2 (20q13.3)	Subunidades de concuctos del potasio reguladas por voltaje; las mutaciones en las regiones del poro reducen 20-40% las corrientes de potasio y ello culmina en deficiencias de la repolarización	Convulsiones familiares benignas del recién nacido (BFNS); mecanismo hereditario, autosómico dominante; comienza en la primera semana de vida en lactantes por lo demás normales; habrá remisión en semanas o meses; en 10-15% de los casos hay epilepsia a largo plazo	Raro; otras familias tienen mutaciones en *KCNQ3* o una inversión en el cromosoma 5; homología en secuencia y función con *KCNQ1*, las mutaciones en este gen originan síndrome de QT largo y un síndrome cardiaco-auditivo
SCN1A (2q24.3)	Subunidad α de un conducto del sodio activado por voltaje; muchas mutaciones afectan las corrientes de sodio produciendo aumento o pérdida de función; los efectos en red parecen relacionarse con la expresión en las células excitadoras o inhibidoras	Epilepsia generalizada con convulsiones febriles más (GEFS+); herencia autosómica dominante; se manifiesta con convulsiones febriles a una mediana de 1 año que pueden persistir >6 años, luego hay tipos variables de convulsión no relacionada con fiebre; muchos otros síndromes, incluido casi el 80% de los pacientes con síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la lactancia) y algunos casos del síndrome de Lennox-Gastaut	No se conoce su incidencia; se identificó GEFS+ en otras familias con mutaciones en otras subunidades de conductos del sodio (*SCN2A* y *SCN2A*) y subunidad en el receptor $GABA_A$ (*GABRG2* y *GABRA1*); notable heterogeneidad fenotípica en la misma familia que incluye miembros que sólo presentan convulsiones con fiebre
LGI1 (10q24)	Gen 1 desactivado en glioma rico en leucina; indicios previos de que participa en la progresión tumoral; estudios recientes sugieren una influencia en el desarrollo posnatal de circuitos glutaminérgicos en el hipocampo	Epilepsia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas (ADPEAF); una forma de epilepsia del lóbulo temporal lateral idiopática con síntomas auditivos o afasia como una manifestación focal principal; suele comenzar entre los 10 y 25 años de edad	Se han detectado mutaciones en aproximadamente 50% de familias que tienen dos o más de sus miembros con epilepsia idiopática vinculada a la localización de síntomas auditivos en la fase ictal, lo cual sugiere la presencia de al menos otro gen implicado
DEPDC5 (22q12.2)	Desaliñado, Egl-10 y el dominio de la pleckstrina que incluye la proteína 5; tiene efecto inhibidor en los procesos mediados por el mTOR, como el crecimiento y proliferación celulares	Epilepsia autosómica dominante local familiar con focos variables (FFEVF); los familiares tienen convulsiones originadas en distintas regiones corticales; las neuroimágenes casi siempre son normales, aunque pueden mostrar malformaciones sutiles; estudios recientes también sugieren una relación con la epilepsia benigna con espigas centrotemporales	El estudio de familias con un número limitado de miembros afectados reveló mutaciones en casi 12% de las familias; por tanto, puede ser una causa relativamente frecuente de epilepsias focales sin lesión con sospecha de causa genética
CSTB (21q22.3)	Cistatina B, inhibidor de proteasa cisteínica diferente de caspasa; la proteína normal bloquea la apoptosis neuronal al inhibir de manera directa o indirecta las caspasas (a través de las catepsinas) o controlar la proteólisis	Epilepsia mioclónica progresiva (PME) (enfermedad de Unverricht-Lundborg); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6 y 15 años; convulsiones mioclónicas, ataxia y deterioro cognitivo progresivo; el encéfalo presenta degeneración neuronal	Es rara en forma general, pero relativamente frecuente en Finlandia y zonas occidentales del Mediterráneo (más de un caso en 20 000 habitantes); se desconoce la intervención exacta de la cistatina B en la enfermedad de seres humanos, aunque tienen un síndrome similar los ratones con mutaciones nulas de cistatina B
EPM2A (6q24)	Laforina, tirosina fosfatasa (PTP); participa en el metabolismo del glucógeno y posee actividad antiapoptótica	Epilepsia mioclónica progresiva (enfermedad de Lafora); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6-19 años y la persona muere en término de 10 años; degeneración encefálica vinculada con la inclusión intracelular de poliglucosanos, en diversos órganos	Es la PME más común en el sur de Europa, Medio Oriente, norte de África y subcontinente indio; heterogeneidad genética; se desconoce si el fenotipo convulsivo es causado por degeneración o por efectos directos de la expresión anormal de laforina
Doblecortina (Xq21-24)	Doblecortina, expresada principalmente en los lóbulos frontales; regula directamente la polimerización y ensamblaje de los microtúbulos	Lisencefalia clásica vinculada con retardo psíquico profundo y convulsiones en varones; en mujeres hay heterotopia cortical en bandas con signos más sutiles (quizá por inactivación aleatoria del X); dominante ligado al X	Relativamente rara pero su incidencia no se ha precisado; recientemente se ha incrementado su identificación por mejora de las técnicas de imagen; se desconoce la relación que guarda entre un defecto de migración y el fenotipo de convulsiones

[a] Los primeros cuatro síndromes incluidos en el cuadro (ADNFLE, BFNC, GEFS+, ADPEAF, y FFEVF) son ejemplos de epilepsias generalizadas idiopáticas que se relacionan con mutaciones de genes identificados. Los últimos tres síndromes son ejemplos de innumerables trastornos mendelianos en que las convulsiones son sólo una parte del fenotipo.

GABA, Ácido aminobutírico gamma; PME, epilepsia mioclónica progresiva.

del SNC subyacente y a las consecuencias físicas y psicosociales de una epilepsia grave mal controlada.

SÍNDROME DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL

La MTLE (*mesial temporal lobe epilepsy*) es el síndrome más frecuente que se acompaña de crisis focales con alteración de la conciencia y es ejemplo de un síndrome epiléptico con signos clínicos, electroencefalográficos y patológicos característicos **(cuadro 418-3)**. Las MRI de alta resolución permiten identificar a la típica esclerosis del hipocampo, que en muchos pacientes parece ser un elemento fundamental de la fisiopatología de la MTLE **(fig. 418-1)**. La identificación de este síndrome es importante debido a que suele ser resistente al tratamiento con anticonvulsivos, pero responde extraordinariamente bien a la cirugía. De los estudios de modelos experimentales de MTLE han surgido avances importantes en el conocimiento de los mecanismos básicos de la epilepsia que se comentan más adelante.

CAUSAS DE LAS CONVULSIONES Y DE LA EPILEPSIA

Las crisis son la consecuencia de un desequilibrio entre la excitación e inhibición dentro del SNC. Teniendo en cuenta el gran número de factores que controlan la excitabilidad neuronal, no sorprende que existan muchas formas diferentes de alterar este equilibrio y, por tanto, muchas causas distintas de convulsiones y de epilepsia. Tres observaciones clínicas destacan la forma en que factores diversos son los que median algunas situaciones que originan crisis o epilepsia en un paciente particular.

1. *El cerebro normal es capaz de sufrir una crisis bajo determinadas circunstancias y existen diferencias entre las personas respecto a la susceptibilidad o el umbral para las crisis.* Por ejemplo, la fiebre induce convulsiones en algunos niños sanos y que no presentarán nunca otros problemas neurológicos, incluida la epilepsia. Sin embargo, las convulsiones febriles aparecen sólo en un porcentaje relativamente reducido de niños. Esto sugiere que existen diversos *factores endógenos* subyacentes que influ-

CUADRO 418-3 Características del síndrome de la epilepsia de la porción mesial del lóbulo temporal

Antecedentes	
Antecedentes de convulsiones febriles	Convulsiones secundariamente generalizadas infrecuentes
Antecedentes familiares de epilepsia	Las convulsiones pueden remitir y reaparecer
Comienzo precoz	Las convulsiones suelen ser intratables
Observaciones clínicas	
Aura frecuente	Desorientación posictal
El paciente queda inmóvil y con la mirada perdida	Pérdida de memoria
Automatismos complejos	Disfasia (con el foco en el hemisferio dominante)
Posturas unilaterales	
Pruebas de laboratorio	
En el EEG: puntas unilaterales o bilaterales en la región temporal anterior	
Hipometabolismo en la PET interictal	
Hipoperfusión en la SPECT interictal	
Deficiencia de la memoria para hechos específicos en la prueba intracraneal con amobarbital (de Wada)	
Datos en la MRI	
Hipocampo reducido con aumento de señal en secuencias ponderadas en T2	
Lóbulo temporal pequeño	
Asta temporal agrandada	
Datos anatomopatológicos	
En gran parte de los casos pérdida muy selectiva de poblaciones celulares específicas en el hipocampo	

EEG, electroencefalograma; MRI, imagen por resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computadorizada de emisión de fotón único.

yen sobre el umbral para sufrir una convulsión. Algunos de estos factores son claramente genéticos, ya que se ha demostrado que la existencia de antecedentes familiares de epilepsia influye sobre la probabilidad de que personas normales tengan convulsiones. El desarrollo normal también participa de manera importante, pues parece ser que en los diferentes estadios de maduración el cerebro tiene diferentes umbrales convulsivos.

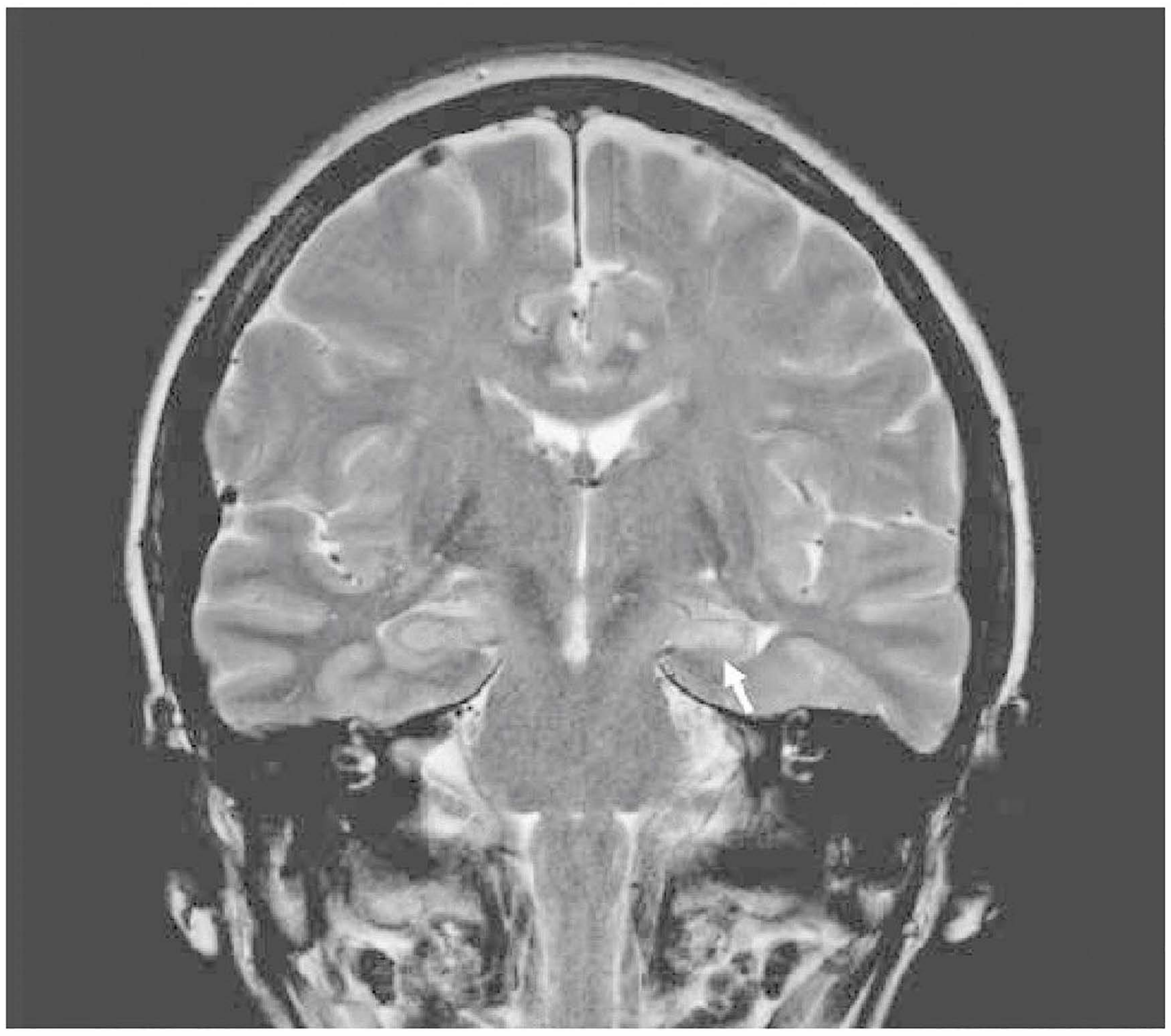


FIGURA 418-1 Epilepsia del lóbulo temporal mesial. El electroencefalograma y semiología de la convulsión eran congruentes con un foco en el lóbulo temporal izquierdo. Esta imagen por resonancia magnética con eco de giro rápido potenciada en T2 coronal de alta resolución obtenida a 3 teslas está al nivel de los cuerpos del hipocampo y muestra una intensidad de señal alta anormal, borramiento de la morfología de la lámina interna y tamaño reducido de la porción izquierda del hipocampo (*flecha*) con respecto al derecho. Esta tríada de hallazgos en las imágenes es congruente con esclerosis del hipocampo.

2. *Algunos procesos tienen muchas probabilidades de resultar en un trastorno convulsivo crónico.* Los traumatismos craneales penetrantes graves son uno de los mejores ejemplos; se asocian a un riesgo de desarrollar epilepsia de hasta 45%. La gran propensión de las lesiones cerebrales traumáticas graves a desencadenar la aparición de epilepsia sugiere que estas lesiones provocan alteraciones anatomopatológicas permanentes en el SNC, que a su vez transforman una red neuronal presumiblemente normal en una anormalmente hiperexcitable. Este proceso se conoce como epileptogénesis y los cambios específicos que provocan la disminución del umbral convulsivo se pueden considerar como factores epileptógenos. Otros procesos que se asocian con epileptogénesis son los accidentes cerebrales vasculares (apoplejías), las infecciones y las anomalías del desarrollo del SNC. De igual modo, las anomalías genéticas que se asocian a epilepsia probablemente conllevan procesos que desencadenan la aparición de grupos específicos de factores epileptógenos.
3. *Las crisis son episódicas.* Los pacientes con epilepsia sufren crisis de forma intermitente y, según la causa subyacente, en el periodo entre las crisis muchos pacientes permanecen completamente normales durante meses o incluso años. Esto sugiere que existen *factores desencadenantes* importantes que inducen crisis en los pacientes con epilepsia. De igual forma, los factores desencadenantes propician crisis convulsivas aisladas en algunas personas sin epilepsia. Los factores desencadenantes comprenden también a los que se deben a ciertos procesos fisiológicos intrínsecos, como el estrés físico o psicológico, la privación de sueño o los cambios hormonales que acompañan al ciclo menstrual. También comprenden factores exógenos, como la exposición a sustancias tóxicas y a ciertos fármacos.

Estas observaciones refuerzan el concepto de que muchas causas de las crisis y de la epilepsia son el resultado de una interrelación dinámica entre factores endógenos, factores epileptógenos y factores desencadenantes. La participación potencial de cada uno de ellos debe ser considerada minuciosamente cuando haya que decidir el tratamiento más adecuado para un paciente con convulsiones. Así, la identificación de factores predisponentes (p. ej., antecedentes familiares de epilepsia) en un paciente con crisis febriles obligan a realizar un seguimiento más estrecho y valoración diagnóstica más enérgica. El hallazgo de una lesión epileptógena ayuda a calcular el riesgo de recurrencia y la duración del tratamiento. Por último, la supresión o modificación de un factor desencadenante es un método más eficaz y seguro para prevenir futuras convulsiones que el uso preventivo de medicación anticonvulsiva.

CAUSAS DE ACUERDO A LA EDAD

Es útil tener en cuenta las causas de las convulsiones según la edad del paciente, puesto que ésta es uno de los factores de mayor importancia para determinar la incidencia del origen más probable de las crisis o de la epilepsia **(cuadro 418-4)**. Son causas potenciales durante el *periodo neonatal* y la *primera infancia,* la encefalopatía hipóxico-isquémica, traumatismos, infecciones del SNC, anomalías congénitas del SNC y los trastornos metabólicos. Los niños que nacen de madres que consumen sustancias neurotóxicas, como cocaína, heroína o etanol, pueden sufrir convulsiones por abstinencia de drogas en los primeros días después del parto. La hipoglucemia y la hipocalcemia, que son en ocasiones complicaciones secundarias a lesiones perinatales, son también causas de convulsiones en el puerperio. Las convulsiones secundarias a errores congénitos del metabolismo suelen aparecer después que el niño inicia su alimentación de forma regular, generalmente 2 o 3 días después del parto. La carencia de piridoxina (vitamina B_6), una causa importante de convulsiones neonatales, se corrige con piridoxina. Las formas idiopáticas o hereditarias de las convulsiones neonatales benignas también aparecen en este periodo.

Las crisis más frecuentes que aparecen *al final de la lactancia y comienzo de la infancia* son las febriles, que son crisis convulsivas que se asocian a la fiebre, pero sin datos de infección del SNC ni otras causas definidas. La prevalencia total es de 3 a 5%, y aun mayor en algunas partes del mundo, como en Asia. Los pacientes suelen tener antecedentes familiares de convulsiones febriles o de epilepsia. Las convulsiones febriles suelen aparecer entre los 3 meses y los 5 años de edad, con un pico de incidencia entre los 18 y 24 meses. El caso típico es el de un niño que sufre una convulsión generalizada tónico-clónica durante una enfermedad febril en el contexto de una infección propia de la infancia, como una otitis media, una infección respiratoria o una gastroenteritis. Es más probable que la convulsión aparezca cuando sube la curva de temperatura (es decir, en el primer día) más que cuando el curso de la enfermedad está ya avanzado. Una convulsión febril *simple* es un suceso aislado, breve y simétrico. Las crisis febriles *complejas* son las que tienen una actividad convulsiva repetida, duran >15 min

CUADRO 418-4 Causas de las convulsiones	
Neonatos (<1 mes)	Hipoxia e isquemia perinatales Hemorragia y traumatismos intracraneales Infecciones del SNC Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiencia de piridoxina) Abstinencia de drogas Trastornos del desarrollo Trastornos genéticos
Lactantes y niños (>1 mes y <12 años)	Crisis febriles Trastornos genéticos (metabólicos, degenerativos, síndromes epilépticos primarios) Infecciones del SNC Trastornos del desarrollo Traumatismos
Adolescentes (12-18 años)	Traumatismos Trastornos genéticos Infecciones Consumo de drogas de abuso Tumores cerebrales
Adultos jóvenes (18-35 años)	Traumatismos Abstinencia de alcohol Consumo de drogas de abuso Tumores cerebrales Autoanticuerpos
Otros adultos (>35 años)	Enfermedad cerebrovascular Tumor cerebral Abstinencia alcohólica Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, anomalías electrolíticas, hipoglucemia, hiperglucemia) Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC Autoanticuerpos

SNC, sistema nervioso central.

o tienen signos focales. Casi 33% de los pacientes con convulsiones febriles tendrá una recurrencia, pero <10% sufre tres o más episodios. Las recurrencias son mucho más probables cuando la convulsión febril se produce en el primer año de vida. Las convulsiones febriles simples no se asocian con un aumento del riesgo de presentar epilepsia, mientras que las convulsiones febriles complejas tienen un riesgo de 2 a 5%; otros factores de riesgo son la presencia de deficiencias neurológicas previas y los antecedentes familiares de convulsiones no febriles.

La *infancia* es la edad en la que comienzan muchos de los síndromes epilépticos bien definidos. Algunos niños que por lo demás tienen un desarrollo normal presentan crisis generalizadas tónico-clónicas idiopáticas sin otros signos que permitan encuadrarlas en síndromes específicos. La epilepsia del lóbulo temporal suele comenzar en la infancia y en ocasiones acompaña a una esclerosis temporal mesial (como parte del síndrome MTLE) o a otras anomalías focales como la disgenesia cortical. Otros tipos de convulsiones parciales, como las generalizadas secundarias, constituyen una manifestación más bien tardía de un trastorno del desarrollo, de una lesión adquirida, como los traumatismos craneales o las infecciones del SNC (sobre todo las encefalitis virales) y ocasionalmente de un tumor del sistema nervioso central.

La *adolescencia* y el *comienzo de la edad adulta* constituyen un periodo de transición durante el cual los síndromes epilépticos idiopáticos o de base genética, como la JME y la epilepsia juvenil con ausencias, se hacen menos frecuentes, mientras que las epilepsias secundarias a las lesiones adquiridas del SNC comienzan a predominar. En los pacientes de este grupo de edad, las convulsiones son causadas por traumatismos craneales, infecciones del SNC (incluso infecciones parasitarias como la cisticercosis), tumores cerebrales, anomalías congénitas del SNC, consumo de drogas o abstinencia de alcohol. Los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos del SNC, como los canales del potasio o los receptores de glutamato son una nueva causa reconocida de epilepsia que también comienza en este grupo de edad (aunque cada vez se describen más casos de autoinmunidad en la población pediátrica), incluidos pacientes sin un cáncer identificable. Esta etiología debe sospecharse cuando una persona hasta entonces normal presenta un patrón convulsivo particularmente agresivo que se desarrolla durante semanas o meses y se caracteriza por convulsiones cada vez más frecuentes y prolongadas, sobre todo cuando se combinan con síntomas psiquiátricos y cambios en la función cognitiva **(cap. 90)**.

En los adolescentes y los adultos los traumatismos craneales son una causa frecuente de epilepsia. La lesión craneal es producida por diversos mecanismos y la probabilidad de presentar epilepsia tiene una estrecha relación con la gravedad de la lesión. Un paciente con una herida craneal penetrante, una fractura craneal con hundimiento, una hemorragia intracraneal, un coma postraumático prolongado o una amnesia postraumática, tiene un riesgo de 30 a 50% de desarrollar epilepsia, mientras que alguien con traumatismo craneal cerrado y contusión cerebral presenta un riesgo de 5 a 25%. Las convulsiones recurrentes suelen aparecer en el plazo de 1 año después del traumatismo, aunque se conocen intervalos de más de 10 años. En estudios con grupo testigo se encontró que una lesión cefálica leve, definida como una conmoción con amnesia o pérdida de la conciencia <30 min, se relaciona sólo con una probabilidad un poco mayor de epilepsia. Sin embargo, la mayoría de los epileptólogos conoce pacientes que presentan crisis focales horas o días después de un traumatismo craneal leve y posteriormente presentan crisis crónicas del mismo tipo; estos casos representan ejemplos raros de epilepsia crónica secundaria a traumatismos craneales leves.

Las causas de las crisis en los *adultos de mayor edad* comprenden a las enfermedades cerebrovasculares, los traumatismos (incluido el hematoma subdural), los tumores del SNC y las enfermedades degenerativas. Las enfermedades cerebrovasculares son responsables del 50% de los casos nuevos de epilepsia en los pacientes mayores de 65 años. Las crisis agudas (es decir, las que se producen en el momento del infarto) son más frecuentes en el caso de embolismos que en los infartos hemorrágicos o trombóticos. Las crisis crónicas habitualmente aparecen meses o años después del episodio inicial y se asocian a todas las formas de enfermedades cerebrovasculares.

Los trastornos metabólicos, como el desequilibrio electrolítico, la hipoglucemia o hiperglucemia, la insuficiencia renal y la hepática, producen crisis a cualquier edad, al igual que los trastornos endocrinos, hematológicos, vasculitis y muchas otras enfermedades generalizadas producen convulsiones durante un margen etario muy amplio. También se sabe que una gran variedad de fármacos y de drogas desencadena convulsiones **(cuadro 418-5)**.

MECANISMOS BÁSICOS

MECANISMOS DE INICIO Y PROPAGACIÓN DE LAS CONVULSIONES

La actividad de crisis focal comienza en una zona muy restringida de la corteza cerebral y luego se propaga hacia las regiones colindantes. La marca distintiva de una convulsión establecida es una "espiga" electrográfica debida a la activación de una gran cantidad de neuronas excitatorias locales, lo que produce una hipersincronización aparente de los estímulos excitatorios en una región relativamente grande de la corteza. La actividad de descarga está producida por una despolarización relativamente prolongada de la membrana neuronal debida a la entrada de calcio extracelular (Ca^{2+}), que provoca la abertura de los conductos del sodio (Na^{+}) dependiente del voltaje, la entrada de Na^{+} y la generación de potenciales de acción repetitivos. En seguida se produce un potencial de hiperpolarización regulado por los receptores del ácido gamma aminobutírico (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) o por los canales del potasio (K^{+}) según el tipo de célula. Las descargas sincronizadas de un número suficiente de neuronas producen en el EEG una espiga.

Se cree que la diseminación de la convulsión se ralentiza y al final se detiene con la hiperpolarización intacta y una inhibición "circundante" creada por la activación de las neuronas inhibidoras por alimentación anterógrada. Con una activación suficiente se reclutan neuronas circundantes a través de una serie de mecanismos sinápticos y no sinápticos como: 1) elevación del K^{+} extracelular, que atenúa la hiperpolarización y despolariza a las neuronas vecinas; 2) acumulación de Ca^{2+} en las terminales presinápticas, que lleva a la liberación de neurotransmisores, y 3) activación inducida por despolarización del subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores de aminoácidos excitadores, lo que provoca mayor entrada de Ca^{2+} y activación neuronal, y 4) interacciones efápticas que provocan cambios en la osmolaridad de los tejidos y edema celular. El reclutamiento de un número suficiente de neuronas provoca la propagación de la actividad convulsiva hacia las áreas contiguas a través de conexiones corticales locales y hacia áreas más lejanas a través de vías comisurales como el cuerpo calloso.

CUADRO 418-5 Fármacos y otras sustancias que pueden causar convulsiones

Sustancias alquilantes (p. ej., busulfán, clorambucilo)
Antipalúdicos (cloroquina, mefloquina)
Antimicrobianos/antivirales
Beta-lactámicos y compuestos similares
Quinolonas
Aciclovir
Isoniazida
Ganciclovir
Anestésicos y analgésicos
Meperidina
Fentanilo
Tramadol
Anestésicos locales
Complementos alimenticios
Efedra
Gingko
Inmunomoduladores
Ciclosporina
OKT3 (anticuerpos monoclonales contra linfocitos T)
Tacrolimús
Interferones
Psicotrópicos
Antidepresivos (p. ej., bupropión)
Antipsicóticos (p. ej., clozapina)
Litio
Medios de contraste radiológico
Etapa de abstención
Alcohol
Baclofén
Barbitúricos (de acción breve)
Benzodiacepinas (de acción breve)
Zolpidem
Drogas ilegales
Anfetamina
Cocaína
Fenciclidina
Metilfenidato
Flumazenilo[a]

[a]En pacientes que dependen de benzodiazepinas.

La excitabilidad neuronal está controlada por muchos factores y por ello existen muchos mecanismos potenciales para alterar la propensión de una neurona a realizar descargas paroxísticas. Ejemplos de mecanismos *intrínsecos* de la neurona son los cambios en la conductancia de los canales iónicos, las respuestas características de los receptores de la membrana, el amortiguamiento del citoplasma, los sistemas de segundo mensajero y la expresión proteínica que viene determinada por la transcripción, traducción y modificación postraduccional de los genes. Algunos mecanismos *extrínsecos* a la neurona son los cambios en la cantidad o el tipo de neurotransmisores presentes en la sinapsis, la modulación de receptores por medio de iones extracelulares y otras moléculas y las propiedades temporales y espaciales del flujo sináptico y no sináptico. Otras células diferentes a las neuronas, como los astrocitos y los oligodendrocitos, desempeñan también una función importante en muchos de estos mecanismos.

Estos mecanismos explican algunas causas conocidas de crisis. Por ejemplo, la ingestión accidental de ácido domoico, que es un análogo del glutamato (el principal neurotransmisor excitador cerebral), produce convulsiones intensas por medio de la activación directa de los receptores de los aminoácidos excitadores en todo el SNC. La penicilina reduce el umbral convulsivo en el ser humano y es un potente convulsivo en modelos experimentales; disminuye la inhibición al antagonizar los efectos del GABA y de su receptor. Los mecanismos básicos de otros factores desencadenantes de convulsiones, como privación de sueño, fiebre, abstinencia de alcohol, hipoxia e infecciones no se conocen tan bien, pero supuestamente conllevan alteraciones similares de la excitabilidad neuronal. De igual forma, los factores endógenos que determinan el umbral de convulsión de una persona también están relacionados con estas propiedades.

El conocimiento de los mecanismos responsables del inicio y de la propagación de gran parte de las crisis generalizadas (tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas) es aún muy rudimentario y refleja el limitado conocimiento que se tiene sobre la conectividad del cerebro en determinados sistemas. Se sabe mucho más sobre el origen de las descargas generalizadas de espiga y onda de las crisis de ausencia. Estas descargas parecen estar relacionadas con los ritmos oscilatorios que se generan normalmente durante el sueño en los circuitos que conectan el tálamo y la corteza cerebral. Dicho comportamiento oscilatorio supone una interrelación entre los receptores del $GABA_B$, los conductos del Ca^{2+} del tipo T y los conductos del K^+ localizados dentro del tálamo. Estudios farmacológicos indican que la modulación de estos receptores y conductos induce crisis de ausencia y existen teorías sobre la participación de ciertas mutaciones en los componentes de este sistema en las ausencias de tipo genético.

MECANISMOS DE LA EPILEPTOGÉNESIS

El término "epileptogénesis" se refiere a la transformación de una red neuronal normal en una que es crónicamente hiperexcitable. Suele existir un intervalo de meses o años entre una lesión inicial del SNC, como un traumatismo, un infarto o una infección y la aparición de la primera crisis. Parece ser que la lesión inicia un proceso que gradualmente disminuye el umbral de crisis en la región afectada hasta que se produce de manera espontánea. En muchas formas idiopáticas y genéticas de epilepsia, la epileptogénesis parece estar determinada por factores que regulan el desarrollo.

Los estudios anatomopatológicos del hipocampo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal han sugerido que algunas formas de epileptogénesis tienen relación con *cambios estructurales en las redes neuronales.* Por ejemplo, muchos pacientes con el síndrome de MTLE presentan una pérdida muy selectiva de neuronas que normalmente inhiben a las principales neuronas excitadoras de la circunvolución dentada. También existen pruebas de que, en respuesta a la pérdida de neuronas, se produce una reorganización o "brotes" de las neuronas supervivientes en una forma que afecta a la excitabilidad de la red neuronal. Algunos de estos cambios se observan en modelos experimentales de crisis eléctricas prolongadas o en lesiones cerebrales traumáticas. De este modo una lesión inicial, como un traumatismo craneal, origina cambios estructurales en una región muy delimitada que producirán una hiperexcitabilidad local. La hiperexcitabilidad local produce mayores cambios estructurales, que evolucionan con el tiempo hasta que la lesión focal produce crisis clínicamente evidentes. Modelos similares han aportado evidencia de alteraciones a largo plazo en las *propiedades bioquímicas intrínsecas de las células* dentro de la red, como cambios crónicos en la función de receptores para glutamato o GABA. La inducción de secuencias inflamatorias constituye un factor fundamental en estos fenómenos.

CAUSAS GENÉTICAS DE EPILEPSIA

La identificación de las mutaciones genéticas que se asocian a diferentes síndromes epilépticos ha supuesto el avance reciente más importante en la investigación de la epilepsia (cuadro 418-2). Hasta la fecha, casi todas las mutaciones que se han identificado son causantes de formas poco frecuentes de epilepsia, pero han aportado importantes avances de carácter conceptual. Por ejemplo, parece ser que muchas de las epilepsias hereditarias se deben a mutaciones que afectan a la función de los canales iónicos. Estos síndromes son, por tanto, parte del gran grupo de "conductopatías" que provocan trastornos paroxísticos como arritmias cardiacas, ataxia episódica, parálisis periódica y migraña hemipléjica familiar. Otras mutaciones genéticas se asocian con vías relacionadas al desarrollo del SNC o la homeostasia neuronal. Las mutaciones *de novo* pueden explicar un porcentaje significativo de estos síndromes, sobre todo los que inician en la infancia temprana. Actualmente, la identificación de los genes de susceptibilidad, responsables de las formas más frecuentes de epilepsia idiopática, constituye un gran reto. Los estudios más recientes sugieren que probablemente la causa de la epilepsia en un subgrupo de estos pacientes son mutaciones de los conductos iónicos y variantes del número de copias.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Al parecer, los antiepilépticos actúan bloqueando principalmente el inicio o la propagación de las convulsiones.

Esto sucede a través de diversos mecanismos que modifican la actividad de los conductos iónicos o neurotransmisores y en la mayor parte de los casos los fármacos tienen efectos pleiotrópicos. Los mecanismos inclu-

yen la inhibición de potenciales de acción dependientes del Na^+ de manera dependiente de la frecuencia (p. ej., difenilhidantoinato, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, zonisamida, lacosamida, rufinamida), inhibición de los conductos del Ca^{2+} activados por voltaje (difenilhidantoinato, gabapentina, pregabalina), facilitación de la abertura de los conductos del potasio (ezogabina), atenuación de la actividad del glutamato (lamotrigina, topiramato, felbamato), potenciación de la función de los receptores GABA (benzodiacepinas y barbitúricos), aumento de la disponibilidad de GABA (ácido valproico, gabapentina, tiagabina) y modulación de la liberación de las vesículas sinápticas (levetiracetam, bivaracetam). Los dos fármacos más eficaces para las crisis de ausencia, la etosuximida y el ácido valproico, probablemente actúan inhibiendo los conductos del Ca^{2+} de tipo T en las neuronas talámicas.

En contraste con el número relativamente alto de antiepilépticos que atenúan la actividad convulsiva, en la actualidad no existen fármacos para prevenir en los seres humanos la formación de un foco convulsivo después de una lesión del SNC. El posible desarrollo de estos "antiepileptogénicos" proporcionaría un medio importante para prevenir la aparición de epilepsia después de lesiones como los traumatismos craneales, infartos y las infecciones del sistema nervioso central.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Convulsión

Cuando se atiende a un paciente que acaba de sufrir una convulsión, primero es el control de los signos vitales, el soporte respiratorio y cardiovascular y el tratamiento de las convulsiones en caso que reaparezcan (véase "Tratamiento: convulsiones y epilepsia"). Los trastornos que ponen en riesgo la vida, como las infecciones del SNC, los trastornos metabólicos o la intoxicación por fármacos o drogas, se deben identificar y tratar adecuadamente.

Cuando el paciente no presenta un episodio agudo, la valoración se dirigirá en primer lugar a averiguar antecedentes de convulsiones previas **(fig. 418-2)**. Si se trata de la primera convulsión del paciente, se pondrá atención en: 1) aclarar si el episodio referido ha sido una convulsión y no otro suceso paroxístico, 2) determinar la causa de la convulsión identificando los factores de riesgo y los desencadenantes y 3) decidir si es necesario un tratamiento anticonvulsivo además de tratar cualquier otra enfermedad subyacente.

En el paciente con convulsiones previas o antecedentes conocidos de epilepsia, la valoración se dirigirá hacia: 1) la identificación de la causa subyacente y los factores desencadenantes y 2) valorar si el tratamiento actual del paciente es el adecuado.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo primario es saber si el episodio se trata realmente de una convulsión. Es esencial la anamnesis detallada, ya que *en muchos casos el diagnóstico de una convulsión se basa sólo en la sintomatología, es decir, los datos de la exploración y de estudios de laboratorio suelen ser normales.* Las preguntas se deben orientar hacia los síntomas que ocurrieron antes, durante y después del episodio, para diferenciar así una convulsión respecto de otros fenómenos paroxísticos (véase "Diagnóstico diferencial de las convulsiones" después en este capítulo). Las convulsiones suelen aparecer fuera del hospital y la persona quizá no se percate de las fases ictal y posictal inmediatas; en estos casos habrá que entrevistar a los testigos del episodio.

La anamnesis se debe enfocar también sobre los factores de riesgo y desencadenantes. Los indicios sobre una predisposición a las convulsiones incluyen antecedente de convulsiones febriles, antecedente familiar de convulsiones y, muy importante, auras anteriores o convulsiones breves no reconocidas como tales. Deben identificarse los factores epileptogénicos, como los antecedentes de traumatismo cefálico, accidente vascular cerebral, tumor o infección del SNC. En los niños, una detallada valoración de las etapas del desarrollo puede proporcionar la clave de una enfermedad subyacente del SNC. También es importante identificar factores desencadenantes, como la privación de sueño, las enfermedades sistémicas, los trastornos electrolíticos o metabólicos, las infecciones agudas, los fármacos que disminuyen el umbral convulsivo (cuadro 418-5) o el consumo de alcohol o de drogas.

La exploración física general comprende la búsqueda de signos de infección o de enfermedades sistémicas. El examen cuidadoso de la piel puede revelar signos de trastornos neurocutáneos, como esclerosis tuberosa o neurofibromatosis, o de enfermedad hepática o renal crónica. El hallazgo de organomegalia es indicio de una enfermedad de almacenamiento metabólica y la asimetría de las extremidades despierta la sospecha de una lesión cerebral que ocurrió en las primeras fases del desarrollo. Se debe buscar la presencia de signos de traumatismo craneal y de consumo de alcohol o de drogas. La auscultación del corazón y de las arterias carótidas permite identificar anomalías que predisponen a padecer un accidente cerebral vascular.

Se realiza una exploración neurológica completa en todos los pacientes, con énfasis en la búsqueda de signos de una lesión cerebral hemisférica **(cap. 415)**. Un estudio minucioso del estado mental (que abarca a la memoria, el lenguaje y el pensamiento abstracto) puede sugerir la presencia de lesiones en los lóbulos parietal, temporal o en la parte anterior del frontal. La exploración de los campos visuales ayudará a detectar lesiones en el nervio óptico y en los lóbulos occipitales. Las pruebas de la función motora, como desviación en pronación, reflejos tendinosos profundos, marcha y coordinación, pueden sugerir la presencia de lesiones en la corteza motora (frontal) y la exploración de la sensibilidad cortical (p. ej., la estimulación doble simultánea) puede detectar lesiones de la corteza parietal.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los análisis de rutina están indicados para identificar las causas metabólicas más frecuentes de convulsiones, como son las alteraciones de los electrólitos, glucosa, calcio o magnesio y la enfermedad hepática o renal. En todos los pacientes de determinados grupos de riesgo se debe realizar un análisis toxicológico en sangre y orina, sobre todo cuando no se ha identificado ningún factor desencadenante. La punción lumbar está indicada si existe alguna sospecha de meningitis o encefalitis y es obligatoria en todos los pacientes infectados con el VIH, incluso en ausencia de síntomas o signos sugestivos de infección. Las pruebas para autoanticuerpos en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR) deben considerarse en pacientes que aparecen con una forma agresiva de epilepsia acompañada de otras anormalidades, como síntomas psiquiátricos o trastornos cognitivos.

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

La actividad eléctrica del cerebro (el EEG) es fácil de registrar con electrodos colocados en la piel cabelluda. La diferencia potencial entre los pares de electrodos en la piel cabelluda (derivación bipolar) o entre los electrodos individuales y el punto de referencia común relativamente inactivo (derivación de referencia) se amplifica y presenta en un monitor de computadora, osciloscopio o papel. Los sistemas digitales permiten reconstruir y presentar el EEG con cualquier formato deseado y manipularlo para realizar un análisis más detallado; también permiten el uso de técnicas computarizadas para detectar ciertas anormalidades. Las características del EEG normal dependen de la edad y nivel de vigilia del paciente. La actividad rítmica que se registra en condiciones normales representa los potenciales postsinápticos de las células piramidales orientadas en sentido vertical de la corteza cerebral y se caracteriza por su frecuencia. En adultos despiertos normales que permanecen acostados en calma con los ojos cerrados se observa un ritmo α de 8-3 Hz en la parte posterior en el EEG, intercalado con una cantidad variable de actividad generalizada más rápida (β) (>13 Hz); el ritmo α se atenúa cuando se abren los ojos (fig. 418-3). Durante la somnolencia también se atenúa el ritmo α; con el sueño ligero se vuelve notoria la actividad más lenta en los intervalos θ (4-7 Hz) y δ (<4 Hz).

Todo individuo con un probable trastorno convulsivo debe ser sometido a una valoración electroencefalográfica tan pronto como sea posible. Al valorar a la persona en quien se sospecha epilepsia, es posible hacer el diagnóstico por la presencia de *actividad convulsiva electrográfica* durante el episodio (es decir, la actividad rítmica, repetitiva y anormal que tiene comienzo y terminación repentinos). Sin embargo, la ausencia de actividad convulsiva en el electroencefalograma no descarta la posibilidad de un cuadro convulsivo, ya que las convulsiones focales se pueden originar en una región de la corteza que no esté dentro del radio de los electrodos. Los trazos del EEG siempre son anormales durante las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Lo típico es que las convulsiones sean poco frecuentes e impredecibles, por lo que a menudo es imposible realizar un EEG durante un episodio clínico. En tales situaciones casi siempre se aplican procedimientos activadores mientras se registra el EEG, en un intento de inducir anormalidades. Estos procedimientos a menudo incluyen hiperventilación (por 3-4 min), estimulación lumínica, sueño y privación del sueño la noche anterior al registro. La monitorización continua durante periodos largos en unidades de telemetría de video-EEG en pacientes hospitalizados o el uso de equipos portátiles para registro continuo por 24 h o más en individuos ambulatorios, han facilitado la captura de los elementos electrofisiológicos que acompañan a los hechos clínicos. En particular, la vi-

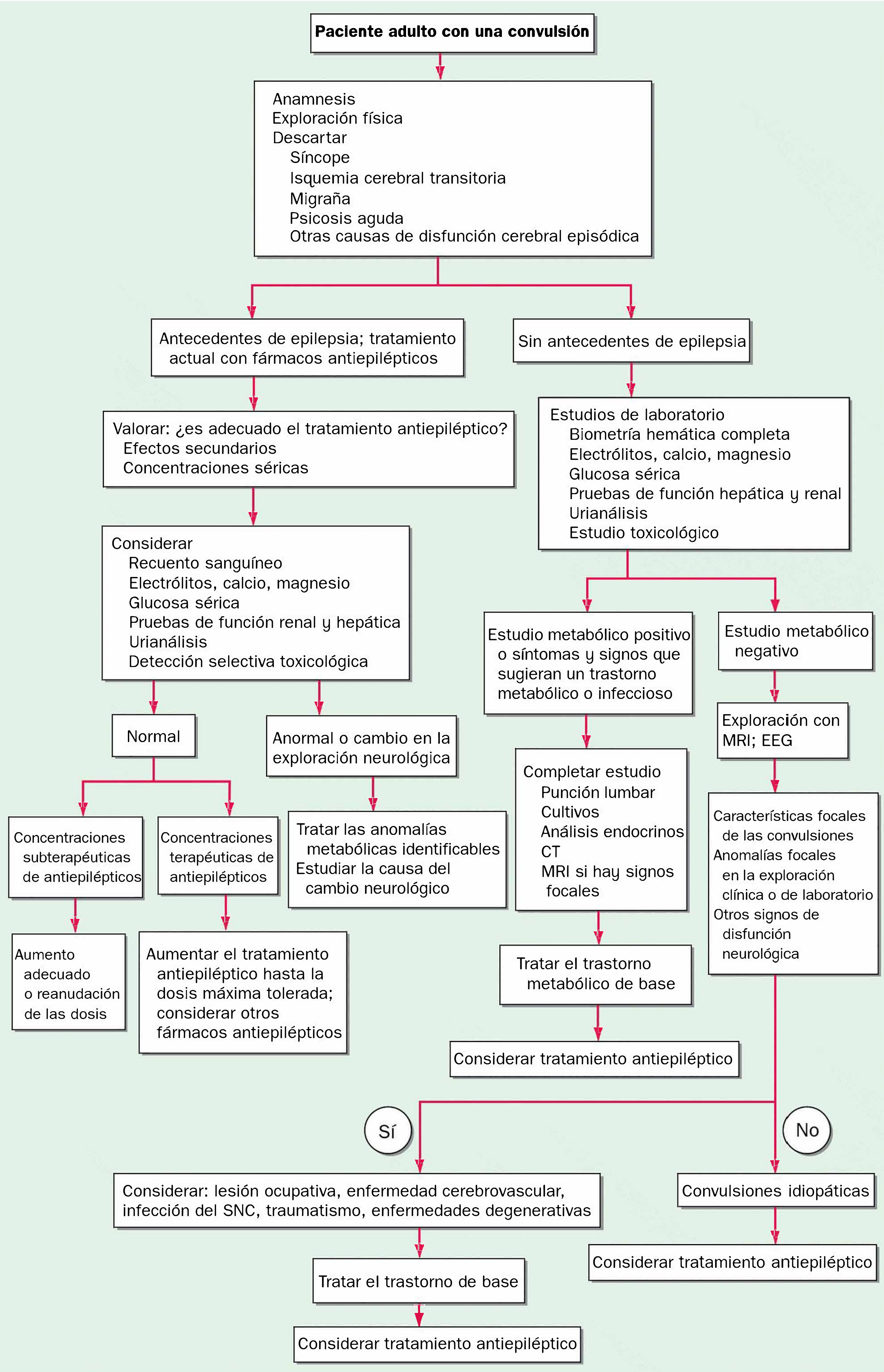


FIGURA 418-2 Valoración del paciente adulto que ha sufrido una convulsión. CBC, Cuenta hemática completa; SNC, sistema nervioso central; CT, tomografía computarizada; EEG, electroencefalograma; MRI, imágenes por resonancia magnética.

deotelemetría EEG es una técnica habitual para el diagnóstico de certeza en individuos con manifestaciones poco habituales o cuyas convulsiones son difíciles de controlar.

El EEG también es útil en el periodo interictal al detectar algunas anormalidades que refuerzan el diagnóstico de epilepsia. La *actividad epileptiforme* consiste en andanadas de descargas anormales que contienen espigas u ondas agudas. La actividad epileptiforme no es específica de la epilepsia, pero muestra una prevalencia mucho mayor en sujetos epilépticos que en individuos normales. Sin embargo, incluso en la persona con epilepsia diagnosticada, el EEG interictal puede ser normal hasta en un 60% de los casos. Por tanto, en muchos casos es imposible diagnosticar epilepsia por medio de EEG.

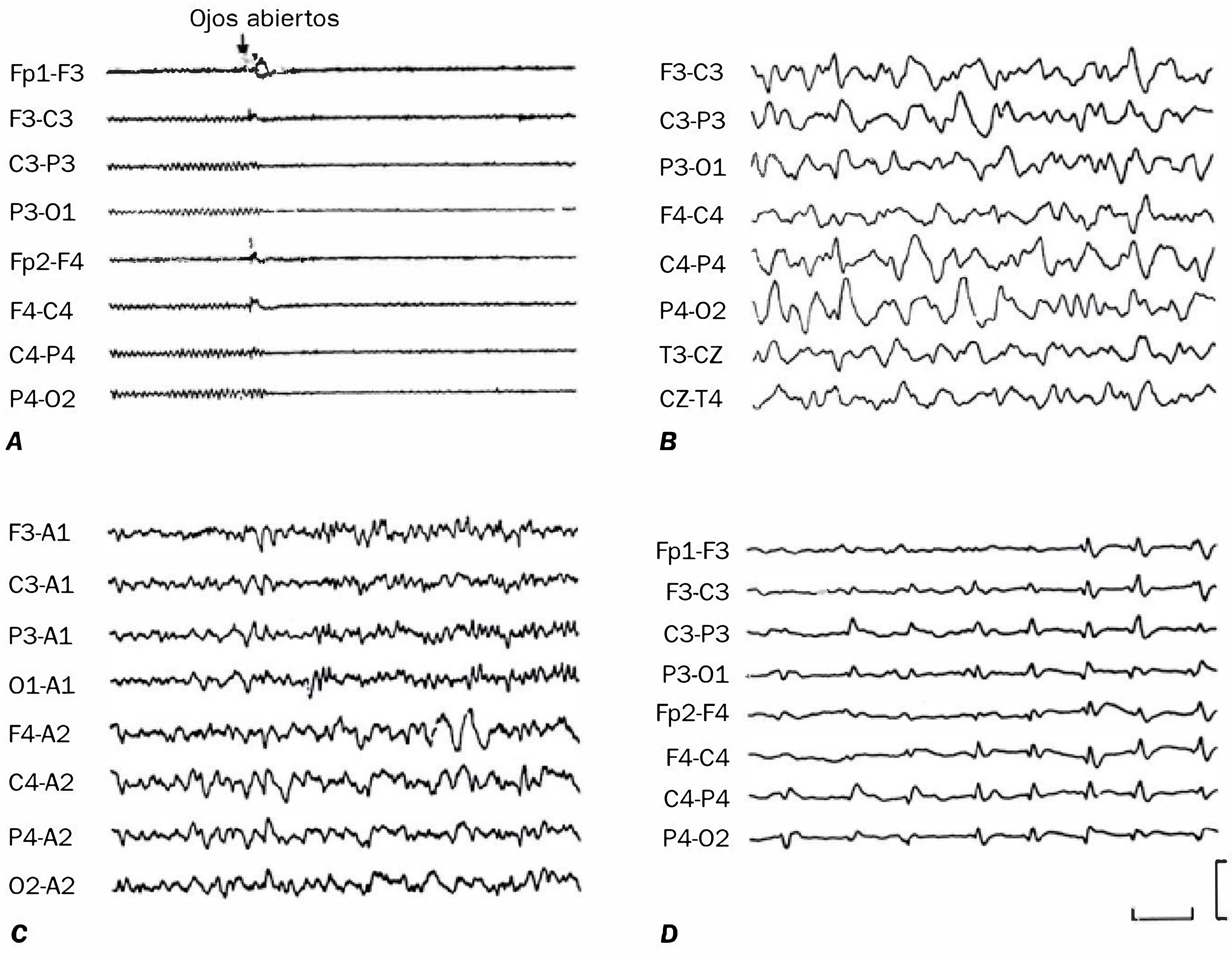


FIGURA 418-3 ***A.*** Electroencefalograma (EEG) normal que muestra un ritmo α de 9 Hz de localización posterior que se atenúa al abrir los ojos. ***B.*** EEG anormal que muestra actividad irregular lenta difusa en un paciente obnubilado con encefalitis. ***C.*** Actividad lenta irregular en la región central derecha sobre un fondo con enlentecimiento difuso en un paciente con un glioma parietal derecho. ***D.*** Complejos periódicos que ocurren una vez cada segundo en un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Calibración horizontal: 1 s; calibración vertical: 200 μV en A, 300 μV en otros paneles. En esta figura y la siguiente, la colocación de los electrodos se indica a la izquierda de cada panel y concuerda con el sistema internacional 10:20. A, lóbulo de la oreja; C, central; F, frontal; Fp, frontal polar; P, parietal; T, temporal; O, occipital. Las colocaciones derechas están indicadas con números nones, las izquierdas con números pares y las colocaciones mediales con Z. *(Tomada de MJ Aminoff [ed]: Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 6th ed. Oxford, Elsevier Saunders, 2012.)*

El EEG también se utiliza para clasificar los trastornos epilépticos y seleccionar los fármacos antiepilépticos **(fig. 418-4)**. Por ejemplo, la actividad episódica y generalizada en espiga y onda se suele observar en individuos con epilepsia de ausencia típica y también se observa en otros síndromes de epilepsia generalizada. Las descargas epileptiformes interictales focales reforzarán el diagnóstico de un trastorno de epilepsia focal como la del lóbulo temporal o la del lóbulo frontal, dependiendo de la localización de las descargas.

El EEG se utiliza también para valorar el pronóstico de las crisis convulsivas; en términos generales, los trazos normales equivalen a un mejor pronóstico, en tanto que la actividad anormal de fondo o la epileptiforme profusa sugiere mal pronóstico. Por desgracia, el EEG no ha sido útil para identificar a los pacientes con lesiones predisponentes, como la lesión craneoencefálica o un tumor cerebral, que terminarán por desarrollar epilepsia, porque en esas circunstancias se suele detectar actividad epileptiforme, hayan ocurrido o no crisis convulsivas.

La magnetoencefalografía (MEG) es otra técnica para visualizar de forma no invasiva la actividad cortical. En vez de medir la actividad eléctrica del encéfalo se miden los pequeños campos magnéticos generados durante la actividad de esa zona. La fuente de actividad epileptiforme observada en MEG puede ser analizada y su origen en el encéfalo puede ser determinado por medio de una variedad de técnicas matemáticas. Más adelante, los datos pueden ser expresados gráficamente en una imagen anatómica del cerebro como una MRI (véase más adelante), para generar una imagen de origen magnético (MSI, *magnetic source image*), que a su vez sea útil para localizar posibles focos convulsivos.

ESTUDIOS DE IMAGEN CEREBRAL

En todos los pacientes con convulsiones de inicio reciente se debe realizar una prueba de imagen para determinar si existe una anomalía estructural subyacente causante de las convulsiones. La única posible excepción a esta regla son los niños con antecedentes claros y una exploración sugestiva de trastorno convulsivo generalizado benigno, como una epilepsia de ausencias. La MRI es mejor que la CT para la detección de lesiones cerebrales asociadas a la epilepsia. En algunos casos, la MRI identifica lesiones como tumores, malformaciones vasculares u otros procesos patológicos que exigen un tratamiento inmediato. La disponibilidad de nuevos métodos de MRI, como los escáneres de 3-tesla, imágenes paralelas con espirales de cabeza de canales múltiples, imágenes estructurales tridimensionales con resolución submilimétrica y uso difundido de secuencias de pulsos, como la recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*), ha aumentado la sensibilidad para la detección de anormalidades de la estructura cortical, incluida la atrofia del hipocampo relacionada con la esclerosis temporal mesial, así como anormalidades de la migración neuronal cortical. En estos casos, los hallazgos no hacen necesario un tratamiento inmediato, pero proporcionan una explicación de las convulsiones del paciente y subrayan la necesidad de un tratamiento anticonvulsivo crónico o de una posible resección quirúrgica.

En el paciente en quien se sospecha una infección o una lesión ocupante del SNC se debe realizar una CT urgente cuando no sea posible realizar con rapidez una MRI. No obstante, es adecuado realizar un estudio de MRI posterior al primer estudio. Las técnicas de imagen funcional, como la PET (*positron emission tomography*) y la SPECT (*single-photon emission computed tomography*) se utilizan también para valorar a pacientes con convulsiones rebeldes al tratamiento médico (véase después en este capítulo).

PRUEBAS GENÉTICAS

Con la identificación creciente de mutaciones genéticas específicas causantes de epilepsia, las pruebas genéticas empiezan a surgir como parte de la valoración diagnóstica de pacientes con epilepsia. Además de proporcionar un diagnóstico definitivo (lo que puede ser muy provechoso para el paciente y los familiares, y evitar la realización de pruebas de laboratorio adicionales inútiles), las pruebas genéticas pueden ofrecer una guía para las opciones terapéuticas (véase la sección "Selección de antiepilépticos", más adelante). En la actualidad, las pruebas genéticas se realizan en lactantes y niños con síndromes epilépticos en los que se sospecha una causa genética. Sin embargo, estas pruebas también deben considerarse en pacientes ancianos con un historial sugestivo de un síndrome epiléptico genético que comenzó a temprana edad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CONVULSIONES

Los trastornos que simulan convulsiones se enumeran en el **cuadro 418-6**. En gran parte de los casos, las convulsiones se distinguen de ellos y otros trastornos si se presta atención a los antecedentes y las pruebas de laboratorio relevantes. Algunas veces, para obtener un diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas adicionales como vigilancia con video-EEG, estudios de sueño, prueba de la mesa basculante o estudios electrofisiológicos cardiacos. Se detallan a continuación dos de los síndromes más frecuentes del diagnóstico diferencial.

SÍNCOPE

(Cap. 18) El problema diagnóstico más frecuente es distinguir entre una crisis generalizada y un síncope. Las observaciones del propio paciente o de los testigos ayudan a distinguir los dos procesos y se enumeran en el **cuadro 418-7.** Son característicos de una convulsión la presencia de un aura, cianosis, pérdida de la conciencia, manifestaciones motoras que duren más de 15 s, desorientación posictal, dolores musculares y somnolencia.

Por el contrario, es más probable que se trate de un síncope si el episodio ha sido provocado por un dolor agudo o por ansiedad o si se ha producido inmediatamente después de levantarse de la posición de decúbito o sentado. Los pacientes que han sufrido un síncope suelen describir una transición entre el estado normal de conciencia y la pérdida de conocimiento muy estereotípica, que comprende debilidad, sudación, náusea y visión en túnel, sufriendo a continuación pérdida del conocimiento relativamente breve. La cefalea o la incontinencia suelen sugerir una convulsión, pero algunas veces también acompañan a un síncope. Es frecuente que al inicio de un síncope exista un periodo breve (1 a 10 s) de actividad motora convulsiva, sobre todo si el paciente permanece de pie después del

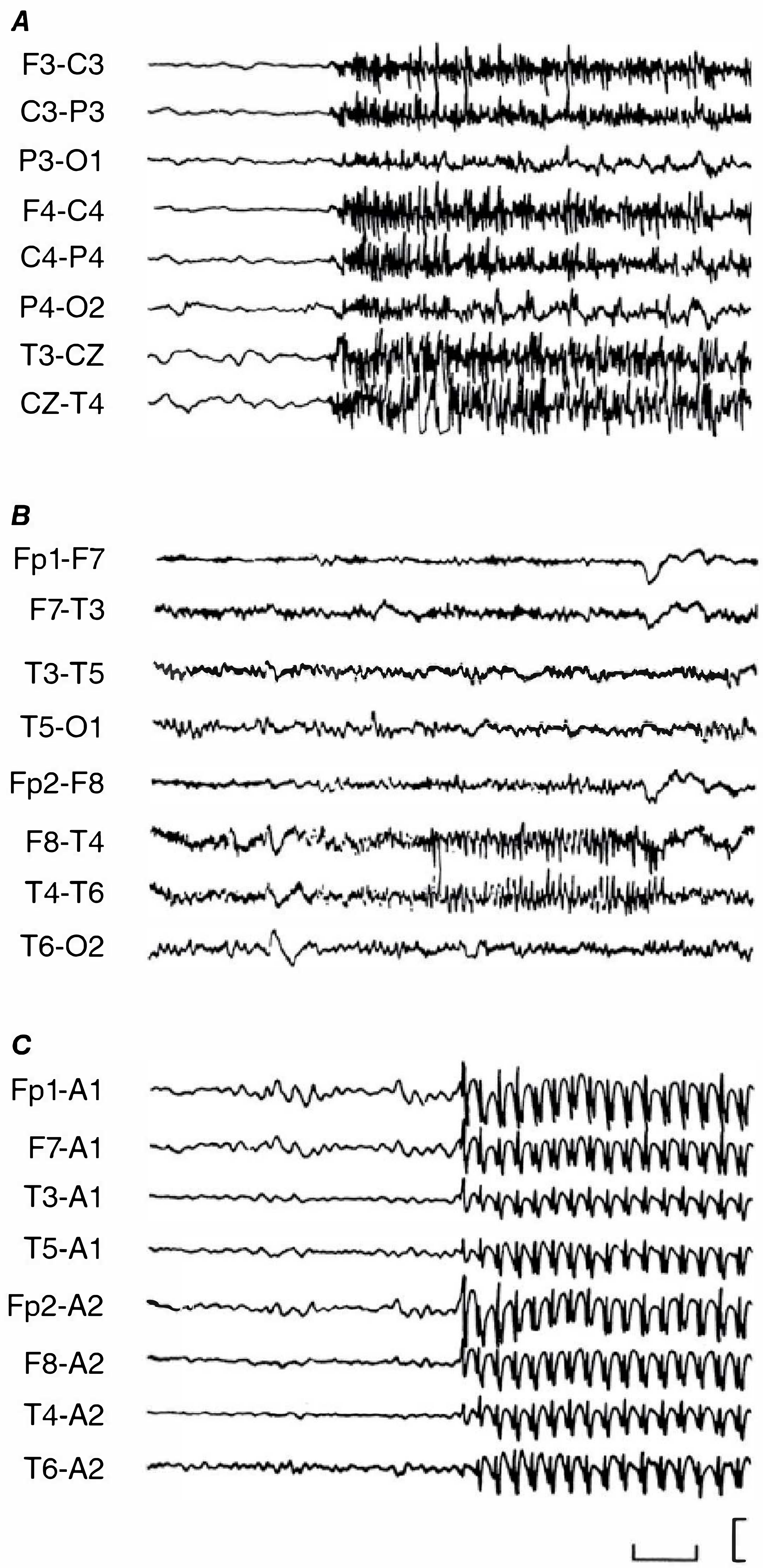


FIGURA 418-4 Convulsiones electrográficas. ***A.*** Inicio de una convulsión tónica que muestra actividad aguda repetitiva generalizada con inicio sincrónico en ambos hemisferios. ***B.*** Estallido de espigas repetitivas que ocurre con inicio súbito en la región temporal derecha durante un ataque clínico caracterizado por alteración de la consciencia externa. C. Actividad generalizada en espigas-ondas de 3 Hz sincrónica en ambos hemisferios durante una crisis de ausencia (pequeño mal). Calibración horizontal: 1 s; calibración vertical: 400 µV en A, 200 µV en B, y 750 µV en C. *(Tomada de MJ Aminoff [ed]: Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 6th ed. Oxford, Elsevier Saunders, 2012.)*

desvanecimiento (p. ej., en el sillón de un dentista) y por ello sufre una disminución sostenida del riego sanguíneo cerebral. En raras ocasiones un síncope induce una convulsión tónico-clónica completa. En estos casos, la valoración se debe dirigir tanto a la causa del síncope como a la posibilidad de que el paciente sea propenso a padecer convulsiones recurrentes.

CONVULSIONES PSICÓGENAS

Las crisis psicógenas son comportamientos de naturaleza no epiléptica que simulan convulsiones y que forman parte de una reacción de conversión causada por un estrés psicológico. Ciertos comportamientos, como los giros de la cabeza de lado a lado, los movimientos amplios y asimétricos de sacudidas de las extremidades, los movimientos de agitación de las cuatro extremidades sin pérdida de conocimiento y los movimientos de empuje con la pelvis se asocian más frecuentemente a las crisis psicógenas que a las epilépticas. Las crisis psicógenas suelen durar más que las epilépticas y aparecer y desaparecer en minutos u horas. Sin embargo, en ocasiones resulta difícil realizar la distinción basándose sólo en los datos clínicos, existiendo numerosos ejemplos de diagnósticos erróneos por epileptólogos experimentados. Esto es especialmente cierto para las crisis psicógenas que simulan crisis focales ya que el comportamiento de las convulsiones focales (sobre todo las que tienen su origen en el lóbulo frontal) son extremadamente raras y el EEG de superficie habitual puede ser normal en ambos casos. Cuando las observaciones clínicas no son diagnósticas, el control con video-EEG suele ser de utilidad. Las crisis tónico-clónicas generalizadas siempre producen marcadas anomalías en el EEG durante y

CUADRO 418-6 Diagnóstico diferencial de las convulsiones

Síncope	**Isquemia cerebral transitoria(TIA)**
Síncope vasovagal	AIT basilar
Arritmia cardiaca	**Trastornos del sueño**
Cardiopatía valvular	Narcolepsia/cataplejia
Insuficiencia cardiaca	Mioclonías benignas del sueño
Hipotensión ortostática	**Trastornos del movimiento**
Trastornos psicológicos	Tics
Crisis psicógena	Mioclonías no epilépticas
Hiperventilación	Coreoatetosis paroxística
Crisis de pánico	**Trastornos especiales de los niños**
Trastornos metabólicos	Episodios de contención de la respiración
Lapsos de memoria etílicos	Migraña con dolor abdominal recurrente y vómito cíclico
Delirium tremens	Vértigo paroxístico benigno
Hipoglucemia	Apnea
Hipoxia	Terrores nocturnos
Fármacos psicoactivos (p. ej., alucinógenos)	Sonambulismo
Migraña	
Migraña confusional	
Migraña basilar	

CUADRO 418-7 Características clínicas de una convulsión tónico-clónica generalizada en comparación con un síncope

CARACTERÍSTICAS	CONVULSIÓN	SÍNCOPE
Factores desencadenantes inmediatos	Generalmente ninguno	Estrés emocional, maniobra de Valsalva, hipotensión ortostática, causa cardiaca
Síntomas premonitorios	Ninguno o un aura (p. ej., un olor extraño)	Debilidad, náusea, sudoración profusa, visión en túnel
Postura al comienzo	Variable	Generalmente erecta
Transición a la inconsciencia	Suele ser inmediata	Gradual durante segundos[a]
Duración de la pérdida de conocimiento	Minutos	Segundos
Duración de los movimientos tónico-clónicos	30-60 s	Nunca más de 15 s
Aspecto de la cara durante el episodio	Cianosis, espuma por la boca	Palidez
Desorientación y somnolencia posterior	Muchos minutos a horas	<5 min
Dolores musculares posteriores	Frecuentes	Algunas veces
Mordedura de la lengua	Algunas veces	Raramente
Incontinencia	Algunas veces	Algunas veces
Cefalea	Algunas veces	Raramente

[a]Puede ser brusca con ciertas arritmias cardiacas.

después de la convulsión. Cuando se sospecha de crisis focales con origen en el lóbulo temporal es necesario ubicar los electrodos en otros sitios para situar el origen.

En la diferenciación entre crisis psicógenas y convulsiones orgánicas es útil medir la concentración sérica de prolactina, ya que la mayor parte de las convulsiones generalizadas y muchas de las convulsiones focales se acompañan de elevación de la prolactina sérica (en los 30 min siguientes al periodo posconvulsivo), mientras que en las crisis psicógenas esto no ocurre. El diagnóstico de crisis psicógenas no excluye un diagnóstico concurrente de epilepsia, ya que a menudo coexisten ambos.

TRATAMIENTO

Convulsiones y epilepsia

El tratamiento de un paciente con un trastorno convulsivo es casi siempre multimodal; comprende el tratamiento de los procesos subyacentes que causan o contribuyen a las convulsiones, evitar los factores desencadenantes, la supresión de las convulsiones recurrentes por medio de tratamiento preventivo con antiepilépticos o cirugía y la orientación de diversos factores sociales y psicológicos. El plan de tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta los distintos tipos y causas de convulsiones, así como las diferencias en cuanto a eficacia y toxicidad de los fármacos antiepilépticos en cada paciente. En casi todos los casos un neurólogo con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe diseñar y supervisar el cumplimiento del plan terapéutico, además, los pacientes que sufren una epilepsia rebelde o aquellos que requieren varios antiepilépticos deben permanecer bajo la atención periódica de un neurólogo.

TRATAMIENTO DE LOS PROCESOS SUBYACENTES

Si la única causa de una convulsión es un trastorno metabólico, como una anomalía de los electrólitos o de la glucosa sérica, el tratamiento se debe dirigir a revertir el problema metabólico y a prevenir su recurrencia. Generalmente, el tratamiento con antiepilépticos no es necesario, a menos que el trastorno metabólico no se pueda corregir rápidamente y el paciente corra el riesgo de sufrir más convulsiones. Si la causa aparente de una convulsión fue un medicamento (p. ej., teofilina) o el consumo de una droga ilegal (p. ej., cocaína), el tratamiento apropiado es la omisión del fármaco; casi nunca es necesario usar antiepilépticos, a menos que haya convulsiones posteriores en ausencia de estos agentes desencadenantes.

Las convulsiones causadas por una lesión estructural del SNC, como un tumor cerebral, una malformación vascular o un absceso cerebral, no siempre recurren después de corregir la lesión de fondo. En cualquier caso, a pesar de extirpar la lesión estructural, existe el riesgo de que el foco convulsivo permanezca en el tejido circundante o que aparezca *de novo*, como resultado de una gliosis y otros procesos inducidos por la cirugía, la radioterapia u otros tratamientos. Por estos motivos, a la mayoría de los pacientes se les mantiene con medicación antiepiléptica al menos 1 año, retirándola sólo si el paciente ha estado libre de convulsiones. Si las convulsiones son resistentes a la medicación, el paciente se puede beneficiar de la resección quirúrgica de la región cerebral epileptógena (véase adelante).

EVITAR LOS FACTORES DESENCADENANTES

Por desgracia, se sabe poco acerca de los factores que determinan cuándo va a ocurrir una convulsión en un paciente con epilepsia. Un factor desencadenante de convulsiones casi universal es la privación del sueño, por lo que los pacientes deben hacer lo posible para optimizar la calidad de su sueño. Algunos pacientes son capaces de identificar situaciones concretas que parecen disminuir su umbral a las convulsiones; estas situaciones se deben evitar. Por ejemplo, muchos pacientes refieren una asociación entre el consumo de alcohol y sus convulsiones, por lo que debe insistirse en que modifiquen este hábito. En pocos pacientes las convulsiones están inducidas por estímulos muy específicos, como un monitor de videojuegos, la música o la voz de una persona ("epilepsia refleja"). Si existe una relación entre el estrés y las convulsiones es útil recurrir a técnicas de relajación, como el ejercicio físico, la meditación o el consejo de un especialista.

TRATAMIENTO CON ANTIEPILÉPTICOS

En la mayoría de los pacientes los antiepilépticos constituyen la base del tratamiento. La finalidad es evitar completamente las crisis sin producir efectos secundarios indeseables, preferiblemente con un solo medicamento y con una posología que al paciente le resulte fácil seguir. El tipo de convulsión es un factor importante cuando se elabora el plan de tratamiento, ya que algunos antiepilépticos presentan acciones diferentes frente a los distintos tipos de convulsiones. No obstante, existe superposición entre muchos antiepilépticos, por lo que a menudo la elección depende más de las exigencias del paciente, como la presencia de efectos secundarios.

Cuándo inicar el tratamiento con antiepilépticos Éste debe comenzarse en todo paciente con crisis recurrentes de causa desconocida o con un origen conocido que no se puede corregir. Existe controversia sobre cuándo empezar el tratamiento en un paciente que ha sufrido una sola convulsión. Los pacientes que hayan sufrido una sola convulsión deben ser tratados si ésta se debe a una lesión ya identificada, como un tumor, una infección o un traumatismo del SNC y si existen signos inequívocos de que la lesión es epileptógena. El riesgo de recurrencia en un paciente con una convulsión aparentemente no provocada o idiopática es incierto, con estimaciones que varían de 31 a 71% en los primeros 12 meses después de la primera convulsión. Esta incertidumbre proviene de las diferencias entre tipos de convulsiones y etiologías de los diferentes estudios epidemiológicos publicados. Los factores de riesgo que se asocian con convulsiones recurrentes y que están admitidos de forma general son los siguientes: 1) exploración neurológica anormal, 2) convulsiones que se presentan como estado epiléptico, 3) parálisis posictal de Todd, 4) antecedentes familiares frecuentes de convulsiones y 5) EEG anormal. La mayoría de los pacientes que tienen uno o más factores de riesgo debe recibir tratamiento. También influye en la decisión de iniciar o no el tratamiento con fármacos el tipo de trabajo del paciente o si tiene que conducir. Por ejemplo, un paciente que ha sufrido una sola convulsión idiopática y cuyo trabajo es conducir un vehículo, quizá prefiera tomar antiepilépticos a correr el riesgo de que se repita la convulsión y le sea retirado el permiso de conducir.

Selección de antiepilépticos Los antiepilépticos disponibles en Estados Unidos se enumeran en el **cuadro 418-8**; las características farmacológicas principales de los productos más utilizados figuran en el **cuadro 418-9**. Otros fármacos, como difenilhidantoinato, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y etosuximida son frecuentemente utilizados como tratamiento de primera elección , porque son tan eficaces y significativamente más baratos que los medicamentos de introducción reciente. La mayor parte de estos fármacos nuevos, aparecidos en los últimos 10 años, se utilizan como terapia adicional o alternativa, si bien muchos hoy están siendo utilizados como monoterapia de primera línea.

CUADRO 418-8 Selección de antiepilépticos

CRISIS TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADA PRIMARIA	CRISIS FOCALES	CRISIS DE AUSENCIA	CRISIS ATÍPICAS DE AUSENCIA, MIOCLÓNICAS, ATÓNICAS
Primera elección			
Lamotrigina	Lamotrigina	Ácido valproico	Ácido valproico
Ácido valproico	Carbamazepina	Etosuximida	Lamotrigina
	Oxcarbazepina	Lamotrigina	Topiramato
	Difenilhidantoinato		
	Levetiracetam		
Alternativos			
Zonisamida[a]	Zonisamida[a]	Lamotrigina	Clonazepam
Difenilhidantoinato	Bivaracetam	Clonazepam	Felbamato
Levetiracetam	Topiramato		Clobazam
Carbamazepina	Ácido valproico		Rufinamida
Oxcarbazepina	Tiagabina[a]		
Topiramato	Gabapentina[a]		
Fenobarbital	Lacosamida[a]		
Primidona	Fenobarbital		
Felbamato	Primidona		
	Felbamato		

[a]Como terapia complementaria.

CUADRO 418-9 Dosis y efectos secundarios de antiepilépticos de uso habitual

NOMBRE GENÉRICO	INDICACIÓN PRINCIPAL	DOSIFICACIÓN HABITUAL E INTERVALO DE LA DOSIS	SEMIVIDA	INTERVALO TERAPÉUTICO	EFECTOS ADVERSOS		INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS[a]
					NEUROLÓGICOS	GENERALES	
Ácido valproico (valproato de sodio, divalproex sódico)	Tónicos-clónicos Ausencias Ausencias atípicas Mioclónicos Comienzo focal Atónico	750-2 000 mg/día (20-60 mg/kg) c/12 a c/6 h (liberación inmediata y tardía), diario (liberación extendida)	15 h	50-125 μg/mL	Ataxia Sedación Temblor	Hepatotoxicidad Trombocitopenia Irritación gastrointestinal Aumento de peso Alopecia pasajera Hiperamonemia	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]
Brivaracetam	Inicio focal	100-200 mg/día; c/12 h	7-10 h	No establecido	Fatiga Mareo Debilidad Ataxia Cambios en el estado de ánimo	Irritación gastrointestinal	Puede aumentar el epóxido de carbamazepina, lo que reduce la tolerabilidad Puede aumentar el difenilhidantoinato
Carbamazepina	Tónicos-clónicos Comienzo focal	600-1 800 mg/día (15-35 mg/kg en niños); c/12 h (cápsulas o tabletas), c/8-c/6 h (suspensión oral)	10-17 h (variable por autoinducción: completa 3-5 semanas después del inicio)	4-12 μg/mL	Ataxia Mareo Diplopía Vértigo	Anemia aplásica Leucopenia Irritación gastrointestinal Hepatotoxicidad Hiponatremia	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] Aumento de la concentración por eritromicina, propoxifeno, isoniazida, cimetidina y fluoxetina
Clobazam	Síndrome de Lennox-Gastaut	10-40 mg/día (5-20 mg/día para pacientes <30 kg de peso corporal); c/12 h	36-42 h (71-82 h para el metabolito menos activo)	No establecido	Fatiga Sedación Ataxia Agresión Insomnio	Estreñimiento Anorexia Exantema	Disminuye la concentración con inhibidores de CYP2C19
Clonazepam	Ausencias Ausencias atípicas Mioclónicas	1-12 mg/día; c/24 a c/8 h	24-48 h	10-70 ng/mL	Ataxia Sedación Aletargamiento	Anorexia	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]
Difenilhidantoinato (difenilhidantoinato)	Tónicos-clónicos Comienzo focal	300-400 mg/día (3-6 mg/kg en adultos; 4-8 mg/kg en niños) c/24-c/8 h	24 h (gran variación, supeditados a la dosis)	10-20 μg/mL	Mareo Diplopía Ataxia Falta de coordinación Confusión	Hiperplasia gingival Linfadenopatía Hirsutismo Osteomalacia Rasgos faciales toscos Exantema	Aumento de la concentración por isoniazida, sulfonamidas, fluoxetina Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] Alteración del metabolismo del folato
Etosuximida	Ausencias	750-1 250 mg/día (20-40 mg/kg) c/24-c/8 h	60 h en adultos 30 h en niños	40-100 μg/mL	Ataxia Aletargamiento Cefalea	Irritación gastrointestinal Exantema Supresión de la médula ósea	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] Aumento de la concentración por ácido valproico
Felbamato	Comienzo focal Síndrome de Lennox-Gastaut Tónicos-clónicos	2 400-3 600 mg/día; c/8 a c/6 h	16-22 h	30-60 μg/mL	Insomnio Mareo Sedación Cefalea	Anemia aplásica Insuficiencia hepática Pérdida de peso Irritación gastrointestinal	Aumenta la concentración de difenilhidantoinato, ácido valproico y el metabolito activo de la carbamazepina
Fenobarbital	Tónicos-clónicos Comienzo focal	60-180 mg/día; c/24 a c/8 h	90 h	10-40 μg/mL	Sedación Ataxia Confusión Mareo Disminución de la libido Depresión	Exantema	Aumento de la concentración por ácido valproico y difenilhidantoinato
Gabapentina	Comienzo focal	900-2 400 mg/día; c/8 a c/6 h	5-9 h	2-20 μg/mL	Sedación Mareo Ataxia Cansancio	Irritación gastrointestinal Aumento de peso Edema	No se conocen interacciones significativas

(*continúa*)

CUADRO 418-9 Dosis y efectos secundarios de antiepilépticos de uso habitual (*continuación*)

NOMBRE GENÉRICO	INDICACIÓN PRINCIPAL	DOSIFICACIÓN HABITUAL E INTERVALO DE LA DOSIS	SEMIVIDA	INTERVALO TERAPÉUTICO	EFECTOS ADVERSOS: NEUROLÓGICOS	EFECTOS ADVERSOS: GENERALES	INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS[a]
Lacosamida	Inicio focal	200-400 mg/día; c/12 h	13 h	No establecido	Mareo Ataxia Diplopía Vértigo	Irritación digestiva Conducción cardiaca (intervalo PR prolongado)	Su concentración se reduce con inductores enzimáticos[b]
Lamotrigina	Comienzo focal Tónicos-clónicos Ausencias atípicas Mioclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut	150-500 mg/día c/12 h (liberación inmediata), c/24 h (liberación extendida) (menor dosis con regímenes de ácido valproico, dosis diaria para regímenes con un inductor enzimático)	25 h 14 h (con inductores enzimáticos), 59 h (con ácido valproico)	2.5-20 μg/mL	Mareo Diplopía Sedación Ataxia Cefalea	Exantema Síndrome de Stevens-Johnson	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] y anticonceptivos orales Aumento de la concentración por ácido valproico
Levetiracetam	Comienzo focal	1 000-3 000 mg/día; c/12 h (liberación inmediata), c/24 h (liberación extendida)	6-8 h	5-45 μg/mL	Sedación Cansancio Falta de coordinación Cambios de humor	Anemia Leucocitopenia	Ninguna significativa conocida
Oxcarbazepina[c]	Comienzo focal Tónicos-clónicos	900-2 400 mg/día (30-45 mg/kg en niños); c/12 h	10-17 h (para el metabolito activo)	10-35 μg/mL	Cansancio Ataxia Mareo Diplopía Vértigo Cefalea	Véase carbamazepina	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] Puede aumentar el difenilhidantoinato
Primidona	Tónicos-clónicos Comienzo focal	750-1 000 mg/día c/12 a c/8 h	Primidona, 8-15 h Fenobarbital, 90 h	Primidona, 4-12 μg/mL Fenobarbital, 10-40 μg/mL	Los mismos que el fenobarbital		Aumento de la concentración por ácido valproico La concentración disminuye con difenilhidantoinato (aumenta la conversión a fenobarbital)
Rufinamida	Síndrome de Lennox-Gastaut	3 200 mg/día (45 mg/kg en niños); c/12 h	6-10 h	No establecido	Sedación Fatiga Mareo Ataxia Cefalea Diplopía	Irritación digestiva Leucopenia Conducción cardiaca (intervalo QT corto)	Su concentración se reduce con inductores enzimáticos[b] Su concentración aumenta con ácido valproico Puede incrementar el difenilhidantoinato
Tiagabina	Comienzo focal	32-56 mg/día; c/6-12 a c/6 h (como adjunto a un régimen antiepiléptico inductor enzimático)	2-5 h (con inductor enzimático), 7-9 h (sin inductor enzimático)	No establecido	Confusión Sedación Depresión Mareo Alteración del habla o del lenguaje Parestesias Psicosis	Irritación gastrointestinal	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]
Topiramato	Comienzo focal Tónicos-clónicos Síndrome de Lennox-Gastaut	200-400 mg/día c/12 h (liberación inmediata), c/24 h (liberación extendida)	20 h (liberación inmediata), 30 h (liberación extendida)	2-20 μg/mL	Cálculos renales (evítese su uso con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica) Glaucoma Pérdida de peso Hipohidrosis	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]	
Zonisamida	Comienzo focal Tónicos-clónicos	200-400 mg/día c/24 a c/12 h	50-68 h	10-40 μg/mL	Sedación Mareo Confusión Cefalea Psicosis	Anorexia Cálculos renales Hipohidrosis	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]

[a] Sólo ejemplos; favor de referirse a otras fuentes respecto a las listas completas de todas las interacciones farmacológicas posibles. [b] Difenilhidantoinato, carbamazepina, fenobarbital.
[c] Producto de liberación extendida disponible.

Los factores para seleccionar el fármaco, además de la eficacia, son la comodidad de la posología (p. ej., una vez al día en comparación con tres o cuatro veces) y los posibles efectos adversos. En este sentido, los nuevos fármacos tienen la ventaja de que no ocasionan (relativamente) interacciones medicamentosas y su dosificación es más fácil. Casi todos los antiepilépticos de uso habitual producen efectos secundarios similares, que dependen de la dosis, como sedación, ataxia y diplopía. La administración prolongada de alguno de estos fármacos en los adultos, principalmente en los ancianos, provoca osteoporosis. Es importante vigilarlos para evitar o corregir estos efectos secundarios. La mayoría de los fármacos antiguos y algunos de los nuevos también pueden causar toxicidad idiosincrásica, como exantema, supresión de la médula ósea o hepatotoxicidad. Las reacciones adversas, si bien son raras, deben ser consideradas durante la selección del fármaco y se orientará a la persona sobre los síntomas o signos que deba reportar a su médico. En el caso de algunos fármacos se recomienda realizar estudios de laboratorio (como un hemograma y estudios de función hepática) antes de comenzar el tratamiento (para obtener cifras iniciales) y durante la fase inicial de la dosificación y el ajuste de las dosis.

Un avance reciente importante en la atención de pacientes con epilepsia ha sido la aplicación de pruebas genéticas para ayudar a guiar la elección del tratamiento (además de establecer la causa subyacente del síndrome de un paciente). Por ejemplo, la identificación de una mutación en el gen *SLC2A1*, que codifica el transportador de glucosa tipo 1 (GLUT-1) y es causa de la deficiencia de GLUT-1, obliga al tratamiento inmediato con dieta cetógena. Las mutaciones en el gen *ALDH7A1*, que codifica la antiquitina, pueden causar alteraciones en el metabolismo de la piridoxina que se revierten con el tratamiento con piridoxina. También hay cada vez más evidencia de que ciertas mutaciones génicas indican una mejor o peor respuesta a fármacos antiepilépticos específicos. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones en la subunidad *SCN1A* del canal del sodio casi siempre deben evitar el uso de difenilhidantoinato o lamotrigina, mientras que aquellos con mutaciones en las subunidades *SCN2A* o *SCN8A* del canal del sodio parecen responder de manera favorable a dosis altas de difenilhidantoinato. Las pruebas genéticas también ayudan a predecir la toxicidad de fármacos antiepilépticos. Los estudios muestran que los individuos asiáticos que portan el alelo del antígeno leucocitario humano HLA-B*1502 tienen un riesgo muy alto de desarrollar reacciones cutáneas graves con carbamazepina, difenilhidantoinato, oxcarbazepina y lamotrigina. También se ha encontrado que HLA-A*31:01 se vincula con reacciones de hipersensibilidad inducidas por carbamazepina en pacientes con ancestros europeos o japoneses. Así, para seleccionar los fármacos, también es importante tomar en consideración los antecedentes raciales y el genotipo.

Selección de los antiepilépticos para convulsiones focales Por ahora, la L carbamazepina (o un fármaco relacionado, la oxcarbazepina), lamotrigina, difenilhidantoinato y levetiracetam son los fármacos de elección aprobados para el tratamiento inicial de convulsiones focales, incluidas las que progresan a convulsiones generalizadas. En general, su eficacia es similar y los factores que determinan cuál fármaco se utilizará en cada paciente son las diferencias en la farmacocinética y los efectos secundarios. Por ejemplo, una ventaja de la carbamazepina (que también está disponible en una presentación de liberación prolongada) es que su metabolismo cumple con la farmacocinética de primer orden y es lineal la relación entre la dosis, la concentración sérica y los efectos tóxicos. La carbamazepina puede causar leucopenia, anemia aplásica o efectos tóxicos en hígado y por ello está contraindicada en personas con predisposición a estos problemas. La oxcarbazepina tiene la ventaja de que se la metaboliza por una vía que evita la aparición de un metabolito intermedio causante de algunas de las reacciones adversas de la carbamazepina. También genera menos interacciones medicamentosas que la carbamazepina. La lamotrigina es bien tolerada en lo que se refiere a efectos adversos. Sin embargo, hay que vigilar minuciosamente a los pacientes por la posibilidad de que surja un eritema al inicio del tratamiento; el trastorno puede ser muy intenso y culminar en síndrome de Stevens-Johnson si no se identifica y si no se interrumpe inmediatamente el consumo del fármaco. El riesgo disminuye con la introducción lenta y el aumento lento de dosis. Es importante iniciar de forma lenta la administración de lamotrigina cuando se utiliza como un complemento del ácido valproico, porque este último inhibe el metabolismo del medicamento y prolonga de forma notable su semivida. La vida media del difenilhidantoinato es un poco más prolongada y además ofrece la ventaja de su administración una o dos veces al día frente a las dos o tres veces diarias para muchos otros fármacos; sin embargo, el difenilhidantoinato exhibe propiedades de cinética de saturación, de manera que los pequeños incrementos en la dosis por arriba de una dosis estándar de mantenimiento precipita efectos secundarios pronunciados. Esta es una de las causas principales de intoxicación aguda por difenilhidantoinato. Su uso prolongado produce efectos cosméticos indeseables (p. ej., hirsutismo, rasgos faciales toscos e hipertrofia gingival) y efectos sobre el metabolismo óseo, por lo que suele evitarse en pacientes jóvenes que probablemente necesitarán el medicamento durante varios años. El levetiracetam tiene la ventaja de carecer de interacciones farmacológicas conocidas, lo que resulta muy útil en los ancianos y pacientes que toman otros medicamentos. Sin embargo, una cantidad significativa de los pacientes que toman levetiracetam se queja de irritabilidad, ansiedad y otros síntomas psiquiátricos. El topiramato se utiliza para las convulsiones tanto focales como generalizadas. En forma similar a otros antiepilépticos, puede causar notable lentificación psicomotora y otros problemas cognitivos y es mejor no usarlo en individuos expuestos al riesgo de presentar glaucoma o cálculos renales.

El ácido valproico es una alternativa eficaz para algunos pacientes con crisis focales, en especial cuando éstas son secundariamente generalizadas. Los efectos secundarios digestivos son menores cuando se utiliza una formulación de liberación prolongada. Es necesario hacer pruebas de laboratorio para vigilar la toxicidad, ya que en casos raros el ácido valproico puede causar supresión reversible de la médula ósea y toxicidad hepática. Este fármaco se debe evitar en los pacientes con antecedentes de enfermedad de la médula ósea o hepática. El ácido valproico también tiene un riesgo relativamente alto de efectos adversos en mujeres en edad reproductiva; incluyendo hiperandrogenismo que puede afectar la fertilidad, y teratogénesis (p. ej., defectos del tubo neural) en los descendientes. Una complicación relativamente rara es la insuficiencia hepática irreversible letal, que aparece más como una reacción idiosincrásica que como un efecto secundario sujeto a la dosis; su riesgo es mayor en los niños menores de 2 años, especialmente en aquellos que toman otros antiepilépticos o que padecen metabolopatías congénitas.

La zonisamida, brivaracetam, tiagabina, gabapentina y lacosamida son otros fármacos usados hoy en día para tratar las convulsiones focales, con o sin evolución a convulsiones generalizadas. Se utilizaban con frecuencia el fenobarbital y otros barbitúricos como fármacos de primera elección en muchas formas de epilepsia. Sin embargo, todos ellos a menudo originan sedación en los adultos, hiperactividad en niños y otros cambios cognitivos más sutiles; por esas razones, su uso se limita a situaciones en donde no se cuenta con otros tratamientos idóneos.

Selección de un antiepiléptico contra convulsiones generalizadas Hoy en día, la lamotrigina, el ácido valproico y el levetiracetam se consideran la mejor opción inicial para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. El topiramato, zonisamida, difenilhidantoinato, carbamazepina, oxcarbazepina y difenilhidantoinato pueden agravar ciertos tipos de convulsiones generalizadas. El ácido valproico es particularmente eficaz en crisis de ausencia, en convulsiones mioclónicas y atónicas, y es el fármaco indicado en individuos con síndromes de epilepsia generalizada que tienen combinaciones de las crisis. Sin embargo, el levetiracetam, y no el ácido valproico, se considera cada vez más el fármaco inicial de elección para mujeres con epilepsias con tipos mixtos de convulsiones debido a los efectos adversos del ácido valproico en las mujeres en edad reproductiva. La lamotrigina también es una alternativa al valproato, sobre todo para las epilepsias de ausencia. La etosuximida es particularmente eficaz para tratar crisis de ausencia no complicadas, pero no lo es en las tónico-clónicas o convulsiones focales. Es necesaria la vigilancia periódica del hemograma ya que raras veces la etosuximida suprime la médula ósea.

INICIO Y MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Puesto que no es posible predecir la respuesta a los antiepilépticos, es necesario educar al paciente sobre el tratamiento. El objetivo es evitar las convulsiones y minimizar los efectos secundarios del tratamiento; conseguir la dosis óptima conlleva ajustes del tratamiento. Este proceso puede durar meses o incluso más tiempo si la frecuencia de las convulsiones es reducida. Con la mayor parte de los anticonvulsivos es necesario incrementar las dosis de forma muy lenta para minimizar los efectos secundarios.

Los pacientes deben saber que los efectos secundarios menores como una ligera sedación, discretos cambios cognitivos o una sensación de desequilibrio, suelen desaparecer al cabo de unos pocos días. Las dosis de inicio suelen ser los valores más bajos que se enumeran en la

columna de dosificación del **cuadro 418-9.** Los siguientes incrementos deben realizarse sólo después de haber alcanzado un estado de equilibrio con la dosis previa (es decir, después de cinco o más semividas).

La monitorización de las concentraciones séricas del antiepiléptico es útil para establecer la dosificación inicial. Sin embargo, los intervalos terapéuticos publicados de las concentraciones séricas del fármaco constituyen únicamente una guía en la determinación de la dosis más adecuada para un paciente determinado. Los determinantes clave son la frecuencia de las crisis y la presencia de efectos secundarios, no los valores de laboratorio. Los análisis convencionales de la concentración sérica del fármaco cuantifican su totalidad (es decir, tanto la forma libre como la unida a las proteínas), aunque es la concentración libre la que refleja la concentración extracelular en el cerebro y la que tiene una mejor relación con su eficacia. De este modo, cuando las proteínas séricas disminuyen (p. ej., descenso de la albúmina sérica por un trastorno hepático o renal) el cociente entre el fármaco libre y el unido a proteínas aumenta, aunque la concentración libre del fármaco sea la adecuada para el control de las convulsiones. En estos pacientes la concentración del fármaco puede ser "subterapéutica", pero la dosis total se modifica únicamente si no es posible suprimir las convulsiones y no sólo para alcanzar una concentración "terapéutica". También es útil la vigilancia de la concentración del fármaco libre en estos pacientes. En la práctica, aparte de durante el inicio o modificación del tratamiento, la monitorización de la concentración de antepilépticos es más útil para documentar el cumplimiento terapéutico o la sospecha clínica de toxicidad.

Si las convulsiones continúan a pesar del aumento gradual hasta la máxima dosis tolerada y del cumplimiento del tratamiento, es necesario cambiar a otro fármaco antiepiléptico. Esto se hace manteniendo al paciente con el primer fármaco mientras se añade el segundo. La dosis del segundo se debe ajustar hasta que disminuya la frecuencia de las convulsiones sin provocar toxicidad. Una vez que esto se ha conseguido, el primer fármaco se puede retirar de forma gradual (generalmente a lo largo de varias semanas, a menos que exista una importante toxicidad). A continuación se ajusta la dosis del segundo fármaco según la respuesta de las crisis y los efectos secundarios. Siempre que sea posible, el objetivo debe ser la monoterapia.

CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO

Cerca de 50 a 60% de los pacientes con convulsiones y buen control medicamentoso puede suspender el tratamiento. El siguiente perfil de paciente representa la mayor probabilidad de permanecer sin convulsiones después de suspender un fármaco: 1) control médico completo de convulsiones por 1-5 años; 2) tipo de convulsión, las convulsiones generalizadas tienen mejor pronóstico que las focales; 3) examen neurológico normal, incluida inteligencia; 4) sin antecedente familiar de epilepsia, y 5) EEG normal. Se desconoce cuál es el intervalo sin convulsiones más adecuado e indudablemente varía en función de la forma de epilepsia. Sin embargo, en un paciente que cumple los criterios mencionados, que está motivado para dejar la medicación y claramente entiende los posibles riesgos y beneficios, parece razonable intentar una retirada gradual de la medicación después de 2 años. En gran parte de los casos es aconsejable reducir la dosis del fármaco gradualmente a lo largo de 2 o 3 meses. La mayor parte de las recidivas tiene lugar en los primeros 3 meses después de suspender el tratamiento y por este motivo conviene aconsejar a los pacientes que eviten situaciones potencialmente peligrosas, como conducir o nadar, durante este periodo.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA RESISTENTE

Casi 33% de los pacientes con epilepsia no responde al tratamiento con un solo antiepiléptico y debe probarse una combinación de fármacos para controlar las crisis. Los pacientes que sufren una epilepsia focal relacionada con una lesión estructural subyacente o quienes presentan múltiples tipos de crisis y retraso del desarrollo, son en especial propensos a requerir varios fármacos. En la actualidad no hay guías claras para el uso racional del tratamiento múltiple, aunque en teoría se obtendría más utilidad con una combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes. En la mayoría de los casos, el tratamiento combinado inicial mezcla fármacos de primera línea (o sea, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, ácido valproico, levetiracetam y difenilhidantoinato). Si el tratamiento con estos fármacos fracasa, está indicada la adición de otros fármacos, como zonisamida, brivaracetam, topiramato, lacosamida o tiagabina. Los pacientes con crisis mioclónicas resistentes al ácido valproico se pueden beneficiar de la adición de clonazepam o clobazam y aquellos que sufren crisis de ausencia pueden responder a la combinación de ácido valproico y etosuximida. Los mismos principios respecto al control de la respuesta terapéutica, toxicidad y concentraciones séricas de la monoterapia se aplican al tratamiento múltiple, siendo necesario conocer posibles interacciones entre los fármacos. Si no se consigue mejoría se puede añadir un tercer fármaco mientras se mantienen los dos primeros. Si hay respuesta, el fármaco menos eficaz de los dos primeros debe ser retirado gradualmente.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA RESISTENTE

Alrededor de 20 a 30% de los pacientes con epilepsia es resistente al tratamiento médico pese a los esfuerzos para encontrar una combinación eficaz de antiepilépticos. En algunos la cirugía es beneficiosa para reducir sustancialmente la frecuencia de sus crisis y hasta para lograr un control completo. Es muy importante conocer la utilidad potencial de la cirugía cuando las crisis del paciente no se logran contener con el tratamiento inicial, puesto que estos pacientes tampoco suelen responder a los medicamentos ulteriores. En lugar de someter al paciente a años de tratamiento médico infructuoso y al trauma psicosocial y mayor mortalidad relacionados con las convulsiones continuas, debe hacerse un intento eficiente, pero relativamente corto, con el tratamiento médico y luego ser referidos para una evaluación quirúrgica.

La técnica quirúrgica más frecuente para los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal supone la resección de la porción anteromedial del lóbulo temporal (lobectomía temporal) o una resección más limitada del hipocampo y la amígdala subyacentes (amigdalohipocampectomía). Las crisis focales que se originan en las regiones extratemporales se suprimen por medio de una resección neocortical focal que incluya de forma precisa la resección de una lesión previamente identificada (lesionectomía). También es posible la resección neocortical localizada sin una lesión clara identificada en la MRI cuando otras pruebas (p. ej., MEG, PET, SPECT) implican una región cortical focal como zona de origen de la convulsión. Cuando no es posible resecar la región cortical y para evitar la propagación de las convulsiones, se realiza en ocasiones una transección subpial múltiple, que interrumpe las conexiones intracorticales. La hemisferectomía o la resección multilobular es útil en algunos pacientes con convulsiones graves secundarias a anomalías hemisféricas, como la hemimegaloencefalia u otras anomalías displásicas. La sección del cuerpo calloso es eficaz en las convulsiones tónicas o atónicas intratables, generalmente cuando forman parte de un síndrome de crisis mixtas (p. ej., el síndrome de Lennox-Gastaut).

La valoración prequirúrgica está diseñada para identificar la base estructural y funcional del trastorno convulsivo que sufre el paciente. El seguimiento con video-EEG del paciente hospitalizado se utiliza para averiguar la localización anatómica del foco convulsivo y correlacionar la actividad electrofisiológica anormal con las manifestaciones clínicas de la convulsión. Por lo general basta con registros habituales sobre la piel cabelluda o piel cabelluda-esfenoidales y una MRI de alta resolución para localizar el foco epileptógeno, sobre todo cuando los hallazgos son concordantes. Los estudios de imágenes funcionales, como SPECT, PET y MEG, son pruebas complementarias que ayudan a revelar o confirmar la localización de una región epileptógena aparente. Una vez que se identifica la supuesta localización del inicio de la convulsión, pueden usarse estudios adicionales que incluyen pruebas neuropsicológicas, la prueba de amobarbital intracarotídeo (prueba de Wada) y la MRI funcional para valorar la localización del lenguaje y la memoria, y determinar las posibles consecuencias funcionales de la extirpación quirúrgica de la región epileptógena. En algunos casos, la evaluación estándar no invasiva es insuficiente para localizar la zona de inicio de la convulsión y es necesaria la monitorización electrofisiológica invasiva, como la que usa electrodos profundos o subdurales, para definir mejor la localización. También puede determinarse la extensión exacta de la resección mediante el mapeo cortical al momento del procedimiento quirúrgico, lo que permite una resección ajustada. Esto supone la realización de registros electrofisiológicos en el paciente despierto para identificar la extensión de las alteraciones epileptiformes. Si la región que se va a extirpar se encuentra cerca o dentro de las regiones cerebrales sensoriales, motoras o del área del lenguaje, el mapeo de la estimulación cortical eléctrica se realiza con el paciente despierto para determinar la función de las regiones corticales involucradas y así evitar la resección de la llamada corteza de la elocuencia y minimizar los déficits posoperatorios.

Los avances en la valoración prequirúrgica y en las técnicas de microcirugía han conducido a un notable incremento del éxito de la cirugía. Las complicaciones clínicamente significativas de la cirugía son menores de 5% y el uso de técnicas funcionales de mapeo ha reducido considerablemente las secuelas neurológicas secundarias a la resección o a la sección del tejido cerebral; por ejemplo, casi 70% de los pacientes tratados con lobectomía temporal quedará libre de crisis y otro 15 a 25% tendrá al menos 90% de reducción de sus crisis. En casos de trastornos convulsivos muy graves debido a grandes anomalías hemisféricas también se observa una marcada mejoría en aquellos pacientes que son tratados con hemisferectomía. Después de la cirugía los pacientes generalmente necesitan seguir con tratamiento antiepiléptico, pero la reducción considerable en el número de crisis que presentan después de la operación tiene un efecto espectacular sobre su calidad de vida.

No todos los pacientes resistentes a tratamiento médico son candidatos idóneos a cirugías ablativas. Por ejemplo, algunos individuos tienen crisis que provienen de diferentes sitios, así que se torna inaceptablemente grande el riesgo de que continúen las crisis o exista posible daño por la cirugía. La VNS (*vagus nerve stimulation*) se ha usado en algunos de estos casos, aunque los resultados son limitados y es difícil predecir quién se beneficiará. Un dispositivo implantable que permite detectar el inicio de una convulsión (en algunos casos antes que la convulsión se manifieste) y aplique un estímulo eléctrico para abortar la convulsión (*Responsive NeuroStimulation*) ha sido beneficioso para algunos pacientes. En la actualidad, los estudios evalúan la eficacia de la radiocirugía estereotáctica, termoablación por láser y DBS (*deep brain stimulation*) como otras opciones para el tratamiento quirúrgico en la epilepsia resistente.

ESTADO EPILÉPTICO

Se conoce por estado epiléptico la presencia de crisis continuas o de convulsiones aisladas de repetición, con alteración de la conciencia en el periodo interictal. El estado epiléptico incluye numerosos subtipos, como GCSE (p. ej., convulsiones electrográficas persistentes y generalizadas, coma y movimientos tónico-clónicos) y la variante no convulsiva (crisis de ausencia o crisis focales persistentes, confusión o disminución parcial de la conciencia y anormalidades motoras mínimas). Tradicionalmente se ha estimado que una convulsión debe durar entre 15 y 30 min para que cumpla los criterios de estado epiléptico. Sin embargo, una definición más práctica es la que considera el estado epiléptico como una situación en la que la duración de las convulsiones exige el uso inmediato de tratamiento anticonvulsivo. En caso de GCSE, éste suele ser cuando las convulsiones duran más de 5 min.

El *GCSE es una urgencia médica que se debe tratar de forma inmediata,* ya que las convulsiones prolongadas pueden provocar disfunción cardiorrespiratoria, hipertermia, alteraciones metabólicas y conducir a una lesión neuronal irreversible. Además, es posible causar una lesión del SNC incluso cuando el paciente aun estando paralizado por un bloqueo neuromuscular continúa presentando convulsiones electrográficas. Las causas más frecuentes del GCSE son supresión de antiepilépticos o el incumplimiento terapéutico, trastornos metabólicos, toxicidad de los fármacos, infecciones y tumores del SNC, epilepsia resistente y traumatismos craneales.

El GCSE es bien palpable cuando el paciente está sufriendo convulsiones manifiestas; sin embargo, después de 30 a 45 min de convulsiones ininterrumpidas, los signos son cada vez más sutiles. Los pacientes manifiestan sólo ligeros movimientos clónicos de los dedos de las manos o movimientos finos de los ojos. Puede haber episodios paroxísticos de taquicardia, hipertensión y dilatación pupilar. En estos casos, el EEG es el único método para establecer el diagnóstico. Por tanto, si el paciente deja de tener convulsiones claras pero continúa comatoso, se debe realizar un EEG para descartar un estado epiléptico. Obviamente, esto es esencial cuando una persona con GCSE ha sido paralizada por bloqueo neuromuscular para proteger la vía respiratoria.

El primer paso del tratamiento de un paciente con GCSE es atender cualquier complicación cardiorrespiratoria aguda o la hipertermia, realizar una exploración médica y neurológica rápidas, conseguir una vía intravenosa y enviar muestras al laboratorio para identificar cualquier anomalía metabólica. A continuación se inicia el tratamiento anticonvulsivo de manera inmediata; en la **figura 418-5** se muestra un esquema posible de tratamiento.

El tratamiento del estado epiléptico no convulsivo es menos urgente que el del GCSE, porque las crisis no se acompañan de las graves alteraciones metabólicas que surgen con el GCSE. Sin embargo, algunos datos sugieren que la variante no convulsiva, en particular si es causada por actividad focal constante, se acompaña de daño celular en la región del foco epiléptico; por lo que se debe iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible por medio de la estrategia descrita para estado epiléptico convulsivo generalizado.

MÁS ALLÁ DE LAS CONVULSIONES: OTROS ASPECTOS DEL TRATAMIENTO

COMORBILIDAD DE LA EPILEPSIA

Los efectos adversos de la epilepsia suponen algo más que el padecimiento de convulsiones clínicas. Muchos pacientes con epilepsia son completamente normales entre las crisis y son capaces de llevar una vida fructífera y productiva. Sin embargo, un porcentaje significativo sufre diversos grados de disfunción cognitiva, incluso de enfermedad psiquiátrica, y cada vez está más claro que la disfunción causante de epilepsia puede tener efectos mucho más allá de la presencia de convulsiones. Por ejemplo, los pacientes con convulsiones secundarias a anormalidades en el desarrollo o a una lesión cerebral adquirida pueden tener disfunción cognitiva y otras deficiencias neurológicas debidas a la estructura cerebral anormal. Se ha demostrado que la aparición frecuente de anomalías interictales en el EEG se asocia a una leve disminución de la memoria y de la atención. Los pacientes que sufren muchas convulsiones, especialmente las que se originan en el lóbulo temporal, suelen notar una alteración de la memoria a corto plazo que avanza con el tiempo.

Los pacientes con epilepsia están expuestos a padecer diversos problemas psiquiátricos, como depresión, ansiedad y psicosis. Este riesgo varía mucho según muchos factores, como la etiología, frecuencia y gravedad de las convulsiones, así como la edad del paciente y los antecedentes personales o familiares de trastorno psiquiátrico. Casi 20% de los pacientes presenta depresión; la incidencia de suicidio es mayor entre individuos epilépticos que en la población general. La depresión se debe atender con psicoterapia o con medicación antidepresiva. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) no tienen efecto sobre las convulsiones, mientras que los antidepresivos tricíclicos reducen el umbral convulsivo. Algunas veces la ansiedad es una manifestación de crisis y otras se observa un comportamiento ansioso o psicótico como parte de un delirio posictal. La psicosis posictal es un fenómeno raro que ocurre típicamente después de un periodo de aumento del número de convulsiones. Suele existir un breve intervalo lúcido que dura hasta 1 semana, seguido durante días a semanas de un comportamiento agitado y psicótico. La psicosis se suele resolver espontáneamente, pero con alguna frecuencia se necesita tratamiento a corto plazo con antipsicóticos o ansiolíticos.

MORTALIDAD POR EPILEPSIA

Estos pacientes tienen un riesgo de muerte dos y tres veces mayor que el esperado en una población de similares características pero sin epilepsia. La mayor parte de este aumento de la mortalidad se debe a la etiología subyacente de la epilepsia (p. ej., a los tumores o apoplejías en los adultos). Sin embargo, un reducido número de pacientes fallece por accidentes, estado epiléptico y un síndrome conocido como *muerte súbita inesperada en pacientes epilépticos* (SUDEP, *sudden unexpected death in epileptic patients*), que suele afectar a personas jóvenes con crisis convulsivas y que generalmente ocurre durante la noche. Se desconoce la causa de la SUDEP; podría deberse a los efectos de las convulsiones sobre el tronco del encéfalo en las funciones pulmonar, cardiaca y del despertar. Estudios recientes sugieren que en algunos casos, una mutación genética puede ser la causa de la epilepsia y de un defecto en la conducción cardiaca que causa la muerte súbita.

ASPECTOS PSICOSOCIALES

Continúa existiendo un estigma cultural sobre la epilepsia, aunque está declinando lentamente en aquellas sociedades que cuentan con programas de salud eficaces. Debido a este estigma, muchos pacientes con epilepsia albergan miedos, como el miedo a volverse retrasado mental o a morir durante una crisis. Estos aspectos tienen que ser cuidadosamente tratados por medio de la educación del paciente respecto a su enfermedad y asegurándose de que los miembros de la familia, profesores, compañeros de trabajo y otras personas cercanas estén igualmente bien informadas. Una fuente útil de material informativo es el sitio Web www.epilepsy.com

EMPLEO, CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y OTRAS ACTIVIDADES

Muchos pacientes con epilepsia encuentran dificultades para conseguir o mantener un empleo, incluso cuando sus convulsiones están bien contro-

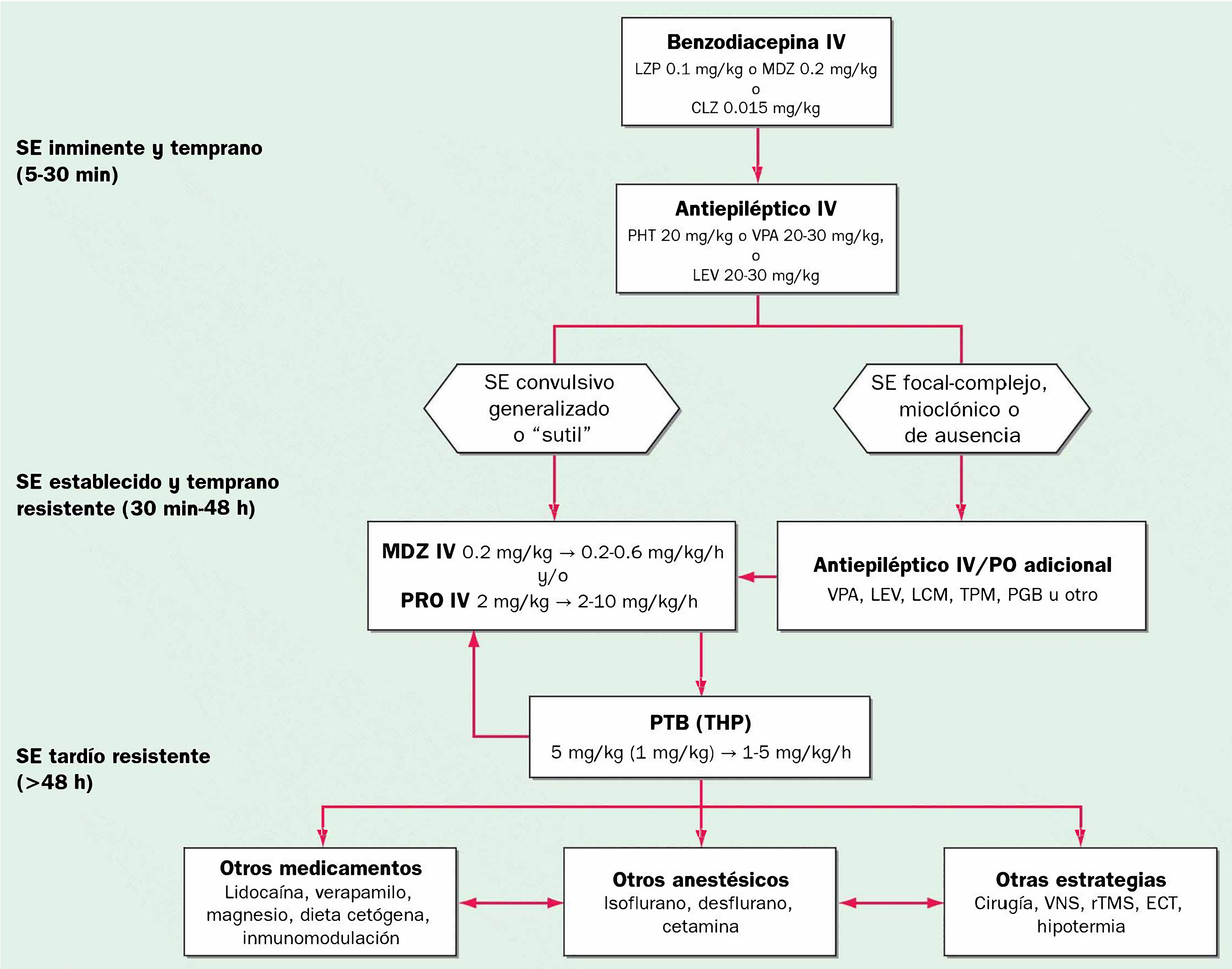


FIGURA 418-5 Tratamiento farmacológico del estado epiléptico (SE) tónico-clónico generalizado en adultos. CLZ, Clonazepam; ECT, terapia electroconvulsiva; LCM, lacosamida; LEV, levetiracetam; LZP, lorazepam; MDZ, midazolam; PGB, pregabalina; PHT, difenilhidantoinato o fos-difenilhidantoinato; PRO, propofol; PTB, pentobarbital; rTMS, estimulación magnética transcraneal repetitiva; THP; tiopental; TPM, topiramato; VNS, estimulación del nervio vago; VPA, ácido valproico. *(Tomada de AO Rossetti, DH Lowenstein: Lancet Neurol 10:922, 2011.)*

ladas. La legislación federal y estatal de Estados Unidos está diseñada para evitar la discriminación de los pacientes con epilepsia y se debe animar a estos sujetos para que comprendan y reclamen sus derechos. Los pacientes que se encuentran en estas circunstancias también se benefician de la ayuda de las compañías sanitarias que actúan como defensoras del paciente.

La pérdida de la licencia para conducir es una de las consecuencias de la epilepsia que tiene mayor repercusión social. Los médicos deben conocer bien las normas locales que regulan la conducción en casos de epilepsia, puesto que las leyes varían mucho con la entidad federativa y el país. En todos los casos es responsabilidad del médico advertir a los pacientes del riesgo que corren ellos mismos y otras personas si conducen cuando sus convulsiones no están bien controladas (a menos que las convulsiones no se asocien con alteración de la conciencia ni del control motor). En general, la mayor parte de los estados permite conducir a los pacientes después de un intervalo sin convulsiones (con o sin medicación) que oscila entre 3 meses y 2 años.

Las personas con un control incompleto de las convulsiones también deben afrontar el riesgo de situaciones en que la disminución de la consciencia o la pérdida del control motor pueden culminar en daño grave o muerte. Por esto, dependiendo del tipo y la frecuencia de las convulsiones, habrá que orientar a muchos enfermos a que no trabajen en sitios altos o con aparatos y maquinaria, o que cuenten con alguna persona que los vigile de cerca en actividades como el baño y la natación.

ASPECTOS ESPECIALES DE LA EPILEPSIA EN LA MUJER

EPILEPSIA CATAMENIAL

Algunas mujeres experimentan un marcado incremento de la frecuencia de las convulsiones en relación con la menstruación. Se cree que esto es un reflejo del efecto de los estrógenos y la progesterona sobre la excitabilidad neuronal o de cambios de la concentración de los antiepilépticos provocados por una alteración en la unión o metabolismo de las proteínas. Algunas pacientes mejoran aumentando la dosis del antiepiléptico durante la menstruación. En algunas los progestágenos naturales o la medroxiprogesterona intramuscular tienen efectos favorables.

EMBARAZO

La mayoría de las mujeres con epilepsia que se embarazan tendrá una gestación sin complicaciones y un bebé normal. Sin embargo, la epilepsia conlleva algún riesgo importante para el embarazo. La frecuencia de las crisis durante el embarazo permanece sin cambios en aproximadamente 50% de las mujeres, aumenta en 30% y disminuye en 20%. Los cambios en la frecuencia de las crisis se atribuyen a los efectos endocrinos sobre el SNC, a los cambios de la farmacocinética de los antiepilépticos (como la aceleración del metabolismo hepático del fármaco o los efectos sobre la unión a las proteínas plasmáticas) y a cambios en el seguimiento de la medicación. Por tanto, durante el embarazo es útil ver a las pacientes a intervalos más frecuentes y controlar las concentraciones séricas de los antiepilépticos. El análisis de la concentración de la fracción libre del fármaco es útil si existe un aumento en la frecuencia de las convulsiones o un agravamiento de los efectos secundarios de los antiepilépticos.

La incidencia total de anomalías fetales en los niños nacidos de madres con epilepsia es de 5 a 6% en comparación con 2 a 3% de los de las mujeres sanas. Parte de esta mayor incidencia se debe a los efectos teratógenos de los antiepilépticos, riesgo que aumenta con el número de medicamentos que se utilizan (p. ej., 10 a 20% de riesgo de malformaciones con tres fármacos) y quizá con dosis altas. En un metaanálisis reciente sobre datos publicados de embarazos y grupos, se encontró que las malformaciones más frecuentes son defectos de los sistemas cardiovascular y musculoesquelético (1.4 a 1.8%). El ácido valproico aumenta considerablemente el riesgo de problemas fetales (7 a 20%). Hallazgos recientes en un registro grande de embarazos sugieren que, con la excepción del topiramato, los antiepilépticos más nuevos son mucho más seguros que el ácido valproico.

Debido a que el daño potencial de las crisis no controladas en la madre y el feto es considerablemente mayor que el de los efectos teratógenos de los antiepilépticos, en la actualidad se recomienda que la mujer embarazada continúe con su tratamiento. Siempre que sea posible se deberá utilizar la monoterapia y con las dosis mínimas eficaces, especialmente durante el primer trimestre. Sin embargo, para algunas mujeres el tipo y frecuencia de las convulsiones les permite reducir en forma gradual la dosis del antiepiléptico antes de concebir. Las pacientes también deben tomar folato (1 a 4 mg/día), puesto que tal vez los efectos antifolato de los anticonvulsivos desempeñan una función importante en el desarrollo de los defectos del tubo neural, aunque los beneficios de este tratamiento todavía no han sido probados.

Aproximadamente en un 50% de los neonatos el uso de inductores enzimáticos como difenilhidantoinato, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, fenobarbital y primidona, causan una deficiencia reversible y pasajera de los factores de la coagulación que dependen de vitamina K. Pocas veces se presenta hemorragia en el recién nacido, pero la madre debe ser tratada con vitamina K oral (20 mg/día, filoquinona) en las últimas 2 semanas del embarazo y el recién nacido debe recibir 1 mg por vía intramuscular.

ANTICONCEPCIÓN

Se tiene especial cuidado al prescribir antiepilépticos a mujeres que reciben anticonceptivos. Los fármacos como la carbamazepina, el difenilhidantoinato, el fenobarbital y el topiramato disminuyen la eficacia de los anticonceptivos orales por medio de inducción enzimática y otros mecanismos. Hay que aconsejar a las pacientes que valoren otros posibles métodos anticonceptivos o modificar su tratamiento anticonceptivo para compensar los efectos de los antiepilépticos.

LACTANCIA MATERNA

Los antiepilépticos pasan a la leche materna en cantidades variables. El porcentaje de concentración del fármaco en la leche materna respecto a la del suero fluctúa desde aproximadamente 5% (ácido valproico) a 300% (levetiracetam). Dados los beneficios globales de la lactancia materna y la ausencia de datos que sugieran un daño a largo plazo para el recién nacido al ser expuesto a los antiepilépticos, se debe recomendar a las madres con epilepsia la lactancia materna. No obstante, esto habría que reconsiderarlo si aparece cualquier prueba de efectos del fármaco sobre el recién nacido, como letargo o dificultades para alimentarse.

Agradecimiento

El Dr. Michael J. Aminoff contribuyó a la sección sobre interpretación del EEG en las ediciones anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

Chen DK *et al.*: Psychogenic non-epileptic seizures. Curr Neurol Neurosci Rep 17:71, 2017.

Crepeau AZ, Sirven JI: Management of adult onset seizures. Mayo Clin Proc 92:306, 2017.

Dalkilic EB: Neurostimulation devices used in treatment of epilepsy. Curr Treat Options Neurol 19:7, 2017.

Epi PM Consortium: A roadmap for precision medicine in the epilepsies. Lancet Neurol 14:1219, 2015.

Gavvala JR, Schuele SU: New-onset seizure in adults and adolescents: A review. JAMA 316:2657, 2016.

Golyala A, Kwan P: Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. Seizure 44:147, 2017.

Jetté N *et al.*: Surgical treatment for epilepsy: The potential gap between evidence and practice. Lancet Neurol 15:982, 2016.

Keezer MR *et al.*: Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. Lancet Neurol 15:106, 2016.

Lamberink HJ *et al.*: Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: A systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Neurol 16:523, 2017.

McGovern RA *et al.*: New techniques and progress in epilepsy surgery. Curr Neurol Neurosci Rep 16:65, 2016.

Pitkänen A *et al.*: Advances in the development of biomarkers for epilepsy. Lancet Neurol 15:843, 2016.

419 Enfermedades cerebrovasculares

Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill, III

Las enfermedades cerebrovasculares comprenden algunos de los trastornos más frecuentes y devastadores: apoplejías isquémicas y hemorrágicas. Este trastorno es la segunda causa de muerte en todo el mundo, con 6.2 millones de casos en 2015, un aumento de 830 000 respecto del año 2000. Aunque la incidencia de la apoplejía se ha incrementado en todo el mundo, ha descendido entre personas de altos ingresos y aumentado entre aquéllas con menor acceso a la atención médica. En Estados Unidos, la incidencia de la apoplejía ha disminuido de manera estable desde al menos 1958 y en la actualidad es la quinta causa de muerte, con 133 000 decesos en 2014. Sin embargo, a pesar de este progreso, aún es la enfermedad discapacitante más frecuente en ese país y es prevenible de muchas formas.

La apoplejía se define como una deficiencia neurológica repentina atribuible a una causa vascular focal. Por tanto, la definición es clínica y los estudios de laboratorio que incluyen imágenes cerebrales se emplean para establecer el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas de las apoplejías son muy variables por la complejidad de la topografía y la vasculatura encefálicas. La *isquemia cerebral* es efecto de la reducción del flujo sanguíneo durante unos cuantos segundos. Los síntomas aparecen en segundos por la privación neuronal de glucógeno y por tanto la deficiencia energética es muy rápida. Si la interrupción del flujo persiste durante más de unos cuantos minutos, sobreviene *infarto* o muerte del tejido encefálico. Si se reanuda con rapidez la irrigación, puede recuperarse el tejido y los síntomas son tan sólo transitorios. Esto se conoce como *isquemia cerebral transitoria* (TIA, *transient ischemic attack*). La definición de TIA exige que se resuelvan todos los signos y síntomas neurológicos en 24 h, sin manifestaciones de infarto cerebral en los estudios de imagen. Es posible una apoplejía si los signos neurológicos y síntomas duran >24 h o se demuestra infarto cerebral. La hipoperfusión cerebral generalizada por la hipotensión arterial (p. ej., arritmias, infarto del miocardio o choque hemorrágico) produce casi siempre síncope **(cap. 18)**. Si la deficiencia de la irrigación cerebral persiste, aparecen infartos en las zonas limítrofes de la distribución de las grandes arterias cerebrales. En los casos más graves, la *hipoxia-isquemia global* provoca una lesión amplia del encéfalo; la constelación de secuelas cognitivas recibe el nombre de *encefalopatía hipóxica-isquémica* **(cap. 301)**. En cambio, la *isquemia* o el *infarto focal* suele ser efecto de trombosis de los propios vasos cerebrales o émbolos que provienen de una arteria proximal o el corazón **(cap. 420)**. La *hemorragia intracraneal* se debe al paso directo de sangre al parénquima encefálico o zonas circundantes y produce síntomas neurológicos por un efecto de masa (expansivo) en estructuras nerviosas por los efectos tóxicos de la propia sangre o la elevación de la presión intracraneal **(cap. 421)**.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Enfermedad cerebrovascular

La evaluación rápida es esencial para aplicar tratamientos agudos, como la trombólisis o la trombectomía. Sin embargo, con frecuencia los pacientes con apoplejía aguda no buscan asistencia médica por sí mismos porque pueden perder la noción de que algo está mal (anosognosia) o no saben que el tratamiento agudo es beneficioso; a menudo es un familiar o un testigo el que pide ayuda. En consecuencia, se debe aconsejar a los pacientes y sus familiares que soliciten los servicios de urgencia en cuanto perciban la aparición repentina de alguno de los signos siguientes: pérdida de la función sensitiva, motora o ambas en la mitad del cuerpo (casi 85% de las personas con apoplejía isquémica tiene hemiparesia); cambios de la visión, marcha, habla o comprensión; o cefalea intensa inesperada. El acrónimo FAST (debilidad facial [*face*], debilidad de brazos [*arms*], alteración del habla [*speech*] y tiempo [*time*]) es sencillo y útil para enseñar al público general los síntomas físicos frecuentes de la apoplejía y subrayar que los tratamientos son muy sensibles al tiempo.

Otras causas frecuentes de síntomas repentinos del sistema nervioso que pueden simular apoplejía incluyen convulsiones, tumor intra-

craneal, migraña y encefalopatía metabólica. Un observador que confirma la ausencia de actividad convulsiva al inicio permite descartarla casi siempre, si bien las crisis parciales complejas continuas sin actividad tónico-clónica pueden semejar una apoplejía. Los tumores se manifiestan en ocasiones con algunos síntomas agudos del sistema nervioso, como hemorragia, convulsión o hidrocefalia. Como dato sorprendente, la migraña **(cap. 422)** puede simular una isquemia cerebral incluso en personas sin antecedente migrañoso. Si no se acompaña de cefalea (*migraña acefálgica*), el diagnóstico puede resultar en particular difícil. Algunos individuos sin antecedente de migraña complicada manifiestan migraña acefálgica incluso después de los 65 años de edad. Por lo general sobresale la perturbación y la deficiencia sensitiva, al igual que las deficiencias motoras de cualquier tipo que tienden a desplazarse con lentitud a toda la extremidad en minutos y no en segundos, como ocurre con la apoplejía. El diagnóstico de migraña se torna más firme conforme la perturbación cortical comienza a cruzar límites o fronteras vasculares o si aparecen los típicos síntomas visuales, como escotomas centelleantes. Algunas veces es imposible establecer el diagnóstico de migraña hasta que se han sucedido múltiples episodios, sin síntomas ni signos residuales, ni cambios en la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) encefálica cerebral. De manera característica, las encefalopatías metabólicas producen cambios mentales sin signos neurológicos focales. Sin embargo, en caso de apoplejía o lesión encefálica previa, el paciente con fiebre o septicemia presenta hemiparesia, que desaparece rápidamente cuando se trata la infección. La enfermedad metabólica sirve para "desenmascarar" una deficiencia previa.

Una vez establecido el diagnóstico de apoplejía se necesita un estudio imagenológico del encéfalo para determinar si la causa fue isquémica o hemorrágica **(fig. 419-1)**. El método más utilizado para identificar la presencia o ausencia de hemorragia intracraneal (véase "Estudios de imagen" más adelante) es la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*). Si la apoplejía es isquémica, la administración del activador del plasminógeno tisular recombinante o la trombectomía mecánica endovascular pueden ser útiles para restaurar la perfusión cerebral **(cap. 420)**. La siguiente prioridad es administrar tratamiento médico para reducir el riesgo de complicaciones y a continuación planear la prevención secundaria. En el caso de las enfermedades isquémicas, existen varias estrategias que reducen el riesgo de nuevos episodios en cualquier paciente, en tanto que otras modalidades son efectivas en las personas con causas específicas, como embolias de origen cardiaco y aterosclerosis carotídea. En la enfermedad hemorrágica, las dos causas importantes son las hemorragias subaracnoideas (SAH, *subarachnoid hemorrhage*) aneurísmica e intracraneal hipertensiva. **El tratamiento y la prevención de esta última se exponen en el capítulo 421. La SAH se describe en el capítulo 302.**

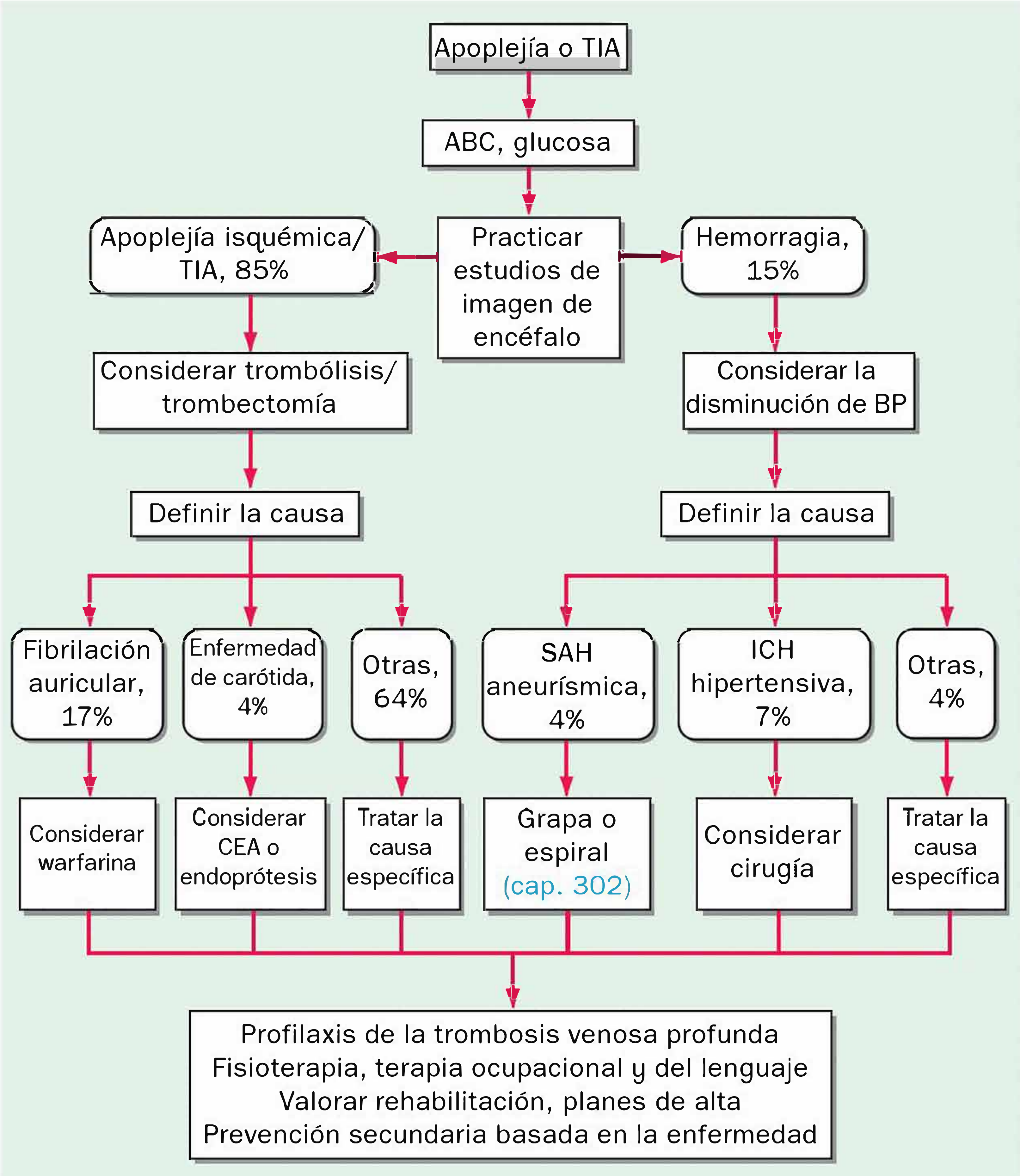


FIGURA 419-1 Tratamiento médico de la apoplejía y la TIA. Los *cuadros redondeados* incluyen entidades diagnósticas; los *rectángulos* son intervenciones. Las cifras son porcentajes de la apoplejía global. TIA, isquemia cerebral transitoria; ABC, medidas inmediatas para restaurar ventilación, respiración y circulación; BP, presión arterial; CEA, endarterectomía carotídea; SAH, hemorragia subaracnoidea; ICH, hemorragia intracerebral.

SÍNDROMES CEREBROVASCULARES (APOPLEJÍAS)

La anamnesis y la exploración neurológica cuidadosas permiten precisar la región de la disfunción cerebral; si esta zona corresponde a la distribución de una arteria específica, es posible reducir el número de causas del síndrome. Esto resulta en particular importante cuando los síntomas iniciales son de TIA y la exploración física es normal. Por ejemplo, si la persona pierde el habla y muestra hemianopsia homónima derecha, se buscan causas de embolia de la arteria cerebral media izquierda. Si en este paciente se reconoce estenosis aislada de la carótida interna derecha que sugiere estenosis carotídea asintomática, deben reconocerse otras causas de la apoplejía. En las secciones siguientes se describen los hallazgos clínicos de la isquemia cerebral en el territorio de los vasos cerebrales señalados en las **figuras 419-2 a 419-11**. Los síndromes cerebrovasculares se dividen en: 1) infarto de un vaso grande dentro de la circulación anterior; 2) infarto de un vaso grande dentro de la circulación posterior, y 3) infarto de vasos pequeños en cualquiera de estos lechos vasculares.

Apoplejía dentro de la circulación anterior

La arteria carótida interna y sus ramas irrigan la porción anterior en el encéfalo. Cualquiera de estos vasos puede obstruirse por una lesión intrínseca (aterosclerosis o disección) o un émbolo proveniente de un origen proximal, como ya se describió con anterioridad. La oclusión de cada vaso intracraneal principal induce manifestaciones clínicas distintas.

ARTERIA CEREBRAL MEDIA La oclusión de la porción proximal de la arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*) o de alguna de sus ramas principales se debe casi siempre a un trombo (arterioarterial, cardiaco o de origen desconocido) y no a aterotrombosis intracraneal. Esta lesión puede originar émbolos distales hacia el territorio de la arteria cerebral media o, con menor frecuencia, causa TIA por una circulación reducida. La formación de colaterales a través de los vasos leptomeníngeos impide que la estenosis de la MCA se acompañe de síntomas.

Las ramas corticales de la MCA irrigan la superficie lateral del hemisferio cerebral, con excepción de: 1) el polo frontal y una franja que discurre a lo largo del borde superointerno de los lóbulos frontal y parietal y que irriga la arteria cerebral anterior y 2) las circunvoluciones temporales inferiores y del polo occipital, que reciben su irrigación de la arteria cerebral posterior (PCA, *posterior cerebral artery*) (figs. 419-2 a 419-5).

La porción proximal de la MCA (segmento M1) emite ramas penetrantes (denominadas *arterias lenticuloestriadas*) que irrigan al putamen, globo pálido externo, brazo posterior de la cápsula interna, corona radiada adyacente y la mayor parte del núcleo caudado (fig. 419-2). En la mayoría de los pacientes, la MCA se divide en una rama *superior* y otra *inferior* (ramas M2) en el plano de la cisura de Silvio. Las ramas del segmento inferior irrigan la corteza parietal inferior y la temporal inferior, mientras que las ramas procedentes del segmento superior perfunden la corteza frontal y la parietal superior (fig. 419-3).

Si se ocluye por completo la MCA en su origen (y bloquea sus ramas penetrantes y corticales) y las colaterales distales son insuficientes, los síntomas resultantes se caracterizan por hemiplejía, hemianestesia y hemianopsia homónima contralaterales acompañadas durante 1 día o 2 de desviación de la mirada, sobre todo hacia el lado ipsolateral. También hay disartria por la debilidad de músculos faciales. Cuando se lesiona el hemisferio dominante aparece además afasia global y cuando se lesiona el hemisferio no dominante se produce anosognosia, apraxia constructiva e inatención para la mitad contralateral del cuerpo **(cap. 26)**.

Los síndromes por obstrucción completa de la MCA tienen lugar cuando un émbolo ocluye el tronco de la arteria. Es probable que el flujo sanguíneo colateral cortical y las distintas configuraciones arteriales sean la causa del desarrollo de muchos síndromes parciales. Los síndromes por obstrucción parcial quizá sean efecto de un émbolo que penetra en la porción

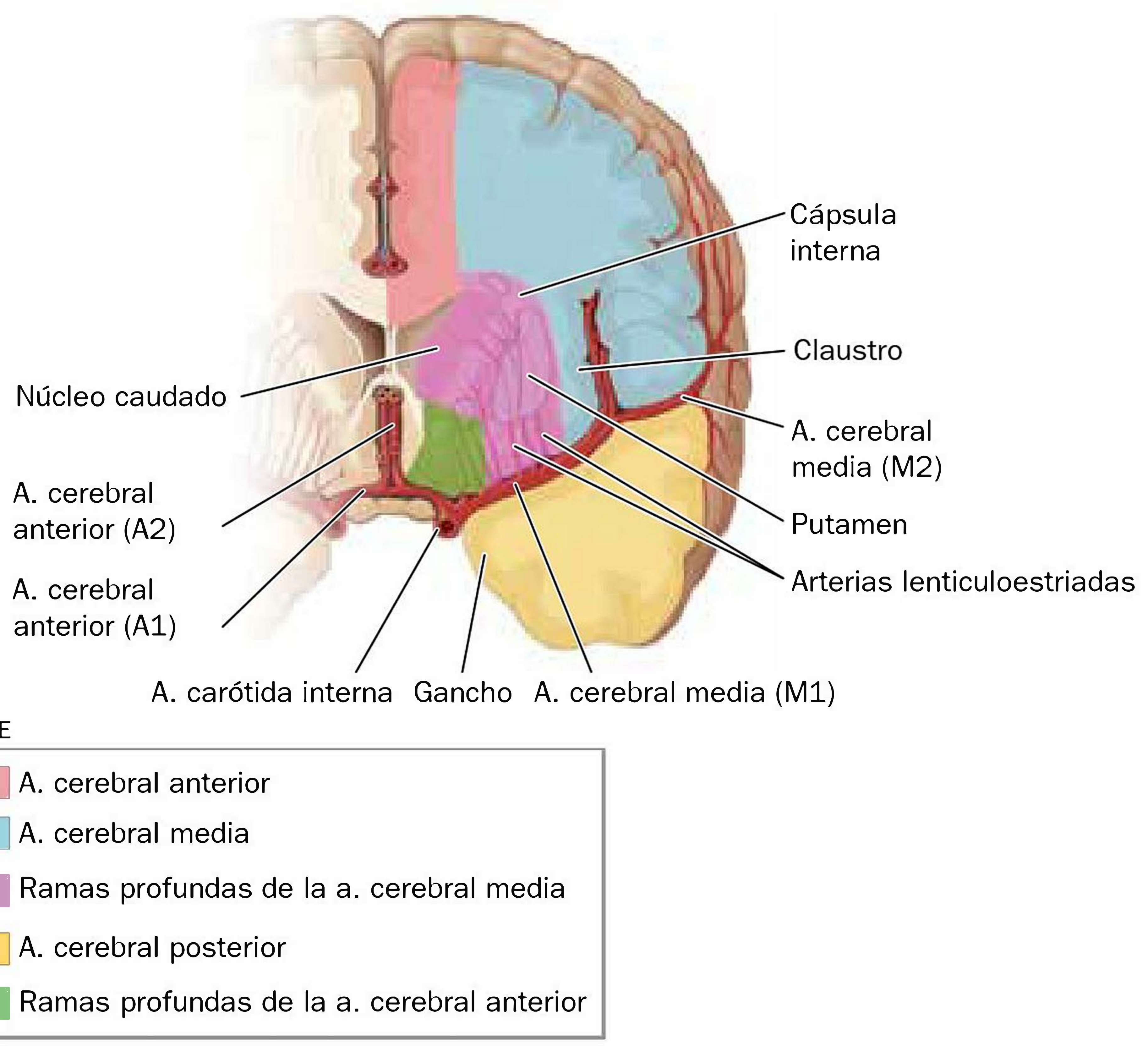


FIGURA 419-2 Esquema de un hemisferio cerebral en corte coronal en el que se identifican los territorios de los grandes vasos cerebrales que provienen de las arterias carótidas internas.

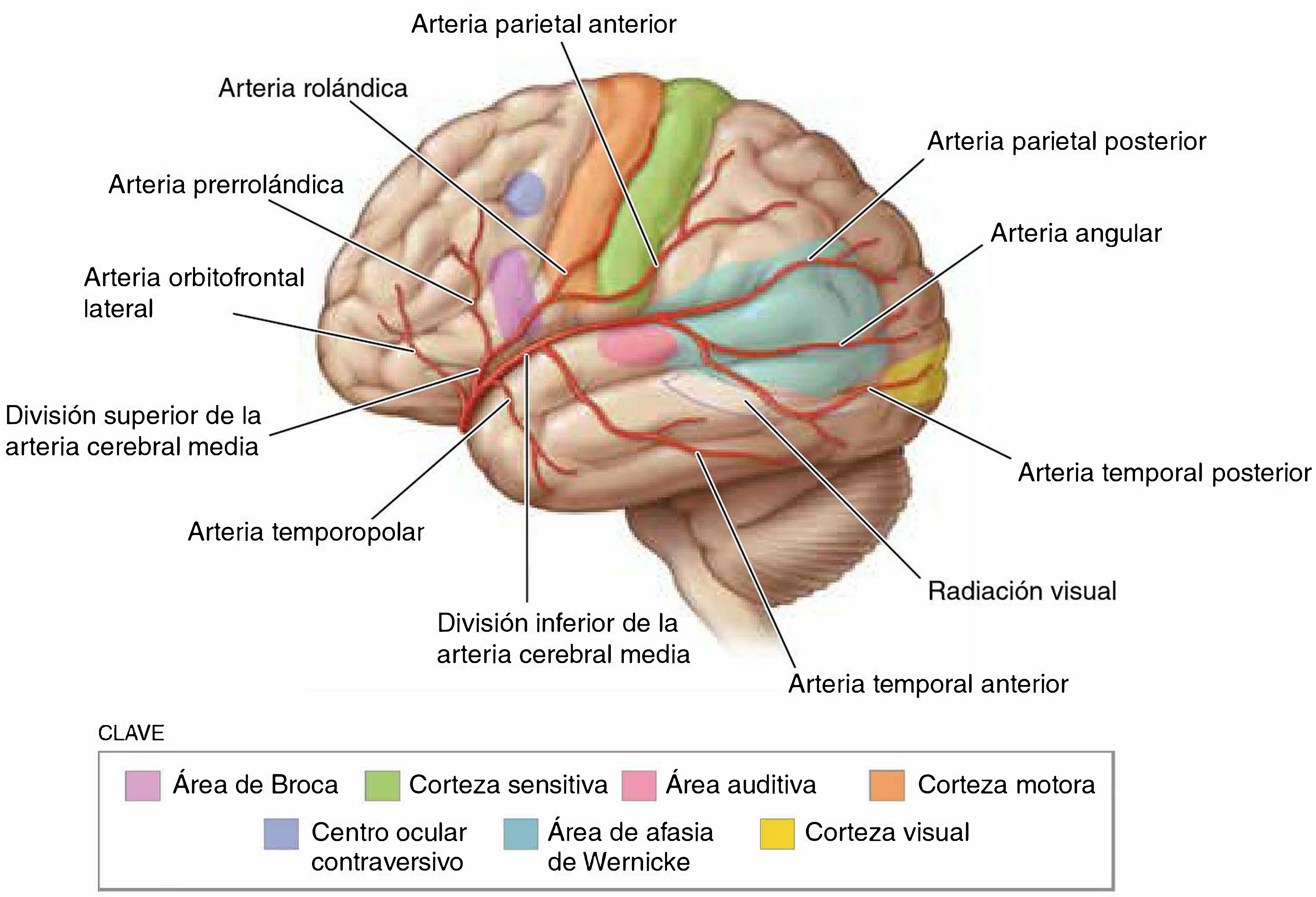


FIGURA 419-3 Esquema de la cara lateral de un hemisferio cerebral en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral media y las principales áreas de localización cerebral. Obsérvese cómo la MCA se bifurca en una división superior y otra inferior.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas.*

Parálisis de la cara, extremidad superior e inferior contralaterales; afección sensitiva en la misma área (dolorosa, táctil, vibratoria, posicional, diferenciación entre dos puntos, estereognosia, localización táctil, barognosia, grafestesia): *área motora somática de la cara y la extremidad superior y fibras que proceden del área de la extremidad inferior y descienden hacia la corona radiada y el sistema sensitivo somático correspondiente.*

Afasia motora: área motora del lenguaje en el hemisferio dominante.

Afasia central, agnosia verbal, anomia, jergafasia, agrafia sensorial, acalculia, alexia, agnosia de los dedos, confusión izquierda-derecha (las cuatro últimas constituyen el síndrome de Gerstmann): área del lenguaje suprasilviana central y corteza parietooccipital del hemisferio dominante.

Afasia de conducción: área del lenguaje central (opérculo parietal).

Apractagnosia del hemisferio no dominante, anosognosia, hemiasomatognosia, indiferencia por la mitad del cuerpo, agnosia de la mitad izquierda del espacio externo, “apraxia” de vestirse, “apraxia” de construcción, distorsión de las coordenadas visuales, localización inadecuada en el hemicampo, alteración de la capacidad para medir distancias, lectura de arriba abajo, ilusiones visuales (p. ej., puede parecer que otra persona camina por encima de una mesa): lóbulo parietal no dominante (área que se corresponde en el *hemisferio dominante con el área del lenguaje*); *la pérdida de memoria topográfica suele deberse a una lesión del hemisferio no dominante y sólo en raras ocasiones al dominante.*

Hemianopsia homónima (generalmente cuadrantanopsia homónima inferior): *radiación óptica en la profundidad de la segunda circunvolución temporal.*

Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado opuesto: *campo ocular contraversivo frontal o sus fibras de proyección.*

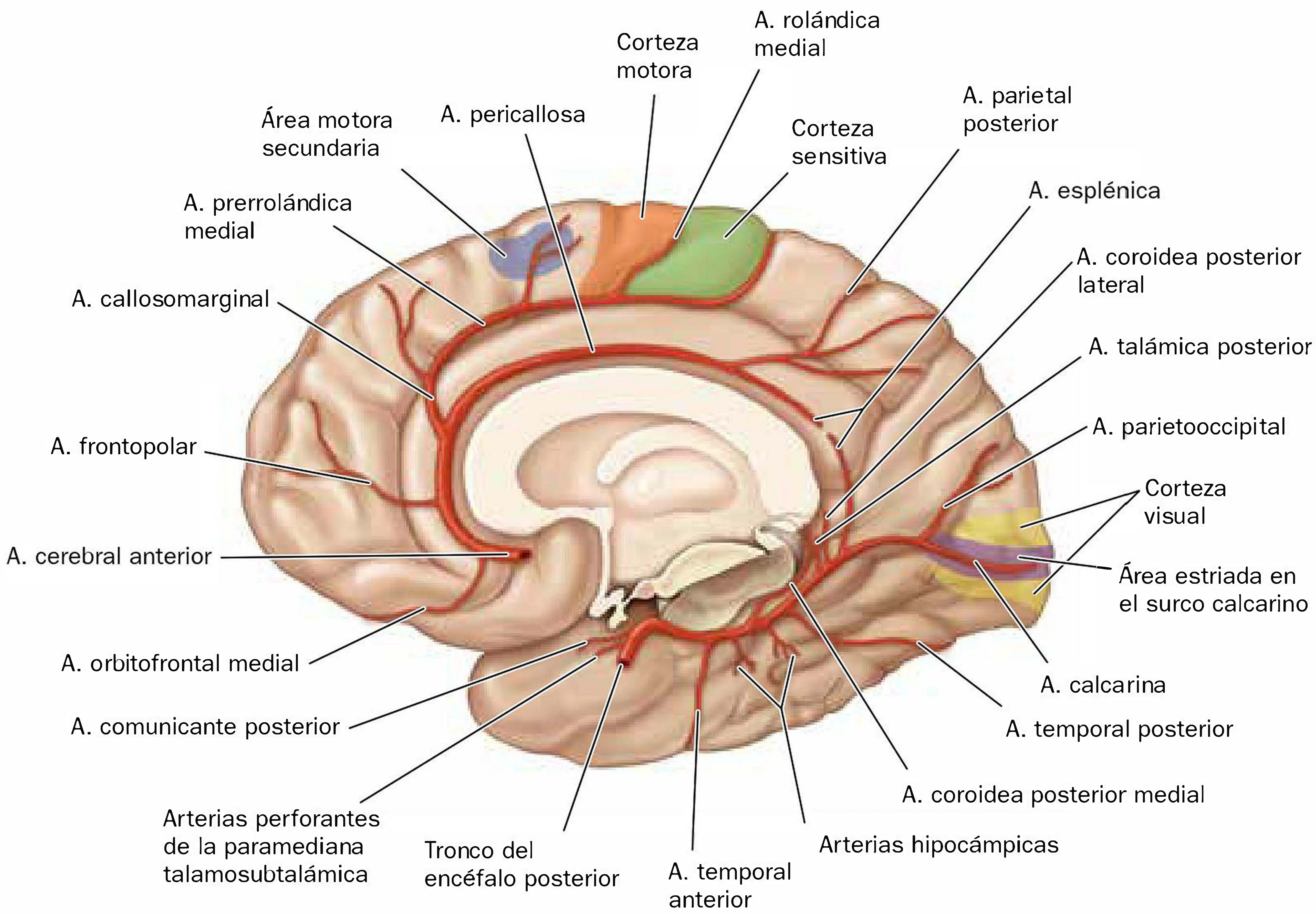


FIGURA 419-4 Esquema de la cara medial de un hemisferio cerebral en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral anterior y las principales áreas de localización cerebral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*.

Parálisis de la extremidad inferior y del pie contralaterales: *área motora de la extremidad inferior*.

Un grado menor de paresia de la extremidad superior contralateral: *área cortical de la extremidad superior o fibras que descienden hacia la corona radiada*.

Deficiencia sensitiva cortical en los dedos del pie, pie y pierna: *área sensitiva del pie y la pierna*.

Incontinencia urinaria: *área sensitivomotora del lóbulo paracentral*.

Reflejo de presión palmar contralateral, reflejo de succión, resistencia involuntaria a la movilidad pasiva de las extremidades (paratonía): *superficie interna de la parte posterior del lóbulo frontal; área motora complementaria probable*.

Abulia (mutismo acinético), enlentecimiento, retraso, interrupciones intermitentes, falta de espontaneidad, emisión de suspiros, distracción refleja con imágenes y sonidos: *localización dudosa, probablemente en la circunvolución del cuerpo calloso y la parte inferointerna de los lóbulos frontal, parietal y temporal*.

Alteración de la marcha y la bipedestación (apraxia de la marcha): *corteza frontal cerca del área motora de la pierna*.

Dispraxia de las extremidades izquierdas, afasia táctil en las extremidades izquierdas: cuerpo calloso.

proximal de la MCA sin ocluirla por completo y que obstruye sus ramas distales o se lisa y desplaza en dirección distal.

Los síndromes por obstrucción parcial son resultado de la oclusión embólica de una sola rama y se manifiestan por pérdida de la fuerza de la mano o ésta y el brazo (síndrome braquial) o bien por debilidad facial con afasia no fluida (motora de Broca) **(cap. 26)**, con o sin pérdida de la fuerza del brazo (síndrome opercular frontal). Una combinación de alteración sensitiva, pérdida de la fuerza y afasia motora sugiere el alojamiento de un émbolo en la porción proximal de la división superior con infarto de grandes zonas de la corteza de los lóbulos frontal y parietal (fig. 419-3). En el caso de afasia fluida (de Wernicke) sin pérdida de la fuerza, lo más probable es que se haya obstruido la división inferior de la MCA que irriga la parte posterior (corteza temporal) del hemisferio dominante. Algunas de las características más importantes de este tipo de afasia son la jergafasia y la incapacidad para comprender el lenguaje escrito y hablado, acompañados a menudo por cuadrantanopsia homónima superior contralateral. El síndrome de inatención unilateral o agnosia espacial sin pérdida de la fuerza indica obstrucción de la división inferior de la MCA del hemisferio no dominante.

La oclusión de la arteria lenticuloestriada produce un infarto de vasos pequeños (lagunar) dentro de la cápsula interna (fig. 419-2); esto causa síntomas de apoplejía motora pura o sensitivomotora contralateral a la lesión. La isquemia en la rodilla de la cápsula interna provoca en especial debilidad de los músculos faciales seguida por la de los músculos del brazo y por último la de los de la pierna, a medida que la isquemia se desplaza en sentido posterior dentro de la cápsula. En otros casos se acompaña de ataxia de la mano contralateral y disartria (torpeza en los movimientos, síndrome lagunar de disartria). El infarto lagunar del globo pálido y el putamen se acompaña muchas veces de escasos signos clínicos, pero se han señalado casos de parkinsonismo y hemibalismo.

ARTERIA CEREBRAL ANTERIOR La arteria cerebral anterior se divide en dos segmentos: el polígono de Willis precomunicante (A1) o troncal, que comunica a la carótida interna con la arteria comunicante anterior, y el segmento poscomunicante (A2), distal a la arteria comunicante anterior (figs. 419-2 y 419-4). Del segmento A1 anterior surgen varias ramas penetrantes profundas que irrigan el brazo anterior de la cápsula interna, la sustancia perforada anterior, la amígdala, la porción anterior del hipotálamo y la porción inferior de la cabeza del núcleo caudado.

La oclusión de la porción proximal de la arteria cerebral anterior suele ser bastante bien tolerada gracias a la formación de vasos colaterales a través de la arteria comunicante anterior, la MCA y la PCA. La oclusión de un solo segmento A2 produce los síntomas contralaterales que se describen en la figura 419-4. Si ambos segmentos A2 proceden de un solo tronco de la cerebral anterior (atresia del segmento A1 contralateral), la obstrucción lesiona a ambos hemisferios y se manifiesta por abulia pronunciada (retraso en las respuestas verbales y motoras) y signos piramidales bilaterales con paraparesia o cuadriparesia e incontinencia urinaria.

ARTERIA COROIDEA ANTERIOR Esta arteria nace de la carótida interna e irriga el brazo posterior de la cápsula interna y la sustancia blanca posterolateral a ella, a través de la cual pasan algunas de las fibras geniculocalcarinas (fig. 419-5). El síndrome completo de obstrucción de la arteria coroidea anterior consta de hemiplejía contralateral, hemianestesia (hipoestesia) y hemianopsia homónima. Sin embargo, puesto que este territorio también está irrigado por arterias penetrantes procedentes de la porción proximal de la cerebral media, la comunicante posterior y las arterias coroideas posteriores, la deficiencia neurológica en ocasiones es mínima y los pacientes se recuperan bastante bien. Las apoplejías en la arteria coroidea anterior son por lo general consecuencia de una trombosis local y este vaso es en particular propenso a la oclusión yatrógena durante la coloca-

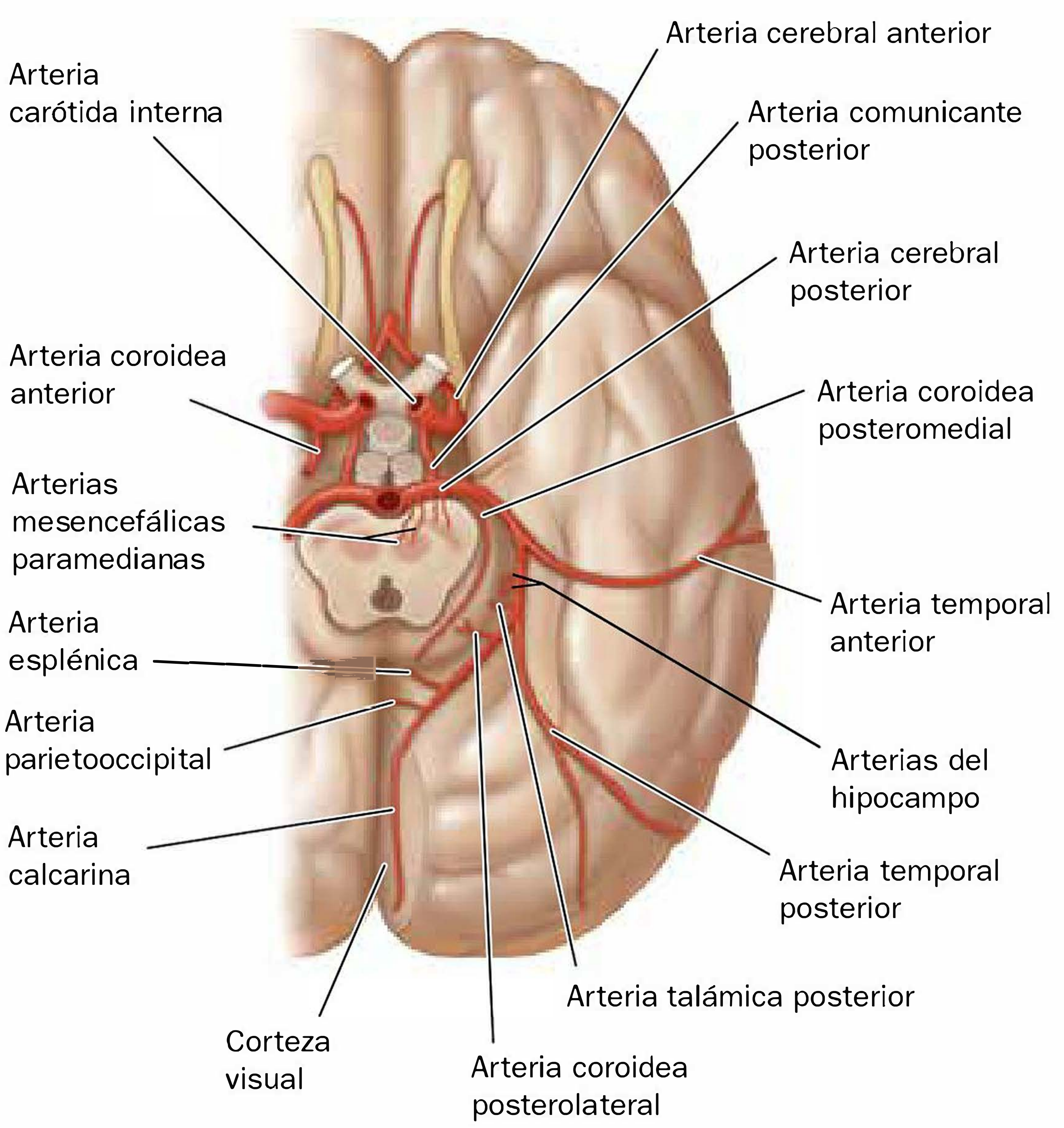


FIGURA 419-5 Cara inferior del cerebro que muestra las ramas y distribución de la arteria cerebral posterior y las principales estructuras anatómicas relacionadas.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas.*

Territorio periférico (véase también la fig. 419-9). Hemianopsia homónima (casi siempre cuadrantanopsia superior): *corteza calcarina o radiación óptica próxima.* Hemianopsia homónima bilateral, ceguera cortical, conciencia o negación de la ceguera; nominación de objetos por el tacto, acromatopsia (ceguera al color), incapacidad para ver movimientos en vaivén, incapacidad para percibir objetos no localizados en el centro del campo visual, apraxia de los movimientos oculares, incapacidad para contar o enumerar objetos, tendencia a chocar con objetos que el paciente ve y trata de evitar: *lóbulo occipital bilateral con posible afectación del lóbulo parietal.* Dislexia verbal sin agrafia, anomia para los colores: *lesión calcarina y parte posterior del cuerpo calloso en el hemisferio dominante.* Alteración de la memoria: *lesión hipocámpica bilateral o sólo en el lado dominante.* Desorientación topográfica y prosopagnosia: *generalmente con lesiones de la corteza calcarina y la circunvolución lingual del hemisferio no dominante.* Simultanagnosia, indiferencia por el hemicampo visual: *corteza visual dominante, hemisferio contralateral.* Alucinaciones visuales no estructuradas, alucinosis peduncular, metamorfopsia, teleopsia, extensión visual ilusoria, palinopsia, distorsión de los contornos, fotofobia central: *corteza calcarina.* Alucinaciones complejas: *casi siempre hemisferio no dominante.*

Territorio central. Síndrome talámico: pérdida de sensibilidad (todas las modalidades), dolor y disestesias espontáneos, coreoatetosis, temblor intencional, espasmos de la mano, hemiparesia leve: *núcleo posteroventral del tálamo; afectación del núcleo subtalámico adyacente o de sus vías aferentes.* Síndrome talamoperforante: ataxia cerebelosa cruzada con parálisis ipsolateral del III par (síndrome de Claude): *haz dentatotalámico y III par correspondiente.* Síndrome de Weber: parálisis del tercer par y hemiplejía contralateral: *III par craneal y pedúnculo cerebral.* Hemiplejía contralateral: *pedúnculo cerebral.* Parálisis o paresia de los movimientos oculares verticales, desviación oblicua, respuestas pupilares lentas a la luz, miosis y ptosis leves (se puede añadir nistagmo de retracción y "cansancio" de los párpados): *fibras supranucleares para el III par, núcleo intersticial de Cajal, núcleo de Darkschewitsch y comisura posterior.* Temblor contralateral rítmico, atáxico y de acción; temblor rítmico postural o "de mantenimiento" (temblor rúbrico): *haz dentatotalámico.*

ción quirúrgica de grapas en los aneurismas que nacen de la carótida interna.

ARTERIA CARÓTIDA INTERNA Los síntomas de la oclusión de esta arteria varían con la causa de la isquemia: propagación de un trombo, embolia o flujo reducido. Por lo regular se lesiona la corteza del territorio irrigado por la MCA. Cuando el polígono de Willis se encuentra libre, la obstrucción es casi siempre asintomática. Si el trombo se propaga desde la arteria carótida interna hacia la MCA, o la emboliza, los síntomas resultantes son similares a los de la oclusión proximal de la MCA (véase más adelante). En ocasiones se forma un infarto masivo de la sustancia blanca profunda y la superficie cortical. Cuando en la parte más distal de la arteria carótida se ocluyen de modo simultáneo los orígenes de las arterias cerebral anterior y media, los síntomas se caracterizan por abulia o estupor, con hemiplejía, hemianestesia y afasia o anosognosia. Si la PCA nace de la carótida interna (una configuración llamada *PCA fetal*), también se ocluye e induce los síntomas que corresponden a su territorio periférico (figs. 419-4 y 419-5).

Además de irrigar de forma ipsolateral al cerebro, la arteria carótida interna nutre al nervio óptico y la retina a través de la arteria oftálmica. En ~25% de los casos de afección sintomática de la carótida interna ésta se acompaña de episodios recurrentes de ceguera monocular transitoria (amaurosis fugaz), indicativa del problema. Los pacientes refieren una sombra horizontal que se desplaza hacia arriba o abajo del campo visual. Otros se quejan de visión borrosa en el ojo afectado o pérdida de la mitad superior o inferior del campo visual. En la mayor parte de las ocasiones, estos síntomas duran unos cuantos minutos. En algunos casos raros, la isquemia o infarto de la arteria oftálmica o las arterias centrales de la retina aparecen al mismo tiempo que una TIA o infarto cerebral.

En presencia de una estenosis estrecha se ausculta un soplo carotídeo prolongado de tono alto que se desvanece con la diástole. A medida que la estenosis se acentúa y el flujo distal disminuye, el soplo se debilita y desaparece cuando la oclusión es ya inminente.

ARTERIA CARÓTIDA COMÚN Todos los síntomas y signos neurológicos que acompañan a la oclusión de dicha arteria carótida interna aparecen también en la oclusión de la arteria carótida común. La claudicación mandibular podría ser efecto del flujo disminuido en las ramas de la carótida externa. En la arteritis de Takayasu, algunas veces la oclusión es bilateral al formarse en el origen de ambas arterias carótidas comunes **(cap. 356)**.

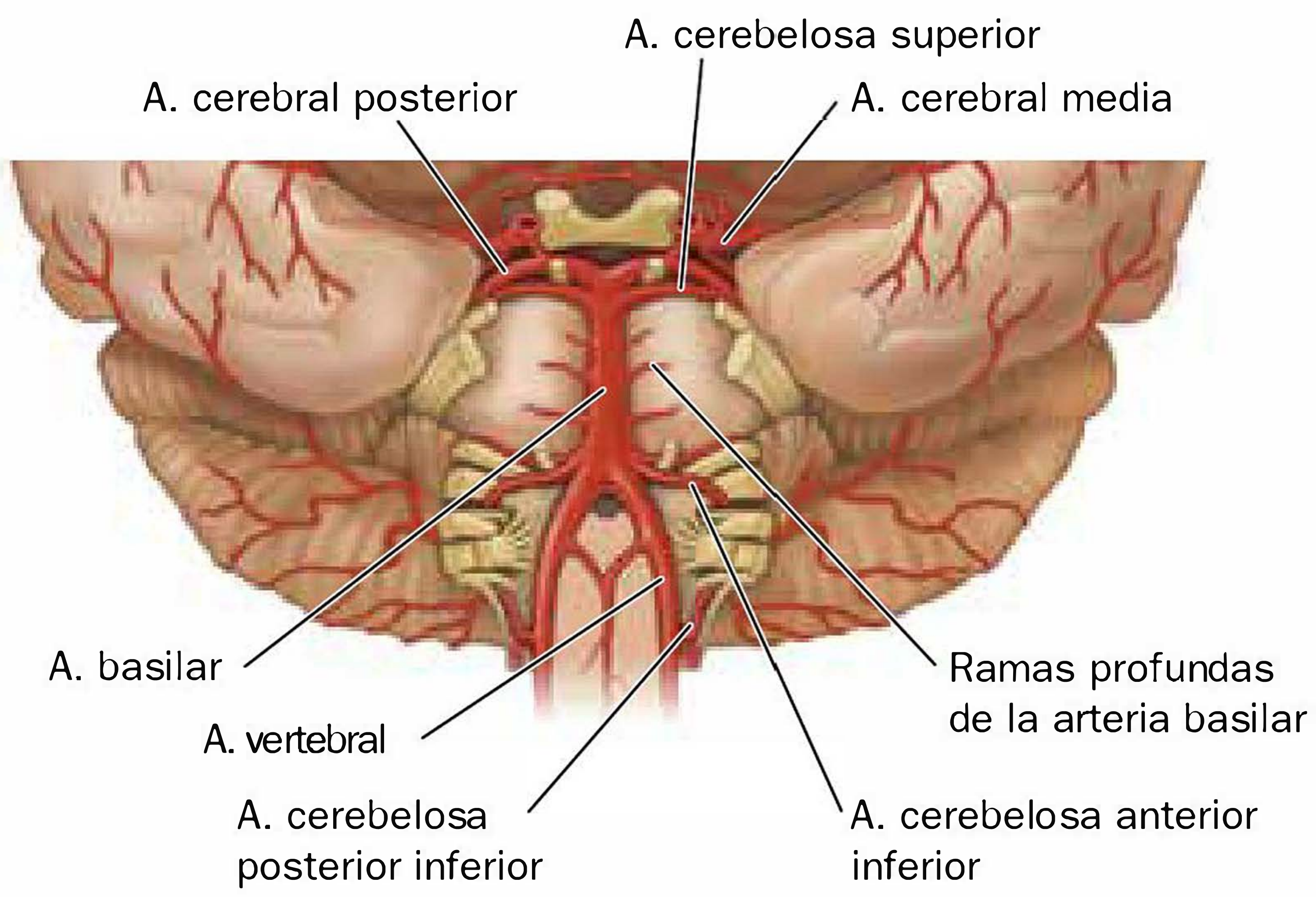


FIGURA 419-6 Diagrama de la circulación posterior. Se muestran las arterias vertebrales intracraneales que forman la arteria basilar, la cual emite las arterias cerebelosa inferior anterior, cerebelosa superior y cerebral posterior. La arteria cerebelosa inferior posterior nace de cada uno de los segmentos vertebrales. La mayor parte del flujo sanguíneo del tronco del encéfalo proviene de numerosas ramas profundas de la arteria basilar que penetran directamente en el tronco del encéfalo.

Apoplejía en el territorio de la circulación posterior

La circulación posterior está formada por las dos arterias vertebrales, la arteria basilar y las dos arterias cerebrales posteriores. Ambas arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar en la unión bulboprotuberancial. En la fosa interpeduncular, la arteria basilar se divide y forma dos arterias cerebrales posteriores (figs. 419-4 a 419-6). Cada una de estas arterias principales da lugar a ramas circunferenciales largas y cortas y a pequeñas ramas penetrantes profundas que irrigan al cerebelo, bulbo raquídeo, protuberancia, mesencéfalo, subtálamo, tálamo, hipocampo y la cara interna de los lóbulos temporal y occipital. La oclusión de cada uno de estos vasos produce un síndrome clínico distinto.

ARTERIA CEREBRAL POSTERIOR En 75% de los casos, ambas arterias cerebrales posteriores nacen de la bifurcación de la arteria basilar; en 20%, una surge de la carótida interna ipsolateral a través de la arteria comunicante posterior y en 5% ambas proceden de la carótida interna ipsolateral (figs. 419-4 a 419-6). En estos casos existe atresia del segmento precomunicante, o P1, de la arteria cerebral posterior verdadera.

Por lo general, los síndromes de la arteria cerebral posterior son consecuencia de la formación de ateromas o émbolos que se alojan en la porción más alta del tronco basilar; la disección de las arterias vertebrales y la displasia fibromuscular también son causas de obstrucción de la arteria comunicante posterior.

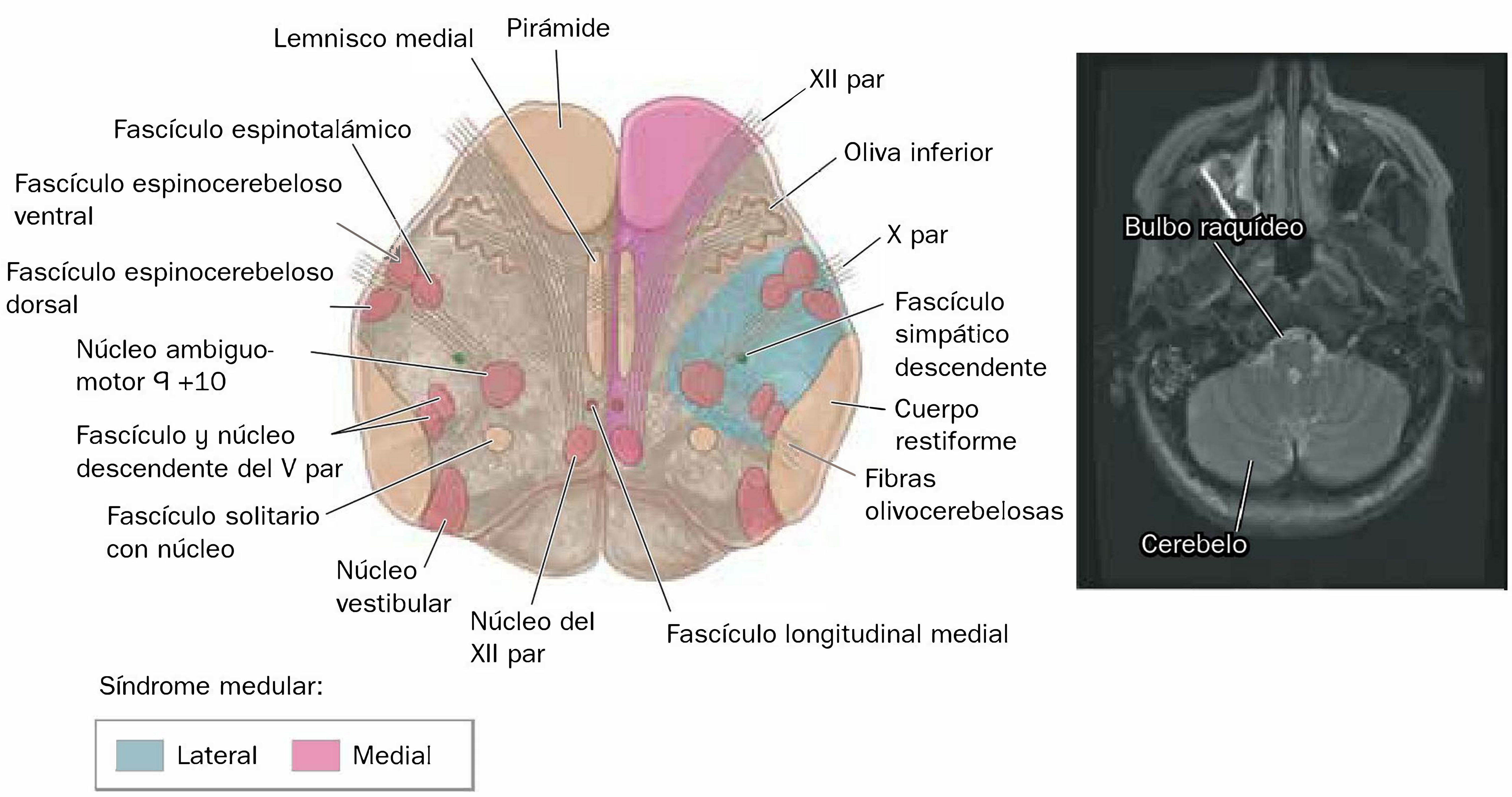


FIGURA 419-7 Corte axial en el plano del bulbo raquídeo; a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Obsérvese que en las figuras 419-7 a 419-11, todos los esquemas están orientados de tal manera que la superficie dorsal queda en la parte inferior, que concuerda con la orientación del tronco del encéfalo que suele identificarse en los modernos estudios neuroimagenológicos. Se incluyen las regiones aproximadas que son afectadas en los síndromes de infarto bulbar medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*.

1. Síndrome bulbar medial (oclusión de la arteria vertebral, de alguna de sus ramas o alguna rama de la parte inferior de la basilar).
   En el lado de la lesión.
   Parálisis con atrofia de la mitad de la lengua: *XII par ipsolateral*.
   En el lado opuesto de la lesión.
   Parálisis de las extremidades superior e inferior sin afección de la cara; alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en medio cuerpo: *haz piramidal y lemnisco interno contralaterales*.
2. Síndrome bulbar lateral (oclusión de cualquiera de las cinco arterias siguientes: vertebral, cerebelosa posteroinferior, bulbares laterales superior, media o inferior).
   En el lado de la lesión.
   Dolor, entumecimiento, alteración de la sensibilidad en la mitad de la cara: *haz descendente y núcleo del V par*.
   Ataxia de miembros, caída hacia el lado de la lesión: *incierto (cuerpo restiforme, hemisferio cerebeloso, fibras cerebelosas, haz espinocerebeloso) (?)*.
   Nistagmo, diplopía, oscilopsia, vértigo, náusea, vómito: *núcleo vestibular*.
   Síndrome de Horner (miosis, ptosis, disminución de la sudoración): *haz simpático descendente*.
   Disfagia, disfonía, parálisis del paladar, parálisis de cuerda vocal, disminución del reflejo nauseoso: *fibras emergentes de los nervios IX y X*.
   Pérdida del gusto: *núcleo y tracto solitario*.
   Entumecimiento de la extremidad superior, del tronco o la extremidad inferior ipsolaterales: *núcleos delgado y cuneiforme*.
   Debilidad de la parte inferior de la cara: *genuflexión de las fibras motoras superiores hacia el núcleo facial ipsolateral*.
   En el lado opuesto de la lesión.
   Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en un hemicuerpo, con afectación ocasional de la cara: *haz espinotalámico*.
3. Síndrome bulbar unilateral total (oclusión de una arteria vertebral): combinación de los síndromes medial y lateral.
4. Síndrome bulboprotuberancial lateral (oclusión de una arteria vertebral): combinación de los síndromes bulbar lateral y protuberancial inferolateral.
5. Síndrome de la arteria basilar (el síndrome de la arteria vertebral única es equivalente): combinación de los diferentes síndromes troncoencefálicos, además de los que se producen en el territorio de distribución de la arteria cerebral posterior.
   Signos de afectación bilateral de vías largas (sensitivos y motores; alteraciones cerebelosas y de pares craneales periféricos): *vías largas bilaterales; cerebelo y pares craneales periféricos*.
   Parálisis o debilidad en las cuatro extremidades, además de toda la musculatura bulbar: *haces corticobulbar y corticoespinal de forma bilateral*.

La obstrucción de la PCA suele observarse en dos síndromes clínicos: 1) *síndrome de P1:* signos del mesencéfalo, zonas subtalámica y talámica por afectación del segmento P1 proximal de la PCA o sus ramas penetrantes (talamogeniculada, de Percheron y arterias coroideas posteriores) y 2) *síndrome de P2:* signos de los lóbulos temporal y occipital por oclusión del segmento P2 en sentido distal a la unión de la PCA con la arteria comunicante posterior.

SÍNDROMES DE P1 El infarto suele ocurrir en el subtálamo ipsolateral y porción medial del tálamo, así como en el pedúnculo cerebral ipsolateral y el mesencéfalo (figs. 419-5 y 419-11). El resultado es una parálisis del tercer nervio con ataxia contralateral (síndrome de Claude) o hemiplejía contralateral (síndrome de Weber). La presencia de ataxia indica que existe una lesión del núcleo rojo o del fascículo dentado rubrotalámico; la hemiplejía se debe a la lesión en el pedúnculo cerebral (fig. 419-11). En caso de lesión del núcleo subtalámico aparece hemibalismo contralateral. La oclusión de la arteria de Percheron produce paresia de la mirada ascendente, somnolencia y algunas veces abulia. Los síntomas iniciales del infarto extenso del mesencéfalo y el subtálamo por la oclusión proximal y bilateral de la PCA se caracterizan por coma, pupilas no reactivas, signos piramidales bilaterales y rigidez de descerebración.

La oclusión de las ramas penetrantes de las arterias talámica y talamogeniculada produce síndromes talámicos y talamocapsulares lagunares menos extensos. El *síndrome talámico de Déjerine-Roussy* consiste de pérdida hemisensitiva contralateral, seguida de dolor intenso de naturaleza lacerante o urente en las zonas afectadas. Es un cuadro persistente y casi no mejora con los analgésicos. Los anticonvulsivos (carbamazepina y gabapentina) tienen en ocasiones buenos resultados, al igual que los antidepresivos tricíclicos.

SÍNDROMES DE P2 (Figs. 419-4 y 419-5) La oclusión de la porción distal de la PCA causa un infarto de la porción medial y occipital de los lóbulos temporales. Se acompaña de hemianopsia homónima contralateral sin lesión macular. (Las apoplejías de la MCA a menudo causan hemianopsia, pero casi siempre la mácula queda intacta, ya que la corteza calcarina está irrigada por el segmento P2.) En ocasiones sólo se altera el cuadrante superior del campo visual o se atenúa la visión de la mácula. En ausencia de lesión en las áreas de asociación visual con infarto de la corteza calcarina,

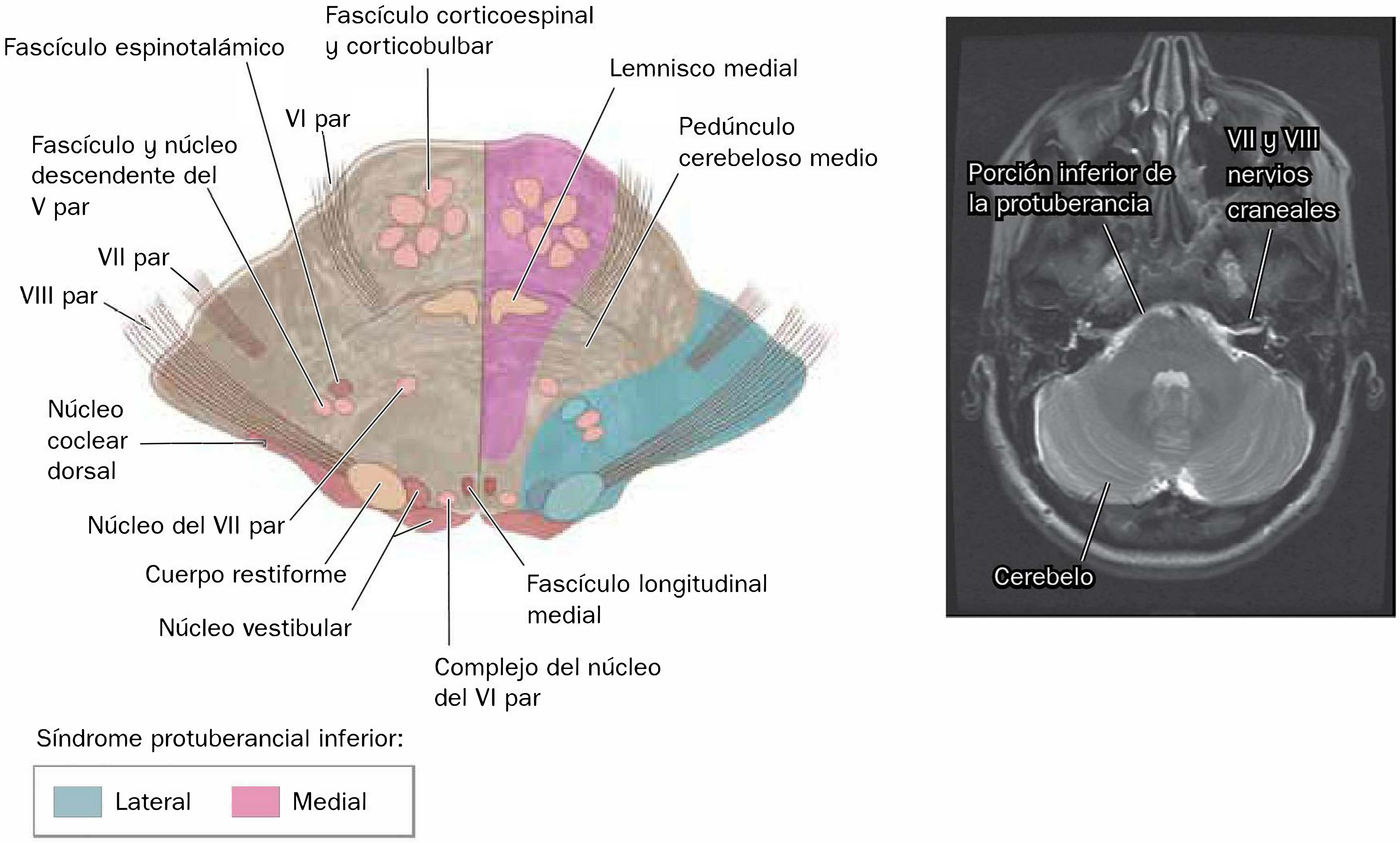


FIGURA 419-8 Corte axil en el plano de la porción inferior de la protuberancia; a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Se presentan regiones aproximadas afectadas en síndromes protuberanciales inferior, medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas.*

1. Síndrome protuberancial inferior medial (oclusión de la rama paramediana de la arteria basilar).
   En el lado de la lesión.
   Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión (convergencia conservada): *centro de la mirada conjugada lateral.*
   Nistagmo: *núcleo vestibular.*
   Ataxia de las extremidades y la marcha: probablemente *pedúnculo cerebeloso medio.*
   Diplopía en la mirada lateral: *VI par.*
   En el lado opuesto de la lesión.
   Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal en la parte inferior de la protuberancia.*
   Alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en la mitad del cuerpo: *lemnisco medio.*
2. Síndrome protuberancial inferior lateral (oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior).
   En el lado de la lesión.
   Nistagmo horizontal y vertical, vértigo, náusea, vómito, oscilopsia: *par o núcleo vestibular.*
   Parálisis facial: *VII par.*
   Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión: *centro de la mirada conjugada lateral.*
   Hipoacusia, acúfenos: *par auditivo o núcleo coclear.*
   Ataxia: *pedúnculo cerebeloso medio y hemisferio cerebeloso.*
   Alteración de la sensibilidad en la cara: *haz descendente y núcleo del V par.*
   En el lado opuesto de la lesión.
   Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la mitad del cuerpo (puede incluir la cara): *haz espinotalámico.*

la persona quizá se percate de los defectos visuales. El infarto de la porción medial del lóbulo temporal y el hipocampo puede causar alteraciones inmediatas de la memoria, sobre todo cuando se ubica en el hemisferio dominante. Esta anormalidad suele desaparecer puesto que la memoria posee representación en ambos hemisferios. En caso de lesión del hemisferio dominante y extensión del infarto hasta abarcar al rodete del cuerpo calloso, la persona manifiesta alexia sin agrafia. Esta situación se acompaña de modo ocasional de agnosia visual, objetos, símbolos matemáticos y colores y anomia con errores parafásicos (afasia amnésica), incluso sin lesión del cuerpo calloso. La oclusión de la arteria cerebral posterior puede producir *alucinosis peduncular* (alucinaciones visuales con escenas y objetos de colores brillantes).

El infarto bilateral en la porción distal de la PCA causa ceguera cortical (ceguera en que se conserva la reacción fotomotora pupilar). La persona no se percata de su ceguera e incluso la niega (*síndrome de Anton*). En otros casos persisten pequeños segmentos del campo visual y el individuo manifiesta visión fluctuante conforme capta las imágenes en las zonas indemnes. En raras ocasiones se pierde sólo la visión periférica y se conserva la central, llamada visión de "túnel". Las lesiones bilaterales del área de asociación visual causan el *síndrome de Balint,* en el cual se altera el reconocimiento visual sistematizado del entorno **(cap. 26)**; este síndrome suele ser consecuencia de infartos por hipoperfusión de las "zonas limítrofes" entre los territorios de las arterias cerebrales posterior y media en su segmento distal, como sucede después de un paro cardiaco. Estos pacientes manifiestan persistencia de la imagen visual durante varios minutos a pesar de desviar la mirada hacia otro sitio (*palinopsia*) o incapacidad de sintetizar la imagen completa (*asimultanagnosia*). La oclusión embólica de la porción superior del tronco basilar puede producir cualesquiera o todos los síntomas de la apoplejía del territorio central o periférico. El signo distintivo es la aparición repentina de signos bilaterales como ptosis, anisocoria o ausencia de la reacción fotomotora y somnolencia. A menudo los pacientes tienen posturas y sacudidas mioclónicas que simulan una convulsión. La exploración de la CT sin contraste en busca del signo de la arteria basilar hiperdensa (indicativa de un trombo en la arteria basilar) o con angiografía por CT (CTA) establece este diagnóstico. Los médicos deben sospechar este raro síndrome apoplético, pero potencialmente tratable, ante la aparición de una convulsión y deficiencias de nervios craneales.

ARTERIAS VERTEBRAL Y CEREBELOSA POSTEROINFERIOR La arteria vertebral, que tiene su origen en el tronco braquiocefálico en el lado derecho y en la arteria subclavia en el lado izquierdo, se divide en cuatro segmentos anatómicos. El primero (V1) se extiende desde su origen hasta su entrada en el sexto o quinto agujero transverso vertebral. El segundo (V2) atraviesa los agujeros vertebrales desde C6 hasta C2. El tercero (V3) cruza el agujero transverso del atlas y discurre alrededor de su arco hasta cruzar la duramadre en el agujero occipital. El cuarto segmento (V4) tiene un trayecto as-

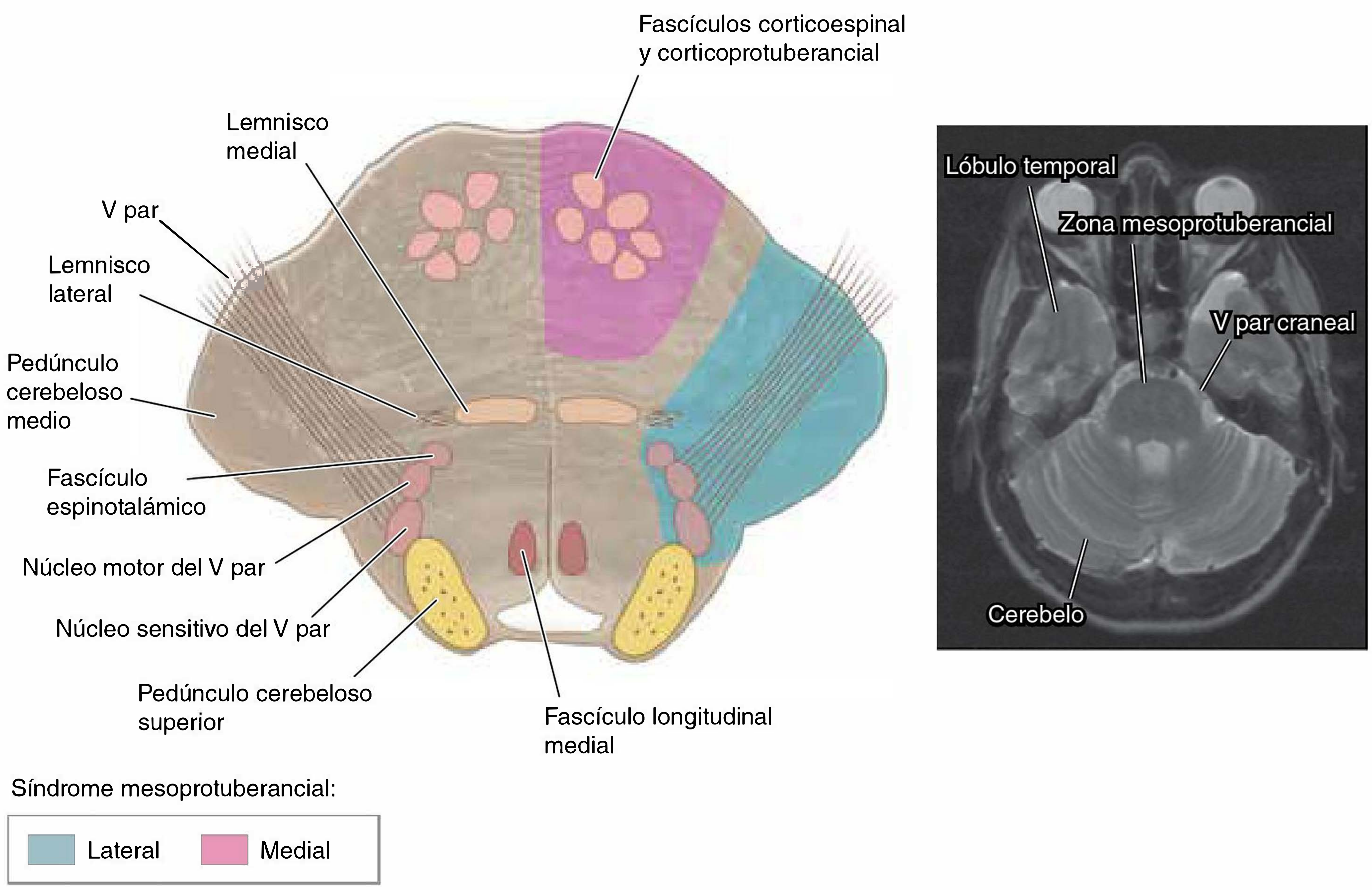


FIGURA 419-9 Corte axial en el plano de la zona media de la protuberancia; a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en los síndromes de infarto mesoprotuberancial, medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*.

1. Síndrome medioprotuberancial medial (rama paramediana de la parte media de la arteria basilar).
   En el lado de la lesión.
   Ataxia de las extremidades y la marcha (más notoria cuando la afección es bilateral): *núcleos de la protuberancia*.
   En el lado opuesto de la lesión.
   Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal*.
   Alteraciones variables del tacto y la propiocepción cuando la lesión se extiende en dirección posterior: *lemnisco medial*.
2. Síndrome medioprotuberancial lateral (arteria circunferencial corta).
   En el lado de la lesión.
   Ataxia de las extremidades: *pedúnculo cerebeloso medio*.
   Parálisis de los músculos de la masticación: *núcleo o fibras motoras del V par*.
   Alteración de la sensibilidad en un lado de la cara: *núcleo o fibras sensitivas del V par*.
   En el lado opuesto de la lesión.
   Alteración de las sensibilidades dolorosa y térmica en las extremidades y el tronco: *haz espinotalámico*.

cendente hasta que se une con la otra arteria vertebral para formar la arteria basilar (fig. 419-6); sólo el cuarto segmento proyecta ramas que irrigan el tronco encefálico y el cerebelo. La arteria cerebelosa posteroinferior (PICA, *posterior inferior cerebellar artery*) irriga en su segmento proximal la cara lateral del bulbo raquídeo y, con sus ramas distales, la cara inferior del cerebelo.

Las lesiones aterotrombóticas se suelen establecer en los segmentos V1 y V4 de la arteria vertebral. El primer segmento se obstruye en ocasiones en el plano de su origen y emite embolias hacia la circulación posterior; casi siempre basta la irrigación colateral procedente de la arteria vertebral contralateral o de las arterias cervical, tirocervical u occipital ascendentes para prevenir la TIA de flujo bajo o la apoplejía. En caso de atresia de una de las arterias vertebrales y una lesión aterotrombótica en el origen de la otra, no es suficiente la circulación colateral, que a menudo consta incluso de un flujo retrógrado proveniente de la arteria basilar (figs. 419-5 y 419-6). En este contexto es posible una TIA de flujo bajo, que se caracteriza por síncope, vértigo y hemiplejía alterna; esta situación también favorece la aparición de trombosis. La enfermedad de la porción distal del cuarto segmento de la arteria vertebral facilita la formación de trombos que se manifiestan como embolia o con propagación como trombosis de la arteria basilar. La estenosis del segmento proximal al origen de la arteria cerebelosa posteroinferior pone en riesgo al bulbo raquídeo y la superficie posteroinferior del cerebelo.

En caso de obstrucción de la arteria subclavia en la zona proximal al origen de la arteria vertebral, el flujo de la arteria vertebral ipsolateral se invierte. El ejercicio del brazo ipsolateral incrementa la demanda de irrigación vertebral y provoca una TIA en la circulación posterior, o "secuestro de la subclavia".

La ateromatosis es rara en el segundo y tercer segmentos de la arteria vertebral, pero esta región puede sufrir disección, displasia fibromuscular y, en ocasiones, compresión por los vértices de los osteofitos situados dentro del agujero vertebral.

La oclusión embólica o la trombosis del segmento V4 causan isquemia de la porción lateral del bulbo. Recibe el nombre de síndrome bulbar lateral y se caracteriza por vértigo, falta de sensibilidad de la mitad ipsolateral de la cara y las extremidades contralaterales, diplopía, disfonía, disartria, disfagia y síndrome de Horner ipsolateral, también llamado *síndrome bulbar lateral* (*o de Wallenberg*) (fig. 419-7). También es posible la debilidad facial ipsolateral de neurona motora superior. Muchos casos son consecuencia de la oclusión de la arteria vertebral ipsolateral, pero en otros también participa la obstrucción de la PICA. La oclusión de las ramas penetrantes bulbares de la arteria vertebral o la PICA resulta en síndromes parciales. *Sin embargo, la hemiparesia no es un signo de oclusión de la arteria vertebral y la cuadriparesia puede ser consecuencia de oclusión de la arteria espinal anterior.*

En raras ocasiones surge un *síndrome bulbar medial* por infarto de la pirámide del bulbo y hemiparesia contralateral de brazos y piernas, sin alteraciones de la cara. Cuando se lesiona el lemnisco medial, así como las fibras que abandonan el nervio hipogloso, se observa pérdida contralateral del sentido de la posición articular y debilidad ipsolateral de la lengua.

El infarto cerebeloso puede ocasionar *paro respiratorio* por elevación de la presión intracraneal secundaria al edema del cerebelo, cierre del acueducto de Silvio o del cuarto ventrículo, seguido por hidrocefalia y hernia central. El desplazamiento del tronco del encéfalopor edema cerebeloso también causa inestabilidad respiratoria y hemodinámica. Antes de que sobrevenga el paro respiratorio aparecen algunas veces somnolencia fugaz,

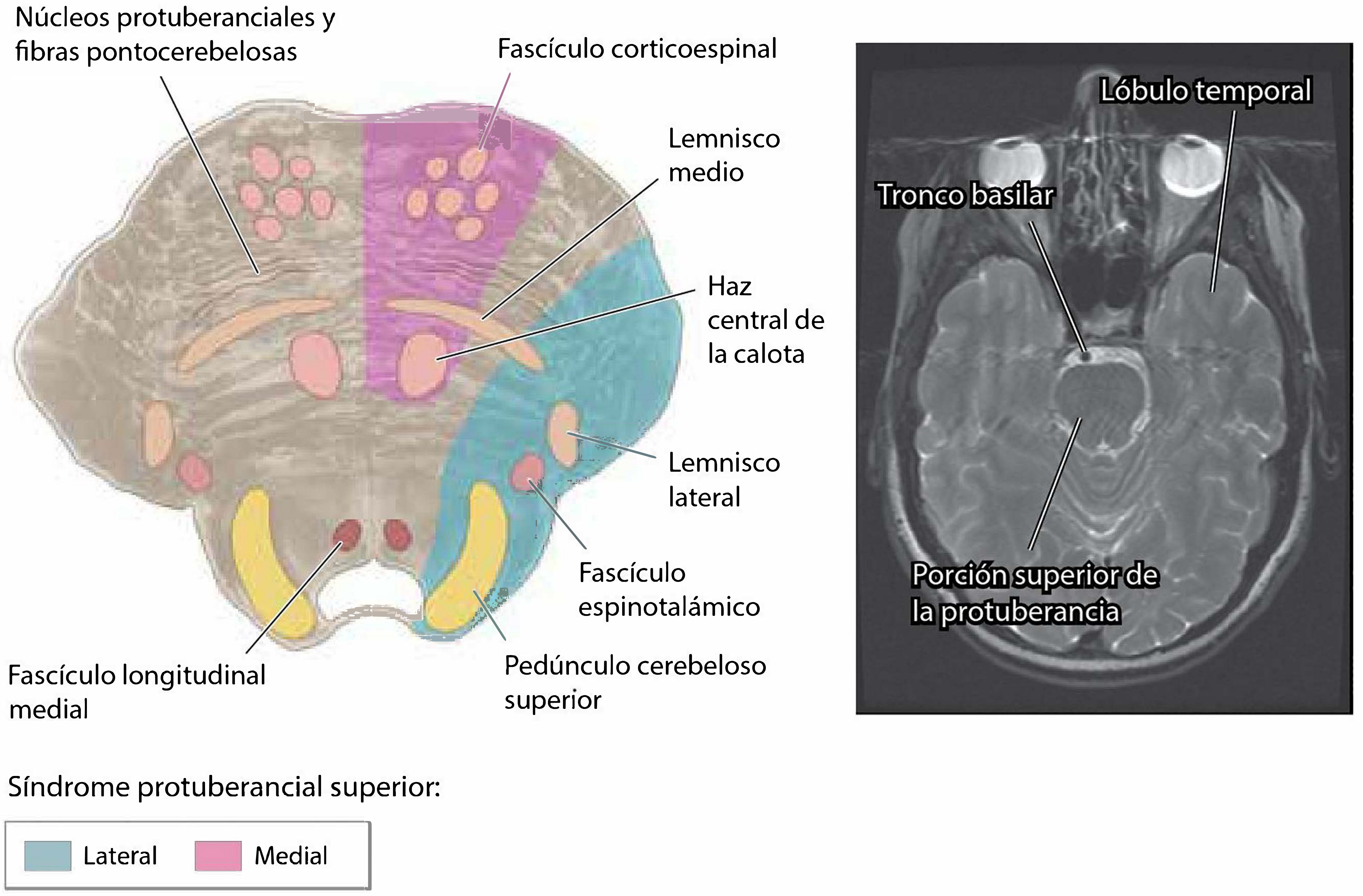


FIGURA 419-10 Corte axial en el plano de la porción superior de la protuberancia; a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en los síndromes de infarto protuberancial superior, medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*.

1. Síndrome protuberancial superior medial (ramas paramedianas de la parte superior de la arteria basilar).
   En el lado de la lesión.
   Ataxia cerebelosa (probable): *pedúnculos cerebelosos superior, medio o ambos*.
   Oftalmoplejía internuclear: *fascículo longitudinal medio*.
   Síndrome mioclónico, con afectación de paladar, faringe, cuerdas vocales, aparato respiratorio, cara, aparato oculomotor, etc.: *localización incierta (haz central de la calota, proyección dentada, núcleo olivar inferior)*.
   En el lado opuesto de la lesión.
   Parálisis de la cara, el brazo y la pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal*.
   En algunas ocasiones se afecta la sensibilidad táctil, vibratoria y posicional: *lemnisco medial*.
2. Síndrome protuberancial superior lateral (síndrome de la arteria cerebelosa superior).
   En el lado de la lesión.
   Ataxia de extremidades y de la marcha, caída hacia el lado de la lesión: *pedúnculos cerebelosos medio y superior, superficie superior del cerebelo, núcleo dentado*.
   Mareo, náusea, vómito; nistagmo horizontal: *núcleo vestibular*.
   Parálisis de la mirada conjugada (ipsolateral): *mirada contralateral en la protuberancia*.
   Desviación oblicua: *incierta*.
   Miosis, ptosis, disminución de la sudoración en la cara (síndrome de Horner): *fibras simpáticas descendentes*.
   Temblor: localización incierta (*núcleo dentado, pedúnculo cerebeloso superior*).
   En el lado opuesto de la lesión.
   Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara, las extremidades y el tronco: *haz espinotalámico*.
   Alteración de la sensibilidad táctil, vibratoria y posicional, con mayor intensidad en la pierna que en el brazo (existe una tendencia a la incongruencia en las deficiencias del dolor y el tacto): *lemnisco medial* (*porción lateral*).

signo de Babinski y disartria, y es posible que haya debilidad bifacial, o sólo de forma breve. Algunas veces, los primeros síntomas y signos son inestabilidad de la marcha, cefalea, mareo, náusea y vómito; su presencia indica la inminencia de una complicación que obligue quizá a realizar una descompresión neuroquirúrgica, a menudo con resultados excelentes. Es difícil distinguir estos síntomas de los de una laberintitis viral, pero la cefalea, la rigidez del cuello y la dismetría unilateral hacen sospechar presencia de apoplejía.

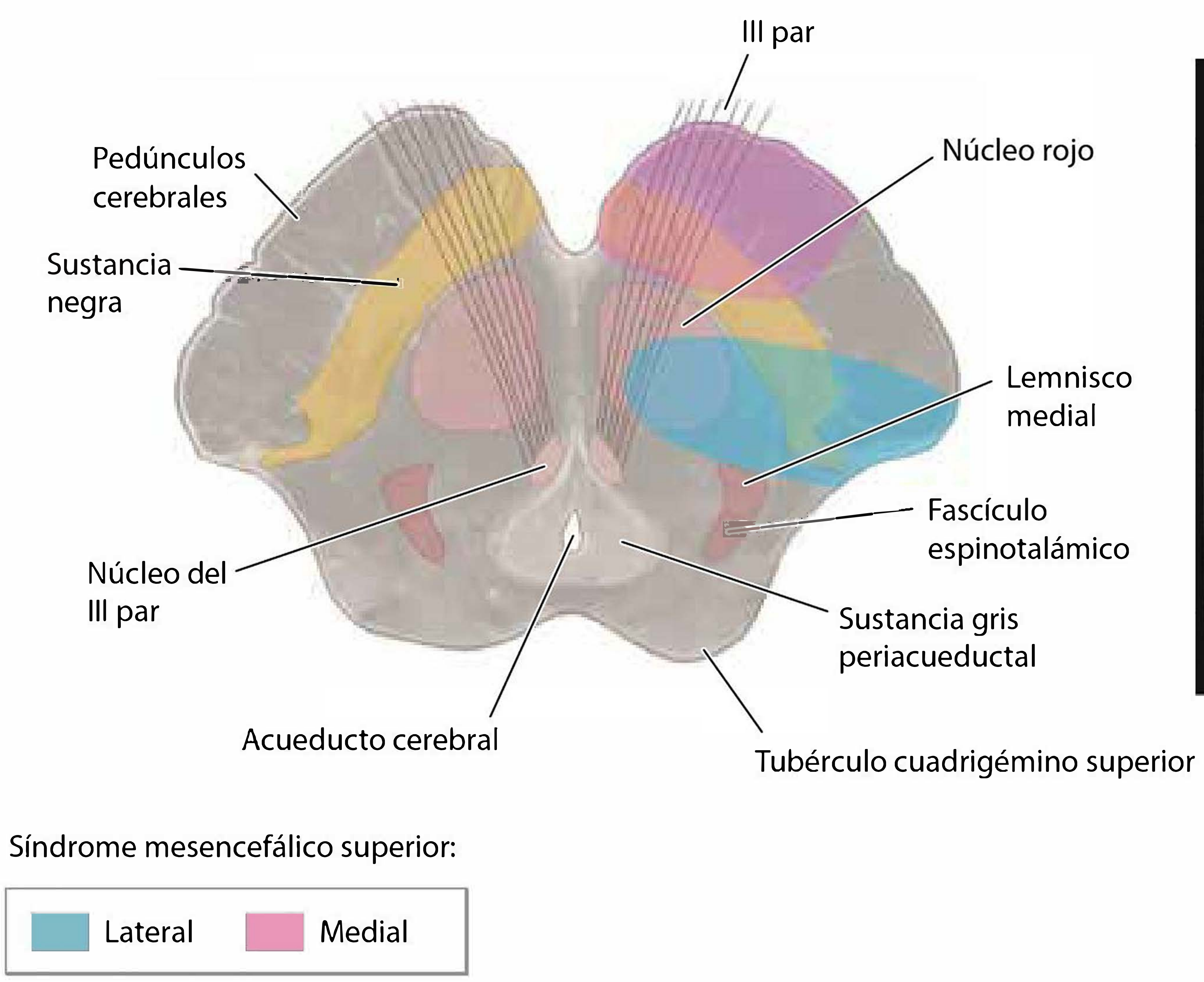
ARTERIA BASILAR Varias ramas de la arteria basilar (fig. 419-6) irrigan la base de la protuberancia y la cara superior del cerebelo y se dividen en tres grupos: 1) las paramedianas, cuyo número es de 7-10, irrigan la franja de la protuberancia situada a ambos lados de la línea media; 2) las circunferenciales cortas, cuyo número es de 5-7, irrigan los dos tercios externos de la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos medio y superior, y 3) las circunferenciales largas bilaterales (arterias cerebelosas superior y anteroinferior), que yacen alrededor de la protuberancia para irrigar los hemisferios cerebelosos.

En cualquier punto a lo largo del tronco de la basilar se pueden formar lesiones ateromatosas, pero son más frecuentes en la región proximal de la basilar y los segmentos distales de las vertebrales. Estas lesiones ocluyen casi siempre la porción proximal de la basilar y una o ambas arterias vertebrales. Los síntomas varían de acuerdo con la circulación colateral retrógrada proveniente de las arterias comunicantes posteriores. En raras ocasiones, la disección de una arteria vertebral altera a la arteria basilar y, según sea la ubicación de la luz verdadera o falsa, produce infartos múltiples de las arterias penetrantes.

Aunque algunas veces la aterotrombosis ocluye la porción distal de la arteria basilar, los síndromes de "la punta de la basilar" se deben con mayor frecuencia a émbolos procedentes del corazón, los segmentos proximales de las vertebrales o de la propia arteria basilar.

El tronco del encéfalo contiene estructuras numerosas en estrecha aposición y por ello pueden surgir síndromes clínicos muy diversos que comprenden isquemia que refleja una lesión de los fascículos corticoespinales y corticobulbares, los haces sensitivos ascendentes y los núcleos de los pares craneales (figs. 419-7 a 419-11).

Los síntomas de isquemia transitoria o infarto en el territorio del tronco basilar no indican a menudo si existe una lesión en el tronco o alguna de sus ramas, si bien establecer esta diferenciación tiene consecuencias importantes para el tratamiento. *A pesar de ello, es fácil identificar los síntomas de la oclusión completa del tronco basilar porque comprenden un conjunto de signos de los fascículos largos en ambos lados (sensitivos y motores) con signos de disfunción de los pares craneales y el cerebelo.* Los pacientes pueden tener movimientos posturales espontáneos de naturaleza mioclóni-



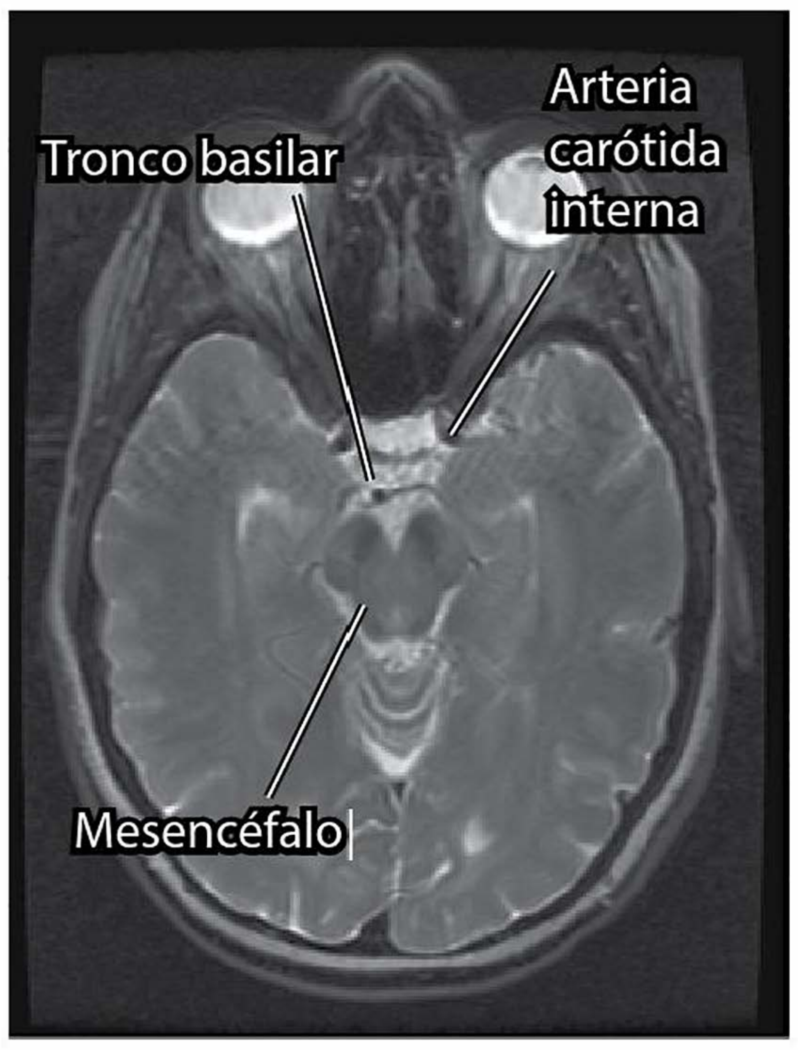


FIGURA 419-11 Corte axial en el plano del mesencéfalo; a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en los síndromes de infarto mesencefálico medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*.

1. Síndrome mesencefálico medial (ramas paramedianas de la porción superior del tronco basilar y de la arteria cerebral posterior en su porción proximal).
   Mismo lado de la lesión.
   Descenso y desviación externa de los globos oculares a consecuencia de la acción no antagonizada del cuarto y sexto nervios craneales, así como midriasis y pupilas no reactivas: *fibras del tercer par*.
   En el lado contrario de la lesión.
   Parálisis de cara, brazo y pierna: *fascículos descendentes corticobulbar y corticoespinal en pedúnculos cerebrales*.
2. Síndrome mesencefálico lateral (síndrome de arterias perforantes pequeñas que nacen de la arteria cerebral posterior).
   Mismo lado de la lesión.
   Descenso y desviación externa de los globos oculares como consecuencia de la acción no antagonizada de cuarto y sexto nervios craneales, así como midriasis y pupilas no reactivas: *fibras del tercer par, núcleo del tercer par o ambas estructuras*.
   En el lado contrario de la lesión.
   Hemiataxia, hipercinesias, temblor: *núcleo rojo, vía dentatorrubrotalámica*.

ca y que simulan actividad convulsiva. El estado de "desaferentación" (síndrome de enclaustramiento), en el cual se conserva la conciencia pero hay cuadriplejía y signos de los pares craneales, sugiere un infarto de toda la protuberancia y la porción inferior del mesencéfalo. El objetivo terapéutico es identificar la oclusión *inminente* del tronco basilar antes de que sobrevenga el infarto devastador. La presencia de una serie de TIA y apoplejía de evolución lenta y fluctuante es de gran importancia, ya que anticipan con frecuencia una oclusión aterotrombótica de la porción distal de la arteria vertebral de la zona proximal del tronco basilar en su zona proximal.

Las TIA dentro de la distribución de la porción proximal del tronco basilar causan mareo (descrito como sensación de "nadar", "columpiarse", "desplazarse", "inestabilidad" o "aturdimiento"). Otros síntomas que anteceden a la aparición de una trombosis del tronco basilar incluyen diplopía, disartria, insensibilidad facial o peribucal y síntomas hemisensitivos. En términos generales, los datos clínicos de las TIA de las ramas del tronco basilar se manifiestan en un lado del tallo encefálico, en tanto que los síntomas de las TIA de todo el tronco se manifiestan en ambos lados, aunque se ha insistido en que uno de los primeros síntomas de obstrucción del tronco basilar es la hemiparesia "anticipatoria". Las TIA por la oclusión inminente del tronco basilar o una de sus ramas son muy breves (5-30 min) y se repiten varias veces al día. Este perfil sugiere una hipoperfusión intermitente. Aunque se ha instituido el tratamiento con heparina intravenosa o varias combinaciones de antiplaquetarios para prevenir la propagación del coágulo, no hay evidencia específica que apoye una estrategia específica; la intervención endovascular también es una alternativa.

La oclusión aterotrombótica del tronco basilar con infarto suele causar signos *bilaterales* del tronco encefálico. La única manifestación de isquemia bilateral del tronco es quizá la paresia de la mirada o la oftalmoplejía internuclear que se acompaña de hemiparesia ipsolateral. Con frecuencia aparecen signos inequívocos de lesión protuberancial en ambos lados. La trombosis completa del tronco basilar tiene un índice de mortalidad muy elevado.

La oclusión de una rama del tronco basilar causa síntomas y signos *unilaterales,* con lesión de los nervios motores y sensitivos y de los nervios craneales. Siempre y cuando los síntomas permanezcan unilaterales, la oclusión del tronco basilar es menos inminente.

La oclusión de la arteria cerebelosa superior causa ataxia cerebelosa ipsolateral pronunciada, náusea y vómito, disartria y pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y la temperatura en las extremidades, el tronco y la cara (haz espinotalámico y trigeminotalámico). Pocas veces se acompaña de sordera parcial, temblor atáxico del brazo ipsolateral, síndrome de Horner y mioclono del paladar. Los síndromes parciales son muy frecuentes (fig. 419-10). En el caso de apoplejía grande, el edema y el efecto de masa ocupativa comprimen al mesencéfalo u originan hidrocefalia, síntomas que a veces evolucionan con gran rapidez. La neurocirugía permite salvar a estos pacientes.

La oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior produce grados variables de infarto gracias a que su calibre y el territorio que irriga son inversamente proporcionales a los de las PICA. Los síntomas principales son: 1) anacusia ipsolateral, debilidad facial, vértigo, náusea y vómito, nistagmo, acúfenos, ataxia cerebelosa, síndrome de Horner y paresia de la mirada conjugada lateral y 2) pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y la temperatura. La oclusión en un punto cercano al nacimiento de la arteria causa signos del haz corticoespinal (fig. 419-8).

La obstrucción de algunas de las ramas circunferenciales cortas del tronco basilar lesiona a las dos terceras partes laterales de la protuberancia y el pedúnculo cerebeloso medio superior, en tanto que la oclusión de algunas de las ramas paramedianas lesiona una zona cuneiforme en uno y otro lados de la porción medial de la protuberancia (figs. 419-8 a 419-10).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Véase también el capítulo 416.

CT La CT permite identificar o excluir una hemorragia como causa de apoplejía y además comprobar la presencia de hemorragias extraparen-

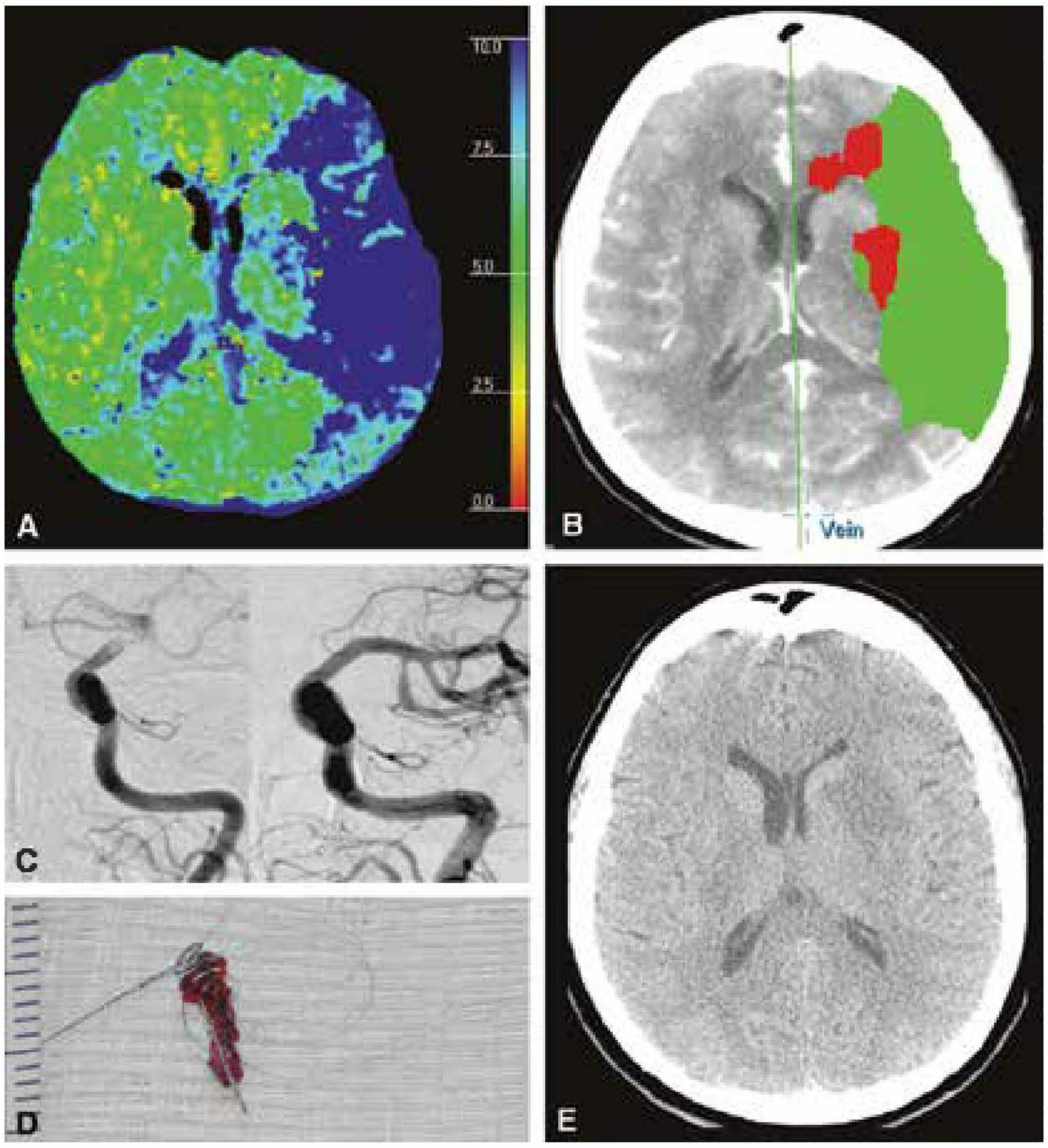


FIGURA 419-12 **Infarto agudo en la arteria cerebral media (MCA) izquierda con hemiplejía derecha pero conservación del lenguaje.** ***A.*** Mapa de perfusión de CT del tiempo medio de tránsito; se observa retraso del riego en la distribución de la MCA izquierda (*azul*). ***B.*** Región prevista del infarto (*roja*) y penumbra (*verde*) con base en datos del estudio por perfusión de CT. ***C.*** Angiograma convencional en el que se observa oclusión de la bifurcación de MCA-carótida interna izquierda (*conjunto izquierdo)* y revascularización de los vasos luego de trombectomía satisfactoria 8 h después de comenzar los síntomas de la apoplejía (*conjunto derecho*)***. D.*** Extracción del coágulo con un dispositivo de trombectomía (L5, *Concentric Medical, Inc*). ***E.*** CT del encéfalo 2 días después: se identifica infarto en la región prevista en ***B,*** pero conservación de la región de penumbra por revascularización satisfactoria. *Vein*, vena.

quimatosas, neoplasias, abscesos y otros trastornos que simulan una apoplejía. La CT del cerebro obtenida en las primeras horas después del infarto no suele mostrar anomalías, de manera que no siempre se observa el infarto de forma fiable hasta pasadas 24-48 h. Es posible que la CT no identifique los accidentes isquémicos pequeños de la fosa posterior; tampoco se distinguen los infartos pequeños en la superficie cortical.

Las CT con medio de contraste aumentan la especificidad, puesto que resaltan los infartos subagudos y permiten observar las estructuras venosas. La CTA (*CT angiography*) y la nueva generación de escáneres multidetectores, con la administración de un medio yodado IV, permiten la visualización de las arterias cervicales e intracraneales, venas intracraneales, cayado aórtico e incluso las arterias coronarias en una sola sesión. Con este método se reconocen con facilidad lesiones de carótidas y oclusiones en vasos intracraneales **(fig. 420-2)**. Después de un bolo IV de contraste también pueden demostrarse las deficiencias en la perfusión cerebral producidas por la oclusión vascular **(fig. 419-12)** y es posible usarlo para predecir la región de cerebro infartado y las zonas cerebrales en riesgo de infarto adicional (es decir, la penumbra isquémica, véase "Fisiopatología de la apoplejía isquémica" en el **cap. 420**). La CT también es una técnica sensible para observar una hemorragia subaracnoidea (aunque por sí sola no la descarta) y la CTA hace posible identificar con facilidad los aneurismas intracraneales **(cap. 301)**. Gracias a su velocidad y a la práctica observada en muchas instituciones, la CT de cabeza sin medio de contraste es el método de imagen de elección en los pacientes con una enfermedad cerebrovascular (fig. 419-1); la CTA y la CT de perfusión también son métodos complementarios muy útiles y cómodos.

MRI

La MRI permite conocer con precisión la extensión y ubicación de un infarto en cualquier región del encéfalo, incluida la fosa posterior y la superficie cortical. Identifica también hemorragia intracraneal y otras anormalidades, y con el empleo de secuencias especiales puede ser tan sensible como la CT para reconocer hemorragia intracerebral aguda. Los aparatos de MRI con imanes de alto poder producen imágenes más confiables y precisas. Las imágenes ponderadas por difusión son más sensibles para identificar un infarto cerebral incipiente que las secuencias ordinarias de MRI o CT **(fig. 419-13)**, al igual que FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) **(cap. 416)**. Gracias a la administración intravenosa de gadolinio como medio de contraste es posible realizar estudios de la irrigación con MRI. Las regiones del cerebro que revelan hipoperfusión pero sin anormalidades de la difusión equivalen a la llamada penumbra isquémica. La angiografía por resonancia es una técnica muy sensible para identificar estenosis de la porción extracraneal de las carótidas internas y los vasos grandes intracraneales. En las estenosis estrechas, la angiografía por MR tiende a magnificar el grado de estenosis más que la angiografía radiográfica ordinaria. La MRI con saturación de la grasa es una secuencia de imágenes utilizada para observar la disección de las arterias extracraneales o intracraneales. Esta técnica tan sensible proyecta a la sangre coagulada dentro de la pared del vaso disecado. El estudio de imagen por ferrosensibilidad es útil para detectar microhemorragias cerebrales que pueden aparecer en la angiopatía cerebral por amiloide y otros cuadros hemorrágicos.

La MRI es un estudio más costoso y lento que la CT y no se practica de forma amplia. La claustrofobia y la logística de la obtención de imágenes en pacientes agudos graves también limitan su aplicación. Casi todos los protocolos para el diagnóstico inmediato de la enfermedad cerebrovascular utilizan la CT a causa de estas limitaciones. Sin embargo, la MRI puede ser útil después del periodo agudo porque define con mayor nitidez la magnitud de la lesión hística y hace posible diferenciar entre regiones nuevas y antiguas de infarto encefálico. La MRI puede tener utilidad particular en individuos con TIA, ya que es también más probable que identifique un infarto reciente, un signo que anticipa otra apoplejía.

Angiografía cerebral Esta técnica radiográfica convencional constituye la pauta para identificar y medir las estenosis ateroscleróticas de las arterias cerebrales y detectar y definir otras anomalías, como aneurismas, vasoespasmo, trombos intraluminales, displasia fibromuscular, fístulas ar-

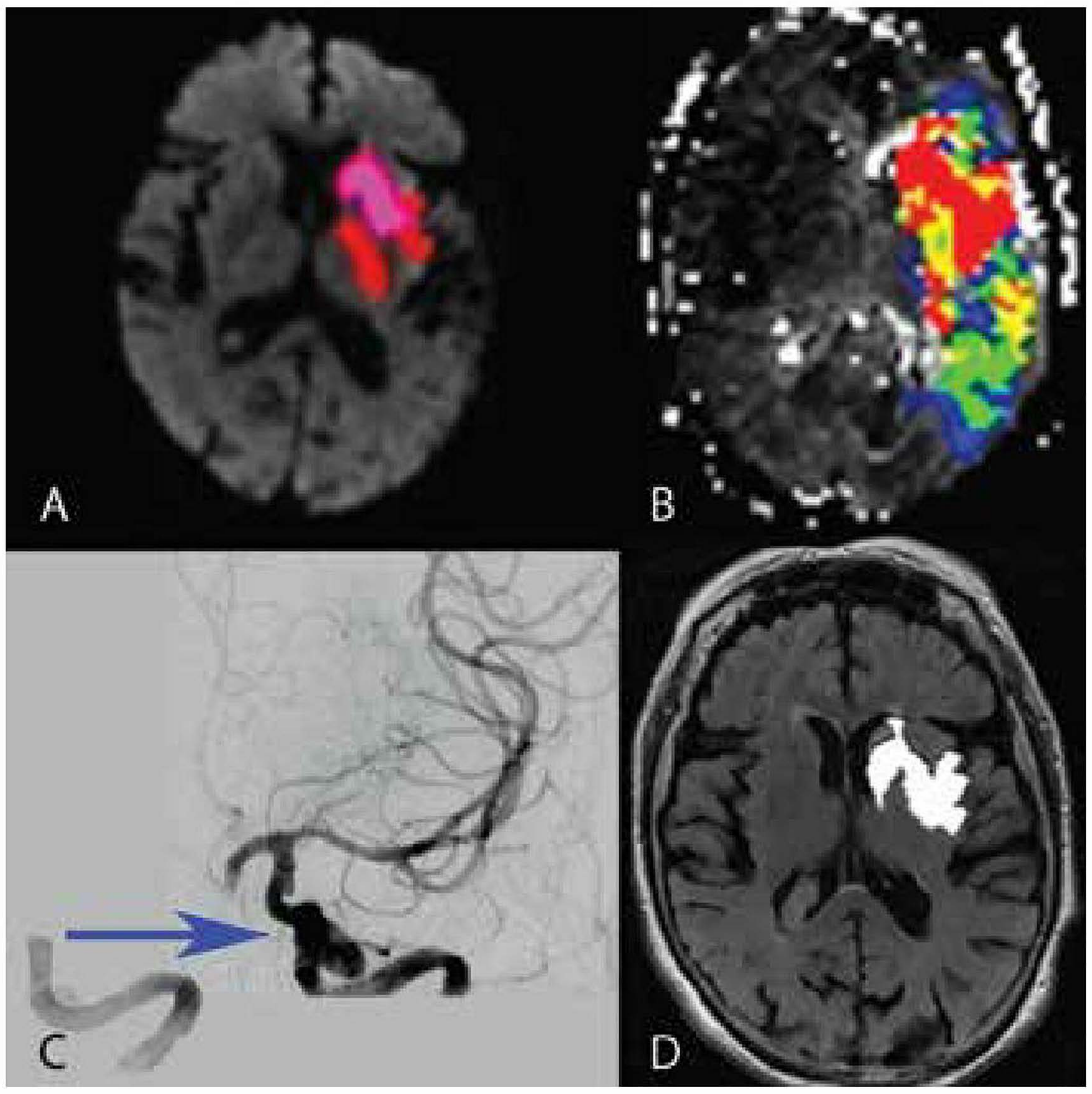


FIGURA 419-13 **Imagen de resonancia magnética (MRI) de una apoplejía aguda.** ***A.*** MRI ponderada por difusión (DWI) de una mujer de 82 años de edad 2.5 h después del inicio de debilidad del lado derecho y afasia; revela difusión limitada en los ganglios basales y la cápsula interna del lado izquierdo (*regiones coloreadas*). ***B.*** Defecto de perfusión en el hemisferio izquierdo (*señal coloreada*) en imagen obtenida después de la administración de un bolo IV de contraste de gadolinio. La discrepancia entre la región con perfusión deficiente mostrada en ***B*** y el defecto de difusión de ***A*** se llama *discrepancia entre difusión y perfusión*, y proporciona un cálculo de la penumbra isquémica. Sin tratamiento específico, la región con infarto se amplía hasta ocultar la mayor parte o la totalidad del defecto de perfusión. ***C.*** Angiograma cerebral de la arteria carótida interna izquierda en esta paciente antes (*izquierda*) y después (*derecha*) de la embolectomía endovascular exitosa. La oclusión se halla dentro de la carótida terminal. ***D.*** Imagen de recuperación de inversión atenuada con líquido obtenida 3 días después que muestra una región de infarto (*codificada en blanco*) que corresponde a la imagen inicial de la DWI en ***A***, pero no a toda el área en riesgo mostrada en ***B***, lo que sugiere que la embolectomía exitosa salvó del infarto a una región amplia de tejido cerebral. *(Cortesía de Gregory Albers, MD, Stanford University; con autorización.)*

teriovenosas, vasculitis y vasos colaterales. La angiografía convencional conlleva los riesgos de lesionar arterias, causar hemorragia en la ingle, infarto embólico e insuficiencia renal por nefropatía causada por el medio de contraste, de tal forma que se debe reservar para situaciones en que no son adecuadas las técnicas menos cruentas. El tratamiento de la apoplejía aguda con trombectomía endovascular ha sido efectivo en episodios isquémicos por oclusiones de la arteria carótida terminal o la MCA y ahora es parte de la práctica clínica regular en centros con esta capacidad **(cap. 420)**.

Ecografía La ecografía en modo B combinada con el cálculo de la velocidad de flujo por una ecografía Doppler (ultrasonido "dúplex") permite identificar y medir de manera fiable una estenosis en el origen de la arteria carótida interna. El procedimiento Doppler transcraneal también permite valorar el flujo sanguíneo en las arterias cerebrales media, anterior y posterior y en el sistema vertebrobasilar. Asimismo, permite detectar lesiones estenóticas en las grandes arterias intracraneales, ya que estas lesiones aceleran el flujo sistólico; asimismo, detecta microémbolos en placas carotídeas por lo demás asintomáticas. En muchos casos, la angiografía por MR combinada con una ecografía carotídea y transcraneal elimina la necesidad de una angiografía ordinaria en la valoración de una estenosis vascular. Otra opción es realizar una angiografía por CT de cabeza y cuello como procedimiento imagenológico inicial de una apoplejía. Esta técnica delinea el árbol arterial completo de interés para la apoplejía, con excepción del corazón, de manera que gran parte de la evaluación clínica se puede completar con una sola sesión de estudio de imagen.

Técnicas de perfusión Tanto las técnicas que emplean xenón (sobre todo CT con xenón) como la tomografía con emisión de positrones permiten medir la irrigación cerebral. Estas técnicas se utilizan en particular con fines de investigación **(cap. 416)**, pero también son útiles para definir la importancia de una estenosis arterial y planificar una revascularización quirúrgica. La CT con emisión de fotón único y la MRI de perfusión informan sobre la irrigación cerebral relativa. Como ya se indicó, la CT se usa como primera modalidad imagenológica en el diagnóstico de la apoplejía, por lo que en muchos hospitales la angiografía por CT y las técnicas de perfusión por CT se combinan con la CT convencional. La CT de la irrigación mejora la sensibilidad para reconocer isquemia y puede valorar la penumbra isquémica (fig. 419-12). Otra opción es combinar las técnicas de perfusión-difusión por MRI para identificar la penumbra isquémica en forma de discordancias entre ambas secuencias de imágenes (fig. 419-13).

LECTURAS ADICIONALES

Caplan LR: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 5th ed. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2016.

Tamutzer AA *et al*.: ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging: A meta-analysis. Neurology 88:1468, 2017.

420 Apoplejía isquémica

Wade S. Smith, S. Clairborne Johnston, J. Claude Hemphill, III

El diagnóstico clínico de la apoplejía (ictus) se describe en el **capítulo 419**. Cuando se hace el diagnóstico y se obtiene una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o una imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance image*), la reversión de la isquemia es primordial. Este capítulo se enfoca en la línea temporal del tratamiento de la apoplejía y la prevención secundaria subsiguiente.

FISIOPATOLOGÍA DE LA APOPLEJÍA ISQUÉMICA

La oclusión repentina de un vaso intracraneal reduce el flujo sanguíneo en la región encefálica que irriga. La magnitud de la reducción del flujo está en función del flujo sanguíneo colateral, el cual depende de la anatomía vascular individual (que puede alterarse por enfermedad), el sitio de oclusión y la presión sanguínea sistémica. La interrupción completa de circulación cerebral causa la muerte del tejido encefálico en 4 a 10 min; cuando ésta es menor de 16 a 18 mL/100 g de tejido por minuto, se produce un infarto en unos 60 min, y si la irrigación es menor de 20 mL/100 g de tejido por minuto aparece isquemia sin infarto, a menos que se prolongue durante varias horas o días. Si la irrigación se reanuda antes de que haya infarto significativo, el individuo experimenta únicamente síntomas pasajeros, como es el caso de la isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attack*). Otro concepto importante es la *penumbra isquémica* que se define como la presencia de tejido isquémico, pero con disfunción reversible, que rodea a una zona central de infarto. Esta zona se observa en las técnicas de imagen de perfusión con MRI o CT (véase después en este capítulo y las **figs. 419-12** y **419-13**). Si no se producen cambios en la irrigación, finalmente la penumbra isquémica culminará en un infarto y por este motivo el objetivo de la revascularización es salvar la penumbra isquémica.

El infarto cerebral focal ocurre por dos mecanismos **(fig. 420-1)**: 1) la ruta necrótica, en la que la degradación del citoesqueleto celular es rápida, principalmente al faltar sustratos energéticos a la célula y 2) la ruta de la apoptosis, en que la célula está programada para morir. La isquemia produce necrosis al privar a las neuronas de glucosa y oxígeno, que a su vez impide la producción de ATP en las mitocondrias. Sin este compuesto fosfatado, las bombas iónicas de la membrana dejan de funcionar y las neuronas se despolarizan, con lo que aumenta la concentración intracelular de calcio. La despolarización también provoca la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas y el exceso de esta sustancia fuera de la célula es neurotóxico, puesto que activa los receptores postsinápticos de glutamato, lo que aumenta la penetración de calcio a la neurona. La degradación de lípidos de la membrana y la disfunción mitocondrial producen radicales libres. Estos últimos provocan la destrucción catalítica de las membranas y probablemente dañan otras funciones vitales de las células. La isquemia moderada, como la que se observa en la zona de penumbra isquémica, favorece la muerte por apoptosis, donde las células se destruyen días o semanas después. La fiebre acentúa de manera dramática la isquemia, al igual

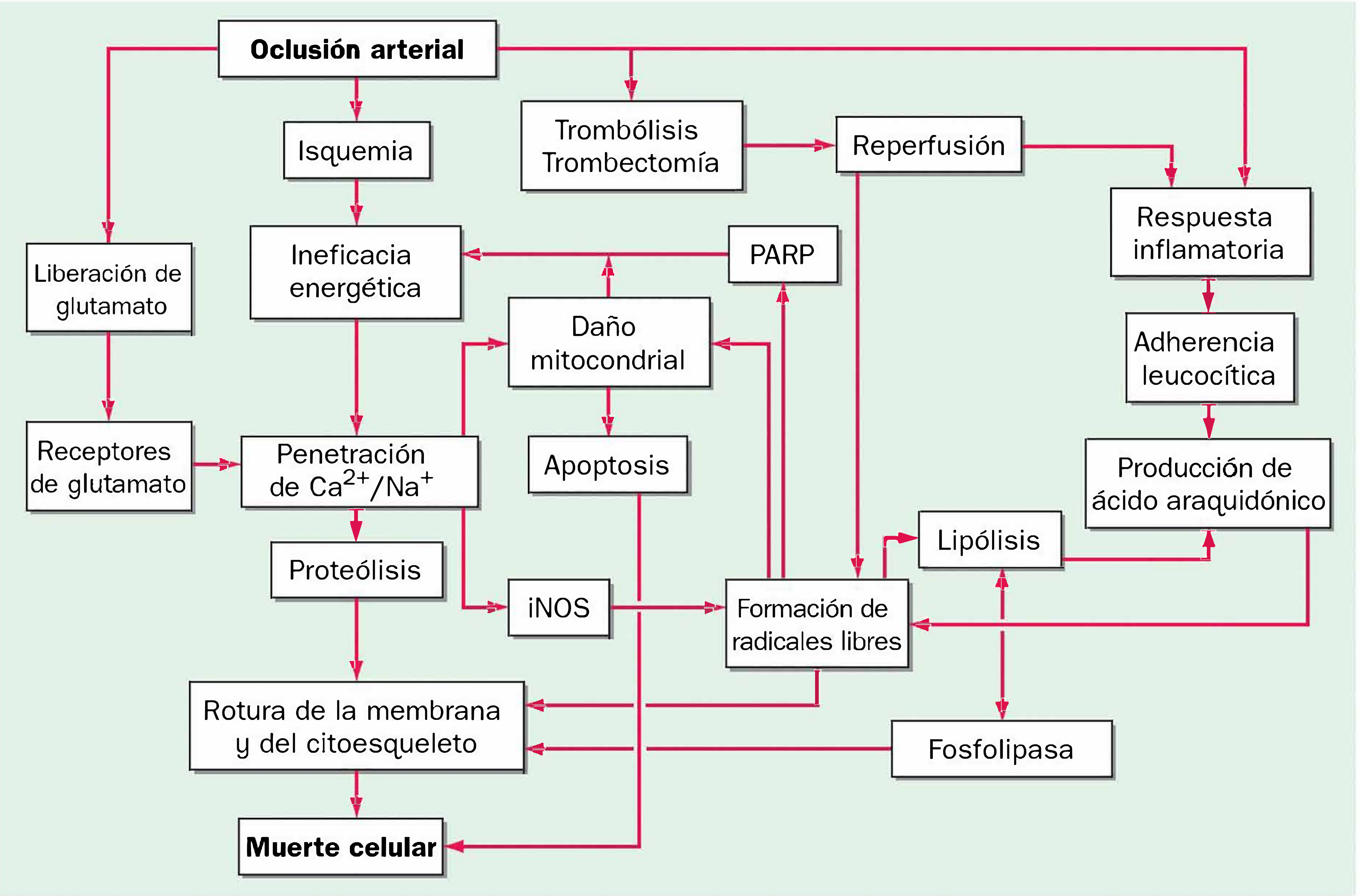


FIGURA 420-1 Fases principales de la cascada de la isquemia cerebral. Consúltese el texto para detalles. iNOS, Sintasa inducible de óxido nítrico; PARP, polimerasa de poli-A ribosa.

que la hiperglucemia (glucosa >11.1 mM/L [200 mg/100 mL]), lo que justifica suprimir la hipertermia y evitar la hiperglucemia en la medida de lo posible. La utilidad de la hipotermia leve inducida para mejorar los puntos finales de la enfermedad cerebrovascular es tema en el cual no ha cesado la investigación clínica.

TRATAMIENTO

Apoplejía isquémica aguda

Una vez corroborado el diagnóstico clínico de apoplejía es importante emprender una estrategia ordenada para la valoración y el tratamiento iniciales. El objetivo primario es evitar o revertir el daño encefálico. Las prioridades de atención son la ventilación (libre tránsito de aire por vías respiratorias), la respiración, la circulación y el tratamiento de la hipoglucemia o hiperglucemia, si se identifican. Obtener una CT sin contraste de la cabeza urgente para diferenciar entre la apoplejía isquémica y la hemorrágica; no hay hallazgos clínicos confiables que distingan de manera concluyente entre la isquemia y la hemorragia, aunque un nivel de conciencia más deprimido, presión sanguínea inicial más alta o la agravación de los síntomas después del inicio favorecen la hemorragia, y una deficiencia máxima al principio o que remite sugiere isquemia. Los tratamientos elaborados para revertir o aminorar la magnitud del tejido infartado y mejorar los resultados clínicos pertenecen a seis categorías: 1) apoyo médico; 2) trombólisis intravenosa; 3) revascularización endovascular; 4) tratamiento antitrombótico; 5) neuroprotección, y 6) centros para la enfermedad cerebrovascular y rehabilitación.

APOYO MÉDICO

Después de un infarto cerebral, el objetivo inmediato es mejorar la irrigación en la zona de penumbra isquémica periférica. También es importante prevenir las complicaciones que son frecuentes en individuos que deben permanecer en cama: infecciones (neumonía, vías urinarias y piel) y trombosis venosa profunda (DVT, *deep vein thrombosis*) con embolia pulmonar. La heparina subcutánea (no fraccionada y de bajo peso molecular) también es inocua y se puede usar de manera concurrente. El empleo de medias compresivas neumáticas brinda beneficio probado para disminuir el riesgo de DVT y es una alternativa segura en vez de la heparina.

La irrigación colateral en el cerebro isquémico depende de la presión arterial, de manera que la reducción inmediata de la presión es todavía controvertida. La presión se debe reducir en caso de ser mayor de 220/120 mm Hg o si se presenta hipertensión maligna **(cap. 271)**, isquemia concomitante del miocardio o presión arterial mayor de 185/110 mm Hg y se prevé el uso de trombolíticos. Ante la demanda competitiva del miocardio y el encéfalo, muchas veces el primer paso para reducir el trabajo del corazón y mantener la presión arterial es reducir la frecuencia cardiaca con un bloqueador adrenérgico β_1 (como esmolol). La disminución sistemática de la tensión arterial, según se ha observado, empeora los resultados. La fiebre es perjudicial y debe tratarse con antipiréticos y enfriamiento superficial. Debe vigilarse la glucosa sérica y mantenerse por debajo de 10.0 mM/L (180 mg/100 mL) con infusión de insulina de ser necesario, y por arriba de al menos 3.3 mM/L (60 mg/100 mL).

Entre 5 y 10% de los pacientes desarrolla suficiente edema cerebral como para originar obnubilación o hernia encefálica. El edema alcanza su punto máximo entre el segundo y el tercer días, pero su efecto de masa ocupativa puede durar alrededor de 10 días. Cuanto más grande es el infarto, mayor será la posibilidad de que se forme un edema con consecuencias clínicas. Con el fin de incrementar la osmolaridad sérica se limita el consumo de agua y se administra manitol por vía intravenosa, pero es importante evitar a toda costa la hipovolemia porque contribuye a la hipotensión y empeora el infarto. El análisis combinado de tres ensayos clínicos aleatorizados realizados en Europa de hemicraniectomía (craneotomía y extracción de parte del cráneo temporal) indica que este método reduce la mortalidad por 50% y mejora de forma significativa el objetivo de supervivencia. Los pacientes de edad avanzada (edad >60 años) obtienen un beneficio menor, pero aún significativo. El volumen del infarto cerebral en imágenes de difusión ponderada durante el accidente cerebrovascular agudo permite anticipar el deterioro que obligará a practicar hemicraniectomía.

Está justificada la vigilancia especial en individuos con infarto cerebeloso. Tales infartos pueden simular laberintitis por incluir en forma notable vértigo y vómito; la presencia de dolor de cabeza o cuello debe alertar al médico para considerar apoplejía cerebelosa por disección de la arteria vertebral. Aun cantidades pequeñas de edema cerebeloso pueden incrementar de forma aguda la ICP (*intracranial pressure*) mediante obstrucción del flujo de LCR provocando hidrocefalia o compresión directa del tallo encefálico. La compresión del tallo cerebral resultante puede desembocar en coma y paro respiratorio y obligar a la descompresión quirúrgica de urgencia. Se recomienda la descompresión suboccipital en pacientes con infartos cerebelosos que tienen deterioro neurológico; debe realizarse antes que haya una compresión significativa del tallo encefálico.

TROMBÓLISIS INTRAVENOSA

El estudio sobre rtPA en enfermedad cerebrovascular del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) mostró un beneficio claro de rtPA IV en algunos pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda. Se utilizó rtPA IV (0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg; 10%

por vía IV rápida y el resto en un lapso de 60 min) y fue comparado con placebo en sujetos con una enfermedad de origen isquémico durante las primeras 3 h después del episodio. La mitad de los pacientes recibió el tratamiento en los primeros 90 min. En 6.4% de los individuos que recibieron rtPA y en 0.6% de los que recibieron placebo se observó hemorragia intracerebral sintomática. En el grupo de rtPA también se observó un incremento absoluto significativo de 12% en el número de pacientes con incapacidad mínima (32% recibió placebo y 44% rtPA) y se advirtió una reducción no significativa de 4% en la mortalidad de los pacientes que recibieron rtPA (21% recibió placebo y 17% rtPA). Por tanto, pese a la mayor frecuencia de hemorragia intracerebral sintomática, la administración intravenosa de rtPA durante las primeras 3 h después de iniciado el episodio isquémico finalmente mejoró el desenlace clínico.

Tres estudios subsiguientes de rtPA IV no confirmaron este beneficio, tal vez por la dosis de rtPA utilizada, el momento de su aplicación y el tamaño pequeño de la muestra. Sin embargo, cuando se combinaron los datos de los estudios aleatorizados con rtPA IV, se confirmó la eficacia en la ventana temporal <3 h, y es probable que la eficacia se prolongara a 4.5 h y tal vez a 6 h. Con base en estos resultados combinados, el *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) III exploró la seguridad y eficacia del rtPA en la ventana temporal de 3 a 4.5 h. A diferencia del estudio NINDS, se excluyeron los pacientes mayores de 80 años de edad y los diabéticos. En este estudio aleatorizado en 821 pacientes, la eficacia se confirmó de nuevo, aunque resultó menos robusta que en la ventana temporal de 0 a 3 h. En el grupo con rtPA, 52.4% de pacientes obtuvo un buen resultado a los 90 días, en comparación con 45.2% del grupo placebo (razón de momios [OR] de 1.34, $p = 0.04$). La tasa de hemorragia intracraneal sintomática fue de 2.4% en el grupo con rtPA y 0.2% en el grupo placebo ($p = 0.008$).

Con base en estos datos, el rtPA está aprobado en la ventana de 3 a 4.5 h en Europa y Canadá, pero sólo está aprobado para la ventana de 0 a 3 h en Estados Unidos. Por lo general se usa una dosis de 0.6 mg/kg en Japón y otros países asiáticos con base en la observación >600 pacientes que recibieron esta dosis baja y tuvieron resultados similares a los controles históricos, con menor tasa de hemorragia intracraneal. Esta dosis también mitiga las preocupaciones de que los pacientes de origen asiático tienen mayor propensión a hemorragias con la mayoría de los fármacos antitrombóticos y trombolíticos. El uso del rtPA ahora se considera un elemento central en sitios primarios de atención de enfermedades cerebrovasculares (véase después). Representa el tratamiento de primera línea con mejoría comprobada de los resultados clínicos en el infarto cerebral isquémico; es rentable y ahorra costos. Las técnicas de neuroimagen avanzadas **(cap. 419)** pueden ser útiles para seleccionar a los pacientes que han rebasado la ventana de 4.5 h y que podrán beneficiarse de los trombolíticos. La hora del comienzo de la enfermedad cerebrovascular se define como el momento en que, según los testigos, comenzaron los síntomas del enfermo o el último momento en que se observó que el paciente era normal. En el caso de la persona que al despertar tiene el accidente vascular, su comienzo se define tomando como punto de referencia la hora en que se acostó por la noche. En el **cuadro 420-1** se resumen los criterios para considerar a los candidatos y las instrucciones para administrar rtPA por vía intravenosa.

CUADRO 420-1 Tratamiento de las apoplejías isquémicas agudas (AIS)[a] con activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA)

INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
Diagnóstico clínico de infarto cerebral	Presión arterial sostenida >185/110 mm Hg a pesar del tratamiento
Tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta la administración del fármaco ≤4.5 h[b]	Diátesis hemorrágica
CT sin signos de hemorragia ni de edema >1/3 del territorio de la MCA	Antecedente reciente de traumatismo craneal o hemorragia intracraneal
Edad ≥18 años	Cirugía mayor en los 14 días previos
	Hemorragia digestiva en los 21 días previos
	Infarto de miocardio reciente

Administración del rtPA

- Colocación de dos vías intravenosas periféricas (evítense vías arteriales o centrales)
- Revisar la idoneidad del paciente para el tratamiento con rtPA
- Administre 0.9 mg/kg IV (máximo 90 mg), 10% de la dosis total en forma de bolo y el resto en 1 h[c]
- Vigilancia constante de la presión arterial
- No administre ningún otro tratamiento antitrombótico en 24 h
- Si se deteriora la situación neurológica o se descontrola la presión arterial, detenga el goteo, administre crioprecipitado y solicite otro estudio de imagen urgente
- Evite la sonda uretral durante >2 h

[a] Véase en la documentación de la activasa (activador del plasminógeno hístico) la lista completa de contraindicaciones y la dosificación. [b] Según el país, puede estar aprobado el uso de rtPA por vía IV incluso tras más de 4.5 h, con restricciones adicionales. [c] A menudo se usa una dosis de 0.6 mg/kg en Asia (Japón y China) con base en datos aleatorizados que indican menos hemorragia y eficacia similar con esta dosis más baja.

BP, Presión arterial; CT, tomografía computarizada; HCT, hematócrito; INR, Índice internacional normalizado; MCA, arteria cerebral media; PTT, tiempo parcial de tromboplastina.

TÉCNICAS ENDOVASCULARES

La apoplejía isquémica por oclusión de un gran vaso intracraneal resulta en mortalidad y morbilidad elevadas. Las oclusiones de los vasos grandes (arteria cerebral media [MCA, *middle cerebral artery*], carótida interna y tronco basilar) por lo general incluyen un coágulo de gran volumen y a menudo no se canalizan con la administración IV de rtPA. Por esta razón, hay un interés cada vez mayor en el uso de trombolíticos por vía endoarterial para incrementar su concentración en el mismo coágulo y minimizar las complicaciones hemorrágicas sistémicas. En el estudio *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism* (PROACT) II se obtuvieron beneficios con la prouroquinasa endoarterial en oclusiones agudas de MCA incluso hasta la sexta hora de iniciada la enfermedad cerebrovascular. El tratamiento intraarterial de las oclusiones de la arteria basilar puede ser provechoso para algunos pacientes, pero no se ha evaluado en un estudio aleatorizado. La administración intraarterial de un trombolítico para apoplejía isquémica aguda (AIS, *acute ischemic stroke*) no está aprobada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA). Sin embargo, con base en estos datos muchos centros especializados en apoplejía consideran este tratamiento si fallan las técnicas más avanzadas de trombectomía mecánica.

Recientemente la trombectomía mecánica intravascular ha sido estudiada como una modalidad terapéutica opcional o anexa del infarto cerebral agudo en individuos no candidatos al uso de trombolíticos, que muestran contraindicaciones para su empleo o en quienes fue ineficaz la recanalización vascular con trombolíticos IV **(véase fig. 420-12)**. Los dispositivos para trombectomía de primera generación tuvieron resultados alentadores con la recanalización en estudios observacionales, lo que condujo a la aprobación de la FDA. Tres estudios aleatorizados en apoplejía publicados en 2013 concluyeron que el tratamiento endovascular no mejoró los resultados, pero es probable que los resultados estuvieran influidos por problemas metodológicos: la angiografía no era obligatoria para ingresar al estudio y se usaron dispositivos mecánicos menos efectivos. En 2015 se publicaron los resultados de seis estudios aleatorizados, todos demostraron que el tratamiento endovascular mejora los resultados clínicos para oclusiones de la carótida interna y la MCA demostrada por CTA en las 6 h siguientes al inicio de la apoplejía, con o sin tratamiento previo con t-PA IV. Un estudio concluyó que los pacientes estaban en su casa casi 2 meses antes si recibían tratamiento endovascular. Un metaanálisis combinado de los 1 287 pacientes de estos estudios confirmó un beneficio sustancial con el tratamiento endovascular (OR 2.49, 95% CI 1.76-3.53; $p < 0.001$). El porcentaje de pacientes que alcanzaron calificaciones de Rankin modificadas de 0-2 (normal o sintomático, pero independiente) fue del 46% en el grupo endovascular y 26.5% en el grupo con tratamiento médico. La mortalidad no cambió. Como con la administración de t-PA IV, el resultado clínico depende del tiempo que transcurra hasta el tratamiento efectivo. Las probabilidades de un buen resultado son superiores a 3 si la punción inguinal se hace menos de 2 h después del inicio de los síntomas, pero es sólo de 2 si ya pasaron 8 h. Más del 80% de los pacientes con abertura vascular en la hora siguiente a la llegada a la sala de urgencias tuvo un buen resultado, mientras que sólo un tercio tuvo un buen resultado si ya habían pasado 6 horas.

La prolongación de la ventana temporal a más de 6 h parece efectiva si el paciente tiene hallazgos específicos en las imágenes que demuestran colaterales vasculares adecuadas (técnicas de perfusión por CT o MR, **cap. 419**) y puede tratarse antes de 24 h; el estudio *Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo* (DAWN) informó de buenos resultados más frecuentes con el tratamiento endovascular que con la terapéutica médica sola (47 *vs.* 13%, $p < 0.0001$). El *Endovascular Therapy Following Imaging Evaluation for Ischemic Stroke 3* (DEFUSE-3) confirmó estos resultados (45 *vs* 17%, $p < 0.001$) con el tratamiento hasta 16 h después de iniciada la apoplejía.

Ahora que se comprobó que el tratamiento endovascular es efectivo, la creación de centros integrales para apoplejía que identifiquen y traten con rapidez a los pacientes con isquemia cerebral de vasos grandes es un objetivo importante en muchos países. La creación de sistemas geográficos de atención en los que los pacientes sean evaluados en centros para apoplejía primarios (que pueden administrar t-PA IV) para luego transferirlos a centros integrales en caso necesario, o con derivación directa a los centros integrales decidida con la valoración en la escena, parece una estrategia efectiva para mejorar sus resultados.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Inhibición plaquetaria El ácido acetilsalicílico es el único antiplaquetario con eficacia probada para el tratamiento inmediato de la crisis isquémica; se cuenta con otros fármacos de este tipo para la prevención secundaria de los accidentes vasculares (véase después en este capítulo). En dos estudios grandes, el *International Stroke Trial* (IST) y el *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST), se observó que la administración de ácido acetilsalicílico en las primeras 48 h después del accidente reducía en forma mínima el riesgo de una recaída y el de mortalidad. De 19 435 pacientes comprendidos en el estudio IST, los que recibieron 300 mg/día de ácido acetilsalicílico mostraron menos fallecimientos en los primeros 14 días (9.0 comparado con 9.4%), un número significativamente menor de episodios isquémicos recurrentes (2.8 comparado con 3.9%), ningún aumento en la cifra de accidentes de tipo hemorrágico (0.9 comparado con 0.8%) y cierta tendencia a que disminuyera la mortalidad o la invalidez a los 6 meses (61.2 comparado con 63.5%). En el caso del CAST, 21 106 individuos con infarto cerebral isquémico recibieron 160 mg/día de ácido acetilsalicílico o placebo durante un periodo hasta de 4 semanas. En el grupo que recibió ácido acetilsalicílico se observó una reducción mínima en varios aspectos como mortalidad inmediata (3.3 comparado con 3.9%), accidentes isquémicos recurrentes (1.6 comparado con 2.1%), invalidez al volver a casa o muerte (30.5 comparado con 31.6%). Estos estudios demuestran que el ácido acetilsalicílico en el tratamiento del accidente isquémico es inocuo y a la vez genera un beneficio neto modesto. Por cada 1 000 infartos cerebrales agudos tratados con este fármaco, en promedio se evitarán en las primeras semanas nueve fallecimientos o recurrencias no fatales y ~13 pacientes menos habrán muerto o quedarán inválidos en los siguientes 6 meses.

Anticoagulantes En innumerables estudios clínicos no se ha demostrado beneficio de los anticoagulantes en el tratamiento primario de la isquemia cerebral aterotrombótica pero sí se ha demostrado un incremento en los índices de hemorragia cerebral y sistémica. Por este motivo, los estudios no apoyan el empleo de la heparina ni de otros anticoagulantes en sujetos con apoplejía aterotrombótica. Es probable que la heparina y la anticoagulación oral no sean más efectivas que el ácido acetilsalicílico para la apoplejía causada por disección arterial. Sin embargo, la anticoagulación puede ser beneficiosa para detener la progresión de la trombosis del seno dural.

NEUROPROTECCIÓN

La neuroprotección es un concepto relativo a la aplicación de un tratamiento que prolongue la tolerancia del encéfalo a la isquemia. Se ha demostrado que los fármacos que bloquean las vías de los aminoácidos excitadores protegen a las neuronas y las células de la glía en los animales, pero a pesar de los múltiples estudios en humanos no se ha demostrado su utilidad. La hipotermia es un potente tratamiento neuroprotector en pacientes en paro cardiaco **(cap. 301)** y brinda neuroprotección en modelos animales de accidente cerebrovascular, pero no ha sido estudiado adecuadamente en personas con un accidente isquémico y se acompaña de un incremento en las cifras de neumonía, que podrían influir negativamente en los resultados del paciente con apoplejía.

CENTROS ESPECIALIZADOS EN APOPLEJÍA Y REHABILITACIÓN

La atención dentro de unidades integrales y especializadas en accidentes cerebrovasculares (apoplejías) seguida de rehabilitación mejora los resultados neurológicos y reduce la mortalidad. Las rutas clínicas y personal especializado en la atención primaria y tratamiento de los pacientes con enfermedades cerebrovasculares mejora la atención. Esto incluye conjuntos de órdenes estandarizadas contra la apoplejía. Los grupos especializados que atienden a estos pacientes durante las 24 h son muy importantes para el tratamiento médico inmediato y la posible aplicación de trombolíticos o terapéutica endovascular

La rehabilitación correcta del paciente que ha sufrido una apoplejía comprende la aplicación temprana de fisioterapia, terapia ocupacional (ergoterapia) y terapia foniátrica. Es importante enseñar al enfermo y sus familiares todo lo referente a la deficiencia neurológica; la manera de evitar las complicaciones de la inmovilidad (como neumonía, DVT y embolia pulmonar, úlceras de decúbito y contracturas musculares) y brindar apoyo y orientación para superar las deficiencias. El empleo de una media compresiva neumática brinda beneficio probado para disminuir el riesgo de DVT y es una alternativa segura en vez de la heparina. Con la rehabilitación se intenta devolver al paciente a su hogar y optimizar su recuperación al aplicar un régimen seguro y progresivo que se adapte a cada enfermo. Además, se ha demostrado que la terapéutica de sujeción (sujetar el lado no afectado) mejora la hemiparesia incluso varios años después del accidente, lo que indica que tal vez la fisioterapia reclute vías nerviosas no utilizadas. También parecen prometedoras las nuevas técnicas robóticas. El sistema nervioso del humano es más adaptable de lo que se pensaba y la creación de estrategias físicas y farmacológicas para mejorar la recuperación nerviosa a largo plazo es un terreno en que tal vez se puedan hacer activamente las investigaciones.

CAUSAS DE APOPLEJÍA ISQUÉMICA

(Fig. 420-2 y cuadro 420-2) El tratamiento inicial del episodio isquémico no suele depender de su causa, pero es necesario definirla para reducir una recurrencia. Hay que prestar atención a la fibrilación auricular y la aterosclerosis carotídea, porque obligan a estrategias de prevención secundaria con eficacia probada. La sintomatología inicial y los datos de la exploración física son elementos que a menudo señalan el origen del accidente o limitan las posibilidades a unas cuantas causas. El empleo sensato de los análisis de laboratorio y estudios de imagen completa la evaluación inicial. Sin embargo, cerca de 30% de los accidentes vasculares permanece sin explicación pese a la evaluación extensa.

La exploración clínica se debe orientar al sistema vascular periférico y cervical (auscultación carotídea en busca de soplos y presión arterial); el corazón (disritmias, soplos), las extremidades (émbolos periféricos) y la retina (efectos de la hipertensión y de los émbolos de colesterol [placas de Hollenhorst]). Se realiza una exploración neurológica completa para localizar el sitio de la lesión. Casi siempre está indicado algún estudio de imagen del encéfalo y es necesario en sujetos en quienes se piensa usar trombolíticos; se puede combinar con angiografía CT o angiografía por MRI para explorar el cuello y los vasos intracraneales **(consúltese "Estudios de imagen" en el cap. 419)**. Además, se piden varios estudios, como radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG), análisis de orina, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*), electrólitos séricos y nitrógeno ureico en sangre (BUN, *blood urea nitrogen*), creatinina, glucemia, perfil de lípidos séricos, tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) y tiempo parcial de tromboplastina (PTT, *partial thromboplastin time*). Un ECG y la telemetría cardiaca subsiguiente pueden demostrar arritmias o revelar evidencia de un infarto miocárdico (MI, *myocardial infarction*) reciente. De todos los estudios mencionados solamente se necesitan antes de usar rtPA por vía IV, los estudios de imagen de cerebro y la medición de glucemia; los resultados de otros estudios no deben retrasar la administración rápida de rtPA por vía IV si el paciente cumple con los requisitos al respecto.

Apoplejía cardioembólica Los émbolos provenientes del corazón causan alrededor de 20% de las apoplejías isquémicas. La enfermedad cerebrovascular que es consecuencia de una cardiopatía se debe casi siempre a la embolia del material trombótico que se formó en la pared auricular o ventricular o en las válvulas de la mitad izquierda del corazón. Los trombos se desprenden y se convierten en émbolos que viajan por la circulación arterial. Algunas veces el trombo se fragmenta o lisa momentáneamente y provoca una TIA. Por el contrario, cuando la oclusión arterial se prolonga, produce enfermedad cerebrovascular. Las enfermedades cerebrovasculares de tipo embólico tienden a ser de inicio repentino e inmediatamente se alcanza la deficiencia neurológica máxima. Después de la isquemia prolongada, el tejido se irriga de nuevo y se pueden formar hemorragias petequiales dentro del territorio isquémico. Por lo general carece de importancia clínica y se debe distinguir de la hemorragia intracraneal franca en la región de la enfermedad isquémica, donde el efecto masa de la sangre (hemorragia) causa un deterioro significativo de la función neurológica.

Los émbolos provenientes del corazón se alojan en la arteria carótida interna intracraneal, la arteria cerebral media (MCA), arteria cerebral posterior (PCA, *posterior cerebral artery*) o alguna de sus ramas; rara vez se instalan en el territorio de la arteria cerebral anterior (ACA). Los émbolos lo bastante grandes para ocluir el nacimiento de la MCA (3-4 mm) o la rama terminal de la carótida interna causan grandes infartos que afectan las sustancias gris y blanca, así como algunas porciones de la superficie cortical y la sustancia blanca subyacente. Los émbolos más pequeños casi siempre

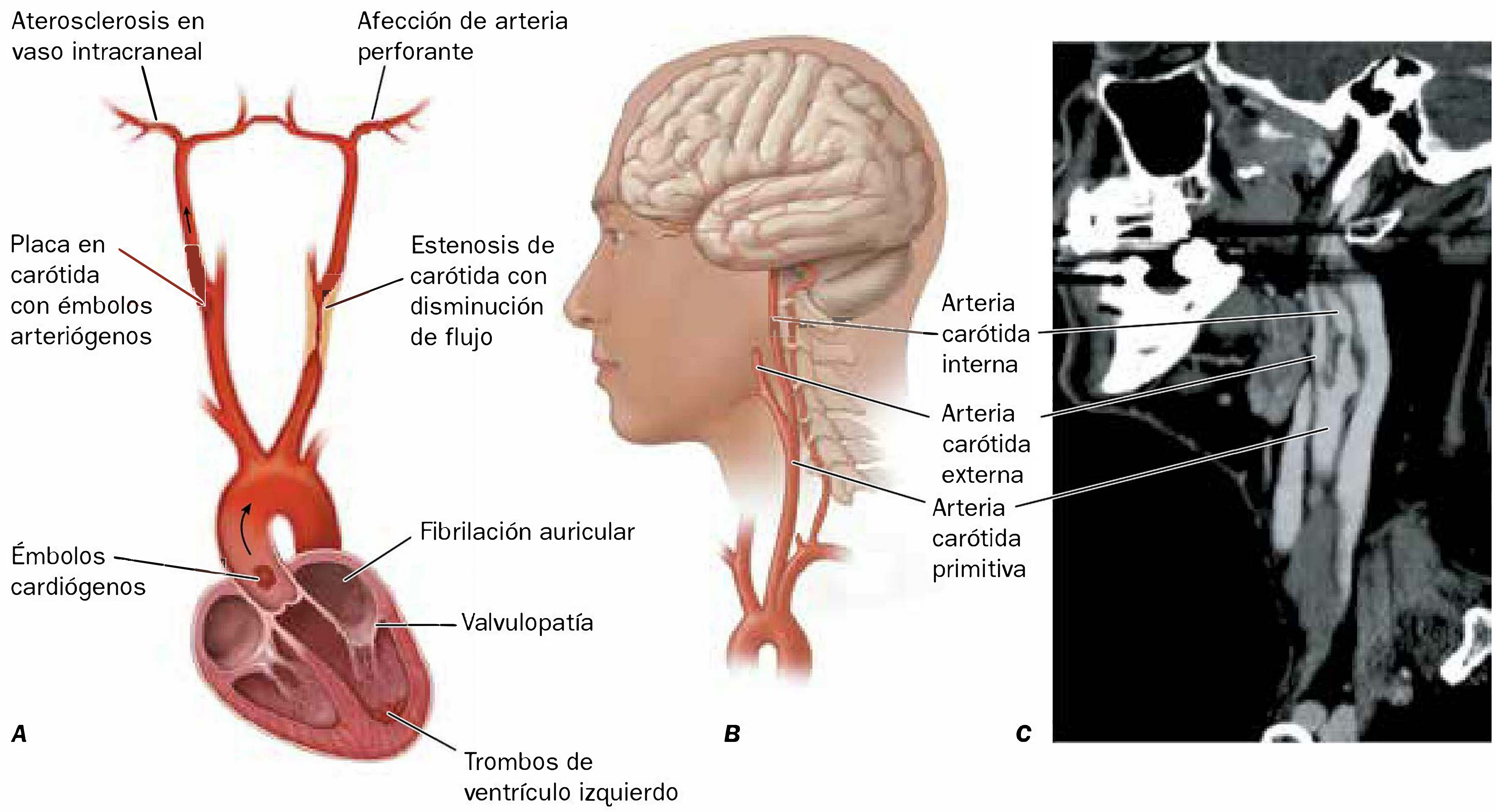


FIGURA 420-2 Fisiopatología de la apoplejía isquémica. ***A.*** Esquema que ilustra los tres mecanismos principales que explican la apoplejía isquémica: 1) oclusión de vaso intracraneal por un émbolo que surge en un sitio distante (p. ej., punto de origen en el corazón, como el caso de la fibrilación auricular o émbolos arterioarteriales por una placa aterosclerótica en carótida) y que suelen afectar grandes vasos intracraneales; 2) trombosis *in situ* de un vaso intracraneal que afecta en forma típica las arterias perforantes pequeñas que provienen de las grandes arterias intracraneales; 3) deficiencia de irrigación causada por estenosis que limita el flujo de un gran vaso extracraneal (como la carótida interna) o intracraneal y así se origina isquemia en "parteaguas". ***B*** y ***C.*** Esquema y angiograma por CT reformateado de las arterias carótidas primitiva, interna y externa. La estenosis de alto grado de la arteria carótida interna que se puede acompañar de émbolos cerebrales o isquemia con limitación de flujo, fue el trastorno identificado.

obstruyen las ramas más pequeñas de las arterias corticales o penetrantes. La ubicación y el tamaño de los infartos en determinado lecho vascular dependen de la circulación colateral. En casi todo el mundo, las causas principales de enfermedad cardioembólica las constituyen la fibrilación auricular no reumática (llamada a menudo no valvular), el infarto del miocardio, las prótesis valvulares, la cardiopatía reumática y la miocardiopatía isquémica (cuadro 420-2). Los trastornos cardiacos que causan embolias cerebrales se describen en los capítulos sobre cardiopatías. Sin embargo, en este apartado serán destacados algunos aspectos pertinentes.

En general, la fibrilación auricular no reumática constituye la causa más frecuente de embolia cerebral. Supuestamente, en la aurícula o la orejuela que se encuentra fibrilando se forma un trombo que posteriormente emboliza. Los individuos con fibrilación auricular tienen un riesgo anual promedio de sufrir un accidente vascular de 5%. El riesgo de apoplejía puede calcularse mediante la calificación CHA_2DS_2-VASc **(cuadro 420-3)**. Otro factor de riesgo para la formación de trombos auriculares es la dilatación de la aurícula izquierda. La cardiopatía reumática suele causar accidentes de tipo isquémico cuando se acompaña de una estenosis mitral prominente o de fibrilación auricular. El infarto reciente del miocardio puede ser el punto de origen de émbolos, en particular si es transmural y se ubica en la pared anteroapical del ventrículo; se ha demostrado que los anticoagulantes con fines profilácticos después de un infarto reducen el riesgo de que se produzca una apoplejía. El prolapso de válvula mitral no suele producir émbolos, a menos que sea muy pronunciado.

La embolia paradójica se observa cuando los trombos venosos se desplazan hasta la circulación arterial, normalmente a través de un agujero oval persistente (PFO, *patent foramen ovale*) o una comunicación interauricular. La ecocardiografía con medio de contraste de burbujas (inyección intravenosa de solución salina agitada durante una ecocardiografía transtorácica o transesofágica) demuestra la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda en el corazón y exhibe al conducto que provoca la embolia paradójica. Como otra posibilidad, es posible deducir la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda si inmediatamente después de la inyección IV de solución salina agitada se observan por ecografía burbujas durante el estudio Doppler transcraneal de la MCA; hay que pensar en la presencia de AVM pulmonar si este estudio es positivo y en el ecocardiograma no se detecten cortocircuitos intracardiacos. Ambas técnicas son muy sensibles para detectar los cortocircuitos de derecha a izquierda. Además de los coágulos venosos, la embolia paradójica es causada a veces por émbolos de grasa y células neoplásicas, endocarditis bacteriana, aire intravenoso y émbolos de líquido amniótico que se forman durante el parto. La importancia del cortocircuito de derecha a izquierda como causa de accidentes cerebrovasculares es controvertida, especialmente porque estos cortocircuitos se observan en alrededor de1 15% de la población general. Algunos estudios indican que el riesgo aumenta únicamente en presencia de un aneurisma concomitante en el tabique interauricular. El hecho de que algunos émbolos se originan en alguna vena, casi siempre un trombo de una vena profunda, confirma la importancia del PFO con un cortocircuito de derecha a izquierda acompañante en casos específicos. Dos estudios recientes encontraron una reducción absoluta aproximada de 1% por año en el riesgo de apoplejía con dispositivos de oclusión percutáneos en pacientes sin otra explicación para la apoplejía.

La endocarditis bacteriana puede ser causa de la formación de vegetaciones valvulares que constituyen el punto de partida de émbolos sépticos múltiples. La presencia de síntomas y signos multifocales en un paciente con apoplejía abre la posibilidad de endocarditis bacteriana. En estos enfermos aparecen infartos microscópicos y los grandes infartos sépticos evolucionan a veces hasta transformarse en abscesos cerebrales o bien provocan una hemorragia al interior del infarto, lo que impide utilizar anticoagulantes o trombolíticos. Los aneurismas micóticos causados por émbolos sépticos pueden presentarse también como una hemorragia subaracnoidea (SAH, *subarachnoid hemorrhage*) o intracerebral.

Apoplejía embólica arterioarterial Algunos trombos formados en las placas ateroscleróticas se embolizan hasta llegar a las arterias intracraneales originando un accidente embólico arterioarterial. Menos frecuente es la trombosis aguda de un vaso, a diferencia de lo que sucede en los vasos del miocardio, la embolia arterioarterial al parecer constituye el mecanismo que origina la isquemia cerebral. Cualquier vaso enfermo puede originar el émbolo, incluyendo el cayado aórtico, la carótida primitiva o interna, las arterias vertebrales y el tronco basilar.

ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA Este trastorno es más frecuente en la bifurcación de la carótida primitiva y el segmento proximal de la carótida interna. También puede haber aterosclerosis en el sifón carotídeo, que es una zona dentro del seno cavernoso. Algunos de los factores de riesgo de aterosclerosis carotídea son sexo masculino, senectud, tabaquismo, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia; son los mismos factores de riesgo para padecer cualquier apoplejía **(cuadro 420-4)**. Se ha calculado que la aterosclerosis carotídea causa 10% de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas. **Para una revisión más detallada de la patogenia de la aterosclerosis, consultar el capítulo 232.**

La estenosis carotídea se clasifica según la presencia o ausencia de síntomas y el grado de estenosis (porcentaje de estrechez del segmento más angosto, comparado con un segmento más distal de la carótida interna).

CUADRO 420-2 Causas de apoplejía isquémica

FRECUENTES	POCO FRECUENTES
Trombosis	Hipercoagulación
Infarto lacunar (vaso pequeño)	Deficiencia de proteína C[a]
Trombosis de un vaso grande	Deficiencia de proteína S[a]
Deshidratación	Deficiencia de antitrombina III[a]
Oclusión embólica	Síndrome de antifosfolípidos
Arterioarterial	Mutación del factor V de Leiden[a]
Bifurcación carotídea	Mutación de la protrombina G20210[a]
Cayado aórtico	Neoplasia diseminada
Disección arterial	Drepanocitosis
Cardioembólica	Talasemia beta
Fibrilación auricular	Policitemia verdadera
Trombo mural	Lupus eritematoso generalizado
Infarto del miocardio	Homocisteinemia
Miocardiopatía dilatada	Púrpura trombótica trombocitopénica
Valvulopatías	Coagulación intravascular diseminada
Estenosis mitral	Disproteinemias[a]
Prótesis valvular	Síndrome nefrótico[a]
Endocarditis bacteriana	Enfermedad inflamatoria intestinal[a]
Embolia paradójica	Anticonceptivos orales
Comunicación interauricular	Trombosis de senos venosos[b]
Agujero oval permeable	Displasia fibromuscular
Aneurisma del tabique interauricular	Vasculitis
Contraste espontáneo del eco	Vasculitis diseminada (PAN, poliangitis con granulomatosis [Wegener], Takayasu, arteritis de células gigantes)
Drogas estimulantes: cocaína, anfetaminas	Vasculitis primaria del SNC
	Meningitis (sífilis, tuberculosis, fúngica, bacteriana, zóster)
	Vasculopatías no inflamatorias
	Síndrome de vasoconstricción reversible
	Enfermedad de Fabry
	Linfoma angiocéntrico
	Cardiógena
	Calcificación de la válvula mitral
	Mixoma auricular
	Tumor intracardiaco
	Endocarditis marántica
	Endocarditis de Libman-Sacks
	Vasoespasmo por hemorragia subaracnoidea
	Enfermedad de *moyamoya*
	Eclampsia

[a] Causa principalmente trombosis de senos venosos. [b] En ocasiones se acompaña de hipercoagulación. SNC, Sistema nervioso central; PAN, poliarteritis nodosa.

La estenosis carotídea sintomática implica que la persona ha sufrido ya una apoplejía o TIA en la distribución de la arteria y tiene mayor riesgo de recurrir que la estenosis asintomática, donde la persona no tiene síntomas y la estenosis se identifica por métodos de cribado. A mayor estenosis, mayor el riesgo de padecer una enfermedad cerebrovascular, con excepción de aquellos con oclusiones cercanas, en quienes el riesgo es menor.

OTRAS CAUSAS DE APOPLEJÍA EMBÓLICA ARTERIOARTERIAL LA ATEROSCLEROSIS INTRACRANEAL Provoca enfermedades cerebrovasculares por un mecanismo embólico o por trombosis de un vaso enfermo. Es más frecuente en personas con ascendientes asiáticos o afroamericanos. El riesgo de apoplejía recurrente es ~15% por año, similar a la aterosclerosis carotídea sintomática sin tratamiento. La *disección* de la carótida interna, de las arterias vertebrales o incluso de los vasos ubicados más allá del polígono de Willis, constituye una causa frecuente de accidente embólico en las personas jóvenes (menores de 60 años de edad). Esta disección suele ser dolorosa y se manifiesta varias horas o días antes del infarto. La disección de los vasos extracraneales rara vez causa hemorragia gracias a su capa adventicia tan resistente. Las disecciones intracraneales, por otra parte, causan en ocasiones una hemorragia subaracnoidea, ya que la adventicia de los vasos intracraneales es delgada y facilita la formación de seudoaneurismas, que obligan a corregirlos en forma urgente para evitar que se rompan de nuevo. No es necesario tratar los pseudoaneurismas asintomáticos después de una disección. La causa de la disección a menudo se desconoce y las recu-

CUADRO 420-3 Recomendaciones sobre el uso crónico de antitrombóticos para varios trastornos cardiacos

TRASTORNO	RECOMENDACIÓN
Fibrilación auricular no valvular	Calcular calificación CHA_2DS_2-VASc[a]
• Calificación CHA_2DS_2-VASc 0	ASA o ningún antitrombótico
• Calificación CHA_2DS_2-VASc 1	ASA o OAC
• Calificación CHA_2DS_2-VASc >1	OAC
Valvulopatía mitral reumática	
• Con fibrilación auricular, embolia previa, trombo en orejuela auricular o diámetro auricular izquierdo >55 mm	OAC
• Embolia o coágulo en orejuela a pesar de OAC	OAC más ASA
Prolapso de la válvula mitral	
• Asintomático	Sin tratamiento
• Con infarto cerebral o TIA criptógeno	ASA
• Fibrilación auricular	OAC
Calcificación anular mitral	
• Sin fibrilación auricular, pero con embolia sistémica, o infarto cerebral o TIA criptógeno	ASA
• Embolia recurrente a pesar de ASA	OAC
• Con fibrilación auricular	OAC
Calcificación de válvula aórtica	
• Asintomático	Sin tratamiento
• Infarto cerebral o TIA criptógeno	ASA
Ateroma móvil del cayado aórtico	
• Infarto cerebral o TIA criptógeno	ASA u OAC
Persistencia de ventana oval	
• Infarto cerebral o TIA criptógeno	Ácido acetilsalicílico o cierre con dispositivo
• Indicación para OAC (trombosis venosa profunda o estado hipercoagulable)	OAC
Válvula cardiaca mecánica	
• Posición aórtica, bivalva o con disco balanceante *Medtronic Hall* con tamaño auricular izquierdo normal y ritmo sinusal	VKA, INR 2.5, intervalo 2-3
• Posición mitral, de disco balanceante o bivalva	VKA, INR 3.0, intervalo 2.5-3.5
• Posición mitral o aórtica, infarto miocárdico apical anterior o crecimiento auricular izquierdo	VKA, INR 3.0, intervalo 2.5-3.5
• Posición mitral o aórtica, con fibrilación auricular o estado hipercoagulable o fracción de expulsión baja o enfermedad vascular aterosclerótica	ASA más VKA INR 3.0, intervalo 2.5-3.5
• Embolia sistémica a pesar de INR deseado	Agregar ASA, aumentar INR o ambas cosas a la vez: si el objetivo era 2.5, aumentar a 3.0, intervalo 2.5-3.5; si el objetivo previo era 3.0, aumentar a 3.5, intervalo 3-4.
Válvula bioprostética	
• Sin otra indicación para tratamiento con VKA	ASA
Endocarditis infecciosa	Evitar antitrombóticos
Endocarditis trombótica no bacteriana	
• Con embolia sistémica	Dosis completa de heparina no fraccionada o LMWH SC

[a] La calificación CHA_2DS_2-VASc se calcula de la siguiente manera: 1 punto para insuficiencia cardiaca congestiva, 1 punto por hipertensión, 2 puntos por edad ≥75 años, 1 punto por diabetes mellitus, 2 puntos por apoplejía o TIA, 1 punto por enfermedad vascular (MI previo, enfermedad vascular periférica o placa aórtica), 1 punto por edad 65-74 años, 1 punto por sexo femenino; la suma de puntos es la calificación [b] CHA_2DS_2-VASc total.

Nota: La dosis de ASA es 50-325 mg/día; el INR deseado para OAC es entre 2 y 3, a menos que se especifique lo contrario.

ASA, Ácido acetilsalicílico; INR, Índice internacional normalizado; OAC, anticoagulante oral (VKA, inhibidor de trombina, inhibidores de factor oral Xa); LMWH, heparina de bajo peso molecular; TIA, ataque isquémico transitorio; VKA, antagonistas de vitamina K.

Fuentes: Modificado a partir de DE Singer *et al.*: Chest 133:546S, 2008; DN Salem *et al.*: Chest 133:593S, 2008; CT January *et al.*: JACC 64:2246, 2014.

CUADRO 420-4 Factores de riesgo para apoplejía

FACTORES DE RIESGO	RIESGO RELATIVO	REDUCCIÓN DEL RIESGO RELATIVO CON EL TRATAMIENTO	NÚM. NECESARIO PARA TRATAR	
			PREVENCIÓN PRIMARIA	PREVENCIÓN SECUNDARIA
Hipertensión	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrilación auricular	1.8-2.9	68% con warfarina y 21% con ácido acetilsalicílico	20-83	13
Diabetes	1.8-6	No se obtiene ningún efecto probado		
Tabaquismo	1.8	50% anual; riesgo basal a los 5 años después de interrupción del tabaquismo		
Hiperlipidemia	1.8-2.6	16-30%	560	230
Estenosis asintomática de carótida	2.0	53%	85	No aplicable
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 70-99%)		65% a los 2 años	No aplicable	12
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 50-69%)		29% a los 5 años	No aplicable	77

[a] Número necesario para tratar o evitar apoplejía anualmente. En este punto no se considera la prevención de otros resultados cardiovasculares.

rrencias son escasas. Algunas enfermedades vinculadas con la disección son la enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV, el síndrome de Marfan, la necrosis quística de la capa media y la displasia fibromuscular. Los traumatismos (por lo general un accidente automovilístico o una lesión deportiva) causan en ocasiones disecciones de las arterias carótidas y vertebrales. La terapia manual de la columna se ha vinculado de manera independiente con disección de las arterias vertebrales e infarto cerebral. Muchos de los casos de disección se resuelven de manera espontánea y es raro observar infartos cerebrales o TIA después de 2 semanas. Un estudio reciente no mostró diferencia en la prevención de la apoplejía con ácido acetilsalicílico comparado con la anticoagulación, con una tasa baja de recurrencia del 2%.

INFARTO CEREBRAL DE VASOS PEQUEÑOS

El termino *infarto lacunar* se refiere a la necrosis residual después de una oclusión aterotrombótica o lipohialinótica de una arteria de calibre pequeño en el encéfalo. El término *infarto de vasos pequeños* se refiere a la oclusión de las arterias penetrantes pequeñas y en la actualidad es el término que se prefiere. Los accidentes de este tipo comprenden alrededor de 20% de todos los accidentes cerebrovasculares.

Fisiopatología El tronco de la arteria cerebral media, las arterias que integran el polígono de Willis (segmento A1, arterias comunicantes anterior y posterior y segmento P1) y las arterias basilares y vertebrales emiten ramas de 30 a 300 μm que penetran en la sustancia profunda gris y blanca del cerebro o el tallo encefálico **(fig. 420-3)**. Cada una de las ramas de menor calibre se puede ocluir por aterotrombosis en su origen o por engrosamiento lipohialinótico. La trombosis de estos vasos origina infartos pequeños conocidos como *lagunas* (lat. *lacuna,* lago o "cúmulo" de líquido detectado en la necropsia). Su diámetro va de 3 mm a 2 cm. Los principales factores de riesgo son la hipertensión y el envejecimiento.

Manifestaciones clínicas Los síndromes lacunares más frecuentes son: 1) *hemiparesia motora pura* con infarto en el brazo posterior de la cápsula interna o la base de la protuberancia; casi siempre se extiende hasta la cara, los brazos y las piernas; 2) *accidente sensitivo puro* por un infarto en la porción ventrolateral del tálamo; 3) *hemiparesia atáxica* por infarto en la porción ventral de la protuberancia o en la cápsula interna, y 4) *disartria y torpeza de la mano* o el brazo por infarto en la porción ventral de la protuberancia o en la rodilla de la cápsula interna.

Los síntomas transitorios (TIA de vasos pequeños) presagian en ocasiones un infarto de vasos pequeños; aparecen varias veces al día y duran sólo unos minutos. La recuperación de las apoplejías de vasos pequeños tiende a ser más rápida y completa que las causadas por vasos grandes; sin embargo, en algunos casos hay discapacidad grave permanente.

Algunas enfermedades cerebrovasculares que se originan en un vaso grande (por trombosis o embolia) se manifiestan al principio en forma de infarto de vasos pequeños. Por tanto, es importante buscar la causa embólica (carótidas y corazón) al examinar a estos pacientes. La prevención secundaria del infarto lacunar entraña modificar varios factores de riesgo, específicamente reducir la presión arterial (consúltese "Prevención primaria y secundaria de apoplejía y TIA", después en este capítulo).

CAUSAS MENOS FRECUENTES DE APOPLEJÍA

(Cuadro 420-2) Los *trastornos de hipercoagulabilidad* **(cap. 61)** aumentan sobre todo el riesgo de trombosis venosa cortical o del seno venoso cerebral. El lupus eritematoso generalizado con endocarditis de Libman-Sacks causa en ocasiones una embolia cerebral. Estas enfermedades se superponen con el síndrome antifosfolípido, que probablemente requiera de anticoagulación en el largo plazo para prevenir nuevos accidentes. La homocisteinemia también causa trombosis arteriales; dicho trastorno es causado por mutaciones en las vías de la homocisteína y reacciona a formas diferentes de cobalamina, según la mutación.

La *trombosis sinusal venosa* del seno lateral o sagital o de las venas corticales pequeñas (trombosis venosa cortical) ocurre como complicación del uso de anticonceptivos orales, embarazo y puerperio; enfermedad intestinal inflamatoria; infecciones intracraneales (meningitis), y deshidratación. Es más frecuente en los pacientes con una trombofilia confirmada en el laboratorio como síndrome antifosfolipídico, policitemia, drepanocitosis, deficiencia de proteína C o de proteína S, mutación del factor V de Leiden (resistencia a la proteína C activada), deficiencia de antitrombina III, homocisteinemia y mutación G20210 de la protrombina. Los pacientes manifiestan cefalea, signos neurológicos focales (sobre todo paraparesia) y convulsiones. La CT a menudo es normal, a menos que se haya producido una hemorragia venosa intracraneal, pero la venografía por MRI o la arteriografía convencional por rayos X permite ver fácilmente la oclusión del seno venoso. Si la trombosis de los senos venosos es más grave, se acompaña de signos de hipertensión intracraneal y coma. La heparina intravenosa, a pesar de la presencia de hemorragia intracraneal, reduce la morbilidad y mortalidad y el pronóstico a largo plazo es bueno. La heparina impide que la trombosis avance y reduce la hipertensión venosa y la isquemia. Si no se detecta un estado de hipercoagulación subyacente, muchos médicos administran antagonistas de vitamina K (VKA, *vitamin K antagonist*) por 3 a 6 meses, seguido de ácido acetilsalicílico, en función del grado de resolución del trombo del seno venoso. A menudo se continúa con anticoagulantes indefinidamente si se diagnostica trombofilia.

La *anemia drepanocítica* (enfermedad SS) es una causa frecuente de apoplejía en niños. Un subgrupo de portadores homocigotos de esta mutación de la hemoglobina presentan el accidente en la niñez, situación que puede ser prevista por la cuantificación del flujo sanguíneo de alta velocidad dentro de la MCA a través de ecografía Doppler transcraneal. En caso de identificar una gran velocidad de flujo en los niños, la exanguinotransfusión intensiva reduce de manera importante el riesgo de apoplejía y, si se interrumpe, aumenta nuevamente el problema, de manera proporcional al aumento de la velocidad de flujo de la arteria cerebral media.

La *displasia fibromuscular* afecta a las arterias cervicales y predomina en mujeres. Las arterias carótidas o vertebrales adquieren aspecto de rosario, con estenosis múltiples que alternan con dilataciones segmentarias. La oclusión vascular suele ser incompleta. Por lo general es asintomática, pero en ocasiones se acompaña de un soplo audible, una TIA o apoplejía. Es frecuente la afección de las arterias renales y puede causar hipertensión. La causa y la evolución natural de la displasia fibromuscular se desconocen **(cap. 275)**. La TIA o la apoplejía se manifiesta únicamente cuando la estenosis es muy estrecha. Los anticoagulantes y los antiplaquetarios tienen buenos resultados en algunos casos.

La *arteritis de la temporal* (*arteritis de células gigantes*) **(cap. 356)** es una enfermedad casi exclusiva de los ancianos donde el sistema de la carótida externa, las arterias temporales, se convierten en el asiento de una inflamación granulomatosa subaguda con células gigantes. La oclusión de las ramas coroideas posteriores de la arteria oftálmica produce ceguera en uno o en ambos ojos, que se puede evitar con corticosteroides. Rara vez es causa de infarto cerebral, pues la arteria carótida interna no se suele inflamar. La arteritis idiopática de células gigantes afecta a los grandes vasos que surgen del cayado aórtico (*arteritis de Takayasu*) y puede producir trombosis carotídea o vertebral. Esta arteritis es rara en el hemisferio occidental.

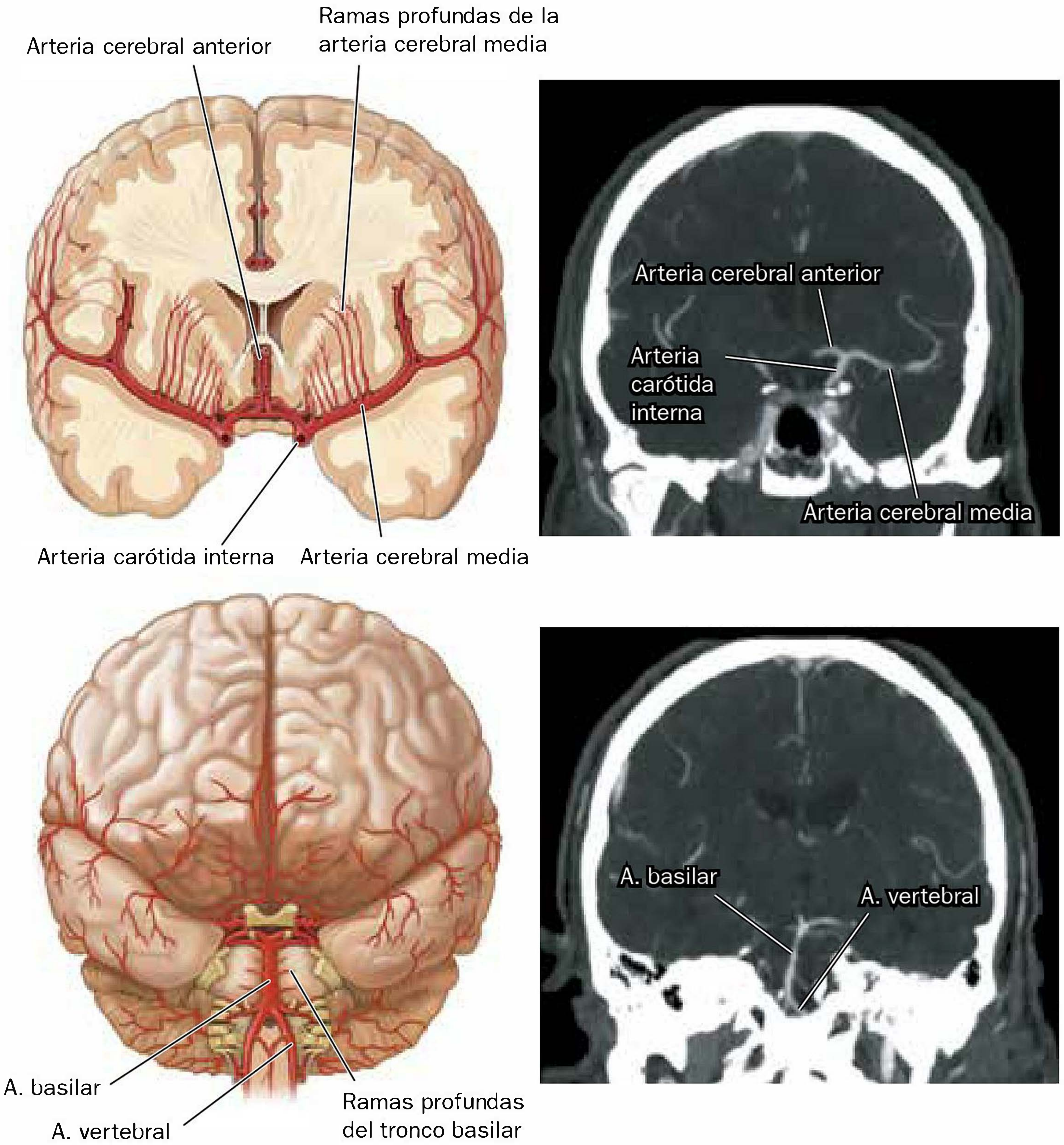


FIGURA 420-3 Esquemas y angiogramas por CT reformateados en planos coronales que ilustran arterias perforantes profundas que intervienen en accidentes de vasos pequeños. En la circulación anterior, las arterias perforantes pequeñas llamadas *lenticuloestriadas* provienen de la porción proximal de las arterias cerebrales anterior y media, llevan sangre a estructuras subcorticales profundas (***esquema e imagen superiores***). En la circulación posterior, arterias similares nacen directamente de la arteria vertebral y del tronco basilar para llevar sangre al tallo encefálico (***esquema e imagen inferiores***). La oclusión de una sola arteria perforante da surgimiento a una zona circunscrita de infarto (en el lenguaje histopatológico recibe el nombre de "laguna"). Estos vasos son demasiado finos para ser visualizados en la angiografía por CT.

La *arteritis necrosante o granulomatosa* ocurre de forma aislada o acompañada de una poliarteritis nodosa generalizada o de una granulomatosis de Wegener; afecta a las pequeñas ramas distales (<2 mm de diámetro) de las principales arterias intracraneales y causa pequeños infartos isquémicos en el cerebro, el nervio óptico y la médula espinal. El LCR exhibe pleocitosis y el contenido de proteínas es elevado. La *vasculitis primaria del sistema nervioso central* es rara; por lo general afecta vasos pequeños o de mediano calibre, sin vasculitis generalizada manifiesta. El diagnóstico diferencial incluye otras causas inflamatorias de cambio en el calibre vascular, como infección (tuberculosa, micótica), sarcoidosis, linfoma angiocéntrico, meningitis carcinomatosa, además de causas no inflamatorias como aterosclerosis, embolia, enfermedad del tejido conectivo, espasmo vascular, vasculopatía acompañada de migraña y causas farmacológicas. Algunos casos aparecen en el periodo posparto y se limitan por sí mismos.

Los pacientes con cualquier forma de vasculopatía pueden tener una progresión insidiosa de infartos combinados en la sustancia blanca y la sustancia gris, cefalea intensa y deterioro cognitivo. Casi siempre se requiere una biopsia cerebral o angiografía con rayos X convencionales de alta resolución para hacer el diagnóstico **(fig. 420-4)**. Un perfil inflamatorio (aumento de leucocitos, índice de IgG elevado, bandas en la electroforesis) en la punción lumbar favorece una causa inflamatoria. En casos en los que se confirma la inflamación, por lo general es necesaria la inmunosupresión agresiva con glucocorticoides, a menudo también con ciclosporina, para prevenir la progresión. Es indispensable realizar una investigación diligente para descartar causas infecciosas, como la tuberculosis, antes de la inmunosupresión. Con la detección y tratamiento tempranos, la mayoría de los pacientes logra una recuperación excelente.

Algunos *fármacos,* en concreto las anfetaminas y quizá la cocaína, pueden causar apoplejías secundarias a la hipertensión y vasculopatía medicamentosas. Esta vasculopatía a menudo se debe a vasoespasmo o aterosclerosis, pero también se han informado casos de vasculitis inflamatoria. No hay datos sobre el valor de algún tratamiento, pero es prudente eliminar los estimulantes. La fenilpropanolamina ha sido vinculada con la hemorragia intracraneal al igual que la cocaína y la metanfetamina, quizá por una vasculopatía medicamentosa. La *enfermedad de moyamoya* es un padecimiento de tipo oclusivo, poco conocido, que afecta a las grandes arterias intracraneales, sobre todo a la porción distal de la arteria carótida interna y al tronco de las arterias cerebrales media y anterior.

No se acompaña de inflamación vascular. Las arterias lenticuloestriadas tienen una circulación colateral abundante alrededor de la lesión oclusiva, que en la arteriografía convencional por rayos X produce la imagen de "bocanadas de humo" (*moyamoya* en japonés). Otras colaterales incluyen anastomosis transdurales, a modo de colaterales entre las ramas superficiales corticales de las arterias meníngeas y las arterias de la piel cabelluda. Esta enfermedad predomina en niños o adultos jóvenes asiáticos, pero el inicio suele ser idéntico en los adultos con aterosclerosis, en particular relacionada con diabetes. Los anticoagulantes son peligrosos por la posibilidad de hemorragias subaracnoideas a causa de la rotura de los vasos anastomóticos transdurales. La oclusión progresiva de las grandes arterias superficiales causa infartos en el territorio de las grandes arterias. La derivación quirúrgica de las arterias carótidas extracraneales hacia las arterias de la duramadre o las arterias cerebrales medias evita el infarto y la hemorragia cerebrales.

El *síndrome de encefalopatía reversible posterior* (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) se manifiesta en los traumatismos craneoencefálicos, migraña, uso de simpaticomiméticos, eclampsia y durante el puerperio. La fisiopatología es incierta, pero es probable que incluya un estado de hiperperfusión en el que la presión sanguínea rebasa el límite superior de la autorregulación cerebral, lo que causa edema cerebral **(cap. 301)**. Estos pacientes se quejan de cefalea y manifiestan síntomas y signos neurológicos fluctuantes, en particular de la esfera visual. En algunas ocasiones aparece como paso siguiente apoplejía, pero de manera

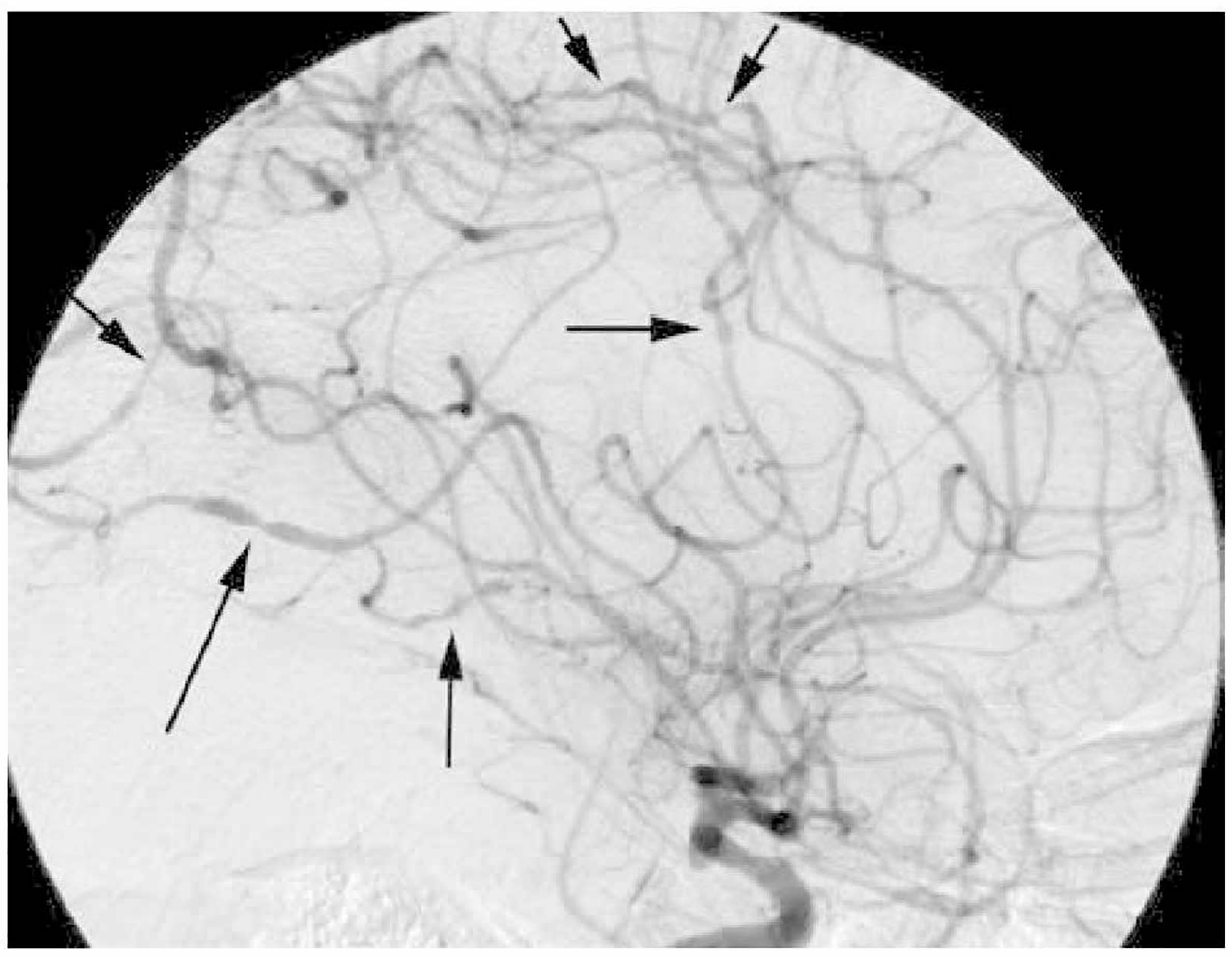


FIGURA 420-4 Angiograma cerebral de un varón de 32 años con vasculopatía del sistema nervioso central. Se observan abundantes imágenes en cuentas (*flechas*) típicas de la vasculopatía.

típica los signos clínicos y de imagen sugieren reversión completa de la isquemia. Los hallazgos de MRI son característicos y el edema aparece dentro de los lóbulos occipitales, aunque puede ser generalizado y no respetar territorio vascular alguno. Con la cefalea repentina e intensa muy similar a la de SAH, suele presentarse un *síndrome reversible de vasoconstricción cerebral* (RCVS, *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*). Las personas pueden presentar infarto isquémico y hemorragia intracerebral y, de modo característico, muestran hipertensión intensa de comienzo reciente. Por medio de angiografía radiográfica corriente se identifican cambios en el calibre de los vasos de todos los hemisferios que recuerdan a las vasculitis, pero el proceso no es inflamatorio. Se puede obtener remisión con los antagonistas de conductos del calcio vía oral y la recurrencia es rara.

La *leucoariosis* o *enfermedad de la sustancia blanca periventricular* es el resultado de múltiples infartos de vasos pequeños dentro de la sustancia blanca subcortical. Se le identifica fácilmente en la CT o MRI en lesiones de la sustancia blanca que rodea los ventrículos y dentro de la corona radiada. Su base fisiopatológica es la lipohialinosis de arterias perforantes pequeñas dentro de la sustancia blanca, quizá producto de la hipertensión crónica. Los pacientes con afectación de la sustancia blanca periventricular también desarrollan un síndrome de demencia subcortical, y es probable que esta forma frecuente de demencia se retrase o evite con antihipertensivos **(cap. 425)**.

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) es un trastorno hereditario que se manifiesta con enfermedad cerebrovascular de vasos pequeños, demencia progresiva y cambios simétricos extensos en la sustancia blanca visibles en la MRI que a menudo incluyen a los lóbulos temporales anteriores. En promedio, 40% de los pacientes tiene migraña con aura que suele manifestarse como deficiencias motoras o sensitivas pasajeras. El problema comienza entre el cuarto o el quinto decenio de la vida. Este trastorno dominante autosómico es causado por algunas mutaciones en *Notch*-3, miembro de la familia génica muy conservada que se caracteriza por repeticiones del factor de crecimiento epidérmico en su dominio extracelular. Otros síndromes monogénicos de enfermedad isquémica son la arteriopatía recesiva autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CARASIL, *cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) y endoteliopatía hereditaria, retinopatía, nefropatía y apoplejía (HERNS, *hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy, and stroke*). La enfermedad de Fabry también causa arteriopatía de grandes vasos e infartos de vasos pequeños. La mutación *COL4A1* se relaciona con múltiples accidentes cerebrovasculares de pequeños vasos con transformación hemorrágica.

ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA (TIA)

Las TIA son episodios de apoplejía sintomática que duran poco tiempo; la definición convencional de duración es menor de 24 h, pero muchas TIA duran menos de 1 h. Si en los estudios de imagen de cerebro se identifica infarto importante de ese órgano, la entidad clínica se clasifica hoy día como enfermedad o accidente cerebrovascular, sea cual sea el tiempo que hayan durado los síntomas. Las causas de los ataques son similares a las de otras enfermedades cerebrovasculares, pero ya que la TIA constituye en ocasiones el signo premonitorio de apoplejía, es un factor importante que se debe estudiar por separado y de inmediato. Las TIA son consecuencia de una embolia encefálica o una trombosis de un vaso intracraneal. En caso de TIA, el vaso ocluido se recanaliza y la función neurológica se restaura.

El riesgo de apoplejía después de una TIA es de casi 10 a 15% en los primeros 3 meses y la mayor parte de los episodios se manifiesta durante los primeros 2 días. Es posible hacer una estimación directa de este riesgo con la escala validada de $ABCD^2$ **(cuadro 420-5)**. Por tanto, está justificada la evaluación y el tratamiento urgentes. Las causas del apoplejía y de TIA son idénticas, de manera que su evaluación debe ser similar (fig. 420-2). La mejoría característica de la TIA constituye una contraindicación para usar trombolíticos. Sin embargo, debido al riesgo elevado de apoplejía subsecuente en los primeros días después de la TIA, la oportunidad de administrar con mayor frecuencia y rapidez rtPA en caso de surgir el accidente, puede justificar la hospitalización de muchos enfermos. En fecha reciente, según informes, la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel evita el accidente cerebrovascular después de TIA, en grado mayor que sólo el ácido acetilsalicílico, según datos de un gran estudio aleatorizado en China, y está en fase de valoración similar en Estados Unidos, en un estudio en marcha auspiciado por los National Institutes of Health (NIH) (estudio POINT). La falta de respuesta a la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel se vincula con la portación de un polimorfismo de CYP2C19 frecuente que causa transformación metabólica deficiente de clopidogrel hasta su forma activa. Esta mutación es frecuente, sobre todo en asiáticos.

CUADRO 420-5 Riesgo de apoplejía cerebral después de TIA: calificación $ABCD^2$

FACTOR CLÍNICO	CALIFICACIÓN
A: Edad >60 años	1
B. SBP >140 mm Hg o DBP >90 mm Hg	1
C: Síntomas clínicos	
Debilidad unilateral	2
Trastorno del habla sin debilidad	1
D: Duración	
>60 min	2
10-59 min	1
D: Diabetes (fármacos orales o insulina)	1
CALIFICACIÓN TOTAL	**SUMA DE CADA CATEGORÍA**
Calificación $ABCD^2$ total	Tasa de apoplejía a 3 meses (%)[a]
0	0
1	2
2	3
3	3
4	8
5	12
6	17
7	22

[a] Los intervalos de datos son de cinco cohortes.

DBP, Presión sanguínea diastólica; SBP, presión sanguínea sistólica.

Fuente: SC Johnson *et al*.: Validation and refinement of score to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack, Lancet 369:283, 2007.

TRATAMIENTO

Prevención primaria y secundaria de apoplejía y TIA

PRINCIPIOS GENERALES

Actualmente existen métodos médicos y quirúrgicos, además de medidas para modificar el estilo de vida, con el fin de prevenir apoplejías. Algunos se pueden aplicar en grandes poblaciones puesto que son efectivos, baratos y su riesgo es mínimo. Otras medidas son caras y conllevan riesgos considerables, pero son útiles en determinados pacientes de alto riesgo. La identificación y control de los factores de riesgo modificables, sobre todo la hipertensión, es la mejor estrategia para reducir la posibilidad de apoplejía; el número total de estos episodios puede reducirse en forma sustancial por estos medios (cuadro 420-4).

FACTORES DE RIESGO DE ATEROSCLEROSIS

En los **capítulos 232 y 233** se describe la relación entre una serie de factores y el riesgo de padecer aterosclerosis. Algunos de los factores de riesgo comprobados o probables de apoplejía isquémica, en gran medida por su relación con la aterosclerosis, son envejecimiento, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo y colesterolemia anormal (en particular concentración reducida de HDL, concentración elevada de LDL, o ambas), entre otros. El riesgo de una apoplejía isquémica es mucho mayor en caso de un infarto o TIA previo. Varios trastornos cardiacos predisponen al infarto cerebral, como la fibrilación auricular y el infarto reciente del miocardio. Los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal aumentan el riesgo de padecer infartos cerebrales, y aun raros, algunos estados de hipercoagulación hereditarios y adquiridos.

Entre todos los factores de riesgo el más significativo es la hipertensión. En términos generales, todo caso de ese tipo debe ser tratado hasta llegar a una cifra preestablecida menor de 130/80 mm Hg. Datos recientes (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*—SPRINT) sugieren que la reducción de la presión sanguínea a <120 mm Hg reduce en 43% la apoplejía y el infarto miocárdico, en comparación con una presión sanguínea sistólica <140 mm Hg, sin un mayor riesgo de síncope o caídas. La apoplejía diagnosticada no impide el tratamiento para lograr la normotensión. El empleo de diuréticos a base de tiazida y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son especialmente valiosos.

Los resultados de algunas investigaciones han confirmado que las estatinas reducen el riesgo de padecer una apoplejía incluso en las personas sin LDL elevadas o HDL reducidas. Los datos publicados del

estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) señalaron beneficios en la disminución secundaria de accidentes vasculares en pacientes con accidente cerebrovascular o TIA reciente a quienes se administraron 80 mg de atorvastatina/día. El estudio de prevención primaria *Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER), encontró que los pacientes con concentraciones bajas de LDL (<130 mg/100 mL) secundaria al aumento de la proteína C reactiva se beneficiaban con el uso diario de esta estatina. La frecuencia de accidente vascular primario se redujo en 5% [cociente de riesgo (HR, *hazard ratio*) 0.49, $p = 0.004$] y no aumentaron las tasas de hemorragia intracraneal. Los datos del metaanálisis también han reforzado un efecto terapéutico primario de las estatinas si se administran en forma inmediata y en dosis adecuadas contra el accidente cerebrovascular isquémico. Por esa razón, hay que pensar en el uso de tales fármacos en todos los pacientes con un accidente isquémico previo. Hay que instar a todos ellos a que abandonen el tabaquismo **(cap. 448)**. El uso de pioglitazona (un agonista del receptor γ activado por proliferador del peroxisoma) en pacientes con diabetes tipo 2 apoplejía previa no reduce las tasas de apoplejía, MI o muerte vascular, pero es efectiva para reducir los eventos vasculares en pacientes con apoplejía y sólo resistencia a la insulina. Es probable que la prevención de la diabetes sea la estrategia más efectiva para la prevención primaria y secundaria de la apoplejía.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN LA PREVENCIÓN DE APOPLEJÍA

Los *antiagregantes plaquetarios* evitan los episodios aterotrombóticos, como la TIA y la apoplejía, al inhibir la formación de agregados plaquetarios intraarteriales. Estos cúmulos se forman en las arterias enfermas, inducen la formación de trombos y obstruyen la arteria o se embolizan hacia la circulación distal. El ácido acetilsalicílico, el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico con dipiridamol de liberación prolongada son los antiplaquetarios de mayor uso. El uso de ticlopidina ya casi se abandonó por sus efectos adversos, pero puede usarse como alternativa al clopidogrel. No se ha observado que el ticagrelor sea mejor que el ácido acetilsalicílico para prevenir la apoplejía. El ácido acetilsalicílico es el antiplaquetario más estudiado. Esta sustancia acetila a la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo de manera irreversible la formación de tromboxano A_2 plaquetario, que es una prostaglandina que agrega trombocitos y es vasoconstrictora. Este efecto es permanente y dura los 8 días de vida de una plaqueta. Paradójicamente, el ácido acetilsalicílico también inhibe en las células endoteliales la formación de prostaciclina, que es una prostaglandina antiagregante y vasodilatadora. Este efecto es pasajero; tan pronto como el ácido acetilsalicílico desaparece de la sangre, las células endoteliales nucleadas vuelven a producir prostaciclina. El ácido acetilsalicílico en dosis reducidas, administrado una vez al día, inhibe la formación de tromboxano A_2 en las plaquetas sin inhibir la producción de prostaciclina. No se ha corroborado que las dosis elevadas de ácido acetilsalicílico sean más eficaces que las bajas.

La ticlopidina y el clopidogrel bloquean al receptor del ADP en las plaquetas, evitando así la secuencia que origina la activación del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, que provoca la unión del fibrinógeno a la plaqueta y la consiguiente agregación plaquetaria. La ticlopidina es más eficaz que el ácido acetilsalicílico. Sin embargo, tiene la desventaja de producir diarrea, exantema, algunos casos de neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*). El clopidogrel rara vez causa TTP, pero nunca neutropenia. El estudio *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE), que condujo a la aprobación de la FDA, mostró que el clopidogrel solo tiene una mayor efectividad marginal con respecto al ácido acetilsalicílico para disminuir el riesgo de infarto cerebral. El estudio *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients* (MATCH) fue una investigación multicéntrica grande, aleatorizada, con doble ocultamiento en que se comparó la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico con sólo clopidogrel para la prevención secundaria de TIA o infarto cerebral. En él, no se identificó diferencia alguna en la prevención de TIA o accidente vascular con la combinación estudiada, pero sí hubo un incremento pequeño aunque significativo de complicaciones hemorrágicas mayores (3% en comparación con 1%). En el estudio *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance* (CHARISMA), que incluyó un subgrupo de enfermos con infarto cerebral o TIA previo, con otros grupos de alto riesgo por problemas cardiovasculares agudos, no se obtuvo beneficio de la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico en comparación con este último solo. En fecha reciente el estudio SPS3 investigó la utilidad de la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico usados por largo tiempo, en comparación con el clopidogrel solo en el infarto de vasos pequeños, y no identificó mejoría alguna como elemento preventivo de dicho accidente y sí un incremento notable en las complicaciones como hemorragia y muerte. Para evitar el accidente cerebrovascular no es recomendable la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico utilizada por largo tiempo.

A pesar de lo señalado, la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico utilizada por tiempo breve puede ser eficaz para evitar una segunda apoplejía. En un ensayo clínico de 5 170 pacientes chinos incorporados durante las primeras 24 h de mostrar TIA o un accidente isquémico de escasa cuantía, se advirtió que el régimen de clopidogrel/ácido acetilsalicílico (300 mg de clopidogrel como primera dosis para seguir con 75 mg/día, con 75 mg de ácido acetilsalicílico en los primeros 21 días) fue mejor que el ácido acetilsalicílico solo (75 mg/día), el riesgo de apoplejía a los 90 días disminuyó de 11.7 a 8.2% ($p < 0.001$) y no hubo incremento en las complicaciones hemorragicas importante. Este beneficio se limita a sujetos sin el polimorfismo de CYP2C19 relacionado con el metabolismo reducido de clopidogrel. Está en marcha un ensayo internacional de diseño similar auspiciado por el NIH.

El dipiridamol es un antiplaquetario que actúa inhibiendo la captación de adenosina en varios tipos de células, entre ellas las del endotelio vascular. La adenosina acumulada actúa como inhibidor de la agregación. Al menos en parte, gracias al efecto sobre las fosfodiesterasas plaquetarias y la pared vascular, el dipiridamol refuerza también el efecto antiagregante de la prostaciclina y el óxido nítrico que produce el endotelio. El dipiridamol actúa inhibiendo a la fosfodiesterasa plaquetaria, que participa en la degradación del AMP. El incremento ulterior del AMP cíclico inhibe la agregación de las plaquetas. El dipiridamol se absorbe en forma irregular dependiendo del pH gástrico, pero en las nuevas presentaciones se combinan 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada con 25 mg de ácido acetilsalicílico, y la biodisponibilidad después de su ingestión es mejor. Esta combinación farmacológica se estudió en dos investigaciones. En el *European Stroke Prevention Study* (ESPS) II existió eficacia con 50 mg de ácido acetilsalicílico/día y dipiridamol de liberación prolongada para evitar el infarto cerebral y hubo una disminución significativamente mayor del riesgo cuando se combinaron los dos fármacos. Los datos del open-label *European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial* (ESPRIT) confirmaron los resultados de ESPS-II. Después de 3.5 años de vigilancia, 13% de los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico y dipiridamol y 16% de quienes ingirieron sólo ácido acetilsalicílico (cociente de riesgos instantáneos de 0.80; CI de 95% [CI] de 0.66-0.98) alcanzaron el objetivo primario de muerte por cualquier causa vascular. En el estudio *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes* (PRoFESS) se comparó directamente la combinación de dipiridamol de liberación extendida y ácido acetilsalicílico con el clopidogrel combinado con telmisartán, antagonista de receptor de angiotensina o sin este último fármaco; no hubo diferencias en las cifras de un segundo ictus (9% cada uno) ni en el grado de discapacidad en pacientes con una mediana de vigilancia de 2.4 años. El telmisartán no tuvo efecto en tales resultados. Ello sugiere que los regímenes antiplaquetarios son similares y también generan dudas sobre la prescripción universal de fármacos para bloquear la vía de la angiotensina a los pacientes con apoplejía. La principal reacción adversa del dipiridamol fue la cefalea. En Estados Unidos se aprobó una cápsula con la combinación de dipiridamol de liberación prolongada y ácido acetilsalicílico para evitar el infarto cerebral.

En varios estudios clínicos de gran escala se ha demostrado claramente que la mayor parte de los antiplaquetarios reduce el riesgo de accidentes vasculares aterotrombóticos (apoplejía isquémica, infarto de miocardio y muerte por cualquier causa vascular). La reducción global *relativa* del riesgo de padecer un infarto cerebral no letal es de 25 a 30% y de cualquier trastorno vascular es de 25%.

La reducción *absoluta* varía sobremanera con el riesgo de cada paciente. Los que tienen un riesgo bajo de padecer un infarto cerebral parecen presentar la misma reducción relativa, pero su riesgo puede ser tan bajo que el "beneficio" sea insignificante. A la inversa, alguien con un riesgo de sufrir procesos vasculares de 10 a 15% por año puede reducir el riesgo situándolo entre 7.5 y 11%.

El ácido acetilsalicílico es barato, se puede administrar en dosis bajas y se puede recomendar a todos los adultos para prevenir tanto los infartos cerebrales como el infarto del miocardio. Sin embargo, produce efectos secundarios como malestar epigástrico, úlcera gástrica y hemorragia digestiva. La hemorragia gástrica puede ser asintomática o poner en riesgo la vida. En consecuencia, no sería prudente aconsejar a todas las personas en el quinto o sexto decenio de la vida que tomen

ácido acetilsalicílico de forma regular, puesto que el riesgo de sufrir apoplejía aterotrombótica es reducido y mucho menor que el riesgo de los efectos secundarios. Por el contrario, todo paciente que haya sufrido apoplejía aterotrombótica o TIA y que no tenga alguna contraindicación, debe tomar algún antiplaquetario en forma regular, ya que el riesgo anual medio de padecer otra apoplejía es de 8 a 10% y otro pequeño porcentaje tendrá un infarto de miocardio o morirá por una causa vascular. En este contexto, los posibles beneficios superan con mucho a los riesgos del tratamiento.

La selección del antiagregante plaquetario y su dosis deberán equilibrar el riesgo de sufrir un infarto cerebral, el beneficio esperado y los riesgos y costos del tratamiento. Sin embargo, no existen datos definitivos y las opiniones son variables. Muchos expertos consideran que el ácido acetilsalicílico en dosis reducida (30 a 75 mg/día) y elevada (650 a 1 300 mg/día) es igual de eficaz. Hay quienes defienden las dosis muy bajas para evitar efectos adversos, pero también hay quienes argumentan que las dosis muy altas aseguran el máximo beneficio. La mayoría de los médicos en Estados Unidos recomienda 81 a 325 mg/día, mientras que en Europa se prescriben con más frecuencia entre 50 y 100 mg/día. Cada vez se recomiendan más el clopidogrel o el dipiridamol de liberación prolongada más ácido acetilsalicílico como fármacos de primera línea para la prevención secundaria. De igual modo, la elección entre ácido acetilsalicílico, clopidogrel o dipiridamol con ácido acetilsalicílico debe considerar el hecho de que esta última combinación es más eficaz que el ácido acetilsalicílico, pero su costo es superior y es probable que ello afecte el cumplimiento a largo plazo del paciente. La realización de estudios de agregación plaquetaria en pacientes individuales que toman ácido acetilsalicílico es controvertida por lo limitado de la información.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y PREVENCIÓN DE APOPLEJÍAS EMBÓLICAS

En varios estudios clínicos se ha demostrado que la anticoagulación (INR entre 2 y 3) en los pacientes con fibrilación auricular no valvular (NVAF, *nonvalvular atrial fibrillation*) crónica (no reumática) evita la embolia cerebral y constituye un tratamiento seguro. En la prevención primaria y en los pacientes que ya han sufrido un infarto cerebral o TIA, la anticoagulación con un VKA reduce el riesgo un 67% y claramente compensa el índice de 1 a 3% anual de complicaciones hemorrágicas graves. Es difícil dosificar los VKA, sus efectos varían con el consumo de vitamina K de los alimentos, y se necesita la cuantificación hemática frecuente de PTT/INR. En fecha reciente se demostró que algunos OAC (*oral anticoagulants*) nuevos son más cómodos y eficaces para evitar el ictus en NVAF. En un estudio aleatorizado se comparó el dabigatrán, inhibidor trombínico oral, con VKA en un estudio sin inferioridad, para impedir el accidente cerebrovascular o la embolización sistémica en NVAF. Se utilizaron dos dosis de dabigatrán: 110 y 150 mg/día. Ninguna de las dos fue inferior a VKA para evitar un segundo accidente y la embolización sistémica, y la dosis mayor fue superior (riesgo relativo, 0.66; CI de 95%, 0.53-0.82; p <0.001), la cifra de sangrado mayor fue menor en el grupo en que se usó dosis menor de dabigatrán en comparación con VKA. Con el dabigatrán no se necesita la práctica seriada de estudios hematológicos para ajustar la dosis, y su efecto es independiente de la ingestión de vitamina K. También se ha observado que nuevos inhibidores orales del factor Xa son equivalentes o más seguros y más eficaces que VKA para evitar la apoplejía en NVAF. En el estudio *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE) se aleatorizaron pacientes para recibier 5 mg de apixabán dos veces al día y el otro grupo dosis ajustadas de warfarina (INR 2-3). Un 1.27% del grupo que recibió apixabán presentó el resultado combinado de apoplejía hemorrágica o isquémica o embolia generalizada, y un 1.6% del grupo que recibió warfarina (p <0.001 en el caso de no inferioridad y p <0.01 en el de superioridad). Las hemorragias abundantes mostraron una frecuencia de 1% menos, a favor del apixabán (p <0.001). Se obtuvieron resultados similares en el *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF). En este caso se hizo asignación al azar de pacientes con NVAF para recibir rivaroxabán, en comparación con la warfarina; 1.7% del grupo con factor Xa y 2.2% del grupo de warfarina presentaron el objetivo de apoplejía y embolia sistémica (p < 0.001 en el caso de no inferioridad); también fue menor la frecuencia de hemorragia intracraneal con el uso de rivaroxabán. Por último, se observó también que el edoxabán, inhibidor del factor Xa, no era inferior que la warfarina. Por todo lo expuesto, los inhibidores VO del factor Xa son, como mínimo, una alternativa idónea en vez de VKA y posiblemente sean superiores en eficacia y cumplimiento del paciente.

Con respecto a los pacientes que no pueden tomar anticoagulantes, el *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular* Events (ACTIVE-A) comparó el clopidogrel más ácido acetilsalicílico con este último solo. El régimen combinado fue más efectivo que el ácido acetilsalicílico solo para prevenir episodios vasculares, sobre todo apoplejía, pero aumentó el riesgo de hemorragia importante (riesgo relativo 1.57, p <0.001).

La decisión de usar anticoagulantes para la prevención primaria se basa en los factores de riesgo (cuadro 420-3). El antecedente de una TIA o apoplejía inclina la balanza en favor de la anticoagulación, a pesar de otros factores de riesgo. La fibrilación auricular intermitente conlleva el mismo riesgo de accidentes cerebrovasculares que la variante crónica, y en algunas investigaciones hechas en sujetos ambulatorios con accidente cerebrovascular aparentemente "criptógeno", se han obtenido datos de fibrilación auricular intermitente en casi 20% de pacientes vigilados durante algunas semanas. La revisión de marcapasos implantados confirma también el vínculo entre la fibrilación auricular subclínica y el riesgo de accidente cerebrovascular. Sobre tal base, en lo que toca a pacientes con un accidente embólico por lo demás criptógeno (sin manifestaciones de otra causa del accidente), una estrategia razonable para conocer el mejor esquema profiláctico es la monitorización ambulatoria durante 3 a 4 semanas.

Ante el elevado riesgo anual de apoplejías en personas con cardiopatía reumática y fibrilación auricular no sometidas a tratamiento, no se ha estudiado la profilaxis primaria en un modelo doble ciego. Los pacientes de este tipo por lo común reciben anticoagulantes por largo tiempo. En esa población no se han estudiado el dabigatrán ni los inhibidores ingeribles de Xa.

La anticoagulación también reduce el riesgo de embolia cerebral en los pacientes con un infarto agudo de miocardio. La mayoría de los médicos recomienda anticoagular durante 3 meses cuando existe infarto de cara anterior con onda Q, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva, trombosis mural o fibrilación auricular. Si persiste la fibrilación auricular hay que mantener los OAC por largo plazo.

La apoplejía secundaria a tromboembolia constituye una de las complicaciones más graves de la colocación de una prótesis valvular cardiaca. La intensidad del tratamiento con anticoagulantes, antiplaquetarios o ambos depende del tipo de prótesis valvular y el sitio en que se colocó. El dabigatrán puede ser menos eficaz que la warfarina, y en esta población no se han estudiado los inhibidores ingeribles de Xa.

Cuando no es posible eliminar la fuente de los émbolos, casi siempre es preciso prolongar indefinidamente la anticoagulación. Muchos neurólogos recomiendan combinar antiplaquetarios con anticoagulantes en pacientes en quienes ha "fallado" la anticoagulación (es decir, que han sufrido otro infarto cerebral o TIA), pero se carece de los fundamentos de estos indicios.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y APOPLEJÍA NO CARDIÓGENA

La información disponible no confirma la utilidad de los VKA usados por largo tiempo para evitar el accidente aterotrombótico causado por enfermedad cerebrovascular intracraneal o extracraneal. En el *Warfarin-Aspirin Reinfarction Stroke Study* (WARSS) no se detectó beneficio de la warfarina sódica (INR, 1.4 a 2.8) en comparación con el ácido acetilsalicílico a dosis de 325 mg, para la prevención secundaria del accidente vascular, pero se detectó una tasa levemente mayor de hemorragia en el grupo que recibió warfarina. Un estudio europeo reciente confirmó este hallazgo. El estudio *Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease* (WASID) (véase después en este capítulo) no demostró beneficio de la warfarina (INR, 2 a 3) en comparación con el ácido acetilsalicílico, en personas con aterosclerosis intracraneal sintomática y también se detectó una tasa mayor de complicaciones hemorrágicas. Hay estudios en proceso que evalúan los fármacos con efecto en el factor Xa para prevenir apoplejía embólica de fuente desconocida.

TRATAMIENTO

Aterosclerosis de la carótida

La aterosclerosis de la carótida puede ser extraída por cirugía (endarterectomía), o tratada en forma paliativa con endoprótesis o con angio-

plastia con balón o sin ella. No se ha hecho una comparación directa de la anticoagulación con el tratamiento antiplaquetario para la enfermedad carotídea.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La *estenosis carotídea sintomática* se estudió en el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST). En ambos estudios se observaron efectos positivos considerables de la cirugía en los pacientes con una estenosis de 70% o más. En el NASCET, el riesgo promedio acumulado de infarto ipsolateral a los 2 años fue de 26% en los pacientes tratados con medidas médicas y de 9% en quienes se combinó el mismo tratamiento médico con endarterectomía carotídea; esta reducción *absoluta* de 17% en el grupo tratado quirúrgicamente corresponde a una reducción de 65% del riesgo *relativo* a favor de la cirugía (cuadro 420-4). Asimismo, en el NASCET se demostraron efectos positivos considerables (aunque no tan notables) de la cirugía en los pacientes con una estenosis de 50 a 70%. En el ECST se advirtieron efectos negativos con el tratamiento quirúrgico de los individuos con estenosis <30%.

El riesgo de apoplejía y el posible beneficio que se obtendría con la cirugía, dependen de la presencia de síntomas retinianos en comparación con los hemisféricos, la magnitud de la estenosis arterial, el grado de otros trastornos médicos (como aspecto destacable, de los estudios NASCET y ECST fueron excluidos pacientes de alto riesgo con enfermedades graves de corazón, pulmones o riñones), las tasas institucionales de morbilidad y mortalidad operatoria, la fecha de la cirugía en relación de los síntomas y otros factores. Un metaanálisis reciente de los datos de los estudios NASCET y ECST señaló que la endarterectomía tiene mayores beneficios si se realiza en las siguientes 2 semanas de haber iniciado los síntomas. Como aspecto adicional, el beneficio es más notable en personas mayores de 75 años y al parecer es mejor en los varones que en las mujeres.

En resumen, en el paciente con isquemia hemisférica sintomática, estenosis de alto grado de la arteria carótida interna y una tasa institucional de morbilidad y mortalidad perioperatoria de 6% o menor, se debe realizar una endarterectomía. Sin embargo, si la tasa de apoplejía perioperatoria es mayor de 6%, los beneficios de la cirugía son dudosos.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la *enfermedad asintomática de la carótida* han sido esclarecidas por los resultados del *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) y el *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST). En el primer estudio se escogieron de manera aleatoria personas asintomáticas con estenosis de 60% o mayor, para recibir tratamiento médico a base de ácido acetilsalicílico o el mismo tratamiento además de endarterectomía carotídea. En el grupo quirúrgico surgió el riesgo quinquenal de accidente ipsolateral (y cualquier accidente perioperatorio o muerte) de 5.1%, frente al riesgo en el grupo médico que fue de 11%. Los datos anteriores demuestran una disminución de 53% en el riesgo *relativo*, pero la disminución del riesgo *absoluto* es de sólo 5.9% a los 5 años o 1.2% anual (cuadro 420-4). Prácticamente la mitad de los infartos cerebrales del grupo quirúrgico fue causada por angiogramas preoperatorios. El ACST, realizado en pacientes asintomáticos con asignación aleatoria para ser sometidos a endarterectomía o tratamiento médico, con estenosis de la carótida mayor de 60%, muestra que el riesgo quinquenal de infarto cerebral del grupo quirúrgico (incluido el infarto perioperatorio o la muerte) fue de 6.4%, frente al 11.8% en el grupo sometido a tratamiento médico (disminución de riesgo relativo de 46%, y de riesgo absoluto de 5.4%).

En los estudios ACAS y ACST, el índice de complicaciones perioperatorias fue mayor en mujeres y ello quizá nulificó cualquier beneficio en la disminución quinquenal del riesgo de apoplejía. Es posible que con la vigilancia a plazo más largo surja un beneficio neto en ellas. En la actualidad la práctica de endarterectomía carotídea en mujeres asintomáticas es un punto particularmente controvertido.

En resumen, la evolución natural de la estenosis asintomática tiene un índice de infarto cerebral de casi 2% anual, en tanto que el individuo sintomático tiene un riesgo anual de 13%. Existe cierta controversia acerca de la recomendación de la revascularización carotídea para un paciente asintomático, depende de muchos factores como la preferencia del paciente, el grado de estenosis, edad, género y morbilidad concomitante. Por lo general se recomienda el tratamiento médico para reducir los factores de riesgo para la aterosclerosis, incluidos los fármacos reductores del colesterol y antiplaquetarios, para pacientes con estenosis carotídea asintomática. Al igual que en la fibrilación auricular, es indispensable orientar al paciente sobre las TIA para poder revisar su tratamiento en caso de presentar síntomas.

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

La angioplastia con balón, combinada con la colocación de endoprótesis, es un procedimiento que se utiliza cada vez con mayor frecuencia para recanalizar arterias carótidas estenóticas y conservar su luz permeable. Estas técnicas permiten tratar la estenosis no sólo en la bifurcación carotídea, sino también cerca de la base del cráneo y en los segmentos intracraneales. En el estudio *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE) fueron asignados al azar enfermos de alto riesgo (definidos como aquellos que tenían coronariopatía o neumopatía clínicamente importante, oclusión de la carótida contralateral, nueva estenosis después de una endarterectomía, parálisis del nervio laríngeo contralateral, haber sido sometidos a cirugía radical de cuello o radiación y tener más de 80 años), con estenosis carotídea sintomática mayor de 50% o estenosis asintomática mayor de 80%, a colocación de endoprótesis con un dispositivo para protección de émbolos distales o realizar una endarterectomía. El riesgo de muerte, infarto cerebral o infarto del miocardio en los 30 días posteriores y de accidente ipsolateral en 1 año, fue de 12.2% en el grupo al que se colocó la endoprótesis y 20.1% en el grupo sometido a endarterectomía ($p = 0.055$), lo cual sugirió que la endoprótesis, como mínimo, es similar a la endarterectomía como opción terapéutica en este grupo de enfermos con elevado riesgo quirúrgico. Sin embargo, los resultados con las dos intervenciones quizá no sean mejores que dejar sin tratamiento las estenosis carotídeas, particularmente en personas asintomáticas y gran parte del beneficio observado en el grupo al que se colocó la endoprótesis provino de disminución en la frecuencia de MI antes y después del procedimiento. Dos estudios aleatorizados compararon las prótesis endovasculares con la endarterectomía en pacientes de bajo riesgo. El *Carotid Revasculatization Endarterectomy versus Stenting Trial* (CREST) incluyó pacientes con estenosis sintomática o asintomática. El riesgo a 30 días de apoplejía fue de 4.1% en el grupo con endoprótesis vascular y de 2.3% en el grupo quirúrgico, pero el riesgo de MI a 30 días fue de 1.1% en el grupo con endoprótesis vascular y de 2.3% en el quirúrgico, lo que sugiere una equivalencia relativa del riesgo entre los procedimientos. Luego de una mediana de seguimiento de 2.5 años, el criterio de valoración combinado de apoplejía, MI y muerte fue el mismo (7.2% con endoprótesis vascular *vs* 6.8% con cirugía) y se mantuvo así en el seguimiento a 10 años. La frecuencia de una nueva estenosis a los 2 años también fue semejante en los dos grupos. El *International Carotid Stenting Study* (ICSS) distribuyó de manera aleatoria a pacientes sintomáticos para implantación de endoprótesis vascular o endarterectomía y obtuvo un resultado distinto: a los 120 días, la incidencia de apoplejía, MI o muerte fue de 8.5% en el grupo con endoprótesis vascular y de 5.2% en el grupo con endarterectomía ($p = 0.006$). Luego de una mediana de seguimiento de 5 años, estas diferencias ya no fueron significativas, salvo un pequeño aumento en la apoplejía no discapacitante en el grupo con endoprótesis, pero sin cambio en la discapacidad promedio. En el metaanálisis, la endarterectomía carotídea (CEA, *carotid endarterectomy*) causa menor morbilidad en pacientes de mayor edad (≥70 años) que la colocación de una endoprótesis. La investigación está en curso en pacientes asintomáticos para comparar el tratamiento médico con la colocación de endoprótesis y CEA. Es probable que esto responda qué tan bien evolucionan los pacientes médicos con el tratamiento más moderno (estatinas, control estricto de la presión sanguínea y modificación del estilo de vida).

CIRUGÍA DE DERIVACIÓN (BYPASS)

La cirugía de derivación extracraneal-intracraneal (EC-IC) no ha sido eficaz contra las estenosis ateroscleróticas no accesibles por la endarterectomía carotídea habitual. En personas que presentaron un accidente cerebrovascular reciente, con una oclusión carotídea acompañante y manifestaciones de riego inadecuado del cerebro medidas en la topografía de emisión positrónica, no se obtuvo beneficio alguno de la derivación EC-IC, y en un estudio hubo que interrumpir el estudio por su falta de utilidad.

ATEROSCLEROSIS INTRACRANEAL

El estudio WASID distribuyó al azar a pacientes con estenosis sintomática (50 a 99%) de un vaso intracraneal para recibir dosis altas de ácido acetilsalicílico (1 300 mg/día) o warfarina (INR deseado, 2.0 a 3.0), con un objetivo de valoración primario de apoplejía, hemorragia cerebral o muerte por una causa vascular distinta a la cerebral. El estudio se terminó en forma prematura por un incremento en el riesgo de episodios adversos derivados de la anticoagulación con warfarina. Luego de un seguimiento medio de 1.8 años, el parámetro de valoración primaria se

presentó en 22.1% del grupo con ácido acetilsalicílico y en 21.8% del grupo con warfarina. La muerte por cualquier causa se produjo en 4.3% del grupo con ácido acetilsalicílico y en 9.7% del grupo con warfarina; 3.2% que recibieron ácido acetilsalicílico experimentó una hemorragia importante, comparado con 8.3% de los usuarios de warfarina.

Se observó un perjuicio impresionante con la colocación de endoprótesis intracraneales en casos de aterosclerosis de vasos del interior del cráneo, en comparación con el ácido acetilsalicílico, todo ello observado en el estudio *Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis* (SAMMPRIS). En él participaron pacientes con síntomas recientes de TIA o accidente cerebrovascular insignificante, acompañado de 70-99% de estenosis intracraneal, para la colocación de endoprótesis primarias con un dispositivo autoexpansivo o tratamiento médico. Los pacientes de ambos grupos recibieron clopidogrel, ácido acetilsalicílico, estatinas y un control intensivo de la tensión arterial. El objetivo final de accidente cerebrovascular o muerte se produjo en 14.7% del grupo con la endoprótesis y en 5.8% del grupo que recibió tratamiento médico ($p = 0.002$); esta cifra pequeña de un segundo accidente cerebrovascular fue significativamente menor que la observada en el estudio WASID y sugiere que las medidas médicas intensivas ejercen una influencia extraordinaria en el riesgo de un segundo accidente cerebrovascular. Un estudio concomitante con endoprótesis con globo expandible se detuvo antes de tiempo al llegar a 125 pacientes por los resultados negativos en SAMMPRIS y debido al daño. Por tanto, el uso rutinario de una endoprótesis intracraneal es dañino, el tratamiento médico es superior para la aterosclerosis intracraneal.

Trombosis de senos durales Son pocas las publicaciones en pro del uso de anticoagulantes por tiempo breve, independientemente de la presencia de hemorragia intracraneal, en el infarto venoso después de trombosis sinusal. El pronóstico a largo plazo de casi todos los pacientes, incluso los que tienen hemorragia intracerebral, es excelente.

LECTURAS ADICIONALES

Goyal M *et al*.: Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet 387:1723, 2016.

Group SR *et al*.: A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 373:2103, 2015.

January CT *et al*.: 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 64:e1, 2014.

Larsson SC *et al*.: Prognosis of carotid dissecting aneurysms: Results from CADISS and a systematic review. Neurology 88:646, 2017.

Powers WJ *et al*.: 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 49:e46, 2018.

Saver JL *et al*.: Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis. JAMA 316:1279, 2016.

Torbey MT *et al*.: Evidence-based guidelines for the management of large hemispheric infarction: A statement for health care professionals from the Neurocritical Care Society and the German Society for Neuro-intensive Care and Emergency Medicine. Neurocrit Care 22:146, 2015.

421 Hemorragia intracraneal

Wade S. Smith, J. Claude Hemphill, III, S. Clairborne Johnston

La hemorragia intracraneal es una forma de apoplejía **(cap. 419)**. En comparación con la apoplejía isquémica, los pacientes con hemorragia intracraneal tienen más probabilidad de presentar cefalea; sin embargo, se requieren estudios de imagen encefálica para diferenciar entre estos trastornos. La CT de la cabeza es muy sensible y específica para la hemorragia intracraneal y para determinar la ubicación del sangrado. Las hemorragias se clasifican con base en su ubicación y la enfermedad vascular de fondo. En este capítulo se revisará la hemorragia que ocurre directamente al interior del parénquima cerebral, también conocida como hemorragia intracerebral (ICH, *intracerebral hemorrhage*) y las malformaciones arteriovenosas (AVM, *arteriovenous malformations*) del encéfalo. Otras categorías de hemorragia incluyen sangrado a los espacios subdural y epidural, por lo general causados por traumatismos **(cap. 435)** y hemorragia subaracnoidea por traumatismo o rotura de un aneurisma intracraneal **(cap. 302)**.

DIAGNÓSTICO

La hemorragia intracraneal suele descubrirse al realizar una CT encefálica durante la valoración inmediata de una enfermedad cerebrovascular. Como la CT se encuentra ampliamente disponible y es más fácil de realizar que la MRI, los estudios de imagen con CT suelen ser el método preferido para la valoración de la apoplejía aguda **(fig. 421-1)**. La ubicación de la hemorragia reduce el número de diagnósticos diferenciales a unas cuantas posibilidades. En el **cuadro 421-1** se enumeran las causas y los espacios anatómicos de las hemorragias.

TRATAMIENTO DE URGENCIA

Es importante prestar especial atención al cuidado de las vías aéreas, pues a menudo el estado de vigilia se encuentra abatido y este deterioro es progresivo. Es necesario conservar la tensión arterial inicial hasta que se puedan revisar los resultados de la CT y demostrar la presencia de ICH. En teoría, la hipertensión arterial debe inducir la expansión del hematoma, pero no hay certeza de que la disminución de dicha tensión aminore el ensanchamiento o agrandamiento del hematoma. En estudios clínicos recientes se ha demostrado que es posible disminuir inocuamente la presión arterial sistólica (SBP, *systolic blood pressure*) en forma inmediata y rápida hasta <140 mm Hg en sujetos con ICH espontánea cuya SBP inicial era de 150-220 mm Hg. La investigación INTERACT2 es el único estudio grande de fase 3 en seres humanos que se ocupó del efecto de la disminución inmediata de la tensión arterial en los resultados funcionales de ICH. Se asignaron al azar pacientes con ICH espontánea en término de 6 h de haber comenzado y con una SBP inicial o basal de 150 a 220 mm Hg, para alcanzar dos objetivos diferentes en la tensión sistólica (<140 mm Hg y <180 mm Hg). En pacientes cuya cifra objetivo de SBP fue <140 mm Hg, en 52% el punto final fue la muerte o una discapacidad mayor a los 90 días, en comparación con 55.6% de aquellos cuya cifra objetivo de SBP fue <180 mm Hg ($p = 0.06$). Se advirtió un cambio significativo de mejoría de los resultados en el componente de menor tensión arterial, en tanto que los dos grupos mostraron una mortalidad similar. El estudio clínico ATACH2 se diseñó de la misma forma que aquel que valoraba la presión arterial ideal, pero no demostró diferencias en los resultados entre los grupos. Las guías actuales estadounidenses y europeas hacen énfasis en que la reducción de la presión arterial a una presión arterial sistólica ideal probablemente sea segura y beneficiosa. Sin embargo, estas guías se completaron antes de la publicación de los resultados del estudio clínico ATACH2, por lo que las cifras específicas óptimas permanecen como punto de debate. En pacientes con elevación de la presión arterial sistólica al momento de presentación o que se encuentran en coma profundo con posible elevación de la presión intra-

FIGURA 421-1 Hemorragia por hipertensión. CT transaxial sin medio de contraste a través de los núcleos basales, que indica la presencia de un hematoma que afecta el putamen izquierdo en un individuo que mostró una hemiparesia derecha de inicio y evolución rápidos.

CUADRO 421-1 Causas de hemorragia intracraneal

CAUSA	UBICACIÓN	COMENTARIOS
Traumatismo craneal	Intraparenquimatosa: lóbulos frontales; parte anterior de los lóbulos temporales; subaracnoidea; extra-axial (subdural, epidural)	Lesión de golpe y contragolpe del cerebro durante la desaceleración
Hemorragia hipertensiva	Putamen, globo pálido, tálamo, hemisferio cerebeloso, protuberancia	La hipertensión crónica produce en estas regiones hemorragias en los vasos pequeños (aproximadamente 30-100 μm)
Transformación hemorrágica de un infarto isquémico previo	Núcleos basales, regiones subcorticales, lobular	Ocurre en 1 a 6% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos con predilección por los infartos hemisféricos de gran tamaño
Tumor metastásico	Lobular	Pulmón, coriocarcinoma, melanoma, adenocarcinoma renal, tiroides, mixoma auricular
Coagulopatía	Cualquiera	Riesgo de expansión continua del hematoma
Drogas o fármacos	Cualquiera, lobular, subaracnoidea	Cocaína, anfetaminas
Malformación arteriovenosa	Lobular, intraventricular, subaracnoidea	Riesgo anual aproximado de hemorragia de 2-3%, en casos sin rotura previa
Aneurisma	Subaracnoidea, intraparenquimatosa, rara vez subdural	Aneurismas micóticos y no micóticos
Angiopatía amiloide	Lobular	Enfermedad degenerativa de los vasos intracraneales; ligada con la enfermedad de Alzheimer, rara en los pacientes menores de 60 años
Angioma cavernoso	Intraparenquimatosa	Angiomas cavernosos múltiples ligados a las mutaciones de los genes *KRIT1*, *CCM2* y *PDCD10*
Fístula arteriovenosa dural	Lobular, subaracnoidea	Produce hemorragia por hipertensión venosa
Telangiectasia capilar	Generalmente troncoencefálica	Causa rara de hemorragia

craneal (ICP, *intracranial pressure*), es poco claro si estos estudios clínicos podrían aplicarse. En pacientes a los cuales se les han colocado monitores de ICP, la recomendación actual es que se mantenga la presión de perfusión cerebral (presión arterial media [MAP] - ICP) en 50 a 70 mm Hg, como cifra recomendada, dependiendo del estado de autorregulación cerebral individual del paciente **(cap. 301)**.

Se debe disminuir la presión arterial con fármacos no vasodilatadores por vía IV, por ejemplo, nicardipina, labetalol o esmolol. En caso de hemorragia cerebelosa o depresión del estado mental y signos radiográficos de hidrocefalia, se realiza una valoración neuroquirúrgica de urgencia; dichos pacientes requieren vigilancia estrecha debido a que pueden sufrir deterioro. Los datos de la exploración física y los resultados de la CT dictarán la necesidad de realizar pruebas de neuroimagen como una resonancia magnética o una angiografía cerebral convencional. Los pacientes con estupor o estado de coma, con signos clínicos y por imagen de herniación suelen tratarse de manera presuncional como hipertensión intracraneal, con intubación traqueal y sedación, administración de diuréticos osmóticos como manitol o solución hipertónica y elevación de la cabecera de la cama mientras se obtiene la valoración por los servicios quirúrgicos **(cap. 301)**. Otros dos aspectos del tratamiento inicial de urgencia son la corrección de las coagulopatías y el planteamiento de realizar la evacuación quirúrgica del hematoma (que serán detallados adelante).

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Este trastorno explica cerca de 10% de todos los accidentes cerebrovasculares (apoplejías) y 35 a 45% de los pacientes fallece dentro del primer mes. Su frecuencia de distribución es particularmente alta en asiáticos y estadounidenses de raza negra. Hipertensión, coagulopatía, simpatomiméticos (cocaína, metanfetamina) y angiopatía amiloide cerebral (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*) causan la mayor parte de las hemorragias. La senectud y el consumo desmedido de etanol agravan el riesgo y una de las causas más importantes en los jóvenes es el consumo de cocaína y metanfetaminas.

Hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva • **FISIOPATOLOGÍA** La hemorragia parenquimatosa hipertensiva suele ser consecuencia de la rotura espontánea de una pequeña arteria penetrante en la profundidad del cerebro. Las ubicaciones más frecuentes son: los ganglios basales (en especial el putamen), tálamo, cerebelo y la protuberancia. Las arterias de pequeño calibre en estas áreas al parecer son las más predispuestas a presentar daño vascular inducido por hipertensión. Cuando las hemorragias se producen en otras regiones cerebrales o en pacientes no hipertensos, es necesario descartar la presencia de trastornos hemorrágicos, neoplasias, malformaciones vasculares y angiopatía amiloide cerebral. Algunas veces la hemorragia es escasa y otras se forma un gran coágulo que comprime al tejido adyacente, provocando la herniación del cerebro y la muerte. La sangre puede penetrar en el sistema ventricular, lo que aumenta considerablemente la morbilidad y puede provocar hidrocefalia.

La mayor parte de las hemorragias intracerebrales hipertensivas evoluciona a lo largo de 30 a 90 min, mientras que las secundarias a un tratamiento anticoagulante se prolongan hasta 24 a 48 h. Sin embargo, en la actualidad se reconoce que aproximadamente 33% de pacientes, incluso sin coagulopatía, puede mostrar notable expansión del hematoma en el transcurso del primer día. En término de 48 h los macrófagos comienzan la fagocitosis del material hemorrágico en su superficie exterior. Después de 1 a 6 meses por lo común hay resolución de la hemorragia y se transforma en una cavidad a manera de hendidura revestida de una cicatriz glial y macrófagos que tienen abundante hemosiderina en su interior.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La ICH suele comenzar en forma repentina, con un déficit neurológico focal. Las convulsiones son poco frecuentes. Los síntomas clínicos pueden tener carácter máximo en el comienzo, pero por lo regular el déficit focal empeora en término de 30 a 90 min y se acompaña de disminución del nivel de conciencia y signos de incremento de ICP como cefalea y vómito.

El putamen es el sitio más común para hemorragia hipertensiva y suele ocurrir lesión de la cápsula interna adyacente (fig. 421-1). Por ello, la hemiplejia contralateral constituye el signo centinela. En los casos más leves, la cara se desvía hacia un lado durante 5 a 30 min, el lenguaje es entrecortado, los brazos y las piernas pierden fuerza progresivamente y los ojos se desvían hacia el lado contrario de la hemiparesia. En algunos casos, la parálisis empeora hasta que las extremidades son flácidas o presentan rigidez en extensión. Cuando la hemorragia es abundante, la somnolencia degenera en estupor a medida que aparecen los signos de compresión de la parte superior del tronco encefálico. A continuación, el paciente cae en coma, que se acompaña de respiración profunda irregular o intermitente, pupila ipsolateral dilatada y fija, signos de Babinski bilaterales y rigidez de descerebración. En los casos más leves, el edema que se acumula en el tejido cerebral adyacente provoca deterioro progresivo a lo largo de 12 a 72 h.

Las hemorragias talámicas también producen hemiplejia o hemiparesia por la compresión o disección de la cápsula interna adyacente. El paciente manifiesta por lo general una deficiencia sensitiva pronunciada que abarca a todas las modalidades de sensibilidad. Cuando la hemorragia tiene lugar en el tálamo dominante se acompaña de afasia, a menudo conservando la repetición verbal, así como de apractognosia o mutismo en algunos casos de hemorragia ubicada en el tálamo no dominante. Otras veces aparece un defecto del campo visual homónimo. Las hemorragias talámicas causan varios trastornos oculares típicos, puesto que se extienden en sentido caudal hacia la parte superior del mesencéfalo. Estos trastornos comprenden desviación de los ojos hacia abajo y adentro, de tal forma que parecen estar mirando a la nariz; anisocoria con ausencia de los reflejos luminosos; desviación oblicua con el ojo contralateral a la hemorragia desplazado hacia abajo y adentro; síndrome de Horner ipsolateral; ausencia de convergencia; parálisis de la mirada vertical y nistagmo de retracción. Posteriormente estos pacientes padecen un síndrome de dolor crónico contralateral (síndrome de Déjerine-Roussy).

Las hemorragias protuberanciales se acompañan de coma profundo con tetraplejia en el transcurso de varios minutos. Con frecuencia el paciente presenta rigidez de descerebración y pupilas "puntiformes" (1 mm) que reaccionan a la luz. Existe deterioro de los movimientos oculares reflejos horizontales provocados por el giro de la cabeza (maniobra de los ojos de muñeca u oculocefálica) o al irrigar los oídos con agua fría **(cap. 300)**. Son frecuentes la hiperpnea, hipertensión grave e hiperhidrosis. La mayor parte de los pacientes con coma profundo por hemorragia protuberancial finalmente fallece o desarrolla un estado de "enclaustramiento", pero las hemorragias pequeñas son compatibles con la supervivencia y con recuperación significativa.

Las hemorragias cerebelosas evolucionan a lo largo de varias horas y se manifiestan por cefalea occipital, vómito y ataxia de la marcha. En los casos leves el único signo neurológico es en ocasiones la ataxia de la marcha. El mareo o el vértigo pueden ser muy intensos. A menudo se acompaña de

paresia de la mirada conjugada lateral hacia el lado de la hemorragia, desviación forzada de los ojos hacia el lado contrario o parálisis del VI par ipsolateral. Otros signos oculares menos frecuentes son blefaroespasmo, cierre involuntario de un ojo, sacudidas oculares y desviación oblicua. También puede haber disartria y disfagia. A medida que transcurren las horas, el paciente presenta estupor seguido de coma por la compresión del tronco encefálico o por una hidrocefalia obstructiva. La evacuación quirúrgica inmediata de la hemorragia antes de que ocurra compresión del tronco encefálico salva la vida del paciente. La hidrocefalia compresiva del cuarto ventrículo se alivia con un drenaje ventricular externo, pero es indispensable evacuar definitivamente el hematoma para que el paciente sobreviva. Si los núcleos cerebelosos profundos se encuentran intactos, el paciente se recupera por completo.

Hemorragia lobular La deficiencia neurológica principal en caso de hemorragia occipital es la hemianopsia; la hemorragia del lóbulo temporal izquierdo se acompaña de afasia y delirio y en la del lóbulo parietal existe pérdida hemisensitiva; si la hemorragia se ubica en el lóbulo frontal hay debilidad de los miembros superiores. Las grandes hemorragias se acompañan de estupor o coma si comprimen el tálamo o el mesencéfalo. Muchas personas con hemorragias lobulares tienen cefaleas focales y más de la mitad vomita o exhibe somnolencia. Rara vez se advierte rigidez de cuello y convulsiones.

Otras causas de hemorragia intracerebral La angiopatía por amiloide cerebral es una enfermedad de los ancianos caracterizada por degeneración arteriolar y depósito de amiloide en las paredes de las arterias cerebrales. Esta enfermedad causa hemorragias lobulares únicas y recurrentes y quizá constituye la causa más frecuente de hemorragia lobular en el anciano. Propicia algunas hemorragias intracraneales producidas por la aplicación de trombolíticos intravenosos contra el infarto del miocardio. El médico sospecha la presencia de este trastorno en un paciente con hemorragias (e infartos) múltiples en el transcurso de meses o años, o en pacientes con "microhemorragias" detectadas en las MRI secuenciales de cerebro sensibles a la hemosiderina, pero se le diagnostica en forma definitiva al demostrar que el amiloide en los vasos cerebrales se tiñe con rojo Congo. Las variaciones alélicas ε2 y ε4 del gen de apolipoproteína E se acompañan de un mayor riesgo de hemorragia lobular repetitiva y pudieran ser marcadores de la angiopatía por amiloide. La tomografía por emisión de positrones puede obtener imágenes de los depósitos de amiloide beta en CAA utilizando anticuerpos específicos marcados y puede ser de utilidad para el diagnóstico de CAA por métodos no invasivos. Aunque la biopsia cerebral es el método de diagnóstico definitivo, la evidencia de inflamación durante la punción lumbar debe llamar la atención a una probable vasculitis asociada con CAA como causa subyacente y los glucocorticoides orales podrían ser beneficiosos. La CAA no inflamatoria no tiene tratamiento específico. Suelen evitarse los anticoagulantes orales.

La *cocaína* y *metanfetamina* son causas frecuentes de enfermedades cerebrovasculares en las personas menores de 45 años. Su consumo está relacionado con ICH, infartos cerebrales y hemorragia subaracnoidea (SAH, *subarachnoid hemorrhage*). Los hallazgos angiográficos son variables, de forma que es posible encontrar desde unas arterias completamente normales hasta la oclusión o estenosis de grandes vasos, vasoespasmo o alteraciones propias de una vasculopatía. No se conoce el mecanismo por el que ocurren enfermedades cerebrovasculares relacionadas con simpaticomiméticos, pero se sabe que la cocaína refuerza la actividad simpática provocando hipertensión aguda, en ocasiones pronunciada, que puede ser causa de hemorragia. Poco más de 50% de las hemorragias intracraneales por cocaína son de ubicación intracerebral y el resto son subaracnoideas. En los casos de SAH casi siempre se identifica un aneurisma sacciforme y supuestamente la hipertensión aguda es la que provoca su desgarro.

Los *traumatismos craneales* con frecuencia causan hemorragias intracraneales. Las ubicaciones más frecuentes son la intracerebral (sobre todo en el lóbulo temporal y frontal inferior) y los espacios subaracnoideo, subdural y epidural. Es importante considerar la posibilidad de un traumatismo craneal ante cualquier paciente con una deficiencia neurológica aguda (hemiparesia, estupor o confusión) de causa no aparente, sobre todo si la deficiencia se produjo en el contexto de una caída **(cap. 435)**.

Las hemorragias intracraneales por un *tratamiento anticoagulante* aparecen en cualquier ubicación; casi siempre son lobulares o subdurales. Las ICH relacionadas con anticoagulantes pueden continuar evolucionando a lo largo de 24 a 48 h, en especial si se realiza corrección insuficiente de los trastornos de la coagulación. Es importante revertir inmediatamente la coagulopatía y la trombocitopenia. La hemorragia intracerebral que se acompaña de alguna *enfermedad hematológica* (leucemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica) aparece en cualquier ubicación, incluso en forma de hemorragias intracerebrales múltiples. En este caso suelen ser evidentes las hemorragias cutáneas y mucosas, que proporcionan una clave diagnóstica.

La hemorragia en el seno de un *tumor cerebral* puede ser la primera manifestación del mismo. Algunos de los tumores metastásicos que se acompañan con más frecuencia de una hemorragia intracerebral son el coriocarcinoma, melanoma maligno, adenocarcinoma renal y carcinoma broncógeno. El glioblastoma multiforme en los adultos y el meduloblastoma en los niños pueden presentar también áreas de hemorragia.

La *encefalopatía hipertensiva* es una complicación de la hipertensión maligna. En este síndrome agudo, la hipertensión grave se acompaña de cefalea, náusea, vómito, convulsiones, confusión, estupor y coma. Aunque pueden aparecer signos neurológicos focales o lateralizados, pasajeros y permanentes, son poco frecuentes y su presencia sugiere otra enfermedad vascular (hemorragia, embolia o trombosis aterosclerótica). Aparecen hemorragias retinianas, exudados y edema de papila (retinopatía hipertensiva), así como signos de nefropatía y cardiopatía. En la mayor parte de los casos la presión intracraneal se eleva y el contenido de proteínas del LCR aumenta. La imagen cerebral por MRI muestra un tipo de edema cerebral posterior típico (occipital > frontal) que es reversible y se llama *leucoencefalopatía posterior reversible*. La hipertensión puede ser esencial o secundaria a una nefropatía crónica, glomerulonefritis aguda, toxemia aguda del embarazo, feocromocitoma u otras causas. El descenso de la presión arterial invierte este proceso, pero en ocasiones provoca un infarto cerebral, especialmente cuando el descenso es demasiado apresurado. El examen anatomopatológico revela la presencia de edema cerebral multifocal o difuso y hemorragias de diferentes tamaños, desde petequiales hasta masivas. Desde el punto de vista microscópico se observa necrosis de las arteriolas, infartos cerebrales diminutos y hemorragias. El término *encefalopatía hipertensiva* se debe reservar para referirse a este síndrome y no a la cefalea crónica recurrente, el mareo, las TIA recurrentes o los infartos cerebrales menores que con frecuencia acompañan a la hipertensión. Es importante establecer la diferencia entre encefalopatía hipertensiva con ICH de la ICH hipertensiva porque la reducción intensiva de la presión arterial sistólica a 140-180 mm Hg en etapa aguda suele ser una medida considerada para la ICH hipertensiva pero deben utilizarse medidas menos intensivas en la encefalopatía hipertensiva. No presentar alteraciones en el estado mental u otros síndromes antes de la ICH favorece la presencia de ICH hipertensiva como la causa de la enfermedad.

La *hemorragia intraventricular primaria* es un cuadro raro y obliga a una revisión detenida en busca de alguna anomalía vascular oculta. En ocasiones la hemorragia comienza dentro del parénquima periventricular del encéfalo y efectúa disección al interior del sistema ventricular sin dejar signos de hemorragia en el interior del parénquima. Otras veces la sangre proviene de las venas periependimarias. La vasculitis, por lo general en forma de poliarteritis nodosa o lupus eritematoso, puede producir hemorragia en cualquier región del sistema nervioso central; muchas hemorragias provienen de una crisis hipertensiva, pero la propia arteritis puede causar salida de sangre al romper la pared del vaso. Casi la mitad de los pacientes con hemorragia intraventricular tiene fuentes hemorrágicas identificables que se observan en la angiografía convencional.

Asimismo, la *septicemia* origina pequeñas hemorragias petequiales en toda la sustancia blanca encefálica. La *enfermedad de moyamoya* **(cap. 421)**, que más bien es una arteriopatía oclusiva que produce síntomas isquémicos, algunas veces puede causar una hemorragia en el interior del parénquima, particularmente en los jóvenes. Las hemorragias en la médula espinal suelen ser consecuencia de una AVM, malformación cavernosa o de metástasis tumorales. La *hemorragia epidural raquídea* produce un síndrome compresivo medular o de las raíces nerviosas que evoluciona rápidamente **(cap. 434)**. Las hemorragias en la columna se suelen manifestar al principio por una dorsalgia repentina y algún signo de mielopatía.

Valoración por estudios de laboratorio e imagenología En forma sistemática se debe realizar una química sanguínea y estudios hematológicos en los pacientes. Es importante prestar atención específica al número de plaquetas y al PT/PTT/INR, para identificar una coagulopatía. La CT detecta de forma fiable las hemorragias focales agudas supratentoriales. Rara vez hemorragias protuberanciales o bulbares muy pequeñas no se identifican por los movimientos y los artificios óseos que ocultan a las estructuras de la fosa posterior. Pasadas las dos primeras semanas, la atenuación radiográfica del coágulo sanguíneo disminuye hasta que se vuelve isodenso respecto del parénquima cerebral adyacente. No obstante, el efecto de masa y el edema persisten. En algunos casos, al cabo de 2 a 4 semanas aparece un ribete periférico de captación del medio de contraste que persiste durante varios meses. La MRI, aunque es más sensible para estudiar las lesiones de la fosa posterior, no es necesaria en la mayor parte de

los casos. Las imágenes de flujo sanguíneo en la MRI permiten identificar la presencia de malformaciones arteriovenosas como causa de la hemorragia. Las angiografías por MRI y con CT y la angiografía convencional por rayos X se realizan cuando no queda clara la causa de la hemorragia intracraneal, especialmente si el paciente es joven o no es hipertenso y el hematoma no se ubica en ninguna de las cuatro zonas habituales de las hemorragias hipertensivas. La CTA o CT después de uso de contraste pueden identificar una o más zonas pequeñas de contraste dentro de un hematoma; se piensa que este "signo del sitio" representa hemorragia en evolución.

La presencia de un signo del sitio se acompaña con un mayor riesgo de expansión del hematoma, mayor mortalidad y menor posibilidad de que se obtengan resultados funcionales favorables. Típicamente los pacientes muestran signos neurológicos focales e hiporreflexia y a menudo presentan manifestaciones de incremento de ICP, razón por la cual por lo regular no se necesita la punción lumbar y será mejor no practicarla, porque puede inducir una hernia cerebral.

TRATAMIENTO
Hemorragia intracerebral

TRATAMIENTO INMEDIATO

Después de la atención inmediata de la presión arterial y protección de las vías respiratorias (véase antes), se pone atención al tratamiento médico y quirúrgico. Aunque alrededor de 40% de los pacientes con una hemorragia intracerebral hipertensiva fallece, los demás se pueden recuperar bastante bien o incluso por completo si sobreviven después de la primera hemorragia. El sistema de calificación ICH **(cuadro 421-2)** es una medición validada que ayuda a predecir la mortalidad y los resultados clínicos. Sin embargo, no debe utilizarse una escala de gradación clínica específica para ICH para emitir un pronóstico de precisión, por la posibilidad de crear una profecía que se autosatisfaga con un mal resultado si se evita el tratamiento intensivo. Es importante corregir a la brevedad cualquier posible coagulopatía identificada. Para pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K (VKA, *vitamin K antagonists*), puede lograrse la corrección rápida de la coagulopatía al administrar concentrados de complejo de protrombina (PCC, *prothrombin complex concentrates*), que pueden administrarse con rapidez, con administración simultánea de vitamina K. Una alternativa es el plasma fresco congelado (FFP, *fresh frozen plasma*), pero requiere la administración de grandes volúmenes de líquidos y tiempo más prolongado para lograr un antagonismo adecuado en comparación con los PCC, pero no se recomienda el tratamiento con plasma si se cuenta con PCC. El idarucizumab es un anticuerpo monoclonal contra dabigatrán y la administración de dos dosis antagoniza los efectos anticoagulantes del dabigatrán con rapidez. Los PCC pueden antagonizar parcialmente los efectos de los inhibidores orales del factor Xa y se encuentran bajo investigación clínica. Cuando la ICH se asocia con trombocitopenia (recuento plaquetario <50 000/μL), está indicada la transfusión de plaquetas frescas. Un estudio clínico reciente de transfusión plaquetaria en pacientes con ICH y sin trombocitopenia para personas que recibían fármacos antiplaquetarios sugirió que no existían beneficios y se acompañaban de posibles riesgos.

Los hematomas se pueden expandir durante varias horas después de la hemorragia inicial, incluso en personas sin coagulopatía. A pesar de ello, no hay certeza del mecanismo exacto. En la investigación de fase 3 del tratamiento con factor VIIa obtenido por bioingeniería, fue posible disminuir la expansión del hematoma; sin embargo, no hubo mejoría en los puntos clínicos finales, de tal forma que es imposible recomendar el uso de este fármaco hoy día. Se ha considerado la reducción de la presión arterial por el riesgo teórico del incremento agudo de la presión arterial sobre la expansión del hematoma, aunque estudios clínicos recientes no han encontrado diferencias en la expansión del hematoma con presiones arteriales sistólicas ideales entre 140 y 180 mm Hg.

La evacuación de los hematomas supratentoriales al parecer no mejora los resultados en la mayoría de los pacientes. En el *International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage* (STICH), se hizo asignación aleatoria de sujetos con hemorragia intracerebral supratentorial para ser sometidos a evacuación quirúrgica o a tratamiento médico inicial. En el grupo de la cirugía temprana no se detectó beneficio, aunque el análisis se complicó por el hecho de que 26% de sujetos en el grupo de tratamiento médico inicial, al final tuvieron que ser sometidos a cirugía para tratar el deterioro neurológico. En el estudio de vigilancia STICH-II se observó que la cirugía en término de 24 h de acaecer la hemorragia lobar supratentorial, no mejoraba los puntos de valoración global, pero podía ser útil en sujetos escogidos gravemente afectados. Sobre tal base, los datos existentes no respaldan la evacuación quirúrgica sistemática de hemorragias supratentoriales en personas estables. Sin embargo, en muchos centros, aún se plantea la posibilidad de operar pacientes que al parecer son "salvables" y que pueden mostrar deterioro neurológico progresivo a causa de la hernia. No ha cesado la evolución de las técnicas quirúrgicas y en investigaciones futuras quizá se confirme el beneficio de la evacuación del hematoma por medio de endoscopia con invasión mínima.

En el caso de hemorragias cerebelosas es importante consultar inmediatamente a un neurocirujano para que participe en la valoración; se necesitará evacuar quirúrgicamente a muchos hematomas cerebelosos mayores de 3 cm de diámetro. Si la persona está consciente sin signos focales del tronco encefálico y si el hematoma tiene menos de 1 cm de diámetro, por lo general no se necesita la extirpación quirúrgica. Los sujetos con hematomas de 1 a 3 cm requieren observación cuidadosa en busca de signos de disminución del nivel de conciencia, hidrocefalia progresiva, e insuficiencia respiratoria repentina. La hidrocefalia por hematoma cerebeloso no debe ser tratada solamente con drenaje ventricular.

El tejido adyacente al hematoma queda desplazado y comprimido, aunque no necesariamente infartado. Por tanto, los sobrevivientes mejoran cuando el hematoma se reabsorbe y el tejido adyacente vuelve a funcionar. El tratamiento escrupuloso del paciente durante la fase aguda del hematoma cerebral ayuda a conseguir una recuperación considerable.

Resulta sorprendente observar que en muchas ICH grandes la ICP sea normal. Si el hematoma causa un desplazamiento notable de la línea media de las estructuras con obnubilación, estado de coma o hidrocefalia secundarios, puede iniciarse tratamiento con fármacos osmóticos en preparación para una ventriculostomía o un monitor parenquimatoso de la presión intracraneal **(cap. 301)**. Una vez registrada la ICP, se puede adaptar a las necesidades de cada paciente el drenaje de LCR (si es posible practicarlo), el tratamiento osmótico y el control de la tensión arterial, de modo que se conserve la tensión de riego cerebral entre 50 y 70 mm Hg (MAP menos ICP). Por ejemplo, si la presión intracraneal es elevada, una opción es extraer LCR del sistema ventricular y mantener el tratamiento osmótico; si la presión se mantiene alta o incluso aumenta, el hematoma se deberá evacuar por medio de cirugía. Por otra parte, si la presión intracraneal se normaliza o persiste sólo ligeramente elevada, es posible retirar de manera gradual el tratamiento osmótico. Puesto que la hiperventilación puede producir isquemia cerebral por vasoconstricción, como norma general su uso se debe limitar a la reanimación inmediata del paciente en el que se sospecha la presencia de hipertensión intracraneal y se debe suspender una vez iniciados otros tratamientos como los osmóticos o la cirugía. Los glucocorticoides no son útiles en el tratamiento del edema de los hematomas intracerebrales.

CUADRO 421-2 Puntuación de ICH

FACTOR CLÍNICO O DE IMAGEN	CALIFICACIÓN EN PUNTOS
Edad	
<80 años	0
≥80 años	1
Volumen del hematoma	
<30 mL	0
≥30 mL	1
Presencia de hemorragia intraventricular	
No	0
Sí	1
Origen infratentorial de la hemorragia	
No	0
Sí	1
Calificación en la escala de coma de Glasgow	
13-15	0
5-12	1
3-4	2
Calificación total	0 a 6, suma de cada categoría previa

Fuentes: JC Hemphill *et al*.: Stroke 32:891, 2001.

PREVENCIÓN

La hipertensión es la principal causa de ICH. La prevención se enfoca en reducir la hipertensión, eliminar el consumo excesivo de alcohol y suspender el consumo de drogas ilícitas, como cocaína y anfetaminas. En términos generales, es mejor que los pacientes de angiopatía por amiloide no reciban anticoagulantes orales, pero si subsiste alguna indicación basada en una vasculopatía aterotrombótica, se pueden administrar antiplaquetarios.

ANOMALÍAS VASCULARES

Las anomalías vasculares se dividen en malformaciones vasculares congénitas y lesiones vasculares adquiridas.

MALFORMACIONES VASCULARES CONGÉNITAS

Las AVM verdaderas, las anomalías venosas y las telangiectasias capilares son lesiones congénitas que suelen permanecer asintomáticas durante toda la vida. Probablemente las malformaciones arteriovenosas son congénitas, pero se han publicado algunos casos de lesiones adquiridas.

Las AVM verdaderas son comunicaciones congénitas entre los sistemas arterial y venoso que causan cefalea, convulsiones y hemorragia intracraneal. Están formadas por un ovillo de vasos anómalos dispuestos sobre la superficie cortical o en la profundidad del tejido cerebral. Su tamaño es variable, desde lesiones pequeñas de unos cuantos milímetros de diámetro, hasta tumoraciones muy grandes formadas por conductos tortuosos y que producen un cortocircuito arteriovenoso suficiente para aumentar el gasto cardiaco y precipitar la insuficiencia cardiaca. Los vasos sanguíneos que forman la maraña interpuesta entre las arterias y venas casi siempre son demasiado delgados y tienen rasgos histológicos parecidos a los de arterias y venas. Las AVM pueden aparecer en cualquier sitio del cerebro, tronco encefálico y médula espinal, aunque las de mayor tamaño se suelen ubicar en la mitad posterior de los hemisferios y con frecuencia aparecen como lesiones en forma de cuña que se extienden desde la corteza cerebral hasta el ventrículo.

Hemorragia, cefalea y convulsiones son más frecuentes entre los 10 y 30 años de edad, a veces hasta el sexto decenio. Las AVM son más frecuentes en varones y se han descrito casos familiares raros. La AVM de índole familiar puede ser parte de un síndrome dominante autosómico de telangiectasia hemorrágica hereditaria (Osler-Rendu-Weber), causado por mutaciones en la endoglina o la cinasa 1 similar al receptor de activina y ambas intervienen en el envío de señales del factor de crecimiento transformante (TGF, *transforming growth factor*) y la angiogénesis.

La cefalea (sin hemorragia) puede ser del tipo hemicránea pulsátil, igual que la migraña o bien ser difusa. En cerca de 30% de los casos se acompaña de crisis focales, con o sin generalización secundaria. En la mitad de los casos, las AVM se manifiestan como hemorragias intracerebrales. Por lo general la hemorragia se ubica más bien en el interior del parénquima y se extiende en algunos enfermos hasta el espacio subaracnoideo. A diferencia de las hemorragias subaracnoideas **(cap. 302)**, la sangre no se deposita en las cisternas basales y pocas veces hay vasoespasmo cerebral sintomático. El riesgo de rotura de AVM recibe la influencia definitiva del antecedente de una rotura previa. Las AVM intactas tienen una cifra de hemorragia de 2 a 4% por año, pero las AVM rotas pueden tener una cifra incluso de 17% al año, cuando menos en los primeros 12 meses. Existen hemorragias masivas que culminan con la muerte y otros sangrados hasta de 1 cm de diámetro que originan síntomas focales de poca importancia o incluso cursan asintomáticos. Algunas malformaciones arteriovenosas pueden tener la magnitud suficiente para secuestrar sangre al tejido encefálico sano vecino o incrementar en grado significativo la presión venosa para causar isquemia venosa local y también en zonas remotas del encéfalo; esto se observa más a menudo con las AVM grandes en el territorio de la arteria cerebral media.

Las AVM grandes ubicadas en el sistema de las arterias carótida y cerebral media pueden estar asociadas con soplos sistólicos y diastólicos (incluso algunos pacientes llegan a escucharlos) que se auscultan sobre el ojo, la frente o el cuello, donde se percibe un pulso carotídeo saltón. La cefalea que acompaña a la rotura de las AVM no es tan explosiva como la de la rotura de un aneurisma. La MRI es mejor que la CT para el diagnóstico, aunque la CT sin medio de contraste a veces identifica calcificaciones de AVM y con el medio de contraste se puede demostrar anormalidad de algunos vasos sanguíneos. Una vez identificados, la angiografía convencional es el procedimiento idóneo para valorar las características anatómicas exactas de malformaciones arteriovenosas.

El tratamiento quirúrgico de las AVM en que hay hemorragia, con frecuencia precedido de una embolización preoperatoria para reducir el sangrado quirúrgico, usualmente está indicado para lesiones accesibles. La radiación estereotáxica, una alternativa a la cirugía, produce en ocasiones una esclerosis lenta de los conductos arteriales en un lapso de 2 o 3 años.

Existen varias características angiográficas de las AVM que se utilizan para predecir el riesgo hemorrágico. Como aspecto paradójico, las lesiones de menor tamaño al parecer tienen un mayor índice de hemorragia. La presencia de drenaje venoso profundo, estenosis del flujo de salida venosa y aneurismas intranidales pueden agravar el riesgo de rotura. Ante la cifra de hemorragia anual relativamente pequeña y el riesgo de complicaciones por el tratamiento quirúrgico o endovascular, aún se debate sobre la indicación para operar las AVM asintomáticas. En el estudio *A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations* (ARUBA) se hizo asignación al azar de pacientes para incorporarlos al grupo de tratamiento médico, en comparación con los que serían sometidos a intervenciones (cirugía, embolización endovascular, combinación de embolización y cirugía o bisturí gamma). Hubo necesidad de interrumpir prematuramente la investigación por resultados perjudiciales y el grupo que recibió tratamiento médico alcanzó el punto de valoración combinado de muerte o accidente cerebrovascular sintomático en 10.1% de pacientes en comparación con 30.7% en el grupo sometido a intervención con un lapso promedio de vigilancia de 33 meses. Este dato muy significativo se opone a la intervención sistemática en pacientes cuyo cuadro inicial no incluye hemorragia, aunque subsiste el debate respecto a la posibilidad de generalizar dichos resultados.

Las *anomalías venosas* son el resultado de la aparición de desagües anómalos en el cerebro, cerebelo o tronco encefálico. Estas estructuras, a diferencia de las AVM, son conductos venosos funcionales. No tienen mucha relevancia clínica y hay que ignorarlas si aparecen casualmente en los estudios de neuroimagen. Su resección quirúrgica puede provocar infartos y hemorragias venosas. Algunas anomalías venosas se acompañan de malformaciones cavernosas (véase después) que sí conllevan cierto riesgo de sangrado.

Las *telangiectasias capilares* son verdaderas malformaciones capilares que con frecuencia forman extensas redes vasculares sobre una estructura cerebral normal. Las ubicaciones típicas son la protuberancia y la sustancia blanca cerebral profunda; estas malformaciones capilares se observan en los pacientes con síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler-Rendu-Weber). En caso de hemorragia, rara vez tiene efecto ocupativo o síntomas relevantes. No existen opciones terapéuticas.

LESIONES VASCULARES ADQUIRIDAS

Los *angiomas cavernosos* son penachos de sinusoides capilares que se forman en la profundidad de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico sin que participen en su formación las estructuras neurales. Su patogenia no se conoce bien. El origen de los angiomas familiares cavernosos han sido diferentes *loci* cromosómicos: *KRIT1, CCM2* y *PDCD10*. Tanto *KRIT1* como *CCM2* intervienen en la formación de vasos sanguíneos, en tanto que el tercero es un gen apoptótico. En forma típica, los angiomas tienen menos de 1 cm de diámetro y a menudo se acompañan de alguna anomalía venosa. La pérdida hemática por lo general es pequeña y el efecto expansivo es leve. El riesgo de hemorragia de las malformaciones cavernosas solas es de 0.7 a 1.5% al año y pudiera ser mayor en individuos que han tenido previamente otra hemorragia clínica o que tienen malformaciones múltiples. Si la malformación está situada cerca de la corteza cerebral, puede haber convulsiones. La resección quirúrgica elimina el riesgo hemorrágico y reduce el evento convulsivo, pero queda reservada para las malformaciones que se forman cerca de la superficie cerebral. No se ha demostrado eficacia de la radioterapia.

Las *fístulas arteriovenosas durales* son conexiones adquiridas que se establecen generalmente entre una arteria dural y un seno dural. Los pacientes se quejan de percibir un soplo en la cabeza que es sincrónico con el pulso ("acúfeno pulsátil") y de cefalea. Dependiendo de la magnitud de la comunicación, las presiones venosas se elevan hasta provocar isquemia cortical o hipertensión venosa y hemorragia, en particular subaracnoidea. Las técnicas quirúrgicas o endovasculares suelen ser curativas. Estas fístulas se pueden formar a consecuencia de un traumatismo, pero la mayor parte es de tipo idiopático. Existe relación entre las fístulas y la trombosis de los senos durales. Se ha observado que las fístulas aparecen varios meses o años después de la trombosis de un seno venoso, lo que sugiere que quizá la causa de estas conexiones anómalas son los factores angiógenos elaborados durante el proceso trombótico. Por otra parte, las fístulas arteriovenosas durales provocan, con el tiempo, la oclusión de un seno venoso, quizá por la presión elevada y la irrigación excesiva a través de una estenosis venosa.

LECTURAS ADICIONALES

Anderson CS *et al.*: Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 368:2355, 2013.

Hemphill JC *et al.*: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke 46: 2032, 2015.

Mohr JP *et al.*: Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): A multicentre, non-blinded, randomised trial. Lancet 383:614, 2014.

Qureshi AI *et al.*: Intracerebral haemorrhage. Lancet 373:1632, 2009.

Steiner T *et al.*: European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke 9:840, 2014.

422 Migraña y otras cefaleas primarias

Peter J. Goadsby

En el **capítulo 13** se revisan los principios generales sobre la cefalea como síntoma cardinal; en este capítulo se revisan los trastornos en los cuales la cefalea y sus características asociadas ocurren en ausencia de cualquier otra causa exógena. Las más comunes incluyen migraña, cefalea tensional (TTH, *tension-type headache*) y cefalalgias autonómicas del trigémino (TAC, *trigeminal autonomic cephalalgias*), sobre todo la cefalea en racimo; en el **cuadro 422-1** se menciona la lista completa.

MIGRAÑA

La migraña es la segunda causa más común de cefalea y la causa más frecuente relacionada con cefalea y la etiología neurológica más importante de incapacidad en el mundo, que afecta a casi 15% de las mujeres y a 6% de los varones en un periodo de 1 año. Por lo general es una cefalea episódica relacionada con ciertas características como sensibilidad a la luz, al sonido o al movimiento; la cefalea a menudo se acompaña de náusea y vómito. Una descripción útil de la migraña es considerarla como un síndrome recurrente de cefalea relacionada con otros síntomas de disfunción neurológica en combinaciones variables **(cuadro 422-2)**. Un ataque de migraña tiene tres fases: premonitoria (pródromo), fase de cefalea y posdromo; cada una tiene síntomas distintivos y a veces incapacitantes. Cerca del 20 a 25% de los pacientes con migraña tiene una cuarta fase, la de aura. La migraña con frecuencia se reconoce por los factores que la activan, que a menudo se conocen como *desencadenantes*.

El encéfalo de un individuo con migraña es en particular sensible a los estímulos ambientales y sensitivos; los pacientes propensos a la migraña no se habitúan con facilidad a los estímulos sensitivos. Esta sensibilidad se amplifica en mujeres durante el ciclo menstrual. La cefalea puede iniciarse o amplificarse por diversos desencadenantes lo que incluye luces brillantes, sonidos o estimulación aferente; apetito; después de tensión emocional intensa; esfuerzo físico; cambios en la presión barométrica o clima lluvioso; fluctuaciones hormonales durante la menstruación; falta o exceso de sueño y estimulación por alcohol o por otros compuestos químicos, como los nitratos. El conocimiento de la susceptibilidad del paciente a desencadenantes específicos puede ser útil en la elaboración de estrategias terapéuticas que incluyan modificaciones del estilo de vida, aunque ahora se reconoce que algunos desencadenantes aparentes en realidad pueden ser parte de la fase inicial del ataque; es decir, la fase premonitoria o pródromo.

Patogenia La sensibilidad a los estímulos que es característica de la migraña probablemente se deba a distribución de los sistemas de control sensitivos monoaminérgicos ubicados en el tronco del encéfalo y en el hipotálamo **(fig. 422-1)**.

La activación de las células en el núcleo del trigémino ocasiona la liberación de neuropéptidos vasoactivos, en particular de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), en las terminaciones vasculares del nervio trigémino y en el núcleo del mismo. Los seis antagonistas de los receptores del CGRP, los *gepantes*, han mostrado ser eficaces en el tratamiento agudo de la migraña y los cuatro anticuerpos monoclonales dirigidos contra CGRP o sus receptores han mostrado eficacia en la prevención de la migraña. En dirección central, las neuronas del trigémino de segundo orden cruzan la línea media y se proyectan a los núcleos ventrobasal y posterior del tálamo para procesamiento adicional. Además, hay proyecciones a la sustancia gris periacueductal y al hipotálamo, a partir del cual los sistemas descendentes recíprocos han establecido efectos antinociceptivos. Otras regiones del tronco del encéfalo que probablemente participen en la modulación descendente del dolor del trigémino incluyen el núcleo del *locus* cerúleo en la protuberancia y en la región rostroventromedial del bulbo raquídeo.

Los datos farmacológicos y de otro tipo señalan a la afección del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT; también conocido como serotonina) en la migraña. Al final de la década de 1950, se encontró que la metisergida antagoniza ciertas acciones periféricas de 5-HT y se introdujo, con base en sus propiedades antiinflamatorias, como el primer fármaco capaz de evitar las crisis de migraña. Los *triptanos* se desarrollaron para estimular de manera selectiva subpoblaciones de receptores 5-HT; existen al menos 14 receptores diferentes para 5-HT en seres humanos. Los triptanos son agonistas potentes de los receptores 5-HT$_{1B}$ y 5-HT$_{1D}$ y algunos tienen actividad en los receptores 5-HT$_{1F}$; los agonistas exclusivos de este último receptor se conocen como *ditanos*. Los triptanos detienen la señalización nerviosa en la vía nociceptiva del sistema trigeminovascular, al menos en el núcleo caudado del trigémino y en el tálamo sensitivo del trigémino, además de producir vasoconstricción craneal, mientras que los *ditanos* han mostrado de manera concluyente ser eficaces en las migrañas agudas, al actuar sólo sobre sitios neurales. Ha existido un gran interés en los sitios neurales como objetivo farmacológico para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña.

Los datos también apoyan la participación de la dopamina en la fisiopatología de la migraña. La mayor parte de los síntomas de la migraña pueden inducirse por estimulación dopaminérgica. Además, existe hipersensibilidad de los receptores de dopamina en los individuos con migraña, como se demuestra por la inducción de bostezos, náusea, vómito, hipotensión y otros síntomas de crisis migrañosa por agonistas dopaminérgicos en dosis que no afectan a los individuos que no padecen migraña. Los antagonistas de los receptores de la dopamina son fármacos eficaces en individuos con migraña, en especial cuando se administran por vía parenteral o cuando se administran en forma simultánea con otros fármacos antimigrañosos. Además, la activación hipotalámica anterior, que se observa en las cefaleas en racimo, se ha observado en la fase premonitoria de la migraña utilizando estudios de imagen funcional, lo que podría ser un aspecto clave para comprender parte de la participación de la dopamina en este trastorno.

Los genes de la migraña identificados por el estudio de familias con migraña hemipléjica familiar (FHM, *familial hemiplegic migraine*) revelan afección de los conductos iónicos, lo que sugiere alteraciones en la excitabilidad de la membrana lo que podría predisponer a la migraña. Hoy en día se sabe que las mutaciones del gen *CACNA1A*, que afectan los conductos de calcio controlados por voltaje de tipo Ca$_v$2.1 (P/Q) causan FHM 1; esta mutación causa casi 50% de los casos de FHM. Las mutaciones en el gen *ATP1A2* de la Na$^+$,K$^+$,ATPasa, designado como FHM 2, ocasiona casi 20% de las FHM. Las mutaciones en el gen *SCN1A* que afecta los conductos del sodio controlados por voltaje en las neuronas causan FHM 3. Los estudios de neuroimagen funcional han sugerido que las regiones en el tronco del encéfalo en la migraña **(fig. 422-2)** y en la región de la sustancia gris hipotalámica posterior cerca de las células del marcapasos circadiano del ser humano en el núcleo supraquiasmático en casos de cefalea en racimo **(fig. 422-3)** parecen sitios adecuados para la afección específica en caso de cefalea primaria.

Diagnóstico y características clínicas Los criterios diagnósticos para la migraña se numeran en el **cuadro 422-3**. Se requiere un elevado índice de sospecha para diagnosticar migraña: aura migrañosa, que consiste de alteraciones visuales con luces centelleantes por líneas en zigzag que atraviesan el campo visual u otros síntomas neurológicos, que se reportan en sólo 20 a 25% de los pacientes. A menudo es útil para establecer el diagnóstico llevar un diario de cefaleas; esto también es de utilidad para valorar incapacidad y la frecuencia de tratamiento por ataques agudos. Debe distinguirse de la alteración semejante al trastorno por estática de televisión en el campo visual completo, ahora reconocido como el *síndrome de nieve visual*. La primera fase de un ataque de migraña para la mayoría de los pacientes es la fase premonitoria (pródromo), consistente en algunos o todos los siguientes: bostezos, cansancio, disfunción cognitiva, cambio anímico, molestia cervical, poliuria y deseo intenso de comida; esto puede durar desde unas cuantas horas hasta días. Por lo general, sigue la fase de cefalea con sus manifestaciones relacionadas, como náusea, fotofobia y fonofobia, además de alodinia. Cuando se pregunta a los pacientes, estos síntomas típicos de migraña también inician en la fase premonitoria y los síntomas premonitorios típicos también continúan durante la fase de cefalea. Conforme la cefalea cede, muchos pacientes entran a un posdromo, casi siempre

CUADRO 422-1 Trastornos primarios por cefalea, modificados de la clasificación internacional de trastornos por cefalea-III-beta (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018)

1. Migraña	1.1 Migraña sin aura
	1.2 Migraña con aura
	1.2.1 Migraña con aura típica
	1.2.1.1 Aura típica con cefalea
	1.2.1.2 Aura típica sin cefalea
	1.2.2 Migraña con aura del tronco del encéfalo
	1.2.3 Migraña hemipléjica
	1.2.3.1 Migraña hemipléjica familiar (FHM)
	1.2.3.1.1 Migraña hemipléjica familiar tipo 1
	1.2.3.1.2 Migraña hemipléjica familiar tipo 2
	1.2.3.1.3 Migraña hemipléjica familiar tipo 3
	1.2.3.1.4 Migraña hemipléjica familiar, otros *loci*
	1.2.3.2 Migraña hemipléjica esporádica
	1.2.4 Migraña de la retina
	1.3 Migraña crónica
	1.4 Complicaciones de la migraña
	1.4.1 Estado migrañoso
	1.4.2 Aura persistente sin infarto
	1.4.3 Infarto migrañoso
	1.4.4 Convulsiones desencadenadas por aura migrañosa
	1.5 Probable migraña
	1.5.1 Probable migraña sin aura
	1.5.2 Probable migraña con aura
	1.6 Síndromes episódicos que podrían estar relacionados con migraña
	1.6.1 Trastornos gastrointestinales recurrentes
	1.6.1.1 Síndromes de vómitos cíclicos
	1.6.1.2 Migraña abdominal
	1.6.2 Vértigo paroxístico benigno
	1.6.3 Tortícolis paroxística benigna
2. Cefalea tensional	2.1 Cefalea tensional episódica infrecuente
	2.2 Cefalea tensional episódica frecuente
	2.3 Cefalea tensional crónica
	2.4 Probable cefalea por tensión
3. Cefalalgias autonómicas del trigémino	3.1 Cefalea en racimo
	3.1.1 Cefalea en racimo episódica
	3.1.2 Cefalea en racimo crónica
	3.2 Hemicránea paroxística
	3.2.1 Hemicránea paroxística episódica
	3.2.2 Hemicránea paroxística crónica
	3.3 Crisis de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración
	3.3.1 Crisis de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con hiperemia conjuntival y epífora (SUNCT)
	3.3.1.1 SUNCT episódica
	3.3.1.2 SUNCT crónica
	3.3.2 Crisis de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas autonómicos de pares craneales (SUNA)
	3.3.2.1 SUNA episódica
	3.3.2.2 SUNA crónica
	3.4 Hemicránea continua
	3.5 Probable cefalea autonómica del trigémino
4. Otros trastornos de cefalea primaria	4.1 Cefalea primaria con tos
	4.2 Cefalea primaria con el esfuerzo
	4.3 Cefalea primaria relacionada con la actividad sexual
	4.4 Cefalea primaria en trueno
	4.5 Cefalea por estímulos fríos
	4.5.1 Cefalea atribuida a la aplicación externa de un estímulo frío
	4.5.2 Cefalea atribuida a la ingestión o inhalación de un estímulo frío
	4.6 Cefalea por presión externa
	4.6.1 Cefalea por compresión externa
	4.6.2 Cefalea por tracción externa
	4.7 Cefalea primaria pulsátil
	4.8 Cefalea numular
	4.9 Cefalea hípnica
	4.10 Nueva cefalea diaria persistente (NDPH)

CUADRO 422-2 Síntomas que acompañaron a las crisis de migraña intensa en 500 pacientes

SÍNTOMA	PACIENTES AFECTADOS, %
Náusea	87
Fotofobia	82
Mareo	72
Dolor de la piel cabelluda	65
Vómito	56
Trastornos visuales	36
Parestesias	33
Vértigo	33
Fotopsia	26
Alteración de la conciencia	18
Diarrea	16
Fosfenos	10
Síncope	10
Convulsiones	4
Estado confusional	4

Fuente: Tomado de NH Raskin: Headache, 2nd ed. New York, Churchill Livingston, 1988, con autorización.

sensación de cansancio/desgaste, problemas para concentrarse y molestia leve en el cuello que puede durar horas, a veces hasta 1 día. A menudo, un diario de la cefalea ayuda a hacer el diagnóstico, también es útil para valorar la discapacidad y la frecuencia del tratamiento para los ataques agudos. Se considera que los pacientes con episodios de migraña en ocho o más días del mes y con al menos 15 días con cefalea por mes tienen migraña crónica **(véase "Cefalea diaria crónica" en el cap. 13)**. La migraña debe diferenciarse de la cefalea tensional (que se revisa más adelante), que es el síndrome de cefalea primario más común en la población. La migraña posee diversas formas, definidas como (cuadro 422-1): migraña con y sin aura y migraña crónica, son las más importantes. *Al nivel más básico, la migraña es una cefalea con características asociadas, mientras que la cefalea tensional carece de síntomas asociados. La mayor parte de los pacientes con cefalea incapacitante probablemente tengan migraña.*

Los pacientes con migraña acefálgica (aura típica sin cefalea, 1.2.1.2 en el cuadro 422-1) experimentan síntomas neurológicos recurrentes, a menudo con náusea o vómito, pero con poca o ninguna cefalea. El vértigo puede ser una característica prominente; se calcula que hasta una tercera parte de los pacientes enviados a valoración por vértigo o mareo tiene un diagnóstico primario de migraña. El aura migrañosa puede tener síntomas prominentes del tronco del encéfalo y los términos *migraña de la arteria basilar* y *migraña de tipo basilar* han sido sustituidos por el término *migraña con aura del tronco del encéfalo* (cuadro 422-1).

TRATAMIENTO

Cefalea migrañosa

Una vez establecido el diagnóstico de migraña, es importante valorar el grado de enfermedad e incapacidad del paciente. El sistema de calificación *Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS) es una herramienta fácil de utilizar y bien validada **(fig. 422-4)**.

La educación del paciente es un aspecto importante en el tratamiento de la migraña. La información para pacientes se encuentra disponible en páginas electrónicas como la American Migraine Foundation (www.americanmigrainefoundation.org) y la Migraine Trust (www.migrainetrust.org). Es útil para los pacientes comprender que la migraña es una tendencia heredada para la cefalea; que puede modificarse y controlarse con modificaciones en el estilo de vida y fármacos, pero que no puede ser erradicada; con excepción de algunos casos aislados en mujeres que reciben estrógenos o anticonceptivos orales, la migraña no se asocia con enfermedad grave que ponga en riesgo la vida.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La migraña a menudo puede tratarse con diversos métodos no farmacológicos. La mayor parte de los pacientes se beneficia de la identificación y evitación de ciertos desencadenantes específicos de cefalea. Es útil un estilo de vida regulado, lo que incluye dieta saludable, ejercicio regular, patrones regulares de sueño, evitar el consumo excesivo de cafeína y de alcohol, así como evitar cambios agudos en los niveles de tensión emocional, con particular precaución por el efecto de la decepción.

Las mediciones que benefician a un individuo dado deben utilizarse de manera sistemática porque proporcionan un método simple y rentable para el tratamiento de la migraña. Los pacientes con migraña no parecen tener más estrés que los individuos sin cefalea; el problema parece radicar en la respuesta excesiva a las modificaciones en la tensión emocional. Como no puede eliminarse la tensión emocional de cada día, para muchos pacientes es de utilidad reducir la respuesta per-

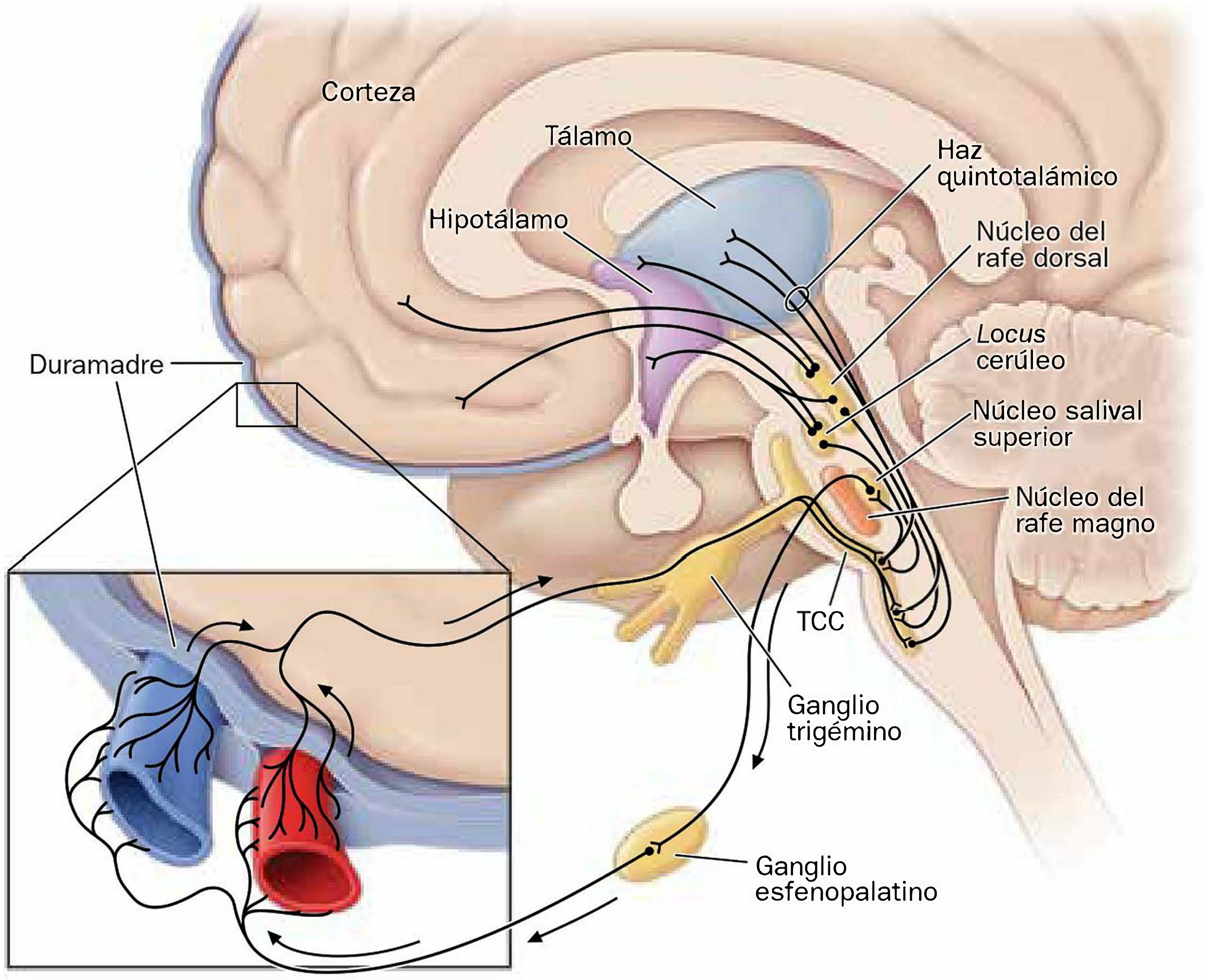


FIGURA 422-1 Vía del tronco del encéfalo que modula los estímulos sensitivos aferentes. La vía fundamental para el dolor en la migraña es la vía aferente trigeminovascular de los vasos meníngeos, que pasan a través del nervio trigémino y hacen sinapsis con neuronas de segundo orden en el complejo trigeminocervical (TCC). Estas neuronas, a su vez se proyectan a través del haz quintotalámico, después se usan en el tronco del encéfalo y hacen sinapsis con las neuronas en el tálamo. La modulación importante de las vías aferentes nociceptivas trigeminovasculares provienen del núcleo del rafe dorsal, del *locus* cerúleo y del núcleo del rafe magno.

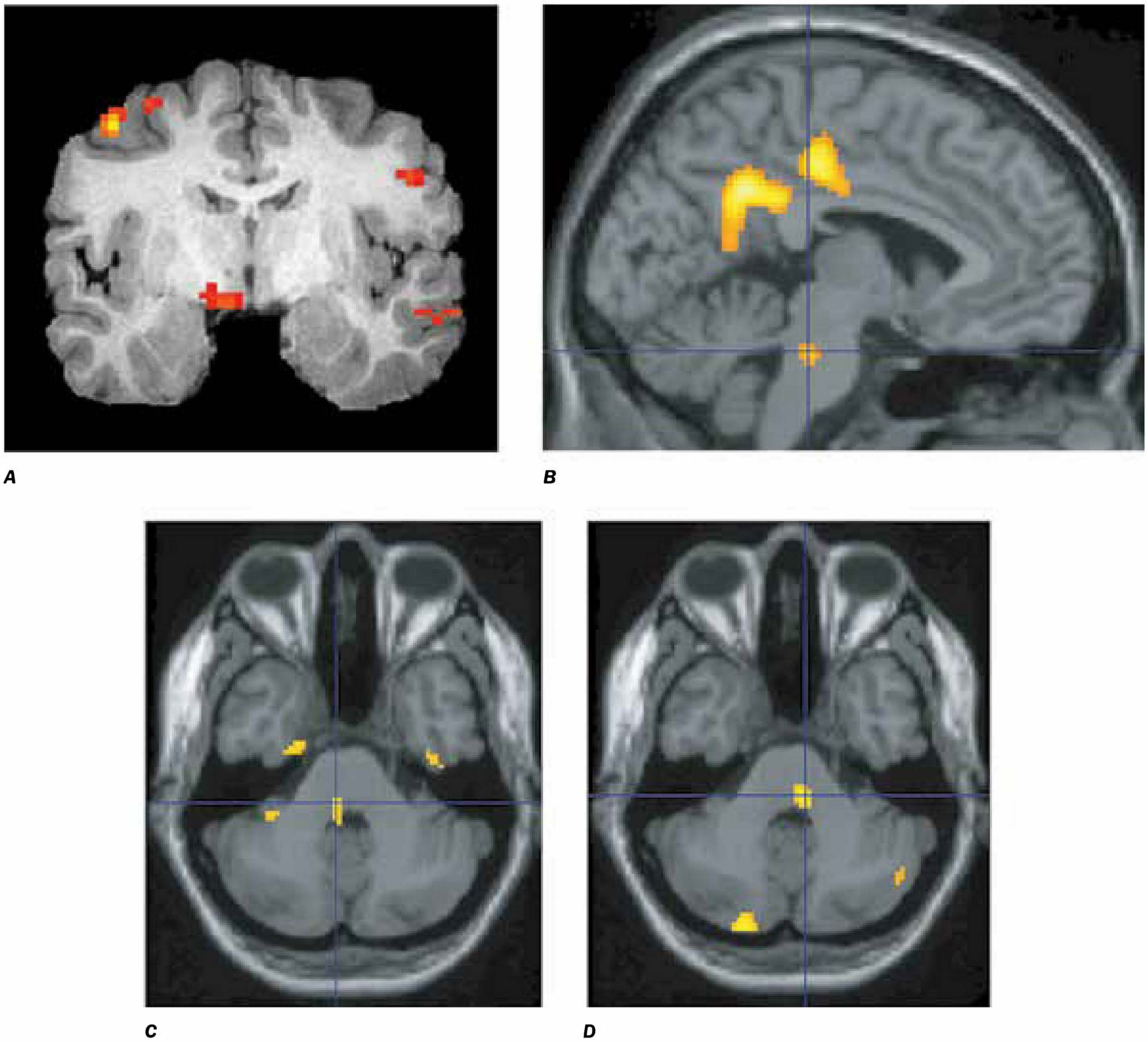


FIGURA 422-2 Tomografía por emisión de positrones (PET), con activación en caso de migraña. Se observa activación hipotalámica, en la región dorsal del mesencéfalo y en la región dorsolateral de la protuberancia anular en los ataques desencadenados en la fase premonitoria antes de la instalación del dolor, mientras que, en las crisis de migraña, persiste la activación de la región dorsolateral de la protuberancia conforme la migraña se torna crónica (no se muestra). La región dorsolateral de la protuberancia, que incluye el *locus* cerúleo noradrenérgico es fundamental para la expresión de la migraña. Además, la lateralización de los cambios en esta región del tronco del encéfalo se correlaciona con la lateralización del dolor cefálico en la migraña hemicraneal; los estudios que se muestran en los recuadros ***C*** y ***D*** son de pacientes con migraña aguda en los lados derecho e izquierdo, respectivamente. *(Imagen A de FH Maniyar et al.: Brain 137:232, 2014; imagen B de SK Afridi et al.: Arch Neurol 2005;62:1270; imágenes C y D de SK Afridi et al.: Brain 128:932, 2005.)*

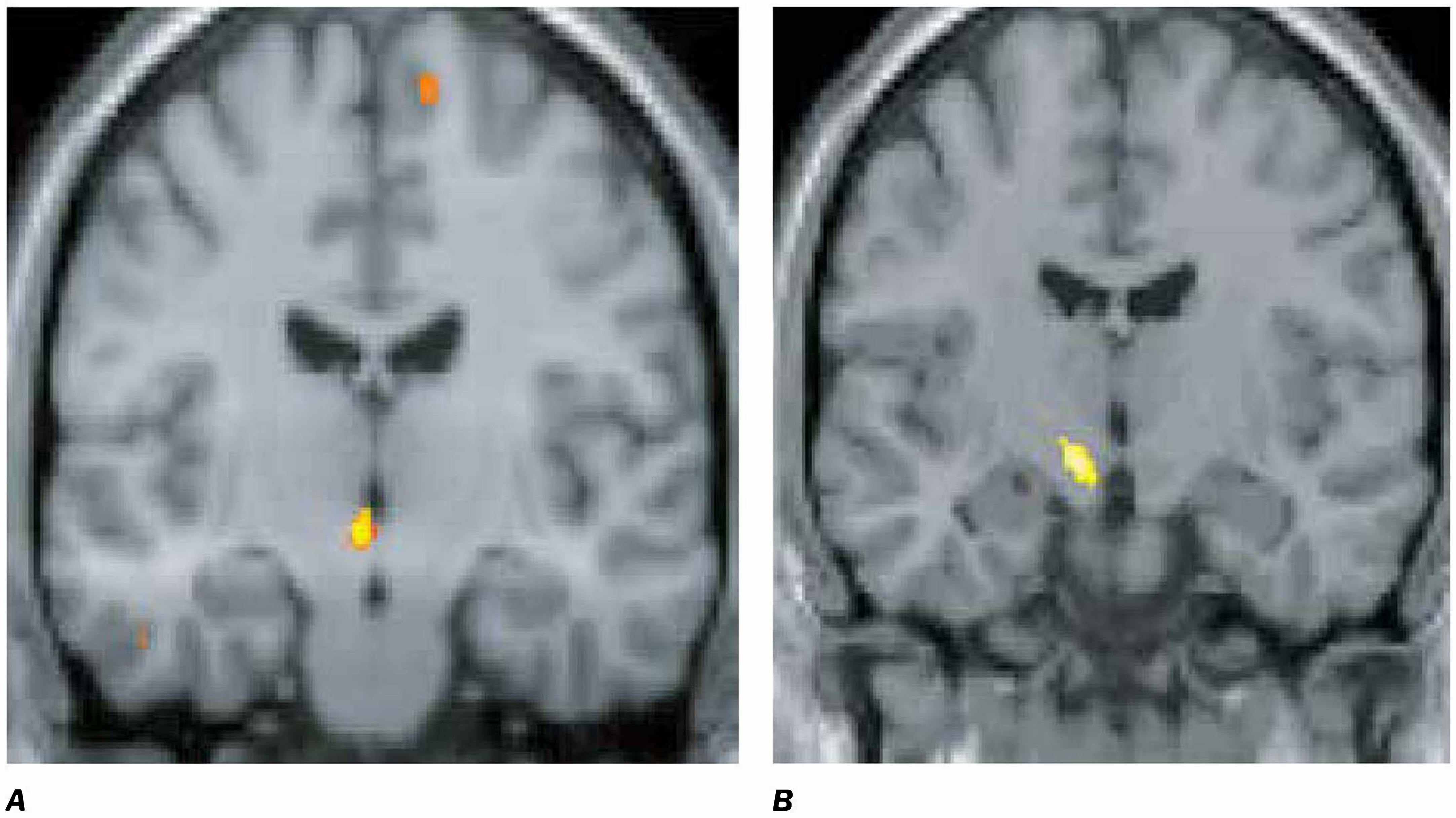


FIGURA 422-3 ***A.*** Activación de la sustancia gris hipotalámica posterior en una tomografía por emisión de positrones en un paciente con cefalea en racimo aguda. *(Tomada de A May et al.: Lancet 352:275, 1998.)* ***B.*** Resonancia magnética con ponderación T1, de alta resolución, obtenida utilizando morfometría con vóxel que demuestra incremento de la actividad de la sustancia gris, lateralizada al lado del dolor en un paciente con cefalea en racimos. *(Tomada de A May et al.: Nat Med 5:836, 1999.)*

CUADRO 422-3 Criterios diagnósticos simplificados para la migraña

CRISIS REPETIDAS DE CEFALEA CON DURACIÓN DE 4 A 72 h EN PACIENTES CON EXPLORACIÓN FÍSICA NORMAL, SIN OTRA CAUSA RAZONABLE PARA LA CEFALEA Y:	
AL MENOS DOS DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS:	**MÁS AL MENOS UNA DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS:**
Dolor unilateral	Náusea/vómito
Dolor pulsátil	Fotofobia y fonofobia
Agravado por el movimiento	
Intensidad moderada o grave	

Fuente: Adaptado de la International Headache Society Classification (Headache Classification Committee of the International Headache Society, Cephalalgia 2018,38:1-211).

sonal al estrés con varias técnicas. Esto puede incluir yoga, meditación trascendental, hipnosis y técnicas de acondicionamiento, como la biorretroalimentación. Para la mayor parte de los pacientes este método es, en el mejor de los casos, un método auxiliar a la farmacoterapia. Es poco probable que las medidas no farmacológicas prevengan las crisis de migraña. Si estas medidas no logran evitar un ataque, es necesario contar con métodos farmacológicos para abortar una crisis.

TRATAMIENTO PARA LAS CRISIS AGUDAS DE MIGRAÑA

La base del tratamiento farmacológico es el uso juicioso de uno o más fármacos que tengan eficacia en la migraña **(cuadro 422-4)**. La selección del régimen óptimo para un paciente dado depende de diversos factores, siendo el más importante de éstos la gravedad de la crisis. Las crisis leves de migraña pueden tratarse con fármacos orales; la tasa promedio de eficacia es de 50 a 70%. Las crisis graves pueden requerir tratamiento parenteral. La mayor parte de los fármacos eficaces en el tratamiento de la migraña pertenece a una de las tres principales clases farmacológicas: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agonistas de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ y antagonistas de los receptores de dopamina. Pronto deben estar disponibles dos nuevas clases de fármacos, los antagonistas del receptor para CGRP, como rimegepant y ubrogepant y los agonistas del receptor 5-HT_{1F}, como lasmiditán.

En términos generales, debe utilizarse una dosis de cualquiera de estos fármacos tan pronto como sea posible después del inicio del ataque. Si se requieren fármacos adicionales en los siguientes 60 min por restablecimiento de los síntomas o porque bien éstos no ceden, la dosis inicial debe incrementarse para crisis subsecuentes o utilizarse un fármaco de diferente clase como tratamiento de primera línea. El tratamiento de la migraña debe individualizarse; no existe un método estándar para todos los pacientes. Un régimen terapéutico podría requerir refinamiento constante hasta que se identifique aquel que proporcione al paciente un alivio rápido, completo y consistente con efectos secundarios mínimos **(cuadro 422-5)**.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) La gravedad y duración de la crisis migrañosa pueden reducirse de manera significativa con NSAID (cuadro 422-4). Muchos individuos con migraña no diagnosticada se prescriben a sí mismos NSAID. El consenso general es que los NSAID son más eficaces cuando se toman en etapas tempranas del ataque migrañoso. Sin embargo, la eficacia de estos fármacos en la migraña suele ser menos que óptima en crisis migrañosas moderadas o intensas. La combinación de paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína ha sido aprobada para su uso por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la migraña leve a moderada. La combinación de ácido acetilsalicílico y metoclopramida ha demostrado ser comparable a una dosis de sumatriptano oral. Los efectos secundarios importantes de los NSAID incluyen dispepsia e irritación gastrointestinal.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-$HT_{1B/1D}$

Oral La estimulación de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ puede detener una crisis migrañosa aguda. La ergotamina y la dihidroergotamina son agonistas no selectivos de los receptores, mientras que los triptanos son agonistas selectivos de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$. Diversos triptanos, agonistas de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ (sumatriptano, almotriptano, eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano y zolmitriptano) se encuentran disponibles para el tratamiento de la migraña.

Cada uno de los fármacos del grupo de los triptanos tiene propiedades farmacológicas similares, pero varía ligeramente en términos de eficacia. Rizatriptano y eletriptano son los más eficaces en los triptanos disponibles a la fecha en Estados Unidos. El sumatriptano y el zolmi-

***Cuestionario MIDAS**

INSTRUCCIONES: por favor responda a las siguientes preguntas sobre TODAS las cefaleas que ha tenido en los últimos 3 meses. Escriba un cero si no se ha observado actividad en los últimos 3 meses.

1. ¿Cuántos días de los últimos 3 meses ha faltado al trabajo o a la escuela a causa de la cefalea? .... _____ Días
2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se ha reducido su productividad en la escuela o en el trabajo en más de 50% a causa de la cefalea (*no se incluyen los días considerados en la pregunta 1, en los cuales tuvo ausentismo laboral o escolar*). .... _____ Días
3. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses **no** realizó sus actividades domésticas a causa de la cefalea? .... _____ Días
4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses su productividad en las actividades domésticas disminuyó en más de 50% a causa de su cefaleas (*no se incluyen los días considerados en la pregunta 3, relacionada con la falta de realización de las actividades domésticas*)? .... _____ Días
5. ¿Cuántos días de los últimos 3 meses **no** participó en actividades familiares, sociales o de descanso a causa de la cefalea? .... _____ Días

A. ¿En cuántos días de los últimos 3 meses ha tenido cefalea? (*Si la cefalea ha durado más de un día, contar cada día.*) .... _____ Días

B. En una escala del 0 al 10, en promedio, ¿qué tan dolorosas han sido esas cefaleas? (*Donde 0 = ausencia de dolor y 10 = el peor dolor posible.*) .... _____ Días

*Valoración de la incapacidad por migraña
(Las preguntas 1 a 5 se utilizan para calcular la calificación MIDAS.)
Grado I: incapacidad mínima o infrecuente: 0-5
Grado II: incapacidad leve o poco frecuente: 6-10
Grado III: incapacidad moderada: 11 a 20
Grado IV: incapacidad grave: >20

FIGURA 422-4 Cuestionario ***Migraine Disability Assessment Score*** **(MIDAS).**

CUADRO 422-4 Tratamiento de la migraña aguda

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIFICACIÓN
Analgésicos simples		
Paracetamol, ácido acetilsalicílico, cafeína	Excedrin Migraine	Dos comprimidos c/6 h (hasta un máximo de ocho por día)
NSAID		
Naproxeno	Aleve, Anaprox, genérico	220 a 550 mg VO c/12 h
Ibuprofeno	Advil, Motrin, Nuprin, genérico	400 mg VO c/3 a 4 h
Ácido tolfenámico	Clotam Rapid	200 mg VO; puede repetirse una toma después de 1 a 2 h
Diclofenaco potásico	Cambia	50 mg VO con agua
Agonistas de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$		
Oral		
Ergotamina 1 mg, cafeína 100 mg	Cafergot	Una o dos tabletas al inicio, después una tableta c/30 min (máximo, seis tabletas por día, 10 tabletas por semana)
Naratriptano	Amerge	Tabletas de 2.5 mg al inicio; puede repetirse una dosis después de 4 h
Rizatriptano	Maxalt	Tabletas de 5 a 10 mg al inicio; puede repetirse la dosis después de 2 h (máximo, 30 mg por día)
	Maxalt-MLT	
Sumatriptano	Imitrex	Tabletas de 50 a 100 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máximo, 200 mg/día)
Frovatriptano	Frova	Tabletas de 2.5 mg al inicio, puede repetirse la dosis después de 2 h (máximo, 5 mg/día)
Almotriptano	Axert	Tabletas de 12.5 mg al inicio, puede repetirse la dosis después de 2 h (máximo, 25 mg/día)
Eletriptano	Relpax	40 u 80 mg
Zolmitriptano	Zomig	Tabletas de 2.5 mg al inicio; puede repetirse la dosis después de 2 h (máximo, 10 mg/día)
	Zomig Rapimelt	
Nasal		
Dihidroergotamina	Migranal Nasal Spray	Antes de la atomización nasal, el dispositivo se purga cuatro veces; se administra una atomización (0.5 mg), y 15 min después una segunda
Sumatriptano	Imitrex Nasal Spray	Atomización intranasal de 5 a 20 mg, cuatro atomizaciones de 5 mg c/una o una atomización de 20 mg (puede repetirse en una ocasión después de 2 h, sin exceder la dosis de 40 mg por día)
Zolmitriptano	Zomig	Atomización intranasal de 5 mg en una ocasión (puede repetirse la dosis después de 2 h, sin exceder la dosis de 10 mg/día)
Parenteral		
Dihidroergotamina	DHE-45	1 mg IV, IM o SC al inicio y c/hora (máximo 3 mg/día, 6 mg por semana)
Sumatriptano	Imitrex Injection	6 mg por vía SC al inicio (puede repetirse la dosis en una ocasión después de 1 h hasta un máximo de dos dosis en 24 h)
	Alsuma	
	Sumavel DosePro	
Antagonistas de los receptores de dopamina		
Oral		
Metoclopramida	Reglan,[a] genérico[a]	5-10 mg/día
Proclorperazina	Compazine,[a] genérico[a]	1-25 mg/día
Parenteral		
Clorpromazina	Generic[a]	0.1 mg/kg IV a 2 mg/min; dosis máxima 35 mg/día
Metoclopramida	Reglan,[a] genérico	10 mg IV
Proclorperazina	Compazine,[a] genérico[a]	10 mg IV
Otros		
Oral		
Paracetamol, 325 mg más dicloralfenazona, 100 mg más isometepteno, 65 mg	Midrin, generic	Dos cápsulas al inicio seguido de una cápsula c/h (hasta un máximo de cinco cápsulas)
Parenteral		
Opioides	Genérico[a]	Múltiples preparaciones y dosificaciones; véase el cuadro 10-1.
Otros		
Neuromodulación	SpringTMS	Dos pulsos al inicio seguidos por dos pulsos más
Estimulación no invasiva del nervio vago (nVNS)	gammaCore	Dos dosis, cada una de 120 s
Estimulación magnética transcraneal de pulso individual (sTMS)		

[a] No todos los fármacos están indicados de manera específica por la FDA para la migraña. Deben consultarse las guías y regulaciones locales.
Nota: Los antieméticos (p. ej., domperidona, 10 mg u ondansetrón, 4 u 8 mg) o procinéticos (p. ej., metoclopramida, 10 mg) en ocasiones son tratamientos auxiliares útiles.
5-HT, 5-hidroxitriptamina; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

triptano tienen tasas similares de eficacia y de tiempo de inicio, con la ventaja de contar con múltiples formulaciones, mientras que el almotriptano tiene tasas de eficacia similares al sumatriptano y se tolera mejor, en tanto que el frovatriptano y naratriptano tienen un inicio ligeramente más lento y se toleran mejor. La eficacia clínica parece tener relación más con el $t_{máx}$ (tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima) que con la potencia, semivida o biodisponibilidad.

Esta observación es compatible con la gran cantidad de datos que indican que los analgésicos de acción más rápida son más eficaces que los fármacos de acción más lenta.

CUADRO 422-5 Estratificación clínica de los tratamientos específicos para la migraña aguda

SITUACIÓN CLÍNICA	OPCIONES TERAPÉUTICAS
Falla terapéutica de los NSAID/ analgésicos	**Primer nivel**
	Sumatriptano 50 mg o 100 mg VO
	Almotriptano 12.5 mg VO
	Rizatriptano 10 mg VO
	Eletriptano 40 mg VO
	Zolmitriptano 2.5 mg VO
	Efecto más lento/mejor tolerabilidad
	Naratriptano 2.5 mg VO
	Frovatriptano 2.5 mg VO
	Cefalea infrecuente
	Ergotamina/cafeína, 1 a 2/100 mg VO
	Dihidroergotamina, atomización nasal de 2 mg
Náusea temprana o dificultad para tomar las tabletas	Zolmitriptano 5 mg, atomización nasal
	Sumatriptano 20 mg, atomización nasal
	Rizatriptano 10 mg, obleas
Cefalea recurrente	Ergotamina 2 mg (más eficaz por vía rectal, por lo general con cafeína)
	Naratriptano 2.5 mg VO
	Almotriptano 12.5 mg VO
	Eletriptano 40 mg
Mala tolerancia para los tratamientos en fase aguda	Naratriptano 2.5 mg
	Almotriptano 12.5 mg
	Estimulación magnética transcraneal de pulso individual
	Estimulación no invasiva del nervio vago (cuadro 422-4)
Vómito temprano	Zolmitriptano 5 mg, atomización nasal
	Sumatriptano 25 mg PR
	Sumatriptano 6 mg SC
Cefalea relacionada con la menstruación	**Prevención**
	Ergotamina VO por las noches
	Parches de estrógenos
	Tratamiento
	Triptanos
	Dihidroergotamina, atomización nasal
Desarrollo muy rápido de los síntomas	Zolmitriptano 5 mg, atomización nasal
	Sumatriptano, 6 mg SC
	Dihidroergotamina, 1 mg IM

NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Por desgracia, la monoterapia con agonistas selectivos de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ de administración oral no produce un alivio rápido, consistente y completo de la migraña en todos los pacientes. En términos generales los triptanos no son eficaces en la migraña con aura, a menos que se administren después de que el aura se ha completado e inició la cefalea. Los efectos secundarios son comunes, aunque suelen ser leves y transitorios. Además, los agonistas de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ están contraindicados en individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

La recurrencia de la cefalea con el tiempo habitual de evolución de un ataque, es otra limitación importante del uso de los triptanos, que ocurre al menos de manera ocasional en la mayor parte de los pacientes. La evidencia de estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo ha demostrado que la administración simultánea de un NSAID de acción prolongada, naproxeno, 500 mg con sumatriptano incrementa el efecto inicial del sumatriptano y, de mayor importancia, reduce las tasas de recurrencia de la cefalea.

Las preparaciones con ergotamina ofrecen un método no selectivo de estimulación de los receptores 5-HT_1. Debe buscarse la dosis de ergotamina que no produzca náusea, porque las que producen náusea son demasiado elevadas y pueden intensificar la cefalea. Con excepción de la formulación sublingual de la ergotamina, las formulaciones orales también contienen 100 mg de cafeína (que en teoría incrementa la absorción de ergotamina y posiblemente añaden actividad analgésica). La dosis promedio de ergotamina oral para las crisis de migraña es de 2 mg. Como los estudios clínicos que demuestran la eficacia de la ergotamina en la migraña preceden a la metodología de los estudios clínicos utilizados con los triptanos, es difícil valorar la eficacia clínica de la ergotamina en comparación con los triptanos. En términos generales, la ergotamina parece tener una incidencia mucho más elevada de náusea que los triptanos, pero menor recurrencia de la cefalea.

Vía nasal Las preparaciones nasales de dihidroergotamina, zolmitriptano o sumatriptano pueden utilizarse en pacientes que requieren administración por vía diferente a la oral. Los atomizadores nasales originan concentraciones sanguíneas sustanciales en 30 a 60 min. Aunque en teoría dichos atomizadores podrían proporcionar un alivio más rápido y más eficaz de las crisis de migraña que las preparaciones orales, su eficacia reportada es de sólo 50 a 60%. Los estudios con una nueva formulación inhalada de dihidroergotamina indican que los problemas de absorción pueden superarse para producir un inicio de acción rápido con buena tolerabilidad.

Vía parenteral La administración de fármacos por inyección, como la dihidroergotamina y sumatriptano, fue aprobada por la FDA para el alivio rápido de la crisis migrañosa. Las concentraciones plasmáticas máximas de dihidroergotamina se alcanzan 3, 30 y 45 min después de la administración IV, IM y subcutánea (SC), respectivamente. Si una crisis no ha alcanzado su punto máximo, la administración SC o IM de 1 mg de dihidroergotamina es suficiente en casi 80 a 90% de los pacientes. El sumatriptano, 4-6 mg SC, es efectivo en 50 a 80% de los pacientes y ahora puede administrarse con un dispositivo sin aguja.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA

Vía oral Estos antagonistas por VO pueden considerarse como tratamiento adjunto en la migraña. La absorción del fármaco se afecta durante la migraña por la disminución de la motilidad gastrointestinal. La absorción tardía ocurre incluso en ausencia de náusea y tiene relación con la gravedad de la crisis y no con su duración. Por tanto, cuando fracasa el tratamiento oral con NSAID, con triptanos o combinaciones de éstos, debe considerarse la adición de antagonistas de los receptores de dopamina, como la metoclopramida, 10 mg o domperidona, 10 mg (no disponible en Estados Unidos) para incrementar la absorción gástrica. Además, los antagonistas de los receptores de dopamina disminuyen la náusea/vómito y restablecen la motilidad gástrica normal.

Vía parenteral Por esta vía, los fármacos como la clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida proporcionan alivio significativo de cuadros agudos de migraña; pueden utilizarse en combinación con agonistas de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ por vía parenteral. Un protocolo común por vía IV utilizado en el tratamiento de la migraña grave consiste en la administración de una mezcla de 5 mg de proclorperazina y 0.5 mg de dihidroergotamina, a pasar en 2 min.

OTROS FÁRMACOS PARA LA MIGRAÑA AGUDA

Vía oral La combinación de paracetamol, dicloralfenazona e isometepteno, una a dos cápsulas, está clasificada por la FDA como "posiblemente eficaz" en el tratamiento de la migraña. Como los estudios clínicos que demuestran la eficacia de la ergotamina en la migraña preceden a la metodología de los estudios clínicos utilizados con los triptanos, es difícil comparar la eficacia de estos compuestos simpaticomiméticos con otros fármacos.

Vía parenteral Los opioides tienen eficacia leve en el tratamiento agudo de la migraña. Por ejemplo, a menudo se administra meperidina IV (50 a 100 mg) en los servicios de urgencias. Este régimen terapéutico funciona en el sentido de que se elimina el dolor de la migraña. Es importante señalar que en un estudio reciente con asignación al azar y grupo testigo quedó claro que la proclorperazina es mejor que la hidromorfona en la sala de urgencias. Sin embargo, también está claro que los opioides no son óptimos para pacientes con cefalea recurrente. Los opioides no corrigen el mecanismo subyacente a la cefalea; más bien, actúan para alterar la percepción del dolor y hay evidencia de que su uso puede disminuir la probabilidad de respuesta a los triptanos en el futuro. Además, en pacientes que reciben opioides orales, como la oxicodona o hidrocodona, la habituación o adicción puede confundir en gran medida el tratamiento de la migraña. El deseo de consumir opioides o la abstinencia a éstos puede agravar e incrementar la migraña. Por tanto, se recomienda que el uso de opioides en la migraña se limite a pacientes con cefaleas intensas, pero infrecuentes que no responden

a otros métodos farmacológicos o cuando existe contraindicación a otros tratamientos.

Neuromodulación La estimulación magnética transcraneal en pulso individual (sTMS, *single pulse transcranial magnetic stimulation*) está aprobada por la FDA para el tratamiento agudo de la migraña. Pueden aplicarse dos pulsos al inicio de un ataque y esto puede repetirse. El uso de sTMS es seguro cuando no hay un implante metálico en el cráneo y ofrece una opción a los pacientes que buscan un tratamiento no farmacológico. De igual manera, hay un estimulador no invasivo del nervio vago (nVNS, *noninvasive vagus nerve stimulator*) aprobado por la FDA para el tratamiento de ataques de migraña en adultos. Pueden aplicarse una o dos dosis de 120 s para tratar una crisis.

CEFALEA POR USO EXCESIVO DE FÁRMACOS

Los fármacos para crisis agudas, en particular compuestos analgésicos que contienen barbitúricos u opioides, tienen la propensión a incrementar la frecuencia de la cefalea e inducen un estado de cefalea diaria o casi diaria, resistente al tratamiento, lo que se conoce como *cefalea por uso excesivo de fármacos*. Este trastorno probablemente no sea una entidad separada de cefalea, sino una reacción del paciente con migraña a un fármaco en particular. Los pacientes con migraña que tienen dos o más días de la semana con cefalea deben ser informados de que utilicen con precaución los analgésicos **(véase "Cefalea crónica diaria" en el capítulo 13)**.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS PARA LA MIGRAÑA

Los pacientes con frecuencia creciente de ataques de migraña o con ataques que no responden o responden mal a los tratamientos abortivos son elegibles para tratamiento farmacológico preventivo. En términos generales, debe considerarse a los fármacos preventivos en un subgrupo de pacientes con cuatro o más ataques en el mes. El uso de muchos de estos fármacos se asocia con efectos secundarios significativos; además, la determinación de la dosis puede ser difícil porque las dosis recomendadas se han derivado de enfermedades diferentes a la migraña. El mecanismo de acción de estos fármacos es poco claro; parece probable que se modifique la sensibilidad encefálica a la migraña. Los pacientes suelen iniciar con dosis bajas del tratamiento elegido; la dosis se incrementa gradualmente hasta un máximo razonable, a fin de obtener beneficio clínico.

Los fármacos que tienen la capacidad de estabilizar la migraña se muestran en el **cuadro 422-6**. Los medicamentos deben tomarse en forma diaria y por lo general se requieren entre 2 a 12 semanas antes de que se observe el efecto. Los fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento profiláctico de la migraña incluyen propranolol, timolol, valproato sódico y topiramato. Además, muchos otros fármacos parecen tener eficacia profiláctica. Este grupo incluye amitriptilina, nortriptilina, flunarizina, fenilefrina y ciproheptadina. Los estudios clínicos con grupo testigo de toxina onabotulínica de tipo A en migraña episódica fueron negativos, mientras que los estudios clínicos con grupo testigo en migraña crónica obtuvieron resultados positivos. La FDA aprobó la sTMS para el tratamiento preventivo de la migraña. Ofrece una opción efectiva y bien tolerada para los pacientes. La fenelzina es un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAOI); por tanto, los alimentos que contienen tiramina, descongestivos y meperidina están contraindicados y se reservan sólo para casos muy resistentes al tratamiento. Ahora, la metisergida tiene sólo interés histórico, ya que no se produce más. Hay informes de que la melatonina es útil, con evidencia de estudios con grupo testigo, pero no está aprobada en Estados Unidos. Los anticuerpos monoclonales contra el receptor CGRP (erenumab) o contra este péptido (eptinezumab, fremanezumab y galcanezumab) tienen efectividad probada y son bien tolerados en la migraña; pronto deben estar disponibles como fármacos preventivos.

La probabilidad de éxito con cualquiera de estos fármacos antimigrañosos es de 50%. Muchos pacientes reciben tratamiento adecuado con dosis bajas de amitriptilina, propranolol, candesartán, topiramato o valproato. Si estos fármacos fallan o tienen efectos colaterales inaceptables, pueden usarse las técnicas de neuromodulación, como la sTMS o fármacos relacionados de las clases mencionadas (cuadro 422-6). Una vez que se logra la estabilización, el fármaco puede continuarse por 6 meses y luego reducirse la dosis gradualmente para valorar la necesidad de continuar el tratamiento. Muchos pacientes pueden interrumpir los fármacos y experimentar crisis más leves y con menos frecuencia por periodos prolongados, lo que sugiere que estos fármacos pueden alterar la evolución de la migraña.

CUADRO 422-6 Tratamientos preventivos en migraña[a]

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN	ALGUNOS EFECTOS SECUNDARIOS
Bloqueadores β		
Propranolol	40-120 mg c/12 h	Disminución de la energía
Metoprolol	25-100 mg c/12 h	Cansancio
		Síntomas posturales
		Contraindicado en asma
Antidepresivos		
Amitriptilina	10-75 mg por las noches	Somnolencia
Dosulepina	25-75 mg por las noches	
Nortriptilina	25-75 mg por las noches	*Nota:* algunos pacientes pueden necesitar una dosis total de 10 mg, aunque en términos generales se requiere una dosis de 1 a 1.5 mg/kg de peso corporal.
Venlafaxina	75-150 mg/d	
Anticonvulsivos		
Topiramato	25-200 mg/d	Parestesias
		Síntomas cognitivos
		Pérdida de peso
		Glaucoma
		Precaución con la nefrolitiasis
Valproato	400-600 mg c/12 h	Somnolencia
		Aumento de peso
		Temblor
		Pérdida de cabello
		Anomalías fetales
		Anomalías hematológicas o hepáticas
Fármaco serotoninérgico		
Pizotifeno[b]	0.5-2 mg c/24 h	Aumento de peso
		Somnolencia
Otras clases farmacológicas		
Flunarizina[b]	5-15 mg c/24 h	Somnolencia
		Aumento de peso
		Depresión
		Parkinsonismo
Candesartán	4-24 mg diarios	Mareo
Neuromodulación		
Estimulación magnética transcraneal de pulso individual (sTMS)	4-24 pulsos al día	Mareo
		Hormigueo
		Tinnitus
Migraña crónica		
Toxina onabotulínica tipo A	155 U	Desaparición del surco de la frente
Sin evidencia convincente de estudios clínicos		
Verapamilo		
Los estudios clínicos con grupo testigo demostraron *ausencia de efecto*		
Nimodipina		
Clonidina		
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina		

[a] Utilizados a menudo como preventivos, los cuales se numeran con dosis y efectos secundarios típicos. No todos los fármacos mencionados han sido aprobados por la U.S. Food and Drug Administration; deben consultarse las guías y regulaciones locales. [b] No disponible en Estados Unidos.

CEFALEA TENSIONAL

Manifestaciones clínicas El término *cefalea tensional* (TTH, *tension-type headache*) se utiliza a menudo para describir el síndrome de cefalea crónica caracterizado por molestia bilateral, similar a la presión producida por una banda. El dolor por lo general se instala con lentitud, varía en intensidad y puede persistir de manera más o menos continua por varios

días. La cefalea puede ser episódica o crónica (cuando se presenta por más de 15 días por mes).

Un método clínico útil es para diagnosticar TTH en pacientes cuya cefalea carece por completo de manifestaciones acompañantes como náusea, vómito, fotofobia, fonofobia, osmofobia, dolor pulsátil y que se agrava con el movimiento. Este método permite diferenciar con claridad la migraña, que se acompaña de una o más de estas manifestaciones y que es el principal diagnóstico diferencial de la TTH. La definición de la International Headache Society para la TTH permite la mezcla de síntomas como náusea, fotofobia o fonofobia en diversas combinaciones, aunque el apéndice de definiciones no lo incluye; esto ilustra la dificultad para diferenciar estas dos entidades clínicas. En la práctica clínica, se recomienda diferenciar a los pacientes con base en la presencia de manifestaciones asociadas (migraña) y la ausencia de manifestaciones asociadas (TTH). Los pacientes cuyas cefaleas corresponden con el fenotipo de TTH y han tenido cuadros de migraña en otras ocasiones, junto con los antecedentes familiares de migraña, enfermedad migrañosa en la infancia o desencadenantes típicos de migraña pueden ser diferentes desde el punto de vista biológico de aquellos que padecen cefalea tensional con ninguna de las manifestaciones asociadas. La TTH puede ser infrecuente (episódica) o bien ocurrir 15 días del mes o más (crónica).

Fisiopatología La fisiopatología de la TTH no se comprende por completo. Parece probable que la TTH se deba a un trastorno primario de la modulación del dolor por el sistema nervioso central, a diferencia de la migraña, que involucra trastornos más generalizados de la modulación sensitiva. Los datos sugieren una contribución genética a la TTH, pero esto podría no ser un dato válido: dados los criterios diagnósticos actuales, los estudios indudablemente incluyen muchos pacientes con migraña. El nombre de *cefalea tensional* implica que el dolor es producto de la *tensión nerviosa*, pero no existe evidencia clara de la tensión emocional como la causa. Se ha considerado que la contractura muscular es una característica que diferencia TTH de la migraña, pero parece no haber diferencias en la contracción entre los dos tipos de cefalea.

TRATAMIENTO

Cefalea tensional

El dolor de TTH por lo general puede tratarse con analgésicos simples como paracetamol, ácido acetilsalicílico o NSAID. Los métodos conductuales, que incluyen relajación también pueden ser eficaces. Los estudios clínicos han demostrado que los triptanos no son de utilidad en la TTH pura, aunque los triptanos son eficaces en TTH cuando el paciente también tiene migraña. Para la TTH crónica, la amitriptilina es el único tratamiento demostrado (cuadro 422-6); otros compuestos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y benzodiacepinas no han demostrado eficacia. No existe evidencia de la eficacia de la acupuntura. Los estudios clínicos con grupo testigo de toxina onabotulínica tipo A en TTH crónica ha producido resultados negativos.

CEFALALGIA AUTONÓMICAS DEL TRIGÉMINO, LO QUE INCLUYE CEFALEAS EN RACIMO

Las cefalalgias autonómicas del trigémino (TAC, *trigeminal autonomic cephalalgias*) describen un grupo de cefaleas primarias entre las que se incluye la cefalea en racimo, hemicranea paroxística (PH, *paroxysmal hemicrania*), SUNCT (crisis de cefalea neuralgiforme unilateral de acción corta con hiperemia conjuntival y epífora)/SUNA (cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas craneales autonómicos) y hemicránea continua (cuadro 422-1). Las TAC se caracterizan por ataques relativamente cortos de cefalea acompañada de síntomas autonómicos craneales, como epífora, inyección conjuntival, plenitud aural o congestión nasal **(cuadro 422-7)**. El dolor suele ser intenso y puede ocurrir más de una vez al día. Por la congestión nasal o rinorrea asociadas, los pacientes a menudo son diagnosticados de manera errónea como con "cefalea por sinusitis" y reciben tratamiento con descongestivos, los cuales son ineficaces.

Las TAC deben diferenciarse de la cefalea de corta duración en que no tienen síndromes autonómicos craneales prominentes, sobre todo neuralgia del trigémino (TN, *trigeminal neuralgia*), cefalea pulsátil primaria y cefalea hípnica. El patrón cíclico, la duración, frecuencia y momento de aparición de los ataques son útiles para clasificar a los pacientes. En los pacientes con TAC deben solicitarse imágenes hipofisarias y pruebas de función hipofisaria porque hay un exceso de manifestación por TAC entre las personas con cefalea causada por tumores hipofisarios, sobre todo los secretores de prolactina y hormona del crecimiento.

Cefalea en racimos Ésta es una forma relativamente rara de cefalea primaria, aunque es un trastorno frecuente, con una constancia en la población cercana a 0.1%. El dolor es profundo, por lo general retroorbitario, a menudo de gran intensidad, no fluctuante y de naturaleza explosiva. Una característica central de la cefalea en racimos es su periodicidad. Al menos ocurre un ataque diario de dolor a la misma hora del día para la duración de un episodio de cefalea en racimo. El paciente típico de cefalea en racimo tiene un episodio diario con uno o dos ataques de dolor unilateral relativamente corto 8 a 10 semanas al año; esto por lo general se continúa con un intervalo sin dolor que promedia poco menos de 1 año. La cefalea

CUADRO 422-7 Manifestaciones clínicas de las cefalalgias autonómicas del trigémino

	CEFALEA EN RACIMO	HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA	SUNCT/SUNA
Género	M > F	F = M	F ~ M
Dolor			
Tipo	Penetrante, sordo	Penetrante, sordo, pulsátil	Urente, penetrante, agudo
Intensidad	Muy intenso	Muy intenso	Intenso a muy intenso
Sitio	Órbita y región temporal	Órbita y región temporal	Periorbitario
Frecuencia de la crisis dolorosa	Un cuadro doloroso en días alternos a dolor ocho veces por día	Uno a 20 cuadros dolorosos por día (>5 por día en más de 50% de los casos)	3 a 200 por día
Duración de la crisis	15 a 180 min	2 a 30 min	5 a 240 s
Características autonómicas	Sí	Sí	Sí (hiperemia conjuntival prominente con epífora)[a]
Características migrañosas[b]	Sí	Sí	Sí
Desencadenado por el alcohol	Sí	No	No
Desencadenantes cutáneos	No	No	Sí
Efecto de la indometacina	—	Sí[c]	—
Tratamientos abortivos	Sumatriptano inyectable o atomización nasal Oxígeno nVNS[c]	Sin tratamiento eficaz	Lidocaína (IV)
Tratamiento profiláctico	Verapamilo Topiramato Melatonina Litio	Indometacina[d]	Lamotrigina Topiramato Gabapentina

[a] Si no hay hiperemia conjuntival y epífora considérese el diagnóstico de SUNA. [b] Náusea, fotofobia y fonofobia; la fotofobia y la fonofobia por lo general son unilaterales en el lado del dolor. [c] La estimulación no invasiva del nervio vago está aprobada por la FDA para la cefalea episódica en racimos. [d] Indicar respuesta completa a la indometacina.

SUNA, cefalea neuralgia informe unilateral de corta duración con características autonómicas de los pares craneales; SUNCT, cefalea neuralgia informe unilateral de corta duración con hiperemia conjuntival y epífora.

en racimo se clasifica como crónica cuando existe menos de 3 meses de remisión sostenida sin tratamiento. Los pacientes por lo general se encuentran bien entre los episodios. En casi 50% de los pacientes el inicio del cuadro es nocturno y los varones se afectan tres veces más a menudo que las mujeres. Los pacientes con cefalea en racimos tienden a moverse durante las crisis dolorosas, a estimularse, mecerse o frotarse la cabeza para buscar alivio; algunos pueden tornarse agresivos durante las crisis. Esto consiste en una diferencia notable con los pacientes con migraña, quienes prefieren permanecer inmóviles durante las crisis.

La cefalea en racimo se asocia con síntomas ipsolaterales de activación autonómica parasimpática craneal: hiperemia conjuntival, epífora, rinorrea o congestión nasal o bien, con datos de disfunción simpática como ptosis palpebral. El déficit simpático es periférico y probablemente se deba a activación parasimpática con lesión de las fibras simpáticas ascendentes que rodean una arteria carótida dilatada conforme pasa hacia la cavidad craneal. Cuando ocurren fotofobia y fonofobia con mayor probabilidad son unilaterales y se ubican en el mismo lado del dolor, más que ser bilaterales, como ocurre con la migraña. Este fenómeno de fotofobia/fonofobia unilateral es característico de TAC. La cefalea en racimo probablemente sea un trastorno que involucra a las neuronas marcapasos centrales en la región hipotalámica posterior (fig. 422-3).

TRATAMIENTO

Cefalea en racimo

El tratamiento más satisfactorio es la administración de fármacos para prevenir las crisis de cefalea en racimos, hasta que éstas cedan. Sin embargo, en algún momento será necesario el tratamiento de las crisis agudas para todos los pacientes con cefalea en racimo.

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS AGUDAS

Los ataques de cefalea en racimos alcanzan su máximo con rapidez y por tanto, es necesario un tratamiento que se inicia con celeridad. Muchos pacientes con cefalea aguda en racimos responden muy bien a la inhalación de oxígeno. Debe administrarse oxígeno al 100% a 10 a 12 L/min por 15 a 20 min. Parece que es importante un alto flujo y un elevado contenido de oxígeno. El sumatriptano, 6 mg SC, suele tener un inicio de acción rápido y por lo general acorta la duración de la crisis a 10 a 15 min; no existe evidencia de taquifilaxia. Los atomizadores nasales de sumatriptano (20 mg) y zolmitriptano (5 mg) son eficaces en la cefalea en racimos y ofrecen una opción útil para pacientes que no desean inyectarse diariamente. La estimulación no invasiva del nervio vago está aprobada por la FDA para el tratamiento agudo de ataques en la cefalea episódica en racimos con tres ciclos de estimulación de 2 min aplicados en forma consecutiva al inicio de la cefalea del lado doloroso; esto puede repetirse después de 9 min. El sumatriptano oral no es eficaz para la prevención o para el tratamiento agudo de la cefalea en racimo.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS **(CUADRO 422-8)**

La elección del tratamiento preventivo en la cefalea en racimos depende en parte de la duración del episodio. Los pacientes con episodios prolongados o aquellos con cefalea en racimo crónica requieren fármacos que son seguros para consumo por periodos prolongados. Para pacientes con episodios relativamente cortos, pueden ser de utilidad ciclos limitados de glucocorticoides orales. Un ciclo de 10 días de prednisona, iniciando con 60 mg/día por 7 días y seguida de una reducción rápida de la dosis puede interrumpir el episodio doloroso en el caso de muchos pacientes. Está demostrado que la inyección del nervio occipital mayor con lidocaína y glucocorticoides es efectiva en estudios con asignación al azar y grupo testigo, con beneficio que dura hasta 6 a 8 semanas.

Muchos expertos recomiendan el verapamilo como tratamiento preventivo de primera línea en casos de cefalea en racimo crónica o para episodios prolongados. El verapamilo se compara favorablemente con el litio en la práctica, pero algunos pacientes requieren dosis de verapamilo que son mucho más elevadas de las administradas para cardiopatías. La dosis inicial varía de 40 a 80 mg c/12 h; las dosis eficaces pueden ser de hasta 960 mg/día. Los efectos colaterales como el estreñimiento, edema de piernas o hiperplasia gingival, pueden ser problemáticos. Una preocupación fundamental es la seguridad cardiovascular del verapamilo, en particular con dosis elevadas. Este fármaco puede causar bloqueo cardiaco al reducir la velocidad de conducción en el nódulo auriculoventricular, una alteración que puede vigilarse al medir el intervalo PR en un electrocardiograma estándar (ECG). En casi 20% de los pacientes tratados con verapamilo ocurren anomalías electrocardiográficas, lo cual puede observarse con dosis desde 240 mg/día; estas anomalías pueden empeorar con el paso del tiempo en pacientes con dosis estables. Se recomienda la toma de un ECG basal para todos los pacientes. El ECG se repite 10 días después de modificar la dosis con incremento por arriba de 240 mg por día. Los aumentos de las dosis suelen realizarse en incrementos de 80 mg. Para pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con verapamilo, se recomienda la vigilancia con ECG cada 6 meses.

TRATAMIENTO DE NEUROESTIMULACIÓN

Cuando fracasa el tratamiento médico en la cefalea en racimos crónica, pueden utilizarse estrategias de neuroestimulación. En estudios con asignación al azar y grupo testigo se demostró que la estimulación del ganglio esfenopalatino (SPG, *sphenopalatine ganglion*) con un estimulador sin batería implantado es efectiva para abortar los ataques y reducir su frecuencia con el tiempo. El nVNS se compara de manera favorable con el estándar de atención en la experiencia abierta. De igual manera, la estimulación del nervio occipital se ha usado en forma abierta y parece provechosa. En una proporción sustancial de pacientes ha ocurrido mejoría con la estimulación encefálica profunda de la región de la sustancia gris hipotalámica posterior, aunque la proporción de riesgo/beneficio la hace inapropiada hoy en día, porque existen muchas opciones disponibles.

CUADRO 422-8 Tratamiento preventivo de la cefalea en racimos

PREVENCIÓN A CORTO PLAZO	PREVENCIÓN A LARGO PLAZO
CEFALEA EN RACIMO EPISÓDICA	**CEFALEA EN RACIMO EPISÓDICA Y CEFALEA EN RACIMO CRÓNICA PROLONGADA**
Prednisona, 1 mg/kg hasta 60 mg c/24 h, con reducción gradual de la dosis a lo largo de 21 días	Verapamilo, 160 a 960 mg/día
Verapamilo, 160 a 960 mg/día	Topiramato[a], 100 a 400 mg/día
Inyección del nervio occipital mayor	nVNS[b] 6 a 24 estimulaciones/día
	Litio, 400 a 800 mg/día
	Melatonina[a] 9 a 12 mg/día
	Gabapentina[a] 1 200 a 3 600 mg/día

[a] Eficacia no demostrada, pero beneficio potencial. [b] Estimulación no invasiva del nervio vago.

HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA

La PH (*paroxysmal hemicrania*) se caracteriza por episodios de cefalea frecuentes, unilaterales, intensos de corta duración. Al igual que la cefalea en racimo, el dolor tiende a ser retroorbitario pero puede experimentarse en cualquier parte de la cabeza y se asocia con fenómenos del sistema nervioso autónomo, epífora y congestión nasal. Se dice que los pacientes con remisiones tienen PH episódica, mientras que aquellos con la forma que no cede se consideran como PH crónica. Las características esenciales de PH son dolor unilateral, muy intenso, con crisis de corta duración (2 a 45 min); con crisis muy frecuentes (por lo general >5 por día); dolor ipsolateral con características autonómicas, evolución rápida (<72 h) y excelente respuesta a la indometacina. A diferencia de la cefalea en racimos, que afecta de manera predominante a varones, la proporción de varones/mujeres en casos de PH es cercana a 1:1.

La indometacina (25 a 75 mg c/8 h) puede suprimir por completo las crisis de PH y es el tratamiento preferido. Aunque el tratamiento puede complicarse por los efectos secundarios de tipo gastrointestinal inducidos por la indometacina, a la fecha no existen alternativas eficaces consistentes. El topiramato es útil en algunos casos. Se ha utilizado piroxicam, aunque no es tan eficaz como la indometacina. El verapamilo, que es un tratamiento eficaz para la cefalea en racimos, no parece ser útil para PH. El nVNS puede ser útil en estos pacientes y puede ser muy efectivo. En algunos casos poco comunes, la PH puede coexistir con neuralgia del trigémino (síndrome de PH-tic); similar al síndrome de cefalea en racimos-tic, cada componente puede recibir un tratamiento separado.

Se ha reportado PH secundaria con lesiones en la región de la silla turca, lo que incluye malformaciones arteriovenosas, meningioma del seno cavernoso, enfermedades hipofisarias y tumores epidermoides. La PH secundaria es más probable si el paciente requiere dosis elevadas de indometacina (>200 mg/día). En pacientes con PH aparentemente bilateral, debe sospecharse incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR). Es importante observar que la indometacina reduce la presión del LCR. Cuando se considera el diagnóstico de PH, está indicada la MRI para descartar lesión hipofisaria.

SUNCT/SUNA

La SUNCT (ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de acción corta con hiperemia conjuntival y epífora) es un síndrome de cefalea primaria poco común caracterizado por dolor intenso, unilateral, orbitario o en la región temporal que es de tipo punzante o pulsátil. El diagnóstico requiere al menos 20 ataques, con duración de 5 a 240 s; debe haber hiperemia conjuntival ipsolateral y epífora. En algunos pacientes no ocurre la hiperemia conjuntival con la epífora, en cuyo caso puede establecerse el diagnóstico de SUNA (cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas craneales autonómicos).

DIAGNÓSTICO El dolor de SUNCT/SUNA es unilateral y puede ubicarse en cualquier parte de la cabeza. Pueden observarse tres patrones básicos: dolor punzante individual, que suele ser de corta duración; grupos de dolor punzante o bien, ataques más prolongados que incluyen sensación de la percepción de varios dolores punzantes en los cuales el dolor no cede por completo, dando origen al fenómeno de "dientes de sierra" con ataques que duran varios minutos. Cada patrón puede observarse en el contexto de cefalea continua subyacente. Las características que sugieren el diagnóstico de SUNCT son desencadenantes cutáneos (o de otro tipo) para las crisis dolorosas, falta de un periodo refractario entre las crisis dolorosas y la falta de respuesta a la indometacina. Además de los trastornos sensitivos del trigémino, el examen neurológico es normal en la SUNCT/SUNA primaria.

El diagnóstico de SUNCT/SUNA a menudo se confunde con neuralgia del trigémino (TN) en particular con la primera división del nervio trigémino **(cap. 433)**. Los síntomas craneales autonómicos mínimos o ausentes y un claro periodo refractario para los factores desencadenantes sugieren el diagnóstico de TN.

SUNCT SECUNDARIO (SINTOMÁTICO) El SUNCT puede observarse con lesiones hipofisarias por la fosa posterior. Todos los pacientes con SUNCT/SUNA deben ser valorados con pruebas de función hipofisaria e MRI encefálica con observación de la hipófisis.

TRATAMIENTO
SUNCT/SUNA

TRATAMIENTO ABORTIVO

El tratamiento de las crisis agudas no es un concepto útil en casos de SUNCT/SUNA porque los ataques son de corta duración. Sin embargo, la administración IV de lidocaína puede detener los síntomas y utilizarse en pacientes hospitalizados.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

El objetivo del tratamiento es la prevención a largo plazo para disminuir la incapacidad y las hospitalizaciones. El tratamiento más eficaz para la prevención es la lamotrigina, 200 a 400 mg/día. El topiramato y la gabapentina también pueden ser eficaces. Se ha reportado que la administración de carbamazepina, 400 a 500 mg/día, puede ofrecer beneficios modestos al paciente.

Los métodos quirúrgicos como la descompresión microvascular o los procedimientos destructivos del trigémino rara vez son beneficiosos y a menudo producen complicaciones a largo plazo. La inyección del nervio occipital mayor ha producido beneficios limitados en algunos pacientes. La estimulación de los nervios occipitales probablemente sea de utilidad en un subgrupo de estos pacientes. En casos intratables, puede ser eficaz la prevención a corto plazo con lidocaína IV.

Hemicránea continua Las características esenciales de la hemicránea continua son el dolor moderado y continuo relacionado con fluctuaciones de dolor intenso; resolución completa del dolor con indometacina y exacerbaciones que pueden relacionarse con características autonómicas lo que incluye la hiperemia conjuntival, epífora y fotofobia en el lado afectado. La edad de inicio varía de 10 a 70 años; las mujeres se afectan dos veces más a menudo que los varones. Se desconoce la causa.

TRATAMIENTO
Hemicránea continua

Consiste en indometacina; otros NSAID parecen tener poco o ningún beneficio. La inyección IM de 100 mg de indometacina se ha propuesto como herramienta diagnóstica; la administración de un placebo inyectable en forma ciega puede ser muy útil para el diagnóstico. Otro método consiste en la administración de un ciclo de indometacina VO, iniciando con 25 mg c/8 h, después 50 mg c/8 h hasta 75 mg c/8 h. Puede ser necesario administrar la dosis máxima hasta por 2 semanas para valorar si las dosis tienen efecto útil. El topiramato es beneficioso en algunos pacientes. El nVNS puede ser útil en estos pacientes. La estimulación del nervio occipital probablemente sea útil en pacientes con hemicránea continua que no toleran la indometacina.

OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS

Cefalea primaria con tos Es una cefalea primaria generalizada que inicia de forma súbita, que dura varios segundos o minutos y en ocasiones unas cuantas horas y es desencadenada por la tos; se previene al evitar la tos u otros eventos precipitantes, lo que incluye estornudos, esfuerzo, risas o agacharse. En todo paciente con este síndrome deben descartarse otras causas graves antes de establecer el diagnóstico de cefalea primaria con tos de tipo "benigno". La malformación de Chiari o cualquier lesión que cause obstrucción del flujo del LCR o desplace las estructuras cerebrales puede causar la cefalea. Otras enfermedades que pueden estar presentes con la tos o con la cefalea de esfuerzo como síntoma inicial incluyen aneurisma cerebral, estenosis carotídea y enfermedad vertebrobasilar. La cefalea benigna con tos puede comportarse como cefalea benigna de esfuerzo (véase más adelante), pero los pacientes con cefalea benigna con tos suelen ser de edad más avanzada.

TRATAMIENTO
Cefalea primaria con tos

El tratamiento preferido consiste en indometacina, 25 a 50 mg cada 8 a cada 12 h. Algunos pacientes con cefalea primaria con tos obtienen interrupción completa de sus crisis dolorosas por la punción lumbar; esta es una opción simple en comparación con el uso prolongado de indometacina y es eficaz en casi 33% de los pacientes. Se desconoce el mecanismo de esta respuesta.

Cefalea primaria de esfuerzo Tiene características similares a la cefalea con tos y la migraña. Puede ser precipitada por cualquier forma de ejercicio; a menudo es de naturaleza pulsátil, como la migraña. El dolor, que dura menos de 48 h, es bilateral y pulsátil al inicio; pueden desarrollarse características migrañosas en pacientes susceptibles a la migraña. La duración tiende a ser más breve en adolescentes que en adultos de edad avanzada. La cefalea primaria de esfuerzo puede prevenirse al no realizar esfuerzo excesivo, en particular en climas cálidos o en grandes altitudes.

Es poco claro el mecanismo de la cefalea primaria de esfuerzo. La distensión venosa aguda probablemente explique parte del síndrome, el inicio agudo de cefalea con el esfuerzo y al retener la respiración, como ocurre en la cefalea de los levantadores de pesas. Como el esfuerzo puede ocasionar cefalea en varias enfermedades graves **(cap. 13)**, estas alteraciones deben considerarse en pacientes con cefalea de esfuerzo. El dolor de angina puede irradiarse a la cabeza, tal vez por conexiones centrales de las aferentes vagales y puede presentarse como cefalea de esfuerzo (cefalalgia cardiaca). El vínculo con el ejercicio es el principal indicio clínico de que la cefalea es de origen cardiaco. En ocasiones, el feocromocitoma puede causar cefalea de esfuerzo; otras causas posibles son las lesiones intracraneales y la estenosis de las arterias carótidas.

TRATAMIENTO
Cefalea primaria de esfuerzo

Los regímenes de ejercicios deben iniciar con baja intensidad y progresar gradualmente a niveles más elevados de intensidad. La indometacina, en dosis diarias de 25 a 150 mg suelen ser eficaces en la cefalea benigna de esfuerzo. La indometacina (50 mg), ergotamina (1 mg por VO) y dihidroergotamina (2 mg en atomización nasal) son medidas profilácticas útiles.

Cefalea primaria relacionada con la actividad sexual Se reportan tres tipos de cefalea relacionada con la actividad sexual: cefalea bilateral sorda en la cabeza y cuello que se intensifica conforme se incrementa la excitación sexual; cefalea súbita, intensa, explosiva que ocurre al momento del orgasmo, y cefalea postural que se desarrolla después del coito. Esta

última se produce por la actividad sexual vigorosa y es una forma de cefalea por baja presión del LCR, por lo que no es un trastorno por cefalea primaria **(cap. 13)**. Las cefaleas que se desarrollan al momento del orgasmo no siempre son benignas; 5 a 12% de los casos de hemorragia subaracnoidea se desencadena por actividad sexual. La cefalea relacionada con la actividad sexual se reporta en varones más a menudo que en mujeres y puede ocurrir en cualquier momento durante los años de actividad sexual. Puede desarrollarse en varias ocasiones en forma sucesiva y después no ocurrir de nuevo, incluso sin un cambio evidente en la actividad sexual. En pacientes que interrumpen su actividad sexual cuando la cefalea se percibe por primera vez, el dolor puede ceder en un periodo de 5 min a 2 h. En casi 50% de los pacientes, la cefalea relacionada con la actividad sexual cede en los siguientes 6 meses. La mayoría de las personas con cefalea sexual no tiene cefalea por ejercicio ni por tos; esta paradoja clínica suele ser un marcador de la cefalea sexual primaria. Es probable que la migraña sea más común en pacientes con cefalea relacionada con la actividad sexual.

TRATAMIENTO

Cefalea primaria relacionada con actividad sexual

Este trastorno presenta recurrencia con irregularidad y poca frecuencia. El tratamiento puede limitarse a tranquilizar al paciente e informarle que debe interrumpir la actividad sexual si se desarrolla una cefalea leve, de advertencia. Puede utilizarse propranolol para prevenir la cefalea que recurre de forma regular o con frecuencia, pero la dosis necesaria varía de 40 a 200 mg/día. Como alternativa se encuentra el antagonista de los conductos del calcio, diltiazem, en dosis de 60 mg c/8 h. También pueden ser útiles la indometacina (25-50 mg) o frovatriptano (2.5 mg) tomados 30 a 45 min antes de la actividad sexual.

Cefalea primaria en trueno Cefalea intensa de inicio súbito que puede ocurrir en ausencia de cualquier provocación conocida. El diagnóstico diferencial incluye hemorragia centinela de un aneurisma intracraneal, disección arterial cervicocefálica y trombosis venosa cerebral. La cefalea de inicio explosivo puede ser causada por la ingestión de fármacos simpaticomiméticos por alimentos que contengan tiramina en pacientes que reciben MAOI o puede ser un síntoma de feocromocitoma. Se desconoce si la cefalea en trueno puede ser la presentación de un aneurisma cerebral no roto. Cuando los estudios de neuroimagen y la punción lumbar descartan hemorragia subaracnoidea, los pacientes con cefalea en trueno por lo general evolucionan bien a largo plazo. En un estudio de pacientes cuya CT y resultados del LCR fueron negativos, casi 15% tuvo episodios recurrentes de cefalea en trueno y casi 50% desarrolló más tarde migraña o TTH.

La primera presentación de cualquier cefalea intensa de inicio súbito debe investigarse de manera cuidadosa con CT o, cuando sea posible, MRI o angiografía por resonancia magnética y análisis del LCR. Puede haber vasoconstricción cerebral segmentaria reversible en la cefalea en trueno primaria sin que haya un aneurisma intracraneal y se cree que este puede ser un trastorno subdiagnosticado. En presencia de leucoencefalopatía posterior, el diagnóstico diferencial incluye angitis cerebral, toxicidad farmacológica (ciclosporina, metotrexato o citarabina intratecales, pseudoefedrina o cocaína), efectos después de la transfusión de hemoderivados y angiopatía puerperal. El tratamiento con nimodipina puede ser útil, aunque por definición, la vasoconstricción de la cefalea primaria en trueno cede en forma espontánea.

Cefalea por frío Se refiere al dolor de cabeza desencadenado por la aplicación, ingestión o inhalación de algún objeto frío. Inicia con rapidez y por lo general cede en 10 a 30 min una vez que se retira el estímulo. Se reconoce mejor como "cefalea por congelamiento cerebral" o cefalea por bebidas frías cuando es consecuencia de su ingestión. Aunque el frío puede ser incómodo en cierto nivel para muchas personas, es de naturaleza fiable, intensa y un tanto prolongada que permite se clasifique por separado. El miembro 8 de la subfamilia M de conductos catiónicos que son receptores potenciales transitorios (TRPM8) es un sensor conocido de bajas temperaturas, que puede ser mediador de este síndrome.

Cefalea por presión externa La presión externa por compresión o tensión de la cabeza puede producir dolor que podría tener un componente generalizado, aunque el dolor ocurre en gran medida alrededor del sitio donde ocurre la presión. Por lo general se resuelve 1 h después de que se ha retirado del estímulo. Ejemplos de estímulos incluyen cascos, anteojos de natación o colas de caballo muy largas. El tratamiento consiste en identificar el problema y eliminar el estímulo.

Cefalea pulsátil primaria La característica esencial de este tipo de cefalea es el dolor punzante confinado a la cabeza o rara vez, a la cara, con duración de uno a varios segundos y que ocurre como un dolor punzante o una serie de dolores de ese tipo; la ausencia de características autonómicas craneales; la ausencia de factores desencadenantes cutáneos y un patrón de recurrencia a intervalos irregulares (horas a días). El dolor se ha descrito como "dolor en picahielo" o "como pinchazos y toques eléctricos". Son más comunes en pacientes con otras cefaleas primarias como la migraña, TAC y hemicránea continua.

TRATAMIENTO

Cefalea pulsátil primaria

La respuesta de la cefalea pulsátil primaria a la indometacina (25 a 50 mg c/8 a 12 h) suele ser excelente. Como regla general, los síntomas presentan remisiones y exacerbaciones y después de un periodo de control con indometacina, es apropiado interrumpir el tratamiento y observar los resultados.

Cefalea numular Este trastorno se percibe como una molestia redondeada o elíptica en un lugar fijo, que varía de tamaño de 1 a 6 cm y que puede ser continuo o intermitente. Con poca frecuencia puede ser multifocal. Puede ser episódico, pero más a menudo es continuo durante las exacerbaciones. Acompañando al dolor puede haber trastornos sensitivos locales como alodinia o hiperestesia. Las lesiones óseas o dermatológicas locales deben descartarse por exploración y estudios clínicos. Este trastorno puede ser difícil de tratar; a menudo se utilizan compuestos tricíclicos como la amitriptilina o los anticonvulsivos, como el topiramato o valproato. Este fenotipo puede verse en combinación con migraña y TAC, en cuyo caso el tratamiento del trastorno relacionado a menudo es efectivo también para la cefalea numular.

Cefalea hípnica Este síndrome de cefalea por lo general inicia unas cuantas horas después del inicio del sueño. Las cefaleas duran de 15 a 30 min y suelen ser moderadamente intensas y generalizadas, aunque pueden ser unilaterales y pulsátiles. El paciente podría reportar que se acuesta a dormir sólo para despertarse con una crisis dolorosa unas cuantas horas más tarde; pueden ocurrir hasta tres repeticiones de este patrón a lo largo de la noche. Las siestas diurnas también pueden desencadenar el dolor de cabeza. La mayor parte de los pacientes son del género femenino y las cefaleas suelen iniciar después de los 60 años. Las cefaleas son bilaterales en la mayor parte de los casos, pero pueden ser unilaterales. No suele haber fotofobia, fonofobia o náusea. La principal consideración secundaria en este tipo de cefalea es la hipertensión mal controlada; se recomienda vigilar la presión de 24 h para detectar esta enfermedad susceptible de tratamiento.

TRATAMIENTO

Cefalea hípnica

Los pacientes con cefalea hípnica por lo general responden a una dosis de carbonato de litio (200 a 600 mg) al ir a la cama por la noche. Para las personas intolerantes al litio, estrategias alternativas consisten en la administración de verapamilo (160 mg). Una a dos tazas de café o cafeína, 60 mg por vía oral al ir a la cama por las noches pueden ser eficaces en casi 33% de los pacientes. Los reportes de casos también sugieren que pueden ser efectivos la flunarizina, 5 mg por la noche o indometacina, 25-75 mg por la noche.

Nueva cefalea diaria persistente (NDPH, *New Daily Persistent Headache*) Este trastorno ocurre en varones y en mujeres. Puede ser de tipo migrañoso, con características de migraña o puede carecer de características sobresalientes, comportándose como TTH de inicio reciente. Las características migrañosas son comunes e incluyen cefalea unilateral y dolor pulsátil; cada característica está presente en casi 33% de los pacientes. En 50% de los pacientes ocurre náusea, fotofobia, fonofobia o combinaciones de estos síntomas. Algunos pacientes tienen antecedente de migraña; sin embargo, la proporción de individuos que sufren NDPH con migraña preexistente no es mayor que la frecuencia de la migraña en la población general. La NDPH puede ser más frecuente en adolescentes. El tratamiento de la NDPH del tipo migrañoso consiste en utilizar tratamientos preventivos eficaces en la migraña (véase antes). La NDPH sin síntomas asociados es una de las cefaleas primarias más resistentes al tratamiento. Puede

ofrecerse tratamiento preventivo estándar, pero a menudo es ineficaz. En el **capítulo 13** de esta obra se revisa la NDPH secundaria.

AGRADECIMIENTO

Los editores reconocen las contribuciones de Neil H. Raskin a las ediciones anteriores de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

CHARLES A: Migraine. N Engl J Med 377:553, 2017.

GOADSBY PJ: Bench to bedside advances in the 21st century for primary headache disorders: Migraine treatments for migraine patients. Brain 139:2571, 2016.

GOADSBY PJ *et al.*: Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. Physiol Rev 97:553, 2017.

LIPTON RB *et al.*: Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology 68:343, 2007.

MAY A: Cluster headache: Pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet 366:843, 2005.

SCHANKIN CJ *et al.*: "Visual snow"—a disorder distinct from persistent migraine aura. Brain 137:1419, 2014.

TOLNER EA *et al.*: From migraine genes to mechanisms. Pain 156 Suppl 1:S64, 2015.

423 Enfermedad de Alzheimer

William W. Seeley, Bruce L. Miller

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Alrededor del 10% de todas las personas >70 años de edad tiene una pérdida significativa de la memoria y en >50% de ellos, la causa es la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer disease*). Se calcula que la mediana anual del costo total por la atención de un solo paciente con AD avanzada es mayor de 50 000 dólares, en tanto que el costo emocional para los familiares y cuidadores es incalculable. La AD puede manifestarse desde el tercer decenio de vida, pero es la causa más frecuente de demencia en el anciano. Por lo general, los pacientes se presentan con pérdida gradual de la memoria episódica, seguida de demencia de progresión lenta. En la AD amnésica típica, las imágenes cerebrales revelan atrofia que se inicia en la parte temporal de los lóbulos temporales antes de extenderse a las partes lateral y medial de los lóbulos parietales y temporales, y la parte lateral de la corteza frontal. En el examen microscópico hay placas neuríticas que contienen β amiloide (Aβ), ovillos neurofibrilares (NFT, *neurofibrillary tangles*) formadas por filamentos tau hiperfosforilados y acumulación de Aβ en las paredes de los vasos sanguíneos de la corteza y en las leptomeninges (véase adelante "Patología"). La identificación de las mutaciones causales y los genes de susceptibilidad para AD sentó las bases para avanzar con rapidez en la comprensión de la base biológica del trastorno. El principal factor de riesgo de AD es la apolipoproteína ε4 (Apo ε4). El ser portador de un alelo ε4 aumenta el riesgo de AD dos o tres veces, en tanto que la presencia de dos alelos lo incrementa 16 veces.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cambios cognitivos de la AD tienden a seguir un patrón característico, comienza con la alteración de la memoria y progresa a deficiencias del lenguaje y visuoespaciales, seguidas por disfunción ejecutiva. Sin embargo, cerca del 20% de los pacientes con AD se presenta con síntomas no relacionados con la memoria, como dificultad para encontrar las palabras, de organización y de orientación. En otros pacientes, la disfunción del procesamiento visual (referida como síndrome de atrofia cortical posterior) o una afasia progresiva "logopénica" caracterizada por dificultades para la denominación y repetición son las principales manifestaciones de la AD durante años antes de evolucionar y afectar la memoria y otros dominios cognitivos. Otros pacientes más se presentan con un síndrome acinético-rígido-distónico asimétrico ("corticobasal") o una "variante frontal" de la AD con problemas en la función ejecutiva y en el comportamiento.

En las etapas tempranas de la AD amnésica típica, la pérdida de la memoria puede pasar inadvertida o adjudicarse a olvidos benignos del envejecimiento. Una vez que la pérdida de la memoria se vuelve notoria para el paciente y el cónyuge, y desciende 1.5 desviaciones estándar por debajo de las pruebas de memoria estandarizadas, se aplica el término deterioro cognitivo leve (MCI, *mild cognitive impairment*). Este término proporciona información pronóstica útil, ya que cerca del 50% de los pacientes con MCI (alrededor del 12% por año) evolucionará a AD en 4 años. Cada vez más el término MCI se sustituye por la noción de "AD sintomática temprana" para indicar que la AD se considera la enfermedad subyacente (basándose en la evidencia clínica o de biomarcadores) en un paciente que se mantiene funcionalmente compensado. Incluso en una etapa más temprana de la evolución, el término "AD prodrómica" se usa para referirse a una persona con evidencia de biomarcadores de AD (imágenes de amiloide positivas en la CT por emisión de positrones [PET, *positron emission tomography*] o concentración baja de $Aβ_{42}$ en el líquido cefalorraquídeo y aumento pequeño de tau) en ausencia de síntomas. Estas definiciones más precisas se hicieron en anticipación a los estudios sobre la prevención y el tratamiento en etapas tempranas que ya comenzaron en seres humanos. Nuevas evidencias sugieren que las crisis parciales y a veces generalizadas anuncian la AD y pueden ocurrir incluso antes del inicio de la demencia, sobre todo en pacientes más jóvenes.

Al final, con la AD los problemas cognitivos empiezan a interferir en las actividades diarias, como manejar las finanzas personales, seguir instrucciones en el trabajo, conducir un vehículo, hacer compras y realizar las labores domésticas. Algunos pacientes no están conscientes de estas dificultades (*anosognosia*), pero la mayoría percibe sus déficits. Los cambios en el ambiente (viajes, cambios de domicilio, hospitalización) tienden a desestabilizar al paciente. Con el tiempo, el paciente se pierde cuando sale a caminar o cuando conduce. Las cortesías sociales, la conducta habitual y la conversación superficial pueden mantenerse intactas, incluso en las etapas avanzadas de la enfermedad, lo que resulta sorprendente.

En las etapas intermedias de la AD, el paciente no está en condiciones de trabajar, se pierde y confunde con facilidad y necesita supervisión diaria. El lenguaje se deteriora, primero para nombrar objetos, luego la comprensión y al final la fluidez. Las dificultades para encontrar las palabras y la circunlocución pueden ser evidentes en las etapas tempranas, inclusive cuando una prueba formal demuestra que la capacidad de asignar nombres y la fluidez están intactas. Surge la *apraxia* y los pacientes tienen problemas para realizar tareas motoras secuenciales aprendidas, como utilizar herramientas o aparatos. Las deficiencias visuoespaciales empiezan a interferir al momento de vestirse, comer e incluso caminar, y los pacientes son incapaces de resolver rompecabezas sencillos o copiar figuras geométricas. Los cálculos simples y la lectura del reloj se dificultan de manera paralela.

En las etapas avanzadas, algunas personas conservan la capacidad para deambular y vagabundean sin destino. La pérdida del criterio y del razonamiento es inevitable. Las ideas delirantes son frecuentes, casi siempre sencillas, con temas comunes de robo, infidelidad o identificación errónea. Puede haber desinhibición y la beligerancia poco característica, que se alternan con pasividad y aislamiento. Los patrones de sueño y vigilia se alteran y el vagabundeo nocturno se vuelve perturbador para la familia. Algunos pacientes arrastran los pies cuando caminan, con rigidez muscular generalizada relacionada con lentitud y torpeza de movimientos. Los enfermos a menudo parecen de tipo parkinsoniano **(cap. 427)**, pero rara vez tienen temblor de gran amplitud y baja frecuencia en reposo. Hay una marcada superposición entre la demencia con cuerpos de Lewy **(cap. 426)** y la AD, y algunos pacientes con AD desarrollan manifestaciones parkinsonianas más típicas.

En las etapas finales, los sujetos con AD se vuelven rígidos, mudos, incontinentes y confinados a la cama; necesitan ayuda para comer, vestirse e ir al baño. Los reflejos tendinosos hiperactivos y las sacudidas mioclónicas (contracciones breves y súbitas de varios músculos o de todo el cuerpo) pueden ocurrir de manera espontánea o como respuesta a los estímulos físicos o auditivos. A menudo, la muerte se debe a desnutrición, infecciones secundarias, embolia pulmonar, cardiopatía o, más a menudo, a aspiración. La duración típica de la AD es de 8 a 10 años, pero la evolución varía de 1 a 25 años. Por razones desconocidas, algunos pacientes con AD muestran un declive funcional continuo, en tanto que otros tienen mesetas prolongadas sin mayor deterioro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el capítulo 25 se presenta una descripción más detallada del diagnóstico de la demencia. En la etapa temprana de la enfermedad, deben descartarse otras causas de demencia **(cuadros 25-1, 25-3 y 25-4)**. Los estudios de neuroimagen (tomografía computarizada [CT, *computed tomography*] e imagen por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonancce imaging*]) no muestran un patrón único específico en la AD y pueden ser normales en la fase temprana de la enfermedad. A medida que la AD progresa, la atro-

fia cortical se extiende más, pero por lo general predomina en la región posterior, junto con atrofia de las estructuras mediales temporales de la memoria **(fig. 25-1)**. La finalidad principal de las imágenes es descartar otros trastornos, como neoplasias primarias y secundarias, demencia vascular, enfermedad difusa de la sustancia blanca e hidrocefalia a presión normal (NPH, *normal-pressure hydrocephalus*). Las imágenes también ayudan a distinguir la AD de otros trastornos degenerativos, como la demencia frontotemporal (FTD, *frontotemporal dementia*) **(cap. 424)** o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*) **(cap. 430)**, que tienen patrones característicos en las imágenes.

Los estudios de imágenes funcionales, como la PET, revelan hipometabolismo en la corteza temporal-parietal posterior en la AD **(fig. 25-1)**. La PET también puede servir para detectar la presencia de amiloide fibrilar en el encéfalo **(fig. 25-4)** y cada vez se exige más la positividad para amiloide en la PET para ser incluido en ensayos clínicos de tratamiento de AD. Sin embargo, el uso de PET amiloide en la evaluación clínica de rutina puede estar limitada a situaciones clínicas específicas. Si bien la unión de amiloide con la PET es típica de la AD, muchas personas ancianas sanas y asintomáticas muestran captación de amiloide y la probabilidad de que estos sujetos padezcan AD clínica todavía está en estudio. De igual manera, la demencia por un trastorno distinto a la AD puede ser la causa subyacente en un paciente positivo para amiloide en las imágenes. El electroencefalograma (EEG) es normal o muestra lentitud inespecífica; el EEG prolongado puede usarse para buscar crisis epilépticas "no convulsivas" intermitentes. El examen habitual del líquido cefalorraquídeo (LCR) también es normal. La concentración de $A\beta_{42}$ en LCR es baja, en tanto que la proteína tau aumenta, pero las características de estas pruebas todavía dificultan su interpretación en cada paciente. *El declive progresivo lento de la memoria y la orientación, los resultados normales en las pruebas de laboratorio y una MRI o CT que muestre sólo atrofia cortical difusa o de predominio posterior y del hipocampo son muy indicativos de AD.* Un diagnóstico clínico de AD establecido después de la evaluación cuidadosa se confirma en la necropsia casi 90% de las ocasiones, los casos mal diagnosticados casi siempre se deben a degeneración lobar frontotemporal patológica, demencia con cuerpos de Lewis (DLB), esclerosis del hipocampo del anciano o una mezcla de cambios leves de AD con patología vascular o DLB.

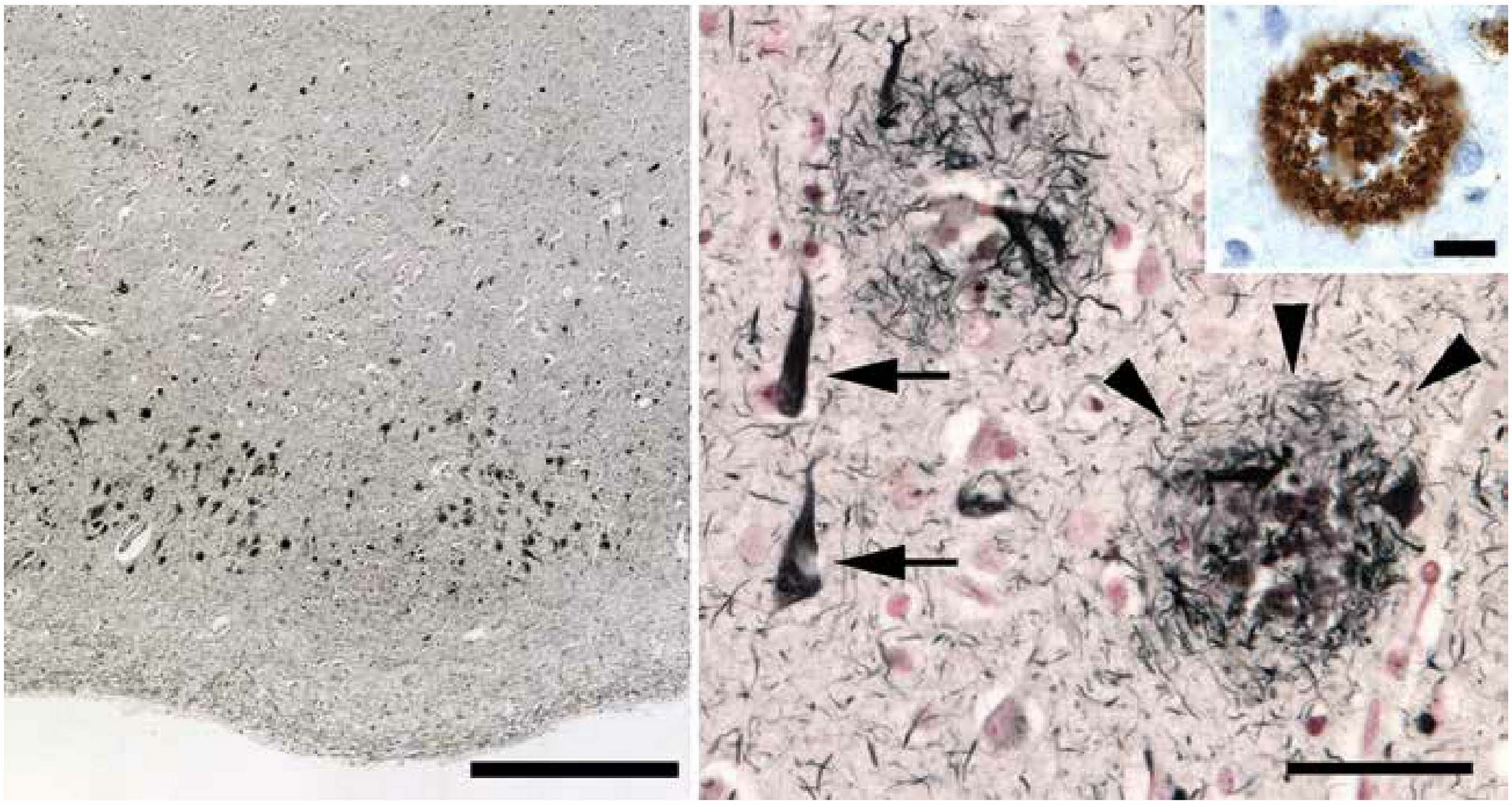
Los indicios clínicos sencillos ayudan a establecer el diagnóstico diferencial. Un trastorno temprano prominente en la marcha con pérdida sólo leve de la memoria sugiere demencia vascular o, raras veces, NPH (véase adelante). El temblor en reposo con postura encorvada, bradicinesia y facies inexpresiva sugieren PD **(cap. 427)** o DLB **(cap. 426)**. Cuando la demencia ocurre después de un diagnóstico bien establecido de PD, la demencia por PD (PDD, *PD dementia*) casi siempre es el diagnóstico correcto, pero muchos pacientes con este diagnóstico presentarán una mezcla de AD y enfermedad por cuerpos de Lewy en la necropsia. La aparición temprana de manifestaciones de parkinsonismo acompañadas de estado de alerta fluctuante, alucinaciones visuales o ideas delirantes con identificación errónea sugieren DLB. El alcoholismo crónico exige descartar deficiencia vitamínica. La pérdida de la sensibilidad a la posición articular y la vibración acompañada de signos de Babinski sugiere deficiencia de vitamina B_{12}, sobre todo en un paciente con antecedente de enfermedad autoinmune, resección o radiación del intestino delgado, o veganismo **(cap. 95)**. El inicio temprano de una convulsión focal sugiere una neoplasia cerebral metastásica o primaria **(cap. 86)**. La depresión previa o vigente genera la sospecha de deterioro cognitivo relacionado con la depresión, aunque la AD puede tener un pródromo depresivo. Un antecedente de tratamiento para insomnio, ansiedad, trastorno psiquiátrico o epilepsia sugiere intoxicación crónica con fármacos. La progresión rápida en unas cuantas semanas o meses acompañada de rigidez y mioclono sugiere CJD **(cap. 430)**. Los cambios notorios en la conducta con capacidad de orientación intacta y atrofia focal de predominio anterior en las imágenes cerebrales son típicos de la FTD. Un antecedente familiar de demencia sugiere una de las formas familiares de AD o uno de los demás trastornos genéticos relacionados con demencia, como FTD **(cap. 424)**, enfermedad de Huntington (HD, *Huntington's disease*) **(cap. 428)**, enfermedad por priones **(cap. 430)** o ataxias hereditarias raras **(cap. 431)**.

EPIDEMIOLOGÍA

Los factores de riesgo más importantes para AD son la edad avanzada (>70 años) y un antecedente familiar positivo. La prevalencia de AD aumenta con cada decenio de la vida adulta y alcanza 20 a 40% en la población >85 años. Un antecedente familiar de demencia sugiere una contribución genética a la AD, aunque la herencia autosómica dominante ocurre sólo en 2% de los pacientes. El sexo femenino es un factor de riesgo independiente de la mayor longevidad de las mujeres, y las que portan un alelo de Apo ε4 son más susceptibles que los varones portadores de ese alelo. Un antecedente de traumatismo craneoencefálico con contusión aumenta el riesgo de AD. La AD es más frecuente en grupos con bajo nivel educativo, pero la educación influye en la capacidad para realizar pruebas y está claro que esta enfermedad afecta a personas de cualquier nivel intelectual. En un estudio se observó que la capacidad para expresar un lenguaje complejo por escrito al comienzo de la edad adulta se relacionaba con un menor riesgo de AD. Se han propuesto muchos factores ambientales, como el aluminio, mercurio y virus, como causas de AD, pero los estudios rigurosos no pudieron demostrar una participación significativa de ninguna de estas exposiciones. De igual manera, varios estudios sugieren que el uso de antiinflamatorios no esteroideos se relaciona con menor riesgo de AD, pero esto no se ha confirmado en grandes estudios prospectivos. La enfermedad vascular, y la apoplejía en particular, parecen reducir el umbral para la expresión clínica de la AD. Además, en muchos pacientes con este trastorno, la angiopatía amiloide puede causar microhemorragias; hemorragias lobares grandes; infartos isquémicos, más frecuentes en la sustancia blanca subcortical, y en casos raros, una leucoencefalopatía inflamatoria. La diabetes aumenta tres veces el riesgo de AD. Las concentraciones altas de homocisteína y colesterol; la hipertensión; las concentraciones séricas bajas de ácido fólico; el consumo alimentario bajo de frutas, verduras y vino tinto, y los niveles bajos de ejercicio se han explorado como posibles factores de riesgo de AD.

PATOLOGÍA

En la necropsia, la degeneración más temprana y más grave casi siempre se encuentra en el lóbulo temporal medial (corteza entorrinal /perirrinal e hipocampo), la corteza temporal inferolateral y núcleo basal de Meynert. Los hallazgos microscópicos característicos son placas neuríticas y NFT **(fig. 423-1)**. Estas lesiones pueden acumularse en pequeñas cantidades durante el envejecimiento normal del encéfalo, pero en la AD dominan el cuadro. Cada vez hay más evidencia que indica que las especies amiloides solubles llamadas *oligómeros* pueden causar disfunción celular y representan la molécula tóxica temprana en la AD. Al final, una mayor polimerización amiloide y formación de fibrillas genera placas neuríticas, que contienen un centro de amiloide, proteoglucanos, ApoE, α antiquimiotripsina y otras proteínas. Aβ es una proteína de 39 a 42 aminoácidos derivada de la proteólisis de una proteína transmembrana más grande, *la proteína precursora de amiloide* (APP, *amyloid precursor protein*), cuando la APP se divide mediante secretasas β y γ **(fig. 423-2)**. La función normal de los péptidos Aβ sigue sin conocerse. La APP tiene propiedades neurotróficas y neuroprotectoras. El centro de la placa está rodeado por un halo que contiene neuritas distróficas inmunorreactivas a tau y microglia activada. La acumulación de Aβ en las arteriolas cerebrales se denomina *angiopatía amiloide*. Los NFT se componen de fibrillas citoplásmicas neuronales que se tiñen con plata, formadas por proteína tau fosforilada de manera anormal; aparecen como filamentos helicoidales pareados al microscopio electrónico. Tau se une con los microtúbulos y los estabiliza, mantiene el transporte axonal de organelas, glucoproteínas, neurotransmisores y otras cargas importantes a través de la neurona. Una vez hiperfosforilada, tau ya no puede unirse bien con los microtúbulos y se redistribuye del axón por todo el citoplasma neuronal y las dendritas distales, lo que afecta la función. Otras teorías subrayan que las conformaciones anormales de tau inducen un plegamiento anormal de la tau nativa (no plegada) en conformaciones patológicas y que este proceso es la causa de la diseminación de tau de forma semejante a un prion **(cap. 417)**. Por último, los pacientes con AD a menudo muestran DLB concomitante o patología vascular. La mayoría de los modelos murinos predominantes para AD implican la expresión de transgenes mutantes que conducen a la acumulación de $A\beta_{42}$ en ausencia de taupatía. En estos modelos, la disminución de la tau neuronal aminora los deficits cognitivos y las crisis epilépticas no convulsivas, aunque continúa la acumulación de $A\beta_{42}$, lo que podría generar esperanzas sobre tratamientos reductores de tau en seres humanos. En términos bioquímicos, la AD se relaciona con una disminución de la concentración cortical de varias proteínas y neurotransmisores, en particular la acetilcolina, su enzima sintética la colina acetiltransferasa y los receptores colinérgicos nicotínicos. La reducción de la acetilcolina refleja la degeneración de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert, situado justo debajo del tálamo y adyacente al tercer ventrículo, que se proyectan por toda la corteza. Hay deficiencia noradrenérgica y serotoninérgica por la degeneración de los núcleos de la parte superior del tronco del encéfalo, como el *locus* cerúleo (noradrenalina) y el núcleo dorsal del rafe (serotonina), donde es posible identificar inclusiones citoplásmicas neuronales inmunorreactivas a tau en la edad adulta temprana, incluso en personas sin NFT en la corteza entorrinal.



A B

FIGURA 423-1 Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. ***A.*** Degeneración neurofibrilar temprana, consistente en ovillos neurofibrilares y hebras de neuropilos, con afectación preferente de la parte medial de los lóbulos temporales, en particular las neuronas piramidales estelares que componen las islas de la capa 2 de la corteza entorrinal, como se muestra. ***B.*** Una vista con mayor aumento revela la naturaleza fibrilar de los ovillos (*flechas*) y la estructura compleja de las placas neuríticas (*puntas de flecha*), cuyo principal componente es Aβ (el *recuadro* muestra la inmunohistoquímica para Aβ). Las barras de escala son de 500 μm en ***A***, 50 μm en ***B*** y 20 μm en el inserto de ***B***.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Varios genes tienen una función importante en la patogenia de la AD. Uno es el gen *APP* en el cromosoma 21. Los adultos con trisomía 21 (síndrome de Down) siempre desarrollan los rasgos neuropatológicos típicos de AD si sobreviven >40 años, y muchos padecen una demencia progresiva que se superpone a su retraso mental basal. La dosis adicional del gen *APP* en el cromosoma 21 es la causa original de la AD en el adulto con síndrome de Down y conduce a la producción excesiva de amiloide cerebral.

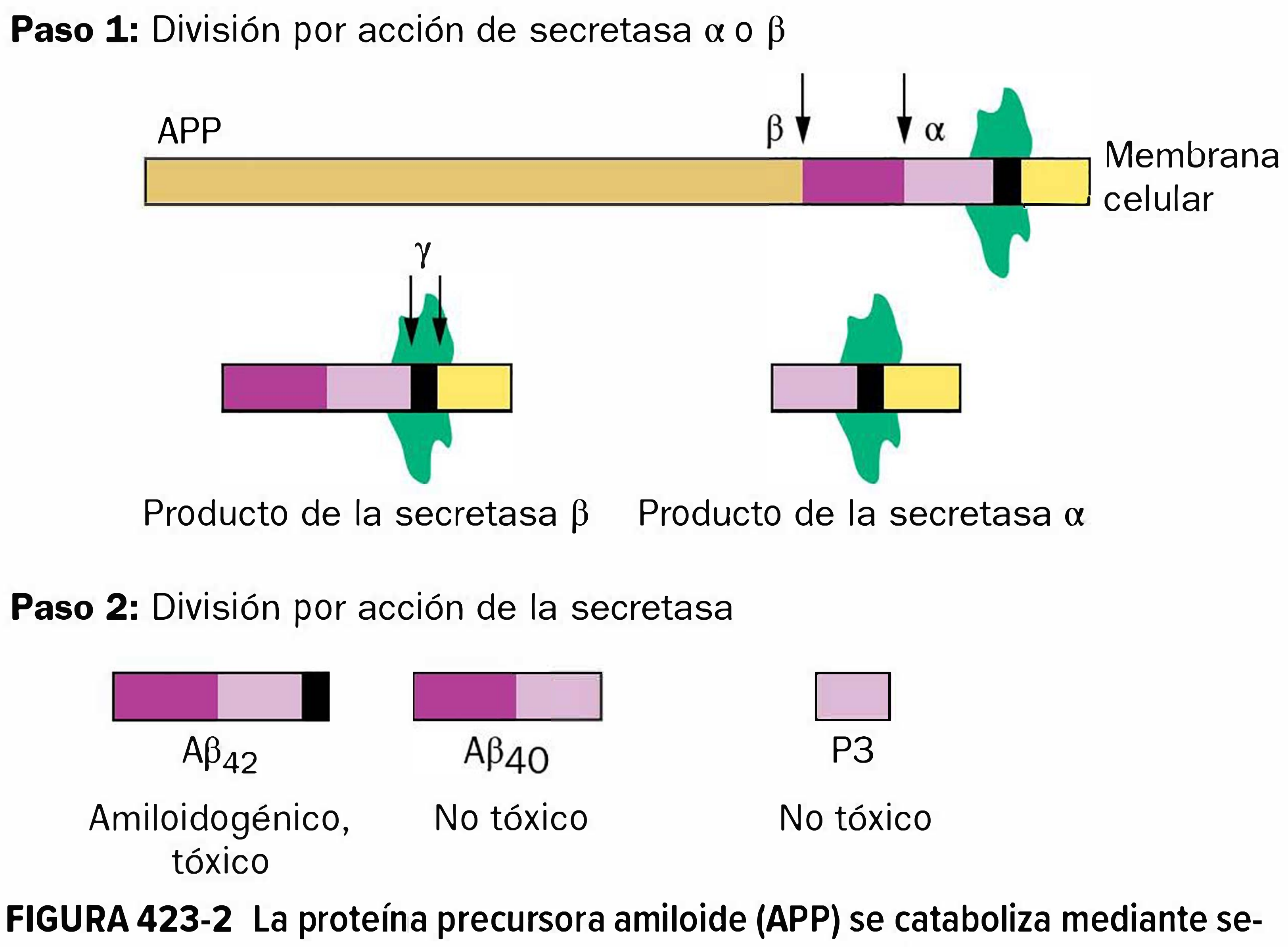


FIGURA 423-2 La proteína precursora amiloide (APP) se cataboliza mediante secretasas α, β y γ. Un paso inicial fundamental es la digestión mediante la secretasa β (BASE) o la secretasa α (ADAM10 o ADAM17 [TACE]), que genera productos más pequeños no tóxicos. La liberación del producto de la secretasa β por efecto de la secretasa γ (Paso 2) genera $A\beta_{42}$ tóxica o el péptido $A\beta_{40}$ no tóxico; la escisión del producto de la secretasa α por acción de la secretasa γ genera un péptido P3 no tóxico. La producción excesiva de $A\beta_{42}$ es el iniciador clave del daño celular en la enfermedad de Alzheimer (AD). El tratamiento para AD se ha centrado en intentar reducir la acumulación de $A\beta_{42}$ mediante el antagonismo de las secretasas β y γ, promoción de la secretasa α o la eliminación de $A\beta_{42}$ que ya se formó mediante anticuerpos específicos.

Como apoyo a esta hipótesis, algunas familias con AD familiar (FAD, *familial AD*) de inicio a edad temprana tienen mutaciones puntuales en *APP*. Aunque es muy raro, estas familias fueron los primeros ejemplos de transmisión autosómica dominante monogénica de AD.

La investigación de familias grandes con FAD en múltiples generaciones condujo al descubrimiento de otros dos genes causantes de AD, los de las *presenilinas*. El de la presenilina 1 (*PSEN-1*) está en el cromosoma 14 y codifica una proteína llamada S182. Las mutaciones de este gen causan AD a edad temprana, con inicio antes de los 60 años de edad y a menudo antes de los 50, transmitida en forma autosómica dominante, con alta penetrancia. Se han encontrado >100 mutaciones distintas en el gen *PSEN-1* en familias de antecedentes étnicos muy diversos. El gen de la presenilina-2 (*PSEN-2*) está en el cromosoma 1 y codifica una proteína llamada STM2. Primero se observó una mutación en el gen *PSEN-2* en un grupo de familias norteamericanas descendientes de alemanes del Volga. Las mutaciones en *PSEN-1* son mucho más frecuentes que las de *PSEN-2*. Las presenilinas tienen marcada homología y codifican proteínas similares que al principio parecían tener siete dominios transmembrana (de ahí la designación *STM* [*seven transmembrane*]), pero estudios posteriores sugirieron que había ocho de estos dominios, con una novena región submembrana. Tanto S182 como STM2 son proteínas neuronales citoplásmicas con expresión amplia en todo el sistema nervioso central. Son homólogas a una proteína de tráfico celular, sel 12, que se encuentró en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Los pacientes con mutaciones en los genes de la presenilina tienen concentraciones plasmáticas altas de $A\beta_{42}$ y las mutaciones en *PSEN-1* producen aumento de $A\beta_{42}$ en el medio de cultivo celular. Hay evidencia de que *PSEN-1* participa en la escisión de APP en el sitio de la γ secretasa y las mutaciones en cualquiera de los genes (*PSEN-1* o *APP*) pueden alterar la escisión de la γ secretasa. Las mutaciones en *PSEN-1* son la causa más frecuente de FAD de inicio a edad temprana, y compone quizá 40 a 70% de todos los casos. Las mutaciones en *PSEN-1* tienden a ocasionar AD a una edad más temprana (edad media de inicio, 45 años) y una evolución más corta de progresión más rápida (duración media de 6 a 7 años) que la enfermedad causada por mutaciones en *PSEN-2* (edad media de inicio 53 años; duración 11 años). Si bien en algunos portadores de mutaciones en *PSEN-2* la demencia comienza después de los 70 años de edad, las mutaciones en las presenilinas rara vez producen AD de inicio a edad avanzada. Hay pruebas genéticas clínicas de estas mutaciones infrecuentes, pero es probable que revelen sólo la FAD de inicio a edad temprana y deben realizarse en el contexto del consejo genético formal.

El gen *Apo ε* en el cromosoma 19 participa en la patogenia de la AD. La proteína, apolipoproteína E, participa en el transporte del colesterol **(cap. 400)** y el gen tiene tres alelos: ε2, ε3 y ε4. El alelo Apo ε4 confiere un mayor riesgo de AD en la población general, incluidas las formas esporádicas y la familiar de inicio tardío. Cerca del 24 al 30% de la población caucásica sin demencia tiene al menos un alelo ε4 (frecuencia de alelo, 12-15%) y alrededor del 2% es homocigótico ε4/ε4. Entre las personas con AD, 40 a 65% tiene al menos un alelo ε4, un aumento muy significativo en comparación con los testigos. El riesgo elevado vinculado con un solo alelo ε4 es muy prominente en las mujeres. Por el contrario, muchos pacientes con AD no tienen el alelo ε4 y es factible que los portadores de ε4 nunca padezcan la enfermedad.

Por tanto, el alelo Apo ε4 no es necesario ni suficiente para causar AD. Sin embargo, este alelo es el principal factor de riesgo genético para la AD esporádica y actúa como modificador de enfermedad dependiente de la dosis; la edad más temprana de inicio guarda relación con la homocigosidad de ε4. Todavía se desconocen los mecanismos precisos por los que Apo ε4 confiere un riesgo o acelera el inicio de AD, pero ε4 hace que la eliminación de amiloide sea menos eficiente y permite la producción de fragmentos tóxicos procedentes de la división de la molécula. Apo ε puede identificarse en placas neuríticas y es probable que también participe en la formación de ovillos neurofibrilares, ya que se une con la proteína tau. Apo ε4 disminuye el crecimiento de neuritas en los cultivos de neuronas de ganglio radicular dorsal, lo que quizá indique un efecto nocivo en la respuesta del encéfalo a la lesión. Hay evidencias que sugieren que el alelo ε2 puede reducir el riesgo de AD. El uso de la prueba para Apo ε en el diagnóstico de AD todavía es motivo de controversia porque se desconoce su valor pronóstico preciso y muchas personas con el alelo ε4 nunca padecen demencia. Muchos heterocigotos y homocigotos para ε4 con función cognitiva normal muestran una disminución de la función metabólica cerebral con PET, lo que sugiere anomalías presintomáticas por la AD o alguna vulnerabilidad hereditaria en la red afectada por la enfermedad. En personas con demencia que cumplen los criterios clínicos para AD, el hallazgo de un alelo ε4 aumenta la fiabilidad del diagnóstico, pero su ausencia no se considera como evidencia en contra. No obstante, Apo ε4 se mantiene como el marcador biológico más importante vinculado con el riesgo de AD, y los estudios sobre la importancia funcional de ε4 y su utilidad diagnóstica progresan con rapidez. El alelo ε4 no se relaciona con el riesgo de FTD, DLB o CJD, aunque hay datos que sugieren que ε4 podría exacerbar el fenotipo de trastornos degenerativos distintos de AD, traumatismo craneoencefálico y otras lesiones cerebrales. También es probable que otros genes participen en la AD, sobre todo como alelos de riesgo menor para las formas esporádicas de la enfermedad. Los estudios de asociación de genoma completo implicaron a los genes de la clusterina (*CLU*), la proteína de ensamblaje de la clatrina de unión con fosfatidilinositol (*PICALM*) y del receptor 1 para un componente del complemento (3b/4b). Es posible que *CLU* participe en el recambio de sinapsis, que *PICALM* participe en la endocitosis mediada por clatrina y que *CR1* lo haga en la eliminación de amiloide a través de la vía del complemento. *TREM2* es un gen implicado en la inflamación que aumenta la probabilidad de demencia. Los portadores de una mutación homocigótica padecen una demencia frontal con quistes óseos (enfermedad de Nasu-Hakola), en tanto que los sujetos heterocigotos están predispuestos a padecer AD.

TRATAMIENTO
Enfermedad de Alzheimer

El tratamiento de AD es difícil y gratificante, a pesar de no haber una cura o un tratamiento farmacológico sólido. Se centra en la mejora a largo plazo de los problemas conductuales y neurológicos relacionados, además de proporcionar el apoyo al cuidador.

La construcción de una relación de confianza con el paciente, sus familiares y otros cuidadores es esencial para lograr buenos resultados en su tratamiento. En las etapas iniciales de la enfermedad, son útiles los auxiliares para la memoria, como cuadernos y recordatorios diarios visibles. Los familiares deben poner énfasis en las actividades placenteras, al tiempo que limitan las que aumentan el estrés para el paciente. Es necesario que cocinas, baños, escaleras y dormitorios sean lugares seguros, y al final, los pacientes tienen que dejar de conducir. La pérdida de la independencia y el cambio de ambiente pueden agravar la confusión, la agitación y el enojo. Es necesario comunicarse y tranquilizar al paciente en repetidas ocasiones. El "agotamiento" del cuidador es frecuente, lo que a menudo lleva al internamiento del paciente en un asilo o a la aparición de nuevos problemas de salud para el cuidador. Los periodos de descanso para el cuidador ayudan a mantener un ambiente terapéutico exitoso a largo plazo. Los centros de día de adultos pueden ser de utilidad. Los grupos de apoyo locales y nacionales, como la *Alzheimer's Association* y la *Family Caregiver Alliance*, son recursos valiosos. Desde hace algunos años ya es posible el acceso de médicos y familias a estos recursos por Internet.

El donepezilo (dosis deseada, 10 mg al día), la rivastigmina (dosis deseada, 6 mg c/12 h o parche de 9.5 mg c/24 h), la galantamina (dosis deseada, 24 mg al día, liberación retardada) y la memantina (dosis deseada, 10 mg c/12 h) están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la AD. Debido a la hepatotoxicidad, la tacrina ya no se usa. Los incrementos en la dosis de todos estos fármacos deben hacerse durante 4 a 6 semanas para reducir al mínimo los efectos secundarios. La acción farmacológica del donepezilo, rivastigmina y galantamina consiste en inhibir las colinesterasas, en particular la acetilcolinesterasa, con lo que aumenta la concentración cerebral de acetilcolina. La memantina parece actuar mediante el bloqueo de los receptores hiperexcitados para *N*-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato. Los estudios transversales, doble ciego, con grupo testigo mostraron que la administración conjunta de inhibidores de la colinesterasa y memantina en AD moderada a grave se relacionan con mejores calificaciones del cuidador acerca del funcionamiento del paciente, y con un descenso evidente de la tasa de deterioro en las calificaciones de pruebas cognitivas en periodos de hasta 3 años. El paciente promedio con un inhibidor de la colinesterasa mantiene su calificación en el mini-examen del estado mental (MMSE, *mini-mental state examination*) durante cerca de 1 año, en tanto que el paciente tratado con placebo pierde 2 a 3 puntos en ese mismo periodo. La memantina, usada sola o junto con inhibidores de la colinesterasa, reduce el ritmo de deterioro cognitivo y aligera la carga para el cuidador de pacientes con AD moderada a grave, pero no está aprobada para la AD leve. Todos estos fármacos sólo tienen eficacia moderada para la AD. Los inhibidores de la colinesterasa son relativamente fáciles de administrar y sus principales efectos secundarios son síntomas gastrointestinales (náusea, diarrea, cólicos), alteración del sueño con sueños desagradables o vívidos, bradicardia (casi siempre benigna) y calambres musculares.

En un estudio prospectivo observacional, el tratamiento de sustitución de estrógenos pareció proteger a cerca del 50% de las mujeres contra AD. Este estudio parecía confirmar los resultados de dos estudios anteriores de casos y testigos. Tristemente, un estudio prospectivo con grupo testigo con placebo de un tratamiento combinado de estrógenos y progesterona para posmenopáusicas asintomáticas aumentó la prevalencia de demencia, en lugar de reducirla. Este estudio apagó mucho el entusiasmo por los tratamientos hormonales para evitar la demencia. Además, no se observó beneficio alguno en el tratamiento de la AD con estrógenos solos.

Un ensayo controlado de un extracto de *Ginkgo biloba* observó una mejoría modesta en la función cognitiva de sujetos con AD y demencia vascular. Por desgracia, un estudio multicéntrico integral de prevención durante 6 años con esta planta no encontró una disminución de la progresión a demencia en el grupo tratado.

La vacunación contra $A\beta_{42}$ ha sido muy eficaz en modelos de AD en ratones; ayuda a eliminar la sustancia amiloide cerebral y previene su acumulación adicional. En estudios con seres humanos, esta estrategia condujo a complicaciones que pusieron en peligro la vida, como meningoencefalitis, en una minoría de pacientes. Otro tratamiento experimental para la AD fue el uso de inhibidores de la secretasa β y γ que disminuyen la síntesis de $A\beta_{42}$, pero los primeros dos estudios controlados con placebo de inhibidores de la secretasa γ, tarenflurbil y semagacestat, resultaron negativos, y es posible que semagacestat acelere el deterioro cognitivo en comparación con el placebo. Se ha intentado la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales contra $A\beta_{42}$ en la AD leve a moderada. Estos estudios resultaron negativos, lo que llevó a algunos a sugerir que los pacientes tratados tenían una enfermedad demasiado avanzada para responder a tratamientos reductores de amiloide.

Por tanto, se iniciaron nuevos estudios en personas asintomáticas con AD leve, en las formas autosómicas dominantes asintomáticas de AD y en ancianos con función cognitiva normal que resultaron positivos para amiloide en la PET. Los fármacos que modifican la fosforilación y agregación de tau, incluidos anticuerpos contra tau, empiezan a estudiarse como posibles tratamientos para la AD y los trastornos relacionados con tau distintos a la AD, incluida la FTD y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) **(cap. 424)**.

Varios estudios retrospectivos sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) podrían tener un efecto protector en la demencia si se usan antes del inicio de la enfermedad, pero no influyen en la AD sintomática. Por último, ahora hay un fuerte interés en la relación entre diabetes y AD, y se realizan estudios con regulación de la insulina.

La depresión leve a moderada es frecuente en las etapas tempranas de la AD y podría responder a los antidepresivos o inhibidores de la colinesterasa. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) se usan a menudo debido a sus efectos secundarios anticolinérgicos leves (p. ej., escitalopram, dosis deseada, 5 a 10 mg al día). Las crisis epilépticas pueden tratarse con levetiracetam, a menos que el paciente tenga un régimen distinto que fuera efectivo antes del inicio de la AD. La agitación, insomnio, alucinaciones y beligerancia son manifestaciones muy problemáticas de algunos pacientes con AD; estos comportamientos pueden hacer que se les traslade a un asilo. La nueva generación de antipsicóticos atípicos, como la risperidona, quetiapina y olanzapina, se usan en dosis bajas para tratar estos síntomas neuropsiquiátricos. Los pocos estudios con grupo testigo que comparan los fármacos con la intervención conductual para tratar la agitación sugieren una eficacia leve con efectos secundarios importantes en el sueño y la marcha, además de complicaciones cardiovasculares e incluso un mayor riesgo de muerte. Todos los antipsicóticos tienen una advertencia de la FDA en recuadro negro y deben usarse con cautela en el anciano con demencia. Sin embargo, a menudo no se cuenta con un control conductual cuidadoso, diario y no farmacológico, lo que hace que los medicamentos sean necesarios en algunos pacientes. Por último, deben evitarse compuestos con efectos anticolinérgicos potentes, incluidos los auxiliares para dormir de venta sin receta médica (p. ej., difenhidramina), así como fármacos para la incontinencia (p. j., oxibutinina).

En el capítulo 25 se presenta una estrategia general para el tratamiento sintomático de la demencia.

OTRAS CAUSAS DE DEMENCIA

La FTD **(cap. 424)**, demencia vascular **(cap. 425)** y DLB **(cap. 426)** se describen en capítulos específicos. Aquí se destacan otras causas importantes de la demencia.

Las *enfermedades priónicas* como la *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (CJD) son trastornos neurodegenerativos raros (prevalencia ~1 por millón) que ocasionan demencia. La CJD es un trastorno de progresión rápida que se acompaña de demencia, signos corticales focales, rigidez y mioclono, lo que causa la muerte <1 año después de los primeros síntomas. La AD casi nunca progresa con la rapidez de la CJD, por lo que la diferenciación entre ambas enfermedades es sencilla. Es más probable que la degeneración corticobasal (CBD, *corticobasal degeneration*) **(cap. 424)** y la DLB **(cap. 426)**, demencias degenerativas más rápidas con trastornos del movimiento prominentes, se confundan con CJD. El diagnóstico diferencial para la CJD incluye otros trastornos con demencia de progresión rápida, como encefalitis virales o bacterianas, encefalopatía de Hashimoto, vasculitis del sistema nervioso central (SNC), linfoma o síndromes paraneoplásicos o autoinmunes. Los complejos periódicos muy alterados en el EEG y las zonas de hiperdensidad en el borde cortical y en los ganglios basales observadas en la MRI con inversión-recuperación atenuada por líquido son rasgos diagnósticos de la CJD, aunque en casos raros las convulsiones focales prolongadas o generalizadas pueden producir una imagen similar. **Las enfermedades priónicas se describen con detalle en el capítulo 430.**

La *enfermedad de Huntington* (HD, *Huntington's Disease*) **(cap. 428)** es un trastorno cerebral degenerativo autosómico dominante. Las manifestaciones clínicas típicas de la HD incluyen corea, trastorno conductual y daño en las funciones ejecutivas. Por lo general, los síntomas comienzan en la cuarta o quinta década de la vida, aunque el intervalo es amplio, va desde la infancia hasta >70 años. Con frecuencia, la memoria se conserva hasta la enfermedad avanzada, pero la atención, juicio, conciencia de sí mismo y funciones ejecutivas a menudo se alteran desde una etapa temprana. Son frecuentes la depresión, apatía, aislamiento social, irritabilidad y desinhibición intermitente. Puede haber delirio y comportamiento obsesivo-compulsivo. La duración de la enfermedad es variable, pero por lo general dura alrededor de 15 años

La *hidrocefalia a presión normal* (NPH, *normal-pressure hydrocephalus*) es un síndrome relativamente infrecuente, pero tratable. Las características clínicas, fisiológicas e imagenológicas de la NPH deben distinguirse con cuidado de las de otras demencias que se acompañan de deterioro de la marcha. Muchos pacientes que han sido tratados por NPH han tenido otras demencias, en particular AD, demencia vascular, DLB y PSP. La tríada clínica de la NPH incluye marcha anormal (atáxica o apráxica), demencia (por lo general leve a moderada, con énfasis en daño de las funciones ejecutivas) y urgencia o incontinencia urinaria. Las imágenes revelan crecimiento de los ventrículos laterales (hidrocefalia) con poca o ninguna atrofia cortical, aunque las cisuras de Silvio pueden verse abiertas (llamada "acumulación"), lo que puede confundirse con atrofia perisilviana. La aglomeración de los giros frontoparietales dorsales ayuda a distinguir entre NPH y otros trastornos del movimiento, como PSP y CBD, en los que es frecuente la atrofia dorsal con ensanchamiento de los surcos. La NPH es una hidrocefalia comunicante con acueducto de Silvio permeable **(fig. 25-3)**, a diferencia de la estenosis del acueducto, en la que el acueducto es pequeño. La presión de apertura en la punción lumbar se encuentra en el intervalo normal alto, y las cifras de proteína, glucosa y recuentos celulares en LCR son normales. La NPH puede deberse a la obstrucción al flujo normal de LCR sobre las convexidades cerebrales y resorción tardía en el sistema venoso. La naturaleza gradual del proceso produce crecimiento de los ventrículos laterales con un aumento relativamente pequeño de la presión del LCR. Los supuestos edema, estiramiento y distorsión de los tractos de sustancia blanca subfrontal pueden generar síntomas clínicos, pero todavía se desconoce de forma precisa la fisiopatología subyacente. Algunos pacientes refieren el antecedente de trastornos que producen cicatrización meníngea (obstrucción a la resorción del LCR), como meningitis, hemorragia subaracnoidea o traumatismo craneoencefálico. Otros sujetos con hidrocefalia congénita prolongada, pero asintomática, pueden tener deterioro de la marcha o la memoria que se inicia en el adulto y se confunde con NPH. A diferencia de la AD, el paciente con NPH se queja de un trastorno de la marcha temprano y prominente, sin atrofia cortical en la CT o la MRI.

Se han hecho muchos intentos por mejorar el diagnóstico de NPH con varios estudios especiales y para predecir el éxito de la derivación ventricular. Estas pruebas incluyen cisternografía con radionúclido (muestra el retraso en la absorción del LCR sobre la convexidad), además de varios esfuerzos para vigilar y modificar la dinámica del flujo de LCR, incluida una prueba de infusión con presión constante. Ninguno ha sido específico ni ha mostrado una utilidad consistente. Puede haber una mejoría transitoria en la marcha o la función cognitiva después de la punción lumbar (o punciones en serie) con la extracción de 30 a 50 mL de LCR, pero este hallazgo no tiene un valor pronóstico consistente de mejoría posterior a la derivación. Quizá la estrategia más fiable es un periodo de valoración cuidadosa en el hospital antes, durante y después del drenaje lumbar de LCR. En ocasiones, cuando un paciente con AD presenta un trastorno de la marcha (a veces por lesión vascular subfrontal concomitante) y atrofia cortical ausente o sólo leve en la CT o MRI, es difícil distinguir la NPH de la AD. La atrofia del hipocampo en la MRI favorece el diagnóstico de AD, en tanto que una marcha "magnética" característica con rotación externa de la cadera, elevación baja del pie y pasos cortos, junto con un balanceo prominente o inestabilidad del tronco, favorece el diagnóstico de NPH. El diagnóstico de NPH debe evitarse cuando no se detecta hidrocefalia en los estudios de imágenes, incluso si los síntomas coinciden. Entre 30 y 50% de los pacientes en los que se identifica NPH mediante diagnóstico cuidadoso mejora con la derivación ventricular. Es probable que la marcha mejore más que la función cognitiva, pero es posible que en muchos casos la ausencia de mejoría cognitiva publicada se deba a AD concomitante. Es frecuente que la mejoría dure poco tiempo. Los pacientes para la derivación deben seleccionarse con cuidado, ya que el hematoma subdural, infección y falla de la derivación son complicaciones conocidas y pueden ser causa de la institucionalización temprana en un asilo de un paciente anciano que antes tenía demencia leve.

La *hipotensión intracraneal*, a veces denominada síndrome de cerebro colgante, es un trastorno causado por la presión baja del LCR, lo que genera una presión por debajo sobre las estructuras subcorticales y trastorno de la función cerebral. Se manifiesta de manera variable con cefalea, a menudo exacerbada por la tos o maniobra de Valsalva, o por el cambio de posición horizontal a vertical. Otros síntomas frecuentes son mareo, vómito, alteración de los ciclos de sueño-vigilia y, en ocasiones, un síndrome progresivo comportamental semejante a la FTD progresiva **(cap. 424)**. Aunque a veces es idiopático, este síndrome puede ser resultado de fugas del LCR por punción lumbar, traumatismo craneoencefálico o quistes aracnoideos en la médula espinal. El tratamiento consiste en encontrar y parchear las fugas de LCR.

La demencia puede acompañar al *alcoholismo crónico* **(cap. 445)** y puede ser resultado de la desnutrición relacionada, sobre todo de vitaminas del grupo B y en particular de tiamina. Sin embargo, otros aspectos po-

co definidos del alcoholismo crónico también ocasionan daño cerebral. Hay informes de un síndrome idiopático poco frecuente de demencia y convulsiones con degeneración del cuerpo calloso, sobre todo en bebedores de vino tinto italiano (enfermedad de Marchiafava-Bignami).

La *deficiencia de tiamina (vitamina B_1)* causa encefalopatía de Wernicke **(cap. 301)**. El cuadro clínico es el de un paciente desnutrido (con frecuencia alcohólico, aunque no siempre) con confusión, ataxia y diplopía derivada de la inflamación y necrosis de estructuras periventriculares de la línea media, como el tálamo dorsomedial, cuerpos mamilares, cerebelo medial, sustancia gris periacueductal y núcleos troclear y abductor. El daño al tálamo dorsomedial se relaciona más con la pérdida de la memoria. La administración temprana de tiamina parenteral (100 mg por vía IV por 3 días, seguida de administración VO diaria) puede revertir la enfermedad, si se administra en los primeros días después del inicio de los síntomas. La deficiencia de tiamina prolongada sin tratamiento puede ocasionar un síndrome amnésico irreversible y profundo (síndrome de Korsakoff) e incluso la muerte.

En el *síndrome de Korsakoff*, el paciente es incapaz de recordar nueva información a pesar de que la memoria inmediata, la capacidad de atención y el nivel de conciencia sean normales. Hay afectación grave de la memoria para eventos nuevos, en tanto que el conocimiento adquirido antes de la enfermedad se mantiene casi intacto. Los pacientes se confunden con facilidad, están desorientados y no pueden almacenar información más de unos cuantos minutos. En un plano superficial, pueden conversar, participan, realizan tareas sencillas y siguen órdenes inmediatas. Con frecuencia hay confabulación, aunque no siempre existe. No hay un tratamiento específico porque la deficiencia previa de tiamina produjo daño irreversible a los núcleos talámicos mediales y los cuerpos mamilares. La atrofia de los cuerpos mamilares puede ser visible en la MRI en la fase crónica **(fig. 301-6)**.

La *deficiencia de vitamina B_{12}*, como la que ocurre en la anemia perniciosa, causa anemia megaloblástica y también puede dañar el sistema nervioso **(caps. 95 y 434)**. En términos neurológicos, por lo general produce un síndrome de la médula espinal (mielopatía) que afecta las columnas posteriores (pérdida de la sensibilidad a la vibración y posición) y los tractos corticoespinales (actividad excesiva de reflejos tendinosos con signo de Babinski); también daña los nervios periféricos (neuropatía), con pérdida de la sensibilidad e hiporreflexia tendinosa. El daño a los axones mielinizados también puede generar demencia. Se desconoce el mecanismo del daño neurológico, pero es probable que guarde relación con una deficiencia de *S*-adenosil metionina (necesaria para la metilación de los fosfolípidos de la mielina) debida a la hipoactividad de la metionina sintasa o acumulación de metilmalonato, homocisteína y propionato, lo que proporciona sustratos anormales para la síntesis de ácidos grasos de la mielina. Las causas típicas de la hipovitaminosis B_{12} son el uso de bloqueantes de la histamina o de metformina, la dieta vegana, la autoinmunidad contra las células parietales gástricas y diversas causas de malabsorción. Las secuelas neurológicas de la deficiencia de vitamina B_{12} pueden ocurrir en ausencia de manifestaciones hematológicas, por lo que es crucial no sustituir la cuantificación de la vitamina B_{12} con la biometría hemática (CBC, *complete blood count*) o el frotis sanguíneo. El tratamiento con vitamina B_{12} parenteral (1 000 μg por vía intramuscular todos los días por 1 semana, cada semana por 1 mes y cada mes de por vida en caso de anemia perniciosa) detiene el avance de la enfermedad, si se inicia pronto, pero no se logra la reversión completa del daño avanzado del sistema nervioso.

La deficiencia de ácido nicotínico (*pelagra*) se acompaña de exantema en áreas expuestas al sol, glositis y estomatitis angular **(cap. 326)**. La deficiencia alimentaria grave de ácido nicotínico junto con otras vitaminas B, como piridoxina, puede causar paraparesia espástica, neuropatía periférica, fatiga, irritabilidad y demencia. Este síndrome se ha observado en prisioneros de guerra y en campos de concentración, pero debe considerarse en cualquier persona desnutrida. La concentración sérica baja de folato parece un índice general de desnutrición, pero no se ha demostrado que la deficiencia aislada de folato sea una causa específica de demencia.

Las *infecciones del SNC* casi siempre causan delirium y otros síndromes neurológicos. Sin embargo, algunas infecciones crónicas del SNC, en particular la meningitis crónica **(cap. 134)**, pueden ocasionar una enfermedad con demencia. La posibilidad de meningitis infecciosa crónica debe sospecharse en individuos que presentan demencia o un síndrome conductual, y que además tienen cefalea, meningismo, neuropatía craneal o radiculopatía. Entre 20 y 30% de los pacientes en las etapas avanzadas de la infección por VIH tiene demencia **(cap. 197)**. Las manifestaciones cardinales incluyen retraso psicomotor, apatía y daño a la memoria. Este síndrome puede ser consecuencia de infecciones oportunistas secundarias, pero también de la infección directa de las neuronas del SNC por VIH. La neurosífilis **(cap. 177)** era una causa frecuente de demencia en la era previa a los antibióticos; ahora es infrecuente, pero puede observarse en pacientes con múltiples parejas sexuales, sobre todo personas con VIH. Los cambios característicos del LCR consisten en pleocitosis, aumento de proteína y respuesta positiva a la prueba *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL).

Las *neoplasias del SNC* primarias o secundarias **(cap. 86)** casi siempre producen hallazgos neurológicos focales y crisis epilépticas, más que demencia, pero si el crecimiento tumoral comienza en los lóbulos frontal o temporal, las primeras manifestaciones pueden ser la pérdida de la memoria o cambios conductuales. Un síndrome paraneoplásico de demencia relacionada con un carcinoma oculto (a menudo cáncer pulmonar microcítico) se conoce como *encefalitis límbica*. En este síndrome puede haber confusión, agitación, crisis epilépticas, deficit de la memoria, cambios emocionales y demencia franca. La *encefalitis paraneoplásica relacionada con anticuerpos contra el receptor NMDA* se manifiesta como un trastorno psiquiátrico progresivo con pérdida de la memoria y crisis epilépticas; los pacientes a menudo son mujeres jóvenes con teratoma ovárico **(cap. 90)**.

Crisis epilépticas *no convulsivas* **(cap. 418)** pueden ser la causa de confusión, enturbiamiento de la conciencia y habla confusa. A menudo se sospecha enfermedad psiquiátrica, pero el EEG demuestra la naturaleza epiléptica de la enfermedad. Si es recurrente o persistente, el trastorno puede denominarse *estado epiléptico parcial complejo*. La alteración cognitiva a menudo responde al tratamiento antiepiléptico. La etiología incluye ictus pequeños previos o traumatismo craneoencefálico; algunos casos son idiopáticos. Las crisis epilépticas del lóbulo temporal no convulsivas también pueden aparecer temprano en la evolución de la AD.

Es importante reconocer las *enfermedades sistémicas* que afectan de manera indirecta al encéfalo y ocasionan confusión crónica o demencia. Tales trastornos incluyen hipotiroidismo; vasculitis, y enfermedad hepática, renal o pulmonar. La encefalopatía hepática puede comenzar con irritabilidad y confusión, para evolucionar de forma lentamente progresiva a la agitación, letargo y coma.

La *vasculitis aislada del SNC* (angeítis granulomatosa del SNC) **(cap. 356 y 419)** a veces causa encefalopatía crónica acompañada de confusión, desorientación y enturbiamiento de la conciencia. La cefalea es frecuente y puede haber apoplejías y neuropatías craneales. Es posible que los estudios de imagen cerebrales sean normales o muestren anormalidades inespecíficas. El análisis del LCR revela pleocitosis leve o aumento de proteínas. La angiografía cerebral puede mostrar estenosis multifocales que afectan vasos de calibre mediano, aunque algunos pacientes tienen sólo afectación de vasos pequeños que no se ven en la angiografía. El aspecto angiográfico no es específico y puede parecerse al de aterosclerosis, infección u otras causas de enfermedad vascular. La biopsia cerebral o meníngea demuestra proliferación celular endotelial e infiltrados mononucleares en las paredes de los vasos sanguíneos. El pronóstico a menudo es malo, aunque el trastorno puede remitir de manera espontánea. Algunos pacientes responden a los glucocorticoides o a la quimioterapia.

La *exposición crónica a metales* es una causa rara de demencia. La clave para el diagnóstico es obtener un antecedente de exposición en el trabajo o en casa. Hay informes de intoxicación crónica con plomo por el uso de cerámica vidriada de manera inadecuada. La fatiga, depresión y confusión pueden acompañarse de dolor abdominal episódico y neuropatía periférica. Aparecen líneas de color gris plomo en las encías, casi siempre acompañadas de anemia con punteado basófilo de los eritrocitos. El cuadro clínico puede parecerse al de la porfiria intermitente aguda, incluidas las cifras altas de porfirinas urinarias como resultado de la inhibición de la ácido δ-aminolevulínico deshidratasa. El tratamiento es con quelantes, como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, *ethylenediamine tetraacetic acid*). La intoxicación crónica con mercurio produce demencia, neuropatía periférica, ataxia y temblor que puede evolucionar al temblor de intención cerebeloso o coreoatetosis. La confusión y pérdida de la memoria de la intoxicación crónica con arsénico también se relacionan con náuseas, pérdida de peso, neuropatía periférica, pigmentación y descamación de la piel, así como líneas blancas transversales de las uñas (líneas de Mee). El tratamiento es la quelación con dimercaprol (BAL). La intoxicación con aluminio es rara, pero se documentó con el síndrome de demencia por diálisis, en el que el agua usada durante la diálisis renal estaba contaminada con cantidades excesivas de aluminio. Esta intoxicación produjo una encefalopatía progresiva acompañada de confusión, afasia no fluente, pérdida de la memoria, agitación y más tarde, letargo y estupor. La detención del habla y las sacudidas mioclónicas fueron frecuentes y se relacionaron con cambios EEG graves y generalizados. El trastorno se eliminó con el uso de agua desionizada para la diálisis.

El traumatismo craneoencefálico recurrente en deportistas profesionales puede conducir a una demencia que antes se llamaba síndrome de

"aturdimiento" o *demencia pugilística*, pero ahora se conoce como encefalopatía traumática crónica (CTE, *chronic traumatic encephalopathy*) para indicar que tiene que ver con deportes de contacto, aparte del boxeo **(cap. 435)**.

Los síntomas pueden ser progresivos, comienzan tarde en la carrera del deportista o, más a menudo, después de su retiro. En la fase temprana de la evolución hay un cambio en la personalidad que consiste en inestabilidad social y a veces paranoia y delirio. Después, la pérdida de la memoria progresa a la demencia completa, a menudo acompañada de signos parkinsonianos y ataxia o temblor de intención. En la necropsia, la corteza cerebral muestra cambios con NFT inmunorreactivos a tau, más prominentes que las placas amiloides (que por lo general son difusas o ausentes, más que neuríticas). Los NFT y los astrocitos con reacción positiva a tau a menudo se aglomeran en las profundidades de los surcos corticales y tienen una distribución perivascular. También hay informes de inclusiones de TDP-43 **(cap. 424)**, lo que resalta la superposición con el espectro FTD. La pérdida de las neuronas en la sustancia negra es una manifestación variable, y algunos con inclusiones TDP-43 también desarrollan enfermedad de la neurona motora (MND, *motor neuron disease*) **(cap. 429)**.

Un hematoma subdural crónico **(cap. 435)** también se relaciona a veces con demencia, a menudo en el contexto de la atrofia cortical subyacente por trastornos como AD o HD.

La *amnesia global transitoria* (TGA, *transient global amnesia*) se caracteriza por el inicio súbito de un déficit grave de la memoria episódica, casi siempre en personas >50 años. A menudo la amnesia ocurre en presencia de un estímulo emocional o esfuerzo físico. Durante la crisis, la persona se mantiene alerta y comunicativa, su función cognitiva general parece intacta y no hay otros signos o síntomas neurológicos. El paciente puede parecer confundido y pregunta de manera repetida dónde está y qué día es. La capacidad para formar nuevos recuerdos regresa después de algunas horas y la persona retorna a la normalidad sin recordar el periodo de la crisis. Muchas veces no se identifica una causa, pero se han implicado la enfermedad vascular cerebral, epilepsia (7% en un estudio), migraña o arritmias cardiacas. Casi la cuarta parte de los pacientes experimenta crisis recurrentes. Hay informes de algunos casos raros de pérdida permanente de la memoria en personas con crisis semejantes a la TGA; que casi siempre representan un infarto isquémico del hipocampo o los núcleos talámicos dorsomediales de ambos lados. En este síndrome siempre debe sospecharse actividad epiléptica por AD.

El *complejo de ALS/parkinsonismo/demencia de Guam* es una enfermedad degenerativa poco frecuente que ha ocurrido en los nativos de Chamorro en la isla de Guam. Las personas presentan cualquier combinación de manifestaciones parkinsonianas, demencia y MND. Los rasgos patológicos más característicos son la presencia de NFT en neuronas en degeneración de la corteza y sustancia negra, y la pérdida de neuronas motoras de la médula espinal, aunque un nuevo análisis reciente mostró que algunos pacientes con esta enfermedad también tienen patología concomitante de TDP-43. La evidencia epidemiológica respalda una posible causa ambiental, como la exposición a una neurotoxina o un microorganismo infeccioso con un largo periodo de latencia. Hay una neurotoxina que ha despertado interés, pero no se ha comprobado su participación, que se encuentra en la semilla del árbol falso de palma que los pobladores de Guam usaban de forma tradicional para hacer harina. El síndrome esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) ya no se observa en Guam, pero todavía hay una enfermedad con demencia y rigidez.

En algunos casos raros, las leucodistrofias de inicio en el adulto, enfermedades por almacenamiento lisosómico y otros trastornos genéticos pueden manifestarse como demencia en la edad madura o avanzada. La leucodistrofia metacromática (MLD, *metachromatic leukodystrophy*) causa un síndrome progresivo psiquiátrico o de demencia que se relaciona con una anomalía extensa y confluyente en la sustancia blanca frontal. Para establecer el diagnóstico de MLD se mide la actividad de la enzima arilsulfatasa A en los leucocitos. Hay informes de adrenoleucodistrofia de inicio en el adulto en mujeres portadoras, y estas pacientes a menudo tienen afectación de la médula espinal y la sustancia blanca posterior. Para el diagnóstico de adrenoleucodistrofia se miden los ácidos grasos de cadena muy larga en plasma.

CADASIL es otro síndrome genético con alteración de la sustancia blanca, a menudo de predominio frontal y temporal. El diagnóstico se establece con biopsia cutánea, la cual muestra gránulos osmofílicos en las arteriolas, o cada vez más a menudo, mediante pruebas genéticas para detectar mutaciones en el gen Notch 3. Las lipofuscinosis ceroideas neuronales son un grupo de trastornos con rasgos genéticos heterogéneos relacionados con mioclono, crisis epilépticas, pérdida de la visión y demencia progresiva. El diagnóstico se hace con el hallazgo de inclusiones curvilíneas eosinofílicas en las células blancas sanguíneas o en tejido neuronal.

También existe la *amnesia psicógena* de recuerdos de importancia personal. Aún se desconoce si esto se debe a la eliminación deliberada de recuerdos desagradables, fingimiento franco o represión inconsciente, y es probable que la causa dependa del paciente. La amnesia de eventos específicos es más probable después de crímenes violentos, como el homicidio de un familiar cercano o un amigo, o de abuso sexual. Puede aparecer en presencia de intoxicación grave por drogas o alcohol y a veces con esquizofrenia. La amnesia psicógena más prolongada ocurre en estados de fuga que también son frecuentes después de un episodio de estrés emocional grave. El paciente con un estado de fuga sufre una pérdida súbita de la identidad personal y puede encontrarse vagando lejos de su casa. *A diferencia de la amnesia neurológica, los estados de fuga se relacionan con amnesia de la identidad personal y eventos muy relacionados con el pasado personal.* Al mismo tiempo, se conserva la memoria para otros eventos recientes y la capacidad para aprender y usar nueva información. Los episodios casi siempre duran horas o días y, en ocasiones, semanas o meses, al tiempo que el paciente asume una nueva identidad. Cuando se recupera, hay una brecha amnésica residual acerca del periodo de fuga. En muy raros casos, la pérdida selectiva de la información autobiográfica refleja una lesión focal en áreas cerebrales implicadas en estas funciones.

Las *enfermedades psiquiátricas* pueden simular demencia. Algunas personas con depresión o ansiedad grave parecen dementes, un fenómeno que en ocasiones se denomina *pseudodemencia*. Por lo general, la memoria y el lenguaje permanecen intactos cuando se realizan pruebas cuidadosas, y un trastorno significativo de la memoria casi siempre sugiere demencia subyacente, incluso si el paciente está deprimido. Las personas en estas condiciones pueden sentirse confundidas o incapaces de realizar tareas rutinarias. Son frecuentes los síntomas vegetativos, como el insomnio, falta de energía, falta de apetito y preocupación por la función intestinal. El inicio suele ser más repentino y el ambiente psicosocial puede sugerir razones palpables para la depresión. Estos pacientes responden al tratamiento de la enfermedad psiquiátrica subyacente. La esquizofrenia casi nunca es difícil de distinguir de la demencia, aunque a veces la diferenciación puede ser problemática. Por lo general, la esquizofrenia comienza a una edad mucho más temprana (segunda y tercera décadas de la vida) que la mayor parte de las enfermedades con demencia, y no afecta la memoria. Las ideas delirantes y alucinaciones de la esquizofrenia casi siempre son más complejas, extrañas y amenazadoras que las de la demencia. Algunos esquizofrénicos crónicos padecen una demencia progresiva inexplicable a edad avanzada que no se relaciona con AD. Por el contrario, la FTD, HD, demencia vascular, DLB, AD o leucoencefalopatía pueden comenzar con manifestaciones semejantes a las de la esquizofrenia, lo que conduce al diagnóstico erróneo de un trastorno psiquiátrico. La edad más avanzada de inicio, los deficits significativos en las pruebas cognitivas o la presencia de imágenes neurológicas anormales sugieren un trastorno degenerativo. La pérdida de la memoria también puede ser parte de un *trastorno de conversión*. En este caso, los pacientes a menudo se quejan amargamente de la pérdida de la memoria, pero las pruebas cognitivas cuidadosas no confirman las deficiencias o demuestran patrones inconsistentes o inusuales de problemas cognitivos. La conducta del paciente y las respuestas "incorrectas" a las preguntas a menudo indican que comprende la pregunta y conoce la respuesta correcta.

El enturbiamiento de la función cognitiva por *consumo crónico de drogas o fármacos*, a menudo recetados por un médico, es una causa importante de demencia. Los sedantes, tranquilizantes y analgésicos para tratar el insomnio, dolor, ansiedad o agitación pueden causar confusión, pérdida de la memoria y letargo, sobre todo en ancianos. La interrupción del fármaco causante a menudo mejora el estado mental.

LECTURAS ADICIONALES

Braak H, Del Tredici K: Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? Curr Opin Neurol 25:708, 2012.

Cohen AD, Klunk WE: Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. Neurobiol Dis 72 Pt A:117, 2014.

Haas C: Strategies, development, and pitfalls of therapeutic options for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 28:241, 2012.

Musiek ES, Holtzman DM: Origins of Alzheimer's disease: Reconciling cerebrospinal fluid biomarker and neuropathology data regarding the temporal sequence of amyloid-beta and tau involvement. Curr Opin Neurol 25:715, 2012.

Selkoe DJ, Hardy J: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med 8:595, 2016.

424 Demencia frontotemporal

William W. Seeley, Bruce L. Miller

La *demencia frontotemporal* (FTD) se refiere a un grupo de síndromes clínicos vinculados por la degeneración lobular frontotemporal (FTLD, *frontotemporal lobar degeneration*) subyacente. Por lo general, la FTD comienza en el quinto a séptimo decenios de vida y es casi tan prevalente como la AD en este grupo de edad. Los estudios iniciales sugirieron que la FTD puede ser más frecuente en varones, aunque los informes más recientes hacen dudar de ese hallazgo. Aunque es frecuente que haya un antecedente familiar de demencia, la herencia autosómica dominante sólo se observa en 10 a 20% de todos los casos de FTD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La heterogeneidad clínica observada en la FTD familiar y esporádica es notoria. Se han descrito tres síndromes clínicos centrales **(fig. 424-1)**. En la variante conductual (bvFTD), el síndrome de FTD más frecuente, la disfunción social y emocional se manifiesta como apatía, desinhibición, compulsividad, pérdida de la empatía e ingestión excesiva de alimento, muchas veces acompañados de deficiencias en el control ejecutivo. La FTLD a menudo causa dos formas de afasia progresiva primaria (PPA, *primary progressive aphasia*), la variante semántica y la no fluida/agramática, y se incluyen en el espectro de la FLTD. En la variante semántica, los pacientes pierden poco a poco la capacidad para decodificar el significado de palabras, objetos, personas específicas y emociones; por su parte, los enfermos con la variante no fluida/agramática desarrollan una marcada incapacidad para generar palabras, a menudo con daño motor prominente del habla. Cualesquiera de estos tres síndromes clínicos, aunque con más frecuencia la bvFTD, pueden acompañarse de enfermedad de motoneuronas (MND, *motor neuron disease*) **(cap. 429)**, en cuyo caso se aplica el término FTD-MND. Además, el síndrome corticobasal (CBS, *corticobasal syndrome*) y el síndrome de parálisis supranuclear progresiva (PSP-S, *progressive supranuclear palsy syndrome*) pueden considerarse parte del espectro clínico de FTLD. Asimismo, es posible que los pacientes evolucionen de cualquiera de los síndromes motores descritos a manifestaciones prominentes de otro síndrome.

Los hallazgos clínicos dependen de la localización anatómica del trastorno. La degeneración con predominio de la simétrica del cíngulo anterior/prefrontal medial, orbitaria e insular anterior predice la bvFTD. Los pacientes con PPA no fluida/agramática muestran degeneración opercular frontal dominante y del giro precentral, en tanto que en la variante semántica de la PPA hay atrofia temporal anterior. Las funciones parietales, como el procesamiento visuoespacial y aritmético pueden permanecer normales en etapas avanzadas de cualquier síndrome de FTD. Muchos pacientes con afasia no fluida o bvFTD padecen después PSP-S, a medida que la enfermedad se extiende a las estructuras diencefálicas y del tronco del encéfalo, o tienen manifestaciones semejantes al CBS si la afectación avanza hacia la corteza perirrolándica.

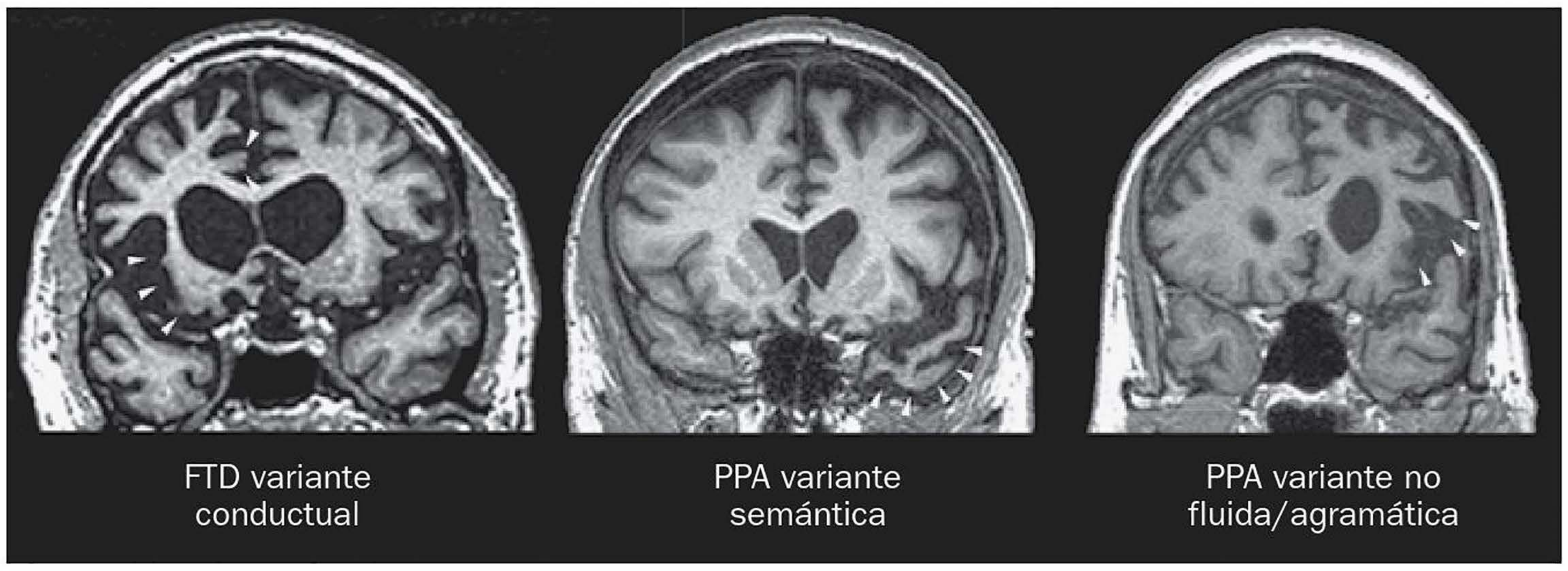


FIGURA 424-1 Tres principales síndromes clínicos de demencia frontotemporal (FTD). Cortes de la imagen por resonancia magnética coronal de pacientes representativos con FTD variante conductual (*izquierda*), demencia semántica (*centro*) y afasia no fluida progresiva (*derecha*). Están resaltadas las áreas de atrofia temprana y grave en cada síndrome (*puntas de flecha blancas*). La variante conductual presenta atrofia del cíngulo anterior y frontoinsular, con diseminación a la corteza orbitaria y dorsolateral. La afasia progresiva primaria (PPA) variante semántica muestra atrofia prominente del polo temporal, más a menudo del lado izquierdo. La PPA variante no fluida/agramática guarda relación con degeneración opercular frontal y de la ínsula dorsal.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Las mutaciones autosómicas dominantes hereditarias más frecuentes causantes de FTD afectan los genes *C9ORF72* (cromosoma 9), *GRN* (cromosoma 17) y *MAPT* (cromosoma 17). Las expansiones de hexanucleótido (GGGGCC) en la porción no codificante de *C9ORF72* son las identificadas en fecha más reciente y son la causa genética más frecuente de la FTD familiar o esporádica (casi siempre se manifiesta como bvFTD con o sin MND) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*). La expansión se relaciona con menor expresión del mRNA de *C9ORF72*; focos de mRNA nuclear que contienen porciones transcritas de la expansión y otros mRNA; inclusiones citoplásmicas neuronales que contienen proteínas con repetición de dipéptidos traducidos del mRNA repetido, e inclusiones citoplásmicas neuronales y gliales de una proteína de unión con DNA de respuesta transactiva de 43 kDa (TDP-43). El significado patogénico de estas diversas manifestaciones es un tema de investigación activa. Las mutaciones en *MAPT* inducen un cambio en el corte y empalme alternado de tau o inducen la pérdida de la función de la molécula tau, lo que altera la unión del microtúbulo. Con *GRN*, las mutaciones en la secuencia codificante del gen de la proteína progranulina producen degradación del mRNA por deterioro mediado por una mutación terminadora, lo que produce una reducción de alrededor de 50% en las concentraciones de la proteína progranulina circulante. Curiosamente, en fecha reciente se informó de un paciente con mutaciones en *GRN* en ambos cromosomas que desarrolló lipofuscinosis ceroidea neuronal, lo que hizo que los investigadores se centraran en el lisosoma como un sitio de disfunción molecular en la FTD relacionada con *GRN*. La progranulina es un factor de crecimiento que se une con receptores para el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y participa en la reparación hística y el crecimiento tumoral. Se desconoce cómo es que las mutaciones en la progranulina causan FTD, pero los mecanismos más probables incluyen disfunción lisosómica y aumento de la inflamación neurológica. Las mutaciones en *MAPT* y en *GRN* se relacionan con manifestaciones de parkinsonismo, en tanto que la ALS es rara. Con poca frecuencia, las mutaciones en los genes de las proteínas que contienen valosina (*VCP*, cromosoma 9), la cinasa 1 unida a TANK (TBK-1), antígeno intracelular-1 restringido a los linfocitos T (TIA1) y la proteína 2b corporal cargada multivesicular (*CHMP2b*, cromosoma 3) también ocasionan FTD familiar autosómica dominante. Las mutaciones en los genes *TARDBP* (codifica TDP-43) y *FUS* (codifica fusionado en sarcoma [FUS]) (véase más adelante) causan ALS familiar, a veces en relación con un síndrome de FTD, aunque se ha informado sobre unos cuantos pacientes con FTD sola.

NEUROPATOLOGÍA

La marca distintiva patológica macroscópica de la FTLD es la atrofia focal de la corteza frontal, insular o temporal, que puede visualizarse en las neuroimágenes (fig. 424-1) y a menudo es muy marcada en la necropsia. Pese al aspecto de la enfermedad avanzada, los estudios de imagen sugieren que la atrofia a menudo inicia de forma focal en un hemisferio, antes de diseminarse a regiones corticales y subcorticales interconectadas por medios anatómicos. En muchos pacientes se observa pérdida de la inervación serotoninérgica cortical. A diferencia de la AD, el sistema colinérgico queda casi intacto en la FTD, lo que explica la escasa eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en este grupo.

Si bien los primeros estudios sugerían que 15 a 30% de los individuos con FTD tenía AD subyacente en la necropsia, el perfeccionamiento progresivo en el diagnóstico clínico ha mejorado la exactitud de la predicción patológica y la mayoría de los pacientes diagnosticados con FTD en una clínica para demencia con experiencia en esta enfermedad mostrará FTLD en el examen patológico. Los hallazgos microscópicos en todos los enfermos con FTLD incluyen gliosis, microvacuolación y pérdida neuronal, pero la enfermedad se subdivide según la composición proteínica de las inclusiones neuronales y gliales, que contienen tau o TDP-43 en cerca del 90% de los pacientes, el 10% restante muestra inclusiones que contienen FUS **(fig. 424-2)**.

PATOGENIA

La toxicidad y capacidad de diseminación de los agregados de tau explican la patogenia de muchos casos familiares y cada vez se consideran más como factor esencial en las taupatías esporádicas,

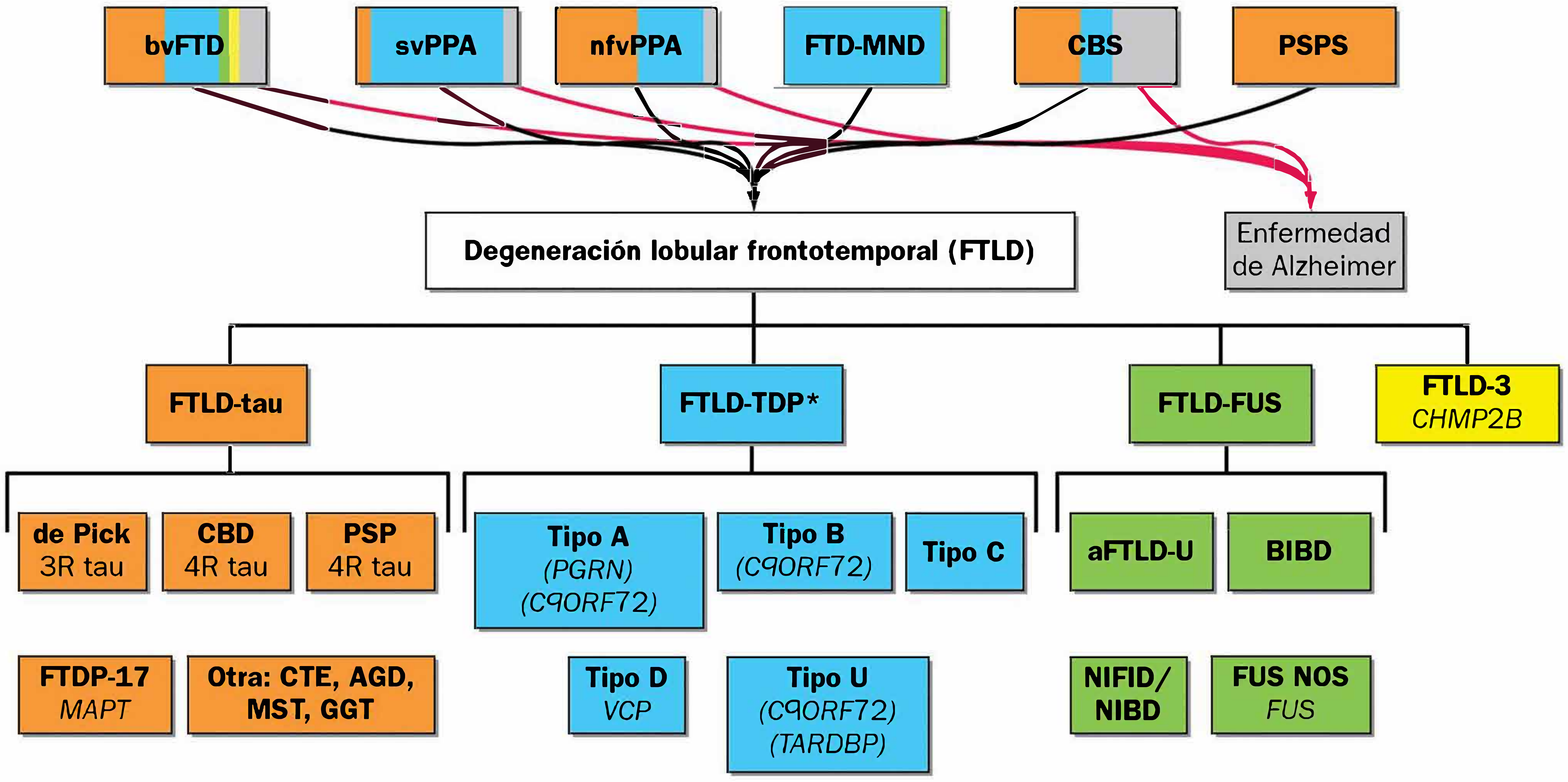


FIGURA 424-2 Los síndromes de demencia frontotemporal se unen por la patología de degeneración lobular frontotemporal, que puede dividirse según la presencia de inclusiones con tau, TDP-43 o FUS en las neuronas y la glía. Las relaciones entre los síndromes clínicos y las principales clases moleculares se muestran con sombreado de color. A pesar de las mejorías en el diagnóstico clínico de los síndromes, un pequeño porcentaje de pacientes con algunos síndromes de demencia frontotemporal muestran la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer en la necropsia (*sombreado gris*). aFTLD-U, degeneración lobular frontotemporal atípica con inclusiones positivas para ubiquitina; AGD, enfermedad de granos argirófilos; BIBD, enfermedad con cuerpos de inclusión basófilos; bvFTD, demencia frontotemporal variante conductual; CBD, degeneración corticobasal; CBS, síndrome corticobasal; CTE, encefalopatía traumática crónica; FTD-MND, demencia frontotemporal con enfermedad de neurona motora; FTDP-17, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado con el cromosoma 17; FUS, fusionado en sarcoma; GGT, taupatía glial globular; MST, taupatía multisistémica; nfvPPA, afasia progresiva primaria variante no fluida/agramática; NIBD, enfermedad de cuerpos de inclusión con neurofilamentos; NIFID, enfermedad de inclusión de filamentos neuronales intermedios; PSP, parálisis supranuclear progresiva; PSPS, síndrome de parálisis supranuclear progresiva; svPPA, afasia primaria progresiva variante semántica; tipo U, tipo inclasificable.

aunque es probable que también participe la pérdida de la función estabilizadora del microtúbulo de tau. Por el contrario, TDP-43 y FUS son proteínas de unión con RNA/DNA cuya importancia en la función neuronal todavía se investiga, pero una función esencial podría ser el de ser chaperonas de moléculas de mRNA y llevarlas a la parte distal de la neurona para la traducción dependiente de la actividad en las espinas dendríticas. Como estas proteínas también forman agregados intracelulares y producen progresión anatómica similar, la toxicidad y diseminación proteínica también pueden ser un factor en la patogenia de estas FTLD-TDP y FTLD-FUS.

Cada vez más a menudo se reconocen plegamientos inapropiados de proteínas en enfermedades neurodegenerativas que se han reconocido como propiedades "similares a infección por priones" que pueden causar una plantilla de plegamiento inapropiado de su contraparte con plegamiento nativo (no plegadas), un proceso que crea amplificación exponencial del plegamiento inapropiado de proteínas en la célula y que puede favorecer o incluso ocasionar propagación presináptica de proteínas entre las células. Esta hipótesis proporciona una explicación unificadora para los patrones estereotípicos de diseminación de la enfermedad observados en todos los síndromes **(cap. 417)**.

Aunque alguna vez se utilizó el término *enfermedad de Pick* para describir un trastorno degenerativo progresivo caracterizado por afectación selectiva de la neocorteza frontal anterior y temporal y, en el examen patológico, por inclusiones citoplásmicas (*cuerpos de Pick*), ahora sólo se usa para referirse a una entidad histopatológica FTLD-tau específica. Los cuerpos de Pick típicos son argirófilos, se tiñen de manera positiva con el método de plata de Bielschowsky (pero no con el método de Gallyas) y también con la inmunotinción para tau hiperfosforilada. La identificación de las tres clases moleculares principales de FTLD permitió definir los distintos subtipos de FTLD en cada clase. Estos subtipos, basados en la morfología y distribución de las inclusiones neuronales y gliales **(fig. 424-3)**, explican la gran mayoría de los casos, y algunos subtipos muestran marcadas relaciones clínicas o genéticas (fig. 424-2). A pesar de este avance, los datos disponibles no permiten hacer una predicción confiable del subtipo de FTLD subyacente, ni siquiera su clase molecular principal, con base sólo en las manifestaciones clínicas. Las imágenes moleculares por PET, con ligandos elegidos para unirse con la proteína tau mal plegada parecen muy prometedoras y ya se aplica para estudiar a los pacientes con AD y FTD. Como la FTLD-tau y FTLD-TDP representan el 90% de los casos de FTLD, la capacidad para detectar el depósito patológico de proteína tau *in vivo* mejorará mucho la exactitud de predicción, sobre todo cuando las imágenes en la PET para amiloide resultan negativas.

TRATAMIENTO

La carga para los cuidadores de los pacientes con FTD es extrema, sobre todo cuando la enfermedad altera las funciones centrales emocionales y de personalidad del ser amado. El tratamiento es sintomático y por ahora no se conoce un recurso para reducir el ritmo de progresión o mejorar los síntomas. Muchas de las conductas que acompañan a la FTD, como depresión, hiperoralidad, compulsiones e irritabilidad, pueden aminorarse con antidepresivos, en particular SSRI. La relación con trastornos motores como el parkinsonismo obliga a que el uso de antipsicóticos sea cuidadoso, ya que pueden exacerbar este problema. **En el capítulo 25 se presenta el tratamiento sintomático de la enfermedad.**

SÍNDROME DE PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

El *síndrome de parálisis supranuclear progresiva* (PSP-S, *progressive supranuclear palsy syndrome*; también llamado síndrome de Steele-Richardson-Olszewsky) es un trastorno degenerativo que afecta el tronco del encéfalo, ganglios basales, estructuras límbicas y áreas específicas de la corteza. El cuadro clínico del PSP-S comienza con caídas y cambios en la ejecución o modificaciones sutiles en la personalidad (como rigidez mental, impulsividad o apatía). Poco después aparece un síndrome oculomotor progresivo que inicia con sacudidas de onda cuadrada, seguidas por movimientos sacádicos lentos (peor en la vertical que la horizontal) antes de llegar a la oftalmoparesia supranuclear progresiva. La disartria, disfagia y rigidez axial simétrica pueden ser manifestaciones sobresalientes que aparecen en cualquier etapa de la enfermedad. Son características una postura rígida e inestable con hiperextensión del cuello y una marcha lenta, con sacudidas y tambaleos. Las caídas inexplicables frecuentes y a veces espectaculares son habituales por la combinación de rigidez axial, incapacidad para mirar hacia abajo y falta de criterio. Incluso una vez que los pacientes tienen movimientos voluntarios oculares muy limitados, conservan los reflejos oculocefálicos (demostrados con la maniobra vertical de ojos de muñeca); por tanto, el trastorno oculomotor es supranuclear. La demencia se superpone con la bvFTD, lo que causa apatía, disfunción ejecutiva frontal, falta de juicio, procesos del pensamiento lentos, alteración de la fluidez verbal y dificultad para las actividades secuenciales y el cambio de una tarea a otra. Estas manifestaciones son frecuentes en la valoración inicial y a menudo preceden al síndrome motor. Algunos pacientes con diagnóstico patológico de PSP comienzan con afasia no fluida o un trastorno motor del habla y evolucionan hasta el PSP-S típico. La respuesta a L-dopa es limitada o nula; no hay otros tratamientos. La muerte ocurre 5 a 10 años después del inicio. Como la enfermedad de Pick, cada vez se usa más el término PSP para referirse a una entidad histopatológica específica en la clase de FTLD-

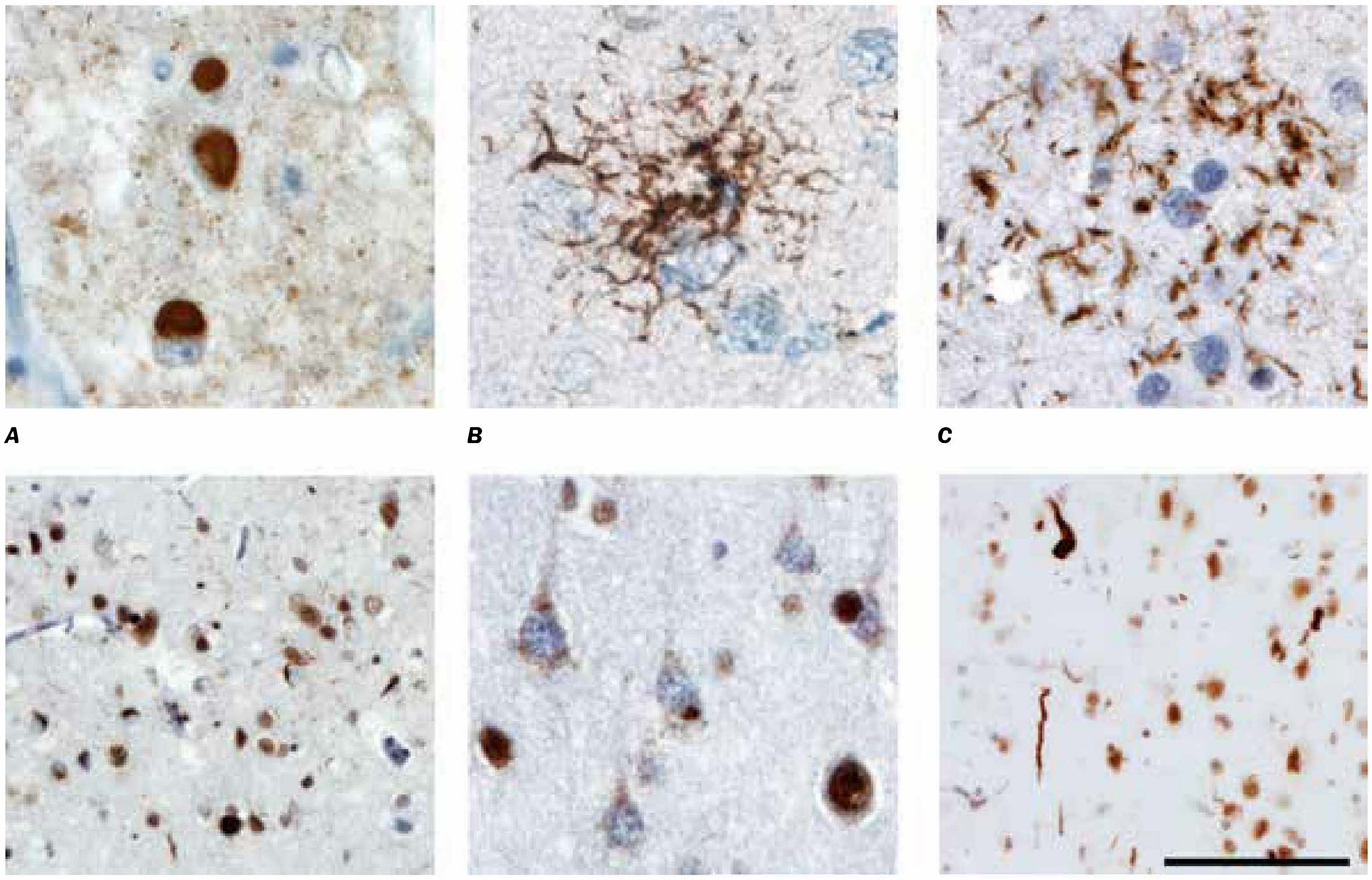


FIGURA 424-3 Neuropatología en la degeneración lobular frontotemporal (FTLD). FTLD-tau (***A-C***) y FTLD-TDP (***D-F***) representan más del 90% de los pacientes con FTLD, y la prueba inmunohistoquímica muestra lesiones características en cada uno de los subtipos histopatológicos en cada clase; ***A.*** Cuerpos de Pick en la enfermedad de Pick; ***B.*** un astrocito en penacho en la parálisis supranuclear progresiva; ***C.*** una placa astrocítica en la degeneración corticobasal; ***D.*** inclusiones citoplásmicas neuronales compactas pequeñas o semilunares y hebras cortas, luego neuropilos en FTLD-TDP, tipo A; ***E.*** inclusiones citoplásmicas neuronales difusas/granulares (con escasez relativa de hebras de neuropilos) en FTLD-TDP, tipo B, y ***F.*** neuritas distróficas largas y tortuosas en la FTLD-TDP, tipo C. La TDP puede verse en el núcleo de las neuronas que no tienen inclusiones, pero se localiza mal en el citoplasma y forma inclusiones en FTLD-TDP. Las tinciones inmunitarias son tau 3-repeticiones (***A***), fosfo-tau (***B*** y ***C***) y TDP-43 (***D-F***). Los cortes están contrateñidos con hematoxilina. La barra de escala se aplica a todos los paneles y representa 50 μm en ***A, B, C*** y ***E***, y 100 μm en ***D*** y ***F***.

tau. En la PSP se observa acumulación de tau de cuatro repeticiones hiperfosforiladas dentro de las neuronas y células gliales. A menudo aparecen inclusiones neuronales tau con aspecto de ovillo que pueden ser grandes, esféricas ("globosas") y muy evidentes en estructuras subcorticales. La afección más prominente es en el núcleo subtalámico, globo pálido, sustancia negra, *locus* ceruleus, sustancia gris periacueductal, *tectum*, núcleo oculomotor y núcleo dentado del cerebelo. Los NFT neocorticales, como los de la AD, a menudo adquieren una morfología en flama, pero al microscopio electrónico, puede demostrarse que las marañas de la PSP consisten en túbulos rectos, en lugar de los filamentos helicoidales pareados que se encuentran en la AD. Además, la PSP se relaciona con prominentes rasgos patológicos gliales positivos a tau, como astrocitos en penacho (fig. 424-3), astrocitos espinosos e inclusiones oligodendrogliales helicoidales ("cuerpos helicoidales"). En la mayoría de los pacientes con PSP-S se demuestra la PSP en la necropsia, aunque un pequeño porcentaje muestra otra taupatía (degeneración corticobasal [CBD, *corticobasal degeneration*] o enfermedad de Pick; fig. 424-2).

Además de su superposición con FTD y CBS (véase más adelante), PSP a menudo se confunde con *enfermedad de Parkinson* (PD, *Parkinson's disease*) idiopática. Aunque los pacientes ancianos con PD pueden tener limitación para la mirada superior, no desarrollan paresia para la mirada inferior ni las otras alteraciones de los movimientos oculares voluntarios típicos de la PSP. Existe demencia en ~20% de los pacientes con PD, a menudo por desarrollo de un síndrome completo semejante a DLB. Además, los síndromes conductuales observados con DLB difieren de la PSP (véase adelante). La demencia en la PD se vuelve más probable con la edad, lo que agrava los signos extrapiramidales, hace que la duración de la enfermedad sea prolongada y causa depresión. Los pacientes con PD que padecen demencia también tienen atrofia cortical en las imágenes cerebrales. En el examen neuropatológico puede haber cambios corticales relacionados con AD; inclusiones de sinucleína α relacionadas con LBD en el sistema límbico y la corteza. **La PD se describe con detalle en el capítulo 427.**

SÍNDROME CORTICOBASAL

El *síndrome corticobasal* (CBS) es un trastorno del movimiento y demencia de progresión lenta relacionado con la atrofia grave de la corteza perirrolándica y de los ganglios basales (sustancia negra y estriado-pálido). Lo habitual es que el paciente se presente con inicio asimétrico de rigidez, distonía, mioclono y apraxia de una extremidad, a veces con fenómenos de *extremidad ajena*, en el que la extremidad tiene actividad motora no intencional, como la de sujetar, tocar, mover sin rumbo o deshacer. Al final, el CBS se vuelve bilateral y causa disartria, marcha lenta, temblor de acción y casi siempre, demencia de predominio frontal. En tanto que el CBS se refiere al síndrome clínico, CBD se refiere a una entidad FTLD-tau con rasgos histopatológicos específicos (fig. 424-2). Aunque en alguna ocasión se creyó que CBS era patognomónico de CBD, cada vez más se ha reconocido que CBS puede ser ocasionado por CBD, PSP, FTLD-TDP o incluso AD, lo que explica hasta 30% de los casos de CBS en algunas series. En la CBD, las manifestaciones microscópicas incluyen neuronas globosas, acromáticas y positivas para tau; placas astrocíticas (fig. 424-3); y otras morfologías patológicas gliales distróficas de tau que se superponen con las observadas en PSP. En particular, la CBD ocasiona una carga grave de taupatía en la sustancia blanca subcortical, consistente en hebras de cuerpos oligodendrogliales helicoidales. Como se muestra en la figura 424-2, los pacientes con bvFTD, PPA no fluida/agramática y PSP-S también pueden tener CBD en la necropsia, lo que subraya la importancia de la diferenciación entre los constructos y la terminología clínicos y patológicos. El tratamiento del CBS es sintomático; no se cuenta con tratamientos modificadores de la enfermedad.

LECTURAS ADICIONALES

Irwin DJ *et al.*: Frontotemporal lobar degeneration: Defining phenotypic diversity through personalized medicine. Acta Neuropathol 129:469, 2015.

Mackenzie I *et al.*: Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: An update. Acta Neuropathol 119:1, 2010.

Olney NT *et al.*: Frontotemporal dementia. Neurol Clin 35:339, 2017.

Onyike CU, Diehl-Schmid J: The epidemiology of frontotemporal dementia. Int Rev Psychiatry 25:130, 2013.

Roberson ED: Mouse models of frontotemporal dementia. Ann Neurol 72: 837, 2012.

425 Demencia vascular

Joel Kramer, William W. Seeley, Bruce L. Miller

El daño cognitivo vascular (VCI, *vascular cognitive impairment*) y la demencia vascular (VaD, *vascular dementia*) se refieren a los déficits cognitivos y al comportamiento en un espectro de gravedad que se relaciona con la enfermedad vascular cerebral (CVD, *cerebrovascular disease*). Un síndrome de demencia se produce cuando la CVD es lo bastante grave para causar déficits significativos en las capacidades laborales, sociales y funcionales. La VaD está entre las formas más frecuentes de demencia en ancianos, aunque hay debate sobre su prevalencia. La enfermedad vascular puede alterar las redes cognitivas estructurales con lesiones como microinfartos, microhemorragias, macroinfartos, hemorragias grandes y degeneración progresiva crónica de la sustancia blanca, además de alteración de la hemodinámica cerebral, como hipoperfusión, autorregulación vascular cerebral alterada **(cap. 301)**, desacoplamiento neurovascular (pérdida de las respuestas hemodinámicas normales a la actividad neuronal) y disfunción de la barrera hematoencefálica. Los principios fisiopatológicos del VCI-VaD todavía son un área activa de investigación.

La edad se mantiene como el factor de riesgo más importante para la CVD y el accidente vascular cerebral. Para los 70 años de edad, el 70% de la población tiene trastorno de la sustancia blanca y lesiones en las neuroimágenes, con pequeños infartos (infartos lacunares) en 11 a 24% de la población. Además de la predisposición genética, los factores de riesgo que contribuyen en forma directa a la CVD incluyen hipertensión crónica, hiperlipidemia, diabetes y tabaquismo. La enfermedad cardiaca, como la fibrilación auricular o insuficiencia cardiaca, también puede causar daño cognitivo por infartos embólicos e hipoxemia secundaria al flujo sanguíneo cerebral insuficiente.

Una revisión de los datos mundiales aporta buena evidencia de la variabilidad en el riesgo de CVD y accidente vascular cerebral. Por ejemplo, la aterosclerosis intracraneal es más frecuente en asiáticos, hispanos y negros estadounidenses que en blancos europeos y norteamericanos, mientras que los blancos tienen mayor incidencia de enfermedad extracraneal. Todavía se investigan las causas de estas disparidades, pero es probable que incluyan aspectos genéticos, estilo de vida y acceso a la atención médica.

La VaD tiene una marcada relación con los accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos e isquémicos; se calcula que un tercio de los sobrevivientes a estos episodios tiene demencia o deterioro cognitivo posterior a la apoplejía. Las hemorragias, incluidas las subdurales, intraparenquimatosas y subaracnoideas, representan cerca del 20% de todos los accidentes vasculares cerebrales. La interrupción de las redes cerebrales causada por la hemorragia depende en cierta medida de su tamaño y localización. La hemorragia subaracnoidea (SAH, *subarachnoid hemorrhage*) tiene una relación más intrincada con los déficits cognitivos. Por ejemplo, un antecedente de SAH triplica el riesgo de por vida de desarrollar un síndrome de demencia; en este momento se realiza una investigación activa de las bases moleculares de esta observación. Hay que señalar que las hemorragias cerebrales pueden ser resultado del daño a la pared de un vaso y de la inflamación relacionada con la angiopatía amiloide cerebral (CAA, *cerebral amyloid angiopathy*). La acumulación de proteína amiloide β en los vasos sanguíneos cerebrales aumenta su susceptibilidad a la rotura. Aunque la CAA a menudo se presenta en pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer disease*) **(cap. 423)**, también puede encontrarse en ausencia de placas amiloides neocorticales o en personas con una predisposición genética específica, y causar daño cognitivo en ausencia de AD.

La variedad isquémica representa el 80% de los accidentes vasculares cerebrales. La enfermedad de grandes vasos y la enfermedad de pequeños vasos (SVD, *small vessel disease*) pueden causar demencia, aunque los mecanismos y el cuadro clínico varían. En un estudio transversal de 706 casos de VaD, la enfermedad de grandes vasos, a menudo referida como demencia multi-infarto, representó cerca del 18% de todos los casos. Los síntomas neuroconductuales varían en función del tamaño y la localización de la lesión cerebral, y pueden incluir afasia, apraxia, agnosia y síndromes por falta de atención. Aún persiste cierta ambigüedad entre la localización de la lesión y los síntomas cognitivos. Esto puede ser resultado de la naturaleza interrelacionada de las redes cognitivas, conductuales funcionales y estructurales del cerebro, así como de las consecuencias remotas de la inflamación cerebral y de la interrupción de la barrera hematoencefálica causada por accidentes vasculares cerebrales.

De todos los subtipos de CVD, la SVD crónica tiene la asociación más fuerte con el deterioro cognitivo. La SVD causa 36-67% de todas las VaD. No obstante, la relación entre SVD y demencia aún es compleja y la neuropsicología de la demencia debida a SVD es tema de controversia. Por lo general, la SVD causa oclusión de las arteriolas penetrantes profundas y compromiso de las vénulas de drenaje, lo que daña las estructuras subcorticales como los ganglios basales, tálamos y los tractos de sustancia blanca. Además, los microinfartos cerebrales, observados por primera vez al microscopio en series de necropsia y luego visualizados en imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) 7T, también muestran una marcada relación con el deterioro cognitivo. Las lesiones más grandes, referidas como infartos lacunares, pueden producir un deterioro escalonado o gradual en la cognición, a veces llamado "estado lacunar". Los ictus lacunares tienen un volumen promedio de 2 mm, aunque varían de 0.2 a 15 mm.

Aunque la mayoría de los casos de VCI-VaD causados por SVD son esporádicos, también existen varios síndromes genéticos de VaD relacionados con SVD. El más prevalente es la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), un trastorno genético vinculado con una mutación en el gen *NOTCH3* en el cromosoma 19. La CADASIL se presenta como accidentes vasculares cerebrales de pequeño vaso, demencia progresiva y compromiso extenso de la sustancia blanca, a menudo a partir de la edad adulta **(cap. 420)**. Los pericitos y el endotelio de pequeños vasos se afectan debido a la alteración de las vías de señalización molecular extracelular y al fallo en la eliminación de proteínas con su acumulación consiguiente. La CADASIL puede ofrecer una oportunidad única para estudiar la VaD "pura", ya que las personas con este diagnóstico tienden a presentar un deterioro cognitivo a edad temprana, cuando la probabilidad de enfermedades neurodegenerativas concomitantes es más baja.

Además de los infartos y hemorragias, la SVD también se acompaña de compromiso de la barrera hematoencefálica, enfermedad progresiva de la sustancia blanca y un estado de hipoperfusión cerebral crónica, atrofia del hipocampo y esclerosis. Los marcadores de SVD en las neuroimágenes, como zonas hiperintensas en la sustancia blanca (WMH, *white matter hyperintensities*) de supuesto origen vascular, microhemorragias, microinfartos corticales y aumento de espacios de Virchow-Robin (eVRS) elevan el riesgo de demencia; con los factores de riesgo vascular convencionales explicando poco de la variabilidad en ausencia de estos cambios. Otto Binswanger describió el efecto drástico de la lesión en la sustancia blanca cuando observó a ocho pacientes con deterioro cognitivo gradual y cambios notables en la sustancia blanca. La enfermedad de Binswanger, a menudo referida como encefalopatía arterioesclerótica subcortical, se considera un síndrome clínico prototípico de VCI y un subgrupo con patología homogénea. En las neuroimágenes se observa compromiso de la sustancia blanca confluente y progresivo subcortical y periventricular **(fig. 25-2)**, con hipoperfusión e hipometabolismo. Las nuevas técnicas de neuroimagen para valorar la integridad de la barrera hematoencefálica, como la MRI intensificada con contraste dinámico (DCE, *dynamic contrast-enhanced MRI*), combinada con marcadores biofluidos, muestran una evolución progresiva implacable característica de lesión hipóxica con alteración inflamatoria de la barrera hematoencefálica. Las personas con enfermedad de Binswanger casi siempre tienen hipertensión o enfermedad vascular sistémica y la evolución clínica puede incluir acumulación gradual de déficits neurológicos focales. Los rasgos neuropatológicos incluyen desmielinización extensa y destrucción de la sustancia blanca, con respeto relativo de las fibras subcorticales en U. El trastorno principal del síndrome de demencia resultante radica en la ejecución. Desde el punto de vista cognitivo y conductual, los individuos afectados muestran apatía, alteraciones del estado de ánimo con depresión leve, disfunción ejecutiva y procesamiento lento de la información. También pueden tener lentitud motora marcada y parkinsonismo simétrico.

Un infarto con situación estratégica, casi siempre en el tálamo, ganglios basales o giro angular, también puede producir disfunción cognitiva marcada y demencia. Por ejemplo, una sola arteria paramediana (arteria de Percheron) irriga ambas regiones talámicas anteromediales y su oclusión puede causar infarto bilateral del núcleo dorsomedial y los tractos mamilotalámicos, lo que causa alteración del estado mental, parálisis de la mirada vertical y daño de la memoria. De igual manera, un infarto en la rodilla inferior de la cápsula interna puede afectar los pedúnculos inferior y medial del tálamo, por donde discurren fibras talamocorticales importantes para la cognición y la memoria.

Aún no se llega a un consenso sobre la frecuencia, factores causales, neuropatología subyacente, síntomas clínicos, manifestaciones neuropsicológicas características y evolución del desarrollo de la VaD. Los proble-

mas relacionados con la morbilidad concomitante presentan una dificultad particular. Una gran cantidad de pacientes con demencia y CVD significativa tienen múltiples patologías, más a menudo una mezcla de AD y enfermedad con cuerpos de Lewy. A pesar de la variabilidad en la prevalencia publicada, el descenso consistente en la VaD pura con la edad y el aumento relacionado de las patologías mixtas están bien establecidos y reflejan las interacciones complejas entre la CVD, el envejecimiento cerebral y la acumulación de proteínas anormales en la neurodegeneración. No es sorprendente que los factores de riesgo de demencia posterior a un accidente vascular cerebral se superpongan en gran medida con los identificados para la AD, incluidos la edad avanzada, nivel educativo bajo, hipertensión, diabetes, tabaquismo y atrofia cerebral y esclerosis del hipocampo. Además, la CVD concurrente reduce el umbral para la demencia por AD y enfermedad con cuerpos de Lewy **(cap. 426)**.

El tratamiento de la VaD debe enfocarse en el diagnóstico exacto de la VaD para poder prevenir una nueva lesión isquémica mediante la estabilización o eliminación de las causas subyacentes. El control efectivo de los factores de riesgo modificables **(cap. 2)**, incluidos hipertensión **(cap. 271)**, tabaquismo **(cap. 448)**, consumo de alcohol **(cap. 445)**, consumo de sodio, diabetes mellitus **(cap. 397)**, obesidad **(cap. 395)** y síndrome metabólico **(cap. 401)**, son clave para ralentizar el incremento en la prevalencia global de este trastorno. Hay una gran necesidad de biomarcadores *in vivo* sensibles y específicos de VCI-VaD para el diagnóstico temprano y básicamente, un marcador de la eficacia terapéutica en estudios clínicos.

LECTURAS ADICIONALES

Gardener H *et al.*: Brain health and shared risk factors for dementia and stroke. Nat Rev Neurol 11:651, 2015.

Gorelick PB *et al.*: Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. Stroke 42:2672, 2011.

McAleese KE *et al.*: Post-mortem assessment in vascular dementia: Advances and aspirations. BMC Medicine 14:129, 2016.

Rizzi L *et al.*: Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. Biomed Res Int 2014:908915, 2014.

Rosenberg GA *et al.*: Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. J Cereb Blood Flow Metab 36:6, 2016.

Sachdev P *et al.*: Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: A VASCOG statement. Alzheimer Dis Assoc Disord 28:206, 2014.

426 Demencia con cuerpos de Lewy

William W. Seeley, Caroline M. Tanner, Bruce L. Miller

Aunque la enfermedad con cuerpos de Lewy (LBD, *Lewy body disease*) alguna vez se conceptualizó como una enfermedad de la sustancia negra, los estudios modernos humanos *post mórtem* con inmunohistoquímica de α-sinucleína revelaron que la patología de los cuerpos de Lewy y la neurita de Lewy por lo general comienza en los sistemas nerviosos entérico y autónomo antes de ascender por el tallo encefálico a la sustancia negra, sistema límbico y al final, a la corteza cerebral. En otras personas, la enfermedad puede iniciarse en el bulbo olfatorio y diseminarse hacia dentro a través de las conexiones del sistema olfatorio. Estos sitios de inicio, situados en interfaces neurales con el ambiente, sugieren a algunos que una exposición ambiental tóxica podría desencadenar la enfermedad. La concordancia con estos patrones generales varía en los pacientes individuales, y el tiempo y topología de progresión determinan el síndrome clínico. Algunas personas con enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson disease*) de larga evolución **(cap. 427)** sin deterioro cognitivo desarrollan despacio una demencia que se acompaña de alucinaciones visuales y fluctuación en el estado de alerta. En esta situación a menudo se usa el término *demencia de la enfermedad de Parkinson* (PDD, *Parkinson disease dementia*). En otros pacientes, la demencia y el síndrome neuropsiquiátrico preceden o surgen junto con el parkinsonismo y se establece el diagnóstico de *demencia con cuerpos de Lewy* (DLB, *dementia with Lewy bodies*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de DLB se caracteriza por alucinaciones visuales, parkinsonismo, fluctuación en el estado de alerta, sensibilidad a los neurolépticos, trastorno del comportamiento durante el sueño REM (REM, *rapid eye movements*) (RBD, *REM behavior disorder*) y a menudo hiposmia y somnolencia diurna excesiva. Son frecuentes los delirios de persecución, invasión y de identidad de persona o lugar (paramnesia reduplicativa). Tanto la PDD como la DLB pueden acompañarse o ir precedidas por síntomas de patología del tronco del encéfalo por debajo de la sustancia negra que incluyen estreñimiento, mareo ortostático, depresión/ansiedad y RBD; ahora la mayoría de los investigadores conceptualiza la DLB y PDD como puntos en un espectro de la patología de LBD. Cuando hay hipotensión ortostática, la DLB debe distinguirse de la atrofia multisistema con parkinsonismo **(cap. 432)**. El síncope recurrente discapacitante en la etapa temprana de la evolución, acompañado de espasmos laríngeos y distonía cervical sugieren atrofia multisistema con parkinsonismo. En la DLB, la ortostasis puede aparecer en una etapa temprana, pero rara vez se vuelve discapacitante hasta muy avanzada la enfermedad, cuando los síntomas neuropsiquiátricos y la disfunción cognitiva están bien establecidos.

Los pacientes con DLB y PDD son muy sensibles a las alteraciones metabólicas y en algunos, la primera manifestación de enfermedad es el delirio, a menudo desencadenado por una infección, un nuevo fármaco u otro trastorno sistémico. El delirio alucinatorio inducido por L-dopa prescrita para los síntomas del parkinsonismo atribuido a la PD también puede ser el hallazgo inicial para el diagnóstico de DLB o PDD. Por el contrario, los pacientes con deterioro cognitivo leve y alucinaciones a veces reciben antipsicóticos típicos o atípicos que inducen parkinsonismo marcado con dosis bajas debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigrales por la LBD subclínica. Son frecuentes las variaciones menores día a día en el funcionamiento cognitivo en las demencias, pero las fluctuaciones en la DLB pueden ser marcadas, con episodios de confusión, letargo o incluso estupor que se resuelven con rapidez. En cuanto a la función cognitiva, en la DLB hay una conservación relativa de la memoria episódica, pero a menudo con déficits visuoespaciales y ejecutivos más graves que en pacientes en la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer disease*). La gammagrafía cardiaca con yodo^{123}-metayodobencilguanidina para ilustrar la desnervación simpática posganglionar cardiaca y las imágenes por SPECT o PET para evaluar el transportador de dopamina pueden ayudar a distinguir la demencia con parkinsonismo debida a LBD de la causada por AD sola.

NEUROPATOLOGÍA

El rasgo neuropatológico clave en la LBD es la presencia de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy en núcleos específicos del tronco del encéfalo, sustancia negra, amígdala, giro del cíngulo y al final, la neocorteza. Los criterios de estadificación formales identifican tres etapas de ascenso: 1) predominio en el tronco del encéfalo, 2) límbica transicional y 3) neocortical difusa. Sin embargo, las personas sanas de edad avanzada también pueden tener cuerpos de Lewy aislados dispersos en la sustancia negra, amígdala o bulbo olfatorio. Los cuerpos de Lewy son inclusiones citoplásmicas intraneuronales que se tiñen con ácido peryódico de Schiff, pero que ahora se identifican con anticuerpos contra la proteína presináptica α-sinucleína. Los cuerpos de Lewy están compuestos por neurofilamentos rectos de 7-20 nm de largo con material amorfo circundante, que contienen epítopos reconocidos por anticuerpos contra proteínas fosforiladas y no fosforiladas de los neurofilamentos, ubiquitina y α-sinucleína. En general, es la pérdida neuronal y sináptica, más que la patología de Lewy en sí, lo que predice mejor los déficits clínicos. En muchos pacientes con DLB existe un déficit colinérgico profundo causado por el compromiso del prosencéfalo basal y el núcleo pedunculopontino, y puede ser un factor causante de las fluctuaciones, la falta de atención y alucinaciones visuales. Las deficiencias adrenérgicas por la afección del *locus* cerúleo mina aún más la vigilia y el estado de alerta.

TRATAMIENTO

Demencia con cuerpos de Lewy

Debido a la morbilidad concomitante frecuente con AD y la deficiencia colinérgica en la DLB, los inhibidores de la colinesterasa a menudo producen un beneficio significativo, reducen la alucinosis, estabilizan los síntomas delirantes e incluso ayudan con el RBD en algunos casos. Los programas de ejercicio maximizan la función motora y protegen contra lesiones por caídas. A menudo son necesarios los antidepresivos. A veces se requieren antipsicóticos atípicos, pero pueden agravar los síndromes extrapiramidales, incluso en dosis bajas, y deben usarse con cautela, ya que los efectos colaterales incluyen un mayor riesgo de muerte. Los pacientes con DLB son en extremo sensibles a los fárma-

cos dopaminérgicos (cap. 427), que deben ajustarse con cuidado; la tolerabilidad mejora con el uso concomitante de un inhibidor de la colinesterasa. **En el capítulo 25 se presenta una estrategia general para el tratamiento sintomático de la demencia.**

LECTURAS ADICIONALES

Goedert M *et al.*: 100 years of Lewy pathology. Nat Rev Neurol 9:13, 2013.

McKeith IG *et al.*: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology 89:88, 2017.

Morra LF, Donovick PJ: Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: A review. Int J Geriatr Psychiatry 29:569, 2014.

Sonni I *et al.*: Clinical validity of presynaptic dopaminergic imaging with 123I-ioflupane and noradrenergic imaging with 123I-MIBG in the differential diagnosis between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in the context of a structured 5-phase development framework. Neurobiol Aging 52:228, 2017.

Velayudhan L *et al.*: New therapeutic strategies for Lewy body dementias. Curr Neurol Neurosci Rep 17:68, 2017.

427 Enfermedad de Parkinson

C. Warren Olanow, Christine Klein, Anthony H.V. Schapira

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y OTROS CUADROS SIMILARES

La enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson's disease*) ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurodegenerativas sólo después de la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*). Sus signos clínicos peculiares fueron descritos por primera vez en 1817 por James Parkinson, médico inglés. Un hecho destacable es que Parkinson era un médico general que captó la esencia de este trastorno con base en la inspección visual de un puñado de pacientes. Se calcula que el número de personas con PD en las naciones más pobladas del mundo era ~4 millones en 2005, y se espera que esta cifra crezca a más del doble, hasta ~9 millones para el año 2030 con base en el envejecimiento de la población. La edad media de inicio de la PD es cercana a los 60 años y el riesgo de por vida es ~2% para los varones y 1.3% para las mujeres. La frecuencia de PD aumenta con el envejecimiento, pero se han registrado casos en la tercera década de edad, incluso más temprano, sobre todo en presencia de una mutación génica.

Desde el punto de vista clínico, la PD se caracteriza por temblor en reposo, rigidez, bradicinesia (lentitud) y trastorno de la marcha con inestabilidad postural, rasgos conocidos como los "signos cardinales" de la enfermedad. Las manifestaciones adicionales incluyen congelación de la marcha, dificultad para hablar, deglución alterada, trastornos autonómicos y una serie de manifestaciones no motoras que incluyen alteraciones sensitivas, trastornos del estado de ánimo, disfunción del sueño, deterioro cognitivo y demencia (véanse el cuadro 427-1 y la explicación más adelante).

Desde el punto de vista patológico, los datos distintivos de la PD son la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra (SNc), dopamina reducida en el estriado e inclusiones proteináceas intraneuronales conocidas como cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy que contienen sobre todo la proteína α sinucleína (fig. 427-1). El interés de las investigaciones se ha centrado más bien en el sistema dopaminérgico, pero la degeneración neuronal con formación de cuerpos de inclusión también abarca las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert (NBM, *nucleus basalis of Meynert*); neuronas noradrenérgicas del *locus* cerúleo (LC, *locus coeruleus*); neuronas serotoninérgicas en los núcleos dorsal del rafe del tronco encefálico y neuronas del sistema olfatorio, hemisferios cerebrales, médula espinal y sistema nervioso autónomo periférico. Esta patología "no dopaminérgica" posiblemente sea el punto de partida de la génesis de las manifestaciones clínicas no dopaminérgicas incluidas en el cuadro 427-1. Hay datos de que los signos patológicos comienzan en el sistema nervioso autónomo periférico, el sistema olfatorio

CUADRO 427-1 Cuadro clínico de la enfermedad de Parkinson

MANIFESTACIONES CARDINALES	OTRAS MANIFESTACIONES MOTORAS	MANIFESTACIONES NO MOTORAS
Bradicinesia	Micrografía	Anosmia
Temblor en el reposo	Facies de máscara (hipomimia)	Alteraciones sensitivas (como dolor)
Rigidez	Disminución del parpadeo	Trastornos del ánimo (como depresión)
Inestabilidad postural	Babeo	Alteraciones del sueño (p. ej., RBD)
	Voz apagada (hipofonía)	Alteraciones del sistema autónomo
	Disfagia	Hipotensión ortostática
	Bloqueo motor ("freezing")	Alteraciones del tubo digestivo
		Alteraciones de las vías genitourinarias
		Disfunción sexual
		Deterioro cognitivo/demencia

RBD, trastorno conductual del sueño REM.

y el núcleo motor dorsal del nervio vago en la zona inferior del tronco del encéfalo, para propagarse en forma seriada y abarcar la porción superior de dicho tronco (SNc) y los hemisferios cerebrales (estadificación de Braak). En realidad, los estudios epidemiológicos sugieren que los síntomas que reflejan el compromiso temprano de las neuronas dopaminérgicas, como estreñimiento, anosmia, trastorno del comportamiento durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y denervación cardiaca, pueden preceder al inicio de las manifestaciones motoras típicas de la PD varios años, si no décadas. Con base en estos hallazgos, se realizan esfuerzos para definir con exactitud una etapa premotora de la PD.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las denominaciones parkinsonismo o síndrome parkinsoniano son de índole general y se han acuñado para definir un síndrome manifestado por bradicinesia con rigidez y/o temblor. Incorpora una larga lista de enfermedades en el diagnóstico diferencial (cuadro 427-2) lo que refleja diferencias en la localización y patología en los diferentes componentes de los ganglios basales. Los ganglios basales son un grupo de núcleos subcorticales que incluyen el cuerpo estriado (putamen y núcleo caudado), el núcleo subtalámico (STN, *subthalamic nucleus*); globo pálido externo (GPe, *globus pallidus pars externa*); globo pálido interno (GPi, *globus pallidus pars interna*), y la SNc (fig. 427-2). Entre las formas de parkinsonismo, la más común es la enfermedad de Parkinson (en promedio, 75% de los casos). Desde el punto de vista histórico, se hacía el diagnóstico de la enfermedad con la presencia de dos de los tres componentes del síndrome parkinsoniano (temblor, rigidez y bradicinesia). Sin embargo, en la necropsia se detectó un error del 24% en el diagnóstico cuando se utilizaban los criterios mencionados. Más adelante, los estudios de correlación clinicopatológica señalaron que había mayor posibilidad de que el parkinsonismo que incluía temblor de reposo, síntomas asimétricos y una respuesta buena a la levodopa, anticipase un diagnóstico patológico certero. Con los criterios anteriores revisados (conocidos como los *Brain Bank Criteria* de Reino Unido), el diagnóstico clínico de PD se confirma en los procedimientos patológicos en 99% de los casos. La International Parkinson's Disease and Movement Disorder Society (MDS) sugirió en fecha reciente criterios clínicos revisados para la PD (conocidos como Criterios Clínicos Diagnósticos de la MDS para la enfermedad de Parkinson) que están en proceso de validación internacional. Aunque el parkinsonismo motor se ha mantenido como la manifestación central de la enfermedad, el diagnóstico de PD como la causa del parkinsonismo se basa en tres categorías adicionales de rasgos diagnósticos: criterios de apoyo (manifestaciones que aumentan la confianza en el diagnóstico de PD), criterios de exclusión absoluta y signos de alarma (que deben contrarrestarse con criterios de apoyo para permitir el diagnóstico de PD). Con base en estos criterios se delinearon dos niveles de certeza: la PD clínica establecida y la PD probable. Los criterios diagnósticos clave de la PD basados en los criterios MDS se muestran en el cuadro 427-2.

Los estudios de imágenes del sistema dopaminérgico cerebral en PD, con el uso de CT por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) o CT por emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) muestran una menor captación de los marcadores dopaminérgicos estriatales de forma asimétrica, particularmente en la zona posterior del putamen, preservando de forma relativa la captación en el núcleo caudado (fig. 427-3). Estos hallazgos reflejan la degeneración de

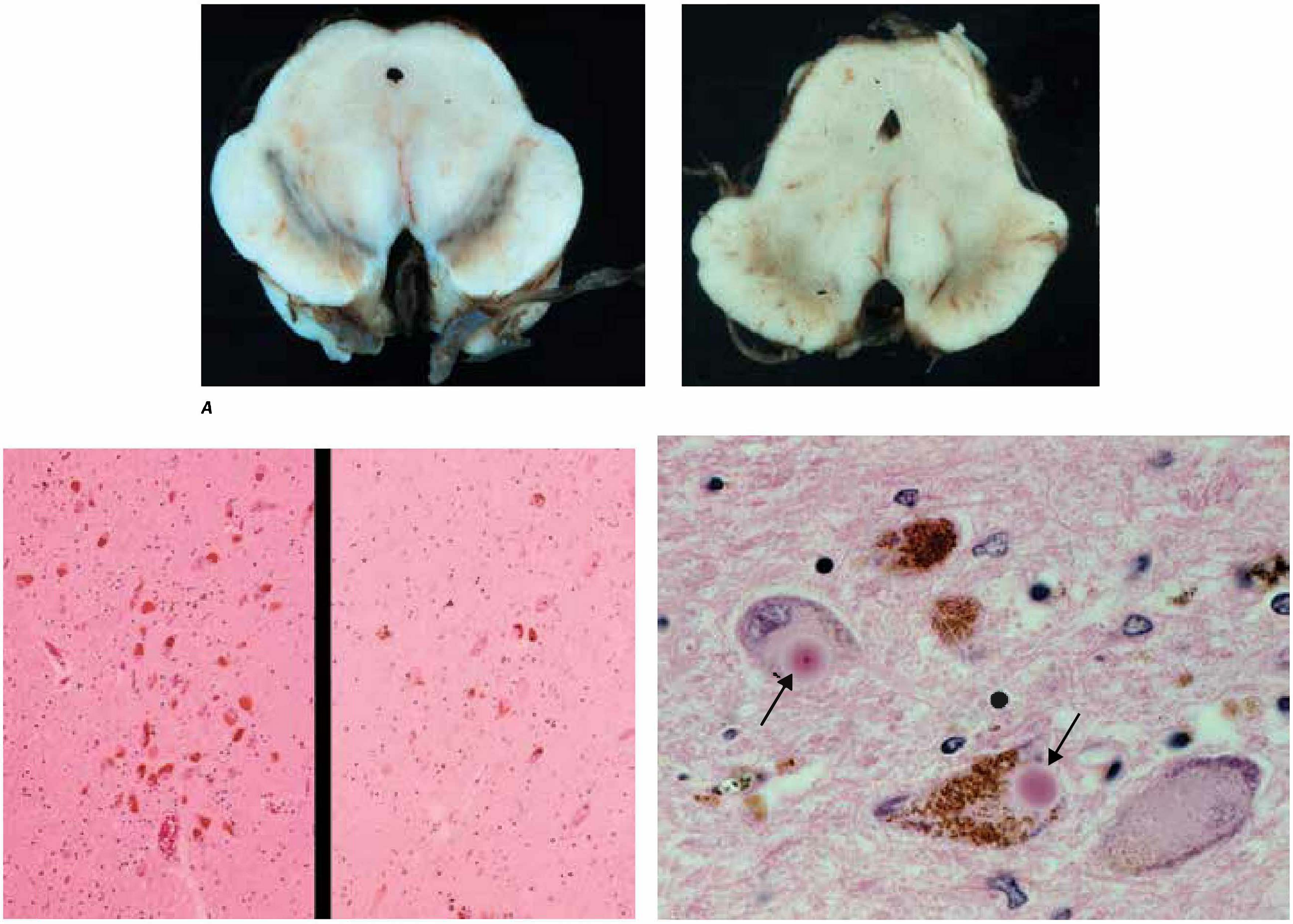


FIGURA 427-1 Piezas patológicas de un paciente con enfermedad de Parkinson (PD) en comparación con un testigo sano que demuestran (***A***) disminución del pigmento SNc en PD (*derecha*) en comparación con el testigo (*izquierda*) (***B***) Disminución en el número de células SNc en PD (*derecha*) en comparación con el testigo (*izquierda*) y (***C***) cuerpos de Lewy (*flecha*) *dentro de las* neuronas dopaminérgicas melanizadas en PD. SNc, sustancia negra pars compacta.

las neuronas dopaminérgicas del nigroestriado y la pérdida de terminaciones estriatales. Los estudios de imágenes son útiles en personas en que no hay certeza del diagnóstico (como las que tienen temblor distónico, esencial o psicógeno), o en investigaciones, pero rara vez se necesita en la práctica diaria, porque es posible definir y confirmar el diagnóstico sólo con los criterios clínicos. Esto puede cambiar en el futuro, cuando existan tratamientos modificadores de la enfermedad; y sea esencial realizar el diagnóstico lo antes posible. Las pruebas genéticas pueden ayudar a establecer el diagnóstico, pero no son habituales, ya que las formas monogénicas son raras y es probable que no expliquen más del 5% de los casos (véase la explicación más adelante). Debe considerarse una forma genética de PD en pacientes con historia familiar positiva, edad temprana de inicio (<40 años), un cuadro clínico específico o un antecedente étnico particular, y en estudios de investigación. Las mutaciones del gen *LRRK2* han atraído interés particular, porque son la causa más frecuente de PD familiar y causan aproximadamente un 1% de los casos esporádicos típicos de la enfermedad. Las mutaciones en *LRRK2* son una causa muy frecuente (~25%) de PD en judíos asquenazí y árabes bereberes del norte de África, pero existe una variabilidad considerable en la penetrancia y muchos portadores nunca desarrollan manifestaciones clínicas de PD. Las pruebas genéticas implican un interés particular en la investigación. También existe cierta evidencia de que el diagnóstico de PD, incluso de pre-PD, puede basarse en la presencia de acumulación de hierro en el SNC mediante ecografía transcraneal o protocolos especiales de MRI.

CUADRO 427-2 Diagnóstico diferencial del parkinsonismo

Enfermedad de Parkinson	Parkinsonismo atípico	Parkinsonismo secundario	Trastornos neurodegenerativos y otras formas de parkinsonismo
De origen genético	Atrofia multisistema	Inducido farmacológicamente	Enfermedad de Wilson
De tipo esporádico	De tipo cerebeloso (MSA-c)	Por tumor	Enfermedad de Huntington
Demencia con cuerpos de Lewy	De tipo parkinsoniano (MSA-p)	Por infección	Neurodegeneración con acumulación de hierro en encéfalo
	Parálisis supranuclear progresiva	De tipo vascular	SCA 3 (ataxia espinocerebelosa)
	Parkinsonismo	Hidrocefalia normotensiva	Ataxia-temblor-parkinsonismo asociado al X frágil
	Variante de Richardson	Traumatismo	Enfermedad por priones
	Síndrome corticobasal	Insuficiencia hepática	Distonía-parkinsonismo ligado a X
	Demencia frontotemporal	Toxinas (como monóxido de carbono, manganeso, MPTP, cianuro, hexano, metanol, disulfuro de carbono)	Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo
			Distonía con respuesta a dopa

MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

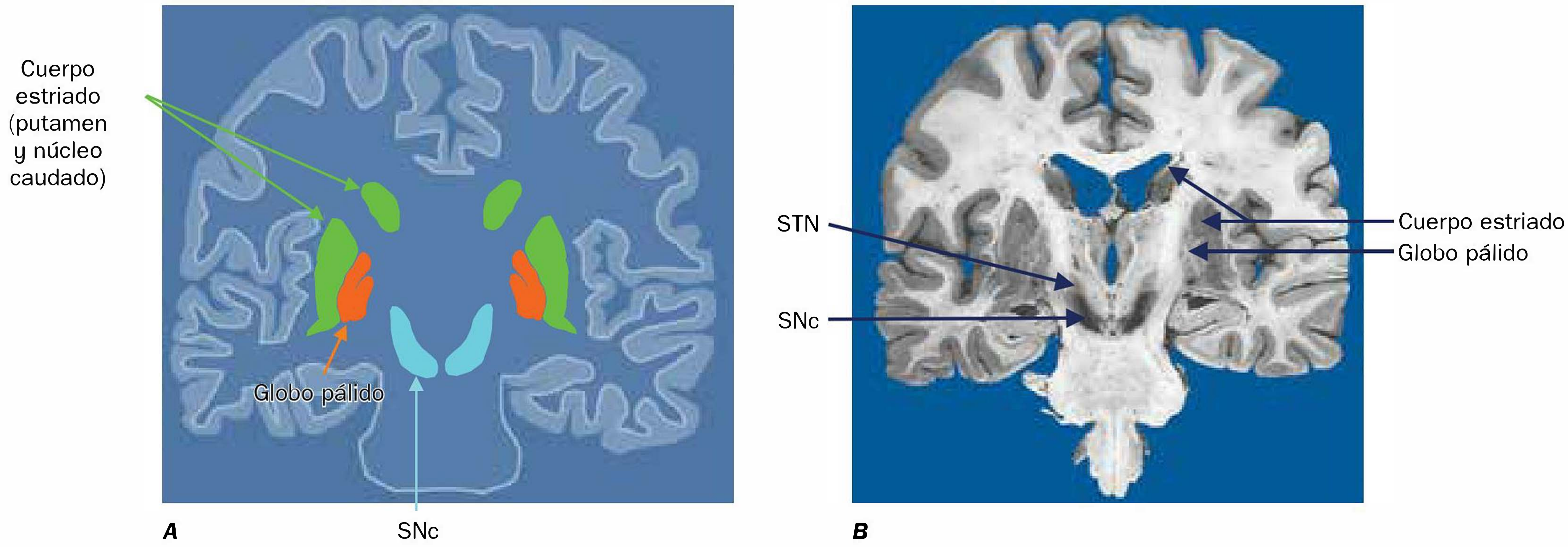


FIGURA 427-2 Núcleos de los ganglios basales. Corte coronal esquemático (***A***) y *post mórtem* (***B***) que ilustran los diversos componentes de los ganglios basales. SNc, parte compacta de la sustancia negra; STN, núcleo subtalámico.

Formas atípicas, secundarias y otras formas de parkinsonismo

El parkinsonismo atípico se refiere a un grupo de trastornos neurodegenerativos que casi siempre se relacionan con una patología más diseminada que la observada en la PD (quizá con degeneración del estriado, globo pálido, cerebelo y tronco del encéfalo, además de la SNc). Éstos incluyen la atrofia multisistema (MSA, *multiple system atrophy*), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y síndrome corticobasal (CBS, *corticobasal syndrome*). Como grupo, su manifestación inicial es el parkinsonismo (rigidez y bradicinesia), pero presentan diferencias clínicas con respecto a la PD, reflejando diferentes alteraciones patológicas subyacentes. En comparación con la PD, los parkinsonismos atípicos suelen caracterizarse por alteración precoz del habla y la marcha, ausencia de temblor de reposo, no hay asimetría motora, la respuesta a la levodopa es deficiente o no surge y un curso clínico más agresivo. En las etapas iniciales pueden mostrar un beneficio modesto con la levodopa y puede ser difícil de distinguir de la PD, pero el diagnóstico se aclara con la evolución de la enfermedad. En el examen patológico se encuentra neurodegeneración de la SNc (casi siempre sin cuerpos de Lewy) y la neurodegeneración es más extensa que la propia de la PD (véanse más adelante los trastornos individuales). Los datos de neuroimagen del sistema dopaminérgico por lo general no son útiles, porque se observa depleción dopaminérgica tanto en PD como en el parkinsonismo atípico. A diferencia de ello, los estudios de imágenes metabólicas y la red de los ganglios basales/tálamo (con el empleo de 2-F-desoxiglucosa) pueden ser útiles al mostrar un perfil de menor actividad en GPi, con mayor actividad en el tálamo, situación contraria a la observada en la enfermedad de Parkinson.

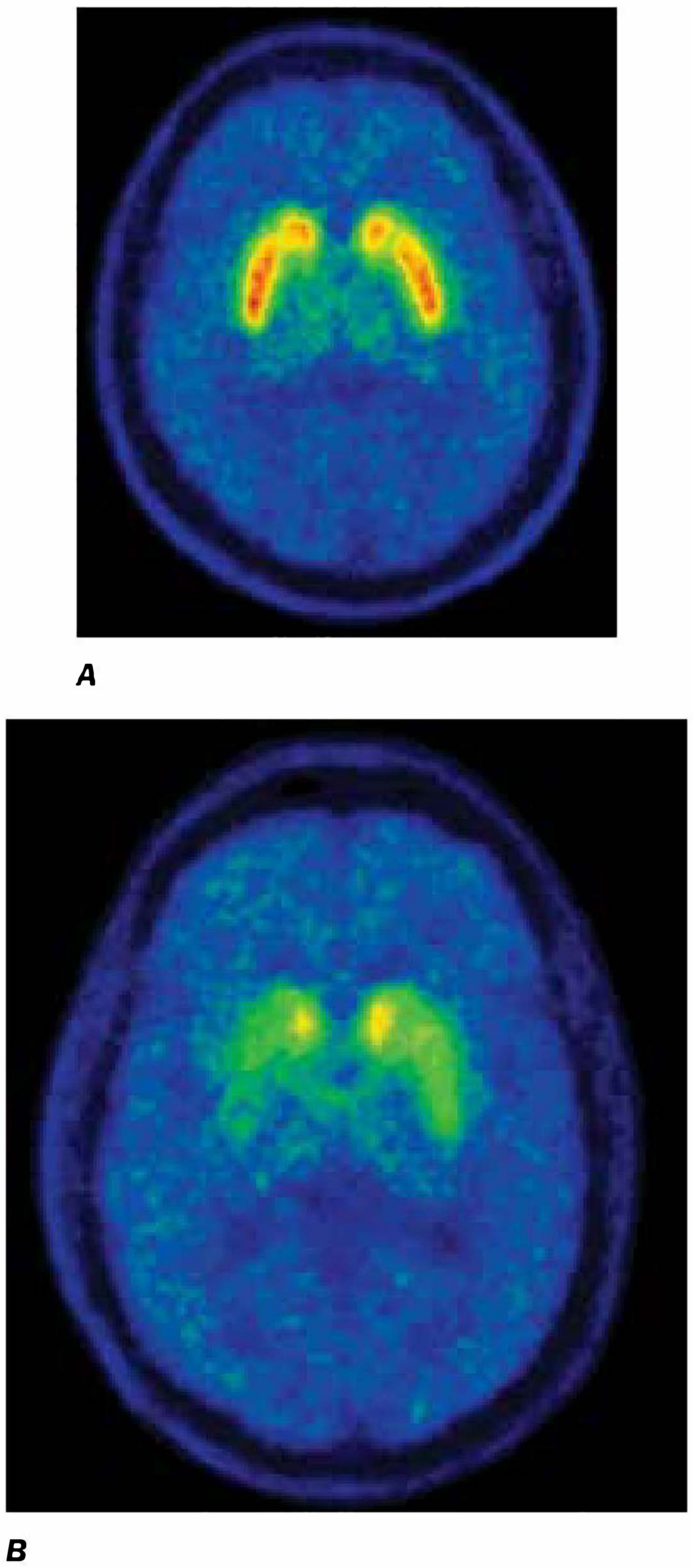


FIGURA 427-3 CT por emisión de positrones con [^{11}C] dihidrotetrabenazina (marcador de VMAT2) en un testigo sano (*A*) y en una persona con enfermedad de Parkinson (*B*). Se observa la disminución de la captación del marcador por parte del cuerpo estriado, que es más notable en la zona posterior del putamen y tiende a ser asimétrico. *(Por cortesía del Dr. Jon Stoessl.)*

La atrofia multisistema (MSA, *multiple-system atrophy*) se manifiesta con una combinación de signos parkinsonianos, cerebelosos y del sistema autónomo, y se divide en variante parkinsoniana (MSA-p) o cerebelosa (MSA-c). Desde el punto de vista clínico, cabe sospechar MSA cuando el cuadro inicial incluye parkinsonismo atípico junto con signos cerebelosos o disfunción notable del sistema autónomo (por lo común hipotensión ortostática) o ambos tipos de manifestaciones **(cap. 432)**. En la patología, MSA se caracteriza por degeneración de la SNc, el cuerpo estriado, el cerebelo y los núcleos olivares inferiores, junto con las características inclusiones citoplásmicas gliales (GCI, *glial cytoplasmic inclusions*), que se tiñen para α-sinucleína. En la MRI se identifica acumulación patológica de hierro en el núcleo estriado en las resonancias ponderadas en T2, un cambio importante de señal en la región de la superficie externa del putamen (reborde putaminal) en MSA-p o atrofia cerebelosa y del tronco encefálico (el signo protuberancial de "la cruz" **[fig. 432-2]**) en MSA-c. Por ahora no hay evidencia establecida de alguna mutación génica/factor de riesgo genético para MSA. Estudios recientes sugieren la posibilidad de que la MSA sea un trastorno por priones (véase la explicación más adelante).

La parálisis supranuclear progresiva (PSP, *progressive supranuclear palsy*) es una forma de parkinsonismo atípico que se caracteriza por movimientos sacádicos lentos, apraxia palpebral y restricción de los movimientos oculares verticales con especial limitación para la mirada hacia abajo. Las personas suelen presentar hiperextensión del cuello con alteración temprana de la marcha y caídas. En fases ulteriores se manifiesta la dificultad del habla y la deglución, además de deterioro cognitivo. Por lo general hay poca o ninguna respuesta a la levodopa. Se han identificado dos formas clínicas de PSP: una forma tipo "Parkinson" que se parece mucho a la PD en las etapas iniciales, incluyendo una respuesta positiva a la levodopa, y la forma clásica tipo "Richardson" que se caracteriza por las manifestaciones descritas antes. Por medio de MRI se puede identificar la atrofia característica del mesencéfalo con conservación relativa de la protuberancia (el "signo del colibrí" en las imágenes sagitales). En la imagen histopatológica, se advierte que PSP se caracteriza por degeneración de la SNc, los núcleos estriado, subtalámico, talámicos de la línea media y pálido, junto con ovillos neurofibrilares e inclusiones que se tiñen para la proteína tau. En al-

gunos casos familiares se han detectado mutaciones en el gen *MAPT*, que codifica la proteína tau.

El CBS es el menos frecuente de los tres parkinsonismos atípicos y por lo general se presenta con contracciones distónicas asimétricas y torpeza de una mano, junto con trastornos sensitivos corticales que se manifiestan con apraxia, agnosia, mioclono focal en una extremidad o fenómeno de extremidad ajena (en el que la extremidad asume una posición en el espacio sin que el sujeto esté consciente de la postura ni reconozca que la extremidad le pertenece). La demencia puede desarrollarse en cualquier fase de la enfermedad. Para hacer el diagnóstico, se deben presentar síntomas atribuibles a ambos, la corteza y los ganglios basales. A menudo, la MRI muestra atrofia cortical asimétrica, pero debe buscarse con cuidado. Los signos patológicos incluyen degeneración neuronal acromática con depósitos de la proteína tau. Puede haber una superposición considerable, tanto clínica como patológica, entre CBS y PSP, y pueden ser difíciles de distinguir sin una confirmación patológica.

Los parkinsonismos secundarios son resultado de diversos trastornos primarios, como fármacos, accidente vascular cerebral, tumores, infecciones o exposición a toxinas como el monóxido de carbono o el manganeso, que pueden dañar regiones específicas de los ganglios basales. Las manifestaciones clínicas reflejan la región de los ganglios basales dañada. Por ejemplo, los accidentes vasculares cerebrales o tumores que afectan la SNc pueden generar un cuadro clínico idéntico a la PD, mientras que las toxinas como el monóxido de carbono o manganeso que dañan el globo pálido simulan más el parkinsonismo atípico. La causa más común de parkinsonismo secundario la constituyen los antagonistas dopaminérgicos, como los neurolépticos; éstos se utilizan mucho en psiquiatría, *pero los médicos deben percatarse de que los fármacos como la metoclopramida, que se usan más bien para combatir problemas del tubo digestivo, también son neurolépticos* y causas frecuentes de parkinsonismo secundario así como de discinesia tardía **(cap. 428)**. Otros fármacos que originan parkinsonismo secundario son tetrabenazina, antagonistas de los canales del calcio (flunarizina, cinarizina) amiodarona y litio.

El parkinsonismo también puede observarse en la distonía con respuesta a dopa, un trastorno causado por una mutación en el gen *GTP-ciclohidrolasa 1* que genera un defecto en un cofactor para la tirosina hidroxilasa y altera la síntesis de dopa y dopamina. Aunque casi siempre se manifiesta como distonía **(cap. 428)**, puede manifestarse como una forma bioquímica de parkinsonismo (debido a la síntesis reducida de dopamina) que se parece mucho a la PD y responde a la levodopa, pero no se acompaña de anormalidades en la tomografía por emisión de positrones con fluorodopa (FD-PET, *fluoro-dopa-positron emission tomography*) ni se acompaña de neurodegeneración. Este diagnóstico debe considerarse en personas menores de 20 años que se presentan con un cuadro clínico que simula PD.

Por último, cabe considerar al parkinsonismo como una manifestación de otros trastornos degenerativos como las enfermedades de Wilson y Huntington (en particular la forma juvenil conocida como variante de Westphal), ciertos tipos de ataxia espinocerebelosa y trastornos neurodegenerativos con acumulación de hierro en el encéfalo, como la neurodegeneración causada por la pantotenatocinasa (PANK, *pantothenate kinase*) (antes conocida como enfermedad de Hallervorden-Spatz).

Algunas características que sugieren parkinsonismo pudieran depender de entidades diferentes de la enfermedad de Parkinson y se incluyen en el **cuadro 427-3**.

CUADRO 427-3 Manifestaciones que sugieren una causa atípica o secundaria de parkinsonismo

SÍNTOMAS/SIGNOS	OTRO DIAGNÓSTICO POR CONSIDERAR
Anamnesis	
Deterioroprecoz del habla y la marcha (no hay temblor ni asimetría motora)	Parkinsonismo atípico
Exposición a neurolépticos	Parkinsonismo inducido farmacológicamente
Comienzo antes de los 40 años	Forma genética de PD
Hepatopatía	Enfermedad de Wilson, degeneración hepatolenticular no wilsoniana
Alucinaciones precoces y demencia con desarrollo posterior de signos de PD	Demencia con cuerpos de Lewy
Diplopía, dificultad de la mirada hacia abajo	PSP
Respuesta deficiente o nula a una prueba adecuada con levodopa	Parkinsonismo atípico o secundario
Exploración física	
Demencia como primer signo o manifestación precoz	Demencia con cuerpos de Lewy
Hipotensión ortostática sobresaliente	MSA-p
Signos cerebelosos notables	MSA-c
Movimientos sacádicos lentos, con limitación de la mirada hacia abajo	PSP
Temblor postural simétrico de alta frecuencia (6-10 Hz) con un notable componente cinético	Temblor esencial

MSA-c, atrofia de tipo cerebelar de múltiples sistemas; MSA-p, atrofia de tipo parkinsoniano de múltiples sistemas; PSP, parálisis supranuclear progresiva.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Casi todos los casos de PD son de tipo esporádico (alrededor de 85 a 90%) y se desconoce su causa. Las mutaciones génicas (véase más adelante) son las únicas causas conocidas de la PD. Los estudios en gemelos sugieren que es posible que los factores ambientales intervengan en un grado más importante en personas mayores de 50 años, en tanto que los factores genéticos son más trascendentales en personas de menor edad. Sin embargo, la demostración de variantes genéticas de inicio más tardío (p. ej., *LRRK2* y *GBA*) contrarresta el énfasis en los factores ambientales, incluso en personas >50 años. La hipótesis del factor ambiental recibió apoyo con la demostración en el decenio de 1980, de que la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5, 6-tetrahidropiridina), excipiente en la elaboración ilícita de una droga similar a heroína, ocasionaba un síndrome similar a PD en drogadictos del norte de California. La MPTP es transportada al sistema nervioso central, donde se metaboliza hasta formar MPP^+, una toxina mitocondrial captada selectivamente por las neuronas dopaminérgicas que las daña. Sin embargo, no ha sido posible atribuir a MPTP o a compuestos similares a ella, casos esporádicos de enfermedad de Parkinson. La información epidemiológica sugiere que hay un mayor riesgo después de exposición a plaguicidas, vivir en zonas rurales y beber agua de pozos. Otras docenas de asociaciones se han descrito en estudios individuales, pero los resultados han sido inconsistentes y hasta ahora no se ha confirmado que un factor ambiental sea la causa o que contribuya a causar la PD. También se han identificado algunos posibles factores protectores en estudios epidemiológicos, como la cafeína, tabaquismo, uso de antiinflamatorios no esteroideos y bloqueadores de los canales del calcio. Tampoco se han confirmado la validez de estos hallazgos ni del mecanismo que los explica.

Se sabe que cerca de 5 a 15% de los casos tiene origen familiar y se han identificado múltiples mutaciones en genes de PD **(cuadro 427-4)**. Aunque está demostrado que las mutaciones monogénicas son causantes de PD, también se identificaron factores genéticos que elevan el riesgo de desarrollar PD. Grandes estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) identificaron 26 variantes génicas independientes (polimorfismos de nucleótido único) como factores de riesgo de PD, incluidas variantes en los genes *SNCA, LRRK2, MAPT* y *GBA*, así como en la región HLA del cromosoma 6. Se propuso que muchos casos de PD podrían deberse a un "doble golpe" involucrando la interacción entre (1) uno o más factores de riesgo genéticos que causan susceptibilidad, junto con (b) exposición a un factor ambiental tóxico que puede inducir alteraciones epigenéticas o en el DNA somático, o que tiene capacidad para dañar en forma directa el sistema dopaminérgico. En tal situación, se necesita que participen los dos factores para que surja PD, en tanto con la presencia de uno u otra solo no basta para que se produzca la enfermedad. Sin embargo, resulta notable que incluso si un factor de riesgo genético o ambiental duplica el riesgo para desarrollar PD, sólo supone un riesgo de 4% o menos a lo largo de la vida, por lo que no puede usarse para consejo genético individual.

Se han implicado varios factores en la patogenia de la muerte celular en la PD, incluidos el estrés oxidativo, inflamación, excitotoxicidad, disfunción mitocondrial y acumulación de proteínas mal plegadas con el estrés proteolítico consiguiente. Estudios recientes han demostrado que con el envejecimiento las neuronas dopaminérgicas cambian de la estimulación con sodio a la estimulación con calcio a través de canales del calcio; esto puede hacer que dichas neuronas de alta energía sean vulnerables a la neurotoxicidad mediada por calcio. Sea cual sea el mecanismo patógeno, al parecer surge la muerte celular (cuando menos en parte) por medio de un proceso apoptótico o "suicida" mediado por señales. Cada uno de los mecanismos mencionados permite identificar una posible diana para que actúen fármacos neuroprotectores. Sin embargo, no está claro cuál de es-

CUADRO 427-4 Causas genéticas confirmadas de la enfermedad de Parkinson*

DESIGNACIÓN* Y REFERENCIA	REFERENCIA DE GENEREVIEWS Y OMIM	INDICIOS CLÍNICOS	HERENCIA	SÍMBOLO PREVIO DEL *LOCUS*
1. PD típica				
PARK-*SNCA*	GeneReviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/ OMIM 168601	Mutaciones de cambio de aminoácido causan parkinsonismo típico. Las mutaciones por duplicación o triplicación en este gen causan parkinsonismo de inicio temprano con demencia prominente	AD	PARK1
PARK-*LRRK2*	GeneReviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1208/ OMIM 607060	PD con cuadro clínico típico	AD	PARK8
PARK-*VPS35*	GeneReviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/ OMIM 614203	PD con cuadro clínico típico	AD	PARK17
2. PD de inicio temprano				
PARK-*Parkin*	GeneReviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1155/ OMIM 600116	A menudo se presenta con distonía, casi siempre en una pierna	AR	PARK2
PARK-*PINK1*	GeneReviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/ OMIM 605909	A menudo se presenta con manifestaciones psiquiátricas	AR	PARK6
PARK-*DJ1*	GeneReviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/ OMIM 606324		AR	PARK7
3. Parkinsonismo				
PARK-*ATP13A2*	GeneReviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/ OMIM 606693	Síndrome de Kufor-Rakeb con parkinsonismo y distonía; manifestaciones adicionales: parálisis supranuclear de la mirada, espasticidad/signos piramidales, demencia, mini-mioclono facial-de fauces-digital, disfagia, disartria, disfunción olfatoria	AR	PARK9
PARK-*FBXO7*	GeneReviews http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/ OMIM: 260300	Parkinsonismo de inicio temprano con signos piramidales	AR	PARK15
PARK-*DNAJC6*	GeneReviews: n/a OMIM 615528	Puede presentarse con retraso mental y convulsiones	AR	PARK19
PARK-*SYNJ1*	GeneReviews: n/a OMIM 615530	Puede haber convulsiones, deterioro cognitivo, movimientos oculares anormales y distonía	AR	PARK20

* Acorde con las recomendaciones de la International Parkinson's and Movement Disorder Society (C Marras: Mov Disord 31:436, 2016).
AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; n/a, no disponible.

tos factores es primario, si son los mismos en todos los casos o específicos de un subgrupo de pacientes (genético), si actúan a través de una red de tal forma que se requieran múltiples alteraciones para producir neurodegeneración o si los hallazgos conocidos hasta ahora sólo representan un epifenómeno no relacionado con la causa real de la muerte celular que aún no se conoce **(fig. 427-4)**.

Aunque las mutaciones génicas sólo causen una minoría de todos los casos de PD, pueden ser útiles para señalar las vías y mecanismos patógenos y moleculares específicos que son fundamentales en el proceso de neurodegeneración y que podrían ser importantes en todas las formas de la enfermedad. Hoy en día, gran parte del interés se ha orientado a vías implicadas por las mutaciones en α-*sinucleína* (*SNCA*), GBA, *LRRK2* y *PINK1/Parkin*.

Aunque las mutaciones en *SNCA* son una causa extremadamente rara de PD, *SNCA* fue el primer gen vinculado con la enfermedad y el más investigado con respecto a mutaciones causales, variantes de riesgo, así como la función del gen y de la proteína que codifica. Las manifestaciones clínicas compartidas de los pacientes con mutaciones en *SNCA* incluyen edad más temprana de inicio de la enfermedad que en la PD no genética, progresión más rápida de los síntomas motores que en su mayoría responden a levodopa, presencia temprana de fluctuaciones motoras y presencia prominente de manifestaciones no motoras. Un hecho intrigante es que SNCA es un componente sustancial de los cuerpos de Lewy en pacientes tanto con las formas monogénica como esporádica de PD (fig. 427-1). La duplicación o triplicación del gen *SNCA* nativo también causa PD; los portadores de la triplicación tienen un compromiso más grave que los porta-

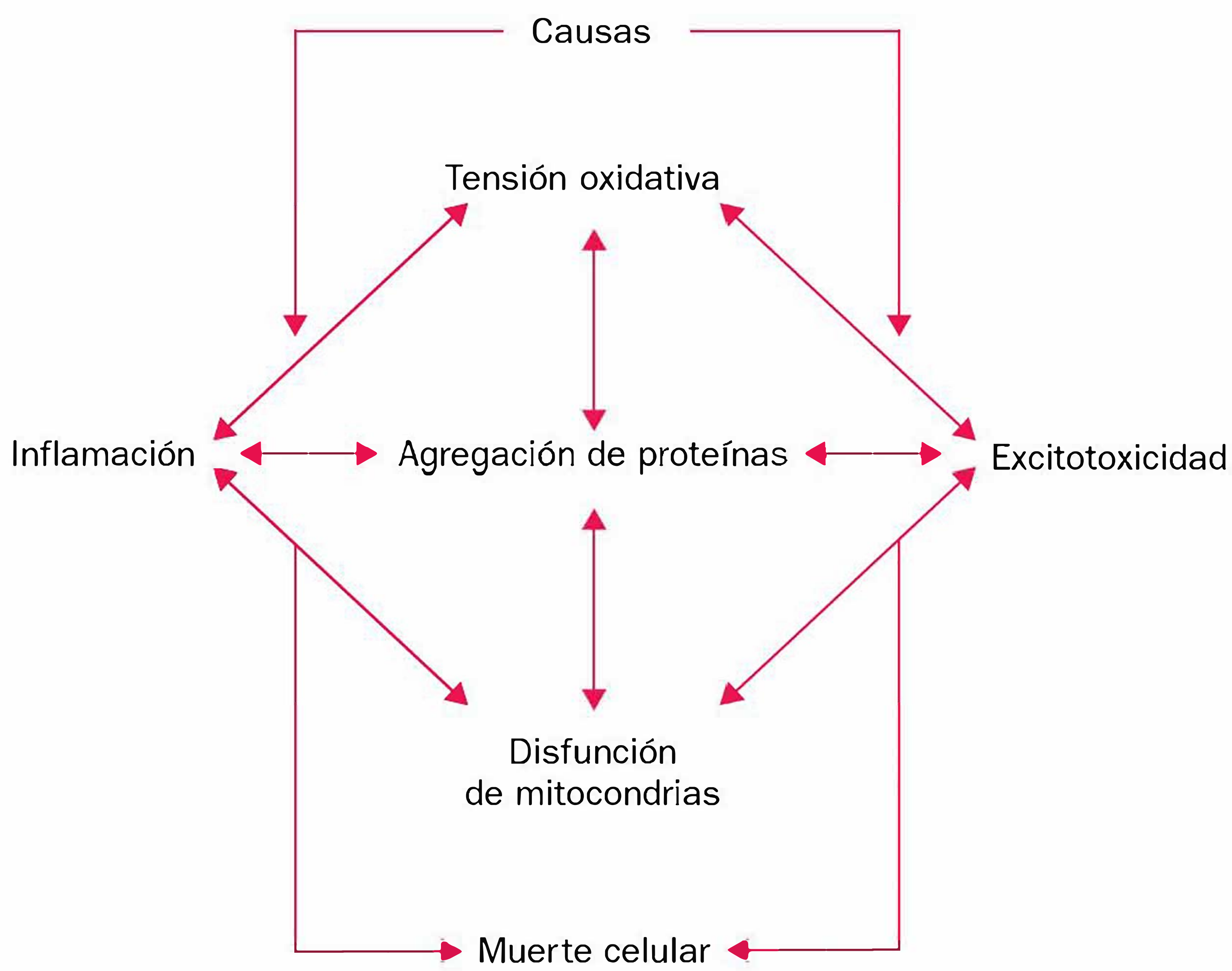


FIGURA 427-4 Representación esquemática de cómo interactúan los factores patogénicos implicados en la enfermedad de Parkinson a manera de red, lo que al final conduce a la muerte celular. La figura ilustra cómo la interferencia con cualquiera de estos factores no necesariamente interrumpe la cascada de la muerte celular. *(Con autorización de CW Olanow: Movement Disorders, 22:S-335,2007.)*

dores de duplicaciones. Estos hallazgos indican que el mero aumento en la síntesis de la proteína normal puede causar la enfermedad en una forma dependiente de dosis. Recientemente, se identificó que la patología tipo Lewy había surgido en neuronas dopaminérgicas de embriones sanos que habían sido implantadas en el cuerpo estriado de pacientes con PD, lo cual sugirió que la proteína anómala se había transferido de las células afectadas a las neuronas dopaminérgicas sanas. Basándose en los datos mencionados, se ha planteado que la α-sinucleína es un prion y PD es un trastorno basado en priones **(caps. 417 y 430)**. A semejanza de PrP^C, proteína de priones, la α-sinucleína se puede plegar de forma errónea para formar hojas ricas en β, unirse para generar oligómeros tóxicos y agregados, polimerizarse hasta formar placas amiloideas (es decir cuerpos de Lewy), ocasionar neurodegeneración y extenderse hasta abarcar neuronas sanas. En realidad, la inyección de fibrillas de SNCA en el estriado de roedores tanto transgénicos como salvajes induce el desarrollo de patología de Lewy en las neuronas hospedadoras, neurodegeneración, alteraciones conductuales, con diseminación de la patología de SNCA a sitios con conexión anatómica. Otro dato a favor de esta hipótesis es la demostración de que la inoculación de α-sinucleína derivada de cuerpos de Lewy humanos induce la degeneración de las células dopaminérgicas y patología tipo Lewy extensa en ratones y primates. En conjunto, estas evidencias respaldan la posibilidad del desarrollo de tratamientos neuroprotectores para PD con base en la inhibición de la acumulación o en la aceleración de la eliminación de los agregados de SNCA, con reducción de niveles de SNCA en el hospedador o con bloqueo del fenómeno de "plantilla" en el que la SNCA mal plegada favorece el plegamiento anómalo de la proteína nativa en una reacción en cadena semejante a un prion.

Las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (*GBA*) son el factor de riesgo más importante en términos del tamaño del efecto para el desarrollo de PD y existe un vínculo fisiopatológico experimental directo entre las concentraciones elevadas de SNCA y las disminuidas de GBA. *GBA* codifica la enzima glucocerebrosidasa (GC-asa), que favorece la función lisosómica e intensifica la eliminación de las proteínas mal plegadas. La identificación de *GBA* como un gen de riesgo para PD surgió de la observación clínica de que los pacientes con enfermedad de Gaucher (GD, *Gaucher's disease*) y sus familiares a menudo tienen signos de parkinsonismo. Esta observación clínica de un vínculo entre la GD y la PD llevó al descubrimiento de que varias mutaciones en *GBA*, que causan la GD con patrón autosómico recesivo, confieren un riesgo para desarrollar PD, también en un estado heterocigoto. Además, la actividad baja de GC-asa debida a las mutaciones en *GBA* afecta la función lisosómica, lo que permite la acumulación de SNCA. Esta acumulación también inhibe la función lisosómica y reduce aún más la GBA nativa, ya que interfiere con el tránsito entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. A su vez, esto reduce la actividad de GBA y aumenta más la acumulación de SNCA. Al respecto, hay que señalar que la función lisosómica está alterada y la cantidad de GC-asa está disminuida en pacientes con PD esporádica. Estos hallazgos sugieren que esta vía molecular podría aplicarse no sólo a personas con GD o con mutación en *GBA*, sino también a pacientes con PD esporádica u otras sinucleinopatías que tienen dos alelos *GBA* nativos. Estos efectos bidireccionales de SNCA y GBA forman un ciclo de retroalimentación positiva que después de rebasar un umbral teórico, podría conducir a la enfermedad autopropagada. Hay estudios en curso con fármacos que intensifican la actividad de GC-asa.

Ya hay siete mutaciones diferentes en *LRRK2* que tienen una relación clara con la PD, p.G2019S es la más frecuente debido a un efecto fundador en las poblaciones judía asquenazí y árabe del norte de África. Las mutaciones en *LRRK2* representan 3 a 41% de los casos de PD familiar (según la población específica) y también se encuentran en casos que parecen esporádicos, aunque con una menor tasa. El fenotipo de la mutación LRRK2 p.G2019S es indistinguible del de la PD esporádica, aunque el temblor parece más frecuente y el temblor de la pierna puede ser un indicio diagnóstico útil. Se desconoce el mecanismo que ocasionaría la muerte celular con tal mutación, pero se piensa que participan cambios en la actividad cinasa, con alteración de la fosforilación de proteínas objetivo (autofosforilación) y posiblemente disfunción lisosómica. Los inhibidores de cinasa pueden bloquear la toxicidad asociada con mutaciones de *LRRK2* en modelos de laboratorio, y ha surgido enorme interés en la síntesis de fármacos dirigidos a este blanco. Sin embargo, es posible que los inhibidores de cinasa sean tóxicos y la mayoría de los pacientes de PD no tiene una mutación de *LRRK2*.

Las mutaciones de los genes *Parkin* y *PINK1* también se han identificado como causa de la PD. Las mutaciones en *Parkin* son las más frecuentes y la principal causa de PD autosómica recesiva y de inicio temprano, causa hasta 77% de los casos de PD juvenil, con edad de inicio menor a los 20 años, y de 10 a 20% de la PD de inicio temprano en general. La enfermedad es de progresión lenta, responde bien al tratamiento antiparkinsoniano y a menudo se complica por distonía, aunque rara vez por demencia. En el examen patológico, la neurodegeneración tiende a limitarse a la SNc y LC en pacientes con mutaciones en *Parkin*; casi nunca hay cuerpos de Lewy. Se desconoce la razón de estas diferencias con la PD típica, pero es posible que se relacione con la alteración de la ubiquitinización de las proteínas dañadas (la parkina es una ligasa de la ubiquitina). Los fenotipos clínicos de la PD relacionada con *Parkin* y con *PINK1* son similares. Estudios recientes sugieren la participación de las proteínas parkina y PINK1 en el recambio y depuración de las mitocondrias dañadas (mitofagia), y las mutaciones en *Parkin* y *PINK1* causan disfunción mitocondrial en animales transgénicos que puede corregirse con la sobreexpresión de parkina o con fármacos que actúan en la cadena de transferencia electrónica mitocondrial, como la vitamina K_2. La mejoría en la función de las mitocondrias es un blanco potencial terapéutico especialmente atractivo porque los estudios *post mórtem* en pacientes con PD muestran un defecto en el complejo I de la cadena respiratoria en las neuronas de la SNc.

Por tanto, se han acumulado pruebas de que la genética interviene de manera importante en las formas familiar y "esporádica" de PD. Cabe prever que los mejores conocimientos de las vías que participan en la muerte celular causada por dichas mutaciones permitirán la creación de modelos animales más relevantes de PD y blancos para el desarrollo de fármacos neuroprotectores gen-específicos.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En la **figura 427-5** se incluye el modelo clásico de la organización funcional de los ganglios basales en situación normal y en la PD. Una serie de circuitos neuronales vincula a los ganglios basales con las regiones corticales correspondientes, en una forma somatotópica, regulando la función motora. El núcleo estriado constituye la principal región de entrada de los ganglios basales, en tanto que las principales regiones de salida son el GPi y la SNr. Las regiones de entrada y de salida están unidas por vías directas e indirectas, que ejercen efectos recíprocos en la vía de salida de la actividad de los ganglios basales. La salida de los ganglios basales transmite tono inhibidor a las neuronas talámicas (GABAérgica) y del troncoencéfalo, que a su vez conectan con los sistemas motores de la corteza cerebral y la médula espinal para regular la función motora. Un aumento en la actividad neuronal en las regiones de salida de los ganglios basales (GPi/SNr) se relaciona con pobreza de movimiento o parkinsonismo, mientras que la disminución de la salida facilita el movimiento y los movimientos involuntarios. Las proyecciones dopaminérgicas de neuronas de la SNc modulan la activación neuronal y estabilizan la red de ganglios basales. Por tanto, la inervación dopaminérgica normal facilita la selección del movimiento deseado y rechaza los movimientos indeseables. Los circuitos corticales, según planteamientos actuales, también intervienen de manera importante para regular las funciones conductual, emocional y cognitivas normales.

En la PD, la denervación dopaminérgica con la disminución del tono dopaminérgico intensifica la descarga de impulsos de las neuronas en el STN y el GPi, con lo cual se produce la inhibición excesiva del tálamo, disminuye la activación de los sistemas motores corticales y surgen las manifestaciones parkinsonianas (fig. 427-5). La importancia actual de la cirugía en el tratamiento de PD se basa en el modelo comentado, el cual anticipó que las lesiones o la estimulación de alta frecuencia del STN y el GPi podrían disminuir dicha hiperactividad neuronal y mejorar las características de la enfermedad de Parkinson.

TRATAMIENTO

Enfermedad de Parkinson

LEVODOPA

La levodopa, desde que se introdujo a finales de 1960, ha sido la base del tratamiento de PD. Los experimentos que Carlsson hizo a finales de 1950 demostraron que el bloqueo de la recaptación de la dopamina, con el uso de reserpina, inducía un cuadro parkinsoniano en los conejos, situación que podría ser revertida con la levodopa, precursora de la dopamina. Más adelante, Hornykiewicz demostró una deficiencia de dopamina en el núcleo estriado de sujetos con PD y sugirió el posible beneficio del tratamiento de sustitución de la dopamina. La dopamina no cruza la barrera hematoencefálica (BBB, *blood-brain barrier*), y por ello las investigaciones en humanos se comenzaron con el uso de levodopa, un precursor de la dopamina. Las investigaciones en la década siguiente confirmaron la utilidad de la levodopa y revolucionaron el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

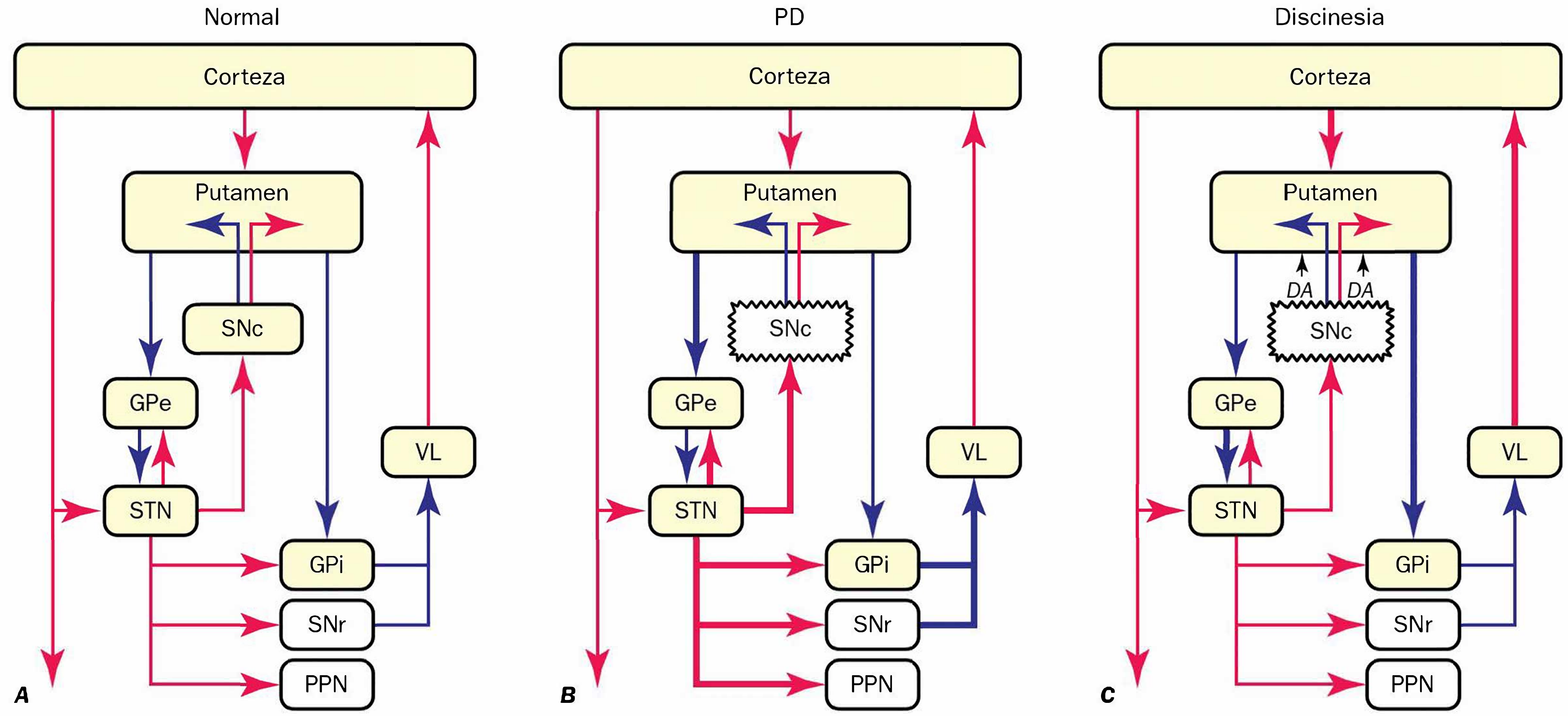


FIGURA 427-5 Organización de los ganglios basales. Modelo clásico de organización de los ganglios basales en condiciones normales (***A***), enfermedad de Parkinson (PD) (***B***), y en la discinesia inducida por levodopa (***C***). Las conexiones inhibidoras están marcadas con *flechas azules*; las excitadoras, con *flechas rojas*. El núcleo estriado es la principal estructura de entrada de los impulsos, recibe proyecciones glutamatérgicas provenientes de la corteza. GPi y SNr son las principales regiones de envío de impulsos y establecen proyecciones con las regiones corticotalámica y motora del tronco encefálico. El cuerpo estriado y Gpi/SNr están conectados por vías directas e indirectas. Este modelo predice que el parkinsonismo es consecuencia de la intensificación de las descargas neuronales en STN y Gpi y que por tanto pudiera ser beneficiosa la lesión o DBS en estas regiones anatómicas. El concepto anterior sentó las bases para el planteamiento teórico de los tratamientos quirúrgicos en PD. El modelo también predice que la discinesia es consecuencia de la disminución de impulsos desde las regiones de salida lo que resulta en una activación cortical excesiva por parte del tálamo. El componente anterior del modelo no es totalmente cierto, porque las lesiones de Gpi mejoran la discinesia en PD y no la intensifican y ello sugiere que la frecuencia de emisión de impulsos es simplemente uno de los componentes que culmina en la presencia de discinesia. DBS, estimulación cerebral profunda; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; PPN, núcleo pedunculopontino, SNc, parte compacta de la sustancia negra; SNr, sustancia negra pars reticulata; STN, núcleo subtalámico; VL, tálamo ventrolateral. *(Con autorización de JA Obeso et al.: Trends Neurosci 23:S8, 2000.)*

La levodopa se administra sistemáticamente en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa periférica para evitar su metabolización periférica a dopamina, lo cual evita el desarrollo de náuseas,vómitos e hipotensión ortostática por la activación de receptores dopaminérgicos en el área postrema, que no están protegidos por la BBB. En Estados Unidos, la levodopa se combina con la carbidopa (Sinemet®), mientras que en otros países se combina con benserazida (Madopar®). La levodopa más un inhibidor de la descarboxilasa también está disponible en una formulación metilada, una formulación de liberación controlada y en combinación con un inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT). En fecha reciente se aprobó además una formulación de levodopa de acción prolongada. En este momento hay una forma inhalada de levodopa que se absorbe de manera rápida y fiable en etapa avanzada de investigación como tratamiento de rescate para episodios "off" individuales (véase más adelante).

La levodopa sigue siendo el tratamiento sintomático más eficaz en PD y el fármaco de referencia con el cual se comparan los nuevos tratamientos. Ningún tratamiento médico o quirúrgico actual provoca un beneficio anti-parkinsoniano mayor que los que obtiene la levodopa. La levodopa mejora las manifestaciones motoras clásicas de la enfermedad; prolonga la independencia y la capacidad de trabajo remunerado, incrementa la calidad de vida y también prolonga la esperanza de vida. Prácticamente todos los enfermos de PD experimentan mejoría y el hecho de no lograrla después de un lapso de prueba adecuado debe hacer que se cuestione el diagnóstico.

A pesar de lo comentado, la acción de la levodopa tiene importantes limitaciones. Los efectos secundarios agudos de tipo dopaminérgico incluyen náusea, vómito e hipotensión ortostática. Por lo general son transitorios y pueden evitarse si se inicia con dosis bajas y un ajuste gradual. Si persisten, pueden tratarse con dosis adicionales de un inhibidor de la descarboxilasa periférico (p. ej., carbidopa), con su administración junto con alimentos o con la adición de un bloqueante periférico de la dopamina, como domperidona (no disponible en Estados Unidos). De mayor importancia son las complicaciones motoras (véase adelante) que se presentan en la mayor parte de los pacientes que reciben levodopa por tiempo prolongado. Además, la progresión de la enfermedad continúa, y pueden surgir manifestaciones como problemas neuropsiquiátricos, caídas, "*freezing*", disfunción autonómica, trastornos del sueño y demencia, que no se controlan bien con la levodopa. Por tal razón, las manifestaciones no dopaminérgicas mencionadas (en especial las caídas y la demencia) constituyen el origen principal de discapacidad y las razones principales para la institucionalización de sujetos con PD avanzada.

Las complicaciones motoras inducidas por la levodopa consisten en fluctuaciones de la respuesta motora (episodios "on" cuando el fármaco ejerce su acción terapéutica y episodios "off" cuando las características del parkinsonismo vuelven) y presencia de movimientos involuntarios conocidos como discinesias **(fig. 427-6)**. Cuando los pacientes comienzan a recibir levodopa los beneficios duran muchas horas a pesar de que el fármaco tiene una semivida relativamente corta (60 a 90 min). Sin embargo, al continuar el tratamiento, se tornan cada vez más breves los lapsos de beneficio después de recibir dosis individuales, hasta que se acerca a la semivida del fármaco; esta desaparición del beneficio se conoce como *efecto "wearing-off" o* deterioro de fin de dosis. En casos más graves, el paciente puede presentar un retraso en alcanzar una respuesta farmacológica (retraso del "on") o ninguna respuesta a una dosis particular (ausencia de la fase de activación o no respuesta "on"). Las discinesias tienden a presentarse en el momento del máximo beneficio clínico y de la concentración plasmática máxima del fármaco (discinesias de pico de dosis). Por lo común, tienen naturaleza coreiforme, pero pueden manifestarse en la forma de distonía, movimientos mioclónicos y otros trastornos del movimiento. Si son poco intensos, casi no causan molestias, pero pueden ser incapacitantes en caso contrario y limitar la capacidad de utilizar plenamente la levodopa para controlar las manifestaciones de la PD. En fases más avanzadas, se puede definir un ciclo del fármaco de periodos "activos (on)", complicados por discinesias incapacitantes, e "inactivos (off)", en que se presentan las manifestaciones de parkinsonismo intenso y posturas distónicas dolorosas. Los enfermos también presentan las "discinesias difásicas" que se producen cuando la dosis de levodopa comienza a actuar y tal situación se repite cuando la acción está en fase de desaparición. De manera típica, las discinesias difásicas consisten en movimientos transitorios, estereotipados, rítmicos que abarcan predominantemente las extremidades inferiores y que a menudo se acompañan de las manifestaciones parkinsonianas en otras regiones corporales. Es posible aliviarlas por incremento de la dosis del fármaco, aunque dosis cada vez mayores pueden inducir discinesias de pico de dosis cada vez más intensas. Estudios doble ciego a largo plazo muestran que las com-

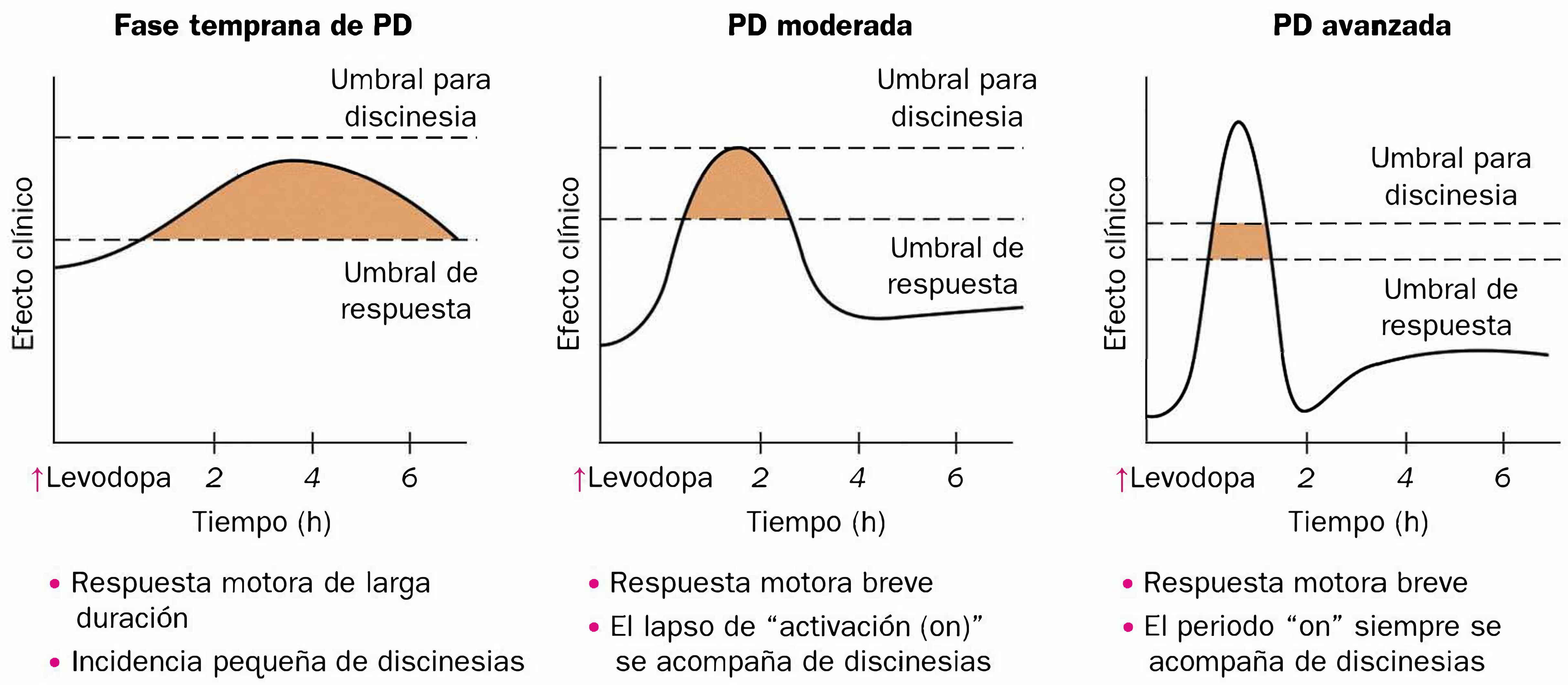


FIGURA 427-6 Cambios en la respuesta motora con la administración de la levodopa de forma crónica. Complicaciones motoras inducidas por levodopa. Esquema del acortamiento gradual de la duración de una respuesta motora beneficiosa a la levodopa ("wearing off" o deterioro de fin de dosis) y la presencia de discinesias que complican el periodo "on". PD, enfermedad de Parkinson.

plicaciones motoras se relacionan con la dosis y que pueden minimizarse si se usa la dosis más baja de levodopa que produzca un beneficio satisfactorio y con el uso de polifarmacia para evitar el aumento en la dosis de levodopa.

No se conoce en detalle el origen de las complicaciones motoras inducidas por levodopa. Muestran mayor posibilidad de presentarse en mujeres, sujetos jóvenes con enfermedad intensa y con dosis más altas de levodopa. El modelo clásico de los ganglios basales ha sido útil para conocer el origen de las manifestaciones motoras en la PD, pero no ha sido tan provechoso para entender lo referente a las discinesias inducidas por levodopa (fig. 427-5). El modelo anticipa que la sustitución de dopamina podría inhibir de manera excesiva el sistema de impulsos de salida del globo pálido y con ello hacer que aumente la actividad talamocortical, haya una mayor estimulación de las regiones motoras corticales y presentarse discinesia. Sin embargo, las lesiones del globo pálido que anulan totalmente su generación de impulsos, se acompañan de mejoría de la discinesia y no de inducción de la misma, tal como lo sugiere el modelo clásico. En la actualidad se piensa que la discinesia es consecuencia de las alteraciones (inducidas por levodopa) en el patrón de descarga neuronal del GPi/SNr (pausas, brotes, sincronía y otros más), y no simplemente por el cambio en la frecuencia de descarga. Esto provoca la transmisión de información errónea desde el globo pálido al tálamo/corteza y con ello surge discinesia. Las lesiones quirúrgicas o la estimulación de alta frecuencia en el GPi o el STN aminoran la discinesia por interferencia (bloquean o enmascaran) de esta actividad neuronal anormal lo que previene la transferencia de información anómala a los sistemas motores. También ha surgido un interés reciente en el uso de ultrasonido para dañar estas regiones específicas de manera relativamente no invasiva.

Los datos actuales sugieren que la alteración de los patrones de descarga de las neuronas y las complicaciones motoras dependen de la sustitución no fisiológica de levodopa. En circunstancias normales, las concentraciones de dopamina del cuerpo estriado se mantienen de forma relativamente constante. En el caso de la PD, muestran degeneración las neuronas dopaminérgicas y la generación de dopamina del cuerpo estriado depende de la disponibilidad periférica de levodopa. Las dosis intermitentes de levodopa de acción corta originan fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, dada la variabilidad del tránsito del fármaco del estómago al duodeno, sitio en que se absorbe, y también por la semivida corta del medicamento. Tal variabilidad origina la exposición de los receptores dopaminérgicos a concentraciones irregularmente altas y bajas de dopamina. Se ha planteado la hipótesis de que el aporte más continuo de levodopa evitaría la aparición de complicaciones motoras. En realidad, un estudio reciente doble ciego, con doble placebo y doble ajuste de dosis demostró que la infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa se relaciona con mejoría significativa en el tiempo "off" y el tiempo "on" sin discinesia en pacientes con PD avanzada, en comparación con la levodopa oral estándar optimizada. Estos beneficios son superiores a los observados en estudios controlados doble ciego con otros fármacos dopaminérgicos y este tratamiento ya está aprobado en Estados Unidos y Europa. Sin embargo, el tratamiento se complica por los posibles eventos adversos graves relacionados con el procedimiento quirúrgico y la colocación de una sonda, además de la inconveniencia del sistema de infusión. Hay nuevas estrategias en evaluación en las que la levodopa se administra de manera continua por infusión subcutánea o en formulaciones de levodopa orales de acción prolongada en un esfuerzo por evitar la necesidad de un procedimiento quirúrgico. Una formulación inhalada de levodopa se encuentra en etapa avanzada de desarrollo como tratamiento de rescate agudo para episodios "off" individuales.

En sujetos tratados con levodopa se observan a veces alteraciones del comportamiento. Se ha descrito un síndrome de desregulación dopaminérgica en individuos que necesitan ávidamente levodopa y que reciben dosis frecuentes e innecesarias del fármaco, casi como una adicción. Los enfermos de PD que reciben dosis altas de levodopa también pueden mostrar comportamientos ausentes de propósito e involuntarios como ensamblar y desensamblar objetos o acumularlos y repartirlos. Lo anterior se conoce como actos compulsivos, término tomado de la descripción sueca para los comportamientos incoherentes de los consumidores de anfetaminas por tiempo prolongado. Con la levodopa a veces surge hipersexualidad y otros trastornos del control de impulsos, aunque más bien se observan con los agonistas dopaminérgicos.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Tales fármacos integran un grupo heterogéneo de sustancias que actúan directamente en los receptores dopaminérgicos. A diferencia de la levodopa, no necesitan metabolizarse hasta obtener un producto activo y tampoco son objeto de metabolismo oxidativo. Los primeros agonistas dopaminérgicos fueron los derivados del cornezuelo de centeno o ergotamínicos (como la bromocriptina, la pergolida y la cabergolina) y ocasionaron los efectos secundarios propios de tal sustancia, incluidos daños en válvulas del corazón y fibrosis pulmonar. Han sido sustituidos en gran medida por la segunda generación de agonistas dopaminérgicos no provenientes del cornezuelo o no ergotamínicos (como pramipexol, ropinirol o rotigotina). En términos generales, los agonistas dopaminérgicos no tienen una eficacia similar a la de levodopa. Se introdujeron de forma inicial en la práctica clínica como complementos de la levodopa para mejorar la función motora y acortar el tiempo de "inactividad u 'off'" del fármaco en situaciones de fluctuación de las dosis. Más tarde, se demostró que los agonistas dopaminérgicos, a lo mejor por tener una acción relativamente larga, inducían menos discinesias que la levodopa. Por esta razón, muchos médicos comienzan el tratamiento con un agonista dopaminérgico, en particular en pacientes jóvenes, aunque al final se necesitan en todos los casos complementos de levodopa. Esta perspectiva se ha moderado por el reconocimiento de que los agonistas de la dopamina tienen efectos adversos que pueden ser graves, como los episodios de sueño no deseados y los trastornos en el control de impulsos (véase más adelante). En Estados Unidos se distribuyen el ropinirol y el pramipexol, en presentaciones orales de liberación inmediata (tres veces al día) o prolongada (una vez al día). La rotigotina se administra como parche transdérmico aplicado una vez al día y puede ser útil para tratar a los pacientes quirúrgicos que permanecen en ayuno. La apomorfina es un agonista de la dopamina con eficacia comparable a la levodopa, pero debe administrarse por vía parenteral, ya que se metaboliza de manera rápida y extensa si se toma por VO. Su semivida y su actividad son breves (45 min). Por lo común, se

le aplica por vía subcutánea como fármaco de rescate para tratar los episodios intensos de "off" de la levodopa. La apomorfina también se puede administrar por goteo endovenoso continuo y, según estudios, disminuye el tiempo de "off" y la discinesia en enfermos en fase avanzada. Esta última estrategia no está aprobada en Estados Unidos. Una formulación sublingual en bicapa de apomorfina está en etapa avanzada de desarrollo como tratamiento rápido y fiable para periodos "off" individuales que evita la necesidad de una inyección subcutánea (SC).

El uso de agonistas dopaminérgicos ocasiona muy diversas reacciones secundarias. Las de tipo agudo son de manera predominante dopaminérgicas e incluyen náusea, vómito e hipotensión ortostática. Como con la levodopa, pueden evitarse si se inicia con dosis bajas con ajuste lento. Los efectos secundarios que surgen con el uso por tiempo prolongado comprenden alucinaciones y deterioro cognitivo. Se han notificado situaciones de sedación, con crisis repentinas e involuntarias de somnolencia mientras la persona conduce un vehículo motorizado. Es importante indicar a los pacientes todo lo referente a este posible problema, y que si están cansados no conduzcan vehículos. Los agonistas dopaminérgicos se acompañan de trastornos de control de impulsos como serían el juego patológico, la hipersexualidad y el consumo de alimentos y la compra de objetos, ambos de tipo compulsivo. También debe advertirse a los pacientes sobre estos riesgos y preguntar al respecto en las evaluaciones de seguimiento. La causa precisa de estos problemas y la razón por la que aparecen más a menudo con los agonistas de la dopamina que con levodopa aún se desconoce, pero se han implicado los sistemas de gratificación vinculados con la dopamina y las alteraciones en el estriado ventral y las regiones orbitofrontales. En términos generales, los efectos secundarios crónicos dependen de la dosis y es posible evitarlos o reducirlos al mínimo con dosis menores. Las inyecciones de apomorfina pueden complicarse por lesiones cutáneas en el sitio de aplicación, pero esto no ha sido problema con la formulación en bicapa sublingual.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA DE TIPO B

Los compuestos de esta categoría (MAO-B, *monoaminoamine oxidase type B*) inhiben la degradación de la dopamina a nivel central, provocando que aumenten las concentraciones sinápticas de dicho neurotransmisor. La selegilina y la rasagilina constituyen inhibidores relativamente selectivos de la enzima MAO-B. En la esfera clínica, dichos inhibidores generan beneficios antiparkinsonianos insignificantes cuando se utilizan solos en las etapas iniciales de la enfermedad, pero acortan el tiempo de "off" de la levodopa cuando se usan como complementos de ésta en sujetos con fluctuaciones motoras. Los inhibidores de MAO-B por lo común son seguros y bien tolerados. Pueden intensificar la discinesia en sujetos que reciben levodopa, situación que puede controlarse al ir disminuyendo la dosis de levodopa. La inhibición de la isoforma de MAO-A impide el metabolismo de la tiramina en el intestino, lo cual propicia una reacción de hipertensión que puede ser letal, conocida como "hipertensión arterial tiramínica", que llega a ser desencadenada por alimentos con abundante tiramina, como algunos quesos, carnes curadas y vino tinto. La selegilina y la rasagilina no inhiben funcionalmente la MAO-A y no ocasionan crisis tiramínica, con las dosis típicamente utilizadas en la práctica clínica. Existe un riesgo teórico de reacción serotoninérgica en individuos que reciben de manera concomitante inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), pero muy pocas veces ocurre así en la práctica. La safinamida es un inhibidor reversible de la MAO-B que se aprobó en fecha reciente como complemento de la levodopa en pacientes con PD avanzada y fluctuaciones motoras. El fármaco también bloquea los conductos del sodio activados e inhibe la liberación de glutamato; por ahora está en estudio como posible fármaco contra la discinesia.

El interés en los inhibidores de MAO-B también se ha centrado en su capacidad de mostrar un efecto modificador de la enfermedad. La toxicidad de MPTP puede prevenirse de manera experimental con la administración concurrente de un inhibidor de la MAO-B que bloquea su conversión al ion piridinio tóxico MPP+ que causa daño selectivo a las neuronas dopaminérgicas. Los inhibidores de MAO-B también tienen la capacidad de inhibir el metabolismo oxidativo de la dopamina y evitar el estrés oxidativo. Además, la selegilina y la rasagilina incorporan un anillo de propargil dentro de su estructura molecular y ello les confiere efectos antiapoptóticos en modelos de laboratorio. Los datos del estudio DATATOP indicaron que la selegilina retrasó de forma significativa el lapso hasta que debido a la incapacidad fue necesaria la introducción de levodopa en sujetos con PD no tratada. Sin embargo, fue imposible dilucidar si ello provino de un efecto neuroprotector que retrasó el tiempo de evolución de la enfermedad o fue un efecto sintomático que simplemente disimuló la neurodegeneración en marcha. En fecha más reciente, el estudio ADAGIO con diseño de inicio retardado y controlado con placebo demostró que el tratamiento inicial con 1 mg de rasagilina/día pero no con 2 mg/día conseguía beneficios que no se alcanzaron en el grupo de inicio tardío con el mismo fármaco. Este beneficio es congruente con la teoría de un efecto modificador de la enfermedad; no obstante, se desconoce la importancia de los datos anteriores a largo plazo.

INHIBIDORES DE LA CATECOL-*ORTO*-METILTRANSFERASA

Cuando se administra levodopa con un inhibidor de la descarboxilasa, se metaboliza de forma predominante en la periferia por acción de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT, *catechol-O-methyltransferase*). Los inhibidores de dicha enzima prolongan la semivida de eliminación de levodopa y mejoran su biodisponibilidad en el cerebro. La combinación de levodopa con un inhibidor de COMT acorta el tiempo de "off" y prolonga el de "on" en sujetos con cuadros fluctuantes, mientras que mejora las puntuaciones motoras. En Estados Unidos se ha aprobado la distribución de dos inhibidores de COMT, tolcapona y entacapona. En fecha más reciente, la opicapona (un inhibidor de la COMT de acción prolongada administrado una vez al día) se aprobó en Europa. También se cuenta con un comprimido que combina levodopa, carbidopa y entacapona.

Los efectos secundarios de los inhibidores de COMT son más bien dopaminérgicos (náusea, vómito, intensificación de la discinesia); y se les puede controlar con disminución de la dosis de levodopa de 20 a 30%. Con la tolcapona se ha descrito la presencia de diarrea intensa, complicación que se observa en menor grado con la entacapona, y en 5 a 10% de los pacientes obliga a interrumpir el uso de los fármacos. Con la tolcapona se han señalado casos de efectos tóxicos letales en el hígado. Todavía se usa porque es el más efectivo de los inhibidores de la COMT, pero es necesaria la vigilancia periódica de la función hepática. Este problema no se ha observado con la entacapona. Con los inhibidores de COMT, la orina adquiere un color oscuro debido a la acumulación de un metabolito, pero tal hecho no tiene interés clínico.

Se ha propuesto que comenzar el uso de levodopa en combinación con un inhibidor de COMT para mejorar la semivida de eliminación permitirá obtener un aporte más continuo de levodopa en los sitios efectores y aminorará el riesgo de complicaciones motoras si se administra en intervalos frecuentes. Mientras que el resultado anterior se ha demostrado en un modelo preclínico de MPTP, en el que la infusión continua acorta el tiempo de "off" y la discinesia en sujetos en fases avanzadas de PD, no se detectó beneficio alguno si se iniciaba el uso de levodopa junto con un inhibidor de COMT, en comparación con la levodopa sola en pacientes en fases iniciales de PD, en el estudio STRIDE-PD. Es posible que esto se deba a que la combinación no se administró con frecuencia suficiente para que se dispusiera en forma continua de la levodopa. En la actualidad, la utilidad principal de los inhibidores de la COMT sigue observándose en pacientes que presentan fluctuaciones motoras.

OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS

En la historia del tratamiento de la PD se utilizaron anticolinérgicos con acción central como el trihexifenidilo y la benztropina, pero su uso se abandonó desde que se introdujeron los agonistas dopaminérgicos. El principal efecto clínico se localiza en el temblor, aunque no hay certeza de que sea mayor el efecto que se obtiene con estos fármacos que con la levodopa y los agonistas dopaminérgicos. A pesar de todo, puede ser útil en algunos pacientes con temblor intenso. Su uso debe ser limitado particularmente en el anciano, pues estos fármacos muestran propensión a inducir efectos secundarios que incluyen disfunción de vías urinarias, glaucoma y en particular deterioro de las funciones cognitivas.

La amantadina se usó como un antiviral y se advirtió que también poseía efectos antiparkinsonianos que, en opinión de algunos expertos, provenían del antagonismo del receptor de ácido *N*-metil-D-aspartato (NMDA, N-*methyl-D-aspartic acid*). Algunos médicos usan la amantadina en individuos con la forma inicial de la enfermedad por sus efectos sintomáticos poco intensos, pero se utiliza más bien como fármaco contra la discinesia en pacientes con la forma avanzada de PD. De hecho, es el único tratamiento oral que en estudios controlados ha demostrado aminorar las discinesias sin empeorar los signos parkinsonianos, aunque sus beneficios pueden ser relativamente transitorios. El dete-

rioro cognitivo es una preocupación principal. Entre sus efectos adversos están la livedo reticularis e incremento ponderal. Su interrupción ha de ser de forma gradual, porque los pacientes pueden presentar manifestaciones de abstinencia. En fecha reciente se aprobó una formulación de liberación prolongada en Estados Unidos.

El anticonvulsivo zonisamida también tiene efectos antiparkinsonianos y su uso está aprobado en Japón. Se desconoce su mecanismo de acción.

Están en fase de investigación clases nuevas de fármacos en un intento de mejorar los efectos antiparkinsonianos, disminuir el tiempo en "off", y tratar o impedir la discinesia. Éstos incluyen antagonistas de la adenosina A_{2A}, agonistas nicotínicos, antagonistas de glutamato y agonistas de 5-HT_{1A}. El antagonista de A_{2A} istradefilina está aprobado en Japón.

En el **cuadro 427-5** se incluyen los principales fármacos y las potencias de dosis con que se cuenta.

NEUROPROTECCIÓN

A pesar de que se cuenta con muchos fármacos terapéuticos para combatir la PD, los enfermos continúan progresando y desarrollan una incapacidad intolerable. La principal necesidad terapéutica no lograda aún en PD es contar con un tratamiento neuroprotector que lentifique o interrumpa la evolución de la enfermedad. Como se indicó en párrafos anteriores, con los estudios de algunos fármacos (como selegilina, rasagilina, pramipexol y ropinirol) se han obtenido resultados positivos congruentes con un efecto modificador de la enfermedad. Sin embargo, hoy en día no es posible saber si los resultados positivos provinieron de la neuroprotección con lentificación de la evolución de la enfermedad, o fueron efectos de confusión sintomáticos o farmacológicos que disimularon la progresión de la enfermedad. Existe una oleada de actividad clínica para valorar las intervenciones dirigidas a factores etiopatogénicos. Incluyen bloqueadores del conducto del calcio, urato y fármacos que incrementan la glucocerebrosidasa (GC-asa) o que interfieren con SNCA o LRRK2 con la esperanza de que podrían tener efectos modificadores de la enfermedad. Una limitación sustancial es la incertidumbre acerca de un plan de desarrollo clínico específico y el diseño del ensayo clínico que lo pueda probar aceptablemente tanto para los médicos como para las autoridades reguladoras.

CUADRO 427-5 Fármacos más usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson[a]

FÁRMACO	DOSIS (PRESENTACIONES)	DOSIFICACIÓN TÍPICA
Levodopa[a]		
Carbidopa/levodopa	10/100, 25/100, 25/250 mg	200-1 000 mg de levodopa/día
Benserazida/levodopa	25/100, 50/200 mg	
Carbidopa/levodopa CR	25/100, 50/200 mg	
Benserazida/ levodopa MDS	25/200, 25/250 mg	
Parcopa	10/100, 25/100, 25/250	
Rytary™ (carbidopa/ levodopa)	23.75/95, 36.25/145, 48.75/195, 61.25/245	Véanse tablas de conversión
Carbidopa/levodopa/ entacapona	12.5/50/200, 18.75/75/200, 25/100/200, 31.25/125/200, 37.5/150/200, 50/200/200 mg	
Agonistas dopaminérgicos		
Pramipexol	0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mg	0.25-1.0 mg tres veces al día
Pramipexol ER	0.375, 0.75, 1.5. 3.0, 4.5 mg	1-3 mg/día
Ropinirol	0.25, 0.5, 1.0, 3.0 mg	6-24 mg/día
Ropinirol XL	2, 4, 6, 8 mg	6-24 mg/día
Rotigotina (parche)	Parches de 2-, 4-, 6-, 8-mg	4-24 mg/día
Apomorfina SC	2-8 mg	2-8 mg
Inhibidores de COMT		
Entacapona	200 mg	200 mg con cada dosis de levodopa
Tolcapona	100, 200 mg	100-200 mg c/8 h
Opicapona	50 mg	50 mg HS
Inhibidores de MAO-B		
Selegilina	5 mg	5 mg c/12 h
Rasagilina	0.5, 1.0 mg	mg QAM
Safinamida	100 mg	100 mg QAM

[a] El tratamiento debe adaptarse a cada paciente. En términos generales, la administración de los fármacos se comenzará con dosis pequeñas que se ajustarán hasta llegar a la dosis óptima.

Nota: Es importante no interrumpir de forma repentina el uso de los fármacos, sino que se disminuirá poco a poco su dosis o se eliminarán según convenga.

COMT, Catecol-*O*-metiltransferasa; MAO-B, monoaminooxidasa de tipo B; QAM, por la mañana; ER y XL, liberación retardada; HS, al acostarse.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Desde hace más de 100 años se han utilizado tratamientos quirúrgicos en la PD. Las lesiones se colocaron inicialmente en la corteza motora y mejoraron el temblor, pero se acompañaron de déficits motores, razón por la cual se dejó de usar tal enfoque. Más adelante se apreció que las lesiones en el núcleo ventral intermedio (VIM) del tálamo disminuían el temblor en la mitad contralateral del cuerpo, sin inducir hemiparesia, pero las lesiones en cuestión no produjeron mejoría significativa en otras manifestaciones incapacitantes de PD. En la década de 1990, se demostró que las lesiones realizadas en la zona posteroventral del GPi (territorio motor) mejoraban la rigidez, la bradicinesia y también el temblor. Como dato importante, la palidotomía también se relacionó con mejoría notable de la discinesia contralateral. Esta técnica ganó aceptación con la ampliación de los conocimientos sobre la fisiopatología de PD (véase antes). A pesar de ello, la técnica no es óptima para personas con afectación bilateral porque las lesiones en ambos lados se acompañan de efectos secundarios como disfagia, disartria y deterioro de funciones cognitivas. Las lesiones del STN se acompañan de un beneficio antiparkinsoniano y disminución en las necesidades de dosis de levodopa, pero hay preocupación respecto al riesgo de hemibalismo, razón por la cual esta técnica no se realiza muy a menudo.

Casi todas las técnicas quirúrgicas contra PD que se practican hoy en día utilizan estimulación cerebral profunda (DBS, *deep brain stimulation*). En este caso, se coloca un electrodo en la diana quirúrgica y se conecta a un estimulador insertado en plano subcutáneo en la pared del tórax. La DBS remeda los efectos de una lesión sin necesidad de efectuar una lesión en el encéfalo. No se ha dilucidado del todo el mecanismo por el cual actúa DBS, pero pudiera actuar al anular la señal neurofisiológica anormal vinculada con PD y las complicaciones motoras. Las variables de estimulación pueden ajustarse en aspectos como la configuración de electrodos, voltaje, frecuencia y la anchura de pulso para llevar al máximo los beneficios y al mínimo los efectos secundarios. El método tiene la ventaja de que no necesita que se practique una lesión en el encéfalo, razón por la cual es idóneo para practicarlo en ambos lados con inocuidad relativa. En caso de que éstos sean intolerables, se puede interrumpir la estimulación y extraer el sistema.

La DBS en caso de PD tiene como principales dianas quirúrgicas el STN o el GPi. La DBS logra resultados impresionantes en particular con respecto al temblor y en la reducción del periodo "off" y las discinesias, pero no supera la mejoría ni controla las manifestaciones que no responden a la levodopa tales como el "freezing", caídas y demencia. Por todo lo anterior, el método está indicado más bien para pacientes que padecen discapacidad como consecuencia de temblor intenso o de las complicaciones motoras inducidas por la levodopa que no pueden controlarse satisfactoriamente con la terapia farmacológica. En los pacientes de ese tipo, se ha demostrado que la DBS mejora la calidad de vida, en comparación con el mejor tratamiento médico. Hay efectos secundarios del método quirúrgico (hemorragia, infarto, infección), del sistema de DBS (infección, rotura o desplazamiento de un electrodo, úlceras de la piel) o de la estimulación (alteraciones oculares y del habla, calambres musculares, parestesias, depresión y, en raras ocasiones, suicidio). Datos de estudios recientes indican que los beneficios después de DBS en STN y GPi son similares, pero la estimulación de GPi se asocia con una menor frecuencia de depresión. Aunque no todos los sujetos con PD son candidatos, el procedimiento puede ser beneficioso para muchos. Estudios a largo plazo demostraron beneficios continuos en relación con las características motoras clásicas de PD, pero con DBS no evitó que surgieran las alteraciones no dopaminérgicas que siguen siendo una causa de discapacidad. Los estudios han seguido valorando la forma óptima de utilizar DBS (en comparación de la estimulación con baja frecuencia y la que se hace con alta frecuencia; sistema cerrado, etc.). Estudios de DBS en pacientes con PD temprana mues-

tran beneficios en comparación con el tratamiento médico, pero esto debe sopesarse contra el costo del procedimiento y el riesgo de efectos colaterales en pacientes que de otra manera podrían controlarse bien con medicamentos. No existen estudios con grupo testigo que comparen DBS con otros tratamientos orientados a mejorar la función motora sin ocasionar discinesia como carbidopa/levodopa enteral e infusiones de apomorfina. La utilidad de la DBS también puede reducirse en los años futuros si se desarrollan nuevos tratamientos médicos que produzcan los beneficios de la levodopa sin las complicaciones motoras. Hay una exploración activa de nuevos objetivos para la DBS que podrían beneficiar la disfunción de la marcha, depresión y el deterioro cognitivo **(cap. 477)**.

El ultrasonido guiado por MRI también se usa ahora como un medio para dañar regiones blanco críticas, como el GPi en pacientes con PD y complicaciones motoras, de una forma no invasiva que evita la necesidad de un procedimiento quirúrgico. Los resultados preliminares sugieren una localización del objetivo y seguridad adecuadas.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ha surgido enorme interés de científicos hacia nuevos tratamientos como posibles medios de aliviar PD. Incluyen terapia celular (como el trasplante de células dopaminérgicas de la nigra fetal o neuronas dopaminérgicas derivadas de células madre), terapia génica, factores tróficos y tratamientos dirigidos contra blancos génicos específicas. Las estrategias de trasplante se basan en el implante de células dopaminérgicas en el cuerpo estriado para sustituir las neuronas dopaminérgicas de la SNc en fase de degeneración. Se ha demostrado que las células mesencefálicas de la sustancia negra fetal sobreviven al implante, reinervan el cuerpo estriado en forma organotípica y restauran la función motora en modelos de PD. Sin embargo, en dos investigaciones doble ciego no se obtuvieron beneficios importantes del trasplante de células de la sustancia negra del feto en comparación con intervenciones quirúrgicas sin implante, en lo referente a los objetivos finales primarios. Como aspecto adicional, el injerto de células de la sustancia negra del feto se acompaña de una forma de discinesia no identificada con anterioridad que persiste después de disminuir o incluso interrumpir la administración de levodopa. Se sugirió que esto se relaciona con la liberación subóptima de dopamina de las células trasplantadas, lo que causa una forma sostenida de discinesia difásica. Además, hay datos de que después de muchos años las neuronas embrionarias sanas trasplantadas, de tipo dopaminérgico, de donantes no vinculados familiarmente, terminan por mostrar alteraciones propias de PD y se vuelven disfuncionales, lo cual sugiere transferencia de α-sinucleína de las neuronas afectadas a las indemnes, por un mecanismo similar al que se observa con priones (véase antes). Quizá de mayor importancia sea que no hay certeza de cómo sólo la sustitución de neuronas dopaminérgicas mejorará las características no dopaminérgicas como caídas y demencia, que constituyen las causas principales de discapacidad en personas con enfermedad avanzada. Aunque las células madre, y en particular las células madre pluripotentes con inducción específica provenientes del receptor, pueden resolver problemas relativos a la inmunidad, el tipo y número de células, y la integración fisiológica, muchas de estas preocupaciones aún son pertinentes. Hasta ahora, las células madre no se han probado de forma adecuada en pacientes con PD y conllevan la preocupación adicional de tumores y otros efectos colaterales inesperados. Aunque persiste la necesidad de estudios científicos que intenten evaluar el papel potencial de los tratamientos celulares en la PD, no hay base científica que justifique el tratamiento habitual de los pacientes con PD con células madre, tal como se comercializan en algunos países.

Los factores tróficos constituyen una serie de proteínas que inducen el crecimiento neuronal y recuperan la función de neuronas dañadas. Se conocen algunos factores tróficos que, según estudios, han demostrado efectos beneficiosos en las neuronas dopaminérgicas en estudios de laboratorio. El factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF, *glial-derived neutrotrophic factor)* y la neurtirina han atraído una particular atención como posibles formas de tratamiento de PD. Sin embargo, investigaciones doble ciego de infusiones intraventricular e intraputaminal de GDNF no han demostrado beneficios en comparación con el placebo en pacientes con PD, posiblemente por una liberación pobre de la molécula trófica a la región donde ejercerá sus efectos.

La terapia génica conlleva la posibilidad de la expresión a largo plazo de una proteína terapéutica con un solo procedimiento; entraña la colocación de DNA de una proteína terapéutica en un vector viral que pueda llegar e incorporarse en el genoma de las células huésped sintetizando y liberando posteriormente de forma continua la proteína terapéutica. El virus AAV2 se ha utilizado más a menudo como vector en ensayos clínicos, porque no induce una respuesta inflamatoria, no se incorpora en el genoma de las células huésped y ocasiona una expresión transgénica duradera. Los ensayos clínicos de suministro del factor trófico neurturina mediante AAV2 tuvieron resultados alentadores en estudios abiertos, pero fallaron en los estudios doble ciego, incluso cuando se inyectaron en el putamen y en la SNc. Es probable que esto refleje la regulación por disminución de los receptores Nurr1 y RET mediada por la α-sinucleína, lo que limita la posibilidad del factor trófico de interactuar con su receptor e inducir el incremento de los genes reparadores. El suministro de genes también se explora como un medio para llevar la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, con o sin tirosina hidroxilasa, al estriado para facilitar la conversión de la levodopa oral en dopamina. Los estudios en animales sugieren que esta técnica puede tener beneficios antiparkinsonianos con menos complicaciones motoras, y los estudios en pacientes con PD están en curso. Aunque la tecnología de suministro de genes tiene gran potencial y es probable que se use para administrar nuevos tratamientos en el futuro (p. ej., parkina), las técnicas actuales conllevan el riesgo de efectos colaterales no anticipados y no corrigen las manifestaciones no dopaminérgicas de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LOS SIGNOS NO MOTORES Y NO DOPAMINÉRGICOS DE PD

El tratamiento de PD se ha orientado fundamentalmente a las características dopaminérgicas de la enfermedad, pero es importante tomar en consideración la corrección de los signos no dopaminérgicos. Algunas características no dopaminérgicas, a pesar de que se consideró que no reflejaban alteraciones dopaminérgicas, obtuvieron beneficios de fármacos dopaminérgicos. Por ejemplo, durante el periodo de "off" empeoran problemas como ansiedad, ataques de pánico, depresión, diaforesis, problemas de tipo sensitivo, bloqueo motor (*freezing*) y estreñimiento, y mejoraron cuando lo hizo el control dopaminérgico. En promedio, la mitad de los sujetos con PD presenta depresión en la evolución de su enfermedad, que a menudo no es diagnosticada ni tratada con la suficiencia debida. Los antidepresivos no deben omitirse, sobre todo en pacientes con depresión mayor, aunque los fármacos dopaminérgicos como el pramipexol pueden ser útiles para ambos, la depresión y las manifestaciones motoras de la PD. Los síndromes serotoninérgicos han constituido una preocupación teórica con el uso combinado de SSRI y los inhibidores de MAO-B, aunque rara vez se presentan. La ansiedad también es un problema frecuente y si no se controla de forma adecuada con mejores fármacos antiparkinsonianos, puede tratarse con benzodiacepinas de acción corta.

La psicosis puede ser un problema para algunas personas con PD y a menudo es un presagio del desarrollo de demencia. A diferencia de AD, de forma típica las alucinaciones son visuales, figuradas y no amenazantes. Un aspecto importante al respecto es que limitan el empleo de fármacos dopaminérgicos para controlar de forma adecuada las manifestaciones motoras de la enfermedad. Pueden relacionarse con fármacos dopaminérgicos y la primera opción habitual es omitir los fármacos que son menos efectivos que la levodopa, como los anticolinérgicos, amantadina y agonistas de la dopamina, para luego reducir la dosis de levodopa, de ser posible. La psicosis en la PD a menudo responde a dosis bajas de neurolépticos atípicos que pueden permitir la tolerancia a dosis más altas de levodopa. La clozapina es eficaz, pero puede generar agranulocitosis y por ello es indispensable la medición sérica del número de leucocitos. La quetiapina evita estos problemas, pero no se ha confirmado que sea efectiva en estudios controlados con placebo. La pimavanserina difiere de otros neurolépticos atípicos en que también es un agonista inverso del receptor 5-HT_{2A} para serotonina. En estudios doble ciego se demostró su efectividad con un perfil de seguridad relativamente bueno. En fecha reciente se aprobó su uso en Estados Unidos.

La demencia en la enfermedad de Parkinson (PDD, *PD dementia*), es frecuente y afecta incluso a 80% de los pacientes. Su frecuencia se incrementa con el envejecimiento, y a diferencia de AD, afecta más bien las funciones ejecutivas y la atención, y deja relativamente intactos el lenguaje, la memoria y el cálculo. Cuando la demencia antecede o surge en el primer año desde el inicio de la PD, por convenio se denomina demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*; **cap. 426**). Los pacientes en este caso fácilmente muestran alucinaciones y fluctuaciones diurnas. En la imagen histopatológica, la DLB se caracteri-

za por la presencia de cuerpos de Lewy distribuidos en toda la corteza cerebral (en particular el hipocampo y la amígdala) y a menudo también se relaciona con patología tipo AD. Es posible que DLB y PDD sean parte de un espectro de la enfermedad y no entidades patológicas separadas. Con frecuencia antes de que surja la demencia se advierte deterioro cognitivo leve (MCI, *mild cognitive impairment*) y es un índice más fiable de una demencia inminente en PD que en la población general. Los fármacos dopaminérgicos pueden empeorar la función cognitiva en pacientes dementes y es importante abandonar su empleo o disminuir sus dosis, y llegar (si es posible) a un punto medio entre el beneficio antiparkinsoniano y la conservación de la función cognitiva. Por lo común, se interrumpe el uso de fármacos en la secuencia siguiente: anticolinérgicos, amantadina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de COMT e inhibidores de MAO-B. Al final, los sujetos con deterioro cognitivo deben recibir la dosis mínima de la levodopa con que se logren efectos antiparkinsonianos significativos y que no agraven la disfunción mental. Los antagonistas colinérgicos como la memantina, la rivastigmina y el donepezilo disminuyen la tasa de deterioro de las medidas de la función cognitiva, y pueden mejorar la atención, aunque, de forma típica, no mejoran la función cognitiva de manera significativa. Los tratamientos más efectivos que corrijan o prevengan la demencia son una necesidad crítica no cubierta en el tratamiento de la PD.

Las alteraciones del sistema autónomo son comunes y a menudo obligan a prestarles atención. La hipotensión ortostática puede generar problemas y contribuir a las caídas. El tratamiento inicial debe incluir sal de mesa en la alimentación y elevar la cabecera de la cama para impedir la natriuresis nocturna. Las dosis bajas de fludrocortisol o midodrina controlan gran parte de los trastornos de ese tipo. El precursor de la noradrenalina, 3-0-metil-IDOPS produce beneficios leves y transitorios en pacientes con hipotensión ortostática y la U.S. Food and Drug Administration la aprobó recientemente. La vasopresina y la eritropoyetina pueden usarse en los casos más graves o refractarios. Si desde el comienzo de la enfermedad es notable la hipotensión ortostática, habrá que considerar el diagnóstico de MSA **(cap. 432)**. En la disfunción sexual pueden ser útiles sildenafilo o tadalafilo. Los problemas de vías urinarias, en particular en los varones, deben ser tratados en consulta con un urólogo, para descartar problemas de la próstata. Los anticolinérgicos, como la oxibutinina pueden ser útiles. El estreñimiento constituye un problema muy grave en personas con PD; en este sentido son útiles los laxantes de acción leve o los enemas, pero los médicos en primer lugar deben asegurar que las personas beban volúmenes adecuados de líquidos y consuman alimentos con abundante fibra vegetal, que incluyen hortalizas foliáceas verdes y salvado. También son útiles algunos fármacos que estimulan la motilidad del tubo digestivo.

Las alteraciones del sueño son frecuentes en sujetos con PD y muchos muestran fragmentación del sueño con excesiva somnolencia diurna. El síndrome de piernas inquietas, apnea del sueño y otros trastornos del sueño deben ser tratados de manera apropiada. El trastorno de la conducta del sueño REM (RBD, *REM behavior disorder*) consiste en movimientos o vocalizaciones violentas durante el sueño REM y tal vez representa la "expresión manifiesta" de los sueños por ausencia de la inhibición normal del movimiento que típicamente acompaña al sueño REM **(cap. 27)**. Para controlar el problema anterior por lo general son eficaces dosis pequeñas de clonazepam (0.5 a 1 mg a la hora de dormir). A veces se necesita consultar con un especialista del sueño y practicar una polisomnografía para identificar los problemas del sueño, y ser tratados de manera óptima. Muchos enfermos de PD tienen antecedente de RBD precediendo la aparición de los signos clásicos motores de PD; y muchos de los casos de RBD evolucionan hasta desarrollar una α-sinucleinopatía (PD o MSA).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Una causa importante de discapacidad en sujetos con PD es el trastorno de la marcha con caídas. La administración de dopaminérgicos es útil en sujetos cuya marcha empeora en los periodos "off" , pero en la actualidad no se dispone de medios específicos para corregir el problema. Se necesitan al final bastones y andadores para mejorar la estabilidad y aminorar el riesgo de caídas. Una necesidad importante no cubierta en la PD es un tratamiento efectivo para el trastorno de la marcha.

Una causa principal de las caídas es el fenómeno de "freezing" en el cual el paciente de forma repentina queda inmóvil en el sitio en que se encuentra, durante segundos o minutos, como si tuviera adheridos los pies al suelo. El bloqueo motor puede surgir durante los periodos "on" y "off"; si se produce durante los periodos "off" puede reaccionar al uso de dopaminérgicos, pero no existe un tratamiento específico para utilizar en el "freezing" en el periodo "on". Algunos pacientes reaccionarán a pistas sensitivas como caminar en el mismo sitio, cantar una canción o pisar una línea imaginaria.

La alteración del habla es otra fuente de discapacidad para muchos pacientes con PD avanzada. Los programas de terapia del habla pueden ser útiles, pero los beneficios suelen ser transitorios.

Se ha demostrado que el ejercicio conserva e incluso mejora la función de pacientes con PD, y los ejercicios activos y pasivos en todo el arco de movimiento aminoran el peligro de artritis y articulaciones bloqueadas. Algunos estudios de laboratorio sugieren la posibilidad de que el ejercicio tendrían también efectos neuroprotectores, situación que no ha sido confirmada en PD. En términos generales, se recomienda el ejercicio en todos los enfermos con PD, aunque no hay tanta certeza de que la fisioterapia o ejercicios específicos como taichi o baile supongan un beneficio adicional. Es importante que el paciente conserve sus actividades sociales e intelectuales en la medida de lo posible. Elementos importantes del plan asistencial global incluyen educación, asistencia en planificación financiera, servicios sociales y atención a la seguridad dentro del hogar. En Estados Unidos se obtiene información que distribuyen innumerables fundaciones que auxilian a los enfermos de PD y también en Internet, pero es importante revisarlos con los médicos para corroborar su exactitud. Es necesario tomar en consideración también las necesidades de los cuidadores. El cuidado de una persona con PD incluye un notable esfuerzo, y también hay una mayor incidencia de depresión entre los cuidadores. En este sentido, son útiles los grupos de apoyo de pacientes y cuidadores.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El tratamiento debe adaptarse a las necesidades de cada enfermo y no hay una sola estrategia aceptada unánimemente que sea pertinente para todos los pacientes. Sin duda, si un fármaco posee efectos modificadores de la enfermedad, su uso se emprenderá desde la fecha del diagnóstico. En realidad, estudios recientes sugieren que la degeneración de las terminaciones de dopamina puede ser completa en los cuatro primeros años del diagnóstico. Por tal motivo, el estreñimiento, RBD y la anosmia pueden constituir manifestaciones premotoras de la enfermedad y permitir el comienzo del uso de terapia farmacológica que modifique la enfermedad incluso antes de que se manifiesten los clásicos signos motores del trastorno. Sin embargo, hasta la fecha ningún tratamiento ha probado de forma consistente ser modificador de la enfermedad. En lo que se refiere a la situación actual, los médicos deben utilizar su criterio para decidir si comienzan a utilizar rasagilina o no (véase antes), u otros fármacos, por sus posibles efectos modificadores de la enfermedad, teniendo en cuenta la información preclínica y clínica disponible.

El punto siguiente por abordar es la fecha y momento de emprender el tratamiento de los síntomas. Los datos de algunos estudios sugieren que tal vez sería mejor iniciarlo en el momento del diagnóstico para así conservar los mecanismos compensadores beneficiosos y tal vez brindar beneficios funcionales incluso en la fase incipiente de la enfermedad. La levodopa se mantiene como el tratamiento sintomático más efectivo para la PD y algunos recomiendan iniciarla de inmediato a dosis bajas (≤400 mg/día), ya que está bien demostrado que las complicaciones motoras se relacionan con la dosis. Sin embargo, otros prefieren retrasar el tratamiento con levodopa, sobre todo en pacientes jóvenes, para reducir el riesgo de inducir complicaciones motoras. Una estrategia alternativa sería comenzar el tratamiento con un inhibidor de MAO-B, un agonista dopaminérgico o ambos fármacos, y reservar la levodopa para etapas ulteriores en que ya con los dos tipos de medicamentos no se obtenga control satisfactorio. Al tomar la decisión anterior, habrá que considerar factores como edad, grado de discapacidad y el perfil de efectos secundarios del medicamento. En sujetos con discapacidad más grave, en ancianos, en los que tienen deterioro cognitivo y en quienes tienen enfermedades concurrentes significativas, o si hay incertidumbre en el diagnóstico, muchos médicos emprenderían el tratamiento con levodopa. Al margen de la elección inicial, al final la mayoría de los pacientes necesita varios fármacos (combinación de levodopa, un inhibidor de la MAO-B y un agonista de la dopamina). Aunque es importante usar dosis bajas de cada fármaco para reducir el riesgo de efectos colaterales, es importante no negar a los pacientes la levodopa cuando no pueden controlarse de manera adecuada con fármacos alternativos.

Si ocurren complicaciones motoras, pueden tratarse al inicio con ajustes en la frecuencia y la dosis de la levodopa o combinar dosis me-

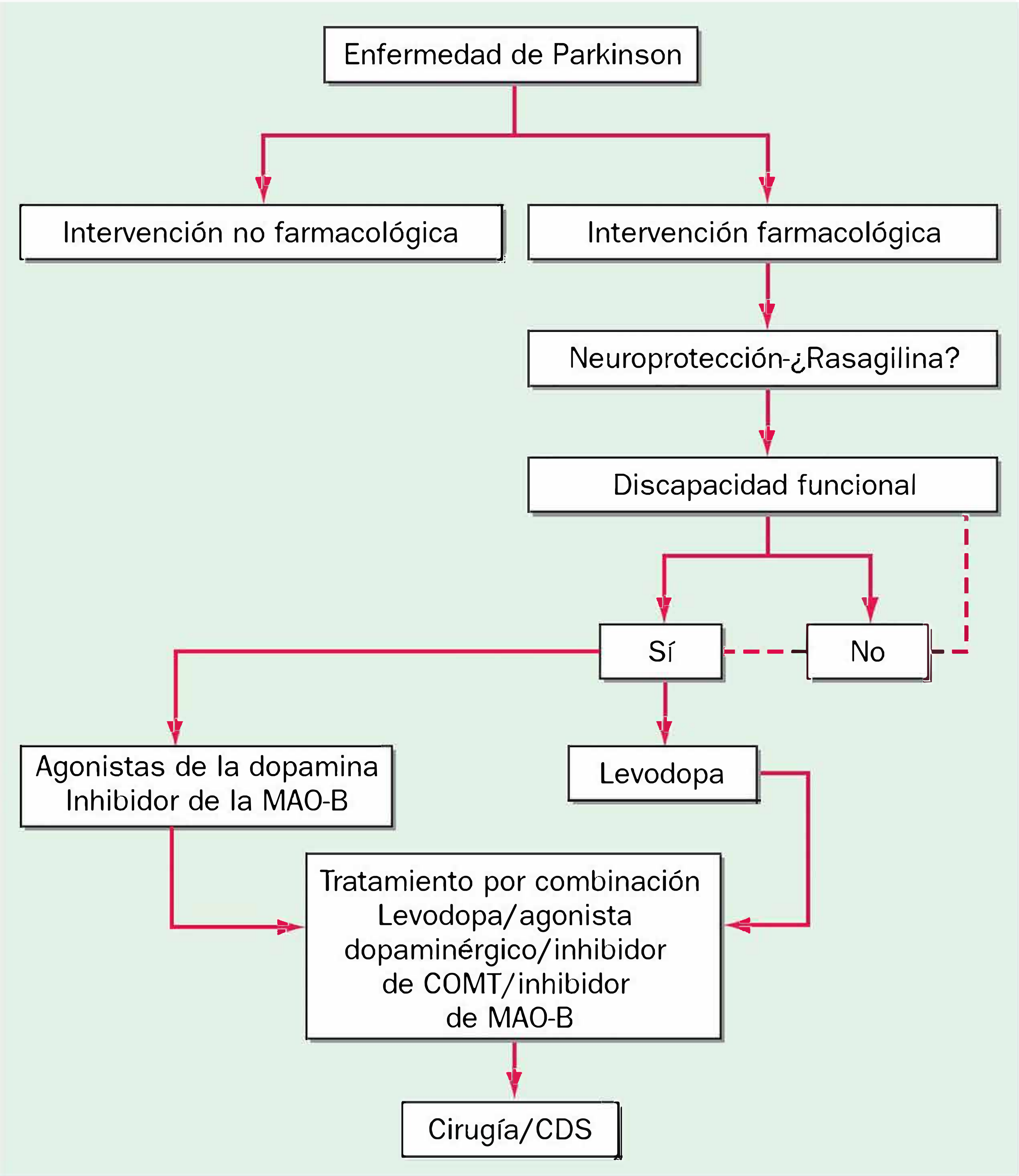


FIGURA 427-7 Opciones terapéuticas en el tratamiento de PD. Los puntos de decisión incluyen: 1) Introducción de terapia neuroprotectora: hasta la fecha no se ha probado que algún fármaco tenga características neuroprotectoras o de modificación de la enfermedad, ni su uso se ha aprobado para este fin, pero algunos fármacos tienen este pontencial basándose en los datos de laboratorio y de estudios clínicos preliminares (p. ej., la administración de 1 mg de rasagilina/día; de 1 200 mg de coenzima Q10/día y los agonistas dopaminérgicos ropinirol y pramipexol). 2) Fecha para emprender el tratamiento sintomático. Ha surgido una tendencia a comenzar el tratamiento en la fecha del diagnóstico o en los comienzos de la evolución de la enfermedad, porque los pacientes pueden tener una discapacidad moderada incluso en las fases incipientes y existe la posibilidad de que el tratamiento temprano pudiera conservar los mecanismos compensatorios beneficiosos; sin embargo, algunos expertos recomiendan esperar hasta que surja la discapacidad funcional, antes de emprender el tratamiento. 3) Tratamiento por iniciar: muchos expertos se inclinan por comenzar con un inhibidor de la monoaminooxidasa de tipo B (MAO-B) en personas con afectación muy leve, por el perfil de seguridad del fármaco y la posibilidad de un efecto que modifique la enfermedad; los agonistas dopaminérgicos para pacientes más jóvenes con discapacidad funcional significativa para aminorar el riesgo de complicaciones motoras y la levodopa para personas con enfermedad más avanzada, ancianos y aquellas con deterioro cognitivo. Estudios recientes sugieren el uso oportuno de varios fármacos con dosis pequeñas de ellos, para evitar efectos secundarios que acompañan a las dosis grandes de cualquier fármaco aislado. 4) Tratamiento de complicaciones motoras. Las complicaciones motoras se combaten típicamente con combinaciones terapéuticas en intentos de disminuir la discinesia e incrementar el tiempo en "on". Si no se logra control satisfactorio con las medidas médicas, cabe considerar el uso de tratamientos quirúrgicos como DBS o la infusión continua de gel intestinal de levodopa/carbidopa. 5) Estrategias no farmacológicas: cabe considerar en todo el curso de la enfermedad intervenciones como ejercicio, enseñanza y apoyo. CDS, estimulación dopaminérgica continua; COMT, catecol-*O*-metiltransferasa. *(Adaptado con permiso de CW Olanow et al.: Neurology, 72:51, 2009.)*

nores de ella con un agonista dopaminérgico, un inhibidor de COMT u otro inhibidor de MAO-B. La amantadina es el único fármaco que, según se ha demostrado, trata la discinesia sin empeorar el parkinsonismo, pero sus beneficios pueden ser cortos y genera importantes efectos secundarios relacionados con la función cognitiva. En casos avanzados, por lo común se necesita pensar en la cirugía como DBS si la persona es elegible pero, como se ha descrito previamente, este procedimiento también conlleva sus propias complicaciones. Algunos sugieren el uso de DBS en la PD temprana, pero existe escepticismo considerable sobre esta opción al considerar los costos y los posibles efectos colaterales, cuando se dispone de alternativas médicas baratas, bien toleradas y efectivas. La infusión continua del gel intestinal de levodopa/carbidopa al parecer genera beneficios similares al de DBS, aunque también necesita de una intervención quirúrgica con la posibilidad de complicaciones graves. Otra opción terapéutica es la infusión continua de apomorfina subcutánea y no necesita de intervención quirúrgica alguna, pero produce nódulos cutáneos que pueden ser molestos. No se han realizado estudios comparativos de estos procedimientos en pacientes con enfermedad más avanzada. No han cesado los intentos de desarrollar una presentación oral o subcutánea de larga semivida de la levodopa, que posea las mismas propiedades farmacocinéticas del fármaco en infusión. Con tal presentación se obtendrían todos los beneficios del medicamento sin las complicaciones motoras que genera y así se ahorraría al sujeto recurrir a otros fármacos y a la intervención quirúrgica.

En la **figura 427-7** se incluye un algoritmo de decisiones que toma en consideración las opciones terapéuticas y puntos de decisión en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

LECTURAS ADICIONALES

Ascherio A, Schwarzschild MA: The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. Lancet Neurol 15:1257, 2016.

Berg D *et al.*: MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov Disord 12:1600, 2015.

Dorsey ER *et al.*: Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 68:384, 2007.

Hernandez DG *et al.*: Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. J Neurochem 139 Suppl 1:59, 2016.

Höglinger GU *et al.*: Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Mov Disord 32:853, 2017.

Marras C *et al.*: Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society task force. Mov Disord 32:724, 2017.

Obeso JA *et al.*: Past, present and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. Mov Disord 32: 1264, 2017.

Olanow CW *et al.*: Scientific and clinical basis for the treatment of PD—2009. Neurology 72:S1, 2009.

Postuma RB *et al.*: MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord 12:1591, 2015.

Schapira AH *et al.*: Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: Future therapeutic perspectives. Lancet 384: 545, 2014.

Schapira AHV *et al.*: Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci 18:435, 2017.

428 Temblor, corea y otros trastornos del movimiento

C. Warren Olanow, Christine Klein, Jose A. Obeso

TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS

Los trastornos hipercinéticos se caracterizan por movimientos involuntarios sin debilidad **(cuadro 428-1)**. Este término es un poco arbitrario y puede ser engañoso, ya que los trastornos hipocinéticos como la enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson disease*) a menudo se acompañan de temblor, que es una manifestación hipercinética, y los trastornos hipercinéticos como la distonía pueden incluir movimientos lentos por las contracciones musculares intensas. No obstante, los términos se usan todavía por convención. En esta sección se revisan los trastornos principales en los cuales se manifiestan.

TEMBLOR

CUADRO CLÍNICO

El temblor consiste en contracciones alternadas de músculos agonistas y antagonistas en una forma oscilatoria y rítmica. Puede ser más prominente en reposo (temblor de reposo) o al asumir una postura (temblor postu-

CUADRO 428-1 Trastornos hipercinéticos

Temblor	Oscilación rítmica de una zona corporal por contracciones musculares intermitentes
Distonía	Contracciones musculares sostenidas o repetidas con perfil involuntario que a menudo se acompañan de movimientos de retorcimiento y posturas anómalas
Atetosis	Movimientos involuntarios lentos, distales, de retorcimiento, con propensión a abarcar manos y brazos (representa una forma de distonía con movilidad creciente)
Corea	Movimientos involuntarios irregulares como de danza, graciosos, semivoluntarios y rápidos que abarcan grupos musculares distales o proximales. Cuando los movimientos tienen gran amplitud y distribución proximal predominante se utiliza el término *balismo*
Mioclono	Contracciones musculares arrítmicas, a semejanza de espasmos, breves (duran <100 ms) y repentinas
Tic	Contracciones musculares estereotípicas, repetidas y breves que suelen reducir. A veces son simples y abarcan grupos musculares únicos o complejos y abarcan todas las actividades motoras

ral), al alcanzar de manera activa un objetivo (temblor cinético) o al realizar un movimiento (temblor de acción). También se valora al temblor de acuerdo con su distribución, frecuencia, amplitud y disfunción neurológica relacionada.

La PD **(cap. 427)** se caracteriza por temblor de reposo, temblor esencial (ET, *essential tremor*), un temblor que por lo general ocurre cuando se intenta mantener una postura acompañado de un temblor de acción, y disfunción cerebelosa por un temblor cinético y que por lo general se acompaña de hipotonía y dismetría. Las personas sanas tienen un temblor fisiológico que se manifiesta de forma típica por oscilaciones leves, de alta frecuencia (10 a 12 Hz), de tipo postural o en la acción que generalmente afecta las extremidades superiores, sin consecuencias clínicas y a menudo se le identifica con el empleo de un acelerómetro. En hasta 10% de la población se identifica un temblor fisiológico intensificado (EPT, *enhanced physiologic tremor*), que suele acompañarse de ansiedad, fatiga, alguna alteración del metabolismo (como hipertiroidismo, alteraciones de electrólitos); uso de fármacos (como el ácido valproico, litio) o toxinas (como cafeína, alcohol o tabaquismo). Al inicio, el tratamiento se orienta a controlar el trastorno subyacente y, si es necesario, a menudo mejorará con un β bloqueador.

TEMBLOR HEREDITARIO

Este tipo de temblor es la discinesia más frecuente en Estados Unidos y Europa occidental y afecta en promedio de cinco a 10 millones de personas. Puede presentarse en la niñez, pero su prevalencia aumenta de forma extraordinaria después de los 70 años de vida. El ET se caracteriza por oscilaciones de alta frecuencia (6 a 10 Hz), que afecta predominantemente a extremidades superiores. El temblor muy a menudo se manifiesta en la forma postural o de actividad (cinético) y, en casos graves, interfiere con funciones como la ingestión de alimentos y bebidas. De forma típica es bilateral y simétrico, pero puede comenzar en un lado y seguir siendo asimétrico. Los pacientes con ET grave pueden tener temblor de intención con falla del blanco por exceso y lentitud de movimiento, lo que sugiere la posibilidad de un origen cerebeloso. El temblor afecta la cabeza en 30% de los casos, la voz en 20%, la lengua en 20%, la cara y el maxilar inferior en 10% y las extremidades inferiores en 10% de las veces (todas las cifras son aproximadas). Hay compromiso de múltiples partes del cuerpo al menos en 50% de los casos. De modo característico, mejora con el consumo de bebidas alcohólicas y empeora con el estrés. Puede haber falta de coordinación o alteración de la marcha en tándem, y se han descrito trastornos en la audición, cognición, personalidad, estado de ánimo y olfato, aunque por lo general el examen neurológico es normal, aparte del temblor. La entidad patológica principal por incluir en el diagnóstico diferencial es el temblor distónico (véase después) o la PD. Por lo general, la PD puede distinguirse del ET porque en la primera el temblor cesa al inicio de una acción voluntaria y casi siempre se acompaña de bradicinesia, con ralentización progresiva de los movimientos secuenciales (efecto de secuencia), rigidez, inestabilidad de la marcha y la postura, y otras manifestaciones del parkinsonismo. Sin embargo, el explorador no debe olvidar que los sujetos con PD pueden tener un temblor postural y los sujetos con ET pueden terminar por mostrar un temblor de reposo. Las formas recién mencionadas comienzan de forma típica después de un lapso de latencia de unos segundos (temblor emergente). A diferencia de la micrografía de la PD, los pacientes con ET tienen letra relativamente grande con evidencia del efecto del temblor. El clínico tendrá gran cuidado de diferenciar el efecto del temblor en la medición del tono en caso de ET respecto de la rigidez en rueda dentada que se desarrolla en la PD.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Se desconocen los dos factores mencionados, que son propios del ET. En promedio, la mitad de los pacientes tiene un antecedente familiar positivo, con un perfil dominante autosómico de herencia. Los estudios de vinculación detectaron *loci* con una relación posible en grandes familias con ET, pero hasta ahora no se han identificado genes causales confirmados de manera independiente. Sin embargo, es probable que haya genes no descubiertos para el ET que hayan escapado a la detección hasta ahora debido a la heterogeneidad del síndrome y la elevada frecuencia de ET en la población, lo que quizá derive en un gran número de fenocopias (es decir, familiares con un síndrome clínico similar, pero que no portan la mutación causal). Se ha dicho que el cerebelo y las olivas inferiores constituyen sitios posibles de un "marcapasos del temblor", con base en la presencia de signos cerebelosos en aproximadamente 10% de los pacientes con ET y una actividad metabólica y un incremento en el flujo sanguíneo en tales regiones en algunos pacientes. Algunos signos patológicos han descrito alteraciones cerebelosas con pérdida de las células de Purkinje y torpedos axónicos. Sin embargo, estos resultados son motivo de controversia y no se ha definido la correlación patológica precisa con el temblor hereditario. Es probable que al final se identifiquen múltiples causas del ET.

TRATAMIENTO

El cuadro en muchos casos tiene poca intensidad y no necesita tratamiento, salvo la tranquilización verbal. En ocasiones puede ser intenso e interferir en el consumo de alimentos, la escritura manual y actividades de la vida diaria; tal situación surge con mayor frecuencia conforme envejece el paciente y suele acompañarse de disminución en la frecuencia del temblor. Los β bloqueadores o la primidona constituyen los fármacos corrientes contra ET y son útiles en promedio en la mitad de los casos. El propranolol (20 a 120 mg al día en fracciones), suele ser eficaz en dosis relativamente pequeñas, pero en algunos enfermos dosis mayores pueden ser eficaces. Dicho fármaco está contraindicado en individuos con bradicardia o asma. El mayor efecto se observa en el temblor de las manos, en tanto que el de la cabeza suele ser resistente al tratamiento. La primidona puede ser útil pero habrá que empezar su uso con dosis pequeñas (12.5 mg) que se aumentarán poco a poco (125 a 250 mg tres veces al día) para evitar la sedación, náusea y mareo. También se han informado beneficios con gabapentina y topiramato, pero estos fármacos no se han usado mucho. Las inyecciones de toxina botulínica pueden ser útiles en caso de temblor de extremidades o de la voz, pero su aplicación a veces se acompaña de debilidad muscular secundaria. Las intervenciones quirúrgicas practicadas en el núcleo ventro-intermedio (VIM) del tálamo pueden ser muy eficaces en pacientes graves que no responden a farmacoterapia. En fecha reciente se demostró también que el ultrasonido focal (que es un procedimiento que no requiere cirugía) es un tratamiento eficaz contra el temblor en el ET.

DISTONÍA

CUADRO CLÍNICO

La distonía es un trastorno caracterizado por las contracciones musculares sostenidas o repetitivas involuntarias de músculos antagónicos que se acompañan a menudo de movimientos de retorcimiento o repetitivos y posiciones anómalas. Por lo general, los movimientos distónicos tienen un patrón, son torsiones y pueden relacionarse con un "temblor distónico". La distonía a menudo inicia o se agrava con la acción voluntaria y se acompaña de activación muscular excesiva. El trastorno puede variar desde contracciones leves en un grupo individual de músculos, hasta la afectación grave e incapacitante de múltiples grupos musculares. Se calcula que la frecuencia es de 16 por 100 000 (casi 50 000 casos en Estados Unidos), pero es probable que sea mucho mayor porque muchos casos no se reconocen. La distonía suele ser desencadenada por movimientos voluntarios (distonía de acción) y extenderse hasta abarcar grupos musculares y regiones corporales no necesarias para una acción particular (flujo excesivo). Es agravada por estrés y fatiga y aplacada por la relajación y trucos sensitivos como tocar una zona afectada del cuerpo (que es antagonista).

Hasta ahora, la distonía se había descrito como primaria o secundaria. Sin embargo, debido a una combinación confusa y no siempre congruente de rasgos fenotípicos y etiológicos, ya no se recomiendan los términos antiguos. Una fuerza de tarea de la Movement Disorder Society recibió la tarea de redefinir la distonía y recomienda clasificarla sobre dos ejes principales: clínico y etiológico. Desde la perspectiva clínica, la distonía puede clasificarse por edad de inicio (lactancia, infancia, adolescencia, adultez temprana y tardía), distribución corporal (focal, segmentaria, multifocal y gene-

ralizada), patrón temporal (estática o progresiva, por acción específica [diurna y paroxística]) y según su relación con manifestaciones adicionales. La descripción clínica con estas bases permite formular síndromes de distonía específicos (p. ej., distonía aislada generalizada de inicio temprano).

La causa de la distonía refleja sobre todo anormalidades genéticas, aunque en ocasiones puede haber otras causas como un traumatismo o una apoplejía. Las características genéticas que se usan para la clasificación incluyen el modo de herencia o la identificación de un defecto genético específico. En los últimos 30 años, más de 200 genes se han vinculado con distintas formas de distonía, sobre todo de inicio en la infancia y generalizadas. Éstas incluyen formas en las que la distonía es la única manifestación de la enfermedad, salvo por el temblor ("distonía aislada"), formas en las que la distonía ocurre junto con otro trastorno del movimiento, como parkinsonismo o mioclono ("distonía combinada") y trastornos en los que la distonía es sólo una de varias manifestaciones clínicas y puede ser la menos prominente, incluso la más inconsistente ("distonía compleja"). La mayoría de las formas genéticas pertenece a este último grupo fenotípico, que también representa la clase más heterogénea en términos de expresión clínica.

DISTONÍAS AISLADAS

Distonía focal (multifocal, segmentaria) La distonía focal de inicio en el adulto es por mucho, la forma más frecuente de distonía aislada, afecta dos veces más a menudo a las mujeres que a los varones. Por lo general, se manifiesta en la cuarta a sexta décadas de edad y puede ser focal, multifocal o segmentaria. Los principales fenotipos clínicos son los siguientes: 1) *distonía cervical*: contracciones distónicas de los músculos del cuello que hacen que la cabeza se desvíe a un lado (*laterocollis*), gire (*torticollis*), se mueva al frente (*anterocollis*) o hacia atrás (*retrocollis*). Las contracciones musculares pueden ser dolorosas y en ocasiones se complican con radiculopatía cervical secundaria, 2) *Blefaroespasmo*, que comprende contracciones distónicas de los párpados con movimientos cada vez más intensos de parpadeo que interfieren en la lectura, mirar la televisión y conducción de vehículos; el cuadro a veces es tan intenso que ocasiona ceguera funcional. 3) *Distonía oromandibular* (OMD, *oromandibular dystonia*), que incluye contracciones de músculos de la mitad inferior de la cara, labios, lengua y maxilar inferior (abertura o cierre). El síndrome de Meige es una combinación de OMD y blefaroespasmo que ataca de manera principal a mujeres mayores de 60 años. 4) La *distonía espasmódica* que abarca contracciones distónicas de las cuerdas vocales durante la fonación, lo cual impide el habla. Muchos casos afectan los músculos aductores y hacen que el habla tenga una característica de ahogo o gran tensión. Con menor frecuencia, el trastorno abarca los abductores y con ello el habla tiene características sibilantes o de respiración. 5) Las *distonías de extremidades*, que en el inicio pueden afectar brazos o piernas, suelen ser desencadenadas por actividades específicas como serían la escritura manual (calambre de los escribanos); la ejecución de un instrumento musical (calambre de los músicos) o de lanzamiento de pesas. Casi todos los pacientes tienen distonía del cuello (distonía cervical, ~50%) o de los párpados (blefaroespasmo, ~20%). La distonía focal de la mano o pierna (~5%), disfonía espasmódica (~2%), distonía del músico (~5%) o OMD (~1%) son mucho menos frecuentes. Las distonías focales pueden extenderse y abarcar otras regiones corporales (en aproximadamente 30% de los casos) y a menudo se les diagnostica de forma errónea como un problema de origen psiquiátrico u ortopédico. Se desconoce su causa, pero se ha sugerido la participación de factores genéticos, autoinmunitarios y traumáticos. Las distonías focales a menudo se acompañan de un temblor de alta frecuencia que se asemeja a ET. Por lo general, el temblor distónico puede distinguirse del ET porque tiende a ocurrir junto con la contracción distónica y desaparece cuando la distonía se alivia (p. ej., al girar la cabeza en dirección contraria de la distonía).

DISTONÍA GENERALIZADA

Ésta es a menudo hereditaria y a diferencia de la distonía focal, casi siempre comienza en la infancia o la adolescencia. En la actualidad existen al menos cuatro genes bien confirmados de la distonía *aislada*: *TOR1A*, *THAP1*, *ANO3* y *GNAL*. Según las recomendaciones de la International Parkinson's Disease and Movement Disorder Society, las formas monógenas confirmadas se clasifican según la ausencia o presencia de manifestaciones clínicas acompañantes y van precedidas por el prefijo "DYT"; por ejemplo, DYT-TOR1A. Estas formas genéticas se heredan en forma autosómica dominante y se encuentran en menos del 5% de los pacientes con distonía. No todos los portadores de mutaciones desarrollan distonía generalizada; cerca del 35% permanece sano a pesar de portar una mutación patogénica (penetrancia baja) y en casos raros se presentan con distonía que se mantiene en forma focal o segmentaria.

Las mutaciones en el gen *TOR1A* (miembro A de la familia 1 de torsina, *antes llamado gen DYT1*) son la causa más frecuente de la distonía generalizada de inicio temprano. La primera, y por ahora la única mutación confirmada, es una deleción de tres pares de bases en el gen *TOR1A*. La mutación es frecuente entre los pacientes judíos asquenazí debido a un efecto fundador. Los portadores de la mutación casi siempre se presentan en la infancia con distonía en una extremidad que más tarde se extiende a otras partes del cuerpo, pero que casi nunca afecta la cara y el cuello.

Las mutaciones en el gen *THAP1* (*proteína 1 relacionada con apoptosis que contiene el dominio THAP*) se han relacionado con la distonía de inicio en la adolescencia con fenotipo mixto. Se han publicado cerca de 100 mutaciones distintas en *THAP1*. Por lo general, las mutaciones se manifiestan con disfonía o calambre del escritor hacia el final de la infancia o en la adolescencia. Durante el curso de la enfermedad, la distonía se extiende a otras partes del cuerpo con compromiso craneocervical prominente.

Las mutaciones en el gen *ANO3* (*anoctamina 3*) se informaron por primera vez en pacientes con distonía de predominio craneocervical con un intervalo muy amplio de edad de inicio. Aunque puede encontrarse un gran número de variantes con cambio de aminoácido en personas sanas, la participación patogénica de las mutaciones en *ANO3* se sustentó en fecha reciente con la descripción de familias adicionales con distonía y sacudidas mioclónicas.

Las mutaciones en el gen *GNAL* (*subunidad alfa L de la proteína de unión con nucleótido de guanina*) son una causa rara de distonía cervical o craneal, con edad media de inicio en la cuarta década de edad. Se han informado cerca de 30 mutaciones en *GNAL* diferentes en pacientes con distonía.

Además de lo anterior, recientemente se identificaron mutaciones con cambio de aminoácido en *KMT2B* (*lisina metiltransferasa 2B*) y se confirmó que son causa de una distonía generalizada de inicio temprano que puede acompañarse de otras manifestaciones sindrómicas, incluida discapacidad intelectual, microcefalia, manifestaciones psiquiátricas, dismorfia o lesiones cutáneas. La mayoría de las mutaciones ocurrió *de novo*. Es probable que las mutaciones en *KMT2B* causen hasta 10% de la distonía generalizada de inicio temprano, pero se requiere una validación adicional y su inclusión en el grupo de distonías aisladas y no en el de las complejas está en debate.

Distonía combinada Se han descrito varios genes bien confirmados más en las formas combinadas de distonía en casos en los que la distonía ocurre junto con un trastorno del movimiento diferente, como parkinsonismo o mioclono.

La distonía con respuesta a dopa (DRD, también llamada síndrome de Segawa) se debe a mutaciones en el gen *GCH1* (*GTP ciclohidrolasa-1*) que codifica la enzima limitante del ritmo en la biosíntesis de dopamina a través de la vía de la biopterina. Se manifiesta como una forma de distonía con inicio en la infancia con fluctuaciones diurnas y es importante reconocerla, ya que el trastorno tiene una respuesta drástica a dosis bajas de levodopa. El parkinsonismo puede ser un hallazgo mayor, incluso el único, y es posible que haya deficiencia dopaminérgica presináptica, evidenciada mediante SPECT. Hasta ahora se han publicado más de 100 mutaciones distintas con penetrancia aproximada del 50%, y es mucho mayor en mujeres que en varones. Las mutaciones de herencia recesiva (bialélicas) en *GCH1* causan un fenotipo clínico mucho más grave, con retraso en el desarrollo y de inicio en la lactancia. Debido al defecto enzimático en la biosíntesis de levodopa, existe una respuesta drástica y de por vida al tratamiento con levodopa. En realidad, en todas las formas de distonía con inicio juvenil debe hacerse una prueba terapéutica con levodopa para descartar la posibilidad de DRD.

La distonía-parkinsonismo ligado al cromosoma X (síndrome de Lubag) es una forma combinada de distonía y parkinsonismo que se encuentra sólo en pacientes de origen filipino debido a un efecto fundador y parece que tiene penetrancia completa. Por lo general, los pacientes desarrollan distonía focal (craneal) primero, y luego se generaliza con rapidez y después de 5 a 10 años se sustituye de manera gradual por una forma de parkinsonismo que no responde a L-dopa. La mutación exacta que causa distonía-parkinsonismo ligado a X (Lubag) no se conoce aún, pero se ha sugerido que la causa más probable son diversas variantes de un haplotipo patológico segregado con la enfermedad con la inserción de un retrotransposón en el gen *TAF1* (*factor 1 relacionado con la proteína de unión con la TATA-caja*).

Las mutaciones bialélicas en el gen *PRKRA* (*proteína cinasa EIF2AK2 inducida por la proteína activadora de interferón*) están relacionadas con un síndrome de distonía-parkinsonismo y en gran medida se deben a la misma mutación con cambio de aminoácido que parece resultado de un fundador compartido. El fenotipo incluye distonía generalizada de inicio temprano,

a menudo con distonía laríngea, protrusión de la lengua, compromiso bucomandibular prominante, disfagia y *retrocollis*. Las manifestaciones de parkinsonismo son leves (incluso ausentes) y no responden a la levodopa.

Las mutaciones en el gen *ATP1A3* (*subunidad alfa 3 transportadora de ATP-asa* Na^+/K^+) se presentan con un inicio súbito característico, casi siempre en la adolescencia o juventud, a menudo desencadenada por fiebre elevada, esfuerzo físico o estrés emocional. Los síntomas distónicos con frecuencia muestran un gradiente rostrocaudal, con compromiso marcado de la región bulbar y a menudo acompañado de bradicinesia como manifestación de parkinsonismo. Además, las mutaciones en *ATP1A3* también se han vinculado con diversos síndromes clínicos (pleiotropismo) que incluyen crisis epilépticas o hemipléjicas, ataxia, declive cognitivo y otros trastornos neurológicos, con evolución a menudo más grave y menor edad de inicio.

La distonía mioclónica se caracteriza por sacudidas mioclónicas inducidas por la acción y con respuesta al alcohol que afectan sobre todo la mitad superior del cuerpo. Suele aparecer en la infancia o la adolescencia. Además, muchas personas desarrollan manifestaciones psiquiátricas, como depresión, trastornos relacionados con ansiedad y dependencia alcohólica. El trastorno se relaciona sobre todo con mutaciones en el gen *SGCE* (épsilon *sarcoglicano*), que codifica el miembro ε de la familia del sarcoglicano. Se han publicado cerca de 80 mutaciones diferentes en *SGCE*, incluidas deleciones del gen completo. Este último tipo de mutación a menudo implica también la pérdida de genes adyacentes, lo que causa manifestaciones clínicas adicionales, como problemas articulares. Las mutaciones en *SGCE* tienen penetrancia incompleta y sólo se manifiestan cuando se heredan del padre debido al efecto epigenético del sello materno de *SGCE*.

Se han sugerido varias causas monogénicas adicionales para la formas aisladas y combinadas de la distonía, pero aún no se confirman. El **cuadro 428-2** presenta una lista de las formas monogénicas de distonías aisladas y combinadas confirmadas.

DISTONÍAS COMPLEJAS

En las distonías complejas, la distonía es parte de un síndrome con múltiples manifestaciones más de la enfermedad. Lo más frecuente es que sean hereditarias, como la enfermedad de Wilson (WD, *Wilson disease*), enfermedad de Huntington (HD, *Huntington disease*), síndrome de Lesh Nyhan, trastornos ganglionares corticobasales y varios trastornos neurológicos, neurometabólicos y mitocondriales más. Las distonías complejas también se desarrollan como consecuencia de fármacos o toxinas (antes llamadas distonías secundarias). La distonía inducida por fármacos puede ser aguda o crónica, y por lo general se manifiesta con fármacos neurolépticos o después del tratamiento crónico con levodopa para la PD. La distonía también puede observarse después de lesiones bien delimitadas en el cuerpo estriado y a veces en el globo pálido, tálamo, corteza y tronco encefálico debido a infarto, hemorragia, anoxia, traumatismo, tumor, infección o toxinas como manganeso o monóxido de carbono. En estos casos, la distonía a menudo asume una distribución segmentaria, aunque puede ser generalizada cuando las lesiones son bilaterales o extensas. En casos más raros, la distonía se desarrolla después de la lesión de un nervio periférico y puede relacionarse con manifestaciones de un síndrome doloroso regional complejo **(cap. 432)**. El origen psicógeno es la causa en algunos casos de distonía; por lo general, éstos se presentan con posturas distónicas fijas e inmóviles (véase adelante).

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISTONÍA

Se desconocen las bases fisiopatológicas de la distonía. El fenómeno se caracteriza por la contracción sincrónica y simultánea de grupos musculares agonistas y antagonistas con incorporación de grupos musculares que no son necesarios para un movimiento particular (sobreflujo). La distonía se caracteriza por alteración del principio fisiológico básico de acción-selección, lo que conduce a la activación anormal de músculos inapropiados para una acción determinada, con inhibición inadecuada de esta actividad motora no deseada. Desde el punto de vista fisiológico, se observa pérdida de inhibición en múltiples niveles del sistema motor (como corteza, tronco encefálico, médula espinal) acompañado de hiperexcitabilidad y reorganización cortical. La atención se ha enfocado a los ganglios basales como sitio de origen de algunos tipos (cuando menos) de distonías porque se advierten alteraciones en el flujo sanguíneo y el metabolismo en las estructuras mencionadas basales. Además, las lesiones de los ganglios basales (sobre todo del putamen) pueden causar distonía, y la ablación quirúrgica o la estimulación cerebral profunda (DBS, *deep cerebral stimulation*) de regiones específicas del globo pálido pueden aminorar la distonía. También se ha dicho que interviene el sistema dopaminérgico, porque la administración de fármacos dopaminérgicos induce y alivia algunas formas de distonía. Como dato interesante, no se han identificado de forma invariable alteraciones específicas en la distonía primaria.

TRATAMIENTO

Distonía

En su mayor parte es sintomático, salvo en raros casos en que se cuenta con formas de combatir el trastorno subyacente. En sujetos jóvenes con distonía es necesario descartar la enfermedad de Wilson. En todos los casos de distonía infantil habrá que emprender un lapso de prueba con levodopa para descartar DRD. Los anticolinérgicos en dosis grandes (como el trihexafenidilo a razón de 20 a 120 mg/día) pueden ser benéficos en niños, pero los adultos rara vez toleran dosis altas porque surgen deficiencias cognitivas y alucinaciones. El baclofeno VO (20 a 120 mg) puede ser útil, pero los beneficios, en caso de surgir, suelen ser insignificantes y producir problemas como los efectos secundarios que incluyen sedación, debilidad y amnesia. Existe una mayor posibilidad de que el goteo intratecal de baclofeno sea útil particularmente en casos de distonía de piernas y tronco, pero los beneficios a menudo son pasajeros y las complicaciones pueden ser graves; incluyen infección, convulsiones y coma. En algunos pacientes pueden ser útiles fármacos como la tetrabenazina (dosis inicial usual, 12.5 mg/día y dosis promedio terapéutica, 25 a 75 mg/día), pero su uso suele ser frenado por el desarrollo de sedación y de parkinsonismo. Los neurolépticos mejoran y también inducen la distonía, pero no se les recomienda de manera típica por su capacidad de inducir parkinsonismo y otras discinesias, como la distonía tardía. El clonazepam y el diazepam rara vez son eficaces.

La toxina botulínica se ha tornado el tratamiento preferido de sujetos con distonía focal en particular si el trastorno se circunscribe a un grupo de músculos pequeños como el blefaroespasmo, la tortícolis y la disfonía espasmódica. La toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y hace que disminuyan las contracciones musculares distónicas, pero puede ocasionar debilidad excesiva

CUADRO 428-2 Formas monogénicas confirmadas de distonía aislada y combinada[a]

FORMA DE DISTONÍA		GEN	NOMBRE DEL *LOCUS*	DESIGNACIÓN Y SUBGRUPO FENOTÍPICO[a]	RASGOS DISTINTIVOS ADICIONALES	MOI
Aislada		*TOR1A*	DYT1	DYT-TOR1A	Inicio en la infancia o adolescencia, generalizada	AD
		THAP1	DYT6	DYT-THAP1	Inicio en la adolescencia, craneal o generalizada	AD
		ANO3	DYT24	DYT-ANO3	Inicio en el adulto, focal o segmentaria	AD
		GNAL	DYT25	DYT-GNAL	Casi siempre inicio en el adulto, focal o segmentaria	AD
		KMT2B[b]	DYT28	DYT-KMT2B	Inicio temprano, generalizada, manifestaciones sindromáticas leves	AD
Combinado	**Distonía más parkinsonismo**	*GCH1*	DYT5a	DYT-GCH1	Con respuesta a dopa	AD
		TAF1	DYT3	DYT-TAF1	Neurodegeneración	XL
		PRKRA	DYT16	DYT-PRKRA	Distonía con parkinsonismo leve	AR
		ATP1A3	DYT12	DYT-ATP1A3	Inicio rápido	AD
	Distonía más mioclono	*SGCE*	DYT11	DYT-SGCE	Enfermedad psiquiátrica	AD

[a] Acorde con C Marras *et al.*: Mov Disord 31:436, 2016. [b] Aunque no todos, algunos pacientes muestran manifestaciones sindromáticas; por tanto, DYT-KMT2B puede situarse mejor con las distonías complejas.

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; MOI, modo de herencia; XL, ligado a X.

que sea muy molesta, en particular si abarca músculos en el cuello y los que participan en la deglución. Se cuenta con dos subtipos de toxina botulínica (A y B), y ambos son eficaces, pero no hay certidumbre de la ventaja de alguno de ellos. Con las dosis utilizadas de forma sistemática no surgen efectos secundarios a nivel general, pero los beneficios son transitorios y se necesita repetir las inyecciones a intervalos de 2 a 5 meses. Algunos pacientes dejan de reaccionar después de haber presentado inicialmente beneficio; lo anterior se ha atribuido a la formación de anticuerpos, pero también hay que descartar selección inadecuada de músculos, y técnica de inyección y dosis inadecuadas.

El tratamiento quirúrgico constituye una alternativa para personas con distonía grave que no mejora con otros tratamientos. En el pasado se utilizaron métodos periféricos como la rizotomía y la miotomía para tratar la distonía cervical, pero pocas veces se les emplea hoy. La DBS del globo pálido puede producir beneficios drásticos para algunos pacientes con varias formas de distonía generalizada hereditaria y no hereditaria. Ello constituye un gran progreso terapéutico, porque en épocas pasadas no había un tratamiento eficaz congruente, en particular para los pacientes que tenían discapacidad grave. Los beneficios tienden a surgir con una menor frecuencia de estimulación y suelen producirse después de un lapso de latencia relativamente largo (semanas a meses) en comparación con lo observado en la PD. De modo típico se obtienen mejores resultados en pacientes más jóvenes con duración menor de la enfermedad. Estudios recientes sugieren que la DBS pudiera ser útil en individuos con distonías focales y secundarias, aunque los resultados son menos constantes. Tratamientos de apoyo como la fisioterapia y la educación son importantes y deben formar parte del régimen terapéutico.

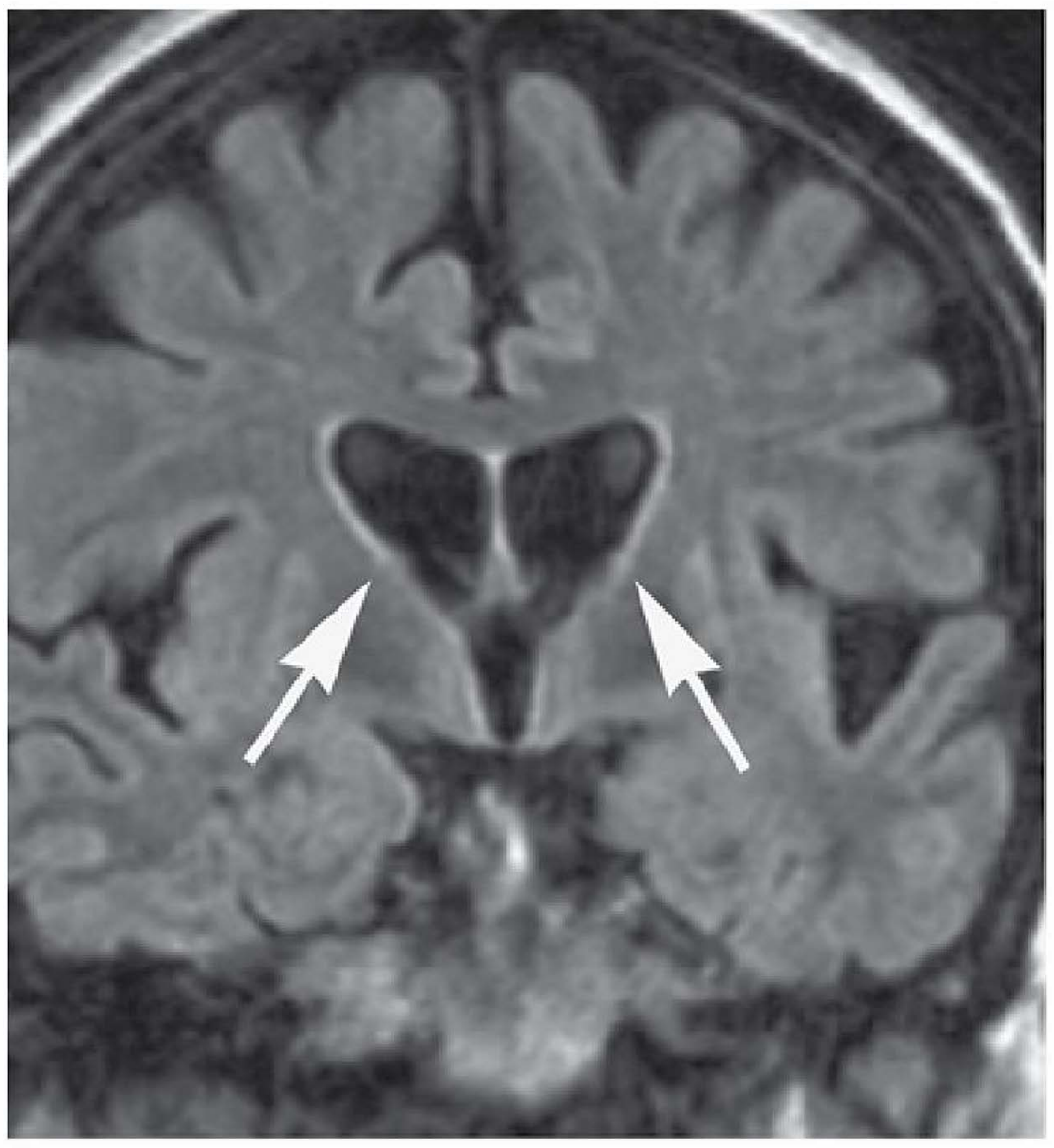
Los médicos deben estar conscientes de que puede surgir la llamada crisis distónica, un cuadro raro pero que puede ser letal y que se produce en reacción a una situación de estrés como la cirugía en individuos que tenían desde antes distonía. Comprende contracciones distónicas, generalizadas y persistentes de comienzo agudo, que pueden abarcar las cuerdas vocales o músculos de la laringe y culminar en obstrucción de las vías respiratorias. Los pacientes pueden presentar rabdomiólisis con insuficiencia renal y deben ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos que incluya la protección de vías respiratorias. Se emprenderá el tratamiento con el uso de fármacos únicos o en combinación, como anticolinérgicos, difenhidramina, baclofeno, benzodiacepinas y productos dopaminérgicos. Los espasmos pueden ser difíciles de erradicar y a veces se necesita anestesia con parálisis muscular.

COREAS

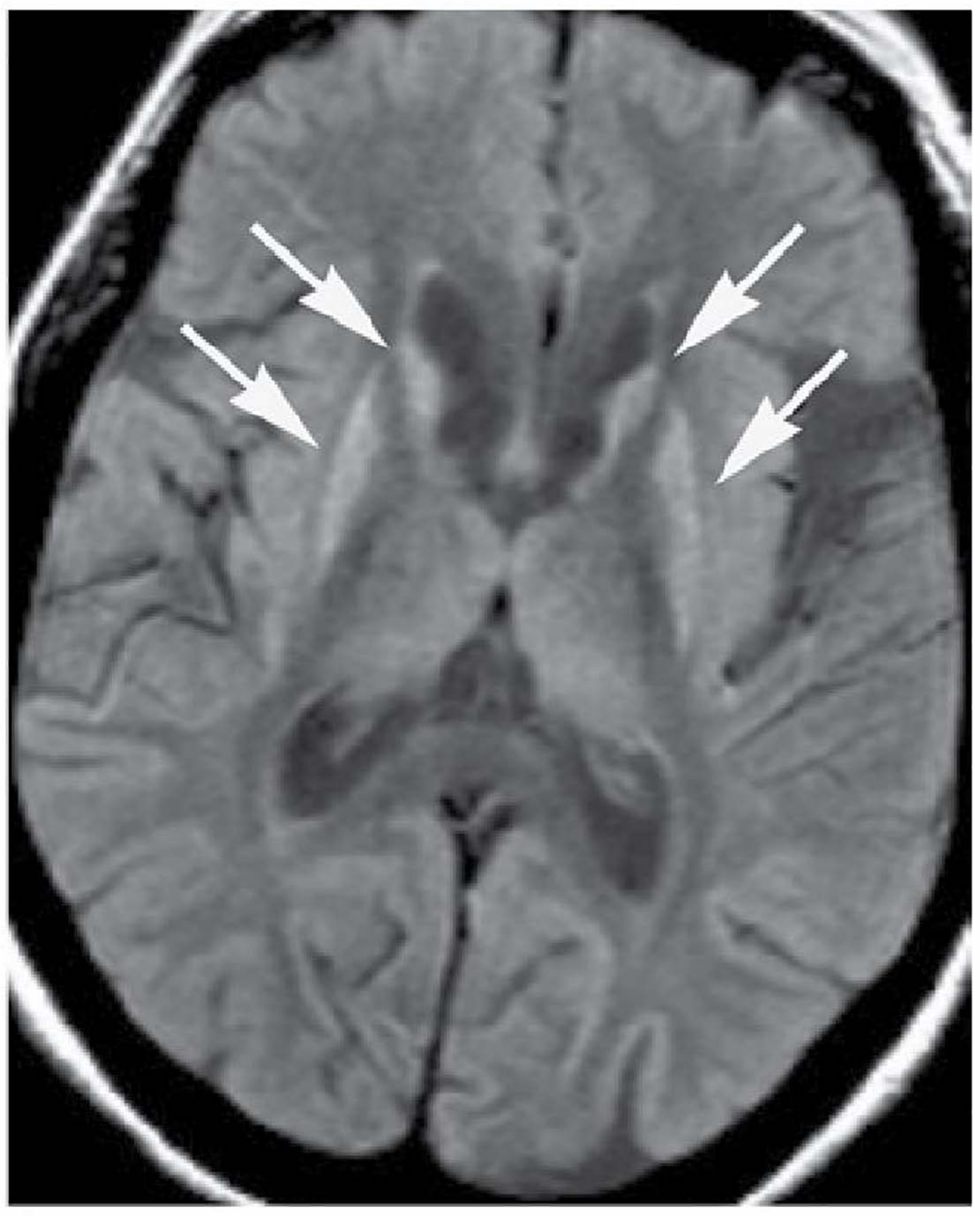
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (HD)

Es un trastorno autosómico dominante muy penetrante, progresivo y mortal que se caracteriza por disfunción motora, conductual y de la esfera cognitiva. Debe su nombre a George Huntington, un médico familiar que describió sus casos iniciales en Long Island, Nueva York, en el siglo XIX. En forma típica comienza entre los 25 y los 45 años (límites, 3 a 70 años) con una prevalencia de dos a ocho casos por 100 000 personas, y edad promedio en el momento del fallecimiento de 60 años. Muestra prevalencia en Europa, Norteamérica, Sudamérica y Australia, pero es rara en individuos de raza negra africanos y en asiáticos. La HD se caracteriza por movimientos coreiformes involuntarios, semivoluntarios, sin un perfil preciso y rápido, razón por la cual se le conoció en épocas pasadas como corea de Huntington. Sin embargo, la disartria, trastorno de la marcha, anormalidades oculomotoras, trastorno conductual y el daño cognitivo con demencia también son manifestaciones frecuentes, por lo que hoy en día la enfermedad se conoce como HD. En las etapas iniciales, la corea tiende a ser focal o segmentaria, pero evoluciona con el paso del tiempo y abarca múltiples regiones corporales. Al avanzar la enfermedad, puede disminuir la corea y presentarse distonía, rigidez, bradicinesia, y mioclono. El deterioro funcional suele ser anticipado por la pérdida de peso progresiva a pesar de la ingesta calórica adecuada. En personas más jóvenes (casi 10% de los casos), el cuadro inicial de la enfermedad es de un síndrome acinético-rígido o parkinsoniano (variante de Westphal). El paciente al final muestra perturbaciones conductuales y cognitivas y en la mayor parte de los casos evoluciona hasta llegar a la demencia. Manifestaciones notables son la depresión con tendencias suicidas, comportamiento agresivo y psicosis. Los pacientes también pueden mostrar diabetes mellitus tipo 2 y anomalías neuroendocrinas (como la disfunción hipotalámica). Se debe sospechar el diagnóstico clínico de HD en caso de antecedentes familiares positivos de corea, pero los estudios genéticos son los que permiten la confirmación definitiva del diagnóstico. La enfermedad afecta sobre todo al estriado, pero progresa hasta comprometer la corteza cerebral y otras regiones del cerebro. Se visualiza por MRI **(fig. 428-1)** la atrofia progresiva de la cabeza de los núcleos caudados que forman los bordes externos de los ventrículos laterales, pero es posible que haya por igual afectación del putamen, o tal vez el trastorno sea más grave. En las etapas intermedia y tardía de la enfermedad se identifica atrofia cortical más difusa. Los resultados de estudios de apoyo incluyen actividad metabólica disminuida en el núcleo caudado y el putamen, y disminución de los metabolitos cerebrales en la espectroscopia por MR. Cabe recurrir a métodos genéticos para confirmar el diagnóstico y detectar a las personas de la familia en peligro, maniobras que se realizarán con gran cautela y con la participación conjunta de orientadores entrenados, porque los resultados positivos pueden agravar la depresión y generar reacciones suicidas. La neuropatología de la enfermedad de Huntington consiste en pérdida neuronal intensa y gliosis en el núcleo caudado y el putamen. En la corteza cerebral se observan también cambios similares pero amplios. En los núcleos de neuronas afectadas se identifican inclusiones intraneuronales que contienen agregados de ubiquitina y la huntingtina, proteína mutante.

Antes de contar con tratamientos neuroprotectores, se ha hecho un intento intensivo para definir la etapa de HD antes de su manifestación. En sujetos vulnerables, que más tarde terminan por mostrar la forma manifiesta de la enfermedad, surgen deficiencias motoras sutiles, alteraciones de la función cognitiva y cambios en estudios de imágenes. Es primordial



A



B

FIGURA 428-1 Enfermedad de Huntington. *A.* Recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) coronal señala dilación de los ventrículos laterales que refleja atrofia típica (*flechas*). ***B.*** La imagen axial con FLAIR destaca las señales intensas irregulares en el núcleo caudado y el putamen (*flechas*).

definir el ritmo de progresión de estas manifestaciones para los estudios futuros de los supuestos tratamientos modificadores de la enfermedad diseñados para enlentecer el avance de la enfermedad y el desarrollo de discapacidad acumulativa.

ETIOLOGÍA

La HD se origina por un incremento del número de repeticiones poliglutaminas (CAG) (>40) en la secuencia codificadora del gen de *huntingtina* situado en el brazo corto del cromosoma 4. Cuanto mayor sea el número de repeticiones, más precozmente se manifestará la enfermedad. La forma intermedia de la enfermedad con 36 a 39 repeticiones se observa en algunos individuos que por lo general tienen afectación clínica menos grave. El proceso tiende a acelerarse de forma particular en los varones y las siguientes generaciones muestran un número todavía mayor de repeticiones, y la enfermedad comenzará en etapas más precoces, fenómeno conocido como anticipación. El gen codifica la huntingtina, proteína citoplásmica muy bien conservada que se distribuye extensamente en las neuronas de todo el sistema nervioso central (SNC), pero de la cual se desconoce su función. Se ha demostrado disfunción mitocondrial en el cuerpo estriado y músculos de fibra estriada en sujetos sintomáticos y presintomáticos. Los fragmentos de la proteína huntingtina mutante pueden ser tóxicos, quizá por translocación al núcleo e interferencia con la regulación de la transcripción de las proteínas. Las inclusiones neuronales detectadas en regiones afectadas en HD pudieran constituir un mecanismo protector, destinado a segregar y facilitar la eliminación de tales proteínas tóxicas. También hay interés en la posibilidad de que la acumulación y agregación de proteínas en la HD, como en la enfermedad de Alzheimer **(cap. 423)** y la PD **(cap. 427)**, sean críticas para el proceso de la enfermedad y reflejen un trastorno semejante al causado por priones **(cap. 430)**. Los modelos de HD con patología del estriado pueden inducirse en animales transgénicos que expresan el gen mutante, y con agentes excitotóxicos como el ácido kaínico y ácido 3-nitropropiónico, que promueven la entrada de calcio a la célula y citotoxicidad.

TRATAMIENTO

Enfermedad de Huntington

Aunque el gen de la HD se identificó hace 25 años, aún no hay un tratamiento modificador de la enfermedad y el tratamiento sintomático es limitado. Las medidas actuales comprenden una estrategia multidisciplinaria que incluye atención médica, neuropsiquiátrica, social y de consejo genético para los pacientes y su familia. Con antagonistas dopaminérgicos se puede controlar la corea. En fecha reciente se aprobó en Estados Unidos el uso de tetrabenazina (fármaco que causa agotamiento de la dopamina presináptica) para tratar la corea, pero puede ocasionar parkinsonismo secundario. En fecha más reciente, la tetrabenazina deuterada se aprobó como tratamiento para la corea de la HD. La deuteración interfiere con el metabolismo de la tetrabenazina y evita una concentración máxima elevada. En estudios clínicos se demostró que tiene menos efectos colaterales relacionados con la dosis que la tetrabenazina, por lo que puede administrarse en dosis más altas con beneficios clínicos potencialmente superiores. En términos generales, no son recomendables los neurolépticos por su capacidad para inducir otras discinesias más graves y porque la corea de la HD tiende a desaparecer por sí sola y por lo común no es incapacitante. Sin embargo, estos fármacos pueden usarse en pacientes con corea grave y discapacitante. Por desgracia, no se han desarrollado fármacos que influyan en los aspectos no coreicos de la disfunción motora en la HD, aunque hay muchos compuestos prometedores en estudios clínicos. Problemas más graves son la depresión y la ansiedad y hay que tratar al paciente con antidepresivos y ansiolíticos apropiados, y vigilarlo con gran detenimiento para desterrar ideas maniacas y suicidas. La psicosis se puede tratar con neurolépticos atípicos como clozapina (50 a 600 mg/día); la quetiapina (50 a 600 mg/día) y la risperidona (2 a 8 mg/día). No se cuenta con tratamiento adecuado del deterioro cognitivo o motor. Uno de los grandes objetivos médicos en la HD aún no alcanzados sería contar con medidas neuroprotectoras que disminuyan o interrumpan la progresión de la enfermedad. Se encuentran en fase de estudio como posibles tratamientos modificadores de la enfermedad, fármacos que incrementen la función mitocondrial y mejoren la eliminación de mitocondrias defectuosas. Fármacos contra glutamato, estabilizadores de dopamina, inhibidores de caspasa, factores neurotróficos, fármacos anti-inflamatorios, trasplante de células fetales del núcleo estriado y DBS del globo pálido interno (GPi, *globus pallidus pars interna*) están en fase de investigación activa, pero no se ha demostrado con ellos algún efecto beneficioso para tratar HD. La posibilidad de bloquear/editar el gen mutante de la huntingtina con pequeños RNA de interferencia (siRNA) o tecnología CRISPR/cas9 es un área de investigación que se explora como posible tratamiento futuro.

TRASTORNOS SIMILARES A LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Se ha identificado un grupo de cuadros raros de tipo hereditario que pueden remedar HD y que han recibido el nombre de trastornos similares a HD (HDL, *HD-like*). Las variantes HDL-1-2 y -4 son cuadros dominantes autosómicos y se producen de forma típica en la vida adulta. HDL-1 proviene de la expansión de una repetición octapeptídica en *PRNP*, el gen que codifica la proteína de prion **(cap. 430)**. Por ello, se considera con bastante propiedad que HDL-1 es una enfermedad de priones. Las personas comienzan a mostrar cambios de personalidad en el tercer o cuarto decenio de la vida, a los que siguen corea, rigidez, mioclonía, ataxia y epilepsia. HDL-2 se manifiesta en el tercer o cuarto decenio de la vida con diversas discinesias, es decir, trastornos cinéticos que incluyen corea, distonía o parkinsonismo y demencia. Muchos de los pacientes tienen ascendencia africana. En ocasiones se identifica acantocitosis en dichos pacientes, y es importante diferenciar tal problema de la neuroacantocitosis (véase depués). HDL-2 se produce por expansión irregular de la repetición de trinucleótidos CTG-CAG en el gen de *juntofilina-3 (JPH3)*. El signo patológico de HDL-2 consiste en inclusiones intranucleares inmunorreactivas respecto a ubiquitina, y expansión de las repeticiones poliglutamínicas. HDL-4, que es el trastorno más frecuente de este grupo, se origina por expansión de las repeticiones trinucleótidas en *TBP*, el gen que codifica la proteína de unión en la homeosecuencia TATA que interviene en la regulación de la transcripción; el cuadro en este caso es idéntico al de ataxia espinocerebelosa (SCA, *spinocerebellar ataxia*) 17 **(cap. S10)** y el cuadro inicial en estos pacientes más bien es de ataxia y no de corea. También se han señalado en algunas personas con el fenotipo HDL, mutaciones del gen *C9Orf* vinculado con la esclerosis lateral amiotrófica **(cap. 429)**.

OTRAS COREAS

La corea puede observarse en varios trastornos más causados por mutaciones genéticas u otras enfermedades.

Entre las formas hereditarias de corea de inicio en la infancia, las mutaciones en el gen *ADCY5* (adenilato ciclasa 5) son una causa cada vez más reconocida y quizá frecuente de corea de inicio en la infancia, a menudo combinada con distonía y retraso en el desarrollo, en algunos casos. Los movimientos peribucales característicos son un rasgo distintivo del trastorno.

La corea-acantocitosis (neuroacantocitosis) es un trastorno recesivo autosómico típicamente letal y progresivo que se caracteriza por corea a la que se suman anomalías eritrocíticas en la extensión de sangre periférica (acantocitos). La corea puede ser intensa y acompañarse de manifestaciones como comportamiento automutilante, distonía, tics, convulsiones y una polineuropatía. Se han descrito mutaciones en el gen *VPS13A* que codifica la coreína. También se ha señalado en ancianos que muestran reactividad a los antígenos del grupo sanguíneo Kell (síndrome de McLeod), una forma fenotípicamente similar del trastorno ligada al cromosoma X. También se han mencionado casos de corea hereditaria benigna de tipo infantil (BHC1) por mutaciones del gen del factor 1 de transcripción tiroidea y una corea senil benigna de comienzo tardío (BHC2). Es importante asegurar a los enfermos de estos tipos de corea que no tienen enfermedad de Huntington.

La corea también puede producirse junto con enfermedades vasculares, hipoglucemia e hiperglucemia e infecciones y cuadros degenerativos de diverso tipo. El trastorno sistémico más común que causa corea es el lupus eritematoso sistémico que a veces dura días o años. La corea de Sydenham (llamada originalmente el baile de san Vito), es más frecuente en mujeres y surge de manera típica entre los 5 y 15 años. A menudo se produce vinculada con la exposición previa a infección por estreptococos del grupo A **(cap. 143)** y, según se piensa, su naturaleza es autoinmunitaria. Se caracteriza por movimientos coreiformes y perturbaciones conductuales, ambos de comienzo agudo. Al disminuir la incidencia de fiebre reumática también aminoró la de corea de Sydenham, aunque aún se le detecta en países en desarrollo. En términos generales, la corea mejora con productos que bloquean la dopamina, el ácido valproico y la carbamazepina, pero es un cuadro que remite por sí solo y el tratamiento suele restringirse a pacientes con corea grave. El trastorno puede reaparecer en época ulterior de la vida, particularmente en el periodo del embarazo (corea gravídica) o con la administración de hormonas sexuales. Varios informes han documentado casos de corea relacionada con encefalitis positiva

para anticuerpos contra el receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) **(cap. 90)** después de encefalitis viral por herpes simple. El lupus eritematoso sistémico **(cap. 349)** es el trastorno sistémico más frecuente que se relaciona con corea. La corea puede durar días o años. También se identifican coreas con el hipertiroidismo, enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de Sjögren, trastornos infecciosos que incluyen la enfermedad por VIH, metabolopatías, policitemia roja verdadera, después de cirugía a corazón abierto en niños y por la administración de muchos fármacos (en particular anticonvulsivos, cocaína, estimulantes del SNC, estrógenos y litio). La corea surge con frecuencia junto con la administración de levodopa por tiempo prolongado. También se identifica corea en síndromes paraneoplásicos que se acompañan de la producción de anticuerpos contra CRMP-5 o Hu **(cap. 90)**.

HEMIBALISMO

El balismo es una forma violenta de movimiento coreiforme compuesto por movimientos de lanzamiento, bruscos y muy amplios que con mayor frecuencia afectan los músculos proximales de las extremidades en un lado del cuerpo (hemibalismo). Estos movimientos pueden afectar sólo una extremidad (monobalismo) o, de forma excepcional, extremidades tanto superiores como inferiores (parabalismo). Los movimientos pueden ser tan intensos que lleguen al grado de provocar agotamiento, deshidratación, lesión local y, en casos extremos, muerte. Por fortuna, son de gran utilidad los fármacos antagonistas de dopamina, y como punto importante, el hemibalismo remite por sí solo y tiende a presentar resolución espontánea después de semanas o meses. La causa más frecuente es una lesión parcial (infarto o hemorragia) en el núcleo subtalámico (STN, *subthalamic nucleus*), pero en 30 a 40% de los pacientes se produce con lesiones del putamen, tálamo y corteza parietal. El hemibalismo también es una manifestación frecuente de las discinesias paroxísticas (véase adelante). En casos extremos, la palidotomía o la DBS del GPi es muy eficaz. Como dato interesante, por lo común las lesiones inducidas quirúrgicamente o la DBS del STN en la PD no se acompañan de hemibalismo.

TICS

Un *tic* es una contracción motora estereoespecificada, involuntaria aparentemente, repetitiva, rápida y breve. Los tics motores son simples y sencillos, y el movimiento abarca sólo un grupo de músculos individuales (p. ej., parpadeo, contracción de la nariz, movimiento espasmódico del cuello) o complejo, con afectación coordinada de múltiples grupos musculares (como saltar, olfatear, golpeteo de la cabeza y la ecopraxia [imitación de movimientos]). Los tics fónicos (o vocales) también son sencillos (como gruñir) o complejos (como la ecolalia [repetir las palabras de otra persona]; la palilalia [repetir las propias palabras], y la coprolalia [expresión de palabras obscenas]). Los pacientes también presentan tics sensitivos que incluyen sensaciones focales y desagradables de la cara, la cabeza o el cuello; pueden ser mínimos y con escasas consecuencias clínicas, o graves e incapacitantes. Los tics a veces se manifiestan en la vida adulta y se producen junto con otros trastornos como las enfermedades de Parkinson y Huntington, el traumatismo, la distonía, consumo de fármacos (como levodopa y neurolépticos) y toxinas.

SÍNDROME DE LA TOURETTE

El TS (*Tourette's síndrome*) es un trastorno neuroconductual que recibe su nombre del neurólogo francés Georges G. de la Tourette. Afecta de forma predominante a los varones y su prevalencia se ha calculado en 0.03 a 1.6%, pero es probable que muchos casos poco intensos o benignos no lleguen a la atención médica. El TS se caracteriza por múltiples tics motores que se acompañan frecuentemente de las llamadas vocalizaciones o tics fónicos. De manera característica, el sujeto puede suprimir voluntariamente los tics por un lapso breve, pero después presenta una urgencia irresistible para expresarlos. Los tics varían de intensidad y pueden desaparecer durante días o semanas sólo para reaparecer a veces con algunas características diferentes. Tienden a surgir entre los 2 y los 15 años de vida (media, 7 años) y frecuentemente disminuye su intensidad o incluso desaparecen en la vida adulta, en particular en los varones. Perturbaciones conductuales acompañantes incluyen ansiedad, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y cuadros obsesivo-compulsivos. El individuo puede presentar trastornos de la personalidad, comportamientos autodestructivos, dificultades en las tareas escolares y deterioro de las relaciones interpersonales.

Etiología y fisiopatología Se piensa que el TS es un trastorno de origen genético, pero no se han identificado mutaciones en genes específicos. La evidencia actual respalda un patrón de herencia complejo con una contribución importante de variantes *de novo*, que probablemente alteran el gen. Cuatro genes de riesgo probable con múltiples variantes dañinas *de novo* en probandos no relacionados son *WWC1, CELSR3, NIPBL* y *FN1*. Después de que en una familia hay un primer hijo afectado, el riesgo de que se produzca en otro hijo es de 25%. Se desconoce la fisiopatología del TS, pero se ha planteado la posibilidad de alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica, opioides y sistemas de segundo mensajero. Algunos casos de TS pudieran ser consecuencia de una respuesta autoinmunitaria a una infección por estreptococo beta hemolítico (trastorno neuropsiquiátrico autoinmunitario de niños por infección estreptocócica [PANDAS, *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection*]); sin embargo éste es un planteamiento controvertido.

TRATAMIENTO

Tics

Las personas con la forma benigna de la enfermedad necesitan sólo orientación y consejo (para sí mismas y para sus familiares). En un alto porcentaje de pacientes, la gravedad de los tics disminuye en la edad adulta y se vuelven un problema médico menor, lo cual es un argumento en favor de un tratamiento conservador en las primeras décadas de vida, siempre que sea posible. La farmacoterapia está indicada si los tics son incapacitantes y disminuyen la calidad de la vida. El tratamiento es individualizado y no existe régimen terapéutico alguno que haya sido valorado de forma apropiada en investigaciones doble ciego. Algunos médicos utilizan la clonidina, α agonista, y comienzan con dosis pequeñas para aumentarlas poco a poco y también incrementar su frecuencia hasta alcanzar el control satisfactorio. Algunos médicos prefieren la guanfacina (0.5 a 2 mg/día), α agonista, porque se necesita solamente una sola dosis diaria. Otros prefieren los neurolépticos. Por lo común, se utilizan en el comienzo neurolépticos atípicos (risperidona, olanzapina, ziprasidona), porque, en opinión de algunos, originan un menor riesgo de discinesia tardía. Si son ineficaces, cabe probar dosis pequeñas de los neurolépticos clásicos como haloperidol, flufenacina, pimozida o tiaprida, porque es relativamente bajo el riesgo de discinesia tardía en personas jóvenes. La tetrabenazina y la tetrabenazina deuterada también están en evaluación. Las inyecciones de toxina botulínica son eficaces para controlar los tics focales que abarcan grupos pequeños de músculos. Una característica incapacitante de TS son las alteraciones de la conducta y en particular la ansiedad y las compulsiones, y es importante tratarlas. Hoy en día se explora el valor potencial de la DBS dirigida en la parte anterior de la cápsula interna, el GPi, o el tálamo.

MIOCLONO

El mioclono es un movimiento espasmódico similar al choque, rápido (<100 ms) y que incluye descargas musculares únicas o repetidas. Los espasmos mioclónicos pueden ser focales, multifocales, segmentarios o generalizados y presentarse de modo espontáneo, junto con algún movimiento voluntario (mioclono de acción), o en respuesta a un estímulo externo (mioclono reflejo o de despertamiento). El mioclono negativo comprende una contracción causada por la pérdida breve de la actividad muscular (como el caso de la asterixis en la insuficiencia hepática). Los espasmos mioclónicos pueden ser intensos e interferir en los movimientos normales, o benignos y sin consecuencias clínicas, como suele observarse en personas sanas cuando se despiertan o comienzan a dormir (espasmos hipnagógicos).

Los espasmos mioclónicos difieren de los tics en que no son repetitivos típicamente, interfieren en los movimientos voluntarios normales y no se les puede suprimir. Surgen en relación con descargas neuronales anómalas en regiones corticales, subcorticales, del tronco encefálico o la médula espinal, o se relacionan con lesiones en cada una de las lesiones anteriores particularmente en relación con hipoxemia (en particular después de paro cardiaco), encefalopatía y neurodegeneración. A veces se advierte mioclono reversible con metabolopatías (insuficiencia renal, desequilibrio de electrólitos, hipocalcemia), toxinas y muchos fármacos. La combinación del mioclono de acción (origen cortical) con ataxia y epilepsia generalizada se relaciona con varias causas reconocidas. La más frecuente es la epilepsia mioclónica o enfermedad de Unverricht-Lundborg (EPM-1), que tiene una evolución variable, pero a menudo progresiva. Es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen *CSBT*. Otras causas son la epilepsia con cuerpo de Lafora o epilepsia mioclónica progresiva (PME-2, *progressive myoclonic epilepsy*), causada por mutaciones en el gen *EPM2A* o en el gen *NHLRC1*, y la lipofuscinosis ceroidea. En pacientes con epilepsia menos grave o ausente, deben considerarse los trastornos mitocondriales

y neurodegenerativos que afectan el cerebelo (es decir, SCA). El mioclono esencial es un cuadro familiar relativamente benigno que se caracteriza por movimientos multifocales, muy breves, como si cayera un rayo, y suelen ser sensibles al alcohol. La mutación del gen de *épsilon-sarcoglucano* se ha vinculado con una variedad de mioclono que se desarrolla en casos de distonía (distonía mioclónica).

TRATAMIENTO

Mioclono

El tratamiento consiste predominantemente en erradicar el cuadro primario o eliminar el fármaco lesivo. El tratamiento farmacológico incluye uno o varios fármacos gabaérgicos, como ácido valproico (800-3 000 mg/día), piracetam (8-20 g/día), clonazepam (2-15 mg/día), levetiracetam (1 000-3 000 mg/día) o primidona (500-1 000 mg/día), y puede inducir una mejoría clínica llamativa en los casos crónicos (p. ej., mioclono posanóxico, epilepsia mioclónica progresiva), en los que ya se identificó un origen cortical de las descargas mioclónicas. El precursor serotonínico 5-hidroxitriptófano (agregado a carbidopa), puede ser útil en algunos casos de mioclono posanóxico.

DISCINESIAS FARMACOINDUCIDAS

Éstas constituyen un grupo importante de trastornos que surgen básicamente por el uso de fármacos antagonistas dopaminérgicos (neurolépticos) o que bloquean la transmisión dopaminérgica a nivel central. Los fármacos en cuestión se utilizan más bien en el tratamiento psiquiátrico, pero es importante advertir que los utilizados para tratar náusea o vómito (como la proclorperazina) o trastornos gastroesofágicos (como la metoclopramida) son fármacos neurolépticos y pueden causar estos trastornos. Los trastornos hipercinéticos que son consecuencia del uso de fármacos neurolépticos se dividen en los que tienen un cuadro inicial agudo, subagudo o los que surgen después de exposición prolongada (síndromes tardíos). Los antagonistas de la dopamina también pueden acompañarse de un síndrome parkinsoniano, para el cual se prescriben a menudo anticolinérgicos, pero existe la preocupación de que esto pudiera aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome tardío y debe considerarse la posibilidad de un síndrome de PD subclínico subyacente.

AGUDAS

La distonía es la reacción hipercinética aguda más común relacionada con medicamentos. De forma típica, es generalizada en niños y focal en los adultos (p. ej., blefaroespasmo, tortícolis o distonía oromandibular). La reacción puede producirse en término de minutos de la exposición y se le puede tratar provechosamente en muchos casos con la administración parenteral de anticolinérgicos (benztropina o difenhidramina), benzodiacepinas (lorazepam, clonazepam o diazepam), o fármacos dopaminérgicos. Los espasmos intensos de comienzo repentino a veces se confunden con alguna convulsión; sin embargo, el sujeto no pierde el conocimiento, no surgen automatismos y no hay signos posictales típicos de la epilepsia. El comienzo agudo de corea con comportamiento estereotípico y tics también suele presentarse, en particular después de contacto con estimulantes del SNC como metilfenidato, cocaína o anfetaminas.

SUBAGUDAS

La acatisia es la reacción más común de esta categoría. Consiste en movimientos de inquietud, en que el sujeto necesita moverse y su inquietud sólo es aliviada con los movimientos. El tratamiento comprende eliminar el fármaco patógeno. Si ello no es posible se pueden mejorar los síntomas con benzodiacepinas, anticolinérgicos, β bloqueadores o agonistas dopaminérgicos.

SÍNDROMES TARDÍOS

Los trastornos de esta categoría tardan en presentarse meses o años a partir de comenzar la administración de neurolépticos. La discinesia tardía (TD, *tardive dyskinesia*) es el cuadro más frecuente y comprende típicamente movimientos coreiformes y distónicos que abarcan la boca, los labios y la lengua. En casos graves también afecta el tronco, las extremidades y los músculos de la respiración. En cerca de 33% de los pacientes, la TD muestra remisión en término de 90 días de haber interrumpido el uso del fármaco y muchos enfermos mejoran poco a poco con el paso de los años. Pueden surgir movimientos irregulares después de erradicar al fármaco patógeno. Los movimientos suelen ser poco intensos y perturban más a los familiares que al propio paciente, pero pueden ser violentos e incapacitantes, en particular en el contexto de algún trastorno psiquiátrico de fondo. Según se piensa, los antipsicóticos atípicos (como clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol), se acompañan de un menor riesgo de TD en comparación con los antipsicóticos tradicionales. Los pacientes más jóvenes también tienen un riesgo menor de presentar TD inducida por neurolépticos, en tanto que los ancianos, las mujeres y personas con una disfunción cerebral orgánica primaria, según informes, son más vulnerables. El consumo a largo plazo se acompaña de un mayor riesgo y, específicamente en Estados Unidos, la FDA ha emitido un llamado de precaución de que el empleo de metoclopramida por más de 12 semanas incrementa el riesgo de TD. La TD puede ser permanente y resistente a tratamientos, razón por la cual hay que utilizar con gran cautela los antipsicóticos y preferir, siempre que sea posible, a los neurolépticos atípicos; si se utilizan de forma constante, habrá que vigilar su empleo de forma regular y seriada.

El tratamiento comprende más bien interrumpir el uso del fármaco nocivo. Si la persona recibe un antipsicótico tradicional y es imposible interrumpir su uso, habrá que probar la sustitución por un antipsicótico atípico. Es importante que la interrupción del uso del neuroléptico no sea repentina, porque el síndrome de abstinencia aguda induce el empeoramiento del cuadro. La TD puede persistir después de interrumpir el uso de antipsicóticos y es difícil de tratar. La valbenazina es un éster de tetrabenazina aprobado en fecha reciente para el tratamiento de la discinesia tardía con base en los resultados de eficacia en estudios doble ciego, pero causa somnolencia y prolongación de QT. Actúa como un inhibidor del transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT-2, *vesicular monoamine transporter type 2*) y bloquea el almacenamiento de dopamina. La tetrabenazina deuterada también se estudia para esta indicación. Se han publicado beneficios en estudios abiertos con ácido valproico (750-3 000 mg/día), anticolinérgicos e inyecciones de toxina botulínica. Otros fármacos incluyen baclofeno (40 a 80 mg/día) o clonazepam (1 a 8 mg/día). En algunos casos el movimiento irregular es resistente al tratamiento.

El contacto con neurolépticos por tiempo prolongado a veces se acompaña de distonía tardía, con afectación preferente de músculos de cabeza y tronco, y con movimientos oscilatorios característicos del tronco y la pelvis. La distonía tardía puede ser más molesta que la discinesia tardía, y a menudo persiste a pesar de interrumpir el consumo de fármacos. En ocasiones, el ácido valproico, anticolinérgicos y toxina botulínica pueden ser provechosos, pero a menudo los pacientes no responden al tratamiento médico. Se presentan rara vez las formas tardías de acatisia, de síndrome de la Tourette y de temblores, pero también pueden producirse después de la exposición a largo plazo de los neurolépticos.

El uso de neurolépticos a veces ocasiona el llamado síndrome neuroléptico maligno (NMS, *neuroleptic malignant syndrome*). Se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, alteraciones del estado psíquico, taquicardia, labilidad de la presión arterial, insuficiencia renal e incremento extraordinario de las concentraciones de creatina cinasa. El cuadro evoluciona típicamente en cuestión de días o semanas de haber comenzado el uso del fármaco. El síndrome también puede ser desencadenado por la interrupción repentina de fármacos dopaminérgicos en sujetos con PD. El tratamiento comprende la interrupción inmediata del consumo del antipsicótico nocivo y la introducción de un dopaminérgico (como un agonista dopaminérgico o levodopa), dantroleno o una benzodiacepina. En casos muy graves, cuando no es posible la ingestión oral, un parche (con liberación subcutánea de rotigotina) o una bomba de infusión (que suministra apomorfina subcutánea) pueden ser la mejor opción para el tratamiento dopaminérgico. Puede ser necesario el tratamiento en una unidad de cuidados intensivos que practique medidas de apoyo como el control de la temperatura corporal (antipiréticos y enfriamiento con mantas), hidratación, sustitución de electrólitos y control de la función renal y de la presión arterial.

Los fármacos con actividad serotoninérgica (triptófano, MDMA, "éxtasis", meperidina) o que bloquean la recaptación de serotonina, inducen un síndrome serotoninérgico, poco común, aunque potencialmente letal que se caracteriza por confusión, hipertermia, taquicardia y coma, así como rigidez, ataxia y temblor. El mioclono suele ser un signo notable a diferencia de lo observado en el NMS, entidad que se le asemeja. El tratamiento puede incluir propranolol, diazepam, difenhidramina, clorpromazina o ciproheptadina y también medidas de apoyo.

Fármacos de índole diversa pueden estar asociados a parkinsonismo y trastornos hipercinéticos. De ellos, algunos ejemplos son difenilhidantoinato (corea, distonía, temblor, mioclono); carbamazepina (tics y distonía); antidepresivos tricíclicos (discinesias, temblor, mioclono); fluoxetina (mioclono, corea, distonía); anticonceptivos orales (discinesia); adrenérgicos beta (temblor); buspirona (acatisia, discinesias, mioclono), y digoxina, cimetidina, diazóxido, litio, metadona y fentanilo (discinesias).

DISCINESIAS PAROXÍSTICAS

Las discinesias paroxísticas son un grupo de trastornos raros que se caracterizan por movimientos involuntarios breves y episódicos que se manifiestan en la forma de diversos tipos de actividades hipercinéticas que incluyen coreas, distonías, temblor, mioclono y balismo. Se han dividido en dos categorías: 1) *discinesia cinesigénica paroxística* (PKD, *paroxysmal kinesigenic dyskinesia*), en que los movimientos involuntarios se desencadenan por movimientos repentinos y 2) *discinesias no cinesígenicas paroxísticas* (PNKD, *paroxysmal nonkinesigenic dyskinesias*), en que los ataques no son inducidos por movimientos y 3) casos raros de *discinesias inducidas por ejercicio* (PED), en que los ataques son provocados por el ejercicio prolongado.

La discinesia paroxística cinesigénica se caracteriza por ataques autorremitentes y breves inducidos por el comienzo del movimiento como la carrera, pero a veces por algún sonido o estimulación fótica inesperados. Las crisis afectan a veces una mitad del cuerpo, duran segundos o minutos cada vez y reaparecen varias veces al día. Casi siempre se manifiestan como un trastorno del movimiento mixto hipercinético con postura distónica de una extremidad, balismo y corea, que además puede volverse generalizado. Por lo común, la PKD es familiar, con mutaciones en el gen de la *proteína 2 transmembranaria rica en prolina* (*PRRT2*) que se heredan con patrón autosómico dominante, aunque también puede ser secundaria a varios trastornos cerebrales, como la esclerosis múltiple o la hiperglucemia. La PKD es más frecuente en varones (4:1) y su comienzo se manifiesta por lo general en el primero o segundo decenio de la vida. En promedio, 70% de los pacientes señala síntomas sensitivos como hormigueo o insensibilidad de la extremidad afectada, unos cuantos milisegundos antes del ataque. La evolución es relativamente benigna y se advierte una tendencia a la resolución de los ataques con el transcurso del tiempo. Es recomendable la administración de dosis pequeñas de anticonvulsivos como la carbamazepina o el difenilhidantoinato si los ataques son frecuentes e interfieren con las actividades de la vida diaria, y son eficaces en alrededor de 80% de los pacientes. Algunas manifestaciones clínicas de la PKD (ataques súbitos y cortos precedidos de un "aura"), la relación con episodios convulsivos verdaderos y su respuesta favorable a los anticonvulsivos han llevado a especular si es de origen epiléptico, pero esto no se ha confirmado.

Las discinesias no paroxísticas cinesigénicas comprende ataques de discinesias generalizadas desencadenados por alcohol, cafeína, estrés o fatiga. Comparados con PKD, los episodios duran un poco más (minutos a horas) y son menos frecuentes (uno a tres al día). La PNKD se hereda por un mecanismo dominante autosómico con penetrancia alta (aproximadamente 80%) pero incompleta. Se ha identificado en algunas familias una mutación de aminoácido en el gen *regulador de la miofibrilogenesia* (*PNKD*). La prioridad absoluta es identificar el trastorno y eliminar los factores desencadenantes que lo causan, en la medida de lo posible. Pueden ser útiles fármacos como la tetrabenazina, los neurolépticos, los fármacos inhibidores de dopamina, el propranolol, el clonazepam y el baclofeno. A veces no se necesita tratamiento si el padecimiento es leve y cede por sí solo. Muchos pacientes con PNKD no se benefician de los anticonvulsivos, aunque algunos pueden mejorar con el clonazepam u otras benzodiacepinas.

Se descubrió que el gen *SLC2A1* (miembro 1 de la familia 2 de portadores de soluto), antes vinculado con el síndrome por deficiencia de GLUT1 (transportador de glucosa de la barrera hematoencefálica), también causa PED paroxística. Los ataques en este trastorno se caracterizan por una combinación de corea, atetosis y distonía en las regiones corporales con ejercicio excesivo, las piernas son el sitio afectado con mayor frecuencia. Un ataque individual dura desde unos cuantos minutos a 1 h y ocurre después de ejercicio físico prolongado. Además del trastorno de movimiento, varios pacientes tienen otras manifestaciones, como epilepsia, anemia hemolítica y migraña. Una dieta cetógena es una opción terapéutica efectiva.

SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS

Dicho síndrome (RLS, *restless legs syndrome*) es un trastorno neurológico que afecta en promedio a 10% de la población adulta (es raro en asiáticos), y en algunas personas ocasiona notables complicaciones. El médico inglés Thomas Willis describió este trastorno al inicio del siglo XVII, pero sólo en fecha reciente se le aceptó como una discinesia real. Los cuatro componentes básicos necesarios para el diagnóstico son: urgencia para mover las piernas que suele ser causada por una sensación desagradable en ellas o que las acompaña; los síntomas comienzan o empeoran con el reposo; alivio parcial o completo con el movimiento, y empeoramiento en la tarde o la noche.

Aunque los síntomas muy a menudo comienzan en las piernas, pueden propagarse o hasta comenzar en las extremidades superiores. El sujeto describe la sensación desagradable como reptante, parestésica o urente. En 80% de los enfermos, el RLS se acompaña de movimientos periódicos de las piernas (PLM, *periodic leg movements*) durante el sueño y a veces en la vigilia. Los movimientos involuntarios en cuestión suelen ser breves, no duran más de unos segundos y reaparecen cada 5 a 90 s. La inquietud y los PLM constituyen una causa importante de interrupción del sueño en individuos, por lo que esta calidad deficiente de su sueño propicia somnolencia diurna.

El RLS tiene un marcado componente genético y varios *loci* se han vinculado con un patrón de herencia autosómico dominante, aunque la penetrancia es variable y hasta ahora no se ha identificado un gen causal específico. El promedio de edad en que comienzan las formas genéticas es de 27 años, aunque se han identificado casos en niños. La intensidad de los síntomas es variable. El RLS secundario puede desarrollarse en el embarazo o con diversos trastornos subyacentes como anemia, deficiencia de ferritina, insuficiencia renal y neuropatía periférica. En la patogenia probablemente intervienen trastornos de la función dopaminérgica que pueden ser periféricos o centrales, y se acompañan de alguna anomalía del metabolismo de hierro. El diagnóstico se hace sobre bases clínicas, pero puede ser reforzado por datos de polisomnografía y la demostración de los PLM. Los datos de la exploración radiológica son normales. Habrá que descartar RLS secundario y medir las concentraciones de ferritina, glucosa y la función renal.

Muchos de los pacientes con RLS tienen síntomas poco intensos que no necesitan tratamiento específico. En primer lugar se intentará probar medidas generales que mejoren la higiene y la buena calidad del sueño. Si aun así los síntomas son molestos, casi siempre son efectivas dosis bajas de agonistas de la dopamina, como pramipexol (0.25-0.5 mg), ropinirol (1-2 mg) o rotigotina en parche (2-3 mg), tomados 1-2 h antes de acostarse. La levodopa suele ser eficaz, pero a menudo se acompaña de intensificación (propagación y empeoramiento de la inquietud y su presencia en fecha más temprana en el día), o rebote (reaparición a veces con empeoramiento de los síntomas en un momento compatible con la semivida corta del fármaco). El aumento también puede observarse con agonistas de la dopamina, sobre todo si se usan dosis altas. Otros fármacos que a veces son eficaces incluyen anticonvulsivos, analgésicos e incluso opiáceos. El tratamiento del RLS secundario debe orientarse a corregir el trastorno subyacente; por ejemplo, la sustitución de hierro para combatir la anemia.

TRASTORNOS QUE TIENEN COMO MANIFESTACIÓN INICIAL PARKINSONISMO Y CUADROS HIPERCINÉTICOS

ENFERMEDAD DE WILSON

La WD (*Wilson's disease*) es un trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo del cobre que se manifiesta por cuadros neurológicos, psiquiátricos y hepáticos, solos o combinados. Es causado por mutaciones en el gen *ATP7B* que codifica una ATPasa de tipo P. La enfermedad fue descrita de forma general por el neurólogo inglés Kinnier Wilson en los comienzos del siglo XX, aunque para las mismas fechas los médicos alemanes Kayser y Fleischer por separado detectaron el vínculo característico de la hiperpigmentación corneal con manifestaciones hepáticas y neurológicas. La WD tiene una prevalencia mundial de un caso en 30 000 personas, aproximadamente con una frecuencia de portador génico de un caso en 90. En promedio, la mitad de los pacientes (en particular los más jóvenes) presenta al inicio anomalías del hígado. El cuadro inicial en el resto es de enfermedades neurológicas (con alteraciones primarias del hígado o sin ellas) y una pequeña proporción tiene como manifestación inicial del trastorno, problemas hematológicos o psiquiátricos.

El comienzo del cuadro neurológico por lo regular se sitúa en el segundo decenio de la vida, con temblor, rigidez y distonía. El primero por lo regular abarca extremidades superiores, es bilateral y asimétrico. El temblor puede ser de intención, en ocasiones de reposo, y en los casos avanzados a veces asume una característica de aleteo (movimiento de aleteo cuando los brazos se mantienen extendidos con los dedos en oposición). Otras manifestaciones incluyen parkinsonismo con bradicinesia, distonía (en particular gesticulaciones), disartria y disfagia. Más de la mitad de los sujetos con manifestaciones neurológicas tienen el antecedente de trastornos psiquiátricos que incluyen depresión, cambios repentinos del ánimo y psicosis franca. En 80% de los sujetos con cuadro hepático inicial y prácticamente en todos los que tienen manifestaciones neurológicas de comienzo se identifican los anillos de Kayser-Fleischer (KF), que representan el depósito de cobre en la membrana de Descemet alrededor de la córnea. Tienen el aspecto característico de una franja grisácea o círculo en el limbo corneal y se identifican mejor con la lámpara de hendidura. En la exploración neuropatológica se advierte neurodegeneración y astrogliosis en los ganglios basales, en particular en el cuerpo estriado.

El diagnóstico diferencial de discinesias en los primeros decenios de vida siempre hace suponer la posibilidad de WD. Puede haber concentraciones pequeñas de cobre y ceruloplasmina en sangre y concentraciones elevadas de dicho mineral en la orina, pero los valores normales no descartan el diagnóstico. En la CT del encéfalo por lo común se identifica atrofia generalizada en casos establecidos y, en promedio, en la mitad de los pacientes se advierte hipointensidad en la cabeza del núcleo caudado, del globo pálido, la sustancia negra y el núcleo rojo en MRI con poderación en T2. Sin embargo, no siempre es satisfactoria la correlación de cambios en los estudios de imágenes con los signos clínicos. El método de referencia para el diagnóstico sigue siendo la biopsia hepática, en que se demuestran concentraciones grandes de cobre.

En ausencia de tratamiento, la evolución es progresiva y conduce a la disfunción neurológica grave con muerte temprana en la mayoría de los pacientes, aunque un pequeño porcentaje tiene una evolución relativamente benigna. El tratamiento se orienta a disminuir las concentraciones de cobre en tejidos, y medidas de sostén para evitar que se acumule de nuevo. No hay un consenso neto respecto al tratamiento, y todos los pacientes deben atenderse en una unidad que cuente con personal experto en la WD. La penicilamina suele utilizarse para incrementar la excreción de cobre, pero a veces empeora los síntomas en las etapas iniciales del tratamiento. Es frecuente que surjan efectos secundarios y en cierta medida se pueden aplacar con la administración conjunta de piridoxina. El tetratiomolibdato bloquea la absorción de cobre y se emplea en vez de la penicilamina en muchos centros. La trientina y el zinc son productos útiles para el tratamiento de sostén. El tratamiento eficaz puede revertir las manifestaciones neurológicas en casi todos los pacientes, en particular si es oportuno. Algunos pacientes se estabilizan y otros pocos más progresan, en particular los que tienen enfermedad hepatocerebral. Los anillos de KF tienden a disminuir después de 3 a 6 meses y, a los 2 años, desaparecen. Cumplir con las medidas de sostén constituye un problema de gran magnitud en la atención a largo plazo. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada a veces requieren trasplante hepático y la investigación examina la posible participación de los quelantes en órganos específicos.

NEURODEGENERACIÓN CON ACUMULACIÓN DE HIERRO EN CEREBRO

La NBIA (*neurodegeneration with brain iron accumulation*) representa un grupo de trastornos hereditarios que se caracterizan por acumulación de hierro en los ganglios basales. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta en la forma de trastornos neurológicos progresivos que incluyen muy diversas características como parkinsonismo, distonía, alteraciones neuropsiquiátricas y degeneración retiniana. También se observan trastornos de la función cognitiva y disfunción cerebelosa. El trastorno suele manifestarse por primera vez en la niñez aunque se han descrito casos en adultos. Hasta la fecha, se han identificado múltiples genes. La forma más común de NBIA que explica, en promedio, la mitad de los casos, es la neurodegeneración vinculada con pantotenato cinasa (PKAN, *pantotenate kinase-associated-neurodegeneration*), conocida en épocas pasadas como enfermedad de Hallervorden-Spatz, y causada por una mutación en el gen *PANK2*. Por lo regular, comienza en la primera infancia y se manifiesta por una combinación de distonía, parkinsonismo y espasticidad. La MRI muestra una irregularidad característica con señal pequeña en el centro del globo pálido en las resonancias magnéticas con ponderación en T2, imagen como signo de "ojo del tigre", causada por acumulación de hierro. Con dicha acumulación se han descrito innumerables mutaciones de otros genes localizadas en *PLA2G6, C19orf12, FA2H, ATP13A2, WDR45, FTL, CP* y *DCAF17*. Sin embargo, hay que ser cauto y no suponer que todos los casos de acumulación de hierro en los ganglios basales representan NBIA, porque la acumulación comentada en regiones específicas en dichas estructuras es normal y a veces se advierte que es excesiva en esa región como consecuencia de neurodegeneración de múltiples causas, sin vínculo alguno con un defecto del metabolismo de hierro.

TRASTORNOS PSICÓGENOS

Prácticamente todas las discinesias que incluyen temblor, tics, distonía, mioclono, corea, balismo y parkinsonismo pueden tener un origen psicógeno. El temblor que afecta las extremidades superiores es la discinesia psicógena más frecuente. Los movimientos psicógenos son consecuencia de un trastorno somatiforme o de conversión, simulación (en particular si se busca un provecho económico), o ser trastorno simulado (buscar algún provecho psicológico). Las discinesias psicógenas son frecuentes (se calcula que las muestran 2 a 3% de los pacientes en una clínica que atiende este tipo de trastornos), afectan más a menudo a mujeres, causan discapacidad en el paciente y su familia, y son costosas para la sociedad. Entre las manifestaciones clínicas que sugieren la presencia de una discinesia psicógena están su comienzo agudo y movimientos anormales no compatibles con una discinesia identificada. El diagnóstico se basa en la característica no orgánica del movimiento, el hecho de no detectar manifestaciones de un cuadro orgánico y signos positivos que orientan específicamente hacia una enfermedad psicógena, como la variabilidad y la distracción fácil. Por ejemplo, la magnitud de un temblor psicógeno se intensifica con la atención y disminuye o incluso desaparece si se procura que el paciente se distraiga cuando se le solicita realizar una tarea diferente o no se percata de que se le observa. Esto es lo contrario a un temblor orgánico, en el que la magnitud aumenta con la distracción y tiende a reducirse bajo observación. Otros signos positivos que sugieren un problema psicógeno comprenden una frecuencia del temblor que es variable y que se incorpora con la frecuencia de movimientos en la extremidad contralateral y una respuesta positiva al placebo como fármaco. Los datos relacionados incluyen signos sensitivos no anatómicos, debilidad con lasitud, astasia-abasia (locomoción en giros y desordenada; cap. 23) y múltiples molestias somáticas sin una alteración primaria en ellas (trastornos somatiformes). A veces se advierten problemas psiquiátricos coexistentes como ansiedad, depresión y traumatismos emocionales, aunque no son necesarios para el diagnóstico de la discinesia psicógena. Las de este tipo pueden presentarse como entidades aisladas o junto con problemas orgánicos subyacentes. El diagnóstico por lo común se plantea con base en manifestaciones clínicas solas y será mejor no practicar pruebas ni usar fármacos innecesarios. Puede haber problemas psiquiátricos de fondo y habrá que identificarlos y tratarlos, pero muchos sujetos con discinesia psicógena no tienen alteraciones psiquiátricas netas. La psicoterapia y la hipnosis pueden tener alguna utilidad para individuos con reacción de conversión, y la terapia conductual cognitiva puede ser provechosa en quienes tienen trastornos somatiformes. Los individuos con hipocondriasis, cuadros provocados y simulación tienen mal pronóstico.

LECTURAS ADICIONALES

Albanese A *et al.*: Therapeutic advances in dystonia. Mov Disord 30:1547, 2015.

Albanese A *et al.*: Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. Mov Disord 28:863, 2013.

Balint B, Bhatia KP: Dystonia: An update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol 27:468, 2014.

Elble RJ: The essential tremor syndromes. Curr Opin Neurol 29:507, 2016.

Espay AJ *et al.*: Essential pitfalls in "essential" tremor. Mov Disord 32:325, 2017.

Kieburtz K *et al.*: Huntington's disease: Current and future therapeutic prospects. Mov Disord, 2018.

Krack P *et al.*: Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. Mov Disord 32:36, 2017.

Marras C *et al.*: Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society task force. Mov Disord 32:724, 2017.

Schapira AH *et al.*: Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: Future therapeutic perspectives. Lancet 384: 545, 2014.

429 Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora

Robert H. Brown, Jr.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ALS)

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) es la forma más frecuente de enfermedad progresiva de la neurona motora. Puede considerarse el prototipo de enfermedad neuronal y es, probablemente, el más devastador de todos los trastornos neurodegenerativos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El rasgo distintivo de los trastornos neurodegenerativos de neuronas motoras es la muerte de neuronas motoras inferiores (células del asta anterior de la médula espinal y sus homólogas del tronco encefálico que inervan la

musculatura bulbar) y las neuronas motoras superiores o corticoespinales (cuyo cuerpo se encuentra en la quinta capa de la corteza motora y cuyas prolongaciones descienden a través de la vía piramidal para establecer sinapsis con las neuronas motoras inferiores, sea de manera directa o indirecta a través de interneuronas) **(cap. 21)**. Aunque en un inicio la ALS puede suponer la pérdida de función selectiva sólo de las neuronas motoras superiores o sólo de las inferiores, con el transcurso del tiempo produce la pérdida progresiva de ambas clases de neuronas motoras. De hecho, si no hay una clara afección de ambos tipos de neuronas motoras, el diagnóstico de ALS puede ser cuestionable. En un subgrupo de casos, la ALS se desarrolla junto con demencia frontotemporal **(cap. 424)**; en estos casos, existe degeneración de las neuronas corticales frontotemporales y atrofia cortical correspondiente.

Otras enfermedades de la neurona motora afectan a subgrupos específicos de neuronas motoras **(cuadros 429-1 y 429-2)**. Así, en la parálisis bulbar y en la atrofia muscular espinal (SMA, *spinal muscular atrophy*; también llamada *atrofia muscular progresiva*), se afectan sobre todo las neuronas motoras inferiores del tronco encefálico y de la médula espinal, respectivamente. Por el contrario, en la parálisis pseudobulbar, en la esclerosis lateral primaria (PLS, *primary lateral sclerosis*) y en la paraplejía espástica hereditaria (HSP, *hereditary spastic paraplegia*) se afectan sólo las neuronas motoras superiores que inervan el tronco encefálico y la médula espinal.

En todas estas enfermedades, las neuronas motoras afectadas sufren una retracción, por lo general con acumulación de un pigmento lipídico (lipofucsina) que por lo general se presenta con el envejecimiento en dichas neuronas. En la ALS tiene lugar una afección precoz del citoesqueleto de las neuronas motoras. Es frecuente la presencia de engrosamientos focales en la porción proximal de los axones motores; a nivel ultraestructural, estos "esferoides" están formados por cúmulos de neurofilamentos y otras proteínas. A menudo en la ALS esporádica y familiar, las neuronas afectadas muestran agregados positivos para ubiquitina, casi siempre relacionados con la proteína TDP43 (véase adelante). También se observa en la proliferación de la astroglia y la microglia, acompañamiento inevitable de todos los cuadros degenerativos en el sistema nervioso central (SNC).

La muerte de las neuronas motoras periféricas del tronco encefálico y de la médula espinal provoca la denervación y la consiguiente atrofia de las fibras musculares correspondientes. Los estudios histoquímicos y electrofisiológicos indican que, en las primeras fases de la enfermedad, el músculo denervado puede reinervarse por la arborización de las terminaciones distales más próximas de los nervios motores, aunque la reinervación es considerablemente menos extensa en este trastorno que en la mayor parte de las enfermedades que afectan a las neuronas motoras (p. ej., la poliomielitis y la neuropatía periférica). A medida que progresa la denervación, se hace evidente la atrofia muscular, tanto en la biopsia muscular como en la exploración clínica. Éste es el motivo para nombrarla con el término de *amioatrófica*. La pérdida de las neuronas motoras corticales provoca un adelgazamiento de los fascículos corticoespinales que descienden a través de la cápsula interna **(fig. 429-1)**, y de los fascículos piramidales del tronco encefálico, hasta los cordones anterior y lateral de la sustancia blanca medular. La pérdida de fibras de los cordones laterales y la gliosis fibrilar secundaria proporcionan a la médula una mayor consistencia (*esclerosis lateral*). Una característica notable de la enfermedad es que el proceso de muerte neuronal afecta de manera muy selectiva a determinado tipo de células. Con el microscopio óptico, todos los sistemas sensitivos, los mecanismos de control y coordinación del movimiento aparecen intactos. Salvo en casos de demencia frontotemporal, también se conservan los componentes del cerebro requeridos para el procesamiento cognitivo. Sin embargo, las técnicas de inmunohistoquímica indican que en los sistemas no motores también se encuentran neuronas portadoras de ubiquitina, un marcador de degeneración. Además, los estudios del metabolismo de la glucosa realizados en fases tempranas de la enfermedad indican asimismo disfunción neuronal fuera del sistema motor. Los estudios patológicos revelan proliferación de células microgliales y astrocitos en las regiones afectadas; en algunos casos, este fenómeno, llamado neuroinflamación, puede visualizarse con tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) para ligandos reconocidos por la microglia activada. Dentro del sistema motor también se produce una afección selectiva. Por tanto, las neuronas motoras necesarias para la movilidad ocular no se afectan, como tampoco lo hacen las neuronas parasimpáticas de la médula espinal sacra (núcleo de Onufrowicz o de Onuf) que inervan los esfínteres del recto y la vejiga.

CUADRO 429-1 Etiología de los trastornos de la neurona motora

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS	INVESTIGACIÓN
Lesiones estructurales	MRI craneal (incluyendo al agujero occipital, columna cervical)
Tumores parasagitales o del agujero occipital	
Espondilosis cervical	
Malformación de Chiari o siringomielia	
Malformación arteriovenosa de la médula espinal	
Infecciones	Análisis y cultivo del LCR
Bacterianas: tétanos, Lyme	Cuantificación para la enfermedad de Lyme
Virales: poliomielitis, herpes zóster	Anticuerpos antivirales
Mielopatía por retrovirus	Cuantificación de HTLV-1
Intoxicaciones, agentes físicos	Metales pesados en orina de 24 h
Toxinas: plomo, aluminio, otros metales	Suero para cuantificación de plomo
Fármacos: estricnina, difenilhidantoinato	
Choque eléctrico: radiación por rayos X	
Mecanismos inmunitarios	Biometría hemática completa[a]
Discrasias de células plasmáticas	Velocidad de sedimentación[a]
Polirradiculopatía autoinmunitaria	Proteína total[a]
Neuropatía motora con bloqueo de conducción	Anticuerpos anti-GM1[a]
Paraneoplásicas	Anticuerpo anti-Hu
Paracarcinomatosa	MRI, biopsia de médula ósea
Metabólicas	Glucemia en ayunas[a]
Hipoglucemia	Bioquímica sistemática que incluya calcio[a]
Hiperparatiroidismo	Hormona paratiroide[a]
Hipertiroidismo	Prueba de función tiroidea[a]
Deficiencia de folato, de vitaminas B_{12} y E	Vitamina B_{12}, vitamina E y folato[a]
Malabsorción	Zinc sérico, cobre[a]
Deficiencia de cobre, zinc	Grasa en heces de 24 h, carotenos, tiempo de protrombina
Disfunción mitocondrial	En ayunas: lactato, piruvato, amoniaco
	Considerar DNA mitocondrial
Hiperlipidemia	Electroforesis de los lípidos
Hiperglicinuria	Aminoácidos en suero y orina
	Aminoácidos en LCR
Trastornos hereditarios	DNA de eritrocitos para análisis de las mutaciones
C9orf72	
Superóxido dismutasa	
TDP43	
FUS/TLS	
Defecto del receptor de andrógenos (enfermedad de Kennedy)	

[a] Pruebas que deben realizarse en todos los casos.

LCR, líquido cefalorraquídeo; FUS/TLS, fusionada en el sarcoma/translocada en el liposarcoma; HTLV-1, virus linfotrópico de la leucemia de linfocitos T humano tipo 1; MRI, imágenes por resonancia magnética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la ALS pueden variar, según sean las neuronas corticoespinales o las neuronas motoras inferiores del tronco encefálico y de la médula espinal las que más se afecten. De manera característica, cuando se produce una disfunción de las neuronas motoras inferiores con denervación precoz, el primer signo de la enfermedad es una pérdida de fuerza asimétrica de desarrollo gradual, que suele comenzar en la zona distal de una de las extremidades. A menudo, una anamnesis clínica detallada revela reciente inicio de calambres al hacer movimientos voluntarios, sobre todo durante las primeras horas de la mañana (p. ej., al estirarse en la cama). La pérdida de fuerza secundaria a la denervación se acompaña de una atrofia progresiva de los músculos y, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, de contracciones espontáneas de las unidades motoras o fasciculaciones. En las manos, es muy frecuente que la pérdida de fuerza sea mayor para la extensión que para la flexión. Cuando la denervación inicial afecta más a la musculatura bulbar que a la de las extremidades, los primeros síntomas consisten en dificultad para deglutir, masticar y hacer movimientos con la cara y la lengua. La afección precoz de la musculatura respiratoria puede provocar la muerte antes que la enfermedad haya podido progresar en otras zonas del cuerpo. Cuando predomina la afección corticoespinal, hay hiperreflexia y, a menudo, se produce una resis-

CUADRO 429-2 Enfermedades esporádicas de la neurona motora

CRÓNICAS	ENFERMEDAD
De las neuronas motoras superior e inferior	Esclerosis lateral amiotrófica
Predominantemente de las neuronas motoras superiores	Esclerosis lateral primaria
Predominantemente de las neuronas motoras inferiores	Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción
	Neuropatía motora con paraproteinemia o cáncer
	Neuropatías periféricas predominantemente motoras
Otras	
Relacionadas con otros trastornos degenerativos	
Trastornos secundarios de la neurona motora (cuadro 429-1)	
Agudas	
Poliomielitis	
Herpes zóster	
Virus coxsackie	
Virus del Nilo occidental	

tencia espástica a la movilidad pasiva de las extremidades afectadas. Los pacientes con hiperreflexia se quejan de rigidez muscular que no suele ser proporcional a la pérdida de fuerza. La degeneración de las proyecciones corticobulbares que inervan el tronco encefálico causa disartria y una exageración de la expresión motora de la emoción. Esta última provoca la aparición involuntaria de llanto o risas exagerados (afección pseudobulbar).

Cualquier grupo muscular puede ser el primero en mostrar los signos de la enfermedad, con el tiempo, cada vez se afectan más y más músculos hasta que el trastorno adopta una distribución simétrica en todas las regiones. En la ALS, es característico que, independientemente de que al principio se hayan afectado primero las neuronas motoras superiores o las inferiores, acaban afectándose ambos tipos. Las funciones sensitiva, intestinal, vesical y cognitiva se conservan incluso en las fases más avanzadas del proceso. De igual modo, incluidos casos de afección grave del tronco encefálico, la movilidad ocular se conserva hasta las últimas fases de la enfermedad. Como se observa, en algunos casos (en particular, aquellos que son familiares), la ALS se desarrolla al mismo tiempo que la demencia frontotemporal, caracterizada por la aparición precoz de anomalías de la conducta con manifestaciones del comportamiento indicativas de una disfunción del lóbulo frontal.

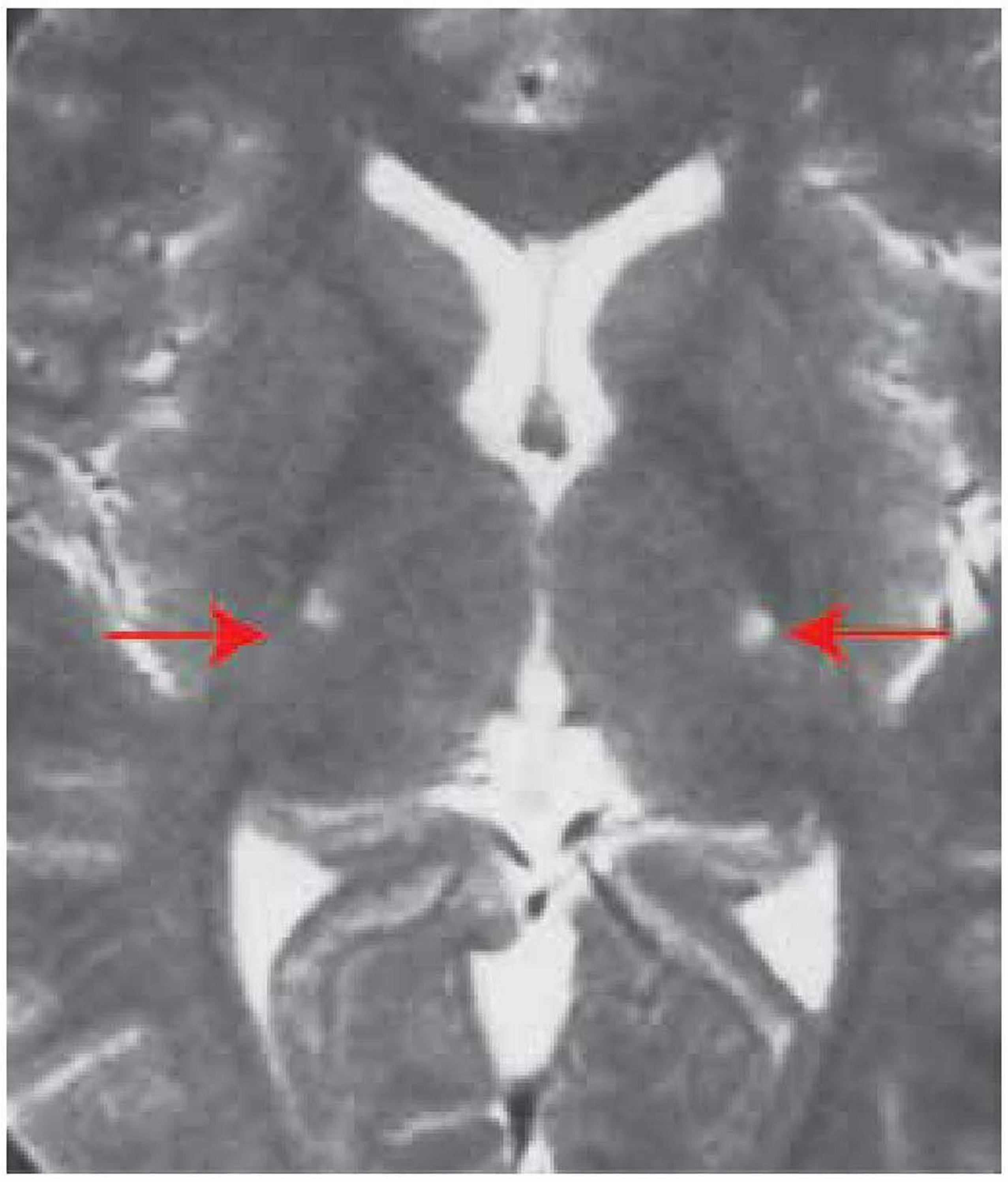


FIGURA 429-1 Esclerosis lateral amiotrófica. La MRI axial con ponderación en T2 a través de los ventrículos laterales del cerebro revela una hiperdensidad de señal anómala en los fascículos corticoespinales (*flechas*). Esto representa un aumento del contenido de agua en las vías mielinizadas que están sufriendo una degeneración walleriana secundaria a la pérdida de neuronas corticales motoras. Dicha información suele estar presente en la ALS, pero también puede observarse en la encefalopatía relacionada con el sida, el infarto y otros procesos que producen pérdida neuronal corticoespinal de forma simétrica.

El comité de la *World Federation of Neurology* ha definido unas guías diagnósticas para la ALS. Resulta imprescindible para el diagnóstico la presencia simultánea de afección de las neuronas motoras superiores e inferiores, con la pérdida de fuerza progresiva resultante, siendo necesario descartar otros diagnósticos alternativos. La enfermedad se clasifica como ALS "definida" cuando hay afección de las neuronas motoras en tres o cuatro de las siguientes estructuras: bulbo raquídeo, médula cervical, dorsal, lumbar y sacra. Cuando están afectadas dos estructuras, el diagnóstico es de "probable", y cuando sólo lo está una el diagnóstico es "posible". Una excepción viene dada por aquellos pacientes que tienen signos motores progresivos de neurona motora superior e inferior en una sola localización y una mutación en el gen que codifica la superóxido dismutasa (SOD1, *superoxide dismutase*; véase después).

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad es inexorablemente progresiva y lleva a la muerte por parálisis respiratoria; la mediana de supervivencia es de 3 a 5 años. Se han publicado algunos casos raros de estabilización o incluso de regresión de una ALS. En la mayor parte de las sociedades hay una incidencia de uno a tres casos nuevos por 100 000 habitantes y una prevalencia de tres a cinco por 100 000 habitantes. Resulta impresionante que al menos una de cada 1 000 muertes de adultos en Norteamérica y Europa occidental (y quizá en otras regiones) se deban a ALS; este dato pronostica que cerca de 300 000 personas vivas ahora en Estados Unidos morirán por ALS. Se han descrito focos endémicos de mayor prevalencia en el Pacífico occidental (p. ej., en determinadas regiones de Guam y Papúa-Nueva Guinea). En Estados Unidos y Europa, los varones se afectan con una frecuencia algo mayor que las mujeres. Los estudios epidemiológicos han señalado algunos factores de riesgo para esta enfermedad que incluyen la exposición a plaguicidas e insecticidas, tabaquismo y, en un informe, servicio en el ejército. Aunque la ALS es un trastorno casi siempre esporádico, aproximadamente 10% de los casos se hereda como rasgo autosómico dominante.

ALS FAMILIAR

Existen varias formas hereditarias de enfermedad selectiva de la neurona motora (cuadro 429-3). La esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS, *familial amyotrophic lateral sclerosis*) afecta tanto a las neuronas motoras corticoespinales, como a las neuronas motoras inferiores. Aparte de su herencia como rasgo autosómico dominante, es indistinguible de la ALS esporádica con base en el cuadro clínico. Los estudios genéticos identificaron mutaciones en múltiples genes, incluidos los que codifican la proteína C9orf72 (marco de lectura abierto 72 en el cromosoma 9), la enzima citosólica SOD1 (superóxido dismutasa), las proteínas de unión al RNA TDP43 (codificada por el gen de la proteína de unión TAR DNA) y FUS/TLS (fusionada en el sarcoma/translocada en el liposarcoma [*fused in sarcoma/translocated in liposarcoma*]), como las causas más frecuentes de FALS. Las mutaciones en C9orf72 representan cerca de 45 a 50% de la FALS y quizá 5% de los casos de ALS esporádicos. Las mutaciones en SOD1 explican otro 20% de los casos de FALS, mientras que TDP43 y FUS/TLS representan alrededor del 5% cada una de los casos familiares. Las mutaciones en varios genes más (como los de la optineurina, TBK1 y profilina-1) causan ~1% de los casos cada una.

También se ha dicho que en trastornos similares a ALS intervienen mutaciones raras en otros genes. Por tanto, un trastorno motor familiar que se hereda en forma dominante y que en algunos individuos se parece mucho al fenotipo de ALS, se produce por mutaciones en un gen que codifica una proteína de unión a vesículas. Las mutaciones en senataxina, una helicasa, causan una variante de ALS de inicio en el adulto y evolución lenta. El síndrome de Kennedy es un trastorno ligado a X, de inicio en el adulto que puede simular ALS, como se explica más adelante. Por lo general, las mutaciones en el gen de τ se asocian a demencia frontotemporal, pero en algunos casos se relaciona con hallazgos de predominio en neuronas motoras.

Los análisis genéticos comienzan a esclarecer la patogenia de algunas enfermedades de neuronas motoras que inician en la infancia. Por ejemplo, una enfermedad de neurona motora predominantemente superior, degenerativa y lentamente incapacitante, que comienza en el primer decenio de la vida, es causada por mutaciones en un gen que expresa una nueva molécula de señalización con propiedades del factor de intercambio de guanina, llamada *alsina*.

CUADRO 429-3 Enfermedades genéticas de la neurona motora

ENFERMEDAD	SÍMBOLO DEL GEN	NOMBRE DEL GEN	HERENCIA	FRECUENCIA (EN ESTADOS UNIDOS)	INICIO	FUNCIÓN GÉNICA	CARACTERÍSTICAS SINGULARES
I. Neuronas motoras superiores e inferiores (ALS familiar)							
ALS1	SOD1	Cu/Zn superóxido dismutasa 1	AD	20% FALS	Adulto	Antioxidante de proteínas	
ALS2	ALS2	Alsina	AR	<1% FALS	Juvenil	Señalización de GEF	Corticobulbar grave, las manifestaciones corticoespinales pueden simular PLS
ALS4	SETX	Senataxina	AD	~1% FALS	Juvenil tardía	DNA helicasa	Inicio en la infancia tardía
ALS6	FUS/TLS	Fusionado en sarcoma/ translocado en liposarcoma	AD	5% FALS	Adulto	Enlace de DNA, RNA	
ALS8/SMA	VAPB	Proteína B asociada a vesículas	AD	<1%	Adulto	Tráfico vesicular	
ALS9	ANG	Angiogenina	AD	<1%	Adulto	RNAsa, angiogénesis	
ALS10	TARDBP	Proteína de unión TAR DNA	AD	5% FALS	Adulto	Enlace de DNA, RNA	
ALS12	OPTN	Optineurina	AD/AR	~1% FALS	Adulto	Atenúa NF-κB	
ALS13	ATXN2	Ataxina-2	AD	<1%	Adulto	Repetición CAG expandida citotóxica	
ALS14	VCP	Proteína que contiene valosina	AD	~ 1% FALS	Adulto	ATPasa	
ALS18	PFN1	Profilina-1	AD	~1% FALS	Adulto	Participa en la polimerización de la actina	
ALS19	ERB4	Homólogo 4 del oncogén viral de leucemia eritroblástica aviar v-erb-b2	AD		Adulto	Molécula de señalización	
ALS20	HNRNPA1	Ribonucleoproteína A1 nuclear heterogénea	AD	<1%	Adulto	Proteína de unión con RNA heteronuclear	
ALS	DCTN1	Dinactina	AD	<1%	Adulto	Transporte axonal	Puede causar parálisis de cuerdas vocales o PLSe
ALS-FTD	TBK1	Proteína 1 de unión con TANK	AD		Adulto	Señalización de NF-κB	También simula PLS
ALS-FTD	UBQLN2	Ubiquilina 2	X-LD	<1%	Adulto o juvenil	Degradación de proteína	
ALS-FTD	CHMP2B	Proteína modificadora de cromatina 2B	AD	<1% FALS	Adulto	Proteína de unión con cromatina	
ALS-FTD	C9ORF72	Cromosoma 9 marco de abertura 72	AD	40-50% FALS	Adulto	Regula el tránsito vesicular	También puede relacionarse con parkinsonismo, PLS
ALS-FTD	MAPT	Proteína relacionada con el microtúbulo	AD		Adulto	Proteína citoesquelética	Casi siempre causa sólo FTD
ALS	COX	Citocromo C oxidasa	Heredada por vía materna		Adulto	Mitocondrial: generación de ATP	
ALS	tRNA-isoleucina		Heredada por vía materna		Adulto	Mitocondrial: generación de ATP	
II. Neuronas motoras inferiores							
Atrofia de músculos espinales	SMN	Sobrevida de la neurona motora	AR	1/10 000 nacidos vivos	Lactancia	Metabolismo de RNA	
GM2-gangliosidosis							
1. Enfermedad de Sandhoff	HEXB	Hexosaminidasa B	AR		Infancia	Reciclaje de gangliósidos	
2. Variante AB	GM2A	Proteína activadora de GM2	AR		Infancia	Reciclaje de gangliósidos	
3. Enfermedad de Tay-Sachs del adulto	HEXA	Hexosaminidasa A	AR		Infancia	Reciclaje de gangliósidos	
Atrofia muscular espinobulbar ligada a X	AR	Receptor androgénico	XR		Adulto	Señalización nuclear	
III. Neuronas motoras superiores (ciertas FSP)							
SPG3A	ATL1	Atlastina	AD	10% AD FSP	Infancia	Reciclaje vesicular de GTPasa	
SPG4	SPAST	Espastina	AD	50-60% AD FSP	Inicio de la madurez	Familia de la ATPasa: asociada a microtúbulos	Cierta pérdida sensitiva
SPG6	NIPA1	No sellado en el síndrome de Prader-Willi/Angelman 1	AD		Inicio de la madurez	Transportador de membrana o receptor	Suprimida en Prader-Willi, Angelman

(*continúa*)

CUADRO 429-3 Enfermedades genéticas de la neurona motora (*continuación*)

ENFERMEDAD	SÍMBOLO DEL GEN	NOMBRE DEL GEN	HERENCIA	FRECUENCIA (EN ESTADOS UNIDOS)	INICIO	FUNCIÓN GÉNICA	CARACTERÍSTICAS SINGULARES
SPG8	WASHC5	Estrumpelina	AD		Inicio de la madurez	Omnipresente, tipo espectrina	
SPG10	KIF5A	Isoforma 5A de la cadena pesada de la cinesina	AD	10% AD FSP	Segundo a tercer decenios	Proteína motora asociada	±Neuropatía periférica, retraso
SPG12	RTN2	Reticulon 2	AD		Infancia	Proteína ER, interactúa con espastina	
SPG13	HSP60	Proteína de choque térmico 60	AD		Inicio de la madurez	Proteína chaperona	
SPG17 /variantes de Charcot-Marie-Tooth tipo 2/síndrome de Silver	BSCL2	Asociado con la biogénesis de gotitas de lípidos seipina	AD		Variable	Proteína de membrana en ER	Amiotrofia de manos, pies
SPG31	REEP1	Proteína 1 intensificadora de la expresión del receptor	AD	10% AD FSP	Precoz	Proteína mitocondrial	Rara vez amiotrofia
SPG33	ZFYVE27	Dedo de zinc tipo FYVE con 27	AD		Adulto	Interactúa con espastina	Pie equino
SPG42	SLC33A1	Transportador de acetil-Coa	AD		Variable	Transportador de solutos	
SPG72	REEP2	Proteína 2 intensificadora de la expresión del receptor	AD		Infancia	Proteína ER	
SPG5	CYP7B1	Citocromo P450	AR	5-10% AR FSP	Variable	Degrada sustancias endógenas	Hipoestesia
SPG7	SPG7	Parapa Paraplegina legin	AR	5-10% AR FSP	Variable	Proteína mitocondrial	Raras veces, atrofia óptica, ataxia, rara vez PLS
SPG11	SPG11	Espastacsina	AR	20-70% AR FSP depende del origen étnico	De predominio en la infancia	Citosólica, ¿asociada a la membrana?	Cierta pérdida sensorial, cuerpo calloso delgado, puede simular ALS (ALS5)
SPG15	ZFYVE26	Espasticina	AR		Infancia	Proteína de zinc	Cierta amiotrofia, algunas alteraciones del SNC
SPG20	SPG20	Espartina	AR		Infancia	Proteína de tráfico endosómico	
SPG21	SPG21	Maspardina	AR		Infancia	Proteína de tráfico endosómico	
SPG35	Ácido graso 2 hidrolasa		AR		Infancia	Proteína de membrana	Múltiples alteraciones del SNC
SPG39	PNPLA6	Dominio de fosfolipasa semejante a patatina-con proteína 6/esterasa del blanco de neuropatía	AR		Principio de la infancia	Esterasa	Puede tener fenotipo similar a PLS
SPG44	GJC2	Proteína de unión comunitante 2/conexina 47	AR		Infancia	Proteína de uniones en hendidura	Posibles alteraciones leves del SNC
SPG46	GBA2	β-Glucosidasa 2	AR		Infancia	Glucósido hidrolasa	Cuerpo calloso delgado, retraso mental
SPG2	PLP	Proteína de proteolípido	XR		Al inicio de la infancia	Proteína de mielina	A veces múltiples manifestaciones del SNC
SPG1	L1-CAM	Precursor de la molécula L1 de adhesión de células neurales	XR		Lactancia	Molécula de adherencia celular	
SPG22	SLC16A2	Miembro 2 de la familia de portadores de solutos 16	XR		Lactancia	Transportador de ácido monocarboxílico	
Adrenoleucodistrofia	ALDP	Adrenoleucodistrofia	XR		Principio de la madurez	Proteína transportadora y enlazadora de ATP	Posible insuficiencia suprarrenal, inflamación del SNC

ALS, esclerosis lateral amiotrófica; BSCL2, lipodistrofia congénita 2B de Bernadelli-Seip; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; SNC, sistema nervioso central; FSP, paraplejía espástica familiar; FUS/TLS, fusionada en el sarcoma/translocada en el liposarcoma; GEF, factor de intercambio del nucleótido de guanina; HSP, paraplejía espástica hereditaria; TDP43, proteína enlazadora del DNA TAR de 43 kDa; XR, recesivo ligado al cromosoma X.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puesto que en la actualidad la ALS carece de tratamiento, es imprescindible descartar todos los casos de disfunción de la neurona motora potencialmente tratables (cuadro 429-1). Esto es importante sobre todo en aquellos casos que son atípicos por presentar: 1) limitación de la enfermedad a la neurona motora superior o a la inferior, 2) afección de neuronas distintas de las neuronas motoras y 3) signos de bloqueo de la conducción nerviosa motora en el procedimiento electrofisiológico. La compresión de la médula espinal cervical o de la unión cervicobulbar por tumores de la región cervical o del agujero occipital, o por espondilosis cervical con osteofitos que protruyen hacia el conducto vertebral, pueden producir pérdida de fuerza, atrofia y fasciculaciones de las extremidades superiores y espasticidad en las inferiores, originando un cuadro muy parecido a la ALS. La ausencia de afección de los pares craneales facilita el diagnóstico diferencial, aunque algunas lesiones del agujero occipital pueden comprimir el XII par craneal (nervio hipogloso), con la consiguiente parálisis de la lengua. A favor del diagnóstico de ALS se encuentran la ausencia de dolor y de alteraciones sensitivas, la función normal de los esfínteres anal y vesical, los resultados normales de los estudios radiográficos de la columna y la ausencia de alteraciones en el LCR. En caso de duda, debe realizarse una resonancia magnética (MRI) y tal vez, mielografía con medio de contraste para visualizar la médula espinal cervical.

Otra entidad importante por incluir en el diagnóstico diferencial de ALS es la *neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción* (MMCB, *multifo-*

cal motor neuropathy with conduction block), que se expone más adelante. Una neuropatía axonal difusa de neurona motora inferior que remeda ALS a veces surge y evoluciona junto con trastornos hematopoyéticos como linfoma o mieloma múltiple. En este marco clínico, la presencia de un componente M en el suero debe obligar a pensar en la necesidad de obtener una biopsia de médula ósea. La enfermedad de Lyme **(cap. 181)** también puede causar neuropatía axonal de la neurona motora inferior, aunque casi siempre con dolor intenso en la parte proximal de la extremidad y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

Otros trastornos tratables que en ocasiones pueden parecerse a una ALS son la intoxicación crónica por plomo y la tirotoxicosis. Ambos pueden deducirse de los antecedentes sociales o laborales del paciente o por la presencia de signos clínicos no habituales. Cuando los antecedentes familiares son positivos, también deben descartarse trastornos que codifican los genes C9orf72 y enzimáticos como las deficiencias de SOD1, TDP43, FUS/TLS, así como, en adultos, el déficit de hexosaminidasa A y glucosidasa alfa **(cap. 411)**. Todos ellos son fácilmente identificables mediante las oportunas pruebas de laboratorio. Las fasciculaciones benignas son a veces motivo de preocupación, porque en la inspección recuerdan las contracciones fasciculares que acompañan a la degeneración de las neuronas motoras. La ausencia de debilidad, atrofia o denervación en la exploración clínica y electrofisiológica permite descartar por lo general la ALS y otros trastornos neurológicos graves. Los pacientes que se han recuperado de una poliomielitis pueden presentar un deterioro tardío de las neuronas motoras que se manifiesta por pérdida de fuerza progresiva, atrofia y fasciculaciones. Su causa se desconoce, pero se cree que refleja una lesión previa, subletal, de las neuronas motoras por el poliovirus **(cap. 199)**.

Raras veces se observan en la ALS otras manifestaciones concurrentes que hagan suponer que la degeneración neuronal es más amplia. Por tanto, con frecuencia se encuentran pacientes con ALS por lo demás típica con un trastorno del movimiento parkinsoniano o demencia frontotemporal, sobre todo en casos de mutaciones en C9orf72, lo que es muy sugestivo de que la presencia simultánea de dos trastornos es una consecuencia directa de la mutación génica. Como otro ejemplo, la presencia de una amiotrofia notoria se ha descrito como un trastorno de carácter dominante en los pacientes con alteración de la conducta y trastorno del movimiento que sugiere síndrome parkinsoniano; hoy en día, muchos de estos casos se explican por mutaciones que alteran la expresión de isoformas de la proteína tau en el cerebro **(cap. 424)**. En otros casos, la ALS se acompaña de una sorprendente demencia frontotemporal. Un trastorno del tipo de la ALS también ha sido descrito en algunos individuos con encefalopatía traumática crónica, asociada con depósito de TDP43 y ovillos neurofibrilares en neuronas motoras.

PATOGENIA

No se ha identificado la causa de ALS esporádica. En ratones y ratas en que se ha inducido una enfermedad en neurona motora por medio de transgenes SOD1 o profilina-1 con mutaciones vinculadas con ALS, se han identificado algunos mecanismos que deterioran la viabilidad de las neuronas motoras. Se podrían agrupar de manera general las causas genéticas de ALS en tres categorías. En un grupo, el problema principal es la inestabilidad inherente de las proteínas mutantes, con alteraciones consecuentes en la degradación proteínica (SOD1, ubiquilinas -1 y -2, p62). En la segunda categoría los genes mutantes causales alteran el procesamiento, transporte y metabolismo del RNA (C9orf73, TDP43m, FUS). En el caso de C9orf72, la patología molecular es una expansión de una repetición de un intrón hexanucleótido (-GGGGCC-) más allá del límite normal de 30 repeticiones, hasta cientos de repeticiones o más. Como se observa en otros trastornos por repetición de intrones como la distrofia miotónica **(cap. 441)** y la atrofia espinocerebelar tipo 8 **(cap. 431)**, los datos sugieren que las repeticiones intrónicas aumentadas generan repeticiones expandidas de RNA que forman focos intranucleares y causan toxicidad por el agrupamiento de factores de transcripción o porque se someten a traducción proteínica no canónica en todos los marcos de interpretación posibles de los segmentos de RNA expandidos. Un hecho importante es que este último proceso genera dipéptidos largos que se detectan en el líquido cefalorraquídeo y son un biomarcador único para la ALS C9orf72. TDP43 y FUS son proteínas multifuncionales que se unen con el RNA y DNA, y se trasladan entre el núcleo y el citoplasma, por lo que tienen múltiples funciones en el control de la proliferación celular, reparación y transcripción del DNA, y en la traducción de genes, tanto en el citoplasma como a nivel local en las espinas dendríticas como respuesta a la actividad eléctrica. No se sabe cómo las mutaciones en FUS/TLS causan la muerte de las neuronas motoras, aunque podría representar una pérdida de función de FUS/TLS en el núcleo, o una función tóxica adquirida de las proteínas mutantes en el citosol. En el tercer grupo de genes de ALS, el principal problema es el citoesqueleto y transporte axonal defectuoso (dinactina, profilina 1). Es impresionante que las variantes en otros genes (p. ej., EphA4) influyan en la supervivencia de la ALS, pero no en la susceptibilidad a la enfermedad. Los datos indican que las expansiones que codifican la poliglutamina de longitud intermedia (-CAG-) en el gen *ataxina-2* confieren una mayor susceptibilidad a la ALS; la supresión de la expresión de ataxina-2 prolonga la supervivencia de ratones transgénicos con ALS. Aparte de los defectos primarios en un sitio más proximal de la vía, también es evidente que el proceso de muerte celular neuronal final es complejo, englobando muchos procesos celulares que actúan en diversos componentes de la neurona motora (dendritas, cuerpo celular, axones, unión neuromuscular) para acelerar la muerte celular. Estos procesos incluyen la excitotoxicidad, autofagia defectuosa, alteración del transporte axónico, tensión oxidativa, activación del estrés del retículo endoplásmico y la respuesta de proteína no plegada, así como disfunción mitocondrial. Además, las expansiones de hexanucleótido que causan la ALS C9orf72 alteran el transporte nucleocitoplásmico; la importancia de esta observación resalta el hallazgo de que las mutaciones en el gen que codifica la GLE1, una proteína que media la exportación de mRNA, causan una agresiva enfermedad infantil de la neurona motora.

En diversos estudios recientes se ha demostrado de forma convincente que las células no neuronales activadas como la microglia y los astrocitos, influyen de manera importante en el curso de la enfermedad, al menos en ratones transgénicos con ALS. Un dato adicional sobresaliente en los trastornos degenerativos es que las proteínas dañadas surgen de los defectos génicos en formas familiares de tales enfermedades que están involucradas a menudo en variantes esporádicas del mismo trastorno. Por ejemplo, algunos reportes proponen que las modificaciones posteriores a la traducción no hereditarias en SOD1 son patogénicas en la ALS esporádica; de hecho, a veces se observan agregados de SOD1 en la médula espinal en la ALS esporádica sin mutaciones en SOD1. Las mutaciones de la línea germinal en los genes que codifican la proteína amiloide beta y la alfa sinucleína causan formas familiares de enfermedades de Alzheimer (AD, *Alheimer's disease*) y de Parkinson (PD, *Parkinson's disease*) y anomalías postraduccionales no hereditarias en tales proteínas son también centrales para AD y PD esporádicas.

TRATAMIENTO

Esclerosis lateral amiotrófica

Ningún tratamiento detiene la evolución del cuadro patológico primario en la ALS. En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de riluzol (100 mg/día) contra dicha forma de esclerosis, porque prolonga de forma moderada la calidad de vida. En una investigación, el índice de sobrevivencia a los 18 meses con dicho fármaco fue semejante al del placebo a los 15 meses. No se conoce con certeza el mecanismo de tal efecto; el riluzol puede reducir la excitotoxicidad al disminuir la liberación de glutamato. El fármaco suele ser tolerado de manera satisfactoria; en ocasiones surgen náusea, mareo, pérdida ponderal e incremento de las concentraciones de enzimas hepáticas. Un segundo fármaco, edaravona, también recibió la aprobación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) con base en un solo estudio de 6 meses en una población muy seleccionada con ALS que demostró una reducción modesta en la trayectoria de agravación en una escala de discapacidad de la ALS; la supervivencia no se incluyó como criterio de valoración. Este fármaco, que se cree que actúa como antioxidante, se administra en una serie mensual de 10 días de infusiones intravenosas diarias. Los estudios fisiopatológicos de la ALS relacionada con SOD1 mutante en ratones han descubierto diversos objetivos terapéuticos; por consiguiente, hoy en día múltiples tratamientos para ALS se encuentran en estudios clínicos, incluidos los de moléculas pequeñas, células madre mesenquimáticas e inmunosupresión. Las intervenciones como los oligonucleótidos antisentido (ASO, *antisense oligonucleotides*) que disminuyen la expresión de proteína mutante SOD1 prolongan la vida en ratones transgénicos con ALS y ratas y están también ahora en prueba para ALS mediada por SOD1.

Al no contar con un tratamiento primario contra ALS, los pacientes pueden beneficiarse en grado importante de diversos dispositivos de rehabilitación. Las ortesis que se usan en el pie caído facilitan la deambulación al disminuir la flexión excesiva de la cadera del enfermo y evitar que el pie laxo se mueva de forma irregular. Las férulas para extensión digital pueden potenciar el acto de la prensión. Las medidas de apoyo respiratorio pueden conservar la vida. En el caso de personas que rechazan la traqueostomía para ventilación por tiempo prolongado, la

ventilación a presión positiva por la boca o las vías nasales brinda alivio transitorio (semanas a meses), de la hipercapnia y la hipoxia. Un dispositivo respiratorio (*Cough Assist Device*) que produce tos artificial también es muy beneficioso en algunos enfermos; es muy eficaz para limpiar las vías respiratorias y evitar la neumonía por broncoaspiración. Si el daño del bulbo raquídeo impide la masticación y la deglución normal, siempre será útil la gastrostomía para restaurar la nutrición y la hidratación. Por fortuna, en la actualidad se dispone de diversos sintetizadores del habla para intensificar la emisión fónica en la fase avanzada de la parálisis bulbar. Ellos facilitan la comunicación oral y pueden ser eficaces para el uso del teléfono.

A diferencia de la ALS, algunos trastornos (cuadros 429-1 y 429-3) que guardan cierta similitud clínica con la ALS son tratables; por este motivo, es obligatorio descartar adecuadamente tales formas secundarias de enfermedad de la neurona motora.

OTRAS AFECCIONES DE NEURONA MOTORA

TRASTORNOS PARTICULARES DE NEURONA MOTORA INFERIOR

En estas enfermedades de neurona motora, las de tipo periférico son afectadas sin que haya signos de ataque del sistema motor corticoespinal (cuadros 429-1, 429-2 y 429-3).

Atrofia muscular bulboespinal ligada al cromosoma X (enfermedad de Kennedy) La enfermedad de Kennedy es un trastorno de la neurona motora inferior ligado al cromosoma X, que se manifiesta por un cuadro de pérdida de fuerza y atrofia progresivas de los músculos de las extremidades y de los dependientes del bulbo raquídeo; afecta a los adultos de mediana edad y cursa con insensibilidad a los andrógenos, que se manifiesta por el desarrollo de ginecomastia y disminución de la fecundidad **(cap. 384)**. Además de la ginecomastia, que puede ser leve, dos características que permiten distinguir esta enfermedad de la ALS son la ausencia de signos de afección piramidal (espasticidad) y, en algunos pacientes, una neuropatía sensitiva leve. El defecto molecular subyacente es una expansión de la repetición de un trinucleótido (-CAG-) del primer exón del gen del receptor de andrógenos, que se encuentra en el cromosoma X. Parece haber una correlación inversa entre el número de repeticiones -CAG- y la edad de inicio de la enfermedad.

Enfermedad de Tay-Sachs del adulto Se han descrito algunos casos de enfermedad con afección predominante de las neuronas motoras inferiores, que se manifiestan en el adulto y están producidas por una deficiencia de la enzima hexosaminidasa beta (hex A). Se diferencian de la ALS en que su evolución tiene una progresión muy lenta; pueden cursar con disartria y atrofia cerebelosa palpable radiográficamente, muy manifiestas. En raros casos también hay espasticidad **(cap. 411)**.

Atrofia muscular espinal (SMA) Las SMA constituyen una familia de enfermedades de neurona motora inferior selectivas de comienzo precoz en la vida. A pesar de que hay moderada variabilidad fenotípica (predominante en la edad de comienzo), el defecto en la mayor parte de las familias con atrofia muscular espinal es la pérdida de la proteína de supervivencia de neuronas motoras (SMN [*survival motor neurona*], para dicha función) que es importante en la formación y desplazamiento de los complejos del RNA a través de la membrana nuclear. Desde el punto de vista neuropatológico, los trastornos referidos se caracterizan por la pérdida extensa de grandes neuronas motoras; en las biopsias de músculo se observan signos de atrofia por denervación. Existen varias formas clínicas.

La *SMA infantil* (SMA I, enfermedad de Werdnig-Hoffmann) es la forma de presentación más precoz y la que sigue un curso más rápidamente fatal. En algunos casos es ya evidente incluso antes del nacimiento, como indica la disminución de los movimientos fetales al final del tercer trimestre del embarazo. Los lactantes afectados, aunque se mantienen conscientes, son débiles y flácidos (hipotónicos) y no tienen reflejos de estiramiento muscular. La muerte suele producirse en el primer año de vida. La *SMA infantil crónica* (SMA II) se manifiesta más tarde en la infancia y su curso progresa con mucha más lentitud. La *SMA juvenil* (SMA III, enfermedad de Kugelberg-Welander) se manifiesta al final de la infancia y sigue un curso lento, sin dolor. A diferencia de la mayor parte de las enfermedades que producen denervación, en este trastorno crónico la pérdida de fuerza es mayor en los músculos proximales; de hecho, el modelo de la pérdida de fuerza puede sugerir una miopatía primaria del tipo de la distrofia de cintura. La electrofisiología y la biopsia muscular revelan la presencia de denervación, hecho que permite distinguir la SMA III de los síndromes miopáticos. Como dato notable, dos tratamientos produjeron un beneficio drástico en la SMA infantil. Uno, nusinersen, ahora un tratamiento aprobado, implica la administración de pequeños oligonucleótidos que alteran el corte y empalme del mRNA de uno de los genes de SMN, lo que genera suficiente proteína SMN normal para producir un beneficio clínico (incluida la supervivencia prolongada). El otro usa un virus adeno-asociado (AAV, *adeno-associated virus*) para suministrar el gen faltante de SMN a las neuronas motoras y otras células.

Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción
En este trastorno se produce una alteración crónica y localizada de la función de las neuronas motoras inferiores, debido a la presencia de bloqueos focales de la conducción nerviosa. Muchos pacientes presentan también elevación de las concentraciones séricas de anticuerpos monoclonales y policlonales contra el gangliósido GM1; se ha dicho que estos anticuerpos podrían producir una desmielinización selectiva paranodal local de las neuronas motoras. La MMCB no suele cursar con signos de afección corticoespinal. Al contrario que la ALS, en la MMCB puede haber una respuesta espectacular a tratamientos como la administración intravenosa de inmunoglobulinas o la quimioterapia; por tanto, es imprescindible descartar esta enfermedad cuando se esté considerando el diagnóstico de una ALS.

Otras formas de enfermedad de la neurona motora inferior En algunas familias se han descrito otros síndromes caracterizados por alteraciones selectivas de la neurona motora inferior con un modelo similar al de las SMA. En estos raros trastornos similares a la SMA, se han encontrado formas ligadas al cromosoma X y autosómicas dominantes. También se ha descrito una variante de ALS de aparición juvenil, el síndrome de Fazio-Londe, que afecta sobre todo a la musculatura inervada por el tronco encefálico. En algunos pacientes con trastornos degenerativos multidiseminados, como la enfermedad de Machado-Joseph y las degeneraciones olivopontocerebelosas, existe también un componente de alteración funcional de la neurona motora inferior **(cap. 431)**.

ENFERMEDADES SELECCIONADAS DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR

Esclerosis lateral primaria (PLS) Esta enfermedad extraordinariamente rara aparece de manera esporádica en adultos de edad media o avanzada. Se caracteriza por pérdida de fuerza y espasticidad progresivas de las extremidades, precedidas o seguidas de disartria y disfagia espásticas, lo que indica la existencia de una afección combinada de los fascículos corticoespinales y corticobulbares. No hay fasciculaciones, amiotrofia ni alteraciones sensitivas, ni signos de denervación en la electromiografía ni en la biopsia muscular. En el estudio neuropatológico, se observa una pérdida selectiva de las grandes células piramidales de la circunvolución precentral y degeneración de las proyecciones corticoespinales y corticobulbares. Las neuronas motoras periféricas y otros sistemas neuronales no se ven afectados. La evolución de la PLS es variable y, aunque se han descrito casos de recuperación prolongada, puede ser tan agresiva como la ALS, con una supervivencia de unos 3 años entre el comienzo de la enfermedad y la muerte. En las primeras fases de la enfermedad, la PLS plantea el diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes **(cap. 436)**. En raras ocasiones puede encontrarse una mielopatía parecida a la PLS cuando se asocia a casos de infecciones por el retrovirus denominado virus linfotrópico de linfocitos T humano (HTLV-I, *human T cell lymphotropic virus*) **(cap. 434)**. La evolución clínica y las pruebas complementarias permiten diferenciar estas dos enfermedades.

Paraplejía espástica hereditaria (HSP) En su forma pura, esta enfermedad se transmite con carácter autosómico dominante; una gran parte de los casos de comienzo en el adulto tiene una herencia dominante. Hay más de 80 tipos genéticos de HSP para los que se han identificado mutaciones causales en más de 60 genes. En el cuadro 429-3 se muestran los tipos genéticos de HSP identificados con mayor frecuencia. Los síntomas casi siempre comienzan en el tercer o cuarto decenio de edad, se presenta con debilidad espástica progresiva que comienza en la parte distal de las extremidades inferiores. Sin embargo, hay variantes con inicio tan temprano que el diagnóstico diferencial incluye parálisis cerebral. La supervivencia de estos pacientes suele ser larga, seguramente porque no afecta a la función respiratoria. En fases más avanzadas, suele aparecer incontinencia y urgencia miccionales, a veces acompañadas de incontinencia fecal, aunque la función sexual suele conservarse.

En las formas puras de HSP, la debilidad espástica de las piernas a menudo se acompaña de trastornos del cordón posterior medular (vibración y posición), así como trastornos en la función intestinal y vesical. Algunos integrantes de la familia presentan espasticidad sin síntomas clínicos.

Por otro lado, y sobre todo cuando se hereda de forma recesiva, la HSP puede tener formas complejas o complicadas en las que la alteración funcional corticoespinal y del cordón dorsal se acompaña de afectación significativa de otras regiones del sistema nervioso, como amiotrofia, retraso mental, atrofia óptica y neuropatía sensitiva.

Desde el punto de vista neurológico, en la FSP hay degeneración de los cordones corticoespinales, que parecen normales en el tronco encefálico, pero muestran atrofia creciente en concentraciones más caudales de la médula. En efecto, el cuadro patológico es el de una axonopatía con irregularidad retrógrada o distal de las fibras neuronales largas dentro del SNC.

Hay defectos en numerosos *loci* subyacentes a las formas dominantes y recesivas de HSP (cuadro 429-3). El gen implicado con mayor frecuencia en la HSP heredada de forma dominante es *espastina*, que codifica una proteína de interacción con los microtúbulos. La forma dominante de inicio en la infancia más frecuente se debe a mutaciones en el gen *atlastina*.

Una forma recesiva ligada a X de HSP de inicio en la infancia se produce por mutaciones en el gen para el proteolípido de mielina. Éste es un ejemplo de variación alélica muy llamativa, ya que la mayor parte de las otras mutaciones en el mismo gen no causan HSP, sino enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, un trastorno generalizado de la mielina del SNC. Otra variante recesiva se produce por defectos en el gen *paraplegina*. Esta última tiene homología con las metaloproteinasas, importantes en la función mitocondrial de la levadura.

LECTURAS ADICIONALES

Brown RH, Al-Chalabi A: Review article: Amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 377:162, 2017.

Finkel RS *et al*.: Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersin: A phase 2, open-label, dose-escalation study. Lancet 388: 3017, 2016.

Gendron TF *et al*.: Poly(GP) proteins are a useful pharmacodynamic marker for C9ORF72-associated amyotrophic lateral sclerosis. Sci Transl Med 9:pii:eaai7866, 2017.

Miller TM *et al*.: An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: A phase 1, randomised, first-in-man study. Lancet Neurol 12:435, 2013.

Robberecht W, Philips T: The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurosci 14:248, 2013.

Schüle R *et al*.: Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. Ann Neurol 79:646, 2016.

Taylor JP *et al*.: Decoding ALS: From genes to mechanism. Nature 539:197, 2016.

The Writing Group on Behalf of the Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group: Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 16:505, 2017.

PÁGINAS ELECTRÓNICAS

Diversos sitios web proporcionan información valiosa sobre ALS, incluyendo aquellos ofrecidos por la Muscular Dystrophy Association (www.mdausa.org), la Amyotrophic Lateral Sclerosis Association (www.alsa.org), y la World Federation of Neurology y la Neuromuscular Unit en la Washington University en St. Louis (www.neuro.wustl.edu).

430 Enfermedades por priones

Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

Los *priones* son proteínas que adoptan una conformación alternativa, la cual se propaga a sí misma. Algunos priones causan degeneración del sistema nervioso central (SNC). En algún momento se consideró que causaban sólo un grupo poco común de trastornos del SNC, como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*) pero hoy en día se ha demostrado que al parecer participan en enfermedades más comunes, como la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer disease*) y de Parkinson (PD, *Parkinson's disease*). Aunque la CJD se debe a la acumulación de priones PrP^{Sc}, las investigaciones recientes demuestran de manera inequívoca que los priones de sinucleína α causan atrofia sistémica múltiple (MSA, *multiple system atrophy*). Se han recuperado priones de MSA infecciosa de muestras cerebrales humanas almacenadas en formalina de 20 años de antigüedad. Una resistencia similar a la formalina se demostró en muestras cerebrales de ovejas con enfermedad espongiforme ovina o "scarpie disease". Existen datos que indican que los priones Aβ contribuyen a la AD, los priones de α-sinucleína a la PD y los priones tau a algunos tipos de demencia frontotemporal (FTD, *frontotemporal dementia*). En este capítulo se revisa sólo la CJD, la cual de forma típica se manifiesta como demencia rápidamente progresiva con anomalías motoras. La enfermedad progresa inexorablemente y por lo general causa la muerte en 9 meses a partir del inicio. La mayor parte de los pacientes con CJD se encuentran entre 50 y 75 años de edad; sin embargo, se han registrado pacientes entre 17 y 83 años. Los priones en la patogenia de enfermedades neurodegenerativas se revisa en el **capítulo 417**. La CJD es una enfermedad del grupo de trastornos causados por priones compuestos por proteína priónica (PrP, *prion protein*). Los priones PrP se reproducen al fijarse a la isoforma celular normal de la proteína priónica (PrP^{C}, *cellular isoform of the* prion protein) y estimular la conversión (*stimulation conversion*) de la PrP^{C} en la isoforma patógena (PrP^{Sc}). La primera abunda en hélices alfa y tiene una pequeña estructura beta, en tanto que la PrP^{Sc} tiene poca hélice alfa y una gran estructura beta **(fig. 430-1)**. Esta transición estructural de alfa a beta en la PrP es el hecho fundamental en que se basan las prionopatías **(cuadro 430-1)**.

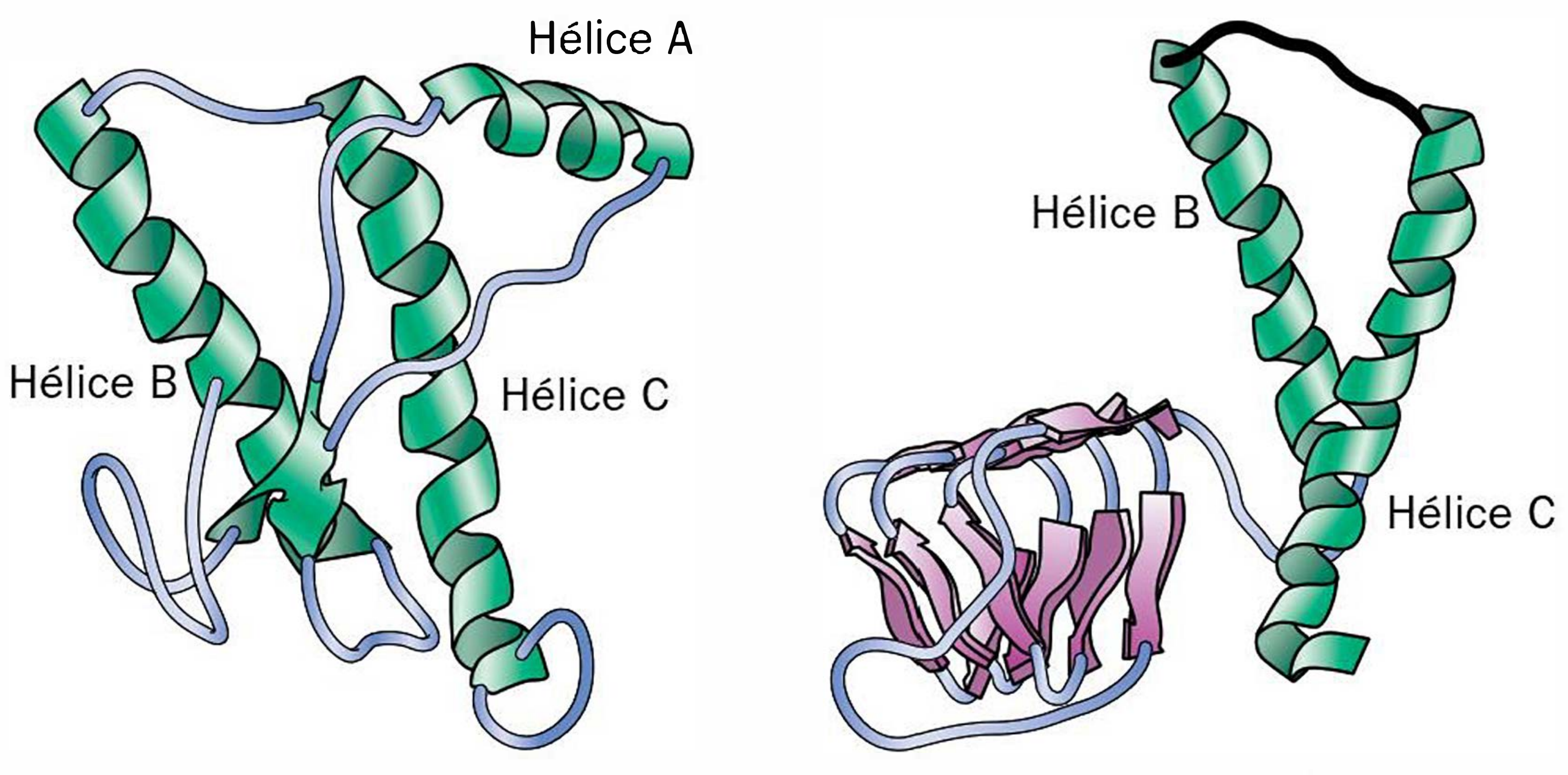


FIGURA 430-1 Estructuras de las proteínas priónicas. *A.* Estructura por resonancia magnética nuclear de PrP (90-231) recombinante (rec) de hámster sirio. Probablemente la estructura de la forma helicoidal alfa de la recPrP (90-231) se parece a la de la PrP^{C}. La recPrP (90-231) está vista desde la cara donde se piensa que la PrP^{Sc} se une a la PrP^{C}. Se muestran las hélices alfa A (residuos 144-157), B (172-193) y C (200-227). Las cintas aplanadas representan las hebras beta S1 (129-131) y S2 (161-163). ***B.*** Modelo estructural (teórico) de Prp^{Sc}. La región 90-160 ha sido modelada en una arquitectura helicoidal beta, en tanto se conservaron las hélices B y C en la terminal COOH, como en la PrP^{C}.

El estudio de los priones de PrP ha dado origen a cuatro nuevos conceptos; 1) los priones son los únicos agentes patógenos infecciosos conocidos que carecen de ácido nucleico; todos los demás poseen genomas compuestos de RNA o de DNA, que dirigen la síntesis de su descendencia. 2) Las enfermedades priónicas pueden manifestarse como trastornos infecciosos, genéticos o esporádicos. Ningún otro grupo de enfermedades de causa única presenta un espectro tan amplio de manifestaciones clínicas. 3) Las enfermedades priónicas se producen por la acumulación de PrP^{Sc}, cuya conformación difiere sustancialmente de la de su precursora, la PrP^{C}. 4) Diferentes cepas de priones muestran propiedades biológicas diferentes, lo cual tiene relación con la herencia epigenética. En otras palabras, PrP^{Sc} puede existir en diversas conformaciones, muchas de las cuales parecen ser específicas para fenotipos particulares de la enfermedad.

Sin embargo, no se sabe cómo se transmite la conformación específica de una molécula de PrP^{Sc} durante la replicación de la isoforma celular normal de la proteína priónica para producir una nueva PrP^{Sc} de igual conformación. Además, no está claro qué factores determinan dónde se deposita en el SNC una molécula determinada de esta proteína (PrP^{Sc}).

ESPECTRO DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES

La forma esporádica de la CJD es la enfermedad priónica más frecuente en los seres humanos. La CJD esporádica (sCJD, *sporadic CJD*) es causa de casi 85% de los casos de enfermedad priónica humana, mientras que las enfermedades priónicas hereditarias suponen de 10 a 15% de todos los casos **(cuadro 430-2)**. La CJD familiar (fCJD, *familial CJD*), la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheincker (GSS) y el insomnio familiar letal (FFI, *fatal familial insomnia*) son todos ellos enfermedades priónicas de herencia dominante que se producen por mutaciones en el gen de la proteína priónica. Aunque las enfermedades priónicas infecciosas suponen menos de 1% de todos los casos, y la transmisión infecciosa no parece desempeñar una función importante en la evolución natural de es-

CUADRO 430-1 Glosario de terminología

Prion	Partículas infecciosas proteináceas que carecen de ácido nucleico. Los priones están compuestos completamente por proteínas con plegamiento alternativo que sufren autopropagación. Diferentes cepas de priones muestran diversas propiedades biológicas, cada una de las cuales son hereditarias con mecanismos epigenéticos. Las PrP de priones causan encefalopatía espongiforme ovina en ovejas y cabras, enfermedad de vacas locas y enfermedades neurodegenerativas de seres humanos como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).
PrP^{Sc}	Isoforma patógena de la proteína priónica. Tal proteína ha sido la única molécula identificable en preparados purificados de priones de encefalopatía espongiforme ovina.
PrP^{C}	Isoforma celular de la proteína priónica. La PrP^{c} es la precursora de la PrP^{Sc}.
PrP 27-30	Fragmento de PrP^{Sc} generado al truncar la terminal NH2 por digestión limitada con proteinasa K. La PrP 27-30 conserva la infectividad del prion y se polimeriza en amiloide.
PRNP	Gen de PrP situado en el cromosoma humano 20.
Cilindro prion	Agregado de priones compuestos en gran parte de moléculas de PrP 27-30, creado por extracción con detergente y proteólisis limitada de la PrP^{Sc}. Desde el punto de vista morfológico e histoquímico, idéntico a muchos amiloides.
Amiloide PrP	Amiloide que contiene la PrP en cerebro de animales o humanos con enfermedades priónicas; suele acumularse como placas.

tas enfermedades, la transmisibilidad de los priones es una de sus características biológicas más importantes. El kuru de la tribu Fore de Nueva Guinea parece ser consecuencia del consumo de cerebros de parientes muertos que tenía lugar en rituales de canibalismo. Cuando dejaron de practicarse dichos rituales, a finales del decenio de 1950, el kuru prácticamente desapareció en ese pueblo, con la excepción de unos cuantos casos recientes que han tenido unos periodos de incubación de más de 40 años. La CJD yatrógena (iCJD, *iatrogenic CJD*) parece ser consecuencia de la inoculación accidental con priones de los pacientes. La CJD variante (vCJD, *variant CJD*) en adolescentes y adultos jóvenes que ha aparecido en Europa, es el resultado de la exposición a la carne de vaca contaminada procedente de ganado que padecía la encefalopatía espongiforme bovina (BSE, *bovine spongiform encephalopathy*). Aunque aún ocurre en casos ocasionales de iCJD, esta forma de CJD tiende a disminuir por las medidas de salud pública dirigidas a evitar la diseminación de priones de PrP.

Seis enfermedades de los animales se producen por priones (cuadro 430-2). La encefalopatía espongiforme de las ovejas y cabras es el prototipo de enfermedad priónica de los animales. Tanto las encefalopatías del visón, como las espongiformes bovinas y felinas, y la encefalopatía de los ungulados exóticos, parecen producirse después de haber consumido alimentos infectados por priones. A finales del decenio de 1980 surgió en Inglaterra una epidemia de BSE; se demostró que provenía de canibalismo industrial. No se sabe si la BSE comenzó como un caso esporádico de la encefalopatía espongiforme bovina u ovina. No hay certeza sobre el origen de la enfermedad debilitante crónica (CWD, *chronic wasting disease*), una enfermedad priónica que es endémica en los ciervos y alces en las regiones de América del Norte. En contraste con otras enfermedades por priones, la CWD se transmite con facilidad. Las heces de cérvidos infectados asintomáticos contienen priones que podrían ser los causantes de la diseminación de la enfermedad debilitante crónica.

CUADRO 430-2 Enfermedades por priones

ENFERMEDAD	HOSPEDADOR	MECANISMO PATÓGENO
Humana		
Kuru	Tribu Fore	Infección a través de rituales caníbales
iCJD	Seres humanos	Infección por hGH, duramadre, injertos contaminados por priones, etc.
vCJD	Seres humanos	Infección por priones de bóvidos
fCJD	Seres humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la *PRNP*
GSS	Seres humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la *PRNP*
FFI	Seres humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la *PRNP* (D178N, M129)
sCJD	Seres humanos	¿Mutación somática o mutación espontánea de la PrP^{c} a PrP^{Sc}?
sFI	Seres humanos	¿Mutación somática o mutación espontánea de la PrP^{c} a PrP^{Sc}?
Animal		
Encefalopatía espongiforme ovina	Ovejas, cabras	Infección en ovejas genéticamente predispuestas
BSE	Ganado vacuno	Infección por alimentos que contienen carne y huesos contaminados
TME	Visones	Infección por priones procedentes de ovejas o de ganado vacuno
CWD	Ciervos, alces	Desconocido
FSE	Gatos	Infección por carne vacuna contaminada
Encefalopatía de ungulados exóticos	Gran kudu, nyala, órix	Infección por alimentos que contienen carne y huesos contaminados

BSE, Encefalopatía espongiforme bóvida; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; sCJD, CJD esporádica; fCJD, CJD familiar; iCJD, CJD yatrógena; vCJD, CJD variante; CWD, enfermedad debilitante crónica; FFI, insomnio familiar letal; sFI, insomnio letal esporádico; FSE, encefalopatía espongiforme felina; GSS, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; hGH, hormona del crecimiento humana; TME, encefalopatía transmisible del visón.

EPIDEMIOLOGÍA

La CJD se encuentra en todo el mundo. Su incidencia es cercana a un caso por millón de habitantes, y causa casi una de cada 10 000 muertes. La sCJD es una enfermedad neurodegenerativa dependiente de la edad, y es de esperarse que su incidencia se incremente de manera estable en los segmentos de población de mayor edad, al tiempo que continúa su expansión tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Aunque se han descrito muchos brotes geográficos de CJD, todos ellos han demostrado segregarse con una mutación del gen PrP. A pesar de haberse intentado, no se ha podido identificar, ni en los casos esporádicos ni en los familiares, la existencia de ninguna exposición habitual a determinados agentes causantes. No se ha podido demostrar mediante estudios epidemiológicos que la ingestión de carne de ovejas o de cabra infectada por la encefalopatía espongiforme produzca en los seres humanos la CJD, aunque aún continúa especulándose sobre esta posible ruta de contagio. De interés particular son los cazadores de ciervos que terminan por presentar CJD, porque incluso 90% de las piezas de algunos rebaños tienen priones de CWD. Se desconoce si la enfermedad por priones puede transmitirse de ciervos o alces enfermos a vacas y ovejas o directamente a los seres humanos. Los estudios en roedores demuestran que es factible la infección con priones por vía oral, pero tal mecanismo no resulta eficiente en comparación con la inoculación intracerebral.

PATOGENIA

Las enfermedades priónicas en los seres humanos se clasificaron en un principio como trastornos neurodegenerativos de causa desconocida, basándose en que las alteraciones anatomopatológicas quedaban restringidas al SNC. Al demostrarse la transmisión del kuru y de la CJD a los monos, los investigadores comenzaron a contemplarlas como enfermedades infecciosas del SNC producidas por virus lentos. Aunque se describió perfectamente el carácter familiar de un grupo de casos de CJD, la demostración de la transmisión de la enfermedad a animales ocultó aún más el significado de esta observación. Con el tiempo se aclaró el significado de la CJD hereditaria al descubrirse mutaciones en el gen *PRNP* de tales pacientes. La naturaleza del prion explica cómo una enfermedad puede manifestarse tanto de forma hereditaria como infecciosa. Además, el sustrato común a todas las formas de enfermedad priónica, ya sean esporádicas, de herencia dominante o adquiridas por infección, es que en todas interviene un metabolismo atípico de la proteína priónica.

Una de las características más importantes que distinguen a los priones de los virus es que ambas isoformas PrP están codificadas por un gen cromosómico. En los seres humanos, el gen PrP se denomina *PRNP* y se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Una proteólisis incompleta de la PrP^{Sc} origina una molécula de menor tamaño, resistente a las proteasas, de aproximadamente 142 aminoácidos y que se denomina PrP 27-30; en esas mismas condiciones, la PrP^{C} se hidroliza por completo **(fig. 430-2)**. En presencia de detergente, la PrP 27-30 se polimeriza en amiloide. El amiloide priónico que se produce por la proteólisis incompleta y la extracción con detergente es indistinguible de los filamentos que se agregan para formar placas de amiloide PrP en el SNC. Tanto los cilindros como los filamentos de amiloide PrP que se encuentran en el tejido cerebral muestran una morfología ultraestructural y una birrefringencia verde-dorada con la tinción del rojo Congo similares.

Cepas de priones Distintas cepas de priones muestran diferentes propiedades biológicas, que tienen un patrón de herencia epigenético. La existencia de cepas de priones planteó el dilema de la forma en que podría

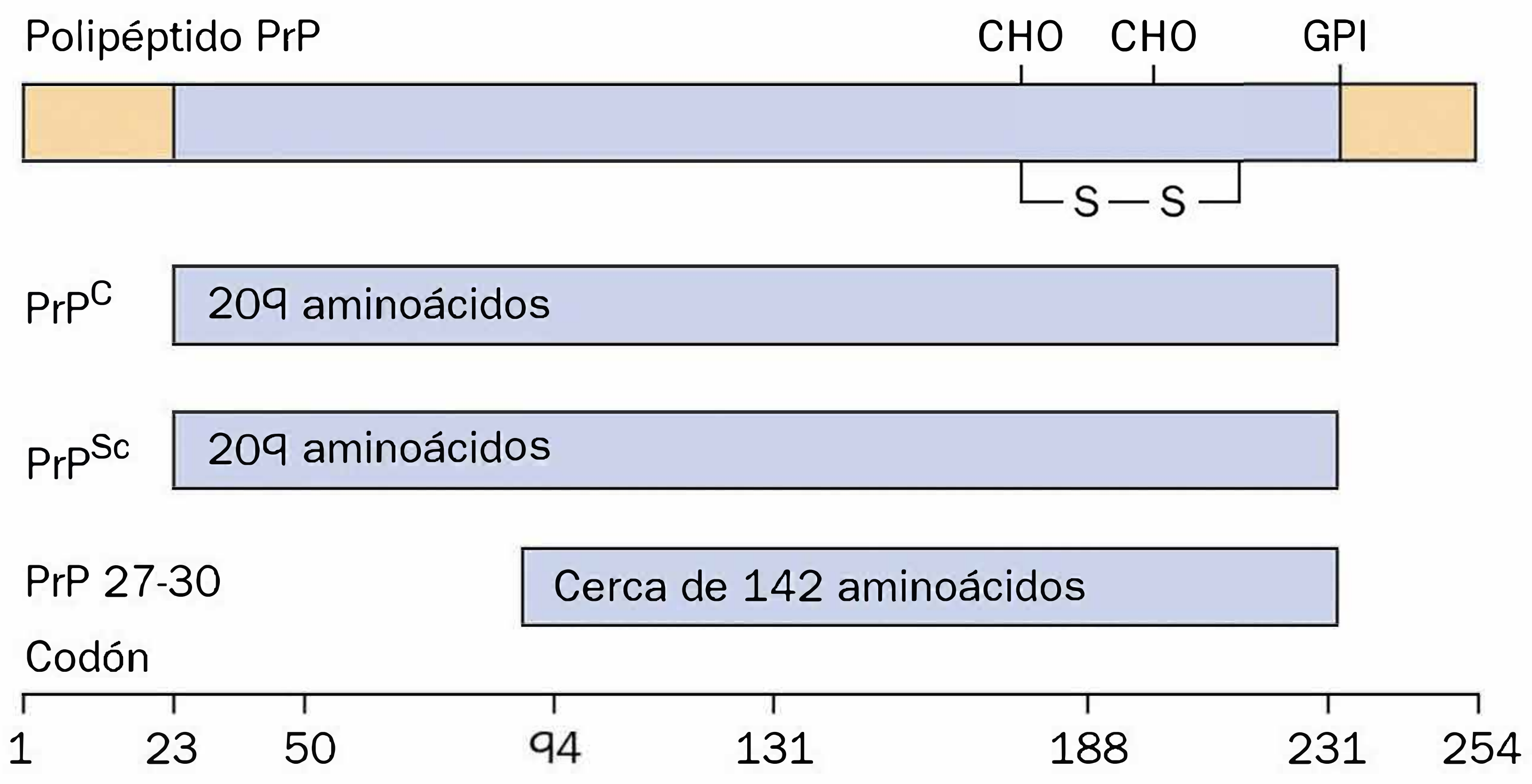


FIGURA 430-2 Isoformas de las proteínas priónicas. Diagrama de barras de la PrP de los hámsteres sirios, que contiene 254 aminoácidos. Tras procesar los extremos NH_2 y COOH terminales, tanto la PrP^C como la PrP^{Sc} contienen 209 residuos. Después de una proteólisis limitada, el extremo NH_2 terminal de la PrP^{Sc} queda truncado para formar la PrP 27-30, compuesta de aproximadamente 142 aminoácidos. GPI, sitio de fijación de glucosilfosfatidil inositol; S—S, puentes de disulfuro; CHO, carbohidratos unidos a N.

cifrarse información biológica heredable en una molécula distinta del ácido nucleico. Se han definido varias cepas de priones PrP por periodo de incubación, distribución de la vacuolización neuronal y estabilidad de PrP^{Sc} a la desnaturalización. Más adelante se observó que los perfiles del depósito de PrP^{Sc} guardaban relación con los perfiles de vacuolización y éstos también se utilizaron para caracterizar las cepas de priones.

Los indicios inequívocos de que la conformación específica de cada cepa está cifrada en la estructura terciaria de la PrP^{Sc} proceden de la transmisión de dos diferentes enfermedades priónicas humanas hereditarias a ratones que expresan un transgén híbrido hombre-ratón (homínido-múrido) de la PrP. En el FFI, el fragmento de la PrP^{Sc} resistente a las proteasas tiene, después de la desglucosilación, una masa molecular de 19 kDa, mientras que en la CJD familiar y en la mayor parte de las enfermedades priónicas esporádicas, tiene 21 kDa **(cuadro 430-3)**. Esta diferencia en la masa molecular se debe a la existencia de puntos de escisión proteolítica diferentes en el extremo terminal NH_2 de las dos moléculas PrP^{Sc} humanas, lo que indica que poseen estructuras terciarias distintas. Las diferentes conformaciones referidas no sorprenden, porque las secuencias de aminoácidos de las dos PrP son distintas. Los extractos de cerebros de pacientes con FFI transmiten la enfermedad a ratones que expresan un transgén híbrido homínido-múrido de la PrP e inducen la formación de PrP^{Sc} de 19 kDa, mientras que la CJD familiar y la esporádica producen una PrP^{Sc} de 21 kDa en ratones que expresan el mismo transgén. En una segunda transmisión se mantienen estas diferencias, lo que demuestra que la PrP^{Sc} quimérica puede existir bajo dos conformaciones distintas según el tamaño de los fragmentos resistentes a las proteasas, aunque la secuencia de aminoácidos de la PrP^{Sc} permanezca invariable.

Este análisis se aplicó a pacientes diagnosticados con insomnio letal esporádico (sFI, *sporadic fatal insomnia*). Aunque estos pacientes no eran portadores de la mutación del gen *PRNP*, el fenotipo clínico y anatomopatológico era indistinguible del de los pacientes con FFI. Además, en sus cerebros se encontró PrP^{Sc} de 19 kDa y al transmitir la enfermedad priónica al ratón que expresa un transgén híbrido homínido-múrido de la PrP también se encontró PrP^{Sc} de 19 kDa. Estos resultados indican que el fenotipo de la enfermedad viene determinado por la conformación de la PrP^{Sc} y no por la secuencia de aminoácidos. La PrP^{Sc} actúa como una plantilla para la conversión de la PrP^C en una nueva PrP^{Sc}. Al pasar los priones a ratones que expresaban el transgén quimérico de PrP de criceto-murino, el cambio en la conformación de PrP^{Sc} estuvo acompañado del desarrollo de una cepa nueva de priones.

Se generaron muchas cepas nuevas de priones con PrP recombinante (rec) en bacterias; la recPrP se polimerizó en fibrillas amiloides y se inoculó en ratones transgénicos que expresan concentraciones altas de PrP^C murino natural. Alrededor de 500 días más tarde, los ratones murieron a causa de la enfermedad priónica. Los periodos de incubación de los "priones sintéticos" en ratones dependieron de las condiciones usadas para la polimerización de las fibrillas amiloides. Los amiloides muy estables dieron lugar a priones estables con largos periodos de incubación; los amiloides poco estables generaron priones con periodos de incubación cortos. Los amiloides de estabilidad intermedia dieron origen a priones con estabilidad intermedia y periodos de incubación también intermedios. Tales datos son concordantes con los estudios previos en los que se observó que los periodos de incubación de los priones sintéticos y naturales son proporcionales a la estabilidad de los mismos.

Barrera entre especies Los estudios sobre la función de las estructuras primaria y terciaria de la PrP en la transmisión de la enfermedad priónica han proporcionado nuevos conocimientos sobre su patogenia. La secuencia de aminoácidos de la PrP codifica el tipo de prion, y éste obtiene su secuencia PrP^{Sc} del último mamífero por el que ha pasado. Así, como la estructura primaria de la PrP es, probablemente, el determinante más importante, si no el único, de la estructura terciaria de la PrP^C, la PrP^{Sc} parece operar como una plantilla, determinando la estructura terciaria de las nuevas moléculas PrP^{Sc} a medida que éstas se forman a partir de la PrP^C. A su vez, la diversidad priónica parece depender de la conformación de la PrP^{Sc} y, por tanto, las distintas cepas de prion parecen representar diferentes conformaciones de esta proteína priónica (PrP^{Sc}).

En general, la transmisión de una enfermedad priónica de una especie a otra no resulta eficaz, ya que no todos los animales inoculados intracerebralmente adquieren la enfermedad, y los que caen enfermos lo hacen tras un largo periodo de incubación que puede aproximarse a la esperanza de vida del animal. Esta "barrera de especie" de la transmisión guarda relación con el grado de homología entre la secuencia de aminoácidos de la PrP^C del hospedador inoculado y la de la PrP^{Sc} del prion que se inocula. La importancia de esta homología de secuencia entre la PrP del hospedador y del donante indica que la PrP^C interactúa directamente con la PrP^{Sc} en el proceso de conversión del prion.

ENFERMEDADES POR PRIONES ESPORÁDICAS Y HEREDITARIAS

Diferentes situaciones podrían explicar el inicio de la enfermedad esporádica por priones: 1) una mutación somática podría ser la causa y así seguir una vía similar a la de las mutaciones en la línea germinativa en alguna enfermedad hereditaria. En tal situación, la PrP^{Sc} mutante debe ser capaz de orientar su actividad hacia la PrP^C natural, lo cual se sabe es factible en el caso de algunas mutaciones, pero lo es menos en otras. 2) Dentro del contexto de una población, se necesita que la barrera de activación de energía que separa la PrP^C natural respecto de PrP^{Sc} pueda cruzarse en muy contadas ocasiones. De esta manera, estarían a salvo casi todas las personas, en tanto se observaría ataque en el anciano, con una incidencia aproximada de un caso por millón de personas. 3) La PrP^{Sc} podría estar en concentraciones muy bajas en algunas células normales, donde realizaría alguna función importante aunque no identificada. Según hipótesis, el nivel de PrP^{Sc} en tales células tendría que ser lo bastante bajo como para no ser detecta-

CUADRO 430-3 Diferentes cepas de priones producidas en personas con enfermedades priónicas hereditarias y transmitidas a ratones transgénicos[a]

INÓCULO	ESPECIE HOSPEDADORA	GENOTIPO DE LA PRP DEL HOSPEDADOR	TIEMPO DE INCUBACIÓN (DÍAS $\pm$ SEM) (N/N_0)	PRP^{SC} (KDA)
Ninguno	Ser humano	FFI(D178N, M129)		19
FFI	Ratón	Tg(MHu2M)	206 $\pm$ 7 (7/7)	19
FFI → Tg(MHu2M)	Ratón	Tg(MHu2M)	136 $\pm$ 1 (6/6)	19
Ninguno	Ser humano	fCJD(E200K)		21
fCJD	Ratón	Tg(MHu2M)	170 $\pm$ 2 (10/10)	21
fCJD → Tg(MHu2M)	Ratón	Tg(MHu2M)	167 $\pm$ 3 (15/15)	21

[a] Tg(MHu2M) ratones que expresan un gen de la PrP híbrido homínido-múrido.

Nota: El fenotipo clínico y anatomopatológico viene determinado por la conformación de la PrP^{Sc} de acuerdo con los resultados de la transmisión de priones humanos procedentes de pacientes con FFI a ratones transgénicos.

fCJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar; FFI, Insomnio familiar letal; SEM, error habitual de la media.

do por las biocuantificaciones. En algunos estados dismetabólicos disminuirían los mecanismos celulares para eliminar la PrP^{Sc} y de esta manera el índice de formación de esta proteína comenzaría a rebasar la capacidad de eliminación por parte de las células. El tercer mecanismo posible es atractivo porque sugiere que la PrP^{Sc} no es simplemente una proteína mal plegada, como lo proponen el primer y el segundo mecanismos, sino una molécula plegada alternativamente que posee una función. Además, los múltiples estados conformacionales que puede adoptar la PrP^{Sc}, como se describió antes, se originan en la posibilidad de que la PrP^{Sc} u otra proteína similar a un prion pueda funcionar como un proceso de memoria a corto plazo en el que ocurre almacenamiento de información en ausencia de síntesis de nuevas proteínas.

Se han identificado más de 40 mutaciones diferentes que provocan sustituciones no conservadoras en el gen *PRNP* humano y que se segregan con las enfermedades priónicas humanas. Mutaciones de sentido erróneo y expansiones en la región de repetición del octapéptido del gen son la causa de las formas familiares de enfermedad priónica. Se han vinculado cinco mutaciones distintas del gen *PRNP* a la enfermedad priónica hereditaria.

Aunque dentro de una misma familia los fenotipos pueden variar de forma llamativa, fenotipos específicos tienden a relacionarse con ciertas mutaciones. Con sustituciones en los codones 180, 183, 200, 208, 210 y 232 suele producirse un fenotipo clínicamente indistinguible de la forma esporádica típica de la CJD. Las sustituciones en los codones 102, 105, 117, 198 y 217 se relacionan con la variante GSS de enfermedad priónica con manifestaciones parkinsonianas y cerebelosas prominentes. La secuencia humana normal de la PrP contiene cinco repeticiones de una secuencia de ocho aminoácidos. La inserción de dos a nueve octarrepeticiones adicionales con frecuencia causa fenotipos variables que van desde sCJD indistinguible a demencia progresiva de lenta evolución de varios años, hasta un trastorno de inicio en edad temprana que se comporta igual a la AD. Una mutación en el codón 178 que origina la sustitución de aspartato por asparagina produce FFI si se codifica en el mismo alelo una metionina en el residuo polimorfo 129. La CJD típica se presenta si en la posición 129 del mismo alelo se codifica una valina.

POLIMORFISMOS DEL GEN *PRNP* HUMANO

Éstos influyen en la predisposición a padecer formas esporádicas, hereditarias o infecciosas de las enfermedades priónicas. El polimorfismo metionina-valina de la posición 129 no sólo regula la edad de comienzo de algunas enfermedades hereditarias por priones, también determina su fenotipo clínico. El descubrimiento de que la homocigosidad en el codón 129 predispone a la sCJD, apoya un modelo de producción de priones que depende de las interacciones de la PrP entre proteínas homólogas.

La sustitución del residuo básico lisina en la posición 218 en la PrP del ratón produjo la inhibición negativa-dominante de la réplica del prion en ratones transgénicos. Esta misma lisina en la posición 219 en la PrP humana se ha observado en 12% de la población japonesa, y tal grupo humano parece ser resistente a la enfermedad priónica. También se observó una inhibición negativa-dominante de la réplica de priones al sustituir la arginina, residuo básico en la posición 171; las ovejas con arginina son resistentes a los priones de la encefalopatía espongiforme ovina, pero son susceptibles a los de BSE que fueron inoculados por vía intracerebral.

ENFERMEDADES PRIÓNICAS INFECCIOSAS

CJD YATRÓGENA

La transmisión accidental de la CJD al ser humano ha sido descrita en el trasplante de córnea, la implantación de electrodos de electroencefalograma (EEG) contaminados y en algunos procedimientos quirúrgicos. Se han trasplantado córneas procedentes de donantes con CJD no manifiesta clínicamente a receptores sanos que han adquirido la CJD después de un prolongado periodo de incubación. Los mismos electrodos del electroencefalograma, mal esterilizados, que produjeron la CJD en dos pacientes jóvenes con epilepsia intratable, causaron la enfermedad a un chimpancé 18 meses después de habérselos implantado de manera experimental.

La inoculación accidental de priones a algunos pacientes durante los procedimientos quirúrgicos parece deberse al empleo de algunos instrumentos o aparatos en el área quirúrgica contaminados por haberse empleado al operar a algún paciente con CJD. Aunque la epidemiología de estos casos es muy significativa, no hay pruebas que puedan confirmar su origen.

Injertos de duramadre Se han registrado más de 160 casos de CJD después de injertos de duramadre. Se piensa que todos los injertos procedían de un solo fabricante cuyos métodos de procesamiento no eran apropiados para inactivar los priones humanos. Un caso de CJD se produjo tras reparar una membrana timpánica con un injerto de pericardio.

Hormona del crecimiento humana y tratamiento con gonadotropina hipofisaria Se ha contemplado la posibilidad de que la transmisión de la CJD se haya producido a partir de preparados de hormona del crecimiento humana (hGH, *human growth hormone*) obtenidos de hipófisis humanas, ya que se han producido más de 180 casos letales de enfermedad cerebelosa con demencia en pacientes de edades comprendidas entre los 10 y 41 años. Estos pacientes habían recibido cada 2 a 4 días inyecciones de hGH durante periodos de 4 a 12 años. Si se supone que adquirieron la CJD por la inyección de preparados de hGH contaminados con priones, los posibles periodos de incubación habrían oscilado entre los 4 y los 30 años. Sólo la hGH recombinante tiene aplicaciones terapéuticas para descartar la posibilidad de contaminación con priones. Se han producido cuatro casos de CJD en mujeres tratadas con gonadotropina hipofisaria humana.

CJD VARIANTE

La presencia de la vCJD en zonas geográficas restringidas y su evolución cronológica plantean la posibilidad de que los priones de la BSE se transmitan al hombre por consumo de carne contaminada. Se han detectado más de 190 casos de vCJD y de ellos más de 90% en Inglaterra; también se ha observado en sujetos de Francia, Irlanda, Italia, Países Bajos, Portugal, España, Arabia Saudita, Estados Unidos, Canadá y Japón.

El descenso estable en el número de casos de vCJD en los últimos 10 años indica que no habrá una epidemia de enfermedad por priones en Europa, similar a lo que se observó en la BSE y el kuru. Lo que se sabe es que la carne contaminada por priones no debe ser consumida por humanos.

Las pruebas de mayor peso de que la vCJD se produce por priones de BSE se lograron en experimentos hechos en ratones que expresaron el transgén PrP bóvido. Los priones de la BSE y la vCJD se transmitieron de forma eficaz a dichos ratones transgénicos y en lapsos similares de incubación. A diferencia de los priones de sCJD, los de la vCJD no transmitieron eficientemente la enfermedad a ratones que expresaron un transgén quimérico PrP homínido-múrido. Estudios anteriores con ratones no transgénicos sugirieron que la vCJD y la BSE podrían provenir del mismo origen porque ambos inóculos transmitieron enfermedad con periodos similares de incubación, aunque muy largos.

Los esfuerzos por identificar el origen de los priones de la BSE y la vCJD han dependido de estudios de paso o transferencia de partículas en ratones, algunos de los cuales se han descrito en párrafos anteriores, y también estudios sobre la conformación y la glucosilación de PrP^{Sc}. Una situación sugiere que se seleccionó una conformación particular de PrP^{Sc} bóvida para obtener resistencia al calor durante el proceso de extracción de grasas y elaboración de harina de carne y huesos, y después se le seleccionó de nuevo múltiples veces al sacrificar ganado infectado por haber ingerido harina de carne y huesos (MBM, *meat and bone meal*) contaminados por priones y así elaborar nueva harina de ese tipo con los restos de las reses sacrificadas. Los casos de variantes de CJD prácticamente han desaparecido con la protección de los suministros de carne de res en Europa.

NEUROHISTOPATOLOGÍA

Es frecuente que los cerebros de los pacientes con CJD no presenten anomalías reconocibles macroscópicamente. Los pacientes que sobreviven varios años presentan un grado variable de atrofia cerebral.

Con el microscopio óptico, las características anatomopatológicas de la CJD son degeneración espongiforme y gliosis astrocítica. La falta, en la CJD y en otras enfermedades priónicas, de una reacción inflamatoria constituye una importante característica anatomopatológica de estos trastornos degenerativos. La degeneración espongiforme se caracteriza por la presencia en el neuropilo, entre los cuerpos neuronales, de abundantes vacuolas de 1 a 5 μm. En general, los cambios espongiformes se producen en la corteza cerebral, el putamen, el núcleo caudado, el tálamo y la capa molecular del cerebelo. La gliosis astrocítica es una manifestación constante, aunque inespecífica, de las enfermedades priónicas. En los cerebros infectados por priones de la CJD se observa una proliferación difusa de los astrocitos fibrosos por toda la sustancia gris cerebral. Los procesos de los astrocitos rellenos de filamentos gliales forman redes extensas.

Se han encontrado placas de amiloide en cerca de 10% de todos los casos de CJD. Los priones purificados de la CJD procedentes de seres humanos y animales muestran las características ultraestructurales e histoquímicas del amiloide cuando se tratan con detergentes durante una proteólisis limitada. En la primera transmisión a animales desde casos de CJD en japoneses, se han encontrado placas de amiloide en el cerebro de ratones. Estas placas se tiñen con antisueros dirigidos contra la proteína priónica.

Las placas de amiloide de la enfermedad de GSS son morfológicamente distintas de las del kuru o la encefalopatía espongiforme ovina; constan de un núcleo denso central de amiloide rodeado de microglóbulos amiloi-

deos. De manera ultraestructural, están formados por una red fibrilar amiloide radiante que presenta pocos o ningún signo de degeneración neuronal. Las placas pueden presentarse distribuidas por todo el cerebro, pero se encuentran con mayor frecuencia en el cerebelo. Suelen localizarse próximas a los vasos sanguíneos. En algunos casos de enfermedad de GSS se ha producido una angiopatía congófila.

En la vCJD, un dato característico es la presencia de "placas floridas", formadas por un núcleo central de amiloide de PrP rodeado de vacuolas, con una distribución que recuerda a los pétalos de una flor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca de 33% de los pacientes con CJD padece síntomas prodrómicos inespecíficos, como fatiga, trastornos del sueño, pérdida de peso, cefalea, ansiedad, vértigo, malestar y dolor mal definido. La mayoría de los pacientes con CJD presenta deficiencia de su función cortical. De la misma forma, los síntomas psiquiátricos como depresión, psicosis y alucinaciones visuales a menudo son las características que definen la enfermedad. Estas deficiencias suelen avanzar casi siempre en un plazo de semanas o meses hasta llegar a un estado de demencia profunda caracterizada por pérdida de memoria, alteración de la capacidad de juicio y un deterioro de casi todas las funciones intelectuales. Unos pocos pacientes presentan alteraciones visuales o marcha atáxica cerebelosa y coordinación mala. Es habitual que las deficiencias cerebelosas vayan seguidas pronto de una demencia progresiva. Los síntomas visuales suelen comenzar con vista borrosa y disminución de la agudeza visual, seguidas con rapidez de demencia. Otros síntomas y signos consisten en disfunción extrapiramidal manifestada por rigidez, hipomimia o (menos común) movimientos coreoatetoides; signos piramidales (por lo general leves); crisis epilépticas (generalmente crisis motoras generalizadas) y, menos frecuentes, hipoestesia; parálisis supranuclear de la mirada; atrofia óptica y signos vegetativos, como cambios en peso corporal, temperatura, sudoración o menstruación.

Mioclonías La mayoría de los pacientes (alrededor de 90%) con CJD tiene mioclonías que se presentan en diferentes momentos de la enfermedad. A diferencia de otros movimientos involuntarios, las mioclonías persisten durante el sueño. Son frecuentes las mioclonías provocadas por un sobresalto, como por sonidos fuertes o luces brillantes. Es importante subrayar que las mioclonías no son específicas ni exclusivas de la CJD y tienden a ocurrir en la etapa avanzada de la enfermedad. También pueden asociarse demencia y mioclonías con la enfermedad de Alzheimer **(cap. 423)**, demencia con cuerpos de Lewy **(cap. 426)**, degeneración corticobasal **(cap. 424)**; encefalitis criptococócica **(cap. 210)** o la epilepsia mioclónica de la enfermedad de Unverricht-Lundborg **(cap. 418)**.

Evolución clínica En los casos publicados de transmisión accidental a seres humanos de la CJD, el comienzo de la enfermedad clínica precedió a un lapso de incubación de 1.5 a 2 años. En otros casos, se ha sugerido que estos periodos han llegado hasta los 40 años. La mayoría de los pacientes con CJD vive un promedio de 6 a 12 meses después del comienzo de los signos y síntomas clínicos, aunque algunas personas sobreviven hasta 5 años

DIAGNÓSTICO

La relación de demencia, mioclonías y brotes periódicos en el EEG, en un paciente afebril de 60 años de edad, por lo general indica que se trata de CJD. En la CJD, las anomalías clínicas quedan confinadas al SNC. La fiebre, incremento de la tasa de eritrosedimentación, leucocitosis o pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (LCR) deben alertar al médico sobre otras causas que expliquen la disfunción del SNC del paciente, aunque existen casos poco comunes de CJD en los que se observa pleocitosis leve en LCR.

En ciertas formas hereditarias y transmitidas de la CJD hay variaciones del curso típico de la enfermedad. La CJD familiar tiene una edad promedio de comienzo más temprana que la CJD esporádica. En la enfermedad de GSS, la ataxia suele ser una manifestación destacada desde el principio; se desarrolla la demencia en etapas más avanzadas del proceso. La enfermedad de GSS puede presentarse antes que la CJD (edad promedio, 43 años) y por lo general avanza de forma más lenta; la muerte suele sobrevenir en un plazo de 5 años. El FFI se caracteriza por insomnio y disautonomía; se produce la demencia sólo en la fase terminal de la enfermedad. Se han identificado algunos raros casos esporádicos. La vCJD tiene un curso clínico inhabitual, con unos pródromos intensamente psiquiátricos y alucinaciones visuales, y ataxia precoz, mientras que la demencia franca suele producirse en fases avanzadas de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos procesos pueden simular una CJD. La demencia con cuerpos de Lewy **(cap. 426)** es el trastorno más común que suele confundirse con CJD. Puede manifestarse en forma subaguda con delirio, mioclonías y manifestaciones extrapiramidales. Otros trastornos neurodegenerativos que deben considerarse incluyen AD, FTD, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, lipofuscinosis cérea y epilepsia mioclónica con cuerpos de Lafora. La ausencia de anomalías en la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) con refuerzo para difusión del contraste y con recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) casi siempre permite la diferenciación entre estos trastornos con demencia y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

La encefalopatía de Hashimoto, que se presenta como una encefalopatía progresiva subaguda con mioclonías y complejos trifásicos periódicos en el EEG, debe excluirse en todos los casos en que se sospeche CJD. Se diagnostica por el signo de concentraciones elevadas de anticuerpos antitiroglobulínicos o contra peroxidasa antitiroidea (antimicrosómica) en sangre, y mejora con glucocorticoides. A diferencia de la CJD, en la encefalopatía de Hashimoto son típicas las variaciones de la gravedad.

Las vasculitis intracraneales **(cap. 356)** pueden producir casi todos los síntomas y signos de la CJD, algunas veces sin manifestaciones generales. Las mioclonías son excepcionales en las vasculitis cerebrales, pero la presencia de crisis epilépticas focales puede crear confusión. Manifestaciones como cefalea intensa, ausencia de mioclonías, deficiencia neurológica de establecimiento gradual, anomalías en el LCR y cambios focales en la sustancia blanca en la MRI o angiografía, favorecen el diagnóstico de vasculitis.

Los trastornos paraneoplásicos **(cap. 90)**, en particular la encefalitis límbica y la encefalitis cortical, también simulan CJD. En muchos de estos pacientes se presenta demencia antes de confirmar el diagnóstico de tumor y en algunos casos no se encuentra tumor alguno. La detección de anticuerpos paraneoplásicos es a menudo la única forma de diferenciar estos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Otras enfermedades que pueden simular CJD incluyen neurosífilis **(cap. 177)**, complejo de demencia por sida **(cap. 197)**, leucoencefalopatía progresiva multifocal **(cap. 132)**, panencefalitis esclerosante subaguda, panencefalitis progresiva por rubeola, encefalitis por herpes simple **(cap. 132)**, tumor intracraneal difuso (gliomatosis cerebral; **cap. 86**), encefalopatía anóxica, demencia por diálisis, uremia, encefalopatía hepática, conductos del potasio operados por voltaje (VGkC, *voltage-gated potassium channels*), encefalopatía autoinmunitaria e intoxicación por litio o por bismuto.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los únicos métodos específicos para diagnosticar CJD y otras enfermedades priónicas de seres humanos son los de medición de la PrP^{Sc}. El procedimiento más utilizado consiste en una proteólisis limitada que genera PrP 27-30, detectada por inmunoanálisis después de desnaturalización. El inmunoanálisis que depende de la conformación (CDI, *conformation-dependent immunoassay*) se basa en epítopos inmunorreactivos que se expresan en la PrP^{C}, pero ocultos en la PrP^{Sc}. En humanos, el diagnóstico de CJD puede establecerse por biopsia cerebral si se detecta PrP^{Sc}, aunque la biopsia rara vez está indicada. Si no se hace intento alguno de medir la PrP^{Sc}, pero en la biopsia de encéfalo se identifica la constelación de cambios patológicos detectados con frecuencia en CJD, el diagnóstico en tal situación será razonablemente seguro (véase antes "Neurohistopatología"). La sensibilidad y especificidad elevadas del ribete cortical, y el aumento en la intensidad de los ganglios basales en la imagen FLAIR y la MRI con refuerzo para difusión con fin diagnóstico de CJD han disminuido mucho la necesidad de biopsia cerebral en pacientes con sospecha de este diagnóstico. La PrP^{Sc} no se distribuye de forma uniforme en todo el SNC, por lo cual la ausencia aparente de la PrP^{Sc} en una muestra limitada, como la que se obtiene para biopsia, no descarta la existencia de una enfermedad priónica. En la necropsia hay que tomar suficiente cantidad de tejido encefálico para inmunoanálisis de PrP^{Sc}, de preferencia por CDI y también el estudio inmunohistoquímico de cortes de tejido.

Para corroborar el diagnóstico de sCJD o una enfermedad priónica familiar, es necesario definir las secuencias del gen *PRNP*. La detección de la secuencia de dicho gen en estado natural permitirá el diagnóstico de sCJD si no hay antecedentes que sugieran exposición a un origen exógeno de los priones. La identificación de una mutación en la secuencia del gen *PRNP* que codifica una sustitución no conservadora de aminoácido, es un argumento que apoya la presencia de una enfermedad priónica familiar.

La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) puede ser normal o mostrar atrofia cortical. La MRI es de utilidad para diferenciar sCJD de otros trastornos. En las secuencias FLAIR y en las imágenes con reforzamiento de la difusión, casi 90% de los pacientes muestra incremento de la intensidad en los núcleos basales y ribete cortical **(fig. 430-3)**. Esta configuración no se observa en otros trastornos neurodegenerativos, pero sí con poca frecuencia en casos de encefalitis viral, síndromes paraneoplásicos o convulsiones. Cuando se presenta la configuración típica en la MRI

FIGURA 430-3 MRI con reforzamiento en T2 (FLAIR) que muestra hiperintensidad en la corteza de un paciente con CJD esporádica. Esto se conoce como “ribete cortical”, aunado a incremento en la intensidad en los ganglios basales en las imágenes T2 o en las imágenes con refuerzo de la difusión, y puede ayudar a confirmar el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

y en la situación clínica apropiada, se facilita el diagnóstico. No obstante, en algunos casos de sCJD no se observa esta configuración típica y es necesario realizar otros estudios diagnósticos en etapas iniciales.

El LCR casi siempre es normal, pero puede mostrar elevación en la concentración de proteínas y rara vez pleocitosis leve. La proteína de fase aguda 14-3-3 se eleva en el LCR de algunos pacientes con CJD, pero se han encontrado elevaciones similares en otros trastornos; así, esta elevación es inespecífica. También se eleva la enolasa específica neuronal y tau en el LCR de pacientes con CJD, pero carecen de especificidad diagnóstica.

El EEG a menudo es útil para el diagnóstico de CJD, aunque sólo casi 60% de los individuos tiene el patrón típico, que aparece en una fase bastante tardía de la evolución clínica. En las primeras fases de la CJD, el EEG suele resultar normal o sólo muestra una actividad theta dispersa. En la mayor parte de los casos avanzados se producen descargas agudas repetitivas, de alto voltaje, trifásicas y polifásicas, aunque en muchos casos su presencia es transitoria. La presencia en estas descargas periódicas estereotípicas, de menos de 200 ms de duración, que se producen cada 1 a 2 s, hacen el diagnóstico de CJD muy probable. Estas descargas por lo general, aunque no siempre, simétricas, pueden tener mayor amplitud en un lado. A medida que la CJD avanza, los ritmos normales de fondo se fragmentan y se vuelven más lentos.

ASISTENCIA A LOS PACIENTES CON CJD

No cabe afirmar que la CJD sea contagiosa, pero es transmisible. Es muy bajo el peligro de inoculación accidental por aerosoles; sin embargo, cualquier técnica que genere dispersión de partículas diminutas en el aire, deberá practicarse en cabinas de bioseguridad certificada. En Estados Unidos los CDC y los NIH recomiendan seguir prácticas del nivel 2 de bioseguridad, equipo de contención e instalaciones especiales. La principal preocupación en la atención a pacientes con CJD es la infección inadvertida de los trabajadores de la salud por heridas con agujas y objetos cortantes, aunque con la posible excepción de la vCJD, aun las transfusiones sanguíneas parecen implicar poco riesgo de transmisión. Hay que descartar electrodos en aguja usados en electroencefalografía y electromiografía después de utilizarlos en estudios de sujetos con CJD.

No hay motivo para que los anatomopatólogos o los empleados del depósito de cadáveres se resistan a realizar necropsias de los pacientes cuyo diagnóstico era CJD. Las prácticas microbiológicas habituales que se han descrito, junto con ciertas recomendaciones específicas de desinfección, parecen precauciones suficientes para el tratamiento de los pacientes con CJD y para la manipulación de las muestras infectadas.

DESINFECCIÓN DE LOS PRIONES DE LA CJD

Los priones son extremadamente resistentes a las técnicas habituales de inactivación, y no existe un acuerdo unánime sobre las condiciones óptimas de esterilización. Algunos investigadores recomiendan tratar los materiales contaminados con CJD una sola vez con NaOH 1 *N* a temperatura ambiental, pero los autores de este capítulo lo consideran un procedimiento inapropiado; para la esterilización de los priones se recomienda el autoclave a 134 °C durante 5 h o el tratamiento con NaOH 2 *N* durante varias horas. El término *esterilización* implica la completa destrucción de los priones; cualquier capacidad infecciosa residual puede suponer un peligro. Estudios recientes con ratones transgénicos muestran que los priones de sCJD se unen a las superficies del acero inoxidable y que son resistentes a la esterilización en autoclave a 134 °C por 2 h; la exposición de los priones de superficie a una solución con detergente ácido antes del tratamiento en el autoclave torna susceptibles a los priones a la inactivación. Estudios recientes muestran que los priones de sinucleína α en homogeneizados cerebrales preparados de pacientes con MSA se unen a alambres de acero inoxidable y que los priones unidos pueden transmitirse a ratones transgénicos que expresan sinucleína α mutante.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

No se conoce un tratamiento eficaz para evitar o combatir la CJD. El dato de que las fenotiazinas y las acridinas inhibieron la formación de la PrP^{Sc} en células de cultivo fue punta de lanza de estudios de la quinacrina en pacientes con CJD. Por desgracia, la quinacrina no disminuyó la velocidad de deterioro cognitivo de la CJD, tal vez porque no se alcanzaron las concentraciones terapéuticas en el cerebro. Aunque la inhibición del sistema de transporte de la glucoproteína P (Pgp) redujo de manera sustancial la concentración de quinacrina en cerebros de ratones, los periodos de incubación de los priones no se prolongaron con el fármaco. Aún debe confirmarse si tal método puede utilizarse para el tratamiento de CJD.

A semejanza de las acridinas, se ha demostrado que los anticuerpos contra la PrP eliminan a la PrP^{Sc} de las células cultivadas. Como dato adicional, en los ratones estos anticuerpos, sean aplicados por inyección o producidos a partir de un transgén, evitan la enfermedad priónica cuando se introducen priones por una vía periférica, como sería la inoculación intraperitoneal. Por desgracia, los anticuerpos fueron ineficaces en los ratones inoculados con priones por vía intracerebral. Varios fármacos, incluido el polisulfato de pentosán, así como los derivados de la porfirina y la fenilhidrazina, retrasan el inicio de la enfermedad en animales con inoculación intracerebral de priones, si los fármacos se administran por vía intracerebral y se comienzan poco después de la inoculación.

DIFERENTES PRIONES QUE CAUSAN OTRAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

En las publicaciones médicas existe bibliografía creciente que demuestra que además de PrP, otras proteínas entre las que se incluye el amiloide beta (Aβ), tau, α-sinucleína y huntingtina, pueden convertirse en priones (cap. 417). Estudios experimentales han demostrado que ratones transgénicos expresan proteínas precursores de mutantes de amiloide (APP, *amyloid precursor protein*) que forman placas que contienen fibrillas compuestas por péptido alfa-beta aproximadamente 6 meses después de su inoculación con péptidos sintéticos Aβ polimerizados en fibrillas de amiloide o en estratos preparados del encéfalo de pacientes con AD. Los agregados mutantes tau en ratones transgénicos y en células cultivadas pueden desencadenar la agregación de tau en fibrillas que simulan las que se encuentran en los haces neurofibrilares y en los cuerpos de Pick. Tales haces se han encontrado en AD, FTD, enfermedad de Pick y en algunos casos de lesión cerebral postraumática, los cuales probablemente se produzcan por isoformas de priones de Aβ, tau o ambas.

En pacientes con PD avanzada que reciben injertos o neuronas de la sustancia negra fetal, se identificaron cuerpos de Lewy que contienen hojas beta ricas en α-sinucleína en células injertadas aproximadamente 10 años después del trasplante, indicando que el transporte accionado de α-sinucleína mal plegada en las neuronas injertadas iniciaba la agregación de α-sinucleína naciente en las fibrillas que se fusionaban en cuerpos de Lewy. Estos datos combinados con múltiples estudios de atrofia multisistema son argumentos de que las sinucleinopatías se producen por priones. Los homogeneizados de encéfalo de pacientes con MSA inyectados a ratones transgénicos transmitió una neurodegeneración letal en casi 3 meses; además, la sinucleína recombinante inyectada en ratones no expuestos inició el depósito de fibrillas de sinucleína.

En resumen, continúan acumulándose datos que indican que las proteínas que causan AD, PD, FTD, ALS e incluso HD adquieren conformaciones alternativas que se autopropagan. Cada una de estas enfermedades neurodegenerativas se produce por una proteína diferente que sufre una transformación conformacional para transformarse en prion. Los priones pueden explicar muchas de las características que las enfermedades neurodegenerativas tienen en común: 1) la incidencia se incrementa con la edad; 2) progresión estable a lo largo de años; 3) diseminación de una región del SNC a otra; 4) depósitos de proteínas que consisten en fibrillas de amiloide, y 5) inicio tardío de formas hereditarias de enfermedades neurodegenerativas. Las placas de amiloide que contienen PrP^{Sc} representan una característica no obligatoria de la enfermedad PrP por priones en seres

humanos y en animales. Además, las placas de amiloide en enfermedad de Alzheimer no se correlacionan con el nivel de demencia; sin embargo, el nivel de péptido Aβ soluble (oligomérico) se correlaciona con la pérdida de memoria y con otras deficiencias intelectuales.

LECTURAS ADICIONALES

Collinge J: Mammalian prions and their wider relevance in neurodegenerative diseases. Nature 539:217, 2016.

Prusiner SB *et al.*: Evidence for α-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. Proc Natl Acad Sci U S A 112: E5308, 2015.

Prusiner SB (ed): *Prion Biology*. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2017.

Prusiner SB (ed): *Prion Diseases*. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2017.

Zweckstetter M, Requena JR, Wille H: Elucidating the structure of an infectious protein. PLoS Pathog 13:e1006229, 2017.

431 Ataxias

Roger N. Rosenberg

ESTUDIO DEL PACIENTE

Ataxias

Los síntomas y signos de la ataxia son la alteración de la marcha, el habla poco clara (habla escándida), visión borrosa secundaria a nistagmo, incoordinación manual y temblor que aparece con el movimiento. Estos síntomas se deben a la afección del cerebelo y de sus vías aferentes y eferentes, incluidas las espinocerebelosas, y de las vías frontopontocerebelosas que se originan en la parte anterior del lóbulo frontal. La ataxia cerebelosa verdadera debe distinguirse de la relacionada con enfermedad del nervio vestibular o del laberinto, ya que esta última produce un trastorno de la marcha acompañado de un grado significativo de mareo, sensación de desmayo o percepción de movimiento **(cap. 19)**. La ataxia cerebelosa verdadera no se acompaña de estos síntomas vertiginosos y se manifiesta claramente por una marcha inestable secundaria al desequilibrio. En ocasiones, las perturbaciones sensitivas remedan el desequilibrio propio de enfermedades del cerebelo; con la ataxia sensitiva, el desequilibrio empeora de modo impresionante cuando se eliminan los estímulos visuales (signo de Romberg). En raras ocasiones, la debilidad de los músculos proximales de la pierna sugiere enfermedad del cerebelo. En el paciente con ataxia, la velocidad de aparición y las características de estos síntomas cerebelosos son importantes para determinar los posibles diagnósticos diferenciales **(cuadro 431-1)**. Un aumento progresivo, regular y lento de los síntomas, con afección bilateral y simétrica, sugiere que la causa de éstos puede ser de índole bioquímica, metabólica, inmunitaria o tóxica. Por el contrario, una sintomatología unilateral y focal, con cefalea y alteración del nivel de conciencia, probablemente acompañada de parálisis de los pares craneales ipsolaterales y de pérdida de fuerza contralateral, apunta a la existencia de una lesión cerebelosa.

ATAXIA SIMÉTRICA

La ataxia simétrica y progresiva puede clasificarse según su inicio, en aguda (comienzo durante horas o días), subaguda (semanas o meses) o crónica (meses o años). Las formas reversibles y agudas de ataxia son las producidas por la intoxicación con alcohol, difenilhidantoinato, litio, barbitúricos y otros agentes. Son también causas de ataxia aguda o subaguda la intoxicación producida por la exposición al tolueno, la inhalación de gasolina, de pegamento, de pinturas en aerosol, la exposición al metilmercurio o al bismuto, o el tratamiento con quimioterapéuticos citotóxicos, como el fluorouracilo y el paclitaxel. Los pacientes que sufren un síndrome posinfeccioso (sobre todo después de la varicela) pueden presentar ataxia de la marcha y disartria leve, ambas reversibles **(cap. 436)**. Otras causas infecciosas poco frecuentes de ataxia adquirida son los poliovirus, los virus coxsackie, los echovirus, el virus de Epstein-Barr, la toxoplasmosis, *Legionella* y la enfermedad de Lyme.

Una ataxia de la marcha subaguda que se presenta durante semanas o meses (degeneración cerebelosa aguda del vermis) puede ser consecuencia directa de la combinación de alcoholismo y desnutrición, sobre todo por la carencia de vitaminas B_1 y B_{12}. También se ha vinculado con ataxia la hiponatremia. La ataxia cerebelosa paraneoplásica acompaña a diversos tumores (y autoanticuerpos) como los cánceres de mama y ovario (anti-Yo), el cáncer pulmonar de células pequeñas (anticonductos de calcio dependiente de voltaje, de tipo PQ) y enfermedad de Hodgkin (anti-Tr) **(cap. 90)**. Otro síndrome paraneoplásico que se acompaña de mioclonías y opsoclonías se observa en los cánceres de mama (anti-Ri) y pulmón, y el neuroblastoma. Las concentraciones altas de anticuerpos séricos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD, *glutamic acid decarboxylase*) se relacionan con un síndrome atáxico progresivo que afecta el habla y la marcha. En lo que toca a todas estas ataxias paraneoplásicas, el síndrome neurológico puede ser el cuadro inicial con el que se manifiesta el cáncer. Otra ataxia progresiva mediada por mecanismos inmunitarios es la que aparece junto con anticuerpos contra gliadina (y contra endomisio) y el haplotipo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) DQB1*0201; en algunas personas afectadas, en la biopsia de intestino delgado se observa atrofia de vellosidades compatible con la enteropatía sensible a gluten **(cap. 318)**. Por último, la ataxia progresiva subaguda puede ser causada por una prionopatía, en particular si hay una causa infecciosa, como la que se transmite por la hormona del crecimiento humano **(cap. 430)**.

La ataxia motora simétrica crónica sugiere un trastorno hereditario (véase más adelante), un trastorno metabólico o una infección crónica. Siempre hay que pensar en el hipotiroidismo como una forma de ataxia motora reversible y de tratamiento fácil. Las enfermedades infecciosas que se manifiestan originalmente por ataxia son la sífilis meningovascular y la afección de tabes dorsal, por degeneración de las columnas posteriores y las vías espinocerebelosas en la médula espinal.

ATAXIA FOCAL

La ataxia focal aguda suele ser consecuencia de una apoplejía, por lo general un infarto isquémico, o una hemorragia cerebelosa. Estas lesiones producen de manera característica síntomas cerebelosos ipsolaterales a la porción cerebelosa lesionada, y pueden acompañarse de altera-

CUADRO 431-1 Causas de la ataxia cerebelosa

SIGNOS SIMÉTRICOS Y PROGRESIVOS			SIGNOS CEREBELOSOS FOCALES E IPSOLATERALES		
AGUDA (HORAS A DÍAS)	SUBAGUDA (DÍAS A SEMANAS)	CRÓNICA (MESES A AÑOS)	AGUDA (HORAS A DÍAS	SUBAGUDA (DÍAS A SEMANAS)	CRÓNICA (MESES A AÑOS)
Intoxicación: alcohol, litio, difenilhidantoinato, barbitúricos (antecedentes y estudio toxicológico positivos) Cerebelitis viral aguda (los datos del LCR apoyan la presencia de infección viral aguda) Síndrome posinfeccioso	Intoxicación: mercurio, disolventes, gasolina, pegamentos; quimioterapéuticos citotóxicos, fármacos hemoterapéuticos Alcohólica-nutricional (deficiencia de vitaminas B_1 y B_{12}) Enfermedad de Lyme	Síndrome paraneoplásico Síndrome de anticuerpos contra gliadina Hipotiroidismo Enfermedades hereditarias Tabes dorsal (sífilis terciaria) Reacciones tóxicas por fenilhidantoína Amiodarona	Vasculares: infartos o hemorragia cerebelosos o hematoma subdural Infecciosas: absceso cerebeloso (presencia de una masa patológica en MRI/CT; antecedentes positivos prolesivos)	Neoplásicas: glioma cerebeloso o tumor metastásico (signos positivos de la neoplasia en MRI/CT) Cuadros desmielinizantes: esclerosis múltiple (los datos de la anamnesis, de LCR e MRI concuerdan) Leucoencefalopatía multifocal vinculada con el sida (positividad de VIH y del recuento de células CD4+ respecto a sida)	Gliosis estable consecuencia de lesión vascular o placa desmielinizante (lesión estable detectada en MRI/CT que tiene más de algunos meses) Lesión congénita: malformaciones de Chiari o Dandy-Walker (la malformación se identificó en MRI/CT)

LCR, Líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computarizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

ción del nivel de conciencia por la compresión del tronco del encéfalo o por hipertensión intracraneal; pueden producirse signos de afección de la protuberancia ipsolateral, como la parálisis de los pares craneales VI y VII. La presencia de signos focales de ataxia aguda que empeoran de manera progresiva debe propiciar la sospecha cuanto antes de un hematoma subdural de la fosa posterior, un absceso bacteriano o un tumor cerebeloso primario o metastásico. La CT o la MRI revelarán la presencia de cualquier proceso de tal tipo. Muchas de estas lesiones representan verdaderas urgencias neurológicas, como una hernia repentina, sea en sentido rostral a través del tentorio, o en sentido caudal con hernias de las amígdalas cerebelosas a través del surco occipital, que suele tener consecuencias devastadoras. A veces se necesita la descompresión quirúrgica inmediata **(cap. 301)**. El cuadro inicial de un linfoma o de una leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) en una persona con sida puede incluir un síndrome cerebeloso focal agudo o subagudo. Entre las causas crónicas de la ataxia progresiva están la esclerosis múltiple **(cap. 436)** y lesiones congénitas como la malformación de Chiari **(cap. 434)** o un quiste congénito de la fosa posterior (síndrome de Dandy-Walker).

ATAXIAS HEREDITARIAS

Pueden tener mecanismos de herencia autosómicos dominante y recesivo o materno (mitocondrial). La clasificación genómica **(cap. S10)** ha sustituido en gran medida a las anteriores basadas en la sola expresión clínica.

Aunque las manifestaciones clínicas y los hallazgos neurohistopatológicos de la enfermedad cerebelosa dominan el cuadro clínico, puede haber también cambios característicos en los ganglios basales, el tallo cerebral, la médula espinal, los nervios ópticos, la retina y los nervios periféricos. En grandes familias con ataxia de herencia dominante hay muchos grados de afección, desde las manifestaciones exclusivamente cerebelosas, hasta los trastornos mixtos cerebelosos y del tallo cerebral, o síndromes cerebelosos y de los ganglios basales, o enfermedad conjunta de la médula espinal y de los nervios periféricos. Rara vez puede haber también demencia. En una misma familia con ataxia de herencia dominante, el cuadro clínico suele ser homogéneo, aunque en ocasiones muchos de los miembros afectados muestran un síndrome característico mientras que uno o varios tienen un fenotipo completamente diferente.

ATAXIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Las ataxias espinocerebelosas autosómicas (SCA, *spinocerebellar ataxias*) incluyen desde SCA de tipo 1 hasta SCA40, la atrofia dentadorrubropalidoluisiana (DRPLA, *dentatorubro pallidoluysian atrophy*) y la ataxia episódica (EA, *episodic ataxia*) de tipos 1 a 7 **(cap. S10)**. Surgen SCA1, SCA2, SCA3 [enfermedad de Machado-Joseph (MJD, *Machado-Joseph disease*)], SCA6, SCA7 y SCA17 por expansiones de repetición del triplete CAG en genes diferentes. SCA8 surge como una expansión de repetición de CTG no traducida, SCA12 está vinculada a una repetición de CAG no traducida y SCA10 es causada por una repetición de pentanucleótido no traducida. Hay superposición de los fenotipos clínicos de tales ataxias espinocerebelosas. El genotipo se ha convertido en el parámetro para el diagnóstico y la clasificación de las SCA. El triplete CAG codifica la glutamina, y las expansiones de los tripletes CAG determinan la formación de proteínas con poliglutamina expandida, conocidas como *ataxinas*, que producen una ganancia de función tóxica que se hereda con carácter autosómico dominante. Aunque el fenotipo que determina cada gen de la enfermedad es variable, se produce un modelo de pérdida neuronal con gliosis que es relativamente característico de cada tipo de ataxia. Los estudios inmunohistoquímicos y bioquímicos han demostrado la existencia de un cúmulo de la poliglutamina mutante específica, que contiene las proteínas de la ataxina, de localización citoplásmica (SCA2), neuronal (SCA1, MJD, SCA7) o nucleolar (SCA7). Las ataxinas con poliglutamina expandida que contienen más de 40 glutaminas resultan potencialmente tóxicas para las neuronas por diversos motivos, entre ellos los siguientes: alta expresividad del gen de la ataxina con poliglutamina mutante en las neuronas afectadas; cambio conformacional de la proteína agregada a una estructura con plegamiento beta; transporte anormal de la ataxina al interior del núcleo (SCA1, MJD, SCA7); unión a otras proteínas con poliglutamina, entre ellas la proteína de la transcripción que fija TATA y la proteína de unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico (CREB, *cyclic AMP response element binding*) que altera sus funciones; modificación de la eficiencia del sistema de la ubiquitina-proteosoma del metabolismo de las proteínas, e inducción de apoptosis neuronal. La existencia de una edad de comienzo cada vez más temprana (anticipación) y de una enfermedad cada vez más agresiva en las generaciones siguientes se debe a la posterior expansión de la repetición del triplete CAG y una mayor cantidad de poliglutamina en la ataxina mutante. A continuación se comentan las principales características de los trastornos más frecuentes.

SCA1

Antes se le denominaba *atrofia olivopontocerebelosa*, pero los datos genómicos han demostrado que esta entidad comprendía varios genotipos diferentes cuyas manifestaciones clínicas se solapan.

Síntomas y signos La SCA1 se manifiesta al comienzo o mediada la edad adulta y se caracteriza por ataxia cerebelosa progresiva del tronco y las extremidades, alteración del equilibrio y de la marcha, lentitud de los movimientos voluntarios, habla escándida, movimientos oculares nistagmoides y temblor oscilatorio de la cabeza y del tronco. También puede cursar con disartria, disfagia y parálisis oculomotora y facial. Los síntomas extrapiramidales comprenden rigidez, facies inexpresiva y temblor parkinsoniano. Los reflejos suelen ser normales, pero los rotulianos y los aquíleos pueden estar disminuidos y aparecer respuestas plantares extensoras. Algunas veces también se asocia demencia, pero suele ser leve. Es frecuente la alteración de la función de los esfínteres, con incontinencia urinaria y, a veces, fecal. En la MRI resulta evidente la atrofia del cerebelo y del tronco encefálico **(fig. 431-1)**.

En el examen macroscópico del cerebro en la necropsia, resulta muy evidente la atrofia de la mitad anterior de la protuberancia, la desaparición de la eminencia olivar sobre la superficie anterior del bulbo raquídeo y la atrofia cerebelosa. En el examen histológico se aprecia una pérdida variable de células de Purkinje, disminución del número de células en las capas molecular y granulosa, desmielinización del pedúnculo cerebeloso medio y de los hemisferios cerebelosos, y una intensa pérdida de células en los núcleos de la protuberancia y en las olivas. En los casos que presentan signos extrapiramidales pueden encontrarse cambios degenerativos en el cuerpo estriado, en especial en el putamen, y pérdida de las células pigmentadas de la sustancia negra. Es frecuente encontrar una degeneración más extensa del sistema nervioso central (SNC), con afección de los cordones posteriores y de las fibras espinocerebelosas.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

SCA1 codifica un producto génico llamado *ataxina* 1, nueva proteína de función desconocida. El alelo mutante posee 40 repeticiones CAG dentro de la región de codificación, en tanto que los alelos de personas no afectadas tienen 36 repeticiones o menos. Se han descrito los casos de algunos pacientes con 38 a 40 repeticiones de CAG. Se advierte una correlación directa entre un número mayor de repeticiones y la edad de comienzo más temprana de SCA1. Los pacientes jóvenes tienen mayores cifras de repeticiones y cabe prever que seguirán apareciendo en nuevas generaciones. Los ratones transgénicos que portaban SCA1 terminaron por mostrar ataxia y alteraciones de las células de Purkinje. Para la muerte celular desencadenada por una proteína mutante, al parecer se necesita la localización nuclear, pero no la agregación de ataxina 1.

SCA2

Síntomas y signos Otro fenotipo clínico, la SCA2, ha sido descrito en cubanos e indios. Los primeros probablemente comparten un ancestro y

FIGURA 431-1 Plano sagital de MRI cerebral de un varón de 60 años de edad con ataxia de la marcha y disartria debidas a una SCA1, que muestra atrofia cerebelosa (*flechas*). *(Reproducida con autorización a partir de RN Rosenberg, P. Khemani, en RN Rosenberg, JM Pascual [eds]: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, 5th ed., London, Elsevier, 2015.)*

esta población puede ser el grupo homogéneo más grande de pacientes atáxicos que se haya descrito. La edad de comienzo varía desde los 2 a los 65 años y existe una considerable variabilidad clínica dentro de las distintas familias. Los signos neuropatológicos y clínicos son compatibles con el diagnóstico de SCA1, que incluyen sacudidas oculares lentas, ataxia, disartria, rigidez parkinsoniana, palidez del disco óptico, espasticidad leve y degeneración retiniana, pero SCA2 es una forma peculiar de enfermedad degenerativa del cerebelo.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El gen en las familias con SCA2 también tiene expansiones de repeticiones CAG que codifican una proteína que contiene poliglutamina, la ataxina 2. Los alelos normales contienen 15 a 32 repeticiones y los mutantes, 35 a 77 de ellas.

ENFERMEDAD DE MACHADO-JOSEPH/SCA3

La MJD (*Machado-Joseph disease*) fue descrita por primera vez en Nueva Inglaterra y en California entre portugueses y sus descendientes. Luego se ha encontrado en familias procedentes de Portugal, Australia, Brasil, Canadá, China, Inglaterra, Francia, India, Israel, Italia, Japón, España, Taiwán y Estados Unidos. En la mayor parte de las poblaciones, es la ataxia hereditaria autosómica dominante más frecuente.

Síntomas y signos La MJD se ha dividido en tres tipos clínicos. En la MJD tipo 1 (tipo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-distonía), los daños neurológicos aparecen en los dos primeros decenios de la vida y se manifiestan por debilidad y espasticidad de las extremidades, sobre todo de las inferiores, generalmente con distonía de la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. Son frecuentes los clonos rotulianos y aquíleos, y las respuestas plantares extensoras. La marcha es lenta y rígida, con un ligero aumento de la base de sustentación y tambaleo de un lado a otro; esta marcha se produce por la espasticidad y no por una verdadera ataxia. No hay titubeo del tronco. La debilidad y la espasticidad de la faringe producen dificultades para deglutir y hablar. Son destacables la presencia de nistagmo horizontal y vertical, de sacudidas oculares hipométricas o hipermétricas, la pérdida del movimiento sacádico rápido, y la alteración de la mirada vertical superior. Son frecuentes como manifestaciones tempranas las fasciculaciones y mioquimias faciales, las fasciculaciones linguales sin atrofia, la oftalmoparesia y cierto exoftalmos.

En la MJD tipo II (tipo atáxico), aparecen verdaderos déficits cerebelosos, como disartria y ataxia de la marcha y de las extremidades, que aparecen entre el segundo y el cuarto decenios de la vida, junto con signos corticoespinales y extrapiramidales de espasticidad, rigidez y distonía. El tipo II es la forma más frecuente de esta enfermedad. También se presenta con oftalmoparesia, déficit de la mirada vertical superior y fasciculaciones faciales y linguales. La MJD tipo II debe distinguirse de la SCA1 y de la SCA2, que comparten con ella algunas manifestaciones.

La MJD tipo III (tipo atáxica-amiotrófica) se manifiesta en el quinto o séptimo decenio de la vida por un trastorno pancerebeloso que comprende disartria y ataxia de la marcha y de las extremidades. Es muy evidente la presencia de un déficit sensitivo distal, que afecta a las sensibilidades dolorosa, táctil, vibratoria y posicional, y de atrofia distal, que indica la presencia de una neuropatía periférica. Los reflejos de estiramiento muscular están disminuidos o abolidos y no aparecen signos de afección corticoespinal ni extrapiramidal.

En la MJD, la edad media de comienzo de los síntomas es de 25 años. Los déficits neurológicos progresan inexorablemente, hasta conducir a la muerte por debilidad en un plazo de 15 años a partir de su comienzo, sobre todo en los pacientes que sufren los tipos I y II de la enfermedad. Los pacientes conservan, en general, su función intelectual completa.

Los principales hallazgos anatomopatológicos consisten en una pérdida variable de neuronas y la sustitución de las células de la glía en el cuerpo estriado, así como una pérdida intensa de neuronas en la parte compacta de la sustancia negra. Se produce una pérdida moderada de neuronas en el núcleo dentado del cerebelo y en el núcleo rojo. Hay pérdida de células de Purkinje y de células granulosas en la corteza del cerebelo. También se produce una pérdida neuronal en el núcleo dentado y en los núcleos motores de los pares craneales. En la MJD no se afecta la porción inferior de las olivas, hecho que la distingue de otras ataxias con herencia dominante.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El gen de la MJD se localiza en 14q24.3-q32. En el gen de la MJD aparecen expansiones de repeticiones de CAG inestables, y éste codifica una proteína que contiene poliglutamina, llamada ataxina 3 o ataxina de MJD. La edad más temprana de comienzo se acompaña de un número mayor de repeticiones. Los alelos de sujetos normales han tenido entre 12 y 37 repeticiones de CAG y los alelos de MJD, 60 a 84 repeticiones de CAG. Se han descrito en núcleos de neuronas en fase de degeneración, agregados que contienen poliglutamina de ataxina 3 (MJD-ataxina). La MJD-ataxina codifica para una ubiquitina proteasa que está inactiva por la expansión de poliglutaminas. La función del proteosoma es anormal, lo que altera la eliminación de proteínas y causa pérdida neuronal en el cerebelo.

SCA6

El estudio genómico para detectar repeticiones CAG en otras familias con ataxia autosómica dominante y déficit de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva ha conseguido encontrar otro *locus*. Resulta interesante que mutaciones diferentes en el mismo gen de la subunidad α_{1A} del conducto del calcio dependiente del voltaje (CACNLIAA; también denominado *CACNA1A*), localizado en 19p13, produzcan trastornos clínicos distintos. Las expansiones de repeticiones CAG (21 a 27 en los enfermos; cuatro a 16 tripletes en las personas normales) originan una ataxia progresiva de comienzo tardío con degeneración cerebelosa. Las mutaciones de aminoácidos en este mismo gen son la causa de la migraña hemipléjica familiar. Las mutaciones finalizadoras, que determinan la terminación de la síntesis de proteínas del producto del gen, dan lugar a la ataxia cerebelosa paroxística hereditaria o ataxia episódica. Algunos pacientes con migraña hemipléjica familiar presentan ataxia progresiva y tienen atrofia cerebelosa.

SCA7

El cuadro en cuestión se diferencia de todas las demás SCA por la degeneración pigmentaria de la retina. Las anomalías en la visión asumen en primer lugar la forma de ceguera a los colores azul-amarillo hasta llegar a la pérdida visual total con degeneración macular. En casi todos los demás aspectos, SCA7 se asemeja a otras SCA, en que la ataxia se acompaña de diversos signos no cerebelosos, que incluyen oftalmoparesias o respuestas plantares extensoras. El defecto genético incluye una repetición de CAG expandida, de tamaño muy variable, en el gen SCA7 situado en 3p14-p21.1. El tamaño de la expansión de la repetición en SCA7 es muy variable. Como dato compatible con la situación anterior, la intensidad de los signos clínicos varía desde un cuadro esencialmente asintomático, pasando por un cuadro leve de comienzo tardío, hasta la enfermedad grave y agresiva en niños, con evolución rápida. Se ha registrado anticipación notable en particular con la transmisión paterna. La proteína patológica ataxina 7 forma agregados en el núcleo de neuronas afectadas, situación que también se ha descrito en el caso de SCA1 y SCA3/MJD. La ataxina 7 es una subunidad de GCN5, un complejo que contiene histona acetiltransferasa.

SCA8

Esta forma de ataxia es causada por expansión de repeticiones CTG en una región no traducida de un gen en el cromosoma 13q21. Se advierte en la transmisión un error por sesgo de la madre, lo cual tal vez refleja contracciones de la repetición durante la espermatogénesis. La mutación no es totalmente penetrante. Los síntomas incluyen disartria y ataxia locomotora, ambas de evolución lenta, y comienzan alrededor de los 40 años, con límites entre los 20 y los 65 años. Otros signos son nistagmo, espasticidad de miembros pélvicos y disminución en la sensibilidad vibratoria. Las personas afectadas gravemente no caminan, si llegan al cuarto, quinto y sexto decenios de la vida. En la MRI se advierte atrofia cerebelosa. El mecanismo patológico puede incluir un efecto "tóxico" dominante que aparece a nivel del RNA, como se observa en la distrofia miotónica.

ATROFIA DENTADO-RUBRO-PÁLIDO-LUISIANA (DRPLA)

Es un cuadro inicial variable que puede incluir ataxia progresiva, coreoatetosis, distonía, convulsiones, mioclonías y demencia. Nace de repeticiones del triplete CAG inestables en un marco de lectura abierto del gen llamado *atrofina* situado en el cromosoma 12p12-ter. En individuos con inicio más temprano se identifican expansiones más grandes. El número de repeticiones es de 49 en personas con atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana (DRPLA) y de 26 o menos en sujetos normales. Surge anticipación en generaciones sucesivas; la enfermedad comienza más temprano, y se vincula con un número de repeticiones de CAG cada vez mayor en niños que heredan la enfermedad de su padre. Una familia perfectamente estudiada en Carolina del Norte tuvo una variante fenotípica conocida como *síndrome de Haw River* que, hasta donde se sabe, proviene de una mutación de DRPLA.

ATAXIA EPISÓDICA

Los tipos 1 y 2 de EA son dos raros trastornos heredados con patrón dominante que se mapearon al cromosoma 12p (un gen del canal del potasio, *KCNA1*, mutación Phe249Leu) para el tipo 1 y al cromosoma 19p para el tipo 2. Los pacientes con EA-1 sufren crisis breves de ataxia con mioclonos y nistagmo de tan sólo varios minutos de duración. Un sobresalto, un cam-

bio repentino de postura o el ejercicio pueden desencadenar un ataque. Puede haber respuesta al tratamiento con acetazolamida o anticonvulsivantes. Los pacientes con EA-2 sufren crisis de ataxia con nistagmo que pueden durar horas o días. El estrés, el ejercicio o el cansancio excesivo pueden actuar como desencadenantes. La acetazolamida puede ser un tratamiento eficaz e invertir la relativa alcalosis intracelular que se detecta mediante espectroscopia por resonancia magnética. Se han encontrado codones de terminación, mutaciones finalizadoras que producen la EA-2 en el gen *CACNA1A*, codificador de la subunidad α_{1A} del conducto del calcio dependiente de voltaje (véase antes "SCA6").

ATAXIAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS

Ataxia de Friedreich Ésta es la forma más frecuente de ataxia hereditaria y representa 50% de todas ellas. Puede presentarse en su forma clásica o acompañada de un síndrome de carencia de vitamina E determinado genéticamente; las dos son clínicamente indistinguibles.

SÍNTOMAS Y SIGNOS La ataxia de Friedreich se manifiesta antes de los 25 años de edad con una marcha tambaleante, caídas frecuentes y titubeos que empeoran de manera progresiva. Las extremidades inferiores se afectan con mayor frecuencia que las superiores. La disartria puede ser algunas veces el síntoma de comienzo y rara vez los primeros signos son la escoliosis progresiva, la deformidad de los pies, el nistagmo o la cardiopatía.

La exploración neurológica pone de manifiesto la presencia de nistagmo, pérdida de las sacudidas oculares rápidas, titubeo del tronco, disartria, dismetría y ataxia de las extremidades y de los movimientos del tronco. Suelen encontrarse respuestas plantares extensoras (con un tono normal en el tronco y en las extremidades), arreflexia y pérdida de fuerza (más distal que proximal). También hay pérdida de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva. La mediana de edad en el momento de la muerte es de 35 años. Las mujeres tienen un pronóstico mucho mejor que los varones.

El 90% de pacientes con ataxia de Friedreich sufre cardiopatía. Se han descrito cardiomegalia, hipertrofia simétrica, soplos y defectos de la conducción. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta retraso mental moderado o síndromes psiquiátricos. Se ha encontrado una incidencia anormalmente alta de diabetes mellitus (20%) que se relaciona con resistencia a la insulina y disfunción de las células beta pancreáticas. Son frecuentes las deformidades musculoesqueléticas, que comprenden pie cavo, pie equinovaro y escoliosis. En las personas afectadas la resonancia magnética de la columna vertebral muestra considerable atrofia medular **(fig. 431-2)**.

Las principales lesiones anatomopatológicas se localizan en la médula espinal, las células de los ganglios de las raíces dorsales y los nervios periféricos. Puede haber una ligera atrofia del cerebelo y de las circunvoluciones cerebrales. Los signos de esclerosis y de degeneración predominan en las vías espinocerebelosas, en las vías corticoespinales laterales y en los cordones posteriores. Se ha descrito la degeneración de los núcleos de los nervios glosofaríngeo, vago e hipogloso, así como de los núcleos cerebelosos profundos. La corteza cerebral es histológicamente normal, excepto por la pérdida de células de Betz en la circunvolución precentral. Los nervios periféricos se ven muy afectados, con pérdida de las grandes fibras mielínicas. La anatomía patológica del corazón muestra la presencia de hipertrofia miocítica y fibrosis, displasia fibromuscular vascular focal, con depósitos en la capa media o debajo de la íntima de material positivo al ácido peryódico de Schiff, miocitopatía con núcleos pleomórficos, y degeneración focal de los nervios mielínicos y amielínicos y de los ganglios cardiacos.

FIGURA 431-2 Plano sagital de MRI cerebral y medular de un paciente con ataxia de Friedreich, que muestra atrofia de la médula espinal. *(Reproducida con autorización a partir de RN Rosenberg, P. Khemani, en RN Rosenberg, JM Pascual [eds]: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, 5th ed., London, Elsevier, 2015.)*

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

La forma clásica de la ataxia de Friedreich se ha cartografiado en 9q13-q21.1, y el gen mutante, *frataxina*, contiene expansiones de la repetición del triplete GAA en su primer intrón. Más de 95% de los pacientes tiene un carácter homocigoto para la expansión de repeticiones GAA. Las personas normales tienen siete a 22 repeticiones GAA, en tanto que los enfermos tienen 200 a 900. Se ha descrito un síndrome clínico más variado en heterocigotos compuestos que tienen una copia de la expansión GAA y la otra con una mutación puntual en el gen de *frataxina*. Cuando dicha mutación está en la región del gen que codifica la mitad de la terminación amino de la frataxina, el fenotipo es menos intenso y suele comprender marcha espástica, conservación de reflejos o hiperreflexia, ningún signo de disartria y ataxia leve o ausente.

Los pacientes con ataxia de Friedreich tienen concentraciones indetectables o extremadamente bajas del mRNA de la *frataxina*, en comparación con los portadores e individuos normales, de lo que se deduce que la enfermedad está originada por una pérdida de función de la proteína frataxina. Ésta es una proteína mitocondrial que interviene en la homeostasis del hierro. El cúmulo mitocondrial de hierro, debido a la pérdida del transportador de hierro codificado por el gen de la *frataxina* mutante, provoca la oxidación del hierro intramitocondrial. El exceso de hierro oxidado determina a su vez la oxidación de los componentes celulares y un daño celular irreversible.

Se han definido dos formas de ataxia hereditaria que se acompañan de anomalías en las interacciones de la vitamina E (tocoferol alfa) con la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoprotein*). Comprenden la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig) y la ataxia con deficiencia de vitamina E (AVED, *ataxia with vitamin E deficiency*). La abetalipoproteinemia es causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad de mayor tamaño de la proteína de transferencia de triglicéridos en microsomas (MTP, *microsomal triglyceride transfer protein*). Los defectos en dicha proteína hacen que la formación y secreción de VLDL por el hígado sea deficiente; el defecto origina deficiencia en cuanto al aporte de la vitamina E a los tejidos que abarcan los sistemas nervioso central y periférico dado que la VLDL constituye la molécula de transporte de la vitamina E, y otros sustitutivos liposolubles. La AVED proviene de mutaciones en el gen de la proteína de transferencia de tocoferol alfa (α-TTP, *alpha-tocopherol transfer protein*). Los pacientes tienen una menor capacidad de ligar vitamina E a la VLDL secretada por el hígado, de lo cual surge deficiencia de vitamina E en los tejidos periféricos. Por ello, la ausencia de VLDL (abetalipoproteinemia) o la menor unión de vitamina E a VLDL (AVED) produce un síndrome atáxico. Una vez más, se ha comprobado que la clasificación por genotipo es esencial para diferenciar las formas de síndrome de enfermedad de Friedreich que pueden ser clínicamente idénticas.

Ataxia-telangiectasia • **SÍNTOMAS Y SIGNOS** En el primer decenio de la vida se observan lesiones telangiectásicas progresivas junto con déficit de la función cerebelosa y nistagmo. Las manifestaciones neurológicas son las mismas que las de la enfermedad de Friedreich y esta enfermedad debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Puede cursar con ataxia del tronco y de las extremidades, disartria, respuestas plantares extensoras, sacudidas mioclónicas, arreflexia y déficit sensitivo distal. En los pacientes con ataxia-telangiectasia (AT), hay una incidencia alta de infecciones pulmonares recurrentes y de neoplasias de los sistemas linfático y reticuloendotelial. Se ha descrito la presencia de hipoplasia tímica con inmunodeficiencia celular y humoral (IgA e IgG2), envejecimiento prematuro y trastornos endocrinos como la diabetes mellitus tipo 1 ya descrita. Hay una mayor incidencia de linfomas, enfermedad de Hodgkin, leucemias agudas del tipo de linfocitos T y cáncer de mama.

Las alteraciones neurohistopatológicas más llamativas son la pérdida en la corteza cerebelosa de células de Purkinje, granulosas y en canasta, así como de neuronas en los núcleos cerebelosos profundos. La porción inferior de las olivas del bulbo raquídeo puede presentar también pérdida de neuronas. Existe asimismo una pérdida de neuronas del asta anterior de la médula espinal y de células de los ganglios de las raíces dorsales, junto con desmielinización de los cordones posteriores de la médula. El defecto del sistema linfático más frecuente es la falta de desarrollo o la ausencia del timo.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El gen de AT (gen *ATM*) en 11q22-23 codifica una proteína similar a varias quinasas de fosfatidilinositol-3′ de levaduras y mamíferos participantes en la transducción de la señal mitógena, la recombinación

meiótica y el control del ciclo celular. Se ha demostrado una reparación defectuosa del DNA en fibroblastos de AT expuestos a la luz ultravioleta. El descubrimiento del *ATM* hará posible la identificación de los heterocigotos que corren riesgo de presentar cáncer (p. ej., cáncer de mama) y permitirá realizar un diagnóstico precoz. Existen aumento de la fetoproteína α sérica y deficiencia de inmunoglobulina.

ATAXIAS MITOCONDRIALES

En algunos síndromes espinocerebelosos se han identificado mutaciones del DNA mitocondrial (mtDNA). Se conocen 30 mutaciones puntuales patógenas del mtDNA y 60 tipos diferentes de pérdidas del mtDNA, y algunas de estas mutaciones producen o se asocian con ataxia **(cap. 441)**.

TRATAMIENTO

Ataxias

El objetivo más importante en el tratamiento de sujetos con ataxia es identificar identidades patológicas tratables. Es importante identificar con rapidez y tratar de modo apropiado a todas las masas patológicas. Los trastornos paraneoplásicos se identifican a menudo por sus perfiles clínicos de la enfermedad que producen, la medición de autoanticuerpos específicos y la detección del cáncer primario; los trastornos suelen ser resistentes al tratamiento, pero algunos pacientes mejoran después de la extirpación del tumor o de inmunoterapia **(cap. 90)**. La ataxia con anticuerpos contra gliadina y la enteropatía sensible al gluten pueden mejorar con una dieta sin dicho carbohidrato. Los síndromes de malabsorción que culminan en deficiencia de vitamina E pueden ocasionar ataxia. Hay que pensar en la forma por hipovitaminosis E de la ataxia de Friedreich y medir los niveles de la vitamina en cuestión en el suero. La administración de dicha vitamina está indicada en estos pacientes ocasionales. También hay que medir los niveles séricos de vitaminas B_1 y B_{12} y administrarlas si se encuentran concentraciones bajas. El hipotiroidismo se trata con facilidad. Es importante estudiar el líquido cefalorraquídeo en busca de una infección sifilítica en individuos con ataxia progresiva y otras manifestaciones de la tabes dorsal. De manera semejante, también deben cuantificarse los anticuerpos contra enfermedad de Lyme y *Legionella* e iniciar antibióticos en sujetos que tienen los anticuerpos mencionados. Las aminoacidopatías, las leucodistrofias, las anomalías en el ciclo de la urea y las encefalomiopatías mitocondriales pueden originar ataxia, y contra dichos trastornos se cuenta con algunos tratamientos a base de dietas o de tipo metabólico. Es un hecho conocido el efecto nocivo que tienen el difenilhidantoinato y el alcohol en el cerebelo y se evita la exposición a ellos en individuos con ataxia de cualquier causa.

No se cuenta con tratamiento probado contra ninguna de las ataxias autosómicas dominantes (SCA1 a SCA40). Han surgido datos preliminares de que la idebenona, un antioxidante de radicales libres mejora la hipertrofia del miocardio en individuos con la clásica ataxia de Friedreich; sin embargo, ningún dato actual indica que mejore la función neurológica. Un estudio preliminar pequeño realizado en una población mixta de pacientes con diversas ataxias hereditarias despertó la posibilidad de que el antagonista del glutamato, riluzol ofrezca beneficios moderados. Los quelantes de hierro y los antioxidantes pueden ser dañinos para los pacientes con ataxia de Friedreich, porque pueden agravar el daño al miocardio. La acetazolamida aminora la duración de los síntomas de la ataxia episódica. En la actualidad, la identificación del genotipo de la persona en peligro, junto con la consulta familiar y genética apropiada, pueden aminorar la incidencia de estos síndromes cerebelosos en generaciones futuras **(cap. 457)**.

LABORATORIOS PARA DIAGNÓSTICO GENÉTICO

1. Baylor College of Medicine; Houston, Texas, 1-713-798-6522
   http://www.bcm.edu/genetics/index.cfm?pmid=21387
2. GeneDx
   http://www.genedx.com
3. Transgenomic, 1-877-274-9432
   http://www.transgenomic.com/labs/neurology

CARACTERÍSTICAS GLOBALES

Las ataxias con formas de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X o mitocondrial se encuentran en todo el mundo. La enfermedad de Machado-Joseph (SCA3) (autosómica dominante) y la ataxia de Fridreich (autosómica recesiva) son los tipos más frecuentes en la mayoría de las poblaciones. Ahora los marcadores genéticos están disponibles en el comercio para identificar con exactitud la mutación genética para el diagnóstico correcto y también para la planificación familiar. La detección temprana de la enfermedad preclínica asintomática puede reducir o eliminar la forma de hereditaria de ataxia en algunas familias en todo el mundo.

LECTURAS ADICIONALES

ANHEIM M, TRANCHANT C, KOENIG M: The autosomal recessive cerebellar ataxias. N Engl J Med 16:636, 2012.

JACOBI H *et al*.: Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: A longitudinal cohort study. Lancet Neurol 14:1101, 2015.

ROMANO S *et al*.: Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 14: 985, 2015.

432 Trastornos del sistema nervioso autónomo

Christopher H. Gibbons, John W. Engstrom

El sistema nervioso autónomo (SNA) se distribuye en todo el neuroeje y llega a todos los órganos y sistemas. Regula la presión sanguínea (BP, *blood pressure*), frecuencia cardiaca, sueño y funciones glandular, pupilar, vesical e intestinal. Mantiene la homeostasis orgánica y opera automáticamente; su importancia completa se reconoce sólo si se altera la función del SNA, lo que causa disautonomía. **Las alteraciones del eje hipotalámico que alteran la homeostasia se exponen en los capítulos 15 y 371.**

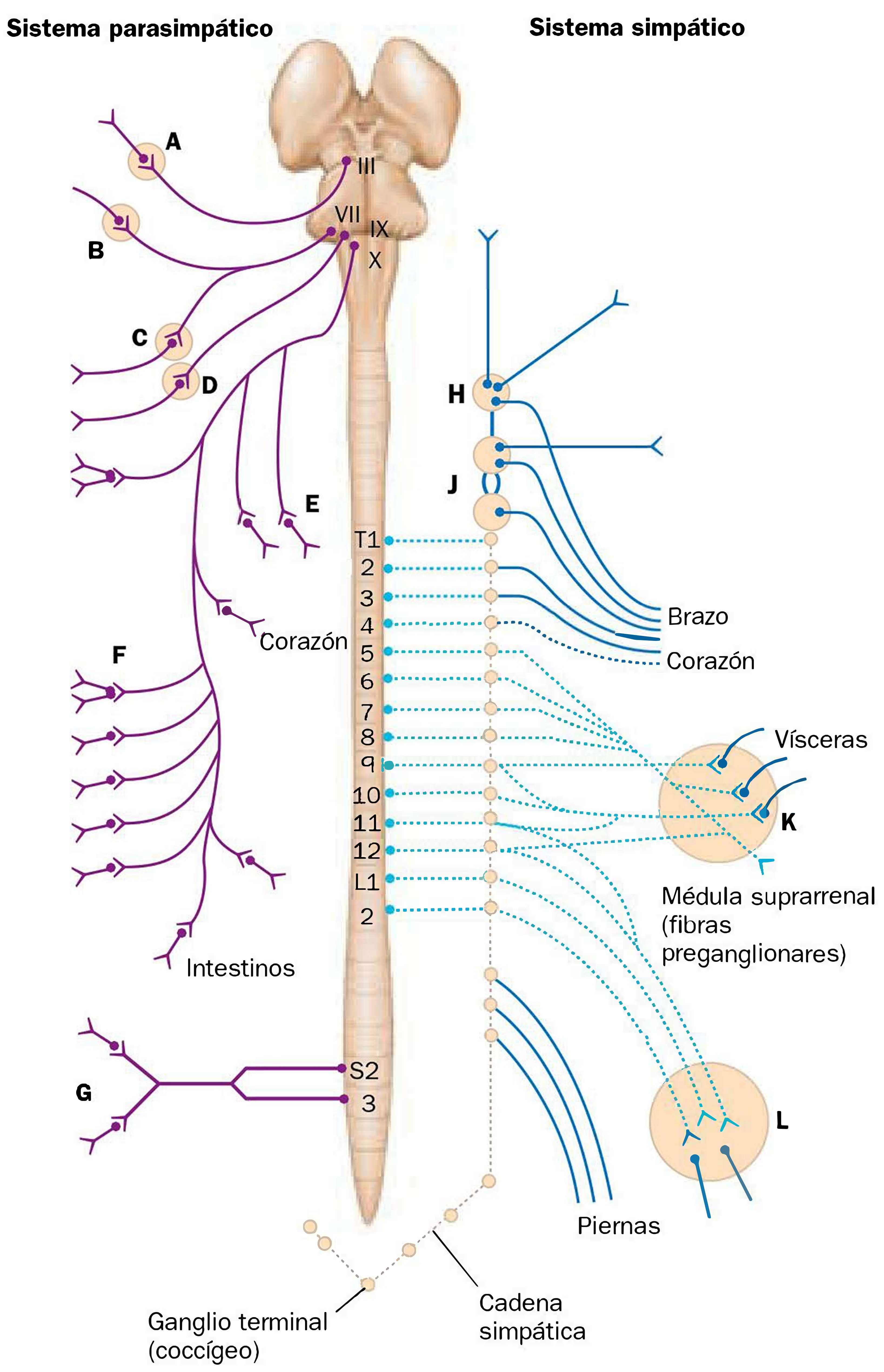
ORGANIZACIÓN ANATÓMICA

La actividad del SNA es regulada por diversos estímulos aferentes provenientes del sistema nervioso central. Después que en las estructuras centrales se integra la información de ese tipo, se ajustan los impulsos eferentes del sistema autónomo para permitir la función de los aparatos y sistemas, con arreglo a las necesidades del organismo en su totalidad. Las conexiones entre la corteza cerebral y los centros del sistema autónomo en el tallo cerebral coordinan la salida de impulsos de dicho sistema con las funciones psíquicas superiores.

Las neuronas preganglionares del sistema parasimpático salen del sistema nervioso central (SNC) a través de los pares craneales III, VII, IX y X y también a través del segundo y tercer nervios sacros, en tanto que las neuronas preganglionares del sistema simpático salen de la médula espinal entre el primer segmento torácico y el segundo lumbar **(fig. 432-1)**. Las fibras preganglionares autonómicas tienen una vaina delgada de mielina. Las neuronas posganglionares situadas en ganglios fuera del SNC dan origen a los nervios posganglionares amielínicos del sistema autónomo, que inervan órganos y tejidos de todo el cuerpo. Las respuestas a los estímulos simpáticos y parasimpáticos suelen ser antagónicas **(cuadro 432-1)** y reflejan interacciones finamente coordinadas dentro del SNC; los cambios resultantes en la actividad de los dos sistemas permiten el control más exacto de las respuestas de tipo autónomo, en comparación con lo que podría lograrse por la regulación de un sistema aislado.

La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor preganglionar en las dos divisiones del SNA y también el de tipo posganglionar en las neuronas parasimpáticas; los receptores preganglionares son nicotínicos y los posganglionares, muscarínicos. La noradrenalina (NE, *norepinephrine*) es el neurotransmisor de las neuronas simpáticas posganglionares, excepto las colinérgicas que envían su inervación a las glándulas sudoríparas exocrinas.

Desde hace mucho tiempo, el sistema digestivo se ha descrito como parte de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Sin embargo, tiene muchas características particulares, por lo que ahora se considera por separado, como el sistema nervioso entérico o intrínseco. El control parasimpático gastrointestinal (GI) se realiza a través de nervios craneoespinales (nervios vago y S2-S4), mientras que el control simpático se mantiene a través de la región toracolumbar. El sistema nervioso entérico mismo está conformado por una serie de ganglios que forman una red de plexos con varios cientos de millones de células (el equivalente al número de células en la médula espinal). Los plexos de Meissner (submucoso), de Auerbach (mientérico), de Cajal (muscular profundo), mucoso y submucoso incluyen la mayoría de los nervios del sistema nervioso entérico. Ya se identificaron muchos neurotransmisores en el sistema nervioso entérico, y muchas neuronas contienen neurotransmisores primarios y cotransmisores.



Sistema parasimpático
Desde los pares craneales III, VII, IX y X y de los nervios sacros 2 y 3

Sistema simpático
Desde T1-L2
Fibras preganglionares ....
Fibras posganglionares ———

A Ganglio ciliar
B Ganglio esfenopalatino (pterigopalatino)
C Ganglio submandibular
D Ganglio ótico
E Neuronas ganglionares vagales de la pared del corazón
F Neuronas ganglionares vagales en la pared intestinal
G Ganglios pélvicos

H Ganglio cervical superior
J Ganglios cervical medio y cervical inferior (estrellado) que incluye el ganglio T1
K Ganglios celiacos y otros abdominales
L Ganglios simpáticos abdominales inferiores

FIGURA 432-1 Esquema del sistema nervioso autónomo. *(Con autorización de M Moskowitz: Clin Endocrinol Metab 6:77, 1977.)*

VALORACIÓN CLÍNICA

CLASIFICACIÓN

Los trastornos del SNA pueden ser consecuencia de alteraciones del SNC o del sistema nervioso periférico (SNP) **(cuadro 432-2)**. Pueden surgir signos y síntomas con la interrupción del componente aferente, los centros de regulación en el SNC o el componente eferente de los arcos reflejos que controlan las respuestas de tipo autónomo. Por ejemplo, una lesión del bulbo raquídeo producida por una neoplasia en la fosa posterior del cráneo puede alterar las reacciones de la presión arterial a cambios posturales y ocasionar hipotensión ortostática (OH, *orthostatic hypotension*). La OH también puede ser resultado de lesiones en la rama aferente del arco barorreflejo (p. ej., por radiación o enfermedad congénita), en la médula espinal o en las fibras nerviosas vasomotoras periféricas (p. ej., neuropatía autonómica diabética). Las lesiones de las vías eferentes ocasionan hipotensión ortostatica (OH) más constante e intensa. El sitio de interrupción del reflejo por lo común se identifica gracias al contexto clínico en que surge la disautonomía, en combinación con el uso racional de métodos propios del SNA y estudios de neuroimagen. La presencia o ausencia de signos del SNC, la relación con polineuropatía sensitiva y motora, enfermedades, uso de medicamentos y antecedentes familiares a menudo son consideraciones importantes. Algunos síndromes no se adaptan con facilidad a ningún esquema de clasificación.

CUADRO 432-1 Consecuencias funcionales de la activación normal del sistema nervioso autónomo

	SISTEMA SIMPÁTICO	SISTEMA PARASIMPÁTICO
Frecuencia cardiaca	Aceleración	Disminución
Presión arterial	Incremento	Disminución leve
Vejiga	Incremento del tono del esfínter	Micción (disminución del tono del esfínter)
Motilidad intestinal	Hipomotilidad	Intensificación
Pulmones	Broncodilatación	Broncoconstricción
Glándulas sudoríparas	Sudoración	—
Pupilas	Dilatación (midriasis)	Constricción (miosis)
Glándulas suprarrenales	Liberación de catecolaminas	—
Función sexual	Eyaculación, orgasmo	Erección
Glándulas lagrimales	—	Lagrimeo
Glándulas parótidas	—	Salivación

SÍNTOMAS DE DISFUNCIÓN DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Las manifestaciones clínicas surgen como consecuencia de la pérdida de la función; la hiperactividad o la pérdida de la regulación de los circuitos del sistema mencionado. Hay que tomar en consideración la posibilidad de que existan trastornos de la función del sistema autónomo en todos los pacientes que muestran OH, síncope, trastornos del sueño, alteraciones de la sudoración (hiperhidrosis o hipohidrosis), impotencia, estreñimiento u otros síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, náusea, vómitos de retención, diarrea), trastornos vesicales (frecuencia urinaria, dificultad para iniciar la micción, o incontinencia). Los síntomas pueden tener distribución amplia o regional. El interrogatorio en relación con el SNA se orienta a indagar sobre funciones de orden general (síntomas ortostáticos, presión arterial, frecuencia cardiaca, sueño, fiebre, sudoración) y afectación de aparatos y sistemas individuales (pupilas, función intestinal, vesical o sexual). El perfil de síntomas de dicho sistema se conoce por medio de un cuestionario respondido por el propio paciente, que puede utilizarse para la valoración formal. Una guía de consenso reciente presentó algunas preguntas de detección útiles para detección de la OH y en fecha reciente se desarrolló un cuestionario de OH para hacer una valoración más detallada de los síntomas. Es importante reconocer los efectos moduladores de la edad y la duración de la enfermedad. Por ejemplo, si la OH es súbita, casi siempre causa sensación de desmayo, pero puede tener manifestaciones cognitivas sutiles en la enfermedad crónica. Son diversos los síntomas específicos de la intolerancia ortostática **(cuadro 432-3)**. Las manifestaciones del sistema autónomo pueden variar de manera dramática y reflejan la naturaleza dinámica del control que él tiene en la función homeostática. Por ejemplo, la OH puede manifestarse sólo temprano en la mañana, después de una comida, con el ejercicio o con el aumento de la temperatura ambiental, según el lecho vascular regional afectado por la disautonomía.

Los síntomas incipientes pueden pasar inadvertidos. La impotencia sexual, aunque no es un signo específico de insuficiencia del sistema autónomo, suele anticiparla en los varones y surgir años antes que lo hagan otros síntomas **(cap. 390)**. La disminución en la frecuencia de erecciones espontáneas en las primeras horas de la mañana puede surgir meses antes que se pierda la tumescencia peniana nocturna y aparezca la impotencia total. La disfunción vesical puede aparecer temprano en varones y mujeres, en particular los que tienen trastornos del sistema nervioso central (SNC). Los pies fríos pueden indicar aumento de la constricción vasomotora periférica, aunque este síntoma también es una queja muy frecuente entre personas sanas. Las enfermedades de encéfalo y médula espinal por arriba de la columna lumbar ocasionan inicialmente polaquiuria y volúmenes urinarios pequeños y más tarde ocurre incontinencia (enfermedad de neurona motora superior o vejiga espástica). En cambio, la enfermedad de las fibras nerviosas autonómicas del SNP causa volúmenes vesicales

CUADRO 432-2 Clasificación de los trastornos clínicos del sistema nervioso autónomo

I. Trastornos del SNA con afección del encéfalo

A. Acompañados de degeneración de múltiples órganos y sistemas
   1. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: es notable el cuadro clínico de la insuficiencia del SNA
      a. Atrofia múltiple de aparatos y sistemas (MSA)
      b. Enfermedad de Parkinson con insuficiencia del SNA
      c. Enfermedad difusa de cuerpos de Lewy con insuficiencia del SNA
   2. Degeneración de múltiples aparatos y sistemas: por lo común no es notable clínicamente la insuficiencia del SNA
      a. Enfermedad de Parkinson sin insuficiencia del SNA
      b. Otros trastornos extrapiramidales (atrofias espinocerebelosas hereditarias, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de cromosoma X frágil [FXTAS])

B. No acompañados de degeneración de múltiples órganos (trastornos focales del SNC)
   1. Trastornos causados más bien por afectación de la corteza cerebral
      a. Lesiones de la corteza frontal que originan incontinencia urinaria y fecal
      b. Convulsiones complejas parciales (lóbulo temporal o cíngulo anterior)
      c. Infarto cerebral de la ínsula
   2. Trastornos de los circuitos límbico y paralímbico
      a. Síndrome de Shapiro (agenesia del cuerpo calloso, hiperhidrosis, hipotermia)
      b. Convulsiones del SNA
      c. Encefalitis límbica
   3. Trastorno del hipotálamo
      a. Deficiencia de tiamina (síndrome de Wernicke-Korsakoff)
      b. Síndrome diencefálico
      c. Síndrome neuroléptico maligno
      d. Síndrome serotonérgico
      e. Insomnio familiar letal
      f. Síndromes de hormona antidiurética (ADH) (diabetes insípida, secreción inapropiada de ADH)
      g. Alteraciones de la regulación térmica (hipertermia, hipotermia)
      h. Alteraciones de la función sexual
      i. Alteraciones del apetito
      j. Alteraciones de BP/HR y función gástrica
      k. Síndrome de Horner
   4. Trastornos del tronco cerebral y el cerebelo
      a. Tumores de la fosa posterior
      b. Siringobulbia y malformación de Arnold-Chiari
      c. Trastornos en el control de la BP (hipertensión, hipotensión)
      d. Arritmias cardiacas
      e. Apnea durante el sueño central
      f. Insuficiencia de barorreflejos
      g. Síndrome de Horner
      h. Síndromes vertebrobasilar y medular lateral (Wallenberg)
      i. Encefalitis del tallo cerebral

II. Trastornos del SNA con afectación de la médula espinal

A. Tetraplejía traumática
B. Siringomielia
C. Degeneración combinada subaguda
D. Esclerosis múltiple y neuromielitis óptica
E. Esclerosis lateral amiotrófica
F. Tétanos
G. Síndrome del hombre rígido
H. Tumores de médula espinal

III. Neuropatías del SNA

A. Neuropatías agudas y subagudas
   a. Ganglionopatía autoinmunitaria (AAG, *autoimmune autonomic ganglionopathy*) subaguda
   b. Neuropatía paraneoplásica subaguda del SNA
   c. Síndrome de Guillain-Barré
   d. Botulismo
   e. Porfiria
   f. Neuropatías inducidas por fármacos del SNA, abstinencia de fármacos o drogas, vasoconstrictores, vasodilatadores, antagonistas de receptores beta, agonistas β adrenérgicos
   g. Neuropatías por tóxicos en el SNA
   h. Neuropatía colinérgica subaguda

B. Neuropatías periféricas crónicas del SNA
   1. Neuropatía de fibras pequeñas distales
   2. Combinación de insuficiencia simpática y parasimpática
      a. Amiloidosis
      b. Neuropatía diabética del SNA
      c. Neuropatía autoinmunitaria del SNA (paraneoplásica e idiopática)
      d. Neuropatía sensitiva con insuficiencia del SNA
      e. Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)
      f. Deficiencia diabética, urémica o nutricional
      g. Disautonomia de los ancianos (mayores a los 80 años)
   3. Trastornos de síncope reflejo-intolerancia menor al ortostatismo; POTS, vinculado con reposo duradero en cama, vinculado con vuelos espaciales y fatiga crónica

BP, presión arterial; HR, frecuencia cardiaca (*heart rate*); POTS, síndrome de taquicardia ortostática postural (*postural orthostatic tachycardia syndrome*); SNC, sistema nervioso central.

altos, polaquiuria e incontinencia por sobreflujo (vejiga flácida por neurona motora inferior). La medición del volumen vesical (volumen residual después de la micción) es un método útil directo para diferenciar entre la disfunción de las neuronas motoras superior e inferior en las etapas incipientes de la disautonomía. De manera característica, la disfunción de tubo digestivo de origen autónomo tiene como cuadro inicial estreñimiento intenso progresivo. Puede haber diarrea (típicamente en la diabetes mellitus) por muchas razones, incluido el tránsito rápido del contenido, la actividad motora descoordinada del intestino delgado, una causa osmótica por crecimiento bacteriano excesivo relacionado con estasis en el intestino delgado y disfunción anorrectal con disminución del control de esfínteres y aumento de la secreción intestinal. La menor secreción glandular puede dificultar la ingestión de alimentos debido a una menor producción de saliva, o producir irritación ocular al disminuir el volumen de lágrimas. La pérdida de la función del sudor (anhidrosis), un elemento crítico de la termorregulación, puede producir hipertermia. Los pacientes con una neuropatía dependiente de la longitud pueden presentarse con anhidrosis distal, pero la molestia principal es la hiperhidrosis proximal que se produce para mantener la termorregulación **(cap. 15)**. La falta de sudoración después de un baño caliente, durante el ejercicio o en un día caluroso sugiere falla sudomotora.

CUADRO 432-3 Síntomas de intolerancia ortostática

Síntoma	%
Obnubilación leve (mareo)	88%
Debilidad o cansancio	72%
Alteraciones de los procesos cognitivos (ideación/concentración)	47%
Visión borrosa	47%
Temblor	38%
Vértigo	37%
Palidez	31%
Ansiedad	29%
Palpitaciones	26%
Piel pegajosa (fría y sudorosa)	19%
Náusea	18%

Fuente: Tomado de PA Low *et al.*: Mayo Clin Proc 70:617, 1995.

La hipotensión ortostática (OH) (llamada también *"hipotensión postural"*) quizá constituya la manifestación más incapacitante de la disfunción del SNA. Hay muchas causas de OH (p. ej., fármacos, anemia, deshidratación o hipovolemia), pero cuando la OH se debe específicamente a la disfunción del SNA, se denomina OH neurógena. La prevalencia de OH es elevada, sobre todo cuando se incluye la relacionada con envejecimiento y diabetes mellitus **(cuadro 432-4)**. La OH puede originar síntomas muy di-

CUADRO 432-4 Prevalencia de hipotensión ortostática en diferentes trastornos

TRASTORNO	PREVALENCIA
Envejecimiento	14-20%
Neuropatía diabética	10%
Otras neuropatías del SNA	>60%
Atrofia de múltiples órganos y sistemas	>90%
Insuficiencia pura del SNA	>95%

versos que incluyen disminución o pérdida de la visión, obnubilación leve, diaforesis, hipoacusia, palidez, debilidad y dificultad para respirar. La persona muestra síncope cuando la disminución de la BP altera el riego cerebral. Otras manifestaciones con una disminución de la actividad de los barorreceptores, son la hipertensión con el sujeto en decúbito, frecuencia cardiaca fija, sea cual sea la postura del individuo, hipotensión posprandial y presión arterial nocturna excesivamente alta. Muchos pacientes con OH tienen un diagnóstico previo de hipertensión o presentan hipertensión en decúbito supino, lo que refleja la gran importancia de los barorreceptores para el mantenimiento de la presión arterial postural y en decúbito. La aparición de OH en pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo podría indicar un tratamiento excesivo o el inicio de un trastorno neurovegetativo. Las causas más frecuentes de OH no son de origen neurológico **(cuadro 432-5)**; éstas deben distinguirse de las causas neurógenas. **Los síncopes neurocardiógeno y cardiaco se revisan en el capítulo 18.**

CUADRO 432-5 Causas no neurógenas de la hipotensión ortostática

Insuficiencia cardiaca
Infarto miocárdico
Miocarditis
Pericarditis constrictiva
Estenosis aórtica
Taquiarritmias
Bradiarritmias
Nefropatía perdedora de sal
Insuficiencia suprarrenal
Diabetes insípida
Obstrucción venosa
Disminución del volumen intravascular
Esfuerzo o levantamiento de objetos pesados, micción, defecación
Deshidratación
Diarrea, vómito
Hemorragia
Quemaduras
Metabólicas
Insuficiencia suprarrenal
Hipoaldosteronismo
Feocromocitoma
Deficiencia grave de potasio
Vascular
Alcohol
Dilatación posprandial de lechos vasculares esplácnicos
Ejercicio intenso sin dilatación de lechos vasculares de músculos estriados
Calor; ambiente caliente, duchas y baños calientes, fiebre
Estar de pie o sentado por mucho tiempo
Sepsis
Medicamentos
Antihipertensores
Diuréticos
Vasodilatadores: nitratos, hidralazina
Alfa y beta antagonistas
Sedantes del SNC: barbitúricos, opiáceos
Antidepresivos tricíclicos
Fenotiazinas

ESTUDIO DEL PACIENTE

Hipotensión ortostática y otros trastornos del sistema nervioso autónomo

El primer paso en la valoración de la OH sintomática es la exclusión de causas tratables. La anamnesis debe incluir una revisión de medicamentos que pueden afectar al SNA **(cuadro 432-6)**. Los principales tipos de fármacos que pueden causar OH son los diuréticos, fármacos antihipertensivos (reducen la precarga, vasodilatadores, fármacos inotrópicos y cronotrópicos negativos), antidepresivos (antidepresivos tricíclicos e SSRI), etanol, opioides, insulina, agonistas dopaminérgicos y barbitúricos. Sin embargo, el hecho de que la hipotensión sea desencadenada por fármacos, puede ser el primer signo de algún trastorno oculto del SNA. Gracias a la anamnesis se puede identificar la causa fundamental de los síntomas (como diabetes, enfermedad de Parkinson) o algunos mecanismos básicos específicos (como la insuficiencia cardiaca y disminución del volumen intravascular). También hay que identificar si hay relación de los síntomas con los alimentos (transito lento); al ponerse de pie al despertar por la mañana (disminución del volumen intravascular), ambiente caluroso (vasodilatación), o ejercicio (vasodilatación arteriolar muscular). Es importante, como forma de vigilancia en el tratamiento, conocer el tiempo de bipedestación que media hasta que surge el primer síntoma y el presíncope **(cap. 18)**.

La exploración física incluirá la medición del pulso y la presión arterial con el sujeto en decúbito y también de pie. La OH se define como el descenso sostenido de la presión sistólica (≥20 mm Hg) o diastólica (≥10 mm Hg) en término de 3 min después de haberse puesto de pie la persona. Entre las causas no neurógenas de OH (como la hipovolemia), la disminución de la presión arterial se acompaña de una aceleración compensatoria de la frecuencia cardiaca, mayor de 15 latidos por minuto (lpm). Un signo de que la persona tiene OH neurógena es la intensificación o el desencadenamiento de OH por elementos de estrés del SNA (como consumir una comida, bañarse con agua caliente y hacer ejercicio). El examen neurológico debe incluir el estado mental (los trastornos neurodegenerativos como la demencia con cuerpos de Lewy pueden acompañarse de disautonomía significativa, pares craneales, anomalías pupilares en el síndrome de Horner o de Adie), tono motor (síndromes parkinsonianos), fuerza motora y sensibilidad (polineuropatías). En pacientes sin un diagnóstico claro al principio, las evaluaciones de seguimiento cada pocos meses o cuando se intensifiquen los síntomas pueden revelar la causa subyacente.

Es importante considerar la presencia de trastornos de la función del SNA en individuos con síntomas como alteración de la sudoración (hiperhidrosis o hipohidrosis), gastroparesia (distensión abdominal, náusea, vómito de retención), impotencia, estreñimiento o disfunción vesical (frecuencia urinaria, dificultad para iniciar la micción, o incontinencia).

MÉTODOS PARA ESTUDIAR EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Tales métodos son útiles cuando no se llega a resultados concluyentes con base en los datos de la anamnesis y la exploración física, para de-

CUADRO 432-6 Algunos fármacos que afectan la función neurovegetativa

SÍNTOMA	CLASE FARMACOLÓGICA	EJEMPLOS ESPECÍFICOS
Impotencia	Opioides	Tylenol #3
	Esteroides anabólicos	—
	Algunos antiarrítmicos	Prazosina
	Algunos antihipertensivos	Clonidina
	Algunos diuréticos	Benazeprilo
	Algunos SSRI	Venlafaxina
Retención urinaria	Opioides	Fentanilo
	Descongestionantes	Bromfeniramina
		Difenhidramina
Diaforesis	Algunos antihipertensores	Amlodipino
	Algunos SSRI	Citalopram
	Opioides	Morfina

SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*), Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

CUADRO 432-7 Presión arterial normal y cambios en el latido cardiaco durante la maniobra de Valsalva

FASE	MANIOBRA	PRESIÓN ARTERIAL	FRECUENCIA CARDIACA	COMENTARIOS
I	Espiración forzada contra la glotis cerrada parcialmente	Incremento; compresión aórtica por el aumento de la tensión intratorácica	Disminución	Mecánica
II *temprana*	Espiración continua	Disminución; es menor el retorno venoso al corazón	Aceleración (taquicardia refleja)	Disminución del tono vagal
II *tardía*	Espiración continua	Aumento; incremento reflejo en la resistencia vascular periférica	Aceleración con ritmo menor	Necesita que exista una respuesta simpática eferente intacta
III	Final de la espiración	Disminución; mayor capacitancia del lecho pulmonar	Aceleración mayor	Mecánica
IV	Recuperación	Aumento; vasoconstricción persistente y aumento del gasto cardiaco	Bradicardia compensatoria	Necesita de una respuesta simpática eferente intacta

tectar afección subclínica o para seguir la evolución de un trastorno neurovegetativo.

Variación en la frecuencia cardiaca con la respiración profunda Esta es una prueba de la acción parasimpática sobre los reflejos cardiovasculares mediante el nervio vago. En los resultados influyen múltiples factores como son la posición del paciente (acostado, sentado o de pie); frecuencia y profundidad de las respiraciones (son cifras óptimas 6 resp/min y una capacidad vital forzada [FVC, *forced vital capacity*] >1.5 L), así como la edad, fármacos, peso y grado de hipocapnia. La interpretación de los resultados obliga a comparar los datos obtenidos en la prueba con los resultados de personas sanas, de la misma edad y conseguidas en las mismas circunstancias del estudio. Por ejemplo, el límite inferior de la variación normal de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda en personas <20 años es entre 15 a 20 lpm, pero para las personas >60 años es de 5 a 8 lpm. La variación en la frecuencia cardiaca con la respiración profunda (arritmia sinusal respiratoria) se abole con el antagonista del receptor muscarínico para ACh atropina, pero no se modifica con el bloqueo posganglionar simpático (p. ej., propranolol).

Respuesta a la maniobra de Valsalva Esta respuesta **(cuadro 432-7)** valora la integridad del control barorreflejo de la frecuencia cardiaca (parasimpático) y de la presión arterial (simpático adrenérgico). En el estado normal, los incrementos de la tensión arterial en el bulbo carotídeo inducen disminución de la frecuencia cardiaca (intensificación del tono vagal) y el fenómeno contrario genera una aceleración en la frecuencia, es decir, la disminución de la presión arterial desencadena aceleración de la frecuencia cardiaca (disminución del tono vagal). La respuesta con la maniobra de Valsalva se valora con el sujeto en decúbito supino. El paciente espira contra la glotis cerrada (o en un manómetro que contiene una tensión espiratoria constante de 40 mm Hg) durante 15 s, en tanto se miden los cambios en la frecuencia cardiaca y en la tensión arterial, latido por latido. Sin medir en forma directa la presión espiratoria, la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea latido a latido, la maniobra de Valsalva no puede interpretarse en forma correcta. Se conocen cuatro fases de la BP y de la respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de Valsalva. Las fases I y III son mecánicas y dependen de cambios en la presión intratorácica e intraabdominal. En los comienzos de la fase II, la disminución del retorno venoso hace que disminuya el volumen sistólico y la presión arterial, antagonizados por la combinación de taquicardia refleja y de una mayor resistencia periférica total; esta última variable frena el descenso de la BP casi 5 a 8 s después de haber comenzado la maniobra. La fase II tardía comienza con un incremento progresivo de la BP hasta la cifra inicial o por arriba de la misma. El retorno venoso y el gasto cardiaco se normalizan en la fase IV. La vasoconstricción arteriolar periférica persistente y la hipertonía adrenérgica cardiaca originan temporalmente un rebote de la presión arterial y bradicardia de fase IV (mediados por los barorreceptores). Las anormalidades en la presión sanguínea durante la recuperación de la fase II o la recuperación rebasada de la fase IV sugieren disfunción adrenérgica simpática.

La función del SNA durante la maniobra de Valsalva se mide por medio de los cambios en la frecuencia cardiaca. El *cociente de Valsalva* se define como la taquicardia máxima de la fase II dividida entre la bradicardia mínima de la fase IV **(cuadro 432-8)** y es una medida de la función parasimpática, sobre todo.

Función sudomotora La sudoración es inducida por la liberación de acetilcolina desde las fibras posganglionares simpáticas. La prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (QSART, *quantitative sudomotor axon reflex test*) es un índice de la función regional del SNA mediada por la sudoración inducida por ACh. La respuesta menor o ausente denota lesión del axón sudomotor posganglionar. Por ejemplo, puede disminuir la sudoración en los miembros inferiores como consecuencia de neuropatía periférica (como en la diabetes). La prueba de sudoración termorreguladora (TST, *thermoregulatory sweat test*) es un índice cualitativo de la producción global de sudor en respuesta al incremento de la temperatura corporal bajo condiciones controladas. El polvo indicador aplicado a la cara anterior del cuerpo cambia su color a medida que se produce sudor al aumentar la temperatura. El patrón del cambio de color mide la integridad de la función sudomotora preganglionar y posganglionar. Se advierte una lesión posganglionar si en los dos estudios no hay producción de sudor. En la lesión preganglionar está intacta la respuesta en la QSART, pero en la TST se observa anhidrosis.

Registros de presión arterial ortostática Las mediciones de la presión arterial latido a latido hechas con el sujeto en decúbito supino, con inclinación a 70° de flexión corporal y la posición con inclinación corporal son útiles para cuantificar la incapacidad ortostática para controlar la presión arterial. Debe permitirse reposar en decúbito durante 20 min antes de valorar los cambios en la presión arterial durante las pruebas con inclinación corporal. El cambio de la BP, en combinación con la medición de la frecuencia cardiaca, se puede utilizar para valorar a individuos en quienes se sospecha OH o un síncope no explicado.

Prueba de inclinación de la mesa para estudio del síncope Casi ningún paciente con síncope tiene una falla neurovegetativa. La prueba con inclinación de la mesa es una herramienta sensible, específica y reproducible para hacer el diagnóstico de síncope vasovagal. Se emplea un protocolo estandarizado que especifica el aparato de inclinación; el ángulo y duración de la inclinación. Una fase pasiva de 30-40 min con un ángulo de inclinación de 60 a 70 grados permite identificar el síncope reflejo, el síncope psicógeno, o puede ser no diagnóstica. La provocación farmacológica del síncope (con nitroglicerina intravenosa, sublingual o en aerosol) es controvertida porque aumenta la sensibilidad a costa de la especificidad. Las recomendaciones sobre la práctica del estudio para el síncope con inclinación se incorporaron en guías de consenso.

CUADRO 432-8 Vías nerviosas cuya función se estudia en algunas investigaciones estandarizadas del sistema nervioso autónomo

MÉTODO DE EVALUACIÓN	PROCEDIMIENTO	FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO
HRDB	6 respiraciones profundas/min	Función cardiovagal (parasimpática)
Índice de Valsalva	Presión espiratoria, 40 mm Hg durante 10-15 s	Función cardiovagal (parasimpática)
QSART	Prueba de reflejos axónicos en sitios de las cuatro extremidades	Función sudomotora posganglionar (simpática colinérgica)
BP_{BB} a VM	Respuesta de BP_{BB} a VM	Función adrenérgica: control adrenérgico de barorreflejos, de las funciones vagal y vasomotora
HUT	Respuesta de BP_{BB} y frecuencia cardiaca a HUT	Respuestas simpática adrenérgica y cardiovagal (parasimpática) a HUT

HRDB (*heart rate response to deep breathing*), Respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda; BPBB (*beat-to-beat blood pressure*), presión arterial latido a latido; QSART, prueba de reflejo axónico sudomotor cuantitativa; VM (*Valsalva maneuver*), maniobra de Valsalva; HUT (*head-up tilt*), prueba de flexión de la mitad del cuerpo para obtener la posición erecta (basculación).

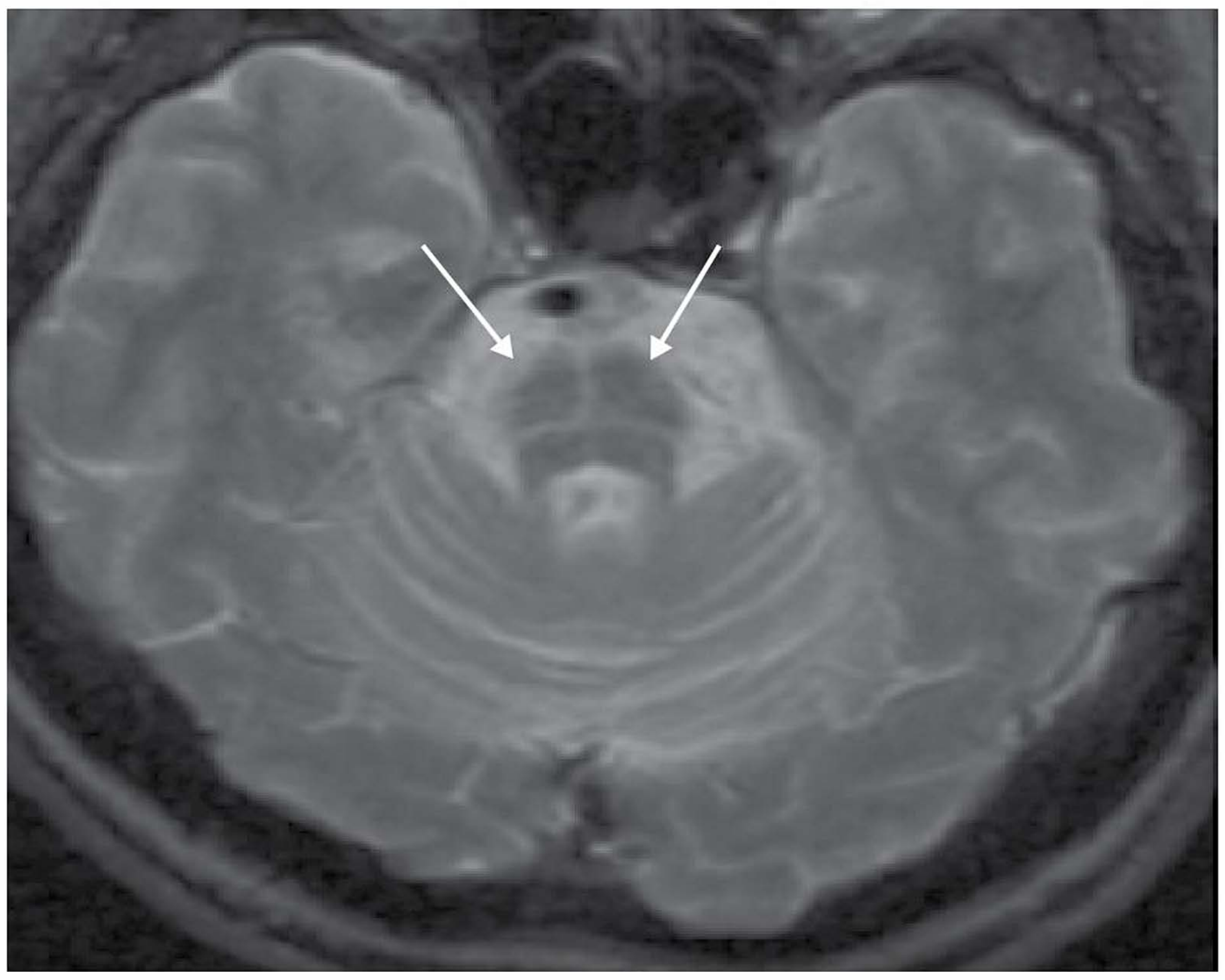


FIGURA 432-2 Atrofia de múltiples aparatos y sistemas, de tipo cerebeloso (MSA-c). La MRI con ponderación en T2 axial a nivel de la protuberancia, presenta una señal hiperintensa característica del llamado signo del "panecillo caliente en cruz". Este aspecto puede observarse en algunos casos de atrofia espinocerebelosa y en otros trastornos neurodegenerativos que afectan el tronco del encéfalo.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE DISFUNCIÓN DEL SNA

ATROFIA DE MÚLTIPLES APARATOS Y SISTEMAS

La atrofia de múltiples sistemas (MSA, *multiple sistem atrophy*) es una entidad constituida por insuficiencia del SNA (OH o vejiga neurógena) *y, o* bien, parkinsonismo (MSA-p), o un síndrome cerebeloso (MSA-c). La MSA-p es la forma más frecuente; el parkinsonismo es atípico, ya que hay compromiso motor más simétrico que en la enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson disease*; **cap. 427**), el temblor no es tan sobresaliente y hay respuesta escasa o transitoria a la levodopa. La OH sintomática en término de 1 año de haber comenzado el parkinsonismo sugiere MSA-p. Hay una frecuencia muy alta de impotencia en los varones. Las anormalidades del SNA son frecuentes en la etapa avanzada de la PD, pero la intensidad y la distribución de la insuficiencia del SNA es más grave y más generalizada en la MSA. La resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del cerebro es un complemento útil en el diagnóstico; en el caso de MSA-p, es posible identificar depósitos de hierro en el cuerpo estriado, en la forma de hipointensidad con ponderación T2 y atrofia cerebelosa en caso de MSA-c y se caracteriza por una señal hiperintensa en ponderación T2 ("signo del panecillo caliente en cruz") en la protuberancia **(cap. 432-2)**. Sin embargo, estos hallazgos en la MRI casi siempre están presentes sólo en la enfermedad avanzada. En la disautonomía de la enfermedad de Parkinson, hay trastorno extraordinario en la inervación adrenérgica posganglionar del corazón, que se mide por la captación de fluorodopamina en la tomografía de emisión de positrones, pero tal signo por lo regular es normal en MSA. Los cambios neuropatológicos incluyen pérdida neuronal y gliosis en muchas regiones del SNC, lo que incluye el tronco del encéfalo, cerebelo, cuerpo estriado y columna celular intermediolateral de la médula espinal toracolumbar.

La MSA es poco común, con una prevalencia estimada de 2 a 5 por 100 000 individuos. El inicio de las manifestaciones por lo general ocurre a mediados de la sexta década de la vida, siendo los varones ligeramente más afectados que las mujeres y la mayor parte de los casos son esporádicos. Debe considerarse el diagnóstico en adultos de más de 30 años de edad que acuden con OH o incontinencia urinaria y, o bien, con parkinsonismo que responde mal a la administración de dopamina, o que acuden con síndrome cerebeloso. La MSA por lo general progresa con lentitud hasta la muerte en 7 a 10 años a partir del inicio, pero se han reportado casos de supervivencia después de 15 años. La MSA-p es más frecuente en países occidentales, mientras que la MSA-c es más frecuente en Japón. Los factores que predicen un peor pronóstico incluyen disfunción autonómica temprana, progresión rápida a la discapacidad, disfunción vesical, género femenino, el subtipo MSA-p y edad más avanzada al inicio. Los intentos por reducir la progresión de MSA han sido en gran medida poco exitosos, lo que incluye estudios clínicos con litio, hormona de crecimiento, riluzol, rasagilina, minociclina y rifampicina.

El tratamiento para la OH neurógena es sintomático (véase más adelante), al igual que para los trastornos del sueño, estridor laríngeo y disfunción de tubo digestivo o urinaria. El tratamiento para los trastornos del tubo digestivo incluye comidas pequeñas frecuentes, dieta de consistencia blanda, ablandadores de heces y agentes formadores de masa. La gastroparesia es de difícil tratamiento; la metoclopramida estimula el vaciamiento gástrico pero empeora el parkinsonismo, al antagonizar los receptores centrales de dopamina. La domperidona es un antagonista de receptores dopaminérgicos periféricos (D_2 y D_3) que se ha utilizado en pacientes con diversas enfermedades gastrointestinales en muchos países y aunque no se encuentra disponible en Estados Unidos, puede conseguirse a través de la FDA en programas de investigación de fármacos de acceso ampliado.

La disfunción del SNA también es un signo frecuente en la demencia con cuerpos de Lewy **(cap. 426)**; su intensidad suele ser menor que la que se observa en MSA o en la enfermedad de Parkinson. En la esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*; **cap. 436**), las complicaciones autonómicas reflejan la localización del compromiso por MS en el SNC y casi siempre se agravan con la duración de la enfermedad y la discapacidad, aunque por lo general son una molestia secundaria y no son tan graves como en las sinucleinopatías.

MÉDULA ESPINAL

Las lesiones de la médula espinal de cualquier origen pueden ocasionar déficits focales del SNA o hiperreflexia autonómica (como la sección o la hemisección medulares), que afecten las funciones intestinales, vesicales, sexuales, cardiovasculares y las funciones térmicas. Los sujetos cuadriparésicos muestran tanto hipertensión en decúbito supino o hipertensión ortostática después de flexionar la mitad superior del cuerpo hacia adelante. La *disreflexia del SNA* describe un incremento notable en la presión arterial en individuos con lesiones traumáticas de la médula espinal por arriba de T6, a menudo en respuesta a la irritación de la vejiga, la piel o los músculos. Los desencadenantes pueden ser asintomáticos porque la percepción de las sensaciones dolorosas originadas en estructuras inervadas por debajo del nivel lesionado en la médula espinal a menudo está amortiguada o ausente. La distensión vesical, a menudo por la obstrucción del catéter de Foley, o una infección urinaria son desencadenantes frecuentes de la disreflexia. Síntomas acompañantes incluyen hiperemia facial, cefalea, hipertensión o piloerección. Entre las complicaciones posibles están vasoespasmo o hemorragia intracraneal, arritmias cardiacas y muerte. Es esencial tener presente la existencia del síndrome, identificar factores desencadenantes, y medir en forma seriada la presión arterial durante algunos procedimientos, en sujetos con lesión aguda o crónica de la médula espinal. En pacientes con hipertensión en el decúbito supino, es posible que disminuya la presión arterial si se flexiona la cabeza y se la lleva hacia arriba o si el paciente se sienta en posición erecta. Se pueden utilizar vasodilatadores para combatir los incrementos "agudos" de la presión arterial. Cabe utilizar clonidina con fin profiláctico para aplacar la hipertensión que es consecuencia de estimulación vesical. Los incrementos o decrementos peligrosos en la temperatura corporal pueden ser consecuencia de la incapacidad de percibir los acompañamientos sensitivos de la exposición al calor o al frío o la capacidad de controlar la vasoconstricción periférica o la diaforesis por debajo del nivel de la lesión medular.

TRASTORNOS DE NERVIOS PERIFÉRICOS Y DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Las neuropatías periféricas **(cap. 438)** son las causas más frecuentes de insuficiencia crónica del SNA. Las polineuropatías que afectan las pequeñas fibras mielínicas y amielínicas de nervios simpáticos y parasimpáticos, normalmente ocurren en la diabetes mellitus, la amiloidosis, el alcoholismo crónico, la porfiria y el síndrome de Guillain-Barré. Los trastornos de la unión neuromuscular con afectación autonómica incluyen el botulismo y el síndrome de Lambert-Eaton **(cap. 440)**.

Diabetes mellitus La neuropatía del SNA en pacientes con diabetes incrementa la tasa de mortalidad en 1.5 a 3 veces, incluso después de ajustar otros factores de riesgo cardiovascular. Se estima que el riesgo de mortalidad a 5 años en estos pacientes varía de 15 a 53%. Aunque muchas defunciones son consecuencia de enfermedades vasculares, estos pacientes sufren específicamente paro cardiaco por neuropatía del SNA. La afección del SNA también pronostica otras complicaciones lo que incluye enfermedad renal, apoplejía y apnea del sueño. El control estricto de la glucemia con insulina reduce mucho el riesgo de neuropatía cardiovascular autonómica a largo plazo. **En los capítulos 396 a 398 se revisa el tema de diabetes mellitus.**

Amiloidosis La neuropatía del SNA se observa en las formas esporádica y familiar de la amiloidosis. El tipo AL (cadena ligera de inmunoglobulina) se vincula con la amiloidosis primaria, o con la que es consecuencia del mieloma múltiple. El tipo ATTR (*amyloid transthyretin*), en que se aprecia que el

componente proteínico primario es la transtiretina, ocasiona la forma más frecuente de amiloidosis hereditaria. Aunque los pacientes casi siempre se presentan con una polineuropatía sensitivomotora distal acompañada de insuficiencia autonómica que puede preceder al desarrollo de la polineuropatía u ocurrir en forma aislada. El diagnóstico puede hacerse por electroforesis de proteínas en sangre y orina, por biopsia de tejido (tejido adiposo abdominal, mucosa rectal o nervio sural) para buscar depósitos amiloides y mediante prueba genética para transtiretina en casos familiares. La persona muere normalmente por afectación de la función cardiaca o renal. Los estudios de necropsia indican depósito de amiloide en muchos órganos, incluidos dos sitios que contribuyen a la insuficiencia del SNA: vasos intraneurales y ganglios del SNA. El procedimiento histopatológico revela pérdida de fibras amielínicas y mielínicas. **Las manifestaciones clínicas y tratamiento de las diversas formas de amiloidosis se describen en el capítulo 108.**

Neuropatía de origen alcohólico Las anormalidades en la función vagal parasimpática y simpática eferente por lo común son leves en individuos con polineuropatía alcohólica. La OH casi siempre se debe a compromiso del tallo encefálico, no a la lesión del SNP. La impotencia es un problema mayor, pero las alteraciones hormonales gonadales concurrentes pueden participar en el origen del síntoma Surgen síntomas clínicos de insuficiencia de tipo autónomo por lo común cuando la polineuropatía es grave y coexiste a menudo con encefalopatía de Wernicke **(cap. 301)**. La afectación del SNA puede contribuir a los índices altos de mortalidad propios del alcoholismo **(cap. 445)**.

Porfiria (cap. 409) La disfunción del SNA se ha documentado de manera más amplia en la porfiria intermitente aguda, pero también puede ocurrir con la porfiria variegata y en la coproporfiria hereditaria. Los síntomas del SNA incluyen taquicardia, diaforesis, retención urinaria, dolor abdominal, náusea, vómito, insomnio, hipertensión y (con menor frecuencia) hipotensión. Otro síntoma prominente es la ansiedad. La función anormal del SNA puede ocurrir tanto durante las crisis agudas, como durante las remisiones. El aumento de las concentraciones de catecolaminas durante un cuadro agudo se correlaciona con el grado de taquicardia e hipertensión presentes.

Síndrome de Guillain-Barré (cap. 439) Puede haber fluctuaciones graves en la presión arterial y arritmias por inestabilidad del SNA. Se estima que entre 2 y 10% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré grave sufrirán colapso cardiovascular letal. También hay afección neurovegetativa gastrointestinal, trastornos en esfínteres, transpiración anormal y disfunción pupilar. Hay descripciones de desmielinización de los nervios vago o glosofaríngeo, en la cadena simpática y las ramas comunicantes blancas. Resulta interesante que el grado de afección neurovegetativa parezca independiente de la gravedad en la neuropatía motora o sensitiva. La neuropatía aguda sensitiva y del SNA es una variante que respeta el sistema motor y que está presente con OH y grados variables de pérdida sensitiva. El tratamiento es similar al del síndrome de Guillain-Barré, pero el pronóstico es menos favorable, con déficit sensitivos graves y persistentes y grados variables de OH en muchos pacientes.

Ganglionopatía autonómica autoinmunitaria (AAG) Este trastorno se manifiesta con desarrollo subagudo de trastornos del SNA lo que incluye OH, neuropatía entérica (gastroparesia, íleo, estreñimiento/diarrea), flaccidez vesical e insuficiencia colinérgica (p. ej., falta de sudor cutáneo, complejo de *sicca* y pupilas tónicas). Una forma crónica de AAG simula a la insuficiencia pura del sistema autónomo (PAF, *pure autonomic failure*) (véase adelante). Los autoanticuerpos contra la subunidad α3 del receptor ganglionar para ACh, presentes en casi la mitad de los pacientes, se consideran diagnósticos de AAG. El estudio histopatológico muestra afección preferencial de las fibras nerviosas pequeñas no mielinizadas con conservación de las fibras mielinizadas más grandes. El inicio de la neuropatía ocurre después de una infección viral en casi 50% de los casos. Hasta en 33% de los pacientes no tratados ocurre mejoría funcional significativa con el paso del tiempo. Las inmunoterapias que se han reportado como de utilidad incluyen plasmaféresis, administración de gammaglobulina inmunitaria intravenosa, glucocorticoides, azatioprina, rituximab y micofenolato mofetilo. La OH, gastroparesia y síntomas del síndrome de *sicca* pueden tratarse de forma sintomática.

También puede ocurrir AAG en forma de un trastorno paraneoplásico, con adenocarcinoma o carcinoma microcítico pulmonares, linfoma o timoma, los cuales son los tumores más comunes **(cap. 90)**. Pueden observarse otras características distintivas adicionales, como afección cerebelosa o demencia **(cuadros 90-1, 90-2 y 90-3)**. La neoplasia puede permanecer oculta.

Botulismo La toxina botulínica se une en el espacio presináptico de las terminales nerviosas colinérgicas y, después de la captación hacia el citosol, antagoniza la liberación de acetilcolina. Esta neuropatía colinérgica aguda se manifiesta como parálisis motora y trastornos del SNA, incluye: visión borrosa, resequedad de boca, náusea, pupilas no reactivas o que responden con lentitud a los estímulos, estreñimiento y retención urinaria **(cap. 148)**.

INSUFICIENCIA PURA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El síndrome esporádico mencionado comprende hipotensión postural, impotencia, disfunción vesical y alteración en la sudoración. El trastorno comienza en los decenios intermedios de la vida y afecta a mujeres con mayor frecuencia que a varones. Los síntomas pueden ser incapacitantes, pero la enfermedad no acorta la esperanza de vida. Las características clínicas y farmacológicas sugieren ataque primario de las neuronas simpáticas posganglionares. Una disminución intensa en el número de neuronas en los ganglios simpáticos, de lo cual resultan bajas concentraciones de noradrenalina plasmática con el sujeto en decúbito supino, e hipersensibilidad noradrenérgica. Algunos pacientes a los que al principio se adjudica este diagnóstico luego desarrollan AAG, aunque es más frecuente que desarrollen una enfermedad neurodegenerativa, casi siempre demencia por cuerpos de Lewy, PD o MSA. En una serie reciente, más de un tercio de los pacientes diagnosticados en un principio con PAF desarrolló una sinucleinopatía del SNC antes de 4 años y la presencia del trastorno del comportamiento durante el sueño de movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement sleep behavior disorde*) (RBD; **cap. 27**) fue predictivo de la enfermedad subsiguiente del SNC. Las biopsias de piel y los estudios de necropsia demuestran inclusiones de sinucleína α fosforilada en las fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas simpáticas posganglionares, lo que distingue a la PAF de la AAG e indica que la PAF es una sinuclinopatía; un dato notable es que los pacientes con PD también tienen inclusiones de sinucleína α en las biopsias de nervios simpáticos.

SÍNDROME DE TAQUICARDIA ORTOSTÁTICA POSTURAL

El POTS (*postural orthostatic tachycardia syndrome*) se caracteriza por la intolerancia ortostática sintomática sin OH, acompañada por aceleración de la frecuencia cardiaca a más de 120 lpm o incremento de 30 lpm al ponerse de pie el sujeto, signo que cede al sentarse o acostarse. Las mujeres se ven afectadas aproximadamente cinco veces más que los varones y muchas de las personas presentan el síndrome por primera vez entre los 15 y 50 años de vida. Es frecuente que surjan síntomas de presíncope (obnubilación leve, debilidad, visión borrosa) en combinación con los de hiperactividad del SNA (palpitaciones, temblor, náusea). Por lo general, la patogenia es multifactorial, lo que a menudo confunde el cuadro clínico. Se han publicado varias causas potenciales, incluida la denervación simpática distal en las piernas con conservación de la función cardiovascular o hipofunción cardiaca debido a la pérdida de acondicionamiento. También pueden participar la hipovolemia, acumulación de sangre en las venas, la alteración de la regulación del tronco del encéfalo o incremento de la actividad simpática. No se ha establecido una estrategia estandarizada para el diagnóstico y el tratamiento; casi siempre incluye alivio sintomático con enfoque en la rehabilitación cardiovascular, incluido un programa de ejercicio sostenido. La expansión del volumen circulante con la administración de agua, sal y fludrocortisona puede ser de utilidad como tratamiento inicial. En algunos pacientes, las dosis bajas de propranolol (20 mg) producen una mejoría modesta en el control de la frecuencia cardiaca y la capacidad para el ejercicio. Si éste no funciona, puede intentarse el tratamiento con midodrina, piridostigmina, o clonidina.

TRASTORNOS HEREDITARIOS

Existen cinco neuropatías hereditarias, sensitivas y de tipo autónomo (HSAN, *hereditary sensory and autonomic neuropathy* [I a V]) conocidas. Las variantes autonómicas más importantes son HSAN I y HSAN III. HSAN I es predominantemente hereditaria y a menudo se manifiesta como neuropatía distal de fibras pequeñas (síndrome de ardor de plantas de los pies) asociada con pérdida sensitiva y úlceras en los pies. El gen causante más común se encuentra en el cromosoma 9q y corresponde a *SPTLC1*. Esa es una enzima importante en la regulación de la ceramida. Las células de pacientes con HSAN I con la mutación producen concentraciones más elevadas de lo normal de glucosil ceramida, lo que quizá desencadene la apoptosis. HSAN III (síndrome de Riley-Day; disautonomía familiar) es un trastorno autosómico recesivo de judíos Ashkenazi, que afecta niños y adultos y es mucho menos prevalente que HSAN I. Puede observarse disminución de la producción de lágrimas, hiperhidrosis, disminución de la sensibilidad al dolor, arreflexia, ausencia de papilas fungiformes en la lengua y labilidad de la presión arterial. Las personas con HSAN III tienen falla aferente, pero no eferente de barorreflejos, lo que causa las típicas crisis abdominales episódicas y picos en la presión sanguínea como respuesta a estímulos emo-

cionales. El estudio histopatológico de los nervios revela pérdida de neuronas simpáticas, parasimpáticas y sensitivas. El gen defectuoso, *IKBKAP*, puede evitar la transcripción normal de moléculas importantes en el desarrollo neural.

HIPERHIDROSIS PRIMARIA

Este síndrome se manifiesta como sudoración excesiva de las palmas de las manos y plantas de los pies a partir de la infancia o la edad adulta temprana. La alteración tiende a mejorar con la edad. El trastorno afecta a 0.6 a 1.0% de la población. La causa es poco clara, pero existe un componente genético porque 25% de los pacientes tiene antecedentes familiares positivos. Esta alteración puede ocasionar problemas sociales (p. ej., al estrechar la mano) o incluso ser incapacitante (incapacidad para escribir sin manchar el papel). A veces son útiles los desodorantes tópicos. Son más útiles los fármacos anticolinérgicos potentes, como el glucopirrolato, 1-2 mg VO c/12 h u oxibutinina 5 mg VO c/12 h. En más de 90% de individuos con hiperhidrosis palmar se obtienen buenos resultados con la gangliectomía o la simpatectomía a nivel de T2. El advenimiento de la simpatectomía T2 transaxilar endoscópica ha disminuido el índice de complicaciones de tal método. La complicación más común después de realizado es la hiperhidrosis compensatoria, que mejora de manera espontánea con el transcurso de meses. Otras complicaciones potenciales abarcan la hiperhidrosis recurrente (16%), el síndrome de Horner (menos de 2%), la sudoración gustativa, la infección de heridas, el hemotórax y la neuralgia intercostal. Se ha utilizado la inyección local de toxina botulínica para bloquear fibras simpáticas posganglionares colinérgicas que van a las glándulas sudoríparas en individuos con hiperhidrosis palmar. La técnica anterior tiene como inconveniente la necesidad de inyecciones repetidas (el efecto suele durar 4 meses).

SÍNDROMES DE HIPERACTIVIDAD SIMPÁTICA AGUDA

Una *tormenta neurovegetativa* es un estado agudo de estimulación simpática sostenida que causa combinaciones variables de anomalías en la presión arterial y frecuencia cardiaca, temperatura corporal, respiración y diaforesis. Sus causas son lesiones cerebrales y medulares, toxinas, fármacos, neuropatía neurovegetativa y quimiodectomas (p. ej., feocromocitoma). La lesión cerebral es la causa más frecuente de tormenta neurovegetativa, y típicamente ocurre después de un traumatismo encefálico grave y en la encefalopatía posterior a la reanimación de una lesión cerebral anóxica-isquémica. La tormenta neurovegetativa también puede presentarse con otras lesiones intracraneales agudas, como hemorragia, infarto cerebral, tumores de expansión rápida, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia o con menor frecuencia, una lesión aguda de la médula espinal. La situación más constante es la de una catástrofe intracraneal aguda de magnitud y rapidez suficientes para inducir la liberación de las catecolaminas. El pico puede causar convulsiones, edema pulmonar neurógeno y lesión miocárdica. Las manifestaciones incluyen fiebre, taquicardia, hipertensión, taquipnea, hiperhidrosis, midriasis y rubor. Las lesiones de la rama aferente del barorreflejo pueden ocasionar crisis autonómicas recurrentes más leves, las cuales pueden relacionarse con tumores o aparecer después de radiación o cirugía en el cuello que dañe los nervios vago y glosofaríngeo.

Otra causa posible son fármacos y toxinas, incluidos los simpaticomiméticos, como fenilpropanolamina, cocaína, anfetaminas y antidepresivos tricíclicos; tétanos y, con menor frecuencia, toxina botulínica. La cocaína, incluido el "crack", puede producir una crisis hipertensiva con una sobreexcitación central. La sobredosis de tricíclicos, como la amitriptilina, causa rubor, hipertensión, taquicardia, fiebre, midriasis, anhidrosis y psicosis tóxica. El estado hiperadrenérgico que se asocia con síndrome de Guillain-Barré puede producir una tormenta autonómica moderada. El feocromocitoma se manifiesta como estado hiperadrenérgico sostenido o paroxístico, cefalea, hiperhidrosis, palpitaciones, ansiedad, temblor e hipertensión.

El *síndrome neuroléptico maligno* se refiere a un trastorno que incluye rigidez muscular, hipertermia e hipertensión en pacientes tratados con fármacos neurolépticos (incluidos antipsicóticos de baja potencia y atípicos, incluso antieméticos como metoclopramida y prometazina) (cap. 429). El tratamiento de la tormenta neurovegetativa incluye la exclusión de otras causas de inestabilidad neurovegetativa, incluida hipertermia maligna, porfiria y convulsiones. Es necesario descartar la sepsis y la encefalitis con los estudios apropiados. Debe hacerse un electroencefalograma (EEG) para detectar actividad epileptiforme; a menudo es necesaria la imagen por resonancia magnética de cerebro y de médula espinal. El paciente debe manejarse en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento con sulfato de morfina (10 mg c/4 h) y labetalol (100 a 200 mg dos veces al día) funciona relativamente bien. A veces es necesario mantener el tratamiento varias semanas. En el caso de crisis crónicas y de menor intensidad del SNA, pueden ser eficaces el propranolol, la clonidina o ambos fármacos.

CUADROS DIVERSOS

Otros cuadros que se acompañan de insuficiencia del SNA son infecciones, intoxicación (compuestos organofosforados) y cánceres. Las alteraciones del hipotálamo pueden afectar la función del SNA y originar anormalidades en el control de la temperatura, la saciedad, la función sexual y los ritmos circadianos (cap. 373).

SÍNDROMES DOLOROSOS REGIONALES COMPLEJOS

El hecho de no poder identificar la participación primaria del SNA en la patogenia de tales trastornos ha propiciado cambios en la nomenclatura. Hoy en día se prefieren los términos síndrome de dolor regional complejo (CRPS, *complex regional pain syndrome*) de tipos I y II en lugar de distrofia simpática refleja (RDS, *reflex sympathetic dystrophy*) y causalgia.

El CRPS tipo I es un síndrome de dolor regional que a menudo se desarrolla después de la lesión tisular y por lo general afecta una extremidad. Ejemplos de situaciones traumáticas son el infarto de miocardio, la lesión leve de hombro o extremidad, fracturas y la apoplejía. Se observan *alodinia* (percepción de un estímulo no doloroso, como doloroso); *hiperpatía* (respuesta demasiado intensa de dolor a un estímulo doloroso) y dolor espontáneo. Los síntomas no guardan relación con la intensidad del traumatismo inicial y no se circunscriben a la distribución de un solo nervio periférico. El CRPS de tipo II es un síndrome de dolor regional que aparece después de lesión de un nervio periférico específico, por lo común un tronco nervioso mayor. El dolor espontáneo en el comienzo surge dentro del territorio del nervio afectado, pero al final puede propagarse por fuera de dicha distribución. Aunque el CRPS tipo I (RSD) siempre se ha dividido en tres fases clínicas, hay poca evidencia de que el CRPS "progrese" de una etapa a la otra. En la actualidad, los criterios de consenso de Budapest para el diagnóstico clínico de CRPS eliminan la estadificación y requieren al menos tres síntomas y dos signos de las siguientes cuatro categorías: 1) sensitiva, 2) vasomotora, 3) sudomotora/edema y 4) motora/trófica. El dolor (normalmente como urente o eléctrico) es la primera característica clínica del CRPS. Los síndromes dolorosos de extremidades que no cubren dichos criterios se clasifican mejor como "dolor de extremidad" por lo demás no especificado. En el CRPS, la sudoración localizada (una mayor producción de sudor en el reposo) y los cambios en la corriente sanguínea pueden originar diferencias térmicas entre las extremidades afectadas y las indemnes.

La evolución del CRPS típico puede ser más benigna y más variable de lo que se había reconocido con anterioridad. Se han creado diversos tratamientos quirúrgicos y médicos, con reportes contradictorios en cuanto a su eficacia. Las investigaciones en seres humanos sugieren que la movilización temprana junto con fisioterapia o un ciclo breve a base de glucocorticoides pueden ser útiles en CRPS de tipo I o II. No se recomienda el tratamiento glucocorticoide crónico. Los paradigmas terapéuticos actuales son multidisciplinarios, con enfoque en la movilización temprana, terapia física, tratamiento del dolor, educación del paciente y apoyo psicológico.

TRATAMIENTO

Insuficiencia del sistema nervioso autónomo

El tratamiento específico se orienta hacia la causa y el alivio de los síntomas. De importancia particular es eliminar fármacos, o buscar la mejoría de cuadros primarios que originan o agravan los síntomas del sistema comentado, en especial en ancianos. Por ejemplo, la OH puede producirse o agravarse por fármacos antihipertensivos, antidepresivos, levodopa o agonistas dopaminérgicos, etanol, opioides, insulina y barbitúricos. El cuadro 432-6 presenta un resumen de fármacos que pueden causar impotencia, retención urinaria y diaforesis por clase y mecanismo putativo.

ENSEÑANZA DEL ENFERMO

Sólo una minoría de pacientes con OH requiere tratamiento farmacológico. Habrá que orientar al paciente sobre los mecanismos de la normotensión postural (estado volumétrico, lechos de resistencia y capacitancia, autorregulación) y la naturaleza de los factores que desencadenan cambios ortostáticos (hora del día y la influencia de comidas, calor, bipedestación y ejercicio). Es importante que la persona aprenda a reconocer los síntomas de ortostatismo desde el comienzo (en particular los síntomas cognitivos sutiles, debilidad y fatiga) y a modificar o evitar actividades que desencadenan los episodios. Otras medidas útiles pueden incluir llevar un registro diario de las mediciones de presión arterial y enseñanza respecto a alimentos (cloruro de sodio/líquidos). El aprendizaje de contramaniobras físicas que reducen la OH en bipedestación y la práctica de entrenamiento postural y de resistencia, así como el reacondicionamiento cardiovascular son medidas útiles.

CUADRO 432-9 Tratamiento inicial de la hipotensión ortostática (OH)

Enseñanza del enfermo: mecanismos y factores desencadenantes de la OH
Dieta hipersódica (10-20 g/día)
Ingreso de abundantes líquidos (2 L/día)
Elevar la cabecera del lecho 10 cm para reducir la hiperpresión arterial en decúbito
Conservar los estímulos posturales
Aprender contramaniobras físicas
Dispositivos personales de compresión
Corregir la anemia

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Las estrategias no farmacológicas se incluyen en el **cuadro 432-9**. Es esencial el consumo adecuado de sodio y líquidos para producir un volumen de orina entre 1.5 a 2.5 L (que contendrá más de 170 meq de sodio) c/24 h. Dormir con la cabecera elevada llevará al mínimo los efectos de la hipertensión nocturna en decúbito supino. Cuando sea posible, es importante evitar el decúbito por periodos prolongados. Se recomienda al paciente que se siente de modo que sus extremidades inferiores cuelguen del borde de la cama, algunos minutos, antes de intentar ponerse de pie por la mañana; es importante abordar de modo gradual otros elementos de estrés postural. Una maniobra que aminora la OH es cruzar las piernas y conservar la contracción de los músculos de ellas durante 30 s; ello comprime las venas de las extremidades inferiores e intensifica la resistencia sistémica. Las prendas compresivas, como las medias de compresión y fajas abdominales, ayudan en ocasiones, pero son incómodas para muchos pacientes. Para el empeoramiento transitorio de la OH, beber dos vasos de agua de 250 mL 5 min después de haberse puesto de pie puede incrementar la presión arterial en posición de pie en 20 a 30 mm Hg por casi 2 h, iniciando casi 5 min después del consumo de líquidos. El paciente puede incrementar el consumo de sal y líquido ("tratamiento del caldo"), incrementar las maniobras físicas (elevación de las extremidades inferiores con el paciente en decúbito) o el uso transitorio de dispositivos de compresión corporal total (presión de compresión de 30 a 40 mm Hg).

Debe corregirse la anemia con la administración subcutánea de eritropoyetina en dosis de 25 a 75 U/kg tres veces por semana. El valor hematócrito aumenta después de 2 a 6 semanas. Por lo regular se necesita una dosis de sostén semanal. No obstante, el mayor volumen intravascular que acompaña al incremento del valor hematócrito exacerba a veces la hipertensión en decúbito supino, y requiere de monitorización.

Si no bastan las medidas mencionadas, quizá sea necesaria la farmacoterapia. La midodrina es un agonista α_1 que no cruza la barrera hematoencefálica y que es eficaz. Su acción dura 2 a 4 h. La dosis usual es de 5 a 10 mg VO tres veces al día, pero algunos pacientes mejoran con dosis decrecientes (como 15 mg al despertar, 10 mg al medio día y 5 mg en la tarde). Es importante no consumir dicho fármaco después de las 18:00 horas. Entre sus efectos adversos están prurito, piloerección incómoda e hipertensión en decúbito supino, especialmente en dosis altas. La droxidopa para el tratamiento de la OH neurógena relacionada con PAF, PD o MSA, es eficaz para disminuir los síntomas de la OH. La piridostigmina parece mejorar la OH sin agravar la hipertensión supina porque intensifica la transmisión ganglionar (máxima con la ortostasis, mínima en posición supina), pero con sólo efectos clínicos modestos en la BP. La fludrocortisona reducirá la OH, pero agravará la hipertensión en decúbito supino. En dosis de 0.1 mg/día y 0.3 mg VO dos veces al día, intensifica la conservación de sodio por riñones y también la sensibilidad de las arteriolas a la noradrenalina. Las personas susceptibles pueden presentar sobrecarga hídrica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión en el decúbito supino o hipopotasemia. A menudo se necesitan complementos de potasio si se administra la fludrocortisona por largo tiempo. Deben evitarse los aumentos sostenidos de la presión arterial mayores de 180/110 mm Hg con la persona en decúbito supino. La hipertensión en decúbito (>180/110 mm Hg) puede ser tratada por el propio paciente al evitar el decúbito dorsal (p. ej., al dormir sentado en una silla o elevar la cabecera del lecho) y con la reducción de la dosis de fludrocortisona. Si estas medidas simples no son adecuadas, puede considerarse el tratamiento farmacológico que incluye la administración oral de hidralazina (25 mg cada 24 h), nifedipina oral (10 mg cada 24 h) o parches de nitroglicerina.

Una combinación farmacológica prometedora (atomoxetina y yohimbina) se han estudiado para su uso en seres humanos que sufren OH grave y que no responden a otros fármacos, como ocurre en individuos con diabetes y con neuropatía grave del SNA que no responde a otros fármacos. La atomoxetina antagoniza el transportador de la recaptación de norepinefrina, mientras que la yohimbina antagoniza los receptores α_2 que median el asa de retroalimentación simpática para la regulación descendente de la presión arterial en respuesta a la atomoxetina. El resultado es un incremento espectacular en la presión arterial y en la tolerancia a la posición erecta. La yohimbina ya no se produce en forma comercial y debe obtenerse en una farmacia de composición. Esta combinación no está aprobada por la FDA para este propósito.

La OH posprandial puede reaccionar a diversas medidas. Las raciones pequeñas y frecuentes de alimentos con pocos carbohidratos pueden disminuir la derivación esplácnica de sangre después de las comidas y reducir la OH posprandial. A veces son útiles los inhibidores de prostaglandinas (ibuprofeno o indometacina) ingeridos con los alimentos, o la midodrina (10 mg con cada alimento). El octreótido, análogo de somatostatina, puede ser útil en el tratamiento del síncope posprandial, al inhibir la liberación de péptidos gastrointestinales que poseen efectos vasodilatadores e hipotensores. Las dosis subcutáneas varían de 25 μg dos veces al día, a 200 μg tres veces al día.

Agradecimiento

Los autores desean agradecer a Phillip A. Low por sus contribuciones a las ediciones anteriores de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Gibbons CH *et al.*: The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol 264:1587, 2017.

Kaufmann H *et al.*: Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. Ann Neurol 81:287, 2017.

McKeon A, Benarroch EE: Autoimmune autonomic disorders. Handb Clin Neurol 133:405, 2016.

Singer W *et al.*: Pure autonomic failure: Predictors of conversion to clinical CNS involvement. Neurology 88:1129, 2017.

Vinik AI, Erbas T: Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol 117:279, 2013.

433 Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de pares craneales

M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

Los síntomas y signos de afección de los pares craneales son frecuentes en medicina interna. Suelen aparecer con mayor frecuencia en el contexto de una enfermedad neurológica más extensa, pudiendo constituir la afección de los pares craneales la primera manifestación de la enfermedad. En otros trastornos tan sólo se ven afectados uno o varios pares craneales; en este capítulo se revisan dichas afecciones. **Los trastornos de los movimientos oculares se exponen en el capítulo 28, los de la audición en el capítulo 30, y el vértigo y los trastornos de la función vestibular en el capítulo 19.**

DOLOR O INSENSIBILIDAD DE LA CARA

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El nervio trigémino (V par) es el encargado de transmitir la sensación de la piel de cara y mitad anterior de la cabeza **(fig. 433-1)** a centros superiores. La porción motora da inervación a los músculos que participan en la masticación (lo que incluye los maseteros y músculos pterigoideos) así como el tensor del tímpano del oído medio (audición en especial para los tonos altos). Es el más grande de los pares craneales. Sale en la porción lateral de la protuberancia y atraviesa la fosa craneal media hacia el ganglio semilunar (ganglio de Gasser, ganglio trigémino) en la cavidad de Meckel donde el nervio se divide en tres ramas (oftálmica [V1], maxilar [V2] y mandibular [V3]). Las ramas V1 y V2 atraviesan el seno cavernoso para salir en la fisura orbitaria superior y en el agujero redondo, ubicados por arriba y por abajo de la cavidad de la órbita, respectivamente; la rama V3 sale a través del agujero oval. El nervio trigémino es predominantemente sensitivo

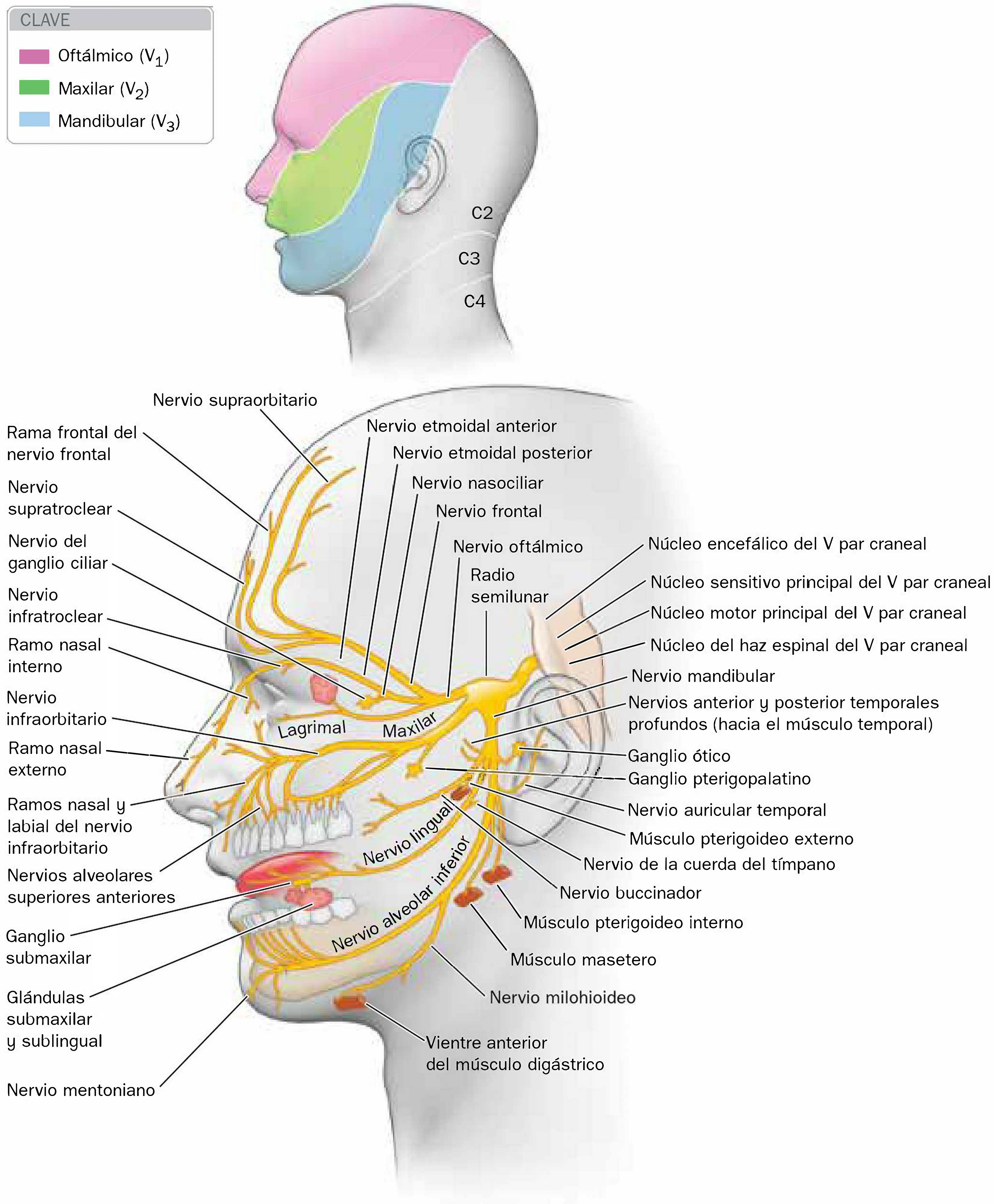


FIGURA 433-1 Nervio trigémino y sus ramas, así como su distribución en la cara. Las tres principales divisiones sensitivas del nervio trigémino son los nervios oftálmico, maxilar y mandibular. *(Adaptado de Waxman SG: Clinical Neuroanatomy, 26th ed. http://www.accessmedicine.com. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.)*

y la inervación motora es realizada de manera exclusiva en V3. La córnea recibe inervación principalmente de la rama V1, aunque una porción inferior puede recibir inervación de V2. Al entrar en la protuberancia, las fibras del dolor y de la temperatura descienden en forma ipsolateral hacia la médula espinal cervical superior en forma del haz espinal del V par craneal, antes de hacer sinapsis con el núcleo espinal del V; esto explica las parestesias faciales que pueden ocurrir en las lesiones de la médula espinal por arriba de C2. En el tronco encefálico, el haz espinal del V se ubica adyacente al cruce de las fibras ascendentes del haz espinotalámico, lo que produce una pérdida sensitiva "cruzada" para el dolor y la temperatura (porción ipsolateral de la cara, porción contralateral de las extremidades superiores/tronco/extremidades inferiores) con lesiones de la porción lateral del tronco encefálico en su porción baja. El V par craneal está rodeado por una vaina derivada de los oligodendrocitos, más que de aquellos de las células de Schwann, con una vaina de mielina de hasta 7 mm después de haber abandonado el tronco encefálico, a diferencia de sólo unos cuantos milímetros para otros pares craneales y nervios espinales; esto puede explicar la elevada frecuencia de neuralgia del trigémino en la esclerosis múltiple **(cap. 436)**, un trastorno de la mielina de los oligodendrocitos.

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (TIC DOLOROSO)

Manifestaciones clínicas La neuralgia del trigémino se caracteriza por paroxismos de dolor muy intenso de los labios, las encías, los carrillos y el mentón y, en raras ocasiones, por afección de la división oftálmica del V par. El dolor rara vez dura más de unos segundos o 1 o 2 min, pero puede ser tan intenso que el individuo gesticule, razón por la cual se le ha llamado tic. Los paroxismos, en la forma de crisis aisladas o en grupos, tienden a reaparecer a menudo noche y día, durante varias semanas. En ocasiones surgen de manera espontánea o con movimientos de las áreas afectadas desencadenados por el habla, la masticación o la sonrisa. Otro signo característico es la presencia de zonas desencadenantes, típicamente en la cara, los labios o la lengua, que originan los ataques; los pacientes pueden indicar que los estímulos táctiles, como lavarse la cara, cepillarse los dientes o

quedar expuestos a una corriente de aire, generan dolor muy intenso. Un signo esencial de la neuralgia del trigémino es que en la exploración no se identifican signos objetivos de pérdida sensitiva.

Esta neuralgia es relativamente frecuente y se estima que en Estados Unidos su incidencia anual es de 4 a 8 casos por 100 000 personas. Afecta sobre todo a sujetos en la madurez de la vida y ancianos, y alrededor de 60% de los casos se observa en mujeres. El comienzo de manera típica es repentino y las crisis tienden a persistir semanas o meses antes de mostrar remisión espontánea. Éstas pueden ser duraderas, pero en muchos pacientes el trastorno finalmente reaparece.

Fisiopatología Los síntomas son consecuencia de la generación ectópica de potenciales de acción en fibras aferentes sensibles al dolor, de la raíz del V par craneal, antes que penetren en la cara lateral de la protuberancia. La compresión o cualquiera otra alteración del nervio causa desmielinización de las fibras gruesas de mielina que por sí mismas no transportan la sensación de dolor, pero se tornan hiperexcitables y eléctricamente acopladas con fibras más finas amielínicas u oligomielínicas muy cercanas; ello puede explicar por qué los estímulos táctiles, transportados por las fibras gruesas, estimulan paroxismos de dolor. La compresión de la raíz del nervio trigémino por un vaso sanguíneo, muy a menudo la arteria cerebelosa superior o a veces una vena tortuosa, es el origen de la neuralgia del trigémino en la mayoría de los pacientes. En casos de compresión vascular, el hundimiento encefálico por el envejecimiento y el mayor espesor de la pared de vasos y su tortuosidad pueden explicar la prevalencia de neuralgia del trigémino en etapas ulteriores de la vida.

Diagnóstico diferencial La neuralgia del trigémino debe diferenciarse de otras causas de dolor en cara y cabeza (**cap. 13**), y del dolor que surge de enfermedades del maxilar inferior, dientes o senos paranasales. El dolor por migraña (jaqueca) o cefalea en racimos tiende a ser profundo y constante, a diferencia de la neuralgia del trigémino, que genera una sensación lancinante y superficial; en raras ocasiones, la cefalea en racimos acompaña a la neuralgia del trigémino, síndrome conocido como *agrupamiento* (*cluster-tic*). Otras cefaleas raras incluyen los ataques de cefalea unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNC, *short-lasting unilateral headache attacks with conjunctival ans tearing;* **cap. 422**). En la arteritis temporal hay dolor facial superficial, pero no suele ser semejante a un latigazo, el paciente a menudo se queja de mialgias y otros síntomas, y por lo general se elevan la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythocyte sedimentation rate*) o de la proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) (**cap. 356**). Si la neuralgia del trigémino se presenta en un adulto joven o es bilateral, una de las entidades que deben considerarse de manera decidida es la esclerosis múltiple; en tales casos proviene de una placa desmielinizante en la zona de penetración de la raíz del V par en la protuberancia; a menudo se identifica en la exploración cuidadosa algún signo de pérdida sensitiva en la cara. Los casos que son consecuencia de masas patológicas, como aneurismas, neurofibromas, schwannomas vestibulares (acústicos), o meningiomas, por lo común producen signos objetivos de pérdida sensitiva en la distribución del trigémino (neuropatía trigémina, véase adelante).

Valoración por estudios de laboratorio Está indicada la medición de ESR o CRP si se sospecha arteritis temporal. En casos típicos de neuralgia del trigémino, casi nunca son necesarios los estudios de imágenes, aunque pueden ser valiosos si la esclerosis múltiple es una posibilidad, así como para valorar lesiones vasculares suprayacentes a fin de planear el procedimiento quirúrgico para descompresión.

TRATAMIENTO

Neuralgia del trigémino

El tratamiento con carbamazepina resulta eficaz en casi 50 a 75% de los pacientes. Debe iniciarse con una sola dosis de 100 mg con la comida y aumentarse de manera progresiva 100 mg/día en fracciones cada 1 o 2 días, hasta que se consiga un alivio notable (>50%) del dolor. La mayoría de los pacientes precisa una dosis de sostén de 200 mg c/6 h. Las dosis superiores a 1 200 mg/día no resultan más eficaces. Los efectos secundarios más importantes de la carbamazepina son mareo, inestabilidad, sedación y, en raras ocasiones, agranulocitosis. Si el tratamiento resulta eficaz, suele mantenerse durante casi 1 mes, para retirarlo a continuación de modo escalonado según la respuesta del paciente. La oxcarbazepina (300 a 1 200 mg c/12 h) es una alternativa a la carbamazepina, tiene menor toxicidad para la médula ósea y es probable que tenga la misma eficacia. Si estos fármacos no se toleran o resultan ineficaces, otras opciones son lamotrigina, 400 mg al día, o difenilhidantoinato, 300 a 400 mg al día. También puede administrarse baclofeno, ya sea solo o combinado con un anticonvulsivo. La dosis inicial es 5 a 10 mg c/8 h, con aumento gradual en caso necesario hasta 20 mg c/6 h.

Si el tratamiento farmacológico falla, debe ofrecerse el quirúrgico. El método más frecuente en la actualidad es la descompresión microvascular para aliviar la presión sobre el nervio trigémino a su salida de la protuberancia anular. Este procedimiento requiere una craneotomía suboccipital. Con base en datos limitados, este procedimiento parece tener una eficacia >70% y tasa baja de recurrencia en los sujetos que responden a él; la respuesta es mejor para los síntomas típicos, parecidos a un tic, que para el dolor facial no lancinante. En algunos casos hay daño perioperatorio al VIII o VII pares craneales, o al cerebelo; también es posible un síndrome de fuga posoperatoria del líquido cefalorraquídeo (LCR). La angiografía por resonancia magnética de alta resolución preoperatoria permite visualizar las relaciones entre el origen del V par craneal y los vasos sanguíneos cercanos.

La radiocirugía con bisturí de rayos gamma también se usa en el tratamiento y produce el alivio completo del dolor (aunque a veces se retrasa al inicio) en más del 66% de los pacientes, con bajo riesgo de entumecimiento facial persistente; a veces la respuesta es duradera, pero el dolor recurre en 2 o 3 años en la mitad de los pacientes. Comparada con la descompresión quirúrgica, la cirugía con bisturí de rayos gamma parece un poco menos eficaz, pero tiene menos complicaciones graves.

Otro procedimiento, la rizotomía térmica por radiofrecuencia, produce una lesión calórica en el ganglio del trigémino o en el nervio trigémino. Se usa menos ahora que antes. Más del 95% de los pacientes experimenta alivio de corto plazo, pero los estudios de largo plazo indican que el dolor recurre hasta en un tercio de los pacientes tratados. Es frecuente el entumecimiento facial después de la operación; puede haber debilidad del masetero (mandibular), sobre todo después de procedimientos bilaterales, y denervación corneal con queratitis secundaria luego de la rizotomía por neuralgia del trigémino en la primera división.

NEUROPATÍA DEL TRIGÉMINO

Hay varios trastornos que pueden afectar al nervio trigémino (**cuadro 433-1**). La mayor parte de ellos provoca pérdida de sensibilidad en la cara o debilidad en los músculos mandibulares. La desviación de la mandíbula al abrir la boca indica debilidad de los músculos pterigoideos del mismo lado hacia el cual se desvía la mandíbula. Algunos casos provienen del sín-

CUADRO 433-1 Trastornos del nervio trigémino

Lesiones nucleares (del tronco encefálico)
Esclerosis múltiple
Apoplejía
Siringobulbia
Glioma
Linfoma
Lesiones preganglionares
Neurinoma acústico
Meningioma
Metástasis
Meningitis crónica
Aneurisma cavernoso carotídeo
Lesiones del ganglio de Gasser
Neurinoma del trigémino
Herpes zóster
Infección (extensión de una otitis media o de una mastoiditis)
Lesiones del nervio periférico
Carcinoma nasofaríngeo
Traumatismo
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Sjögren
Colagenopatías
Sarcoidosis
Lepra
Fármacos (estilbamidina, tricloroetileno)
Neuropatía trigémina idiopática

drome de Sjögren o de alguna colagenopatía como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia o la enfermedad mixta de tejido conjuntivo. Entre las causas infecciosas hay que pensar en herpes zóster (agudo o posherpético) y lepra. Los tumores de la fosa craneal media (meningiomas), del nervio trigémino (schwannomas) o de la base del cráneo (metástasis) pueden producir una combinación de signos motores y sensitivos. Las lesiones del seno cavernoso pueden afectar a la primera y segunda ramas del nervio trigémino, y las lesiones de la hendidura esfenoidal pueden afectar a la primera rama (oftálmica). La anestesia corneal que se produce incrementa el riesgo de ulceración de la córnea (neuroqueratitis).

La pérdida sensitiva aislada sobre la barbilla (neuropatía mentoniana) puede ser la única manifestación de un cáncer diseminado. En raras ocasiones se observa una forma idiopática de neuropatía trigémina, que cursa con sensación de entumecimiento y parestesias (a veces bilaterales), y pérdida de sensibilidad en la zona del nervio trigémino, pero sin debilidad de la mandíbula. La norma es la recuperación gradual. Un síntoma del tétanos **(cap. 147)** es el espasmo tónico de los músculos de la masticación, conocido como *trismus;* puede producirse en individuos que reciben fenotiazinas.

DEBILIDAD DEL NERVIO FACIAL

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

(Fig. 433-2) El VII par craneal inerva todos los músculos implicados en la expresión facial. Su componente sensitivo es pequeño (nervio intermediario); transporta la sensación gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua y, probablemente, los impulsos cutáneos de la pared anterior del conducto auditivo externo. El núcleo motor del VII par craneal se sitúa por delante y lateralmente respecto al núcleo del motor ocular externo. Tras abandonar la protuberancia, el VII nervio se introduce en el conducto auditivo interno junto con el nervio acústico. El nervio continúa su trayecto en su propio conducto óseo, el conducto facial, y sale del cráneo a través del agujero estilomastoideo. Luego, pasa a través de la parótida y se subdivide para inervar a los músculos faciales.

La interrupción completa del nervio facial en el agujero estilomastoideo paraliza todos los músculos de la expresión facial. La comisura bucal queda flácida, se borran los pliegues y los surcos cutáneos, la frente pierde sus arrugas y el paciente no puede cerrar el ojo. Al intentar cerrar los párpados, el ojo del lado paralizado se ve desplazado hacia arriba (fenómeno de Bell*)*. El párpado inferior pierde su tono y se aleja de la conjuntiva, de manera que las lágrimas caen sobre la mejilla. La comida se acumula entre los dientes y los labios, y la saliva puede escaparse por la comisura bucal. El paciente presenta una sensación de pesadez o entumecimiento en la cara, aunque no suele demostrarse pérdida sensitiva alguna, y el sentido del gusto permanece intacto. Cuando la lesión ocurre en el trayecto que atraviesa el oído medio, se pierde el sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua del mismo lado. Si se interrumpe la rama que inerva al músculo del estribo, se produce hiperacusia (sensibilidad dolorosa para los sonidos fuertes). Las lesiones en el segmento que discurre por el conducto auditivo interno también pueden afectar a los nervios auditivo y vestibular adyacentes, produciendo sordera, acúfenos o mareo. Las lesiones protuberanciales que causan parálisis de la cara suelen afectar al núcleo del motor ocular externo y con frecuencia a las vías corticoespinales y sensitivas.

Si la parálisis facial periférica ha persistido durante algún tiempo y la recuperación de la función motora es incompleta, se puede producir una especie de contractura difusa continua de los músculos faciales. La hendidura palpebral se estrecha y los pliegues nasolabiales aparecen hundidos. Los intentos para mover un grupo de músculos faciales provocan la contracción de todos ellos (movimientos asociados o sincinesia*)*. Pueden producirse espasmos faciales, iniciados por movimientos faciales (espasmo hemifacial*)*. La regeneración anómala de las fibras del VII nervio puede ocasionar otros trastornos molestos. Si las fibras que originalmente conectaban con el músculo orbicular de los ojos terminan inervando al músculo orbicular de los labios, el cierre de los párpados puede provocar la retracción de la boca; o bien, si las fibras que antes inervaban a los músculos de la cara terminan inervando a la glándula lagrimal, tras la realización de cualquier actividad con los músculos faciales, como el comer, se produce un lagrimeo anormal ("lágrimas de cocodrilo"). Otra sincinesia facial poco frecuente consiste en que al abrir la boca se cierran los párpados del lado de la parálisis facial (guiño mandibular).

PARÁLISIS DE BELL

La parálisis de Bell es la forma más común de parálisis facial. La incidencia anual de este trastorno idiopático se sitúa en casi 25 casos por 100 000 personas al año o en promedio una de 60 personas durante toda la vida. Los factores de riesgo incluyen embarazo y diabetes mellitus.

Manifestaciones clínicas El comienzo de la parálisis de Bell es bastante brusco y como norma general alcanza el nivel máximo de debilidad pasadas 48 h. Uno o 2 días antes de la parálisis, el paciente puede presentar dolor detrás del oído. Suele haber pérdida unilateral de la sensibilidad gustativa e hiperacusia. En algunos casos se observa una ligera linfocitosis en el LCR. La MRI puede revelar edema y refuerzo uniforme del ganglio geniculado y del nervio facial y, en algunos casos, atrapamiento del nervio edematoso dentro del hueso temporal. Alrededor de 80% de los pacientes se recupera al cabo de unas cuantas semanas o meses. La electromiografía puede tener algún valor; si se observan signos de denervación al cabo de 10 días, éstos indican que se ha producido una degeneración axónica y que pasará mucho tiempo (3 meses, como regla) antes que se produzca la regeneración, que en todo caso puede ser incompleta. La presencia de una parálisis incompleta en la primera semana es el signo pronóstico más favorable. Se han indicado recurrencias en casi 7% de los casos.

Fisiopatología En la parálisis aguda de Bell hay inflamación del nervio facial con células mononucleares, consistente con una causa infecciosa o inmunitaria. Con frecuencia se detecta DNA del virus herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipo 1 en el líquido endoneural y el músculo auricular posterior, lo que sugiere que una reactivación de este virus en el ganglio geniculado podría ser la causa en la mayoría de los pacientes. La reactivación del virus de varicela zóster se relacionó con parálisis de Bell hasta en un tercio de los casos y podría ser la segunda causa más frecuente. Con menor frecuencia se han vinculado varios virus más. También se reportó una mayor incidencia de parálisis de Bell entre los receptores de la vacuna intranasal desactivada para gripe (influenza); se formuló la hipótesis de que esto podría deberse a la enterotoxina de *Escherichia coli* usada como coadyuvante o a la reactivación del virus latente.

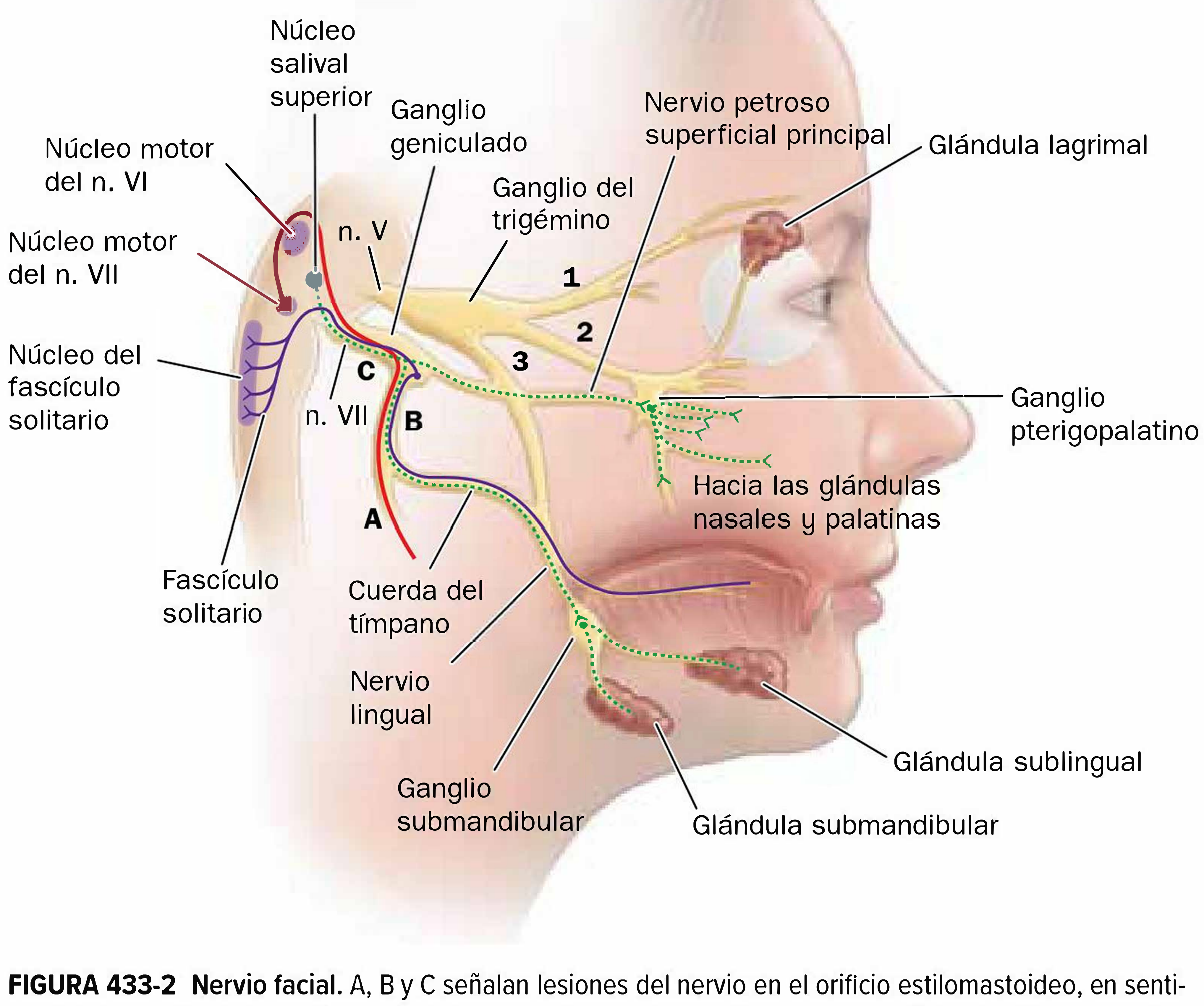


FIGURA 433-2 Nervio facial. A, B y C señalan lesiones del nervio en el orificio estilomastoideo, en sentido distal y proximal al ganglio geniculado, respectivamente. Las *líneas verdes* señalan las fibras parasimpáticas, las *rojas* indican las fibras motoras y las *violeta* señalan fibras aferentes viscerales (gusto). *(Adaptada de MB Carpenter: Core Text of Neuroanatomy, 2ª ed. Williams & Wilkins, 1978.)*

Diagnóstico diferencial Hay muchas otras causas de parálisis facial aguda que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la parálisis de Bell. La enfermedad de Lyme puede causar parálisis facial unilateral o bilateral; en áreas endémicas es probable que 10% o más de los casos de parálisis facial se deban a la infección con *Borrelia burgdorferi* **(cap. 181)**. El síndrome de Ramsay Hunt, causado por la reactivación de herpes zóster en el ganglio geniculado, consiste en parálisis facial grave acompañada de una erupción vesicular en el conducto auditivo externo, a veces también en la faringe y otras regiones tegumentarias craneales; a menudo se afecta también el VIII par craneal. En la sarcoidosis **(cap. 360)** y en el síndrome de Guillain-Barré **(cap. 439)** hay parálisis facial, a menudo bilateral. La lepra afecta con frecuencia al nervio facial, y también puede haber neuropatía facial en la diabetes mellitus, enfermedades del tejido conjuntivo, incluido el síndrome de Sjögren, y en la amiloidosis. El raro síndrome de Melkersson-Rosenthal consiste en parálisis facial recurrente; edema facial (sobre todo labial) recurrente, al final permanente, y un elemento menos constante, el plegamiento de la lengua. Se desconoce su causa. Los neuromas acústicos con frecuencia comprimen al nervio facial. Los infartos, las lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple y los tumores son las lesiones protuberanciales frecuentes que interrumpen las fibras del nervio facial; por lo general otros signos de afección del tronco encefálico están inusualmente presentes. Los tumores que invaden el hueso temporal (cuerpo carotídeo, colesteatoma, quiste dermoide) pueden causar parálisis facial, pero el inicio es insidioso y la evolución es progresiva.

Todas estas formas de parálisis facial periférica o nuclear deben diferenciarse de la forma supranuclear. En esta última, los músculos frontal y orbicular de los párpados se afectan menos que aquellos de la porción inferior de la cara, porque los músculos de la porción superior de la cara reciben inervación de vías corticobulbares provenientes de ambas cortezas motoras, mientras que los músculos de la porción inferior de la cara reciben inervación sólo del hemisferio opuesto. En las lesiones supranucleares puede haber una disociación entre los movimientos faciales voluntarios y los psicógenos, y con frecuencia se asocia un cierto grado de parálisis del brazo y de la pierna, o es posible que haya un cuadro afásico (en las lesiones del hemisferio dominante).

Valoración de laboratorio Por lo general, el diagnóstico de parálisis de Bell puede corroborarse clínicamente en aquellos pacientes con: 1) presentación típica, 2) ausencia de factores de riesgo y de síntomas previos de otras causas de parálisis facial, 3) ausencia de lesiones cutáneas de herpes zóster en el conducto auditivo externo y 4) una valoración neurológica normal, con excepción del nervio facial. Es importante prestar atención al VIII par craneal, que discurre próximo al nervio facial en la unión bulboprotuberancial y en el hueso temporal, y a los otros pares craneales. En casos atípicos o inciertos, están indicados la medición de ESR o CRP, prueba para diabetes mellitus, valor cuantitativo de Lyme, estudios de enzima convertidora de angiotensina e imágenes torácicas para descartar sarcoidosis, una punción lumbar en caso de posible síndrome de Guillain-Barré o resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). A menudo, la MRI muestra inflamación e intensificación del nervio facial en la parálisis de Bell idiopática **(fig. 433-3)**.

TRATAMIENTO

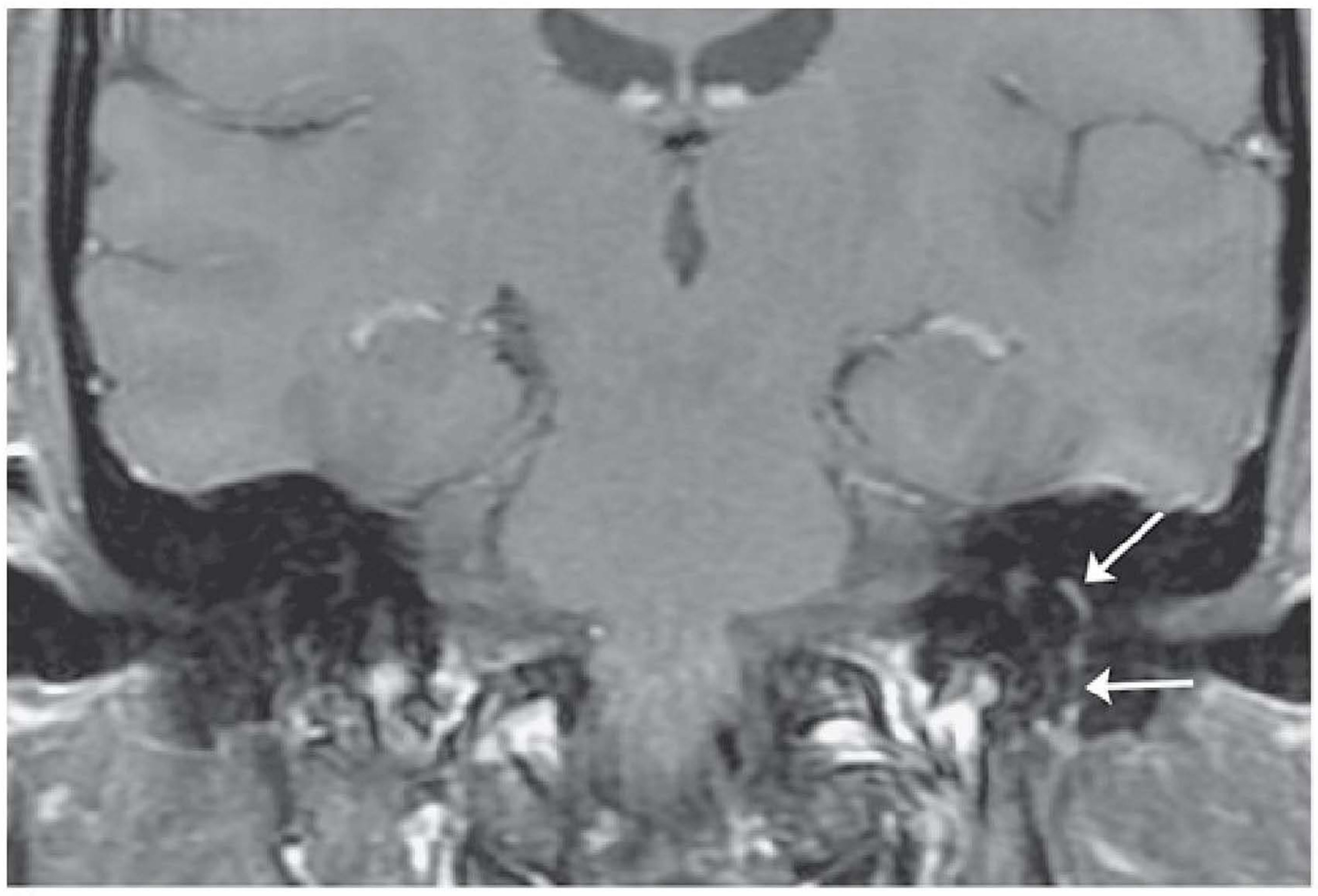
Parálisis de Bell

Las medidas sintomáticas incluyen 1) uso de cinta de papel para deprimir el párpado superior durante el sueño y evitar la sequedad corneal; 2) lágrimas artificiales, y 3) masaje en los músculos debilitados. Un ciclo de glucocorticoides, como prednisona en dosis de 60 a 80 mg/día durante los 5 primeros días, disminuyendo luego la dosis durante los 5 días siguientes, parece que acorta el periodo de recuperación y mejora de manera moderada el pronóstico funcional. Aunque estudios clínicos grandes, con asignación al azar y grupo testigo no encontraron beneficios adicionales con fármacos antivirales como valaciclovir (1 000 mg/día durante 5 a 7 días) o aciclovir (400 mg cinco veces al día por 10 días) en comparación con los glucocorticoides solos, algunos datos sugieren que el tratamiento combinado con prednisona y valaciclovir podría ser marginalmente mejor que la prednisolona sola, en especial en pacientes con cuadros clínicos graves. Para pacientes con parálisis de Bell permanente, se han utilizado varios procedimientos quirúrgicos estéticos para restablecer el aspecto relativamente simétrico de la cara.

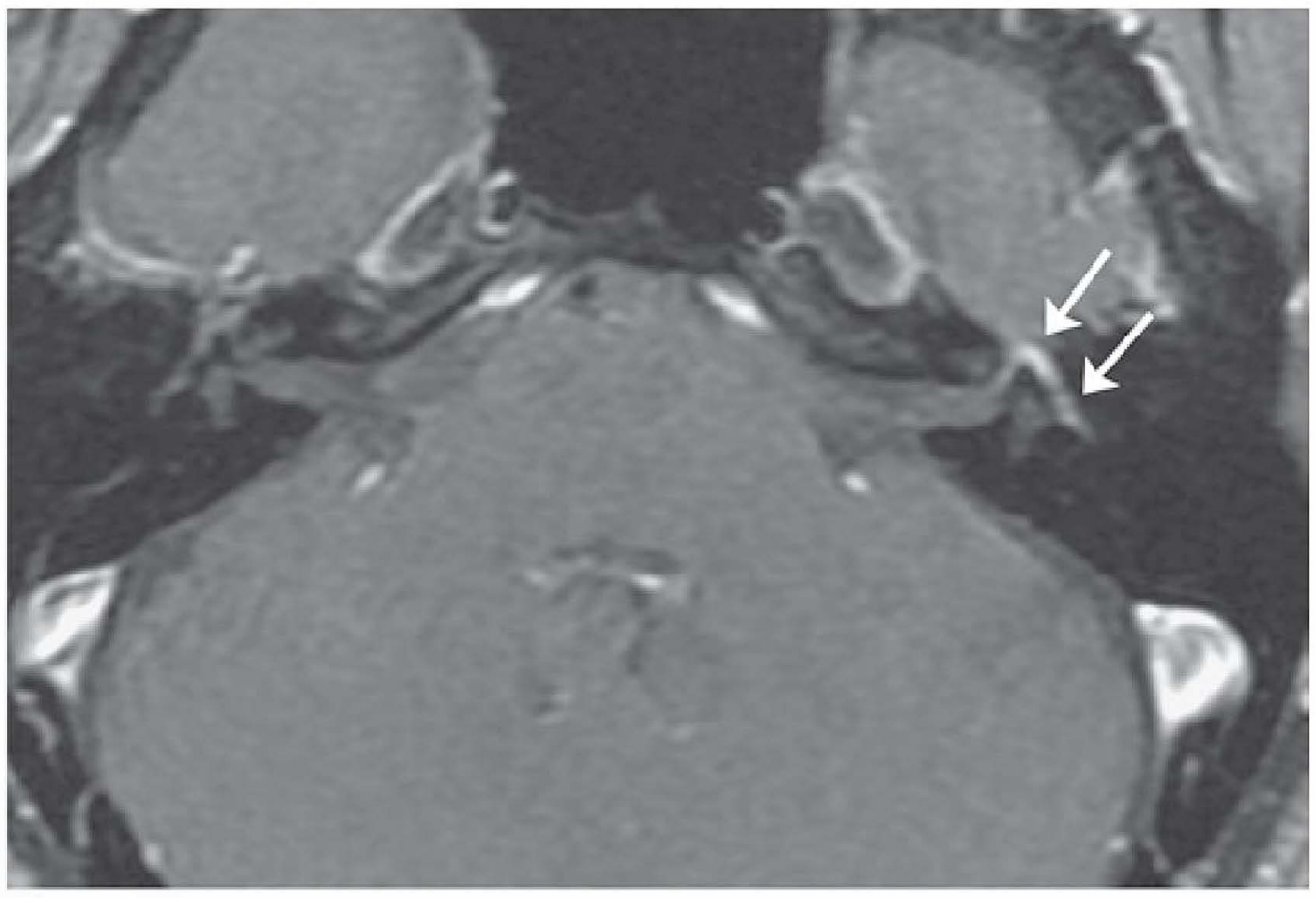
OTROS TRASTORNOS MOTORES DE LA CARA

El espasmo hemifacial consiste en contracciones involuntarias irregulares indoloras en un lado de la cara. La mayor parte de los casos parecen causados por compresión vascular del nervio facial emergente de la protuberancia anular. Otros casos se desarrollan como secuela de la parálisis de Bell o son secundarios a la compresión, desmielinización o ambas del nervio por un tumor, infección o esclerosis múltiple. Los casos leves pueden tratarse con carbamazepina, gabapentina o, si estos fármacos fallan, con baclofeno. Las inyecciones locales de toxina botulínica en los músculos afectados alivia los espasmos durante 3 a 4 meses y las inyecciones pueden repetirse. Los casos resistentes causados por compresión vascular suelen mejorar con la descompresión quirúrgica del nervio facial. El blefaroespasmo es el espasmo recurrente involuntario de ambos párpados que se observa en ancianos como fenómeno aislado, o con grados variables de espasmo de otros músculos de la cara. Los casos graves y persistentes de blefaroespasmo se pueden tratar por la inyección local de toxina botulínica en el músculo orbicular de los párpados. La mioquimia facial denota espasmos finos de los músculos de la cara; puede ser causada por esclerosis múltiple o surgir después del síndrome de Guillain-Barré **(cap. 439)**.

La hemiatrofia facial afecta principalmente a las mujeres y se caracteriza por la desaparición del tejido adiposo en la dermis y tejido celular subcutáneo de un lado de la cara. Comienza por lo general en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta y tiene un carácter lentamente progresivo. En sus etapas más avanzadas, el lado afectado de la cara aparece demacrado, la piel es delgada, arrugada y de coloración más bien oscura. El vello facial puede aparecer blanquecino, se desprende con facilidad y las glándulas sebáceas se atrofian. Puede haber afectación bilateral. En algunos casos, la causa puede ser una forma limitada de esclerosis sistémica (esclerodermia). No existe otro tratamiento más que el trasplante de piel y grasa subcutánea con fines estéticos.



A



B

FIGURA 433-3 Imágenes axial y coronal con ponderación en T1 después de inyección de gadolinio con supresión de grasa que demuestran intensificación lineal uniforme difusa del nervio facial izquierdo, que abarca la rodilla del nervio y los segmentos timpánico y mastoideo dentro del hueso temporal (*flechas*). No hay evidencia de alguna masa. Aunque son muy sugerentes de parálisis de Bell, puede haber signos similares en otros trastornos, como enfermedad de Lyme, sarcoidosis y diseminación maligna perineural.

CUADRO 433-2 Síndromes de los pares craneales

LOCALIZACIÓN	PARES CRANEALES	CAUSA HABITUAL
Hendidura esfenoidal (orbitaria superior)	III, IV, primera división del V, VI	Tumores invasores del hueso esfenoidal; aneurismas
Pared lateral del seno cavernoso	III, IV, primera división del V, VI, generalmente con proptosis	Infección, trombosis, aneurisma o fístula del seno cavernoso; tumores invasores con origen en los senos paranasales y la silla turca; granuloma benigno que responde a los glucocorticoides
Espacio retroesfenoidal	II, III, IV, V, VI	Tumores de gran tamaño de la fosa craneal media
Vértice de la porción petrosa del temporal	V, VI	Petrositis; tumores del peñasco
Conducto auditivo interno	VII, VIII	Tumores del peñasco (dermoides, etc.); procesos infecciosos; neurinoma acústico
Ángulo pontocerebeloso	V, VII, VIII y algunas veces el IX	Neurinoma acústico; meningioma
Agujero rasgado posterior	IX, X, XI	Tumores y aneurismas
Espacio laterocondíleo posterior	IX, X, XI, XII	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo y tumores metastásicos
Espacio retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII y síndrome de Horner	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo, de los ganglios linfáticos; tumores metastáticos, adenitis tuberculosa

TRASTORNOS DE OTROS PARES CRANEALES

NEURALGIA DEL GLOSOFARÍNGEO

Esta neuralgia abarca el IX par craneal (glosofaríngeo) y a veces segmentos del X (nervio vago). Se asemeja a la neuralgia del trigémino en algunos aspectos, aunque es mucho menos frecuente. El dolor es intenso y paroxístico; nace en una mitad de la faringe, aproximadamente en la fosa amigdalina. En algunos pacientes, el dolor se localiza en el oído o puede irradiar de la faringe al oído, al haber ataque de la rama timpánica del glosofaríngeo. Los espasmos dolorosos pueden ser desencadenados por la deglución o la tos. No se detecta deficiencia motora o sensitiva alguna; por las fibras del nervio glosofaríngeo cursan las sensaciones del gusto al tercio posterior de la lengua y, junto con el nervio vago, las sensaciones a la retrofaringe. Se han señalado síntomas cardiacos, como bradicardia o asistolia, hipotensión o lipotimia. La neuralgia del glosofaríngeo puede ser consecuencia de compresión vascular, esclerosis múltiple o tumores, pero muchos casos son idiopáticos. Las medidas médicas son similares a las que se siguen contra la neuralgia del trigémino y la carbamazepina por lo común es el fármaco de primera elección. Si la farmacoterapia es ineficaz, a menudo se obtienen buenos resultados con procedimientos quirúrgicos que incluyen la descompresión microvascular en caso de que sea evidente la compresión por un vaso, o la rizotomía de las fibras del glosofaríngeo y el nervio vago a nivel del globo de la yugular.

Puede haber neuropatía glosofaríngea junto con parálisis del nervio vago y el accesorio en la infección por herpes zóster o en caso de tumor o aneurisma en la fosa posterior o en el agujero yugular. Disfonía por parálisis de una cuerda vocal, dificultades en la deglución, desviación del paladar blando hacia el lado intacto, anestesia de la pared posterior de la faringe y debilidad de la parte superior de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo constituyen el síndrome del agujero rasgado posterior **(cuadro 433-2)**.

DISFAGIA Y DISFONÍA

Si se interrumpe el segmento intracraneal de un nervio vago (X par) hay descenso del paladar blando del mismo lado y no se eleva con la fonación. Se produce una pérdida del reflejo nauseoso del mismo lado, así como del "movimiento de cortina" de la pared lateral de la faringe, donde los pilares del velo del paladar se mueven medialmente a medida que el paladar se eleva al decir "ah". La voz es ronca, ligeramente nasal, y la cuerda vocal permanece inmóvil en posición intermedia entre la abducción y la aducción. También se puede producir una pérdida de sensibilidad en el conducto auditivo externo y en la parte posterior del pabellón auricular.

En la difteria se pueden afectar las ramas faríngeas de ambos nervios vagos; la voz es nasal y durante la deglución se produce la regurgitación de líquidos a través de la nariz.

La lesión del nervio vago en la vaina carotídea puede ocurrir durante la disección de carótida o después de endarterectomía. El nervio vago puede afectarse en las meninges por la presencia de procesos neoplásicos e infecciosos, y a nivel intrabulbar por tumores y lesiones vasculares (p. ej., en el síndrome bulbar lateral) y en los casos de enfermedad de la motoneurona. Este nervio puede resultar afectado en caso de infección por el virus del herpes zóster. La polimiositis y la dermatomiositis, que causan ronquera y disfagia por afección directa de los músculos laríngeos y faríngeos, pueden confundirse con una afección del nervio vago. La disfagia también es un síntoma en algunos pacientes con distrofia miotónica. **Véanse en el capítulo 40 las formas no neurológicas de disfagia.**

Los nervios laríngeos recurrentes, especialmente el izquierdo, se lesionan con mayor frecuencia por procesos intratorácicos. Los aneurismas del cayado aórtico, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda y los tumores mediastínicos y bronquiales son causas mucho más frecuentes de parálisis aislada de una cuerda vocal que los procesos intracraneales. Sin embargo, no se conoce el origen de un número importante de casos de parálisis del nervio laríngeo recurrente.

Cuando el médico se enfrenta a un caso de parálisis laríngea, conviene que intente determinar el sitio de la lesión. Si es intrabulbar, suele haber otros signos como disfunción cerebelosa ipsolateral, pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara ipsolateral y en el brazo y pierna contralaterales, así como síndrome de Horner ipsolateral. Si la lesión es extrabulbar, con frecuencia se afectan los nervios glosofaríngeo y espinal (síndrome del agujero rasgado posterior). Cuando la afección extracraneal se produce en el espacio laterocondíleo posterior o en el retroparotídeo, se puede producir una combinación de parálisis de los pares craneales IX, X, XI y XII, junto con un síndrome de Horner (cuadro 433-2). Cuando no hay una pérdida sensitiva en el paladar y en la faringe y no se produce debilidad del paladar ni disfagia, la lesión está situada por debajo del origen de las ramas faríngeas, que abandonan el nervio vago en la región cervical alta; en estos casos, la localización habitual de la lesión es el mediastino.

DEBILIDAD DE LOS MÚSCULOS DEL CUELLO

La afección aislada del nervio espinal o accesorio (XI par craneal) puede producirse en cualquier punto de su trayecto, dando lugar a una parálisis parcial o completa de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Ocurre con mayor frecuencia que la afección de este nervio se relaciona con deficiencia de los pares craneales IX y X, lo que se produce a la altura del agujero rasgado posterior o tras su salida del cráneo (cuadro 433-2). Se ha descrito una forma idiopática de neuropatía del nervio espinal, similar a la parálisis de Bell, que en ocasiones puede ser recurrente. La mayoría de los pacientes, aunque no todos, se recupera.

PARÁLISIS DE LA LENGUA

El nervio hipogloso (XII par craneal) inerva a los músculos ipsolaterales de la lengua. El núcleo del nervio y los axones que de él salen pueden verse afectados por lesiones intrabulbares, como tumores, poliomielitis o, más a menudo, por enfermedad motoneurona. Las lesiones de las meninges basales y de los huesos occipitales (platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales, enfermedad de Paget) pueden comprimir al nervio en su trayecto extrabulbar, o en el conducto hipogloso. Se producen a veces lesiones aisladas de causa desconocida. Semanas o meses después de la lesión del nervio, la lengua presenta atrofia y fasciculaciones.

PARÁLISIS DE VARIOS PARES CRANEALES

Un mismo proceso patológico puede afectar a varios pares craneales. En esta situación, el principal problema clínico es determinar si la lesión se sitúa en el tronco encefálico o fuera de él. Las lesiones situadas en la superficie del tronco encefálico producen una afección (con frecuencia de manera consecutiva) de los pares craneales contiguos, y más tarde una ligera afección de las vías sensitivas y motoras largas y de las estructuras segmentarias del interior del tronco encefálico. Ocurre lo contrario en las lesiones primarias dentro del tronco encefálico. Es más probable que una lesión extrabulbar provoque erosión ósea o aumento del tamaño de los orificios de salida de los pares craneales. La lesión intrabulbar que afecta a pares craneales suele producir una parálisis motora o sensitiva cruzada (signos de pares craneales en un lado y signos de vías largas en el lado opuesto del cuerpo).

La afección de pares craneales múltiples fuera del tronco encefálico suele ser resultado de traumatismo, infecciones localizadas como virus de varicela zóster, causas infecciosas y no infecciosas de meningitis (en particular carcinomatosas) **(caps. 133 y 134)**, enfermedades granulomatosas como la granulomatosis activa y poliangitis **(cap. 356)**, enfermedad de Behçet, vasculopatías como las relacionadas con diabetes, aneurismas en fase de agrandamiento o tumores infiltrantes de origen local. Entre estos últimos, los cán-

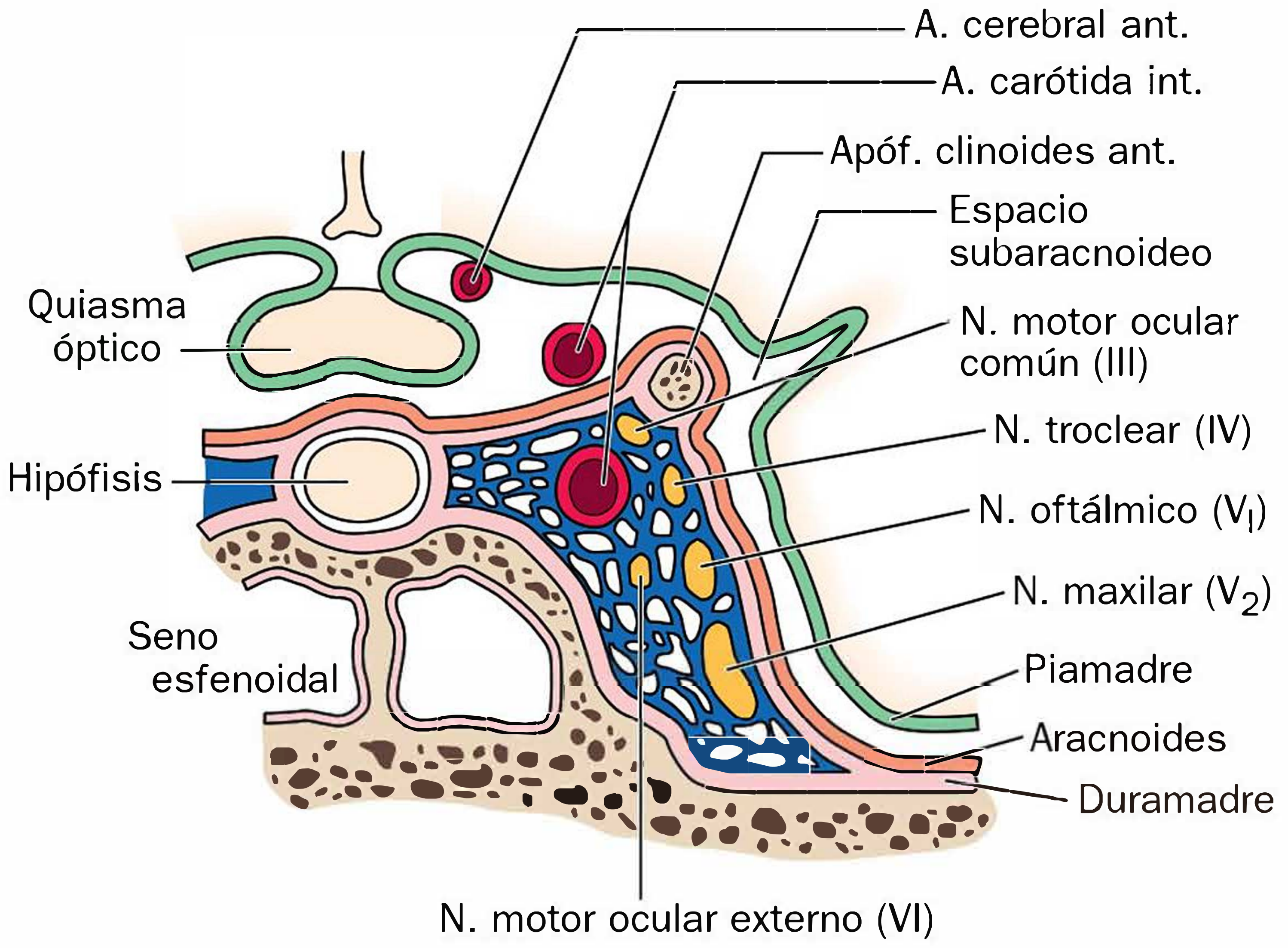


FIGURA 433-4 Anatomía del seno cavernoso en una sección coronal que ilustra la localización de los pares craneales en relación con el seno venoso, la arteria carótida interna (que desde este plano se acoda anteriormente) y las estructuras circundantes.

ceres nasofaríngeos, los linfomas, neurofibromas, meningiomas, cordomas, colesteatomas, carcinomas y sarcomas afectan de forma sucesiva los pares craneales más bajos. Por las relaciones anatómicas que tienen, las parálisis de múltiples nervios forman una serie de síndromes característicos señalados en el cuadro 433-2. La sarcoidosis es la causa de algunos casos de neuropatía múltiple de pares craneales; tuberculosis, malformación de Chiari, platibasia e invaginación de la base del cráneo. Un trastorno totalmente motor sin atrofia siempre plantea la duda de miastenia grave **(cap. 440)**. Como se comentó, el síndrome de Guillain-Barré suele afectar ambos nervios faciales. En la variante de Fisher de dicho síndrome, surge paresia oculomotora con ataxia y arreflexia de las extremidades **(cap. 439)**. La encefalopatía de Wernicke puede originar una oftalmoplejía grave combinada con otros signos del tronco encefálico **(cap. 301)**.

El síndrome del seno cavernoso **(fig. 433-4)** es un padecimiento característico y a menudo fatal. El cuadro inicial es el de dolor orbitario o facial; surge edema de la órbita y quemosis por oclusión de las venas oftálmicas; fiebre; neuropatía oculomotora que afecta el III, IV y VI pares craneales, así como neuropatía del trigémino que incluye las ramas oftálmica (V1) y a veces la maxilar superior (V2) de dicho nervio. La causa más frecuente es la trombosis del seno cavernoso que suele ser consecuencia de infección por celulitis orbitaria (a menudo por *Staphylococcus aureus*), alguna infección de la piel en la cara o sinusitis (en particular por mucormicosis en los diabéticos); otras causas comprenden el aneurisma de la arteria carótida, una fístula carotídeo-cavernosa (puede haber soplo orbitario), meningioma, carcinoma nasofaríngeo, otros tumores o un trastorno granulomatoso idiopático (síndrome de Tolosa-Hunt). Los dos senos cavernosos se comunican directamente a través de conductos intercavernosos; así, el ataque de una mitad puede extenderse a la contraria y el cuadro ser bilateral. El diagnóstico oportuno es esencial, sobre todo en casos producidos por infección; el tratamiento depende de la etiología subyacente.

En casos infecciosos resultan esenciales medidas como la administración inmediata de antibióticos de amplio espectro, el drenaje de cualesquiera cavidades con abscesos y la identificación del microorganismo patógeno. Los anticoagulantes pueden ser beneficiosos en casos de trombosis primaria. A veces se necesita reparar u ocluir la arteria carótida, para tratar fístulas o aneurismas. El síndrome de Tolosa-Hunt suele mejorar con los glucocorticoides. Casi siempre se observa una mejoría drástica del dolor en unos cuantos días; por lo general, la prednisona oral (60 mg al día) se continúa por 2 semanas y luego se reduce de forma gradual durante 1 mes o más, si recurre el dolor. En ocasiones es necesario añadir fármacos inmunodepresores, como azatioprina o metotrexato para conservar la respuesta inicial a los glucocorticoides.

A veces se observa una forma idiopática de afección de pares craneales múltiples en uno o ambos lados. El síndrome comprende dolor facial terebrante, seguido de parálisis de nervios motores craneales. El cuadro clínico se traslapa con el del síndrome de Tolosa-Hunt y al parecer se debe a la inflamación idiopática de la duramadre, alteración que a veces se visualiza en la MRI. El síndrome suele mejorar con glucocorticoides.

LECTURAS ADICIONALES

Cruccu G *et al.*: Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. Neurology 87:220, 2016.

Gagyor I *et al.*: Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev (11):CD001869, 2015.

Kelly HR, Curtin HD: Imaging of skull base lesions. Handb Clin Neurol 135:637, 2016.

Madhok VB *et al.*: Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev 7:CD001942, 2016.

434 Enfermedades de la médula espinal

Stephen L. Hauser

Las enfermedades de la médula espinal tienen a menudo, consecuencias devastadoras. Pueden producir tetraplejía, paraplejía y déficit sensitivos mucho más intensos que los que producirían en cualquier otra parte del sistema nervioso; esto se debe a que la médula espinal contiene, en un área de superficie relativamente pequeña, casi la totalidad de los sistemas motores eferentes y de los sistemas sensitivos aferentes de tronco y las extremidades. Muchas enfermedades de la médula espinal son reversibles si son reconocidas y tratadas en estadios iniciales **(cuadro 434-1)**; por ello, constituyen una de las urgencias neurológicas más críticas. El uso racional de los procedimientos diagnósticos, guiado por un buen conocimiento de la anatomía y de las manifestaciones clínicas de las enfermedades medulares más frecuentes, suele ser la mejor forma de obtener un buen resultado.

CUADRO 434-1 Trastornos de la médula espinal susceptibles de tratamiento
Por compresión
Neoplasias epidurales, intradurales o intramedulares
Absceso epidural
Hemorragia epidural
Espondilosis cervical
Hernia discal
Compresión postraumática por fractura o desplazamiento de vértebras o hemorragia
Origen vascular
Malformación arteriovenosa
Síndrome antifosfolípido y otros estados de hipercoagulación
Causas inflamatorias
Esclerosis múltiple
Neuromielitis óptica
Mielitis transversa
Sarcoidosis
Mielopatía relacionada con el síndrome de Sjögren
Mielopatía relacionada con lupus eritematoso sistémico
Vasculitis
Origen infeccioso
Virus: VZV, HSV-1 y 2, CMV, VIH, HTLV-I, otros
Bacterias y micobacterias: *Borrelia*, *Listeria*, sífilis, otros
Mycoplasma pneumoniae
Parásitos: esquistosomosis, toxoplasmosis, cisticercosis
Factores propios del desarrollo
Siringomielia
Mielomeningocele
Síndrome de compresión medular
Enfermedades metabólicas
Deficiencia de vitamina B_{12} (degeneración combinada subaguda)
Deficiencia de cobre

CMV, citomegalovirus; HSV, virus de herpes simple; HTLV, virus linfotrópico de células T humano; VZV, virus de varicela-zóster.

ESTUDIO DEL PACIENTE:

Enfermedad de la médula espinal

ANATOMÍA DE LA MÉDULA ESPINAL RELACIONADA CON LOS SIGNOS CLÍNICOS

La médula espinal es una prolongación fina y tubular del sistema nervioso central que se extiende a lo largo del canal óseo vertebral. Se origina en el bulbo raquídeo y continúa en sentido caudal hasta el cono medular al nivel lumbar; su extensión fibrosa, el *filum terminale*, termina en el cóccix. La médula espinal en el adulto mide casi 46 cm de largo, tiene un contorno oval o redondo que aparece ensanchado en las regiones cervical y lumbar, donde se localizan las neuronas que inervan a las extremidades superiores e inferiores, respectivamente. Los haces de sustancia blanca que contienen las vías sensitivas ascendentes y motoras descendentes se disponen en la periferia, en tanto que los cuerpos de las células nerviosas se agrupan en una región más interna, en forma de trébol de cuatro hojas que rodea el conducto central (anatómicamente, una extensión del IV ventrículo). Las membranas que cubren la médula espinal (piamadre, aracnoides y duramadre) tienen continuidad con las del encéfalo y con el líquido cefalorraquídeo contenido en el espacio subaracnoideo entre la piamadre y la aracnoides.

La médula espinal tiene 31 segmentos, definido cada uno por una raíz motora ventral de salida y una raíz sensitiva dorsal de entrada. En el desarrollo embrionario, el crecimiento de la médula se retrasa respecto del de la columna vertebral, por ello en el adulto los segmentos del cono medular terminan a nivel del cuerpo de la primera vértebra lumbar. Los nervios raquídeos más inferiores siguen un trayecto cada vez más descendente para salir por los agujeros intervertebrales. Los primeros siete pares de nervios raquídeos, los cervicales, salen por arriba, en tanto que los siguientes salen por debajo del cuerpo de las vértebras numeradas, en ambos casos, de igual manera; tal situación se debe a la presencia de ocho segmentos en la médula cervical, pero sólo siete vértebras en esa región. La relación entre los segmentos medulares y los cuerpos de las vértebras correspondientes se presenta en el **cuadro 434-2**. Tales relaciones son de particular relevancia a la hora de localizar lesiones que originan compresión de la médula espinal. La pérdida sensitiva por debajo del nivel circunferencial del ombligo, por ejemplo, corresponde al décimo segmento dorsal (T10) de la médula, pero denota afectación de la médula junto a los cuerpos vertebrales séptimo u octavo torácicos **(figs. 22-2 y 22-3)**. Además, en todos los niveles, los fascículos ascendentes y descendentes principales están organizados de manera somatotópica, con una distribución laminar que refleja el origen o destino de las fibras nerviosas.

Determinación del nivel de la lesión Uno de los signos definidores de cualquier trastorno de la médula espinal es la presencia de un nivel horizontal definido, por debajo del cual hay daño o deficiencia de las funciones sensitiva, motora y autónoma. El *nivel sensitivo* se investiga al solicitar a la persona que identifique el pinchazo de un alfiler o un estímulo frío que se le aplica en la zona lumbar y luego es desplazado poco a poco hacia el cuello en cada lado. La pérdida sensitiva o hipoestesia por debajo del nivel mencionado es consecuencia del daño del fascículo espinotalámico del lado contrario, uno o dos segmentos más arriba en el caso de la lesión unilateral de la médula espinal y a nivel de la lesión bilateral. Las diferencias en el nivel de una lesión unilateral son resultado de la evolución de las fibras sensitivas de segundo orden, que nacen en el asta dorsal y ascienden uno o dos niveles al cruzar por delante del conducto central para unirse al fascículo espinotalámico contrario. Las lesiones que seccionan los fascículos corticoespinal descendente y otros de tipo motor causan paraplejía o cuadriplejía con reflejos tendinosos profundos aumentados, signos de Babinski y al final espasticidad (síndrome de neurona motora superior). La lesión transversal de la médula también causa trastornos autónomos que consisten en anhidrosis (ausencia de sudación) por debajo del nivel medular afectado y disfunción vesical, intestinal y sexual.

El nivel más alto de una lesión medular también puede localizarse si se presta atención a los *signos segmentarios* que corresponden a la inervación motora o sensitiva alterada, según cada segmento individual de la médula. Puede observarse una banda de alteraciones de la sensación (hiperalgesia o hiperpatía) en el extremo superior de las perturbaciones sensitivas; fasciculaciones o atrofia en músculos inervados por uno o varios segmentos, o disminución o falta del reflejo tendinoso profundo a este nivel. Los signos mencionados también se observan cuando hay trastornos de raíces focales o nervios periféricos; por tal motivo, asumen su máxima utilidad cuando aparecen junto con manifestaciones de lesión de un fascículo largo. En el caso de lesiones transversas intensas y agudas, en el comienzo los miembros pueden estar flácidos y no espásticos. Dicho estado de "choque espinal" dura días, y en ocasiones semanas, y es importante no asumir de manera equívoca, que se trata de daño extenso que abarque las células del asta anterior de muchos segmentos de la médula, o una polineuropatía aguda.

Los signos principales del daño transverso en cada nivel de la médula se resumen en párrafos siguientes.

Porción cervical Las lesiones en la porción superior de la médula cervical producen cuadriplejía y debilidad del diafragma. El nivel superior de debilidad y pérdida de reflejos con lesiones en C5-C6 es el bíceps; los extensores de los dedos y la muñeca y el tríceps en C7, y la flexión de dedos y muñeca en C8. La lesión de la médula cervical en cualquier nivel puede acompañarse del síndrome de Horner (miosis, ptosis e hipohidrosis facial).

Porción torácica Las lesiones en esta zona (torácica o dorsal) se localizan con base en el nivel sensitivo en el tronco y la dorsalgia en la línea media. Entre los puntos marcadores útiles están los pezones (T4) y el ombligo (T10). La parálisis se acompaña de debilidad de extremidades pélvicas y perturbaciones de la función vesical e intestinal. Las lesiones de T9 a T10 paralizan los músculos de la mitad inferior del abdomen, pero no los de la mitad superior, por lo cual el ombligo se desplaza hacia arriba cuando se contrae la pared abdominal (*signo de Beevor*).

Porción lumbar Las lesiones a nivel de L2 a L4 paralizan la flexión y la aducción del muslo, debilitan la extensión de la pierna a nivel de la rodilla y anulan el reflejo rotuliano. Las lesiones a nivel de L5 a S1 paralizan los movimientos del pie y el tobillo, la flexión en la rodilla y la extensión del muslo, y anulan el reflejo del tendón de Aquiles (S1).

Médula sacra y cono medular El cono medular es la terminación de la médula espinal en sentido caudal y de forma cónica, que comprende los últimos segmentos sacros y el único segmento coccígeo. El cuadro peculiar del síndrome del cono consiste en anestesia bilateral en silla de montar (S3 a S5), disfunción intensa de la vejiga y el recto (retención urinaria e incontinencia con atonía del esfínter anal) e impotencia. Desaparecen los reflejos bulbocavernoso (S2 a S4) y anal (S4 a S5) **(cap. 415)**. En gran medida se conserva la potencia muscular. En contraste, las lesiones localizadas en la cola de caballo; raíces nerviosas que nacen de la porción inferior de la médula, se caracterizan por lumbalgia, debilidad asimétrica de extremidades pélvicas y pérdida sensitiva, arreflexia variable en las extremidades mencionadas e indemnidad relativa de la función rectal y vesical. Las masas patológicas en la porción inferior del conducto raquídeo suelen producir un cuadro mixto con elementos de los síndromes de la cola de caballo y del cono medular. **Los síndromes de la cola de caballo también se describen en el capítulo 14.**

Características especiales de las mielopatías En la **figura 434-1** se señala el sitio de las principales vías ascendentes y descendentes de la médula espinal. Casi todos los fascículos, incluidas las columnas posteriores y los fascículos espinocerebeloso y piramidal, están situados en la mitad lateral del cuerpo que inervan. Sin embargo, las fibras aferentes que transportan los estímulos de dolor y temperatura al neuroeje ascienden por el fascículo espinotalámico en sentido contralateral al sitio en que se captaron las sensaciones. Las relaciones anatómicas de estos fascículos producen síndromes clínicos característicos que aportan datos que orientan hacia el cuadro patológico primario.

Síndrome hemimedular de Brown-Séquard Consiste en la debilidad ipsolateral (fascículo corticoespinal), pérdida del sentido de posición ar-

CUADRO 434-2 Niveles medulares en relación con los cuerpos vertebrales

NIVEL MEDULAR	CUERPO VERTEBRAL CORRESPONDIENTE
Cervical superior	El mismo que el medular
Cervical inferior	Un nivel por encima
Dorsal superior	Dos niveles por encima
Dorsal inferior	Dos o tres niveles por encima
Lumbar	T10-T12
Sacro	T12-L1

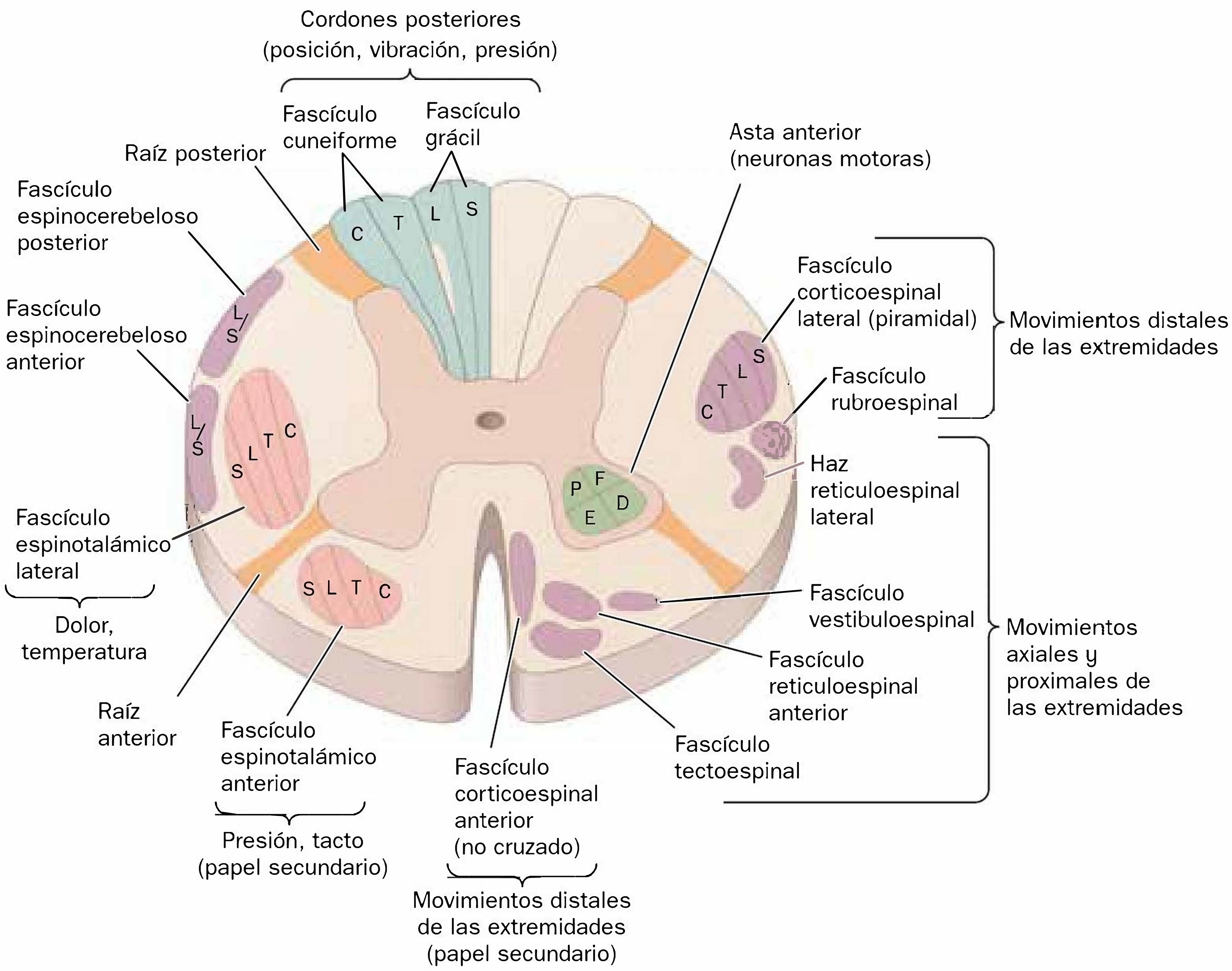


FIGURA 434-1 Representación esquemática de un corte transversal de la médula espinal, en que se aprecian las principales vías ascendentes (*izquierda*) y descendentes (*derecha*). Los haces espinotalámicos lateral y anterior ascienden por el lado opuesto al sitio del cuerpo que inervan. C, cervical; T, torácica o dorsal; L, lumbar; S, sacra; P, proximal; D, distal; F, flexores; E, extensores.

ticular y la vibración (columna posterior) con desaparición contralateral del sentido del dolor y la temperatura (fascículo espinotalámico), uno o dos niveles por debajo de la lesión. Los signos segmentarios como el dolor radicular, la atrofia muscular o la arreflexia tendinosa profunda son unilaterales. El síndrome clásico es raro y por lo común se detectan las formas parciales.

Síndrome medular central Este síndrome es consecuencia del daño de las neuronas de la sustancia gris y que cruzan los haces espinotalámicos cerca del conducto central (epéndimo). En la médula cervical el síndrome medular central produce debilidad de brazos, que no guarda proporción con la de las piernas, e hipoestesia "disociada", en la cual desaparecen las sensaciones de dolor y temperatura en los hombros, parte inferior del cuello y mitad superior del tronco (distribución en capa), a diferencia de la conservación de sensaciones en dichas regiones, como el tacto ligero, la posición articular y la vibración. Entre las causas principales están traumatismo raquídeo, siringomielia y tumores intrínsecos de la médula espinal.

Síndrome de la arteria raquídea anterior El infarto de la médula por lo común es consecuencia de la oclusión o disminución del flujo de la arteria mencionada. El resultado es la destrucción tisular bilateral en varios niveles contiguos que no afecta las columnas posteriores. Se pierden todas las funciones medulares (motora, sensitiva y del sistema autónomo) por debajo del nivel de la lesión, con excepción del sentido de la vibración y la posición.

Síndrome del agujero magno Las lesiones en esta zona interrumpen la decusación de los haces piramidales que van a las extremidades inferiores, los cuales cruzan en dirección caudal a los de las extremidades superiores, fenómeno que produce debilidad de las piernas (*paresia crural*). Las lesiones compresivas cerca del agujero occipital pueden causar debilidad del hombro y el brazo ipsolaterales, seguida de debilidad de la pierna ipsolateral, para seguir con la contralateral y por último el brazo contralateral (un perfil "que sigue las manecillas del reloj" y que puede comenzar en cualesquiera de las cuatro extremidades). De manera típica, el dolor suboccipital se propaga al cuello y a los hombros.

Síndromes intramedulares y extramedulares Para el clínico es útil diferenciar entre los cuadros patológicos *intramedulares* que nacen del parénquima de la médula, respecto de los *extramedulares*, que comprimen la médula o los vasos que en ella se distribuyen. Las manifestaciones diferenciales son relativas solamente y sirven como orientación clínica. En el caso de las lesiones extramedulares, el signo más notable es el dolor radicular, y tempranamente hay pérdida de la sensibilidad sacra y debilidad espástica de los miembros inferiores con incontinencia; ello se debe a la localización superficial de las fibras que van a los miembros pélvicos en el fascículo espinotalámico y en el corticoespinal (fig. 434-1). Las lesiones intramedulares tienden a originar un dolor ardoroso poco localizado y no dolor radicular, y no se pierde la sensación en las zonas perineal y sacra ("zonas sacras indemnes"), lo cual refleja la configuración en láminas del fascículo espinotalámico, en donde están más hacia afuera las fibras mencionadas; los signos del fascículo corticoespinal aparecen más adelante. En lo que se refiere a las lesiones extramedulares, hay que hacer una diferenciación adicional entre las masas extradurales y las intradurales: las primeras son en su mayor parte malignas, las segundas no (el neurofibroma constituye la causa más común). En consecuencia, si los síntomas han durado largo tiempo, se trata de un trastorno de origen intradural.

ENFERMEDADES AGUDAS Y SUBAGUDAS DE LA MÉDULA ESPINAL

Los síntomas de enfermedades medulares que evolucionan en días o semanas son el dolor focal en cuello o espalda, seguido de varias combinaciones de parestesias, pérdida sensitiva, debilidad motora y trastorno de esfínteres. Pueden surgir sólo síntomas sensitivos mínimos o los correspondientes a una sección funcional devastadora de la médula. Puede haber sólo síntomas sensitivos leves o un compromiso funcional devastador de la médula. Cuando las parestesias comienzan en los pies y luego ascienden, a menudo se considera una neuropatía, y en tales casos la presencia de alteraciones vesicales y un nivel de la médula espinal bien delimitado aportan indicios importantes sobre el origen medular de la enfermedad.

En los casos graves y súbitos puede haber arreflexia, que indica choque espinal, pero la hiperreflexia aparece después de días o semanas; la pará-

lisis arrefléxica persistente con un nivel sensitivo casi siempre indica necrosis en múltiples segmentos de la médula espinal.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Mielopatías compresiva y no compresiva

DIFERENCIACIÓN ENTRE MIELOPATÍAS COMPRESIVA Y NO COMPRESIVA

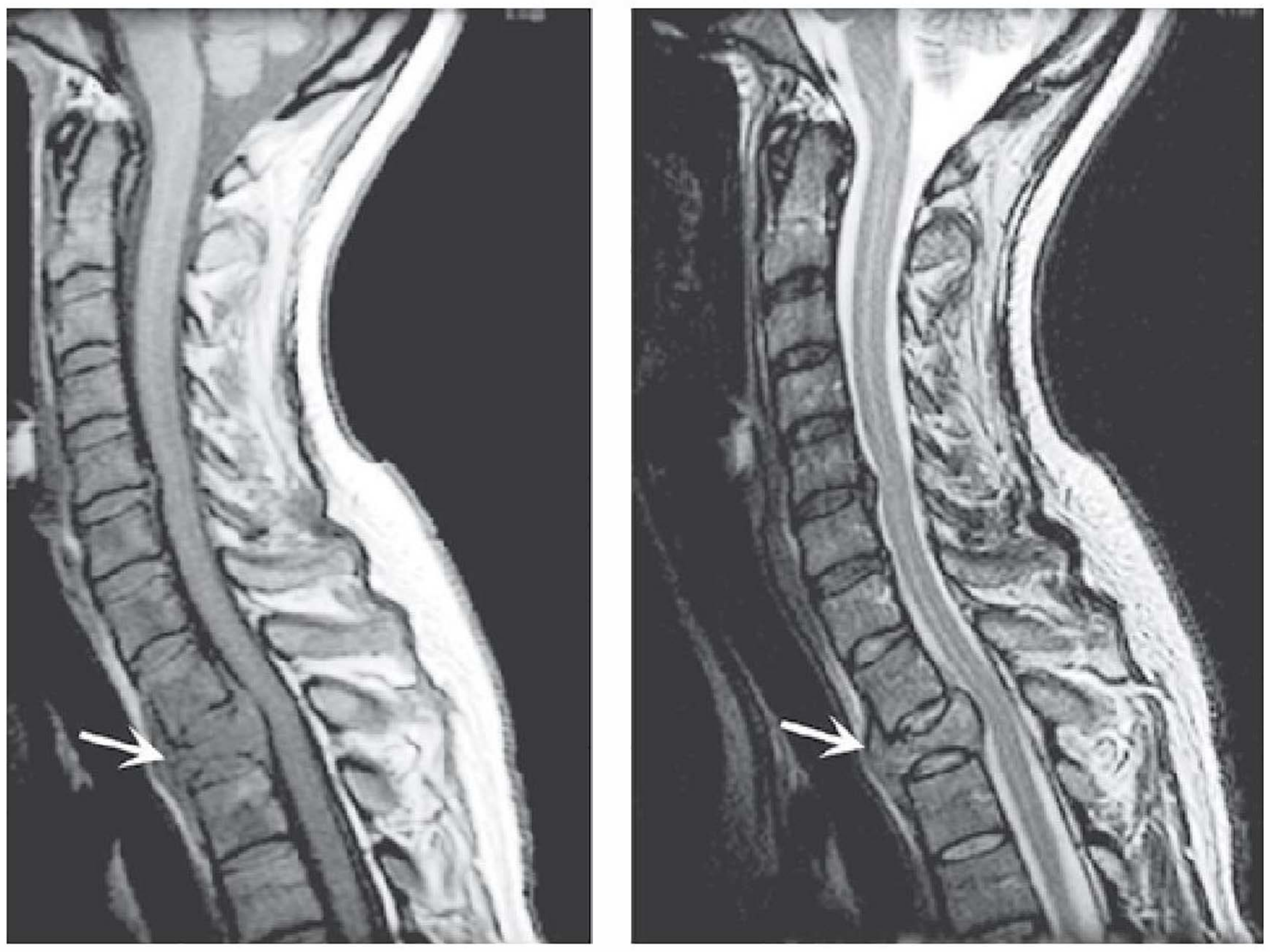
La mayor prioridad es descartar la compresión de la médula por una lesión ocupativa tratable. Las causas frecuentes son tumor, absceso o hematoma epidural, hernia discal y patología vertebral espondilótica. La compresión epidural por un cáncer o un absceso suele causar signos prodrómicos como cervicalgia o dorsalgia, alteraciones de la función vesical, y síntomas sensitivos que anteceden a la aparición de la parálisis. Hay mayor probabilidad de que la subluxación espinal, la hemorragia y causas no compresivas, como el infarto, causen mielopatías sin síntomas premonitorios. El método diagnóstico que se empleará en un principio lo constituyen las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) con gadolinio como medio de contraste en el nivel de la lesión sospechada clínicamente; en algunos casos conviene examinar toda la columna (desde la región cervical a la sacra) en busca de lesiones asintomáticas. Una vez descartadas las lesiones compresivas, se pensará en las causas no compresivas de la mielopatía aguda, intrínsecas de la médula: predominantemente factores de tipo vascular, inflamatorios e infecciosos.

MIELOPATÍAS COMPRESIVAS

Compresión de la médula por neoplasias En adultos, la mayor parte de neoplasias tiene origen epidural, como consecuencia de metástasis a los huesos de la columna vecinos. La columna vertebral con frecuencia se ve afectada por lesiones metastásicas procedentes de tumores sólidos lo que quizá refleja el alto porcentaje de médula ósea situado en el esqueleto axial. Casi todos los cánceres envían metástasis a la columna vertebral, y tal situación es muy frecuente en las neoplasias de mama, pulmones, próstata, riñones, linfoma y discrasia de células plasmáticas. La zona más atacada es la médula dorsal (torácica); las excepciones son las metástasis de cánceres de próstata y ovario, que aparecen de manera desproporcionada a nivel sacro y lumbar, quizá como consecuencia de la propagación a través del plexo de Batson, red de venas en el espacio epidural anterior. Las neoplasias retroperitoneales (en especial linfomas o sarcomas) entran al conducto medular en forma lateral a través de los agujeros intervertebrales y producen dolor radicular con signos de debilidad que corresponden al nivel de la raíz nerviosa afectada.

El dolor es el síntoma inicial de metástasis de la médula; puede ser sordo y localizado o agudo e irradiado, con típico empeoramiento por los movimientos, la tos o el estornudo y de manera característica despierta al paciente de su sueño nocturno. La dorsalgia persistente de comienzo reciente, en particular si se localiza en la columna torácica (zona que pocas veces es afectada por espondilosis), debe obligar al clínico a pensar en metástasis vertebrales. En raras ocasiones no hay dolor o es mínimo. Las radiografías simples de la columna y las gammagrafías tienen escasa utilidad en el diagnóstico, porque no identifican 15 a 20% de las lesiones metastásicas vertebrales y no detectan masas paravertebrales que llegarían al espacio epidural a través de los agujeros intervertebrales. La MRI proporciona excelente resolución anatómica de la extensión de los tumores de la médula espinal **(fig. 434-2)** y es capaz de diferenciar entre lesiones malignas y otras tumoraciones (absceso epidural, tuberculoma, hemorragia epidural, entre otras) que se presentan en forma similar. Las metástasis vertebrales muestran una imagen hipointensa en relación con la señal normal de la médula ósea en las imágenes ponderadas en T1; después de administrar gadolinio, el contraste logrado puede "normalizar" la imagen del tumor al igualar la intensidad con aquella de la de la médula ósea normal. Las infecciones de la columna vertebral (osteomielitis o cuadros similares) tienen como característica principal que (a diferencia de los tumores) pueden cruzar el espacio discal para afectar el cuerpo vertebral adyacente.

Si se sospecha compresión de la médula espinal deben obtenerse estudios de imagen con rapidez. Si hay síntomas radiculares pero ningún signo de mielopatía, por lo común es una estrategia segura (si es necesario) practicar el método después de 24 a 48 h. Se observa que incluso 40% de los pacientes cuyo cuadro inicial incluye compresión medular en un nivel, tiene en otros sitios metástasis epidurales asintomáticas; por tal razón, habrá que emprender estudios de imagen de toda la columna si se duda presencia de un cáncer epidural.



A B

FIGURA 434-2 Compresión medular epidural por carcinoma de mama. Las imágenes sagitales de resonancia magnética con ponderación en T1 (***A***) y T2 (***B***) a nivel de la unión cervicodorsal revelan la presencia de una fractura del cuerpo de la segunda vértebra dorsal con desplazamiento posterior y compresión de la médula dorsal alta. En ***A***, la señal hipointensa de la médula ósea significa que ha sido sustituida por un tumor.

TRATAMIENTO

Compresión de la médula espinal por neoplasias

El tratamiento de la compresión espinal comprende el uso de glucocorticoides para reducir el edema intersticial, la aplicación de radioterapia local (iniciándola tan pronto sea posible) en la lesión sintomática y el tratamiento específico del tumor subyacente. Pueden administrarse glucocorticoides (casi siempre dexametasona, 10 mg por vía IV) antes de un estudio de imágenes, si hay sospecha clínica de compresión medular, y se continúa una dosis menor (4 mg c/6 h por VO) hasta que se complete el tratamiento definitivo con radiación (casi siempre 30-40 Gy administrados en 8-10 fracciones) y/o descompresión quirúrgica. En un estudio clínico, el tratamiento inicial con cirugía seguido de radioterapia fue más eficaz que la radioterapia sola para pacientes con un área de compresión de la médula espinal por un tumor extradural; sin embargo, de este estudio se excluyó a los pacientes con compresión recurrente de la médula espinal, metástasis cerebrales, tumores radiosensibles o síntomas motores graves de más de 48 h de duración. La radioterapia sola puede ser eficaz incluso para algunas metástasis típicamente radiorresistentes. Puede esperarse una buena respuesta a la radioterapia en aquellos pacientes que al comienzo del tratamiento son capaces de caminar. Con el tratamiento por lo común se evitan las debilidades recientes e incluso en 33% de los enfermos tratados se advierte moderada recuperación de la función motora. Los déficits motores (paraplejía o cuadriplejía), una vez que persisten por más de 12 h, por lo regular no mejoran, y después de 48 h el pronóstico de que se logre recuperación motora sustancial es malo. Muchos enfermos no presentan recurrencias en los meses que siguen a la radioterapia, pero en lo que se refiere a la supervivencia después de 24 meses, se vuelve cada vez más frecuente la recurrencia y puede ser controlada con radioterapia adicional. Las nuevas técnicas, como la radiocirugía estereotáxica, permiten aplicar dosis altas de radiación enfocada con tasas similares de respuesta a la radioterapia habitual. Estas opciones se usan cada vez más, sobre todo para pacientes con tumores que suelen ser radiorresistentes o los que requieren radiación repetida. En individuos con cáncer primario identificado no se necesita obtener un fragmento de biopsia de la masa epidural, pero tal maniobra sí estaría indicada en caso de desconocer el origen de la lesión tumoral. La cirugía, sea la descompresión por laminectomía o la ablación del cuerpo vertebral, es un método por considerar cuando empeoran los signos de compresión medular a pesar de la radioterapia, cuando se ha aplicado previamente en el sitio la dosis máxima tolerada de ella, o cuando la fractura por compresión vertebral o la inestabilidad raquídea contribuyen a la compresión medular.

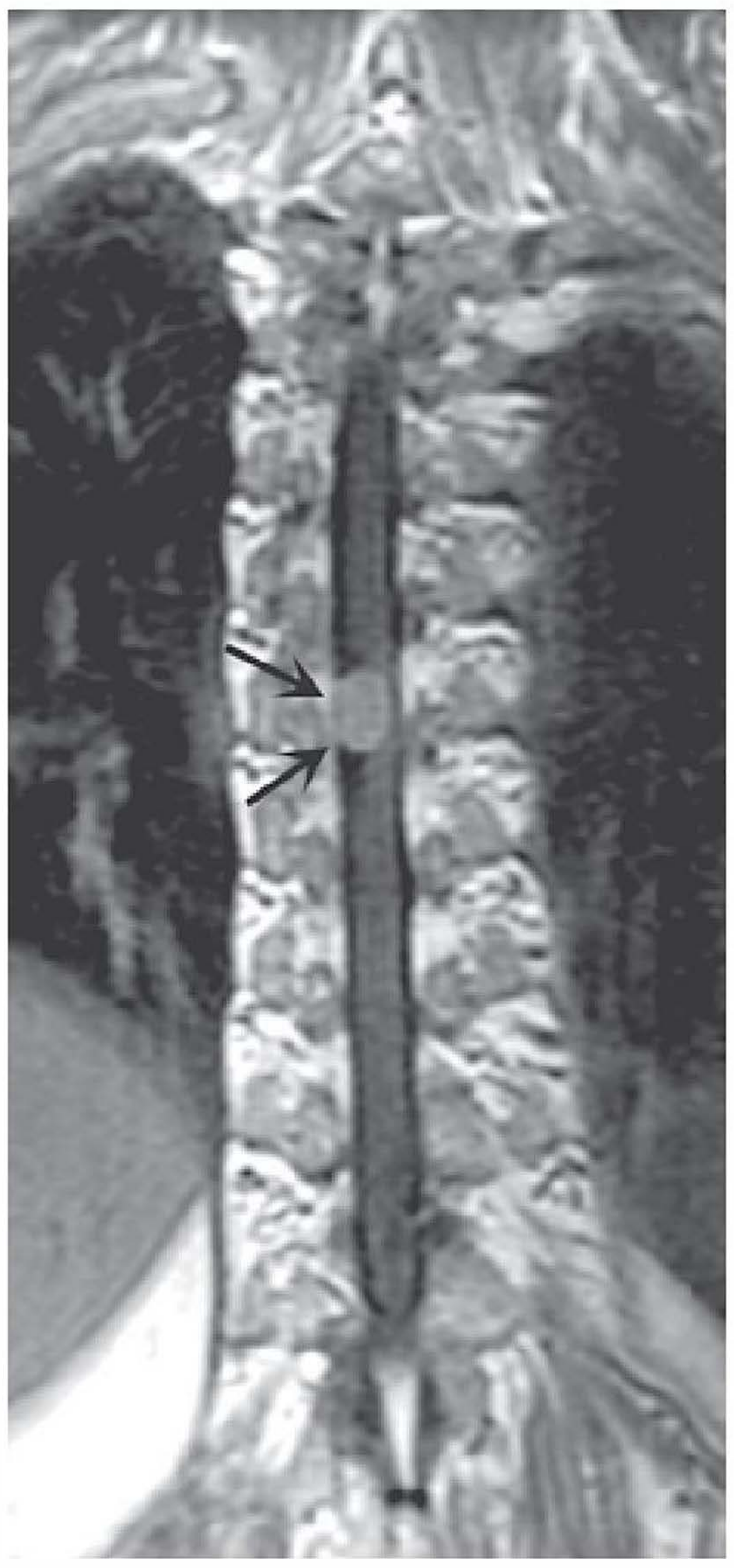


FIGURA 434-3 Resonancia magnética de un meningioma dorsal. Imagen coronal ponderada en T1 después de la administración de contraste, a nivel dorsal, que muestra el refuerzo intenso de una masa extramedular bien delimitada (*flechas*) que desplaza la médula hacia la izquierda.

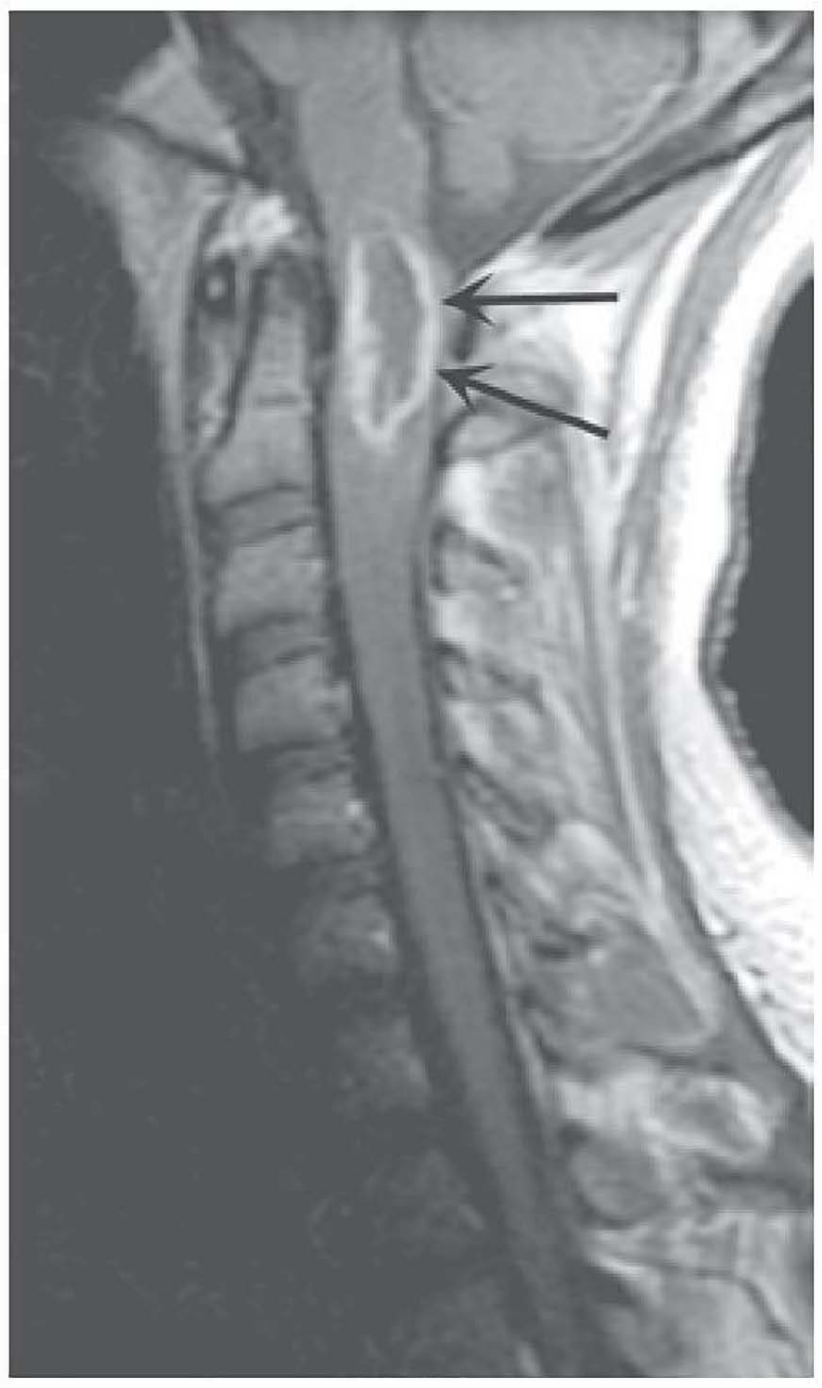


FIGURA 434-4 Resonancia magnética de un astrocitoma intramedular. Imagen sagital ponderada en T1 tras la administración de contraste a nivel cervical que muestra un ensanchamiento de la porción alta de dicho nivel por un crecimiento tumoral que se origina dentro de la médula espinal a la altura de la unión cervicomedular. Dentro de la lesión hay un realce periférico irregular (*flechas*).

A diferencia de los tumores del espacio epidural, gran parte de los tumores intradurales son de crecimiento lento y de naturaleza benigna. La mayor parte de estas lesiones son meningiomas o neurofibromas, siendo mucho menos frecuentes los cordomas, los lipomas, los dermoides o los sarcomas. Los meningiomas **(fig. 434-3)** suelen localizarse por detrás de la médula torácica o cerca del agujero occipital, aunque pueden surgir de las meninges en cualquier parte del conducto vertebral. Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina del nervio que nacen típicamente cerca de la raíz posterior; cuando son múltiples, su origen más probable es la neurofibromatosis. La sintomatología suele comenzar con signos sensitivos radiculares a los que se añade un síndrome medular, progresivo y asimétrico. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica.

Los tumores intramedulares primarios de la médula espinal son poco frecuentes. Se manifiestan por un síndrome hemimedular o por un síndrome medular central, generalmente en la región cervical. Pueden producir un dolor urente, difuso y localizado en las extremidades, sin afectar a la sensibilidad sacra. En los adultos, la mayor parte de estas lesiones son ependimomas, hemangioblastomas o astrocitomas de baja malignidad **(fig. 434-4)**. Es posible conseguir la resección completa de un ependimoma intramedular utilizando técnicas de microcirugía. La resección de un astrocitoma intramedular también puede ser útil, pues suele tratarse por lo general de lesiones de crecimiento lento; no está claro el valor que pueden tener la radioterapia asociada y la quimioterapia. Los tumores intramedulares secundarios (metastásicos) también son comunes, en especial en pacientes con enfermedad metastásica avanzada **(cap. 86)**, aunque no son tan frecuentes como las metástasis cerebrales.

Absceso epidural raquídeo El absceso epidural espinal cursa con dolor en la línea media de la espalda o el cuello, fiebre y debilidad progresiva de extremidades. La identificación inmediata de este cuadro peculiar y tratable en muchos casos evitará la aparición de secuelas permanentes. Casi siempre el paciente señala dolor sordo, sobre la columna o de perfil radicular. El dolor puede iniciarse meses o semanas antes del momento de la consulta. La fiebre es usual pero no constante y se acompaña de leucocitosis, velocidad de eritrosedimentación y proteína C-reactiva elevadas. Conforme se expande el absceso, se produce daño adicional a la médula espinal por congestión venosa y trombosis. Una vez que aparecen signos de debilidad y otros datos de mielopatía, la progresión puede ser rápida e irreversible. También se conoce una forma más crónica granulomatosa estéril, la cual suele ocurrir después del tratamiento de una infección epidural aguda.

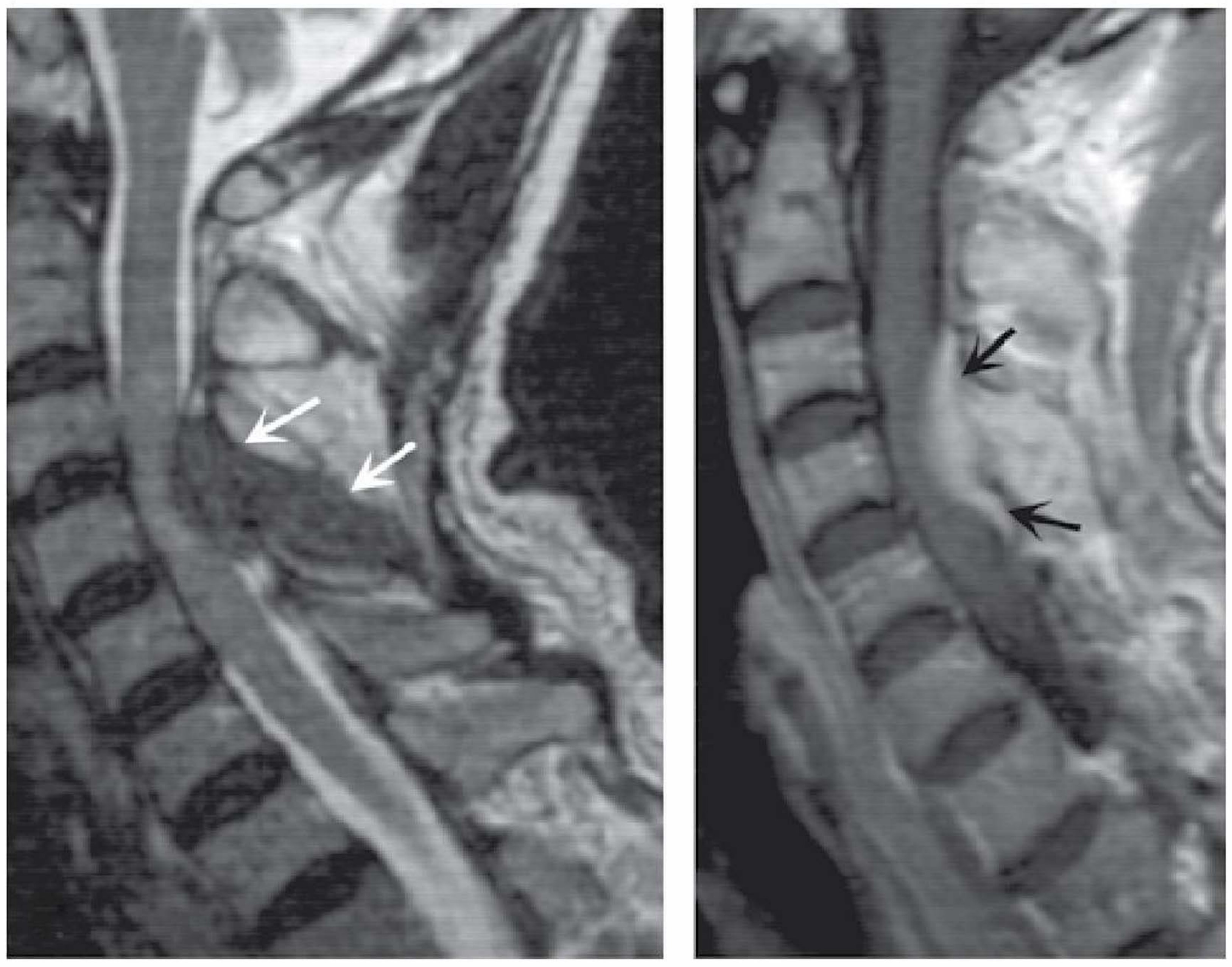
Son factores de riesgo del absceso epidural la alteración del estado inmunitario (VIH, diabetes mellitus, insuficiencia renal, alcoholismo, cáncer), el consumo de drogas intravenosas y las infecciones de la piel o de otros tejidos. Dos terceras partes de todas las infecciones epidurales se producen por diseminación hematógena a partir de la piel (furunculosis), de los tejidos blandos (abscesos faríngeos o dentales; sinusitis), o de las vísceras (endocarditis bacteriana). El resto surge de la extensión directa de la infección local hacia el espacio subdural; los factores locales predisponentes son, por ejemplo, la osteomielitis vertebral, las úlceras por decúbito, la punción lumbar, la anestesia epidural o de la cirugía raquídea. La mayor parte de los casos se debe a *Staphylococcus aureus;* los bacilos gramnegativos, *Streptococcus,* anaerobios y los hongos también pueden causar abscesos epidurales. El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin resistant Staphylococcus aureus*) es una causa importante a considerar y el tratamiento debe ofrecer cobertura frente a los microorganismos mencionados. En los países en vías de desarrollo, la tuberculosis procedente de una vértebra contigua (enfermedad de Pott) continúa siendo una causa importante de abscesos epidurales.

La MRI **(fig. 434-5)** permite localizar el absceso y descartar otras causas de la mielopatía. Los hemocultivos son positivos en más de 50% de los casos, pero a menudo se requiere la aspiración directa del absceso durante la operación para llegar a un diagnóstico microbiológico. La punción lumbar sólo se requiere si la encefalopatía u otros signos clínicos generan la duda de meningitis relacionada, una manifestación que se encuentra en <25% de los casos. Hay que planear el nivel en que se hará la punción, para llevar al mínimo el peligro de inducir meningitis por introducción de la aguja a través de tejido infectado. El método más seguro suele ser la punción cervical alta. Las anormalidades en el LCR en caso de absceso subdural y epidural consisten en pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, una mayor concentración de proteínas y descenso de glucosa, pero no se identifica en cultivo al patógeno, salvo que coexista meningitis.

TRATAMIENTO

Absceso epidural espinal

El tratamiento consiste en laminectomía descompresiva con desbridamiento, junto con un tratamiento antibiótico prolongado. La descompresión quirúrgica evitará la aparición de parálisis y puede mejorar o revertir una parálisis de pocos días de evolución, siendo muy poco probable que mejore los déficit neurológicos establecidos de mayor evolución. Los antibióticos de amplio espectro, casi siempre vancomicina 15-20 mg/kg c/12 h (estafilococos, incluido MRSA, estreptococos), ceftriaxona 2 g c/24 h (bacilos gramnegativos) y cuando está indicado, metronidazol 30 mg/kg al día divididos en intervalos de 6 h (anaerobios), deben iniciarse de forma empírica antes de la cirugía y modificarse con base en los resultados del cultivo; por lo general el medicamento se con-



A *B*

FIGURA 434-5 Resonancia magnética de un absceso vertebral epidural por tuberculosis. ***A.*** Imagen sagital ponderada en T2 con espín-eco libre. Una masa hipointensa sustituye a los elementos posteriores de C3 y se extiende al espacio epidural hasta comprimir la médula espinal (*flechas*). ***B.*** Imagen sagital ponderada en T1 tras la administración de contraste que revela un refuerzo difuso del proceso epidural (*flechas*) con extensión hacia el espacio epidural.

tinúa por 6 a 8 semanas. Si la cirugía está contraindicada, o hay una paraplejía o tetraplejía estable con baja probabilidad de mejora con la cirugía, debe recomendarse un tratamiento antibiótico prolongado por vía sistémica y oral; en estos casos, la elección de los antibióticos debe basarse en los resultados de los hemocultivos. El tratamiento quirúrgico sigue siendo el más indicado, salvo que el absceso tenga un diámetro muy pequeño y cause pocos signos neurológicos o ninguno.

Con el diagnóstico y tratamiento rápido del absceso epidural espinal se puede obtener recuperación significativa hasta en 66% de los enfermos.

Hematoma epidural espinal La hemorragia en el espacio epidural (o subdural) causa dolor focal o radicular de comienzo agudo, seguido por signos variables de algún trastorno de la médula o del cono medular. Entre los cuadros predisponentes están el uso terapéutico de anticoagulantes, los traumatismos, tumores o discrasias sanguíneas. Algunos casos raros complican la punción lumbar o la anestesia epidural. Por medio de MRI y CT se confirma la sospecha clínica y se puede definir la magnitud de la hemorragia. El tratamiento incluye la corrección inmediata de cualquier coagulopatía primaria y la descompresión operatoria. Después de la operación se puede lograr recuperación sustancial, sobre todo en individuos que han conservado algún grado de función motora antes de la operación. Ante el peligro de hemorragia, debe evitarse la punción lumbar siempre que sea posible en personas con trombocitopenia u otras coagulopatías.

Hematomielia La hemorragia al interior del parénquima de la médula es resultado raro de traumatismos, malformaciones vasculares intraparenquimatosas (véase más adelante en este capítulo), vasculitis por poliarteritis nodosa o lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), trastornos hemorrágicos o neoplasias de médula espinal. El cuadro inicial de la hematomielia es el de una mielopatía transversa dolorosa y aguda. En el caso de grandes lesiones, puede haber extensión al espacio subaracnoideo, de lo cual surge una hemorragia subaracnoidea **(cap. 302)**. El diagnóstico se corrobora por MRI o CT. El tratamiento incluye medidas de sostén y por lo general no es útil la intervención quirúrgica. Una excepción es la hematomielia debida a una malformación vascular subyacente, para la cual puede estar indicada la angiografía espinal y la oclusión endovascular, o la cirugía para evacuar el coágulo y retirar la lesión vascular subyacente.

MIELOPATÍAS NO COMPRESIVAS

Las causas más frecuentes de la mielopatía transversa aguda (ATM, *acute transverse myelopathy*) no compresiva son el infarto de la médula espinal; trastornos inflamatorios sistémicos, incluidos SLE y sarcoidosis; enfermedades con desmielinización, incluida MS; neuromielitis óptica (NMO); mielitis transversal idiopática o posinfecciosa, que se supone es una enfermedad inmunitaria relacionada con encefalomielitis aguda diseminada **(cap. 436)**, y causas infecciosas (sobre todo de origen viral). Una vez descartada la compresión medular, suele ser necesaria la valoración con punción lumbar y la búsqueda de una enfermedad sistémica subyacente **(cuadro 434-3)**.

CUADRO 434-3 Valoración de la mielopatía transversa aguda

1. MRI de médula espinal con medio de contraste o sin él (para descartar causas compresivas).
2. Estudios en LCR: cuenta celular, concentraciones de proteína y glucosa, índice de IgG/rapidez de síntesis, bandas oligoclonales, VDRL; tinción de Gram, tinción en busca de bacilos acidorresistentes y con tinta china; práctica de PCR para detectar VZV, HSV-2, HSV-1, EBV, CMV, HHV-6, enterovirus, VIH; anticuerpos contra HTLV-I, *B. burgdorferi*, *M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*; cultivos para identificar virus, bacterias, micobacterias y hongos.
3. Estudios hemáticos para detectar infección: VIH; RPR; anticuerpos de tipo IgG e IgM contra enterovirus; IgM de parotiditis, sarampión, rubéola, arbovirus del grupo B, *Brucella melitensis*, *Chlamydia psittaci*, *Bartonella henselae* y esquistosomas; cultivos para identificar *B. melitensis*. También considerar la posibilidad de hacer cultivos de material nasal/faríngeo/anal en busca de enterovirus; buscar huevecillos y parásitos de *Schistosoma* en excrementos.
4. Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios: ESR; ANA; ENA; dsDNA; factor reumatoide; anticuerpos contra SSA y SSB; concentraciones de complemento; anticuerpos antifosfolípidos y cardiolipina; p-ANCA; anticuerpos contra microsomas y tiroglobulina; si se sospecha síndrome de Sjögren, prueba de Schirmer, gammagrafía de glándulas salivales y biopsia de glándulas salivales y lagrimales.
5. Neuromielitis óptica: anticuerpo anti-acuaporina 4 sérico, anticuerpo anti-MOG.
6. Enfermedades desmielinizantes: MRI de encéfalo, potenciales provocados.
7. Sarcoidosis: ACE en suero; calcio en suero; calcio en orina de 24 h; radiografías y CT de tórax; gammagrama corporal total con galio; biopsia de ganglio linfático.
8. Causas vasculares: MRI, mielograma por CT; angiograma raquídeo.

ANA, anticuerpos antinucleares; CMV, citomegalovirus; LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía por computadora; EBV, virus de Epstein-Barr; ENA, actividad de neutrófilos epiteliales (péptido); ESR, velocidad de eritrosedimentación; HHV, virus de herpes humano; HSV, virus del herpes simple; HTLV, virus de leucemia/linfoma de linfocitos T del ser humano; MOG, glucoproteína de oligodendrocito de mielina; MRI, imagen por resonancia magnética; O&P, huevecillos y parásitos; p-ANCA, anticuerpos citoplásmicos perinucleares antineutrófilos; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, prueba de reagina plasmática rápida; VDRL, laboratorio de investigación de enfermedades de transmisión sexual; VZV, virus de varicela-zóster;.

Infarto medular La médula espinal está irrigada por tres arterias que discurren en sentido vertical sobre su superficie: una única arteria raquídea anterior y dos arterias raquídeas posteriores. La arteria raquídea anterior se origina a partir de las arterias vertebrales en la unión craneocervical y es alimentada por vasos radiculares adicionales que surgen en C6, en un nivel torácico superior y, con mayor consistencia, en T11-L2 (arteria de Adamkiewicz). En cada segmento un par de vasos penetrantes que son ramas de la arteria raquídea anterior irrigan los dos tercios anteriores de la médula espinal; las arterias raquídeas posteriores, que a menudo provienen de un nivel inferior por debajo del nivel mesotorácico, irrigan las columnas posteriores.

La isquemia medular puede ocurrir a cualquier nivel; sin embargo, la presencia de la arteria de Adamkiewicz abajo y la circulación en la arteria espinal anterior arriba crea una región de flujo sanguíneo marginal en los segmentos torácicos superiores. En la hipotensión generalizada o durante la cirugía vascular con pinzamiento de la aorta, se puede producir un infarto medular en la zona de mayor riesgo isquémico, que generalmente es T3 a T4, y en las zonas limítrofes entre los territorios de las arterias raquídeas anterior y posterior. La última puede resultar en un síndrome rápidamente progresivo de debilidad y espasticidad en unas horas con poco cambio sensitivo.

El infarto agudo en el territorio de la *arteria raquídea anterior* causa paraplejía o cuadriplejía, pérdida sensorial disociada que afecta los sentidos del dolor y la temperatura, pero deja indemne el de la vibración y la posición, y se pierde el control de los esfínteres ("síndrome medular ventral"). El comienzo puede ser repentino, pero habitualmente es progresivo en cuestión de minutos u horas, a diferencia de lo que ocurre en la isquemia de los hemisferios cerebrales. Con frecuencia hay dolor transfixivo en línea media o irradiado hacia región dorsal en la zona de isquemia. Inicialmente hay arreflexia por el choque raquídeo; pero con el paso del tiempo aparece hiperreflexia y espasticidad. Menos frecuente es el infarto en el territorio de las *arterias raquídeas posteriores,* lo que produce pérdida de la función de la columna posterior en uno o ambos lados.

Las causas de infarto de la médula espinal incluyen aterosclerosis aórtica, aneurisma disecante de la aorta, oclusión con disección de la arteria

vertebral en el cuello, cirugía aórtica o hipotensión grave de cualquier causa. La *mielopatía de surfista,* casi siempre en la región torácica, se ha relacionado con la extensión prolongada de la espalda debido al levantamiento de la parte superior del cuerpo de la tabla mientras se esperan las olas; por lo general se manifiesta con dolor de espalda seguido por un síndrome medular anterior con parálisis progresiva y pérdida del control de esfínteres, y es probable que sea de origen vascular. Otras causas incluyen émbolos cardiacos, vasculitis **(cap. 356)** y colagenopatías (en particular SLE **[cap. 349]**, síndrome de Sjögren **[cap. 354]** y el síndrome de anticuerpos antifosfolípido **[cap. 350]**). Surgen casos aislados por mecanismos desconocidos que terminan por causar un *émbolo del material del núcleo pulposo* en los vasos de la columna, por lo común a causa de traumatismo local de la columna. En un número importante de casos no se identifica causa alguna y se sospecha tromboembolia en las arterias nutricias. En la MRI tal vez no se demuestren infartos limitados de la médula, pero a menudo es anormal en el nivel afectado.

En el infarto por probable tromboembolia, tal vez no esté indicada la anticoagulación aguda, con excepción de la isquemia cerebral pasajera o infarto incompleto con evolución intermitente o progresiva. El síndrome de anticuerpos antifosfolípido se trata con anticoagulantes **(cap. 350)**. Hay reportes de que el aumento de la presión sanguínea sistémica a una presión arterial media >90 mm Hg o el drenaje lumbar de líquido cefalorraquídeo fueron útiles en algunos casos publicados de infarto medular, pero ninguna de estas técnicas se ha estudiado en forma sistemática. El pronóstico después del infarto medular depende de la gravedad de las deficiencias al momento de la presentación; los pacientes con debilidad motora grave y aquellos con arreflexia persistente casi siempre tienen un mal pronóstico, pero en una extensa serie reciente se notó cierta mejoría con el tiempo en muchos pacientes, al final más de la mitad logró cierta ambulación.

Mielopatías inflamatorias e inmunitarias (mielitis) Esta amplia categoría incluye las entidades desmielinizantes, MS, NMO y mielitis posinfecciosa así como sarcoidosis y enfermedad autoinmunitaria generalizada. En casi 25% de los casos de mielitis no puede identificarse alguna causa. Algunos más tarde manifestarán síntomas adicionales de una enfermedad mediada por factores inmunitarios. Los *episodios de mielitis recurrente* en general los causan trastornos inmunitarios o infección por virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipo 2 (véase luego).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE La MS puede manifestarse con mielitis, en particular en individuos descendientes de asiáticos o africanos. En caucásicos, las crisis de MS rara vez causan mielopatía transversa (ataques de alteraciones sensitivas bilaterales, debilidad unilateral o bilateral o síntomas vesicales o intestinales) pero se encuentra entre las causas más comunes de síndrome parcial de médula espinal. Los datos en la MRI en casos de MS relacionada con mielitis por lo general consisten leve edema de la médula espinal y un área difusa o multifocal con señales anormales en las secuencias ponderadas en T2. El realce en la captación de contraste indica rotura de la barrera hematoencefálica asociada a la inflamación, la cual está presente en muchos casos agudos. En un estudio, 68% de los pacientes que se presentaron con mielitis parcial desarrolló MS después de un seguimiento medio de 4 años; los factores de riesgo para la conversión a MS incluyeron edad <40 años, LCR inflamatorio y más de tres lesiones periventriculares en la MRI cerebral.

El tratamiento para los episodios agudos de MS relacionada con mielitis transversa consiste en administrar metilprednisolona intravenosa (500 mg una vez al día por 3 días) seguida de prednisona oral (1 mg/kg/día por varias semanas, con reducción gradual de la dosis). Un ciclo terapéutico con intercambio de plasma está indicado para casos graves si el tratamiento con glucocorticoides es ineficaz. **La esclerosis múltiple se revisa en el capítulo 436.**

NEUROMIELITIS ÓPTICA La neuromielitis óptica (NMO) es un cuadro desmielinizante mediado por mecanismos inmunitarios que consiste en una mielopatía grave que de manera típica se extiende en sentido longitudinal y denota que la lesión abarca tres o más segmentos vertebrales. La NMO se relaciona con neuritis óptica a menudo bilateral y que puede preceder o seguir a la mielitis en semanas o meses; también con compromiso del tallo encefálico y en algunos casos de sustancia blanca hipotalámica o cerebral focal. En la NMO también puede haber mielitis recurrente sin afectación del nervio óptico o de otro tipo. Los estudios de LCR indican pleocitosis variable con mononucleares, incluso al grado de que haya cientos de ellos por microlitro; a diferencia de MS, por lo común no se detectan bandas oligoclonales. Existen anticuerpos séricos diagnósticos contra la proteína del canal de acuaporina 4 en 60 a 70% de los pacientes con NMO y con menor frecuencia, autoanticuerpos contra la proteína mielina del SNC, glucoproteína del oligodendrocito de mielina (MOG, *myelin oligodendrocyte glycoprotein*). La NMO también se ha acompañado de SLE (véase adelante) y también de otras enfermedades autoinmunitarias generalizadas; algunos casos raros provienen de cuadros paraneoplásicos. No se han realizado estudios definitivos del tratamiento para la NMO. El tratamiento recomendado incluye glucocorticoides y en casos resistentes al tratamiento, plasmaféresis. La administración de azatioprina, micofenolato o rituximab pueden proteger contra recurrencias; por lo regular se recomienda que el tratamiento dure 5 años o más. **La NMO se describe en el capítulo 437.**

TRASTORNOS DE MECANISMOS INMUNITARIOS SISTÉMICOS La mielitis ocurre en un pequeño número de pacientes con SLE, muchos casos se relacionan con anticuerpos contra acuaporina 4 y cumplen los criterios diagnósticos para NMO **(cap. 437)**. Estos pacientes tienen alto riesgo de desarrollar episodios de mielitis, de neuritis óptica o de ambos. En otros, la etiología de la mielitis relacionada con SLE es incierta; se ha sugerido que los anticuerpos contra fosfolípido participan, aunque la presencia de estos anticuerpos parece no ser más frecuente en pacientes con SLE con o sin mielitis. El LCR en la mielitis relacionada con NMO suele mostrar pleocitosis con leucocitos polimorfonucleares, sin bandas oligoclonales; en casos no causados por NMO, la pleocitosis linfocítica leve y las bandas oligoclonales son hallazgos variables. Aunque no existen estudios clínicos sistemáticos de tratamiento para la mielitis por SLE, con base en datos limitados, se ha recomendado la administración de dosis elevadas de glucocorticoides seguidos de ciclofosfamida. Los episodios graves agudos de mielitis transversa que al inicio no responden a los glucocorticoides, se tratan a menudo con ciclos de plasmaféresis. El síndrome de Sjögren **(cap. 354)** también puede asociarse con trastornos del espectro de NMO y con casos de mielopatía progresiva crónica o transversa aguda. Otras mielopatías mediadas por factores inmunitarios incluyen síndrome de anticuerpos antifosfolípidos **(cap. 350)**, colagenopatías mixtas **(cap. 353)**, síndrome de Behçet **(cap. 357)** y vasculitis relacionada con poliarteritis nodosa, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA) o vasculitis primaria del sistema nervioso central **(cap. 356)**.

Otra consideración importante en este grupo es la mielopatía sarcoide, que inicialmente surge como un trastorno de evolución lenta o recurrente. En la MRI se advierte edematizacion de la médula espinal, que puede semejar un tumor; las lesiones activas y, en algunos casos, de la superficie vecina de la médula, casi siempre se acentúan con gadolinio; las lesiones pueden ser únicas o múltiples y, en el caso de las imágenes axiales, por lo regular hay gran contraste de la porción central de la médula. El típico perfil del LCR consiste en pleocitosis linfocítica leve e incremento leve de la concentración de proteína y, en una minoría de pacientes, se observa disminución de la glucosa y bandas oligoclonales. Es muy difícil hacer el diagnóstico de sarcoidosis de la médula espinal cuando son escasas o inexistentes las manifestaciones generalizadas de la enfermedad (alrededor de la mitad de los casos), o cuando no se detectan otras manifestaciones neurológicas de la misma, como neuropatía de pares craneales, ataque hipotalámico o intensificación meníngea visualizada por MRI. El examen oftalmológico con lámpara de hendidura en busca de uveítis, la radiografía y CT torácicas para valorar afección pulmonar y linfadenopatía mediastínica, la medición de ACE en LCR o suero (cifras de LCR elevadas en sólo una minoría de casos), el calcio sérico y la gammagrafía con galio, pueden ayudar en el diagnóstico. Se desconoce la utilidad de la ACE en líquido raquídeo. El tratamiento inicial es con glucocorticoides orales; en los casos resistentes se han usado inmunosupresores, incluido el inhibidor del factor de necrosis tumoral α infliximab. **La sarcoidosis se describe en el capítulo 360.**

MIELITIS POSINFECCIOSA Muchos casos de mielitis, denominados *posinfecciosos* o *posvacunales,* aparecen después de una vacuna o infección. Se ha implicado a numerosos microorganismos, incluidos virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), citomegalovirus (CMV), *Mycoplasma,* influenza, sarampión, varicela, rubeola y parotiditis. Al igual que en el trastorno relacionado de encefalomielitis diseminada aguda **(cap. 436)**, la mielitis posinfecciosa a menudo inicia conforme el paciente parece recuperarse de una infección febril aguda, o en los días o semanas subsiguientes, pero el agente infeccioso no puede aislarse del sistema nervioso o del LCR. Se supone que la mielitis constituye un trastorno autoinmunitario desencadenado por una infección y que no es causada directamente por infección de la médula espinal. No hay estudios que valoren de manera adecuada estos tratamientos. El tratamiento suele consistir en glucocorticoides o, en casos fulminantes, plasmaféresis.

MIELITIS INFECCIOSA AGUDA Muchos virus se han asociado con mielitis aguda de naturaleza infecciosa más que posinfecciosa. No obstante, los dos procesos a menudo son difíciles de diferenciar. Herpes zóster es la mielitis viral mejor identificada, pero existen otras causas bien descritas como HSV de los tipos 1 y 2, EBV, CMV y virus de la rabia. El virus del Zika también se reconoce como causa de mielitis infecciosa. HSV-2 (y con menos frecuencia, HSV-1) producen un síndrome distintivo de neuritis recurrente de la cauda equina sacra en asociación con episodios de herpes genital (síndrome de Elsberg). La poliomielitis es la mielitis viral prototípica, pero está más o menos restringida a la materia gris anterior de la médula espinal, donde se encuentran las motoneuronas espinales. Un síndrome semejante a polio también puede ser resultado de infecciones por enterovirus (incluido el enterovirus 71 y coxsackie), virus de encefalitis japonesa y otros flavivirus, como el virus del Nilo occidental. En fecha reciente, los casos de parálisis en niños y adolescentes se asociaron con infección por enterovirus D-68, pero no se ha establecido la relación causal con este virus. Las infecciones mielíticas virales crónicas, como las causadas por VIH o por el HTLV-1 se revisan más adelante.

Las mielitis por bacterias o micobacterias (muchas son esencialmente abscesos) son mucho menos frecuentes que las del tipo viral y todavía menos frecuentes que el absceso cerebral bacteriano. Casi cualquier bacteria puede causar la enfermedad, incluidas *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis* y *Treponema pallidum* (sífilis). *Mycoplasma pneumoniae* puede causar mielitis, pero su estado es incierto porque muchos casos se clasifican de manera más apropiada como posinfecciosos.

La esquistosomiasis **(cap. 229)** es una causa importante de mielitis parasitaria en áreas endémicas. Es un proceso inflamatorio y granulomatoso intenso causado por una respuesta local a las enzimas de los huevecillos de los parásitos que digieren tejidos, típicamente *S. hematobium o S. mansoni*. La toxoplasmosis **(cap. 223)** en ocasiones puede causar mielopatía focal; debe sospecharse este diagnóstico en particular en pacientes con sida **(cap. 197)**. Se considera la *cisticercosis* **(cap. 230)**, aunque la mielitis por helmintos es mucho menos frecuente que el compromiso del parénquima cerebral o las meninges.

Si se sospecha mielitis viral podría ser apropiado iniciar el tratamiento específico dependiendo de la confirmación de laboratorio. La mielitis por herpes zóster, HSV y EBV se trata con aciclovir IV (10 mg/kg c/8 h) o valaciclovir VO (2 g c/8 h) por 10 a 14 días; CMV con ganciclovir (5 mg/kg IV c/12 h) más foscarnet (60 mg/kg IV c/8 h) o cidofovir (5 mg/kg/semana por 2 semanas).

Lesiones con electricidad de alto voltaje Las lesiones de la médula espinal después de electrocución por rayo u otras exposiciones accidentales a la electricidad, son frecuentes. El síndrome consiste en debilidad pasajera aguda (a menudo con alteración del estado sensorial y trastornos cerebrales focales), seguida, a los días o semanas, por mielopatía que puede ser grave y permanente. Este es un tipo de lesión raro y los datos limitados sugieren una patología vascular que afecta la arteria raquídea anterior y sus ramas en algunos casos. El tratamiento es complementario.

MIELOPATÍAS CRÓNICAS

MIELOPATÍA ESPONDILÓTICA

Esta mielopatía es una de las causas más comunes de compresión medular crónica y de dificultad en la locomoción en los ancianos. Los síntomas tempranos son dolor de cuello y hombro con rigidez; la compresión de las raíces nerviosas por parte de huesos y del exceso de partes blandas causan dolor radicular en las extremidades escapulares que suele seguir la distribución de C5 o C6. La compresión de la médula cervical sucede en menos de 33% de los casos y produce paraparesia espástica de evolución lenta, a veces asimétrica y a menudo acompañada de paraparesias de pies y manos. El sentido de la vibración disminuye en las extremidades pélvicas, se presenta el signo de Romberg, y a veces hay un nivel sensitivo para la vibración en la mitad superior del tórax. En algunos casos, la tos o la maniobra de Valsalva (pujar) produce debilidad de extremidades inferiores o dolor que irradia a brazos u hombros. Es frecuente observar pérdida sensitiva en dermatomas de las extremidades escapulares, atrofia de músculos intrínsecos de la mano, hiperreflexia tendinosa profunda en los miembros pélvicos y respuestas plantares extensoras. La urgencia o incontinencia urinaria se presenta en casos avanzados, pero existen muchas otras causas de estos problemas en individuos de edad avanzada. El reflejo tendinoso en los brazos suele disminuir en algún grado; el bíceps es el músculo más afectado (C5-C6). Pueden predominar en casos particulares signos radiculares, mielopáticos o combinados. Se sospecha mielopatía espondilótica en casos de mielopatía cervical progresiva, parestesias de pies y manos o consunción muscular de las manos.

El diagnóstico suele hacerse por MRI y puede sospecharse mediante imágenes de CT; las radiografías simples son menos útiles. En las proyecciones axiales se identifica compresión extrínseca de la médula y en las secuencias con ponderación en T2 se pueden advertir zonas de intensidad de señal elevada dentro de la médula adyacentes al sitio de la compresión. Un collarín cervical puede ser útil en los casos más leves, pero la probabilidad de progresión de la mielopatía tratada con medicamentos es alta, se calcula en 8% en un año. El tratamiento definitivo consiste en la descompresión quirúrgica, ya sea por laminectomía posterior o por una técnica anterior con resección del disco y material óseo protruyentes. **La espondilosis cervical y enfermedades degenerativas similares de la columna se describen en el capítulo 14.**

MALFORMACIONES VASCULARES DE LA MÉDULA Y LA DURAMADRE

Las malformaciones vasculares, que comprenden casi 4% de todas las lesiones ocupativas de la médula espinal y la dura que la recubre, son causas tratables de mielopatía progresiva. Son muy comunes las fístulas situadas en sentido posterior en la superficie de la médula o dentro de la duramadre. Casi todas las fístulas arteriovenosas (AV) durales están a nivel mesotorácico o por debajo del mismo, y suelen consistir en una conexión directa entre la arteria nutricia radicular en el manguito de la raíz nerviosa, con las venas durales. La presentación típica es un varón de edad madura con mielopatía progresiva que empeora con lentitud o de manera intermitente y que puede tener periodos de aparente remisión que simulan MS. También puede presentarse deterioro agudo por hemorragia en la médula espinal o en el espacio subaracnoideo, pero son poco comunes. Una progresión intermitente es más común y es consecuencia de isquemia local y edema por congestión venosa. La mayoría de los pacientes tiene sensibilidad incompleta con trastornos motores y vesicales. Los trastornos motores pueden predominar y producir una mezcla de signos de neurona motora superior e inferior restringidos, simulando ALS (*amyotrophic lateral sclerosis*). Puede haber dolor sobre la médula espinal, disestesias o dolor radicular. Otros síntomas que sugieren malformación AV (AVM, *AV malformation*) o fístula dural incluyen claudicación intermitente; síntomas que cambian con la postura, el esfuerzo, la maniobra de Valsalva o la menstruación, y fiebre.

Con menor frecuencia los trastornos AVM son intramedulares y no durales. Un trastorno inusual es una mielopatía torácica progresiva con paraparesia que se desarrolla en semanas o meses, cuyos rasgos patológicos se caracterizan por vasos hializados demasiado gruesos dentro de la médula (mielopatía necrótica subaguda o síndrome de Foix-Alajouanine).

A veces se perciben soplos raquídeos, pero hay que buscarlos en el reposo y el ejercicio en casos sospechosos. El nevo vascular en la piel suprayacente puede denotar una malformación vascular intrínseca u oculta como sucede en el síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber. La angiografía por MR y por CT permite detectar los vasos de drenaje de muchas AVM **(fig. 434-6)**. Está indicada la angiografía espinal selectiva, que permitirá delinear los vasos nutricios y la magnitud de la malformación, para el diagnóstico definitivo. El tratamiento se adapta a la anatomía y localización de la lesión, y casi siempre consiste en resección microquirúrgica, embolización endovascular de los principales vasos de alimentación o ambas técnicas.

MIELOPATÍAS VINCULADAS CON RETROVIRUS

La mielopatía vinculada con HTLV-I, llamada antes paraparesia espástica tropical, tiene como manifestación inicial paraparesia espática de evolución lenta con trastornos variables de la función sensitiva y de la vejiga. Casi 50% de los pacientes tiene dolor leve en la región dorsal o en las piernas. Los signos neurológicos pueden ser asimétricos; a menudo no se detecta un nivel sensorial bien definido; el único signo en los brazos puede ser la hiperreflexia después de varios años de enfermedad. El inicio suele ser insidioso y el ritmo de progresión de la enfermedad es variable; en un estudio, la mediana de tiempo de la progresión hasta el estado dependiente de bastón, andador, silla de ruedas fue de 6, 13 y 21 años, respectivamente. La progresión parece más rápida en pacientes de edad avanzada y en aquellos con viremia más elevada. El diagnóstico se hace al demostrar el anticuerpo específico contra HTLV-I en el suero, por la prueba ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), confirmada por radioinmunoprecipitación o el análisis de inmunoelectrotransferencia. Encontrar seropositividad para HTLV-1 en un paciente con mielopatía, en especial en regiones endémicas, no necesariamente demuestra que este virus sea la causa. El índice de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo/suero puede proporcionar

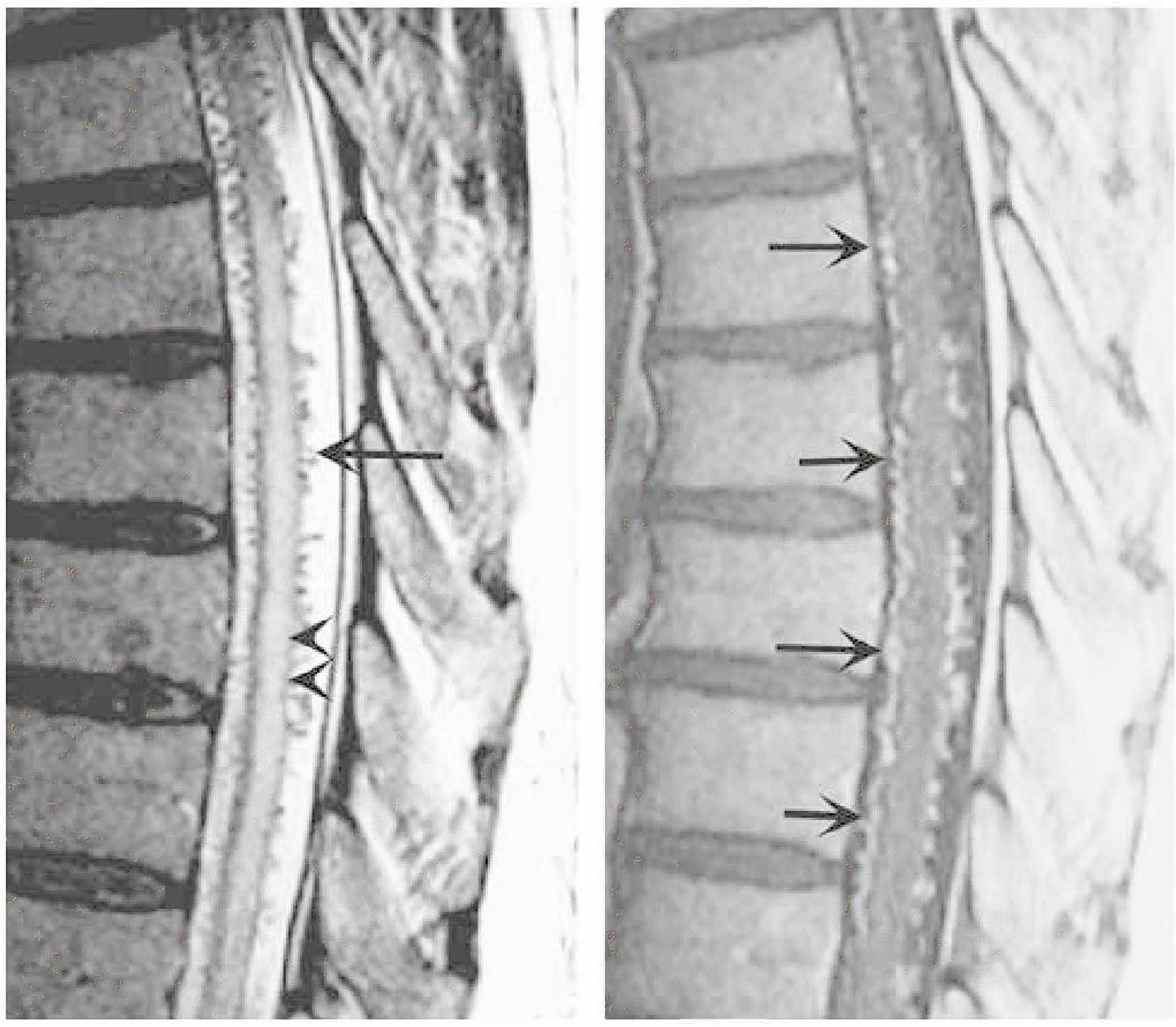


FIGURA 434-6 Malformación arteriovenosa. Imágenes sagitales de resonancia magnética de la porción medular dorsal: T2 con espín-eco rápido (*izquierda*) e imagen en T1 poscontraste (*derecha*). La imagen ponderada en T2 (*izquierda*) muestra una intensidad anormal alta en la parte central de la médula espinal (*cabezas de flecha).* Numerosos vacíos de flujo puntiformes indentan las caras dorsal y ventral de la médula espinal (*flecha*). Éstos representan los plexos venosos anormalmente dilatados nutridos por una fístula arteriovenosa dural. Después de la administración de contraste (*derecha*) se ven múltiples imágenes venosas con refuerzo, de aspecto arrosariado (*flechas*) en las caras ventral y dorsal de la médula espinal dorsal, diagnósticas de una malformación arteriovenosa. Este paciente era un varón de 54 años de edad con antecedentes de paraparesia progresiva de 4 años.

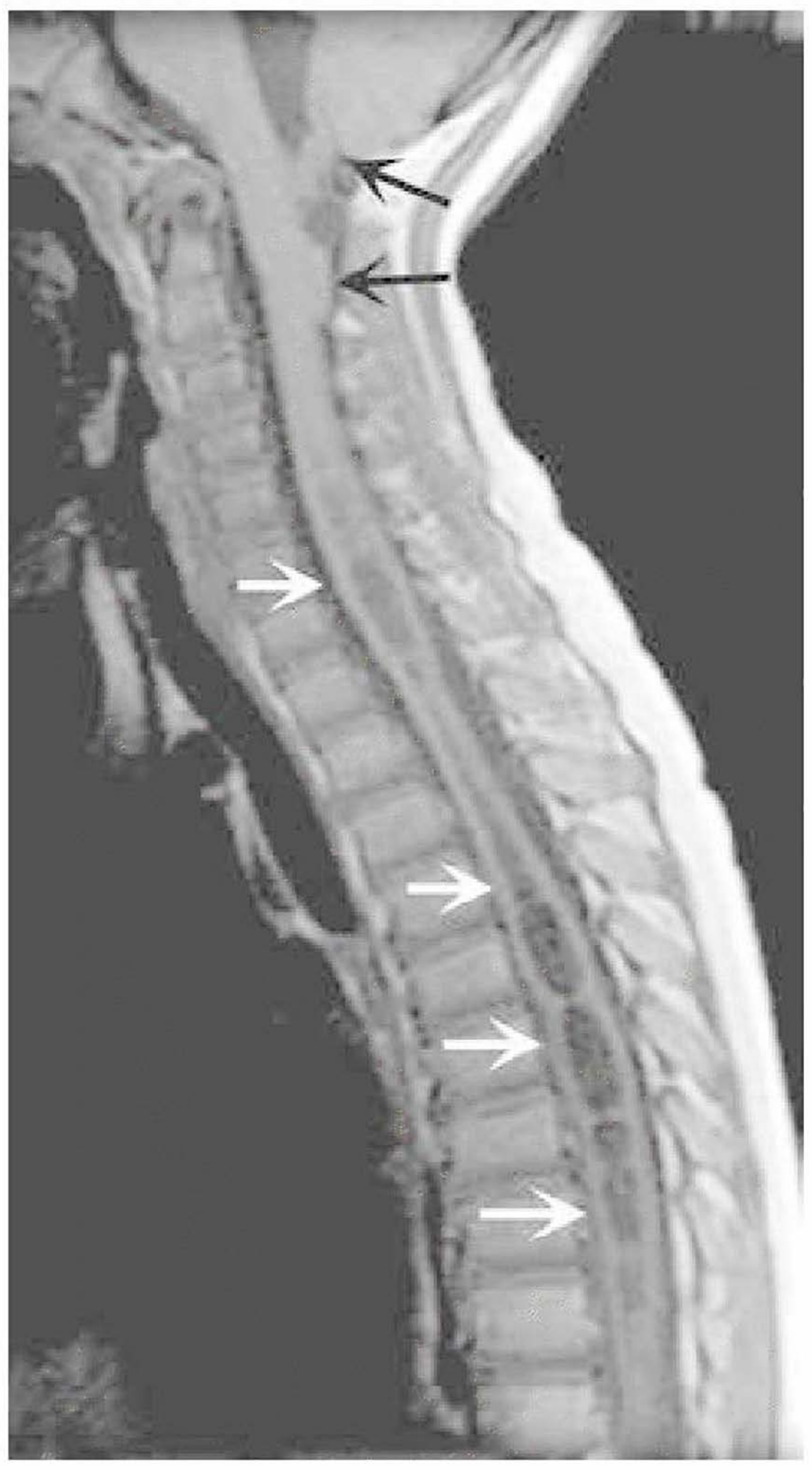


FIGURA 434-7 Resonancia magnética de una siringomielia asociada con una malformación de Chiari. Imagen sagital ponderada en T1 a nivel de la columna cervical y torácica alta, que muestra un descenso de las amígdalas cerebelosas y del vermis por debajo del agujero occipital (*flechas negras).* Dentro de la médula cervical y torácica, una recolección de LCR dilata el conducto central (*flechas blancas).*

apoyo al establecer la síntesis intratecal de anticuerpos, incluídas las bandas oligoclonales, lo que sugiere más la mielopatía por HTLV-1 sobre un estado de portador asintomático. La medición del DNA proviral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en células de LCR y de suero puede ser de utilidad como procedimiento auxiliar del diagnóstico. La patogenia de la mielopatía se desconoce. Podría deberse a una respuesta inmunitaria dirigida contra antígenos de HTLV-1 en el sistema nervioso o a la autoinmunidad secundaria activada por la infección viral. No hay un tratamiento efectivo comprobado. Con base en evidencia limitada, puede intentarse el uso crónico de dosis bajas de glucocorticoides orales; el interferón tiene valor incierto y el tratamiento antiviral es inefectivo. El tratamiento sintomático de la espasticidad y los síntomas vesicales puede ser útil.

La mielopatía progresiva también puede ser consecuencia de la infección por VIH **(cap. 197)**. Se caracteriza por degeneración vacuolar de los haces posteriores y bilaterales, simulando degeneración subaguda combinada (véase más adelante).

SIRINGOMIELIA

La siringomielia es el desarrollo de una cavidad de la porción cervical de la médula que puede agrandarse y producir mielopatía progresiva o permanecer asintomática. Los síntomas aparecen de manera insidiosa en la adolescencia o en la adultez temprana, avanzan con irregularidad y pueden sufrir interrupción espontánea por varios años. Muchos pacientes jóvenes adquieren escoliosis cervical-torácica. Más de 50% de los casos se asocia con malformación de Chiari tipo 1, en la cual las amígdalas cerebelosas protruyen a través del agujero magno hacia el conducto medular cervical. La fisiopatología de la expansión de las cavidades es tema de controversia, pero quizá haya cierta interferencia con el flujo normal de LCR, tal vez por la malformación de Chiari. Las cavitaciones adquiridas de la médula espinal en áreas de necrosis también se denominan *siringocavidades;* aparecen después de traumatismos, mielitis, tumores necróticos de la médula espinal y aracnoiditis crónica por tuberculosis y otras causas.

El cuadro inicial de un síndrome medular central comprende hipoestesia disociada (desaparición de la sensación de dolor y temperatura, pero conservación de la del tacto y la vibración) y debilidad arrefléxica de las extremidades escapulares. El déficit sensitivo muestra una distribución "suspendida" sobre la nuca, hombros y extremidades escapulares (distribución en capa), o en las manos. La mayor parte de los casos se inician de manera asimétrica con pérdida sensorial unilateral en las manos que conduce a lesiones y quemaduras que no son apreciadas por el paciente. Aparece debilidad muscular en la porción inferior del cuello, hombros, brazos y manos con reflejos asimétricos o ausentes en los brazos, que refleja la expansión de la cavidad hacia la sustancia gris de la médula. Conforme la cavidad aumenta de tamaño y comprime aún más los haces largos, aparece espasticidad y debilidad de piernas, vejiga y disfunción intestinal con síndrome de Horner. Algunos pacientes desarrollan parestesias faciales y pérdida de sensibilidad por daño en los haces descendentes del nervio trigémino (nivel C2 o superior). En casos con malformaciones de Chiari se ha informado cefalea inducida por la tos y dolor en cuello, brazos o cara. La extensión de la enfermedad hacia el bulbo raquídeo, conocida como siringobulbia, causa parálisis palatina o de las cuerdas vocales, disartria, nistagmo horizontal o vertical, mareo episódico o vértigo y debilidad de la lengua con atrofia.

Por medio de la resonancia magnética se identifican con exactitud las cavidades nacidas durante el desarrollo o adquiridas y la mielomegalia acompañante **(fig. 434-7)**. Es importante obtener imágenes del encéfalo y de toda la médula para determinar la longitud completa de la siringomielia, estudiar las estructuras de la fosa posterior del cráneo en busca de una malformación de Chiari y saber si existe hidrocefalia.

TRATAMIENTO

Siringomielia

El tratamiento de la siringomielia es insatisfactorio en términos generales. Suele realizarse descompresión de la herniación amigdalina de Chiari, por lo común a través de una craneotomía suboccipital, laminectomía cervical superior y colocación de injerto de duramadre. Con este procedimiento se restablece el flujo al cuarto ventrículo. Si la cavidad es grande, algunos cirujanos recomiendan la descompresión directa o el drenaje por alguno de varios métodos, pero el beneficio adicional de la medida es incierto y la morbilidad es común. Con la malformación de Chiari, la derivación de la hidrocefalia suele preceder a todo intento de corregir la siringocavidad. La cirugía puede estabilizar el déficit neurológico y con ella mejoran algunos pacientes. Los pacientes con pocos signos y síntomas de siringocavidad no requieren cirugía optando por vigilancia clínica y estudios de imagen.

Las siringocavidades secundarias a traumatismo o infección, si son sintomáticas, se tratan con un procedimiento de descompresión y dre-

naje en el cual se introducen pequeñas derivaciones entre la cavidad y el espacio subaracnoideo; otro método consiste en la fenestración de la cavidad. Los casos por tumor de médula espinal intramedular por lo general se tratan con resección del tumor.

MIELOPATÍA CRÓNICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Una mielopatía progresiva crónica es la causa más frecuente de incapacidad en las formas progresivas primaria y secundaria de MS. La afección por lo común es bilateral, pero asimétrica y produce trastornos motores, sensoriales, y vesicales e intestinales. La incapacidad motora fija parece ser consecuencia de la pérdida amplia de axones en los haces corticoespinales. El diagnóstico se facilita por la identificación de ataques previos en forma de neuritis óptica. La MRI, análisis de LCR y pruebas de respuestas provocadas confirman el diagnóstico. El tratamiento con ocrelizumab, un anticuerpo monoclonal contra linfocitos B CD20, es efectivo en pacientes con MS progresiva primaria y también está indicado el tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con MS progresiva secundaria que tienen recaídas coexistentes de MS. **La MS se revisa en el capítulo 436.**

DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA (CARENCIA DE VITAMINA B_{12})

Esta forma tratable de mielopatía se manifiesta por parestesias subagudas en las manos y en los pies, pérdida temprana de las sensibilidades vibratoria y posicional, y pérdida de fuerza con espasticidad y ataxia. Un dato diagnóstico importante es la arreflexia secundaria a una neuropatía periférica sobreañadida, que está presente en muchos casos en pacientes con signos de Babinsky. La atrofia óptica y la irritabilidad, así como otras alteraciones mentales, pueden ser muy marcadas en los casos avanzados y en raras ocasiones equivalen a los síntomas de presentación. La mielopatía de la degeneración combinada subaguda suele ser difusa más que focal; los signos son casi siempre simétricos y reflejan la afección predominante de los fascículos posteriores y laterales de la médula, incluido el signo de Romberg. Las causas incluyen deficiencia dietética, sobre todo en veganos, y síndromes de malabsorción gástrica, incluida la anemia perniciosa **(cap. 95)**. El diagnóstico se confirma al encontrar eritrocitos macrocíticos, bajas concentraciones séricas de vitamina B_{12} y aumento de las concentraciones séricas de homocisteína y de ácido metilmalónico. El tratamiento consiste en la reposición, iniciando con 1 000 μg de vitamina B_{12} intramuscular en intervalos regulares, repetidos o con tratamiento oral subsiguiente.

MIELOPATÍA HIPOCÚPRICA

Esta mielopatía es similar a la degeneración combinada subaguda (descrita antes), excepto que no hay neuropatía y explica casos de concentraciones séricas normales de vitamina B_{12}. Se encuentran bajas concentraciones séricas de cobre y a menudo hay bajas concentraciones de ceruloplasmina sérica. Algunos casos aparecen después de procedimientos gastrointestinales, en particular de cirugía bariátrica, que causan alteración de la absorción de cobre; otros se han asociado con cantidades excesivas de zinc de complementos alimentarios saludables o, en fecha reciente, cremas dentales que contienen zinc, el cual afecta la absorción de cobre a través de la inducción de metalotioneína, una proteína transportadora de cobre. Muchos casos son idiopáticos. Es de esperarse la mejoría o al menos la estabilización con reconstitución de las reservas de cobre mediante la administración de complementos orales. Existe anemia microcítica o macrocítica. Se desconocen la fisiopatología y patología de la forma idiopática.

TABES DORSAL

Los síndromes sifilíticos típicos de tabes dorsal e inflamación meningovascular de la médula espinal son menos frecuentes ahora que en el pasado, pero deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los trastornos medulares. Los síntomas característicos de la tabes son los dolores lancinantes repetitivos y fugaces que afectan predominantemente los miembros pélvicos y, con menor frecuencia, el dorso, el tórax, el abdomen, los brazos y la cara. En la mitad de los enfermos se observa ataxia de extremidades pélvicas y de la marcha, por la pérdida del sentido de la posición. En 15 a 30% de los pacientes aparecen parestesias, molestias vesicales y dolor abdominal agudo con vómito (crisis visceral). Los signos importantes de la tabes son la arreflexia de extremidades pélvicas; disminución del sentido de la posición y la vibración; signo de Romberg, y en casi todos los casos, pupilas de Argyll Robertson en ambos lados, en que la pupila no se contrae con la luz, pero sí con las maniobras de acomodación. La polirradiculopatía de origen diabético puede simular el cuadro de tabes. El tratamiento de la tabes dorsal y de otras formas de neurosífilis consiste en penicilina G por vía IV o IM combinada con probenecid VO **(cap. 177)**.

PARAPLEJÍA ESPÁSTICA FAMILIAR

Muchos casos de mielopatía progresiva tienen origen genético **(cap. 429)**. Se han identificado más de 60 *loci* causales, que incluyen las formas autosómica dominante, autosómica recesiva y ligadas al cromosoma X. En especial para las formas recesivas y las vinculadas con el cromosoma X, pueden no existir antecedentes familiares de mielopatía. El cuadro inicial en muchos pacientes incluye la espasticidad y la debilidad casi imperceptiblemente progresivas de las extremidades pélvicas; el síndrome suele ser simétrico, aunque no siempre. Por lo común no hay síntomas y signos sensoriales, o bien son leves, pero puede haber trastornos de los esfínteres. En algunas familias hay signos neurológicos adicionales prominentes, lo que incluye nistagmo, ataxia o atrofia óptica. El inicio puede ser desde el primer año de vida o hasta la edad adulta en la madurez. A la fecha sólo se cuenta con tratamiento sintomático para la espasticidad.

SUPRARRENOMIELONEUROPATÍA

Este trastorno ligado al cromosoma X es una variante de la adrenoleucodistrofia (ALD). Los varones afectados por lo común tienen antecedente de insuficiencia suprarrenal que inicia en la infancia y más tarde desarrollan paraparesia espástica (o atáxica) progresiva, que inicia en la edad adulta; algunos pacientes pueden tener neuropatía periférica leve. Las mujeres heterocigotas pueden desarrollar una mielopatía espástica progresiva más lenta, insidiosa, que inicia en etapas avanzadas de la edad adulta y ocurre sin insuficiencia suprarrenal. El diagnóstico suele establecerse al demostrar aumento de las concentraciones de ácidos grasos de cadena muy pesada en plasma y en fibroblastos cultivados. El gen que codifica la proteína de la suprarrenoleucodistrofia (ALDP, *adrenoleukodystrophy protein*), un transportador de la membrana del peroxisoma que participa en el transporte de ácidos grasos de cadena larga a los peroxisomas para su degradación. Está indicado el tratamiento de sustitución con corticosteroides si hay hiposuprarrenalismo. El trasplante alogénico de médula ósea ha tenido éxito para ralentizar la progresión del deterioro cognitivo en la ALD, pero parece inefectivo para la mielopatía de la ALD. También se han intentado suplementos nutricionales (aceite de Lorenzo) para este trastorno, sin evidencia de eficacia.

OTRAS MIELOPATÍAS CRÓNICAS

La esclerosis lateral primaria **(cap. 429)** es un trastorno degenerativo de inicio a edad madura a avanzada caracterizado por espasticidad progresiva con debilidad, al final acompañado de disartria y disfonía; cerca de la mitad de los pacientes tiene síntomas vesicales. Se conserva la función sensorial. El trastorno simula ALS y se considera una variante de las degeneraciones de neurona motora, pero sin los trastornos característicos de la neurona motora inferior y con una evolución más lenta. Algunos casos constituyen paraplejía espástica familiar de inicio tardío, en particular las variedades recesivas autosómicas ligadas al X, donde pueden no existir antecedentes heredofamiliares.

El *síndrome de la médula anclada* es un trastorno del desarrollo de la porción inferior de la médula espinal y las raíces nerviosas que en contadas ocasiones se presenta en la vida adulta en la forma de dorsalgia baja acompañada por un síndrome progresivo medular inferior de raíces nerviosas, o ambos tipos. Algunos pacientes tienen una pequeña deformidad de la pierna o el pie, que denota que el trastorno es de larga evolución; en otros, una pista que orienta hacia la posibilidad de lesión congénita es una depresión, un mechón de cabello o un fondo de saco en la piel que está sobre la mitad inferior del dorso. El diagnóstico se hace por medio de MRI en la cual se advierte que el cono medular está en situación baja y hay engrosamiento del hilo terminal. Con el mismo método se puede identificar diastematomielia (división de la zona inferior de la médula en dos mitades), lipomas, quistes u otras anomalías congénitas de la zona espinal mencionada, que coexisten con la médula anclada. El tratamiento comprende la liberación operatoria.

Hay varias causas tóxicas poco comunes de mielopatía espástica, lo que incluye latirismo por el consumo de garbanzo que contiene la excitotoxina β-*N*-oxalilamino-L-alanina (BOAA), observada sobre todo en países pobres; la inhalación de óxido nítrico produce una mielopatía idéntica a la degeneración combinada subaguda. El lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren y sarcoidosis pueden causar una mielopatía sin indicios de enfermedad sistémica. Las causas de mielopatía crónica relacionadas con el cáncer, además de la mielopatía neoplásica por compresión, revisada antes, incluyen lesiones por radiación **(cap. 86)** y mielopatía paraneoplásica poco común. La última de éstas se relaciona más a menudo con cáncer pulmonar y anticuerpos anti-Hu o anti-CV2 (CRMP5 **(cap. 90)**, o con linfoma que causa un síndrome de destrucción de las células del asta anterior; en casos raros, la NMO con anticuerpos contra acuaporina 4 **(cap. 437)** tam-

bién puede ser de origen paraneoplásico. Las metástasis en la médula probablemente sean más frecuentes que cualquiera de las dos mencionadas en sujetos con cáncer. A menudo, sólo por revaloración periódica se puede identificar una causa de la mielopatía intrínseca.

REHABILITACIÓN DE TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

Las posibilidades de recuperación después de una lesión aguda de la médula espinal prácticamente desaparecen después de casi 6 meses de ocurrida. En la actualidad no se cuenta con medios eficaces para estimular la reparación del tejido lesionado de la médula; entre las estrategias experimentales y promisorias están el uso de factores que influyen en la reinervación por parte de los axones de fascículos corticoespinales; injertos de nervios que actúan a manera de puentes y estimulan la reinervación en lesiones medulares, y la inyección local de citoblastos. La discapacidad que se asocia a una lesión medular irreversible viene determinada principalmente por el nivel de la lesión y por el grado, completo o incompleto, de alteración de la función **(cuadro 434-4)**. Incluso las lesiones medulares cervicales altas pueden ser compatibles con una vida productiva. Los fines primordiales del tratamiento comprenden la creación de un plan de rehabilitación guiado por expectativas realistas y el cuidado de las complicaciones neurológicas, médicas y psicológicas que suelen aparecer.

Por lo regular faltan muchos de los síntomas comunes propios de enfermedades médicas, en particular el dolor somático y el visceral, porque han sido destruidas las vías aferentes del dolor. La aparición de fiebre de origen desconocido, el empeoramiento de la espasticidad y el deterioro de la función neurológica obligan a descartar rápidamente causas subyacentes como las infecciones, la tromboflebitis, o alguna alteración intraabdominal. La pérdida de la termorregulación normal y la incapacidad para mantener una temperatura corporal normal pueden producir fiebre recurrente (*tetrapléjica*), aunque la mayor parte de los a taques de fiebre se deben a una infección de vías urinarias, del pulmón, de la piel o del hueso.

La disfunción vesical suele obedecer a una pérdida de la inervación supramedular del músculo detrusor de la pared de la vejiga y de la musculatura del esfínter. La espasticidad del músculo detrusor se trata con anticolinérgicos (oxibutinina, 2.5 a 5 mg c/6 h) o antidepresivos tricíclicos con propiedades anticolinérgicas (imipramina, 25 a 200 mg/día). La incapacidad del esfínter vesical para relajarse durante el vaciado de la vejiga (disinergia urinaria) puede tratarse con hidrocloruro de terazosina, un bloqueador α adrenérgico (1 a 2 mg tres o cuatro veces al día), con sondaje vesical intermitente o, si no es posible, mediante el uso de un colector de orina en forma de preservativo en los varones o de una sonda permanente. Las opciones quirúrgicas incluyen la creación de una vejiga artificial, aislando un segmento de intestino que puede cateterizarse de manera intermitente (enterocistoplastia) o drenarse continuamente a un colector externo (canalización de la orina). La arreflexia vesical producida por un choque medular agudo o por las lesiones del cono medular se debe tratar mediante sonda vesical. En la mayoría de los pacientes son necesarias las dietas que favorecen el tránsito intestinal y la extracción de las heces endurecidas, para asegurar evacuación al menos dos veces por semana y evitar la obstrucción o distensión colónica.

Los pacientes que sufren una lesión medular aguda corren un alto riesgo de presentar trombosis venosas y embolias pulmonares. Se recomienda el uso de dispositivos de compresión de las extremidades inferiores y la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. En los casos de una parálisis prolongada, la anticoagulación probablemente deba prolongarse durante 3 meses.

La profilaxis de las úlceras por decúbito debe incluir cambios frecuentes de postura en la silla o la cama, el uso de colchones especiales, y el acolchado de las superficies donde suelen aparecer las úlceras por presión, como en la prominencia sacra y en los talones. El tratamiento oportuno de las úlceras mediante una cuidadosa limpieza, el desbridamiento quirúrgico o enzimático del tejido necrótico y el vendaje y drenaje apropiados, pueden prevenir la infección del tejido blando adyacente o del hueso.

La espasticidad se puede tratar por medio de ejercicios de estiramiento para conservar la movilidad de las articulaciones. El tratamiento farmacológico es eficaz aunque puede disminuir la función, pues algunos pacientes se valen de su espasticidad como una ayuda para permanecer de pie, cambiar de sitio o caminar. El baclofeno (hasta 240 mg/día en dosis divididas) es el fármaco más eficaz; actúa facilitando la inhibición mediada por el GABA de los arcos reflejos motores. El diazepam actúa por un mecanismo similar y alivia los espasmos de las piernas que interrumpen el sueño (2 a 4 mg al acostarse). Otra opción es la tizanidina (2 a 8 mg cada 8 h), un agonista α_2 adrenérgico que incrementa la inhibición presináptica de las neuronas motoras. En los pacientes que no logran caminar puede utilizarse el dantroleno, un inhibidor muscular directo (25 a 100 mg c/6 h), pero es potencialmente hepatotóxico. En los casos rebeldes, para controlar la espasticidad se precisa la administración, mediante una bomba implantada, de baclofeno intratecal, las inyecciones de toxina botulínica o la rizotomía dorsal.

A pesar de que la función sensitiva se deteriora, muchos individuos con lesión medular presentan dolor crónico suficiente para mermar su calidad de vida. Los datos de estudios comparativos y con asignación al azar indican que en tal situación son útiles la gabapentina o la pregabalina. La estimulación eléctrica epidural y la administración intratecal de analgésicos son medidas que se han intentado con cierto éxito. **El tratamiento del dolor crónico se expone en el capítulo 10.**

Puede surgir hiperreflexia paroxística del sistema autónomo después de lesiones por encima de la inervación simpática esplácnica principal a nivel de T6. Los síntomas principales son cefalea, congestión facial y diaforesis por encima del nivel de la lesión e hipertensión con bradicardia y taquicardia. El factor desencadenante, de manera típica, es un estímulo nocivo (p. ej., distensión de vejiga o recto, o una infección de vías urinarias o úlcera por decúbito) por debajo del nivel de la lesión medular. El tratamiento comprende eliminar los estímulos nocivos; en algunos pacientes son útiles bloqueadores ganglionares (mecamilamina, a razón de 2.5 a 5 mg) u otros antihipertensivos de acción breve.

La atención a los detalles mencionados permite que en casos de mielopatía transversa completa la persona viva más tiempo y lleve una vida productiva.

CUADRO 434-4 Función neurológica esperada después de las lesiones medulares completas

NIVEL	AUTOCUIDADO	CAMBIO DE UBICACIÓN	MOVILIDAD MÁXIMA
Tetraplejía alta (C1-C4)	Depende de otros; precisa respiración asistida	Depende de otros	Silla de ruedas motorizada
Tetraplejía baja (C5-C8)	Parcialmente independiente con equipamiento de adaptación	Puede ser dependiente o independiente	Puede utilizar una silla de ruedas manual, conducir un automóvil con equipamiento de adaptación
Paraplejía (por debajo de T1)	Independiente	Independiente	Camina distancias cortas con auxiliares

Fuente: Adaptado con autorización de JF Ditunno, CS Formal: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 330:550, 1994.

LECTURAS ADICIONALES

Kato S *et al*.: Comparison of anterior and posterior surgery for degenerative cervical myelopathy: An MRI-based propensity-score-matched analysis using data from the prospective multicenter AOSpine CSM North America and international studies. J Bone Joint Surg Am 99:1013, 2017.

Kühl JS *et al*.: Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. Brain 140:953, 2017.

Loblaw DA *et al*.: A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84:312, 2012.

Ozpinar A *et al*.: Epidemiology, clinical presentation, diagnostic evaluation, and prognosis of spinal arteriovenous malformations. Handb Clin Neurol 143:145, 2017.

Patchell RA *et al*.: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: A randomised trial. Lancet 366:643, 2005.

Robertson CE *et al*.: Recovery after spinal cord infarcts: Long-term outcome in 115 patients. Neurology 78:114, 2012.

Ropper AE, Ropper AH: Acute spinal cord compression. N Engl J Med 376:1358, 2017.

Ruet A *et al*.: Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome. Mult Scler 17:312, 2011.

Yáñez ML *et al*.: Diagnosis and treatment of epidural metastases. Cancer 123:1106, 2017.

435 Conmoción y otras lesiones por traumatismos craneoencefálicos

Geoffrey T. Manley, Stephen L. Hauser, Michael McCrea

INTRODUCCIÓN

La lesión por traumatismo craneoencefálico (TBI, *traumatic brain injury*) es un problema de salud pública global que enfrenta Estados Unidos y otros países del mundo. En Estados Unidos, la frecuencia calculada de TBI varía entre 2.5 y 4 millones de casos por año, según el estudio y los métodos usados para definir e incluir los casos. Las tasas por edad específica muestran una distribución bimodal, con el riesgo más alto en personas jóvenes y ancianos. El mecanismo de lesión más frecuente en los jóvenes son los accidentes automovilísticos y es más común en varones, mientras que las caídas de los ancianos son la principal causa de lesión y es más probable que ocurran en mujeres.

La TBI impone demandas sustanciales a los sistemas de atención a la salud. En todo el mundo, al menos 10 millones de TBI son lo bastante graves para causar la muerte o ameritar hospitalización. En Estados Unidos, el costo anual calculado es >76 000 millones de dólares. Debido a los avances en la atención médica y a otros factores, más personas sobreviven a una lesión cerebral traumática que nunca antes. La lesión cerebral es la causa de mayor pérdida de productividad laboral entre los estadounidenses. Se calcula que 5.3 millones de estadounidenses viven con discapacidades significativas causadas por una TBI que complica su regreso a una vida plena y productiva. Una mayor atención de los medios de comunicación a la TBI relacionada con el trabajo militar y los deportes ha subrayado la preocupación creciente de que las lesiones que antes pasaban inadvertidas pueden tener consecuencias de por vida para algunas personas.

Las lesiones cefálicas son tan frecuentes que casi todos los médicos serán llamados para proporcionar alguna forma de atención inmediata o para atender pacientes que sufren diversas secuelas. En principio, los pacientes requieren educación sobre la evolución natural de la TBI, junto con tratamiento de los síntomas agudos, como la cefalea. El seguimiento de los pacientes con TBI es importante para asegurar que las secuelas que algunos de ellos experimentan, como el trastorno posconmoción (PCD, *postconcussive disorder*), depresión o trastornos del sueño, puedan ser identificados y tratados por un equipo multidisciplinario.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La TBI a menudo se define como *una alteración en la función cerebral, u otra evidencia de patología cerebral, causada por una fuerza externa y caracterizada por lo siguiente: 1) cualquier periodo de pérdida del estado de conciencia (LOC,* loss of consciousness*); 2) cualquier pérdida de memoria de los eventos inmediatos anteriores (retrógrada) o posteriores (postraumática) a la lesión; 3) cualquier deficiencia neurológica, y 4) cualquier alteración del estado mental al momento de la lesión.*

La evidencia de TBI puede incluir confirmación visual, neurorradiológica o de laboratorio del daño cerebral, pero es más frecuente que la TBI se diagnostique con base en criterios clínicos agudos. Además de la CT, las MRI estructurales modernas y las imágenes funcionales (MRI del estado funcional en reposo) tienen cada vez mayor sensibilidad y es probable que en un futuro próximo se desarrollen biomarcadores sanguíneos sensibles.

Mecanismos de TBI. Los mecanismos frecuentes de TBI incluyen golpes en la cabeza con un objeto, el golpe de la cabeza contra un objeto, el movimiento de aceleración-desaceleración, penetración al cerebro de un cuerpo extraño o fuerzas generadas por eventos como un estallido o explosión. Las colisiones automovilísticas se han citado siempre como la causa más frecuente de TBI. Sin embargo, todas las formas de transporte son causas frecuentes de TBI, incluidas las colisiones en motocicleta, accidentes en bicicleta, lesiones en patineta y de peatones. Las otras causas importantes de TBI son caídas, ataques y deportes, con distintas frecuencias a lo largo de la vida. Es cierto que ha habido un mayor enfoque en la elevada frecuencia de la TBI leve (mTBI, *mild TBI*), a menudo referida como conmoción, observada en los atletas que participan en deportes de contacto y colisión en todos los niveles de competencia, así como los posibles efectos de corto plazo y los riesgos de largo plazo vinculados con la concusión durante el deporte.

Clasificación de la gravedad de la TBI. Se han desarrollado muchos sistemas a lo largo de los años para definir y clasificar la gravedad de la TBI en un continuo desde leve a moderada y grave. Por lo general, estos sistemas son más aplicables a las lesiones cefálicas cerradas. En casi todos los sistemas de clasificación, la gravedad del traumatismo craneoencefálico se gradúa con base en características de la lesión aguda, más que en el estado posterior a la misma, ya que otros factores pueden intervenir e influir en el resultado funcional. Desde siempre, la presencia y duración de la LOC y la amnesia han sido los principales puntos de distinción en el gradiente de gravedad de la TBI. Los sistemas de clasificación de la TBI se basan en los síntomas y no incorporan características anatomopatológicas ni moleculares.

La Escala de coma de Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*) es el método más reconocido y utilizado para graduar la gravedad de la TBI. La GCS proporciona un indicador práctico del estado neurológico general mediante la valoración de la función motora, respuestas verbales y la capacidad del paciente para abrir los ojos en forma voluntaria o como respuesta a órdenes y estímulos externos. La calificación se aplica a la mejor respuesta que pueda obtenerse del paciente al momento de la valoración, de preferencia antes de administrar cualquier fármaco relajante o sedante y de la intubación del paciente, ya que estas intervenciones confunden la interpretación de la puntuación. La valoración por GCS se basa en puntuaciones que varían de 3 a 15 **(cuadro 435-1)**.

En el cuadragésimo aniversario de la GCS se revisó el texto que describe las respuestas y se hicieron recomendaciones para mejorar su utilidad. Un dato importante es que los pacientes individuales se describen mejor por los tres componentes de la escala para el coma (ocular, verbal, motora; p. ej., E3V4M6); la puntuación total del coma (p. ej., 13) aporta menos información y sólo debe usarse para caracterizar grupos de pacientes.

Se han desarrollado varios sistemas de clasificación de lesión para ir más allá de la GCS o de las características de la lesión aguda e incorporar signos y síntomas principales en la definición de la mTBI. El uso de múltiples indicadores pretende mejorar la sensibilidad en la detección de mTBI (GCS 13-15), al tiempo que considera también las características típicas de la lesión aguda que se han considerado predictivas del resultado luego de una lesión cerebral leve y moderada. La pérdida de la conciencia (LOC) y la amnesia postraumática (PTA, *posttraumatic amnesia*) se mantienen como las características de lesión más frecuentes referidas en estos sistemas de clasificación. En caso de la TBI moderada (GCS 9-12) y grave (GCS 3-8), la calificación de GCS y la duración de la LOC y PTA pueden ser factores predictivos robustos del resultado y morbilidad de largo plazo. Sin embargo, en casos de mTBI, aunque la PTA y la LOC son indicadores importantes de la intensidad de la lesión aguda, tienen menor valor predictivo del tiempo de recuperación final y el resultado.

TIPOS DE TBI Y PATOLOGÍA

TBI leve (conmoción). Se calcula que entre 70 y 90% de todas las lesiones cerebrales traumáticas tratadas son de intensidad leve, según las definiciones de casos usuales y las características de la lesión aguda, la mayoría de los cálculos publicados son del 85%. Es probable que las cifras publicadas subestimen la incidencia real de la mTBI por las definiciones variables del

CUADRO 435-1 Escala del coma de Glasgow en caso de traumatismo por lesión craneoencefálica

Abre los ojos (E)		Respuesta verbal (V)	
Espontáneamente	4	Persona orientada	5
Con una voz intensa	3	Paciente confundido y desorientado	4
Con un estímulo doloroso	2	Emite palabras inapropiadas	3
Ninguna	1	Emite sonidos incomprensibles	2
		Ninguna	1
Mejor respuesta motora (M)			
El paciente obedece	6		
Ubica	5		
Retira la extremidad (flexión)	4		
Postura en flexión anómala	3		
Postura en extensión	2		
Ninguna	1		

Nota: GCS revisada (2014).
Fuente: Tomado de G Teasdale *et al.*: The Glasgow Coma Scale at 40 years: Standing the test of time. Lancet Neurol 13:844, 2014.

caso y los métodos heterogéneos. Además, como un subgrupo de personas con las lesiones cerebrales más leves no busca atención médica, los estudios epidemiológicos que dependen de los datos hospitalarios también subestiman la incidencia real.

Aunque el término conmoción es popular, es vago y no se basa en criterios objetivos de aceptación general, lo que genera múltiples definiciones de varios grupos. Se ha mantenido un debate sobre si la conmoción es parte del espectro de TBI o una entidad separada. En 2017, el *Concussion in Sports group* publicó una declaración de consenso: "la conmoción es una lesión cerebral traumática" (McCrory *et al.*, 2017). Al situar con firmeza la conmoción en el espectro de la TBI, ahora pueden considerarse juntos los procesos fisiopatológicos comunes a todas las formas de presentación de la TBI.

FRACTURA CRANEAL, HEMATOMA EXTRAAXIAL, CONTUSIÓN Y LESIÓN AXÓNICA

Fracturas de cráneo Un golpe en el cráneo causa fractura si rebasa la tolerancia elástica de los huesos. Alrededor de 66% de las fracturas de cráneo se acompaña de una lesión intracraneal y si se pierde la continuidad del hueso la probabilidad de que se forme un hematoma subdural o epidural en el plano más profundo aumenta de forma considerable. En consecuencia, las fracturas son básicamente indicadoras del sitio y la magnitud de la lesión. Si la membrana aracnoidea subyacente se desgarró, las fracturas también representan una vía potencial para la entrada de bacterias al LCR, con el riesgo de meningitis y fuga del LCR hacia fuera a través de la duramadre. Si se produce esto, se presenta cefalea ortostática intensa por la presión disminuida en el compartimiento del líquido cefalorraquídeo.

La mayor parte de las fracturas son de tipo lineal y se extienden desde el punto de impacto hasta la base del cráneo. Las fracturas de la base del cráneo a menudo son extensiones de fracturas lineales adyacentes sobre la convexidad del cráneo, pero en ocasiones son independientes si el piso de la fosa craneal media y el occipucio se someten a una carga excesiva. Las fracturas basales son paralelas a la porción petrosa o pasan sobre el esfenoides y se dirigen hacia la silla turca y el surco etmoidal. La mayor parte de las fracturas basales no se complican, pero algunas provocan salida de LCR, neumoencéfalo o fístulas cavernosocarotídeas. Otras fracturas basales concomitantes pueden producir hemotímpano (sangre por detrás de la membrana timpánica), equimosis tardía sobre las apófisis mastoides (signo de Battle) o equimosis periorbitaria ("ojos de mapache"). Las radiografías tradicionales no siempre permiten identificar las fracturas de la base del cráneo, por lo que se debe sospechar en caso de manifestaciones clínicas.

HEMATOMAS SUBDURALES Y EPIDURALES

Las hemorragias por debajo de la duramadre (subdurales) o entre la duramadre y el cráneo (epidurales) tienen características clínicas y radiográficas distintivas. Acompañan a contusiones y otras lesiones, lo que enmascara la contribución relativa de cada componente al estado clínico. El efecto de masa y la hipertensión intracraneal por los hematomas ponen en riesgo la vida, por lo que es imperativo identificarlas con rapidez por medio de una CT o MRI y tratarlas según corresponda.

Hematoma epidural (Fig. 435-1) Estos hematomas avanzan con mayor rapidez que los subdurales y, por tanto, son más engañosos. El signo más característico de la hemorragia epidural es la presencia de un "intervalo lúcido" de minutos u horas que precede al estado de coma. Se desarrollan hasta en 10% de los traumatismos craneoencefálicos graves, pero se acompañan con menos frecuencia de lesión cortical subyacente que los hematomas subdurales. En estos casos está indicado el vaciamiento quirúrgico rápido con ligadura o cauterización del vaso dañado que causa la hemorragia, por lo general la arteria meníngea media, que fue lacerada por una fractura de cráneo. Si se identifica y trata pronto, los pacientes a menudo tienen un resultado favorable.

FIGURA 435-1 Hematoma epidural agudo. La duramadre firmemente adherida se desprende de la superficie interna del cráneo, de modo que se forma una hemorragia característica de contornos lenticulares en la CT. Por lo general, los hematomas epidurales son causados por rotura de la arteria meníngea media después de una fractura del hueso temporal.

Hematoma subdural agudo (Fig. 435-2) El traumatismo craneal directo puede ser de poca intensidad y no es necesario que suceda para que surja hemorragia aguda subdural, especialmente en el anciano y en personas que reciben anticoagulantes. A veces la sola fuerza de aceleración, como el latigazo cervical, basta para producir hematoma subdural. Se sabe que incluso 33% de los pacientes muestra un intervalo de lucidez que dura minutos u horas antes de que se produzca el coma, pero muchos pacientes están somnolientos o en estado de coma desde el momento de la lesión. Con frecuencia se acompaña de cefalea unilateral y miosis pupilar ipsolateral, pero no siempre. Los hematomas subdurales pequeños son asintomáticos y no suelen evacuarse si no crecen. El estupor o coma, la hemiparesia y la miosis unilateral son signos de hematomas grandes. La hemorragia que causa los hematomas subdurales más grandes casi siempre es de origen venoso, aunque en ocasiones se encuentran sitios hemorrágicos arteriales en la operación y unos cuantos hematomas grandes tienen un origen arterial puro. En el paciente con deterioro agudo se requiere una craneotomía de urgencia. En contraste con los hematomas epidurales, la morbilidad y mortalidad relacionadas con los hematomas subdurales agudos que ameritan cirugía son significativas.

Hematoma subdural crónico Días o semanas después de la formación de un hematoma subdural, se desarrolla un síndrome de evolución aguda que incluye somnolencia, cefalea, confusión o hemiparesia leve, casi siempre en ancianos, y a menudo después de sólo un traumatismo menor o inadvertido. En los estudios de imágenes, los hematomas subdurales crónicos se ven como coágulos en medialuna sobre la convexidad de uno o ambos hemisferios, por lo general en la región frontotemporal (fig. 435-3). Es posible conocer el mecanismo de traumatismo (o no) en relación con un hematoma subdural crónico; la lesión pudo haber sido insignificante y el individuo la olvidó, particularmente en el caso de un anciano y en personas con trastornos de la coagulación. La cefalea es común, pero no invariable. Otras características que se presentan semanas después son pensamiento lento, cambios vagos de la personalidad, convulsiones o hemiparesia leve. La intensidad de la cefalea es variable, algunas veces al cambiar la

FIGURA 435-2 Hematoma subdural agudo. La CT sin medio de contraste revela un coágulo hiperdenso con bordes irregulares en el encéfalo que provoca un mayor desplazamiento horizontal (efecto de masa) del que se esperaría por su grosor. El efecto de masa desproporcionado es consecuencia de la extensión rostrocaudal de estos hematomas grandes. Compárese con la figura 435-1.

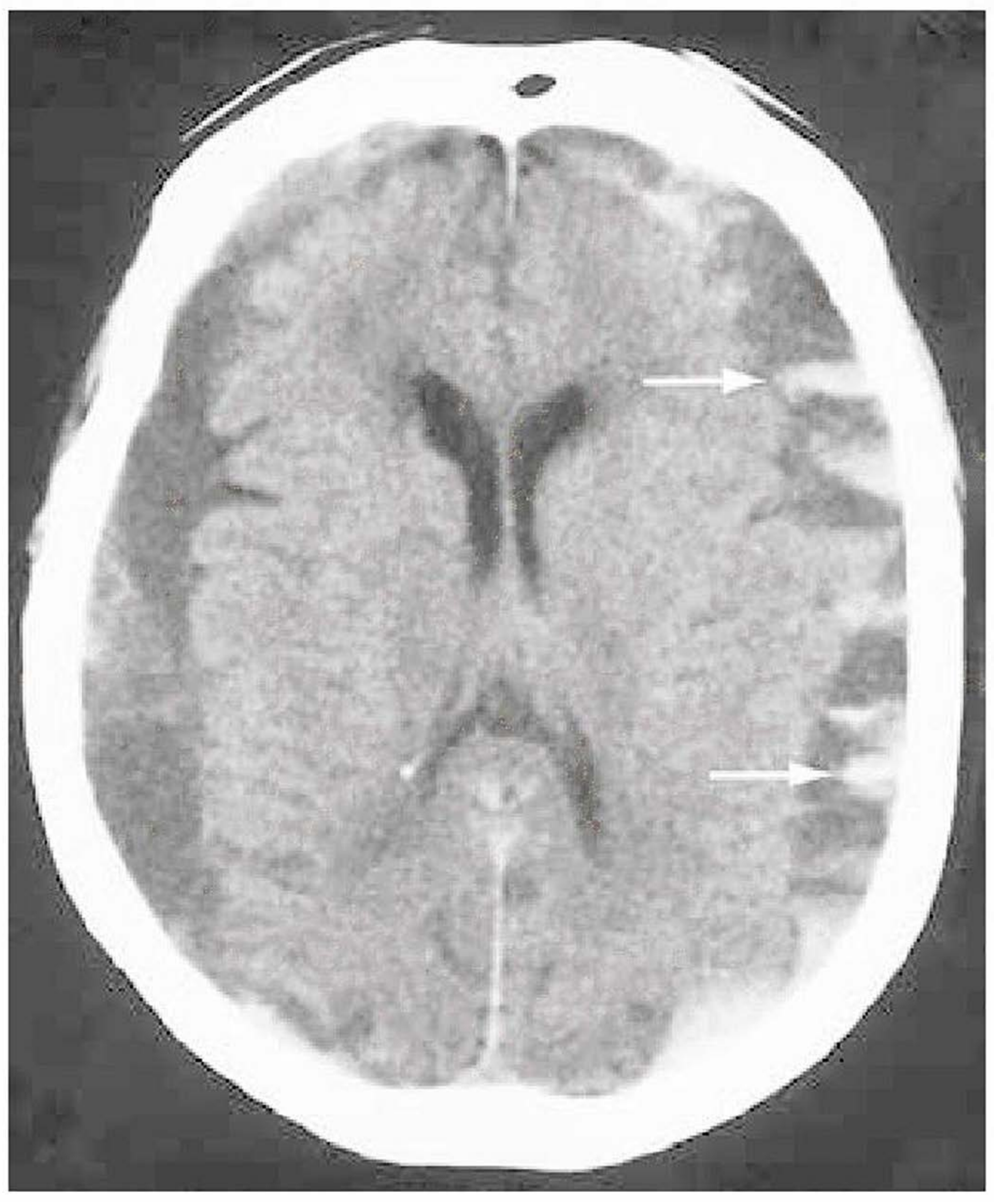


FIGURA 435-3 CT de hematomas subdurales bilaterales crónicos con tiempos de evolución diferentes. Las acumulaciones comenzaron en la forma de hematomas agudos y se han transformado en hipodensos en comparación con el encéfalo vecino después del periodo en el cual fueron isodensos y difíciles de identificar. La acumulación de la izquierda, recién formada, abarca algunas zonas de sangre en fase de resolución (*flechas*).

posición de la cabeza. La somnolencia, falta de atención e incoherencia de los pensamientos predominan más que los signos focales como hemiparesia. En raras ocasiones, los hematomas crónicos originan episodios breves de hemiparesia o afasia que son prácticamente idénticos a los que se producen en los ataques isquémicos transitorios.

La CT poco después de la lesión (sin medio de contraste) exhibe una masa poco densa sobre la convexidad del hemisferio. Entre 2 y 6 semanas después de la hemorragia inicial la acumulación de sangre adquiere aspecto isodenso en comparación con el encéfalo vecino y por ello no es evidente. Muchos hematomas subdurales de 1 semana de evolución o más contienen áreas de sangre adyacente al líquido seroso interpuesto. La administración de material de contraste resalta la cápsula vascular fibrosa que rodea a la acumulación de líquido. La MRI permite identificar de manera confiable los hematomas subagudos y crónicos.

La observación clínica junto con imágenes seriadas y la toma de pequeñas muestras subdurales de manera repetida son procedimientos apropiados en pacientes con pocos síntomas, y pequeñas acumulaciones subdurales que no tienen efecto por su volumen. El tratamiento con evacuación quirúrgica a través de trepanaciones casi siempre es exitoso si se usa un drenaje craneal posoperatorio. Las membranas fibrosas que se forman desde la duramadre y encapsulan la acumulación a veces requieren extirpación por craneotomía para prevenir la acumulación recurrente de líquido.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA TRAUMÁTICA

La SAH (*subarachnoid hemorrhage*) es una TBI frecuente. La rotura de pequeñas arterias o venas corticales puede causar hemorragia hacia el espacio subaracnoideo. La SAH traumática a menudo se encuentra en los surcos y con frecuencia es el único hallazgo radiográfico en la CT después de una TBI leve. La SAH asume una distribución difusa después de la TBI grave y conlleva un aumento en la mortalidad. En la TBI leve, la SAH representa un biomarcador imagenológico objetivo de la TBI y en algunos pacientes se relaciona con resultados desfavorables.

Conmoción **(Fig. 435-4)** La *conmoción* o equimosis superficial del encéfalo comprende diversos grados de hemorragia petequial, edema y destrucción hística. Las contusiones y hemorragias profundas son consecuencia de la acción de fuerzas mecánicas que desplazan a los hemisferios dentro del cráneo al desacelerar el encéfalo contra la cara interna del cráneo, bajo el punto de impacto (lesión por golpe) o al retroceder el encéfalo en el área antipolar (lesión por contragolpe). Un traumatismo tan intenso que provoca pérdida prolongada del conocimiento por lo general causa algún grado de conmoción. El impacto contra un objeto no penetrante, como el tablero de un automóvil o la superficie dura en el caso de una caída hacia adelante, provoca conmociones de las superficies orbitarias de los lóbulos frontales y las porciones anterior y basal de los lóbulos temporales. En los impactos laterales, como contra la puerta de un automóvil, las conmociones se ubican en la convexidad lateral del hemisferio. Los signos clínicos de la conmoción dependen del sitio y la magnitud de la lesión; a menudo no surgen anomalías neurológicas focales, pero las regiones lesionadas, más adelante muestran cicatrices de la glía que pueden causar convulsiones. La hemiparesia o desviación preferencial de la mirada es frecuente en las conmociones moderadas. Las conmociones bilaterales intensas generan coma con postura en extensión, en tanto que las que se limitan a los lóbulos frontales provocan un estado taciturno. Las conmociones del lóbulo temporal causan delirio o un síndrome de agresividad. Las fuerzas de torsión o cizalla dentro del cerebro pueden causar hemorragias en los ganglios basales y otras regiones profundas. Las contusiones y hemorragias grandes después de un traumatismo menor deben generar la sospecha de una coagulopatía por alguna enfermedad subyacente o más a menudo, por tratamiento anticoagulante.

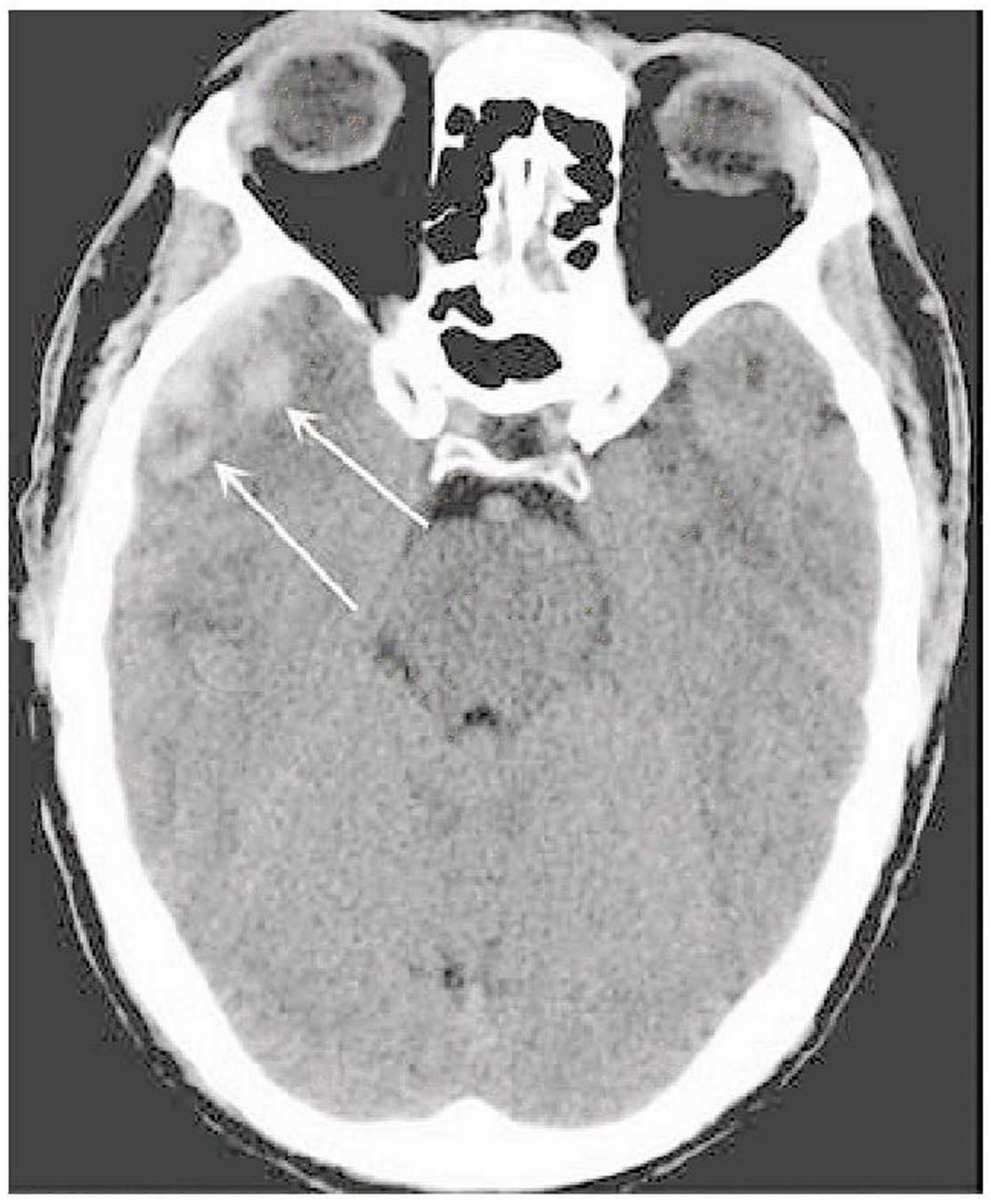


FIGURA 435-4 Contusión cerebral traumática. La CT sin medio de contraste muestra una región hemorrágica hiperdensa en la porción anterior del lóbulo temporal.

Las conmociones agudas son fáciles de observar en imágenes de CT y MR, se ven como zonas hiperdensas heterogéneas en la CT y como áreas hiperintensas en las secuencias T2 y con recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) de la MRI; casi siempre existe edema cerebral localizado circundante y cierta hemorragia subaracnoidea. La sangre en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por un traumatismo puede desencadenar una reacción inflamatoria leve. Unos días después, las conmociones adquieren un reforzamiento del contraste circundante y edema que pueden confundirse con tumores o abscesos.

Lesión axónica **(Fig. 435-5)** La lesión axónica traumática (TAI, *traumatic axonal injury*) es una de las lesiones más frecuentes después de la TBI.

FIGURA 435-5 Múltiples zonas pequeñas de hemorragia y desorganización hística en la sustancia blanca de los lóbulos frontales en la CT sin medio de contraste. Al parecer reflejan un desgarro axónico difuso que se observa en las lesiones craneoencefálicas no penetrantes.

Hay interrupción o cizallamiento de los axones al momento del impacto y esto se acompaña de hemorragias. Ocurre después de lesiones por desaceleración a alta velocidad, como las colisiones automovilísticas (Johnson *et al.*, 2013). La presencia ≥4 áreas de TAI se denomina lesión axónica difusa (DAI, *diffuse axonal ingury*), y cuando es diseminada se ha propuesto como explicación del coma persistente y el estado vegetativo posterior a la TBI **(cap. 300)**. Sólo la TAI grave que contiene una cantidad sustancial de sangre es visible en la CT, casi siempre en el cuerpo calloso y el centro semioval. Lo más frecuente es que la CT sea negativa en la TAI, pero la MRI ulterior, sobre todo la imagen con eco con gradiente o ponderada por susceptibilidad, muestran depósitos de hemosiderina, reflejo de microhemorragias además del daño axónico en las secuencias de difusión.

LESIONES DE LOS PARES CRANEALES

Los pares craneales que con más frecuencia se lesionan en los traumatismos craneoencefálicos son olfatorio, óptico, motor ocular común y troclear; la primera y segunda ramas del nervio trigémino y las ramas facial y auditiva del facial. La anosmia con pérdida del gusto figurada (que en realidad corresponde a la pérdida de la percepción de los sabores aromáticos conservando la percepción del gusto) tiene una frecuencia aproximada de 10% de las lesiones craneoencefálicas graves, especialmente al caer de espaldas y golpearse la cabeza. Ello es consecuencia del desplazamiento del cerebro y el efecto en cizalla que se ejerce en los filamentos finos del nervio olfativo que cruzan a través de la lámina cribosa del etmoides. Se espera cuando menos la recuperación parcial de las funciones de olfato y gusto, pero si durante meses persiste la anosmia bilateral el pronóstico es insatisfactorio. Las lesiones parciales del nervio óptico por traumatismos cerrados generan vista borrosa, escotomas centrales o paracentrales o defectos visuales sensitivos. La lesión directa a la órbita provoca vista borrosa de corta duración para objetos cercanos por iridoplejía reversible. La presencia de diplopía circunscrita a la mirada descendente que se corrige cuando la cabeza se inclina hacia el lado contrario de la lesión indica daño del nervio troclear (cuarto par craneal). Es un fenómeno aislado frecuente después de un traumatismo craneoencefálico menor o bien se desarrolla varios días después. La lesión del nervio facial por una fractura de la base del cráneo se manifiesta de inmediato y hasta en 3% de las lesiones graves; en ocasiones se presenta después de 5 a 7 días. Las fracturas a través de la porción petrosa, en especial las transversales, que son menos comunes, generan parálisis facial. La parálisis tardía, cuyo mecanismo se desconoce, tiene buen pronóstico. La lesión del VIII par craneal por fractura de la porción petrosa causa pérdida de la audición, vértigo y nistagmo inmediatamente después del traumatismo. La sordera por lesión del VIII par craneal debe distinguirse de la que es secundaria a rotura del tímpano, en la que hay presencia de sangre en el oído medio o rotura de los huesecillos por una fractura a través del oído medio. La conmoción coclear directa se acompaña de mareo e hipoacusia para tonos altos.

CONVULSIONES

Inmediatamente después de un traumatismo craneoencefálico es raro observar *convulsiones,* pero algunas veces después del impacto se observa una postura tónica en extensión o unos cuantos movimientos clónicos de las extremidades de forma rápida. Sin embargo, las cicatrices de la corteza encefálica que se forman después de las conmociones constituyen focos epileptógenos que generan convulsiones, incluso varios años más tarde **(cap. 418)**. El riesgo de padecer convulsiones en el futuro depende de la magnitud de la lesión. Se calcula que 17% de los sujetos que sufren una contusión craneoencefálica, un hematoma subdural o pérdida prolongada del conocimiento exhibirá un cuadro convulsivo y este riesgo persiste por tiempo indefinido, en tanto que el riesgo es ≤2% después de una lesión leve. En general, las convulsiones en este último grupo ocurren en los 5 años siguientes a la lesión, pero pueden presentarse después de varios decenios. Las lesiones penetrantes tienen índices mucho más elevados de epilepsia ulterior.

SÍNDROMES CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CRANEOENCEFÁLICAS

LESIONES LEVES

El sujeto que por poco tiempo ha perdido el conocimiento o ha quedado aturdido después de una lesión pequeña en la cabeza, por lo común recupera su estado de alerta pleno y su atención en término de minutos, pero puede quejarse de cefalea, mareos, desmayos, náusea, un solo episodio de emesis, dificultad para concentrarse, un periodo corto de amnesia o vista moderadamente borrosa. Este típico síndrome de conmoción conlleva un pronóstico satisfactorio y es poco el peligro de que más adelante haya deterioro. Los niños manifiestan con facilidad somnolencia, vómito e irritabilidad, son síntomas de varias horas después de sufrir un traumatismo en apariencia insignificante. El síncope vasovagal que ocurre después de un traumatismo genera preocupaciones injustificadas. Es común la cefalea, generalizada o frontal, en los días siguientes al traumatismo. Puede ser de tipo migrañoso (pulsátil y circunscrita a un hemicráneo) o continua y bilateral. Después de varias horas de observación, los pacientes con lesiones menores se trasladan a su domicilio y algún miembro de la familia o amigo los observará durante 1 día; se le entregan instrucciones por escrito explicando que deben regresar si los síntomas empeoran.

La cefalea intensa persistente y el vómito repetido en un individuo alerta y sin signos neurológicos focales suelen ser manifestaciones benignas, pero se debe solicitar CT y es apropiado mantenerlo bajo observación por un periodo prolongado. La decisión de realizar estudios de imágenes depende en gran medida de las manifestaciones clínicas que indican que el traumatismo fue intenso (p. ej., conmoción prolongada, hematoma periorbitario o sobre la mastoides, vómito repetido, fractura palpable en el cráneo), de la presencia de otras lesiones corporales graves, una coagulopatía o edad >65 años; y del tipo de vigilancia que se anticipa después de la baja. Dos estudios prospectivos sugieren que los individuos de edad avanzada, con dos o más episodios de vómito, amnesia anterógrada persistente o de más de 30 min de duración, convulsiones y alguna adicción son indicadores sensibles (pero inespecíficos) de hemorragia intracraneal que justifica la realización de una CT.

CONMOCIÓN CEREBRAL EN ACTIVIDADES DEPORTIVAS

Con base en su prevalencia publicada y efectos agudos, y por los temores de consecuencias neurológicas de largo plazo, la conmoción cerebral relacionada con deportes se ha convertido en el foco de una preocupación cada vez mayor por parte de médicos clínicos, investigadores, organizaciones deportivas y de los mismos atletas. La conmoción cerebral es una lesión frecuente en los deportes de contacto y colisión (p. ej., fútbol americano, hockey, lucha) en todos los niveles de participación, incluidos los juveniles. Un estudio indicó que de 1997 a 2007, las visitas a la sala de urgencias para niños de 8 a 13 años que sufrieron una conmoción en deportes de equipo organizados se duplicó, y aumentó más del 200% en el grupo de 14 a 19 años de edad. Estos incrementos podrían representar mejoras en la identificación, además de los cambios reales en las tasas de incidencia.

La investigación en la última década ha aumentado el conocimiento sobre la evolución natural de la recuperación clínica después de una conmoción cerebral relacionada con el deporte. En general, los hallazgos de la recuperación aguda son favorables. Un reporte de 2003 fue el primero en graficar el curso temporal continuo de recuperación aguda varios días después de la conmoción, lo que indica que >90% de los atletas informó recuperación sintomática en menos de 1 semana. Desde entonces, varios estudios prospectivos más han demostrado que la enorme mayoría de los atletas alcanza una recuperación completa de los síntomas, función cognitiva, estabilidad postural y otras alteraciones funcionales en un periodo de 1 a 3 semanas después de la conmoción cerebral.

Sin embargo, existen informes anecdóticos frecuentes de atletas que permanecen con síntomas y resultados alterados en las pruebas funcionales mucho más de la ventana de recuperación informada a menudo en estudios de grupos. La mayor dificultad que parecen enfrentar todavía los médicos deportivos y los expertos en salud pública es cómo tratar y reducir el riesgo de manera efectiva en este subgrupo de deportistas que no tienen la recuperación "típica". Se desconoce la frecuencia precisa de atletas que no siguen el curso típico de recuperación rápida espontánea y en su lugar muestran síntomas prolongados u otras alteraciones funcionales posteriores a la conmoción. Hay poca evidencia empírica sobre cuáles factores de riesgo pueden estar relacionados con un periodo de recuperación prolongado o con resultados deficientes en deportistas, y cómo pueden modificarse estos riesgos en el campo clínico.

Ante la ausencia de información adecuada, una estrategia apoyada en el sentido común respecto a la conmoción durante actividades deportivas ha sido evitar los deportes de contacto al menos durante varios días después de una lesión de poca importancia, y por un periodo mayor si hubo lesiones más graves o si se presentaron tardíamente manifestaciones neurológicas como cefalea y dificultad para concentrarse. Ningún individuo debe regresar a jugar, a menos que se resuelvan todos los síntomas y un médico experimentado en el tratamiento de la conmoción haga una valoración. Una vez autorizado, el individuo puede empezar un programa graduado de actividad creciente. Los atletas jóvenes tienen una probabilidad particular de experimentar síntomas prolongados de la conmoción y en

este grupo de edad es razonable un regreso más lento a la actividad deportiva. Estas guías están diseñadas en parte para evitar la perpetuación de los síntomas, pero también para eludir el raro *síndrome de segundo impacto*, en el que se produce edema cerebral difuso y letal después de una lesión cefálica menor.

Antes, el deterioro mental en los boxeadores al final de sus carreras se llamaba *demencia pugilística*. Existe cierta evidencia de que las conmociones repetidas en otros deportes, en particular en jugadores profesionales de fútbol americano, se relacionan con un trastorno cognitivo tardío y progresivo similar, a veces con síntomas conductuales sobresalientes que pueden incluir depresión, insomnio, conductas violentas y tendencia suicida. El cerebro de estos pacientes muestra depósito de proteína tau en las capas corticales superficiales, sobre todo en la profundidad de los surcos en la corteza frontal, un patrón llamado *encefalopatía traumática crónica* (CTE, *chronic traumatic encephalopathy*). La CTE es una entidad interesante y muy estudiada. Un estudio reciente de neuropatología en atletas que donaron su cerebro a la investigación informó que los cambios de la CTE eran hallazgos en extremo frecuentes. Sin embargo, la mayoría de los antiguos jugadores de fútbol americano no se queja de síntomas cognitivos y por ahora se desconoce la prevalencia real de CTE. Se desconoce su contribución, si la tiene, a la demencia en la edad avanzada y al parkinsonismo en personas que fueron atletas, soldados o que sufrieron conmociones repetidas. **La CTE también se describe en el capítulo 417.**

ESTADOS POSTERIORES A LA CONMOCIÓN

El *síndrome posconmoción* (PCS, *postconcussion syndrome*) se refiere a un estado posterior a la TBI menor que consiste en combinaciones de fatiga, mareo, cefalea y dificultad para concentrarse. El tratamiento es difícil y casi siempre requiere la identificación y tratamiento del problema específico que más molesta al individuo. Está demostrado que una explicación clara de los síntomas que pueden seguir a la conmoción reduce las quejas posteriores. Debe tenerse cuidado de evitar el uso prolongado de fármacos que generan dependencia. En un principio, la cefalea puede tratarse con paracetamol y pequeñas dosis de amitriptilina. Los ejercicios vestibulares **(cap. 19)** y dosis bajas de supresores vestibulares, como la prometazina, pueden ser útiles cuando el mareo es el problema principal. A los pacientes que después de una lesión menor o moderada tienen problemas con la memoria o con tareas cognitivas complejas en el trabajo se les puede tranquilizar al informarles que estos problemas casi siempre mejoran en varios meses, mientras tanto puede reducirse la cantidad de trabajo.

Para la gran mayoría de personas con mTBI, los síntomas de PCS ceden y se resuelven en unas cuantas semanas. Para un subgrupo de individuos con mTBI, las quejas de los PCS persisten más de lo esperado según los marcadores de gravedad de la TBI. Se propuso el término PCS para uso diagnóstico cuando los síntomas por mTBI, como las molestias neurológicas, cognitivas, conductuales o somáticas, persisten después de los periodos agudo y subagudo, y se vuelven crónicas, a menudo definidas como las que persisten más de 3 meses. Aunque el riesgo general de desarrollar PCD después de una mTBI es bajo, se cree que la frecuencia de los pacientes con mTBI que cumplen los criterios para el diagnóstico de PCD y acuden a una institución clínica es más alta.

Los pacientes con mTBI y PCD a menudo llegan a las clínicas ambulatorias de médicos generales, psiquiatras o neurólogos en busca de alivio para los síntomas relacionados con el PCD persistentes. Aunque algunos pacientes ya se sometieron a un estudio médico inicial para descartar una lesión cerebral más grave durante la fase aguda, en muchos casos no han tenido contacto con especialistas médicos. Un estudio médico solicitado en la institución ambulatoria por las molestias relacionadas con PCD no suele mostrar ninguna causa neurológica identificable que explique los síntomas persistentes del paciente. El desarrollo de árboles de decisión uniformes o un "estándar de atención" para los regímenes terapéuticos de los síntomas por PCD se ha visto limitado por la diversidad de síntomas que los pacientes experimentan, incluso dentro de subgrupos de mTBI con patrones de lesión muy similares. Mientras algunos tienen síntomas somáticos, otros se quejan de cambios cognitivos o conductuales subjetivos.

El PCD no es una alteración unidimensional, sino un resultado influido por diversos factores cognitivos, emocionales, médicos, psicosociales y motivacionales. Debido a su complejidad, los tratamientos que se enfocan en los síntomas relacionados con el PCD persistentes y refractarios deben ajustarse a las necesidades y expectativas del paciente individual, con referencias a los especialistas necesarios para la asistencia en el tratamiento de la cefalea, dolor de cuello y espalda, mareo y vértigo, y otros síntomas informados en el contexto del PCD. Además, a menudo se refiere a los pacientes a profesionales en salud conductual, como neuropsicólogos, psicólogos de rehabilitación, psicólogos médicos y psiquiatras por diversas razones, pero en particular cuando experimentan cambios cognitivos, emocionales o conductuales que acompañan al PCD. Las personas con trastornos del estado de ánimo (p. ej., depresión), trastornos por ansiedad (p. ej., trastorno por estrés postraumático) o reacciones al ajuste pueden beneficiarse con la consulta psiquiátrica para estudios farmacológicos apropiados, o con la psicoterapia de tiempo limitado, como la terapia cognitiva conductual.

LESIONES DE GRAVEDAD INTERMEDIA

Los pacientes con confusión persistente, cambios conductuales, mareo intenso o signos neurológicos focales como hemiparesia, deben hospitalizarse y someterse a una CT cerebral. A menudo, se diagnostica un hematoma o conmoción cerebral. Los síndromes clínicos en este grupo comprenden: 1) delirio con aversión a ser explorado o cambiado de sitio, lenguaje obsceno y resistencia si se le incomoda (conmociones del lóbulo temporal anterior); 2) un estado cognitivo lento, indiferente y tranquilo (abulia) con escasa expresión facial e irritabilidad (conmoción de los lóbulos frontal inferior y frontopolar); 3) deficiencia focal como afasia o hemiparesia leve (por hematoma subdural o conmoción en la convexidad o, con menor frecuencia [aunque a menudo no se le detecta] disección de la arteria carótida); 4) confusión con falta de atención, ineptitud en las tareas cognitivas sencillas y orientación fluctuante o moderadamente errónea (situación que surge en algunos tipos de lesiones como las dos descritas antes y también en el caso de conmociones del lóbulo frontal medial y hematoma subdural interhemisférico); 5) vómito repetido, nistagmo, somnolencia e inestabilidad (por lo general por conmoción laberíntica, pero a veces por hematoma subdural en la fosa posterior o disección de la arteria vertebral), y 6) diabetes insípida (daño de la eminencia media o del infundíbulo hipofisario). Las lesiones de esta magnitud a menudo se complican por alcoholismo o drogadicción, y algunas veces se acompañan de una lesión en la columna cervical que no se manifiesta en la clínica. Las lesiones por estallido a menudo se acompañan de rotura de las membranas timpánicas.

Después de la eliminación quirúrgica de hematomas, muchos enfermos dentro de esa categoría mejoran en el transcurso de semanas. En la primera semana a menudo aparecen fluctuaciones de la vigilia, la memoria y otras funciones cognitivas y se acompañan de agitación. Los cambios conductuales empeoran por la noche, al igual que otras encefalopatías, pero mejoran con dosis pequeñas de antipsicóticos. Las alteraciones sutiles de la atención, el intelecto, la espontaneidad y la memoria se normalizan varias semanas o meses después del traumatismo (a veces de modo sorprendentemente repentino). Sin embargo, es probable que la extensión total de la recuperación no se identifique en varios años. Los trastornos persistentes de las funciones cognitivas se describen más adelante.

LESIÓN GRAVE

El paciente que se encuentra en coma desde el momento de la lesión necesita atención neurológica inmediata y medidas de reanimación. Después de intubarla e iniciar medidas que eviten la deformación de la columna cervical se valoran la profundidad del coma, el diámetro y reactividad pupilares, los movimientos de las extremidades y los reflejos cutaneoplantares. Tan pronto lo permitan las funciones vitales y después de valorar los signos radiográficos de la columna cervical y una CT, el paciente es transportado a una unidad de cuidados intensivos. Es importante corregir la hipoxia y utilizar solución salina normal para el líquido de reanimación con preferencia sobre la albúmina. El hallazgo de un hematoma epidural o subdural o una hemorragia intracerebral grande es determinante para intervención quirúrgica inmediata o bien para realizar una descompresión intracraneal en un paciente que puede ser salvado. La medición de la ICP con un catéter ventricular o dispositivo de fibra óptica para guiar el tratamiento se favorece en muchas instituciones, pero no ha mejorado el resultado. En varios regímenes se usan soluciones intravenosas hiperosmolares para limitar la presión intracraneal. Se recomiendan fármacos antiepilépticos profilácticos por 7 días y deben suspenderse, a menos que haya múltiples convulsiones posteriores a la lesión. **El tratamiento del aumento de la ICP, una manifestación frecuente de la lesión cefálica grave, se describe en el capítulo 301.**

A pesar de la mejoría en la mortalidad por TBI grave en las últimas décadas, persiste un grado intenso de nihilismo en la TBI. El uso frecuente de un resultado a 6 meses en los estudios clínicos de TBI refuerza esta idea equivocada. La recuperación de la TBI puede tomar años. Además, la capacidad para predecir el resultado de largo plazo es limitada y a menudo incorrecta. Las guías recientes para la mejor práctica recomiendan que, en ausencia de muerte cerebral, instituir tratamiento intensivo al menos por 72 h en el periodo de lesión aguda.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen las contribuciones del Dr. Allan Ropper a las ediciones previas de este capítulo.

■ LECTURAS ADICIONALES

JAGODA AS *et al.*: American College of Emergency Physicians and Centers for Disease Control and Prevention. Clinical policy: Neuroimaging and decision making in adult mild traumatic brain injury in the acute setting. Ann Emerg Med 52:714, 2008.

JOHNSON VE *et al.*: Axonal pathology in traumatic brain injury. Exp Neurol 246:35, 2013.

MCCRORY P *et al.*: Consensus statement on concussion in sport—the 5th international conference on concussion in sport held in Berlin, October 2016. Br J Sports Med 51:838, 2017.

MEZ J *et al.*: Clinicopathological evaluation of chronic traumatic encephalopathy in players of American football. JAMA 25;318:360, 2017.

TAYLOR CA *et al.*: Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths—United States, 2007 and 2013. MMWR Surveill Summ 66:1, 2017.

436 Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes

Bruce A. C. Cree, Stephen L. Hauser

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) es una enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatricial) y pérdida neuronal; su evolución puede consistir en recaídas-remisiones o ser progresiva. Las lesiones suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del SNC (es decir, están diseminadas en tiempo y espacio). Afecta a casi 900 000 estadounidenses y millones de personas en el mundo. La evolución clínica puede ser extremadamente variable, desde una enfermedad benigna hasta una alteración de rápida evolución e incapacitante que requiere ajustes notables en el estilo de vida.

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MS puede comenzar en forma repentina o insidiosa. Los síntomas pueden ser acentuados o tan insignificantes que la persona tal vez no acuda al médico durante meses o años. De hecho, en la necropsia de algunas personas que no tuvieron síntomas durante toda su vida se ha descubierto de manera inesperada que tenían MS. De manera similar, en la actualidad, un estudio de resonancia magnética hecho por alguna causa no relacionada con la enfermedad, puede revelar signos de MS asintomática. Las manifestaciones de la enfermedad son muy variadas y dependen del sitio del SNC en que se encuentren las lesiones **(cuadro 436-1)**. En la exploración por lo general se identifican signos de disfunción neurológica, a menudo en sitios asintomáticos. Por ejemplo, una persona inicialmente puede tener síntomas de una extremidad pélvica y signos en ambas.

Los *síntomas sensitivos* son diversos e incluyen parestesia (como punzadas, comezón, hormigueo, prurito o ardor doloroso) e hipoestesia (disminución de la sensación, insensibilidad o una sensación de que la zona está "muerta"). Son comunes también sensaciones desagradables (p. ej., que algunas partes del cuerpo están edematosas o húmedas, cruentas o envueltas apretadamente). Las deficiencias sensitivas del tronco y los miembros pélvicos por debajo de una línea horizontal en el tronco (nivel sensitivo) sugieren que la médula espinal es el punto de origen de la perturbación sensitiva. Se suele acompañar de una sensación en banda y constricción alrededor del tronco. El dolor es un síntoma frecuente de la MS y lo presenta más de 50% de los pacientes. Puede surgir en cualquier sitio del cuerpo y cambiar con el paso del tiempo a otros sitios.

La *neuritis óptica* (ON) incluye disminución de la agudeza visual, penumbra visual o menor percepción del color (desaturación) en el campo central de la visión. Los síntomas pueden ser leves o evolucionar hasta la pérdida visual grave. En raras ocasiones se pierde del todo la percepción lumínica. Por lo general los síntomas visuales son monoculares, pero pueden afectar ambos ojos. Antes de la pérdida visual o al mismo tiempo, suele haber dolor periorbitario (agravado por movimientos de los ojos). Se puede identificar un defecto pupilar aferente **(cap. 28)**. Los datos del examen del fondo de ojo pueden ser normales o señalar edema del disco óptico (papilitis). La palidez de éste (atrofia óptica) a menudo es consecuencia de la ON. La uveítis es rara y debe plantear la posibilidad de que existan otras entidades patológicas en el diagnóstico como sarcoidosis o linfoma.

La *debilidad de las extremidades* se puede manifestar en la forma de pérdida de la potencia o de la destreza, fatiga o trastornos de la marcha. La debilidad inducida por el ejercicio es una manifestación característica de la MS que corresponde al tipo de neurona motora superior **(cap. 21)** y a menudo se acompaña de otros signos piramidales como espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski. En ocasiones se pierde un reflejo tendinoso (lo que parece ser alguna lesión de neurona motora baja) si una lesión de la MS interrumpe las fibras reflejas aferentes en la médula espinal **(fig. 21-2)**.

La *debilidad facial* es consecuencia de la lesión en la protuberancia anular y puede tener manifestaciones similares a la parálisis de Bell idiopática **(cap. 433)**. A diferencia de la parálisis de Bell, la debilidad facial en la MS no se asocia con pérdida de la sensibilidad ipsolateral del gusto o con dolor retroauricular.

La *espasticidad* **(cap. 21)** se acompaña a menudo de espasmos musculares espontáneos e inducidos por movimiento. Más de 30% de los sujetos con MS tiene espasticidad que va de moderada a intensa, particularmente en las extremidades pélvicas. Se suele acompañar de espasmos dolorosos e interfiere en la capacidad de desplazarse, trabajar o el cuidado personal. En ocasiones, la espasticidad representa un apoyo al peso corporal durante el desplazamiento. En estos casos, las medidas para combatir la espasticidad pueden causar más daño que beneficio.

La *visión borrosa* en la MS puede ser consecuencia de la neuritis óptica o de la diplopía; si el síntoma se resuelve con la oclusión de un ojo, la causa es diplopía. La *diplopía* puede ocurrir a causa de oftalmoplejía internuclear (INO) o de parálisis del sexto par craneal (en raras ocasiones el tercero o el cuarto). La INO consiste en dificultad para la aducción de un ojo por lesión en el fascículo longitudinal medial ipsolateral **(caps. 28 y V3)**. En el ojo en aducción se observa nistagmo acentuado y con una pequeña desviación asimétrica. La presencia de INO en ambos ojos sugiere fuertemente MS. Otras perturbaciones frecuentes de la mirada en casos de MS incluyen: 1) parálisis en la visión horizontal; 2) síndrome de "uno y medio" (parálisis de la visión horizontal y además INO), y 3) nistagmo pendular adquirido.

La *ataxia* por lo general se manifiesta como temblores cerebelosos **(cap. 431)**. También puede abarcar la cabeza y el tronco o la voz, produciendo una disartria cerebelosa característica (lenguaje entrecortado).

El *vértigo* puede aparecer de repente por lesiones en el tronco del encéfalo, que de manera superficial parece una laberintitis aguda **(cap. 19)**. Puede ocurrir *hipoacusia* **(cap. 30)** en la MS, pero es poco común.

Síntomas complementarios Los *síntomas paroxísticos* se diferencian por ser breves (10 s a 2 min), por la gran frecuencia con que aparecen (cinco a 40 episodios al día), o por el hecho de que no alteran la conciencia ni alteran el electroencefalograma de fondo durante los episodios y siguen una evolución autolimitada que culmina en la desaparición espontánea (por lo general duran semanas a meses). Pueden ser desencadenados por la hiperventilación o el movimiento. Los síndromes incluyen signo de Lhermitte; contracciones tónicas de una extremidad, la cara o el tronco (crisis

CUADRO 436-1 Síntomas iniciales de la esclerosis múltiple

SÍNTOMA	PORCENTAJE DE CASOS	SÍNTOMA	PORCENTAJE DE CASOS
Pérdida sensitiva	37	Signo de Lhermitte	3
Neuritis óptica	36	Dolor	3
Debilidad	35	Demencia	2
Parestesias	24	Pérdida visual	2
Diplopía	15	Parálisis facial	1
Ataxia	11	Impotencia	1
Vértigo	6	Miocimia	1
Ataques paroxísticos	4	Epilepsia	1
Síntomas vesicales	4	Caídas	1

Fuente: Tomado de WB Matthews *et al*. McAlpine's Multiple Sclerosis. New York, Churchill Livingstone, 1991.

tónicas); disartria y ataxia paroxísticas; perturbaciones paroxísticas de la sensibilidad y otros síndromes menos definidos. Los síntomas paroxísticos quizá los propicien descargas espontáneas que se originan en los bordes de placas desmielinizadas y se propagan a fascículos de sustancia blanca vecinos.

El *síntoma de Lhermitte* es una sensación similar a un choque eléctrico (por lo general inducida por flexión u otros movimientos del cuello) que se irradia hacia la región dorsal y las piernas. En raras ocasiones lo hace en las extremidades superiores. Por lo general cede por sí solo, aunque puede persistir años. También se observa en otros trastornos de la columna cervical (p. ej., espondilosis cervical).

Cuando la lesión desmielinizante abarca el punto de entrada (o salida) de la raíz de los pares craneales V, VII y IX, surge a veces *neuralgia del trigémino*, *espasmo hemifacial* y *neuralgia del glosofaríngeo* **(cap. 433)**, respectivamente. La neuralgia del trigémino (tic doloroso) es un dolor facial muy breve y lancinante desencadenado a menudo por un impulso aferente que llega de la cara o los dientes. La mayor parte de los casos de neuralgia del trigémino carece de relación con la MS; sin embargo, características atípicas como el inicio antes de los 50 años de edad, síntomas bilaterales, pérdida sensorial objetiva o dolor no paroxístico deben hacer sospechar que la causa es MS.

La *miocimia facial* está determinada por contracciones rápidas y persistentes de los músculos de la cara (en particular la mitad inferior del orbicular de los ojos) o una contracción que se propaga lentamente por la cara. Es consecuencia de lesiones de los fascículos corticobulbares o el trayecto del nervio facial en el tallo encefálico (tallo cerebral).

La *sensibilidad al calor* se refiere a los síntomas del sistema nervioso producidos por el aumento de la temperatura central del cuerpo. Por ejemplo, durante una ducha caliente o con el ejercicio físico puede haber visión borrosa total o parcial pasajera en un solo lado (*síntoma de Uhthoff*). También es frecuente que los síntomas de MS empeoren de manera transitoria y a veces en forma dramática durante las enfermedades febriles (véase más adelante "Ataques agudos o episodios desmielinizantes iniciales" bajo el apartado de Tratamiento). Estos síntomas relacionados con el calor quizá sean consecuencia de un bloqueo de conducción pasajero (véase antes en este capítulo).

La *disfunción vesical* se presenta en más de 90% de los pacientes con MS y, hasta en 33% de los pacientes, sobreviene disfunción con episodios de incontinencia semanales o más frecuentes. Durante la micción refleja normal, la relajación del esfínter vesical (con inervación α adrenérgica) se coordina con la contracción del músculo detrusor en la pared vesical (inervación colinérgica muscarínica). La *hiperreflexia del detrusor* por alteración de la inhibición suprasegmentaria causa polaquiuria, urgencia, nicturia y vaciamiento vesical incontrolado. La *disinergia esfinteriana del detrusor* es propiciada por pérdida de la sincronización entre los músculos detrusor y del esfínter, lo que causa dificultad para iniciar, o interrumpir (o ambos) el chorro de la orina. Se produce así titubeo urinario, retención urinaria, incontinencia por rebosamiento e infecciones recurrentes.

En más de 30% de los enfermos se observa *estreñimiento*. Con menor frecuencia (15%) se presenta urgencia para la defecación o *incontinencia rectal,* pero puede ser un factor socialmente adverso.

La *disfunción sexual* se puede manifestar con disminución de la libido, disminución de la sensibilidad en genitales, impotencia en varones y disminución de la lubricación vaginal o espasmo de los aductores en mujeres.

La *disfunción cognitiva* puede incluir amnesia, disminución de la atención, dificultad para la solución de problemas, lentitud en el procesamiento de la información y problemas de desplazamiento entre las tareas cognitivas. Se pensó alguna vez que la euforia era característica de la MS, pero en realidad es poco común y sólo se observa en menos de 20% de los enfermos. Ocasionalmente se ha observado disfunción cognitiva lo suficientemente acentuada para entorpecer las actividades de la vida diaria.

La *depresión*, que se presenta en casi 50% de los pacientes, puede ser reactiva, endógena o parte de la propia enfermedad y contribuir a la fatiga.

Casi 90% de los pacientes experimenta *fatiga* **(cap. 20)**; este síntoma es la razón más frecuente para la incapacidad laboral en la MS. La fatiga se puede exacerbar por el incremento de la temperatura, depresión, esfuerzo excesivo para realizar actividades cotidianas o por trastornos del sueño (p. ej., si el individuo se despierta con frecuencia por las noches para orinar).

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se han descrito tres tipos de MS **(fig. 436-1)**:

1. *Esclerosis múltiple recidivante/remitente* (RMS), que comprende 90% de los casos de MS al inicio y se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas (rara vez de horas). Con los ataques iniciales, a menudo hay recuperación sustancial o completa en las siguientes semanas o meses, pero los ataques que continúan con el paso del tiempo presentan recuperación menos evidente **(fig. 436-1*A*)**. En el lapso intercrítico están estables las funciones neurológicas.
2. *Esclerosis múltiple progresiva secundaria* (SPMS), que siempre comienza como una RMS **(fig. 436-1*B*)**. Sin embargo, en algún punto la evolución clínica de la forma recurrente cambia, produciéndose un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos (que pueden continuar o cesar en la fase progresiva). La SPMS origina un grado mayor de discapacidad neurológica fija que la RMS. Para pacientes con RMS, el riesgo de desarrollar SPMS es cercano a 2% por año, lo que significa que la mayor parte de RMS finalmente evolucionará a SPMS. Esta última parece representar una etapa tardía de la misma enfermedad subyacente en forma de RMS.
3. *Esclerosis múltiple progresiva primaria* (PPMS), que explica alrededor de 10% de los casos. Las personas no experimentan ataque, sino un deterioro funcional constante desde que inicia la enfermedad **(fig. 436-1*C*)**. Comparada con la RMS, la distribución por género es más equitativa, la enfermedad inicia en etapas avanzadas de la vida (mediana de edad cercana a 40 años) y la incapacidad se desarrolla con rapidez (al menos con respecto al inicio del primer síntoma clínico). A pesar de las diferencias mencionadas, la PPMS al parecer constituye la misma enfermedad de fondo que la RMS.

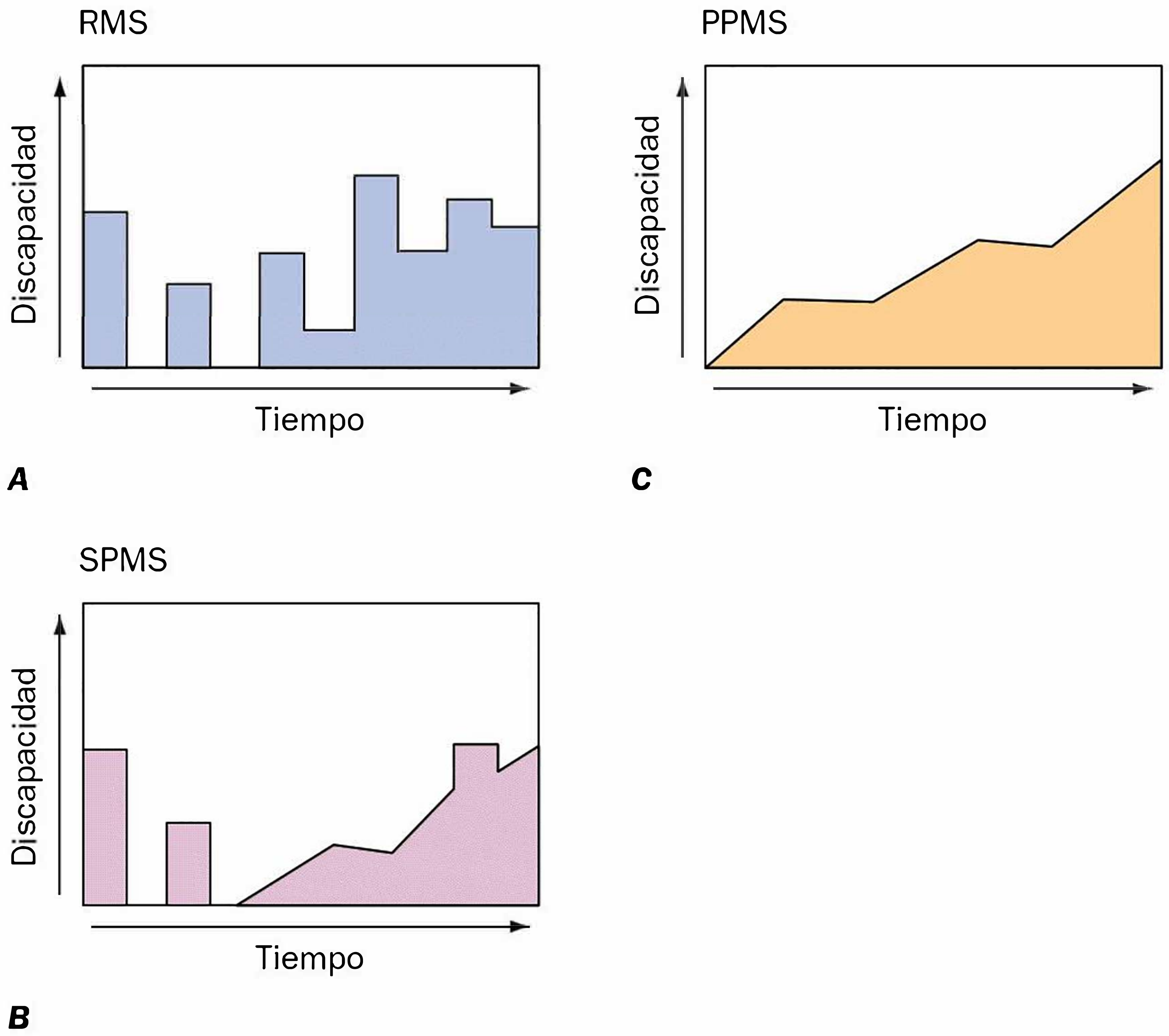


FIGURA 436-1 Evolución clínica de la esclerosis múltiple (MS). *A.* MS recidivante/remitente (RMS). ***B.*** MS progresiva secundaria (SPMS). ***C.*** MS progresiva primaria (PPMS). ***D.*** MS progresiva/recidivante (PRMS).

MS progresiva y actividad de la enfermedad. Los pacientes con SPMS o incluso con PPMS en ocasiones experimentan recaídas, aunque con mucho menor frecuencia que en la RMS. Se considera que los pacientes con MS progresiva que tienen recaídas o lesiones nuevas agudas en la MRI tienen MS "activa". En contraste, el término "progresión" se reserva para describir la agravación neurológica que se acumula, al margen de la actividad de la enfermedad.

Epidemiología La MS es tres veces más frecuente en mujeres que en varones. La edad de inicio por lo general se encuentra entre 20 y 40 años (un poco más tardía en varones que en mujeres), pero la enfermedad se puede presentar en cualquier momento de la vida. Alrededor de 10% de los casos inicia antes de los 18 años de edad y en un porcentaje menor comienza antes de los 10 años de edad.

En la distribución de la MS se han observado repetidas veces gradientes geográficos y su máxima prevalencia conocida (250 casos por 100 000 personas) se localizó en las islas Orkney, situadas al norte de Escocia. En otras zonas templadas (p. ej., el norte de Norteamérica, norte de Europa, y el sur de Australia y Nueva Zelanda), la prevalencia de MS es de 0.1 a 0.2%. A diferencia de ello, en los trópicos (como Asia, África ecuatorial y el Oriente Medio), la prevalencia suele ser de 10 a 20 veces menor.

La prevalencia de MS ha aumentado de manera constante (e impresionante) en algunas regiones del mundo, y en los últimos 50 años refleja la

influencia de algún desplazamiento ambiental. Aún más, el hecho de que dicho incremento se haya observado principalmente (o de modo exclusivo) en mujeres, indica que son más reactivas a dicho cambio ambiental.

Los factores de riesgo bien establecidos para MS incluyen deficiencia de vitamina D, exposición al virus de Epstein-Barr (EBV) después de la infancia temprana y tabaquismo.

La deficiencia de vitamina D se asocia con incremento del riesgo de MS y los datos sugieren que la deficiencia continua puede incrementar la actividad una vez que ha iniciado la MS. Los efectos inmunorreguladores de la vitamina D podrían explicar esta relación aparente. La exposición de la piel a la radiación ultravioleta-B (UVB) del sol es esencial para la biosíntesis de vitamina D y esta producción endógena es la fuente más importante de vitamina D en la mayor parte de los individuos; una dieta rica en pescados grasos representa otra fuente de vitamina D. A grandes latitudes, la cantidad de radiación UVB que se alcanza en la superficie terrestre a menudo es insuficiente, en particular durante los meses de invierno y, en consecuencia, es común que en zonas templadas se observen bajas concentraciones séricas de vitamina D. La práctica común de evitar la exposición directa al sol y el uso amplio de bloqueadores solares, que con factores de protección solar (SPF) mayor de 15 bloquea 94% de la radiación UVB, podría exacerbar la deficiencia de vitamina D en una población amplia.

Existen datos que apoyan que una infección distante por EBV tiene cierta participación en MS, lo que se apoya en numerosos estudios epidemiológicos y de laboratorio. Un elevado riesgo de mononucleosis infecciosa (asociada con infección relativamente tardía por EBV) y concentraciones elevadas de anticuerpos contra antígeno nuclear de EBV latente, se han asociado de manera repetida con riesgo de MS, aunque aún no se ha establecido la participación causal del EBV.

El antecedente de tabaquismo también se ha asociado con riesgo de MS. En modelos en animales de MS, se identificó al pulmón como un sitio crítico de la activación de los linfocitos T patógenos causantes de la desmielinización autoinmunitaria.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Los caucásicos tienen un mayor riesgo de MS que los africanos o asiáticos, incluso cuando residen en entornos ambientales similares. También hay presentación de MS en algunas familias; estudios en individuos adoptados, medios hermanos, mellizos y cónyuges indican que la presentación familiar es causada por factores genéticos, no por factores ambientales **(cuadro 436-2)**.

La susceptibilidad a la MS es poligénica y cada gen contribuye con una cantidad relativamente pequeña al riesgo general. Las señales fuertes de susceptibilidad en estudios amplios de mapas genómicos para el gen HLA-DRB1 en la región de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) señalan que esta asociación se acompaña de casi 10% en el riesgo de padecer la enfermedad. Esta asociación HLA, que fue descrita por primera vez hace varios decenios, sugiere que la MS es una enfermedad autoinmunitaria específica para antígeno. Los estudios de asociación del genoma entero han identificado casi 200 variantes de susceptibilidad para MS, cada una con un efecto individual pequeño en el riesgo de MS. Muchas de las variantes genéticas vinculadas con MS tienen participación sabida en el sistema inmunitario adaptativo [p. ej., genes del receptor de interleucina (IL) 7 (CD127), el receptor de IL-2 (CD25) y la molécula LFA-3 coestimulante de células T (CD58)]; algunas variantes influyen también en la susceptibilidad para el desarrollo de otras enfermedades autoinmunitarias, además de MS. Las variantes identificadas hasta la fecha no tienen especificidad ni sensibilidad respecto a MS, éstas, por el momento, no son útiles para el diagnóstico o para anticipar la evolución de la enfermedad.

PATOGENIA

Patología Las lesiones nuevas de MS comienzan con un manguito perivenular de tipo inflamatorio a base de mononucleares, particularmente células T y macrófagos que también infiltran la sustancia blanca vecina. Se transgrede la barrera hematoencefálica (BBB) en los sitios de inflamación, pero a diferencia de la vasculitis, se conserva y queda indemne la pared vascular. También se advierte afectación del sistema inmunitario humoral; una cantidad reducida de linfocitos B infiltran el sistema nervioso, y en las vainas de mielina en degeneración aparecen autoanticuerpos específicos de dicha sustancia y el complemento es activado. La desmielinización es el sello distintivo de la enfermedad y al inicio de la lesión quística hay indicios de degeneración de mielina. Una característica notable de las placas de MS es que las células precursoras de oligodendrocitos sobreviven (y en muchas lesiones están presentes en incluso cifras mayores que en tejido normal), pero estas células no se diferencian en células maduras productoras de mielina. En algunas lesiones, los oligodendrocitos supervivientes o aquellos que se diferencian a partir de células precursoras pueden producir desmielinización parcial de los axones desnudos residuales, produciendo lo que se conoce como *placas de sombra*. Conforme evolucionan las lesiones, existe proliferación prominente de astrocitos (gliosis), y el término *esclerosis* se refiere a estas placas glióticas con textura de caucho o endurecida en la necropsia.

La MS no es sólo una enfermedad de la mielina, cada vez se reconoce más la patología neuronal como un contribuyente sustancial a la discapacidad neurológica irreversible. La inflamación, desmielinización y formación de placa también están presentes en la corteza cerebral, y cada vez se reconoce más la pérdida de axones, indicativa de la muerte de neuronas, sobre todo en casos avanzados (véase "Neurodegeneración" adelante). Las placas corticales pueden extenderse hacia arriba desde la sustancia blanca desmielinizada o pueden limitarse a la corteza misma o situarse debajo de la piamadre. Un rasgo patológico recién reconocido en la MS es la presencia de cúmulos ectópicos de linfocitos, llamados folículos linfoides, consistentes en agregados de linfocitos T y B y células plasmáticas parecidos a tejido linfoide secundario situado en las meninges, sobre todo en la que recubre los surcos corticales profundos; también están presentes en los espacios perivasculares y con menor frecuencia dentro del parénquima cerebral. Estas estructuras parecen más prevalentes en la MS progresiva y se localizan en la proximidad a las placas corticales, lo que sugiere que quizá factores difundidos desde estos folículos ectópicos contribuyan a la desmielinización y neurodegeneración cortical subpial.

La inflamación está siempre presente cuando ocurre desmielinización o lesión axónica, y la presencia de infiltración de linfocitos T y B se relaciona con el grado de desmielinización y lesión axónica. Sin embargo, la naturaleza de la respuesta inflamatoria parece diferir un poco entre las etapas temprana y tardía de la MS. En la MS recidivante, la inflamación se relaciona con la infiltración focal de linfocitos y monocitos en el parénquima perivenular relacionada con la alteración de la BBB y la desmielinización activa. En contraste, la inflamación en la MS progresiva es más difusa y se caracteriza por activación microglial diseminada. Los infiltrados perivasculares agudos son menores en número y los linfocitos y monocitos en las placas de MS crónica se agregan en el borde de la lesión, lo que sugiere lesión inflamatoria continua en el margen de la lesión. Además, se observa inflamación leve difusa con proliferación microglial en grandes áreas de sustancia blanca, relacionadas con tinción de mielina disminuida y lesión axónica ("sustancia blanca sucia"). Los astrocitos activados inducidos por la microglia también pueden contribuir al daño tisular **(cap. 417)**. Estas observaciones implican que hay inflamación continua debajo de una BBB parcialmente reparada en muchos pacientes con MS progresiva, y este rasgo podría explicar la incapacidad de las inmunoterapias que no cruzan la BBB para beneficiar a los pacientes con MS progresiva.

Fisiología La conducción nerviosa en los axones mielínicos se realiza de manera saltatoria, lo cual significa que el impulso brinca de un nódulo de Ranvier al siguiente sin despolarizar la membrana axónica sobre la cual está la vaina de mielina en la zona internodal **(fig. 436-2)**. Esto hace posible velocidades de conducción considerablemente mayores (alrededor de 70 m/s) que las bajas velocidades (alrededor de 1 m/s) generadas en la propagación continua en nervios amielínicos. Hay bloqueo de la conducción cuando el impulso nervioso no puede atravesar el segmento desmielinizado; esto se observa cuando la membrana del axón en reposo se hiperpolariza por la exposición de los conductos (canales) del potasio dependientes de voltaje que normalmente están ocultos debajo de la vaina de mielina. El fenómeno desmielinizante a menudo causa un bloqueo de conducción temporal, antes de que los conductos del sodio (concentrados originalmente en los nódulos) tengan la posibilidad de redistribuirse en el axón desnudo (sin mielina) (fig. 436-2). Al final, la redistribución permite la propagación continua de potenciales de acción nerviosos en todo el segmento desmielinizado. El bloqueo de conducción es incompleto y afec-

CUADRO 436-2 Riesgo para desarrollar esclerosis múltiple (MS)	
1 en 3	Si hay un gemelo idéntico que tenga MS
1 en 15	Si hay un mellizo heterocigoto que tenga MS
1 en 25	Si un hermano tiene MS
1 en 50	Si un padre o medio hermano tiene MS
1 en 100	Si un primo tiene MS
1 en 1 000	Si el cónyuge tiene MS
1 en 1 000	Si ningún miembro de la familia tiene MS

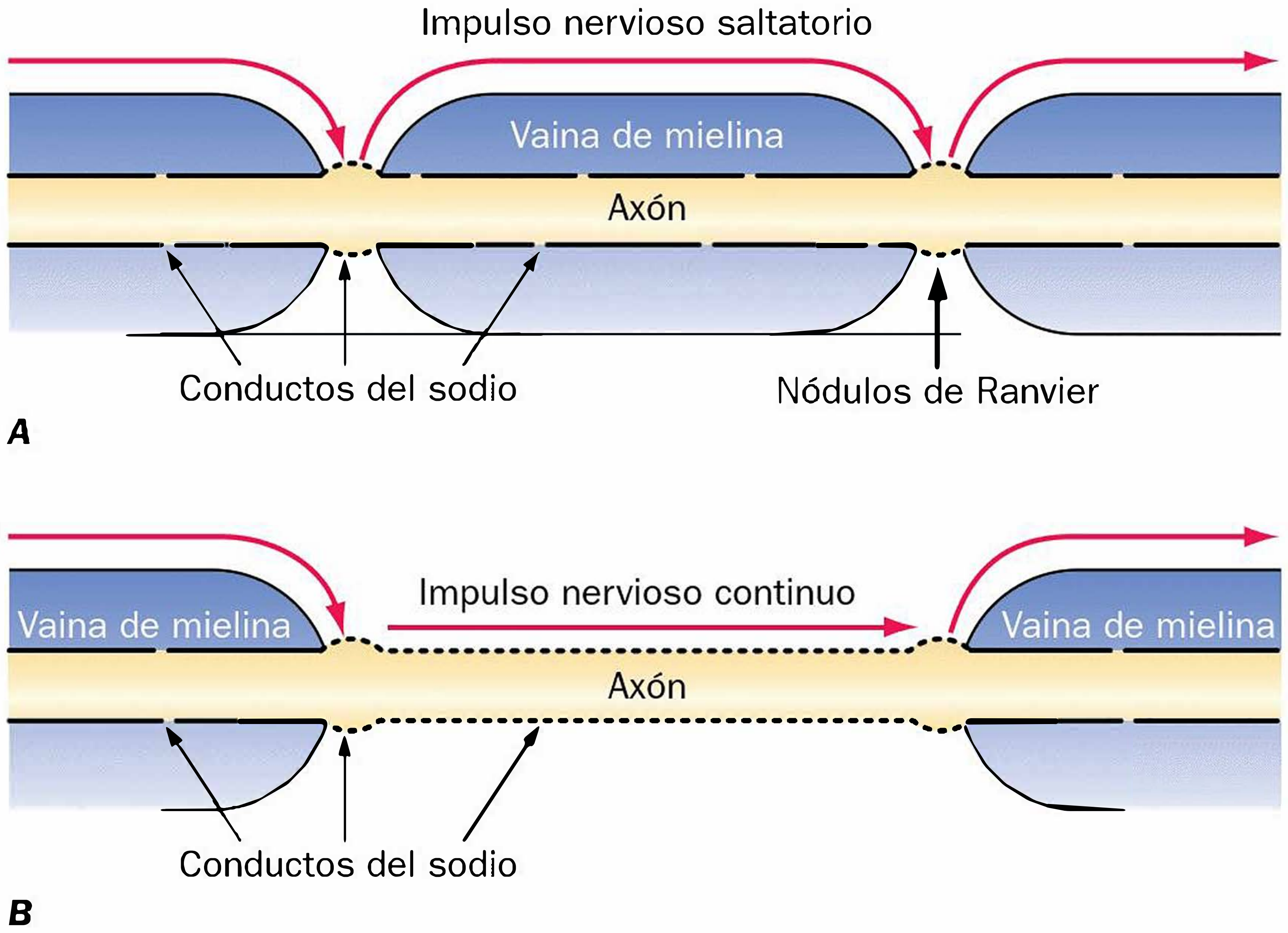


FIGURA 436-2 Conducción nerviosa en axones mielinizados y desmielinizados. ***A.*** Conducción saltatoria en axones mielinizados que tiene lugar cuando el impulso nervioso brinca de un nódulo de Ranvier al siguiente. Los conductos del sodio (interrupciones de la línea negra continua) están concentrados en los nódulos en donde se realiza la despolarización axónica. ***B.*** Después de la desmielinización, conductos del sodio adicionales se redistribuyen en el axón y con ello permiten la propagación continua del potencial de acción del nervio en esa zona a pesar de la ausencia de mielina.

ta las series de impulsos de alta frecuencia, pero no los de baja frecuencia. Es posible un bloqueo de conducción variable cuando hay hipertermia corporal o alteraciones metabólicas y puede explicar algunas fluctuaciones (típicas de la MS) de una hora a otra, o en caso de fiebre o ejercicio. Tiene lugar lentificación de la conducción cuando los segmentos desmielinizados se reorganizan para permitir la propagación continua de impulsos nerviosos (conducción lenta).

INMUNOLOGÍA Los conceptos actuales de la patogenia de MS sugieren una respuesta autoinmunitaria proinflamatoria dirigida contra un componente de la mielina del SNC y quizá contra otros elementos neurales.

LINFOCITOS T AUTORREACTIVOS La proteína básica de mielina (MBP), una proteína intracelular que participa en la compactación de mielina, es un antígeno importante de los linfocitos T en la encefalomielitis alérgica experimental (EAE), un modelo de laboratorio y probablemente también en MS en seres humanos. Se han identificado linfocitos T activados, reactivos contra MBP en la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el interior de las lesiones de MS. Además, *DRB1*15:01* puede influir en la respuesta autoinmunitaria porque se une con gran afinidad al fragmento de MBP (constituido por 89 a 96 aminoácidos), una proteína que estimula la respuesta de los linfocitos T. Es posible que dos poblaciones diferentes de linfocitos T proinflamatorios medien la autoinmunidad en MS. Los linfocitos T colaboradores de tipo 1 producen interferón γ (IFN-γ) y constituyen una población efectora fundamental; más recientemente se ha definido la participación de linfocitos T_H17 altamente proinflamatorios. Estos últimos linfocitos son inducidos por el factor transformador del crecimiento β (TGF-β) y por IL-6 y su acción es amplificada por IL-21 e IL-23. Los linfocitos T_H17 y las concentraciones de su correspondiente citocina IL-17 muestran incremento en las lesiones de la MS. Las citocinas T_H1, en que se incluye la interleucina (IL) 2, el factor de necrosis tumoral (TNF) α y el interferón (IFN) γ, participan en la activación y mantenimiento de la respuesta autoinmunitaria, y tanto el TNF-α como el IFN-γ pueden inducir lesión directa de los oligodendrocitos o de la membrana mielínica.

AUTOINMUNIDAD HUMORAL También parece ser necesaria la activación de los linfocitos B y la respuesta de anticuerpos para el desarrollo pleno de las lesiones de desmielinización. En las lesiones de MS se observan poblaciones clonales restringidas de linfocitos B de memoria activados, con exposición al antígeno y células plasmáticas, en estructuras similares a los folículos linfoides recubriendo las meninges sobre la corteza cerebral, así como en el líquido cefalorraquídeo. Poblaciones clonales similares o idénticas se encuentran en cada compartimiento, lo que indica una respuesta de linfocitos B muy dirigida que ocurre localmente en el SNC en casos de MS. Los autoanticuerpos específicos contra mielina, algunos dirigidos contra las proteínas de mielina extracelular, glucoproteínas de mielina de oligodendrocitos (MOG), se han detectado unidos a restos de vesículas de mielina en placas de MS. En el líquido cefalorraquídeo, la elevación de las concentraciones de inmunoglobulinas de síntesis local y de anticuerpos oligoclonales derivados de linfocitos B clonales restringidos al SNC y células plasmáticas, también son características de MS. El tipo de bandas oligoclonales es singular para cada individuo e intenta identificar los objetivos de estos anticuerpos, lo que ha carecido en gran medida de éxito. Además, cuando se encontraron proteínas reconocidas por bandas oligoclonales (OCB, *oligoclonal bands*) limitadas al LCR, parecen reconocer diversos antígenos, incluidas proteínas ubicuas intracelulares. Por tanto, aunque las OCB intratecales y la síntesis intratecal elevada de inmunoglobulinas son características de la MS, aún se desconoce su papel en la patogenia de la enfermedad.

NEURODEGENERACIÓN

En cada nueva lesión de MS hay daño a los axones; la pérdida acumulativa de axones parece ser la principal causa de incapacidad neurológica progresiva e irreversible en la MS. Hasta 70% de los axones se pierde en los haces corticoespinales laterales en pacientes con paraparesia avanzada por MS; los estudios longitudinales con MRI sugieren que hay pérdida axónica progresiva con el paso del tiempo en lesiones establecidas, inactivas. La desmielinización puede producir un menor apoyo trófico para los axones, redistribución de los conductos iónicos y desestabilización de los potenciales de acción de membrana. Los axones se pueden adaptar al inicio, pero finalmente ocurre degeneración distal y retrógrada. Por tanto, favorecer la remielinización permanece como un objetivo terapéutico importante.

Además de las placas en la sustancia blanca y la axonopatía, como se indicó antes (véase Patología), los estudios recientes en MS progresiva resaltan que la lesión primaria a la corteza cerebral tiene un papel importante, quizá relacionado con la inflamación meníngea suprayacente.

Los indicios apoyan la participación de uno o probablemente más de los siguientes mecanismos en la MS progresiva. La muerte axónica y neuronal puede ser consecuencia de excitotoxicidad mediada por glutamato, lesión oxidativa, acumulación de hierro, insuficiencia mitocondrial o combinaciones de éstas, que ocurren como consecuencia del daño por radicales libres o por acumulación o deleción en el DNA mitocondrial.

DIAGNÓSTICO

No se dispone de un método definitivo para diagnosticar MS. Los criterios diagnósticos de MS clínicamente definida exigen documentar dos o más episodios de síntomas y dos o más signos que reflejen alteraciones en los fascículos de sustancia blanca anatómicamente no vecinos del SNC **(cuadro 436-3)**. Los síntomas deben durar más de 24 h y surgir como episodios separados por 1 mes o más. En pacientes que tienen sólo uno de los dos signos necesarios en la exploración neurológica, el segundo puede documentarse como una prueba anormal, como MRI o potenciales provocados (EP). De la misma forma, en el esquema diagnóstico más reciente, el segundo episodio clínico (en el tiempo) puede apoyarse solamente en los datos de la MRI, que consisten en el desarrollo de nuevas lesiones focales en la sustancia blanca en la MRI o en la presencia simultánea de lesiones con reforzamiento y lesiones sin reforzamiento en una ubicación asintomática. En personas que experimentan evolución gradual de su discapacidad durante 6 meses o más sin recurrencias sobreañadidas, se puede recurrir a la cuantificación de IgG intrarraquídea y métodos visuales de EP para corroborar el diagnóstico de PPMS.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Resonancia magnética La MRI ha revolucionado el diagnóstico y tratamiento de las MS **(fig. 436-3)**; en más de 95% de los enfermos se detectan anomalías características aunque más del 90% de las lesiones visualizadas por MRI son asintomáticas. Hay un incremento en la permeabilidad vascular por interrupción de la barrera hematoencefálica, que se identifica por la fuga del gadolinio (Gd) intravenoso al interior del parénquima cerebral. Esta fuga aparece tempranamente en la evolución de una lesión por MS y es un marcador útil de inflamación. El contraste por gadolinio persiste alrededor de 1 mes, y la placa residual de MS se torna visible por periodos indefinidos en la forma de un área focal de hiperintensidad (lesión) en el estudio de espín-eco (ponderado en T2) y de densidad protónica. A menudo las lesiones están orientadas en sentido perpendicular a la superficie ventricular y corresponden a un perfil patológico de desmielinización perivenosa (dedos de Dawson). Las lesiones son multifocales en encéfalo, tallo encefálico y médula espinal. Lesiones de más de 6 mm ubicadas en el cuerpo calloso, sustancia blanca periventricular, tronco del encéfalo, cerebelo o médula espinal son de particular utilidad para el diagnóstico. En el cuadro 436-3 se muestran los criterios actuales para el uso de MRI en el diagnóstico de MS.

CUADRO 436-3 Criterios diagnósticos para esclerosis múltiple

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones o evidencia clínica objetiva de una lesión con evidencia razonable en los antecedentes de un ataque previo.	Ninguno
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación espacial, demostrada por • ≥1 lesión T2 en la MRI al menos en 2 de 4 regiones típicas de MS en el SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular) O • Esperar un ataque clínico adicional que afecte un sitio distinto en el SNC
Un ataque; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación temporal, demostrada por • Presencia simultánea de lesiones intensificadas con gadolinio y lesiones no intensificadas asintomáticas en cualquier momento O • Nueva lesión T2 y/o intensificada con gadolinio en la MRI de seguimiento, al margen del momento de aparición respecto a la imagen basal O • Esperar un segundo ataque clínico
Un ataque; evidencia clínica objetiva de una lesión (síndrome clínico aislado)	Diseminación espacial y temporal, demostrada por: Para diseminación espacial • ≥1 lesión T2 al menos en dos de cuatro regiones típicas de MS en el SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular) O • Esperar un segundo ataque clínico que afecte un sitio distinto en el SNC Y Para diseminación temporal • Presencia simultánea de lesiones intensificadas con gadolinio y lesiones no intensificadas asintomáticas en cualquier momento O • Nueva lesión T2 y/o intensificada con gadolinio en la MRI de seguimiento, al margen del momento de aparición respecto a la imagen basal O • Esperar un segundo ataque clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de MS (PPMS)	Un año de progresión de la enfermedad (determinado en forma retrospectiva o prospectiva) MÁS Dos de los tres criterios siguientes Evidencia de diseminación espacial en el cerebro con base en ≥1 lesiones T2 en regiones características de MS: periventricular, yuxtacortical o infratentorial Evidencia de diseminación espacial en la médula espinal basada en ≥2 lesiones en la médula LCR positivo (evidencia de enfoque isoeléctrico de bandas oligoclonales y/o aumento del índice de IgG)

SNC, sistema nervioso central; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, imagen por resonancia magnética; PPMS, esclerosis múltiple progresiva primaria.

Fuente: Tomado de CH Polman *et al*: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the "McDonald Criteria." Ann Neurol 69:292, 2011.

Los estudios de MRI en serie en la MS remitente recidivante temprana revelan que los brotes de actividad inflamatoria de la enfermedad son más frecuentes de lo que se habría anticipado por la frecuencia de recaídas. Por tanto, en la MS temprana la mayor parte de la actividad de la enfermedad es asintomática.

El volumen total de anormalidad en la señal T2 (la "carga de enfermedad") muestra una correlación significativa (aunque débil) con la discapacidad clínica. Las mediciones cuantitativas de atrofia cerebral y medular son evidencia de lesión tisular difusa y tienen una relación más fuerte con mediciones de discapacidad o MS progresiva. Los estudios de MRI en serie también indican que la atrofia cerebral total progresiva ocurre incluso en la MS muy temprana y continúa durante toda la evolución de la enfermedad. Alrededor de 33% de las lesiones con reforzamiento en T2 tienen el aspecto de zonas hipointensas (agujeros negros) en los estudios ponderados en T1. Los agujeros negros pueden constituir un marcador mejor de la desmielinización irreversible y la pérdida axónica que las hiperintensidades T2, aunque incluso este índice cuantitativo depende del momento en que se captura la imagen (p. ej., la mayor parte de las lesiones agudas con reforzamiento en T2 con contraste de gadolinio muestran oscurecimiento en T1).

Potenciales provocados (evocados) La cuantificación de los potenciales provocados permite conocer la función en las vías aferentes (visual, auditiva y somatosensitiva) o eferentes (motoras). La técnica utiliza un promedio por computadora para medir los potenciales eléctricos del SNC provocados por la estimulación repetitiva de nervios periféricos escogidos o del encéfalo. El procedimiento aporta abundante información cuando las vías estudiadas no están afectadas clínicamente. Por ejemplo, en la persona con un síndrome medular remitente y recurrente con deficiencia sensitiva en las extremidades inferiores, los EP somatosensitivos anormales después de estimulación del nervio tibial posterior aportan escasa información nueva. En contraste, en esta circunstancia la anormalidad en un EP visual permitiría diagnosticar MS clínicamente definida **(cuadro 436-3)**. En 80 a 90% de las personas con MS se identifican anomalías en una o más de las modalidades de los potenciales provocados. Las anomalías en este estudio no son específicas de la MS, aunque un dato que sugiere desmielinización es el retraso prolongado en la latencia de un componente específico de los EP (contrario a una amplitud menor).

Líquido cefalorraquídeo (LCR) Las anomalías en el LCR que se identifican en la MS incluyen pleocitosis de mononucleares y mayor concentración de IgG sintetizada de forma intratecal. La proteína total del LCR por lo general es normal o levemente elevada. Varias fórmulas permiten diferenciar la IgG sintetizada de manera intratecal de la que ha penetrado pasivamente en el SNC desde el suero. Una fórmula (índice de IgG del LCR) expresa la relación de IgG/albúmina en el LCR, dividida entre la misma relación en el suero. La tasa de síntesis de IgG utiliza cuantificaciones de IgG y albúmina en suero y líquido cefalorraquídeo para calcular la tasa de síntesis de IgG por el SNC. La cuantificación de las bandas oligoclonales (OCB) en el LCR también valora la producción intrarraquídea de IgG. En >75% de las personas con MS se detectan dos o más de estas bandas. Éstas pueden no aparecer al inicio de la MS y en ciertos pacientes aumenta el número de bandas con el paso del tiempo.

Aparece pleocitosis leve en el LCR (más de 5 células/μL) en alrededor de 25% de los enfermos, por lo general sujetos jóvenes con RMS. La pleocitosis que excede de 75 células/μL, la presencia de leucocitos polimorfonucleares o una concentración proteínica mayor de 1.0 g/L (mayor de 100 mg/100 mL) en el LCR debe sugerir que la persona quizá no tenga MS.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que pensar siempre en la posibilidad de que exista otra patología **(cuadro 436-4)**, en particular cuando: 1) los síntomas se localizan exclusivamente en la fosa posterior, la unión craneocervical o la médula espinal; 2) el paciente tiene <15 o >60 años de edad; 3) el trastorno clínico es progresivo desde el comienzo; 4) la persona nunca experimentó síntomas de la vista, sensitivos o de la vejiga, o 5) los datos de métodos de laboratorio (MRI, LCR o EP) son atípicos. En forma semejante, los síntomas poco comunes o raros en casos de MS (como afasia, parkinsonismo, corea, demencia aislada, atrofia muscular acentuada, neuropatía periférica, pérdida episódica de la conciencia, fiebre, cefalea, convulsiones o coma) deben intensificar la sospecha de que quizá exista otra entidad patológica. El diagnóstico suele ser difícil en personas cuyo comienzo fue rápido o explosivo (similar a un ictus) o con síntomas leves y datos normales en la exploración neurológica. En raras ocasiones la inflamación y el edema acentuado producen una tumoración que se parece a un tumor primario o metastásico. En la actualidad los trastornos probablemente que podrían confundirse con MS incluyen la neuromielitis óptica **(cap. 437)**, sarcoidosis, trastornos vasculares (lo que incluye síndrome antifosfolípido y vasculitis) y, rara vez linfoma del SNC y todavía más rara vez con infecciones como sífilis o enfermedad de Lyme. Los métodos específicos necesarios para descartar otros diagnósticos (enfermedades alternativas) variarán con la situación clínica; sin embargo, probablemente sea necesario medir la velocidad de eritrosedimentación, la concentración de B_{12} en suero,

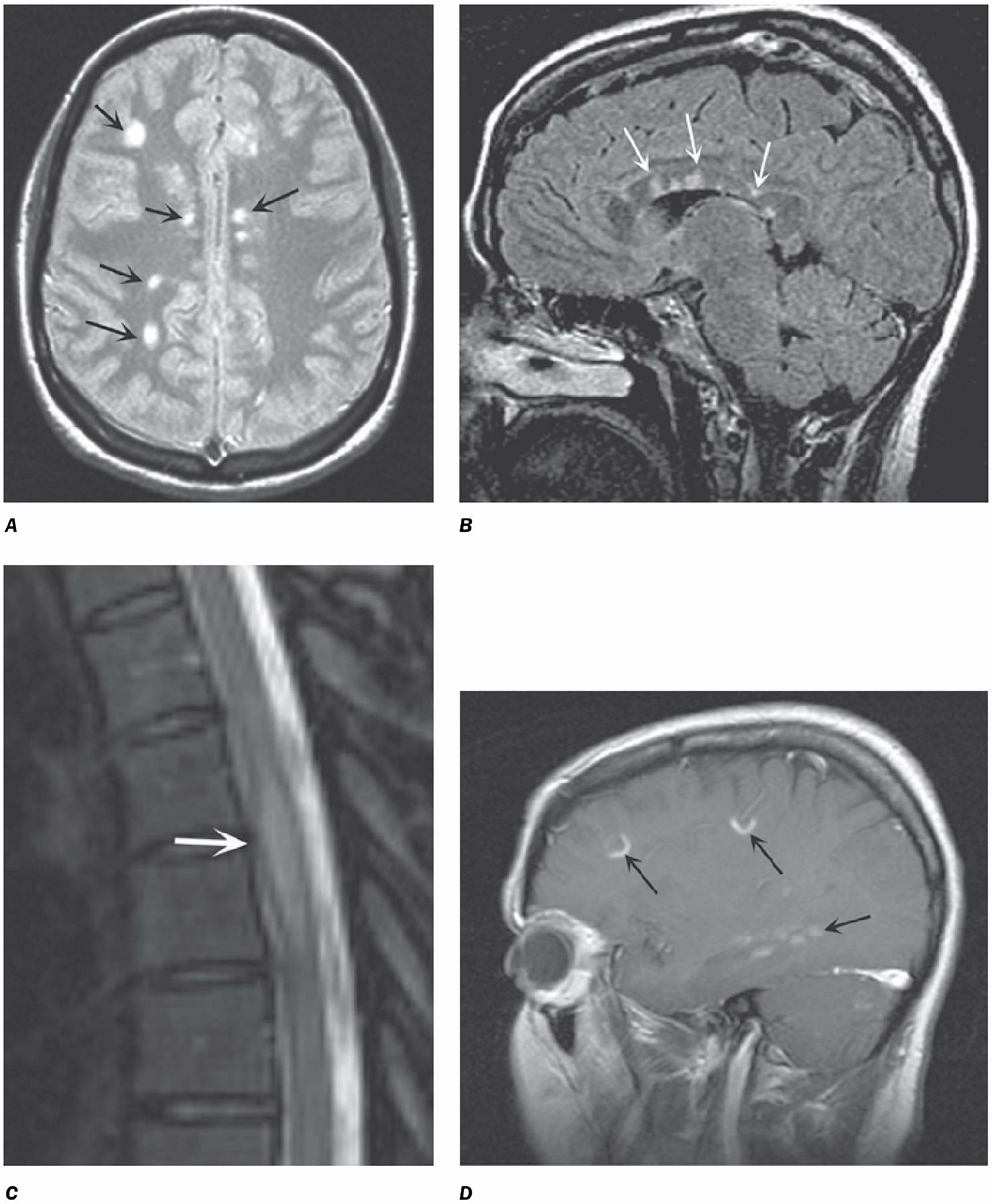


FIGURA 436-3 Signos de MS detectados por MRI. ***A.*** Imagen del primer eco axial obtenida de la secuencia ponderada en T2, que muestra múltiples anomalías con señales brillantes en la sustancia blanca, signo típico de MS. ***B.*** Imagen sagital de FLAIR ponderada en T2 en donde se ha suprimido la señal acentuada del LCR. Este líquido genera una imagen oscura, en tanto que las zonas de edema o desmielinización del cerebro generan una señal acentuada, como se muestra aquí en el cuerpo calloso (*flechas*). Las lesiones en la porción anterior de este cuerpo son frecuentes en la MS y raras en las vasculopatías. ***C.*** Imagen espín-eco rápida sagital ponderada en T2 de la porción torácica de la columna, que muestra una lesión fusiforme de gran intensidad en el tramo medio. ***D.*** Imagen sagital ponderada en T1 obtenida después de administrar ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA) con gadolinio por vía endovenosa, en la que se observan zonas focales en que se ha transgredido la barrera hematoencefálica, identificada por regiones con gran intensidad de señal (*flechas*).

anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos treponémicos en todos los individuos en quienes se sospeche MS.

PRONÓSTICO

La mayoría de los enfermos con MS presenta discapacidad neurológica progresiva. En estudios más antiguos, realizados antes de que las terapias modificadoras de la enfermedad estuviesen disponibles, 15 años después del inicio, sólo 20% de los pacientes no tendrá limitaciones funcionales; la mitad habrá avanzado hasta SPMS y necesitará auxilio para desplazarse; además, se sabe que 25 años después del inicio, alrededor de 80% del grupo de pacientes con MS alcanzó este grado de discapacidad. El pronóstico a largo plazo para la MS no tratada parece haber mejorado en años recientes, y la transición de RMS a SPMS ahora ocurre con una tasa anual aproximada de 1%, comparada con el 2 a 3% en la era anterior al tratamiento. Es casi seguro que esta mejoría se deba, al menos en parte, al uso difundido de tratamientos modificadores de la enfermedad para la RMS. Aunque es difícil establecer el pronóstico en un individuo, algunas manifestaciones clínicas sugieren un pronóstico más favorable. Incluyen neuritis óptica o síntomas sensoriales como manifestaciones iniciales; menos de dos recaídas en el primer año de la enfermedad y mínima alteración después de 5 años. Por el contrario, los pacientes con ataxia del tronco, temblor con la actividad, síntomas piramidales o enfermedad de evolución progresiva tienen una mayor probabilidad de sufrir incapacidad. Posiblemente los sujetos con una evolución favorable a largo plazo hayan tenido menos lesiones en MRI durante los años tempranos de la enfermedad y tengan menos atrofia cerebral, y viceversa. Es importante mencionar que algunos pacientes con MS tienen una forma benigna de la enfermedad y nunca sufren discapacidad neurológica. Se piensa que la posibilidad de MS benigna es menor de 10%. Los pacientes con MS benigna que 15 años después del inicio tienen exploración neurológica normal, probablemente seguirán igual.

En pacientes con el primer trastorno desmielinizante (es decir, un síndrome clínicamente aislado), la MRI del encéfalo aporta información pronóstica. Si hay tres o más lesiones ponderadas en T2 típicas, el riesgo de que surja MS después de 20 años es de 80%. Por el contrario, si la MRI del encéfalo es normal, la posibilidad de que ocurra MS es menor de 20%. De manera semejante, dos o más lesiones intensificadas con Gd en la evaluación inicial son fuertemente predictivas de MS, lo mismo que la aparición de nuevas lesiones ponderadas en T2 o nueva intensificación por gadolinio 3 meses o más después del episodio.

Efectos del embarazo Las mujeres embarazadas que tienen MS experimentan menos ataques de los previstos durante la gestación (especialmente en el último trimestre), pero más ataques de los esperados en los primeros 3 meses posparto. Al considerar en su totalidad el año del embarazo (9 meses de embarazo y 3 meses posparto) no se modifica la evolución global de la enfermedad. Por ello, las decisiones en cuanto a procrear hijos se deben hacer con base en: 1) el estado físico de la mujer; 2) la capacidad de cuidar a su hijo, y 3) la disponibilidad de apoyo social. El tratamiento que modifica la enfermedad por lo general se interrumpe en el embarazo, aunque al parecer es pequeño el riesgo real que conlleva el empleo de interferones y acetato de glatirámero (véase después en este capítulo).

TRATAMIENTO

Esclerosis múltiple

Éste se divide en varias categorías: 1) el tratamiento de los ataques agudos a medida que surgen; 2) la administración de fármacos que modifican la enfermedad y que reducen la actividad biológica de la MS, y 3) medidas sintomáticas. A la fecha no existen tratamientos que favorezcan la remielinización o la reparación neural, pero se encuentran bajo investigación varios métodos prometedores.

La calificación del *Expanded Disability Status Score* (EDSS) es un índice ampliamente reconocido que refleja las deficiencias neurológicas en la MS **(cuadro 436-5)**. Muchos individuos con valores de EDSS menores de 3.5 tienen RMS, caminan normalmente y no están discapacitados; en cambio, quienes muestran puntuaciones EDSS mayores de 4.0 tienen la forma progresiva de la enfermedad (SPMS o PPMS), deficiencias de la locomoción y discapacidad ocupacional.

ATAQUES AGUDOS O EPISODIOS DESMIELINIZANTES INICIALES

Cuando la persona muestra un deterioro agudo es importante analizar si refleja actividad nueva de la enfermedad o una "pseudoexacerbación" que es consecuencia de incremento en la temperatura ambiental, fiebre o una infección. Cuando se piensa que el cambio clínico refleja una pseudoexacerbación, no es adecuado el uso de glucocorticoides. Los glucocorticoides se utilizan para tratar los primeros ataques o exacerbaciones agudas. Con ellos se obtiene beneficio clínico a corto plazo al reducir la intensidad y acortar la duración de los episodios. No se ha esclarecido si el tratamiento brinda beneficio a largo plazo en la evolución de la enfermedad. Como resultado, a menudo no se tratan los ataques leves. La fisioterapia y la ergoterapia pueden ser útiles en la movilidad y la destreza manual.

CUADRO 436-4 Trastornos que se parecen a la esclerosis múltiple

CADASIL
Deficiencia de vitamina B_{12}
Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM)
Enfermedad de Behçet
Enfermedad de Lyme
Ictus y enfermedad cerebrovascular isquémicos
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Leucodistrofias congénitas (como suprarrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática)
Lupus eritematoso generalizado y enfermedades similares del tejido conjuntivo
Malformaciones vasculares (en particular fístulas AV en la duramadre columnar)
MELAS
Neoplasias (como linfoma, glioma, meningioma)
Neuropatía óptica isquémica (arterítica y no arterítica)
Paraparesia espástica tropical (infección por HTLV-1/2)
Sarcoidosis
Sífilis
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
Síndrome de Sjögren
Vasculitis (primarias del SNC o de otro tipo)
Infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

HTLV, Virus linfotrópico de células T del ser humano; AV, arteriovenosa; SNC, sistema nervioso central; CADASIL, arteriopatía cerebral dominante autosómica, infartos subcorticales y leucoencefalopatía; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a ictus.

El tratamiento con glucocorticoides consiste en metilprednisolona por vía endovenosa a dosis de 500 a 1 000 mg/día por 3 a 5 días, sin una fase de disminución progresiva o seguida de un ciclo de prednisona por VO que comienza con dosis de 60 a 80 mg/día, para disminuirla poco a poco en el curso de 2 semanas. El componente intravenoso del tratamiento puede ser sustituido por metilprednisolona o dexametasona VO (en dosis equivalentes), aunque por esa vía son más frecuentes las complicaciones del aparato digestivo. Casi siempre es posible el tratamiento ambulatorio.

Algunos efectos adversos de la administración de glucocorticoides por lapsos breves son retención de líquidos, pérdida de potasio, incremento ponderal, trastornos estomacales, acné y labilidad emocional. Es conveniente utilizar de manera simultánea una dieta hiposódica con abundante potasio y evitar el uso de diuréticos que causan la pérdida de éste. Puede ser útil el carbonato de litio (300 mg dos veces al día VO) para combatir la labilidad emocional y el insomnio que acompañan a la corticoterapia. Los individuos con el antecedente de úlcera péptica necesitan cimetidina (400 mg dos veces al día) o ranitidina (150 mg dos veces al día). Los inhibidores de la bomba de protones como el pantoprazol (40 mg por VO dos veces al día) pueden aminorar la posibilidad de gastritis, en particular cuando se administran por VO grandes dosis. La plasmaféresis (cinco a siete cambios: 40 a 60 mL/kg por cambio, cada 48 h por 14 días) puede beneficiar a pacientes con ataques fulminantes de desmielinización (causados por MS u otros elementos fulminantes) que no mejoran con los glucocorticoides. Sin embargo, el costo es grande y no hay pruebas concluyentes de su eficacia.

TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD CONTRA FORMAS RECURRENTES DE MS (RMS, SPMS CON EXACERBACIONES)

Hay más de una docena de fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores aprobados por organismos reguladores para el tratamiento de RMS. En ensayos clínicos fase 3 se ha mostrado que todos reducen la frecuencia de recaídas clínicas y la evolución de nuevas lesiones cerebrales en la MRI en las formas recidivantes de MS **(cuadro 436-6)**. Todos pueden usarse también en pacientes con SPMS que aún sufren ataques, tanto porque la SPMS puede ser difícil de distinguir de la MS recidivante como porque los ensayos clínicos disponibles, aunque no son definitivos, sugieren que tales pacientes a veces obtienen un beneficio terapéutico. Sin embargo, cuando se consideran los datos del cuadro 436-6 es importante señalar que la eficacia relativa de los distintos fármacos no se ha evaluado en estudios de comparación directa y que las comparaciones entre estudios son inexactas. No obstante, dado el panorama cada vez más complejo del tratamiento para MS, por conveniencia la descripción de estos fármacos se dividió en los que se usan con más y menos frecuencia, y también por una estimación de su nivel de eficacia relativa percibida (modesto, moderado o alto). Esto debe servir sólo como guías muy generales, existe una variación considerable en los patrones de práctica clínica, así como en la disponibilidad de los fármacos en distintas partes del mundo.

FÁRMACOS DE USO FRECUENTE PARA RMS

Interferón beta (eficacia modesta) El IFN-β es un interferón de clase I identificado originalmente por sus propiedades antivirales. Su eficacia en la MS quizá es consecuencia de propiedades inmunomoduladoras como: 1) expresión minusreguladora de moléculas de MHC en las células presentadoras del antígeno; 2) reducción de los valores de citocinas proinflamatorias e incremento de las citocinas reguladoras; 3) inhibición de la proliferación de linfocitos T, y 4) limitación del movimiento de células inflamatorias en el SNC. El IFN-β reduce la tasa de ataques y mejora los marcadores de gravedad de la enfermedad como la progresión a EDSS y la carga de la enfermedad documentada por MRI. Hay que pensar en el uso de IFN-β en individuos con RMS o SPMS y recurrencias sobreañadidas. Ensayos clínicos comparativos directos ("head to head") sugieren que dosis de IFN-β mayores y más frecuentes pueden tener una eficacia mayor, pero también crece la posibilidad de inducir la aparición de anticuerpos neutralizantes, lo cual puede disminuir el beneficio clínico (véase después). El IFN-β1a (*Avonex*), 30 μg, se administra por inyección intramuscular una vez cada semana. El IFN-β1a (*Rebif*), 44 μg, se administra por inyección subcutánea tres veces por semana. El IFN-β1b (*Betaseron* o *Extavia*), 250 μg, se administra por inyección subcutánea en días alternos. El IFN-β1a pegilado (*Plegridy*), 125 μg, se administra por inyección subcutánea cada 14 días. El IFN-β1a pegilado es un interferón al que se unió en forma covalente una sola molécula lineal de metoxi poli(etilenglicol)-O-2-metilpropionaldehído de 20 000 daltons; la molécula pegilada contribuye a una

CUADRO 436-5 Sistemas de puntuación para esclerosis múltiple

Puntuación expandida de Kurtzke del estado de discapacidad (EDSS)

0.0 = Exploración neurológica normal [todos los componentes de la prueba están en el grado 0 de estado funcional (FS)]
1.0 = No hay discapacidad, signos mínimos en un FS (es decir, grado 1)
1.5 = No hay discapacidad, signos mínimos en varios FS (más de un grado 1)
2.0 = Discapacidad mínima en un FS (un FS de grado 2, otros de grado 0 o 1)
2.5 = Mínima discapacidad en dos FS (dos FS de grado 2, otros en 0 o 1)
3.0 = Moderada discapacidad en un FS (un FS de grado 3, otras en 0 o 1) o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres o cuatro FS de grado 2; otros en 0 o 1) aunque la persona es totalmente ambulatoria
3.5 = Persona totalmente ambulatoria, pero con discapacidad moderada en un FS (uno grado 3) y uno o dos FS de grado 2; o dos FS de grado 3, o cinco FS de grado 2 (otros en 0 o 1)
4.0 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de ~500 m
4.5 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de ~300 m
5.0 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de ~200 m
5.5 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de ~100 m
6.0 = Se necesita auxilio unilateral para caminar 100 m con lapsos de reposo o sin ellos
6.5 = Se necesita auxilio bilateral constante para caminar 20 m sin reposar
7.0 = Imposibilidad de caminar más de 5 m incluso con auxilio; persona en silla de ruedas obligadamente; conduce por sí mismo la silla y cambia de sitio solo
7.5 = No puede caminar más que pocos pasos; obligadamente requiere de silla de ruedas; puede necesitar auxilio para cambios de sitio o transferencia
8.0 = Persona confinada esencialmente a la cama o silla de ruedas o que apenas se desplaza en esta última, pero fuera del lecho la mayor parte del día; aún es autosuficiente en muchas de las funciones de atención personal; por lo general usa eficazmente los brazos
8.5 = Persona confinada esencialmente a la cama gran parte del día; retiene todavía parte del uso eficaz de los brazos y puede desempeñar algunas funciones de cuidado personal
9.0 = Persona en cama, totalmente dependiente; se puede comunicar y comer
9.5 = Individuo en cama, totalmente dependiente que no puede comunicarse ni comer
10.0 = Fallecimiento por MS

Puntuación del estado funcional (FS)

A. Funciones piramidales
0 = Normal
1 = Signos anormales sin discapacidad
2 = Discapacidad mínima
3 = Paraparesias o hemiparesias leves o moderadas o monoparesia acentuada
4 = Paraparesias o hemiparesias acentuadas, tetraparesias moderadas o monoplejía
5 = Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia acentuada
6 = Tetraplejía

B. Funciones cerebelosas
0 = Normal
1 = Signos anormales sin discapacidad
2 = Ataxia leve
3 = Ataxia troncal o de extremidades moderada
4 = Ataxia acentuada de todas las extremidades
5 = Incapaz de realizar movimientos coordinados a causa de la ataxia

C. Funciones del tronco encefálico
0 = Normal
1 = Signos únicamente
2 = Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
3 = Nistagmo acentuado, debilidad acentuada de músculos extraoculares o discapacidad moderada de otros pares craneales
4 = Disartria u otra discapacidad acentuada
5 = Incapacidad de deglutir o hablar

D. Funciones sensitivas
0 = Normal
1 = Disminución únicamente del sentido de la vibración o el dibujo de figuras en una o dos extremidades
2 = Disminución leve en el sentido del tacto, del dolor o del sentido de la posición, y disminución moderada del sentido de la vibración en 1 o 2 extremidades, o disminución sola del sentido de vibración en 3 o 4 extremidades
3 = Disminución moderada del sentido del tacto, el dolor o la posición, y/o pérdida esencial del sentido de vibración de 1 o 2 extremidades, o disminución leve del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en 3 o 4 extremidades
4 = Disminución acentuada del sentido del tacto o el dolor o pérdida de la propiocepción, sola o combinada en 1 o 2 extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución acentuada de la propiocepción en más de 2 extremidades
5 = Pérdida (esencialmente) de la sensación en 1 o 2 extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o el dolor, y/o pérdida de la propiocepción en casi todo el cuerpo por debajo de la cabeza
6 = Se pierde esencialmente la sensación por debajo de la cabeza

E. Defecación y micción
0 = Normal
1 = Urgencia, dificultad para el inicio de la micción o retención leve
2 = Urgencia, dificultad para iniciar la micción, retención fecal o urinaria leve o incontinencia urinaria rara
3 = Incontinencia urinaria frecuente
4 = Necesidad de sonda vesical casi constante
5 = Pérdida de la función vesical
6 = Pérdida de las funciones vesical y rectal

F. Funciones visuales (u ópticas)
0 = Normal
1 = Escotoma con agudeza visual (corregida) que excede 20/30
2 = Ojo peor con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59
3 = Ojo peor con gran escotoma o disminución moderada de los campos visuales, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99
4 = Ojo peor con notable disminución de campos visuales y agudeza máxima (corregida) de 20/100 a 20/200; grado 3 y además agudeza máxima del mejor ojo de 20/60 o menor
5 = Ojo peor con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 4 y además agudeza máxima del ojo mejor de 20/60 o menos
6 = Grado 5 y además agudeza visual máxima del ojo mejor de 20/60 o menos

G. Funciones cerebrales (o mentales)
0 = Normal
1 = Sólo alteraciones del estado de ánimo (no afectan la puntuación EDSS)
2 = Disminución leve en los procesos mentales
3 = Disminución moderada de los procesos mentales
4 = Disminución acentuada de los procesos mentales
5 = Síndrome encefálico crónico: profundo o persona incompetente

Fuente: Adaptado de JF Kurtzke: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33:1444, 1983.

menor eliminación *in vivo*, lo que permite la administración menos frecuente.

Entre los efectos adversos comunes de la aplicación de IFN-β están síntomas similares a gripe (fiebre, escalofrío y mialgia) y anomalías de poca importancia en los estudios corrientes de laboratorio (como cifras mayores en los estudios de función hepática o linfopenia). En contadas ocasiones surge hepatotoxicidad más grave. La aplicación subcutánea de IFN-β también causa reacciones en el sitio de inyección (dolor, rubor, endurecimiento y en contadas ocasiones necrosis de la piel). Los efectos adversos por lo común se corrigen con la aplicación concomitante de antiinflamatorios no esteroideos. Se han señalado depresión, mayor espasticidad y cambios de la esfera cognitiva, aunque las manifestaciones en cuestión también pueden provenir de la enfermedad de fondo. Sea como sea, los efectos adversos de la administración de IFN-β por lo común ceden con el paso del tiempo. Cerca del 2 al 10% de los receptores de IFN-β1a (*Avonex*), 15 a 25% de los tratados con IFN-β1a (*Rebif*) y 30 a 40% de los receptores de IFN-β1b (*Betaseron/Extavia*) desarrollan anticuerpos neutralizadores contra IFN-β, que pueden desaparecer con el tiempo. Menos del 1% de los pacientes tratados con IFN-β-1a pegilado desarrolla anticuerpos neutralizadores.

En el caso del individuo cuya evolución es satisfactoria con el tratamiento, la presencia de anticuerpos no debe afectar este último. Al contrario, en el paciente con evolución insatisfactoria con el tratamiento, se considera uno diferente, incluso si no se detectan anticuerpos.

CUADRO 436-6 Resultados a 2 años de tratamientos de esclerosis múltiple[a] aprobados por la FDA

FORMAS RECURRENTES DE MS						
			RESULTADOS CLÍNICOS[b]		RESULTADOS DE MRI[c]	
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y ESQUEMA	DURACIÓN DEL ESTUDIO SEMANAS	COMPARADOR	TASA DE ATAQUE, MEDIA	CAMBIO EN LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD	NUEVAS LESIONES T2[d]	CARGA TOTAL DE LA ENFERMEDAD
IFN-β-1b, 250 μg SC cada tercer día	96	PBO	−34%[e]	−29% (NS)	−83%[f]	−17%[e]
IFN-β-1a, 30 μg IM 1 vez por semana	96	PBO	−18%[g]	−37%[g]	−36%[f]	NS
IFN-β-1a, 44 μg SC 3 veces por semana	96	PBO	−32%[e]	−30%[g]	−78%[e]	−15%[e]
Peg- IFN-β-1a, 125 μg SC c/2 semanas	48	PBO	−36%[e]	−38%[g]	−67%[e]	−2%[e]
GA, 20 mg SC 1 vez al día	96	PBO	−29%[f]	−12% (NS)	−38%[f]	−8%[f]
MTX, 12 mg/m² IV c/3 meses	96	PBO	−66%[e]	−75%[g]	−79%[g]	NR
NTZ, 300 mg IV 1 vez al mes	96	PBO	−68%[e]	−42%[e]	−83%[e]	−18%[e]
FNG, 0.5 mg VO diarios	96	PBO	−55%[e]	−34%[f]	−74%[e]	−23%[e]
DMF, 240 mg VO c/12 h	96	PBO	−52%[e]	−40%[f]	−71%[e]	NR
TF, 14 mg VO diarios	96	PBO	−31%[e]	−26%[g]	−70%[e]	−20%[g]
FNG, 0.5 mg VO c/día	48	IFN-1a, 30 μg IM c/semana	−52%[e]	NS	−35%[e]	NS
ALEM, 12 mg/m² IV c/5 días	104	IFN-1a, 44 μg SC 3/semana	−49%[e]	−42%[f]	−32%[e]	NS
OCR, 600 mg IV, c/6 meses	96	IFN-1a, 44 μg SC 3/semana	−46%[e,h]	−33%[e,h]	−80%[e,h]	NR
MS progresiva primaria						
OCR, 600 mg IV c/6 meses	96	PBO	−NR	−24%	−92%	−11%

[a] Los porcentajes de reducciones (o incrementos) se calcularon al dividir las tasas reportadas en el grupo tratado entre tasas comparables en el grupo testigo, con excepción de la carga de la enfermedad con MRI, la cual se calculó como la diferencia en la mediana de cambio (%) entre los grupos tratado y el testigo con placebo. [b] Gravedad = 1 punto de progresión EDSS, sostenida por 3 meses (en el estudio con IFN-β-1a con 30 μg una vez por semana, este cambio se sostuvo por 6 meses; en el estudio con IFN-β-1b tuvo 3 años de duración). [c] Diferentes estudios cuantificaron estas mediciones de MRI de manera diferente, haciendo comparaciones de dificultad (las cifras de T2 nuevas representan el mejor escenario para cada estudio). [d] Nuevas lesiones observadas en la MRI con reforzamiento en T2. [e] $p = 0.001$. [f] $p = 0.01$. [g] $p = 0.05$. [h] Análisis acumulado de estudios OPERA 1 y 2.

DMF, dimetilfumarato; FDA, U.S. Food and Drug Administration; FNG, fingolimod; GA, acetato de glatirámero; IFN-β, interferón β; IM, intramuscular; IV, intravenoso; MTX, mitoxantrona; NR, no reportado; NS, no significativo; NTZ, natalizumab; VO, oral; SC, subcutáneo; TF, teriflunomida.

Acetato de glatirámero (eficacia modesta) El acetato de glatirámero es un polipéptido sintético aleatorio compuesto de cuatro aminoácidos (ácido L-glutámico, L-lisina, L-alanina y L-tirosina). Su mecanismo de acción puede incluir: 1) inducción de células T supresoras antígeno-específicas; 2) unión a moléculas de MHC y con ello desplazamiento de MBP fijado, o 3) alteración del equilibrio entre citocinas proinflamatorias y reguladoras. El acetato de glatirámero disminuye el índice de ataque (medido clínicamente o por medio de MRI) en RMS. El acetato de glatirámero también produce beneficios en las mediciones de gravedad de la enfermedad, aunque para la incapacidad clínica, los resultados no están tan bien establecidos en comparación con IFN-β. No obstante, dos ensayos clínicos comparativos directos ("head to head") han demostrado el impacto del acetato de glatirámero en la tasa de recaídas clínicas e incapacidad comparable con la administración de dosis elevadas y en alta frecuencia de IFN-β. Por tanto, debe considerarse la administración de acetato de glatirámero como una alternativa con eficacia similar a IFN-β en pacientes con RMS. Se desconoce su utilidad en la enfermedad progresiva. La dosis de 20 mg de glatirámero se administra por inyección subcutánea todos los días o 40 mg tres veces por semana. A veces con dicho fármaco también surgen reacciones en el sitio de inyección. Además, alrededor de 15% de los pacientes presenta uno o más episodios de hiperemia cutánea, sensación de opresión del tórax, disnea, palpitaciones y ansiedad después de la inyección. La reacción sistémica mencionada es impredecible, breve (dura <1 h) y tiende a no reaparecer. Por último, algunos pacientes presentan lipoatrofia, la que en ocasiones desfigura la zona y obliga a veces a interrumpir el tratamiento. En fecha reciente, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó el acetato de glatirámero como fármaco biosimilar (*Glatopa*) y se administra en dosis de 20 mg cada día. Aunque no se realizaron estudios clínicos con el acetato de glatirámero biosimilar, se presume que la eficacia y seguridad son semejantes al producto de marca.

Fingolimod (eficacia moderada) Es un inhibidor de S1P que impide la salida de linfocitos desde los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos y el bazo. Su mecanismo de acción probablemente depende en parte del atrapamiento de los linfocitos en la periferia e inhibe su tránsito al SNC. El fingolimod reduce el índice de ataque y mejora significativamente todos los índices de intensidad de la enfermedad en el caso de MS. Es un fármaco tolerado adecuadamente y el programa posológico oral lo torna cómodo para los pacientes. En un ensayo clínico comparativo directo ("head to head") aleatorizado de fase 3, el fingolimod mostró clara superioridad respecto a una dosis pequeña (semanal) de IFN-β-1a.

Fingolimod se administra en dosis de 0.5 mg por día, VO. El tratamiento con fingolimod es bien tolerado en términos generales. Anomalías leves en los exámenes de laboratorio sistemáticos (p. ej., alteración de las pruebas de función hepática o linfopenia) son más comunes que en los testigos y en ocasiones son indicación para interrumpir el fármaco. Puede ocurrir bloqueo cardiaco de primero o segundo grados cuando se inicia tratamiento con fingolimod. Se recomienda un periodo de observación por 6 h (lo que incluye vigilancia con electrocardiograma) para todos los pacientes que reciben la primera dosis. Otros efectos secundarios incluyen edema macular y, rara vez, infección diseminada por virus de varicela-zóster (VZV); antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, está indicado un examen oftalmológico y vacunación contra VZV para individuos seronegativos. Fingolimod también puede prolongar el intervalo QT con posibilidad de interacciones farmacológicas con otros compuestos que también prolongan el intervalo.

Dimetilfumarato (DMF) (eficacia moderada) El DMF es una pequeña molécula, metabolito del ciclo de Krebs con efectos antiinflamatorios en la psoriasis. Aunque no se comprende por completo su mecanismo de acción preciso, parece tener efectos antiinflamatorios a través de la modulación de la expresión de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. También inhibe la ubiquitinación y degradación del factor nuclear E2-relacionado con el factor 2 (Nrf2), un factor de transcripción que se une a los elementos de respuesta antioxidante (ARE) ubicados en el DNA y, por tanto, induce la transcripción de varias proteínas antioxidantes. El DMF reduce la tasa de ataques y mejora de manera significativa todas las mediciones de gravedad de la enfermedad en pacientes con MS. Sin embargo, el esquema VO cada 12 h lo hace menos cómodo en comparación con tratamientos de una vez al día, un factor que podría ser motivo de preocupación, dada la observación (en estudios clínicos con grupos pequeños) de que su administración cada 24 h carecía de eficacia. Un estudio clínico comparativo directo proporcionó pruebas de que el DMF era superior al acetato de glatirámero en las mediciones de algunos resultados clínicos.

El DMF se administra en dosis de 240 mg cada 12 h. Con el inicio del tratamiento pueden presentarse efectos secundarios gastrointestinales (dolor abdominal, náusea, vómito, rubor facial, diarrea), que son

comunes al inicio del tratamiento, pero por lo general ceden con la administración continua. Otros efectos secundarios incluyen disminución leve en los recuentos de neutrófilos y linfocitos y elevaciones leves en las enzimas hepáticas. No obstante, en términos generales, el tratamiento con DMF es bien tolerado después de un periodo inicial de ajuste. Después de la liberación de DMF se reportaron cuatro casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes que recibían otros productos que contenían DMF. La mayoría de estos pacientes tenía linfopenia y se recomienda la vigilancia para detectarla cada 6 meses. En los pacientes con linfopenia persistente (<500 linfocitos/mL) se recomienda considerar tratamientos alternativos debido al riesgo de PML. Hay informes de lesión hepática de relevancia clínica con el tratamiento de DMF. Deben obtenerse pruebas de función hepática antes del tratamiento y cuando haya indicación clínica; las elevaciones en los resultados se resuelven después de suspender el tratamiento.

Natalizumab (muy eficaz) Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad α_4 de la integrina $\alpha_4\beta_1$, molécula de adherencia celular que se expresa en la superficie de los linfocitos. Impide que estos últimos se unan a las células endoteliales, con lo cual evita que dichas células traspasen la barrera hematoencefálica y entren al sistema nervioso central. El natalizumab es altamente efectivo para reducir el índice de ataque y mejora en grado significativo todos los índices de intensidad de la enfermedad en MS (clínica e MRI). Aún más, es perfectamente tolerado y el plan posológico de administración intravenosa cada mes puede tornarlo muy cómodo para los pacientes. El natalizumab se administra en dosis de 300 mg en infusión IV una vez al mes. Por lo general es bien tolerado. Un pequeño porcentaje de pacientes (<10%) experimenta reacciones de hipersensibilidad (lo que incluye anafilaxia) y casi 6% desarrolla anticuerpos neutralizantes contra la molécula (de ellos sólo 50% persiste).

La mayor preocupación con el tratamiento a largo plazo es el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), una enfermedad que pone en riesgo la vida por infección con el virus de John Cunningham (JC), se ha presentado en casi 0.4% de pacientes tratados con natalizumab. La incidencia de PML es muy baja en el primer año de tratamiento, pero después se incrementa hacia el segundo año hasta alcanzar cifras de casi 2 casos por 1 000 pacientes por año. No obstante, la medición de anticuerpos contra virus de JC en el suero puede utilizarse para estratificar este riesgo. Así, en pacientes que no tienen esos anticuerpos, el riesgo de PML es mínimo o inexistente (en tanto permanezcan sin anticuerpos contra JC). Por el contrario, en pacientes que tienen estos anticuerpos (en especial en aquellos que los presentan en concentración muy elevada), el riesgo puede ser de hasta 1.1% o mayor. Hasta 2% de los pacientes con MS seronegativos en tratamiento con natalizumab presentará seroconversión cada año; por tanto, se recomienda la valoración del estado de anticuerpos contra JC cada 6 meses en todos los individuos que reciben tratamiento con este fármaco. En pacientes positivos para anticuerpos, debe considerarse con seriedad un cambio a otro tratamiento modificador de la enfermedad. El riesgo también es elevado en pacientes que con anterioridad han recibido tratamiento inmunodepresor. A la fecha se recomienda el natalizumab sólo para pacientes negativos para anticuerpos contra JC, a menos que hayan presentado falla terapéutica a tratamientos alternativos o si presentan enfermedad particularmente agresiva.

Ocrelizumab (muy eficaz) El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la molécula CD20 presente en la superficie de los linfocitos B maduros. CD20 no se expresa en los precursores tempranos de los linfocitos B ni en las células plasmáticas productoras de anticuerpos, por lo que agota de manera selectiva los linfocitos B maduros al tiempo que conserva la inmunidad humoral preexistente y la capacidad para reconstituir los linfocitos B a partir de células madre linfoideas. El ocrelizumab agota con rapidez los linfocitos B circulantes por toxicidad celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento. Los efectos provechosos del agotamiento de linfocitos B en la MS no se comprenden del todo, pero es probable que impliquen la interrupción en el tránsito de estas células de la periferia al SNC y la reducción en la presentación de antígenos y/o modulación de la secreción de citocina por parte de los linfocitos B. El ocrelizumab actúa en la misma molécula que el rituximab, un anticuerpo monoclonal indicado para el linfoma no Hodgkin y la artritis reumatoide, y que el ofatumumab, indicado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. En dos ensayos clínicos fase 3, el ocrelizumab mostró un alto grado de eficacia contra RMS, redujo las tasas de recaída anuales en 47%, disminuyó en 95% las lesiones nuevas en la MRI y mejoró otras mediciones de actividad inflamatoria y degenerativa de la enfermedad, en comparación con interferón β-1a (*Rebif*) tres veces por semana. El ocrelizumab (600 mg) se administra por infusión intravenosa cada 24 semanas (en dos infusiones de 300 mg espaciadas 2 semanas para la primera dosis, y después como una sola infusión de 600 mg en las posteriores dosis); se administran 100 mg de metilprednisolona antes de cada infusión y se recomienda la profilaxis opcional con analgésicos/antipiréticos y antihistamínicos, junto con ajuste del ritmo de infusión para controlar las reacciones relacionadas con la misma.

Por lo general, el ocrelizumab se tolera bien, hay reacciones relacionadas con la infusión sólo en una minoría de pacientes, por lo general con la primera infusión y casi siempre de intensidad leve. El rituximab se relaciona con un riesgo muy pequeño de PML (calculado en <1:2 000/año), por lo que es posible que el ocrelizumab también conlleve un riesgo distinto de cero. Además, puede implicar cierto riesgo de aumento de neoplasias malignas, incluido cáncer mamario, aunque el rituximab no se acompaña de un mayor riesgo de tumores malignos. Se requiere un estudio adicional de ocrelizumab en situaciones posteriores a la comercialización para determinar si en realidad se relaciona con un aumento fraccional en el riesgo de neoplasias malignas.

FÁRMACOS MENOS FRECUENTES USADOS PARA RMS

Teriflunomida (eficacia modesta) La teriflunomida inhibe la enzima mitocondrial dihidro-orotato deshidrogenasa, que es una parte fundamental de la vía de la síntesis *de novo* de pirimidinas para el carbamoilfosfato y aspartato. Es el metabolito activo de la leflunomida (aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide) y ejerce sus efectos antiinflamatorios al restringir la proliferación de los linfocitos T y B en rápida proliferación. Esta enzima no participa en la "vía de salvamento" por medio de la cual existen reservas de pirimidinas que son recicladas para la síntesis de DNA y RNA en las células en reposo y en proliferación homeostática. En consecuencia, la teriflunomida se considera citostática más que citotóxica. Reduce la tasa de ataques y mejora de manera significativa todas las mediciones de gravedad de la enfermedad en pacientes con MS. Es bien tolerada y su esquema de dosificación VO diaria la hace muy cómoda para los pacientes. Un estudio clínico comparativo directo sugirió equivalencia, pero no superioridad, de dosis de teriflunomida y dosis altas de IFN-β-1a (tres veces por semana). La teriflunomida, ya sea en dosis de 7 o de 14 mg, se administra cada 24 h VO. En estudios clínicos clave, los síntomas gastrointestinales (náusea, diarrea) y el adelgazamiento del cabello fueron más comunes que en el grupo testigo, pero en términos generales, el tratamiento con teriflunomida fue bien tolerado. La teriflunomida rara vez causa necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Stevens-Johnson. Una limitación importante, en especial en mujeres en edad fértil, son sus posibles efectos teratógenos (categorías X durante el embarazo); la teriflunomida puede permanecer en el torrente sanguíneo por 2 años y se recomienda que los varones y mujeres expuestos que deseen tener hijos reciban colestiramina o carbón activado para eliminar los restos del fármaco.

Alemtuzumab (muy eficaz) Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD52, que se expresa en monocitos y linfocitos. Causa agotamiento de linfocitos (de linfocitos T y B) y cambia la composición de los subgrupos de linfocitos. Ambos cambios, en particular el impacto sobre los subgrupos de linfocitos, son de larga duración. En dos ensayos clínicos fase 3 que usaron dosis altas de IFN-β-1a tres veces a la semana como comparador activo, alemtuzumab redujo mucho la tasa de ataques y mejoró de manera significativa las mediciones de gravedad de la enfermedad en pacientes con MS, aunque su efecto en la discapacidad clínica sólo se notó en uno de los dos estudios. Las agencias de fármacos europea y canadiense fueron las primeras en aprobarlo para su uso en RMS; la FDA también lo aprobó después de una apelación por un rechazo inicial. Las razones de este rechazo inicial se basaron en la falta percibida de un efecto convincente de incapacidad y preocupaciones sobre posibles efectos tóxicos. Los efectos tóxicos que preocupaban incluyeron la aparición (durante el estudio clínico o después de éste) de 1) enfermedades autoinmunitarias que incluyen tiroiditis, enfermedad de Graves, trombocitopenia, anemia hemolítica, pancitopenia, enfermedad de anticuerpos contra la membrana basal glomerular y glomerulonefritis membranosa; 2) neoplasias que incluyen cáncer tiroideo, melanoma, cáncer mamario y cánceres relacionados con el virus del papiloma humano (HPV), y trastornos linfoproliferativos, incluido linfoma; 3) infecciones graves, y 4) reacciones a la infusión. Debido a su perfil de toxicidad, la FDA in-

dicó el alemtuzumab sólo en pacientes en los que se intentaron y fallaron al menos otros dos DMT.

Clorhidrato de mitoxantrona (muy eficaz) La mitoxantrona, una antracenodiona, ejerce su acción antineoplásica de varias maneras:1) al intercalarse en el DNA y producir roturas bicatenarias y enlaces cruzados intercatenarios; 2) al interferir en la síntesis de RNA, y 3) al inhibir la topoisomerasa II, que participa en la reparación del DNA. En Estados Unidos la FDA aprobó su uso con base en un solo ensayo clínico (relativamente pequeño) de fase III en seres humanos realizado en Europa y otro estudio de fase II aún más pequeño. La mitoxantrona, está indicada más ampliamente en pacientes en fase de empeoramiento (definidos como los sujetos cuyo estado neurológico permanece significativamente anormal en la fase intercrítica). A pesar de tales indicaciones amplias, los datos que refuerzan su eficacia son más débiles que en el caso de otros tratamientos aprobados.

La mitoxantrona puede ser cardiotóxica (p. ej., causar miocardiopatía, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca congestiva irreversible). Como resultado, no se recomienda llegar a la dosis acumulativa mayor de 140 mg/m^2. En las dosis aprobadas (12 mg/m^2 cada 3 meses), la duración máxima del tratamiento puede ser de sólo 2 a 3 años. Asimismo, más de 40% de las mujeres presentará amenorrea que puede ser permanente. Por último, existe el riesgo de leucemia aguda, calculado en al menos 1.4% en toda la vida. Debido a estos riesgos y a la disponibilidad de tratamientos alternativos, ahora la mitoxantrona rara vez se usa para MS.

Daclizumab, un anticuerpo monoclonal contra CD25, la subunidad α del receptor para interleucina 2, se retiró del mercado en 2018 por reportes de inflamación cerebral; antes se había aprobado para pacientes que no respondieron al menos a otros dos tratamientos.

Inicio y cambio del tratamiento Con anterioridad, la mayor parte de los pacientes con formas recurrentes de MS recibía fármacos inyectables (IFN-β o acetato de glatirámero) como tratamiento de primera línea. Sin embargo, con la introducción de fármacos orales eficaces y probablemente seguros, incluidos DMF, fingolimod y teriflunomida, se ha iniciado el cambio. Además, el tratamiento IV mensual con natalizumab, que es muy eficaz, bien tolerado y aparentemente seguro en pacientes negativos para anticuerpos contra JC, proporciona una opción atractiva en muchos casos. El ocrelizumab también puede usarse como agente de primera línea; la combinación de su alta eficacia, las infusiones administradas con baja frecuencia y el perfil de seguridad favorable hacen que su uso sea una opción atractiva. Excepto por los compuestos inyectables de primera generación mitoxantrona y natalizumab, los datos de seguridad de largo plazo (>10 años) no están disponibles para los nuevos tratamientos y en muchos casos no hay datos comparativos. También se desconoce en gran medida la utilidad del tratamiento combinado, aunque estudios clínicos recientes demostraron que no existían beneficios adicionales por la combinación de acetato de glatirámero con dosis bajas semanales de IFN-β-1a.

Pese a la falta de conocimiento sobre estos aspectos, los médicos deben tomar decisiones con base en las mejores evidencias disponibles, aunado a consideraciones prácticas. Un método razonable estratifica la toma de decisiones inicial con base en dos niveles de agresividad de la enfermedad **(fig. 436-4)**.

Evolución inicial de la enfermedad leve En el caso de inicio reciente, un examen normal o la alteración mínima (EDSS ≤2.5 o menos) o enfermedad de baja actividad, es razonable la administración de un fármaco inyectable (IFN-β o acetato de glatirámero) o uno oral (DMF, fingolimod o teriflunomida). Aunque se carece de estudios comparativos, parece que el natalizumab es más eficaz que los otros fármacos y, por tanto, este tratamiento puede considerarse incluso en pacientes con afección mínima y con anticuerpos negativos contra JCV. El ocrelizumab es más efectivo que el IFN-β-1a tres veces por semana y parece seguro, aunque no hay datos de largo plazo. Por tanto, este tratamiento también puede considerarse en pacientes con MS de inicio reciente, al margen de su estado serológico para JCV. Los fármacos inyectables (IFN-β, acetato de glatirámero) tienen un registro notable para seguridad, pero existe un factor elevado de incomodidad por la necesidad de inyecciones frecuentes, así como por algunos efectos molestos que contribuyen a la falta de apego terapéutico. Algunos de los fármacos orales (DMF y fingolimod) probablemente sean más eficaces que los inyectables, pero se desconoce la mayor parte de los factores de riesgo a largo plazo; el DMF produce síntomas gastrointestinales molestos en muchos pacientes, al menos al inicio (que pueden mitigarse al comenzar con una potencia de 25% y avanzar gradualmente hacia la dosis plenas) y el fingolimod puede causar bradicardia u otros trastornos cardiacos de importancia clínica incierta. La teriflunomida puede ser menos efectiva que los otros fármacos orales y existen preocupaciones acerca de sus posibles riesgos de largo plazo para el embarazo, además de su relación con la necrólisis tóxica epidérmica y el síndrome de

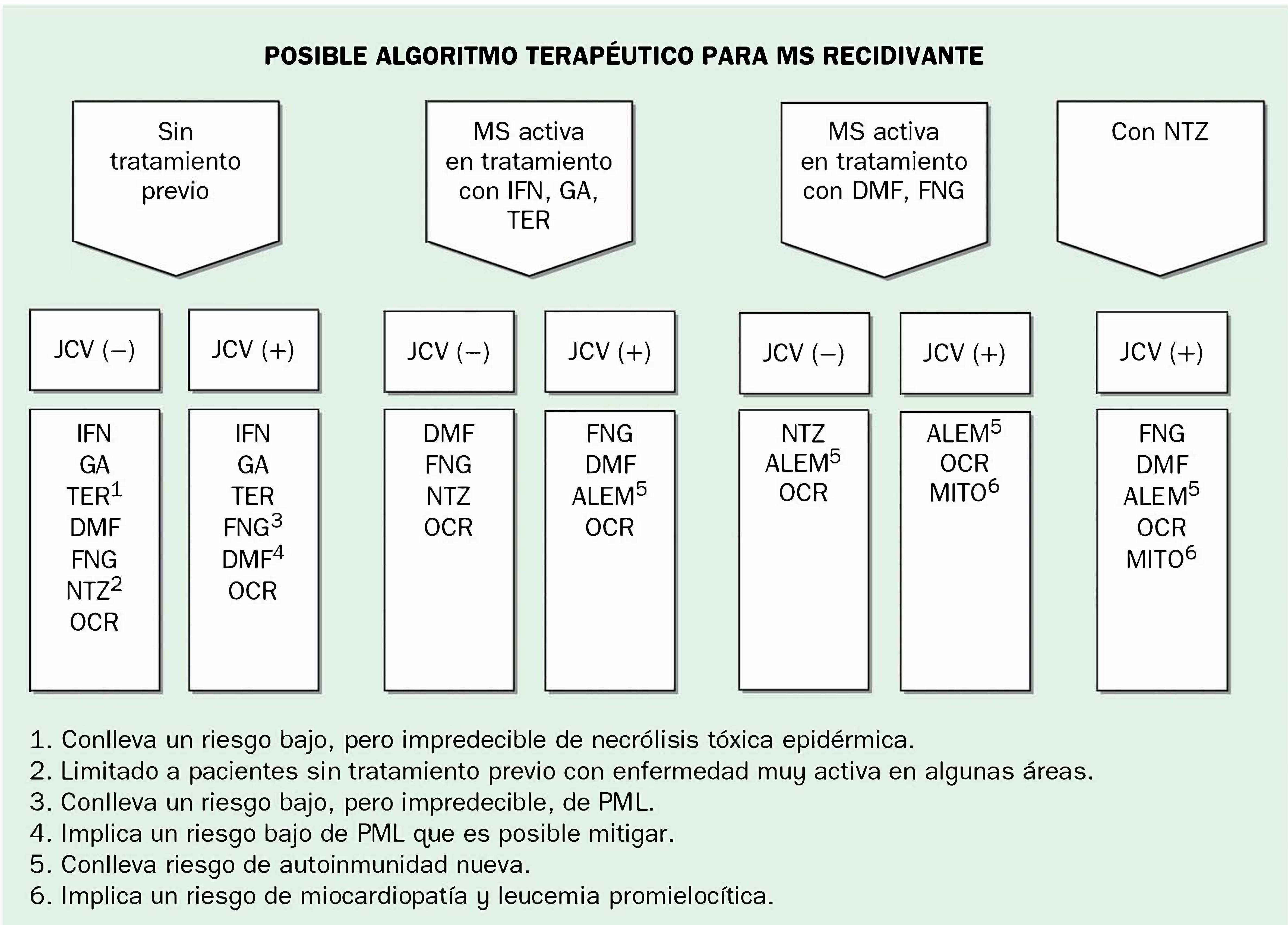


FIGURA 436-4 Toma de decisiones terapéuticas para MS recidivante. Se muestran las opciones para distintas situaciones clínicas y con base en el estado del JCV. La MS activa se define por las recaídas clínicas o el desarrollo de nuevas lesiones focales en la sustancia blanca en la MRI. Las opciones terapéuticas también incluyen pruebas de distintas preparaciones de interferón β (IFN-β), en particular el cambio de un régimen con una dosis semanal (*Avonex*) a uno con dosis más frecuentes (p. ej., *Rebif, Betaseron/Extavia*), además del uso de natalizumab en pacientes positivos para el virus JC.

Stevens-Johnson. No obstante, es probable que se conozca su seguridad de largo plazo porque la teriflunomida es el metabolito activo de la leflunomida, un fármaco aprobado desde hace tiempo por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Evolución inicial de la enfermedad moderada a grave En la enfermedad muy activa o con afectación moderada (EDSS >2.5), un fármaco oral de gran eficacia (DMF o fingolimod) o si el paciente es seronegativo para anticuerpos contra JCV, se recomienda el tratamiento intravenoso con natalizumab.

Sin importar qué fármaco se elige en primer lugar, el tratamiento probablemente deba cambiarse en pacientes que continúan con recaídas, alteración neurológica progresiva o datos de actividad continua o subclínica demostrada con MRI (fig. 436-4).

El impacto a largo plazo de estos tratamientos sobre la evolución de la enfermedad continúa bajo controversia, aunque varios estudios recientes han demostrado que dichos fármacos mejoran los resultados a largo plazo de MS, lo que incluye una prolongación del tiempo para alcanzar ciertos resultados de incapacidad (p. ej., SPMS y la necesidad de asistencia para caminar) y la reducción de la mortalidad relacionada con MS. Estos beneficios parecen ser más sobresalientes cuando el tratamiento inicia en etapas tempranas de RMS. Por desgracia, los síntomas progresivos ya establecidos no responden bien al tratamiento con estos modificadores de la enfermedad. Como es probable que los síntomas resulten de la acumulación de pérdida axónica y neuronal, muchos expertos consideran que el tratamiento muy temprano con fármacos modificadores de la enfermedad es apropiado en la mayor parte de los casos de MS. Podría ser razonable retrasar el inicio del tratamiento en pacientes con 1) exploración neurológica normal; 2) ataque único o baja frecuencia de ataques, y 3) baja carga de la enfermedad valorada por MRI. Los pacientes no tratados deben monitorizarse con MRI periódica de encéfalo; debe valorarse nuevamente la necesidad de tratamiento si los estudios muestran progresión de la enfermedad subclínica. Por último, debe corregirse la deficiencia de vitamina D en todos los pacientes con MS, algo que generalmente requiere la complementación con 4 000 a 5 000 IU diarias de vitamina D. Varios estudios clínicos mostraron que la complementación con vitamina D en pacientes con MS recidivante reduce las mediciones de actividad de la enfermedad en la MRI y también puede disminuir la frecuencia de las recidivas en pacientes con tratamiento activo, ya sea con interferón o acetato de glatirámero.

TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD CONTRA MS PROGRESIVA

SPMS Es probable que las dosis altas de IFN-β ejerzan un efecto beneficioso en individuos con SPMS que aún sufren recurrencias agudas (véase más adelante). Quizá el IFN-β sea ineficaz en personas con SPMS que no presentan en ese momento ataques agudos. El resto de agentes aún está sin ser estudiado en estos pacientes. La mitoxantrona ha sido aprobada para individuos con MS progresiva, pero ésta no es la población estudiada en el ensayo clínico pivotal. Por ello es imposible hacer alguna recomendación basada en pruebas respecto a su empleo en esta situación.

PPMS En un solo estudio fase 3 se demostró que el ocrelizumab (véase antes), un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra los linfocitos B CD20, reduce en 24% la progresión de la discapacidad clínica en la PPMS y también mejora otros marcadores clínicos y de MRI de la actividad inflamatoria y degenerativa de la enfermedad, en comparación con el placebo. El ocrelizumab representa el primer fármaco en modificar de manera convincente la evolución de la PPMS. La posología del ocrelizumab para PPMS es idéntica a la usada en RMS (véase antes).

OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS NO AUTORIZADAS EN LA ETIQUETA PARA RMS Y SPMS

Se ha utilizado la *azatioprina* (2 a 3 mg/kg al día) predominantemente en SPMS. Los metaanálisis de investigaciones publicadas sugieren que apenas es eficaz para disminuir los índices de recurrencia, aunque no se ha demostrado su beneficio para frenar la evolución de la discapacidad.

En un estudio se demostró que el *metotrexato* (7.5 a 20 mg/semana) lentifica el avance de la disfunción de las extremidades superiores en la SPMS. Debido a la posibilidad de hepatopatía irreversible, algunos expertos recomiendan después de 2 años de tratamiento hacer una biopsia a ciegas de hígado.

La *ciclofosfamida* (700 mg/m^2 cada 60 días) puede ser útil en individuos resistentes a tratamientos que: 1) tienen buena salud; 2) son ambulatorios, y 3) tienen menos de 40 años de edad. Debido a que la ciclofosfamida se puede usar por periodos mayores de 3 años, suele preferirse sobre la mitoxantrona.

El *concentrado de inmunoglobulina intravenosa* (IVIg) aplicado en pulsos mensuales (hasta 1 g/kg) por 2 años como máximo, al parecer reduce los índices de exacerbación anuales. Sin embargo, su empleo es limitado debido a su alto costo, las dudas acerca de la dosis óptima e incertidumbre en el pronóstico a largo plazo de discapacidad.

En un estudio en que la *metilprednisolona* se administró en pulsos intravenosos de dosis altas mensuales, redujo el avance de la discapacidad (véase antes).

El *trasplante de células madre hematopoyéticas* parece muy efectivo para reducir la incidencia de recaídas y puede mejorar la discapacidad en la MS recidivante. Sin embargo, este procedimiento conlleva un riesgo de mortalidad significativo. Se necesitan estudios aleatorizados con comparadores apropiados para situar este procedimiento con respecto a las intervenciones farmacológicas disponibles.

OTRAS AFIRMACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

Muchos tratamientos supuestos contra la MS nunca han sido sometidos a escrutinio científico; entre ellos están las dietas (p. ej., la de Swank, la Dieta Paleo, la dieta Wahls) megadosis de vitaminas, orotato de calcio, veneno de abejas, calostro de vaca, oxígeno hiperbárico, procarina (combinación de histamina y cafeína), quelación, acupuntura, acupresión, varios productos fitoterapéuticos chinos y la eliminación de amalgamas de mercurio en piezas dentales. Es importante que los pacientes no intenten tratamientos costosos, no probados o potencialmente peligrosos. Muchos de ellos no tienen factibilidad biológica. Por ejemplo, nunca se ha descrito algún caso fiable de intoxicación por mercurio que se asemeje a la MS típica, lo que pone en duda la idea de que la eliminación de las reparaciones dentales con amalgama de mercurio sería provechosa.

En la MS se ha sugerido la participación de virus herpético humano 6, EBV, clamidias, o ambos, pero no han sido confirmados y no se ha probado el uso de antivirales ni antibióticos con ese fin.

En fecha reciente se ha planteado la posibilidad de que la insuficiencia cefalorraquídea crónica (CCSVI) sea una causa de MS y por ello se ha recomendado la intervención vasculoquirúrgica. Sin embargo, muchos estudios independientes posteriores no han podido siquiera aproximarse a las declaraciones iniciales, y debe recomendarse mucho a los pacientes que eviten procedimientos diagnósticos y cirugías potencialmente peligrosos para este trastorno.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

En lo que se refiere a todos los pacientes, es útil insistir en que se siga un modo de vida sano que incluya conservar una actitud optimista, cumplir con una dieta saludable y hacer ejercicios regularmente según sean tolerados (la natación es bien tolerada por el efecto sedante del agua fría). Es razonable corregir la deficiencia de vitamina D con complementos orales de dicha vitamina.

La *ataxia/temblor* a menudo es intratable. En este sentido a veces son útiles productos como clonazepam, 1.5 a 20 mg/día; primidona, 50 a 250 mg/día; propranolol, 40 a 200 mg/día, u ondansentrón, 8 a 16 mg/día. Las muñequeras a veces reducen el temblor de la mano o brazo. Se ha probado la talamotomía o la estimulación cerebral profunda, con resultados ambivalentes.

La *espasticidad* y los *espasmos* pueden mejorar con fisioterapia, ejercicio regular y distensión. Es de enorme importancia evitar los factores desencadenantes (como infecciones, retención fecal o úlceras de decúbito). Algunos medicamentos que pueden ser eficaces son baclofeno (20 a 120 mg/día), diazepam (2 a 40 mg/día), tizanidina (8 a 32 mg/día), dantroleno (25 a 400 mg/día) y clorhidrato de ciclobenzaprina (10 a 60 mg/día). En caso de espasticidad acentuada es posible obtener alivio sustancial con la bomba de baclofeno (que aplica directamente el fármaco en el LCR).

La *debilidad* a veces mejora con los antagonistas de conductos del calcio como la 4-aminopiridina (20 mg/día) y la 3,4-di-aminopiridina (40 a 80 mg/día) particularmente en el caso en que la debilidad de las extremidades pélvicas interfiera en la capacidad de deambulación. En Estados Unidos la FDA ha aprobado el uso de 4-aminopiridina (en dosis de 10 mg c/12 h) y se le distribuye en la forma de dalfampridina o, en forma más barata, en una farmacia de genéricos. El aspecto principal de preocupación con el uso de tales fármacos es la posibilidad de inducir convulsiones con dosis grandes.

El *dolor* se trata con anticonvulsivos (carbamazepina, 100 a 1 000 mg/día; difenilhidantoinato, 300 a 600 mg/día; gabapentina, 300 a 3 600 mg/día, o pregabalina, 50 a 300 mg/día); antidepresivos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día; nortriptilina, 25 a 150 mg/día; desipramina, 100 a 300 mg/día, o venlafaxina, 75 a 225 mg/día), o con antiarrítmicos (mexiletina, 300 a 900 mg/día). Si los fármacos son ineficaces, habrá que enviar al paciente para que se someta a un programa integral de tratamiento del dolor.

El tratamiento de la *disfunción vesical* se orienta mejor por pruebas urodinámicas. La restricción de líquidos durante la noche o la micción voluntaria frecuente suelen ser útiles en la *hiperreflexia del detrusor.* Si estos métodos son ineficaces, tal vez sea útil el bromuro de propantelina (10 a 15 mg/día), oxibutinina (5 a 15 mg/día), sulfato de hiosciamina (0.5 a 0.75 mg/día), tartrato de tolterodina (2 a 4 mg/día) o solifenacina (5 a 10 mg/día). La administración simultánea de pseudoefedrina (30 a 60 mg) a veces es beneficiosa.

La *disinergia del detrusor/esfínter* puede mejorar con la fenoxibenzamina (10 a 20 mg/día) o el clorhidrato de terazosina (1 a 20 mg/día). La pérdida de la contracción refleja de la pared vesical puede mejorar con betanecol (30 a 150 mg/día). Sin embargo, en ambas patologías suele ser necesario colocar una sonda vesical.

Las *infecciones de vías urinarias* deben ser tratadas inmediatamente. Los individuos con grandes volúmenes residuales de orina posmiccional, >200 mL, están predispuestos a ellas. La acidificación de la orina (con jugo de arándano o vitamina C) es una medida preventiva que inhibe la proliferación de algunas bacterias. A veces se necesita administrar antibióticos con fines profilácticos, pero pueden originar colonización por microorganismos resistentes. La colocación de una sonda intermitente es útil a veces para evitar las infecciones recurrentes y reducir la incontinencia por sobreflujo.

El tratamiento del *estreñimiento* consiste en dietas con fibra vegetal y abundantes líquidos. Son útiles los laxantes naturales o de otro tipo. La *incontinencia fecal* puede mejorar con disminución de la cantidad de fibra vegetal en los alimentos.

La *depresión* debe ser tratada y los fármacos útiles para ese fin son los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (fluoxetina, 20 a 80 mg/día, o sertralina, 50 a 200 mg/día); los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día, nortriptilina, 25 a 150 mg/día o desipramina, 100 a 300 mg/día) y los antidepresivos no tricíclicos (venlafaxina, 75 a 225 mg/día).

La *fatiga* mejora con dispositivos de apoyo, ayuda en el hogar o tratamiento satisfactorio de la espasticidad. Los individuos con nicturia frecuente se pueden beneficiar del consumo de anticolinérgicos a la hora de acostarse. La excesiva fatiga durante el día por MS puede mejorar con amantadina (200 mg/día), metilfenidato (5 a 25 mg/día), modafinilo (100 a 400 mg/día) o armodafinilo (150-250 mg/día).

Los *problemas cognitivos* pueden tener una respuesta marginal a la lisdexanfetamina (40 mg/día).

Los *síntomas paroxísticos* mejoran en forma impresionante con dosis pequeñas de anticonvulsivos (acetazolamida, 200 a 600 mg/día; carbamazepina, 50 a 400 mg/día; difenilhidantoinato, 50 a 300 mg/día, o gabapentina, 600 a 1 800 mg/día).

La *termosensibilidad* mejora a veces si se evita el calor o con el uso de aire acondicionado o dispositivos de enfriamiento.

La *disfunción sexual* puede resolverse con lubricantes para facilitar la estimulación genital y la excitación erótica. También es útil corregir el dolor, la espasticidad, la fatiga y la disfunción vesical y rectal. El sildenafilo (50 a 100 mg), tadalafilo (5 a 20 mg) o vardenafilo (5 a 20 mg) 1 o 2 h antes del coito, es el tratamiento habitual para la disfunción eréctil.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES PROMETEDORES

Se están realizando numerosos ensayos clínicos. Incluyen 1) antagonistas selectivos del receptor de S1P para secuestrar linfocitos en los órganos linfoides secundarios; 2) dosis altas de biotina para mejorar la discapacidad en las formas progresivas de MS; 3) moléculas para favorecer la remielinización, y 4) trasplante de médula ósea.

VARIANTES CLÍNICAS DE MS

La *MS aguda (variante de Marburgo)* es un proceso de desmielinización fulminante que en algunos casos progresa de manera inexorable a la muerte en 1 a 2 años. Por lo general no hay remisiones. Cuando la MS aguda se manifiesta como una lesión solitaria, por lo general de tipo cavitaria, a menudo se sospecha un tumor cerebral (fig. 436-5). En tales casos suele ser necesaria una biopsia encefálica para establecer el diagnóstico. La variante de Marburgo no parece presentarse después de infecciones o vacunación y es poco claro si este síndrome representa una forma extrema de MS u otra enfermedad.

La *esclerosis concéntrica de Balo* es otro síndrome desmielinizante fulminante caracterizado por lesiones concéntricas en el cerebro o la médula espinal con esferas alternantes de desmielinización y remielinización (fig. 436-5). Para estos estados desmielinizantes fulminantes no hay estudios controlados del tratamiento; se han intentado dosis altas de glucocorticoide, plasmaféresis y ciclofosfamida, con beneficio incierto.

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

La encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) tiene una evolución monofásica y a menudo se asocia con un antecedente de infección (encefalomielitis posinfecciosa); casi 5% de los casos de ADEM aparecen después de vacunación (encefalomielitis posvacunal). La ADEM es mucho menos común en niños que en adultos y muchos casos en adultos que al inicio parecen experimentar ADEM más tarde experimentan recaídas tardías calificadas como MS u otro trastorno inflamatorio crónico, por ejemplo vasculitis, sarcoidosis o linfoma. El signo definitorio de ADEM es la presencia de pequeños focos muy diseminados de inflamación perivenular y desmielinización que pueden afectar estructuras de sustancia blanca y sustancia gris, en contraste con las lesiones confluentes más grandes de la sustancia blanca típicas de la MS. En la variante más explosiva de ADEM, la leucoencefalitis hemorrágica aguda, las lesiones son vasculíticas y hemorrágicas y la evolución clínica es devastadora.

La forma posinfecciosa muy a menudo se vincula con los exantemas virales de la niñez. El antecedente más común es la infección por virus de sarampión (1 en 1 000 casos). A nivel mundial, la encefalomielitis por sarampión aún es frecuente, aunque el empleo de vacuna con el virus vivo ha reducido de manera impresionante su incidencia en países desarrollados. Rara vez surge un cuadro similar a la ADEM después de aplicar la vacuna con virus del sarampión vivo (uno a dos casos en 10^6 vacunaciones). Actualmente la ADEM se vincula más a menudo con infecciones por varicela (un caso en 4 000 a 10 000 personas). Puede ocurrir después de la infección por los virus de rubeola, paperas, gripe, parainfluenza, Epstein-Barr, HHV-6, VIH, dengue, Zika otros virus y también por *Mycoplasma pneumoniae*. Algunas personas tienen una infección inespecífica de las vías respiratorias altas o ninguna enfermedad conocida previa. Además del sarampión, la encefalomielitis posvacunal puede aparecer después de la vacuna de la varicela (cinco casos por millón), la simple antirrábica y la de la encefalitis japonesa. Las vacunas modernas que no necesitan cultivos de virus en tejido del sistema nervioso han disminuido el riesgo de ADEM.

Todas las formas de ADEM probablemente sean consecuencia de respuestas inmunitarias cruzadas a microorganismos infecciosos o a vacunas que más tarde desencadenan una respuesta inflamatoria con desmielinización. Los autoanticuerpos contra MBP y contra otros antígenos de la mielina se han detectado en el LCR en muchos pacientes con ADEM. No han tenido éxito los intentos para demostrar la invasión viral directa del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En casos graves el comienzo es repentino y la evolución rápida (horas o días). En la ADEM posinfecciosa el síndrome neurológico suele comenzar en fase tardía de la evolución de un cuadro viral, a medida que desaparece el exantema. La fiebre reaparece y pueden presentarse cefalea, meningismo y letargia que culmina en coma. Las convulsiones son frecuentes. Siempre aparecen signos de enfermedad neurológica diseminada (como hemiparesia o tetraparesia), respuestas plantares extensoras (Babinski), hiporreflexia o hiperreflexia tendinosa, pérdida de la sensibilidad y afección del tallo encefálico. En la ADEM por varicela en general se advierte afección del cerebelo. Hay incremento leve del valor de proteínas en LCR [0.5 a 1.5 g/L (50 a 150 mg/100 mL)]. En 80% de los enfermos se identifica pleocitosis linfocítica, por lo general ≥200 linfocitos/μL. Algunos pacientes tienen cifras mayores o un cuadro mixto de polimorfonucleares y linfocitos en los primeros días de la enfermedad. Se han señalado bandas oligoclonales transitorias en el LCR. En las imágenes de resonancia magnética por lo común se identifican cambios extensos en el encéfalo y la médula espinal y consisten en zonas de hiperintensidad de sustancia blanca en T2 y secuencias FLAIR con contraste por medio de gadolinio en las secuencias ponderadas en T1.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma fácilmente si existe el antecedente de vacunación reciente o una enfermedad exantematosa por virus. En casos graves en que predomina la afectación cerebral puede ser difícil descartar la encefalomielitis aguda causada por virus de herpes simple o de otro tipo in-

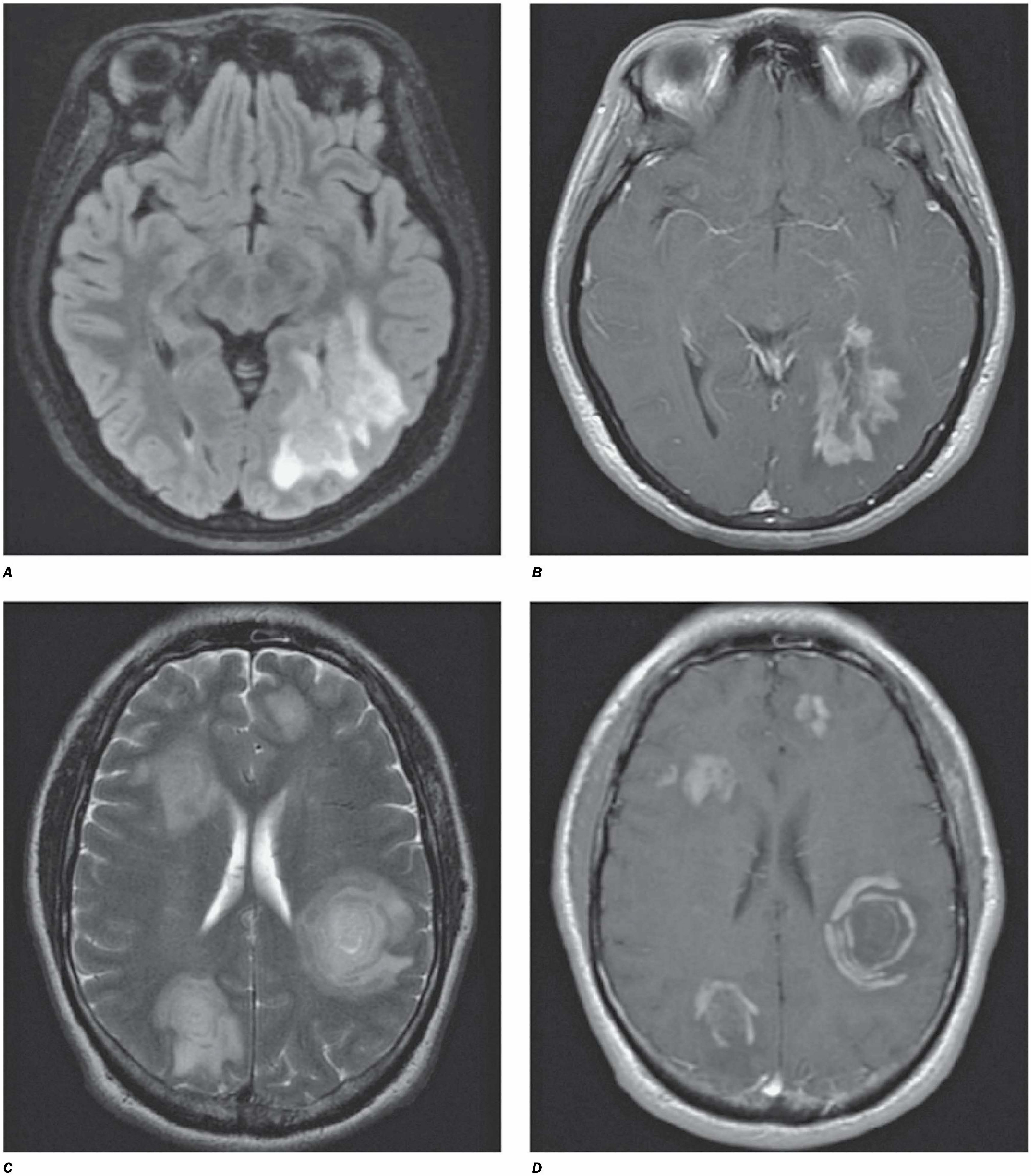


FIGURA 436-5 Datos en la resonancia magnética nuclear en variantes de MS. ***A y B.*** MS con tumefacción aguda. En ***A***, la imagen con ponderación de recuperación de la inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) se observa una lesión solitaria, grande en la sustancia blanca en la región parietooccipital derecha frente al surco cortical suprayacente, compatible con un efecto de masa. En la imagen ***B***, la imagen con ponderación T1 obtenida después de la administración intravenosa de gadolinio DTPA reveló un área irregular grande de alteración de la barrera hematoencefálica, compatible con inflamación aguda. ***C y D.*** Esclerosis concéntrica de Balo. En ***C***, una secuencia de imágenes axiles con ponderación T2 muestra múltiples áreas de señal brillante ovoide anormal en la sustancia blanca supratentorial, bilateral; algunas lesiones revelan capas concéntricas, típicas de esclerosis concéntrica de Balo. En ***D***, las imágenes por resonancia magnética con ponderación T1 después de la administración de gadolinio demostraron reforzamiento anormal de todas las lesiones y algunas lesiones demostraron reforzamiento anular concéntrico.

cluyendo VIH **(cap. 132)**; otras entidades por considerar son estados de hipercoagulabilidad que incluyen el síndrome de anticuerpos antifosfolípido, la vasculitis, la neurosarcoidosis o metástasis cancerosa. La presentación explosiva de MS puede imitar a la ADEM y especialmente en adultos tal vez sea imposible diferenciar tales trastornos desde el comienzo. En la ADEM es frecuente que los síntomas y signos diseminados comiencen de manera simultánea, pero es raro en la MS. De modo similar, el meningismo, somnolencia, coma o convulsiones sugieren ADEM y no MS. A diferencia de lo observado en la MS, en la ADEM el ataque del nervio óptico suele ser bilateral y la mielopatía transversa completa. Los signos en la MRI que pueden reforzar el diagnóstico de ADEM comprenden anomalías extensas y relativamente simétricas de la sustancia blanca, ganglios basales

o lesiones en la sustancia gris cortical, e intensificación por gadolinio de todas las zonas anormales. A diferencia de ello, las bandas oligoclonales en LCR son más frecuentes en la MS. En un estudio de enfermos adultos que en opinión de expertos tenían inicialmente ADEM, 30% presentó recurrencias adicionales en un lapso de vigilancia de 3 años y en la actualidad se les clasifica de enfermos de MS. En otros pacientes clasificados en un principio con ADEM, más tarde se confirma un trastorno del espectro de neuromielitis óptica **(cap. 437)**. También se ha informado sobre algunos enfermos con "ADEM recurrente", en especial niños. Sin embargo, no es posible distinguir esta entidad de la MS atípica. Debido a la superposición clínica al momento de la presentación entre ADEM y MS, es crucial obtener imágenes de vigilancia siempre después de la recuperación de ADEM para poder reconocer la actividad subclínica de la enfermedad debida a la MS e iniciar el tratamiento para ésta.

TRATAMIENTO

Encefalomielitis diseminada aguda

El tratamiento inicial es con glucocorticoides en dosis elevadas; dependiendo de la respuesta, podría ser necesario continuar el tratamiento por 4 a 8 semanas. Los enfermos que no mejoran se pueden beneficiar de un ciclo de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa. El pronóstico refleja la gravedad del cuadro agudo primario. En una serie de casos reciente de probable ADEM en adultos se informaron tasas de mortalidad de 5 a 20% y muchos supervivientes tuvieron secuelas neurológicas permanentes.

Agradecimientos

Los autores agradecen las contribuciones del Dr. Douglas E. Goodin a las ediciones previas de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Arnold DL *et al.*: Peginterferon beta-1a improves MRI measures and increases the proportion of patients with no evidence of disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-Year results from the advance randomized controlled trial. BMC Neurol 17:29, 2017.

Correale J *et al.*: Progressive multiple sclerosis: From pathogenic mechanisms to treatment. Brain 140:527, 2017.

Giovannoni G *et al.*: Alemtuzumab improves preexisting disability in active relapsing-remitting MS patients. Neurology 87:1985, 2016.

Hauser SL *et al.*: Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 376:221, 2017.

Mahad DH *et al.*: Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 14:183, 2015.

Montalban X *et al.*: Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 376:209, 2017.

Pohl D *et al.*: Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. Neurology 87(9 Suppl 2):S38, 2016.

437 Neuromielitis óptica

Bruce A. C. Cree, Stephen L. Hauser

La neuromielitis óptica (NMO, enfermedad de Devic) es un trastorno inflamatorio agresivo caracterizado por crisis recurrentes de neuritis óptica (ON, *optic neuritis*) y mielitis; se propuso el término más incluyente *Trastorno del espectro de NMO* (NMOSD, *NMO spectrum disorder*) para incorporar a las personas con formas parciales y también a aquellas con compromiso de estructuras adicionales en el sistema nervioso central (SNC) **(cuadro 437-1)**. La NMO es más frecuente en mujeres que en varones (>3:1) y por lo general comienza en la edad adulta, aunque puede aparecer a cualquier edad. Una consideración importante, sobre todo en la parte temprana de la evolución, es distinguir entre la NMO y la esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*; **cap. 436**). En pacientes con NMO, los ataques de ON pueden ser bilaterales y causar pérdida visual grave (infrecuente en la MS); la mielitis puede ser grave y transversal (rara en la MS) y casi siempre se extiende en forma longitudinal **(fig. 437-1)**, afecta tres o más segmentos espinales contiguos. También en contraste con la MS, en la NMO no suele haber síntomas progresivos. Antes se creía que la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del cerebro era normal en la NMO, pero ahora se reconoce que en muchos casos hay lesiones cerebrales que incluyen áreas con cambios de señal inespecíficos y lesiones relacionadas con síndromes específicos, como la del hipotálamo causante de endocrinopatía; la del área postrema en la parte inferior del bulbo raquídeo manifestada con hipo o vómito intratable, o de los hemisferios cerebrales causantes de síntomas focales, encefalopatía o convulsiones. Las lesiones grandes de los hemisferios cerebrales en la MRI pueden ser asintomáticas, a veces tienen una apariencia "en nube" y a diferencia de las lesiones de la MS, a menudo no son destructivas y pueden resolverse por completo. Las lesiones de la médula espinal en la MRI casi siempre consisten en áreas focales intensificadas con inflamación y destrucción tisular que se extienden a tres o más segmentos medulares, y en las secuencias axiales, éstas se centran en la sustancia gris de la médula. Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) incluyen pleocitosis mayor a la encontrada en la MS, con presencia de neutrófilos y eosinófilos en muchos casos agudos; las bandas oligoclonales son infrecuentes, se encuentran en <20% de los pacientes con NMO. La patología de la NMO es una astrocitopatía distintiva con inflamación, pérdida de astrocitos y ausencia de tinción de la proteína AQP4 del conducto del agua en la inmunohistoquímica, además de engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, desmielinización y depósito de anticuerpos y complemento.

CUADRO 437-1 Criterios diagnósticos para trastorno del espectro de neuromielitis óptica

Criterios diagnósticos para NMOSD con IgG contra AQP4:

1. Al menos una característica clínica central.
2. Prueba positiva para AQP4-IgG con el mejor método de detección disponible (se recomienda mucho la prueba celular).
3. Exclusión de diagnósticos alternativos.

Criterios diagnósticos para NMOSD sin AQP4-IgG o NMOSD con estado desconocido de AQP4-IgG:

1. Al menos dos características clínicas centrales como resultado de uno o más ataques clínicos y que cumple todos los requerimientos siguientes:
   a. Al menos una característica clínica central debe ser neuritis óptica, mielitis aguda con LETM o síndrome del área postrema.
   b. Diseminación espacial (dos o más características clínicas diferentes).
   c. Cumplimiento de requerimientos adicionales de MRI, si es aplicable.
2. Prueba negativa para AQP4-IgG con el mejor método de detección disponible o no se dispone de la prueba.
3. Exclusión de diagnósticos alternativos.

Características clínicas centrales

1. Neuritis óptica.
2. Mielitis aguda.
3. Síndrome del área postrema: episodio de hipo, náusea o vómito sin otra explicación.
4. Síndrome agudo del tronco del encéfalo.
5. Narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo con lesiones en la MRI en el diencéfalo típicas de NMOSD.
6. Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas de NMOSD.

Requerimientos adicionales para NMOSD sin AQP4-IgG y NMOSD con estado desconocido de AQP4-IgG

1. Neuritis óptica aguda: requiere MRI cerebral que muestre *a*) hallazgos normales o sólo lesiones inespecíficas en la sustancia blanca, O *b*) MRI del nervio óptico con lesión hiperintensa T2 o lesión T1 intensificada con gadolinio que se extiende >1/2 longitud del nervio óptico o afecta el quiasma óptico.
2. Mielitis aguda: requiere lesión intramedular relacionada en la MRI que se extienda ≥3 segmentos contiguos (LETM) O ≥3 segmentos contiguos de atrofia focal medular en pacientes con antecedente compatible con mielitis aguda.
3. El síndrome del área postrema requiere lesiones relacionadas en la parte dorsal del bulbo/área postrema.
4. El síndrome agudo del tronco del encéfalo requiere lesiones periependimarias en el tronco del encéfalo.

LETM, mielitis transversa longitudinalmente extensa (*longitudinally extensive transverse myelitis*).
Fuente: Adaptado a partir de DM Wingerchuk *et al.*: Neurology 85:177-189, 2015.

INMUNOLOGÍA

La NMO es una enfermedad autoinmunitaria relacionada con un autoanticuerpo muy específico dirigido contra la acuaporina 4 (AQP4), presente en el suero de casi 70% de los pacientes con diagnóstico clínico de NMO. AQP4 se localiza en los podocitos de los astrocitos, en estrecha aposición con las superficies endoteliales, así como en las regiones paranodales cerca de los nodos de Ranvier. Es probable que los anticuerpos contra AQP4

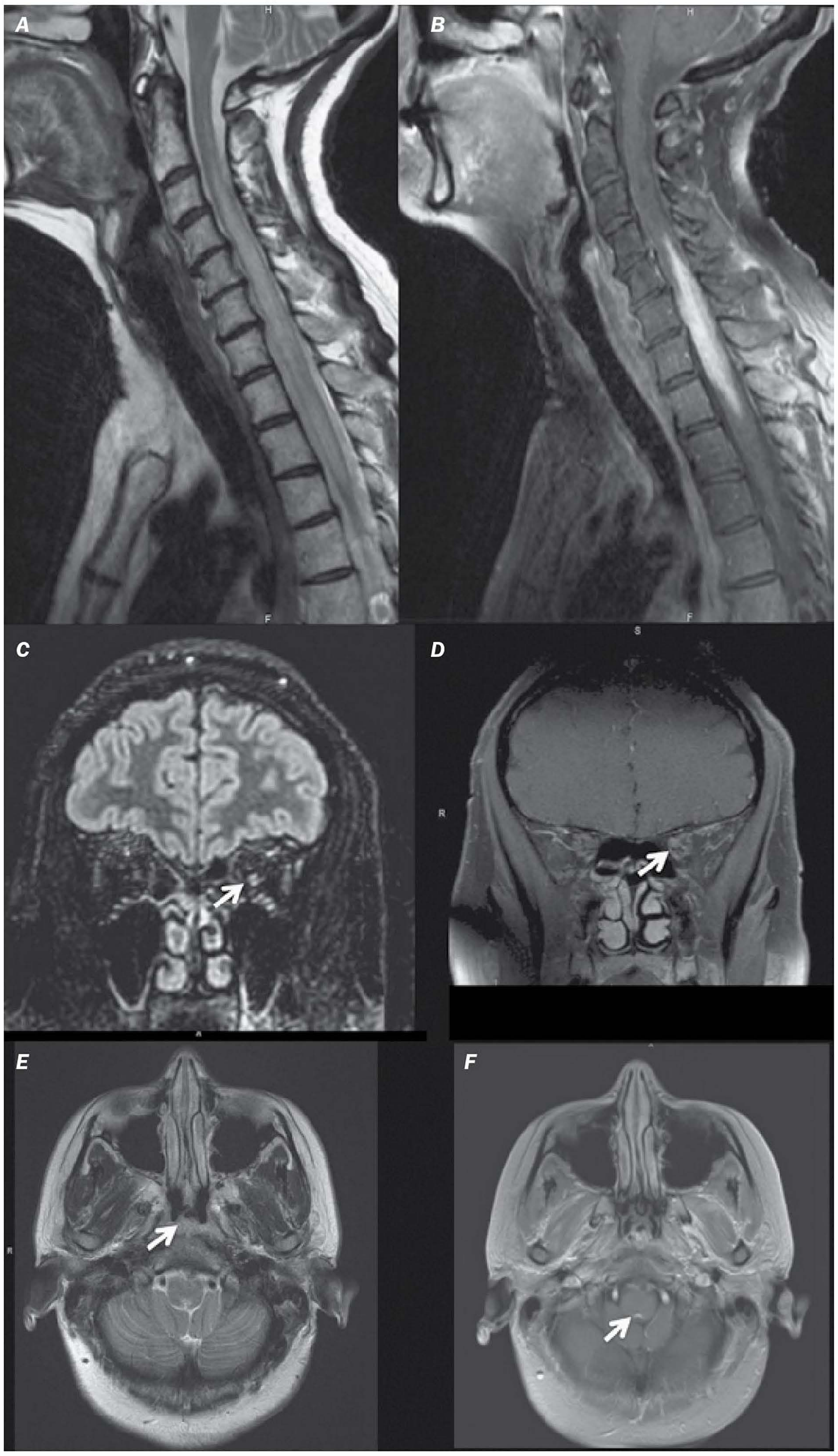


FIGURA 437-1 Hallazgos imagenológicos de la neuromielitis óptica: mielitis transversal longitudinalmente extensa, neuritis óptica y compromiso del tronco del encéfalo. ***A,*** MRI cervical-medular con recuperación por inversión atenuada de líquido (FLAIR, *fluid attenuation inversion recovery*) sagital que muestra un área de cambio con aumento de señal en la imagen T2 que abarca más de 3 segmentos medulares de largo. ***B,*** MRI cervical-espinal T1 sagital después de infusión de ácido dietilendiaminopentaacético (DPTA) y gadolinio que muestra intensificación. ***C,*** MRI cerebral coronal que muestra señal hiperintensa en la imagen FLAIR dentro del nervio óptico izquierdo. ***D,*** MRI cerebral T1 coronal después de infusión de DPTA-gadolinio que muestra intensificación del nervio óptico izquierdo. ***E,*** MRI cerebral axial que muestra un área de señal hiperintensa en la imagen T2 dentro del área postrema (*flecha*) ***F,*** MRI cerebral axial T1 después de la infusión de DPTA-gadolinio que muestra intensificación punteada del área postrema (*flecha*).

sean patogénicos porque la transferencia pasiva de éstos a animales de laboratorio reproduce los cambios histológicos de la enfermedad; se cree que la fijación del complemento media la lesión de los astrocitos. Durante los ataques agudos de mielitis, la concentración de interleucina-6 (IL-6, una citocina proinflamatoria) y de proteína gliofibrilar ácida (GFAP, *glial fibrillary acidic protein*) en el LCR se elevan mucho, lo cual es consistente con la inflamación activa y la lesión de los astrocitos. Los linfocitos T proinflamatorios de tipo T_H17 reconocen un epítopo inmunodominante de AQP4 y es probable que también contribuyan a la patogenia. Debido a la gran especificidad del anticuerpo, su presencia se considera diagnóstica cuando se encuentra junto con el cuadro clínico típico. Los pacientes seropositivos para anti-AQP4 tienen un alto riesgo de recaídas futuras; más de la mitad recae antes de 1 año sin tratamiento.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Por lo general, la NMO es una enfermedad recurrente; la evolución es monofásica en menos del 10% de los pacientes. Las personas con resultado negativo para anticuerpos contra AQP4 tienen mayor probabilidad de una evolución monofásica. La NMO no tratada suele causar gran discapacidad con el tiempo; en una serie hubo insuficiencia respiratoria por mielitis cervical en un tercio de los pacientes y 8 años después del inicio, el 60% de los enfermos estaba ciego y más de la mitad tenía parálisis permanente de una o más extremidades. Hay pocos datos indicativos de que la evolución de largo plazo de la NMO haya mejorado mucho con el desarrollo de tratamientos para los ataques agudos y para evitar las recaídas.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La incidencia y prevalencia de NMO muestra una variación considerable entre distintas poblaciones y regiones geográficas, con prevalencia calculada que va desde menos de uno hasta más de cuatro por 100 000. Aunque la NMO puede ocurrir en personas de cualquier origen étnico, los individuos de origen asiático y africano muestran un compromiso desproporcionado. La prevalencia más alta publicada es de

Martinica. Entre las poblaciones caucásicas, la MS **(cap. 436)** es mucho más frecuente que la NMO.

Resulta interesante que cuando la MS afecta a personas de origen africano o asiático, existe una propensión a lesiones desmielinizantes que afectan sobre todo el nervio óptico y la médula espinal, un subtipo de MS llamado *MS opticoespinal*. Algunas personas con MS opticoespinal son seropositivas para anticuerpos contra AQP4, lo que indica que tales casos representan NMOSD.

TRASTORNOS RELACIONADOS

Hasta 40% de los pacientes con NMO tiene un trastorno autoinmunitario sistémico, como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis relacionada con anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos perinucleares (p-ANCA, *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*), miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto o enfermedad mixta del tejido conectivo. En otros, el inicio puede relacionarse con la infección aguda por el virus varicela zóster, virus de Epstein-Barr, VIH o tuberculosis. Algunos casos raros parecen ser paraneoplásicos y se relacionan con cánceres de mama, pulmón u otros.

TRATAMIENTO

Neuromielitis óptica

No se han estudiado de manera rigurosa los tratamientos modificadores de la enfermedad en la NMO. Las crisis agudas casi siempre se tratan con dosis altas de glucocorticoides (p. ej., metilprednisolona 1 g/día por 5-10 días, seguida de reducción gradual con prednisona). La plasmaféresis (casi siempre 5-7 cambios de 1.5 volúmenes plasmáticos/sesión) se usa en forma empírica para los episodios agudos que no responden a los glucocorticoides. Dada la evolución natural desfavorable de la NMO no tratada, se recomienda la profilaxis contra las recaídas en la mayoría de los pacientes con alguno de los siguientes regímenes: micofenolato-mofetilo (1 000 mg c/12 h); rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que agota los linfocitos B (2 g IV c/6 meses); o una combinación de glucocorticoides (500 mg IV de metilprednisolona al día por 5 días; luego prednisona oral 1 mg/kg al día por 2 meses, seguida de reducción gradual) más azatioprina (2 mg/kg al día iniciada en la semana 3). Algunos tratamientos con eficacia demostrada en la MS no parecen ser útiles en la NMO. La evidencia disponible sugiere que el interferón β es inefectivo y aunque resulta paradójico, puede aumentar el riesgo de recaídas de NMO, y con base en datos limitados, el acetato de glatirámero, fingolimod, natalizumab y alemtuzumab también parecen inefectivos. El que los tratamientos no usados a menudo en la MS se utilicen en forma empírica en el NMOSD resalta la necesidad de un diagnóstico eficiente de este trastorno. Hay estudios clínicos en progreso con el anticuerpo monoclonal contra CD19 reductor de linfocitos B (inebilizumab), el inhibidor de complemento terminal (eculizumab) y un anticuerpo bloqueador del receptor para IL-6 (SA-237).

DESMIELINIZACIÓN RELACIONADA CON ANTICUERPOS ANTI-MOG

Aunque desde hace tiempo se consideran un blanco probable para la desmielinización mediada por anticuerpos, hasta hace poco se encontró una relación entre los anticuerpos contra la glucoproteína de oligodendrocitos de mielina (MOG, *myelin oligodendrocyte glycoprotein*) detectados en una prueba celular que permite reconocer epítopos de MOG en una bicapa de lípidos y casos de encefalomielitis diseminada aguda (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*) **(cap. 436)** en niños y luego con casos de NMO seronegativa para AQP4. Estudios adicionales mostraron que los pacientes seropositivos para anticuerpos anti-MOG tienen riesgo de neuritis óptica sincrónica bilateral y mielitis. Una característica clínica que ayuda a distinguir la ON relacionada con anticuerpos anti-MOG de la NMO o la MS es la presencia de papilitis notada en la fundoscopia o la MRI orbitaria. La ON relacionada con anticuerpos anti-MOG suele extenderse en forma longitudinal en la MRI, y la MRI cerebral puede ser normal o mostrar áreas "esponjosas" con señal intensificada en estructuras de sustancia blanca o gris, similares a la NMO. En la MRI, son infrecuentes las lesiones que son típicas de MS, incluidas las lesiones digitiformes con orientación perpendicular a la superficie ventricular (dedos de Dawson) y lesiones hipointensas T1 **(cap. 436)**. Las lesiones en la médula espinal pueden ser extensas o cortas en sentido longitudinal. La desmielinización relacionada con anticuerpos anti-MOG a veces es monofásica, como en la ADEM, pero también puede ser recurrente. Los episodios agudos se tratan con dosis altas de glucocorticoides seguidas de reducción gradual con prednisona y a veces plasmaféresis, como en la NMO. Las lesiones cerebrales relacionadas con anticuerpos anti-MOG a menudo responden pronto al tratamiento con glucocorticoides y pueden resolverse por completo. Algunos pacientes tienen recurrencia de la enfermedad después de suspender la prednisona y se vuelven dependientes de glucocorticoides. No se han realizado estudios clínicos y hay pocos datos sobre el uso de otros fármacos inmunosupresores que suelen usarse en la NMO.

LECTURAS ADICIONALES

Cree BA: Placebo controlled trials in neuromyelitis optica are needed and ethical. Mult Scler Relat Disord 4:536, 2015.

Hinson SR *et al.*: Autoimmune AQP4 channelopathies and neuromyelitis optica spectrum disorders. Handb Clin Neurol 133:377, 2016.

Peschl P *et al.*: Myelin oligodendrocyte glycoprotein: Deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases. Front Immunol 8:529, 2017.

Wingerchuk DM *et al.*: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 85:177, 2015.

Sección 3 Trastornos de nervios y de músculos

438 Neuropatía periférica

Anthony A. Amato, Richard J. Barohn

Los nervios periféricos están compuestos por elementos sensitivos, motores y autónomos. Las enfermedades pueden afectar el cuerpo celular de una neurona, sus prolongaciones periféricas (axones) o las vainas de mielina que los recubren. La mayor parte de los nervios periféricos son mixtos y contienen fibras sensitivas, motoras y autónomas. Los nervios pueden dividirse en tres clases principales: mielinizados grandes, mielinizados pequeños y no mielinizados pequeños. Los axones motores casi siempre son fibras mielinizadas grandes que conducen con rapidez (alrededor de 50 m/s). Las fibras sensitivas pueden ser de cualesquiera de los tres tipos. Las fibras sensitivas de diámetro grande conducen la sensibilidad de la propiocepción y la vibración al cerebro, mientras que las fibras mielinizadas de diámetro pequeño y las fibras no mielinizadas conducen el dolor y la sensibilidad térmica. Los nervios autónomos también son de diámetro pequeño. Por tanto, las neuropatías periféricas pueden afectar la función sensitiva, motora o autónoma, ya sea de manera individual o combinada. Además, las neuropatías periféricas se clasifican en las que afectan sobre todo al cuerpo celular (p. ej., neuronopatía o ganglionopatía), mielina (mielinopatía) o al axón (axonopatía). Estas distintas clases de neuropatías periféricas tienen características clínicas y electrofisiológicas distintas. Este capítulo se enfoca en la valoración clínica de un paciente con sospecha de una neuropatía periférica, así como en neuropatías específicas, incluidas las hereditarias y adquiridas. **Las neuropatías inflamatorias se revisan en el capítulo 439.**

VALORACIÓN GENERAL

Cuando el médico valora a un paciente con una neuropatía, tiene tres objetivos principales: 1) identificar el sitio de la lesión, 2) identificar la causa y 3) determinar el tratamiento apropiado. El primer objetivo se logra mediante anamnesis minuciosa, exploración neurológica, estudios electrodiagnósticos y otras pruebas de laboratorio **(fig. 438-1)**. Para la obtención de esta información se formulan siete preguntas clave **(cuadro 438-1)**, cuyas respuestas casi siempre permiten identificar la clase de alteración existente **(cuadro 438-2)**. A pesar de la valoración amplia, en casi la mitad de los pacientes nunca se encuentra una causa; estas personas casi siempre tienen una polineuropatía de predominio sensitivo y su trastorno se denomina polineuropatía sensitiva idiopática o criptógena (CSPN, *cryptogenic sensory polyneuropathy*).

INFORMACIÓN DE LA ANAMNESIS Y LA EXPLORACIÓN FÍSICA: SIETE PREGUNTAS CLAVE (CUADRO 438-1)

1. ¿Cuáles son los sistemas afectados? Es importante determinar si los síntomas y signos de los pacientes son motores, sensitivos, autónomos

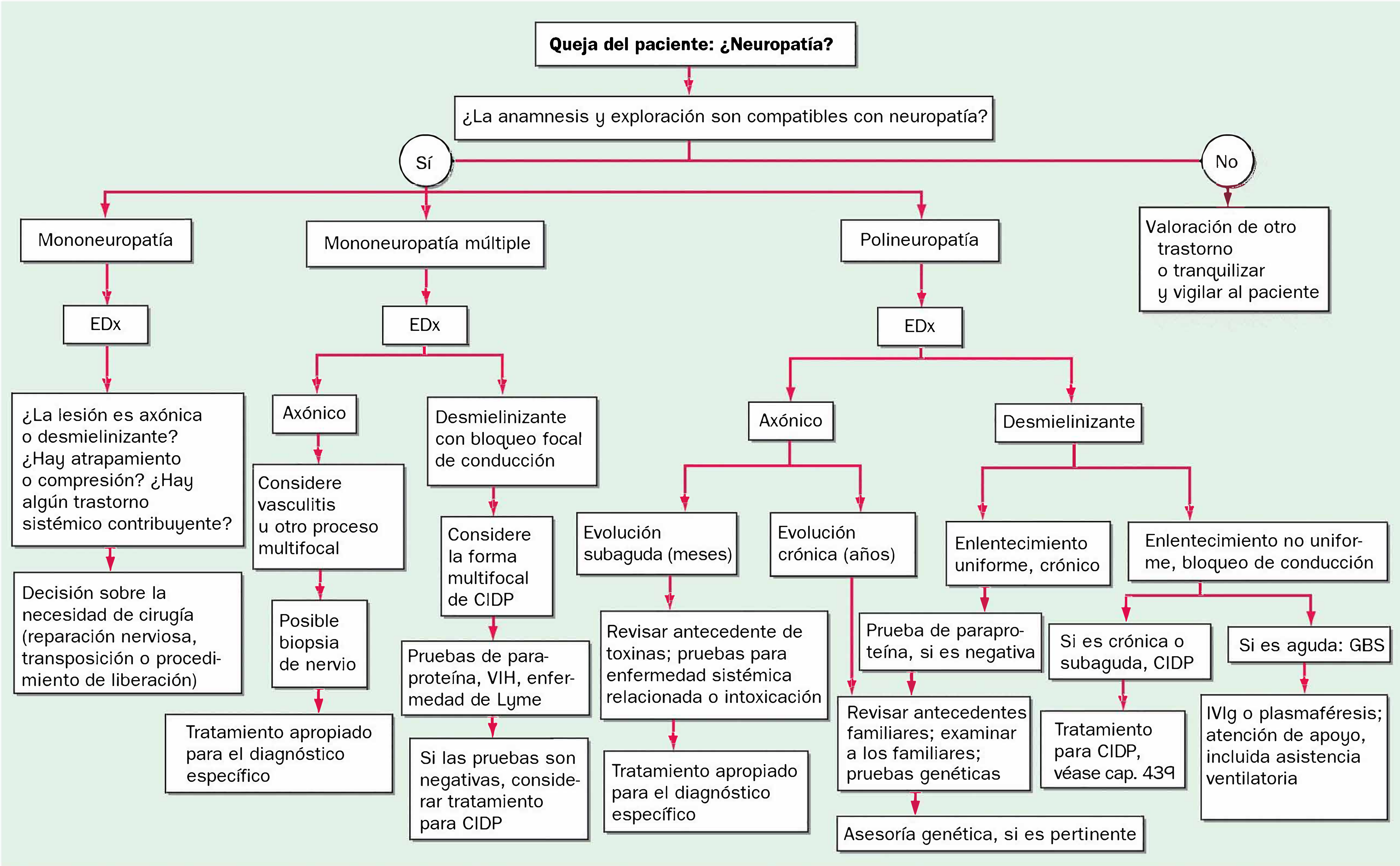


FIGURA 438-1 Estrategia para la valoración de neuropatías periféricas. CIDP, Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; EDx, electrodiagnóstico; GBS, síndrome de Guillain-Barré; IVIg, inmunoglobulina intravenosa.

o una combinación de ellos. Si el individuo sólo tiene debilidad sin evidencia de disfunción sensitiva o autónoma, debe considerarse una neuropatía motora, una anomalía de la unión neuromuscular o una miopatía.

CUADRO 438-1 Valoración de trastornos neuropáticos: siete preguntas clave

1. **¿Cuáles son los sistemas afectados?**
   - Motor, sensitivo, autónomo o combinaciones
2. **¿Cuál es la distribución de la debilidad?**
   - Sólo distal o proximal y distal
   - Focal/asimétrica o simétrica
3. **¿De qué tipo es la afectación sensitiva?**
   - Pérdida de sensibilidad a temperatura o dolor ardoroso o punzante (o sea, fibras pequeñas)
   - Pérdida de sensibilidad vibratoria o propioceptiva (o sea, fibras grandes)
4. **¿Hay evidencia de afectación de la neurona motora superior?**
   - Sin pérdida sensitiva
   - Con pérdida sensitiva
5. **¿Cuál es la evolución temporal?**
   - Aguda (días a 4 semanas)
   - Subaguda (4 a 8 semanas)
   - Crónica (>8 semanas)
   - Monofásica, progresiva con recidivas
6. **¿Hay evidencia de una neuropatía hereditaria?**
   - Antecedente familiar de neuropatía
   - Falta de síntomas sensitivos a pesar de signos motores
7. **¿El paciente tiene otras enfermedades?**
   - Cáncer, diabetes mellitus, enfermedad del tejido conjuntivo u otras enfermedades autoinmunitarias, infección (p. ej., VIH, enfermedad de Lyme, lepra)
   - Fármacos, incluidos los disponibles en mostrador, que podrían causar una neuropatía tóxica
   - Episodios precedentes, fármacos, toxinas

Algunas neuropatías periféricas se acompañan de disfunción considerable del sistema nervioso autónomo. Los síntomas de afectación autónoma incluyen ataques de desmayo o mareo ortostático; intolerancia al calor; o cualquier disfunción intestinal, vesical o sexual **(cap. 432)**. Por lo general ocurre disminución de la presión sanguínea sin aumento adecuado en la frecuencia cardiaca. La disfunción autónoma en ausencia de diabetes debe alertar al médico ante la posibilidad de polineuropatía amiloide. En casos raros, un síndrome pandisautónomo puede ser la única manifestación de neuropatía periférica, sin más hallazgos motores o sensitivos. La mayor parte de las neuropatías son de predominio sensitivo.

2. ¿Cuál es la distribución de la debilidad? Cuando existe debilidad, es indispensable tipificarla para el diagnóstico; con tal objetivo deben formularse dos preguntas adicionales: 1) ¿La debilidad afecta sólo la parte distal de la extremidad o el trastorno es proximal y distal? y 2) ¿La debilidad es focal y asimétrica o simétrica? La debilidad simétrica proximal y distal es el rasgo distintivo de las polineuropatías desmielinizantes inmunitarias adquiridas, en sus formas aguda (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda [AIDP], también conocida como síndrome de Guillain-Barré [GBS]) y crónica (polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica [CIDP]) **(cap. 439)**. No puede exagerarse la importancia de encontrar debilidad simétrica proximal y distal en un paciente con síntomas motores y sensitivos, ya que esto identifica a un importante subgrupo de pacientes que podrían tener un trastorno neuropático desmielinizante adquirido tratable (p. ej., AIDP o CIDP).

Los hallazgos de una configuración asimétrica o multifocal de la debilidad reduce el diagnóstico diferencial. Algunos trastornos neuropáticos pueden manifestarse con debilidad unilateral en la extremidad. Si no existen síntomas y signos sensitivos, dicha debilidad que evoluciona durante semanas o meses sugiere la posibilidad preocupante de una enfermedad de la neurona motora (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica [ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*]), pero sería crucial descartar la neuropatía motora multifocal, que es tratable **(cap. 439)**. En un paciente con manifestaciones sensitivas y motoras asimétricas, subagudas o agudas deben considerarse las radiculopatías, plexopatías, mononeuropatías por compresión o múltiples mononeuropatías (p. ej., mononeuropatía múltiple).

La ALS puede causar debilidad sobresaliente de los extensores del cuello (caída de la cabeza), debilidad lingual y faríngea (disartria y disfagia) o

CUADRO 438-2 Patrones de trastornos neuropáticos

Patrón 1: debilidad proximal y distal simétrica con pérdida sensitiva.

Considerar: polineuropatía desmielinizante inflamatoria (GBS y CIDP)

Patrón 2: pérdida sensitiva distal simétrica, con o sin debilidad distal

Considerar: polineuropatía sensitiva criptógena o idiopática (CSPN), diabetes mellitus y otros trastornos metabólicos, fármacos, toxinas, familiar (Charcot-Marie-Tooth, amiloidosis, otros)

Patrón 3: debilidad distal asimétrica con pérdida sensitiva

Con afectación de múltiples nervios

Considerar: CIDP multifocal, vasculitis, crioglobulinemia, amiloidosis, sarcoide, infección (lepra, enfermedad de Lyme, hepatitis B o C, VIH, CMV), neuropatía hereditaria con supuestas parálisis por presión (HNPP), infiltración tumoral

Con afectación de nervios/regiones únicas

Considerar: puede ser cualquiera de los previos, pero también mononeuropatía por compresión, plexopatía o radiculopatía

Patrón 4: debilidad proximal y distal asimétrica con pérdida sensitiva

Considerar: polirradiculopatía o plexopatía por diabetes mellitus, carcinomatosis o linfomatosis meníngea, plexopatía hereditaria (HNPP, HNA), idiopática

Patrón 5: debilidad distal asimétrica sin pérdida sensitiva

Con hallazgos de la neurona motora superior

Considerar: enfermedad de neurona motora

Sin hallazgos de la neurona motora superior

Considerar: atrofia muscular progresiva, amiotrofia monomélica juvenil (enfermedad de Hirayama), neuropatía motora multifocal, axonopatía motora adquirida multifocal

Patrón 6: pérdida sensitiva simétrica y arreflexia distal con hallazgos de neurona motora superior

Considerar: deficiencia de vitamina B_{12}, vitamina E y cobre con degeneración sistémica combinada con neuropatía periférica, leucodistrofias hereditarias (p. ej., suprarrenomieloneuropatía)

Patrón 7: debilidad simétrica sin pérdida sensitiva

Con debilidad proximal y distal

Considerar: atrofia muscular espinal

Con debilidad distal

Considerar: neuropatía motora hereditaria (SMA "distal") o CMT atípica

Patrón 8: debilidad simétrica proximal medial focal

Debilidad del extensor del cuello

Considerar: ALS

Debilidad bulbar

Considerar: ALS/PLS, ALS bulbar aislada (IBALS), síndrome de Kennedy (ligado al cromosoma X, SMA bulboespinal), GBS de presentación bulbar

Debilidad diafragmática (SOB)

Considerar: ALS

Patrón 9: pérdida sensitiva propioceptiva asimétrica sin debilidad

Considerar causas de neuronopatía sensitiva (ganglionopatía):

Cáncer (paraneoplásica)

Síndrome de Sjögren

Neuronopatía sensitiva idiopática (posible variante de GBS)

Cisplatino u otros antineoplásicos

Toxicidad por vitamina B_6

Neuronopatía sensitiva relacionada con VIH

Patrón 10: síntomas y signos autónomos

Considerar neuropatías relacionadas con disfunción autónoma prominente:

Neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria

Amiloidosis (familiar y adquirida)

Diabetes mellitus

Pandisautonomía idiopática (puede ser una variante del GBS)

Porfiria

Neuropatía autónoma relacionada con VIH

Vincristina y otros antineoplásicos

CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; CMV, citomegalovirus; GBS, síndrome de Guillain-Barré; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HNA, amiotrofia neurálgica hereditaria; HNPP, neuropatía hereditaria con susceptibilidad a parálisis por presión; HSAN, neuropatía hereditaria sensitiva y de tipo autónomo; SMA, atrofia de la musculatura paravertebral. SOB, disnea (*shortness of breath*).

disnea. Estos patrones focales simétricos de debilidad también pueden observarse en los trastornos de la unión neuromuscular (miastenia grave, síndrome miasténico de Lambert-Eaton [LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*] **[cap. 440]**) y algunas miopatías, en particular la miopatía aislada de los extensores del cuello **(cap. 441)**.

3. ¿De qué tipo es la afectación sensitiva? Es factible que el paciente tenga pérdida de la sensibilidad (parestesias), alteración de la sensibilidad táctil (hiperpatía o alodinia) o sensaciones espontáneas incómodas (hormigueo, ardor o dolorimiento) **(cap. 22)**. El dolor neuropático puede ser ardoroso, sordo y mal localizado (dolor protopático), al parecer transmitido por fibras nociceptivas polimodales C o puede ser agudo y lancinante (dolor epicrítico), transmitido por fibras A-δ. Si se pierden la percepción del dolor y la temperatura, pero se conservan la sensibilidad vibratoria y de posición, los reflejos tendinosos profundos, con resultados normales de estudios de conducción, es probable que se trate de una neuropatía de fibras pequeñas. Esto es importante, ya que la causa más probable de neuropatías de fibras pequeñas identificadas es la diabetes mellitus o la intolerancia a la glucosa. También debe considerarse la neuropatía amiloide en tales casos, aunque la mayor parte de estas neuropatías de fibras pequeñas permanece como idiopática, a pesar de la valoración extensa.

La pérdida propioceptiva intensa también estrecha el diagnóstico diferencial. Las personas afectadas perciben desequilibrio, sobre todo en la oscuridad. Cuando el examen neurológico revela una pérdida drástica de la propiocepción, pérdida de la sensibilidad a la vibración y fuerza normal, el médico debe considerar una neuropatía y ganglionopatía sensitiva (**cuadro 438-2**, Patrón 9). En particular, si la pérdida es asimétrica o afecta más los brazos que las piernas, este patrón sugiere un proceso no dependiente de la longitud, como el que se observa en las neuronopatías sensitivas.

4. ¿Hay evidencia de afectación de la neurona motora superior? Si el paciente presenta síntomas sensitivos distales simétricos y signos sugestivos de una neuropatía sensitiva distal, pero existe evidencia adicional de afectación simétrica de neuronas motoras superiores **(cap. 21)**, el médico debe considerar un trastorno como la degeneración del sistema combinada con neuropatía. La causa más frecuente de este patrón clínico es la deficiencia de vitamina B_{12}, aunque deben considerarse otras causas de degeneración sistémica combinada con neuropatía (p. ej., deficiencia de cobre, infección por VIH, enfermedad hepática grave, suprarrenomieloneuropatía) y paraplejía espástica hereditaria más una neuropatía.

5. ¿Cuál es la evolución temporal? Es importante determinar el inicio, duración y evolución de los síntomas y signos. ¿La evolución de la enfermedad es aguda (días a 4 semanas), subaguda (4 a 8 semanas) o crónica (>8 semanas)? ¿La evolución es monofásica, progresiva o recidivante? La mayor parte de las neuropatías es insidiosa y de progresión lenta. Las neuropatías agudas y subagudas incluyen el GBS, vasculitis y radiculopatías secundarias a diabetes o enfermedad de Lyme. La evolución recidivante se observa en la CIDP y porfiria.

6. ¿Hay evidencia de una neuropatía hereditaria? En pacientes con debilidad distal de progresión lenta durante muchos años, con muy pocos síntomas sensitivos, aunque con deficiencias sensitivas significativas en la exploración física, el médico debe considerar una neuropatía hereditaria (p. ej., enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, CMT). En la exploración es posible que los pies muestren anomalías en el arco y dedos (arcos planos o altos, dedos en martillo); puede haber escoliosis. Cuando existe la sospecha clínica, tal vez sea necesario realizar pruebas neurológicas y electrofisiológicas a los familiares, no sólo al paciente.

7. ¿El paciente tiene otras enfermedades? Es importante preguntar sobre las enfermedades relacionadas (p. ej., diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico); infecciones previas o concurrentes (p. ej., enfermedad diarreica previa al GBS); cirugías (p. ej., derivación gástrica y neuropatías nutricionales); fármacos (neuropatía tóxica), incluso preparaciones vitamínicas disponibles en mostrador (B_6); alcohol; hábitos dietéticos y uso de dentaduras (p. ej., fijadores con zinc que pueden causar deficiencia de cobre).

MÉTODO PARA IDENTIFICAR EL PATRÓN DE LOS TRASTORNOS NEUROPÁTICOS

Con base en las respuestas de las siete preguntas clave, los trastornos neuropáticos pueden clasificarse en varios patrones según la distribución o patrón del compromiso sensitivo, motor y autónomo (cuadro 438-2). Cada patrón tiene un diagnóstico diferencial limitado e información de las pruebas de laboratorio permite que se establezca el diagnóstico.

ESTUDIOS ELECTRODIAGNÓSTICOS

La valoración electrodiagnóstica (EDx) de los pacientes con sospecha de neuropatía periférica consiste en estudios de conducción nerviosa (NCS, *nerve conduction studies*) y electromiografía (EMG) con aguja. Además, los estudios de la función del sistema nervioso autónomo pueden ser valiosos. Los datos electrofisiológicos aportan información adicional sobre la distribución de la neuropatía que apoyan o refutan los hallazgos del interrogatorio y la exploración física; pueden confirmar si el trastorno neuropático es una mononeuropatía, mononeuropatía múltiple, radiculopatía, plexopatía o polineuropatía generalizada. De igual manera, la valoración EDx puede confirmar si el proceso afecta sólo fibras sensitivas, motoras, autónomas o ambas. Por último, los datos electrofisiológicos ayudan a distinguir las axonopatías de las mielopatías, así como entre la degeneración axónica secundaria a ganglionopatías y las axonopatías dependientes de la longitud, más frecuentes.

Los NCS son más útiles para clasificar una neuropatía como secundaria a la degeneración axónica o a la desmielinización segmentaria **(cuadro 438-3)**. En general, los potenciales de baja amplitud con conservación relativa de las latencias distales, velocidad de conducción y potenciales tardíos, además de las fibrilaciones en la EMG con aguja, sugieren una neuropatía axónica. Por otra parte, la velocidad baja de conducción; las latencias distales y potenciales prolongadas; la conservación relativa de las amplitudes y la ausencia de fibrilaciones en la EMG con aguja sugieren una neuropatía desmielinizante. La presencia de enlentecimiento no uniforme de la velocidad de conducción, el bloqueo de la conducción o la dispersión temporal sugieren además una neuropatía desmielinizante adquirida (p. ej., GBS o CIDP), no una neuropatía desmielinizante hereditaria (p. ej., CMT tipo 1).

Los estudios de la función autónoma permiten valorar la afectación de las fibras nerviosas pequeñas mielinizadas (A-δ) o no mielinizadas (C). Estas pruebas incluyen la respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda, frecuencia cardiaca, la respuesta de la presión sanguínea a la maniobra de Valsalva, la prueba de la mesa inclinada y las pruebas de reflejos axónicos sudomotores cuantitativos **(cap. 432)**. Tales estudios son útiles sobre todo en pacientes con neuropatía pura de fibras pequeñas o neuropatía autónoma en la que los NCS habituales son normales.

OTRA INFORMACIÓN DE LABORATORIO IMPORTANTE

En pacientes con neuropatía periférica simétrica generalizada, una valoración de laboratorio estándar debe incluir biometría hemática completa; química sanguínea básica que abarca electrólitos séricos y pruebas de función renal y hepática; glucosa sanguínea en ayuno (FBS, *fasting blood sugar*); HbA_{1c}; análisis de orina; pruebas de función tiroidea; B_{12}; folato; velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*); factor reumatoide; anticuerpos antinucleares (ANA); electroforesis de proteínas séricas (SPEP, *serum protein electrophoresis*), y proteína de Bence-Jones en orina. La cuantificación de la concentración sérica de cadenas ligeras libres y la proporción kappa/lambda es más sensible que SPEP, que la inmunoelectroforesis o la inmunofijación en busca de gammapatía monoclonal y por tanto, debe realizarse si se sospecha amiloidosis. Debe realizarse una búsqueda en esqueleto en pacientes con neuropatía desmielinizante y adquirida y deben buscarse espigas M para detectar lesiones líticas o con osteoesclerosis. Los pacientes con gammapatía monoclonal deben referirse a un hematólogo para valorar la realización de biopsia de médula ósea. Está indicada la prueba oral de tolerancia en la glucosa en pacientes con neuropatía sensitiva dolorosa incluso si son normales los resultados de glucemia en ayuno y HbA_{1c}, ya que dichas pruebas son anormales en casi una tercera parte de los pacientes. Además de los estudios previos, los pacientes con un patrón de mononeuropatía múltiple deben someterse a un estudio para vasculitis que incluye anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos (ANCA, *antineutrophil, cytoplasmic antibodies*), crioglobulinas, pruebas serológicas para hepatitis, inmunotransferencia para enfermedad de Lyme, VIH y a veces, títulos de citomegalovirus (CMV).

Existen paneles de autoanticuerpos (varios anticuerpos contra gangliósidos) en el mercado para la detección habitual de neuropatía a fin de identificar un trastorno tratable. Estos autoanticuerpos no tienen utilidad clínica demostrada ni beneficio adicional a la información obtenida en la exploración física completa y la valoración EDx detallada. Tampoco es necesario un tamiz para metales pesados como procedimiento de detección, a menos que exista el antecedente de posible exposición o manifestaciones sugestivas en la exploración física (p. ej., neuropatía autónoma y sensitivomotora dolorosa intensa y alopecia, con talio; neuropatía sensitivomotora dolorosa grave con o sin trastorno gastrointestinal y líneas de Mee, por arsénico; debilidad de los extensores de la muñeca o los dedos y anemia con moteado basófilo en los eritrocitos, por plomo).

En pacientes con sospecha de GBS o CIDP está indicada la punción lumbar para confirmar si hay aumento de la proteína en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En los casos de GBS o CIDP idiopáticos no debe haber pleocitosis en el LCR. Si se encuentran células, debe considerarse la infección por VIH, enfermedad de Lyme, sarcoidosis o la infiltración linfomatosa o leucémica de las raíces nerviosas. Algunos pacientes con GBS o con CIDP tienen resultados anormales en las pruebas de función hepática. En estos casos, es importante descartar también la infección por hepatitis B o C, VIH, CMV y virus Epstein-Barr (EBV). En individuos con GBS axónico (por EMG/NCS) y en aquellos con un antecedente coincidente sospechoso (p. ej., dolor abdominal inexplicable, enfermedad psiquiátrica, disfunción autónoma significativa) es razonable la detección de porfiria.

En enfermos con ataxia sensitiva grave se considera ganglionopatía sensitiva o neuronotomía. Las causas más frecuentes de ganglionopatías sensitivas son el síndrome de Sjögren **(cap. 354)** y una neuropatía paraneoplásica **(cap. 90)**. La neuropatía puede ser la manifestación inicial del síndrome de Sjögren. Por tanto, siempre debe preguntarse si existe sequedad ocular y bucal en pacientes con signos y síntomas sensitivos. Además, algunas personas manifiestan un complejo de síntomas secos sin desarrollar el síndrome de Sjögren completo. Por tanto, en los pacientes con ataxia sensitiva deben solicitarse pruebas para amiloidosis sistémica senil (SSA, *senil systemic amyloidosis*) y unión de cadena sencilla (SSB, *single strand binding*), además de los ANA habituales. Para valorar la posibilidad de una ganglionopatía sensitiva paraneoplásica, deben buscarse anticuerpos antineuronales nucleares (p. ej., anticuerpos anti-Hu). Estos anticuerpos se encuentran más a menudo en sujetos con carcinoma pulmonar microcítico, aunque también pueden observarse en el cáncer mamario, cáncer ovárico, linfoma y otros tumores malignos. Un dato importante es que la neuropatía paraneoplásica puede preceder a la detección del cáncer; la presencia de estos autoanticuerpos obliga a la búsqueda de un tumor maligno.

BIOPSIAS DE NERVIOS

Hoy en día, rara vez están indicadas para la valoración de las neuropatías; la principal indicación es la sospecha de neuropatía amiloide o vasculitis. En la mayor parte de los casos, los hallazgos anómalos en la biopsia no ayudan a distinguir una forma de neuropatía periférica de otra (además de lo que ya se sabe por la exploración física y los NCS). La biopsia de nervio sólo debe solicitarse si los NCS son anormales. El sitio más frecuente para la biopsia es el nervio sural porque es un nervio sensitivo puro y la biopsia

CUADRO 438-3 Características electrofisiológicas: degeneración axónica en comparación con desmielinización segmentaria

	DEGENERACIÓN AXÓNICA	DESMIELINIZACIÓN SEGMENTARIA
Estudios de conducción en nervios motores		
Amplitud CMAP	Disminuida	Normal (salvo con CB)
Latencia distal	Normal	Prolongada
Velocidad de conducción	Normal	Lenta
Bloqueo de conducción	Ausente	Presente
Dispersión temporal	Ausente	Presente
Onda F	Normal o ausente	Prolongada o ausente
Reflejo H	Normal o ausente	Prolongada o ausente
Estudios de conducción en nervios sensitivos		
Amplitud SNAP	Disminuida	Normal o disminuida
Latencia distal	Normal	Prolongada
Velocidad de conducción	Normal	Lenta
EMG con aguja		
Actividad espontánea		
Fibrilaciones	Presente	Ausentes
Fasciculaciones	Presente	Ausentes
Potenciales de unidad motora		
Reclutamiento	Disminuido	Disminuido
Morfología	Duración prolongada/polifásica	Normal

CB, Bloqueo de conducción; CMAP, potencial de acción motor compuesto; EMG, electromiografía; SNAP, potencial de acción de nervio sensitivo.

no produce pérdida de función motora. Ante la sospecha de vasculitis, se obtienen mejores resultados diagnósticos con una biopsia combinada de un nervio peroneo superficial (sensitivo puro) y el músculo peroneo corto subyacente obtenida por una sola incisión pequeña. El tejido puede analizarse en un corte congelado y preparación en parafina para valorar las estructuras de sostén en busca de indicios de inflamación, vasculitis o depósitos amiloides. Se usan cortes semidelgados en plástico, preparaciones de fibras cardadas y el microscopio electrónico para valorar la morfología de las fibras nerviosas y distinguir las axonopatías de las mielinopatías.

BIOPSIAS CUTÁNEAS

En ocasiones, las biopsias de piel se usan para diagnosticar una neuropatía de fibras pequeñas. Después de una biopsia por sacabocado de la piel de la parte distal de la extremidad inferior, puede usarse la tinción inmunitaria para medir la densidad de las fibras no mielinizadas pequeñas. La densidad de estas fibras nerviosas disminuye en pacientes con neuropatías de fibras pequeñas, en los que a menudo los resultados de los estudios de conducción y las biopsias nerviosas habituales son normales. Esta técnica permite una medición objetiva en pacientes con síntomas subjetivos. Sin embargo, aporta poco a lo que ya se sabe con la exploración clínica y las pruebas electrodiagnósticas.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es el tipo más frecuente de neuropatía hereditaria (Patrón 2, cuadro 438-2). En lugar de ser una enfermedad, se trata de un síndrome de varios trastornos con anomalías genéticas distintivas **(cuadro 438-4)**. Los diversos subtipos de CMT se clasifican con base en la velocidad de conducción nerviosa y los hallazgos patológicos predominantes (p. ej., desmielinización o degeneración axónica), al tipo de herencia (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X) y a los genes específicos mutados. El síndrome CMT tipo 1 (CMT1) se aplica a las neuropatías sensitivo-motoras desmielinizantes hereditarias, mientras que las neuropatías sensitivas axónicas se clasifican como CMT2. Por definición, la velocidad de conducción motora en los brazos disminuye a <38 m/s en el CMT1 y es >38 m/s en el CMT2. Sin embargo, la mayor parte de los casos de CMT1 en realidad tienen velocidades de conducción nerviosa motora (NCV, *nerve conduction velocities*) entre 20 y 25 m/s. Por lo general, tanto CMT 1 como CMT2 comienzan en la infancia o en la vida adulta temprana, aunque pueden aparecer a una edad más avanzada, sobre todo el síndrome CMT2. Ambas formas se heredan en forma autosómica dominante, con pocas excepciones. El síndrome CMT3 es una neuropatía autosómica dominante que aparece en la lactancia y se relaciona con desmielinización o hipomielinización grave. El síndrome CMR4 es una neuropatía autosómica recesiva que casi siempre comienza en la infancia o edad adulta temprana. No hay tratamiento médico para ninguna de las formas de CMT, pero la terapia física y ocupacional puede ser provechosa, al igual que el uso de abrazaderas (p. ej., ortopedia para tobillo y pie en caso de pie caído) y otros dispositivos ortopédicos.

CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1

El síndrome CMT1 es la forma más frecuente de neuropatía hereditaria. Las personas afectadas casi siempre se presentan entre la primera y tercera décadas de edad con debilidad de la parte distal de la pierna (p. ej., pie caído), aunque es posible que los pacientes permanezcan asintomáticos incluso en una edad avanzada. Las personas con CMT casi nunca se quejan de entumecimiento u hormigueo, lo cual puede ayudar a distinguir el CMT de las formas adquiridas de neuropatía, en las que casi siempre predominan los síntomas sensitivos. Aunque por lo general no se informan síntomas, en la exploración resulta evidente la disminución en todas las modalidades de sensibilidad. Los reflejos por estiramiento muscular son inexistentes o muestran una disminución generalizada. A menudo existe atrofia de los músculos distales a la rodilla (sobre todo del compartimiento anterior), lo que genera las llamadas piernas en botella de champaña invertida.

Por lo general, la NCV motora está entre 20 y 25 m/s. Casi nunca se realizan biopsias nerviosas a los pacientes con sospecha de CMT1, ya que el diagnóstico casi siempre puede hacerse con pruebas sin penetración corporal (p. ej., NCS y estudios genéticos). Sin embargo, cuando se realiza, la biopsia revela disminución de las fibras nerviosas mielinizadas, con predominio de pérdida de las fibras de diámetro grande y proliferación de células de Schwann alrededor de las fibras poco mielinizadas o desmielinizadas, lo que genera la imagen conocida como bulbo de cebolla.

El CMT1A es el subtipo más frecuente de CMT1, representa 70% de los casos y se debe a la duplicación de un segmento de 1.5 megabases (Mb) en el cromosoma 17p11.2-12, donde se encuentra el gen para la proteína-22 de mielina periférica (PMP-22). Esto hace que el sujeto tenga tres copias del gen PMP-22, en lugar de dos. Esta proteína constituye 2 a 5% de la mielina y se expresa en porciones compactas de la vaina de mielina periférica. Cerca del 20% de los pacientes con CMT1 tiene el subtipo CMT1B, que se debe a las mutaciones en la proteína cero de mielina (MPZ, *myelin protein zero*). En mayor medida, el CMT1B tiene características clínicas, electrofisiológicas e histológicas indistinguibles de CMT1A. La MPZ es una proteína integral de la mielina y constituye más de la mitad de la mielina en los nervios periféricos. Otras formas de CMT1 son mucho menos frecuentes y también indistinguibles entre sí por medios clínicos y electrofisiológicos.

CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2

El CMT2 tiende a manifestarse a una edad más avanzada que el CMT1. Las personas afectadas casi siempre presentan síntomas en la segunda década de edad; algunos casos se manifiestan más temprano en la infancia, otros sujetos permanecen asintomáticos hasta la edad adulta avanzada. El cuadro clínico del CMT2 es indistinguible del CMT1. Los NCS ayudan a diferenciarla; en contraste con CMT1, las velocidades son normales o sólo disminuyen un poco. La causa más frecuente de CMT2 es una mutación en el gen de la mitofusina 2 (MFN2) y representa un 20-30% de todos los casos de CMT2. La MFN2 se localiza en la membrana mitocondrial externa, donde regula la estructura de la red mitocondrial mediante la fusión de mitocondrias. Las otras causas génicas de CMT2 son mucho menos frecuentes.

CMTDI

En CMT dominante-intermedia (CMTDI) la NCV suele ser más rápida de lo que se observa habitualmente en CMT1 (p. ej., >38 m/s) pero más lenta que en CMT2.

CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 3

El CMT3 fue descrito por primera vez por Déjerine y Sottas como una polineuropatía sensitivomotora desmielinizante hereditaria que se manifiesta en la lactancia o la infancia temprana. Los niños afectados tienen debilidad grave. La NCV está muy disminuida, casi siempre es de 5 a 10 m/s o menos. La mayor parte de los casos de CMT3 se debe a mutaciones puntuales en los genes para PMP-22, MPZ o ERG-2, que también son los causantes de CMT1.

CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 4

El CMT4 es raro en extremo y se caracteriza por polineuropatía sensitivomotora grave de inicio en la infancia; casi siempre se hereda en forma autosómica recesiva. El estudio electrofisiológico e histológico muestra características desmielinizantes o axónicas. El origen genético de CMT4 es genéticamente heterogéneo (cuadro 438-4).

CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1X

El síndrome CMT1X es un trastorno dominante ligado al cromosoma X con manifestaciones clínicas similares a CMT1 y CMT2, salvo que la neuropatía es mucho más grave en varones que en mujeres. El CMT1X representa cerca de 10 a 15% de todos los casos de CMT. Por lo general, el trastorno se manifiesta en los varones durante los primeros 20 años de edad con atrofia y debilidad distales en brazos y piernas, arreflexia, pie cavo y dedos en martillo. Las mujeres portadoras obligadas a menudo permanecen asintomáticas, aunque en ocasiones tienen signos y síntomas. Por lo general, en las mujeres el trastorno inicia después del segundo decenio de edad y la neuropatía es menos grave.

Los NCS revelan datos de desmielinización y degeneración axónica, más graves en varones que en mujeres. En los varones se observa disminución moderada de la NCV en brazos y piernas (en el intervalo bajo o intermedio de los 30 m/s). Cerca del 50% de los varones con CMT1C tiene NCV motora entre 15 y 35 m/s y casi 80% de éstos cae en el intervalo de 25 a 35 m/s (enlentecimiento intermedio). En contraste, casi 80% de las mujeres con CMT1C tiene NCV normal y 20% tiene NCV motora en el intervalo intermedio. El CMT1X se produce por mutaciones en el gen de la conexina 32. Las conexinas son proteínas estructurales de la unión comunicante, importantes para la comunicación intercelular.

Neuropatía hereditaria con supuestas parálisis por presión La neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (HNPP, *hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*) es un trastorno dominante relacionado con CMT1A. Aunque éste casi siempre se genera por

CUADRO 438-4 Clasificación de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y neuropatías relacionadas

NOMBRE	HERENCIA	LOCALIZACIÓN DEL GEN	PRODUCTO DEL GEN
CMT1			
CMT1A	AD	17p11.2	PMP-22 (casi siempre duplicación del gen)
CMT1B	AD	1q21-23	MPZ
CMT1C	AD	16p13.1-p12.3	LITAF
CMT1D	AD	10q21.1-22.1	ERG2
CMT1E (con sordera)	AD	17p11.2	Mutaciones puntuales en el gen PMP 22
CMT1F	AD	8p13-21	Cadena ligera del neurofilamento
CMT1G	AD	14q32.33	INF2
CMT1X	Dominante ligado a X	Xq13	Conexina-32
HNPP	AD	17p11.2	PMP-22
		1q21-23	MPZ
CMT dominante-intermedia (CMTD1)			
CMTD1A	AD	10q24.1-25.1	?
CMTD1B	AD	19.p12-13.2	Dinamina 2
CMTD1C	AD	1p35	YARS
CMTD1D	AD	1q22	MPZ
CMT2			
CMT2A2 (alélica a HMSN VI con atrofia óptica)	AD	1p36.2	MFN2
CMT2B	AD	3q13-q22	RAB7
CMT2B1 (alélico a LGMD 1B)	AR	1q21.2	Lamina A/C
CMT2B2	AR y AD	19q13	MED25 para AR; desconocida para AD
CMT2C (con parálisis de cuerda vocal y diafragma)	AD	12q23-24	TRPV4
CMT2D (alélico a SMA5 distal)	AD	7p14	Glicina tRNA sintetasa
CMT2E (alélico a CMT 1F)	AD	8p21	Cadena ligera del neurofilamento
CMT2F	AD	7q11-q21	Proteína 1 de golpe de calor de 27 kDa
CMT2G	AD	9q31.3-34.2	LRSAM1
CMT2I (alélico a CMT1B)	AD	1q22	MPZ
CMT2J	AD	1q22	MPZ
CMT2H, CMT2K (alélico a CMT4A)	AD	8q13-q21	GDAP1
CMT2L (alélico a neuropatía motora hereditaria distal tipo 2)	AD	12q24	Proteína 8 de golpe de calor
CMT2M	AD	16q22	Dinamina 2
CMT2N	AD	16q22.1	AARS
CMT2O	AD	14q32.31	DYNC1H1
CMT2P	AD	9q31.3-34.2	LRSAM1
CMT2P-Okinawa (HSMN2P)	AD	3q13-q14	TFG
CMT2X	Ligada a X	Xq22-24	PRPS1
CMT3	AD	17p11.2	PMP-22
(Enfermedad de Déjerine-Sottas, neuropatía hipomielinizante congénita)	AD	1q21-23	MPZ
	AR	10q21.1-22.1	ERG2
	AR	19q13	Periaxónica
CMT4			
CMT4A	AR	8q13-21.1	GDAP1
CMT4B1	AR	11q23	MTMR2
CMT4B2	AR	11p15	MTMR13
CMT4C	AR	5q23-33	SH3TC2
CMT4D (HMSN-Lom)	AR	8q24	NDRG1
CMT4E (neuropatía hipomielinizante congénita)	AR	Múltiple	Incluye PMP22, MPZ y ERG-2
CMT4F	AR	19q13.1-13.3	Periaxina
CMT4G	AR	10q23.2	HK1
CMT4H	AR	12q12-q13	Frabin
CMT4J	AR	6q21	FIG4
HNA	AD	17q24	SEPT9

(*continúa*)

CUADRO 438-4 Clasificación de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y neuropatías relacionadas (*continuación*)

NOMBRE	HERENCIA	LOCALIZACIÓN DEL GEN	PRODUCTO DEL GEN
HSAN1A	AD	9q22	SPTLC1
HSAN1B	AD	3q21	RAB7
HSAN1C	AD	14q24.3	SPTLC2
HSAN1D	AD	14q21.3	ATL1
HSAN1E	AD	19p13.2	DNMT1
HSAN2A	AR	12p13.33	PRKWNK1
HSAN2B	AR	5p15.1	FAM134B
HSAN2C	AR	12q13.13	KIF1A
HSAN2D	AR	2q24.3	SCN9A
HSAN3A	AR	9q21	IKAP
HSAN3B	AR	6p12.1	Distonina
HSAN4	AR	3q	Receptor trkA/NGF
HSAN5	AD o AR	1p11.2-p13.2 2q24.3 3p22.2	NGFb SCN9A SCN11A
HSAN6	AR	6p12.1	Distonina

AARS, alanil-tRNA sintetasa; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ATL, atlastina; CMT, Charcot-Marie-Tooth; DNMT1, DNA metiltransferasa 1; DYNC1HI, cadena pesada de dineína 1 citoplásmica; ERG2, proteína 2 de respuesta temprana al crecimiento; FAM134B, familia con similitud en la secuencia 134, miembro B; FIG4, proteína transportadora de actina relacionada con F; GDAP1, proteína 1 vinculada con la diferenciación inducida por gangliósido; HK1, hexocinasa 1; HMSN-P, neuropatía proximal hereditaria, motora y sensitiva; HNA, amiotrofia neurálgica hereditaria; HNPP, neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión; HSAN; neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica; IFN2, formina-2 invertida; IKAP, proteína relacionada con el complejo de cinasa $_{\kappa}$B; LGMD, distrofia muscular de la cintura de las extremidades; LITAF, factor de necrosis tumoral α inducido por lipopolisacáridos; LRSAM1, ligasa de ubiquitina-proteína E3; MED25, mediador 25; MFN2, gen 2 de mitofusina, la proteína de fusión mitocondrial; MPZ, proteína cero de la proteína de mielina; MTMR2, proteína 2 relacionada con miotubularina; NDRG1, N-myc 1 con regulación ulterior; PMP-22, proteína periférica de mielina-22; PRKWNK1, proteína cinasa con deficiencia de lisina 1; PRPS1, fosforribosilpirofosfato sintetasa 1; RAB7, proteína 7 relacionada con Ras; SEPT9, Septina 9; SH3TC2, dominio SH3 y repeticiones de tetratricopéptido 2; SMA, atrofia de los músculos paravertebrales; SPTLC, bases de cadena larga de serina palmitoiltransferasa; TFG, gen de fusión TRK; TrkA/NGF, tirosina cinasa A/factor de crecimiento nervioso; tRNA, ácido ribonucleico de transferencia; TRPV4, conducto de cationes potencial transitorio del receptor, subfamilia V, miembro 4; WNK1, WNK deficiente de lisina; YARS, tirosil-tRNA sintetasa.

una duplicación de 1.5 Mb en el cromosoma 17p11.2 que genera una copia adicional del gen *PMP-22*, la HNPP se debe a la herencia del cromosoma con la deleción correspondiente de 1.5 Mb en ese mismo segmento, por lo que las personas afectadas sólo tienen una copia del gen *PMP-22*. Por lo común, la enfermedad se manifiesta en el segundo o tercer decenio de edad con entumecimiento indoloro y debilidad en la distribución de nervios periféricos individuales, aunque puede haber mononeuropatías múltiples (Patrón 3, cuadro 438-2). La mononeuropatía sintomática o mononeuropatías múltiples a menudo se desencadenan por la compresión trivial de los nervios, como puede suceder por llevar una mochila colgada a los hombros, reclinarse sobre los codos o cruzar las piernas, incluso por un periodo corto. Estas mononeuropatías relacionadas con la presión pueden tardar semanas o meses en resolverse. Además, algunas personas afectadas presentan neuropatía periférica sensitivomotora, progresiva o recidivante, generalizada y simétrica, parecida al síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

Amiotrofia neurálgica hereditaria La amiotrofia neurálgica hereditaria (HNA, *hereditary neuralgic amyotrophy*) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por ataques recurrentes de dolor, debilidad y pérdida sensitiva en la distribución del plexo braquial, que a menudo comienzan en la infancia (Patrón 4, cuadro 438-2). Los ataques son similares a los observados en la plexitis braquial idiopática (véase adelante). Estos episodios pueden aparecer en el puerperio, después de una intervención quirúrgica o en otras situaciones con estrés. La mayoría de los pacientes se recupera en varias semanas o meses. En algunos individuos se observan rasgos dismórficos ligeros, como hipotelorismo, epicanto, paladar hendido, sindactilia, micrognatia y asimetría facial. El estudio EDx muestra un proceso axónico. La HNA se debe a mutaciones en la septina-9 (*SEPT9*). Las septinas son importantes en la formación del citoesqueleto neuronal y participan en la división celular, pero se desconoce el mecanismo que causa este trastorno.

Neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria La neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria (HSAN, *hereditary sensory and autonomic neuropathy*) es un grupo muy raro de neuropatías hereditarias en las que predomina la disfunción sensitiva y autónoma sobre la debilidad muscular, a diferencia del CMT, en el que los hallazgos más notorios son los motores (Patrón 2, cuadro 438-2; cuadro 438-4). Sin embargo, los individuos afectados a veces desarrollan debilidad motora y existe una superposición con CMT. No hay tratamiento médico para estas neuropatías, aparte de la prevención y tratamiento de las lesiones cutáneas y óseas mutilantes.

De las distintas formas de HSAN, sólo HSAN1 es típica de los adultos; es el tipo más frecuente de este trastorno y se hereda en forma autosómica dominante. Las personas con HSAN1 casi siempre tienen manifestaciones entre el segundo y cuarto decenios de edad. Se origina en la degeneración de las fibras nerviosas pequeñas, mielinizadas y no mielinizadas, lo que causa pérdida marcada de la sensibilidad al dolor y temperatura, ulceraciones dérmicas profundas, osteomielitis recurrente, articulaciones de Charcot, pérdida ósea, deformidades graves de los pies y manos y dedos amputados. Aunque la mayoría de los pacientes con HSAN1 no se queja de entumecimiento, a menudo describen sensación urente, dolor sordo o lancinante. La neuropatía autónoma no es una manifestación prominente, pero puede haber disfunción vesical y la disminución en la transpiración de los pies. El HSAN1A se produce por mutaciones en el gen de la base 1 de la cadena larga de la serina palmitoiltransferasa (*SPTLC1*).

OTRAS NEUROPATÍAS HEREDITARIAS (CUADRO 438-5)

ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry (angioqueratoma corporal difuso) es un trastorno dominante ligado al cromosoma X. Aunque la afectación es más frecuente y grave en los varones, las mujeres también pueden presentar signos intensos de la enfermedad. Los angioqueratomas son lesiones maculopapulares púrpuras rojizas que por lo general se forman alrededor de la cicatriz umbilical, en el escroto, región inguinal y perineo. Con frecuencia los varones desarrollan dolor ardoroso o lancinante en las manos y pies hacia el final de la infancia o principio de la edad adulta (Patrón 2, cuadro 438-2). Sin embargo, la neuropatía casi siempre se oculta en las complicaciones derivadas de la aterosclerosis prematura (p. ej., hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad cardiaca y apoplejía) que a menudo causan la muerte hacia el quinto decenio de edad. En algunos pacientes la principal manifestación es la miocardiopatía dilatada.

La enfermedad de Fabry se origina en mutaciones en el gen de la galactosidasa α, lo que conduce a la acumulación de trihexósido de ceramida en los nervios y vasos sanguíneos. Hay descenso evidente en la actividad de la galactosidasa α en los leucocitos y fibroblastos cultivados. Es posible observar los gránulos de glucolípidos en las células ganglionares de los sistemas nerviosos periférico y simpático, así como en las células perineurales. El tratamiento de reemplazo enzimático con galactosidasa α B mejora la neuropatía si se inicia pronto, antes de la pérdida irreversible de las fibras nerviosas.

CUADRO 438-5 Neuropatías hereditarias poco comunes

Trastornos hereditarios del metabolismo de lípidos
Leucodistrofia metacromática
Enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globosas)
Enfermedad de Fabry
Suprarrenoleucodistrofia/suprarrenomieloneuropatía
Enfermedad de Refsum
Enfermedad de Tangier
Xantomatosis cerebrotendinosa
Ataxias hereditarias con neuropatía
Ataxia de Friedreich
Deficiencia de vitamina E
Ataxia espinocerebelosa
Abetalipoproteinemia (enfermedad de Bassen-Kornzweig)
Trastornos por reparación defectuosa del DNA
Ataxia-telangiectasia
Síndrome de Cockayne
Neuropatía axónica gigante
Porfiria
Porfiria intermitente aguda (AIP)
Coproporfiria hereditaria (HCP)
Porfiria mixta o variada (VP)
Polineuropatía amiloide familiar (FAP)
Relacionada con transtiretina
Relacionada con gelsolina
Relacionada con apolipoproteína A1

Fuente: Modificado de AA Amato, J Russell: *Neuromuscular Disorders*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2016, Table 12-1, p. 299.

SUPRARRENOLEUCODISTROFIA/ SUPRARRENOMIELONEUROPATÍA

La suprarrenoleucodistrofia (ALD) y la suprarrenomieloneuropatía (AMN) son trastornos alélicos dominantes ligados al cromosoma X causados por mutaciones en el gen del transportador casete de unión con trifosfato de adenosina (ABC) transmembranal de los peroxisomas. Los pacientes con ALD manifiestan anomalías del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, 30% de las personas con mutaciones en este gen presentan el fenotipo de la AMN, que por lo general aparece entre el tercero y quinto decenios de edad con neuropatía periférica leve a moderada combinada con paraplejía espástica progresiva (Patrón 6, cuadro 438-2) **(cap. 434)**. Muy pocos pacientes manifiestan ataxia espinocerebelosa de inicio en la edad adulta o sólo insuficiencia suprarrenal.

La valoración EDx sugiere axonopatía primaria con desmielinización secundaria. Las biopsias nerviosas demuestran pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas, con inclusiones laminares en el citoplasma de las células de Schwann. Las concentraciones de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA, *very long chain fatty acids*) (C24, C25 y C26) se elevan en la orina. Existen indicios de laboratorio de insuficiencia suprarrenal en casi dos tercios de los pacientes. El diagnóstico se confirma con pruebas genéticas.

Para la insuficiencia suprarrenal se establece tratamiento de reemplazo, pero no hay un tratamiento eficaz comprobado para las manifestaciones neurológicas de la ALD/AMN. Las dietas bajas en VLCFA y el uso del aceite de Lorenzo (ácidos erúcico y oleico) disminuyen las concentraciones de VLCFA y elevan la concentración de C22 en el suero, fibroblastos e hígado, pero varios estudios abiertos con el aceite de Lorenzo no demostraron su eficacia.

ENFERMEDAD DE REFSUM

Ésta puede manifestarse desde la lactancia hasta la adultez temprana, con la tétrada temprana de 1) polineuropatía periférica, 2) retinitis pigmentosa, 3) ataxia cerebelosa y 4) aumento en la concentración de proteína en el LCR. La mayoría de los individuos afectados desarrolla pérdida sensitiva distal progresiva y debilidad en las piernas que causan pie caído hacia el segundo decenio de edad (Patrón 2, cuadro 438-2). Más tarde se debilitan los músculos proximales de piernas y brazos. También es posible que los pacientes desarrollen hipoacusia sensitiva-neural, anomalías en la conducción cardiaca, ictiosis y anosmia.

Se eleva la concentración sérica de ácido fitánico. Los NCS sensitivos y motores revelan disminución de amplitud, prolongación de las latencias y descenso en la velocidad de conducción. La biopsia nerviosa demuestra pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y los axones restantes a menudo tienen una capa delgada de mielina, con formación de bulbos de cebolla.

El origen genético de la enfermedad de Refsum es heterogéneo, pero se hereda como rasgo recesivo autosómico. La enfermedad de Refsum típica de inicio en la infancia o adultez temprana se debe a mutaciones en el gen que codifica la fitanoil-CoA hidroxilasa α (*PAHX*). Con menor frecuencia, la causa es una mutación en el gen que codifica la proteína receptora para peroxina 7 (*PRX7*). Estas mutaciones permiten la acumulación de ácido fitánico en los sistemas nerviosos central y periférico. La enfermedad de Refsum se trata mediante la eliminación en la dieta de los precursores fitánicos (fitoles: aceites de pescado, lácteos y grasas de rumiantes).

ENFERMEDAD DE TANGIER

La enfermedad de Tangier es un trastorno recesivo autosómico poco común que puede manifestarse como 1) mononeuropatías múltiples asimétricas, 2) una polineuropatía simétrica progresiva de predominio en las piernas o 3) un patrón semejante a la siringomielia con pérdida sensitiva disociada (o sea, percepción alterada del dolor y temperatura, pero conservada para vibración y posición en los brazos **[cap. 434]**). Es probable que las amígdalas se vean hinchadas y de color amarillo-naranja; también puede haber esplenomegalia y linfadenopatía.

La enfermedad de Tangier se produce por mutaciones en el gen del transportador 1 (ABC1, *ATP-binding cassette*) del casete de unión con ATP, más conocido como familia transportadora de ATP, lo que reduce mucho la concentración del colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), al tiempo que se eleva la concentración de triglicéridos. Las biopsias nerviosas revelan degeneración axónica con desmielinización y remielinización. La microscopia electrónica muestra acumulación anormal de lípidos en las células de Schwann, sobre todo las que rodean a los nervios no mielinizados y mielinizados pequeños. No existe un tratamiento específico.

PORFIRIA

La porfiria es un grupo de trastornos hereditarios causados por defectos en la síntesis del grupo hemo **(cap. 409)**. Tres formas de porfiria se acompañan de neuropatía periférica: porfiria intermitente aguda (AIP, *acute intermittent porphyria*), coproporfiria hereditaria (HCP) y porfiria mixta o variada (VP). Las manifestaciones neurológicas agudas son similares en las tres, excepto por el exantema fotosensible que se observa en la HCP y la VP, pero no en la AIP. Los ataques de porfiria pueden desencadenarse por ciertos fármacos (casi siempre los metabolizados por el sistema P450), cambios hormonales (p. ej., embarazo, ciclo menstrual) y restricciones dietéticas.

Un ataque agudo de porfiria puede comenzar con dolor abdominal intenso. Más tarde, los pacientes desarrollan agitación, alucinaciones o convulsiones. Varios días más tarde aparece dolor en la espalda y extremidades, seguidos de debilidad, similar al GBS (Patrón 1, cuadro 438-2). La debilidad afecta los brazos o piernas y puede ser asimétrica, proximal o distal, además de afectar la cara y musculatura bulbar. Con frecuencia hay disautonomía y signos de hiperactividad simpática (p. ej., dilatación pupilar, taquicardia e hipertensión). También es posible encontrar estreñimiento, retención urinaria e incontinencia.

La concentración de proteínas en el LCR es normal o elevada. Por lo general, las pruebas de función hepática y los parámetros hematológicos son normales. Algunos pacientes tienen hiponatremia por la secreción inadecuada de hormona antidiurética **(cap. 371)**. En ocasiones la orina tiene color pardo por aumento en la cantidad de metabolitos de la porfirina. Los precursores intermediarios del grupo hemo (o sea, ácido aminolevulínico δ, porfobilinógeno, uroporfobilinógeno, coproporfobilinógeno y protoporfirinógeno) se acumulan en la orina. También es posible medir la actividad de enzimas específicas en los eritrocitos y leucocitos. Las principales alteraciones en el estudio EDx son descensos marcados en la amplitud de los potenciales de acción motores compuestos (CMAP, *compound motor action potential*) y signos de degeneración axónica activa en la EMG con aguja.

Las porfirias se heredan en forma autosómica dominante. En la AIP existe deficiencia de la desaminasa de porfobilinógeno, la HCP se debe a defectos en la oxidasa de coproporfirina y en la VP existe deficiencia de la oxidasa de protoporfirinógeno. No se comprende del todo la patogenia de la neuropatía. El tratamiento con glucosa y hematina disminuye la acumula-

ción de precursores del grupo hemo. La glucosa intravenosa se inicia en dosis de 10 a 20 g/h. Si no se observa mejoría en 24 h, se administra hematina intravenosa, 2 a 5 mg/kg al día por 3 a 14 días.

POLINEUROPATÍA AMILOIDE FAMILIAR

La FAP (*familial amyloid polyneuropathy*) tiene características fenotípicas y genotípicas heterogéneas; se produce por mutaciones en los genes de la transtiretina (TTR), apolipoproteína A1 o gelsolina **(cap. 108)**. La mayoría de los pacientes con FAP tiene mutaciones en el gen para la TTR. El depósito amiloide puede resultar evidente en las biopsias del tejido adiposo abdominal, recto o nervios. Las manifestaciones clínicas, hallazgos histopatológicos y estudios EDx revelan anomalías consistentes con una polineuropatía sensitivomotora generalizada o multifocal con predominio axónico, aunque a veces desmielinizante.

Los pacientes con FAP tratada con TTR casi siempre desarrollan entumecimiento y parestesias dolorosas de inicio insidioso en la parte distal de las extremidades inferiores durante el tercer o cuarto decenio de edad, aunque algunos desarrollan el trastorno más tarde (Patrón 2, cuadro 438-2). Es frecuente el síndrome del túnel del carpo (CTS, *carpal tunnel syndrome*). La afectación autónoma puede ser grave, causa hipotensión postural, estreñimiento o diarrea persistente, disfunción eréctil y transpiración anormal (Patrón 10, cuadro 438-2). También puede haber depósitos amiloides en corazón, riñones, hígado y córneas. Por lo general, los enfermos mueren 10 a 15 años después del inicio de los síntomas por insuficiencia cardiaca o complicaciones de la desnutrición. Como el hígado produce gran parte de la TTR del cuerpo, se ha usado el trasplante hepático para tratar la FAP secundaria a mutaciones en la TTR. La concentración de TTR disminuye después del trasplante y hay informes de mejoría en las manifestaciones clínicas y EDx. Tanto la tafamidis meglumina (20 mg al día) como el diflunisal (250 mg c/12 h), que previenen el plegamiento anormal y el depósito de TTR mutada, parecen disminuir el ritmo de deterioro en pacientes con FAP relacionada con TTR. Estudios recientes han mostrado resultados muy alentadores con la genoterapia.

Los pacientes con FAP relacionada con apoplipoproteína A1 (tipo Van Allen) casi siempre se presentan en el cuarto decenio de edad por entumecimiento y disestesias en la parte distal de las extremidades. Los síntomas progresan en forma gradual, lo que causa debilidad proximal y distal, con atrofia. Aunque la neuropatía autónoma no es grave, algunos sujetos experimentan diarrea, estreñimiento o gastroparesia. La mayoría muere por complicaciones sistémicas de la amiloidosis (p. ej., insuficiencia renal) 12 a 15 años después del inicio de la neuropatía.

La amiloidosis relacionada con gelsolina (tipo finlandés) se caracteriza por la combinación de distrofia corneal en encaje y múltiples neuropatías craneales que casi siempre empiezan en la tercera decada de vida. Con el tiempo aparece una polineuropatía sensitivomotora generalizada leve. No existe disfunción autónoma.

NEUROPATÍAS ADQUIRIDAS

AMILOIDOSIS PRIMARIA O POR CADENAS LIGERAS (CAP. 108)

Aparte de la FAP, la amiloidosis también puede ser adquirida. En la amiloidosis primaria o por cadena ligera de amiloide (AL, *amyloid light-chain*), el depósito proteínico anormal está compuesto por cadenas ligeras de inmunoglobulina. La amiloidosis AL se desarrolla en presencia de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma, otros plasmacitomas y trastornos linfoproliferativos, aunque también puede carecer de una causa identificable.

Cerca del 30% de los pacientes con amiloidosis primaria AL se presenta con polineuropatía, casi siempre disestesias dolorosas y sensaciones ardorosas en los pies (Patrón 2, cuadro 438-2). Sin embargo, puede afectar al tronco y algunos enfermos presentan un patrón de mononeuropatía múltiple. Existe CTS en 25% de los pacientes, puede ser la manifestación inicial. La neuropatía progresa con lentitud y al final causa debilidad, además de pérdida sensitiva de fibras largas. La mayoría de los pacientes desarrolla daño autónomo con hipertensión postural, síncope, incontinencia intestinal y vesical, estreñimiento, impotencia y transpiración alterada (Patrón 10, cuadro 438-2). Por lo general, las personas mueren por la enfermedad sistémica (insuficiencia renal, enfermedad cardiaca).

La proteína monoclonal está formada por IgG, IgA, IgM o sólo por cadenas ligeras libres. En la amiloidosis AL, la cadena ligera lambda (λ) es más frecuente que la kappa (κ) (>2:1). A menudo se elevan las proteínas en el LCR (con recuento celular normal), por lo que la neuropatía puede confundirse con CIDP **(cap. 439)**. Las biopsias nerviosas revelan degeneración axónica y depósito amiloide con una configuración globular o difusa que infiltra el tejido del perineuro, epineuro y endoneuro conectado, además de las paredes de los vasos sanguíneos.

La mediana de supervivencia de los pacientes con amiloidosis primaria es <2 años, la muerte casi siempre se produce por insuficiencia cardiaca progresiva o insuficiencia renal. Pueden prolongarse la vida con el tratamiento antineoplásico con melfalán, prednisona y colquicina para disminuir la concentración de las proteínas monoclonales y el trasplante autólogo de células madre, pero existe controversia sobre si esto mejora la neuropatía.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La diabetes mellitus (DM) es la causa más frecuente de neuropatía periférica en los países desarrollados; se relaciona con varios tipos de neuropatía: polineuropatía sensitiva o sensitivomotora distal simétrica, neuropatía autónoma, caquexia neuropática diabética, polirradiculopatías, neuropatías craneales y otras mononeuropatías. Los factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía incluyen DM de larga evolución mal controlada, presencia de retinopatía y de nefropatía.

Polineuropatía sensitiva y sensitivo-motora distal simétrica diabética (DSPN) La DSPN (*diabetic distal symmetric sensory and sensorimotor polyneuropathy*) es la forma más frecuente de neuropatía diabética; se manifiesta por pérdida sensitiva que comienza en los dedos de los pies y avanza en forma gradual por las piernas y en dedos de las manos y brazos (Patrón 2, cuadro 438-2). Cuando es grave, el paciente pierde sensibilidad en el tronco (pecho y abdomen), que inicia en la línea media anterior y luego se extiende a los lados. También puede haber hormigueo, ardor y dolorimiento profundo. Por lo general, los NCS muestran reducción de amplitud y disminución leve a moderada de la velocidad de conducción (CV, *conduction velocity*). La biopsia nerviosa revela degeneración axónica, hiperplasia endotelial y, a veces, inflamación perivascular. El control estricto de la glucosa disminuye el riesgo de neuropatía y mejora la neuropatía subyacente. Se han usado diversos fármacos con éxito variable para tratar los síntomas dolorosos de la DSPN, como antiepilépticos, antidepresivos, antagonistas de los conductos del sodio y otros analgésicos **(cuadro 438-6)**.

Neuropatía autónoma diabética La neuropatía autónoma casi siempre se presenta con DSPN. La neuropatía autónoma se manifiesta como disfunción en la termorregulación; sequedad de ojos y boca; anomalías pupilares; arritmias cardiacas; hipotensión postural; alteraciones gastrointestinales (p. ej., gastroparesia, distensión posprandial, diarrea crónica o estreñimiento) y disfunción genitourinaria (p. ej., impotencia, eyaculación retrógrada, incontinencia) (Patrón 10, cuadro 438-2). Las pruebas de función autónoma casi siempre tienen resultados anormales, incluidas las respuestas cutáneas simpáticas y las pruebas reflejas axónicas sudomotoras cuantitativas. Por lo general, los NCS sensitivos y motores muestran las características de la DSPN que se describen antes.

Neuropatía diabética de las raíces de plexos (amiotrofia diabética o síndrome de Bruns-Garland) La neurorradiculoplexopatía diabética es la manifestación inicial de la DM casi en un tercio de los pacientes. Por lo general, el individuo presenta dolor intenso en la región lumbar, cadera y muslo de un lado. En casos raros, la polirradiculoneuropatía comienza en ambas piernas al mismo tiempo (Patrón 4, cuadro 438-2). La atrofia y debilidad de los músculos proximales y distales de la pierna afectada se tornan palpables en unos días o semanas. La neuropatía a menudo se acompaña o va precedida por pérdida de peso notoria. Por lo general, la debilidad progresa durante varias semanas o meses, aunque puede avanzar por 18 meses o más. Después existe una recuperación lenta, aunque en muchos casos hay debilidad residual, pérdida sensitiva y dolor. A diferencia de la neurorradiculoplexopatía lumbosacra más típica, algunos pacientes desarrollan radiculopatía torácica o, con menor frecuencia, polirradiculopatía cervical. Las proteínas en el LCR casi siempre están elevadas, pero la cuenta de células es normal; en muchas ocasiones también se incrementa la velocidad de eritrosedimentación. El examen EDx muestra indicios de desnervación en los músculos proximales y distales afectados, así como en los músculos paraespinales. Las biopsias nerviosas muestran degeneración axónica, además de inflamación perivascular. Los pacientes con dolor intenso a veces se tratan con glucocorticoides en la fase aguda, aunque aún no se realiza un estudio con asignación al azar y grupo testigo y la evolución natural de esta neuropatía es la mejoría gradual.

CUADRO 438-6 Tratamiento de las neuropatías sensitivas dolorosas

TRATAMIENTO	VÍA	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS
Primera línea			
Lidocaína 5%, parches	Aplicar al área dolorosa	Hasta 3 parches al día	Irritación cutánea
Antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina)	VO	100-100 mg al acostarse en la noche	Cambios cognitivos, ojos y boca secos, retención urinaria, estreñimiento
Gabapentina	VO	300-1 200 mg c/8 h	Cambios cognitivos, sedación, edema periférico
Pregabalina	VO	50-100 mg c/8 h	Cambios cognitivos, sedación, edema periférico
Duloxetina	VO	30-60 mg c/24 h	Cambios cognitivos, sedación, ojos secos, diaforesis, náusea, diarrea, estreñimiento
Segunda línea			
Carbamazepina	VO	200-400 mg c/6-8 h	Cambios cognitivos, mareo, leucopenia, disfunción hepática
Fenitoína	VO	200-400 mg al acostarse en la noche	Cambios cognitivos, mareo, disfunción hepática
Venlafaxina	VO	37.5-400 mg al acostarse en la noche	Astenia, transpiración, náusea, estreñimiento, anorexia, vómito, somnolencia, boca seca, mareo, nerviosismo, ansiedad, temblor y visión borrosa, así como eyaculación y orgasmo anormales e impotencia
Tramadol	VO	50 mg c/6 h	Cambios cognitivos, molestias GI
Tercera línea			
Mexiletina	VO	200-300 mg c/8 h	Arritmias
Otros fármacos			
Crema EMLA	Aplicación cutánea	c/6 h	Eritema local
Lidocaína 2.5%			
Prilocaína 2.5%			
Capsaicina 0.025-0.075%, crema	Aplicación cutánea	c/6 h	Ardor y dolor cutáneos

Fuente: Modificado a partir de Amato y Russell: Neuromuscular Disease. New York, McGraw-Hill, 2016.

Mononeuropatías o mononeuropatías múltiples diabéticas Las mononeuropatías más frecuentes son la del mediano en la muñeca y la cubital en el codo, aunque puede haberlas en la cabeza del peroné, ciática, femorolateral, cutáneas o craneales (Patrón 3, cuadro 438-2). Respecto a las mononeuropatías craneales, las parálisis del séptimo par son relativamente frecuentes, pero pueden tener otras causas no diabéticas. En los diabéticos, la más frecuente es la parálisis del tercer par, seguida por la del sexto par y con menor frecuencia, del cuarto par craneal. Por lo general, las neuropatías diabéticas del III par craneal respetan la función pupilar **(cap. 28)**.

HIPOTIROIDISMO

Lo más frecuente es que el hipotiroidismo se acompañe de una miopatía proximal, pero algunos sujetos desarrollan una neuropatía, casi siempre síndrome del túnel del carpo. En casos raros existe una polineuropatía sensitiva generalizada que se caracteriza por parestesias dolorosas y entumecimiento en ambas piernas y manos. El tratamiento es la corrección del hipotiroidismo.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren se caracteriza por el complejo de sequedad en los ojos, boca y otras mucosas y puede complicarse por neuropatía **(cap. 354)**. La más frecuente es la neuropatía sensitivomotora axónica dependiente de la longitud, caracterizada sobre todo por pérdida sensitiva en la parte distal de las extremidades (Patrón 2, cuadro 438-2). También es posible que haya neuropatía pura de fibras pequeñas o una neuropatía craneal, sobre todo del nervio trigémino. El síndrome de Sjögren también se relaciona con neuropatía y ganglionopatía sensitiva. Los individuos con ganglionopatías sensitivas experimentan entumecimiento y hormigueo progresivos de las extremidades, tronco y cara en forma no dependiente de la longitud, por lo que los síntomas pueden ser más notorios en la cara o brazos que en las piernas. El inicio es agudo o insidioso. La exploración sensitiva demuestra pérdida grave de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva que causa ataxia sensitiva.

Algunos pacientes con neuropatía por síndrome de Sjögren tienen anticuerpos antinucleares (ANA), contra SS-A/Ro y SS-B/La en el suero, aunque no en la mayoría. Los NCS muestran disminución de la amplitud de las señales sensitivas en las extremidades afectadas. La biopsia nerviosa demuestra la degeneración axónica. Es posible que haya inflamación perivascular inespecífica, pero sólo rara vez hay vasculitis necrosante. No existe tratamiento específico para las neuropatías secundarias al síndrome de Sjögren. Cuando se sospecha vasculitis, los fármacos inmunodepresores pueden ser provechosos. En ocasiones la neuronopatía y ganglionopatía sensitiva se estabilizan o mejoran con la inmunoterapia, como la Ig intravenosa.

ARTRITIS REUMATOIDE

Existe neuropatía periférica al menos en 50% de los pacientes con artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*) y puede ser de origen vasculítico **(cap. 351)**. La neuropatía vasculítica puede manifestarse como mononeuropatía múltiple (Patrón 3, cuadro 438-2), con tipo de afectación simétrica generalizada (Patrón 2, cuadro 438-2) o con una combinación de ellas **(cap. 356)**. Las neuropatías también pueden ser resultado de los fármacos usados para tratar la RA (p. ej., antagonistas del factor de necrosis tumoral, leflunomida). La biopsia nerviosa a menudo revela engrosamiento de los vasos sanguíneos del epineuro y el endoneuro, además de inflamación perivascular o vasculitis, con infiltración transmural de células inflamatorias y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares. La neuropatía a menudo responde a los fármacos inmunomoduladores.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Entre 2 y 27% de los sujetos con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic erythematosus lupus*) desarrolla neuropatía periférica **(cap. 349)**. Por lo general, experimentan pérdida sensitiva de progresión lenta que comienza en los pies. Algunos pacientes informan dolor ardoroso y parestesias, con reflejos normales; los estudios de conducción nerviosa sugieren neuropatía pura de fibras pequeñas (Patrón 2, cuadro 438-2). Son menos frecuentes las mononeuropatías múltiples, tal vez secundarias a vasculitis necrosante (Patrón 3, cuadro 438-2). Raras veces se observa polineuropatía sensitivomotora generalizada que cumple los criterios clínicos, de laboratorio, electrofisiológicos e histológicos para GBS o CIDP. El tratamiento inmunodepresor es beneficioso para los pacientes con SLE y neuropatía por vasculitis. Es menos probable que los fármacos inmunodepresores sean efectivos en enfermos con polineuropatía sensitiva o sensitivomotora generalizada sin evidencia de vasculitis. Los pacientes con neuropatía semejante a GBS o CIDP deben tratarse en consecuencia **(cap. 439)**.

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

La polineuropatía simétrica distal de predominio sensitivo complica el 5 a 67% de los casos de esclerodermia (Patrón 2, cuadro 438-2) **(cap. 353)**.

También puede haber mononeuropatías craneales, sobre todo del nervio trigémino, lo que causa entumecimiento y disestesias faciales. También existen mononeuropatías múltiples (Patrón 3, cuadro 438-2). Las características de los EDx y del estudio histopatológico de la biopsia nerviosa son las de polineuropatía axónica sensitiva, más que motora.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Cerca del 10% de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo experimenta polineuropatía sensitivomotora axónica distal.

SARCOIDOSIS

En casi 5% de los pacientes con sarcoidosis hay afectación de los sistemas nerviosos periférico y central **(cap. 360)**. El nervio craneal que se altera con mayor frecuencia es el VII par, incluso con daño bilateral. Algunos pacientes desarrollan radiculopatía o polirradiculopatía (Patrón 4, cuadro 438-2). Cuando existe daño radicular generalizado, el cuadro clínico se parece al GBS o CIDP. También es factible que haya mononeuropatías múltiples (Patrón 3, cuadro 438-2) o polineuropatía generalizada de progresión lenta sensitiva, más que motora (Patrón 2, cuadro 438-2). Algunos sujetos tienen rasgos de neuropatía pura de fibras pequeñas. El estudio EDx muestra neuropatía axónica. La biopsia nerviosa revela granulomas no caseosos que infiltran el endoneuro, perineuro y epineuro, además de angitis necrosante linfocítica. La neurosarcoidosis a veces responde a los glucocorticoides u otros inmunodepresores.

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

Éste se caracteriza por eosinofilia relacionada con anomalías cutáneas, cardiacas, hematológicas y neurológicas. En 6 a 14% de los pacientes hay neuropatía periférica generalizada o mononeuropatía múltiple (Patrón 2, cuadro 438-2).

ENFERMEDAD CELIACA (ENTEROPATÍA POR GLUTEN O ESPRÚE NO TROPICAL)

Se calcula que en 10% de los pacientes con enfermedad celiaca hay complicaciones neurológicas, sobre todo ataxia y neuropatía periférica **(cap. 318)**. Hay informes de polineuropatía sensitivomotora generalizada, neuropatía motora pura, mononeuropatías múltiples, neuropatía autónoma, neuropatía de fibras pequeñas y neuromiotonía en relación con la enfermedad celiaca o con la presencia de anticuerpos contra gliadina o endomisio (Patrones 2, 3 y 9 cuadro 438-2). La biopsia nerviosa revela pérdida de las fibras mielinizadas grandes. La neuropatía puede ser secundaria a malabsorción de vitaminas B_{12} y E. Sin embargo, algunos pacientes no tienen deficiencias vitamínicas evidentes. No está clara la base patógena de la neuropatía en estos pacientes, pero es posible que sea autoinmunitaria. La neuropatía no parece responder a la dieta sin gluten. En personas con deficiencia de vitamina B_{12} o E, el tratamiento de reemplazo mejora o estabiliza la neuropatía.

ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

La colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn pueden complicarse por GBS, CIDP, polineuropatía sensitiva o sensitivomotora axónica generalizada, neuropatía de fibras pequeñas o mononeuropatía (Patrones 2 y 3, cuadro 438-2) **(cap. 319)**. Estas neuropatías pueden ser autoinmunitarias, nutricionales (p. ej., deficiencia de vitamina B_{12}), farmacológicas (p. ej., metronidazol) o idiopáticas. Puede haber una neuropatía aguda con desmielinización semejante a GBS, CIDP o neuropatía motora multifocal en pacientes tratados con bloqueadores del factor de necrosis tumoral α.

NEUROPATÍA URÉMICA

Cerca de 60% de los pacientes con insuficiencia renal desarrolla una polineuropatía caracterizada por entumecimiento, hormigueo, alodinia y debilidad distal leve dependientes de la longitud (Patrón 2, cuadro 438-2). En muy pocos casos puede haber debilidad de progresión rápida y pérdida sensitiva muy similar a la del GBS, que mejora con el incremento en la intensidad de la diálisis renal o con el trasplante (Patrón 1, cuadro 438-2). También es posible observar mononeuropatías, la más frecuente de las cuales es el síndrome del túnel del carpo. La neuropatía monomélica isquémica (véase después) puede complicar los cortocircuitos arteriovenosos creados en el brazo para la diálisis (Patrón 3, cuadro 438-2). Los datos del estudio EDx en los pacientes urémicos muestran rasgos de polineuropatía sensitivomotora, axónica sobre todo, dependiente de la longitud. Las biopsias del nervio sural demuestran pérdida de las fibras nerviosas (sobre todo fibras mielinizadas grandes), degeneración axónica activa y desmielinización segmentaria y paraganglionar. La polineuropatía sensitivomotora se estabiliza con la hemodiálisis y mejora con el trasplante renal exitoso.

HEPATOPATÍA CRÓNICA

En los enfermos con insuficiencia hepática crónica aparece una neuropatía sensitivomotora generalizada, manifestada por entumecimiento, hormigueo y debilidad motora sobre todo en las partes distales de las extremidades inferiores. Los estudios EDx son congruentes con una axonopatía sensitiva, más que motora. La biopsia del nervio sural revela desmielinización segmentaria y pérdida axónica. No se sabe si la insuficiencia hepática aislada puede ocasionar neuropatía periférica, ya que la mayoría de los pacientes tiene enfermedad hepática secundaria a otros trastornos, como alcoholismo o hepatitis viral, que también pueden causar neuropatía.

POLINEUROPATÍA DE ENFERMEDAD GRAVE

Las causas más frecuentes de debilidad aguda generalizada que obliga al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) son GBS y miastenia grave (Patrón 1, cuadro 438-2) **(caps. 439 y 440)**. Sin embargo, la debilidad que afecta a los pacientes graves mientras están en la ICU casi siempre es consecuencia de polineuropatía de enfermedad grave (CIP, *critical illness polyneuropathy*), de miopatía de enfermedad grave (CIM, *critical illness myopathy*) o, con mucho menor frecuencia, del bloqueo neuromuscular prolongado. Desde el punto de vista clínico y EDx, puede ser muy difícil distinguir estos trastornos. La mayoría de los especialistas sugiere que la CIM es más frecuente. Tanto la CIM como la CIP aparecen como complicación de septicemia e insuficiencia orgánica múltiple. Casi siempre se manifiestan como incapacidad para separar al paciente del ventilador. Una encefalopatía concomitante podría limitar el examen neurológico, sobre todo la exploración sensitiva. Los reflejos por estiramiento muscular disminuyen o desaparecen.

Por lo general, la creatina cinasa (CK) es normal; el aumento de su concentración sérica indica CIM, en lugar de CIP. Los NCS revelan ausencia o disminución marcada en la amplitud de las respuestas motoras y sensitivas en la CIM. La EMG con aguja casi siempre revela ondas agudas positivas abundantes y potenciales de fibrilación y no es inusual que las personas con debilidad grave sean incapaces de inducir potenciales de acción de la unidad motora. Se desconoce la base patógena de la CIP. Es posible que las toxinas circulantes y las alteraciones metabólicas relacionadas con la septicemia y la insuficiencia orgánica múltiple afecten el transporte axónico y la función mitocondrial, lo que causa la degeneración axónica.

LEPRA (ENFERMEDAD DE HANSEN)

La lepra, causada por la bacteria acidorresistente *Mycobacterium leprae*, es la causa más frecuente de neuropatía periférica en el sureste de Asia, África y Sudamérica **(cap. 174)**. Las manifestaciones clínicas varían desde la lepra tuberculoide en un extremo, hasta la lepra lepromatosa en el otro extremo del espectro, con la lepra limítrofe entre ellas. Las neuropatías son más frecuentes en pacientes con lepra limítrofe. Afectan a menudo los nervios cutáneos superficiales de las orejas y la parte distal de las extremidades. Es posible que haya mononeuropatías, mononeuropatías múltiples o una polineuropatía sensitivomotora simétrica de progresión lenta (Patrones 2 y 3, cuadro 438-2). Los NCS sensitivos casi siempre están ausentes en la extremidad inferior y con amplitud reducida en los brazos. Los NCS motores muestran amplitudes disminuidas en los nervios afectados, aunque a veces se observan características desmielinizantes. La lepra casi siempre se diagnostica mediante biopsia de lesiones cutáneas. La biopsia nerviosa también puede ser diagnóstica, sobre todo cuando no hay lesiones cutáneas aparentes. La forma tuberculoide se caracteriza por granulomas, aunque no se observan bacilos. En cambio, en la lepra lepromatosa se observan grandes cantidades de bacilos infiltrantes, linfocitos T_H2 y macrófagos espumosos cargados con los bacilos, con infiltración granulomatosa mínima. Los bacilos se observan mejor con la tinción de Fite, que los muestra como bacilos rojos en cúmulos libres en el endoneuro, dentro de macrófagos o dentro de células de Schwann.

Por lo general, el tratamiento incluye múltiples fármacos: dapsona, rifampicina y clofazimina. Otros medicamentos usados incluyen talidomida, pefloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, minociclina y claritromicina. Por lo general, el tratamiento se mantiene 2 años y a veces se complica por la llamada reacción inversa, sobre todo en la lepra limítrofe. La reacción inversa puede presentarse en cualquier momento durante el tratamiento y se produce por un cambio hacia el extremo tuberculoide del espectro, con aumento en la inmunidad celular durante el tratamiento. La respuesta celular se intensifica, como lo demuestra la liberación del factor de necrosis tumoral α, interferón γ e interleucina 2 (IL-2), con formación de nuevos granulomas. Esto puede exacerbar el exantema y la neuropatía, así como la aparición de nuevas lesiones. Las dosis altas de glucocorticoides amortiguan esta reacción y pueden usarse de manera profiláctica al principio del

ciclo terapéutico en pacientes de alto riesgo. El eritema nodular leproso (ENL) también se trata con glucocorticoides o talidomida.

ENFERMEDAD DE LYME

La enfermedad de Lyme es causada por la infección con *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta que por lo general transmite la garrapata del venado *Ixodes dammini* **(cap. 181)**. Las complicaciones pueden aparecer durante la segunda y tercera etapas de la infección. La neuropatía facial es la más frecuente, es bilateral en casi la mitad de los casos, lo cual es raro para la parálisis de Bell idiopática. La afectación nerviosa a menudo es asimétrica. Algunos pacientes presentan una polirradiculoneuropatía o mononeuropatías múltiples (Patrón 3 o 4, cuadro 438-2). Los datos EDx sugieren axonopatía primaria. Las biopsias nerviosas revelan degeneración axónica con inflamación perivascular. El tratamiento es con antibióticos **(cap. 181)**.

NEUROPATÍA DIFTÉRICA

La causa de la difteria es la bacteria *Corynebacterium diphtheriae* **(cap. 145)**. Las personas infectadas presentan síntomas similares a la gripe, con mialgias generalizadas, cefalea, fatiga, febrícula e irritabilidad una semana a 10 días después de la exposición. Entre 20 y 70% de los pacientes desarrolla neuropatía periférica causada por la toxina bacteriana. Tres a cuatro semanas después de la infección los enfermos notan disminución en la sensibilidad faríngea y desarrollan disfagia, disartria, disfonía y visión borrosa por trastorno en la acomodación. Es posible que haya una polineuropatía generalizada 2 o 3 meses después de la infección inicial, caracterizada por entumecimiento, parestesias y debilidad de los brazos y piernas, con insuficiencia ventilatoria ocasional (Patrón 1, cuadro 438-2). La proteína en el LCR puede estar elevada, con o sin pleocitosis linfocítica. El estudio con EDx sugiere polineuropatía sensitivomotora axónica difusa. La antitoxina y los antibióticos deben administrarse en las 48 h siguientes al inicio de los síntomas. Aunque el tratamiento temprano disminuye la incidencia y gravedad de algunas complicaciones (p. ej., miocardiopatía), no parece modificar la evolución natural de la neuropatía periférica relacionada; por lo general, ésta se resuelve después de varios meses.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede causar varias complicaciones neurológicas, incluidas neuropatías periféricas **(cap. 197)**. Cerca de 20% de los individuos infectados con VIH desarrolla una neuropatía como resultado directo del virus, por otras infecciones virales relacionadas (p. ej., citomegalovirus) o por la neurotoxicidad de los fármacos antivirales (véase más adelante). Las principales manifestaciones de neuropatía periférica relacionada con la infección por VIH incluyen 1) polineuropatía simétrica distal (DSP, *distal symmetric polyneuropathy*), 2) polineuropatía desmielinizante inflamatoria (incluidos GBS y CIDP), 3) mononeuropatías múltiples (p. ej., vasculitis, CMV), 4) polirradiculopatía (casi siempre por CMV), 5) neuropatía autónoma y 6) ganglionitis sensitiva.

Polineuropatía simétrica distal relacionada con VIH La DSP (*distal symmetric polyneuropathy*) es la forma más frecuente de neuropatía periférica vinculada con la infección por VIH y casi siempre se observa en pacientes con sida. Se caracteriza por entumecimiento y parestesias dolorosas que afectan la parte distal de las extremidades (Patrón 2, cuadro 438-2). Se desconoce la base patógena de la DSP, pero no se debe a la infección real de los nervios periféricos. Es posible que la neuropatía esté mediada por mecanismos inmunitarios, tal vez causada por la liberación de citocinas de las células inflamatorias circundantes. La deficiencia de vitamina B_{12} podría contribuir en algunos casos, pero no es una causa considerable de la mayor parte de los casos de DSP. Algunos antirretrovirales (p. ej., didesoxicitidina, didesoxiinosina, estavudina) también son neurotóxicos y pueden causar una neuropatía sensitiva dolorosa.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria relacionada con VIH Tanto la AIDP como la CIDP pueden ser complicaciones de la infección por VIH (Patrón 1, cuadro 438-2). Por lo general, la AIDP se desarrolla al momento de la seroconversión, mientras que la CIDP puede ocurrir en cualquier momento en el curso de la infección. Las características clínicas y el EDx son indistinguibles de la AIDP o CIDP idiopáticas (se tratan en el **cap. 439**). Además del aumento en la concentración de proteínas, resulta evidente la pleocitosis linfocítica en el LCR, un hallazgo que ayuda a diferenciar esta polirradiculoneuropatía vinculada con VIH de la AIDP y CIDP idiopáticas.

Polirradiculopatía progresiva relacionada con VIH Es posible que los pacientes con sida desarrollen una polirradiculoneuropatía lumbosacra aguda y progresiva, casi siempre secundaria a la infección por citomegalovirus (CMV) (Patrón 4, cuadro 438-2). Los individuos experimentan dolor radicular intenso, entumecimiento y debilidad en las piernas, casi siempre asimétrico. El LCR es anormal, con aumento de proteínas, descenso en la concentración de glucosa y pleocitosis neutrofílica notoria. Los estudios EDx revelan datos de degeneración axónica activa. La polirradiculoneuropatía puede mejorar con el tratamiento antiviral.

Mononeuropatías múltiples relacionadas con VIH También pueden desarrollarse mononeuropatías múltiples en los pacientes con VIH, casi siempre en presencia de sida. Ocurre debilidad, entumecimiento, parestesias y dolor en la distribución de los nervios afectados (Patrón 3, cuadro 438-2). Las biopsias nerviosas revelan degeneración axónica con vasculitis necrosante o inflamación perivascular. Está indicado el tratamiento con glucocorticoides para la vasculitis causada de manera directa por el VIH.

Neuronopatía/ganglionopatía sensitiva relacionada con VIH La ganglionitis de la raíz dorsal es una complicación muy rara de la infección por VIH y la neuronopatía puede ser la manifestación inicial. Los pacientes desarrollan ataxia sensitiva similar a la neuronopatía y ganglionopatía sensitiva idiopática (Patrón 9, cuadro 438-2). Los NCS revelan amplitudes disminuidas o ausencia de potenciales de acción en los nervios sensitivos (SNAP, *sensory nerve action potentials*).

VIRUS DEL HERPES VARICELA-ZÓSTER

La neuropatía periférica de la infección por virus del herpes varicela-zóster (HVZ) se debe a la reactivación del virus latente o por una infección primaria **(cap. 188)**. Dos tercios de las infecciones en los adultos se caracterizan por zóster dérmico, con dolor intenso y parestesias en un dermatoma, seguidos 1 o 2 semanas después por exantema vesicular en la misma distribución (Patrón 3, cuadro 438-2). Entre 5 y 30% de los pacientes tiene debilidad de los músculos inervados por las raíces correspondientes al dermatoma donde se distribuyen las lesiones cutáneas. Alrededor del 25% de los sujetos afectados tiene dolor continuo (neuralgia posherpética, PHN). Un estudio clínico extenso demostró que la vacunación contra este virus disminuye la incidencia de herpes zóster en 51% y la incidencia de PHN en 67%. El tratamiento de la neuralgia posherpética es sintomático (cuadro 438-6).

CITOMEGALOVIRUS

El CMV puede causar polirradiculopatía lumbosacra aguda y mononeuropatías múltiples en personas infectadas con VIH o con otros estados de inmunodeficiencia (Patrón 4, cuadro 438-2) **(cap. 190)**.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

La infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) se vincula con GBS, neuropatías craneales, mononeuropatía múltiple, plexopatía braquial, radiculoplexopatía lumbosacra y neuronopatías sensitivas (Patrones 1, 3, 4 y 9, cuadro 438-2) **(cap. 189)**.

VIRUS DE HEPATITIS

Las hepatitis B y C pueden causar mononeuropatías múltiples secundarias a vasculitis, AIDP o CIDP (Patrones 1 y 3, cuadro 438-2) **(cap. 334)**.

NEUROPATÍAS RELACIONADAS CON NEOPLASIAS MALIGNAS

Los pacientes con neoplasias malignas pueden desarrollar neuropatías por 1) efecto directo del cáncer por invasión o compresión de nervios; 2) efecto remoto o paraneoplásico; 3) efecto tóxico del tratamiento, o 4) consecuencia de la afectación inmunitaria causada por los inmunodepresores. La neoplasia maligna más frecuente en estos casos es el cáncer pulmonar, aunque las neuropatías también son complicaciones del carcinoma de mama, ovario, estómago, colon, recto y otros órganos, incluido el sistema linfoide.

NEURONOPATÍA/GANGLIONOPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA

La encefalomielitis paraneoplásica/neuronopatía sensitiva (PEM/SN) casi siempre es complicación del cáncer pulmonar microcítico **(cap. 90)**. Por lo general, los pacientes presentan entumecimiento y parestesias en la parte distal de las extremidades, a menudo asimétricas. El inicio puede ser agu-

do o insidioso y progresivo. La pérdida prominente de la propiocepción causa ataxia sensitiva (Patrón 9, cuadro 438-2). En ocasiones hay debilidad, casi siempre secundaria a mielitis relacionada, neuronopatía motora o síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS) concurrente. Muchos pacientes también experimentan confusión, pérdida de memoria, depresión, alucinaciones, convulsiones o ataxia cerebelosa. En el LCR o en el suero de la mayoría de los pacientes con PEM/SN paraneoplásica existen anticuerpos antineuronales policlonales (IgG) dirigidos contra una proteína de 35 a 40 kDa o un complejo de proteínas. El LCR puede ser normal o mostrar ligera pleocitosis linfocítica leve y aumento de proteínas. Es probable que la PEM/SN sea resultado de la similitud antigénica entre proteínas expresadas en las células tumorales y en las células neuronales, lo que genera una respuesta inmunitaria dirigida contra ambos tipos celulares. El tratamiento del cáncer subyacente casi nunca modifica la evolución de la PEM/SN. Sin embargo, algunos pacientes mejoran después del tratamiento del tumor. Desafortunadamente, la plasmaféresis, la inmunoglobulina intravenosa y los inmunodepresores no producen beneficio alguno.

NEUROPATÍA SECUNDARIA A LA INFILTRACIÓN TUMORAL

Las células malignas, en particular la leucemia y el linfoma, pueden infiltrar los nervios craneales y periféricos, lo que causa mononeuropatía, mononeuropatía múltiple, polirradiculopatía, plexopatía o incluso polineuropatía distal simétrica generalizada o proximal y distal (Patrones 1, 2, 3 y 4, cuadro 438-2). La neuropatía relacionada con la infiltración tumoral a menudo es dolorosa; puede ser la manifestación inicial del cáncer o el síntoma que anuncia una recaída. La neuropatía puede mejorar con el tratamiento de la leucemia o el linfoma subyacentes o con glucocorticoides.

NEUROPATÍA COMO COMPLICACIÓN DEL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Los pacientes que se someten a trasplante de médula ósea (BMT, *bone marrow transplantation*) pueden desarrollar neuropatías por los efectos tóxicos del tratamiento antineoplásico, radiación, infección o por una respuesta autoinmunitaria dirigida contra los nervios periféricos. La neuropatía periférica en el BMT a menudo se relaciona con enfermedad injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*). La GVHD crónica comparte muchas características con diversos trastornos autoinmunitarios y es posible que una respuesta inmunitaria dirigida contra los nervios periféricos sea la causa. Los pacientes con GVHD crónica pueden desarrollar neuropatías craneales, polineuropatías sensitivomotoras, mononeuropatías múltiples y neuropatías periféricas generalizadas graves parecidas a AIDP o CIDP (Patrones 1, 2 y 3, cuadro 438-2). Es posible que la neuropatía mejore si se intensifica el tratamiento inmunodepresor o inmunomodulador y se resuelve la enfermedad de injerto contra hospedador.

LINFOMA

Los linfomas pueden causar neuropatía por infiltración o por compresión directa de los nervios o por un proceso paraneoplásico. La neuropatía puede ser sensitiva o motora pura, pero lo más frecuente es que sea sensitivomotora. El tipo de afectación puede ser simétrico, asimétrico o multifocal y la evolución puede ser aguda, progresiva gradual o con remisiones y exacerbaciones (Patrones 1, 2 y 3, cuadro 438-2). Los datos EDx son compatibles con un proceso axónico o desmielinizante. El LCR muestra pleocitosis linfocítica e incremento de proteína. La biopsia nerviosa muestra células inflamatorias endoneurales en los casos de origen infiltrativo y paraneoplásico. Una población monoclonal de células sugiere invasión linfomatosa. Es probable que la neuropatía responda al tratamiento del linfoma subyacente o a los tratamientos inmunomoduladores.

MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple (MM) casi siempre se manifiesta entre el quinto y séptimo decenios de edad con fatiga, dolor óseo, anemia e hipercalcemia **(cap. 107)**. Las características clínicas y EDx de la neuropatía se encuentran hasta en 40% de los pacientes. El tipo más frecuente es el de una polineuropatía distal, axónica, sensitiva o sensitivomotora (Patrón 2, cuadro 438-2). Con menor frecuencia se desarrolla una polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica (véase POEMS, **cap. 439**). El MM puede complicarse por polineuropatía amiloide y debe considerarse en personas con parestesias dolorosas; pérdida de sensibilidad a pinchazos y discriminación de temperatura; disfunción autónoma (sugestiva de una neuropatía de fibras pequeñas) y síndrome del túnel del carpo. Los plasmacitomas crecientes pueden comprimir también los pares craneales y las raíces espinales. Es posible identificar en el suero o la orina una proteína monoclonal, casi siempre compuesta por cadenas pesadas γ o μ o por cadenas ligeras κ. Por lo general, los estudios EDx muestran amplitudes disminuidas con latencias distales normales o sólo un poco anormales y velocidad de conducción baja. Es frecuente que haya una neuropatía mediana superpuesta en la muñeca. Se puede realizar biopsia del panículo adiposo abdominal, recto o nervio sural para buscar depósitos amiloides. Por desgracia, el tratamiento del MM subyacente no suele influir en la evolución de la neuropatía.

NEUROPATÍAS RELACIONADAS CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE IMPORTANCIA INCIERTA (CAP. 439)

Neuropatías tóxicas secundarias a tratamientos farmacológicos

Muchas de las farmacoterapias comúnmente usadas pueden causar neuropatía tóxica **(cuadro 438-7)**. Los mecanismos por los cuales los fármacos causan neuropatías varían, al igual que el tipo específico de neuropatía que producen. El riesgo de desarrollar una neuropatía tóxica o una más grave parece más alto en pacientes con neuropatía preexistente (p. ej., síndrome de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía diabética) y los que toman otros fármacos con capacidad neurotóxica (p. ej., nitrofurantoína, isoniazida, disulfiram, piridoxina). Por lo general, los tratamientos farmacológicos causan neuropatía axónica dependiente de longitud o neuronopatía/ganglionopatía sensitivas, más que motoras (Patrones 2 y 9, cuadro 438-2).

OTRAS NEUROPATÍAS TÓXICAS

Las neuropatías pueden ser complicaciones de los efectos tóxicos de varios fármacos y otras exposiciones ambientales **(cuadro 438-8)**. En la presente sección se describen las neuropatías más frecuentes relacionadas con estos fármacos.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

La cloroquina y la hidroxicloroquina pueden causar miopatía tóxica caracterizada por debilidad proximal, indolora, de progresión lenta, con atrofia, más grave en las piernas que en los brazos. Además, también puede desarrollarse la neuropatía con o sin miopatía, lo que causa pérdida sensitiva y debilidad distal. La "neuromiopatía" casi siempre aparece en pacientes que toman 500 mg al día durante 1 año o más, pero existen informes con dosis de sólo 200 mg al día. Por lo general, la concentración sérica de CK se eleva por la miopatía superpuesta. Los NCS revelan disminución ligera en las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva, con reducción leve a moderada en las amplitudes, aunque los resultados pueden ser normales en pacientes que sólo tienen miopatía. La EMG demuestra potenciales de acción musculares (MUAP, *muscle action potentials*) miopáticos, aumento en la actividad de inserción en forma de ondas agudas positivas, potenciales de fibrilación y miotónicos ocasionales, sobre todo en músculos proximales. En los músculos más distales se encuentran MUAP neurógenos y reclutamiento disminuido. La biopsia nerviosa demuestra vacuolas autofágicas dentro de las células de Schwann; también puede haber vacuolas en la biopsia muscular. No se conoce la base patógena de la neuropatía, pero es probable que se relacione con las propiedades anfifílicas del fármaco. Estos compuestos tienen regiones hidrófobas e hidrófilas que les permiten interactuar con los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares y organelos. Es factible que los complejos de fármaco y lípido sean resistentes a la digestión mediante enzimas lisosómicas, lo que conduce a la formación de vacuolas autofágicas llenas con detritos mieloides que a su vez podrían causar degeneración de nervios y fibras musculares. Los signos y síntomas de la neuropatía y miopatía casi siempre son reversibles después de suspender el fármaco.

AMIODARONA

La amiodarona puede causar una neuromiopatía similar a la producida por cloroquina e hidroxicloroquina. La neuromiopatía casi siempre aparece después de tomar el fármaco por 2 o 3 años. La biopsia nerviosa demuestra una combinación de desmielinización segmentaria y pérdida axónica. La microscopia electrónica revela inclusiones laminares o densas en las células de Schwann, pericitos y endoteliocitos. Las inclusiones en las biopsias de músculos y nervios persisten hasta 2 años después de suspender el fármaco.

COLQUICINA

La colquicina también puede causar neuromiopatía. Por lo general, los pacientes experimentan debilidad proximal, así como entumecimiento y hormigueo en la parte distal de las extremidades. Las pruebas EDx revelan

CUADRO 438-7 Neuropatías tóxicas secundarias a tratamiento antineoplásico

FÁRMACO	MECANISMO DE NEUROTOXICIDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HISTOPATOLOGÍA NERVIOSA	EMG/NCS
Alcaloides de la pervinca (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina)	Interfieren con el ensamble de microtúbulos axónicos; afectan el transporte axónico	Simétrica, SM, PN de fibras pequeñas/grandes; síntomas autónomos frecuentes; neuropatías craneales infrecuentes	Degeneración axónica de fibras mielinizadas y no mielinizadas; cúmulos de regeneración, desmielinización segmentaria mínima	PN sensitivomotora axónica; desnervación distal en la EMG; QST anormal, sobre todo percepción vibratoria
Cisplatino	Daño preferente a los ganglios de la raíz dorsal: ¿se une y forma enlaces cruzados con DNA? ¿Inhibe síntesis de proteínas? ¿Afecta transporte axónico?	Neuronopatía sensitiva de predominio en fibras grandes; ataxia sensitiva	Pérdida de fibras mielinizadas y no mielinizadas grandes > pequeñas; degeneración axónica con cúmulos pequeños de fibras en regeneración; desmielinización segmentaria secundaria	SNAP de baja amplitud o inexistentes con CMAP y EMG normales; QST anormal, sobre todo la percepción vibratoria
Taxanos (paclitaxel, docetaxel)	Favorece ensamble de microtúbulos axónicos; interfiere con transporte axónico	PN simétrica, de predominio sensitivo; las modalidades de fibras grandes más afectadas que las de fibras pequeñas	Pérdida de fibras mielinizadas y no mielinizadas grandes > pequeñas; degeneración axónica con pequeños cúmulos de fibras en regeneración; desmielinización segmentaria secundaria	PN sensitivomotora axónica; desnervación distal en la EMG; QST anormal, sobre todo la percepción vibratoria
Suramina				
PN axónica	Desconocida; ¿inhibición de unión con factor de crecimiento neurotrófico? ¿Almacenamiento lisosómico neuronal?	PN simétrica, dependiente de longitud, predominio sensitivo	Ninguna descrita	Anomalías consistentes con PN SM axónica
PN desmielinizante	Desconocido; ¿efectos inmunomoduladores?	PN subaguda SM con debilidad proximal y distal difusa; arreflexia; aumento de proteína en LCR	Pérdida de fibras mielinizadas grandes y pequeñas con desmielinización primaria y degeneración axónica secundaria; infiltrados ocasionales de células inflamatorias en epineuro y endoneuro	Manifestaciones sugestivas de PN sensitivomotora desmielinizante adquirida (p. ej., CV lenta, latencias distales y latencias de onda F prolongadas, bloqueo de conducción, dispersión temporal)
Citarabina (ARA-C)	Desconocido; ¿toxicidad selectiva a células de Schwann? ¿Efectos inmunomoduladores?	Síndrome similar a GBS; neuropatía sensitiva pura; plexopatía braquial	Pérdida de fibras mielinizadas; degeneración axónica; desmielinización segmentaria; sin inflamación	PN axónica, desmielinizante o SM mixta; desnervación en la EMG
Etopósido (VP-16)	Desconocido, ¿toxicidad selectiva a los ganglios de la raíz dorsal?	PN dependiente de longitud, predominio sensitivo; neuropatía autónoma	Ninguna descrita	Anomalías consistentes con PN sensitivomotora axónica
Bortezomib	Desconocido	PN dependiente de la longitud, sensitiva, con predominio en fibras pequeñas	No publicada	Anomalías consistentes con neuropatía sensitiva axónica, con afectación temprana de fibras pequeñas (estudios autónomos anormales)

CMAP, potencial de acción muscular compuesto; LCR, Líquido cefalorraquídeo; CV, velocidades de conducción; EMG, electromiografía; GBS, síndrome de Guillain-Barré; NCS, estudios de conducción nerviosa; PN, polineuropatía; QST, pruebas sensitivas cuantitativas; SM, sensitivomotora; SNAP, potencial de acción en los nervios sensitivos.

Fuente: Tomado de Amato y Russell: Neuromuscular Disease. New York, McGraw-Hill, 2016.

características de polineuropatía axónica. La biopsia muscular revela miopatía vacuolar, mientras que los nervios sensitivos tienen degeneración axónica. La colquicina inhibe la polimerización de la tubulina en los microtúbulos. Es probable que la interrupción de los microtúbulos altere el desplazamiento intracelular de proteínas importantes, nutrimentos y productos de desecho en los músculos y nervios.

TALIDOMIDA

La talidomida es un fármaco inmunomodulador usado para tratar el mieloma múltiple, GVHD, lepra y otros trastornos autoinmunitarios. La talidomida tiene efectos teratógenos graves, además de causar neuropatía periférica que limita la dosis. Los pacientes desarrollan entumecimiento, hormigueo doloroso y molestia ardorosa en los pies y manos, con menor frecuencia hay debilidad muscular y atrofia. Incluso luego de suspender el fármaco durante 4 a 6 años, hasta 50% de los pacientes tiene síntomas significativos. Los NCS demuestran amplitudes disminuidas o ausencia completa de SNAP, con velocidad de conducción conservada, cuando puede obtenerse. Los NCS motores casi siempre son normales. La biopsia nerviosa revela pérdida de fibras mielinizadas de diámetro grande y degeneración axónica. Hay informes de degeneración de las células del ganglio de la raíz dorsal en la autopsia.

TOXICIDAD POR PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

La piridoxina es una vitamina esencial que actúa como coenzima en la transaminación y descarboxilación. Sin embargo, en dosis altas (116 mg/día) puede causar neuropatía sensitiva grave con disestesias y ataxia sensitiva. Los NCS revelan ausencia o disminución marcada de amplitudes de SNAP, con conservación relativa de CMAP. La biopsia nerviosa revela pérdida axónica de fibras de todos los diámetros. En modelos animales se ha informado la pérdida de células del ganglio de la raíz dorsal con la degeneración subsiguiente de los haces sensitivos periféricos y centrales.

ISONIAZIDA

Uno de los efectos secundarios más frecuentes de la isoniazida (INH) es la neuropatía periférica. Las dosis estándar de este fármaco (3 a 5 mg/kg al día) se acompañan de una incidencia de neuropatía de 2%, mientras que la neuropatía se desarrolla al menos en 17% de los pacientes que toman más de 6 mg/kg al día. Los individuos ancianos, desnutridos y con "acetilación lenta" tienen mayor riesgo de neuropatía. La INH inhibe la piridoxal fosfocinasa, lo que causa deficiencia de piridoxina y la neuropatía. La administración profiláctica de 100 mg al día de piridoxina evita la neuropatía.

ANTIRRETROVIRALES

En el tratamiento de la infección por VIH se utilizan los análogos de nucleósido zalcitabina (didesoxicitidina o ddC), didanosina (didesoxiinosina o ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) y el nucleósido antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*). Uno de los principales efectos limitantes de la dosis de estos fármacos es una neuropatía de predominio sensitivo, dependiente de la longitud, dolorosa y simétrica (Patrón 2, cuadro 438-2). La zalcitabina (ddC) es el más estudiado de los análogos nucleosídicos y en dosis mayores de 0.18 mg/kg al día se acompaña de ardor intenso y dolores lancinantes en pies y manos de inicio subagudo. Los NCS revelan disminución de las amplitudes de los SNAP, con resultados motores normales. Los análogos nu-

CUADRO 438-8 Neuropatías tóxicas

FÁRMACO	MECANISMO DE NEUROTOXICIDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HISTOPATOLOGÍA NERVIOSA	EMG/NCS
Misonidazol	Desconocido	Parestesias dolorosas y pérdida de modalidades sensitivas de fibras grandes y pequeñas, a veces debilidad distal con patrón dependiente de longitud	Degeneración axónica de fibras mielinizadas grandes, desmielinización segmentaria	SNAP de baja amplitud o inexistentes, con amplitudes de CMAP normales o sólo un poco bajas
Metronidazol	Desconocido	Parestesias dolorosas y pérdida de modalidades sensitivas de fibras grandes y pequeñas, a veces debilidad distal con patrón dependiente de longitud	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes, con CMAP normales
Cloroquina e hidroxicloroquina	Las propiedades anfifílicas pueden generar complejos de fármaco y lípido indigeribles y que causan acumulación en las vacuolas autofágicas	Pérdida de modalidades sensitivas de fibras grandes y pequeñas, debilidad distal con patrón dependiente de la longitud; la miopatía superpuesta puede causar debilidad proximal	Degeneración axónica con vacuolas autofágicas en nervios y fibras musculares	SNAP de baja amplitud o inexistentes, con amplitud de CMAP normal o reducida; desnervación distal en la EMG; irritabilidad y MUAP de apariencia miopática proximales en pacientes con miopatía tóxica superpuesta
Amiodarona	Las propiedades anfifílicas pueden generar complejos de fármaco y lípido indigeribles y que causan acumulación en las vacuolas autofágicas	Parestesias y dolor con pérdida de modalidades sensitivas de fibras grandes y pequeñas y debilidad distal con patrón dependiente de la longitud; la miopatía superpuesta puede causar debilidad proximal	Degeneración axónica y desmielinización segmentaria con inclusiones mieloides en nervios y fibras musculares	SNAP de baja amplitud o inexistentes, con amplitud de CMAP normal o reducida; también puede haber descenso marcado en la CV; desnervación distal en la EMG; irritabilidad y MUAP de apariencia miopática proximales en pacientes con miopatía tóxica superpuesta
Colquicina	Inhibe la polimerización de tubulina en microtúbulos y afecta el flujo axoplásmico	Entumecimiento y parestesias con pérdida de modalidades de fibras grandes en forma dependiente de la longitud; la miopatía superpuesta puede causar debilidad proximal, además de la distal	La biopsia nerviosa demuestra degeneración axónica; la biopsia muscular revela fibras con vacuolas	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas; irritabilidad y MUAP proximales de apariencia miopática en pacientes con miopatía tóxica superpuesta
Podofilina	Se une con los microtúbulos y afecta el flujo axoplásmico	Pérdida sensitiva, hormigueo, debilidad muscular y disminución de los reflejos musculares de estiramiento con patrón dependiente de la longitud; neuropatía autonómica	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Talidomida	Desconocido	Entumecimiento, hormigueo y dolor ardoroso, debilidad con patrón dependiente de la longitud	Degeneración axónica; estudios de autopsia revelan degeneración de los ganglios de la raíz dorsal	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Disulfiram	Acumulación de neurofilamentos y flujo axoplásmico alterado	Entumecimiento, hormigueo y dolor ardoroso con patrón dependiente de la longitud	Degeneración axónica con acumulación de neurofilamentos en los axones	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Dapsona	Desconocido	Debilidad distal que puede avanzar a los músculos proximales, pérdida sensitiva	Degeneración axónica y desmielinización segmentaria	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Leflunomida	Desconocido	Parestesias y entumecimiento con patrón dependiente de la longitud	Desconocida	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Nitrofurantoína	Desconocido	Entumecimiento, parestesias dolorosas y debilidad grave que puede simular GBS	Degeneración axónica; estudios de autopsia revelan degeneración de ganglios de la raíz dorsal y células del asta anterior	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Piridoxina (vitamina B_6)	Desconocido	Disestesias y ataxia sensitiva; modalidades sensitivas de fibras grandes afectadas en la exploración	Pérdida marcada de los axones y cuerpos celulares de neuronas sensitivas en los ganglios de la raíz dorsal	SNAP de baja amplitud o inexistentes
Isoniazida	Inhibe la fosfocinasa de piridoxal, lo que causa deficiencia de piridoxina	Disestesias y ataxia sensitiva; modalidades sensitivas de fibras grandes alteradas en la exploración	Pérdida marcada de axones y cuerpos celulares sensitivos en los ganglios de la raíz dorsal, degeneración de las columnas dorsales	SNAP de baja amplitud o inexistentes, los CMAP afectados en menor medida
Etambutol	Desconocido	Entumecimiento con pérdida de modalidades de fibras grandes en la exploración	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes
Antinucleósidos	Desconocido	Disestesia y ataxia sensitiva; modalidades sensitivas de fibras grandes alteradas en la exploración	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes
Difenilhidantoinato	Desconocido	Entumecimiento con pérdida de modalidades de fibras grandes en la exploración	Degeneración axónica y desmielinización segmentaria	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas

(*continúa*)

CUADRO 438-8 Neuropatías tóxicas (*continuación*)

FÁRMACO	MECANISMO DE NEUROTOXICIDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HISTOPATOLOGÍA NERVIOSA	EMG/NCS
Litio	Desconocido	Entumecimiento con pérdida de modalidades de fibras grandes en la exploración	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Acrilamida	Desconocido; tal vez por transporte axónico alterado	Entumecimiento con pérdida de modalidades de fibras grandes en la exploración; ataxia sensitiva; debilidad distal leve	Degeneración de axones sensitivos en nervios periféricos y columnas posteriores, haces espinocerebelares, cuerpos mamilares, cintillas ópticas y haces corticoespinales en el SNC	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Disulfuro de carbono	Desconocido	Entumecimiento y hormigueo dependientes de la longitud con debilidad distal leve	Inflamación axónica con acumulación de neurofilamentos	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Óxido de etileno	Desconocido; puede actuar como alquilante y unirse con DNA	Entumecimiento y hormigueo dependiente de la longitud; puede haber debilidad distal leve	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Organofosforados	Se unen e inhiben la esterasa de nervios blanco	Las manifestaciones tempranas son las del bloqueo neuromuscular con debilidad generalizada; más tarde hay PN sensitivomotora axónica	Degeneración axónica con degeneración del fascículo grácil y haces corticoespinales	Temprano: disparos repetidos de CMAP y descenso con estimulación nerviosa repetitiva. Tardío: PN sensitivomotora axónica
Hexacarbonos	Desconocido; puede formar enlaces cruzados covalentes entre los neurofilamentos	PN sensitivomotora aguda grave que puede simular GBS	Degeneración axónica y axones gigantes hinchados con neurofilamentos	Manifestaciones de PN axónica mixta, PN sensitivomotora axónica desmielinizante o ambas; amplitudes reducidas, latencias distales prolongadas, bloqueo de conducción y descenso de CV
Plomo	Desconocido; tal vez interfiera con las mitocondrias	Encefalopatía; neuropatía motora (a menudo parece neuropatía radial con caída de muñeca y dedos); neuropatía autónoma; coloración negra azulada de encías	Degeneración axónica de axones motores	Reducción de amplitudes de CMAP con desnervación activa en la EMG
Mercurio	Desconocido; podría combinarse con grupos sulfhidrilo	Dolor abdominal y síndrome nefrótico; encefalopatía; ataxia; parestesias	Degeneración axónica; degeneración de ganglios de la raíz dorsal, corteza calcarina y cerebelar	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Talio	Desconocido	Encefalopatía; síntomas sensitivos dolorosos; pérdida leve de sensibilidad a vibración; puede haber debilidad distal o generalizada; neuropatía autónoma; alopecia	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Arsénico	Desconocido; tal vez se combine con grupos sulfhidrilo	Molestia abdominal; dolor ardoroso y parestesias; debilidad generalizada; insuficiencia autónoma; puede simular GBS	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas; puede haber datos de desmielinización; latencias distales prolongadas y disminución de CV
Oro	Desconocido	Parestesias distales y reducción de todas las modalidades sensitivas	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes

CMAP, Potencial de acción motor compuesto; CV, velocidad de conducción; EMG, electromiografía; GBS, síndrome de Guillain-Barré; MUAP, potencial de acción muscular; NCS, estudios de conducción nerviosa; PN, polineuropatía; SM, sensitivomotora; SNAP, potencial de acción de nervios sensitivos.

Fuente: A partir de Amato y Russell: Neuromuscular Disease. New York, McGraw-Hill, 2016

cleosídicos inhiben la DNA polimerasa mitocondrial y se sospecha que esta es la base patógena de la neuropatía. Debido a un "efecto de inercia", es probable que continúe la agravación incluso 2 o 3 semanas después de suspender el fármaco. Luego de reducir la dosis se observa mejoría de la neuropatía en la mayoría de los pacientes después de varios meses (tiempo medio cercano a 10 semanas).

NEUROPATÍA POR HEXACARBONOS (*n*-HEXANO, METIL *n*-BUTILCETONA) O DE INHALADORES DE PEGAMENTO

El *n*-hexano y la metil *n*-butilcetona son solventes orgánicos industriales insolubles en agua que también se encuentran en algunos pegamentos. La exposición por inhalación, ya sea accidental o intencional (inhaladores de pegamento) o por absorción cutánea puede causar una polineuropatía sensitiva y motora subaguda grave (Patrón 2, cuadro 438-2). Los NCS demuestran amplitudes disminuidas de los SNAP y CMAP, con CV un poco lentas. La biopsia nerviosa revela pérdida de fibras mielinizadas y axones gigantes llenos con neurofilamentos de 10 nm. La exposición a hexacarbonos genera enlaces cruzados covalentes entre los neurofilamentos axónicos, lo que hace que se agreguen, altera el transporte axónico, produce edema de los axones y su degeneración final.

PLOMO

La neuropatía por plomo es poco común, pero puede encontrarse en niños que ingieren pinturas con plomo de manera accidental en edificios antiguos, también en trabajadores industriales expuestos a productos con plomo. La forma de presentación más frecuente de la intoxicación con plomo es una encefalopatía, aunque también puede haber síntomas y signos de neuropatía de predominio motor. La neuropatía se caracteriza por debilidad de inicio insidioso y progresivo, casi siempre comienza en los brazos y afecta en especial los extensores de la muñeca y dedos, parecida a una neuropatía radial. La sensibilidad casi siempre se conserva, pero es posible que se afecte el sistema nervioso autónomo (Patrones 2, 3 y 10, cuadro 438-2). Las pruebas de laboratorio revelan anemia hipocrómica con punteado basófilo en los eritrocitos, aumento en la concentración de plomo y de coproporfirina en suero. La recolección de la orina de 24 h de-

muestra la excreción elevada de plomo. Los NCS muestran disminución de las amplitudes de los CMAP, mientras que los SNAP permanecen normales. Es posible que la base patógena se relacione con el metabolismo anormal de la porfirina. El principio terapéutico principal es eliminar la fuente de exposición. La quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) disódico de calcio, antilewisita británica (BAL) y penicilamina tiene eficacia variable.

MERCURIO

La toxicidad por mercurio puede ser resultado de la exposición a mercuriales orgánicos o inorgánicos. La intoxicación por mercurio se presenta con parestesias en manos y pies que progresan en sentido proximal, pueden afectar la cara y la lengua. También puede haber debilidad motora. Los síntomas del SNC a menudo enmascaran la neuropatía. Los datos EDx muestran rasgos predominantes de una polineuropatía sensitivomotora axónica. Parece que el sitio principal de anomalía neuromuscular son los ganglios de la raíz dorsal. La base del tratamiento es la eliminación de la fuente de exposición.

TALIO

El talio puede encontrarse en forma monovalente o trivalente y se emplea sobre todo como raticida. Por lo general, la neuropatía tóxica se manifiesta por parestesias ardorosas de los pies, dolor abdominal y vómito. Es posible que haya aumento de la sed, trastornos del sueño y comportamiento psicótico. En la primera semana se observa pigmentación del pelo, un exantema parecido al acné en la región malar e hiperreflexia. Para la segunda y tercera semanas se observa inestabilidad autónoma con labilidad de la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea. También hay hiporreflexia y alopecia, pero es posible que no sean evidentes hasta 3 o 4 semanas después de la exposición. En la intoxicación grave hay debilidad proximal y afectación de los pares craneales. Algunos pacientes requieren ventilación mecánica por daño de los músculos respiratorios. La dosis letal de talio es variable, cambia de 8 a 15 mg/kg de peso corporal. La muerte puede producirse menos de 48 h después de una dosis muy grande. Los NCS muestran características predominantes de una polineuropatía sensitivomotora axónica. En la intoxicación aguda puede ser efectivo el ferrocianuro férrico de potasio II para prevenir la absorción intestinal de talio, pero no produce ningún beneficio una vez que el talio se absorbe. Desafortunadamente, los quelantes no son muy eficaces. La diuresis adecuada es indispensable para eliminar el talio del cuerpo sin aumentar la disponibilidad del talio sérico hacia los tejidos.

ARSÉNICO

Éste es otro metal pesado que puede causar polineuropatía tóxica sensitivomotora. La neuropatía se manifiesta de 5 a 10 días después de la ingestión de arsénico y evoluciona durante varias semanas, a veces simula GBS. Los síntomas de presentación casi siempre comienzan en forma súbita con molestia abdominal, náusea, vómito, dolor y diarrea, seguidos varios días después de dolor ardoroso en pies y manos. La exploración de la piel puede ayudar al diagnóstico, ya que la pérdida de la capa epidérmica superficial produce regiones con aumento o disminución de la pigmentación cutánea varias semanas después de la exposición o cuando se ingieren concentraciones bajas por periodos prolongados. Las líneas de Mee, que son transversales en la base de las uñas de manos o pies, se tornan claras únicamente hasta 1 o 2 meses después de la exposición. Es posible observar múltiples líneas de Mee en pacientes con uñas largas que tuvieron exposición crónica al arsénico. Las líneas de Mee no son específicas para la toxicidad por arsénico, también pueden encontrarse después de la intoxicación con talio. Como el arsénico se elimina pronto de la sangre, su concentración sérica no tiene utilidad diagnóstica. Sin embargo, la concentración de arsénico se eleva en orina, pelo y uñas de las personas expuestas. Es frecuente la anemia con punteado de los eritrocitos; a veces hay pancitopenia y anemia aplásica. Es posible encontrar aumento de las proteínas en el LCR sin pleocitosis; esto conduce al diagnóstico erróneo de GBS. Por lo general, los NCS sugieren polineuropatía sensitivomotora axónica, aunque puede haber rasgos de desmielinización. La terapia quelante con BAL tiene resultados anómalos, por lo que no suele recomendarse.

NEUROPATÍAS DE CAUSA NUTRICIONAL

COBALAMINA (VITAMINA B_{12})

La anemia perniciosa es la causa más frecuente de deficiencia de cobalamina. Otras causas incluyen deficiencia dietética (vegetarianos), gastrectomía, cirugía de derivación gástrica, enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia pancreática, crecimiento bacteriano excesivo y tal vez antagonistas de los receptores H_2 e inhibidores de la bomba de protones. Una causa menospreciada de deficiencia de cobalamina es su malabsorción alimentaria. Por lo general, esto ocurre en ancianos y se debe a la incapacidad para absorber en forma adecuada la cobalamina de la proteína alimentaria. En una cantidad considerable de sujetos con deficiencia de cobalamina no se identifica una causa. El uso de óxido nitroso como anestésico o en forma recreativa puede producir neuropatía por deficiencia aguda de cobalamina y degeneración combinada subaguda.

Las quejas de entumecimiento de manos casi siempre aparecen antes que se noten las parestesias en las extremidades inferiores. Existe pérdida sensitiva preferente de las fibras grandes que afecta la propiocepción y la vibración, pero se conservan las modalidades transmitidas por las fibras pequeñas; la marcha inestable refleja la ataxia sensitiva. Estas manifestaciones, junto con la hiperreflexia difusa y ausencia de reflejos de Aquiles, deben enfocar la atención a la posibilidad de deficiencia de cobalamina (Patrones 2 y 6, cuadro 438-2). Puede presentarse atrofia óptica y, en casos graves, cambios conductuales que van desde la irritabilidad leve y olvidos, hasta la demencia grave y psicosis franca. Es infrecuente el cuadro clínico completo de degeneración combinada subaguda. Es posible que no haya manifestaciones del SNC, en especial signos piramidales; en realidad algunos pacientes sólo tienen manifestaciones de neuropatía periférica.

Los datos EDx muestran neuropatía sensitivomotora axónica. La afectación del SNC produce latencias anormales de los potenciales evocados somatosensitivos y visuales. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de la concentración baja de cobalamina sérica. Hasta 40% de los pacientes carece de anemia y macrocitosis. Se elevan las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína sérica, los metabolitos que se acumulan cuando se bloquean las reacciones dependientes de cobalamina. Existen anticuerpos contra el factor intrínseco en casi 60% y anticuerpos contra las células parietales en cerca del 90% de los sujetos con anemia perniciosa.

La deficiencia de cobalamina puede tratarse con varios regímenes. Uno típico consiste en 1 000 μg de cianocobalamina IM cada semana por 1 mes y luego cada mes. Los pacientes con malabsorción de la cobalamina alimentaria pueden absorberla en su forma libre, por lo que pueden tratarse con complementos orales. Una dosis oral de 1 000 μg al día debe ser suficiente. El tratamiento de la deficiencia de cobalamina casi nunca revierte del todo las manifestaciones clínicas, al menos 50% de los pacientes tiene cierto déficit neurológico permanente.

DEFICIENCIA DE TIAMINA

La deficiencia de tiamina (vitamina B_1) es una causa poco común de neuropatía periférica en países desarrollados. Ahora es más frecuente encontrarla como consecuencia del abuso crónico de alcohol, vómito recurrente, nutrición parenteral total y cirugía bariátrica. La polineuropatía por deficiencia de tiamina puede ocurrir en adultos jóvenes normales y sanos que no abusan del alcohol, pero llevan una dieta restrictiva exagerada. La tiamina es hidrosoluble. Se encuentra en la mayor parte de los tejidos animales y vegetales, pero sus principales fuentes son cereales integrales, germen de trigo, levadura, harina de soya y carne de cerdo. Beriberi significa "no puedo, no puedo" en cingalés, el idioma de los nativos de lo que alguna vez fue parte de las Indias Holandesas Orientales (ahora Sri Lanka). El *beriberi seco* se refiere a los síntomas neuropáticos. El término *beriberi húmedo* se usa cuando predominan las manifestaciones cardiacas (en referencia al edema). El beriberi era relativamente infrecuente hasta finales del siglo XIX, cuando se diseminó entre las personas cuya base dietética era el arroz. Este método se debió a una nueva técnica para procesamiento del arroz que eliminaba su cascarilla, lo que volvía al llamado arroz refinado deficiente de tiamina y otros nutrimentos esenciales.

Los síntomas de la neuropatía aparecen después de deficiencia prolongada. Comienzan con pérdida sensitiva leve y disestesias ardorosas en los dedos de los pies y los pies, además de calambres en las piernas. Es posible que el dolor sea el síntoma predominante. Conforme avanza el trastorno, los pacientes desarrollan manifestaciones de polineuropatía generalizada inespecífica, con pérdida sensitiva distal en pies y manos.

Las pruebas sanguíneas y urinarias para tiamina no son confiables para el diagnóstico de la deficiencia. La actividad de la transcetolasa eritrocítica y el porcentaje de aumento en la actividad (*in vitro*) después de la adición de pirofosfato de tiamina (TPP) son parámetros más precisos y confiables. Los datos EDx muestran hallazgos inespecíficos de una polineuropatía sensitivomotora. Cuando se establece o sospecha el diagnóstico de deficiencia de tiamina, debe reponerse la vitamina hasta que se restaure la alimentación adecuada. Por lo general, la tiamina se administra por vía IV o IM en dosis de 100 mg al día. Aunque la respuesta de las manifestaciones cardiacas es drástica a la reposición de tiamina, la mejoría neurológica casi siempre es más variable y menos rápida.

DEFICIENCIA DE VITAMINA E

El término *vitamina E* casi siempre se usa para el tocoferol α, el más activo de los cuatro tipos principales de vitamina E. Como la vitamina E está presente en la grasa animal, aceites vegetales y varios cereales, la deficiencia casi siempre se debe a factores distintos a la ingestión insuficiente. Por lo general, la deficiencia de vitamina E es secundaria a la malabsorción de lípidos o a trastornos infrecuentes en el transporte de la vitamina. Un trastorno hereditario es la abetalipoproteinemia, un raro trastorno autosómico dominante caracterizado por esteatorrea, retinopatía pigmentaria, acantosis y ataxia progresiva. Los pacientes con fibrosis quística también pueden tener deficiencia de vitamina E secundaria a esteatorrea. Existen formas genéticas de deficiencia aislada no acompañada de malabsorción de lípidos. La deficiencia de vitamina E también puede ser consecuencia de varios trastornos colestásicos y hepatobiliares, así como síndromes de intestino corto derivados del tratamiento quirúrgico para anomalías intestinales.

Es posible que las manifestaciones clínicas no aparezcan hasta muchos años después del inicio de la deficiencia. El inicio de los síntomas tiende a ser insidioso, la progresión es lenta. Las principales características son ataxia espinocerebelosa y polineuropatía, las que asemejan ataxia de Friedreich u otras ataxias espinocerebelosas. Existe ataxia progresiva y signos de disfunción de la columna posterior, como anomalías en la sensibilidad de la posición articular y la vibración. Debido a la polineuropatía existe hiporreflexia, pero las respuestas plantares pueden ser extensoras a causa del daño de la médula espinal (Patrones 2 y 6, cuadro 438-2). Otras manifestaciones neurológicas incluyen oftalmoplejía, retinopatía pigmentosa, ceguera nocturna, disartria, pseudoatetosis, distonía y temblor. La deficiencia de vitamina E puede presentarse como polineuropatía aislada, pero esto es muy raro. La utilidad de la medición de la vitamina E sérica en pacientes con polineuropatía aislada es muy baja; esta prueba no debe ser parte de la práctica habitual.

El diagnóstico se establece con la medición de la concentración sérica de tocoferol α. El estudio EDx muestra datos de neuropatía axónica. El tratamiento es la reposición con vitamina E oral, pero no se requieren dosis altas. Para personas con deficiencia aislada de vitamina E, el tratamiento consiste en 1 500-6 000 U/día en tomas divididas.

DEFICIENCIA DE VITAMINA B_6

La vitamina B_6 o piridoxina, puede causar manifestaciones neuropáticas por deficiencia o toxicidad. La toxicidad de la piridoxina ya se describió antes. La deficiencia de esta vitamina es más frecuente en pacientes tratados con isoniazida o hidralazina. La polineuropatía de la vitamina B_6 es inespecífica, se manifiesta como polineuropatía sensitivomotora axónica generalizada. La deficiencia puede detectarse con la prueba directa. Se sugiere la complementación con 50 a 100 mg al día de piridoxina para pacientes tratados con isoniazida o hidralazina. La misma dosis es adecuada para la reposición en casos con deficiencia nutricional.

PELAGRA (DEFICIENCIA DE NIACINA)

La pelagra se produce por deficiencia de niacina. Aunque puede encontrarse en alcohólicos, este trastorno ya casi se erradicó en la mayor parte de los países occidentales mediante el enriquecimiento del pan con niacina. Sin embargo, la pelagra todavía es un problema en diversas regiones subdesarrolladas, sobre todo en Asia y África, donde el maíz es la principal fuente de carbohidratos. Las manifestaciones neurológicas son variables; las anomalías pueden situarse en el cerebro y la médula espinal, además de los nervios periféricos. Cuando están afectados los nervios periféricos, la neuropatía casi siempre es leve y se parece al beriberi. El tratamiento es con 40 a 250 mg de niacina al día.

DEFICIENCIA DE COBRE

Hasta hace poco se describió un síndrome de mieloneuropatía por deficiencia de cobre. La mayoría de los pacientes presenta parestesias en las extremidades inferiores, debilidad, espasticidad y dificultad para la marcha (Patrón 6, cuadro 438-2). Se altera la función de las fibras sensitivas grandes, los reflejos son intensos y las respuestas plantares son extensoras. En algunos casos se altera la sensibilidad al tacto ligero y al pinchazo y los estudios de conducción nerviosa indican polineuropatía axónica sensitivomotora, además de la mielopatía.

Ya se conocen las anomalías hematológicas causadas por la deficiencia de cobre; incluyen anemia microcítica, neutropenia y pancitopenia ocasional. Como el cobre se absorbe en el estómago y la parte proximal del yeyuno, muchos casos de deficiencia de cobre se desarrollan luego de una cirugía gástrica. El exceso de zinc es una causa establecida de deficiencia de cobre. El zinc incrementa la producción de metalotionina en los enterocitos, lo que reduce la absorción de cobre. El exceso de zinc complementario en la dieta puede causar este cuadro clínico. Otras causas posibles de deficiencia de cobre incluyen desnutrición, premadurez, nutrición parenteral total e ingestión de quelantes del cobre.

Después de la reposición oral o intravenosa de cobre, algunos pacientes muestran mejoría neurológica, pero puede tardar meses o no presentarse. El reemplazo consiste en sulfato o glucuronato de cobre oral, 2 mg una a tres veces al día. Si el reemplazo oral de cobre no es efectivo, puede administrarse cobre elemental en forma de sulfato o cloruro de cobre en dosis de 2 mg IV durante 3 a 5 días, luego cada semana durante 1 o 2 meses, hasta que la concentración de cobre se normalice. Después puede reanudarse el reemplazo oral de cobre. En contraste con las manifestaciones neurológicas, la mayor parte de los parámetros hematológicos se normalizan por completo con el tratamiento de reemplazo.

NEUROPATÍA RELACIONADA CON CIRUGÍA GÁSTRICA

La polineuropatía puede desarrollarse después de una cirugía gástrica por úlcera, cáncer o para reducción de peso. Por lo general, esto sucede en el contexto de la pérdida rápida y significativa de peso y el vómito recurrente y prolongado. El cuadro clínico es el de pérdida sensitiva y debilidad aguda o subaguda. La neuropatía subsiguiente a una cirugía para pérdida de peso casi siempre aparece en los primeros meses después de la operación. Los procedimientos quirúrgicos para reducción de peso incluyen gastroyeyunostomía, engrapado gástrico, gastroplastia vertical con banda y gastrectomía con anastomosis en Y de Roux. Las manifestaciones iniciales frecuentes son entumecimiento y parestesias en los pies (Patrón 2, cuadro 438-2). En muchos casos no se identifica una deficiencia nutricional específica.

El tratamiento consiste en complementar con vitaminas parenterales, sobre todo con tiamina. Se ha observado mejoría con la complementación, el apoyo nutricional parenteral y la reversión de la derivación quirúrgica. La duración y gravedad de las deficiencias antes de la identificación y tratamiento de la neuropatía son factores predictivos importantes del resultado final.

POLINEUROPATÍA SENSITIVA Y SENSITIVOMOTORA CRIPTÓGENA (IDIOPÁTICA)

La CSPN (*cryptogenic (idiopathic) sensory and sensorimotor polyneuropathy*) es un diagnóstico de exclusión, se establece después de la anamnesis cuidadosa de los antecedentes médicos, familiares y sociales; exploración neurológica y pruebas de laboratorio dirigidas. A pesar de la extensa valoración, la causa de la polineuropatía queda como idiopática hasta en 50% de todos los pacientes. La CSPN debe considerarse un subtipo diagnóstico distintivo de la neuropatía periférica. Este trastorno suele comenzar en el sexto o séptimo decenio de edad. Las personas se quejan de entumecimiento distal, hormigueo y, a menudo, dolor ardoroso que siempre comienza en los pies y al final afecta los dedos de las manos y las manos. Existe pérdida de la sensibilidad distal al pinchazo, contacto y vibración en los dedos de los pies y los pies, a veces también en los dedos de las manos (Patrón 2, cuadro 438-2). Es infrecuente que haya deficiencias significativas en la propiocepción, aunque es posible que los pacientes se quejen de inestabilidad para la marcha. Sin embargo, la marcha con un pie delante del otro puede ser anormal en unos pocos casos. No hay indicio considerable de debilidad, subjetiva u objetiva. La mayoría de los pacientes tiene evidencia de pérdida de fibras grandes y pequeñas en el examen neurológico y en el EDx. Cerca del 10% de los individuos sólo tiene indicios de afectación de las fibras pequeñas. Con frecuencia desaparece el reflejo de estiramiento muscular en el tobillo, aunque es probable que se conserve en casos con pérdida predominante de fibras pequeñas. Los hallazgos EDx varían desde anomalías aisladas en el potencial de acción de nervios sensitivos (casi siempre con pérdida de amplitud), hasta indicios de neuropatía sensitivomotora axónica y hasta resultados normales (si afecta sobre todo las fibras pequeñas). El tratamiento principal es controlar el dolor neuropático **(cuadro 438-6)**, si existe. Estos fármacos no deben usarse si el paciente sólo tiene entumecimiento y hormigueo, pero no dolor.

Aunque no hay tratamiento disponible que pueda revertir una neuropatía periférica distal idiopática, el pronóstico es bueno. A menudo el trastorno no avanza o la progresión es mínima, con síntomas y signos sensitivos que avanzan en sentido proximal a las rodillas y codos. El trastorno no causa discapacidad motora significativa con el tiempo. Debe explicarse a los pacientes la evolución relativamente benigna del trastorno.

MONONEUROPATÍAS/PLEXOPATÍAS/RADICULOPATÍAS (PATRÓN 3, CUADRO 438-2)

NEUROPATÍA DEL MEDIANO

El síndrome del túnel del carpo (CTS) es la compresión del nervio mediano en el túnel referido, en la muñeca. El nervio mediano entra a la mano a través del túnel, bajo el ligamento transversal carpiano. Los síntomas del CTS son entumecimiento y parestesias variables en los dedos pulgar, índice, medio y la mitad del meñique. En ocasiones las parestesias incluyen toda la mano y se extienden al antebrazo o al brazo o se limitan a uno o dos dedos. El dolor es otro síntoma frecuente, puede localizarse en la mano y antebrazo, a veces en la parte proximal del brazo. El CTS es frecuente y a menudo se diagnostica mal como síndrome del estrecho torácico superior. Los signos del CTS incluyen disminución de la sensibilidad en la distribución del nervio mediano; reproducción de la sensación de hormigueo cuando se aplica un pequeño golpe sobre la muñeca con el martillo de reflejos (signo de Tinel) o cuando se flexiona la muñeca durante 30 a 60 s (signo de Phalen) y debilidad de la oposición del pulgar y de la abducción. El estudio EDx es muy sensible y muestra enlentecimiento de los potenciales de acción sensitivos y motores (éstos en menor medida) del nervio mediano en la muñeca. El ultrasonido puede mostrar inflamación focal del nervio mediano en la muñeca. Las opciones terapéuticas consisten en evitar las actividades desencadenantes; controlar los trastornos sistémicos subyacentes, si los hay; antiinflamatorios no esteroideos; férulas para la muñeca en posición neutra (palmar), sobre todo durante la noche; inyección de glucocorticoide/anestésico en el túnel del carpo y descompresión quirúrgica mediante la división del ligamento transversal del carpo. Se considera intervención quirúrgica si la respuesta a los tratamientos no quirúrgicos es deficiente; si existe atrofia o debilidad del músculo tenar y si hay potenciales de desnervación significativa en la electromiografía.

Otras neuropatías proximales del mediano son muy infrecuentes e incluyen síndrome del pronador redondo y neuropatía interósea anterior, que a menudo ocurren como una forma parcial de plexitis braquial.

NEUROPATÍA CUBITAL EN EL CODO: "SÍNDROME DEL TÚNEL CUBITAL"

El nervio cubital pasa por la hendidura condílea, entre el epicóndilo medial y el olécranon. Los síntomas consisten en parestesias; hormigueo y entumecimiento en la parte medial de la mano, la mitad del cuarto dedo y el quinto dedo completo; dolor en el codo o antebrazo y debilidad. Los signos consisten en disminución sensitiva con distribución cubital, signo de Tinel en el codo, junto con la debilidad y la atrofia de los músculos de la mano inervados por el cubital. El signo de Froment indica debilidad del aductor del pulgar; consiste en la flexión del pulgar en la articulación interfalángica cuando se intenta oponer el pulgar con el borde lateral del segundo dedo. Los datos EDx muestran enlentecimiento de la conducción motora del nervio cubital en el codo, con prolongación de las latencias sensitivas cubitales. La ecografía puede mostrar también inflamación del nervio cubital alrededor del codo. El tratamiento consiste en evitar los factores agravantes, uso de cojinetes en los codos y cirugía para descomprimir el nervio en el túnel cubital. En raras ocasiones, las neuropatías cubitales también se producen en la muñeca, en el canal cubital (de Guyon) o en la mano, casi siempre después de un traumatismo.

NEUROPATÍA RADIAL

El nervio radial rodea la parte proximal del húmero en la hendidura espiral y continúa por la cara lateral del brazo para entrar al antebrazo, donde se divide en el nervio interóseo posterior y en el nervio superficial. Los síntomas y signos consisten en caída de la muñeca; debilidad para la extensión de los dedos; debilidad para la abducción del pulgar, y pérdida sensitiva en la cara dorsal del pliegue interdigital entre el pulgar y el índice. La fuerza del tríceps y el braquiorradial a menudo es normal; el reflejo del tríceps casi siempre se conserva intacto. La mayor parte de los casos de neuropatía radial se debe a lesiones compresivas (neuropráxicas) transitorias que se recuperan de manera espontánea en 6 a 8 semanas. Si hubo compresión prolongada y daño axónico grave, tal vez se requieran varios meses para la recuperación. El tratamiento consiste en férulas para lesión de muñeca y para dedos; la prevención de compresión adicional y terapia física para evitar la contractura en flexión. Si no hay mejoría en 2 o 3 semanas, se recomienda un estudio EDx para confirmar el diagnóstico clínico y determinar la gravedad del trastorno.

NEUROPATÍA CUTÁNEA FEMORAL LATERAL (MERALGIA PARESTÉSICA)

El nervio cutáneo femoral lateral nace del plexo lumbar superior (nervios espinales L2/3), cruza por el ligamento inguinal cerca de su inserción en el hueso iliaco y brinda sensibilidad a la cara anterolateral del muslo. La alteración de este nervio también se conoce como meralgia parestésica. Las manifestaciones consisten en parestesias, entumecimiento y dolor ocasional en la cara lateral del muslo. Los síntomas se intensifican al estar de pie o caminar, se alivian al sentarse. La fuerza es normal y los reflejos de la rodilla permanecen intactos. El diagnóstico es clínico y casi nunca se realizan pruebas adicionales. La valoración EDx sólo es necesaria para descartar plexopatía lumbar, radiculopatía o neuropatía femoral. Si los síntomas y signos son típicos, no es necesaria la electromiografía. Las manifestaciones a menudo se resuelven en forma espontánea en unas semanas o meses, pero es posible que el entumecimiento sea permanente. El tratamiento consiste en pérdida de peso y evitación de cinturones ajustados. Pueden usarse analgésicos en forma de parche de lidocaína, fármacos no esteroideos y a veces, medicamentos para el dolor neuropático **(cuadro 438-6)**. En casos raros se intenta la inyección local del nervio con un anestésico. La cirugía no tiene aplicación.

NEUROPATÍA FEMORAL

Las neuropatías femorales pueden ser complicaciones de un hematoma retroperitoneal; posición de litotomía; artroplastia o luxación de la cadera; oclusión de la arteria iliaca; procedimientos arteriales femorales; infiltración por neoplasia hematógena maligna; traumatismo inguinal penetrante; cirugía pélvica, incluidos histerectomía y trasplante renal; y diabetes (una forma parcial de plexopatía diabética lumbosacra); algunos casos son idiopáticos. Las personas con neuropatía femoral tienen dificultad para extender la rodilla y flexionar la cadera. Los síntomas sensitivos se localizan en la cara anterior del muslo y la parte medial de la pierna, aunque sólo existen en la mitad de los casos informados. Un componente doloroso prominente es la excepción, más que la regla; puede ser tardío y a menudo se limita por sí mismo. El reflejo del cuádriceps (rotuliano) está disminuido.

NEUROPATÍA CIÁTICA

Las neuropatías ciáticas a menudo complican la artroplastia de cadera, procedimientos pélvicos en los que los pacientes permanecen en posición de litotomía por mucho tiempo, traumatismos, hematomas, infiltración tumoral y vasculitis. Además, muchas neuropatías ciáticas son idiopáticas. La debilidad puede afectar todos los movimientos de los tobillos y dedos de los pies, así como la flexión de la pierna en la rodilla; se conservan la abducción y extensión del muslo en la cadera. Existe pérdida sensitiva en todo el pie y la región lateral distal de la pierna. Están disminuidos el reflejo del tobillo y a veces el de la corva, aunque lo más usual es que estén ausentes del lado afectado. La rama peronea del nervio ciático casi siempre se afecta en forma desproporcionada a su contraparte tibial. Por tanto, es posible que sólo haya debilidad para la dorsiflexión y eversión del tobillo, con conservación de la flexión de la rodilla, inversión del tobillo y flexión plantar; estas características pueden llevar al diagnóstico erróneo de neuropatía peronea común.

NEUROPATÍA PERONEA

El nervio ciático se divide en la parte distal del fémur en los nervios tibial y peroneo. El nervio peroneo común pasa por detrás y por fuera de la cabeza del peroné, bajo el túnel peroneo. Luego se divide en el nervio peroneo superficial, que se distribuye en los músculos eversores del tobillo y brinda sensibilidad de la parte anterolateral distal de la pierna y el dorso del pie; el nervio peroneo profundo inerva los músculos dorsiflexores del tobillo y los extensores de los dedos de los pies, además de brindar sensibilidad a la superficie del primero y segundo dedos del pie.

Los síntomas y signos consisten en caída del pie (debilidad para la dorsiflexión del tobillo, extensión de los dedos y eversión del tobillo) y pérdida variable de la sensibilidad, que puede tener el tipo del peroneo superficial o el profundo. Casi nunca hay dolor. Es posible que comience por la mañana al despertar. Es necesario distinguir la neuropatía peronea de la radiculopatía de L5. En ésta existe debilidad de los inversores y eversores del tobillo y la EMG con aguja revela desnervación. La valoración EDx ayuda a localizar la lesión. La velocidad de conducción motora peronea está disminuida y la amplitud se reduce al pasar la cabeza del peroné. El tratamiento consiste en pérdida rápida de peso y en no cruzar las piernas. La caída del pie se trata con una abrazadera para tobillo. Puede usarse un cojinete para la rodilla sobre la cara lateral para evitar la compresión adicional. La mayor parte de los casos se resuelve en forma espontánea en semanas o meses.

RADICULOPATÍAS

Por lo general, las radiculopatías se deben a la compresión por enfermedad articular degenerativa y discos herniados, pero hay varias causas inusuales

CUADRO 438-9 Causas de radiculopatía

- Hernia del núcleo pulposo
- Enfermedad articular degenerativa
- Artritis reumatoide
- Traumatismo
- Fractura por compresión del cuerpo vertebral
- Enfermedad de Pott
- Compresión por tumoración extradural (p. ej., meningioma, tumor metastásico, hematoma, absceso)
- Tumor nervioso primario (p. ej., neurofibroma, schwannoma, neurinoma)
- Meningitis carcinomatosa
- Diseminación perineural de tumor (p. ej., cáncer prostático)
- Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda
- Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Sarcoidosis
- Amiloidoma
- Radiculopatía diabética
- Infección (enfermedad de Lyme, herpes zóster, citomegalovirus, sífilis, esquistosomosis, estrongiloidosis).
- Aracnoiditis (p. ej., posoperatoria)
- Radiación

(cuadro 438-9). La enfermedad espinal degenerativa afecta a varias estructuras distintas, lo que estrecha el diámetro del orificio neural o el conducto espinal en la columna y compromete la integridad de las raíces nerviosas; estas alteraciones se describen con detalle en el capítulo 14.

PLEXOPATÍAS (PATRÓN 4, CUADRO 438-2)

PLEXO BRAQUIAL

El plexo braquial está compuesto por tres troncos (superior, medio e inferior), con dos divisiones (anterior y posterior) por tronco (fig. 438-2). Más adelante, los troncos se dividen en tres cordones (medial, lateral y posterior), de los cuales surgen los múltiples nervios terminales que se distribuyen en el brazo. Las ramas primarias anteriores de C5 y C6 se fusionan para formar el tronco superior; la rama primaria anterior de C7 continúa como tronco medio, mientras que las ramas anteriores de C8 y T1 se unen para formar el tronco inferior. Existen varios trastornos que a menudo se relacionan con la plexopatía braquial.

Neuropatía del plexo braquial mediada por mecanismos inmunitarios La neuropatía del plexo braquial inmunitaria (IBPN, *immune-mediated brachial plexus neuropathy*) recibe varios nombres, como *plexitis braquial aguda, amiotrofia neurálgica* y *síndrome de Parsonage-Turner*. Por lo regular, la IBPN se presenta con inicio agudo de dolor intenso en la región del hombro. Por lo general, el dolor intenso dura de varios días a unas cuantas semanas, aunque a veces persiste un dolor sordo. Es posible que los pacientes no perciban debilidad del brazo en la etapa temprana de la evolución porque el dolor limita el movimiento. Sin embargo, conforme el dolor se disipa se perciben la debilidad y, a menudo, la pérdida sensitiva. En ocasiones los ataques recurren.

Los datos clínicos dependen de la distribución de la afectación (p. ej., tronco específico, divisiones, cordones o nervios terminales). El tipo más frecuente de la IBPN afecta a la porción superior del tronco o implica mononeuropatías única o múltiples que afectan sobre todo los nervios supraescapular, torácico largo o axilar. Además, pueden afectarse al mismo tiempo los nervios frénico e interóseo anterior. También es posible que cualquiera de estos nervios se afecte de manera aislada. La valoración EDx permite confirmar y localizar el (los) sitio(s) afectado(s). Con frecuencia se recurre al tratamiento empírico del dolor intenso con glucocorticoides en el periodo agudo.

Plexopatías braquiales relacionadas con neoplasias Las neoplasias que afectan el plexo braquial pueden ser tumores nerviosos primarios, cánceres locales que se extienden al plexo (p. ej., tumor pulmonar de Pancoast o linfoma) o tumores metastásicos. Los tumores primarios del plexo braquial son menos frecuentes que las neoplasias secundarias; incluyen schwannomas, neurinomas y neurofibromas. Son más frecuentes los tumores secundarios que afectan al plexo braquial y siempre son malignos. Surgen de neoplasias locales que se extienden hacia el plexo. Por ejemplo, el tumor de Pancoast del lóbulo superior del pulmón puede invadir o comprimir la porción inferior del tronco, mientras que un linfoma primario originario de los ganglios linfáticos cervicales o axilares también podría infiltrar el plexo. Los tumores de Pancoast casi siempre se manifiestan por dolor en el brazo de inicio insidioso; trastorno sensitivo en la cara medial del antebrazo y la mano y debilidad y atrofia de los músculos intrínsecos de la mano, junto con síndrome de Horner ipsolateral. La CT o MRI del tórax permiten demostrar la extensión del tumor hacia el plexo. El daño metastásico del plexo braquial puede ocurrir por la diseminación del cáncer mamario hacia los ganglios linfáticos, con diseminación a los nervios cercanos.

Plexopatías perioperatorias (esternotomía mediana) Los procedimientos quirúrgicos complicados más a menudo por plexopatía braquial son los que incluyen esternotomía mediana (p. ej., cirugías a corazón abier-

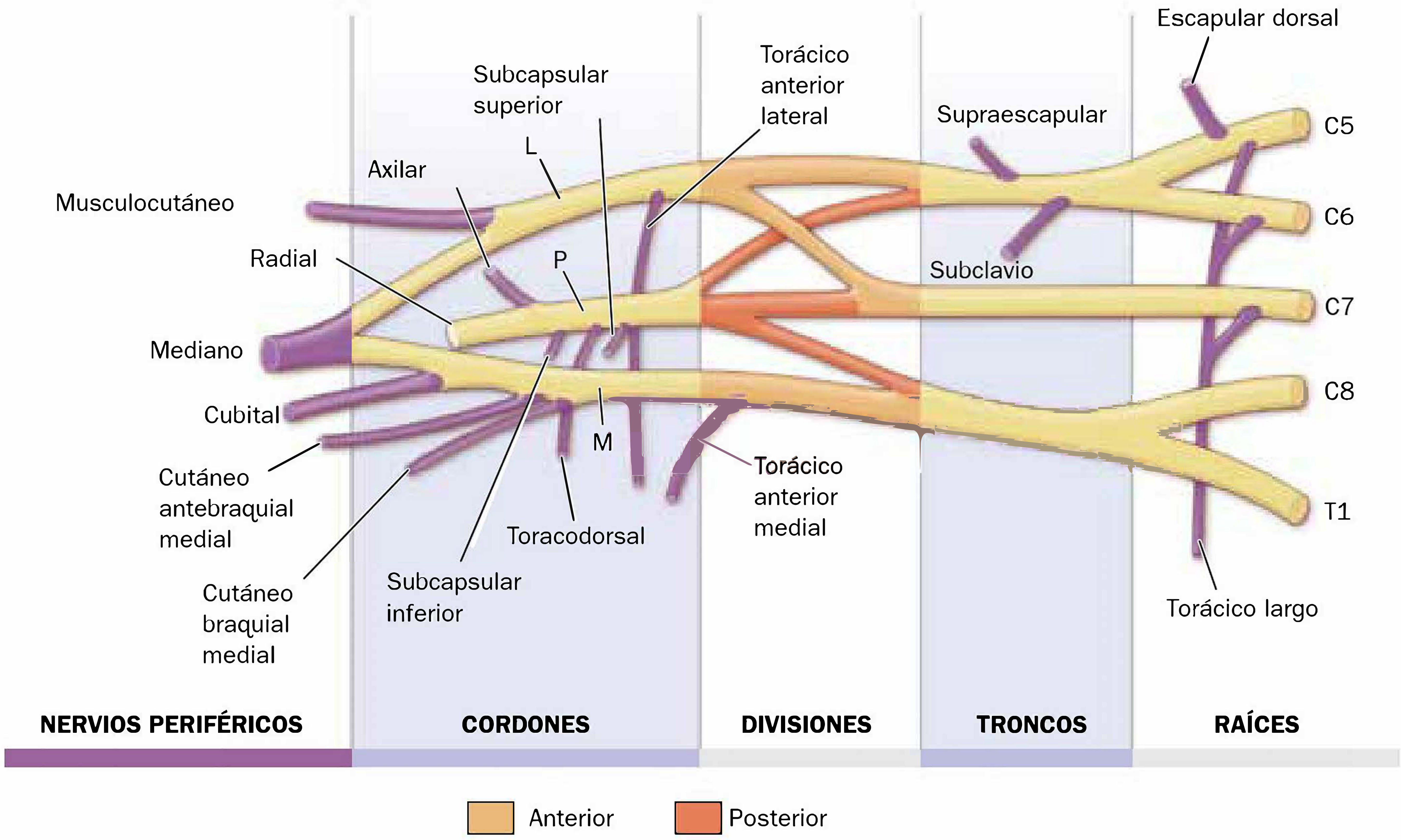


FIGURA 438-2 Anatomía del plexo braquial. L, Lateral; M, medial; P, posterior. *(Tomada con autorización a partir de J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126.)*

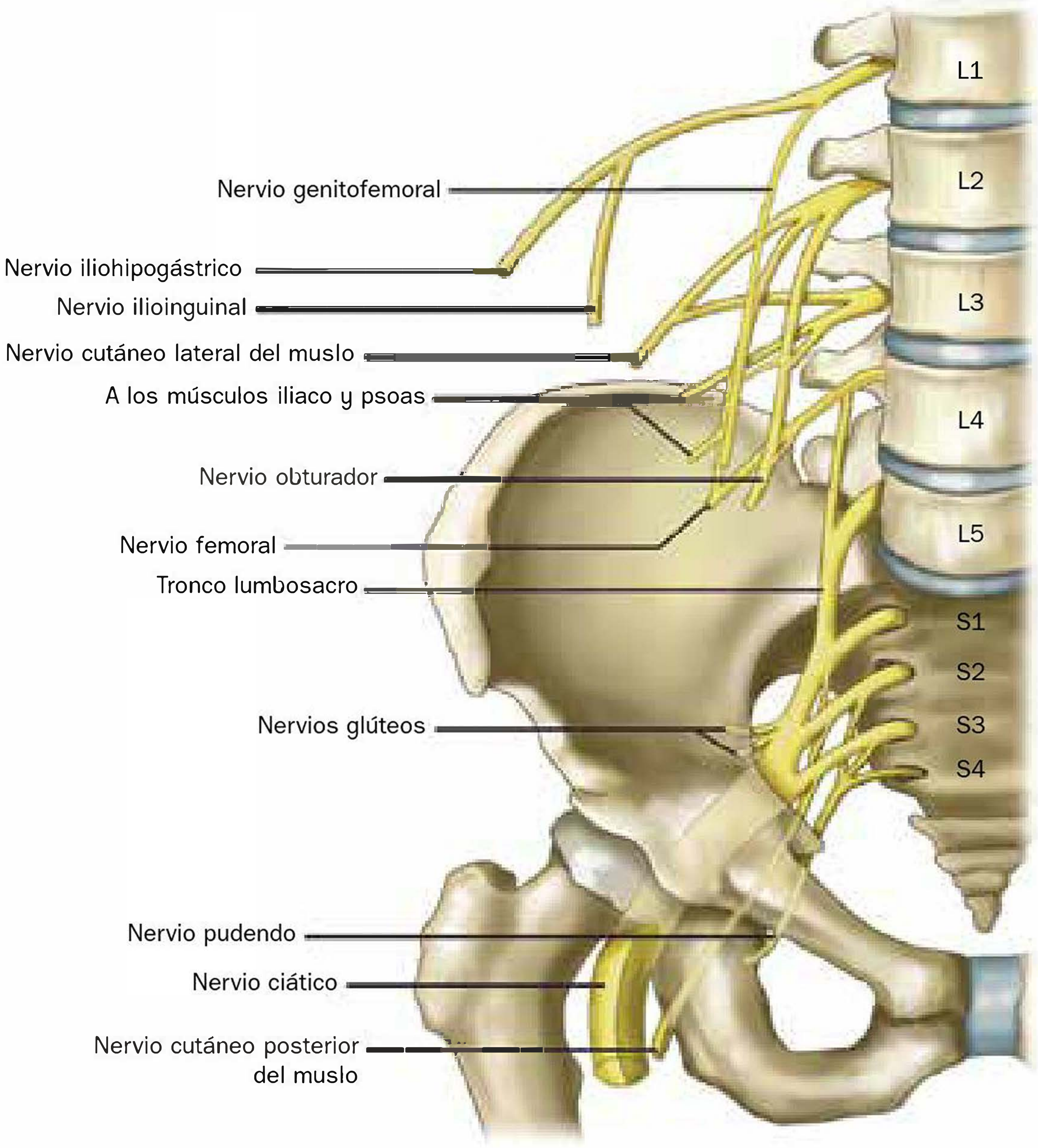


FIGURA 438-3 Plexo lumbar. *(Tomada con autorización a partir de AA Amato, JA Russell (eds): Neuromuscular Disorders, 2nd ed. McGraw-Hill Education, 2016, Table 24-3, p. 541.)*

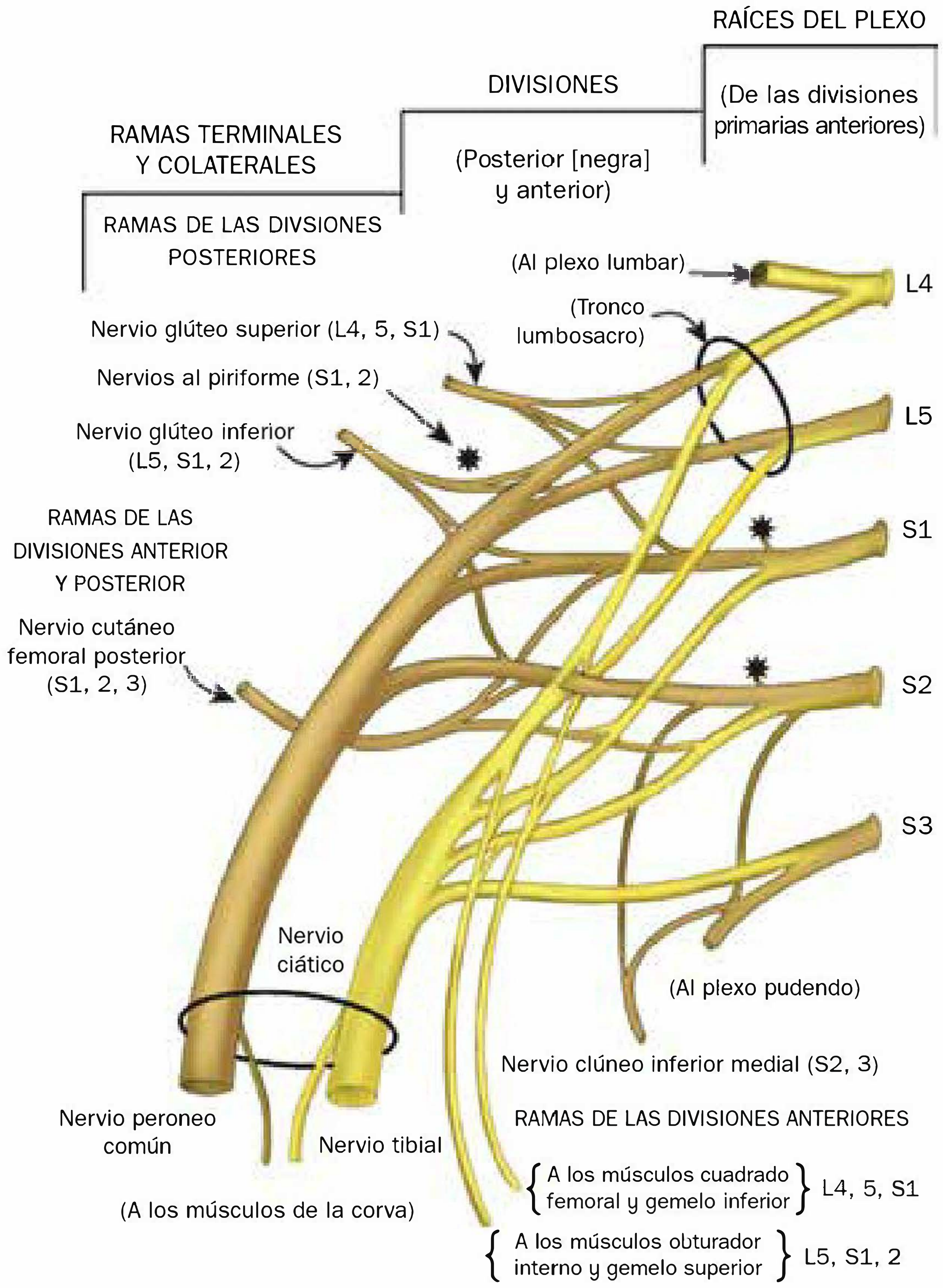


FIGURA 438-4 Plexo sacro del tronco lumbosacro y nervio ciático. *(Tomada con autorización de AA Amato, JA Russell (eds): Neuromuscular Disorders, 2nd ed. McGraw-Hill Education, 2016, Table 24-4, p. 542.)*

to y toracotomías). La plexopatía braquial se presenta hasta en 5% de los pacientes después de una esternotomía mediana y casi siempre afecta la porción inferior del tronco. Por tanto, las personas manifiestan un trastorno sensitivo que afecta la parte medial del antebrazo y mano, además de debilidad de los músculos intrínsecos de la mano. El mecanismo se relaciona con el estiramiento de la porción inferior del tronco, por lo que la mayoría de los individuos se recupera en unos cuantos meses.

Plexo lumbosacro El plexo lumbar se origina de las ramas primarias ventrales de los primeros cuatro nervios espinales lumbares **(fig. 438-3)**. Estos nervios descienden en sentido lateral desde la columna vertebral dentro del músculo psoas mayor. El nervio femoral deriva de las ramas dorsales de las segunda a cuarta ramas ventrales lumbares. El nervio obturador nace de las ramas ventrales de las mismas ramas lumbares. El plexo lumbar se comunica con el plexo sacro mediante el tronco lumbosacro, que contiene algunas fibras de la cuarta rama ventral lumbar y todas las fibras de la quinta **(fig. 438-4)**.

El plexo sacro es parte del plexo lumbosacro que se forma por la unión del tronco lumbosacro con las ramas ventrales del primero al cuarto nervios sacros. El plexo se encuentra en la pared posterior y posterolateral de la pelvis y sus componentes convergen hacia la hendidura ciática. El tronco lateral del nervio ciático (que forma el nervio peroneo común) nace de la unión de las ramas dorsales del tronco lumbosacro (L4, L5) y las ramas dorsales de las ramas ventrales de los nervios espinales S1 y S2. El tronco medial del nervio ciático (que forma el nervio tibial) nace de las divisiones ventrales de las mismas ramas ventrales (L4-S2).

PLEXOPATÍAS LUMBOSACRAS

Por lo general, las plexopatías se reconocen cuando existen deficiencias motoras, sensitivas y, si es aplicable, reflejas en múltiples nervios y distribuciones segmentarias limitadas a una extremidad. Cuando es posible llevar a cabo su localización dentro del plexo lumbosacro, la mejor localización que puede esperarse es la designación como plexopatía lumbosacra, plexopatía sacra, lesión del tronco lumbosacro o panplexopatía. Aunque las plexopatías lumbares pueden ser bilaterales, casi siempre se desarrollan en forma gradual y en momentos distintos; es más probable que las plexopatías sacras se comporten de esta manera por su mayor proximidad anatómica. El diagnóstico diferencial de la plexopatía incluye trastornos del cono medular y la cauda equina (polirradiculopatía). Si el dolor y el daño sensitivo son ligeros, también debe considerarse la enfermedad de la neurona motora.

Las causas de las plexopatías lumbosacras se listan en el **cuadro 438-10**. La radiculopatía diabética (descrita antes) es una causa bastante frecuente de debilidad dolorosa en las piernas. Las plexopatías lumbosacras son una complicación bien reconocida de hemorragia retroperitoneal. Varios tumores malignos primarios y metastásicos pueden afectar también el plexo lumbosacro; incluyen carcinoma cervicouterino, endometrial y ovárico; osteosarcoma; cáncer testicular; mieloma múltiple; linfoma; leucemia mielógena aguda; cáncer colónico; carcinoma epidermoide del recto; adenocarcinoma de origen desconocido, y diseminación intraneural de cáncer prostático.

ENFERMEDAD NEOPLÁSICA RECURRENTE O PLEXOPATÍA INDUCIDA POR RADIACIÓN

Un tratamiento frecuente para varias neoplasias malignas es la radiación y el campo expuesto puede incluir partes del plexo braquial. En tales situa-

CUADRO 438-10 Plexopatías lumbosacras: causas

- Hematoma retroperitoneal
- Absceso en el psoas
- Neoplasia maligna
- Neoplasia benigna
- Radiación
- Amiloide
- Radiculoplexopatía diabética
- Radiculoplexopatía idiopática
- Sarcoidosis
- Oclusión/cirugía aórtica
- Posición de litotomía
- Artroplastia de cadera
- Fractura pélvica
- Lesión obstétrica

ciones a veces es difícil determinar si una nueva plexopatía braquial o lumbosacra se debe a la presencia tumoral dentro del plexo o a daño nervioso causado por la radioterapia. La radiación puede causar anomalías microvasculares y fibrosis en los tejidos circundantes, lo cual daña los axones y las células de Schwann. La plexopatía inducida por radiación puede aparecer meses o años después del tratamiento y depende de la dosis.

La invasión tumoral casi siempre es dolorosa y afecta más a menudo a la porción inferior del tronco, mientras que la lesión por radiación a menudo es indolora y afecta la parte superior del tronco. Los estudios de imágenes, como la MRI y la CT son útiles, aunque pueden ser engañosos cuando hay invasión microscópica del plexo. La EMG aporta información útil si se observan descargas semejantes a las musculares, ya que este hallazgo sugiere daño inducido por la radiación.

VAORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS PLEXOPATÍAS

La mayoría de los pacientes con plexopatías se valoran con MRI y pruebas EDx. El dolor intenso de la plexopatía lumbosacra idiopática a veces responde a un ciclo corto de glucocorticoides.

LECTURAS ADICIONALES

Amato AA, Russell J: *Neuromuscular Disorders,* 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2016.

Arnold WD, Elsheikh B: Entrapment neuropathies. Neurol Clin 31:405, 2013.

Barohn RJ, Amato AA. Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. Neurol Clin 31:343, 2013.

England JD *et al*.: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Muscle Nerve 39:106, 2009.

England JD *et al*.: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Muscle Nerve 39:116, 2009.

Klein CJ *et al*.: Inherited neuropathies: Clinical overview and update. Muscle Nerve 48:604, 2013.

Pasnoor M *et al*.: Diabetic neuropathy part 1: Overview and symmetric phenotypes. Neurol Clin 31:425, 2013.

Pasnoor M *et al*.: Diabetic neuropathy part 2: Proximal and asymmetric phenotypes. Neurol Clin 31:447, 2013.

Saporta AS *et al*.: Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol 69:22, 2011.

Waldfogel JM *et al*.: Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. Neurology 87:978, 2016.

439 Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios

Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*) es una polirradiculoneuropatía aguda, con frecuencia grave y de evolución fulminante, de origen autoinmunitario. Se presenta todo el año, con una tasa de uno a cuatro casos por cada 100 000 habitantes cada año; en Estados Unidos, ocurren cerca de 5 000 a 6 000 casos al año. El riesgo de GBS es un poco mayor en los varones que en las mujeres, y en los países occidentales afecta más a menudo a los adultos que a los niños.

Manifestaciones clínicas El GBS se manifiesta como un cuadro de parálisis motora arrefléxica de evolución rápida, con o sin alteraciones sensitivas. El patrón habitual de presentación es una parálisis ascendente con sensación de acorchamiento en las piernas. Lo habitual es que la debilidad evolucione en un lapso de horas a pocos días, y a menudo se acompaña de disestesias con hormigueo en las extremidades. Las piernas se afectan con mayor intensidad que los brazos y en 50% de los pacientes se observa paresia facial. Los pares craneales inferiores también se afectan a menudo, con debilidad bulbar que causa dificultad para el manejo de secreciones y mantenimiento de la vía respiratoria; a veces, en estos pacientes el diagnóstico se confunde al principio con isquemia del tronco del encéfalo. También es habitual el dolor en el cuello, hombro, espalda o difuso en toda la columna en las etapas iniciales del GBS y ocurre en cerca del 50% de los casos. En la mayoría de los pacientes es indispensable la hospitalización, y en distintas series, hasta 30% necesita asistencia ventilatoria en algún momento de la enfermedad. La necesidad de ventilación mecánica tiene que ver con debilidad más grave al momento del ingreso, progresión rápida y presencia de debilidad facial o bulbar durante la primera semana de evolución. Al inicio no suele haber fiebre ni síntomas generales; cuando el paciente los presenta, hay que poner en duda el diagnóstico. Los reflejos tendinosos profundos suelen desaparecer a los pocos días del inicio. Los déficits sensitivos cutáneos (como pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica) suelen ser relativamente leves; no obstante, las funciones mantenidas por fibras sensitivas de calibre grueso, como los reflejos tendinosos profundos y la propiocepción, suelen tener una mayor afectación. En los casos graves suele observarse disfunción vesical, aunque de manera transitoria. Cuando la disfunción vesical es una característica destacada y aparece al inicio de la enfermedad, es necesario considerar otras posibilidades distintas del GBS, en especial procesos medulares **(cap. 434)**. Una vez que se detiene el empeoramiento del cuadro y el paciente se estabiliza (casi siempre a las 4 semanas del inicio), es poco probable que la enfermedad siga avanzando.

Es frecuente el daño al sistema nervioso autónomo y puede ocurrir incluso en pacientes con GBS leve. Las manifestaciones habituales son pérdida del control vasomotor con amplia fluctuación de la presión arterial, hipotensión postural y arritmias cardiacas. Estas manifestaciones ameritan vigilancia y tratamiento estrictos y pueden ser letales. El dolor es otra manifestación frecuente del GBS; además del dolor agudo descrito antes, es factible que haya dolor sordo en los músculos debilitados, que los pacientes comparan al que se siente al día siguiente de un ejercicio excesivo. Otros cuadros dolorosos que se observan en el GBS son las disestesias en las extremidades, debido a la afectación de fibras nerviosas sensitivas. Estos cuadros dolorosos se resuelven espontáneamente y se deben tratar con analgésicos comunes **(cap. 10)**.

En la actualidad se consideran varios subtipos de GBS, clasificados principalmente por sus características electrodiagnósticas y anatomopatológicas **(cuadro 439-1)**. La variante más frecuente es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP, *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*). Además hay dos variantes axónicas que a menudo tienen un cuadro clínico grave: la neuropatía axónica motora aguda (AMAN, *acute motor axonal neuropathy*) y la neuropatía axónica sensitivomotora aguda (AMSAN, *acute motor sensory axonal neuropathy*). También hay diversos síndromes de Guillain-Barré limitados o regionales. Entre éstos, es notable el síndrome de Miller-Fisher (MFS, *Miller-Fisher syndrome*) que se presenta como ataxia y arreflexia de evolución rápida en las extremidades sin debilidad, junto con oftalmoplejía y muchas veces con parálisis pupilar. La variante del MFS representa cerca del 5% de todos los casos de GBS y guarda una relación importante con anticuerpos contra el gangliósido GQ1b (véase más adelante "Inmunopatogenia"). Otras variantes regionales del GBS son: 1) formas sensitivas puras; 2) oftalmoplejía con anticuerpos contra GQ1b como parte del GBS motor-sensitivo grave; 3) GBS con parálisis bulbar y facial grave, a veces relacionada con infección previa por citomegalovirus (CMV) y anticuerpos contra GM2, y 4) pandisautonomía aguda **(cap. 432)**.

Antecedentes Alrededor del 70% de los casos de GBS son precedidos de 1 a 3 semanas por un proceso infeccioso agudo, generalmente respiratorio o gastrointestinal. Los cultivos y las pruebas seroepidemiológicas muestran que del 20 al 30% de todos los casos que ocurren en Estados Unidos, Europa y Australia van precedidos de infección o reinfección por *Campylobacter jejuni*. Una proporción similar es precedida de infección por alguno de los virus del herpes, a menudo citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr. Otros virus, así como *Mycoplasma pneumoniae,* han sido identificados como microorganismos implicados en las infecciones que anteceden al GBS. También la vacunación reciente se ha asociado al GBS. La vacuna contra la gripe porcina, de aplicación generalizada en Estados Unidos en 1976, es el ejemplo más notable. Sin embargo, las vacunas contra la gripe usadas de 1992 a 1994 sólo produjeron un caso adicional de GBS por millón de personas vacunadas, y las vacunas contra gripe estacional más recientes parecen conferir un riesgo de GBS <1 por millón. Los estudios epidemiológicos que analizan la vacunación, demostraron sólo un aumento pequeño del riesgo de presentar GBS. Las vacunas frente al meningococo, no parecen aumentar el riesgo. Las vacunas antirrábicas antiguas, que se preparaban con tejido nervioso, están implicadas como factor

CUADRO 439-1 Subtipos del síndrome de Guillain-Barré (GBS)

SUBTIPO	CARACTERÍSTICAS	ELECTRODIAGNÓSTICO	PATOLOGÍA
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	Afectación más frecuente en adultos que en niños; 90% de los casos en países occidentales; recuperación rápida; anticuerpos anti-GM1 (<50%)	Desmielinizante	Ataque inicial en la superficie de las células de Schwann; lesión difusa de la mielina, activación de macrófagos e infiltración linfocítica; lesión axónica secundaria variable
Neuropatía axónica motora aguda (AMAN)	Niños y adultos jóvenes; prevalencia alta en China y México; puede ser estacional; recuperación rápida; anticuerpos anti-GD1a	Axónico	Ataque inicial en los nódulos motores de Ranvier; activación de macrófagos, escasos linfocitos, abundantes macrófagos periaxónicos; grandes variaciones en la gravedad de la lesión axónica
Neuropatía axónica sensitivomotora aguda (AMSAN)	Principalmente adultos; rara; recuperación lenta y a menudo incompleta; muy relacionada con la AMAN	Axónico	Similares a las de la AMAN, pero también con afectación de nervios y raíces sensitivos; lesión axónica por lo común grave
Síndrome de Miller-Fisher (MFS)	Adultos y niños; oftalmoplejía, ataxia y arreflexia; anticuerpos anti-GQ1b (90%)	Axónico o desmielinizante	Pocos casos estudiados; características similares a las de la AIDP

desencadenante del GBS en los países pobres, en los que todavía se usan; es posible que el mecanismo patógeno sea la inmunización contra los antígenos nerviosos. El GBS también se observa con frecuencia mayor de la que podría atribuirse al azar en los pacientes con linfoma, incluida la enfermedad de Hodgkin, en los pacientes seropositivos para VIH y en los individuos con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*).

C. jejuni se ha visto implicado en los brotes estivales de AMAN entre los niños y adultos jóvenes expuestos a pollos en las regiones rurales de China. Recientemente, se implicó la infección por el virus Zika en el aumento de incidencia de GBS en Brasil y otras regiones endémicas.

Inmunopatogenia Hay diferentes datos que apoyan el origen autoinmunitario de la AIDP, que es el tipo más frecuente y mejor estudiado de GBS; este concepto se extiende a todos los subtipos de GBS (cuadro 439-1).

Es probable que a la lesión hística producida en la AIDP, contribuyan mecanismos inmunitarios celulares y humorales. La activación de las linfocitos T es sugerida por la observación de valores altos de citocinas y receptores de citocinas en el suero [interleucina (IL) 2, receptor de IL-2 soluble] y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) [IL-6, factor de necrosis tumoral α, interferón gamma]. La AIDP presenta, además, una analogía muy importante con una inmunopatía experimental mediada por linfocitos T denominada *neuritis alérgica experimental* (EAN, *experimental allergic neuritis*); la EAN puede ser inducida en animales de laboratorio mediante sensibilización inmunitaria contra fragmentos proteínicos derivados de proteínas del nervio periférico y, en particular, contra la proteína P2. Con base en su analogía con la EAN, en un inicio se consideró que la AIDP podría ser una enfermedad primariamente mediada por linfocitos T; sin embargo, en la

Subtipos y variantes	Autoanticuerpos IgG para
Síndrome de Guillain-Barré	
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda	Ninguno
Variante facial: diplejía y parestesia facial	Ninguno
Neuropatía axónica motora aguda	GM1, GD1a
Formas más y menos extensas	
Neuropatía axónica motora sensitiva aguda	GM1, GD1a
Neuropatía por bloqueo de la conducción motora aguda	GM1, GD1a
Debilidad faríngea, cervical y braquial	GT1a>GQ1b>>GD1a
Síndrome de Miller Fisher	GQ1b, GT1a
Formas incompletas	
Oftalmoparesia aguda (sin ataxia)	GQ1b, GT1a
Neuropatía atáxica aguda (sin oftalmoplejía)	GQ1b, GT1a
Variante del SNC: encefalitis del tallo encefálico de Bickerstaff	GQ1b, GT1a

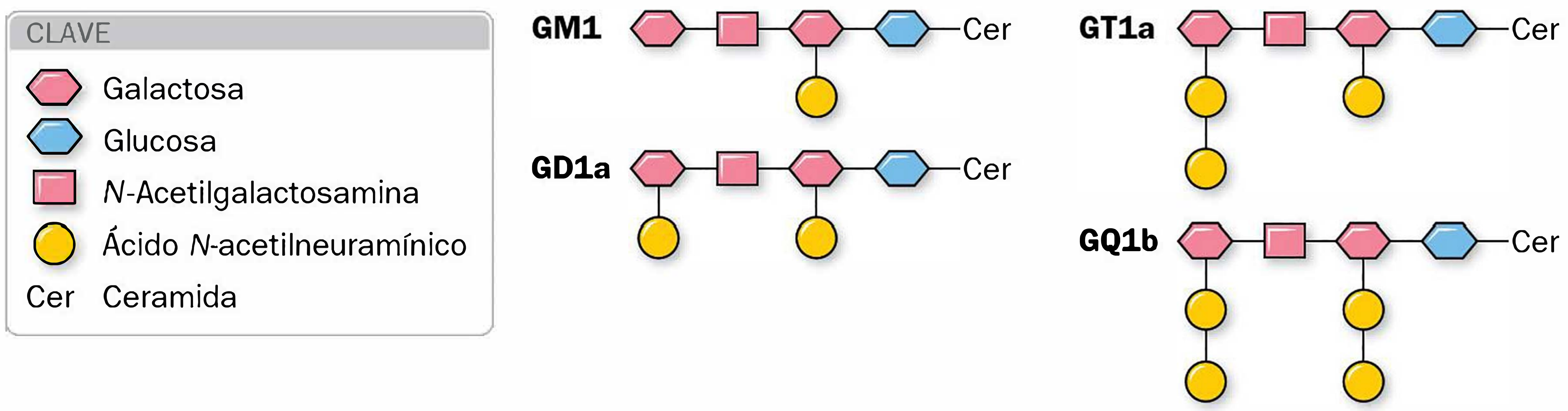


FIGURA 439-1 Espectro de trastornos en el síndrome de Guillain-Barré y anticuerpos anti-gangliósidos relacionados. Los autoanticuerpos IgG contra GM1 o GD1 tienen una fuerte relación con AMAN, así como con la más extensa AMSAN, y la neuropatía aguda por bloqueo de conducción motora, menos extensa. Los anticuerpos contra GQ1b, que tienen reacción cruzada con GT1, tienen un vínculo marcado con el síndrome de Miller-Fisher, sus formas incompletas (oftalmoparesia aguda [sin ataxia] y neuropatía atáxica aguda [sin oftalmoplejía]) y su forma más extensa, la encefalitis del tallo encefálico de Bickerstaff. La debilidad faríngea-cervical-braquial se clasifica como una forma localizada de neuropatía axónica motora aguda o una forma extensa del síndrome de Miller-Fisher. La mitad de los pacientes con debilidad faríngea-cervical-braquial tiene anticuerpos IgG contra GT1a, que a menudo tienen reacción cruzada con GQ1b. Los anticuerpos IgG anti-GD1 también se han detectado en un pequeño porcentaje de pacientes. El síndrome por anticuerpos anti-GQ1b incluye el síndrome de Miller-Fisher, oftalmoparesia aguda, neuropatía atáxica aguda, encefalitis del tallo encefálico de Bickerstaff y la debilidad faríngea-cervical-braquial. La presencia de superposición clínica también indica que el síndrome de Miller-Fisher es parte de un espectro continuo con estos trastornos. Los pacientes que tuvieron síndrome de Guillain-Barré superpuesto con síndrome de Miller-Fisher o con sus trastornos relacionados tienen anticuerpos IgG contra GM1 o GD1, así como contra GQ1b o GT1a, lo que apoya un vínculo entre AMAN y el síndrome por anticuerpos anti-GQ1b. AMAN, neuropatía axónica motora aguda; AMSAN, neuropatía axónica motora sensitiva aguda. *(Adaptada a partir de N Yuki, H-P Hartung: Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 366:2294, 2012, Figure 1.)*

CUADRO 439-2 Principales anticuerpos contra glucolípidos que al parecer intervienen en las neuropatías de origen inmunitario

CUADRO CLÍNICO INICIAL	ANTICUERPO BLANCO	ISOTIPO USUAL
Neuropatías inmunitarias agudas (síndrome de Guillain-Barré)		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	No hay tipos claros GM1 más común	IgG (policlonal)
Neuropatía axónica motora aguda (AMAN)	GD1a, GM1, GM1b, GalNAc-GD1a (<50% para cualquiera)	IgG (policlonal)
Síndrome de Miller-Fisher (MFS)	GQ1b (>90%)	IgG (policlonal)
Neuropatía cervicobraquial faríngea aguda (APCBN)	GT1a (¿casi todos?)	IgG (policlonal)
Neuropatías inmunitarias crónicas		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) (75%)	PO, proteína P2 de mielina, PMP22, neurofascina	No hay un modelo claro
CIDPa (vinculada a MGUS) (25%)	Sitios de unión neural	IgG, IgA (monoclonal)
Neuropatía crónica sensitiva > motora	SPGP, SGLPG (en MAG) (50%)	IgM (monoclonal)
	Incierto (50%)	IgM (monoclonal)
Neuropatía motora multifocal (MMN)	M1, GalNAc-GD1a, otros (25-50%)	IgM (policlonal, monoclonal)
Neuropatía atáxica sensitiva crónica	GD1b, GQ1b y otros gangliósidos de serie b	IgM (monoclonal)

CIDP-M, CIDP con gammapatía monoclonal; MAG, glucoproteina vinculada con mielina; MGUS, gammapatía monoclonal de importancia incierta.
Fuente: Modificado con autorización de HJ Willison, N Yuki: Brain 125:2591, 2002.

actualidad hay abundantes datos que sugieren que los autoanticuerpos dirigidos contra determinantes no proteínicos podrían ser esenciales en la patogenia de muchos casos.

Datos de tipo circunstancial sugieren que todos los casos de GBS se deben a respuestas inmunitarias contra antígenos extraños (microorganismos infecciosos, vacunas) que se desvían al tejido nervioso del hospedador por un mecanismo de similitud de epítopo (semejanza molecular) **(fig. 439-1)**. Es probable que los componentes nerviosos sean glucoconjugados, de manera específica, gangliósidos **(cuadro 439-2; fig. 439-2)**. Los gangliósidos son glucoesfingolípidos complejos que contienen uno o más residuos de ácido siálico; diferentes gangliósidos participan en las interacciones célula-célula (incluidas las interacciones entre los axones y las células de la neuroglia), en la modulación de los receptores y en la regulación del crecimiento. Suelen estar expuestos en la membrana plasmática celular, lo que los hace vulnerables a un ataque mediado por anticuerpos. En el ser humano, los gangliósidos y otros glucoconjugados están presentes en grandes cantidades en el tejido nervioso y en sitios clave, como los nódulos de Ranvier. En el GBS son frecuentes los anticuerpos antigangliósido (20 a 50% de los casos), sobre todo contra GM1, en particular en AMAN y AMSAN, y los casos precedidos de infección por *C. jejuni*. Algunos autoanticuerpos AIDP pueden reconocer complejos heterogéneos de glucolípidos, en lugar de especies individuales presentes en todas las membranas celulares. Además, *C. jejuni* aislado en las heces de los pacientes con GBS presenta estructuras glucolipídicas en la superficie que muestran reactividad cruzada antigénica con los gangliósidos, incluido GM1, más abundantes en los nervios del ser humano. Los residuos de ácido siálico de las cepas patógenas de *C. jejuni* también pueden activar las células dendríticas mediante la señalización por medio del receptor tipo *Toll* (TLR4), que induce la diferenciación de los linfocitos B y amplifica aún más la autoinmunidad humoral. Otra serie de datos procede de la experiencia obtenida en Europa con el uso parenteral de gangliósidos de cerebro bovino purificados para el tratamiento de diferentes cuadros neuropáticos; luego de 5 a 15 días de su inyección, algunos receptores han desarrollado un GBS axónico motor agudo con títulos altos de anticuerpos anti-GM1 que reconocen epítopos en los nódulos de Ranvier y en las placas motoras. En condiciones experimentales, los anticuerpos contra GM1 pueden desencadenar una lesión mediada por complemento en las uniones paranodales entre el axón y la célula glial, lo que interrumpe la aglomeración de conductos del sodio y tal vez contribuya al bloqueo en la conducción (véase adelante "Fisiopatología").

En >90% de los pacientes con MFS se detectan anticuerpos anti-GQ1b IgG **(cuadro 439-2; fig. 439-2)** y las concentraciones de IgG son mayores al inicio de la enfermedad. En otras formas de GBS, no se detectan anticuerpos anti-GQ1b, a menos que exista afectación de los nervios motores extraoculares. Una posible explicación para este vínculo es que dichos nervios presentan cantidades importantes de gangliósidos GQ1b, en comparación con los nervios periféricos de las extremidades. Además, en modelos experimentales se ha observado que un anticuerpo monoclonal anti-GQ1b elaborado contra *C. jejuni* aislado de un paciente con MFS bloquea la transmisión neuromuscular.

En conjunto, las observaciones anteriores constituyen pruebas de gran peso, pero no concluyentes de que los autoanticuerpos tengan una función importante en la patogenia del GBS. Se han estudiado de manera más exhaustiva los anticuerpos contra gangliósidos, pero podrían ser importantes también otros antígenos en la patogenia. Para probar que tales anticuerpos son patógenos, es necesario demostrar que pueden mediar la enfermedad después de la transferencia pasiva directa a hospedadores sin exposición previa; esto no ha ocurrido, aunque se ha descrito un caso de posible transferencia transplacentaria del GBS de madre a feto.

En la AIDP, parece que en un paso temprano de la inducción del daño hístico se produce el depósito del complemento en la superficie externa de la célula de Schwann. La activación del complemento inicia una desintegración vesicular característica de la vaina de mielina y también conduce a la atracción de macrófagos activados, que participan en el daño a la mielina y los axones. En la AMAN, el patrón es distinto, ya que se deposita complemento junto con IgG en los nódulos de Ranvier a lo largo de los axones motores. Un dato interesante es que en la AMAN, los anticuerpos contra GD1a parecen tener una especificidad excelente que favorece su unión con las raíces nerviosas motoras, más que con las sensitivas, aunque este gangliósido se expresa en ambos tipos de fibras.

Fisiopatología En las formas desmielinizantes del GBS, el mecanismo fisiopatológico de la parálisis flácida y de las alteraciones sensitivas es el bloqueo de la conducción. Esta observación, demostrable por medios electrofisiológicos, implica que las conexiones axónicas permanecen intactas. Por tanto, la recuperación puede tener lugar en cuanto se produce la desmielinización. En casos graves de GBS desmielinizante se suele producir degeneración axónica secundaria; su extensión se demuestra electrofisiológicamente. La mayor gravedad de la degeneración axónica secundaria se relaciona con mayor lentitud en la recuperación y con un mayor grado de discapacidad residual. Cuando el estudio electrofisiológico indica un modelo axónico primario, la explicación es que los axones han sufrido degeneración y se han desconectado de sus objetivos (de manera específica, de las uniones neuromusculares) y, por tanto, deben regenerarse para que ocurra la recuperación. En los casos con afectación axónica motora en que la recuperación es rápida, se considera que la lesión está localizada en ramas motoras preterminales, lo que permite que tengan lugar rápidamente la regeneración y la reinervación. Otra posibilidad en los casos leves es que los renuevos colaterales y la reinervación a partir de los axones motores que sobreviven cercanos a la unión neuromuscular empiecen a restablecer la continuidad fisiológica con las células musculares durante un periodo de varios meses.

Datos de laboratorio Los datos del LCR son peculiares y comprenden un mayor valor de proteína en dicho líquido (1 a 10 g/L [100 a 1 000 mg/100 mL]) sin pleocitosis acompañante. El LCR suele ser normal cuando los síntomas han durado 48 h o menos; al final de la primera semana por lo común aumentan los valores de proteínas. En ocasiones se observa un aumento transitorio del recuento de leucocitos en el LCR (10 a 100/μL) en el GBS por lo demás típico. Sin embargo, la pleocitosis sostenida del LCR sugiere otro diagnóstico (mielitis viral) o un diagnóstico concurrente, como infección por VIH no identificada; leucemia o linfoma con infiltración de los nervios, o neurosarcoidosis. Los datos en el estudio electrodiagnóstico son leves o nulos en las etapas iniciales del GBS y van retrasados con respecto a la evolución clínica. En la AIDP, las manifestaciones más tempranas son latencias distales prolongadas y reducción en la amplitud de los potenciales de acción muscular compuestos (CMAP, *compound muscle action potentials*), tal vez por el daño preferente a las raíces nerviosas y las terminaciones motoras distales en la parte temprana de la evolución. Después se observan disminución de la velocidad de conducción, bloqueo de

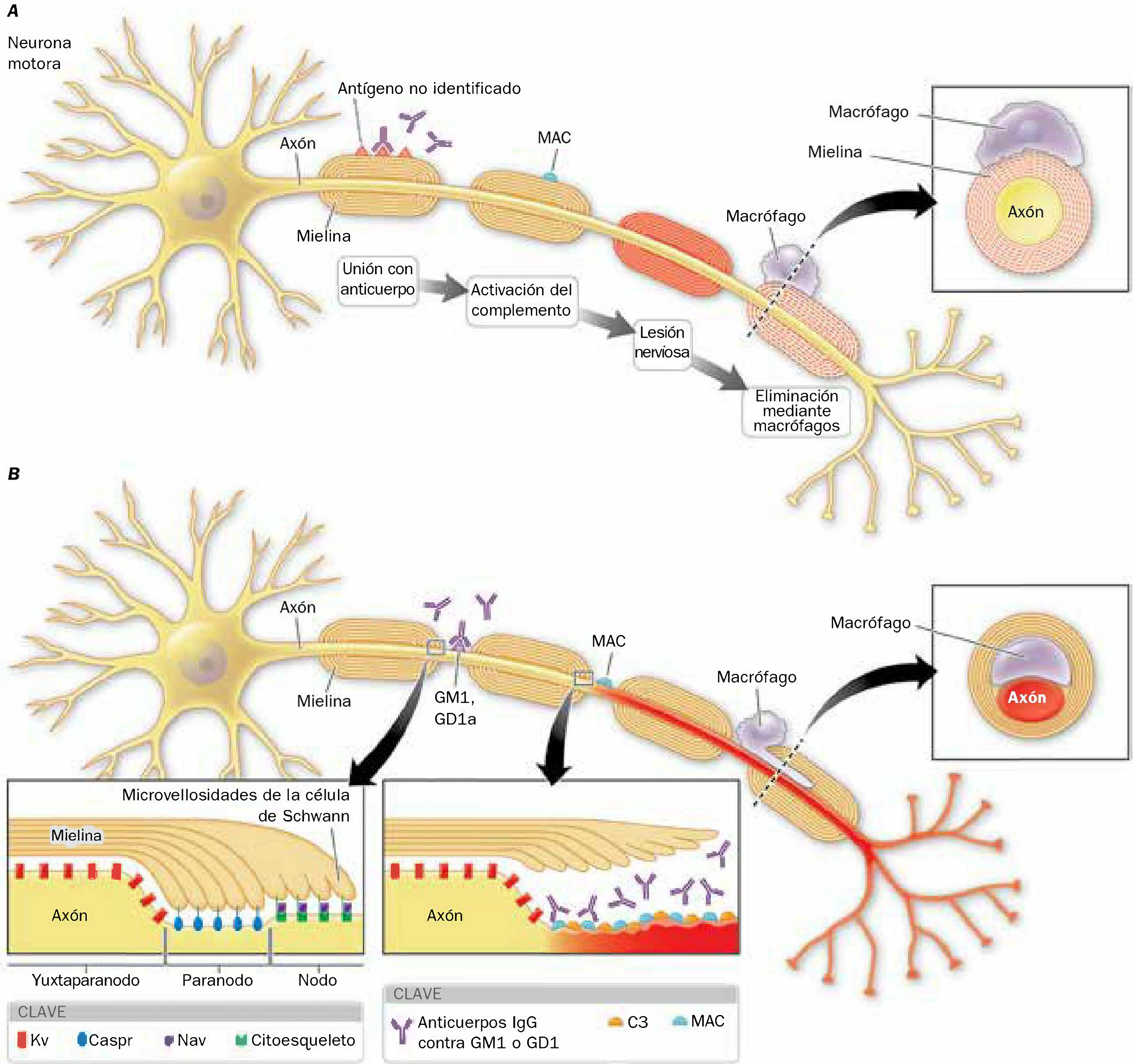


FIGURA 439-2 Posibles mecanismos inmunitarios en el GBS. Panel ***A:*** muestra la inmunopatogenia de AIDP. Aunque aún están por identificarse los autoantígenos en forma inequívoca, es probable que los autoanticuerpos se unan con antígenos de la mielina y activen el complemento. A esto le sigue la formación de un complejo de ataque a la membrana (MAC) en la superficie externa de las células de Schwann y el inicio de la degeneración vesicular. Después, los macrófagos invaden la mielina y actúan como eliminadores de los detritos de mielina. Panel ***B:*** muestra la inmunopatogenia de las formas axónicas agudas del GBS (AMAN y AMSAN). Los axones mielínicos se dividen en cuatro regiones funcionales: los nodos de Ranvier, yuxtaparanodos e internodos. Los gangliósidos GM1 y GD1 tienen una expresión intensa en los nodos de Ranvier, donde se localizan los canales del sodio activados por voltaje (Nav). La proteína relacionada con la contactina (Caspr) y los canales del potasio activados por voltaje (Kv) están presentes respectivamente en los paranodos y los yuxtaparanodos. Los autoanticuerpos IgM contra GM1 o GD1 se unen con el axolema nodal, lo que conduce a la formación del MAC. Esto hace que desaparezcan los cúmulos de Nav y que se desprenda la mielina paranodal, lo que puede producir falla en la conducción nerviosa y debilidad muscular. La degeneración axónica puede aparecer en una etapa posterior. Más tarde, los macrófagos invaden desde los nodos hacia el espacio periaxónico, eliminan los axones lesionados. *(Adaptada a partir de N Yuki, H-P Hartung: Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 366:2294, 2012, Figure 2.)*

la conducción y dispersión temporal (cuadro 439-1). En ocasiones, los potenciales de acción en los nervios sensitivos (SNAP, *sensory nerve action potentials*) son normales en los pies (p. ej., nervio sural), pero anormales en los brazos. Esto también es signo de que el paciente no tiene una de las polineuropatías más típicas "dependientes de la longitud". En casos con alteraciones axónicas primarias, el principal hallazgo del estudio electrodiagnóstico es la disminución de la amplitud de los CMAP (también los SNAP en la AMSAN) sin que se reduzca la velocidad de conducción ni se prolonguen las latencias distales.

Diagnóstico El GBS es una entidad descriptiva. El diagnóstico de AIDP se establece cuando se identifica el patrón de parálisis de evolución rápida con arreflexia, ausencia de fiebre y otros síntomas sistémicos, y los fenómenos antecedentes característicos. En 2011, la *Brighton Collaboration* elaboró una nueva serie de definiciones de caso para GBS en respuesta a las necesidades de los estudios epidemiológicos de vacunación y valoración de riesgos de GBS **(cuadro 439-3)**. Estos criterios se validaron después. Otros trastornos que podrían incluirse en el diagnóstico diferencial son mielopatías agudas (sobre todo si hay dolor de espalda prolongado y trastorno de los esfínteres); difteria (trastornos bucofaríngeos tempranos); polirradiculitis de Lyme y otras parálisis causadas por garrapatas; porfiria (dolor abdominal, convulsiones, psicosis); neuropatía vasculítica (revisar la velocidad de eritrosedimentación, descrita más adelante); poliomielitis (es frecuente que haya fiebre y meningismo); virus del Nilo occidental; polirradiculitis por CMV (en pacientes inmunodeprimidos); neuropatía o miopatía del enfermo crítico; trastornos de la unión neuromuscular, como miastenia grave y botulismo (se pierde pronto la reactividad pupilar); intoxicación con organofosforados, talio o arsénico; intoxicación paralítica por mariscos, o hipofosfatemia grave (rara). Las pruebas de laboratorio ayudan a descartar los trastornos que simulan el GBS. Es posible que los datos en el estudio electrodiagnóstico sean mínimos y la concentración de proteína en LCR no aumente hasta el final de la primera semana. Si hay una fuerte sospecha del diagnóstico, el tratamiento debe iniciarse sin esperar la evolución de los signos en el estudio electrodiagnóstico y del LCR característicos. Los pacientes con GBS y factores de riesgo para VIH, o con pleocitosis del LCR, deben someterse a prueba serológica para VIH.

CUADRO 439-3 Criterios de Brighton para el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré (GBS) y el síndrome de Miller Fisher

Definiciones de caso clínico para diagnóstico de GBS

Nivel 1 de certeza diagnóstica

Debilidad bilateral Y flácida de las extremidades

Y

Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos en extremidades débiles

Y

Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad ente 12 h y 28 días, con meseta clínica subsiguiente

Y

Hallazgos electrofisiológicos consistentes con GBS

Y

Disociación citoalbuminológica (o sea, aumento de proteína en el LCR por arriba del valor normal del laboratorio y cifra total de leucocitos en LCR <50 células/L)

Y

Ausencia de un diagnóstico alternativo identificado para la debilidad

Nivel 2 de certeza diagnóstica

Debilidad bilateral Y flácida de las extremidades

Y

Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos en extremidades débiles

Y

Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad ente 12 h y 28 días, con meseta clínica subsiguiente

Y

Recuento total de leucocitos en el LCR <50 células/μL (con o sin aumento de proteína en el LCR sobre el nivel normal del laboratorio)

O

Si no se obtiene LCR o no se tienen los resultados, estudios electrofisiológicos indicativos de GBS

Y

Ausencia de diagnóstico alternativo identificado para la debilidad

Nivel 3 de certeza diagnóstica

Debilidad bilateral y flácida de las extremidades

Y

Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos en extremidades débiles

Y

Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 h y 28 días, con meseta clínica subsiguiente

Y

Ausencia de diagnóstico alternativo identificado para la debilidad

Definiciones de caso clínico para el diagnóstico de síndrome de Miller Fisher

Nivel 1 de certeza diagnóstica

Oftalmoparesia bilateral y ausencia o reducción bilateral de reflejos tendinosos, y ataxia.

Y

Ausencia de debilidad de extremidades

Y

Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 h y 28 días, con meseta subsiguiente

Y

Disociación citoalbuminológica (o sea, aumento de proteína en el LCR por arriba del valor normal del laboratorio y cifra total de leucocitos en LCR <50 células/L)

Y

Estudios de conducción nerviosa normales O indicativos de afectación sólo de nervios sensitivos

Y

Sin alteraciones en la conciencia ni signos del tracto corticoespinal

Y

Ausencia de diagnóstico alternativo identificado

Nivel 2 de certeza diagnóstica

Oftalmoparesia bilateral y ausencia o reducción bilateral de reflejos tendinosos, y ataxia

Y

Ausencia de debilidad de extremidades

Y

Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 h y 28 días, con meseta subsiguiente

Y

LCR con recuento total de leucocitos <50 células/μL (con o sin aumento de proteína en el LCR por arriba del valor normal del laboratorio)

O

Estudios de conducción nerviosa normales O indicativos de afectación sólo de nervios sensitivos

Y

Sin alteraciones de la conciencia ni en los signos del tracto corticoespinal

Y

Ausencia de diagnóstico alternativo identificado

Nivel 3 de certeza diagnóstica

Oftalmoparesia bilateral y ausencia o reducción bilateral de reflejos tendinosos, y ataxia

Y

Ausencia de debilidad de extremidades

Y

Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 h y 28 días, con meseta subsiguiente

Y

Sin alteraciones en la conciencia ni en los signos del tracto corticoespinal

Y

Ausencia de diagnóstico alternativo identificado

LCR, líquido cefalorraquídeo.

Fuente: Tomado de JJ Sejvar *et al.*: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 29:599, 2011. Estudio de validación publicado por C Fokke *et al.*: Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 137:33, 2014.

TRATAMIENTO

Síndrome de Guillain-Barré

En casi todos los pacientes con GBS, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible después del diagnóstico. Cada día cuenta; alrededor de 2 semanas después de los primeros síntomas motores aún no se sabe si la inmunoterapia sigue siendo efectiva. Si el paciente ya se estabilizó, es probable que el tratamiento ya no esté indicado, a menos que exista debilidad motora grave y no sea posible descartarse que aún continúe el ataque inmunitario. Puede iniciarse inmunoglobulina intravenosa (IVIg) a dosis altas o plasmaféresis, ya que tienen la misma eficacia para el GBS típico. La combinación de ambos tratamientos no es mucho mejor que cualquiera de ellos por separado. A menudo se elige la IVIg como tratamiento inicial por la facilidad de administración y por la seguridad ya confirmada. Los datos anecdóticos también sugieren que la IVIg es preferible a la plasmaféresis (PE, *plasma exchange*) para las variantes AMAN y MFS del síndrome. La IVIg se administra en cinco infusiones diarias hasta una dosis total de 2 g/kg de peso corporal. Hay ciertos indicios de que los autoanticuerpos del GBS se neutralizan por los anticuerpos antiidiotípicos presentes en las preparaciones de IVIg, lo que tal vez explique su efecto terapéutico. Una sesión de plasmaféresis casi siempre consiste en PE de aproximadamente 40 a 50 mL/kg cuatro o cinco veces en una semana. El metaanálisis de estudios clínicos con asignación al azar indica que el tratamiento reduce la necesidad de ventilación mecánica casi a la mitad (de 27 a 14% con PE) y aumenta la probabilidad de recuperación completa después de 1 año (55 a 68%). Es posible observar una mejoría funcional significativa hacia el final de la primera semana de tratamiento, aunque el cambio puede retrasarse varias semanas. La falta de mejoría notable después de un curso de IVIg o plasmaféresis no es indicación para usar otro tratamiento. Sin embargo, hay algunos pacientes que reciben tratamiento en etapas tempranas del GBS y mejoran, pero luego recaen en 1 mes. Otro ciclo del tratamiento original casi siempre es efectivo en tales casos. No se ha observado que los glucocorticoides sean efectivos en el GBS. Pocos pacientes con formas muy leves del síndrome, sobre todo los que parecen haber alcanzado ya la meseta cuando reciben atención, pueden tratarse en forma conservadora, sin IVIg ni PE.

Durante la fase de agravamiento del GBS, la mayoría de los enfermos necesita vigilancia en la unidad de cuidados intensivos, con aten-

ción especial a la capacidad vital, ritmo cardiaco, presión sanguínea, nutrición, profilaxis para trombosis venosa profunda, estado cardiovascular, consideración temprana (después de 2 semanas de intubación) de traqueotomía y fisioterapia torácica. Como se indicó, cerca del 30% de los pacientes con GBS necesita asistencia ventilatoria, a veces por largos periodos (varias semanas o más). Son importantes los cambios de posición frecuentes y la atención asidua de la piel, al igual que los ejercicios diarios de la amplitud de movimiento para evitar las contracturas articulares, además de tranquilizar al paciente todos los días en cuanto a la expectativa de casi siempre buena recuperación.

Pronóstico y recuperación Alrededor del 85% de los pacientes con GBS logra la recuperación funcional completa en varios meses o 1 año, aunque es posible que persistan hallazgos menores en la exploración (como arreflexia) y que las personas a menudo se quejan de síntomas persistentes, como fatiga. La tasa de mortalidad es <5% en el mejor de los contextos; en los casos de fallecimiento, la causa de la muerte suelen ser complicaciones pulmonares secundarias. El pronóstico es peor en los pacientes con lesión axónica proximal motora y sensitiva grave. Esta lesión axónica puede ser primaria o secundaria (véase antes "Fisiopatología"), pero en cualquier caso no es posible una regeneración eficaz. Otros factores que empeoran el pronóstico de recuperación son edad avanzada, cuadros fulminantes o muy graves y retraso en el inicio del tratamiento. Se sabe que entre el 5 y el 10% de los pacientes con GBS típico tienen una o más recidivas tardías; en tal situación, dichos casos se clasifican como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*).

POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

La CIDP se diferencia del GBS por su evolución crónica. En otros aspectos, esta neuropatía comparte muchas características con el GBS, como el aumento de los valores de proteínas en el LCR y las alteraciones electrodiagnósticas de desmielinización adquirida. La mayor parte de los casos se observa en adultos y el proceso es un poco más común en varones que en mujeres. La incidencia de la CIDP es menor que la del GBS, pero debido a su evolución más prolongada su prevalencia es mayor.

Manifestaciones clínicas Por lo general, el trastorno inicia de manera gradual durante meses o más tiempo, pero en unos cuantos casos la crisis inicial es indistinguible del GBS. Debe considerarse una forma de CIDP de inicio agudo cuando se observa deterioro en el GBS >9 semanas después del inicio o cuando hay al menos tres recaídas. Por lo general, los síntomas son motores y sensitivos. La debilidad de las extremidades casi siempre es simétrica, aunque puede haber una asimetría pronunciada en la variante neuropatía multifocal adquirida desmielinizante sensitiva y motora (MADSAM) (síndrome de Lewis-Sumner), en la que se afectan los nervios periféricos pequeños. Se observan variaciones considerables en los distintos casos. Algunos pacientes muestran una evolución progresiva crónica, en tanto que otros, por lo general de menor edad, tienen una evolución con recidivas y remisiones. Algunos pacientes sólo presentan alteraciones motoras, y en unos pocos casos se observa un síndrome relativamente puro de ataxia de origen sensitivo. El temblor se detecta en casi 10% de los casos, y puede ser más intenso durante los periodos de empeoramiento subagudo o de mejoría. Una pequeña proporción de los pacientes presenta alteraciones de los pares craneales, como oftalmoplejía externa. En los casos que reciben tratamiento, la CIDP suele reducir su gravedad con el transcurso del tiempo; el resultado es que muchos años después de su inicio, alrededor del 75% de los pacientes presenta una recuperación funcional razonable. En la CIDP es inusual el fallecimiento.

Diagnóstico El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, del LCR y del estudio electrofisiológico característicos. Por lo general, el LCR es acelular, con valor de proteínas alto, en ocasiones varias veces por encima del normal. Como en el GBS, la pleocitosis en el LCR obliga a considerar la infección por VIH, leucemia, linfoma y neurosarcoidosis. Los hallazgos en el estudio electrodiagnóstico revelan grados variables de disminución de la velocidad de conducción, latencias distales prolongadas, dispersión distal y temporal de los CMAP y bloqueo de la conducción, como las principales características. En particular, la presencia de bloqueo de la conducción es un signo seguro de un proceso desmielinizante adquirido. La evidencia de pérdida axónica, tal vez secundaria a la desmielinización, se observa en >50% de los pacientes. Está indicada la electroforesis de las proteínas séricas con inmunofijación para buscar gammapatía monoclonal y trastornos relacionados (*véase* más adelante "Gammapatía monoclonal de importancia incierta"). En todos los sujetos con diagnóstico preliminar de CIDP también es razonable descartar la vasculitis, enfermedad del tejido conjuntivo (sobre todo SLE), hepatitis crónica, infección por VIH, amiloidosis y diabetes mellitus. Otros trastornos relacionados son enfermedad intestinal inflamatoria y linfoma.

Patogenia La biopsia suele revelar poca inflamación y formación de capas de cebolla (capas imbricadas de prolongaciones atenuadas de las células de Schwann alrededor de un axón) debido a las fases recurrentes de desmielinización y remielinización **(fig. 439-1)**. La respuesta al tratamiento sugiere que la CIDP es mediada por mecanismos inmunitarios; la CIDP responde a los glucocorticoides, no así el GBS. Recientemente, se logró la transferencia pasiva de la desmielinización en animales de laboratorio, y para ello se utilizó IgG purificada obtenida del suero de algunos enfermos de CIDP, lo cual apoya una patogenia autoinmunitaria humoral. Una minoría de pacientes tiene anticuerpos séricos contra P0, la proteína P2 de mielina, PM22 (proteínas cuyos genes se mutan en ciertas formas de neuropatía hereditaria de Charcot-Marie-Tooth). En fecha más reciente, los anticuerpos de isotipo IgG4 dirigidos contra la contactina-1 (CNTN1) o la neurofascina-155 (NF155) se vincularon con daño axónico temprano, compromiso motor distal grave o ataxia sensitiva con temblor y una escasa respuesta a IVIg. La CNTN1 y su compañera, la proteína 1 asociada en contacto (CASPR1) interactúan con NF155 en uniones axogliales paraganglionares. La transferencia pasiva de anticuerpos IgG4 contra CNTN1 causa daño paraganglionar y ataxia en roedores. También es interesante que se haya desarrollado en forma espontánea una enfermedad semejante a CIDP en ratones diabéticos no obesos (NOD, *nonobese diabetic*) cuando se eliminó por medios genéticos la molécula coestimulante inmunitaria B7-2 (CD86). Esto sugiere que la CIDP puede ser resultado de la activación alterada de los linfocitos T por las células presentadoras de antígeno.

Alrededor del 25% de los pacientes con manifestaciones clínicas de CIDP también presenta una gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Los casos relacionados con IgA o IGGκ monoclonales casi siempre responden al tratamiento de manera tan favorable como los casos sin gammapatía monoclonal. Los pacientes con gammapatía monoclonal IgM y anticuerpos contra la glucoproteína relacionada con mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein*) tienen una polineuropatía distinta, tienden a tener más signos sensitivos y una evolución motora prolongada; por lo general su respuesta al tratamiento es menos satisfactoria.

TRATAMIENTO

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

El tratamiento suele iniciarse cuando la progresión es rápida o se afecta la marcha. Si el trastorno es leve, el tratamiento puede ser expectante, en espera de la remisión espontánea. Los estudios con grupo testigo muestran que la IVIg en dosis alta, la PE y los glucocorticoides son más efectivos que el placebo. El tratamiento inicial casi siempre es con IVIg, en dosis de 2.0 g/kg de peso en dosis divididas entre 2 y 5 días; por lo general se recomiendan tres ciclos mensuales antes de concluir que hubo un fracaso terapéutico. Si el paciente responde, los intervalos de la infusión pueden prolongarse en forma gradual o se disminuye la dosis (p. ej., 1 g/kg/3-4 semanas). La plasmaféresis, que parece tan efectiva como la IVIg, se inicia con dos o tres sesiones por semana durante 6 semanas; es probable que sea necesaria la repetición periódica del tratamiento. La administración de glucocorticoides es otra opción (60 a 80 mg de prednisona VO al día durante 1 a 2 meses, seguida de reducción gradual de la dosis de 10 mg por mes, según la tolerancia), pero son problemáticos los efectos adversos a largo plazo, que incluyen desmineralización ósea, hemorragia digestiva y alteraciones cushingoides. Hasta un tercio de los pacientes con CIDP no responde en forma adecuada al tratamiento inicial elegido y debe intentarse uno distinto. Los enfermos que no responden a la IVIg, PE y glucocorticoides, a veces se benefician de tratamiento con inmunodepresores, como azatioprina, metotrexato, ciclosporina y ciclofosfamida, ya sea solos o como tratamiento complementario. La CIDP relacionada con anticuerpos contra CNTN1 y NF155 suele ser refractaria a IVIg, pero unos cuantos estudios sugieren una respuesta a rituximab. El uso de estos fármacos exige valoración periódica de los riesgos y beneficios. En personas con neuropatía semejante a CIDP que no responden al tratamiento es importante descartar el síndrome POEMS (*p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, gammapatía *m*onoclonal, alteraciones cutáneas [*skin*]; véase más adelante).

NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL

La MMN es un tipo de neuropatía muy poco frecuente, pero peculiar, que se manifiesta como debilidad motora de progresión lenta y atrofia que evoluciona durante años en la distribución de troncos nerviosos específicos, acompañada de sitios con bloqueo persistente de la conducción motora focal en los mismos troncos nerviosos. Las fibras sensitivas se mantienen relativamente intactas. La enfermedad afecta más los brazos que las piernas y >75% de los pacientes son varones. Algunos casos se han confundido con otras formas neuronales motoras de esclerosis lateral amiotrófica **(cap. 429)**. Menos del 50% de los enfermos tiene concentraciones altas de anticuerpo policlonal IgM contra el gangliósido GM1. No se sabe qué relación tenga este hallazgo con los focos específicos de bloqueo persistente en la conducción motora, pero las concentraciones altas de gangliósidos GM1 forman parte de los nódulos de Ranvier en las fibras nerviosas periféricas. El examen anatomopatológico revela desmielinización y cambios inflamatorios leves en los sitios de conducción bloqueada.

La mayoría de los pacientes con MMN responde a dosis altas de IVIg (dosis como las usadas en CIDP, indicadas antes); es necesario el tratamiento periódico (cada mes, por lo menos) para mantener el beneficio. Algunos casos resistentes al tratamiento mejoran con rituximab o ciclofosfamida. Los glucocorticoides y la plasmaféresis no son efectivos.

NEUROPATÍAS CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL

MIELOMA MÚLTIPLE

Se observa polineuropatía clínica evidente en alrededor del 5% de los individuos con el tipo frecuente de mieloma múltiple, que se acompaña de lesiones osteoporóticas líticas o difusas. Estas neuropatías son sensitivomotoras, casi siempre leves y de progresión lenta, aunque pueden ser graves; por lo general no se resuelven cuando se logra eliminar el mieloma. En la mayor parte de los casos, las características en el estudio electrodiagnóstico y patológicas indican un proceso de degeneración axónica.

Por el contrario, el mieloma con rasgos osteoescleróticos, que sólo representa 3% de todos los casos de mieloma, se acompaña de polineuropatía en la mitad de los pacientes. Estas neuropatías, que también pueden aparecer en el plasmacitoma solitario, se distinguen porque 1) casi siempre son de tipo desmielinizante y se parecen a la CIDP; 2) a menudo responden a la radioterapia o la eliminación de la lesión primaria; 3) se relacionan con distintas proteínas y cadenas ligeras monoclonales (casi siempre λ, a diferencia del predominio de las κ en el tipo lítico del mieloma múltiple); 4) por lo general son resistentes a los tratamientos estándar de la CIDP, y 5) pueden presentarse relacionadas con otros hallazgos sistémicos, como engrosamiento cutáneo, hiperpigmentación, hipertricosis, organomegalia, endocrinopatía, anasarca y dedos hipocráticos. Estas son características del síndrome POEMS. La concentración sérica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) aumenta; se considera que este factor tiene alguna participación en la patogenia de este síndrome. Es mejor dirigir el tratamiento de la neuropatía hacia el mieloma osteoesclerótico, con cirugía, radioterapia, quimioterapia o trasplante de células primordiales sanguíneas periféricas autólogas.

También hay neuropatías en otros trastornos sistémicos con gammapatía, como la macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis sistémica primaria y estados con crioglobulinemia (crioglobulinemia esencial mixta, algunos casos de hepatitis C).

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE IMPORTANCIA INCIERTA

Las polineuropatías crónicas que se presentan en relación con MGUS, casi siempre se relacionan con los isotipos de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM. En la mayoría de los sujetos se presenta con síntomas sensitivos aislados en la parte distal de las extremidades y en el estudio electrodiagnóstico presentan datos de polineuropatía axónica sensitiva o sensitivomotora. Por lo demás, el cuadro de estos pacientes parece una polineuropatía sensitiva idiopática y la MGUS podría ser una coincidencia. Por lo general, no responden a la inmunoterapia creada para disminuir la concentración de la proteína monoclonal. Sin embargo, algunos pacientes tienen debilidad generalizada y pérdida sensitiva, y los resultados en el estudio electrodiagnóstico son indistinguibles de la CIDP sin gammapatía monoclonal (véase antes "Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica") y su respuesta a los fármacos inmunodepresores también es similar. Una excepción la constituye el síndrome de la gammapatía monoclonal IgM κ asociada a una neuropatía sensitiva de evolución lenta y larga, a menudo con temblor y ataxia sensitiva. Muchos de los pacientes son varones >50 años de edad. En la mayoría, la inmunoglobulina IgM monoclonal se une a un constituyente normal del nervio periférico, la glucoproteína asociada a la mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein*), que se encuentra sobre todo en las regiones paranodulares de las células de Schwann. Esta unión parece ser específica para un epítopo polisacarídico que también se encuentra en otras glucoproteínas de la mielina del nervio periférico normal, P0 y PMP22, así como en otros glucoesfingolípidos del nervio normal (fig. 439-1). En los casos con positividad para MAG, la paraproteína IgM aparece incorporada en las vainas de mielina de los pacientes afectados, amplía la distancia entre las laminillas de mielina y da lugar de esta manera a un modelo distintivo en el estudio ultraestructural. Lo característico de estas lesiones son los signos de desmielinización y remielinización, pero la pérdida de axones se desarrolla con el tiempo. Estas polineuropatías anti-MAG casi siempre son resistentes a la inmunoterapia. En un pequeño porcentaje de pacientes (30% a los 10 años), con el tiempo la MGUS evoluciona a trastornos francamente malignos, como mieloma múltiple o linfoma.

NEUROPATÍA VASCULÍTICA

La afectación de nervios periféricos es frecuente en la poliarteritis nodosa (PAN), con manifestaciones clínicas en la mitad de los casos y lesiones anatomopatológicas en la necropsia en 100% **(cap. 356)**. El modelo más frecuente es una neuropatía sensitivomotora multifocal asimétrica (mononeuropatía múltiple) por lesiones isquémicas en troncos nerviosos y raíces; no obstante, algunos casos de neuropatía vasculítica evolucionan como una polineuropatía sensitivomotora simétrica y distal. Los síntomas de neuropatía constituyen una forma de presentación frecuente en los pacientes con PAN. Los datos electrodiagnósticos son los de un proceso axónico. En la PAN se afectan las arterias de calibre pequeño e intermedio correspondientes a los vasos de los nervios, en especial los vasos epineurales, lo que ocasiona una neuropatía isquémica diseminada. También se observa una frecuencia alta de neuropatía en los pacientes con vasculitis y granulomatosis alérgica (síndrome de Churg-Strauss [CSS, *Churg-Strauss syndrome*).

Siempre se debe considerar la posibilidad de una vasculitis generalizada cuando aparece una mononeuropatía múltiple subaguda o crónica junto con síntomas generales (fiebre, anorexia, pérdida de peso, sensación de fatiga, malestar y molestias inespecíficas). El diagnóstico de sospecha de neuropatía vasculítica se establece mediante la combinación de biopsias de nervio y músculo, con cortes seriados para detectar las lesiones vasculares.

Alrededor de la tercera parte de los casos de neuropatía vasculítica demostrados mediante biopsia corresponde a cuadros "no sistémicos", en el sentido de que la vasculitis parece afectar sólo al nervio periférico. Los pacientes no presentan síntomas generales y la evolución es menos activa que la de la PAN. La velocidad de eritrosedimentación puede aumentar, pero otras pruebas para detectar enfermedades sistémicas son negativas. De todas maneras, es probable que haya afectación de otros órganos que curse de forma asintomática, y es común observar vasculitis en la biopsia de músculo esquelético tomada al mismo tiempo que la del nervio.

La neuropatía vasculítica también puede formar parte del síndrome vasculítico que ocurre en la evolución de otras enfermedades del tejido conjuntivo **(cap. 356)**. La más frecuente es la artritis reumatoide, pero la neuropatía isquémica por afectación de los *vasa nervorum* también puede aparecer en la crioglobulinemia mixta, el síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangitis (de Wegener), angitis por hipersensibilidad, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica progresiva.

Algunas vasculitis tienen que ver con anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), que a su vez se subdividen en citoplásmicos (cANCA) y perinucleares (pANCA). Los cANCA se dirigen contra la proteinasa 3 (PR3), en tanto que los pANCA se dirigen contra la mieloperoxidasa (MPO). Los PR3/cANCA se relacionan con granulomatosis con poliangitis (de Wegener), en tanto que los MPO/pANCA casi siempre se vinculan con poliangitis microscópica, CSS y, menos a menudo, con PAN. Destaca el hecho de que MPO/pANCA también se observan en la vasculitis inducida por minociclina.

El tratamiento de estas neuropatías, incluidas la neuropatía vasculítica "no sistémica", consiste en el del trastorno subyacente, además del uso intensivo de glucocorticoides y ciclofosfamida. Estos inmunodepresores han producido mejorías asombrosas en el resultado, con tasas de supervivencia a 5 años que ya son mayores del 80%. Los estudios clínicos recientes observaron que la combinación de rituximab con glucocorticoides no es inferior a la ciclofosfamida con glucocorticoides. Por tanto, el tratamiento combinado con glucocorticoides y rituximab se recomienda cada vez más como el régimen inicial estándar, sobre todo para vasculitis relacionada con ANCA. Un estudio reciente demostró que cuando se agrega al tratamiento estándar, el mepolizumab, un anticuerpo monoclonal contra

la interleucina-5, es efectivo para el tratamiento de la granulomatosis eosinofílica con poliangitis.

NEUROPATÍA PARANEOPLÁSICA ANTI-HU (CAP. 90)

Este trastorno infrecuente mediado por mecanismos inmunitarios se manifiesta como neuronopatía sensitiva (o sea, daño selectivo de los cuerpos neuronales sensitivos en los ganglios de la raíz dorsal). El inicio a menudo es asimétrico, con disestesias y pérdida sensitiva en las extremidades que pronto progresa hasta afectar todas las extremidades, el tronco y la cara. Las manifestaciones frecuentes incluyen ataxia sensitiva marcada, pseudoatetosis e incapacidad para caminar, ponerse de pie e incluso para sentarse sin apoyo; estas alteraciones son secundarias a la desaferentación extensa. La neuronopatía sensitiva subaguda puede ser idiopática, pero en más de la mitad de los casos es paraneoplásica, sobre todo relacionada con cáncer pulmonar y más frecuente entre aquellos con cáncer pulmonar microcítico (SCLC, *small cell lung cancer*). Para establecer el diagnóstico del SCLC subyacente es necesario conocer la relación, hacer pruebas para anticuerpos paraneoplásicos y, a menudo, tomografía por emisión de positrones en busca del tumor. Los antígenos "diana" son una familia de proteínas que se unen a RNA (HuD, HuC y Hel-N1), que en los tejidos normales sólo los expresan las neuronas. Las mismas proteínas por lo común son expresadas por SCLC, y en algunos pacientes desencadenan una respuesta inmunitaria que se caracteriza por la aparición de anticuerpos y la actividad de linfocitos T citotóxicos que muestran reacción cruzada con las proteínas Hu de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, con lo que ocurre destrucción de tales células mediada por mecanismos inmunitarios. La neuropatía sensitiva se puede acompañar de un cuadro de encefalomielitis, ya que presumiblemente tiene la misma patogenia. Los síntomas neurológicos en muchos casos anteceden a la identificación del SCLC en ≤ 6 meses. La neuropatía sensitiva evoluciona durante unas pocas semanas o meses y luego se estabiliza y deja incapacitado al paciente. La mayor parte de los casos no responde al tratamiento con glucocorticoides, IVIg, plasmaféresis o fármacos inmunodepresores.

LECTURAS ADICIONALES

Amato AA, Russell JA (eds): *Neuromuscular Disorders*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2016, pp 320-383.

Collins MP: The vasculitic neuropathies: an update. Curr Opin Neurol 25:573, 2012.

Devaux JJ *et al*.: Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 86:800, 2016.

Fokke C *et al*.: Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 137:33, 2014.

Manso C *et al*.: Contactin-1 IgG4 antibodies cause paranode dismantling and conduction defects. Brain 139:1700, 2016.

Querol L, Illa I: Paranodal and other autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies. Curr Opin Neurol 28:474, 2015.

Willison HJ *et al*.: Guillain-Barré syndrome. Lancet 388: 717, 2016.

Yuki N, Hartung H-P: Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 366:2294, 2012.

440 Miastenia grave y otras enfermedades de la sinapsis neuromuscular

Anthony A. Amato

La miastenia grave (MG, *myasthenia gravis*) es un trastorno de las uniones neuromusculares (NMJ, *neuromuscular junction*) caracterizado por debilidad y fatiga fácil de músculo estriado. El defecto fundamental es la disminución en el número de receptores de acetilcolina activos (AChR, *acetylcholine receptors*) en las uniones neuromusculares, a causa de un ataque autoinmunitario mediado por anticuerpos. El tratamiento con que se cuenta hoy en día contra la enfermedad es muy eficaz, aunque todavía no se ha encontrado una cura específica.

FISIOPATOLOGÍA

En la unión neuromuscular **(fig. 440-1, video 440-1)**, la acetilcolina (ACh, *acetylcholine*) se sintetiza en la terminación nerviosa motora y se almacena en vesículas (cuantos). Cuando un potencial de acción desciende por un nervio motor y alcanza su terminación, se libera acetilcolina, de 150 a 200 vesículas y se combina con sus receptores que están apiñados densamente en los picos de los pliegues postsinápticos. El AChR está formado por cinco subunidades (2α, 1β, 1δ, y 1γ o ε) dispuestas alrededor de un poro central. Cuando la ACh se combina con los sitios de unión en las subunidades α del receptor, se abre el conducto en dicho receptor que permite la penetración rápida de cationes, de manera predominante sodio, lo cual despolariza la región de la placa terminal en la fibra muscular. Si la despolarización es lo suficientemente grande, surge un potencial de acción que se propaga en toda la fibra muscular e induce su contracción. El proceso anterior termina con rapidez por intervención de la hidrólisis de la acetilcolina, por parte de la acetilcolinesterasa (AChE, *acetylcholinesterase*), presente dentro de los pliegues sinápticos, y por la difusión de la ACh fuera del receptor.

En la MG, el defecto fundamental es la disminución en el número de AChR activos en la porción postsináptica de la membrana muscular. Además, los pliegues postsinápticos están aplanados o "simplificados", cambios que originan que la transmisión neuromuscular sea menos eficiente. Por tal motivo, a pesar de que se libera normalmente ACh, genera pequeños potenciales de placa motora que no alcanzan a inducir potenciales de acción musculares. La ineficacia de la transmisión en muchas uniones neuromusculares culmina en debilidad de la contracción muscular.

La cantidad de ACh liberada en cada impulso disminuye por lo general cuando se repite la actividad (fenómeno llamado *debilitamiento presináptico*). En el enfermo miasténico, la menor eficiencia de la transmisión neuromuscular, en combinación con el debilitamiento normal, hace que se activen cada vez menos fibras musculares por acción de impulsos nerviosos sucesivos y se intensifique la debilidad, es decir, se presenta la *fatiga miasténica*. El mecanismo mencionado también explica la reacción cada vez menor a los estímulos nerviosos repetitivos que se detecta en los métodos electrodiagnósticos.

Las anomalías neuromusculares en la MG son inducidas por una respuesta autoinmunitaria mediada por anticuerpos específicos contra AChR. Estos anticuerpos reducen el número de los receptores que están activos en las uniones neuromusculares, por medio de tres mecanismos diferentes: 1) recambio acelerado de los AChR por mecanismos que comprenden los enlaces cruzados y la endocitosis rápida de los receptores; 2) daño de la membrana muscular postsináptica por parte del anticuerpo, junto con la acción del complemento, y 3) bloqueo del sitio activo del receptor acetilcolínico, es decir, el sitio que por lo general se une con la ACh. La respuesta inmunitaria contra la cinasa mioespecífica (MuSK, *muscle-specific kinase*), proteína que participa en el agrupamiento de los receptores en las uniones neuromusculares, también puede ocasionar miastenia grave, en experimentos se ha demostrado disminución en el número de AChR. El anticuerpo anti-MusK se encuentra en casi 10% de los pacientes (cerca del 40% de los pacientes negativos para anticuerpos contra AChR), mientras que 1 a 3% tiene anticuerpos contra otra proteína en la NMJ, la proteína 4 relacionada con el receptor para lipoproteína de baja densidad (LRP4), que también es importante para la agrupación de AChR. Los anticuerpos nocivos son IgG y dependen de los linfocitos T. De ese modo, las estrategias inmunoterapéuticas orientadas contra los linfocitos B productores de anticuerpos o de linfocitos T colaboradores, son eficaces en esta enfermedad mediada por anticuerpos.

No se conoce en detalle la forma en que comienza la respuesta autoinmunitaria y se perpetúa en la MG, pero al parecer en tal fenómeno interviene el timo. Dicha glándula es anormal en alrededor de 75% de los pacientes con MG y anticuerpos positivos contra AChR; en cerca de 65%, dicho órgano presenta "hiperplasia", con la presencia de centros germinales activos detectados por medio de histología, a pesar de que el timo hiperplásico no está obligadamente agrandado. El 10% adicional de los pacientes tiene tumores tímicos (timomas). Las células mioides dentro del timo que tienen en su superficie AChR pueden ser la fuente de autoantígenos e inducir la reacción autoinmunitaria dentro de la glándula mencionada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MG tiene una prevalencia de hasta 200 casos en 100 000 personas. Afecta a personas de todos los grupos de edad, pero su incidencia máxima se observa en mujeres entre los 20 y 39 años, y en los varones entre los 50 y los 69 años. De forma general, la frecuencia de ataque es mayor en mujeres que en varones, con una proporción de 3:2, en promedio. Las manifestaciones cardinales son *debilidad* y *fatiga* fácil de los músculos. La debilidad se intensifica con el uso repetido (fatiga), en las horas finales del día y puede mejorar después del reposo o el sueño. La evolución de la MG suele ser

variable. Se observan a veces exacerbaciones y remisiones particularmente en los primeros años después de haber comenzado la enfermedad. Las infecciones o trastornos sistémicos sin relación alguna con el trastorno pueden ocasionar mayor debilidad miasténica y desencadenar una "crisis" (véase adelante).

La debilidad muscular sigue una distribución característica. Los músculos craneales, en particular los párpados y los músculos extraoculares (EOM, *extraocular muscles*), de manera típica son los más afectados en los comienzos de la enfermedad; manifestaciones iniciales comunes son la diplopía y la ptosis. La debilidad facial ocasiona una expresión de "refunfuño" cuando el paciente intenta sonreír. La debilidad al mascar se advierte más después de intentos prolongados, como sería al masticar un trozo de carne. El habla puede tener un timbre nasal, por la debilidad del paladar blando y una característica disártrica "apagada", por debilidad de la lengua. También puede haber dificultad en la deglución como consecuencia de la debilidad del paladar blando, la lengua o la faringe, lo cual ocasiona reflujo nasal o broncoaspiración de líquidos o alimentos. La debilidad bulbar es notable, especialmente en la forma de la miastenia con positividad de anticuerpos MuSK. En alrededor de 85% de los enfermos la debilidad se generaliza y también afecta los músculos de extremidades. Si la debilidad se circunscribe durante 3 años a los músculos extraoculares es posible que no se generalice y se califica a estos pacientes como con *MG ocular*. La debilidad de extremidades en el caso de la MG suele ser proximal y a veces es asimétrica. A pesar de la debilidad muscular, no desaparecen los reflejos tendinosos profundos. Si aparece debilidad ventilatoria, el paciente presentaría una crisis, que hace necesario el auxilio ventilatorio.

DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN INICIAL (CUADRO 440-1)

El diagnóstico se sospecha con base en la debilidad y la fatiga en la distribución típica mencionada, sin arreflexia ni disminución de la sensibilidad o de otras funciones neurológicas. El diagnóstico sospechado debe confirmarse siempre antes de emprender el tratamiento definitivo, situación esencial porque: 1) otros trastornos tratables se asemejan de forma extraordinaria a la MG y 2) el tratamiento de MG puede incluir la cirugía y el uso prolongado de fármacos que pueden tener efectos secundarios potenciales.

Prueba de la bolsa de hielo Si un paciente tiene ptosis, la aplicación de una bolsa de hielo sobre el ojo afectado a menudo induce una mejoría, si la ptosis se debe a un defecto en la NMJ. Se cree que esto se debe a un menor agotamiento de los cuantos del AChR con el frío y menor actividad de AChE en la NMJ. Es una prueba rápida y sencilla de hacer en la clínica o a pie de cama en un paciente hospitalizado.

Anticuerpos relacionados con MG Como ya se destacó, los anticuerpos contra receptores de acetilcolina (antiAChR) se detectan en el suero del 85% de todos los enfermos miasténicos, pero sólo en alrededor de la mitad de los sujetos con debilidad circunscrita a los músculos extraocu-

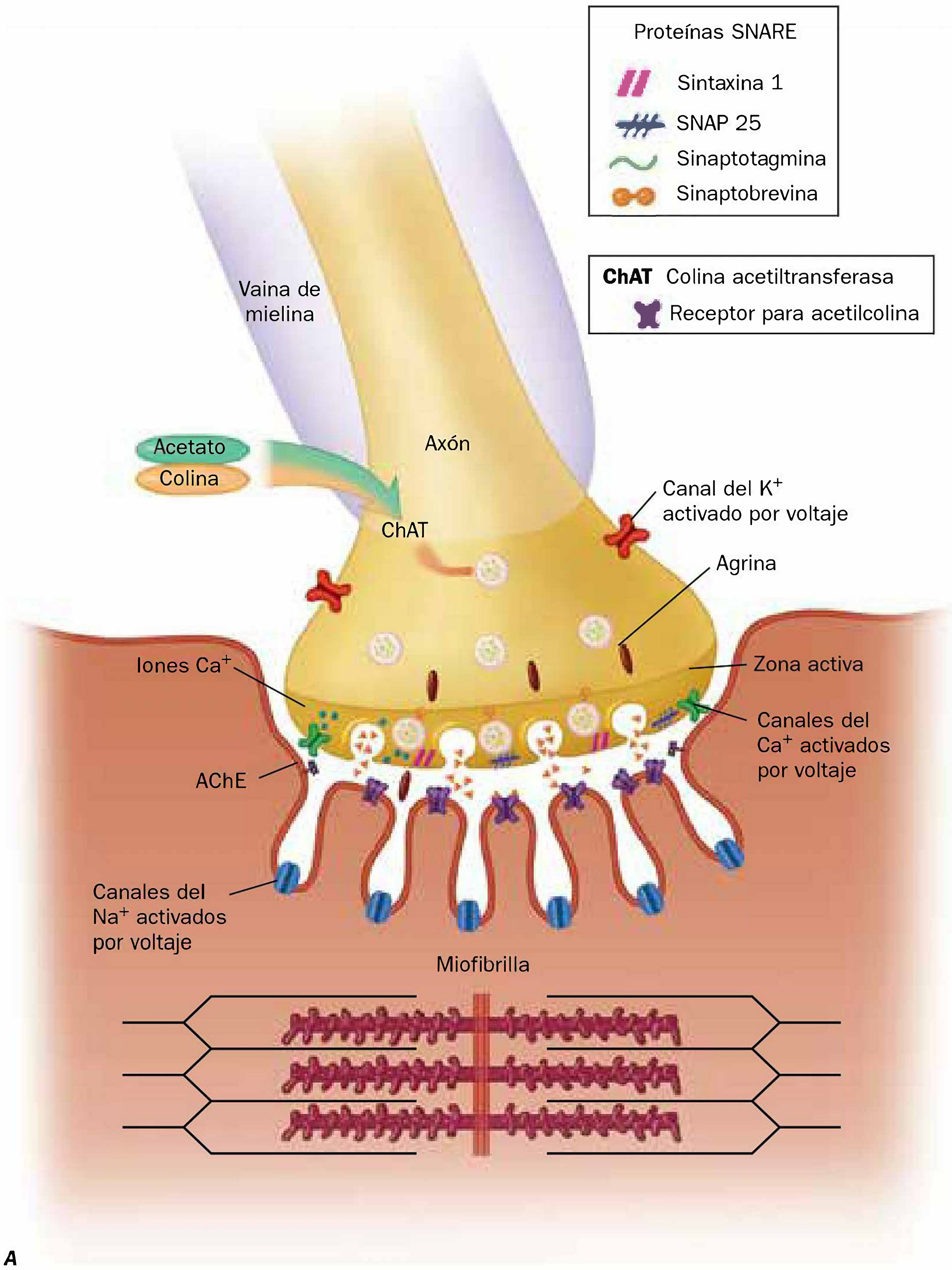


FIGURA 440-1 Ilustraciones de (*A*) una unión neuromuscular presináptica normal, (*B*) una terminación postsináptica normal y (*C*) una unión neuromuscular miasténica. AChE, acetilcolinesterasa. Véase en el texto la descripción de la transmisión neuromuscular normal. La unión con miastenia grave (MG) tiene un número reducido de receptores para acetilcolina (AChR), pliegues postsinápticos simplificados aplanados y espacio sináptico ensanchado. Véase también el Video 440-1. *(Tomada con autorización a partir de AA Amato, J Russell: Neuromuscular Disorders, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2016, Figures 25-3 [p 588], 25-4 [p 589], and 25-5 [p 590].)*

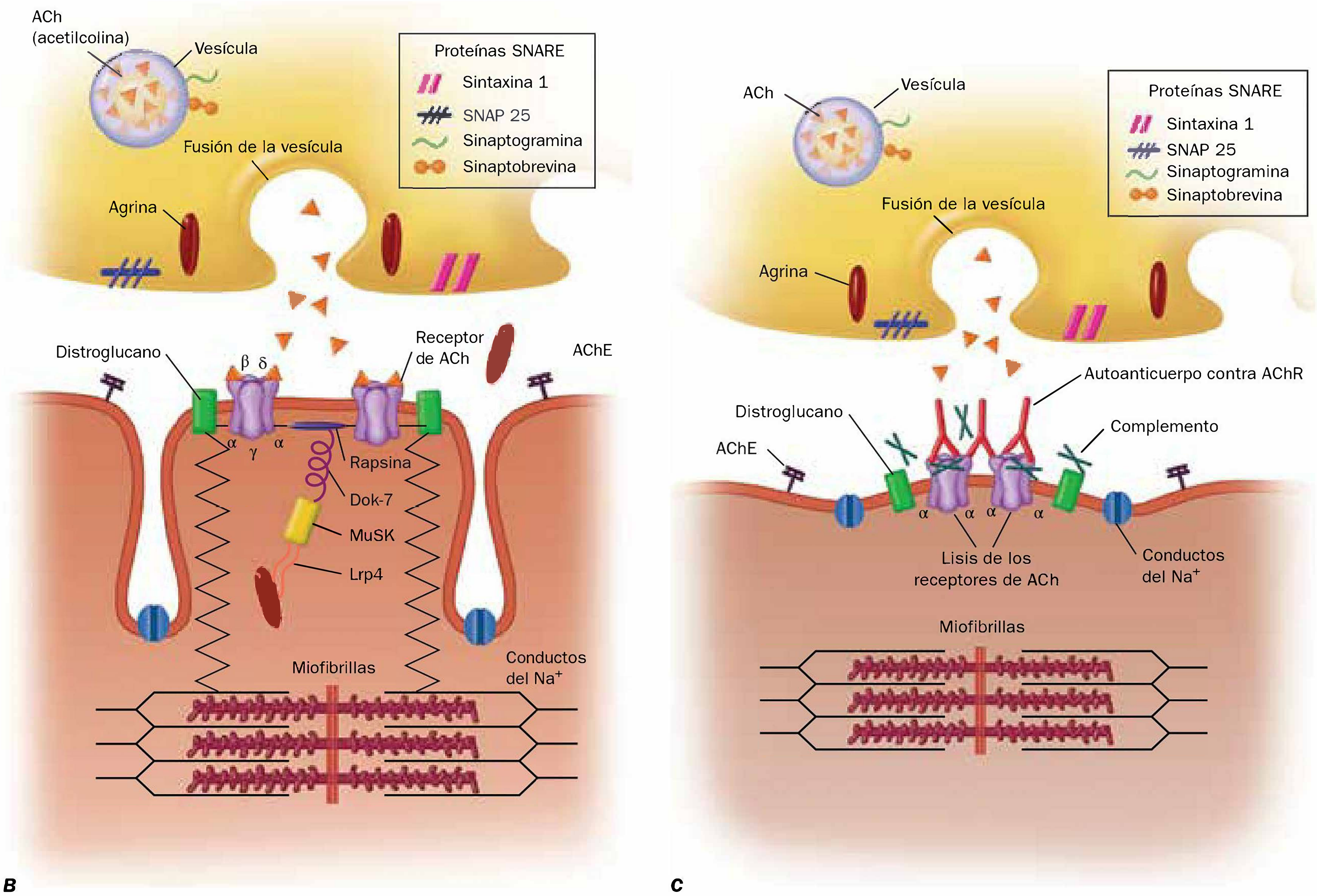


FIGURA 440-1 (*Continuación*)

CUADRO 440-1 Diagnóstico de miastenia grave

Anamnesis

- Diplopía, ptosis, disartria, disfagia, disnea
- Debilidad con distribución característica: parte proximal de extremidades, extensores del cuello, generalizada
- Fluctuación y fatiga: empeoramiento con la repetición de la actividad y mejora con el reposo
- Efectos de tratamientos previos

Exploración física

- Evaluación para descartar ptosis en reposo y después de 1 minuto de ejercicio, músculos extraoculares y diplopía subjetiva, fuerza de los orbiculares de los párpados y de los labios, abertura y cierre mandibulares
- Valoración de fuerza muscular en el cuello y extremidades
- Debilidad después de abducción repetida del hombro
- Medición de la capacidad vital
- Ausencia de otros signos neurológicos

Datos de estudios de laboratorio

- Radioinmunoanálisis de anticuerpos contra AChR: en promedio, positividad del 85% en MG generalizada; 50% en MG ocular; el diagnóstico definitivo si es positivo; resultado negativo no descarta MG. En promedio, 40% de los individuos sin anticuerpos contra AChR y MG generalizada tienen anticuerpos contra MuSK
- Estimulación nerviosa repetitiva: disminuciones >10% a nivel de 3 Hz: muy probable
- Electromiografía de una fibra: bloqueo e hiperactividad; con densidad normal de fibras; es un estudio confirmatorio pero no específico
- Cloruro de edrofonio en dosis de 2 mg + 8 mg por vía IV; diagnóstico muy probable, de manera inequívoca si es positivo
- En el caso de MG extraocular o craneal: descartar lesiones intracraneales por práctica de CT o MRI

ChR, receptor de acetilcolina; CT, tomografía computarizada; MRI, imágenes por resonancia magnética; MuSK, cinasa mioespecífica.

lares. La presencia de anticuerpos antiAChR prácticamente confirma el diagnóstico de la enfermedad, pero una prueba negativa no la descarta. La concentración medida de los anticuerpos antiAChR no guarda relación exacta con la intensidad de la MG en diferentes pacientes. Se ha observado que los anticuerpos contra MuSK se desarrollan en cerca de 40% de los pacientes sin anticuerpos antiAChR y que tienen MG generalizada. Los anticuerpos contra MuSK rara vez se presentan en individuos que tienen anticuerpos antiAChR o en la enfermedad circunscrita a los músculos extraoculares. Estos anticuerpos pueden interferir con la aglomeración de AChR en las uniones neuromusculares. Es probable que un pequeño porcentaje de los pacientes con MG sin anticuerpos para AChR o MuSK tenga anticuerpos contra LRP4. Por último, en fecha reciente se encontraron anticuerpos contra agrina en algunos pacientes con MG. La agrina es una proteína derivada de los nervios motores que en condiciones normales se une con LRP4 y por tanto, también interfiere con la aglomeración de AChR en las uniones neuromusculares. Además, existen anticuerpos contra la titina y otros componentes del músculo estriado en ~30% de los sujetos con miastenia sin timoma, en 24% de los pacientes con timoma sin miastenia y en 70 a 80% de aquellos con ambos. Además, los anticuerpos contra receptores de netrina-1 y Caspr2 (*contactin-associated protein-like 2*) a menudo coexisten y se encuentran en pacientes con timoma que tienen MG y neuromiotonía o síndrome de Morvan.

Estudios electrodiagnósticos La estimulación repetida de nervios puede aportar datos diagnósticos útiles en la MG. De 6 a 12 h antes de practicar los métodos se interrumpe el consumo de cualquier fármaco anti-AChE. Es mejor estudiar los músculos débiles o los grupos proximales. Los choques eléctricos se aplican con un ritmo de 2-3/s a los nervios apropiados y se registran los potenciales de acción muscular. En personas normales, la amplitud de los potenciales de acción musculares evocados no cambia en >10% con estos ritmos de estimulación. Sin embargo, en enfermos de miastenia se advierte una disminución rápida >10% en la amplitud de las respuestas provocadas.

Método con anticolinesterásicos En la miastenia grave los fármacos que inhiben la enzima AChE permiten a la ACh interactuar repetidas ve-

ces con el escaso número de sus receptores, y con ello mejora la fuerza muscular. El edrofonio es el fármaco más utilizado para tales métodos diagnósticos porque su acción comienza a los 30 s y dura en promedio 5 min. El médico debe escoger un punto final objetivo para valorar el efecto del edrofonio, como la debilidad de los músculos extraoculares, las deficiencias del habla y el tiempo que necesita el paciente para conservar los brazos en abducción hacia delante. Se aplica una dosis IV inicial de 2 mg de edrofonio. Si se advierte mejoría neta se considera que la prueba es positiva y se da por terminada. Si no surge cambio alguno se aplican 8 mg adicionales por vía IV. La dosis se administra en dos partes, porque algunos pacientes reaccionan al edrofonio con efectos secundarios como náusea, diarrea, sialorrea, fasciculaciones, y en contadas ocasiones, síntomas intensos de sincope o bradicardia. Es importante extraer 0.6 mg de atropina en una jeringa y tenerla lista para administración IV en caso de que los síntomas sean más molestos. Ahora, la prueba de edrofonio se reserva para pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de MG, pero con resultados negativos en pruebas de anticuerpos, electrodiagnósticas o con bolsa de hielo. En pacientes ocasionales con otros trastornos neurológicos se obtienen resultados positivos falsos, como el caso de la esclerosis lateral amiotrófica **(cap. 429)** o en personas que reaccionan a placebo. También se observan a veces resultados negativos falsos o equívocos.

Pruebas de función pulmonar (cap. 278) La medición de la función ventilatoria es valiosa por la frecuencia y gravedad del daño respiratorio en los pacientes miasténicos.

Diagnóstico diferencial Entre las entidades patológicas que ocasionan debilidad en los músculos craneales, los somáticos, o en los de ambos tipos, están los CMS no autoinmunitarios, la miastenia farmacoinducida, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*), la neurastenia, el hipertiroidismo (enfermedad de Graves), botulismo, lesiones intracraneales voluminosas, distrofia bucofaríngea y miopatía mitocondrial (síndrome de Kearns-Sayre, oftalmoplejía externa progresiva). El tratamiento con penicilamina (usado para esclerodermia o artritis reumatoide) y los inhibidores del punto de verificación para cáncer también pueden causar MG autoinmunitaria. Los antibióticos aminoglucósidos o la procainamida exacerba la debilidad en los enfermos miasténicos; dosis muy grandes pueden originar debilidad neuromuscular en personas sanas.

Los *síndromes miasténicos congénitos* (CMS, *congenital myasthenic syndromes*) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos de la unión neuromuscular que no son autoinmunitarios sino más bien provienen de mutaciones genéticas, y en los que puede haber afectación prácticamente de cualquier componente de la unión neuromuscular. Se han identificado alteraciones en la función de la terminación nerviosa presináptica, en las diversas subunidades de AChR, AChE, o en las otras moléculas participantes en el desarrollo o mantenimiento de la placa terminal, en las distintas formas de CMS. Estos trastornos comparten muchas de las manifestaciones clínicas de la MG autoinmunitaria, incluidas la debilidad y la tendencia a la fatiga de los músculos esqueléticos, en algunos casos con compromiso de los EOM y de los párpados, similar a la distribución de la MG autoinmunitaria. Debe sospecharse CMS cuando los síntomas de miastenia inicien en la lactancia o infancia, aunque pueden presentarse en el adulto joven. Como en la MG autoinmunitaria adquirida, la estimulación nerviosa repetida se relaciona con una respuesta descendente. Algunas formas (p. ej., deficiencia de AChE, síndrome de canal abierto prolongado) tienen como rasgo las posdescargas que no se ven en la MG. Un indicio adicional es la ausencia de anticuerpos contra AChR y MuSK, aunque éstos no se encuentran en ~10% de los pacientes con MG generalizada (llamada MG doble seronegativa).

Se calcula que la prevalencia de CMS es ~3.8 por 100 000. Los defectos genéticos más frecuentes ocurren en la subunidad ε del AChR, lo que representa ~50% de los casos de CMS, y en conjunto, las mutaciones en los genes que codifican la rapsina, COLQ, DOK7, agrina y GFPT representan ~40%. En la mayoría de las formas hereditarias recesivas de CMS, las mutaciones son heteroalélicas, o sea, existen distintas mutaciones que afectan a cada uno de los dos alelos. Las manifestaciones de las formas más frecuentes de CMS se resumen en el **cuadro 440-2**. Es necesario el análisis molecular para la aclaración precisa del defecto; esto puede ser una guía para el tratamiento y la asesoría genética. Algunas formas de CMS mejoran con inhibidores de AChE, mientras que otras (p. ej., síndrome de canal lento, deficiencia de AChE, CMS relacionado con DOK-7) en realidad se agravan. La fluoxetina y la quinidina pueden ser útiles en el síndrome de canal lento, y el albuterol para mutaciones que afectan la AChE, DOK-7, rapsina y agrina. Además, la efedrina y la 3,4-diaminopiridina (3,4 DAP) pueden ser provechosas en algunas formas de CMS.

El *LEMS* es un trastorno presináptico de la unión neuromuscular que origina debilidad similar a la que es propia de MG. Los músculos proximales de extremidades pélvicas son los más afectados, pero puede haber ataque de otros también. Los signos de pares craneales que incluyen, ptosis de los párpados y diplopía, se identifican incluso en 70% de los pacientes y se asemejan a algunas manifestaciones de MG. Sin embargo, los dos trastornos se pueden diferenciar con facilidad porque los individuos con LEMS muestran hiporreflexia o arreflexia y también cambios del sistema autónomo como xerostomía e impotencia. La estimulación nerviosa origina una respuesta inicial de baja amplitud, y con ritmos pequeños de estimulación repetitiva (2 a 3 Hz) surgen respuestas cada vez menores, similares a las de MG; sin embargo, con ritmos mayores (20 a 50 Hz) o después de ejercicio se producen respuestas cada vez mayores. El LEMS se origina por autoanticuerpos dirigidos contra los conductos del calcio de tipo P/Q en las terminaciones nerviosas motoras, que se detectan en cerca de 85% de los pacientes de LEMS. Los anticuerpos mencionados entorpecen la liberación de ACh desde las terminaciones nerviosas. En adultos jóvenes, sobre todo en mujeres, el LEMS no se relaciona con un cáncer subyacente. Sin embargo, en adultos mayores, este síndrome casi siempre se relaciona con tumores malignos, más a menudo cáncer pulmonar microcítico (SCLC, *small-cell lung cancer*). Las células tumorales pueden expresar conductos del calcio que estimulan la respuesta autoinmunitaria. El tratamiento de LEMS comprende plasmaféresis e inmunodepresión, al igual que se hace contra MG. Para combatir los síntomas pueden ser útiles la 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) y la piridostigmina; la primera actúa al bloquear los conductos del potasio, con lo cual surge despolarización duradera de las terminaciones nerviosas motoras, situación que intensifica la liberación de ACh. La piridostigmina prolonga la acción de ACh y ello permite las interacciones repetidas con los receptores de dicho neurotransmisor.

El *botulismo* **(cap. 148)** se produce por las potentes toxinas bacterianas producidas por cualesquiera de las ocho cepas de *Clostridium botulinum*. Por mecanismos enzimáticos, las toxinas degradan proteínas específicas que son esenciales para la liberación de ACh desde las terminaciones nerviosas motoras, con lo cual interfieren en la transmisión neuromuscular. Muy a menudo, el botulismo es causado por la ingestión de alimentos mal preparados que contienen la toxina. En contadas ocasiones, en las heridas pueden germinar las esporas de *C. botulinum* de distribución muy amplia. En lactantes, las esporas pueden germinar en el tubo digestivo y liberar toxina, lo cual ocasionará debilidad muscular. El cuadro inicial es de debilidad de músculos lumbares, similar a la de la miastenia (diplopía, disartria o disfagia) y la desaparición de síntomas y signos sensitivos. La debilidad puede generalizarse y abarcar las extremidades e incluso culminar en insuficiencia respiratoria. En los comienzos se conservan los reflejos, pero pueden disminuir conforme evoluciona la enfermedad. Las funciones psíquicas son normales. Entre los signos del sistema autónomo están íleo paralítico, estreñimiento, retención urinaria, midriasis o poca reactividad pupilar y xerostomía. Demostrar la presencia sérica de la toxina por bioanálisis es un hecho definitivo, pero para obtener los resultados se necesita que transcurra algún tiempo para que se completen, y pueden ser negativos. Los estudios de estimulación nerviosa indican signos de bloqueo neuromuscular presináptico con disminución de los potenciales de acción muscular compuestos (CMAP, *compound muscle action potential*) cuya amplitud aumenta después de la estimulación repetitiva de alta frecuencia. El tratamiento incluye soporte ventilatorio, medidas de apoyo intensivas intrahospitalarias (como nutrición, profilaxis contra trombosis venosa profunda), según se necesiten. La antitoxina se administrará lo antes posible para ser eficaz y puede obtenerse a través de los Centers for Disease Control and Prevention. Se cuenta con una vacuna preventiva para quienes trabajan en laboratorios u otras personas que están expuestas con frecuencia a las toxinas.

La *neurastenia* es el término histórico que se daba a un síndrome de fatiga similar a la miastenia, sin un fundamento orgánico. El cuadro inicial en tales casos puede incluir síntomas subjetivos de debilidad y fatiga, pero los estudios en músculos por lo común indican la presencia de una "debilidad después de un hecho consumado" que es característico de trastornos no orgánicos; el señalamiento de fatiga en dichos pacientes denota cansancio o apatía y no disminución de la potencia muscular con esfuerzos repetidos. El *hipertiroidismo* se diagnostica con facilidad o se descarta por estudios de función tiroidea que deben realizarse de manera sistemática en quien se sospecha la presencia de MG. Las irregularidades de la función tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo) pueden intensificar la debilidad de origen miasténico. La diplopía que se asemeja a la de la MG en ocasiones proviene de una masa intracraneal patológica que comprime los nervios que llegan a los EOM (como el meningioma del borde esfenoideo), pero por medio de imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la cabeza y las órbitas suele identificarse la lesión.

CUADRO 440-2 Síndromes miasténicos congénitos

SUBTIPO DE CMS	GEN	CUADRO CLÍNICO	SIGNOS ELECTROFISIOLÓGICOS	RESPUESTA A INHIBIDORES DE AChE	TRATAMIENTO
Trastornos presinápticos					
CMS con liberación escasa de ACh	CHAT CHT	AR; inicio temprano, insuficiencia respiratoria al nacer, apnea episódica, mejoría con la edad	Respuesta descendente a RNS	Mejora	Anti-AChE; 3,4-DAP
Trastornos sinápticos					
Deficiencia de AChE	COLQ	AR; inicio temprano; gravedad variable; debilidad axial con escoliosis; apnea; +/— compromiso EOM, respuestas pupilares lentas o ausentes	Posdescargas con la estimulación nerviosa y decremento en RNS	Se agrava	Albuterol, efedrina, 3,4-DAP; evitar fármacos anti-AChE
Trastornos postsinápticos con deficiencia de AChR de la cinética					
Deficiencia primaria de AChR	Genes de la subunidad de AChR	AR; inicio temprano; gravedad variable; fatiga; rasgos típicos de MG	Respuesta descendente a RNS	Mejoría	Inhibidores de AChE; 3,4 DAP
Trastorno cinético de AChR: síndrome de canal lento	Genes de la subunidad de AChR	AD; inicio en la infancia a adultez temprana; extensores del antebrazo y cuello débiles; debilidad respiratoria; gravedad variable	Posdescargas en la estimulación nerviosa y decremento en RNS	Se agrava	Fluoxetina y quinidina; evitar inhibidores de AChE
Trastorno cinético de AChR: síndrome de canal rápido	Genes de la subunidad de AChR	AR; comienzo temprano; moderada a intensa; ptosis, afectación de EOM; debilidad y fatiga	Respuesta descendente a RNS	Mejoría	Inhibidores de AChE; cautela con 3,4 DAP
Trastornos postsinápticos con agrupación/función anormal de AChR					
	DOK 7	AR; debilidad del cinturón de extremidades con ptosis, pero sin compromiso EOM	Respuesta descendente a RNS	Variable	Albuterol; efedrina; puede agravarse con inhibidores de AChE
	Rapsina	AR; inicio temprano con hipotonía, insuficiencia respiratoria y artrogriposis de inicio desde el nacimiento hasta la adultez temprana, semejante a MG	Respuesta descendente a RNS	Variable	Albuterol
	Agrina	AR; debilidad de cinturón de extremidad o distal, apnea	Respuesta descendente a RNS	Variable	Albuterol; puede agravarse con inhibidores de AChE
	MuSK	AR; ptosis congénita o de inicio en la infancia, EOM y debilidad progresiva de cinturón de extremidades	Respuesta descendente a RNS	Variable	Respuesta variable a inhibidores de AChE y 3,4, DAP Respuesta positiva al albuterol
	LPR4	AR; inicio congénito con hipotonía; falla ventilatoria, ptosis leve y debilidad EOM	Respuesta descendente a RNS	Se agrava	Se agrava con inhibidores de AChE
Otros trastornos postsinápticos					
CMS del cinturón escapular con agregados tubulares	GFPT1; DPAGT1; ALG2; ALG4; DPAGT1	AR; debilidad de cinturón de extremidades, casi siempre sin ptosis o debilidad EOM; inicio en la lactancia o adultez temprana	Respuesta descendente a RNS	Variable	Albuterol; efedrina; respuesta variable a inhibidores de AChE y 3,4, DAP; albuterol
Distrofia muscular congénita con miastenia	Plectina	AR; inicio en la lactancia o infancia de debilidad generalizada, incluye ptosis y EOM; epidermólisis ampollar simple; CK elevada	Respuesta descendente a RNS	Variable	Sin respuesta a AChE y 3,4 DAP

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CHAT, acetilcolina transferasa; CHT, transportador 1 de colina de alta afinidad dependiente del sodio 1; CMA, síndrome miasténico congénito; COLQ, cola colagánica de la acetilcolinesterasa de la placa terminal; 3,4 DAP, 3,4-diaminopiridina; Dok7, distal a la tirosina cinasa 7; DPAGT1, UDP-N-acetilglucosamina-dolicoíl-fosfato N-acetilglucosamina fosfotransferasa; GFPT1, glutamina-fructosa-6-fosfato aminotransferasa 1; LRP4, proteína 4 relacionada con el receptor para lipoproteína; MuSK, cinasa muscular específica; RNS, estimulación nerviosa repetitiva.

Fuente: Tomado de AA Amato, J Russell: Neuromuscular Disorders, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2016, p 627, Figure 26-2; con autorización.

La *oftalmoplejía externa progresiva* es un trastorno raro que ocasiona debilidad de los músculos extraoculares y se puede acompañar de debilidad de los músculos proximales de las extremidades y otras manifestaciones de orden general. Muchos sujetos con este trastorno tienen alteraciones de la mitocondria que se pueden detectar en la biopsia de músculo (cap. 441).

Búsqueda de cuadros intercurrentes (cuadro 440-3) Las personas con miastenia muestran una mayor incidencia de tener otros trastornos coexistentes. Como ya se mencionó, en alrededor del 75% de los pacientes con anticuerpos contra AChR se advierten anomalías del timo. Los cambios neoplásicos (timoma) pueden originar agrandamiento de dicha glándula, detectada por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) en el mediastino anterior. Por lo general, se identifica la sombra tímica en CT en los adultos jóvenes, pero el agrandamiento del timo en personas mayores de 40 años debe despertar la fuerte sospecha de un timoma. El hipertiroidismo se desarrolla en 3 a 8% de sujetos y puede agravar la debilidad de origen miasténico. Habrá que practicar las pruebas de función tiroidea en todo paciente en quien se sospeche MG. Otros trastornos autoinmunitarios, por lo general lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, pueden coexistir con la MG; también puede relacionarse con neuromielitis óptica, neuromiotonía, síndrome de Morvan (encefalitis, insomnio, confusión, alucinaciones, disfunción autonómica y neuromiotonía), enfermedad muscular con ondulaciones, miositis/miocarditis granulomatosa y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

La infección de cualquier tipo exacerba la MG y hay que identificarla con gran cuidado. Ante los efectos secundarios de los glucocorticoides y

CUADRO 440-3 Enfermedades relacionadas con la miastenia grave y estudios de laboratorio recomendados

Enfermedades relacionadas
Trastornos del timo: timoma, hiperplasia
Otros trastornos neurológicos autoinmunitarios: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuromielitis óptica
Otros trastornos autoinmunitarios: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatosis, antecedente familiar de un trastorno autoinmunitario
Trastornos o circunstancias que pueden exacerbar la miastenia grave: hipertiroidismo o hipotiroidismo, infección oculta, tratamiento médico de otras enfermedades (cuadro 440-4)
Trastornos que pueden interferir en el tratamiento: tuberculosis, diabetes, úlcera péptica, hemorragia del tubo digestivo, nefropatía, hipertensión, asma, osteoporosis, obesidad
Métodos o estudios de laboratorio recomendados
CT o MRI de tórax
Estudios en busca de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide
Pruebas de función tiroidea
Pruebas para tuberculosis
Medición de la glucemia con sujeto en ayunas; hemoglobina A_{1c}
Pruebas de función pulmonar
Densitometría ósea

CT, tomografía computarizada; MRI, imagen por resonancia magnética.

otros fármacos inmunodepresores utilizados en el tratamiento de MG, habrá que emprender una investigación médica minuciosa en que se busquen de manera específica manifestaciones de infección crónica o latente (como tuberculosis o hepatitis), hipertensión, diabetes, nefropatía y glaucoma.

TRATAMIENTO

Miastenia grave

El pronóstico ha mejorado de forma notable como consecuencia de los progresos en el tratamiento. Es posible que casi todos los pacientes miasténicos recuperen una vida productiva con el tratamiento apropiado. Los recursos más útiles contra MG incluyen anticolinesterásicos, inmunodepresores, timectomía y plasmaféresis o administración de concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVIg) **(fig. 440-2)**.

ANTICOLINESTERÁSICOS

Con este tipo de fármacos se puede obtener una mejora parcial (cuando menos) en muchas personas con miastenia, pero sólo en unas cuantas la mejora es completa. Los pacientes con MG anti-MuSK casi siempre se benefician menos con los fármacos anticolinesterásicos que aquellos con anticuerpos contra AChR e incluso pueden empeorar. La piridostigmina es el fármaco anticolinesterásico más usado y se inicia en dosis de 30-60 mg tres o cuatro veces al día. Su acción después de administrada de manera oral comienza en término de 15 a 30 min y dura 3 a 4 h, aunque son variables las respuestas individuales. La frecuencia y la dosis deben adaptarse a las necesidades de cada persona durante todo el día. Por ejemplo, los pacientes con debilidad para la masticación y la deglución pueden beneficiarse de la ingestión del fármaco antes de las comidas, para que la potencia máxima muscular coincida con los horarios de consumir alimentos. En ocasiones, la piridostigmina de acción prolongada puede ser útil para que el paciente duerma de manera adecuada en la noche, pero no se utilizará en horarios diurnos, por su absorción variable. La dosis máxima útil de piridostigmina rara vez es >300 mg diarios. Las dosis excesivas de este anticolinesterásico pueden intensificar la debilidad y generar otros efectos secundarios. En algunos pacientes, los efectos secundarios muscarínicos (diarrea, cólicos abdominales, sialorrea, náusea) pueden limitar la dosis tolerada. La atropina/difenoxilato o loperamida son útiles en el tratamiento de los síntomas del tubo digestivo.

TIMECTOMÍA

En este apartado hay que diferenciar dos aspectos diferentes: 1) la extirpación quirúrgica de un timoma y 2) la timectomía como tratamiento de la MG. La primera es necesaria ante la posibilidad de propagación local del tumor, aunque muchas de estas neoplasias son histológica-

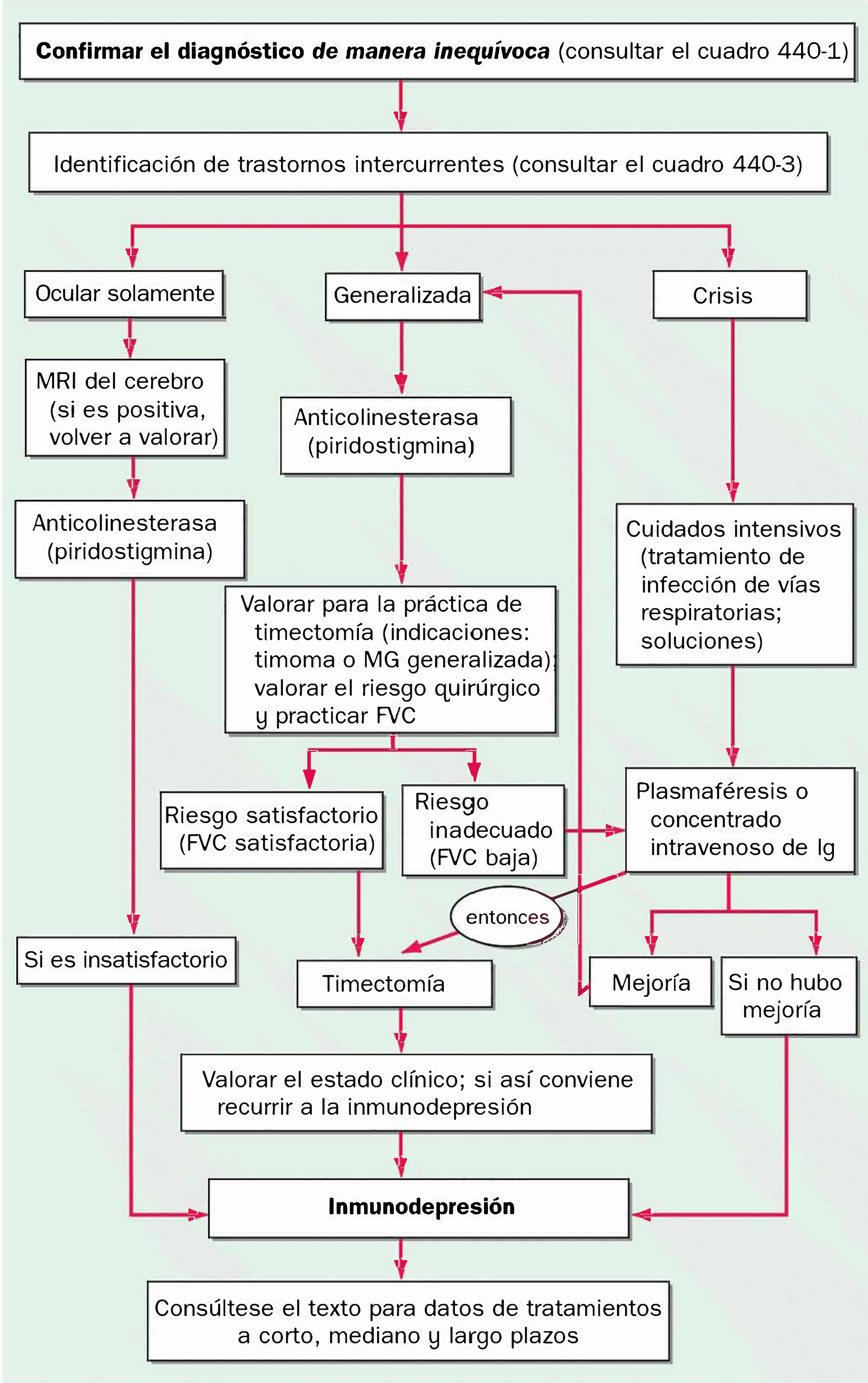


FIGURA 440-2 Algoritmo para el tratamiento de la miastenia grave. FVC, capacidad vital forzada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

mente benignas. Hasta hace poco persistía el debate sobre la función de la timectomía en la MG sin timoma, pero un extenso estudio internacional reciente de timectomía transesternal ampliada en la MG generalizada positiva para anticuerpos contra AChR sin timoma demostró que los participantes que se sometieron a timectomía tuvieron mejoría en la fuerza y función, necesitaron menos prednisona y adiciones de fármacos de segunda línea (p. ej., azatioprina) y menos hospitalizaciones por exacerbación. Se desconoce si la timectomía menos invasiva sería beneficiosa. Además, los pacientes con miastenia ocular, MG positiva para MuSK y seronegativa se excluyeron del estudio; la evidencia retrospectiva y anecdótica sugiere la probabilidad de que estos pacientes no se beneficien con la timectomía. La timectomía nunca debe realizarse como procedimiento de urgencia, sólo cuando el paciente está bien preparado. Si es necesario, el tratamiento con IVIg o plasmaféresis puede usarse antes de la cirugía para maximizar la fuerza de los pacientes débiles.

INMUNODEPRESIÓN

La inmunosupresión con uno o más de los fármacos disponibles es efectiva en casi todos los pacientes con MG. En la selección de los fármacos y otros tratamientos inmunomoduladores se debe contar con orientación de los beneficios y riesgos relativos en cada paciente, y de la urgencia del tratamiento. Es útil elaborar un plan terapéutico basado en objetivos a corto, mediano y largo plazos. Por ejemplo, si es esencial la mejoría inmediata por la intensidad de la debilidad o porque el paciente necesita reanudar sus actividades con la mayor prontitud posible, se administrará el concentrado de IVIg o se emprenderá la plasmaféresis. Si se buscan resultados a mediano plazo, con glucocorticoides y ciclosporina o tacrolimús, por lo regular se obtiene mejoría clínica en térmi-

no de 1 a 3 meses. Los efectos beneficiosos de la azatioprina y el micofenolato mofetilo por lo común comienzan después de varios meses (incluso a veces 1 año), pero los dos fármacos tienen ventajas para el tratamiento a largo plazo de personas con MG. Cada vez hay más datos de que el rituximab es efectivo en muchos pacientes con MG, sobre todo los que tienen anticuerpos contra MuSK.

Corticoterapia Con los glucocorticoides, utilizados en forma apropiada, se obtiene mejora de la debilidad miasténica en la mayor parte de los enfermos. Para disminuir los efectos secundarios habrá que administrar prednisona en una sola dosis y no en fracciones durante el día. En pacientes que sólo tienen debilidad leve o moderada, la dosis inicial debe ser baja (15-25 mg/día) para evitar el debilitamiento temprano que ocurre en cerca del 10 al 15% de los pacientes tratados con una dosis alta inicial. La dosis se aumenta poco a poco, según lo tolere la persona (por lo común 5 mg/día, a intervalos de 2 a 3 días), hasta obtener mejora clínica notable o llegar a una dosis de 50 a 60 mg/día. En personas con debilidad más grave y en aquellas que ya están en el hospital es razonable comenzar con una dosis alta. Se mantiene la dosis que parece controlar los síntomas durante cerca de 1 mes, luego se reduce la dosis poco a poco (no más de 10 mg por mes hasta los 20 mg al día, luego en decrementos de 2.5-5 mg por mes) para identificar la dosis mínima efectiva; es necesaria la vigilancia estrecha. Algunos pacientes pueden evolucionar del todo sin fármacos inmunodepresores. Los individuos que reciben glucocorticoides por tiempo prolongado deben vigilarse con gran cuidado para evitar los efectos secundarios, o combatirlos. Los errores más comunes en la corticoterapia de los enfermos de miastenia incluyen: 1) persistencia insuficiente (la mejoría puede tardarse y ser gradual); 2) disminuir la dosis en fecha demasiado temprana con mucha rapidez o en forma excesiva, y 3) no prestar atención a la prevención y al tratamiento de los efectos secundarios.

El tratamiento con glucocorticoides se revisa en el capítulo 379.

Otros inmunodepresores El micofenolato mofetilo, la azatioprina, la ciclosporina, el tacrolimús, el rituximab y a veces la ciclofosfamida, solos o en combinaciones, son eficaces en muchos pacientes.

El micofenolato mofetilo se ha vuelto uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la MG, por su eficacia y escasos efectos secundarios. Se recomienda una dosis de 1 a 1.5 g dos veces al día. Su mecanismo de acción entraña la inhibición de la síntesis de purina por la vía *de novo*. Como los linfocitos sólo tienen la vía *de novo*, pero carecen de la vía alternativa de salvamento presente para todas las demás células, el micofenolato inhibe la proliferación de linfocitos, pero no la de otras células. No destruye ni elimina los linfocitos autorreactivos preexistentes, y con ello la mejoría clínica a veces no se produce durante meses o 1 año, hasta que mueren de manera espontánea los linfocitos autorreactivos preexistentes. La ventaja del micofenolato incluye su ausencia relativa de efectos secundarios y la producción ocasional de síntomas del tubo digestivo, el desarrollo raro de leucopenia y riesgos muy bajos de cáncer o de leucoencefalopatía multifocal progresiva inherente en todos los tratamientos inmunodepresores. En dos estudios publicados no se obtuvieron resultados positivos, pero muchos expertos atribuyen los resultados negativos a sesgos y deficiencias en los diseños de la investigación y el micofenolato se utiliza ampliamente para el tratamiento a largo plazo de los enfermos miasténicos.

Desde hace tiempo se usa la azatioprina para MG y un estudio clínico aleatorizado demostró que es efectiva para reducir la dosis de prednisona que se requiere para controlar los síntomas. Sin embargo, el efecto provechoso de la azatioprina puede tardar 1 año o más en ser evidente. Incluso 10 a 15% de los pacientes no tolera la azatioprina a causa de razones idiosincrásicas, que consisten en síntomas similares a los de la gripe, como son fiebre y malestar general; supresión de médula ósea o alteraciones de la función hepática. Hay que administrar una dosis inicial de 50 mg/día durante aproximadamente 7 días para identificar los efectos secundarios mencionados. Si el paciente tolera dicha dosis, se aumenta de forma gradual hasta llegar a 2 a 3 mg/kg de peso corporal total o hasta que el recuento leucocítico disminuya a 3 000 a 4 000/μL. En individuos que reciben dicho fármaco nunca se utilizará alopurinol ya que los dos medicamentos comparten una vía común de degradación y el resultado puede ser la supresión intensa de médula ósea, por los efectos intensificados de la azatioprina.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús) parecen efectivos en la MG y se cree que actúan con más rapidez que la azatioprina o el micofenolato. Sin embargo, se acompañan de efectos colaterales graves más frecuentes, incluidos hipertensión y nefrotoxicidad. La dosis usual de la ciclosporina es de 4 a 5 mg/kg al día y la dosis promedio del tacrolimús es de 0.07 a 0.1 mg/kg al día, en dos fracciones iguales. Doce horas después de la dosis correspondiente a la tarde se miden las concentraciones sanguíneas "mínimas". Los límites terapéuticos de la concentración mínima de la ciclosporina son 150 a 200 ng/L y para el tacrolimús de 5 a 15 ng/L.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une con la molécula CD20 de los linfocitos B. Se ha usado mucho en el tratamiento de los linfomas de células B y también ha tenido éxito en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias, incluidas artritis reumatoide, pénfigo y algunas neuropatías relacionadas con IgM. Ahora existe abundante bibliografía sobre el beneficio de rituximab en la MG. Es muy efectivo en la MG positiva para anticuerpos contra MuSK, aunque algunos pacientes con MG con anticuerpos antiAChR responden también. Hay un extenso estudio patrocinado por el NIH en proceso en la MG positiva para AChR. La dosis usual es de 1 g IV en dos ocasiones separadas por 2 semanas. Es necesario repetir un curso en forma periódica; en algunos pacientes con MuSK las infusiones se hacen cada 2 a 3 años.

El eculizumab, es un anticuerpo monoclonal que se une con el complejo de ataque a la membrana y fue provechoso en un pequeño estudio piloto en pacientes con MG. En fecha reciente se publicaron los resultados de un estudio clínico fase 3 grande y fueron muy positivos, lo que condujo a la aprobación de la FDA. El fármaco se administra por vía intravenosa cada 2 semanas.

Para el paciente ocasional con MG resistente al tratamiento, un ciclo con dosis alta de ciclofosfamida puede inducir un beneficio prolongado al "reiniciar" el sistema inmunitario. En dosis altas, la ciclofosfamida elimina los linfocitos maduros, pero no afecta a los precursores hematopoyéticos (células madre), ya que expresan la enzima aldehído deshidrogenasa, que hidroliza la ciclofosfamida. En la actualidad, este procedimiento se reserva para pacientes con resistencia y sólo debe administrarse en una instalación familiarizada con esta estrategia. Casi siempre se necesita inmunoterapia de mantenimiento después del reinicio para mantener el efecto provechoso.

PLASMAFÉRESIS Y CONCENTRADO INTRAVENOSO DE INMUNOGLOBULINA

La plasmaféresis se ha utilizado con fines terapéuticos en la MG. El plasma que contiene los anticuerpos patógenos es separado de forma mecánica de las células hemáticas, que son devueltas al paciente. Por lo común, se practica un ciclo de cinco cambios (3 a 4 L por cambio) en un lapso de 10 a 14 días. El método logra una disminución en la concentración de anticuerpos contra AChR a corto plazo, con mejora clínica en muchos sujetos. Es útil como un recurso temporal en individuos afectados gravemente o para mejorar el estado del enfermo antes de operarlo (como el caso de la timectomía).

Las indicaciones para usar IVIg son iguales a las que se siguen con la plasmaféresis: inducir mejora rápida para que el paciente supere un periodo difícil de debilidad miasténica o como preparación para la cirugía. El tratamiento en cuestión tiene entre sus ventajas, que no necesita equipo especial ni accesos venosos de grueso calibre. La dosis usual es de 2 g/kg, que se administran de forma típica en un lapso mayor a 2 a 5 días. Casi 70% de los pacientes mejora durante el tratamiento o en término de 1 semana, y persiste durante semanas o meses. Se desconoce el mecanismo de acción del concentrado de IVIg; el tratamiento no tiene efecto constante en la cantidad mensurable de anticuerpos circulante contra el receptor acetilcolínico. Las reacciones adversas, en términos generales, no son graves, pero incluyen cefalea, sobrecarga de líquidos y en raras ocasiones meningitis aséptica o insuficiencia renal. La IVIg y la plasmaféresis pueden utilizarse, combinadas con otro tratamiento inmunosupresor como régimen de mantenimiento en la MG difícil de controlar.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS MIASTÉNICA

La crisis miasténica se define como la exacerbación de la debilidad que basta para poner en peligro la vida; por lo común comprende insuficiencia respiratoria causada por debilidad del diafragma y los músculos intercostales. El tratamiento se realiza en unidades de cuidados intensivos que cuenten con personal experto en la asistencia de estos casos de MG. Se excluye mejor la posibilidad de que el deterioro pueda provenir del exceso del fármaco anticolinesterásico ("crisis colinérgica"), al interrumpir temporalmente el consumo de los anticolinesterásicos. La causa más frecuente de la crisis es la infección intercurrente; debe ser tratada de manera inmediata porque se supone que disminuye las defensas mecánicas e inmunológicas del paciente. El sujeto miasté-

CUADRO 440-4 Fármacos que interactúan con la miastenia grave

Fármacos que pueden exacerbar la MG
Antibióticos
Aminoglucósidos: como estreptomicina, tobramicina, kanamicina
Quinolonas: como ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, gatifloxacino
Macrólidos: como eritromicina, azitromicina
Miorrelajantes no despolarizantes para cirugía
D-tubocurarina (curare), pancuronio, vecuronio, atracurio
β Bloqueadores
Propranolol, atenolol, metoprolol
Anestésicos locales y fármacos similares
Procaína y xilocaína en grandes dosis
Procainamida (contra arritmias)
Toxina botulínica
La toxina botulínica exacerba la debilidad
Derivados de quinina
Quinina, quinidina, cloroquina, mefloquina
Magnesio
Disminuye la liberación de acetilcolina
Penicilamina
Puede ocasionar MG
Inhibidores del punto de verificación
Puede causar MG y otros trastornos neuromusculares autoinmunitarios (p. ej., miositis, neuropatía inflamatoria)
Fármacos con interacciones importantes en MG
Ciclosporina y tacrolimús
Gran variedad de interacciones medicamentosas que pueden aumentar o disminuir las concentraciones
Azatioprina
Es importante no usar de forma simultánea alopurinol, pues la combinación puede originar mielosupresión

nico con fiebre e infección incipiente debe ser tratado de la misma manera que se hace con otros pacientes inmunodeficientes. Elementos esenciales del programa terapéutico son la antibioticoterapia oportuna y eficaz, el soporte respiratorio y la fisioterapia pulmonar. Como ya se expuso, la plasmaféresis y la administración del concentrado IVIg suelen ser útiles para acelerar la recuperación.

FÁRMACOS QUE DEBEN EVITARSE EN PACIENTES MIASTÉNICOS

Muchos fármacos pueden exacerbar la debilidad en personas con MG **(cuadro 440-4)**. Por regla general, será mejor no utilizar los fármacos de dicho cuadro en la medida de lo posible.

VALORACIÓN DEL PACIENTE

Para valorar la eficacia del tratamiento e identificar los efectos secundarios farmacoinducidos, es importante valorar el estado clínico del individuo de manera sistemática en la primera vez y con estudios a intervalos repetidos. Es importante vigilar la espirometría con determinación de capacidad vital forzada y presiones medias inspiratoria y espiratoria.

PRONÓSTICO

Cerca del 20% de los pacientes con MG puede reducir hasta abandonar toda inmunoterapia y alcanzar la remisión sostenida. No parece que haya una correlación entre la enfermedad máxima y la probabilidad de remisión. La timectomía puede aumentar la probabilidad de alcanzar la remisión en la MG con anti-AChR, pero el estudio aleatorizado grande fue demasiado corto para examinar este criterio de valoración; en su lugar, los resultados revelaron sólo que la timectomía era eficaz y que permitió reducir el uso de glucocorticoides y fármacos de segunda línea. La mortalidad por MG disminuyó mucho durante el siglo XX, cambió de una enfermedad "grave" con mortalidad cercana al 70% hace un siglo, a una cifra de 2 a 30% para la década de 1950, con cálculos actuales de 1 a 2%. Por lo general, los pacientes con anti-MuSK no tienen crisis miasténicas, pero suelen ser más difíciles de tratar que aquellos con MG anti-AChR. Sin embargo, como se indicó antes, las series recientes sugieren que rituximab es efectivo en este subgrupo. El LEMS no paraneoplásico casi siempre responde a la inmunoterapia y al tratamiento sintomático con piridostigmina y 3,4 DAP. En los adultos de edad avanzada, el LEMS suele ser de origen paraneoplásico y está indicada la detección de un tumor subyacente. Estudios recientes sugieren que la supervivencia en pacientes con LEMS ha mejorado, por razones desconocidas y probablemente no por el el diagnóstico y tratamiento más tempranos del tumor. Hay una amplia variabilidad en la edad de inicio, gravedad y pronóstico de los múltiples tipos de CMS.

PROBLEMAS GLOBALES

La incidencia de la MG y de sus subtipos varía en distintas poblaciones; por ejemplo, ocurre en ~2-10/10^6 individuos en Estados Unidos y los Países Bajos, y hasta en 20/10^6 en España. Los cálculos de prevalencia en distintas partes del mundo varían mucho, desde 2 a 200/10^6. La edad de inicio también tiene diferencias geográficas y étnicas. La MG de inicio juvenil es infrecuente en poblaciones occidentales, pero quizá represente más de la mitad de los casos entre los asiáticos. La MG MuSK parece más frecuente en la zona del Mediterráneo que en el norte de Europa y también es más frecuente en las regiones septentrionales de Asia oriental que en las meridionales.

LECTURAS ADICIONALES

Amato AA, Russell JA: *Neuromuscular Disorders*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2016, pp. 581-655.

Beeson D: Congenital myasthenic syndromes: Recent advances. Curr Opin Neurol 29:565, 2016.

Garg N *et al.*: Late presentations of congenital myasthenic syndromes: How many do we miss? Muscle Nerve 54:721, 2016.

Gilhus NE: Myasthenia Gravis. N Engl J Med 375:2570, 2016.

Howard JF Jr *et al.*: Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 16:976, 2017.

Nicolle MW: Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Continuum (Minneap Minn) 22(6, Muscle and neuromuscular junction disorders):1978, 2016.

Tandan R *et al.*: Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. Muscle Nerve 56:185, 2017.

Titulaer MJ *et al.*: Lambert-Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol 10:1098, 2011.

Wolfe GI *et al.*: Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. N Engl J Med 375:511, 2016.

VIDEO 440-1 Distrofias musculares y otras enfermedades de la unión neuromuscular.

441 Distrofias musculares y otras enfermedades del músculo

Anthony A. Amato, Robert H. Brown, Jr.

Las miopatías son trastornos con cambios estructurales o deficiencia funcional de tales órganos que se pueden diferenciar de otras enfermedades de la unidad motora (como serían las de la motoneurona inferior o de la unión neuromuscular) por algunos signos clínicos y datos de laboratorio característicos. **La miastenia grave y los trastornos relacionados se describen en el capítulo 440; las miopatías inflamatorias se describen en el capítulo 358.**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El aspecto más importante de la valoración de individuos con trastornos musculares es realizar una anamnesis minuciosa de los síntomas, progresión de la enfermedad, antecedentes médicos y familiares, y un examen neurológico detallado. Basándonos en esta evaluación y pruebas de laboratorio (p. ej., creatina cinasa [CK, *creatine kinase*] sérica, electromiografía [EMG]), casi siempre es posible localizar el sitio de la lesión al músculo (a diferencia de las neuronas motoras, nervios periféricos o unión neuromuscular) y el patrón de compromiso muscular. Este patrón de compromiso muscular es lo más útil para estrechar el diagnóstico diferencial **(cuadro 441-1)**. La mayor parte de las miopatías se manifiesta con debilidad simétrica proximal de las extremidades (brazos o piernas), con reflejos y sensibilidad conservados. Sin embargo, se puede observar debilidad asimétrica

CUADRO 441-1 Miopatías por patrón de debilidad/compromiso muscular

Debilidad proximal (cinturones de extremidades)

La mayoría de las distrofias (p. ej., distrofinopatías, distrofia miotónica de cinturones de extremidades tipo 2, FSHD rara)

Miopatías congénitas (p. ej., central, minicentral múltiple, centronuclear, bastones de nemalina)

Miopatías metabólicas (p. ej., enfermedades por almacenamiento de glucógeno y lípidos)

Miopatías mitocondriales

Miopatías inflamatorias (DM, PM, IMNM)

Miopatías tóxicas (cuadro 441-6)

Miopatías endocrinas

Trastornos de la unión neuromuscular (miastenia grave, LEMS, miastenia congénita, botulismo, **véase cap. 440**)

Debilidad distal

Distrofias musculares distales/miopatía miofibrilar (cuadro 441-5)

Miopatías congénitas (p. ej., miopatías centronuclear y por bastones de nemalina de inicio tardío)

Metabólicas

- Enfermedad por almacenamiento de glucógeno (p. ej., deficiencia de enzima ramificadora y desramificadora, rara vez enfermedad de McArdle)
- Enfermedad por almacenamiento de lípidos (p. ej., miopatía por almacenamiento de lípidos neutros, deficiencia múltiple de acildeshidrogenasa)

Trastornos de la NMJ (p. ej., miastenia grave rara y miastenia congénita)

Debilidad proximal del brazo/distal de la pierna (escapuloperonea o humeroperona)

Distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD)

Miopatía y neuropatía escapuloperonea

Miopatías miofibrilares

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD)

Miopatía de Bethlem

Debilidad distal del brazo/proximal de la pierna

Miositis por cuerpos de inclusión (casi siempre de flexores de la muñeca y dedos en los brazos, flexores de la cadera y extensores de la rodilla en piernas, y asimétrica)

Distrofia miotónica (forma de presentación infrecuente)

Debilidad muscular axial

Inflamatoria (miositis cervicobraquial)

sIBM y hIBM

Distrofia miotónica 2

Síndrome de miopatía aislada de extensores del cuello/columna flexionada

FSHD

Inicio tardío central (mutaciones RYR1)

Inicio tardío esporádico por bastones de nemalina, con o sin gammapatía monoclonal

Metabólica (Pompe de inicio tardío, enfermedad de McArdle, almacenamiento de lípidos, mitocondrial)

Hiperparatiroidismo/osteomalacia/deficiencia de vitamina D

Miastenia grave

Debilidad de músculos oculares (ptosis/oftalmoparesia)

Ptosis sin oftalmoparesia

- Distrofia miotónica
- Miopatías congénitas
- Trastornos de la unión neuromuscular

Ptosis con oftalmoparesia

- Distrofia oculofaríngea
- Miopatía mitocondrial
- hIBM tipo 3
- Trastornos de la unión neuromuscular

Debilidad episódica o mioglobinuria

Relacionada con ejercicio

- Glucogenosis (p. ej., enfermedad de McArdle, etc.)
- Trastornos de lípidos (p. ej., deficiencia de CPT2)
- Miopatías mitocondriales (p. ej., deficiencia de citocromo B)

No relacionada con ejercicio

- Hipertermia maligna
- Fármacos/toxinas (p. ej., estatinas)
- Ejercicio excéntrico prolongado/intensivo
- Inflamatoria (p. ej., PM/DM, rara, infecciones virales o bacterianas)

Tardía o no relacionada con ejercicio

- Parálisis periódica (p. ej., hereditaria hiperpotasémica o hipopotasémica, tirotóxica, relacionada con acidosis tubular renal, desbalance electrolítico adquirido)
- Trastornos de la NMJ

Rigidez muscular/capacidad de relajación disminuida

Distrofia miotónica 1 y 2

Miotonía congénita

Paramiotonía congénita

Parálisis periódica hiperpotasémica con miotonía

Miotonía agravada por potasio

Síndrome de Schwartz-Jampel

Otras: enfermedad muscular con ondulaciones (adquirida y hereditaria), neuromiotonía adquirida (síndrome de Isaacs), síndrome de persona rígida, enfermedad de Brody

y predominantemente distal en algunas miopatías. Si se agrega pérdida sensitiva, esto sugiere lesión del nervio periférico o del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., una mielopatía), más que una miopatía. En ocasiones, los trastornos que afectan a los cuerpos celulares de las neuronas motoras en la médula espinal (enfermedad de las células del asta anterior), a la unión neuromuscular o a los nervios periféricos pueden simular el cuadro clínico de la miopatía.

Debilidad muscular Los síntomas de debilidad muscular pueden ser intermitentes o persistentes. Los trastornos que ocasionan *debilidad intermitente* (cuadro 441-1 y **fig. 441-1**) son miastenia grave, parálisis periódicas (hipopotasémica o hiperpotasémica) y cuadros de déficit energético metabólico de la glucólisis (en especial por déficit de miofosforilasa) de la utilización de los ácidos grasos (déficit de carnitina palmitoiltransferasa [CPT, *carnitine palmitoyltransferase*]) y algunas miopatías mitocondriales. Las situaciones de déficit energético provocan roturas de las fibras musculares debidas a la actividad física, acompañadas de mioglobinuria.

La mayor parte de las enfermedades musculares causan *debilidad persistente* (cuadro 441-1 y **fig. 441-2**). En gran parte de ellas, incluidas casi todas las formas de distrofia muscular, polimiositis y dermatomiositis, los músculos proximales presentan mayor debilidad simétrica que los distales, y los músculos faciales se mantienen intactos, una tipología que se denomina *de cinturas*. El diagnóstico diferencial se limita más bien a otras características de la debilidad. La debilidad de los músculos de la cara (dificultad para el cierre de párpados y falta de sonrisa) y la escápula alada **(fig. 441-3)** son características de la *distrofia facioescapulohumeral* (FSHD, *facioscapulohumeral dystrophy*). La debilidad de los músculos de la cara y el área distal de las extremidades asociada con miotonía en la prensión manual es virtualmente diagnóstica de distrofia miotónica de tipo 1. Cuando hay debilidad en otros músculos inervados por pares craneales, con ptosis o debilidad de músculos extraoculares, los principales trastornos a considerar incluyen alteraciones de la unión neuromuscular, distrofia muscular oculofaríngea, miopatías mitocondriales o alguna de las miopatías congénitas (cuadro 441-1). Un modelo patognomónico de la miositis con cuerpos de inclusión es el de atrofia y debilidad de los músculos flexores del antebrazo (flexores de la muñeca y dedos) y del cuádriceps, a menudo asimétrico. Aunque menos frecuente, tiene gran importancia diagnóstica la presencia de un síndrome de cabeza caída, indicativo de debilidad selectiva de los músculos extensores del cuello. Las enfermedades neuromusculares más importantes manifestadas con este patrón de debilidad incluyen miastenia grave, esclerosis lateral amiotrófica, miopatía nemalina de inicio tardío, hiperparatiroidismo, miositis focal y algunas formas de miopatía con cuerpos de inclusión. Otro patrón, reconocido por la debilidad preferencial en la parte distal de las extremidades, es típico de las miopatías distales.

Es importante la exploración física de la capacidad funcional para identificar el patrón de la debilidad (cuadro 441-1 y **cuadro 441-2**). El signo de

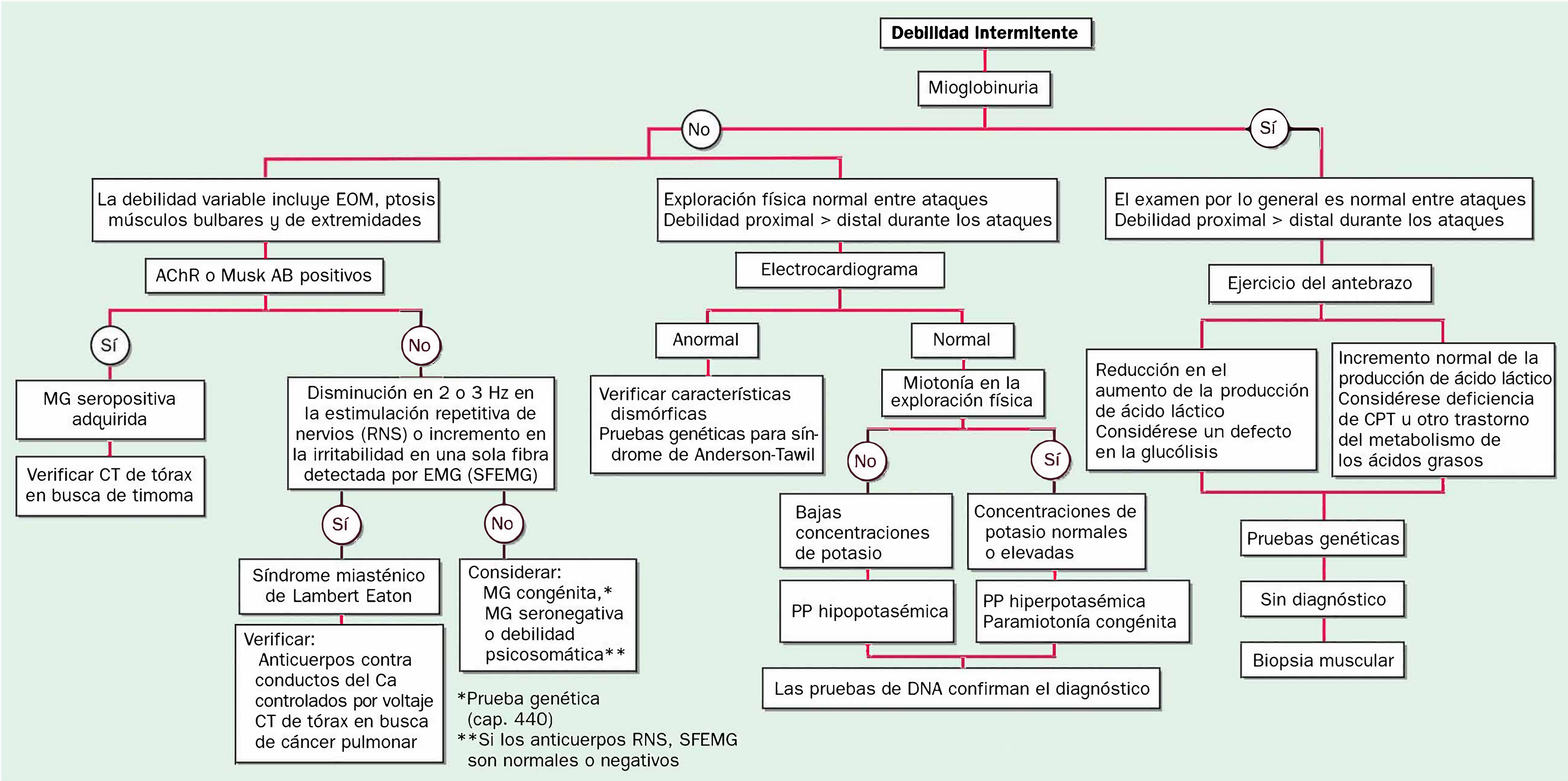


FIGURA 441-1 Valoración diagnóstica de la debilidad intermitente. AChR AB, anticuerpo contra los receptores de acetilcolina; CPT, carnitina palmitoil transferasa; EOM, músculos extraoculares; MG, miastenia grave; PP, parálisis periódica.

Gowers **(fig. 441-4)** es especialmente útil. La observación de la marcha del paciente puede poner de manifiesto una postura lordótica debida a la combinación de debilidad en tronco y en cadera, a menudo exagerada porque el paciente camina de puntillas **(fig. 441-5)**. La "marcha de pato" se debe a la incapacidad de los músculos de la cadera de impedir la caída de la propia cadera. La hiperextensión de la rodilla (*genu recurvatum*) es característica de la debilidad del cuádriceps; la marcha polineurítica o marcha de gallo, debida a pie péndulo, acompaña a la debilidad distal.

Todo trastorno que causa debilidad muscular se puede acompañar de *fatiga* dada la imposibilidad de mantener la fuerza (fatiga patológica). Este trastorno se debe diferenciar de la astenia, un tipo de fatiga ocasionada por el cansancio excesivo o la falta de energía. Los síntomas asociados pueden ser útiles para diferenciar la astenia y la fatiga patológica. La astenia suele acompañarse de tendencia del paciente a evitar las actividades físicas, somnolencia diurna con necesidad de siestas frecuentes y dificultad de concentración en actividades como la lectura. El paciente también puede presentar estrés intenso y depresión. Por el contrario, la fatiga patológica se observa en enfermedades de la transmisión neuromuscular y en trastornos de la producción de energía como los defectos en la glucólisis, en el metabolismo lipídico o en la producción energética mitocondrial. La fatiga patológica también se observa en las miopatías crónicas debido a la dificultad del paciente de realizar una tarea con su masa muscular disminuida. La fatiga patológica se acompaña de alteraciones clínicas o en las pruebas de laboratorio. La fatiga sin estas características casi nunca indica una enfermedad muscular primaria.

Dolor muscular (mialgias), calambres y rigidez Algunas miopatías se acompañan de dolor muscular, calambres, contracturas, rigidez muscular

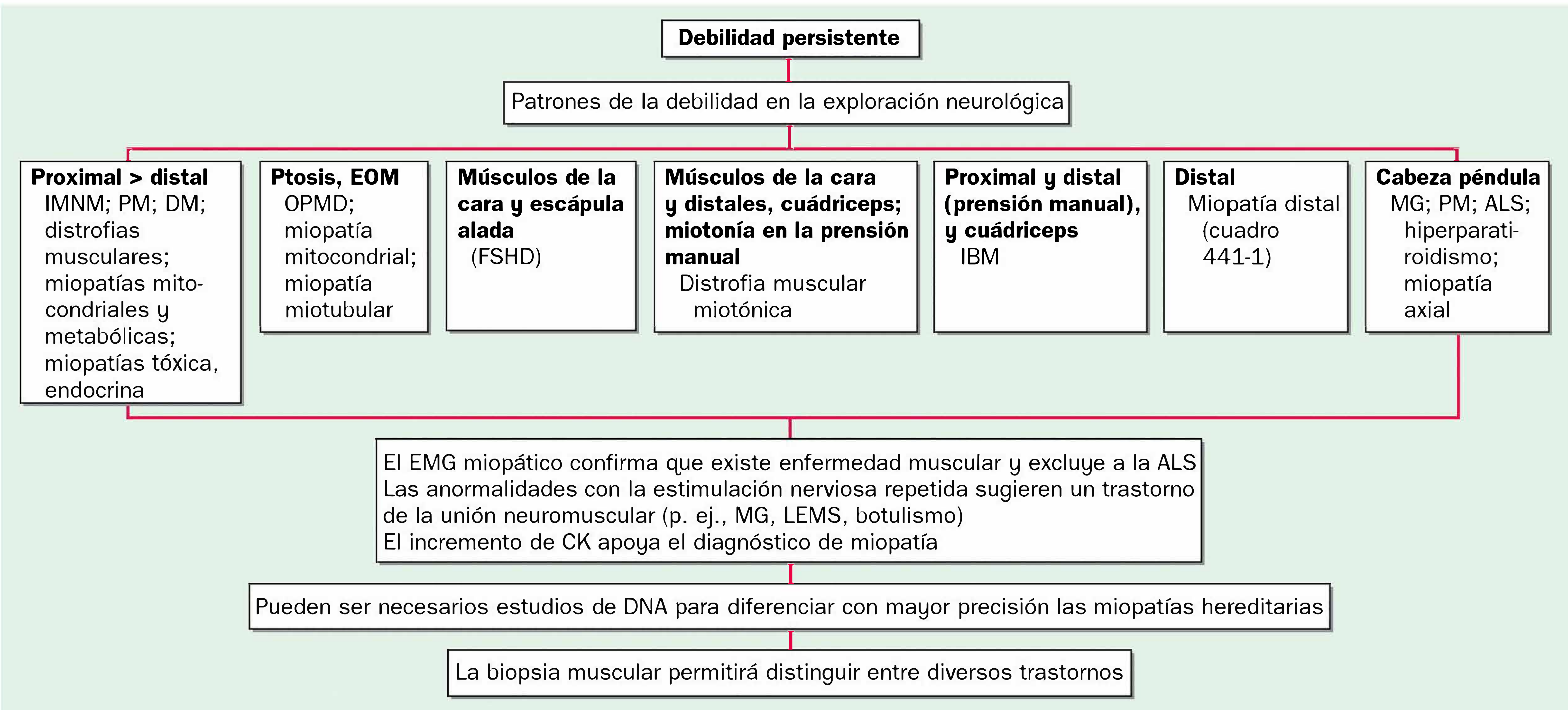


FIGURA 441-2 Valoración diagnóstica de debilidad persistente. La exploración revela uno de siete perfiles de debilidad. El perfil de debilidad en combinación con los datos de laboratorio permite llegar al diagnóstico. ALS (*amyotrophic lateral sclerosis*), esclerosis lateral amiotrófica; CK, creatina cinasa; DM, dermatomiositis; EMG, electromiografía; EOM, músculos extraoculares; FSHD (*facioscapulohumeral dystrophy*), distrofia facioescapulohumeral; IBM (*inclusion body miositis*), miositis de cuerpos de inclusión; IMNM, miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios; MG, miastenia grave; OPMD (*oculopharyngeal muscular dystrophy*), distrofia muscular oculofaríngea; PM, polimiositis.

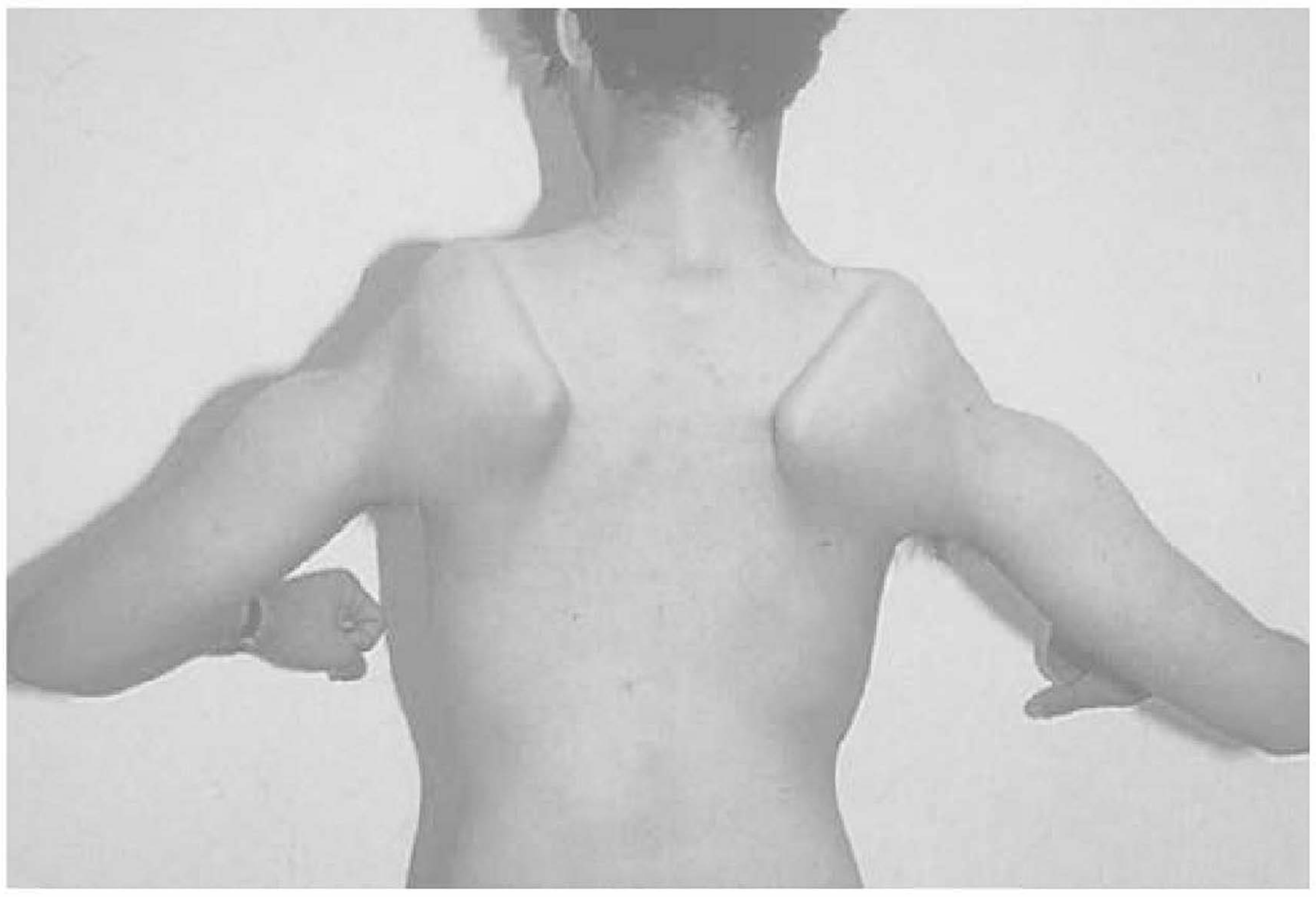


FIGURA 441-3 Distrofia facioescapulohumeral con escápula alada prominente.

o incapacidad para relajar los músculos (p. ej., miotonía) (cuadro 441-1). Los *calambres musculares* son de inicio súbito, cortos, desencadenados por la contracción muscular voluntaria y pueden producir una postura anormal en la articulación. Los calambres musculares suelen aparecer en trastornos neurógenos, en particular la enfermedad de motoneurona **(cap. 429)**, radiculopatías y polineuropatías **(cap. 438)**, pero no constituyen un signo característico de muchas de las miopatías primarias.

La *contractura muscular* es diferente de los calambres musculares. En ambos procesos el músculo presenta endurecimiento, pero la contractura se debe a un fracaso energético en los trastornos de la glucólisis. El músculo no puede relajarse tras la contracción muscular activa. En la EMG se observa silencio eléctrico. Existe confusión debido a que el término "contractura" también se refiere a un músculo que no puede ser distendido de manera pasiva hasta su longitud normal (contractura fija) por fibrosis. En algunas enfermedades musculares, especialmente en la distrofia muscular de Emery-Dreifuss y en la miopatía de Bethlem, se producen contracturas fijas en las fases iniciales, lo que constituye una característica distintiva importante de estas enfermedades.

La *miotonía* es un cuadro de contracción muscular prolongada que se sigue de relajación muscular lenta. Siempre se produce tras activación muscular (miotonía de acción), generalmente voluntaria, aunque también puede aparecer por estimulación mecánica (miotonía por percusión) del músculo. La miotonía causa dificultades para liberar los objetos tras su sujeción firme con la mano. En la distrofia muscular miotónica tipo 1 (DM1), la debilidad distal casi siempre acompaña a la miotonía, mientras que en la DM2 están más afectados los músculos proximales. También existe miotonía en la *miotonía congénita* (un trastorno en los conductos del cloro), pero en este caso la debilidad muscular no es prominente. Además, puede haber miotonía en personas con mutaciones que afectan los conductos del sodio (*parálisis periódica hiperpotasémica* o *miotonía sensible al potasio*). Otra alteración de los canales del sodio, la *paramiotonía congénita* (PC), se acompaña también de rigidez muscular. En contraste con otros trastornos acompañados de miotonía en los que ésta mejora con la actividad repetitiva, la paramiotonía congénita recibe su nombre por el fenómeno paradójico en el que la miotonía se intensifica con la actividad repetitiva. La miotonía agravada por el potasio es un trastorno alélico en el que la miotonía se produce por el consumo de alimentos ricos en potasio.

CUADRO 441-2 Características de la exploración física que permiten detectar debilidad muscular

ALTERACIÓN FUNCIONAL	DEBILIDAD MUSCULAR
Incapacidad de cerrar los párpados con fuerza	Músculos faciales superiores
Incapacidad de "hacer buches" con la boca	Músculos faciales inferiores
Incapacidad de levantar la cabeza desde la posición prona	Músculos extensores del cuello
Incapacidad de levantar la cabeza desde la posición supina	Músculos flexores del cuello
Incapacidad de levantar los brazos por encima de la cabeza	Músculos proximales de los brazos (pueden ser sólo los músculos que estabilizan la escápula)
Incapacidad de caminar sin hiperextender la rodilla (*genu recurvatum*)	Músculos extensores de la rodilla
Incapacidad de caminar estableciendo contacto de los talones con el suelo (de puntillas)	Acortamiento del tendón de Aquiles
Incapacidad de levantar el pie al caminar (marcha de gallo o pie péndulo)	Compartimiento anterior de la pierna
Incapacidad de caminar sin marcha de pato	Músculos de la cadera
Incapacidad de levantarse del suelo sin subir primero las extremidades (signo de Gowers)	Músculos de la cadera, muslo y tronco
Incapacidad de levantarse de la silla sin utilizar los brazos	Músculos de la cadera

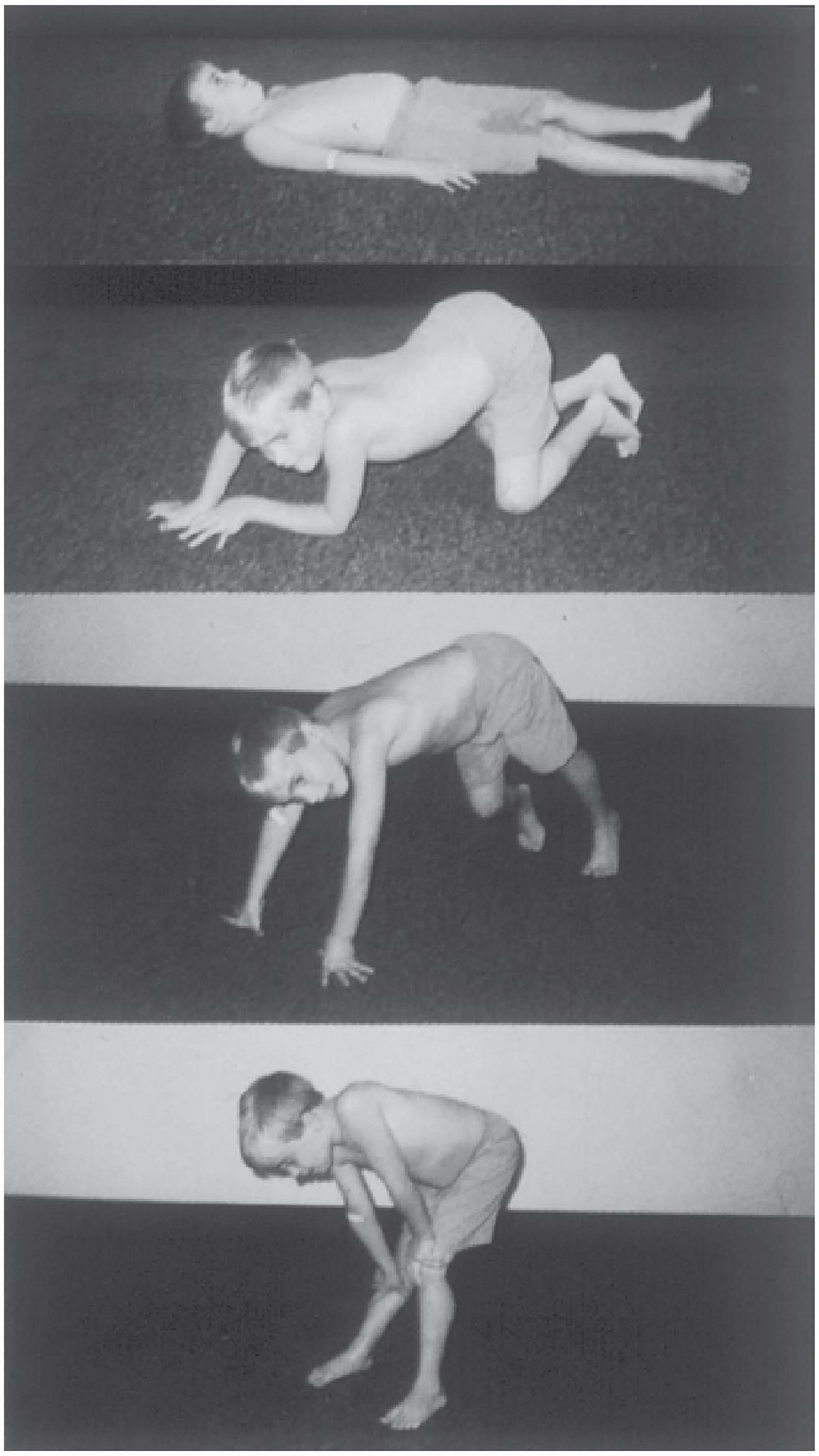


FIGURA 441-4 Signo de Gowers en el que el paciente utiliza los brazos para ascender sobre sus piernas y así levantarse del suelo.

La *rigidez muscular* se refiere a un fenómeno diferente. Algunos pacientes con inflamación articular y periarticular sienten rigidez. Este trastorno es distinto de los cuadros de hiperexcitabilidad motora que causan rigidez muscular. En el *síndrome de la persona rígida* las descargas espontáneas de las neuronas motoras de la médula producen contracciones musculares involuntarias que afectan principalmente los músculos axiales (tronco) y proximales de las extremidades inferiores. La marcha se torna rígida y difícil y hay hiperlordosis de la columna lumbar. Los espasmos musculares episódicos y sobreañadidos son desencadenados por movimientos repentinos, ruidos inesperados y perturbaciones emocionales. Los músculos se

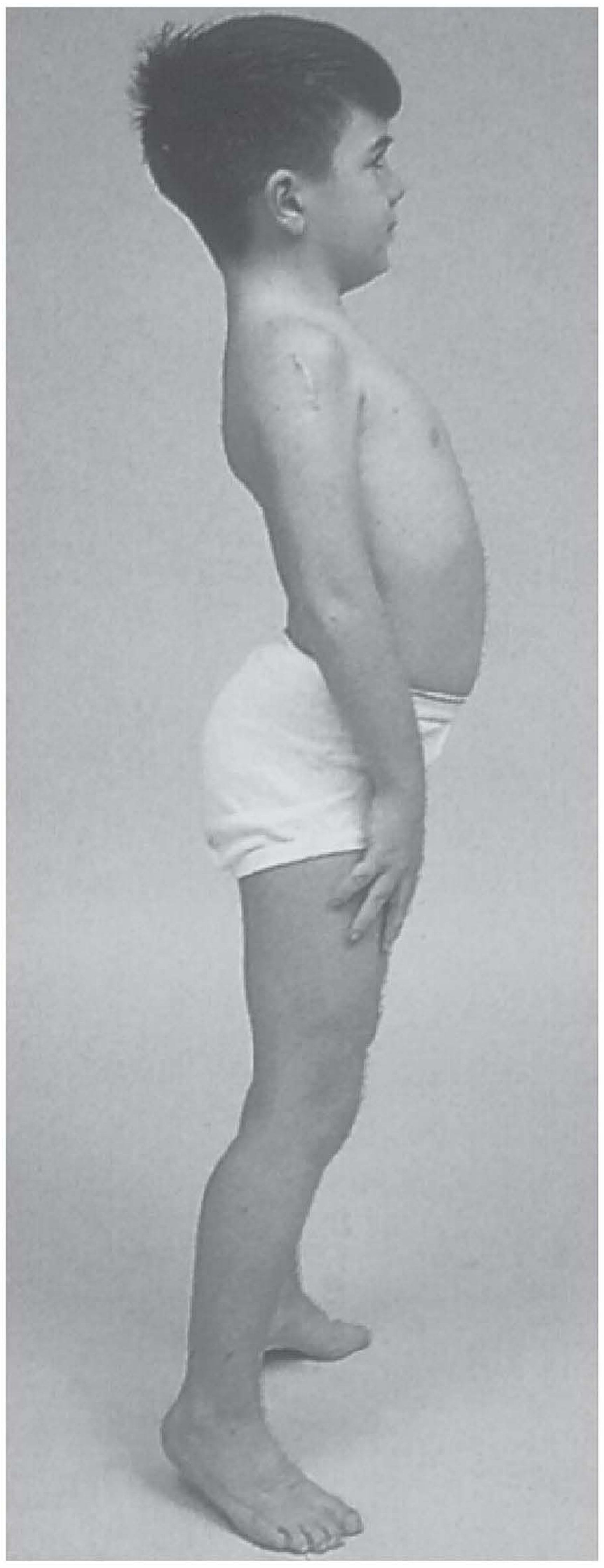


FIGURA 441-5 Postura lordótica exagerada por la permanencia de puntillas, asociada a debilidad del tronco y la cadera.

relajan durante el sueño. En alrededor de dos tercios de los casos hay anticuerpos contra la ácido glutámico descarboxilasa (en suero). En la *neuromiotonía adquirida* (síndrome de Isaacs) hay hiperexcitabilidad de los nervios periféricos que se manifiesta como actividad continua de la fibra muscular en forma de fasciculaciones diseminadas y mioquimia, con relajación muscular disminuida. Los músculos del miembro pélvico están rígidos y su contracción constante origina hiperhidrosis de las extremidades. Esta hiperexcitabilidad de nervio periférico está mediada por anticuerpos dirigidos contra los conductos del potasio controlados por voltaje.

Existen dos trastornos musculares dolorosos de especial importancia, ninguno de los cuales se asocia a debilidad muscular. La *fibromialgia* es un síndrome de dolor miofascial frecuente, aunque poco comprendido, en el que los pacientes se quejan de dolor y sensibilidad musculares intensos, fatiga marcada y a menudo deficiencia de sueño. Las mediciones de CK sérica y la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*), la electromiografía (EMG), y la biopsia muscular son normales **(cap. 366)**. La *polimialgia reumática* se observa más bien en personas mayores de 50 años y se caracteriza por rigidez y dolor de hombros, de la zona lumbar, caderas y muslos **(cap. 356)**. Aumenta la ESR y CRP, en tanto que son normales los niveles de CK sérica, el EMG y los hallazgos de la biopsia de músculo.

Hipertrofia y atrofia de músculos En casi todas las miopatías el parénquima muscular es sustituido por grasa y tejido conjuntivo, pero por lo común no cambia el volumen del músculo. Sin embargo, en muchas distrofias musculares de cinturas (en particular las distrofinopatías), de forma típica hay hipertrofia de músculos de la pantorrilla. El agrandamiento representa hipertrofia verdadera; por tal razón será mejor no usar el término "*pseudohipertrofia*" para referirse a tal afectación. Los músculos de la pantorrilla siguen siendo muy potentes incluso en etapas tardías de tales enfermedades. El agrandamiento muscular también puede ser consecuencia de infiltración por granulomas sarcoides, depósitos de amiloide, infecciones bacterianas y parasitarias y miositis focal. En contraste, la atrofia muscular es característica de otras miopatías. En las disferlinopatías (LGMD2B) y las anoctaminopatías (LGMD2L) hay predilección por la atrofia temprana de los músculos gastronecmios, particularmente en el área medial. La atrofia de los músculos humerales es característica de la FSHD y EDMD.

VALORACIÓN DE LABORATORIO

Pueden usarse varias pruebas para el diagnóstico de miopatía, incluidos valores de CK, pruebas endocrinas (p. ej., pruebas de función tiroidea, concentraciones de hormona paratiroidea y vitamina D), autoanticuerpos (relacionados con miositis y trastornos sistémicos), prueba de ejercicio con el antebrazo, biopsia muscular y pruebas genéticas. Los estudios electrodiagnósticos pueden ser útiles para diferenciar los trastornos musculares de otras enfermedades de la unidad motora, pero en la mayoría de los casos no ayudan a distinguir el tipo específico de miopatía.

Enzimas séricas La CK es la medición más sensible del daño muscular. En el músculo esquelético predomina la isoenzima MM, mientras que la isoenzima CK-MB (*creatine kinase-myocardial bound*) es un marcador del músculo cardiaco. Los valores séricos de CK pueden estar elevados en las personas sanas sin que se haya producido ninguna maniobra de provocación, supuestamente por un rasgo genético; también pueden estar elevados después de actividad física intensa, traumatismos, calambres musculares prolongados o una crisis convulsiva generalizada. La aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*), alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*), aldolasa y deshidrogenasa láctica (LDH, *lactic dehydrogenase*) son enzimas que se originan tanto en el músculo como en el hígado. Puede ser problemática la observación de valores elevados de estas enzimas en pruebas de detección habituales, ya que existe la posibilidad de que lleven a un diagnóstico erróneo de hepatopatía cuando, de hecho, el origen podría ser el músculo. La elevación de la glutamiltransferasa gamma (GGT, *gamma-glutamyl transferase*) es útil para establecer un origen hepático, ya que esta enzima no existe en el músculo.

Estudios electrodiagnósticos La EMG, la estimulación nerviosa repetitiva y los estudios de la conducción nerviosa (NCS, *nerve conduction studies*) **(cap. 438)** son métodos esenciales para diferenciar las miopatías de las neuropatías y de las enfermedades de la unión neuromuscular. Por lo general, los estudios de conducción nerviosa de rutina son normales en las miopatías, aunque puede haber disminución en la amplitud de los potenciales de acción muscular compuestos en los músculos atrofiados. La EMG con aguja puede revelar irritabilidad con la inserción de la aguja y en forma espontánea, lo cual es sugestivo de una miopatía necrosante (miopatías inflamatorias, distrofias, miopatías tóxicas, miopatías miotónicas), mientras que la falta de irritabilidad es característica de trastornos miopáticos prolongados (distrofias musculares con reemplazo fibroadiposo grave, miopatías endocrinas, atrofia por desuso y muchas de las miopatías metabólicas). Además, a veces la EMG muestra descargas miotónicas que reducen el diagnóstico diferencial (cuadro 441-4). Otro hallazgo de EMG importante es la presencia de potenciales de acción polifásicos de la unidad motora (MUAP, *motor unit action potentials*) de corta duración y pequeña amplitud. En las miopatías, los MUAP se disparan temprano, pero a una frecuencia normal para compensar la pérdida de las fibras musculares individuales, mientras que en los trastornos neurógenos, los MUAP se disparan a mayor velocidad. La EMG casi siempre es normal en la miopatía esteroidea o por desuso; ambas se relacionan con atrofia de fibras tipo 2. Esto se debe a que la EMG valora de manera preferencial la actividad fisiológica de las fibras tipo 1. La EMG también resulta invaluable para elegir un músculo afectado a fin de tomar una muestra de biopsia.

Pruebas genéticas Su disponibilidad es cada vez mayor, son el estándar de referencia para el diagnóstico en pacientes con miopatías hereditarias.

Prueba de ejercicio con el antebrazo Cuando hay dolor muscular y mioglobinuria inducidos por el ejercicio, es posible que haya un defecto en la glucólisis. Por motivos de seguridad, esta prueba no debe realizarse en condiciones de isquemia, a fin de evitar una lesión innecesaria del músculo, que causa rabdomiólisis. La prueba se efectúa mediante colocación de un pequeño catéter permanente en una vena antecubital. Se obtiene una muestra de sangre antes de comenzar la prueba, para comprobar los valores de ácido láctico y de amoniaco. Los músculos del antebrazo se ejercitan al pedir al paciente que abra y cierre la mano de forma vigorosa durante un minuto. Después, se obtienen muestras de sangre en intervalos de 1, 2, 4, 6 y 10 min para comparar sus valores con los obtenidos en la muestra anterior a la prueba. Es frecuente un incremento de tres a cuatro veces en el ácido láctico. La medición simultánea del amoniaco sirve como control, ya que también debe aumentar con el ejercicio. En los pacientes con déficit de miofosforilasa u otros defectos glucolíticos el ácido láctico es normal o inexistente, mientras que el amoniaco aumenta respecto al testigo. Si no se realiza ejercicio no aumentan los valores de ácido láctico ni de

amoniaco. Los pacientes con fallo selectivo para aumentar el amoníaco pueden presentar un déficit de mioadenilato desaminasa. Este proceso causa mioglobinuria, pero el déficit de esta enzima en las personas asintomáticas motiva que la interpretación sea controvertida.

Biopsia muscular Ésta es una prueba de gran utilidad en la evaluación de miopatías adquiridas, pero se realiza con menor frecuencia cuando se sospechan miopatías hereditarias porque las pruebas genéticas ya son más accesibles. Puede hacerse una biopsia casi de cualquier músculo superficial, aunque es importante realizarla en uno sin compromiso clínico importante (p. ej., fuerza grado 4 de 5 o movimiento contra resistencia moderada en la prueba muscular manual [cap. 415]). Permite establecer un diagnóstico específico en muchos trastornos.

MIOPATÍAS HEREDITARIAS

El término *distrofia muscular* hace referencia a un grupo de las enfermedades hereditarias progresivas. Cada tipo de distrofia muscular presenta características fenotípicas y genéticas exclusivas (cuadros 441-3, 441-4 y 441-5 y fig. 441-6). El curso de las distrofias es la debilidad lentamente progresiva, aunque la gravedad y la evolución son variables entre los subtipos, incluso dentro de cada uno de ellos. Algunos se relacionan con compromiso muscular cardiaco y ventilatorio, que son las principales causas de muerte. Por desgracia, no hay tratamientos médicos específicos para la mayoría de las distrofias musculares y éstos se enfocan en mantener la funcionalidad con terapia física y ocupacional. A veces son necesarias la ventilación mecánica no invasiva y la traqueostomía. Los pacientes con miocardiopatía pueden ameritar reducción de la poscarga, antiarrítmicos, marcapasos o desfibriladores intracardiacos, y en ocasiones trasplante cardiaco. En el texto se hace referencia principalmente a los trastornos que se manifiestan en adultos.

DISTROFIAS MUSCULARES DE DUCHENNE Y BECKER

La DMD y la BMD son distrofias musculares recesivas ligadas a X causadas por mutaciones en el gen de la *distrofina*. La DMD afecta a 1/3 000 varones nacidos vivos, es la enfermedad por mutación más frecuente en los niños (varones). La incidencia de la BMD es ~5/100 000.

Manifestaciones clínicas En ambos trastornos se afectan principalmente los músculos proximales, en particular de las extremidades inferiores. Esto se vuelve evidente muy pronto en la DMD; los niños con este trastorno tienen dificultad para subir escaleras y nunca corren bien. Conforme la enfermedad progresa, la debilidad se vuelve generalizada. La hipertrofia muscular, sobre todo en las pantorrillas, es un hallazgo temprano y característico. La mayoría de los pacientes con BMD experimenta dificultades por primera vez entre los 5 y 15 años de edad, aunque es posible el inicio entre la tercera y cuarta décadas, incluso más tarde. La esperanza de vida con DMD y BMD es menor, pero la mayoría de las personas con BMD sobrevive hasta la cuarta o quinta década. Puede haber retraso mental en ambos trastornos, pero es menos frecuente en la BMD. El compromiso cardiaco es frecuente en ambas miopatías y puede causar insuficiencia cardiaca; en algunos pacientes con BMD, la única manifestación es insuficiencia cardiaca. Otras formas de presentación menos frecuentes de distrofinopatías son el aumento asintomático de CK sanguínea, mialgias sin debilidad y mioglobinuria.

Pruebas de laboratorio Es común que esté elevada la creatina cinasa (CK) sérica. La prueba Western en las muestras de biopsia muscular demuestra ausencia de distrofina en la DMD o reducción de la cantidad o tamaño de la distrofina en la BMD. En ambos trastornos, las mutaciones pueden confirmarse con DNA de leucocitos de sangre periférica. En la mayoría de los casos ya no se realizan biopsias musculares cuando se sospecha DMD o BMD, ya que la prueba genética es menos invasiva, menos costosa y siempre está disponible. Las deleciones o duplicaciones en el gen de la distrofina son frecuentes en la DMD y BMD; en ~95% de los casos, la mutación no altera el marco de lectura para traducción del RNA mensajero. Estas mutaciones "en marco" permiten la síntesis de cierta distrofina, lo que explica la presencia de distrofina anormal y no su ausencia en el análisis Western, y un fenotipo clínico más leve.

CUADRO 441-3 Distrofias musculares de cinturas con patrón autosómico dominante

ENFERMEDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	EXÁMENES DE LABORATORIO	PROTEÍNA ANORMAL
LGMD1A	Inicio entre la segunda y octava décadas de la vida Debilidad muscular que afecta los músculos proximales y distales de las extremidades, cuerdas vocales y músculos faríngeos	CK sérica dos veces por encima de lo normal El EMG con datos de miopatía y puede haber descargas pseudomiotónicas Biopsia muscular con signos de MFM	Miotilina
LGMD1B	Inicio en la primera o segunda década de la vida Debilidad proximal de las extremidades inferiores y miocardiopatía con defectos de conducción Algunos casos indistinguibles de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss con contractura articular	CK sérica tres a cinco veces por encima de lo normal El EMG con signos de miopatía	Lámina A/C
LGMD1C	Inicio en la infancia temprana Debilidad proximal Signo de Gowers, hipertrofia de las pantorrillas, ondulación muscular Calambres musculares relacionados con el ejercicio	CK sérica cuatro a 25 veces por encima de lo normal EMG con signos de miopatía	Caveolina 3
LGMD1D	Inicio de la segunda a la sexta décadas de la vida Debilidad de los músculos proximales y distales	CK sérica dos o tres veces por encima de lo normal EMG con signos de miopatía Biopsia muscular: características de MFM	DNAJB6
LGMD1E	Inicio entre la primera y la sexta décadas de la vida Debilidad de los músculos proximales o distales Miocardiopatía y arritmias	CK sérica dos a cuatro veces por encima de lo normal EMG con miopatía y puede haber descargas pseudomiotónicas Biopsia muscular: características de MFM	Desmina
LGMD1F	Inicio entre lactancia y la sexta década de la vida Debilidad proximal o distal Puede haber contracturas tempranas que simulan síndrome de Emery-Dreifuss	CK sérica de cifras normales a 20 veces por encima de lo normal EMG con signos de miopatía La biopsia muscular puede mostrar aumento de tamaño de los núcleos con palidez central, vacuolas bordeadas e inclusiones filamentosas	TNPO3
LGMD1G	Inicio entre la adolescencia y la sexta década Debilidad proximal, contracturas de dedos en manos y pies	Las biopsias musculares muestran vacuolas bordeadas CK normal a 9× normal	HNRNPDL
LGMD1H	Inicio entre la adolescencia y la sexta década. Debilidad proximal	Biopsia muscular con muchas fibras negativas para COX y positivas para SDH	
LGMD1I	Inicio entre la adolescencia y la novena década, debilidad proximal, aleteo escapular Alélico a LGMD2A, pero con fenotipo más leve	CK normal a 50× lo normal EMG miopático	Calpaína-3

CK, creatina cinasa; EMG, electromiografía; MFM, miopatía miofibrilar; NCS, estudios de conducción nerviosa; HNRNPDL, proteína semejante a ribonucleoproteína D nuclear heterogénea.

CUADRO 441-4 Distrofias musculares de cinturas con patrón autosómico recesivo (LGMD)

ENFERMEDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	EXÁMENES DE LABORATORIO	PROTEÍNA ANORMAL
LGMD2A	Inicio en la primera o segunda década de la vida Omóplatos alados, no hay hipertrofia de pantorrillas, no hay debilidad de los músculos respiratorio o cardiaco Debilidad proximal y distal; puede haber contracturas en codos, muñecas y dedos	CK sérica tres a 15 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía La biopsia muscular puede mostrar fibras musculares lobuladas	Calpaína-3
LGMD2B	Inicio en la segunda o tercera década de la vida Debilidad muscular al inicio, debilidad más tardía de los músculos distales (pantorrillas) La miopatía de Miyoshi es una variante de LGMD2B con afección de los músculos de las pantorrillas al inicio	CK sérica tres a 100 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía La inflamación en la biopsia muscular puede simular polimiositis	Disferlina
LGMD2C–F	Inicio en la infancia o en la adolescencia Enfermedad clínica similar a las distrofias musculares de Duchenne y de Becker Función cognitiva normal	CK sérica cinco a 100 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía	Sarcoglicanos γ, α, β, δ
LGMD2G	Inicio entre los 10 y los 15 años de edad Debilidad de los músculos proximales y distales	CK sérica tres a 17 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía La biopsia muscular puede mostrar vacuolas bordeadas	Teletonina
LGMD2H	Inicio entre la primera y la tercera décadas de la vida Alélico a la miopatía congénita sarcotubular Debilidad de los músculos proximales	CK sérica dos a 25 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía La biopsia muscular revela túbulos T dilatados	Gen *TRIM32*
LGMD2I	Inicio de la primera a tercera décadas de la vida Enfermedad clínica similar a la distrofia de Duchenne o de Becker Puede ocurrir miocardiopatía e insuficiencia respiratoria en etapas tempranas antes de que ocurra debilidad significativa Función cognitiva normal	CK sérica 10 a 30 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía	Proteína relacionada con fukutina
LGMD2J[a]	Inicio de la primera a tercera décadas de la vida Debilidad de la porción proximal de las extremidades inferiores Debilidad distal leve Debilidad progresiva que causar pérdida de la ambulación	CK sérica 1.5 a dos veces las cifras normales EMG con signos de miopatía La biopsia muscular muestra vacuolas bordeadas	Titina
LGMD2K	Por lo general se manifiesta en la infancia como síndrome de Walker-Warburg, pero puede manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta con debilidad proximal y solo anomalías leves en el SNC	CK 10 a 20 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía	POMT1
LGMD2L	Se manifiesta en la infancia o en la edad adulta Puede manifestarse con atrofia de cuádriceps y mialgia Algunos se presentan con afección temprana de las pantorrillas en la segunda década de la vida, simulando la miopatía de Miyoshi tipo 1 (disferlinopatía)	CK ocho a 20 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía	Anoctamina 5
LGMD2M	Por lo general se manifiesta en la infancia como distrofia muscular congénita de Fukuyama pero puede manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta con debilidad proximal y sólo anomalías mínimas del SNC	CK 10 a 50 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía	Fukutina
LGMD2N	Por lo general se manifiesta en la lactancia como enfermedad de músculo-ojo-encéfalo, pero puede manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta con debilidad proximal y anomalías leves del SNC	CK cinco a 20 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía	POMGnT1
LGMD2O	Por lo general se manifiesta en la lactancia como síndrome de Walker-Warburg pero puede manifestarse en etapas tempranas de la vida adulta con debilidad proximal y mínimas anomalías del SNC	CK cinco a 20 veces las cifras normales EMG con signos de miopatía	POMT2
LGMD2P	Reporte de un caso que se presentó en la infancia temprana	CK >10 veces las cifras normales	α-Distroglicano
LGMD2Q	Inicio en la infancia a la cuarta década de la vida; debilidad proximal; puede haber ptosis y debilidad extraocular, epidermólisis ampollosa (también considerada como síndrome miasténico congénito)	CK variable, pero por lo general con elevaciones leves EMG con signos de miopatía La estimulación nerviosa repetitiva puede mostrar ligero decremento	Plectina 1
LGMD2R	Véase LGMD1E (cuadro 441-6)	Véase LGMD1E	Desmina
LGMD2S	Inicio en la lactancia hasta la sexta década de la vida Debilidad proximal Son comunes las anomalías oculares; ataxia del tronco y corea Incapacidad intelectual leve a moderada Ascendencia huterita	CK 1.5 a 20 veces las cifras normales	TRAPC11
LGMD2T	Inicio de la infancia temprana a la cuarta década Debilidad proximal Anormalidades en el SNC, cataratas, miocardiopatía y disfunción neuromuscular	CK3->10× lo normal EMG miopático	GMPPB

[a] La miopatía distal de tipo Udd es una forma de deficiencia de titina con debilidad sólo distal (véase cuadro 441-9).

CK, creatina cinasa; EMG, electromiografía; GMPPB; guanosina difosfato (GDP)-manosa pirofosforilasa B; NCS, estudios de conducción nerviosa; SNC, sistema nervioso central; POMT1, Proteín-O-manosiltransferasa 1; POMT2, Proteín-O-manosiltransferasa 2; POMGNT1, 2-N acetilglucosaminiltransferasa de manosa beta 1 vinculada a O; TNPO3, transportina 3; TRAPC11, complejo de transporte (tráfico) de partículas proteicas, subunidad 11.

CUADRO 441-5 Miopatías distales

ENFERMEDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DATOS DE LABORATORIO	PROTEÍNA ANORMAL
Miopatía distal de Welander	Inicio en el quinto decenio La debilidad comienza en las manos Progresión lenta con diseminación a parte distal de extremidades inferiores Esperanza de vida normal	CK sérica 2-3 veces lo normal EMG miopático NCS normales La biopsia muscular muestra rasgos distróficos y vacuolas bordeadas	AD TIA1
Distrofia muscular tibial (de Udd)	Inicio entre el cuarto y octavo decenios Debilidad distal de extremidades inferiores (distribución tibial) Extremidades superiores casi siempre normales Esperanza de vida normal	CK sérica 2-4 veces lo normal EMG miopático NCS normales Biopsia muscular con signos distróficos y vacuolas bordeadas Ausencia de titina en la línea M del músculo	AD Titina AR (asociada con debilidad más proximal: LGMD2J)
Miopatía distal de Markesbery-Griggs	Inicio entre el cuarto y octavo decenios Debilidad distal en extremidades inferiores (distribución tibial) con progresión a parte distal de extremidades superiores y músculos proximales	CK sérica casi siempre poco elevada EMG revela miopatía irritativa Biopsia muscular con vacuolas con rebordes y rasgos de miopatía miofibrilar	AD Banda Z empalmada alternada con proteína que contiene el motivo PDX (ZASP)
Miopatía distal de Laing	Inicio entre la infancia y el tercer decenio Debilidad distal en extremidades inferiores (distribución tibial anterior) y afectación temprana de flexores cervicales Pueden tener miocardiopatía	CK sérica normal o un poco elevada La biopsia muscular no muestra las vacuolas bordeadas típicas, pero puede mostrar cuerpos hialinos con acumulación de miosina Grandes depósitos de cadena pesada de miosina en las fibras musculares tipo 1	AD Cadena pesada 7 de miosina
Miopatía distal de Nonaka (miopatía por cuerpos de inclusión hereditaria autosómica recesiva)	Inicio entre el segundo y el tercer decenios Debilidad de la porción distal de las extremidades inferiores (distribución tibial anterior) Puede haber debilidad leve en parte distal de extremidades superiores en etapa temprana Progresión a otros músculos, respetando el cuádriceps Puede perderse la ambulación en 10-15 años	CK sérica 3-10 veces lo normal EMG miopático NCS normales Rasgos distróficos en la biopsia muscular más vacuolas con reborde y filamentos de 15-19 nm dentro de las vacuolas	AR Gen *GNE*; 2-epimerasa de UDP-*N*-acetil-glucosamina/cinasa de *N*-acetilmanosamina Alélico con miopatía hereditaria con cuerpos de inclusión
Miopatía de Miyoshi[a]	Inicio entre el segundo y el tercer decenios Debilidad de extremidad inferior en músculos del compartimiento posterior La progresión causa debilidad en otros grupos musculares Se pierde la ambulación después de 10-15 años en casi un tercio de los casos	CK sérica 20-100 veces lo normal EMG miopático NCS normales La biopsia muscular muestra rasgos distróficos no específicos, a menudo con infiltración prominente de células inflamatorias; sin vacuolas bordeadas	AR Disferlina (alélica a LGMD2B) ANO-5 (alélico a LGMD2L)
Miopatía de Williams	Debilidad de la porción distal de las extremidades inferiores (distribución tibial anterior)	La biopsia muscular puede mostrar vacuolas bordeadas y características de MFM	Ligada al cromosoma X Flamina-C
Miopatías miofibrilares	Inicio desde la infancia temprana hasta la adultez tardía La debilidad puede ser distal, proximal o generalizada Son frecuentes la miocardiopatía y la afectación respiratoria	La CK sérica es normal o con incremento moderado EMG miopático y a menudo con descargas miotónicas La biopsia muscular muestra acumulación anormal de desmina y otras proteínas, vacuolas con reborde y degeneración miofibrilar	Heterogeneidad genética AD: Miotilina (también llamada LGMD 1A) ZASP (véase Miopatía distal de Markesbery-Griggs) Filamina C Desmina Cristalina B α Bag3 Titina DNAJB6 TNTNPO3 AR: Desmina Ligada al cromosoma X FHL1

[a] Puede observarse el fenotipo de la miopatía de Miyoshi con mutaciones ANO-5 que codifican anoctamina 5 (alélica para LGMD2L).
CK, creatina cinasa; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; EMG, electromiograma; MFM, miopatía miofibrilar, NCS, estudios de conducción nerviosa.

TRATAMIENTO

Distrofias musculares de Duchenne y de Becker

Los glucocorticoides ralentizan la progresión de la DMD, pero su uso no se ha estudiado en forma adecuada en la distrofia de Becker. La terapia física y ocupacional es importante para ayudar a mantener la función. Como los pacientes a menudo mueren por la miocardiopatía relacionada, es importante la vigilancia y tratamiento adecuados por parte de cardiología. Estudios recientes sugieren que se obtiene un beneficio clínico en algunos casos de DMD con oligonucleótidos cortos que permiten saltar los exones mutantes, lo que proporciona la expresión de una proteína distrofina corta, pero funcional. Al mismo tiempo, otros estudios sugieren que moléculas pequeñas podrían permitir la lectura de mutaciones que truncan la proteína en algunos casos con DMD, de nuevo con beneficio clínico.

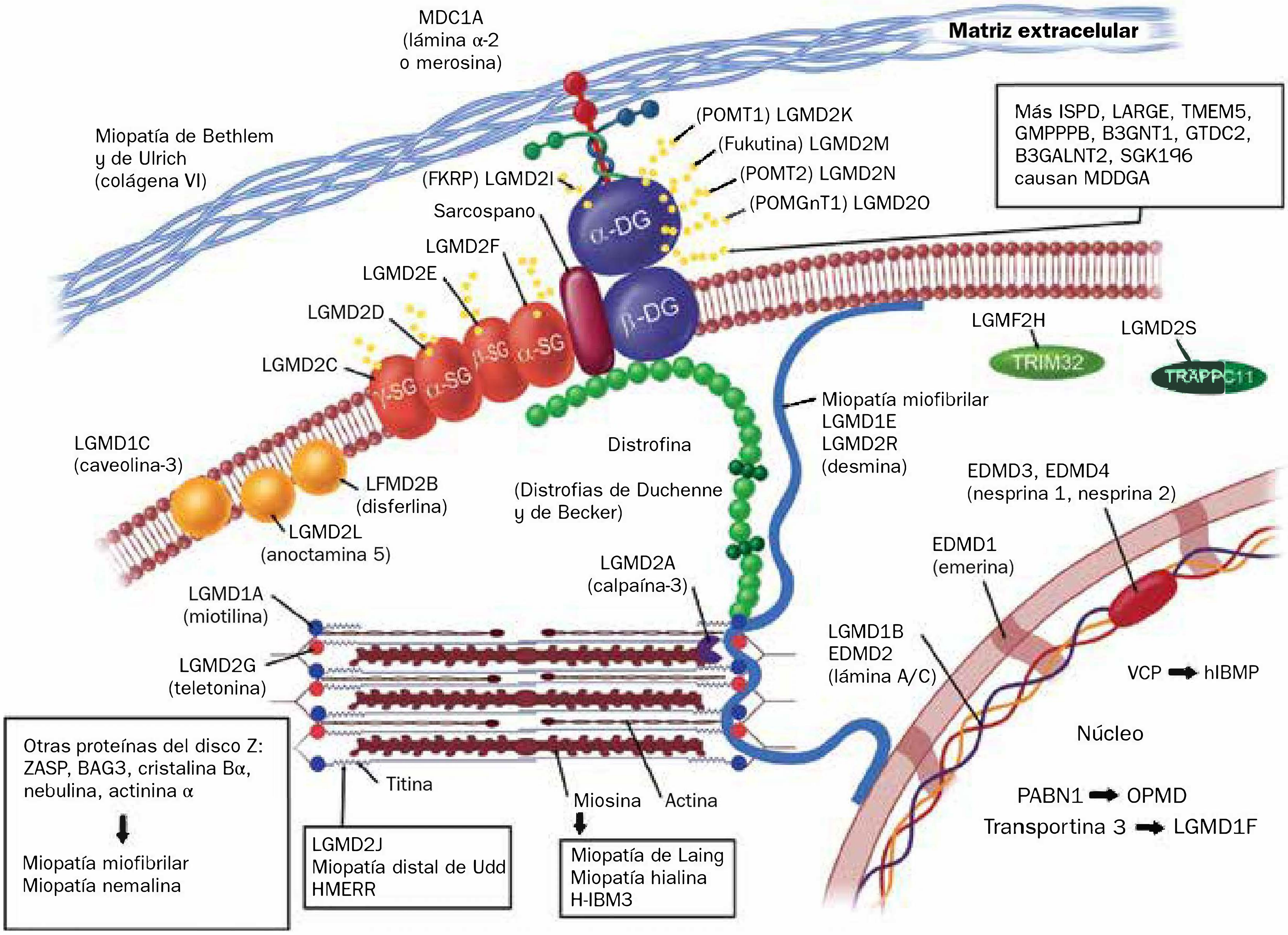


FIGURA 441-6 Proteínas afectadas en las distrofias musculares. Este esquema muestra la localización de varias proteínas sarcolémicas, sarcoméricas, nucleares y enzimáticas relacionadas con las distrofias musculares. Las enfermedades relacionadas con mutaciones en los genes que codifican estas proteínas se muestran en recuadros. La distrofina, por su interacción con el complejo distroglicano, conecta el citoesqueleto de actina con la matriz extracelular. Fuera de la célula, el complejo de sarcoglicano interactúa con el biglicano, que conecta este complejo con el complejo de distroglicano y la colágena de la matriz extracelular. Hay varias enzimas importantes en la glucosilación del distroglicano α que median su unión con la matriz extracelular y casi siempre causan una distrofia muscular congénita con anormalidades cerebrales y oculares graves, aunque puede producir un fenotipo más leve de LGMD. Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas sarcoméricas y de los discos Z causan formas de LGMD y miopatías distales (incluida miopatía miofibrilar, formas de miopatía hereditaria con cuerpos de inclusión), así como miopatía por bastones de nemalina y otras miopatías "congénitas". Las mutaciones que afectan las proteínas de la membrana nuclear son causantes de la mayoría de las formas de EDMD. Las mutaciones en otros genes nucleares causan otras formas de distrofia. *(Usada con autorización a partir de AA Amato, J Russell (eds): Neuromuscular Disorders, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 2016, Figure 27-1, p 657.)*

DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS

El síndrome de la distrofia muscular de cinturas (LGMD, *limb-girdle muscular dystrophy*) engloba más de un trastorno. La LGMD suele manifestarse con debilidad progresiva de las cinturas pélvica y del hombro, y a menudo su cuadro clínico es indistinguible de la DMD y BMD. A veces ocurre insuficiencia respiratoria por debilidad del diafragma y también miocardiopatía. Las CK séricas están elevadas y la EMG muestra miopatía. La biopsia muscular revela rasgos distróficos, pero los hallazgos no son específicos para diferenciar los subtipos entre sí, a menos que se use inmunohistoquímica (p. ej., inmunotinción para varios sarcoglicanos, disferlina, distroglicano α, merosina) o que haya características sugestivas de alguna de las miopatías miofibrilares. No obstante, el diagnóstico definitivo requiere pruebas genéticas.

Una clasificación sistemática de LGMD se basa en el mecanismo de herencia autosómico dominante (LGMD1) y autosómico recesivo (LGMD2). Añadido al esquema binario de LGMD1 y LGMD2, la clasificación utiliza un sistema seriado de letras (LGMD1A, LGMD2A, etc.) asignadas con base en genotipo. Ello origina una lista cada vez más amplia de trastornos que se resumen en los cuadros 441-3 y 441-4. La prevalencia de LGMD varía de 80 a 700 por 100 000, mientras que la prevalencia calculada de los subtipos individuales específicos de LGMD varía. Los tipos más frecuentes de LGMD de inicio en el adulto son la calpainopatía (LGMD2A), deficiencia de proteína relacionada con fukutina (FKRP, *fukutin-related protein*) (LGMD2I) y la anoctaminopatía (LGMD2L). La LGMD2A es la forma más frecuente en personas con ancestros de España, Francia, Italia y Gran Bretaña, se acompaña de aleteo escapular marcado, la ausencia de hipertrofia de los músculos de la pantorrilla y de la falta de compromiso cardiaco y pulmonar. La LGMD2I es más frecuente en sujetos con ancestros en el norte de Europa, se acompaña de hipertrofia muscular en las pantorrillas y puede causar compromiso cardiaco y pulmonar desproporcionado con la debilidad de las extremidades. La LGMD2L se reconoce cada vez más a menudo como una forma frecuente de LGMD; como se observa en las disferlinopatías (LGMD2B y miopatía de Miyoshi tipo 1), la anoctaminopatía tiene predominio temprano de atrofia medial y debilidad en las pantorrillas.

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Existen al menos cinco formas genéticamente distintas de distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD, *Emery-Dreifuss muscular dystrophy*). Las mutaciones de emerina son la causa más común de EDMD ligada al cromosoma X, aunque las mutaciones en *FHL1* también pueden estar asociadas con un fenotipo similar, que también está ligado al X. Las mutaciones que involucran al gen de laminina A/C son la causa más común de EDMD autosómica dominante (también conocida como LGMD1B) y además es una causa frecuente de miocardiopatía hereditaria. La EDMD autosómica dominante con mutaciones en *nesprina* 1, *nesprina* 2 y *TMEM43* se ha reportado con menos frecuencia.

Manifestaciones clínicas Al inicio de la niñez y la adolescencia pueden observarse contracturas notables, a menudo antes de la debilidad muscular. Persisten durante toda la enfermedad y aparecen en los codos, talones y el cuello. La debilidad muscular afecta músculos humerales y peroneos en primer lugar, y más tarde se propaga siguiendo la distribución de cinturas (cuadro 441-1). La miocardiopatía puede ser letal y causar muerte

repentina. Diversos defectos del ritmo y la conducción auriculares incluyen fibrilación y parálisis auriculares y bloqueo auriculoventricular. Algunos enfermos tienen miocardiopatía dilatada. Las mujeres portadoras de la variante ligada al cromosoma X también pueden tener manifestaciones cardiacas que asumen importancia clínica.

Datos de laboratorio La CK en suero puede estar un poco elevada y la EMG es miopática. La biopsia muscular por lo general muestra características distróficas inespecíficas, aunque algunos casos asociados con mutaciones *FHL1* presentan características de miopatía miofibrilar. La inmunohistoquímica revela ausencia de tinción de emerina de los mionúcleos en la EDMD ligada al X debida a mutaciones de la *emerina*. Los ECG muestran alteraciones del ritmo auricular y auriculoventricular.

La EDMD ligada al X por lo general se origina de defectos en el gen de la *emerina* que codifica a una proteína de la envoltura nuclear. Las mutaciones en *FHL1* también son causa de distrofia escapuloperoneal, ligada al cromosoma X pero también pueden estar presentes con una forma de EDMD ligada al cromosoma X. La enfermedad autosómica dominante puede ser causada por mutaciones en el gen *LMNA* que codifica a la laminina A y C; en la proteína de la envoltura nuclear sináptica tipo 1 (*SYNE1, synaptic nuclear envelope protein 1*) o 2 (*SYNE2*), que codifica a la nesprina 1 y nesprina 2, respectivamente, y más recientemente en *TMEM43,* que codifica a LUMA. Estas proteínas son componentes esenciales en la red de filamentos que sirven de base a la membrana nuclear interna. La pérdida de la integridad estructural de la envoltura nuclear por defectos de emerina, laminina A/C, nesprina 1, nesprina 2 y LUMA es causa de los fenotipos superpuestos.

TRATAMIENTO

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD)

Es necesario brindar medidas de apoyo para la discapacidad neuromuscular, que incluyan asistentes para la deambulación en caso necesario. Es difícil estirar las contracturas. El tratamiento de la miocardiopatía y las arritmias (p. ej., mediante el uso temprano de un desfibrilador o de un marcapasos cardiaco) puede salvar la vida.

DISTROFIA MIOTÓNICA

Esta entidad (DM, *dystrophia myotonica*) está compuesta de dos trastornos clínicos: la distrofia miotónica de tipo 1 (DM1) y el tipo 2 (DM2), llamado también *miopatía miotónica proximal* (PROMM, *proximal myotonic myopathy*).

Manifestaciones clínicas La expresión clínica de la DM1 varía ampliamente y afecta muchos sistemas, además del muscular. Los pacientes con distrofia miotónica tienen un aspecto típico de "cara de cuchillo" debido a la atrofia y debilidad de los músculos temporales, maseteros y faciales. La calvicie frontal es común. La debilidad de la muñeca y los dedos se manifiesta temprano así como la caída del pie. Los músculos proximales están menos afectados. La afección palatina, faríngea y lingual produce disartria y problemas en la deglución. Algunos pacientes presentan debilidad del diafragma y de los músculos intercostales, provocando insuficiencia respiratoria. Por lo general, la miotonía es aparente a los 5 años de edad y la mejor forma de demostrarla es con percusión de la eminencia tenar o al pedir a los pacientes que cierren los dedos con mucha fuerza y luego los relajen.

Las anormalidades ECG incluyen bloqueo de primer grado y afección más extensa del sistema de conducción. A veces ocurren bloqueo cardiaco completo y muerte repentina. Pocas veces se observa insuficiencia cardiaca congestiva, pero puede ser consecuencia de la cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*) que a su vez se debe a insuficiencia respiratoria. Otros signos acompañantes incluyen deficiencia intelectual, hipersomnia, cataratas subcapsulares posteriores, atrofia gonadal, resistencia a la insulina e hipomotilidad de esófago y colon.

La *distrofia miotónica congénita* es una forma más grave de DM1 que ocurre en casi 25% de los hijos de madres afectadas. Se caracteriza por debilidad facial y bulbar intensa, insuficiencia respiratoria neonatal transitoria y retraso mental.

La DM2 (o PROMM) se caracteriza por debilidad muscular que afecta predominantemente músculos de la zona proximal. Otros signos de la enfermedad se superponen con los de DM1 e incluyen cataratas, atrofia testicular, resistencia a la insulina, estreñimiento, hipersomnia y defectos cognitivos. Aparecen también defectos en la conducción cardiaca, pero son menos frecuentes. La "cara de cuchillo" y la calvicie frontal son menos constantes. Una diferencia muy notable es el hecho de que no se puede identificar con claridad una forma congénita de distrofia miotónica tipo 2.

Pruebas de laboratorio El diagnóstico puede establecerse con los datos clínicos. La actividad sérica de CK puede ser normal o estar levemente elevada. En la mayor parte de los casos de DM1 hay indicios electromiográficos de miotonía, pero en la DM2 puede tener un modelo en parches. La biopsia muscular no suele realizarse para el diagnóstico, pero puede indicarse cuando no se reconocen las manifestaciones clínicas y los rasgos electrofisiológicos. La principal característica histopatológica en la DM1 y DM2 es la presencia de numerosos núcleos interiorizados en fibras musculares individuales combinados con muchas fibras atróficas con cúmulos nucleares picnóticos.

La DM1 y DM2 son enfermedades con mecanismo de herencia autosómico dominante. La DM1 es transmitida por una mutación intrónica que consiste en una expansión inestable de un trinucleótido CTG que se repite en el gen de la serina-treonina proteincinasa (llamado *DMPK*). El aumento de la gravedad del fenotipo de la enfermedad en las generaciones sucesivas (anticipación genética) se acompaña de aumento del número de repeticiones del trinucleótido. La repetición del triplete inestable de la distrofia miotónica puede utilizarse para el diagnóstico prenatal. La enfermedad congénita ocurre casi exclusivamente en los niños nacidos de madres afectadas.

La DM2 se produce por una mutación de expansión del DNA consistente en una repetición CCTG del intrón 1 del gen *CNBP* que codifica la proteína de unión con ácido nucleico del dedo de zinc tipo CCHC. Las expansiones de DNA en DM1 y DM2 afectan la función muscular por una ganancia tóxica de función del mRNA mutante. En ambas formas de distrofia miotónica parece que el RNA mutante forma inclusiones intranucleares compuestas por RNA anormal. Dichas inclusiones de RNA secuestran proteínas para unión con RNA esenciales para el corte y empalme apropiados de otras moléculas de mRNA. Esto conduce a la transcripción anormal de múltiples proteínas en diversos tejidos y sistemas, lo que a su vez causa las manifestaciones sistémicas de los dos tipos de distrofia miotónica.

TRATAMIENTO

Distrofia miotónica

La miotonía en DM1 y DM2 casi nunca es lo bastante molesta para ameritar tratamiento, pero cuando lo es, la mexiletina puede ser útil. Debe considerarse un marcapasos cardiaco o un cardioversor desfibrilador implantable en pacientes con arritmia significativa. Las ortesis moldeadas de tobillo y pie ayudan a estabilizar la marcha en pacientes con caída del pie. No es infrecuente la somnolencia diurna excesiva con o sin apnea del sueño. Pueden ser de beneficio los estudios del sueño, el apoyo respiratorio incruento (presión positiva bifásica en vías aéreas [BiPAP, *biphasic positive airway pressure*]) y el tratamiento con modafinilo.

DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL (FSH, *FACIOSCAPULOHUMERAL*)

Existen dos formas de FSHD que tienen patogenia similar. El 95% de los pacientes tiene FSHD1, y casi el 5% presenta FSHD2. Ambas formas son clínica e histopatológicamente idénticas. Esta forma de distrofia muscular tiene una prevalencia aproximada de cinco por 100 000 individuos.

Manifestaciones clínicas La enfermedad suele iniciarse en la niñez o al inicio de la vida adulta. En la mayor parte de los casos, la debilidad facial es la manifestación inicial, que aparece como incapacidad para sonreír, silbar o cerrar completamente los ojos. La pérdida de los músculos estabilizadores de la escápula dificulta la elevación del brazo. La escápula alada (fig. 441-3) se hace evidente al intentar la abducción y el movimiento hacia adelante de los brazos. Los músculos bíceps y tríceps pueden afectarse intensamente, con preservación relativa de los músculos deltoides. La debilidad de la extensión de la muñeca es siempre mayor que la de su flexión, y la debilidad de los músculos del compartimiento anterior de las piernas puede dar lugar a pie péndulo. En 20% de los casos, la debilidad avanza hasta afectar a los músculos de la cintura pélvica, produciendo un déficit funcional intenso y el posible confinamiento a una silla de ruedas. No hay afectación cardiaca, pero hay debilidad de músculos ventilatorios en 5% de las personas afectadas. Hay mayor incidencia de sordera de origen neural. También se produce *enfermedad de Coat*, un desorden que consiste en telangiectasia, exudados y desprendimiento de retina.

Características de laboratorio La CK sérica es normal o levemente elevada. La EMG y la biopsia muscular muestran anormalidades inespecí-

ficas, pero en ocasiones revelan un infiltrado inflamatorio prominente que conduce al diagnóstico incorrecto de miositis (cap. 358).

La FSHD1 está asociada con deleciones de repeticiones en tándem de 3.3 kb en 4q35. La deleción disminuye el número de repeticiones hasta un fragmento <35 kb en la mayoría de los pacientes. Dentro de estas repeticiones se encuentra el gen *DUX4*, que casi nunca se expresa después del desarrollo muscular temprano. En pacientes con FSHD1 tales delecciones en la armadura de un polimorfismo específico conducen a hipometilación de la región y expresión tóxica del gen *DUX4*. En pacientes con FSHD2 no hay deleción, sino una mutación en *SMCHD1* que tiene como resultado la hipometilación de la región DUX4 y expresión permisiva del gen *DUX4*. En FSHD1 y FSHD2 se presenta una expresión excesiva de transcripto de *DUX4*.

TRATAMIENTO

Distrofia muscular facioescapulohumeral

No existe un tratamiento específico; las ortesis de tobillo y pie son útiles para los pacientes que tienen pie péndulo. Los procedimientos de estabilización mejoran la escápula alada, pero puede ser que no mejoren la función.

DISTROFIA OCULOFARÍNGEA (OPMD, *OCULOPHARYNGEAL DYSTROPHY*)

La OPMD representa uno de los diversos trastornos caracterizados por oftalmoplejía externa progresiva, que consiste en ptosis que avanza lentamente y limitación de la movilidad ocular, con preservación de las reacciones pupilares a la luz y la acomodación. Por lo general, los pacientes no presentan diplopía, al contrario de lo que ocurre en los trastornos de debilidad de la musculatura ocular de inicio más agudo (p. ej., miastenia grave).

Manifestaciones clínicas La OPMD es una forma de distrofia muscular de aparición tardía. Ocurre habitualmente con ptosis o disfagia entre el cuarto y sexto decenios de la vida. El daño muscular extraocular es menor en la fase temprana pero puede ser grave más tarde. Los trastornos de la deglución pueden causar episodios repetidos de aspiración. También puede haber una leve debilidad en cuello y extremidades.

Pruebas de laboratorio La CK sérica puede ser dos a tres veces superior al valor normal. Es típico observar un patrón de EMG miopático en músculos débiles. Ya no son necesarias las biopsias musculares para el diagnóstico en la mayoría de los casos, pero cuando se realizan muestran fibras musculares con vacuolas bordeadas. Una característica distintiva de la distrofia oculofaríngea es la presencia de filamentos tubulares de 8.5 nm de diámetro dentro de los núcleos de las células musculares.

La OPMD es un trastorno autosómico dominante con alta incidencia en ciertas poblaciones (p. ej., francocanadienses, individuos con ancestros españoles y judíos asquenazí). El defecto molecular en la OPMD es una expansión del segmento repetido de polialanina en un gen de la proteína para unión con poli-RNA (*PABP2*).

TRATAMIENTO

Distrofia oculofaríngea

La disfagia puede llevar a desnutrición importante y aspiración. La miotomía cricofaríngea puede mejorar la deglución. Dispositivos palpebrales pueden mejorar la visión en los pacientes en que ésta se ve afectada por la ptosis. Deben seleccionarse cuidadosamente los candidatos para la cirugía de la ptosis; no son apropiados los pacientes con debilidad facial intensa.

MIOPATÍAS/DISTROFIAS DISTALES

Las miopatías distales son notables por la distribución de la debilidad preferentemente en zonas distales de los músculos, a diferencia de muchas de las miopatías que se acompañan de debilidad en la zona proximal. Las principales miopatías distales se resumen en los cuadros 441-4 y 441-5.

Manifestaciones clínicas Las *miopatías de Welander*, *Udd* y *Markesbery-Griggs* son trastornos heredados en forma dominante de inicio tardío en el que se afectan los músculos distales de las extremidades, casi siempre a partir de los 40 años de edad. La miopatía distal de Welander tiene preferencia por los extensores de la muñeca y los dedos, mientras que las otras se acompañan de debilidad tibial anterior, con caída de pie progresiva. La *miopatía distal de Laing* también es un trastorno que se hereda de manera dominante caracterizado por debilidad tibial; sin embargo, se distingue por su inicio en la infancia o al principio de la edad adulta. La miopatía GNE (también conocida como *miopatía distal de Nonaka* y miopatía autosómica recesiva con cuerpos de inclusión) y la *miopatía de Miyoshi* se distinguen por su herencia autosómica recesiva y su inicio a finales de la adolescencia o principios de la tercera década de la vida. La GNE y la miopatía de Williams incluyen debilidad tibial anterior, mientras que la de Miyoshi es única, ya que inicialmente se afectan sobre todo los músculos gastrocnemios. Por último, las *miopatías miofibrilares* (MFM, *myofibrillar myopathies*) son un grupo de trastornos heterogéneos que pueden acompañarse de debilidad distal marcada; pueden heredarse en forma autosómica dominante o recesiva. Es relevante que la miopatía de Markesbery-Griggs (ocasionada por mutaciones en ZASP) y la LGMD1B (causada por mutaciones en miotilina) son en realidad subtipos de la miopatía miofibrilar.

Datos de laboratorio La concentración de CK en suero es particularmente útil para diagnosticar la miopatía de Miyoshi porque se encuentra muy elevada. En las otras enfermedades, el aumento de esta enzima es discreto. Las EMG muestran miopatía, que puede ser irritable con descargas miotónicas en la MFM. La biopsia muscular muestra características distróficas inespecíficas y con excepción de las miopatías de Laing y Miyoshi, con frecuencia se observan vacuolas con bordes. La MFM está asociada con la acumulación de inclusiones densas, así como de material amorfo, que se observa mejor con tricromo de Gomori y en la interrupción miofibrilar bajo microscopia electrónica. En ocasiones la inmunotinción demuestra la acumulación de desmina y de otras proteínas en MFM; grandes depósitos de la cadena pesada de miosina en la región subsarcolémica de las fibras musculares tipo 1 en la miopatía de Laing, y disminución o ausencia de disferlina en la miopatía de Miyoshi.

TRATAMIENTO

Miopatías distales

Se ofrece terapia ocupacional para la pérdida de la función manual; las ortesis de tobillo y pie pueden dar apoyo a los músculos distales de la extremidad inferior. Las MFM pueden estar asociadas con miocardiopatía (insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias) e insuficiencia respiratoria que puede requerir tratamiento médico. La miopatía distal de tipo Laing también puede estar asociada con una miocardiopatía.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO DEL MÚSCULO

El músculo esquelético utiliza dos fuentes principales de energía: los ácidos grasos y la glucosa. Las alteraciones en la utilización de la glucosa o de los lípidos pueden asociarse a diferentes presentaciones clínicas. Éstas varían desde un síndrome doloroso agudo con rabdomiólisis y mioglobinuria hasta una debilidad muscular progresiva crónica que simula distrofia muscular (cuadro 441-1). Como en las distrofias musculares, no hay tratamientos médicos disponibles.

DEFECTOS EN EL ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO Y EN ENZIMAS GLUCOLÍTICAS

Trastornos del almacenamiento de glucógeno que originan debilidad progresiva • DEFICIENCIA DE GLUCOSIDASA α O MALTASA ÁCIDA (ENFERMEDAD DE POMPE) Se pueden diferenciar tres formas clínicas de la deficiencia de glucosidasa α o maltasa ácida (*glucogenosis de tipo II*). La forma del lactante es la más común, con inicio de los síntomas en los 3 primeros meses de edad. Los lactantes presentan intensa debilidad muscular, cardiomegalia, hepatomegalia e insuficiencia respiratoria. La acumulación de glucógeno en las neuronas motoras de la médula espinal y del tronco encefálico contribuye a la debilidad muscular. La muerte suele ocurrir al año y medio de edad. En la forma infantil, el cuadro se parece al de la distrofia muscular de Duchenne, con retraso motor por la debilidad de los músculos proximales de los miembros y afección de los músculos respiratorios. El corazón puede estar afectado, pero no el hígado ni el cerebro. La forma del adulto comienza en el tercer o cuarto decenio de la vida pero puede llegar a presentarse en forma tan tardía como el séptimo decenio. La debilidad ventilatoria puede ser la manifestación inicial y única en 20 a 30% de los casos de inicio tardío.

La concentración sérica de CK es dos a 10 veces mayor de lo normal en la enfermedad de Pompe con inicio en el lactante o el niño, pero puede ser normal en casos de inicio en la edad adulta. La EMG puede demostrar

irritabilidad de la membrana muscular, sobre todo en los músculos paravertebrales. La biopsia muscular en lactantes muestra típicamente vacuolas con glucógeno y la enzima lisosómica fosfatasa ácida. La microscopia electrónica muestra glucógeno unido a la membrana y libre en el tejido. Sin embargo, las biopsias musculares en la enfermedad de Pompe de inicio tardío pueden mostrar solamente alteraciones inespecíficas. El análisis enzimático de manchas sanguíneas secas es una técnica sensible para detección sistemática de enfermedad de Pompe. El diagnóstico definitivo se establece por prueba genética.

La enfermedad de Pompe se hereda como un desorden autosómico recesivo causado por mutaciones del gen de *glucosidasa α*. La terapia de reemplazo enzimático (ERT, *enzyme replacement therapy*) con glucosidasa α IV recombinante humana ha mostrado ser benéfica en la enfermedad de Pompe de inicio en la infancia. En los casos de inicio tardío, la ERT produce un beneficio más modesto.

OTRAS ENFERMEDADES DEL ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO CON DEBILIDAD PROGRESIVA En el *déficit de la enzima desramificante* (*glucogenosis de tipo III*) puede aparecer una forma de progresión lenta de debilidad muscular después de la pubertad. Raras veces se observa mioglobinuria. Sin embargo, los pacientes suelen diagnosticarse en la lactancia por la presencia de hipotonía, retraso motor, hepatomegalia, retraso del crecimiento e hipoglucemia. El *déficit de enzima ramificante (glucogenosis de tipo IV)* es una forma rara y letal de almacenamiento de glucógeno que se caracteriza por déficit de crecimiento y hepatomegalia. Puede existir hipotonía y deterioro muscular, pero las manifestaciones de los músculos esqueléticos son relativamente poco importantes en comparación con la insuficiencia hepática.

Trastornos de la glucólisis que causan intolerancia al ejercicio

Se han identificado varios defectos glucolíticos asociados a mioglobinuria recidivante. La más frecuente es la *enfermedad de McArdle*, causada por mutaciones en el gen *PYGM* que producen *deficiencia de miofosforilasa*. Los síntomas de dolor y rigidez musculares suelen comenzar en la adolescencia. En los episodios graves puede haber mioglobinuria.

Ciertas características ayudan a distinguir algunos defectos enzimáticos. En la enfermedad de McArdle, la tolerancia al ejercicio puede aumentarse con una fase de inducción lenta (calentamiento) o con periodos breves de reposo, lo que permite el inicio del fenómeno de "segundo aire" (cambio a la utilización de ácidos grasos). Los déficits de fosfofructocinasa (leve) y fosfoglicerato cinasa (grave) se acompañan de grados variables de anemia hemolítica. En el déficit de fosfoglicerato cinasa, la presentación clínica común consiste en un trastorno convulsivo con retraso mental; la intolerancia al ejercicio es una manifestación infrecuente.

En todos estos trastornos, la actividad sérica de CK fluctúa ampliamente y puede estar elevada incluso durante los periodos asintomáticos. Se considera que los valores de CK más de 100 veces por encima de lo normal se acompañan de mioglobinuria. Una prueba de ejercicio del antebrazo revela un aumento amortiguado del lactato venoso con incremento normal del amoniaco. Puede hacerse un diagnóstico definitivo de enfermedad glucolítica mediante biopsia muscular con tinción y pruebas enzimáticas apropiadas, pero por lo general ahora se realiza la prueba genética en lugar de la biopsia.

El entrenamiento aumenta la tolerancia al ejercicio, tal vez porque incrementa la perfusión al músculo. El consumo dietético de glucosa o fructosa libres antes de la actividad mejora la función, pero se debe tener cuidado con el riesgo de obesidad por el consumo de calorías excesivas.

USO DE LÍPIDOS COMO FUENTE DE ENERGÍA Y DEFECTOS ASOCIADOS

Los lípidos constituyen una importante fuente de energía para el músculo durante el reposo y el ejercicio submáximo prolongado. La oxidación de los ácidos grasos tiene lugar en las mitocondrias. Para entrar en la mitocondria, el ácido graso debe transformarse en un "ácido graso activado", o acil-CoA. La acil-CoA debe unirse a la carnitina, por medio de la enzima carnitina palmitoiltransferasa (CPT, *carnitine palmitoyltransferase*), para su transporte al interior de la mitocondria.

Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) La deficiencia de CPT II es la causa más identificable de mioglobinuria recurrente. Suele manifestarse por primera vez en la adolescencia o antes de los 25 años de vida. El dolor muscular y la mioglobinuria suelen aparecer después de ejercicio prolongado, pero también se desencadenan con el ayuno o infecciones. Sin embargo, hasta 20% de los pacientes no presenta mioglobinuria. En los periodos intercrisis, la potencia muscular es normal. A diferencia de los trastornos causados por defectos en la glucólisis, en los que ocurren calambres musculares después de lapsos breves e intensos de ejercicio, la mialgia en la deficiencia de CPT II surge sólo después de haber rebasado los límites de utilización y de que haya comenzado el catabolismo muscular.

Entre los episodios, la CK sérica y el EMG suelen ser normales. El aumento normal del lactato venoso durante el ejercicio del antebrazo distingue esta enfermedad de los defectos glucolíticos. La biopsia muscular no muestra acumulación de lípidos y suele ser normal entre las crisis. El diagnóstico precisa la medición directa de la CPT muscular o pruebas genéticas. No se han demostrado beneficios con los intentos para mejorar la tolerancia al ejercicio mediante comidas frecuentes y una dieta baja en grasa y rica en carbohidratos, o mediante la sustitución de triglicéridos de cadena media en la dieta.

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Las mitocondrias tienen un cometido fundamental en la producción de energía. La oxidación de los principales nutrimentos derivados de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas conduce a la generación de equivalentes reductores. Éstos son transportados a través de la cadena respiratoria en el proceso conocido como *fosforilación oxidativa*. La energía generada por las reacciones de oxidación-reducción de la cadena respiratoria se almacena en un gradiente electroquímico acoplado a la síntesis de ATP.

Una característica novedosa de las mitocondrias es su composición genética. Cada mitocondria posee un genoma de DNA diferente del DNA nuclear. El DNA mitocondrial (mtDNA) humano consta de una molécula de DNA circular bicatenario compuesta por 16 569 pares de bases. El mtDNA codifica 22 RNA de transferencia, dos RNA ribosómicos y 13 polipéptidos de las enzimas de la cadena respiratoria. La genética de las enfermedades mitocondriales es diferente de la de las enfermedades cromosómicas. El DNA de la mitocondria se hereda directamente del citoplasma de los gametos, principalmente del ovocito. Las mitocondrias del espermatozoide contribuyen muy poco en el momento de la fecundación. De este modo, los genes mitocondriales derivan casi exclusivamente de la madre, lo que explica la transmisión materna de algunos trastornos mitocondriales.

Los pacientes con miopatías mitocondriales presentan manifestaciones clínicas que por lo general pueden agruparse en tres categorías: oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO, *chronic progressive external ophthalmoplegia*), síndromes musculoesqueléticos-SNC, y miopatía pura que se parece a la distrofia muscular o a la miopatía metabólica. Por desgracia, no hay tratamientos médicos específicos con un beneficio claro, aunque se prescriben a menudo suplementos de coenzima Q10.

Síndrome de Kearns-Sayre (KSS, *Kearns-Sayre syndrome*) Es un trastorno generalizado que afecta diversos órganos y sistemas y que muestra una tríada bien definida de signos clínicos: comienzo antes de los 20 años de edad, oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO) y retinopatía pigmentada, así como uno o más de los signos siguientes: bloqueo cardiaco completo, proteína en LCR en concentración mayor de 1.0 g/L (100 mg/100 mL) o ataxia cerebelosa. La cardiopatía incluye síncope y paro cardiaco vinculado con anormalidades en el sistema de conducción del corazón: prolongación del tiempo de conducción intraventricular, bloqueo de ramas del haz de His y bloqueo auriculoventricular completo. En alrededor de 20% de los enfermos, la muerte puede atribuirse al bloqueo cardiaco. Los grados variables de debilidad progresiva de músculos de extremidades y la fatiga menoscaban las actividades de la vida diaria. Muchas personas afectadas tienen discapacidad intelectual. Las anormalidades de tipo endocrino son frecuentes e incluyen disfunción gonadal en los dos sexos (con retraso de la pubertad), talla corta e infertilidad. La diabetes mellitus afecta a cerca de 13% de los pacientes de KSS. Otras endocrinopatías menos frecuentes son enfermedad de tiroides, hiperaldosteronismo, enfermedad de Addison e hipoparatiroidismo.

Los valores de CK sérica son normales o levemente aumentados. Los trazos EMG son miopáticos. Los resultados de estudios de conducción nerviosa pueden ser anormales y ello depende de alguna neuropatía coexistente. Las biopsias musculares revelan fibras rojas deshilachadas y fibras negativas para la citocromo oxidasa (COX). En la microscopia electrónica cantidades mayores de mitocondrias suelen mostrar agrandamiento, con inclusiones paracristalinas.

El KSS es un trastorno esporádico; es causado por eliminaciones aisladas del mtDNA que se supone que ocurren de manera espontánea en el óvulo o el cigoto. La eliminación más común, que se observa en el 33% de los pacientes, elimina 4 977 pares de bases de mtDNA contiguos. Es de máxima importancia identificar y vigilar los defectos de conducción del corazón. Conviene colocar un marcapasos con fines profilácticos cuando en los electrocardiogramas se observan trazos de bloqueo bifascicular.

Oftalmoplejía externa progresiva (PEO, *progressive external ophthalmoplegia*) La PEO puede deberse a mutaciones en el DNA nuclear que afectan el mtDNA y por tanto, se heredan en forma mendeliana, o por mutaciones en el mtDNA. Suele comenzar después de la pubertad. Son signos típicos fatiga, intolerancia al ejercicio, disfagia y señalamientos de debilidad muscular. La exploración neurológica confirma la presencia de ptosis y oftalmoplejía, por lo común de distribución asimétrica. Los pacientes no se quejan de diplopía. Otro de los signos típicos es la debilidad leve de los músculos de la cara, de los flexores del cuello y de las porciones proximales. En raras ocasiones hay afectación progresiva de los músculos de la respiración, y ésta puede ser la causa directa del fallecimiento.

Hay normalidad o incremento mínimo de la CK sérica y de lactato. En la biopsia muscular sobresalen fibras rojas deshilachadas y negativas para COX.

Esta forma autosómica dominante de CPEO casi siempre se debe a mutaciones en los genes que codifican el translocador 1 de nucleótido de adenina (*ANT1*), el gen *twinkle* (*c10orf2*) y la mtDNA polimerasa 1 (*POLG1*). También se ha descrito la PEO autosómica recesiva con mutaciones en el gen *POLG*. Se identificaron mutaciones puntuales en varios genes de tRNA mitocondrial (Leu, Ile, Asn, Trp) en familias con PEO heredada por línea materna.

No se dispone de un tratamiento médico específico; el ejercicio puede mejorar la función, pero eso depende de la capacidad del paciente para realizarlo.

Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF, *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) El comienzo de la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas es variable y va desde finales de la niñez a la etapa media de la vida adulta. Los signos característicos comprenden epilepsia mioclónica, ataxia cerebelosa y debilidad progresiva de músculo. El cuadro convulsivo es un elemento integral de la enfermedad y puede ser la manifestación inicial. La ataxia cerebelosa antecede o acompaña a la epilepsia. Otros signos más variables incluyen demencia, neuropatía periférica, atrofia del nervio óptico, hipoacusia y diabetes mellitus.

Los valores de CK y de lactato séricos son normales o un poco elevados. Los trazos EMG son miopáticos y en algunos enfermos los estudios de conducción nerviosa denotan la presencia de una neuropatía. Los trazos del electroencefalograma son anormales y corroboran los datos clínicos de epilepsia. En la biopsia de músculo se identifican las típicas fibras rojas rasgadas. La MERRF está causada por mutaciones puntuales, heredadas de la madre, de genes del RNA de transferencia mitocondrial (tRNA). La mutación más frecuente, observada en 80% de sujetos con MERRF, es una sustitución de A por G en el nucleótido 8 344 de la lisina del tRNA (A8344G $tRNA^{lys}$). En estos casos sólo se cuenta con medidas de apoyo, con atención especial a la epilepsia.

Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía (MELAS, *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) El síndrome MELAS es la encefalomiopatía de origen mitocondrial más frecuente. Es adecuado el término *similar a ictus* o *apoplectiforme*, porque las lesiones encefálicas no siguen estrictamente una distribución vascular. En casi todos los enfermos se presenta antes de los 20 años. Es frecuente que ocurran convulsiones motoras parciales o generalizadas, y pueden representar el primer signo claramente identificable de la enfermedad. Los elementos lesivos del encéfalo que se asemejan a las apoplejías causan hemiparesia, hemianopsia y ceguera cortical. Un posible accidente antes de los 40 años de edad debe situar a tales encefalopatías de origen mitocondrial en la escala alta de prioridades en el diagnóstico diferencial. Cuadros coexistentes comprenden hipoacusia, diabetes mellitus, disfunción hipotálamo hipofisaria que origina deficiencia de hormona del crecimiento, hipotiroidismo y ausencia de características sexuales secundarias. La expresión completa del MELAS culmina en demencia, invalidez absoluta y muerte. Suele haber incremento del valor de ácido láctico en suero.

También aumenta la cantidad de proteína de líquido cefalorraquídeo, pero por lo común es de 1.0 g/L (100 mg/100 mL) o menor. En las biopsias se observan fibras rojas rasgadas de músculos. Los estudios de neuroimagen demuestran calcificación de ganglios basales en un elevado porcentaje de pacientes. Parecen lesiones focales que semejan infartos, predominantemente en los lóbulos occipital y parietal. No se respetan los territorios vasculares estrictos y en la angiografía cerebral no se demuestran lesiones de los grandes vasos encefálicos.

El MELAS está causado por mutaciones puntuales de los genes del tRNA mitocondrial heredados de la madre. La mutación puntual A3243G en $tRNA^{Leu(UUR)}$ es la más común y afecta alrededor de 80% de los casos con MELAS. No se cuenta con tratamiento específico. Las medidas de apoyo son esenciales en los episodios apoplectiformes, las convulsiones y las endocrinopatías.

Síndromes por agotamiento de DNA mitocondrial (MDS, *mitocondrial DNA depletion syndrome*) Es un grupo heterogéneo de enfermedades que se heredan de forma autosómica recesiva; se presenta en la infancia o en la adultez. Puede deberse a mutaciones en genes (*TK2, DGUOK, RRM2B, TYMP, SUCLA1* y *SUCLA2*) que condicionan el consumo de las reservas de desoxirribonucleótidos (dNTP, *deoxyribonucleotide*) mitocondriales, necesarias para la replicación del mtDNA. La otra causa principal de MDS es un grupo de mutaciones en genes esenciales para la replicación del mtDNA (p. ej., *POLG1* y *C10orf2*). Los fenotipos asociados con MDS varían. Los pacientes pueden desarrollar una encefalopatía grave (p. ej., síndrome de Leigh), PEO, una miopatía aislada, encefalopatía mioneurogastrointestinal (MNGIE, *myo-neuro-gastrointestinal encephalopathy*) y una neuropatía sensitiva con ataxia.

ENFERMEDADES DE EXCITABILIDAD EN LA MEMBRANA MUSCULAR

La excitabilidad en la membrana muscular está afectada en un grupo de trastornos conocidos como con*ductopatías* (canalopatías). Por lo general, estos trastornos se presentan con debilidad muscular episódica (parálisis periódica) y en ocasiones con miotonía o paramiotonía (cuadro 441-1).

ENFERMEDADES MUSCULARES ORIGINADAS EN LOS CONDUCTOS DEL CALCIO

Parálisis periódica hipopotasémica (HypoKPP, *hypokalemic periodic paralysis*) Este es un trastorno autosómico dominante con inicio en la adolescencia. Es mayor el ataque de varones por la menor penetrancia en las mujeres. La debilidad episódica que comienza después de los 25 años casi nunca proviene de parálisis periódicas, con excepción de la parálisis periódica tirotóxica. Las crisis suelen ser desencadenadas por alimentos con abundantes carbohidratos o sodio y pueden acompañar al reposo después de ejercicio prolongado. La debilidad por lo común afecta músculos proximales de las extremidades, en mayor grado que los distales. Hay menor posibilidad de afección de músculos extraoculares y bulbares. Los músculos que intervienen en la respiración por lo común quedan indemnes, pero si se afectan el problema puede ser letal. La debilidad a veces necesita 24 h para mostrar resolución. Durante las crisis a veces surgen arritmias que pueden ser letales, secundarias a la hipopotasemia. Como complicación tardía los pacientes suelen presentar debilidad incapacitante y grave en la porción proximal de las extremidades inferiores.

Las crisis de parálisis periódica tirotóxica se asemejan a las de la parálisis periódica hipopotasémica (hipoKPP, *hypokalemic periodic paralysis*) primaria. A pesar de la mayor incidencia de tirotoxicosis en mujeres, existe mayor posibilidad de que presenten dicha complicación los varones, y en particular los que tienen ascendientes asiáticos. Las crisis ceden al tratar la tiroidopatía primaria.

El diagnóstico se confirma por la hipopotasemia durante un ataque, que descarta causas secundarias. Durante un ataque de debilidad, los estudios de conducción motora presentan amplitudes bajas, mientras que la EMG muestra silencio eléctrico en los músculos muy débiles. Entre los ataques, los estudios de EMG y conducción nerviosa son normales. Sin embargo, durante una prueba de ejercicio prolongada se puede evidenciar disminución de amplitudes.

La hipoKPP tipo 1 es la forma más frecuente y se debe a mutaciones en el gen del canal del calcio del músculo esquelético sensible al voltaje, *CALCL1A3*. Aproximadamente 10% de los casos tiene el tipo 2 de hipoKPP, causado por mutaciones en el gen del conducto del sodio sensible al voltaje (*SCN4A*). En ambos tipos, las mutaciones condicionan una abertura anormal del conducto iónico que predispone a la célula muscular a despolarizarse cuando las concentraciones de potasio son bajas

TRATAMIENTO

Parálisis periódica hipopotasémica

Los ataques leves casi nunca requieren tratamiento médico. Sin embargo, las crisis graves de debilidad pueden mejorar con la administración de potasio. Cada 30 min el enfermo ingerirá cloruro de potasio (0.2 a 0.4 mM/kg de peso). Sólo en raras ocasiones se necesita la administración intravenosa (cuando hay problemas de deglución o vómito). El objetivo a largo plazo de la terapia es evitar las crisis. Los enfermos deben estar conscientes de la importancia de seguir una dieta baja en carbohidratos y sodio, y de las consecuencias del ejercicio in-

tenso. La administración profiláctica de acetazolamida o diclorfenamida reduce los ataques de debilidad periódica. Sin embargo, en pacientes con hipo-KPP tipo 2, los ataques de debilidad pueden exacerbarse con estos fármacos.

TRASTORNOS MUSCULARES ORIGINADOS EN LOS CONDUCTOS DEL SODIO

Parálisis periódica hiperpotasémica (HyperKPP, *hyperkalemic periodic paralysis*) En este caso el término *hiperpotasémica* es desorientador, porque durante las crisis los pacientes por lo común presentan un valor normopotasémico. El hecho de que las crisis sean desencadenadas por la administración de potasio es el elemento que mejor define la enfermedad. El inicio se da en el primer decenio de la vida; varones y mujeres se afectan por igual. Las crisis son breves y benignas y suelen durar de 30 min a varias horas. La enfermedad afecta a los músculos proximales y deja indemnes los bulbares. Las crisis son desencadenadas por el reposo después del ejercicio y el ayuno.

Es probable que el potasio esté un poco elevado, pero también puede ser normal durante un ataque. Como ocurre en la hipo-KPP, los estudios de conducción nerviosa en hiper-KPP muestran disminución en las amplitudes motoras y el EMG puede ser silencioso en los músculos muy débiles. Una prueba NCS de ejercicio prolongado puede revelar también amplitudes disminuidas. El EMG a menudo muestra descargas miotónicas. La hiper-KPP está causada por mutaciones de SCN4A del canal del sodio controlado por voltaje. La acetazolamida o la diclorfenamida reducen la frecuencia e intensidad de los ataques. La mexiletina puede ser útil en pacientes con miotonía clínica significativa.

Paramiotonía congénita (PC) En este trastorno las crisis de debilidad son inducidas por el frío u ocurren espontáneamente y son de poca intensidad. La miotonía es un signo notable, pero empeora con la actividad muscular (miotonía paradójica), situación distinta de lo que ocurre en la miotonía clásica, en donde el ejercicio alivia el trastorno. Rara vez las crisis por debilidad son lo suficientemente intensas para obligar a dar atención en la sala de urgencias. Con el tiempo los pacientes comienzan a presentar debilidad en los periodos entre uno y otro ataques, al igual que se observa en otras formas de parálisis periódica.

La CK sérica suele elevarse un poco. Los estudios rutinarios de conducción nerviosa sensitiva son normales. Sin embargo, las pruebas de ejercicio por periodos cortos pueden ser anormales y el enfriamiento del músculo a menudo reduce de manera espectacular la amplitud de los potenciales de acción compuestos del músculo. La EMG revela potenciales miotónicos difusos en la PC. Con el enfriamiento local del músculo desaparecen las descargas miotónicas conforme el paciente se vuelve incapaz de activar los potenciales de acción de la unidad motora. La PC se hereda como trastorno autosómico dominante; la causa son las mutaciones en el conducto del sodio activado por voltaje, por lo que este trastorno es alélico con hiper-KPP. Hay informes de que la mexiletina es útil para reducir la miotonía.

TRASTORNOS DE LOS CONDUCTOS DEL POTASIO

Síndrome de Andersen-Tawil Es una enfermedad poco común caracterizada por debilidad episódica, arritmias cardiacas y signos dismorfológicos (talla corta, escoliosis, clinodactilia, hipertelorismo, orejas pequeñas o sobresalientes de implantación baja, micrognatia y frente amplia). Las arritmias son potencialmente graves y letales; incluyen QT largo, ectopia ventricular, arritmias ventriculares bidireccionales y taquicardia. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen (*Kir 2.1*) del conducto del potasio rectificador hacia el interior que aumenta la excitabilidad de la célula muscular. Los episodios de debilidad pueden diferir con el paciente, por la variabilidad en el valor del potasio. Con la acetazolamida puede disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis.

TRASTORNOS DE LOS CONDUCTOS DEL ION CLORURO

Dos formas de este trastorno, la autosómica dominante (*enfermedad de Thomsen*) y la autosómica recesiva (*enfermedad de Becker*) se deben a mutaciones en el gen del canal 1 para cloro (*CLCN1*). Los síntomas se manifiestan en la lactancia y comienzos de la niñez. La intensidad disminuye en el tercer o cuarto decenio de la vida. La miotonía empeora con el frío y mejora con la actividad. La marcha puede parecer lenta y difícil en un primer momento, pero mejora conforme la persona camina. En la enfermedad de Thomsen la potencia muscular es normal, pero en la de Becker, que suele ser más intensa, casi siempre hay debilidad de músculo. Por lo regular hay hipertrofia muscular. La miotonía destaca notablemente en los registros electromiográficos. La CK en suero es normal o levemente elevada. La mexiletina es útil para reducir la miotonía.

MIOPATÍAS ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

Muchos trastornos endocrinos producen debilidad. La fatiga muscular es más frecuente que la debilidad verdadera. La actividad sérica de CK es normal (excepto en el hipotiroidismo) y la histología muscular se caracteriza por atrofia y no por destrucción de fibras musculares. Casi todas las miopatías endocrinas responden al tratamiento.

TRASTORNOS TIROIDEOS

Hipotiroidismo (cap. 376) Los pacientes hipotiroideos presentan síntomas musculares frecuentes, y en casi la tercera parte de ellos ocurre debilidad muscular proximal. A menudo, calambres y dolor. Hay manifestaciones de contracción y relajación musculares lentas en 25% de los pacientes; la fase de relajación de los reflejos por estiramiento muscular siempre es prolongada y se observa mejor en los reflejos del tobillo o el bíceps braquial. La actividad sérica de CK con frecuencia está elevada (hasta 10 veces el valor normal). El EMG suele ser normal. La biopsia muscular no muestra alteraciones morfológicas distintivas.

Hipertiroidismo (cap. 377) Los pacientes con tirotoxicosis a menudo presentan debilidad y atrofia muscular proximal en la exploración, pero rara vez se quejan de síntomas miopáticos. A veces se intensifica la actividad de los reflejos tendinosos profundos. Es posible que haya fasciculaciones palpables y, cuando se acompañan de incremento en los reflejos por estiramiento muscular, pueden conducir al diagnóstico erróneo de esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*). En pacientes con tirotoxicosis puede ocurrir una forma de parálisis periódica hipopotasémica. Se han descubierto mutaciones en el gen *KCNJ18* que codifica los conductos del potasio rectificadores, Kir 2.6, hasta en 33% de los casos.

TRASTORNOS PARATIROIDEOS (CAP. 403)

Hiperparatiroidismo Las principales manifestaciones de esta endocrinopatía son debilidad muscular proximal, la atrofia muscular y los reflejos de estiramiento muscular enérgicos. Algunos pacientes desarrollan debilidad de los extensores del cuello (parte del síndrome de la cabeza caída). La concentración de CK sérica es normal o un poco alta. Las concentraciones séricas de hormona paratiroidea son elevadas. Los valores de hormona paratiroidea sérica están elevados, mientras que los de vitamina D y calcio suelen estar reducidos. Las biopsias musculares sólo muestran atrofia leve de las fibras tipo 2.

Hipoparatiroidismo Rara vez se ve una miopatía evidente por hipocalcemia. Los síntomas neuromusculares se relacionan habitualmente con tetania local o generalizada. Las actividades séricas de CK pueden estar elevadas por la lesión muscular tras la tetania. Por lo común hay hiporreflexia o arreflexia, contrastando con la hiperreflexia que se observa en el hiperparatiroidismo.

TRASTORNOS SUPRARRENALES (CAP. 379)

Los trastornos asociados al exceso de glucocorticoides producen miopatía y, de hecho, la miopatía esteroidea es la enfermedad muscular endocrina que se diagnostica con más frecuencia. La debilidad muscular proximal combinada con una apariencia cushingoide son las manifestaciones clínicas clave. Los valores de CK sérica y la EMG son normales. La biopsia muscular, que no suele hacerse con fines diagnósticos, revela atrofia de las fibras musculares tipo 2b. En el hiperaldosteronismo primario (*síndrome de Conn*), las complicaciones neuromusculares provienen del agotamiento de potasio. El cuadro clínico comprende la debilidad muscular persistente. En el hiperaldosteronismo de larga evolución, se puede originar debilidad y consunción en la zona proximal de las extremidades. Pueden aumentar los valores de CK sérica, y en la biopsia de músculos se advierten fibras necróticas. Los cambios anteriores provienen de la hipopotasemia y no son efecto directo de la aldosterona en el músculo estriado.

TRASTORNOS HIPOFISARIOS (CAP. 373)

Los pacientes con acromegalia suelen presentar debilidad proximal leve sin atrofia muscular. Los músculos están a menudo aumentados de tamaño, pero tienen menos fuerza. La duración de la acromegalia, más que la concentración sérica de la hormona del crecimiento, se correlaciona con el grado de miopatía.

DIABETES MELLITUS (CAP. 398)

Las complicaciones neuromusculares de la diabetes mellitus (DM) con frecuencia están relacionadas con neuropatía. La única miopatía notable de la DM es el infarto isquémico de músculos de la pierna, casi siempre de alguno de los del muslo, aunque en ocasiones afecta la parte distal de la extremidad. El cuadro aparece en individuos con DM mal controlada y tiene como manifestaciones iniciales dolor espontáneo y de comienzo repentino,

dolor a la palpación y edema de un muslo o pantorrilla. La zona del infarto está endurecida. Los músculos más afectados comprenden el vasto externo, los aductores del muslo y el bíceps crural. En la CT (tomografía computarizada) o la MRI (imagen por resonancia magnética) se identifican anormalidades focales del músculo afectado. De ser posible, hay que establecer el diagnóstico con estudios de imagen en vez de hacerlo con biopsia muscular por el riesgo de hemorragia.

MIOPATÍAS DE ENFERMEDADES GENERALIZADAS

Las enfermedades generalizadas como las insuficiencias respiratoria, cardiaca o hepática crónicas, se acompañan de consunción muscular profunda y síntomas de debilidad. La fatiga por lo común es un problema más significativo que la debilidad, que de manera típica es leve.

MIOPATÍAS POR FÁRMACOS

La mayoría de las miopatías tóxicas se debe a fármacos reductores del colesterol y glucocorticoides. Otras ocurren aun con menor frecuencia, pero es importante considerarlas en situaciones específicas. El **cuadro 441-6** incluye una lista global de miopatías de origen tóxico y sus características distintivas.

MIOPATÍA POR HIPOLIPEMIANTES

Se ha dicho que todas las clases de hipolipemiantes causan efectos tóxicos en los músculos; entre ellos se incluyen los inhibidores de la CoA reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutarilo (HMG-CoA) (conocidos como *estatinas*) y, en menor medida, los fibratos, la niacina y ezetimiba. La mialgia y las CK elevadas son las manifestaciones más frecuentes. Raras veces, los pacientes tienen debilidad proximal o mioglobinuria. El uso concomitante de estatinas con fibratos y ciclosporina eleva el riesgo de miotoxicidad grave. La EMG demuestra irritabilidad y unidades miopáticas, y las biopsias musculares revelan fibras musculares necróticas en los músculos débiles. Las mialgias intensas, debilidad muscular, incrementos significativos en la CK sérica (más de tres a cinco veces la cifra basal) y la mioglobinuria son indicaciones para suspender el fármaco. Por lo general, los pacientes mejoran cuando se suprime el medicamento, aunque pueden tardar varias semanas. En algunos casos raros continúa la progresión después de suspender el fármaco agresor. Es posible que en tales casos la estatina haya desencadenado una miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios, porque estos individuos necesitan de inmunoterapia intensa (p. ej., prednisona y en ocasiones otros fármacos) para mejorar y con frecuencia hay recurrencia cuando los tratamientos se interrumpen **(cap. 358)**. Es interesante que en muchos de estos casos se han identificado anticuerpos dirigidos contra el receptor de la HMG-CoA reductasa.

CUADRO 441-6 Miopatías inducidas por fármacos

FÁRMACOS O DROGAS	PRINCIPAL REACCIÓN TÓXICA
Hipolipemiantes Derivados del ácido fíbrico Inhibidores de la reductasa HMG-CoA Niacina (ácido nicotínico)	Los fármacos de las tres clases principales de hipolipemiantes pueden producir efectos tóxicos muy diversos: incremento asintomático de la CK sérica, mialgias, dolor inducido por ejercicio, rabdomiólisis y mioglobinuria.
Glucocorticoides	La corticoterapia intensiva con altas dosis puede originar miopatía tetrapléjica aguda. Las dosis altas de corticosteroides suelen combinarse con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, pero la debilidad puede surgir sin su uso. La administración de corticosteroides durante mucho tiempo origina predominantemente debilidad de zonas proximales.
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes	La miopatía tetrapléjica aguda puede ocurrir con corticoterapia concomitante o sin ella.
Zidovudina	Miopatía mitocondrial de fibras rojas rasgadas.
Estupefacientes Alcohol Anfetaminas Cocaína Heroína Fenciclidina Meperidina	Todos los fármacos de este grupo pueden ocasionar catabolismo muscular intenso, rabdomiólisis y mioglobinuria. Las inyecciones locales originan necrosis muscular, endurecimiento de la piel y contracturas de extremidades.
Miopatía tóxica autoinmunitaria Estatinas Inhibidores del punto de verificación D-penicilamina	El uso de estatinas puede causar una miopatía necrosante inmunitaria relacionada con anticuerpos contra la HMG-CoA reductasa. El uso de inhibidores del punto de verificación puede complicarse por miositis, miastenia grave y neuropatías inmunitarias. También hay reportes de miastenia grave con penicilamina.
Fármacos catiónicos anfófilos Amiodarona Cloroquina Hidroxicloroquina	Todos los fármacos anfófilos tienen la capacidad de inducir debilidad proximal indolora asociada con necrosis y acompañada de vacuolas autofágicas identificables en la biopsia de músculo.
Antimicrotubulares Colquicina	El fármaco causa debilidad proximal indolora, particularmente en casos de insuficiencia renal. En la biopsia de músculos se advierten vacuolas autofágicas.

MIOPATÍAS POR GLUCOCORTICOIDES

Ocurren con la administración a largo plazo de dichos productos o como una miopatía "tetrapléjica aguda" que es consecuencia del empleo de altas dosis de glucocorticoides intravenosos. La administración prolongada, causa debilidad proximal acompañada de manifestaciones cushingoides que pueden ser muy debilitantes; las dosis diarias de 30 mg de prednisona o más al día por mucho tiempo muy a menudo se acompañan de efectos tóxicos. Las personas que reciben glucocorticoides fluorados (triamcinolona, betametasona, dexametasona) al parecer están expuestas a un riesgo particularmente elevado de sufrir una miopatía. En la miopatía crónica por corticosteroides el valor sérico de CK suele ser normal. El valor del potasio en suero puede ser bajo. En la biopsia de músculo en casos añejos se advierte atrofia preferente de fibras musculares de tipo 2; ello no se refleja en los trazos EMG, que suelen ser normales.

Los pacientes que reciben altas dosis de glucocorticoides IV como tratamiento antiasmático, neumopatía obstructiva crónica, trasplante de órganos u otras indicaciones, pueden mostrar debilidad generalizada grave (miopatía grave). Esta miopatía también conocida como miopatía tetrapléjica aguda, también ocurre en situaciones de septicemia. El compromiso del diafragma y los músculos intercostales produce debilidad muscular ventilatoria y por lo general es evidente cuando es imposible separar a los pacientes del ventilador en la ICU. Los NCS muestran reducción de los potenciales de acción musculares compuestos en presencia de potenciales sensitivos más bien conservados. La EMG demuestra la actividad anormal con la inserción espontánea y activación temprana de unidades de apariencia miopática en los músculos que pueden activarse. En la biopsia muscular se observa una pérdida característica de los filamentos gruesos (miosina) en la microscopia electrónica. El tratamiento es la suspensión de los glucocorticoides y la terapia física, pero la recuperación es lenta. Los pacientes necesitan de cuidados de apoyo y rehabilitación.

OTRAS MIOPATÍAS FARMACOINDUCIDAS

Algunos fármacos causan debilidad muscular indolora, en gran medida en zonas proximales. Entre ellos se incluyen fármacos catiónicos anfófilos (amiodarona, cloroquina, hidroxicloroquina) y los que tienen acción contra microtúbulos (colquicina) (cuadro 441-6). La biopsia de músculo puede ser útil para identificar efectos tóxicos, porque entre los signos patológicos notables de tales toxinas están las vacuolas autofágicas.

ASPECTOS GLOBALES

Como se explicó antes, ciertas distrofias tienen mayor prevalencia en distintas partes del mundo. La LGMD2A es la LGMD más frecuente en personas de España, Francia, Italia y Gran Bretaña; la LGMD2I es más frecuente en aquellos con ancestros del norte europeo. La miopatía GNE es la forma más frecuente de miopatía distal en Japón, pero también es frecuente en la población asquenazí. La OPMD es más común en aquellos con orígenes en España y la parte francesa de Canadá, así como entre los judíos asquenazí. No hay estudios epidemiológicos sobre otras formas de miopatía y su prevalencia en distintas áreas del mundo.

LECTURAS ADICIONALES

Amato AA, Russell JA (eds): *Neuromuscular Disorders*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill Education, 2016.

Finsterer J *et al.*: Secondary myopathy due to systemic diseases. Acta Neurol Scand 134:388, 2016.

Iyadurai SJ, Kissel JT: The limb-girdle muscular dystrophies and the dystrophinopathies. Continuum (Minneap Minn) 22:1954, 2016.

Katzberg HD, Kassardjian CD: Toxic and endocrine myopathies. Continuum (Minneap Minn) 22:1815, 2016.

Mah JK *et al.*: A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies. Can J Neurol Sci 43:163, 2016.

Narayanaswami P *et al*.: Summary of evidence-based guideline: Diagnosis and treatment limb-girdle and distal muscular dystrophies. Neurology 83:1453, 2014.

Rosow LK, Amato AA: The role of electrodiagnostic testing, imaging, and muscle biopsy in the investigation of muscle disease. Continuum (Minneap Minn) 22:1787, 2016.

Sansone VA: The dystrophic and nondystrophic myotonias. Continuum (Minneap Minn) 22:1889, 2016.

Sansone VA *et al*.: Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis. Neurology 86:1408, 2016.

Statland JM, Tawil R: Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Continuum (Minneap Minn) 22:1916, 2016.

Tawil R *et al*.: Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Neurology 85:357, 2015.

Sección 4 Síndrome de fatiga crónica

442 Síndrome de fatiga crónica

Gijs Bleijenberg, Jos W.M. van der Meer

DEFINICIÓN

El síndrome de fatiga crónica (CFS, *chronic fatigue syndrome*) es un trastorno caracterizado por fatiga persistente e inexplicable que causa un daño grave al funcionamiento diario. Además de la fatiga intensa, la mayoría de los pacientes con CFS refiere síntomas como dolor, disfunción cognitiva y sueño no reparador. También es posible que haya cefalea, dolor faríngeo, ganglios linfáticos sensibles, dolores musculares, dolores articulares, febrícula, dificultad para dormir, trastornos psicológicos, alergias y calambres abdominales. Los Centers for Disease Control and Prevention desarrollaron criterios para el diagnóstico de CFS **(cuadro 442-1)**. El Institute of Medicine (IOM, ahora la National Academy of Medicine) cambió hace poco los criterios diagnósticos y propuso el nombre enfermedad por intolerancia sistémica al ejercicio (SEID, *systemic exercise intolerance disease*). Sin embargo, hasta ahora ningún estudio ha demostrado la utilidad de este cambio.

CUADRO 442-1 Criterios diagnósticos del síndrome de fatiga crónica

Caracterizados por fatiga crónica persistente o recurrente inexplicable
La fatiga dura al menos 6 meses
La fatiga es de inicio nuevo o definitivo
La fatiga no es resultado de una enfermedad orgánica ni del esfuerzo continuo
La fatiga no se alivia con el reposo
La fatiga causa disminución sustancial de las actividades laborales, educativas, sociales y personales previas
Presencia concurrente de 4 o más de los síntomas siguientes durante 6 meses:
Alteración de la memoria o concentración, dolor faríngeo, ganglios linfáticos cervicales o axilares sensibles, dolor muscular, dolor en varias articulaciones, cefaleas nuevas, sueño no reparador o malestar después de un esfuerzo
Criterios de exclusión
Trastorno médico que explica la fatiga
Trastorno depresivo mayor (manifestaciones psicóticas) o trastorno bipolar
Esquizofrenia, demencia o trastorno por delirio
Anorexia nerviosa, bulimia nerviosa
Abuso de alcohol o sustancias
Obesidad grave (índice de masa corporal >40)

CUADRO 442-2 Factores predisponentes, desencadenantes y perpetuadores del síndrome de fatiga crónica tiempo

Factores predisponentes
Trauma infantil (sexual, físico, maltrato emocional; negligencia emocional y física)
Inactividad física durante la infancia
Enfermedad psiquiátrica o psicopatología previa al trastorno
Hiperactividad previa al trastorno
↓
Factores desencadenantes
Fenómenos somáticos: infección (mononucleosis, fiebre Q, enfermedad de Lyme), cirugía, embarazo
Estrés psicosocial, episodios vitales
↓
Factores perpetuadores
Falta de aceptación por parte del médico
Percepción negativa de la eficacia personal
Atribuciones físicas marcadas
Enfoque constante en los síntomas corporales
Temor a la fatiga
Falta de apoyo social
Escasa actividad física

EPIDEMIOLOGÍA

El CFS es un padecimiento que se encuentra en todo el mundo, la prevalencia en adultos varía entre 0.2 y 0.4%. En Estados Unidos, la prevalencia es mayor en mujeres (casi 75% de los casos), miembros de grupos de minorías (africanos y estadounidenses nativos) e individuos con bajo nivel educativo y bajo estado ocupacional. Hay informes de que el CFS se relaciona con un aumento en la mortalidad por suicidio. La edad promedio de inicio es entre los 29 y 35 años. Muchos pacientes probablemente no sean diagnosticados, no busquen ayuda o ambas.

ETIOLOGÍA

Existen múltiples hipótesis sobre la causa del CFS; no hay una causa definitiva identificada. La diferenciación entre los factores predisponentes, los desencadenantes y los perpetuadores del CFS ayuda a establecer un marco para comprender este complejo trastorno **(cuadro 442-2)**.

Factores predisponentes La inactividad física y el trauma infantil tienden a aumentar el riesgo de CFS en los adultos. Es posible que la disfunción neuroendocrina se relacione con el trauma durante la infancia, lo que refleja una relación biológica de vulnerabilidad. La enfermedad psiquiátrica y la hiperactividad física en el adulto elevan el riesgo de CFS en alguna etapa ulterior. Estudios en gemelos sugieren una predisposición familiar al síndrome, pero no se han identificado genes causales. En una revisión sistemática reciente se encontró que varios polimorfismos de nucleótidos individuales que codifican TNFα, IL-1β, IL-6 e IL-4 se relacionan con fatiga creciente en el CFS, fatiga relacionada con cáncer y otros estados de fatiga relacionada con enfermedad.

Factores desencadenantes El estrés físico o psicológico puede desencadenar el CFS. La mayoría de los pacientes refiere una infección (casi siempre un cuadro semejante a la gripe o mononucleosis infecciosa) como desencadenante de la fatiga. Un porcentaje relativamente alto del CFS se presenta después de fiebre Q o enfermedad de Lyme. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la carga de virus de Epstein-Barr y la reactividad inmunitaria entre quienes desarrollaron y quienes no desarrollaron CFS. Aunque los antecedentes infecciosos se relacionan. Los pacientes también informaron otros fenómenos somáticos desencadenantes, como lesiones graves, cirugía, embarazo o parto. Los episodios vitales graves, como la pérdida de un ser querido o un empleo, combates militares y otras situaciones estresantes también pueden desencadenar el CFS. Un tercio de los pacientes no recuerda un factor desencadenante.

Factores perpetuadores Una vez que se establece el CFS, muchos factores pueden impedir la recuperación. Es posible que los médicos contribuyan a la cronicidad del trastorno mediante la solicitud de procedimientos

diagnósticos innecesarios, mediante la sugerencia persistente de causas psicológicas y al no reconocer el CFS como diagnóstico.

El enfoque del paciente en la enfermedad y la evitación de actividades pueden perpetuar los síntomas. La firme creencia en una causa física, el enfocarse en las sensaciones corporales y la sensación de falta de control sobre los síntomas también pueden prolongar o exacerbar la fatiga y la alteración funcional. En la mayoría de los pacientes la inactividad se debe a las percepciones negativas de la enfermedad, más que al acondicionamiento físico deficiente. El comportamiento solícito de los demás puede reforzar las percepciones y comportamientos de enfermedad del sujeto. La falta de apoyo social es otro factor perpetuador.

FISIOPATOLOGÍA

Aún no se aclara la fisiopatología del CFS. Los estudios de neuroimágenes informan que en sujetos con el síndrome se observa una disminución del volumen de la sustancia gris, pero estudios recientes parecen indicar que el dolor y no la fatiga es el que se relaciona con estos cambios. Además, los datos de la imagen por resonancia magnética (MRI) funcional sugirieron que las patrones anormales de activación se relacionan con problemas para el procesamiento de la información referidos por el paciente mismo. Los estudios neurofisiológicos mostraron esquemas alterados de activación del sistema nervioso central (SNC) durante la contracción muscular.

Los indicios de disfunción inmunitaria no son constantes. Se han descrito aumentos modestos en la cuantificación de anticuerpos antinucleares, disminución en las subclases de inmunoglobulinas, deficiencias en la proliferación de linfocitos inducida por mitógeno, descenso en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, trastornos en la síntesis de citocinas y desviaciones en los subtipos de linfocitos. Ninguno de estos hallazgos inmunitarios aparece en la mayoría de los pacientes, tampoco hay alguno que se relacione con la gravedad del CFS. En teoría, los síntomas del síndrome se deben a la producción excesiva de una citocina, como la interleucina 1, que induce astenia y otras manifestaciones semejantes a la gripe, pero no existen datos concluyentes que apoyen esta hipótesis. Existen ciertos indicios de que los pacientes con CFS tienen hipocortisolismo ligero, cuyo grado se relaciona con una menor respuesta a la terapia conductiva conductual. Las discrepancias en el desempeño cognitivo real y percibido son un hallazgo constante en los pacientes con este síndrome.

DIAGNÓSTICO

Además de una anamnesis minuciosa, es necesaria una exploración física sistemática para descartar trastornos que causen fatiga (p. ej., trastornos endocrinos, neoplasias, insuficiencia cardiaca, etc.). En estos pacientes, a menudo la frecuencia cardiaca es un poco más alta de lo normal, pero la hipotensión postural, que se ha incluido en los criterios diagnósticos presentados por el IOM (véase antes), no es más frecuente en pacientes con CFS que en los controles. Las pruebas de laboratorio sirven sobre todo para descartar otros diagnósticos; no hay pruebas que permitan diagnosticar el CFS. Casi siempre basta con las siguientes pruebas para detección: biometría hemática completa; velocidad de eritrosedimentación; proteína C reactiva; concentraciones séricas de creatinina, electrólitos, calcio y hierro; glucosa sanguínea; cinasa de creatina; pruebas de función hepática; hormona estimulante de la tiroides; anticuerpos antigliadina, y análisis urinario. Casi nunca son útiles las pruebas serológicas para infecciones virales o bacterianas. No se han identificado anomalías específicas en la MRI o la CT. La disminución del volumen de la sustancia gris observada en la población en la MRI no es útil para el diagnóstico en un paciente individual. No son de utilidad las pruebas amplias, no dirigidas y costosas dirigidas a la búsqueda de una "causa oculta de fatiga". El CFS es un conjunto de síntomas sin características patognomónicas y se mantiene como diagnóstico de exclusión.

Los trastornos bipolares, esquizofrenia y abuso de sustancias descartan el diagnóstico de CFS, al igual que los trastornos de la alimentación, a menos que se hayan resuelto 5 años o más antes del inicio del síndrome. El CFS también se descarta si la fatiga crónica apareció en la inmediatez posterior a un episodio depresivo. Sin embargo, el desarrollo de depresión en el curso de la fatiga no descarta el CFS. En 30 a 60% de los casos existe un trastorno psiquiátrico concomitante, en particular trastornos por ansiedad y del estado de ánimo.

MANEJO INICIAL

Cuando se sospecha CFS, el médico debe reconocer el impacto de los síntomas en el funcionamiento diario de la persona. La incredulidad o la negación pueden intensificar síntomas genuinos, lo que a su vez fortalece la incredulidad y conduce a un círculo infortunado de mala comunicación. Hay que considerar la posibilidad de CFS si el paciente cumple los criterios (cuadro 442-1) y ya se descartaron otros diagnósticos.

Debe pedirse al individuo que describa los síntomas (la fatiga y los síntomas acompañantes) y su duración, así como las consecuencias (decremento de las actividades diarias). A fin de valorar la intensidad de los síntomas y el grado de alteración de la vida diaria, el paciente debe describir un día típico, desde que despierta hasta que se dispone a dormir, y compararlo con un día promedio previo al inicio de los síntomas. A continuación se buscan posibles factores desencadenantes de la fatiga. Es difícil hacer una valoración cuantitativa de la intensidad de la fatiga; a menudo es útil un cuestionario breve (fig. 442-1).

El paciente debe estar informado sobre el conocimiento actual de los factores desencadenantes y perpetuadores, así como los tratamientos efectivos. Se le debe ofrecer asesoría general sobre el manejo de la enfermedad. Si las terapias de conducta cognitiva no están disponibles como op-

¿Cómo se ha sentido en las últimas 2 semanas?

Por favor, califique las cuatro declaraciones y marque el cuadro que mejor refleje su situación.

1. Me siento cansado(a)	Sí, eso es cierto	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	No, eso no es cierto
2. Me canso con facilidad	Sí, eso es cierto	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	No, eso no es cierto
3. Me siento en buenas condiciones	Sí, eso es cierto	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	No, eso no es cierto
4. Me siento físicamente agotado	Sí, eso es cierto	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	No, eso no es cierto

Calificación:

1, 2 y 4:	Sí, eso es cierto	7	6	5	4	3	2	1	No, eso no es cierto	3: Restituido

Suma de calificaciones >18 indica fatiga grave

FIGURA 442-1 Cuestionario breve sobre fatiga.

ción terapéutica inicial (véase adelante), y existen depresión y ansiedad, deben tratarse estos síntomas. Para personas con cefalea, dolor difuso y febrícula, son útiles los antiinflamatorios no esteroideos. Incluso la mejoría leve de los síntomas puede producir una diferencia importante en el grado de autosuficiencia del paciente y en su capacidad para apreciar las satisfacciones de la vida

Estudios terapéuticos controlados establecieron que el aciclovir, fludrocortisona, galantamina, modafinilo e inmunoglobulina intravenosa, entre otros fármacos, no ofrecen un beneficio significativo en el CFS. Circulan incontables anécdotas sobre otras terapéuticas tradicionales y no tradicionales. Es importante guiar al paciente para que se aleje de las modalidades terapéuticas tóxicas, costosas o irracionales.

Debe alentarse al paciente para mantener patrones de sueño regular, para permanecer lo más activo posible y para restablecer sus hábitos previos de ejercicio y otra actividad productiva (trabajo).

TRATAMIENTO
Síndrome de fatiga crónica

La CBT y la terapia con ejercicio graduado (GET, *graded exercise therapy*) son las únicas intervenciones provechosas en el CFS. Algunos grupos de pacientes argumentan contra estas estrategias por la implicación de que el CFS es sólo un trastorno mental. La CBT es una estrategia psicoterapéutica enfocada en cambiar los elementos cognitivos y conductuales relacionados con el trastorno. Incluye educación a la persona sobre el modelo etiológico, establecimiento de objetivos; restauración de horarios fijos para el sueño y el despertar; desafiar y cambiar las ideas sobre la fatiga y actividad o preocupaciones; disminución del enfoque en los síntomas; distribución de las actividades en todo el día; aumento gradual de la actividad física; planeación del regreso al trabajo, y reanudación de otras actividades. La intervención, que casi siempre consiste en 12 a 14 sesiones distribuidas en 6 meses, ayuda a los pacientes a obtener control sobre sus síntomas.

La GET se basa en el modelo de falta de acondicionamiento e intolerancia al ejercicio, y casi siempre incluye un programa de ejercicio en casa que continúa durante 3 a 5 meses. Se aumenta en forma sistemática la marcha o el uso de una bicicleta con frecuencias cardiacas determinadas que deben mantenerse. Sin embargo, no hay señales de que la pérdida de condicionamiento sea la base de los síntomas del CFS. CBT y GET parecen mejorar la fatiga principalmente al cambiar la percepción del paciente a ésta y al reducir la atención en los síntomas.

En términos generales, la CBT es más un tratamiento multifacético lo que podría explicar porque los estudios de CBT tienden a proporcionar mejores tasas de mejoría en comparación con los estudios de GET.

No todos los pacientes se benefician de CBT o de GET. Las predicciones de malos resultados son enfermedades asociadas (incluidos trastornos psiquiátricos), síntomas de incapacidad actual y dolor intenso. La CBT ofrecida en una etapa temprana de la enfermedad disminuye la carga del síndrome para el paciente y para la sociedad, ya que reduce los costos médicos y los derivados de la discapacidad.

PRONÓSTICO

La recuperación completa del CFS es rara sin tratamiento; la mediana de la tasa de recuperación anual es del 5% (intervalo 0 a 31%) y la tasa de mejoría es de 39% (intervalo 8 a 63%). Los pacientes con un trastorno psiquiátrico subyacente y los que a pesar de todo atribuyen sus síntomas a un trastorno médico no diagnosticado tienen los peores resultados.

LECTURAS ADICIONALES

Blundell S *et al.*: Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: A systematic review. Brain Behav Immun 50:186, 2015.

Castell BD *et al.*: Cognitive behavioral therapy and graded exercise for chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. Clin Psychol Sci Prac 18:311, 2011.

Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness. National Academies Press, Washington, DC, 2015.

Larun L *et al.*: Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Cochrane Database Syst Rev 12:CD003200, 2016.

Sección 5 Trastornos psiquiátricos y adicciones

443 Biología de los trastornos psiquiátricos

Robert O. Messing, Eric J. Nestler, Matthew W. State

Los trastornos psiquiátricos son enfermedades del sistema nervioso central (SNC) que se caracterizan por alteraciones en la emoción, cognición, motivación y socialización. Son fuertemente hereditarios, con factores de riesgo genético que comprenden 20 a 90% de vulnerabilidad a la enfermedad. Como consecuencia de su prevalencia, inicio temprano y persistencia, contribuyen de manera sustancial a la carga de enfermedad en todo el mundo. Todos los trastornos psiquiátricos son síndromes amplios y heterogéneos que a la fecha carecen de una neuropatología bien definida y de marcadores biológicos auténticos. Por tanto, los diagnósticos continúan estableciéndose sólo por las observaciones clínicas y con la aplicación de los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) de la American Psychiatric Association, que se encuentra en su quinta edición, publicada en el año 2013.

Cada vez se acepta más que la clasificación de enfermedades psiquiátricas del DSM no refleja con exactitud la biología subyacente de estos trastornos. La falta de certeza en el diagnóstico hace en extremo difícil el estudio de las bases neurobiológicas y genéticas de las enfermedades mentales, aunque avances recientes en la tecnología genómica y la neurociencia, junto con la consolidación de cohortes muy grandes de pacientes, han permitido un progreso sustancial para muchos trastornos en estos campos. Además, se han realizado esfuerzos recientes para resolver las limitaciones de una nosología categórica de manera directa a través del desarrollo de un esquema diagnóstico alternativo llamado Criterios de Dominio de Investigación (RDoC, *Research Domain Criteria*). Esto ha llevado a la elaboración de otro esquema diagnóstico, denominado, *Research Domain Criteria* (RDoCs), que clasifica las enfermedades mentales con base en las anomalías principales, por ejemplo psicosis (pérdida de la realidad) o anhedonia (disminución de la capacidad de experimentar placer), que son síntomas comunes de varias enfermedades, con la idea de que tal clasificación ayude a definir las bases biológicas de al menos los síntomas fundamentales. Otros factores que han impedido avanzar en la comprensión de las enfermedades mentales son la falta de acceso a tejido encefálico para estudio histopatológico, con excepción de aquel que se obtiene después de la defunción, y las limitaciones inherentes de los modelos animales para trastornos definidos en gran medida por anomalías conductuales (p. ej., alucinaciones, ideas delirantes, culpa, tendencias suicidas) que no pueden valorarse en animales.

Pese a estas limitaciones, en la década pasada se observaron adelantos muy importantes. Los métodos de neuroimagen empezaron a ofrecer datos de patología encefálica, los estudios de relación con el genoma completo y la secuenciación de alto rendimiento por fin están revelando los genes que confieren riesgo de padecer formas graves de enfermedades mentales, y las investigaciones en las que se utilizan modelos animales mejor validados ofrecen nueva información sobre mecanismos moleculares, celulares y de circuitos de la patogenia de la enfermedad. También hay mucho entusiasmo por la utilidad potencial de células similares a neuronas inducidas *in vitro* obtenidas de tejidos periféricos del paciente (p. ej., fibroblastos), lo que ofrece formas novedosas de estudiar la fisiopatología de la enfermedad y buscar nuevos tratamientos. Como consecuencia, hay un optimismo justificado en que el campo de la psiquiatría transitará de los síndromes definidos con base en la conducta a verdaderas entidades patológicas biológicas, y que tales avances impulsarán la creación de mejores tratamientos y, a la larga, curas y medidas preventivas. Este capítulo describe varios ejemplos de descubrimientos recientes en neurociencia básica que han aportado información para la comprensión actual de los mecanismos patológicos de las enfermedades psiquiátricas.

NEUROGENÉTICA

Como el encéfalo del ser humano sólo puede examinarse de manera indirecta durante la vida, los análisis genómicos se han vuelto en extremo importantes para obtener indicios moleculares sobre la patogenia de los

trastornos psiquiátricos. Además, la identificación de alelos de riesgo y mutaciones en la línea germinal proporciona una fuerza potencial a la cuestión de la causa-efecto. En otros tipos de estudios transversales sería imposible determinar si un fenotipo o biomarcador encontrado en las personas o sistemas de modelos afectados refleja un factor etiológico o una respuesta compensatoria. En contraste, el riesgo genético en la línea germinal está presente antes que el cerebro se desarrolle, lo que al menos en teoría permite que los experimentos evalúen la secuencia temporal.

Hay abundante información nueva que se ha obtenido gracias a los adelantos tecnológicos recientes y que ha permitido llevar a cabo estudios poco costosos de relación del genoma completo a gran escala y secuenciación a pequeña escala. Por ejemplo, se han realizado progresos significativos en la genética de los trastornos del espectro del autismo (ASD), que son un grupo heterogéneo de enfermedades del neurodesarrollo que comparten las manifestaciones clínicas de deterioro de la comunicación e interacción social recíprocas y patrones de conducta repetitivos y restringidos. Los ASD son fuertemente hereditarios; las tasas de concordancia en mellizos monocigotos (cercanas al 60 a 90%) son casi 10 veces más altas que en mellizos dicigotos y hermanos, en tanto que los familiares de primer grado muestran un incremento de 50 veces en comparación con la población general. Los ASD también son heterogéneos en términos genéticos. Hasta ahora se han identificado casi 70 genes de riesgo individuales, junto con docenas de deleciones submicroscópicas y duplicaciones, a menudo con múltiples genes, casi exclusivamente a través del estudio de mutaciones raras nuevas (*de novo*) con efecto grande **(fig. 443-1)**. Por otra parte, los genes y regiones genómicas vulnerables a estos tipos de mutaciones representan cerca del 20 al 30% de los casos antes considerados idiopáticos que llegan a la clínica, aunque ninguno representa más del 1% por sí solo. Además, casi 10% de los individuos con ASD tiene síndromes de discapacidad intelectual bien descritos, incluido *síndrome de X frágil*, *síndrome de Rett* y *esclerosis tuberosa* **(cap. 86)**. Sin embargo, parece que la mayor parte del riesgo de ASD en la población implica una herencia poligénica. Por ejemplo, existe evidencia considerable de que >50% de la causa genética radica en alelos comunes con un efecto individual muy pequeño. Sin embargo, hasta ahora los estudios de muchos miles de casos todavía no identifican una relación reproducible de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) específico con los métodos de relación del genoma entero de estándar de referencia, aunque con las cohortes (y por tanto, poder) cada vez mayores es seguro que esto cambie en el futuro próximo.

Sin embargo, entre esta heterogeneidad genética, han surgido algunos temas comunes que brindan información sobre la patogenia de los ASD. Por ejemplo, muchas mutaciones identificadas se encuentran en genes que codifican proteínas que participan en la función sináptica y en la regulación transcripcional temprana (fig. 443-1) y guardan una relación clara con respuestas neurales dependientes de la actividad que pueden afectar el desarrollo de los sistemas neurales subyacentes a la cognición y las conductas sociales. Las mutaciones en estos genes pueden ser nocivas porque alteran el equilibrio de la señalización sináptica excitadora o inhibidora en circuitos locales y extendidos y alteran mecanismos que controlan el crecimiento encefálico. Algunas mutaciones afectan genes (p. ej., *PTEN*, *TSC1* y *TSC2*) que regulan de manera negativa la señalización de diversos tipos de estímulos extracelulares, lo que incluye aquellos transducidos por tirosina cinasas de receptor. Los trastornos de la regulación pueden alterar el crecimiento neuronal, así como el desarrollo y función sinápticas. Por último, varios estudios recientes se han enfocado en la cuestión de cuándo y dónde convergen múltiples genes de riesgo de funcionalidad diversa con respecto al desarrollo cerebral humano. Un hecho interesante es que hasta ahora, estos estudios han tendido a superponerse con los patrones de expresión de neuronas glutamatérgicas en la corteza fetal media (fig. 443-1). Dados los efectos biológicos pleiotrópicos de los genes de ASD identificados hasta ahora, es probable que la comprensión de las dimensiones del desarrollo o "espaciotemporales" del riesgo sirvan como un complemento útil a los estudios de la función de genes individuales. En resumen, quizá resulte que el momento y el sitio en que la variación genética tiene efecto en el cerebro en desarrollo sean tan importantes como los procesos clave que se identifiquen.

Con la mejor comprensión de la patogenia y la definición de los subtipos específicos de ASD, hay razones para creer que podrían identificarse tratamientos eficaces. Los trabajos de investigación en modelos en ratones han demostrado que algunas conductas similares al autismo pueden corregirse, incluso en animales adultos completamente desarrollados, si se modifican los factores patológicos subyacentes; estos resultados alimentan la esperanza para muchos individuos afectados. Los tratamientos que se dirigen al desequilibrio entre la excitación y la inhibición o a la alteración en la traducción de mRNA parecen promisorios. Por ejemplo, los genes *TSC1*, *TSC2* y *PTEN* son reguladores negativos de la señalización a través del complejo 1 de rapamicina (TORC1), que regula la síntesis de proteínas. La rapamicina, un inhibidor selectivo de TORC1, puede revertir varios defectos conductuales y sinápticos en ratones que portan mutaciones nulas en estos genes. Otro ejemplo es el síndrome de cromosomas X frágil, que es la principal causa de autismo hereditario e incapacidad mental y se debe a mutaciones en *FMR1* que ocasionan la pérdida de la proteína del retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP, *fragile X mental retardation protein*) codificada. FMRP es una proteína unida a mRNA relacionado con el polirribosoma que reprime la traducción de un subgrupo (cerca del 5%) de todos los mRNA, varios de los cuales codifican proteínas que comprenden la densidad postsináptica, incluido el receptor 5 de glutamato metabotrópico (mGluR5). El tratamiento de ratones con bloqueo génico de *Fmr1* con antagonistas de mGluR5 reduce varias anomalías conductuales y morfológicas en estos ratones; estos resultados preclínicos promisorios han conducido a estudios continuos de antagonistas de mGluR5 en seres humanos con síndrome de cromosoma X frágil. Aunque los datos clínicos iniciales han sido decepcionantes, este trabajo ilustra una posible vía hacia el desarrollo terapéutico.

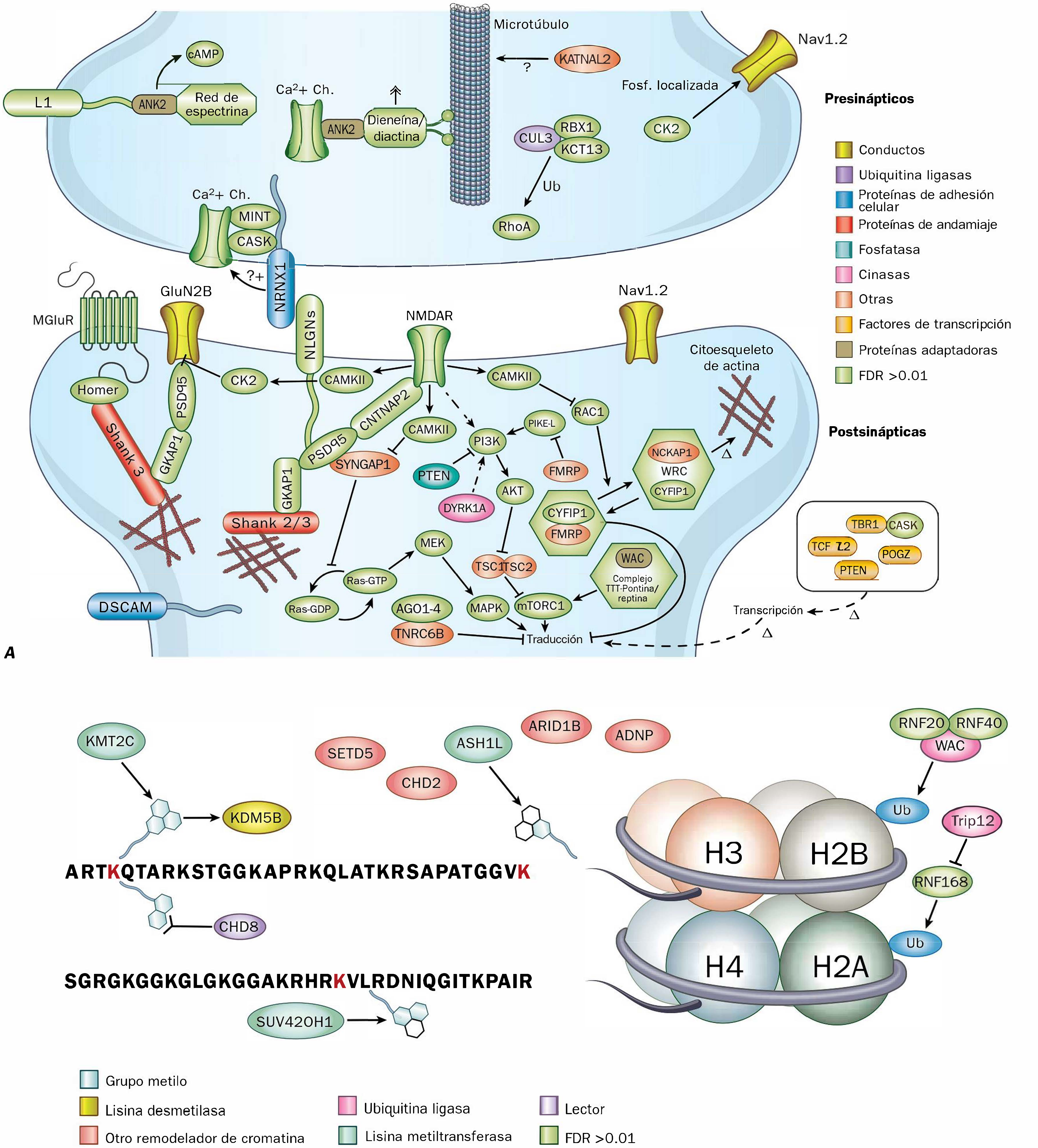
La capacidad de catalogar variantes genéticas comunes y analizarlas en plataformas de micromatrices génicas y, en fecha reciente, de realizar secuenciación del genoma completo ha permitido que los investigadores obtengan muestras de tamaño suficiente para detectar *loci* de riesgo genético para esquizofrenia y desorden bipolar con significación en el genoma completo. En contraste con el ASD, en el que la mayor parte del éxito inicial en la identificación génica deriva del estudio de mutaciones *de novo* raras con efecto grande, gran parte del descubrimiento hasta ahora de estos síndromes proviene de estudios de relación con el genoma entero en polimorfismos heredados comunes. Vale la pena señalar que también hay una superposición llamativa entre las deleciones y duplicaciones submicroscópicas, llamadas variación en el número de copias (CNV, *copy number variants*), que se descubrieron como grandes riesgos de ASD, esquizofrenia y trastornos bipolares, así como de epilepsia y discapacidad intelectual.

Hasta ahora se han identificado más de 100 regiones genómicas distintas, marcadas por SNP relacionados, en la esquizofrenia, algunas de las cuales señalan un riesgo también de trastorno bipolar. Varios de los genes identificados son partes de complejos moleculares, como los conductos del calcio activados por voltaje (en particular, *CACNA1C* y *CACNB2*) y la densidad postsináptica de sinapsis excitadoras. También empezaron a surgir los genes que fomentan el riesgo de adicción y depresión en grandes estudios. El *locus* de susceptibilidad mejor establecido para adicción es el cúmulo génico del receptor nicotínico para acetilcolina *CHRNA5-A3-B4* en el cromosoma 15, relacionado con la adicción a la nicotina y al alcohol. Estudios recientes de relación con el genoma entero de depresión incluyeron cientos de miles de casos y testigos para identificar los primeros *loci* con significancia estadística mediante técnicas de vanguardia. En conjunto, estos hallazgos indican una enorme heterogeneidad de trastornos depresivos, así como los efectos biológicos muy pequeños conferidos por cualquier alelo común individual.

Un tema recurrente que ha surgido de los estudios genéticos de trastornos psiquiátricos es la pleiotropía, es decir, que muchos genes se relacionan con múltiples síndromes psiquiátricos. Por ejemplo, las mutaciones en *MECP2*, *FMR1*, *TSC1* y *TSC2* (véanse abreviaturas en el **cuadro 443-1**) pueden causar retraso mental sin ASD, otros en *MECP2* pueden causar trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; algunos alelos de *NRXN1* se relacionan con síntomas de ASD y esquizofrenia y los polimorfismos comunes en *CACNA1C* tienen una fuerte asociación con esquizofrenia y trastorno bipolar. De la misma forma, la duplicación del cromosoma 16p se asocia a esquizofrenia y autismo, en tanto que las deleciones regionales del síndrome de DiGeorge (síndrome velocardiofacial) se relacionan con esquizofrenia, autismo y trastorno bipolar. La asociación de genes con síndromes múltiples confirma la complejidad de los trastornos psiquiátricos y la influencia de otros factores que se combinan para especificar el fenotipo final, lo que incluye variantes reguladoras que determinan la especificidad del tipo celular y el momento de la expresión génica, las variantes protectoras y los efectos epigenéticos.

TRANSDUCCIÓN DE LAS SEÑALES

Los estudios de transducción de señales han revelado numerosas vías de señalización intracelular que se ven afectadas en trastornos psiquiátricos y dichas investigaciones han proporcionado información para la creación de nuevos tratamientos. Por ejemplo, el litio es muy eficaz para trastorno



A

B

FIGURA 443-1 Características funcionales y convergencia en el desarrollo de los genes relacionados con los trastornos del espectro autista (ASD). Los genes relacionados con el riesgo de ASD con base en mutaciones *de novo* recurrentes se muestran en ***A*** y ***B*** (Sanders *et al*. Neuron 2015). Los genes que codifican proteínas que cumplen los criterios para la relación estadística de confianza más alta (*False Discovery Rate* [FDR] <0.01) se resaltan con respecto a sus supuestas funciones. Las moléculas adicionales que interactúan y tienen funciones relacionadas, pero que no cruzan este umbral se muestran en verde. Como grupo, los genes con FDR <0.01 conllevan efectos grandes, confieren un aumento de casi 20 veces en el riesgo. Múltiples análisis de ontología génica de los genes de ASD resaltaron moléculas presinápticas y postsinápticas (***A***) y modificadores de la cromatina (***B***) como puntos de enriquecimiento. En ***C*** se resalta una estrategia alternativa para agrupar los genes de riesgo para ASD con base en sus patrones de expresión espaciotemporal, y no por sus funciones putativas. Una estrategia analítica, ilustrada en ***C***, aprovechó sólo los genes de ASD de confianza alta y examinó sus patrones de expresión en el desarrollo con la base de datos BrainSpan. La convergencia de riesgo para ASD se identificó en neuronas excitatorias de la capa profunda (V y VI) en la corteza humana fetal media. De igual manera, muchos análisis también encontraron neuronas glutamatérgicas en la corteza prefrontal fetal media como punto de convergencia, con un acuerdo algo menor sobre la especificidad de la capa y los posibles puntos de convergencia espaciotemporal adicionales. *(Figura dibujada por Montana Morris y Sarah Pyle.)*

Convergencia de genes relacionados con el autismo y análisis de la red de expresión concurrente

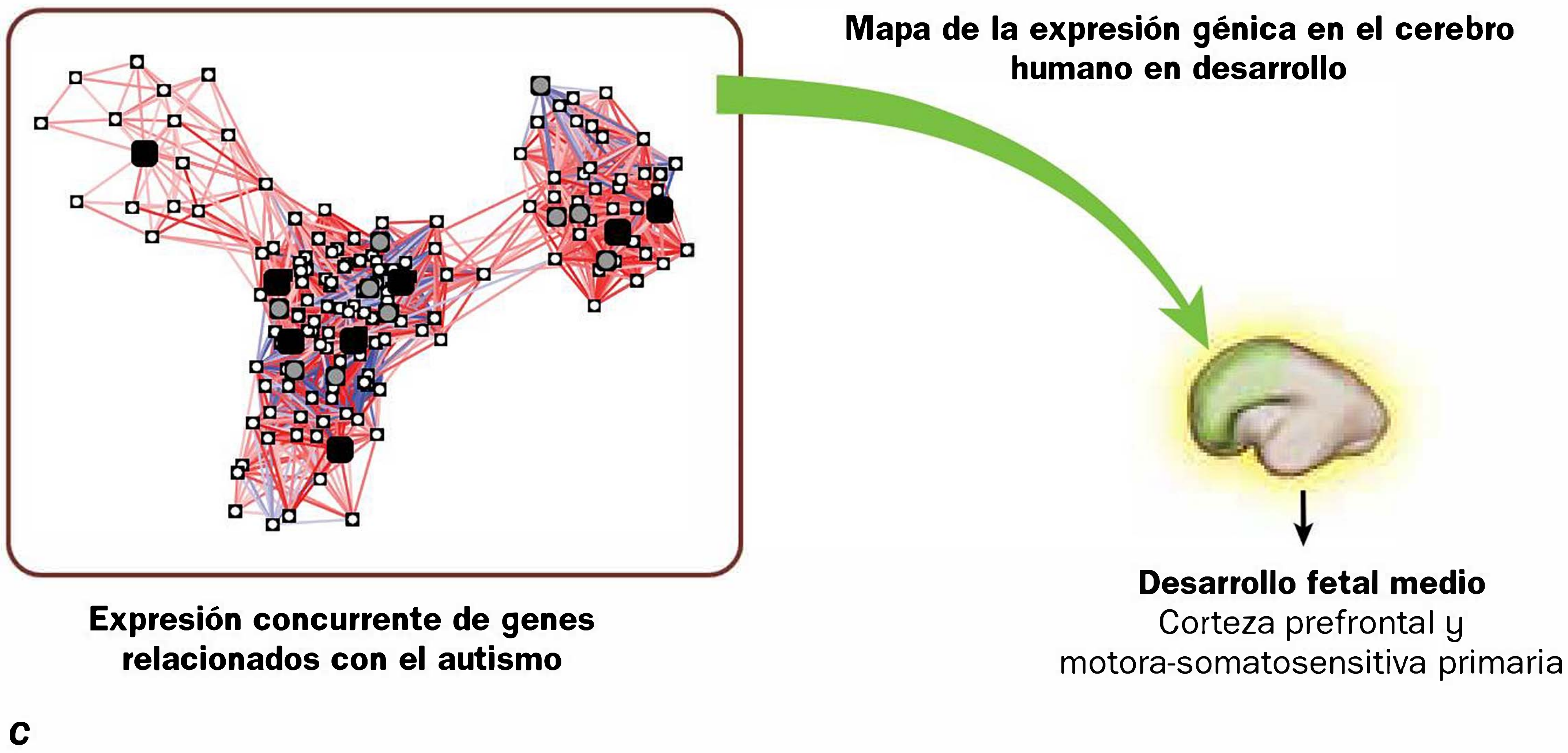


FIGURA 443-1 (*Continuación*)

bipolar y compite con el magnesio para inhibir numerosas enzimas dependientes de magnesio, incluida la enzima GSK3β y varias enzimas que participan en la señalización de fosfoinositida y que ocasionan la activación de la proteína cinasa C. Estos hallazgos condujeron a la creación de programas dirigidos al desarrollo de inhibidores de GSK3β o de proteína cinasa como tratamientos novedosos potenciales para los trastornos del estado de ánimo, aunque ninguno tiene eficacia clínica demostrada hasta ahora.

Las observaciones de que los antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina) inhiben la recaptación de serotonina o de norepinefrina y que los inhibidores de la monoaminooxidasa (p. ej., tranilcipromina) son antidepresivos eficaces al inicio llevó a la percepción de que la depresión era causada por una deficiencia de estas monoaminas. Sin embargo, estas hipótesis ya no pueden sustentarse. Una característica fundamental de estos fármacos es que se necesita la administración a largo plazo para lograr sus efectos antidepresivos. Esto significa que sus acciones a corto plazo, como favorecer la función de la serotonina o la norepinefrina, no son antidepresivas por sí mismas, sino que inducen una cascada de adaptaciones en el encéfalo que subyace a sus efectos clínicos. La naturaleza de estas adaptaciones terapéuticas inducidas por fármacos no se ha identificado con certeza. Una teoría sostiene que, en un subgrupo de pacientes que muestran regulación ascendente del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) caracterizada por incremento de la secreción del factor liberador de corticotropina (CRC) y glucocorticoides, el exceso de glucocorticoides causa atrofia de las neuronas del hipocampo, lo que se asocia a la reducción del volumen del hipocampo que se observa en la clínica. La administración crónica de antidepresivos podría corregir esta atrofia al incrementar el factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF) en el hipocampo. También se ha sugerido la importancia de la menor generación de nuevas células granulosas en el hipocampo inducida por el estrés y su corrección con antidepresivos a través de la función del BDNF y de otros factores de crecimiento.

Un adelanto importante en años recientes ha sido la identificación de varios antidepresivos de acción rápida cuyo mecanismo de acción no depende de monoaminas. El mejor establecido es la ketamina, un antagonista no competitivo de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato, que ejerce efectos antidepresivos rápidos (en término de horas) e intensos en varios pacientes con depresión que no responden a otros tratamientos. La ketamina, que en dosis altas es psicomimético y anestésico, en dosis bajas ejerce un efecto antidepresivo con mínimos efectos secundarios. Sin embargo, la respuesta a la ketamina es transitoria, lo que ha conducido a varias estrategias para conservar la respuesta al tratamiento, como el suministro repetitivo de ketamina. No se conoce el mecanismo antidepresivo de la ketamina, y su acción como antagonista del receptor NMDA se cuestionó en fecha reciente, pero su sorprendente eficacia clínica ha motivado la investigación en animales sobre la función de la neurotransmisión de glutamato y la plasticidad sináptica en regiones límbicas esenciales. Hay datos recientes que sustentan la participación de la activación de TORC1 porque la administración de rapamicina antagoniza los efectos antidepresivos de la ketamina en modelos animales. En la actualidad se encuentran en investigación activa los mecanismos por los cuales la ketamina activa TORC1.

Un objetivo importante en el campo de la drogadicción ha consistido en identificar los mecanismos neuroadaptativos que conducen del uso recreativo a la adicción. Dichas investigaciones han determinado que el consumo reiterado de drogas induce cambios específicos en la transducción de señales celulares, lo que ocasiona cambios en la fuerza sináptica (potenciación o depresión a largo plazo) y en la estructura neuronal (alteración de las ramificaciones dendríticas o del tamaño del cuerpo celular) en el interior del circuito de recompensa del encéfalo. Estas modificaciones son mediadas en parte por cambios en la expresión génica, logrados por regulación farmacológica de factores de transcripción (p. ej., CREB [proteína transportadora de elementos de respuesta a cAMP] y ΔFosB [una proteína de la familia Fos]) y los genes en que ejercen sus efectos. Tales alteraciones en la expresión génica se relacionan con alteraciones duraderas en las modificaciones epigenéticas, lo que incluye la acetilación y metilación de histonas y la metilación de DNA. Estas adaptaciones ofrecen oportunidades para desarrollar tratamientos dirigidos a individuos que

CUADRO 443-1 Acciones iniciales de las drogas

DROGA	NEUROTRANSMISOR AFECTADO	OBJETIVO FARMACOLÓGICO (ACCIÓN)
Opioides	Endorfinas, encefalinas	Receptores de opioides μ y δ (agonistas)
Psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas, metanfetaminas)	Dopamina	Transportador de dopamina (antagonista-cocaína; transporte inverso-anfetaminas, metanfetamina)
Nicotina	Acetilcolina	Receptores colinérgicos nicotínicos (agonistas)
Etanol	GABA	Receptores $GABA_A$ (modulador alostérico positivo)
	Glutamato	Receptores NMDA de glutamato (antagonista)
	Acetilcolina	Receptores colinérgicos nicotínicos (modulador alostérico)
	Serotonina	Receptor de 5HT-3 (modulador alostérico positivo)
	Otros	Conducto del K^+ activado por calcio (activador)
Marihuana	Endocanabinoides (anandamida, 2-araquidonoil glicerol)	Receptor CB_1 (agonista)
Fenciclidina	Glutamato	Receptor NMDA de glutamato (antagonista)

GABA, ácido gamma aminobutírico; NMDA, *N* metil-D-aspartato.

padecen drogadicción. El hecho de que el espectro de estas adaptaciones difiera en parte con la sustancia adictiva particular ha creado oportunidades para tratamientos que son específicos para las diferentes clases de drogas y que, por tanto, podrían tener menos probabilidad de alterar mecanismos básicos que controlan la motivación y la recompensa normales.

Cada vez más se establece la relación causal entre las adaptaciones moleculares y celulares individuales y las anomalías conductuales específicas que caracterizan el estado de adicción. Por ejemplo, la activación aguda de receptores opioides μ por morfina o por otros opioides activa las proteínas $G_{i/o}$, lo que conduce a la inhibición de la adenililciclasa y ocasiona la reducción de la producción de AMP cíclico (cAMP), activación de proteína cinasa A (PKA) y activación del factor de transcripción CREB. La administración repetida de estos fármacos **(fig. 443-2)** evoca una respuesta homeostática que comprende la regulación ascendente de las adenililciclasas y PKA, y aumenta la activación de CREB. Se ha identificado tal regulación ascendente de la señalización cAMP-CREB en el *locus* cerúleo, sustancia gris periacueductal, área del tegmento ventral (VTA), *nucleus accumbes* y muchas otras regiones del SNC y contribuye al deseo compulsivo de opioides y a los signos de abstinencia de opioides. El hecho de que los péptidos opioides endógenos no produzcan tolerancia ni dependencia, en tanto que la morfina y la heroína sí lo hacen, podría relacionarse con la observación de que, a diferencia de los opioides endógenos, la morfina y la heroína son inductores débiles de la desensibilización y endocitosis de receptores de opioides μ. Por tanto, estos fármacos pueden causar activación prolongada de receptores e inhibición de las adenililciclasas, lo que proporciona un estímulo potente para la regulación ascendente de la señalización cAMP-CREB que caracteriza al estado de dependencia de opioides.

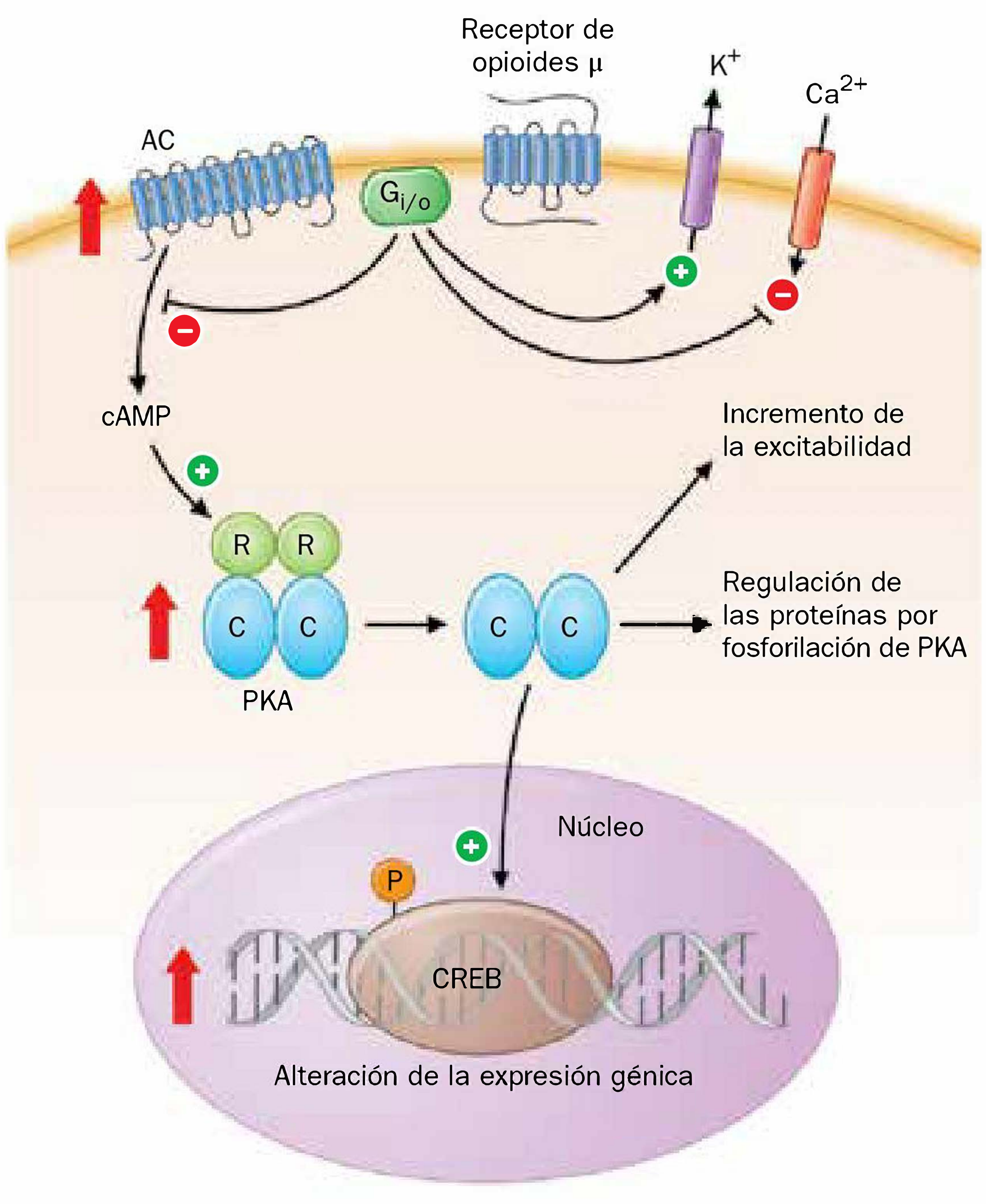


FIGURA 443-2 Acción de los opioides en el *locus* cerúleo (LC). La unión de agonistas opioides a receptores opioides μ cataliza el intercambio de nucleótidos en las proteínas G_i y G_o, lo que conduce a inhibición de la adenililciclasa, hiperpolarización neuronal a través de la activación de los conductos del K^+ e inhibición de la liberación de neurotransmisores a través de la inhibición de los conductos del Ca^{2+}. La inhibición de la adenililciclasa (AC) reduce la proteína cinasa A (PKA) y la fosforilación de varias proteínas sustrato de PKA, con lo que se altera su función. Por ejemplo, los opioides reducen la fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta del cAMP, lo que parece iniciar cambios a largo plazo en la función neuronal. La administración crónica de opioides aumenta las concentraciones de isoformas de adenililciclasa, PKA catalítica (C) y subunidades reguladoras (R) y la fosforilación de varias proteínas, lo que incluye CREB (indicado con *flechas rojas*). Estos cambios contribuyen a la alteración del fenotipo del estado de drogadicción. Por ejemplo, la excitabilidad de las neuronas LC se incrementa con el aumento de la señalización de cAMP, aunque se desconocen las bases iónicas de este efecto. La activación de CREB causa regulación ascendente de las isoformas AC y de la tirosina hidroxilasa, la enzima que limita la velocidad en la biosíntesis de catecolaminas.

NEUROCIENCIA DE SISTEMAS

El estudio de los circuitos encefálicos interconectados que impulsan la conducta ha logrado grandes avances gracias a los nuevos métodos para la obtención de imágenes encefálicas que han documentado anomalías en la función y conectividad neurales en los trastornos psiquiátricos. Los dispositivos de electroterapia, que usan estímulos eléctricos o magnéticos para controlar la actividad neuronal, han tenido cierto éxito en la depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, dolor y adicción. En la década pasada también se atestiguó el desarrollo de nuevas técnicas revolucionarias (optogenética, receptores y ligandos por diseño) que permiten un control temporal y espacial sin precedente de los circuitos neurales. El desarrollo de detectores de calcio codificados en forma genética y conjuntos de electrodos ha permitido la vigilancia *in vivo* de miles de neuronas en múltiples regiones cerebrales al mismo tiempo. Los avances en la histología y la microscopia permiten ahora obtener imágenes tridimensionales de proteínas específicas en el cerebro intacto, mientras que los avances en la microscopia endoscópica permiten obtener imágenes de cientos de neuronas dentro de estructuras cerebrales profundas en animales despiertos y con movimiento libre. Estos nuevos métodos prometen revolucionar la capacidad para comprender la base de circuitos de la función cerebral.

La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*), las imágenes con tensor de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging*) y la resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) han identificado los circuitos neurales que contribuyen a los trastornos psiquiátricos, por ejemplo, han definido los circuitos neurales del estado de ánimo en el interior del sistema límbico del encéfalo **(fig. 443-3)**. Parte integral de este sistema son el *nucleus accumbens* (importante también para la recompensa encefálica; véase más adelante), la amígdala, el hipocampo y regiones de la corteza prefrontal. Hay investigaciones optogenéticas recientes en animales, donde se puede controlar con luz la actividad de tipos específicos de neuronas en circuitos definidos, que han confirmado la importancia de este circuito límbico para controlar las anomalías conductuales relacionadas con la depresión. Dado que muchos síntomas de la depresión (también denominados síntomas neurovegetativos) comprenden funciones fisiológicas, también se presume la participación del hipotálamo. Un subgrupo de individuos con depresión muestra reducción leve del tamaño del hipocampo, como se mencionó antes. Además, las investigaciones de imágenes encefálicas han revelado incremento de la activación de la amígdala por estímulos negativos y disminución de la activación del *nucleus accumbens* con los estímulos de recompensa. También hay evidencia de alteración de la actividad en la corteza prefrontal, como la hiperactividad del área subgenual 25 en la corteza del cíngulo anterior. Tales resultados han llevado a estudios de estimulación profunda del encéfalo (DBS, *deep brain stimulation*) ya sea del *nucleus accumbens* o del área subgenual 25, lo que parece ser terapéutico en algunos casos de individuos con depresión grave.

Estos hallazgos de las neuroimágenes en la esquizofrenia se han confirmado con estudios histopatológicos que muestran aumento del tamaño del sistema ventricular y reducción de la sustancia gris subcortical y cortical en los lóbulos frontal y temporal en el sistema límbico. Los estudios de imágenes funcionales proporcionan evidencia de disminución de la actividad metabólica (presumiblemente neural) en la corteza prefrontal dorsolateral en reposo y cuando se realizan pruebas de función ejecutiva, lo que incluye la memoria de trabajo. También hay datos de deterioro de la conectividad estructural y funcional relacionada con la tarea, sobre todo en los lóbulos frontal y temporal. La reducción del grosor de la corteza guarda relación con incremento de la densidad celular y disminución de las neuropilosidades (definidas como axones, dendritas y células gliales) sin un cambio evidente del número de neuronas. Las clases específicas de interneuronas en la corteza prefrontal muestran de manera consistente disminución de la expresión del gen que codifica la enzima descarboxilasa 1 de ácido glutámico (*GAD1*), que sintetiza ácido aminobutírico-γ (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor en el encéfalo. En fecha reciente, los resultados de estudios de relación con el genoma completo con poder suficiente señalan a la poda sináptica como un posible mecanismo contribuyente. En la región del genoma con mayor relación estadística con el riesgo de esquizofrenia, se encontró que las variaciones en la expresión relativa de dos isotipos del componente 4 del complemento, C4A y C4B, explican un porcentaje significativo de esta señal genética. Los estudios de pérdida de C4 en ratones muestran deficiencia en la poda sináptica, lo que condujo a la hipótesis de que el aumento en la expresión de C4A en humanos podría

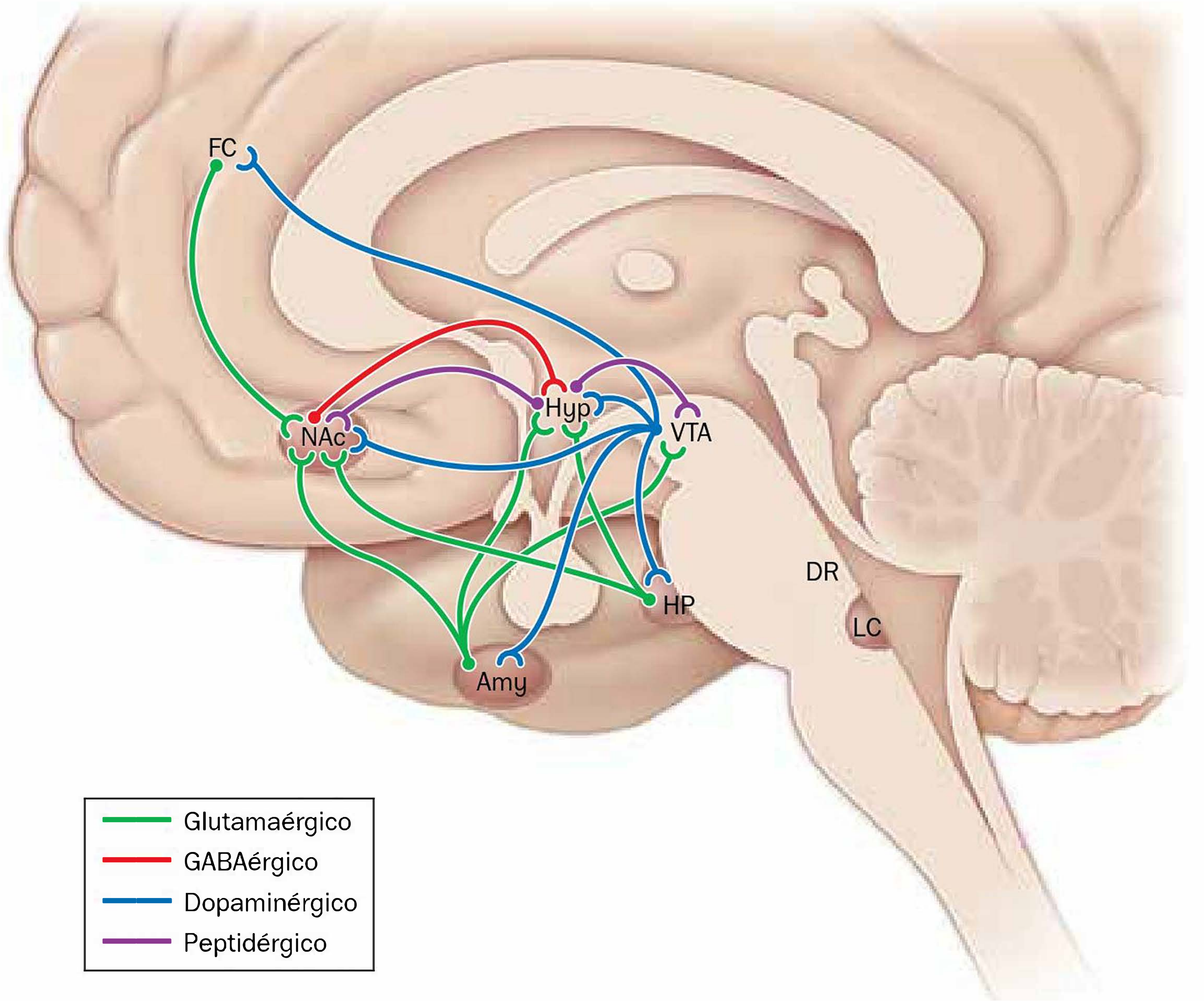


FIGURA 443-3 Circuito neuronal de la depresión y adicción. La figura muestra un resumen simplificado de una serie de escritos límbicos en el encéfalo que regulan el estado de ánimo y la motivación y que participan en la depresión y la adicción. En la figura se muestra el hipocampo (HP) y la amígdala (Amy) en el lóbulo temporal, regiones de la corteza prefrontal, *nucleus accumbens* (NAc) e hipotálamo (Hyp). Sólo se muestra un subgrupo de interconexiones conocidas entre estas regiones del encéfalo. También se muestra la inervación de varias de estas regiones del encéfalo por neuronas monoaminérgicas. El área del tegmento ventral (VTA) proporciona el estímulo dopaminérgico a cada una de las estructuras límbicas. La norepinefrina (proveniente del *locus* cerúleo [LC]) y serotonina (de los núcleos del rafe dorsal [DR] y otros núcleos del rafe) inervan todas las regiones mostradas. Además, hay conexiones fuertes entre el hipotálamo y la vía VTA-NAc. Importantes proyecciones peptidérgicas del hipotálamo incluyen aquellas que provienen del núcleo arqueado que liberan endorfina β y melanocortina y del hipotálamo lateral donde se libera orexina.

ocasionar una poda sináptica excesiva. Estos resultados apuntan a la posible comprensión de la fisiopatología basada en un gen. Sin embargo, los hallazgos también dejan algunas preguntas importantes sin responder. El haplotipo con el mayor efecto en humanos sólo representa un aumento muy pequeño en el riesgo, con un índice de momios <1.3. En cambio, el tener un hermano con esquizofrenia eleva el riesgo casi 10 veces. En resumen, aún no se establece si este alelo refleja un mecanismo fisiopatológico impulsor. Además, los seres humanos tienen mayor diversidad en el *locus* C4 que los roedores, de manera que sólo hay un isotipo de C4 en los ratones, lo que impide cualquier análisis de los efectos putativos de un cambio en la proporción entre C4A y C4B, el fenómeno relacionado con el riesgo de enfermedad en los humanos. No obstante, todos los hallazgos mencionados apoyan la idea de que la esquizofrenia es un trastorno neurodegenerativo del desarrollo, con cierta evidencia que apunta a la pérdida de interneuronas corticales en los lóbulos frontal y temporal.

Los trabajos en modelos roedores y primates de adicción han establecido que las regiones encefálicas de recompensa son sustratos neurales fundamentales para las acciones agudas de las drogas y para la adicción inducida por la administración repetida de drogas (fig. 443-3). Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas en el VTA funcionan normalmente como reóstatos de la recompensa: se activan por recompensas naturales (alimentos, sexo, interacción social) o incluso por la expectativa de tales recompensas y muchas se suprimen por la ausencia de la recompensa esperada o por estímulos adversos. Estas neuronas, por tanto, transmiten señales cruciales de supervivencia hacia el resto del encéfalo límbico para favorecer la conducta relacionada con la recompensa, lo que incluye respuestas motoras para buscar y obtener las recompensas (*nucleus accumbens*), recuerdos de señales relacionadas con la recompensa (amígdala, hipocampo) y control ejecutivo de la obtención de recompensas (corteza prefrontal).

Las drogas de abuso alteran la neurotransmisión por medio de acciones iniciales en diferentes clases de conductos iónicos, receptores de neurotransmisores o transportadores de neurotransmisores **(cuadro 443-1)**. Estudios en modelos animales han demostrado que aunque difiera el objetivo inicial, las acciones de estas drogas convergen en el circuito de recompensa del encéfalo al favorecer la neurotransmisión dopaminérgica en el *nucleus accumbens* y en otras regiones límbicas del VTA. Además, algunas drogas favorecen la activación de los receptores de opioides y de canabinoides, los cuales modulan este circuito de recompensa. Por estos mecanismos, las drogas de abuso producen señales potentes de recompensa, las cuales, después de la administración repetida de la droga, corrompen un circuito de recompensa encefálico vulnerable de un modo que favorece la adicción. Se han descrito tres principales adaptaciones patológicas. En primer lugar, las drogas producen tolerancia y dependencia en los circuitos de recompensa, lo que favorece el consumo de cantidades cada vez mayores de droga y un estado emocional negativo durante la abstinencia de la droga, que favorece la recaída. En segundo lugar, la sensibilización a los efectos de recompensa de las drogas y los estímulos relacionados se observa durante periodos prolongados de abstinencia y también desencadena la recaída. En tercer lugar, se afecta la función ejecutiva en formas tales que aumentan la impulsividad y la actitud compulsiva, las cuales favorecen la recaída.

Los estudios de imagen en seres humanos confirman que las drogas que causan adicción, así como el deseo compulsivo por ellas, activan el circuito de recompensa del encéfalo. Además, los pacientes que abusan del alcohol o de psicoestimulantes muestran disminución de la sustancia gris en la corteza prefrontal y disminución de la actividad en la corteza del cíngulo anterior y de la corteza orbitofrontal durante tareas de control de la atención e inhibición. Se cree que el daño a estas regiones corticales contribuye a la adicción porque afecta la toma de decisiones y aumenta la impulsividad.

NEUROINFLAMACIÓN

Cada vez hay más datos de la afectación de los mecanismos inflamatorios en un subgrupo de pacientes con depresión. Estos individuos muestran aumento de las concentraciones sanguíneas de interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y de otras citocinas. Además, los roedores expuestos a estrés crónico muestran incrementos similares en las citocinas periféricas; el suministro periférico o central de estas citocinas a roedores normales incrementa su susceptibilidad al estrés crónico. Estos hallazgos han llevado a la idea novedosa de utilizar citocinas periféricas como biomarcadores de un subtipo de depresión y la utilidad potencial de elaborar nuevos antidepresivos que antagonicen la acción de la citocina.

Hay datos recientes que también han vinculado la señalización proinflamatoria en el encéfalo con la adicción, en particular al alcohol. El alcoholismo en el ser humano se relaciona con alteración de la inmunidad innata, incremento de las citocinas proinflamatorias circulantes, y aumento en la expresión de varios genes relacionados con la inmunidad. Muchas de estas citocinas son producidas por los astrocitos y la microglia y por neuronas bajo ciertas condiciones patológicas, donde desempeñan funciones importantes en la modificación de la función y plasticidad neuronal. Por ejemplo, MCP-1 modula la liberación de ciertos neurotransmisores y, cuando se administra al VTA, incrementa la excitabilidad neuronal, favorece la liberación de dopamina e incrementa la actividad locomotora. Estudios recientes de expresión génica del consumo de alcohol en ratones identificaron una red de proteínas neuroinmunitarias reguladas en el cerebro y en fecha reciente se validó la participación en la regulación del consumo de alcohol para varias de ellas, incluidas las quimiocinas MCP-1 y el ligando 3 de quimiocina (fracción C-C) (CCL3), microglobulina β2, CD14, antagonista del receptor para IL-1 y catepsinas S y F. Este trabajo condujo al descubrimiento de fármacos antiinflamatorios para reducir el consumo de alcohol en animales, como los agonistas de los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR), que son factores de transcripción que

reprimen moléculas de señalización inflamatoria claves, como el factor nuclear κB (NFκB) y el factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT). Un tema importante de interés en las investigaciones actuales es definir el sitio y el mecanismo por el cual las citocinas proinflamatorias afectan la función encefálica para desencadenar un episodio de depresión o favorecer el abuso de drogas.

CONCLUSIONES

Esta breve descripción ilustra los progresos importantes que se han realizado en la comprensión de las bases genéticas y neurobiológicas de la enfermedad mental. Se espera que cada vez más se usen las medidas biológicas para establecer el diagnóstico y subtipo de los trastornos psiquiátricos y que se disponga de regímenes terapéuticos específicos para tratarlas.

LECTURAS ADICIONALES

Gandal MJ *et al.*: The road to precision psychiatry: Translating genetics into disease mechanisms. Nat Neurosci 19:1397, 2016.

Koob GF, Volkow ND: Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. Lancet Psychiatry 3:760, 2016.

Rajasethupathy P *et al.*: Targeting neural circuits. Cell 165:524, 2016.

Ron D, Barak S: Molecular mechanisms underlying alcohol-drinking behaviours. Nat Rev Neurosci 17:576, 2016.

Sanders SJ *et al.*: Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. Neuron 87:1215, 2015.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium: Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 511:421, 2014.

Wohleb ES *et al.*: Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. Nat Rev Neurosci 17:497, 2016.

444 Trastornos mentales

Victor I. Reus

Las enfermedades mentales son frecuentes en la práctica médica y sus manifestaciones iniciales pueden ser las de un trastorno primario o un cuadro coexistente. La prevalencia de trastornos mentales o por uso de estupefacientes en Estados Unidos se aproxima a 30%, pero sólo 33% de los individuos afectados recibe tratamiento hoy día. Las estadísticas de la carga global de la enfermedad indican que cuatro de las 10 causas más frecuentes de enfermedad y costos por atención de la salud en todo el mundo son de origen psiquiátrico.

Los cambios a los que se halla sometido el sistema de salud actual subrayan la necesidad de que los médicos de atención primaria asuman la responsabilidad del diagnóstico y tratamiento iniciales de los trastornos mentales más frecuentes. Es importante que se realice un diagnóstico lo antes posible para asegurar que los pacientes accedan a los servicios médicos adecuados y mejorar el pronóstico clínico. Se han elaborado cuestionarios validados basados en el paciente, con los que se investiga sistemáticamente la presencia de signos y síntomas vinculados con las entidades psiquiátricas más prevalentes y orientan al médico hacia una valoración "más selectiva". La *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD) y el *Patient Health Questionaire* una forma de autocuestionario, y el llamado *Sympton-Driven Diagnostic System for Primary Care* (SDDS-PC) son formatos que se completan en 10 min y vinculan las respuestas del enfermo con los criterios diagnósticos formales en casos de trastornos de ansiedad, del estado de ánimo, somatomorfos y de la alimentación, y de abuso o dependencia de alcohol.

El médico que envía pacientes al psiquiatra debe conocer no sólo cuándo debe hacerlo, sino también cómo hacerlo, ya que la concepción social y el estigma asociado a los trastornos mentales dificultan el proceso. Los médicos de atención primaria deben basar su consulta en el psiquiatra en presencia de los síntomas o signos de un trastorno mental, y no en la simple ausencia de razones físicas que justifiquen la sintomatología del paciente. El médico debe analizar con el paciente las razones por las que se indica la consulta, y tranquilizarlo acerca de que continuará prestándole los cuidados médicos y que trabajará en colaboración con el profesional de la salud mental. Está indicado el envío a un psiquiatra cuando el médico general detecte síntomas de enfermedad psicótica, manía, depresión o ansiedad grave, síntomas de trastorno de estrés postraumático (PTSD, *posttraumatic stress disorder*), ideas tanto suicidas como homicidas, o ausencia de respuesta a un tratamiento de primera línea. En este capítulo se revisa la valoración clínica inicial de pacientes con trastornos psiquiátricos más comunes que acuden por primera vez a atención primaria, y se basa en el *Statistical Manual of Mental Disorders* 5a. Edición en donde se sientan las bases esenciales para la división de enfermedades psiquiátricas utilizadas en Estados Unidos. **Los trastornos de la alimentación se describen en este capítulo y la biología de los trastornos psiquiátricos y adictivos, en el capítulo 443.**

CONSIDERACIONES GLOBALES

El DSM-5 y la décima revisión de la *Clasificación internacional de enfermedades* (ICD-10; *International Classification of Diseases*) que se usa más a menudo a nivel mundial, han adoptado enfoques levemente distintos en el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas, pero se han hecho intentos importantes para lograr una "traducción" operativa entre las dos nosologías. Ambos sistemas son en esencia, puramente descriptivos y destacan el pragmatismo clínico, a diferencia de los *Research Domain Criteria* (RDOC), propuestos por el National Institute of Mental Health, que buscan establecer una estructura causal para clasificar los trastornos conductuales. Ninguno de los sistemas mencionados ha logrado validación adecuada. El *Global Burden of Disease Study* de 2010 que utilizó datos epidemiológicos publicados, han reforzado la conclusión de cualesquiera que sean las diferencias nosológicas, los trastornos mentales y el abuso de estupefacientes; constituyen las causas principales de años-vida perdidos por discapacidad entre todas las enfermedades médicas. En términos generales, se acepta que los países con altos ingresos deben generar preparación profesional suficiente en países con ingresos bajos y medios para contar con un modelo de atención adecuadamente equilibrado para emprender tratamientos de tipo científico-estadístico de los trastornos clínicos. Investigaciones recientes han indicado un incremento impresionante en la prevalencia de trastornos mentales en países de desarrollo rápido como China, que pudieran reflejar un mayor reconocimiento del problema y también las consecuencias de perturbaciones sociales, estigmas y recursos históricamente inadecuados. Un aspecto de interés global a nivel mundial sigue siendo la necesidad de mejorar las estrategias preventivas y emprender programas de intervención más definitivos y eficaces.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Son las enfermedades psiquiátricas de mayor prevalencia en la población y se encuentran en 15 a 20% de los pacientes que acuden a las consultas médicas. La ansiedad, definida como una sensación subjetiva de inquietud, temor o aprensión, puede indicar un proceso psiquiátrico primario o formar parte de una enfermedad médica primaria, o ser una reacción a ésta. Los trastornos primarios de ansiedad se clasifican de acuerdo con su duración y evolución, y según la existencia y naturaleza de todos los factores desencadenantes.

En la valoración del paciente con ansiedad, se debe establecer primero si ésta precede o sigue a la enfermedad médica o si se debe a un efecto secundario de los fármacos. Alrededor de la tercera parte de los pacientes que se presentan con ansiedad tienen una etiología médica de sus síntomas psiquiátricos, pero también puede haber un trastorno de ansiedad con síntomas somáticos en ausencia de una enfermedad médica identificable.

TRASTORNO DE ANGUSTIA

Manifestaciones clínicas Este trastorno se define por la presencia de crisis recurrentes e impredecibles de angustia, que son episodios identificables de miedo y malestar intensos asociados a distintos síntomas físicos, como palpitaciones, sudor, temblor, sensación de ahogo, dolor torácico, mareo y temor a una desgracia inminente o a morir. También son frecuentes parestesias, molestias digestivas y sensaciones irreales. Entre los criterios diagnósticos también se exige como mínimo un mes de preocupación o interés por los ataques o un cambio en el comportamiento vinculado con ellos. La prevalencia de por vida del trastorno de angustia (o de pánico) es de 2 a 3%. Los ataques de angustia comienzan de modo repentino, se manifiestan en término de 10 min y por lo regular muestran resolución en el lapso de 1 h, y aparecen inesperadamente. Alguno puede aparecer al despertar. La frecuencia y gravedad de los ataques de pánico varían desde una vez a la semana hasta grupos de ataques separados por meses de bienestar. El primer ataque por lo común ocurre fuera del hogar y comienza típicamente en el final de la adolescencia o el comienzo de la vida adul-

ta. Con el tiempo, algunas personas desarrollan ansiedad de anticipación, que desemboca en miedo generalizado que les obliga a evitar un número progresivamente creciente de lugares o situaciones que pueden provocar el episodio. La *agorafobia*, que suele aparecer en los pacientes con trastorno de angustia, es un miedo irracional adquirido a estar en lugares donde alguien puede sentirse atrapado o ser incapaz de escapar. Sin embargo, puede ser diagnosticado incluso si no existe un trastorno de pánico. Típicamente, hace que los pacientes limiten cada vez más sus actividades y en un sentido literal, su movilidad geográfica. A menudo los pacientes sienten vergüenza por no poder abandonar la casa y depender de la compañía de terceros para salir a la calle; no es raro que el diagnóstico pase inadvertido si el médico omite hacer un interrogatorio directo.

Diagnóstico diferencial El diagnóstico se establece después de descartar la etiología orgánica de las crisis. Son muchos los procesos cardiovasculares, respiratorios, endocrinos y neurológicos en los que la ansiedad es el síntoma principal. Los pacientes con trastorno de angustia verdadero a menudo prestan atención a un componente específico, marginando a los demás. Por ejemplo, 20% de los pacientes con síncope como síntoma clínico principal sufre un trastorno primario del estado de ánimo, de ansiedad o por abuso de sustancias, y el más frecuente de ellos es el trastorno de angustia. El diagnóstico diferencial del trastorno de angustia se complica por la frecuente existencia de comorbilidad psiquiátrica, sobre todo el abuso de alcohol y de benzodiacepinas, que los pacientes pueden utilizar como forma de automedicación. El 75% de los pacientes con un trastorno de angustia satisface también los criterios de depresión mayor en algún momento de su enfermedad.

Cuando los antecedentes son inespecíficos, la exploración física y las pruebas analíticas orientadas permiten descartar los estados de ansiedad de causa orgánica, como los debidos a feocromocitoma, tirotoxicosis o hipoglucemia. El electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma permiten identificar los procesos cardiovasculares que se asocian a la angustia, como la taquicardia auricular paroxística y el prolapso de válvula mitral. En dos estudios, el trastorno de angustia fue el diagnóstico principal en 43% de los pacientes con dolor torácico que tenían angiografías normales, y se encontró en 9% de todos los pacientes ambulatorios remitidos para exploración cardiaca. Este trastorno se diagnostica también en muchos pacientes remitidos para pruebas funcionales respiratorias o con síntomas de síndrome de colon irritable.

Etiología y fisiopatología La etiología del trastorno de angustia se desconoce, pero parecen confluir factores como predisposición genética, alteración de la respuesta vegetativa y aprendizaje social. El trastorno de angustia muestra agregación familiar; es concordante en 30 a 45% de los gemelos monocigotos, y mediante pruebas de detección en el genoma se han identificado *loci* de riesgo probables. Los ataques agudos de angustia al parecer guardan relación con mayores descargas noradrenérgicas en el *locus* cerúleo. El goteo intravenoso de lactato sódico desencadena un ataque en 66% de los sujetos con el trastorno de angustia, y tienen el mismo efecto la yohimbina (un antagonista adrenérgico α_2), el tetrapéptido de colecistocinina (CCK-4, *cholecystokinin tetrapeptide*) y la inhalación de dióxido de carbono. Se ha planteado la hipótesis de que cada uno de los estímulos mencionados activa una vía en la que participan neuronas noradrenérgicas en el *locus* cerúleo y neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal. Los fármacos que bloquean la recaptación de serotonina pueden evitar los ataques. Los sujetos con trastorno de angustia tienen mayor sensibilidad a los síntomas somáticos, lo cual desencadena crisis de activación encefálica cada vez más intensas y así se desencadena el ataque de angustia. Sobre tal base, las intervenciones terapéuticas se enfocan en modificar la interpretación cognitiva que hace el paciente de las experiencias ansiógenas y prevenir el propio ataque.

TRATAMIENTO

Trastorno de angustia

Los objetivos alcanzables del tratamiento consisten en reducir la frecuencia de las crisis de angustia y amortiguar su intensidad. El componente fundamental del tratamiento farmacológico lo constituyen los antidepresivos **(cuadros 444-1 a 444-3)**. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) benefician a la mayoría de pacientes con trastorno de angustia y no tienen los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos (TCA, *tricyclic antidepressants*). La fluoxetina, paroxetina, sertralina y el inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) venlafaxina recibieron la aprobación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para esta indicación. Las dosis iniciales de SSRI deben ser entre la tercera parte y la mitad de la dosis antidepresiva habitual (p. ej., 5 a 10 mg de fluoxetina, 25 a 50 mg de sertralina, 10 mg de paroxetina, 37.5 mg de venlafaxina). Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI, *monoamine oxidase inhibitors*) son también eficaces y pueden ser beneficiosos en especial en pacientes con manifestaciones comórbidas de depresión atípica (p. ej., hipersomnia y aumento de peso). Sin embargo, el insomnio y la hipotensión ortostática que producen, junto a la necesidad de seguir una dieta baja en tiramina (evitando el queso y el vino), limitan su utilización. Los antidepresivos suelen tardar 2 a 6 semanas en producir su efecto, y las dosis deben ajustarse a la respuesta clínica.

Al comienzo del tratamiento y luego en forma esporádica, son útiles las benzodiacepinas para mejorar la ansiedad de anticipación y aliviar de inmediato los síntomas de angustia **(cuadro 444-4)**. Los fármacos aprobados por la FDA incluyen alprazolam y clonazepam. Una revisión Cochrane reciente no encontró diferencia entre los antidepresivos y benzodiacepinas respecto a la tasa de respuesta, aunque los pacientes toleraron un poco mejor estas últimas. En los casos resistentes al tratamiento, hubo cierta evidencia de eficacia con el aumento de corto plazo con aripiprazol, divalproex sódico o pindolol. Tampoco existe una diferencia clara en la eficacia de corto plazo entre las terapias psicológicas y los antidepresivos o benzodiacepinas, solos o combinados.

La intervención psicoterapéutica temprana y la orientación destinada a controlar los síntomas y desterrarlos mejora la eficacia de la farmacoterapia. Es posible enseñar a los enfermos técnicas de respiración, señalarles los cambios fisiológicos que se suceden con la angustia y enseñarles a exponerse voluntariamente a los hechos desencadenantes en un programa terapéutico que abarca 12 a 15 sesiones. Son componentes importantes de un tratamiento satisfactorio las asignaciones de tareas en el hogar y la vigilancia del cumplimiento de las órdenes terapéuticas. Una vez lograda una respuesta satisfactoria se continúa la administración de fármacos durante 1 a 2 años, para evitar recidivas. Los datos de estudios comparativos indican un índice de buenos resultados de 75 a 85%, aunque es un poco menor la posibilidad de que se obtenga la remisión completa.

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Manifestaciones clínicas Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (GAD, *generalized anxiety disorder*) tienen una preocupación persistente, excesiva o no realista asociada a otros signos y síntomas que, en general, consisten en tensión muscular, dificultad para concentrarse, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, sensación de estar "al límite" o inquietud e insomnio **(cuadro 444-5)**. El trastorno suele comenzar antes de los 20 años, y pueden encontrarse antecedentes de miedos infantiles e inhibición social. La prevalencia de por vida del GAD es de 5 a 6%; el peligro es mayor en parientes de primer grado de personas con la entidad diagnóstica. Como dato interesante, estudios de familias indican que el GAD y el trastorno de angustia se segregan de manera independiente. Más de 80% de los pacientes con GAD y trastorno de angustia sufren también depresión mayor, distimia o fobia social. Es frecuente el consumo de sustancias, en especial de alcohol, sedantes hipnóticos o ambos. Estos pacientes admiten fácilmente que se preocupan en exceso por temas nimios, con grave repercusión para su vida cotidiana; sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en el trastorno por angustia, no suelen referir síntomas vegetativos, como sensación de ahogo, palpitaciones o taquicardia.

Etiología y fisiopatología Todos los agentes que generan ansiedad actúan en el complejo del receptor para ácido aminobutírico γ-conducto iónico del cloro, lo que implica a este sistema neurotransmisor en la ansiedad y ataques de angustia. Se piensa que las benzodiacepinas se unen a dos lugares receptores de $GABA_A$ diferentes: el tipo I, con amplia distribución neuroanatómica, y el tipo II, concentrado en hipocampo, cuerpo estriado y neocorteza. Los efectos antiansiedad (ansiolíticos) de las distintas benzodiacepinas reciben influencia de su unión relativa a las subunidades α2 y 3 del receptor $GABA_A$, y la sedación y la deficiencia de la memoria, a la subunidad α1. También parece que la serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] y los esteroides neuroactivos reducidos 3α (moduladores alostéricos de $GABA_A$) participan en la ansiedad, y la buspirona, un agonista parcial del receptor para $5\text{-}HT_{1A}$, y ciertos antagonistas del receptor $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ (p. ej., nefazodona) pueden tener efectos beneficiosos.

CUADRO 444-1 Antidepresivos

NOMBRE	DOSIS DIARIA USUAL, mg	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
SSRI			
Fluoxetina	10-80	Cefalea; náusea y otros efectos GI; nerviosismo; insomnio; disfunción sexual; pueden afectar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos (excepto sertralina); acatisia rara	Administración una vez al día, casi siempre en la mañana; la fluoxetina tiene semivida muy prolongada; no debe combinarse con MAOI
Sertralina	50-200		
Paroxetina	20-60		
Fluvoxamina	100-300		
Citalopram	20-60		
Escitalopram	10-30		
TCA y tetracíclicos			
Amitriptilina	150-300	Anticolinérgicos (boca seca, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa); transpiración; temblor; hipotensión postural; retraso en la conducción cardiaca; sedación; aumento de peso	Administración una vez al día, casi siempre al acostarse; concentraciones sanguíneas disponibles de la mayor parte de TCA; la sobredosis puede ser letal (dosis letal = 2 g); la nortriptilina es la mejor tolerada, sobre todo en ancianos
Nortriptilina	50-200		
Imipramina	150-300		
Desipramina	150-300		
Doxepina	150-300		
Clomipramina	150-300		Aprobada por la FDA Para OCD
Maprotilina	25-150		
Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina/serotonina (SNRI) y antagonistas de receptor			
Venlafaxina	75-375	Náusea, mareo, boca seca, cefalea, aumento de la presión sanguínea, ansiedad e insomnio	Administración tres veces al día (formulación de liberación prolongada disponible); menor posibilidad de interacciones farmacológicas que los SSRI; contraindicado con MAOI
Desvenlafaxina	50-400	Náusea, mareo, insomnio.	Principal metabolito de la venlafaxina. No aumenta su eficacia con una dosis más alta
Duloxetina	40-60	Náusea, mareo, cefalea, insomnio, estreñimiento	Pueden ser útiles en el tratamiento del dolor neuropático e incontinencia de esfuerzo
Mirtazapina	15-45	Somnolencia, aumento de peso, neutropenia rara	Administración una vez al día
Vilazodona	40	Náuseas, diarrea, cefalea, ajustes de dosis si se administra junto con inhibidor/estimulante de CYP3A4	También agonista parcial del receptor $5HT_{1a}$
Vortioxetina	5-20	Náusea diarrea, hiperhidrosis, cefalea, baja incidencia de sedación o aumento de peso	No ejerce efectos específicos en p450, $5\text{-}HT_{1a}$ y antagonistas del receptor 5-HT, agonista parcial de $5HT_{ib}$ y agonista de $5\text{-}HT_{1a}$
Levomilnacipram	40-120	Náusea, estreñimiento, hiperhidrosis, incremento raro de la presión arterial/pulso	Más bien noradrenérgicos de SNRI
Fármacos de acción mixta			
Bupropión	250-450	Nerviosismo; rubor; convulsiones en pacientes con riesgo; anorexia; taquicardia; psicosis	Administración tres veces al día, pero hay formulación disponible de liberación sostenida; menos efectos secundarios sexuales que SSRI o TCA; puede ser útil para ADD del adulto
Trazodona	200-600	Sedación, boca seca, irritabilidad ventricular, hipotensión postural, priapismo raro	Útil en dosis bajas para el sueño por efectos sedantes, sin efectos secundarios anticolinérgicos
Trazodona de liberación extendida	150-375	Somnolencia diurna, mareos, náuseas	
Amoxapina	200-600	Disfunción sexual	Letal en sobredosis; EPS posible
MAOI			
Fenelzina	45-90	Insomnio, hipotensión, anorgasmia, aumento de peso, crisis hipertensiva, reacciones tóxicas con SSRI	Pueden ser más eficaces en pacientes con manifestaciones atípicas o depresión resistente al tratamiento
Tranilcipromina	20-50		
Isocarboxazida	20-60		Incremento de peso e hipotensión menores que con la fenelzina.
Selegilina transdérmica	6-12	Reacción cutánea local, hipertensión	Sin restricciones dietéticas con dosis de 6 mg

ADD, Trastorno por déficit de atención (*attention deficit disorder*); FDA, U.S. Food and Drug Administration; MAOI, inhibidor de la monoaminooxidasa; OCD, trastorno obsesivo-compulsivo; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico; EPS, síntomas extrapiramidales.

TRATAMIENTO

Trastorno de ansiedad generalizada

La combinación de intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas es la más eficaz, aunque rara vez se consigue un alivio completo de los síntomas. Suele estar indicado un ciclo breve de benzodiacepinas, preferiblemente lorazepam, oxazepam o alprazolam (los dos primeros se metabolizan por conjugación más que por oxidación y, por tanto, no se acumulan en caso de afección hepática; el último también tiene metabolitos activos limitados). Su administración debe iniciarse con la menor dosis posible y según las necesidades. Existen diferencias entre la potencia en miligramos por kilogramo, la semivida, la liposolubilidad, las rutas metabólicas y la presencia de metabolitos activos entre las distintas benzodiacepinas. Los compuestos liposolubles que se absorben con rapidez, como el diazepam, tienen un comienzo de acción rápido y mayor potencial de abuso. En general, las benzodiacepinas no deben prescribirse por más de 4 a 6 semanas, debido a la aparición de tolerancia y el riesgo de abuso y dependencia. Debe vigilarse de cerca la suspensión del tratamiento, ya que es posible que ocurran recaídas. Es importante advertir a los pacientes que el uso concomitante de alcohol o de otros fármacos sedantes puede exacerbar la neurotoxicidad y dificultar su capacidad funcional. Son elementos esenciales de la terapéutica un planteamiento optimista que anime al paciente a clarificar los desencadenantes ambientales, a anticipar sus reacciones y a planificar estrategias de respuesta eficaces.

Los efectos secundarios de las benzodiacepinas suelen ser paralelos a sus respectivas semividas. Los fármacos de acción más prolongada,

CUADRO 444-2 Tratamiento de los efectos secundarios de los antidepresivos

SÍNTOMAS	COMENTARIOS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
Digestivos	
Náusea, anorexia	Generalmente breves y proporcionales con las dosis; considerar una reducción transitoria de la dosis o administrar con las comidas o con antiácidos
Diarrea	Famotidina, 20-40 mg/d
Estreñimiento	Esperar tolerancia; intentar cambios de dieta, ablandadores de heces, ejercicio; evitar los laxantes
Disfunción sexual	Considerar la reducción de la dosis o las vacaciones terapéuticas
Anorgasmia/impotencia; trastorno de la eyaculación	Betanecol, 10-20 mg 2 h antes de la actividad, o ciproheptadina, 4-8 mg 2 h antes de la actividad, o bupropión, 100 mg dos veces al día, o amantadina, 100 mg 2-3 veces al día
Hipotensión ortostática	Tolerancia improbable; aumentar el consumo de líquidos, ejercicios de piernas, usar medias elásticas; fludrocortisona, 0.025 mg/día
Anticolinérgicos	Esperar tolerancia
Sequedad de boca, ojos	Mantener una buena higiene oral; usar lágrimas artificiales; goma de mascar sin azúcar
Temblor, sacudidas	Los antiparkinsonianos no son eficaces; usar reducción de dosis-incremento lento; lorazepam, 0.5 mg dos veces al día, o propranolol, 10-20 mg dos veces al día
Insomnio	Programar las dosis por la mañana; trazodona, 50-100 mg al acostarse
Sedación	Cafeína; programar todas las dosis para la hora de acostarse; bupropión, 75-100 mg por la tarde
Cefalea	Valorar alimentación, estrés, otros medicamentos; intentar la reducción de dosis; amitriptilina, 50 mg/día
Ganancia de peso	Reducir los carbohidratos; ejercicio; considerar fluoxetina
Pérdida del efecto terapéutico con el tiempo	¿Relacionada con tolerancia?; aumentar la dosis o dar descansos terapéuticos; añadir amantadina, 100 mg dos veces al día, o buspirona, 10 mg tres veces al día, o pindolol, 2.5 mg dos veces al día

como diazepam, clorodiazepóxido, flurazepam y clonazepam, tienden a producir acumulación de metabolitos activos, con sedación, alteración cognitiva y decremento del rendimiento psicomotor. Los fármacos de acción más breve, como alprazolam, lorazepam y oxazepam, pueden dar lugar a ansiedad diurna y a insomnio matutino precoz, y provocar ansiedad e insomnio de rebote cuando se interrumpen. Si bien los pacientes presentan tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiacepinas, es menos probable que se habitúen a los efectos secundarios de tipo psicomotor. La suspensión de las benzodiacepinas de acción más prolongada puede llevarse a cabo mediante el descenso progresivo y gradual de la dosis (10% cada 1 a 2 semanas) a lo largo de 6 a 12 semanas. La interrupción es más difícil en los pacientes que han recibido benzodiacepinas de acción breve; a veces, para lograrla es preciso cambiar a otra benzodiacepina de acción larga o usar medicación coadyuvante, como un β antiadrenérgico o carbamacepina, antes de intentar la suspensión de la benzodiacepina. La gravedad y duración de las reacciones de supresión o abstinencia varían; comprenden depresión, ansiedad, letargia, diaforesis, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo y, en raras ocasiones, convulsiones.

La buspirona es un ansiolítico no benzodiacepínico. No tiene efecto sedante, no induce tolerancia ni dependencia, no interactúa con el receptor de benzodiacepinas ni con el alcohol, y carece de potencial de desinhibición o abuso. Sin embargo, su efecto sólo aparece después de varias semanas y precisa tres dosis diarias. Es improbable que los pacientes con respuesta previa a las benzodiacepinas consideren que este fármaco es tan eficaz como aquéllas, pero los que han sufrido traumatismos craneoencefálicos o tienen demencia suelen responder bien a él. El escitalopram, la paroxetina y la venlafaxina tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento del GAD, casi siempre en dosis similares a las que son eficaces en la depresión mayor, y tal vez sea preferibles, al uso de benzodiacepinas en el tratamiento de la ansiedad crónica. Las benzodiacepinas están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia.

Los anticonvulsivos con propiedades GABAérgicas pueden ser eficaces también contra la ansiedad. Los fármacos como gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina y divalproex han producido algún beneficio en diversos síndromes vinculados con la ansiedad cuando se usan para indicaciones no incluidas en la etiqueta.

CUADRO 444-3 Posibles interacciones farmacológicas de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

FÁRMACO	EFECTO
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Síndrome de serotonina, contraindicación absoluta
Agonistas serotoninérgicos, por ejemplo triptófano, fenfluramina, triptanos	Posible síndrome de serotonina
Fármacos metabolizados por las isoenzimas de P450: tricíclicos, otros SSRI, antipsicóticos, antagonistas β, codeína, triazolobenzodiacepinas, antagonistas del conducto del calcio	Lentificación del metabolismo con aumento de las concentraciones sanguíneas y toxicosis potencial
Fármacos que se unen fuertemente a las proteínas del plasma, por ejemplo warfarina	Tendencia a la hemorragia por desplazamiento
Fármacos inhibidores del metabolismo de los SSRI por las isoenzimas P450, por ejemplo quinidina	Aumento de los efectos secundarios de los SSRI

SSRI, Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

TRASTORNOS FÓBICOS

Manifestaciones clínicas La característica fundamental de los trastornos fóbicos es un miedo intenso y persistente a ciertos objetos o situaciones, de modo que la exposición a ellos provoca una reacción de ansiedad inmediata. El paciente evita el estímulo fóbico y esta evitación suele deteriorar su funcionamiento profesional o social. Las crisis de angustia pueden ser desencadenadas por el estímulo fóbico o aparecer espontáneamente. Al contrario de los pacientes con otras formas de trastornos de ansiedad, los que sufren fobias desarrollan ansiedad sólo en situaciones específicas. Las fobias más frecuentes son el miedo a los espacios cerrados (claustrofobia), a la sangre o a viajar en aeronaves. La fobia social se caracteriza por un miedo específico a situaciones sociales o a actividades donde la persona se ve expuesta a desconocidos, o a su posible examen o valoración por terceros. Como ejemplos pueden citarse mantener una conversación en una fiesta, usar baños públicos o conocer a extraños. En cada caso, el afectado sabe que su miedo es irracional y exagerado respecto a las circunstancias. El contenido específico de cada fobia puede variar con el género sexual, el origen étnico o los límites culturales.

Los trastornos fóbicos son frecuentes y afectan alrededor de 7 a 9% de la población. Se afecta el doble de mujeres en comparación con los varones. Los criterios completos para el diagnóstico por lo común son satisfechos primeramente en la etapa inicial de la vida adulta, pero es frecuente que desde su niñez temprana el sujeto evite en su conducta situaciones u objetos no familiares.

En un estudio de gemelas se observó que los índices de concordancia en entidades como agorafobia, fobias sociales y fobia a animales eran de 23% para las gemelas monocigotas y 15% para las dicigotas. En un estudio del condicionamiento al miedo en gemelos, un modelo para la adquisición de fobias demostró una heredabilidad de 35 a 45%. Estudios de condicionamiento al miedo en animales han señalado que el procesamiento del estímulo del miedo se hace a través del núcleo lateral de la amígdala, que se extiende por el núcleo central y que envía proyecciones a la región gris periacueductal y a las zonas lateral y paraventricular del hipotálamo.

TRATAMIENTO

Trastornos fóbicos

Los antiadrenérgicos β (p. ej., propranolol, 20 a 40 mg VO 2 h antes del acontecimiento) resultan especialmente eficaces en la "ansiedad de actuación" (aunque no en la fobia social general) y parecen lograr sus efectos al evitar la aparición de las manifestaciones periféricas de la ansiedad, como son sudor, taquicardia, palpitaciones y temblor. Los MAOI alivian la fobia social de manera independiente a su actividad antidepresiva, y la paroxetina, sertralina y venlafaxina tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento de la ansiedad social. Las benzodiacepinas pueden ser útiles para reducir la conducta de evitación

CUADRO 444-4 Ansiolíticos

NOMBRE	DOSIS ORAL EQUIVALENTE, mg	COMIENZO DE LA ACCIÓN	SEMIVIDA, HORAS	COMENTARIOS
Benzodiacepinas				
Diazepam	5	Rápido	20-70	Metabolitos activos; muy sedante
Flurazepam	15	Rápido	30-100	El flurazepam es un profármaco; los metabolitos son activos; muy sedante
Triazolam	0.25	Intermedio	1.5-5	Sin metabolitos activos; puede inducir confusión y delirio, especialmente en ancianos
Lorazepam	1	Intermedio	10-20	Sin metabolitos activos; conjugación hepática directa con glucurónido; muy sedante
Alprazolam	0.5	Intermedio	12-15	Metabolitos activos; no demasiado sedante; puede poseer actividad antidepresiva y antiangustia específica; aparición fácil de tolerancia y dependencia
Clordiazepóxido	10	Intermedio	5-30	Metabolitos activos; moderadamente sedante
Oxazepam	15	Lento	5-15	Sin metabolitos activos; conjugación directa con glucurónido; no demasiado sedante
Temazepam	15	Lento	9-12	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
Clonazepam	0.5	Lento	18-50	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
Clorazepato (tranxene)	15	Rápido	40-200	Sedación baja, absorción poco fiable
No benzodiacepínicos				
Buspirona	7.5	2 semanas	2-3	Metabolitos activos; administración c/8 h, la dosis usual es 10-20 mg c/8 h; no sedante; sin efectos aditivos con etanol; útil para controlar la agitación en pacientes con demencia o lesión cerebral

temerosa, pero el carácter crónico de estos trastornos fóbicos limita su administración.

La psicoterapia centrada en la conducta es un componente importante del tratamiento, ya que cuando sólo se utilizan fármacos suele haber elevadas tasas de recaída. Las estrategias cognitivoconductuales están basadas en el hecho de que la perpetuación de las fobias se debe en gran medida a las percepciones e interpretaciones distorsionadas de los estímulos causantes del miedo. Las sesiones de terapia individual y de grupo enseñan al afectado a identificar los pensamientos negativos específicos asociados a la situación productora de ansiedad y lo ayudan a reducir su temor a perder el control. En la terapia de desensibilización se establecen jerarquías de situaciones temidas y se anima al paciente a buscar y dominar la exposición gradual a los estímulos provocadores de ansiedad.

Los pacientes con fobia social en especial tienen una elevada incidencia de consumo de alcohol, así como de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., de la conducta alimentaria), por lo que debe intervenirse sobre cada uno de ellos para lograr el alivio de la ansiedad.

CUADRO 444-5 Criterios diagnósticos del trastorno de ansiedad generalizada

A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) que ocurren la mayor parte de los días durante un periodo de al menos 6 meses, en relación con ciertas actividades o acontecimientos (como el rendimiento laboral o escolar).

B. El individuo encuentra difícil controlar la preocupación.

C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y algunos de estos síntomas se hallan presentes la mayor parte de los días durante un periodo de 6 meses): 1) inquietud o sensación de estar atrapado o al límite; 2) fatigabilidad excesiva; 3) dificultad para concentrarse o bien la mente se queda en blanco; 4) irritabilidad; 5) tensión muscular; 6) alteraciones del sueño (dificultades para conciliar el sueño o permanecer dormido, sueño inquieto no reparador).

D. Los síntomas de ansiedad, preocupación o de tipo físico causarán perturbaciones clínicamente importantes o deficiencias en áreas sociales, de ocupación y otras importantes del funcionamiento.

E. La perturbación no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (como estupefacientes, o fármacos), u otro cuadro médico (como hipertiroidismo).

F. La perturbación no se explica mejor por otro trastorno mental (como ansiedad o preocupación por ataques de pánico en el trastorno de angustia; valoración negativa en el trastorno de ansiedad social [fobia social], contaminación u otras obsesiones en el trastorno obsesivo-convulsivo; separación de las figuras de vinculación en el trastorno de ansiedad y separación, recordatorios de hechos traumáticos en el trastorno de estrés postraumático, incremento de peso en la anorexia nerviosa, molestias físicas en el trastorno de síntomas somáticos, percepción de imperfecciones en la imagen en el trastorno dismórfico corporal; tener una enfermedad grave en el trastorno de ansiedad patológica o el contenido de ideas delirantes de la esquizofrenia o un trastorno delirante).

Fuente: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2013.

TRASTORNOS POR ESTRÉS

Manifestaciones clínicas Los pacientes pueden desarrollar ansiedad después de la exposición a sucesos traumáticos extremos, como una amenaza de muerte o lesión, o la pérdida de un ser querido. Es probable que la reacción aparezca poco después del trauma (*trastorno por estrés agudo*) o que sea de inicio tardío y esté sujeta a recurrencias (PTSD) **(cuadro 444-6)**. En ambos síndromes, los individuos presentan síntomas relacionados con el desprendimiento y pérdida de capacidad de respuesta emocional. Es probable que el paciente se sienta despersonalizado e incapaz de recordar aspectos específicos del trauma, aunque casi siempre lo experimenta de nuevo a través de intrusiones en el pensamiento, sueños o recuerdos, sobre todo en presencia de indicios del episodio original. Muchas veces los pacientes evitan de manera activa los estímulos que precipitan los recuerdos del trauma y muestran un aumento consecuente del estado de alerta, vigilia, despertar y respuesta al sobresalto. Los pacientes con trastornos por estrés tienen riesgo de desarrollar otras alteraciones relacionadas con ansiedad, estado de ánimo y abuso de sustancias (sobre todo alcohol). Entre 5 y 10% de los estadounidenses en algún momento de su vida satisface los criterios de PTSD, con mayor probabilidad de afectación de mujeres que de varones.

Los factores de riesgo para el desarrollo de PTSD incluyen antecedentes psiquiátricos y rasgos de personalidad con alto grado de neurosis y extroversión. Los estudios en gemelos muestran una influencia genética importante en todos los síntomas relacionados con PTSD, con menor evidencia de un efecto ambiental.

Etiología y fisiopatología Se formuló la hipótesis de que en el PTSD hay una liberación excesiva de noradrenalina del *locus* cerúleo como respuesta al estrés y aumento en la actividad noradrenérgica en los sitios de proyección en el hipocampo y la amígdala. En teoría, dichos cambios fa-

CUADRO 444-6 Criterios diagnósticos de trastorno de estrés postraumático

A. Exposición a la muerte real o amenaza de fallecimiento, lesiones graves o violencia sexual en una o más de las formas siguientes:
   1. Experiencia directa del hecho traumático
   2. Presenciar en persona los hechos tal como ocurrieron a terceros
   3. Saber que se produjeron hechos traumáticos en un pariente muy cercano o amigo íntimo en casos de muerte real o amenaza de muerte de un miembro de la familia o amigo, y que los hechos fueron violentos o accidentales
   4. Experimentar exposición repetida o extrema a detalles aversivos respecto a hechos traumáticos (como el personal de primeros auxilios que reunió restos humanos; miembros de la policía expuestos repetidamente a detalles de abuso de niños)

B. Presencia de uno o más de los síntomas de intrusión siguientes que acompañan al hecho traumático y comienza con hechos traumáticos ocurridos:
   1. Memorias-recuerdos angustiantes, invasores, involuntarios y repetitivos
   2. Sueños angustiantes y recurrentes en los cuales el contenido, el tinte afectivo del sueño o ambos se relacionaron con hechos traumáticos
   3. Reacciones de disociación (reviviscencia) en las cuales la persona siente o actúa como si se repitieran los hechos traumáticos (las reacciones mencionadas pueden aparecer de manera continua, cuya expresión extrema es la pérdida completa de la percepción del entorno presente)
   4. Angustia psicológica intensa o duradera en la exposición a pistas internas y externas que simbolizan o recuerdan un aspecto del hecho traumático
   5. Reacciones fisiológicas intensas a pistas internas o externas que simbolizan o recuerdan un aspecto de los hechos traumáticos

C. Evitar persistentemente estímulos vinculados con hechos traumáticos, que comenzaron después de que éstos ocurrieron, como se manifiestan por uno o más de los factores siguientes:
   1. Evitar recuerdos perturbadores o intentos de anularlos, ideas o sentimientos respecto a hechos traumáticos o íntimamente vinculados
   2. Evitar o intentar evitar recordatorios externos (personas, sitios, conversaciones, actividades, objetos, situaciones) que despierten recuerdos perturbadores, ideas o sentimientos en cuanto a hechos traumáticos o muy vinculados a ellos

D. Alteraciones negativas en ideas y ánimo vinculadas con hechos traumáticos que comienzan o empeoran después de que se produjeron, como lo manifiestan dos o más de los factores siguientes:
   1. Imposibilidad de recordar un aspecto importante de los hechos traumáticos típicamente por amnesia de disociación y no de otros factores como lesión craneoencefálica, consumo de bebidas alcohólicas o drogas
   2. Ideas o expectativas negativas persistentes o demasiado intensas en cuanto a la propia persona, terceros o al mundo (p. ej., "soy malo", "no hay nadie en quien confiar", "el mundo es totalmente peligroso", "está permanentemente destrozado mi sistema nervioso")
   3. Ideas persistentes y deformes en cuanto a las causas de hechos traumáticos o consecuencias, que pudieran hacer que la persona se culpe a sí misma, o a otros
   4. Estados emocionales negativos persistentes (como horror, miedo, ira, culpa o vergüenza)
   5. Interés o participación notablemente menores de actividades significativas
   6. Sentimientos de lejanía o extrañeza respecto a otros
   7. Incapacidad persistente de presentar emociones positivas (como imposibilidad para sentir felicidad, satisfacción o sentimientos amorosos)

E. Alteraciones notables en la vigilia y la reactividad vinculados con hechos traumáticos que comienzan o empeoran después de ellos, como se manifiestan por dos o más de los siguientes factores:
   1. Comportamiento irritable o accesos de ira (con mínima provocación o sin ella) que se expresan típicamente por agresiones verbales o físicas hacia personas u objetos
   2. Comportamiento insistente o autodestructivo
   3. Hipervigilia
   4. Respuesta demasiado intensa de despertamiento
   5. Problemas con la concentración
   6. Trastornos del sueño (dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido o dormir inquietamente)

F. Duración de perturbaciones (criterios B, C y D) >1 mes

G. La perturbación ocasiona angustia clínica o deficiencias significativas en áreas sociales, ocupacionales importantes o de otro tipo del funcionamiento

H. La perturbación es atribuible a los efectos fisiológicos y alguna sustancia adictiva (como fármacos o alcohol) u otro cuadro médico

Fuente: Diagnostic and Stadistical Manual of Mental Disorders, 5th ed, Washington DC, American Psychiatric Association, 2013.

cilitarían la codificación de recuerdos basados en miedos. En el PTSD surgen respuestas simpáticas más intensas a estímulos vinculados con un hecho traumático, aunque están embotadas las respuestas hipofisario-suprarrenales. Además del aprendizaje del temor, se han documentado cambios en la detección de amenazas (hiperactividad de la ínsula), función ejecutiva, regulación emocional y en el aprendizaje contextual.

TRATAMIENTO

Trastornos por estrés

Las reacciones agudas por estrés comúnmente ceden por sí solas, y de manera típica el tratamiento entraña el uso breve de benzodiacepinas, así como psicoterapia de apoyo y expresión. Sin embargo, la naturaleza crónica y recurrente del PTSD obliga a seguir una estrategia más compleja que utilice farmacoterapia y terapia conductual. El PTSD guarda relación íntima con síntomas de disociación peritraumática y la aparición de un trastorno agudo de estrés en el momento del trauma. Los SSRI (la paroxetina y la sertralina, que han sido aprobadas en Estados Unidos por la FDA contra PTSD), venlafaxina, la fenelzina y el topiramato disminuyen la ansiedad, los síntomas de intrusión y comportamientos de esquivamiento. La hidrocortisona, oxitocina intranasal y los opiáceos como la morfina administrados durante periodos de estrés agudo pueden brindar efectos beneficiosos para evitar la aparición de PTSD, y la naltrexona complementaria es eficaz cuando existe como cuadro patológico concomitante el alcoholismo. La trazodona, un antidepresivo sedante, a menudo se usa por la noche para mejorar el insomnio. Sin embargo, las benzodiacepinas y los SSRI no deben administrarse en el periodo temprano posterior al trauma. Las estrategias psicoterapéuticas para PTSD ayudan al paciente a dominar comportamientos de evitación y desmoralización, así como a dominar el temor a la recurrencia del trauma; las terapias que llevan al paciente a desarmar los comportamientos de evitación mediante el enfoque gradual en la experiencia del episodio traumático, como el tratamiento cognitivo/conductual enfocado a traumatismos, el tratamiento de exposición, y las de desensibilización y reprogramación de movimientos oculares, son las más eficaces. El reporte posterior a un evento traumático no previene el PTSD y puede exacerbar los síntomas.

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Manifestaciones clínicas El OCD (*obsessive-compulsive disorder*) se caracteriza por pensamientos obsesivos y comportamientos compulsivos que afectan el funcionamiento diario. Son frecuentes los temores a la contaminación y los microorganismos, al igual que los comportamientos de lavarse las manos y contar, o la necesidad de revisar una y otra vez medidas como asegurarse que una puerta está cerrada. El grado de perturbación personal que causa el trastorno varía, pero en todos los casos las actividades obsesivas-compulsivas ocupan más de 1 hora al día y se realizan para aliviar la ansiedad generada por el temor central. Los pacientes a menudo ocultan sus síntomas, casi siempre porque se avergüenzan del contenido de sus pensamientos o la naturaleza de sus acciones. Los médicos

deben hacer preguntas específicas sobre pensamientos y comportamientos recurrentes, sobre todo si existen indicios físicos, como manos irritadas y enrojecidas, o pérdida de pelo en parches (por tirones repetidos del cabello o tricotilomanía). Con frecuencia hay trastornos concomitantes, los más frecuentes son depresión, otros trastornos por ansiedad, trastornos de la alimentación y tics. El OCD tiene una prevalencia general de 2 a 3% en todo el mundo. Por lo general, el inicio es gradual, comienza en la adultez temprana, pero no es raro el inicio en la infancia. El trastorno casi siempre tiene una evolución con exacerbaciones y remisiones, pero en algunos casos existe deterioro gradual en el funcionamiento psicosocial.

Etiología y fisiopatología Los estudios en gemelos sugieren una contribución genética al OCD, pero no se ha identificado hasta la fecha gen de susceptibilidad alguno del trastorno en cuestión. Los estudios familiares muestran agregación del trastorno con el síndrome de Tourette, y ambos son más frecuentes en varones y en primogénitos.

Se cree que el origen anatómico del comportamiento obsesivo-compulsivo incluye la corteza orbitaria, núcleo caudado y globo pálido. Parece que el núcleo caudado participa en la adquisición y mantenimiento de los hábitos y el aprendizaje de habilidades, y las intervenciones exitosas para disminuir los comportamientos obsesivos-compulsivos también disminuyen la actividad metabólica medida en el núcleo caudado.

TRATAMIENTO

Trastorno obsesivo-compulsivo

La clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina y sertralina están aprobadas para el tratamiento del OCD en adultos (la fluvoxamina también está aprobada para niños). La clomipramina es un TCA que a menudo resulta poco tolerable por sus efectos colaterales anticolinérgicos y sedantes en las dosis necesarias para tratar la enfermedad (25 a 250 mg/día); su eficacia en el OCD no se relaciona con su actividad antidepresiva. La fluoxetina (5 a 60 mg/día), fluvoxamina (25 a 300 mg/día) y sertralina (50 a 150 mg/día) son tan efectivas como la clomipramina y tienen un perfil de efectos secundarios más benigno. Sólo 50 a 60% de los pacientes con OCD logra una mejoría adecuada con el tratamiento farmacológico solo. En los casos resistentes al tratamiento, el aumento con otros fármacos serotoninérgicos, como la buspirona, o con un neuroléptico o una benzodiacepina puede ser beneficioso; en los casos graves es efectiva la estimulación cerebral profunda. Cuando se logra una respuesta terapéutica, casi siempre está indicada la terapia de mantenimiento prolongada.

Para muchas personas, sobre todo aquellas con compulsiones que ocupan mucho tiempo, la terapia conductual produce una mejoría mucho mayor que un fármaco. Las técnicas efectivas incluyen el aumento gradual en la exposición a situaciones estresantes, elaboración de un diario para aclarar los factores de estrés y tareas en casa que sustituyan las conductas compulsivas por actividades nuevas.

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

Se caracterizan por una alteración en la regulación del ánimo, comportamiento y afecto; se subdividen en 1) trastornos depresivos, 2) trastornos bipolares y 3) depresión relacionada con una enfermedad médica o con abuso de alcohol o sustancias **(caps. 445 a 448)**. El trastorno depresivo mayor (MDD, *major depressive disorder*) se distingue del trastorno bipolar por la ausencia de un episodio maniaco o hipomaniaco. No se comprende bien la relación entre los síndromes depresivos puros y los trastornos bipolares; el MDD es más frecuente en las familias de pacientes bipolares, pero lo contrario no es cierto. En el *Global Burden of Disease Study* realizado por la OMS, la depresión mayor unipolar se colocó en el cuarto lugar en el porcentaje de años de vida ajustados a la incapacidad, y se calculó que pasará al segundo lugar en el año 2020. En Estados Unidos, la pérdida de la productividad que depende directamente de la depresión se ha estimado en 55 100 millones de dólares al año.

DEPRESIÓN ASOCIADA A ENFERMEDADES MÉDICAS

Este tipo de depresión es difícil de valorar. La sintomatología depresiva puede reflejar el estrés psicológico de afrontar la enfermedad, deberse al propio proceso de enfermedad o a la medicación administrada, o bien simplemente coexistir en el tiempo con el diagnóstico médico.

Prácticamente todos los tipos de *fármacos* contienen algún agente capaz de inducir depresión. Antihipertensivos, hipocolesterolemiantes y antiarrítmicos son disparadores comunes de síntomas depresivos. Es preciso valorar la posibilidad de depresión yatrógena en los pacientes que toman glucocorticoides, antimicrobianos, analgésicos generalizados, antiparkinsonianos y anticonvulsivos. Para decidir si existe una relación causal entre el tratamiento farmacológico y el cambio del estado de ánimo del paciente es preciso llevar a cabo incluso un ensayo empírico con un fármaco alternativo.

Se sabe que de 20 a 30% de los pacientes con enfermedades *cardiacas* presenta un trastorno depresivo; un porcentaje mayor experimenta síntomas depresivos cuando se utilizan las escalas de autoinforme. Los síntomas de depresión surgen después de angina inestable, infarto del miocardio, cirugía de revascularización cardiaca o trasplante de corazón, y entorpecen la rehabilitación. Se acompañan de índices mayores de mortalidad y complicaciones médicas. Los pacientes deprimidos a menudo tienen variabilidad de la frecuencia cardiaca (un índice de actividad disminuida del sistema nervioso parasimpático), lo cual los predispone a arritmia ventricular y mayor morbilidad. También parece que la depresión aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria, tal vez por incremento de la agregación plaquetaria. Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados en personas con bloqueo de rama del haz de His y la taquicardia inducida por los antidepresivos constituye un punto adicional de preocupación en individuos con insuficiencia cardiaca congestiva. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina al parecer no inducen cambios EGC ni alteraciones en el corazón y, de este modo, constituyen fármacos razonables de primera línea para personas en peligro de mostrar complicaciones por los TCA. Sin embargo, los SSRI pueden interferir en el metabolismo de los anticoagulantes por el hígado y con ello prolongar o intensificar la anticoagulación.

En pacientes con *cáncer*, la prevalencia media de depresión es de 25%, pero tal problema surge en 40 a 50% de los individuos con cánceres de páncreas o la bucofaringe. Esta relación no se debe al efecto sólo de la caquexia, ya que la prevalencia más alta de depresión en pacientes con cáncer pancreático persiste cuando se les compara con aquellos que padecen cáncer gástrico avanzado. Se ha demostrado que el inicio del uso de antidepresivos en los cancerosos mejora su estilo de vida y su ánimo. Las estrategias psicoterapéuticas y en particular la terapia de grupo pudieran tener alguna influencia en ciclos breves de depresión, ansiedad y dolor.

La depresión aparece a menudo en individuos con *trastornos del sistema nervioso*, en particular los de tipo cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, demencias, esclerosis múltiple y lesión encefálica traumática. Se sabe que uno de cada cinco individuos con apoplejía del hemisferio izquierdo que afecta la corteza frontolateral dorsal presenta depresión profunda. La depresión de inicio tardío en personas que por lo demás tienen funciones cognitivas normales agrava el peligro de que más adelante surja enfermedad de Alzheimer. Todas las clases de fármacos antidepresivos son eficaces contra tales depresiones, como lo son en algunos casos los compuestos estimulantes.

La prevalencia notificada de depresión en individuos con *diabetes mellitus* varía de 8 a 27%, y la profundidad de las alteraciones del estado de ánimo guarda relación con el nivel de hiperglucemia y la presencia de complicaciones de la diabetes. El tratamiento de la depresión puede complicarse por el efecto de los antidepresivos en el control de la glucemia. Los MAOI pueden inducir hipoglucemia e incremento ponderal. Un posible efecto de los TCA es hiperglucemia y apetito irrefrenable por carbohidratos. Los SSRI, a semejanza de los MAOI, pueden disminuir el valor de glucosa plasmática en ayuno, pero son más fáciles de utilizar y con frecuencia mejoran el cumplimiento de órdenes dietéticas y de farmacoterapia.

El *hipotiroidismo* se asocia a menudo con síntomas de depresión, sobre todo con estado de ánimo deprimido y alteración de la memoria. Los estados hipertiroideos también pueden dar lugar a estos cuadros, en especial en la población geriátrica. El restablecimiento de la función tiroidea normal suele ir acompañado de mejoría del estado de ánimo, pero a veces es necesario añadir un tratamiento antidepresivo. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden sufrir asimismo síntomas de depresión y dificultades cognitivas que responden al tratamiento de sustitución tiroidea.

Se ha calculado que la prevalencia permanente de depresión en sujetos *VIH-positivos* es de 22 a 45%. La relación entre la depresión y el avance de la enfermedad es multifactorial y tal vez abarque factores psicológicos y sociales, alteraciones en la función inmunitaria y enfermedades del SNC. La infección por hepatitis C crónica también se acompaña de depresión y a veces empeora al administrar interferón α.

Algunos trastornos crónicos de etiología desconocida, como el síndrome de fatiga crónica **(cap. 442)** y la fibromialgia **(cap. 366)**, tienen una relación marcada con la depresión y ansiedad; es posible que los pacientes se beneficien con el tratamiento antidepresivo y con anticonvulsivos como la pregabalina.

CUADRO 444-7 Criterios diagnósticos de un episodio de depresión mayor

A. Persistencia de cinco (o más) de los síntomas siguientes durante el mismo periodo de 2 semanas. Estos síntomas suponen un cambio con respecto al funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es: 1) estado de ánimo deprimido, o 2) pérdida del interés o del placer. *Nota:* No incluir síntomas claramente secundarios a una enfermedad orgánica.
   1. Estado de ánimo deprimido casi todo el día, la mayor parte de los días, indicado por el propio paciente (p. ej., se siente triste o vacío) u observado por terceros (p. ej., parece lloroso).
   2. Pérdida marcada del interés o del placer por todas o casi todas las actividades, casi todo el día, la mayor parte de los días (indicado por el propio paciente).
   3. Pérdida de peso significativa en ausencia de dieta de adelgazamiento, o ganancia ponderal (p. ej., cambio de más de 5% del peso corporal en un mes), o aumento o pérdida del apetito casi todos los días.
   4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
   5. Agitación o retardo psicomotor casi todos los días (observable por terceros, no sólo la sensación subjetiva de inquietud o de lentitud).
   6. Cansancio o pérdida de energía casi todos los días.
   7. Sensación de inutilidad o culpa excesiva o inadecuada (que puede ser delirante), casi todos los días (no sólo autorreproches o sensación de culpa por estar enfermo).
   8. Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (indicado por el propio paciente u observado por terceros).
   9. Ideas de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin plan específico, o intento de suicidio, o plan específico de suicidio.

B. Los síntomas causan angustia o deficiencias clínicamente significativas en áreas sociales, ocupacionales o de otro tipo, importantes en el funcionamiento.

C. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia adictiva u otro cuadro médico.

D. La aparición de un episodio depresivo grave no se explica mejor por algún trastorno afectivo estacional, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastornos delirantes u otros componentes del espectro de esquizofrenia especificados y no especificados y de otros trastornos psicóticos.

E. Nunca hubo un episodio maniaco o hipomaniaco.

Fuente: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2013.

TRASTORNOS DEPRESIVOS

Manifestaciones clínicas La *depresión mayor* se define como un estado de ánimo deprimido que se mantiene diariamente por un mínimo de 2 semanas **(cuadro 444-7)**. El episodio puede caracterizarse por tristeza, indiferencia, apatía o irritabilidad, y suele asociarse a cambios de los modelos de sueño, apetito o peso corporal; agitación o retardo motor; fatiga; pérdida de la capacidad de concentración y de decisión; sensación de culpa o vergüenza, y pensamientos relacionados con la muerte. Los pacientes con depresión tienen una pérdida profunda de la capacidad de sentir placer en todas las actividades susceptibles de producirlo, despiertan muy pronto por la mañana, sienten que su estado de ánimo disfórico es cualitativamente distinto de la tristeza y con frecuencia observan variaciones diurnas de su estado de ánimo (peor por la mañana). Los pacientes en la fase de duelo o pesar pueden presentar muchos de los síntomas de la depresión mayor, aunque por lo regular se concede importancia a los sentimientos de vacío y pérdida, y no a la anhedonia y pérdida de la autoestima, y su duración por lo común es limitada. Sin embargo, en algunos casos puede estar justificado el diagnóstico de depresión mayor en el contexto de una pérdida significativa.

Casi 15% de la población general sufre un episodio de depresión mayor en algún momento de su vida, y 6 a 8% de los pacientes ambulatorios de los servicios de atención primaria cumple los criterios diagnósticos de este trastorno. La depresión pasa inadvertida muchas veces y se trata incorrectamente incluso con mayor frecuencia. Si el médico sospecha un episodio de depresión mayor, su primera tarea es establecer si se trata de una depresión unipolar o bipolar, o si forma parte de 10 a 15% de los casos secundarios a una enfermedad orgánica o al abuso de sustancias. También deberá valorar el riesgo de suicidio mediante interrogatorio directo, pues los pacientes suelen mostrarse renuentes a exponer tales pensamientos por sí solos. Si se descubren planes específicos o existen otros factores de riesgo importantes (p. ej., antecedentes de intentos previos, desesperanza profunda, enfermedades médicas concomitantes, abuso de sustancias, aislamiento social), el paciente debe referirse a un especialista de salud mental para tratamiento inmediato. El médico debe investigar específicamente cada una de estas áreas de manera empática y esperanzadora, al tiempo que debe ser sensible a la posible negación o minimización del malestar. La presencia de ansiedad, angustia o agitación aumenta de forma significativa el riesgo de suicidio a corto plazo. En promedio, del 4 al 5% de todos los sujetos deprimidos termina por suicidarse. Muchos buscaron ayuda médica 30 días antes de su muerte.

En algunos pacientes deprimidos el trastorno del estado de ánimo no parece ser episódico y no se asocia de manera tan clara a una disfunción psicosocial o a un cambio de la experiencia vital habitual de la persona. El trastorno depresivo persistente (*trastorno distímico*) consiste en un conjunto de síntomas depresivos constantes y crónicos (por al menos 2 años), que por lo regular son menos intensos, menos numerosos (o con ambas características), que los observados en la depresión mayor, pero sus consecuencias funcionales pueden ser equivalentes o incluso más intensas. A veces es difícil diferenciar las dos entidades y coexiste la "depresión doble". Muchas personas que muestran un perfil de pesimismo, falta de interés y baja autoestima, reaccionan a fármacos antidepresivos. Los trastornos depresivos persistentes y crónicos se observan en casi 2% de la población general.

La frecuencia de depresión es casi dos veces mayor en mujeres que en varones y la incidencia aumenta con el envejecimiento en ambos géneros. Los estudios en gemelos indican que la causa de la depresión mayor de inicio temprano (antes de los 25 años) es genética, sobre todo. Desde luego, los acontecimientos vitales negativos pueden precipitar una depresión y contribuir a ella, pero estudios recientes indican que los factores genéticos influyen en la sensibilidad de las personas a los acontecimientos estresantes. En la mayor parte de los casos están implicados tanto los factores biológicos como los psicosociales en el desencadenamiento y en la conservación de los episodios depresivos. Los factores de estrés más intensos son los relacionados con la muerte de un familiar, la agresión física o los problemas graves de pareja o con amistades.

Los *trastornos depresivos unipolares* por lo común comienzan al principio de la etapa adulta y reaparecen episódicamente durante toda la vida. El elemento que mejor predice el riesgo futuro es el número de episodios previos; 50 a 60% de los pacientes que tienen un primer episodio tendrá como mínimo una o dos recidivas. Algunos sujetos presentan múltiples episodios que se tornan más intensos y frecuentes con el paso del tiempo. La duración de un episodio no tratado es muy variable y va de meses a 1 año o más. También es variable el tipo de recurrencia y evolución clínica en un episodio en desarrollo. En el propio individuo puede ser similar la naturaleza de los ataques con el paso del tiempo (p. ej., síntomas iniciales específicos, frecuencia y duración de los episodios). En una minoría, la gravedad puede avanzar hacia la sintomatología psicótica; en los ancianos, los síntomas depresivos se pueden asociar a confusión mental y asemejarse a demencia ("pseudodemencia"). A veces existe un tipo estacional (*trastorno afectivo estacional*) que se manifiesta por comienzo y remisión de los episodios en épocas predecibles del año. Este trastorno es más frecuente en mujeres; sus síntomas consisten en anergia, fatiga, aumento de peso, hipersomnia y ansiedad episódica (un síndrome de abstinencia) de hidratos de carbono. La prevalencia aumenta con la distancia desde el ecuador; puede lograrse una mejoría del estado de ánimo incrementando la exposición a la luz.

Etiología y fisiopatología Las pruebas de que existe transmisión genética de la depresión unipolar no tienen tanto peso como en el trastorno bipolar, pero en los gemelos monocigotos existe un índice mayor de concordancia (46%) que en los hermanos dicigotos (20%), y hay pocos datos de que exista algún efecto del entorno familiar común. Un estudio de relación reciente en más de 5 000 mujeres chinas identificó *loci* significativos en el genoma completo cercanos al gen para la sirtuína 1 (*SIRT1*) y en un intrón del gen para pirofosfato inorgánico fosfatasa de fosfolisina y fosfohistidina (*LHPP*).

Las alteraciones neuroendocrinas que reflejan los signos y síntomas neurovegetativos son: aumento de la secreción de cortisol y de hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*), disminución de la respuesta inhibidora de los glucocorticoides a la dexametasona y respuesta amortiguada de la tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) a la inyección de hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyroid-releasing hormone*). Los tratamientos antidepresivos normalizan estas anomalías. La depresión mayor también se relaciona con cambios en las concentraciones de las citocinas proinflamatorias y neutrofinas, aumento en las medidas de tensión oxidativa y envejecimiento celular, acortamiento de telómeros y disfunción mitocondrial.

Las variaciones diurnas en la intensidad de los síntomas y las alteraciones en los ritmos circadianos de varios factores neuroquímicos y neurohu-

morales sugieren que las diferencias biológicas podrían ser consecuencia de un defecto primario en la regulación de los ritmos biológicos. En los pacientes con depresión mayor se observa constantemente disminución del tiempo de inicio del sueño de movimientos oculares rápidos (REM) (latencia de REM), aumento de la densidad de REM y, en algunos sujetos, reducción de la etapa IV del sueño con ondas δ lentas.

Aunque los antidepresivos inhiben la recaptación de neurotransmisores en unas horas, sus efectos terapéuticos casi siempre se obtienen varias semanas después, lo que implica a los cambios adaptativos en los sistemas de segundos mensajeros y factores de transcripción como posibles mecanismos de acción.

TRATAMIENTO

Trastornos depresivos

Al planificar el tratamiento es necesario coordinar la remisión de los síntomas a corto plazo con las estrategias de mantenimiento a largo plazo diseñadas para prevenir las recaídas. La intervención más eficaz para lograr la remisión y evitar la recaída es el tratamiento farmacológico, pero el tratamiento combinado, que incorpora la psicoterapia para ayudar al paciente a afrontar su pérdida de autoestima y su desmoralización, mejora significativamente los resultados **(fig. 444-1)**. Casi 40% de los pacientes de atención primaria con depresión abandona el tratamiento e interrumpe la medicación cuando no observa mejoría sintomática en el plazo de un mes, salvo que reciban apoyo adicional. La respuesta mejora con: 1) mayor intensidad y frecuencia de las visitas durante las primeras 4 a 6 semanas de tratamiento, 2) adición de material educativo y 3) consulta psiquiátrica cuando procede. Pese al empleo generalizado de los SSRI y otros antidepresivos de segunda generación, no existen pruebas convincentes de que esta clase de antidepresivos sea más eficaz que los TCA. Entre 60 y 70% de los pacientes deprimidos responde al fármaco elegido, cualquiera que sea, si se administra en dosis suficientes por 6 a 8 semanas.

Para seleccionar el antidepresivo más adecuado es preciso adoptar un enfoque racional, basado en el conocimiento de las diferencias metabólicas y el perfil de efectos secundarios de los fármacos, así como de las preferencias del paciente (cuadros 444-4 y 444-5). Una respuesta anterior, o antecedentes familiares de respuesta positiva a un antidepresivo específico, hacen pensar que ese fármaco debe ser la primera elección. Antes de iniciar el tratamiento antidepresivo, el médico debe valorar la posible contribución de las enfermedades comórbidas y considerar su tratamiento específico. En las personas con ideación suicida debe prestarse especial atención a la elección de un fármaco con escaso potencial de producir toxicidad en caso de sobredosis. Los fármacos modernos son claramente más seguros a este respecto; no obstante, no superan del todo las ventajas de los TCA. La existencia de equivalentes genéricos hace que los TCA sean relativamente baratos, y para los tricíclicos secundarios, en particular nortriptilina y desipramina, existen relaciones bien definidas entre la dosis, concentración plasmática y respuesta terapéutica. La concentración plasmática del estado de equilibrio con determinada dosis de fármaco puede variar más de 10 veces en las distintas personas. Las concentraciones plasmáticas pueden ayudar a interpretar la resistencia aparente al tratamiento, la toxicidad farmacológica inesperada, o ambas a la vez. Los inconvenientes principales de los TCA son sus efectos secundarios antihistamínicos (sedación) y anticolinérgicos (estreñimiento, sequedad de boca, dificultad para iniciar la micción, visión borrosa). Los TCA probablemente están contraindicados en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. La sobredosis de tricíclicos es letal y la desipramina es el más peligroso de todos ellos. Puede ser sensato no prescribir dosis para más de 10 días cuando existe el riesgo de suicidio. Casi todos los pacientes precisan dosis diarias de 150 a 200 mg de imipramina o amitriptilina o su equivalente, para lograr una concentración sanguínea terapéutica de 150 a 300 ng/mL y una remisión satisfactoria; algunos enfermos presentan respuestas parciales con dosis menores. Los pacientes geriátricos, en especial, pueden empezar con una dosis baja que luego se aumenta de manera escalonada. Las diferencias étnicas en el metabolismo farmacológico son considerables; los pacientes hispanos, asiáticos y negros casi siempre requieren menores dosis que los caucásicos para alcanzar una concentración sanguínea comparable.

Los antidepresivos de segunda generación son semejantes a los tricíclicos en su efecto en la recaptación del neurotransmisor, a pesar que algunos también poseen acciones específicas en los receptores de catecolaminas e indolaminas. La amoxapina es una dibenzoxazepina que bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina; tiene un metabolito que causa cierto grado de bloqueo de la dopamina. Su administración a largo plazo conlleva el riesgo de discinesia tardía. La maprotilina es un antagonista potente de la recaptación noradrenérgica con escaso efecto anticolinérgico, pero puede producir convulsiones. El bupropión es un antidepresivo nuevo que se cree participa en la facilitación de la actividad noradrenérgica. No tiene efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes ni ortostáticos específicos y su incidencia de disfunción sexual es baja. Sin embargo, puede asociarse a efectos secundarios de tipo estimulante, reducir el umbral de las convulsiones, y tiene semivida excepcionalmente breve, por lo que requiere varias tomas al día. Está disponible un preparado de liberación extendida.

Los SSRI, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram tienen menor frecuencia de efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares pero, posiblemente, mayor incidencia de molestias digestivas, alteraciones del sueño y disfunción sexual, en comparación con los TCA. También la acatisia, con una sensación interior de inquietud y ansiedad además de aumento de la actividad motora, puede ser más frecuente, sobre todo durante la primera semana de tratamiento. Un problema importante, además de las interacciones medicamentosas, es el riesgo del "síndrome serotoninérgico", que se cree debido a la hiperestimulación de los receptores de $5HT_{1A}$ del tronco encefálico y que se caracteriza por mioclonía, agitación, cólicos abdominales, hiperpirexia, hipertensión y, en algunos casos, la muerte. Ello obliga a vigilar estrechamente su combinación con los agonistas serotoninérgicos. La elección entre los SSRI depende principalmente de las variaciones de su semivida, el apego terapéutico, la toxicidad y el riesgo de provocar interacciones farmacológicas nocivas. Por ejemplo, la fluoxetina y su metabolito activo más importante, la norfluoxetina, tienen una semivida combinada de casi 7 días, lo que implica que tardan alrededor de 5 semanas en alcanzar concentraciones de estado de equilibrio y que se necesita un periodo similar para su eliminación del organismo una vez que se suspende el fármaco, la paroxetina parece conllevar un mayor riesgo de síntomas de abstinencia con la suspensión súbita. Todos los SSRI pueden alterar la función sexual, con disminución de la libido, impotencia o dificultad para llegar al orgasmo. La disfunción sexual suele originar falta de cumplimiento de las

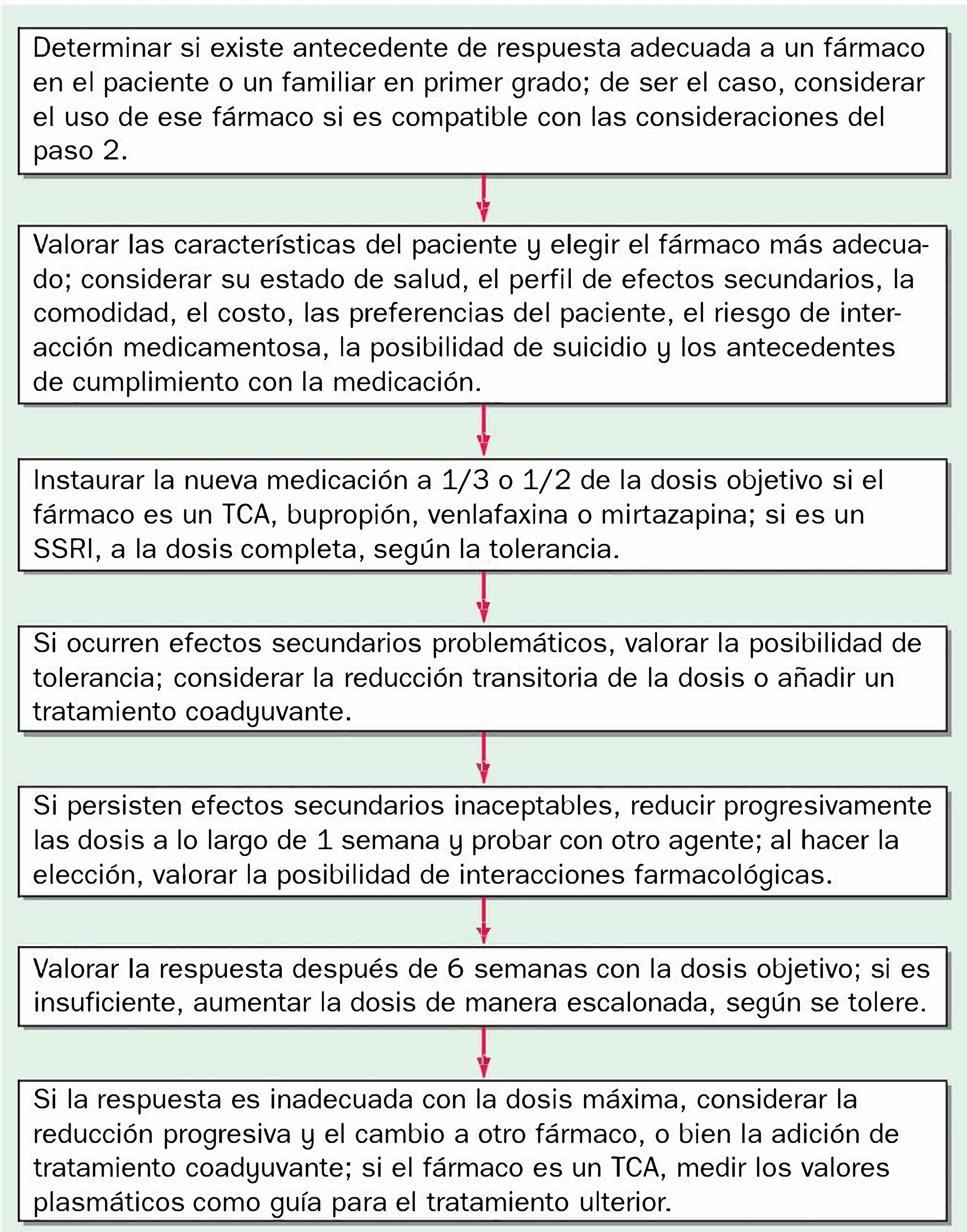


FIGURA 444-1 Guía para el tratamiento médico de la depresión mayor. SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico.

órdenes terapéuticas y es importante preguntar al paciente específicamente sobre tal situación. La disfunción sexual a veces se reduce al disminuir la dosis, al suspender los fines de semana el uso de los fármacos (dos a tres veces al mes) o cuando se administran amantadina (100 mg tres veces al día), betanecol (25 mg tres veces al día), buspirona (10 mg tres veces al día) o bupropión (100 a 150 mg/día). La paroxetina al parecer tiene mayores efectos anticolinérgicos que la fluoxetina o la sertralina, y esta última conlleva un menor riesgo de originar interacciones medicamentosas adversas que las dos anteriores. Entre los efectos adversos raros de los SSRI están angina por vasoespasmo y prolongación del tiempo de protrombina. Entre los SSRI disponibles, el escitalopram es el más específico y al parecer no ejerce efectos inhibidores específicos en el sistema de P450.

La venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, vilazodona, vortioxetina y levomilnacipram bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina, pero producen pocos de los efectos colaterales de los fármacos tricíclicos usuales. A diferencia de los SSRI, la venlafaxina y la vortioxetina tienen una curva de dosis y respuesta relativamente lineal. Es preciso vigilar de inmediato a los pacientes luego de administrar la venlafaxina, por la posibilidad de aumento en la presión arterial diastólica, y se necesitan varias tomas al día por la semivida corta del fármaco. Existe una forma de liberación prolongada con incidencia un poco menor de efectos GI secundarios. La mirtazapina es un TCA con un espectro de actividad único. Aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a través del bloqueo de los autorreceptores y heterorreceptores α_2 adrenérgicos centrales y los receptores de $5HT_2$ y $5HT_3$ postsinápticos; también es un potente antihistamínico y, como tal, puede causar sedación. El levomilnasipram es el que mayor actividad noradrenérgica posee entre los SNRI, y en teoría podría ser adecuado para personas con fatiga y anergia más intensas.

Excepto citalopram y escitalopram, todos los SSRI pueden inhibir una o más enzimas del citocromo P450. Dependiendo de la isoenzima específica inhibida, pueden afectar de manera impresionante el metabolismo de otros fármacos administrados de forma simultánea. Por ejemplo, la fluoxetina y la paroxetina pueden causar aumentos drásticos en el nivel sanguíneo de antiarrítmicos del tipo 1C porque inhiben la isoenzima 2D6, mientras que la sertralina actúa sobre 3A4 y altera la concentración sanguínea de carbamazepina y digoxina. Con base en la especificidad farmacológica por una enzima de CYP particular y su propio metabolismo, los fármacos simultáneos o factores de la alimentación como el consumo de jugo de toronja, pueden afectar la eficacia y la toxicidad de los SSRI.

Los MAOI son muy eficaces, en especial en el tratamiento de la depresión atípica, pero conllevan el riesgo de causar crisis hipertensivas cuando se acompañan de alimentos con abundante tiramina o simpaticomiméticos, por lo que no están indicados como tratamiento de primera elección. Este riesgo puede evitarse con el uso transdérmico de selegilina en dosis bajas. Sus efectos secundarios más frecuentes son hipotensión ortostática, ganancia de peso, insomnio y disfunción sexual. Los MAOI no deben administrarse en proximidad temporal con los SSRI, a causa del riesgo de inducir un síndrome serotoninérgico, ni tampoco con TCA, por los posibles efectos hiperadrenérgicos.

La terapia electroconvulsiva es al menos tan eficaz como la farmacológica, pero su uso se reserva para los casos resistentes a este último tratamiento y para la depresión delirante. La estimulación magnética transcraneal (TMS, *transcranial magnetic stimulation*) está aprobada para el procedimiento de la depresión resistente al tratamiento y ya se demostró su eficacia en varios estudios con grupo testigo. La estimulación del nervio vago también se aprobó en fecha reciente para la depresión resistente al tratamiento, pero su grado de eficacia está en discusión. Algunos metaanálisis de la estimulación transcraneal con corriente de baja intensidad (tCS, *transcranial current stimulation*) mostraron un beneficio respecto al tratamiento falso, pero no está claro si es comparable o sinérgico con el tratamiento antidepresivo. Como uso no indicado en la etiqueta, la ketamina o esketamina intravenosa y la esketamina intranasal tienen eficacia antidepresiva demostrada de corto plazo, a menudo después de una sola administración, lo que sugiere una posible utilidad para tratar las tendencias suicidas. Sin embargo, persisten las interrogantes sobre el índice riesgo/beneficio en el largo plazo. Por último, la estimulación cerebral profunda del extremo ventral anterior de la cápsula interna y de la región del cíngulo subcallosa tiene eficacia demostrada en estudios experimentales aleatorizados de la depresión resistente al tratamiento.

Cualquiera que sea la modalidad terapéutica, la respuesta debe valorarse después de 2 meses. Tres cuartas partes de los pacientes muestran mejoría para entonces, pero si la remisión es insuficiente, debe cuestionarse al sujeto sobre la observancia del tratamiento y se debe considerar un aumento en la dosis del fármaco si los efectos colaterales no son problemáticos. Si esta estrategia es infructuosa, se debe referir a un especialista en salud mental. Las estrategias terapéuticas incluyen la selección de un fármaco alternativo, combinaciones de antidepresivos y el uso adjunto de otras clases de fármacos, como litio, hormona tiroidea, L-metilfolato o *S*-adenilmetionina, antipsicóticos atípicos y agonistas de la dopamina. Para el cambio a una monoterapia distinta, parece que otros fármacos de la misma clase tienen una probabilidad tan alta de eficacia como un fármaco de una clase distinta. Un extenso estudio con asignación al azar (STAR-D) no pudo demostrar una eficacia preferencial, pero la adición de antipsicóticos atípicos (quetiapina de liberación extendida; aripiprazol; brexpiprazol) se han aprobado por la FDA en Estados Unidos como parte de combinaciones medicamentosas como son olanzapina con fluoxetina (Symbyax). Los pacientes cuya respuesta a un SSRI se desvanece con el tiempo a veces mejoran con la adición de buspirona (10 mg tres veces al día) o pindolol (2 a 5 mg tres veces al día), o pequeñas dosis de TCA como desipramina (25 mg c/12 h o tres veces al día). La mayoría de los sujetos tiene cierto grado de respuesta, pero debe intentarse el tratamiento enérgico hasta obtener la remisión, luego el esquema se continúa al menos por 6 a 9 meses a fin de evitar la recaída. En pacientes que han tenido dos o más episodios depresivos debe considerarse el tratamiento de sostén por tiempo indefinido. En ocasiones, las pruebas farmacogenómicas enfocadas en la variación alélica del citocromo P450 ayudan a identificar a las personas con metabolismo lento o rápido, pero no está demostrado que la valoración de las variantes génicas farmacodinámicas sea rentable o influya en los resultados clínicos.

Es esencial enseñar a los enfermos en lo referente a la depresión y los beneficios y reacciones adversas de los medicamentos que reciben. Es útil la orientación para disminuir el estrés y tener cautela con las bebidas alcohólicas, que pueden exacerbar los síntomas de depresión y reducir la respuesta farmacológica. Hay que dar tiempo a los pacientes para que describan su experiencia, su visión del futuro y el impacto que tiene la depresión en ellos y su familia. El silencio empático ocasional puede ser útil para establecer una alianza terapéutica, y lo mismo la tranquilización verbal. Estudios con testigos han mostrado que las terapias cognitivo-conductual e interpersonal son eficaces para mejorar los ajustes psicológicos y sociales, y que en muchos enfermos es más útil un tratamiento combinado que sólo el farmacológico.

TRASTORNO BIPOLAR

Manifestaciones clínicas El trastorno bipolar se caracteriza por oscilaciones impredecibles del estado de ánimo, desde la manía (o hipomanía) a la depresión. Algunos pacientes presentan sólo crisis repetidas de *manía*, que en su forma pura se asocia con un incremento de la actividad psicomotriz, extroversión social excesiva, menor necesidad de dormir, impulsividad y afección de la capacidad de juicio y un estado de ánimo expansivo, grandilocuente y a veces irritable **(cuadro 444-8)**. En la manía grave puede haber ideas delirantes y paranoides, indistinguibles de las asociadas a la esquizofrenia. La mitad de todos los pacientes con trastorno bipolar presenta una mezcla de agitación psicomotriz y activación con disforia, ansiedad e irritabilidad. Puede ser difícil distinguir la *manía mixta* de la *depresión agitada.* En algunos enfermos con trastorno bipolar (*trastorno bipolar II*) faltan los criterios completos de manía; los periodos recurrentes de depresión están separados por otros de activación leve y aumento de la energía (hipomanía). En el *trastorno ciclotímico* existen numerosos periodos de hipomanía, generalmente de escasa duración, alternados con agrupaciones de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de gravedad ni duración de la depresión mayor. Para poder hacer el diagnóstico, las fluctuaciones del estado de ánimo deben ser crónicas y estar presentes durante un intervalo mínimo de 2 años.

Los episodios de manía suelen emerger a lo largo de un periodo de días a semanas, pero también es posible que aparezcan en un plazo de horas, por lo general de madrugada. Un episodio de manía o depresión no tratado puede durar desde varias semanas hasta 8 a 12 meses; algunos pacientes raros tienen una evolución crónica sin remisión. El término *ciclador rápido* se utiliza para los pacientes que tienen cuatro o más episodios de depresión o manía en un mismo año. Esta configuración se encuentra en 15% de todos los enfermos, en su mayoría mujeres. En ciertos casos, el ciclado rápido se asocia con una disfunción tiroidea subyacente y en otros, es un efecto yatrógeno de un tratamiento antidepresivo prolongado. Casi la mitad de los pacientes tiene dificultades sostenidas en el desempeño

CUADRO 444-8 Criterios diagnósticos de un episodio de manía

A. Un periodo distintivo con estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y aumento anormal y persistente de actividad o energía enfocada en un propósito, que dura al menos 1 semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o de cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

B. Durante el periodo de trastorno anímico y aumento de energía o actividad, tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) están presentes en grado significativo y representan un cambio notable respecto al comportamiento usual:

1. Autoestima crecida o grandiosidad.
2. Menor necesidad de sueño (p. ej., se siente descansado después de dormir sólo 3 h).
3. Habla más de lo usual o presiona para continuar hablando.
4. Lluvia de ideas o experiencia subjetiva de que las ideas están aceleradas.
5. Tendencia a la distracción (o sea, la atención se desvía con demasiada facilidad a estímulos externos no importantes o irrelevantes), informada u observada.
6. Aumento en la actividad dirigida a un objetivo (ya sea social, en el trabajo, la escuela o sexualidad) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin propósito ni objetivo).
7. Participación excesiva en actividades con alta probabilidad de consecuencias dolorosas (p. ej., práctica de oleadas irrestrictas de compras, indiscreciones sexuales o inversiones financieras tontas).

C. El trastorno del estado de ánimo es lo bastante grave para producir daño sustancial al funcionamiento social o laboral, o para ameritar hospitalización a fin de prevenir el daño a sí mismo o a otros, o con rasgos psicóticos.

D. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento u otro tratamiento) o a otro trastorno médico.

Fuente: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.

laboral y el funcionamiento psicosocial; las fases depresivas producen más daño que la manía.

El trastorno bipolar es frecuente, afecta a casi 1.5% de la población en Estados Unidos. Por lo general, inicia entre los 20 y 30 años de edad, aunque muchos individuos refieren síntomas prodrómicos al final de la infancia o principio de la adolescencia. La prevalencia es similar en varones y mujeres; es más probable que las mujeres experimenten episodios depresivos y que los varones tengan más episodios maniacos durante su vida.

Diagnóstico diferencial El diagnóstico diferencial de la manía incluye manía secundaria a fármacos estimulantes o simpaticomiméticos; hipertiroidismo; sida; trastornos neurológicos, como las enfermedades de Huntington o de Wilson, y apoplejías. Es común el abuso concurrente de alcohol y sustancias, ya sea por el juicio alterado y la impulsividad aumentada o por un intento de automedicación para los síntomas anímicos y los trastornos del sueño subyacentes.

Etiología y fisiopatología La predisposición genética al trastorno bipolar resulta evidente en los estudios familiares; la tasa de concordancia entre los gemelos monocigóticos alcanza el 80%. Hasta ahora se han identificado varios genes de riesgo superpuestos con los que conllevan un riesgo para otros trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia y el autismo, lo que implica cierto grado de fisiopatología compartida. Los *loci* replicados incluyen la subunidad α del conducto del calcio tipo L (*CACNA1C*), proteína transmembrana 4 teneurina (*ODZ4*), ancrina 3 (*ANK3*), neurocano (NCAN) y repetición de tetratricopéptido y repetición de anquirina que contiene 1 (*TRANK1*). No se han identificado biomarcadores claros, pero hay evidencia de regulación anómala del ritmo circadiano y la tensión oxidativa, así como anormalidades mitocondriales y del retículo endoplásmico.

TRATAMIENTO

Trastorno bipolar

(Cuadro 444-9) El carbonato de litio es el fármaco básico para tratar el trastorno bipolar, si bien el valproato sódico y la carbamazepina y también diversos antipsicóticos de segunda generación (aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) también han recibido la aprobación de la FDA para tratar la manía aguda. No ha recibido dicha aprobación la oxcarbazepina, pero al parecer comparte el espectro de eficacia de las carbamazepinas. Las tasas de respuesta al carbonato de litio alcanzan 70 a 80% en la manía aguda y los efectos

CUADRO 444-9 Farmacología clínica de los estabilizadores del estado de ánimo

FÁRMACO Y DOSIFICACIÓN	REACCIONES ADVERSAS Y DE OTRO TIPO
Litio	**Efectos adversos comunes**
Dosis inicial: 300 mg dos veces al día o tres veces al día	Náusea/anorexia/diarrea, temblor fino, sed, poliuria, fatiga, incremento ponderal, acné, foliculitis, neutrofilia, hipotiroidismo.
Concentración terapéutica en sangre: 0.8-1.2 meq/L	La concentración en sangre aumenta con el uso de tiazidas, tetraciclinas y NSAID.
	La concentración en sangre disminuye con el uso de broncodilatadores, verapamilo e inhibidores de la anhidrasa carbónica.
	Efectos adversos raros: neurotoxicosis, nefrotoxicosis, hipercalcemia, cambios ECG.
Ácido valproico	**Efectos adversos comunes**
Dosis inicial: 250 mg tres veces al día	Náusea/anorexia, incremento ponderal, sedación, temblor, erupciones, alopecia.
Concentración terapéutica en sangre: 50-125 μg/mL	Inhibe el metabolismo de otros fármacos en el hígado.
	Efectos adversos raros: pancreatitis, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson.
Carbamazepina/ oxcarbazepina	**Efectos adversos comunes**
Dosis inicial: 200 mg dos veces al día, carbamazepina; 150 mg dos veces al día, oxcarbazepina	Náusea-anorexia, sedación, erupciones, mareos/ ataxia.
Concentración terapéutica en sangre: 4-12 μg/mL para la carbamazepina	La carbamazepina, pero no la oxcarbazepina, induce el metabolismo de otros medicamentos en el hígado.
	Efectos adversos raros: hiponatremia, agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson.
Lamotrigina	**Efectos adversos comunes**
Dosis inicial: 25 mg/día	Erupciones cutáneas, mareos, cefalea, temblor, sedación, náusea.
	Efecto adverso raro: síndrome de Stevens-Johnson.

ECG, electrocardiograma; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

beneficiosos aparecen en un plazo de 1 a 2 semanas. El litio posee también efectos profilácticos en la prevención de las recidivas de manía y, en menor grado, para evitar la depresión recurrente, que es más difícil de tratar que la depresión unipolar. Como catión simple, el litio se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y no se une a las proteínas del plasma o de los tejidos. El 95% de la dosis administrada se excreta intacta por los riñones en el transcurso de 24 h.

Los efectos secundarios graves asociados con la administración de litio son raros, pero son frecuentes las molestias leves, como malestar digestivo, náusea, diarrea, poliuria, ganancia de peso, erupciones cutáneas, alopecia y edema. Con el tiempo, puede producirse pérdida de la capacidad de concentración de la orina, pero no es común la nefrotoxicosis importante. El litio tiene efectos antitiroideos, pues interfiere en la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. Otros efectos secundarios más graves son temblor, afectación en la concentración y la memoria, ataxia, disartria y pérdida de la coordinación. Se ha sugerido, aunque no demostrado, que el litio es teratógeno y que provoca malformaciones cardiacas cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo.

En el tratamiento de la manía aguda, el litio se inicia con dosis de 300 mg dos a tres veces al día, y luego se incrementa en fracciones de 300 mg cada 2 a 3 días, hasta conseguir concentraciones sanguíneas de 0.8 a 1.2 meq/L. Puesto que el efecto terapéutico tal vez no se manifieste sino hasta después de 7 a 10 días de tratamiento, es útil administrar lorazepam (1 a 2 mg c/4 h) o clonazepam (0.5 a 1 mg c/4 h) como coadyuvantes para controlar la agitación. Los pacientes con agitación grave y que sólo responden parcialmente a las benzodiacepinas deben recibir antipsicóticos. Los tratados con litio deben ser objeto de vigilancia estrecha, ya que las concentraciones sanguíneas necesarias para conseguir el beneficio terapéutico se hallan muy próximas a las asociadas con toxicidad.

El ácido valproico podría ser preferible al litio en los enfermos cicladores rápidos (más de cuatro episodios al año) o que presentan una manía mixta o disfórica. Las reacciones adversas más frecuentes son

temblor e incremento ponderal, y las más raras, efectos tóxicos en el hígado y pancreatitis.

La naturaleza recurrente del trastorno bipolar del ánimo obliga a seguir un tratamiento de sostén. Para la profilaxis óptima es importante que haya en forma sostenida un valor de litio en sangre de 0.8 meq/L como mínimo; se ha demostrado que éste disminuye el peligro de suicidio, dato que no se ha identificado con otros fármacos que estabilizan el ánimo. A fin de conservar la estabilidad anímica, pueden ser necesarios estabilizadores junto con los antipsicóticos atípicos. En Estados Unidos se aprobó el uso de quetiapina de liberación extendida, olanzapina, risperidona y lamotrigina dentro del tratamiento de sostén como fármacos únicos en combinación con litio y también con aripiprazol y ziprasidona como fármacos complementarios. La lurasidona, olanzapina/fluoxetina y quetiapina también están aprobadas para tratar episodios depresivos agudos en el trastorno bipolar. Con frecuencia, la observancia es problemática y a menudo requiere inclusión y educación de los familiares implicados. Los esfuerzos para identificar y modificar factores psicosociales que pueden desencadenar episodios son importantes, igual que el énfasis en la regularidad del estilo de vida (terapia de ritmo social). Las aplicaciones móviles para los teléfonos inteligentes que alertan al individuo y al médico sobre el cambio de actividad y habla son útiles para la detección temprana de un cambio conductual y para iniciar intervenciones clínicas y educación. A veces deben administrarse antidepresivos para los episodios de depresión grave intercurrente, pero conviene evitar su empleo durante el tratamiento de mantenimiento, dado el posible riesgo de precipitar la manía o de acelerar la frecuencia de los ciclos. Los fármacos alternativos sin aprobación en la etiqueta para depresión bipolar incluyen pramipexol, modafenilo, ácidos grasos omega-3 y *N*-acetilcisteína; las intervenciones como la ECT, fototerapia y rTMS también pueden ser efectivas. Todos los fármacos estabilizadores del estado de ánimo pueden perder eficacia con el tiempo. En estos casos, suele resultar útil el uso de un fármaco alternativo o de un tratamiento combinado.

TRASTORNO CON SÍNTOMAS SOMÁTICOS

Muchos pacientes que acuden con el médico general (quizá 5 a 7%) presentarán síntomas somáticos como una situación particularmente angustiante y preocupante, al grado de que terminan por dominar en sus ideas, sentimientos y creencias, e interferir en grado variable en el funcionamiento diario. El hecho de no contar con una explicación médica de estas molestias, se ha destacado históricamente como un elemento diagnóstico, pero se ha reconocido que la interpretación y la elaboración de la experiencia por parte del paciente constituyen el factor de definición crítico y que los individuos con causas médicas bien establecidas pueden calificar para el diagnóstico. Es típico escuchar señalamientos de múltiples molestias, pero también puede haber síntomas únicos e intensos. Es frecuente que coexista el trastorno con problemas de depresión y ansiedad, y puede afectar la intensidad de la experiencia y sus consecuencias funcionales. La personalidad puede constituir factores de riesgo importante y también el bajo nivel educativo o socioeconómico o el antecedente de hechos traumáticos recientes de la vida. Los factores culturales también son importantes y hay que incorporarlos en la valoración inicial. Quienes muestran preocupaciones insistentes en cuanto a la posibilidad de contagiarse o tener una enfermedad grave, pero sin un signo somático específico, pueden ser considerados idóneos para incluirlos en una entidad diagnóstica similar (trastorno de la ansiedad como enfermedad). El diagnóstico del trastorno de conversión (trastorno con síntomas neurológicos funcionales) se utiliza para identificar específicamente a individuos cuyas molestias somáticas abarcan una o más manifestaciones de alteraciones de las funciones motoras o sensitivas voluntarias, que no se explican por mecanismos médicos y que causan angustia notable o disfunción o exigen valoración médica.

En las *enfermedades fingidas*, el paciente produce síntomas físicos de enfermedad de manera consciente y voluntaria. El término *síndrome de Munchausen* se reserva para aquellos que manifiestan procesos fingidos especialmente crónicos, graves o impresionantes. En las enfermedades fingidas verdaderas, lo que resulta gratificante para el sujeto es adoptar el papel de enfermo. Son muchos los signos, síntomas y enfermedades simuladas o causadas por el comportamiento referido; los más frecuentes son diarrea crónica, fiebre de origen desconocido, hemorragia intestinal o hematuria, convulsiones e hipoglucemia. El trastorno fingido no suele diagnosticarse sino hasta transcurridos 5 a 10 años desde su comienzo, y puede implicar importantes costos médicos y sociales. En la *simulación*, la invención deriva del deseo de recibir una recompensa externa, como un medicamento narcótico o una compensación por incapacidad.

TRATAMIENTO
Trastornos con síntomas somáticos y trastornos relacionados

Los pacientes con trastornos de somatización suelen ser objeto de numerosas pruebas diagnósticas e intervenciones exploradoras, en el intento de encontrar su enfermedad "real". Este enfoque está condenado al fracaso, pues no aborda el problema fundamental. El tratamiento debe dirigirse a modificar el comportamiento; incluye que el acceso al médico esté estrictamente limitado y un diseño de apoyo programado y duradero, así como notoria menor dependencia del malestar del paciente. Las visitas deben ser breves y no asociadas a la necesidad de tomar una medida diagnóstica o terapéutica. Aunque la bibliografía al respecto es limitada, algunos pacientes con trastorno de somatización pueden mejorar con un tratamiento antidepresivo.

Cualquier intento de confrontar al paciente genera sólo una sensación de humillación y hace que éste abandone la consulta del especialista. La mejor estrategia consiste en introducir la causalidad psicológica como una de las posibles explicaciones y englobar la enfermedad simulada como opción en el diagnóstico diferencial que se plantea. Sin vincular directamente la intervención psicoterapéutica con el diagnóstico, es posible ofrecer al paciente una forma de conservar su orgullo y examinar su relación patológica con los servicios de salud a fin de desarrollar formas alternativas de afrontar los factores de estrés de su vida. Pueden estar indicados los tratamientos médicos específicos y ser eficaces para combatir algunas de las consecuencias funcionales del trastorno de conversión.

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN Y CONSUMO DE ALIMENTOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los trastornos de la alimentación y el consumo de alimentos constituyen un grupo de problemas en que hay alteración persistente de la alimentación o comportamientos coexistentes que perturban en grado significativo la salud física o psicosocial de la persona. En el DSM-5 las categorías descritas (con excepción de la pica) se definen por ser mutuamente excluyentes en un episodio particular con base en el conocimiento de que a pesar de que son fenotípicamente similares en algunos sentidos, pueden diferir en su evolución, pronóstico e intervenciones terapéuticas eficaces. En comparación con DSM-IV-TR, tres trastornos (de evitación/restricción del consumo de alimentos, de rumia, y de pica), clasificados previamente como trastornos de la lactancia o la niñez, se han agrupado junto con los trastornos de anorexia y bulimia nerviosas. En la actualidad se incluyen como un diagnóstico formal las comilonas, en un intento de que cada una de estas modificaciones aliente a los clínicos a ser más específicos en su codificación de la patología de la alimentación y el consumo de alimentos.

PICA

Se plantea el diagnóstico de pica cuando la persona mayor de 2 años consume una o más sustancias no alimenticias o nutritivas durante 1 mes o más y durante ese lapso necesita atención médica como consecuencia. En términos generales, no hay una aversión específica hacia los alimentos, pero sí una preferencia por ingerir sustancias como yeso, almidón, jabón, papel o cenizas. Para el diagnóstico se necesita descartar prácticas culturalmente aprobadas y específicas y que comúnmente no son causadas por una deficiencia nutricional particular. El comienzo es más frecuente en la niñez, pero el trastorno aparece junto con otros cuadros psiquiátricos en adultos. Se ha observado un vínculo con el embarazo, pero el problema se diagnostica sólo cuando el comportamiento agrava los riesgos médicos.

RUMIA

En este cuadro, personas que no tienen trastornos del tubo digestivo, ni perturbaciones médicas de otra índole acompañantes, regurgitan repetidas veces el alimento después de ingerirlo y lo vuelven a deglutir o masticar o lo escupen. La conducta aparece típicamente todos los días y debe persistir como mínimo 1 mes. Secuelas frecuentes son pérdida de peso y desnutrición y la persona a veces intenta ocultar su comportamiento al cubrirse la boca o por evitación social mientras consume alimentos. En la lactancia el problema típicamente inicia entre los 3 y 12 meses y el comportamiento puede desaparecer espontáneamente, aunque en algunos casos al parecer es repetitivo.

TRASTORNOS DE EVITACIÓN/RESTRICCIÓN DE CONSUMO DE ALIMENTOS

El signo fundamental de este trastorno es evitar o restringir el consumo de alimentos, y por lo común proviene del desinterés o el desagrado hacia los mismos, y se acompaña de adelgazamiento, deficiencia nutricional, dependencia de complementos nutricionales o perturbación extraordinaria del funcionamiento psicosocial, solos o en combinación. Se deben descartar como causas posibles, prácticas aprobadas en cada cultura como el ayuno, o el hecho de no contar con suficiente alimento. El problema debe distinguirse de la anorexia nerviosa por la presencia de factores emocionales, como el temor de aumentar de peso o la distorsión de la imagen corporal en este último trastorno. El trastorno por lo común comienza en la lactancia o en la niñez temprana, pero los comportamientos de evitación persisten a veces en la vida adulta. El problema es igualmente prevalente en varones y mujeres y a menudo coexiste con ansiedad, trastornos de déficit cognitivo y de la atención y situaciones de grandes tensiones familiares. El retraso en el desarrollo y los déficits funcionales pueden ser notables si el problema es de larga duración y pasa inadvertido.

ANOREXIA NERVIOSA

Se hace el diagnóstico de anorexia nerviosa si la persona restringe su consumo calórico al grado de que su peso corporal se desvía significativamente del correspondiente a su edad, género, salud y desarrollo, o si presenta miedo de aumentar de peso y el trastorno acompañante en su imagen corporal. El trastorno se caracteriza aún más, por diferenciar entre quienes logran la pérdida ponderal predominantemente por restricción del consumo o por ejercicio excesivo (tipo restrictivo), en comparación con los que realizan repetitivamente comilonas y luego el uso de purgantes, o recurren a las dos maniobras, a vómito autoinducido, uso de enemas, laxantes y diuréticos (tipo de comilona/purgantes). Dichos subtipos muestran en mayor grado especificidad de estado que de rasgos, dado que los individuos pueden transitar de un perfil a otro con el paso del tiempo. Es un problema complejo saber si la persona "satisface" el criterio primario de peso significativamente bajo y es necesario individualizarlo, y para ello se realiza anamnesis meticulosa, y se compara la talla corporal con las normas y guías internacionales de masa corporal.

Las personas con anorexia nerviosa no tienen a menudo percepción de su problema y niegan cualquier posible consecuencia médica; no se sienten cómodos por la pérdida ponderal lograda y persisten en su comportamiento a pesar de que alcanzaron objetivos de peso autoimpuestos. Estudios recientes identificaron alteraciones en los circuitos de la sensibilidad de recompensa y funciones directivas en la anorexia y perturbaciones intrínsecas en la corteza frontal y la regulación de la captación interoceptiva por parte de la ínsula anterior, de la saciedad y el hambre. Siguen siendo puntos controvertidos los datos neuroquímicos que incluyen la participación de la grelina.

El problema comienza más a menudo en la adolescencia, aunque puede hacerlo en etapas ulteriores de la vida. Las mujeres se afectan más que los varones, con una prevalencia permanente en ellas incluso de 4%. El trastorno al parecer prevalece más en países posindustrializados y urbanizados y concurrente con trastornos por ansiedad preexistente. Las consecuencias médicas de la anorexia nerviosa duradera afectan múltiples órganos y sistemas, y pueden amenazar la vida en caso de ser grave. Los cambios en la química sanguínea incluyen leucopenia con leucocitosis, incrementos del nitrógeno ureico sanguíneo, así como alcalosis metabólica e hipopotasemia, si se incorpora el elemento de purgantes. Por medio de la anamnesis y la exploración física se puede detectar amenorrea, anormalidades cutáneas (petequia, vello de tipo lanugo, sequedad) y tipo de funciones metabólicas como son hipotensión, hipotermia y bradicardia sinusal. Los efectos endocrinos comprenden hipogonadismo, resistencia a la hormona de crecimiento e hipercortisolemia. La osteoporosis constituye un elemento de preocupación por largo tiempo.

La evolución del problema es variable y algunas personas se recuperan de un solo episodio, en tanto que otras presentan crisis repetitivas o siguen una evolución crónica. Sin tratamiento, la anorexia conlleva una mortalidad de 5.1/1 000 personas, y constituye el trastorno más frecuente entre los problemas psiquiátricos. *Maudsley Anorexia Nervosa Treatment for Adults* (MANTRA) y la terapia cognitiva enfocada en trastornos de la alimentación tienen efectividad demostrada y se utilizan contingencias conductuales estrictas si la pérdida de peso adquiere características muy graves. Ninguna intervención farmacológica ha sido específicamente beneficiosa pero hay que tratar la depresión y la ansiedad coexistentes. El incremento ponderal debe hacerse poco a poco de modo que el objetivo sea de 225 a 400 g por semana para evitar un síndrome de "realimentación". Muchas personas logran la remisión en término de 5 años del diagnóstico original.

BULIMIA NERVIOSA

Describe a personas que comienzan periodos repetitivos y frecuentes (cuando menos una vez por semana durante 3 meses) de comilonas para después recurrir a comportamientos compensadores como purgas autoinducidas, enemas, laxantes o ejercicio excesivo para no aumentar de peso. La comilona se define como el consumo excesivo de alimentos en un lapso particular, por lo común <2 h. Como ocurre en la anorexia nerviosa, se perciben perturbaciones de la imagen corporal y son el elemento promotor del comportamiento, pero a diferencia de la anorexia, las personas tienen peso normal o un poco de sobrepeso. Típicamente la persona describe pérdida de control, se avergüenza de sus actos, y suele comentar que los episodios son desencadenados por sentimientos de autoestima negativa o sobretensiones sociales. La prevalencia permanente en mujeres es de casi 2% y la proporción de mujeres:varones es de 10:1. El trastorno inicia por lo común en la adolescencia y a veces persiste por varios años. Sólo en 10 a 15% de los casos se produce la transición a la anorexia. Muchos de los riesgos médicos que conlleva la bulimia nerviosa siguen una evolución correspondiente a la de la anorexia nerviosa y son consecuencia directa del acto de purgarse que incluyen trastornos hidroelectrolíticos y anomalías de conducción. En la exploración física por lo común no hay signos específicos pero puede observarse erosión de piezas dentales y agrandamiento de la glándula parótida. Las estrategias terapéuticas eficaces incluyen antidepresivos de tipo SSRI, por lo común en combinación con terapia cognitiva/conductual, de regulación de emociones, o de base interpersonal.

COMILONAS

El trastorno de consumo excesivo de alimentos se diferencia de la bulimia nerviosa en que no se producen comportamientos compensadores para evitar el incremento ponderal después de un episodio y en que no se hacen intentos para restringir el aumento de peso entre los episodios. Otros signos son similares e incluyen la angustia por el comportamiento y la experiencia de perder el control, que culmina en el consumo más rápido o de mayores cantidades de los alimentos, de lo que se pretendía o comer cuando no se tenía hambre. La prevalencia a los 12 meses en mujeres es de 1.6% y hay una proporción mucho menor de mujeres:varones que en el caso de la bulimia nerviosa. Son escasos los conocimientos en cuanto a la evolución del trastorno, ante su definición reciente, pero su pronóstico es mucho mejor que el de otros trastornos de la alimentación, en término de su evolución natural y su respuesta al tratamiento. Se piensa que es poco común la transición a otros trastornos alimentarios.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dichos trastornos son modelos característicos del pensamiento, de los sentimientos y de la relación interpersonal que son relativamente inflexibles y que producen graves alteraciones funcionales o sufrimiento subjetivo en la persona. Los comportamientos observados no son secundarios a otros trastornos mentales ni desencadenados por el consumo de sustancias tóxicas o por una enfermedad orgánica general. En la práctica clínica es difícil a menudo hacer esta distinción porque la alteración de la personalidad puede ser el primer signo de una enfermedad neurológica, endocrina u otra enfermedad médica grave. Los pacientes con tumores del lóbulo frontal, por ejemplo, pueden tener cambios de la motivación y de la personalidad durante el periodo en que la exploración neurológica se encuentra dentro de límites normales. Suele considerarse a las personas con trastornos de la personalidad como "pacientes difíciles" en la práctica clínica, porque parecen ser excesivamente exigentes, reacios a cumplir con los planes terapéuticos recomendados o tener ambas características. Aunque el DSM-5 muestra los trastornos de la personalidad como categorías cualitativamente distintas, hay una perspectiva alterna, según la cual las características de la personalidad varían como un continuo entre el funcionamiento normal y el trastorno mental formal, las manifestaciones esenciales son el daño moderado o mayor y uno o más rasgos patológicos de personalidad.

Los trastornos de la personalidad se han clasificado en tres grupos que se superponen. El *grupo A* comprende los trastornos paranoide, esquizoide y esquizotípico de la personalidad, e incluye a personas peculiares y excéntricas que se mantienen emocionalmente distantes de los demás; estas personas tienen un abanico emocional restringido y permanecen aisladas socialmente. Los pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad suelen tener percepciones anómalas y expresan creencias mágicas sobre el mundo que los rodea. Los rasgos esenciales de la personalidad paranoide son desconfianza y sospecha constantes, no justificadas por la

evidencia. El *grupo B* comprende los tipos antisocial, limítrofe, histriónico y narcisista, y describe a personas de comportamiento impulsivo, excesivamente emocional y errático. El *grupo C* incluye los tipos de personalidad evitador, dependiente y obsesivo-compulsivo, cuyos rasgos más constantes son ansiedad y temor. Las fronteras entre los tipos son un tanto artificiales, y muchas personas que cumplen los criterios de un trastorno de la personalidad también tienen aspectos de otro. Además, los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de trastorno de la personalidad corren mayor riesgo de sufrir un trastorno mental mayor comórbido.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los estudios genéticos sugieren cada vez más una contribución genética al desarrollo de trastornos de la personalidad. Un estudio de 106 000 sujetos identificó 9 *loci* que tenían vínculos significativos con aspectos de la neurosis.

TRATAMIENTO

Trastornos de la personalidad

La terapia conductual dialéctica (DBT, *dialectical behavior theraphy*) es una estrategia cognitiva-conductual que se centra en los cambios conductuales, al tiempo que brinda aceptación, compasión y validación del enfermo. Algunas investigaciones con asignación al azar han demostrado la eficacia de la DBT en el tratamiento de trastornos de la personalidad. Los antidepresivos y las dosis bajas de antipsicóticos pueden tener alguna eficacia en los trastornos de la personalidad de grupo A, en tanto que los estabilizadores del estado de ánimo (timolépticos), anticonvulsivos y los MAOI pudieran ser útiles en individuos con entidades del grupo B que presentan intensa reactividad anímica, descontrol conductual, hipersensibilidad de rechazo o alguna combinación de estas manifestaciones. Los sujetos ansiosos o temerosos del grupo C suelen mejorar con fármacos utilizados contra trastornos de ansiedad del eje I (véase antes en este capítulo). Es importante que el médico y el paciente tengan esperanzas razonables frente a los beneficios posibles de cualquier fármaco utilizado y sus reacciones adversas. La mejoría puede ser sutil y observable sólo después de un lapso considerable.

ESQUIZOFRENIA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esquizofrenia es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por perturbaciones del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la relación social, el afecto y la voluntad. No tiene manifestaciones patognomónicas. Este síndrome suele aparecer en los últimos años de la adolescencia, su comienzo es insidioso (menos común, agudo) y, clásicamente, su pronóstico es adverso, ya que el paciente avanza desde el retraimiento social y las distorsiones de la percepción, hasta un estado crónico de ideación delirante y alucinaciones. Los enfermos con esquizofrenia pueden presentar síntomas positivos (como desorganización conceptual, ideas delirantes o alucinaciones) o síntomas negativos (deterioro funcional, anhedonia, expresión emocional reducida, alteración de la concentración y decremento de las relaciones sociales) y deben tener al menos dos de estos síntomas durante un periodo mínimo de 1 mes, y síntomas continuos de la enfermedad al menos por 6 meses para cumplir los criterios diagnósticos formales. A veces se identifica desorganización de las ideas y del habla y también importantemente, del comportamiento motor, que incluye catatonia. Conforme los individuos envejecen, los síntomas psicóticos positivos tienden a atenuarse y recuperan cierta medida de funcionamiento social y ocupacional. Los síntomas "negativos" predominan en la tercera parte de los esquizofrénicos y se asocian con mal pronóstico a largo plazo y con escasa respuesta al tratamiento farmacológico; no obstante, la evolución es muy variable de unos pacientes a otros y los síntomas son típicamente individuales.

El término *trastorno esquizofreniforme* describe casos de pacientes que cumplen con las exigencias sintomáticas, pero no con las condiciones de duración en cuanto a esquizofrenia, y se usa el término *trastorno esquizoafectivo* para aquellos que manifiestan síntomas de esquizofrenia y periodos independientes de trastornos del ánimo. Los términos "esquizotípicos" y "esquizoides" denotan problemas específicos de personalidad y se exponen en esa sección. El diagnóstico de trastornos delirantes se usa para individuos que tienen delirios de contenido diverso por al menos 1 mes, pero por lo demás no satisfacen los criterios de esquizofrenia. Las personas que presentan por <1 mes una alteración breve de inicio repentino en sus mecanismos ideatorios, caracterizados por delirios, alucinaciones, desorganización del habla o comportamiento motor grueso, reciben la designación más adecuada de enfermos de un trastorno psicótico breve. La catatonia se reconoce como un síndrome inespecífico que aparece como consecuencia de otros trastornos psiquiátricos/médicos graves y se diagnostica al corroborar tres o más manifestaciones de un conjunto de síntomas motores y conductuales que incluyen estupor, cataplexia, mutismo, flexibilidad cérea y estereotipificación, entre otros. El pronóstico no depende de la intensidad de los síntomas, sino de la respuesta a los fármacos antipsicóticos. A veces se observa remisión permanente sin recidiva del trastorno. En promedio, 10% de los esquizofrénicos se suicidan.

La esquizofrenia afecta a 0.85% de la población mundial y tiene prevalencia de por vida de casi 1 a 1.5%. En Estados Unidos cada año ocurren unos 300 000 episodios de esquizofrenia aguda, con costos directos e indirectos que suman 62 700 millones de dólares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico es fundamentalmente de exclusión, y exige la ausencia de síntomas asociados y significativos del estado de ánimo, de cualquier enfermedad orgánica importante y de consumo de sustancias tóxicas. Los fármacos que con mayor frecuencia producen alucinaciones, paranoia, confusión o comportamientos extraños son antiadrenérgicos beta, clonidina, quinacrina y derivados de la procaína; las reacciones farmacológicas pueden ser proporcionales a la dosis o idiosincráticas. Ante cualquier psicosis de nueva aparición hay que descartar una causa farmacológica. La exploración neurológica general de los pacientes con esquizofrenia suele ser normal, pero en la cuarta parte de los pacientes no tratados ocurre rigidez motora, temblor y discinesias.

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las encuestas epidemiológicas han identificado varios factores de riesgo de esquizofrenia, entre los que se incluyen susceptibilidad genética, lesiones en los comienzos del desarrollo y haber nacido en meses de invierno y de padres añosos. Los factores genéticos intervienen cuando menos en un subgrupo de personas que terminan por mostrar esquizofrenia. El trastorno se observa en alrededor de 6.6% de todos los parientes de primer grado de un caso índice afectado. Si los padres tienen la enfermedad, el riesgo de transmitirla a sus hijos es de 40%. El índice de concordancia de gemelos monocigotos es de 50%, en comparación con 10% para los dicigotos. Las familias predispuestas a la esquizofrenia también están en riesgo de presentar otros trastornos psiquiátricos, como el esquizoafectivo y trastornos de la *personalidad esquizotípica* y *esquizoide*; estas dos últimas entidades designan a personas que durante toda su vida presentan un perfil de déficit social e interpersonal que se caracteriza por incapacidad de consolidar relaciones interpersonales íntimas, comportamiento excéntrico y distorsiones perceptivas leves. Los estudios a gran escala de relación con el genoma completo han identificado más de 100 *loci* de riesgo de pequeño efecto y unas cuantas variantes en el número de copias de efecto mayor, junto con efectos epigenéticos. Las vías identificadas incluyen las implicadas en la inmunidad, inflamación y señalización celular.

TRATAMIENTO

Esquizofrenia

Los antipsicóticos (**cuadro 444-10**) son el elemento básico del tratamiento inmediato y de sostén de la esquizofrenia; tienen eficacia para tratar alucinaciones, ideas delirantes y trastornos ideatorios, sea cual sea su causa. El mecanismo de acción incluye, al menos en parte, unión con receptores D_2/D_3 para dopamina en la parte ventral del estriado; las potencias clínicas de los antipsicóticos tradicionales tienen afinidad semejante por el receptor D_2 e incluso los fármacos "atípicos" nuevos ejercen cierto grado de bloqueo sobre el receptor D_2. Todos los neurolépticos inducen la expresión del gen inmediato temprano *c-fos* en el núcleo auditivo (*accumbens*), un sitio dopaminérgico que conecta las cortezas prefrontal y límbica. Sin embargo, la eficacia clínica de los neurolépticos atípicos nuevos tal vez incluya bloqueo del receptor para NMDA, actividad noradrenérgica α_1 y α_2, alteración de la relación entre $5HT_2$ y la actividad del receptor D_2, así como una disociación más rápida de la unión de D_2 y efectos en la neuroplasticidad.

Los neurolépticos ordinarios tienen distintas potencias y perfiles de efectos secundarios. Los más antiguos, como clorpromazina y tioridazina, son más sedantes y anticolinérgicos, y tienden a causar mayores grados de hipotensión ortostática, mientras que los antipsicóticos

CUADRO 444-10 Antipsicóticos

NOMBRE	DOSIS USUAL DIARIA VO, mg	EFECTOS ADVERSOS	SEDACIÓN	COMENTARIOS
Antipsicóticos de primera generación				
Potencia baja				
Clorpromazina Tioridazina	100-1 000 100-600	Efectos anticolinérgicos, ortostasis, fotosensibilidad, colestasis, prolongación de QT	+++	EPSE casi nunca prominentes; pueden causar delirio anticolinérgico en ancianos
Potencia intermedia				
Trifluoperazina	2-50	Menos efectos colaterales anticolinérgicos	++	La mayoría de los pacientes lo tolera bien
Perfenazina	4-64	Menos EPSE que con fármacos de potencia alta	++	
Loxapina	30-100	EPSE frecuentes	++	
Molindrona	30-100	EPSE frecuentes	0	Ligero aumento de peso
Potencia alta				
Haloperidol	5-20	Sin efectos secundarios anticolinérgicos; EPSE a menudo prominentes	0/+	A menudo se prescribe en dosis demasiado altas; existen formas inyectables de acción prolongada de haloperidol y flufenazina
Flufenazina	1-20	EPSE frecuentes	0/+	
Tiotixeno	2-50	EPSE frecuentes	0/+	
Antipsicóticos de segunda generación				
Clozapina	150-600	Agranulocitosis (1%), aumento de peso, convulsiones, babeo, hipertermia	+ +	Requiere contar semanalmente leucocitos por los primeros 6 meses, luego c/2 semanas, si permanece estable
Risperidona	2-8	Ortostasis	+	Requiere ajuste lento de la dosis, se observan EPSE con dosis >6 mg al día
Olanzapina	10-30	Aumento de peso	++	Aumento leve de prolactina
Quetiapina	350-800	Sedación; aumento de peso; ansiedad	+++	Administración c/12 h
Ziprasidona	120-200	Hipotensión ortostática	+/++	Aumento mínimo de peso; prolonga el intervalo QT
Aripiprazol	10-30	Náusea, ansiedad, insomnio	0/+	Agonista/antagonista mixto
Paliperidona	3-12	Inquietud, EPSE, prolactina incrementada, cefalea	+	Metabolito activo de la risperidona
Iloperidona	12-24	Mareo, hipotensión	0/+	Requiere ajuste de la dosis, disponible en presentación inyectable de actividad prolongada
Asenapina	10-20	Mareo, ansiedad, EPSE, aumento de peso mínimo	++	Tabletas sublinguales; administración c/12 h
Lurasidona	40-80	Náusea, EPSE	++	Utiliza CYP3A4
Brexpiprazol	1-4	Ansiedad, mareo, fatiga	++	Interacciones de CYP3A4 y 2D6
Primavanserina	34	Edema, confusión, sedación	++	Aprobado para psicosis en la enfermedad de Parkinson
Caripazina	1.5-6	EPSE, vómito	++	Afinidad preferente por el receptor D3

EPSE, efectos extrapiramidales adversos.

más potentes, como haloperidol, perfenazina y tiotixeno, conllevan mayor riesgo de inducir efectos secundarios extrapiramidales. El antipsicótico "atípico" modelo es la *clozapina*, una dibenzodiacepina que tiene mayor potencia para bloquear al receptor $5HT_2$ que al D_2 y una afinidad mucho mayor por el receptor D_4 que por el D_2. Su principal desventaja es el riesgo de discrasias sanguíneas. La paliperidona es un fármaco recién aprobado; es metabolito de la risperidona y comparte muchas de sus propiedades. A diferencia de otros antipsicóticos, este fármaco no incrementa la concentración de prolactina. Casi 30% de los pacientes que no se benefician con los antipsicóticos convencionales tiene una mejor respuesta a este fármaco, que también demostró superioridad sobre otros antipsicóticos para evitar el suicidio. Sin embargo, su perfil de efectos secundarios lo hace más apropiado para los casos resistentes al tratamiento. La *risperidona*, un derivado de benzisoxazol, es más potente a nivel de $5HT_2$ que en los sitios receptores de D_2, a semejanza de la clozapina, pero también posee antagonismo notable de tipo α_2, propiedad que puede contribuir a su capacidad percibida de mejorar el ánimo e intensificar la actividad motora. La risperidona no tiene tanta eficacia como la clozapina en casos resistentes al tratamiento, pero no conlleva el peligro de discrasias sanguíneas. La *olanzapina* es, desde el punto de vista neuroquímico, semejante a la clozapina pero conlleva el riesgo significativo de inducir incremento ponderal. La *quetiapina* tiene la peculiaridad de mostrar un débil efecto D_2, pero un bloqueo potente α_1 e histamínico. La *ziprasidona* causa aumento mínimo de peso y es poco probable que aumente los valores de prolactina, pero puede intensificar la prolongación de QT. El *aripiprazol* también conlleva poco riesgo de incremento ponderal o del valor de prolactina, pero puede intensificar la ansiedad, la náusea y el insomnio como resultado de sus propiedades agonistas parciales. La asenapina se acompaña de incremento mínimo de peso y efectos anticolinérgicos pero presenta un mayor riesgo al esperado de aparición de síntomas extrapiramidales.

Los antipsicóticos son eficaces en alrededor de 70% de los pacientes que sufren un primer episodio de la enfermedad. La mejoría aparece en el plazo de horas o días, pero la remisión completa suele tardar 6 a 8 semanas. La elección depende sobre todo del perfil de efectos secundarios, de los antecedentes del paciente, del costo del tratamiento o de los antecedentes personales o familiares de respuesta favorable a uno de estos fármacos. Los antipsicóticos atípicos parecen ser más eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos y en la mejoría de la función cognitiva. Suelen conseguirse respuestas terapéuticas equivalentes con dosis relativamente bajas de cualquiera de los fármacos elegidos: 4 a 6 mg/día de haloperidol, 10 a 15 mg/día de olanzapina o 4 a 6 mg/día de risperidona. Estas dosis producen bloqueos superiores a 80% de los receptores de D_2 y no se ha demostrado que dosis más altas incrementen la rapidez o la magnitud de la respuesta. El tratamiento de mantenimiento obliga a prestar gran atención tanto a la posibilidad de una recaída como a la aparición de alteraciones del movimiento. El tratamiento intermitente es menos eficaz que el continuo, pero es probable que la reducción paulatina de las dosis mejore el funcionamiento social de muchos pacientes esquizofrénicos que reciben dosis que se mantienen elevadas. Sin embargo, la interrupción total del tratamiento se asocia con una tasa de recaídas de 60% en el plazo de 6 meses. Se considera el uso de preparados inyectables de acción larga (risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol), cuando el paciente no cumple con el tratamiento a base de productos VO y surgen reci-

divas, pero no debe considerarse como intercambiable, porque los fármacos difieren en sus indicaciones, intervalos de inyección y sitios/volúmenes y posiblemente reacciones adversas, entre otros factores. En los que no responden al tratamiento, el paso a clozapina suele producir una mejoría rápida, pero el retraso prolongado de la respuesta de algunos enfermos obliga a mantener la prueba terapéutica por 6 a 9 meses para lograr el máximo beneficio. La medicación antipsicótica puede producir una amplia gama de efectos secundarios como somnolencia, ganancia de peso, hipotensión postural, estreñimiento y sequedad de boca. Con los fármacos tradicionales son también frecuentes los síntomas extrapiramidales, como distonía, acatisia y acinesia, y si no se tratan, contribuyen al mal cumplimiento terapéutico.

Los síntomas anticolinérgicos y parkinsonianos responden bien a trihexifenidilo, 2 mg dos veces al día, o a mesilato de benztropina, 1 a 2 mg dos veces al día. Es probable que la acatisia responda a los β antagonistas. En casos raros surgen efectos colaterales más graves, potencialmente letales; incluyen hiperprolactinemia, arritmias ventriculares, obstrucción gastrointestinal, pigmentación retiniana, ictericia obstructiva y síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por hipertermia, disfunción autónoma, rigidez muscular y aumento de la creatinfosfocinasa). Los efectos más graves de la clozapina son la agranulocitosis, con incidencia de 1%, y la inducción de convulsiones, con incidencia de 10%. Es preciso revisar semanalmente el recuento de leucocitos, en especial en los tres primeros meses de tratamiento.

El riesgo de diabetes mellitus tipo 2 al parecer aumenta en la esquizofrenia; como grupo, los fármacos atípicos causan mayores efectos secundarios en la regulación de glucosa, independientemente de los efectos en la obesidad, que los medicamentos tradicionales. Existe mayor posibilidad de que clozapina, olanzapina y quetiapina causen hiperglucemia, aumento de peso e hipertrigliceridemia respecto a otros antipsicóticos atípicos. Debe cuantificarse en forma seriada la glucosa plasmática y los valores de lípidos cuando se usan dichos agentes.

El efecto adverso grave del uso a largo plazo de los antipsicóticos clásicos es la discinesia tardía, que se caracteriza por movimientos repetitivos, involuntarios y quizá irreversibles de lengua y labios (tríada buco-linguo-masticatoria) y, en alrededor de la mitad de los enfermos, coreoatetosis. La discinesia tardía tiene incidencia de 2 a 4% por año de exposición y prevalencia de 20% en pacientes tratados por largo tiempo. La prevalencia aumenta con la edad, la dosis total y la duración de la farmacoterapia. El riesgo que acompaña al uso de nuevos agentes atípicos al parecer es mucho menor. La causa puede incluir la formación de radicales libres y quizá la falla de energía de la mitocondria. La valbenazina, un inhibidor del transportador 2 de monoamina vesicular que agota la dopamina presináptica, recibió la aprobación de la FDA en fecha reciente para el tratamiento de la discinesia tardía.

El estudio CATIE, una investigación a gran escala sobre la eficacia de agentes antipsicóticos en pacientes del "mundo real", reveló un alto índice de suspensión del tratamiento en 18 meses. La olanzapina mostró mucho mayor efectividad que la quetiapina, risperidona, perfenazina o ziprasidona, aunque también mayor índice de suspensión a causa del aumento de peso y los efectos metabólicos. De forma sorprendente, la perfenazina, un fármaco de primera generación, mostró poca evidencia de inferioridad con respecto a los medicamentos nuevos.

La farmacoterapia de la esquizofrenia por sí misma es insuficiente. Se ha demostrado que es necesario dedicar esfuerzos educativos dirigidos a familias y recursos importantes de la comunidad para conservar la estabilidad y optimizar los resultados. Un modelo terapéutico en el que interviene un equipo multidisciplinario de tratamiento por casos, que busca y da seguimiento estrecho al paciente en la comunidad, ha resultado ser un método eficaz. Los intentos para prevenir la esquizofrenia mediante la identificación y tratamiento tempranos (tanto psicosocial como psicofarmacológico) de los niños y adolescentes de alto riesgo están en proceso de evaluación.

DETERMINACIÓN Y VALORACIÓN DE LA VIOLENCIA

Los médicos de atención primaria pueden encontrar o sospechar situaciones de violencia familiar, doméstica o social. Este conocimiento puede traer consigo responsabilidades morales o legales; muchos estados tienen leyes que obligan a denunciar los abusos cometidos contra niños, el cónyuge o los ancianos. Los médicos son a menudo el primer punto de contacto tanto de la víctima como del agresor. Se calcula que, cada año, alrededor de 2 millones de ancianos y 1.5 millones de niños sufren alguna forma de maltrato físico en Estados Unidos, y se cree que la violencia conyugal es aún más común. Un estudio que incluyó la entrevistas de 24 000 mujeres en 10 países encontró una prevalencia en toda la vida de violencia física o sexual entre 15 y 71%. Estas personas tienen mayor probabilidad de sufrir depresión, ansiedad, trastorno por somatización y abuso de sustancias, así como intentos de suicidio. Además, las víctimas de maltrato suelen expresar baja autoestima, síntomas somáticos imprecisos, aislamiento social y un sentimiento pasivo de pérdida de control. Aunque el tratamiento de estos aspectos es fundamental, la primera obligación del médico consiste en asegurar que el agresor se abstenga de seguir cometiendo actos de violencia. Cuando éste padece un trastorno de abuso o dependencia de sustancias o una enfermedad mental grave, el riesgo es mayor y obliga a una intervención directa. Dependiendo de la situación individual, el plan terapéutico puede incluir a las fuerzas de seguridad, a grupos de apoyo comunitario, como las organizaciones de ayuda mutua y asesoramiento personal y familiar. Es preciso diseñar un plan de seguridad con la víctima, además de proporcionar información sobre el maltrato, la probabilidad de que se repita, y la tendencia a que su intensidad y frecuencia aumenten con el tiempo. A veces, para tratar los síntomas agudos resultan útiles los antidepresivos y ansiolíticos, pero sólo deben prescribirse cuando existen datos independientes del correspondiente diagnóstico psiquiátrico.

LECTURAS ADICIONALES

Combs G, Oshman L: Pearls for working with people who have personality disorder diagnoses. Prim Care 43:263, 2017.

Craske MG, Stein MB: Anxiety. Lancet 388:3048, 2016.

Gelauff J, Stone J: Prognosis of functional neurologic disorders. Handb Clin Neurol 139:523, 2016.

Gitlin M, Miklowitz DJ: The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. J Affec Disord 209:147, 2017.

Kok RM, Reynolds CF: Management of depression in older adults: A review. JAMA 317:2114, 2017.

Maselko J: Social epidemiology and global mental health: Expanding the evidence from high-income to low- and middle-income countries. Curr Epidemiol Rep 3:166, 2017

Morin L, Franck N: Rehabilitation interventions to promote recovery from schizophrenia: A systematic review. Front Psychiatry 8:100, 2017.

National Guideline Alliance (UK): Eating Disorders: Recognition and treatment. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) May 2017.

Ortiz-Orendain J *et al.*: Antipsychotic combinations for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 28:6, 2017.

Shalev A *et al.*: Post-traumatic stress disorder. N Engl J Med 376:2459, 2017.

445 Alcohol y alcoholismo

Marc A. Schuckit

El alcohol (etanol en bebida) tiene efectos diversos y generalizados, afecta en forma directa o indirecta a casi a todos los sistemas y modifica prácticamente todo proceso neuroquímico que tiene lugar en el cerebro. En todas las instituciones, una gran mayoría de los pacientes consume alcohol, los mayores porcentajes de bebedores de cantidades al menos modestas de alcohol se encuentran en los grupos de pacientes más educados y pudientes. Incluso en dosis relativamente bajas, esta droga posiblemente exacerba la mayor parte de los trastornos médicos, afecta casi a cualquier fármaco metabolizado en el hígado y temporalmente simula varios trastornos médicos (p. ej., diabetes) y psiquiátricos (p. ej., depresión). El riesgo de por vida de tener problemas repetitivos con el alcohol es de casi 20% en varones y 10% en las mujeres, sin importar la educación de una persona o sus ingresos. Aunque las dosis bajas de alcohol podrían aportar beneficios a la salud, el consumo de más de tres bebidas estándar por día eleva el riesgo de cáncer y enfermedad vascular, y los trastornos por consumo de etanol reducen la esperanza de vida en casi 10 años. Por desgracia, la mayoría de los médicos clínicos sólo tiene un entrenamiento limitado para la identificación y tratamiento de los trastornos vinculados con el alcohol. En este capítulo se

revisa de forma breve información con utilidad clínica sobre el consumo y los problemas con el alcohol.

FARMACOLOGÍA Y REPERCUSIÓN NUTRICIONAL DEL ETANOL

Las concentraciones sanguíneas de etanol se expresan en miligramos o gramos de etanol por 100 mL (p. ej., 100 mg/100 mL = 0.10 g/100 mL) y la ingestión de una bebida típica da por resultado valores de casi 0.02 g/100 mL. En números redondos, una bebida estándar contiene 10 a 12 g, como en 340 mL (12 oz) de cerveza, 115 mL (4 oz) de vino no fortificado y 43 mL (1.5 oz) (un *shot*) de una bebida de 80 grados (p. ej., whisky); 0.5 L (1 pinta) de una bebida de 80 grados contiene casi 160 g de etanol (alrededor de 16 bebidas estándar) y 750 mL de vino contiene aproximadamente 60 g de etanol. Estas bebidas también tienen componentes adicionales conocidos como *congéneres,* que afectan al sabor de la bebida y que podrían contribuir a los efectos adversos sobre el organismo. Los congéneres comprenden metanol, butanol, acetaldehído, histamina, taninos, hierro y plomo. El alcohol produce una disminución aguda de la actividad neuronal y tiene efectos similares en la conducta y tolerancia cruzada con otros depresores, como las benzodiacepinas y los barbitúricos.

El alcohol se absorbe en las mucosas de la cavidad bucal y el esófago (en pequeñas cantidades), en el estómago y el colon (en cantidades moderadas) y en la porción proximal del intestino delgado (el principal órgano de absorción). La velocidad de absorción aumenta con el vaciamiento gástrico rápido (como el que se puede desencadenar con la carbonación); por la falta de proteínas, grasas o hidratos de carbono (lo que interfiere en la absorción), y por la dilución a un porcentaje moderado de etanol (máximo a alrededor de 20% por volumen).

Entre 2 (a bajas concentraciones sanguíneas de alcohol) y 10% (a altas concentraciones sanguíneas de alcohol) del etanol es excretado directamente por los pulmones, la orina o el sudor, pero la mayor parte es metabolizado para formar acetaldehído, sobre todo en el hígado. La vía más importante ocurre en el citosol celular, donde la alcohol deshidrogenasa (ADH) produce acetaldehído, el cual después es destruido rápidamente por la aldehído deshidrogenasa (ALDH, *aldehyde dehydrogenase*) en el citosol y las mitocondrias **(fig. 445-1)**. Una segunda vía metabólica en los microsomas del retículo endoplásmico liso (el sistema microsómico oxidante de etanol (MEOS, *microsomal ethanol oxidizing system*) interviene en ≥10% de la oxidación de etanol en caso de altas concentraciones sanguíneas de alcohol.

Si bien una bebida contiene alrededor de 300 kJ o 70 a 100 kcal, éstas carecen de minerales, proteínas y vitaminas. Además, el alcohol también interfiere en la absorción de vitaminas en el intestino delgado y disminuye su almacenamiento en el hígado con efectos moderados sobre el folato (folacina o ácido fólico), la piridoxina (B_6), la tiamina (B_1), el ácido nicotínico (niacina, B_3) y la vitamina A.

Una ingestión intensa y rápida, en un individuo sano en ayunas posiblemente produce hipoglucemia transitoria al cabo de 6 a 36 h, lo cual se debe a las acciones agudas del etanol sobre la gluconeogénesis. Esto puede dar por resultado anomalías transitorias en las pruebas de tolerancia a la glucosa (con un diagnóstico erróneo resultante de diabetes mellitus) hasta que el alcohólico se ha abstenido de beber durante 2 a 4 semanas. La cetoacidosis alcohólica, que probablemente refleja una disminución de la oxidación de ácidos grasos aunada a una dieta deficiente o a vómitos recidivantes, se puede diagnosticar erróneamente como cetosis diabética. Con la primera, los pacientes muestran un incremento de las cetonas en suero junto con un incremento leve de la glucosa pero un desequilibrio aniónico considerable, un incremento leve a moderado del lactato sérico y un cociente hidroxibutirato β/lactato de entre 2:1 y 9:1 (lo normal es 1:1).

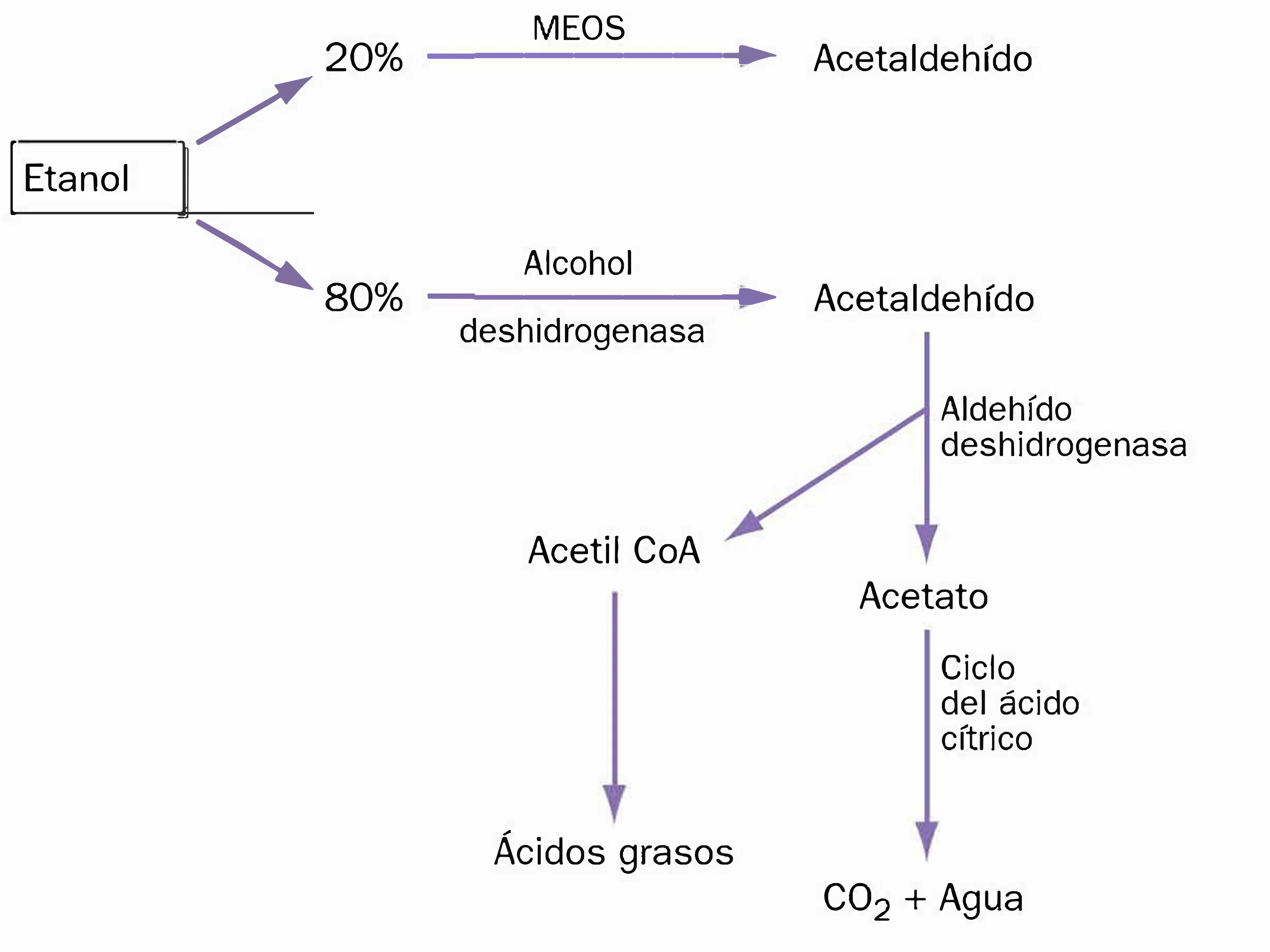


FIGURA 445-1 El metabolismo del alcohol. CoA, coenzima A; MEOS, sistema microsómico oxidante de etanol.

En el cerebro, el alcohol afecta a casi todos los sistemas de neurotransmisión y tiene acciones agudas que suelen ser opuestas a las observadas tras desistir después de un periodo de bebida intenso. Las acciones más destacadas se relacionan con la intensificación de la actividad del ácido aminobutírico γ (GABA, *gamma aminobutyric acid*), sobre todo en los receptores $GABA_A$. La intensificación de este complejo sistema del conducto del cloro contribuye a los efectos anticonvulsivos, somníferos, ansiolíticos y miorrelajantes de todos los fármacos que intensifican la actividad de GABA. La ingestión de alcohol en exceso produce la liberación del GABA; su empleo persistente aumenta la densidad de los receptores $GABA_A$, en tanto que los estados de privación alcohólica se caracterizan por reducciones de la actividad relacionada con GABA. También es importante la capacidad de la ingestión grave de alcohol para inhibir los receptores de glutamato excitadores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA, N-*methyl-D-aspartate*) postsinápticos, en tanto que el consumo crónico de bebidas alcohólicas y el desistimiento conllevan una regulación por incremento de estas subunidades de receptor excitador. Las relaciones entre una mayor actividad de GABA y una menor actividad del receptor de NMDA durante una intoxicación aguda y la disminución de GABA con intensificación de las acciones de NMDA durante la privación de alcohol, explica gran parte de los fenómenos de intoxicación y abstinencia.

Al igual que con todas las actividades placenteras, el alcohol aumenta las concentraciones de dopamina en el área tegmentaria ventral y regiones cerebrales relacionadas; este efecto tiene una participación destacada en el consumo continuo de alcohol, el deseo compulsivo de tomarlo y las recaídas. Los cambios en las vías de la dopamina también están vinculados a incrementos de las "hormonas del estrés", como cortisol y corticotropina (ACTH) durante la intoxicación y la privación. Es posible que estas alteraciones contribuyan tanto a las sensaciones de recompensa durante la embriaguez, como a la depresión cuando descienden las concentraciones sanguíneas de alcohol. Los cambios provocados por el alcohol en los receptores de opiáceos están muy vinculados con alteraciones de la dopamina (sobre todo en el núcleo *accumbens*), de manera que la intoxicación alcohólica aguda también produce liberación de endorfinas β.

Otros cambios neuroquímicos importantes son los incrementos de las concentraciones de serotonina en la sinapsis durante la intoxicación aguda y la subsiguiente regulación por incremento de los receptores de serotonina. Los incrementos agudos en los sistemas de acetilcolina nicotínicos contribuyen en las repercusiones del alcohol sobre la región tegmentaria ventral, lo que ocurre junto con la intensificación de la actividad de la dopamina. En las mismas regiones, el alcohol tiene una repercusión en los receptores de canabinol, lo cual da por resultado la liberación de dopamina, GABA y glutamato, así como los efectos subsiguientes sobre los circuitos de recompensa cerebrales.

EFECTO SOBRE LA CONDUCTA, TOLERANCIA Y ABSTINENCIA

Los efectos agudos de una droga dependen de la dosis, la velocidad con la que se incrementa en el plasma, la presencia concomitante de otros fármacos en el organismo y las experiencias previas con la misma. La "intoxicación alcohólica aguda" desde el punto de vista legal en casi todas las entidades federativas de Estados Unidos, exige una concentración sanguínea

CUADRO 445-1 Efectos de las concentraciones sanguíneas de alcohol en la abolición de la tolerancia

CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA, g/100 mL	EFECTO HABITUAL
0.02	Inhibiciones reducidas, una leve sensación de intoxicación
0.08	Disminución de funciones cognitivas complejas y del desempeño motor
0.20	Voz farfullante evidente, incoordinación motriz, irritabilidad y criterio deficiente
0.30	Coma leve y depresión de signos vitales
0.40	Muerte

de alcohol de 0.08 g/100 mL, algunos estados consideran reducir la cifra a <0.05 g/100 mL, y se citan valores de 0.04 para pilotos en Estados Unidos y conductores de automóviles en algunos otros países. Sin embargo, se observan cambios conductuales, psicomotores y cognitivos a concentraciones de 0.02 a 0.04 g/100 mL (es decir, después de uno a dos tragos) **(cuadro 445-1)**. El sueño profundo pero alterado puede observarse a concentraciones de 0.15 g/100 mL en personas que no han desarrollado tolerancia, y puede presentarse la muerte de la persona bajo concentraciones de 0.30 y 0.40 g/100 mL. Las bebidas alcohólicas probablemente sean la causa de más muertes por sobredosis que cualquier otra droga.

El consumo repetido de alcohol contribuye a la necesidad de una mayor cantidad de bebidas estándar para obtener los efectos observados en un principio con menor cantidad (tolerancia adquirida), fenómeno complejo en el que participan por lo menos tres mecanismos compensadores. 1) Después de 1 a 2 semanas de bebida diaria, se observa una *tolerancia metabólica* y *farmacocinética,* con un incremento de hasta 30% en la tasa de metabolismo hepático del etanol. Esta alteración desaparece casi con la misma rapidez con la que se presenta. 2) Aparece *tolerancia celular* o *farmacodinámica* a través de cambios neuroquímicos que mantienen un funcionamiento fisiológico relativamente normal pese a la presencia de alcohol. Las disminuciones subsiguientes de las concentraciones sanguíneas contribuyen a síntomas de abstinencia. 3) Los individuos aprenden a adaptar su conducta de manera que pueden funcionar mejor que lo esperado bajo la influencia del alcohol (*tolerancia aprendida* o *conductual*).

Los cambios celulares causados por la exposición crónica al etanol pueden no resolverse durante varias semanas o más después de suspender la ingestión. Las disminuciones rápidas de las concentraciones sanguíneas de alcohol antes de ese lapso pueden dar por resultado un síndrome de abstinencia, el cual es más intenso durante los primeros 5 días, pero algunos síntomas (p. ej., alteraciones del sueño y ansiedad) pueden tardar hasta 4 a 6 meses en resolverse.

EFECTOS DEL ETANOL SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS

Las dosis relativamente bajas de alcohol (una o dos bebidas al día) tienen posibles efectos favorables de incrementar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y disminuir la agregación plaquetaria, lo cual da por resultado una disminución del riesgo de arteriopatía coronaria obstructiva y apoplejías embólicas. El vino tinto tiene además características favorecedoras de la salud potenciales en dosis relativamente bajas gracias a los flavonoides y sustancias afines. La bebida moderada también podría disminuir el riesgo de demencia vascular y, posiblemente, enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, cualquier posible efecto saludable desaparece con el consumo constante de tres o más bebidas al día y el conocimiento de los efectos perjudiciales del alcohol ayuda al médico a identificar a los pacientes con anomalías en el consumo del alcohol y proporcionarles información que podría ayudarlos a motivar un cambio en su conducta.

SISTEMA NERVIOSO

Alrededor de 35% de los bebedores, incluido hasta el 50% de los estudiantes universitarios que beben (y una proporción mucho más alta de los alcohólicos) presenta un *desmayo,* es decir, un episodio de amnesia anterógrada transitoria, en el que la persona estaba despierta, pero olvidó todo (lagunas en bloque con concentraciones de alcohol >0.20 mg/100 mL) o parte (lagunas fragmentarias con >0.12 mg/100 mL) de lo que ocurrió durante el periodo de ingestión alcohólica.

Otra consecuencia frecuente que se presenta después de haber consumido una o dos bebidas poco antes de la hora de acostarse, es la alteración del sueño. Aunque el alcohol al principio podría ayudar a una persona a dormir, altera el sueño durante el resto de la noche. También se alteran las etapas del sueño y se reduce el tiempo transcurrido en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y sueño profundo. El alcohol relaja los músculos de la faringe, lo cual puede ocasionar ronquidos y exacerbar la apnea del sueño; los síntomas de esto último ocurren en 75% de los varones alcohólicos mayores de 60 años de edad. Los pacientes también presentan ensoñaciones inquietantes y a veces perturbadoras. Todos estos problemas de sueño son más acentuados en los alcohólicos y su persistencia puede contribuir a las recaídas.

Otra consecuencia frecuente del consumo de alcohol, incluso en cantidades relativamente pequeñas, es la alteración del juicio y la coordinación, lo que aumenta el riesgo de lesiones. En Estados Unidos, alrededor de 40% de los bebedores en algún momento han conducido en estado de embriaguez. El consumo intenso de alcohol también se acompaña de cefalea, sed, náusea, vómito y fatiga al día siguiente, un síndrome de resaca que causa gran parte del ausentismo en el trabajo y en la escuela, y de las disfunciones cognitivas transitorias.

El consumo crónico de dosis altas causa *neuropatía periférica* en casi 10% de los alcohólicos; como en la diabetes, los pacientes experimentan entumecimiento bilateral de las extremidades, hormigueo y parestesias, todo lo cual es más intenso en las regiones distales. Cerca del 1% de los alcohólicos desarrolla *degeneración* o *atrofia cerebelar,* lo que ocasiona un síndrome de bipedestación y marcha inestables progresivas, a menudo acompañadas de nistagmo ligero; los estudios de neuroimágenes revelan atrofia del vermis cerebelar. Por fortuna, muy pocos alcohólicos (quizá sólo 1 de 500 para el síndrome completo) desarrollan los *síndromes de Wernicke* (oftalmoparesia, ataxia y encefalopatía) y de *Korsakoff* (amnesia retrógrada y anterógrada), aunque una proporción más alta tiene uno o más hallazgos neuropatológicos relacionados con estos trastornos. Esto se debe a las bajas concentraciones de tiamina, sobre todo en personas predispuestas con deficiencias de la transcetolasa. Los alcohólicos pueden manifestar *problemas cognitivos* y alteraciones transitorias de la memoria que persisten por semanas a meses después de beber intensamente durante días o semanas. La atrofia del cerebro, que se manifiesta como crecimiento de los ventrículos y ensanchamiento de los surcos corticales en la MRI y la CT, se presenta en cerca de 50% de los alcohólicos crónicos; estos cambios suelen ser reversibles cuando se mantiene la abstinencia. Los adolescentes tienen una vulnerabilidad particular a los cambios cerebrales inducidos por el alcohol. No hay un síndrome de demencia alcohólica solo; más bien, la designación se utiliza para describir a los pacientes con alcoholismo crónico que tienen cambios cognitivos al parecer irreversibles (por diversas causas).

Morbilidad psiquiátrica concomitante Hasta dos tercios de las personas con trastornos por consumo de alcohol cumplen los criterios para otro síndrome psiquiátrico independiente o temporal inducido por sustancias de la quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) de la American Psychiatric Association **(cap. 444)**. Un porcentaje sustancial de personas con trastornos psiquiátricos independientes (es decir, no meros síntomas temporales observados sólo durante la intoxicación o abstinencia) se relaciona con una personalidad antisocial preexistente que se manifiesta como impulsividad y desinhibición que contribuyen a los trastornos por consumo de alcohol y drogas. El riesgo de por vida es de 3% en los varones y ≥80% de tales individuos tiene trastornos relacionados con el alcohol o fármacos. Otra morbilidad concomitante frecuente son los problemas por uso de sustancias de abuso. Los alcohólicos restantes con síndromes psiquiátricos tienen trastornos preexistentes como esquizofrenia o enfermedad maniaco-depresiva y trastornos por ansiedad como el trastorno por pánico. Los trastornos concomitantes de alcoholismo y psiquiátricos independientes podrían representar una sobreposición de las vulnerabilidades genéticas, alteraciones del juicio en el consumo de alcohol por el trastorno psiquiátrico independiente o un intento de consumir etanol para aliviar los síntomas del trastorno o efectos secundarios de los fármacos.

Muchos síndromes psiquiátricos pueden presentarse *temporalmente* durante el consumo intenso de bebidas y la privación subsiguiente. Estos trastornos desencadenados por el alcohol comprenden una *tristeza* inmensa que persiste días o semanas en medio de la bebida intensa y que se observa en 40% de los alcohólicos, la que tiende a desaparecer después de varias semanas de abstinencia (trastorno afectivo provocado por el alcohol); *ansiedad grave temporal* en 10-30% de los alcohólicos, que a menudo comienza durante la privación de alcohol y que puede persistir durante 1 mes o más después de dejar de beber (trastorno de ansiedad provocado por alcohol), y *alucinaciones auditivas* o delirios paranoides en una persona que está alerta y orientada, lo que se observa en 3-5% de los alcohólicos (*trastorno psicótico provocado por el alcohol*).

El tratamiento de todas las formas de psicopatología provocada por el alcohol consiste en ayudar a los pacientes a lograr la abstinencia y ofrecer cuidados de apoyo, así como tranquilización con "terapia de charla" como los métodos cognitivos-conductuales. Sin embargo, con la excepción de los antipsicóticos a corto plazo o fármacos similares para las psicosis provocadas por sustancias, los trastornos psiquiátricos provocados por sustancias raras veces precisan medicación. El restablecimiento es factible tras varios días a 4 semanas de abstinencia. Por lo contrario, debido a que los trastornos desencadenados por el alcohol son transitorios y no indican una necesidad de farmacoterapia a largo plazo, un antecedente de ingesta de alcohol es una parte importante del estudio diagnóstico en todo paciente con uno de estos síntomas psiquiátricos.

APARATO DIGESTIVO

Esófago y estómago La ingestión de alcohol puede dar por resultado inflamación del esófago y del estómago y causar dolor epigástrico y

hemorragia del tubo digestivo, por lo que el alcohol es una de las causas más frecuentes de gastritis hemorrágica. Los vómitos violentos pueden producir hemorragia grave a consecuencia de una lesión de Mallory-Weiss, es decir, un desgarro longitudinal en la mucosa de la unión gastroesofágica.

Páncreas e hígado La frecuencia de pancreatitis aguda (alrededor de 25 por 1 000 por año) es casi tres veces mayor en alcohólicos que en la población general, lo que contribuye a un 10% o más de todos los casos. El alcohol altera la gluconeogénesis hepática y propicia un descenso de la cantidad de glucosa que se produce a partir del glucógeno, un aumento de la producción de lactato y una menor oxidación de ácidos grasos. Esto contribuye a un incremento de la acumulación de tejido adiposo en las células hepáticas. En personas sanas estos cambios son reversibles, pero ante la exposición crónica al etanol, sobre todo el consumo intenso diario, tienen lugar cambios más graves en el hígado, como hepatitis, esclerosis perivenular y cirrosis; esta última se observa en casi 15% de los alcohólicos **(cap. 335)**. Tal vez a causa de un aumento de la vulnerabilidad a las infecciones, los alcohólicos tienen una considerable frecuencia de hepatitis C y el consumo de bebidas por los pacientes con esta enfermedad conlleva una disfunción hepática aún más grave.

CÁNCER

Un consumo mínimo de 1.5 bebidas estándar al día incrementa 1.4 veces el riesgo en una mujer de padecer cáncer de mama. En personas de uno u otro género, cuatro bebidas al día aumentan alrededor de tres veces el riesgo de sufrir neoplasias malignas en boca y esófago, y carcinomas rectales en un factor de 1.5; siete a ocho o más bebidas al día producen cerca de cinco veces los riesgos de muchas neoplasias malignas. Estas consecuencias pueden ser el resultado directo de los efectos favorecedores de cáncer por el alcohol y el acetaldehído o indirectamente al interferir en la homeostasis inmunitaria.

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

El etanol produce un incremento del tamaño de los eritrocitos [volumen globular medio (MCV, *mean corpuscular volume*)], lo que refleja sus efectos sobre las células precursoras. Si el consumo intenso de alcohol se acompaña de deficiencia de ácido fólico, también puede haber neutrófilos hipersegmentados, reticulopenia y una médula ósea hiperplásica; cuando hay desnutrición, se observan cambios sideroblásticos. El consumo intenso y crónico de bebidas alcohólicas puede reducir la producción de leucocitos, disminuir la movilidad y la adherencia de los granulocitos y alterar las respuestas de hipersensibilidad tardía a nuevos antígenos (con un posible resultado negativo falso en la prueba cutánea con tuberculina). Las deficiencias inmunitarias concomitantes contribuyen a la vulnerabilidad a las infecciones, entre ellas hepatitis e infección por VIH y la interferencia en su tratamiento. Por último, muchos alcohólicos tienen trombocitopenia leve, la cual se suele resolver al cabo de 1 semana de abstinencia, a menos que haya cirrosis hepática o esplenomegalia congestiva.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

En las etapas agudas el etanol disminuye la contractilidad miocárdica y produce vasodilatación periférica, lo que resulta en una leve disminución de la tensión arterial y un incremento compensador del gasto cardiaco. Los aumentos del consumo cardiaco de oxígeno desencadenados por el ejercicio son mayores después de la ingesta de alcohol. Estos efectos agudos tienen escasa importancia clínica en el bebedor sano promedio pero pueden ser problemáticos cuando hay una cardiopatía persistente.

El consumo de tres o más bebidas al día da por resultado un incremento de la tensión arterial dependiente de la dosis, la cual se normaliza al cabo de semanas de abstinencia. Por consiguiente, el consumo intenso de bebidas alcohólicas es un factor importante en la hipertensión leve a moderada. Las personas con un considerable consumo crónico de bebidas alcohólicas también tienen un incremento de seis veces en el riesgo de arteriopatía coronaria, lo cual, en parte, está relacionado con un aumento del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y conlleva un incremento del riesgo de miocardiopatía por los efectos directos del alcohol sobre el músculo cardiaco. Los síntomas de este último comprenden arritmias inexplicables en personas con alteraciones de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca, hipocontractilidad del músculo cardiaco y dilatación de las cuatro cavidades cardiacas, con trombos murales asociados e insuficiencia de la válvula mitral. Las arritmias auriculares y ventriculares, sobre todo la taquicardia paroxística, también pueden presentarse en forma temporal después del consumo intenso de bebidas en personas que no muestran ninguna otra manifestación de cardiopatía, un síndrome que se conoce como "corazón festivo" o "corazón de vacaciones".

CAMBIOS EN EL SISTEMA GENITOURINARIO, EL FUNCIONAMIENTO SEXUAL Y EL DESARROLLO FETAL

El consumo abundante de bebidas alcohólicas durante la adolescencia puede afectar al desarrollo sexual normal y el inicio de la capacidad de reproducción. A cualquier edad las dosis moderadas de etanol (p. ej., concentraciones sanguíneas de alcohol de 0.06 g/100 mL) pueden incrementar la libido pero también disminuir la capacidad eréctil de los varones. Aun cuando no existan alteraciones hepáticas, una minoría importante de los varones alcohólicos crónicos muestra atrofia testicular irreversible con retracción de los túbulos seminíferos, disminuciones del volumen del semen y una disminución de la cifra de espermatozoides **(cap. 384)**.

La ingestión repetida de dosis altas de etanol por las mujeres puede dar por resultado amenorrea, disminución del tamaño de los ovarios, la abolición de cuerpos lúteos con esterilidad concomitante y un incremento del riesgo de aborto espontáneo. El consumo intenso de bebidas durante el embarazo conlleva el transporte rápido de etanol y acetaldehído a través de la placenta, lo que puede contribuir a diversas consecuencias conocidas como trastorno del espectro alcohólico fetal (FASD, *fetal alcohol spectrum disorder*). Un resultado grave es el *síndrome de alcoholismo fetal* (FAS, *fetal alcohol syndrome*), que se presenta en alrededor de 5% de los niños que nacen de madres muy bebedoras y que comprende cualquiera de lo siguiente: cambios faciales con pliegues en los epicantos oculares; formación deficiente del pabellón auricular; microdoncia con esmalte defectuoso; comunicaciones interauriculares o interventriculares; un pliegue palmar anómalo y limitación del movimiento articular, y microcefalia con retraso mental. Los trastornos menos penetrantes del FASD incluyen combinaciones de peso bajo al nacer, menor cociente intelectual (IQ), comportamiento hiperactivo y algunas deficiencias cognitivas modestas. No se ha definido la cantidad de etanol necesaria ni el tiempo de vulnerabilidad durante el embarazo, por lo que es recomendable aconsejar a las mujeres embarazadas que se abstengan por completo de consumir bebidas alcohólicas.

OTROS EFECTOS

Entre la mitad y dos tercios de los alcohólicos tienen debilidad musculoesquelética causada por *miopatía alcohólica aguda*, un trastorno que mejora pero que podría no remitir del todo con la abstinencia. Los efectos del consumo intenso y repetido de alcohol sobre el *sistema esquelético* comprenden cambios en el metabolismo del calcio, una menor densidad ósea y una disminución del crecimiento de las epífisis, lo que lleva a un incremento del riesgo de fracturas y osteonecrosis de la cabeza del fémur. Los *cambios hormonales* consisten en un aumento de las concentraciones de cortisol, que pueden mantenerse elevadas durante la bebida intensa; inhibición de la secreción de vasopresina a concentraciones crecientes de alcohol en sangre (con el resultado final de que la mayoría de los alcohólicos posiblemente está levemente sobrehidratada); una disminución moderada, además reversible, de la tiroxina (T_4) sérica y una disminución más acentuada de la triyodotironina sérica (T_3). Se han de revalorar las irregularidades hormonales, ya que pueden desaparecer después de 1 mes de abstinencia.

ALCOHOLISMO (ABUSO O DEPENDENCIA DE ALCOHOL)

Dado que muchos bebedores a veces beben hasta el exceso, las alteraciones transitorias relacionadas con el alcohol son frecuentes en individuos no alcohólicos, sobre todo entre los años tardíos de la adolescencia y los últimos años del tercer decenio de vida. Sin embargo, los problemas repetidos en múltiples áreas de la vida indican un trastorno por consumo de alcohol, tal como lo define el DSM-5.

DEFINICIONES Y EPIDEMIOLOGÍA

Un *trastorno por consumo de alcohol* (es decir, alcoholismo o dependencia alcohólica en los manuales diagnósticos anteriores) se define como las dificultades repetidas relacionadas con el etanol en al menos dos de las 11 áreas de la vida que se acumulan en el mismo periodo de 12 meses **(cuadro 445-2)**. Diez de los 11 elementos en el DSM-5 (publicado en 2013) se tomaron directamente de los siete criterios de dependencia y los cuatro de abuso del DSM-IV (recién revisado en 2000), después de eliminar los problemas legales y agregar el deseo intenso. La gravedad de un trastorno por consumo de alcohol se basa en el número de elementos afectados: leve si existen dos o tres elementos; moderada con cuatro o cinco, y grave si se cumplen seis o más de los criterios. El estudio diagnóstico de 2013 es muy similar al del DSM-IV, por lo que las siguientes descripciones de los fenómenos relacionados todavía son exactas.

El riesgo de dependencia de alcohol en el curso de la vida en casi todos los países occidentales fluctúa entre 10-15% para los varones y 5-8% para

CUADRO 445-2 *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5a. ed, clasificación del trastorno por consumo de alcohol (AUD)

Criterios
La presencia de dos o más de los siguientes elementos ocurren en el mismo periodo de 12 meses que apoya el diagnóstico de un trastorno por consumo de alcohol.[a]
El beber conduce a la falla recurrente en el cumplimiento de obligaciones personales.
Consumo de alcohol recurrente en situaciones peligrosas.
Ingestión continua a pesar de los problemas sociales o interpersonales relacionados con el alcohol.
Tolerancia.
Abstinencia, o consumo de la sustancia para aliviar/evitar la abstinencia.
Beber grandes cantidades o por más tiempo de lo planeado.
Deseo persistente/intentos infructuosos de suspender o reducir el consumo.
Dedicar mucho tiempo a obtener, consumir o recuperarse del alcohol.
Abandono o reducción de actividades importantes a causa del alcohol.
Consumo continuado a pesar de saber que se tienen problemas físicos o psicológicos causados por el alcohol.
Deseos intensos de ingerir alcohol.

[a] AUD leve, 2-3 criterios; AUD moderado, 4-5 elementos; AUD grave, 6 o más elementos.

las mujeres; se observan tasas más altas en personas que solicitan ayuda de profesionales de la salud. Entre 2001 y 2013, el porcentaje de la población estadounidense con un trastorno por consumo de alcohol vigente (es decir, en los 12 meses precedentes) aumentó en 49%, con incrementos de casi 100% en las mujeres, afroamericanos y personas ≥45 años. Las tasas por lo general son similares en Estados Unidos, Canadá, Alemania, Australia y el Reino Unido; tienden a ser más bajas en casi todos los países mediterráneos, como Italia, Grecia e Israel y son más altas en Irlanda, Francia, Europa oriental (p. ej., Rusia) y Escandinavia. Se ha comunicado una prevalencia en el curso de la vida aún más alta en casi todas las culturas autóctonas, como en indios americanos, esquimales, grupos maoríes y tribus aborígenes de Australia. Estas diferencias reflejan influencias tanto culturales como genéticas, según se describe más adelante. En países occidentales, es más frecuente que el alcohólico típico sea un obrero o un empleado o un ama de casa. El riesgo de alcoholismo en el curso de la vida en médicos es similar al de la población general.

GENÉTICA

Aproximadamente 60% del riesgo de trastornos por consumo de alcohol se atribuye a los genes, según lo indica el riesgo cuatro veces mayor para abuso y dependencia al alcohol en niños de alcohólicos (aun cuando estos niños fuesen adoptados en las primeras etapas de la vida y criados por no alcohólicos) y un riesgo más alto en gemelos idénticos que en gemelos fraternos de alcohólicos. Las variaciones genéticas parecen operar principalmente a través de características intermedias que después se relacionan con el ambiente al modificar el riesgo de consumo intenso de bebidas alcohólicas y problemas de alcohol. Éstos comprenden los genes relativos a un alto riesgo para todos los trastornos por consumo de sustancias que operan a través de la impulsividad, la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Otra característica, una respuesta de bochorno intenso al beber, disminuye el riesgo para únicamente trastornos por consumo de alcohol a través de variaciones de genes de varias enzimas que metabolizan alcohol, sobre todo la aldehído deshidrogenasa (una mutación que sólo se observa en asiáticos) y, en menos grado, variantes de la alcohol deshidrogenasa.

La respuesta disminuida al alcohol es una característica adicional de origen genético que eleva el riesgo de consumo abundante, puede notarse muy pronto en la carrera de ingestión alcohólica y antes de adquirir tolerancia o del desarrollo de trastornos por consumo de alcohol. La baja sensibilidad al alcohol, afecta al riesgo de bebida intensa y puede operar, en parte, mediante variaciones en los genes relacionados con los conductos del potasio y los sistemas de GABA, nicotínico y de la serotonina. Todos los estudios de seguimiento han demostrado que esta necesidad de dosis más altas de alcohol para lograr los efectos deseados anuncia un hábito de beber más intenso en el futuro, problemas con el alcohol y trastornos por su abuso. La repercusión de una escasa respuesta al alcohol sobre desenlaces adversos es mediada, al menos en parte, por una gama de influencias ambientales, como la selección de amigos más bebedores, la elaboración de expectativas más positivas de los efectos de altas dosis de alcohol y formas no óptimas de enfrentar las tensiones.

EVOLUCIÓN NATURAL

Aunque la edad a la que se comienza a beber (casi 15 años) es similar en la mayoría de alcohólicos y no alcohólicos, un inicio levemente más temprano de bebida periódica y embriaguez, sobre todo en personas con problemas de conducta, conlleva más riesgo de trastornos ulteriores por consumo de alcohol. Entre los años iniciales y medios del tercer decenio de vida, la mayoría de los varones no alcohólicos y mujeres moderan su bebida (tal vez tras aprender con las consecuencias negativas), en tanto que los alcohólicos posiblemente intensifiquen su hábito de beber pese a las dificultades. El principal problema en la vida por el alcohol suele aparecer en los últimos años de la adolescencia y a principios del tercer decenio y un patrón de múltiples dificultades con el alcohol en los años medios del tercer decenio de vida. Una vez establecido el alcoholismo, su evolución posiblemente consiste en exacerbaciones y remisiones con escasas dificultades para la suspensión temporal o controlar el consumo etílico cuando sobrevienen problemas; sin ayuda, el desistimiento por lo general da origen a un incremento gradual del consumo y problemas subsiguientes. Después del tratamiento, entre la mitad y dos tercios de los alcohólicos mantienen la abstinencia por años y a menudo de manera permanente. Aun sin un tratamiento formal o sin grupos de autoayuda, también hay por lo menos una posibilidad de 20% de remisión espontánea con la abstinencia a largo plazo. Sin embargo, si el alcohólico sigue bebiendo con intensidad, se acorta su vida alrededor de 10 años en promedio; las principales causas de muerte son cardiopatía, cáncer, accidentes y suicidio.

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico de los trastornos relacionados con el alcohol es relativamente directo: 1) reconocer que un mínimo de 20% de todos los pacientes tiene abuso o dependencia del alcohol; 2) aprender a identificar y tratar los trastornos agudos relacionados con el alcohol (p. ej., intoxicación grave); 3) saber cómo ayudar a los pacientes a comenzar a resolver sus problemas de alcoholismo, y 4) tener los conocimientos suficientes sobre el tratamiento del alcoholismo para remitir en forma apropiada a los pacientes para que reciban ayuda adicional.

IDENTIFICACIÓN DEL ALCOHÓLICO

Aun en lugares prósperos, cerca de 20% de los pacientes tiene un trastorno por consumo de alcohol. Es posible identificar a estos hombres y mujeres haciéndoles preguntas sobre *problemas de alcohol* y observando los resultados de los análisis de laboratorio que posiblemente identifiquen un consumo periódico de seis a ocho o más bebidas al día. Los dos análisis de sangre con sensibilidad y especificidad ≥60% para el consumo intenso de alcohol son glutamiltransferasa γ (GGT, *γ-glutamyltransferase*) (>35 U) y transferrina con deficiencia de carbohidratos (CDT, *carbohydrate-deficient transferrin*) (>20 U/L o >2.6%); su combinación posiblemente es más exacta que cualquiera de las dos por separado. Los valores de estos biomarcadores serológicos posiblemente se normalizan al cabo de varias semanas de abstinencia. Otros análisis de sangre útiles son el MCV normal elevado (≥91 μm^3) y el ácido úrico en suero (>416 mol/L o 7 mg/100 mL).

El diagnóstico de abuso o dependencia del alcohol en última instancia se basa en documentar una pauta de dificultades repetidas relacionadas con el alcohol (cuadro 445-2). Por consiguiente, en la detección sistemática es importante investigar problemas conyugales o laborales, dificultades legales, antecedentes de accidentes, problemas médicos, signos de tolerabilidad, y otros, y luego tratar de vincular el consumo de alcohol o de alguna otra sustancia. Algunos cuestionarios normalizados son útiles, como la *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) de 10 apartados **(cuadro 445-3)**, pero estas son sólo herramientas de detección y de todas maneras es necesaria una entrevista personal para un diagnóstico significativo.

TRATAMIENTO

Trastornos relacionados con el alcohol

INTOXICACIÓN AGUDA

La medida prioritaria en el tratamiento de la intoxicación grave es valorar los signos vitales y, si están presentes, tratar la depresión respiratoria, las arritmias cardiacas o la inestabilidad de la presión arterial. Se ha de valorar la posibilidad de intoxicación con otras drogas mediante la obtención de pruebas de toxicología para opiáceos u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), como las benzodiacepinas. La conducta agresiva debe controlarse brindando tranquilidad, pero también tomando en cuenta la posibilidad de un despliegue de fuerza con un equipo de intervención. Si continúa la conducta agresiva, se pueden utilizar dosis relativamente bajas de una benzodiacepina de acción

CUADRO 445-3 Prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)[a]

APARTADO	ESCALA DE 5 PUNTOS (MÍNIMO A MÁXIMO)
1. ¿Cada cuándo toma una bebida alcohólica?	Nunca (0) a 4+ por semana (4)
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas toma en un día típico?	1 o 2 (0) a 10+ (4)
3. ¿Cada cuándo toma seis o más bebidas en una ocasión?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
4. ¿Con qué frecuencia en el último año no pudo dejar de beber una vez que comenzó?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
5. ¿Con qué frecuencia en el último año no ha logrado hacer lo que normalmente se había propuesto a causa de la bebida?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
6. ¿Con qué frecuencia en el último año ha necesitado una primera bebida por la mañana para comenzar a realizar sus actividades después de una sesión de bebida intensa?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
7. ¿Con qué frecuencia en el último año ha tenido una sensación de culpabilidad o remordimiento después de beber?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
8. ¿Con qué frecuencia durante el último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche previa por haber estado bebiendo?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
9. ¿Ha resultado usted o alguien más lesionado a consecuencia de su consumo de etanol?	No (0) a sí, durante el último año (4)
10. ¿Tiene un familiar, amigo, médico u otra persona del medio sanitario a quien le haya preocupado su consumo de etanol o que le haya recomendado dejarlo?	No (0) a sí, durante el último año (4)

[a] La AUDIT se califica simplemente sumando los valores asociados a la respuesta aceptada. Una calificación ≥8 quizás indique consumo de alcohol nocivo.

breve como el clorazepam (p. ej., 1 a 2 mg VO o IV) y se puede repetir según sea necesario, pero debe cuidarse no desestabilizar los signos vitales o agravar la confusión. Un método alternativo consiste en utilizar un antipsicótico (p. ej., 0.5 a 5 mg de haloperidol VO o IM c/4 a 8 h según sea necesario, o bien, 2.5 a 10 mg de olanzapina IM repetidos a las 2 y 6 h, si es necesario).

INTERVENCIÓN

Hay dos elementos principales para la intervención terapéutica en una persona con alcoholismo: las entrevistas motivacionales y las intervenciones breves. Durante las entrevistas motivacionales, el médico ayuda al paciente a reflexionar en los beneficios (p. ej., comodidad en las situaciones sociales) y los riesgos (p. ej., problemas de salud e interpersonales) de su condición actual de bebedor. Las respuestas del paciente son determinantes y el médico ha de escuchar con una actitud comprensiva, ayudando a ponderar opciones y fomentando que aquél asuma la responsabilidad de los cambios necesarios. Se debe recordar a los pacientes que sólo ellos deciden evitar las consecuencias que ocurrirán si no hay cambios en el hábito de beber. El proceso de las entrevistas motivacionales se ha resumido mediante el acrónimo en inglés FRAMES que significa: retroalimentación al paciente; responsabilidad asumida por el paciente; consejo, más que órdenes, acerca de lo que es necesario hacer; menús de opciones que podrían valorarse; comprensión para entender los pensamientos y sentimientos del paciente, y autoeficacia, es decir, ofrecer apoyo a la capacidad del paciente para lograr realizar cambios.

Una vez que el paciente comienza a valorar el cambio, el énfasis se desvía a las intervenciones breves ideadas para ayudarlo a comprender más sobre posibles acciones. Las discusiones se enfocan en las consecuencias del consumo considerable de alcohol, los métodos recomendados para suspender la bebida y ayudar a reconocer y evitar situaciones que posiblemente conduzcan al consumo intenso de bebidas alcohólicas. Tanto las entrevistas motivacionales como las intervenciones breves pueden llevarse a cabo en sesiones de 15 min, pero como los pacientes no siempre modifican de inmediato su conducta, suelen necesitarse múltiples reuniones para explicar el problema, analizar los tratamientos óptimos y explicar las ventajas de la abstinencia.

ABSTINENCIA DE ALCOHOL

Si el paciente está de acuerdo en dejar de beber, las disminuciones bruscas en el consumo de alcohol pueden producir síntomas de abstinencia, muchos de los cuales son opuestos a los producidos por la intoxicación. Las manifestaciones comprenden temblores de las manos (sacudidas), agitación y ansiedad; hiperactividad del sistema nervioso autónomo que se caracteriza por un incremento del pulso, la frecuencia respiratoria, la diaforesis y la temperatura corporal e insomnio. Estos síntomas por lo general comienzan al cabo de 5 a 10 h de disminuir la ingesta de etanol, alcanzan su máximo al segundo o tercer día y mejoran en el cuarto o quinto día, aunque los grados leves de estos problemas pueden persistir durante 4 a 6 meses en un síndrome de abstinencia prolongado.

Alrededor de 2% de los alcohólicos presentan una convulsión de abstinencia y el riesgo aumenta en caso de problemas médicos concomitantes, mal uso de drogas adicionales e ingestión de mayores cantidades de alcohol. Los mismos factores de riesgo también contribuyen a una tasa similar de alucinosis alcohólica (DT, *delirium tremens*), en la que la abstinencia se manifiesta por delirio (confusión mental, agitación y grados fluctuantes de conciencia) asociado a temblor e hiperactividad autónoma (p. ej., incrementos notables del pulso, la presión arterial y las respiraciones). Los riesgos de convulsiones y de alucinosis alcohólica pueden reducirse si se identifica y se trata cualquier trastorno médico subyacente en las primeras etapas de evolución de la abstinencia.

Por tanto, el primer paso es una exploración física minuciosa en todos los alcohólicos que consideren la abstinencia, lo que comprende una búsqueda de signos de insuficiencia hepática, hemorragia del tubo digestivo, arritmias cardiacas, infecciones y glucosa o desequilibrio electrolítico. También es importante ofrecer nutrición adecuada y vitaminas B múltiples por vía oral, lo cual comprende 50 a 100 mg de tiamina al día durante 1 semana o más. Puesto que la mayoría de los alcohólicos que entran en abstinencia tiene un estado de hidratación normal o están levemente sobrehidratados, se han de evitar los líquidos intravenosos, a menos que haya un problema médico pertinente o una hemorragia reciente importante, vómito o diarrea.

El siguiente paso es reconocer que los síntomas de abstinencia reflejan la eliminación rápida de un depresor del SNC, el etanol, por lo que los síntomas pueden controlarse con la administración de cualquier depresor en dosis que disminuya los mismos (p. ej., el pulso rápido y el temblor) para luego reducir la dosis durante 3 a 5 días. Aunque la mayoría de los depresores son efectivos, las benzodiacepinas **(cap. 444)** tienen el mayor margen de seguridad y el menor costo; por lo que son la clase farmacológica preferida. Las benzodiacepinas de semivida breve pueden valorarse en los pacientes con alteraciones hepáticas graves o signos de daño cerebral, pero se deben administrar c/4 h para evitar las fluctuaciones bruscas en las concentraciones sanguíneas que pueden aumentar el riesgo de convulsiones. Por tanto, la mayoría de los médicos utiliza fármacos con semividas más prologadas (p. ej., clordiazepóxido), ajustando la dosis si aumentan los signos de abstinencia y suspendiendo el fármaco si el paciente está soñoliento o tiene signos de hipotensión ortostática. El paciente promedio necesita dosis de 25 a 50 mg de clordiazepóxido o 10 mg de diazepam administrados c/4 a 6 h por vía oral el primer día y luego se disminuyen las dosis hasta cero en los siguientes 5 días. Aunque la abstinencia de alcohol se puede tratar en un hospital, en los pacientes que están en buen estado físico, que muestran signos leves de abstinencia pese a las bajas concentraciones sanguíneas de alcohol y que no tienen un antecedente de alucinosis alcohólica o de convulsiones por abstinencia, se puede valorar la desintoxicación ambulatoria. En los siguientes 4 a 5 días, estos pacientes deben regresar diariamente para valoración de los signos vitales y se puedan hospitalizar cuando aumenten gradualmente los signos y síntomas de abstinencia.

El tratamiento del DT (alucinosis alcohólica) puede ser difícil y es posible que el trastorno siga una evolución de 3 a 5 días, independientemente del tratamiento que se utilice. Sin embargo, los trastornos que cumplen los criterios para DT descritos antes representan urgencias médicas que conllevan una tasa de mortalidad calculada de hasta 5%; es mejor tratarlos en una unidad de cuidados intensivos a cargo de médicos bien entrenados que mantengan una vigilancia estrecha de los signos vitales. Los fármacos incluyen dosis altas de benzodiacepinas (p. ej., se han informado hasta 800 mg/día de clordiazepóxido) o para los que no responden a ese régimen, dosis bien vigiladas de propofol o dex-

medetomidina. El centro de la atención es identificar y corregir los problemas médicos, y controlar el comportamiento y prevenir lesiones. No se recomienda el uso de antipsicóticos para tratar los síntomas de la abstinencia alcohólica; aunque es menos probable que la confusión se exacerbe con antipsicóticos que con benzodiacepinas, los primeros aumentan el riesgo de convulsiones.

Las convulsiones por abstinencia generalizadas pocas veces precisan más que la administración de una dosis adecuada de benzodiacepinas. Se dispone de escasos datos indicativos de que los antiepilépticos como el difenilhidantoinato o la gabapentina sean más eficaces en las convulsiones por abstinencia de drogas; el riesgo de que se presenten por lo general ha pasado en el momento que se alcanzan las concentraciones eficaces del fármaco. El paciente raro con estado epiléptico debe recibir tratamiento intensivo **(cap. 418)**.

AYUDAR A PERSONAS CON TRASTORNOS POR CONSUMO DE ALCOHOL A SUSPENDER EL CONSUMO: FASE DE REHABILITACIÓN

Generalidades Después de finalizar la rehabilitación alcohólica, 60% o más de los alcohólicos, sobre todo pacientes de clase media, mantiene la abstinencia durante un mínimo de 1 año y muchos logran mantenerse sobrios de por vida. La parte central del tratamiento consiste en utilizar terapia cognitiva-conductual para ayudarlos a reconocer la necesidad de cambiar y a la vez trabajar con ellos para modificar sus conductas a fin de mejorar su cumplimiento. Un paso clave radica en optimizar la motivación hacia la abstinencia mediante la educación en torno al alcoholismo y las instrucciones al paciente y los familiares sobre los trastornos por consumo y su evolución probable con el tiempo. Después de años de beber intensamente, los pacientes también necesitan terapia, algunos requieren ayuda vocacional o no vocacional para ayudar a estructurar sus días y todos deben intentar los grupos de autoayuda como Alcohólicos Anónimos (AA) para ayudarlos a desarrollar un grupo de pares sobrios y a aprender a enfrentar el estrés de la vida en sobriedad. Un tercer componente, la *prevención de las recaídas,* ayuda al paciente a identificar las situaciones en las cuales es probable una reanudación de la bebida (p. ej., pasar tiempo con amigos que beben mucho o detenerse en un bar para verse con amigos, aunque se planee pedir sólo una bebida sin alcohol) y si es imposible disminuir los riesgos a los que están expuestos. También es importante desarrollar estrategias para hacer frente a las situaciones, planificar maneras de controlar estos riesgos y establecer estrategias de adaptación que aumenten las posibilidades de reanudar la abstinencia si ocurre un desliz.

Aunque muchos pacientes pueden recibir tratamiento ambulatorio, las intervenciones más intensas funcionan mejor y algunos alcohólicos no responden a los grupos de AA o de pacientes externos. Cualquiera que sea el contexto, el contacto subsiguiente con el personal de tratamiento ambulatorio se ha de mantener durante un mínimo de 6 meses y de preferencia 1 año después de iniciada la abstinencia. La asesoría se centra en los dominios de mejor funcionamiento sin el consumo de alcohol (es decir, por qué es una buena idea continuar con la abstinencia) y ayudar al paciente a manejar su tiempo libre sin alcohol, desarrollar un grupo de compañeros abstemios y conversaciones sobre las formas de aliviar el estrés sin beber.

El médico tiene una participación importante en la identificación del alcohólico, para diagnosticar y tratar los trastornos médicos relacionados e independientes o los síndromes psiquiátricos inducidos por la sustancia; vigilar la desintoxicación, remitirlo a programas de rehabilitación, proporcionar asesoría y, si es apropiado, seleccionar los fármacos (en caso de haberlos) necesarios. Para el insomnio, se debe tranquilizar a los pacientes informándoles que los trastornos del sueño son normales después de la abstinencia de alcohol y que mejorarán en las semanas subsiguientes. Deben explicársele los elementos básicos de "higiene del sueño", incluido el mantenimiento de horarios consistentes para acostarse a dormir y despertar, evitar el ejercicio y las comidas abundantes antes de dormir, y mantener la habitación fresca, oscura y silenciosa por la noche **(cap. 27)**. Los fármacos depresores para el sueño no son la medida óptima para este tipo de insomnio, que a menudo continúa por varias semanas o meses. Los somníferos conllevan el peligro de mal uso y de producir insomnio de rebote cuando se suspenden. El rebote acrecienta la probabilidad de que se aumente la dosis y puede generar problemas para controlar el fármaco depresor prescrito. Los antidepresivos sedantes (p. ej., trazodona) no se deben utilizar porque interfieren en el funcionamiento cognitivo a la mañana siguiente y alteran la estructura normal del sueño, pero se puede valorar el empleo esporádico de somníferos de venta sin receta (antihistamínicos sedantes). La ansiedad se puede tratar ayudando a la persona a comprender el carácter temporal de los síntomas y a establecer estrategias para lograr la relajación y también mediante el empleo de formas de psicoterapia cognitivas.

Farmacoterapia para la rehabilitación Varios fármacos ofrecen ventajas moderadas cuando se utilizan durante los primeros 6 a 12 meses del restablecimiento. El antagonista opiáceo naltrexona, en dosis de 50 a 150 mg/día VO, parece abreviar las recaídas subsiguientes, se utilice en la forma oral o como una inyección de 380 mg una vez al mes. Al bloquear los receptores de opiáceo, la naltrexona puede disminuir la actividad del sistema de recompensa tegmentario ventral rico en dopamina y disminuir la sensación de placer o recompensa si se ingiere alcohol. Otro fármaco, el acamprosato (Campral), en dosis de casi 2 g/día divididos en tres tomas VO, tiene efectos moderados similares; inhibe los receptores de NMDA, lo cual disminuye los síntomas leves de abstinencia prolongada. En varios estudios sobre la combinación de naltrexona y acamprosato en dosis similares a las antes señaladas se ha informado que la combinación puede ser superior al empleo de cualquiera de los dos por separado, aunque no todos los estudios coinciden en los resultados.

Es más difícil establecer el cociente ventaja:desventaja de un tercer fármaco, el disulfiram, un inhibidor de la ALDH, utilizado en dosis de 250 mg/día. Causa vómito e inestabilidad del sistema nervioso autónomo en presencia de alcohol, como resultado del incremento rápido de las concentraciones sanguíneas del primer metabolito del alcohol, el acetaldehído. Tal reacción puede ser peligrosa, sobre todo en pacientes con cardiopatía, apoplejía, diabetes mellitus o hipertensión. El fármaco en sí conlleva riesgos potenciales de depresión, síntomas psicóticos, neuropatía periférica y lesión hepática. Es mejor administrarlo con la supervisión de otra persona (p. ej., el cónyuge), sobre todo en los lapsos de inminentes circunstancias que incitan a beber (como en la temporada navideña). Otros fármacos relevantes que están en fase de investigación el nalmefeno que es otro antagonista opiáceo, el agonista de receptor nicotínico vareniclina, el antagonista de serotonina ondansetrón, el agonista adrenérgico α prazosina, el agonista de receptor de $GABA_B$ baclofeno, el anticonvulsivo topiramato y los antagonistas de receptor de canabinol. En la actualidad son insuficientes los datos para determinar el cociente ventaja:desventaja de estos fármacos en el tratamiento del alcoholismo y, por consiguiente, no se dispone de datos que ofrezcan respaldo sólido para su empleo en el contexto clínico.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Como se describió antes, las tasas de trastornos por consumo de etanol difieren según el sexo, edad, grupo étnico y país. También existen diferencias entre los países respecto a la definición de una bebida estándar (p. ej., 10-12 g de etanol en Estados Unidos y 8 g en el Reino Unido), así como en la definición de la embriaguez legal. La bebida alcohólica preferida también varía entre los grupos, incluso dentro de un mismo país. Aclarado esto, sin importar el sexo, grupo étnico o país, el fármaco real en la bebida es etanol, y los riesgos de problemas, evolución de los trastornos por consumo de alcohol y las estrategias terapéuticas son similares en todo el mundo.

LECTURAS ADICIONALES

Grant BF *et al.*: Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. JAMA Psychiatry 74:911, 2017.

Heikkinen N *et al.*: Alcohol consumption during adolescence is associated with reduced grey matter volumes. Addiction 112:604, 2017.

Litten RZ *et al.*: Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: An evaluation of clinical efficacy and safety. Subst Abuse 37:286, 2016.

Reilly MT *et al.*: Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. Neuropsychopharmacology 122:3, 2017.

Schuckit MA: Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). N Engl J Med 371:2109, 2014.

Wetherill RR, Fromme K: Alcohol-induced blackouts: A review of recent clinical research with practical implications and recommendations for future studies. Alcohol Clin Exp Res 40:922, 2016.

446 Trastornos relacionados con los opiáceos

Thomas R. Kosten, Colin N. Haile

Los analgésicos opiáceos han sido objeto de abuso desde hace al menos 300 años a.C. El nepente (que significa en griego "libre de pena") ayudó al héroe de la *Odisea*, sin embargo, el uso generalizado del opio fumado en China y el Cercano Oriente ha provocado daño durante siglos. Desde que el opio y la codeína se aislaron químicamente por primera vez, hace 200 años, se ha desarrollado una amplia gama de opiáceos sintéticos y en el decenio de 1990 se clonaron los receptores de opioides. Dos de los efectos adversos más importantes de todas estas sustancias son el trastorno por consumo de opiáceos y la sobredosis. Los opioides que se adquieren sólo con prescripción médica se utilizan en primera instancia para tratar el dolor, pero por su fácil disponibilidad, los adolescentes obtienen y consumen estas sustancias con consecuencias terribles. En 2015, por ejemplo, 3.8 millones de individuos en Estados Unidos utilizaron analgésicos sin indicaciones médicas. Aún más preocupante, durante 2015 más de 20 000 muertes por sobredosis estuvieron vinculadas con opioides, con 12 990 muertes por sobredosis más debidas sólo a heroína. Estas cifras siguen en aumento y se aceleraron debido a la mezcla de derivados muy potentes del fentanilo con heroína. La aceleración de las tasas de mortalidad se debe en parte a que la reversión de las sobredosis de fentanilo pueden necesitar dosis varias veces mayores de naloxona que las dosis de los dispositivos intranasales que se usan para la reanimación no médica en la calle. En realidad, según el *World Drug Report* más reciente, el consumo de opiáceos tiene consecuencias sustanciales sobre la salud; genera altos índices de morbilidad y mortalidad; favorece la transmisión de enfermedades; incrementa la incidencia de crímenes; aumenta los gastos de salud pública y aplicación de la ley, y causa consecuencias menos tangibles por estrés familiar y pérdida de productividad.

Los términos "dependencia" y "adicción" ya no se utilizan para describir trastornos vinculados con el uso de sustancias. Las anomalías relacionadas con el consumo de opiáceos comprenden intoxicación, síndrome de abstinencia y trastorno por consumo de opioides. El diagnóstico de este último, como se define en el DSM-5, implica el uso repetitivo de un opiáceo mientras se producen problemas en dos o más áreas en un lapso de 12 meses. Tales áreas son tolerancia, abstinencia, utilización desmedida de opiáceos, anhelo intenso por dichas sustancias y su consumo a pesar de experimentar consecuencias adversas. No se espera que esta nueva definición del trastorno por consumo de opiáceos (que reduce los criterios para el diagnóstico de tres a dos áreas) altere las tasas, ya que la mayoría de los individuos que utilizan estas sustancias cumple con más de tres criterios.

Un reciente y notable aspecto del uso ilícito de opiáceos es su marcado incremento como inductor para el empleo de drogas ilegales en Estados Unidos. Desde 2007, los opiáceos que requieren prescripción han superado a la marihuana como la droga ilícita más común que comienzan a utilizar los adolescentes, aunque las tasas globales de dependencia de opiáceos son mucho menores que las de la marihuana. Los opioides que se usan con mayor frecuencia son oxicodona e hidrocodona y les sigue la heroína y la morfina en la población general, y la meperidina y el fentanilo en el personal de la salud. La heroína se metaboliza en 6-monoacetilmorfina y morfina, por lo que actúa como un precursor que penetra con mayor facilidad al cerebro y se convierte con rapidez en morfina en el cuerpo. Asimismo, se ha documentado el abuso de otros dos opiáceos para el tratamiento de sostén (la metadona y la buprenorfina), pero con tasas mucho más bajas. El uso inadecuado de los agonistas parciales de los opiáceos, como el butorfanol, el tramadol y la pentazocina, es incluso menos frecuente. Puesto que las características químicas y farmacológicas de estas sustancias se exponen en los principales libros de farmacología, en este capítulo se revisan los aspectos neurobiológicos y farmacológicos relevantes para la dependencia y su tratamiento. La neurobiología del abuso involucra los cuatro receptores de opiáceos conocidos (μ, κ, δ y nociceptina y orfanina), pero esta revisión se centra en el receptor μ, en el cual tiene actividad la mayoría de los opiáceos de uso clínico.

NEUROBIOLOGÍA

La neurobiología de los opiáceos y sus efectos no sólo incluye los receptores de opioides, sino también los sistemas de comunicación intercelular en cascada y los conductos de iones que estos receptores regulan. Las diferentes actividades funcionales de dichos receptores se resumen en el **cuadro 446-1**.

CUADRO 446-1 Acciones de los receptores de opiáceos

TIPO DE RECEPTOR	ACCIONES
μ (mu) (p. ej., morfina y buprenorfina)	Analgesia, refuerzo de la euforia, supresión de la tos y el apetito, depresión respiratoria, disminución de la motilidad del tubo digestivo, sedación, cambios hormonales, y liberación de dopamina y acetilcolina
κ (*kappa*) (p. ej., butorfanol)	Disforia, disminución de la motilidad del tubo digestivo, inapetencia, depresión respiratoria, síntomas psicóticos, sedación, diuresis y analgesia
δ (delta) (p. ej., etorfina)	Analgesia, euforia, dependencia física, cambios hormonales, supresión del apetito y liberación de dopamina
Nociceptina y orfanina (p. ej., buprenorfina)	Analgesia, apetito, ansiedad, tolerancia a los opiáceos, hipotensión, disminución de la motilidad del tubo digestivo y liberación de 5-HT y NE

5-HT, serotonina; NE, noradrenalina.

La propensión al abuso de opiáceos se vincula en primera instancia con el receptor μ. Todos los receptores de opiáceos se relacionan con la proteína G y se acoplan al sistema en que el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) actúa como segundo mensajero y a los conductos del potasio de rectificación interna acoplados a la proteína G (GIRK, *G protein-coupled, inwardly rectifying potassium channels*). Los opiáceos activan a los GIRK e incrementan así la permeabilidad a los iones de potasio para provocar hiperpolarización, la cual impide que se generen potenciales de acción. Como consecuencia, los opiáceos inhiben la actividad de diversos tipos de neuronas de distribución amplia. Los efectos principales de dichas sustancias, como analgesia, sedación y refuerzo de fármacos, se producen mediante la inhibición de neuronas que participan en las vías de señalización específicas del cerebro.

Muchas de las acciones de los opiáceos se relacionan con la ubicación neuroanatómica específica de los receptores μ. Los efectos de refuerzo y euforia de los opiáceos ocurren en la vía dopaminérgica desde el área tegmentaria ventral (VTA, *ventral tegmental area*) hasta el núcleo *accumbens* (NAc), donde incrementan las concentraciones sinápticas de dopamina. Este aumento se debe a la inhibición de las neuronas gabaérgicas que impiden la actividad de las neuronas que se encuentran dentro del VTA y el NAc. Los efectos subjetivos positivos de los opiáceos también incluyen desensibilización e internalización del receptor μ, lo cual quizá se vincule con la estimulación de las vías de señalización de la β-arrestina. No obstante, el efecto psicotrópico (conocido de manera coloquial como "estar *high*") sólo ocurre cuando la *tasa de transformación* en dopamina es veloz. Cuando se administran grandes dosis de opiáceos con rapidez, se impide la inhibición del ácido aminobutírico γ (GABA, *γ-aminobutyric acid*) y se produce un estallido de actividad de neuronas dopaminérgicas del VTA que se vincula con el "efecto psicotrópico característico" de todas las drogas de abuso. En consecuencia, las vías de administración que aumentan las concentraciones de opiáceos de manera lenta en la sangre y el cerebro, como la oral y la transdérmica, son eficaces para producir analgesia y sedación, pero no generan el efecto psicotrópico opiáceo característico que se logra al fumar o administrar vía IV dichas sustancias. Otros efectos agudos, como analgesia y depresión respiratoria, involucran receptores de opiáceos localizados en otras áreas del cerebro, como el *locus* cerúleo (LC).

La tolerancia y el síndrome de abstinencia son efectos crónicos relacionados con la cascada de señalización intracelular cAMP-proteina cinasa A-proteína de unión al elemento de respuesta del cAMP (cAMP-PKA-CREB, [cAMP-*protein kinase A-cAMP response-element binding protein*]) **(fig. 446-1)**. Estos efectos también expresan factores genéticos de riesgo para padecer el trastorno por consumo de opiáceos, riesgo de hasta 50% según cálculos y cuya causa es la herencia poligénica. Los polimorfismos funcionales específicos que ocurren en el gen del receptor μ parecen relacionarse con el riesgo de abuso de opiáceos, incluida una sustitución que triplica la afinidad de este receptor por dichas sustancias y la endorfina β, un ligando endógeno. También ocurren cambios de metilación epigenéticos en el ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) del gen del receptor μ de los adictos a los opiáceos, que inhiben la transcripción génica. Esta cascada molecular vincula la intoxicación y la sedación agudas con la tolerancia y el síndrome de abstinencia de los opiáceos mediados por el LC. Las neuronas noradrenérgicas del LC intervienen en la activación de los hemisferios corticales. Cuando grandes dosis de opiáceos saturan y activan todos sus receptores μ, los potenciales de acción cesan. Si este efecto inhibidor directo se mantiene durante semanas o meses de uso de opiáceos, ocurren un conjunto de cambios adaptativos secundarios que inducen tolerancia y

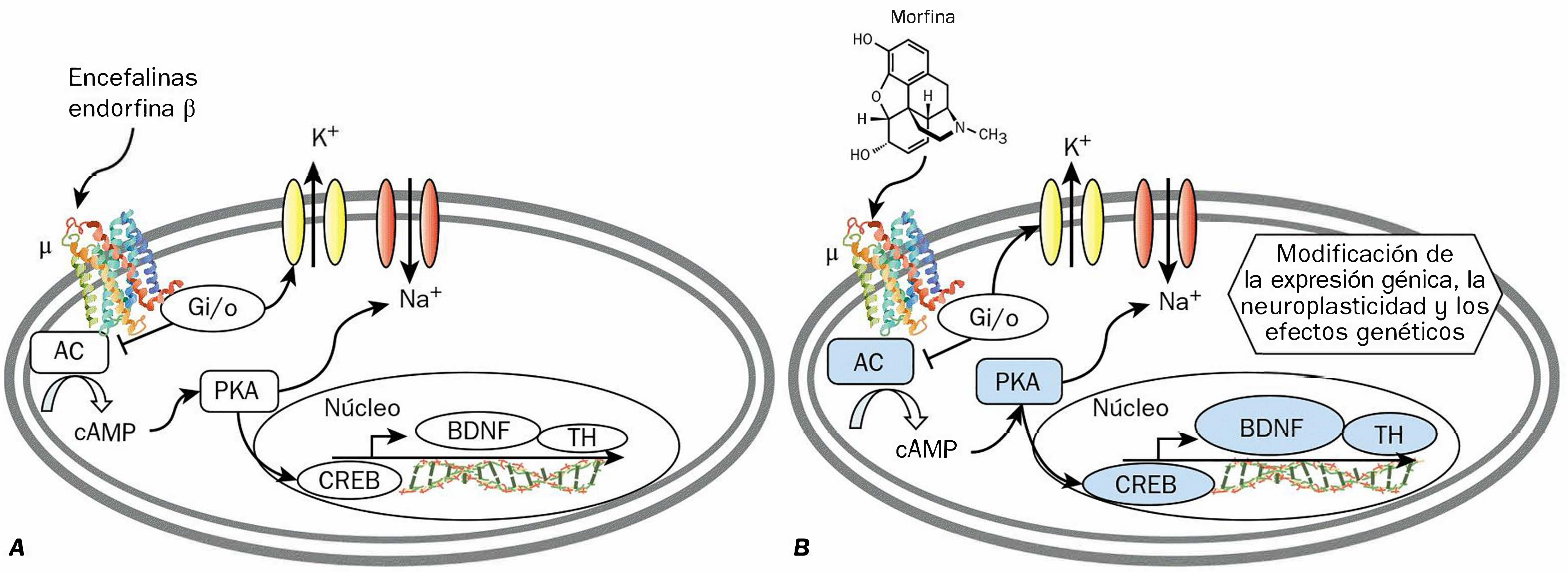


FIGURA 446-1 La activación normal del receptor μ por medio de opiáceos endógenos inhibe la cascada de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP)-proteína cinasa A (PKA)-proteína de unión con el elemento de respuesta al cAMP (CREB) en las neuronas noradrenérgicas (NE) en el *locus* cerúleo (***A***) a través de la influencia inhibidora de la proteína Gi/o sobre la AC. De forma similar, la exposición aguda a opiáceos (p. ej., morfina) inhibe a este sistema, mientras que la exposición crónica a dichas sustancias (***B***) provoca sobrerregulación de la vía del cAMP en un intento por contrarrestar la influencia inhibidora inducida por los opiáceos. La sobrerregulación de este sistema tiene una función en la tolerancia a los opiáceos y, cuando éstos se eliminan, una neurotransmisión noradrenérgica sin oposición participa en el síndrome de abstinencia de opioides. El exceso de PKA fosforila a la CREB, lo cual inicia la expresión de diversos genes como el de la TH y el del BDNF. El *BDNF* está involucrado en la generación de cambios de la neuroplasticidad a largo plazo en respuesta al uso crónico de opiáceos. AC, adenilato ciclasa; BDNF (*brain–derived neurotrophic factor*), factor neurotrófico derivado del cerebro; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; CREB; proteína de unión al elemento de respuesta del cAMP; PKA, proteína cinasa A; TH (*tyrosine hydroxylase*), tirosina hidroxilasa.

síntomas de abstinencia (fig. 446-1). Estos últimos reflejan, en parte, hiperactividad de las neuronas noradrenérgicas del LC. Este modelo molecular de activación neuronal por noradrenalina (NE, *norepinephrine*) durante la abstinencia ha tenido implicaciones terapéuticas importantes, como el uso de clonidina (un agonista α2) para tratar la abstención del consumo de opiáceos. Otros factores que contribuyen al síndrome de abstinencia incluyen deficiencias dentro del sistema de recompensa de la dopamina.

FARMACOLOGÍA

La tolerancia y el síndrome de abstinencia por lo general ocurren con el uso diario prolongado y se desarrollan en 6 a 8 semanas, según sean la concentración y la frecuencia de las dosis. La tolerancia parece ser en primera instancia un efecto farmacodinámico y no una consecuencia farmacocinética, donde la inducción del citocromo P450 u otras enzimas hepáticas es relativamente limitada. El metabolismo de los opiáceos ocurre en primera instancia en el hígado a través de los sistemas de los citocromos P450 de 2D6 y 3A4. Después se conjugan para formar ácido glucurónico y se excretan en pequeñas cantidades en las heces. Por lo general, la semivida plasmática de la morfina varía entre 2.5 y 3 h y la de la metadona es >22 h. Los opiáceos relacionados con el fentanilo tienen las semividas más cortas, que pueden ser de varios minutos, mientras que las más prolongadas son las de la buprenorfina y sus metabolitos activos, que son capaces de impedir la abstinencia de opiáceos hasta 3 días después de una sola dosis. La tolerancia a los opioides genera la necesidad de incrementar la cantidad de dichas sustancias para preservar los efectos eufóricos deseados y para evitar el malestar de la abstinencia. Esta combinación refuerza de manera importante la dependencia, una vez que ésta se ha establecido. La metadona, cuando se administra de manera crónica en dosis de sostén, se acumula en el hígado, lo cual puede reducir la incidencia de síntomas de abstinencia entre dosis diarias. No se conoce con certeza la participación de los péptidos opiáceos endógenos en la tolerancia y el síndrome de abstinencia.

Las características clínicas del abuso se relacionan con la vía de administración y la rapidez con la que una dosis de opiáceo llega al cerebro. La inyección IV y la inhalación del humo de opioides hace llegar de forma rápida una carga muy concentrada de fármaco en el cerebro. Esta dosis produce un "efecto psicotrópico precipitado" seguido de euforia, una sensación de tranquilidad y somnolencia ("el bajón"). La heroína produce efectos que duran 3 a 5 horas; por ello, los usuarios crónicos requieren muchas dosis en 1 día para evitar manifestaciones de abstinencia. Los síntomas del cese de la administración de opiáceos comienzan de 8 a 10 h después de la última dosis; primero aparecen lagrimeo, rinorrea, bostezos y diaforesis. En etapas posteriores, se presenta sueño poco reparador seguido de astenia, escalofríos ("carne de gallina"), náusea, vómito, mialgia, movimientos involuntarios ("abandonando el hábito"), hiperpnea, hipertermia e hipertensión. El curso agudo de este proceso puede durar 7 a 10 días. Después viene una fase secundaria prolongada de abstinencia que dura 26 a 30 semanas caracterizada por hipotensión, bradicardia, hipotermia, midriasis y depleción de la respuesta del centro respiratorio al dióxido de carbono.

Además de la sedación y la euforia que los opiáceos inducen a través del cerebro, y de la analgesia provocada por éste y el sistema nervioso periférico, muchos otros órganos pueden afectarse. También se restringe la liberación de numerosas hormonas hipofisarias, incluido el factor liberador de corticotropina (CRF, *corticotropin-releasing factor*) y la hormona luteinizante, lo cual reduce las concentraciones de cortisol y de hormonas sexuales y, como consecuencia, la respuesta al estrés y el deseo sexual. En varones, el incremento de prolactina contribuye a la reducción de la libido. Otras dos hormonas afectadas son la tirotropina, cuya concentración disminuye, y la hormona del crecimiento, que aumenta. La depresión respiratoria es resultado de la insensibilidad de las neuronas del bulbo raquídeo (que los opiáceos causan) al aumento de dióxido de carbono. En pacientes con neumopatía, esto puede provocar complicaciones clínicas notables. En casos de sobredosis es común que la pérdida del reflejo de arcada provoque neumonía por aspiración. Los opiáceos reducen la motilidad intestinal, lo cual ayuda a tratar la diarrea, pero puede causar náusea, estreñimiento y anorexia con la reducción de peso subsiguiente. En los primeros programas de apoyo con metadona, murieron algunos pacientes por estreñimiento grave y megacolon tóxico. Los opiáceos, como dicho fármaco, en ocasiones prolongan los intervalos QT y provocan muerte súbita en algunos pacientes. Quizá se genere hipotensión ortostática por liberación de histamina y dilatación de vasos periféricos, un efecto de los opiáceos útil para atender infartos agudos del miocardio. Durante el tratamiento de sostén con opiáceos es importante considerar las interacciones con otros medicamentos, entre los cuales están los inductores del sistema citocromo P450 (CYP3A4), como la rifampicina y la carbamazepina.

El uso de opiáceos IV conlleva el riesgo de que surjan complicaciones graves. Compartir jeringas hipodérmicas de manera frecuente puede provocar infecciones por el virus de la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida, entre otros microorganismos patógenos. En ocasiones, las infecciones bacterianas provocan complicaciones sépticas, como meningitis, osteomielitis y abscesos en diversos órganos. Los opiáceos sintetizados en laboratorios ilícitos pueden generar toxicidad grave. Por ejemplo, los intentos para elaborar meperidina ilegal en el decenio de 1980 resultaron en la producción de una neurotoxina muy específica, MPTP, la cual produjo parkinsonismo en los usuarios **(cap. 427)**.

La sobredosificación letal es una complicación relativamente frecuente del trastorno por consumo de opiáceos. Es esencial diagnosticar estos casos con rapidez y tratarlos de manera oportuna con naloxona, un antídoto muy específico que en términos relativos carece de complicaciones. El diagnóstico se basa en la presencia de signos y síntomas característicos, como respiración lenta y superficial, miosis (la midriasis no ocurre hasta que sobreviene anoxia cerebral importante), bradicardia, hipotermia y estupor o coma. Los estudios toxicológicos de sangre o de orina confirman un diagnóstico probable, pero el tratamiento inmediato debe basarse en los criterios clínicos. Si no se administra naloxona, ocurre colapso respiratorio y cardiovascular que provoca la muerte. Por lo general, durante la necropsia se encuentra edema cerebral y, en ocasiones, edema pulmonar espumoso.

Los opiáceos casi nunca producen convulsiones, excepto en recién nacidos o en casos inusuales en los que se utilizan múltiples drogas combinadas con meperidina o con altas dosis de tramadol.

TRATAMIENTO

Sobredosis de opiáceos

Además de la naloxona para el tratamiento agudo de las sobredosis de opiáceos, los médicos tienen dos opciones terapéuticas generales: conservar los estupefacientes o desintoxicar. Los agonistas de los opiáceos y los agonistas parciales se usan de manera frecuente para apoyar y desintoxicar a los pacientes. Los agonistas α2 adrenérgicos se utilizan en primera instancia para la desintoxicación. Los antagonistas se emplean para acelerar esta última y, en etapas posteriores, para evitar recurrencias. Sólo los programas de centros de rehabilitación libres de medicamentos han tenido un éxito similar al de las farmacoterapias. El éxito de los diversos métodos terapéuticos se valora mediante la conservación del tratamiento y la disminución del uso de opiáceos u otras drogas; otros indicadores secundarios de la eficacia terapéutica abarcan la disminución de los comportamientos riesgosos que favorecen la transmisión del VIH, las conductas criminales, los síntomas psiquiátricos y la comorbilidad médica.

Interrumpir el consumo de opiáceos es mucho más fácil que evitar las recurrencias. La prevención a largo plazo de recaídas en personas dependientes de opiáceos requiere de métodos farmacológicos y psicosociales combinados. La mayoría de los toxicómanos crónicos prefiere regímenes farmacológicos; aquellos que han consumido drogas durante un lapso más breve tienen mayor disposición a la desintoxicación y a las intervenciones psicosociales.

SOBREDOSIS DE OPIÁCEOS

La atención de las sobredosis requiere la administración de naloxona y apoyo de las funciones vitales, que incluyen intubación cuando es necesaria **(cuadro 446-2)**. Si la sobredosis es de buprenorfina, la cantidad necesaria de naloxona puede ser de 10 mg o más. No obstante, la sobredosis primaria por buprenorfina es casi imposible debido a que este fármaco es un agonista opiáceo parcial, lo cual significa que conforme la dosis de buprenorfina aumenta, mayor será la actividad antagonista que la agonista. Por tanto, una dosis de 0.2 mg de buprenorfina provoca analgesia y sedación, mientras que una cantidad 100 veces mayor (20 mg) produce antagonismo opiáceo profundo, lo cual genera síndrome de abstinencia en personas dependientes de morfina o metadona. Cabe resaltar que el objetivo es revertir la depresión respiratoria y no administrar una cantidad excesiva de naloxona que precipite síndrome de abstinencia. Debido a que el efecto de la naloxona dura pocas horas y el de la mayoría de los opiáceos es mucho más prolongado, dicho fármaco se administra con frecuencia por vía IV (mediante goteo y con vigilancia cuidadosa) para proporcionar un nivel continuo de antagonismo durante 24 a 72 h, según sea el opiáceo que se utilizó en la sobredosis (p. ej., morfina en comparación con metadona). Si la naloxona tiene un efecto limitado, hay que considerar el uso de otros sedantes que originan sobredosis importantes. Los más comunes son las benzodiazepinas, que pueden producir sobredosis y muerte cuando se combinan con buprenorfina. Es posible administrar un antagonista de benzodiacepinas específico (flumazenilo, 0.2 mg/min) en dosis máximas de 3 g/h, pero puede propiciar convulsiones e incrementar la presión intracraneal. Igual que con la naloxona, por lo general se requiere la administración durante un periodo prolongado debido a que la mayoría de las benzodiacepinas permanece activa durante mucho más tiempo que el flumazenilo. El apoyo de las funciones vitales incluye administración de oxígeno y ventilación con presión positiva, administración de líquidos IV, aplicación de vasopresores para tratar la hipotensión, y vigilancia cardiaca con objeto de detectar prolongaciones del intervalo QT, que quizá requieran tratamiento específico. La administración de carbón activado y el lavado gástrico pueden ser útiles en casos de ingestión, pero si el paciente está estuporoso, se le debe intubar.

CUADRO 446-2 Tratamiento de las sobredosis de opiáceos

Establecer una vía respiratoria permeable. Quizá se requiera intubar o proporcionar ventilación mecánica.
Administrar 0.4-2.0 mg de naloxona (por vía IV o IM o mediante un tubo endotraqueal). El inicio de acción IV ocurre en aproximadamente 1-2 min.
Administrar dosis repetidas de naloxona si es necesario para restablecer una respiración adecuada. Puede proveerse un goteo IV continuo de naloxona.
Proporcionar cada hora 50 o hasta 66% de la dosis inicial de naloxona que revirtió la depresión respiratoria (*Nota:* La dosis de naloxona no es necesaria si se ha intubado al paciente).

ABSTINENCIA DE OPIÁCEOS

Los principios de la desintoxicación son los mismos para todas las drogas: sustituir la sustancia utilizada por un medicamento equivalente desde el punto de vista farmacológico, con acción más prolongada y que sea activo VO; estabilizar el paciente con dicho fármaco y después retirar de forma paulatina el medicamento de sustitución. La metadona y la buprenorfina son los dos fármacos que se utilizan para tratar el trastorno por consumo de opiáceos. En Estados Unidos, también se ha usado clonidina, un simpaticolítico que actúa de manera central, para desintoxicar pacientes. Este fármaco mitiga muchos de los signos de la hiperactividad simpática al reducir el flujo eferente simpático central, pero por lo general requiere potenciación con otras sustancias. La clonidina no tiene acción narcótica y no es adictiva. La lofexidina, un análogo de la clonidina con menos efectos hipotensores, aún no se ha aprobado en Estados Unidos.

Desintoxicación con metadona Los regímenes de reducción paulatina de dosis para desintoxicar pacientes con metadona duran 2 a 3 semanas o hasta 180 días, sin embargo, este método es controverstido debido a la eficacia relativa del tratamiento de sostén con metadona y a las bajas tasas de desintoxicación exitosa. Por desgracia, la mayoría de los pacientes recae en el uso de heroína u otros opiáceos durante o después del periodo de desintoxicación, lo cual indica la naturaleza crónica y recurrente del trastorno por consumo de opiáceos.

Desintoxicación con buprenorfina Este fármaco no parece generar mejores resultados que la metadona, pero es más eficaz que la clonidina para reducir los síntomas de abstinencia puesto que los pacientes se apegan más al protocolo de tratamiento y tienden a completarlo.

Desintoxicación con agonistas α2 adrenérgicos Muchos de éstos alivian el síndrome de abstinencia de opiáceos al suprimir la hiperactividad cerebral noradrenérgica. La clonidina alivia algunos signos y síntomas de la abstinencia de opiáceos, como lagrimeo, rinorrea, mialgia, artralgia, ansiedad y alteraciones del tubo digestivo. La lofexidina, la guanfacina y el acetato de guanabenz son algunos fármacos relacionados. La dosis de lofexidina puede aumentarse hasta casi 2 mg/día y parece vincularse con menos efectos adversos. Por lo general, la clonidina y la lofexidina se administran VO, en tres o cuatro dosis al día, y generan los siguientes efectos adversos primarios: mareo, sedación, letargo y boca seca. La atención extrahospitalaria de la abstinencia requiere seguimiento constante y a menudo apoyo con naltrexona para evitar las reincidencias.

Desintoxicación de opiáceos de acción rápida y ultrarrápida Se ha intentado utilizar naltrexona (un agonista opioide) combinada con un agonista α2 adrenérgico para acortar la duración del síndrome de abstinencia sin incrementar de manera notable el malestar de los pacientes. Las tasas de culminación del tratamiento con naloxona y clonidina varían entre 75 y 81%, en comparación con 40 a 65% cuando sólo se administra metadona o clonidina. La desintoxicación de opiáceos ultrarrápida es una extensión de esta modalidad terapéutica en la que se agregan anestésicos, pero genera mucha controversia por los riesgos médicos y la mortalidad relacionados.

Tratamiento de sostén con agonistas de opiáceos El apoyo con metadona sustituye tres o cuatro dosis de heroína al día por una sola toma de opiáceos en 24 h. La metadona satura los receptores de opioides y, al inducir un umbral alto de tolerancia, bloquea la euforia que provocan otros opiáceos. La buprenorfina, un agonista parcial de opiáceos, también puede prescribirse una vez al día en dosis sublinguales de 4 a 32 mg y, en contraste con la metadona, puede administrarse en el consultorio.

TRATAMIENTO DE SOSTÉN CON METADONA El inicio de acción lento de la metadona oral, su larga semivida (24 a 36 h) y la tolerancia cruzada que genera con dosis de 80 a 150 mg son las bases de su eficacia en el cumplimiento terapéutico y la disminución del uso de drogas IV, la actividad criminal, los comportamientos que favorecen la transmisión del VIH y la mortalidad. La metadona puede prolongar el intervalo QT a tasas de hasta 16% en comparación con pacientes sin apoyo con metadona que utilizan drogas IV; no obstante, se ha utilizado de manera segura en el tratamiento de los trastornos por exceso de opioides durante 40 años.

TRATAMIENTO DE SOSTÉN CON BUPRENORFINA En Francia y Australia, se ha practicado el apoyo terapéutico con buprenorfina sublingual desde 1996, pero la U. S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó hasta 2002 la inclusión de este fármaco en el listado III para el control de trastorno por consumo de opiáceos. A diferencia de la metadona (un agonista absoluto), la buprenorfina es un agonista opiáceo parcial de los receptores μ con un inicio de acción lento y duración prolongada. Su agonismo parcial reduce el riesgo de sobredosis no intencional, aunque limita su eficacia en pacientes que necesitan dosis equivalentes a sólo 60 a 70 mg de metadona (muchos sujetos con metadona como fármaco de sostén requieren dosis de hasta 150 mg/día). La buprenorfina se combina con naloxona en una proporción de 4:1 para reducir la propensión al abuso. Debido a exposiciones pediátricas y al uso ilícito de la buprenorfina, este medicamento ahora se comercializa en una nueva presentación de láminas adheridas a las mucosas y ya no como píldoras sublinguales que se pulverizan e inhalan con facilidad. También se ha experimentado con un implante de buprenorfina subcutáneo que dura hasta 6 meses, y en fecha reciente fue aprobado por la FDA como una mejora en la formulación para prevenir exposiciones pediátricas y su uso ilícito, y con objeto de mejorar el cumplimiento terapéutico.

En Estados Unidos, el que los médicos de atención primaria sean capaces de prescribir buprenorfina para tratar los trastornos por exceso de opioides facilita el acceso al fármaco, mejora la calidad del tratamiento y reduce el daño social. En Europa, Asia y Australia, la disponibilidad de buprenorfina en clínicas de atención primaria ha disminuido las muertes relacionadas con opiáceos y la morbilidad por inyección de drogas. El apego al tratamiento extrahospitalario con buprenorfina ha llegado hasta 70% en periodos de seguimiento de 6 meses.

Antagonistas de los opiáceos El razonamiento para utilizar antagonistas narcóticos se sustenta en la idea de que impedir la acción de los opiáceos autoadministrados debe extinguir el hábito tarde o temprano, pero los pacientes aceptan poco este tratamiento. La naltrexona (un antagonista opiáceo puro, de acción prolongada y activo VO) puede proporcionarse tres veces a la semana en dosis de 100 a 150 mg. Puesto que es un antagonista, es necesario desintoxicar al paciente antes de iniciar el tratamiento con naltrexona. Este fármaco es seguro incluso cuando se utiliza durante años; se relaciona con menos efectos adversos (cefalea, náusea y dolor abdominal) y puede prescribirse a sujetos con hepatitis B o C sin producir hepatotoxicidad. Sin embargo, la mayoría de los médicos se abstiene de recomendar naltrexona si los resultados de las pruebas de función hepática se encuentran en valores tres veces más altos de lo normal. El tratamiento de sostén con naltrexona combinado con terapia psicosocial es eficaz para reducir el uso de heroína, pero el cumplimiento terapéutico es bajo. Las formulaciones de inyecciones de depósito que duran hasta 4 semanas mejoran en gran medida el apego al tratamiento y reducen el uso de drogas. En Rusia, China y Australia, los implantes subcutáneos de naltrexona duplicaron el cumplimiento terapéutico y redujeron 50% las recurrencias, en comparación con la naltrexona oral. En Estados Unidos, se cuenta con una formulación de naltrexona de depósito para uso mensual que mantiene concentraciones sanguíneas equivalentes a la ingestión diaria de 25 mg.

Tratamiento sin fármacos La mayor parte de los adictos a los opiáceos ingresa a programas terapéuticos sin medicamentos en hospitales o clínicas de rehabilitación; sin embargo, los resultados en periodos de seguimiento de 1 a 5 años son muy bajos en comparación con los de la farmacoterapia, excepto por los protocolos de 6 a 18 meses en clínicas de rehabilitación. Estos últimos requieren de la inmersión total del paciente en un sistema regimentado en el que se incrementan de forma progresiva la independencia y las responsabilidades en una comunidad controlada de compañeros toxicómanos. Estos programas libres de fármacos (al igual que el tratamiento farmacológico) también incluyen terapia psicológica y asesoría conductual diseñadas para mejorar habilidades interpersonales y cognitivas que permitan controlar el estrés y evitar situaciones que faciliten el acceso a drogas o que generen anhelo por ellas. Las recurrencias se evitan al asignar de manera gradual mayores responsabilidades al individuo y al reintroducirlo de modo paulatino al ambiente laboral fuera de la comunidad terapéutica protegida.

PREVENCIÓN

La prevención del uso de opiáceos constituye un reto muy importante para los médicos. Las prescripciones son la fuente más común de estas sustancias para los adolescentes que comienzan un patrón de drogadicción. Los principales proveedores de estas drogas son los miembros de la familia, personas que no se dedican al tráfico de drogas o la Internet. El control del dolor implica proporcionar suficientes opiáceos para producir analgesia en un periodo tan corto como sea posible (cap. 10). Después de que se resuelva la anomalía médica, el paciente debe deshacerse de todos los opiáceos restantes y no guardarlos en el botiquín, puesto que dicha práctica favorece el uso inapropiado por parte de los adolescentes. Por último, los médicos nunca deben prescribirse opiáceos a sí mismos.

LECTURAS ADICIONALES

Brady KT *et al.*: Prescription opioid misuse, abuse, and treatment in the United States: An update. Am J Psychiatry 173:18, 2016.

D'Onofrio G *et al.*: Emergency department-initiated buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependence: A randomized clinical trial. JAMA 313:1636, 2015.

Dugosh K *et al.*: A systematic review on the use of psychosocial interventions in conjunction with medications for the treatment of opioid addiction. J Addict Med 10:93, 2016.

Trang T *et al.*: Pain and poppies: The good, the bad, and the ugly of opioid analgesics. J Neurosci 35:13879, 2015.

447 Cocaína y otras drogas de uso común

Karran A. Phillips y Antonello Bonci

El uso de cocaína y otros psicoestimulantes refleja una interacción compleja entre la farmacología de la droga, la personalidad y las expectativas del usuario y el contexto ambiental en el cual se utiliza la droga. El uso de múltiples drogas que implica el empleo concomitante de varias drogas con diferentes efectos farmacológicos es cada vez más frecuente. A veces se utiliza una droga para intensificar los efectos de otra, como en el caso del uso combinado de cocaína y nicotina, o cocaína y heroína en pacientes con mantenimiento mediante metadona. Algunas formas de uso de múltiples drogas, como el empleo combinado de heroína IV y cocaína son muy peligrosas y contribuyen a muchas de las consultas en los servicios de urgencias de los hospitales. La utilización crónica de cocaína y psicoestimulantes produce una serie de consecuencias adversas para la salud y puede exacerbar trastornos preexistentes como hipertensión y cardiopatías. Además, el uso combinado de dos o más drogas puede acentuar las complicaciones médicas relacionadas con el empleo de una. El uso crónico de drogas suele asociarse a disfunción del sistema inmunitario y a una mayor vulnerabilidad a infecciones, entre ellas el riesgo de infección por VIH. El empleo concomitante de cocaína y opiáceos ("*speedball*") a menudo se asocia a compartir agujas por personas que utilizan drogas intravenosas. Estas representan el grupo individual más numeroso de pacientes con infección por VIH en varias zonas metropolitanas importantes de Estados Unidos al igual que en muchas partes de Europa y Asia. Durante siglos, se han utilizado estimulantes y alucinógenos para inducir euforia y alterar el estado de la conciencia. La cocaína y la marihuana son dos de las drogas que con más frecuencia se utilizan en la actualidad. Las variaciones sintéticas de marihuana y diversos alucinógenos se han vuelto populares en tiempos recientes y continuamente se están desarrollando nuevas drogas. En este capítulo se describen los efectos médicos subjetivos y adversos de la cocaína, otros psicoestimulantes como la metanfetamina, la 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA) y las catinonas; al igual que alucinógenos como fenciclidina (PCP), dietilamida del ácido lisérgico (LSD), *Salvia divinorum*; y marihuana y los cannabinoides sintéticos. También se describen algunas opciones para el tratamiento médico de efectos adversos graves.

PSICOESTIMULANTES

FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÁMICA, NEUROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Cocaína La cocaína es una droga estimulante potente elaborada a partir de la planta de coca. Tiene propiedades de anestésico local, vasoconstrictoras y estimulantes. La cocaína es una droga del Esquema II, lo que significa que tiene un alto potencial de abuso pero que puede administrarla un médico en aplicaciones médicas legítimas, como anestesia local para algunos procedimientos quirúrgicos en el ojo, el oído y la faringe.

La cocaína se procesa de diversas formas y la más común es la que utiliza sal de hidrocloruro, sulfato y una base. La sal es un polvo hidrosoluble,

acídico, con un punto de fusión alto, utilizado para inhalación o aspiración por vía intranasal o disuelto en agua para inyección por vía intravenosa. Cuando se utiliza por vía intranasal la biodisponibilidad de la cocaína es de cerca de 60%. El sulfato de cocaína ("pasta") tiene una temperatura de fusión de casi 200 °C, de manera que su uso es limitado, pero a veces se fuma con tabaco. La forma base puede estar libre de base o cristalizarse como *crack*. La base libre de cocaína se elabora añadiendo una base fuerte a una solución acuosa de cocaína y extrayendo el precipitado de base libre alcalino. Tiene una temperatura de fusión de 98 °C y se puede vaporizar e inhalar. La cocaína de base libre también puede cristalizarse y venderse como *crack* o *piedra*, la cual también se fuma o se inhala. Los vendedores de drogas callejeros a menudo diluyen ("o recortan") la cocaína con sustancias no psicoactivas como fécula de maíz, polvo de talco, harina o bicarbonato o la adulteran con otras sustancias con efectos similares (como procaína o anfetamina) para incrementar sus utilidades.

Dada la amplia vasculatura pulmonar, la cocaína fumada o inhalada llega al cerebro con gran rapidez y produce un efecto rápido e intenso (pero transitorio), lo cual aumenta su potencial adictivo. La cocaína se une al trasportador de dopamina (DA) y bloquea la recaptación de dopamina la cual incrementa los niveles sinápticos de los neurotransmisores monoamínicos DA, noradrenalina (NA) y serotonina, y tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el sistema nervioso periférico (SNP). El consumo de cocaína, al igual que otras drogas sujetas a abuso, induce cambios a largo plazo en el cerebro. Estudios en animales han demostrado adaptaciones en las neuronas que liberan el neurotransmisor excitador glutamato tras la exposición a la cocaína.

De acuerdo con la *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH), en el 2015 alrededor de 1.9 millones de personas (casi 0.7% de la población) eran usuarios activos de cocaína, incluidos alrededor de 394 000 usuarios de *crack* (0.1% de la población estadounidense). Hubo 53 000 adolescentes de 12-17 años (0.2% de los adolescentes) que eran usuarios activos de cocaína en el 2015. Cerca de 896 000 personas de 12 o más años de edad (0.3% de la población) en el 2015 tenían un trastorno por consumo de cocaína el año pasado. La *Drug Abuse Warning Network* (DAWN) informó que en el 2011 hubo 505 224 consultas en el servicio de urgencia (SE) por el consumo de cocaína, o casi 162 consultas en el servicio de urgencias por 100 000 de la población estadounidense.

Metanfetamina La metanfetamina es una droga estimulante que suele utilizarse como un polvo blanco de sabor amargo o una píldora. La metanfetamina *cristal* es una forma de la droga que tiene un aspecto de fragmentos de vidrios o rocas brillantes de color blanco azuloso. Se puede inhalar o fumar, tragar (píldoras), aspirar o inyectarse después de disolverse en agua o alcohol. Cuando se fuma, la metanfetamina muestra una biodisponibilidad de 90.3%, en comparación con 67.2% para la ingestión oral. La metanfetamina existe en dos estereoisómeros, las formas L y la D. La D-metanfetamina, o el enantiómero dextrorrotatorio es un estimulante más potente, y tiene una actividad en el sistema nervioso central 3-5 veces mayor que la L-metanfetamina. La metanfetamina es una molécula lipofílica catiónica que estimula la liberación, y bloquea parcialmente la recaptación, de catecolaminas recién sintetizadas en el sistema nervioso central. La metanfetamina tiene una estructura similar a la dopamina, la noradrenalina, la serotonina y los transportadores de monoaminas microvesiculares y contrarresta su función endógena, lo que da lugar a la liberación de monoaminas en las microvesículas de almacenamiento hacia la sinapsis. La metanfetamina también atenúa el metabolismo de las monoaminas al inhibir a la monoamina oxidasa.

La metanfetamina es más potente y más eficaz que la anfetamina, lo que da a lugar a concentraciones mucho más altas de DA sináptica y más efectos tóxicos sobre las terminaciones nerviosas. Fuera del contexto médico, la farmacocinética de la metanfetamina y el bajo costo a menudo dan lugar a un patrón de uso crónico y continuo de autoadministración en dosis altas.

De acuerdo con la NSDUH, cerca de 897 000 personas (0.3% de la población) ≥12 años de edad eran usuarios activos de metanfetamina en el 2015. Mientras tanto, cerca de 13 000 adolescentes (0.1%) de 12 a 17 años de edad eran usuarios activos de metanfetamina en el 2015. También hubo 51.3 consultas en el servicio de urgencias, por 100 000 de la población, relacionadas con estimulantes ilícitos (predominantemente anfetaminas y metanfetaminas) en el 2011.

MDMA y catinonas La MDMA es una droga ilegal que tiene efectos estimulantes y psicodélicos. Con el empleo de MDMA, los individuos experimentan más energía física y mental, distorsiones en tiempo y percepción, calidez emocional, empatía hacia otros, una sensación general de bienestar, disminución de la ansiedad y un mayor disfrute de la experiencia táctil. La MDMA suele tomarse por vía oral en una tableta, cápsula o forma líquida, y su efecto dura 3-6 horas. La MDMA altera la química del cerebro al unirse a transportadores de serotonina e incrementar la liberación de serotonina, NE y DA. La investigación en animales ha demostrado que la MDMA en dosis moderadas a altas puede ocasionar pérdida de terminaciones nerviosas que contienen serotonina y daño permanente. La MDMA es una droga del Esquema I, junto con otras sustancias que no tienen una utilidad terapéutica demostrada. La MDMA en la actualidad se halla en estudios clínicos como un posible tratamiento del trastorno postraumático y la ansiedad en pacientes en etapa terminal y para la ansiedad social en adultos autistas.

Es común la adulteración de tabletas de MDMA con metanfetaminas, ketamina, cafeína, el supresor de la tos de venta sin receta dextrometorfano (DXM), el fármaco para bajar de peso efedrina y la cocaína. La MDMA raras veces se utiliza sola y a menudo se mezcla con otras sustancias, como alcohol y marihuana, por lo que es difícil verificar la magnitud de su uso. El estudio *Monitoring the Future* estimó que, en el 2016, la prevalencia de uso de MDMA de por vida entre los que se graduaban de año octavo era 1.7%, los que se graduaban del décimo año de 2.8 y los que se graduaban del decimosegundo año de 4.9% siendo su uso más frecuente entre personas de 18 a 25 años.

La catinona es un psicoestimulante alcaloide presente en la planta khât (*Catha edulis*) que crece a grandes altitudes en África oriental y Medio Oriente. Las acciones y los efectos de khât son similares a los de las anfetaminas, y quienes la utilizan inadecuadamente tienen más riesgos de infarto miocardio agudo y accidente cerebrovascular, debido a los efectos inótropos y cronótropos sobre el corazón, vasoespasmo de las arterias coronarias y agregación plaquetaria inducida por catecolamina.

Psicoestimulantes prescritos El metilfenidato, la anfetamina y la metanfetamina son psicoestimulantes aprobados en Estados Unidos para el tratamiento del trastorno por déficit de atención (ADHD), el control de peso y la narcolepsia. La fenilpropanolamina, un psicoestimulante utilizado principalmente para el control de peso, se relacionó con accidente cerebrovascular hemorrágico en mujeres y se retiró del comercio en 2005. Estas drogas merecen mención aquí pues cada vez se han utilizado más anfetaminas no prescritas o metilfenidato como un auxiliar para el estudio entre estudiantes universitarios, y un energético y reforzador de productividad para las llamadas "supermamás". De acuerdo con la NSDUH, de los 7.7 millones de personas ≥12 años de edad que tuvieron el año pasado un trastorno por uso de estimulantes (SUD, *stimulant use disorder*) relacionado con su consumo de drogas ilícitas, 0.4 millones hicieron uso indebido de estimulantes prescritos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los psicoestimulantes producen los mismos efectos agudos sobre el SNC: euforia, aumento de la energía/disminución de la fatiga, reducción de la necesidad de sueño, disminución del apetito, reducción de la distractibilidad, aumento de la autoconfianza y el estado de alerta, estimulación de la libido y orgasmo prolongado, independientemente del psicoestimulante especifico o de la vía de administración. Los efectos periféricos pueden consistir en temblores, diaforesis, hipertonía, taquipnea, hiperreflexia e hipertermia. Muchos de los efectos son bifásicos, por ejemplo, las dosis bajas pueden mejorar el desempeño psicomotor, mientras que las dosis más altas pueden causar temblores o convulsiones. Los efectos cardiovasculares mediados por estímulos α-adrenérgicos también son bifásicos y dosis bajas dan lugar a un aumento del tono vagal y una disminución de la frecuencia cardiaca, en tanto que dosis altas producen un aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. El uso de psicoestimulantes puede ocasionar inquietud, irritabilidad, insomnio y, en dosis más altas, suspicacia, conductas estereotípicas repetitivas y bruxismo. Los efectos endocrinos pueden consistir en impotencia, ginecomastia, alteraciones de la función menstrual e hiperprolactinemia persistente **(cuadro 447-1)**.

La sobredosis se presenta como una hiperactividad del sistema nervioso simpático con agitación psicomotriz, hipertensión, taquicardia, cefalea y midriasis, y puede desencadenar convulsiones, hemorragia cerebral o infarto, arritmia cardiaca o isquemia, insuficiencia respiratoria o rabdomiólisis. Es una urgencia médica; el tratamiento en gran parte es sistemático y se ha de realizar en una unidad de cuidados intensivos o de telemetría. La inhalación de cocaína *crack* que es vaporizada a altas temperaturas puede ocasionar quemaduras de vías respiratorias, broncoespasmos y otros síntomas de enfermedad pulmonar. También se ha demostrado que la MDMA aumenta la temperatura corporal y esporádicamente ocasiona insuficiencia hepática, renal o cardiaca o incluso la muerte.

Los psicoestimulantes suelen utilizarse con otras drogas, como opioides y alcohol, cuyos efectos depresores del SNC tienden a atenuar la estimula-

CUADRO 447-1 Complicaciones del uso de cocaína

Cardiovasculares	Agudas • Vasoconstricción arterial • Trombosis • Taquicardia • Hipertensión • Aumento de la demanda de oxigeno por el miocardio • Aumento de las fuerzas de corte vascular • Vasoconstricción coronaria • Isquemia cardiaca • Disfunción del ventrículo izquierdo/insuficiencia cardiaca (altas concentraciones sanguíneas) • Arritmias supraventriculares y ventriculares • Disección/rotura de la aorta Crónicas • Aterogénesis acelerada • Hipertrofia ventricular izquierda • Miocardiopatía con dilatación
Sistema nervioso central y periférico	• Hipertermia • Agitación psicomotriz • Temblores • Hiperreflexia • Hipertonía • Cefalea • Convulsiones • Coma • Hemorragia intracraneal
Pulmonares	• Angioedema (inhalada) • Quemaduras faríngeas (inhalada) • Neumotórax • Neumomediastino • Neumopericardio • Exacerbaciones de enfermedades respiratorias reversibles • Broncoespasmo • Disnea ("pulmón crack") • Taquipnea • Infarto pulmonar
Gastroinestinales	• Úlceras perforadas • Colitis isquémica • Infarto intestinal • Retención (disimulación intracorporal de droga) • Elevación de enzimas hepáticas
Renales	• Acidosis metabólica • Infarto renal • Rabdomiólisis
Endocrinas	• Impotencia • Ginecomastia • Alteraciones de la función menstrual • Hiperprolactinemia
Otras	• Diaforesis • Irritabilidad • Insomnio • Bruxismo • Estereotipia • Infarto esplénico • Glaucoma agudo de ángulo cerrado • Vasoespasmo de vasos retinianos (ceguera unilateral o bilateral) • Midriasis • Madarosis • Desprendimiento prematuro de la placenta

ción del SNC inducida por el estimulante. Estas combinaciones a menudo tienen efectos perjudiciales aditivos, lo que aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad. Un ejemplo de este riesgo es el uso de cocaína con alcohol, que da lugar al metabolito cocaetileno. Los efectos del cocaetileno sobre el sistema cardiovascular son aditivos a los efectos de la cocaína, dando lugar a consecuencias fisiopatológicas intensificadas.

La adulteración de psicoestimulantes, sobre todo cocaína, con otras drogas es común y puede tener potenciales consecuencias para la salud adicionales. Levamisol, un antihelmíntico e inmunomodulador que se utiliza principalmente en medicina veterinaria, se ha encontrado en la cocaína y puede causar agranulocitosis, leucoencefalopatía y vasculitis cutánea, lo cual ha resultado en necrosis cutánea. El clembuterol, una amina simpaticomimética que se utiliza en el ámbito clínico como un broncodilatador, también se ha encontrado en la cocaína y puede ocasionar taquicardia, hipoglucemia, palpitaciones e hipopotasemia. Estudios en Europa han revelado que además del levamisol algunos de los adulterantes más frecuentes en la cocaína son: fenacetina, lidocaína, cafeína, diltiazem, hidroxizina, procaína, tetracaína, paracetamol, creatina y benzocaína.

La abstinencia de psicoestimulantes a menudo incluye hipersomnia, aumento del apetito y depresión del estado de ánimo. La abstinencia aguda suele durar de 7 a 10 días, pero los síntomas residuales, posiblemente relacionados con la neurotoxicidad, pueden persistir por varios meses. La abstinencia de psicoestimulantes no se considera que sea un factor que favorezca el uso persistente. El debate sigue siendo si durante la abstinencia los síntomas disminuyen en forma monótona u ocurren en fases definidas agravándose antes de mejorar. La mayor parte de las teorías actuales sobre la adicción a psicoestimulantes resaltan el papel principal del deseo condicionado, que puede persistir mucho tiempo después que se ha abatido la abstinencia fisiológica.

La inyección de psicoestimulantes aumenta el riesgo de contraer enfermedades infecciosas por la exposición a la sangre u otros líquidos corporales, tales como infección por VIH y hepatitis B y C. El consumo de psicoestimulantes también puede incrementar el riesgo de infecciones al ocasionar alteraciones en el juicio y la toma de decisiones, lo que conduce a conductas riesgosas como relaciones sexuales sin protección. Hay algunos datos que indican que el uso de psicoestimulantes puede agravar la progresión del VIH/sida al aumentar la lesión de las células nerviosas, lo que exacerba los problemas cognitivos.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA Y DIAGNÓSTICO

El *Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders*, 5a. edición (DSM-5) define el SUD como un patrón de uso de sustancias de tipo anfetamínico, cocaína u otros estimulantes que da por resultado alteración clínicamente importante o trastorno, según se manifiesta al menos por dos de los siguientes 11 problemas en un periodo de 12 meses: tomar cantidades mayores o durante un periodo más prolongado que el pretendido; deseo persistente o deseos infructuosos de dejarlo o controlarlo; una gran cantidad de tiempo invertida en actividades necesarias para obtener, utilizar o recuperar; deseo por la droga; uso que da lugar a la imposibilidad de cumplir con obligaciones sociales importantes; uso continuado pese a problemas sociales o interpersonales recurrentes; dejar de hacer actividades sociales, ocupacionales o recreativas; uso recurrente en situaciones físicamente peligrosa; uso continuado pese a problemas físicos o psicológicos persistentes o recurrentes; tolerancia y síntomas de abstinencia, o evasión de los síntomas de abstinencia por uso contínuo.

TRATAMIENTO

Psicoestimulantes

INTOXICACIÓN AGUDA POR COCAÍNA

Al igual que con todas las situaciones de urgencia, la primera tarea es asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias, la respiración y la circulación. Con el empleo de la cocaína, la succinilcolina está relativamente contraindicada en la intubación de secuencia rápida; considérese rocuronio (1 mg/kg IV) u otro agente no despolarizante como una alternativa. Si ocurre agitación psicomotriz, descartar hipoglucemia e hipoxemia primeramente, y luego administrar benzodiacepinas (p. ej., diazepam, 10 mg IV y luego 5-10 mg IV cada 3-5 min hasta que se controle la agitación). Las benzodiacepinas suelen ser suficientes para resolver los efectos secundarios cardiovasculares. La hipertensión grave o sintomática se puede tratar con fentolamina, nitroglicerina o nitroprusiato. A los pacientes hipertérmicos se les debe enfriar en un lapso ≤30 minutos con el fin de lograr una temperatura corporal central <39 °C. La valoración del dolor torácico en una persona que utiliza cocaína debe incluir un electrocardiograma, una radiografía de tórax y biomarcadores para descartar infarto de miocardio. El enfoque terapéutico es similar al dolor torácico no inducido por cocaína; sin embargo, se recomienda que cuando sea posible no se utilicen β bloqueadores

en personas que utilizan cocaína. La inquietud surge por la posible estimulación α adrenérgica sin oposición que resulta de la posibilidad de que el bloqueo β produzca vasoconstricción de las arterias coronarias, isquemia e infarto y también de los datos limitados que respaldan el beneficio de los β-bloqueadores en las complicaciones cardiovasculares relacionadas con la cocaína. Si se van a administrar β-bloqueadores, se recomienda que se utilice α/β-bloqueadores mixtos, por ejemplo, labetalol y carvedilol, en vez de β-bloqueadores no selectivos, y sólo en situaciones en las que los beneficios superan los riesgos. Puesto que muchos casos de mortalidad relacionada con la cocaína se han debido al empleo concomitante de otras drogas ilícitas (sobre todo heroína), el médico debe estar preparado para iniciar el tratamiento de urgencia eficaz para los efectos tóxicos de múltiples drogas.

TRASTORNOS POR USO DE COCAÍNA

El tratamiento de los trastornos por uso de cocaína exige los esfuerzos combinados de médicos de atención primaria, psiquiatras y profesionales de trabajo psicosocial. La abstinencia temprana de cocaína suele complicarse con síntomas de depresión y culpa, insomnio y anorexia, que pueden ser tan graves como los observados en los principales trastornos afectivos y que pueden durar meses e incluso años después que se ha suspendido el consumo de la droga.

Las terapias conductuales, que incluyen la psicoterapia cognitiva-conductual (CBT, *cognitive-behavioral therapy*), el enfoque de reforzamiento social (CRA, *community reinforcement approach*), el manejo de contingencia [(CM, *contingency management*); proporcionar recompensas a los pacientes que se mantienen sin utilizar sustancias], la terapia de intensificación motivacional (MET, *motivational enhancement therapy*), combinaciones de éstas, y otras más siguen siendo el elemento fundamental del tratamiento de los trastornos por uso de estimulantes y muestran un beneficio moderado. Estas terapias conductuales tienen como propósito ayudar a modificar la mentalidad del paciente, sus expectativas y conductas, e incrementar sus habilidades para adaptarse a la vida, con intervenciones conductuales que respaldan el restablecimiento a largo plazo sin drogas.

No se cuenta con medicamentos aprobados por la US Food and Drug Administration (FDA) para la adicción a psicoestimulantes. La investigación actual incluye varias estrategias a base de neurotransmisores, tales como agonistas de dopamina, métodos a base de serotonina, ácido γ-aminobutírico (GABA) y a base de glutamato. Otros tratamientos que se están estudiando para tratar el trastorno por consumo de psicoestimulantes son: acamprosato (posiblemente a través de una función en el aporte de CA^{2+}), galantamina (el inhibidor reversible de acetilcolinesterasa, que puede intensificar el nivel de impulsos, así como las capacidades cognitivas y sociales agotadas por el uso de psicoestimulante a largo plazo), naltrexona (antagonista de receptor de opiáceo), doxazosina (antagonista α-adrenérgico) y vareniclina (agonista parcial de los receptores nicotínicos a la acetilcolina α4β2 así como intensificador de la neurotransmisión de dopamina). También se están desarrollando vacunas para los trastornos por consumo de cocaína y metanfetamina. Por último, estudios preliminares recientes han dirigido la atención a las técnicas de estimulación cerebral como la estimulación magnética transcraneal (TMS, *transcranial magnetic stimulation*), la estimulación de descarga theta (TBS, *theta-burst stimulation*) y la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS, *transcranial direct current stimulation*) para tratar trastornos por uso de psicoestimulantes aunque se necesitan más estudios.

ALUCINÓGENOS

Los alucinógenos son un grupo diverso de drogas que producen alteración de pensamientos, sentimientos, sensaciones y percepciones. Su uso en rituales religiosos y espirituales data de siglos. Los alucinógenos pueden encontrarse naturalmente en plantas y hongos o sintetizarse. Ellos son: ayahuasca (un té hecho de plantas del Amazonas que contiene *dimetiltriptamina* (DMT), el componente principal que altera la mente); DMT (también conocido como Dimitri también se puede sintetizar en un laboratorio); LSD (material claro o blanco inodoro elaborado a partir de ácido lisérgico presente en el hongo del centeno y otros granos); el peyote (mescalina, derivada de un cactus pequeño, sin espinas o elaborada en forma sintética), y *4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina* (psilocibina, proveniente de algunos hongos de Sudamérica y Norteamérica).

Un subgrupo de alucinógenos produce la sensación añadida de sentirse fuera de control o desconectado del propio cuerpo o del entorno, y éstos incluyen: DXM (un supresor de tos de venta sin receta, cuando se utiliza en dosis alta); ketamina (un anestésico humano y veterinario); PSP (derivado de ciclohexilamina y anestésico disociativo); *Salvia divinorum* (salvia una planta mexicana, centroamericana y sudamericana).

Los alucinógenos se utilizan de muy diversas maneras: se fuman, se aspiran y se administran por vía transmucosa. Con excepción de la salvia, cuyos efectos duran 30 min, el inicio de la acción de los alucinógenos es al cabo de 20 a 90 min y la duración del efecto puede ser de hasta 6 a 12 h. Los alucinógenos alteran la química del cerebro, específicamente los neurotransmisores serotonina y glutamato. Los efectos sobre el sistema de la serotonina pueden alterar el estado de ánimo, la percepción sensorial, el sueño, el apetito, la temperatura corporal, la conducta sexual y el control muscular. Los efectos del sistema del glutamato comprenden perturbaciones en la percepción del dolor, respuestas al entorno, emoción y aprendizaje y memoria.

De acuerdo con la NSDUH, en el 2015, se estima que 1.2 millones (0.5%) de personas de 12 o más años de edad comunicaron el uso activo de alucinógenos. Las tasas más altas fueron en adultos más jóvenes de 18 a 25 años, y 1.8% (636 000) adultos jóvenes informaron el empleo activo de alucinógeno.

Las manifestaciones clínicas del uso de alucinógenos comprenden: alucinaciones, intensificaciones de las sensaciones, intensificación de las experiencias sensoriales y perturbaciones del tiempo. Las reacciones fisiológicas adicionales son: náuseas, taquicardia, hipertensión arterial, taquipnea o hipertermia, pérdida del apetito, xerostomía, problemas de sueño, sinestesia, alteración de la coordinación e hiperhidrosis. Los "malos viajes" (experiencias negativas con el uso de alucinógenos) pueden incluir pánico, paranoia y psicosis, y pueden persistir hasta por 24 h. Estas experiencias se tratan mejor con tranquilización de apoyo. Hay cierta evidencia de que pueden presentarse los efectos crónicos del uso de alucinógeno, tales como psicosis persistente, pérdida de la memoria, ansiedad, depresión y "flashbacks".

En la actualidad no hay medicamentos aprobados por la FDA para tratar la adicción a alucinógenos. Se está realizando investigación sobre los tratamientos conductuales para la adicción a alucinógenos.

MARIHUANA

Las políticas sobre la marihuana en varios estados de la Unión Americana han legalizado la marihuana para uso médico o recreativo. Marihuana designa las hojas secas, flores, tallos y semillas de la planta de cáñamo, *Cannabis sativa*. La planta *Cannabis sativa* tiene más de 480 componentes naturales, de los cuales 66 se han clasificado "cannabinoides"; sustancias químicas únicas de la planta. El grado de actividad psíquica permite la diferenciación de los cannabinoides. Se conocen 3 clases de cannabinoides que tienen efectos psíquicos: los cannabigeroles (CBG), los cannabicromenos (CBC) y los cannabidioles (CBD). Los cannabinoides psicológicamente activos comprenden: tetrahidrocannabinoles (THC), cannabinol (CBN) y cannabinodiol (CBDL), entre otros cannabinoides. El delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) es la principal sustancia química psicoactiva que interviene en la mayor parte de los efectos de intoxicación. Formas más potentes de marihuana son resinas sin semilla (de plantas femeninas cultivadas en forma especial) y resinas concentradas, que incluyen el *aceite de hash* parecido a la miel, el *budder* seroso y el *shatter* duro similar al ámbar.

Cuando se fuma, la marihuana rápidamente se absorbe desde los pulmones hacia la sangre y luego se fija en los tejidos y es metabolizada por el hígado. La marihuana también puede cocinarse en alimentos (comestibles) y comerse con un inicio de acción más lento de 30-60 min. Se han identificado receptores de cannabinoides (CB_1 y CB_2) en el SNC (corteza cerebral, ganglios basales, hipocampo) y el SNP, así como en los linfocitos T y B. Los cannabinoides endógenos (como la anandamida) al igual que los cannabinoides exógenos (THC) se unen a los receptores CB_1. Los efectos del cannabinoide ocurren en el sistema límbico y afectan a memoria, cognición y desempeño psicomotor, y la vía mesolímbica, que repercute en la vía de la recompensa y en áreas de percepción del dolor. Los efectos consisten en: alteración del sentido del tiempo, risa, cambios en el estado de ánimo, retraso psicomotor, dificultad para pensar y resolver problemas y alteraciones de la memoria.

La marihuana es la droga ilícita utilizada con más frecuencia en Estados Unidos y hay 22.2 millones (8.3%) de usuarios de marihuana actuales, con edad ≥12 (es decir usuarios en los últimos 30 días). En el 2015, más de 11 millones de adultos jóvenes de 18 a 25 años la utilizaron en el año pasado y 19.8% la utilizaron en el mes pasado. De las 7.7 millones de personas de 12 o más años de edad que utilizaron el año previo, el trastorno por uso de sustancias se relacionó con su uso de drogas ilícitas, 4.0 millones tenía un trastorno en el año previo relacionado con su empleo de marihua-

na. En el 2015, 2.6% de adolescentes de 12 a 17 años, 5.1% de adultos jóvenes de 18 a 25 años y 0.8% de adultos de 26 a más años de edad tuvieron un trastorno por consumo de marihuana en el año previo. Las consultas en los servicios de urgencias por el uso de marihuana han aumentado, lo cual puede deberse al incremento de las concentraciones de THC en la marihuana en las últimas décadas que dan lugar a una mayor probabilidad de una reacción dañina.

La intoxicación aguda trae consigo una sensación percibida de relajación y euforia leve, que se acompaña en cierto grado de alteraciones de la memoria, la concentración, el juicio y la función perceptual y psicomotriz, así como ansiedad, paranoia y, raras veces, psicosis. Al igual que con todos los compuestos psicoactivos, la experiencia cambia dependiendo del entorno del individuo y el estado mental en el momento en que se utiliza. Los signos físicos del uso de marihuana comprenden congestión conjuntival y taquicardia. Los efectos físicos adversos de la marihuana consisten en: problemas respiratorios a consecuencia de los irritantes pulmonares inhalados y pesos al nacer más bajos de recién nacidos de mujeres que fumaron durante el embarazo.

El consumo crónico de marihuana también puede tener efectos psíquicos adversos los cuales pueden no ser permanentes, por ejemplo, alteración de la concentración y el aprendizaje, insomnio y agravamiento de los síntomas en la esquizofrenia. Al dejar de utilizarla, o reducir su uso, hay datos de un síndrome de abstinencia que consiste en irritabilidad, insomnio, anorexia, ansiedad y deseo por la marihuana. Los individuos que comienzan a utilizar marihuana antes de los 17 años, mientras el cerebro está en fase de desarrollo, pueden ser más propensos a disfunciones cognitivas, y pueden tener más riesgo de adicción a polidrogas en el futuro.

En la actualidad no hay medicamentos para tratar el trastorno por el consumo de marihuana. Las terapias conductuales (CBT, CM, MET) y el tratamiento sintomático de la abstinencia, por ejemplo, con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) para tratar la ansiedad relacionada, pueden ser eficaces. Estudios preliminares y pequeños estudios clínicos con zolpidem (auxiliar para dormir), buspirona (medicamento contra la ansiedad y el estrés) y gabapentina (antiepiléptico) han mostrado resultados promisorios. Otros agentes que se están estudiando son; *N*-acetilcisteína; inhibidores de hidrolasa amida de ácidos grasos (FAAH, *fatty acid amid hydrolase*), que pueden reducir la abstinencia al inhibir la degradación de endocannabinoides; y moduladores alostéricos que interactúan con receptores de cannabinoide para inhibir los efectos de recompensa de THC.

El uso terapéutico de la marihuana puede ser como antiemético en la quimioterapia, orexígeno en el sida, reductor de la presión intraocular en el glaucoma y reductor de la espasticidad en la esclerosis múltiple y otros trastornos neurológicos.

DROGAS EMERGENTES

Con la ayuda de Internet, y algunos componentes de venta sin receta básicos (y otros), el aumento del "químico de cocina" está al acecho. La producción de nuevas sustancias psicoactivas (NPS), como las catinonas (sales de baño) sintéticas y los cannabinoides sintéticos (*spice*), están aumentando y han dado lugar al empleo de sustancias psicoactivas no reguladas cuyo propósito es simular los efectos de drogas ilegales más costosas, como la metanfetamina y la cocaína.

Las catinonas sintéticas (sales de baño) son drogas sintéticas que desde el punto de vista químico se parecen a khât, y a menudo son más potentes y más peligrosas que el producto natural. Suelen adoptar la forma de un polvo similar al cristal de color blanco o pardo, se envasan en pequeños fardos de plástico o de papel aluminio etiquetados "no para consumo humano", o como "alimento vegetal", "limpiador de joyería", o limpiador de pantalla de teléfono", y se venden por Internet y en tiendas de parafernalia de drogas. El sobrenombre popular Molly (jerga para "molecular") a menudo designa la forma de polvo cristalino "pura" pretendida de la MDMA, por lo general vendida en cápsulas. Sin embargo, las personas que compran polvo o cápsulas vendidas como Molly a menudo de hecho obtienen otras drogas como catinonas sintéticas. La incertidumbre de lo que realmente contienen estos productos sintéticos, cuyos componentes pueden cambiar de un lote a otro, los vuelve aún más peligrosos ya que cualquier persona que los use desconoce lo que contienen y cómo reaccionará su cuerpo.

Las tres catinonas sintéticas más frecuentes son mefedrona, metilona y MDPV (*3,4-metilenedioxiopirovalerona*). Tras la ingestión oral, estas drogas tienen un inicio de acción de 15 a 45 minutos, y una duración de acción que varía de 2 a 7 horas. Un estudio reciente reveló que la MDPV afecta al cerebro de una manera similar a la cocaína, pero tiene una potencia por lo menos 10 veces mayor. La MDPV es la catinona sintética más frecuente que se identifica en la sangre y la orina de pacientes ingresados a los servicios de urgencia después de tomar "sales de baño." Las dosis altas, o el uso crónico de catinonas sintéticas puede dar por resultado consecuencias médicas peligrosas, como psicosis, conductas violentas, taquicardia, hipertermia e incluso la muerte.

Los cannabinoides sintéticos designan un número creciente de sustancias químicas psicoactivas sintéticas que se pulverizan en material vegetal desecado o triturado de manera que pueda fumarse (incienso herbario), o vendido como líquidos para ser vaporizados e inhalados en cigarrillos electrónicos y otros dispositivos (incienso liquido). Los cannabinoides sintéticos actúan en los mismos receptores de células de cerebro de THC, el componente psicoactivo en la marihuana, y con el empleo las personas refieren elevación del estado de ánimo, relajación, alteración de la percepción y síntomas de psicosis, que incluyen ansiedad extrema, confusión, paranoia y alucinaciones.

La sobredosis con cannabinoides sintéticos puede dar lugar a taquicardia, vómito, conducta violenta y pensamientos suicidas. Las elevaciones de la presión arterial a consecuencia de vasoconstricción pueden alterar el flujo sanguíneo del corazón, el cerebro, el riñón, el hígado y otros órganos vitales. Los síntomas de abstinencia comprenden: cefaleas, ansiedad, depresión e irritabilidad. Todavía no se han evaluado tratamientos conductuales y farmacológicos para tratar la adicción a cannabinoides sintéticos.

La capacidad para sintetizar drogas adictivas y peligrosas de manera relativamente sencilla y rápida, cambiando sólo algunas moléculas y a la vez reteniendo los efectos, ha permitido que muchas de estas drogas emergentes superen los intentos para regularlas, lo que da como resultado el desarrollo de un problema de salud pública global.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Cannabis sigue siendo la droga utilizada con más frecuencia en todo el mundo y se estima que 183 millones de personas utilizaron la droga en 2014, mientras que las anfetaminas son la segunda droga utilizada con más frecuencia. Las tendencias globales en general muestran que el uso de cannabis se ha mantenido estable durante los últimos 3 años; sin embargo, en subregiones de Norteamérica y Europa occidental y central, ha aumentado su consumo. El uso de cocaína se había mantenido estable hasta el 2010 cuando comenzó a aumentar, impulsado por un incremento en el uso de cocaína en Sudamérica. La utilización de anfetaminas al parecer se ha mantenido estable; sin embargo, los datos sobre el uso de drogas puede ser una subestimación sobre todo en subregiones de Oriente y de Asia del sur y oriental, donde la información es escasa. A nivel mundial, los varones tienen tres veces más probabilidades que las mujeres de utilizar cannabis, cocaína o anfetaminas, mientras que las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de participar en el uso no médico de opioides y tranquilizantes. Los opioides, la cocaína, las anfetaminas y el cannabis en conjunto representaron casi 12 millones de años de vida perdidos a consecuencia de muertes prematuras o discapacidad en 2013, de acuerdo con el *United Nation's Word Drug Report 2016*. El estigma y la marginación dificultan el tratamiento de los trastornos por consumo de drogas y lograr un desarrollo sostenible que incorpore igualdad de género y empoderamiento de mujeres y niñas. El uso de drogas además corroe el bienestar ambiental y económico así como la capacidad para desarrollar y sostener comunidades seguras.

DIRECCIONES FUTURAS

Pese a su prevalencia e impacto en la salud pública, los trastornos por consumo de psicoestimulantes, alucinógenos y marihuana no tienen un tratamiento farmacológico aprobado por la FDA. Aunque las psicoterapias conductuales como CBT, CM y MET han demostrado eficacia en los trastornos por uso de psicoestimulantes, se necesita más investigación en relación con su utilidad para los trastornos por consumo de alucinógenos y marihuana. Además, con base en la experiencia con los trastornos por uso de opioides y consumo de alcohol, es probable que los tratamientos más eficaces recurran a una combinación de psicoterapia conductual y tratamiento farmacológico.

Además, nuevas estrategias que utilizan tecnologías emergentes tienen considerable potencial para el tratamiento futuro de trastornos por uso de psicoestimulantes. Éstas comprenden neuroestimulación/neuromodulación (TMS, TBS, tDCS), técnicas optogenéticas (uso de luz para controlar neuronas que se han modificado genéticamente para expresar canales iónicos sensibles a la luz), biosensores portátiles y tecnología móvil, que incluye evaluación momentánea ecológica y geográfica (EMA/GMA) así como intervenciones en tiempo real implementadas a través de teléfonos inteligentes u otros dispositivos móviles.

LECTURAS ADICIONALES

Koob GF, Volkow ND: The neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. Lancet Psychiatry 3:760, 2016.

Volkow ND *et al.*: Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. N Engl J Med 374:363, 2016.

PÁGINAS ELECTRÓNICAS

American Society of Addiction Medicine: https://www.asam.org/public-resources

National Institute on Drug Abuse: https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse

World Health Organization: http://www.who.int/substance_abuse/en/

448 Adicción a la nicotina

David M. Burns

El uso de la hoja de tabaco para crear y satisfacer la adicción a la nicotina, fue introducido a Cristóbal Colón por los americanos nativos y se propagó con rapidez a Europa. Sin embargo, su consumo en forma de cigarros es un fenómeno del siglo xx, al igual que la epidemia provocada por dicho modo de fumar el tabaco.

La nicotina es el componente principal del tabaco que le confiere su naturaleza adictiva, pero también contribuyen a la intensidad de la adicción otros componentes y asociaciones conductuales. Los fumadores adictos regulan su consumo de nicotina al ajustar la frecuencia e intensidad con que fuman para obtener los efectos psicoactivos deseados y evitar la abstinencia.

El tabaco curado no quemado que se consume por vía bucal contiene nicotina, carcinógenos y otras sustancias tóxicas que causan enfermedades gingivales, cánceres bucal y pancreático, y una mayor frecuencia de cardiopatías. Cuando el tabaco se quema, el humo resultante contiene, además de nicotina, más de 7 000 compuestos derivados de la volatilización, pirólisis y pirosíntesis del tabaco y distintos aditivos químicos utilizados para elaborar los diversos productos de tabaco. El humo está compuesto de aerosol fino y una fase de vapor; las partículas en aerosol tienen un diámetro que permite su depósito en las vías respiratorias y superficies alveolares del pulmón. El conjunto de partículas, con excepción de la nicotina y la humedad, se denomina alquitrán.

El pH alcalino del humo de las mezclas de tabaco empleadas en pipas y cigarros puros posibilita una absorción suficiente de la nicotina a través de la mucosa para satisfacer la necesidad de esta droga en el fumador. Por tanto, los fumadores de pipa y puros tienden a no inhalar el humo al pulmón, por lo que en este tipo de fumadores la exposición tóxica y carcinógena (y el aumento de los índices de patología) queda confinada en gran medida a las vías respiratorias altas. El pH ácido del humo generado por el tabaco usado en los cigarros reduce demasiado la absorción de la nicotina en la boca, de tal manera que es necesario inhalar el humo hacia la mayor superficie pulmonar con el fin de absorber las cantidades de nicotina necesarias para satisfacer la adicción del fumador. La preferencia de consumir el tabaco en la forma de cigarros, con el consiguiente incremento del depósito de humo en el pulmón, ha creado la epidemia de cardiopatía, neumopatía y cáncer de pulmón que domina las manifestaciones actuales de la patología relacionada con el consumo de tabaco.

Se ha corroborado el vínculo de ciertos genes con la adicción a la nicotina. Algunos reducen la eliminación de este alcaloide, en tanto que otros se relacionan con una mayor posibilidad de que la persona se torne dependiente del tabaco y otras drogas, y también con una mayor incidencia de depresión. Es probable que la susceptibilidad genética influya en la probabilidad de la experimentación adolescente con el tabaco y que conduzca a la adicción como adulto. Las tasas de cese del tabaquismo han aumentado y las cifras correspondientes de adicción a la nicotina han disminuido desde mediados del decenio de 1950, lo cual sugiere que son importantes factores diferentes de los genéticos.

La prevalencia de tabaquismo (cigarros) en adultos ha disminuido en promedio 15% en Estados Unidos; sólo 11.4% de la población fuma todos los días. Un fenómeno preocupante es el índice cada vez mayor de tabaquismo registrado en los países en desarrollo. La *World Health Organization Framework Convention on Tabacco Control* promueve la creación de métodos efectivos para contener el tabaquismo en estos países con la esperanza de evitar una epidemia de enfermedades por tabaquismo en el futuro.

MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS DEL CONSUMO DE CIGARROS

En Estados Unidos, más de 480 000 personas mueren prematuramente cada año como consecuencia del consumo de cigarros; esto representa alrededor de una de cada cinco muertes en ese país. Alrededor de 40% de los fumadores morirá de manera prematura como consecuencia de su hábito si no consigue abandonarlo.

Las principales enfermedades causadas por el humo de los cigarros se incluyen en el **cuadro 448-1**. La proporción de cifras de enfermedades por tabaquismo en fumadores, en comparación con las observadas en no fumadores (riesgo relativo), aumenta conforme avanza la edad para la mayoría de los cánceres y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, con el avance de la edad disminuye el riesgo relativo de enfermedades cardiovasculares debido a la contribución creciente de otros factores de riesgo cardiovascular con el aumento de la edad. No obstante, incluso para la enfermedad cardiovascular, la diferencia absoluta en la tasa de mortalidad entre fumadores y los que nunca han fumado, llamada tasa de mortalidad excesiva, continúa en aumento con el avance de la edad, como se esperaría de un proceso con lesión acumulativa.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los fumadores tienen más probabilidades de padecer aterosclerosis de grandes y pequeños vasos respecto de los no fumadores. Casi 90% de la enfermedad vascular periférica en los no diabéticos puede atribuirse al consumo de cigarros, al igual que alrededor de 50% de los aneurismas aórticos. Por el contrario, 24% de la enfermedad arterial coronaria y cerca de 11% de las apoplejías isquémicas y hemorrágicas se deben al tabaquismo. Existe una interacción de efecto multiplicador entre el consumo de cigarros y otros factores de riesgo, de tal forma que el aumento del riesgo provocado por fumar en los hipertensos o los individuos con lípidos séricos elevados es sustancialmente mayor que el incremento del riesgo producido por el tabaco en los sujetos sin dichos factores de riesgo.

CUADRO 448-1 Riesgos relativos para los fumadores activos

EDAD	35-44	45-64	65-74	≥75
Varones				
Cáncer pulmonar	14.33	19.03	28.29	22.51
Cardiopatía coronaria	3.88	2.99	2.76	1.98
Enfermedad cerebrovascular	2.17	1.48	1.23	1.12
Otras enfermedades vasculares			7.25	4.93
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)			29.69	23.01
Todas las causas	2.55	2.97	3.02	2.40
Mujeres				
Cáncer pulmonar	13.30	18.95	23.65	23.08
Otros cánceres relacionados con el tabaco	1.28	2.08	2.06	1.93
Cardiopatía coronaria	4.98	3.25	3.29	2.25
Enfermedad cerebrovascular	2.27	1.70	1.24	1.10
Otras enfermedades vasculares			6.81	5.77
EPOC			38.89	20.96
Todas las causas	1.79	2.63	2.87	2.47
Riesgos relativos para algunos otros cánceres				
Otros cánceres	Varones		Mujeres	
Laringe	14.6		13	
Labio, cavidad bucal, faringe	10.9		5.1	
Esófago	6.8		7.8	
Vejiga	3.3		2.2	
Riñón	2.7		1.3	
Páncreas	2.3		2.3	
Estómago	2		1.4	
Hígado	1.7		1.7	
Colorrectal	1.2		1.2	
Cérvix			1.6	
Leucemia mieloide aguda	1.4		1.4	

Además de su participación en la aterosclerosis, fumar eleva la probabilidad de sufrir infarto del miocardio y muerte repentina al favorecer la agregación plaquetaria y la oclusión vascular. La reversión de estos efectos sobre la coagulación explica los beneficios inmediatos en cuanto a un episodio coronario nuevo al abandonar el hábito de fumar, un punto demostrable en las personas que sobreviven a un primer infarto del miocardio. Este efecto puede explicar también las tasas muy superiores de oclusión de los injertos en los pacientes sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria o periférica que continúan el consumo.

El abandono del tabaquismo reduce el riesgo de un segundo episodio coronario en 6 a 12 meses a partir de la abstinencia, y las tasas de un primer infarto o de muerte de causa coronaria también decrecen en el transcurso de 2-4 años tras el abandono, entre quienes carecen de antecedentes cardiovasculares. A partir de los 15 años del abandono, el riesgo de un nuevo infarto o de muerte de origen coronario en exfumadores es similar al de quienes nunca fumaron.

CÁNCER

Fumar tabaco provoca cáncer de pulmón, labios, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe e hipofaringe, cavidad nasal y senos paranasales, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado (hepatocelular); colon y recto; riñones (cuerpo y pelvis), uréteres, vejiga y cuello uterino, además de leucemia mieloide. Diversas pruebas demuestran que el tabaquismo incrementa el riesgo de padecer cáncer mamario, sobre todo en mujeres premenopáusicas. Al parecer no existe un vínculo causal entre el humo de los cigarros y el cáncer del endometrio; hay un menor riesgo de cáncer uterino en posmenopáusicas que fuman. Los riesgos de cáncer se elevan con el número de cigarros consumidos por día y la duración del hábito, con una interacción sinérgica entre el consumo de cigarros y de alcohol en el cáncer de la cavidad bucal y el esófago. Diversas exposiciones laborales incrementan también de forma sinérgica el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores, en especial la exposición laboral al asbesto y radón.

Dejar de fumar reduce el riesgo de sufrir cáncer en relación con los individuos que lo continúan después de unos 4 años de abstinencia, pero incluso 20 años después del abandono persiste un discreto incremento del riesgo de padecer cáncer de pulmón.

ENFERMEDAD RESPIRATORIA

El consumo de cigarros es causa de 80% de los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En el plazo de 1 a 2 años a partir del inicio regular de fumar, muchos fumadores jóvenes presentan alteraciones inflamatorias de las vías respiratorias pequeñas, aunque las mediciones de las variaciones de la función pulmonar secundarias a estas alteraciones no predicen el desarrollo de obstrucción crónica al flujo aéreo. Se desarrollan alteraciones fisiopatológicas de los pulmones, y progresan en proporción a la intensidad y duración del hábito. La hiperplasia mucosa crónica de las vías respiratorias grandes ocasiona tos crónica productiva hasta en 80% de los fumadores >60 años de edad. La inflamación crónica y el estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas, la digestión enzimática de las paredes alveolares que provoca enfisema pulmonar, o ambos procesos, pueden reducir el flujo espiratorio lo suficiente para causar limitación respiratoria en alrededor de 15-25% de los fumadores.

Las alteraciones en las vías respiratorias pequeñas de los fumadores jóvenes se revierten tras 1 a 2 años desde el abandono del hábito. Después de suspender el consumo, algunos individuos con obstrucción aérea crónica muestran un pequeño aumento de las medidas del flujo espiratorio, pero el cambio principal después del abandono es un menor ritmo de deterioro de la función pulmonar con la edad, más que la normalización de la función pulmonar.

EMBARAZO

Fumar se vincula con diversas complicaciones maternas del embarazo: rotura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa; también existe un pequeño incremento del riesgo de aborto espontáneo en las fumadoras. Los hijos de fumadoras tienen mayor posibilidad de nacer antes del término, presentar una cifra mayor de mortalidad perinatal, ser pequeños para la edad gestacional, mostrar índices mayores de síndrome de insuficiencia respiratoria del lactante, mayor posibilidad de fallecer por el síndrome de muerte súbita del lactante y, al parecer, tener retrasos del desarrollo en los primeros años de la vida.

OTRAS ANOMALÍAS

Fumar retrasa la curación de las úlceras pépticas; aumenta el riesgo de diabetes, tuberculosis activa, artritis reumatoide, osteoporosis, cataratas seniles y formas atróficas y neovasculares de degeneración macular; y provoca menopausia prematura, arrugas en la piel, colelitiasis y colecistitis en la mujer, e impotencia en el varón. Los pacientes que siguen fumando durante la quimioterapia o radiación para cáncer tienen peores resultados y menor supervivencia.

HUMO AMBIENTAL DE TABACO

La exposición prolongada al humo ambiental de tabaco eleva el riesgo de sufrir cáncer de pulmón y cardiopatía isquémica en los individuos no fumadores. También incrementa la frecuencia de infecciones respiratorias, otitis media crónica y asma en los niños, además de agravar el asma en los niños. Diversas pruebas sugieren que el contacto ambiental con el humo del tabaco aumenta el riesgo de padecer cáncer mamario premenopáusico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El humo de los cigarros puede interactuar con fármacos diversos **(cuadro 448-2)**. Induce el sistema del citocromo P450, que puede alterar la eliminación metabólica de fármacos, como la warfarina. Lo anterior puede generar valores séricos inadecuados en los fumadores ambulatorios, cuando se define la dosis en el hospital en una situación que no incluye el tabaquismo. De manera correspondiente, los valores séricos de los fármacos pueden elevarse cuando los fumadores son hospitalizados y no se les permite fumar. Éstos pueden tener una eliminación mayor de primer paso de productos como la lidocaína y los efectos estimulantes de la nicotina pueden atenuar la acción de las benzodiacepinas o bloqueadores beta.

CUADRO 448-2 Interacciones del tabaco y fármacos de prescripción

FÁRMACO	INTERACCIÓN
Fármacos cardiovasculares y pulmonares	
β bloqueadores	Menor reducción de frecuencia cardiaca y presión sanguínea
Flecainida	Mayor depuración de primer paso
Heparina	Eliminación más rápida
Lidocaína	Mayor depuración de primer paso
Mexiletina	Mayor depuración de primer paso
Propranolol	Mayor depuración de primer paso
Teofilina	Eliminación metabólica más rápida
Verapamilo	Aumento de depuración
Warfarina	Aumento del metabolismo que reduce la concentración sérica
Fármacos neuropsiquiátricos	
Amitriptilina	Aumento de depuración
Benzodiacepinas	Menor sedación
Clomipramina, imipramina	Menores concentraciones séricas
Clorpromazina	Menores concentraciones séricas
Clozapina	Menores concentraciones séricas
Duloxetina	Menores concentraciones séricas
Flufenazina	Menores concentraciones séricas
Fluvoxamina	Menores concentraciones séricas
Haloperidol	Menores concentraciones séricas
Naratriptán	Aumento de depuración
Olanzapina	Eliminación más rápida
Trazodona	Menores concentraciones séricas
Fármacos antineoplásicos	
Erlotinib	Aumento de depuración, mayor tasa de respuesta y mejor supervivencia en no fumadores
Gefitinib	Mayor tasa de respuesta y mejor supervivencia en no fumadores
Irinotecán	Aumento de depuración
Otros fármacos	
Dextropropoxifeno	Menor analgesia
Estrógeno (oral)	Mayor depuración hepática
Fentanilo	Aumento de depuración
Insulina	Absorción retrasada por vasoconstricción cutánea
Rivastigmina	Aumento de depuración

OTRAS FORMAS DE CONSUMIR TABACO

Otras modalidades importantes de consumo de tabaco son el rapé húmedo que se deposita entre la mejilla y la encía, el tabaco de mascar, las pipas y cigarros puros y, en fecha reciente, el *bidi* (tabaco envuelto en hojas de *tendu* o *temburni* empleado con frecuencia en la India), los cigarros de clavo y las pipas de agua. El consumo de tabaco por vía oral provoca enfermedades gingivales y algunas veces cánceres bucal y pancreático, así como cardiopatía, con diferencias notables en cuanto a los riesgos derivados de los productos utilizados en África y Asia respecto de los que se usan en Estados Unidos y Europa.

El riesgo de desarrollar cánceres de vías respiratorias altas es similar en los fumadores de cigarros y cigarros puros; en cambio, quienes sólo han fumado pipas y cigarros puros muestran un riesgo muy inferior de sufrir cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica y EPOC. Sin embargo, los fumadores de cigarros que cambian a pipas o cigarros puros sí tienden a inhalar el humo, lo cual eleva el riesgo.

El resurgimiento del consumo de puros, *bidi* y pipas de agua en los adolescentes de ambos sexos suscita el temor de que estas formas antiguas de consumo de tabaco sean otra vez un motivo de preocupación de salud pública.

CIGARROS ELECTRÓNICOS

El uso de sistemas electrónicos para suministro de nicotina, a menudo llamados cigarros electrónicos, es un nuevo comportamiento con una rápida evolución, tanto de productos como de patrones. Estos dispositivos calientan por medios electrónicos una solución, que puede o no contener nicotina, para producir un vapor que se inhala. Los dispositivos más pequeños semejantes a cigarros a menudo suministran menos nicotina que los combustibles, mientras que los dispositivos más grandes con tanques de tamaño considerable para la solución con nicotina pueden suministrar cantidades de ésta similares a las de los cigarros combustibles. Al margen de la identificación de nuevos tóxicos o riesgos de enfermedad, la evidencia existente de exposición a tóxicos establece que los fumadores que usan cigarros electrónicos tendrán una menor exposición a productos tóxicos que los fumadores de cigarros combustibles y se esperaría que con el uso exclusivo sostenido, tuvieran un menor riesgo de enfermedad.

Los fumadores adictos pueden obtener suficiente nicotina de los cigarros electrónicos para satisfacer su adicción y algunos mantienen el uso de estos dispositivos por muchos meses. Debido a la novedad de esta situación, no está claro si los fumadores que cambian al uso exclusivo de cigarros electrónicos persistirán en ese comportamiento, suspenderán por completo el consumo de nicotina o recaerán al tabaquismo durante el periodo de muchos años que se requiere para modificar los riesgos de enfermedad.

Los patrones de uso de cigarros electrónicos indican que sólo pequeños porcentajes de adultos los utilizan. La mayor prevalencia de uso de estos dispositivos se encuentra en adolescentes y adultos jóvenes, entre los que la prevalencia de uso de alternativas electrónicas rebasa por mucho al de cigarros. Por ahora se desconoce si la elevada prevalencia de uso de dispositivos electrónicos entre los jóvenes se traducirá en adicción a la nicotina y al uso de cigarros combustibles cuando tengan mayor edad. No obstante, la prevalencia de uso de cigarros combustibles entre adolescentes y adultos jóvenes ha seguido en descenso en los últimos años, incluso con la adopción difundida de cigarros electrónicos.

CIGARROS CON ESCASO ALQUITRÁN Y NICOTINA

Los cigarros con filtro que suministran una menor cantidad de alquitrán y nicotina, según las máquinas de medición, utilizan por lo general agujeros de ventilación en los filtros y otros diseños de ingeniería para reducir de forma artificial las medidas de las máquinas. Los fumadores compensan el menor aporte de nicotina cambiando la manera de inhalar el cigarro o el número de cigarros fumados al día, y el suministro de alquitrán y nicotina no se reducen con el uso de estos productos. Además, la cantidad de nitrosaminas carcinógenas específicas del tabaco que se usa en los cigarros ha aumentado con el tiempo.

Los cambios en el diseño de los cigarros que reducen el alquitrán y la nicotina medidos por máquina conducen a la inhalación más profunda del humo y a un aumento en la carcinogenicidad del humo inhalado por los fumadores. La presentación del humo más carcinógeno a las partes alveolares del pulmón ha derivado en un aumento en el riesgo de cáncer pulmonar entre los fumadores actuales, en comparación con los fumadores de cigarros fabricados antes de la década de 1960. También es probable que este riesgo más alto se aplique a la EPOC. El cambio en el producto del cigarro en las últimas seis décadas también es causa del incremento drástico en las tasas de adenocarcinoma pulmonar observado en el último medio siglo. No ha habido un aumento con el tiempo del riesgo de cáncer pulmonar o adenocarcinoma pulmonar en los sujetos que nunca han fumado.

ABANDONO DEL HÁBITO DE FUMAR

El proceso de abandonar el cigarro es casi siempre cíclico y el fumador hace algunas veces múltiples intentos para dejarlo, pero recae antes de conseguir un logro definitivo. Se sabe que 70 a 80% de los fumadores desearía abandonar el tabaquismo. Más de la mitad de los fumadores activos intentó dejar de fumar en el año previo, pero sólo 6% lo abandonó por 6 meses y sólo 3% se mantiene abstinente por 2 años. Las intervenciones del tabaquismo basadas en técnicas clínicas deben estimular los intentos de abandonar el consumo de los fumadores y de utilizar formas diferentes de auxilio para cada fin, con cada intento nuevo, sin enfocarse exclusivamente en la interrupción inmediata en el momento de la primera visita.

La recomendación de un médico para que el sujeto abandone el tabaquismo, en particular en el contexto de una enfermedad aguda, constituye un elemento potente de motivación para sus intentos de dejar de fumar; hasta la mitad de los pacientes que reciben esta recomendación hace un intento serio por no fumar. Otros elementos disuasorios incluyen el costo de los cigarros, las campañas de publicidad y cambios en las normas para restringir el tabaquismo en el sitio de trabajo.

INTERVENCIÓN DEL MÉDICO (CUADRO 448-3)

A todos los pacientes se les debe preguntar si fuman, cuánto fuman, cuánto tiempo han fumado, su experiencia pasada con el cese del tabaquismo y si en ese momento están interesados en dejar de fumar. La intensidad del tabaquismo y el fumar en los 30 min siguientes al despertar son mediciones útiles de la intensidad de la adicción a la nicotina. Aun los individuos que no muestran interés en abandonar el hábito deben ser alentados para dejar de fumar; el médico debe ser enfático al señalarles que fumar es peligroso para la salud y ofrecerles ayuda si muestran el deseo de hacerlo en un momento posterior. No obstante, muchos de los que en el momento no expresan interés en abandonar el tabaquismo intentan dejarlo en el año siguiente. Para los interesados en abandonarlo, debe negociarse una fecha para suspenderlo, casi nunca el día de la visita, sino en las siguientes semanas, y el personal del consultorio debe hacer un contacto de seguimien-

CUADRO 448-3 Guías para la práctica clínica
Acciones del médico
Interrogar: identificar de manera sistemática a todos los fumadores en cada visita
Aconsejar: insistir en dejar el tabaquismo
Identificar a los fumadores que desean abandonar el tabaquismo
Auxiliar al paciente en sus intentos de no fumar
Establecer un contacto de vigilancia
Intervenciones farmacológicas eficaces[a]
Tratamientos de primera línea
Goma de mascar con nicotina (1.5)
Parche con nicotina (1.9)
Inhalador nasal de nicotina (2.3)
Inhalador bucal de nicotina (2.1)
Nicotina en pastilla (2 mg 2.0, 4 mg 2.8)
Bupropión (2.0)
Vareniclina (3.1)
Tratamientos de segunda línea
Clonidina (2.1)
Nortriptilina (1.8)
Otras intervenciones eficaces[a]
Consejos del médico u otro personal asistencial (10 min) (1.84)
Programas de abandono intensivo del tabaquismo (como mínimo, 4-7 sesiones de 20-30 min durante 2 semanas, de preferencia 8 semanas) (1.3)
Asesoría individual intensiva (1.7)
Sistema de identificación de estado de tabaquismo en clínicas (3.1)
Consejo por teléfono (1.6)

[a] La cifra después de la intervención representa el múltiplo de los intentos logrados de abandonar el hábito en comparación con la ausencia de una intervención.

to alrededor de la fecha de suspensión. Existe una relación entre la magnitud de la asistencia que un paciente está dispuesto a aceptar y el éxito del intento de eliminación.

Se expenden muy diversos productos para sustituir la nicotina, como parches y gomas de mascar nicotinados de venta libre, así como inhaladores nasales y bucales que se obtienen mediante prescripción. Los productos mencionados se pueden utilizar incluso durante 3 a 6 meses y algunos tienen una presentación que permite la disminución gradual de su dosis y con ello la duración mayor de la abstinencia. Se ha demostrado que son eficaces los antidepresivos como el bupropión (300 mg en fracciones hasta 6 meses) y también la vareniclina, agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínico (dosis inicial 0.5 mg/día con aumento a 1 mg dos veces al día en el octavo día; el tratamiento puede durar 6 meses). Existen pruebas que apoyan el uso combinado de tratamiento de reemplazo de nicotina (NRT, *nicotine-replacement therapy*) y antidepresivos, así como el uso de goma de mascar o pastillas para el deseo de dejar de fumar en los pacientes que utilizan parches. Se recomienda el tratamiento previo con antidepresivos o vareniclina durante 1 o 2 semanas antes de la fecha de abandono. El reemplazo de nicotina más prolongado como tratamiento de mantenimiento para los que no han tenido éxito con un esquema de menor duración es una estrategia útil. El NRT se administra a distintas dosis y se recomienda una dosis mayor para los grandes fumadores. La clonidina y nortriptilina son de utilidad cuando fracasa el tratamiento farmacológico de primera línea y en quienes no pueden adoptar otros tratamientos. Los antidepresivos son más efectivos en personas que han padecido síntomas depresivos.

Las recomendaciones actuales consisten en ofrecer tratamiento farmacológico, por lo general con NRT o vareniclina, a todos aquellos que lo acepten y proporcionar asesoramiento y apoyo en general como parte del intento de abandonar el hábito. Por sí sola, la recomendación que emite el médico o su personal de abandonar el hábito tiene más probabilidades de incrementar la tasa de éxito cuando se compara con la falta absoluta de ninguna intervención; un enfoque integral con orientación para el abandono, asistencia farmacológica y asesoramiento pueden aumentar el éxito del abandono casi tres veces.

Para los fumadores adictos adultos, el cambio al uso exclusivo de cigarros electrónicos, pero no el uso combinado con cigarros combustibles, puede ser útil en la promoción del cese, sobre todo cuando es poco probable que la persona intente suspender el consumo con otras modalidades comprobadas. Sin embargo, aún no está claro si el uso de cigarros electrónicos produce mejores resultados de eliminación que otras estrategias farmacológicas en el contexto de las intervenciones médicas para el tabaquismo.

La incorporación de ayuda para dejar el cigarro, en la práctica, obliga a cambiar la infraestructura de prestación de atención. Los cambios sencillos comprenden: 1) incluir preguntas sobre el consumo de tabaco y el interés en abandonar el hábito en los cuestionarios de recepción de los pacientes, 2) preguntar a los pacientes si fuman como parte de la toma de mediciones de signos vitales realizada por el personal de la consulta, 3) hacer constar el tabaquismo en la lista de problemas de la anamnesis y 4) automatizar el contacto de seguimiento de los pacientes en su fecha de abandono. Estas modificaciones son esenciales para institucionalizar la intervención sobre el tabaquismo en las consultas; sin este factor, las mejores intenciones de los médicos para tratar a los pacientes que fuman se pierden con frecuencia por la falta de tiempo del ejercicio de una profesión tan saturada.

PREVENCIÓN

Alrededor de 85% de las personas que se tornan fumadoras inician esta conducta en la adolescencia. Los factores que estimulan el hábito en esa etapa son el tabaquismo de los padres o de personas mayores, la propaganda y las actividades promocionales de los fabricantes, la disponibilidad de los cigarros y la aceptación social del tabaquismo. La necesidad de una mejor autoimagen y de imitar el comportamiento de los adultos alcanza su máximo en los adolescentes que tienen la mínima validación externa de su propia estima y ello podría explicar en parte las enormes diferencias en la prevalencia de tabaquismo en adolescentes, según los estratos socioeconómicos y el rendimiento escolar.

La prevención del inicio del tabaquismo debe comenzar en fecha temprana, de preferencia en las escuelas primarias. Los médicos que tratan a adolescentes deben ser sensibles a la prevalencia del problema. Debe interrogarse a todo adolescente para saber si ha fumado o lo hace, reforzar la percepción de que la mayoría de los adolescentes y adultos no fuma, y explicar que todas las formas de tabaco causan adicción y son nocivas.

LECTURAS ADICIONALES

El Dib R *et al.*: Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open 23;7:e012680, 2017.

Sohn HS *et al.*: Evidence supporting the need for considering the effects of smoking on drug disposition and effectiveness in medication practices: A systematic narrative review. Int J Clin Pharmacol Ther 53:621, 2015.

U.S. Department of Health and Human Services: *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General*. Treatment for Tobacco Use and Dependence; Appendix 14.5 Smoking Cessation Medications. Atlanta, GA, 2014. Available from https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/50-years-of-progress-by-section.html only available electronically. Accessed March 23, 2017.

U.S. Department of Health and Human Services: *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA, 2014. Available from https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html. Accessed March 23, 2017.

449 Intoxicación por metales pesados

Howard Hu

Los metales representan un riesgo significativo para la salud por la exposición ambiental o laboral a niveles bajos de dichos elementos. Un indicador de su importancia en relación con otros peligros potenciales es la clasificación que reciben de la Agency for Toxic Substances and Disease Registry de Estados Unidos, la cual mantiene una lista actualizada de todos los riesgos presentes en sitios de desecho de sustancias tóxicas según su prevalencia y la gravedad de su toxicidad. El plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio se encuentran en el primer, segundo, tercer y séptimo lugares en la lista, en dicho orden (http://www.atsdr.cdc.gov/spl/). En el **cuadro 449-1** se muestra información específica sobre cada uno de estos metales, incluidas sus fuentes, su metabolismo, sus efectos tóxicos, su diagnóstico y el tratamiento adecuado para casos de intoxicación.

Los metales se inhalan en primera instancia en forma de polvo o gases (estos últimos se definen como partículas diminutas generadas por combustión). La intoxicación por metales también puede resultar de exposición a vapores (p. ej., el vapor de mercurio que se genera cuando se elaboran amalgamas dentales). Cuando estos elementos se ingieren en alimentos o bebidas contaminados, o por llevarse las manos a la boca (sobre todo en niños), su absorción gastrointestinal varía en gran medida según el estado nutricional del hospedador y la forma química específica del metal. Una vez que éste se ha absorbido, se transporta en primera instancia por la sangre; su cinética precisa depende de su capacidad de difusión, unión a proteínas, tasas de biotransformación, disponibilidad de ligandos intracelulares, además de otros factores. Algunos órganos (p. ej., los huesos, el hígado y los riñones) almacenan metales en concentraciones altas, en términos relativos, durante años. La mayor parte de dichos elementos se excreta por vía renal o gastrointestinal; cierta cantidad también se elimina a través de la saliva, la transpiración, la exhalación, la lactancia, la exfoliación cutánea y la pérdida de cabello y uñas. La estabilidad intrínseca de los metales facilita su rastreo y medición en material biológico, aunque la importancia clínica de las concentraciones medidas no siempre es clara.

Algunos metales, como el cobre y el selenio, son esenciales como oligoelementos para el funcionamiento del metabolismo **(cap. 326)**, pero cuando sus concentraciones aumentan se tornan tóxicos. Otros, como el plomo y el mercurio, son xenobióticos y en teoría pueden tener efectos tóxicos a cualquier nivel de exposición. De hecho, en la actualidad un gran número de investigaciones se centra en la posible contribución de concentraciones bajas de metales xenobióticos a la aparición de enfermedades crónicas y a cambios sutiles en la salud que puedan tener consecuencias considerables en la salud pública. Hay algunos factores genéticos (como polimorfismos que codifican variantes de enzimas con propiedades alteradas en términos de afinidad, transporte y efectos sobre los metales) que también pueden modificar el efecto de los metales en la salud y, por tanto, tienen que ver, al menos en parte, con la susceptibilidad individual a sus efectos.

La piedra angular del tratamiento de la intoxicación por metales es interrumpir la exposición. Los *agentes quelantes* se utilizan para unir metales y formar compuestos cíclicos estables con una toxicidad relativamente baja y favorecer su excreción. Los principales quelantes son el dimercaprol (antilewisita británica [BAL, *British anti-Lewisite*]), el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, *ethylenediamine tetraacetic acid*), el succímero (ácido dimercaptosuccínico [DMSA, *dimercaptosuccinic acid*]) y la penicilamina; su uso específico depende del metal involucrado y de las circunstancias clínicas. El carbón activado no se une a los metales y en consecuencia su utilidad es limitada en casos de ingestión aguda.

Además de la información proporcionada en el cuadro 449-1, es importante considerar muchos otros aspectos de la exposición, la toxicidad y el manejo de los cuatro tóxicos más peligrosos (arsénico, cadmio, plomo y mercurio).

El *arsénico*, incluso en cantidades moderadas, se ha vinculado de forma evidente con una mayor probabilidad de padecer cáncer de piel, vesícula, pelvis renal, uréteres, riñones, hígado y pulmones. Estos riesgos parecen modificarse con el tabaquismo, las concentraciones de selenio y folato, los rasgos genéticos (como los que determinan la capacidad de metilar el arsénico) y otros factores. Estudios recientes de poblaciones extrahospitalarias han demostrado que la exposición al arsénico incrementa el riesgo de experimentar cardiopatía coronaria y apoplejía, alteración de la función pulmonar, infecciones respiratorias agudas, síntomas respiratorios y mortalidad por neumopatía no maligna. Asimismo, están surgiendo evidencias de que concentraciones bajas de arsénico pueden provocar retraso del desarrollo neurológico en niños y quizá diabetes.

En Japón, la intoxicación grave por consumo de *cadmio* en alimentos o agua residuales de la minería desencadenó la epidemia de "itai-itai" (ouch-ouch) en 1946, llamada así porque dicho metal inducía una toxicidad ósea que provocaba fracturas de huesos dolorosas. En algunos estudios recientes se han relacionado exposiciones ambientales moderadas con una densidad ósea más baja de la normal, una mayor incidencia de fracturas y una disminución más rápida de la talla en personas de ambos sexos, consecuencias que pueden vincularse con el efecto calciúrico del cadmio en los riñones. Se ha comprobado sinergia entre los efectos adversos del cadmio y el plomo en la función renal. La exposición ambiental también se ha relacionado con disminución del funcionamiento pulmonar (incluso después de ajustar sesgos como el tabaquismo, considerando que el humo del cigarro contiene cadmio) y con un mayor riesgo de muerte por trastornos cardiovasculares, apoplejía e insuficiencia cardiaca. Numerosos estudios sugieren que el cadmio puede ser carcinógeno y contribuir al riesgo de padecer cáncer prostático, de mama y pancreático. En general, esta creciente área de investigación indica que la exposición al cadmio puede contribuir de forma importante a las tasas de mortalidad y morbilidad en la población general.

En fecha reciente, se ha logrado una mejor comprensión de la toxicidad del *plomo* gracias al desarrollo de instrumentos fluorescentes con rayos x-K (KXRF, *K x-ray fluorescence*), los cuales permiten realizar de manera segura mediciones *in vivo* de las concentraciones de plomo en los huesos (que, a su vez, reflejan la exposición acumulada durante años, a diferencia de las concentraciones sanguíneas que muestran, sobre todo, exposición reciente). Se han relacionado concentraciones elevadas de plomo óseo por KXRF con un mayor riesgo de hipertensión y deterioro acelerado de la cognición en varones y en mujeres de una población urbana. Al revisar estos ensayos junto con otros análisis epidemiológicos y toxicológicos, un panel federal de expertos reciente concluyó que el efecto de la exposición al plomo sobre la hipertensión y la cognición en los adultos fue fortuito. Algunos estudios prospectivos también demostraron que concentraciones altas de plomo en los huesos incrementan de manera importante la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en comunidades y en personas con exposición laboral a dicho metal. La exposición al plomo en niveles comunitarios también se relacionó en fecha reciente con un riesgo mayor de hipoacusia, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. Con respecto a los riesgos vinculados con el embarazo, se observó que concentraciones altas de plomo en el sistema óseo de embarazadas pronosticaban productos de peso, circunferencia cefálica y talla bajos al nacer, además de retraso del desarrollo neurológico a los 2 años de edad. También se ha demostrado que los hijos tienen cifras más altas de presión arterial entre los 7 y 14 años de edad, un intervalo en el que se sabe que la presión arterial más alta predice un riesgo alto de desarrollar hipertensión. En un estudio con asignación al azar se observó que los complementos de calcio (1 200 mg al día) reducían de manera considerable la movilización de plomo de los huesos a la sangre de la madre durante el embarazo.

La toxicidad de la exposición leve a *mercurio* orgánico (manifestada por el rendimiento neurológico) ha despertado cada vez más preocupación de acuerdo con estudios realizados en hijos de madres que consumieron pescado contaminado con dicho metal. En cuanto a que si el consumo de pescado por parte de la madre durante el embarazo es bueno o malo para el neurodesarrollo de su hijo, se ha observado que el intento por lograr un equilibro entre los efectos beneficiosos de los ácidos grasos (FA, *fatty acids*) omega 3 y los efectos adversos de la contaminación de los peces con mercurio ha generado cierta confusión e inconsistencias en las recomendaciones de salud pública. En general, parecería mejor que la embarazada limite el consumo de pescado a aquellas especies conocidas por tener concentraciones bajas de mercurio y niveles altos de FA omega 3 (como las sardinas o las caballas) o evite el pescado y obtenga FA omega 3 de complementos nutricionales u otras fuentes alimentarias. Las evidencias actuales no sustentan el reciente y controvertido argumento de que el etilmercurio, utilizado como conservador en vacunas infantiles multidosis ha tenido una función importante en los problemas del desarrollo neurológico,

CUADRO 449-1 Metales pesados

FUENTES PRINCIPALES	METABOLISMO	TOXICIDAD	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Arsénico				
Industrias de fundición y microelectrónica; conservadores de madera, pesticidas, herbicidas y fungicidas; contaminante de pozos de agua profundos; remedios populares, y carbón; incineración de estos productos.	El arsénico orgánico (arsenobetaína y arsenocolina) se ingiere en mariscos y pescados, pero no es tóxico; el arsénico inorgánico se absorbe con facilidad (a través de los pulmones y por vía gastrointestinal); se acumula en el hígado, el bazo, los riñones, los pulmones y el aparato digestivo; los residuos persisten en la piel, el pelo y las uñas; su biometilación resulta en desintoxicación, pero este proceso se satura.	La intoxicación aguda por arsénico provoca necrosis de la mucosa intestinal con gastroenteritis hemorrágica, pérdida de líquidos, hipotensión, cardiomiopatía tardía, necrosis tubular aguda y hemólisis. La exposición crónica al arsénico genera diabetes, vasoespasmo, insuficiencia vascular periférica, gangrena, neuropatía periférica y cáncer cutáneo, pulmonar, hepático (angiosarcoma), de la vesícula y renal. Dosis letal: 120-200 mg (en adultos); 2 mg/kg (en niños).	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, delirio, coma y convulsiones; aliento con olor a ajo; hiperqueratosis; hiperpigmentación, dermatitis exfoliativa y líneas de Mees (estrías blancas transversas en las uñas); debilidad distal y polineuritis sensorial y motora. Radiografía abdominal con signo radioopaco. ECG: complejo QRS prolongado, onda QT prolongada; depresión del fragmento ST y aplanamiento de la onda T. Arsénico urinario en 24 h >67 μmol/día o 50 μg/día (sin comer mariscos o pescados durante 24 h); si hay exposición reciente, arsénico sérico >0.9 μmol/L (7 μg/100 mL). Concentraciones altas de arsénico en el pelo o en las uñas.	En casos de ingestión aguda, ipecacuana para inducir el vómito, lavado gástrico, carbón activado con un purgante. Admisión en ICU. 3-5 mg/kg de dimercaprol por vía IM c/4 h durante 2 d; c/6 h durante un día y después c/12 h durante 10 días; otra opción es administrar succímero oral.
Cadmio				
Chapería, pigmentación y fundición de metales; fabricación de baterías y plásticos; tabaco; incineración de estos productos; consumo de alimentos que concentran el cadmio (granos y cereales).	Se absorbe por inhalación o ingestión; se une a las metalotioneínas, se filtra en los glomérulos, pero se reabsorbe en los túbulos proximales (por tanto, se excreta de forma deficiente). Semivida biológica: 10-30 años. Se une a los grupos sulfhidrilo de las células, compite con el zinc y el calcio por sitios de unión. Se concentra en el hígado y en los riñones.	La inhalación aguda de cadmio provoca neumonitis después de 4-24 h; la ingestión aguda genera gastroenteritis. La exposición crónica causa anosmia, coloración amarillenta de los dientes, enfisema, aumentos menores de las LFT, anemia hipocrómica microcítica que no responde a complementos de hierro, proteinuria, microglobulina β_2 urinaria alta, calciuria que induce insuficiencia renal crónica, osteomalacia y fracturas. Posible riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y cáncer.	En casos de inhalación: dolor pleurítico, disnea, cianosis, fiebre, taquicardia, náusea y edema pulmonar no cardiógeno. En casos de ingestión: náusea, vómito, calambres y diarrea. Dolor de huesos y fracturas con osteomalacia. Si la exposición es reciente, cadmio sérico >500 nmol/L (5 μg/100 mL). Cadmio urinario >100 nmol/L (10 μg/g de creatinina) y/o microglobulina β_2 urinaria >750 μg/g de creatinina (pero la microglobulina β_2 urinaria también puede aumentar en otras nefropatías, como la pielonefritis).	No hay un tratamiento efectivo para la intoxicación por cadmio (la quelación no es útil; el dimercaprol puede exacerbar la nefrotoxicidad). Evítense exposiciones subsiguientes, adminístrense tratamiento de sostén y vitamina D para tratar la osteomalacia.
Plomo				
Fabricación de baterías para automóvil, cristal emplomado, cerámica, pesos para pescar, etc.; demolición o lijado de casas o puentes pintados con pintura hecha con plomo; fabricación, emplomado y soldadura de vidriería policromada; exposición ambiental a fragmentos de pintura, polvo de casas (en hogares construidos antes de 1975); inhalación de polvo de balas en campos de tiro; ingestión de alimentos o agua servidos en cerámica acristalada de forma incorrecta; ingestión de agua expuesta a tuberías de plomo; remedios herbolarios contaminados; dulces; exposición a la quema de combustibles con plomo.	Se absorbe por ingestión o inhalación; el plomo orgánico (p. ej., tetraetilo de plomo) se absorbe por la piel. En la sangre, 95-99% se almacena en los RBC, por tanto, el plomo debe medirse en sangre entera y no en el suero. Se distribuye de forma amplia en los tejidos blandos, con una semivida de alrededor de 30 días; 15% de la cantidad que se almacena en los huesos tiene una semivida >20 años. Se excreta en primer lugar por la orina, pero también aparece en otros líquidos, como la leche materna. Interfiere en la fosforilación oxidativa mitocondrial, las ATPasas y los mensajeros dependientes de calcio; favorece la oxidación y la apoptosis celular.	La exposición aguda que incrementa las concentraciones de plomo sanguíneo (BPb) a >60-80 μg/100 mL puede alterar la neurotransmisión y provocar muerte neuronal (con efectos sobre los sistemas nerviosos central y periférico); disminución de la hematopoyesis y disfunción tubular renal. Cuando la exposición es mayor (p. ej., BPb >80-120 μg/100 mL), puede ocurrir encefalopatía aguda con convulsiones, coma y muerte. Las exposiciones subclínicas en niños (BPb de 25-60 μg/100 mL) se vinculan con anemia; retraso mental; deficiencias de lenguaje y alteraciones de la función motora, el equilibrio, la audición, el comportamiento y el desempeño escolar. El deterioro del IQ parece ocurrir incluso con niveles más bajos de exposición, sin que se logre medir la concentración del metal por arriba del límite de detección (1 μg/100 mL) en la mayoría de los estudios. En los adultos, la exposición subclínica crónica (BPb >40 g/100 mL) se relaciona con un mayor riesgo de anemia, neuropatía periférica desmielinizante (sobre todo motora), trastorno en el tiempo de reacción y audición, deficiencia cognitiva acelerada, hipertensión, retraso en la conducción ECG, mayor riesgo de enfermedad y muerte cardiovascular, nefritis intersticial e insuficiencia renal crónica, descenso en la cuenta espermática y aborto espontáneo.	Dolor abdominal, irritabilidad, letargo, anorexia, anemia, síndrome de Fanconi, piuria y azoemia en niños con concentraciones de plomo sanguíneo (BPb) >80 μg/100 mL; en las radiografías pueden observarse "líneas de plomo" en los discos epifisarios de los huesos largos. Convulsiones y coma cuando las concentraciones de BPb son >120 μg/100 mL. Notable retraso del desarrollo neurológico con niveles de BPb de 40-80 μg/100 mL; también pueden presentarse síntomas relacionados con BPb más altos. Los CDC recomiendan valorar a todos los niños estadounidenses cuando comienzan a gatear (cerca de 6 meses de edad); si se encuentran concentraciones de BPb >10 μg/100 mL, es necesario identificar la fuente del metal e iniciar el tratamiento. En adultos la exposición aguda provoca síntomas similares a los de los niños, además de cefalea, artralgias, mialgias, depresión, pérdida de la memoria de corto plazo; pérdida del deseo sexual. La exploración física puede revelar una "línea de plomo" en el límite entre los dientes y las encías, palidez, muñeca caída y disfunción cognitiva (p. ej., puntuaciones bajas en el mini-examen del estado mental); los estudios de laboratorio pueden revelar anemia normocítica normocrómica, punteado basófilo, aumento de la protoporfirina sanguínea (no unida a eritrocitos o a zinc) y retrasos motores de la conducción nerviosa. La U.S. OSHA exige la valoración periódica de trabajadores expuestos al plomo y su destitución si las concentraciones de BPb son >40 μg/100 mL. Se han propuesto nuevas normas que recomiendan que los niveles de BPb se mantengan <10 μg/100 mL, que la destitución	Es esencial identificar y eliminar las fuentes del metal. En algunas entidades de Estados Unidos, se exige valorar a los niños y a los trabajadores y referirlos a los servicios de salud si presentan concentraciones de BPb >10 μg/100 ml y >40 μg/100 ml, respectivamente. En individuos muy expuestos con síntomas, se recomienda la quelación con DMSA (succímero) oral; si la intoxicación es aguda, puede necesitarse hospitalización y quelación con disodio de calcio-ácido etilendiaminotetraacético (Ca-EDTA) por vía IV o IM, más dimercaprol para impedir la progresión de la encefalopatía. Aún se desconoce si los niños expuestos al plomo que no presentan síntomas (p. ej., 20-40 μg/100 ml) obtienen beneficios del tratamiento con quelantes; un estudio reciente con asignación al azar no demostró ventajas de dicho tratamiento. La corrección de las deficiencias dietéticas de hierro, calcio, magnesio y zinc disminuye la absorción de plomo y también puede revertir la toxicidad. La vitamina C es un agente quelante natural, aunque es débil. Se ha demostrado que los complementos de calcio (1 200 mg antes de dormir) reducen las concentraciones de BPb en embarazadas.

(*continúa*)

CUADRO 449-1 Metales pesados (*continuación*)

FUENTES PRINCIPALES	METABOLISMO	TOXICIDAD	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
			de los trabajadores ocurra cuando se encuentren niveles de BPb >20 μg/100 mL y que se vigilen parámetros de exposición acumulada.	
Mercurio				
La exposición a mercurio metálico, mercuroso y mercúrico (Hg, Hg^+ y Hg^{2+}, en dicho orden) ocurre en algunas industrias químicas, procesadoras de metales, de equipo eléctrico y automotrices; también se encuentra en termómetros, amalgamas dentales y baterías. El mercurio se dispersa por la incineración de desechos. Las bacterias ambientales transforman el mercurio inorgánico en orgánico, el cual después se bioconcentra en la cadena trófica acuática y contamina a los atunes, los peces vela y otras especies pelágicas.	El mercurio elemental (Hg) se absorbe con dificultad; sin embargo, se volatiliza y en esta forma los vapores se absorben con mucha facilidad. El mercurio inorgánico se absorbe en el intestino y a través de la piel. El mercurio orgánico es bien absorbido por el cuerpo cuando se inhala o se ingiere. El mercurio elemental y el orgánico atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. El mercurio se excreta en la orina y en las heces y tiene una semivida de cerca de 60 días; no obstante, algunos depósitos permanecen en los riñones y el encéfalo durante años. La exposición al mercurio estimula que los riñones produzcan metalotioneínas, que permiten cierta desintoxicación. El mercurio se une a los grupos sulfhidrilo e interfiere en una amplia variedad de procesos enzimáticos fundamentales.	La inhalación aguda de vapor de Hg provoca neumonitis y edema pulmonar no cardiógeno que provoca síntomas del SNC, polineuropatía y la muerte. La exposición crónica importante genera toxicidad del SNC (eretismo mercúrico; véase la columna Diagnóstico); exposiciones menores disminuyen la función renal, la velocidad motora, la memoria y la coordinación. La ingestión aguda de mercurio inorgánico induce gastroenteritis, síndrome nefrítico, insuficiencia renal aguda, hipertensión, taquicardia, colapso vascular y muerte con dosis de 10-42 mg/kg. La ingestión de mercurio orgánico genera gastroenteritis, arritmias y lesiones en los ganglios basales, la materia gris y el cerebelo con dosis >1.7 mg/kg. La exposición significativa durante el embarazo altera la migración neuronal en el feto, lo cual provoca retraso mental grave. Exposiciones leves durante el embarazo (por consumo de peces contaminados) están vinculadas con deterioro del comportamiento neurológico en la descendencia. El dimetilmercurio, un compuesto que sólo se encuentra en laboratorios de investigación, es "extremadamente tóxico", unas cuantas gotas sobre la piel o la inhalación de vapores pueden provocar degeneración cerebelar grave e incluso la muerte.	La exposición crónica al vapor de mercurio metálico produce un temblor de intención característico y eretismo mercúrico: excitabilidad, pérdida de la memoria, insomnio, timidez y delirio (personas "locas de remate"). En pruebas de comportamiento neurológico se observa disminución de la velocidad motora, de la motilidad visual, de las memorias verbal y visual y de la coordinación visual-motriz. Los niños expuestos a cualquier forma de mercurio pueden desarrollar acrodinia ("enfermedad rosa"): rubor, prurito, inflamación taquicardia, hipertensión sialorrea, hiperhidrosis, irritabilidad, debilidad, sarpullidos morbiliformes y descamación de las palmas y las plantas. La toxicidad del mercurio inorgánico, o en su forma elemental, comienza cuando las concentraciones sanguíneas son >180 nmol/L (3.6 μg/100 mL) y las concentraciones urinarias son >0.7 μmol/L (15 μg/100 mL). Si hubo exposición previa muchos años atrás, es posible observar un aumento >20 μg en muestras de orina de 24 h, después de la administración de 2 g de succímero. El contacto con mercurio orgánico se mide mejor con las concentraciones en sangre (si es reciente), o en el pelo (si es crónico). En los niños la toxicidad del SNC puede derivar de exposiciones fetales relacionadas con concentraciones en el pelo materno >30 nmol/g (6 μg/g).	Para tratar la ingestión aguda de sales de mercurio hay que inducir el vómito o realizar un lavado gástrico y administrar resinas de politiol (que se unen al mercurio en el aparato GI). La quelación se realiza con dimercaprol (hasta 24 mg/kg al día por vía IM en dosis divididas), DMSA (succímero) o penicilamina, en cursos de 5 días separados por muchos días de descanso. Si ocurre insuficiencia renal, es necesario realizar hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemodiálisis regional extracorpórea más la administración de succímero. La intoxicación por mercurio orgánico se trata mejor con *N*-acetil penicilamina.

ATPasa, fosfatasa de trifosfato de adenosina; BPb, plomo sanguíneo; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; DMSA, ácido dimercaptosuccínico; ECG, electrocardiograma; GI, gastrointestinal; ICU, unidad de cuidados intensivos; IQ, coeficiente intelectual; LFT, pruebas de función hepática; OSHA, Occupational Safety and Health Administration; RBC, eritrocitos; SNC, sistema nervioso central.

como el autismo. Con respecto a los adultos, hay evidencias contradictorias sobre si la exposición al mercurio está vinculada con un mayor riesgo de hipertensión y enfermedad cardiovascular. En este punto, no es posible establecer conclusiones. La exposición a mercurio también puede relacionarse con alteración de los marcadores de autoinmunidad. Aún se desconoce la relevancia clínica de estos datos.

Los metales pesados plantean mayores riesgos de salud en ciertas partes del mundo. Por ejemplo, la exposición a *arsénico* por la contaminación natural de pozos entubados superficiales que proporcionan agua potable es un problema ambiental importante para millones de residentes en regiones de Bangladesh y el oeste de India. Antes se consideraba que la contaminación sólo era problema con los pozos profundos; sin embargo, la geología de esta región ofrece a la mayoría de los residentes sólo unas cuantas alternativas para obtener agua potable. La combustión de gasolina con plomo contamina el aire y el suelo con óxido de plomo y continúa siendo un problema en algunos países del centro y el sureste de Asia, África y el Medio Oriente. Se ha demostrado que las personas que viven en el Ártico tienen concentraciones particularmente altas de *mercurio*, debido a patrones de transporte de largas distancias que concentran dicho metal en las regiones polares y a la dependencia tradicional del consumo de pescado y otras especies silvestres que bioconcentran el metilmercurio.

Otros metales merecen una mención breve, sin embargo no se contemplan en el cuadro 449-1 debido a que se encuentran con poca frecuencia en la práctica clínica o a que su toxicidad potencial carece de certeza. El *aluminio* contribuye al desarrollo de encefalopatía en pacientes con nefropatía grave sometidos a diálisis **(cap. 403)**. Se han encontrado concentraciones altas de aluminio en los ovillos neurofibrilares de la corteza cerebral y el hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Asimismo, se han registrado concentraciones altas de este metal en el agua potable y el suelo de regiones con una incidencia inusualmente alta de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, las evidencias experimentales y epidemiológicas que vinculan la enfermedad de Alzheimer y el aluminio continúan siendo poco contundentes y no es posible formular conclusiones que lo relacionen como agente causal o un factor contribuyente en la enfermedad neurodegenerativa. El cromo hexavalente es corrosivo y sensibilizador. Los trabajadores de industrias que producen cromato y pigmentos cromados tienen de manera invariable mayor probabilidad de padecer cáncer pulmonar. La introducción del cloruro de *cobalto* como fortificante en la cerveza provocó brotes de miocardiopatía letal entre los consumidores empedernidos. La exposición laboral (p. ej., mineros, fabricantes de baterías secas y soldadores) al *manganeso* puede inducir un síndrome parkinsoniano en un lapso de 1 a 2 años, que incluye trastornos de la marcha, inestabilidad postural, facies inexpresiva, temblores y síntomas psiquiátricos. Con la introducción del tricarbonilmanganeso de metilciclopentadienilo (MMT, *methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl*) como aditivo para la gasolina surgió preocupación por el potencial tóxico de la exposición ambiental al manganeso. Por ejemplo, en un estudio reciente se observó una prevalencia alta de trastornos parkinsonianos en una comunidad donde los riesgos por exposición a manganeso eran proporcionales a los de trabajadores de industrias de ferroaleaciones locales. Estudios epidemiológicos también sugieren que este metal interfiere en el desarrollo temprano del sistema nervioso durante la niñez de forma similar al plomo. La toxicidad por manganeso tiene una relación clara con la disfunción dopaminérgica; es probable que su toxicidad esté influida por la edad, género, grupo étnico y trastornos médicos preexistentes. La exposición al *níquel* induce una respuesta alérgica; la inhalación de compuestos de dicho metal poco hidrosolubles (p. ej., subsulfuro de níquel y óxido de níquel) en ambientes laborales está relacionada con mayor riesgo de padecer cáncer pulmonar.

La exposición excesiva al selenio puede generar irritación local del aparato respiratorio y de los ojos, irritación gastrointestinal, inflamación hepática, alopecia, despigmentación y daño de los nervios periféricos. Los trabajadores expuestos a ciertas formas orgánicas de *estaño* (en particular los derivados trimetilo y trietilo) pueden padecer trastornos psicomotores, como temblores, convulsiones, alucinaciones y conducta psicótica.

El *talio*, componente de algunos insecticidas, aleaciones de metales y fuegos artificiales, se absorbe a través de la piel y por ingestión e inhalación. La ingestión de una sola dosis >1 g o >8 mg/kg provoca intoxicación grave, caracterizada por náusea, vómito, dolor abdominal y hematemesis, que preceden a episodios de confusión, psicosis, síndrome cerebral orgánico y coma. El talio es radioopaco. Se debe inducir la emesis o realizar un lavado gástrico dentro de las 4 a 6 h posteriores a la ingestión aguda; la administración de 250 mg/kg de azul de Prusia por vía oral, divididos en dosis, impide la absorción. A diferencia de otros tipos de intoxicación por metales, el envenenamiento por talio puede ser menos grave cuando se utiliza carbón activado para interrumpir su circulación enterohepática. Otras medidas terapéuticas son la diuresis forzada, el tratamiento con cloruro de potasio (el cual favorece la excreción renal del talio) y la diálisis peritoneal.

Tratamiento por quelación El *Trial to Assess Chelation Therapy* (TACT), un estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, doble ciego, con grupo testigo con placebo y patrocinado por el NIH, incluyó 1 708 pacientes ≥50 años de edad que habían tenido infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*); en fecha reciente encontró que un protocolo de quelación intravenosa repetida con EDTA disódico, comparado con placebo, producía un descenso modesto, pero importante, en el riesgo de resultados cardiovasculares adversos, muchos de los cuales eran procedimientos de revascularización. El efecto fue muy pronunciado entre aquellos con diabetes concurrente. Sin embargo, el estudio no incluyó medidas rigurosas de exposición al plomo ni ningún criterio de selección basado en la exposición al plomo; por tanto, aunque la quelación reduce la carga de metales, relacionada con efectos cardiovasculares adversos (en particular el plomo), aún no está claro si se obtendrían efectos provechosos de la reducción en la carga de metales. En vista de los riesgos de efectos colaterales relacionados con la quelación, los resultados no son suficientes en sí mismos para respaldar el uso habitual del tratamiento de quelación para pacientes que sufrieron un MI o que tuvieron una concentración baja de exposición al plomo. Se planea un estudio de seguimiento con mediciones rigurosas de exposición a metales.

LECTURAS ADICIONALES

Alamolhodaei NS *et al.*: Arsenic cardiotoxicity: An overview. Environ Toxicol Pharmacol 40:1005, 2015.

Aneni EC *et al.*: Chronic toxic metal exposure and cardiovascular disease: Mechanisms of risk and emerging role of chelation therapy. Curr Atheroscler Rep 18:81, 2016.

Cheng X *et al.*: Cadmium exposure and risk of any fracture: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 95: e2932, 2016.

Gidlow DA: Lead toxicity. Occup Med (Lond) 65:348, 2015.

Kim KH *et al.*: A review on the distribution of Hg in the environment and its human health impacts. J Hazard Mater 306:376, 2016.

Lucchini RG, Hashim D: Tremor secondary to neurotoxic exposure: Mercury, lead, solvents, pesticides. Handb Clin Neurol 131:241, 2015.

O'Neal SL, Zheng W: Manganese toxicity upon overexposure: A decade in review. Curr Environ Health Rep 2:315, 2015.

450 Intoxicaciones y sobredosis de fármacos y drogas

Mark B. Mycyk

La intoxicación es el desarrollo de reacciones adversas que surgen con determinadas dosis después de exposición a sustancias químicas, fármacos o drogas u otros xenobióticos. Según Paracelso, la dosis es la que hace al veneno. Casi todos los venenos tienen efectos predecibles vinculados con sus dosis, pero las respuestas individuales a una sustancia particular pueden variar por intervención de factores como polimorfismos genéticos, inducción o inhibición enzimática en presencia de otros xenobióticos o tolerancia adquirida. La intoxicación puede ser local (como la producida en piel, ojos o pulmones), o generalizada según la vía de exposición, las propiedades químicas y físicas del producto tóxico, y su mecanismo de acción. La intensidad y el carácter reversible de las intoxicaciones dependen también de la reserva funcional del individuo o del órgano efector, factores en los que influyen la edad y la enfermedad preexistente.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos cada año se producen más de 5 millones de exposiciones a tóxicos o venenos. Casi todas ellas son agudas, accidentales (involuntarias), con un solo agente, se producen en ámbito doméstico, ocasionan efectos tóxicos sin importancia o atóxicos, e involucran a niños <6 años de edad. Los fármacos están involucrados en 47% de las exposiciones y en 84% de intoxicaciones graves y mortales. En Estados Unidos en la última década, la tasa de muertes relacionadas con lesiones debidas a intoxicaciones superó a la tasa de muertes derivadas de accidentes automovilísticos. Según los Centers for Disease Control (CDC), en 2014 murieron por sobredosis farmacológica dos veces más estadounidenses que en el año 2000. Aunque los opioides por prescripción han recibido atención apropiada como una razón sustancial para el aumento en el número de muertes por intoxicación, la disponibilidad de otros fármacos y la rápida proliferación de estupefacientes nuevos también contribuyen a la tasa de mortalidad ascendente. En muchas regiones de Estados Unidos donde estos problemas son muy prevalentes, se realizan esfuerzos para desarrollar mejores bases de datos de los fármacos por prescripción y para mejorar el entrenamiento de los profesionales de la salud en el tratamiento del dolor y el uso de opiáceos. Las exposiciones involuntarias son consecuencia del uso inapropiado de productos químicos en el trabajo o con fin recreativo; equivocaciones en la interpretación de las etiquetas o datos inexactos en la etiqueta de la sustancia; identificación errónea de sustancias químicas no marcadas; automedicaciones no basadas en datos sólidos, y errores de dosificación por parte de enfermeras, farmacéuticos, médicos, padres y ancianos. Después de descartar el uso del etanol (bebidas alcohólicas) con fines recreativos, son los intentos de suicidio (daño propio y deliberado) la causa más frecuente de intoxicación intencional. Cada vez es más habitual el consumo recreativo de fármacos que se obtienen con receta o sin ella en lo que se refiere a efectos psicotrópicos o eufóricos (*abusos*) o autodosificación excesiva (*uso incorrecto*), y que puede culminar en autointoxicación involuntaria.

Se sabe que del 20 al 25% de las exposiciones necesita de la valoración directa por parte de un profesional sanitario; 5% de todas las exposiciones culminará en hospitalización. Las intoxicaciones comprenden 5 al 10% de todos los casos de transporte en ambulancia, visitas al servicio de urgencias e internamiento en unidades de cuidados intensivos. Hasta el 30% de los ingresos en unidades de psiquiatría psiquiátrico son producto de intentos de suicidio por dosis excesivas de diversas sustancias. En general, el índice de mortalidad es pequeño: <1% de todas las exposiciones; es mucho mayor (1 a 2%) en sujetos hospitalizados que intencionalmente consumieron dosis excesivas (suicidas) o como complicaciones del uso de drogas, lo cual explica la mayor parte de las intoxicaciones graves. El paracetamol es el fármaco más frecuentemente involucrado en intoxicaciones mortales. De forma general, el monóxido de carbono es la causa principal de muerte por intoxicación, pero dicha importancia no se refleja en las estadísticas hospitalarias o de centros de intoxicaciones, pues generalmente los individuos que presentan dicha intoxicación han fallecido cuando se les identifica y son enviados de manera directa a los médicos forenses.

DIAGNÓSTICO

La intoxicación simula los cuadros de otras enfermedades, pero el diagnóstico preciso por lo común se confirma por datos de anamnesis, exploración física, estudios de laboratorio rutinarios y toxicológicos, y la evolución clínica característica.

ANAMNESIS

La *anamnesis* debe incluir el momento, vía, duración y contexto (lugar, circunstancias e intencionalidad) de la exposición; el nombre y cantidades de cada droga, sustancia química o ingrediente involucrados, el momento del comienzo, la naturaleza y la intensidad de los síntomas; la hora y el tipo de primeros auxilios suministrados, además de antecedentes personales y psiquiátricos.

En muchos casos la persona está confusa, comatosa, obnubilada, o incapaz o reacia a admitir que ha existido dicha exposición. Entre las circunstancias sospechosas están el desarrollo repentino e inexplicable de síntomas en una persona o grupo de personas previamente sanas; el antecedente de problemas psiquiátricos (en particular depresión); cambios recientes

en el estado de salud, económico o de las relaciones sociales, y el comienzo de la clínica durante la manipulación de sustancias químicas o después de ingerir alimentos, bebidas (en particular alcohólicas) o medicamentos. Si el paciente se siente mal después de llegar de un viaje a un país extranjero o es detenido por una actividad delictiva, hay que sospechar el transporte de drogas en el estómago u otra cavidad corporal. Se puede obtener información importante de familiares, amigos, paramédicos, policía, farmacéuticos, médicos y compañeros de trabajo, a quienes habrá que preguntar sobre los hábitos, aficiones, cambios conductuales, fármacos en el entorno y antecedentes. Es necesario preguntar a los pacientes de manera expresa sobre sus medicamentos por prescripción y el consumo de drogas recreativas. Las drogas antes consideradas "ilegales" como los cannabinoides, ahora son legales en muchos lugares, además de prescribirse con fines terapéuticos. La búsqueda entre la ropa, pertenencias y el sitio donde encontraron a la persona, puede revelar la presencia de una nota de suicidio o el recipiente de fármacos u otras sustancias químicas. Sin una anamnesis clara en un paciente con sospecha de intoxicación, todos los medicamentos disponibles en cualquier parte de la casa o pertenencias del individuo deben considerarse posibles agentes, incluidos los medicamentos para mascotas. El código impreso en recipientes o comprimidos y la etiqueta de productos químicos pueden utilizarse para identificar los ingredientes y la posible toxicidad de algún veneno sospechado, al consultar un texto de referencia, una base de datos, el fabricante o un centro regional de información de intoxicaciones (en Estados Unidos el 800-2222-1222). Las exposiciones laborales obligan a revisar la hoja de datos de seguridad disponible (MSDS, *material safety data sheet*) en el sitio de trabajo. Debido a la globalización cada vez mayor, las intoxicaciones poco comunes pueden culminar en una valoración del servicio de urgencias de la localidad. Se pueden identificar sustancias farmacéuticas, productos químicos industriales y drogas de países extranjeros con la ayuda de un centro regional de toxicología o a través de Internet.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Al inicio, la *exploración física* se orientará a la identificación y valoración de signos vitales, exploración cardiopulmonar y el estado neurológico. Este último deberá incluir la evaluación de irregularidades neuromusculares como discinesias, distonías, fasciculaciones, mioclono, rigidez y temblores. También hay que explorar a la persona en busca de manifestaciones de traumatismos y enfermedades subyacentes. Los signos neurológicos focales son poco comunes en caso de intoxicación; su presencia obligará a una valoración en busca de una lesión estructural del sistema nervioso central (SNC). La exploración de los ojos (para identificar nistagmo, así como diámetro y reactividad pupilares), el abdomen (para valorar la actividad intestinal y el tamaño de la vejiga) y la piel (en busca de quemaduras, ampollas, identificación del color, temperatura, humedad, úlceras de decúbito y marca de pinchazos) pueden revelar signos de utilidad diagnóstica. Si los antecedentes obtenidos por anamnesis son poco precisos, habrá que explorar todos los orificios corporales en busca de quemaduras químicas y paquetes de drogas. Entre los datos diagnósticos importantes pueden estar el olor del aliento o el material vomitado, además del color de las uñas, la piel o la orina.

El diagnóstico de intoxicación en casos de origen desconocido depende de la identificación de perfiles o características. La primera fase incluye valorar el pulso, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, la temperatura y el estado neurológico, además de definir el estado fisiológico global como estimulado, deprimido, discordante o normal **(cuadro 450-1)**. Es fundamental la determinación de signos vitales y su valoración frecuente. Es muy importante la medición de la temperatura central, incluso en pacientes difíciles o agresivos, ya que el aumento de ésta es el factor pronóstico más confiable de un mal resultado en la intoxicación con estimulantes (p. ej., cocaína) o en la abstinencia farmacológica (p. ej., alcohol o γ-hidroxibutirato [GHB]). Lo siguiente es pensar en las causas subyacentes del estado fisiológico e intentar la identificación de un perfil fisiopatológico o síndrome tóxico (*toxidromo*) basado en los hechos observados. Valorar la intensidad de las perturbaciones fisiológicas **(cuadro 450-2)** es útil en este sentido, y también para vigilar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. El último paso es el intento de identificar la sustancia involucrada, tratando de detectar anormalidades específicas o particulares en pruebas físicas o complementarias orientativas. En las siguientes líneas se resumirán las diferencias entre los toxidromos en base al estado fisiológico.

Estado fisiológico estimulado Se caracteriza por aceleración de las frecuencias cardiaca y respiratoria, aumento de la presión arterial, la temperatura y la actividad neuromuscular, como reflejo de intoxicación o abstinencia de tipo simpático, antimuscarínico (anticolinérgico) o por alucinógenos (cuadro 450-1). Otras características se señalan en el cuadro 450-2. La midriasis es un signo característico de todos los estimulantes y es más intensa en el caso de intoxicación por anticolinérgicos porque la reactividad pupilar depende del control muscarínico. En la intoxicación simpática (p. ej., cocaína) también hay midriasis, pero persiste cierta reactividad a la luz. El toxidromo anticolinérgico también se diferencia por la presencia de calor, sequedad y enrojecimiento cutáneos, disminución de ruidos intestinales y retención urinaria. En otros síndromes estimulantes aumenta la actividad simpática y ello ocasiona diaforesis, palidez y aumento de la actividad intestinal con grados variables de náuseas, vómitos, molestias abdominales y en ocasiones diarrea. La amplitud en la variación de los cambios en los signos vitales y de la actividad neuromuscular permiten diferenciar entre los diversos toxidromos estimulantes. Dado que el sistema simpático estimula el sistema nervioso periférico de forma más directa de como lo hacen los alucinógenos o la abstinencia a fármacos o drogas, la intensificación extraordinaria de los signos vitales y la presencia de datos sugerentes de isquemia de órganos sugiere intoxicación del sistema simpático. Entre los signos que son más útiles para orientar hacia un fármaco o clase de fármaco particulares que origine la estimulación fisiológica están la bradicardia refleja por estimulantes α-adrenérgicos selectivos (como los descongestivos); la hipotensión por estimulantes β-adrenérgicos selectivos (como los broncodilatadores); isquemia de extremidades por acción de los alcaloides del cornezuelo; nistagmo rotatorio por acción de la fenciclidina y la ketamina (los únicos estimulantes fisiológicos que ocasionan este signo), y trastornos de la conducción cardiaca por dosis elevadas de cocaína y de algunos fármacos anticolinérgicos (p. ej., antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos). Las convulsiones sugieren origen simpático, la presencia de un anticolinérgico con propiedades activas en la membrana (como los antidepresivos tricíclicos, las fenotiazinas), o un síndrome de abstinencia. La medición minuciosa de la temperatura central en sujetos con estimulación fisiológica de grado 4 es de importancia decisiva (cuadro 450-2).

Estado fisiológico deprimido La lentificación del pulso y la frecuencia respiratoria, la disminución de la presión arterial, la temperatura y la actividad neuromuscular, indican que ha surgido un estado fisiológico *deprimido* por acción de simpaticolíticos "funcionales" (fármacos que disminuyen la función cardiaca y el tono vascular, así como la actividad simpática); productos colinérgicos (muscarínicos y nicotínicos), opioides y sedantes hipnóticos del tipo del ácido γ-aminobutírico (GABAérgicos) (cuadros 450-1 y 450-2). La miosis es frecuente y más intensa en la intoxicación por opioides colinérgicos. Dicho signo ocular se diferencia de otros síndromes depresivos por los signos y síntomas muscarínicos y nicotínicos (cuadro 450-1). La depresión cardiovascular intensa en caso de no haber depresión notable del SNC, sugiere una actividad simpaticolítica directa o periférica. A diferencia de ello, en la intoxicación por opioides y sedantes-hipnóticos, los cambios de signos vitales son consecuencia de la depresión de los centros cardiovascular y respiratorio en el SNC (o por hipoxemia como consecuencia), y no se producen alteraciones notables de tales parámetros, salvo que haya una disminución extraordinaria en el nivel de conciencia (depresión fisiológica de grado 3 o 4 [cuadro 450-2]). Otros signos que sugieren la causa de la depresión fisiológica son las arritmias cardiacas y trastornos de la conducción (por antiarrítmicos, antagonistas β-adrenérgicos, antagonistas de los conductos del calcio, glucósidos digitálicos, propoxifeno y antidepresivos tricíclicos); midriasis (por antidepresivos tricíclicos, algunos antiarrítmicos, meperidina y difenoxilato-atropina), nistagmo (por sedantes-hipnóticos) y convulsiones (por fármacos colinérgicos, propoxifeno y antidepresivos cíclicos).

Estado fisiológico discordante Se caracteriza por una mezcla de anomalías de los signos vitales y neuromusculares, iguales a los que se observan en casos de intoxicación por agentes asfixiantes, síndromes de SNC, fármacos con actividad de membrana e inductores de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico (AGMA, *anion-gap metabolic acidosis*) (cuadro 450-1). En estos cuadros surgen juntas las manifestaciones de estimulación y de depresión fisiológicas o en momentos diferentes en la evolución clínica. Por ejemplo, los fármacos con actividad de membrana originarán de forma simultánea coma, convulsiones, hipotensión y taquiarritmias. Como otra posibilidad, los signos vitales pueden ser normales, en tanto que el paciente muestra alteraciones de su estado psíquico con un cuadro manifiesto de enfermedad o claramente sintomático. La intensificación inmediata de los cambios en signos vitales y del estado psíquico sugiere la intoxicación por un asfixiante o un fármaco con actividad de membrana; el hecho de que no surjan tales irregularidades indica la intervención de un inductor de AGMA; la disfunción neuromuscular notable sin alteraciones significativas de los signos vitales sugiere la presencia de un síndrome de

CUADRO 450-1 Diagnóstico diferencial de intoxicaciones con base en el estado fisiológico

ESTIMULADO	DEPRIMIDO	DISCORDANTE	NORMAL
Sistema simpático	Simpaticolíticos	Asfixiantes	Exposición atóxica
Simpaticomiméticos	Antagonistas α_1 adrenérgicos	Inhibidores de citocromo oxidasa	Enfermedades psicógenas
Alcaloides del cornezuelo	Agonistas α_2 adrenérgicos	Gases inertes	"Bombas de tiempo tóxicas"
Metilxantinas	Inhibidores de la ACE	Gases irritantes	Absorción lenta
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Antagonistas del receptor de angiotensina	Inductores de metahemoglobina	Anticolinérgicos
Hormonas tiroideas	Antipsicóticos	Inhibidores de la fosforilación oxidativa	Carbamazepina
Anticolinérgicos	Antagonistas β-adrenérgicos	Inductores de AGMA	Formadores de concreciones
Antihistamínicos	Bloqueadores de los conductos del calcio	Alcohol (cetoacidosis)	Cápsulas de difenilhidantoinato sódico de liberación extendida
Fármacos antiparkinsonianos	Glucósidos cardiacos	Etilenglicol	Paquetes de droga
Antipsicóticos	Antidepresivos cíclicos	Hierro	Comprimidos gastrorresistentes
Antiespamódicos	Colinérgicos	Metanol	Difenoxilato-atropina
Alcaloides de la belladona	Inhibidores de acetilcolinesterasa	Otros alcoholes	Opioides
Antidepresivos cíclicos	Agonistas muscarínicos	Salicilato	Salicilatos
Setas y plantas	Agonistas nicotínicos	Tolueno	Comprimidos de liberación sostenida
Alucinógenos	Opioides	Síndromes de SNC	Valproato
Cannabinoides (marihuana)	Analgésicos	Reacciones extrapiramidales	Distribución lenta
LSD y análogos	Antiespasmódicos de GI	Inhalación de hidrocarburos	Glucósidos cardiacos
Mescalina y análogos	Heroína	Isoniazida	Litio
Setas	Sedantes-hipnóticos	Litio	Metales
Fenciclidina y análogos	Alcoholes	Síndrome neuroléptico maligno	Salicilatos
Síndromes de abstinencia	Anticonvulsivos	Síndrome de serotonina	Valproato
Barbitúricos	Barbitúricos	Estricnina	Metabolitos tóxicos
Benzodiacepinas	Benzodiacepinas	Fármacos con actividad en membrana	Paracetamol
Etanol	Precursores del GABA	Amantadina	Tetracloruro de carbono
Productos de GHB	Miorrelajantes	Antiarrítmicos	Glucósidos cianógenos
Opioides	Otros fármacos	Antihistamínicos	Etilenglicol
Sedantes-hipnóticos	Productos de GHB	Antipsicóticos	Metanol
Simpaticolíticos		Carbamazepina	Inductores de metahemoglobina
		Antidepresivos cíclicos	Toxinas de setas
		Anestésicos locales	Insecticidas organofosforados
		Opioides (algunos)	Paraquat
		Antipalúdicos quinolínicos	Alteradores del metabolismo
			Fármacos antineoplásicos
			Antivirales
			Colquicina
			Fármacos hipoglucemiantes
			Fármacos inmunosupresores
			Inhibidores de la MAO
			Metales
			Otros anticoagulantes orales
			Salicilatos
			Warfarina

ACE, enzima convertidora de angiotensina; AGMA, acidosis metabólica con desequilibrio aniónico; SNC, sistema nervioso central; GABA, ácido γ-aminobutírico; GHB, γ-hidroxibutirato; GI, tubo digestivo; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; MAO, monoaminooxidasa.

SNC. El estado fisiológico *discordante* también puede ser evidente en pacientes intoxicados por múltiples agentes.

Estado fisiológico normal El estado fisiológico y la exploración física *normales* pueden depender de una exposición a sustancias atóxicas, enfermedad psicógena o intoxicación por "bombas de tiempo tóxicas": fármacos que se absorben lentamente, se distribuyen muy despacio hacia sus lugares de acción, necesitan de activación metabólica o alteran procesos metabólicos (cuadro 450-1). En la actualidad muchos laboratorios han cambiado la presentación de los fármacos, de modo que fabrican productos que se administran una vez al día, para la comodidad y cumplimiento del tratamiento, razón por la cual cada vez son más frecuentes las bombas de tiempo tóxicas. El diagnóstico de una exposición a sustancias atóxicas exige la identificación del agente al que estuvo expuesto el sujeto; descartar una exposición a una bomba de tiempo, y que el lapso transcurrido desde la exposición rebase el intervalo más largo conocido o predicho entre la exposición y el punto máximo de toxicidad. Hay que pensar en enfermedades psicógenas (temor de intoxicaciones, histeria de masas) que pueden surgir después de una exposición a una sustancia atóxica si los síntomas son incompatibles con los datos de la exposición. Las reacciones de ansiedad a consecuencia de exposición a una sustancia atóxica ocasionan estimulación fisiológica leve (cuadro 450-2) que pueden ser idénticas a las de causas tóxicas en caso de no disponer de estudios complementarios de laboratorio o no haber pasado un periodo adecuado de observación.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La *valoración por medio de estudios de laboratorio* puede ser útil en el diagnóstico diferencial. El incremento de AGMA es más frecuente en las intoxicaciones avanzadas por metanol, etilenglicol y salicilatos; aunque puede aparecer también en cualquier intoxicación que origine insuficiencia hepática, renal o respiratoria, convulsiones o shock. La concentración de lactato sérico por lo común es más bien baja (menor que en la del desequilibrio

CUADRO 450-2 Gravedad de la estimulación y depresión fisiológica en la intoxicación y la abstinencia farmacológicas

Estimulación fisiológica	
Grado 1	Sujeto ansioso, irritable, tembloroso, con signos vitales normales; diaforético, con hiperemia o palidez, midriasis y en ocasiones hiperreflexia
Grado 2	Sujeto agitado; puede mostrar confusión o alucinaciones, pero puede conversar y seguir órdenes; a veces hay incremento leve o moderado de signos vitales
Grado 3	Individuo delirante; habla ininteligible, hiperactividad motora incontrolable; signos vitales con intensificación moderada o intensa; posibles taquiarritmias
Grado 4	Coma, convulsiones, colapso cardiovascular
Depresión fisiológica	
Grado 1	Sujeto alerta, letárgico o somnoliento, pero puede despertar con estímulo verbal o táctil; puede conversar y seguir órdenes, pero muestra a veces confusión
Grado 2	Respuesta al dolor, pero no a la voz; puede emitir sonidos vocales, pero no puede conversar; presenta actividad motora espontánea; los reflejos del tronco encefálico están intactos
Grado 3	Individuo que no reacciona al dolor, con ausencia de actividad motora espontánea; depresión de reflejos del tronco encefálico; disminución del tono motor, las respiraciones y la temperatura
Grado 4	Sujeto que no reacciona al dolor; parálisis flácida; ausencia de reflejos del tronco encefálico y de respiraciones; disminución de los signos vitales cardiovasculares

aniónico) en el primer caso, y alta (casi igual al desequilibrio mencionado) en el segundo. La disminución anómala del desequilibrio aniónico puede provenir de las mayores concentraciones sanguíneas de bromuros, calcio, yodo, litio o magnesio. La mayor diferencia osmolal, es decir, una diferencia >10 mM/L entre la osmolalidad sérica (medida por depresión del punto de congelación) y la osmolalidad calculada a partir de las concentraciones séricas de sodio, glucosa y nitrógeno ureico sanguíneo, sugiere la presencia de un soluto de bajo peso molecular como la acetona, un alcohol (bencílico, etanol, isopropanol, metanol); un glicol (dietileno, etileno, propileno); éter (etílico, glicólico) o un catión "no cuantificable" (calcio, magnesio), o azúcares (glicerol, manitol, sorbitol). La cetosis sugiere la intoxicación por acetona, alcohol isopropílico, intoxicación por salicilatos o cetoacidosis alcohólica. La hipoglucemia puede provenir de intoxicación por antagonistas β-adrenérgicos, etanol, insulina o hipoglucemiantes orales, quinina y salicilatos, en tanto que la hiperglucemia surge a veces en la intoxicación por acetona, agonistas β-adrenérgicos, cafeína, antagonistas de conductos del calcio, hierro, teofilina o *N*-3-piridilmetil-*N′*-*p*-nitrofenilurea (PNU, *p-nitrophenylurea*). La hipopotasemia puede originarse por bario, agonistas β-adrenérgicos, cafeína, diuréticos, teofilina o tolueno; la hiperpotasemia sugiere intoxicación por un agonista α-adrenérgico, un antagonista β-adrenérgico, glucósidos cardiacos o fluoruro. La hipocalcemia se produce a veces en las intoxicaciones por etilenglicol, fluoruro y oxalato. El PT y el INR son útiles para estratificar el riesgo en casos de intoxicación con warfarina o raticidas, pero no son fiables cuando se valora una sobredosis o complicaciones de los anticoagulantes orales directos (p. ej., dabigatrán).

El *electrocardiograma* (ECG) es útil para el diagnóstico rápido. La bradicardia y el bloqueo auriculoventricular se presentan a veces en individuos intoxicados con agonistas α-adrenérgicos, fármacos antiarrítmicos, β-antagonistas, antagonistas de conductos del calcio, productos colinérgicos (carbamato e insecticidas organofosforados); glucósidos cardiacos, litio o antidepresivos tricíclicos. La prolongación del intervalo QRS y QT puede producirse por hiperpotasemia, diversos antidepresivos y otros fármacos con actividad de membrana (cuadro 450-1). Las taquiarritmias ventriculares pueden observarse en la intoxicación por glucósidos cardiacos, fluoruros, productos con actividad en la membrana, metilxantinas, simpaticomiméticos, antidepresivos y fármacos que ocasionan hiperpotasemia o potencian los efectos de las catecolaminas endógenas (como hidrato de cloral, hidrocarburos alifáticos y halogenados).

Los *estudios radiológicos* pueden ser útiles. El edema pulmonar (síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto [ARDS, *adult respiratory distress syndrome*]) puede originarse por intoxicación con monóxido de carbono, cianuro, algún opioide, paraquat, pentoxifilina, algún sedante-hipnótico o un salicilato; por inhalación de gases irritantes, humos o vapores (ácidos y alcalinos, amoniaco, aldehídos, cloro, ácido sulfhídrico, isocianatos, óxidos metálicos, mercurio, fosgeno, polímeros); o por anoxia, hipertermia o choque prolongado. La neumonitis por broncoaspiración es frecuente en sujetos en coma, con convulsiones y por aspiración de destilados de petróleo. La radiografía de tórax es útil para identificar las complicaciones de la fiebre por vapores de metales o por mercurio elemental. La presencia de zonas densas y opacas en las radiografías abdominales sugiere la ingestión de sales de calcio, hidrato de cloral, hidrocarburos clorados, metales pesados, drogas ilícitas en paquetes, compuestos yodados, sales de potasio, comprimidos gastrorresistentes o salicilatos.

El *análisis toxicológico* de orina y sangre (y ocasionalmente del contenido gástrico y muestras químicas) confirma en ocasiones o descarta alguna sospecha de intoxicación. La interpretación de los datos de laboratorio exige conocimiento de los métodos cualitativos utilizados para la detección sistemática y la confirmación (inmunoensayos enzimático multiplicado, de polarización fluorescente, y radioinmunoensayos; métodos colorimétricos y fluorométricos; cromatografías de capas finas, gas-líquida, o cromatografía líquida de alto rendimiento; cromatografía de gases, espectrometría de masas); identificar su sensibilidad (límites de detección) y especificidad; la muestra biológica preferida para el análisis y el momento óptimo para obtener la muestra siguiente. Es esencial la comunicación personal con los miembros del laboratorio del hospital para conocer las capacidades técnicas de la institución y sus limitaciones.

Las pruebas rápidas de orina hospitalarias, de tipo *cualitativo*, para identificar drogas son simplemente métodos de detección sistemática que no confirman de forma exacta el fármaco o sustancia detectada; por ello es mejor no considerarlas diagnósticas ni utilizarlas con fines forenses. Son frecuentes los resultados positivos o negativos falsos. La positividad de una prueba de detección sistemática puede ser consecuencia de presencia de otros fármacos que intervienen en el análisis de laboratorio (p. ej., las fluoroquinolonas suelen originar positivos falsos a opiáceos). Es posible solicitar métodos confirmatorios como la cromatografía de gases/espectrometría de masas, pero los resultados pueden tomar semanas. Un resultado negativo en una prueba de detección inicial puede denotar que la sustancia dañina tal vez no sea detectable por el método utilizado, porque es muy pequeña su concentración como para ser detectada en el momento de la obtención de las muestras. Por ejemplo, drogas nuevas de las que el servicio de urgencias solicita valoración para explicar complicaciones inesperadas, como cannabinoides sintéticos ("Spice"), catinonas sintéticas ("sales de baño") y sustitutos de opiáceos (Kratom), no se detectan por métodos hospitalarios. En caso de que la concentración de un fármaco sea demasiado pequeña como para ser detectada en fase inicial durante la valoración clínica, la repetición de la prueba después puede generar un resultado positivo. En el caso de síntomas por drogas suele ser necesario el tratamiento inmediato en base a datos de anamnesis y exploración física, así como el toxidromo observado, sin esperar la confirmación por medio de estudios de laboratorio (p. ej., la apnea en intoxicación por opioides). Si la persona está asintomática o el cuadro clínico concuerda con los datos señalados de antecedentes personales, no son útiles los métodos de detección sistemática cualitativos ni son rentables. Por esa razón, los métodos cualitativos de detección sistemática adquieren su máxima utilidad para la valoración de pacientes con manifestaciones tóxicas graves o inexplicadas como en el caso de coma, convulsiones, inestabilidad cardiovascular, acidosis metabólica o respiratoria y ritmos cardiacos no sinusales. A diferencia de los métodos de detección sistemática cualitativos en busca de fármacos o drogas, los métodos *cuantitativos* en suero son útiles para valorar a pacientes intoxicados por acetaminofeno **(cap. 333)**; alcoholes (que incluyen etilenglicol y metanol), anticonvulsivantes, barbitúricos, digoxina, metales pesados, hierro, litio, salicilatos y teofilina, así como la presencia de carboxihemoglobina y metahemoglobina. La concentración sérica en tales casos orienta el tratamiento y es frecuente obtener resultados en menos de 60 min.

La *respuesta a los antídotos* a veces es útil con fines diagnósticos. La resolución de las alteraciones psíquicas y de los signos vitales irregulares minutos después de la administración IV de glucosa, naloxona o flumazenil, prácticamente confirma el diagnóstico de hipoglucemia, intoxicación por opioides o por benzodiacepinas, de forma respectiva. La corrección inmediata de signos y síntomas distónicos (extrapiramidales) después de una dosis IV de benztropina o difenhidramina confirma que alguna droga fue la causa del problema. La reversión completa de las manifestaciones centrales y periféricas de intoxicación anticolinérgica con fisostigmina confirma el diagnóstico de este trastorno, pero dicho fármaco también origina a veces moderada estimulación en personas con depresión del SNC de cualquier origen.

TRATAMIENTO
Intoxicación y sobredosis de drogas

PRINCIPIOS GENERALES

Los objetivos terapéuticos incluyen medidas de sostén de signos vitales, evitar la absorción del tóxico (descontaminación), intensificar y acelerar la eliminación del producto nocivo, administrar antídotos específicos y evitar una nueva exposición **(cuadro 450-3)**. El tratamiento específico depende de la identificación del tóxico, la vía y el grado de exposición, la fecha de presentación del sujeto al médico en relación con la hora y fecha de exposición, y la intensidad de la intoxicación. Es esencial conocer la farmacocinética y la farmacodinámica de los productos nocivos.

En la *fase pretóxica,* antes de que comiencen las manifestaciones de la intoxicación, es muy importante la descontaminación; el tratamiento se inicia a partir de los datos de la anamnesis. Hay que suponer la máxima toxicidad posible en base a la máxima exposición posible. La descontaminación es más eficaz si se realiza poco después de la exposición y cuando la persona no muestra síntomas, por lo que la anamnesis inicial y la exploración física deben ser dirigidas y cortas. También se recomienda la canalización de accesos intravenosos e iniciar la monitorización cardiaca, en particular en sujetos con ingestión de productos potencialmente tóxicos o con anamnesis poco precisas.

Si es imposible obtener antecedentes precisos y se sospecha la participación de una sustancia con efectos tóxicos tardíos (p. ej., una bomba de tiempo tóxica), o daño irreversible, se deben obtener y enviar muestras de sangre y orina para la detección toxicológica apropiada y el análisis cuantitativo. Durante la absorción y distribución del tóxico, las concentraciones en sangre pueden ser mayores que las observadas en tejidos, y tal vez no guarden relación con los efectos tóxicos. Sin embargo, concentraciones sanguíneas altas de fármacos cuyos metabolitos son más tóxicos que el compuesto original (acetaminofeno, etilenglicol o metanol) puede orientar hacia la necesidad de intervenciones adicionales (antídotos, diálisis). Aquellos pacientes que queden asintomáticos o que muestren síntomas 6 h después de la ingestión, o que presenten más adelante efectos tóxicos; es posible darlos de alta de forma segura. Será necesario un lapso de observación más prolongado en el caso de pacientes que han ingerido bombas de tiempo tóxicas.

Durante la *fase tóxica,* que es el intervalo entre el comienzo de la intoxicación y sus efectos más intensos, el tratamiento se basa más bien en datos clínicos y de laboratorio. *Los efectos tras una sobredosis suelen comenzar antes, alcanzar el máximo más tarde, y durar más que los respectivos tiempos observados después de una dosis terapéutica.* El perfil farmacocinético publicado en textos de consulta como *Physician Desk Reference* (PDR) suelen ser distintos de los datos del perfil farmacocinético en casos de sobredosis. La prioridad absoluta incluye maniobras de reanimación y estabilización. En pacientes sintomáticos se debe canalizar un acceso venoso, medir la saturación de oxígeno en sangre, realizar monitorización cardiaca y observación continua. Se solicitan estudios de laboratorio, ECG y rayos X. Se considera la administración IV de solución glucosada (salvo que se corrobore la normalidad de la concentración sérica), y administrar naloxona y tiamina en personas con alteraciones del estado mental, en particular las que están en coma o tienen convulsiones. De igual forma, hay que considerar maniobras de descontaminación, pero es poco probable que sean eficaces en esta fase, en comparación con lo que se obtiene en la fase pretóxica.

Las medidas que aceleran la eliminación de los tóxicos pueden acortar la duración y la gravedad de la fase tóxica. Sin embargo, conllevan algunos riesgos que es necesario comparar contra sus posibles beneficios. Por lo común, un requisito previo es la certeza diagnóstica (por lo regular, confirmación de datos de laboratorio). La eliminación de algunos tóxicos como la teofilina o la carbamazepina muestra aceleración con la diálisis intestinal, con dosis repetidas de carbón vegetal activado (consúltese "Carbón vegetal activado en dosis múltiples", adelante). La alcalinización de la orina puede acelerar la eliminación de salicilatos y unos cuantos tóxicos más. La administración de quelantes intensifica la eliminación de determinados metales. Los métodos de eliminación extracorporales son eficaces en el caso de muchas sustancias tóxicas, pero su costo y riesgos hacen que su empleo sea razonable sólo en pacientes con mal pronóstico en ausencia de otras alternativas.

En la *fase de resolución* se continúa el tratamiento complementario y la monitorización hasta que se resuelva la clínica, normalicen los datos de laboratorio y trazos ECG. Las sustancias químicas se eliminan más pronto de la sangre que de los tejidos, razón por la cual sus concentraciones suelen ser menores que las observadas en algunos órganos en esta fase; una vez más, tal vez no guarden relación con el cuadro de toxicidad. Dicha referencia se observa sobre todo cuando se utilizan métodos de eliminación extracorporales. La redistribución de la sustancia tóxica al ser expulsada de los tejidos puede originar un incremento de rebote en la concentración sanguínea después de terminados estos métodos (p. ej., litio). Si un metabolito es el que origina los efectos tóxicos, será necesario el tratamiento ininterrumpido, incluso sin que existan efectos tóxicos clínicos ni anomalías en los estudios de laboratorio.

CUADRO 450-3 Aspectos básicos del tratamiento de intoxicaciones

Tratamiento complementario	
Protección de vía aérea	Tratamiento de convulsiones
Oxigenación/ventilación	Corrección de anomalías de la temperatura
Tratamiento de arritmias	Corrección de alteraciones metabólicas
Tratamiento hemodinámico	Prevención de complicaciones secundarias
Formas de evitar que persista la absorción del tóxico	
Descontaminación de tubo digestivo	Descontaminación de otros sitios
Lavado gástrico	Descontaminación de ojos
Uso de carbón vegetal activado	Descontaminación de la piel
Lavado intestinal completo	Evacuación de cavidades corporales
Dilución	
Extracción por endoscopia/cirugía	
Aceleración de la eliminación del tóxico	
Administración de múltiples dosis de carbón vegetal activado	Eliminación extracorporal
Modificación del pH de orina	Hemodiálisis
Quelación	Hemoperfusión
	Hemofiltración
	Plasmaféresis
	Exanguinotransfusión
	Oxigenación hiperbárica
Administración de antídotos	
Neutralización por medio de anticuerpos	Antagonismo metabólico
Neutralización por unión química	Antagonismo fisiológico
Prevención de nuevas exposiciones	
Enseñanza de adultos	Notificación de organismos reguladores
Recipientes a prueba de niños	Envío a consulta psiquiátrica

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

Con este tipo de medidas se busca conservar la homeostasis fisiológica hasta lograr la destoxicación, así como evitar y combatir las complicaciones secundarias como broncoaspiración, úlceras de decúbito, edema cerebral y pulmonar, neumonía, rabdomiólisis, insuficiencia renal, septicemia, enfermedad tromboembólica, coagulopatía y falla multiorgánica causada por hipoxemia o estado de choque.

Conviene internar al paciente en una unidad de cuidados intensivos para seguimiento en los casos siguientes: intoxicaciones graves (coma, depresión respiratoria, hipotensión, alteraciones de la conducción cardiaca, arritmias, hipotermia o hipertermia, convulsiones); individuos que necesitan vigilancia estrecha y requieran de antídotos o medidas para acelerar la eliminación; pacientes que muestran deterioro clínico progresivo y los que tienen comorbilidad subyacente notable. Los sujetos con toxicidad leve o moderada pueden tratarse en un servicio médico general, en una unidad de atención intermedia o en el área de observación del servicio de urgencias, según la duración prevista y el nivel de vigilancia necesarios (observación clínica intermitente en comparación con la observación continua, vigilancia cardiaca y respiratoria). Los sujetos que han intentado suicidarse necesitan observación continua y medidas para evitar lesiones autoinfligidas, hasta que dejen de ser considerados como suicidas.

Apoyo respiratorio La intubación orotraqueal para proteger de la broncoaspiración de contenido del tubo digestivo es importancia capital en individuos con depresión del SNC o convulsiones, pues esta complicación puede empeorar las cifras de morbilidad y mortalidad. La ventilación mecánica es necesaria en sujetos con depresión respiratoria o hipoxemia y para facilitar la sedación o la parálisis terapéutica de pacientes, y así evitar o combatir la hipertermia, la acidosis y la rabdomiólisis que se acompaña de hiperactividad neuromuscular. La valoración clínica de la función respiratoria puede ser inexacta; por esa razón, la necesidad de oxigenación y ventilación se conoce mejor por medio de la oximetría continua de pulsos o por gasometría arterial. El reflejo nauseoso no es un indicador fiable de la necesidad de intubación. La persona con depresión del SNC puede conservar la permeabilidad de la vía aérea mientras está en fase de estimulación, pero no si se deja de estimular. Por lo común, el edema pulmonar farmacoinducido es de origen no cardiaco, aunque la depresión profunda de SNC y las irregularidades de la conducción cardiaca sugieran lo contrario. Se necesita a veces medir la presión de la arteria pulmonar para definir la causa y orientar las medidas terapéuticas apropiadas. Pueden ser adecuadas en el caso de insuficiencia respiratoria intensa pero reversible, las técnicas extracorpóreas (oxigenación por membrana extracorpórea, perfusión venoarterial, derivación cardiopulmonar) y ventilación parcial líquida (con perfluorocarbono).

Medidas cardiovasculares Conservar la perfusión normal de tejidos es un elemento crítico para la recuperación completa una vez que se eliminó el agente nocivo. La ecocardiografía portátil dirigida o la medición de la CVP pueden ayudar a priorizar las estrategias terapéuticas. Si la hipotensión no mejora con la expansión volumétrica, se puede necesitar la administración de norepinefrina, epinefrina o dopamina en grandes dosis. Hay que considerar el uso del balón de contrapulsación intraaórtico y las técnicas de perfusión venoarteriales o cardiopulmonares en el caso de insuficiencia cardiaca grave pero reversible. En los pacientes que recuperan de manera espontánea la circulación tras maniobras de resucitación por paro cardiorrespiratorio en el contexto de la intoxicación, habrá que utilizar la hipotermia terapéutica de acuerdo con las indicaciones del protocolo. Las bradiarritmias que acompañan a la hipotensión, en general, deben tratarse como se describió en los **capítulos 239 y 240**. Pueden ser eficaces el glucagón, calcio e insulina a altas dosis en solución glucosada en el caso de intoxicación por β-antagonistas y de conductos del calcio. La administración de anticuerpos puede estar indicada en la intoxicación por glucósidos cardiacos.

La taquicardia supraventricular que acompaña a la hipertensión y la excitación del SNC casi siempre se origina por fármacos que ocasionan excitación fisiológica generalizada (cuadro 450-1). Casi todos los casos son leves o de intensidad moderada y sólo necesitan observación o el uso de sedantes inespecíficos como una benzodiacepina. En casos graves o con inestabilidad hemodinámica, dolor retroesternal o signos ECG de isquemia, están indicadas medidas específicas. Si el problema se produjo por hiperactividad simpática, una de las prioridades será la administración de benzodiacepinas. El tratamiento adicional mediante combinación de un α y β-antagonista (labetalol), un antagonista de conductos del calcio (verapamilo o diltiacem) o una combinación de un β-antagonista y un vasodilatador (esmolol y nitroprusiato). En ocasiones es adecuada la administración de un bloqueador α-adrenérgico (fentolamina). Si el origen del problema es la intoxicación con un anticolinérgico suele ser eficaz la fisostigmina. Por lo regular, la taquicardia supraventricular sin hipertensión es consecuencia de vasodilatación e hipovolemia, y mejora con la administración de fluidos.

En el caso de taquiarritmias ventriculares causadas por antidepresivos tricíclicos y otros fármacos con actividad en la membrana (cuadro 450-1) está indicado el bicarbonato sódico, en tanto que los antiarrítmicos de clases IA, IC y III están contraindicados por poseer efectos electrofisiológicos similares. Desde el punto de vista histórico, la lidocaína y el difenilhidantoinato son seguros en el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares de cualquier origen, pero en primer lugar hay que considerar el uso de bicarbonato de sodio contra cualquier arritmia ventricular sospechada que tenga un origen toxicológico. La administración de emulsiones lipídicas intravenosas ha demostrado ser beneficiosa para el tratamiento de arritmias e inestabilidad hemodinámica secundarias a fármacos con actividad de membrana. Los β-antagonistas a veces son peligrosos si la arritmia proviene de hiperactividad simpática. El sulfato de magnesio y la sobreestimulación cardiaca (por medio de isoproterenol o un marcapasos) pueden ser útiles en pacientes con taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade des pointes*) y prolongación del intervalo QT. Habrá que pensar en el uso de magnesio y anticuerpos anti-digoxina en pacientes con intoxicación grave por glucósidos cardiacos. A veces es preciso un registro ECG invasivo (esofágico o intracardiaco) para identificar el origen (ventricular o supraventricular) de taquicardias con complejos anchos **(cap. 241)**. No obstante, si la persona muestra estabilidad hemodinámica es razonable observarla simplemente y no administrar otro fármaco que pueda ser proarrítmico. Las arritmias pueden ser resistentes a fármacos hasta la corrección de trastornos primarios de tipo acidobásico, electrolíticos, de oxigenación y alteraciones térmicas.

Tratamiento para trastornos del SNC La hiperactividad neuromuscular y las convulsiones pueden ocasionar hipertermia, acidosis láctica y rabdomiólisis; es necesario tratarlas con medidas intensivas. Las convulsiones ocasionadas por la estimulación excesiva de los receptores catecolamínicos (intoxicación por simpaticomiméticos o alucinógenos y abstinencia de drogas) y la menor actividad de receptores de GABA (intoxicación por isoniacidas) o glicina (estricnismo) se tratan mejor con fármacos que intensifican la actividad del GABA, como benzodiacepinas o barbitúricos. Los dos tipos de fármacos actúan por mecanismos un poco diferentes (los primeros por incremento en la frecuencia vía modulación alostérica en el receptor, y los segundos prolongan la duración de apertura de los conductos del cloruro en respuesta al GABA), razón por la cual la administración simultánea de ambos puede ser eficaz si su uso por separado no lo es. Las convulsiones por isoniacida que inhibe la síntesis de GABA en varias fases al interferir en la acción del cofactor piridoxina (vitamina B_6), obligan a veces a usar dosis elevadas de piridoxina complementaria. Las convulsiones que son consecuencia de desestabilización de membrana (intoxicación por β-antagonista o antidepresivos tricíclicos) requieren el uso de intensificadores de GABA (en primer lugar, benzodiacepinas y en segundo lugar barbitúricos). En convulsiones de origen tóxico está contraindicado el difenilhidantoinato: datos obtenidos de animales y seres humanos indican un pronóstico peor después de la dosis inicial de difenilhidantoinato, en particular en casos de sobredosis de teofilina. En casos de intoxicaciones con efectos dopaminérgicos centrales (metanfetamina, fenciclidinas) que se manifiestan como sintomatología psicótica, pueden ser útiles antagonistas de receptor dopaminérgico como el haloperidol o la ziprasidona. En la intoxicación por anticolinérgicos y cianuro se necesita a veces el uso de antídotos específicos. En el tratamiento de las convulsiones que son consecuencia de isquemia o edema cerebral o de alteraciones metabólicas, se debe incluir la corrección de la causa primaria. En casos refractarios está indicada la parálisis neuromuscular terapéutica. Se requiere monitorización electroencefalográfica y el tratamiento ininterrumpido de las convulsiones para evitar daño neurológico permanente. Se puede tratar con ciproheptadina la supraestimulación de receptores serotoninérgicos del síndrome serotoninérgico.

Otras medidas Hay que tratar con las medidas habituales, casos extremos de temperatura, alteraciones metabólicas, disfunciones hepática y renal, además de complicaciones secundarias.

FORMAS DE EVITAR LA ABSORCIÓN DE LOS TÓXICOS

Descontaminación del tubo digestivo La decisión de descontaminar el tubo digestivo y la técnica dependen del tiempo transcurrido desde la ingesta de la sustancia nociva; de la toxicidad existente y predecible del producto ingerido; la disponibilidad, eficacia y contraindicaciones del método y la naturaleza, intensidad y el riesgo de complicaciones. La eficacia de todos los métodos de descontaminación disminuye con el paso del tiempo, y no hay datos suficientes a favor o en contra de un efecto beneficioso si se utilizan después de transcurrida 1 hora de su ingestión. El lapso promedio desde la ingestión hasta el momento en que acude la víctima para su atención y tratamiento es >1 h en el caso de niños y >3 h en los adultos. Casi todos los pacientes se recuperan sin problemas de la intoxicación, sólo con el tratamiento complementario adecuado, pero el proceso se puede prolongar si surgen complicaciones de la descontaminación del tubo digestivo, en particular la broncoaspiración. Por tanto, la técnica gastrointestinal mencionada debe realizarse de forma selectiva y no de forma ordinaria en el tratamiento de sobredosis. Es totalmente innecesaria si la toxicidad predecible es mínima o si el tiempo de la máxima toxicidad esperada terminó sin que se produjera efecto significativo alguno.

El *carbón vegetal activado* tiene eficacia similar o mayor; tiene menos contraindicaciones y complicaciones, genera menor rechazo y es menos invasivo que el uso de la ipecacuana o el lavado gástrico. Por tales razones, es el método de elección para la descontaminación de tubo digestivo en casi todas las ocasiones. La administración de carbón vegetal activado (en agua) se administra por VO con una taza, cánula o sonda nasogástrica de pequeño calibre. La dosis recomendada, en general, es de 1 g/kg de peso corporal por comodidad posológica, aunque estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el carbón vegetal adsorbe ≥90% de casi todas las sustancias en el estómago si se administra en una cantidad que sea 10 veces el peso de dichas sustancias. Se puede mejorar el sabor de la suspensión al agregar un edulcorante (sorbitol) o un saborizante (jarabe de cereza, chocolate o cola) a la suspensión. El carbón vegetal adsorbe tóxicos en el interior del intestino y permite al complejo carbón/toxina ser eliminado con las heces. El carbón vegetal no adsorbe muy bien las sustancias químicas con carga eléctrica (ionizadas) como ácidos minerales, álcalis y sales fuertemente disociadas de cianuro, fluoruro, hierro, litio y otros compuestos inorgánicos. Estudios en animales y voluntarios humanos muestran que el carbón vegetal disminuye, en promedio, el 73% de la absorción de sustancias ingeridas si se administra 5 min después de haber sido ingeridas; 51% a los 30 min y 36% a los 60 min. Por lo anterior, el carbón vegetal administrado antes de llegar la víctima al hospital mejora los potenciales beneficios clínicos. Los efectos secundarios del carbón vegetal incluyen náuseas, vómitos y diarrea o estreñimiento. El carbón vegetal también puede evitar la absorción de fármacos terapéuticos administrados por VO. Las complicaciones incluyen la obstrucción mecánica de la vía respiratoria, la broncoaspiración, el vómito y la obstrucción o infarto intestinales causados por el carbón espesado. Este producto no se recomienda para pacientes que han ingerido sustancias corrosivas porque oculta los hallazgos endoscópicos.

Se considera la necesidad de *lavado gástrico* en el caso de tóxicos que pueden ser mortales y que no pueden tratarse de forma eficaz con otras medidas como descontaminación, eliminación o antídotos (como la colquicina). El lavado gástrico se realiza por la administración seriada y la aspiración, en promedio, de 5 mL de solución/kg de peso corporal a través de una sonda orogástrica calibre 40F (para los niños, calibre 28F). Salvo en los lactantes, en los que se recomienda solución salina normal, es aceptable el agua potable corriente. Se coloca al paciente en posición de Trendelenburg y decúbito lateral izquierdo para evitar la broncoaspiración (incluso si tiene colocado un tubo endotraqueal). El lavado disminuye la porción de la sustancia ingerida, en un promedio de 52% si se realiza en término de 5 min de haber ingerido el producto tóxico; 26% si se realiza a los 30 min, y 16% si se realiza a los 60 min. Solo se consiguen recuperar cantidades considerables de la sustancia tóxica ingerida en <10% de los pacientes. La broncoaspiración es una complicación común (aparece hasta en 10% de los pacientes), en especial si el lavado se realiza de forma incorrecta. En cerca de 1% de los pacientes surgen complicaciones graves (perforación de esófago y estómago; colocación errónea del tubo en la tráquea). Por tales razones, el médico personalmente debería colocar la sonda de lavado y confirmar su ubicación; además, el paciente debe colaborar durante todo este método. El lavado gástrico está contraindicado en caso de ingesta de productos corrosivos o destilados de petróleo, por el riesgo de perforación gastroesofágica y neumonitis por aspiración. También está contraindicado en pacientes en que hay deterioro de vías respiratorias sin protección, y aquellos con mayor riesgo de hemorragia o perforación por patología gastroesofágica o cirugía reciente. Por último, el lavado gástrico está absolutamente contraindicado en pacientes agresivos o en quienes lo rechazan, dado que muchas de las complicaciones publicadas ocurrieron cuando el paciente se resistió a tal método.

Alguna vez el *jarabe de ipecacuana*, producto emetógeno, fue el fármaco más utilizado para descontaminación, pero en la actualidad no tiene utilidad alguna entre las medidas contra las intoxicaciones. Incluso la American Academy of Pediatrics (por costumbre los partidarios más decididos del uso de esta sustancia) publicó en 2003 una declaración normativa que recomendaba no utilizar más tal sustancia en el tratamiento de intoxicaciones. El uso crónico de ipecacuana (como en el caso de pacientes con anorexia nerviosa o bulimia), se ha asociado con el desarrollo de alteraciones hidroelectrolíticas, toxicidad cardiaca y miopatías.

El *lavado intestinal completo* se realiza al administrar una solución de limpieza que contenga electrólitos y polietilenglicol por VO o por sonda gástrica, a una velocidad de 2 L/h (0.5 L/h en niños), hasta que el material que salga por el recto sea transparente. El paciente debe estar en posición sedente. Aunque la evidencia es escasa, en estudios hechos en voluntarios el lavado intestinal completo parece tener la misma eficacia que otras técnicas de descontaminación. Este método es más adecuado para pacientes que han ingerido cuerpos extraños, drogas ilícitas en paquetes y agentes que son escasamente adsorbidos por el carbón vegetal activado (como metales pesados). Sin embargo, está contraindicado en sujetos con obstrucción intestinal, íleo adinámico, inestabilidad hemodinámica y vías respiratorias no protegidas.

Los *laxantes* son sales (fosfato disódico, citrato y sulfato de magnesio, sulfato de sodio) o sacáridos (manitol, sorbitol) que históricamente se administraron junto con el carbón activado para inducir la evacuación rectal del contenido gastrointestinal. No obstante, ningún dato en animales, voluntarios o estudios clínicos ha demostrado beneficio alguno en la descontaminación. Entre los efectos secundarios están cólicos abdominales, náuseas y a veces vómitos. Las complicaciones de la administración repetida incluyen graves alteraciones electrolíticas y diarrea intensa. Los laxantes están contraindicados en pacientes que han ingerido sustancias corrosivas y aquellos con diarrea previamente conocida. Los laxantes a base de magnesio no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal.

La *dilución* (p. ej., agua potable, otro líquido claro o leche en volumen de 5 mL/kg) se recomienda sólo tras la ingesta de sustancias corrosivas (ácidos, álcalis). Puede incrementar la rapidez de disolución (y con ello aumentar la absorción) del contenido de cápsulas, comprimidos y otros sólidos por VO; es mejor *no* utilizarla en tales circunstancias.

La *extracción de tóxicos por endoscopia o cirugía* puede ser útil en situaciones excepcionales, como la ingestión de un cuerpo extraño potencialmente tóxico y que no avanza por el tubo digestivo; una cantidad letal de un metal pesado (arsénico, hierro, mercurio, talio), o agentes que se unen hasta formar concreciones o bezoares estomacales (metales pesados, litio, salicilatos, preparados de liberación sostenida). Las personas que presentan efectos tóxicos por la fuga de cocaína de paquetes ingeridos necesitan intervención quirúrgica inmediata.

Descontaminación de otros sitios El tratamiento inicial en exposiciones tópicas (a excepción de todos los metales alcalinos, óxido de calcio y fósforo), es el lavado inmediato con abundante agua, solución salina u otro líquido limpio disponible y potable. Se prefiere la solución salina para el lavado ocular. Es mejor para la descontaminación de la piel un triple lavado (agua, jabón y agua). Las exposiciones por inhalación deben tratarse con aire fresco u oxígeno. La eliminación de líquidos de cavidades corporales como la vagina o el recto se realiza mejor con lavado. Es importante extraer de forma manual y preferiblemente bajo visualización directa todos los sólidos (paquetes de drogas, comprimidos).

ACELERACIÓN DE LA ELIMINACIÓN DE TÓXICOS

Aunque la eliminación de casi todos los tóxicos puede acelerarse por medio de intervenciones terapéuticas, suele ser más teórico que práctico el beneficio en la eficacia farmacocinética (eliminación de una droga con una rapidez mayor de la que se logra por eliminación intrínseca), o beneficio clínico (menor duración de los efectos tóxicos o mejoría de los resultados) de dichas intervenciones. Partiendo de esta base, la decisión de utilizar dichas técnicas, debe fundamentarse en la toxicidad real o predecible y la posible eficacia, costo y riesgos de tales medidas.

Carbón vegetal activado en dosis múltiples La administración oral de carbón vegetal activado en dosis repetidas acelera la eliminación de sustancias que se han absorbido al unirse a ellas dentro del intestino y así ser excretadas en la bilis, secretadas por células gastrointestinales o ser objeto de difusión pasiva hacia la luz del intestino (*absorción inversa* o *exorción enterocapilar*). En general, se recomienda el uso de dosis de 0.5 a 1 g/kg cada 2 a 4 h, ajustando a la baja para evitar el reflujo en pacientes con disminución de la motilidad intestinal. La eficacia farmacocinética se acerca a la de la hemodiálisis en el caso de algunos productos (como el fenobarbital o la teofilina). Hay que pensar en la administración de tratamiento múltiple solamente en el caso de determinados fármacos (teofilina, fenobarbital, carbamazepina, dapsona o quinina). Las complicaciones incluyen la obstrucción intestinal, la pseudoobstrucción y el infarto intestinal no oclusivo en sujetos con hipomotilidad intestinal. Debido a potenciales alteraciones hidroelectrolíticas, están absolutamente contraindicados el sorbitol y otros laxantes si se administra carbón vegetal activado en dosis múltiples.

Alcalinización de la orina El atrapamiento de iones al modificar el pH de la orina evita a veces que se reabsorban tóxicos en los riñones, que son excretados por la filtración glomerular y la secreción tubular activa. Las membranas son más permeables a moléculas no ionizadas que a sus equivalentes ionizados, razón por la cual los tóxicos ácidos (pK_a bajo) son ionizados y atrapados en la orina alcalina, en tanto que los básicos son ionizados y atrapados en orina ácida. La alcalinización de la orina (pH ≥7.5 y diuresis de 3-6 mL/kg por hora con la adición de bicarbonato de sodio a una solución IV), acelera la excreción de herbicidas a base de ácido clorofenoxiacético, cloropropamida, diflunisal, floruros, metotrexato, fenobarbital, sulfonamidas y salicilatos. Entre las contraindicaciones están insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal y edema cerebral. Es importante la monitorización del equilibrio ácido-base y de parámetros hidroelectrolíticos. La acidificación de la diuresis puede tener sentido teórico en el caso de algunas sobredosis (anfetaminas), pero *nunca* está indicada y puede ser potencialmente dañina.

Eliminación extracorporal Por medio de hemodiálisis, hemoperfusión con carbón vegetal activado o resinas, hemofiltración, plasmaféresis y exanguinotransfusión, es posible eliminar cualquier toxina del torrente sanguíneo. Los productos más fácilmente dializables tienen una masa molecular pequeña (<500 Da), mayor hidrosolubilidad, poca unión a proteínas, volúmenes pequeños de distribución (<1 L/kg), eliminación prolongada (semivida larga) y mayor tasa de aclaramiento por diálisis en relación con la eliminación corporal total. El peso molecular, la hidrosolubilidad y la unión a proteínas no limitan la eficacia de otras formas de eliminación extracorporal.

Hay que considerar el uso de la diálisis en casos de intoxicación grave por carbamazepina, etilenglicol, alcohol isopropílico, litio, metanol, teofilina, salicilatos y valproato. Aunque la hemoperfusión puede ser más eficaz para eliminar algunos de los tóxicos mencionados, no corrige las alteraciones acidobásicas y de electrólitos coexistentes; muchos hospitales ya no disponen de cartuchos para hemoperfusión. Por fortuna, los progresos recientes en la tecnología de hemodiálisis han hecho que tenga la misma eficacia que la hemoperfusión para eliminar tóxicos como cafeína, carbamazepina y teofilina. Las dos técnicas necesitan de acceso venoso central y el uso de anticoagulantes sistémicos, y a veces causan hipotensión transitoria. La hemoperfusión también ocasiona hemólisis, hipocalcemia y trombocitopenia. La diálisis peritoneal y la exanguinotransfusión son menos eficaces, pero se puede recurrir a ellas si no se puede disponer de otros métodos, están contraindicados o son técnicamente difíciles (p. ej., en lactantes). La exanguinotransfusión puede estar indicada en el tratamiento de hemólisis grave inducida por arsina o clorato sódico, metahemoglobinemia y sulfohemoglobinemia. Aunque la hemofiltración acelera la eliminación de los aminoglucósidos, la vancomicina y complejos de metal-quelatos, aún no se ha definido la utilidad de la hemofiltración y la plasmaféresis en el tratamiento de intoxicaciones.

Entre los sujetos elegibles para técnicas de eliminación extracorporal están aquellos con toxicidad grave con mala evolución a pesar de tratamiento complementario intensivo; individuos con efectos tóxicos prolongados, irreversibles o mortales; los que tienen concentraciones peligrosas de toxinas en sangre, los que por insuficiencia hepática o renal no poseen la capacidad de autodetoxicación, y aquellos con cuadros graves primarios o complicaciones que afectarán de manera diversa la recuperación.

Otras técnicas La eliminación de metales pesados se acelera por quelación y la del monóxido de carbono por medio de oxígeno hiperbárico.

ADMINISTRACIÓN DE ANTÍDOTOS

Los antídotos antagonizan los efectos tóxicos al neutralizarlos (como el caso de las reacciones de anticuerpo-antígeno, quelación, unión química) o al antagonizar sus efectos fisiológicos (como la inducción de la actividad contraria en el sistema nervioso; aporte de un sustrato metabólico o receptor competitivo). La lista de tóxicos o situaciones en que cabe el uso de antídotos específicos incluye: paracetamol, fármacos anticolinérgicos, anticoagulantes, benzodiacepinas, β-antagonistas o de conductos del calcio, monóxido de carbono, glucósidos cardiacos, fármacos colinérgicos, cianuro, reacciones distónicas farmacoinducidas, etilenglicol, fluoruro, metales pesados, productos hipoglucemiantes, isoniazida, fármacos con actividad de membrana, metahemoglobinemia, opioides, simpaticomiméticos y diversos venenos. Se ha demostrado que la emulsión de lípidos por vía IV constituye un antídoto eficaz contra intoxicaciones por diversos anestésicos y fármacos con actividad de membrana (p. ej., antidepresivos tricíclicos), pero su mecanismo beneficioso está aún en fase de investigación. Los antídotos disminuyen de forma considerable las cifras de morbilidad y mortalidad, pero pueden ser tóxicos si se utilizan de manera inapropiada. Su uso seguro obliga a la identificación exacta de la intoxicación o el síndrome específico, razón por la cual los detalles de la administración de tales sustancias se exponen con los trastornos en los cuales están indicados **(cuadro 450-4)**.

FORMAS DE EVITAR NUEVAS EXPOSICIONES

La intoxicación es un trastorno evitable. Por desgracia, algunos adultos y niños se encuentran predispuestos a intoxicaciones y las recidivas son frecuentes. La intoxicación involuntaria por múltiples fármacos es frecuente, en especial en adultos con retrasos del desarrollo, en la población cada vez mayor de pacientes geriátricos que reciben un gran número de fármacos, y en adolescentes y adultos jóvenes que experimentan con fármacos con fines recreativos. Se debe instruir a los adultos tras exposición involuntaria en lo referente al empleo adecuado de fármacos y sustancias químicas (cumpliendo con las instrucciones del fabricante). Pacientes con alteraciones cognitivas pueden requerir ayuda para la administración de sus medicamentos. Los errores en la dosificación por parte del personal sanitario obligan a veces a esfuerzos educativos. Hay que orientar a los pacientes para que eviten circunstancias que terminen en la exposición o intoxicación por alguna sustancia química. Los organismos y departamentos sanitarios apropiados (p. ej., *Occupational Health and Safety Administration* [OSHA]) deben ser notificados en casos de exposición ambiental o laboral. La mejor estrategia en niños de corta edad y en individuos que ingirieron de forma intencional dosis excesivas (daño personal deliberado o intento de suicidio) es limitar su acceso a los tóxicos. En hogares donde viven niños o están de visita, hay que dejar fuera de su alcance o guardar en gabinetes con llave o a prueba de niños, bebidas alcohólicas, fármacos, productos de limpieza caseros (para automotores, de limpieza, combustibles, productos de cuidado de mascotas y de limpieza corporal); plantas no comestibles y vitaminas. Es importante la valoración y el seguimiento psiquiátrico de sujetos deprimidos o psicóticos. Se les suministrarán recetas con un abastecimiento limitado de medicamentos y un número preciso de reposiciones, y habrá que vigilarlos para que cumplan las órdenes médicas de adherencia y cumplimiento del tratamiento.

SÍNDROMES TÓXICOS E INTOXICACIONES ESPECÍFICAS

El cuadro 450-4 resume la fisiopatología, los signos clínicos y el tratamiento de toxidromos e intoxicaciones frecuentes, que ocasionan efectos que pueden ser mortales o exigen intervenciones terapéuticas peculiares. En estos casos, el tratamiento incluirá la atención a los principios generales expuestos en párrafos anteriores, y en particular, el tratamiento complementario. Las intoxicaciones no incluidas en este capítulo se exponen en textos especializados.

En los capítulos 445 a 447 se señalan los datos pertinentes a intoxicación por alcohol, cocaína, alucinógenos y opioides, así como el síndrome de abstinencia de alcohol y opioides; en el capítulo 448, la adicción a nicotina; intoxicación por acetaminofeno, capítulo 333; síndrome neuroléptico maligno, capítulo 427; e intoxicación por metales pesados, capítulo 449.

■ CONSIDERACIONES GLOBALES

Los riesgos de intoxicación en Estados Unidos y en todo el mundo están en transición. Los patrones de viajes, la inmigración y el comercio digital siempre deben considerarse en los pacientes con sospecha de intoxicación o sobredosis sin una causa clara. Es posible que los inmigrantes de varios países tengan una intoxicación subyacente por diversos metales del trabajo o el ambiente del sitio donde vivían antes; los remedios herbolarios, alimentos y cosméticos provenientes del extranjero pueden estar contaminados con metales, plantas tóxicas u otros contaminantes farmacéuticos; las nuevas drogas de abuso originadas en una parte del mundo circulan con rapidez por la facilidad que ahora aporta Internet. En ocasiones es pertinente ampliar la anamnesis, obtener la ayuda de especialistas médicos internaciones y solicitar exámenes de laboratorio ampliados.

CUADRO 450-4 Signos fisiopatológicos y tratamiento de síndromes tóxicos de intoxicaciones específicas

ESTADO FISIOLÓGICO, CAUSAS	EJEMPLOS	MECANISMO DE ACCIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS
Estimulación				
Productos simpáticos[a]				
Simpaticomiméticos	Agonistas α_1-adrenérgicos (descongestivos); fenilefrina, fenilpropanolamina Agonistas β_2-adrenérgicos (broncodilatadores): albuterol, terbutalina Agonistas adrenérgicos inespecíficos: anfetaminas, cocaína, efedrina	Estimulación directa o indirecta de receptores simpáticos centrales y periféricos (al inducir la liberación o inhibir la recaptación de noradrenalina y a veces de dopamina)	Estimulación fisiológica (cuadro 450-2). Surge a veces bradicardia refleja con agonistas α_1 selectivos; los β-agonistas originan hipotensión e hipopotasemia	La fentolamina, un antagonista no selectivo del receptor α_1-adrenérgico, utilizado contra la hipertensión intensa por antagonistas α_1-adrenérgicos; el propranolol, un β-antagonista no selectivo contra la hipotensión y la taquicardia causada por β_2 agonistas; puede ser labetalol, β antagonista con actividad de α-bloqueo o fentolamina con esmolol, metoprolol u otro β antagonista cardioselectivo contra hipertensión con taquicardia causada por fármacos no selectivos (β antagonistas, si se utilizan solos, exacerban la hipertensión y el vasoespasmo causados por α-estimulación no antagonizada); benzodiacepinas; propofol
Alcaloides del cornezuelo	Ergotamina, metisergida, bromocriptina, pergolida	Estimulación e inhibición de los receptores serotoninérgicos y α-adrenérgicos; estimulación de los receptores dopamínicos	Estimulación fisiológica (cuadro 450-2); hormigueo; vasoespasmo con isquemia de extremidades (aislada o generalizada); del miocardio o cerebral que evoluciona hasta llegar a la gangrena o el infarto. También a veces surgen hipotensión, bradicardia y movimientos involuntarios	Nitroprusiato nitroglicerina contra el vasoespasmo intenso; prazosina (α_1 antagonista), captopril, nifedipino y ciproheptadina (antagonista del receptor serotonínico) contra isquemia leve o moderada de extremidades; antagonistas del receptor dopamínico (antipsicótico) contra alucinaciones y trastornos cinéticos
Metilxantinas	Cafeína, teofilina	Inhibición de la síntesis de la adenosina y el antagonismo del receptor de la misma; estimulación de la liberación de adrenalina y noradrenalina; inhibición de la fosfodiesterasa que origina una mayor concentración intracelular de adenosina cíclica y de monofosfato de guanosina	Estimulación fisiológica (cuadro 450-2); síntomas intensos del aparato digestivo y efectos β-agonistas (consúltese antes). Surgen efectos tóxicos con concentraciones menores del fármaco en intoxicación crónica, en comparación con lo observado en la intoxicación aguda	Propranolol, un β antagonista no selectivo contra la taquicardia con hipotensión; cualquier β-bloqueador contra la taquicardia supraventricular o ventricular sin hipotensión; se intensifica la eliminación con dosis múltiples de carbón vegetal, con hemoperfusión y hemodiálisis. Entre las indicaciones para hemoperfusión o hemodiálisis están inestabilidad de signos vitales, convulsiones y concentración de teofilina de 80-100 μg/mL después de una sobredosis aguda y 40-60 μg/mL en caso de exposición crónica
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Fenelzina, tranilcipromina, selegilina	La inhibición de la monoaminooxidasa origina disminución del metabolismo de catecolaminas endógenas y de fármacos simpaticomiméticos exógenos	Estimulación fisiológica progresiva retrasada o lenta (cuadro 450-2); en casos graves hipotensión y bradicardia terminales	Fármacos de acción corta (como el nitroprusiato, el esmolol) contra la hipertensión y la taquicardia intensas; simpaticomiméticos de acción directa (como la norepinefrina, epinefrina) contra la hipotensión y la bradicardia
Anticolinérgicos				
Antihistamínicos	Difenhidramina, doxilamina, pirilamina	Inhibición de los receptores colinérgicos muscarínicos parasimpáticos centrales y posganglionares. En dosis grandes, la amantadina, la fenilhidramina, la orfenadrina, las fenotiazinas y los antidepresivos tricíclicos muestran actividad no anticolinérgica adicional (véase adelante)	Estimulación fisiológica (cuadro 450-2); sequedad cutánea y de mucosas; disminución de ruidos intestinales, hiperemia y retención urinaria; actividad mioclónica y de pellizcamiento. Los efectos centrales pueden surgir sin disfunción autonómica significativa	Fisostigmina, inhibidor de acetilcolinesterasa (véase adelante) contra el delirio, las alucinaciones y la hiperactividad neuromuscular. Entre las contraindicaciones están el asma y efectos tóxicos no anticolinérgicos en aparato cardiovascular (p. ej., irregularidades de la conducción cardiaca, hipotensión y arritmias ventriculares)
Antipsicóticos	Cloropromazina, olanzapina, quetiapina, tioridazina	Inhibición de receptores α-adrenérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y serotonérgicos. Algunos fármacos inhiben también los conductos del sodio, potasio y calcio	Depresión fisiológica (cuadro 450-2), miosis, efectos anticolinérgicos (consúltense antes), reacciones extrapiramidales (véase más adelante), taquicardia	El bicarbonato de sodio contra las taquiarritmias ventriculares ocasiona prolongación de QRS; magnesio, isoproterenol y estimulación suprafisiológica contra la taquicardia polimorfa. No usar los antiarrítmicos de clases IA, IC y III
Alcaloides de la belladona	Atropina, hiosciamina, escopolamina	Inhibición de los receptores colinérgicos muscarínicos parasimpáticos centrales y posganglionares	Estimulación fisiológica (cuadro 450-2); sequedad de piel y mucosas; apagamiento de ruidos intestinales, hiperemia y retención de orina, actividad mioclónica y de pellizcamiento. Pueden surgir efectos centrales sin disfunción autonómica significativa	Fisostigmina, inhibidor de acetilcolinesterasa (véase adelante), contra el delirio, las alucinaciones y la hiperactividad neuromuscular. Entre las contraindicaciones están el asma y efectos tóxicos no anticolinérgicos del aparato cardiovascular (como alteraciones de la conducción cardiaca, hipotensión y arritmias ventriculares)

(*continúa*)

CUADRO 450-4 Signos fisiopatológicos y tratamiento de síndromes tóxicos de intoxicaciones específicas (*continuación*)

ESTADO FISIOLÓGICO, CAUSAS	EJEMPLOS	MECANISMO DE ACCIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS
Antidepresivos cíclicos	Amitriptilina, doxepina, imipramina	Inhibición de los receptores α-adrenérgicos, dopaminérgicos, GABAérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y serotonérgicos; inhibición de los conductos del sodio (consúltense los fármacos activos a nivel de membrana); inhibición de la recaptación de noradrenalina y de serotonina	Depresión fisiológica (cuadro 450-2), convulsiones, taquicardia, retrasos de la conducción cardiaca (incremento de los intervalos PR, QRS, JT y QT; desviación terminal de QRS a la derecha) con signos atípicos y taquiarritmias ventriculares; toxidromo anticolinérgico (véase antes)	Bicarbonato de sodio hipertónico (o solución salina hipertónica) contra las taquiarritmias ventriculares que acompañan a la prolongación de QRS. El uso de difenilhidantoinato es controversial. No utilizar antiarrítmicos de clases IA, IC y III. En algunos casos es beneficiosa la administración de emulsión IV
Setas y plantas	*Amanita muscaria* y *A. pantherina,* beleño, estramonio y belladona	Inhibición de los receptores colinérgicos muscarínicos parasimpáticos centrales y posganglionares	Estimulación fisiológica (cuadro 450-2); sequedad de piel y de mucosas; disminución de ruidos intestinales, hiperemia y retención de orina; actividad mioclónica y de pellizcamiento. Los efectos centrales pueden surgir sin disfunción autonómica significativa	Fisostigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa (véase adelante), contra el delirio, las alucinaciones y la hiperactividad neuromuscular. Entre las contraindicaciones están el asma y los efectos tóxicos no anticolinérgicos en aparato cardiovascular (p. ej., irregularidades de conducción cardiaca, hipotensión y arritmias ventriculares)
Depresión				
Simpaticolíticos				
Agonistas α_2-adrenérgicos	Clonidina, guanabenz, tetrahidrozolina y otros descongestivos del tipo imidazolina, tizanidina y otros miorrelajantes imidazolínicos	La estimulación de los receptores α_2-adrenérgicos origina inhibición del flujo simpático de salida de SNC. La actividad de los sitios de unión imidazolínicos no adrenérgicos también contribuye a los efectos en SNC	Depresión fisiológica (cuadro 450-2), miosis. Puede observarse hipertensión inicial transitoria	Dopamina y norepinefrina contra la hipotensión; atropina para tratar bradicardia sintomática; naloxona contra la depresión de SNC (no siempre es eficaz)
Antipsicóticos	Cloropromazina, clozapina, haloperidol, risperidona, tioridazina	Inhibición de los receptores α-adrenérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos, muscarínicos y serotoninérgicos. Algunos fármacos también inhiben los conductos del sodio, potasio y calcio	Depresión fisiológica (cuadro 450-2), miosis, efectos anticolinérgicos (véanse antes), reacciones extrapiramidales (véase adelante), taquicardia. En ocasiones surgen retrasos de la conducción cardiaca (prolongación de los intervalos PR, QRS, JT y QT) con taquiarritmias ventriculares que incluyen la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado	Bicarbonato de sodio contra las taquiarritmias ventriculares que acompañan a la prolongación de QRS; magnesio, isoproterenol y estimulación supraventricular contra la taquicardia polimorfa en entorchado (*torsade des pointes*). No usar antiarrítmicos de clases IA, IC y III
Antagonistas β-adrenérgicos	Antagonistas cardioselectivos (β_1) atenolol, esmolol, metoprolol No selectivos (β_1 y β_2) nadolol, propranolol y timolol β-agonistas parciales: acebutolol, pindolol α_1-antagonistas: carvedilol, labetalol Fármacos con actividad a nivel de membrana: acebutolol, propranolol, sotalol	Inhibición de los receptores β-adrenérgicos (efecto antiarrítmico de clase II). Algunos fármacos muestran actividad a nivel de los receptores adicionales o efectos a nivel de membrana (véase adelante)	Depresión fisiológica (cuadro 450-2), bloqueo auriculoventricular; hipoglucemia, hiperpotasemia, convulsiones. Los agonistas parciales originan hipertensión y taquicardia. El sotalol ocasiona prolongación del intervalo QT y taquiarritmias ventriculares. El comienzo de acción puede tardar después del uso de sotalol y de sobredosis con preparado de liberación sostenida	Glucagón contra la hipotensión y la bradicardia sintomática. A veces son eficaces la atropina, el isoproterenol, la dopamina, la dobutamina, la epinefrina y la norepinefrina. Dosis elevadas de insulina (con solución glucosada y potasio para conservar la euglucemia y la normopotasemia); estimulación eléctrica exógena y apoyo cardiovascular mecánico en casos de resistencia al tratamiento
Antagonistas de conductos del calcio	Diltiazem, nifedipina y otros derivados dihidropiridínicos, verapamil	Inhibición de los conductos lentos del calcio cardiovascular (tipo L) (efecto antiarrítmico de clase IV)	Depresión fisiológica (cuadro 450-2); bloqueo auriculoventricular, isquemia e infarto de órganos; hiperglucemia, convulsiones. La hipotensión suele provenir de la disminución de la resistencia vascular y no de un menor gasto cardiaco. El comienzo es a veces tardío en el caso de ≥12 h después de sobredosis de presentaciones de liberación sostenida	Calcio y glucagón contra la hipotensión y la bradicardia sintomática. La dopamina, la epinefrina, la norepinefrina, la atropina y el isoproterenol suelen ser menos eficaces aunque a veces se utilizan como complemento. La insulina en dosis elevadas (con glucosa y potasio para conservar la euglucemia y la normopotasemia), administración de emulsión de lípidos IV, estimulación eléctrica externa y apoyo cardiovascular mecánico en casos de resistencia al tratamiento
Glucósidos cardiacos	Digoxina, esteroides cardioactivos endógenos, dedalera y otras plantas, secreciones de la piel de sapo (*Bufonidae* spp.)	Inhibición de la bomba de membrana de Na^+,K^+-ATPasa de corazón	Depresión fisiológica (cuadro 450-2); síntomas del tubo digestivo, psiquiátricos y visuales; bloqueo auriculoventricular con taquiarritmias supraventriculares, taquiarritmias ventriculares, hiperpotasemia en caso de intoxicación aguda o sin ella. Los signos tóxicos aparecen con concentraciones menores de fármacos en la intoxicación crónica en comparación con la variante aguda	Fragmento de anticuerpo específico de digoxina en arritmias con deterioro hemodinámico, bloqueo auriculoventricular Mobitz II o de tercer grado; hiperpotasemia (>5.5 meq/L; en intoxicación aguda solamente). Entre las medidas transitorias están el uso de atropina, dopamina, epinefrina y estimulación cardiaca externa contra las bradiarritmias y magnesio, lidocaína o difenilhidantoinato contra las taquiarritmias ventriculares, la estimulación cardiaca interna y la cardioversión intensifican la irritabilidad ventricular y es importante reservarla únicamente para casos resistentes al tratamiento

(*continúa*)

CUADRO 450-4 Signos fisiopatológicos y tratamiento de síndromes tóxicos de intoxicaciones específicas (*continuación*)				
ESTADO FISIOLÓGICO, CAUSAS	**EJEMPLOS**	**MECANISMO DE ACCIÓN**	**MANIFESTACIONES CLÍNICAS**	**TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS**
Depresión (*continuación*)				
Simpaticolíticos (*continuación*)				
Antidepresivos cíclicos	Amitriptilina, doxepina, imipramina	Inhibición de los receptores α-adrenérgicos, dopaminérgicos, GABAérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos; inhibición de los conductos del sodio (consúltense fármacos con actividad de membrana); inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina	Depresión fisiológica (cuadro 450-2), convulsiones, taquicardia, retraso en la conducción cardiaca (prolongación de los intervalos PR, QRS, JT y QT; desviación del eje eléctrico a la derecha: QRS terminal) con características anómalas y taquiarritmias ventriculares; toxidromo anticolinérgico (véase antes)	Bicarbonato sódico hipertónico (o solución salina hipertónica) contra taquidisritmias ventriculares acompañadas de prolongación de QRS. El uso de difenilhidantoinato es controversial. No utilizar los antiarrítmicos de clases IA, IC y III. En algunos es beneficiosa la administración de emulsión IV
Colinérgicos				
Inhibidores de acetilcolinesterasa	Insecticidas con carbamato (aldicarb, carbaril, propoxur) y fármacos (neostigmina, fisostigmina, tacrina); gases neurotóxicos (sarina, somano, tabún, VX); insecticidas organofosforados (dimpilato, cloropirifosetil, malatión)	Inhibición de la acetilcolinesterasa que origina una mayor cantidad de acetilcolina en sinapsis en sitios de receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos	Depresión fisiológica (cuadro 450-2). Signos y síntomas muscarínicos; convulsiones, exceso de secreciones (epífora, sialorrea, broncorrea y sibilancias, diaforesis) e intensificación de la actividad intestinal y vesical con náusea, vómito, diarrea, cólicos abdominales e incontinencia fecal y urinaria. Signos y síntomas nicotínicos; hipertensión, taquicardia, calambres musculares, fasciculaciones, debilidad y parálisis. La persona suele morir por insuficiencia respiratoria. Actividad de colinesterasa en plasma y eritrocitos <50% de lo normal en intoxicación con inhibidores de acetilcolinesterasa	Atropina contra signos y síntomas muscarínicos; 2-PAM, un reactivador colinesterásico contra signos y síntomas micotínicos por organofosforados, gases neurotóxicos o una anticolinesterasa desconocida
Agonistas muscarínicos	Betanecol, setas (especies de *Boletus*, *Clitocybe*, *Inocybe*), pilocarpina	Estimulación de SNC y de receptores colinérgicos (muscarínicos) parasimpáticos posganglionares		
Agonistas nicotínicos	Lobelina, nicotina (tabaco)	Estimulación de receptores preganglionares simpáticos y parasimpáticos y de músculo de fibra estriada (uniones neuromusculares), colinérgicos (nicotínicos)		
Sedantes-hipnóticos[b]				
Anticonvulsivos	Carbamazepina, etosuximida, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, difenilhidantoinato, tiagabina, topiramato, valproato, zonisamida	Potenciación de los efectos inhibidores del GABA al unirse al complejo del receptor con el conducto del cloruro neuronal GABA-A e incremento de la frecuencia y duración de la abertura del conducto del cloruro en respuesta a la estimulación con GABA. Baclofeno y en cierta medida GHB actúan en el complejo de receptor GABA-B. El meprobamato, su metabolito carisoprodol, el felbamato y la orfenadrina antagonizan los receptores excitadores NDMA. La etosuximida, el valproato y la zonisamida disminuyen la conducción a través de los conductos del calcio de tipo T. El valproato disminuye la degradación de GABA y la tiagabina bloquea la recaptación de GABA. La carbamazepina, la lamotrigina, la oxcarbazepina, el difenilhidantoinato, el topiramato, el ácido valproico y la zonisamida lentifican la recuperación de conductos del sodio inactivados. Algunos fármacos también tienen actividad α_2-agonista anticolinérgica y de bloqueo de conductos del sodio (consúltense antes y adelante)	Depresión fisiológica (cuadro 450-2), nistagmo Retraso de la absorción, con el uso de carbamazepina, difenilhidantoinato y valproato Mioclono, convulsiones, hipertensión y taquicardia a veces se presentan con el uso de baclofeno, carbamazepina y orfenadrina	Benzodiacepinas, barbitúricos o propofol contra convulsiones
Barbitúricos	Acción corta: butabarbital, pentobarbital, secobarbital Acción larga: fenobarbital, primidona			La hemodiálisis y la hemoperfusión pueden estar indicados contra la intoxicación grave por algunos agentes (consúltese "Eliminación extracorporal", en el texto)
Benzodiacepinas	Acción ultracorta, estazolam, midazolam, temazepam, triazolam Acción corta: alprazolam, flunitrazepam, lorazepam, oxazepam Acción larga: clorodiazepóxido, clonazepam, diazepam, flurazepam Fármacos afines farmacológicamente: zaleplón, solpidem		También puede surgir taquicardia con hidrato de cloral. En caso de intoxicación por ácido valproico se observan AGMA, hipernatremia, hiperosmolalidad, hiperamonemia, hepatitis de origen químico e hipoglucemia. La carbamazepina y la oxcarbazepina originan hiponatremia por SIADH	Consúltense párrafos anteriores y adelante para el tratamiento de los efectos de bloqueo anticolinérgicos y de conductos del sodio (membrana)
Precursores de GABA	γ-Hidroxibutirato (oxibato sódico; GHB), γ-butirolactona (GBL), 1,4-butanediol		Algunos fármacos ocasionan efectos de bloqueo anticolinérgico y de conductos del sodio (membrana) (consúltense párrafos anteriores y posteriores)	

(*continúa*)

CUADRO 450-4 Signos fisiopatológicos y tratamiento de síndromes tóxicos de intoxicaciones específicas (*continuación*)

ESTADO FISIOLÓGICO, CAUSAS	EJEMPLOS	MECANISMO DE ACCIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS
Miorrelajantes	Baclofeno, carisoprodol, ciclobenzaprina, etomidato, metaxalona, metocarbamol, orfenadrina, propofol, tizanidina y otros miorrelajantes imidazolínicos	El baclofeno actúa en el complejo receptor GABA-B. La estimulación de los receptores α2-adrenérgicos inhibe las señales simpáticas del SNC. La actividad en los sitios adrenérgicos de unión de la imidazolina también contribuye a los efectos en el SNC. Los otros tienen acción central y otros mecanismos de acción desconocidos	Depresión fisiológica (cuadro 450-2)	Atención de apoyo dirigida por objetivos, benzodiacepinas y barbitúricos para convulsiones
Otros fármacos	Hidrato de cloral, etclorovinol, glutetimida, meprobamato, metacualona, metiprilon			
Discordantes				
Asfixiantes				
Inhibidores de la citocromo oxidasa	Cianuro, ácido sulfhídrico	Inhibición de la citocromo oxidasa de mitocondrias con bloqueo posterior del transporte de electrones y el metabolismo oxidativo. El monóxido de carbono también se une a la hemoglobina y a la mioglobina e impide la unión con oxígeno, su transporte y la captación por tejidos. (La unión con la hemoglobina desplaza la curva de disociación del oxígeno a la izquierda.)	Signos y síntomas de hipoxemia con estimulación fisiológica inicial y posteriormente depresión (cuadro 450-2); acidosis láctica; Po_2 y saturación de oxígeno calculada normales pero una menor saturación de dicho gas según la co-oximetría. (La saturación medida por oximetría de pulsos muestra elevación falsa pero es menor de lo normal y menor de la cifra calculada.) Con el monóxido de carbono son frecuentes la cefalea y la náusea. Puede haber colapso repentino con la exposición al cianuro y al ácido sulfhídrico. Con la ingestión de cianuro se percibe un olor de almendras amargas en el aliento y este último después de exposición al ácido sulfhídrico, tiene características de huevo podrido	Oxígeno en altas dosis; hidroxicobalamina o nitrito sódico y tiosulfato sódico ambos por vía IV (estuche con antídotos contra cianuro), contra el coma, acidosis metabólica y disfunción cardiovascular en la intoxicación por cianuro o víctimas de un incendio
Inductores de metahemoglobina	Derivados de anilinas, dapsona, anestésicos locales, nitratos, nitritos, óxido de nitrógeno, nitrohidrocarburos y nitrosohidrocarburos, fenazopiridina, antipalúdicos del tipo de la primaquina, sulfonamidas	La oxidación del hierro de la hemoglobina de la forma ferrosa (Fe^{2+}) a la forma férrica (Fe^{3+}) impide la unión con oxígeno, su transporte y la captación por tejidos. (La metahemoglobinemia hace que la curva de disociación de oxígeno se desplace a la izquierda.) La oxidación de la proteína en hemoglobina (globina) origina la precipitación de dicho pigmento y anemia hemolítica (que se manifiesta en la forma de cuerpos de Heinz y "células mordidas" en la extensión de sangre periférica)	Signos y síntomas de hipoxemia con estimulación fisiológica inicial y posteriormente depresión (cuadro 450-2); cianosis gris pardusca que no mejora con oxígeno con las fracciones de metahemoglobina >15-20%, cefalea, acidosis láctica (con fracciones de metahemoglobina >45%); Po_2 y saturación calculada de oxígeno normales pero una menor saturación de dicho gas y aumento de la fracción de metahemoglobina según la co-oximetría. (La saturación de oxígeno medida por la oximetría de pulsos puede mostrar incremento o decremento falsos, pero es menor de lo normal y menor que la cifra calculada)	Oxígeno en dosis altas; azul de metileno por vía IV con una fracción de metahemoglobina >30%; hipoxemia sintomática o isquemia (contraindicada en casos de deficiencia de G6PD); exanguinotransfusión y oxígeno hiperbárico en casos graves o resistentes al tratamiento
Inductores de AGMA	Etilenglicol	El etilenglicol origina depresión del SNC y mayor osmolalidad en suero. Los metabolitos (predominantemente el ácido glicólico) ocasionan AGMA, depresión del SNC e insuficiencia renal. La precipitación del ácido oxálico metabolito en la forma de calcio (sal) en tejidos y orina origina hipocalcemia, edema hístico y cristaluria	Intoxicación inicial similar a la causada por etanol, náusea, vómito mayor desequilibrio osmolar, cristaluria con oxalato de calcio; AGMA tardío, dorsalgia, insuficiencia renal; coma, convulsiones, hipotensión, ARDS en casos graves	Bicarbonato de sodio para corregir la acidemia; en administración de tiamina, ácido folínico, magnesio y piridoxina en dosis grandes para facilitar el metabolismo; etanol o fomepizol contra AGMA, cristaluria o disfunción renal; concentración de etilenglicol >3 mM/L (20 mg/100 mL) y una intoxicación similar a la producida por etanol o mayor desequilibrio osmolar en caso de que no se obtenga fácilmente tal nivel; en caso de AGMA persistente, ausencia de mejoría clínica y disfunción renal iniciar hemodiálisis; este último método puede ser útil para intensificar la eliminación de etilenglicol y acortar la duración del tratamiento si la concentración de este último alcohol es >8 mM/L (50 mg/100 mL)

(*continúa*)

CUADRO 450-4 Signos fisiopatológicos y tratamiento de síndromes tóxicos de intoxicaciones específicas (*continuación*)

ESTADO FISIOLÓGICO, CAUSAS	EJEMPLOS	MECANISMO DE ACCIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS
Discordantes (*continuación*)				
Asfixiantes (*continuación*)				
Inductores de AGMA	Hierro	La hidratación del ion férrico (Fe^{3+}) genera H^+. El hierro no unido a transferrina cataliza la formación de radicales libres que dañan la mitocondria, ocasionan peroxidación de lípidos, mayor permeabilidad capilar, vasodilatación y efectos tóxicos en órganos	Inicialmente náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea; AGMA, depresión cardiovascular y del SNC, hepatitis, coagulopatía y convulsiones en casos graves. Los comprimidos de hierro radioopaco se necesitan en las radiografías de abdomen	Lavado integral del intestino en caso de ingerir grandes dosis; endoscopia y gastrostomía si en las radiografías de abdomen aún se identifican gran número de tabletas y persisten los efectos clínicos tóxicos; hidratación IV; bicarbonato de sodio contra la acidemia; deferoxamina por vía IV en caso de toxicidad sistémica, concentración de hierro >90 μmol/L (500 μg/100 mL)
	Metanol	El metanol ocasiona depresión de SNC similar a la originada por el etanol y mayor osmolalidad sérica. El ácido fórmico, su metabolito, origina AGMA y efectos tóxicos en retina	Inicialmente intoxicación similar a la ocasionada por etanol, náusea, vómito, mayor desequilibrio osmolar; AGMA tardía, anormalidades visuales (opacificación, moscas volantes, amaurosis) y retinianas (edema, hiperemia); coma, convulsiones, depresión cardiovascular en casos graves, posible pancreatitis	Aspiración estomacal si la ingestión fue reciente; bicarbonato de sodio para corregir la acidemia; dosis altas de ácido folínico o ácido fólico para facilitar el metabolismo; etanol o fomepizol contra AGMA; en caso de síntomas visuales, concentración de metanol >6 mM/L (20 mg/100 mL) e intoxicación similar a la causada por etanol o mayor desequilibrio osmolar en caso de que no se pueda medir fácilmente el nivel; hemodiálisis si persiste AGMA, si no hay mejoría clínica y si surge disfunción renal; la hemodiálisis también es útil para acelerar la eliminación del metanol y acortar la duración del tratamiento cuando las concentraciones de dicho alcohol son >15 mM/L (50 mg/100 mL)
	Salicilatos	Mayor sensibilidad del centro respiratorio del SNC a cambios de la respiración y estimulación de la misma. Desacoplamiento de la fosforilación oxidativa; inhibición de las enzimas del ciclo de Krebs y estimulación del metabolismo de carbohidratos y de lípidos que generan aniones endógenos no cuantificables y originan AGMA	Inicialmente náusea, vómito, hiperventilación, alcalemia, alcaluria; más adelante alcalemia con alcalosis respiratoria y AGMA y aciduria paradójica; acidemia tardía con depresión respiratoria del SNC; edema cerebral y pulmonar en casos graves. También se observan hipoglucemia, hipocalcemia, hipopotasemia y convulsiones	Hidratación por vía IV y solución glucosada complementaria; bicarbonato de sodio para corregir la acidemia; alcalinización de la orina para tratar los efectos tóxicos generales; hemodiálisis para combatir el coma, edema cerebral, convulsiones, edema pulmonar, insuficiencia renal, perturbaciones acidobásicas progresivas o efectos tóxicos clínicos, concentración de salicilato >7 mM/L (100 mg/100 mL) después de sobredosis agudas
Síndromes de SNC				
Reacciones extrapiramidales	Antipsicóticos (véase antes), algunos antidepresivos cíclicos y antihistamínicos	Disminución de la actividad dopaminérgica de SNC con exceso relativo de la actividad colinérgica	Acatisia, distonía, parkinsonismo	Productos anticolinérgicos orales o parenterales como la benztropina o la difenhidramina
Isoniazida		Interferencia en la activación y aporte de 5-fosfato de piridoxal, cofactor para la descarboxilasa del ácido glutámico que transforma este último ácido en GABA, lo cual origina menores concentraciones de este neurotransmisor inhibidor de SNC; formación de complejos con la propia piridoxina y depleción de esta última; inhibición de las deshidrogenasas de lactato e hidroxibutirato que dependen del dinucleótido de nicotina y adenina lo cual origina acumulación de sustrato	Náusea, vómito, agitación, confusión; coma, depresión respiratoria, convulsiones, acidosis láctica y cetoacidosis en casos graves	Dosis elevadas de piridoxina por vía IV (vitamina B_6) contra agitación, confusión, coma y convulsiones; recurrir a diazepam o barbitúricos contra la convulsiones
Litio		Interferencia en el transporte de iones por la membrana celular, adenilato ciclasa y actividad de ATPasa de Na^+,K^+ y liberador de neurotransmisores	Náusea, vómito, diarrea, ataxia, coreoatetosis, encefalopatía, hiperreflexia, mioclono, nistagmo, diabetes insípida nefrógena, incremento falso del cloruro sérico con disminución del desequilibrio aniónico, taquicardia; coma, convulsiones, arritmias, hipertermia y encefalopatía prolongada o permanente y trastornos cinéticos en casos graves; comienzo tardío después de sobredosis aguda, particularmente con presentaciones de liberación tardía. Surgen efectos tóxicos con concentraciones menores de fármacos en caso de intoxicación crónica que en el de la intoxicación aguda	Lavado intestinal integral si se ingirieron grandes cantidades de litio; hidratación IV; hemodiálisis contra coma, convulsiones, encefalopatía o disfunción neuromuscular (intensa, progresiva o persistente); concentración máxima del litio >4 meq/L después de sobredosis aguda

(*continúa*)

CUADRO 450-4 Signos fisiopatológicos y tratamiento de síndromes tóxicos de intoxicaciones específicas (*continuación*)

ESTADO FISIOLÓGICO, CAUSAS	EJEMPLOS	MECANISMO DE ACCIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS
Síndrome serotonínico	Anfetaminas, cocaína, dextrometorfano, meperidina, inhibidores de MAO, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (5-HT), antidepresivos tricíclicos, tramadol, triptanos, triptófano	Inducción de la liberación de serotonina; inhibición de la recaptación de serotonina o estimulación directa de SNC y receptores periféricos de serotonina (predominantemente 5-HT-1a y 5-HT-2), solos o en combinación	Alteración del estado mental (agitación, confusión, mutismo, coma, convulsiones), hiperactividad neuromuscular (hiperreflexia, mioclono, rigidez, temblores) y disfunción autonómica (dolor abdominal, diarrea, diaforesis, fiebre, hiperemia, hipertensión lábil, midriasis, epífora, sialorrea, taquicardia). Entre las complicaciones están hipertermia, acidosis láctica, rabdomiólisis e insuficiencia de múltiples sistemas	Interrumpir el uso de los fármacos nocivos; puede ser útil la ciproheptadina, antagonista de receptor serotonínico en casos graves
Fármacos con actividad en membrana	Amantadina, antiarrítmicos (fármacos de clases I y III; algunos β-antagonistas), antipsicóticos (véase antes), antihistamínicos (en particular difenhidramina), carbamazepina, anestésicos locales (incluida cocaína), opioides (meperidina, propoxifeno), orfenadrina, antipalúdicos quinolínicos (cloroquina, hidroxicloroquina, quinina), antidepresivos cíclicos (véase antes)	Bloqueo de los conductos rápidos del sodio en la membrana; prolonga la fase 0 (despolarización) del potencial de acción cardiaco, lo cual prolonga la duración de QRS e induce la taquicardia ventricular de reentrada (monomorfa). Los antiarrítmicos de clases Ia, Ic y III bloquean también los conductos del potasio durante las fases 2 y 3 (repolarización) del potencial de acción lo cual prolonga el intervalo JT e induce posdespolarizaciones tempranas y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsade des pointes*). Efectos similares en los conductos de la membrana neuronal originan disfunción del SNC. Algunos fármacos también bloquean los receptores α-adrenérgicos y colinérgicos o ejercen efectos opioides (consúltese antes y el cap. 446)	Prolongación de QRS y JT (o ambas) con hipotensión, taquiarritmias ventriculares, depresión de SNC, convulsiones; efectos anticolinérgicos con amantadina, antihistamínicos, carbamazepina, disopiramida, antipsicóticos y antidepresivos cíclicos (véase antes); efectos opioides con la meperidina y el propoxifeno (véase cap. 446); cinconismo (hipoacusia, acúfenos, náusea, vómito, vértigo, ataxia, cefalea, hiperemia, diaforesis) y amaurosis con los antipalúdicos quinolínicos	Bicarbonato sódico hipertónico (o solución salina hipertónica) contra los retrasos de conducción de corazón y la taquicardia ventricular monomorfa; lidocaína contra la taquicardia ventricular monomorfa (excepto si es causada por antiarrítmicos de clase Ib); magnesio, isoproterenol y estimulación supraumbral contra la taquicardia ventricular polimórfica; fisostigmina contra los efectos anticolinérgicos (véase antes); naloxona contra los efectos opioides (cap. 446); eliminación extracorporal en el caso de algunos fármacos (consúltese el texto)

[a] Consúltense párrafos anteriores y el cap. 447. [b] Consúltense párrafos anteriores y el cap. 446.

AGMA, acidosis metabólica por desequilibrio aniónico; ARDS, síndrome de dificultad respiratoria del adulto; SNC, sistema nervioso central; GABA, ácido γ-aminobutírico; GBL, γ-butirolactona; GHB, γ-hidroxibutirato; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; MAO, monoaminooxidasa; NDMA, *N*-metil-D-aspartato; 2-PAM, pralidoxima; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

LECTURAS ADICIONALES

Dart RC *et al.*: Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. Ann Emerg Med 54:386, 2009.

Hoffman RS *et al.* (eds): *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2015.

Mazer-Amirshahi M *et al.*: Trends in Emergency Department Resource Utilization for Poisoning-Related Visits, 2003-2011. J Med Toxicol 12:248, 2016.

Mowry JB *et al.*: 2015 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. Clin Toxicol 54:924, 2016.

Thompson TM *et al.*: The general approach to the poisoned patient. Dis Mon 60:509, 2014.

Welker K, Mycyk MB: Pharmacology in the geriatric patient. Emerg Med Clin North Am 34:469, 2016.

451 Trastornos causados por mordedura de víboras venenosas y exposición a animales marinos

Charles Lei, Kirsten B. Hornbeak, Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

En este capítulo se revisan los principios generales para la valoración y tratamiento de las víctimas de envenenamiento por víboras venenosas y animales marinos. Como la incidencia de estas picaduras y mordeduras graves es relativamente baja en los países desarrollados, falta investigación clínica relevante; como consecuencia, la toma de decisiones terapéuticas a menudo se basa en información anecdótica.

MORDEDURAS POR VÍBORAS VENENOSAS

EPIDEMIOLOGÍA

Las víboras venenosas en el mundo pertenecen a las familias Viperidae (subfamilia Viperinae: víboras del viejo continente; subfamilia Crotalinae: víboras del nuevo continente y víboras asiáticas), Elapidae (lo que incluye cobras, serpientes de coral, serpientes marinas, Bungarus [kraits] y todas las víboras venenosas australianas), Lamprophiidae (subfamilia Atractaspidinae: víboras de madriguera) y Colubridae (una gran familia en la cual la mayor parte de las especies no son venenosas y sólo unas cuantas son tóxicas para los seres humanos en un grado peligroso). La mayor parte de

las mordeduras por víbora ocurren en países en vías de desarrollo con climas templados y tropicales, en los cuales la población subsiste de la agricultura y pesca. Cálculos recientes indican que en todo el mundo ocurren alrededor de 1.2 y 5.5 millones de mordeduras por víbora cada año, con 421 000 a 1 841 000 envenenamientos y 20 000 a 94 000 defunciones. Este amplio intervalo refleja los retos de obtener datos precisos en las regiones más afectadas por víboras venenosas; muchas de las víctimas no buscan tratamiento hospitalario y los reportes y registros suelen ser imprecisos.

ANATOMÍA E IDENTIFICACIÓN DE LA VÍBORA

El aparato típico de suministro de veneno de víbora consiste en glándulas bilaterales de veneno situadas por debajo y por detrás de los ojos y conectadas por conductos a colmillos maxilares anteriores huecos. En los vipéridos estos colmillos son largos y muy móviles; se retraen contra el techo de la boca cuando la víbora se encuentra en reposo y se colocan en posición erecta al preparar la mordida. En los elápidos los colmillos son más pequeños y están relativamente fijos en posición erecta. Casi 20% de las mordeduras por víbora y un elevado porcentaje de otros tipos de mordedura (hasta 75% para las serpientes marinas) son mordeduras "secas", es decir, no se inyecta veneno. Probablemente ocurra un envenenamiento significativo en casi 50% de todas las mordeduras por serpiente venenosa.

La diferenciación de especies de víboras venenosas y no venenosas puede ser difícil. Los vipéridos se caracterizan por cabezas ligeramente triangulares (una característica que comparten con muchas víboras inofensivas), pupilas elípticas (que también se observan en algunas víboras no venenosas como las boas y los pitones), colmillos maxilares grandes y, en los costados, por hoyuelos sensibles al calor (órganos foveales) a cada lado de la cabeza que ayudan a localizar la presa y el dirigir la mordida. Las serpientes de cascabel del nuevo mundo poseen una serie de placas de queratina interpuestas (el cascabel) en la punta de la cola que emite un zumbido cuando la víbora hace vibrar con rapidez su cola; esto sirve como señal de alerta al percibir amenazas. La identificación de víboras venenosas por el patrón de color es notablemente confuso, ya que muchas víboras no peligrosas poseen patrones de color que simulan estrechamente a las de las víboras venenosas que se encuentran en la misma región.

VENENOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los venenos de víbora son muy variables y son mezclas complejas de enzimas, polipéptidos de bajo peso molecular, glucoproteínas y otros constituyentes. Entre los componentes nocivos, las enzimas proteolíticas causan necrosis hística local, afectan la vía de la coagulación en diversas etapas y afectan la función de los órganos. Se encuentran hemorraginas que favorecen la fuga vascular y que causan hemorragia local y sistémica. Las hialuronidasas favorecen la diseminación del veneno a través del tejido conjuntivo. Los factores depresores del miocardio reducen el gasto cardiaco y las bradicininas causan vasodilatación e hipotensión. Las neurotoxinas actúan al nivel presináptico o postsináptico para antagonizar la transmisión en la unión neuromuscular, lo que causa parálisis muscular. La mayor parte de estos venenos tiene efectos multisistémicos en las víctimas.

Después de una mordedura por víbora venenosa, el tiempo de presentación de los síntomas y de las manifestaciones clínicas puede ser bastante variable y depende de la especie involucrada, la ubicación anatómica de la mordedura y la cantidad de veneno inyectado. Los envenenamientos de la mayor parte de los vipéridos y de algunos elápidos con venenos necrosantes causan dolor local progresivo, hinchazón, equimosis **(fig. 451-1)** y (en el lapso de horas o días) vesículas hemorrágicas o llenas de suero y ampollas. En las mordeduras graves, la pérdida de tejido puede ser significativa **(figs. 451-2 y 451-3)**. Los hallazgos sistémicos pueden ser extremadamente variables e incluyen taquicardia o bradicardia, hipotensión, debilidad generalizada, cambios en el gusto, parestesias bucales, fasciculaciones musculares, edema pulmonar, falla renal y hemorragia espontánea (en cualquier sitio anatómico). Los envenenamientos por elápidos neurotóxicos como víboras del género *Bungarus*, muchos elápidos australianos (p. ej., víboras del género *Acanthophis* o *Notechis*), algunas cobras (del género Naja) y algunos vipéridos (como las víboras indias de Russell [*Daboia russelii*]) causan disfunción neurológica. Las manifestaciones tempranas pueden consistir de náusea, vómito, cefalea, parestesias y alteración del estado mental. Las víctimas pueden desarrollar anomalías de los pares craneales (p. ej., ptosis, dificultad para la deglución) seguidas por debilidad motora periférica. Varios envenenamientos pueden producir parálisis muscular, lo que incluye músculos de la respiración, lo que lleva a la muerte por insuficiencia respiratoria y broncoaspiración. El envenenamiento por serpientes marinas ocasiona dolor local (variable), mialgias generalizadas, trismo, rabdomiólisis y parálisis flácida progresiva; estas manifestaciones pueden retrasarse durante varias horas.

A

B

FIGURA 451-1 Envenenamiento por víboras de cascabel de la región del Pacífico norte (*Crotalus oreganus oreganus*). *A.* Envenenamiento moderadamente grave. Obsérvese el edema y la equimosis temprana 2 h después de la mordedura en el dedo. ***B.*** Envenenamiento grave. Obsérvese la equimosis extensas 5 días después de la mordedura en el tobillo. *(Por cortesía de Robert Norris, con autorización.)*

FIGURA 451-2 Etapas tempranas de una necrosis grave, de espesor total, 5 días después de una mordedura por víboras de Russell (*Daboia russelii*) en la región suroccidental de la India. *(Por cortesía de Robert Norris, con autorización.)*

FIGURA 451-3 **Necrosis grave 10 días después de una mordedura por *Crotalinae*** en un niño en Colombia (*cortesía de Jay R. Stanka, con autorización*).

TRATAMIENTO

Mordedura por víboras venenosas

SITIO DE LA LESIÓN

El aspecto más importante de la atención prehospitalaria en una persona que sufrió mordedura por una víbora venenosa es el transporte rápido a una institución médica equipada para proporcionar tratamiento de sostén (control de la vía respiratoria, respiración, circulación) y que cuente con el antiveneno. Debe retirarse cualquier pieza de joyería o ropa ajustada cercana a la mordedura para evitar la constricción por la inflamación anticipada del tejido blando. Sin demorar el traslado, la herida debe limpiarse con jabón y agua corriente y cubrirse con un vendaje estéril. Es razonable aplicar una férula a la extremidad donde ocurrió la mordedura para disminuir la hemorragia y la incomodidad, en la medida de lo posible y para mantener la extremidad casi al nivel del corazón. No se recomienda capturar y transportar viva o muerta a la víbora agresora; es mejor tomar fotografías digitales de la víbora desde una distancia segura porque puede ayudar en la identificación de la víbora y para la toma de decisiones terapéuticas.

La mayor parte de las medidas de primeros auxilios recomendadas en el pasado eran de poco beneficio y algunas en realidad empeoran los resultados. Debe evitarse la realización de incisiones o de succión en el sitio de la mordedura, ya que estas medidas son ineficaces y exacerban el daño hístico local. De la misma forma, carecen de eficacia y son potencialmente nocivos tratamientos como la aplicación de cataplasmas, hielo y choques eléctricos. Las técnicas o dispositivos utilizados en un esfuerzo para limitar la diseminación del veneno (p. ej., vendajes por torniquetes con el fin de obstruir el flujo linfático) son ineficaces y pueden ocasionar mayor daño hístico local al restringir la diseminación de un veneno potencialmente necrosante. El uso del torniquete puede ocasionar pérdida de la función y amputación incluso en ausencia de envenenamiento.

Los venenos de elápidos, que son principalmente neurotóxicos y no tienen efectos significativos en los tejidos locales, pueden permanecer localizados mediante inmovilización y presión locales, una técnica en la cual la totalidad de la extremidad es rodeada de inmediato con una venda (p. ej., una venda elástica) y después se inmoviliza. Para que esta técnica sea eficaz, la presión del vendaje debe ser precisa (40 a 70 mm Hg cuando se aplica en la extremidad superior y de 55 a 70 mm Hg en las extremidades inferiores) y la víctima debe ser transportada, porque la marcha genera actividad de bomba muscular que (sin importar el sitio afectado) producirá dispersión del veneno hacia la circulación sistémica. El mecanismo de presión-inmovilización debe utilizarse sólo en casos en los cuales se identifica la víbora agresora y que se sabe que sus efectos son principalmente neurotóxicos, cuando el rescatador tiene experiencia en la aplicación de presión-vendaje, cuando se cuenta con los suministros necesarios y cuando la víctima puede inmovilizarse por completo y transportarse al sitio donde recibirá atención médica; es poco común que se combinen todos estos factores, en particular en las regiones del mundo donde son más comunes este tipo de mordeduras.

TRATAMIENTO HOSPITALARIO

El tratamiento intrahospitalario inicial debe enfocarse en la vía respiratoria, respiración y circulación de la víctima. Los pacientes con mordeduras en la cara o cuello a veces ameritan intubación endotraqueal temprana para prevenir la oclusión de la vía respiratoria por la inflamación rápida de los tejidos blandos. En el hospital, la víctima debe someterse a vigilancia estrecha (signos vitales, ritmo cardiaco, saturación de oxígeno, diuresis). Deben colocarse dos catéteres intravenosos de grueso calibre en extremidades no afectadas. Por la posibilidad de coagulopatía, se reducen al mínimo los intentos de punción venosa y se evita el empleo de los sitios no susceptibles de compresión (p. ej., acceso a través de la vena subclavia). La hipotensión temprana se debe a la acumulación de sangre en los lechos vasculares pulmonares y esplácnicos. Más tarde, la hemorragia sistémica, hemólisis y la pérdida de volumen intravascular en los tejidos blandos puede desempeñar una función importante. Debe iniciarse la administración de solución salina isotónica (20 a 40 mL/kg por vía IV) si existe evidencia de inestabilidad hemodinámica y puede administrarse albúmina al 5% (10 a 20 mL/kg por vía IV) si hay una respuesta inadecuada a la administración de solución salina. Sólo después de la administración intensiva de soluciones parenterales y de la administración del antiveneno (véase adelante) debe iniciarse el uso de vasopresores (p. ej., dopamina). Puede ser de utilidad la vigilancia hemodinámica con penetración corporal (colocación de catéter venoso central o catéter arterial para medición continua de la presión) aunque lograr los accesos centrales puede ser riesgoso si ocurre coagulopatía.

Las medidas aplicadas en el campo (como vendajes) se retiran una vez que se ha obtenido el acceso IV, reconociendo que la liberación de tales ligaduras puede ocasionar hipotensión, arritmias, cuando la sangre acidótica estancada que podría contener veneno, se libera hacia la circulación sistémica. Para valorar de manera objetiva la progresión del envenenamiento local, debe marcarse el nivel de hinchazón en la extremidad lesionada a intervalos de 15 min hasta que se estabilice la hinchazón. Durante este periodo de observación, la extremidad debe colocarse casi al nivel del corazón. Las víctimas de envenenamiento neurotóxico deben vigilarse cuidadosamente en busca de datos de disfunción de los pares craneales (p. ej., ptosis) que puede preceder al inicio de dificultades para la deglución o insuficiencia respiratoria que sean indicación para protección definitiva de las vías respiratorias con intubación endotraqueal y ventilación mecánica.

Debe obtenerse sangre para realizar valoración por laboratorio tan pronto como sea posible. Estudios importantes incluyen biometría hemática completa para determinar el grado de hemorragia o hemólisis e identificar trombocitopenia; se realizan estudios de función hepática y renal; estudios de coagulación para diagnosticar coagulopatía por consumo; creatina cinasa si se sospecha rabdomiólisis y pruebas de orina para búsqueda de sangre o mioglobina. En regiones en vías de desarrollo, puede utilizarse la prueba de coagulación de sangre entera en 20 min para diagnosticar con fiabilidad coagulopatía. Se colocan unos cuantos mililitros de sangre fresca en un contenedor de cristal simple, limpio (p. ej., un tubo de ensayo) y se mantiene en observación por 20 min. El tubo se inclina a 45° para determinar si se ha formado el coágulo. Si esto no ocurre, se establece el diagnóstico de coagulopatía. Pueden ser útiles los estudios de gases en sangre arterial, electrocardiografía y radiografía de tórax en casos de envenenamiento grave o cuando existen enfermedades simultáneas significativas. Cualquier punción arterial en caso de coagulopatía requiere gran cuidado y debe realizarse en sitios anatómicos susceptibles de aplicación de presión directa. Después del tratamiento con antiveneno (véase más adelante), deben verificarse los estudios de laboratorio cada 6 h hasta que se logre la estabilidad clínica. Si los exámenes iniciales de laboratorio son normales, debe repetirse la biometría hemática completa y estudios de coagulación cada hora hasta que sea evidente que no ha ocurrido envenenamiento sistémico.

La base del tratamiento en casos de mordedura por víbora venenosa que causan envenenamiento significativo consiste en la administración rápida del antiveneno específico. Los antivenenos se producen al inyectar veneno a animales (por lo general caballos u ovejas) con víboras de importancia médica. Una vez que los animales de ganado han desarrollado anticuerpos contra los venenos, se obtiene el suero y se aíslan los anticuerpos para la preparación de antiveneno. El objetivo de la administración del antiveneno es permitir que los anticuerpos (o fragmentos de anticuerpo) se unan a los componentes circulantes del veneno antes de que se fije en los tejidos efectores y causen efectos nocivos. Los antiveneno pueden ser monoespecíficos (dirigido contra una

especie en particular de la víbora) o poliespecíficos (que incluyen varias especies de importancia médica en la región) pero rara vez ofrecen protección cruzada contra especies de víboras que no se utilizaron en su producción, a menos que se sepa que tienen venenos homólogos. Así, la selección de antiveneno debe ser específica para la víbora causal; si el antiveneno elegido no contiene los anticuerpos contra los componentes del veneno de la víbora, no proporcionará beneficios y puede ocasionar complicaciones innecesarias (véase más adelante). En Estados Unidos, puede obtenerse asistencia sobre el antiveneno apropiado al establecer contacto con los centros de control regional de envenenamientos, accesibles por vía telefónica las 24 h en el (800) 222-1222.

Para víctimas de mordeduras por vipéridos o elápidos citotóxicos, las indicaciones para administración de antiveneno incluyen manifestaciones locales progresivas significativas (p. ej., hinchazón de tejidos blandos que atraviesa una articulación y afecta más de la mitad de la extremidad mordida o que se extiende con rapidez; formación de vesículas o equimosis extensas; dolor intenso) y datos de envenenamiento sistémico (síntomas o signos generales, anomalías de laboratorio). Debe tenerse precaución para determinar la importancia de hinchazón aislada de tejidos blandos después de mordedura de una víbora no identificada, porque la saliva de algunas especies relativamente inocuas puede causar edema leve en el sitio de la mordedura; en tales casos, los antivenenos carecen de utilidad y podrían ser nocivos. Los antivenenos tienen eficacia limitada para prevenir el daño hístico causado por venenos necrosantes, ya que los componentes del veneno se unen con gran rapidez a los tejidos locales, antes de que pueda iniciarse la administración del antiveneno. Sin embargo, el antiveneno debe administrarse tan pronto como sea necesario para limitar el daño hístico adicional y los efectos sistémicos. La administración de antiveneno después de una mordedura por elápidos neurotóxicos está indicada con el primer signo de neurotoxicidad (p. ej., disfunción de pares craneales, neuropatía periférica). En términos generales, los antivenenos son eficaces sólo para corregir la toxicidad del veneno activo; no tienen beneficios para corregir los efectos que ya se han establecido (p. ej., insuficiencia renal, parálisis establecidas) y que mejorarán sólo con el tiempo y con otras medidas de sostén.

En el **cuadro 451-1** se muestran comentarios específicos relacionados con el tratamiento de mordeduras por serpientes venenosas en Estados Unidos y Canadá. Puede consultarse el prospecto del envase del antiveneno elegido con respecto a las especies contra las cuales tiene efecto, los métodos de administración, dosis inicial y nuevas dosificaciones (si son necesarias). Sin embargo, la información en el prospecto de envase de los antivenenos no siempre es precisa y fiable. La aplicación móvil SnakeBite911 ER, desarrollada por los fabricantes del antiveneno *Crotalidae Polyvalent Immune Fab* (*CroFab*) (ovino), ofrece un algoritmo terapéutico para los envenenamientos por crotálidos, tiene fotografías y descripciones detalladas de las especies de crotálidos norteamericanas y ayuda a localizar hospitales cercanos. Siempre que sea posible, es recomendable que el médico tratante busque asistencia de expertos en el tratamiento de mordeduras de serpientes con respecto a las indicaciones y dosificación del antiveneno.

El antiveneno debe administrarse sólo por vía IV y debe aplicarse con lentitud, con el médico preparado al lado de la cama para intervenir de inmediato al primer signo de reacción adversa aguda. En ausencia de efectos secundarios, puede incrementarse gradualmente la velocidad de administración, hasta que se administre la totalidad de la

CUADRO 451-1 Tratamiento de las mordeduras por serpientes venenosas en Estados Unidos y Canadá[a]

Mordeduras por víboras de cascabel (*Crotalus* y *Sistrurus* sp.), mocasines boca de algodón (*Agkistrodon piscivorus*) y cabezas de cobre (*Agkistrodon contortrix*)

- Estabilizar la vía respiratoria, la ventilación y circulación.
- Iniciar vigilancia (signos vitales, ritmo cardiaco, saturación de oxígeno).
- Colocar dos catéteres IV de calibre grueso.
  - Si el paciente se encuentra hipotenso, administrar solución salina isotónica (20 a 40 mL/kg por vía IV).
  - Si persiste la hipotensión, considerar la administración de albúmina al 5% (10 a 20 mL/kg por vía IV).
- Realizar anamnesis rápida y exploración física meticulosa.
- En la medida de lo posible, identificar la serpiente que ocasionó la lesión.
- Medir y registrar la circunferencia de la extremidad lesionada cada 15 min hasta que se estabilice la hinchazón.
- Solicitar exámenes de laboratorio (biometría hemática completa, panel metabólico, PT/INR/PTT, concentración de fibrinógeno, FDP, tipo sanguíneo y reacciones cruzadas, análisis de orina).
  - Si es normal, repetir la biometría hemática y los estudios de coagulación cada hora hasta que sea evidente que no hay envenenamiento sistémico.
  - Si es anormal repetir cada 6 h después de la administración del antiveneno (véase más adelante).
- Determinar la gravedad del envenenamiento.
  - Ninguno: sólo marcas de colmillos (mordedura "seca").
  - Leve: sólo manifestaciones locales (p. ej., dolor, equimosis, hinchazón no progresiva).
  - Moderada: hinchazón claramente progresiva, síntomas o signos sistémicos, anomalías de laboratorio o ambas.
  - Graves: disfunción neurológica, insuficiencia respiratoria, inestabilidad cardiovascular o estado de choque.
- Establecer contacto con el Centro regional para el control de envenenamientos.
- Localizar y administrar el antiveneno según este indicado: Crotalidae Polyvalent Immune Fab (CroFab) (Ovine) (BTG International Inc., West Conshohocken, PA).
  - Dosis inicial.
    - Con base en la gravedad del envenenamiento.
      - Ninguno o leve: ninguno.
      - Moderado: 4 a 6 ampolletas.
      - Grave: 6 ampolletas.
    - Diluir las ampolletas reconstituidas en 250 mL de solución salina isotónica.
    - Administrar por vía IV en 1 h (con vigilancia estrecha por parte del médico).
      - Iniciar a un ritmo de 20-50 mL/h los primeros 10 min.
      - Si no hay reacción alérgica, aumentar el ritmo a 250 mL/h.
  - Si ocurre reacción aguda al antiveneno.
    - Detener la administración.
    - Tratamiento con dosis estándar de epinefrina (IM o IV; esta última vía sólo en casos de hipotensión grave), antihistamínicos (IV) y glucocorticoides (IV).
    - Cuando se ha controlado la reacción, reiniciar el antiveneno tan pronto como sea posible (diluir aún más en un volumen más elevado de solución salina isotónica).
  - Vigilar el estado clínico cada hora.
    - Estabilización o mejoría: hospitalizar.
    - Progresión o falta de mejoría: repetir la dosis inicial (y continuar con este patrón hasta que mejore el estado del paciente o éste se encuentre estable).

(*continúa*)

CUADRO 451-1 Tratamiento de las mordeduras por serpientes venenosas en Estados Unidos y Canadá[a] (continuación)

- Rara vez se requieren derivados sanguíneos; de ser necesarios, deben administrarse sólo después del antiveneno.
- Aplicar inmunización antitetánica, si es necesario.
- Los antibióticos profilácticos son innecesarios a menos que la atención prehospitalaria haya incluido incisión o aspiración con la boca.
- Analgesia: paracetamol o analgésicos narcóticos, según sea necesario; evitar la administración de salicilatos o fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- Hospitalizar (si no hay evidencia de envenenamientos, vigilar por 8 h antes del alta).
  - Administrar suero anticrotálico adicional (dos ampolletas cada 6 h por tres dosis adicionales, con vigilancia estrecha).
  - Vigilar en busca de aumento de las presiones intracompartimentales (véase texto).
  - Proporcionar cuidados de la herida (véase texto).
  - Iniciar fisioterapia (véase texto).
- Al alta, informar al paciente de posible coagulopatía recurrente e informar de los síntomas y signos de enfermedad del suero de aparición tardía.

Mordeduras por serpientes de coral (*Micrurus sp. y Micruroides euryxanthus*)

- Estabilizar las vías respiratorias, la ventilación y la circulación.
- Iniciar la vigilancia (signos vitales, ritmo cardiaco y saturación de oxígeno).
- Colocar un catéter intravenoso de grueso calibre e iniciar la administración de solución salina isotónica.
- Realizar anamnesis rápida y exploración física meticulosa.
- En la medida de lo posible, identificar la serpiente que ocasionó la lesión.
- Es poco probable que los estudios de laboratorio sean de utilidad.
- Establecer contacto con el Centro regional para el control de envenenamientos.
- Localizar y administrar el antiveneno según esté indicado: Antivenin (*Micrurus fulvius*) (equinos) (a menudo conocido como antiveneno contra serpientes de coral americanas; Wyeth Pharmaceuticals, New York, NY).[b]
  - Revisar el prospecto de envase del antiveneno.
  - Diluir 3 a 5 ampolletas reconstituidas del antiveneno en 250 mL de solución salina isotónica.
  - Administrar por vía IV en 1 h (con vigilancia estrecha por parte del médico).
  - Si progresan los signos de envenenamiento pese a la administración inicial del antiveneno, repetir la dosis inicial (podrían necesitarse hasta 10 ampolletas).
- Si ocurren reacciones secundarias agudas a la administración del antiveneno:
  - Interrumpir la administración.
  - Tras tratamiento con dosis estándar de epinefrina (IM o IV; esta última vía en casos de hipotensión grave), antihistamínicos (IV) y glucocorticoides (IV).
  - Cuando se controle la reacción, reiniciar el antiveneno tan pronto como sea posible (diluir aún más en un volumen más elevado de solución salina isotónica).
- Si hay evidencia de disfunción neurológica (p. ej., anomalías de los pares craneales como ptosis):
  - Administrar un ciclo de inhibidores de la acetilcolinesterasa (cuadro 451-2).
  - Con cualquier dato de dificultad en la deglución o en la respiración, proceder con la intubación endotraqueal y apoyo con respirador mecánico (que puede ser necesario por días o semanas).
- Actualización del esquema de vacunación antitetánica, según sea necesario.
- No se requieren antibióticos profilácticos a menos que la atención prehospitalaria haya incluido incisión o aspiración con la boca.
- Hospitalizar (en la unidad de cuidados intensivos) incluso si no existe evidencia de envenenamiento; vigilar por al menos 24 h.

[a] Estas recomendaciones son específicas para la atención de víctimas de mordeduras por víboras venenosas en Estados Unidos y Canadá y no deben aplicarse a las víctimas de mordeduras en otras regiones geográficas. [b] Al momento de la publicación, existe un lote de antiveneno con fecha de expiración ampliada del 31 de enero de 2018.

CBC, biometría hemática completa; CK, creatina cinasa; FDP, productos de la degradación de fibrina; PT/INR/PTT, tiempo de protrombina/índice internacional normalizado/tiempo parcial de tromboplastina.

dosis (en un periodo de casi 1 h). Puede ser necesario administrar antiveneno adicional si el estado clínico agudo del paciente empeora, si no se estabiliza o si los efectos del veneno que se controlaron inicialmente presentan recurrencia. La decisión de administrar antiveneno adicional a pacientes estables debe basarse en evidencia clínica de componentes del veneno persistentes, circulantes, en estado libre. Para mordeduras por vipéridos, la administración de antiveneno debe continuarse hasta que la víctima muestre una mejoría definitiva (p. ej., estabilización de los signos vitales, disminución del dolor, restablecimiento de la coagulación). La neurotoxicidad por mordeduras por elápidos puede ser más difícil de corregir con el antiveneno. Una vez que se establece la neurotoxicidad y es necesaria la intubación endotraqueal, es poco probable que sean beneficiosas dosis adicionales de antiveneno. En tales casos, la víctima debe mantenerse con respirador mecánico, lo que puede requerir días o semanas.

Las reacciones adversas a la administración de antiveneno incluyen reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafilaxis) y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío (enfermedad del suero). Las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad inmediata varían desde taquicardia, temblores, vómito y urticaria, edema laríngeo, broncoespasmo e hipotensión. Las pruebas cutáneas en busca de posible hipersensibilidad, aunque son recomendadas por algunos fabricantes de antiveneno, no son sensibles y específicas y deben omitirse. En todo el mundo, la calidad de los antivenenos es muy variable. Las tasas de reacción anafiláctica no alérgica aguda ante algunos de estos productos son >50%. Hay cierta evidencia que apoya la administración rutinaria previa de una dosis baja de epinefrina SC (0.25 mg de solución acuosa 1:1 000) para prevenir las reacciones anafilácticas agudas con la infusión del antiveneno; aunque se practica mucho, el uso profiláctico de antihistamínicos y glucocorticoides no aporta beneficios comprobados. La expansión modesta del volumen intravascular con soluciones cristaloides puede amortiguar los episodios de hipotensión aguda durante la infusión de antiveneno. Siempre deben tenerse listos epinefrina y equipo para controlar la vía respiratoria. Si el paciente desarrolla una reacción anafiláctica al antiveneno, la infusión debe pausarse para tratar de inmediato la reacción con epinefrina IM (0.01 mg/kg hasta 0.5 mg), un antihistamínico IV (p. ej., difenhidramina, 1 mg/kg hasta 50 mg) y un glucocorticoide (p. ej., hidrocortisona, 2 mg/kg hasta 100 mg). Una vez que la reacción se controle, si la gravedad del envenenamiento requiere más antiveneno, la dosis debe diluirse más en solución salina isotónica y reiniciarse lo más pronto posible. En casos raros de hipotensión refractaria puede iniciarse una infusión IV concomitante de epinefrina, la cual se ajusta según el efecto clínico, mientras se administra el antiveneno. Se realiza vigilancia estricta durante el tratamiento, de preferencia en la unidad de cuidados intensivos. La enfermedad del suero típicamente se desarrolla 1 a 2 semanas después de la administración del antiveneno y puede manifestarse como fiebre, escalofríos, urticaria, mialgias, artralgias, linfadenopatía y disfunción renal o neurológica. El tratamiento de la enfermedad del suero consiste en la administración de glucocorticoides sistémicos (p. ej., prednisona oral, 1-2 mg/kg por día) hasta que se resuelvan los síntomas, seguida de reducción gradual de la dosis a lo largo de 1 o 2 semanas. Los antihista-

mínicos y analgésicos orales pueden proporcionar alivio adicional de los síntomas.

Rara vez es necesaria la administración de hemoderivados en el tratamiento de pacientes con envenenamiento. Los venenos de muchas víboras pueden agotar los factores de coagulación y causar disminución en el recuento plaquetario y del hematócrito. No obstante, estos componentes por lo general se restablecen pocas horas después de la administración del antiveneno adecuado. Si parece ser evidente la necesidad de hemoderivados (p. ej., recuento plaquetario excesivamente bajo en un paciente con hemorragia), estos productos deben administrarse sólo después de la administración adecuada del antiveneno para evitar alimentar una coagulopatía de consumo.

La rabdomiólisis y hemólisis deben tratarse en forma habitual. Las víctimas que desarrollan insuficiencia renal aguda deben ser valoradas por un nefrólogo y enviarse a hemodiálisis o diálisis peritoneal, según sea necesario. Tal insuficiencia renal, que suele deberse a necrosis tubular aguda, a menudo es reversible. Si ocurre necrosis cortical bilateral, el pronóstico para la recuperación renal es menos favorable y podría ser necesaria la diálisis a largo plazo con posible trasplante renal.

La mayor parte de envenenamientos por víbora incluyen el depósito de veneno en el tejido subcutáneo. Sin embargo, en ocasiones el veneno puede inyectarse a tejidos más profundos, al compartimiento muscular, en particular si la serpiente agresora era grande y la mordedura ocurrió en la extremidad inferior, en el antebrazo o en la mano. La hinchazón intramuscular de la extremidad afectada puede acompañarse de dolor intenso, disminución de la fuerza, alteración de la sensibilidad, cianosis y ausencia de pulsos, signos que sugieren síndrome compartimental. Si existe preocupación sobre que el edema subaponeurótico puede impedir la perfusión de los tejidos, deben medirse las presiones intracompartimentales con una técnica de invasión mínima (p. ej., catéter dirigido o un dispositivo de lectura digital). Si la presión intracompartimental es alta (>30 a 40 mm Hg), la extremidad debe mantenerse elevada mientras se administra el antiveneno. Puede administrarse una dosis de manitol IV (1 g/kg) en un esfuerzo por reducir el edema muscular si el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico. Si la presión intracompartimental permanece elevada 1 h después de dicho tratamiento, se solicita valoración quirúrgica para posible fasciotomía. Aunque la evidencia obtenida de estudios en animales sugiere que la fasciotomía en realidad podría empeorar la mionecrosis, aun es necesaria la descompresión de los compartimientos para conservar la función nerviosa. Por fortuna, la incidencia de síndrome compartimental es muy baja después de mordeduras por víbora, siendo necesaria la fasciotomía en <1% de los casos. No obstante, es esencial la vigilancia.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (p. ej., edrofonio y neostigmina) pueden favorecer la mejoría neurológica en pacientes mordidos por víboras con neurotoxina postsináptica. Las víctimas de mordedura de víbora con evidencia objetiva de disfunción neurológica deben recibir una dosis de prueba de inhibidores de la acetilcolinesterasa, como se menciona en el **cuadro 451-2**. Si ocurre mejoría, pueden administrarse dosis adicionales de neostigmina de acción prolongada, según sea necesario. Se requiere vigilancia estrecha para evitar la broncoaspiración cuando se utilizan dosis repetitivas de neostigmina en un intento por evitar la intubación endotraqueal. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa no sustituyen a la administración de un antiveneno apropiado, cuando éste se encuentra disponible.

El cuidado de la herida por mordedura incluye limpieza simple con jabón y agua; aplicación de apósitos secos y estériles y ferulación de la extremidad afectada con acojinamiento interdigital. Una vez iniciado el tratamiento con antiveneno, debe elevarse la extremidad por arriba del nivel del corazón para reducir la hinchazón. La vacunación antitetánica debe actualizarse según sea apropiado. Suelen ser innecesarios los antibióticos profilácticos después de mordeduras por víboras de Norteamérica, porque la incidencia de infección secundaria es baja. En algunas regiones es más común la infección bacteriana secundaria y las consecuencias suelen ser fatales; en tales regiones a menudo se utilizan antibióticos profilácticos de amplio espectro. También puede considerarse la administración de antibióticos si el tratamiento de primeros auxilios incluyó conductas inapropiadas como la realización de incisiones o succión con la boca en el sitio de mordedura. El control del dolor puede lograrse con paracetamol o analgésicos narcóticos. Debe evitarse la administración de salicilatos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos por sus efectos en la coagulación sanguínea.

El cuidado de la herida en los días siguientes a la mordedura incluye desbridamiento aséptico cuidadoso del tejido claramente necrótico, una vez que se ha restablecido la coagulación. Las vesículas intactas llenas de suero o hemorrágicas deben dejarse intactas. Si se rompen, debe realizarse desbridamiento con técnica estéril. Cualquier desbridamiento de músculo lesionado debe ser conservador, porque existe evidencia de que dicho tejido muscular puede recuperarse en grado significativo después del tratamiento con antiveneno.

Se inicia fisioterapia tan pronto como sea posible, de forma que la víctima pueda recuperar su estado funcional. La incidencia a largo plazo de pérdida de la punción (p. ej., disminución del arco de movimiento, alteración de la función sensitiva) es poco clara, pero probablemente sea bastante elevada (>30%), en particular después de mordeduras por vipéridos.

Cualquier paciente con signos de envenenamiento debe vigilarse en el hospital al menos por 24 h. En el subcontinente norteamericano, un paciente con mordedura aparentemente "seca" por vipéridos debe vigilarse por al menos 8 h antes del alta; en ocasiones se desarrolla toxicidad significativa después de un retraso de varias horas. El inicio de los síntomas sistémicos por lo general se retrasa por varias horas después de las mordeduras por varios elápidos (lo que incluye víboras de coral, víboras del género *Micrurus*), en caso de algunos vipéridos que no pertenecen al subcontinente norteamericano (p. ej., *Hypnale hypnale*) y serpientes marinas. Los pacientes mordidos por estas serpientes se vigilan en el hospital por al menos 24 h. Se recomienda el ingreso a la unidad de cuidados intensivos de pacientes con manifestaciones clínicas progresivas, a pesar de la administración inicial de antiveneno; de los mordidos en la cabeza, cuello u otro sitio de alto riesgo, y de los que desarrollen alguna reacción de hipersensibilidad aguda al antiveneno.

En víctimas de mordedura por serpiente venenosa, al momento del alta se les informa sobre los síntomas y signos de infección de la herida, enfermedad del suero relacionada con el antiveneno y las posibles secuelas a largo plazo, como insuficiencia hipofisaria por la serpiente de Russell (*D. russelii*). Si se desarrolla coagulopatía en las etapas agudas del envenenamiento, ésta puede recurrir durante las primeras 2 a 3 semanas después de la mordedura. En tales casos, se informa a la víctima para evitar la cirugía programada o actividades de riesgo de traumatismo durante este periodo. Se proporciona tratamiento ambulatorio con analgésicos, cuidados de la herida y fisioterapia.

CUADRO 451-2 Uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en envenenamiento por víboras neurotóxicas

1. Los pacientes con evidencia clara y objetiva de neurotoxicidad (p. ej., ptosis palpebral o incapacidad para mantener la mirada hacia arriba) deben recibir una dosis de prueba de edrofonio (si está disponible) o de neostigmina
   a. Dar tratamiento previo con atropina: 0.6 mg por vía IV (en niños, 0.02 mg/kg con un mínimo de 0.1 mg)
   b. Tratamiento con:
      edrofonio: 10 mg por vía IV (niños, 0.25 mg/kg)
      o
      Neostigmina: 0.02 mg/kg IV o IM (niños, 0.04 mg/kg)
2. Si hay mejoría evidente después de 30 min, dar tratamiento con:
   a. Neostigmina: 0.5 mg/día IV o SC (niños 0.01 mg/kg) cada hora según sea necesario
   b. Atropina: 0.6 mg/día IV en goteo continuo en 8 h (niños, 0.02 mg/kg en 8 h)
3. Vigilancia estrecha de las vías respiratorias y realizar intubación endotraqueal según sea necesario

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Las tasas de mortalidad general para víctimas de mordeduras por serpientes venenosas son bajas en regiones con acceso rápido a la atención médica y con antivenenos apropiados. Por ejemplo, en Estados Unidos la tasa de mortalidad es <1% para las víctimas que reciben antiveneno. En ese país, los crótalos diamante orientales y occidentales (*Crotalus adamanteus* y *Crotalus atrox*, respectivamente) causan la mayor parte de las muertes por mordedura de serpiente. Las serpientes que causan un gran número de defunciones en otros países incluyen cobras (*Naja* spp.), víbora gariba (*Echis* sp.), serpiente Russell (*D. russelii*), grandes serpientes africanas (*Bitis* spp.), víboras de foseta (*Bothrops* spp.) y cascabel tropical (*C. durissus*).

La incidencia de morbilidad, definida como la pérdida funcional permanente en extremidad mordida, es difícil de valorar pero es sustancial. La morbilidad puede deberse a lesión muscular, nerviosa o vascular o bien

a contractura de la cicatriz. Dicha morbilidad puede causar consecuencias devastadoras para la víctima en los países en vías de desarrollo cuando pierden la capacidad para trabajar y actuar como proveedores para su familia. En Estados Unidos, la pérdida funcional tiende a ser más común después de mordeduras graves de víboras de cascabel que después de mordeduras de serpiente cabeza de cobre (*Agkistrodon contortrix*) o boca de algodón oriental (*Agkistrodon piscivorus*).

CONSIDERACIONES GLOBALES

En muchos países en vías de desarrollo, donde son comunes las mordeduras por serpiente, el acceso limitado a atención médica y al antiveneno contribuye a las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. En muchos países, la disponibilidad de antiveneno es inapropiada e ineficaz contra los venenos de serpientes nativas de importancia médica. En aquellas regiones, se requiere investigación adicional para establecer el impacto real de las mordeduras de serpientes venenosas y la necesidad de antivenenos en términos de cantidad y espectro de cobertura. Sin estadísticas precisas, es difícil persuadir a los fabricantes de antiveneno que inicien y sostengan la producción de antisueros apropiados en las naciones en vías de desarrollo. Existe evidencia de que los antivenenos pueden producirse en formas mucho más rentables de las que a la fecha se utilizan. De igual importancia que contar con los antivenenos adecuados en regiones con recursos limitados, se encuentra la necesidad de educar a la población en la prevención de mordedura de serpientes y capacitar al personal médico sobre métodos terapéuticos apropiados. Deben desarrollarse y distribuirse protocolos locales escritos con información significativa obtenida de expertos en la región de preocupación. Debe contarse con antivenenos apropiados en el punto probable donde se otorgue la primera atención médica para pacientes (p. ej., en unidades médicas de atención primaria) a fin de reducir las prácticas comunes de enviar las víctimas a centros de atención más distantes para el inicio del tratamiento con antiveneno. Para aquellos que dan atención a las víctimas de mordeduras en estas clínicas a menudo distantes, se debe contar con capacitación y experiencia necesaria para iniciar el tratamiento con antiveneno (y para el tratamiento de las posibles reacciones) tan pronto como sea posible, cuando sea necesario.

ENVENENAMIENTO EN EL MAR

Gran parte del tratamiento del envenenamiento por criaturas marinas es de sostén. Un subgrupo de envenenamientos puede poner en peligro la extremidad o la vida. Pueden utilizarse antivenenos específicos contra criaturas marinas, cuando sea apropiado.

INVERTEBRADOS

Cnidarios Cnidarios, como hidroides, Millepora, medusas, carabela portuguesa y anémonas de mar secretan organelos especializados vivos que producen prurito, denominados *cnidae* (también conocidos como *cnidoquistes*, un término que abarca los nematocistos, pticoquistes y espiroquistes). En el proceso de producción de prurito, los cnidoquistes se liberan por estimulación mecanosensitiva. El veneno de esos organismos contiene sustancias bioactivas como tetramina, 5-hidroxitriptamina, histamina, serotonina y toxinas de alto peso molecular, las cuales pueden, entre otros efectos, cambiar la permeabilidad de las células a los iones. Las víctimas por lo general reportan de inmediato sensación urente, prurito, parestesias y dolor punzante con irradiaciones. La piel se torna eritematosa, de color oscuro, con edema y se forman vesículas y pueden encontrarse signos de necrosis superficial. Se han descrito numerosos síntomas neurológicos, cardiovasculares, respiratorios, reumatológicos, gastrointestinales, renales y oculares, en especial después de lesiones inducidas por anémonas del género *Physalia* y escifozoos. Es posible la anafilaxia. Se han reportado cientos de defunciones, muchas de ellas causadas por *Chironex fleckeri*, *Stomolophus nomurai*, *Physalia physalis* y *Chiropsalmus quadrumanus*. El síndrome de Irukandji, relacionado con la medusa *Carukia barnesi* y con otras especies, es una enfermedad potencialmente letal que más a menudo se caracteriza por hipertensión, dolor en la cara posterior del torso, en el tórax y dolor abdominal, náusea, vómito, cefalea, diaforesis y en casos más graves, fuga de troponina miocárdica, edema pulmonar y finalmente hipertensión. Este síndrome parece estar mediado, al menos en parte, por la liberación de catecolaminas endógenas seguidas de citocinas y óxido nítrico.

Los rescatadores deben identificar los envenenamientos por los diferentes cnidarios (por lo general por medusa) que pueden responder de manera diferente a tratamientos tópicos similares; así, las recomendaciones en este capítulo deben ajustarse a las especies y prácticas clínicas locales. Durante la estabilización, la piel debe descontaminarse de inmediato con la aplicación generosa de lidocaína. El vinagre (ácido acético al 5%), es un agente de usos múltiples que parece útil para aliviar el dolor causado por una gran cantidad de especies. Si no se cuenta con él, a veces puede usarse alcohol de frotaciones (alcohol isopropílico al 40 a 70%), aunque algunos datos muestran que puede agravar la descarga de nematocistos de algunas especies particulares.

Para lesiones inducidas por veneno de cubozoos (*C. fleckeri*) debe utilizarse vinagre, seguido de la aplicación local de calor (hasta 45 °C) a menudo mediante inmersión en agua caliente, también puede ser eficaz. La aplicación de agua caliente es el tratamiento de primera línea para las picaduras leves a moderadas de *Physalia utriculus* (medusa botella azul). Si no se cuenta con agua caliente, las compresas comerciales frías (química) o compresas con hielo real aplicada sobre un paño húmedo y delgado o una membrana de plástico han demostrado ser efectivas para aliviar las picaduras por medusa botella azul.

Después de la descontaminación, la aplicación tópica de ungüento anestésico (lidocaína, benzocaína), un antihistamínico (difenhidramina) o glucocorticoide (hidrocortisona) puede ser útil para controlar los síntomas. El dolor intenso persistente después de la descontaminación puede tratarse con analgésicos opioides IV u orales. El espasmo muscular puede responder a la administración de diazepam (2 a 5 mg, con ajuste de la dosis al alza según sea necesario) administrado por vía IV. Se encuentra disponible un antiveneno elaborado por *Commonwealth Serum Laboratories* para lesiones inducidas por cubozoos encontrados en Australia y en aguas del indo-pacífico. Sin embargo, pese a su eficacia clínica reportada, un grupo de autores considera que quizá el antiveneno es incapaz de unirse al veneno con rapidez suficiente para antagonizar sus efectos. Hasta que se tengan noticias adicionales, actualmente se recomienda su aplicación (véase la sección "Fuente de antivenenos y otras asistencias", más adelante). El tratamiento del síndrome de Irukandji puede requerir la administración de analgésicos opioides, así como tratamiento intensivo de la hipertensión (fentolamina, 5 mg IV). Todas las víctimas con reacciones sistémicas deben vigilarse por al menos 6 a 8 h en busca de rebote después de cualquier tratamiento; todas las personas de edad avanzada deben ser revisadas en busca de arritmias cardiacas. Los pacientes pueden sufrir hiperpigmentación posinflamatoria e hipersensibilidad cutánea persistente en las áreas de contacto cutáneo.

Los protectores cutáneos de marca Safe Sea aplicados a la piel antes de que el individuo penetre al agua desactiva los mecanismos de reconocimiento y descarga de los nematoquistes y se ha utilizado con éxito contra diferentes criaturas marinas y puede evitar o disminuir los efectos de las lesiones por celenterados. Siempre que sea posible, deben utilizarse trajes de buceo antes de entrar al mar.

Esponjas marinas Muchas esponjas producen crinotoxinas. Como consecuencia, el contacto con una esponja de mar puede ocasionar una dermatitis alérgica por contacto. Puede ocurrir dermatitis por irritantes si pequeñas espículas de sílice o carbonato de calcio penetran la piel. Es imposible diferenciar entre una reacción alérgica y una reacción producida por espículas, de forma que el tratamiento es el mismo para ambos. La piel afectada debe secarse cuidadosamente y se utiliza cinta adhesiva para retirar las espículas impregnadas. Debe aplicarse de inmediato solución con vinagre y después por 10 a 30 min tres o cuatro veces al día. Si no se cuenta con vinagre puede utilizarse alcohol para frotaciones. Una vez que se han retirado las espículas y se ha descontaminado la piel, puede aplicarse una crema con glucocorticoides o con antihistamínicos en el sitio de la lesión. Las vesículas graves pueden tratarse con un ciclo de glucocorticoides sistémicos con reducción de la dosis a lo largo de 2 semanas. Las reacciones leves ceden en 3 a 7 días, mientras que la afección de grandes áreas de piel puede ocasionar síntomas generales como fiebre, mareo, náusea, calambres musculares y parestesias.

Gusanos anélidos Éstos poseen espinas blandas, similares a cactus, capaces de infringir picaduras dolorosas. El contacto produce síntomas similares al envenenamiento por nematoquistes. Sin tratamiento, el dolor por lo general cede después de varias horas, pero la inflamación puede persistir hasta por semanas **(fig. 451-4)**. Las víctimas deben resistir la urgencia de rascarse, porque el rascado puede fracturar espinas recuperables. Las espinas visibles deben retirarse con pinzas o cinta adhesiva o una mascarilla facial comercial de película; otro método consiste en utilizar una capa delgada de pegamento para fijar y después retirar las espinas. El uso de vinagre o alcohol de frotaciones o la aplicación breve de lidocaína o de ablandador de carne (papaína) pueden proporcionar alivio adicional. La inflamación local debe tratarse con glucocorticoides tópicos o sistémicos.

FIGURA 451-4 Lesión cutánea de la mano de un buzo por espinas de un poliqueto. *(Cortesía de Paul Auerbach, con autorización.)*

FIGURA 451-5 Espinas de una estrella de mar "corona de espinas" (*Acanthaster planci*). *(Cortesía de Paul Auerbach, con autorización.)*

Erizos de mar Los erizos de mar venenosos poseen espinas calcificadas huecas, llenas de veneno o pedicelarios globíferos de triple mandíbula, con glándulas venenosas. El veneno también puede encontrarse en vainas integumentaria de la superficie externa de las espinas de ciertas especies. El veneno contiene componentes tóxicos, lo que incluye glucósidos esteroides, hemolisinas, proteasas, serotonina y sustancias colinérgicas. El contacto con cualquier aparato de veneno produce una lesión inmediata y dolor intenso. Si una o más espinas penetran a una articulación pueden causar una sinovitis que con el tiempo puede progresar a artritis si la espina permanece cerca de la articulación. Si múltiples espinas penetran la piel, el paciente puede desarrollar síntomas generales que incluyen náusea, vómito, parestesias, parálisis muscular e insuficiencia respiratoria. Se ha descrito una reacción de hipersensibilidad tardía 7 a 10 días después de la resolución de los síntomas primarios.

La parte afectada debe sumergirse de inmediato en agua caliente hasta un punto en que no tolera el paciente (hasta 45 °C). Los pedicelarios deben ser retirados por afeitado, de forma que no continúe el envenenamiento. Las espinas accesibles deben ser retiradas pero pueden romperse y permanecer fijas en la víctima. El colorante residual de la superficie de la espina que permanece después del retiro de ésta puede simular una espina retenida, pero esto no tiene consecuencias. La radiografía de tejidos blandos o MRI puede confirmar la presencia de espinas retenidas, puede ser indicación para intento de extirpación quirúrgica si las espinas se encuentran cerca de estructuras vitales (p. ej., articulaciones, haces neurovasculares). Las espinas retenidas pueden causar la formación de granulomas que son susceptibles de ablación o bien, de la inyección intralesional de hexaacetónido de triamcinolona (5 mg/mL). La artritis granulomatosa crónica de las articulaciones interfalángicas proximales se ha tratado con sinovectomía y eliminación del tejido de granulación. Se ha observado neumonía eosinofílica y neuropatía local y difusa después de la penetración de múltiples espinas de erizo de mar negro (probablemente del género *Diadema*). No se ha determinado la fisiopatología de estos fenómenos.

Estrella de mar La estrella "corona de espinas" *Acanthaster planci* produce veneno en el tejido glandular por debajo de la epidermis, el cual se libera a través de sus superficies espinosas **(fig. 451-5)**. La punción cutánea causa dolor, hemorragia y edema local, por lo general con remisión en 30 a 180 min. Punciones múltiples pueden ocasionar reacciones como parálisis muscular local; la retención de fragmentos puede causar lesiones granulomatosa y sinovitis. Se han reportado casos de aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas después del envenenamiento por *A. planci*. Las personas envenenadas se benefician del tratamiento agudo de inmersión en agua caliente, aplicación de anestésicos locales, limpieza de la herida y posible exploración para extraer material extraño.

Pepinos de mar Producen holoturina (una toxina líquida similar a la cantarina) en sus paredes corporales. Esta toxina se concentra en órganos similares a tentáculos que se proyectan cuando el animal se siente amenazado. Bajo el agua, la holoturina produce mínima dermatitis por contacto, pero puede causar irritación significativa de córnea y conjuntivas en caso de contacto ocular. Una reacción grave que puede ocasionar ceguera. La piel debe desintoxicarse con vinagre o alcohol isopropílico. Debe aplicarse anestésico a los ojos, una o dos gotas de proparacaína al 0.5% y realizarse irrigación con solución salina isotónica, con examinación subsiguiente con lámpara de hendidura para identificar defectos corneales.

Caracoles marinos Éstos utilizan dientes desprendibles en forma de dardos para inyectar toxinas a su presa, lo que induce tetania seguida de parálisis. En una persona sin conocimientos que manipule estas criaturas pueden producirse pequeñas picaduras que se manifiestan con heridas puntiformes con sensación urente seguido de isquemia local, cianosis y parestesias. Se han documentado disfagia, síncope, disartria, ptosis, visión borrosa y prurito. Algunos envenenamientos inducen parálisis que ocasiona insuficiencia respiratoria, estado de coma y muerte. No existen antivenenos. El método de presión-inmovilización (véase la sección "Pulpos" más adelante), las compresas de agua caliente y los anestésicos locales se han utilizado con éxito en forma empírica. La herida debe inspeccionarse de inmediato en busca de un cuerpo extraño. Se ha recomendado la administración de edrofonio como tratamiento para la parálisis si es positiva la prueba terapéutica con este fármaco (cuadro 451-2).

Pulpos Han ocurrido envenenamientos graves y defunciones después de picaduras por pulpos australianos de anillos azules (*Octopus maculosus* y *Octopus lunulata*). Aunque estos animales rara vez exceden 20 cm de longitud, su veneno salival contiene una potente neurotoxina (maculotoxina) que inhibe la transmisión en los nervios periféricos al antagonizar la conductancia de sodio. Varios minutos después se manifiesta parestesia peribucal y de la cara en casos de envenenamiento grave que progresa con rapidez a parálisis flácida total, lo que incluye a los músculos respiratorios. Inmediatamente después del envenenamiento, debe aplicarse un apósito circunferencial de 15 cm de ancho con presión-inmovilización, sobre una compresa de gasa (de casi 7 × 7 × 2 cm) que se coloca directamente sobre el sitio de la picadura. El apósito debe aplicarse con presión sobre los sistemas venoso y linfático, con conservación de los pulsos arteriales distales. Debe aplicarse una férula a la extremidad. Una vez que la víctima ha sido transportada a la institución médica más cercana, puede liberarse el vendaje. Como no existe antídoto, el tratamiento es de sostén. Los pacientes con insuficiencia respiratoria pueden necesitar el uso de respirador mecánico. Si se realiza apoyo de la respiración, la víctima puede permanecer consciente aunque completamente paralizado, por lo que deben administrarse analgesia y sedación en caso necesario. Incluso con envenenamientos graves, la recuperación significativa a menudo tarda 4 a 10 h, aunque la recuperación completa puede necesitar 2 a 4 días. Las secuelas son poco comunes, a menos que tengan relación con la hipoxia.

VERTEBRADOS

Al igual que para todas las lesiones penetrantes, deben aplicarse los primeros auxilios. Además, debe tomarse en consideración la infección local por bacterias marinas del género *Vibrio* y bacterias de agua dulce como *Aeromonas hydrophila*, así como otras "bacterias acuáticas" en particular si permanecen incrustadas espinas y agujas.

Rayas con púa La lesión por raya con púa es una lesión traumática y por envenenamiento. Se han observado casos de heridas penetrantes torácicas y cardiacas, lesión de los grandes vasos y síndrome compartimental. El veneno, que contiene serotonina, 5′-nucleotidasa y fosfodiesterasa causa dolor inmediato e intenso. La herida es muy dolorosa (el dolor alcanza su punto máximo en 30 a 60 min a partir de la lesión y dura hasta 48 h), a menudo adquiere un aspecto isquémico y cicatriza mal, con hinchazón de los tejidos blandos adyacentes e incapacidad prolongada. Los efectos sistémicos incluyen debilidad, diaforesis, náusea, vómito, diarrea,

arritmias, síncope, hipotensión, calambres musculares, fasciculaciones, parálisis y (en casos poco comunes) muerte. Por las diferencias en las toxinas presentes en los tejidos que recubren a las rayas, las rayas de agua dulce pueden causar lesiones más graves que las rayas marinas.

Pez escorpión La designación de *pez escorpión* incluye a miembros de la familia Scorpaenidae e incluye no sólo a los peces escorpión sino también al pez león y al pez piedra. Administran un veneno complejo con oxidasas neuromusculares a través de 12 o 13 espinas dorsales, dos pélvicas y tres anales. En términos generales, la picadura de un pez piedra se considera como la más grave (que pone en riesgo la vida); la del pez escorpión tiene una gravedad intermedia mientras que la del pez león es la menos grave. Al igual que con las rayas, la picadura del pez escorpión causa dolor intenso e inmediato. El dolor por envenenamiento del pez piedra puede durar días y puede ser lo bastante intenso para causar delirio. Las manifestaciones sistémicas de las picaduras por pez escorpión son similares a los envenenamientos por raya, pero pueden ser más intensos, en particular en el caso de picaduras por pez piedra, el cual puede causar necrosis hística local grave además de falla de aparatos y sistemas vitales. Los casos poco comunes de defunciones después de envenenamiento por pez piedra por lo general ocurre en 6 a 8 h. Puede usarse un antiveneno comercial para pez piedra de *Commonwealth Serum Laboratories* (véase "Fuentes de antivenenos y otras asistencias", más adelante) en casos de envenenamiento grave.

Otros peces Existen tres especies de peces gato *Plotosus lineatus* (bagre oriental), *Bagre marinus* (bagre marino) y *Galeichthys felis* (bagre común) y varias especies de bagre de agua dulce pueden causar envenenamientos a los seres humanos. El veneno se administra a través de una espina dorsal y dos espinas pectorales. Desde el punto de vista clínico, la picadura por bagre es comparable a la de la raya con púa, aunque los envenenamientos por bagre marino en general son más graves que los causados por especies de agua dulce. Los peces cirujano, pez araña, pez rata y tiburones venenosos también han causado envenenamientos en seres humanos.

Ornitorrinco Es un mamífero venenoso. El macho tiene un espolón queratinizado en cada extremidad posterior, el cual se conecta con una glándula venenosa en la porción superior del muslo. La punción cutánea causa edema de tejidos blandos y dolor que puede durar días o semanas. El tratamiento es de sostén y la terapia con agua caliente no parece producir beneficios en la víctima.

TRATAMIENTO

Picaduras por vertebrados marinos

Las picaduras de los vertebrados marinos se tratan en forma similar. Con excepción de las lesiones por pez piedra y los envenenamientos graves por pez escorpión (véase más adelante), no existe antiveneno. La parte afectada debe sumergirse de inmediato en agua caliente que pueda ser tolerada (45 °C) por 30 a 90 min o hasta que exista alivio significativo del dolor. El dolor recurrente puede responder al tratamiento repetido con agua caliente. Está contraindicada la crioterapia y no existen datos que apoyen el uso de antihistamínicos o esteroides. Los opioides producen alivio del dolor y es útil la infiltración local de la herida o el bloqueo nervioso regional con lidocaína, más bupivacaína. Después de sumergir la parte lesionada y de la administración de anestésicos, debe realizarse exploración de la herida y desbridamiento de la misma. Las radiografías (en particular ecografía o la MRI) es útil para identificar cuerpos extraños. Después de la exploración y desbridamiento, debe realizarse irrigación intensiva de la herida con solución salina estéril tibia o solución de povidona yodada al 1%. La hemorragia puede controlarse con compresión local. En términos generales, las heridas deben permanecer abiertas para cicatrizar por segunda intención o tratarse con cierre primario tardío. Debe actualizarse la vacunación antitetánica. Se considera la antibioticoterapia para heridas graves y para envenenamientos en hospedadores con inmunodepresión. El antibiótico administrado al inicio debe tener actividad contra *Staphylococus* y *Streptococcus*. Si la víctima es un individuo con inmunodepresión, si la herida será sometida a reparación primaria, si la reparación no es pequeña o si se desarrolla infección, la antibioticoterapia debe tener espectro para incluir bacterias del género *Vibrio*. La infección por *Aeromonas* es una preocupación similar para heridas relacionadas con agua fresca.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Envenenamientos por criaturas marinas

Es útil familiarizarse con la fauna marina local e identificar los patrones de lesión.

Una herida puntiforme profunda o una herida irregular (en particular en las extremidades inferiores) que es más dolorosa de lo que sería de esperarse por el tamaño y configuración de la herida debe hacer pensar en envenenamiento por raya. Las punciones pequeñas, como las antes descritas, representan la actividad de erizos de mar **(fig. 451-6)** o de estrellas marinas. Los corales causan abrasiones y, en casos poco comunes, laceraciones o heridas puntiformes.

Las picaduras por celenterados (criaturas marinas invertebradas) en ocasiones crean patrones cutáneos diagnósticos. Un exantema difuso urticariforme en piel expuesta a menudo indica la exposición a hidroides fragmentados o de larvas de anémonas. Un patrón con forma de látigo aparece cuando el tentáculo de una medusa ha hecho contacto con la piel. En el caso de cubozoos, un aspecto con líneas transversales, seguido del desarrollo de una coloración púrpura oscura en unas cuantas horas después de la picadura, anticipa necrosis cutánea. Un encuentro con un Millepora (coral de fuego) causa dolor inmediato e irritación cutánea eritematosa en el sitio de contacto, similar a las lesiones ocasionadas por la exposición a un hidroide intacto. La erupción del bañista, causada por anémonas larvarias y medusas puede producir exantema difuso que consiste en grupos de máculas eritematosas o pápulas elevadas que siguen un patrón en traje de baño **(fig. 451-7)**. Las esponjas tóxicas crean un exantema urente y doloroso en la piel expuesta, que más tarde puede formar vesículas y descamarse. Como prácticamente todas las lesiones por criaturas marinas desencadenan

FIGURA 451-6 Erizo de mar espinoso. *(Cortesía de Paul Auerbach, con autorización.)*

FIGURA 451-7 **Exantema papular eritematoso típico de la erupción del bañista** ocasionado por medusas y larvas de anémona. *(Por cortesía de Paul Auerbach, con autorización.)*

CUADRO 451-3 Síntomas y signos representativos de intoxicación por ciguatera

SISTEMA	SÍNTOMAS Y SIGNOS
Gastrointestinal	Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea
Neurológico	Parestesias, prurito, entumecimiento o ardor de lengua y faringe, sensación de "carbonación" durante la deglución, odontalgia o disestesia dental, disfagia, temblor, fasciculaciones, atetosis, meningismo, afonía, ataxia, vértigo, dolor y debilidad en las extremidades inferiores, visión borrosa, ceguera transitoria, hiporreflexia, convulsiones, coma
Dermatológico	Conjuntivitis, exantema maculopapular, vesículas cutáneas, dermografismo
Cardiovascular	Bradicardia, bloqueo cardiaco, hipotensión, insuficiencia respiratoria central[a]
Otro	Escalofrío, disuria, disnea, dispareunia, debilidad, fatiga, congestión y sequedad nasal, insomnio, sialorrea, diaforesis, cefalea, artralgias, mialgias

[a] Puede haber taquicardia e hipertensión después de bradicardia e hipotensión potencialmente graves. La muerte es rara.

una respuesta inflamatoria, eritema local, hinchazón y adenopatía, estos datos son inespecíficos.

FUENTES DE ANTIVENENO Y OTRAS ASISTENCIAS

La mejor forma de localizar un antiveneno específico en Estados Unidos es llamar al Centro regional para el control de envenenamientos y pedir apoyo. La *Divers Alert Network* es una organización no lucrativa diseñada para colaborar en la atención de nadadores lesionados y puede ayudar con el tratamiento de las lesiones inducidas por criaturas marinas. Puede establecerse comunicación con esta organización a través de la página electrónica www.diversalertnetwork.org o por teléfono, las 24 h del día al número (919) 684-9111. Un antiveneno para los envenenamientos por cubozoos (*C. fleckeri*) y para el pez piedra (y también para envenenamientos graves por pez escorpión) es producido en Australia por *Commonwealth Serum Laboratories* (CSL; 45 Poplar Road, Parkville, Victoria, Australia 3052; www.csl.com.au; 61-3-9389-1911). Cuando se administra antiveneno para cubozoos, es esencial el tiempo. Para la descompensación cardiaca o respiratoria, se administra como mínimo una ampolleta y hasta seis ampolletas en forma consecutiva por vía IV, de preferencia en dilución 1:10 con solución salina isotónica. Para envenenamientos por pez piedra (o envenenamientos graves por pez escorpión) se administra una ampolleta del antiveneno específico por vía IM o por cada una o dos punciones, hasta un máximo de tres ampolletas.

ENVENENAMIENTO POR CRIATURAS MARINAS

CIGUATERA

Epidemiología y patogenia El envenenamiento por ciguatera es el envenenamiento alimentario no bacteriano más común relacionado con pescados en Estados Unidos; la mayor parte de los casos en Estados Unidos ocurren en Florida y en Hawái, aunque con la importación de pescado en todo el mundo, todos los médicos deben estar conscientes de la intoxicación por ciguatera. El envenenamiento involucra casi exclusivamente pez de coral marino tropical y semitropical que son comunes en el Océano Índico, en el Pacífico sur y en el mar Caribe. Estimaciones globales predicen que 20 000 a 50 000 personas podrían ser afectadas por este envenenamiento cada año, aunque se sospecha que el 90% de los casos no se informa. Más de 400 especies diferentes de peces se han asociado con intoxicación por ciguatera, pero 75% de los envenenamientos involucra a la barracuda de los arrecifes, pargo, mero o carángidos. La toxina de la ciguatera es producida por microalgas marinas de aguas templadas del género *Gambierdiscus toxicus*, cuyo consumo por cardúmenes de peces permiten la bioacumulación de toxinas en la cadena alimentaria. Las ciguatoxinas actúan en los conductos del sodio activados por voltaje de las neuronas y producen sobre todo síntomas cardiacos, gastrointestinales y neurológicos. Estas toxinas, no se ven afectadas por el congelamiento, secado, calor, frío y ácido gástrico. Ninguna de las toxinas afecta el olor, color o sabor del pescado, lo que dificulta su identificación. Las toxinas se encuentran en mayores concentraciones en la piel, cabeza y vísceras del pescado; por tanto, debe evitarse el consumo de estas partes.

Manifestaciones clínicas El inicio de los síntomas ocurre en 15 a 30 min después de la ingestión, pero puede ocurrir en un lapso de 2 a 6 h. Los síntomas se incrementan en gravedad en las 4 a 6 h siguientes. La mayor parte de las víctimas desarrolla síntomas 12 h después de la ingestión y prácticamente todos se ven afectados en término de 24 h. Se han reportado más de 150 signos y síntomas, lo que incluye aquellos mostrados en el cuadro 451-3. Por lo general se desarrollan diarrea, vómito y dolor abdominal 3 a 6 h después de la ingestión de un pez con ciguatoxina. Puede haber bradicardia, hipotensión, disestesias y parestesias. Los síntomas pueden persistir por 48 h y por lo general ceden en forma espontánea (incluso sin tratamiento). Un síntoma patognomónico es la inversión de la percepción táctil de los objetos fríos y calientes, signo que se desarrolla en algunas personas después de 3 a 5 días y que puede persistir por meses. Las personas que han ingerido pez loro (escaritoxina) pueden desarrollar envenenamiento clásico por ciguatera así como síndrome de "segunda fase" (después de un retraso de 5 a 10 días) de pérdida del equilibrio con ataxia locomotora, dismetría y temblor cinético o en reposo. Este síndrome puede persistir por 2 a 6 semanas.

Diagnóstico El diagnóstico diferencial de ciguatera incluye envenenamiento paralítico por mariscos, meningitis eosinofílica, botulismo tipo E, envenenamiento por insecticidas organofosforados, envenenamiento por tetrodotoxina e hiperventilación psicógena. A la fecha, el diagnóstico de envenenamiento por ciguatera se establece con bases clínicas. Se encuentra disponible la cromatografía líquida, espectrometría de masas para la ciguatoxina y puede usarse un inmunoanálisis o radioinmunoanálisis para enzima ciguatoxina para valorar un pescado sospechoso, pero es de utilidad clínica limitada porque la mayor parte de instituciones de salud no tiene el equipo necesario para realizar la prueba.

TRATAMIENTO

Envenenamiento por ciguatera

El tratamiento es de sostén y sintomático. La náusea y el vómito pueden controlarse con fármacos antieméticos como ondansetrón (4 a 8 mg/día IV). Para la hipotensión podría ser necesario administrar soluciones cristaloides por vía IV y, en casos poco comunes, fármacos vasopresores. Las bradiarritmias que pueden ocasionar insuficiencia cardiaca e hipotensión por lo general responden bien a la administración de atropina (0.5 mg/día IV, hasta 2 mg). El prurito puede aliviarse con la administración de baños fríos y de hidroxizina (25 mg por VO cada 6 a 8 h). Se ha reportado que la amitriptilina (25 mg por VO cada 12 h) alivia el prurito y las disestesias y puede reducir las tasas de desarrollo ulterior de síntomas nerviosos crónicos. La gabapentina tiene cierta eficacia comprobada en el tratamiento de las secuelas de dolor nervioso en el largo plazo. La administración IV de manitol puede ser beneficiosa en casos moderados a graves en pacientes con buen estado de líqui-

dos, en particular para el alivio de los síntomas neurológicos o cardiovasculares, aunque la eficacia de este tratamiento ha sido puesta en duda y no se ha demostrado de manera definitiva. La administración inicia con 1 g/kg por día en 45 a 60 min durante la fase aguda (días 1 a 5). Si mejoran los síntomas, puede administrarse una segunda dosis en 3 a 4 h y una tercera dosis puede administrarse al día siguiente. Debe tenerse cuidado de evitar la deshidratación en pacientes que reciben este tratamiento. El mecanismo beneficioso en caso de intoxicación por ciguatera quizá sea el arrastre de agua por soluciones hiperosmóticas, al tiempo que corrige el edema de la célula de Schwann inducida por la ciguatoxina. El manitol también actúa en cierta forma como "barredor de iones hidroxilo" o puede producir inhibición competitiva de ciguatoxina en las membranas celulares. El carbón activado no se recomienda para la intoxicación por ciguatera.

Durante la recuperación de envenenamiento por ciguatera, la víctima debe eliminar de su dieta, durante los siguientes 6 meses: pescados (frescos o conservados), salsas de pescado, mariscos, salsas de mariscos, bebidas alcohólicas, nueces y aceites de nueces. Debe evitarse el consumo de pescado en regiones donde la ciguatera es endémica. Todos los peces de gran tamaño o las especies depredadoras de arrecifes deben considerarse portadoras de ciguatoxina. No se deben consumir las morenas ni las vísceras de peces marinos tropicales.

INTOXICACIÓN DIARREICA POR MARISCOS

Ésta ocurre con el consumo de mariscos que causan enfermedad diarreica. Los agentes causales son compuestos lipofílicos de ácido okadoico y dinofisistoxinas, que inhiben las fosfatasas de serina y treonina, con la consecuente acumulación y secreción continua de líquido en las células intestinales, lo que ocasiona diarrea. Los mariscos adquieren estas toxinas al alimentarse por dinoflagelados, en particular de los géneros *Dinophysis* y *Prorocentrum*.

Los síntomas incluyen diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal y escalofríos. El inició ocurre en 30 min a 12 h. La enfermedad por lo general cede en forma espontánea y la mayor parte de los pacientes se recupera en 3 o 4 días; sólo unos cuantos casos requieren hospitalización. El tratamiento es de sostén y dirigido a la hidratación. Las toxinas pueden detectarse en muestras de alimentos y por bioanálisis en ratón, por inmunoanálisis y por cromatografía líquida de alto desempeño con detección por fluorometría (HPLC).

ENVENENAMIENTO PARALÍTICO POR MARISCOS

El envenenamiento paralítico por mariscos ocurre por la ingestión de cualquiera de las variantes de los microorganismos filtrantes silvestres o de acuacultivo, lo que incluye almejas, ostras, vieiras, mejillones, quitones, lapas, estrellas de mar y cangrejos de arena. El origen de su toxicidad es la toxina química que acumulan y concentran al alimentarse de diversos dinoflagelados presentes en el plancton (p. ej., *Protogonyaulax, Ptychodiscus* y *Gymnodinium*). Los microorganismos unicelulares del fitoplancton forman la base de la cadena alimentaria y en los meses cálidos del verano estos microorganismos proliferan de manera excesiva en aguas templadas y semitropicales en la costa rica en nutrientes. En Estados Unidos, el envenenamiento paralítico por mariscos se adquiere principalmente de mariscos recolectados del noreste de Estados Unidos, de la costa noroccidental del Pacífico y en Alaska. Estas especies de plancton pueden liberar cantidades masivas de metabolitos tóxicos en el agua y causar mortalidad de población marina y de aves. La toxina paralítica de los mariscos es hidrosoluble, termoestable y estable al ácido; no puede destruirse por la cocción ordinaria o por el congelamiento. Los alimentos contaminados son normales en cuanto al aspecto, olor y sabor. La toxina paralítica de mariscos mejor identificada, más potente e identificada más a menudo es la saxitoxina. La saxitoxina parece antagonizar la conductancia de sodio, inhibir la transmisión neuromuscular al nivel de los axones y de la membrana muscular. La concentración de toxina >75 μg por 100 g de alimento se considera peligrosa para seres humanos. Durante una "marea roja" las concentraciones de saxitoxina en mejillones azules excedieron 9 000 μg/100 g de alimento. Aún no se cuenta con una prueba directa en suero humano que identifique la toxina causante de la intoxicación paralítica por mariscos; por ahora se usa un bioanálisis en ratón que identifica la saxitoxina en los mariscos sospechosos.

El inicio de las parestesias peribucales e intrabucales (sobre todo de los labios, lengua y encías) aparece unos cuantos minutos a pocas horas después de la ingestión de mariscos contaminados; estas parestesias progresan con rapidez afectando el cuello y la porción distal de las extremidades. Se desarrollan otros síntomas con rapidez lo que incluye mareo, desequilibrio, incoordinación, debilidad, hiperreflexia, incoherencia, disartria, sialorrea, disfagia, sed, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito, nistagmo, disimetría, cefalea, diaforesis, pérdida de la visión, dolor torácico y taquicardia. Casi 2 a 12 h después de la ingestión pueden aparecer parálisis flácida e insuficiencia respiratoria. En ausencia de hipoxia, la víctima permanece alerta pero paralizada y hasta 12% de los pacientes fallece.

TRATAMIENTO
Envenenamiento paralítico por mariscos

El tratamiento es de sostén y se basa en los síntomas. Si la víctima busca atención médica en las primeras horas después del envenenamiento, el estómago debe ser vaciado con lavado gástrico y después realizar irrigación con 2 L de solución de bicarbonato de sodio al 2% (en alícuotas de 200 mL); no se ha demostrado que esta intervención sea beneficiosa, pero se basa en la noción de que la acidez gástrica puede incrementar la potencia de la saxitoxina. Como puede aparecer dificultad respiratoria de inicio rápido, no se recomienda la inducción del vómito. La administración de carbón activado (50 a 100 g) y de un catártico (sorbitol, 20 a 50 g) tiene sentido como tratamiento empírico, porque se cree que estas toxinas de mariscos se unen bien al carbón activado. Algunos autores recomiendan no administrar soluciones con magnesio (p. ej., ciertos catárticos), porque comentan que la hipermagnesemia podría contribuir a la supresión de la conducción nerviosa.

El problema más grave es la parálisis respiratoria. La víctima debe someterse a vigilancia estrecha por al menos 24 h de estancia hospitalaria para detectar insuficiencia respiratoria. Con el reconocimiento temprano de la insuficiencia respiratoria, la intubación endotraqueal y el uso de respiradores mecánicos podrían evitar la anoxia del miocardio y la lesión cerebral por hipoxia. Si el paciente sobrevive por 18 h, el pronóstico es bueno para una recuperación completa.

INTOXICACIÓN POR ÁCIDO DOMOICO (ENVENENAMIENTO AMNÉSICO POR TOXINAS DE MARISCOS)

La intoxicación con ácido domoico ocurre cuando los humanos consumen mariscos con la toxina marina ácido domoico. Esta toxina es producida por las diatomeas marinas del género *Pseudonitzchia* y durante la proliferación de algas puede acumularse en los mariscos que se alimentan por filtración. Las almejas, mejillones, ostras, anchoas y cangrejos Dungeness han causado intoxicación por ácido domoico. El ácido domoico es un aminoácido neuroexcitador hidrosoluble, termoestable, con analogías bioquímicas con el ácido kaínico y el ácido glutámico, que se une a los receptores de glutamato de tipo kainato con una afinidad tres veces superior al ácido kaínico y es una toxina 20 veces más potente. La toxina es termoestable y no se altera con la cocción ni la congelación. Los mariscos deben ser analizados en busca de ácido domoico por bioanálisis en ratones y por HPLC. El límite regulatorio para el ácido domoico en mariscos es de 20 partes por millón.

Las anomalías observadas en las 24 h siguientes a la ingestión de mariscos contaminados incluyen excitación, confusión, desorientación y pérdida de la memoria. La mediana de tiempo de inicio es de 5.5 h. Otros signos y síntomas prominentes incluyen cefalea intensa, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal cólico, hipo, arritmias, hipotensión, convulsiones, oftalmoplejía, dilatación pupilar, piloerección, hemiparesia, mutismo, gesticulación, agitación, labilidad emocional, estado de coma, secreciones bronquiales abundantes y edema pulmonar. El estudio histológico de tejido encefálico tomado durante la necropsia ha mostrado necrosis neuronal o pérdida celular y astrocitos y, más prominente en el hipocampo y en el núcleo amigdaloide, datos similares a los encontrados en animales envenenados con ácido kaínico. Varios meses después de la intoxicación primaria, las víctimas aún muestran déficit residual crónico de la memoria y neuropatía motora o axonopatía. No persisten datos de enfermedad no neurológica.

TRATAMIENTO
Intoxicación por ácido domoico

El tratamiento es de sostén y se basa en los síntomas. Pueden usarse líquidos IV y antieméticos para la náusea, vómito y diarrea intensos. Como la neuropatología del ácido kaínico parece ser mediada casi por completo por convulsiones, debe hacerse énfasis en el tratamiento anticonvulsivo y pueden usarse benzodiacepinas, propofol y barbitúricos.

ENVENENAMIENTO POR ESCOMBROIDES

El envenenamiento por peces escombroides, más a menudo llamada intoxicación escombroidea o por pescado pseudoalergénico, puede ser el tipo más común de envenenamiento por alimentos marinos en todo el mundo. Aparece después del consumo de peces escombroides (como la caballa), lo que incluye albacora, atún rojo, atún aleta amarilla, caballa, paparda, pez aguja, sierra golfina, barrilete y bonito, así como peces no escombroides (incluidos dorados, *Arripis trutta* (kahawai), sardina, marlín negro, anchoa, arenque, jurel, salmón del océano de Australia y anchoas).

Bajo condiciones de conservación o refrigeración inadecuada, la musculatura de estos peces de carne roja oscura sufre descomposición por las bacterias *Morganella morganii*, *Escherichia coli*, *Proteus* sp. y *Klebsiella* sp. con la consecuente descarboxilación del aminoácido L-histidina a histamina, fosfato de histamina y clorhidrato de histamina. En los peces tóxicos se han observado concentraciones de histamina de 20 a 50 mg por 100 g, con concentraciones >400 mg/100 g en ocasiones. Sin embargo, es posible que algunos otros compuestos podrían ser la causa de esta intoxicación, porque grandes dosis de histamina oral no producen la afección. Se ha propuesto que una sustancia desconocida (tal vez saurina, cadaverina o putrescina) inhibe el metabolismo de la histamina, lo que favorece la desgranulación de las células cebadas para liberar histamina endógena o bien, actuar como agonista del receptor de histamina. Cualquiera que sea la toxina o toxinas que participan en esta reacción, son termoestables y no son destruidas por la cocción o congelación. Los pescados afectados por lo general tienen un sabor metálico o a pimienta; sin embargo tienen aspecto, olor y sabor normales. No todas las personas que consumen pescado contaminado sufre necesariamente de la enfermedad, quizá por distribución desigual de la descomposición en el pescado.

Los síntomas se desarrollan en 15 a 90 min después de la ingestión. La mayor parte de los casos son leves con hormigueo de labios y boca, dolor abdominal leve y náusea. Los cuadros más graves y la presentación descrita más a menudo incluyen rubor cutáneo (claramente delimitado; se exacerba por la exposición a la luz ultravioleta; es particularmente pronunciado en cara, cuello y porción superior del tronco), sensación de calor sin incremento en la temperatura central, hiperemia conjuntival, prurito, urticaria y edema angioneurótico. Este síndrome puede progresar a broncoespasmo, náusea, vómito, diarrea, dolor epigástrico, dolor abdominal cólico, disfagia, cefalea, sed, faringitis, sensación puramente en las encías, palpitaciones, taquicardia, mareo, hipotensión y choque cardiógeno. Sin tratamiento, los síntomas por lo general ceden en 8 a 12 h. Por el bloqueo de la histaminasa del tubo digestivo, la reacción puede ser más grave en personas que ingieren de manera simultánea isoniazida.

TRATAMIENTO

Envenenamiento por escombroides

El tratamiento se dirige a antagonizar el efecto de la histamina con antihistamínicos orales o IV. Si el broncoespasmo es grave, puede utilizarse un broncodilatador inhalado (o rara vez, en circunstancias extremas, puede inyectarse epinefrina). No se recomienda el uso de carbón activado. La náusea y el vómito prolongado pueden vaciar la toxina del estómago, pero estos síntomas pueden controlarse con antieméticos específicos como ondansetrón o proclorperazina. La hipotensión debe tratarse con líquidos IV. La cefalea persistente del envenenamiento por escombroides puede responder a la cimetidina o a un antihistamínico similar si los analgésicos estándar no son eficaces. Es importante informar al paciente que los síntomas se deben a la ingestión de pescado mal refrigerado y no a una alergia al pescado.

LECTURAS ADICIONALES

Auerbach PS *et al.*: Envenomation by aquatic invertebrates, in *Auerbach's Wilderness Medicine*, 7th ed. PS Auerbach *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017, pp 1679-1720.

Auerbach PS *et al.*: Envenomations by aquatic vertebrates, in *Auerbach's Wilderness Medicine*, 7th ed. PS Auerbach *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017, pp 1721-1742.

Currie BJ: Marine antivenoms. J Toxicol Clin Toxicol 41:301, 2003.

Fenner P: Marine envenomation: An update—a presentation on the current status of marine envenomation first aid and medical treatments. Emerg Med Australas 12:295, 2000.

Kanaan NC *et al.*: Wilderness Medical Society practice guidelines for the treatment of pitviper envenomations in the United States and Canada. Wilderness Environ Med 26:472, 2015.

Minns AB *et al.*: Seafood toxidromes, in *Auerbach's Wilderness Medicine*, 7th ed. PS Auerbach *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017, pp 1766-1793.

Norris RL *et al.*: Bites by venomous reptiles in Canada, the United States, and Mexico, in *Auerbach's Wilderness Medicine*, 7th ed. PS Auerbach *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2017, pp 729-759.

Warrell DA: Venomous bites, stings, and poisoning. Infect Dis Clin North Am 26:207, 2012.

Warrell DA: Bites by venomous and nonvenomous reptiles worldwide, in *Auerbach's Wilderness Medicine*, 7th ed. PS Auerbach *et al.* (eds.). Philadelphia, Elsevier, 2017, pp 760-827.

452 Infestaciones por ectoparásitos y lesiones por artrópodos

Richard J. Pollack, Scott A. Norton

Entre los ectoparásitos se encuentran los artrópodos y organismos de otros tipos que infestan la piel y el pelo de los animales; los hospedadores les proporcionan sustento y albergue. Los ectoparásitos son capaces de penetrar a su hospedador y permanecer en su interior o cerca de su superficie o adherirse utilizando la boca y pinzas especializadas. Estos organismos pueden provocar daño mecánico directo, consumir sangre o nutrientes, inducir reacciones de hipersensibilidad, inocular toxinas, transmitir patógenos e incitar temor o repulsión. El ser humano es el único hospedador obligado de numerosos tipos de ectoparásitos y sirve como hospedador facultativo o de transporte (accidental) para muchos otros.

Los artrópodos que son ectoparásitos o que provocan lesiones de otra manera incluyen a los insectos (como pedículos, pulgas, avispas, chinches, hormigas, abejas y moscas), arácnidos (arañas, escorpiones, ácaros y garrapatas), milpiés y ciempiés. Ciertos nematodos (helmintos), como los de la familia *Ancylostomatidae* **(cap. 226)**, son ectoparásitos, puesto que penetran la piel y migran sobre ella. Los pentastómidos (gusanos con forma de lengua) y las sanguijuelas son ectoparásitos poco frecuentes que pertenecen a otros *phyla*.

Los artrópodos también son capaces de causar lesiones cuando intentan extraer sangre o al defenderse mordiendo, picando o exudando veneno. La urticaria papular y las lesiones causadas por picaduras y mordeduras de artrópodos son tan diversas y variables (dependen del estado de salud del hospedador y la exposición previa a la saliva, veneno u otros exudados del artrópodo), que con muy poca frecuencia es posible identificar al agente causal preciso sin un espécimen genuino y pericia en taxonomía.

ESCABIOSIS

El ácaro de la sarna humana, *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, es una causa común de dermatosis pruriginosa; en el mundo hay cerca de 300 millones de personas infestadas en un momento determinado. Las hembras preñadas (que miden casi 0.3 mm de longitud) anidan de manera superficial dentro del estrato córneo y depositan unos cuantos huevos al día. Las larvas de seis patas maduran y se transforman en ninfas de ocho patas y después en parásitos adultos. Las hembras adultas preñadas emergen a la superficie de la piel cerca de 8 días después y a continuación invaden de nuevo la epidermis del mismo hospedador o la de algún otro. Los ácaros hembra recién fertilizados se transfieren de persona a persona principalmente por contacto cutáneo; la transmisión se facilita en condiciones de hacinamiento, falta de higiene y promiscuidad. Generalmente si estos ácaros no entran en contacto con un hospedador en aproximadamente 1 día, mueren. La transmisión a través de fómites o de camas compartidas es mucho menos frecuente de lo que se piensa. En Estados Unidos la escabiosis representa hasta 5% de las causas para acudir a un dermatólogo. Los brotes ocurren en guarderías, hospitales, casas de reposo para adultos mayores y otras instituciones residenciales.

El prurito y el exantema iniciales vinculados con la escabiosis derivan de la sensibilización del hospedador a los ácaros y a sus excreciones y secreciones. La infestación inicial es asintomática por hasta 6 semanas antes del inicio de prurito intenso, sin embargo una infestación reincidente produce con rapidez una reacción de hipersensibilidad. Las madrigueras se

rodean de infiltrados inflamatorios formados por eosinófilos, linfocitos e histiocitos, y después se desarrolla un sarpullido generalizado por hipersensibilidad en sitios remotos. El sistema inmunitario y el prurito que se genera limitan la mayoría de las infestaciones a menos de 15 ácaros por persona. La hiperinfestación por miles de ácaros (una condición conocida como *sarna costrosa* [antes llamada *sarna noruega*]), puede ocurrir por el uso de glucocorticoides, estados de inmunodeficiencia y enfermedades neurológicas o psiquiátricas que limitan la sensación de prurito, la respuesta de rascado o ambas situaciones.

El prurito por lo general se intensifica en las noches y después de tomar duchas con agua caliente. A menudo las madrigueras clásicas son difíciles de encontrar puesto que son escasas y las excoriaciones pueden oscurecerlas. Aparecen como líneas lóbregas y zigzagueantes en la epidermis superficial y tienen una longitud de 3 a 15 mm. Las lesiones de la escabiosis son más comunes en la región volar de las muñecas y en los espacios interdigitales. En los varones puede haber invasión del pene y del escroto. Con frecuencia aparecen de manera simétrica pápulas y vesículas pequeñas acompañadas a menudo de placas eccematosas, pústulas o nódulos en los genitales; en áreas de fricción; alrededor del ombligo y en la línea del cinturón; en las axilas; en las nalgas, y en el área superior de los muslos. Por lo general no se ven afectados la cara, la piel cabelluda, el cuello, las palmas de las manos y las plantas de los pies, excepto en niños. La sarna costrosa a menudo se asemeja a la psoriasis; ambas condiciones se caracterizan por gruesas regiones de queratosis diseminadas, placas de descamación y uñas distróficas. En la sarna costrosa no aparecen las madrigueras características y los pacientes por lo general no experimentan prurito, aunque sus infestaciones son muy contagiosas y han sido responsables de brotes de escabiosis clásica en hospitales.

Se debe considerar la posibilidad de escabiosis en pacientes con prurito y lesiones cutáneas papulovesiculares, superficiales, simétricas y escoriadas en ubicaciones específicas, en particular si hay antecedentes de contacto directo o domiciliario con una persona infestada. Hay que identificar y desbridar las madrigueras con una aguja estéril o con una navaja de bisturí. Asimismo, el tejido eliminado debe examinarse con microscopia en busca de ácaros, huevos y materia fecal. Las biopsias o los frotis de piel (incluyendo la biopsia superficial con cianoacrilato), las imágenes dermatoscópicas de las lesiones papulovesiculares y la inspección microscópica de cinta adhesiva transparente despegada de las lesiones también pueden ayudar a determinar el diagnóstico. En ausencia de huevos o ácaros identificables, el diagnóstico se basa en antecedentes de prurito, la exploración clínica y un vínculo epidemiológico. A menudo se confunden con escabiosis diversos tipos de dermatitis por otras causas, en particular en situaciones en las que se presume un brote. Los ácaros que producen sarna en otros animales en ocasiones generan irritación transitoria en humanos, sin embargo no residen ni se reproducen en ellos. En algunas comunidades aborígenes, los perros domésticos pueden servir como reservorios para los ácaros de escabiosis humana.

TRATAMIENTO

Escabiosis

La crema de permetrina (5%) es menos tóxica que las preparaciones de lindano al 1% y es eficaz contra infestaciones resistentes al último fármaco. Los escabicidas se aplican en capas delgadas, pero de manera enérgica, detrás de los oídos y del cuello hacia abajo después de la ducha (la aplicación debe ser rigurosa en los espacios interdigitales, el ombligo y debajo de las uñas) y se remueven de 8 a 14 h después con agua y jabón. Para que el tratamiento de la sarna costrosa sea efectivo, es necesario aplicar con anterioridad un queratolítico, como ácido salicílico al 6%, y después escabicidas sobre la piel cabelluda, la cara y los oídos. En ocasiones es necesario tratar a los pacientes en múltiples ocasiones o usar numerosos agentes de manera secuencial. La FDA no ha aprobado el uso de ivermectina para tratar ninguna forma de escabiosis, sin embargo una sola dosis oral (200 μg/kg) es eficaz en personas sanas; los pacientes con sarna costrosa pueden requerir dos dosis separadas por un intervalo de 1 a 2 semanas. Todos los escabicidas aprobados por la FDA requieren prescripción médica.

Las infestaciones por escabiosis se eliminan después de un día de tratamiento efectivo, sin embargo la dermatitis pruriginosa (generada por la hipersensibilidad inducida por los ácaros muertos y sus productos remanentes) a menudo persiste durante semanas. El tratamiento reincidente innecesario con fármacos tópicos puede provocar dermatitis por contacto. Los antihistamínicos, los salicilatos y las lociones con calamina alivian el prurito durante el tratamiento. Asimismo, los glucocorticoides tópicos son útiles para aliviar el prurito que prevalece después del tratamiento. Para evitar infestaciones subsiguientes es imperativo planchar, lavar y secar la ropa de cama y las prendas de vestir a temperaturas elevadas. Es necesario tratar a personas que estén en contacto estrecho con individuos infectados, aunque no presenten síntomas.

NIGUAS Y OTROS ÁCAROS PICADORES

Las niguas son las larvas de los ácaros trombicúlidos (de las cosechas) que se alimentan por lo general de ratones que habitan localidades pastosas o con muchos arbustos en áreas tropicales, subtropicales y (con menor frecuencia) templadas durante los meses cálidos. Residen en la vegetación terrestre y se adhieren a hospedadores mamíferos que encuentran en su paso. Mientras se alimentan, las larvas secretan saliva con enzimas proteolíticas que crean una invaginación en forma de tubo en la piel del hospedero llamada *estilostoma*, la cual permite que el ácaro absorba los fluidos hísticos. Esta saliva es muy antigénica y genera lesiones papulares, papulovesiculares o papulourticantes extremadamente pruriginosas (≤2 cm de diámetro). Las pápulas se desarrollan después de horas a partir de la infestación en personas que ya han sido sensibilizadas a los antígenos salivales. Mientras están adheridos, estos ácaros aparecen como pequeñas vesículas eritematosas sobre la piel. En general las lesiones forman vesículas y desarrollan una base hemorrágica. El rascado, sin embargo, destruye de manera invariable el cuerpo de un ácaro. El prurito y la sensación quemante persisten durante semanas. El sarpullido es común en los tobillos y en áreas en las que la ropa obstruye el paso de los ácaros. Los repelentes son útiles para evitar las picaduras por niguas.

Muchos tipos de ácaros relacionados con aves y roedores peridomésticos son en particular problemáticos cuando invaden hogares y muerden a sus moradores. En Norteamérica el ácaro de las aves de corral (*Ornithonyssus sylviarum*), el ácaro rojo (*Dermanyssus gallinae*), el ácaro tropical de las ratas (*Ornithonyssus bacoti*) y el ácaro de los ratones domésticos (*Liponyssoides sanguineus*) por lo general se alimentan de aves de corral, diversos pájaros cantores y mamíferos pequeños. Son abundantes en los nidos de los hospedadores y en las regiones circundantes. Después de que sus hospederos naturales mueren o abandonan sus nidos, estos ácaros a menudo invaden residencias humanas. Aunque por su tamaño los ácaros casi nunca se observan, sus mordeduras pueden ser dolorosas y pruriginosas. Una vez que se ha confirmado la causa de la irritación, los ácaros de roedores o aves se eliminan mejor al erradicar a sus hospedadores, retirando los nidos y tratando las áreas afectadas con acaricidas adecuados. *Pyemotes* y otros ácaros que infestan granos, paja, queso, heno u otros productos, en ocasiones generan episodios de sarpullido e incomodidad similares y pueden producir una lesión dermatológica única llamada "signo de cometa" (una placa urticante en forma de estampado de cachemira).

El diagnóstico de dermatitis inducidas por ácaros (incluyendo a aquellas causadas por niguas) se basa en la confirmación de la identidad del ácaro o en antecedentes de exposición a la fuente de dichos parásitos. Los antihistamínicos orales o los esteroides tópicos pueden suprimir de manera temporal el prurito inducido.

PICADURAS Y PARÁLISIS POR GARRAPATAS

Las garrapatas se adhieren de manera superficial a la piel y se alimentan sin producir dolor; la sangre es su único alimento. Sus excreciones salivales son activas en términos biológicos y pueden producir reacciones locales, inducir fiebre, provocar parálisis y transmitir diversos patógenos. Existen dos familias principales de garrapatas; una está compuesta por organismos duros (*ixodidae*) y la otra por blandos (*argasidae*). En general, las garrapatas blandas se adhieren durante menos de 1 hora, dejando máculas eritematosas después de que se desprenden. Algunas especies en África, el oeste de Estados Unidos y México producen dolorosas lesiones hemorrágicas. Las garrapatas duras son mucho más comunes y transmiten la mayoría de las infecciones conocidas. Éstas se adhieren a su hospedador y se alimentan durante muchos días, en ocasiones hasta por más de 1 semana. En los sitios en los que pican dichos artrópodos se desarrollan con frecuencia pequeñas áreas de induración, a menudo de color púrpura, que pueden estar rodeadas de un anillo eritematoso. En ocasiones se desarrolla una escara necrótica llamada *tâche noire*. Los nódulos crónicos que se generan (granulomas persistentes por mordedura de garrapata) pueden medir algunos centímetros de diámetro y persistir meses después de la remoción de la garrapata. Estos granulomas se tratan con glucocorticoides inyectados de manera directa en las lesiones o mediante escisión quirúrgica. La fiebre inducida por garrapatas, no vinculada con la transmisión de patógeno alguno, a menudo se acompaña de cefalea, náusea y malestar general, pero por lo general desaparece en menos de 36 h después de la remoción del ectoparásito.

Se cree que la parálisis por mordedura de garrapata (una parálisis flácida, aguda y que progresa de manera ascendente, semejante al síndrome de Guillain-Barré) es provocada por una o más toxinas contenidas en la saliva del parásito, las cuales bloquean la transmisión neuromuscular y disminuyen la conducción nerviosa. Esta complicación inusual se ha registrado después de la mordedura de más de 60 tipos de garrapatas, aunque en Estados Unidos, las garrapatas de perros y de madera (especies del género *Dermacentor*) están involucradas con mayor frecuencia. La debilidad comienza de manera simétrica en las extremidades inferiores menos de 6 días después de la adhesión de la garrapata, asciende de forma simétrica durante varios días y puede culminar en parálisis total de las extremidades y de los pares craneales. Los reflejos osteotendinosos profundos disminuyen de intensidad o se encuentran ausentes, sin embargo la exploración sensitiva y los datos observados en una punción lumbar son por lo común normales. Al remover las garrapatas por lo general se observa una mejoría rápida en pocas horas y después de varios días la recuperación es total, aunque la condición de los pacientes puede continuar deteriorándose durante 1 día completo. Si no se remueve la garrapata puede surgir disartria, disfagia y por último muerte por aspiración o parálisis respiratoria. El diagnóstico depende de la observación del parásito, que a menudo se esconde debajo del cabello. Un antisuero que actúa contra la saliva de *Ixodes holocyclus*, una causa habitual de parálisis por mordedura de garrapata en Australia, revierte de manera eficaz la parálisis provocada por este organismo.

Si las garrapatas duras se remueven en las 36 h posteriores a su adhesión, casi siempre se evita la transmisión de agentes patógenos como los que provocan la enfermedad de Lyme, babesiosis, anaplasmosis y ehrlichiosis, aunque muchos virus diseminados por estos parásitos pueden transmitirse con mayor rapidez. Las garrapatas se remueven mediante tracción con fórceps de punta fina, colocados con firmeza alrededor de la boca del arácnido. Para evitar contaminación accidental con patógenos contenidos en los fluidos de la garrapata, es importante que la manipulación sea cuidadosa (para evitar la fragmentación del parásito) y emplear guantes. El uso de vendajes oclusivos, calor o ciertas sustancias (para que la garrapata se desprenda) sólo retrasa el desprendimiento. Después de que se ha quitado el arácnido, debe desinfectarse el sitio de la mordedura. En ocasiones permanecen fragmentos de la boca en la piel, pero por lo general se desprenden de manera espontánea después de algunos días de la remoción. Aunque son un tanto controversiales, los lineamientos actuales de los Centers for Disease Control and Prevention sugieren que en vez de esperar que surja eritema migratorio, que se tengan resultados de pruebas de laboratorio o que ocurra la seroconversión a antígenos para diagnosticar la enfermedad de Lyme, se debe administrar profilaxis con una sola dosis oral de doxiciclina (200 mg) en las 72 h posteriores a la remoción en pacientes adultos en quienes se sospecha de picaduras por garrapatas del venado **(fig. 452-1)** en Wisconsin, Minnesota y de Maryland a Maine, donde la enfermedad de Lyme es endémica.

INFESTACIÓN POR PIOJOS (PEDICULOSIS Y PITIRIASIS)

Tres tipos de piojos humanos y sus ninfas se alimentan al menos una vez al día, ingiriendo sólo sangre humana. Los piojos de la cabeza (*Pediculus capitis*) infestan en primera instancia el cabello, los piojos del cuerpo (*Pediculus humanus*) la ropa y los piojos públicos o ladillas, (*Pthirus pubis*) el vello público. La saliva de los piojos produce un pruriginoso sarpullido morbiliforme en algunas personas sensibilizadas. Las hembras de *P. capitis* y de *P. pubis* cementan con firmeza sus huevos (liendres) al pelo, mientras que las de *P. humanus* los adhieren a la ropa, en particular a hilos a lo largo de costuras de la tela. Después de cerca de 10 días de desarrollo dentro del huevo, la ninfa eclosiona. Los huevos vacíos prevalecen pegados durante meses.

En Norteamérica, los piojos de la cabeza infestan a cerca de 1% de los niños en edad escolar. *P. capitis* se transmite en primera instancia por contacto directo entre cabezas en vez de por fómites como sombreros, ropa de cama, cepillos, peines u otros implementos de aseo personal. Las infestaciones crónicas por dichos organismos tienden a ser asintomáticas. El prurito, provocado principalmente por hipersensibilidad a la saliva de los piojos, en general es transitorio y de intensidad leve. Al ser removidos de una persona mueren por desecación e inanición en cerca de 1 día. Hasta donde se sabe, estos organismos no son vectores naturales de ningún patógeno.

Los piojos corporales permanecen en la ropa excepto cuando se alimentan y por lo común mueren en 2 días o menos si se separan de su hospedador. En la mayoría de los países occidentales estos parásitos se encuentran por lo general en una pequeña proporción de personas indigentes, sin embargo su prevalencia puede aumentar después de desastres naturales o causados por humanos, cuando las víctimas están en contacto cercano con individuos infestados con quienes comparten residencia. Los piojos del cuerpo se adquieren por contacto directo o al compartir ropa o aditamentos de cama infestados. Estos organismos son vectores de los agentes etiológicos del tifus (epidémico) **(cap. 182)** y de la fiebre recidivante transmitidos por piojos **(cap. 180)** y del agente causal de la fiebre de las trincheras **(cap. 167)**. Las picaduras pruriginosas son muy comunes alrededor de la línea del cuello. Las infestaciones crónicas generan hiperpigmentación posinflamatoria y engrosamiento de la piel, signos conocidos en conjunto como *enfermedad del vagabundo*.

Los piojos púbicos o ladillas se transmiten en primer lugar por contacto sexual. Se encuentran de manera predominante en el vello púbico y con menor frecuencia en el vello axilar o facial, incluyendo las pestañas. Los niños y los adultos pueden adquirir piojos púbicos por contacto sexual o mediante contacto cercano no coital. En los sitios de las picaduras se desarrollan máculas pruriginosas azuladas de casi 3 mm de diámetro (*maculae ceruleae*). Las infestaciones de las pestañas por lo general están acompañadas de blefaritis.

A menudo se sospecha pediculosis por la detección de liendres cementadas con firmeza al pelo o a la ropa. Muchas liendres genuinas, sin embargo, están muertas o son vestigios eclosionados de una infestación previa. A menudo estas pseudo-liendres se consideran signos de una infestación activa. La confirmación de una infestación por piojos, en consecuencia, se sustenta en el descubrimiento de un piojo vivo.

TRATAMIENTO

Infestación por piojos

En general, el tratamiento se justifica nada más cuando se encuentran piojos vivos. La presencia sólo de liendres es evidencia de una infestación previa, no necesariamente de una actual. La remoción mecánica de piojos y sus huevos con un peine de dientes finos y angostos **(fig. 452-2)** a menudo es infructuosa. El tratamiento de infestaciones activas recién identificadas por lo general se basa en la aplicación tópica de soluciones de permetrina o piretrinas a casi 1% durante 10 min, con

FIGURA 452-1 Garrapatas del venado (*Ixodes scapularis*, garrapatas de patas negras) sobre un centavo: larva (*debajo del oído*), ninfa (*a la derecha*), macho adulto (*arriba*) y hembra adulta (*a la izquierda*).

FIGURA 452-2 Piojo de la cabeza adulto hembra (*Pediculus capitis*) sobre un peine para extraer liendres (huevos de piojos).

una segunda aplicación 10 días después. Los piojos que sobreviven a este tratamiento pueden ser resistentes a los piretroides. Las infestaciones crónicas se tratan aplicando malatión al 0.5% por 12 h o menos. El lindano se aplica sólo por 4 min, pero parece ser menos efectivo y tiene mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas, en particular cuando se utiliza de manera errónea. Se ha informado que existen piojos de la cabeza resistentes a la permetrina, al malatión y al lindano. Los pediculicidas tópicos más recientes aprobados por la FDA contienen alcohol bencílico, dimeticona, spinosad e ivermectina. Aunque los niños infestados por piojos de la cabeza (o aquellos que sólo tienen liendres remanentes de una infestación previa) se aíslan o excluyen a menudo de las escuelas, esta práctica con mayor frecuencia se considera injustificada e ineficaz.

Los piojos corporales por lo general se eliminan con duchas y con el uso de ropa limpia. Puede ser necesario aplicar pediculicidas tópicos desde la cabeza hasta los pies en pacientes hirsutos. Los piojos se eliminan de la ropa de cama y de las prendas de vestir al calentarlas a 55 °C o más en una secadora de ropa durante 30 min o mediante el planchado. Durante periodos de conflicto civil y después de desastres naturales se justifica la eliminación masiva de emergencia de piojos, para reducir el riesgo de transmisión de patógenos.

Las infestaciones púbicas de piojos se tratan con pediculicidas tópicos, excepto por las infestaciones de los párpados (*pthiriasis palpebrum*), que por lo general responden a la aplicación de vaselina por 3 a 4 días.

MIASIS (INFESTACIÓN POR LARVAS DE MOSCAS)

El término *miasis* se refiere a infestaciones de tejidos vivos o necróticos (o cavidades corporales) por diversos tipos de larvas de moscas, que producen diferentes síndromes clínicos dependiendo de la especie.

En regiones forestadas del centro y el sur de América, las larvas de *Dermatobia hominis* (tórsalo) producen pápulas forunculares o nódulos subcutáneos ≤3 cm de diámetro. Una hembra adulta preñada captura a un mosquito o a algún otro insecto hematófago y deposita sus huevos en el abdomen de su víctima. Cuando el insecto portador ataca a un hospedador humano o bovino muchos días después, la calidez y la humedad de la piel del hospedador estimulan la eclosión de los huevos. Las larvas emergentes penetran con rapidez la piel intacta. Después de 6 a 12 semanas de desarrollo, las larvas maduras emergen de la piel y caen al suelo para formar pupas y después convertirse en adultos.

La mosca tumbu africana (*Cordylobia anthropophaga*) deposita sus huevos en arena húmeda, en hojarasca o en ropa secándose en la intemperie, en particular en aquella que está contaminada con orina o sudor. Las larvas salen de los huevos al entrar en contacto con el cuerpo de un hospedador y penetran la piel, produciendo lesiones forunculares de las cuales emergen larvas alrededor de 9 días después. Se sospecha de miasis forunculár cuando hay lesiones molestas con poros de respiración en el centro que emiten burbujas cuando se sumergen en agua. La sensación de movimiento debajo de la piel del paciente puede causar estrés emocional grave.

Se puede inducir la salida de las larvas si se tapa el poro de ventilación con vaselina o alguna otra sustancia oclusiva. La remoción puede facilitarse mediante la inyección de un anestésico local en el tejido circundante, sin embargo en ocasiones es necesaria la escisión quirúrgica porque las larvas de algunas especies tienen espinas que apuntan hacia arriba y que las mantienen con firmeza en su lugar.

Otras larvas de moscas causan miasis forunculár. Por ejemplo, los reznos del estro del caballo (*Gasterophilus intestinalis*) emergen de huevos depositados en los flancos de los caballos y pueden entrar en contacto con humanos e infestarlos. Después de penetrar la piel humana, estas larvas rara vez maduran, sin embargo pueden migrar durante semanas a través de la dermis. La erupción pruriginosa y serpiginosa resultante se asemeja a la larva *migrans* cutánea causada por algunas especies de *Ancylostoma*, en particular las que afectan a caninos y felinos **(cap. 256)**. Los reznos de los estros de los conejos o de los roedores (especies de *Cuterebra*) provocan miasis dérmica o traqueopulmonar de manera ocasional.

Ciertas moscas son atraídas por la sangre y el pus, y depositan sus huevos en úlceras abiertas o supurantes. Las larvas que acaban de eclosionar entran a las heridas o a la piel enferma. Los gusanos de numerosos tipos de moscas verdes (especies de *Lucilia/Phaenicia*) por lo general permanecen en la superficie de tejidos necróticos y se confinan en ellos. En ocasiones se utilizan de manera intencional "larvas quirúrgicas" estériles criadas sólo con el objetivo de desbridar heridas. Las larvas de la mosca del gusano barrenador, *Cochliomyia*, y las de la mosca de la carne invaden con mayor profundidad a los tejidos viables y producen lesiones supurativas extensas. Las larvas que infestan las heridas, *Oestrus ovis*, también entran en ocasiones a cavidades corporales como la boca, la nariz, los oídos, los senos paranasales, el ano, la vagina y las vías urinarias inferiores, en particular en pacientes inconscientes o debilitados. Las consecuencias van desde la colonización no dañina hasta la destrucción de la nariz, meningitis y sordera. El tratamiento consiste en la remoción de las larvas y la desbridación de los tejidos.

Las larvas que provocan miasis forunculár y de las heridas también pueden provocar oftalmomiasis. Las secuelas incluyen formación de nódulos en los párpados, desprendimiento de la retina y destrucción del globo ocular. La presencia de larvas en las heces de humanos es resultado de la deposición de huevos o de larvas por moscas sobre la materia fecal recién expulsada, no de una infestación larvaria intestinal.

PENTASTOMIASIS

Los pentastómidos (gusanos con forma de lengua) habitan las vías respiratorias de reptiles y mamíferos carnívoros. La infestación humana por *Linguatula serrata* es común en el Medio Oriente y resulta del consumo de larvas enquistadas en el hígado crudo o los ganglios linfáticos de ovejas y cabras, que son los hospedadores intermediarios genuinos de *L. serrata*. Las larvas migran a la nasofaringe y producen un síndrome agudo autolimitante (conocido como *halzoun* o *marrara*) caracterizado por dolor y prurito en la faringe y los oídos, tos, ronquera, disfagia y disnea. La formación de edema grave puede provocar obstrucción que requiere de traqueostomía. También se ha descrito invasión ocular. El diagnóstico se confirma con la presencia de larvas que miden 10 mm o más en el flujo nasal (que es copioso) o en el vómito. Otro gusano con forma de lengua, *Armillifer armillatus*, es capaz de infectar a individuos que consumen sus huevos en alimentos o bebidas contaminados o después de manipular al hospedador definitivo, la pitón africana. Las larvas se enquistan en varios órganos, sin embargo provocan síntomas con muy poca frecuencia. Puede ser necesario remover los quistes por medios quirúrgicos conforme crecen durante las mudas, pero por lo general se encuentran como hallazgos incidentales durante las autopsias. Las lesiones inducidas por parásitos pueden interpretarse de manera errónea como procesos carcinógenos; el diagnóstico correcto se confirma mediante estudios de histopatología. Se han reportado síndromes de tipo larva *migrans* cutánea producidos por otros pentastómidos en el sureste de Asia y en Centroamérica.

INFESTACIONES POR SANGUIJUELAS

Las sanguijuelas que tienen importancia médica son los gusanos anélidos que se adhieren a sus hospedadores con quijadas cortantes quitinosas y extraen sangre a través de succionadores musculares. Las sanguijuelas medicinales (*Hirudo medicinalis*) aún se utilizan de manera ocasional con propósitos terapéuticos para reducir la congestión venosa en colgajos quirúrgicos o partes del cuerpo reimplantadas. Esta práctica se complica por sangrado intratable, infecciones de heridas, mionecrosis y septicemia por *Aeromonas hydrophila*, un microorganismo que coloniza las vías digestivas de sanguijuelas disponibles en el mercado.

Las sanguijuelas acuáticas ubicuas que parasitan a los peces, las ranas y las tortugas se adhieren con facilidad a la piel de los humanos y succionan sangre con avidez. Las sanguijuelas arbóreas terrestres que viven en la vegetación húmeda de selvas tropicales son más notorias. La adhesión por lo general no es dolorosa y las sanguijuelas se desprenden por sí mismas cuando están saciadas. La hirudina, un poderoso anticoagulante secretado por estos organismos, causa sangrado continuo después del desprendimiento. La cicatrización de heridas causadas por estos anélidos es lenta, y las infecciones bacterianas no son inusuales. Muchos tipos de sanguijuelas acuáticas en África, Asia y el sur de Europa pueden entrar a la boca, la nariz y las vías genitourinarias y adherirse a las superficies mucosas en lugares tan profundos como el esófago y la tráquea. Las sanguijuelas que se adhieren de manera externa por lo general se desprenden después de saciarse, sin embargo la remoción se agiliza mediante raspado gentil paralelo a los succionadores anterior y posterior, los cuales utiliza dicho organismo para adherirse y alimentarse. Algunos especialistas refieren que es posible remover sanguijuelas con alcohol, sal, vinagre, repelente de insectos, una llama, algún instrumento caliente o mediante la aplicación de otras sustancias nocivas. Los anélidos adheridos en el interior de un hospedador se desprenden con gargarismos de solución salina o mediante tracción con fórceps.

PICADURAS DE ARAÑA

De las más de 30 000 especies de arañas conocidas, sólo alrededor de 100 se defienden de manera agresiva y tienen colmillos lo suficientemente largos para penetrar la piel humana. El veneno que algunas arañas utilizan

para inmovilizar y digerir a sus presas causa necrosis cutánea y toxicidad sistémica. Las picaduras de la mayoría de estos organismos son dolorosas e inertes, sin embargo el veneno de las arañas reclusas o violinistas (especies de *Loxosceles*) y el de las arañas viudas (especies de *Latrodectus*) pueden poner en riesgo la vida. Es importante identificar a la araña agresora puesto que existen tratamientos específicos para mordeduras de arañas viudas y debido a que las lesiones atribuidas a dichos organismos a menudo tienen otras causas. Excepto en casos en los que el paciente de hecho observa a una araña justo después de ser atacado o que huye del sitio, las lesiones que se reportan como reacciones por picaduras de estos arácnidos la mayoría de las veces tienen otra etiología o son consecuencia de infecciones por bacterias como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) o de manera menos frecuente *Franciscella tularensis.*

Picaduras de arañas reclusas y aracnidismo necrótico Las arañas reclusas marrón viven por lo general en el sur y el centro de Estados Unidos y tienen parientes cercanos en Centroamérica, Suramérica, África y el Medio Oriente. Las picaduras de la araña reclusa marrón por lo común sólo causan lesiones menores, con edema y eritema. El envenenamiento, sin embargo, provoca de manera ocasional necrosis dérmica y subcutánea graves y aun con menor frecuencia hemólisis sistémica. Estas arañas no son agresivas con los humanos y pican sólo si son amenazadas u oprimidas contra la piel. Se esconden debajo de rocas y troncos o en cuevas y madrigueras de animales. Invaden los hogares y buscan sitios oscuros y tranquilos para ocultarse, como armarios y pliegues de la ropa o debajo de muebles y basura acumulados en almacenes, estacionamientos y áticos. A pesar de su impresionante abundancia en algunos hogares, estas arañas pican a humanos con muy poca frecuencia. Los ataques suceden cuando la víctima se viste y ocurren en primera instancia en las manos, los brazos, el cuello y los cuadrantes inferiores del abdomen.

Al inicio, la picadura no provoca dolor o puede producir una sensación punzante. En el transcurso de pocas horas, el sitio de la lesión se hace doloroso y pruriginoso, con induración central rodeada por una pálida zona isquémica circundada por eritema. En la mayoría de los casos la lesión sana sin tratamiento en unos cuantos días. En eventos graves el eritema se disemina y el centro de la lesión se torna hemorrágico o necrótico con una ulceración superficial. Luego se forma una escara negra que se desprende varias semanas después, dejando una úlcera que de manera eventual puede crear una cicatriz hendida. La curación por lo general ocurre en 6 meses o menos tiempo, pero puede tardar hasta 3 años si se afecta el tejido adiposo. Las complicaciones locales incluyen lesiones de los nervios e infecciones bacterianas secundarias. En ocasiones se presentan fiebre, escalofríos, debilidad, cefalea, náusea, vómito, mialgia, artralgia, sarpullido maculopapular y leucocitosis hasta 72 h después de la picadura. No se han confirmado los reportes de muertes atribuidas a ataques de arañas reclusas marrón norteamericanas.

La araña reclusa del Mediterráneo (*Loxosceles rufescens*) es una especie muy invasiva de áreas urbanas de los continentes americano y del europeo. La superficie dorsal de *L. rufescens* y de *L. reclusa* está adornada con un patrón en forma de violín. *L. rufescens* es más recelosa que *L. reclusa*, es menos probable que muerda y rara vez causa necrosis. La identificación errónea de esta araña puede generar informes falsos de actividad de *L. reclusa* fuera del ambiente conocido de esa especie.

TRATAMIENTO

Picaduras de arañas reclusas

El manejo inicial incluye reposo, elevación, compresión y la aplicación de hielo (RICE, por sus siglas en inglés, *rest, ice, compression, elevation*). Es necesario administrar antihistamínicos, analgésicos, antibióticos y profilaxis contra el tétanos, si está indicado. La desbridación temprana o la escisión quirúrgica de la herida sin cierre retrasan la curación. El uso sistemático de antibióticos o dapsona es innecesario. Se debe vigilar a los pacientes de manera estricta en busca de signos de hemólisis, insuficiencia renal y otras complicaciones sistémicas.

Picaduras de arañas viudas La viuda negra es una araña común en el sureste de Estados Unidos, su cuerpo mide 1 cm o menos y su longitud incluyendo las patas puede ser de hasta 5 cm. Es de color negro brillante y ostenta una marca similar a un reloj de arena en el abdomen ventral. Otras especies peligrosas de *Latrodectus* se encuentran en diversas regiones templadas y subtropicales del mundo. Las picaduras de las viudas negras hembra son notorias por sus poderosas neurotoxinas.

Las arañas viudas tienden sus telarañas debajo de piedras, troncos, plantas o pilas de piedras y en espacios oscuros en graneros, garajes y letrinas. Los ataques son más frecuentes durante el verano y al inicio del otoño y ocurren cuando se atrapa o provoca a uno de estos artrópodos o se perturba su telaraña. Al inicio la picadura se percibe como un piquete de alfiler o puede no notarse. Las marcas de punción de los colmillos son poco comunes. El veneno que se inyecta no produce necrosis local y algunas personas no experimentan otros síntomas. La latrotoxina α, el componente más activo del veneno, se une de manera irreversible a las terminales nerviosas presinápticas e induce la liberación y la depleción eventual de acetilcolina, noradrenalina y otros neurotransmisores. Calambres dolorosos se dispersan en un lapso de 60 min del sitio de la picadura a músculos grandes de las extremidades y del tronco. La presencia de rigidez extrema de los músculos abdominales y dolor intenso sugiere peritonitis, sin embargo el abdomen no es hipersensible a la palpación y no se justifica la cirugía. El dolor comienza a ceder en las primeras 12 h, pero puede recurrir durante muchos días o semanas antes de desaparecer de manera espontánea. Un amplio rango de otras secuelas neurológicas incluye sialismo, diaforesis, vómito, hipertensión, taquicardia, disnea, ansiedad, cefalea, debilidad, fasciculaciones, parestesias, hiperreflexia, retención urinaria y contracciones uterinas y trabajo de parto prematuro en mujeres embarazadas. Asimismo se han informado casos de rabdomiólisis e insuficiencia renal. En personas muy jóvenes, ancianas o debilitadas, pueden ser fatales eventos de paro respiratorio, hemorragia cerebral o insuficiencia cardiaca.

TRATAMIENTO

Picaduras de arañas viudas

El tratamiento consiste en RICE y profilaxis contra el tétanos. La hipertensión que no responde a analgésicos y antiespasmódicos (p. ej., benzodiacepinas o metocarbamol) requiere tratamiento farmacológico antihipertensivo específico. La eficacia y la seguridad de los antídotos para el veneno de la viuda negra y el de la araña de espalda roja son controversiales debido a la probabilidad de experimentar anafilaxia o enfermedad del suero.

Tarántulas y otras arañas Las tarántulas son arañas hirsutas de las cuales 30 especies se encuentran en Estados Unidos, muchas de ellas en el sureste. Las tarántulas, que se han convertido en mascotas domésticas populares, por lo general se importan de Centroamérica y Suramérica. Estos artrópodos pican sólo cuando se les amenaza y por lo general no causan más daño que una picadura de abeja, sin embargo en ocasiones el veneno provoca dolor intenso e inflamación. Muchas especies de tarántulas están cubiertas con pelos urticantes que se deprenden en millares cuando éstas frotan sus patas traseras contra su abdomen dorsal. Estos filamentos son capaces de penetrar la piel humana y producir pápulas pruriginosas que persisten durante semanas. Si se manipula a una tarántula chilena rosada, una mascota popular, sin usar guantes o sin lavarse las manos después del manejo, los pelos se pueden transferir a los ojos y provocar una inflamación ocular devastadora. El tratamiento de las picaduras incluye lavado local, elevación del área afectada, profilaxis contra el tétanos y administración de analgésicos. En casos de exposición a pelos urticantes se administran antihistamínicos y glucocorticoides, sistémicos o tópicos.

Atrax robustus, una araña australiana que teje su tela en forma de embudo, y especies de *Phoneutria*, la araña bananera de Suramérica, se encuentran entre las arañas más peligrosas del mundo debido a su comportamiento agresivo y a sus potentes neurotoxinas. El envenenamiento por *A. robustus* provoca un síndrome neuromotor que progresa con rapidez, capaz de causar la muerte en 2 h. La picadura de la araña bananera genera dolor local intenso seguido de síntomas sistémicos extensos y parálisis respiratoria capaz de provocar la muerte en 2 a 6 h. Hay antídotos específicos disponibles para el veneno de cada uno de estos arácnidos. Las arañas de saco amarillo (especies de *Cheiracanthium*) son comunes en los hogares en todo el mundo. Sus picaduras, aunque son dolorosas, por lo general sólo producen eritema, edema y prurito menores.

PICADURAS DE ESCORPIÓN

Los escorpiones son arácnidos que se alimentan de artrópodos que radican en la tierra y de lagartijas pequeñas. Paralizan a sus presas y se defienden inyectando veneno con un aguijón que se encuentra en la punta de su cola. Es importante reconocer entre las picaduras de escorpiones inocuas y los envenenamientos potencialmente letales que producen cerca de 30 de las casi 1 000 especies conocidas y que causan más de 5 000 muertes en el mundo cada año. Los escorpiones son nocturnos y se esconden durante

el día en hendiduras o madrigueras y debajo de maderos, cortezas de troncos desprendidas o piedras. En ocasiones entran a los hogares y a las tiendas de campaña y se esconden en zapatos, ropa o camas. Los escorpiones pican a los humanos sólo cuando se les amenaza.

De las cerca de 40 especies que se encuentran en Estados Unidos, sólo los escorpiones de las cortezas (p. ej., *Centruroides sculpturatus* [*C. exilicauda*] en el sureste) producen venenos potencialmente letales para los seres humanos. Estas sustancias contienen neurotoxinas que inducen que los conductos del sodio permanezcan abiertos. La inoculación de estas ponzoñas por lo general provoca inflamación leve, sin embargo al percutir el área afectada (*prueba del golpeteo*) se genera dolor prominente, parestesias e hiperestesias. Estos síntomas se dispersan con rapidez a otros sitios; en horas se desarrolla disfunción de los nervios craneales e hiperexcitabilidad de los músculos esqueléticos. Los pacientes presentan ansiedad, visión borrosa, movimientos oculares anormales, salivación profusa, lagrimeo, rinorrea, disartria, dificultad para controlar secreciones, diaforesis, náusea y vómito. Las contracciones, los espasmos y los temblores musculares pueden confundirse con convulsiones. Las complicaciones incluyen taquicardia, arritmias, hipertensión, hipertermia, rabdomiólisis y acidosis. Los síntomas progresan hasta su máxima gravedad en casi 5 h y remiten en 1 a 2 días, aunque el dolor y las parestesias pueden durar semanas. Los eventos de paro respiratorio fatal son más comunes en niños pequeños y en ancianos.

Envenenamientos por *Leiurus quinquestriatus* en el Medio Oriente y el norte de África; por *Mesobuthus tamulus* en India; por especies de *Androctonus* en el litoral mediterráneo, en el norte de África y en el Medio Oriente; y por *Tityus serrulatus* en Brasil causan la liberación masiva de catecolaminas endógenas con crisis hipertensivas, arritmias, edema pulmonar y daño del miocardio. Las picaduras de *Tityus trinitatis* en personas que radican en Trinidad provocan pancreatitis aguda y las de los escorpiones sudafricanos *Parabuthus* y *Buthotus* se complican con toxicidad del sistema nervioso central. Las picaduras del artrópodo iraní *Hemiscorpius lepturus* son capaces de generar necrosis hística y hemólisis.

Las picaduras de la mayoría de las otras especies provocan dolor local agudo inmediato seguido de edema, equimosis y sensación quemante. Los síntomas por lo general remiten en unas cuantas horas y la piel no se descama. En ocasiones se desarrollan reacciones alérgicas al veneno.

TRATAMIENTO

Picaduras de escorpión

Identificar al escorpión agresor ayuda a determinar el curso del tratamiento. Las picaduras de especies no letales requieren cuando más la aplicación de hielo sobre el área afectada y la administración de analgésicos y antihistamínicos. Debido a que la mayoría de las víctimas experimenta sólo malestar local, el manejo puede ser ambulatorio con la instrucción de regresar al servicio de emergencias si experimentan signos de disfunción neuromuscular o de los nervios craneales. Cuidados de sostén agresivos y el uso sensato de antídotos reducen o impiden la muerte en los casos de envenenamiento más graves. La absorción del veneno disminuye manteniendo al paciente calmado y con la aplicación de vendajes compresivos y hielo sobre el sitio de la picadura. La infusión de midazolam por vía intravenosa (IV) controla la agitación y los espasmos musculares involuntarios producidos por las picaduras de estos arácnidos. Es imperativo vigilar de forma estrecha a los pacientes con síntomas neuromusculares tratados con este medicamento y otros sedantes o narcóticos debido al riesgo de paro respiratorio. La hipertensión y el edema pulmonar responden al nifedipino, al nitroprusiato, a la hidralazina o a la prazosina. Las bradiarritmias peligrosas por lo regular se controlan con atropina.

En muchos países están disponibles antídotos comerciales para algunas de las especies más peligrosas. En la actualidad hay un antisuero equino disponible para el veneno de *C. sculpturatus* aprobado por la FDA. La administración IV de antisuero restablece con rapidez la función de los nervios craneales y mejora los síntomas musculares. Análisis sobre la eficacia y el costo de estos antídotos sugieren aplicarlos sólo en los envenenamientos más graves.

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Los insectos que pican en defensa propia o para someter a sus presas pertenecen al orden de los himenópteros, que incluye abejas, avispas, avispones, especies del género *Vespula* y hormigas. Sus venenos contienen una amplia gama de aminas, péptidos y enzimas que provocan reacciones sistémicas y locales. Aunque el efecto tóxico de múltiples picaduras puede ser letal para el ser humano, cerca de las más de 100 muertes provocadas por picaduras de himenópteros en Estados Unidos cada año son resultado de reacciones alérgicas.

Picaduras de abejas y avispas El aguijón de una abeja melífera (*Apis mellifera*) es único puesto que tiene puas. Cuando una abeja pica a un enemigo, su aguijón y el saco de veneno adjunto se desprenden de su cuerpo. Las contracciones musculares del saco continúan inyectando el veneno en la piel. Otros tipos de abejas, hormigas y avispas tienen aguijones lisos y pueden picar muchas veces de manera sucesiva. Las abejas melíferas, los abejorros y las avispas sociales por lo general atacan sólo cuando se perturba una de sus colonias. Las abejas africanas (ahora presentes en Centroamérica, Suramérica y el sur y el oeste de Estados Unidos) responden a intrusiones mínimas con mayor agresividad. Mientras que la picadura de una abeja africana contiene menos ponzoña que la de sus parientes no africanizados, las víctimas tienden a recibir muchas más picaduras y por tanto se inocula de manera global un volumen mayor de veneno. No obstante, la mayoría de las personas que refiere haber sido "picada por una abeja" por lo general ha sido atacada por una avispa.

Los venenos de diferentes especies de himenópteros son distintos en términos bioquímicos e inmunológicos. Los efectos tóxicos directos son mediados por combinaciones de compuestos de bajo peso molecular como la serotonina, la histamina, la acetilcolina y numerosas quininas. Las toxinas polipeptídicas del veneno de las abejas melíferas son la melitina, que daña las membranas celulares; la proteína de desgranulación de los mastocitos, que induce la liberación de histamina; la apamina, una neurotoxina; y la adolapina, una molécula antiinflamatoria. Las enzimas incluidas en el veneno son la hialuronidasa y ciertas fosfolipasas. Parece haber poca sensibilización cruzada entre el veneno de las abejas melíferas y el de las avispas.

Las picaduras no complicadas de himenópteros provocan dolor inmediato, edema local y una reacción de habón y eritema, que por lo general desaparecen en pocas horas. Los ataques múltiples llegan a ocasionar vómito, diarrea, edema generalizado, disnea, hipotensión y colapso circulatorio no anafiláctico. Eventos de rabdomiólisis y hemólisis intravascular tienen el potencial de generar insuficiencia renal. Las picaduras de varios cientos de abejas llegan a ser letales por los efectos directos (no alérgicos) del veneno. En ocasiones la inoculación de veneno en la lengua o en la boca produce edema de las vías respiratorias superiores que pone en riesgo la vida.

Es frecuente que se desarrollen reacciones locales amplias acompañadas de eritema, edema, calor e hipersensibilidad, que se extienden >10 cm alrededor de la picadura en un lapso de uno a dos días. De manera ocasional estas reacciones se asemejan a celulitis bacterianas, pero son provocadas por hipersensibilidad en vez de por una infección secundaria. Dichos eventos tienden a recurrir en exposiciones subsiguientes, sin embargo son raras las ocasiones en las que se acompañan de anafilaxia y no se evitan con inmunoterapia contra el veneno.

De 0.4 a 4% de la población estadounidense muestra hipersensibilidad clínica de tipo inmediato a las picaduras de himenópteros y 15% puede experimentar sensibilización asintomática manifestada por pruebas cutáneas positivas. Las personas que desarrollan reacciones alérgicas graves tienden a presentar reacciones similares después de picaduras subsiguientes por insectos de la misma especie o de especies muy cercanas. Individuos que han tenido reacciones leves con anterioridad, experimentarán de manera ocasional reacciones más graves a picaduras subsiguientes. Los eventos anafilácticos leves por picaduras de insectos, u otras causas, incluyen calambres abdominales, náusea, urticaria generalizada, rubefacción y angioedema. Las reacciones graves (entre las que se incluyen edema de las vías aéreas superiores, broncoespasmo, hipotensión y choque) pueden provocar la muerte con rapidez, por lo general comienzan en los primeros 10 min luego de la picadura y en raras ocasiones se desarrollan después de 5 horas.

TRATAMIENTO

Picaduras de abejas y avispas

Los aguijones de abejas melíferas introducidos en la piel tienen que removerse lo más pronto posible para limitar la administración de veneno. El aguijón y el saco de veneno se retiran al raspar con una navaja, con el borde de una tarjeta de crédito o con una uña o mediante tracción con fórceps. Es necesario limpiar, desinfectar y aplicar hielo en la lesión para lentificar la diseminación del veneno. La elevación del sitio afectado y la administración de analgésicos, antihistamínicos orales y loción de calamina tópica ayudan a aliviar los síntomas. Las reacciones locales extensas requieren tratamiento oral breve con glu-

cocorticoides. Es importante vigilar por 24 h a aquellos pacientes con numerosas picaduras por la posibilidad que tienen de desarrollar insuficiencia renal o coagulopatía.

La anafilaxia se trata con la administración subcutánea de 0.3 a 0.5 mL de clorhidrato de epinefrina en una dilución de 1:1 000; el tratamiento se repite cada 20 a 30 min conforme sea necesario. La infusión de epinefrina por vía IV (de 2 a 5 mL de una solución 1:10 000 administrada de forma lenta) está indicada en casos de choque profundo. Un torniquete puede lentificar la dispersión del veneno. Es posible que se requiera restituir fluidos, intubar y administrar broncodilatadores, antihistamínicos parenterales, oxígeno y vasopresores. Los pacientes se mantienen en observación por 24 h en caso de que ocurra anafilaxia recurrente, falla renal o coagulopatía.

Las personas con antecedentes de alergia a picaduras de insectos deben portar un kit para casos de anafilaxia con una jeringa precargada con epinefrina para su autoadministración. Estos pacientes deben buscar asistencia médica justo después de aplicarse el medicamento.

La inmunoterapia profiláctica puede reducir en gran medida el riesgo de reacciones potencialmente mortales a las picaduras de abejas y avispas. Las inyecciones repetidas de veneno purificadas bloquean la respuesta de la IgG al veneno y reducen la incidencia de anafilaxia recurrente. Los venenos de abejas melíferas, avispas y *Vespula germanica* están disponibles en el mercado para inducir desensibilización y para realizar pruebas cutáneas. Los resultados de estos exámenes y las pruebas de radioalergoabsorbencia (RAST, *radioallergosorbent tests*) de venenos específicos ayudan a seleccionar pacientes elegibles para inmunoterapia y orientan el diseño de dicho tratamiento.

HORMIGAS PONZOÑOSAS

Las hormigas de fuego (especies de *Solenopsis*) representan un importante problema médico en Estados Unidos. Estos insectos importados infestan en la actualidad los estados del sur de dicho país, desde Texas hasta Carolina del Norte, y tienen colonias establecidas en California, Nuevo México, Arizona y Virginia. Ligeras perturbaciones de sus nidos en forma de montículos provocan el flujo masivo de hormigas y se han informado hasta 10 000 picaduras en una sola persona. Los individuos de edad avanzada y aquellos incapaces de moverse tienen mayor riesgo de ser atacados cuando estas hormigas invaden residencias.

Los insectos se adhieren a la piel con mandíbulas poderosas y giran sus cuerpos mientras inyectan veneno de manera repetitiva con aguijones situados en la parte posterior de sus cuerpos. El veneno alcaloide contiene piperidinas citotóxicas y hemolíticas, además de numerosas proteínas con actividad enzimática. La reacción inicial de habón y eritema, la sensación quemante y el prurito desaparecen en casi 30 min. Después se desarrolla una pústula estéril en un lapso de 24 h, que se transforma en una úlcera en los 2 días siguientes y que sana en 1 semana o más tiempo. No es poco común que se desarrollen extensas áreas de eritema y edema que prevalecen por varios días, y que en casos extremos son capaces de comprimir nervios y vasos sanguíneos. Las reacciones anafilácticas ocurren en <2% de las víctimas; se han informado casos de mononeuritis y convulsiones. Las picaduras se tratan con la aplicación de hielo, glucocorticoides tópicos y antihistamínicos orales. Es necesario limpiar las pústulas y cubrirlas con vendajes y pomadas antibióticas para evitar infecciones bacterianas. En reacciones anafilácticas se indica la administración de adrenalina y proporcionar medidas de sostén. Hay extractos de hormigas de fuego disponibles para realizar valoraciones cutáneas y para administrar inmunoterapia, la cual parece disminuir la tasa de reacciones anafilácticas.

Las hormigas de fuego europeas (rojas) (*Myrmica rubra*) se han transformado en fecha reciente en plagas que afectan la salud pública en el noreste de Estados Unidos y en el sur de Canadá. En el oeste de Estados Unidos hay hormigas cosechadoras (especies de *Pogonomyrmex*). Las reacciones locales dolorosas que producen las picaduras de estos insectos a menudo se extienden a los nódulos linfáticos y pueden generar anafilaxia. La hormiga bala o conga (*Paraponera clavata*) de Suramérica se conoce de manera local como *hormiga veinticuatro* (u "hormiga de 24 horas"), una nominación que alude a las 24 h de dolor punzante e intenso que siguen a una picadura que inocula la potente neurotoxina paralizante llamada poneratoxina.

PICADURAS DE DÍPTEROS (MOSCAS Y MOSQUITOS)

Para alimentarse de sangre y fluidos hísticos de vertebrados, los adultos de ciertas moscas infringen dolorosas picaduras, producen reacciones alérgicas locales y en ocasiones transmiten agentes patógenos. Las picaduras de mosquitos, pequeños jejenes (ceratopogónidos) y moscas de arena de la subfamilia Phlebotominae por lo general producen habones y pápulas pruriginosas. Las picaduras de las pequeñas moscas jorobadas (simúlidos) laceran la piel, provocando lesiones dolorosas y pruriginosas que secretan un fluido seroso-sanguinolento. En ocasiones ocurre linfadenopatía regional, fiebre o anafilaxia. Las moscas del venado, los tábanos y las moscas tse-tsé de África son abundantes insectos robustos <26 mm de longitud que atacan durante el día y producen grandes picaduras dolorosas que sangran. Las moscas domésticas (*Musca domestica*) no consumen sangre, sin embargo utilizan sus ásperas piezas bucales para formar escaras en la piel y alimentarse de fluidos hísticos y sales. Más allá de la lesión directa provocada por la picadura de cualquier tipo de mosca, los riesgos incluyen la transmisión de diversos patógenos e infecciones secundarias de las áreas afectadas.

TRATAMIENTO

Picaduras de moscas y mosquitos

El tratamiento de las picaduras de moscas se basa en la sintomatología. La aplicación tópica de fármacos antipruriginosos, glucocorticoides o lociones antisépticas alivia el dolor y el prurito. Las reacciones alérgicas requieren tratamiento con antihistamínicos orales. Puede ser necesaria la administración de antibióticos para tratar heridas extensas que se infectan de manera secundaria.

PICADURAS DE PULGA

Las pulgas que pican comúnmente a los humanos son las de los gatos, las de los perros (especies de *Ctenocephalides*) y las de las ratas (*Xenopsylla cheopsis*). Éstas infestan a sus hospedadores respectivos, sus nidos y sus sitios de reposo. Las personas sensibilizadas desarrollan pápulas eritematosas pruriginosas (*urticaria papular*) y en ocasiones vesículas e infecciones bacterianas graves en los sitios de las picaduras. El tratamiento se basa en la sintomatología y consiste en la administración de antihistamínicos, glucocorticoides tópicos y agentes antipruriginosos locales.

Las infestaciones de pulgas se eliminan mediante la remoción y el tratamiento de los nidos de animales parasitados, la limpieza frecuente de las camas de las mascotas y la aplicación de insecticidas sistémicos y de contacto a animales domésticos. Es posible erradicar o prevenir infestaciones de pulgas en los hogares si se trata a las mascotas de manera regular con agentes antiparasitarios de uso veterinario y reguladores del crecimiento de los insectos.

Tunga penetrans (al igual que otras pulgas) es un insecto sin alas, aplanado de manera lateral, que se alimenta de sangre. También conocido como pulga de arena (o *jigger*, en inglés), este artrópodo se encuentra en regiones tropicales de África y América. Las pulgas de arena hembras adultas viven en tierra arenosa y hacen madrigueras debajo de la piel, por lo general entre los dedos, debajo de las uñas o en las plantas de los pies de personas que acostumbran andar descalzas. Las pulgas de arena preñadas se llenan de la sangre de su hospedador y crecen del tamaño de la cabeza de un alfiler hasta el tamaño de un chícharo en un intervalo de 2 semanas. Producen lesiones, semejantes a una pústula blanca con una depresión central negra, que generan dolor y prurito. Las complicaciones ocasionales incluyen tétanos, infecciones bacterianas y autoamputación de los dedos de los pies (*ainhum*). El tratamiento de la tungiasis consiste en la remoción de la pulga intacta con un escalpelo o una aguja estéril, vacunación contra el tétanos y aplicación tópica de antibióticos.

PICADURAS DE HEMÍPTEROS

Las picaduras de muchos hemípteros de la familia Reduviidae producen reacciones alérgicas que en ocasiones son dolorosas. Las vinchucas son hemípteros con cabezas alargadas en forma de cono que incluyen a los redúvidos y *Arilus cristatus* (que se alimentan de otros insectos y pican a vertebrados sólo en defensa propia) y a las chinches besuconas, que por lo general se alimentan de sangre de vertebrados durante la noche sin producir dolor. Las reacciones a las picaduras dependen de si ha habido sensibilización previa e incluyen la formación de pápulas pruriginosas e hipersensibles, lesiones bulosas o vesiculares, urticaria extensa, fiebre, linfadenopatía y (de manera inusual) anafilaxia. Las picaduras de estos hemípteros se tratan con agentes tópicos para disminuir el prurito o antihistamínicos orales. Las personas con reacciones anafilácticas a las picaduras de redúvidos deben tener al alcance un kit de adrenalina disponible. Algunos de estos artrópodos transmiten al patógeno *Trypanosoma cruzi*, el agente etiológico de la tripanosomiasis del Nuevo Mundo (también llamada *enfermedad de Chagas*) **(cap. 252)**.

Las chinches de cama cosmopolitas (especies de *Cimex*) se ocultan en hendiduras de colchones, marcos de camas y otros muebles, paredes y mar-

cos de fotografías y debajo de papel tapiz parcialmente desprendido. Las poblaciones de chinches de cama han resurgido, alcanzando en fecha reciente niveles y extensiones que no se veían desde la mitad del siglo XX. Estos insectos ahora son plagas comunes en hogares, dormitorios, hoteles, cruceros e incluso hospitales. Por lo general, estos insectos se esconden durante el día y se alimentan de sangre por la noche. Sus picaduras no son dolorosas, pero después de minutos a días las personas sensibilizadas desarrollan eritema, prurito y habones alrededor de un punto central hemorrágico. Las chinches de cama no transmiten patógenos.

PICADURAS DE CIEMPIÉS Y DERMATITIS POR MIRIÁPODOS

Los colmillos de los ciempiés del género *Scolopendra* penetran la piel humana e inyectan un veneno que produce dolor quemante intenso, inflamación, eritema y linfangitis estéril. De manera ocasional ocurre mareo, náusea y ansiedad. Asimismo, se han informado casos de rabdomiólisis e insuficiencia renal. El tratamiento incluye lavado del sitio afectado, aplicación de paños fríos, administración de analgésicos orales o infiltración local de lidocaína y profilaxis contra el tétanos.

Los miriápodos son dóciles y no pican, sin embargo algunos secretan fluidos defensivos que pueden quemar y decolorar la piel humana. La región afectada adquiere una coloración marrón en el transcurso de la noche y puede desarrollar ampollas y experimentar exfoliación. Las secreciones en los ojos provocan dolor intenso e inflamación que puede resultar en la formación de úlceras corneales e incluso ceguera. El manejo incluye irrigación con agua o solución salina abundantes, administración de analgésicos y cuidado local de la piel desnuda.

PICADURAS DE ORUGAS Y DERMATITIS

Las orugas de numerosas especies de polillas están cubiertas con pelos o espinas que producen irritación mecánica y que pueden contener veneno o estar cubiertas por él. El contacto con estas orugas o sus capilares puede provocar lepidopterismo o envenenamiento por orugas. La respuesta por lo general consiste en una sensación quemante inmediata seguida de inflamación local y eritema y en ocasiones linfadenopatía regional, náusea, vómito y cefalea. El contacto con la oruga sudamericana, *Lonomia obliqua*, de manera ocasional produce coagulopatía diseminada y choque hemorrágico fatal, aunque estas reacciones son inusuales. En Estados Unidos, las dermatitis por orugas se relacionan con mayor frecuencia con las larvas de las palomillas *Automeris io*, *Cerura vinula*, *Acharia stimulea* y *Euproctis chrysorrhoea*. Incluso el contacto con los capilares desprendidos de otras orugas, como la larva de la palomilla *Lymantria dispar*, puede producir un sarpullido pruriginoso urticante o papular llamado *erucismo*. Las espinas se depositan en troncos de árboles o en ropa secándose en exteriores o se diseminan a través del aire y causan irritación de los ojos y de las vías aéreas superiores. El tratamiento de las picaduras de orugas consiste en la aplicación reiterativa de cinta adhesiva para remover los capilares, que pueden identificarse mediante microscopio. La aplicación de hielo y glucocorticoides tópicos y la administración de antihistamínicos orales alivian los síntomas.

FORMACIÓN DE VESÍCULAS Y DERMATITIS POR TOXINAS DE ESCARABAJOS

Muchas familias de escarabajos han desarrollado de manera independiente la habilidad de producir toxinas vesicantes no relacionadas en términos químicos. Cuando son amenazados, los escarabajos vesicantes (de la familia Meloidae) liberan cantaridina, una toxina de bajo peso molecular que produce ampollas de paredes delgadas (≤ 5 cm de diámetro) de 2 a 5 h después del contacto. Las ampollas no son dolorosas ni pruriginosas, a menos que se rompan, y se curan sin tratamiento en 10 días o menos. La exposición abundante a la cantaridina puede producir nefritis. El contacto ocurre cuando las personas se sientan en la tierra, trabajan en jardines o manipulan a los escarabajos de manera deliberada. La hemolinfa de ciertos estafilínidos (de la familia Staphylinidae) contiene pederina, un vesicante poderoso. Cuando estos escarabajos se aplastan con la piel, o se frotan contra ésta, el fluido liberado causa la formación de ampollas dolorosas, eritematosas y flácidas. Estos escarabajos se encuentran en todo el mundo, pero son más abundantes y problemáticos en regiones de África (donde se les llama "moscas de Nairobi") y el suroeste de Asia. Cuando los escarabajos voladores se impactan con los ojos durante la noche o la sustancia vesicante se pasa a los ojos con las manos de manera no intencional, se desarrollan lesiones oftálmicas. Por lo general no se requiere tratamiento, aunque las ampollas rotas tienen que mantenerse limpias y vendadas.

Las larvas de los escarabajos de los tapetes comunes están cubiertas con arreglos densos de capilares ornamentales llamados *hastisetae*. El contacto con estas larvas o sus cerdas provoca reacciones dermatológicas retardadas en individuos sensibilizados. Las lesiones se confunden por lo común con picaduras de chinches de cama.

INFESTACIONES ILUSORIAS

La convicción sin fundamento de que se está infestado por artrópodos u otros parásitos (síndrome de Ekbom, parasitosis ilusoria, delirio de parasitosis y quizá síndrome de Morgellons) es muy difícil de tratar y, por desgracia, no es inusual. Los pacientes describen sensaciones molestas provocadas por algo que se mueve sobre su piel o dentro de ella. Las excoriaciones y las ulceraciones autoinfringidas por lo general son producto de síntomas de prurito, disestesias y mordeduras imaginarias de insectos. Los individuos a menudo creen que criaturas invisibles o aún no descritas infestan su piel, su ropa, sus hogares o el ambiente en general. Con frecuencia los sujetos proporcionan evidencias de su infestación, que consisten en artrópodos peridomésticos que se alimentan de plantas o que no muerden ni pican, pedazos de piel, materia vegetal, pelusas y otros detritos inanimados. Cuando se valora a una persona con posible parasitosis ilusoria, es imperativo descartar infestaciones verdaderas y mordeduras de artrópodos, endocrinopatías, trastornos sensitivos secundarios a neuropatías, el uso de opiáceos u otras drogas, exposición a irritantes ambientales (p. ej., fibra de vidrio) y otras causas de cosquilleo o sensación punzante. Estos pacientes a menudo buscan atención médica de manera reiterativa, no creen en las explicaciones alternativas de sus síntomas y exacerban su malestar al tratarse ellos mismos.

La farmacoterapia a largo plazo con pimozida u otros agentes psicotrópicos es más útil que la psicoterapia en el tratamiento de este trastorno. Los pacientes con parasitosis ilusoria a menudo desarrollan la convicción firme de que están infestados por un patógeno hasta ahora desconocido, mientras sus vidas personales, el apoyo familiar y su empleo se colapsan ante ellos.

LECTURAS ADICIONALES

Arlia LG, Morgan MS: A review of *Sarcoptes scabiei*: Past, present and future. Parasit Vectors 10:297, 2017.

Goddard J: *Physician's Guide to Arthropods of Medical Importance*, 5th ed. Boca Raton, FL, CRC Press, 2007.

Hinkle N: Ekbom syndrome: The challenge of "invisible bug" infestations. Annu Rev Entomol 55:77, 2010.

McGraw TA, Turiansky MC: Cutaneous myiasis. J Am Acad Dermatol 58: 907, 2008.

Mullen G, Durden L: *Medical and Veterinary Entomology*, 2nd ed. Amsterdam, Academic Press, 2009.

Pollack RJ, Marcus L: A travel medicine guide to arthropods of medical importance. Infect Dis Clin North Am 19:169, 2005.

Richards SL *et al*.: Do tick attachment times vary between different tick–pathogen systems? Environments 4:37, 2017.

Saucier JR: Arachnid envenomation. Emerg Med Clin North Am 22:405, 2004.

Steen CJ *et al*.: Insect sting reactions to bees, wasps, and ants. Int J Dermatol 44:91, 2005.

Vetter RS, Isbister GK: Medical aspects of spider bites. Annu Rev Entomol 53:409, 2008.

453 Enfermedad por ascenso a grandes altitudes

Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin

EPIDEMIOLOGÍA

Las montañas cubren una quinta parte de la superficie terrestre; 140 millones de personas viven de manera permanente en altitudes ≥2 500 m y 100 millones de personas viajan a ubicaciones con grandes altitudes cada año. Los esquiadores en los Alpes o en Aspen; turistas que viajan a La Paz, Ladakh o Lahsa; peregrinos religiosos que viajan a Kailash-Manasarovar o Gosainkunda; excursionistas y escaladores al Kilimanjaro, Aconcagua o al Everest; mineros que trabajan en lugares de gran altura en Sudamérica; los militares desplegados en regiones con grandes alturas se encuentran en riesgo de desarrollar mal de montaña agudo (AMS, *acute mountain sickness*), edema cerebral de las grandes altitudes (HACE, *high-altitude cerebral edema*), edema pulmonar de las grandes altitudes (HAPE, *high-altitude pulmonary edema*) y otros problemas relacionados con la altitud. La AMS es la forma benigna de enfermedad por ascenso a grandes altitudes, mientras que el HACE y el HAPE son trastornos que ponen en riesgo la vida. La enfermedad por ascenso a grandes altitudes probablemente ocurrirá por arriba de los 2 500 m, pero se ha documentado con altitudes de incluso 1 500 a 2 500 m. En la montaña del Everest, en la región de Nepal, casi 50% de los excursionistas que avanza a altitudes >4 000 m por 5 días, desarrollan AMS, al igual que 84% de las personas que vuelan directamente a altitudes de 3 860 m. La incidencia de HACE y HAPE son mucho más bajas que las de AMS, con estimaciones de frecuencia de 0.1 a 4. Por último, el HAPE de reentrada, que antiguamente se limitaba a los montañeses (habitantes que han vivido durante un tiempo prolongado a una altura >2 500 m) en América, ahora se observa también en los montañeses del Himalaya y el Tibet, y muchas veces se confunde con una virosis, como resultado del acceso rápido reciente a los asentamientos de gran altitud por medio de transportes aéreos, trenes o vehículos motorizados.

FISIOLOGÍA

El ascenso a grandes altitudes somete al organismo a disminución de la presión barométrica, lo que ocasiona reducción en la presión parcial de oxígeno en el gas inspirado hacia los pulmones. Este cambio ocasiona menor presión de difusión de oxígeno de los alvéolos y a lo largo de la cascada del transporte de oxígeno. Una "respuesta de esfuerzo" inicial normal hasta el ascenso incluye el incremento de la frecuencia respiratoria (la base de la aclimatación) modificación que es mediada por los cuerpos carotídeos. La hiperventilación puede causar alcalosis respiratoria y deshidratación. La alcalosis respiratoria es en ocasiones exagerada, con un pH arterial >7.7 (p. ej., en la cima del Everest). La alcalosis puede ocasionar depresión del estímulo respiratorio durante el sueño, con la consecuente apnea periódica e hipoxemia. Durante la aclimatación temprana, la supresión renal de la anhidrasa carbónica y la excreción de orina alcalina diluida corrige la alcalosis y tiende a llevar el pH sanguíneo a cifras cercanas a lo normal. Otros cambios fisiológicos durante la aclimatación normal incluyen aumento del tono simpático, aumento de las concentraciones de eritropoyetina que ocasionan incremento en las concentraciones de hemoglobina y en la masa eritrocítica, incremento de la densidad capilar hística y en el número de mitocondrias así como aumento de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato, con lo que se incrementa la utilización del oxígeno. Incluso con la aclimatación normal, el ascenso a grandes altitudes disminuye la capacidad máxima de esfuerzo (en 1% por cada 100 m por arriba de 1 500 m) e incrementa la susceptibilidad a las lesiones por frío por vasoconstricción periférica. Por último, si el ascenso se realiza con mayor rapidez de lo que el organismo puede adaptarse a la tensión inducida por la hipoxemia hipobárica pueden sobrevenir estados patológicos relacionados con la altitud.

GENÉTICA

El factor inducible por hipoxia, es importante en la adaptación a las grandes altitudes, controla la respuesta transcripcional a la hipoxia en todo el organismo y participa en la liberación de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el encéfalo, la eritropoyesis y otras funciones pulmonares y cardiacas en grandes altitudes. En particular, el gen *EPAS1*, que codifica el factor regulador inducible por hipoxia 2α parece que desempeña una función importante en la adaptación de los tibetanos que viven en grandes altitudes, lo que ocasiona menores concentraciones de hemoglobina que las encontradas en los chinos Han o los montañeses sudamericanos. Otros genes implicados son *EGLN1* y *PPARA*, que también están vinculados con la concentración de hemoglobina. Existe evidencia indicando que estos cambios genéticos se produjeron a lo largo de los últimos 3 000 años, lo que es rápido en términos de evolución. Una pregunta interesante es si la habilidad conocida de los Sherpas para escalar se puede atribuir parcialmente a su ascendencia tibetana, con sobrerrepresentación de algunas variantes de *EPAS*. Un hallazgo notable reciente es que algunas de estas características genéticas quizá provienen de los homínidos de Denisova, quienes fueron contemporáneos de los Neandertales.

Para la enfermedad aguda por grandes altitudes, es poco probable que se encuentre una sola variante génica, pero la diferencia en la susceptibilidad de los individuos y de las poblaciones, el agrupamiento familiar de los casos y la asociación positiva de ciertas variantes génicas apoyan la participación de la genética. Se han estudiado casi 58 genes que podrían participar en esta adaptación y al menos una de estas variantes de 17 genes se asocia con la enfermedad de las alturas.

MAL DE MONTAÑA AGUDO Y EDEMA CEREBRAL DE LAS GRANDES ALTITUDES

El AMS es un síndrome neurológico caracterizado por síntomas inespecíficos (cefalea, náusea, fatiga y mareos) con ausencia de manifestaciones físicas, el cual se desarrolla 6 a 12 h después de ascender a grandes altitudes. El AMS es un diagnóstico clínico. Con fines de uniformidad en los estudios de investigación, en el año de 1991 se creó el *Lake Louise Scoring System* en el *International Hypoxia Symposium*, que por lo común se utiliza. El AMS debe distinguirse del agotamiento, deshidratación, hipotermia, resaca por el consumo de alcohol y la hiponatremia. El AMS y el HACE parecen representar extremos opuestos de un continuo de trastornos neurológicos relacionados con la altitud. El HACE (pero no el AMS) es una encefalopatía que se caracteriza por ataxia y alteración del estado de conciencia con afección cerebral difusa, pero en términos generales sin déficits neurológicos focales. La progresión a estas manifestaciones puede ser rápida. También puede desarrollarse papiledema y, más a menudo, hemorragias de la retina. De hecho, las hemorragias de la retina ocurren a menudo con altitudes ≥5 000 m incluso en individuos sin síntomas clínicos de AMS o HACE. Es poco claro si a grandes altitudes, la hemorragia retiniana y la hemorragia cerebral son causadas por el mismo mecanismo.

Factores de riesgo Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedad de grandes altitudes son la velocidad del ascenso y el antecedente de enfermedad por grandes altitudes. El esfuerzo es un factor de riesgo, pero no lo es la falta de condición física. Una hipótesis atractiva, pero sujeta a especulación, propone que el AMS se desarrolla en personas con capacidad inadecuada cerebroespinal para amortiguar el edema cerebral que ocurre con las grandes alturas. Los niños y adultos parecen afectarse con igual frecuencia, pero las personas >50 años de edad tienen menos probabilidad de desarrollar AMS en comparación con las personas más jóvenes. La mayor parte de los estudios revela que no hay diferencias en cuanto al género en la incidencia de AMS. Un estudio reciente demostró que, en mujeres, las respuestas adaptativas a la hipoxia con el envejecimiento se ven amortiguadas por la menopausia, pero que pueden conservarse con un entrenamiento intenso. La desaturación durante el sueño (un fenómeno común en grandes alturas) se asocia con AMS. La fatiga debilitante compatible con AMS grave durante el descenso es un factor de riesgo importante para la muerte de montañistas. Un estudio prospectivo publicado en fechas recientes, que incluyó a excursionistas y escaladores que ascendieron a altitudes entre 4 000 y 8 848 m mostró que la desaturación notable de oxígeno y la baja respuesta ventilatoria ante la hipoxia durante el esfuerzo son factores pronósticos independientes de enfermedades graves de las grandes alturas. Sin embargo, como existe superposición considerable entre los grupos de individuos susceptibles y no susceptibles, es difícil definir valores de referencia precisos. El pronóstico se hace más difícil porque la probabilidad antes de la prueba de HAPE y HACE son bajas. La radiación del cuello con la cirugía que lesiona los cuerpos carotídeos, las infecciones de vías respiratorias y la deshidratación parecen ser otros factores de riesgo potenciales para la enfermedad de las grandes alturas. A menos que existan signos y síntomas clínicos, las lecturas del

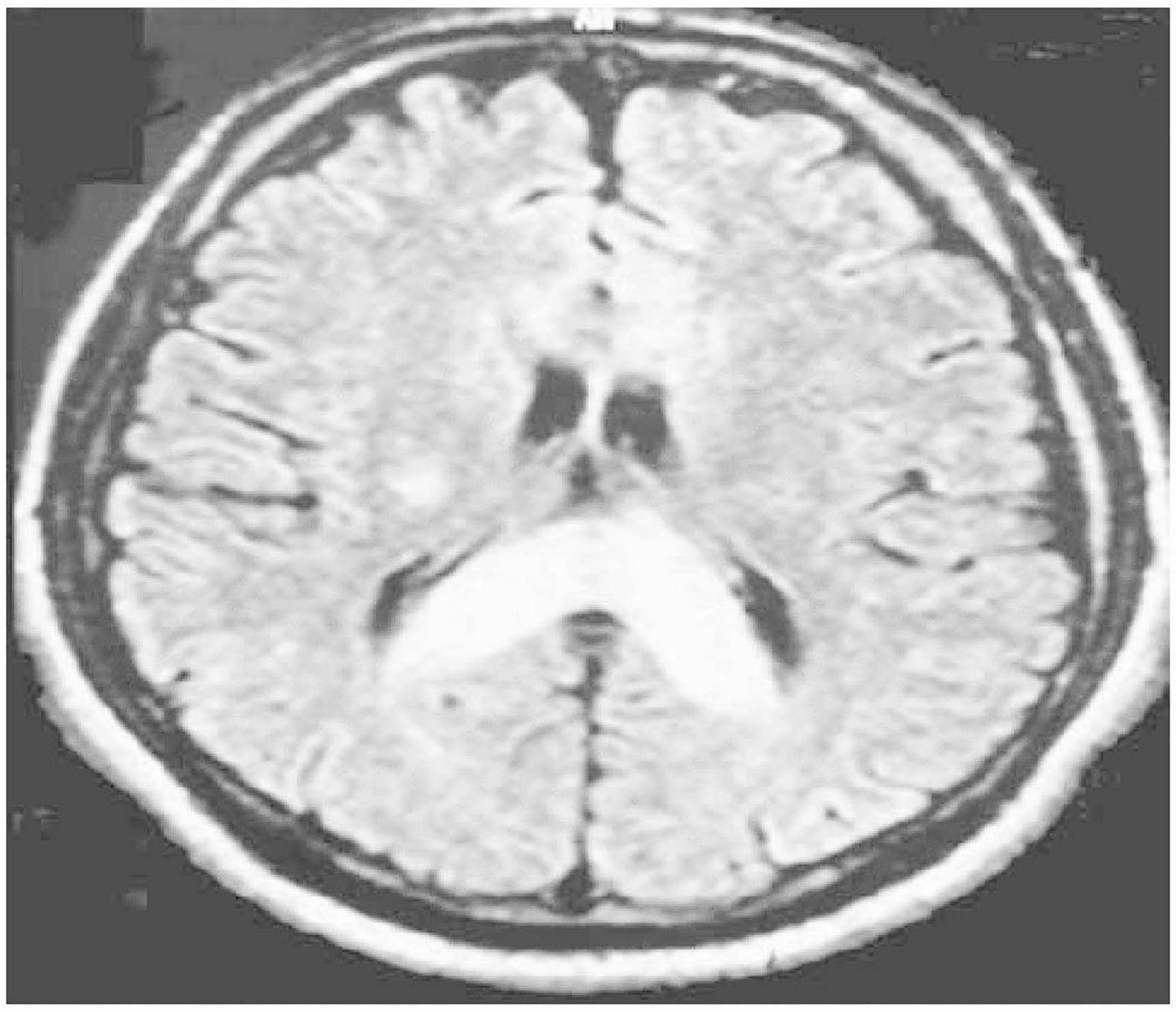


FIGURA 453-1 Resonancia magnética nuclear con ponderación T2 del encéfalo de un paciente con edema cerebral causado por grandes altitudes (HACE) que muestra edema notable y señales hiperintensas en el rodete y porción posterior del cuerpo calloso (área con opacidad densa). El paciente era un escalador que acudió al monte Everest casi 9 meses después de este episodio de HACE. *(Con autorización de Wilderness Environ Med 15:53-55, 2004.)*

oxímetro por sí solas en una excursión no se deben utilizar para pronosticar AMS.

Fisiopatología La hipoxia hipobárica es el factor desencadentante principal del mal de montaña agudo. En el AMS establecido se ha demostrado la presencia de hipertensión intracraneal, hiperactividad simpática, hipoventilación relativa, retención y redistribución de líquidos e intercambio deficiente de gases; estos factores tienen una participación importante en la fisiopatología del AMS. La hipoxemia pronunciada ocasiona una circulación cerebral mayor que la normal. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto que causan el AMS y el HACE. La evidencia señala a una alteración del SNC. Los estudios de MRI sugieren que el edema cerebral vasógeno intersticial es un componente de la fisiopatología del HACE. En el caso del mal de montaña agudo, en la figura 453-1 se muestran los datos en la MRI que confirman el diagnóstico de HACE, con incremento de las señales en la sustancia blanca y en particular en el rodete del cuerpo calloso. El análisis cuantitativo con estudios de MRI con 3 tesla reveló que la hipoxia se asocia con edema cerebral vasógeno sin importar su relación con AMS. Este resultado es compatible con los reportes de casos de tumores cerebrales asintomáticos súbitos y de parálisis de los pares craneales sin AMS a grandes alturas. El edema vasógeno puede volverse citotóxico (intracelular) en casos de HACE grave.

La alteración de la autorregulación cerebral en presencia de vasodilatación cerebral hipóxica y alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica por mediadores químicos inducidos por la hipoxia, como histamina, ácido araquidónico y VEGF pueden contribuir al edema cerebral. En 1995, se propuso por primera vez al VEGF como un promotor potente de la fuga capilar en el encéfalo a grandes altitudes y los estudios en ratones han confirmado esta participación. Aunque estudios preliminares de VEGF en escaladores han proporcionado resultados inconsistentes en lo que respecta a su asociación con enfermedad de grandes altitudes, la evidencia indirecta de la participación de este factor de crecimiento en el AMS y el HACE proviene de observaciones de que la dexametasona, cuando se utiliza en la prevención y tratamiento de estas alteraciones, bloquea la regulación ascendente del VEGF inducida por hipoxia. Otros factores en el desarrollo de edema cerebral comprenden la liberación de óxido nítrico mediado por calcio y de adenosina mediada neuronalmente, lo que favorece la vasodilatación cerebral. Se cree que la obstrucción al drenaje venoso que provoca hipertensión capilar cerebral también desempeña una función importante en la instauración de HACE. Las lesiones en el globo pálido (que es sensible a la hipoxia) ocasionan que se haya reportado enfermedad de Parkinson como complicación de HACE.

La fisiopatología del síntoma más común y más prominente del AMS (la cefalea) permanece poco clara, porque el encéfalo por sí mismo es un órgano insensible; sólo las meninges contienen fibras nerviosas sensitivas procedentes del trigémino. La causa de la cefalea de las grandes altitudes es multifactorial. Varios compuestos químicos y varios factores mecánicos activan una vía final común, el sistema trigémino vascular. En la génesis de cefalea de las grandes altitudes, la respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides proporciona evidencia indirecta de la participación de la vía del ácido araquidónico y de la inflamación. Aunque la *International Headache Society* reconoce que las grandes altitudes pueden ser un factor desencadenante para la migraña, es poco claro si la cefalea de las grandes altitudes y la migraña comparten la misma fisiopatología.

CUADRO 453-1 Tratamiento de la enfermedad de las grandes altitudes

ENFERMEDAD	TRATAMIENTO
Mal de montaña agudo (AMS), leve[a]	Interrumpir el ascenso Tratamiento con acetazolamida (250 mg c/12 h) Descenso[b]
AMS, moderado[a]	Descenso inmediato por empeoramiento de los síntomas Uso de oxígeno en flujos bajos, si está disponible Tratamiento con acetazolamida (250 mg c/12 h), dexametasona (4 mg c/6 h) o ambos[c] Tratamiento hiperbárico[d]
Edema cerebral de las grandes altitudes (HACE)	Descenso o evacuación inmediatos Administración de oxígeno (2 a 4 L/min) Tratamiento con dexametasona (8 mg vO/IM/IV; y después 4 mg c/6 h) Tratamiento hiperbárico si no es posible descenso
Edema pulmonar de las grandes altitudes (HAPE)	Descenso o evacuación inmediatos Reducir el esfuerzo mientras el paciente se mantiene caliente Administración de oxígeno (4 a 6 L/min) obtener una saturación de oxígeno >90% Tratamiento auxiliar con nifedipino[e] (30 mg, presentación de liberación extendida, c/12 h) Tratamiento hiperbárico si no es posible el descenso

[a] La clasificación de los casos como leve o moderado es un juicio subjetivo con base en la gravedad de la cefalea y la presencia y gravedad de otras manifestaciones (náusea, fatiga, mareo, insomnio). [b] No se especifica una altura fija sobre el nivel del mar; los pacientes deben descender hasta un punto por debajo del cual aparecieron los síntomas. [c] La acetazolamida trata los síntomas, mientras que la dexametasona los oculta. Con fines de prevención (a diferencia del tratamiento), se administran 125 a 250 mg de acetazolamida c/12 h o (cuando hay contraindicaciones para la acetazolamida, por ejemplo, en personas con alergia a las sulfas) pueden utilizarse 4 mg de dexametasona c/12 h. [d] En el tratamiento hiperbárico (fig. 453-2), el paciente se coloca en una cámara de altitud portátil o una bolsa para simular el descenso. [e] El nifedipino en esta dosis también es eficaz para la prevención de HAPE, al igual que el salmeterol (125 mg inhalados c/12 h), el tadalafilo (10 mg c/12 h) o dexametasona (8 mg c/12 h).

Prevención y tratamiento (cuadro 453-1) El ascenso gradual con tiempo adecuado para la aclimatación, es el mejor método para evitar la enfermedad de las grandes altitudes. Aunque puede haber variaciones individuales en la tasa de aclimatación, una técnica útil es un ascenso gradual ≤300 m de la altitud del día previo cuando el individuo se encuentra por arriba de los 3 000 m, incrementando cada tercer día la altura durante el sueño en forma de un día adicional de aclimatación. Pasar una noche en una altura intermedia antes de proceder a una mayor altura puede mejorar la aclimatación y disminuir el riesgo de AMS. Otro factor protector en el AMS es la exposición a grandes alturas durante los 2 meses previos; por ejemplo, la incidencia y gravedad del AMS a 4 300 m se reduce en 50% con un ascenso 1 semana después de permanecer en una altitud ≥2 000 m en lugar de ascender desde el nivel del mar. Algunos estudios han examinado si la exposición a un ambiente hipóxico normobárico (en una habitación o una tienda) antes del ascenso puede proporcionar protección contra AMS. En estudios clínicos doble ciego con grupo testigo, la exposición intermitente repetida (60 a 90 min) a hipoxia normobárica (hasta 4 500 m) o la exposición continua a 3 000 m durante 8 h de sueño por 7 días consecutivos no redujeron la incidencia de AMS en altitudes de 4 300 a 4 559 m. Sin embargo, en un estudio reciente con 14 noches consecutivas en un ambiente similar se observaron menos síntomas y una frecuencia menor de AMS. Es necesario realizar más estudios uniformes para establecer la utilidad, si es que la tiene, de esta estrategia de preaclimatización.

Es claro que sería de utilidad un itinerario flexible que permita días de reposo adicionales. Los residentes temporales en ubicaciones a grandes alturas deben estar conscientes de los síntomas de enfermedad por gran-

des altitudes y se les debe recomendar que no asciendan más si desarrollan síntomas. Cualquier dato de HAPE (véase más adelante) o HACE es indicación para iniciar el descenso. Por último, la hidratación apropiada (pero no la hidratación excesiva) en excursionistas y escaladores, dirigida a corregir la pérdida de líquidos por hiperventilación y sudor, puede ser de gran importancia para evitar AMS. La profilaxis farmacológica al momento de viajar a grandes alturas está indicada para personas con antecedente de AMS o cuando no es posible la ascensión gradual y la aclimatación (p. ej., cuando es necesario el ascenso rápido con fines de rescate o cuando se requiere un vuelo a un sitio ubicado en grandes altitudes. La acetazolamida es el fármaco preferido para la prevención de AMS. Inhibe la anhidrasa carbónica renal, lo que causa diuresis rápida de bicarbonato, lo que conduce a acidosis metabólica por hiperventilación. La acetazolamida (125 a 250 mg cada 12 h), administrada por 1 día antes del ascenso y que se continúa por 2 o 3 días suele ser eficaz. Si los síntomas reaparecen después de suspender el fármaco se puede repetir el tratamiento. No se requieren dosis más elevadas. Un metaanálisis que se limitó a estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo reveló que 125 mg de acetazolamida cada 12 h era eficaz en la prevención de AMS, con una reducción del riesgo relativo de casi 48% a partir de las cifras obtenidas con placebo. Efectos comunes de acetazolamida incluyen parestesias y sensación de hormigueo. Este fármaco es una sulfonamida sin actividad antibiótica que tiene bajo nivel de reactividad cruzada con antibióticos del grupo sulfa; como consecuencia, son poco comunes las reacciones graves. También es eficaz la dexametasona (8 mg/día en dosis divididas). Un estudio clínico doble ciego, con asignación al azar, a gran escala, con grupo testigo con placebo realizado en excursionistas parcialmente aclimatados mostró con claridad que el *Ginkgo biloba* es ineficaz en la prevención de AMS. En estudios con asignación al azar, se demostró que el ibuprofeno (600 mg cada 8 h) ha sido beneficioso en la prevención de AMS. En fecha reciente, en un estudio con asignación al azar y doble ciego, el paracetamol (1 g c/8 h) resultó ser tan eficaz como el ibuprofeno. Pero es necesario realizar estudios más definitivos (para ibuprofeno) y con valoración apropiada del riesgo de hemorragia de tubo digestivo antes de recomendar estos fármacos de manera sistemática para la prevención de AMS. Muchos fármacos, como espironolactoma, medroxiprogesterona, antagonistas de los conductos del calcio y antiácidos no confieren beneficio alguno en la prevención del AMS. De la misma forma, no existen estudios de eficacia para las hojas de coca (una forma débil de cocaína), que se ofrece a los viajeros a sitios con grandes altitudes en los Andes o para las píldoras de *soroche*, que contienen ácido acetilsalicílico, cafeína y paracetamol y que se venden en Bolivia y Perú, sin receta. Por último, una breve información sobre las medidas farmacológicas para la prevención de la enfermedad de las grandes altitudes. Un grupo creciente de escaladores que desean escalar cumbres elevadas están utilizando fármacos profilácticos como glucocorticoides en un intento por mejorar su desempeño; los resultados pueden ser trágicos por los posibles efectos secundarios graves de estos fármacos.

FIGURA 453-2 Bolsa hiperbárica. La bolsa portátil (<7 kg) cilíndrica de nylon tiene una válvula de una sola vía para evitar la acumulación de dióxido de carbono. Los pacientes con mal de montaña agudo (AMS, *acute mountain sickness*) grave, edema cerebral de las grandes altitudes (HACE, *high-altitude cerebral edema*) o edema pulmonar de las grandes altitudes (HAPE, *high-altitude pulmonary edema*) se introduce en la bolsa, que se cierra e insufla continuamente por medio de un pedal. La presión barométrica elevada dentro de la bolsa (2 psi) simula el descenso; por ejemplo, a 4 250 m, la "elevación" equivalente dentro de la bolsa es de casi 2 100 m. No se necesita oxígeno complementario.

Para el tratamiento de AMS leve, podría ser adecuado el simple uso de analgésicos. El descenso y el uso de acetazolamida y (si está disponible) oxígeno son suficientes para tratar la mayor parte de los casos de AMS moderado. Puede ser adecuado incluso un descenso menor (400 a 500 m) para el alivio de los síntomas. Para la AMS moderada o en las etapas iniciales de HACE, la dexametasona es muy eficaz (en dosis de 4 mg por VO o parenteral). En casos de HACE es obligado el descenso inmediato. Cuando el descenso no es posible por condiciones climáticas inadecuadas o falta de luz de día, es eficaz la simulación del descenso en una cámara hiperbárica portátil **(fig. 453-2)**. La presurización en la bolsa durante 1-2 h a menudo provoca una mejoría espectacular, así como la administración de dexametasona "gana algo de tiempo". Así, en ciertas ubicaciones a grandes altitudes (p. ej., sitios remotos de peregrinación), la decisión de transportar una cámara hiperbárica ligera puede salvar una vida. Al igual que el nifedipino, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa no son de utilidad en el tratamiento de AMS o HACE.

EDEMA PULMONAR DE LAS GRANDES ALTURAS

Factores de riesgo y manifestaciones A diferencia del HACE (un trastorno neurológico), el HAPE es principalmente un problema pulmonar y por tanto, no por fuerza está precedido por AMS. El HAPE se desarrolla en 2 a 4 días después de alcanzar grandes alturas; rara vez ocurre posterior a más de 4 o 5 días en la misma altitud, probablemente por remodelamiento y adaptación que hace que la vasculatura pulmonar sea menos susceptible a los efectos de la hipoxia. Una velocidad de ascenso muy rápida, el antecedente de HAPE por infecciones de vías respiratorias y las temperaturas ambientales frías son factores de riesgo. Los varones son más susceptibles que las mujeres. Las personas con anomalías de la circulación cardiopulmonar que causan hipertensión pulmonar (p. ej., agujero oval permeable grande, estenosis mitral, hipertensión pulmonar primaria, ausencia unilateral de la arteria pulmonar) se encuentran en riesgo de HAPE, incluso en altitudes moderadas. Por ejemplo, un agujero oval permeable es cuatro veces más común entre individuos susceptibles de HAPE que en la población general. Se recomienda la realización de ecocardiografía cuando se desarrolla HAPE a altitudes relativamente bajas (<3 000 m) y siempre que se sospechen anomalías cardiopulmonares que predispongan a HAPE.

Las manifestaciones iniciales de HAPE pueden incluir la reducción en la tolerancia al esfuerzo mayor de lo esperada para una altitud dada. Una tos seca persistente puede presagiar HAPE y dicha tos puede continuarse con la producción de esputo teñido con sangre, aunque la tos en las montañas es casi universal y el mecanismo es mal comprendido. La taquipnea y taquicardia, incluso en reposo, son marcadores importantes conforme progresa la enfermedad. Pueden auscultarse estertores subcrepitantes, pero no son diagnósticos. El HAPE puede acompañarse de signos de HACE, pueden observarse opacidades en placas o localizadas **(fig. 453-3)** o líneas de edema intersticial en la radiografía de tórax. En el pasado, el HAPE se confundía con neumonía por el frío o por la insuficiencia cardiaca por la hipoxia y el esfuerzo. En las radiografías no se observan líneas B de Kerley

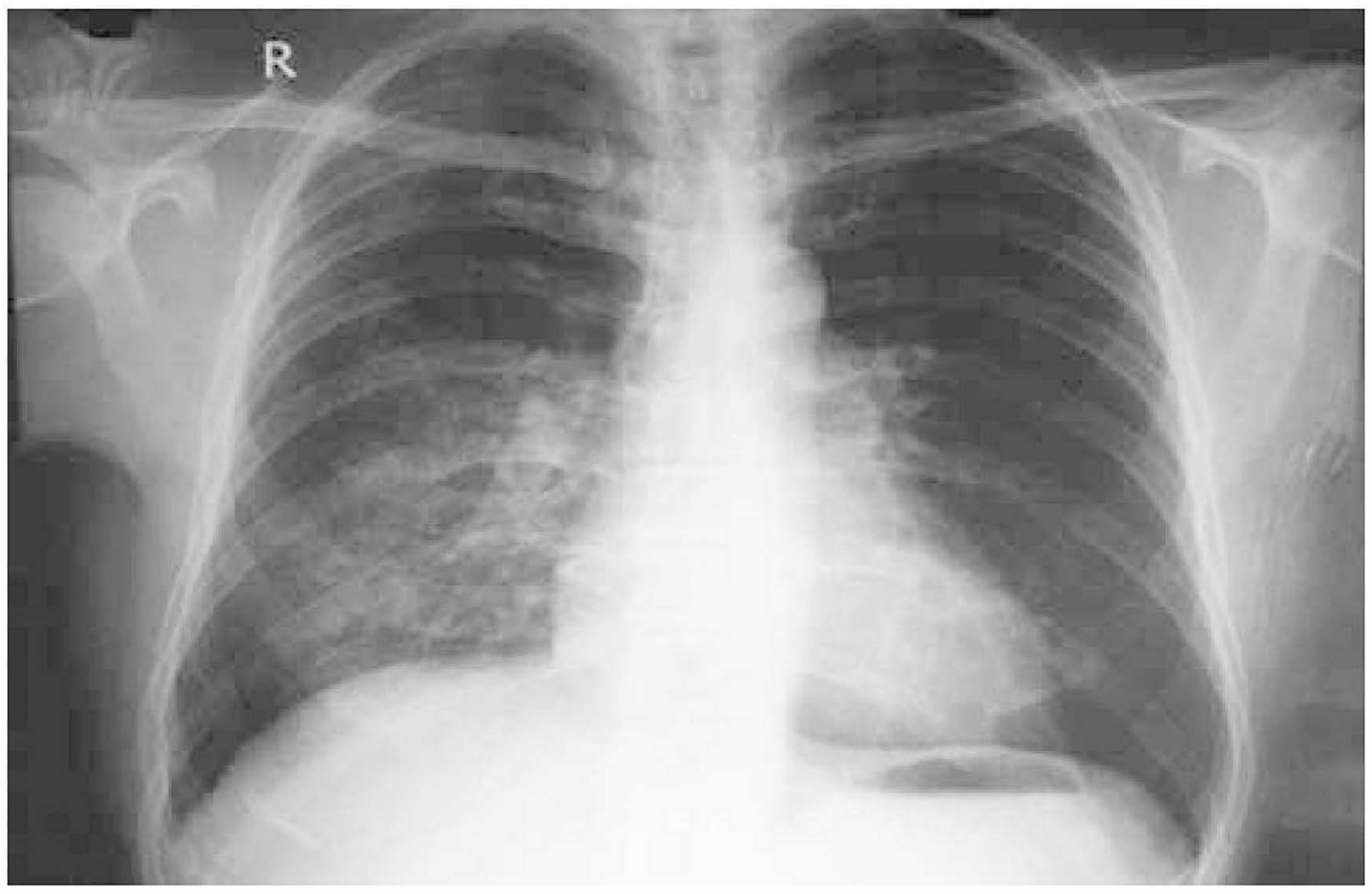


FIGURA 453-3 Radiografía de tórax en un paciente con edema pulmonar de grandes altitudes, que muestra opacidad en las zonas media inferior derechas que simulan consolidación neumónica. La opacidad desapareció casi por completo en 2 días con el descenso y con la administración de oxígeno complementario.

o aspecto en alas de murciélago. La electrocardiografía puede revelar sobrecarga en el ventrículo derecho o incluso hipertrofia. La hipoxemia y alcalosis respiratoria se presentan en forma consistente a menos que el paciente tome acetazolamida, en cuyo caso puede sobrevenir una acidosis metabólica. La valoración de los gases en sangre arterial no es necesaria en la valoración de HAPE; suele ser adecuada la medición de la saturación de oxígeno con oximetría de pulso. La existencia de formas subclínicas de HAPE se ha sugerido por incremento del gradiente alveolar-arterial de oxígeno en escaladores del monte Everest, cerca de la cumbre, pero se carece de evidencia fuerte que correlacione esta anomalía con el desarrollo de HAPE de importancia clínica. La puntuación de las colas de cometa (técnica ecográfica) se ha utilizado para valorar el agua extravascular pulmonar a grandes alturas; los resultados han sido alentadores y esta técnica probablemente será útil para detectar HAPE (clínico o subclínico) e incluso para establecer si la presencia de agua extravascular pulmonar constituye una señal de HAPE en los pacientes con AMS.

Fisiopatología El HAPE es un edema pulmonar no cardiógeno que se caracteriza por placas de vasoconstricción pulmonar que conducen a perfusión excesiva de algunas áreas. Esta anomalía a su vez ocasiona incremento en la presión capilar pulmonar (>18 mm Hg) y falla por "tensión" capilar. Se desconoce el mecanismo exacto para la vasoconstricción. La disfunción endotelial por hipoxia puede participar al afectar la liberación de óxido nítrico, un vasodilatador derivado del endotelio. A grandes alturas, las personas con propensión por HAPE tienen disminución de las concentraciones de óxido nítrico exhalado. La eficacia de los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa para aliviar la hipertensión pulmonar inducida por grandes alturas, la disminución de la tolerancia al ejercicio y la hipoxemia apoyan la participación del óxido nítrico en la fisiopatología de HAPE. Un estudio demostró que el uso profiláctico de tadalafilo, un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, disminuye el riesgo de HAPE en 65%. En cambio, el endotelio también sintetiza endotelina-1, un vasoconstrictor potente cuyas concentraciones son más elevadas que el promedio en montañistas propensos al HAPE.

El ejercicio y el frío incrementan la presión intravascular pulmonar y pueden predisponer a HAPE. Además, el aumento en el estímulo simpático desencadenado por la hipoxia puede ocasionar venoconstricción pulmonar y extravasación de los capilares pulmonares a los alvéolos. Compatible con este concepto, la fentolamina, que desencadena un antagonismo adrenérgico α mejora el estado hemodinámico y la oxigenación en individuos con HAPE más que otros vasodilatadores. El estudio del tadalafilo citado antes también investigó la participación de la dexametasona en la prevención de HAPE. La dexametasona, sorprendentemente, redujo la incidencia de HAPE en 78%, una reducción más elevada que con tadalafilo. Además del posible incremento de la disponibilidad de óxido nítrico endotelial, la dexametasona también puede alterar la actividad simpática excesiva relacionada con HAPE: la frecuencia cardiaca de los participantes en el grupo que recibió dexametasona del estudio se redujo de manera significativa. Por último, las personas propensas a padecer HAPE también muestran incremento de la actividad simpática durante un periodo corto de hipoxia al respirar a una elevación reducida.

Como muchos pacientes con HAPE tienen fiebre, leucocitosis periférica, incremento de la tasa de eritrosedimentación, la inflamación se ha considerado como el factor causal en el HAPE. Sin embargo, evidencia fuerte sugiere que la inflamación en HAPE es un epifenómeno más que la causa primaria. No obstante, el proceso inflamatorio (p. ej., el desencadenado por infecciones virales de vías respiratorias) predispone a las personas a HAPE, incluso aquellas que son constitucionalmente resistentes a su desarrollo.

Otro mecanismo propuesto para HAPE es la alteración de la eliminación casi epitelial de sodio y agua del alvéolo. Los agonistas adrenérgicos β producen regulación ascendente de la eliminación de líquido alveolar en modelos en animales. En un estudio clínico doble ciego, con asignación al azar con grupo testigo que recibió placebo, con montañistas susceptibles a HAPE, el inicio profiláctico de salmeterol, un agonista β adrenérgico redujo la incidencia de HAPE en 50%. Otros efectos de los agonistas β pueden también contribuir a la prevención de HAPE, pero estos datos sostienen el concepto de que la eliminación de líquido alveolar puede participar en la patogenia de esta enfermedad.

Prevención y tratamiento (Cuadro 453-1) La mejor forma de prevenir el HAPE es permitir tiempo suficiente para la aclimatación mediante el ascenso gradual (como se comentó antes para AMS y HACE). El nifedipino de liberación sostenida (30 mg) c/12 o c/24 h, evita el desarrollo de HAPE en personas que ascienden con rapidez o que tienen antecedente de HAPE. Otros fármacos para la prevención de HAPE se mencionan en el cuadro 453-1 (pie de nota *e*). Aunque la dexametasona se ha mencionado para la prevención, sus efectos secundarios requieren vigilancia estrecha. Se ha demostrado que la acetazolamida reduce la vasoconstricción pulmonar hipóxica en modelos en animales y esta observación es indicación para estudios adicionales en la prevención de HAPE. Sin embargo, un estudio grande no demostró disminución en la vasoconstricción pulmonar, en particular en individuos aclimatados que reciben acetazolamida.

El reconocimiento temprano es fundamental en el tratamiento de HAPE, en especial cuando no se precede por síntomas de AMS como cefalea y náusea. La fatiga y la disnea en reposo pueden ser las únicas manifestaciones iniciales. El descenso y el uso de oxígeno complementario (con el fin de lograr una saturación de oxígeno >90%) son las intervenciones terapéuticas más eficaces. El ejercicio debe mantenerse al mínimo y el paciente debe permanecer tibio. Cuando el descenso es imposible y no hay oxígeno disponible, se puede recurrir a una cámara hiperbárica portátil (fig. 453-2), que muchas veces salva la vida, en especial en estos casos. El nifedipino oral de liberación sostenida (30 mg c/12 o c/24 h) puede utilizarse como tratamiento auxiliar. La inhalación de agonistas β, que son seguros y fáciles de transportar, son útiles en la prevención de HAPE y pueden ser eficaces en el tratamiento, aunque no se han llevado a cabo estudios clínicos. La inhalación de óxido nítrico y la presión positiva espiratoria en las vías respiratorias pueden ser de utilidad como medida terapéutica, pero podrían no estar disponibles en sitios a grandes alturas. No existen estudios que hayan investigado a los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa en el tratamiento de HAPE, pero algunos reportes han descrito su uso en la práctica clínica. La base del tratamiento consiste en descender y administrar oxígeno (si está disponible).

En AMS, si disminuyen los síntomas (con o sin acetazolamida), los pacientes pueden ascender gradualmente a mayores altitudes. A diferencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (por causas diferentes a edema pulmonar no cardiógeno), la estructura de los pulmones en HAPE suele conservarse bien, con corrección rápida de las anomalías (fig. 453-3). Este hecho ha permitido que algunas personas con HAPE asciendan nuevamente con lentitud después de unos cuantos días de descenso y de reposo. En el HACE, podría no ser recomendable un nuevo ascenso unos cuantos días después durante el mismo viaje.

OTROS PROBLEMAS EN GRANDES ALTITUDES

Alteración del sueño El mecanismo subyacente a los problemas del sueño, que se encuentra entre las reacciones adversas más comunes a las grandes alturas, incluye el incremento periódico de la respiración; los cambios en la estructura del sueño, con mayor tiempo en las etapas de sueño más ligero y cambios en el patrón de movimientos oculares rápidos. Los viajeros deben recibir información de que la calidad del sueño mejora con la aclimatación. En casos donde se requieren fármacos, la acetazolamida (125 mg antes de ir a la cama por las noches) es en especial útil porque disminuye los episodios de hipoxia y alivia las alteraciones del sueño causadas por respiración periódica excesiva. No se sabe si la combinación de acetazolamida con temazepam o zolpidem es más efectiva que la acetazolamida sola. La combinación de acetazolamida con temazepam o zolpidem no debe incrementarse en más de 10 mg a grandes altitudes. Evidencia limitada sugiere que el diazepam causa hipoventilación a grandes altitudes y por tanto está contraindicado. Para viajeros con apnea obstructiva del sueño que utilizan un dispositivo de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), la adición de acetazolamida disminuirá la apnea del sueño de origen central y puede ser de utilidad. Existe evidencia que muestre que la apnea obstructiva del sueño a grandes altitudes puede disminuir y "convertirse" en apnea del sueño de origen central.

Trastornos GI La exposición a grandes altitudes puede relacionarse con incremento en la hemorragia gástrica y duodenal, pero podrían requerirse estudios adicionales para determinar si hay un efecto causante. Por la disminución de la presión atmosférica y la consecuente expansión del gas intestinal a grandes altitudes, muchos viajeros experimentan distensión abdominal y expulsión excesiva de flatos. En ausencia de diarrea, estos fenómenos son normales, aunque en ocasiones incómodos. La diarrea acompañante puede indicar afectación por parásitos del tipo *Giardia* o bacterias, que son comunes en muchas ubicaciones en grandes altitudes en países en vías de desarrollo. El tratamiento temprano con líquidos y antibióticos administrados con base empírica puede ser necesario para corregir la deshidratación en las montañas. Por último, son comunes las hemorroides en individuos ubicados a grandes altitudes; el tratamiento incluye la aplicación de compresas calientes, de ungüentos de hidrocortisona y medidas para evitar el estreñimiento.

Tos de las grandes altitudes Ésta puede ser debilitante y en ocasiones lo suficientemente grave para causar fracturas costales, en especial en

altitudes >5 000 m. La causa puede ser multifactorial. Aunque la tos de las grandes altitudes puede atribuirse a la inspiración de aire frío seco, esta explicación parece no ser suficiente por sí misma; en estudios de larga duración en cámaras hipobáricas ocurre tos pese a mantener el control de la temperatura y la humedad. La implicación es que la hipoxia también participa. Los ejercicios pueden precipitar tos en grandes altitudes, probablemente por la pérdida de agua de las vías respiratorias. Los agonistas β de acción prolongada y los glucocorticoides evitan la broncoconstricción que desencadena el frío y el esfuerzo. En términos generales, la infección no parece ser una causa común. Reportes anecdóticos han descrito la eficacia de la combinación inhalada de fluticasona y salmeterol en el tratamiento de la tos del ascenso a grandes altitudes. Muchos excursionistas han encontrado que los pasamontañas son útiles para atrapar algo de humedad y calor En la mayor parte de las situaciones, la tos se resuelve con el descenso.

Eventos neurológicos a grandes altitudes no relacionados con la "enfermedad por ascenso a grandes altitudes" Se han descrito ataques de isquemia cerebral transitoria (TIA) y apoplejía en escaladores en grandes altitudes que no corresponden con enfermedad por la altura. Sin embargo, estas descripciones no se basan en la causa (hipoxia) y el efecto. En términos generales, los síntomas de AMS se presentan gradualmente, mientras que los de muchos de estos eventos neurológicos ocurren con rapidez. La población que sufre apoplejía e TIA al nivel del mar por lo general son personas de edad avanzada con otros factores de riesgo, mientras que los afectados a grandes alturas suelen ser más jóvenes y probablemente tengan menores factores de riesgo para enfermedad vascular aterosclerótica. Otros mecanismos (p. ej., migraña, vasoespasmo, edema focal, vasoconstricción por hipocapnia, hipoxia en las zonas limítrofes de irrigación con flujo sanguíneo cerebral mínimo o cortocircuito cardiaco de derecha a izquierda) pueden sufrir TIA y apoplejía a grandes alturas.

También se ha descrito hemorragia subaracnoidea, amnesia global transitoria, delirio y parálisis de los pares craneales (p. ej., parálisis del músculo recto externo) que ocurren a grandes altitudes y que no tienen relación con la enfermedad por ascenso a grandes altitudes. El síncope es común a elevaciones moderadas, por lo general ocurre poco después del ascenso y suele ceder sin disminuir la altura y parece ser un evento vasovagal relacionado con la hipoxemia. Las convulsiones son raras con HACE, pero la hipoxemia y la hipocapnia, que son frecuentes a grandes altitudes, son factores desencadenantes bien conocidos que contribuyen a las convulsiones recurrentes o de nueva aparición en individuos predispuestos. Sin embargo, existe el consenso entre expertos de que los escaladores con trastornos convulsivos bien controlados pueden ascender a grandes alturas.

Por último, las personas con enfermedades por hipercoagulabilidad (p. ej., síndrome antifosfolípidos, deficiencia de proteína C) que se encuentran asintomáticas al nivel del mar pueden experimentar trombosis de la vena cerebral a grandes alturas (tal vez por incremento de la viscosidad de la sangre desencadenada por policitemia y deshidratación). La anamnesis adecuada, una exploración física meticulosa y el estudio de las posibles causas ayudan a definir estas alteraciones como entidades diferentes al mal de montaña agudo. La administración de oxígeno (cuando está disponible) y el descenso rápido son las piedras angulares del tratamiento de la mayor parte de estos trastornos neurológicos.

Problemas oculares Entre las personas que viven temporalmente a grandes altitudes son frecuentes los problemas oculares. La hipoxemia inducida por grandes alturas aumenta la irrigación sanguínea de la retina, que se observa en forma de venas retinianas ingurgitadas en el examen oftalmoscópico. En el colapso de la barrera hemato-retiniana y la formación de hemorragias retinianas se ha implicado a la hiperirrigación y el daño vascular hipoxémico que provocan permeabilidad. Es posible observar hemorragias como manchas, puntiformes, en flama y con centros blancos. Estas hemorragias por lo general desaparecen espontáneamente con el descenso y en la mayor parte de los ojos sanos sólo quedan síntomas leves y ningún daño visual duradero. La excepción es la hemorragia en el área de la mácula. Las hemorragias maculares provocan en ocasiones ceguera inicial devastadora, especialmente cuando son bilaterales; existe literatura que describe pérdida parcial permanente de la vista en algunos casos.

Se han descrito síndromes de apoplejía como oclusión venosa de la retina, neuropatía óptica isquémica y ceguera cortical. En caso de ceguera unilateral es importante buscar un defecto pupilar aferente relativo. El hematócrito elevado combinado con deshidratación contribuyen a estos males. El daño del nervio óptico por glaucoma se agrava con la hipoxemia de las grandes alturas. La acetazolamida es útil para combatir la alcalosis respiratoria que acompaña a la hiperventilación de las grandes alturas y para reducir la presión intraocular; se debe contemplar la posibilidad de administrarla a los pacientes con glaucoma estable controlado. El ascenso a grandes alturas no exacerba directamente la degeneración macular y la oculopatía diabética. Son frecuentes la xeroftalmía y el daño solar de la córnea conocidos como ˝ceguera de la nieve˝. Las molestias y la vista mejoran de forma considerable con el uso de gafas solares de calidad con protección contra los rayos UV, incluso en los días nublados; además se debe proteger y complementar la película lagrimal con lágrimas artificiales. Si bien las cirugías refractivas modernas, como la queratectomía fotorrefractiva (PRK, *photorefractive keratectomy*) y la queratomileusis *in situ* asistida con láser (LASIK, *laser in situ keratomileusis*) son estables a grandes altitudes, es necesario informar a los pacientes que han sido sometidos a una queratotomía radiada sobre la posibilidad de que la hipoxemia corneal provoque edema, desviando la refracción durante el ascenso.

Problemas psicológicos/psiquiátricos En montañistas y escaladores sin antecedentes se ha identificado el delirio como cambio súbito en el estado mental, disminución de la capacidad de atención, pensamiento desorganizado y estado de agitación durante un periodo de confusión. Además, está bien documentada la presencia de ataques de ansiedad, a menudo desencadenados en la noche por respiración periódica excesiva; se desconoce cuál es la participación de la hipoxia para la aparición de estas alteraciones. El equipo de primeros auxilios durante la expedición debe incluir fármacos antipsicóticos inyectables para controlar la psicosis en pacientes a grandes alturas, en ubicaciones distantes.

ENFERMEDADES PREEXISTENTES

Los viajes a grandes altitudes se están popularizando, por lo que las enfermedades comunes como hipertensión, arteriopatía coronaria y diabetes se encuentran en escaladores a grandes altitudes. Esta situación es una preocupación particular para millones de peregrinos de edad avanzada con problemas médicos que cada año visitan áreas sagradas en grandes altitudes (p. ej., en la cordillera del Himalaya); en fecha reciente, los viajes han atraído a escaladores intrépidos que toman fármacos inmunodepresores (p. ej., individuos que recibieron trasplante renal o pacientes sometidos a quimioterapia). Las vacunas recomendadas y otras precauciones (p. ej., lavarse las manos) pueden ser aspectos particularmente importantes para este grupo. Aunque la mayor parte de estas enfermedades no parece influir en la susceptibilidad a las enfermedades por grandes altitudes, pueden exacerbarse por el ascenso, enfermedades por esfuerzo en clima frío e hipoxemia. Cada vez se ha vuelto más relevante recibir información apropiada con respecto a la conveniencia de viajar a sitios en grandes altitudes y el impacto de la hipoxia inducida por tales altitudes en estas enfermedades, pero no existen guías basadas en evidencia. Además, las recomendaciones para altitudes relativamente bajas (cercanas a 3 000 m) podrían no ser aplicables a altitudes (>4 000 m), donde es más intensa la hipoxia. El riesgo personal y los beneficios deben ser analizados con claridad antes del ascenso.

Hipertensión A grandes altitudes, el incremento de la actividad simpática puede ocasionar elevación transitoria de la presión arterial. En ocasiones, escaladores no hipertensos, sanos, asintomáticos tienen incrementos patológicos de la presión arterial a grandes alturas, que se normalizan con rapidez sin fármacos antihipertensivos después del descenso. Los escaladores temporales deben continuar tomando sus antihipertensivos a grandes altitudes. Los pacientes hipertensos no tienen más probabilidad que otros individuos de desarrollar enfermedad por grandes altitudes. Como el probable mecanismo de la hipertensión a grandes altitudes es la actividad adrenérgica α, los bloqueadores adrenérgicos α como la prazosina se han sugerido para pacientes sintomáticos con hipertensión arterial lábil. Es mejor empezar a tomar el fármaco varias semanas antes del viaje y contar con un esfigmomanómetro si el viajero tiene hipertensión lábil. También puede ser útil el nifedipino de liberación sostenida. En un estudio observacional de cohorte de 672 escaladores con y sin hipertensión en el Himalaya, se demostró que a la mayoría de los turistas, incluidos aquellos con hipertensión controlada, se les puede tranquilizar que su presión arterial permanecerá relativamente estable a una gran altura. Si bien la presión arterial de algunos individuos se eleva excesivamente en grandes altitudes, en los normotensos e hipertensos, es poco probable que origine síntomas.

Arteriopatía coronaria La demanda miocárdica de oxígeno y la frecuencia cardiaca máxima se reducen en individuos a grandes altitudes porque la VO_2 máxima (el consumo máximo de oxígeno) disminuye conforme se incrementa la altitud. Este efecto puede explicar por qué no se observan signos de isquemia o disfunción cardiaca en personas sanas a grandes altitudes. Los individuos con buena condición física, asintomáticos, sin factores de riesgo no necesitan ser sometidos a pruebas en busca de arterio-

patía coronaria antes del ascenso. Para personas con cardiopatía isquémica, antecedente de infarto miocárdico, angioplastia por cirugía de derivación arterial, está indicada una prueba de esfuerzo en banda sin fin. Una prueba en banda sin fin fuertemente positiva es contraindicación para viajes a lugares a grandes altitudes. Los pacientes con arritmias mal controladas deben evitar los viajes a grandes altitudes, pero los pacientes con arritmias que reciben fármacos antiarrítmicos y que se encuentran bien controlados no parecen presentar incremento en el riesgo. Se ha observado mayor frecuencia de muerte cardiaca súbita en los Alpes que en alturas menores; aunque en cada temporada se encuentran muertes cardiacas ubicadas en la cordillera del Himalaya, se carece de documentación precisa.

Asma El ejercicio y el aire frío pueden provocar broncoconstricción aguda, pero los pacientes asmáticos por lo general tienen menos problemas a grandes alturas que en bajas, tal vez por disminución de los niveles de alérgenos e incremento de las catecolaminas circulantes. No obstante, los individuos asmáticos deben llevar sus fármacos, incluidos los glucocorticoides orales, con instrucciones apropiadas para su uso en caso de exacerbaciones. Las personas con asma grave deben ser informadas de evitar el ascenso a grandes altitudes.

Embarazo En general, las mujeres embarazadas con bajo riesgo que asciendem a 3 000 m no se encuentran en riesgo especial, con excepción de la relativa falta de disponibilidad de atención médica en muchas ubicaciones a grandes altitudes, en especial en países en vías de desarrollo. Pese a la falta de datos firmes sobre este aspecto, no parece recomendable que las mujeres embarazadas se aventuren a altitudes >3 000 m, nivel en el cual la saturación de oxígeno disminuye notablemente.

Obesidad Aunque vivir en grandes altitudes se ha sugerido como una manera para controlar la obesidad, también se ha reportado que ésta es un factor de riesgo para AMS, tal vez porque la hipoxemia nocturna es más pronunciada en individuos obesos. La hipoxemia también puede ocasionar hipertensión pulmonar, lo que posiblemente predisponga a los escaladores a HAPE.

Drepanocitosis Las grandes alturas son uno de los factores ambientales poco comunes que pueden provocar una crisis en personas con rasgo drepanocítico. Incluso se conocen casos de personas que al atravesar regiones montañosas a 2 500 m de altura presentan crisis vasooclusiva. Debe considerarse la drepanocitosis cuando una persona que viaja a grandes altitudes evoluciona mal y desarrolla dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Los pacientes con drepanocitosis conocida que necesitan viajar a grandes altitudes deben utilizar oxígeno complementario y viajar con precaución. No se ha demostrado que la talasemia ocasione problemas al escalar grandes alturas.

Diabetes mellitus Viajar a grandes alturas puede incrementar la captación de glucosa. Así, los viajes a grandes alturas no constituyen un problema para personas con diabetes bien controlada con hipoglucemiantes orales. Es útil la exploración oftalmológica antes del viaje. Los pacientes que reciben insulina podrían requerir dosis más bajas durante los días de ascenso que en los días de reposo. A causa de estas variaciones, los pacientes diabéticos necesitan contar con un glucómetro fiable e insulina de acción rápida. Es esencial el rápido acceso a caramelos. Es importante que los compañeros de viaje de los escaladores diabéticos estén conscientes de los problemas potenciales, como la hipoglucemia.

Neumopatía crónica Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el acceso a la atención médica, la neumopatía preexistente no siempre impide viajar a sitios a grandes altitudes. Debe realizarse una valoración apropiada antes del viaje. Puede requerirse oxígeno complementario si la PaO_2 esperada para la altitud es <50-55 mm Hg. También podría ser necesario valorar la hipertensión pulmonar preexistente en estos pacientes. Si el resultado es positivo, debe recomendarse a los pacientes que no asciendan a grandes alturas; si dicho viaje es necesario, debe considerarse el tratamiento con nifedipino de liberación sostenida (20 mg cada 12 h). Estudios pequeños han revelado que los pacientes con bullas pulmonares alcanzan casi los 5 000 m y no se ha observado expansión de las bullas o neumotórax. En comparación con la información sobre la neumopatía obstructiva crónica, existen pocos datos sobre la seguridad de viajar a grandes altitudes para personas con fibrosis pulmonar, pero se ha observado exacerbación aguda de la fibrosis pulmonar en grandes altitudes. El oxímetro de pulso portátil puede ser útil para verificar la saturación de oxígeno.

Nefropatía crónica Los pacientes con nefropatía crónica pueden tolerar estancias de corta duración a grandes alturas, pero existe la preocupación teórica sobre la progresión de la nefropatía en etapa terminal. La acetazolamida, el fármaco utilizado más a menudo para la enfermedad por grandes altitudes, debe evitarse por cualquier individuo con acidosis metabólica preexistente, trastorno que puede ser exacerbado por el fármaco. Además, la dosificación de acetazolamida debe ajustarse conforme la tasa de filtración glomerular disminuye a <50 mL/min y el fármaco no debe utilizarse en lo absoluto si esta cifra baja a <10 mL/min.

Cirrosis Cerca de 16% de los pacientes con cirrosis padece hipertensión arterial portopulmonar y 32% sufre síndrome hepatopulmonar; estas enfermedades son perjudiciales a grandes altitudes porque causan hipoxemia exagerada. Por tanto, es importante buscar estos problemas en cirróticos que planean una excursión a altitudes elevadas. Además, la acetazolamida no siempre es recomendable en estos pacientes, ya que aumenta el riesgo de encefalopatía hepática.

MAL DE MONTAÑA CRÓNICO E HIPERTENSIÓN PULMONAR A GRANDES ALTITUDES

Las poblaciones más grandes de montañeses viven en los Andes sudamericanos, la meseta del Tibet y partes de Etiopía. El mal de montaña crónico (*enfermedad de Monge*) es un trastorno de individuos que viven en las alturas y que se caracteriza por eritrocitosis excesiva con hipertensión pulmonar moderada a grave que ocasiona neumopatía pulmonar. Esta enfermedad se describió originalmente en Sudamérica y se ha documentado en Colorado y en la población china Han en el Tíbet. La migración a bajas alturas mejora el mal de montaña crónico. Las flebotomías y la acetazolamida son útiles.

La hipertensión de altitudes elevadas es una enfermedad subaguda de residentes de mucho tiempo en esos sitios. A diferencia de la enfermedad de Monge, este síndrome se caracteriza principalmente por hipertensión pulmonar (no por eritrocitosis) que ocasiona insuficiencia cardiaca. Los soldados de la India que viven en alturas extremas por periodos prolongados y los niños chinos Han nacidos en el Tíbet han presentado formas de adulto e infantil, respectivamente. La hipertensión pulmonar de grandes altitudes comparte un notable parecido con la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en el ganado. El descender a altitudes más bajas es curativo.

LECTURAS ADICIONALES

Basnyat B: High altitude pilgrimage medicine. High Alt Med Biol 15:434, 2014.

Basnyat B, Murdoch D: High altitude illness. Lancet 361:1967, 2003.

Basnyat B *et al*.: Acute medical problems in the Himalayas outside the setting of altitude sickness. High Alt Med Biol 1:167, 2000.

Kanaan NC *et al*.: Prophylactic acetaminophen or ibuprofen results in equivalent acute mountain sickness incidence at high altitude: A prospective randomized trial. Wilderness Environ Med 28:72, 2017.

Roach RC *et al*.: Mountain medicine, in *Wilderness Medicine*, 7th ed. PS Auerbach *et al.* (eds). Philadelphia, Elsevier, 2016, pp 2-39.

454 Hipotermia y lesiones periféricas por frío

Daniel F. Danzl

HIPOTERMIA

La hipotermia accidental se produce cuando disminuye la temperatura central del cuerpo a <35 °C, por una situación involuntaria. En ese nivel térmico comienzan a fallar muchos de los mecanismos fisiológicos que conservan el calor corporal. La *hipotermia accidental primaria* es resultado de la exposición directa al entorno frío de una persona previamente sana. La tasa de mortalidad es mucho mayor en personas que terminan por mostrar *hipotermia secundaria* como complicación de un trastorno sistémico grave o lesión.

ETIOLOGÍA

La hipotermia accidental primaria es frecuente desde los puntos de vista geográfico y estacional. Casi todos los casos se presentan en los meses de invierno y en climas fríos, pero, como algo inusual, tal problema es frecuen-

CUADRO 454-1 Factores de riesgo de hipotermia	
Extremos de edad	Endocrinos
Ancianos	Diabetes mellitus
Recién nacidos	Hipoglucemia
Exposición ambiental	Hipotiroidismo
Laboral	Insuficiencia suprarrenal
Deportivas	Hipopituitarismo
Ropa inadecuada	Neurológicas
Inmersión	Apoplejía
Toxicológicos y farmacológicos	Trastornos hipotalámicos
Etanol	Enfermedad de Parkinson
Fenotiazinas	Lesiones de médula espinal
Barbitúricos	Varios sistemas u órganos
Anestésicos	Traumatismos
Bloqueadores neuromusculares	Septicemia
Antidepresivos	Choque
Insuficiencia calórica	Insuficiencia hepática o renal
Desnutrición	Carcinomatosis
Marasmo	Quemaduras y trastornos dermatológicos exfoliativos
Kwashiorkor	Inmovilidad o debilidad

te en regiones más cálidas. Variables múltiples hacen que los individuos en los extremos de la vida (recién nacidos y ancianos) sean vulnerables a la hipotermia **(cuadro 454-1)**. En los ancianos disminuye la percepción térmica y son más susceptibles a la inmovilidad, la desnutrición y cuadros sistémicos que interfieren en la generación o conservación del calor. La demencia senil, las enfermedades psiquiátricas y factores socioeconómicos suelen complicar estos problemas al oponerse a las medidas adecuadas para evitar la hipotermia. Los recién nacidos muestran una velocidad de pérdida calórica muy grande, por su mayor proporción de superficie corporal/masa, y porque no tienen respuestas eficaces de termogénesis mecánica y conductuales adaptativas. En todas las edades, la desnutrición contribuye a la pérdida calórica por disminución de la capa de grasa subcutánea y como resultado de agotamiento de las reservas de energía necesarias para la termogénesis.

Las personas cuya ocupación o pasatiempos implican exposición extensa al clima frío, están expuestas a un mayor riesgo de hipotermia. La historia militar está llena de tragedias por hipotermia. Cazadores, marineros, esquiadores y montañistas tienen también un mayor riesgo de exposición, sea por lesiones, cambios climáticos o falta de preparación.

El etanol origina vasodilatación (que intensifica la pérdida calórica), disminuye la termogénesis y la gluconeogénesis, y puede embotar el juicio u ocasionar obnubilación. Las fenotiazinas, los barbitúricos, las benzodiacepinas, los antidepresivos heterocíclicos y otros medicamentos más disminuyen la vasoconstricción mediada por mecanismos centrales. Incluso, muchos de los pacientes son internados en la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) por sobredosis de medicamentos que muestran hipotermia. Los anestésicos bloquean la respuesta de termogénesis mecánica y sus efectos son complicados cuando no se aísla de forma adecuada a los enfermos en las unidades de quirófano o recuperación.

Algunos tipos de disfunción endocrina originan hipotermia. El hipotiroidismo, en particular cuando es extremo como ocurre en el mixedema, aminora el metabolismo y perturba la termogénesis y las respuestas conductuales. La insuficiencia suprarrenal y el hipopituitarismo también intensifican la susceptibilidad a la hipotermia. La hipoglucemia, que es ocasionada más a menudo por la insulina o hipoglucemiantes orales, se acompaña de hipotermia, en parte por los efectos neuroglucopénicos en la función hipotalámica. La hiperosmolalidad y las perturbaciones metabólicas propias de la uremia, la cetoacidosis diabética y la acidosis láctica originan alteraciones de la termorregulación hipotalámica.

La lesión neurológica por traumatismos, accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea y daño hipotalámico incrementa la susceptibilidad a la hipotermia. La agenesia del cuerpo calloso (*síndrome de Shapiro*) es una causa de hipotermia episódica; en dicho síndrome, después de la transpiración profusa, la temperatura baja de manera rápida. En el daño agudo de la médula espinal se interrumpen las vías del sistema autónomo, lo cual ocasiona escalofríos e impide las respuestas vasoconstrictoras reflejas crioinducidas.

La hipotermia que surge en la septicemia conlleva mal pronóstico. La insuficiencia hepática hace que disminuya el almacenamiento de glucógeno y la gluconeogénesis, y también que aminore la respuesta por medio de los escalofríos. En el caso del infarto agudo del miocardio con bajo gasto cardiaco, se puede revertir la hipotermia después de medidas de fluidoterapia adecuadas. En quemaduras extensas, psoriasis y eritrodermias y en otras enfermedades de la piel, el mayor flujo sanguíneo periférico hace que se pierda calor en exceso.

TERMORREGULACIÓN

La pérdida calórica se produce por cinco mecanismos: radiación (55-65% de pérdida calórica); conducción (10-15% de pérdida calórica, que aumenta mucho en agua fría); convección (que se intensifica con el viento), respiración y evaporación; estos dos últimos mecanismos se modifican por acción de la temperatura ambiente y la humedad relativa.

El hipotálamo anterior en su segmento preóptico normalmente organiza la termorregulación **(cap. 15)**. La defensa inmediata de la termoneutralidad se logra a través del sistema nervioso autónomo, en tanto que el control tardío es mediado por el sistema endocrino. Las respuestas del sistema autónomo incluyen la liberación de noradrenalina, la intensificación del tono muscular y los escalofríos, lo cual origina termogénesis y aumento en el metabolismo basal. La termorrecepción del frío por la piel origina vasoconstricción refleja directa, para conservar el calor. La exposición prolongada al frío también estimula el eje tiroideo y ello origina un metabolismo más acelerado.

CUADRO CLÍNICO

En casi todos los casos de hipotermia, el antecedente de exposición a los factores del entorno (como estar largo tiempo al aire libre, sin ropas adecuadas), permite el diagnóstico directo. En el entorno urbano, no obstante, el cuadro inicial suele ser más sutil y hay que pensar en otros cuadros patológicos, exposiciones a toxinas o diagnósticos psiquiátricos. Es muy difícil predecir la temperatura central con base en la presentación clínica.

Después de la estimulación inicial por la hipotermia, se advierte depresión progresiva de todos los sistemas de los órganos. Es muy variable el momento en que se producen tales manifestaciones clínicas **(cuadro 454-2)**. Si no se conoce la temperatura central, será difícil interpretar otros signos vitales. Por ejemplo, la taquicardia que no guarda proporción con la temperatura central sugiere hipotermia secundaria, resultado de hipoglucemia, hipovolemia o una sobredosis de toxinas. La generación del dióxido de carbono disminuye de forma progresiva, por lo que la frecuencia respiratoria debe ser baja; la hiperventilación persistente sugiere una lesión del sistema nervioso central (SNC), o alguna de las acidosis orgánicas. La disminución notable del nivel de conciencia en una persona con hipotermia leve, debe despertar sospechas de una sobredosis de algún elemento nocivo o disfunción del SNC por infección o traumatismo.

La hipotermia también puede alterar los datos de la exploración física. Por ejemplo, la suposición de que la arreflexia se puede atribuir únicamente a la hipotermia, puede disimular y retrasar el diagnóstico de una lesión de la médula espinal. La persona hipotérmica puede estar confusa o agresiva; tales manifestaciones ceden con mayor rapidez durante el calentamiento, que con sujeciones físicas o uso de fármacos para aplacar la conducta. Un ejemplo clásico de comportamiento inadaptado en sujetos con hipotermia es el de la desnudez paradójica, que entraña el desprendimiento inapropiado de ropas en respuesta al frío como elemento lesivo. El íleo adinámico inducido por frío y el espasmo de los músculos rectos abdominales pueden remedar o disimular el cuadro inicial del abdomen agudo **(cap. 12)**.

Cuando se atiende por primera vez a una persona en paro cardiaco hipotérmico está indicada la reanimación cardiopulmonar, salvo que: 1) se corrobore la decisión de no reanimar; 2) identificación de lesiones mortales obvias, y 3) sea imposible deprimir la pared del tórax congelada. Suele recomendarse la reanimación cardiopulmonar (CPR, *cardiopulmonar resuscitation*) continua y deben evitarse las interrupciones. En el sitio del incidente, cuando la temperatura central se encuentra por debajo de 28 °C, puede ser eficaz la CPR intermitente.

Conforme se realiza la fluidoterapia, el pronóstico es grave si hay manifestaciones de lisis generalizada de células, como se refleja en las concentraciones de potasio >10 a 12 mM/L (10 a 12 meq/L). Otros signos que impiden la continuación de la fluidoterapia incluyen temperatura central <10 a 12 °C, pH <6.5 y signos de trombosis intravascular, con una cifra de fibrinógeno <0.5 g/L (<50 mg/100 mL). La decisión de interrumpir las medidas de reanimación antes del calentamiento una vez alcanzada una temperatura de 33 °C debe basarse en el tipo y gravedad de los factores que desencadenaron la hipotermia. No existe un indicador pronóstico validado para la recuperación desde la hipotermia. Se han observado casos de supervivencia con paro cardiaco por más de 7 h. No hay indicadores pronósticos validados para la recuperación por hipotermia. El elemento an-

CUADRO 454-2 Cambios fisiológicos que se asocian a la hipotermia accidental

INTENSIDAD	TEMPERATURA CORPORAL	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	APARATO CARDIOVASCULAR	APARATO RESPIRATORIO	RIÑONES Y SISTEMA ENDOCRINO	APARATO NEUROMUSCULAR
Leve	35 °C-32.2 °C	Depresión lineal del metabolismo cerebral; amnesia, apatía, disartria, deficiencia del juicio; comportamiento inadaptado	Taquicardia para seguir con bradicardia progresiva; prolongación del ciclo cardiaco, vasoconstricción; incremento del gasto cardiaco y la presión arterial	Taquipnea para seguir con disminución del volumen respiratorio por minuto; disminución del consumo de oxígeno; broncorrea; broncoespasmo	Diuresis; mayor cantidad de catecolaminas, esteroides suprarrenales, triyodotironina y tiroxina; intensificación del metabolismo con los escalofríos	Mayor tono muscular antes de los escalofríos, para seguir con fatiga
Moderada	<32.2 °C-28 °C	Irregularidades EEG; depresión progresiva del nivel de conciencia; midriasis; desprendimiento paradójico de ropas; alucinaciones	Decremento progresivo del pulso y el gasto cardiacos; aumento de las arritmias auriculares y ventriculares que sugieren cambios ECG (onda J)	Hipoventilación; decremento de 50% en la producción de dióxido de carbono por cada 8 °C de descenso de la temperatura; desaparición de los reflejos protectores de vías respiratorias	Incremento de 50% en el flujo sanguíneo por riñones; la autorregulación renal está intacta; trastorno de la acción de insulina	Hiporreflexia; disminución de los escalofríos, termogénesis inducida; rigidez
Intensa	<28 °C	Pérdida de la autorregulación cerebrovascular; disminución del flujo sanguíneo celular; coma; desaparición de los reflejos oculares; disminución progresiva de las irregularidades de EEG	Decremento progresivo de la presión arterial, frecuencia y gasto cardiacos; disritmias de entrada; máximo riesgo de fibrilación ventricular; asistolia	Congestión y edema pulmonares; disminución de 75% del consumo de oxígeno; apnea	Disminución del flujo sanguíneo renal que corresponde al decremento del gasto cardiaco; oliguria extrema; poiquilotermia; disminución de 80% del metabolismo basal	Persona inmóvil; disminución de la velocidad de conducción nerviosa; arreflexia periférica; desaparición del reflejo corneal u oculocefálico

ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma

Fuente: Modificado con autorización de DF Danzl, RS Pozos: N Engl J Med 331:1756, 1994.

ticipatorio negativo más importante en lo que toca a la supervivencia es el antecedente de asfixia con el enfriamiento secundario.

DIAGNÓSTICO Y ESTABILIZACIÓN

Se confirma la existencia de hipotermia al medir la temperatura central, preferentemente en dos sitios. Es necesario colocar las sondas en el recto hasta un plano a 15 cm, y no junto a las heces frías. Habrá que colocar una sonda esofágica de forma simultánea a 24 cm por debajo de la laringe; es posible generar interpretaciones falsamente altas durante la inhaloterapia con aire calentado. No es recomendable depender solamente de la termografía timpánica con rayos infrarrojos.

Una vez confirmado el diagnóstico de hipotermia, se inicia el monitoreo cardiaco, junto con intentos para limitar nuevas pérdidas calóricas. Si la persona está en fibrilación ventricular, no hay certeza de la temperatura central en la cual se intentará por primera vez la desfibrilación ventricular (2 J/kg). Está justificado un intento a menos de 30 °C y se difieren nuevos intentos de desfibrilación hasta que se logre el calentamiento moderado (1 a 2 °C) y la fibrilación ventricular sea más gruesa. Rara vez está indicada la estimulación extracardiaca contra las bradiarritmias por hipotermia, y la técnica preferible en estos casos es la transtorácica.

La oxigenación complementaria siempre está justificada, porque la oxigenación hística es alterada de manera adversa y disminuye por el desplazamiento de la curva de disociación de oxihemoglobina a la izquierda. Los datos de la oximetría de pulsos pueden no ser fidedignos en personas con vasoconstricción. Si desaparecieron los reflejos protectores de vías respiratorias se realiza intubación endotraqueal suave. La preoxigenación adecuada evita arritmias ventriculares.

La colocación de una sonda gástrica evita la dilatación que es consecuencia de disminución de la motilidad intestinal. La colocación de una sonda permanente en la vejiga facilita la cuantificación seriada de la diuresis crioinducida. Con frecuencia, la deshidratación surge en la hipotermia crónica, y muchos pacientes se benefician de un bolo intravenoso o intraóseo de una solución de cristaloides. Es preferible la solución salina normal a la de Ringer con lactato, porque el hígado en sujetos hipotérmicos no metaboliza de manera eficaz el lactato. Un catéter colocado en la arteria pulmonar puede perforarla. Es importante no colocar un catéter en una vena central en plano profundo hasta la aurícula derecha fría, porque tal maniobra, similar al marcapasos transvenoso, desencadenará arritmias.

Tampoco se intenta la corrección de la temperatura de la gasometría arterial **(cap. 51)**. El pH no corregido de 7.42 y P_{CO_2} de 40 mm Hg reflejan ventilación alveolar apropiada y equilibrio acidobásico a cualquier temperatura central. Es necesario corregir poco a poco los desequilibrios acidobásicos porque es ineficiente el sistema de amortiguamiento de bicarbonato. Un error frecuente es la hiperventilación excesiva en el marco de una menor producción de CO_2. Cuando la P_{CO_2} disminuye de 10 mm Hg a 28 °C, se duplicará el incremento de pH de 0.08 que ocurre a 37 °C.

Es posible subestimar la gravedad de la anemia porque el valor hematócrito aumenta 2% por cada descenso de 1 °C de la temperatura. Es frecuente el secuestro de leucocitos y la supresión de médula ósea, y ello puede disimular alguna infección. La hipopotasemia es más común en la hipotermia crónica, pero también se observa la situación contraria, que es la hiperpotasemia; los cambios electrocardiográficos previstos pueden disimularse por la hipotermia. Los individuos con insuficiencia renal, acidosis metabólica o rabdomiólisis están expuestos a un mayor riesgo de perturbaciones electrolíticas.

Las coagulopatías son frecuentes porque el frío inhibe las reacciones enzimáticas necesarias para activar la cascada intrínseca. Además, la producción de tromboxano B_2 por parte de las plaquetas depende de la temperatura y decrece la función de los trombocitos. Por ello, no es eficaz la administración de plaquetas y plasma fresco congelado. El tiempo de protrombina o tromboplastina parcial o el Índice internacional normalizado pueden ser engañosamente normales y contrastan con los observados en la coagulopatía *in vivo*. Tal contradicción surge porque todas las pruebas de coagulación se realizan de manera sistemática a 37 °C, y de este modo, las enzimas se calientan.

ESTRATEGIAS DE RECALENTAMIENTO

La decisión inicial fundamental es saber si se calienta al paciente en forma pasiva o activa. El *calentamiento pasivo externo* comprende simplemente cubrir y aislar el cuerpo de la víctima en un entorno cálido. Con la cabeza también cubierta, la rapidez del calentamiento por lo común es de 0.5 a 2 °C por hora; la técnica anterior es óptima en caso de personas que habían estado sanas y que presentan hipotermia accidental primaria leve y aguda. El individuo debe contar con suficiente glucógeno para apoyar la termogénesis endógena.

No se aplica calor directamente a las extremidades de sujetos con hipotermia grave crónica, porque induce dilatación periférica y desencadena un "fenómeno de persistencia" de la temperatura central, que se caracteriza por una disminución continua de dicha temperatura una vez que se ha alejado al paciente del frío. La aplicación de calor en el tronco aminora el riesgo de "persistencia anormal" de la temperatura central.

El calentamiento activo es necesario en las circunstancias siguientes: temperatura central <32 °C (*poiquilotermia*), inestabilidad cardiovascular, personas en los extremos de la vida, disfunción del sistema nervioso central, insuficiencia hormonal y sospecha de hipotermia secundaria. El *calentamiento activo externo* se logra mejor con mantas neumáticas con aire forzado. Otras opciones incluyen dispositivos por los que circula agua por cojines de intercambio calórico externo, fuentes de calor radiante y compresas calientes. Es muy difícil vigilar en forma seriada al paciente con hipo-

termia, debajo del agua calentada de una regadera. Será mejor no utilizar mantas eléctricas porque la piel con vasoconstricción puede quemarse con facilidad.

Se cuenta con innumerables opciones para el *calentamiento central activo*. El calentamiento de vías respiratorias con oxígeno humidificado y calentado (40 a 45 °C), por medio de una mascarilla o una sonda endotraqueal, es una opción cómoda. El calentamiento de vías respiratorias genera menos calor que algunas de las otras formas de calentamiento central activo, pero elimina la pérdida calórica por las vías mencionadas y agrega 1 a 2 °C al ritmo de calentamiento global. Las soluciones de cristaloides deben calentarse de 40 a 42 °C, pero la cantidad de calor aplicado es importante sólo durante la reanimación volumétrica masiva. El método más eficaz para calentar y administrar soluciones o sangre es por medio de contracorriente en un intercambiador térmico directo (en línea). El lavado del tubo digestivo o la vejiga con solución calentada transfiere muy poco calor, porque es escasa el área superficial activa. Los métodos anteriores deben reservarse para personas en paro cardiaco, para usarse después en combinación con todas las técnicas activas disponibles de calentamiento.

El lavado torácico cerrado es mucho más eficaz en sujetos con hipotermia profunda con paro cardiaco. Ambos hemitórax se irrigan a través de dos tubos de toracotomía de grueso calibre; dichos tubos no se colocarán en el lado izquierdo del tórax para calentamiento de un individuo que tiene riego sanguíneo espontáneo. El lavado peritoneal con líquido de diálisis de 40 a 45 °C transfiere de forma eficiente calor cuando se aplica a través de dos catéteres con aspiración del flujo de salida. A semejanza de la diálisis peritoneal, es especialmente útil la hemodiálisis habitual en personas con alteraciones de electrólitos, rabdomiólisis o ingestión de toxinas. Otra opción comprende la colocación de un dispositivo de calentamiento endovascular rápido en una vena central.

Las opciones de calentamiento con sangre extracorporal **(cuadro 454-3)**, se consideran en individuos con hipotermia muy profunda, y en particular en los que tienen *hipotermia accidental primaria*. Se piensa en derivación cardiopulmonar en pacientes que no muestran riego sanguíneo espontáneo, sin contraindicaciones corroboradas para el tratamiento con líquidos. El apoyo circulatorio puede ser la opción más eficaz en individuos con extremidades totalmente congeladas o en aquellos con destrucción hística notable, junto con rabdomiólisis. No hay pruebas de que el calentamiento extraordinariamente rápido mejore la supervivencia en individuos con circulación sanguínea espontánea. La mejor estrategia suele ser una combinación de técnicas de calentamiento central activo, activo de tronco, y pasivo.

CUADRO 454-3 Opciones para el calentamiento sanguíneo extracorporal

TÉCNICA DE CALENTAMIENTO	CONSIDERACIONES
Calentamiento venovenoso continuo (CVV)	Circuito: catéter CV a CV; catéter de doble calibre o catéter periférico
	No hay oxigenador/apoyo circulatorio
	Velocidades de flujo: 150-400 mL/min
	ROR 2-3 °C/h
Hemodiálisis	Circuito: canulación de 1 o 2 vasos
	Estabiliza las alteraciones de electrólitos o toxicológicas
	Volúmenes cíclicos de intercambio, 200-500 mL/min
	ROR 2-3 °C/h
Calentamiento arteriovenoso continuo (CAVR)	Circuito: catéteres femorales percutáneos de 8.5 Fr
	Es necesario que la presión sistólica sea de 60 mm Hg
	No se necesita de experto en perfusión/bombas/anticoagulantes
	Velocidad de flujo, 225-375 mL/min
	ROR 3-4 °C/h
Circulación extracorporal (CPB)	Circuito: apoyo circulatorio completo con bomba y oxigenador
	Gradiente de la solución/temperatura (5-10°)
	Velocidades de flujo, 2-7 L/min (promedio, 3-4 L/min)
	ROR hasta 9.5 °C/h
Oxigenación por membrana extracorporal (ECMO)	Menor riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria después del calentamiento

CV, vena central; ROR, velocidad del calentamiento

TRATAMIENTO

Hipotermia

Cuando una persona muestra hipotermia, los órganos efectores y el aparato cardiovascular reaccionan mínimamente a cualquier fármaco. Por lo general, no se utilizan fármacos intravenosos si la temperatura es <30 °C. A diferencia de los antiarrítmicos, los vasopresores en dosis bajas pueden mejorar la frecuencia (durante el paro cardiaco), de reanudación de la circulación espontánea. En la hipotermia aumenta la unión de los fármacos a proteínas, y también hay disminución del metabolismo y la excreción; por ello, habrá que recurrir a dosis menores o a intervalos más largos entre una y otra dosis, para evitar efectos tóxicos. Como ejemplo, la administración de dosis repetidas de digoxina o de insulina será ineficaz si la persona está hipodérmica, y las cantidades residuales de fármacos podrían ser tóxicas durante el calentamiento.

Un objetivo inmediato sería alcanzar una media de presión arterial de al menos 60 mm Hg. Si la hipotensión no mejora con la venoclisis de soluciones de cristaloides/coloides y el calentamiento, habrá que pensar en el uso de dosis pequeñas de dopamina como apoyo (2 a 5 μg/kg/min). El riego del aparato cardiovascular con sus elementos en vasoconstricción, también puede mejorar con dosis pequeñas de nitroglicerina intravenosa.

En un principio, es importante la vigilancia seriada en busca de arritmias auriculares, sin intervención, porque la respuesta ventricular debe ser lenta, y salvo que existieran de antemano, se transformarán y convertirán de manera espontánea durante el calentamiento. La importancia de la profilaxis y el tratamiento de arritmias ventriculares constituyen un problema. Es posible suprimir la ectopia ventricular preexistente por hipotermia, pero puede reaparecer en el calentamiento. Se sabe que ninguno de los fármacos de clase I ha sido inocuo y eficaz. No está justificado comenzar la administración empírica de fármacos contra la insuficiencia suprarrenal, salvo que los datos de anamnesis sugieran dependencia de esteroides, o hipoadrenalismo, o si son ineficaces los intentos de calentamiento con las medidas corrientes. Sin embargo, la administración de levotiroxina parenteral a sujetos eutiroideos con hipotermia puede ser peligrosa. Debido a que los resultados de pruebas de laboratorio pueden llegar de forma tardía y confundirse con la presencia del síndrome eutiroideo patológico **(cap. 375)**, se deben buscar pistas en la anamnesis o datos de la exploración física que sugieran hipotiroidismo. Cuando el mixedema sea la causa de hipotermia, habrá prolongación de la fase de relajación del reflejo de Aquiles, más que la fase de contracción.

La hipotermia disimula muchos de los síntomas y signos de infección y en particular la fiebre y la leucocitosis. La sensación de frío con contracciones por infección puede ser tomada erróneamente por simples escalofríos. Excepto en casos leves, son esenciales los cultivos extensos en busca de microorganismos y la repetición de las exploraciones físicas. Salvo que se identifique un punto de origen infeccioso, está garantizada la profilaxis empírica con antibióticos en ancianos, recién nacidos y pacientes con deficiencias inmunitarias.

Hay que comentar con personas de alto riesgo todas las medidas preventivas, como los ancianos y sujetos que laboran con frecuencia en medios fríos extremos. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de usar ropas en capas y la protección de la cabeza, contar con refugios adecuados, mayor ingesta calórica, así como evitar el consumo de etanol, y al mismo tiempo tener acceso a servicios de rescate.

CONGELAMIENTO

Las lesiones periféricas por frío incluyen el congelamiento y el daño hístico que no depende de él. Los tejidos se congelan con rapidez cuando están en contacto con conductores térmicos, como metales y soluciones volátiles. Otros factores predisponentes incluyen las ropas o botas constrictoras, inmovilidad y fármacos vasoconstrictores. El congelamiento surge cuando la temperatura hística desciende a menos de 0 °C. Más adelante, la formación de cristales de hielo deforma y destruye la estructura celular. Una vez que el endotelio vascular se daña, evoluciona rápidamente la estasis hasta llegar a la trombosis microvascular, seguida, una vez que se descongela el tejido, de isquemia progresiva de la piel. Los vasos finos comienzan a colapsarse, los cortocircuitos arteriovenosos aumentan las presiones hísticas, y se forma edema. Por último, se desarrolla trombosis, isquemia y necrosis superficial. Puede ser necesario el transcurso de semanas a meses para que se produzca momificación y demarcación.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro inicial del congelamiento puede ser engañosamente benigno. Los síntomas siempre incluyen deficiencia sensitiva que abarca el tacto leve, el dolor y la percepción de la temperatura. Las zonas que con mayor frecuencia pierden sensibilidad son las distales (acrales) y el extremo de las extremidades. Algunos pacientes describen una sensación de torpeza o "dureza" en las extremidades.

El tejido congelado profundo tiene un aspecto céreo, con puntos, amarillento o blanco violáceo. Los signos iniciales favorables comprenden calor moderado o sensación, con color normal. La lesión suele ser superficial si el tejido subcutáneo es distensible, o si es posible rodar la dermis sobre prominencias óseas.

Antes del congelamiento pueden surgir *sabañones*, que representan el daño crioinducido sin congelamiento, resultado de vasoconstricción intensa del tejido distal y la piel al descubierto.

Desde el punto de vista clínico, es práctico clasificar el congelamiento en superficial o profundo. El superficial no comprende pérdida hística, sino que causa más bien sólo anestesia y eritema. La presencia de vesículas rodeadas de edema y eritema entraña afectación más profunda **(fig. 454-1)**. Las vesículas hemorrágicas manifiestan una lesión grave de los vasos finos, y denotan congelamiento grave. Los daños de tejidos subcuticulares, musculares u óseos pueden culminar en amputación. Una clasificación alternativa establece grados con base en la ubicación de la cianosis; en el grado 1 no hay cianosis; en el grado 2 se observa cianosis en la porción distal de las falanges; en el grado 3 hay cianosis hasta la articulación MP, y en el grado 4, la cianosis es proximal a la articulación MP.

Las dos criolesiones no congelantes periféricas son el *eritema pernio* y la *congelación húmeda del pie* o *por inmersión*. El primero es consecuencia del daño neuronal y endotelial inducido por exposición repetida al frío seco. Están expuestas al máximo riesgo las mujeres jóvenes, en particular las que tienen antecedentes del fenómeno de Raynaud. La vasoespasticidad y la vasculitis persistente originan eritema, edema leve y prurito. Por último, surgirán placas, nódulos azulosos y úlceras. Las lesiones mencionadas afectan de manera típica el dorso de manos y pies. A diferencia de ello, la congelación húmeda del pie es consecuencia de la exposición repetida del pie al frío húmedo, por arriba del punto de congelamiento. En el comienzo el pie está cianótico, frío y edematoso. El desarrollo ulterior de ampollas prácticamente lo tornan idéntico al congelamiento. Las vesículas en cuestión evolucionan con rapidez hasta llegar a úlceras y gangrena por licuación. Las personas con ataque menos grave indican hiperhidrosis, sensibilidad al frío y dolor en la ambulación, durante muchos años.

FIGURA 454-1 Congelamiento con vesículas rodeadas de edema y eritema.

TRATAMIENTO

Lesiones periféricas por frío

Cuando el congelamiento acompaña a la hipotermia, la hidratación puede mejorar la estasis vascular. El tejido congelado debe ser descongelado rápidamente y en forma total al sumergirlo en agua circulante a 37 a 40 °C, durante 30 a 60 min. El calentamiento rápido suele ocasionar hiperemia inicial. La formación inmediata de grandes vesículas distales transparentes es más favorable que la de vesículas más pequeñas proximales, hemorrágicas oscuras. Un error común es la terminación prematura del descongelamiento, porque la reaparición del riego sanguíneo es muy dolorosa. En caso de congelamiento profundo serán necesarios narcóticos parenterales. Si persiste la cianosis después del calentamiento habrá que cuantificar con gran cuidado las tensiones hísticas del compartimiento mioaponeurótico.

Se han valorado muchos tratamientos antitrombóticos, vasodilatadores primarios y coadyuvantes. El iloprost es un análogo de las prostaglandinas que si se administra en las primeras 48 h después del recalentamiento ha demostrado ser muy útil. No existen datos concluyentes sobre la eficacia de la simpatectomía, los corticosteroides, los antagonistas de los conductos del calcio o el oxígeno hiperbárico para salvar los tejidos.

Hay que pensar en la administración de trombolíticos intravenosos o endoarteriales en personas que tienen lesiones profundas por congelamiento, con la posibilidad de graves complicaciones. Por medio de angiografía o gammagrafía con pirofosfato se podrá valorar el daño y vigilar la evolución del tratamiento, o con un activador de plasminógeno hístico. Se recomienda el uso de heparina como complemento. La

CUADRO 454-4 Tratamiento del congelamiento

ANTES DEL DESCONGELAMIENTO	DURANTE EL DESCONGELAMIENTO	DESPUÉS DEL DESCONGELAMIENTO
Alejar a la persona del entorno.	Considerar la analgesia parenteral y el uso de ketorolaco.	Con suavidad, secar y proteger la parte afectada, elevarla y colocar pequeñas torundas entre los dedos de los pies si están macerados.
Evitar el congelamiento y el recongelamiento parcial.	Administrar ibuprofeno (400 mg VO).	Si las vesículas transparentes están intactas, aspirar el líquido en forma estéril; si están rotas, desbridarlas y cubrirlas con pomada de antibiótico o aloe vera estéril.
Estabilizar la temperatura central y combatir la hipotermia.	Sumergir la zona afectada en agua a 37-40 °C (vigilancia por termómetro), que debe circular y contener jabón antiséptico hasta que haya arrastre distal (10-45 min).	Dejar intactas las vesículas hemorrágicas para evitar desecación e infecciones.
Proteger la zona congelada (procurar que no haya fricción ni masaje).	Alentar al paciente para que mueva la zona con suavidad.	Continuar el uso de ibuprofeno (400-600 mg VO [12 mg/kg al día] c/8 a 12 h).
Resolver trastornos médicos o quirúrgicos.	Si el dolor es resistente, disminuir la temperatura del agua a 35-37 °C y aplicar narcóticos parenterales.	Considerar la profilaxis antitetánica y antiestreptocócica; elevar la zona afectada. Aplicar hidroterapia a 37 °C. Considerar el uso de dextrano o fenoxibenzamina o en casos graves, trombolíticos (IV o intraarterial).

trombólisis intrarterial puede disminuir la necesidad de amputaciones de dedos o zonas más proximales si se emprende en término de 24 h de haber ocurrido lesiones graves. El **cuadro 454-4** resume un protocolo terapéutico contra el congelamiento.

Salvo que surja infección, debe diferirse cualquier decisión en cuanto al desbridamiento o la amputación. La angiografía o el gammagrama de huesos con tecnecio-99 puede facilitar la decisión respecto a los bordes quirúrgicos. Por medio de angiografía de resonancia magnética también es posible demostrar la línea de demarcación de forma inicial, que la que ocurre clínicamente.

Las secuelas sintomáticas más comunes reflejan daño neuronal y tono simpático persistentemente irregular, que incluyen parestesias, percepción errónea de la temperatura e hiperhidrosis. Entre los signos tardíos están deformidades de las uñas, carcinomas cutáneos y daño epifisario en niños.

El tratamiento del síndrome del pernio por lo común es de sostén. En la perniosis resistente, las alternativas incluyen nifedipino, esteroides y limaprost, un análogo de prostaglandina E_1.

LECTURAS ADICIONALES

Brandstrom H *et al.*: Accidental cold-related injury leading to hospitalization in northern Sweden: An eight-year retrospective analysis. Scan J Trauma Resusc Emerg Med 22:6, 2014.

Cauchy E *et al.*: A controlled trial of a prostacyclin and rt-PA in the treatment of severe frostbite. N Engl J Med 364:189, 2011.

McIntosh SE *et al.*: Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite. Wilderness Environ Med 25(4 suppl):S43, 2014.

Petrone P *et al.*: Management of accidental hypothermia and cold injury. [Review]. Curr Prob Surg 51:417, 2014.

Zafren K *et al.*: Wilderness Medical Society practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia. Wilderness Environ Med 25:425, 2014.

455 Enfermedades causadas por calor

Daniel F. Danzl

Las enfermedades causadas por calor comprenden un espectro de trastornos que van desde el síncope y calambres musculares y agotamiento por calor hasta ciertas urgencias médicas como la insolación. La temperatura central por lo general se mantiene dentro de un margen estrecho. El cuerpo humano tolera una hipotermia considerable **(cap. 454)**, pero por arriba de 41 a 43 °C se presenta disfunción de órganos múltiples. A diferencia de la hipertermia pronunciada, la fiebre, el signo más frecuente, refleja una termorregulación íntegra.

TERMORREGULACIÓN

El ser humano genera una cantidad considerable de calor. El ejercicio extenuante incrementa hasta 20 veces la generación de calor. La carga térmica por producción metabólica y absorción ambiental de calor se equilibra gracias a una serie de mecanismos para disipar el calor. Estas vías de disipación se regulan por el termostato central, situado en el núcleo preóptico del hipotálamo anterior. Las señales eferentes enviadas a través del sistema nervioso autónomo desencadenan vasodilatación cutánea y diaforesis para facilitar la pérdida de calor.

Por lo general, el cuerpo elimina calor hacia el ambiente por medio de cuatro mecanismos. El sistema más eficaz para perder calor es la *evaporación* de la humedad cutánea, pero su eficacia disminuye en forma progresiva conforme la humedad relativa se eleva >70%. Por otro lado, continuamente se *irradia* energía electromagnética infrarroja de forma directa hacia el ambiente circundante. (Por el contrario, la radiación constituye una fuente importante de calor en los climas cálidos.) La *conducción*, definida como la transferencia directa de calor hacia un objeto más frío, y la *convección*, que es la transferencia de calor hacia corrientes de aire, pierden eficacia cuando la temperatura ambiental es mayor que la temperatura cutánea.

Los factores que interfieren con la evaporación de la diaforesis incrementan de manera considerable el riesgo de sufrir algún trastorno por el calor. Algunos ejemplos son las gotas de sudor sobre la piel, ropa apretada o hermética, deshidratación y humedad excesiva. Si bien el aire constituye un aislante eficaz, la conducción térmica del agua es 25 veces mayor que la del aire a la misma temperatura. La *temperatura de condensación* es un índice que se utiliza con frecuencia para valorar la carga térmica ambiental. Dentro de este cálculo se toma en consideración la temperatura del aire ambiental, la humedad relativa y el grado de calor irradiado.

La regulación de esta carga térmica es compleja y abarca el sistema nervioso central (SNC), termosensores y efectores termorreguladores. El termostato central activa a los efectores que provocan vasodilatación periférica y diaforesis. La superficie cutánea es en realidad el radiador y es donde se pierde más calor, puesto que la circulación sanguínea de la piel puede aumentar hasta 25 a 30 veces. Este incremento tan considerable de la circulación, combinado con la vasodilatación periférica, permite irradiar con eficacia el calor. Al mismo tiempo, los lechos esplácnico y renal sufren vasoconstricción compensadora.

La aclimatación al calor refleja una constelación de adaptaciones fisiológicas que permiten al cuerpo perder calor con mayor eficacia. Para este proceso es necesario que transcurran varias semanas de exposición y trabajo en un ambiente cálido. Durante la aclimatación se altera el punto de ajuste termorregulador, lo que repercute en el inicio, volumen y contenido de la diaforesis. El umbral para el comienzo de la diaforesis es menor y la cantidad de sudor aumenta, con una menor concentración de sal. Durante el calor excesivo las personas aclimatadas llegan a sudar entre 1 y 2 L cada hora. El volumen plasmático también se expande, lo que mejora la circulación cutánea. La frecuencia cardiaca disminuye con un menor volumen por latido. Una vez que la persona abandona el ambiente cálido su tolerancia de calor se disipa con rapidez, el volumen plasmático disminuye y se desaclimata en unas cuantas semanas.

FACTORES PREDISPONENTES Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante una carga térmica excesiva, las personas no aclimatadas sufren diversos trastornos por el calor. Las ondas cálidas incrementan la mortalidad, en especial entre los ancianos, pobres y personas que carecen de una alimentación adecuada y acceso a ambientes con aire acondicionado. Los eventos vasculares secundarios como apoplejías e infarto del miocardio son 10 veces más frecuentes en las situaciones de calor extremo.

El golpe de calor por esfuerzo ocurre cuando los obreros, soldados o atletas hacen ejercicio vigoroso en el calor. Los factores que predisponen a los trastornos producidos por el calor son numerosos. Además de las personas muy jóvenes o ancianas, los preadolescentes y adolescentes tienen mayor riesgo por su falta de sensatez, que les lleva a ejercitarse de forma vigorosa en un ambiente húmedo y caliente. Otros factores son la obesidad, acondicionamiento deficiente, falta de aclimatación y deshidratación leve.

Una característica frecuente de los trastornos causados por el calor es la ineficacia cardiovascular. Cualquier impedimento fisiológico o farmacológico a la perfusión cutánea dificulta la pérdida de calor. Muchos pacientes desconocen el riesgo térmico de sus medicamentos. Los anticolinérgicos disminuyen la diaforesis y amortiguan la respuesta cardiovascular normal al calor. Las fenotiazinas también tienen propiedades anticolinérgicas que interfieren con la función del núcleo preóptico del hipotálamo anterior por la pérdida central de dopamina.

Los antagonistas del calcio, β bloqueadores y distintos estimulantes también inhiben la diaforesis al reducir la circulación de sangre periférica. Para mantener la presión arterial, el gasto cardiaco debe compensar la deshidratación progresiva. Diversos estimulantes y drogas también aumentan la actividad muscular y la producción de calor. Al valorar a un paciente por un posible trastorno secundario al calor se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial. Muchas veces el cuadro clínico sugiere otras causas, como hipertermia maligna después de una anestesia general. El síndrome neuroléptico maligno puede desencadenarse con ciertos fármacos antipsicóticos, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Muchas infecciones y enfermedades endocrinas, así como intoxicaciones o trastornos del sistema nervioso central (SNC) al principio simulan un golpe de calor **(cuadro 455-1)**.

URGENCIAS MENORES CAUSADAS POR EL CALOR

El *edema por calor* se caracteriza por inflamación leve de las manos, pies y tobillos cuando empieza la temporada cálida. El mecanismo principal es la vasodilatación cutánea y el depósito de líquido intersticial como respuesta al calor. Asimismo, el calor aumenta la secreción de hormona antidiurética y aldosterona. Por lo general es posible excluir otras causas generaliza-

CUADRO 455-1 Enfermedades por calor: factores predisponentes y diagnóstico diferencial

ENFERMEDAD	FACTORES PREDISPONENTES
Ineficacia cardiovascular	Extremo de la edad Bloqueadores beta/de los conductos del calcio Insuficiencia cardiaca congestiva Deshidratación Diuresis Obesidad Condición física deficiente
Trastorno del sistema nervioso central	Hemorragia cerebral Apoplejía del hipotálamo Trastornos psiquiátricos Estado epiléptico
Pérdida deficiente de calor	Antihistamínicos Antidepresivos heterocíclicos Ropa cerrada Anomalías de la piel
Trastorno endocrino	Cetoacidosis diabética Feocromocitoma Crisis tiroidea
Sobrecarga de calor	Condiciones ambientales Ejercicio Fiebre Estado hipermetabólico Falta de aclimatación
Enfermedades infecciosas	Absceso cerebral Encefalitis Paludismo Meningitis Síndrome septicémico Tétanos Tifoidea
Intoxicaciones	Anfetaminas Toxidromo anticolinérgico Cocaína Complementos alimenticios Alucinógenos Hipertermia maligna Síndrome neuroléptico maligno Salicilatos Síndrome serotoninérgico Estricnina Simpaticomiméticos Síndrome de abstinencia (etanol, hipnóticos)

das de edema como cirrosis, síndrome nefrótico e insuficiencia cardiaca congestiva por medio de la anamnesis y exploración física. El edema por calor casi siempre desaparece sin tratamiento en unos cuantos días. Por lo general basta con la simple elevación de las piernas o con medias compresivas hasta el muslo. Los diuréticos *no* son efectivos y, de hecho, predisponen a padecer hipovolemia y otros trastornos más graves por el calor.

La *miliaria* (*liquen tropical*) es una urticaria eritematosa, maculopapular y pruriginosa que se observa a menudo en las áreas que cubre la ropa. Cuando los poros sudoríparos son bloqueados por los restos del estrato córneo macerado los conductos sudoríparos se inflaman. Conforme los conductos se dilatan, se rompen y generan vesículas superficiales. El síntoma principal es el prurito. Además de antihistamínicos, la clorhexidina en una crema ligera o loción ofrece alivio. En las áreas circunscritas se puede aplicar ácido salicílico al 1%, cuidando de evitar la intoxicación por salicilatos. La ropa deber ser limpia y floja y la persona debe evitar las actividades o los ambientes que inducen diaforesis.

El *síncope térmico* (colapso por ejercicio) se observa en las personas que hacen ejercicio de resistencia o en los ancianos. Otras situaciones clínicas frecuentes son las personas que permanecen de pie durante un tiempo prolongado en el calor y aquellas que se ponen de pie de manera repentina después de haber permanecido durante un largo lapso al calor. El estrés térmico provoca hipovolemia relativa, reduce el tono vasomotor y genera vasodilatación periférica. El efecto acumulativo de este retorno venoso reducido genera hipotensión postural, en especial en los ancianos no aclimatados. Muchas de las personas que lo padecen tienen otras enfermedades. Por tanto, es necesario descartar otras causas cardiovasculares, neurológicas y metabólicas del síncope. Una vez que se elimina la fuente de calor, la mayoría de los pacientes se recupera únicamente con enfriamiento y rehidratación.

Algunas personas sufren *tetania por hiperventilación* cuando el calor estimula hiperventilación, provocando alcalosis respiratoria, parestesias y espasmo carpopédico. A diferencia de los calambres térmicos, la tetania térmica produce poco dolor muscular. El tratamiento consiste en tranquilizar al paciente, alejarlo del calor y corregir la hiperventilación.

CALAMBRES POR CALOR

Los calambres térmicos (calambres musculares por ejercicio) son contracciones espasmódicas intermitentes, dolorosas e involuntarias de los músculos esqueléticos. Se observan en personas no aclimatadas durante el reposo después de hacer ejercicio vigoroso en un ambiente húmedo y caliente. Por el contrario, los calambres de los atletas durante el ejercicio son más prolongados, mejoran con el estiramiento y masaje, y desaparecen de manera espontánea.

Es importante señalar que no todos los calambres musculares son secundarios a ejercicio y el diagnóstico diferencial abarca a muchos otros trastornos. Las otras causas posibles son diversos medicamentos, miopatías, enfermedades endocrinas y rasgo drepanocítico.

El paciente típico con calambres por calor muestra diaforesis profusa y ha reemplazado la pérdida de líquido con agua abundante u otros líquidos hipotónicos. Los más propensos son quienes trabajan en los techos, bomberos, militares, atletas, personas que trabajan el acero y agricultores. Otros factores que los predisponen son el consumo insuficiente de sodio después de una actividad intensa en el calor y la falta de aclimatación térmica, que tienen como resultado la diaforesis con una concentración elevada de sal.

No se conoce la patogenia precisa de los calambres musculares por calor pero al parecer supone una deficiencia relativa de sodio, potasio y líquidos a nivel intracelular. Combinada con el consumo de líquidos hipotónicos abundantes, la gran cantidad de sodio en la diaforesis provoca hiponatremia e hipocloremia, que tienen como resultado calambres musculares por la relajación muscular supeditada al calcio. Durante el periodo de aclimatación, algunas veces se observa una merma total de potasio. La rabdomiólisis es muy rara en los calambres musculares por un ejercicio habitual.

Los calambres por calor que no se acompañan de deshidratación pronunciada se corrigen con las soluciones electrolíticas comerciales. Las soluciones electrolíticas con sabor son mucho más agradables, pero dos comprimidos de sal de 650 mg disueltas en 1/4 L de agua producen solución salina al 0.1%. No se deben consumir comprimidos de sal no disueltos puesto que son irritantes gástricos e inducen en ocasiones vómito.

AGOTAMIENTO POR CALOR

Las características fisiológicas del agotamiento por calor, a diferencia de la insolación, son que se conserva la termorregulación y la función del SNC. La temperatura central por lo general se eleva pero casi siempre por debajo de 40.5 °C. Los dos factores fisiológicos que lo precipitan son la pérdida de agua y sodio, que a menudo se combinan. Los obreros, atletas y ancianos que hacen ejercicio en ambientes cálidos y sin beber suficiente líquido tienden a padecer *agotamiento térmico con deshidratación.* Las personas que trabajan en un ambiente cálido con frecuencia consumen sólo dos terceras partes del agua que pierden y se deshidratan de forma voluntaria. Por el contrario, la *deshidratación hipertónica* es más lenta y se observa en personas no aclimatadas que han consumido grandes cantidades de soluciones hipotónicas.

El agotamiento térmico casi siempre es un diagnóstico de exclusión por la cantidad de síntomas inespecíficos. En presencia de signos de insolación es necesario instituir de inmediato el enfriamiento rápido y la reanimación con cristaloides durante la estabilización y valoración. Con frecuencia se observan signos neurológicos leves y síntomas similares a gastroenteritis viral. Estos síntomas comprenden cefalea, vértigo, ataxia, confusión, malestar general, mareos, náusea y calambres musculares. Con frecuencia se acompaña de hipotensión ortostática y taquicardia sinusal. Cuando el deterioro del SNC es más pronunciado significa que el diagnóstico es insolación u otra enfermedad de causa infecciosa, neurológica o toxicológica.

No siempre se acompaña de hemoconcentración y la administración rápida de líquidos isotónicos intravenosos se lleva a cabo con base en los resultados de los análisis frecuentes de electrólitos y las necesidades de perfusión. La mayor parte de los casos de agotamiento por calor refleja una reducción mixta de sodio y agua. El agotamiento por calor con reducción de sodio se caracteriza por hiponatremia e hipocloremia. Las aminotransferasas hepáticas se elevan ligeramente en ambos tipos de agotamiento por calor. La concentración urinaria de sodio y cloruro es reducida.

Algunos pacientes con agotamiento por calor padecen golpe de calor una vez que se les retira del ambiente cálido. En los que no responden está indicado el enfriamiento activo hasta alcanzar una temperatura central de 39 °C. Con excepción de los casos más leves, la deficiencia de agua libre se restituye lentamente a lo largo de 24 a 48 h para evitar que la osmolaridad sérica descienda más de 2 mOsm/h.

Los pacientes más jóvenes con agotamiento por calor que previamente se encontraban sanos y carecen de otras anormalidades en los análisis permanecen bajo observación hospitalaria y se dan de alta una vez que se rehidratan por vía intravenosa. Los ancianos con otras enfermedades, incluidos trastornos cardiovasculares o factores predisponentes, necesitan una restitución enérgica de líquidos y electrólitos dentro del hospital, vigilancia y revaloración.

INSOLACIÓN

Las manifestaciones clínicas de la insolación reflejan la pérdida total de la función termorreguladora. Los signos vitales anómalos típicos son taquipnea, distintas taquicardias, hipotensión y presión diferencial amplia. No existe una sola prueba diagnóstica específica, pero la tríada en la historia clínica y exploración física que consta de exposición a calor intenso, disfunción del SNC y temperatura central mayor de 40.5 °C ayuda a establecer el diagnóstico preliminar. El diagnóstico definitivo se reserva hasta excluir otras casusas posibles de hipertermia. Muchas de las anormalidades habituales en los análisis que se observan con la insolación se superponen con otros trastornos. Si el estado mental del paciente no mejora con el enfriamiento está indicado realizar pruebas toxicológicas y quizá una CT de cráneo y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Las características clínicas precursoras muchas veces son inespecíficas y comprenden debilidad, mareo, desorientación, ataxia y síntomas gastrointestinales o psiquiátricos. Estos síntomas prodrómicos con frecuencia simulan agotamiento por calor. El golpe de calor repentino ocurre cuando la perfusión adecuada requiere de vasoconstricción periférica para estabilizar la presión arterial media. Como resultado, cesa la radiación cutánea de calor. En este punto, la temperatura central se eleva de manera drástica. Muchos pacientes con insolación también satisfacen los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria generalizada y tienen un diagnóstico diferencial muy amplio, por lo que es fundamental el enfriamiento rápido mientras se lleva a cabo una valoración diagnóstica extensa (cuadro 455-1).

Existen dos variedades de insolación con manifestaciones distintas **(cuadro 455-2)**. El golpe de calor clásico (CHS, *classic heatstroke*) (epidémico) es consecuencia de la estancia prolongada en un ambiente con temperatura y humedad elevadas, como sucede durante las ondas cálidas del verano. Los pacientes con CHS con frecuencia padecen otras enfermedades crónicas que les predisponen a sufrir los trastornos producidos por el calor y su acceso al consumo de líquidos por vía oral es limitado. Los mecanismos para disipar el calor son superados por la producción endógena de calor y la hipertermia exógena. Muchos pacientes con CHS reciben medicamentos que alteran su tolerancia al calor. Los pacientes deshidratados con CHS ya no sudan y la piel se encuentra caliente y seca.

Si no se enfrían de inmediato puede haber disfunción hepática, insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada y falla fulminante de órganos múltiples. Los hepatocitos son muy termosensibles. Cuando se les atiende por primera vez casi siempre la aminotransferasa de aspartato (AST) se encuentra elevada. Con el tiempo, la concentración tanto de AST como de aminotransferasa de alanina (ALT) se incrementa más de 100 veces por arriba de la cifra normal. Los estudios de la coagulación exhiben reducción de plaquetas, fibrinógeno y protrombina. La mayoría de los pacientes con CHS necesita reanimación cautelosa con cristaloides, vigilancia de los electrólitos y, en algunos casos resistentes, medir la presión venosa central (CVP, *central venous pressure*). En el CHS, la hipernatremia es secundaria a deshidratación. Muchos pacientes muestran leucocitosis notable por estrés, incluso en ausencia de infección.

Los pacientes con insolación o golpe de calor por ejercicio (EHS, *exertional heatstroke*), a diferencia de los que padecen CHS, son a menudo jóvenes previamente sanos y su diagnóstico es más evidente en la anamnesis. Las víctimas más frecuentes son atletas, obreros y soldados. A diferencia de los que padecen CHS, muchos pacientes con EHS se encuentran diaforéticos no obstante una deshidratación notable. Como resultado del ejercicio muscular es más frecuente observar rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda en el EHS. En ellos se debe contemplar la posibilidad de realizar estudios para detectar rabdomiólisis y sus complicaciones, incluidas hipocalcemia e hiperfosfatemia. Con frecuencia, se observan hiponatremia, hipoglucemia y coagulopatías. La elevación de la creatina cinasa y lactato deshidrogenasa también sugieren EHS. A menudo se acompaña de oliguria. La insuficiencia renal es resultado de la lesión térmica directa, una rabdomiólisis sin tratamiento o hipovolemia. Los signos más frecuentes en el examen general de orina son hematuria microscópica, mioglobulinuria y cilindros granulares o de eritrocitos.

Tanto con el CHS como con el EHS casi siempre aumentan los bioindicadores cardiacos térmicos de forma reversible. La insolación genera una miocardiopatía térmica. Como resultado, la CVP se eleva a pesar de la deshidratación. Además, el paciente manifiesta edema pulmonar no cardiógeno y estertores basales pese a su hipovolemia. El electrocardiograma exhibe diversas taquiarritmias, cambios inespecíficos de la onda ST-T e isquemia o infarto por el calor. En ellos es fundamental un enfriamiento rápido, pero no la administración de antiarrítmicos.

Por arriba de los 42 °C el calor daña de forma directa a las células. Las enzimas termosensibles pierden su función y con el tiempo se daña la fosforilación oxidativa. La producción de proteínas de choque térmico se eleva y las citocinas controlan una respuesta inflamatoria generalizada. El endotelio vascular también se daña, lo que activa la secuencia de la coagulación. La desviación considerable de la circulación esplácnica provoca isquemia digestiva. Las endotoxinas afectan aún más la termorregulación. Como resultado, si se retrasa el enfriamiento, puede haber disfunción hepática grave, insuficiencia renal permanente, coagulación intravascular diseminada y daño fulminante de órganos múltiples.

CUADRO 455-2 Manifestaciones habituales de la insolación

CLÁSICAS	POR EJERCICIO
Ancianos	Jóvenes
Factores de la salud predisponentes/medicamentos	Sanos
Epidemiología (ondas cálidas)	Casos esporádicos
Sedentarismo	Ejercicio
Anhidrosis (posible)	Diaforesis (frecuente)
Disfunción del sistema nervioso central	Lesión miocárdica/hepática
Oliguria	Insuficiencia renal aguda
Coagulopatía (leve)	Coagulación intravascular diseminada
Acidosis láctica leve	Acidosis láctica acentuada
Elevación leve de la cinasa de creatina	Rabdomiólisis
Normoglucemia/calcemia	Hipoglucemia/calcemia
Normopotasemia	Hiperpotasemia
Normonatremia	Hiponatremia

ESTRATEGIAS PARA EL ENFRIAMIENTO

Antes de empezar el enfriamiento, se debe valorar la posibilidad de intubar al paciente, y vigilar en forma continua la temperatura central. Los métodos periféricos para medir la temperatura no son confiables. Con frecuencia se detecta hipoglucemia, que se corrige administrando soluciones a base de glucosa. La vasoconstricción periférica retrasa la disipación del calor, por lo que es preferible administrar varias veces bolos definidos de solución cristaloide isotónica en lugar de agonistas α adrenérgicos.

Por lo general, la técnica más práctica y efectiva es el *enfriamiento por evaporación*. Tanto en el CHS como en el EHS es fundamental un enfriamiento rápido y la mejoría inmediata de los signos vitales y el estado mental es muy útil para fines de diagnóstico. Se rocía agua fría (15 °C) sobre la piel expuesta mientras que con un ventilador se dirige el aire hacia la piel húmeda. Además se colocan empaques fríos en el cuello, las axilas e ingles. Si los electrodos cardiacos no se adhieren, se colocan en la espalda del paciente.

Otra opción en el EHS es el *enfriamiento por inmersión en agua fría,* pero ésta induce vasoconstricción periférica y escalofríos. En la mayor parte de las situaciones clínicas esta técnica representa un reto para la supervisión y reanimación. Es más inocua en pacientes jóvenes y previamente sanos con EHS (pero no con CHS). Para evitar una "hipotermia excesiva" el enfriamiento activo se suspende cerca de los 38 a 39 °C.

Las mantas de enfriamiento no se deben utilizar como técnica aislada, ya que la velocidad con que enfrían es muy lenta. Otros métodos son menos eficaces y rara vez están indicados, como administrar líquidos fríos por vía intravenosa o la irrigación fría de la vejiga y el tubo digestivo. El lavado torácico o peritoneal frío constituye una maniobra eficaz, pero es cruento y rara vez necesario. La derivación cardiopulmonar ofrece un enfriamiento rápido e inocuo, pero es demasiado cruenta y rara vez necesaria.

REANIMACIÓN

La insolación a menudo se acompaña de aspiración y convulsiones, por lo que suele ser necesaria la intubación endotraqueal. Las demandas metabólicas son elevadas y es fundamental administrar oxígeno complementario por la hipoxemia inducida por el estrés térmico y la disfunción pulmonar. La curva de disociación de la hemoglobina se desvía a la derecha. En estos pacientes con frecuencia se observan neumonitis, infartos pulmonares, hemorragia, edema y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Las convulsiones son frecuentes y pueden ocurrir durante el enfriamiento terapéutico. La rigidez tónico-clónica inducida por el frío simula actividad convulsiva.

Las necesidades hídricas, en especial en pacientes con CHS, son engañosamente moderadas. El enfriamiento agresivo y la restitución moderada de volumen por lo general elevan la CVP a 12 a 14 mm Hg. Sin embargo, esta cifra puede ser engañosa. Muchos pacientes tienen una circulación hiperdinámica inducida por calor, acompañada de un índice cardiaco elevado, resistencia vascular periférica reducida y CVP elevada a causa de insuficiencia cardiaca derecha. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con EHS necesita una reanimación con cristaloides isotónicos mucho más enérgica.

En los pacientes con insolación al principio se observa hipotensión como resultado de la deshidratación y la insuficiencia cardiaca con gasto elevado secundaria a vasodilatación periférica. Los inotrópicos, con su estímulo alfa adrenérgico (p. ej., noradrenalina) impiden el enfriamiento al causar vasoconstricción notable. Si el gasto cardiaco permanece deprimido no obstante una CVP elevada, en particular en pacientes con una circulación hiperdinámica, es necesario administrar catecolaminas vasoactivas como dopamina o dobutamina.

Hay una gran variedad de taquiarritmias observadas comúnmente al presentarse que suelen desaparecer durante el enfriamiento. Rara vez está indicado administrar antiarrítmicos auriculares o ventriculares durante el enfriamiento. Tampoco se deben administrar anticolinérgicos (incluida la atropina) que inhiben la sudoración. Con un ritmo cardiaco que mantiene la perfusión, la cardioversión eléctrica del miocardio hipertérmico debe posponerse hasta que el miocardio se enfríe. Los temblores, molestias intensas y agitación extrema se calman de preferencia con benzodiacepinas de acción corta, que son ideales por su eliminación renal. Por otro lado, la clorpromazina reduce el umbral convulsivo, posee propiedades anticolinérgicas y exacerba la hipotensión o provoca síndrome neuroléptico maligno. Los barbitúricos se evitan en caso de una disfunción hepática y las convulsiones deben ser tratadas con benzodiacepinas.

Las coagulopatías por lo general se presentan después del primer día de iniciada la enfermedad. Después del enfriamiento es importante vigilar los análisis del paciente en busca de signos de coagulación intravascular diseminada y contemplar la posibilidad de administrar plasma fresco congelado y plaquetas.

En la hipertermia ambiental los antipiréticos carecen de función terapéutica; estos fármacos bloquean las acciones de los pirógenos en los receptores hipotalámicos. Los salicilatos alteran aún más la fosforilación oxidativa en la insolación y exacerban las coagulopatías. El paracetamol (acetaminofeno) sobrecarga aún más la función hepática. La seguridad y eficacia del dantroleno no están confirmadas. Aunque el ácido aminocaproico impide la fibrinólisis, puede causar rabdomiólisis y no se recomienda en el golpe de calor.

DISPOSICIÓN

La mayoría de los pacientes con una urgencia menor provocada por el calor (incluidos edema, síncope y calambres por calor) necesita sólo estabilización y tratamiento con seguimiento ambulatorio. A pesar de que no existen reglas sobre las opciones para disponer de los pacientes con agotamiento por calor, muchos de ellos tienen factores predisponentes múltiples y otras enfermedades concomitantes que requieren de una observación más prolongada o incluso hospitalización.

Básicamente todos los pacientes con golpe de calor real deben hospitalizarse para vigilarlos y la mayoría necesita cuidados intensivos. Muchos de ellos necesitan también intubación endotraqueal prolongada, vigilancia hemodinámica cruenta y respaldo por diversos grados de disfunción de órganos múltiples. El pronóstico es peor cuando la temperatura central inicial es mayor de 42 °C o excede esta cifra durante un periodo prolongado. Otras características que se inclinan hacia un pronóstico negativo son la presencia de insuficiencia renal aguda, enzimas hepáticas muy elevadas e hiperpotasemia notable. Como es de esperarse, el número de órganos y sistemas disfuncionales también es directamente proporcional al riesgo de mortalidad.

LECTURAS ADICIONALES

Atha WF: Heat-related illness. Emerg Med Clin North Am 31:1097, 2013.

Casa DJ *et al*.: National Athletic Trainers' Association Position Statement: Exertional Heat Illnesses. J Athl Train 50:986, 2015.

Lipman GS *et al*.: Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of heat-related illness. Wilderness Environ Med 24:351, 2013.

Maron BJ *et al*.: Sudden deaths in young competitive athletes: Analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. Circulation 119:1085, 2009.

O'Connor FG *et al*.: American College of Sports Medicine Roundtable on exertional heat stroke—Return to duty/return to play: Conference proceedings. Curr Sports Med Rep 9:314, 2010.

Platt M *et al*.: Heat illnesses, in *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practices*, 9th ed, Marx JA *et al*. (eds). Philadelphia, Elsevier, 2018, pp 1755-1764.

Racinais S *et al*.: Consensus recommendations on training and competing in the heat. Br J Sports Med 49:1164, 2015.

Zeller L *et al*.: Exertional heatstroke: Clinical characteristics, diagnostic and therapeutic considerations. Eur J Intern Med 22:296, 2011.

456 Principios de genética humana

J. Larry Jameson, Peter Kopp

IMPACTO DE LA GENÉTICA Y LA GENÓMICA EN LA PRÁCTICA MÉDICA

La genética humana se refiere al estudio de los genes individuales, su participación y función en la enfermedad y su modo de herencia. El término genómica hace referencia a la información genética total del organismo, el *genoma* y la función e interacción del DNA en el genoma, así como los factores ambientales o no genéticos, como el estilo de vida personal. Con la identificación del genoma humano, la genómica complementa la genética tradicional en los esfuerzos para dilucidar las causas y patogenia de las enfermedades y para mejorar las intervenciones y resultados terapéuticos. Después de los avances sin precedentes en la genética, la genómica y la tecnología de la información para el cuidado de la salud, las consecuencias de esta riqueza de conocimiento para la práctica de la medicina son notables y desempeñan una participación creciente en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades **(cap. 457)**. Estos avances transformadores, surgidos del Proyecto del Genoma Humano, han sido designados como *medicina genómica, medicina personalizada* o *medicina de precisión.* La medicina de precisión busca la individualización de las decisiones médicas para cada paciente. Por ejemplo, las características genéticas de un paciente (genotipo) pueden utilizarse para optimizar la farmacoterapia y para predecir la eficacia, efectos secundarios y dosificación de fármacos selectos (*farmacogenética*) **(cap. 64)**. El perfil mutacional de una neoplasia permite la selección de los tratamientos dirigidos a las moléculas de señalización mutadas o expresadas de manera excesiva que luego facilita la selección de los tratamientos enfocados. Aunque aún permanece en el campo de la investigación, están empezando a surgir los modelos genómicos de predicción del riesgo.

La genética se ha percibido de manera tradicional a través de la ventana de las enfermedades relativamente poco comunes en las que participa un solo gen. Estos trastornos representan casi 10% de las hospitalizaciones pediátricas y de la mortalidad en niños. Desde el punto de vista histórico, la genética se ha centrado de manera predominante en los trastornos cromosómicos y metabólicos, lo que refleja la disponibilidad a largo plazo de técnicas para diagnosticar estas enfermedades. Por ejemplo, enfermedades como la trisomía 21 (síndrome de Down) o la monosomía X (síndrome de Turner) pueden diagnosticarse utilizando técnicas de citogenética. De la misma forma, muchas enfermedades metabólicas (p. ej., fenilcetonuria, hipercolesterolemia familiar) se diagnostican utilizando análisis bioquímicos. Los avances en el diagnóstico con DNA han ampliado el campo de la genética para incluir prácticamente todas las especialidades médicas y han llevado a dilucidar la patogenia de diversos trastornos monógenos. Además, es aparente que casi cualquier enfermedad tiene un componente genético. Como a menudo es evidente por los antecedentes familiares del paciente, muchos trastornos comunes como la hipertensión, cardiopatía, asma, diabetes mellitus y enfermedades mentales se ven influidos de manera significativa por los antecedentes genéticos. Estos trastornos poligénicos o multifactoriales (complejos) implican la contribución de muchos genes diferentes, así como de factores ambientales que pueden modificar el riesgo de la enfermedad. Los estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome wide association studies*) han dilucidado numerosos *loci* asociados con enfermedad y han proporcionando información novedosa sobre la estructura alélica de los rasgos complejos. Estos estudios han sido facilitados por la disponibilidad de catálogos amplios de haplotipos de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) (HapMap, *International Genome Sample Resource/1 000 genomes project*). Las tecnologías de secuenciación de DNA de siguiente generación (NGS, *next-generation DNA sequencing*) han evolucionado con rapidez y el costo de la secuenciación de exomas completos (los exones dentro del genoma, WES [*whole exon sequencing*]) o genomas completos (WGS, *whole genome sequencing*) ha caído. Los análisis integrales de secuencia sin sesgos se están utilizando cada vez más a menudo en el ámbito clínico con el fin de identificar individuos con enfermedades complejas no diagnosticadas o para caracterizar el perfil de mutaciones de los cánceres avanzados, a fin de elegir los mejores tratamientos dirigidos.

El cáncer tiene su base genética porque es consecuencia de mutaciones somáticas adquiridas en los genes que controlan el crecimiento, la apoptosis y la diferenciación celular **(cap. 67)**. Además, el desarrollo de muchos cánceres se asocia con predisposición hereditaria. La identificación del genoma (y del epigenoma) en diversos cánceres ha llevado a nueva información fundamental en la biología del cáncer y revela que el perfil genómico de las mutaciones, en muchos casos, es más importante para determinar la quimioterapia apropiada que el órgano en el cual se originó el tumor. La iniciativa de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) del National Cancer Institute y el National Human Genome Research Institute ya caracterizó el panorama genómico >30 neoplasias malignas y varios más se completarán en un futuro próximo. TCGA consiste en análisis integrales de alteraciones genómicas y proteómicas, y aporta información nueva fundamental sobre la patogenia molecular del cáncer. Este conocimiento tiene ramificaciones clínicas directas, ya que influye en la taxonomía del cáncer y el desarrollo de tratamientos dirigidos.

Los métodos genéticos y genómicos han demostrado ser invaluables para la detección de patógenos infecciosos y se utilizan en la clínica para identificar microorganismos que son difíciles de cultivar como micobacterias, virus y parásitos y para rastrear agentes infecciosos a nivel local o global. En muchos casos, la genética molecular ha mejorado la factibilidad y precisión de las pruebas diagnósticas y ha empezado a abrir nuevas vías para el tratamiento, lo que incluye tratamiento genético y celular **(cap. 458)**. La genética molecular también ha proporcionado la oportunidad para caracterizar el *microbioma*, un nuevo campo que identifica la dinámica poblacional de las bacterias, virus y parásitos que coexisten con los seres humanos y con otros animales **(cap. 459)**. Han surgido datos que indican que el microbioma tiene efectos significativos en la fisiología normal así como en diversos estados patológicos.

La biología molecular ha modificado de manera significativa el tratamiento de las enfermedades de los seres humanos. Hoy en día pueden producirse hormonas peptídicas, factores de crecimiento, citocinas y vacunas en grandes cantidades utilizando tecnología de DNA recombinante. Las modificaciones dirigidas de estos péptidos proporcionan al médico mejores herramientas terapéuticas, como se ilustra por los análogos de insulina modificados genéticamente con una cinética más favorable. Por último, existen razones para creer que la mejor comprensión de las bases genéticas de las enfermedades humanas también incrementará el impacto en la prevención de las enfermedades.

La tasa sorprendente de nueva información genética generada crea un reto importante para los médicos, para el personal sanitario y para los investigadores de ciencias básicas. Aunque muchos aspectos funcionales del genoma permanecen desconocidos, existen muchas situaciones clínicas donde existe evidencia suficiente del uso de la información genética y genómica con el fin de optimizar la atención y tratamiento del paciente. Gran parte de la información genética reside en bases de datos o se ha publicado en revistas de ciencias básicas. Las bases de datos proporcionan fácil acceso a la información creciente sobre el genoma humano, enfermedades genéticas y pruebas genéticas (cuadro 456-1). Por ejemplo, en el catálogo *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) se resumen varios miles de trastornos monogénicos, en una publicación grande y que se modifica de manera continua **(cuadro 456-1)**. El refinamiento adicional de la bioinformática está simplificando el análisis y el acceso a esta gran cantidad de nueva información.

GENOMA HUMANO

Estructura del Genoma Humano El Proyecto del Genoma Humano se inició a mediados del decenio de 1980 como un esfuerzo ambicioso para caracterizar la totalidad del genoma humano y culminó con la secuenciación completa del DNA para el último de los cromosomas humanos en 2006. El objetivo del análisis de secuencias de la totalidad del genoma puede ilustrarse por la siguiente analogía. El DNA humano consiste de aproximadamente 3 000 millones de pares de bases (bp) de DNA por genoma haploide lo que es casi 1 000 veces más grande que el genoma de *Escherichia coli*. Si se imprimiera la secuencia del DNA humano, equivaldría a casi 120 volúmenes de la obra *Principios de Medicina Interna de Harrison*.

Además del genoma humano, se ha secuenciado el genoma completo de varios organismos (casi 4 000) o de manera parcial (alrededor de 10 000) (*Genomes Online Database* [GOLD]; cuadro 456-1). Entre éstos se incluyen

CUADRO 456-1 Bases de datos selectas relevantes para la genómica y para los trastornos genéticos

SITIO	PÁGINA ELECTRÓNICA	COMENTARIOS
National Center for Biotechnology Information (NCBI)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/	Acceso amplio a información biomédica y genómica, publicaciones médicas (PubMed), bases de datos de secuencias, software para análisis de nucleótidos y proteínas Vínculos con otras bases de datos, recursos de genómica y tutoriales
National Human Genome Research Institute	http://www.genome.gov/	Miembro de los National Institutes of Health enfocado en la investigación genómica y genética; los vínculos proporcionan información sobre la secuencia del genoma humano, genomas de otros organismos e investigación genómica
Catalog of Published Genome-Wide Association Studies	http://www.genome.gov/GWAStudies/	Publica estudios de asociación genómica amplia de alta resolución (GWAS)
Ensembl Genome browser	http://www.ensembl.org	Mapas y secuencias de información de genomas eucariotas
Online Mendelian Inheritance in Man	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim	Compendio en línea de trastornos mendelianos y de los genes humanos que causan trastornos genéticos
Office of Biotechnology Activities, National Institutes of Health	http://oba.od.nih.gov/oba	Información sobre DNA recombinante y transferencia genética; aspectos médicos, éticos, legales y sociales surgidos a partir de la realización de pruebas genéticas; aspectos médicos, éticos, legales y sociales surgidos a partir de la aparición de los xenotrasplantes
American College of Medical Genetics and Genomics	http://www.acmg.net/	Vínculos amplios a otras bases de datos relevantes para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades genéticas
American Society of Human Genetics	http://www.ashg.org	Información sobre los avances en investigación genética, educación profesional y pública y políticas científicas y sociales
The Cancer Genome Atlas	https://cancergenome.nih.gov/	Caracterización comprensiva multidimensional de la genómica y la proteómica de las neoplasias malignas con un impacto de alud alto.
Cancer Genome Anatomy Project (CGAP)	http://cgap.nci.nih.gov/	Información sobre perfiles de expresión génica de células normales, precancerosas y cancerosas
GeneTests	http://www.genetests.org/	Directorio internacional de laboratorios de pruebas genéticas y clínicas de diagnóstico prenatal; revisiones y materiales educativos
Genomes Online Database (GOLD)	http://www.genomesonline.org/	Información publicada y no publicada sobre genomas
HUGO Gene Nomenclature	http://www.genenames.org/	Nombres y símbolos de genes
GENECODE	https://www.gencodegenes.org/	Notación génica de referencia de alta calidad y validación experimental para genomas humano y de ratón
MITOMAP, una base de datos del genoma mitocondrial humano	http://www.mitomap.org/	Compendio de polimorfismos y mutaciones del DNA mitocondrial humano
The International Genome Sample Resource (IGSR)	http://www.internationalgenome.org	Catálogo público de datos sobre variación humana y genotipo de numerosos grupos étnicos
ENCODE	http://www.genome.gov/10005107	Enciclopedia de elementos del DNA, catálogo de elementos funcionales en el genoma humano
Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratories	http://www.dnalc.org/	Material educativo sobre trastornos genéticos selectos, DNA, eugenética y origen genético
The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)	http://ommbid.mhmedical.com	Versión electrónica de textos amplios sobre las bases metabólicas y moleculares de las enfermedades hereditarias
Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)	http://omia.angis.org.au/	Compendio electrónico de trastornos mendelianos en animales
The Jackson Laboratory	http://www.jax.org/	Información sobre modelos de ratón y genoma de ratón Informática sobre genómica del ratón
Mouse genome informatics	http://www.informatics.jax.org	Informática del genoma del ratón

Nota: Las bases de datos se modifican constantemente. Puede encontrarse información pertinente al utilizar los vehículos enumerados en las bases de datos selectas.

eucariotas como el ratón (*Mus musculus*), *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster*; bacterias (p. ej., *E. coli*) y *Archaea*, virus, organelos (mitocondrias, cloroplastos) y plantas (p. ej., *Arabidopsis thaliana*). La información genómica de los agentes infecciosos ha tenido un impacto significativo para la identificación de brotes infecciosos y epidemias. Otras ramificaciones que se originan de la disponibilidad de datos genómicos incluyen entre otros: 1) la comparación de genomas enteros (*genómica comparativa*), 2) el estudio de la expresión de RNA a gran escala (*genómica funcional*) y de proteínas (*proteómica*) para detectar diferencias entre varios tejidos en la salud y en la enfermedad, 3) la caracterización de la variación entre los individuos al establecer catálogos de variaciones de secuencia y SNP (Proyecto HapMap) y 4) la identificación de genes que desempeñan funciones críticas en el desarrollo de trastornos poligénicos y multifactoriales.

CROMOSOMAS El genoma humano se divide en 23 cromosomas diferentes, lo que incluye 22 autosomas (numerados del 1 al 22) y los cromosomas sexuales X y Y **(fig. 456-1)**. Las células adultas son *diploides*, lo que significa que contienen dos grupos homólogos de 22 autosomas y un par de cromosomas sexuales. Las mujeres tienen dos cromosomas X (XX), mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y (XY). Como consecuencia de la meiosis, las células germinativas (espermatozoide u ovocito) son haploides y contienen un grupo de 22 autosomas y un cromosoma sexual. Al momento de la fertilización, el genoma diploide se reconstituye al combinarse con los cromosomas homólogos de la madre y del padre y en cada división celular (mitosis) los cromosomas sufren replicación, pareo, segregación y división en dos células hijas.

ESTRUCTURA DEL DNA El DNA es una hélice de doble hebra compuesta por cuatro bases diferentes: adenina (A), timidina (T), guanina (G) y citosina (C). La adenina se parea con la timidina y la guanina con la citosina a través de interacciones de puentes de hidrógeno que abarcan la doble hélice (fig. 456-1). El DNA tiene varias características notables que lo hacen ideal para la transmisión de información genética. Es relativamente estable y la naturaleza de doble tira del DNA y su estricta complementación entre pares de bases permite la replicación fiel durante la división celular. El hecho de que las hebras sean complementarias también permite la transmisión de información genética del DNA al RNA y después a las proteínas **(fig. 456-2)**. El mRNA está codificado por la hebra denominada codificante de la doble hélice de DNA que se traduce en proteínas al nivel de los ribosomas.

La presencia de cuatro diferentes bases proporciona una diversidad genética sorprendente. En las regiones de los genes que codifican proteínas, las bases del DNA se disponen en codones y un triplete de bases específi-

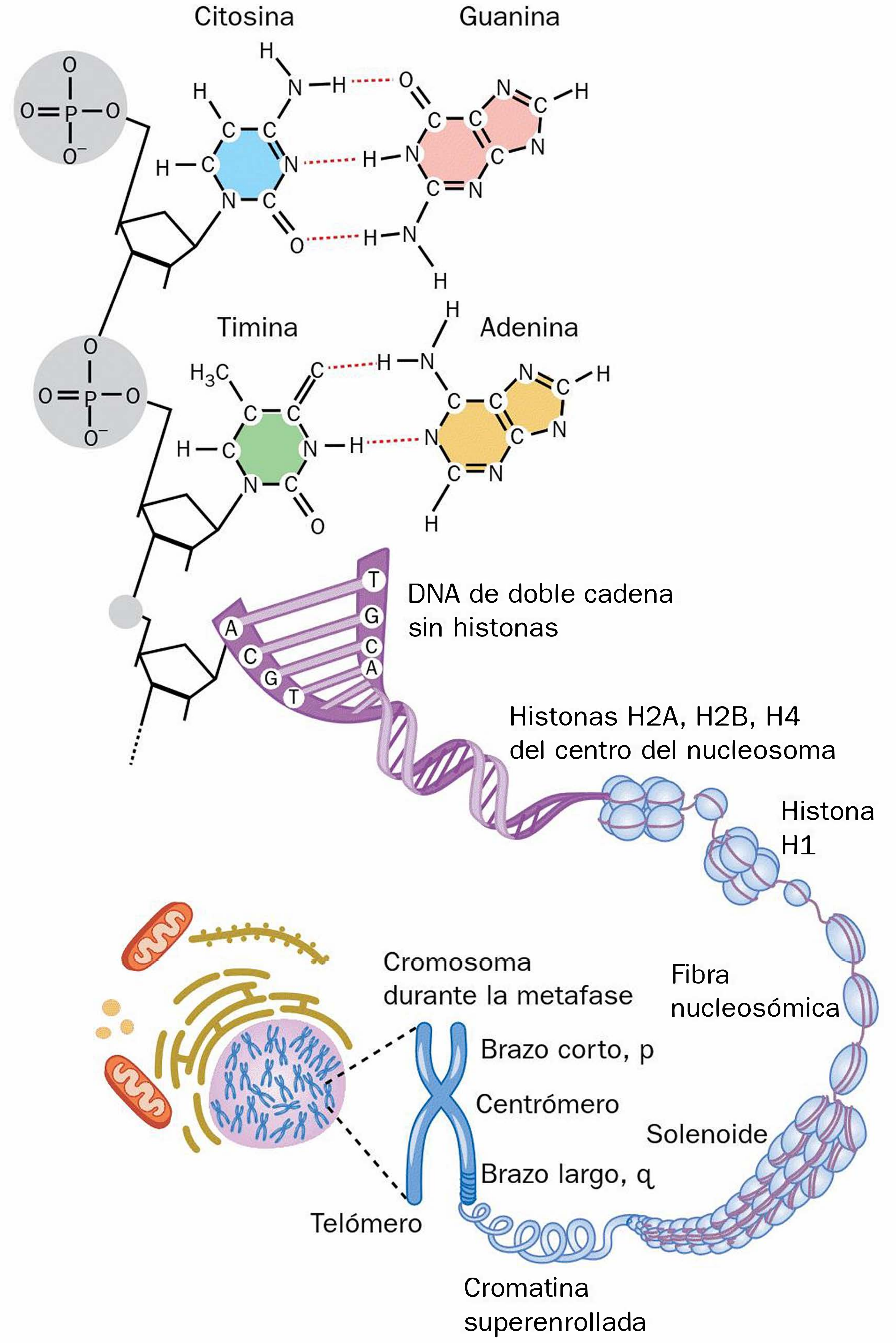


FIGURA 456-1 Estructura de la cromatina y de los cromosomas. La cromatina se compone de DNA de doble cadena que se encuentra empaquetado alrededor de proteínas de tipo histona y no histona formando nucleosomas. Los nucleosomas se organizan a su vez en estructuras solenoides. Los cromosomas adoptan su estructura característica, un brazo corto (p) y un brazo largo (q), durante la metafase del ciclo celular.

ca a un aminoácido en particular. Es posible organizar las cuatro bases en 64 tripletes de codones diferentes (4^3). Cada codón especifica uno de los 20 diferentes aminoácidos o una señal reguladora como el inicio y el punto de detención de la traducción. Como hay más codones que aminoácidos, el código genético es degenerado; es decir, la mayor parte de los aminoácidos pueden especificarse con varios codones diferentes. Al disponer los codones en combinaciones diferentes y en diversas longitudes, es posible generar una notable diversidad de estructuras proteínicas primarias.

La longitud del DNA normalmente se mide en unidades de 1 000 bp (kilobases, kb) o 1 millón de pares de bases (megabases, Mb). No todo el DNA codifica genes. De hecho, los genes constituyen sólo casi 10 a 15% del DNA. Mucho del DNA restante consiste de secuencias, a menudo de naturaleza muy repetitiva, cuya función se comprende mal. Estas regiones repetitivas del DNA, junto con las secuencias no repetitivas que no codifican genes, desempeñan en parte una función estructural para empacar el DNA en la cromatina (p. ej., el DNA unido a proteínas de tipo histona y cromosomas) y para ejercer funciones reguladoras (fig. 456-1).

GENES Un *gen* es una unidad funcional que es regulada por transcripción (véase adelante) y que codifica un producto de RNA, que es casi siempre, pero no de manera invariable, traducido en una proteína que ejerce actividad en el interior o en el exterior de la célula **(fig. 456-3)**. Desde el punto de vista histórico, los genes se identificaron porque conferían rasgos específicos que se transmitían de una generación a la siguiente. Cada vez más se han identificado con base en la expresión en diversos tejidos (*transcriptoma*). El tamaño de los genes es bastante amplio; algunos genes están formados por sólo unos cuantos cientos de pares de bases, mientras que otros son extraordinariamente grandes (2 Mb). El número de genes subestima en gran medida la complejidad de la expresión genética, porque genes aislados pueden generar múltiples productos empalmados a partir de RNA mensajeros (mRNA) (*isoformas*), que son traducidos en proteínas que son sujetas a modificaciones postraduccionales complejas como fosforilación. El término *exón* se refiere a las porciones de los genes que finalmente serán empalmadas juntas para formar mRNA. El término *intrones* se refiere a las regiones espaciadoras entre los exones que son eliminadas de los precursores de RNA durante el procesamiento de éste. El *locus* genético también incluye regiones que son necesarias para controlar su expresión (fig. 456-2). Estimaciones actuales predicen que el genoma humano codifica 20 000 proteínas, con un promedio de casi cuatro transcritos diferentes por gen. Increíblemente, el exoma sólo constituye 1.14% del genoma. Además, el número de transcritos es cercano a 200 000 e incluye miles de transcritos no codificantes (RNA de diversas longitudes como microRNA [miRNA] y RNA largo no codificante [lncRNA]) que funcionan, al menos en parte, como reguladores transcripcionales y postranscripcionales de la expresión génica, remodelación de cromatina y tránsito de proteínas, entre otros. Se ha encontrado que la expresión aberrante y/o mutación de estos RNA desempeña una función patogénica en numerosas enfermedades.

POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO (SNP) Cada persona tiene cerca de 5 millones de variantes de secuencia que la diferencian de otros individuos. Algunas de estas variantes no tienen efecto en la salud, mientras que otras pueden aumentar o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad específica. De forma sorprendente, sin embargo, la secuencia primaria de DNA de los seres humanos tiene una similitud cercana a 99.9% comparada con la de cualquier otro ser humano. Un SNP es una variación de un solo par de bases en el DNA. Se ha calculado que ocurren alrededor de 10 millones de SNP en el genoma humano, lo que ha generado un catálogo de variantes genéticas comunes que ocurren en seres humanos provenientes de diferentes orígenes étnicos (fig. 456-3). Los SNP son el tipo más común de variaciones de secuencia y explican casi 90% de todas las variaciones de secuencia. Ocurren en promedio cada 100 a 300 bases y son la principal fuente de heterogeneidad genética. Los SNP que están en estrecha proximidad se heredan en conjunto (p. ej., se encuentran en ligamiento) y se conocen como *haplotipos* **(fig. 456-4)**. El HapMap describe la naturaleza y ubicación de estos haplotipos de SNP y la forma en que se distribuyen entre los individuos y entre las poblaciones. La información del mapa de haplotipos, conocida como HapMap, está facilitando considerablemente a los GWAS diseñados para dilucidar las interacciones complejas entre múltiples genes y los factores del estilo de vida en los trastornos multifactoriales (véase adelante). Además, los análisis de haplotipos son útiles para valorar las variaciones en las respuestas a los fármacos (*farmacogenómica*) y factores ambientales, así como la predicción de la predisposición a las enfermedades.

VARIACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS Las variaciones en el número de copias (CNV, *copy number variations*) son regiones genómicas relativamente grandes (1 kB a varias Mb) que han sido duplicadas o deletadas en ciertos cromosomas **(fig. 456-5)**. Se ha calculado que pueden encontrarse dispersos hasta 5-10% de CNV en todo el genoma. Cuando se comparan los genomas de dos individuos, casi 0.4 a 0.8% de sus genomas difieren en términos de CNV dispersas por todo el genoma. Se ha observado CNV *de novo* entre gemelos monocigotos, quienes tienen genoma por lo demás idéntico. Algunas CNV no tienen consecuencias funcionales, mientras que otras se han relacionado con susceptibilidad o resistencia a enfermedades y las CNV pueden encontrarse elevadas en células cancerosas.

Replicación del DNA y mitosis La información genética en el DNA se transmite a las células hija bajo dos circunstancias diferentes: 1) las células somáticas se dividen por *mitosis*, lo que permite que se replique el genoma diploide ($2n$) por sí mismo completamente en conjunción con la división celular; 2) células germinativas (espermatozoide y ovocito) que sufren *meiosis*, un proceso que permite la reducción de un grupo de cromosomas diploides ($2n$) a un estado haploide ($1n$).

Antes de las mitosis, las células salen del estado de reposo o estado G_0 y entran al ciclo celular. Después de superar el punto de control crítico en G_1 las células sintetizan DNA (fase S) durante la cual el DNA de cada cromosoma se replica, dando origen a dos pares de cromátidas hermanas ($2n \rightarrow 4n$). El proceso de síntesis de DNA requiere una fidelidad estricta a fin de evitar la transmisión de errores a generaciones subsiguientes de células. Las anomalías genéticas por falta de correspondencia o reparación de RNA incluyen xerodermia pigmentosa, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y cáncer de colon hereditario sin pólipos (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*), entre otros trastornos. Muchos de estos trastornos predisponen a la aparición de neoplasias por la rápida adquisición de

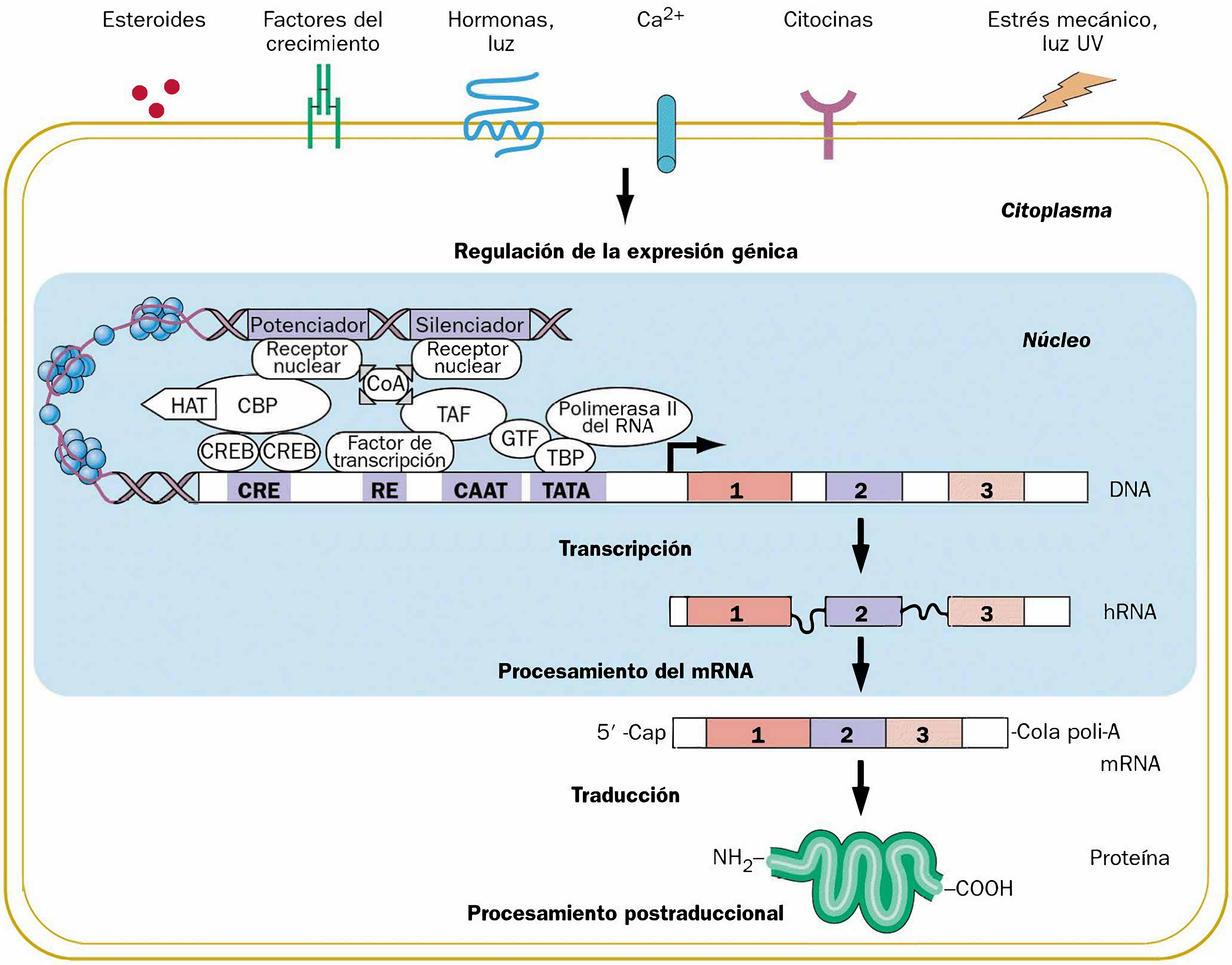


FIGURA 456-2 Flujo de la información genética. Múltiples señales extracelulares activan las cascadas de señalización intracelular que desembocan en una regulación alterada de la expresión génica por medio de la interacción de los factores de transcripción con las regiones reguladoras de los genes. La RNA polimerasa transcribe el DNA en RNA que es procesado a mRNA tras la eliminación de las secuencias intrónicas. El mRNA se traduce en una cadena polipeptídica para formar la proteína madura después del procesamiento postraduccional. CBP, proteína de unión a CREB (*CREB-binding protein*); CoA, coactivador; COOH, carboxiterminal; CRE, elemento de respuesta al AMP cíclico (*cyclic AMP responsive element*); CREB, proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (*cyclic AMP responsive element-binding protein*); GTF, factores de transcripción general (*general transcription factors*); HAT, histona acetiltransferasa (*histone acetyl transferase*); NH_2, aminoterminal; RE, elemento de respuesta (*response element*); TAF, factores asociados a TBP (*TBP-associated factors*); TATA, caja TATA; TBP, proteína de unión a TATA (*TATA-binding protein*).

mutaciones adicionales (cap. 67). Después de completar la síntesis de DNA, las células entran a la fase G_2 y progresan a través de un segundo punto de control antes de iniciar la mitosis. En esta etapa los cromosomas se condensan y se alinean a lo largo del plano ecuatorial en la metafase. Las dos cromátidas hermanas idénticas se mantienen reunidas a nivel del centrómero, se dividen y migran a polos opuestos de la célula. Después de la formación de la membrana nuclear alrededor de los grupos separados de cromátidas, la célula se divide y se forman dos células hijas, con lo que se restablece el estado diploide (2*n*).

Selección y segregación de los genes durante la meiosis La meiosis ocurre sólo en células germinativas de las gónadas. Comparte ciertas características con la mitosis pero involucra dos pasos diferentes de división celular que reducen el número de cromosomas a un estado haploide. Además, hay recombinación activa que genera diversidad genética. Durante la primera división celular se forman dos cromátidas hermanas ($2n \rightarrow 4n$) por cada par de cromosomas y existe intercambio de DNA entre cromosomas homólogos paternos y maternos. Este proceso involucra la formación de *quiasmas*, estructuras que corresponden a segmentos de DNA que se cruzan entre los homólogos maternos y paternos (fig. 456-6). Por lo general ocurre al menos un entrecruzamiento en cada brazo cromosómico; ocurre recombinación más a menudo en la meiosis femenina que en la meiosis masculina. Más tarde, los cromosomas se segregan de manera aleatoria. Como hay 23 cromosomas, existen 2^{23} (>8 millones) posibles combinaciones de cromosomas. En conjunto con el intercambio genético que ocurre durante la recombinación, la segregación cromosómica genera una notable diversidad y cada gameto es singular desde el punto de vista genético. El proceso de recombinación y de segregación independiente de los cromosomas proporciona las bases para la realización del análisis de ligamiento, en la cual se intenta correlacionar la herencia de ciertas regiones cromosómicas (o genes ligados) con la presencia de un rasgo genético o de una enfermedad (véase más adelante).

Después de la primera división meiótica, que da origen a dos células hijas (2*n*), las dos cromátidas de cada cromosoma se separan durante una segunda división meiótica para dar origen a cuatro gametos con estado haploide (1*n*). Cuando el óvulo es fertilizado por un espermatozoide, se combinan dos grupos haploides, restableciendo el estado diploide (2*n*) en el cigoto.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Regulación por factores de transcripción La expresión de genes es regulada por proteínas que se unen al DNA y que activan o reprimen la transcripción. El número de secuencias de DNA y de factores de transcripción que regulan la transcripción es mucho mayor de lo que originalmente se creía. La mayor parte de los genes contiene al menos 15 a 20 elementos reguladores discretos en un intervalo de 300 pares de bases dentro del sitio de inicio de la transcripción. Esta región promotora densamente empacada a menudo contiene sitios de unión para factores de transcripción ubicuos. Sin embargo, los factores que participan en la expresión celular específica pueden unirse a estas secuencias. Los elementos reguladores fundamentales también se localizan a una mayor distancia del promotor proximal. Los genes de la globina y de las inmunoglobulinas contienen una *región de control de locus* que se encuentra a varias kilobases de distancia de las secuencias estructurales del gen. Grupos específicos de factores de transcripción que se unen a estas secuencias promotoras y potenciadoras proporcionan un código de combinación para la regulación de la transcripción. De esta forma, factores relativamente ubicuos interactúan con factores más restringidos para permitir que cada gen se exprese y se regule en una forma singular que depende del estado del desarrollo, tipo celular y numerosos estímulos extracelulares. Los factores reguladores también se unen con el gen mismo, en particular en las regiones intrónicas. Los factores de transcripción que se unen al DNA en realidad representan sólo el primer nivel de control regulador. Otras proteínas (*coactivadores* y *correpre-*

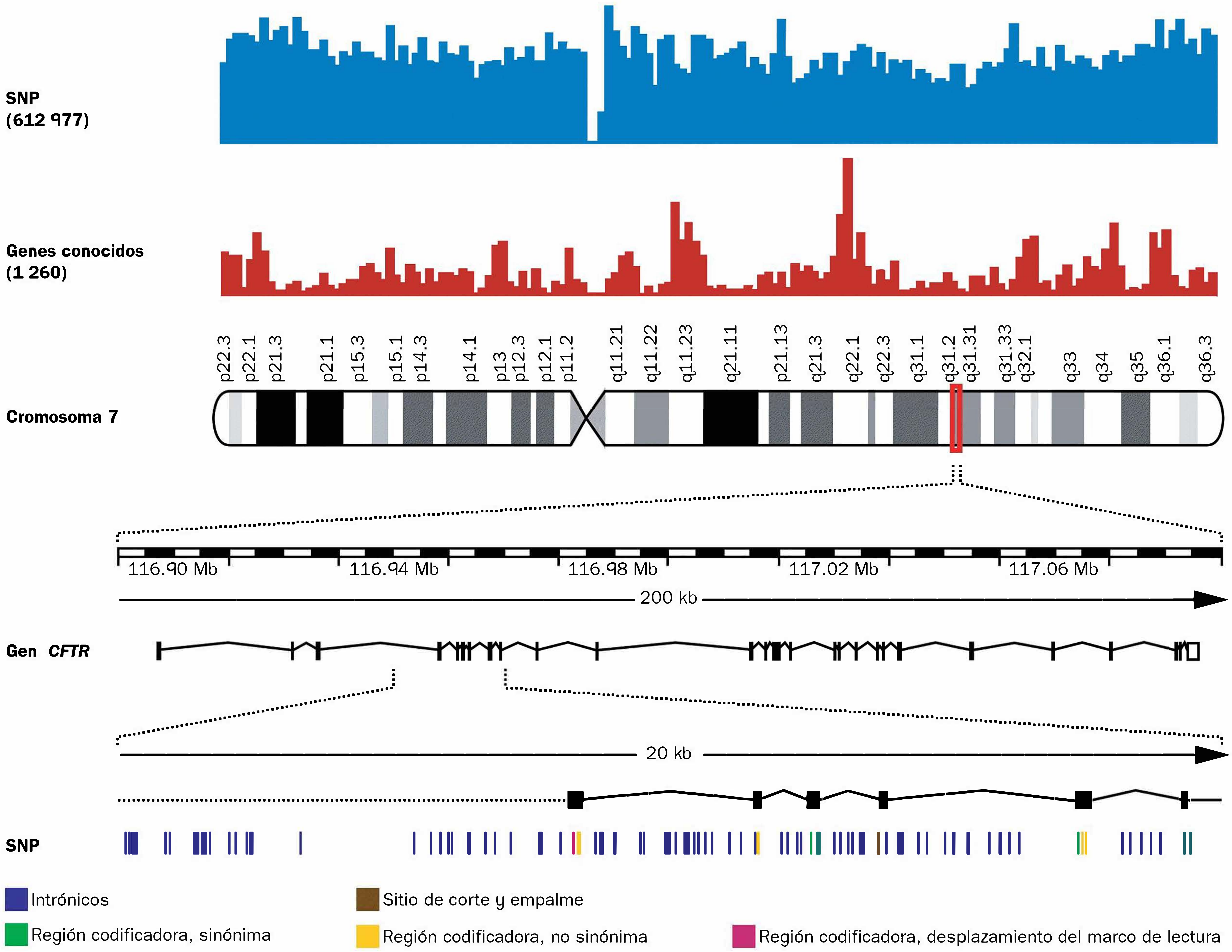


FIGURA 456-3 Cromosoma 7, con la densidad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y genes superiores. En la parte inferior se muestra una región de 200 kb en 7q31.2 que contiene el gen *CFTR*. Dicho gen contiene 27 exones. En sujetos con fibrosis quística se han identificado cerca de 2 000 mutaciones en el gen mencionado. Se ha amplificado más la región de 20 kb, que incluye los exones 4-9 para ilustrar los SNP en tal región.

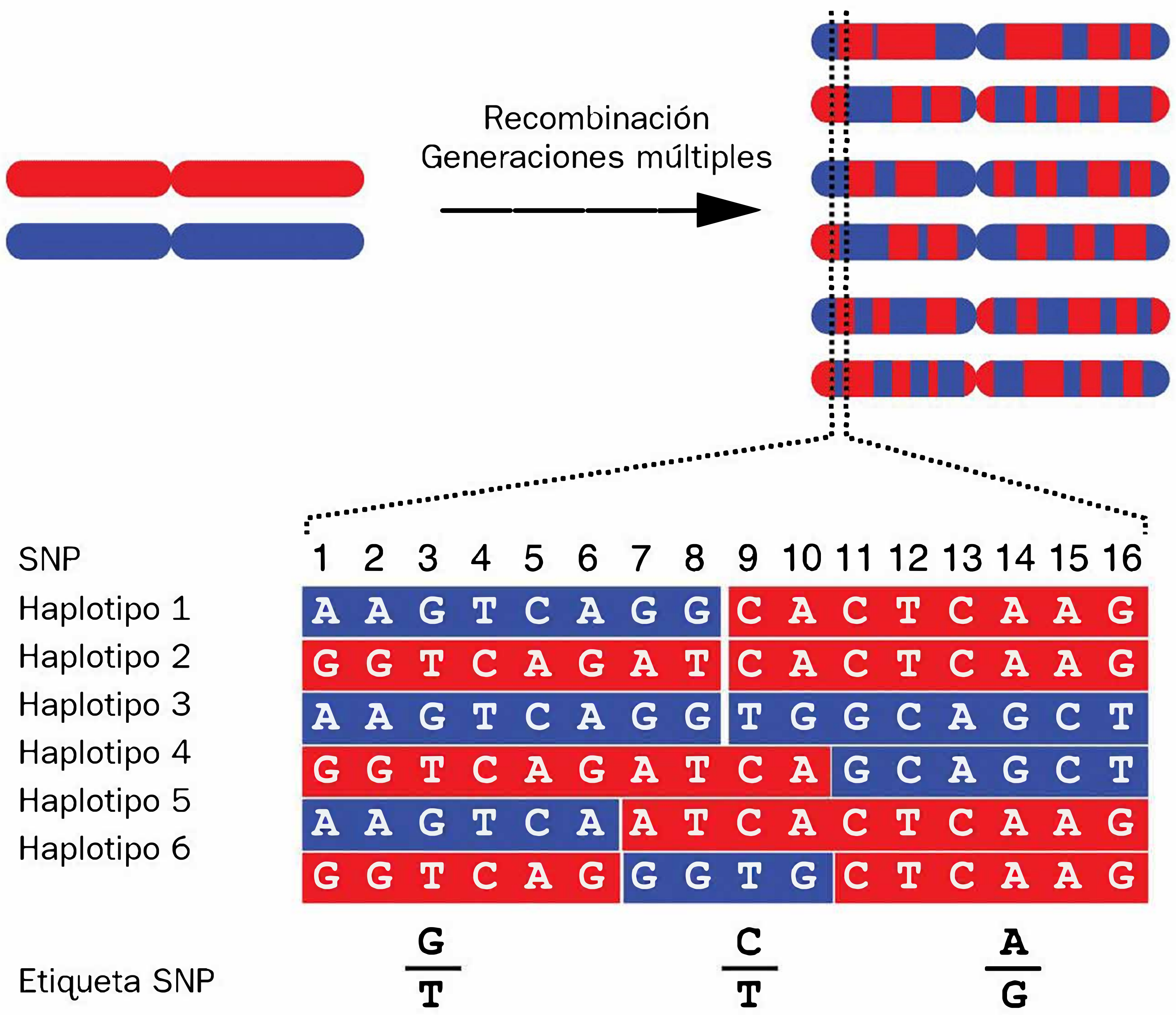


FIGURA 456-4 Los haplotipos se originan por los eventos de recombinación repetidos que ocurren en múltiples generaciones. Con el paso del tiempo ello culmina en haplotipos distintos. Estos bloques de haplotipos pueden ser caracterizados por la genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), una estrategia que facilita los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*).

sores) interactúan con los factores de transcripción de unión al DNA para generar grandes complejos reguladores. Estos complejos están sujetos al control por numerosas vías de señalización celular y enzimas, que favorecen la fosforilación, acetilación, sumoilación y ubiquitinación. Por último, los factores de transcripción reclutados interactúan y estabilizan a componentes del complejo de transcripción basal que se ensambla en el sitio de la caja TATA y la región iniciadora. Este complejo de factores de transcripción basal consiste en más de 30 proteínas diferentes. Ocurre transcripción génica cuando la polimerasa de RNA inicia la síntesis de RNA a partir de una plantilla de DNA. Se han identificado un gran número de trastornos genéticos que involucran factores de transcripción **(cuadro 456-2)**.

El campo de la *genómica funcional* se basa en el concepto de que la comprensión de las alteraciones en la expresión génica bajo diversas condiciones fisiológicas y patológicas proporciona información sobre la participación funcional de los genes. El proyecto ENCODE (*ENCyclopedia Of DNA Elements*) busca reunir y anotar todas las secuencias funcionales en el genoma humano. Al revelar perfiles específicos de expresión génica, este conocimiento puede tener relevancia diagnóstica y terapéutica. El estudio a gran escala de perfiles de expresión, que toma ventaja de tecnología de micromatrices y de matrices de cuentas, también se conoce como *transcriptómica*, porque el complemento de mRNA que se transcribe por el genoma celular se conoce como *transcriptoma*.

La mayor parte de los estudios de expresión génica se ha dirigido en los elementos reguladores del DNA de los genes que controlan la transcripción. Sin embargo, debe hacerse énfasis en que la expresión génica requiere una serie de pasos, lo que incluye el procesamiento de mRNA, traducción de proteínas y modificación postraduccional, todos los cuales son sometidos a regulación activa (fig. 456-2).

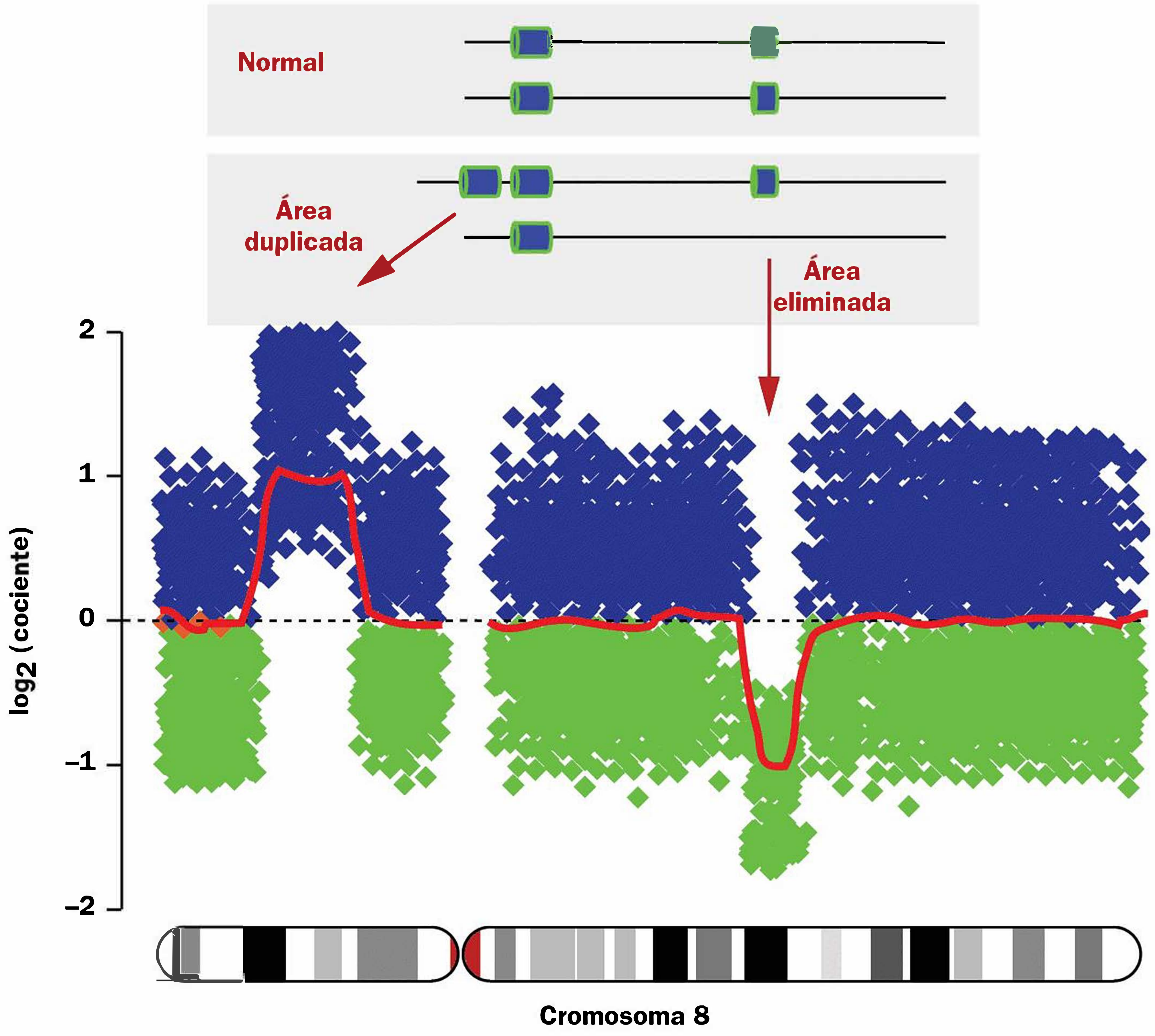


FIGURA 456-5 Variaciones en el número de copias (CNV) que abarca regiones relativamente grandes de genoma que han sufrido duplicación o deleción. Se muestra el cromosoma 8 con CNV detectada por hibridación genómica. Un incremento en la fuerza de la señal indica duplicación, la disminución refleja deleción de las regiones cromosómicas estudiadas.

Regulación epigenética de la expresión génica (cap. 471) La *epigenética* describe los mecanismos y los cambios fenotípicos que no son consecuencia de variaciones en la secuencia primaria de nucleótidos de DNA, pero que son causadas por modificaciones secundarias del DNA o de las histonas. Estas modificaciones incluyen cambios hereditarios como inactivación del cromosoma X y sellado genómico, pero también pueden ser consecuencia de modificaciones dinámicas proteínicas postraduccionales en respuesta a influencias ambientales como la dieta, edad o fármacos. Las modificaciones epigenéticas ocasionan alteración de la expresión de genes individuales o de *loci* cromosómicos que abarcan múltiples genes. El término *epigenoma* describe un grupo de modificaciones covalentes del DNA y las histonas que tienen impacto en la estructura de la cromatina, así como en los transcritos no codificantes que modulan la actividad transcripcional del DNA. Aunque la secuencia primaria del DNA suele ser idéntica en todas las células de un organismo, cambios específicos en los tejidos en el epigenoma contribuyen a determinar la firma transcripcional de una célula (transcriptoma) y por tanto al perfil de expresión de proteínas (proteoma).

Desde el punto de vista mecánico, las modificaciones del DNA y de las histonas pueden ocasionar activación o silenciamiento de la expresión génica (fig. 456-7). La metilación de DNA involucra la adición de un grupo metilo a residuos de citosina. Esto suele restringirse a las citosinas del dinucleótido de CpG, que son abundantes en todo el genoma. La metilación de estos dinucleótidos parece representar un mecanismo de defensa que disminuye la expresión de secuencias que se han incorporado en el genoma, por ejemplo secuencias retrovirales. Los dinucleótidos de CpG también existen en lo que se conoce como *islas de CpG*, rectificaciones de DNA que se caracterizan por un alto contenido de CG, que se encuentra en la mayor parte de los promotores de los genes humanos. Las islas CpG en la región promotora típicamente se encuentran desmetiladas y la falta de metilación facilita la transcripción.

La metilación de las histonas involucra la adición de un grupo metilo a residuos de lisina en las proteínas histonas (fig. 456-7). Dependiendo del residuo específico de lisina que sufre metilación, eso altera la configuración de la cromatina haciendo que se empaque con mayor laxitud o de forma más estrecha. La acetilación de las histonas es otro mecanismo bien identificado que ocasiona abertura de la configuración de la cromatina, lo que favorece la transcripción activa. La acetilación es en términos generales más dinámica que la metilación y muchos complejos de activación transcripcional tienen actividad de acetilasa de histona, mientras que los complejos represores a menudo contienen desacetilasas que eliminan grupos acetilo de las histonas. Otras modificaciones de las histonas, cuyos efectos están caracterizados de manera incompleta, incluyen la fosforilación y la sumoilación. Por último, el RNA no codificante que se une al DNA puede tener un impacto significativo en la actividad transcripcional.

Desde el punto de vista fisiológico, los mecanismos epigenéticos desempeñan una función importante en varios casos. Por ejemplo, la inactivación del cromosoma X se refiere al silenciamiento relativo de una de las dos copias del cromosoma X presentes en las mujeres. El proceso de inactivación es una forma de compensación de dosis de manera tal que las mujeres (XX) por lo general no expresan dos veces los productos génicos del cromosoma X, como ocurre en los varones (XY). En una célula dada, la elección de cuál cromosoma es inactivado ocurre de manera aleatoria en los seres humanos. Pero una vez que se ha inactivado el cromosoma X materno o paterno, permanecerá inactivo y esta información se transmite con cada división celular. El *transcrito del gen específico del cromosoma X inactivo* (*Xist*, *X-inactive specific transcript*) codifica un segmento grande de RNA no codificante que media el silenciamiento del cromosoma X a partir del cual se realiza la transcripción al cubrirlo con Xist RNA. El cromosoma X inactivo se encuentra muy metilado y tiene bajos niveles de acetilación de histonas. Aunque la mayoría de los genes del cromosoma X se silencia por la inactivación de X, cerca del 15% escapa a la inactivación y se expresa.

La inactivación génica epigenética también ocurre en regiones cromosómicas selectas de autosomas, un fenómeno conocido como *sellado genómico* (*impronta*). A través de este mecanismo, un pequeño subgrupo de genes se expresa sólo en forma monoalélica. El sellado

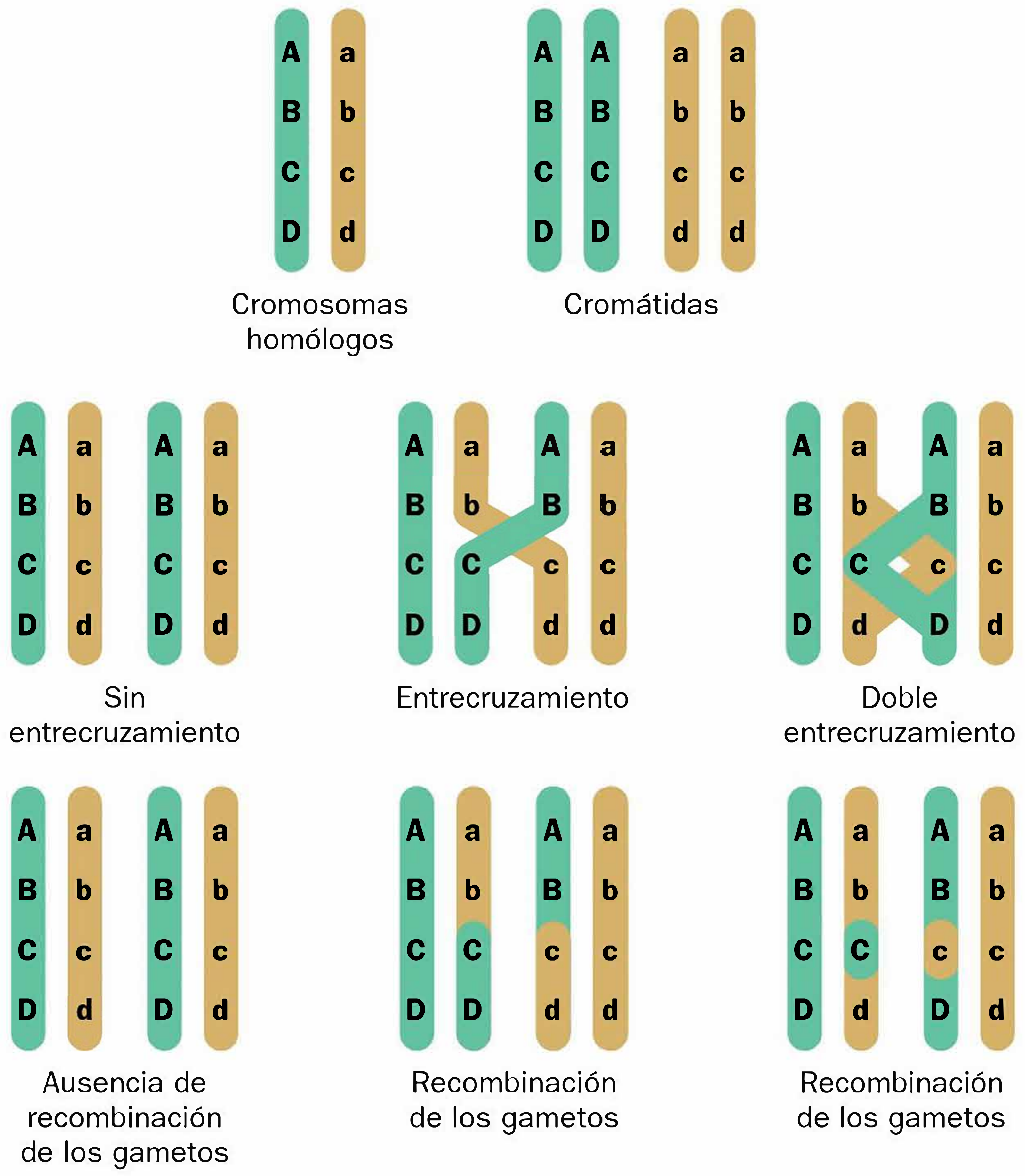


FIGURA 456-6 Entrecruzamiento y recombinación genética. Durante la formación de quiasmas, una de las dos cromátidas hermanas de uno de los pares de cromosomas se parea con una de las cromátidas del cromosoma homólogo. La recombinación genética se produce mediante entrecruzamiento y da por resultado segmentos cromosómicos recombinantes y no recombinantes en los gametos. La recombinación, junto con la segregación aleatoria de los cromosomas maternos y paternos, contribuye a la diversidad genética y constituye la base del concepto de ligamiento.

CUADRO 456-2 Ejemplos seleccionados de enfermedades causadas por mutaciones y reordenamientos en clases de factores de transcripción

CLASE DE FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN	EJEMPLO	ENFERMEDAD ASOCIADA
Receptores nucleares	Receptor de andrógenos	Insensibilidad completa o parcial a los andrógenos (mutaciones recesivas "de sentido equivocado") Atrofia muscular espinobulbar (expansión de repetidos CAG)
Proteínas con dedos de zinc	WT1	Síndrome de WAGR: tumor de Wilms, aniridia, malformaciones de vías genitourinarias, retraso mental
Hélice-bucle-hélice básicos	MITF	Síndrome de Waardenburg tipo 2A
Caja homeótica (Homeobox)	IPF1	Diabetes mellitus tipo 4 del adulto (mutación heterocigota o haploinsuficiencia) Agenesia pancreática (mutación homocigota)
Cremallera (zíper) de leucina	Cremallera (zíper) de leucina retiniana (NRL)	Retinosis pigmentaria autosómica dominante
Proteínas del grupo de gran movilidad (*High mobility group–HMG proteins*)	SRY	Reversión sexual
Lengüeta de flecha (*Forkhead*)	HNF4α, HNF1α, HNF1β	Diabetes mellitus tipos 1, 3 y 5 del adulto
Secuencias pares	PAX3	Síndrome de Waardenburg de tipos 1 y 3
Secuencia T	TBX5	Síndrome de Holt-Oram (anomalías del pulgar, defectos de los tabiques interauricular o interventricular, focomelia)
Proteínas de control del ciclo celular	P53	Síndrome de Li-Fraumeni, otros cánceres
Coactivadores	Proteína fijadora de CREB (CBP)	Síndrome de Rubinstein-Taybi
Factores generales de transcripción	Proteína fijadora de TATA (TBP)	Ataxia espinocerebelosa 17 (expansión CAG)
Factor de elongación de transcripción	VHL	Síndrome de Von Hippel-Lindau (carcinoma de células renales, feocromocitoma, tumores pancreáticos, hemangioblastomas) Herencia autosómica dominante, inactivación somática del segundo alelo (modelo del doble golpe de Knudson)
"Desmedro" (*runt*)	CBFA2	Trombocitopenia familiar con propensión a leucemia mielógena aguda
Proteínas quiméricas causadas por translocaciones	PML-RAR	Leucemia promielocítica aguda Translocación t(15;17)(q22;q11.2-q12)

CREB, proteína de unión a elementos de respuesta a cAMP; HNF, factor nuclear de hepatocitos; PML, leucemia promielocítica; RAR, receptor de ácido retinoico; SRY, región del Y que determina el sexo; VHL, Von Hippel-Lindau.

genómico es hereditario y ocasiona la expresión preferencial de uno de los alelos de los padres, que se desvía de la expresión bialélica habitual que se observa en la mayor parte de los genes. Cabe hacer notar que el sellado genómico puede limitarse a un subgrupo de tejidos. El sellado genómico es mediado por la metilación de DNA de uno de los alelos. Las marcas epigenéticas de los genes sellados se mantienen a lo largo de la vida, pero durante la formación del cigoto se activan o desactivan en una forma sexo específica (restablecimiento del sellado genómico) **(fig. 456-8)**, lo que permite un patrón de expresión diferencial en los óvulos fertilizados y en las divisiones mitóticas subsiguientes. La expresión apropiada de genes sellados es importante para el desarrollo y función celular normales. Los defectos del sellado genómico y la disomía uniparental, que consiste en la herencia de dos cromosomas o regiones cromosómicas de un mismo progenitor, son la causa de varios trastornos del desarrollo como los síndromes de Beckwith-Wiedemann, de Silver-Russell, Angelman y Prader-Willi (véase más adelante). Las mutaciones monoalélicas con pérdida de la función en el gen *GNAS1* ocasionan un fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO, *Albright's hereditary osteodystrophy*). La transmisión paterna de mutaciones en *GNAS1* ocasiona un fenotipo de AHO aislado (pseudopseudohipoparatiroidismo) mientras que la transmisión materna ocasiona AHO en combinación con resistencia a la hormona paratiroidea, tirotropina y gonadotropinas (pseudohipoparatiroidismo tipo IA). Estas diferencias fenotípicas se explican por la impronta específica en los tejidos del gen *GNAS1*, que se expresa principalmente en el alelo materno en la tiroides, gonadotropos y túbulo renal proximal. En la mayor parte de los tejidos restantes, el gen *GNAS1* se expresa de manera bialélica. En pacientes con resistencia renal aislada a la hormona paratiroidea (pseudohipoparatiroidismo tipo IB), la impronta defectuosa del gen *GNAS1* ocasiona disminución de la expresión de GSα en el túbulo renal proximal. El síndrome de Rett es un trastorno dominante ligado al cromosoma X, que ocasiona regresión del desarrollo y movimientos de manos estereotípicos en niñas afectadas. Es causado por la mutación en el gen *MECP2*, que codifica una proteína que se une al grupo metilo. La metilación aberrante consiguiente ocasiona expresión génica anormal en neuronas, que por lo demás presentan desarrollo normal.

Sorprendentemente, las diferencias epigenéticas también ocurren en gemelos monocigotos. Aunque los gemelos son indistinguibles desde el punto de vista epigenético durante los primeros años de vida, los gemelos monocigotos de mayor edad muestran diferencias en el contenido global y la distribución genómica de metilación del DNA y acetilación de las histonas, lo que sería de esperarse que altere la expresión génica en varios tejidos.

En el cáncer, el epigenoma se caracteriza por pérdidas y ganancias simultáneas de metilación de DNA en diferentes regiones genómicas, así como en modificaciones represivas de las histonas. La hipermetilación y la hipometilación se asocian con mutaciones en los genes que controlan la metilación de DNA. La hipometilación parece eliminar el mecanismo de control normal que previene la expresión de las regiones reprimidas de DNA. También se asocia con inestabilidad genómica. Por el contrario, la hipermetilación ocasiona el silenciamiento de las islas CpG en las regiones promotoras de los genes, lo que incluye a los genes supresores de tumores. Las alteraciones epigenéticas se consideran más fácilmente reversibles en comparación con los cambios genéticos; se están analizando en estudios clínicos las modificaciones del epigenoma con agentes desmetilantes y desacetilasas de histonas para usarse en el tratamiento de varios tumores malignos.

TRANSMISIÓN DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Orígenes y tipos de mutaciones El término *mutación* se usa para designar el proceso de generación de variaciones genéticas, así como el resultado de estas alteraciones. Una *mutación* se define como cualquier cambio de la secuencia nucleotídica primaria del DNA con independencia de sus consecuencias funcionales, aunque a menudo tiene una connotación negativa. Ahora se usa cada vez más el término neutral *variación* para describir los cambios en la secuencia y varias organizaciones profesionales y guías lo recomiendan en lugar de *mutación*. Algunas mutaciones pueden ser letales, mientras que otras son menos deletéreas e incluso algunas confieren una ventaja evolutiva. Las mutaciones pueden ocurrir en la línea germinal (espermatozoides u ovocitos) y pueden transmitirse a la progenie. Por otra parte, también pueden tener lugar durante la embriogénesis o afectar a los tejidos somáticos. Las mutaciones acontecidas durante el desarrollo determinan un *mosaicismo*, estado donde los tejidos se componen de células con constituciones genéticas distintas. Si la línea germinal es un mosaico, la mutación no siempre se transmite a todos los hijos, con lo que se crea una confusión a la hora de estudiar el modelo de herencia. Las mutaciones somáticas que no afectan a la supervivencia celular se detectan a veces por sus efectos fenotípicos variables en los tejidos (p. ej., lesiones pigmentarias del síndrome de McCune-Albright).Otras mutaciones somáticas se asocian con tumores ya que favorecen el crecimiento celular. Los eventos epigenéticos pueden influir en la expresión génica o facilitar el daño a genes. Con excepción de las repeticiones de tripletes de nucleótidos, que se expanden (véase más adelante en este capítulo), las mutaciones tienden a ser estables.

Las mutaciones son estructuralmente diversas, pueden afectar a todo el genoma, como sucede en la triploidía (juego adicional de cromosomas), a los cromosomas, cuyo número o estructura se alteran de manera llamativa, o simplemente a un gen. Las grandes deleciones pueden afectar a la totalidad del gen o sólo a una parte, pero si se eliminan varios genes desembocan incluso en un *síndrome de genes contiguos*. El entrecruzamiento desigual de dos genes homólogos puede ocasionar mutaciones del gen fusionado, como lo ilustra la ceguera para los colores. Las mutaciones de un solo

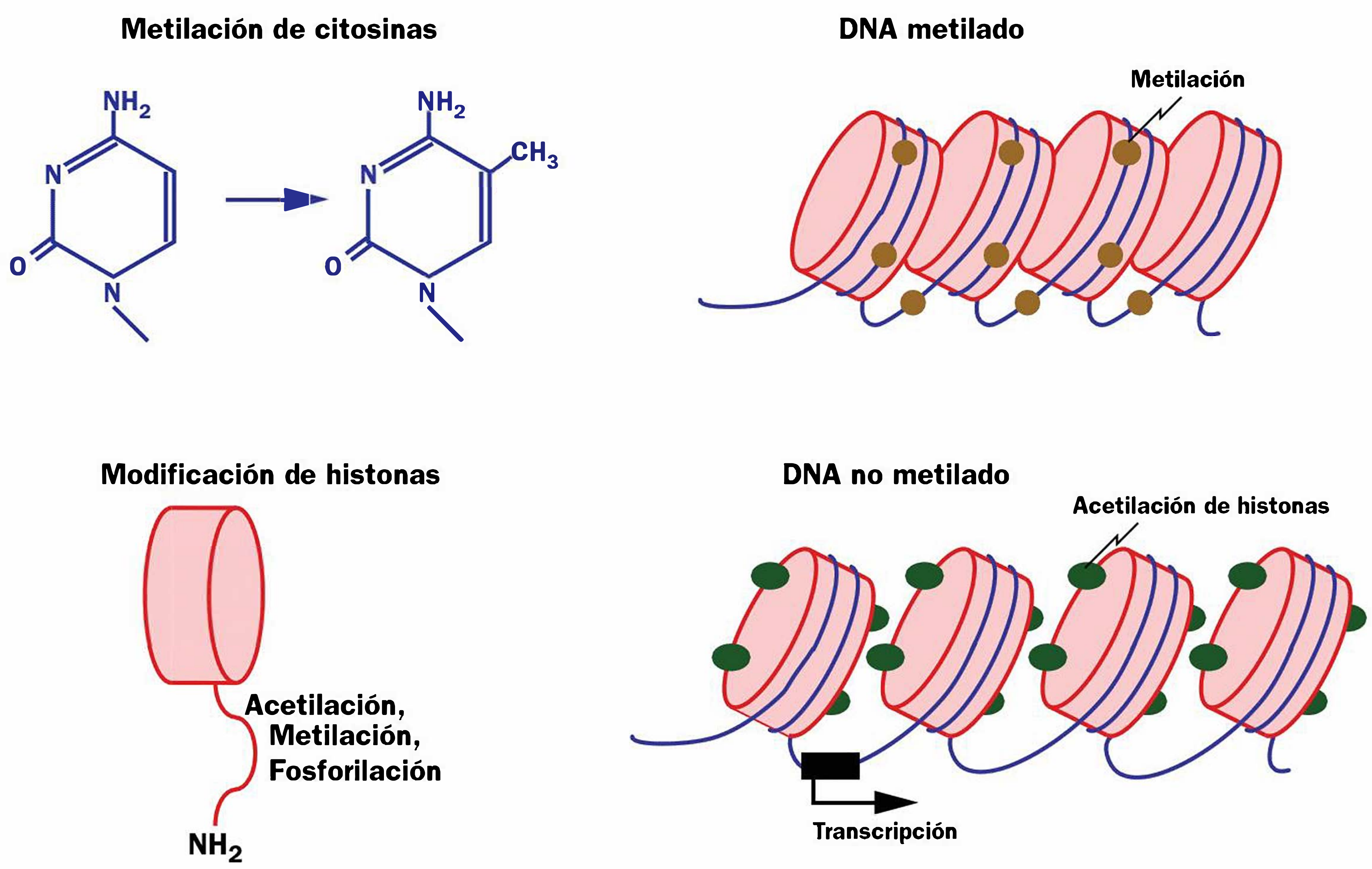


FIGURA 456-7 Modificaciones epigenéticas del DNA e histonas. La metilación de residuos de citosina se asocia con el silenciamiento génico. La metilación de ciertas regiones genómicas es heredada (impronta) y participa en el silenciamiento de uno de los dos cromosomas X en mujeres (inactivación del X). Las alteraciones de la metilación también pueden ser adquiridas (p. ej., en células cancerosas). Las modificaciones covalentes postraduccionales de las histonas, desempeñan una función importante en modificar la accesibilidad del DNA y la estructura de la cromatina y por tanto en regular la transcripción. Las histonas pueden ser modificadas de manera reversible en sus extremos amino-terminales, que protruyen de la partícula central del nucleosoma, mediante acetilación de lisinas, fosforilación de serinas, metilación de residuos de lisina y arginina, y sumoilación. Por ejemplo, la acetilación de histonas por acetilasas de histonas (HAT), produce desenrollamiento de la cromatina y acceso a los factores transcripcionales. En cambio, la desacetilación por histonas desacetilasas (HDAC) da como resultado la compactación de la estructura de la cromatina y en consecuencia el silenciamiento de la transcripción.

nucleótido se denominan *mutaciones puntuales.* Las sustituciones reciben el nombre de *transiciones* cuando se reemplaza una purina por otra (A ↔ G) o una pirimidina por otra (C ↔ T) y de *transversiones* si cambia una purina por una pirimidina o viceversa. Los cambios de una purina a una pirimidina o viceversa se conocen como *transversiones.* Cuando la variación de la secuencia del DNA tiene lugar en una región codificadora y altera un aminoácido, se denomina *mutación de un aminoácido.* Según las consecuencias funcionales de dicha mutación de aminoácido, las sustituciones de aminoácidos en distintas regiones de la proteína dan lugar a distintos fenotipos.

Pueden ocurrir mutaciones en todos los dominios del gen **(fig. 456-9)**. Una mutación puntual que ocurre en la región de codificación ocasiona la sustitución de un aminoácido si hay alteración del codón **(fig. 456-10)**. Las mutaciones puntuales que introducen un codón de paro prematuro ocasionan una proteína truncada. Grandes deleciones pueden afectar una porción del gen o de la totalidad del gen, mientras que deleciones e inserciones pequeñas alteran el marco de lectura si no representan un múltiplo de tres bases. Estas mutaciones de "desplazamiento del marco" ocasionan una alteración completa del extremo carboxilo terminal. Las mutaciones en las secuencias intrónicas o en las uniones exónicas pueden destruir o crear sitios donadores o aceptores de empalmes. También pueden encontrarse mutaciones en secuencias reguladoras de genes, lo que ocasiona disminución o incremento de la transcripción génica.

Ciertas secuencias de DNA son en particular susceptibles a la mutagénesis. Los residuos sucesivos de pirimidinas (p. ej., T-T o C-C) están sujetos a la formación de fotoaductos inducidos por la luz ultravioleta. Si estos dímeros de pirimidinas no se reparan por una vía de reparación de escisión de nucleótidos, se introducirán mutaciones después de la síntesis de DNA. El dinucleótido C-G o CpG es también un sitio caliente (*hot spot*) para un tipo específico de mutación. En este caso, la metilación de la citosina se asocia con incremento de la tasa de desaminación a uracilo, el cual es sustituido con timina. Esta transición de citosina a timina (o de guanina a adenina en la hebra contraria) representa al menos una tercera parte de la mutación puntual asociada con polimorfismos y mutaciones. Además del hecho de que ciertos tipos de mutaciones (citosina a timina o guanina a adenina) sean relativamente comunes, la naturaleza del código genético también ocasiona representación excesiva de ciertas sustituciones de aminoácidos.

Los *polimorfismos* son variaciones de secuencia que tienen una frecuencia de al menos 1%. Por lo general no ocasionan un fenotipo perceptible, pero como a menudo se desconocen la frecuencia del alelo y las consecuencias funcionales, ahora se recomienda cada vez más el término *variación* para describir estos cambios de secuencia. A menudo consisten de sustituciones de un solo par de bases lo que no altera la secuencia de codificación de proteínas por la naturaleza degenerada del código genético (polimorfismos sinónimos), aunque es posible que algunos pudieran alterar la estabilidad del mRNA, la traducción o la secuencia de aminoácidos (polimorfismos no sinónimos) (fig. 456-10). La detección de variantes de secuencias impone problemas prácticos porque a menudo es poco claro si se crea una mutación con consecuencias funcionales o bien, se crea un polimorfismo benigno. En tal situación, la alteración de la secuencia se describe como una *variante de significado incierto* (VUS, *variant of unknown significance*).

TASA DE MUTACIONES Las mutaciones representan una causa esencial de diversidad genética, pero también de enfermedades. Resulta difícil calcular la frecuencia de las mutaciones en los seres humanos, ya que muchas de ellas son silentes y las pruebas disponibles no siempre bastan para detectar las consecuencias fenotípicas. La tasa de mutaciones varía según los distintos genes pero posiblemente corresponde a alrededor de 10^{-10}/bp por división celular. Las tasas de mutaciones de la línea germinal (a diferencia de las mutaciones somáticas) son relevantes en la transmisión de las enfermedades genéticas. La población de ovocitos se establece muy temprano en el desarrollo, por lo que bastan unas 20 divisiones celulares para completar la ovogénesis; en cambio, la espermatogénesis precisa unas 30 divisiones en el periodo puberal y, a continuación, otras 20 divisiones celulares al año. Por eso, la probabilidad de que aparezcan nuevas mutaciones puntuales de la línea germinal masculina es mucho mayor que de la femenina, donde se observa un incremento de la frecuencia de aneuploidía. Así, la incidencia de mutaciones puntuales espontáneas de las espermatogonias se incrementa a medida que aumenta la edad paterna (p. ej., acondrodisplasia, síndrome de Marfan, neurofibromatosis). Se calcula que uno de cada 10 espermatozoides porta una mutación deletérea espontánea. Resulta muy fácil conocer la tasa de mutaciones espontáneas de los trastornos autosómicos dominantes y ligados al cromosoma X: corresponde a casi 10^{-5} a 10^{-6}/*locus* por generación. Como casi todas las enfermedades monogénicas son bastante raras, las mutaciones espontáneas representan un porcentaje notable de casos. Se trata de un aspecto importante con miras al asesoramiento genético: cabe la posibilidad de transmitir una mutación espontánea a la persona afectada, pero ello no implica necesariamente que los padres corran el riesgo de transmitir la enfermedad a sus demás hijos. Sin embargo, cuando la mutación espontánea tiene lugar en las primeras fases del desarrollo de la línea germinal y determina un *mosaicismo gonadal*, se establece una excepción a la norma anterior.

ENTRECRUZAMIENTO DESIGUAL De ordinario, el DNA de las células germinales se recombina con suma precisión para mantener los sitios de unión exactos de las secuencias de DNA intercambiadas (fig. 456-6). Sin embargo, el pareamiento incorrecto de secuencias homólogas determina un entrecruzamiento desigual con duplicación de un gen de uno de los cromosomas y deleción en el otro cromosoma. Por ejemplo, un porcentaje relevante de deleciones del gen de la hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) obedece a un entrecruzamiento desigual **(cap. 372)**. El gen *GH* forma parte de un amplio grupo de genes que comprende una variante del gen de dicha hormona, así como otros genes estructuralmente relacionados como el de la somatomamotropina coriónica y diversos pseudogenes (parientes homólogos de un gen normal pero carentes de función). Dado que los grupos de genes de este tipo contienen varias secuencias homólogas de DNA dispuestas en tándem son, en especial, propensos a recombinarse y, por consiguiente, a sufrir duplicaciones o deleciones génicas. Por otra parte, la duplicación del gen *PMP22* causada por un entrecruzamiento desigual desemboca en un incremento de la dosis génica y en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo IA. El entrecruzamiento desigual que provoca una deleción de *PMP22* origina una neuropatía dife-

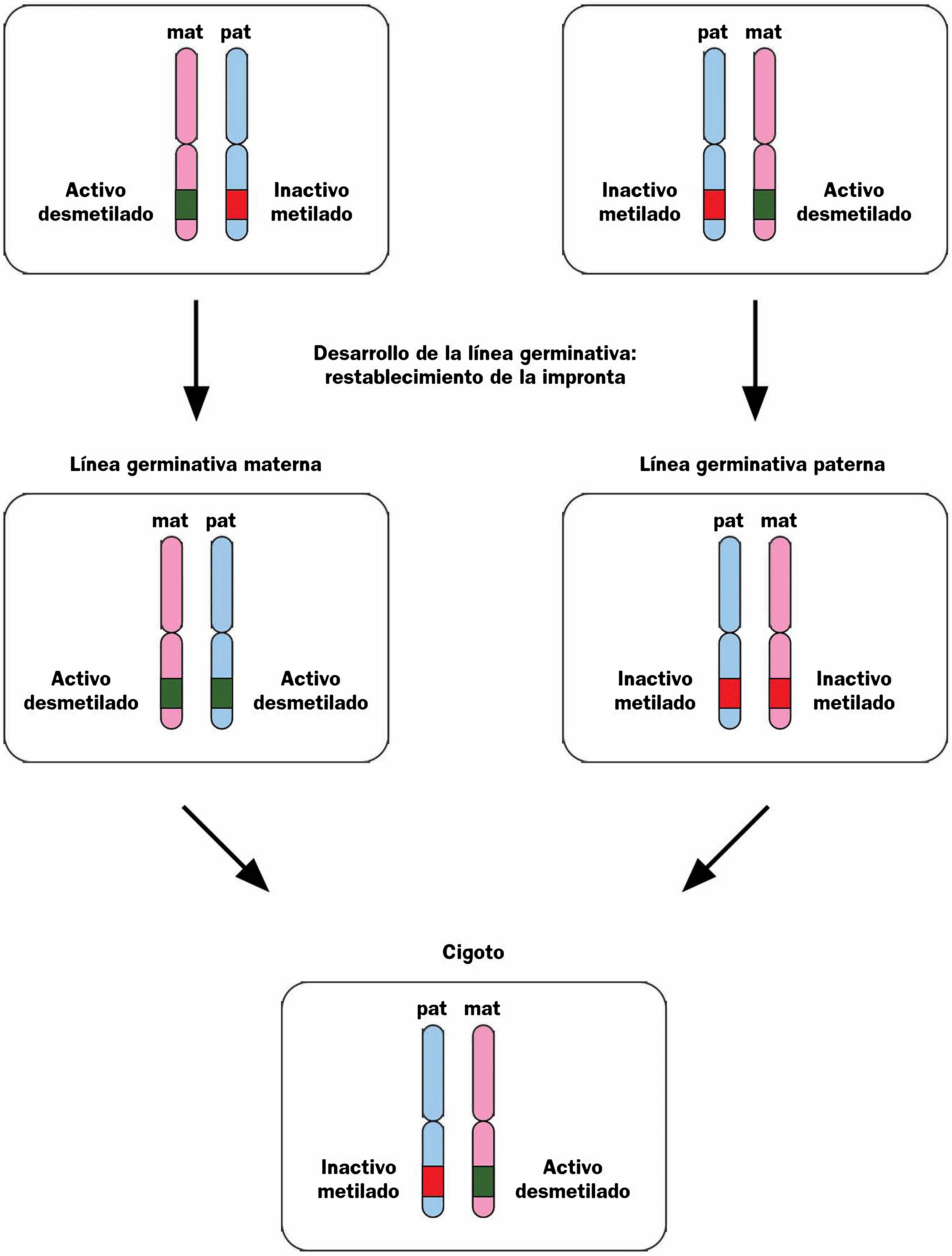


FIGURA 456-8 Unas cuantas regiones genómicas presentan sellado genómico en una forma específica para el progenitor. Las regiones cromosómicas desmetiladas se expresan de manera activa, mientras que las regiones metiladas son silenciadas. En la línea germinativa, la impronta se restablece en una forma específica para cada progenitor: ambos cromosomas están no metilados en la línea germinativa materna (mat) y metilados en la línea germinativa paterna (pat). En el cigoto, los patrones de sellado genómico resultante son idénticos con el patrón de las células somáticas de los progenitores.

renciada denominada susceptibilidad *hereditaria a la parálisis por presión* **(cap. 438)**.

El hiperaldosteronismo con respuesta a los glucocorticoides (GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*) está provocado por un gen de fusión o reordenamiento de los genes que codifican la aldosterona sintasa (*CYP11B2*) y la esteroide 11β-hidroxilasa (*CYP11B1*), que normalmente se ordenan en tándem en el cromosoma 8q. Estos dos genes son idénticos en un 95% y predisponen a la aparición de duplicaciones y deleciones génicas por entrecruzamiento desigual. El producto génico reordenado contiene las regiones reguladoras de la 11β-hidroxilasa fusionadas con la secuencia codificadora de la aldosterona sintasa. Por consiguiente, esta última enzima se expresa en la zona fasciculada de las glándulas suprarrenales dependiente de la corticotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), lo que causa una síntesis excesiva de mineralocorticoides e hipertensión **(cap. 379)**.

La *conversión génica* hace referencia a un intercambio no recíproco de información genética homóloga. Se ha empleado para explicar como una porción interna de un gen es reemplazada por un segmento homólogo copiado de otro alelo o *locus;* estas alteraciones genéticas pueden oscilar entre algunos nucleótidos y varios miles. A causa de la conversión génica, cabe la posibilidad de que los segmentos cortos de DNA de dos cromosomas sean idénticos, aun cuando estas secuencias difieran en los padres. Una consecuencia práctica de este fenómeno consiste en que a veces aparecen sustituciones de nucleótidos durante la conversión génica entre los genes relacionados que a menudo alteran la función del gen. En los estados patológicos, la conversión génica consiste a menudo en un intercambio intergénico de DNA entre un gen y un pseudogén relacionado. Por ejemplo, el gen de la 21-hidroxilasa (*CYP21A2*) se encuentra junto a un pseudogén no funcional (*CYP21A1P*). Muchas de las sustituciones nucleotídicas que se encuentran en el gen *CYP21A2* de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita corresponden a secuencias contenidas en el pseudogén *CYP21A1P*, lo que indica que la conversión génica constituye una causa de mutagénesis. Asimismo, se ha sugerido que la conversión génica mitótica supone un mecanismo para explicar el mosaicismo revertiente, por el que una mutación heredada se "corrige" en determinadas células. Por ejemplo, los pacientes con epidermólisis vesicular atrófica benigna de carácter generalizado y transmitida de manera autosómica recesiva presentan mutaciones inversas adquiridas de uno de los dos alelos mutados *COL17A1*, lo que determina la aparición de placas cutáneas sin trascendencia clínica.

INSERCIONES Y DELECIONES Aunque muchos casos de inserciones y deleciones obedecen a un entrecruzamiento desigual, también se han detectado duplicaciones, inversiones o deleciones de secuencias de DNA. El hecho de que determinadas deleciones o inserciones se repitan de manera independiente indica que algunas regiones específicas de la secuencia del DNA predisponen a estos errores. Por ejemplo, parece que ciertas regiones del gen *DMD*, que codifica a la distrofina, son sitios calientes (*hot spot*) para deleciones y produce distrofia muscular **(cap. 441)**. Algunas regiones dentro del genoma humano son sitios calientes para reordenamientos y generan variación en el número de copias (CNV, *copy number variations)*.

ERRORES DE REPARACIÓN DEL DNA Las mutaciones por defectos en la reparación del DNA se acumulan a medida que se dividen las células somáticas, por lo que entrañan un interés especial en el contexto de los trastornos neoplásicos. Diversos trastornos genéticos que afectan a las enzimas reparadoras del DNA subrayan su importancia. Los enfermos con xerodermia pigmentosa presentan defectos en el reconocimiento del daño del DNA o en la vía de corte y reparación de nucleótidos **(cap. 72)**. La piel expuesta está seca y pigmentada y es en extremo sensible a los efectos mutagénicos de la radiación ultravioleta. Se conocen más de 10 genes distintos que provocan formas diferentes de xerodermia pigmentosa. Este dato coincide con la clasificación previa de esta enfermedad en varios grupos de complementación en el cual la función normal se recupera con la fusión de células derivadas de dos formas distintas de xerodermia pigmentosa.

La ataxia telangiectásica induce grandes lesiones faciales de carácter telangiectásico, ataxia cerebelosa, defectos inmunitarios e hipersensibilidad a la radiación ionizante **(cap. 431)**. El descubrimiento del gen de la ataxia-telangiectasia mutada (ATM, *ataxia telangiectasia mutated*) ha revelado que es homólogo a los genes que intervienen en la reparación del DNA y en el control de los lugares de comprobación del ciclo celular (*checkpoints*). Las mutaciones del gen *ATM* originan defectos en la meiosis y aumentan la sensibilidad a las lesiones provocadas por la radiación ionizante. La anemia de Fanconi también se asocia con un mayor riesgo de múltiples anomalías genéticas adquiridas. Se caracteriza por la presencia de distintas anomalías congénitas y por una fuerte predisposición a sufrir anemia aplásica y leucemia mielógena aguda **(cap. 100)**. Las células de estos pacientes son susceptibles a las roturas cromosómicas causadas por

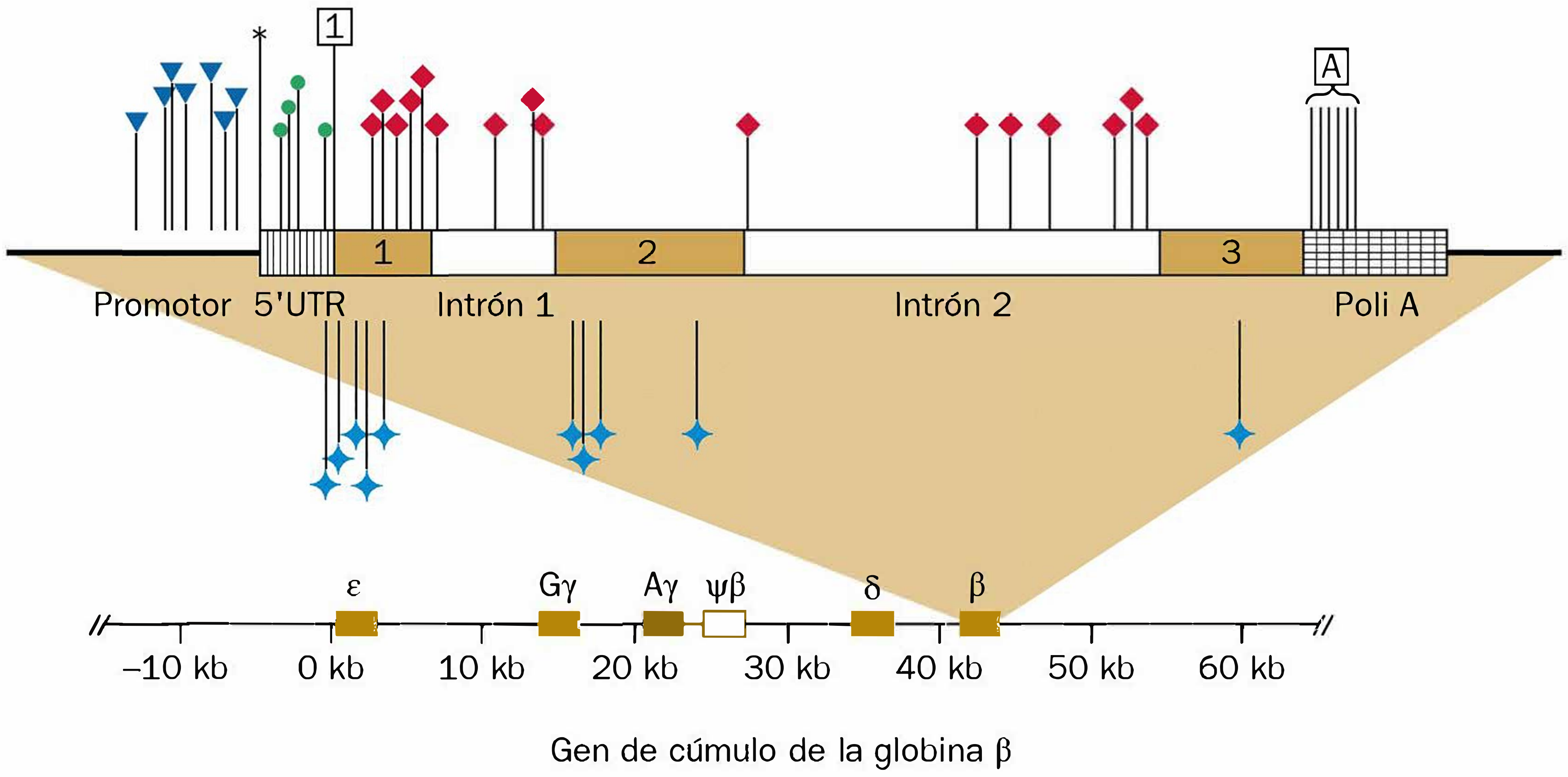


FIGURA 456-9 Mutaciones puntuales causantes de talasemia β como ejemplo de heterogeneidad alélica. El gen de la globina β se localiza en el conjunto del gen de la globina. Las mutaciones puntuales pueden encontrarse en el promotor, el sitio CAP, la región 5′ sin traducir, el codón de inicio, cada uno de los tres exones, los intrones o la señal de poliadenilación. Muchas mutaciones inducen mutaciones de aminoácido o interruptoras, mientras que otras provocan un empalme defectuoso del RNA. En esta figura no se muestran las mutaciones por deleción del gen de la globina β ni otras deleciones de mayor tamaño del *locus* de la globina que también inducen talasemia. ▼, mutaciones del promotor; *, sitio CAP; ●, 5′UTR; 1, codón de inicio; ◆, maduración defectuosa del RNA; ✦, mutaciones interruptoras y de aminoácido; A, señal poli A.

un defecto de la recombinación genética. Se han identificado, al menos, 13 grupos de complementación distintos y mapeado o clonado varios *loci* y genes relacionados con la anemia de Fanconi. El HNPCC (síndrome de Lynch) se caracteriza por la transmisión autosómica dominante de cáncer de colon, que aparece antes de los 50 años; predisposición a lesiones en la zona proximal del colon y cánceres asociados como el del cuello uterino y del ovario. El HNPCC es causado pricipalmente por mutaciones en uno de varios genes de reparación de los errores del emparejamiento (MMR, *mismatch repair*), incluyendo el homólogo MutS (*MSH2*), el homólogo MutL 1 y 6 (*MLH1, MLH6*), *MSH6, PMS1* y *PMS2* **(cap. 77)**. Estas proteínas participan en la detección de errores de pareamiento de nucleótidos y en la identificación de repeticiones de trinucleótidos con cadenas deslizantes. Las mutaciones de línea germinal en los genes en cuestión causan inestabilidad de microsatélites y una tasa alta de mutaciones en el cáncer de colon. En la actualidad se están practicando pruebas genéticas de detección a las familias consideradas de riesgo. La detección del HNPCC permite efectuar un cribado precoz con colonoscopia e implantar estrategias preventivas basadas en la utilización de antiinflamatorios no esteroideos.

SECUENCIAS INESTABLES DE DNA Las *repeticiones de trinucleótidos* a veces resultan inestables y se expanden superando un número crítico. Por lo que se refiere al mecanismo, se piensa que la expansión obedece a una recombinación desigual y a un error de apareamiento por deslizamiento de una de las hebras. La premutación supone un pequeño incremento del número de copias de trinucleótidos. En las generaciones posteriores la longitud de la repetición expandida se incrementa aún más y da lugar a un fenotipo cada vez más grave, proceso denominado *mutación dinámica* (véase el comentario dedicado a la anticipación). En un primer momento, se observó que la expansión de los trinucleótidos producía el síndrome del cromosoma X frágil, causa muy común de discapacidad intelectual. Otros trastornos con un mecanismo similar comprenden la enfermedad de Huntington, la atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X y la distrofia miotónica. Las células malignas se caracterizan además por cierta inestabilidad genética, lo que indica un fallo de los mecanismos que regulan la reparación del DNA y el ciclo celular.

Consecuencias funcionales de las mutaciones

Las mutaciones se pueden clasificar, atendiendo a su función, en dos amplios grupos: mutaciones con ganancia de función y mutaciones con pérdida de función. Las primeras suelen ser de carácter dominante, es decir, inducen alteraciones fenotípicas cuando sólo está afectado un alelo. Las mutaciones inactivadoras tienen normalmente carácter recesivo y el sujeto afectado es homocigoto o heterocigoto compuesto (porta dos alelos mutantes distintos del mismo gen) para las mutaciones causantes de enfermedad. Otras veces, la mutación de un solo alelo desemboca en *haploinsuficiencia*, estado donde un alelo normal no basta para determinar un fenotipo normal. La haploinsuficiencia es un mecanismo que se observa a menudo en enfermedades asociadas con mutaciones en los factores de transcripción (cuadro 456-2). Es muy interesante que los cuadros clínicos de dos sujetos que presenten una mutación idéntica en un factor de transcripción suelen variar notablemente. Un mecanismo que explicaría esa variabilidad es la influencia de genes modificadores. La haploinsuficiencia también afecta a la expresión de enzimas "cineticolimitantes". Por ejemplo, dicha insuficiencia de enzimas que participan en la síntesis del grupo hemo origina porfirias **(cap. 409)**.

El incremento de la dosis de un producto génico también puede provocar enfermedades, como lo demuestra la duplicación del gen *DAX1* en la

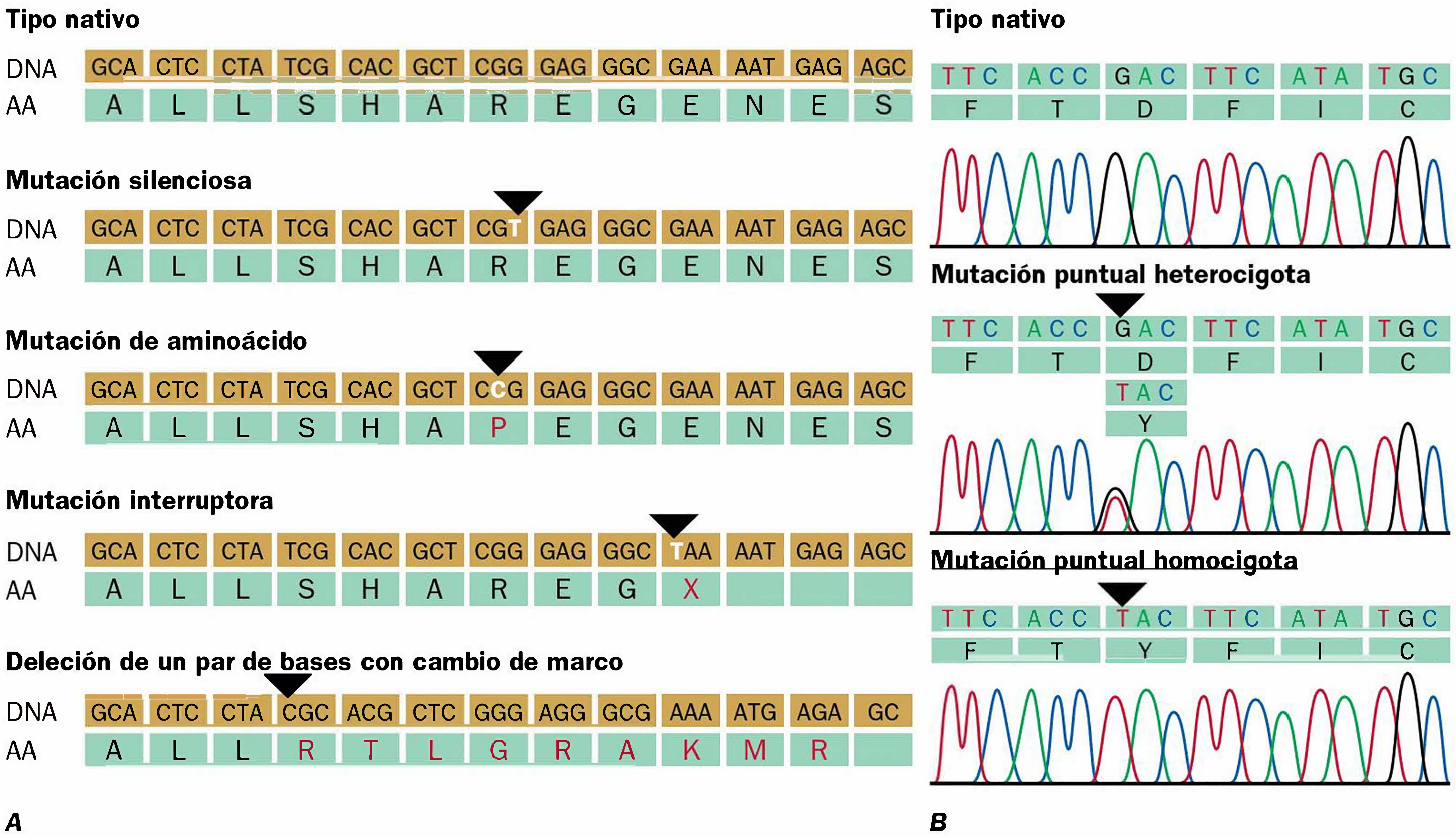


FIGURA 456-10. ***A.*** Ejemplos de mutaciones (ahora llamadas a menudo *variaciones*). La cadena codificante se señala con la secuencia de aminoácidos codificada. ***B.*** Cromatograma de análisis por secuencia después de amplificación de DNA genómico por medio de la reacción en cadena de la polimerasa.

reversión sexual sensible a dosis **(cap. 383)**. La mutación de un solo alelo también resulta en pérdida de la función, debido a un efecto dominante negativo. En este caso, el alelo mutado afecta a la función del producto génico normal por uno de estos mecanismos: 1) la proteína mutante puede interferir con la función de un complejo proteínico multimérico, como sucede, por ejemplo, en las mutaciones de los genes de la colágena de tipo 1 (*COL1A1, COL1A2*) de la osteogénesis imperfecta **(cap. 406)**; 2) la proteína mutante puede ocupar los sitios de unión de las proteínas o de los elementos de respuesta al promotor, como lo ilustra la resistencia a la hormona tiroidea, trastorno donde el receptor β inactivado de la hormona tiroidea se une a los genes blanco y actúa como antagonista de los receptores normales **(cap. 375),** o 3) a veces la proteína mutante resulta citotóxica, como ocurre en el déficit de antitripsina α_1 **(cap. 286)** o en la diabetes insípida neurohipofisaria de carácter autosómico dominante **(cap. 374)**, enfermedad donde las proteínas con plegamientos anómalos quedan atrapadas en el retículo endoplásmico y, en última instancia, lesionan la célula.

Genotipo y fenotipo • **ALELOS, GENOTIPOS Y HAPLOTIPOS** Todo rasgo observado se denomina *fenotipo*; la información genética que define el fenotipo recibe el nombre de *genotipo.* Las formas alternativas de un gen o de un marcador genético se llaman *alelos*. Los alelos pueden ser variantes polimórficas de los ácidos nucleicos que, aparentemente, no afectan a la expresión ni a la función génica. En otros casos, estas variantes ejercen efectos sutiles sobre la expresión génica y confieren ciertas ventajas adaptativas asociadas a la diversidad genética. Por otra parte, las variantes alélicas pueden reflejar mutaciones de un gen que alteran claramente su función. Ejemplos de variantes alélicas de dichos genes, que originan enfermedades, son la mutación común drepanocítica Glu6Val (E6V) en el gen de *globina β* y la deleción ΔF508 de la fenilalanina (F) en el gen *CFTR*. Dado que cada persona posee dos copias de cada cromosoma (una heredada de la madre y la otra del padre), sólo puede tener dos alelos en un *locus* determinado. No obstante, existen muchos alelos diferentes en la población. El alelo normal o común en general se denomina *alelo silvestre* o *natural.* Cuando los alelos de un *locus* determinado son idénticos, la persona es *homocigota.* Muchos trastornos autosómicos recesivos se caracterizan por la herencia de copias idénticas de un alelo mutante, en especial cuando existe consanguinidad o en poblaciones aisladas. Si los alelos difieren en la copia materna o paterna del gen, la persona es *heterocigota* en este *locus* (fig. 456-10). Si un sujeto hereda dos alelos mutantes diferentes en un *locus* determinado, se dice que es *heterocigoto compuesto*. Se utiliza el término *hemicigoto* para describir a los varones que portan una mutación de un gen del cromosoma X o a las mujeres que carecen de un determinado *locus* en el cromosoma X.

Los genotipos hacen referencia a los alelos específicos de un *locus* concreto. Por ejemplo, existen tres alelos comunes (E2, E3, E4) del gen de la apolipoproteína E (*APOE*). Por tanto, el genotipo de una persona puede ser *APOE3/4, APOE4/4* o cualquier otra variante. Estos nombres indican cuáles son los alelos presentes en los dos cromosomas en el gen *APOE* en el *locus* 19q13.2. En otros casos, se asignan al genotipo números (p. ej., 1/2) o letras (p. ej., B/b) arbitrarios para distinguir los diferentes alelos.

Se llama *haplotipo* a un grupo de alelos que se encuentran unidos en forma estrecha en un *locus* genómico (fig. 456-4). Los haplotipos sirven para rastrear la transmisión de segmentos genómicos en una familia y para detectar cualquier indicio de recombinación genética si tiene lugar un entrecruzamiento entre los alelos (fig. 456-6). A título de ejemplo, para establecer los haplotipos asociados a determinadas enfermedades se utilizan varios alelos del *locus* de los antígenos de histocompatibilidad (HLA, *histocompatibility locus antigen*) situado en el cromosoma 6p. Por ejemplo, la deficiencia de 21-hidroxilasa, la deficiencia del complemento y la hemocromatosis están asociadas con haplotipos HLA específicos. Se sabe en la actualidad que estos genes se encuentran junto al *locus* del HLA, lo que explica por qué se descubrieron las asociaciones con el HLA aun antes de clonar y localizar los genes que provocan la enfermedad. En otros casos, la asociación del HLA con determinadas enfermedades, como la espondilitis anquilosante (HLA-B27) o la diabetes mellitus de tipo 1 (HLA-DR4), refleja el papel de las variantes alélicas específicas del HLA en la susceptibilidad a estas enfermedades autoinmunitarias. La caracterización de haplotipos SNP comunes en numerosas poblaciones de diferentes zonas del mundo, ha permitido contar con un nuevo instrumento para emplear en estudios de asociación orientados a detectar genes que intervienen en la patogenia de enfermedades complejas (cuadro 456-1). La presencia o ausencia de algunos haplotipos puede adquirir importancia para la selección de tratamientos médicos (farmacogenómica) o para estrategias preventivas.

La *correlación de genotipo-fenotipo* describe la asociación de mutaciones específicas y el fenotipo resultante. El fenotipo puede diferir dependiendo de la ubicación o del tipo de mutación en algunos genes. Por ejemplo, en la enfermedad de Von Hippel-Lindau (una enfermedad autosómica dominante multisistémica que incluye carcinoma de células renales, hemangioblastoma y feocromocitoma) entre otros trastornos, el fenotipo varía en gran medida y la identificación de mutaciones específicas puede ser de utilidad clínica a fin de predecir el espectro del fenotipo.

HETEROGENEIDAD ALÉLICA Cabe la posibilidad de que mutaciones diferentes en el mismo *locus* genético originen un fenotipo idéntico o similar; se trata de la denominada *heterogeneidad alélica.* Por ejemplo, existen muchas mutaciones diferentes del *locus* de la globina β que inducen talasemia β (**cuadro 456-3**; fig. 456-9). En esencia, la heterogeneidad alélica indica que muchas mutaciones distintas pueden alterar la estructura y la función proteínicas. Por esta razón, los mapas de las mutaciones génicas inactivadoras muestran a menudo una distribución casi aleatoria. Existen tres excepciones a esta regla: 1) el efecto fundador, donde una mutación particular que no afecta la capacidad reproductiva puede ser rastreada hasta un solo individuo; 2) "sitios calientes (*hot spots*)" de las mutaciones; la naturaleza de la secuencia del DNA predispone a una mutación recurrente, y 3) localización de las mutaciones en ciertos dominios especialmente críticos para la función proteínica. La heterogeneidad alélica supone un problema práctico para los análisis genéticos, ya que suele ser preciso examinar todo el *locus* para averiguar si existen mutaciones, debido a que éstas varían con el paciente. Por ejemplo, en la actualidad se conocen cerca de 2 000 mutaciones reportadas del gen *CFTR,* aunque algunas de ellas son muy raras y algunas no causan enfermedad (fig. 456-3). En el comienzo, el análisis mutacional se orientó a un conjunto de mutaciones en particular frecuentes (que a menudo tomaban en consideración los antepasados étnicos del paciente), pero un resultado negativo no descarta la presencia de una mutación en otros sitios del gen. El médico debe estar consciente de que los análisis mutacionales por lo común se orientan a la región codificadora de un gen, sin tomar en consideración las regiones reguladoras e intrónicas. Las mutaciones patógenas pueden estar fuera de las regiones codificadoras y, por tanto, se deben interpretar con cautela los resultados negativos. El advenimiento de tecnologías de secuenciación más amplias facilita en gran medida el análisis mutacional concomitante de varios genes después del enriquecimiento dirigido o incluso del análisis de mutaciones de la totalidad del exoma o del genoma. Sin embargo, las técnicas de secuenciación amplias pueden ocasionar dificultades diagnósticas significativas porque la detección de la alteración de una secuencia sola no siempre es suficiente para establecer su participación en la enfermedad (variantes de relevancia desconocida [VUS, *variants of unknown significance*]).

HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA Se dice que hay *heterogeneidad fenotípica* cuando más de un fenotipo es ocasionado por mutaciones alélicas (ej. diferentes mutaciones en el mismo gen) (cuadro 456-3). Por ejemplo, las laminopatías son enfermedades monogénicas que afectan a múltiples órganos y que son consecuencia de mutaciones en el *LMNA* que codifica las láminas nucleares A y C. Se sabe que 12 enfermedades autosómicas dominantes y cuatro autosómicas recesivas son causadas por mutaciones en el gen *LMNA*; incluyen algunas formas de lipodistrofias, la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, síndromes de progeria, una forma de la enfermedad neuronal de Charcot-Marie-Tooth (tipo 2B1) y un grupo de síndromes con elementos comunes (de traslape o solapamiento). Como aspecto notable, los análisis de conjuntos jerárquicos han señalado que los fenotipos varían con base en la posición de la mutación (*correlación genotipo-fenotipo*). De la misma forma, dos mutaciones idénticas del gen *FGFR2* provocan, en ocasiones, fenotipos muy distintos: el síndrome de Crouzon (sinostosis craneofacial) o el síndrome de Pfeiffer (acrocefalopolisindactilia).

HETEROGENEIDAD NO ALÉLICA O DE *LOCUS* Y FENOCOPIAS La *heterogeneidad no alélica* o *de locus* hace referencia a una situación donde surge un fenotipo similar por efecto de mutaciones de distintos *loci* genéticos (cuadro 456-3). Esto sucede a menudo cuando más de un producto génico sintetiza distintas subunidades de un complejo con el que interacciona o cuando diferentes genes intervienen en la misma cascada genética o en la misma vía fisiológica. Por ejemplo, la osteogénesis imperfecta puede obedecer a mutaciones de dos genes distintos de procolágena (*COL1A1* o *COL1A2*), situados en cromosomas diferentes y pueden implicar a muchos otros genes **(cap. 406)**. Los efectos de las mutaciones inactivadoras de estos dos genes son similares, ya que los productos proteínicos están formados por distintas subunidades de la fibra de colágena helicoidal. Asimismo, algunos síndromes de distrofia muscular tienen su origen en mutaciones de diversos genes, lo que coincide con su posibilidad de transmisión con un patrón ligado al cromosoma X (distrofia de Duchenne o Becker), autosómico dominante (distrofia muscular de miembros y cintura de tipo 1) o autosó-

CUADRO 456-3 Ejemplos seleccionados de heterogeneidad de *locus* y de heterogeneidad de fenotipo

Heterogeneidad de fenotipo

GEN, PROTEÍNA	FENOTIPO	HERENCIA	OMIM
LMNA, Lamin A/C	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	AD	181350
	Lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan	AD	151660
	Progeria de Hutchinson-Gilford	AD	176670
	Síndrome de Werner atípico	AD	150330
	Miocardiopatía dilatada	AD	115200
	Fibrilación auricular de inicio temprano	AD	607554
	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AR)	AR	604929
	Distrofia muscular de cinturas escapular y pélvica tipo 1B	AR	159001
	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1	AR	605588
KRAS	Síndrome de Noonan	AD	163950
	Síndrome cardiofaciocutáneo	AD	115150

Heterogeneidad del *locus*

FENOTIPO	GEN	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	PROTEÍNA
Miocardiopatía hipertrófica familiar	*MYH7*	14q12	Cadena pesada β de miosina
Genes que codifican las proteínas sarcoméricas	*TNNT2*	1q2	Troponina-T2
	TPM1	15q22.1	Tropomiosina α
			Unión a miosina
	MYBPC3	11p11q	Proteína C
	TNNI3	19q13.4	Troponina 1
	MYL2	12q23-24.3	Cadena ligera 2 de miosina
	MYL3	3p	Cadena ligera 3 de miosina
	TTN	2q24.3	Titina cardiaca
	ACTC	15q11	Actina α cardiaca
	MYH6	14q1	Cadena pesada α de miosina
	MYLK2	20q13.3	Cinasa de péptido ligero de miosina
	CAV3	3p25	Caveolina 3
Genes que codifican proteínas no sarcoméricas	*MTT1*	Mitocondrial	Isoleucina de tRNA
	MTTG	Mitocondrial	Glicina de tRNA
	PRKAG2	7q35-q36	Subunidad de proteína cinasa γ2 activada por AMP
	DMPK	19q13.2-13.3	Proteína cinasa de miotonina (distrofia miotónica)
	FRDA	9q13	Frataxina (ataxia de Friedreich)
Enfermedad poliquística renal	*PKD1*	16p13.3-13.12	Policistina 1 (AD)
	PKD2	4q21.-23	Policistina 2 (AD)
	PKHD1	6p21.1-p12	Fibrocistina (AR)
Síndrome de Noonan	*PTPN11*	12q24.1	Fosfatasa 2c de proteína-tirosina
	KRAS	12p12.1	KRAS

mico recesivo (distrofia muscular de miembros y cintura de tipo 2) **(cap. 441)**. La causa más común de distrofia muscular consiste en mutaciones del gen *DMD* ligado al cromosoma X, que codifica la distrofina. Este rasgo refleja el gran tamaño del gen, así como el hecho de que el fenotipo se exprese en los varones hemicigotos porque sólo poseen una copia del cromosoma X. La distrofina forma parte de un amplio grupo de proteínas que conforman el citoesqueleto asociado a la membrana en el músculo. Las mutaciones de algunos componentes de este complejo proteínico también provocan síndromes de distrofia muscular. Aunque los rasgos fenotípicos de algunos de estos trastornos están muy diferenciados, el espectro fenotípico provocado por las mutaciones de los distintos genes se solapa, dando lugar a una heterogeneidad no alélica. Cabe destacar que las mutaciones de la distrofina también inducen heterogeneidad alélica. Por ejemplo, las mutaciones del gen *DMD* determinan la aparición de la distrofia muscular de Duchenne o de la distrofia muscular de Becker, de gravedad menor, dependiendo de la gravedad del defecto proteínico.

Es importante reconocer la presencia de la heterogeneidad no alélica por diversas razones: 1) la posibilidad de identificar los *loci* determinantes de la enfermedad en los estudios de ligamiento se reduce si se incluyen pacientes con fenotipos similares, pero trastornos genéticos distintos; 2) el análisis genético resulta más complicado, puesto que se necesita considerar varios genes diferentes junto con la posibilidad de que existan mutaciones diferentes en cada uno de los genes elegibles, y 3) se están obteniendo nuevos datos acerca de las formas de interacción entre los genes o las proteínas que arrojarán mucha más luz sobre la fisiología molecular.

Las *fenocopias* hacen referencia a las circunstancias en las que una enfermedad no genética simula un trastorno genético. Por ejemplo, las características de los síndromes neurológicos inducidos por toxinas, o por fármacos, se asemejan a las apreciadas en la enfermedad de Huntington, mientras que las causas vasculares de la demencia comparten rasgos fenotípicos con las formas familiares de la demencia de Alzheimer **(cap. 423)**. Como sucede en la heterogeneidad no alélica, la presencia de fenocopias tiene el potencial de confundir los estudios de ligamiento y los análisis genéticos. Los antecedentes personales de los enfermos y ciertas diferencias muy sutiles en el fenotipo aportan, a menudo, la clave para distinguir estos trastornos de otras condiciones genéticas relacionadas.

EXPRESIVIDAD VARIABLE Y PENETRANCIA INCOMPLETA Una misma mutación genética puede estar asociada con un espectro fenotípico en diferentes individuos afectados, lo que ilustra el fenómeno denominado *expresivi-*

dad variable. Puede tratarse de distintas manifestaciones de un desorden que afecta a diferentes órganos (p. ej., *multiple endocrine neoplasia* [MEN]), de la gravedad del trastorno (p. ej., fibrosis quística) o de la edad de inicio de la enfermedad (p. ej., demencia de Alzheimer). La MEN-1 ilustra algunas de estas características. En este síndrome tumoral autosómico dominante, los individuos afectados portan una mutación inactivadora de línea germinativa que se hereda en una forma autosómica dominante. Después de la inactivación somática del alelo alterno, pueden desarrollarse tumores de la glándula paratiroides, páncreas endocrino e hipófisis (cap. 381). No obstante, el patrón de los tumores de las distintas glándulas, la edad a la que aparecen y los tipos de hormonas producidas varían entre las personas afectadas, incluso dentro de una misma familia. En este ejemplo, la variabilidad fenotípica obedece, en parte, a la necesidad de que se produzca una segunda mutación en la copia normal del gen *MEN1* y, en parte, al amplio abanico de tipos celulares distintos que son susceptibles a los efectos de las mutaciones del gen *MEN1.* En parte, la expresión variable refleja la influencia de genes modificadores o del trasfondo genético sobre los efectos de una mutación concreta. En ocasiones se observa una expresión variable de una enfermedad genética incluso entre gemelos idénticos, que presentan la misma constitución genética.

Las interacciones con el ambiente también repercuten en el curso de una enfermedad. Por ejemplo, las manifestaciones y la gravedad de la hemocromatosis dependen de la ingestión de hierro **(cap. 407)** y la evolución de la fenilcetonuria varía según el consumo dietético de fenilalanina **(cap. 413)**. Existen otros trastornos metabólicos, como las hiperlipidemias y las porfirias, que también se incluyen en esta categoría. Por tanto, se conocen muchos mecanismos, como los efectos genéticos y las influencias ambientales, que justifican la expresividad variable. Reconocer esta variabilidad reviste una importancia esencial para el asesoramiento genético, ya que no siempre se puede pronosticar la evolución de una enfermedad, aun cuando se conoce la mutación.

El término *penetrancia* denota la proporción de individuos con genotipo mutante que expresa el fenotipo. Si lo expresan todos los portadores de una mutación, la penetrancia es completa, en tanto que es *incompleta* o *reducida* si algunas personas no tienen las características de ese fenotipo. Los cuadros dominantes de penetrancia incompleta se caracterizan por el salto generacional, de manera que son portadores sanos los que transmiten el gen mutante. Por ejemplo, la miocardiopatía obstructiva hipertrófica (HCM, *hypertrophic obstructive cardiomiopathy*) causada por mutaciones del gen de *proteína C que se une a miosina* es un trastorno dominante con manifestaciones clínicas solamente en un subgrupo de sujetos que portan la mutación **(cap. 254)**. Aun así, los individuos que tienen la mutación pero sin manifestaciones de la enfermedad, pueden transmitirla a generaciones siguientes. En muchos trastornos que comienzan después del nacimiento, la proporción de portadores génicos afectados varía con la edad. Por tanto, al describir la penetrancia es necesario especificar la edad. En trastornos como la enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica familiar, que aparecen en los últimos estadios de la vida, la tasa de penetrancia está influida por la edad a la que se practique la valoración clínica. El *sellado genómico* también puede modificar la penetrancia de una enfermedad. Por ejemplo, en los pacientes con osteodistrofia hereditaria de Albright las mutaciones de la subunidad Gsα (gen *GNAS1*) las expresan en clínica sólo los sujetos que heredan la mutación de la madre **(cap. 403)**.

FENOTIPOS INFLUIDOS POR EL SEXO Existen diversas mutaciones que no afectan del mismo modo a los varones y a las mujeres. En algunos casos, este hecho se explica porque el gen reside en los cromosomas sexuales X o Y (trastornos ligados al cromosoma X o al cromosoma Y). Como consecuencia, el fenotipo de los genes mutados y ligados al cromosoma X se expresará totalmente en los varones, pero de forma variable entre las mujeres heterocigotas, dependiendo del grado de inactivación del cromosoma X y de la función del gen. Por ejemplo, casi todas las mujeres heterocigotas portadoras de deficiencia del factor VIII (hemofilia A) están asintomáticas porque generan una cantidad suficiente de factor VIII que evita defectos de la coagulación **(cap. 112)**. En cambio, algunas mujeres heterocigotas para el defecto de depósito de lípidos ligado al cromosoma X, provocado por una deficiencia de la α-galactosidasa A (enfermedad de Fabry), experimentan manifestaciones leves de neuropatía dolorosa, así como otros rasgos de la enfermedad **(cap. 411)**. Sólo los varones poseen un cromosoma Y, por lo que las mutaciones de genes como *SRY*, que determina una reversión sexual varón-mujer, o *DAZ* (*deleted in azoospermia*), que induce anomalías en la espermatogénesis, afectan exclusivamente a los varones **(cap. 383)**.

Otras enfermedades se expresan de manera limitada al sexo debido a que la función del producto génico difiere en los varones y en las mujeres. Las mutaciones activadoras del receptor de la hormona luteinizante causan pubertad precoz dominante, sólo en los varones **(cap. 384)**. Este fenotipo se limita al sexo masculino, ya que la activación del receptor induce la síntesis de testosterona en los testículos, mientras que es funcionalmente silente en el ovario inmaduro. Las mutaciones inactivadoras bialélicas del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSH) provocan insuficiencia ovárica primaria en las mujeres porque los folículos no se desarrollan cuando falta la FSH. En cambio, los varones afectados presentan un fenotipo más sutil, dado que se preserva la producción de testosterona (lo que permite la maduración sexual) y la espermatogénesis sufre sólo una alteración parcial **(cap. 384)**. En la hiperplasia suprarrenal congénita, en su mayoría causada por deficiencia de 21-hidroxilasa, existe un defecto en la producción de cortisol, y la estimulación de la glándula suprarrenal por parte de la ACTH incrementa la síntesis de precursores androgénicos **(cap. 379)**. En las niñas, el aumento en las concentraciones de andrógenos ocasiona genitales ambiguos, que se reconocen en el momento del nacimiento. Por lo que se refiere a los niños, el diagnóstico se basa en la presencia de insuficiencia suprarrenal en el momento del nacimiento, ya que el incremento de las concentraciones suprarrenales de andrógenos no altera la diferenciación sexual; también puede diagnosticarse a lo largo de la infancia, por la aparición de pubertad precoz. La hemocromatosis es más frecuente en los varones que en las mujeres, al parecer por las diferencias en el consumo de hierro de la dieta y por las pérdidas asociadas a la menstruación y al embarazo en mujeres **(cap. 407)**.

Trastornos cromosómicos Los *trastornos cromosómicos* y las técnicas usadas para su caracterización se describieron con detalle en un capítulo de las ediciones anteriores de este libro. Los trastornos cromosómicos o citogenéticos son causados por aberraciones numéricas (aneuploidía) o estructurales (deleciones, duplicaciones, translocaciones, inversiones, cromosomas dicéntricos y anulares, translocaciones de Robertson) de los cromosomas. Ocurren en cerca del 1% de la población general, en 8% de los mortinatos y en cerca del 50% de los fetos abortados en forma espontánea. Las indicaciones para análisis cromosómicos citogenéticos y citogenómicos se resumen en el **cuadro 456-4**. Los *síndromes de genes contiguos* (p. ej. grandes deleciones que afectan a varios genes), resultan útiles para identificar la localización de nuevos genes causantes de enfermedades. El tamaño de las deleciones génicas varía en los distintos pacientes, por lo que una comparación sistémica de los fenotipos y de las localizaciones de los puntos de ruptura de las deleciones permite mapear la posición que ocupa un gen concreto dentro de la región genómica crítica.

Trastornos mendelianos monogénicos Las enfermedades monogénicas humanas se denominan a menudo *trastornos mendelianos*, porque obedecen a los principios de transmisión genética propuestos en los trabajos clásicos de Gregor Mendel. El catálogo OMIM, actualizado continuamente, incluye varios miles de esos trastornos y aporta datos sobre el fenotipo clínico, bases moleculares, variantes alélicas y modelos animales pertinentes (cuadro 456-1). El modo de herencia de un rasgo fenotípico determinado o de una enfermedad se establece mediante un análisis genea-

CUADRO 456-4 Indicaciones para análisis citogenético y citogenómico a lo largo de la vida

MOMENTO DE LA PRUEBA	INDICACIONES PARA LA PRUEBA
Prenatal	Edad materna avanzada
	Anormalidades en el ecograma
	Riesgo alto de trastorno genético en el tamiz sérico materno
Neonatal e infancia	Múltiples anomalías congénitas
	Discapacidad intelectual
	Autismo
	Retraso en el desarrollo
	Falta de progreso
	Talla baja
	Trastornos del desarrollo sexual
	Antecedente de alteración cromosómica familiar
	Cáncer
Adulto	Infertilidad
	Abortos recurrentes
	Cáncer familiar

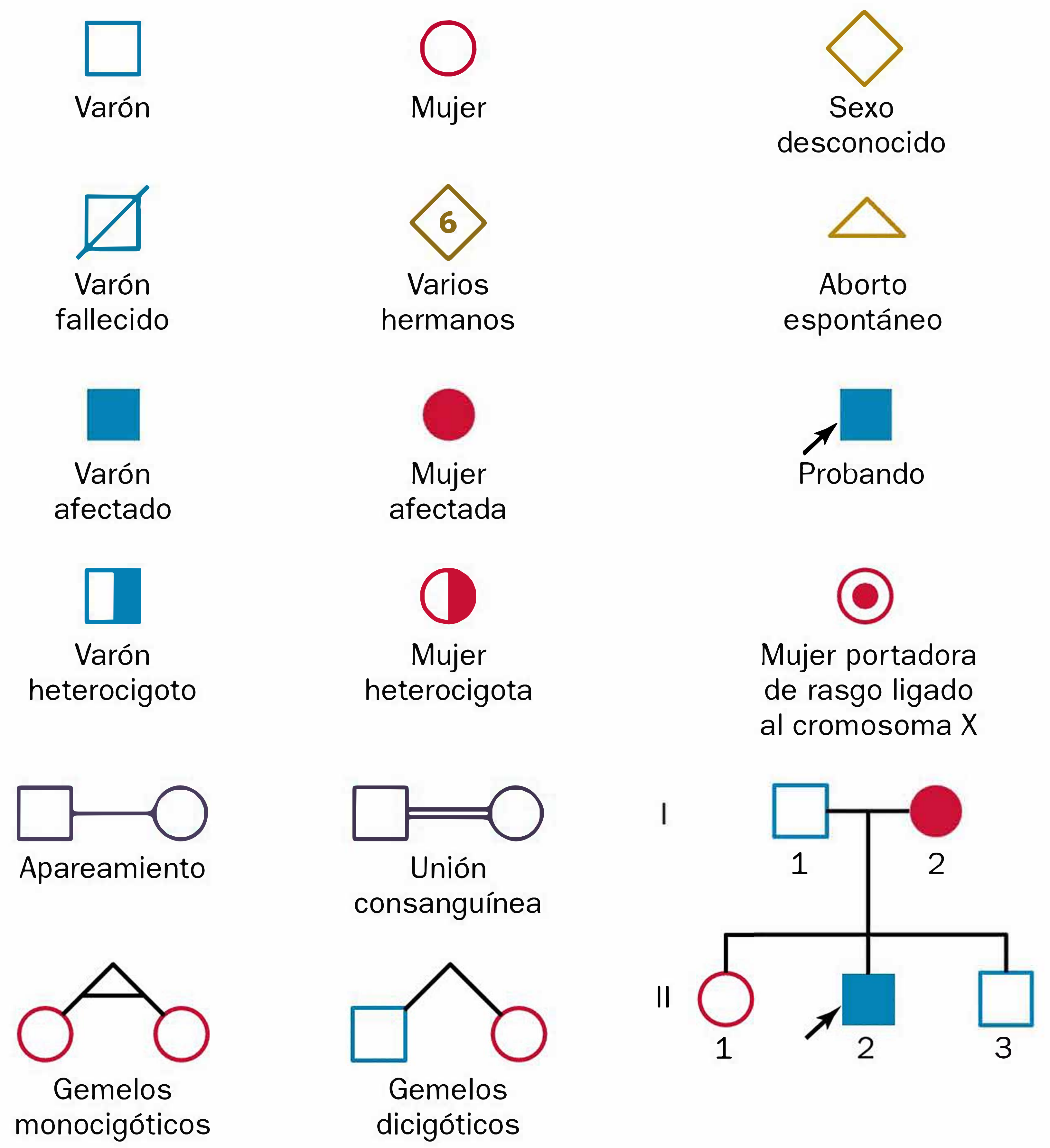


FIGURA 456-11 **Símbolos de uso común en las genealogías.**

lógico. Se registran todos los miembros de la familia (estén o no afectados) en una genealogía con ayuda de símbolos normalizados **(fig. 456-11)**. En la **figura 456-12** se ilustran los principios de la segregación alélica y de la transmisión de alelos de los padres a los hijos. Un alelo dominante (A) y un alelo recesivo (a) pueden mostrar tres modos de herencia mendeliana: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. Aproximadamente 65% de los trastornos monogénicos humanos tienen carácter autosómico dominante, 25% son autosómicos recesivos y 5% se encuentran ligados al cromosoma X. En la actualidad se cuenta con análisis genéticos para muchos de estos trastornos y desempeñan una función de importancia creciente en la medicina clínica **(cap. 457)**.

TRASTORNOS AUTOSÓMICOS DOMINANTES En los trastornos autosómicos dominantes, basta con la mutación de un solo alelo para provocar este tipo de enfermedades. A diferencia de lo que sucede con los trastornos recesivos, que poseen una patogenia relativamente sencilla por la pérdida de una función génica, los trastornos dominantes disponen de distintos mecanismos, muchos de los cuales son propios de la función de la vía genética correspondiente. Desde el punto de vista mecanicista, la mutación puede conferir una activación constitutiva (ganancia de función), ejercer un efecto negativo dominante o producir pérdida de función y haploinsuficiencia.

Por lo que se refiere a los trastornos autosómicos dominantes, resultan afectadas generaciones sucesivas y la enfermedad no aparece en la descendencia de las personas no afectadas. Los varones y las mujeres se afectan con la misma frecuencia ya que el gen defectuoso reside en uno de los 22 autosomas **(fig. 456-13*A*)**. Las mutaciones autosómicas dominantes alteran uno de los dos alelos de un *locus* determinado. Los alelos se segregan al azar durante la meiosis, por lo que la probabilidad de que un hijo resulte afectado es del 50%. Uno de los padres de las personas afectadas también lo está, salvo que se trate de una mutación espontánea de la línea germinal. Los hijos con un genotipo normal no transmiten la enfermedad. Las manifestaciones clínicas de los trastornos autosómicos dominantes varían debido a las diferencias de penetrancia o expresividad (véase antes en el presente capítulo). Como consecuencia de estas variaciones, a veces es muy difícil identificar el modelo de herencia.

No obstante, cabe destacar que algunas personas adquieren un gen mutado del padre o de la madre, pese a no estar afectados. La aparición de mutaciones germinales espontáneas o *de novo* es más frecuente durante las últimas divisiones celulares de la gametogénesis, lo que explica por qué los hermanos casi nunca se afectan. Como se señaló con anterioridad, las mutaciones germinales espontáneas se dan con mayor frecuencia en padres (no madres) de edad avanzada. Por ejemplo, el promedio de edad de los padres (no madres) con mutaciones espontáneas de la línea germinal que provocan el síndrome de Marfan es de alrededor de 37 años, mientras que los padres que transmiten por herencia la enfermedad tienen una edad promedio de 30 años.

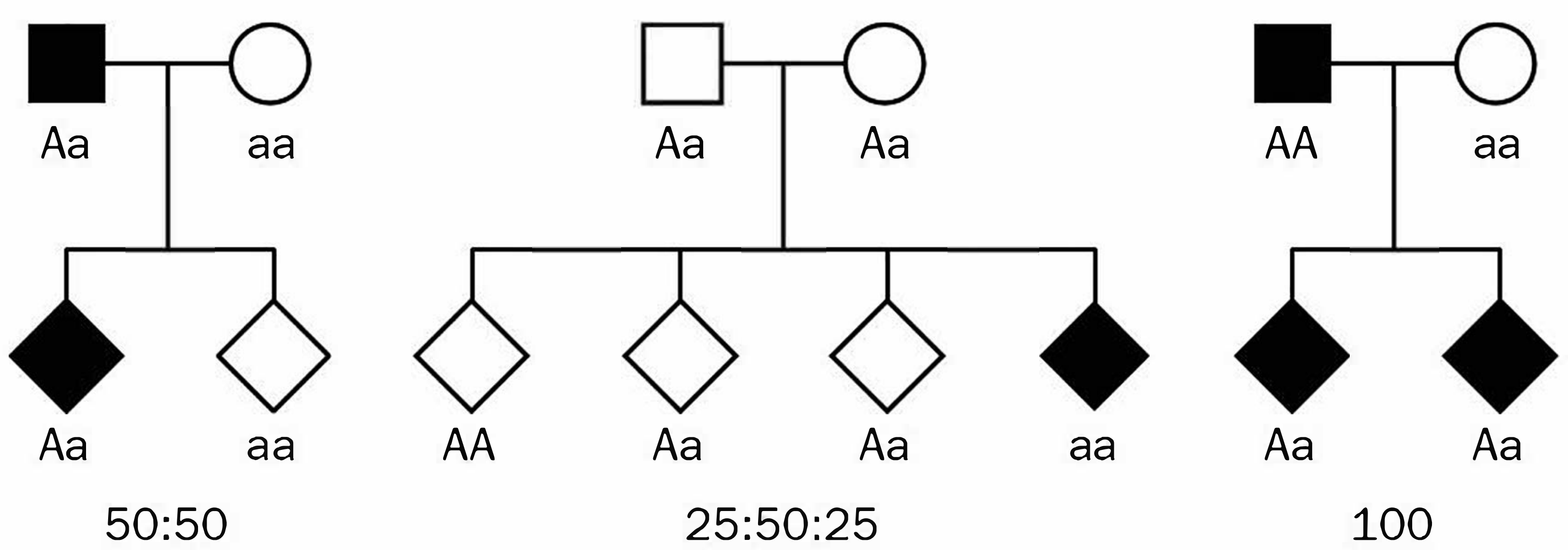


FIGURA 456-12 **Segregación alélica.** Segregación de los genotipos en la descendencia de padres con un alelo dominante (A) y un alelo recesivo (a). La distribución de los alelos parentales en su descendencia depende de la combinación presente en los padres. Símbolos oscuros = individuos afectados.

TRASTORNOS AUTOSÓMICOS RECESIVOS En los trastornos recesivos, los alelos mutados causan pérdida completa o parcial de la función. A menudo afectan a enzimas de las vías metabólicas, a receptores o a proteínas de las cascadas de señalización. En las enfermedades autosómicas recesivas, el individuo afectado, que puede ser de cualquier sexo, es homocigoto o heterocigoto compuesto para un defecto monogénico. Salvo algunas excepciones importantes, las enfermedades autosómicas recesivas son raras y a

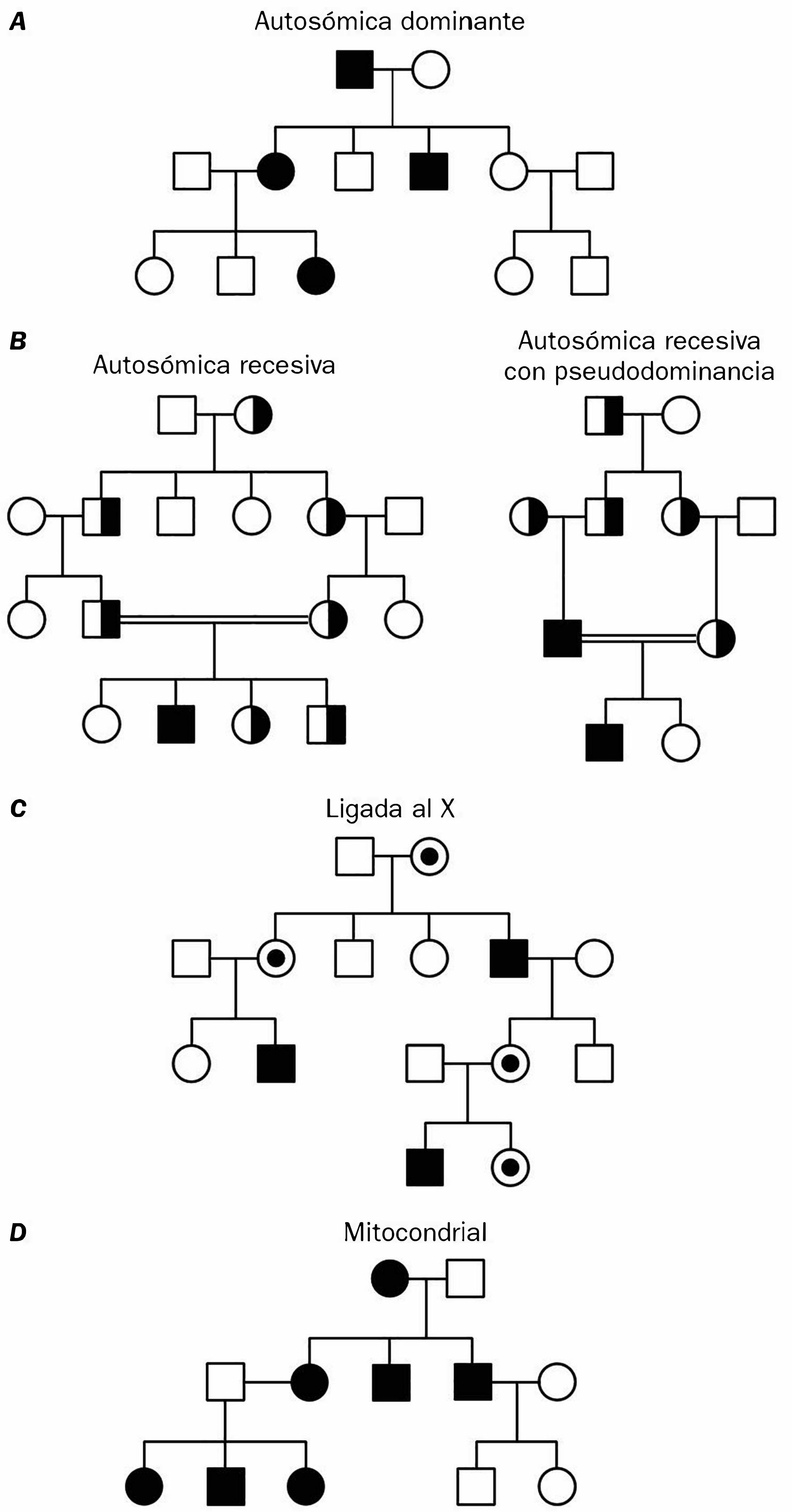


FIGURA 456-13 **Herencia dominante (*A*)**, recesiva (***B***), ligada al cromosoma X (***C***) y mitocondrial (matrilineal) (***D***).

menudo se dan en casos de consanguinidad parental. La frecuencia relativamente alta de algunos trastornos recesivos, como la anemia drepanocítica, la fibrosis quística y la talasemia se explica parcialmente por la ventaja biológica selectiva que representa el estado heterocigótico (véase más adelante). Aunque los portadores heterocigóticos de un alelo defectuoso por lo general son clínicamente normales, pueden presentar diferencias sutiles en el fenotipo que sólo es aparente mediante análisis más precisos o si concurren determinados efectos ambientales. Por ejemplo, en la anemia drepanocítica, los heterocigotos suelen encontrarse asintomáticos; no obstante, también se registran crisis drepanocíticas entre los heterocigotos que sufren deshidratación o disminución de la presión de oxígeno **(cap. 94)**.

En la mayor parte de los casos, un individuo afectado es la descendencia de padres heterocigotos. En esta situación, existe una posibilidad de 25% de que los hijos presenten un genotipo normal, una probabilidad de 50% de heterocigosidad y un riesgo de 25% de homocigosidad para los alelos recesivos **(figs.** 456-10, **456-13*B*)**. Cuando uno de los padres es heterocigótico no afectado y el otro, homocigótico afectado, la probabilidad de enfermedad para cada hijo aumenta hasta un 50%. En tales casos, el análisis genealógico simula un modo de herencia autosómico dominante (*pseudodominancia*). A diferencia de lo que ocurre en los trastornos autosómicos dominantes, casi nunca se manifiestan mutaciones espontáneas de los alelos recesivos, ya que suelen desembocar en un estado de portador asintomático.

TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA X Los varones sólo poseen un cromosoma X; por tanto, las hijas siempre heredan el cromosoma X del padre además de uno de los dos cromosomas X de la madre. En cambio, los hijos heredan el cromosoma Y del padre y uno de los cromosomas X maternos. Así, los rasgos característicos de la herencia ligada al cromosoma X consisten en: 1) la ausencia de transmisión de padre a hijo varón y 2) todas las hijas de un varón afectado son portadoras obligadas del alelo mutante **(fig. 456-13*C*)**. El riesgo de desarrollar la enfermedad derivado de la presencia de un gen mutante en el cromosoma X difiere en ambos sexos. Dado que los varones poseen un solo cromosoma X, son hemicigóticos para el alelo mutante; por ello, presentan más probabilidades de manifestar el fenotipo mutante, con independencia del carácter dominante o recesivo de la mutación. Una mujer puede ser heterocigótica u homocigótica para el alelo mutante que, a su vez, puede ser dominante o recesivo. Los términos *dominante ligado al cromosoma X* o *recesivo ligado al cromosoma X* se aplican, por tanto, sólo a la expresión del fenotipo mutante en mujeres; asimismo, la expresión de los genes del cromosoma X depende de la inactivación de este cromosoma.

TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA Y El cromosoma Y tiene un número relativamente pequeño de genes. Uno de tales genes, el factor determinante de la región sexual en el cromosoma Y (SRY, *sex-region determining Y factor*), que codifica el factor determinante testicular (TDF, *testis-determining factor*), es crucial para el desarrollo normal del varón. De manera habitual pocas veces hay intercambio de secuencias entre los cromosomas Y y X. La región *SRY* es adyacente a la región pseudoautosómica, segmento en los cromosomas X y Y con un alto grado de homología. La región *SRY* a veces es asiento de entrecruzamiento, con la punta distal del cromosoma X durante la meiosis en el varón. Las translocaciones determinan el nacimiento de mujeres XY cuyo cromosoma Y carece del gen *SRY* o de varones XX que albergan el gen *SRY* en uno de los cromosomas X **(cap. 383)**. Las mutaciones puntuales del gen *SRY* originan a veces un genotipo XY y un fenotipo femenino incompleto. La mayor parte de las mutaciones son espontáneas. Los varones con oligospermia/azoospermia presentan, a menudo, microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y que afectan a uno o a varios genes del factor de azoospermia (*azoospermia factor*, AZF).

Excepciones a los patrones de herencia simple mendeliana •

DESÓRDENES MITOCONDRIALES Se llama herencia mendeliana a la transmisión de genes codificados por DNA contenido en los cromosomas nucleares. Además, cada mitocondria contiene varias copias de un cromosoma pequeño circular **(cap. 472)**. El DNA mitocondrial (mtDNA) tiene aproximadamente 16.5 kb y codifica los RNA de transferencia y ribosomales, además de 13 proteínas que son componentes de la cadena respiratoria que interviene en la fosforilación oxidativa y en la generación de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). El genoma mitocóndrico no se recombina y se hereda por la línea materna, porque el espermatozoide no aporta en grado importante componentes citoplásmicos al cigoto. Una región no codificadora del cromosoma mitocondrial, denominada asa D, es altamente polimórfica. Dicha propiedad, aunada a la ausencia de recombinación de mtDNA, la convierte en un instrumento muy útil para estudios que intentan dilucidar la migración y la evolución humana, y halla uso también en medicina forense en algunas aplicaciones específicas.

Los trastornos mitocondriales hereditarios se transmiten de manera matrilineal: todos los hijos de una madre afectada heredarán la enfermedad, pero no la transmitirá el padre afectado a su descendencia **(fig. 456-13*D*)**. Las alteraciones en el mtDNA que afectan a las enzimas necesarias para la fosforilación oxidativa propician la disminución del aporte de ATP, la generación de radicales libres y la inducción de apoptosis. En el ser humano se han identificado algunos trastornos sindrómicos provenientes de mutaciones en el genoma mitocondrial, que afectan tanto a los genes de tRNA como a los genes que codifican proteínas. El espectro clínico amplio suele incluir (cardio) miopatías y encefalopatías, dada la alta dependencia de estos tejidos de la fosforilación oxidativa. La edad de inicio y la evolución clínica son muy variables, por mecanismos poco comunes de transmisión del mtDNA que se replica de manera independiente del DNA nuclear. En la replicación celular la proporción de mitocondrias naturales y mutantes puede cambiar entre células y tejidos diferentes. La heterogeneidad resultante en la proporción de las mitocondrias con mutación y sin ella se denomina *heteroplasmia* y es el fenómeno que explica la variabilidad fenotípica característica de las enfermedades de origen mitocondrial.

Se piensa que las mutaciones somáticas adquiridas en la mitocondria intervienen en algunos trastornos degenerativos que dependen de la edad y que afectan de manera predominante al músculo y a los sistemas nerviosos periférico y central (como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson). Es una tarea difícil definir y corroborar que una alteración de mtDNA sea la causa de un fenotipo clínico, dado el alto grado de polimorfismo en mtDNA y la variabilidad fenotípica que caracteriza a estos trastornos. Algunos fármacos pudieran influir en la mitocondria o en su función. Por ejemplo, la administración de azidotimidina (AZT), un compuesto antirretroviral, causa una miopatía mitocondrial adquirida a través de la depleción del mtDNA muscular.

MOSAICISMO Define la presencia de dos o más líneas celulares genéticamente distintas en los tejidos de una persona. Lo causa una mutación que aparece durante el desarrollo embrionario, fetal o extrauterino. La fase del desarrollo durante la que surge la mutación determina la afectación de las células germinales, de las somáticas, o de ambas. El mosaicismo cromosómico es el resultado de la no disyunción en las divisiones mitóticas tempranas del embrión, lo que explica la persistencia de más de una línea celular, como lo ilustran algunas pacientes con el síndrome de Turner **(cap. 383)**. El mosaicismo somático se caracteriza por una distribución en parche de las células somáticas con alteraciones genéticas. El síndrome de McCune-Albright, por ejemplo, es ocasionado por mutaciones activadoras de la subunidad α de la proteína G estimuladora (Gsα, *stimulatory G protein α*) que aparecen en las primeras fases del desarrollo **(cap. 403)**. El fenotipo clínico varía según la distribución de la mutación en los tejidos; las manifestaciones comprenden quistes ováricos que secretan esteroides sexuales y causan pubertad precoz, displasia fibrosa poliostótica, pigmentación cutánea de color café con leche, adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento y nódulos tiroideos hipersecretantes autónomos.

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X, SELLADO GENÓMICO Y DISOMÍA UNIPARENTAL Según los principios mendelianos tradicionales, el origen parental de un gen mutante es irrelevante para la expresión del fenotipo. No obstante, existen ciertas excepciones a esta regla. La *inactivación del cromosoma X* previene la expresión de la mayor parte de los genes de uno de los dos cromosomas X en cada célula de una mujer. La inactivación génica a través de impronta genómica ocurre en regiones cromosómicas selectas de autosomas y ocasiona la expresión preferencial hereditaria de uno de los alelos de los padres. Esto es de importancia fisiopatológica en desórdenes donde la transmisión de la enfermedad es dependiente del sexo del progenitor transmisor y, por tanto, desempeña una función crítica para la expresión de algunos trastornos genéticos. Dos ejemplos clásicos son el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman. El primero se caracteriza por disminución de la actividad fetal, obesidad, hipotonía, retraso mental, talla baja e hipogonadismo hipogonadotrópico. Las deleciones de la copia paterna del *locus* de Prader-Willi situado en el brazo corto del cromosoma 15 causan un síndrome de genes contiguos que abarca copias paternas perdidas de los genes de *necdina* y *SNRPN*, entre otros. A diferencia de ellos, las personas con el síndrome de Angelman, caracterizado por retraso mental, convulsiones, ataxia e hipotonía, tienen deleciones que incluyen la copia materna de dicha región en el cromosoma 15. Los dos síndromes comentados también pueden ser consecuencia de *disomía uniparental.* En ese caso, los síndromes no son causados por deleciones en el cromosoma 15, sino por la herencia de dos cromosomas maternos (síndrome de Prader-Willi) o dos cromosomas paternos (síndrome de Angelman). Por último, la

diferenciación de los dos fenotipos puede ser causada por un defecto en la impronta que afecta el restablecimiento de la impronta durante el desarrollo del cigoto (el defecto paterno ocasiona síndrome de Prader-Willi; el defecto materno ocasiona síndrome de Angelman).

El sellado genómico y el fenómeno relacionado de la exclusión alélica quizá sean más frecuentes de lo que parece, ya que examinar los niveles de expresión de mRNA procedentes de los alelos maternos y paternos en tejidos específicos o en células aisladas resulta complicado. El sellado genómico, o disomía uniparental, interviene en la patogenia de otros trastornos y neoplasias malignas. Por ejemplo, la mola hidatidiforme contiene un número normal de cromosomas diploides, aunque todos de origen paterno. En los teratomas ováricos se da la situación contraria con 46 cromosomas de origen materno. La expresión con sellado genómico del gen para el factor II de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor II*, IGF-II) contribuye a la patogenia del síndrome de Beckwith-Wiedemann (*Beckwith-Wiedemann syndrome*, BWS) que predispone a la aparición de cáncer. Estos niños presentan sobrecrecimiento somático con diversas organomegalias y hemihipertrofia y corren mayor riesgo de padecer tumores embrionarios como el tumor de Wilms. De ordinario, sólo la copia del gen *IGF-II* derivada del padre se encuentra activa, mientras que la copia materna permanece inactiva. La impronta del gen *IGF-II* está regulada por el gen *H19*, que codifica un transcrito de RNA que no se traduce en proteína. La interrupción o la ausencia de metilación de *H19* culmina con una impronta relajada de *IGF-II* y de la expresión de ambos alelos. Las alteraciones del epigenoma a través de metilación de DNA con ganancia y pérdida, así como la alteración de las modificaciones de las histonas, desempeñan funciones importantes en la patogenia de los cánceres.

MUTACIONES SOMÁTICAS El cáncer se puede considerar como una enfermedad genética a nivel celular (cap. 67). Las neoplasias tienen origen monoclonal, lo cual denota que surgieron de una célula precursora única, en que hubo una o varias mutaciones en los genes que controlan su crecimiento (proliferación o apoptosis), su diferenciación o ambas. Esas mutaciones somáticas adquiridas se circunscriben al tumor y sus metástasis y no se detectan en el tejido normal vecino. Las alteraciones moleculares incluyen mutaciones dominantes de ganancia de función en los oncogenes, otras de tipo recesivo con pérdida de función en los genes supresores de tumor y en los que reparan DNA, en la amplificación génica y los reordenamientos cromosómicos. En raras ocasiones basta una sola mutación en algunos genes para convertir en célula maligna a una célula normal. No obstante, en la mayor parte de los tipos de cáncer el desarrollo de un fenotipo maligno necesita de varias alteraciones genéticas para que una célula normal evolucione poco a poco hasta transformarse en cancerosa (fenómeno denominado *carcinogénesis multipaso*). Los análisis de genoma completo de distintos tipo de cáncer mediante secuenciación profunda, muestran con frecuencia reordenamientos somáticos que ocasionan la fusión de genes y mutaciones en múltiples genes (fig. 456-14). Los análisis de secuencia amplios proporcionan información adicional sobre la heterogeneidad genética en los cánceres; éstos incluyen heterogeneidad intratumoral en las células de los tumores primarios, heterogeneidad intermetastásica e intrametastásica y diferencias entre los pacientes. Estos análisis apoyan aún más la noción de que el cáncer es un proceso continuo de evolución clonal en el cuadro de rondas sucesivas de selección clonal en el tumor primario y en las lesiones metastásicas que ocasiona diversas alteraciones genéticas y epigenéticas que requieren tratamientos dirigidos (personalizados) (medicina de precisión). La heterogeneidad de las mutaciones en los tumores también puede ocasionar resistencia a los tratamientos dirigidos, porque las células con mutaciones que son resistentes al tratamiento, incluso si son una parte menor de la población tumoral, serán elegidas como las células más sensibles y son destruidas. Muchos de los tumores en seres humanos expresan la telomerasa, enzima formada de una proteína y de un componente de RNA, que agrega repeticiones teloméricas a los extremos de los cromosomas durante la replicación. Este mecanismo impide el acortamiento de los telómeros, que se encuentra asociado con senescencia en células normales y también se vincula con una mayor capacidad de replicación en células cancerosas. Los inhibidores de telomerasa pudieran constituir una nueva estrategia para tratar cánceres avanzados de seres humanos.

En muchos síndromes neoplásicos hay una *predisposición* hereditaria a la formación de tumores. En los casos en cuestión, se hereda una mutación de la línea germinal por un mecanismo autosómico dominante que inactiva un alelo de un gen supresor tumoral autosómico. Si por una mutación somática o por silenciamiento epigenético en una célula particular se inactiva el segundo alelo, ello ocasionará la proliferación neoplásica (modelo del doble golpe o *two-hit model* de Knudson). Por tanto, el alelo defectuoso en la línea germinativa es transmitido de manera dominante, aunque la carcinogénesis es consecuencia de la pérdida bialélica del gen supresor tumoral en un tejido afectado. El ejemplo clásico que ilustra el fenómeno es el retinoblastoma que a veces se produce como una neoplasia esporádica o como neoplasia hereditaria. En el retinoblastoma esporádico, las dos copias del gen de retinoblastoma (*RB*) quedan inactivadas por dos eventos somáticos. En el retinoblastoma hereditario un alelo *RB* mutado o eliminado es heredado de manera autosómica dominante, mientras que el segundo alelo es inactivado por una mutación somática ulterior. Este modelo del doble golpe es válido en otros síndromes de cánceres hereditarios, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (cap. 381) y la neu-

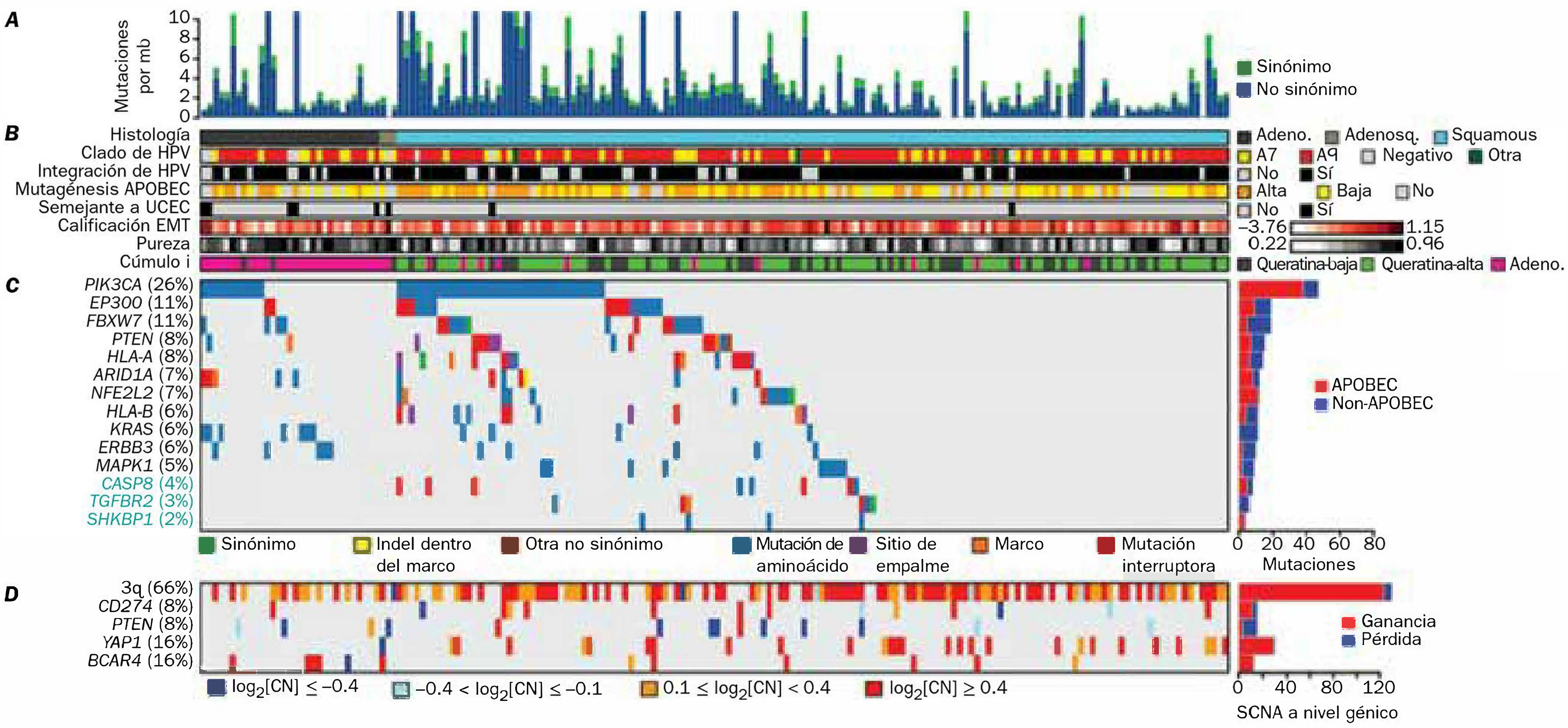


FIGURA 456-14 Alteraciones somáticas en el cáncer cervicouterino. ***A,*** muestras de carcinoma cervicouterino ordenadas por histología y frecuencia de mutación. ***B,*** características de la plataforma clínica y molecular. ***C,*** genes con mutación significativa (SMG). ***D,*** algunas alteraciones en el número de copias somáticas. Los SMG se ordenan por frecuencia general de mutación y se codifican por color según el tipo de mutación. Adeno, adenocarcinomas; Adenosq, cánceres adenoepidermoides; CN, número de copia; SCNA, alteraciones en el número de copias somáticas; Squamous, carcinomas epidermoides. *(Tomada de The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. Nature 543:378-384, 2017. Reproducido con permiso de Creative Commons CC-BY (CC BY 4.0).)*

CUADRO 456-5 Trastornos seleccionados por repeticiones de trinucleótidos

ENFERMEDAD	*LOCUS*	REPETIDO	LONGITUD DEL TRIPLETE (NORMAL/ENFERMEDAD)	HERENCIA	PRODUCTO GÉNICO
Atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X (SBMA)	Xq11-q12	CAG	11-34/40-62	XR	Receptor de andrógenos
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXA)	Xq27.3	CGG	6-50/200-300	XR	Proteína FMR-1
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXE)	Xq28	GCC	6-25/>200	XR	Proteína FMR-2
Distrofia miotónica (DM)	19q13.2-q13.3	CTG	5-30/200-1 000	AD, penetrancia variable	Proteína cinasa de la miotonina
Enfermedad de Huntington (HD)	4p16.3	CAG	6-34/37-180	AD	Huntingtina
Ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1)	6p21.3-21.2	CAG	6-39/40-88	AD	Ataxina 1
Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2)	12q24.1	CAG	15-31/34-400	AD	Ataxina 2
Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3); enfermedad de Machado Joseph (MD)	14q21	CAG	13-36/55-86	AD	Ataxina 3
Ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6, CACNAIA)	19p13.1-13.2	CAG	4-16/20-33	AD	Conducto del calcio tipo L alfa 1A dependiente de voltaje
Ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA7)	3p21.1-p12	CAG	4-19/37 a >300	AD	Ataxina 7
Ataxia espinocerebelosa tipo 12 (SCA12)	5q31	CAG	6-26/66-78	AD	Proteína fosfatasa 2A
Atrofia dentorrubropalidoluisiana (DRPLA)	12p	CAG	7-23/49-75	AD	Atrofina 1
Ataxia de Friedreich (FRDA1)	9q13-21	GAA	7-22/200-900	AR	Frataxina

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XR, recesivo, ligado al cromosoma X.

rofibromatosis de tipo 2 **(cap. 86)**. En contraste, en el síndrome MEN2 autosómico dominante, la predisposición al desarrollo de tumores en varios órganos se debe a una mutación con ganancia de función en un solo alelo del gen *RET* **(cap. 381)**.

DESÓRDENES POR EXPANSIÓN DE REPETICIONES DE NUCLEÓTIDOS Diversas enfermedades se asocian con un incremento en el número de repeticiones de nucleótidos por encima de un umbral determinado **(cuadro 456-5)**. Las repeticiones se localizan a veces en la región codificadora de los genes, como sucede en la enfermedad de Huntington o en la forma ligada al cromosoma X de la atrofia muscular espinobulbar ([SBMA, *spinal and bulbar muscular atrophy*] síndrome de Kennedy). En otros casos, las repeticiones probablemente alteran las secuencias génicas reguladoras. Si se produce una expansión, el fragmento de DNA se desestabiliza y tiende a expandirse aún más durante la división celular. La longitud de los nucleótidos repetidos con frecuencia se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Cuando la longitud de la repetición se incrementa de una generación a la siguiente, las manifestaciones de la enfermedad se agravan o suceden a una edad más temprana; este fenómeno recibe el nombre de *anticipación.* Por ejemplo, en la enfermedad de Huntington existe una correlación entre la edad de inicio y la longitud de la expansión del triplete codón **(cap. 417)**. También se ha documentado la presencia de anticipación en otras enfermedades provocadas por mutaciones dinámicas en repeticiones de trinucleótidos (cuadro 456-5). El número de repeticiones puede variar de manera tejido específica. En la distrofia miotónica, la repetición CTG puede ser 10 veces mayor en el tejido muscular que en los linfocitos **(cap. 441)**.

Trastornos genéticos complejos La expresión de muchas enfermedades frecuentes como la enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, asma, cuadros psiquiátricos y algunos cánceres, depende de una combinación de herencia genética, factores ambientales y modo de vida. Un rasgo se llama *poligénico*, si múltiples genes contribuyen al fenotipo, o *multifactorial* si se supone que interactúan múltiples genes con factores ambientales. Los modelos genéticos de estos rasgos complejos deben tomar en consideración la heterogeneidad genética y las interacciones con otros genes y con el ambiente. Los rasgos genéticos complejos pueden estar influidos por genes modificadores no ligados con el gen principal que interviene en la patogenia del rasgo. Este tipo de interacción gen-gen o *epistasis* interviene de manera importante en los rasgos poligénicos que requieren la presencia simultánea de variaciones en múltiples genes, para originar un fenotipo patológico.

La diabetes mellitus tipo 2 es un paradigma para estudiar un trastorno multifactorial, porque en su patogenia hay interrelación muy estrecha de factores genéticos, nutricionales y del modo de vida **(cuadro 456-6) (cap. 396)**. La identificación de las variaciones genéticas y de los factores ambientales que predisponen a la aparición de una enfermedad o protegen contra ella, es esencial para predecir el riesgo de la enfermedad, diseñar estrategias preventivas y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. El estudio de enfermedades monogénicas poco comunes puede aportar datos de algunos de los mecanismos genéticos y moleculares que son importantes en la patogenia de enfermedades complejas. Por ejemplo, la identificación de los genes que causan formas monogénicas de diabetes mellitus neonatal permanente o diabetes de inicio en la madurez, que se definen como *genes elegibles* en la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (cuadros 456-2 y 456-6). Los escaneos del genoma han identificado diversos genes y *loci* que pudieran estar asociados con la susceptibilidad para desarrollar diabetes mellitus en ciertas poblaciones **(fig. 456-16)**. Los intentos de identificar los genes de susceptibilidad obligan a contar con muestras de tamaño muy grande y los resultados positivos pueden depender de las etnias, criterios de selección y de análisis estadísticos. Los estudios de asociación, que analizan la influencia potencial de los haplotipos SNP y de los SNP (biológicamente funcionales) en un fenotipo particular, proporcionan información nueva sobre los genes que participan en la patogenia de estas enfermedades comunes. Las variantes más grandes [(micro)deleciones, duplicaciones e inversiones] presentes en las poblaciones humanas, también contribuyen a la patogenia de las enfermedades complejas, pero su contribución se comprende poco.

Estudios de ligamiento y asociación Existen dos estrategias principales para mapear genes que ocasionan o incrementan la susceptibilidad para que surja alguna enfermedad en seres humanos: 1) se puede hacer el ligamiento clásico en base a un modelo genético conocido o, si se desconoce tal modelo, estudiando parejas de familiares afectados; o 2) los genes de enfermedad pueden ser mapeados mediante estudios de asociación alélica **(cuadro 456-7)**.

LIGAMIENTO GENÉTICO Este término alude al hecho de que los genes se encuentran físicamente conectados, o ligados entre sí a lo largo de los cromosomas. Existen dos principios fundamentales para comprender el concepto de ligamiento: 1) cuando dos genes se encuentran cerca en un cromosoma se transmiten por lo general juntos, a menos que un evento de recombinación los separe (fig. 456-6), y 2) la probabilidad de que se produzca un entrecruzamiento, o un evento de recombinación, entre dos genes ligados es proporcional a la distancia que los separa. Así, los genes que se encuentran muy separados son más propensos a experimentar un evento de recombinación que los que se encuentran muy juntos. Es posible utilizar la detección de *loci* cromosómicos que se segregan con una enfermedad, por ligamiento, para identificar al gen responsable de la enfermedad (*clonación posicional*) y así predecir la probabilidad de transmitir el gen patógeno, durante el asesoramiento genético.

Los polimorfismos son esenciales para los estudios de ligamiento porque permiten diferenciar entre los cromosomas de origen materno y los de origen paterno que heredó una persona. Cerca de uno de cada 1 000 pares de bases varía de una persona a otra. A pesar de que tal variación

CUADRO 456-6 Genes y *loci* involucrados en formas monogénicas y poligénicas de diabetes

TRASTORNO	GENES O *LOCI* DE SUSCEPTIBILIDAD	UBICACIÓN CROMOSÓMICA	CROMOSÓMICA
Diabetes mellitus monogénica neonatal permanente	*KCNJ11* (rectificación de los conductos del potasio Kir6.2)	11p15.1	AD
	GCK (glucocinasa)	7p15-p13	AR
	INS (insulina)	11p15.5	AR, hiperproinsulinemia
	ABCC8 (miembro 8, subfamilia c del casete de unión a ATP; receptor de sulfonilurea)	11p15.1	AD o AR
	GLIS3 (proteína 3 de la familia de dedo de zinc GLIS)	9p24.2	AR, diabetes, hipotiroidismo congénito
Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY): formas monogénicas de diabetes mellitus			
MODY 1	*HNF4α* (factor nuclear 4α de los hepatocitos)	20q12-q13.1	Herencia AD
MODY 2	*GCK* (glucocinasa)	7p15-p13	
MODY 3	*HNF1α* (factor nuclear 1α de los hepatocitos)	12q24.2	
MODY 4	*IPF1* (sustrato del receptor de insulina)	13q12.1	
MODY 5 (quistes renales, diabetes)	*HNF1β* (factor nuclear 1β de los hepatocitos)	17cen-q21.3	
MODY 6	*NeuroD1* (factor 1 de diferenciación neurógena)	2q32	
MODY 7	*KLF1* (factor 1 similar a Kruppel)	19p13.13-p13.12	
MODY 8	*CEL* (carboxil éster lipasa)	9q34.3	
MODY 9	*PAX4* (factor de transcripción 4 de caja pareada)	7q32	
MODY 10	*INS* (insulina)	11p15.5	
MODY 11	*BLK* (tirosina cinasa específica de los linfocitos B)	8p23-p22	
Diabetes mellitus tipo 2; *loci* y genes ligados o asociados con susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2	Genes y *loci* identificados por estudios de ligamiento/asociación		Fuertemente influidos por la dieta, consumo de energía, obesidad
	PPARG, KCNJ11/ABCC8, TCF7L2, HNF1B, WFS1, SLC30A8, FTO, HHEX, IGF2BP2, CDKN2A/B, CDKAL1, TSPAN8, ADAMTs9, CDC123/CAMK1D, JAZF1, NOTCH2, THADA, KCNQ1, DUSP8, MTNR1B, IRS1, SPRY2, SRR, ZFAND6, GCK, KLF14, TP53INP1, PROX1, PRC1, BCL11A, ZBED3, RBMS1, HNF1A, DGKB/TMEM195, CCND2, C2CD4A/C2CD4B, PTPRD, ARAP1/CENTD2, HMGA2, TLE4/CHCHD9, ADCY5, UBE2E2, DUSP9, GCKR, COBLL1/GRB14, HMG20A, VPS26A, ST6GAL1, AP3S2, HNF4A, BCL2, LAMA1, GIPR, MC4R, TLE1, KCNK16, ANK1, KLHDC5, ZMIZ1, PSMD6 , FITM2/R3HDML/HNF4A, CILP2, ANKRD55, GLIS3, PEPD, GCC1/PAX4, ZFAND3, MAEA, BCAR1, RBM43/RND3 , MACF1, RASGRP1, GRK5, TMEM163, SGCG, LPP, FAF1, TMEM154, MPHOSPH9, ARL15, POU5F1/TCF19, SSR1/RREB1, HLA-B, INS-IGF2, GPSM1, LEP, SLC16A13, PAM/PPIP5K2, SLC16A11, CCDC63, C12orf51, CCND2, HNF1A, TBC1D4, CCDC85A, INAFM2, ASB3, FAM60A, ATP8B2, MIR4686, MTMR3, DMRTA1, SLC35D3, GLP2R, GIP, MAP3K11, PLEKHA1, HSD17B12, NRXN3, CMIP, ZZEF1, MNX1, ABO, ACSL1, HLA-DQA1		

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; MODY, diabetes juvenil de inicio en la madurez.

parece pequeña (99.9% idénticas), significa que existen más de tres millones de diferencias de secuencias entre dos personas no emparentadas y que es grande la probabilidad de que las secuencias en tales *loci* difieran en dos cromosomas homólogos (suele ser >70 a 90%). Entre las variantes de secuencias están el número variable de repeticiones en tándem (VNTR, *variable number of tandem repeats*), las repeticiones cortas en tándem (STR, *short tandem repeats*) y SNP. Gran parte de las STR, llamadas también *marcadores microsatélites polimórficos*, consisten en repeticiones de dinucleótidos, trinucleótidos o tetranucleótidos que es posible caracterizar fácilmente mediante PCR. La caracterización de los SNP por medio de micromatrices o cuentas de DNA permite un análisis integral de estudios de variación, ligamiento y asociación genética. La variación de secuencias por lo común no tiene consecuencia funcional manifiesta, pero constituye gran parte del fundamento de las variaciones en los rasgos genéticos.

Para identificar un *locus* cromosómico que segrega con una enfermedad, es necesario caracterizar marcadores polimórficos de DNA en individuos afectados y no afectados de una o varias genealogías. A continuación, se comprueba si con la enfermedad se segregan juntos otros alelos marcadores. Los marcadores más próximos al gen de la enfermedad tienen menos probabilidades de recombinarse y, por tanto, reciben una puntuación más alta en los análisis de ligamiento. El ligamiento se expresa como un valor lod (logaritmos de probabilidades) que representa la razón entre la probabilidad de que la enfermedad y los *loci* marcadores estén ligados más que separados. Se considera que los valores lod de +3 (1 000:1) confirman el ligamiento, mientras que los de –2 prueban su ausencia.

ASOCIACIÓN ALÉLICA, DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO Y HAPLOTIPOS La *asociación alélica* es un término que denota una situación en que la frecuencia de un alelo aumenta o disminuye de manera significativa en personas afectadas por una enfermedad particular, en comparación con los testigos. El ligamiento y la asociación difieren en diversos aspectos. El ligamiento génico se demuestra entre familias o entre hermanos. En cambio, en los estudios de asociación se compara una población de personas afectadas con otra población de testigos. Los estudios de asociación se pueden efectuar como estudios de casos y testigos con individuos afectados no relacionados y grupo testigo similar, o como estudios basados en familias que comparan las frecuencias con que los alelos se transmiten o no a los hijos afectados.

Los estudios de asociación alélica resultan en especial útiles para identificar genes de susceptibilidad en enfermedades complejas. Cuando los alelos de dos *loci* se presentan *en combinación* con una frecuencia mayor de la que cabe esperar (según las frecuencias alélicas conocidas y las fracciones de recombinación), se dice que existe un *desequilibrio de ligamiento.* La demostración de un desequilibrio de ligamiento facilita el mapeo de los genes causantes de enfermedades, ya que indica que los dos *loci* se encuentran estrechamente ligados.

La detección de los factores genéticos que contribuyen a la patogenia de enfermedades complejas comunes sigue siendo un gran reto. En muchos casos, son alelos de baja penetrancia (p. ej., variaciones que de manera individual ejercen sólo un efecto sutil en el desarrollo de la enfermedad y que se identifican únicamente con estudios GWAS no sesgados) (*Catalog*

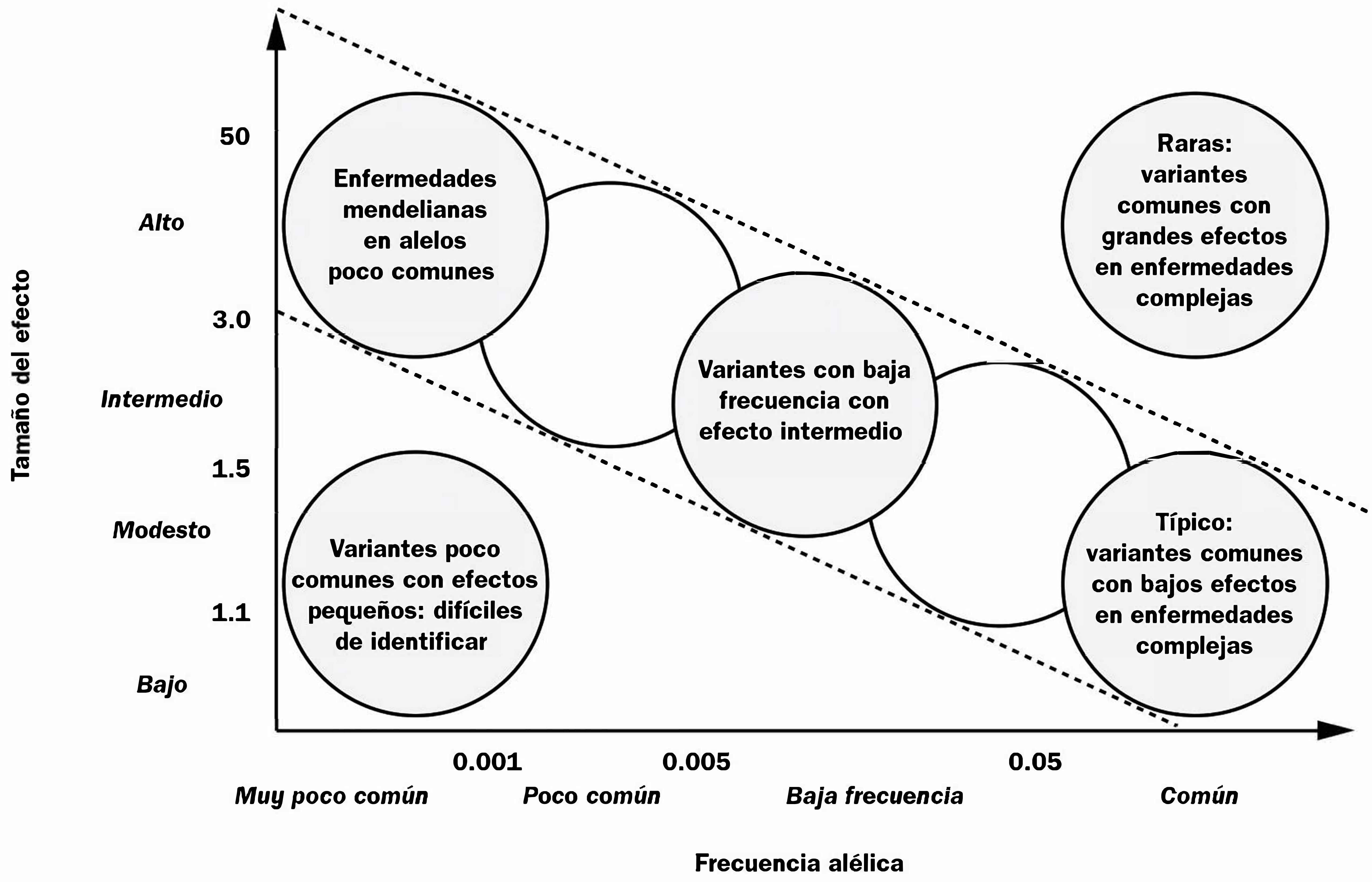


FIGURA 456-15 Relación entre la frecuencia alélica y el efecto del tamaño en los trastornos monogénicos y poligénicos. En los trastornos mendelianos clásicos, la frecuencia alélica típicamente es baja pero tiene un impacto notable (trastorno de un solo gen). Esto contrasta con los trastornos poligénicos que requieren la combinación de varios alelos de bajo impacto que a menudo son frecuentes en la población general.

of Published Genome-Wide Association Studies; cuadro 456-1) (fig. 456-16). Muchas variantes se localizan en las secuencias no codificadoras o reguladoras, pero no alteran la estructura de la proteína. El análisis de enfermedades complejas es complicado aún más por diferencias étnicas en la prevalencia de las enfermedades, diferencias en las frecuencias de alelos en genes de susceptibilidad conocida entre diferentes poblaciones; heterogeneidad alélica y de *locus*; interacciones gen-gen y gen-ambiente y la posibilidad de fenocopias. Los datos generados por el Proyecto HapMap están facilitando bastante los GWAS para la caracterización de enfermedades complejas. Los SNP adyacentes se heredan en bloque, y estos mismos bloques pueden identificarse mediante la genotipificación de SNP marcadores selectos, los llamados *etiquetas SNP* (*Tag SNP*), con lo cual disminuyen costo y trabajo (fig. 456-4). La disponibilidad de esta información permite la caracterización de un número limitado de SNP para identificar el conjunto de haplotipos que aparece en un individuo (p. ej., en casos y testigos). Ello, a su vez, permite realizar estudios GWAS, en busca de asociación de algunos haplotipos con algún fenotipo de interés de una enfermedad, etapa esencial para identificar los factores genéticos que contribuyen a enfermedades complejas.

GENÉTICA DE POBLACIONES En la genética de esta índole cambia la orientación de alteraciones en el genoma de una persona al perfil de distribución de diferentes genotipos en la población. En una situación en que existen solamente dos alelos, A y a, la frecuencia de los genotipos será $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, en que p^2 corresponde a la frecuencia de AA, $2pq$ es la frecuencia de Aa y q^2 a aa. Si se conoce la frecuencia de un alelo se puede calcular la del genotipo. Como otra posibilidad, se puede conocer la frecuencia de un alelo si se ha identificado la frecuencia del genotipo.

Las frecuencias alélicas varían en grupos étnicos y regiones geográficas. Por ejemplo, las mutaciones heterocigóticas en el gen *CFTR* son relativamente frecuentes en poblaciones de origen europeo, pero son raras en grupos africanos. Las frecuencias de alelos pueden variar porque algunas variantes alélicas les confieren una ventaja selectiva. Por ejemplo, heterocigotos para la mutación drepanocítica, particularmente frecuente en África occidental, son más resistentes a la infección palúdica porque los eritrocitos de los heterocigotos generan un entorno menos favorable para los *plasmodios*. A pesar de que la homocigosis del gen drepanocítico se acompaña de anemia grave y crisis falciformes, los heterocigotos tienen una mayor probabilidad de sobrevivir, porque en ellos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por paludismo; dicho fenómeno ha originado una mayor frecuencia del alelo mutante. Los cuadros recesivos son más prevalentes en poblaciones geográficamente aisladas, porque su trasfondo génico es más restringido.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Trastornos hereditarios

En lo que se refiere al clínico en su práctica diaria, los antecedentes familiares siguen siendo un elemento esencial para identificar la posibilidad de un componente hereditario. Durante el interrogatorio es útil hacer una genealogía detallada de los familiares en primer grado (como padres, hermanos e hijos), porque comparten la mitad de los genes con el paciente. En la figura 456-11 se muestran los símbolos estándar de las genealogías. Los antecedentes familiares deben incluir información sobre las raíces étnicas, edad, estado de salud y muertes (incluir lactantes). En siguiente término, el médico debe explorar si existe el antecedente familiar de la misma enfermedad que el problema actual o algunas similares. Como paso siguiente, investigará los trastornos de aparición frecuente como cánceres, cardiopatías y diabetes mellitus. Ante la posibilidad de expresividad y penetrancia que dependen de la edad, es importante que se haga actualización intermitente de la historia o antecedentes familiares. Si los datos sugieren alguna enfermedad genética, el clínico tendrá que valorar si algunos de los parientes pudieran estar expuestos al peligro de portar o transmitir la enfermedad. En dichas circunstancias es útil confirmar y ampliar los datos de la genealogía basada en información obtenida de algunos miembros de la familia. Tal información es útil como base para la detección de portadores, el asesoramiento genético, la intervención temprana y la prevención de alguna enfermedad en parientes del caso índice **(cap. 457)**.

En casos en que el diagnóstico a nivel molecular pudiera ser importante, el médico debe identificar algún laboratorio adecuado que realice tales estudios. Las pruebas genéticas están disponibles para un número cada vez mayor de enfermedades monogénicas a través de laboratorios comerciales. En el caso de enfermedades poco comunes, la prueba quizá deba ser realizada en un laboratorio de investigación especializado. Es necesario identificar a los laboratorios aprobados que practican estudios de enfermedades hereditarias y actualizarlos continuamente en cuanto a recursos en línea (GeneTests; cuadro 456-1). Si se piensa en la práctica de algún estudio genético se debe señalar al paciente y a su familia las posibles consecuencias de los resultados positivos, incluidas angustias psicológicas y la posibilidad de discriminación. También se informa al paciente o a quienes lo cuidan, del significado de un resultado negativo, de las limitaciones técnicas y de la posibilidad de resultados falsos negativos o no concluyentes. Por tales razones, los estudios genéticos se practican sólo cuando el enfermo dé su *consenti-*

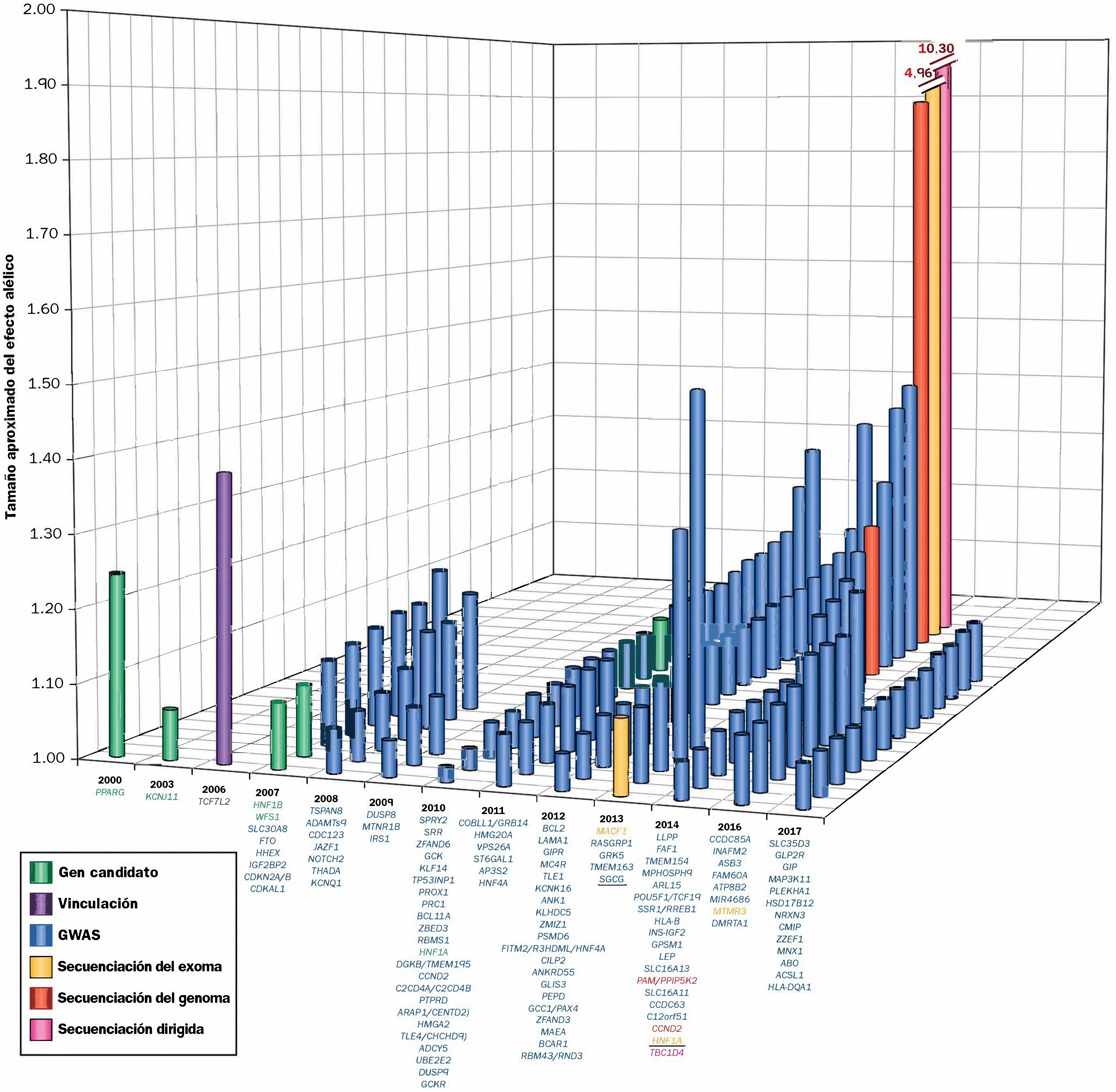


FIGURA 456-16 ***Loci* y genes relacionados con diabetes mellitus tipo 2.** Los *loci* se listan por año de identificación y el color indica el método de su descubrimiento. Los nombres de los genes indican el *locus* y no siempre implican que el gen tenga participación causal. Los tamaños aproximados del efecto alélico se obtuvieron de una cohorte de descubrimiento o, si estaba disponible, del metaanálisis de ancestros europeos DIAGRAM (*Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis consortium*) y el metaanálisis de ancestros asiáticos. Los nombres de los genes subrayados señalan la identificación en aislados de población. *(Los datos fueron proporcionados amablemente por la Dra. Miriam Udler y el Dr. Jose Florez, Harvard Medical School, Boston.)*

miento informado. Las directrices éticas publicadas se ocupan de los aspectos específicos que es necesario considerar cuando se someten a estudios a niños y adolescentes. Las pruebas genéticas por lo común se limitan a situaciones en que los resultados pudieran tener trascendencia en el tratamiento médico.

IDENTIFICACIÓN DEL GEN CAUSANTE DE LA ENFERMEDAD

El objetivo de la medicina de precisión consiste en mejorar la calidad de la atención médica por medio de análisis genotípicos (análisis del DNA) a fin de identificar la predisposición genética a una enfermedad, seleccionar la farmacoterapia más específica y diseñar un programa de atención médica individualizado basado en el genotipo. El genotipo se puede averiguar analizando las proteínas (p. ej., hemoglobina, apoproteína E), el mRNA o el DNA. No obstante, gracias a los adelantos tecnológicos, los análisis de DNA se han convertido en una prueba de especial utilidad, ya que se pueden aplicar con facilidad.

La prueba del DNA se realiza mediante análisis de las mutaciones o por estudios de ligamiento en individuos en riesgo de un trastorno genético detectado en su familia. Los programas de detección masiva requieren pruebas de gran sensibilidad y especificidad para que sean rentables. Entre los prerrequisitos para que un programa de detección genética resulte eficaz se encuentran los siguientes: el trastorno debe ser potencialmente grave; el estadio presintomático responde a cambios de conducta o de la dieta o a alguna manipulación farmacéutica; la detección no ha de resultar perjudicial ni discriminatoria. La detección de las poblaciones judías en busca de enfermedad neurodegenerativa de Tay-Sachs, transmitida con carácter autosómico recesivo, ha reducido el número de personas afectadas. En cambio, la detección del

CUADRO 456-7 Métodos genéticos para identificar genes causantes de enfermedad

MÉTODO	INDICACIONES Y VENTAJAS	LIMITACIONES
Estudios de ligamiento		
Análisis clásico de ligamiento (métodos paramétricos)	Análisis de rasgos monogénicos	Difícil de reunir grandes genealogías informativas
	Útil para el escaneo del genoma	Difícil obtener suficiente potencia estadística en rasgos complejos
	No se necesita población testigo	
	Útil para trastornos multifactoriales en poblaciones aisladas	
Métodos de alelos compartidos (métodos no paramétricos)	Idóneo para identificar genes de susceptibilidad en enfermedades poligénicas y multifactoriales	Difícil reunir un número suficiente de sujetos
Análisis de pares de hermanos y familiares afectados	Idóneo para escaneo del genoma	Difícil para alcanzar potencia estadística suficiente en cuanto a rasgos complejos
Análisis de par de hermanos	No se necesita población control si se conocen las frecuencias de los alelos	Menor potencia en comparación con el ligamiento clásico, pero no es sensible a la especificación del modelo genético
	Es posible mejorar la potencia estadística al incluir a los padres y parientes	
Estudios de asociación		
Estudios de caso-testigos	Idóneo para identificar genes de susceptibilidad en trastornos poligénicos y multifactoriales	Necesita un tamaño grande de muestra y una población testigo pareada
Desequilibrio de ligamiento	Idóneos para el estudio de variantes alélicas específicas de loci elegibles conocidos	Resultados falsos positivos si no se tiene una población testigo idónea
Prueba de transmisión del desequilibrio (TDT)	Facilitado por catálogos completos de genotipos y variantes	La estrategia del gen elegible no permite detectar genes y vías nuevas
Estudios de asociación de genoma completo	No necesitan obligadamente familiares	Los genes de susceptibilidad pueden variar entre diferentes poblaciones
Tecnologías de secuenciación de siguientes generaciones		
Secuenciación del exoma o genoma completos	Técnica sin sesgos, el análisis puede realizarse sin secuencias de referencia de los padres o hermanos	Requiere recursos bioinformáticos adecuados, puede tener baja sensibilidad si no se incluye el análisis CNV, detecta numerosos virus VUS, puede conducir a la detección de alelos nocivos no relacionados
Secuenciación enfocada de paneles génicos	Captura múltiples genes y *loci* candidatos con técnicas de hibridación seguidas de secuenciación profunda	Permite analizar múltiples genes candidatos en paralelo. Facilita la caracterización molecular de trastornos con heterogeneidad de *locus*

CNV, variación en el número de copias; VUS, variantes de relevancia desconocida; GWAS, estudios de asociación de genoma completo.

rasgo o la enfermedad drepanocítica en los estadounidenses de raza negra ha originado problemas inesperados de discriminación por parte de las compañías de seguros y de los empleadores. Los programas de detección masiva entrañan otros posibles problemas. Por ejemplo, la detección de la alteración genética más común de la fibrosis quística, la mutación ΔF508, con una frecuencia cercana a 70% en Europa septentrional, es viable y parece eficaz. No obstante, no se debe olvidar que existe una pronunciada heterogeneidad alélica y que la enfermedad puede estar provocada por cerca de 2 000 mutaciones distintas. La búsqueda de estas mutaciones menos comunes incrementaría notablemente el costo del programa de detección, aunque no su eficacia. La secuenciación de la siguiente generación del genoma permitirá un análisis de las mutaciones más completo y con mejor perfil de rentabilidad, después del incremento selectivo de genes elegibles. Por ejemplo, las pruebas que secuencian todos los genes comunes que causan sordera hereditaria o feocromocitomas hereditarios, se encuentran comercialmente disponibles. Los programas de detección laboral se basan en la detección de las personas expuestas a un mayor riesgo, por el trabajo que desempeñan (p. ej., relación entre el déficit de antitripsina α_1 y la exposición al humo o al polvo). Ha evolucionado la integración de datos genómicos en expedientes electrónicos, lo que podría favorecer una toma de decisiones significativa en el sitio en que se otorga atención médica, por ejemplo, al proporcionar datos clínicos con datos genómicos y algoritmos para tomas de decisiones para la prescripción de fármacos que estarían sujetos a influencias farmacogenéticas.

Análisis de mutaciones El análisis de las secuencias de DNA se utiliza ampliamente como herramienta diagnóstica y ha mejorado en forma notable la exactitud diagnóstica. Se utiliza para determinar la condición de portador y para las pruebas prenatales en los trastornos monogénicos. Se cuenta con múltiples técnicas para detectar las mutaciones, revisadas en versiones previas de este capítulo. De manera general, se puede distinguir entre las que detectan la ausencia o la presencia de una mutación conocida (modo de detección) y las que caracterizan definitivamente las mutaciones. Es posible realizar análisis de grandes alteraciones en el genoma con métodos clásicos como el análisis cariotípico, la citogenética, la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescent* in situ *hybridization*), así como técnicas más sensibles de matrices o cuentas en busca de múltiples deleciones o duplicaciones de un solo exón.

Las alteraciones más discretas de la secuencia precisan ante todo la utilización de la PCR, que permite practicar amplificaciones y análisis genéticos con rapidez. Es más, gracias a la PCR es posible llevar a cabo análisis genéticos y de mutaciones con una pequeña cantidad de DNA extraída de los leucocitos o de células aisladas, células bucales o raíces capilares. La secuenciación del DNA se realiza directamente con productos de la PCR o con fragmentos clonados en vectores plasmídicos amplificados en células hospedadoras bacterianas. La secuenciación de todos los exones del genoma o de cromosomas seleccionados o la secuenciación de numerosos genes elegibles en una sola corrida, es ahora posible gracias a las plataformas de secuenciación de siguiente generación y ya ingresó al campo clínico. Las pruebas genómicas se utilizan con frecuencia para la detección de patógenos e identificación de variaciones en la secuencia viral o bacteriana. Sin embargo, la integración de las pruebas genómicas a la medicina clínica se acompaña de varias dificultades vigentes derivadas de los costos, sensibilidades variables de las pruebas, análisis de bioinformática, almacenamiento y compartimiento de datos, y la dificultad para interpretar todas las variantes genéticas identificadas con las pruebas integrales. El descubrimiento de datos incidentales (o secundarios) que no tienen relación con la indicación para el análisis de secuencia, pero que indican otros trastornos de posible relevancia para la atención del paciente, pueden imponer un dilema ético difícil. Podría ocasionar la detección de enfermedades genéticas susceptibles de acciones médicas, también podría revelar mutaciones nocivas que no pueden ser modificadas, como numerosas variantes de secuencia de importancia desconocida.

En la **figura 456-17** se presenta un algoritmo general para el análisis mutacional. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de que el fenotipo clínico se muestre en detalle, ya que el médico también debe considerar la posibilidad de heterogeneidad genética y fenocopia. Si el fenotipo sugiere genes elegibles obvios habrá que analizarlos de manera directa. Después de identificar una mutación resulta esencial demostrar que se segrega con el fenotipo. La caracterización funcional de las nuevas mutaciones es una labor intensa y puede requerir de análisis *in vitro* o del uso de modelos transgénicos para corroborar la importancia de la alteración genética.

En la actualidad es posible, por medio del análisis directo de DNA, el *diagnóstico prenatal* de innumerables enfermedades de origen genético en situaciones en que existe alto riesgo de que ocurran algunos trastor-

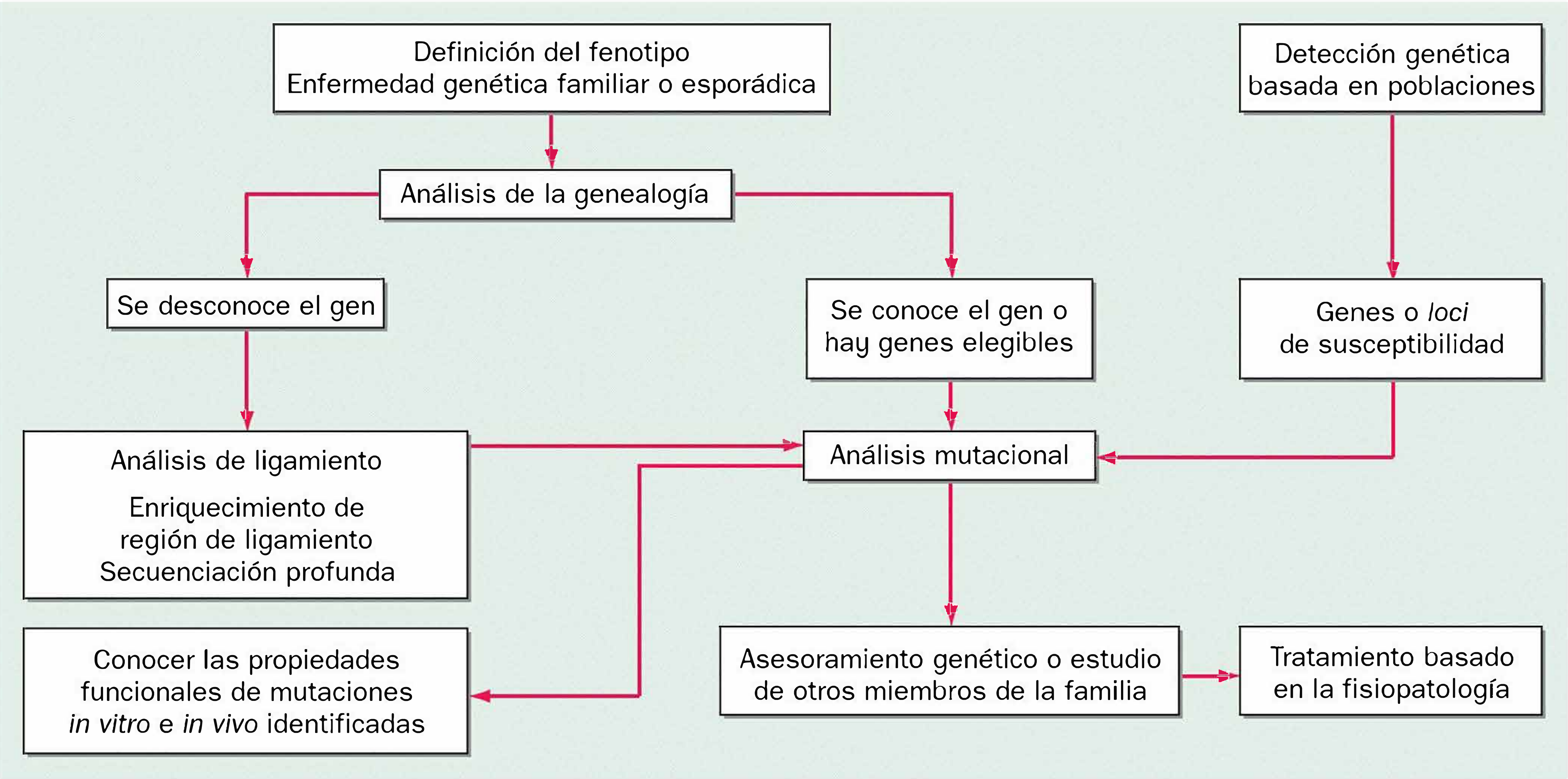


FIGURA 456-17 Estudio de las enfermedades genéticas.

nos. La *amniocentesis* consiste en la extracción de un pequeño volumen de líquido amniótico, por lo común a las 16 semanas de la gestación. Se recogen células que se envían para el análisis de cariotipo, de FISH y a análisis mutacional de genes seleccionados (cuadro 456-4). Las indicaciones principales del procedimiento son edad materna avanzada (>35 años), presencia de anormalidad fetal en la ecografía, un resultado anormal en la prueba sérica cuádruple (α-fetoproteína, gonadotropina coriónica humana β, proteína plasmática A asociada al embarazo o estriol no conjugado), antecedente familiar de anomalías cromosómicas o un trastorno mendeliano en que sea factible la práctica de pruebas genéticas. El diagnóstico prenatal también se puede realizar con la *obtención de muestras de vellosidades coriónicas* (CVS, *chorionic villus sampling*), en la que se extrae una cantidad pequeña del corion mediante biopsia transcervical o transabdominal. Los cromosomas y el DNA obtenidos de tales células se envían para análisis citogenéticos y mutacionales. La CVS puede realizarse entre la novena y la duodécima semanas de la gestación, es decir, una fecha más temprana que la amniocentesis, lo cual pudiera ser importante si existe la posibilidad de interrumpir la gestación. En etapa ulterior del embarazo, hacia las 18 semanas de gestación, la obtención percutánea de sangre del cordón umbilical (PUBS, *percutaneous umbilical blood sampling*) permite obtener sangre del feto para cultivo de linfocitos y análisis. Estos métodos permiten la detección de alelos heredados nocivos y de relevancia clínica de los progenitores, así como mutaciones *de novo* de la línea germinativa y pueden tener la posibilidad de cambiar el diagnóstico de trastornos genéticos en la etapa prenatal. Aunque se ha determinado la totalidad del genoma fetal en la etapa prenatal a partir de células tomadas del plasma de la madre mediante secuenciación profunda, no se usa a menudo para pruebas prenatales no invasivas.

En combinación con las técnicas de fertilización *in vitro* (IVF), es incluso posible realizar diagnósticos genéticos a partir de una sola célula retirada del embrión de cuatro a ocho células o bien, para analizar el primer cuerpo polar a partir de un ovocito. El diagnóstico antes de la concepción evita los abortos terapéuticos pero es costoso y requiere un gran esfuerzo. Debe hacerse énfasis en que descartar trastornos específicos por cualquiera de estos métodos nunca será equivalente a la tranquilidad de tener un niño sano. Las indicaciones posnatales para análisis citogenéticos en lactantes o niños incluyen anomalías congénitas múltiples, sospecha de un síndrome citogenético conocido, retraso en el desarrollo, rasgos dismórficos, autismo, talla baja y trastornos en el desarrollo sexual, entre otros (cuadro 456-4).

Las mutaciones en algunos genes de predisposición al cáncer como *BRCA1* y *BRCA2* permiten identificar a individuos que están expuestos a un mayor riesgo de mostrar algún tipo de cáncer, lo cual dará pie a intervenciones para disminuir esos riesgos. La detección de alteraciones citogenéticas y de mutaciones constituye un método de diagnóstico y pronóstico importante en el caso de las leucemias, y el análisis de mutaciones somáticas está transformando la oncología al proporcionar información diagnóstica y pronóstica, y permite la elección informada de tratamientos dirigidos. Sin embargo, el cáncer puede recurrir debido a resistencia terapéutica de subclonas a causa del panorama genómico en constante cambio. También tiene trascendencia demostrar la presencia o ausencia de mutaciones y polimorfismos en el campo de rápida evolución que es la farmacogenómica, incluida la identificación de diferencias en la respuesta a fármacos o a su metabolismo, en función de la dotación genética. Por ejemplo, los fármacos de tiopurina 6-mercaptopurina y la azatioprina son fármacos citotóxicos e inmunodepresores de uso muy frecuente. Son metabolizados por la metiltransferasa de tiopurina (TPMT, *thiopurine methyltransferase*), enzima con actividad variable que en 10% de las personas de raza blanca se asocia con polimorfismos genéticos y de deficiencia completa en uno de cada 300 individuos. Las personas con actividad intermedia o deficiente de TPMT están en riesgo de mostrar reacciones tóxicas excesivas, incluida una mielosupresión letal. La caracterización de tales polimorfismos permite modificar las dosis de mercaptopurina con base en el genotipo de TPMT. La farmacogenómica permitirá individualizar cada vez más la farmacoterapia, mejorar la eficacia de fármacos, disminuir los efectos adversos y brindar atención farmacéutica con eficacia proporcional al costo **(cap. 64)**.

ASPECTOS ÉTICOS

La determinación de asociación de defectos genéticos con enfermedades, datos amplios de genoma de individuos y estudios de variación genética hacen surgir muchos problemas éticos y legales. La información genética en términos generales se considera información delicada que no debe encontrarse fácilmente accesible sin un consentimiento explícito (*privacidad genética*). El proporcionar información genética puede conllevar el riesgo de posible discriminación por aseguradoras o empleadores. Los componentes científicos del Proyecto del Genoma Humano han sido paralelos con los esfuerzos para examinar las implicaciones éticas, sociales y legales. Un punto de referencia importante consiste en la ley *Genetic Information Nondiscrimination Act* (GINA), firmada en el año 2008 y que tiene por objeto proteger individuos asintomáticos contra el uso inadecuado de información genética para seguros de salud y empleo. Sin embargo, no protege a los individuos sintomáticos. Las provisiones de la *U.S. Patient Protection and Affordable Care Act*, vigente desde el año 2014, han llenado este espacio en parte y prohíben la exclusión o terminación de un seguro médico con base en el estado de salud personal. Riesgos potenciales para el mantenimiento de la privacidad genética consisten en el surgimiento de integración de los datos genómicos con el expediente médico electrónico, relación obligatoria de los registros de salud y las pruebas genéticas dirigidas a los consumidores.

Se ha aceptado ampliamente que la identificación de los genes que causan enfermedades puede llevar a mejorías en el diagnóstico, en el tratamiento y la prevención. Sin embargo, la información obtenida de resultados genotípicos puede tener impactos bastante diferentes, dependiendo de la disponibilidad de estrategias para modificar la evolu-

ción de la enfermedad. Por ejemplo, la identificación de las mutaciones que causan síndrome MEN2 o hemocromatosis permiten intervenciones específicas para los miembros afectados de la familia. Por otra parte, a la fecha la identificación de los genes de la enfermedad de Alzheimer o de Huntington no altera el tratamiento y los resultados actuales. Es más probable que la mayor parte de los trastornos genéticos se incluyan en una categoría intermedia donde hay oportunidad significativa para la prevención o tratamiento, aunque limitados. Sin embargo, el progreso en esta área es impredecible y resalta por el hecho de que los antagonistas de los receptores de angiotensina II pueden hacer más lenta la progresión de síndrome de Marfan. Los resultados de las pruebas genéticas pueden generar ansiedad en los individuos afectados y en los miembros de la familia. Los análisis de secuencia amplios son particularmente difíciles porque es de esperarse que la mayor parte de los individuos porte varias mutaciones genéticas recesivas graves. Además, la sensibilidad de los análisis de secuencia integral no siempre es mayor, por ejemplo, si no se integra el análisis de CNV, pero puede implicar mayores costos.

El impacto de las pruebas genéticas en los costos de atención a la salud es poco claro a la fecha. Es probable que varíe entre los trastornos y que dependa de la disponibilidad de modalidades terapéuticas eficaces. Surge un problema significativo de la comercialización de pruebas genéticas directamente al consumidor por las compañías comerciales. La validez de estas pruebas no se ha definido y existen numerosas preocupaciones sobre la falta de regulación apropiada, la precisión y la confidencialidad de la información genética, la disponibilidad de asesoramiento y el manejo de esos resultados.

Muchos aspectos surgidos a partir del proyecto del genoma son comunes en la práctica médica habitual, al menos en principio. Por ejemplo, un paciente asintomático con incremento en las lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), hipertensión o antecedentes familiares fuertes de infarto miocárdico se sabe que tienen incremento en el riesgo de cardiopatía coronaria. En tales casos, es claro que la identificación de los factores de riesgo y las intervenciones apropiadas son beneficiosas. En la misma forma, los pacientes con fenilcetonuria, fibrosis quística o anemia drepanocítica a menudo se identifican como portadores de una enfermedad genética en etapas tempranas de la vida. Estos precedentes pueden ser de utilidad para adoptar políticas que se relacionen con la información genética. Es de esperarse que se realicen esfuerzos similares, ya sea basados en los genotipos o en otros marcadores de predisposición genética, que pueden aplicarse a muchos trastornos. Un aspecto de confusión sobre la rápida expansión de la información, es la capacidad de los médicos para tomar decisiones clínicas, quienes a menudo carecen de información inicial sobre los mecanismos genéticos de la enfermedad. Por ejemplo, cuando se describieron los genes que predisponen al cáncer mamario como *BRCA1*, se generó un notable interés público en la posibilidad de predecir la enfermedad, pero son necesarios todavía muchos años de investigación para establecer de manera fiable las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo.

La genómica puede contribuir a la mejoría de la salud global al proporcionar una mejor comprensión de los patógenos y del diagnóstico y a través de contribuciones amplias al desarrollo de fármacos. Sin embargo, hay preocupaciones con respecto al desarrollo de "división genómica" por los costos relacionados con el desarrollo y la falta de certeza sobre si estos avances estarán accesibles a la población de los países en vías de desarrollo que enfrentan necesidades de salud apremiantes relacionadas con pobreza, enfermedades infecciosas y la falta relativa de infraestructura esencial. La Organización Mundial de la Salud ha resumido los problemas e inequidades actuales alrededor de la medicina genómica en un reporte detallado titulado "*Genomics and World Health*".

Ya sea que la información relacionada con el consentimiento informado, la participación en investigaciones o el tratamiento del trastorno genético que afecta a un individuo o a su familia, existe una gran necesidad para mayor información con respecto a los principios fundamentales de la genética. La naturaleza generalizada de esta función de la genética y de la medicina hace importante para los médicos y para otros profesionales de la salud estar más informados sobre genética, y poder proporcionar asesoramiento junto con asesores genéticos capacitados **(cap. 457)**. La aplicación de estrategias de detección y prevención requerirá educación intensiva del paciente y del médico, cambios en el financiamiento de salud y modificaciones de la legislación para proteger los derechos del paciente.

Agradecimiento
Algunas secciones y el cuadro 456-4 se integraron a partir del cromosoma sobre Trastornos cromosómicos de la Dra. Nancy B. Spinner y la Dra. Laura K. Conlin, publicado en la 19a. edición de Harrison's Principles in Internal Medicine. Los datos y concepto de la figura 456-16 fueron amablemente proporcionados por la Dra. Miriam Udler y el Dr. Jose Florez, Massachusetts General Hospital y Harvard Medical School, Boston.

LECTURAS ADICIONALES

Ashley EA: Towards precision medicine. Nat Rev Genet 17:507, 2016.
Jameson JL, Longo DL: Precision medicine-personalized, problematic, and promising. N Engl J Med 372:2229, 2015.
Jarvik GP, Evans JP: Mastering genomic terminology. Genet Med 19: 491, 2017.
Joly Y *et al*.: Comparative approaches to genetic discrimination: Chasing shadows? Trends Genet 33: 299, 2017.
Manolio TA: Bringing genome-wide association findings into clinical use. Nat Rev Genet 14:549, 2013.
Manolio TA *et al*.: Bedside back to bench: Building bridges between basic and clinical genomic research. Cell 169:6, 2017.
Rehm HL: Evolving health care through personal genomics. Nat Rev Genet 18:259, 2017.
Richards S *et al*.: ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 17:405, 2015.
Sidow A, Spies N: Concepts in solid tumor evolution. Trends Genet 31:208, 2015.
Wauters A, Van Hoyweghen I: Global trends on fears and concerns of genetic discrimination: A systematic literature review. J Hum Genet 61: 275, 2016.
Wolf SM *et al*.: Mapping the ethics of translational genomics: Situating return of results and navigating the research-clinical divide. J Law Med Ethics 43:486, 2015.
World Health Organization: Genomics and World Health: Report of the Advisory Committee on Health Research. 1-254, 2002.
Zheng S *et al*.: Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma. Cancer Cell 29:723, 2016.

457 La práctica de la genética en la medicina clínica

Susan M. Domchek, J. Larry Jameson, Susan Miesfeldt

APLICACIONES DE LA GENÉTICA MOLECULAR EN LA MEDICINA CLÍNICA

En la práctica de la medicina se ha incrementado el uso de las pruebas genéticas para las anomalías hereditarias asociadas con el riesgo de enfermedad. Las alteraciones de la línea germinal incluyen anomalías cromosómicas con mutaciones génicas específicas con patrones de transmisión autosómicos dominantes o recesivos **(cap. 456)** y polimorfismos de un solo nucleótido con riesgos relativos pequeños asociados con enfermedad. Las alteraciones de la línea germinal son responsables de trastornos más allá de las condiciones mendelianas clásicas tales como la susceptibilidad genética a enfermedades frecuentes de inicio en la adultez como asma, hipertensión, diabetes mellitus, degeneración macular y muchas formas de cáncer. Para muchas de estas enfermedades, existe una interacción compleja de genes (con frecuencia múltiples) y factores ambientales que afectan el riesgo de por vida, edad de inicio, gravedad de la enfermedad y opciones de tratamiento.

El desarrollo del conocimiento relacionado con la genética está cambiando nuestra comprensión de la fisiopatología e influye en la clasificación de las enfermedades. El conocimiento de la etiología genética tiene un impacto en el manejo clínico, que incluye prevención y detección o tratamiento de una variedad de enfermedades. Los médicos de primer contacto confían en guiar a los pacientes en las opciones de pruebas y tratamientos. En consecuencia, deben comprender las bases genéticas de un gran número

de enfermedades con influencia genética, incorporar los antecedentes personales y familiares para establecer el riesgo de una mutación específica y tener la capacidad de asesorar. Aun si los pacientes son valorados por especialistas en genética que determinan el riesgo genético y coordinan las pruebas, los médicos de primer contacto deben proporcionar información relacionada a las indicaciones, limitaciones, riesgos y beneficios de las pruebas y asesoramiento genéticos. También deben estar preparados para ofrecer tratamiento basado en el riesgo, después de la valoración del riesgo genético. Éste es un reto cada vez más difícil, dado el ritmo de crecimiento de la genética. El campo de la genética clínica se está moviendo rápidamente de las pruebas de un solo gen a las pruebas de un panel de múltiples genes, con técnicas como la secuenciación de genoma y exoma completos en el futuro inmediato, aumentando la complejidad de la selección e interpretación de las pruebas, así como la educación del paciente y la toma de decisiones médicas.

TRASTORNOS GENÉTICOS COMUNES DE INICIO EN LA ADULTEZ

PATRONES DE HERENCIA

Las enfermedades hereditarias de inicio en la vida adulta siguen múltiples patrones (modos) de herencia. Algunos son trastornos autosómicos dominantes e incluyen muchos síndromes comunes de susceptibilidad a cáncer como los cánceres de mama y ovario hereditarios (por mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* en línea germinal) y el síndrome de Lynch (ocasionado por mutaciones en línea germinal en los genes de reparación por mal pareamiento *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). En ambos ejemplos, las mutaciones hereditarias se asocian con una alta penetrancia de cáncer (riesgo de por vida), a pesar de que el riesgo no es del 100%. En otros trastornos, aunque existe una transmisión autosómica dominante, hay menor penetrancia, lo que hace más difícil reconocer estos trastornos. Por ejemplo, las mutaciones en línea germinal en *CHEK2* incrementan el riesgo de cáncer de mama, pero con un riesgo de por vida moderado en el rango de 20 a 30%, a diferencia del 50 a 70% para las mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*. Otras enfermedades hereditarias de inicio en la adultez son transmitidas de manera autosómica recesiva donde son necesarios dos alelos mutantes para ocasionar la enfermedad. Ejemplos incluyen la hemocromatosis y la poliposis asociada con el gen *MUTYH*. Hay más trastornos autosómicos recesivos de inicio en la etapa pediátrica como las enfermedades lisosómicas por almacenamiento y la fibrosis quística.

El riesgo genético de muchos trastornos de inicio en la adultez es multifactorial; puede atribuirse a factores genéticos en varios *loci*, que de manera individual tienen efectos muy pequeños (por lo general con riesgos relativos <1.5). Estos *loci* de riesgo (generalmente polimorfismos de un solo nucleótido [SNP, *single nucleotide polymorphism*]) se combinan con otros genes y factores ambientales de maneras que no se comprenden totalmente. Los paneles de SNP están disponibles para valorar el riesgo de enfermedad, pero aún se desconoce la manera óptima de utilizar esta información en el ámbito clínico.

Muchas enfermedades tienen múltiples patrones de herencia, añadiendo complejidad a la valoración de los pacientes y familias con estas condiciones. Por ejemplo, el cáncer de colon se asocia con una sola mutación de línea germinal en un gen de reparación por mal pareamiento (síndrome de Lynch, autosómico dominante), con mutaciones bialélicas en *MUTYH* (autosómico recesivo) o con múltiples SNP (poligénico). Muchos más individuos tendrán SNP de alelos de riesgo que mutaciones de línea germinal en genes de alta penetrancia, pero el riesgo de por vida acumulado de cáncer de colon es modesto en el primer escenario, mientras que el riesgo relacionado al segundo escenario es importante. Los antecedentes familiares y personales proporcionan información relevante del posible modo de herencia.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Cuando dos o más familiares en primer grado están afectados con asma, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, cáncer de mama, cáncer de colon o melanoma, el riesgo relativo para la enfermedad entre familiares cercanos es de dos a cinco veces, destacando la importancia de los antecedentes familiares para estos trastornos prevalentes. En la mayoría de las situaciones, la clave para valorar el riesgo heredado para enfermedades comunes de inicio en la adultez es la recopilación e interpretación de los antecedentes heredofamiliares y personales patológicos en conjunto con una exploración física dirigida.

La historia familiar se debe registrar en forma de una genealogía. Las genealogías deben contener los datos relacionados a la salud de familiares en primero y segundo grados. Cuando tales genealogías sugieren enfermedades hereditarias, deben ampliarse para incluir miembros de la familia adicionales. La determinación del riesgo de un individuo asintomático varía dependiendo del tamaño de la genealogía, el número de familiares no afectados, los tipos de diagnóstico y la edad de inicio de la enfermedad. Por ejemplo, una mujer con dos familiares en primer grado con cáncer de mama se encuentra en mayor riesgo de un trastorno mendeliano específico si cuenta con tres familiares femeninos en primer grado (con sólo uno no afectado) que si cuenta con 10 familiares femeninos en primer grado (con 8 no afectados). Los factores como la adopción y la estructura familiar limitada (pocas mujeres en una familia o múltiples defunciones tempranas no relacionadas con enfermedad estudiada) deben considerarse en la interpretación de una genealogía. Consideraciones adicionales incluyen la edad temprana de inicio de la enfermedad (p. ej., una mujer no fumadora de 30 años con un infarto al miocardio), enfermedades infrecuentes (p. ej., cáncer de mama o cáncer medular de tiroides en un varón) y el hallazgo de múltiples enfermedades potencialmente relacionadas en un individuo (p. ej., una mujer con antecedentes de cáncer de colon y endometrial). Algunas enfermedades de inicio en la adultez son más prevalentes en ciertos grupos étnicos. Por ejemplo, 2.5% de individuos con ancestros de judíos asquenazí porta una de tres mutaciones encontradas en *BRCA1* y *BRCA2*. Las mutaciones en el factor V de Leiden son mucho más comunes en caucásicos que en africanos o asiáticos.

Variables adicionales que deben documentarse son factores de riesgo no hereditarios en sujetos con la enfermedad (como tabaquismo e infarto al miocardio; exposición a asbesto y enfermedad pulmonar; radiación en manto y cáncer de mama). Las exposiciones ambientales significativamente asociadas o los factores de estilo de vida disminuyen la probabilidad de un trastorno genético específico. En cambio, la ausencia de factores de riesgo no hereditarios típicamente asociados con una enfermedad incrementa la preocupación sobre una relación genética. El antecedente personal o familiar de trombosis venosa profunda en ausencia de factores de riesgo ambientales o médicos conocidos sugiere un trastorno trombótico hereditario. La exploración física también puede proporcionar pistas importantes sobre el riesgo de un trastorno hereditario específico. Un paciente que se presenta con xantomas a una edad temprana, sugiere considerar hipercolesterolemia familiar. La presencia de triquilemomas en una mujer con cáncer de mama aumenta la atención para un síndrome de Cowden, asociado con mutaciones en *PTEN*.

Recordar los antecedentes familiares con frecuencia es impreciso. En especial cuando son remotos y las familias pierden contacto o están separadas geográficamente. Puede ser útil pedir a los pacientes que llenen formatos de antecedentes familiares antes o después de sus visitas, porque esto les da la oportunidad de contactar a sus familiares. Idealmente esta información debe ser integrada en registros de salud electrónicos y actualizada en forma intermitente. Se debe intentar confirmar las enfermedades reportadas en la historia clínica antes de realizar decisiones terapéuticas importantes y en ciertas circunstancias irreversibles. Este proceso con frecuencia es un trabajo intenso e idealmente implica entrevistas de miembros adicionales de la familia o revisar registros médicos, reportes de autopsia y certificados de defunción.

Pese a que muchos trastornos hereditarios se sugieren por el agrupamiento de familiares con enfermedades similares o relacionadas, es importante destacar que la penetrancia de la enfermedad es incompleta en la mayoría de los trastornos genéticos. Como resultado, la genealogía obtenida en tales familias puede no mostrar un patrón de herencia mendeliano claro, porque no todos los miembros de la familia que portan los alelos asociados a la enfermedad manifiestan evidencia clínica del trastorno. Además, los genes asociados con algunos de estos trastornos a menudo exhiben expresividad variable de la enfermedad. Por ejemplo, el gen *BRCA2* asociado a cáncer de mama predispone a varios cánceres diferentes en la misma familia, incluyendo cáncer de mama, ovario, páncreas, piel (melanoma) y próstata. Para enfermedades comunes como el cáncer de mama, algunos miembros de la familia sin alelos de susceptibilidad (o genotipo) pueden desarrollar cáncer de mama (o fenotipo) esporádicamente. Tales *fenocopias* representan otra variable que causa confusión en el análisis de la genealogía.

Algunas de las características citadas de los antecedentes familiares se muestran en la **figura 457-1**. En este ejemplo (el individuo actúa como punto de inicio para la valoración genética en una familia) el probando es una mujer de 36 años de edad (IV-1) que tiene antecedentes fuertes de cáncer de mama y ovario por el lado paterno de su familia. La edad temprana de inicio y la coocurrencia de cáncer de mama y ovario en esta familia sugiere la posibilidad de una mutación hereditaria en *BRCA1* o *BRCA2*, asociado con síndrome de cáncer mamario y ovárico hereditario. Sin embargo no está claro, sin pruebas genéticas, si su padre porta una de tales

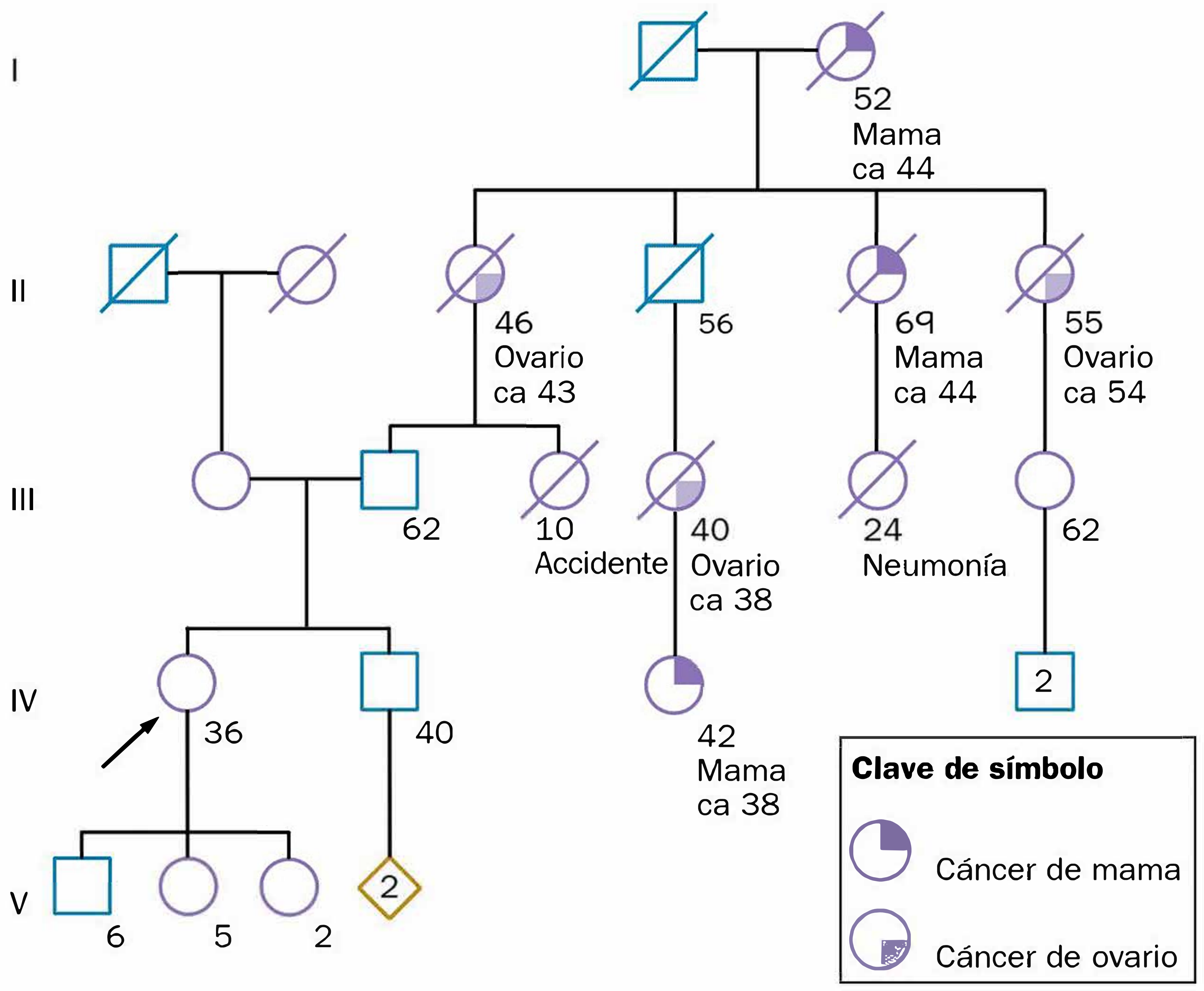


FIGURA 457-1 Una mujer de 36 años de edad (*flecha*) acude a consulta por antecedente de cáncer en su familia. La paciente expresa preocupación de que los múltiples cánceres en sus familiares impliquen una predisposición hereditaria para desarrollar cáncer. La historia familiar es recolectada y los registros de los familiares de la paciente confirman los diagnósticos reportados.

mutaciones y se la transmitió. Después de la asesoría genética apropiada del probando y su familia, la estrategia más informativa y rentable para el análisis de DNA en esta familia es valorar a la prima de 42 años que vive afectada de cáncer para la presencia de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2*. Si se identifica una mutación, entonces es posible estudiar esta alteración particular en otros miembros de la familia, si ellos lo desean. En el ejemplo mostrado, si el padre de la probando tiene una mutación en *BRCA1*, hay una probabilidad de 50:50 que la mutación sea transmitida a ella y la prueba genética se puede utilizar para establecer la ausencia o presencia de esta alteración. Por el contrario, si las pruebas son negativas para una mutación familiar conocida *BRCA1* (un resultado negativo verdadero), el probando y su hermano no se encuentran en riesgo de padecer esta variante hereditaria.

PRUEBAS GENÉTICAS PARA TRASTORNOS DE INICIO EN LA ADULTEZ

Un primer paso crítico antes de iniciar las pruebas genéticas es asegurarse de que se ha realizado un diagnóstico clínico correcto, si está basado en antecedentes familiares, hallazgos físicos característicos, patología o pruebas bioquímicas. Tal valoración clínica cuidadosa puede definir el fenotipo. En el modelo tradicional de pruebas genéticas, la prueba se dirige inicialmente hacia los genes más probables (determinados por el fenotipo), que evita las pruebas innecesarias. Muchos trastornos exhiben la característica de heterogeneidad de *locus*, que se refiere al hecho de que mutaciones en diferentes genes ocasionan trastornos fenotípicamente similares. Por ejemplo, la osteogénesis imperfecta **(cap. 406)**, el síndrome de QT largo **(cap. 247)**, la distrofia muscular **(cap. 441)** y la predisposición hereditaria al cáncer de mama **(cap. 75)** o colon **(cap. 77)**, cada uno puede ser causado por mutaciones en varios genes distintos. Los patrones de transmisión de la enfermedad, riesgo de la misma, curso clínico y tratamiento pueden diferir significativamente dependiendo del gen específico afectado. Históricamente, la elección de qué gen se valora se ha determinado por las características clínicas únicas además de los antecedentes heredofamiliares y la prevalencia relativa de trastornos genéticos elegibles. Sin embargo, los rápidos cambios en las técnicas de estudio genético, como se revisa más adelante, pueden afectar este modelo. En la actualidad es factible desde los puntos de vista técnico y económico secuenciar muchos genes (o incluso el exoma completo) a la vez. La incorporación de pruebas múltiples para mutaciones de línea germinal está evolucionando con rapidez, tanto en la clínica como a través de pruebas genéticas y genómicas comercializadas directamente al consumidor.

ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS PARA LAS PRUEBAS GENÉTICAS

Las pruebas genéticas están reguladas y se realizan en laboratorios especializados. En Estados Unidos, los laboratorios de pruebas genéticas son *Clinical Laboratory Improvement Amendment* (CLIA) aprobados para asegurar que cumplen los estándares de calidad y competencia. Una fuente útil de información para varias pruebas genéticas es www.genetest.org. Debe destacarse que muchas pruebas necesitan solicitarse a través de laboratorios especializados.

Las *pruebas genéticas* se realizan en gran medida por análisis de secuencia de DNA para mutaciones, aunque el genotipo también se pueda deducir a través del estudio del RNA o de la proteína (p. ej., apolipoproteína E, hemoglobina S e inmunohistoquímica). Por ejemplo, la *National Comprehensive Cancer Center Network* recomienda el tamizaje universal para el síndrome de Lynch a través del análisis de inmunohistoquímica de cánceres colorrectales para la ausencia de expresión de proteínas de reparación de mal pareamiento. La determinación de las alteraciones de la secuencia del DNA depende en gran medida del uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), que permite la amplificación rápida y el análisis del gen de interés. De manera adicional, la PCR permite realizar pruebas genéticas con una mínima cantidad de DNA extraído de una amplia gama de fuentes hísticas incluyendo leucocitos, células epiteliales de la mucosa (obtenidas de la saliva o de raspado bucal) y tejidos almacenados. El DNA amplificado se puede analizar directamente a través de la secuenciación del DNA o se puede hibridar a micromatrices de DNA o transferirse por adsorción para detectar la presencia de secuencias de DNA normal y alterado. La secuenciación directa del DNA se utiliza frecuentemente para determinar la susceptibilidad de enfermedades hereditarias y para el diagnóstico prenatal. Los análisis de alteraciones grandes del genoma (p. ej., deleciones, duplicaciones, redisposiciones, translocaciones) son posibles utilizando citogenética, hibridación fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*), transferencia Southern (*Southern blotting*) o amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples (MLPA, *multiplex ligation-dependent probe amplification*).

La *secuenciación masiva en paralelo* (también llamada *secuenciación de siguiente generación*) altera en forma importante la estrategia de las pruebas genéticas para trastornos de susceptibilidad hereditaria de inicio en la adultez. Esta tecnología comprende varias estrategias de alto rendimiento para secuenciar el DNA, las cuales permiten secuenciar de forma fidedigna muchos genes en forma simultánea. Desde el punto de vista técnico, esto implica la secuenciación de millones de fragmentos pequeños de DNA en paralelo. Mediante la bioinformática, estos fragmentos se reúnen para el mapeo de la secuencia individual del genoma humano de referencia, un proceso muy diferente a la secuenciación tradicional de Sanger que consume tiempo y es costosa.

Los *paneles múltiples* para susceptibilidad hereditaria se encuentran disponibles en el comercio e incluyen el análisis de varios genes que se han asociado con la condición de interés. Por ejemplo, los paneles están disponibles para síndrome de Brugada, miocardiopatía hipertrófica y neuropatía de Charcot-Marie-Tooth. Para muchos de tales síndromes, este tipo de panel de pruebas puede tener sentido. Sin embargo, en otras situaciones, la utilidad clínica de las pruebas ha evolucionado y puede depender de una composición particular del grupo de pruebas. Actualmente, los paneles de susceptibilidad a cáncer de mama disponibles contienen cerca de 30 genes con paneles de pruebas más grandes para varios tipos de cáncer. Muchos de los genes incluidos en los grandes paneles están relacionados sólo con un riesgo moderado de cáncer de mama y la aplicación clínica es incierta. Un problema adicional de la secuenciación de muchos genes, más que dirigirse a los genes más plausibles, es la identificación de una o más variantes de importancia incierta, que se revisa más adelante o bien, un resultado inesperado pero con relevancia clínica.

La secuenciación de exoma completo (WES, *Whole-exome sequencing*) también se encuentra disponible en el comercio y se utiliza ampliamente en individuos con síndromes no explicados por pruebas genéticas tradicionales. Conforme disminuya el costo, la WES será más utilizada. También se encuentra disponible en el comercio la secuenciación del genoma completo. Pese a que puede resultar bastante factible secuenciar el genoma completo, existen muchas cuestiones en hacerlo, incluyendo la tarea desalentadora de analizar la vasta cantidad de datos generados. Otros aspectos incluyen: 1) la forma óptima en la que se obtiene el consentimiento informado, 2) interpretación de variantes de secuencia frecuentes de importancia incierta, 3) interpretación de alteraciones en genes con relevancia incierta para patología humana específica, 4) manejo de datos genéticos inesperados pero clínicamente significativos.

Las estrategias de análisis están evolucionando como resultado de estas nuevas plataformas de pruebas genéticas. Conforme continúa disminuyendo el costo de los paneles genéticos múltiples y la secuenciación del exoma completo y conforme mejore la interpretación y comprensión de la importancia clínica de tales pruebas, habrá una modificación para la realización en la clínica de pruebas genéticas más amplias. Por ejemplo, en la

actualidad, una mujer de 30 años de edad con cáncer de mama pero sin antecedente familiar de cáncer y sin características sindrómicas se puede someter a una prueba de *BRCA1/2*. Si es negativo el resultado, se le ofrecerá una prueba de *TP53*. En particular, un número razonable de individuos a quienes se les ofrece la prueba de *TP53* para síndrome de Li-Fraumeni la rechazan porque las mutaciones están asociadas con riesgos de cáncer extremadamente altos (incluyendo cáncer infantil) en múltiples órganos y no existen intervenciones comprobadas que mitiguen el riesgo. Sin las características compatibles con otros factores de riesgo alto, las enfermedades relacionadas con cáncer mamario, como el síndrome de Cowden, podría ofrecerse de manera sistemática la realización de análisis PTEN (asociado con síndrome de Cowden) o pruebas para otros genes relacionados con cáncer mamario, lo que incluye *CHEK2* y *ATM*. Sin embargo, en la actualidad es posible analizar al mismo tiempo todos los genes mencionados previamente, junto con genes como BRIP y RAD51D (que se asocian con riesgo moderado de cáncer ovárico pero riesgo poco claro para otros cánceres, lo que incluye cáncer mamario) con un costo teóricamente mayor que la prueba de *BRCA1/2* en forma aislada. Las preocupaciones sobre tales paneles incluyen las estrategias de consentimiento apropiadas relacionadas a datos inesperados, las variantes de importancia incierta, resultados no esperados y la utilidad clínica poco clara de analizar genes de penetrancia moderada **(fig. 457-2)**.

Existen limitaciones en la precisión e interpretación de las pruebas genéticas; además de los errores técnicos, éstas en ocasiones se diseñan para detectar sólo las mutaciones más frecuentes. De manera adicional, dichas pruebas han evolucionado a lo largo del tiempo. Por ejemplo, no fue posible contar con pruebas genéticas comercialmente disponibles de rearreglos genómicos grandes para *BRCA1* y *BRCA2* hasta 2006. Por tanto, un resultado negativo debe ser calificado con la posibilidad de que el individuo pueda tener una mutación que no fue incluida en la prueba. Además, estos individuos pueden tener mutaciones en otros genes no analizados, asociados con el cáncer o con un gen que no se ha reportado que tenga relación con incremento en el riesgo de enfermedad. Un resultado negativo en un individuo con antecedentes personales o heredofamiliares sugestivos típicamente se clasifica como un resultado negativo no informativo. En tales circunstancias, la decisión de tratamiento médico debe basarse en los antecedentes personales y familiares. Por ejemplo, una mujer con antecedentes heredofamiliares fuertes de cáncer mamario que recibe un grupo de pruebas genéticas negativas no informativas aún podría ser elegible para tratamiento de alto riesgo, lo que incluye la detección de cáncer mamario con MRI además de vigilancia clínica y mamografía.

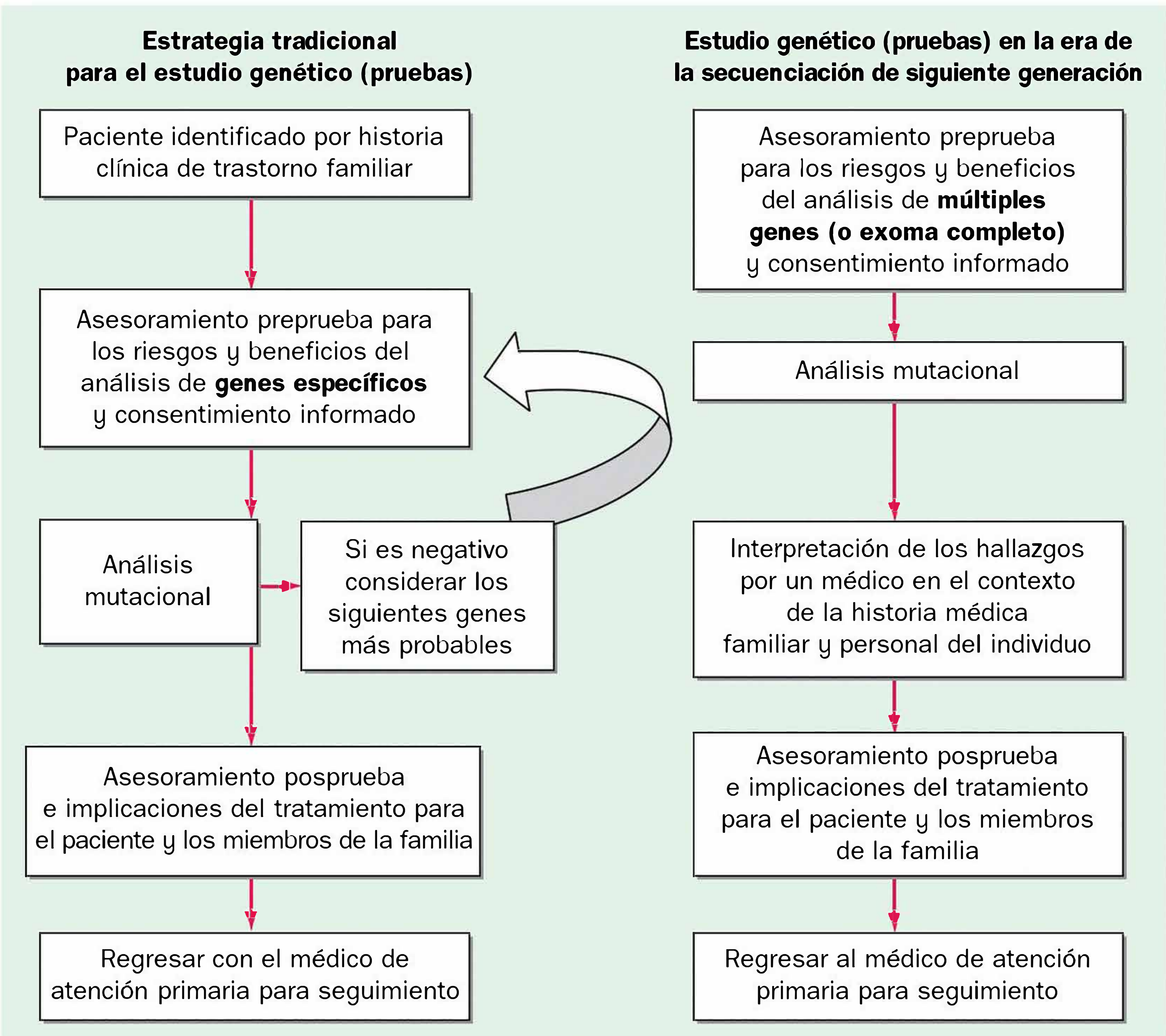


FIGURA 457-2 Estrategias para el estudio genético.

Las variantes de importancia incierta son otra limitación de las pruebas genéticas. Una VUS (también llamada *variante no clasificable*) es una variación en la secuencia de un gen donde el efecto de la alteración sobre la función de la proteína se desconoce. Muchas de estas variantes son sustituciones de un solo nucleótido (también conocidas como mutaciones no codificantes) mutaciones de un aminoácido que resultan en el cambio de un solo aminoácido. A pesar de que muchas variantes de importancia incierta al final serán reclasificadas como polimorfismos benignos, algunas resultarán ser funcionalmente importantes. Conforme más genes son secuenciados (p. ej., en un panel múltiple o a través de secuenciación de exoma completo), se incrementará significativamente el porcentaje de individuos que se identifiquen con una variante de importancia incierta. El dato de una VUS es difícil para los pacientes al igual que para los proveedores de salud y complica las decisiones relacionadas al tratamiento médico. En este contexto, hasta que haya una reclasificación adicional de la variante, la detección, vigilancia y atención continuas típicamente se determinarán con base en los antecedentes personales y familiares.

La utilidad clínica es una consideración importante porque las pruebas genéticas para susceptibilidad a enfermedades crónicas están cada vez más integradas a la práctica de la medicina. En algunas situaciones, existe una clara utilidad clínica de las pruebas genéticas con cambios importantes basados en la evidencia para la toma de decisiones de tratamiento, fundamentadas en los resultados. En algunas situaciones, existe utilidad clínica demostrada para las pruebas genéticas con cambios significativos basados en evidencias en las opciones de tratamiento médico y recomendaciones basadas en resultados. Por ejemplo, existe evidencia clara de que la salpingo-ooforectomía bilateral para reducción del riesgo es beneficiosa en mujeres con mutaciones *BRCA1/2* documentadas, con respecto a los riesgos relacionados con cánceres mamario y ovárico. Sin embargo, en muchos casos, el descubrimiento de genes asociados a la enfermedad ha sobrepasado a los estudios que valoran cómo tal información debe utilizarse en el tratamiento del paciente y de la familia. Esto es en particular verdadero para mutaciones en genes de penetrancia baja y moderada. Por tanto, una prueba genética predictiva debe ser planteada con precaución y ofrecerse sólo a pacientes que han sido asesorados adecuadamente y que han proporcionado consentimiento informado.

Las pruebas genéticas predictivas se clasifican en dos categorías. Las pruebas presintomáticas utilizadas en enfermedades donde una alteración genética específica está asociada con una probabilidad cercana al 100% de desarrollar la enfermedad. En cambio, las pruebas de predisposición pronostican un riesgo para una enfermedad que es <100%. Por ejemplo, la prueba presintomática está disponible para aquellos en riesgo de enfermedad de Huntington; mientras que la prueba de predisposición es considerada para aquellos en riesgo de cáncer de colon hereditario. Es importante destacar que para la mayoría de los trastornos de inicio en la adultez, las pruebas son sólo predictivas. Los resultados de las pruebas no pueden reflejar con fiabilidad, cuándo o cómo, la enfermedad se manifestará. Por ejemplo, no todo el mundo con el alelo ε4 de la apolipoproteína desarrollará Alzheimer y los individuos sin este marcador genético aún pueden desarrollar el trastorno.

La estrategia óptima de análisis de una familia es iniciar primero con el estudio de un miembro de la familia afectado. La identificación de una mutación puede dirigir el estudio de otros miembros de la familia en riesgo (si son sintomáticos o no). En ausencia de factores de riesgo ambientales o familiares adicionales, los individuos que son negativos en la prueba para la mutación identificados en los miembros de la familia afectados, pueden ser informados que tienen el riesgo de la población general para esa enfermedad en particular. Además, pueden ser tranquilizados que no están en riesgo de transmitir la mutación a sus hijos. Por otra parte, los miembros de la familia asintomáticos que son positivos en la prueba para una mutación conocida deben ser informados que se encuentran en un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y de transmitir la alteración a sus hijos.

El asesoramiento antes de la prueba y la educación son importantes, como lo es también la valoración de la capacidad del paciente de entender y

hacer frente a los resultados de la prueba. Las pruebas genéticas tienen implicaciones para las familias enteras y por tanto los individuos interesados en buscar pruebas genéticas deben considerar cómo los resultados de éstas pudieran impactar en las relaciones con sus familiares, parejas, cónyuges e hijos. En las familias con una mutación genética conocida, aquellos positivos a la prueba deben considerar el impacto de su estatus de portador sobre su estilo de vida presente y futuro; aquellos con un resultado negativo pueden manifestar "culpa del sobreviviente". Los progenitores que se identifican con una mutación asociada a la enfermedad con frecuencia expresan ansiedad y desesperación importantes en la manera como abordan el problema del riesgo a sus hijos. Además, algunos individuos consideran opciones como el diagnóstico genético antes de la implantación en sus tomas de decisiones reproductivas.

Cuando un trastorno no se manifiesta hasta la adultez, los clínicos y los progenitores se enfrentan con la cuestión de si a un niño en riesgo se le deben ofrecer pruebas genéticas y de ser así, a qué edad; aunque causa debate, varias organizaciones profesionales han advertido no ofrecer a los niños pruebas genéticas para trastornos de inicio en la adultez. Muchos de estos trastornos no tienen intervenciones conocidas en la infancia para evitar la enfermedad; en consecuencia, tal información puede representar un riesgo psicosocial importante al niño. Además, existe preocupación de que las pruebas durante la infancia violen el derecho del niño a realizar una decisión informada sobre las pruebas al momento de alcanzar la etapa adulta. Por otra parte, las pruebas se deben ofrecer en la infancia para trastornos que pudieran manifestarse temprano en la vida, en especial cuando hay disponibles opciones de manejo. Por ejemplo, los niños con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 pueden desarrollar cáncer medular de tiroides temprano en la vida y deben ser considerados para tiroidectomía profiláctica **(cap. 381)**. De manera similar, los niños con poliposis adenomatosa familiar por una mutación en *APC* pueden desarrollar pólipos en su adolescencia que progresan a cáncer invasor en la década de los 20 años y por tanto, la detección con colonoscopia se inicia entre los 10 y 15 años de edad **(cap. 77)**.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado para las pruebas genéticas inicia con la educación y el asesoramiento. El paciente debe comprender los riesgos, beneficios y limitaciones de las pruebas genéticas, así como las potenciales implicaciones de los resultados de las mismas. El consentimiento informado debe de incluir un documento escrito, redactado de manera clara y concisa, en un formato y lenguaje que sea comprensible para el paciente. Como las pruebas moleculares genéticas de un individuo asintomático a menudo permiten la detección de riesgos futuros, el paciente debe comprender todas las implicaciones sociales, psicológicas y médicas a largo plazo potenciales de la prueba. Ha habido preocupación sobre la posibilidad de discriminación genética. La *Genetic Information Nondiscrimination Act* (GINA) se aprobó en 2008 y proporciona protección contra la discriminación de los seguros de salud y en el trabajo. Es importante examinar con los pacientes el posible impacto de los resultados de las pruebas genéticas sobre el futuro de su salud así como sobre la cobertura de los seguros de vida y de discapacidad. Los pacientes deben comprender que las alternativas permanecen disponibles si deciden no buscar las pruebas genéticas, incluyendo la opción de posponer su realización. La opción de almacenar el DNA se debe considerar para aquellas que están disponibles para su uso futuro por miembros de la familia, de ser necesario.

SEGUIMIENTO DESPUÉS DE LAS PRUEBAS

Dependiendo de la naturaleza del trastorno genético, las intervenciones posteriores a la pruebas pueden incluir: 1) vigilancia cautelosa y concientización; 2) intervenciones médicas específicas como mayor detección sistemática, quimioprevención o cirugía de reducción de riesgo; 3) evitar el riesgo, y 4) referir a servicios de apoyo. Por ejemplo, a las pacientes con mutaciones nocivas conocidas en *BRCA1* o *BRCA2* se les recomienda encarecidamente que se realicen salpingo-ooferectomía para reducir el riesgo y se les ofrece vigilancia sistemática intensiva para cáncer de mama, así como la opción de mastectomía para disminuir el riesgo. Además, tales mujeres pueden desear tomar quimioprevención con tamoxifeno, raloxifeno o exemestano. A aquellas con opciones más limitadas de manejo médico y de prevención, como las pacientes con enfermedad de Huntington, se les debe ofrecer seguimiento continuo y servicios de apoyo, incluyendo terapia ocupacional y física, además de servicios sociales o grupos de apoyo como esté indicado. Las intervenciones específicas cambiarán a medida que la investigación continúe mejorando nuestro conocimiento del manejo médico de tales trastornos genéticos y se aprenda más de las funciones de los productos de los genes involucrados.

CUADRO 457-1 Indicaciones para asesoramiento genético

Edad materna avanzada (>35 años)
Consanguinidad
Antecedente de un hijo con defectos al nacimiento o de un trastorno genético
Antecedentes personales o familiares sugestivos de trastorno genético
Grupos étnicos de alto riesgo
Alteración genética documentada en un miembro de la familia
Ecografía o exámenes prenatales que sugieran un trastorno genético

A los individuos con resultados negativos para una mutación en un gen asociado a una enfermedad identificado en un miembro de una familia afectada, se les debe recordar que aún están en riesgo de esa enfermedad. Esto es de importancia particular para trastornos como diabetes mellitus, cáncer y enfermedad arterial coronaria. Por ejemplo, a una mujer que se identifica como no portadora de una mutación asociada a la enfermedad en *BRCA1* previamente descubierta en la familia, se le debe recordar que requiere de los mismos estudios para detección de cáncer de mama recomendados para la población general.

ASESORAMIENTO GENÉTICO Y EDUCACIÓN

El asesoramiento genético es el proceso de ayudar a las personas a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la contribución de la genética a las enfermedades. Este proceso integra lo siguiente: interpretación de los antecedentes familiares y personales patológicos para valorar la posibilidad de que ocurra una enfermedad o bien, de que ésta recurra; la educación con respecto a la evolución de la enfermedad, patrón de herencia, pruebas, tratamiento, prevención y recursos de apoyo y de investigación; asesoramiento para favorecer la selección informada de opciones ante la valoración del riesgo, objetivos familiares y valores éticos y religiosos. El asesoramiento genético debe diferenciarse de las pruebas genéticas y de la detección y del tratamiento médico basado en el riesgo, aunque los asesores genéticos pueden participar en estos aspectos más tarde.

La valoración del riesgo genético es compleja y a menudo implica elementos de ausencia de certeza; ésta puede ser útil en un amplio rango de situaciones **(cuadro 457-1)**. Las funciones del asesor genético incluyen:

1. Recolectar y documentar antecedentes familiares detallados.
2. Educar a los pacientes sobre los principios genéticos generales relacionados al riesgo de la enfermedad, tanto para sí mismos como para sus familiares.
3. Valorar y mejorar la capacidad del paciente para hacer frente a la información genética proporcionada.
4. Revisar cómo los factores no genéticos pueden relacionarse a la expresión definitiva de la enfermedad.
5. Abordar temas de tratamiento médico.
6. Asistir en la función de las pruebas genéticas para el individuo y la familia.
7. Garantizar que el paciente está consciente de las indicaciones, procesos, riesgos, beneficios y limitaciones de las diversas opciones de pruebas genéticas.
8. Ayudar al paciente, a la familia y referir al especialista en la interpretación de los resultados de las pruebas.
9. Asegurar que el paciente tiene los recursos necesarios para informar a sus familiares sobre su riesgo, en particular cuando se enfrentan resultados positivos en las pruebas genéticas.
10. Atender las implicaciones reproductivas de una prueba genética positiva, lo que incluye el riesgo para trastornos recesivos, así como la revisión de las opciones reproductivas, lo que incluye la donación de gametos o PGD.
11. Referir al paciente y a otros miembros de la familia con riesgo para servicios médicos y de apoyo adicionales, de ser necesario.

Los principios de la toma de decisiones informadas y voluntarias, la protección de la privacidad y confidencialidad del individuo son principios fundamentales en la práctica del asesoramiento genético, el cual suele ofrecerse de una forma sin coerción y sin dar indicaciones, donde los pacientes aprenden a comprender cómo sus valores son un factor importante en la toma de una decisión médica particular. El asesoramiento no directivo es en particular apropiado cuando no existen datos que demuestren un beneficio claro asociado con una intervención particular o cuando una intervención se considera experimental. Por ejemplo, el asesoramiento genético no directivo se utiliza cuando una persona está decidiendo si

realiza una prueba genética para la enfermedad de Huntington. En este momento, no hay un beneficio claro (en términos de desenlace médico) para un individuo en riesgo que recibe una prueba genética para esta enfermedad porque la evolución no puede ser alterada por intervenciones terapéuticas. Sin embargo, las pruebas pueden tener un impacto importante en la percepción del individuo sobre la planificación anticipada de cuidados y sus relaciones interpersonales y planes reproductivos. Por tanto, es necesario analizar el sistema de creencias del individuo y sus valores. Por otra parte, es apropiado un enfoque más directivo cuando una enfermedad puede ser tratada. En una familia con poliposis adenomatosa familiar, se debe recomendar la detección sistemática de cáncer de colon y la colectomía profiláctica para portadores conocidos de mutaciones en *APC*. El asesor y el médico que dan seguimiento a esta familia se deben asegurar que los miembros de la familia en riesgo tengan acceso a los recursos necesarios para adherirse a tales recomendaciones.

La educación genética es central para la capacidad del individuo de realizar una decisión informada con relación a las opciones de pruebas y tratamiento. Un conocimiento adecuado de los patrones de herencia permite al paciente comprender la probabilidad de riesgo de enfermedad para sí mismo y para otros miembros de la familia. También es importante transmitir los conceptos de penetrancia y expresión de la enfermedad. Para la mayoría de los trastornos genéticos complejos de inicio en la adultez, los pacientes asintomáticos deben ser asesorados de que el resultado positivo de una prueba no siempre se traduce en el desarrollo de una enfermedad futura. Además, la participación de los factores no genéticos como las exposiciones ambientales y el estilo de vida, se debe revisar en el contexto de riesgo de enfermedad multifactorial y prevención de la misma. Finalmente, los pacientes deben comprender la historia natural de la enfermedad así como las opciones potenciales de intervención, incluyendo detección sistemática, prevención y en ciertas circunstancias tratamiento farmacológico o cirugía profiláctica.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN RIESGO GENÉTICO PARA LA ENFERMEDAD

Están disponibles tratamientos específicos para varios trastornos genéticos. Las estrategias para el desarrollo de intervenciones terapéuticas tienen una larga historia en las enfermedades metabólicas de la infancia; sin embargo, estos principios se han aplicado también en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de inicio en la adultez (cuadro 457-2). La hemocromatosis hereditaria por lo general es ocasionada por mutaciones en *HFE* (aunque otros genes se han asociado con menor frecuencia) y se manifiesta

CUADRO 457-2 Ejemplos de pruebas genéticas y posibles intervenciones

TRASTORNO GENÉTICO	HERENCIA	GENES	INTERVENCIONES
Oncológico			
Síndrome de Lynch (HNPCC)	AD	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*	Detección sistemática con endoscopia temprana; cirugía de reducción de riesgo
Poliposis adenomatosa familiar	AD	*APC*	Endoscopia temprana y frecuente; colectomía profiláctica
Cáncer hereditario de mama y ovario	AD	*BRCA1, BRCA2*	Salpingo-ooforectomía para reducir el riesgo; vigilancia intensa de la mama incluyendo MRI de mama; mastectomía para reducir el riesgo
Cáncer gástrico difuso hereditario	AD	*CDH1*	Gastrectomía profiláctica; mayor vigilancia de cáncer de mama
Hematológico			
Factor V de Leiden	AD	*F5*	Evitar factores de riesgo trombógenos
Hemofilia A	XL	*F8*	Sustitución del factor VIII
Hemofilia B	XL	*F9*	Sustitución del factor IX
Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa	XL	*G6PD*	Evitar fármacos oxidantes y ciertos alimentos
Cardiovascular			
Miocardiopatía hipertrófica	AD	>10 genes incluyendo *MYBPC3, MYH7, TNNT2, TPM1*	Detección ecocardiográfica; intervención farmacológica; miomectomía
Síndrome de QT largo	AD, AR	>10 genes incluyendo *KCNQ1, SCN5A, KCNE1, KCNE2*	Detección electrocardiográfica; intervención farmacológica; desfibriladores cardiacos implantables
Síndrome de Marfan	AD	*FBN1*	Detección ecocardiográfica; bloqueadores β profilácticos; reemplazo de válvula aórtica como está indicado
Gastrointestinal			
Fiebre mediterránea familiar	AR	*MEFV*	Colquicina
Hemocromatosis	AR	*HFE*	Flebotomía
Pulmonar			
Deficiencia de α_1 antitripsina	AR	*SERPINA1*	Evitar el tabaquismo y las toxinas ambientales y ocupacionales
Fibrosis quística	AR	*CFTR*	Fisioterapia de tórax; agentes para promover la eliminación de secreciones de las vías aéreas; moduladores de *CFTR* (mutaciones G5551D); trasplante de pulmón
Endocrino			
Diabetes insípida neurohipofisaria	AD	*AVP*	Sustitución con vasopresina
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	AD	*CASR*	Evitar paratiroidectomía
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	AD	*RET*	Tiroidectomía profiláctica; detección sistemática de feocromocitoma e hiperparatiroidismo
Renal			
Enfermedad poliquística renal	AD, AR	*PKD1, PKD2, PKHD1*	Prevención de hipertensión; prevención de infecciones de vías urinarias; trasplante renal
Diabetes insípida nefrógena	XL, AR	*AVPR2, AQP2*	Reemplazo de líquidos; tiazidas con o sin amilorida
Neurológico			
Hipertermia maligna	AD	*RYR1, CACNA1S*	Evitar anestésicos desencadenantes
Parálisis periódica hiperpotasémica	AD	*SCN4A*	Dieta rica en calcio y baja en potasio; tiazidas o acetazolamida
Distrofia muscular de Duchenne y Becker	XL	*DMD*	Corticosteroides; terapia física
Enfermedad de Wilson	AR	*ATP7B*	Zinc, trietilentetramina

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; HNPCC, cáncer colorrectal hereditario no polipósico (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*); MRI, imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*); XL, ligado al cromosoma X (*X-linked*).

como un síndrome de sobrecarga de hierro, que lleva a enfermedad hepática, pigmentación de la piel, diabetes mellitus, artropatía, disfunción eréctil en varones y problemas cardiacos **(cap. 407)**. Cuando se identifica temprano, el trastorno se puede tratar de forma eficaz con flebotomía terapéutica. Por tanto, cuando se establece el diagnóstico de hemocromatosis en un probando, es importante asesorar y ofrecer pruebas a otros miembros de la familia para disminuir el impacto de este trastorno.

Las medidas preventivas y las intervenciones terapéuticas no se limitan a los trastornos metabólicos. La identificación de formas familiares del síndrome de QT largo, permite las pruebas electrocardiográficas tempranas y el uso de tratamiento antiarrítmico profiláctico, marcapasos o desfibriladores. Los individuos con miocardiopatía hipertrófica familiar se pueden detectar mediante ecografía, tratar con β bloqueadores u otros fármacos y asesorar sobre la importancia de evitar ejercicio extenuante y deshidratación. Aquellos con síndrome de Marfan se pueden tratar con β bloqueadores o antagonistas de receptores de angiotensina II y vigilar para el desarrollo de aneurismas aórticos.

El campo de la farmacogenética identifica genes que alteran el metabolismo de los fármacos o confieren susceptibilidad a reacciones tóxicas a ellos. La farmacogenética busca individualizar la farmacoterapia en un intento de mejorar los desenlaces del tratamiento y disminuir la toxicidad. Los ejemplos incluyen a la deficiencia de tiopurina metiltransferasa (TPMT, *thiopurine methyltransferase*), a la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa, la hipertermia maligna y la deficiencia de glucosa-6-fosfato. A pesar del éxito en esta área, no siempre está claro cómo incorporar la farmacogenética al cuidado clínico. Por ejemplo, aunque existe una asociación entre los genotipos de *CYP2C6* y *VKORC1* con la dosis de warfarina, no hay evidencia de que incorporar la genotipificación en la práctica clínica mejore los desenlaces en el paciente en comparación con los algoritmos clínicos.

La identificación de alteraciones en la línea germinal que incrementa el riesgo de tipos específicos de cáncer está cambiando con rapidez el manejo clínico. Identificar miembros de la familia con mutaciones que predisponen a poliposis adenomatosa familiar o a síndrome de Lynch lleva a las recomendaciones de detección sistemática temprana de cáncer y cirugía profiláctica, así como a considerar la quimioprevención y a poner atención en los hábitos de estilo de vida saludables. Principios similares aplican a las formas familiares de melanoma, así como a los cánceres de mama, ovario y tiroides. Además de incrementar la detección sistemática y la cirugía profiláctica, la identificación de mutaciones de línea germinal asociadas con cáncer puede conducir al desarrollo de tratamientos dirigidos, por ejemplo, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó fármacos inhibidores de la poliADP ribosa polimerasa (PARP), olaparib y rucaparib para el cáncer ovárico recurrente asociado con BRCA1/2.

Aunque la función de las pruebas genéticas en el escenario clínico continúa evolucionando, tales pruebas mantienen la promesa de permitir intervenciones tempranas y más dirigidas que puedan reducir la morbilidad y la mortalidad. Los rápidos avances tecnológicos están cambiando las formas en las que las pruebas genéticas se realizan. A medida que éstas sean menos caras y técnicamente más sencillas de realizar, se anticipa que habrá un incremento de su uso, lo cual presenta retos, pero también oportunidades. Es indispensable que los médicos y otros profesionales del cuidado de la salud se actualicen de los avances de la genética en la medicina, a fin de facilitar la referencia apropiada para el asesoramiento genético y el uso sensato de las pruebas genéticas, así como para proporcionar cuidados basados en evidencia y en el estado del arte para los pacientes afectados o en riesgo y a sus familiares.

LECTURAS ADICIONALES

Anya ER *et al*.: Genetic information, non-discrimination, and privacy protections in genetic counseling practice. J Genet Couns 23:891, 2014.

Clayton EW: Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. N Engl J Med 349:562, 2003.

Hampel H *et al*.: A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: Referral indications for cancer predisposition assessment. Genet Med 17:70, 2015.

Resta R *et al*.: A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns 15:77, 2006.

Roberts JS, Ostergren J: Direct-to-consumer genetic testing and personal genomics services: A review of recent empirical studies. Curr Genet Med Rep 1:182, 2013.

Robson ME *et al*.: American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic and genomic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol 33:3660, 2015.

458 Genoterapia en medicina clínica

Katherine A. High, Malcolm K. Brenner

La transferencia génica es un área terapéutica novedosa en la que el agente activo es un ácido nucleico en vez de una proteína o una molécula pequeña. Como la introducción de DNA o RNA desnudo a una célula es un proceso muy ineficaz, la mayor parte de las transferencias génicas se hacen usando un vector o un vehículo para inserción génica. Estos vehículos por lo general, se han manipulado genéticamente a partir de virus eliminando parte o todo el genoma viral y reemplazándolo por el gen terapéutico de interés bajo el control de un promotor adecuado **(cuadro 458-1)**. Las estrategias de transferencia génica pueden describirse en términos de tres elementos esenciales: 1) un vector; 2) un gen que va a introducirse, a veces llamado el transgén, y 3) la célula relevante fisiológica en la cual el DNA o RNA se va a insertar. La serie de pasos en los que el DNA donado entra en una célula y expresa el transgén se llama *transducción*. La inserción génica puede darse *in vivo*, cuando el vector se inyecta directamente al paciente, o en el caso de células hematopoyéticas y otras células efectoras, *ex vivo*, con extracción de la célula efectora del paciente, seguida por el regreso de las células autólogas modificadas al paciente después de su manipulación en el laboratorio. Este último método combina con eficacia la transferencia génica con tratamientos celulares **(cap. 473)**.

La transferencia génica es uno de los conceptos más poderosos en la medicina molecular moderna y tiene la posibilidad de aplicarse a muchas enfermedades para las que ahora no existe tratamiento. Hay estudios clínicos de terapia génica desde 1990; un hito reciente en este campo fue la autorización en 2012 del primer producto de terapia génica aprobado en Europa o en Estados Unidos (véase más adelante). Dado que la terapia génica mediada por vector se considera una de las formas terapéuticas más complejas desarrolladas hasta ahora, consistente en un ácido nucleico y un componente proteínico, este intervalo desde el primer estudio clínico hasta el primer producto aprobado es notable porque es similar al observado con otras clases nuevas de fármacos, como los anticuerpos monoclonales. Se han incluido más de 5 000 sujetos en estudios de transferencia génica y los efectos adversos graves han sido raros. Algunos de los estudios iniciales se caracterizaron por un exceso de optimismo y la falta de una crítica apropiada a los estudios preclínicos en animales; además, en algunos contextos no se apreciaba del todo que los estudios en animales son sólo una guía parcial sobre los perfiles de seguridad de los productos en seres humanos (p. ej., mutagénesis por inserción y respuesta inmunitaria humana contra el vector). La exuberancia inicial fue impulsada por muchos factores, incluido el intenso deseo de desarrollar tratamientos para enfermedades intratables hasta el momento, falta de comprensión de los riesgos y en algunos casos, conflictos de interés no descubiertos. Después que un adolescente murió por las complicaciones relacionadas con la infusión del vector, el campo experimentó un recorte; los esfuerzos continuados condujeron a una comprensión mejor matizada de los riesgos y beneficios de estas terapias nuevas, así como a la selección más sofisticada de las enfermedades a las que se dirigirían los esfuerzos. En la actualidad hay terapias génicas en desarrollo para una amplia variedad de enfermedades **(fig. 458-2)**.

TRANSFERENCIA GÉNICA PARA ENFERMEDADES GENÉTICAS

Las estrategias de transferencia génica para enfermedades genéticas involucran, por lo general, tratamientos de adición génica, un enfoque caracterizado por la transferencia del gen faltante a la célula objetivo fisiológicamente relevante. Sin embargo, son posibles otras estrategias, incluyendo insertar un gen que tenga un efecto biológico similar a través de una vía alternativa (p. ej., factor VIIa para hemofilia A), administrar un oligonucleótido no codificante para eliminar un exón mutante si la secuencia no es crítica para la función de la proteína (como se ha hecho con el gen de la distrofina en la distrofia muscular de Duchenne) o regular a la baja una respuesta nociva a través de un siRNA (RNA de interferencia pequeño). Se utilizan dos estrategias diferentes para lograr una expresión génica duradera: una es transducir células madre con un vector que se integre, de tal manera que todas las células hijas portarán el gen donado; la otra es transducir células de vida larga, tales como las de músculo estriado o células nerviosas. En el caso de células de vida larga, no es necesaria la integración

CUADRO 458-1 Características de vehículos liberadores de genes

	VECTORES VIRALES						
CARACTERÍSTICAS	RETROVIRAL	LENTIVIRAL	ADENOVIRAL	VIRUS ADENOASOCIADOS	ESPUMAVIRUS HUMANO	HSV-1	ALFAVIRUS
Genoma viral	RNA	RNA	DNA	DNA	RNA	DNA	RNA
Necesidad de división celular	Sí	Fase G_1	No	No	No	No	No
Limitación de empaquetamiento	8 kb	8 kb	8-30 kb	5 kb	8.5 kb	40-150 kb	5 kb
Respuesta inmunitaria al vector	Poca	Poca	Extensa	Poca	Poca	Poca en virus recombinante	Poca
Integración genómica	Sí	Sí	Pobre	Pobre	Sí	No	No
Expresión a largo plazo	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No
Ventajas principales	Transferencia génica persistente en células en división	Transferencia génica persistente en tejidos transducidos	Muy eficaz para transducir varios tejidos	Desencadena pocas respuestas inflamatorias no patógenas	Expresión génica persistente en células que se dividen y que no se dividen	Gran capacidad de empaquetamiento con transferencia génica persistente	Respuesta inmunitaria limitada contra el vector
Principales desventajas	Riesgo teórico de mutagénesis insercional (ocurrida en múltiples casos)	Puede inducir oncogénesis en algunos casos	La cápside viral desencadena fuertes respuestas inmunitarias	Capacidad limitada de empaquetamiento	Se necesita un sistema de empaquetamiento estable	Citotoxicidad residual con especificidad neuronal	Expresión transitoria de genes transducidos

AAV, virus adenoasociados; HSV, virus del herpes simple.

en el genoma de la célula en la que se ejerce el efecto. En lugar de eso, como las células no se dividen, el DNA donado, si se estabiliza en una forma episomal, puede dar origen a la expresión para la vida de la célula; esto evita los problemas relacionados con la mutagénesis de integración e inserción.

TRASTORNOS DE INMUNODEFICIENCIA: PRUEBA DE PRINCIPIO

Los intentos tempranos para efectuar la sustitución genética en células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) fueron frustrados por la relativamente baja eficiencia de transducción de los vectores retrovirales que requieren células en división para poder integrarse. Como las HSC se encuentran inactivas en condiciones normales, son un blanco formidable para transducción. Sin embargo, la identificación de citocinas que inducen la división celular sin promover la diferenciación de células madre, junto con mejoras técnicas en el aislamiento y la transducción de HSC, llevó a mejoras modestas pero reales en la eficiencia de transducción.

El primer efecto terapéutico convincente de la transferencia génica se produjo en la inmunodeficiencia grave combinada (SCID, *severe combined immunodeficiency disease*) ligada al cromosoma X, producida por las mutaciones en el gen (*IL2RG*), que codifica la subunidad γc del receptor de citocinas que se requiere para el desarrollo normal de los linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales (NK) **(cap. 344)**. Los niños afectados se presentan en los primeros meses de vida con infecciones graves, retraso en el crecimiento o ambos. En este trastorno, se reconoció que las células transducidas, aun en números pequeños, tenían ventajas proliferativas en comparación con las células no transducidas, que carecen de los receptores para citocinas requeridos para el desarrollo y maduración de linfocitos. En la mayoría de los niños tratados ocurrió reconstitución completa del sistema inmunitario, incluyendo respuestas documentadas a las vacunas que suelen administrarse en la niñez, resolución de infecciones e incremento notable en el crecimiento. Sin embargo, entre los 20 niños tratados en dos estudios clínicos separados, cinco desarrollaron un síndrome similar a la leucemia linfocítica aguda de linfocitos T, con esplenomegalia, leucocitosis y la aparición de un clon único de linfocitos T. Los estudios moleculares revelan que, en la mayoría de estos niños, el vector retroviral se integró en un gen, el *LMO-2* (sólo LIM-2), que codifica un componente de un factor de transcripción involucrado en el desarrollo hematopoyético. La repetición larga terminal incrementa la expresión de *LMO-2* y el resultado es la leucemia de linfocitos T.

Los estudios sobre inmunodeficiencia grave combinada ligada al cromosoma X supusieron un hito en la evolución de la genoterapia. Demostraron de manera concluyente que esta modalidad terapéutica podría curar una enfermedad; de los 20 niños finalmente tratados en estos estudios clínicos, 18 alcanzaron la corrección de su trastorno de inmunodeficiencia. Por desgracia, cinco desarrollaron un trastorno tipo leucemia y un paciente falleció por esta complicación, pero los restantes están vivos y sin complicaciones después de hasta 17 años del tratamiento inicial. Tales estudios también demostraron que la mutagénesis insercional que produce cáncer era más que una posibilidad hipotética **(cuadro 458-3)**. Como resultado de la experiencia de dichos estudios, todos los protocolos que usan vectores de integración en células hematopoyéticas deben incluir un plan para vigilar los sitios de inserción y la proliferación clonal. Las estrategias para superar esta complicación han incluido emplear *casete* génico "suicida" en el vector, de tal manera que los clones fallidos puedan ser eliminados rápidamente, o usar elementos "aisladores" en el *casete*, que puedan limitar la activación de los genes que rodean al sitio de inserción. Los vectores lentivirales, que pueden transducir eficientemente a células que no están en división y en la que ejercerán sus efectos, pueden demostrar ser más seguros que los vectores retrovirales, con base en los patrones de integración; por tanto, más a menudo se están utilizando gradualmente éstos como una alternativa a los vectores retrovirales.

CUADRO 458-2 Indicaciones más comunes para estudios clínicos de genoterapia

INDICACIÓN	NÚMERO
Cáncer	1 554
Enfermedades monógenas	248
Enfermedades infecciosas	180

Adaptado de J Gene Med, http://www.abedia.com/wiley/indications.php, 2016.

CUADRO 458-3 Complicaciones potenciales de la genoterapia

Inactivación génica: represión del promotor
Genotoxicidad: complicaciones que surgen de mutagénesis insercional
Fenotoxicidad: complicaciones que surgen de la expresión excesiva o ectópica del transgén
Inmunotoxicidad: respuesta inmunitaria nociva al vector o al transgén; o respuesta inmunitaria nociva del vector (p. ej., linfocitos T con CAR)
Riesgos de transmisión horizontal: diseminación de un vector infeccioso al medio ambiente
Riesgo de transmisión vertical: transmisión a las células germinales del DNA donado

Se ha alcanzado un éxito más claro con un estudio de genoterapia para otra forma de inmunodeficiencia grave combinada, la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA, *adenosine desaminase*) (cap. 344). La ADA-inmunodeficiencia grave combinada (SCID, *severe combined immunodeficiency disease*) es clínicamente similar a la SCID ligada al cromosoma X; sin embargo, puede tratarse mediante sustitución enzimática con una forma conjugada con polietilenglicol de la enzima (PEG-ADA), que lleva a la reconstitución inmunitaria pero no siempre a recuentos normales de linfocitos T. El tratamiento con reemplazo enzimático es costoso (costos anuales: 200 000 a 300 000 USD). Los estudios iniciales de tratamiento para adenosina desaminasa-inmunodeficiencia grave combinada no fueron exitosos, hasta que se implementaron las modificaciones de este protocolo como la inclusión del uso de HSC en lugar de linfocitos T, como sitio para la transducción; la interrupción de PEG-ADA al momento de la administración del vector, de tal manera que las células transducidas tuvieran una ventaja proliferativa sobre las no transducidas y el uso de un régimen acondicionador para facilitar la implantación de las células transducidas ha resultado exitoso sin las complicaciones observadas en los estudios de inmunodeficiencia grave combinada relacionada al cromosoma X. No han habido complicaciones en los 10 niños tratados con el protocolo de Milán, con una mediana de seguimiento de más de 11 años. En 2016 este tratamiento fue aprobado por la European Medicines Agency. La ADA-SCID, es un ejemplo en donde la genoterapia ha cambiado las opciones terapéuticas para los pacientes. Para aquellos con un hermano con HLA (*human leukocyte antigen*) idéntico, el trasplante de médula ósea aún es la mejor opción terapéutica, pero se aplica a sólo una minoría de los afectados. Para aquellos sin una compatibilidad HLA idéntica, la genoterapia tiene eficacia comparable a la PEG-ADA, no requiere la repetición de inyecciones y no corre el riesgo de anticuerpos neutralizantes contra la enzima bovina.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: EXTENSIÓN DE PRINCIPIO

Los estudios de SCID apoyaron la hipótesis de que podía usarse la transferencia génica a células madre hematopoyéticas para tratar cualquier enfermedad para la que el alotrasplante de médula ósea fuera terapéutico. Además, el uso de células autólogas con modificación genética implicaba varias ventajas, como la ausencia del riesgo de enfermedad de injerto contra hospedador, disponibilidad garantizada de un "donador" (a menos que la enfermedad misma dañara la población de células madre del paciente) y baja probabilidad de falla del injerto. Cartier y Aubourg capitalizaron estas ideas para realizar el primer estudio de transducción de HSC con un vector lentiviral para un trastorno neurodegenerativo, la adrenoleucodistrofia (ALD) ligada a X. Esta última es una enfermedad desmielinizante mortal del sistema nervioso central (SNC) causada por mutaciones en el gen que codifica un transportador de casete de unión con trifosfato de adenosina. La deficiencia de esta proteína conduce a la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en los oligodendrocitos y la microglia, lo que altera el mantenimiento de la mielina que realizan estas células. Los niños afectados desarrollan evidencia clínica y radiográfica de la enfermedad entre los 6 y 8 años de edad, y casi siempre mueren antes de la adolescencia. Después de la transducción lentiviral de células madre hematopoyéticas autólogas a niños pequeños con la enfermedad, se produjo una estabilización drástica del trastorno, lo que demostró que la transducción de células madre podría funcionar en trastornos neurodegenerativos, como en los inmunitarios. Los investigadores en Milán llevaron este hallazgo un paso más lejos al desarrollar un tratamiento para otro trastorno neurodegenerativo que antes respondía muy poco al trasplante de médula ósea. La leucodistrofia metacromática es un trastorno por almacenamiento lisosómico causado por mutaciones en el gen que codifica la arilsulfatasa A (ARSA). La forma infantil tardía de la enfermedad se caracteriza por daño motor y cognitivo progresivo; la muerte sobreviene pocos años después a causa de la acumulación del sustrato sulfatida de la ARSA en los oligodendrocitos, microglia y algunas neuronas. Al reconocer que la producción endógena de ARSA era demasiado baja para permitir la corrección cruzada con el trasplante alógeno, Naldini *et al*. diseñaron un vector lentiviral que indujera niveles mayores a los fisiológicos en la expresión de ARSA en las células transducidas. La transducción de células madre hematopoyéticas autólogas de niños con la enfermedad en un momento en que aún se encuentran asintomáticos permitió la conservación y logro continuado de los hitos motores y cognitivos por periodos de hasta 32 meses después que los hermanos afectados habían comenzado a perder tales avances. Estos resultados ilustran que la capacidad para modificar los niveles de expresión permite diseñar terapias génicas exitosas en casos en los que el trasplante alógeno de médula ósea no sea eficaz. Es probable que se use una estrategia similar en otras enfermedades neurodegenerativas.

La transducción de células madre hematopoyéticas para tratar hemoglobinopatías es una extensión obvia de los estudios ya realizados, pero representa un obstáculo mayor en términos de la magnitud de la transducción requerida para lograr un efecto terapéutico. Ya hay estudios en proceso para talasemia, y drepanocitosis, y para varios trastornos hemáticos más, como el síndrome de Wiskott-Aldrich y la enfermedad granulomatosa crónica.

EXPRESIÓN A LARGO PLAZO EN ENFERMEDADES GENÉTICAS: TRANSFERENCIA GÉNICA *IN VIVO* CON VECTORES VIRALES ADENOASOCIADOS RECOMBINANTES

Los vectores virales adenoasociados (AAV, *adeno-associated viral*) recombinantes se han vuelto vehículos atractivos para inserción génica en enfermedades genéticas. Manipulados genéticamente a partir de un virus pequeño de DNA con replicación defectuosa, carecen de secuencias virales codificantes y desencadenan muy poca respuesta inmunitaria en animales de experimentación. Son capaces de transducir células que no se encuentran en división y el DNA insertado se estabiliza en forma episomal, reduciendo el riesgo de mutagénesis insercional. Como el vector tiene tropismo por ciertos tipos celulares de vida larga, como el músculo estriado, el del SNC y los hepatocitos, se puede lograr expresión a largo plazo aun sin haber integración.

PRIMER PRODUCTO AUTORIZADO

Estas características de los virus adenoasociados se utilizaron para desarrollar el primer producto autorizado en Europa para terapia génica, un vector de virus adenoasociados para el tratamiento del trastorno autosómico recesivo deficiencia de lipoproteína lipasa (LPL, *lipoprotein lipase*). Este trastorno poco común (1 a 2/millón) se debe a mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica la LPL, una enzima que se produce en el músculo esquelético y que es necesaria para el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y de los quilomicrones. Las personas afectadas tienen suero lipémico y desarrollan xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia y en algunos casos, episodios recurrentes de pancreatitis aguda. Los estudios clínicos demostraron la seguridad de la inyección intramuscular de virus adenoasociados-lipoproteína lipasa y su eficacia para reducir la frecuencia de episodios de pancreatitis en las personas con el trastorno, lo que condujo a la aprobación del producto en Europa. Los estudios clínicos adicionales que están en proceso y usan vectores de virus adenoasociados en enfermedades genéticas incluyen los de distrofias musculares, deficiencia de antitripsina α_1, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Batten, deficiencia de ornitina transcarbamilasa, hemofilia B y varias formas de ceguera congénita, y otras enfermedades hereditarias.

HEMOFILIA

La hemofilia (cap. 61) se considera a menudo como un modelo de enfermedad para la transferencia génica, ya que el producto génico no requiere una regulación precisa de la expresión y los factores de coagulación biológicamente activos pueden ser sintetizados por diversos tejidos, permitiendo flexibilidad en la elección del tejido tratado. Más aún, la elevación de las concentraciones circulantes de factores de coagulación <1% (concentraciones que se encuentran en individuos con enfermedad grave) al rango de 5% mejora mucho el fenotipo de la enfermedad. Los estudios preclínicos con vectores de virus adenoasociados recombinantes aplicados al músculo estriado o hígado han ocasionado la expresión a largo plazo (>5 años) del factor VIII o factor IX en un modelo de hemofilia en perros. La aplicación al músculo estriado de un vector de virus adenoasociados que expresaba el factor IX en pacientes con hemofilia B fue segura y produjo expresión a largo plazo, que puede cuantificarse en la biopsia muscular, pero las concentraciones circulantes nunca llegaron a >1% por periodos prolongados y se requirieron un gran número de inyecciones IM (>80 a 100) para acceder a una gran masa muscular. Se ha empleado administración intravascular del vector para acceder a grandes áreas de músculo estriado en modelos animales de hemofilia y probablemente será probada en próximos estudios.

El primer estudio de un vector de virus adenoasociados que expresaba factor IX liberado al hígado en seres humanos con hemofilia B produjo niveles terapéuticos circulantes con la máxima dosis probada, pero la expresión de estas concentraciones (>5%) duró sólo de 6 a 10 semanas antes de regresar a las cifras iniciales (<1%). Entre los factores que contribuyen a la pérdida de la expresión se encuentran la respuesta de los linfocitos T de memoria frente a la cápside viral, que está presente en seres humanos pero no en otras especies animales, que no son hospedadores naturales del virus y tal vez lleva a la pérdida de expresión (cuadro 458-3). Como res-

puesta a estos datos, un segundo estudio incluyó un curso corto de prednisolona que se administró cuando la concentración del factor IX empezaba a disminuir. Tal estrategia permitió la expresión a largo plazo (>7 años con observación continua) del factor IX, en niveles de 2 a 7%, en varones con hemofilia B grave. Al utilizar una variante transgénica de FIC con elevada actividad específica, fue posible reducir la dosis necesaria del vector, con lo que se reduce el riesgo de respuesta inmunitaria y se incrementan las concentraciones de meseta de FIX, en un intervalo de 15 a 45%. Los esfuerzos actuales se enfocan en la expansión de estos estudios y su ampliación a la hemofilia A.

■ TERAPIA GÉNICA RETINIANA

Una conclusión lógica de la experiencia inicial con virus adenoasociados en hígado en el estudio de hemofilia fue que la prevención de las respuestas inmunitarias era la clave para la expresión a largo plazo. Por tanto, los sitios privilegiados desde el punto de vista inmunitario, como la retina, comenzaron a atraer un interés sustancial como objetivos terapéuticos. Esta inferencia se confirmó elegantemente en el caso de una enfermedad retiniana degenerativa, la amaurosis congénita de Leber (LCA, *Leber's congenital amaurosis*). Dicho trastorno se caracteriza por ceguera temprana y hasta la fecha no hay tratamiento; es causada por mutaciones en diferentes genes; casi 10% de los casos son ocasionados por una mutación en el gen *RPE65*, que codifica una proteína de 65 kDa asociada al epitelio pigmentario de la retina. En perros con mutación nula en el *RPE65*, se restauró la visión después de la inyección subretiniana de un vector de virus adenoasociados que expresaba *RPE65*. La expresión del transgén parece ser estable; los primeros animales tratados hace >10 años continúan manifestando evidencia electrofisiológica y conductual de función visual. Este producto recibió autorización de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y fue el primer producto autorizado en Estados Unidos para genoterapia AAV. Hay estudios de otras enfermedades de la retina, degenerativas hereditarias, como la coroideremia, al igual que estudios para ciertos trastornos adquiridos complejos, como la degeneración macular senil, que afecta a millones de personas en todo el mundo. La neovascularización que ocurre en la degeneración macular relacionada con la edad puede ser inhibida con inhibidores de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), como la angiostatina, o a través del uso de interferencia del VEGF con RNAi (RNA de interferencia). Los estudios clínicos iniciales del vector AAV se diseñaron para lograr inhibición a largo plazo de los efectos biológicos de VEGF a través de un receptor soluble para tal factor, sin embargo no demostraron evidencia convincente de su eficacia, lo que ilustra los retos de desarrollar métodos genéticos para trastornos adquiridos complejos.

TERAPIA GÉNICA PARA CÁNCER

La mayoría de las experiencias con transferencia génica en la clínica ha sido en sujetos con cáncer. Son más eficaces los intentos de incrementar la precisión de los tratamientos contra el cáncer, de hacerlos menos tóxicos y más efectivos. La mayor parte de los métodos han modificado directamente el tumor o han alterado la respuesta del hospedador al cáncer para producir células inmunitarias efectoras dirigidas específicamente contra el fenotipo del tumor.

■ MODIFICADORES DEL CÁNCER

El cáncer es un trastorno genético (adquirido), por lo que los efectos iniciales se dirigieron a corregir el déficit genético del tumor al introducir genes letales. Sin embargo, la mala biodistribución y la eficiencia de transducción de todos los vectores disponibles a la fecha, así como la heterogeneidad y la inestabilidad genética de los objetivos tumorales hacen que una sola mutación estimulante no evite el surgimiento de una población resistente.

Corrección tumoral Un método intratumoral muy popularizado utiliza la expresión del supresor tumoral p53 mediante adenovirus, el cual sufre mutación en una amplia variedad de cánceres. Dicha estrategia ha mostrado respuestas parciales y completas en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, cáncer esofágico y cáncer pulmonar de células no microcíticas pero no se cuenta con estudios de autorización exitosos para este método, excepto en China.

Genes que favorecen el metabolismo farmacológico Los esfuerzos para superar las limitaciones antes mencionadas han incluido la introducción de un profármaco o un gen suicida que incrementaría la sensibilidad de las células tumorales a los fármacos citotóxicos. Una estrategia usada con frecuencia ha sido la inyección intratumoral de un vector adenoviral que expresa el gen de la timidina cinasa (TK, *thymidine kinase*). Las células que incorporan y expresan el gen de *TK* pueden morirse tras la administración de ganciclovir, el cual es fosforilado para dar origen a un nucleósido tóxico para la TK. La ventaja de este método es que los efectos de transducir, incluso un número limitado de células, se ve amplificado por la diseminación del fármaco activo a las células tumorales adyacentes. Aunque este método se ha estudiado en tumores cerebrales agresivos, tumores locales recurrentes de próstata, mama y colon, entre otros, los progresos han sido lentos y no se han establecido los beneficios contra la enfermedad metastásica.

■ MODIFICACIÓN DEL HOSPEDADOR

Reclutamiento del sistema inmunitario El uso exitoso de anticuerpos monoclonales con actividad antitumoral, con activación de la respuesta inmunitaria ha demostrado la factibilidad de modificar el sistema inmunitario para que reconozca patrones anormales de expresión antigénica en células tumorales. Las células inmunitarias tienen la capacidad de expansión casi ilimitada y persistencia y pueden lograr el control tumoral a largo plazo. Pueden circular en sitios tumorales sin importar su ubicación y, en principio, pueden evolucionar con los cambios en el fenotipo y función de las células tumorales.

Vacunación Esta estrategia favorece el reconocimiento más eficiente de células tumorales por el sistema inmunitario, pero el desarrollo de vacunas terapéuticas, a diferencia de las vacunas preventivas necesarias para la atención de enfermedades infecciosas, ha demostrado ser un reto considerable. Los métodos han incluido la transducción de células tumorales con genes potenciadores del sistema inmunitario que codifican citocinas, quimiocinas o moléculas coestimulantes; y la manipulación *ex vivo* de las células dendríticas para intensificar la presentación de los antígenos tumorales. En fecha reciente la FDA en Estados Unidos aprobó un tratamiento con vacuna de células dendríticas para el cáncer prostático recurrente, pero su potencia limitada y alto costo limitaron su éxito comercial.

Transferencia de células adoptivas Las células inmunitarias del hospedador, como los linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales y otros pueden modificarse para expresar nuevos receptores transgénicos que tienen por objeto reconocer células tumorales en su microambiente **(fig. 458-1)**. La modificación del objetivo puede utilizar una modificación en los propios receptores celulares o un receptor antigénico quimérico (CAR, *chimeric antigen receptor*) que suele componerse de una porción de reconocimiento de antígenos; un anticuerpo que es un componente de señalización de los receptores de antígenos de la célula original. Ambos métodos han tenido éxito y se han reportado respuestas significativas con los receptores originales de las células dirigidas al melanoma y a las células de sarcoma sinovial y de manera más espectacular con los CD19 dirigidos contra CAR, un an-

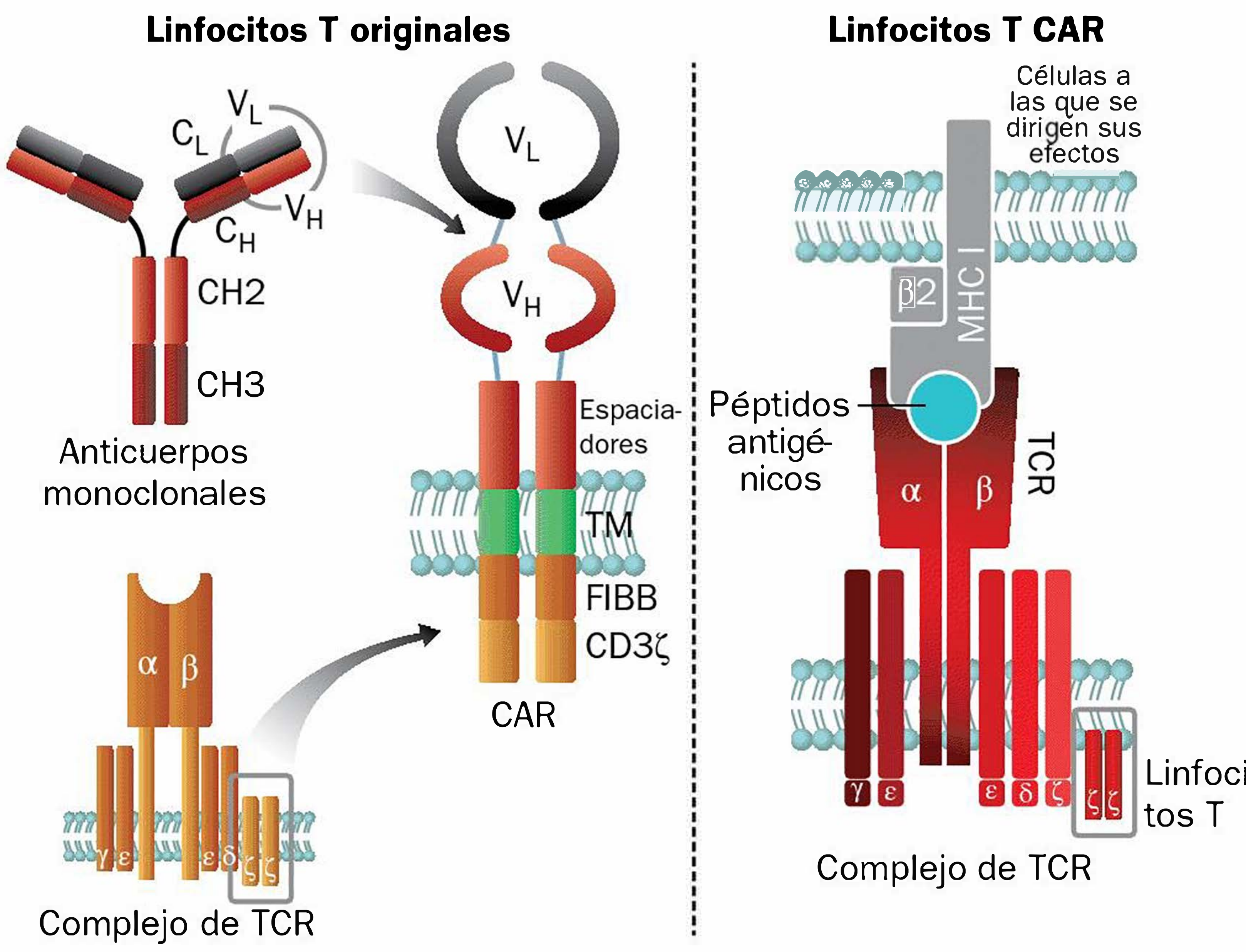


FIGURA 458-1 Receptores de linfocitos T. El receptor original de linfocitos T (TCR) reconoce péptidos procesados de antígenos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) a través de sus cadenas αβ. La señalización ocurre a través de un complejo CD3 intracelular de múltiples cadenas. Por lo general un receptor antigénico quimérico (CAR) contiene un componente de receptor extracelular derivado de la porción de unión de antígeno (VH y VL) del anticuerpo monoclonal. Esto produce un receptor que puede reconocer antígenos proteínicos o no proteínicos, independientes del MHC. Un dominio transmembrana (TM) conecta este receptor con la cadena ζ del complejo CD3 derivado del TCR original.

tígeno que se expresa en estas cifras en linfocitos B normales y malignos que expresan el antígeno en altas concentraciones. Los linfocitos T con CAR administrados en goteo intravenoso pueden ampliarse varios miles de veces en vivo, persistir por periodos prolongados y han producido tasas de respuesta completa ≥90% cuando se dirigen a leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B intratable. Muchas respuestas se mantienen por periodos prolongados y el método ha recibido autorización de la FDA en Estados Unidos. La aplicación más amplia de métodos de aplicación de linfocitos T adoptivo se ve limitada por: 1) el microambiente inmunitario inhibidor relacionado con la mayor parte de los tumores; estudios recientes sugieren modificación adicional de los linfocitos T con contramedidas para las señales de inhibidores tumorales; 2) reacción inflamatoria sistémica aguda y en ocasiones letal así como efectos neurológicos tóxicos durante la fase de expansión de los linfocitos T y de destrucción tumoral; 3) efectos farmacológicos fuera del objetivo farmacológico o en el objetivo farmacológico pero fuera del tumor, los cuales pueden lesionar tejidos normales del hospedador (como linfocitos B normales después del tratamiento con CAR CD19); 4) el costo, tiempo y complejidad de la fabricación; un problema particular cuando los antígenos se dirigen a mutaciones singulares individuales para cada tumor (neoantígenos) más que antígenos con asociación tumoral amplia y compartida.

Modificaciones no inmunitarias para el hospedador El uso de transferencia génica para proteger a las células normales de la toxicidad de la quimioterapia y por tanto se incrementa el índice terapéutico de estos fármacos. El método más estudiado es la transducción de células hematopoyéticas con genes que codifican la resistencia a antineoplásicos, incluyendo el gen *MDRI* de resistencia a múltiples fármacos o el gen que codifica la O^6-metilguanina DNA metiltransferasa (*MGMT*). Aunque tales métodos reducen la toxicidad hematológica, el incremento de la dosis citotóxica rápidamente revela los efectos tóxicos limitantes de la dosis sobre otros aparatos y sistemas.

Por último, puede utilizarse la transferencia génica para inhibir la angiogénesis necesaria para el apoyo tumoral, por ejemplo, con inhibidores constitutivos de la expresión, como la angiostatina y la endostatina por la transferencia de linfocitos T modificados genéticamente para reconocer antígenos específicos a la vasculatura de nueva formación. Estos estudios se encuentran en fases iniciales.

MÉTODOS COMBINADOS: MODIFICACIÓN DEL HOSPEDADOR Y DEL TUMOR CON VIROTERAPIA

Virus inmunooncolíticos Estos virus son modificados genéticamente para replicarse en células malignas, pero no en células sanas. Los vectores de replicación proliferan de esta forma y se diseminan en el tumor, facilitando al final la eliminación tumoral. Sin embargo, las limitaciones físicas a la diseminación viral, lo que incluye fibrosis, células normales interpuestas, membranas basales y áreas de necrosis en el tumor, pueden reducir la eficacia clínica y su actividad contra las enfermedades metastásicas lo que ha demostrado limitar su eficacia. En fecha reciente la FDA aprobó al fármaco talimogén laherparepvec, un virus del herpes con colitis, que contiene el gen humano GM-CSF para el tratamiento del melanoma. Este éxito ha favorecido el resurgimiento del interés en el tratamiento combinado que incluya destrucción tumoral local y liberación de antígenos tumorales mediados directamente por virus oncolíticos con el reclutamiento de la respuesta inmunitaria sistémica mediada por genes inmunoestimuladores contenidos en los virus oncolíticos. En principio, tales virus inmunooncolíticos deben producir respuestas ante la enfermedad local y metastásica. Se encuentran en etapas iniciales de estudios clínicos numerosos agentes virales novedosos.

OTRAS ESTRATEGIAS

Este capítulo se enfoca en el tratamiento por adición génica, en el que se transfiere un gen normal a un tejido blanco para inducir la expresión de un producto génico con efectos terapéuticos. Otra técnica potente en desarrollo es la edición del genoma, en la que se corrige una mutación *in situ*, con lo que se genera una copia de tipo nativo bajo el control de las señales reguladoras endógenas. Este método utiliza reactivos nuevos, como las nucleasas de los dedos de zinc, TALEN y CRISPR, que introducen roturas de cadena doble en el DNA cerca del sitio de la mutación, y luego dependen de una secuencia de reparación donada y los mecanismos celulares para reparar las roturas en la cadena doble a fin de reconstituir un gen funcional. Estos métodos han entrado en fecha reciente a la etapa de investigación clínica. Otra estrategia introducida en fecha reciente en los estudios clínicos es el uso de siRNA o RNA en horquilla cortos como transgenes para eliminar la expresión de genes nocivos (p. ej., el de la huntingtina mutante en la enfermedad de Huntington o genes del genoma del virus de hepatitis C en sujetos infectados).

CUADRO 458-4 Historia clínica de sujetos incluidos en estudios de transferencia génica

Antecedentes de sujetos incluidos en estudios de transferencia génica

1. ¿Qué vector le fue administrado? ¿Predomina la integración [retroviral, lentiviral, herpesvirus (latencia y reactivación)] o la falta de integración (plásmido, adenoviral, AAV)?
2. ¿Cuál fue la ruta de administración del vector?
3. ¿Cuál fue el tejido estudiado?
4. ¿Qué gen se transfirió? ¿Un gen relacionado con la enfermedad? ¿Un marcador?
5. ¿Notó algún efecto adverso después de la transferencia génica?

Preguntas de detección para seguimiento a largo plazo en sujetos con transferencia génica*

1. ¿Se le ha diagnosticado una enfermedad nueva?
2. ¿Se le ha diagnosticado un trastorno neurológico/oftalmológico nuevo, o exacerbación de un trastorno preexistente?
3. ¿Se le ha diagnosticado un trastorno autoinmunitario o reumatológico nuevo?
4. ¿Se le ha diagnosticado un trastorno hematológico nuevo?

* Entre los factores que influyen sobre el riesgo a largo plazo se incluyen: integración del vector al genoma, persistencia del vector sin integración y efectos específicos del transgén.

RESUMEN

El poder y la versatilidad de las técnicas de transferencia génica son tales que hay pocas enfermedades graves para las que *no* haya tratamientos de transferencia génica en desarrollo. El tiempo de investigación de nuevas clases de tratamientos casi siempre toma dos o tres décadas; los anticuerpos monoclonales y las proteínas recombinantes son ejemplos recientes. La genoterapia, que ingresó a las pruebas clínicas a principios de la década de 1990, tuvo el mismo curso temporal. Ahora abundan los ejemplos de éxito clínico y es probable que las técnicas de tratamiento génico adquieran cada vez más importancia como una modalidad terapéutica en el siglo XXI. Una interrogante central que debe resolverse es la seguridad de la transferencia génica a largo plazo, y las agencias reguladoras exigieron un seguimiento de 15 años de los sujetos participantes en estudios de genoterapia **(cuadro 458-4)**. El logro de beneficios terapéuticos de la medicina molecular moderna dependerá del progreso continuo en la tecnología de transferencia génica.

LECTURAS ADICIONAES

Aiuti A, Roncarolgo MG: Ten years of gene therapy for primary immune deficiencies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:682, 2009.

Fesnak AD *et al.*: Engineered T cells: The promise and challenges of cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 16:566, 2016.

Hocquemiller M *et al.*: Adeno-associated virus-based gene therapy for CNS diseases. Hum Gene Ther 27:478, 2016.

Klebanoff CA *et al.*: Prospects for gene-engineered T cell immunotherapy for solid cancers. Nat Med 22:26, 2016.

Kumar SR *et al.*: Clinical development of gene therapy: Results and lessons from recent successes. Mol Ther Methods Clin Dev 3:16034, 2016.

Rai P, Malik P: Gene Therapy for hemoglobin disorders—a mini-review. J Rare Dis Res Treat 1:25, 2016.

Ramos CA *et al.*: CAR-T cell therapy for lymphoma. Annu Rev Med 67:165, 2016.

459 El microbioma humano

Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

"Toda enfermedad comienza en el intestino."

—Hipócrates

Casi 2 500 años después de que Hipócrates hiciera esta declaración, empieza a apreciarse su profundidad. Desde el comienzo de la humanidad, los eruditos han investigado las bases de la enfermedad con un enfoque casi exclusivo en el lado humano de la ecuación. Los microbios no se reconocían como causa importante de la enfermedad hasta la introducción de

la "teoría de los gérmenes" a finales del siglo XIX. Durante el primer siglo de la microbiología médica, la investigación se centró en el papel de los microbios como patógenos. Sólo hasta hace poco resurgió el interés en comprender cómo influyen en la fisiología humana los organismos comensales: bacterias, virus, hongos y arqueas que conforman la *microbiota*. La idea de que estos microorganismos son vitales para el bienestar de los humanos cuestiona las nociones tradicionales de "lo propio". En realidad, el ser humano puede describirse con mucha exactitud como un *holobionte*: un ensamble complejo de células humanas y microorganismos que interactúan en un *pas de deux* que conduce los procesos fisiológicos normales.

Con la finalidad de comprender mejor esta relación, una multitud de estudios realizados en la década pasada empezó a catalogar la microbiota en diversas partes del cuerpo y en una multitud de trastornos. Las enfermedades de todos los sistemas orgánicos se han relacionado con cambios en la microbiota. En realidad, ésta se ha vinculado con trastornos intestinales, alteraciones de la función metabólica, enfermedades autoinmunitarias y trastornos psiquiátricos, y se demostró que influye en la susceptibilidad a la infección y en la eficacia de los tratamientos farmacológicos. No se conocen los mecanismos específicos subyacentes a la mayoría de estas relaciones microbio-enfermedad; aún no está claro si las alteraciones en la microbiota relacionadas con la enfermedad son meros biomarcadores de la enfermedad, indican una relación causal o una combinación de ambos. Aunque todavía quedan por aclarar las relaciones causa-efecto en muchas enfermedades, está claro que los humanos coexisten en una relación intrincada con los organismos comensales. Este capítulo explora con detalle la naturaleza de las interacciones hospedador-comensal, con enfoque en cómo podría traducirse esta información en intervenciones clínicas relevantes.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Proyectos masivos, como el Proyecto del Microbioma Humano (HMP, *Human Microbiome Project*) patrocinado por los National Institutes of Health, y MetaHIT, patrocinado por la European Commission, catalogaron todas las bacterias presentes en múltiples sitios del cuerpo en personas con y sin enfermedad. Junto con la confluencia de avances en las tecnologías de secuenciación **(cap. 474)**, la disponibilidad de animales gnotobióticos y el cultivo microbiano, se ha hecho un progreso significativo hacia el entendimiento de la relación entre la microbiota y la salud humana. Sin embargo, los hallazgos recientes fueron presagiados por el trabajo que se hizo hace siglos.

La microbiota humana se exploró por primera vez en 1683, cuando Antony van Leeuwenhoek describió en una carta a la Royal Society of London los "animálculos vivos muy pequeños, con un gracioso movimiento" que había observado en la placa entre sus dientes. Leeuwenhoek luego realizó los primeros estudios comparativos de "microbiota" al valorar las diferencias entre las bacterias fecales y las bucales, cómo cambian los microbios en presencia de enfermedad (p. ej., alcoholismo y consumo de tabaco) y cómo cambia la composición microbiana en el espectro de edad (p. ej., en niños pequeños frente a hombres ancianos). Intentó, sin éxito, eliminar estas bacterias. Aunque Leeuwenhoek no fue tomado en serio cuando publicó sus hallazgos, sus estudios establecieron las bases para lo que ahora es el campo de investigación del microbioma; los investigadores aún intentan responder muchas de las mismas preguntas generales que él expresó hace más de tres siglos.

Aunque Leeuwenhoek informó por primera vez la existencia de bacterias y su relación con los humanos a finales del siglo XVII, la relevancia de las bacterias comensales no se reconoció hasta ya avanzado el siglo XIX. En 1885, Pasteur sugirió que los animales no podían sobrevivir si se les "privara en forma artificial y completa de los microbios comunes". Aunque las ideas preconcebidas de Pasteur se descartaron como incorrectas en 1912 con el advenimiento de animales sin gérmenes (animales criados sin exposición a microorganismo alguno), el concepto subyacente de que los organismos comensales son cruciales para la salud se mantuvo. Élie Metchnikoff hizo otro avance conceptual en este campo al sugerir al principio del siglo XX que los resultados clínicos podían modificarse con la administración de organismos beneficiosos específicos (*probióticos*). En particular, Metchnikoff creía que el envejecimiento se producía por bacterias tóxicas en el intestino y que las bacterias productoras de ácido láctico (p. ej., especies de *Lactobacillus*) presentes en la leche agria y el yogur podrían mitigar este proceso. Aún no existen datos que respalden esta declaración, pero descubrimientos recientes ofrecen una esperanza sostenida de que el microbioma pueda reforzarse de manera efectiva para que proteja y trate diversas enfermedades. Por tanto, aunque a veces se considera que el campo de la investigación del microbioma surgió en los últimos 10 o 20 años, los fundamentos básicos, que la microbiota varía según el sitio del cuerpo y las características clínicas, que los microbios son cruciales para la salud humana y que la modulación específica de la microbiota puede mejorar los resultados clínicos, distan mucho de ser nuevos.

UNA INTRODUCCIÓN A LA TAXONOMÍA

Dado que los estudios basados en el microbioma identificaron y compararon microbios con distintos niveles de resolución taxonómica **(fig. 459-1)**, es esencial tener cierto conocimiento de taxonomía para comprender mejor las implicaciones de estos estudios. De los casi 100 filos bacterianos que existen en la naturaleza, sólo cinco (Actinobacterias, Bacteroidetes, Firmicutes, Fusobacterias y Proteobacterias) son miembros dominantes del microbioma humano. Cada una de estas divisiones puede clasificarse más en múltiples clases, órdenes, familias, géneros y especies. Los estudios iniciales de la microbiota se enfocaron en los cambios en la abundancia relativa en el nivel del filo entre distintos grupos (p. ej., pacientes obesos frente a los de peso normal). Sin embargo, estas comparaciones están a un nivel taxonómico tan amplio que a menudo proporcionan poca o ninguna información biológica. Como se ilustra en la figura 459-1, las comparaciones entre organismos en dos filos bacterianos son análogas a la comparación de los seres humanos con las estrellas de mar: la distancia evolutiva entre ambos es enorme. Las limitaciones de las herramientas bioinformáticas actuales requieren la agrupación de cepas con relación taxonómica y esto nubla la riqueza de la ecología microbiana. El examen de los perfiles microbianos al nivel del filo, familia o incluso del género, como a menudo se hace hoy en día, ignora la gran heterogeneidad dentro de las distintas cepas de la misma especie bacteriana. Las vías analíticas apenas empiezan a permitir comparaciones al nivel de cepas, y es probable que estas mejoras faciliten la investigación continua de las interacciones entre hospedador y comensal.

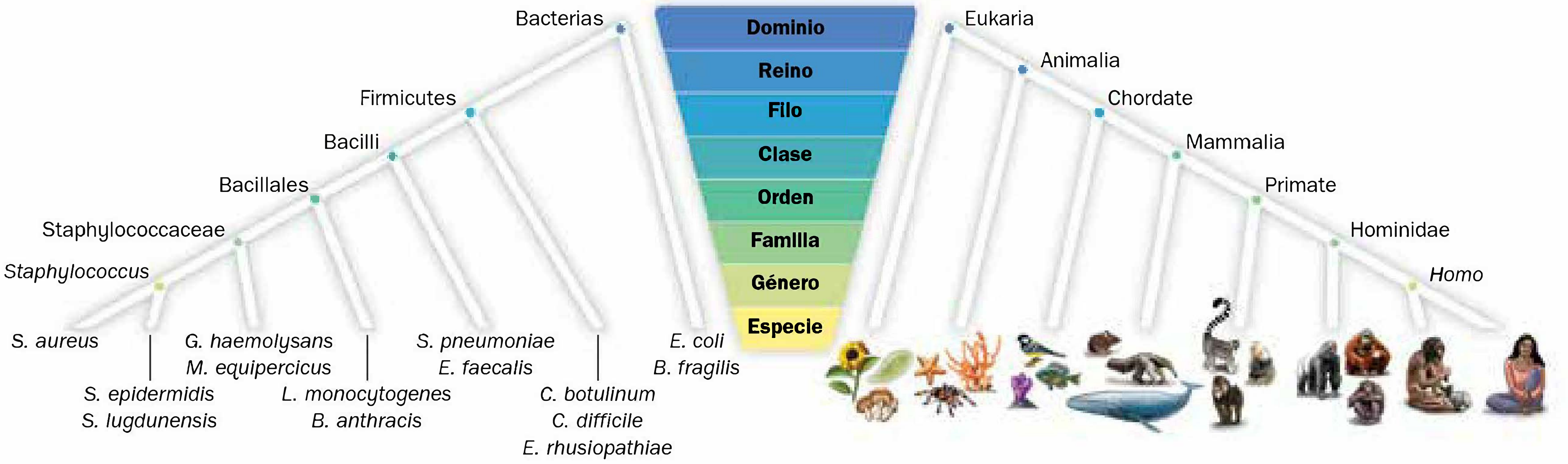


FIGURA 459-1 La yuxtaposición de la taxonomía bacteriana y humana resalta la distancia evolutiva entre los distintos niveles taxonómicos. Las especies listadas representan miembros del taxón al cual se conectan, pero que no están contenidos en el taxón del siguiente nivel listado. Por ejemplo, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile* y *Erysipelothrix rhusiopathiae* son miembros del filo Firmicutes, pero están en clases distintas a los bacilos. De igual manera, la estrella de mar y los humanos son miembros del reino Animalia, pero están en distintos filos.

LA MICROBIOTA Y LA SALUD HUMANA

GENERALIDADES DE LA MICROBIOTA HUMANA

La abrumadora mayoría de los estudios sobre la microbiota se ha enfocado en las heces, dado que este tipo de muestra representa el sitio anatómico con mayor riqueza ecológica, se obtiene con facilidad y es sencillo hacer un seguimiento longitudinal en el mismo individuo. Un estudio de referencia del HMP intentó definir la microbiota "normal" en todo el cuerpo en adultos sanos occidentales. Para hacerlo se caracterizaron las poblaciones microbianas de 15-18 partes del cuerpo de 242 personas. Un hallazgo llamativo fue que todas las muestras de una región corporal determinada (p. ej., la piel) tenían más similitud entre ellas que con las muestras de una región corporal distinta (p. ej., heces), incluso del mismo individuo **(fig. 459-2*A*)**. En esencia, el efecto del sitio anatómico en la composición microbiana es mucho mayor que el efecto de la heterogeneidad entre personas. No obstante, hubo una variación interpersonal notable en cualquier sitio corporal determinado **(fig. 459-2*B*)**. Por ejemplo, en las heces la abundancia del filo Bacteroidetes varió desde cerca de 10% en algunas personas hasta >90% en otras. Un dato notable es que incluso con la variabilidad entre individuos y las diferencias entre los sitios corporales, la capacidad funcional de la microbiota, valorada con datos metagenómicos para identificar las vías génicas, fue bastante similar entre las distintas personas y los diferentes sitios del cuerpo **(fig. 459-2*C*)**. Esta discrepancia entre las diferencias sustanciales en la composición microbiana y el escaso o nulo cambio resultante en las propiedades funcionales de la microbiota refleja una propiedad ecológica importante de ésta: las comunidades microbianas en distintos sitios del cuerpo y en diferentes personas se ensamblan de tal manera que se mantienen todas las funciones metabólicas medulares. Este hallazgo también sugiere la posibilidad de una redundancia funcional significativa dentro de la microbiota, con distintas especies que ejecutan las mismas funciones biológicas en distintos sitios anatómicos.

Aunque el HMP presentó el primer catálogo a gran escala del microbioma en múltiples personas y en muchos sitios corporales distintos, la cantidad generada por lo que en ese momento era por mucho el mayor estudio del microbioma ha quedado opacada por los estudios posteriores. Estos estudios más recientes confirmaron los principales fundamentos del HMP: la composición de la microbiota difiere por sitio corporal, existe una enorme variabilidad interpersonal y el contenido génico microbiano se mantiene relativamente conservado cualquiera que sea el sitio corporal o el individuo. No hay especies microbianas ubicuas en todas las personas y en todas las partes del cuerpo, pero algunas especies son muy prevalentes en un sitio corporal determinado: en el estudio HMP, *Staphylococcus epidermidis* estaba presente en 93% de las muestras de narinas y *Escherichia coli* en 61% de las muestras fecales. Estos hallazgos resaltan la notable personalización del microbioma humano. Aunque el genoma humano suele ser >99.5% idéntico entre distintas personas, es posible que las microbiotas de dos individuos no se superpongan en lo absoluto. Aunque el enfoque de "medicina de precisión" actual se enfoca en averiguar cómo las diferencias en el genoma humano se relacionan con distintos criterios de valoración clínicos, está claro que el microbioma humano representa un componente crítico a considerar.

LA MICROBIOTA EN NÚMEROS

Desde hace tiempo se sabe que la microbiota humana es muy numerosa. Leeuwenhoek calculó que había más "animales viviendo en el conglomerado de los dientes en la boca de un hombre que hombres en un reino". La enumeración específica de los componentes de la microbiota ha sido difícil, en parte por su variabilidad en el tiempo, espacio (región corporal) y condiciones clínicas. Además, la mayoría de los microbios relacionados con los humanos no son fáciles de cultivar, una situación que genera preguntas sobre la mejor metodología para tal cuantificación. Los cálculos rápidos iniciales realizados en la década de 1970 sugerían que había casi 10 veces más

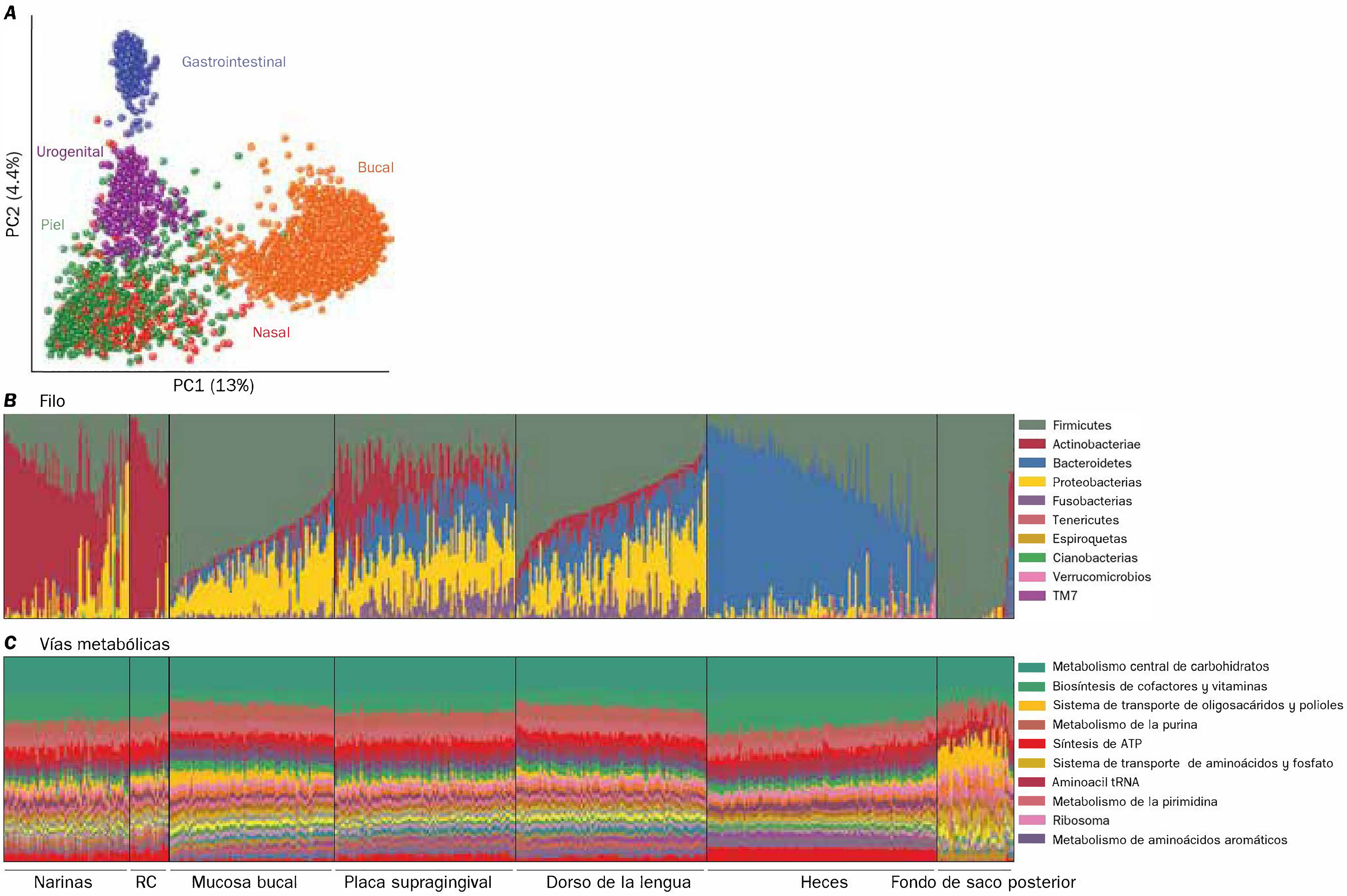


FIGURA 459-2 El microbioma humano muestra una variabilidad taxonómica significativa entre los sitios corporales y entre individuos, al tiempo que mantiene las vías metabólicas centrales. ***A,*** gráfica de coordenadas principales (PC) que muestra la variación entre muestras; demuestra que la agrupación principal es por región corporal, con hábitats bucal, gastrointestinal, cutáneo y urogenital separados; el hábitat de las narinas es intermedio entre los hábitats bucal y cutáneo. Cada círculo representa una muestra individual. ***B, C,*** las barras verticales representan muestras del microbioma por hábitat corporal, cada barra en un sitio corporal determinado representa un individuo distinto. Las barras indican abundancias relativas coloreadas por filo microbiano (***B***) y vías metabólicas (***C***). La leyenda a la derecha indica los filos/vía más abundantes. RC, pliegue retroauricular. *(Reimpresa con autorización de Macmillan Publishers Ltd: Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 486:207, 2012.)*

bacterias en el cuerpo que células humanas. Esta estimación sorprendente sugería que los humanos en realidad son sólo casi 10% "humanos" y que por mucho, la mayor parte del holobionte está representado por microbios. Esta escueta discrepancia numérica ha llevado a algunos a preguntarse "quién parasita a quién". Sin embargo, una estimación más reciente sugiere que "sólo" hay cerca de 1.3 veces más bacterias en el cuerpo que células humanas, por lo que los seres humanos son casi 56% "bacterianos". Hay que señalar que este estudio más reciente no incluye las cantidades de virus (en general considerados casi 10 veces más abundantes que otros microbios), hongos y arqueas. Considerados estos microorganismos adicionales, es probable que sea correcta la idea de que los microbios constituyen más del 90% de las células presentes en el cuerpo humano. Estas proporciones son aún más crudas cuando se considera el potencial genético de las células humanas frente al de los organismos comensales. En cambio con los casi 20 000 genes del genoma humano, el número total calculado de genes en la microbiota (que en conjunto constituye el *microbioma*), o sea >2 000 000, indica que el genoma humano contribuye menos de 1% del potencial genético total del holobionte completo. Hasta ahora, la mayoría de los estudios del microbioma se ha enfocado casi por completo en el componente bacteriano; falta mucho por aprender sobre la interrelación funcional de bacterias, virus, hongos y arqueas, y cómo estas otras clases de microorganismos influyen en la salud humana.

En términos de diversidad general, existen más de 10 000 especies bacterianas distintas en la microbiota humana; tan sólo los intestinos contienen >1 000 especies. En cualquier momento determinado, el cuerpo de una persona cualquiera aloja 500-1 000 especies de bacterias, con 100 a 200 especies tan sólo en el intestino. Si se consideran las distintas cepas de la misma especie bacteriana, que pueden tener funciones distintas entre sí, es probable que la diversidad de la microbiota sea al menos una magnitud mayor. Aunque existe una marcada diversidad en cepas y especies, por lo general sólo se encuentran filos bacterianos limitados en la microbiota humana en un sitio determinado del cuerpo (fig. 459-3).

INFLUENCIAS EN LA MICROBIOTA

La configuración microbiana específica de un individuo es dinámica y se altera con rapidez como respuesta a cambios sutiles en los microambientes en los que las bacterias residen. En el día a día, estos cambios casi siempre reflejan alteraciones en la abundancia relativa de los diversos microbios. Sin embargo, algunas exposiciones tienen un mayor efecto en la microbiota y pueden cambiar la población microbiana hacia un nuevo equilibrio por la pérdida de especies concretas y la adquisición de otras. Este nuevo equilibrio puede relacionarse con un estado de salud o enfermedad (fig. 459-4). La identificación de los factores que influyen en la composición de la microbiota es crucial para comprender lo que genera y controla la variación intrapersonal e interpersonal. Además, el entendimiento de las influencias en la microbiota facilitará el diseño y la interpretación adecuados de los estudios sobre ésta. Aunque está claro que la microbiota puede alterarse por estos diversos mecanismos, aún no se sabe si estos cambios tienen relevancia biológica.

Genética Los estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos revelaron que la genética del hospedador tiene un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo en la composición de la microbiota. Como hecho notable, algunos taxones, como las especies de *Christensenella*, son más heredables que otros. Por tanto, parte de la variación entre personas puede deberse a diferencias subyacentes en la genética del hospedador; sin embargo, es probable que otros factores expliquen una mayor parte de la variabilidad observada. No obstante, aunque la contribución genética del hospedador a la microbiota es pequeña, puede ser significativa. Los estudios en ratones demostraron que la variación genética en el complejo mayor de histocompatibilidad, un conjunto específico de genes relacionados con la inmunidad, induce cambios en la microbiota que alteran la susceptibilidad a una enfermedad autoinmunitaria. Estos estudios ofrecen una prueba de concepto para la idea de que la predisposición genética observada para ciertas enfermedades en realidad podría estar mediada por alteraciones indirectas en la microbiota.

Edad Ahora hay evidencia creciente indicativa de que la exposición microbiana comienza en el útero: se ha identificado DNA bacteriano en placentas por lo demás sanas, en el líquido amniótico obtenido en etapas tempranas de la gestación y en el meconio de recién nacidos de término. Aunque persiste cierta controversia sobre si estos resultados reflejan contaminación o la presencia de bacterias no viables, generan la posibilidad de que la exposición humana al mundo microbiano comience antes de nacer. El modo de parto (vaginal o por operación cesárea) y el método de alimentación (leche materna o fórmula, momento de introducción de alimentos sólidos) son factores determinantes de la microbiota temprana de un lac-

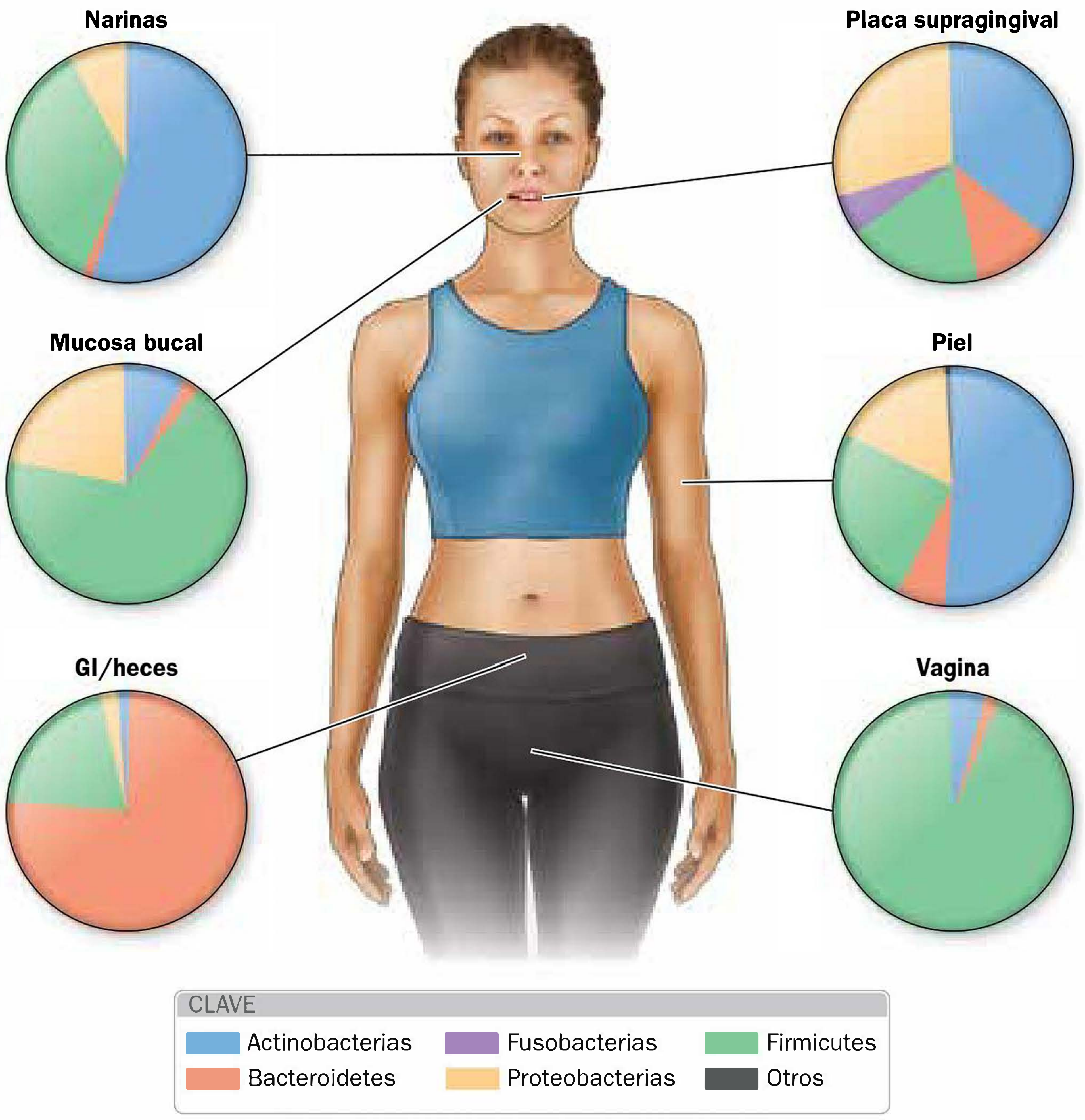


FIGURA 459-3 Diferentes sitios anatómicos alojan microbiomas muy distintos. La figura indica la proporción relativa de secuencias determinadas al nivel del filo taxonómico en seis sitios anatómicos distintos. *(Los datos de heces, vagina, narinas, mucosa bucal y placa supragingival son del Proyecto del Microbioma Humano; los datos de la piel son de EA Grice et al.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. Science 324:1190, 2009.)*

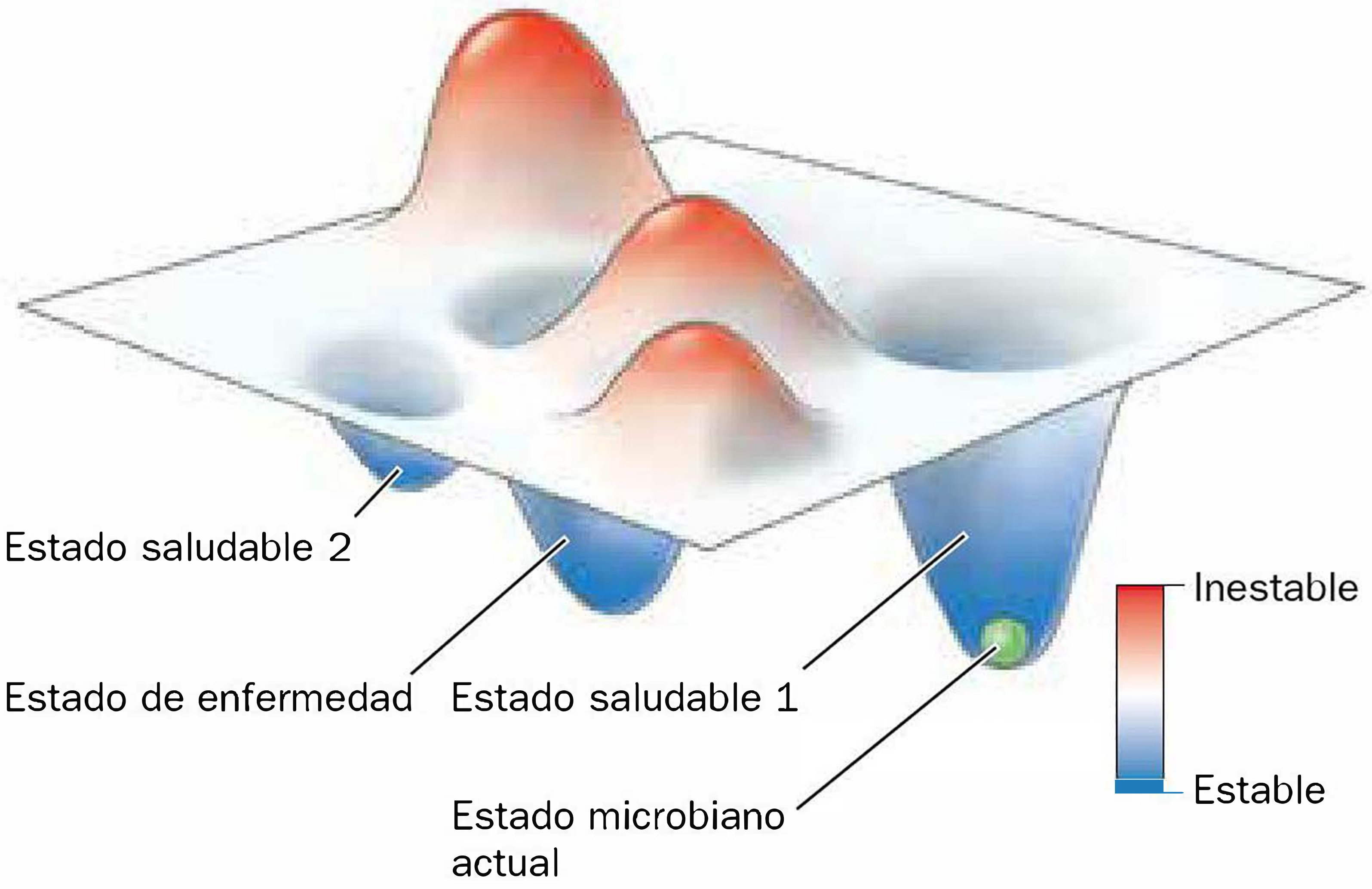


FIGURA 459-4 Una panorama de la estabilidad del ecosistema microbiano humano. Un estado estable, ilustrado como una depresión en el paisaje, puede relacionarse con un estado saludable o de enfermedad. La topología del panorama de un individuo refleja la genética de la persona, su edad, dieta, medicamentos, antecedentes médicos y estilo de vida. La posición de la esfera verde representa el estado microbiano actual. Los cambios clínicos (p. ej., administración de antibióticos, desarrollo de una enfermedad) pueden influir en el estado actual y en la topología total.

tante. Después de nacer, la microbiota del recién nacido pasa por un proceso de sucesión estereotipado, con aumentos en la diversidad y capacidad funcional de las bacterias, y la microbiota del niño se parece a la de un adulto a los 2 o 3 años de edad. Los estudios transversales que han examinado la microbiota en todo el espectro de edad revelaron una estabilidad general de la microbiota fecal después de los 2 o 3 años de edad, pero la de los ancianos (>80 años) mostró diferencias notables respecto a las de sus contrapartes más jóvenes, con aumentos de especies de *Bacteroides* y *Eubacterium*, y decremento de la familia bacteriana Lachnospiraceae.

Dieta La dieta es un factor determinante de la salud humana. El efecto de la dieta está mediado en parte por sus efectos en la composición de la microbiota intestinal. Esto tiene un sentido lógico, ya que la dieta humana proporciona los nutrimentos que necesitan no sólo las propias células sino también los microbios que viven en el tubo digestivo. En los niños pequeños, esta influencia dietética está marcada por grandes cambios (p. ej., un descenso en las especies de *Bifidobacterium*) en la microbiota intestinal que ocurren con el destete y la introducción de alimento sólido. En los adultos, los patrones dietéticos de largo plazo se relacionan con composiciones microbianas bastante estables. Sin embargo, los cambios drásticos en la disponibilidad de macronutrimentos en el corto plazo causan fluctuaciones rápidas (en 1 día) y reproducibles en la microbiota fecal que reflejan los procesos biológicos necesarios para degradar y metabolizar los nutrimentos de la nueva dieta. Por ejemplo, las dietas vegetarianas se relacionan con una microbiota con mayor capacidad para metabolizar los polisacáridos vegetales (p. ej., especies de *Roseburia, Eubacterium rectale, Ruminococcus bromii*), mientras que las dietas basadas en alimentos de origen animal fomentan una mayor abundancia de organismos tolerantes a la bilis (p. ej., especies de *Alistipes, Bilophila* y *Bacteroides*). Al terminar las intervenciones dietéticas y reanudar el patrón dietético habitual del individuo, las comunidades microbianas regresan a sus estados anteriores, quizá porque la persona reanuda su dieta típica. Considerados en conjunto, los estudios dietéticos confirman que la microbiota es muy adaptable y varía en relación con los cambios dietéticos. Hay que señalar que todos estos estudios se enfocaron en cómo la dieta influye en la microbiota fecal. Será interesante establecer si los cambios dietéticos también influyen en la microbiota de sitios ajenos al intestino.

Fármacos Todos los fármacos tienen la capacidad de modificar la microbiota al cambiar el ambiente químico en el que los microorganismos habitan (p. ej., estatinas, captadores de ácidos biliares), modular la capacidad del hospedador para identificar y reaccionar ante los microbios (p. ej., inmunodepresores) y por interferencia directa con los constituyentes de la microbiota (p. ej., antibióticos). Estos efectos potenciales han dificultado mucho la interpretación crítica de los estudios de la microbiota. Un estudio sobresaliente declaró haber identificado una firma microbiana fecal vinculada con la diabetes tipo 2, pero más tarde se confirmó que en realidad había identificado una firma para los pacientes que toman metformina; los efectos de este fármaco en la microbiota eran mucho mayores que los efectos de la enfermedad misma. Estos resultados subrayan la importancia del control de variables clínicas en los estudios de la microbiota.

Los antibióticos son la clase más evidente y mejor estudiada de fármacos que modulan la microbiota. Muchos grupos han demostrado que los antibióticos ejercen un efecto considerable en los microorganismos intestinales al eliminar las cepas sensibles. Lo que es más sorprendente es que también se eliminan muchas cepas resistentes al antibiótico evaluado. Esta observación resalta las intrincadas interacciones entre microbios que son fundamentales para mantener la comunidad microbiana general. Por ejemplo, el tratamiento con ciprofloxacina, que tiene poca o nula actividad contra los anaerobios de relevancia clínica, conduce a la pérdida de casi un tercio de los taxones bacterianos en el intestino. Es probable que este amplio efecto esté mediado por el agotamiento de cierta especie "clave" que se requiere para la persistencia de otras especies no relacionadas. Aunque muchos de los efectos antibióticos observados (p. ej., pérdida de taxones específicos) son compartidos entre muchos individuos diferentes, algunos efectos varían mucho de unas personas a otras. Por ejemplo, los estudios encontraron que la recuperación de la microbiota después del tratamiento antibiótico difería mucho en tiempo y magnitud. La microbiota de la mayoría de las personas sanas que recibieron ciprofloxacina por 5 días se había recuperado por completo en 4 semanas, pero los cambios microbiológicos duraron hasta 6 meses en otros individuos. Además, el grado de variación se complicó por la administración repetida de antibiótico, menos personas recuperaron su microbiota basal después de un segundo curso de ciprofloxacina administrado 6 meses después del primero. Estos hallazgos son consistentes con los de experimentos de ecología microbiana, que también mostraron que este tipo de alteración repetida produce resultados menos predecibles.

Estilo de vida Muchas decisiones sobre el estilo de vida que parecen inocuos pueden afectar la microbiota humana. Por ejemplo, las microbiotas cutánea y fecal de una persona son más parecidas a las de los residentes de su casa, al margen de su relación genética, que a las de personas de otras viviendas. El grado de similitud en las microbiotas cutáneas es aún mayor si un perro también vive en la casa; en contraste, la presencia de un niño pequeño no acentúa esta semejanza microbiana. Se presume que el perro sirve como un "vector" más efectivo para transmitir microbios durante su contacto directo frecuente con los adultos en la casa. El tipo de vivienda en el que habita una persona también influye en su microbiota. La vida en un ambiente rural o en una granja genera una microbiota fecal diferente a la generada con la vida en un ambiente urbano. El país de residencia de una persona también afecta. Un análisis de muestras fecales diarias de una persona que se muda por un tiempo (es decir, por un par de meses) de Estados Unidos a Tailandia demostró un gran cambio en la microbiota fecal que coincidió con la llegada a Tailandia y una reversión en la mayoría de los aspectos a la configuración microbiana "estadounidense" al regresar a ese país. Es probable que estos cambios dependientes de la geografía reflejen una combinación de diferencias ambientales y dietéticas entre las localizaciones.

Ritmos circadianos Muchos procesos biológicos humanos siguen un reloj circadiano; algunos aspectos fisiológicos se ajustan con señales externas, como la intensidad y el horario de la luz ambiental, temperatura y disponibilidad de nutrimentos. Este reloj biológico endógeno permite a los animales adaptarse de manera eficiente a las condiciones ambientales cambiantes. De igual manera, la microbiota mantiene un ritmo circadiano relacionado con el reloj circadiano del hospedador. Si el hospedador interrumpe las oscilaciones circadianas, también se alteran las de la microbiota y viceversa. Estas oscilaciones bacterianas se manifiestan en la localización espacial dentro del intestino, la abundancia relativa de especies y la secreción bacteriana de metabolitos. El trabajo en la década de 1960 mostró que los ratones tenían una periodicidad diaria en la susceptibilidad a la infección con lipopolisacárido de *S. pneumoniae* o *E. coli*. Aunque en ese momento se desconocía la causa fundamental de esta diferencia, es probable que se relacione en parte con el reloj circadiano microbiano. Los trastornos en estas oscilaciones microbianas también se han vinculado con el desarrollo de enfermedades metabólicas y podrían explicar algunos de los riesgos de salud relacionados con el trabajo con cambio de turnos y el desfase horario.

LA MICROBIOTA Y LA ENFERMEDAD

LA HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

En las últimas décadas, muchos datos epidemiológicos revelaron una correlación inversa entre la exposición a microbios y la incidencia de enfermedades autoinmunitarias y atópicas (fig. 459-5). Este tipo de correlación

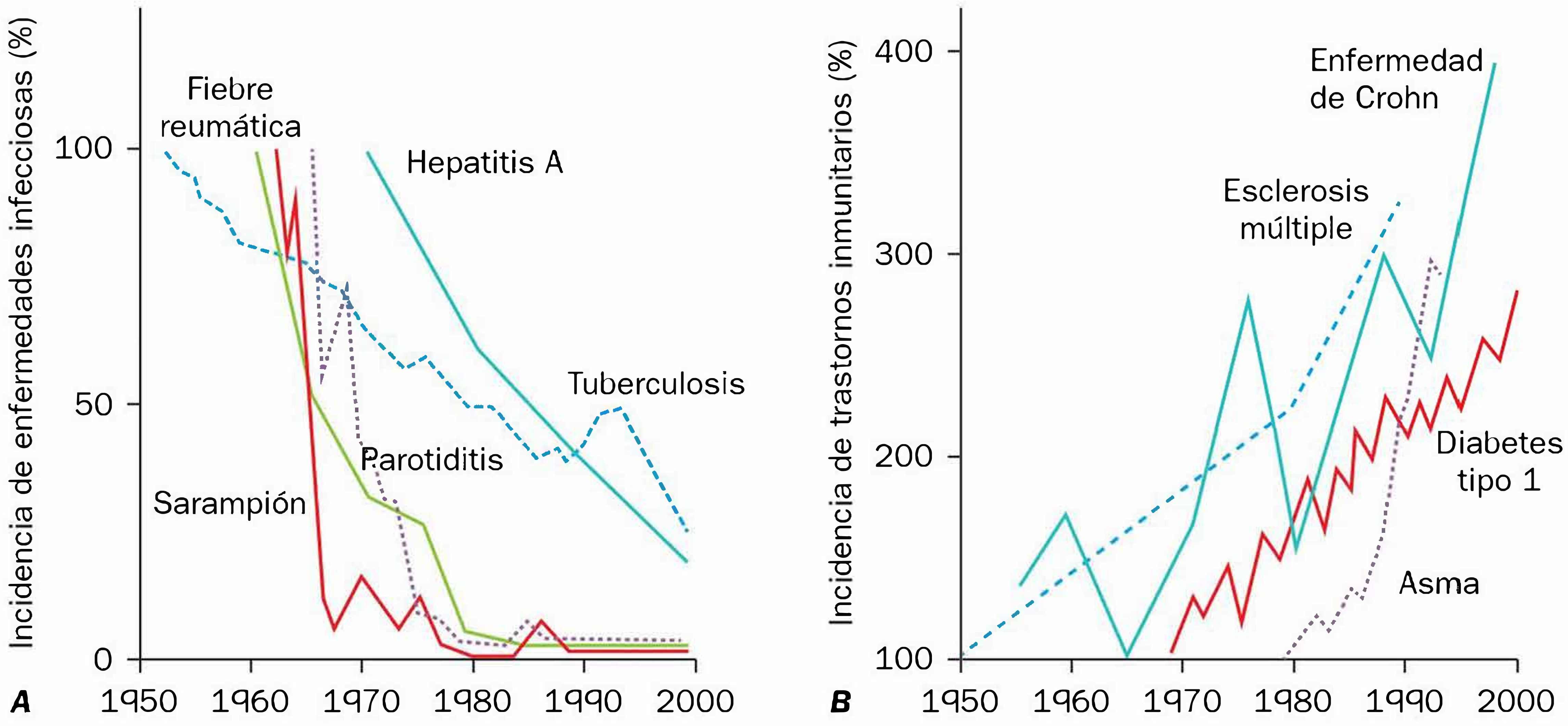


FIGURA 459-5 Hubo una relación inversa entre la incidencia de algunas enfermedades infecciosas y la incidencia de trastornos autoinmunitarios durante la segunda mitad del siglo XX. *A,* incidencia relativa de las enfermedades infecciosas prototípicas de 1950 a 2000. ***B,*** incidencia relativa de algunos trastornos autoinmunitarios de 1950 a 2000. *(Tomada de JF Bach: The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med 347:911, 2002. Copyright ©2002, Massachusetts Medical Society. Reimpresa con autorización de la Massachusetts Medical Society.)*

epidemiológica condujo a la propuesta de la "hipótesis de la higiene" en 1989. Al principio, esta hipótesis se enfocó en el desarrollo de enfermedades atópicas en niños pequeños, con la idea de que estas observaciones epidemiológicas "podían explicarse si las enfermedades alérgicas se prevenían con la infección en la infancia temprana, transmitida por el contacto antihigiénico con hermanos mayores o adquirida en la etapa prenatal de la madre infectada por el contacto con sus hijos mayores".[1] En realidad, esta idea de que la diferencia en las condiciones de vida y las exposiciones ambientales contribuye a la susceptibilidad a la fiebre del heno (*catarro estival*) data de al menos el principio del siglo XIX. La hipótesis de la higiene ha evolucionado en las últimas tres décadas y ahora propone que las inadecuaciones en la exposición microbiana, combinadas con la susceptibilidad genética, conducen a un colapso de la respuesta inmunitaria homeostática que en condiciones normales está bien coordinada. Como elemento central, la hipótesis de la higiene sostiene que se requieren exposiciones microbianas específicas a temprana edad para evitar la enfermedad ulterior, y que la "occidentalización" de la sociedad ha reducido estas exposiciones. Ahora, este concepto se aplica también fuera de las enfermedades atópicas, a otras enfermedades autoinmunitarias, y se cree que refleja procesos que ocurren también en etapas posteriores de la vida.

RELACIONES ENTRE LA MICROBIOTA Y ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

Las ideas inherentes a la hipótesis de la higiene, en suma que la exposición microbiana puede influir en los resultados de salud a largo plazo, establecieron las bases teóricas para los estudios de traducción del microbioma. Aunque la mayoría de los estudios descritos antes buscaba describir cómo responde la microbiota a influencias específicas y a menudo transitorias (p. ej., un curso de antibióticos, intervenciones dietéticas, viaje), muchos estudios han caracterizado la microbiota en pacientes con diversas enfermedades con la esperanza de comprender mejor la naturaleza de las comunidades microbianas específicas de una enfermedad y quizá descubrir nuevas modalidades terapéuticas. Resulta notable que todos estos estudios hayan demostrado diferencias entre las microbiotas de los testigos sanos y los pacientes, al margen de la enfermedad que se examine. Aunque es difícil generalizar a todos los estudios, surgió un par de temas generales. Primero, las enfermedades casi siempre se relacionan con microbiotas menos diversas que las de personas sanas. Esta pérdida de diversidad podría medirse como un descenso en el número de especies (*diversidad alfa;* a menudo medida como el número de unidades taxonómicas operativas, que son el equivalente bioinformático de las especies) o como un decremento en las relaciones microbianas entre las especies presentes (*diversidad beta*). A menudo disminuyen ambas diversidades, alfa y beta, en presencia de una enfermedad. Segundo, los estados inflamatorios, al margen del sitio o el proceso patológico subyacente, a menudo se relaciona con un aumento relativo en la abundancia de la familia bacteriana Enterobacteriaceae y descenso en la de Lachnospiraceae.

Disección entre la correlación y la causalidad Ya que la mayoría de estas investigaciones se han designado como estudios de casos y testigos, es difícil determinar si los hallazgos microbiológicos son la causa o el efecto de la enfermedad. Incluso los estudios que examinan pacientes sin tratamiento previo al momento del diagnóstico inicial adolecen de la confusión de este problema del "huevo o la gallina". Además, los estudios clínicos prospectivos longitudinales, aún raros en el campo del microbioma, podrían tan sólo establecer correlaciones entre el microbioma y la enfermedad subclínica, en lugar de demostrar la causalidad. Los experimentos en animales, en particular los que usan ratones gnotobióticos (ratones sin gérmenes que se colonizan con comunidades microbianas específicas), han sido primordiales en este aspecto, ya que permiten investigar diferencias específicas en los componentes microbianos al tiempo que controlan la genética, la dieta y condiciones de alojamiento del hospedador. Además, los microbios humanos pueden trasplantarse a ratones gnotobióticos para permitir estudios mecanicistas profundos de la forma en que estas comunidades microbianas afectan la patogenia de la enfermedad. Esta conjunción de muestras humanas y experimentos en animales ha facilitado la identificación del papel causal de algunos microbios en la patogenia de la enfermedad; estos hallazgos proporcionan una prueba de concepto crítica de la interrelación entre la microbiota y la salud humana. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios del microbioma aún están en el nivel de correlación. Las siguientes secciones describen los datos clínicos y en animales de muchos distintos procesos patológicos. Dada la naturaleza voluminosa y muy cambiante de este campo, es imposible cubrir todas las relaciones con enfermedad conocidas hasta ahora; en lugar de eso, la siguiente descripción representa una combinación de los principales ejemplos de los datos del microbioma y las áreas nacientes de interés clínico significativo. En todos los casos se espera que el estudio adicional del papel de la microbiota permita establecer nuevos diagnósticos, desarrollar nuevas modalidades terapéuticas y aportar más información sobre la patogenia de la enfermedad.

Enfermedades gastrointestinales Dado que los intestinos alojan la mayor cantidad y diversidad de organismos en el cuerpo, gran parte del trabajo se ha enfocado en la forma en que la microbiota influye en las enfermedades gastrointestinales. Aunque la superficie luminal del tubo digestivo es de 30-40 m^2 (casi 90% de los cuales corresponde al intestino delgado) y tiene marcadas diferencias anatómicas y funcionales en muchos macroecosistemas y microecosistemas distintivos, las heces a menudo se usan como sustituto de la microbiota intestinal, dada la relativa facilidad para obtener muestras. Unos cuantos estudios que compararon el perfil microbiano fecal con los organismos adheridos a la mucosa presentes en muestras de biopsia demostraron que en realidad, las heces son un sustituto razonable de las muestras de biopsia. Sin embargo, el "ruido" microbiano relativo presente en las heces a veces abruma la "señal", lo que hace que las muestras de biopsia sean más informativas para algunas preguntas científicas. El aspecto clave es asegurar que las muestras de biopsia evaluadas representen regiones intestinales relativamente similares, ya que hay diferencias sustanciales entre los organismos presentes en la cripta y en la punta de las vellosidades, y entre los microbios encontrados en el colon ascendente y los del descendente.

OBESIDAD La obesidad es una epidemia cada vez más grave en todo el mundo y muchos estudios han vinculado la composición de la microbiota in-

[1] D Strachan: BMJ 299:1259, 1989.

testinal con el desarrollo de obesidad en modelos animales y en humanos. De hecho, muchos de los estudios iniciales de traducción del microbioma realizados en ratones al principio del siglo xx se enfocaron en la obesidad. Estos estudios iniciales sugerían que el cociente entre la abundancia relativa de Bacteroidetes y Firmicutes era menor en ratones obesos que en los animales de control. Además se estableció una relación causal entre la microbiota y la obesidad por el hallazgo de que los ratones gnotobióticos colonizados con la microbiota de personas obesas tenían un aumento de peso más rápido y de mayor magnitud que los ratones gnotobióticos colonizados con la microbiota de individuos delgados. Desde el punto de vista biológico, con base en estudios metagenómicos se estableció que el microbioma relacionado con obesidad tiene mayor capacidad de obtener energía de la dieta. Hay que señalar que la relación entre el cociente de Bacteroidetes/Firmicutes y la obesidad no se mantuvo en los primeros estudios en humanos. Sin embargo, el hallazgo de que este cociente aumentó en pacientes obesos que perdieron peso con una dieta baja en grasa o en carbohidratos sugirió cierta posibilidad de generalización entre ratones y humanos. Más allá de este cociente entre los filos bacterianos principales, la obesidad se relacionó con un microbioma con menor diversidad alfa. En los últimos casi 15 años se han completado muchos estudios en humanos que examinan la relación entre el microbioma y la obesidad, todos con resultados mixtos. Un metaanálisis reciente de 10 estudios que incluyó casi 3 000 individuos reveló una falta aparente de relación entre el cociente Bacteroidetes/Firmicutes y la obesidad, aunque existe una diversidad casi 2% menor relacionada con la obesidad que tiene significancia estadística, pero no una relevancia biológica clara. Este hallazgo subraya un problema común en los estudios del microbioma: no tiene sentido saber cuál es la magnitud del cambio que tiene relevancia biológica. Al final, aunque los estudios en ratones indicaron un vínculo causal entre la microbiota y la obesidad, los datos en humanos son menos convincentes y su relevancia podría estar limitada por el hecho de que los estudios examinaron sólo información taxonómica de nivel alto, en lugar de valorar también las diferencias en la traducción o el metabolismo.

El aumento en la obesidad ha generado una multitud de ideas sobre el tipo de dieta que podría tener más éxito para inducir una pérdida ponderal sostenida. Ya quedó claro que el mismo ingrediente dietético puede tener efectos muy diversos en los valores de glucosa sanguínea en distintas personas, y que este efecto está mediado en gran parte por el microbioma. Estas observaciones sugieren que la dieta "óptima" debe ser individualizada en el contexto del microbioma de la persona, que además podría cambiar en forma continua durante el curso de la dieta. Una pregunta paralela interesante es si la microbiota también puede influir en las preferencias dietéticas; tal influencia sugeriría importantes ciclos de retroalimentación entre el microbioma y la dieta.

DESNUTRICIÓN En el extremo contrario del espectro metabólico a la obesidad está la desnutrición, también vinculada con un microbioma alterado. El análisis de pares de gemelos malasios (≤3 años de edad) con discordancia para kwashiorkor, una forma grave de desnutrición, reveló que el kwashiorkor se relaciona con microbiota fecal "inmadura" desde el punto de vista microbiológico, parecida a la de un niño de menor edad. El trasplante de la microbiota fecal de estos gemelos discordantes a ratones gnotobióticos alimentados con una dieta de composición similar a la dieta malaya típica estableció que el microbioma relacionado con el kwashiorkor tiene relación causal con el aumento ponderal deficiente. Estudios posteriores demostraron estas mismas tendencias generales en niños desnutridos de Bangladesh. Los investigadores pudieron identificar cinco especies bacterianas (*Faecalibacterium parusnitzii*, *Ruminococcus gnavus*, *Clostridium nexile*, *Clostridium symbiosum* y *Dorea formicigenerans*), que cuando se administraron juntas en un "coctel" a ratones colonizados con un microbioma relacionado con kwashiorkor, pudieron prevenir la alteración en el crecimiento. Estos resultados demostraron que la modulación diseñada racional de la microbiota murina puede mejorar los resultados de salud. Aún no se aclara la relevancia clínica de estos hallazgos para los humanos.

ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, las dos formas predominantes de enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, *inflammatory bowel disease*), son trastornos inflamatorios gastrointestinales crónicos que difieren en sus localizaciones y patrones de inflamación **(cap. 319)**. Las siguientes observaciones condujeron a la sugerencia de que la IBD es resultado de una respuesta inmunitaria contra una microbiota disbiótica en una persona con susceptibilidad genética: los genes explican sólo cerca del 20% de la susceptibilidad a la IBD (y muchos de los genes relevantes se relacionan con interacciones hospedador-microbio), el tratamiento antibiótico reduce la gravedad clínica de la enfermedad y las recaídas de la enfermedad de Crohn se previenen con la derivación del flujo fecal. Aunque está claro que la microbiota no es el único generador de la enfermedad, se considera un elemento importante. Por consiguiente, se han diseñado muchos estudios clínicos y en animales para aclarar la naturaleza de la relación entre la microbiota y la IBD.

La mayoría de estos estudios se enfoca en comparar la composición del microbioma en pacientes con IBD con la de los testigos sanos, con interés especial en la diversidad microbiana y los taxones bacterianos específicos que se relacionan con la salud o la enfermedad. Por desgracia, se han obtenido pocos resultados, si acaso, quizá por las diferencias en el diseño del estudio, criterios de inclusión y metodología (p. ej., el uso de muestras fecales, de frotis rectales o biopsia; la elección de los cebadores para secuenciación; el trayecto del análisis). Incluso con estas diferencias entre los estudios, se demostró que los pacientes con IBD tienen menor diversidad alfa y beta en su microbiota fecal. Además, los cúmulos IV y XIVa de *Clostridium*, que son profilácticos y abarcan varias familias bacterianas distintas, suelen estar reducidos en las personas con IBD. *F. prausnitzii* es un ejemplo notable del cúmulo IV de *Clostridium* a menudo poco representada en las heces de pacientes con enfermedad de Crohn, con resultados más heterogéneos en las muestras de biopsia. La familia bacteriana Lachnospiraceae, contenida en su mayor parte en el cúmulo XIVa de *Clostridium*, y otros organismos productores de butirato también están disminuidos en las heces de pacientes con IBD. Algunas de estas especies producen butirato mediante el uso de acetato generado por otros miembros del microbioma, y algunas de estas especies productoras de acetato también están disminuidas (p. ej., *Ruminococcus albus*). Estas complejas interacciones y dependencias entre las especies bacterianas presentan dificultades particulares para la confirmación definitiva de relaciones causa-efecto entre los microbios y la enfermedad. Incluso antes que los investigadores pudieran valorar todo el microbioma al mismo tiempo, a menudo notaban que los pacientes con enfermedad de Crohn tenían una representación más grande de *E. coli* invasiva en la mucosa ileal, una observación consistente con la mayor abundancia de Enterobacteriaceae observada en estudios más recientes del microbioma Aparte de las bacterias, hay nueva evidencia que respalda una participación de los bacteriófagos Caudovirales en la patogenia de la IBD, aunque estos hallazgos sólo reflejan la disbiosis subyacente relacionada con la pérdida de diversidad bacteriana en la IBD. Además, algunos datos sugieren que esta enfermedad también se relaciona con disbiosis micótica; varios estudios demostraron un aumento en la proporción entre basidiomicetos y ascomicetos. Aún no está claro si alguna de estas relaciones microbianas refleja la causa de la IBD o sirven como meros biomarcadores de la enfermedad.

Los estudios de ratones tratados con antibióticos y ratones gnotobióticos colonizados con microbiotas relacionadas con IBD han ayudado a confirmar que la microbiota influye en la intensidad de la colitis. Se han identificado varias especies bacterianas como promotoras de colitis en ratones (p. ej., *Klebsiella pneumoniae*, *Prevotella copri*) o como protectoras contra ésta (p. ej., *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp.). Sin embargo, estos organismos no siempre se relacionan con el taxón identificado como el más abundante en múltiples estudios clínicos. En contraste, los organismos comensales recubiertos con IgA aislados de pacientes con IBD favorecen una colitis más grave en ratones que las bacterias no cubiertas con IgA de pacientes con IBD o bacterias recubiertas con IgA de testigos sanos. Estos datos sugieren que la clasificación funcional de la microbiota basada en la identificación inmunitaria (p. ej., recubierta de IgA) puede ser una estrategia útil para identificar organismos patógenos.

Enfermedad cardiovascular La inflamación favorece la patogenia de la aterosclerosis y desde hace mucho se postuló que los microbios participan en el proceso aterosclerótico. El trabajo inicial demostró que los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen títulos más altos de anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae* que los sujetos de control, que *C. pneumoniae* está presente en lesiones ateroscleróticas y que esta bacteria puede iniciar y exacerbar lesiones ateroscleróticas en modelos animales. Este tipo de análisis se amplió a otras bacterias, como *Porphyromonas gingivalis*, con la idea de que múltiples bacterias distintas pueden participar en la patogenia de la aterosclerosis.

Estudios más recientes demostraron correlaciones clínicas entre la concentración sérica de N-óxido de trimetilamina (TMAO) y la cardiopatía aterosclerótica. Dado que la carne roja, huevos y productos lácteos son fuentes importantes de carnitina y colina (ambos precursores de TMAO), no es sorprendente que los valores de TMAO sean más altos en los omnívoros que en los veganos. Los estudios en animales confirmaron que la transferencia de la microbiota intestinal de ratones susceptibles a aterosclerosis a animales resistentes a la aterosclerosis eleva la concentración

sérica de TMAO e induce un aumento de las placas ateroescleróticas dependiente de la colina dietética. Esta observación confirma el papel de la microbiota intestinal en la generación de TMAO y aterosclerosis. Además, el tratamiento de las cepas de ratones susceptibles a aterosclerosis con un análogo estructural de colina que inhibe el primer paso enzimático en la formación de TMAO reduce la concentración de TMAO circulante y, lo más importante, limita la formación de macrófagos espumosos y el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. En un estudio con más de 4 000 pacientes, la concentración plasmática de TMAO también tuvo valor predictivo del riesgo de trombosis incidente (infarto miocárdico, apoplejía). Se usaron animales gnotobióticos para demostrar que este riesgo depende de la microbiota; aunque se identificaron ocho taxones bacterianos relacionados con los valores plasmáticos de TMAO y el riesgo de trombosis, los organismos con genes para la utilización de colina que representa el primer paso en la síntesis de TMAO no fueron más abundantes en animales con mayor riesgo de trombosis. Esta discrepancia resalta la complejidad de la microbiota y sugiere que podrían participar otros aspectos de la dinámica general de la comunidad microbiana.

Oncología Estudios recientes que exploran el vínculo entre la microbiota y el cáncer demostraron que microorganismos específicos pueden influir en la eficacia terapéutica, tanto en forma positiva como negativa. Por ejemplo, el tratamiento con anticuerpo contra el ligando 1 de la muerte celular programada (PD-L1, *programmed cell death ligand 1*) ha sido muy efectivo para distintos cánceres **(cap. 69)**. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes no responde, incluso cuando los tumores tienen niveles altos de expresión de PD-L1, un requisito para este tipo de inhibición por bloqueo del punto de verificación. Con el uso de un modelo de melanoma murino, los investigadores mostraron que las variaciones en la microbiota producen diferencias en el crecimiento del melanoma, un efecto acentuado con el tratamiento anti-PD-L1. Al final, las especies de *Bifidobacterium* tuvieron una relación bioinformática con mejores respuestas antitumorales, y la administración de un "coctel" de especies de *Bifidobacterium* (*B. bifidum, B. longum, B. lactis* y *B. breve*) a ratones susceptibles al melanoma mejoró la inmunidad específica contra el tumor y las respuestas al tratamiento anti-PD-L1. En un conjunto separado de estudios que incluyeron datos de pacientes y experimentos en animales, la eficacia del tratamiento con anticuerpo contra el antígeno 4 relacionado con linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) se acompañó de respuestas de células T específicas para *Bacteroides thetaiotaomicron* o *B. fragilis*. En particular, la administración de *B. fragilis* a ratones sin gérmenes o tratados con antibióticos restauró la respuesta anticancerosa normalmente ausente al tratamiento anti-CTLA-4. Aunque estos dos ejemplos demuestran la potenciación de tratamientos antineoplásicos por la microbiota, otros tratamientos pueden ser contrarrestados. Algunos cánceres, como el adenocarcinoma ductal pancreático, contienen bacterias intratumorales, en particular gammaproteobacterias, que pueden metabolizar el fármaco quimioterapéutico gemcitabina y así contribuyen a la resistencia farmacológica de estos tumores. En general, estos ejemplos resaltan el efecto crucial de la microbiota, directo e indirecto, en la eficacia de los fármacos. Se han descrito muchos otros ejemplos notables (p. ej., con ciclofosfamida, digoxina, levodopa y sulfasalazina), y es probable que muchos más estén por descubrirse aún.

La aplicación de la ciencia del microbioma al trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) es un área de interés creciente, sobre todo por la morbilidad y mortalidad significativas relacionadas con la enfermedad injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*). En vista de los estudios de la década de 1970 que mostraban que los ratones sin gérmenes desarrollan GVHD menos frecuente y menos grave que los ratones de tipo nativo, los médicos empezaron a usar antibióticos para descontaminar el intestino de pacientes que se sometían a HSCT. Esta descontaminación produjo resultados mixtos, quizá por las diferencias en los regímenes antibióticos usados. La evolución natural de los pacientes que se someten a HSCT alógeno incluye una pérdida sustancial de la diversidad de la microbiota fecal, y los niveles menores de diversidad bacteriana se relacionaron con mayor mortalidad. Además, un análisis retrospectivo de casi 850 pacientes que se sometieron a HSCT alógeno reveló que el uso de imipenem-cilastatina o piperacilina-tazobactam para fiebre neutropénica se acompañó de un aumento en la mortalidad por GVHD a los 5 años. Esta observación sugirió que bacterias específicas pueden ayudar a proteger contra la mortalidad por GVHD. Los análisis más detallados revelaron una relación entre la abundancia de especies de *Blautia* y la protección contra GVHD y la mortalidad, aunque esta correlación aún se examina con respecto a su naturaleza causal. A pesar del interés significativo en examinar estas relaciones microbianas con el HSCT, se ha estudiado poco todavía en el contexto del trasplante de órganos sólidos, lo que tal vez represente la siguiente frontera de la investigación del microbioma relacionado con el trasplante.

Enfermedades autoinmunitarias El aumento drástico en la incidencia de muchas enfermedades autoinmunitarias en las últimas décadas ha sido mucho más rápido de lo que puede explicarse sólo por los factores genéticos (fig. 459-5). Cada vez más se cree que los desencadenantes ambientales, incluido el microbioma, son en parte causantes del desarrollo de estas enfermedades autoinmunitarias.

DIABETES TIPO 1 La diabetes tipo 1 (T1D, *type 1 diabetes*) es un trastorno autoinmunitario caracterizado por la destrucción mediada por células T de islotes pancreáticos productores de insulina **(cap. 396)**. Existe una clara predisposición genética a esta enfermedad: casi 70% de los pacientes con T1D tiene alelos de riesgo en el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*). Sin embargo, sólo 3 a 7% de los niños con estos alelos de riesgo en realidad desarrolla la enfermedad, una observación que sugiere una participación de otros factores ambientales. Al estudiar una cohorte prospectiva longitudinal con muestreo intensivo de niños con HLA concordante de riesgo en Finlandia y Estonia, los investigadores detallaron cambios en la microbiota antes del desarrollo de la enfermedad. Aunque sólo cuatro de los 33 niños estudiados desarrollaron T1D en el marco temporal del estudio, hubo un descenso marcado de cerca de 25% en la diversidad alfa después de la seroconversión, pero antes del diagnóstico de la enfermedad. Desafortunadamente, el número bajo de casos en este estudio impidió la identificación de cualquier taxón específico relacionado con la enfermedad. Un estudio de seguimiento comparó los microbiomas de una cohorte más grande de estos niños del norte de Europa en riesgo con los de niños rusos de bajo riesgo que vivían en una zona geográfica próxima. Las especies de *Bacteroides* eran más abundantes en el grupo de alto riesgo que en el de bajo riesgo, sobre todo a edades tempranas. Se postuló que esta diferencia estaba relacionada con una estructura alterada del lipopolisacárido bacteriano al cual se exponían los niños a edad temprana. Además se sugirió que el lipopolisacárido derivado de *Bacteroides* no podía ejercer el estímulo inmunógeno necesario para prevenir la T1D. Estos dos estudios ofrecen opciones atractivas, aunque logísticamente complicadas, para las investigaciones clínicas futuras enfocadas en explorar el papel del microbioma. La primera estrategia, el seguimiento longitudinal de individuos con riesgo alto de una enfermedad determinada, podría aportar información sobre las relaciones hospedador-microbioma mediante el mapeo de cambios temporales en el microbioma con el inicio de la enfermedad. No obstante, una limitación importante a este tipo de estudio es que las relaciones identificadas podrían reflejar la enfermedad preclínica, en lugar de indicar en forma específica la causalidad de cualquier cambio observado. La segunda estrategia ilustra cómo la selección cuidadosa de los participantes en un estudio puede dar la oportunidad de descubrir relaciones más significativas que luego puedan verificarse por medios experimentales.

ARTRITIS REUMATOIDE Como ocurre con muchas otras enfermedades autoinmunitarias, la artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*) es una enfermedad multifactorial que llama la atención clínica después que un factor ambiental desencadena los síntomas en un individuo con autoanticuerpos preexistentes. Muchas líneas de evidencia apoyan la idea de que la patogenia de la RA depende de la microbiota, incluidos los hallazgos de que los ratones sin gérmenes no desarrollan síntomas en varios modelos de RA y que los tratamientos antibióticos de ratones mitiga el desarrollo de RA. Varios taxones (p. ej., *Bacteroides* sp., *Lactobacillus bifidus* y bacterias filamentosas segmentadas) se han implicado en la promoción de la RA en modelos murinos, y el análisis de la microbiota fecal de pacientes con RA recién diagnosticada indicó que *P. copri* es un biomarcador de la enfermedad. El que esta relación con *P. copri* no exista con la RA crónica tratada ni con la artritis psoriásica sugiere cierta especificidad por la RA de inicio reciente. Una limitación sustancial de esta técnica es que se demostró que el vínculo identificado es un biomarcador de la enfermedad (y en este caso, quizá de la respuesta al tratamiento), pero no se obtiene información nueva sobre una posible relación causal entre *P. copri* y la RA. En realidad, en muchos de los pacientes con RA de inicio reciente no se detectó *Prevotela*, y varios de los testigos sanos tuvieron cantidades significativas de *Prevotella*. La falta de una concordancia estricta entre la presencia (o ausencia) de un taxón específico y una enfermedad determinada es un argumento contra una posible participación causal.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE Estudios epidemiológicos de pares de gemelos y personas con riesgo que se trasladaron entre regiones geográficas de alto y

bajo riesgo indican que la genética representa un componente menor en la susceptibilidad a la esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*) respecto a los factores ambientales. Por ejemplo, en pares de gemelos monocigóticos en los que un hermano tiene MS, el otro hermano desarrolla MS sólo en cerca del 30% de los casos. Aunque la MS es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), cada vez hay más evidencia de un vínculo entre la MS y la microbiota, en particular la intestinal. Los animales sin gérmenes y los tratados con antibióticos tienen menor incidencia de enfermedad y menor gravedad de la misma en un modelo de MS. De igual manera, algunos estudios clínicos sugieren mejores resultados de la enfermedad en pacientes con MS que fueron tratados con minociclina, mientras que los tratados con penicilina por un periodo prolongado parecieron tener un mayor riesgo de enfermedad. Aunque varios estudios han comparado las microbiotas fecales de testigos sanos con las de pacientes con MS, fueron relativamente pequeños y aportaron pocos resultados (si acaso) que son comunes entre todos. Aunque el trabajo que relaciona el microbioma con la MS continúa, abrió la puerta para explorar este vínculo con otras enfermedades neurológicas. Ya existen datos en animales que demuestran relaciones entre la microbiota y la enfermedad de Parkinson y el autismo, y hay datos clínicos que valoran los microbiomas fecales en relación con diversos trastornos neurológicos. No está claro cómo se comunica la microbiota intestinal con el SNC; es decir, si existe una comunicación mediante metabolitos bacterianos que viajan en la corriente sanguínea y cruzan la barrera hematoencefálica, por migración de organismos completos hacia el SNC o por retroalimentación a través del nervio vago. Aunque la comprensión de este eje cerebro-intestino aún está en sus inicios, la investigación en esta área ha generado un enorme interés como una opción factible para posibles tratamientos de estas complicadas enfermedades.

Enfermedades atópicas La incidencia y prevalencia de enfermedades alérgicas continúa en aumento constante, al igual que los cuadros clínicos más graves. Las alergias alimentarias que ponen en peligro la vida ahora son un problema de salud pública tal que las aulas de clase libres de nueces son la norma en muchas ciudades. El desarrollo de enfermedades alérgicas a menudo sigue una progresión estereotipada que inicia con dermatitis atópica (AD, *atopic dermatitis*) y continúa, en orden, con alergia alimentaria, asma y rinitis alérgica. El microbioma se ha vinculado con todos estos trastornos y tiene la capacidad de modular los efectos en cualquier parte de este espectro.

DERMATITIS ATÓPICAS La piel es el órgano más grande del cuerpo y sus distintos sitios anatómicos (p. ej., fosa antecubital, cara volar del antebrazo, pliegue alar) representan nichos ecológicos distintivos y alojan comunidades microbianas particulares. Además, como la piel representa una interfaz crítica entre el cuerpo y el ambiente exterior (p. ej., microbios), debe ser capaz de responder a los microbios indeseables con una respuesta inmunitaria apropiada. La dermatitis atópica (AD, *atopic dermatitis*) es un trastorno inflamatorio de la piel que implica disfunción inmunitaria y una microbiota cutánea disbiótica, casi siempre marcada por mayor abundancia de *Staphylococcus aureus* y un menor grado de diversidad bacteriana. El tratamiento efectivo de la AD no requiere la eliminación completa de *S. aureus,* pero se acompaña de la restauración del grado normal de diversidad. Es probable que este aumento en la diversidad bacteriana restablezca la homeostasis inmunitaria normal en la piel; está demostrado que miembros específicos de la microbiota cutánea inducen respuestas inmunitarias protectoras limitadas a la piel. Se realizó un tamiz funcional a los estafilococos coagulasa-negativos (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*; en particular *S. epidermidis* y *S. hominis*) obtenidos de piel lesional y no lesional de pacientes con AD y se comparó con el de CoNS de testigos sanos. Con mucho menor frecuencia, los CoNS de lesiones de AD fueron capaces de producir péptidos antimicrobianos (lantibióticos) dirigidos contra *S. aureus*. Para demostrar que estos CoNS productores de lantibióticos tenían relevancia biológica, se incorporaron en una loción que se aplicó en los brazos de pacientes con AD. Sorprendentemente, una sola aplicación de la loción enriquecida con probióticos redujo la abundancia de *S. aureus* recuperado; no se observó esta disminución cuando se usaron cepas negativas a lantibióticos. Los autores de este estudio no hicieron comentarios específicos sobre la mejoría clínica de las lesiones de AD. No obstante, éste es uno de un número limitado de estudios que empieza a extender los hallazgos relacionados con el microbioma a los estudios clínicos.

ASMA El asma se caracteriza por la tríada clínica de obstrucción al flujo del aire, respuesta bronquial excesiva e inflamación en las vías respiratorias inferiores. Aunque el dogma antiguo era que los pulmones son estériles, ahora hay evidencia convincente de un ir y venir constante de bacterias dentro de las vías respiratorias inferiores. En estado de salud, la escalera mucociliar elimina estas bacterias de manera continua poco después de su llegada a las vías respiratorias; en caso de enfermedad (p. ej., fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), estas bacterias establecen una colonización crónica en las vías respiratorias e influyen en la patogenia de la enfermedad. En el asma en particular, se han relacionado tanto microbios fecales como de las vías respiratorias con los resultados clínicos.

Los estudios iniciales de la influencia del microbioma en el asma usaron métodos de cultivo para valorar la microbiota hipofaríngea de lactantes asintomáticos de 1 mes de edad. Como resultado interesante, en un estudio la colonización a temprana edad con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o una combinación de estos microorganismos, pero no con *S. aureus,* tuvo una relación significativa con sibilancias persistentes y asma a los 5 años de edad. La eosinofilia y la concentración de IgE total a los 4 años de edad también fueron más altas en los niños colonizados con estos organismos en el periodo neonatal. Aunque este estudio examinó un conjunto bastante enfocado de bacterias, estableció la base experimental de que las exposiciones microbianas al principio de la vida influyen en el desarrollo posterior de asma. Una investigación longitudinal posterior de la microbiota fecal en una cohorte al nacer de la población general con más de 300 niños demostró que la menor abundancia de los géneros *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* y *Rothia* a los 3 meses de edad se vincula con un mayor riesgo de desarrollar asma. El hecho de que estos cambios bacterianos no fueran aparentes cuando los niños tenían 1 año de edad es consistente con la idea de que las exposiciones microbianas a edad temprana son importantes para la patogenia de la enfermedad más adelante en la vida. El trasplante de muestras fecales de lactantes de 3 meses con riesgo de asma a ratones gnotobióticos produjo inflamación significativa de las vías respiratorias en un modelo murino de asma. La exposición prenatal y posnatal de ratones a un coctel de cuatro especies (*F. prausnitzii*, *Veillonella parvula*, *Rothia mucilaginosa* y *Lachnospira multipara*) inhibió la inflamación de las vías respiratorias, con una reducción marcada en el número de neutrófilos en el líquido de lavado broncoalveolar. Estos datos sugieren que la modulación del microbioma a temprana edad puede ser una estrategia efectiva para ayudar a prevenir el asma, aunque todavía no se aclara la logística específica (p. ej., cepas, dosis, momento de la exposición, selección de pacientes).

Enfermedades infecciosas La mayor susceptibilidad de los ratones tratados con antibióticos a la infección por una amplia variedad de patógenos entéricos se observó por primera vez en la década de 1950 y poco después condujo al concepto de *resistencia a la colonización*, que sostiene que la microbiota intestinal normal tiene un papel crítico para prevenir la colonización y por tanto, la generación de la enfermedad por patógenos invasores. El trabajo fundamental en la década de 1970 demostró que esta protección depende sobre todo de clostridios, y los 50 años siguientes se han dedicado a identificar los microbios específicos implicados. Aunque gran parte del trabajo que relaciona la microbiota con la infección se ha enfocado en patógenos entéricos, también se estableció una relación clara de la microbiota intestinal con la neumonía bacteriana en modelos de ratón, y se estableció un vínculo entre los cambios en la composición del microbioma intestinal y los cambios en la gravedad de la enfermedad. Aunque está claro que este eje intestino-pulmón existe en animales, su relevancia en los humanos aún no queda clara. Varios grupos empiezan a estudiar el microbioma pulmonar humano en el contexto de la neumonía y la tuberculosis. Además, empiezan a explorarse las relaciones entre la microbiota y las infecciones sistémicas (p. ej., infección con VIH, septicemia), y la respuesta a la inmunización.

INFECCIONES ENTÉRICAS La infección con *Clostridium difficile* (CDI, *Clostridium difficile infection*) representa una epidemia mundial creciente y es la principal causa de diarrea relacionada con antibióticos **(cap. 129)**. Cerca del 15 al 30% de los pacientes con CDI tratados con éxito tienen enfermedad recurrente. Al principio, la estrecha relación entre la exposición a antibiótico y la CDI generó la idea de que la microbiota tiene un vínculo indisoluble con el desarrollo de la enfermedad, quizá por la pérdida de la resistencia a la colonización. Consistente con los datos epidemiológicos, la caracterización de la microbiota fecal de pacientes con CDI reveló que es una comunidad disbiótica mucho menos diversa. El trasplante de la microbiota fecal (FMT, *fecal microbiota transplantation*), el "trasplante" de heces de un individuo sano a pacientes con enfermedad, se usó con éxito en la década de 1950 para tratar a cuatro pacientes con CDI grave y en fecha reciente se demostró en muchos estudios que es un tratamiento efectivo para la CDI recurrente, con curación clínica en 85-90% de los pacientes

(como se detalla más adelante). Por tanto, el FMT para la CDI recurrente se ha convertido en el "modelo" para la idea de que los tratamientos basados en el microbioma pueden transformar la atención de muchas enfermedades antes consideradas refractarias al tratamiento médico. Aunque el FMT es agnóstico respecto al mecanismo de protección subyacente, el trabajo está en proceso para identificar los microbios y las vías del hospedador específicos que pueden proteger contra la CDI. Al estudiar ratones con susceptibilidad diferencial a la CDI por cambios en su microbiota inducidos con antibióticos, los investigadores identificaron un coctel de cuatro bacterias (*Clostridium scindens*, *Barnesiella intestihominis*, *Pseudoflavonifractor capillosus* y *Blautia hansenii*) que confirió protección contra la CDI en un modelo de ratón. Un dato interesante es que el tratamiento de los ratones sólo con *C. scindens* ofrecía protección significativa, pero no completa, en forma dependiente de ácido biliar. Los datos clínicos de pacientes que se sometieron a HSCT también vincularon a *C. scindens* con la protección contra CDI, una observación que sugiere la posibilidad de traducir estos hallazgos de los ratones a los humanos. Este estudio representa otro ejemplo de la identificación de factores bacterianos relevantes a través del examen de diferencias microbianas en poblaciones que difieren en el riesgo de enfermedad.

Los cambios en el microbioma relacionados con la infección por *Vibrio cholerae* incluyen una pérdida llamativa de diversidad (sobre todo porque *V. cholerae* se vuelve el miembro dominante de la microbiota) y composición alterada que aparece muy poco después del inicio de la enfermedad. Estos cambios, que ocurren en forma reproducible y estereotípica, son reversibles con el tratamiento de la enfermedad. Esta fase de recuperación incluye una sucesión microbiana similar al ensamble y maduración de la microbiota de lactantes sanos. Además de *V. cholerae*, las especies de estreptococos y fusobacterias proliferan en las fases iniciales de la diarrea, y la abundancia relativa de especies de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus/Blautia* y *Faecalibacterium* aumenta durante la fase de resolución, y marca el regreso a la microbiota sana del adulto. El análisis de estos cambios microbianos ocurridos en pacientes con cólera y en niños sanos condujo a la selección de 14 bacterias que se trasplantaron a ratones gnotobióticos y que luego fueron expuestos a *V. cholerae*. El análisis bioinformático de taxones específicos que cambian durante el cólera determinó que *Ruminococcus obeum* restringe el crecimiento de *V. cholerae*. Más tarde se confirmó esta relación en forma experimental, y se encontró que la molécula AI-2 (autoinductor-2) sensible al cuórum de *R. obeum* es la causante de la restricción de colonización con *V. cholerae* a través de un mecanismo desconocido. Estos estudios resaltan la posibilidad de usar tratamientos basados en el microbioma para prevenir y tratar enfermedades infecciosas. Además, sugieren que el análisis temporal de los datos longitudinales del microbioma puede ser una estrategia efectiva para identificar los microbios con relaciones causales con la enfermedad.

INFECCIÓN POR VIH La intensificación de la patogenia del VIH por parte de algunas infecciones virales, bacterianas y parasitarias concomitantes sugiere que el ambiente microbiano subyacente de un paciente puede influir en la gravedad de la enfermedad por VIH. Además, se postuló la hipótesis de que el sistema inmunitario intestinal tiene un papel significativo en la regulación de la activación inmunitaria inducida por VIH; esto parece muy probable, ya que los intestinos son un sitio temprano de replicación viral y presentan defectos inmunitarios antes que la cuenta de linfocitos T CD4+ disminuya. Varios estudios han examinado las microbiotas intestinales de personas infectadas con VIH. Los estudios iniciales realizados en primates no humanos infectados con virus de inmunodeficiencia del simio no encontraron una alteración en los componentes bacterianos de la microbiota fecal. Sin embargo, hubo cambios profundos en el viroma entérico. En contraste, muchos estudios recientes que exploran este aspecto en pacientes identificaron diferencias sustanciales en la microbiota fecal relacionada con VIH que se vinculan con los marcadores sistémicos de inflamación. Hay que señalar que estos cambios microbianos no siempre se normalizan con el tratamiento antirretroviral; este hallazgo sugiere que la microbiota puede tener cierta "memoria" de las cargas elevadas anteriores de VIH o que la infección por VIH ayuda a reajustar la microbiota "normal". Esta capacidad semejante a memoria de la microbiota se demostró en modelos animales en el contexto de otras infecciones y como respuesta a las dietas específicas.

Ya que la mayoría de eventos de transmisión nueva de VIH siguen al coito heterosexual, ha surgido un interés significativo en examinar la relación entre la microbiota vaginal y la adquisición del virus. Un estudio longitudinal de mujeres adolescentes en Sudáfrica que se sometieron a pruebas de alta frecuencia para infección incidente por VIH facilitó la identificación de bacterias relacionadas con un menor riesgo de adquirir el virus (especies de *Lactobacillus* distintas a *L. iners*) o con un mayor riesgo (*Prevotella melaninogenica*, *Prevotella bivia*, *Veillonella montpellierensis*, *Mycoplasma* y *Sneathia sanguinegens*). En ratones inoculados por vía vaginal con *Lactobacillus crispatus* o *P. bivia*, este último organismo indujo un mayor número de linfocitos T CD4+ activados en el aparato genital femenino, un resultado que sugiere que el mayor riesgo de adquisición de VIH con *P. bivia* podría ser secundario a la mayor presencia de células blanco. En un estudio separado se mostró que la composición de la microbiota vaginal modula la eficacia antiviral de un gel microbicida con tenofovir. Aunque el tenofovir redujo la adquisición de VIH en 61% en mujeres con microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus*, redujo la adquisición del mismo, sólo en 18% en mujeres cuya microbiota vaginal incluía sobre todo *Gardnerella vaginalis* y otros anaerobios. Esta diferencia en la eficacia se debió a la capacidad de *G. vaginalis* para metabolizar el tenofovir con más rapidez de lo que las células blanco pueden captar el fármaco y convertirlo en su forma activa, difosfato de tenofovir. Estos hallazgos ilustran cómo la ecología microbiana puede ser una consideración importante para elegir los regímenes terapéuticos efectivos.

RESPUESTA A LA VACUNACIÓN En segundo sitio sólo después de la provisión de agua limpia, la vacunación ha sido la intervención de salud pública más efectiva para la prevención de enfermedades infecciosas graves. Sus efectos están mediados por anticuerpos contra antígenos específicos y en algunos casos, respuestas de linfocitos T efectores. Aunque está claro que las vacunas son efectivas a escala poblacional, la magnitud de la respuesta inmunitaria a las vacunas puede variar entre los individuos desde 10 hasta 100 veces. Aunque muchos factores (p. ej., genético, valores de anticuerpos maternos, exposiciones anteriores al antígeno) pueden afectar la inmunogenia, la microbiota se reconoce ahora como otro factor importante. El análisis de las microbiotas fecales de casi 50 niños bangladesíes identificó taxones específicos que mostraban relaciones positivas (p. ej., especies de *Actinomyces*, *Rothia* y *Bifidobacterium*) y relaciones negativas (p. ej., especies de *Acinetobacter*, *Prevotella* y estafilococos) con las respuestas a las vacunas contra polio, tuberculosis (bacilo Calmette-Guérin), tétanos y hepatitis B, un estudio de lactantes de Ghana reveló una relación inversa entre la abundancia fecal de Bacteroidetes y una respuesta a la vacuna contra rotavirus. Además, la microbiota basal se implicó como un factor que contribuye a la respuesta de IgA a vacunas vivas atenuadas contra influenza. Estas correlaciones basadas en datos clínicos se confirmaron de manera parcial en estudios con animales. El mejor ejemplo es la demostración de que las respuestas a vacunas con subunidades vitales sin adyuvante (vacunas inactivas contra influenza y polio) dependen de la microbiota, mas no así las respuestas a vacunas vivas o con adyuvantes (vacunas vivas atenuadas contra fiebre amarilla, Tdap/aluminio, vacuna con una proteína de la envoltura de VIH/aluminio). Una nota interesante es que la respuesta de anticuerpos a la vacuna desactivada de influenza depende de la identificación de la microbiota por parte del receptor 5 semejante a *Toll*, quizá a través de microbios que expresan flagelina. Estos datos sugieren que la microbiota puede servir como adyuvante para ciertos tipos de vacunas. La confirmación de estos hallazgos en situaciones clínicas podría sugerir maneras de mejorar la eficacia de las vacunas en el futuro.

MECANISMOS DE LOS EFECTOS MEDIADOS POR EL MICROBIOMA

Como se resaltó en los ejemplos anteriores, se han establecido muchas relaciones entre el microbioma y varias enfermedades. A menudo estas correlaciones se han establecido con amplios niveles taxonómicos, con poca o nula información sobre la causalidad. Como la mayoría de los estudios clínicos sobre estas relaciones han tenido un tamaño de muestra bastante pequeño (a menudo <100) y comparan al mismo tiempo numerosas variables (o sea, cada una de las especies de la microbiota es en realidad una característica diferente que comparar), muchos de estos estudios no tenían el poder suficiente y por tanto, es posible que tengan resultados positivos falsos. La prueba de estas correlaciones en modelos animales de enfermedad ha sido crucial para demostrar una relación causal entre los microbios y fenotipos específicos. Como los estudios de relación con el microbioma completo casi siempre generan una larga lista de taxones bacterianos que se relacionan con una enfermedad, ha sido difícil saber cuál organismo evaluar más en estudios mecanicistas. Además, incluso si se identifica una especie bacteriana particular en estos análisis, es posible que haya una variación suficiente de una cepa a otra para que sea preciso obtener el aislado "funcional" de los individuos estudiados; es probable que un representativo disponible en el público de la especie no genere el mismo fenotipo.

A pesar de todas estas dificultades, unos cuantos microbios específicos ya se vincularon con los efectos de la enfermedad; algunos ejemplos se mencionaron antes. El siguiente nivel de desafíos se relaciona con la identificación de los mecanismos específicos subyacentes a estas relaciones causales. Los éxitos en estas líneas han sido más limitados, pero hay técnicas en desarrollo para resolver el problema de definir factores y metabolitos bacterianos específicos que sean los causantes de los cambios fenotípicos. Las complicaciones radican en que muchos organismos, en particular los del filo Firmicutes, no son fáciles de tratar genéticamente y que muchos fenotipos no son fáciles de valorar con detección de alto rendimiento.

FACTORES BACTERIANOS

El polisacárido A (PSA) de *B. fragilis* es quizá la molécula derivada de un comensal mejor estudiada con influencia demostrada en los resultados de la enfermedad en modelos de ratón. El PSA, uno de al menos ocho polisacáridos capsulares expresados por *B. fragilis,* tiene una estructura iónica dipolar (zwitterion) que incorpora una carga positiva y una negativa en cada unidad repetida. Los estudios en los que los ratones fueron tratados con cepas isogénicas de *B. fragilis* que difieren en su expresión de PSA o con PSA purificado mostraron que el PSA confiere protección, profiláctica y terapéutica, contra la colitis y la MS experimentales. El PSA es reconocido por el receptor 2 semejante a *Toll* en las células presentadoras de antígeno, en particular las células dendríticas plasmacitoides, y en presencia de inflamación, induce linfocitos T reguladores productores de interleucina 10 (IL-10) que ayudan a limitar la inflamación.

B. fragilis también es la fuente del único otro factor bacteriano basado en la microbiota identificado hasta ahora: un glucoesfingolípido inmunomodulador que influye en la cantidad de linfocitos T citolíticos naturales invariantes (iNKT, *invariant natural killer T cell*). No está claro si estos glucoesfingolípidos activan o inhiben a los iNKT; los resultados han sido discordantes, quizá porque se han valorado los glucoesfingolípidos de diferentes especies. El análisis de un glucoesfingolípido purificado específico (Bf717) demostró que inhibe a los agonistas de las células iNKT endógenas *in vitro* e *in vivo*. El tratamiento de ratones neonatos con Bf717 conduce a un menor número de células iNKT en el colon en la edad adulta y mejores resultados en un modelo de colitis.

METABOLITOS BACTERIANOS

El uso de espectrometría de masas para detectar y delinear el perfil de decenas de miles de distintos metabolitos presentes en diferentes líquidos corporales ofrecía la promesa de obtener más información sobre los procesos mediados por microbios que explican la susceptibilidad a la enfermedad. Sin embargo, el hecho de que la enorme mayoría de estos metabolitos no estén anotados, junto con el enorme volumen de datos generados, ha limitado hasta ahora la utilidad general de estas técnicas no enfocadas. En lugar de eso, ha aumentado el interés en técnicas más dirigidas, con énfasis actual en el examen del papel de los ácidos grasos de cadena corta (SCFA, *short-chain fatty acids*) y ácidos biliares.

Ácidos grasos de cadena corta Varios grupos han demostrado que los SCFA, cuyas concentraciones intestinales dependen sobre todo del metabolismo bacteriano, son importantes para inducir linfocitos T reguladores (Treg), aunque no hay un acuerdo sobre cuál SCFA específico (propionato, acetato o butirato) es el más relevante. Los ratones de tipo nativo colonizados con bacterias que son inductoras conocidas de los Treg tienen concentraciones altas de SCFA en el ciego. La colonización con cualesquiera de tres especies de *Bacteroides* (*B. caccae*, *B. massiliensis* y *B. thetaiotaomicron*) aumenta la cantidad de acetato y propionato, mientras que la colonización con *Parabacteroides distasonis* o una mezcla de 17 especies de clostridio provenientes del humano aumenta las concentraciones de los tres SCFA. No obstante, en todos estos casos, los SCFA inhiben la histona desacetilasa, con un aumento consecuente en la expresión de Foxp3. Un hecho notable es que no se ha demostrado que la producción de SCFA por los microbios sea crítica para la inducción de Treg por ninguno de estos organismos. En contraste, parece que no hay correlación entre la cantidad de SCFA y los números de Treg en ratones monocolonizados con varias especies de bacterias inductoras de Treg. Considerados en conjunto, estos datos sugieren una heterogeneidad importante en el mecanismo subyacente al desarrollo de Treg y no descarta la posibilidad de otros mecanismos redundantes para la inducción de Treg.

Ácidos biliares Éstos se producen en el hígado, pero luego son metabolizados por las bacterias intestinales para formar ácidos biliares desconjugados y secundarios. Estos perfiles de ácido biliar producido por los microbios actúan por vías de señalización complejas para equilibrar el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, y para influir en las respuestas inmunitarias. Por tanto, ahora se investigan los ácidos biliares como metabolitos microbianos que son cruciales para mantener la salud humana. Como se mencionó antes, *C. scindens* ayuda a proteger a los ratones contra la CDI mediante un proceso dependiente de los ácidos biliares. Las alteraciones en los perfiles de ácidos biliares debidas a una disbiosis microbiana subyacente también se ha vinculado con inflamación hepática y colónica, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal y motilidad intestinal alterada. Casi todas estas relaciones se han documentado hasta el nivel de correlación y cuando más, reflejan un cambio parcial en el fenotipo en presencia de compuestos captadores de ácidos biliares (p. ej., colestiramina). El trabajo continúa para determinar las relaciones causales entre el metabolismo bacteriano de los ácidos biliares y los cambios en la fisiología del hospedador.

Otros metabolitos bacterianos Aunque la mayor parte del trabajo hasta ahora se ha enfocado en los SCFA y ácidos biliares, unos cuantos ejemplos notables de otros metabolitos bacterianos se han implicado en el mantenimiento de la salud. La taurina intensifica la secreción de IL-18 inducida por el inflamasoma NLRP6, mientras que la histamina, espermina y putrescina suprimen la secreción de IL-18. La desaminotirosina producida por *Clostridium orbiscindens* confiere protección contra la influenza al inducir actividad del interferón tipo I. En estos dos casos se demostró al principio que la microbiota influye en el fenotipo, con metabolómica no dirigida o una detección más enfocada que indicó un posible papel de los metabolitos indicados. Debido a que hay miles de metabolitos bacterianos distintos en todo el cuerpo, no hay duda que muchos metabolitos más se vincularán con la salud y la enfermedad.

TRASLADO DE LA CIENCIA DEL MICROBIOMA DEL MOSTRADOR A LA CLÍNICA

Las numerosas relaciones entre el microbioma y la enfermedad identificadas hasta ahora han generado mucha esperanza de que la comprensión de las interacciones relevantes entre el microbioma y el hospedador abra la puerta a aplicaciones terapéuticas ilimitadas. Los tratamientos basados en el microbioma ofrecen varios beneficios potenciales. Los pacientes a menudo consideran tal tratamiento como más "natural" que la farmacoterapia convencional, por lo que es más factible que cumplan con él. Desde el punto de vista biológico, es más probable que los tratamientos basados en el microbioma corrijan una de las causas fundamentales de la enfermedad (disbiosis microbiana), en lugar de sólo influir en las secuelas posteriores. Por último, un tratamiento basado en el microbioma puede servir como una "píldora múltiple" que sea efectiva contra varias enfermedades diferentes derivadas de cambios microbianos similares. A pesar del enorme interés en la explotación terapéutica del microbioma, hasta ahora se han obtenido pocos éxitos clínicos en este campo.

La aplicación terapéutica más exitosa de la ciencia del microbioma ha sido el uso del FMT, en particular para CDI. Como se mencionó antes, el FMT implica el "trasplante" fecal de un individuo sano a uno enfermo con la idea de que la microbiota "sana" corrija cualquier trastorno que exista en el sujeto enfermo y por tanto, alivie los síntomas. En principio, esta idea es agnóstica respecto a la disbiosis microbiana específica y sostiene que cualquier microbiota sana será curativa. La idea del FMT data de al menos el siglo IV, cuando los médicos tradicionales chinos usaban una "sopa amarilla" (suspensión fecal humana fresca) para tratar con éxito la intoxicación alimentaria y la diarrea grave. El uso continuado del FMT a lo largo de los siglos para el tratamiento de enfermedades diarreicas en humanos y animales, junto con la apreciación creciente en años recientes de la importancia de la microbiota, establecieron la base para usar el FMT en el tratamiento de la CDI. Desde el primer estudio prospectivo importante que valoró el FMT para la CDI recurrente en 2013, la mayoría de los numerosos estudios de FMT para CDI han mostrado una eficacia notable, con una tasa de curación clínica promedio de casi 85%. Las heces de donador pueden ser frescas o congeladas (el uso de estas últimas permite almacenar muestras de un número limitado de donadores preseleccionados) y puede administrarse por sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal, colonoscopia, enema o cápsulas orales; la tasa de curación es un poco mayor con la administración gastrointestinal inferior que con el tratamiento gastrointestinal superior. Aún no se establecen la detección, preparación y concentración óptimas de las heces de donador infundidas. Los efectos adversos más frecuentes del FMT incluyen motilidad gastrointestinal alterada (con estreñimiento o diarrea), cólicos abdominales y distensión, todos casi siempre transitorios, se resuelven en 48 h. Al menos 80 pacientes inmunodeprimidos se han sometido a FMT, sin efectos adversos notados en 3 meses de seguimiento.

El uso exitoso y el perfil de seguridad de corto plazo favorable del FMT para la CDI condujeron a su aplicación difundida para otras indicaciones. Al final de 2017, 190 estudios (listados en ClinicalTrials.gov) investigaban la eficacia del FMT para diversas indicaciones, incluidas CDI, IBD (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), obesidad, erradicación de organismos resistentes a múltiples fármacos, ansiedad y depresión, cirrosis, y diabetes tipo 2. Los pocos estudios publicados sobre indicaciones distintas a la CDI en general incluyeron muestras pequeñas e informaron resultados mixtos. En contraste con los éxitos en la CDI, los resultados han sido más variados en pacientes con IBD, que quizá sea la segunda indicación mejor estudiada. No está claro si estas discrepancias se deben a la heterogeneidad de los receptores (p. ej., en términos de mecanismos de la enfermedad subyacente o microbiotas endógenas), el material donador y/o los detalles logísticos de la administración del FMT (p. ej., vía, frecuencia, dosis). Sin embargo, estos resultados demuestran que en las circunstancias correctas, la modulación de la microbiota puede ser un tratamiento efectivo para la IBD.

Aunque el FMT ofrece una importante prueba del concepto de que los tratamientos basados en el microbioma pueden ser efectivos, el tratamiento es difícil de estandarizar en grandes poblaciones por la variabilidad entre los donadores fecales y entre las microbiotas endógenas de los receptores. Además, el FMT está plagado de preocupaciones de seguridad y sus mecanismos de acción no están claros. Es probable que el FMT represente la primera generación de tratamientos basados en el microbioma; las generaciones siguientes incluirán el uso de cocteles bacterianos más refinados, cepas individuales de bacterias o metabolitos bacterianos como intervención terapéutica. El campo de los probióticos tiene una historia complicada: se han evaluado muchas cepas distintas contra una multitud de enfermedades. Varios metaanálisis han combinado resultados de cepas bacterianas y/o indicaciones de enfermedad y casi siempre han concluido que los datos aún no son lo bastante convincentes para usar los regímenes evaluados. Hay que señalar que los organismos evaluados se eligieron sobre todo con base en su perfil de seguridad supuesto y no en vista de un vínculo biológico factible con la enfermedad. La esperanza es que los estudios más enfocados y mecanicistas del microbioma identifiquen organismos comensales específicos y sus mecanismos de acción subyacentes participantes en la patogenia de la enfermedad, y que sirvan como base para la siguiente oleada de probióticos elegidos de manera racional, unos cuantos de los cuales se encuentran ahora en estudios clínicos. El principal obstáculo en esta tarea ha sido identificar microbios específicos que tengan relación causal con la protección contra la enfermedad.

PERSPECTIVA

La visión médica de los microbios ha cambiado en forma radical, pasó de la noción de principios del siglo XX de que estamos en una lucha constante con los microbios, una mentalidad de "nosotros contra ellos" que se enfocaba en la necesidad de erradicar las bacterias, a la comprensión más reciente de que vivimos en un estado cuidadosamente negociado de tregua con los organismos comensales. En lugar de mantener una visión de los microbios como enemigos a los que hay que eliminar con antibióticos, los científicos reconocen cada vez más el papel crucial que tienen estos organismos para mantener la salud humana; la pérdida de estas interacciones hospedador-microbio en el ambiente cada vez más estéril de la típica civilización occidental puede haber predispuesto a los humanos a la mayor incidencia de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. El campo de la investigación del microbioma ha dado grandes pasos en la última década para catalogar la microbiota normal y ahora está en la cúspide para poder identificar las relaciones factibles en la clínica entre el microbio y el hospedador.

La explosión reciente de tecnologías "-ómicas" (p. ej., metagenómica, metatranscriptómica, metabolómica) ha permitido la generación de enormes cantidades de datos, pero aún no está claro cuál es la mejor forma de integrar los conjuntos de datos para obtener información útil sobre las relaciones hospedador-microbio. El uso del FMT demostró que la modulación de la microbiota de un individuo puede tratar de manera efectiva ciertas enfermedades. Sin embargo, todavía no hay modelos con los cuales predecir en forma específica cómo la microbiota cambiará después de la modulación, y qué efectos potencialmente adversos podrían tener estos cambios. En esta limitación queda implícita la ignorancia sobre cuál es la configuración microbiana óptima y cómo una microbiota determinada debe modificarse de manera racional para obtener un resultado ideal.

A pesar del gran despliegue publicitario inicial y unos cuantos comienzos en falso, la investigación del microbioma ahora está al borde de la capacidad para tratar la base fundamental de muchas enfermedades. Conforme el campo madura cada vez más, será necesario avanzar más allá de las correlaciones y definir la causalidad. La identificación de microbios causales y sus mecanismos de acción creará una "caja de herramientas" de la cual puedan elegirse cepas bioactivas para cada paciente a fin de corregir disbiosis microbianas subyacentes específicas. En el futuro próximo, la base de conocimiento sobre el microbioma y su relación con la salud y la enfermedad será lo bastante robusta para poder aplicar esta información en la toma de importantes decisiones terapéuticas.

LECTURAS ADICIONALES

Goodrich JK *et al*.: Conducting a microbiome study. Cell 158:250, 2014.

Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 486:207, 2012.

Lloyd-Price J *et al*.: Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. Nature 550:61, 2017. (Erratum: Nature 551: 256, 2017.)

Rajilić-Stojanović M, de Vos WM: The first 1 000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiol Rev 38:996, 2014.

Surana NK, Kasper DL: Deciphering the tête-à-tête between the microbiota and the immune system. J Clin Invest 124:4197, 2014.

460 Aspectos globales en medicina

Joseph J. Rhatigan, Paul Farmer

¿POR QUÉ SALUD GLOBAL?

La salud global ha surgido como un campo importante de la medicina. Algunos investigadores definieron la salud global como el campo de estudio y práctica relacionados con la mejoría de la salud para todas las personas y para lograr una equidad de salud en todo el mundo, con énfasis en la atención de los problemas transnacionales. Ninguna revisión aislada puede hacer más que identificar los problemas aplicando la medicina basada en evidencias, en situaciones de gran pobreza o a través de las fronteras internacionales. Sin embargo, este es un momento de oportunidad: sólo hasta fecha reciente, las epidemias persistentes, la mejoría en los métodos de medición y el interés creciente se han igualado con una inversión sin precedentes en la atención de los problemas de salud de las personas en pobreza en los países en vías de desarrollo. Para asegurar que esta oportunidad no se desperdicie, deben establecerse los hechos para especialistas en el tema y también para legos. En este capítulo se revisan los principales problemas de salud atendidos a nivel internacional; identifica las barreras más significativas para mejorar la salud de las personas, que a la fecha no tienen acceso a ella, y en gran medida que carecen de acceso a la medicina moderna; resume los datos poblacionales sobre los problemas de salud más comunes enfrentados por las personas que viven en pobreza. La exploración de problemas específicos, en particular VIH/sida **(cap. 197)**, aunque también tuberculosis **(cap. 173)**, paludismo **(cap. 219)**, Ébola **(cap. 205)**, y enfermedades crónicas no transmisibles (NCD, *noncommunicable chronic diseases*), ayuda a afinar la descripción de las barreras para la prevención, diagnóstico y atención, así como la manera de resolverlas. El capítulo concluye con un análisis de equidad de salud global, con nociones de justicia social que una vez fueron centrales para la salud pública internacional, pero que cayeron en descrédito durante las últimas décadas del siglo XX.

BREVE HISTORIA DE LAS INSTITUCIONES DE SALUD AL NIVEL GLOBAL

La preocupación por la salud a través de las fronteras de los diversos países se remonta a muchos siglos, antes de la aparición de la peste bubónica y de otras pandemias. Una de las primeras organizaciones fundadas específicamente para abordar cuestiones transfronterizas relacionadas con la salud fue la Oficina Sanitaria Panamericana, que se fundó en el año 1902 con la participación de 11 países del continente americano. El objetivo primario de la organización que más tarde se transformó en la Organización Panamericana de la Salud, fue el control de las enfermedades infecciosas en el continente americano. De especial preocupación era la fiebre amarilla, la cual había seguido un trayecto letal en gran parte de Sudamérica y Centroamérica y que interrumpió la construcción del canal de Panamá. En 1948, la ONU formó la primera institución sanitaria verdaderamente global: la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 1958, bajo el patrocinio de la OMS y alineado con un enfoque a largo plazo sobre las enfermedades transmisibles a través de las fronteras nacionales, los líderes en salud global iniciaron el esfuerzo que condujo a uno de los grandes éxitos en salud internacional: la erradicación de la viruela. Los pesimistas se sorprendieron cuando la campaña de erradicación de la viruela, en la que participaron funcionarios de salud pública de todo el mundo, demostró su éxito en 1979, pese a la amenaza continua de la Guerra Fría.

En la *International Conference on Primary Health Care* en Alma-Ata (en lo que hoy se conoce como Kazajistán) que se llevó a cabo en 1978, los funcionarios de salud pública de todo el mundo estuvieron de acuerdo en el compromiso de "Salud para todos para el año 2000", una meta que se lograría al proporcionar acceso universal a la atención médica primaria en todo el mundo. Los críticos argumentaron que era imposible el logro de ese objetivo para esa fecha. En los años siguientes, surgió una estrategia para proporcionar servicios de salud primaria selectiva que incluyeron cuatro intervenciones de bajo costo que se conocieron en conjunto como la estrategia GOBI: vigilancia del crecimiento, rehidratación oral, alimentación al seno materno y vacunación para *Listeria*, tos ferina, tétanos, poliomielitis, tuberculosis y sarampión. La estrategia GOBI más tarde se amplió en GOBI-FFF, que también incluyó educación para las mujeres, alimentación y planificación familiar. Algunas figuras de salud pública mencionaron que la estrategia GOBI-FFF era una estrategia interina para lograr la "salud para todos", pero otros la criticaron como un retroceso desde los compromisos realizados en Alma-Ata.

La influencia de la OMS disminuyó durante el decenio de 1980. Al inicio del decenio de 1990 muchos observadores argumentaron que, con los grandes recursos económicos y las estrechas relaciones con los gobiernos de los países pobres, el Banco Mundial había eclipsado a la OMS como la institución multilateral más importante que trabajaba en el área de la salud. Uno de los objetivos establecidos por el Banco Mundial fue ayudar a los países pobres a identificar intervenciones "rentables", en las que valía la pena invertir fondos públicos y el apoyo internacional. Al mismo tiempo, instituciones financieras internacionales alentaron a muchas de esas naciones a reducir sus gastos públicos en salud y educación a fin de estimular el crecimiento económico como parte de políticas (más tarde desacreditadas) que impusieran restricciones como una condición para el acceso al crédito y asistencia del Banco Mundial, el Fondo Monetario Internacional y los bancos regionales de desarrollo. Hubo un resurgimiento de muchas enfermedades, lo que incluye paludismo, tripanosomiasis y esquistosomiasis en África. La tuberculosis, una enfermedad eminentemente curable, permaneció como la principal infección que causa la muerte en adultos en todo el mundo. Casi medio millón de mujeres fallecieron cada año por complicaciones relacionadas con el embarazo durante la última década en el siglo XX y unas cuantas organizaciones o fundaciones filantrópicas se centraron en la equidad de la salud global.

La enfermedad por VIH/sida, que se describió por primera vez en 1981, precipitó un cambio. En Estados Unidos, el advenimiento de esta infección letal descrita en fecha reciente marcó la culminación de una serie de eventos que desacreditaron el tema de "dar por terminada" la atención de las enfermedades infecciosas. En África, que surgió como el epicentro global de la pandemia, la enfermedad por VIH limitó los programas de control de tuberculosis y el paludismo continuó ocasionando más muertes que nunca. Al inicio del siglo XXI, estas tres enfermedades causaron la muerte a casi 6 millones de personas por año. Se solicitaron nuevas investigaciones, nuevas políticas y nuevos mecanismos para obtener recursos económicos. El último decenio ha dado origen a importantes instituciones multilaterales que financian la salud global, como Global Fund to Fight SIDA, Tuberculosis, and Malaria; esfuerzos bilaterales como el U.S. President's Emergency Plan for SIDA Relief (PEPFAR); y organizaciones filantrópicas como la Bill & Melinda Gates Foundation. Con sus 193 países miembros y 147 oficinas nacionales, la OMS permanece como la institución más importante en lo relacionado con la diseminación de enfermedades infecciosas a través de las fronteras y de otras alertas sanitarias. A raíz de la epidemia de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave en el año 2003, se fortalecieron las regulaciones sanitarias internacionales de la OMS (que proporcionan en gran medida las bases legales para quien la organización dirige la investigación en una amplia gama de problemas de salud global, lo que incluyó la pandemia de gripe [influenza] en cualquier país miembro) y adquirieron fuerza en mayo de 2007.

A pesar de que se incrementaron la atención y los recursos para los problemas de salud en países pobres, la falta de coherencia entre las instituciones de salud global pueden socavar los esfuerzos para forjar una respuesta más amplia y más eficaz. La OMS aún no tiene fondos suficientes, pese a la necesidad siempre creciente de enfrentar un conjunto cada vez más amplio y complejo de problemas de salud, como el brote del virus de Ébola en 2014-2015 en África occidental. Esta podría ser la que algunos llamaron "la era dorada de la salud global", pero los líderes de las principales organizaciones de salud mundiales deben trabajar juntos para diseñar una estructura efectiva que aproveche las oportunidades para vincular los nuevos recursos y compromisos para la equidad de salud mundial con el conocimiento emergente de la carga de enfermedad y la necesidad no cubierta de crear sistemas de salud nacionales robustos y resistentes. Con este fin, los participantes nuevos y antiguos de la salud global deben invertir en *investigación* (ciencias básicas relevantes), el *desarrollo* de nuevas herramientas (preventivas, diagnósticas y terapéuticas) y los modos de *suministro* de la atención médica que aseguren la provisión equitativa de productos y servicios de salud a todos los individuos que lo necesiten.

La adopción de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (SDG, *Sustainable Development Goals*) en 2015 por parte de las Naciones Unidas es un ejemplo de cooperación efectiva. Los SDG articulan 17 objetivos generales referentes a varios dominios que esperan alcanzarse para 2030. En particular,

el Objetivo 3 se relaciona con la salud mundial y contiene 13 objetivos distintos que alcanzar, incluida la reducción de la mortalidad materna e infantil; terminar las epidemias de VIH, tuberculosis y paludismo; y reducir la carga de NCD.

En los SDG se incluye un compromiso para alcanzar la cobertura de salud universal (UHC, *universal health coverage*), con acceso universal a servicios de salud esenciales de alta calidad a un costo accesible en todo el mundo. Defendido por la OMS, el Banco Mundial y muchas organizaciones de la sociedad civil, el objetivo 3 medirá la cobertura de 16 servicios de salud esenciales y valorará la carga financiera del gasto en salud para las viviendas de cada país.

ECONOMÍA DE LA SALUD GLOBAL

Las intervenciones de salud global a menudo son guiadas por aspectos políticos y económicos. Como se mencionó antes, los esfuerzos anteriores para controlar la fiebre amarilla estuvieron vinculados con la terminación del canal de Panamá. Sin embargo, la naturaleza precisa del vínculo entre la economía y la salud es aún motivo de debate. Algunos economistas y demógrafos argumentan que mejorar el estado de salud de la población debe iniciar con el desarrollo económico; otros sostienen que la atención de la salud es el punto de inicio para el desarrollo en los países pobres. En cualquier caso, la investigación en atención sanitaria, en especial para el control de enfermedades transmisibles, debe ocasionar incremento en la productividad. La cuestión es dónde encontrar los recursos necesarios para iniciar el "círculo virtuoso" esperado.

Durante los últimos dos decenios se ha incrementado de manera espectacular el gasto en salud en los países pobres. Con base en este estudio del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) en la University of Washington, los gastos totales para atención a la salud en todo el mundo aumentó a 36 400 millones de dólares en el año 2015 desde una cifra de 5 600 millones en el año 1990. En 2015, los principales contribuyentes incluyeron PEPFAR, el Global Fund, la GAVI Alliance, la OMS, la Gates Foundation y el Banco Mundial, que aumentaron en forma drástica su gasto en desarrollo para la salud desde 2014. Sin embargo, parece que el gasto para asistencia para la salud alcanzó su meseta en el año 2010, y es poco claro si continuará creciendo en las décadas por venir.

MORTALIDAD Y CARGA GLOBAL DE LA ENFERMEDAD

El refinamiento de las mediciones es una actividad importante para la salud global: sólo hasta fechas recientes hubo valoraciones sólidas de la carga global de la enfermedad. El primer estudio que realizó seriamente este aspecto, en el año 1990, dio origen al primer reporte sobre prioridades en el *Control de Enfermedades en los Países en Desarrollo* y para el Banco Mundial en el año 1993, el reporte de desarrollo mundial *Inversión en Salud*. Estos esfuerzos representaron un avance importante en la comprensión del estado de salud en los países en desarrollo. La publicación *Inversión en Salud* ha tenido influencia especial: se familiarizará con una amplia gama de análisis de rentabilidad para intervenciones sanitarias específicas y con la noción de años de vida ajustados en función de la incapacidad (DALY, *disability-adjusted life years*). Los DALY, que se han vuelto la medición estándar de impacto de enfermedades específicas en la población, combina los años absolutos de vida perdidos y los años perdidos por incapacidad por una enfermedad (véanse la **fig. 460-1** y el **cuadro 460-1** para un análisis de la carga global de la enfermedad con base en los DALY).

En el año 2012, la IHME y las instituciones participantes publicaron los resultados del *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* 2010 (GBD 2010). El GBD 2010 es el esfuerzo más amplio a la fecha para producir estimaciones longitudinales, globales completas y comparables de la carga de enfermedades, lesiones y factores de riesgo. Este reporte refleja la expansión de los datos disponibles sobre salud en los países más pobres y de la capacidad para cuantificar el impacto de enfermedades específicas en la población. Mide los niveles actuales y tendencias recientes de las principales enfermedades lesiones y factores de riesgo en todo el mundo. El equipo de GBD 2010 revisa y mejora el sistema de valoración de la gravedad del estado de salud, clasifica los datos publicados y utiliza encuestas locales para mejorar la amplitud y precisión de los datos relacionados con la carga de la enfermedad. Los reportes actualizados se publicaron en 2013 y 2015. Conforme mejoran los métodos analíticos y la calidad de los datos, es posible identificar tendencias importantes en comparación con las estimaciones de la carga de enfermedad mundial de 1990 a 2015.

MORTALIDAD GLOBAL

De las 55.8 millones de muertes en todo el mundo en el año 2015, 20.2% (11.3 millones) fueron ocasionadas por enfermedades transmisibles, enfermedades maternas y perinatales y deficiencias nutricionales; una reducción notable en comparación con las cifras para el año 1990, cuando estas enfermedades representaron 34% de la mortalidad global. Entre la fracción de todas las muertes relacionadas con enfermedades transmisibles, enfermedades maternas y perinatales y deficiencias nutricionales, 74.2% ocurrieron en el África subsahariana y en el sur de Asia. Pese a que la proporción de muertes por estas enfermedades ha disminuido de manera significativa en la última década, ha habido un incremento notable en el número de muertes por enfermedades no transmisibles, las cuales representan las cuatro principales causas de muerte en el año 2015. La principal causa de muerte en adultos en el año 2015 fue la cardiopatía isquémica, que ocasionó 8.9 millones de defunciones (16% del total de muertes) en todo el mundo. En países con alto poder adquisitivo la cardiopatía isquémica representa 18.0% del total de muertes, mientras que en países en desarrollo (ingresos bajos a medios) representó 15.5%. Cabe hacer notar que la cardiopatía isquémica causó 4.7% del total de muertes en el África subsahariana **(cuadro 460-2)**. En segundo lugar, como causa del 11.3% de la mortalidad mundial, estuvo la enfermedad vascular cerebral (apoplejía isquémica y hemorrágica), que produjo 9.0% de las muertes en países con ingresos elevados, 11.9% en los países de ingresos bajos e intermedios, y 5.0% en África subsahariana. Aunque la tercera causa de muerte en países con ingresos altos fue el cáncer pulmonar (ocasiona 5.8% de todos los decesos), esta enfermedad no figuró entre las primeras 25 causas en África subsahariana. Entre las 10 principales causas de muerte en el África subsahariana, seis fueron enfermedades infecciosas, con predominio del paludismo e infección por VIH/sida como los principales contribuyentes a la carga de la enfermedad. Sin embargo, en países con alto poder adquisitivo, sólo una enfermedad infecciosa (infección de vías respiratorias bajas) se encontró entre las 10 principales causas de muerte.

El GBD 2015 encontró que la tasa de mortalidad en todo el mundo en niños menores de 5 años de edad disminuyó de 16.39 millones en el año 1970 a 12.1 millones en el año 1990 y 5.8 millones en el año 2015, una reducción que sobrepasa las predicciones. De las muertes infantiles en el año 2015, 2.6 millones (45.0%) ocurrió en el periodo neonatal. Casi una tercera parte de las defunciones en niños menores de 5 años de edad ocurrió en el sur de Asia y casi 50% en el África subsahariana; menos de 1% ocurrió en países con alto poder adquisitivo.

La carga global de muertes por VIH/sida y paludismo se encontraba al alza hasta el año 2004; desde entonces se ha documentado una mejoría significativa. Las muertes globales por infección con VIH disminuyeron de 1.7 millones en el año 2006 a 1.0 millón en el año 2016, mientras que las muertes por paludismo disminuyeron de 1.2 millones a 730 000 en el mismo periodo. Pese a estas mejoras, el paludismo y la infección por VIH/sida continúan como una de las principales cargas en regiones particulares, con implicaciones mundiales. Aunque sólo tiene un efecto menor en la mortalidad fuera de África subsahariana y el sureste de Asia, el paludismo es la quinta causa de muerte en niños <5 años en todo el mundo. La infección por VIH ocupó el sitio 42 en los DALY globales en 1990, pero fue la 10a. causa de enfermedad en 2015, y la mayor parte de esta carga de enfermedad se localizaba en África subsahariana **(fig. 460-1)**.

La población de todo el mundo está viviendo más: la esperanza global de vida se incrementó de manera significativa en los últimos 45 años, de 58.8 años en 1970 a 71.8 años en el año 2015. Este cambio demográfico, acompañado por el hecho de que se incrementa la prevalencia de enfermedades no transmisibles con la edad, ha modificado de manera significativa la carga de la enfermedad hacia las enfermedades no transmisibles, que han sobrepasado la mortalidad por enfermedades transmisibles, muerte materna, trastornos nutricionales y neonatales. Para el año 2015, 71.3% del total de muertes de todas las edades y 59.7% de todos los DALY fueron ocasionados por enfermedades no transmisibles. Cada vez más, la carga global de la enfermedad incluye enfermedades y lesiones que causan incapacidad más que muerte.

En todo el mundo, aunque la esperanza de vida y los años de vida con buen estado de salud se han incrementado, también han aumentado los años de vida con incapacidad. Pese a la elevada prevalencia de enfermedades comunes en población de edad avanzada (p. ej., demencia y enfermedades musculoesqueléticas) en países desarrollados y con altos ingresos, los mejores cálculos de 2015 revelaron que las incapacidades como consecuencia de enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas y el impacto a largo plazo de las enfermedades transmisibles fueron más elevadas en países con ingresos bajos y medios. En la mayor parte de los países en vías de desarrollo, las personas viven vidas más cortas y experimentan incapacidad y mal estado de salud en una mayor proporción de sus vidas. Además, 47.7% de la carga global de la enfermedad ocurre en el sur de Asia y en el África subsahariana, que en conjunto representan sólo 37.4% de la población mundial.

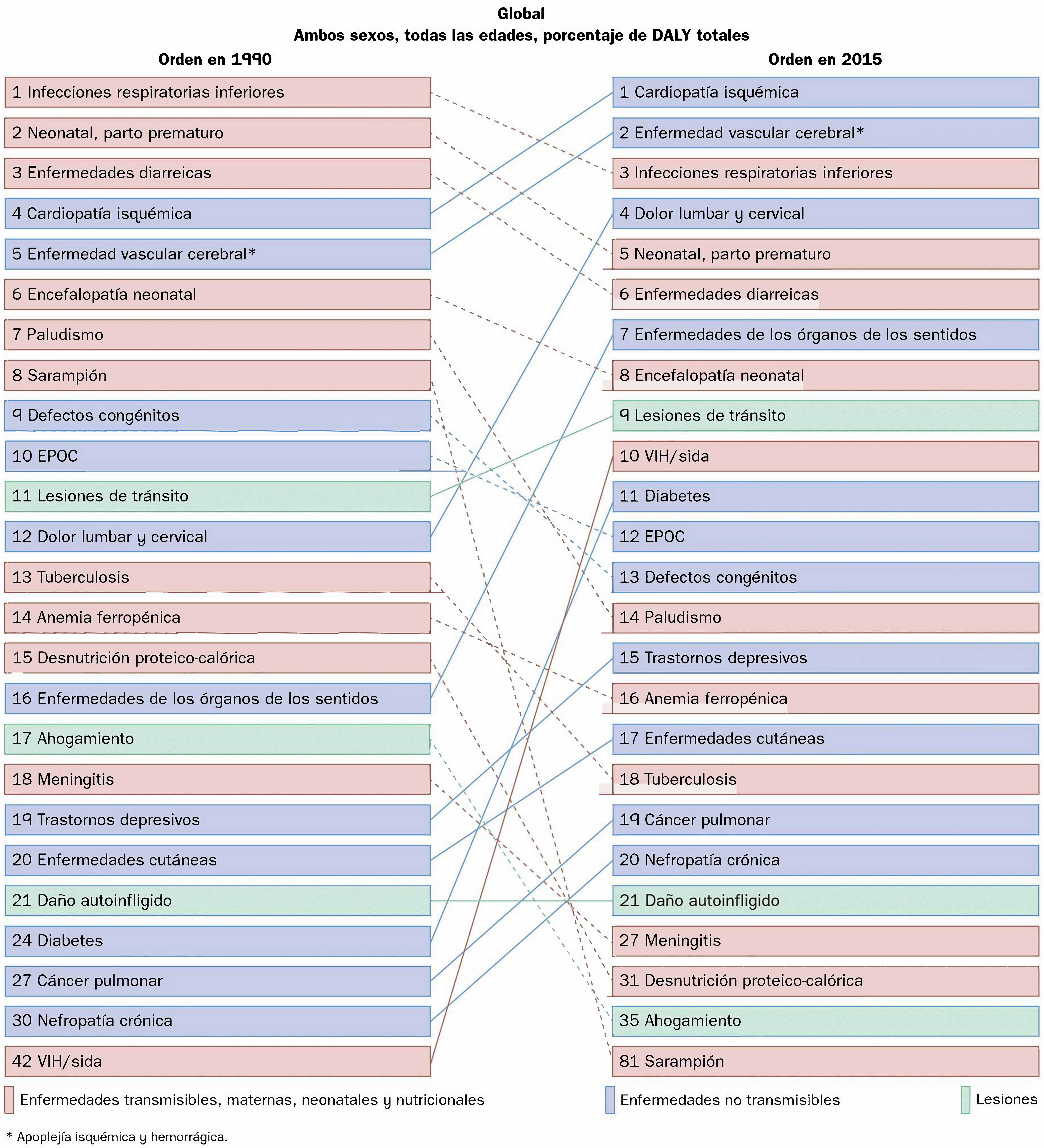


FIGURA 460-1 Clasificación global de los DALY (años de vida ajustados en función de la discapacidad) para las principales causas de enfermedad en los años 1990 y 2015. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *(Tomada de Institute for Health Metrics and Evaluation [IHME]. GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2016. Disponible en http://vizhub. healthdata.org/gbd-compare. Acceso el 18 de julio de 2017.)*

SALUD Y RIQUEZA

Las claras disparidades en la carga de enfermedad (por trastornos transmisibles y no transmisibles) a través de los niveles de ingreso de los países son indicadores fuertes de pobreza y la salud tienen un vínculo inherente. La pobreza permanece como una de las causas más importantes de salud deficiente en todo el mundo y la carga global de la pobreza continúa incrementándose. Entre los 7 300 millones de personas vivas en el año 2015, 10.7% (767 millones) viven con menos de 1.90 dólares estadounidenses por día (un indicador estándar de extrema pobreza) y 1 000 millones viven con <3.10 dólares estadounidenses por día. Cerca de 385 millones de niños, 19.5% de todos los niños de países con ingresos bajos, vivía en pobreza extrema en 2013. La comparación de los indicadores nacionales de salud con el producto interno bruto *per cápita* entre las naciones muestra una clara relación entre el producto interno bruto y una mejor salud, con sólo unos cuantos valores atípicos. Numerosos estudios terminan documentando el vínculo entre la pobreza y la salud en naciones y también entre ellas.

FACTORES DE RIESGO PARA LA CARGA DE LA ENFERMEDAD

El estudio GBD encontró que los tres principales factores de riesgo para la carga de enfermedad mundial en 2015 eran (en orden de frecuencia) la presión sanguínea elevada, tabaquismo (incluida la exposición al humo secundaria) y la glucosa plasmática en ayuno elevada, un cambio sustancial respecto a 1990, cuando la desnutrición infantil ocupaba el primer sitio. Aunque ocupaba el quinto sitio en 2015, la desnutrición infantil se mantiene como el principal factor de riesgo de muerte en todo el mundo entre los niños <5 años de edad. En una época en que la obesidad parece ser un motivo importante de preocupación en salud en muchos países desarrollados (que ocupa el cuarto lugar como factor de riesgo en todo el mundo) la persistencia de desnutrición es con seguridad la causa de una gran consternación. El bajo peso corporal es aún el factor de riesgo dominante para la carga de enfermedad en África subsahariana. En sus alcances rurales, ninguna iniciativa de salud será eficaz ni completa si no se corrige la desnutrición, no importa qué tan grandes sean sus recursos.

CUADRO 460-1 Principales causas de la carga de enfermedad (DALY), 2015

ENFERMEDAD O LESIÓN	DALY (MILLONES)	PORCENTAJE DEL TOTAL DE DALY
A nivel mundial	**2 464.9**	**100**
1. Cardiopatía isquémica	164.0	6.7
2. Infecciones de vías respiratorias bajas	103.0	4.3
3. Complicaciones del parto prematuro	74.8	3.0
4. Apoplejía hemorrágica	73.4	3.0
5. Enfermedades diarreicas	71.6	2.9
6. Encefalopatía neonatal	67.9	2.8
7. Diabetes mellitus	64.1	2.6
8. EPOC	63.9	2.6
9. Lumbalgia	60.1	2.4
10. Paludismo	55.8	2.3
Países de ingresos bajos e intermedios[a]		
1. Cardiopatía isquémica	138.2	6.4
2. Enfermedad vascular cerebral	106.6	5.0
3. Infecciones de vías respiratorias bajas	97.2	4.5
4. Complicaciones del parto prematuro	72.7	3.4
5. Enfermedad diarreica	71.2	3.3
6. Apoplejía hemorrágica	67.5	3.1
7. Encefalopatía neonatal	67.2	3.1
8. VIH/sida	65.8	3.1
9. Accidentes vehiculares	60.6	2.8
10. EPOC	56.0	2.6
Países con altos ingresos[a]		
1. Cardiopatía isquémica	25.6	8.2
2. Lumbalgia	14.0	4.4
3. Cáncer pulmonar	11.5	3.7
4. Diabetes mellitus	10.8	3.4
5. Enfermedad de Alzheimer	9.5	3.0
6. Dolor en el cuello	8.3	2.6
7. Trastorno depresivo mayor	8.2	2.6
8. Hipoacusia	8.0	2.6
9. EPOC	7.8	2.6
10. Daño autoinfligido	6.9	2.2
África subsahariana		
1. Paludismo	49.8	9.4
2. VIH/sida	41.1	7.8
3. Infecciones de vías respiratorias bajas	41.0	7.8
4. Enfermedades diarreicas	37.0	7.00
5. Septicemia neonatal	19.9	3.8
6. Encefalopatía neonatal	19.5	3.7
7. Complicaciones del parto prematuro	17.6	3.3
8. Desnutrición proteínico-calórica	14.7	2.8
9. Anemia ferropénica	11.2	2.1
10. Tuberculosis	10.9	2.1

[a] El Banco Mundial clasifica como países de ingresos altos a aquellos cuyo ingreso nacional bruto *per cápita* es ≥$12 476. Los países de ingresos bajos e intermedios se dividen en los de ingresos bajos (GNI *per cápita*, <$1 025), ingreso medio-bajo (GNI *per cápita*, $1 026-$4 035) e ingreso medio-alto (GNI *per cápita*, $4 036- $12 475) (http://data.worldbank.org/about/country-classifications).

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DALY, años de vida ajustados por discapacidad.

Fuente: Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington (2017). Datos disponibles en http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/country. Acceso el 18 de julio de 2017.

CUADRO 460-2 Principales causas de defunción en todo el mundo, 2015

ENFERMEDAD O LESIÓN	MUERTES (MILLONES)	PORCENTAJE DEL TOTAL DE MUERTES
A nivel mundial	**55.8**	**100**
1. Cardiopatía isquémica	8.9	16.0
2. Apoplejía hemorrágica	3.3	6.0
3. EPOC	3.2	5.7
4. Apoplejía isquémica	3.0	5.3
5. Infecciones de vías respiratorias bajas	2.7	4.9
6. Enfermedad de Alzheimer	1.9	3.4
7. Cáncer pulmonar	1.7	3.1
8. Diabetes	1.5	2.7
9. Enfermedades diarreicas	1.3	2.4
10. Tuberculosis	1.1	2.0
Países de ingresos bajos e intermedios[a]		
1. Cardiopatía isquémica	7.0	15.5
2. Enfermedad vascular cerebral	5.3	11.9
3. EPOC	2.7	6.0
4. Infecciones de vías respiratorias bajas	2.2	4.9
5. Enfermedades diarreicas	1.3	2.9
6. Diabetes	1.3	2.8
7. Accidentes viales	1.2	2.7
8. VIH/sida	1.2	2.6
9. Tuberculosis	1.1	2.4
10. Cáncer pulmonar	1.1	2.4
Países con altos ingresos[a]		
1. Cardiopatía isquémica	1.9	18.0
2. Enfermedad de Alzheimer	0.9	8.6
3. Cáncer pulmonar	0.6	5.8
4. Apoplejía isquémica	0.6	5.4
5. Infecciones de vías respiratorias bajas	0.5	4.9
6. EPOC	0.5	4.5
7. Apoplejía hemorrágica	0.4	3.6
8. Cáncer de colon y recto	0.4	3.3
9. Diabetes	0.3	2.3
10. Cáncer mamario	0.2	1.8
África subsahariana		
1. Infecciones de vías respiratorias bajas	0.7	9.1
2. VIH/sida	0.7	8.8
3. Paludismo	0.6	7.1
4. Enfermedades diarreicas	0.6	7.1
5. Cardiopatía isquémica	0.4	4.7
6. Tuberculosis	0.3	3.3
7. Apoplejía hemorrágica	0.2	3.0
8. Septicemia neonatal	0.2	2.9
9. Encefalopatía neonatal	0.2	2.7
10. Complicaciones del parto prematuro	0.2	2.5

[a] El Banco Mundial clasifica como países de ingresos altos a aquellos cuyo ingreso nacional bruto *per cápita* es ≥$12 476. Los países de ingresos bajos e intermedios se dividen en los de ingresos bajos (GNI *per cápita*, <$1 025), ingreso medio-bajo (GNI *per cápita*, $1 026-$4 035) e ingreso medio-alto (GNI *per cápita*, $4 036-$12 475) (http://data.worldbank.org/about/country-classifications).

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fuente: Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington (2017). Datos disponibles en http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/country. Acceso el 18 de julio de 2017.

En una publicación de 2016 que examinó cómo se modifican enfermedades y lesiones específicas por el riesgo ambiental, la OMS calculó que 23% de todas las muertes y 26% de las muertes en niños <5 años se debían a factores ambientales modificables: cerca de 1.7 millones de niños mueren cada año por causas relacionadas con ambientes poco saludables, incluidas las más de 360 000 muertes derivadas de la falta de acceso a agua limpia y condiciones sanitarias. Muchos de estos factores ocasionaron la muerte por enfermedades infecciosas; otros ocasionaron defunciones por cánceres. La etiología y la nosología son cada vez más difíciles de analizar con respecto al daño ambiental. Los factores de riesgo como la contaminación del aire en interiores debido al uso de combustibles sólidos, la exposición al humo secundario del tabaco y la contaminación del aire exterior causan 35% de las infecciones de vías respiratorias inferiores en todo el mundo. Varias formas de lesiones accidentales y el paludismo ocupan los primeros lugares en la lista de problemas sanitarios en los cuales participan factores ambientales.

La tercera edición de *Disease Control Priorities in Developing Countries* (DCP3), publicada como un conjunto de volúmenes en serie basados en

un área de contenido, proporcionan recomendaciones con base en evidencia y análisis de efectividad de costos para muchas intervenciones, con atención en las estrategias para fortalecer los sistemas de salud. Son necesarios los análisis de efectividad de costo que comparan las intervenciones relativamente equivalentes para facilitar las decisiones firmes ante las restricciones. Sin embargo, estos análisis, como reconocen los autores de DCP3, son poco confiables cuando se basan en un conocimiento incompleto del costo y evidencia cambiante de efectividad. Conforme crecen los recursos y los objetivos para las iniciativas de salud mundial, los análisis de efectividad de costos (sobre todo los basados en evidencia antigua) a veces han dirigido a los desarrolladores de políticas y expertos en salud pública hacia intervenciones de bajo costo, pero al final ineficaces, o lejos de otras de mayor precio, pero efectivas. Por tanto, se usa el término *equidad de salud global* para subrayar la necesidad de asegurar un acceso equitativo a intervenciones de salud de valor alto. Para ilustrar estos puntos, es conveniente considerar el VIH/sida, que en las últimas cuatro décadas se ha convertido en una de las principales causas infecciosas de muerte de adultos en el mundo.

INFECCIÓN POR VIH/SIDA

En el **capítulo 197** se proporciona una revisión de la epidemia de la infección por VIH en el mundo hoy en día. En 2015, cerca de 38.8 millones de personas en todo el mundo vivían infectadas con VIH; más de 10.3 millones de las que vivían en países de África subsahariana recibían tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*), un aumento de dos veces sobre la cifra correspondiente de 2010, cuando el ART ya era el despliegue terapéutico más grande en la historia del continente. En este capítulo la revisión se limita a dicha infección en los países en vías de desarrollo. Las lecciones aprendidas por enfrentarse a la infección por VIH/sida en situaciones con limitación de recursos son de gran importancia para analizar otras enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades no transmisibles, para las cuales se han desarrollado tratamientos eficaces. En Estados Unidos, después de mediados de 1990, el ART transformó la infección por VIH de una enfermedad siempre letal a una enfermedad crónica controlable. En países con ingresos altos, el mejor ART ha prolongado mucho la esperanza de vida de las personas con infección por VIH, que ahora se aproxima a la de la población general. Este éxito supera el obtenido con casi cualquier tratamiento para cánceres en adultos o para complicaciones de la arteriopatía coronaria. En países en vías de desarrollo, el tratamiento se ha ofrecido ampliamente sólo desde el año 2003. Antes del año 2003, surgían muchos argumentos para justificar que no se iniciaba con rapidez el ART para personas que vivían con VIH/sida en situaciones de recursos limitados. Los pretextos habituales incluían el precio del tratamiento en comparación con la pobreza del paciente, la complejidad de las intervenciones, falta de infraestructura para vigilancia por laboratorio y la falta de personal sanitario capacitado. Los argumentos de rentabilidad estrecha que generaron dicotomías falsas de prevención o tratamiento, en lugar de su integración sinérgica, muchas veces fueron aceptados por los encargados de las políticas, expertos en salud pública y economistas de la salud. Como resultado acumulado de los retrasos para enfrentar estas disparidades en salud, hubo millones de muertes prematuras.

La disparidad en el acceso al tratamiento de la infección por VIH ha ocasionado que surja una indignación moral extendida y un nuevo tipo de activismo para la salud. En varios países de ingresos medios, lo que incluye Brasil, los programas públicos han ayudado a facilitar el acceso. Otros proyectos innovadores presentados por ONG internacionales en diversas situaciones, como Haití y Ruanda, establecieron que una estrategia sencilla para el ART basada en la participación intensiva de la comunidad y el apoyo social y económico para pacientes y los trabajadores de la salud radicados en sus villas puede lograr resultados notables **(fig. 460-2)**.

Durante la última década, la disponibilidad de ART se ha incrementado en países con ingresos bajos y medios, lo que ha ocasionado una gran carga por la pandemia de VIH/sida. En 2000, muy pocas personas infectadas con VIH/sida en estos países tenían acceso al ART, mientras que para 2015, 46% de las personas infectadas con VIH reciben ART, incluido el 51% de las que viven con VIH en África subsahariana y 41% en el sur de Asia. Aún no se confirma cuántas de estas personas reciben el ART en forma regular y con el apoyo social necesario. En vista de estas ganancias drásticas, los objetivos de cobertura se han vuelto más ambiciosos; por ejemplo, la Iniciativa 90-90-90 de UNAIDS busca que el 90% de las personas infectadas con VIH conozcan su estado, 90% de los detectados reciban ART y que 90% de los que reciben tratamiento alcancen la supresión viral para 2020.

Este incremento ha sido posible por diversos desarrollos: una reducción escalonada en el costo del ART, el desarrollo de métodos estandarizados por el tratamiento, inversiones sustanciales y por el compromiso político de los gobernantes para que exista disponibilidad de ART. Muchos de estos esfuerzos fueron impulsados por activistas de la sociedad civil.

A partir del inicio del decenio del año 2000, una combinación de factores que incluyó el trabajo de la iniciativa de la *Fundación Clinton* para VIH/ sida y la sociedad *Médicos sin fronteras* ocasionó la disponibilidad de fármacos genéricos antirretrovirales. Mientras que los antirretrovirales de primera línea tenían costos superiores a 10 000 dólares estadounidenses por paciente por año en el año 2000, los tratamientos de primera línea en países con ingresos bajo y medio están disponibles por menos de 100 dólares por año. Al mismo tiempo, los fármacos con combinaciones en dosis fijas han facilitado la administración y esas presentaciones se encuentran más disponibles. También para esas fechas, la OMS recomendó un método de salud pública para el tratamiento de personas con sida en situaciones de recursos limitados. También alrededor de esta época, la OMS comenzó a abogar por un enfoque de salud pública para el tratamiento de personas con sida en instituciones de bajos recursos; esta estrategia prometía reducir las tasas de transmisión gracias al descenso en la viremia y si su alcance fuera universal, terminar casi con la transmisión materno-infantil. Este método, derivado de modelos de atención liderados por la organización no gubernamental *Partners in Health* y por otros grupos, propuso regímenes terapéuticos de primera línea estándar con base en un formulario simple con cinco medicamentos, con opciones de segunda línea más complejas (y más costosas) en reserva. Los protocolos clínicos se estandarizaron y se desarrollaron programas de capacitación intensiva para profesionales de la salud y trabajadores de salud comunitaria, los cuales implementaron en muchos países. Estos esfuerzos fueron apoyados por nuevos recursos económicos provenientes del Banco Mundial, del *Global Fund* y PEPFAR. En el año 2003, la OMS y la UNAIDS declararon la falta de acceso a los ART como una emergencia global de salud pública y lanzaron la iniciativa "tres por cinco", un proyecto ambicioso que consistía en proporcionar el tratamiento a 3 millones de personas en países en vías de desarrollo para finales del año 2005. Muchos países establecieron sus objetivos nacionales correspondientes y trabajaron para integrar el ART a sus programas nacionales para atención al sida y a su sistema de salud y para aprovechar las sinergias entre el tratamiento del sida y las actividades de prevención. Los recursos mundiales para el tratamiento de VIH/sida se incrementaron de manera espectacular durante este periodo, elevándose de $300 millones en 1996 a más de $10 800 millones para el año 2015. La integración de la prevención y la atención condujo a una caída marcada en la transmisión, una reducción del 96% según una revisión

FIGURA 460-2 Paciente de Ruanda coinfectado con VIH/tuberculosis antes (*izquierda*) y después (*derecha*) de 6 meses de tratamiento.

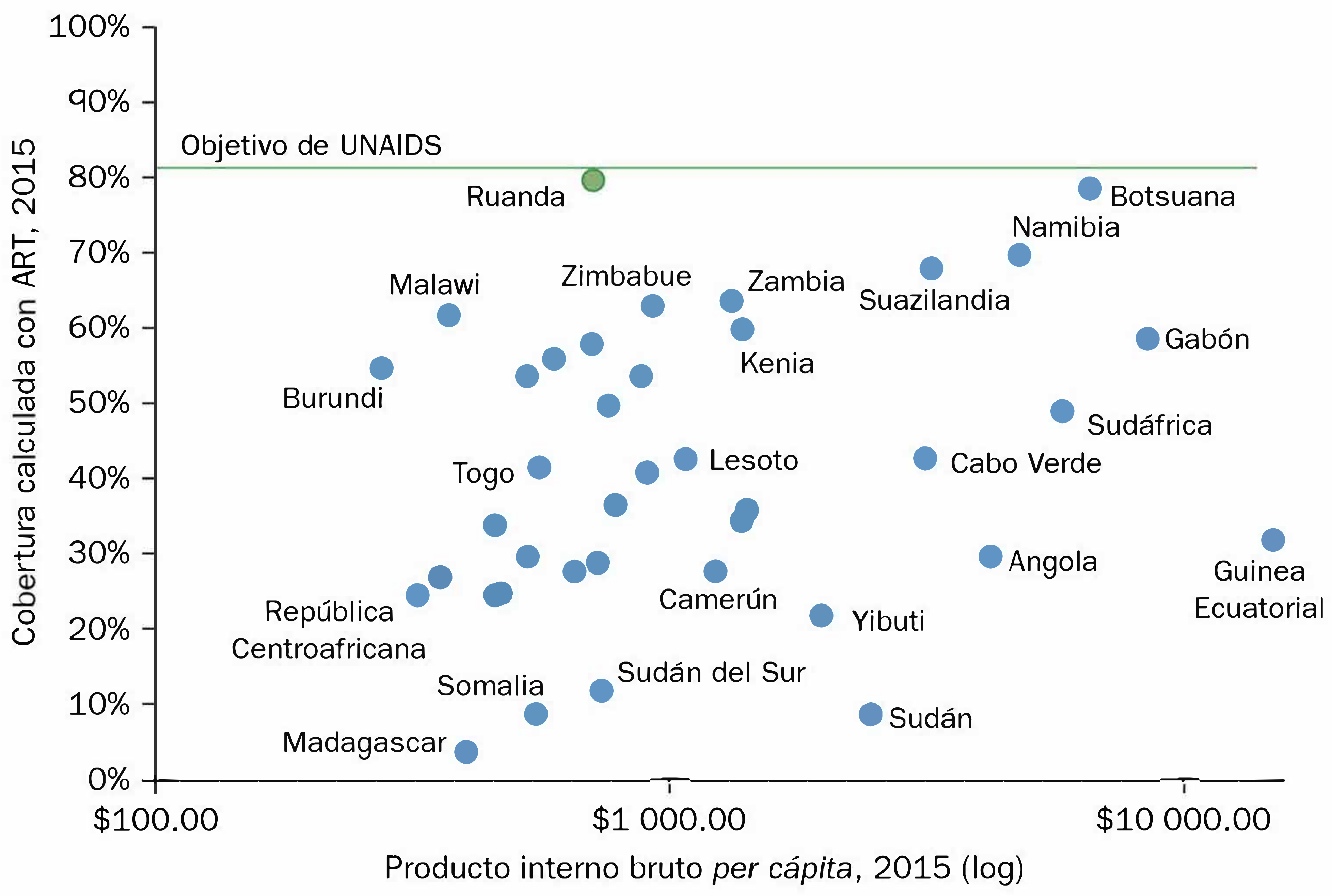


FIGURA 460-3 Cobertura de tratamiento antirretroviral (ART) (porcentaje de personas que viven con VIH que recibieron ART) en África subsahariana, 2015. *(Fuente: World Bank; datos disponibles a través de data.worldbank.org)*

del efecto del despliegue de ART en países muy afectados en África y el Caribe.

También se obtuvieron lecciones adicionales con implicaciones para las políticas y acciones que ahora se están desarrollando en países con bajos ingresos. Un ejemplo lo proporciona Ruanda: en la última década, la mortalidad por VIH disminuyó en más de 80% a nivel nacional, que pese a su producto interno bruto relativamente bajo **(fig. 460-3)** ha proporcionado acceso casi universal al ART. Las razones para este éxito incluyen un liderazgo nacional fuerte, políticas basadas en evidencias, colaboración intersectorial, atención comunitaria y atención deliberada del sistema de salud que incluye el tratamiento y prevención de VIH/sida en su plataforma de suministro de servicios de salud primaria. Como se revisa más adelante en este capítulo, estos principios pueden aplicarse a otras enfermedades, lo que incluye enfermedades no transmisibles.

TUBERCULOSIS

En el **capítulo 173** se proporciona una revisión concisa de la fisiopatología y tratamiento de la tuberculosis. Se calcula que en 2015 murieron 1.4 millones de personas con infección con *Mycobacterium tuberculosis*; esta cifra convirtió a la tuberculosis en la principal causa infecciosa de muerte entre los adultos en todo el mundo. La enfermedad tiene relación estrecha con la infección por VIH en gran parte del mundo: de los 10.4 millones de nuevos casos calculados de tuberculosis en el año 2015, 1.2 millones ocurrieron en personas con VIH. Una proporción sustancial del resurgimiento de la tuberculosis registrada en el norte de África se atribuye a la coinfección con VIH. Se calcula que incluso antes del advenimiento del VIH, se diagnosticaban menos de la mitad de todos los casos de tuberculosis en países en vías de desarrollo. Principalmente por los errores comunes para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, las autoridades internacionales desarrollaron una estrategia única para reducir la carga de la enfermedad. A inicios del decenio de 1990, el Banco Mundial, la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones internacionales favorecieron la estrategia DOTS (tratamiento bajo observación directa utilizando ciclos cortos con isoniazida y rifampicina), un tratamiento muy rentable. La estrategia central fue encontrar casos pasivos de pacientes con resultados positivos en las pruebas de tinción, la administración ininterrumpida del fármaco que llevaban casi de forma necesaria a la curación.

La estrategia DOTS fue muy eficaz en la mayor parte de casos no complicados de tuberculosis susceptible a los fármacos, pero se identificaron numerosos inconvenientes. En primer lugar, el diagnóstico de tuberculosis basado sólo en el estudio microscópico del frotis de esputo (un método que se originó a finales del siglo XIX) no es sensible. Muchos casos de tuberculosis pulmonar y todos los casos de tuberculosis exclusivamente extrapulmonar se pasan por alto por el estudio microscópico del frotis, al igual que la mayor parte de los casos de enfermedad activa en niños. En segundo lugar, la detección pasiva de los casos depende de la disponibilidad de servicios de salud, que son irregulares en los sitios donde la tuberculosis es más prevalente. En tercer lugar, los pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos están infectados por definición con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la isoniazida y rifampicina; por tanto, no es una opción confiar exclusivamente en estos fármacos en situaciones en las cuales un problema conocido es la resistencia a los fármacos.

La crisis de resistencia a los antibióticos registrada en hospitales estadounidenses no se limita a los países industrializados o a las infecciones bacterianas comunes. La mayor parte de los pacientes enfermos con tuberculosis y que fallecen por esta infección son afectados por cepas susceptibles a los fármacos de primera línea. Sin embargo, en algunas circunstancias una minoría sustancial de pacientes con tuberculosis está infectada con cepas de *M. tuberculosis* resistentes a al menos un fármaco antituberculoso de primera línea. Se calcula que en 2015 en todo el mundo 3.9% de todos los pacientes con infecciones nuevas por *M. tuberculosis* y 21% de todos los pacientes tratados antes estaban infectados con cepas MDR; la mayoría de estos casos se debió a transmisión primaria. Estaba claro que el control deficiente de la infección en hospitales y clínicas con retrasos en el inicio del tratamiento efectivo condujo a la epidemia explosiva y letal debida a estas cepas. Para mejorar las respuestas basadas en la estrategia DOTS en casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos, las autoridades sanitarias a nivel mundial adoptaron un esquema DOTS-Plus que añade los estudios diagnósticos y fármacos necesarios para tratar la enfermedad resistente a fármacos. Aunque se han realizado estudios piloto de la estrategia DOTS-Plus en situaciones de escasos recursos, nuevas cepas de *M. tuberculosis* con resistencia extensa a múltiples fármacos (XDR) (resistentes a isoniazida y rifampicina, cualquier fluoroquinolona y al menos un fármaco inyectables de segunda línea) ya han amenazado el éxito de los programas de control para tuberculosis en Sudáfrica, por ejemplo, donde las elevadas tasas de infección por VIH han ocasionado una duplicación en la incidencia de tuberculosis en la última década. Las sondas génicas de cultivos de esputo y tejidos infectados sugieren que los pacientes pueden estar infectados con más de una cepa. Pese a la baja capacidad de detección de tuberculosis resistente a múltiples fármacos y con resistencia extendida en la mayor parte de situaciones con escasos recursos, se calcula que en el año 2015 ocurrieron alrededor de 580 000 nuevos casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Casi 9.5% de estos casos fueron causados por cepas con resistencia extrema a los antibióticos

TUBERCULOSIS Y SIDA COMO ENFERMEDADES CRÓNICAS: LECCIONES APRENDIDAS

Las estrategias eficaces contra la tuberculosis resistente a múltiples fármacos tienen implicaciones para el tratamiento de la infección por VIH resistente a fármacos e incluso el paludismo farmacorresistente, que a través de infecciones repetidas y la falta de un tratamiento eficaz, se ha vuelto una enfermedad crónica en partes de África (véase la sección "Paludismo", más adelante). Conforme se disponga de nuevos tratamientos, ya sea para la tuberculosis o para la hepatitis C, muchos de los problemas encontrados en el pasado recurrirán. Analizar el sida y la tuberculosis como enfermedades crónicas (en lugar de considerarlas simplemente como enfermedades transmisibles) hace posible obtener varias conclusiones, muchas de ellas relacionadas con la salud global en general.

En primer lugar, las infecciones crónicas, que se revisan en este capítulo se tratan mejor con regímenes con múltiples fármacos a los cuales son susceptibles las cepas infectantes. Esto es cierto para muchas infecciones crónicas ocasionadas por bacterias, hongos, parásitos o virus; incluso las infecciones agudas como las causadas por parásitos del género *Plasmodium* no se tratan con fiabilidad con un solo fármaco.

En segundo lugar, los costos de la prevención y tratamiento del sida plantean problemas difíciles de superar para personas que viven en la pobreza, muchas de las cuales no pueden pagar cantidades incluso pequeñas por servicios médicos o tratamiento. De la misma forma que los esfuerzos para combatir la transmisión por aire de la tuberculosis, tales servicios podrían ser considerados como un bien público para favorecer la salud pública. Al inicio, un método basado en subsidios requerirá contribuciones sostenidas de contribuyentes, pero muchos países africanos han establecido objetivos para incrementar las inversiones nacionales en materia de salud, una promesa que podría hacer que programas ambiciosos se vuelvan sostenibles a largo plazo, como lo sugiere la experiencia en Ruanda. Mientras tanto, conforme las inversiones locales se incrementan, el precio del tratamiento del sida disminuye. El desarrollo de fármacos genéricos significa que los ART hoy en día tienen un costo <0.25 dólares por día.

En tercer lugar, el fortalecimiento eficaz de los proyectos piloto requiere fuerza y en ocasiones la reconstrucción de los sistemas de salud, incluidos aquellos que se encargan de suministrar atención primaria para la salud. En el pasado, la falta de infraestructura sanitaria ha sido citada como barrera para proporcionar tratamiento antirretroviral en las regiones más pobres del mundo; sin embargo, los recursos económicos destinados para el sida, que si bien son considerables, pueden dirigir la reconstrucción de los sistemas de salud pública en el África subsahariana y en otras regiones con alta prevalencia de infección por VIH, es decir, precisamente en las regiones donde está resurgiendo la tuberculosis. La falta de búsqueda de un enfoque así en los sistemas de salud después del final de las guerras civiles en Sierra Leona y Liberia explica gran parte de su vulnerabilidad extrema al virus del Ébola una década más tarde.

En cuarto lugar, la falta de personal de salud entrenado, en particular médicos y enfermeras, se refiere de manera incorrecta como una razón principal de la falla en el tratamiento del sida en países pobres, y aún debe corregirse. La OMS recomienda un mínimo de 4.45 médicos, enfermeras y parteras por 1 000 personas, pero los reportes recientes de esa organización y otras confirman que muchos países, en particular de África subsahariana, están muy lejos de esas cifras deseadas. En específico, 44% de aquellos países registran menos de un médico por 1 000 habitantes. Por el contrario, en Estados Unidos y Cuba se registran 2.55 y 7.52 médicos por 1 000 habitantes, respectivamente. De igual manera, cerca del 48% de los estados miembros de la OMS informan tener menos de tres enfermeras y parteras por cada 100 habitantes. Existen otras desigualdades más en el personal de atención a la salud entre los países. Las disparidades de personal sanitario en entornos rural/urbano son similares a la distribución de la riqueza y la salud. Por ejemplo, casi 90% de la población de Malawi vive en áreas rurales, pero más de 95% del personal sanitario trabaja en instalaciones urbanas y 47% de las enfermeras trabaja en instalaciones de alta especialidad. Incluso los trabajadores comunitarios de salud, capacitados para proporcionar servicios básicos de salud a la población rural a menudo son transferidos a distritos urbanos.

En lo que se conoce como "fuga de cerebros", muchos médicos y enfermeras migran de sus países natales para buscar oportunidades en el extranjero y dejan sistemas de salud con poco personal y mal equipados para enfrentar emergencias como la epidemia de Ébola o la carga usual de enfermedad. Una razón por la que los médicos y enfermeras abandonan el África subsahariana y otras regiones pobres es que carecen de las herramientas para practicar su profesión. Pueden utilizarse recursos de programas "verticales" (específicos para una enfermedad) para fortalecer los sistemas de salud y para reclutar y capacitar a médicos y enfermeras para regiones donde a su vez, pueden ayudar a capacitar y trabajar con personal sanitario comunitario en la atención supervisada para pacientes con sida y con muchas otras enfermedades en sus comunidades. Tal capacitación debe ser llevada a cabo incluso donde abunden los médicos, ya que la supervisión comunitaria estrecha representa el estándar de atención más elevado para las enfermedades crónicas, ya sea en países desarrollados o en vías de desarrollo. Estados Unidos, con escasez de profesionales de la salud en muchas de sus comunidades pobres y rurales, tiene mucho que aprender de Ruanda en este aspecto.

En quinto lugar, las barreras para una atención sanitaria adecuada y el apego terapéutico del paciente que se origina de la pobreza extrema puede eliminarse sólo con el desarrollo de "servicios integrales": complementos de alimentos para combatir el hambre, ayuda de transporte hacia las clínicas, guarderías y vivienda. La pobreza extrema hace difícil para muchos pacientes cumplir con el tratamiento para enfermedades crónicas, sean o no transmisibles. Sin embargo, la experiencia muestra que estas barreras pueden salvarse con más facilidad que la pobreza extrema misma, a la cual contribuyen mucho la enfermedad crónica y la infección aguda. De hecho, la pobreza, en sus múltiples dimensiones, es con mucho el principal obstáculo para la ampliación de los programas de tratamiento y prevención.

Por último, hay una necesidad para un compromiso renovado de las ciencias básicas para el descubrimiento y desarrollo de vacunas; para la creación de herramientas diagnósticas más fiables y menos costosas y para la creación de nuevas clases de agentes terapéuticos. Esta necesidad se aplica no sólo a las tres principales causas de muerte de tipo infeccioso (contra ninguna de las cuales existe una vacuna eficaz) sino también para la mayor parte de las otras enfermedades relacionadas con la pobreza y que no son atendidas de forma apropiada.

PALUDISMO

En el **capítulo 219** se revisa la etiología, patogenia y tratamiento del paludismo, la quinta causa de muerte de tipo infeccioso en todo el mundo. En el año 2015 hubo alrededor de 212 millones de casos de paludismo y se cree que la enfermedad mató a alrededor de 429 000 personas; 70% de estas defunciones (alrededor de 303 000) ocurrieron en niños <5 años de edad. Los pobres experimentan una carga desproporcionada de paludismo: más de 75% de las muertes estimadas por paludismo ocurrieron en 13 países y las tasas de mortalidad fueron más elevadas en África subsahariana. La República Democrática del Congo y Nigeria constituyen más de 36% de las muertes estimadas de paludismo a nivel global.

El costo humano por el paludismo ha sido enorme, el mayor de todos afecta a los niños, en particular los africanos, que viven en la pobreza. El análisis macroeconómico estima que el paludismo puede reducir el producto interno bruto *per cápita* de países con enfermedades endémicas en 50% con respecto a los países en los cuales el paludismo no es endémico. Las causas de este retraso incluyen alteración del desarrollo cognitivo en niños, disminución de la escolarización, menor ahorro, menor inversión extranjera y menor movilidad de los trabajadores. A la luz de este costo enorme, no es de sorprender que una revisión importante de los economistas Sachs y Malaney haya concluido que "donde prolifera el paludismo, la sociedad humana próspera menos".

Los análisis microeconómicos dirigidos a los costos directos e indirectos calculan que el paludismo puede consumir más de 10% del ingreso doméstico anual. Un estudio rural realizado en Kenia demostró que el costo directo varía entre las temporadas de lluvias y estiaje (7.1 y 5.9% del costo doméstico total, respectivamente) y que esta proporción es >10% en los hogares más pobres en ambas temporadas. Un estudio realizado en Ghana clasificó la población por grupo de ingresos y demostró la naturaleza regresiva de estos costos: la atención del paludismo consumió sólo 1% de los ingresos de una familia acaudalada, pero correspondió a 34% para hogares pobres.

En parte por diferencias en la distribución de los vectores y el clima, los países ricos ofrecen unos cuantos planes para el control y tratamiento del paludismo, que son aplicables en entornos tropicales (y con pocos recursos). En el año 2001, los jefes de Estado africano avalaron la campaña de la OMS *Roll Back Malaria* (RBM), que prescribe estrategias apropiadas para los países de África subsahariana. En el año 2008, los participantes del programa RBM lanzaron el plan de acción global contra el paludismo (GMAP, *Global Malaria Action Plan*). Esta estrategia integra la prevención y la atención, y busca evitar los regímenes de dosis única y fomentar la conciencia sobre la existencia de la resistencia farmacológica, el uso de mosquiteros para cama tratados con insecticida (ITN, *insecticide-treated bed nets*), rociado residual en interiores, tratamiento de combinación con artemisinina (ACT, *artemisinin-based combination therapy*), tratamiento preventivo intermitente durante el embarazo, diagnóstico temprano y otras medidas para controlar el vector, como larvicidas y control ambiental.

Entre 2000 y 2015, las muertes mundiales por paludismo se redujeron en un estimado de 62%, una cifra que equivale a la prevención de casi 6.8 millones de muertes. Una vez más, la experiencia en Ruanda es instructiva: de 2000 a 2015 las defunciones por paludismo disminuyeron en más de 85% por las mismas razones mencionadas antes al analizar el éxito de dicho país en la lucha contra el VIH. Un resurgimiento reciente se vinculó con ITN mal tratadas y otras fallas en el suministro, aumento de temperaturas y reintroducción desde países circundantes (p. ej., por refugiados de Burundi).

El reto del control del paludismo requerirá un cuidadoso estudio de las estrategias preventivas y terapéuticas apropiadas en el contexto de una comprensión más refinada del patógeno a nivel molecular, del vector y aspectos relacionados con el costo. Sin embargo, apreciar la devastación económica y social causada por el paludismo (de la misma forma que la ocasionada por la diarrea, sida y tuberculosis) en las poblaciones más vulnerables debe incrementar el nivel de compromiso para el análisis crítico de las formas para implementar estrategias probadas para la prevención y tratamiento.

El financiamiento proveniente del Global Fund, la Gates Foundation, la World Bank's International Development Association y la U.S. President's Malaria Initiative, junto con el liderazgo de autoridades de salud pública, es fundamental para sostener los beneficios de la prevención y tratamiento. La construcción del momento de crecimiento en la última década con el apoyo financiero adecuado, estrategias de innovación y herramientas eficaces para la prevención, diagnóstico y tratamiento podrían hacer que un día se logre el objetivo de un mundo sin paludismo.

ÉBOLA

El **capítulo 205** presenta las generalidades de la epidemiología, patogenia y manifestaciones clínicas de las infecciones por el virus del Ébola y el virus Marburg. La epidemia de 2013-2016 de enfermedad por el virus del Ébola en África occidental fue la epidemia de esta enfermedad más gran-

de documentada hasta ahora, con más de 28 000 casos y 11 000 muertes registrados. Sin embargo, estas cifras subestiman la magnitud real, dadas la inexactitud en el reporte y evidencia cada vez mayor que documenta la presencia de infección por el virus del Ébola con síntomas mínimos.

Antes de la epidemia, los sistemas de salud de los tres países más afectados, Liberia, Guinea y Sierra Leona, estaban entre los más débiles del mundo. Los antecedentes del comercio de extracción colonial y poscolonial, las políticas de ayuda condicionada de instituciones financieras internacionales, el conflicto civil reciente y los ministerios de salud con recursos insuficientes dejaron esta parte de África occidental sin medios para aplicar la medicina moderna y fomentar la salud pública. En 2013, Sierra Leona tuvo el índice de mortalidad materna más alto del mundo, con 1 460 muertes por 100 000 nacidos vivos. Según una estimación, Liberia tenía sólo 51 médicos trabajando en todo el país antes de la epidemia de Ébola, alrededor de un médico por cada 100 000 habitantes. Las clínicas y hospitales eran escasos en toda la región, sobre todo en las áreas rurales, y siempre carecían de fármacos, suministros, electricidad, agua corriente, laboratorios y equipo protector para el personal a fin de evitar infecciones intrahospitalarias. Estas deficiencias no eran sorprendentes, dados los exiguos gastos públicos y privados en salud de estos países. Por ejemplo, en 2012 los gobiernos de Guinea y Sierra Leona asignaron sólo 7 y 12% de su presupuesto anual, respectivamente, a la salud, según las cifras de la OMS. En contraste, Ruanda destinó 22% de su presupuesto nacional a la salud ese año, el porcentaje más alto en la región africana de la OMS.

La escala sin precedentes de la reciente epidemia de Ébola en África occidental fue un síntoma de estos sistemas de salud crónicamente débiles. Como resultado, los médicos, las familias de los pacientes y otros cuidadores que se encargaron de atender a los enfermos y sepultar a los muertos, pero sin los medios para hacerlo en forma segura, enfrentaron riesgos altísimos de infectarse. Las instituciones de salud con un control deficiente de infecciones y los entierros inseguros funcionaron como amplificadores de la transmisión.

La tarea de contener el virus del Ébola en África occidental fue uno de los mayores esfuerzos de salud pública mundial en la historia reciente, pero estuvo lejos de ser ambiciosa desde el punto de vista clínico. Como en epidemias anteriores de Ébola, se dio prioridad a la prevención de infecciones nuevas en lugar de mejorar la supervivencia entre los ya infectados, lo que derivó en una atención inferior a la estándar para la mayoría de los pacientes del oeste de África y tasas altas de mortalidad por caso según los cálculos de la OMS, casi 70%. Sin embargo, en instalaciones en las que pudo proporcionarse una atención intensiva y de apoyo de alta calidad, los resultados clínicos de los pacientes infectados con Ébola confirmaron que esta enfermedad viral es tratable, incluso en ausencia de tratamientos antivirales específicos y fármacos experimentales. De los 27 pacientes con Ébola tratados en Estados Unidos y Europa en 2014 y 2015, más del 80% sobrevivió. Esta disparidad de resultados también se registró entre brotes europeos y africanos de enfermedad por el virus de Marburg décadas antes.

Como con los esfuerzos para combatir el sida y la tuberculosis, la respuesta global al Ébola revela las consecuencias no intencionales de confrontar las estrategias preventivas con las terapéuticas y el llamado de los debates sobre la escasez. Los mensajes de salud pública mal dirigidos (y a menudo contradictorios); la desconfianza de los equipos para control de la enfermedad y movilización social; las medidas de contención punitivas, y la falta de disponibilidad de unidades de tratamiento contra el Ébola seguras y capaces de proporcionar atención clínica efectiva disuadió a las personas de acudir a las instituciones de salud, informar a los pacientes sintomáticos y sus contactos, y cooperar con las actividades de respuesta a la epidemia. La epidemia de desconfianza resultante facilitó la diseminación adicional de nuevas infecciones al impedir la vigilancia, el diagnóstico oportuno, el seguimiento de contactos y el aislamiento de pacientes.

El periodo posterior a esta epidemia en África occidental presenta oportunidades valiosas para mejorar las respuestas globales ante las crisis agudas de salud, al tiempo que se corrigen los aspectos crónicos que las fomentan. Los fondos prometidos para sustentar las operaciones de corto plazo como respuesta a la epidemia en África occidental muchas veces no se entregaron, lo que resalta la escasez de medidas para contar con donadores confiables.

Además, el retiro de organizaciones humanitarias y de financiamiento destinado sólo a la contención de la enfermedad ilustra las insuficiencias de las respuestas ante urgencias separadas de esfuerzos de largo plazo para fortalecer los sistemas de salud nacionales. En ausencia de tales sistemas y ante las economías nacionales sobrecargadas por desempleo de los jóvenes, las necesidades clínicas, sociales y económicas de miles de sobrevivientes al virus del Ébola siguen siendo grandes y permanecen en el descuido. La epidemia también reclamó porcentajes considerables de la fuerza de trabajo de salud de la región, centros de salud clausurados o incapacitados y colapsó el suministro incluso de las modestas intervenciones clínicas y de salud pública que existían antes de la diseminación explosiva del virus del Ébola. Los sectores públicos de Liberia, Guinea y Sierra Leona aún carecen de recursos suficientes para reconstruir sus economías y sistemas de salud: los cálculos hasta junio de 2017 muestran que de los cerca de 9 100 millones de dólares necesarios para financiar los planes nacionales y regionales presentados en la conferencia de las Naciones Unidas de 2015 sobre recuperación del Ébola, sólo se comprometieron $4 500 millones, de los cuales sólo se ha pagado el 26.4%. Todavía no está claro en qué medida los fondos entregados fueron canalizados por los gobiernos receptores (u otras instituciones nacionales) y si los donadores y partes implementadoras darán a estos gobiernos la flexibilidad para distribuir los fondos a lo que mejor corresponda para lograr un cambio rápido en la carga de enfermedad.

ENFERMEDADES CRÓNICAS "NO TRANSMISIBLES" (NCD)

Aunque la carga de enfermedades transmisibles, en particular la infección por VIH, tuberculosis y paludismo, todavía causa la mayoría de las muertes en las regiones con escasos recursos en el África subsahariana y en los sitios más pobres de varias ciudades de primer mundo, 71.3% de todos los decesos mundiales en 2015 se atribuyó a las NCD. Aunque se emplea este término para describir a las enfermedades cardiovasculares, cánceres, diabetes y neumopatías crónicas, dicho término oculta distinciones importantes. Por ejemplo, dos NCD significativas en países de bajos ingresos, la cardiopatía reumática (RHD, *rheumatic heart disease*) y el cáncer cervicouterino, representan las secuelas crónicas de infecciones por estreptococos del grupo A y el virus del papiloma humano, respectivamente, y es en estos países en los que la carga de enfermedad por NCD aumenta con más rapidez. Casi 75% de las muertes atribuibles a NCD ocurren en países con ingresos bajos e intermedios, que también representan 82% de todas las muertes tempranas relacionadas con NCD, una cifra que representa casi 16 millones de personas y rebasa el número total de fallecimientos causados por sida, tuberculosis y paludismo combinados. Para el año 2020, las enfermedades no transmisibles representarán casi 80% de la carga global de enfermedad y siete de cada 10 muertes en países en vías de desarrollo. El incremento reciente en recursos y la atención de enfermedades transmisibles es bienvenida y esperada desde hace mucho tiempo, pero los países en vías de desarrollo llevan "una doble carga" de enfermedades transmisibles y no transmisibles.

Diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer: una perspectiva global A diferencia de la tuberculosis, la infección por VIH y el paludismo, enfermedades causadas por un patógeno individual que daña múltiples órganos, las enfermedades cardiovasculares reflejan la lesión a un solo sistema orgánico como consecuencia de diversas agresiones, infecciosas y no infecciosas. Algunas de estas lesiones son consecuencia de cambios rápidos en el régimen alimentario y en las condiciones laborales. Otras lesiones son menos recientes. La carga de enfermedad cardiovascular en países pobres representa una consecuencia de décadas de responsabilidad de los sistemas de salud. Además, la investigación e inversión cardiovasculares se han dirigido en gran medida a enfermedades isquémicas que se han vuelto más comunes en países con ingresos altos y medios.

Las predicciones de un aumento inminente en la cantidad de muertes y discapacidades por NCD en países en desarrollo dieron lugar a llamadas para establecer políticas preventivas a fin de mejorar la dieta, aumentar el ejercicio y restringir el consumo de tabaco, junto con la prescripción de regímenes farmacológicos múltiples para personas con riesgo vascular elevado. Aunque esta agenda podría lograr mucho para prevenir las NCD pandémicas, hará poco por ayudar a las personas con enfermedad cardiaca establecida causada por trastornos no aterógenos.

Esta idea errónea de las enfermedades cardiovasculares como un problema sobre todo de poblaciones ancianas en países de ingresos medios y elevados ha contribuido al descuido de estas enfermedades por parte de instituciones de salud mundial, incluidas las de influencia regional. Incluso en el oriente de Europa y Asia central, donde el colapso de la Unión Soviética se continuó con un surgimiento catastrófico en las defunciones por causa cardiovascular (tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica cercanas al doble entre 1991 y 1994 en Rusia, por ejemplo), el escaso flujo de asistencia en el desarrollo en el extranjero para el sector salud se dirigió a las causas transmisibles, las cuales representaban <1 en comparación con 20 muertes para dicho periodo. Incluso estas inversiones dirigidas fueron insuficientes para detener el resurgimiento de la tuberculosis (gran parte causada por cepas MDR), que sólo hasta ahora está bajo control en gran parte de la región.

DIABETES La International Diabetes Federation informa que se anticipa que el número de pacientes diabéticos en el mundo aumente de 415 millones en 2015 a 642 millones para 2040, casi uno de cada 10 adultos. Ya en este momento, un porcentaje significativo de pacientes diabéticos vive en países en desarrollo, y como muchos de los afectados ahí están en el grupo de edad de 40 a 59 años, las complicaciones microvasculares y macrovasculares representan una carga mucho mayor. En todo el mundo, estas complicaciones son una causa sustancial de discapacidad y disminución de la calidad de vida, un valor alto de glucosa plasmática en ayuno ocupa el tercer sitio entre los riesgos de discapacidad y mortalidad global. El GBD de 2015 calcula que la diabetes causó 1.5 millones de muertes en 2015; más del 80% de esos decesos ocurrió en países de ingresos bajos e intermedios.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Como sólo hasta fecha reciente ha iniciado la investigación sistemática de las causas de apoplejía e insuficiencia cardiaca en África subsahariana, poco se sabe sobre el impacto de la hipertensión arterial en esta porción del continente. La elevación leve en la presión arterial en ausencia de consumo de tabaco en poblaciones con bajas tasas de obesidad puede conferir poco riesgo de efectos adversos a corto plazo. En contraste, la presión sanguínea elevada a más de 180/110 mm Hg pasa casi inadvertida, sin tratamiento y descontrolada en esta parte del mundo. En un grupo de varones valorados en el *Framingham Heart Study*, la prevalencia de presiones arteriales >210/120 (hipertensión grave) disminuyó de 1.8% en el decenio de 1950 a 0.1% en el decenio de 1960 con la introducción de fármacos antihipertensivos eficaces. Aunque continúa el debate con respecto a las estrategias apropiadas de detección y los umbrales de tratamiento, los centros de salud rural atendidos principalmente por enfermeras deben obtener un rápido acceso a fármacos antihipertensivos esenciales.

La epidemiología de la insuficiencia cardiaca refleja inequidades en la prevalencia de factores de riesgo y en el tratamiento. La carga reportada de esta enfermedad ha permanecido sin cambios desde el decenio de 1950, pero las causas de insuficiencia cardiaca y la edad de las personas afectadas varían en todo el mundo. La insuficiencia cardiaca como consecuencia de lesiones pericárdicas, miocárdicas, endocárdicas o valvulares representa hasta 5% de todas las hospitalizaciones en todo el mundo. En países con altos ingresos, la arteriopatía coronaria y la hipertensión en personas de edad avanzada representa la mayor parte de los casos de insuficiencia cardiaca. Sin embargo, entre los 1 000 millones de personas más pobres de todo el mundo, la insuficiencia cardiaca refleja la exposición a cepas reumatógenas de estreptococo de niños y adultos (con exposición favorecida por la pobreza) y por otros microorganismos cardiótropos (p. ej., VIH, *Trypanosoma cruzi*, enterovirus, *M. tuberculosis*), hipertensión arterial no tratada y deficiencia nutricional. Aún se desconocen los mecanismos subyacentes para otras causas de insuficiencia cardiaca común en estas poblaciones (como la miocardiopatía dilatada idiopática, miocardiopatía periparto y la fibrosis endomiocárdica).

Es notable el contraste con la duración extraordinaria con la cual los médicos en países desarrollados tratan la miocardiopatía isquémica, a diferencia de la poca atención que reciben los pacientes jóvenes con miocardiopatías no isquémicas en situaciones de bajos recursos económicos. Las miocardiopatías no isquémicas, como las ocasionadas por hipertensión, cardiopatía reumática y neumopatía crónica, representan >90% de los casos de insuficiencia cardiaca en África subsahariana e incluyen entidades mal comprendidas como la miocardiopatía periparto (que tiene una incidencia en la población rural de Haití de un caso/300 nacidos vivos) y la miocardiopatía relacionada con infección por VIH. Las lecciones aprendidas en la atención de enfermedades crónicas para la infección por VIH y tuberculosis pueden ser ilustrativas de la forma de progresar para establecer mecanismos para suministrar tratamientos para la insuficiencia cardiaca.

Algunas de las lecciones aprendidas de las infecciones crónicas antes realizadas, por supuesto son relevantes para las enfermedades cardiovasculares, en especial para las clasificadas como enfermedades no transmisibles, pero que son causadas por patógenos infecciosos. La integración de prevención y atención permanecen como importantes hoy en día como en 1960, cuando Paul Dudley White *et al.* encontraron poca evidencia de infarto miocárdico en la región cercana al hospital Albert Schweitzer en Lambaréné, Gabón, pero reportaron que "era sorprendente la elevada prevalencia de estenosis mitral". Establecieron como deber el integrar la prevención y tratamiento con penicilina, incluidos los tratamientos médico y quirúrgico cuando estuvieran indicados. Acordaron que "Existe la misma responsabilidad con aquellos que tienen defectos cardiovasculares congénitos corregibles".

La cardiopatía reumática afecta a más de 30 millones de personas en todo el mundo, con más de 282 000 nuevos casos cada año. Entre los 2.4 millones de casos anuales de cardiopatía reumática pediátrica, se calcula que 42% de los casos ocurre en África subsahariana. Esta enfermedad, que puede causar endocarditis o apoplejía, ocasiona >233 000 muertes por año y casi todas ocurren en países en vías de desarrollo. Una encuesta de insuficiencia cardiaca aguda en adultos en África subsahariana demostró que aproximadamente 14.3% de estos casos fueron ocasionados por cardiopatía reumática. Investigadores en Etiopía han reportado tasas de muerte anual de hasta 12.5% en regiones rurales. En parte porque la prevención de la cardiopatía reumática no ha avanzado desde la desaparición de la enfermedad en países ricos, ninguna región del África subsahariana ha erradicado la cardiopatía reumática pese a ejemplos de éxito en Costa Rica, Cuba y en algunas naciones del Caribe.

Las estrategias para eliminar la cardiopatía reumática pueden depender de encontrar casos activos, con confirmación por ecocardiografía entre grupos de alto riesgo, así como de los esfuerzos para incrementar el acceso a las intervenciones quirúrgicas entre niños con daño valvular avanzado. La colaboración entre programas quirúrgicos establecidos y regiones con instalaciones limitadas o ausentes puede ayudar a incrementar la capacidad para proporcionar intervenciones que salven la vida de pacientes que podrían morir de otra forma de manera temprana y dolorosa. Tales sociedades pueden acelerar el desarrollo de centros regionales de excelencia equipados para proporcionar servicios consistentes, accesibles y de alta calidad a los que ahora no los tienen.

CÁNCER Los países con ingresos bajos y medios representaron más de dos terceras partes de los 17.5 millones de casos y de las 8.7 millones de defunciones por cáncer en 2015. Para el año 2030, la tasa de mortalidad anual por cáncer se incrementará en 4 millones; los países en vías de desarrollo experimentarán un aumento más notable que las naciones desarrolladas. Las modificaciones del estilo de vida "occidental" será la causa del incremento en la incidencia de cánceres de mama, colon y próstata entre las poblaciones de países con ingresos bajos y medios pero los factores históricos, socioculturales y conductuales, aspectos genéticos y la pobreza por sí misma también tienen un impacto profundo en las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer. En 2012, 15.4% de los más de 14 millones de casos de cáncer en el mundo era atribuible a causas infecciosas, que son el origen <10% de los cánceres en países desarrollados, pero representan hasta 25% de todas las neoplasias malignas en los de ingresos bajos e intermedios. Las causas infecciosas de cáncer como la infección por virus del papiloma humano, virus de la hepatitis B y *Helicobacter pylori* continúan teniendo gran impacto en los países en vías de desarrollo. Los factores dietéticos y ambientales, como la contaminación del aire en interiores y las dietas ricas en sal también contribuyen al incremento de las tasas de ciertos cánceres (p. ej., cánceres pulmonar y gástrico). El consumo de tabaco (tanto masticado como inhalado) es la fuente más importante de incremento de la tasa de mortalidad por cáncer es pulmonar y bucal. A diferencia de la reducción en el consumo de tabaco en muchos países desarrollados, el número de personas que consumen tabaco se ha incrementado en países en vías de desarrollo, en especial en mujeres y personas jóvenes.

Por muchas razones, los resultados del cáncer son mucho peores en los países en vías de desarrollo que en las naciones desarrolladas. Como son financiados en la actualidad, los sistemas de salud rebasados en los países pobres no tienen la capacidad de realizar detección temprana; la mayor parte de los pacientes ya tiene cáncer incurable al momento del diagnóstico. El tratamiento del cáncer en los países pobres se encuentra disponible sólo para un número pequeño de ciudadanos (en su mayor parte con recursos económicos altos) e incluso, cuando el tratamiento se encuentra accesible, la disponibilidad y calidad de los servicios a menudo no satisfacen los estándares. Sin embargo, esto no tiene que ocurrir a futuro. Hace 15 años, la MDR-TB y la infección por VIH se consideraban casi intratables en situaciones de gran pobreza. Es clara la factibilidad de crear programas innovadores que reduzcan las barreras técnicas y económicas para la provisión de atención médica para cánceres tratables entre las poblaciones más pobres del mundo **(fig. 460-4)**. Varios países con ingresos medios, lo que incluye a México, han ampliado los recursos públicos para la atención del cáncer para que se alcance a las poblaciones más pobres. Este compromiso de recursos ha mejorado de manera espectacular los resultados para cánceres desde la leucemia infantil hasta el cáncer cervicouterino.

Prevención de las enfermedades no transmisibles Los falsos debates, que incluyen aquellos que alegan contra las medidas preventivas, continúan reflejándose en la salud global y muestran, al menos en parte, modelos anticuados o una comprensión parcial de la carga de la enfermedad y de sus causas, así como de variaciones notables en el riesgo en una misma nación. Además, en ocasiones los debates se politizan como resul-

A *B*

FIGURA 460-4 Una paciente ruandesa de 11 años de edad con rabdomiosarcoma embrionario antes (***izquierda***) y después (***derecha***) de 48 semanas de quimioterapia más cirugía. Once años más tarde, se encuentra sana, sin evidencia de enfermedad.

tado de intereses creados. Aunque la globalización tiene muchos efectos positivos, uno de los efectos negativos ha sido el crecimiento de grupos de presión que han fomentado cambios alimentarios poco saludables y que han favorecido el consumo de alcohol y tabaco tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. La *WHO's 2003 Framework Convention on Tobacco Control* representó un avance importante, comprometiendo a todos sus signatarios a establecer medidas políticas para reducir el consumo de tabaco. En 2004, la OMS publicó su Estrategia Mundial para la Dieta, Actividad Física y Salud, que se enfocó en la promoción de una dieta saludable y actividad física regular entre la población en un esfuerzo por reducir el creciente problema global de obesidad. La aprobación de esta estrategia en la *World Health Assembly* fue difícil por la intensa oposición de la industria alimentaria y de varios estados miembros de la OMS, incluido Estados Unidos. La estrategia no se enfoca en los factores de riesgo de NCD de los 1 000 millones de personas más pobres.

La OMS calcula que 80% de todos los casos de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, así como el 40% de todos los cánceres pueden prevenirse con dietas más saludables, aumento de la actividad física y evitación del tabaco. Estas estimaciones enmascaran grandes variaciones locales. Aunque cierta evidencia indica que las medidas poblacionales pueden tener cierto efecto en estos comportamientos, hay que ser realistas y señalar que los niveles crecientes de obesidad no se han revertido en ninguna población. La eliminación del tabaquismo puede ser la modificación del comportamiento más importante y más difícil de todas. En el siglo xx, 100 millones de personas en todo el mundo murieron por enfermedades relacionadas con el tabaco; se proyecta que más de 1 000 millones de personas mueran por estas enfermedades en el siglo xxi, la gran mayoría de esos decesos en los países en desarrollo. Hoy en día, casi 80% de los 1 000 millones de fumadores viven en países con ingresos medios y bajos. Si la tendencia continúa, las muertes relacionadas con tabaco se incrementarán en 8 millones por año para el año 2030, con 80% de estas defunciones en países con ingresos bajos y medios. La inversión para contener las NCD aún es desproporcionadamente baja, a pesar del Plan de acción para la estrategia global para la prevención y control de enfermedades no transmisibles de 2008-2013 de la OMS.

SALUD MENTAL

La OMS informa que cerca de 676 millones de personas en todo el mundo sufren depresión y trastornos por ansiedad; uno de cada cuatro pacientes que acude a un servicio de salud tiene al menos un trastorno mental, neurológico o conductual, pero la mayoría de estos problemas no se diagnostica ni se trata. Más de 800 000 personas mueren por suicidio cada año y la depresión mayor es la principal causa de años perdidos por discapacidad en el mundo actual. La mayoría de los países con ingresos bajos y medios dedica menos de 1% de sus gastos en salud a la salud mental.

Cada vez existen tratamientos más eficaces para muchos de los principales trastornos mentales. Una de las mayores barreras para el suministro de tales tratamientos es la falta de personal capacitado. Por ejemplo, la mayor parte de los países del África subsahariana cuentan con sólo un puñado de psiquiatras; la mayor parte de ellos ejerce la medicina en ciudades y no están disponibles en el sector público o para pacientes que viven en la pobreza. Entre los pocos pacientes que son lo suficientemente afortunados para buscar a un psiquiatra o neurólogo, pocos pueden adherirse al régimen terapéutico: varias encuestas de pacientes diagnosticados que reciben tratamiento diario han revelado que, entre los individuos pobres, múltiples barreras evitan que los pacientes reciban los fármacos prescritos. En un estudio realizado en Kenia, ningún paciente valorado en la clínica de epilepsia tenía concentraciones terapéuticas de los fármacos anticonvulsivos, incluso aunque tuvieran todos los fármacos prescritos. Además, muchos pacientes no tienen concentraciones detectables en sangre de los fármacos. Las mismas barreras que evitan que los individuos pobres tengan acceso fiable a la insulina o al ART evitan que obtengan beneficios por los antidepresivos, antipsicóticos y anticonvulsivos. Para aliviar este problema, algunas autoridades han propuesto la capacitación de personal sanitario para proporcionar servicios de asesoría para apoyo comunitario con el fin de mejorar el apego terapéutico y los envíos al especialista cuando se necesiten servicios de salud mental. Uno de tales programas instituidos en la ciudad de Goa, India, utilizaron "asesores legos" lo que ocasionó una reducción significativa en los síntomas de trastornos mentales comunes entre la población atendida.

CONCLUSIÓN: HACIA LA CIENCIA DE IMPLEMENTACIÓN

Existe un largo camino por recorrer antes de que se aplique la medicina interna basada en evidencias de manera eficaz en los países pobres. Las estrategias de salud publicadas se basan en gran medida en métodos cuantitativos: epidemiología, bioestadística y economía. La práctica clínica, lo que incluye la práctica de la medicina interna, presenta una rápida expansión del conocimiento, pero aún se dirige a la atención de pacientes individuales; las intervenciones clínicas rara vez tienen implicaciones hacia la población en general. La equidad global para la salud depende de evitar falsos debates del pasado: ni la salud pública de manera aislada ni la atención clínica por sí sola son adecuadas para corregir los problemas de la salud global. La integración de la prevención y la atención, junto con el financiamiento adecuado, mostró que las enfermedades infecciosas complejas como VIH/sida y la tuberculosis no son imposibles de tratar, aunque la resistencia farmacológica y la falta de sistemas de salud efectivos han complicado este trabajo. Más allá de lo que por lo general se conoce como "enfermedades transmisibles" (es decir, en el área de enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares y trastornos mentales) la salud global es un esfuerzo naciente. Los intentos para atender uno de estos problemas en casos de gran escasez de recursos necesitan integrarse a esfuerzos amplios para fortalecer los sistemas de salud fallidos y aliviar la crisis

creciente de personal en estos sistemas. Tales esfuerzos deben incluir la construcción de una "plataforma" para suministrar atención médica que sea lo suficientemente fuerte para incorporar con rapidez nuevas tecnologías para prevención, diagnóstico y tratamiento en respuesta a los cambios en la carga de la enfermedad y en las necesidades para satisfacer paradigmas dominantes y en los sistemas para el suministro de salud.

Los centros académicos médicos han intentado atender esta brecha de "saber cómo" conforme se introducen nuevas tecnologías y éstas se valoran mediante estudios clínicos, pero el alcance de estas instituciones en situaciones de pobreza es limitado tanto en países ricos como en países pobres. Cuando tales centros vinculan sus capacidades de manera eficaz con las instituciones públicas, las cuales se encargan de suministrar servicios de salud a la población pobre, pueden realizarse grandes progresos. Por estas razones, el trabajo en aulas y la práctica clínica de lo que alguna vez se conoció como "salud internacional" y que ahora se conoce como *"equidad sanitaria global"* están cambiando con rapidez. Este trabajo aún recibe la información bajo la presión de la práctica clínica y las intervenciones basadas en la población; entre el análisis y la acción y entre la prevención y la atención curativa.

Varios hospitales universitarios están desarrollando programas de capacitación para médicos con interés en la salud global. En las escuelas de medicina de Estados Unidos y en otros países con recursos económicos altos ha surgido interés en la salud global. Un estudio demostró que más de 25% de los estudiantes de medicina toma parte en al menos una experiencia de salud internacional antes de su graduación. Hace medio siglo o incluso hace una década, tales niveles de interés serían inimaginables.

Se calcula que 400 millones de personas carecen de acceso a servicios esenciales de salud, la consecuencia son millones de muertes evitables cada año. Una mayoría absoluta de estas muertes prematuras ocurre en África, aunque las regiones pobres de Asia no se quedan atrás. Se incluyen muertes por enfermedades evitables con vacunación, muertes durante la infancia, muertes por enfermedades infecciosas que podrían curarse con acceso a los antibióticos y a otros fármacos esenciales, muertes por paludismo que pudieron haberse evitado con mosquiteros y acceso al tratamiento y muertes por enfermedades transmitidas a través del agua. Otra mortalidad excesiva es atribuible a esfuerzos inadecuados para desarrollar nuevas herramientas de prevención, diagnósticas y terapéuticas.

El desarrollo de herramientas debe continuarse con rapidez con una distribución equitativa. Los que financian el desarrollo y descubrimiento de nuevas herramientas por lo general pasan por alto la necesidad de crear estrategias para poner esas herramientas a disposición de los individuos pobres. Algunos podrían argumentar que el mayor reto al que se enfrentan los que intentan llenar este vacío es la falta de mecanismos prácticos de distribución en la mayor parte de las regiones muy afectadas. Cuando se desarrollen nuevas herramientas de prevención y tratamiento sin la atención al suministro o implementación, se encontrará lo que en ocasiones se conoce como *efecto perverso*: aunque se desarrollen nuevas herramientas, se incrementarán las desigualdades en la obtención de resultados (menores tasas de morbilidad y mortalidad entre aquellos que pueden tener acceso a estos mecanismos, continuando las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad entre los individuos que no pueden alcanzarla) en ausencia de un plan para suministrar las herramientas a los sujetos que se encuentran en mayor riesgo. Evitar tal futuro es el objetivo más importante de la salud global.

LECTURAS ADICIONALES

Dieleman JL *et al.*: Development assistance for health: Past trends, associations, and the future of international financial flows for health. Lancet 387:2536, 2016.

Farmer P: Chronic infectious disease and the future of health care delivery. N Engl J Med 369:2424, 2013.

Farmer P *et al.* (eds): *Reimagining Global Health: An Introduction*. Berkeley, University of California Press, 2013.

GBD 2015 Mortality and Cause of Death Collaborators: Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 388:1459, 2016.

GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators: Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 388:1603, 2016.

Kim JY *et al.*: Redefining global health-care delivery. Lancet 382:1060, 2013.

Mills A: Health care systems in low-and middle-income countries. N Engl J Med 370:552, 2014.

461 Cambios en los patrones de enfermedades infecciosas a nivel mundial

George W. Rutherford y Jaime Sepúlveda

EL CONCEPTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

Los microorganismos patógenos han sido una compañía constante de los seres humanos, su ganado y sus plantas cultivadas durante toda la evolución. En el transcurso de los siglos, nuevos microorganismos surgieron conforme cambió la ecología o a medida que los humanos se las arreglaron para cruzar barreras ecológicas como océanos y montañas. Durante toda la historia ha habido epidemias graves de enfermedades infecciosas, con consecuencias devastadoras para las poblaciones humanas en vastas regiones geográficas. Desde la Peste de Justiniano en Europa en el siglo VI hasta la plaga Negra en el siglo XIV, y las cinco pandemias de cólera del siglo XIX, hasta la pandemia de gripe (influenza) española de 1918, y la pandemia actual de VIH y sida, el número de muertes en poblaciones humanas ha sido enorme. El concepto de enfermedades infecciosas emergentes surgió en las décadas de 1970 y de 1980 con el reconocimiento de varias enfermedades "nuevas", como la legionelosis, la infección por VIH, la enfermedad de Lyme y el síndrome de choque toxico y más tarde se expandió para incluir enfermedades infecciosas reemergentes, como la tuberculosis. En 1991, el Institute of Medicine (IOM) convocó a un comité multidisciplinario para dilucidar las amenazas microbianas emergentes para la salud, con referencia específica a Estados Unidos. En su informe el comité definió una enfermedad infecciosa emergente como aquella "de origen infeccioso cuya incidencia en seres humanos ha aumentado en las últimas dos décadas o que amenaza con aumentar en un futuro cercano". En el año siguiente a la publicación al informe del comité, grandes brotes epidémicos de infección por *Escherichia coli* O157:H7, criptosporidiosis y síndrome pulmonar por hantavirus detonó el desarrollo de un plan nacional para reconocer y detener amenazas de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes por parte de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Desde entonces, la lista de enfermedades virales, bacterianas, micóticas, parasitarias, emergentes y reemergentes ha crecido para incluir múltiples infecciones y síndromes. En el **cuadro 461-1** se muestran ejemplos de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, hasta el 2017.

Los motivos del surgimiento de enfermedades previamente no reconocidas y el resurgimiento de enfermedades que previamente en gran parte estaban controladas son innumerables. Sin embargo, en su esencia el surgimiento tiene que ver con cambios genéticos en los agentes infecciosos o cambios en la ecología, lo que comprende la conducta humana. El comité del IOM enumeró seis motivos principales para el surgimiento o el resurgimiento de las enfermedades infecciosas: características demográficas humanas y de conducta, tecnología e industria, desarrollo económico y uso de la tierra, viajes y comercio internacional, adaptación y cambio de los microorganismos y degradación de las medidas de salud pública. Una enfermedad puede surgir o resurgir por uno o más de estos motivos. Por ejemplo, la propagación mundial del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) comenzó como un cruce de especies, que muy probablemente implicó la transmisión de un coronavirus previamente desconocido de murciélagos de herradura a algalias de palmera del Himalaya que después fueron captados y transportados a los mercados de animales vivos (es decir, "húmedos") en Guangzhou, China, para el consumo humano. El coronavirus del SARS fue luego transmitido a los seres humanos —muy probablemente por trabajadores de restaurantes— y de ellos al personal médico y finalmente a individuos de todo el mundo. Esta propagación no tiene nada que ver con los patrones migratorios de los murciélagos o de las algalias, sino más bien fue una consecuencia de los viajes humanos. Las ciudades con más enfermos por SARS (Hong Kong, Pekín y Toronto) resultaron afectadas debido al rápido movimiento humano a través de las naves aéreas de pasajeros internacionales.

A esta lista ahora se pueden añadir factores adicionales. La inmunosupresión sea terapéutica o adquirida (p. ej., en la infección por VIH) puede volver susceptibles a las poblaciones a infecciones que previamente no se han reconocido, como la producida por el herpes virus humano 8, la causa de sarcoma de Kaposi. El cambio climático, en particular, puede expandir una gama de vectores transmisores de enfermedad. Además, el armamen-

CUADRO 461-1 Ejemplos de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes

BACTERIANAS Y POR RICKETTSIAS	VIRALES Y PRIÓNICAS	MICÓTICAS Y PARASITARIAS
Anaplasmosis	Infección por Chikungunya	Coccidioidomicosis
Carbunco	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante	Infección por *Crystosporidium parvum*
Enfermedad de Lime	Dengue	Infección por *Cyclospora cayetanensis*
Infección por *Vibrio cholerae* 0139	Infección por virus del Ébola y virus de Marburg	Paludismo resistente a fármacos
Difteria	Infección por enterovirus D68	
Ehrlichiosis	Infección por Hantavirus (sin nombre, Seúl)	
Infección por *Escherichia coli* 0157:H7	Infección por virus de Hendra, virus de Nipah	
Infección por *Escherichia coli* 0154:H4	Hepatitis C	
Infección por *Legionella pneumophila*	Hepatitis E	
Peste	Infección por VIH-1 y 2	
Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina	Infección por herpersvirus humano 6, 8	
Tuberculosis	Infección por virus T-linfotrópico 1 y 2	
	Gripe A H1N1 pdm, H5N7, H7N7, H7N9	
	Fiebre de Lassa	
	Infección por Lyssavirus	
	Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)	
	Enfermedad exantemática de los simios	
	Infección por el virus de la fiebre del valle de Rift	
	Síndrome respiratorio agudo grave (SARS)	
	Infección por el virus del Nilo occidental	
	Infección por el virus arroyo agua blanca	
	Fiebre amarilla	
	Zika	

tismo de los microorganismos patógenos para el terrorismo biológico o como arma de guerra puede conducir, al menos teóricamente, a cadenas prolongadas de transmisión de humanos a humanos. Un factor resulta claro: la preponderancia de las enfermedades infecciosas emergentes es de origen zoonótico. Los autores de un análisis realizado en 2008 calcularon que 60.3% de todos los eventos de todas las enfermedades infecciosas emergentes entre 1940 y 2004 eran de origen zoonótico y 71.8% de estos eventos zoonóticos se originó en la vida silvestre.

En este capítulo analizamos la epidemiologia dinámica reciente de cuatro enfermedades virales emergentes que ejemplifican algunos de los principios del surgimiento planteados por el IOM: las infecciones causadas por el virus del Nilo occidental, el virus del dengue, el virus de Ébola y el virus de Zika. Esta lista desde luego no es exhaustiva pero resalta algunos casos prominentes del surgimiento reciente de enfermedades infecciosas y sus causas fundamentales.

EJEMPLOS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL (WNV)

El virus del Nilo occidental es un flavivirus que originalmente se descubrió en Uganda en 1937 y surgió como una causa de enfermedad neurológica en seres humanos y equinos. El WNV existe en la naturaleza en un ciclo enzoótico que incluye a determinadas aves y mosquitos, sobre todo los del género *Culex* y *Aedes*. Seres humanos, caballos y otros vertebrados son hospederos incidentales y, con excepción de la transfusión sanguínea, tienen escasas probabilidades de transmitir el WNV debido a que los grados de viremia son insuficientemente altos para infectar a los mosquitos. Cuando se describió originalmente, se consideraba que el WNV producía una enfermedad febril leve, pero la experiencia subsiguiente demostró que ocasionaba una enfermedad neuroinvasiva en algunos casos. Los primeros casos de enfermedad neuroinvasiva fueron descritos en un brote epidémico en pacientes ancianos en Israel y después en seres humanos y caballos en la cuenca Mediterránea, India y Sudáfrica. Hacia la década de 1990, se habían notificado brotes epidémicos en Rumania, Rusia y Asia central; estos brotes epidémicos probablemente fueron resultado de migraciones de aves en temporadas desde países mediterráneos endémicos, con la introducción de mosquitos infectados y el establecimiento de la infección en especies de aves locales.

Un brote epidémico explosivo de infección por WNV comenzó en Estados Unidos en el verano de 1999 e inicialmente implicó infección de aves de la familia *Corvidae* (p. ej., el gallo americano y la urraca azul) que eran susceptibles a la enfermedad neuroinvasiva. Los primeros casos humanos aparecieron en la ciudad de Nueva York el mismo verano. Luego, suficientes números de aves más resistentes a la enfermedad neuroinvasiva y mosquitos del genero *Culex* se infectaron y se estableció un ciclo enzoótico en Norteamérica. En los siguientes 3 años, el WNV se propagó por Estados Unidos continental, Canadá y México y se convirtió en una causa importante de enfermedad neurológica humana y equina. El clado del WNV que produjo el brote epidémico norteamericano fue el mismo (clado 1a) que el que ocasionó la enfermedad en Oriente Medio, Europa, África del norte y partes de Asia.

En el 2016, en Estados Unidos se comunicaron 2 038 casos de infección por WNV en seres humanos, lo que incluyó 1 140 casos de enfermedad neuroinvasiva; estas tasas ciertamente son subestimaciones burdas de los casos reales. Hubo 94 muertes, principalmente entre ancianos. Se reportaron unos 377 casos adicionales en caballos de 32 estados pese a la disponibilidad de una vacuna equina adecuadamente protectora. Se informaron casos humanos de 44 estados, y sólo Alaska, Delaware, Hawái, Maine, New Hampshire y West Virginia estuvieron libres de la enfermedad. Las pozas de mosquitos infectados fueron incluso más generalizadas; Maine fue el único estado en estar libre de toda actividad de WNV. En consecuencia, desde una introducción inicial en Nueva York, el WNV se ha logrado establecer en Norteamérica y ha infectado a alrededor de 2.6 a 6.1 millones de personas en Estados Unidos (1.1% de la población).

¿Por qué ocurrió esto? En primer lugar, microorganismos y organismos de mayor tamaño como plantas y animales, se han intercambiado entre el viejo mundo y el nuevo mundo desde los viajes exploratorios iniciales en los siglos XV y XVI. Sin embargo, es el advenimiento de la transportación moderna de gran velocidad lo que permite que vectores, como los mosquitos, se desplacen entre los continentes en cuestión de horas o días por contraposición a meses o años. En el escenario más probable para la introducción del WNV en Norteamérica, un mosquito virémico individual se transportó accidentalmente desde una zona endémica para el clado 1a a la ciudad de Nueva York en la bodega de equipaje de un aeroplano en 1999. La cepa original asociada al brote epidémico de 1999 (NY99) había causado brotes epidémicos en Túnez e Israel en 1997 y 1998, respectivamente; esta información indica que uno de esos países fue la fuente. La cepa importada, a su vez, infectó a cuervos, los cuales a su vez infectaron a más mosquitos competentes, estableciéndose así un ciclo de vida enzoótico en Norteamérica con por lo menos tres especies del género *Culex* y múltiples especies de aves afectadas. Este escenario representa una invasión exitosa de WNV hacia un nuevo nicho ecológico.

La probabilidad de que el WNV gradualmente desaparezca es baja. El virus tiene muchos hospederos aviares y más de un mosquito vector; ha experimentado al menos una mutación exitosa en el brote epidémico norteamericano, por lo que se ha vuelto infeccioso para *Culex piperans* y *Culex tarsalis*, mosquitos con una amplia gama de distribución en el oeste de Estados Unidos. Además, la presentación de brotes epidémicos en 17 años consecutivos en Norteamérica señala que el WNV se ha introducido satisfactoriamente en el continente y se mantendrá endémico durante años.

VIRUS DEL DENGUE

El dengue es la más importante de las infecciones humanas por arbovirus y casi la mitad de la población del mundo está en riesgo. La infección por el virus del dengue ocurre en el rango de los mosquitos del género *Aedes* e impone una carga pesada de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, de manera que cada año ocurren hasta 50 a 200 de millones de infecciones, 500 000 casos graves y 20 000 muertes. El virus del dengue es un flavivirus y existe en cuatro serotipos (DENV1-4) que circulan de manera independiente entre sí; la inmunidad a un serotipo no confiere inmunidad a los demás.

El dengue es transmitido principalmente por *Aedes aegypti* y en forma secundaria por *Aedes albopictus*. El ciclo de vida original del virus del den-

gue muy probablemente fue similar al de la fiebre amarilla, consistiendo en la transmisión selvática de mosquitos a primates no humanos y de nuevo a los mosquitos; en los últimos siglos el virus se ha adaptado a un ciclo de mosquito-humano-mosquito urbano y periurbano. El dengue y sus manifestaciones más graves, la fiebre hemorrágica del dengue y el síndrome de choque del dengue, fueron descritos inicialmente en brotes epidémicos en Japón en 1943 y en Hawái en 1945. Sin embargo, se habían notificado enfermedades clínicamente similares durante los dos siglos previos en una franja geográfica que se extendía desde el sur de la India hasta Queensland, Australia y hacia el Oriente a través de la Polinesia; además, habían ocurrido brotes epidémicos esporádicos en zonas tan dispares como Grecia, Panamá y el sur de Texas.

Las características ecológicas del dengue cambiaron de forma espectacular en la segunda mitad del siglo XX, lo cual se debió a la invasión exitosa de los trópicos del mundo por *A. aegypti* después de la Segunda Guerra Mundial, con la dispersión de las tropas y de material de defensa después de la guerra. Desde sus raíces ancestrales en el sudeste de Asia, los cuatro serotipos del dengue se propagaron a nivel mundial en los trópicos. DENV2 se introdujo en África occidental hacia la década de 1960 y había establecido ciclos selváticos en primates no humanos y ciclos humanos endémicos urbanos. Los viajes y el comercio facilitaron las importaciones, probablemente a través de hospederos humanos virémicos y mosquitos infectados. En los países de América en particular, una campaña para erradicar a *A. aegypti*, que también fue el principal vector de la fiebre amarilla, fracasó a mediados de la década de 1970, y tanto *A. aegypti* como el virus del dengue, sobre todo DENV2 rápidamente volvieron a invadir su hábitat previo; por consiguiente, el dengue resurgió como una enfermedad arbovírica importante que se extendió desde el sur de Estados Unidos en el Norte, hasta el Norte de Argentina en el Sur. Brotes epidémicos recientes han ocurrido en la frontera de Estados Unidos-México y en el estado de Sao Paulo en Brasil, donde están circulando en forma simultánea DENV1, DENV2 y DENV4.

El surgimiento y la propagación del dengue se han vinculado íntimamente a la actividad humana. En particular, la globalización, con el traslado de personas y mosquitos virémicos a través de la transportación moderna de pasajeros y bienes, ha sido decisiva para el éxito del dengue. Una adaptación particular también ha facilitado su propagación urbana: *Aedes* tiene la capacidad para reproducirse en agua estancada cercana a la habitación de seres humanos, como cisternas, estanques ornamentales, charcos y agua atrapada en cámaras abandonadas. Esta capacidad de *Aedes* ha permitido que el dengue sea uno de los dos arbovirus conocidos (el otro es Zika) que están adaptados a un entorno urbano y que se puede reproducir por completo en un ciclo mosquito a humano. En conjunto, estos factores han dado lugar a la transmisión generalizada del dengue en una franja que se extiende a través de los trópicos en todo el mundo.

VIRUS DE ÉBOLA Y MARBURG

El virus del Ébola es un filovirus que muy probablemente existe en un ciclo selvático en murciélagos en África central y occidental. Se conocen cuatro cepas que producen la enfermedad en el ser humano. El primer brote epidémico fue descrito en Zaire en 1976. Desde entonces, se han comunicado 29 brotes epidémicos en toda África tropical que fluctúan de magnitud desde diez casos hasta diez mil casos en el brote epidémico de África Occidental de 2013 a 2016.

El ciclo de vida del virus del Ébola en el entorno silvestre no se ha dilucidado del todo. Hay evidencias de transmisión persistente en los murciélagos de la fruta, con esporádicas infecciones por contagio en primates no humanos. Se ha especulado que los seres humanos se infectan por el contacto con murciélagos o primates no humanos infectados, pero, una vez que ha ocurrido el caso índice, prácticamente toda la transmisión es por contacto humano a humano con sangre y otros líquidos corporales. Preparar los cadáveres para sepultarlos ha sido un medio muy eficiente de transmisión. Además, los médicos que no utilizan un equipo protector personal adecuado mientras atienden a pacientes con Ébola son muy vulnerables a adquirir la infección. En la epidemia de África occidental, hubo solamente una introducción zoonótica simple y toda la transmisión subsiguiente fue de un ser humano a otro.

La principal causa de los brotes de Ébola antes del brote epidémico africano occidental fue la migración de seres humanos hacia zonas selváticas, con transmisión enzoótica e infección accidental. En África occidental, solo se había reconocido un solo caso en Costa de Marfil antes del brote epidémico de 2013-2016 en la República de Guinea, Liberia y Sierra Leona. Se ha especulado que el cultivo del aceite de palma atrajo a los murciélagos de la fruta, que se alimentaron del fruto de la palma; si así fue, la modificación ambiental desde la selva tropical densa hasta las plantaciones de aceite de palma puede haber sido una causa contribuyente. Otros datos indican que el paciente índice —un niño de 2 años de edad— se expuso a murciélagos de cola libre insectívora (*Mops condylurus*). Cualquiera que haya sido el suceso inicial, la amplificación explosiva que ocurrió en esos países y en los siete países hacia los cuales se exportaron casos se debió a una infraestructura médica y de salud pública inadecuada. De hecho, cuando el virus del Ébola se importó a países con sistemas de salud pública más funcionales, como Nigeria, la transmisión se extinguió al cabo de tres generaciones.

Otros brotes epidémicos de filovirus han implicado el transporte de primates infectados para investigación médica. El brote de virus de Marburg original, que ocurrió en Marburg y Frankfurt, Alemania occidental y Belgrado, Yugoslavia en 1967, probablemente fue causado por la importación de simios vervet africanos (*Cercopithecus aethiops*) de Uganda para investigación médica. Este brote epidémico dio a lugar a 31 casos humanos y 7 decesos. Además, un brote epidémico entre 5 macacos comedores de cangrejo (*Macaca fascicularis*) importados de las Filipinas e infectados por el virus de Ébola Reston —una cepa no patógena para los seres humanos— condujo a un evento en el norte de Virginia en 1989, dando lugar finalmente a la reducción de más de 500 primates. Sin embargo, este brote no tuvo casos humanos asociados, aunque la investigación epidemiológica identificó un puñado de manipuladores de primates asintomáticos que fueron seropositivos para el virus del Ébola Reston. Desde 1989, se han reconocido cuatro brotes epidémicos adicionales en simios *Cynomolgus* importados de las Filipinas, Estados Unidos e Italia.

Ahora se ha identificado un nuevo reservorio de la infección por el virus del Ébola: el semen de pacientes que han sobrevivido a la infección de Ébola. La presentación de varios grupos pequeños de casos de transmisión sexual que surgieron hasta los 284 días, después del inicio de los síntomas indicó el estado de portador prolongado del virus del Ébola en los testículos. Además, el virus puede permanecer viable a largo plazo en el humor vítreo.

En consecuencia, Ébola representa un fenómeno secundario para seres humanos y primates no humanos por su interacción con determinadas especies de murciélagos infectados e infecciosos. El contacto con los murciélagos en sí o con un primate no humano infectado conduce a la infección de un paciente índice, lo que origina a su vez la transmisión persistente de humanos a humanos. Varios factores claramente contribuyen a la transmisión continuada. En primer lugar, los sistemas médicos y de salud pública son débiles en países gravemente afectados. A medida que crece la experiencia del Ébola y mejora la capacidad para la vigilancia y la respuesta, es posible que desciendan los números de casos secundarios; por ejemplo, en cinco brotes epidémicos en Uganda, que se prolongaron desde el 2000 hasta el 2012, los números de casos secundarios y la propagación geográfica de los brotes epidémicos disminuyó con cada nueva introducción. En segundo lugar, los factores conductuales contribuyen, en particular las prácticas funerarias que ponen en contacto íntimo a los dolientes con la sangre y tejidos infecciosos durante la preparación de un cadáver para su sepultura. En el tercer lugar, las áreas en las cuales ocurren las ondas iniciales de transmisión suelen ser remotas; en consecuencia, se puede retrasar el reconocimiento del brote epidémico y, en el caso del brote de África occidental, poblaciones muy móviles pueden viajar a ciudades más grandes para buscar cuidado.

VIRUS DEL ZIKA

El virus del Zika es un flavivirus transmitido por los mosquitos *Aedes* y que originalmente se describió como una infección de primates no humanos en Uganda en 1947. Los primeros casos humanos fueron notificados en Uganda en 1962 y 1963. Se consideró que el Zika era una enfermedad que ocasionaba un exantema leve y fiebre en seres humanos en África tropical y el sur de Asia. La similitud clínica y serológica de la infección por Zika con la infección por el virus del dengue puede haber conducido a que se pasaran por alto brotes epidémicos. Desde el 2007, un linaje asiático de virus de Zika se ha diseminado desde el Pacífico occidental (al principio, isla Yap) a través de la Polinesia y hacia la Isla de oriente, Chile, donde se documentó en 2014. Desde la Polinesia, también se propagó a Brasil, muy probablemente a través de viajeros virémicos que asistieron a los campeonatos mundiales de Va'a (carreras de canoas polinesias) en Río de Janeiro a finales del verano de 2014. Desde allí, el virus de Zika se ha propagado por todo el hemisferio, siguiendo la gama de hospederos de *A. aegypti*. Ahora se ha informado en 48 países de América la transmisión autóctona de infecciones por el virus de Zika.

En África tropical y en Asia, el virus de Zika muy probablemente es transmitido en un ciclo selvático de primate no humano-mosquito. Es posible que otros animales intervengan también en el ciclo de vida del Zika.

Una serie de especies de *Aedes* son vectores competentes aunque *A. aegypti* puede ser la fuente de la mayor parte de las infecciones en todo el mundo.

A medida que se difundió el virus de Zika a través de Latinoamérica y el Caribe, apareció una epidemia paralela de microcefalia fetal; esta epidemia se asoció temporal y geográficamente a la propagación del virus de Zika. Tan sólo en Brasil en 2015 y 2016 se notificaron más de 1.6 millones de casos de infección por el virus de Zika, entre ellos 41 473 casos en mujeres embarazadas y 1 950 casos de microcefalia relacionada con Zika. Datos de un registro extenso de embarazos expuestos a Zika en los territorios de Estados Unidos muestran que el riesgo general de microcefalia consecutiva a infección por virus de Zika confirmada es de aproximadamente 5%, fluctuando desde 8% para la infección en el primer trimestre hasta 4% para la infección en el tercer trimestre. Otras complicaciones fetales son óbito fetal, defectos del tubo neural, anomalías oculares y sordera sensorioneural. Las complicaciones en adultos se presentan en casi uno de cada 1 000 casos y consisten en síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, leucopenia y púrpura trombocitopénica. Además, ahora se reconoce que el virus del Zika puede transmitirse sexualmente y a través de la transfusión sanguínea.

Por consiguiente, la introducción de Zika en los países de América representa la invasión viral de un nuevo ecosistema ya ampliamente poblado por un mosquito hospedero muy competente con un hábitat urbano establecido y una población humana sin experiencia inmunitaria. La invasión por el virus de Zika de muchas maneras es similar a la invasión original por el dengue en los países de América en la década de 1950 y a la introducción de WNV en Norteamérica en 1999. Tanto la importación original del virus de Zika como su establecimiento de nuevos focos en regiones de América (Florida y el Caribe) fueron consecuencias de los viajes modernos. La propagación de Zika también se ha vinculado a variaciones climáticas, deforestación y pobreza urbana.

CONTROL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

Los seres humanos continuarán experimentando brotes epidémicos de enfermedades emergentes y reemergentes. Las enfermedades emergentes muy probablemente provienen de dos fuentes. La primera consiste en organismos que han adquirido nuevos materiales genéticos de otras cepas de la misma especie o de diferentes especies. Un ejemplo de éstos es el virus A de la gripe, en el cual las cepas pueden adquirir nuevo material genético a través de un proceso llamado *recombinación*. Si el nuevo gen es un gen de hemaglutinina, el virus recombinado resultante tendrá una nueva hemaglutinina de superficie que no es reconocida inmunitariamente por la mayoría de las poblaciones humanas. Un caso interesante es el virus de la gripe AH1N1, que surgió en el 2009 por la combinación del virus de la gripe porcina H1N1 con el virus de la gripe estacional humana H3N2, el virus de la gripe aviar norteamericana y los virus de la gripe porcina de origen aviar euroasiática. Pese a una pandemia mundial, las personas nacidas antes de 1950 eran relativamente respetadas porque tuvieron exposición previa a una cepa de H1N1 suficientemente similar para proporcionarles inmunidad cruzada. Otro ejemplo de esto es *E. coli* 0157:H57 que adquirió un gen de virulencia de *Shigella*, probablemente como resultado del intercambio genético horizontal. El microorganismo resultante y varios otros serotipos de *E. coli* que han adquirido el gen son la causa principal del síndrome hemolítico-urémico a nivel mundial. La segunda fuente del surgimiento consiste en microorganismos existentes que entran en nuevos nichos ecológicos y que se propagan ampliamente, por lo general a través de insectos vectores, seres humanos sin exposición inmunitaria, como ocurrió con el virus del Zika. Una variación de este tema es el ser humano que entra en nuevos ecosistemas y resulta infectado por microorganismos a los cuales no tiene inmunidad. El potencial epidémico de un microorganismo estará determinado por el hecho de si en gran parte es incapaz de dejar al hospedero humano para continuar hacia delante a través de la transmisión humano a humano (p. ej., *Coccidioides*) o puede transmitirse de manera eficiente desde el ser humano al ser humano (p. ej., VIH y virus del Ébola).

En su plan estratégico de 1994 para abordar las amenazas emergentes de enfermedades infecciosas, los CDC enumeraron cuatro metas: 1) detectar, investigar rápidamente y monitorizar microorganismos patógenos emergentes, las enfermedades que producen y los factores que influyen en su surgimiento; 2) integrar la ciencia y el laboratorio para optimizar la práctica de la salud pública; 3) mejorar la comunicación de la información de salud pública sobre las enfermedades emergentes y garantizar la implementación inmediata de las estrategias de prevención, y 4) fortalecer las infraestructuras de salud pública locales, estatales y federales a fin de apoyar la vigilancia e implementar los programas de prevención y control. Gran parte de este plan se ha implementado. El concepto de "enfermedades infecciosas emergentes" se ha aceptado ampliamente, y los métodos biológicos moleculares han mejorado al grado en que, por ejemplo, el coronavirus del SARS se secuenció por completo en cuestión de días. Además, cada vez hay un mayor reconocimiento del concepto de "una salud": el nexo entre la salud humana, de ganado, de la vida silvestre y de las plantas y el desarrollo de sistemas de vigilancia para proporcionar advertencias tempranas de infecciones emergentes y reemergentes. Nuevas vacunas y nuevos agentes de control de vectores son importantes armas promisorias en la lucha para contener las enfermedades existentes; las vacunas contra el dengue y el Ébola han demostrado ser eficaces en estudios de fase 3, y se está valorando una nueva técnica de control de vector que implica la infección deliberada de la población *Aedes* con *Wolbachia*, un género bacteriano que inhibe la transmisión de arbovirus por el mosquito hospedero.

La Organización Mundial de la Salud ha desarrollado nuevas regulaciones de salud internacional cuyo propósito, en parte, es facilitar el reconocimiento y la notificación de amenazas de enfermedades infecciosas. Sin embargo, como se puso en evidencia por la epidemia del virus de Ébola en 2013-2016 en África occidental, puede ser necesaria la capacidad adicional y posiblemente nuevas formas de gobernanza de la salud global y respuesta. Lo que está claro es que los seres humanos seguirán experimentando infecciones nuevas y reemergentes y son necesarias respuestas robustas, flexibles y oportunas para controlarlas.

LECTURAS ADICIONALES

Campbell-Lendrum D *et al.*: Climate change and vector-borne diseases: What are the implications for public health research and policy? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 370:20130552, 2015.

Heymann DL *et al.*: Global health security: The wider lessons from the west African Ebola virus disease epidemic. Lancet 385:1884, 2015.

Jones KE *et al.*: Global trends in emerging infectious diseases. Nature 451:990, 2008.

Lederberg J *et al.* (eds): Committee on Emerging Microbial Threats to Health. Emerging infections. Microbial threats to health in the United States. Washington, DC, National Academy Press, 1992.

Morens DM, Fauci AS: Emerging infectious diseases in 2012: 20 years after the Institute of Medicine report. mBio 3:e00494, 2012.

462 Atención primaria y salud global

Tim Evans, Kumanan Rasanathan

En el siglo xx tuvo lugar una brecha sin precedente en la salud a nivel mundial. Los países industrializados o de altos ingresos experimentaron una rápida mejora en sus niveles de vida, nutrición, salud y atención médica. Mientras tanto, en los países de ingresos bajos y medios, con condiciones mucho menos favorables, la salud y la atención médica progresaron mucho más lentamente. La magnitud de la brecha se refleja en los extremos actuales de esperanza de vida al nacer, con Japón en el extremo superior (85 años) y Chad en el extremo inferior (50 años). Esta diferencia de 35 años refleja el desalentador abanico de dificultades que afrontan los países de ingresos bajos y medios en la atención de la salud. Estas naciones se enfrentan no sólo a una compleja mezcla de enfermedades (tanto infecciosas como crónicas) y condiciones que las favorecen, sino también, y más fundamentalmente, a la fragilidad de los cimientos que sustentan la buena salud (alimento suficiente, agua, salubridad y educación) y de los sistemas necesarios para el acceso universal a la atención médica de buena calidad. En las últimas décadas del siglo xx se reconocía cada vez más la necesidad de zanjar esta brecha de salud. La *Declaration of Alma Ata* en 1978 cristalizó una visión de justicia en salud, independiente de ingreso, género sexual, etnicidad o educación, y reclamó "salud para todos en el año 2000" por la vía de la atención primaria de la salud. Aunque se ha hecho un gran progreso desde la declaración, al final de la primera década del

siglo XXI quedaba mucho por hacer para lograr la equidad respecto de la salud en todo el mundo.

En este capítulo se contempla primero la naturaleza de las dificultades que enfrentan los países de ingresos bajos y medios en cuanto a la atención de la salud y que están en el fondo de esta brecha. Luego, se exponen los valores y principios de una estrategia de atención primaria de la salud centrada en los servicios de atención primaria. En seguida, se revisa la experiencia de los países de ingresos bajos y medios y la manera como han hecho frente a los problemas de salud mediante la atención primaria y la estrategia de atención primaria de salud. Por último, en este capítulo se identifica la manera como las dificultades actuales y el contexto mundial formulan una agenda y ofrecen oportunidades para la renovación de la atención primaria de la salud y la atención sanitaria básica.

ATENCIÓN PRIMARIA Y ATENCIÓN SANITARIA BÁSICA

El término *atención primaria de la salud* se ha usado en diversos modos: para describir un nivel de atención o de entorno del sistema de salud, un conjunto de actividades de tratamiento y prevención realizadas por personal específico, un conjunto de atributos de la forma en que se brinda la atención, o una estrategia para organizar los sistemas de salud, que es sinónimo del término *atención sanitaria básica*. En 1996, el Institute of Medicine de Estados Unidos reunió muchos de estos diferentes usos y definió la atención primaria como "los servicios de atención de la salud, integrados y accesibles, ofrecidos por médicos encargados de atender la mayor parte de las necesidades personales de atención de la salud, desarrollando una alianza sostenida con los pacientes y ejerciendo su práctica en el contexto de la familia y la comunidad".[1] En este capítulo se utiliza esta definición de *atención primaria*. La atención primaria desempeña una función esencial para los sistemas de salud: ofrece el primer punto de contacto cuando la gente busca atención médica, trata la mayor parte de los problemas y refiere a los pacientes a otros servicios cuando es necesario. Como se hace cada vez más evidente en países con todos los niveles de ingreso, sin una sólida atención primaria los sistemas de salud no pueden funcionar de manera apropiada ni abordar los retos de salud de las comunidades a las que sirven.

La atención primaria es sólo una parte de la estrategia de la atención sanitaria básica. La Declaración de Alma Ata, formulada en 1978 en la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de la Salud en Alma Ata (ahora Almaty en Kazajistán), identificó muchas características de la atención primaria que son esenciales para lograr la meta de "salud para todos en el año 2000". Sin embargo, también identificó la necesidad de trabajar en diferentes sectores, atender los factores sociales y económicos que determinan la salud, movilizar la participación de las comunidades en los sistemas de salud y asegurar el uso y desarrollo de la tecnología apropiada en función del entorno y el costo. La declaración se extrajo de las experiencias de países de ingresos bajos y medios cuando lucharon por mejorar la salud de sus pueblos después de su independencia. En general, estos países habían construido sistemas de hospitales similares a los de los países de altos ingresos. Este esfuerzo condujo al desarrollo de servicios de alta tecnología en áreas urbanas en tanto dejaban al grueso de la población sin acceso a los servicios de salud, a menos que viajaran grandes distancias a estas instalaciones urbanas. Además, gran parte de la población carecía de acceso a medidas básicas de salud pública. Los esfuerzos de la atención primaria de la salud se orientaron a acercar la atención a la gente, a asegurar que participaran en las decisiones sobre su propia atención de salud y a abordar aspectos fundamentales del entorno físico y social esenciales para la salud, como el agua, la higiene y la educación.

Tras la Declaración de Alma Ata, muchos países reformaron sus sistemas de salud con base en la atención primaria de la salud. En su mayor parte, el progreso exigió el fortalecimiento de los servicios de atención primaria; inesperadamente, sin embargo, mucho de este progreso se vio en los países de altos ingresos, la mayor parte de los cuales construyó sistemas que pusieron a disposición de toda su población la atención primaria a bajos o nulos costos y que prestaban la mayor parte de los servicios en el entorno de la atención primaria. En este esfuerzo, también se identificó la necesidad de reforzar el establecimiento de la medicina familiar como una esfera de especialidad que brindara servicios de atención primaria. Incluso en Estados Unidos (una excepción evidente de esta tendencia) se hizo evidente que la población de los estados con más médicos y servicios de atención primaria era más saludable que la de los que tenían menos recursos de esa índole.

[1] Institute of Medicine. Primary Care: America's Health in a New Era (1996).

También se hicieron progresos en muchos países de ingresos bajos y medios. Sin embargo, no se alcanzó la meta de "salud para todos en el año 2000" por un gran margen. Las razones fueron complejas, pero en parte se debió a que, en general, no se pusieron en práctica todos los aspectos de la estrategia de atención primaria de la salud, en particular lo que se refiere a trabajar en todos los sectores para atender factores sociales y económicos que afectan la salud y proporcionar los suficientes recursos humanos y de otro tipo para hacer posible el acceso a la atención primaria que se obtenía en los países de altos ingresos. Además, a pesar del consenso de Alma Ata en 1978, el compromiso con las medidas de largo alcance propuestas por la declaración quedó rápidamente fracturado en la comunidad sanitaria mundial. La recesión económica enfrió el entusiasmo por la atención primaria de la salud y el ímpetu se desplazó a programas que se centraban en unas cuantas medidas primarias como inmunización, rehidratación oral, lactancia y vigilancia del crecimiento para la sobrevida infantil. El éxito de estas iniciativas contribuyó a que las actividades para el fomento de la salud se alejaran de la estrategia integral de la atención primaria de la salud y se dirigieran a programas que apuntaban a prioridades específicas de salud pública. Esta orientación fue reforzada por la necesidad de atender la epidemia de VIH/sida. Hacia la década de 1990, la atención primaria de la salud había perdido el respaldo de muchos círculos encargados de la elaboración de políticas de salud a nivel mundial, que ahora exhortaban a los países de ingresos bajos y medios a reducir los gastos del sector público en salud y centrarse en el análisis de la rentabilidad a fin de proporcionar un paquete de medidas de atención sanitaria que se pensaba ofrecía los mejores beneficios de salud.

DESAFÍOS DE SALUD EN LOS PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIOS

Los países con ingresos bajos y medios, definidos por un producto interno bruto <12 476 dólares estadounidenses por persona al año, contienen >80% de la población mundial. El promedio de esperanza de vida en estos países queda muy a la zaga del de los países con altos ingresos: mientras el promedio de esperanza de vida para una niña al nacer en los países de altos ingresos es de 76 años, en los de ingresos medios es de 68 y en los de bajos ingresos es de 63. Esta discrepancia ha recibido cada vez más atención en los últimos 40 años. En un inicio, la situación de los países pobres se describía primordialmente en términos de alta fecundidad y altas tasas de mortalidad infantil y materna, con una mayor parte de muertes y enfermedades atribuible a enfermedades infecciosas o tropicales en poblaciones remotas, casi todas rurales. Al crecer las poblaciones adultas (y en especial las de ancianos) y cambiar los estilos de vida por las fuerzas mundiales de urbanización, surgió con rapidez un nuevo conjunto de problemas de salud caracterizados por enfermedades crónicas, sobrepoblación y lesiones de tránsito de vehículos **(fig. 462-1)**. La mayor parte de las muertes por tabaquismo en el mundo ocurren ahora en los países de ingresos bajos y medios, y el riesgo de que un niño muera por lesión en accidente de tránsito en África es más del doble que en Europa. En consecuencia, los países de ingresos bajos y medios en el siglo XXI enfrentan toda una variedad de problemas de salud (infecciosos, crónicos y por lesiones) con incidencias y prevalencias mucho más altas que las que se documentan en los países de altos ingresos y con mucho menos recursos para enfrentar estos grandes retos.

Sin embargo, no se trata simplemente de esperar a que haya crecimiento económico para atender estas dificultades. El análisis de la relación entre riqueza y salud en los diferentes países revela que, para cualquier nivel dado de riqueza, hay una variación sustancial en la esperanza de vida al nacimiento que ha persistido a pesar de todo el progreso mundial en esperanza de vida durante los últimos 30 años **(fig. 462-2)**. El estado de salud en los países de ingresos bajos y medios varía enormemente. Por ejemplo, Cuba y Costa Rica tienen esperanzas de vida y tasas de mortalidad infantil similares a las de los países de altos ingresos, o incluso mejores; por el contrario, países del África subsahariana y del antiguo bloque soviético han experimentado retrocesos significativos en estos marcadores de salud en décadas recientes, en particular en la de 1990.

Como declaró Angus Deaton en la conferencia anual de World Institute for Development Economics Research el 29 de septiembre de 2006, "La gente de los países pobres está enferma no porque sea pobre, sino por otros fracasos en la organización social, como el suministro de servicios médicos, que no se resuelven en forma automática con ingresos más altos". Este análisis coincide con estudios clásicos del conjunto de factores sociales que explican una buena salud en ambientes pobres como los de Cuba y el estado de Kerala en India en la década de 1980. Análisis conducidos en las tres décadas anteriores muestran en realidad que es posible una rápida

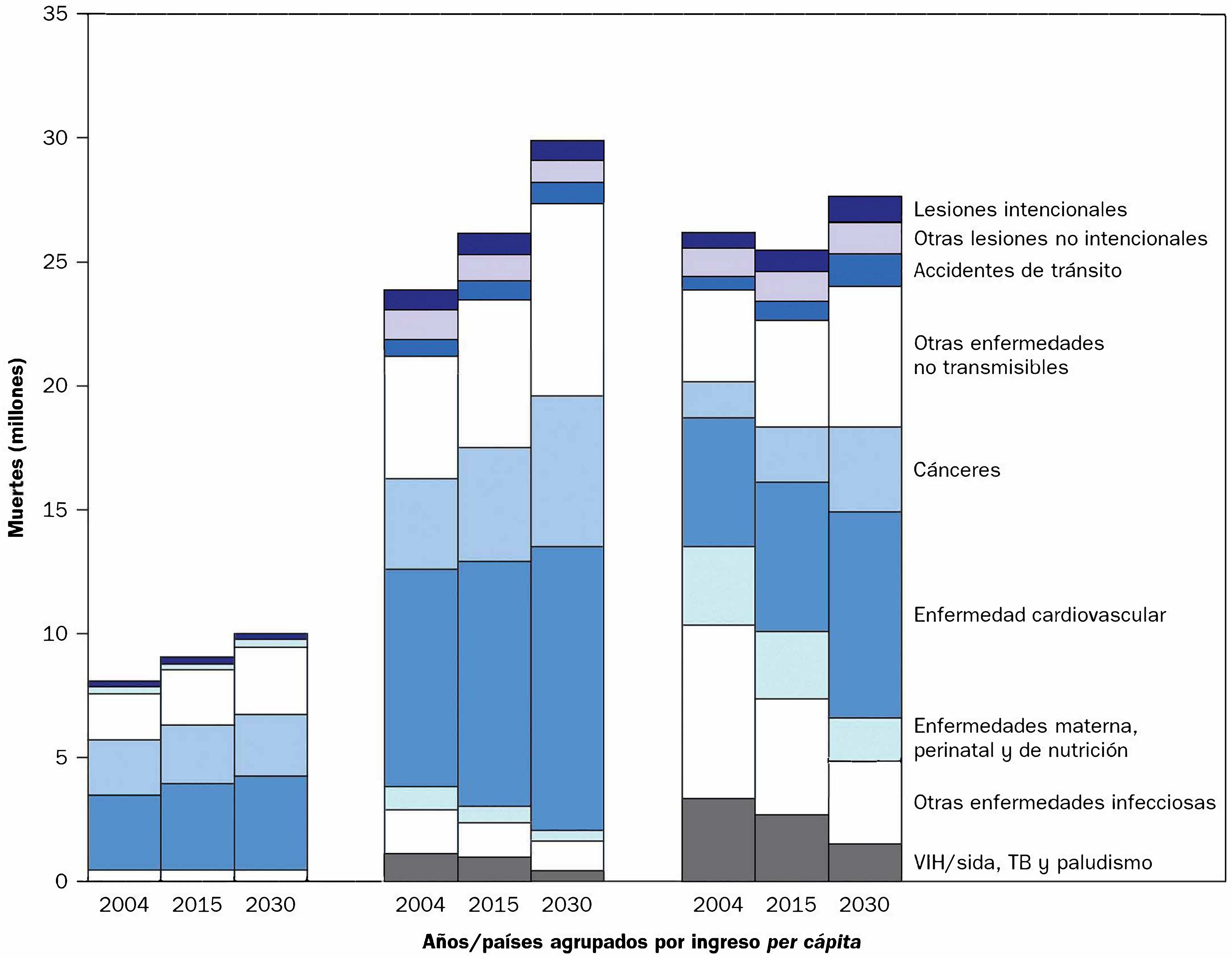


FIGURA 462-1 Proyecciones de carga de enfermedad para 2030 en países con ingreso alto, medio y bajo (*izquierda*, *centro* y *derecha*, respectivamente). TB, tuberculosis. *(Fuente: World Health Organization, The Global Burden of Disease 2004 Update, 2008.)*

mejora en salud en contextos muy diversos. Que algunos países continúen quedándose muy rezagados puede entenderse si se hace una comparación del progreso en diferentes regiones en términos de esperanza de vida sobre este periodo **(fig. 462-3)**.

Así como varían los niveles promedio de salud entre regiones y países, también varían en el interior de los países **(fig. 462-4)**. En realidad, las desigualdades dentro de los países son a menudo mayores que las que existen entre países de altos y de bajos ingresos. Por ejemplo, si los países de ingresos bajos y medios pudieran reducir su tasa de mortalidad total a la de la quinta parte más rica de su población, la mortalidad infantil mundial podría disminuir en un 40%. Las desigualdades en salud son, en su mayor parte, resultado de factores sociales y económicos, como las condiciones de vida cotidianas, el acceso a recursos y la posibilidad de participar en decisiones que afectan la vida. En la mayor parte de los países, el sector salud en realidad tiende a exacerbar las desigualdades en salud (la "ley de atención inversa"); por descuido y discriminación, las comunidades pobres y marginadas tienen menos probabilidades de beneficiarse de los servicios de salud pública que las comunidades más acomodadas. Reformar los sistemas de salud de tal manera que la atención primaria se centre en la gente constituye una gran oportunidad de revertir estas tendencias negativas.

Los servicios de salud no han logrado contribuir a la reducción de estas desigualdades sociales omnipresentes, es decir, no aseguran un acceso universal a intervenciones científicamente validadas y de bajo costo, como pabellones tratados con insecticida para el paludismo, impuestos sobre cigarrillos, quimioterapia corta para tuberculosis, tratamiento antibiótico para neumonía, modificación dietética y medidas secundarias de prevención de hipertensión arterial y altos niveles de colesterol, ni tratamiento de aguas y rehidratación oral para diarrea. A pesar de décadas de "paquetes esenciales" y campañas de salud "básicas", poner en marcha de manera efectiva lo que ya se sabe que funciona parece ser (engañosamente) difícil.

Los análisis recientes se han empezado a centrar en "el cómo" (y no en "el qué") de la prestación de servicios de salud, y exploran por qué el progreso de la salud es lento y torpe a pesar de la abundante disponibilidad de intervenciones comprobadas para atender enfermedades en países de

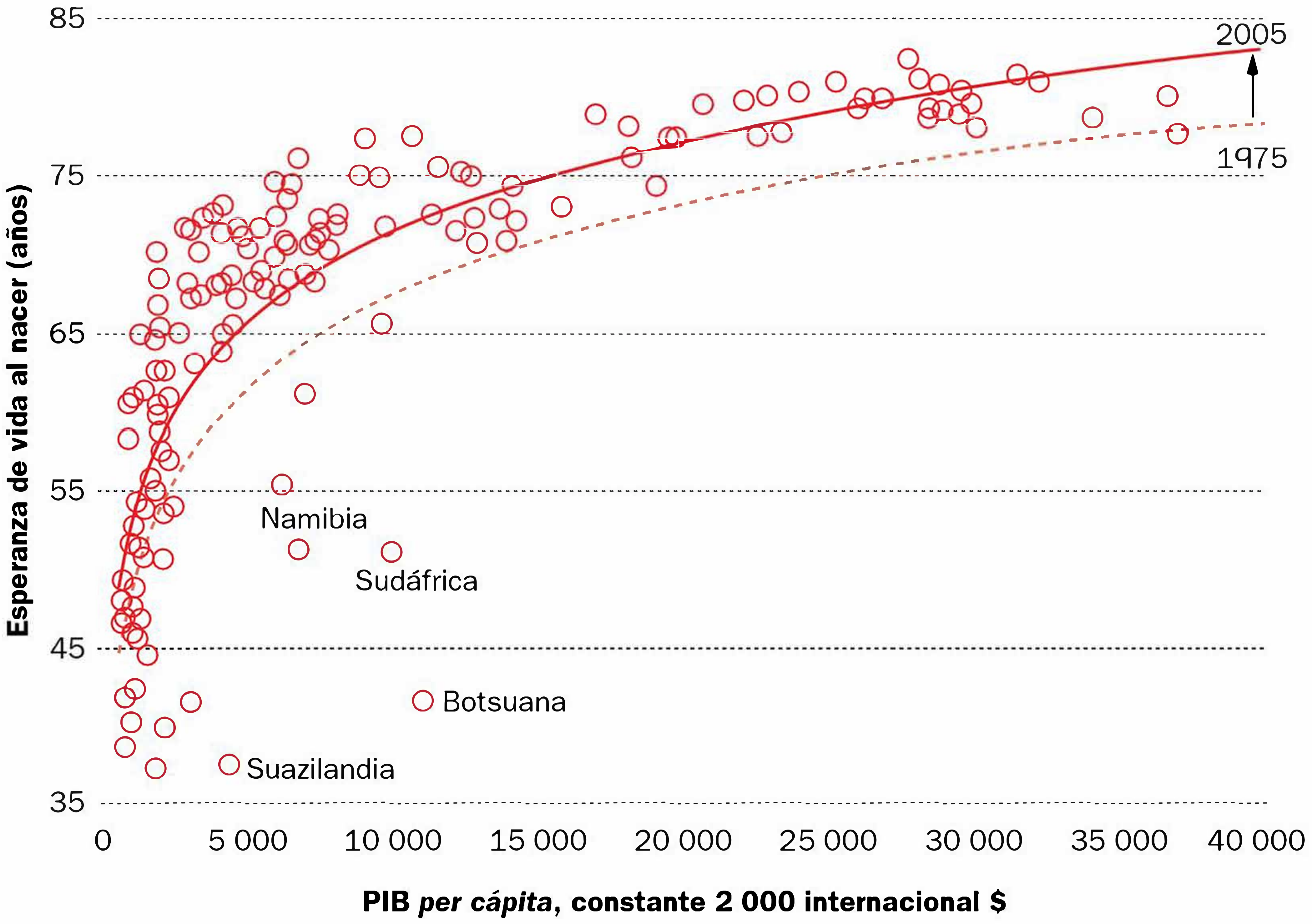


FIGURA 462-2 Producto interno bruto (PIB) *per cápita* y esperanza de vida al nacer en 169 países, 1975 y 2005. Sólo se nombran los países muy alejados de la media. *(Fuente: World Health Organization: Primary Health Care: Now More Than Ever. World Health Report 2008.)*

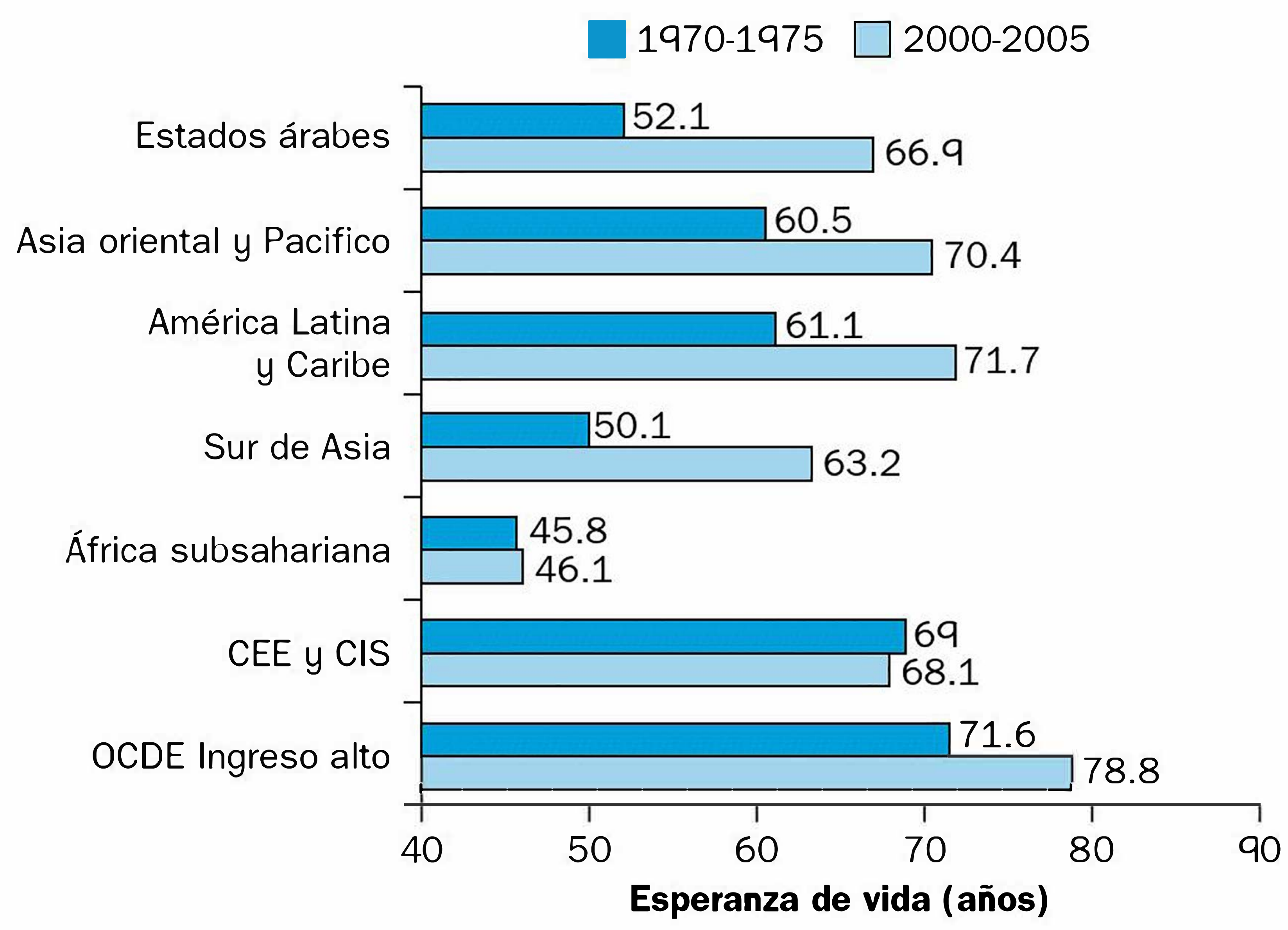


FIGURA 462-3 Tendencias regionales en la esperanza de vida. Europa central y del este (CEE, *Central and Eastern Europe*) y Comunidad de Estados Independientes (CIS, *Commonwealth of Independent States*); OCDE, Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. *(Fuente: World Health Organization: Closing the Gap in a Generation: Health Equity Through Action on the Social Determinants of Health. Commission on Social Determinants of Health Final Report, 2008.)*

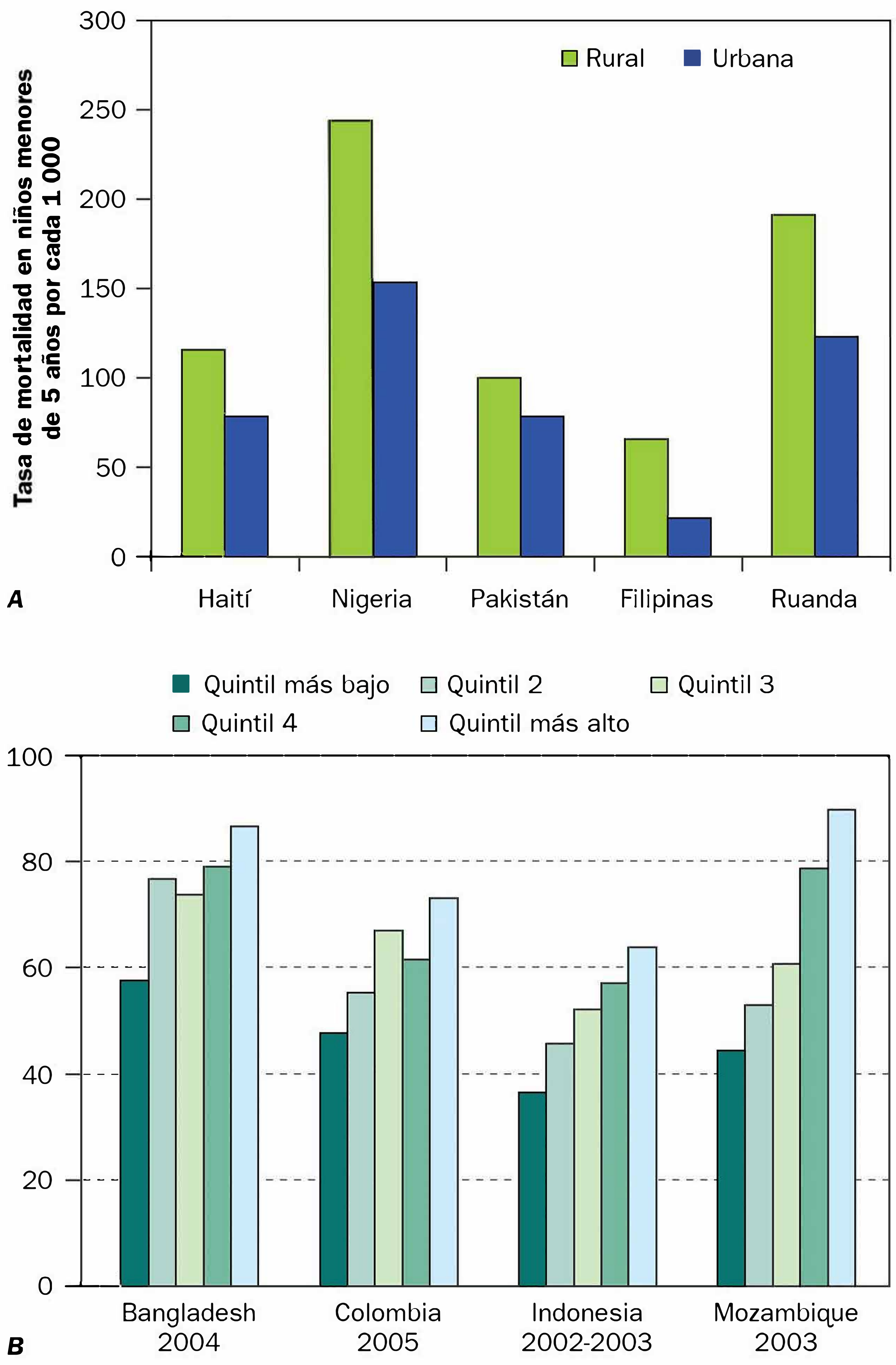


FIGURA 462-4 ***A.*** Mortalidad infantil en menores de 5 años por lugar de residencia en cinco países. *(Fuente: Datos de la World Health Organization.)* ***B.*** Cobertura de vacunación completa básica (%), por grupo de ingreso. *(Fuente: Primary Health Care: Now More Than Ever. World Health Report 2008.)*

ingresos bajos y medios. Se han identificado tres categorías generales de razones: 1) deficiencias en el desempeño de los sistemas de salud; 2) estratificación de las condiciones sociales, y 3) sesgos en la ciencia.

DEFICIENCIAS EN EL DESEMPEÑO DE LOS SISTEMAS DE SALUD

Hay problemas específicos de salud que con frecuencia exigen el desarrollo de intervenciones específicas (p. ej., en la tuberculosis se necesita quimioterapia corta). Sin embargo, a menudo las diversas intervenciones se facilitan gracias a una serie compartida de recursos o funciones: dinero o financiamiento, trabajadores de salud capacitados e instalaciones con suministros confiables y adaptadas para propósitos múltiples. Por desgracia, los sistemas de salud de casi todos los países de ingresos bajos y medios es actualmente disfuncional en su mayor parte.

En la gran mayoría de países de ingresos bajos y medios el nivel de financiamiento público para salud es lamentablemente insuficiente: en tanto los países de altos ingresos gastan cerca del 7% del producto interno bruto en salud, los países de ingresos medios gastan <4% y los de bajo ingreso <3%. El financiamiento externo para la salud por medio de varios canales de donación ha crecido en forma significativa en la primera década del siglo xxi, pero ha crecido más lentamente en la segunda década hasta su nivel actual de 37 000 millones de dólares. Si bien estos fondos son importantes, representan <2% del gasto total en salud de los países de ingresos bajos y medios y, por consiguiente, no constituyen una solución suficiente ni de largo plazo para el subfinanciamiento crónico. En África, 70% de los gastos en salud proviene de fuentes domésticas. La forma predominante de financiar la atención de la salud (cobrar a los pacientes en el lugar donde reciben el servicio) es la menos eficiente y la más inequitativa, y orilla a millones de hogares hacia la pobreza cada año.

Los trabajadores de la salud, que representan otro recurso fundamental, a menudo no reciben capacitación ni apoyo suficientes en su trabajo. Estimaciones recientes señalan un déficit >7 millones de trabajadores de la salud, lo que constituye una crisis que se torna todavía mayor por los trabajadores de este sector que migran de los países de ingresos bajos y medios a los de altos ingresos. El África subsahariana soporta el 24% de la carga mundial de enfermedades, pero tiene sólo el 3% del personal de salud **(fig. 462-5)**. La Organización Internacional para la Migración estimó en 2006 que había más médicos etíopes laborando en Chicago que en la misma Etiopía.

Diagnósticos y fármacos esenciales a menudo no llegan a los pacientes que los necesitan debido a deficiencias en las cadenas de suministro. También, en las instalaciones no se logra brindar una atención segura: hay nueva evidencia que sugiere tasas de sucesos adversos en pacientes hospitalizados mucho más altas en los países de ingresos bajos y medios que en los de altos ingresos. La poca capacidad del gobierno para elaborar proyectos, regular, vigilar y evaluar se asocia a la comercialización desenfrenada y no ordenada de los servicios de salud y la fragmentación caótica de estos servicios al tiempo que los donantes "impulsan" sus respectivos programas prioritarios. Con cimientos tan frágiles, no es sorprendente que las intervenciones de bajo costo, accesibles y validadas no estén llegando a quienes las necesitan.

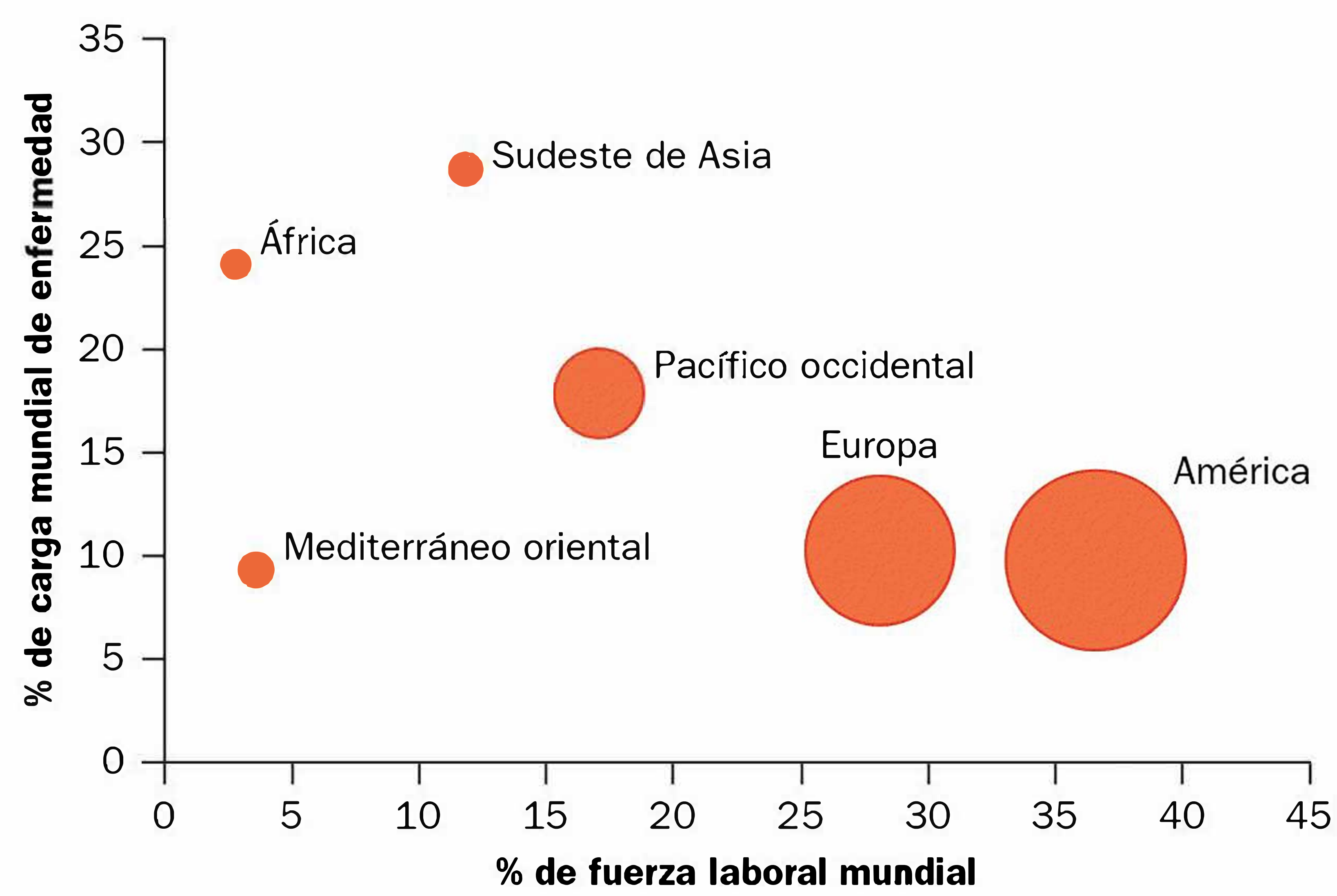


FIGURA 462-5 Carga mundial de enfermedad y personal de salud. *(Fuente: World Health Organization: Working Together for Health, 2006.)*

ESTRATIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES SOCIALES

Los sistemas de atención de la salud no existen en el vacío, sino que forman parte de un complejo de fuerzas económicas y sociales que a menudo estratifican de manera injusta las oportunidades de salud. Lo más preocupante son las fuerzas omnipresentes de desigualdad social que sirven para marginar poblaciones con necesidades de salud desproporcionadamente grandes (p. ej., los pobres en las grandes ciudades; madres analfabetas). ¿Por qué se esperaría que un morador de una barriada pobre, sin ingresos, pudiese costear la tarifa del autobús necesario para viajar a una clínica y conocer los resultados de una prueba de esputo para tuberculosis? ¿Cómo puede una madre que vive en un poblado rural remoto y cuida a un hijo con convulsiones febriles encontrar los medios para que su hijo reciba la atención apropiada? Entre las miles de fuerzas contra las que se lucha en los esfuerzos por otorgar atención de salud más equitativa se encuentran los sistemas de seguridad social endebles o inexistentes, condiciones laborales peligrosas, comunidades aisladas con poca o ninguna infraestructura y discriminación sistemática en contra de minorías.

SESGOS EN LA CIENCIA

Si bien la ciencia ha brindado enormes avances en salud en los países de altos ingresos, con alguna derrama hacia los de ingresos bajos y medios, muchos problemas importantes de salud continúan afectando principalmente a los de ingresos bajos y medios cuyas inversiones en investigación y desarrollo son deplorablemente insuficientes. En la última década se han realizado cada vez más esfuerzos por corregir estos desequilibrios con inversión en investigación y desarrollo de nuevos fármacos, vacunas y diagnósticos que atiendan de manera efectiva las necesidades específicas de salud de las poblaciones de los países de ingresos bajos y medios. Por ejemplo, el proyecto *Medicines for Malaria Venture* ha reabierto un camino antes "abandonado" para nuevos antipalúdicos. Este es sólo uno de muchos esfuerzos similares, pero hay mucho por hacer.

Como se señaló antes, en los países de ingresos bajos y medios, el principal impedimento para tener una mejor salud guarda menos relación con la disponibilidad de tecnologías para la salud y más con su distribución efectiva. Por debajo de estos problemas de sistemas y sociales para lograr una mayor equidad en salud hay un gran sesgo en cuanto a lo que constituye una "ciencia" legítima para mejorar la equidad en salud. La mayor parte del financiamiento para investigación en salud se canaliza hacia el desarrollo de nuevas tecnologías (fármacos, vacunas y diagnósticos; por lo contrario, prácticamente no se destinan recursos a investigar la manera de lograr que los sistemas de atención de la salud puedan ser más confiables y de vencer las condiciones sociales adversas). La complejidad de los sistemas y el contexto social es tal que este tema del suministro de la atención exige una enorme inversión, no sólo en términos de dinero, sino también de rigor científico que lleve al desarrollo de nuevos métodos y medidas de investigación y a la obtención de mayor legitimidad en la comunidad científica establecida.

Esta problemática que comparten por igual los países de ingresos bajos y medios explica en parte el resurgimiento del interés en la estrategia de atención primaria de la salud que ahora se consagra como uno de los objetivos del Objetivo de Desarrollo Sustentable adoptado en la Agenda 2030 por todos los países de las Naciones Unidas en septiembre de 2015. En algunos países (principalmente de ingresos medios), se ha avanzado mucho en la expansión de la cobertura de los sistemas de salud basados en la atención primaria e incluso en el mejoramiento de los indicadores de salud de la población. Más países se están embarcando en la creación de servicios de atención primaria a pesar de los problemas existentes, particularmente en países de bajos ingresos. Aun cuando se reconocen estos problemas, hay muchas razones para confiar en que los países de ingresos bajos y medios puedan acelerar su progreso en la creación de la atención primaria como vehículo clave para alcanzar la cobertura de salud universal.

ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD EN EL SIGLO XXI

En el nuevo milenio ha resurgido el interés en la atención primaria de la salud como un medio de afrontar los retos de salud mundial. Detrás de este interés están muchos de los mismos problemas que condujeron a la Declaración de Alma Ata: desigualdades de salud que crecen de manera rápida entre los países y en el interior de cada país, ascenso en espiral de los costos de la atención de la salud en momentos en que mucha gente carece de atención de calidad, insatisfacción de las comunidades con la atención a la que pueden tener acceso y la imposibilidad de afrontar las nuevas amenazas a la salud, en especial las epidemias de enfermedades no contagiosas. Estos retos exigen una estrategia integral y sistemas de salud fuertes, con atención primaria efectiva. Los organismos mundiales de desarrollo de la salud han reconocido que para conservar lo que se ha ganado en prioridades de salud pública como el VIH/sida se necesitan no sólo sistemas de salud fuertes sino también abarcar factores sociales y económicos relacionados con la incidencia y progresión de enfermedades. Se ha demostrado que los sistemas de salud débiles son un obstáculo muy importante para que las nuevas tecnologías, como el tratamiento antirretroviral, lleguen a todos los que las necesitan. Los cambios en los patrones de las enfermedades han conducido a la necesidad de contar con sistemas de salud que puedan tratar a la gente como individuos, sin importar si se presentan a la institución con la "prioridad" de salud pública (p. ej., VIH/sida o tuberculosis) a la que se destinó dicha institución. Más adelante se revisan con mayor detalle experiencias en países de ingresos bajos y medios. Primero, se consideran las características de la atención primaria de la salud y de la atención primaria como se entienden hoy en día.

REVITALIZACIÓN DE LA ATENCIÓN PRIMARIA DE LA SALUD

En la Asamblea Mundial de la Salud de 2009 [un encuentro anual de todos los países para discutir el trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)], se aprobó una resolución que reafirmaba los principios de la Declaración de Alma Ata y la necesidad de que los sistemas de salud nacionales se basaran en la atención primaria de la salud. Esta resolución no sugería que no hubiese habido cambios en los 30 años transcurridos desde la declaración ni que su prescripción no necesitara reconfigurarse a la luz de las nuevas necesidades de salud pública. El Informe de Salud Mundial de la OMS de 2008 describe por qué es necesaria una estrategia de atención primaria de la salud "ahora más que nunca" para atender las prioridades mundiales de salud, especialmente en términos de las desigualdades y de los nuevos retos de salud. Subraya cuatro áreas amplias en las que es indispensable una reforma **(fig. 462-6)**. Una de estas áreas, la necesidad de reorganizar la atención de salud de modo que ponga a la cabeza las necesidades de la gente, se relaciona esencialmente con la necesidad de contar con una atención primaria fuerte en los sistemas de salud y lo que esta necesidad conlleva. Las otras tres áreas también se relacionan con la atención primaria. Las cuatro áreas exigen acciones para mover a los sistemas de salud en una dirección que reduzca las desigualdades y aumente la satisfacción de aquellos a quienes sirven. Las recomendaciones del Informe de Salud Mundial presentan una visión de la atención primaria de la salud que está basada en los principios de Alma Ata, pero que difiere de muchos intentos para impulsar la atención primaria de la salud en las décadas de 1970 y 1980.

Reformas de cobertura universal para mejorar la equidad en salud A pesar del progreso de muchos países, la mayoría de la gente en el mundo puede recibir servicios de salud sólo si puede pagar en el sitio don-

FIGURA 462-6 Las cuatro reformas de la renovación de la atención primaria de salud. *(Fuente: World Health Organization: Primary Health Care: Now More Than Ever. World Health Report 2008.)*

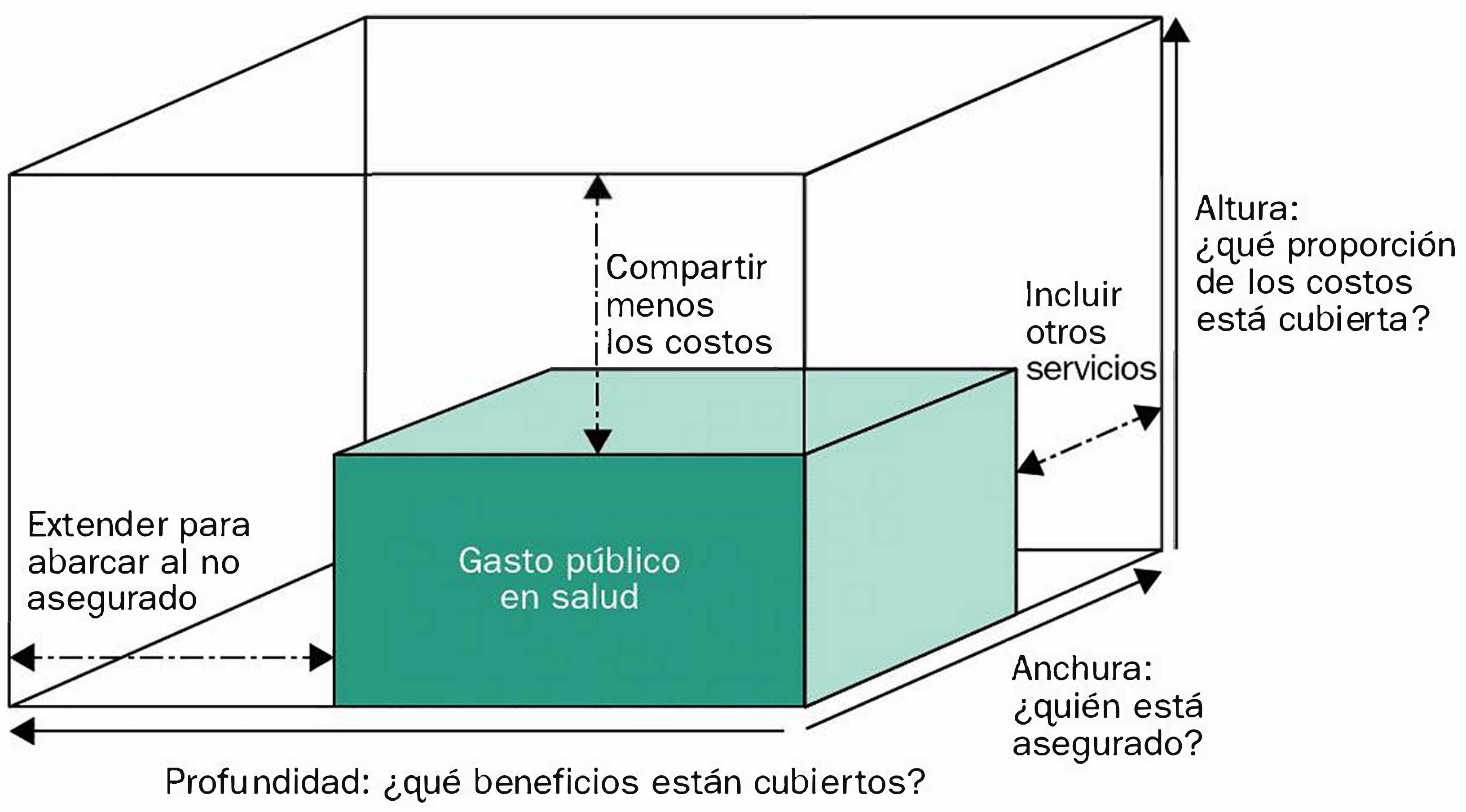


FIGURA 462-7 Tres maneras de avanzar hacia la cobertura universal.

de los recibe. Las desigualdades en la salud son causadas no sólo por no tener acceso a los servicios de salud necesarios, sino también por el impacto del gasto en salud. Más de 100 millones de personas son empujadas cada año a la pobreza por los costos de la atención de la salud, y muchos más no tienen acceso a servicio alguno. Por tanto, está surgiendo como una prioridad importante en los países con ingresos bajos y medios avanzar hacia los sistemas de financiamiento con prepago para la cobertura universal, que asegura el acceso a un paquete integral de servicios según las necesidades sin ocasionar la ruina económica. El incremento en la cobertura de los servicios de salud puede considerarse en términos de tres ejes: la proporción de la población cubierta, la variedad de servicios cubiertos y el porcentaje de los costos pagados **(fig. 462-7)**. Para avanzar hacia la cobertura universal es necesario asegurar la disponibilidad de los servicios de salud para todos, eliminar las barreras de acceso y organizar mecanismos de financiamiento combinado, como la aplicación de impuestos o el seguro, a fin de que el usuario no tenga que pagar en el sitio donde recibe el servicio. También se necesitan otras medidas además del financiamiento, incluyendo la expansión de los servicios de salud a las áreas en las que el servicio es deficiente, el mejoramiento de la calidad de los servicios que se proporcionan a las comunidades marginadas y el aumento de la cobertura de otros servicios sociales que afectan en forma significativa la salud (p. ej., educación).

Reformas en la prestación de servicios para lograr que los sistemas de salud se centren en las personas Los sistemas de salud suelen organizarse en torno a las necesidades de la gente que ofrece los servicios de salud, como los médicos y los encargados de formular las políticas. El resultado es la centralización de los servicios o la integración de programas verticales que se dirigen a una sola enfermedad. Los principios de la atención primaria de la salud, incluido el desarrollo de atención primaria, reorientan la atención hacia las necesidades de la gente. Esta estrategia "centrada en la gente" busca ofrecer una atención de salud que sea más efectiva y apropiada.

El aumento de enfermedades no contagiosas en países de ingresos bajos y medios ofrece un estímulo adicional para llevar a cabo las reformas urgentes en el suministro de servicios y mejorar la atención de enfermedades crónicas. Como se señaló antes, una gran cantidad de gente no logra recibir las intervenciones relativamente baratas que han reducido la incidencia de estos padecimientos en países de altos ingresos. Para ofrecer estas intervenciones se necesitan sistemas de salud que puedan hacer frente a problemas múltiples y manejar a la gente durante un periodo largo en sus propias comunidades, pero muchos países de ingresos bajos y medios sólo hasta ahora están empezando a adaptar y construir servicios de atención primaria que pueden atender enfermedades no contagiosas y contagiosas que requieren atención constante. Incluso algunos países (p. ej., Irán) que han tenido éxito significativo en la reducción de enfermedades contagiosas y el mejoramiento de la sobrevida infantil han sido lentos para adaptar sus sistemas de salud a las aceleradas epidemias de enfermedades no contagiosas.

La atención centrada en la gente exige una respuesta segura, amplia e integral a las necesidades de los que acuden a los sistemas de salud, con tratamiento en el primer punto de contacto o su referencia a los servicios apropiados. Como no hay una frontera bien definida que separe las necesidades de promoción de salud, las de intervenciones curativas y las de servicios de rehabilitación en las diferentes enfermedades, los servicios de atención primaria deben atender todos los problemas que se presentan. Satisfacer las necesidades de la gente conlleva también una mejor comunicación entre pacientes y sus médicos, quienes deben tomarse el tiempo para entender el impacto del contexto social de los enfermos en su propia problemática. Para entenderlo mejor es necesario mejorar la continuidad de la atención, de modo que la responsabilidad trascienda el escaso tiempo que la gente pasa en las instalaciones de atención de la salud. La atención primaria desempeña una función vital en la manera como la gente pasa por el sistema de salud; cuando se refiere a la gente a otro lugar para cualquier servicio, quienes otorgan la atención primaria deben supervisar las consultas resultantes y realizar el seguimiento. Muy a menudo, la gente no recibe el beneficio de las intervenciones complejas que se practican en los hospitales porque pierden contacto con el sistema de atención de la salud una vez que es dada de alta. Para lograr que la atención sea completa y tenga continuidad hay que asegurarse de que la gente tenga una relación personal constante con un equipo de atención.

Reformas en políticas públicas para promover y proteger la salud de las comunidades Las políticas públicas de sectores distintos a los de la atención de la salud son esenciales para reducir desigualdades en salud y para realizar progresos hacia los objetivos de salud pública mundial. El informe final de 2008 de la *Commission on Social Determinants of Health* de la OMS brinda una revisión exhaustiva de las políticas intersectoriales necesarias para atacar las desigualdades de salud en los niveles local, nacional y mundial. Para avanzar contra problemas importantes como VIH/sida, tuberculosis, pandemias emergentes, enfermedad cardiovascular, cánceres y lesiones, es indispensable una colaboración efectiva con sectores como transporte, vivienda, trabajo, agricultura, planeación urbana, comercio y energía. Si bien el control del tabaco ofrece un ejemplo notable de lo que es posible si diferentes sectores trabajan de manera conjunta para alcanzar metas de salud, la falta de aplicación de muchas medidas de control del tabaco basadas en evidencia en la mayoría de los países, ilustra con igual claridad tanto las dificultades que se encuentran en tal trabajo intersectorial como el potencial impensado de las políticas públicas para mejorar la salud. A nivel local, los servicios de atención primaria pueden ayudar a que se establezcan políticas públicas de promoción de la salud en otros sectores.

Reformas de liderazgo para hacer más sensibles a las autoridades de salud La Declaración de Alma Ata destacó la importancia de la participación de la gente en su propia atención de salud. De hecho, la participación es importante a todos los niveles de toma de decisiones. Los problemas de salud contemporáneos exigen nuevos modelos de liderazgo que reconozcan la importancia del gobierno en la reducción de desigualdades en salud, pero que reconozcan también los muchos tipos de organizaciones que proporcionan servicios de salud. Se necesita que los gobiernos guíen y negocien entre estos diferentes grupos, incluidas organizaciones no gubernamentales (ONG) y sector privado, y provean regulación estricta cuando sea necesario. Esta difícil tarea exige una reinversión enorme en liderazgo y capacidad de gobierno, en especial si se quiere que los diferentes sectores actúen de manera eficaz. Además, los grupos de condiciones económicas y sociales muy bajas y otros actores están cada vez más a la expectativa de que sus opiniones y necesidades de salud se incluyan en el proceso de toma de decisiones. El complejo panorama para el liderazgo nacional se repite de muchas maneras en el nivel internacional o global. El carácter transnacional de la salud y la interdependencia creciente de los países con respecto a las enfermedades epidémicas, el cambio climático, la seguridad, la migración y la agricultura hacen prioritario el desarrollo de una administración de salud global más efectiva.

EXPERIENCIAS CON ATENCIÓN PRIMARIA EN PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIOS

Los aspectos de la estrategia de atención primaria de la salud que se describieron antes, con énfasis en los servicios de atención primaria, se han llevado a cabo en grados variables en muchos países de ingresos bajos y medios durante los últimos 50 años. Como se señaló antes, algunas de estas experiencias inspiraron y dieron información para la Declaración de Alma Ata, que por sí misma condujo a muchos más países a intentar aplicar la atención primaria de la salud. Esta sección describe las experiencias de una selección de países de ingresos bajos y medios en la mejora de los servicios de atención primaria que han favorecido la salud de sus poblaciones.

Antes de Alma Ata, pocos países habían intentado desarrollar servicios de atención primaria de la salud a nivel nacional. Más bien, la mayor parte se centró en expandir los servicios de atención primaria a comunidades específicas (a menudo aldeas rurales), haciendo uso de voluntarios de la comunidad para compensar la falta de atención en instalaciones de salud. Por lo contrario, en el periodo de posguerra de la Segunda Guerra

Mundial, el gobierno de China invirtió en atención primaria a escala nacional y en aproximadamente 20 años logró duplicar la expectativa de vida. La expansión china de los servicios de atención primaria incluyó una inversión enorme en infraestructura para salud pública (p. ej., sistemas de agua y salubridad) que se sumó al innovador empleo de trabajadores de salud de la comunidad. Estos "médicos descalzos" vivían en las aldeas rurales y expandían la atención a ellas. Recibieron un nivel básico de entrenamiento que los capacitó para realizar inmunizaciones, atención materna e intervenciones médicas básicas, incluida la administración de antibióticos. Mediante el trabajo de los médicos descalzos, China llevó cobertura de atención básica de bajo costo a su población entera, la mayor parte de la cual no había tenido antes acceso a estos servicios.

En 1982, la Fundación Rockefeller convocó a una conferencia para revisar las experiencias de China, junto con las de Costa Rica, Sri Lanka y el estado de Kerala en India. En todos estos lugares parecía haberse logrado una buena atención de salud a bajo costo. A pesar de los niveles inferiores de desarrollo económico y gasto en salud, dichos países, junto con Cuba, tenían indicadores de salud que se acercaban (o en algunos casos rebasaban) los de los países desarrollados. El análisis de tales experiencias reveló que todos ellos daban importancia a los servicios de atención primaria, extendían la atención a la población entera, sin cargos o a bajo costo, y combinaban la participación de la comunidad en la toma de decisiones sobre servicios de salud con la coordinación del trabajo en diferentes sectores (en especial educación) a fin de alcanzar metas de salud. Durante las tres décadas que han transcurrido desde la reunión Rockefeller, algunos países han avanzado, mientras que otros han experimentado retrocesos. Experiencias recientes en el desarrollo de servicios de atención primaria muestran que se necesita la misma combinación de características para tener éxito. Por ejemplo, Brasil, un país grande con población dispersa, ha dado mayores zancadas en el aumento de disponibilidad de la atención de salud en los últimos 25 años. En este milenio, el Programa Brasileño de Salud Familiar se ha expandido progresivamente por todo el país y ahora cubre casi todas las áreas. Este programa otorga a las comunidades acceso gratuito a equipos de atención primaria integrados por médicos de atención primaria, trabajadores sanitarios de la comunidad, enfermeras, odontólogos, obstetras y pediatras. Estos equipos tienen como responsabilidad la salud de la gente en un área geográfica específica, no sólo de los que llegan a las clínicas de salud. Además, cada uno de los trabajadores de salud de la comunidad es responsable de una lista nominal de gente dentro del área cubierta por el equipo de atención primaria. Persisten los problemas de acceso a la atención de salud en Brasil, sobre todo en áreas aisladas y favelas. Sin embargo, hay evidencia sólida que indica que el Programa de Salud Familiar ha contribuido ya a avances impresionantes en la salud de la población, en particular en términos de mortalidad infantil e inequidades en salud. De hecho, este programa ya ha tenido un impacto especialmente importante en la reducción de la mortalidad infantil en las áreas menos desarrolladas **(fig. 462-8)**.

Chile también logró avances en sus servicios de atención primaria en la década pasada, buscando mejorar la calidad de atención y la extensión de la cobertura en áreas remotas, sobre todo para poblaciones de niveles socioeconómicos muy bajos. Este esfuerzo se ha concertado con medidas dirigidas a reducir las desigualdades sociales y fomentar el desarrollo, incluyendo beneficios de bienestar social para familias y grupos desfavorecidos, y mayor acceso a instalaciones educativas para la primera infancia. Al igual que en Brasil, estos pasos han mejorado la salud materna e infantil y han reducido las desigualdades en salud. Además de mejorar directamente los servicios de atención primaria, Brasil y Chile han instituido medidas para fortalecer tanto la rendición de cuentas de los servidores de la salud como la participación de las comunidades en la toma de decisiones. En Brasil, las asambleas de salud nacionales y regionales con altos niveles de participación pública son parte integral del proceso de elaboración de políticas de salud. Chile ha instituido un estatuto del paciente que especifica de manera explícita los derechos de los pacientes en términos de la variedad de servicios a los que tienen derecho.

Otro país que ha logrado progresos recientes en la atención primaria de la salud es Bangladesh, antes uno de los países más pobres del mundo y aún relativamente pobre. Desde que logró su independencia de Pakistán en 1971, Bangladesh ha visto un incremento espectacular en la esperanza de vida, y las tasas de mortalidad infantil son ahora más bajas que las de naciones vecinas como India y Pakistán. La expansión del acceso a los servicios de atención primaria de la salud ha sido fundamental en dichos logros. Este progreso ha sido encabezado por una vibrante comunidad de ONG que ha centrado su atención en mejorar las vidas y los ingresos de mujeres pobres y de sus familias mediante programas innovadores e integrados de microcrédito, educación y atención primaria.

Los ejemplos previos, junto con otros de los 30 años anteriores en Tailandia, Malasia, Portugal y Omán, ilustran cómo la aplicación de una estrategia de atención primaria de la salud, con un énfasis mayor en la atención primaria, ha conducido a un mejor acceso a los servicios de atención de la salud, una tendencia que no se ha visto en muchos otros países de ingresos bajos y medios. Esta tendencia, a su vez, ha contribuido a mejoras en la salud de la población y reducción de las desigualdades de su impartición. Sin embargo, así como estas naciones han progresado, otros países han mostrado cómo los avances previos en atención primaria se pueden erosionar fácilmente. En el África subsahariana el menoscabo de los servicios de atención primaria ha contribuido a reversiones catastróficas en los resultados de salud catalizados por la epidemia de VIH/sida. Países como Botsuana y Zimbabue emprendieron estrategias de atención primaria de la salud en la década de 1980, con lo que aumentaron el acceso a la atención y lograron avances impresionantes en salud infantil. Desde entonces, ambos países han sido gravemente afectados por VIH/sida, con reducciones pronunciadas en la esperanza de vida. Sin embargo, Zimbabue también ha sufrido turbulencias políticas, disminución de los servicios de salud y otros servicios sociales, y la fuga del personal de salud, en tanto Botsuana ha conservado una mayor extensión de sus servicios de atención primaria y se las ha arreglado para organizar el acceso generalizado al tratamiento antirretroviral para la gente que vive con VIH/sida. En consecuencia, la situación de salud de Zimbabue se ha tornado más desesperada que la de Botsuana.

China ofrece un ejemplo particularmente notable de cómo los cambios en las políticas de salud relativas a la organización de los sistemas de salud **(fig. 462-9)** pueden tener consecuencias rápidas y de largo alcance en la salud de la población. Cuando la conferencia Rockefeller de 1982 celebraba todavía los logros de China en atención primaria, su sistema de salud se estaba desintegrando. La decisión de abrir la economía a principios de la década de 1980 condujo a la rápida privatización del sector salud y al colapso de la cobertura total de salud. Como resultado, al final de esa década la mayoría de la gente, en especial los segmentos más pobres de la población, pagaban directamente de su bolsillo la atención de salud, y casi ningún chino tenía seguro: una transformación dramática. Los esquemas del "médico descalzo" colapsaron y la población volvió a la atención pagada en hospitales, o simplemente no tuvo ya capacidad para tener acceso a la atención. Este menoscabo del acceso a los servicios de atención primaria en el sistema chino y el aumento resultante del empobrecimiento que ocasionaban las enfermedades contribuyeron al estancamiento del progreso en la salud de China, al mismo tiempo que los ingresos del país crecían a una tasa sin precedentes. Las regresiones en la atención primaria han significado que China encara ahora en forma creciente problemas de atención de la salud similares a los de India, aunque en fecha más reciente el país implementó medidas para restaurar la cobertura universal de salud, con éxito significativo. En ambos países el rápido crecimiento económico se ha vinculado a cambios en el estilo de vida y a epidemias de enfermedades no contagiosas. Los sistemas de atención de la salud de las dos naciones com-

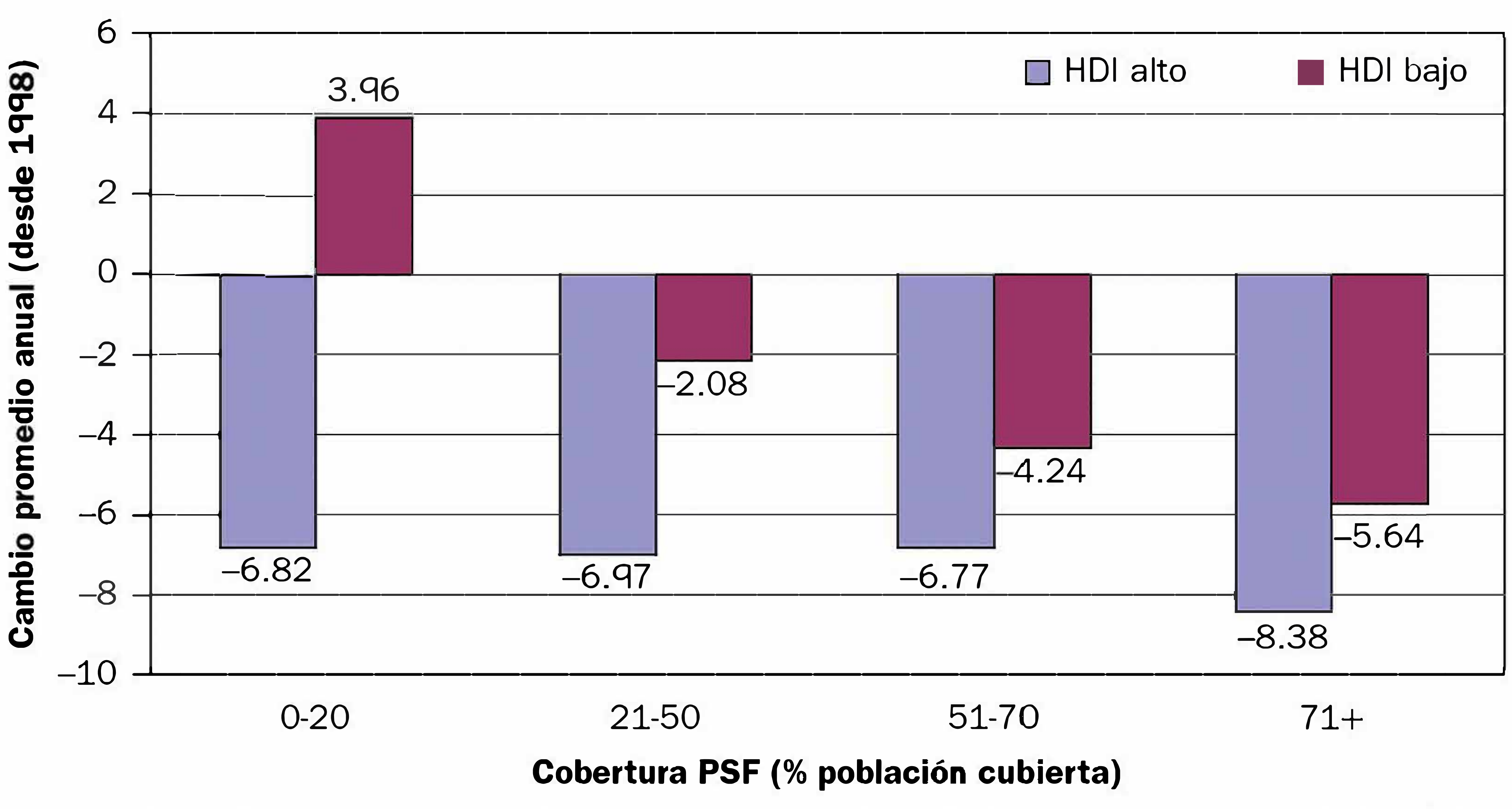


FIGURA 462-8 Mejoras en la mortalidad infantil después del *Family Health Program* en Brasil. HDI, Índice de Desarrollo Humano; PSF, Programa de Salud Familiar. *(Fuente: Ministerio de Salud, Brasil.)*

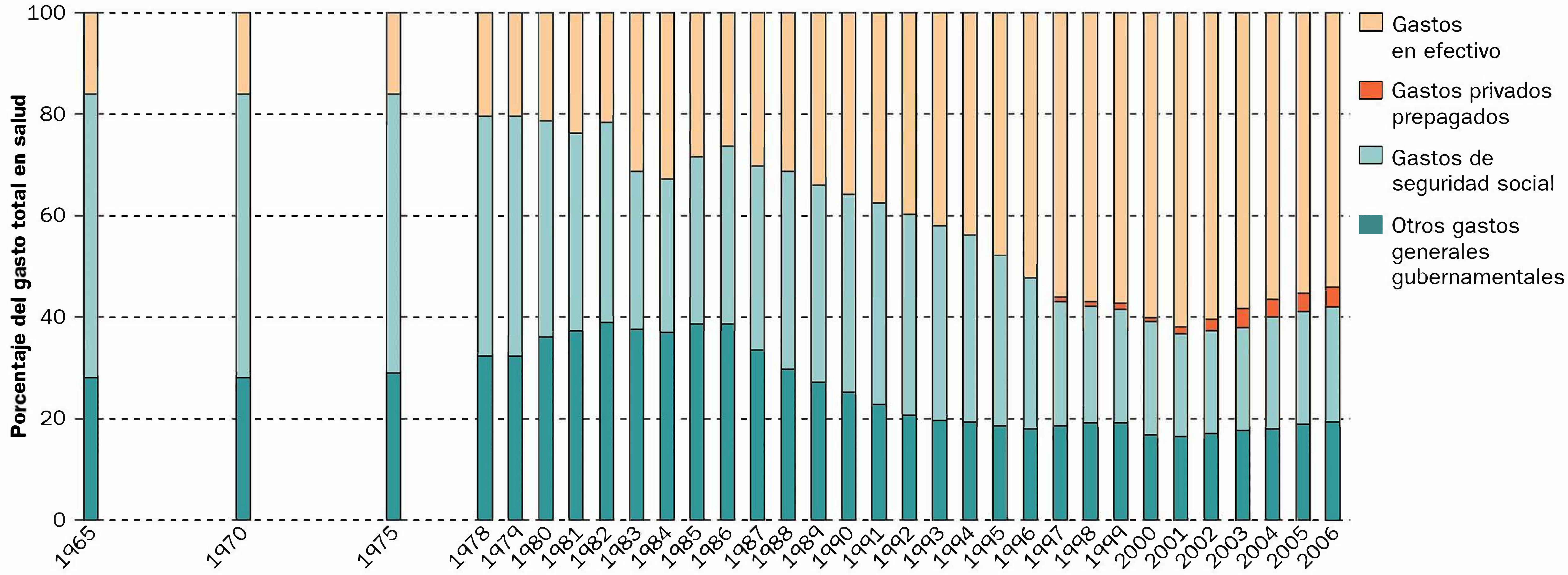


FIGURA 462-9 **Cambios en la fuente del gasto en salud en China en los últimos 40 años.** *(Fuente: World Health Organization: Primary Health Care: Now More Than Ever. World Health Report 2008.)*

parten dos rasgos negativos que son comunes cuando la atención primaria es débil: un interés desproporcionado en los servicios de especialidades suministrados en los hospitales y la comercialización no regulada de los servicios de salud. Ambas, China e India, han visto crecer los servicios hospitalarios privados que atienden a poblaciones de clase media y urbana, las que pueden pagar su atención; al mismo tiempo, cientos de millones de personas en áreas rurales luchan ahora por acceder a los servicios más básicos. Aun en los primeros grupos, la falta de servicios de atención primaria se ha asociado con presentación tardía de los enfermos y con inversión insuficiente en las estrategias de prevención primaria. Este descuido en la prevención establece un riesgo de propagación a gran escala de enfermedad cardiovascular, que podría poner en riesgo la continuación del crecimiento económico. Además, los sistemas de salud de ambos países dependen ahora, para la mayor parte de su financiamiento, de pagos directos de la gente cuando utiliza los servicios. Por tanto, una proporción importante de la población debe sacrificar otros bienes esenciales a consecuencia de su gasto en salud, o incluso ingresan a la pobreza debido a este costo. La naturaleza comercial de los servicios de salud sin regulación, o con regulación insuficiente, ha llevado a la proliferación de proveedores charlatanes, atención inapropiada y presión para que la gente pague atención costosa y a veces innecesaria. Los proveedores comerciales tienen pocos incentivos para ofrecer intervenciones (inclusive las medidas de salud pública) por las que no se pueda cobrar o que se limitan a lo que la persona pueda pagar.

Enfrentadas a estos problemas, China e India han aplicado en fecha reciente medidas para fortalecer la atención primaria de la salud. China ha aumentado el financiamiento gubernamental de la atención a la salud, ha avanzado unos pasos hacia la restauración del seguro de salud y ha establecido un objetivo de acceso universal a los servicios de atención primaria. De igual modo, India ha movilizado fondos para expandir en gran medida los servicios de atención primaria en áreas rurales y está ahora duplicando este proceso en asentamientos urbanos. Ambos países están utilizando cada vez más recursos públicos de sus crecientes economías para financiar los servicios de atención primaria.

Estas reconfortantes tendencias ilustran nuevas oportunidades para poner en marcha una estrategia de atención primaria de la salud y fortalecer los servicios de atención primaria en países de ingresos bajos y medios. A Brasil, India, China y Chile se les han unido muchos países de ingresos bajos y medios, como Indonesia, México, Filipinas, Turquía, Ruanda, Etiopía, Sudáfrica y Ghana, en iniciativas ambiciosas que movilizan nuevos recursos para avanzar hacia la cobertura universal de salud a un costo alcanzable, la provisión de servicios de salud de calidad en forma oportuna con un costo pagable.

OPORTUNIDADES PARA CONSTRUIR LA ATENCIÓN PRIMARIA EN PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIOS

Las metas de salud pública mundial no se alcanzarán, a menos que se refuercen significativamente los sistemas de salud. En la actualidad se gasta más dinero en salud que nunca antes. En 2013 el gasto en salud mundial totalizó 7.8 billones de dólares estadounidenses: más del doble de la cantidad gastada una década antes. Aunque la mayor parte del gasto corresponde a países de altos ingresos, el gasto en muchos países emergentes de medianos ingresos se ha acelerado en forma rápida, como lo ha hecho la asignación de fondos para este propósito de parte de los propios gobiernos y de donantes a los países de bajos ingresos. Estas tendencias dobles (mayor énfasis en la construcción de sistemas de salud basados en atención primaria y asignación de más dinero para la atención a la salud) brindan oportunidades para enfrentar muchos de los problemas señalados antes para los países de ingresos bajos y medios.

Para acelerar el progreso es indispensable entender mejor de qué manera las iniciativas mundiales de salud pueden facilitar de un modo más eficaz el desarrollo de la atención primaria en países de bajos ingresos. Una revisión reciente del *Maximizing Positive Synergies Collaborative Group* de la OMS analizó los programas financiados por el Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, la Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI); el President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) de Estados Unidos y el Banco Mundial (sobre VIH/sida). Este grupo observó que las iniciativas de salud mundial habían mejorado el acceso y la calidad de los servicios de salud objetivo y habían conducido a mejores sistemas de información y financiamiento más adecuado. La revisión también identificó la necesidad de una mejor alineación de las iniciativas con otras prioridades de salud nacionales y de una explotación sistemática de sinergias potenciales. Si las iniciativas de salud mundial emprenden programas que funcionen en tándem con otros componentes de los sistemas de salud nacionales sin socavar la dotación de personal ni la procuración de suministros, es posible que contribuyan en forma sustancial a ampliar la capacidad de los sistemas de salud de ofrecer servicios completos de atención primaria.

Incluso en las secuelas de la crisis financiera global, las iniciativas de salud mundial todavía atraen un financiamiento importante. Por ejemplo, en 2009 el presidente de Estados Unidos, Barack Obama, anunció un incremento de la ayuda de Estados Unidos para la salud mundial, y asignó 63 000 millones de dólares estadounidenses durante el periodo 2009-2014 para una Iniciativa de Salud Mundial. También se ha prometido nuevo financiamiento mediante un conjunto de otras iniciativas que se centran particularmente en salud materna e infantil en países de bajos ingresos. La tendencia general es coordinar este financiamiento para reducir la fragmentación de los sistemas de salud nacionales y centrarse más en el fortalecimiento de estos sistemas. La atención primaria general en países de bajos ingresos debe afrontar inevitablemente el rápido surgimiento de enfermedades crónicas y el creciente aumento de problemas de salud relacionados con lesiones; en consecuencia, la ayuda internacional para el desarrollo de la salud debe tornarse más sensible a estas necesidades. Las políticas corrientes más recientes que amenazan el financiamiento de salud global a partir de las fuentes tradicionales sólo subrayan la necesidad de asumir un enfoque más completo e integrado para los sistemas de salud a fin de usar estos fondos.

Además de los nuevos flujos de financiamiento para los servicios de salud, existen otras oportunidades. El aumento de participación social en los sistemas de salud puede ayudar a construir los servicios de atención primaria. En muchos países, la presión política de los defensores de las comunidades que exigen una atención más holística y responsable, así como

las iniciativas empresariales que han hecho crecer los servicios comunitarios por medio de las ONG, han acelerado el progreso en la atención primaria sin mayores incrementos en el financiamiento. La participación de la población en la provisión de servicios de atención a la salud y en la toma de decisiones relevantes a menudo hace que los servicios satisfagan las necesidades de la gente en su totalidad, en vez de dirigirse a las reducidas prioridades de salud pública.

La participación y la innovación pueden ayudar a abordar problemas cruciales relacionados con la fuerza laboral sanitaria en países de ingresos bajos y medios estableciendo servicios de atención primaria efectivos centrados en la gente. Muchos servicios de atención primaria no tienen que ser suministrados por un médico o una enfermera. Los equipos multidisciplinarios pueden incluir trabajadores asalariados de la comunidad que tienen acceso a un médico, si es necesario, pero que pueden brindar por sí mismos una variedad de servicios de salud. En Etiopía, más de 38 000 trabajadores de salud comunitarios han sido entrenados y contratados para mejorar el acceso a servicios de atención primaria, y hay evidencia creciente de que esta medida está contribuyendo a mejorar los resultados de salud. En India se han reclutado más de 600 000 defensores comunitarios de la salud como parte de los servicios expandidos de atención primaria rural. En Níger, el despliegue de trabajadores de salud comunitarios para realizar intervenciones de salud infantil esenciales (como un componente de la administración integral de casos comunitarios) ha tenido resultados impresionantes en lo que se refiere a la reducción de mortalidad infantil y la disminución de las desigualdades. Después de la Declaración de Alma Ata, las experiencias con trabajadores comunitarios de la salud eran variadas, con problemas particulares sobre niveles de entrenamiento y falta de pago. Las iniciativas actuales no son inmunes a estos escollos. Sin embargo, con el acceso al apoyo médico y la integración de equipos, se pueden abordar algunas de estas preocupaciones. Evidencia creciente de muchos países indica que asignar las tareas apropiadas a los trabajadores de atención primaria que han tenido un entrenamiento más corto y menos costoso que los médicos será esencial para enfrentar la crisis de recursos humanos.

Por último, los adelantos recientes en las tecnologías de la información y la comunicación, en particular teléfonos móviles y sistemas de Internet, han creado el potencial de aplicar en forma sistemática *e-health*, telemedicina, y han mejorado las iniciativas de datos de salud en países de ingresos bajos y medios. Dichos progresos hacen surgir la tentadora posibilidad de que los sistemas de salud en estos países, que se han quedado rezagados durante mucho tiempo respecto de los países de altos ingresos, pero que no padecen tanto de sistemas heredados difíciles de modernizar en muchos entornos, podrían dar un salto y ponerse a la par de sus contrapartes más ricas en la explotación de estas tecnologías. Si bien no pueden subestimarse los problemas que plantea la escasa o ausente infraestructura e inversión en muchos países de ingresos bajos y medios y necesitan atenderse para hacer de esta posibilidad una realidad, la rápida expansión de las redes de teléfonos móviles y su utilización para los servicios de salud y otros servicios sociales en muchos países de bajos ingresos donde el acceso a líneas telefónicas fijas era muy limitado, ofrecen una gran promesa para la construcción de servicios de atención primaria en países de ingresos bajos y medios.

CONCLUSIÓN

Como continúa aumentando la preocupación por las flagrantes desigualdades en la salud mundial, hay un compromiso creciente de reparar estos escandalosos déficit, como lo ejemplifica la movilización mundial en torno a las Metas de Desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas y los debates iniciales sobre los objetivos que deben alcanzarse con esta iniciativa de 2015, incluido un objetivo específico sobre el logro de cobertura de salud universal en todos los países para 2030. Tal compromiso empieza primero y sobre todo con una clara visión de la importancia fundamental de la salud en todos los países, sin importar su ingreso. Los valores de salud y de igualdad en términos de salud son compartidos en todas las fronteras, y la atención primaria de la salud brinda un marco de referencia para su traducción efectiva en todos los contextos.

La traducción de estos valores fundamentales tiene sus raíces en cuatro tipos de reformas que reflejan los distintos, pero entrelazados, problemas que significa orientar los recursos de una sociedad en función de las necesidades de salud de sus ciudadanos: 1) organizar los servicios de atención de la salud en torno a las necesidades de la gente y las comunidades; 2) aprovechar servicios y sectores más allá de la atención de la salud para promover y proteger la salud con mayor efectividad; 3) establecer mecanismos de financiamiento sostenibles y equitativos para la cobertura universal, y 4) invertir en liderazgo efectivo de la sociedad entera. Esta agenda común de atención primaria de la salud destaca la notable similitud, a pesar de las enormes diferencias de contexto, en la naturaleza y dirección de las reformas que los sistemas de salud nacionales deben acometer para promover una mayor igualdad en la salud. Esta agenda compartida se complementa con la creciente realidad de la interconexión mundial de la salud, debida, por ejemplo, a amenazas microbianas compartidas, fusiones de la diversidad etnolingüística, flujos migratorios de trabajadores de la salud y movilización de fondos mundiales para apoyar a las poblaciones más necesitadas. Abrazar la solidaridad en la salud mundial al tiempo que se fortalecen los sistemas de salud mediante una estrategia de atención primaria de la salud, es fundamental para que la salud mundial siga progresando.

LECTURAS ADICIONALES

Aquino R *et al*.: Impact of the family health program on infant mortality in Brazilian municipalities. Am J Public Health 99:87, 2009.

Commission on Social Determinants of Health: *Closing the Gap in a Generation: Health Equity through Action on the Social Determinants of Health: Commission on Social Determinants of Health Final Report.* Geneva, World Health Organization, 2008.

Kruk ME *et al*.: The contribution of primary care to health and health systems in low- and middle-income countries: A critical review of major primary care initiatives. Soc Sci Med 70:904, 2010.

Li X *et al*.: The primary health-care system in China. Lancet 390:2584, 2017.

Macinko J *et al*.: The impact of primary healthcare on population health in low- and middle-income countries. J Ambul Care Manage 32:150, 2009.

Patel V *et al*.: Assuring health coverage for all in India. Lancet 386:2422, 2015.

Rasanathan K *et al*.: Primary health care and the social determinants of health: Essential and complementary approaches for reducing inequities in health. J Epidemiol Community Health 65:656, 2011.

Starfield B *et al*.: Contribution of primary care to health systems and health. Milbank Q 83:457, 2005.

Tangcharoensathien V *et al*.: *Primary Health Care: Now More Than Ever. World Health Report 2008.* Geneva, World Health Organization, 2008.

Tangcharoensathien V *et al*.: Health systems development in Thailand: A solid platform for successful implementation of universal health coverage. Lancet pii:S0140-6736(18)30198-3, 2018.

463 Biología del envejecimiento

Rafael de Cabo, David G. Le Couteur

EL IMPACTO DEL ENVEJECIMIENTO EN LA MEDICINA

El envejecimiento y la vejez están entre los desafíos más notables que enfrenta la medicina en este siglo. El proceso de envejecimiento es el principal factor de riesgo para la enfermedad y discapacidad en los países en desarrollo y los ancianos responden de manera distinta a los tratamientos creados para adultos más jóvenes (casi siempre con menor eficacia y más reacciones adversas). La medicina moderna y los estilos de vida más saludables han aumentado la probabilidad de que los adultos jóvenes ahora alcancen la vejez. Sin embargo, esto hace que la cantidad de ancianos aumente con rapidez, a menudo aquejados de trastornos relacionados con la edad y se espera que éstos abrumen a los sistemas de salud. Hoy día, la mejor salud durante la vejez y la prolongación de la vida humana son resultado sobre todo del incremento del conocimiento de la biología del envejecimiento, la susceptibilidad a la enfermedad derivada de la edad avanzada y de factores modificables que influyen en el proceso de envejecer.

Definiciones de envejecimiento Éste es fácil de reconocer, pero difícil de definir. La mayor parte de las definiciones indica que es un proceso progresivo que se vincula con deterioro en la estructura y la función; alteración de los sistemas de sostén y reparación; mayor susceptibilidad a la enfermedad y la muerte, así como menor capacidad reproductiva. El envejecimiento tiene componentes estadísticos y fenotípicos. Como reconoció Gompertz en el siglo XIX, el envejecimiento humano se relaciona con el riesgo exponencial de morir en relación con el tiempo **(fig. 463-1)**, aunque ahora se reconoce que esto se estabiliza en la vejez extrema por el sesgo del sobreviviente sano. Los componentes fenotípicos del envejecimiento incluyen transformaciones estructurales y funcionales que se dividen de manera artificial en cambios primarios del envejecimiento (p. ej., sarcopenia, canas, tensión oxidativa, aumento de la resistencia vascular periférica) o enfermedad relacionada con la edad (p. ej., demencia, osteoporosis, artritis, resistencia a la insulina, hipertensión).

Las definiciones de envejecimiento rara vez reconocen la posibilidad de que algunos de estos cambios biológicos y funcionales al envejecer puedan corresponder a la adaptación, incluso que sean reflejo de mejoría y ganancia. Tampoco subrayan el efecto del envejecimiento en las respuestas a los tratamientos médicos. La vejez se acompaña de mayor vulnerabilidad a muchas alteraciones, incluidas las intervenciones terapéuticas. Este es un aspecto crítico para los médicos; el problema del envejecimiento sería menor si los tratamientos para enfermedades específicas conservaran su equilibrio entre riesgo y beneficio en la edad avanzada.

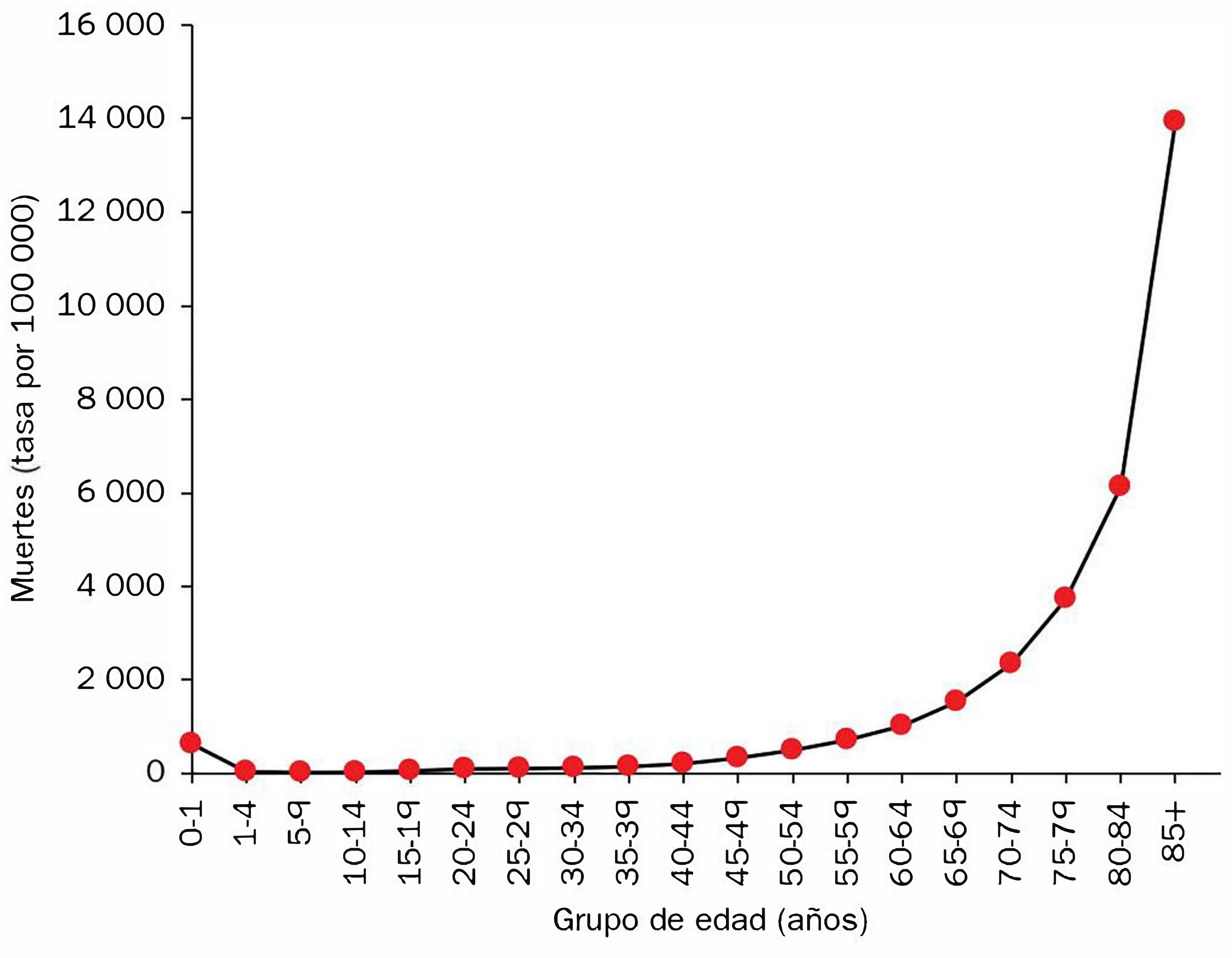


FIGURA 463-1 La mortalidad en Estados Unidos (2010) muestra un aumento exponencial en el riesgo de morir conforme se incrementa la edad cronológica.

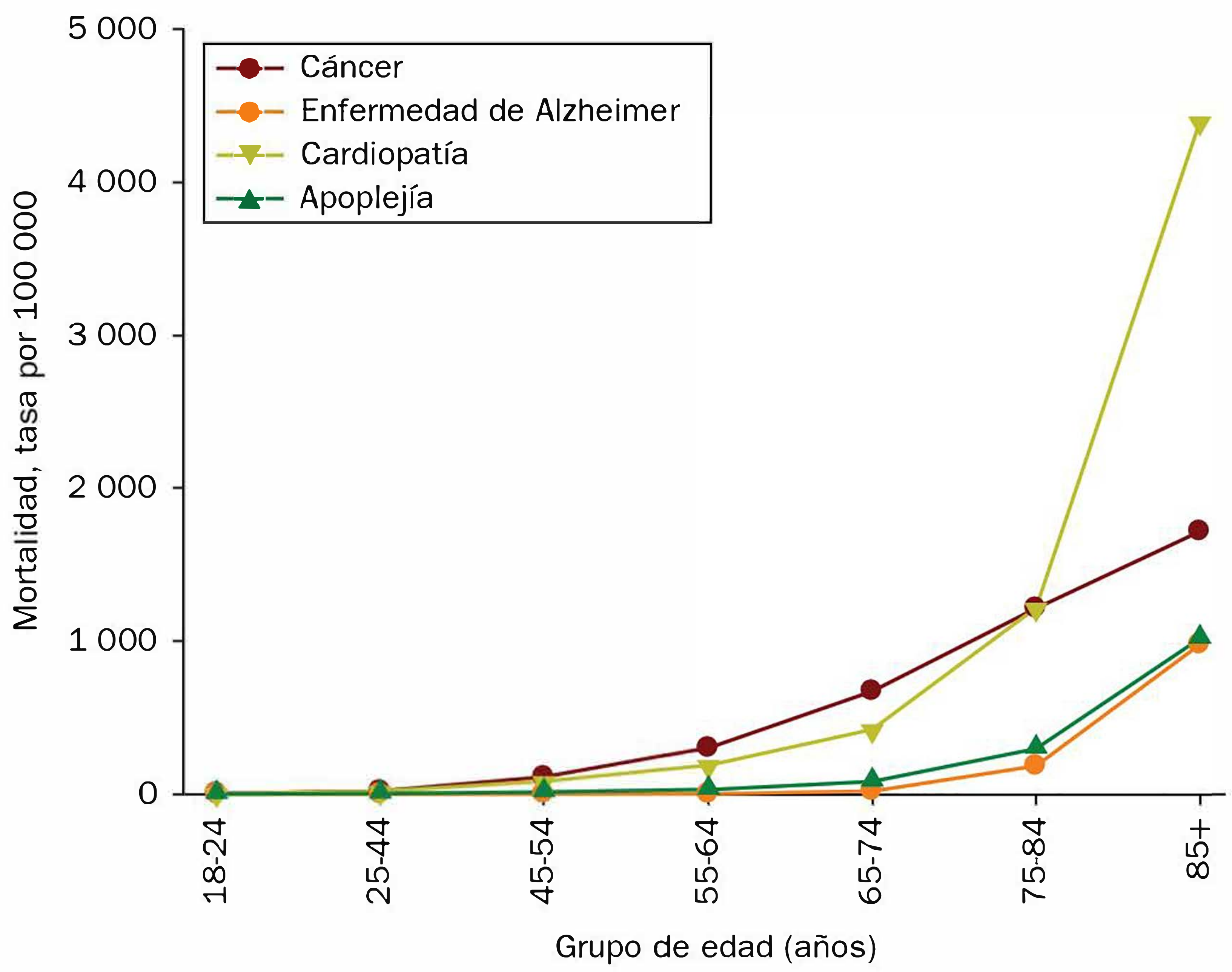


FIGURA 463-2 Las enfermedades crónicas más frecuentes y la mortalidad relacionada aumentan con la edad. *(Datos de USA 2008-2010 CDC.)*

Envejecimiento y susceptibilidad a la enfermedad La vejez es el principal factor de riesgo independiente para las enfermedades crónicas (y la mortalidad relacionada) que es más prevalente en países desarrollados, como la enfermedad cardiovascular, los cánceres y los trastornos neurodegenerativos **(fig. 463-2)**. Por consiguiente, los ancianos tienen múltiples enfermedades concomitantes, casi siempre entre cinco y 10 trastornos por persona.

Por lo general, la enfermedad en el paciente geriátrico es multifactorial, con un fuerte componente derivado del proceso de envejecimiento subyacente. Por ejemplo, en pacientes más jóvenes con demencia, la enfermedad de Alzheimer es un trastorno individual confirmado mediante el análisis de tejido cerebral en busca de placas y marañas que contienen amiloide y proteínas τ. Sin embargo, casi todos los individuos con demencia son ancianos y en ellos la relación entre la neuropatología típica de la enfermedad de Alzheimer y la demencia es menos definitiva. En los más viejos, la prevalencia de anomalías histopatológicas cerebrales de tipo Alzheimer es similar en personas con y sin manifestaciones clínicas de demencia. Por otra parte, los cerebros de personas con esta última casi siempre tienen rasgos patológicos mixtos, con indicios histopatológicos tipo Alzheimer junto con características de otras demencias, como lesiones vasculares, cuerpos de Lewy y taupatía distinta al Alzheimer. Muchos de los cambios histopatológicos se explican por las transformaciones típicas del envejecimiento, como disfunción microvascular, lesión oxidativa y daño mitocondrial.

El dividendo de la longevidad La *"compresión de la morbilidad"* se refiere al concepto de que la carga de enfermedad a lo largo de una vida puede comprimirse con intervenciones médicas en un periodo más corto antes de la muerte sin aumentar necesariamente la longevidad. Sin embargo, la aplicación continua de intervenciones terapéuticas y preventivas exitosas enfocadas en enfermedades individuales es menos eficaz en personas de edad avanzada por las múltiples enfermedades asociadas, las complicaciones del tratamiento excesivo y otras causas de muerte. Por tanto, se propuso que se obtengan ganancias adicionales en la duración de la vida y la esperanza de vida con una sola intervención que retrase el envejecimiento y la susceptibilidad a la enfermedad relacionada con la edad y no con múltiples tratamientos dirigidos a trastornos individuales vinculados con el envejecimiento. A esto se le llama *dividendo de la longevidad* y desencadenó una intensa investigación sobre la biología del envejecimiento y, lo más importante, las intervenciones (genéticas, farmacológicas y nutricionales) que influyen en el ritmo de envejecimiento y retrasan la enfermedad relacionada con la vejez.

MECANISMOS EVOLUTIVOS DEL ENVEJECIMIENTO

En el plano más básico, los organismos vivos sólo tienen dos opciones para mantener su existencia: la inmortalidad y la reproducción. En un ambiente cambiante, la reproducción combinada con una vida finita ha sido

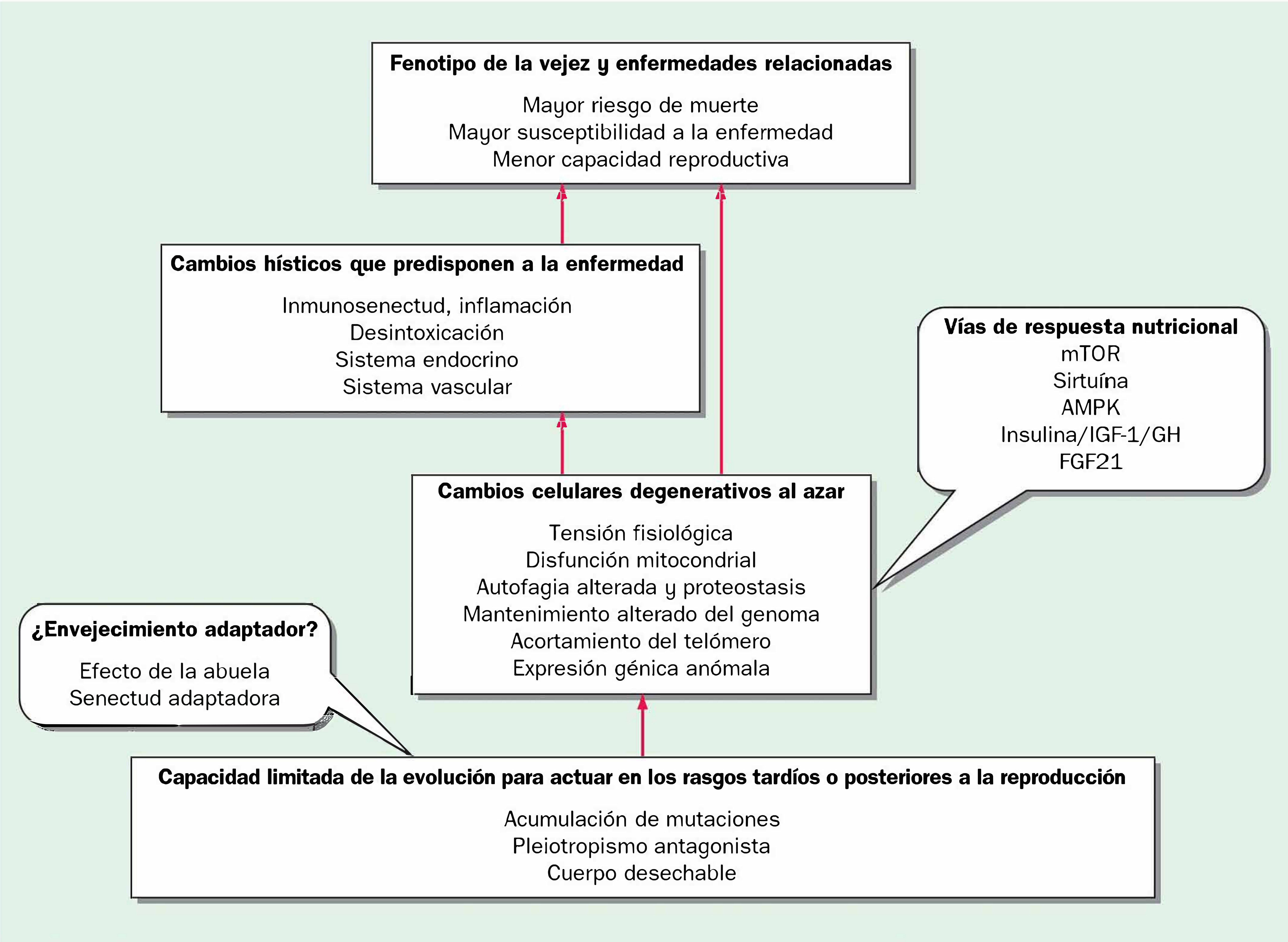


FIGURA 463-3 Esquema que vincula la evolución y los cambios celulares e hísticos del envejecimiento. Los recuadros azules con comentarios indican factores que pueden retrasar el proceso de envejecimiento, incluidas las vías de respuesta a nutrientes y, quizá, los efectos evolutivos de adaptación.

una estrategia exitosa. Por supuesto que una vida finita no es lo mismo que el envejecimiento, aunque por definición, este último contribuye a una vida con duración determinada.

Muchas teorías evolutivas relacionadas con el envejecimiento se vinculan por sus intentos para explicar esta interacción entre la reproducción y la longevidad **(fig. 463-3)**. La mayoría de las principales teorías del envejecimiento deriva del siguiente hecho: la evolución está impulsada por el éxito reproductivo temprano, mientras que existe una presión selectiva mínima para la reproducción tardía o la supervivencia posterior a la reproducción. El envejecimiento se considera una degeneración al azar derivada de la incapacidad de la evolución para prevenirlo; o sea, es la consecuencia no adaptadora de una "negligencia" evolutiva. Esta conclusión se sustenta en estudios que limitaron la reproducción a una etapa avanzada de la vida en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, lo cual permitió que la selección natural operara en los rasgos de la vida avanzada y derivó en un aumento en la longevidad. De igual manera, muchas de las intervenciones que retrasan el envejecimiento se relacionan con menor capacidad reproductiva.

Hay algunas especies de plantas y animales que parecen no envejecer, o al menos experimentan un proceso de envejecimiento en extremo lento llamado "senectud insignificante". La mortalidad de estas especies se mantiene constante en el tiempo y no muestra cambios fenotípicos evidentes de envejecimiento. Por el contrario, hay algunos organismos vivos que experimentan una muerte programada justo después de la reproducción, como las plantas anuales y los animales semélparos **(fig. 463-4)**. Sin embargo, muchos otros seres vivos, desde levaduras hasta los seres humanos, experimentan un proceso gradual de envejecimiento que los conduce a la muerte; un hecho sorprendente es que en el plano celular y bioquímico, el proceso es muy similar entre los distintos grupos taxonómicos.

Algunas de las teorías evolutivas clásicas principales del envejecimiento incluyen las siguientes:

- *Muerte programada*. En 1882, Weissman propuso la primera teoría evolutiva del envejecimiento, la cual señala que este último y la muerte están programados y evolucionaron para eliminar animales viejos de la población para que los recursos ambientales, como el alimento y el agua, se conservaran para los miembros más jóvenes de la especie.
- *Acumulación de mutaciones*. Medawar, en 1952, planteó esta teoría. La selección natural es más poderosa para los rasgos que influyen en la reproducción en la vida temprana; por tanto, la capacidad de la evolución para delinear la biología de la especie disminuye con la edad. Las mutaciones en la línea germinal que son nocivas en una etapa más avanzada de la vida pueden acumularse simplemente porque la selección natural no puede impedirlas.
- *Pleiotropismo antagonista*. George C. Williams amplió la teoría de Medawar cuando propuso que la evolución puede permitir la selección de genes pleiotrópicos; o sea, benéficos para la supervivencia y la reproduc-

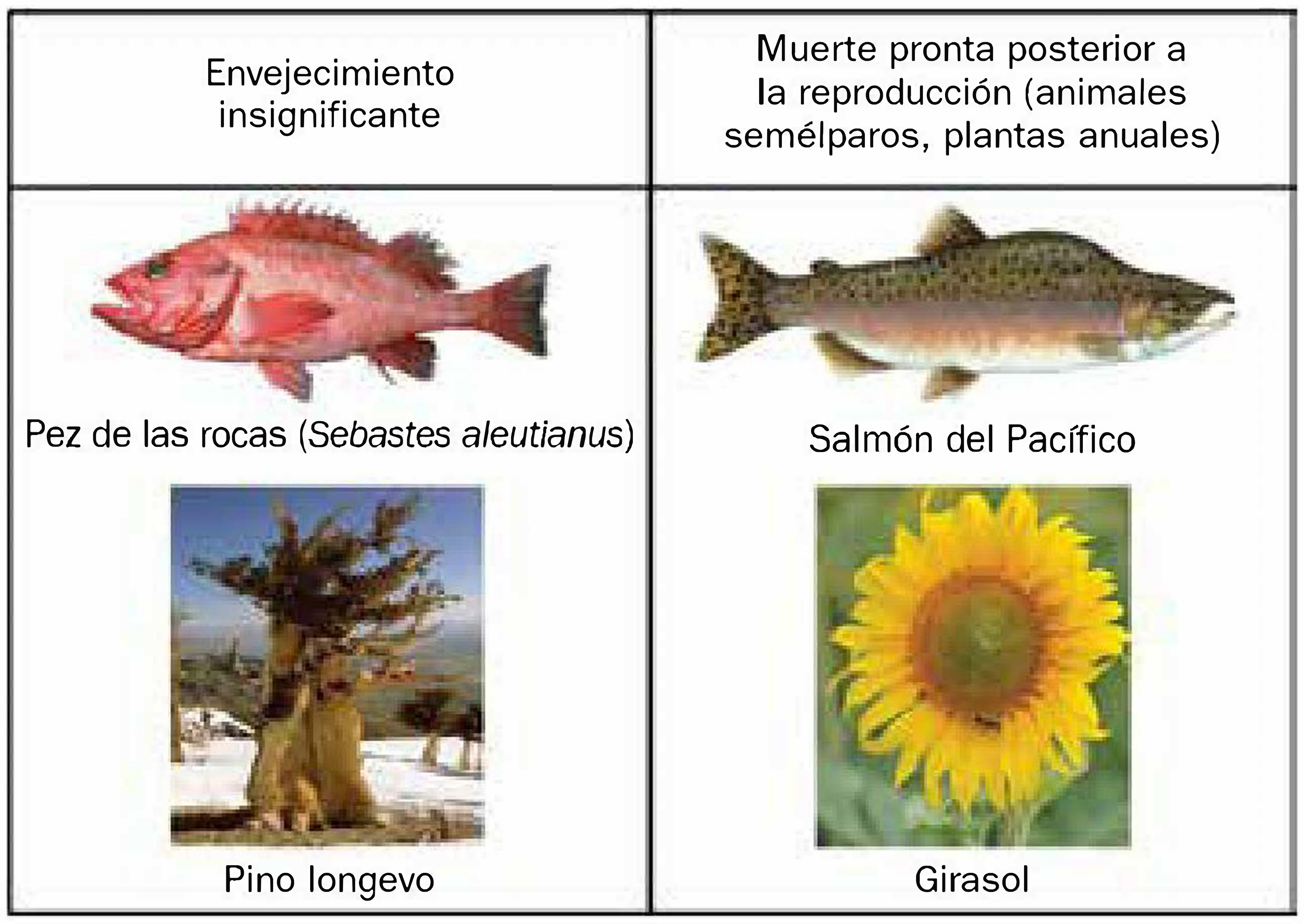


FIGURA 463-4 Las características típicas del envejecimiento (fenotipo de la vejez y aumento exponencial en el riesgo de morir) no son datos universales en los seres vivos. Algunos organismos [p. ej., el pez de roca y el pino longevo (*Pinus longaeva*)] experimentan un envejecimiento insignificante, mientras que otros mueren casi de inmediato después de completar la reproducción (p. ej., animales semélparos y plantas anuales).

ción en la vida incipiente, pero dañinos en la avanzada. Por ejemplo, los genes para las hormonas sexuales son necesarios para la reproducción en la juventud, pero contribuyen al riesgo de cáncer en la vejez.

- *Teoría de la historia de vida.* La evolución es influida por la manera en que los recursos limitados se asignan a todos los aspectos de la vida, como el desarrollo, la maduración sexual, la reproducción, el número de hijos, la senectud y la muerte. Por consiguiente, hay "intercambios" entre estas fases de la vida. Por ejemplo, en un ambiente hostil, la supervivencia es mayor para las especies con numerosos descendientes y vida corta, mientras que en un ámbito seguro y con abundancia, la supervivencia es mayor para las especies que invierten recursos en menos hijos y una vida más prolongada.
- *Teoría del cuerpo desechable.* En 1979, Kirkwood y Holliday combinaron muchas de estas ideas en la teoría del envejecimiento por el cuerpo desechable. Hay una cantidad limitada de recursos disponibles para el mantenimiento y la reparación de las células germinales y las somáticas, por lo cual debe haber un intercambio entre las primeras (reproductivas) y las segundas (longevidad y envejecimiento). Desde la perspectiva evolutiva, las células somáticas son desechables; por ello, éstas acumulan daño que causa el envejecimiento, mientras que los recursos se desvían de manera preferente al sostén y la reparación de las células germinales. Por ejemplo, la longevidad del nematodo *Caenorhabditis elegans* aumenta cuando sus células germinales se eliminan en una etapa temprana de su vida.

Todas estas teorías asumen que la selección natural tiene influencias insignificantes o negativas en el envejecimiento. Algunas ideas posmodernas proponen que algunos aspectos de este último pueden ser formas de adaptación y generan la posibilidad de que la evolución pueda actuar de manera positiva en el proceso de envejecimiento. Estas ideas incluyen las siguientes:

- *Hipótesis de la abuela.* Esta hipótesis que propuso Hamilton en 1966 describe cómo la evolución puede intensificar la vejez. En algunos animales, incluidos los seres humanos, la supervivencia de múltiples descendientes dependientes rebasa la capacidad y los recursos de un solo progenitor. En esta situación, la presencia de una abuela de edad avanzada que comparte el cuidado de sus nietos puede tener un efecto sustancial en la supervivencia de éstos. Estos hijos comparten algunos de los genes de su abuela, incluidos los que favorecieron su longevidad.
- *Maldición de la madre.* La disfunción mitocondrial es un componente clave del proceso de envejecimiento. Las mitocondrias contienen su propio DNA y sólo se transmiten de madre a hijo, porque los espermatozoides casi no contienen mitocondrias. Por tanto, la selección natural sólo puede actuar en la evolución del DNA mitocondrial en las hembras. La "maldición de la madre" de la herencia materna del DNA mitocondrial podría explicar por qué las mujeres viven más y envejecen con más lentitud que los machos.
- *Senectud adaptadora.* Muchos rasgos que son dañinos en los seres humanos más jóvenes, como obesidad, hipertensión y tensión fisiológica, parecen relacionarse con mejor supervivencia y función en las personas de edad muy avanzada, lo cual resulta paradójico. Quizás impulsado por "el efecto de la abuela", esto tal vez represente la "senectud adaptadora" o "pleiotropismo antagonista inverso", en el cual algunos rasgos que son nocivos en personas jóvenes se vuelven provechosos en las de edad avanzada.

PROCESOS CELULARES QUE ACOMPAÑAN AL ENVEJECIMIENTO

Se conocen muchos procesos celulares que cambian con el envejecimiento. Por lo general, aquéllos se consideran cambios degenerativos y estocásticos o al azar que reflejan algún tipo de daño dependiente del tiempo (fig. 463-3) y se han denominado las características distintivas y pilares del envejecimiento. Se desconoce si alguno de éstos es la causa del envejecimiento, pero todos contribuyen al fenotipo de la vejez y la susceptibilidad a la enfermedad.

Teoría del envejecimiento de la tensión celular oxidativa y "los radicales libres" Los radicales libres son especies químicas muy reactivas porque contienen electrones no pareados. Los oxidantes son radicales libres con base de oxígeno que incluyen los radicales libres hidroxilo, superóxido y peróxido de hidrógeno. La mayoría de los oxidantes celulares son productos de desecho generados por las mitocondrias durante la síntesis de ATP a partir del oxígeno. En fecha reciente, se reconoció la función de éstos en la señalización celular y las respuestas inflamatorias. Si no se contrarrestan, los oxidantes pueden generar reacciones en cadena que conducen al daño diseminado de las moléculas biológicas. Las células contienen muchos mecanismos de defensa antioxidantes para prevenir esta tensión oxidativa que incluyen enzimas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa) y compuestos químicos (ácido úrico, ascorbato). En 1956, Harman propuso la "teoría del envejecimiento de los radicales libres", en la cual los oxidantes generados por el metabolismo o la radiación causan el daño relacionado con la edad. Ahora está bien establecido que en la mayoría de las especies, la vejez se relaciona con mayor sobrecarga oxidativa, por ejemplo para DNA (derivados 8-hidroxiguanosina), proteínas (carbonilos), lípidos (lipoperóxidos, malondialdehídos) y prostaglandinas (isoprostanos). Por el contrario, muchos de los mecanismos de defensa antioxidantes celulares, incluidas las enzimas antioxidantes, disminuyen con la edad. La teoría de los radicales libres para explicar el envejecimiento ha dado origen a muchos estudios de complementación con antioxidantes, como la vitamina E, para retrasar el envejecimiento en animales y seres humanos. Por desgracia, los metaanálisis de los estudios clínicos en estos últimos, realizados para tratar y prevenir varias enfermedades con complementos antioxidantes, indican que no tienen efecto en la mortalidad, si acaso la aumentan.

Disfunción mitocondrial El envejecimiento se caracteriza por la producción mitocondrial alterada de ATP y radicales libres derivados del oxígeno. Esto genera un ciclo vicioso mediado por la acumulación de daño oxidativo a las proteínas mitocondriales y al DNA. Con la edad, el número de mitocondrias disminuye y su tamaño aumenta (megamitocondrias) debido a otros cambios estructurales que incluyen vacuolización y rotura de crestas. En la vejez, estos cambios morfológicos se acompañan de menor actividad de los complejos mitocondriales I, II y IV y decremento en la generación de ATP. De todos los complejos participantes en la producción de ATP, casi siempre se informa que la actividad del complejo IV (COX) es la más afectada por la vejez. La menor producción de energía se relaciona con la generación de peróxido de hidrógeno y radicales superóxido, causantes de lesión oxidativa al DNA mitocondrial con acumulación de proteínas mitocondriales carboniladas y lipoperóxidos mitocondriales. Además de participar en el proceso de envejecimiento, los síndromes geriátricos comunes, como sarcopenia, fragilidad y daño cognitivo, se vinculan con disfunción mitocondrial.

Acortamiento de telómeros y senectud de la replicación Las células aisladas del tejido animal y cultivadas sólo se dividen cierto número de veces antes de entrar en una fase senil. Este número de divisiones se conoce como límite de Hayflick y tiende a ser menor en células aisladas de animales viejos que de los jóvenes. Se ha sugerido que el envejecimiento *in vivo* puede deberse en parte a que algunas células cesan de dividirse porque llegaron a su límite de Hayflick. Las células seniles producen diversas citocinas, quimiocinas y proteasas llamadas fenotipo secretor relacionado con la senectud (SASP, *senescence-associated secretory phenotype*), que son los principales impulsores de la inflamación relacionada con la edad. La eliminación de células seniles retrasó el envejecimiento en ratones. Por otra parte, es posible que la senectud celular participe en la prevención de la proliferación de células con riesgo de transformación maligna. Un mecanismo de senectud de la replicación se relaciona con los telómeros. Éstos son secuencias repetidas de DNA en el extremo de los cromosomas lineales que se acortan en cerca de 50 a 200 pares de bases en cada división celular por mitosis. Una vez que los telómeros se vuelven demasiado cortos, ya no es posible la división celular. Este mecanismo contribuye al límite de Hayflick y se denomina reloj celular. Algunos estudios sugieren que la longitud de los telómeros en los leucocitos circulantes (longitud de telómero leucocítico [LTL]) disminuye con la edad en los seres humanos. Sin embargo, el proceso de envejecimiento también ocurre en tejidos que no experimentan división celular repetida, como las neuronas.

Expresión genética alterada, epigenética y microRNA Existen cambios en la expresión de muchos genes y proteínas durante el proceso de envejecimiento. Estos cambios son complicados y varían de una a otra especie y entre tejidos. Tal heterogeneidad refleja una disregulación creciente de la expresión génica con el avance de la edad, además que parece excluir una respuesta programada y uniforme. Con la vejez, a menudo se reduce la expresión de genes y proteínas relacionados con la función mitocondrial y aumenta la de los que participan en la inflamación, la reparación del genoma y la sobrecarga oxidativa. Hay varios factores que controlan la regulación de la expresión génica y proteínica que cambian con el envejecimiento. Estos factores incluyen el estado epigenético de los cromosomas (p. ej., metilación del DNA y acetilación de histonas) y de los microRNA (miRNA). La metilación del DNA se relaciona con la edad, aunque el patrón de cambio es complejo. La acetilación de la histona está regulada

por muchas enzimas, incluida la SIRT1, una proteína con efectos marcados en el envejecimiento y la respuesta a la restricción dietética en muchas especies. Los miRNA conforman un grupo muy grande de segmentos no codificantes de RNA (18-25 nucleótidos) que inhiben la traducción de múltiples mRNA distintos al unirse con sus regiones 3′ no traducidas (UTR, *untranslated regions*). La expresión de los miRNA casi siempre disminuye con el envejecimiento y se altera en algunas enfermedades relacionadas con la edad. Los miRNA específicos que se vinculan con vías del envejecimiento incluyen miR-21 (relacionado con la vía de destino de la rapamicina) y miR-1 (que se vincula con la vía de la insulina/factor de crecimiento 1 semejante a insulina).

Autofagia alterada Se conocen varias maneras en que las células pueden eliminar macromoléculas y organelos dañados, con lo que a menudo generan energía como producto colateral. La degradación intracelular se realiza mediante los sistemas lisosómico y proteasómico de la ubiquitina. Ambos se alteran con el envejecimiento, lo cual permite la acumulación de productos de desecho que alteran las funciones celulares. Tales productos incluyen lipofuscina, un pigmento autofluorescente pardo que se encuentra dentro de los lisosomas de la mayoría de las células en la vejez y a menudo se considera uno de los rasgos más característicos de las células seniles. Los lisosomas son organelos que contienen proteasas, lipasas, glicasas y nucleotidasas que degradan macromoléculas intracelulares, componentes de membrana, organelos y algunos agentes patógenos mediante un proceso llamado autofagia. El mecanismo lisosómico más afectado con el envejecimiento es la macroautofagia, regulada por muchos genes relacionados con la autofagia (ATG, *autophagy-related genes*). La proteostasis se refiere al mantenimiento de la calidad de proteínas mediante la regulación del plegamiento proteínico y la degradación de proteínas. Las chaperonas dirigen el plegamiento apropiado de las proteínas, mientras que la degradación implica marca con ubiquitina, proteasas y la respuesta de la proteína no plegada. Con el envejecimiento aumentan las proteínas dañadas, agregadas y mal plegadas por los cambios en la proteostasis relacionados con la edad. Esto podría contribuir a la agregación de proteínas como τ, amiloide β, sinucleína α en enfermedades neurodegenerativas vinculadas con la edad, como la demencia y la enfermedad de Parkinson.

CAMBIOS POR ENVEJECIMIENTO EN TEJIDOS ESPECÍFICOS QUE PREDISPONEN A LA ENFERMEDAD

Los cambios por envejecimiento en algunos tejidos aumentan la susceptibilidad a enfermedades relacionadas con la edad como fenómeno secundario o distal (fig. 463-3). En los seres humanos, algunos de los tejidos afectados corresponden a los del sistema inmunitario (situación que causa aumento de infecciones y autoinmunidad), desintoxicación hepática (incremento de la exposición a endobióticos y xenobióticos causantes de enfermedad), del sistema endocrino (genera hipogonadismo y osteopatía) y del sistema vascular (causa cambios isquémicos segmentarios o globales en muchos tejidos).

Inflamación de la vejez e "inmunosenectud" La vejez se relaciona con aumento en el nivel de inflamación de fondo, con incremento de la concentración sanguínea de proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*), velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y citocinas, como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α). Esto se conoce como *inflamación de la vejez* y en particular, el aumento de IL-6 se ha vinculado con la fragilidad y la demencia. Los linfocitos T son menos numerosos por la atrofia tímica relacionada con la edad, mientras que los linfocitos B producen demasiados autoanticuerpos, lo cual conduce al aumento de las enfermedades autoinmunitarias y gammapatías en la vejez. Por tanto, en general los ancianos se consideran inmunodeprimidos, con respuestas reducidas a la infección (fiebre, leucocitosis) y con mayor mortalidad.

Desintoxicación y el hígado La vejez se vincula con desintoxicación alterada de varios endobióticos (p. ej., lipoproteínas) y xenobióticos nocivos (p. ej., neurotoxinas, carcinógenos); esto incrementa la exposición sistémica. En los seres humanos, el hígado es el principal órgano para la eliminación de tales toxinas. La depuración hepática de muchos sustratos se reduce en la vejez como consecuencia de flujo hepático disminuido, microcirculación hepática alterada y, en algunos casos, menor expresión de las enzimas que metabolizan los xenobióticos. Estos cambios en la desintoxicación hepática también aumentan la probabilidad de que los medicamentos alcancen concentraciones sanguíneas altas y tengan reacciones adversas.

Sistema endocrino Los cambios hormonales del envejecimiento han sido tema de investigación por más de un siglo, en parte por la creencia errónea de que la complementación con hormonas sexuales retrasa el envejecimiento y rejuvenece a los viejos. Se han confirmado los decrementos que se originan por la edad en esteroides sexuales, en la hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*), IGF-1 y en la dehidroepiandrosterona (DHEA). Estos cambios hormonales contribuyen a ciertos rasgos del envejecimiento, como la sarcopenia y la osteoporosis, pero también proporcionan protección contra el cáncer y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los efectos adversos a largo plazo de las hormonas complementarias rebasan cualquier beneficio posible en la duración de la vida.

Cambios vasculares Existe un continuo de envejecimiento vascular a través de la aterosclerosis, presente en muchos ancianos, aunque no en todos. Los cambios vasculares al envejecer se superponen con las etapas tempranas de hipertensión y aterosclerosis, con rigidez arterial y resistencia vascular crecientes. Esto contribuye a la isquemia miocárdica y las apoplejías, pero también parece relacionarse con trastornos geriátricos como demencia, sarcopenia y osteoporosis. En estos trastornos, el intercambio alterado entre la sangre y los tejidos es un factor patogénico común. Por ejemplo, el riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia aumenta en pacientes con factores de riesgo para vasculopatía y se conocen datos histopatológicos de cambios microvasculares en estudios *post mortem* de cerebros de personas con enfermedad de Alzheimer establecida. También se han encontrado vínculos epidemiológicos entre la osteoporosis y los factores de riesgo vasculares estándar, mientras que existen cambios notables relacionados con la edad en la microcirculación del hueso osteopénico. Es factible que la sarcopenia también tenga relación con los efectos de la edad en la vasculatura muscular, que se altera en la vejez. La microcirculación sinusoidal del hígado se modifica mucho con el envejecimiento (pseudocapilarización), lo cual influye en la captación hepática de lipoproteínas, insulina y otros sustratos. En realidad, a menudo se pasa por alto que en su exposición original sobre la teoría de los radicales libres en el envejecimiento, Harman propuso que el principal propósito de la sobrecarga oxidativa es la vasculatura y muchos cambios de la senectud se debían al intercambio alterado a través de los vasos dañados.

INFLUENCIAS GENÉTICAS EN EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento y la duración de la vida varían en poblaciones de especies con genoma idéntico, como los ratones que se alojan en el mismo ambiente. Además, en estudios de gemelos humanos se calculó que el carácter hereditario de la duración de la vida es sólo de 25% (aunque hay una contribución hereditaria mayor a la longevidad extrema). Estas dos observaciones indican la improbabilidad de que la causa del envejecimiento radique sólo en el código de DNA. Por otra parte, los estudios genéticos realizados en un principio en el nematodo *C. elegans* y, en fecha más reciente, en modelos de levaduras a ratones mostraron que la manipulación genética puede tener efectos profundos en el ritmo de envejecimiento. Quizá sea sorpresivo, pero a menudo esto puede hacerse con la variación de genes *individuales* y algunos mecanismos genéticos mantienen una conservación evolutiva sólida.

Síndromes genéticos progeroides Se conocen unos cuantos trastornos muy raros con envejecimiento prematuro llamados síndromes progeroides. Estas alteraciones incluyen algunas de las enfermedades relacionadas con la edad y los fenotipos seniles. En su mayor parte, se deben a la alteración del genoma y el mantenimiento nuclear. Estos síndromes incluyen los siguientes:

- *Síndrome de Werner.* Es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en el gen *WRN*. Este gen codifica una RecQ helicasa, que desenrolla el DNA para la reparación y la replicación. Por lo general, se diagnostica en la adolescencia por inicio prematuro de aterosclerosis, osteoporosis, cánceres y diabetes, con muerte hacia los 50 años de edad.
- *Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford* (HGPS, *Hutchinson-Gilford progeria syndrome*). Por lo general, este trastorno ocurre como mutación nueva, no heredada, en el gen de la laminina A (*LMNA*), lo que da lugar a una proteína anormal llamada progerina. La LMNA es necesaria para la lámina nuclear, que proporciona soporte estructural al núcleo. Existen cambios notables en el desarrollo durante la lactancia, con inicio subsiguiente de aterosclerosis, insuficiencia renal y rasgos que recuerdan la esclerodermia; la muerte ocurre durante la adolescencia. Hay reportes de defectos nucleares dependientes de la lámina A en el envejecimiento humano normal.
- *Síndrome de Cockayne.* Este síndrome incluye varios trastornos autosómicos recesivos con componentes, como crecimiento neurológico anormal, fotosensibilidad (xerodermia pigmentosa) y muerte durante la in-

fancia. Estos trastornos se deben a mutaciones en los genes para las proteínas reparadoras de excisión del DNA: *ERCC-6* y *ERCC-8*.

Estudios génicos en seres humanos longevos Los principales genes que tienen una relación congruente con la longevidad en estudios de genes prospectos en seres humanos son *APOE* y *FOXO3A.* La ApoE es una apoproteína que forma parte de los quilomicrones, mientras que la isoforma ApoE4 es un factor de riesgo para enfermedad de Alzheimer y cardiovascular, lo cual quizás explique su relación con una vida más corta. FOXO3A es un factor de transcripción participante en la vía de la insulina/factor de crecimiento 1 similar a insulina (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) y su homólogo en *C. elegans*, daf16, tiene un efecto sustancial en el envejecimiento de estos nematodos. Los estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) de individuos centenarios confirmaron la relación de la longevidad con *APOE.* Se han realizado GWAS para identificar diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) que quizá se vinculen con la longevidad, incluidos los SNP en los genes de la sirtuína y los genes del síndrome progeroide, *LMNA* y *WRN.* El análisis del conjunto génico de los estudios GWAS mostró que tanto la vía de señalización de insulina/IGF-1 como la vía de sostén de telómeros tienen relación con la longevidad.

Generan gran interés las personas con enanismo tipo Laron. Éstas tienen mutaciones en el receptor para hormona del crecimiento, lo cual causa una resistencia grave a la misma. En ratones, un bloqueo génico similar del receptor para hormona del crecimiento (ratones GHRKO [*similar knockout of the growth hormone receptor*], ratones Matusalén) se relaciona con una vida en extremo larga. Por tanto, se han llevado a cabo estudios cuidadosos de los sujetos con síndrome de Laron y se encontró que tienen tasas muy bajas de cáncer y diabetes mellitus y, quizá, vidas más prolongadas.

Vías sensibles a nutrientes Muchos seres vivos evolucionaron para reaccionar a periodos de escasez nutricional y hambruna mediante el aumento de la resistencia celular y retraso de la reproducción hasta que el suministro de alimento sea abundante de nuevo. Esto aumenta la probabilidad de éxito reproductivo y supervivencia de los descendientes. La escasez de alimento durante toda la vida, a menudo llamada *restricción calórica* (o *restricción dietética*) prolonga la vida y retrasa el envejecimiento en muchos animales, tal vez como un efecto colateral no adaptador de esta respuesta a la hambruna. Ya se identificaron muchos de los genes y vías que regulan la forma en que las células responden a la limitación nutricional, al principio en levaduras y *C. elegans*. En general, la manipulación de estas vías (mediante eliminación o sobreexpresión genética, o con agonistas y antagonistas farmacológicos) altera los beneficios de la restricción calórica en el envejecimiento y, en algunos casos, la duración de la vida de animales con dietas normales. Estas vías son "activadores" celulares muy relevantes que controlan una gran variedad de funciones clave, como traducción de proteínas, autofagia, función mitocondrial y bioenergética, así como el metabolismo celular de grasas, proteínas y carbohidratos. El descubrimiento de estas vías sensibles a nutrientes dio origen a destinos moleculares para la prolongación farmacológica de la vida. Las principales vías sensibles a los nutrientes que influyen en el envejecimiento y las respuestas a la restricción calórica son las siguientes:

- *SIRT1.* La actividad de SIRT1 está regulada por la cantidad de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NAD^+, *nicotinamide-adenine dinucleotide*), que aumenta cuando las reservas energéticas celulares se agotan. Los objetivos distales importantes incluyen PGC-1α y Nrf2, que actúan en la biogénesis mitocondrial.
- *Destinatarios de rapamicina* (*TOR o mTOR, en mamíferos*). El mTOR se activa con aminoácidos de cadena ramificada; con ello se establece un vínculo con la ingestión de proteínas. Es un complejo que controla dos vías (TORC1 y TORC2), de las cuales mTORC1 es la más relevante para el envejecimiento. Los destinatarios distales clave de mTOR con relevancia para el envejecimiento incluyen la proteína de la esclerosis tuberosa (TSC, *tuberous sclerosis*) y 4EBP1, que influye en la síntesis de proteínas.
- *Proteína cinasa activada por 5′-monofosfato de adenosina* (AMPK, *5′ adenosine monophosphate-activated protein kinase*). La AMPK se activa cuando hay concentraciones aumentadas de AMP, lo cual refleja el estado energético celular.
- *Señalización de insulina y IGF-1/hormona del crecimiento (IIS).* Por lo general, estas dos vías se consideran juntas porque en animales inferiores es una sola y sólo en los animales superiores se dividió en dos. La insulina responde a la ingestión de carbohidratos. Un destino distal importante de esta vía es un factor de transcripción llamado FOXO.
- *Factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21).* El FGF21 se produce sobre todo en el hígado como respuesta a CR y la ingestión disminuida de proteína.

Genes mitocondriales La función mitocondrial se regula por genes situados en la mitocondria (mtDNA) y en el núcleo. Se considera que el mtDNA es de origen procariota y está muy conservado entre distintos grupos taxonómicos. En seres humanos, forma un círculo de 16 569 nucleótidos. El envejecimiento se acompaña de una mayor frecuencia de mutaciones en el mtDNA como consecuencia de su alta exposición a los radicales libres derivados del oxígeno y de los mecanismos de reparación del DNA relativamente ineficaces. El DNA nuclear contiene cerca de 1 000 a 1 500 genes para la función mitocondrial, incluidos aquellos referentes a la fosforilación oxidativa, vías metabólicas mitocondriales y enzimas necesarias para la biogénesis. Se cree que estos genes se originaron en el mtDNA, pero más tarde se trasladaron al núcleo y, a diferencia de los genes del mtDNA, conservan una secuencia estable durante el envejecimiento.

La manipulación genética de los genes mitocondriales en animales influye en el envejecimiento y la duración de la vida. En *C. elegans*, muchos mutantes con anomalías en la función de la cadena de transferencia electrónica prolongaron la vida. El ratón "mutador" mtDNA, que carece de la enzima que corrige errores en el mtDNA, tienen más mutaciones en éste y envejecen de manera prematura, mientras que la expresión excesiva de las proteínas de desacoplamiento mitocondrial prolongan la vida, mientras que la expresión excesiva de proteínas de desacoplamiento mitocondrial prolonga la vida. En seres humanos, la variabilidad hereditaria en el mtDNA se relaciona con entidades patológicas (mitocondriopatías, como la enfermedad de Leigh) y envejecimiento. Por ejemplo, en los europeos el haplogrupo J de DNA mitocondrial (los haplogrupos son combinaciones de variantes genéticas que existen en poblaciones específicas) se relaciona con la longevidad y el haplogrupo D tiene una representación mayor a la usual en los centenarios asiáticos.

DNA nuclear El daño al DNA genómico se acumula en las células con el envejecimiento, mientras que los trastornos genéticos progeroides como el síndrome de Werner y el HGPS se relacionan con mantenimiento y reparación anormales del DNA. Los cambios en el DNA derivados del envejecimiento incluyen mutaciones, aneuploidía cromosómica, variaciones en el número de copias y acortamiento de telómeros. Aparte del desgaste de telómeros, estos cambios son aleatorios y varían de una célula a otra y pueden contribuir a los cánceres relacionados con la edad.

ESTRATEGIAS QUE PROLONGAN LA SALUD Y RETRASAN EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es una característica intrínseca de la vida humana cuya manipulación ha fascinado a los seres humanos desde que adquirieron consciencia de su propia existencia. Varias intervenciones experimentales de largo plazo (p. ej., resveratrol, rapamicina, espermidina, metformina) quizá puedan abrir las puertas a las estrategias farmacológicas correspondientes. Lo sorprendente es que la mayoría de las intervenciones eficaces contra el envejecimiento convergen en unas pocas vías moleculares: señalización de nutrientes, proteostasis mitocondrial y los mecanismos autofágicos.

Es inevitable que la vida se acompañe de un declive funcional, un aumento continuo en una multitud de enfermedades crónicas y al final, la muerte. Por milenios, la humanidad ha mantenido el sueño de prolongar la vida y la salud. En el último siglo, los países desarrollados aprovecharon las mejorías médicas y su transferencia a los sistemas de salud pública, además de la optimización de las condiciones de vida derivada de su poder socioeconómico, para lograr aumentos notables en la esperanza de vida. En Estados Unidos, se proyecta que el porcentaje de la población de 65 años o más aumente de 13% en 2010 a 19.3% en 2030. Sin embargo, la vejez se mantiene como el principal factor de riesgo para los principales trastornos que ponen en peligro la vida y se anticipa que el número de personas que padecen enfermedades relacionadas con la edad casi se duplique en los próximos 20 años. La prevalencia de trastornos que se vinculan con la edad constituye una amenaza sustancial, además de una carga económica que necesita intervenciones eficaces urgentes.

Las moléculas, los fármacos y otras intervenciones que tal vez desaceleren los procesos de envejecimiento todavía generan interés entre el público general y los científicos de todos los campos biológicos y médicos. En los últimos dos decenios, este interés se arraigó en el hecho de que muchos mecanismos moleculares subyacentes al envejecimiento están interconectados y vinculados con vías que causan enfermedades, como cáncer, trastornos cardiovasculares y neurodegenerativos. Por desgracia, entre las muchas intervenciones propuestas contra el envejecimiento sólo unas

cuantas han tenido cierto avance. Los resultados a menudo son imposibles de reproducir por un simple problema inherente: las intervenciones en la investigación del envejecimiento toman toda una vida. Los experimentos que duran toda la vida en modelos animales tienden a producir interferencias, lo cual aumenta la probabilidad y los periodos temporales para las discrepancias experimentales. Algunas incongruencias en el campo provienen de la interpretación excesiva de modelos de acortamiento de la vida y situaciones relacionadas con la aceleración del envejecimiento.

Se han propuesto muchas sustancias e intervenciones antienvejecimiento en la historia y hasta hoy día. En las secciones siguientes, las intervenciones se limitan a las que cumplen criterios muy selectivos: 1) promoción de la duración de la vida y la salud; 2) validación en un mínimo de tres organismos modelo, y 3) confirmación al menos en tres laboratorios. Estas intervenciones incluyen: 1) restricción calórica y regímenes de ayuno; 2) algunos tratamientos farmacológicos (resveratrol, rapamicina, espermidina, metformina), y 3) ejercicio.

Restricción calórica Una de las intervenciones más importantes y sustentables que retrasa el envejecimiento es la restricción calórica. Este resultado se ha registrado en roedores, perros, gusanos, moscas, levaduras, monos y procariotas. La restricción calórica se define como la reducción en el consumo calórico total, casi siempre cercano al 30% y sin desnutrición. La restricción calórica limita la liberación de factores del crecimiento, como la hormona del crecimiento, la insulina y el IGF-1, que se activan por nutrientes, aceleran el envejecimiento e incrementan la probabilidad de mortalidad en muchos organismos. No obstante, los efectos de la restricción calórica en el envejecimiento fueron descubiertos por McCay en 1935, mucho antes que se conocieran los efectos de tales hormonas y factores de crecimiento. Las vías celulares que median esta notable respuesta se han explorado en muchos modelos experimentales que incluyen las vías sensibles a nutrientes (TOR, AMPK, insulina/IGF-1, sirtuínas) y los factores de transcripción (FOXO en *D. melanogaster* y daf16 en *C. elegans*). El factor de transcripción Nrf2 parece conferir la mayoría de las propiedades anticancerosas de la restricción calórica en ratones, aunque es indispensable para prolongar la vida.

Dos estudios publicaron los efectos de la restricción calórica en monos con distintos resultados: en un estudio se observó vida prolongada; en el otro, no. Sin embargo, ambos confirmaron que la restricción calórica aumenta la duración de la salud al disminuir el riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer. En seres humanos, la restricción calórica se relaciona con prolongación de la vida y la salud. La demostración más convincente de esto se obtiene de Okinawa, Japón, donde reside una de las poblaciones humanas más longevas. En comparación con el resto de la población japonesa, la gente de Okinawa casi siempre combina una cantidad de ejercicio diario superior al promedio con la ingestión de alimentos inferior al promedio. Sin embargo, cuando las familias de Okinawa se mudan a Brasil, adoptan el estilo de vida occidental, que influye en el ejercicio y la nutrición, lo cual produce un aumento de peso y reducción en la esperanza de vida casi de dos décadas. En el proyecto Biosfera II, en el que voluntarios vivieron juntos por 24 meses y experimentaron una restricción calórica imprevista, mejoraron las concentraciones sanguíneas de insulina, glucosa, hemoglobina glucosilada y colesterol, así como de la presión arterial, resultados todos que producirían un beneficio anticipado en la duración de la vida. La restricción calórica cambia muchos aspectos del envejecimiento humano que pueden influir en la duración de la vida, como el transcriptoma, estado hormonal (sobre todo IGF-1 y hormonas tiroideas), sobrecarga oxidativa, inflamación, función mitocondrial, homeostasis de la glucosa y factores de riesgo metabólicos cardiacos. Las modificaciones epigenéticas constituyen un objetivo emergente para la restricción calórica.

Hay que señalar que conservar la restricción calórica y prevenir la desnutrición no sólo son difíciles en seres humanos, sino también conllevan efectos adversos sustanciales. Por ejemplo, la reducción prolongada de la ingestión calórica puede reducir la fecundidad y la libido; afecta la cicatrización de heridas; reduce la capacidad para combatir infecciones y causa amenorrea y osteoporosis.

La obesidad extrema (índice de masa corporal [BMI, *body mass index*] >35) conlleva un aumento de 29% en el riesgo de muerte, pero las personas con BMI en el intervalo del sobrepeso parecen tener menor mortalidad, al menos en estudios poblacionales de sujetos en edades madura y avanzada. Las personas con BMI en el intervalo del sobrepeso parecen más capaces de contrarrestar y responder a la enfermedad, traumatismo e infección, mientras que la restricción calórica afecta la cicatrización y las respuestas inmunitarias. Por otra parte, el BMI es un denominador insuficiente de la composición del cuerpo y la grasa corporal. Un deportista bien entrenado puede tener un BMI semejante al de una persona con sobrepeso por la mayor densidad del músculo. El índice entre cintura y cadera es un indicador mucho mejor de la grasa corporal y un factor predictivo excelente y estricto del riesgo de morir por enfermedad cardiovascular: mientras menor sea este último índice, el riesgo es más reducido.

AYUNO PERIÓDICO ¿Cómo puede trasladarse la restricción calórica a los seres humanos de una manera social y médicamente posible? Una serie completa de regímenes de ayuno periódico se presenta como estrategia factible; entre estos esquemas está la dieta de ayuno en días alternados, la dieta con ayuno intermitente "cinco a dos" y un ayuno de 48 h una o dos veces por mes. El ayuno periódico es más viable desde el punto de vista psicológico, carece de algunos de los efectos colaterales negativos y sólo se acompaña de reducción de peso mínima.

Resulta llamativo que muchas culturas implementen rituales de ayuno periódico, como budistas, cristianos, hindúes, judíos, musulmanes y los integrantes de algunas religiones animistas africanas. Es posible especular que una ventaja selectiva de las poblaciones que ayunan frente a las que no lo hacen se obtiene de los atributos saludables de las rutinas religiosas que limitan la ingestión calórica de manera periódica. En realidad, varias líneas de investigación indican que los regímenes de ayuno intermitente tienen efectos antienvejecimiento. Por ejemplo, se observaron mejorías en la morbilidad y la longevidad entre los residentes de asilos españoles que practicaban el ayuno en días alternos. Incluso las ratas con este último tipo de ayuno viven hasta 83% más que los animales del grupo testigo alimentados de manera normal y un periodo de ayuno de 24 h cada 4 días es suficiente para prolongar la vida.

Los ciclos repetidos de ayuno y alimentación pueden evitar los efectos negativos de la restricción calórica sostenida. Esta estrategia incluso puede tener efectos a pesar de la ingestión excesiva durante los periodos sin ayuno. En un experimento notable, ratones con una dieta alta en grasa durante un lapso limitado, o sea con interrupciones regulares del ayuno, tuvieron menores marcadores de inflamación, ausencia de esteatosis hepática y eran delgados en comparación con los ratones que consumían las mismas calorías, pero a voluntad. Desde un punto de vista evolutivo, este tipo de patrón alimentario podría reflejar la adaptación de los mamíferos a la disponibilidad de alimento: la ingestión excesiva en periodos con disponibilidad de alimento (p. ej., después de una cacería exitosa) con inanición en los intervalos. Ésta es la forma en que viven hoy día las poblaciones indígenas que han evitado el estilo de vida occidental; las que se han investigado muestran signos limitados de enfermedades causadas por la edad, como cáncer, trastornos neurodegenerativos, diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión.

El ayuno tiene efectos provechosos en la duración de la salud porque minimiza el riesgo de generar enfermedades relacionadas con la edad, como hipertensión, trastornos neurodegenerativos, cáncer y enfermedades cardiovasculares. La repercusión más efectiva y rápida del ayuno es el decremento de la hipertensión. Dos semanas después de ayuno que sólo permitió agua, se obtuvo una presión arterial <120/80 mm Hg en 82% de los sujetos con hipertensión limítrofe. Diez días de ayuno curaron a todos los pacientes hipertensos que habían tomado fármacos antihipertensivos en el pasado.

El ayuno periódico reduce las consecuencias de muchos trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad (enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington, así como demencia frontotemporal, pero no de la esclerosis lateral amiotrófica en los modelos de ratón). Los ciclos de ayuno son tan eficaces como la quimioterapia contra ciertos tumores en ratones. En combinación con la quimioterapia, el ayuno protegió a los ratones de los efectos adversos de los fármacos quimioterapéuticos, al tiempo que intensificó su eficacia contra los tumores. La combinación de ayuno y quimioterapia logró que 20 a 60% de los ratones permaneciera libre de cáncer cuando se les inocularon tumores sumamente malignos, como glioblastoma o tumores pancreáticos, que conllevan una mortalidad de 100%, incluso con quimioterapia.

Intervenciones farmacológicas para retrasar el envejecimiento y prolongar la vida Todos los obesos saben que la reducción constante de peso disminuye su riesgo aumentado de enfermedad cardiometabólica y mejora su supervivencia general, aunque sólo 20% de las personas con sobrepeso puede perder 10% de su peso por un periodo de al menos un año. Incluso entre las personas más motivadas (como los "*cronies*" [de *CRON*, acrónimo de *calorie restricted optimal nutrition*], que intentan de manera deliberada mantener la restricción calórica a largo plazo para prolongar su vida), la restricción calórica prolongada es en extremo difícil. Por tanto, el interés se ha dirigido a la posibilidad de crear fármacos que repliquen los efectos benéficos de la restricción calórica sin la necesidad de reducir la ingestión de alimentos ("CR-miméticos", *calorie restriction*, **fig. 463-5**):

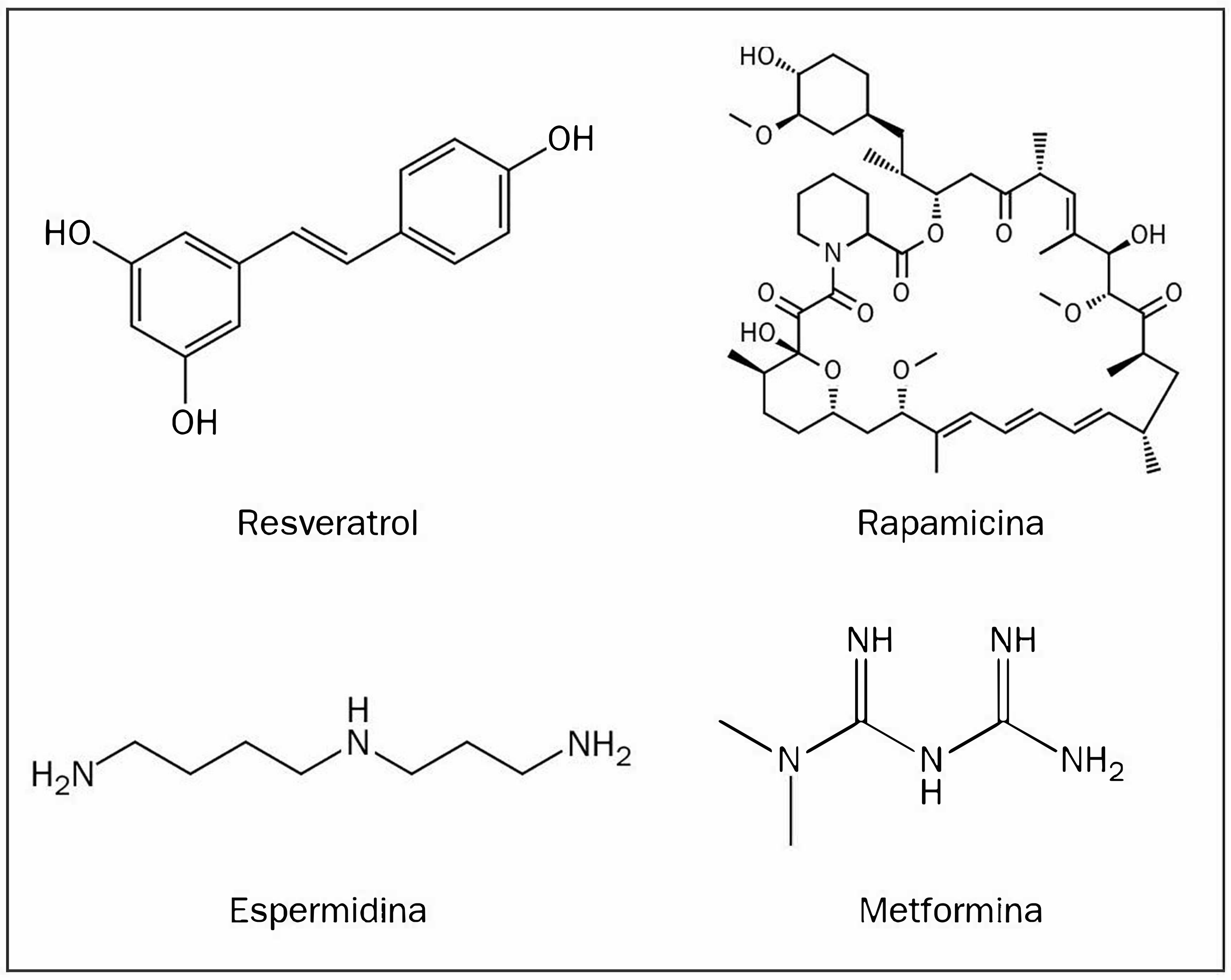


FIGURA 463-5 Estructuras químicas de cuatro compuestos (resveratrol, rapamicina, espermidina y metformina) que retrasan el envejecimiento en modelos animales experimentales.

- *Resveratrol*. Este fármaco, un agonista de SIRT1, es un polifenol que se encuentra en las uvas y el vino tinto. La capacidad del resveratrol para prolongar la vida se identificó por primera vez en las levaduras y desde entonces ha ganado fama, al menos en parte porque podría ser la explicación para la llamada paradoja francesa, en la que el vino reduce algunos de los riesgos metabólicos cardiacos de las dietas altas en grasa. Hay informes de que el resveratrol prolonga la vida en muchas especies de órdenes inferiores, como las levaduras, moscas de la fruta y gusanos, así como en ratones con dietas altas en grasa. En monos alimentados con una dieta alta en azúcar y grasa, el resveratrol tuvo resultados provechosos relacionados con parámetros inflamatorios y cardiometabólicos. Algunos estudios en seres humanos también muestran mejorías en la función cardiometabólica, aunque otros han sido negativos. Los estudios de expresión génica en animales y seres humanos revelaron que el resveratrol simula algunos de los cambios metabólicos y de expresión génica de la restricción calórica.
- *Rapamicina*. Ésta, un inhibidor de mTOR, se descubrió en la Isla de Pascua (Rapa Nui, de ahí su nombre) como una secreción bacteriana con propiedades antibióticas. Antes de su inclusión en el campo del envejecimiento, la rapamicina ya tenía una larga historia como inmunodepresor y agente quimioterapéutico contra el cáncer en seres humanos. La rapamicina prolonga la vida en todos los organismos valorados hasta ahora, incluidos levaduras, moscas, gusanos y ratones. Sin embargo, es probable que la utilidad potencial de la rapamicina para prolongar la vida humana esté limitada por los efectos adversos de inmunodepresión, cicatrización de heridas disminuida, proteinuria e hipercolesterolemia, entre otros. Una estrategia alternativa podría ser la alimentación intermitente con rapamicina, que prolonga la vida en ratones.
- *Espermidina*. Ésta es una poliamina fisiológica que prolonga la vida a través de la autofagia en levaduras, moscas y gusanos. La concentración de espermidina disminuye a lo largo de la vida en todos los organismos, incluidos los humanos, con la excepción notable de los centenarios. La administración oral de espermidina y el incremento en la producción de poliamina bacteriana en el intestino prolongaron la vida en modelos de ratones de vida corta. También se ha observado que la espermidina tiene efectos benéficos en la neurodegeneración, quizá porque aumenta la transcripción de genes que participan en la autofagia.
- *Metformina*. Esta sustancia, un activador de AMPK, es una biguanida que se aisló por primera vez de la lila francesa que se usa mucho para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La metformina disminuye la gluconeogénesis hepática y aumenta la sensibilidad a la insulina. La metformina tiene otras acciones que incluyen inhibición de mTOR y el complejo I mitocondrial, así como activación del factor de transcripción SKN-1/Nrf2. La metformina prolonga la vida de distintas cepas de ratones, como las cepas de ratones hembras con una alta incidencia de tumores mamarios. En el plano bioquímico, la complementación con metformina se relaciona con disminución del daño oxidativo y la inflamación y simula algunos de los cambios en la expresión génica observados en la restricción calórica.

Ejercicio y actividad física En seres humanos y animales, el ejercicio regular reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad. Como las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de envejecimiento en seres humanos, pero no en ratones, es posible que los efectos en la salud humana sean aun mayores que los observados en experimentos con ratones. El aumento en la capacidad para el ejercicio aeróbico, que disminuye con el envejecimiento, se relaciona con efectos favorables en la presión arterial, los lípidos, la tolerancia a la glucosa, la densidad ósea y la depresión en ancianos. De igual manera, el entrenamiento físico protege contra los trastornos del envejecimiento, como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y osteoporosis. El ejercicio es el único tratamiento que puede prevenir e incluso revertir la sarcopenia (atrofia muscular relacionada con la vejez). Incluso el ejercicio moderado o ligero (caminar por 30 min al día) tiene efectos protectores importantes en personas obesas. En ancianos, la actividad física regular prolonga la vida independiente.

Aunque está claro que favorece la salud y, por tanto, la calidad de vida, el ejercicio habitual no prolonga la vida. Además, la combinación de ejercicio y restricción calórica no tiene un efecto aditivo en la duración máxima de la vida en los roedores. Por otra parte, el ayuno en días alternos con ejercicio es más beneficioso para la masa muscular que las medidas individuales por sí solas. En seres humanos no obesos, el ejercicio combinado con la restricción calórica tiene efectos sinérgicos en la sensibilidad a la insulina y la inflamación. Desde la perspectiva evolutiva, las respuestas al hambre y al ejercicio están vinculadas: cuando el alimento es escaso, se requiere mayor actividad para cazar y recolectar.

Hormesis El término *hormesis* describe los efectos protectores, a primera vista paradójicos, derivados de la exposición a dosis bajas de estrés o toxinas (o como decía Nietzsche, "lo que no lo mata lo fortalece"). Las respuestas adaptadoras a la tensión fisiológica generadas por agentes nocivos (químicos, térmicos o radiactivos) acondicionan al organismo, lo vuelven resistente a las dosis subsiguientes más altas y, por lo demás, letales del mismo agente. Los factores de estrés horméticos influyen en el envejecimiento y la duración de la vida, tal vez porque aumentan la resistencia celular a factores que podrían contribuir al proceso de envejecer, como la tensión oxidativa.

Las células de levaduras expuestas a dosis bajas de dicha tensión muestran una respuesta marcada contra tal tensión que inhibe la muerte después de la exposición a dosis letales de oxidantes. Durante el acondicionamiento isquémico en seres humanos, los periodos cortos de isquemia protegen al cerebro y al corazón de la privación de oxígeno más grave y el estrés oxidativo subsiguiente inducido por la reperfusión. De igual manera, la exposición periódica y de por vida a varios factores estresantes puede inhibir o retrasar el proceso de envejecimiento. En concordancia con este concepto, el calor o las dosis bajas de sobrecarga oxidativa pueden prolongar la vida de *C. elegans*. La restricción calórica también se considera un tipo de sobrecarga hormética porque activa los factores de transcripción contra la tensión fisiológica (Rim15, Gis1 y Msn2/Msn4 en las levaduras y FOXO en los mamíferos) que intensifican la expresión de los factores eliminadores de radicales libres y las proteínas de golpe de calor.

CONCLUSIONES

Es necesario que los médicos comprendan la biología del envejecimiento para atender mejor a los ancianos actuales. Además existe una necesidad urgente de perfeccionar estrategias que se sustenten en la biología del envejecimiento para retrasarlo; que reduzcan o pospongan el inicio de los trastornos relacionados con la edad y que prolonguen la vida funcional y la salud de las generaciones futuras. Las acciones relacionadas con las intervenciones nutricionales y los fármacos que actúan en las vías sensibles a nutrientes están en proceso de desarrollo y, en algunos casos, ya se estudian en seres humanos.

LECTURAS ADICIONALES

Campisi J: Aging, cellular senescence, and cancer. Annu Rev Physiol 75: 685, 2013.

de Cabo R *et al*.: The search for antiaging interventions: From elixirs to fasting regimens. Cell 157:1515, 2014.

Kaeberlein M *et al*.: Healthy aging: The ultimate preventative medicine. Science 350:1191, 2015.

Kennedy BK *et al*.: Geroscience: Linking aging to chronic disease. Cell 159:709, 2014.

Longo VD *et al*.: Interventions to slow aging in humans: Are we ready? Aging Cell 14:497, 2015.

López-Otín C *et al*.: The hallmarks of aging. Cell 153:1194, 2013.

López-Otín C *et al*.: Metabolic control of longevity. Cell 166:802, 2016.

464 Problemas clínicos relacionados con el proceso de envejecimiento

Joseph G. Ouslander, Bernardo Reyes

ENVEJECIMIENTO Y ASISTENCIA GERIÁTRICA

Características demográficas del envejecimiento y sus implicaciones para la asistencia geriátrica Estados Unidos y otros países continuarán experimentando un rápido incremento en el número de adultos de edad avanzada que necesiten atención médica. El segmento de la población de crecimiento más rápido en Estados Unidos y en muchos otros países desarrollados es el de personas >80 años **(fig. 464-1)**. Asimismo, cabe esperar que cambie la composición de género de la población que envejece en todo el mundo. Aunque las mujeres viven más que los varones, un mejoramiento en la sobrevida de los varones más ancianos podría resultar en una distribución por género más equilibrada en la población geriátrica en el futuro.

Con base en el *United Nations' 2015 World Population Aging Report* del 2015, en países con altos ingresos, el consumo de recursos destinados a la atención médica resultará más afectado por el cambio en la distribución por edades de la población en las próximas décadas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) trabaja de forma activa para concientizar sobre los cambios necesarios en los sistemas de la atención médica actuales más allá de los incrementos en sus presupuestos. La planeación se basa cada vez más en los niveles esperados de discapacidad y comorbilidad. A medida que aumenta la longevidad, han de continuar los esfuerzos por enfocarse en promover el envejecimiento saludable a fin de reducir la carga de discapacidad en los sistemas de atención médica de todo el mundo.

Implicaciones de la población de edad avanzada para los sistemas de asistencia médica y la práctica basada en el sistema La población geriátrica requiere diferentes estrategias para la atención por diversos motivos. Por ejemplo, las enfermedades agudas con mucha frecuencia no se tratan de forma aislada, sino en el contexto de múltiples comorbilidades. Casi la mitad de las personas >80 años tiene tres enfermedades y casi 33% tiene cuatro o más trastornos crónicos **(fig. 464-2)**. Las discapacidades funcionales son frecuentes **(fig. 464-3)**, lo cual exige atención detallada a la valoración del paciente de edad avanzada, junto con la evaluación de los apoyos sociales disponibles para la asistencia cuando son necesarios para una vida independiente y sin riesgos.

La atención eficaz a la población geriátrica exige considerar varios principios fundamentales:

1. El envejecimiento no es una enfermedad; por lo general, los cambios del envejecimiento normal no producen síntomas, pero aumentan la susceptibilidad a muchas enfermedades y trastornos a consecuencia de la disminución en la reserva fisiológica (denominado como "homeoestenosis"). El envejecimiento también conlleva más heterogeneidad prácticamente de toda variable medible. Los valores de laboratorio fuera del rango "normal" son más comunes y pueden no reflejar algún trastorno.
2. Los problemas médicos suelen ser múltiples ("multimorbilidad") y de origen multifactorial, lo cual requiere un enfoque integral para su valoración y tratamiento.
3. Muchos trastornos potencialmente reversibles y tratables son objeto de infradiagnóstico e infraevaluación en esta población, por ejemplo, el riesgo de caídas, incontinencia urinaria y maltrato del anciano y descuido hacia él; algunas simples herramientas de detección ayudarán a detectar estos casos.
4. Asimismo, los trastornos cognitivos y afectivos (p. ej., trastorno cognitivo leve, demencia, depresión, ansiedad) son comunes y pueden ser objeto de infradiagnóstico en las etapas iniciales. Algunas herramientas simples de detección ayudarán a detectar estos casos.
5. Son comunes las enfermedades yatrógenas, sobre todo las relacionadas con reacciones adversas a los medicamentos y la inmovilidad y pérdida de la condición física relacionada, así como otras complicaciones.
6. La capacidad funcional y la calidad de vida, por contraposición a la curación, son los objetivos clave de la atención.
7. Los antecedentes sociales, asistencia social y preferencias del paciente son fundamentales para tratar a personas de edad avanzada de una manera segura y centrada en la persona.
8. La atención geriátrica eficaz requiere colaboración interprofesional entre muchas disciplinas diferentes.
9. La atención geriátrica es proporcionada en gran parte en el ámbito extrahospitalario (en el domicilio, en contextos de enfermería especiali-

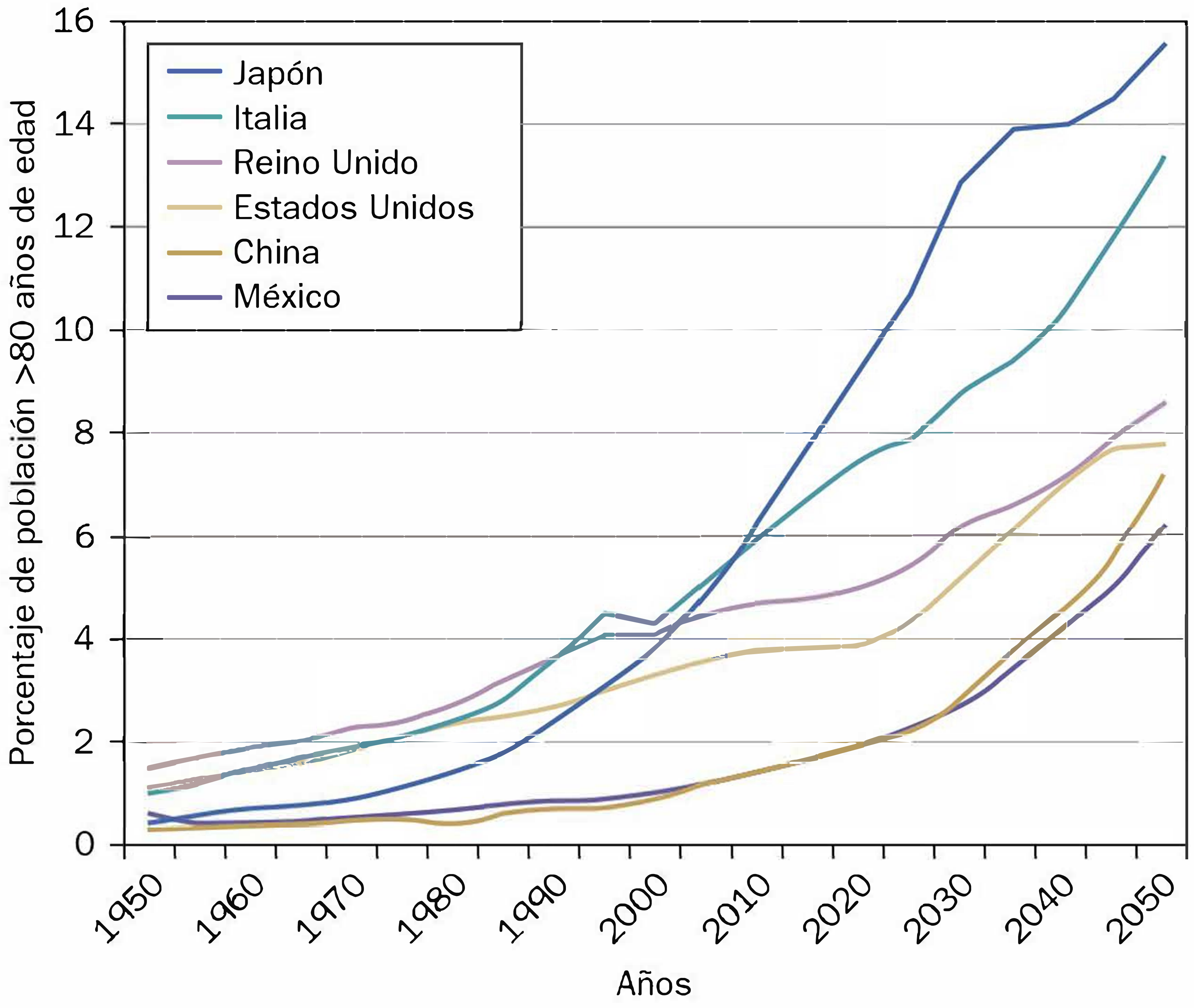


FIGURA 464-1 Porcentaje de la población >80 años de edad de 1950 a 2050 en países representativos. *(Datos actualizados disponibles en http://esa.un.org/unpd/wpp/Graphs/DemographicProfiles/. Acceso el 30 de diciembre de 2016.)*

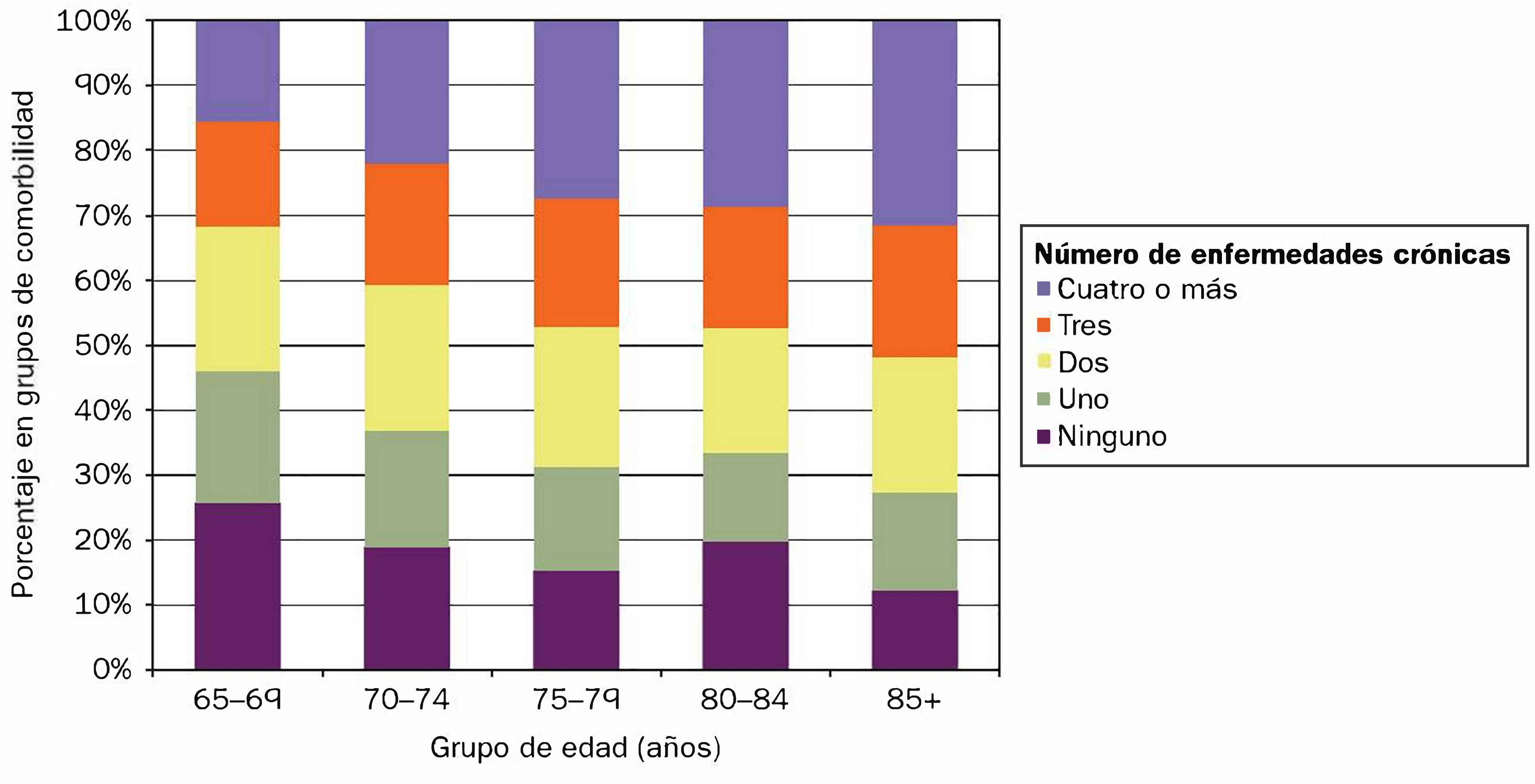


FIGURA 464-2 Prevalencia de comorbilidad según grupo de edad en personas ≥65 años de edad que viven en Estados Unidos y inscritos en las listas A y B de Medicare en 1999. *(De JL Wolff et al.: Arch Intern Med 162:2269, 2002.)*

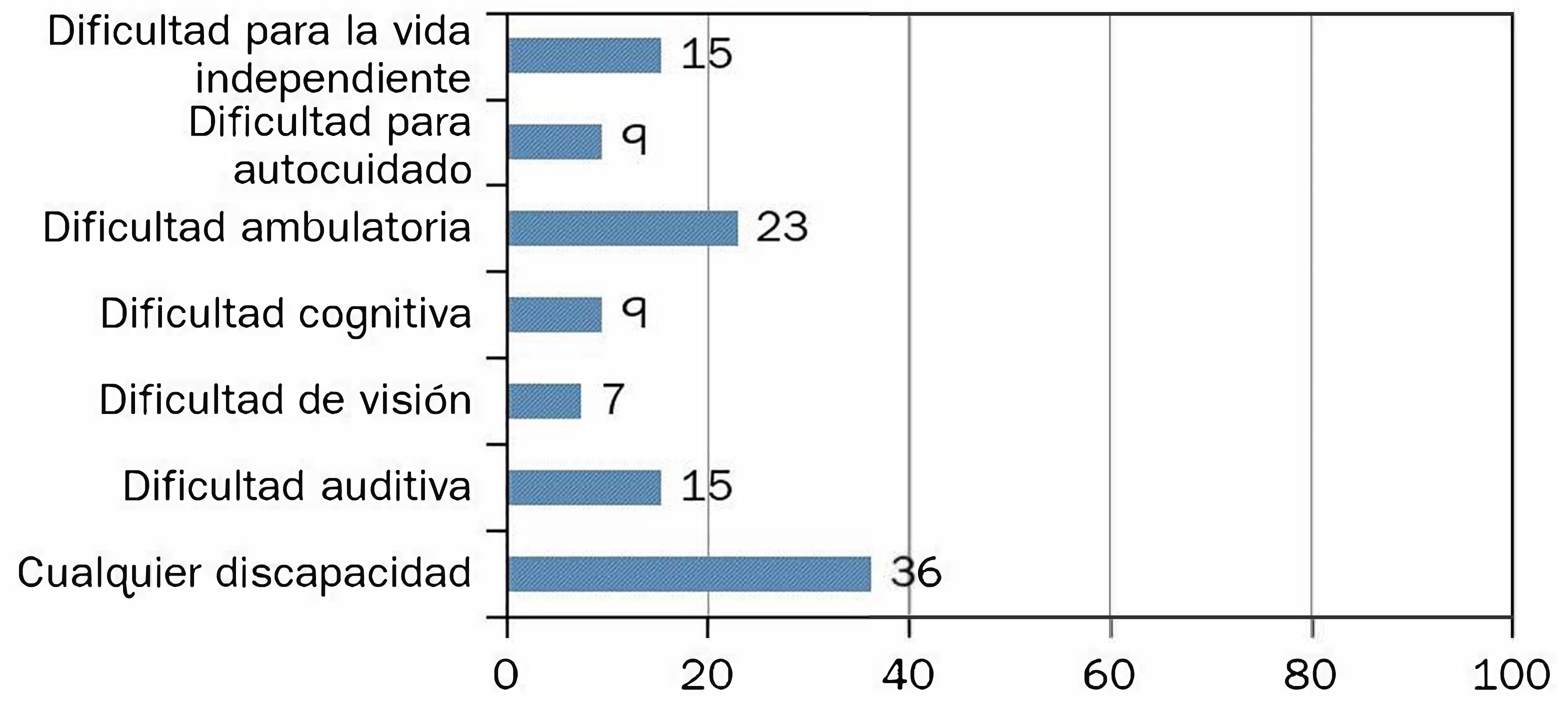


FIGURA 464-3 Porcentaje de personas >65 de edad con diversas discapacidades. *(Fuente: US Census Bureau, American Community Survey, 2013.Disponible en https://aoa.acl.gov/Aging_Statistics/Profile/2014/index.aspx. Acceso el 30 de diciembre de 2016.)*

zada y de vida asistida; la atención a las transiciones en el tratamiento entre los contextos es esencial para la atención eficaz).

10. Aspectos éticos, cuidados paliativos y el tratamiento al final de la vida son aspectos críticos para atender a la población geriátrica.

En este capítulo, se resaltan esos principios clave. Se remite al lector a los libros de texto de medicina geriátrica en los que encontrará más detalles sobre cada uno de los principios, así como del manejo de enfermedades y trastornos comunes en esta población.

Modelos de asistencia geriátrica y transiciones en la atención

Se han desarrollado varios modelos innovadores en las últimas tres décadas; su objetivo es proporcionar atención médica eficaz y de gran calidad para la creciente población geriátrica con multimorbilidad, alteración funcional y cognitiva, además de dificultades con la asistencia social. Estos modelos comprenden los programas de valoración geriátrica integral para pacientes ambulatorios, las unidades de atención aguda a los ancianos (ACE, *acute care for the elderly*) para pacientes hospitalizados y servicios de consulta, así como programas domiciliarios como el *Geriatric Resources for Assessment and Care of Elders* (GRACE), el *Home Based Primary* (en el sistema VA), y el *Independence at Home*. Estos modelos de atención cada vez son más importantes en la novedosa área de la compra basada en el valor de los servicios de la atención médica. Aunque puede ser difícil e ineficiente implementarlos en el sistema de tarifa por servicio de Medicare (en Estados Unidos), también pueden mejorar la atención y reducir los costos en general a medida que dicho sistema cambia de un modelo de tarifa por servicio a otros modelos de reembolso, como las organizaciones de atención responsable, programas de pago en paquete y aumento de número de ancianos enlistados en la atención administrada por dicha institución estadounidense.

Mejorar las transiciones de la atención entre los contextos se ha convertido en un interés importante del gobierno federal, los sistemas de salud, hospitales, organizaciones y programas de atención posaguda (PAC, *post-acute care*) y a largo plazo (LTC, *long-term care*), médicos y otros profesionales de la atención sanitaria. Los pacientes geriátricos son muy vulnerables a las complicaciones en el periodo del alta hospitalaria médica o de una institución psiquiátrica, y también en el periodo de alta de un centro PAC (centro de enfermería especializada [SNF, *skilled nursing facility*]; rehabilitación aguda o internamiento a largo plazo) o programa de atención domiciliario. A medida que ha aumentado la función de los especialistas en medicina hospitalaria y de los médicos especializados en la administración de un SNF, la atención médica de pacientes geriátricos se ha complicado al momento de transferencia, lo cual puede causar problemas de comunicación y errores médicos. Los cambios en el reembolso y las sanciones económicas por las altas tasas de reingresos hospitalarios han impulsado el desarrollo de muchas intervenciones de transición en la atención **(cuadro 464-1)**. Estas intervenciones implican colaboración interprofesional y diversas estrategias orientadas a lograr que las transiciones en el tratamiento sean más seguras y reduzcan los reingresos innecesarios a consulta en los servicios de urgencia, los reingresos hospitalarios y las complicaciones y costos relacionados.

Equipos interprofesionales y asistencia médica administrada en colaboración La complejidad de la atención a la población geriátrica es más evidente durante una hospitalización a consecuencia de una nueva enfermedad aguda o exacerbación de trastornos crónicos preexistentes. Equipos interprofesionales integran diferentes áreas de conocimiento con el propósito de proporcionar atención centrada en el paciente. Los médicos han de comprender y respetar las funciones de enfermeras, fisioterapeutas,

CUADRO 464-1 Ejemplos de intervenciones de transición asistencial

INTERVENCIÓN	SITIO WEB	INTERVENCIONES CENTRALES
Alta reestructurada (Proyecto RED) (Jack *et al*.: 2009)	https://www.bu.edu/fammed/projectred/	"Promotor de alta" realiza lo siguiente: • Facilita el entrenamiento del paciente y su comprensión • Realiza la conciliación de la medicación • Coordina las consultas posteriores al alta hospitalaria y facilita la comunicación con el médico de atención primaria (PCP, *primary care provider*) • Llama al paciente 2-3 días después del alta
Modelo de asistencia transicional (Naylor *et al*.: 2004; Naylor *et al*.: 1999)	https://www.nursing.upenn.edu/ncth/transitional-care-model/	Enfermera de práctica avanzada realiza lo siguiente: • Coordina la asistencia al paciente antes y después del alta hospitalaria • Valora las necesidades de cada paciente; participa y activa al paciente y la familia • Facilita la comunicación entre paciente, familia y personal de asistencia sanitaria • Realiza visitas al domicilio con regularidad, además de apoyo telefónico después del alta hospitalaria
Care Transitions Program® (Coleman *et al*.: 2004)	http://www.caretransitions.org	El "tutor de transición" realiza lo siguiente: • Facilita mejores habilidades de automanejo incluyendo manejo de la medicación y cómo responde a signos y síntomas de advertencia • Hace visitas al domicilio después del alta hospitalaria, además de llamadas telefónicas
***Better Outcomes for Older Adults through Safe Transitions* (BOOST)** (Hansen *et al*.: 2013)	http://www.hospitalmedicine.org/Web/Quality_Innovation/Implementation_Toolkits/Project_BOOST/Web/Quality___Innovation/Implementation_Toolkit/Boost/Overview.aspx?hkey=09496d80-8dae-4790-af72-efed8c3e3161	Incluye herramientas que facilitan lo siguiente: • Identificación exhaustiva y valoración de pacientes de alto riesgo • Entrenamiento de paciente/cuidador • Mejor comunicación con el personal asistencial después de hospitalización • Llamada telefónica de seguimiento al paciente después del alta hospitalaria
***Interventions to Reduce Acute Care Transfers* (INTERACT)** (Ouslander *et al*.: 2003)	https://interact.fau.edu	Incluye herramientas para asistencia calificada, vida asistida y atención a la salud en el domicilio que incluye: • Mejora de la calidad • Comunicación • Apoyo a decisiones • Planificación de asistencia por anticipado

ergoterapeutas y logoterapeutas, nutriólogos, farmacéuticos, psicólogos, trabajadoras sociales, clero y otro personal de atención directa. La evolución de equipos interprofesionales ha originado un enfoque integral en la atención al abrir los canales de comunicación entre estos profesionales sanitarios de diferentes disciplinas.

Las reuniones de grupo son un mecanismo para mejorar la comunicación de los equipos interprofesionales. La implementación de reuniones de grupo eficientes se ha relacionado con una mejor seguridad y utilización de los recursos al predecir las necesidades del paciente e implementar los cambios adecuados en la dotación de personal y en los planes de tratamiento. Las reuniones de grupo también ayudan a identificar posibles desafíos a la atención de los pacientes, tales como las dificultades socioeconómicas que pueden volver ineficaces o incluso perjudiciales los planes de atención.

Otra estrategia para mejorar la comunicación y la colaboración en la atención de casos complejos de pacientes geriátricos es la "asistencia médica administrada en colaboración". En este modelo, internistas forman parte de un equipo multiespecialista de médicos (que a menudo incluye cirujanos) que proporcionan valoraciones diarias, abordan comorbilidades médicas y facilitan las transiciones en el tratamiento; lo anterior mejora el modelo típico del especialista. La asistencia médica administrada en colaboración es otro ejemplo de cómo las mejoras en la comunicación entre los diferentes profesionales sanitarios mejoran los resultados, evita complicaciones comunes y ahorra recursos. En la era de la atención centrada en el paciente y la medicina basada en el valor, este tipo de asistencia es eficaz pues al parecer permite implementar atención de alta calidad uniforme a un costo más bajo. Desde el auge de la atención basada en la medicina hospitalaria, el uso de la asistencia médica administrada en colaboración ha aumentado de forma significativa. El tratamiento colaborativo de fracturas de cadera, así como el tratamiento colaborativo del traumatismo, y las colaboraciones entre internistas y geriatras son ejemplos de esta estrategia.

CUADRO 464-2 Ejemplos de las recomendaciones de opción prudente útiles en la implementación de la asistencia temprana de pacientes geriátricos complejos

- No recomendar sondas de alimentación percutánea en pacientes con demencia avanzada; más bien, ofrecer alimentación oral asistida.
- No utilizar antipsicóticos como primera opción para tratar síntomas conductuales y psicológicos de demencia.
- Evitar utilizar medicamentos diferentes a la metformina para lograr una hemoglobina A_{1c} <7.5% en la mayoría de los adultos mayores; el control moderado por lo general es mejor.
- No utilizar benzodiacepinas u otros somníferos en adultos mayores como primera opción para el insomnio, agitación o delirio.
- No utilizar antimicrobianos para tratar la bacteriuria en ancianos a menos que haya síntomas específicos de vías urinarias.
- No prescribir antimicrobianos para tratar bacteriuria en ancianos a menos que haya síntomas específicos de vías urinarias.
- No prescribir inhibidores de colinesterasa para demencia sin valoración periódica por beneficios cognitivos percibidos y efectos adversos digestivos.
- No recomendar detección sistemática para cáncer de mama, colorrectal, de próstata o pulmonar sin considerar la esperanza de vida y los riesgos de pruebas, sobrediagnóstico y sobretratamiento.
- No prescribir sistemáticamente medicamentos hipolipemiantes en individuos con esperanza de vida limitada.
- No obtener prueba de toxina de *Clostridium difficile* para confirmar "curación" si los síntomas han desaparecido.
- No recomendar atención intensiva o a nivel hospitalario para el anciano frágil sin una comprensión clara de los objetivos del tratamiento del individuo y los posibles beneficios y obstáculos.

Adaptado de http://www.choosingwisely.org/societies/american-geriatric society/ y http://www.choosingwisely.org/societies/amda-the-society-for-post-acute-and-long-term-care-medicine/amda-choosing-wisely-list/. Acceso el 31 de diciembre de 2016.

FUNDAMENTOS DE LA ASISTENCIA GERIÁTRICA

Asistencia centrada en el paciente Este es un concepto decisivo en la atención a las personas mayores debido a la complejidad de sus problemas médicos, funcionales y psicosociales, y en muchos casos la falta de datos rigurosos sobre las estrategias más eficaces para la atención de trastornos específicos en pacientes con multimorbilidad. Por consiguiente, la toma de decisiones sobre metas y estrategias para la atención deben considerar las preferencias y objetivos del paciente y la familia, sus valores, percepción del riesgo, pronóstico y otros factores individuales. Casi para cualquier trastorno, desde los problemas comunes como hipertensión y diabetes, hasta los síndromes geriátricos, como el riesgo de caídas e incontinencia urinaria, la respuesta a cómo tratar mejor los trastornos médicos en un paciente de edad avanzada con multimorbilidad no sólo depende de la medicina basada en evidencia, sino de ponderar con cuidado los factores antes señalados. En la consulta médica cotidiana de casos complejos de pacientes de edad avanzada, centrarse en mejorar o mantener la función y la independencia, calidad de vida, comodidad y dignidad serán congruentes con los objetivos del paciente y su familia.

La American Geriatrics Society (AGS) identifica los siguientes elementos clave para la atención centrada en la persona: 1) un plan de atención individualizado, orientado a metas y basado en las preferencias de la persona; 2) un análisis constante de los objetivos de la persona y el plan de atención; 3) compartir continuamente la información y la comunicación integral; 4) educación y capacitación al personal sanitario y, cuando sea adecuado, a la persona y quienes son importantes para ella, y 5) medición del desempeño y mejora de la calidad a partir de las opiniones de la persona y sus cuidadores. Se dispone de varias herramientas que ayudan a implementar la atención centrada en la persona, tales como cálculo del pronóstico (p. ej., "ePrognosis") y las recomendaciones de "opción prudente" de la AGS y la AMDA – la *Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine*. En el **cuadro 464-2** se presentan ejemplos de estas recomendaciones que son relevantes para la práctica de la medicina interna.

Valoración del paciente geriátrico • **CUIDADOS GERIÁTRICOS** Una serie de preguntas de valoración pueden ser útiles como una "anamnesis de sistemas geriátrica" en la práctica clínica con pacientes de edad avanzada dada la importancia y alta prevalencia de alteraciones y discapacidades funcionales, asistencia social limitada que ayude para las limitaciones funcionales, trastornos cognitivos y afectivos, y trastornos geriátricos que pueden pasar inadvertidos y causar problemas de seguridad para el paciente y complicaciones **(cuadro 464-3)**. Estas preguntas son muy útiles para realizar las "consultas de valoración" de Medicare anuales. Las respuestas positivas a una o más de las preguntas de la valoración para cada apartado será motivo para considerar valoraciones adicionales, muchas de las cuales pueden realizarse con herramientas estándar y validadas disponibles en Internet, como las escalas de actividades de la vida cotidiana, las escalas de depresión, los cuestionarios sobre los patrones del sueño y las evaluaciones del estado mental.

VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD PARA LA TOMA DE DECISIONES MÉDICAS En la **figura 464-4** se ilustran aspectos clave de la toma de decisiones en adultos de edad avanzada. Incluir al paciente en el proceso de consentimiento de cualquier tratamiento es el fundamento de la autonomía del paciente y de la atención centrada en la persona. Dado que el envejecimiento se asocia a un mayor potencial de desarrollar trastornos cognitivos, es importante determinar la capacidad de toma de decisiones no sólo para proteger a los pacientes contra el maltrato potencial, sino también conservar la autonomía cuando sea posible y cuando no lo sea, que se siga un proceso de toma de decisiones por un responsable legal adecuado. La valoración de la capacidad suele ser desencadenada por circunstancias específicas (p. ej., la necesidad de pruebas diagnósticas invasivas o cirugía). La determinación de la capacidad de toma de decisiones limitada a circunstancias médicas se ha de diferenciar de declarar a un paciente "incompetente" para tomar todas las decisiones. Declarar a una persona incompetente es una definición legal y suele reservarse para los contextos judiciales. Otra advertencia en torno a la valoración de la capacidad de toma de decisiones es distinguir la falta de capacidad por información mal presentada, alteraciones sensitivas o grado de alfabetización bajo. El médico ha de corroborar que el paciente haya recibido toda la información necesaria, que comprenda la información proporcionada y que no tenga trastornos auditivos o visuales importantes. En los pacientes geriátricos, es importante determinar si el paciente utiliza prótesis auditivas o lentes graduados y si están disponibles y los utiliza.

Las pruebas estándar de la función cognitiva como el *Mini Mental State Examination* no se correlacionan bien con la capacidad para el consentimiento de intervenciones específicas. Se han validado varias herramientas estandarizadas para determinar la capacidad de toma de decisiones. La *MacArthur Competence Assessment Tool-Treatment* (MacCAT-T) es una herramienta estructurada que se ha validado, pero es larga y puede ser difícil de aplicar en algunos casos. El *Capacity to Consent to Treatment Instrument* (CCTI) es otra herramienta que se ha validado en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Está estructurada en dos viñetas diferentes y se le pide al paciente que responda a una serie de preguntas. La prueba tiene fiabilidad y validez interevaluador considerable.

VALORACIÓN DEL CONDUCTOR DE EDAD AVANZADA Para muchos adultos de edad avanzada en Estados Unidos, conducir un automóvil es esencial para

CUADRO 464-3 Ejemplos de preguntas de la valoración y herramientas y estrategias para evaluación adicional de la asistencia social, estado funcional, síndromes geriátricos, y cognición y afecto

DOMINIOS DE VALORACIÓN GERIÁTRICA		VALORACIONES RECOMENDADAS	VALORACIÓN ADICIONAL PARA DETECCIÓN POSITIVA*
SOCIAL	**Asistencia social**	¿Vive solo? ¿Tiene un cuidador? ¿Es usted un cuidador?	• Considérese la remisión a una trabajadora social • Consúltese la agencia geriátrica del área
	Descuido/maltrato del anciano	¿Alguna vez se siente inseguro donde vive? ¿Alguna vez alguien lo ha amenazado o lastimado? ¿Ha estado alguien tomando su dinero sin su permiso?	• Considérese remisión a una trabajadora social o a servicios de protección del adulto
	Instrucciones por anticipado	¿Le gustaría información o formularios para un poder legal para asistencia médica? ¿Le gustaría recibir información sobre un testamento en vida?	• Platicar sobre instrucciones por anticipado • Órdenes del médico para tratamiento de mantenimiento vital (POLST) (o MOLST o POST)
FUNCIONAL	**Estado funcional**	¿Necesita asistencia con las compras o finanzas? ¿Necesita ayuda para asearse o bañarse?	• Escala de actividades instrumentales de la vida cotidiana (ADL, *activities of daily living*) • Escala de ADL básica
	Conducción	¿Todavía conduce? En caso afirmativo: Mientras conduce, ¿ha tenido un accidente en los últimos 6 meses? ¿Tiene alguna preocupación respecto a la conducción automovilística de un miembro de la familia?	• Examen oftalmológico • Considérese ergoterapia o evaluación formal para conducir
	Vista	¿Tiene problemas para ver, leer o mirar TV? (con lentes, si utiliza)	• Exámenes oftalmológicos • Considérese remitir para un examen de la vista
	Audición	¿Tiene dificultad para escuchar una conversación en una habitación tranquila? ¿No puede escuchar la prueba del susurro a 15 cm de distancia?	• Revisar cerumen en los conductos auditivos y retirarlo si está retenido • Inventario de discapacidad auditiva • Considérese remisión a audiología
SÍNDROMES GERIÁTRICOS	**Medicación**	¿Toma 5 o más medicamentos de forma habitual? ¿Conoce para qué sirve toma cada uno de sus medicamentos?	• Equiparar medicamentos con el diagnóstico • Considerar reducir dosis, suspender medicamentos, asistencia para cumplimiento o consulta a un farmacéutico
	Riesgo de caídas	¿Se ha caído en el último año? ¿Tiene temor de caerse? ¿Tiene problemas para subir escaleras o para levantarse de sillas?	• Prueba de "levantarse y caminar" • Considérese valoración completa de caídas • Considérese valoración de fisioterapia • Considérese valoración de seguridad en el domicilio
	Continencia	¿Tiene problemas con su vejiga? ¿Se le sale la orina o las heces cuando no quiere? ¿Utiliza apósitos o pañales para adulto?	• Considérese valoración completa de continencia • Cuestionario 3 IQ (mujeres) • Inventario de síntomas de la American Urological Association (AUA) 7 (varones)
	Pérdida de peso	Peso de menos de 45 kg o pérdida de peso no intencional >4.5 kg en 6 meses	• Valorar factores de riesgo comunes para desnutrición • Considerar remisión a dietista para valoración nutricional
	Sueño	¿Se suele sentir adormilado en el día? ¿Tiene dificultad para dormir por la noche?	• Escala de somnolencia de Epworth o Pittsburgh Sleep Index • Considérese remisión para evaluación del sueño
	Dolor	¿Tiene dolor o malestar?	• Valoración del dolor
	Alcoholismo	¿Bebe >2 bebidas/día?	• AUDIT-C
COGNICIÓN Y AFECTO	**Depresión**	¿Se siente triste o deprimido a menudo? ¿Ha perdido placer al hacer las cosas en los últimos meses?	• PHQ-9 o Geriatric Depression Scale • Valoración del riesgo de suicidio
	Cognición	¿Pérdida de memoria autonotificada? ¿Detección cognitiva positiva? (recuerdo de tres objetos y prueba de dibujo de reloj "Mini-Cog") Valoración de la confusión (CAM, *confusión assessment*) para el delirio	• *Montreal Cognitive Assessment* o *Mini Mental State Examination* • Si no está claro el diagnóstico, considérense pruebas neuropsicológicas

Fuente: Adaptado de RL Kane *et al.*: Essentials of Clinical Geriatrics, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2018.

mantener la independencia, por lo que dejar de conducir conlleva desenlaces negativos que incluyen aislamiento social y depresión. Por otra parte, los adultos de edad avanzada tienen el máximo riesgo de sufrir colisiones mortales de tal manera que las personas de 85 años tienen un riesgo nueve veces mayor que las personas más jóvenes. Los individuos de edad avanzada deben valorarse de forma sistemática para determinar su capacidad de conducción y si han sufrido antes colisiones automovilísticas, así como alteraciones funcionales, sensoriales y cognitivas que puedan conferir riesgos para la conducción de automóviles (cuadro 464-3). Al igual que muchos trastornos geriátricos descritos adelante, muchos tipos de fármacos diferentes pueden alterar varios aspectos del desempeño y la conducción y se han de valorar detalladamente en personas de edad avanzada que continúan conduciendo **(cuadro 464-4)**.

Las alteraciones en la conducción sospechadas pueden ser fuente de conflicto entre el paciente (que desea mantener la independencia), la familia (que puede desear que el individuo continúe conduciendo debido a la falta de otro tipo de transporte; o les puede preocupar su seguridad, o ambos factores) y el médico (a quien le interesa la seguridad del paciente, los

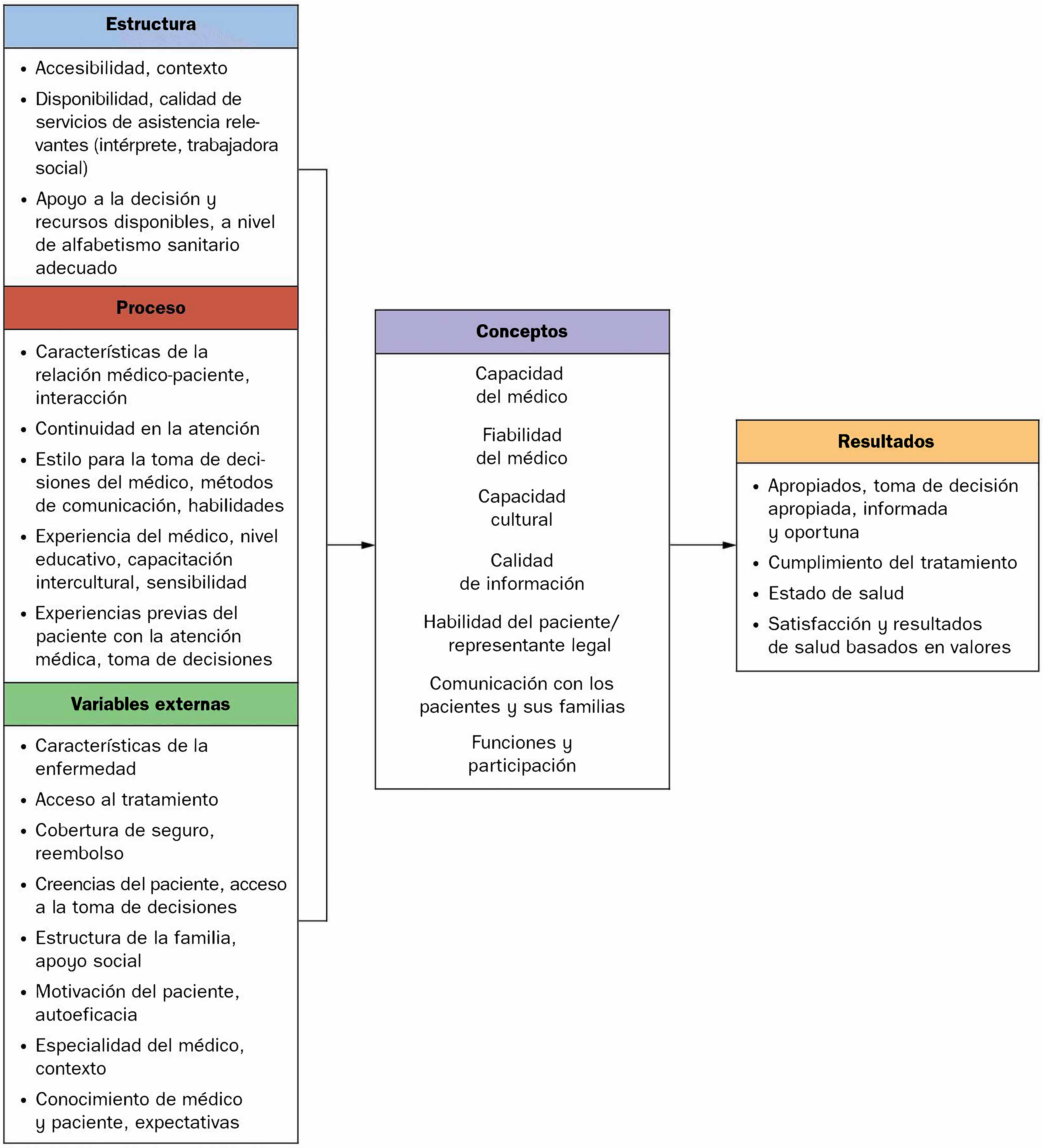


FIGURA 464-4 Aspectos clave en la toma de decisiones en adultos de edad avanzada. *(De SM Dy, SP. Tanjala: Key concepts relevant to quality of complex and shared decision-making in health care: A literature review. Soc Sci Med 74:582, 2012.)*

pasajeros y otros conductores). En estas decisiones hay implícita una responsabilidad, ya que muchos estados no exigen volver a realizar pruebas de conducción a todos los conductores de edad avanzada, pero sí exigen que los médicos notifiquen a la autoridad a quienes consideren como conductores no confiables. La valoración de la conducción debe ser entre varios profesionales y tiene como propósito primero tratar de corregir cualquier causa reversible de pérdida de las capacidades para conducir, como alteraciones de la vista y la audición. Aunque las pruebas de función ejecutiva como los Trazos en B se han relacionado con un desempeño deficiente en la conducción, no hay una sola prueba de evaluación que permita predecir una conducción sin riesgo. Una combinación de pruebas neuropsicológicas por un psicólogo y pruebas en el camino por un ergoterapeuta capacitado proporcionan al médico la información esencial para tomar la difícil decisión sobre la suspensión de la conducción. La AGS y el U.S. Department of Transportation's National Highway Traffic Safety Administration han actualizado una *"Physician's Guide to Assessing and Counseling Older Drivers"*, que puede ser útil para los médicos clínicos y está disponible en el sitio web de la AGS (véase "Lecturas adicionales").

CUADRO 464-4 Fármacos con fuerte potencial para afectar la conducción
Anticolinérgicos
Anticonvulsivos
Antidepresivos
Antieméticos
Antihistamínicos
Antihipertensivos
Antiparkinsonianos
Antipsicóticos
Benzodiacepinas y otros sedantes/ansiolíticos/hipnóticos
Relajantes musculares
Analgésicos narcóticos
Estimulantes
Otros fármacos con propiedades anticolinérgicas considerables

INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Las presentaciones atípicas de trastornos médicos son una manifestación común de la medicina geriátrica. Los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento pueden afectar los resultados de pruebas diagnósticas comunes también. La gran variación de muchas medidas fisiológicas que se asocian al envejecimiento normal dificulta establecer lo que es "normal" en muchas pruebas. Por este motivo, los resultados de varias pruebas diagnósticas se deben interpretar con cautela. Son ejemplos la depuración de creatinina, la función pulmonar y la velocidad de sedimentación globular (que puede confundir el diagnóstico de polimialgia). La monitorización cardiaca ambulatoria puede identificar diversas arritmias, pero tiene una alta incidencia en personas

mayores y se deben vincular a los síntomas antes de considerar un tratamiento potencialmente tóxico o invasivo. Las imágenes musculoesqueléticas, como la resonancia magnética de la columna, pueden revelar anomalías múltiples que tal vez no estén relacionadas con los síntomas. Por ejemplo, en su mayor parte, las pruebas diagnósticas anómalas requieren valoración adicional en pacientes de edad avanzada, a menos que la valoración adicional conduzca a un cambio en los objetivos de la atención y el plan de tratamiento. Son ejemplos las bajas cifras de hemoglobina, las pruebas funcionales tiroideas anómalas, la depuración de creatinina ajustada a edad/género/peso corporal, e incremento de las cifras en las pruebas funcionales hepáticas; estos ejemplos no son resultado del envejecimiento normal y por lo general indican una anomalía fisiológica a consecuencia de una enfermedad o trastorno que puede o no ser reversible.

Prevención en adultos mayores • **VALORACIÓN APROPIADA A LA EDAD** Las pruebas de selección para enfermedades específicas, por contraposición a la valoración por trastornos geriátricos, precisa un enfoque detallado centrado en la persona. El interés de la medicina preventiva depende mucho de la capacidad para identificar a personas con riesgo de trastornos específicos **(véase cap. 4)**. Varias asociaciones profesionales han proporcionado guías en torno a pruebas específicas para adultos mayores **(cuadro 464-5)**. Una advertencia importante acerca de la detección para prevenir enfermedades en pacientes mayores (p. ej., colonoscopia para cáncer de colon; frotis de PAP; pruebas de antígeno prostático específico) es que los resultados anómalos pueden derivar en pruebas y tratamientos subsiguientes entre individuos que no tendrán morbilidad o mortalidad a causa de la enfermedad y más bien por la limitada esperanza de vida. En consecuencia, los pacientes geriátricos plantean un reto importante para decidir cuáles pruebas de detección podrían ofrecer un cociente de beneficio y riesgo aceptable y a la vez ser rentable. El sitio web de *ePrognosis.com* es una herramienta muy útil para estas decisiones.

INMUNIZACIONES La utilización de vacunas en adultos mayores tiene como propósito crear inmunidad contra infecciones frecuentes que pueden originar complicaciones graves, y también para reconstruir la inmunidad previamente obtenida. En la actualidad, los CDC en Estados Unidos recomiendan la vacunación sistemática contra influenza, neumococo y herpes zóster, ya que son frecuentes en este grupo de edad. Otros países de Europa y Asia tienen tendencias similares en las vacunaciones con pequeñas variaciones.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (STD) Aunque la mayor parte de las enfermedades de transmisión sexual ocurre en personas más jóvenes **(cap. 131)**, un grupo de adultos mayores tiene una conducta sexual de alto riesgo. La mayoría de los estadounidenses continúa sexualmente activo a los 60 y 70 años; hasta una cuarta parte de los individuos todavía se considera sexualmente activo a la edad de 80 años. Los adultos mayores sexualmente activos pueden no percatarse muy bien de la necesidad de prácticas sexuales seguras, como los riesgos de múltiples parejas sexuales y el uso de preservativo. La frecuencia de STD en personas mayores todavía es relativamente baja. Los individuos nacidos en Estados Unidos entre 1945 y 1965 tienen más riesgo de presentar hepatitis C, debido a la falta de concientización de la enfermedad y la falta de implementación de las precauciones universales antes de la década de 1980 en el caso de las transfusiones de sangre. Otros factores que podrían afectar tal riesgo son el uso de drogas intravenosas y de relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas. La prevalencia de sífilis terciaria es mayor que la sífilis recién contraída en adultos mayores. La frecuencia de infecciones gonocócicas disminuye con la edad. No obstante, los pacientes que acuden con síntomas compatibles con sífilis o infección gonocócica (cervicitis, uretritis, proctitis, epididimitis) deben ser examinados para conductas sexuales de alto riesgo e instruirse si es necesario. Los síntomas clínicos de infección por herpes simple y la posibilidad de volverse contagiosa también disminuyen con la edad. Dado que las lesiones ulcerosas son menos frecuentes, las pruebas serológicas específicas de HSV-2 se han de considerar para los pacientes con síntomas genitales no específicos recidivantes. No se debe iniciar el tratamiento a menos que los pacientes ya muestren los síntomas.

Casi tres millones de personas >50 de edad padecen infección por VIH. Desde el advenimiento del tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), la esperanza de vida de pacientes con infección por VIH ha aumentado, lo que ha originado un incremento significativo en el número de adultos mayores que padecen la enfermedad. Las infecciones de nueva aparición también han contribuido al número creciente de casos de VIH en adultos mayores. La baja frecuencia de uso del preservativo y la falta de conocimiento de la enfermedad es clave en la tasa de transmisión. La edad es un factor predictor independiente de progresión de VIH y de mortalidad asociada. No hay guías específicas de edad para el tratamiento de la infección por VIH. Al igual que todos los demás trastornos, hay una mayor incidencia de efectos secundarios relacionados con la medicación en pacientes mayores, sobre todo en los que tienen comorbilidades o que reciben múltiples medicamentos, y esto se ha de considerar en las decisiones terapéuticas.

Tratamiento de enfermedades comunes en la población geriátrica • **HIPERTENSIÓN** Se han realizado varios estudios clínicos que demuestran los beneficios del tratamiento de la hipertensión en la reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares en personas mayores. No obstante, las cifras de presión arterial idóneas siguen siendo controversiales. Se debe tomar en cuenta el equilibrio entre los beneficios protectores cardiovasculares por contraposición al riesgo de efectos adversos relacionados con el tratamiento en pacientes individuales basándose en sus comorbilidades. Por ejemplo, la hipotensión y la hipotensión postural relacionadas con el tratamiento antihipertensivo son causas comunes de síncope inminente y caída, además de lesiones relacionadas en la población geriátrica, sobre todo en individuos con múltiples morbilidades. Por otra parte, el control de la presión arterial sistólica, además de evitar complicaciones cardiovasculares, puede reducir la carga de cambios en la sustancia blanca del cerebro, los cuales se relacionan con anomalías de la marcha y caídas, así como deterioro cognitivo. Sin embargo, hasta la fecha en ningún estudio de pacientes de edad avanzada con múltiple morbilidad se ha documentado algún efecto beneficioso del control estricto de la hipertensión sobre la incidencia de caídas y deterioro cognitivo.

Dos estudios a gran escala (HYVET y SPRINT) han esclarecido algunos de estos aspectos. HYVET fue un estudio multicéntrico realizado en varios países en que participaron cerca de 3 800 pacientes ≥80 años de edad. El estudio demostró que el tratamiento activo de la hipertensión con una cifra ≤150 mm Hg elegida como objetivo, no sólo redujo significativamente el riesgo de apoplejía (*ictus*) e insuficiencia cardiaca, sino también el riesgo de mortalidad. Al igual que con otros estudios sobre hipertensión a gran escala como ALLHAT, hubo una relación lineal entre la presión arterial y la reducción de la apoplejía. No obstante, en el estudio HYVET esta relación fue menos prominente a medida que aumentó la edad. SPRINT fue otro estudio aleatorizado a gran escala enfocado a reducir la presión sistólica a cifras <140 frente a 120 mm Hg (medidas con un dispositivo automático) elegida como objetivo por un análisis de subgrupos en personas ≥75 años de edad. Se observaron reducciones significativas en el criterio principal de valoración: una combinación de eventos de enfermedad cardiovascular (como infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, apoplejía o muerte por causas cardiovasculares). Sin embargo, es decisivo reconocer que los pacientes con diabetes, antecedente de apoplejía o insuficiencia cardiaca y presión arterial sistólica <110 mm Hg después de 1 min de estar en bipedestación fueron excluidos del estudio SPRINT.

En general, estos datos representan un fuerte respaldo para una estrategia centrada en la persona en el tratamiento de hipertensión en la población de edad avanzada heterogénea. Para ancianos con comorbilidad mínima, sin hipotensión postural y escaso riesgo de caídas e hipovolemia, el cociente beneficio/riesgo favorece cifras más bajas como objetivo para la presión arterial sistólica (<130 mm Hg medidas con esfigmomanómetro manual). Sin embargo, en personas con diabetes, insuficiencia cardiaca, antecedente de apoplejía, hipotensión vascular, el tratamiento cuidadoso de la presión arterial con cifras de presión sistólica más altas como objetivo (<150 mm Hg) probablemente es un enfoque más seguro.

DIABETES La prevalencia de la diabetes en la población adulta mayor es ahora de más de 25% y se espera que aumente debido a los cambios adversos en el estilo de vida e incremento en la frecuencia de la obesidad. Debido a la falta de datos de pacientes con morbilidad múltiple y en personas ≥80 años de edad, así como la alta incidencia de hipoglucemia en esta población cuando se trata con múltiples hipoglucemiantes, la estrategia para el tratamiento de la diabetes requiere un método centrado en la persona como el descrito para la hipertensión. Los individuos de edad avanzada con diabetes tienen un riesgo importante de hipoglucemia debido a posibles errores de medicación, deterioro progresivo de la función renal y un consumo oral variable, entre otros motivos. Los episodios de hipoglucemia se asocian a un deterioro cognitivo progresivo en adultos mayores, sobre todo en aquellos con trastorno cognitivo existente. Por otra parte, la diabetes no controlada conlleva más riesgo de demencia por todas las causas.

Algunos datos derivados de estudios clínicos aleatorizados que en gran parte han excluido a personas ≥80 años de edad indican que el control intensivo de la glucemia no reduce las complicaciones macrovasculares importantes en adultos mayores durante por lo menos 10 años y producen

CUADRO 464-5 Recomendaciones de diferentes asociaciones profesionales para la detección de enfermedades específicas para la prevención primaria en adultos de edad avanzada

TIPO DE DETECCIÓN	PRUEBA	FRECUENCIA	ASOCIACIÓN PROFESIONAL QUE EMITE LAS RECOMENDACIONES		
			USPSTF[a]	ACS[b]	ACP[c]
Colorrectal	Prueba de sangre oculta en heces o prueba inmunoquímica fecal (FIT) o sigmoidoscopia o colonoscopia	Anual Cada 5 años Cada 10 años	Valoración de todos los adultos de 50-75 años; el pronóstico puede apoyar la valoración de individuos de 76 a 85 años; no se recomienda para adultos mayores de 85 años	Valoración de todos los adultos >50 años; suspender la valoración es aceptable en personas con comorbilidad grave que impediría el tratamiento	Valoración de todos los adultos de 50-75 años Personas con esperanza de vida <10 años no se deben valorar
Mama	Mamografía	Cada 1-2 años	Valoración bianual en todas las mujeres de 50-74 años; la evidencia de beneficios y daños es insuficiente para mujeres >75 años	Valoración anual que comienza a los 40 años de edad; continuar mientras está en buen estado de salud	**ECOG[d]** Valoración anual que comienza a los 40 años
Cervicouterina	Frotis de Papanicolaou Prueba de HPV	Solo Pap cada 3 años HPV + Pap cada 5 años	Selección de mujeres de 21-65 años; suspender a los 65 años si es adecuada la valoración previa	Selección de mujeres de 21-65 años; suspender a los 65 años; si la detección regular es normal	La detección se suspenderá a los 65 años si hay datos negativos adecuados antes de la detección
Pulmón	CT en dosis bajas	Anual	Valoración a los 55-80 años en fumadores activos y exfumadores con antecedente de >30 años-cajetilla de tabaquismo; suspender la valoración una vez que la persona no haya fumado en 15 años o desarrolla un problema de salud que limita su capacidad o disponibilidad a someterse a cirugía curativa	Valoración a los 55-74 años en fumadores activos y exfumadores con buen estado de salud con un antecedente de tabaquismo de +30 años-cajetilla	**ACCP[e]** En contextos en que se puede implementar atención integral proporcionada a los participantes del *National Lung Screening Trial participants*, ofrecer detección sistemática a personas de 55-74 años fumadores activos y exfumadores con un antecedente de tabaquismo de 30+ años-cajetilla
Próstata	Antígeno prostático específico (PSA, *prostate specific antigen*)	1-2 años	No valorar a varones por cáncer de próstata con prueba de PSA	Valorar a varones ≥50 años con esperanza de vida >10 años después de comentar los riesgos, beneficios y dudas sobre la detección con PSA Valoración de seguimiento debe ser cada año si el PSA es >2.5 ng/mL o cada 2 años si el PSA es <2.5 ng/mL	**AUA[f]** Detección de PSA bianual en varones de 55-69 años con esperanza de vida >10-15 años, después de pláticas para la toma de decisiones compartida en que se expliquen valores y preferencias
Osteoporosis	Absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA, *Dual-energy x-ray absorptiometry*) Medir estatura, de preferencia con un estadiómetro de pared	Realizar pruebas de BMD 1 a 2 años después de iniciar tratamiento farmacológico para osteoporosis y cada 2 años a partir de entonces	**AAFP[g]** Detectar a mujeres de 65 años de edad o varones de 70 años	**NOF[h]** Detección de mujeres >65 y varones >70 años de edad; mujeres posmenopáusicas y varones de 50-69 años, con base en su perfil de factor de riesgo; mujeres posmenopáusicas y varones de 50 años y más de edad que han tenido fractura a una edad adulta	
Enfermedad carotídea	Ecografía carotídea	Una vez	***Society of vascular surgery*** Edad >65 años, cardiopatía isquémica, necesidad de derivación coronaria, arteriopatía obstructiva de la extremidad inferior sintomática, antecedente de tabaquismo e hipercolesterolemia serían factores de riesgo adecuados para realizar una ecografía en pacientes con un soplo		
Cardiopatía isquémica	Puntuación de calcio en coronarias (CCS, *coronary calcium score*)	Una vez	**SCCT[i]** No utilizar CCS en pacientes con CAD documentada	**AHA/ACC[j]** La CCS de 0 puede tener un valor predictivo negativo potente para los eventos coronarios en adultos de edad avanzada	
Aneurisma de la aorta abdominal	Ecografía abdominal	Una vez	**USPSTF[a]** Evidencia insuficiente para valorar el equilibrio de beneficios y daños de la detección de mujeres de 65-75 años que nunca han fumado	**AAFP[g]** Recomendado para varones de 65-75 años que alguna vez han fumado	
Diabetes	Glucemia en ayunas, prueba de tolerancia a la glucosa, o HbA_{1c}	Cada año	**USPSTF[a]** Glucemia anómala como parte de la valoración del riesgo cardiovascular en adultos de 40-70 años que tienen sobrepeso u obesidad	**ADA[k]** Detección sistemática de personas >45 años de edad	

[a] United States Prevention Service Task Force; [b] American Cancer Society; [c] American College of Physicians; [d] Eastern Cooperative Oncology Group; [e] American College of Chest Physicians; [f] American Urology Association; [g] American Academy of Family Physicians; [h] National Osteoporosis Foundation; [i] Society of Computed Tomography; [j] American Heart Association/American College of Cardiology; [k] American Diabetes Association.

mejores resultados microvasculares por lo menos en 8 años, y al mismo tiempo aumentan el riesgo de hipoglucemia grave 1.5 a tres veces más. En consecuencia, la guía de la AGS sobre la diabetes en adultos mayores y las recomendaciones de la *Choosing Wisely* (cuadro 464-2) indican que en la mayoría de los adultos >65 años, los daños asociados a una hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) elegida como objetivo <7.5 o >9% probablemente superan los beneficios. Estas recomendaciones son congruentes con las de la American Diabetes Association. Por consiguiente, los objetivos en el tratamiento de la diabetes en la población geriátrica se han de adaptar al estado funcional y médico del paciente, el apoyo social, las metas personales, la

CUADRO 464-6 Recomendaciones y consideraciones de tratamiento farmacológico de diabetes en adultos de edad avanzada[a]

MEDICACIÓN	RECOMENDACIONES Y CONSIDERACIONES
Metformina	• La metformina es el fármaco de primera elección para adultos mayores con diabetes tipo 2 • Estudios recientes indican que puede utilizarse sin riesgo en pacientes con tasa de filtrado glomerular calculada ≥30 mL/min/1.73 m^2 • Contraindicada en pacientes con insuficiencia renal avanzada o insuficiencia cardiaca importante • Puede suspenderse temporalmente antes de procedimientos o durante hospitalizaciones y cuando una enfermedad aguda altera la función renal o hepática
Inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa 2	• Ofrecer una vía oral, que pueda ser cómoda para adultos de edad avanzada • La experiencia a largo plazo es limitada pese a la eficacia inicial y los datos de tolerabilidad
Tiazolidinedionas	• Si se utilizan, se deberían emplear con gran cautela en personas con, o en riesgo de, insuficiencia cardiaca congestiva y en aquellos con riesgo de caídas o fracturas
Secretagogos	• Asociados a hipoglucemia; utilizar con precaución • Se prefieren las sulfonilureas de duración más corta como glipizida • La gliburida es de larga duración y está contraindicada en adultos mayores
Tratamientos a base de incretina	• Menos efectos secundarios e hipoglucemia mínima, pero los costos pueden ser un obstáculo • Sin datos de aumento en eventos cardiovasculares adversos graves • Los agonistas de receptor de péptido glucagonoide 1 son inyectables lo cual requiere habilidades visual, motriz y cognitiva • Se acompaña de náusea, vómito, diarrea y pérdida de peso, que puede no ser conveniente en algunos pacientes mayores, sobre todo en los que presentan caquexia
Tratamiento con insulina	• Exige que los pacientes o sus cuidadores tengan buenas habilidades motoras y cognitivas • Las dosis de insulina deben ajustarse para cumplir los objetivos glucémicos individualizados y para evitar hipoglucemia • Terapia de inyección de insulina basal una vez al día se asocia a mínimos efectos secundarios y puede ser una opción aceptable en muchos pacientes de edad avanzada • Múltiples inyecciones diarias de insulina pueden ser instrucciones demasiado complejas para el paciente mayor con complicaciones de la diabetes avanzada, enfermedades concomitantes que limitan la vida o estado funcional limitado

[a] Basado en recomendaciones de la American Diabetes Association 2017.

percepción del riesgo y la esperanza de vida. Para las especificaciones de las opciones de tratamiento, consúltese el **cuadro 464-6**. Independientemente de los objetivos del tratamiento para la HbA_{1c}, a los individuos con diabetes de edad avanzada se les ha de examinar con regularidad por si presentan neuropatía, la cual puede desencadenar la aparición de lesiones en los pies que pudieran infectarse, así como retinopatía y pérdida de la vista que pueden requerir intervención oftalmológica.

HIPERLIPIDEMIA Aunque se dispone de buena evidencia en relación con los beneficios de las estatinas sobre la prevención primaria del riesgo cardiovascular en pacientes ≤75 años de edad, son muy limitados los datos para los que tienen >75 años. El uso de estatinas en las personas >75 u 80 años para la prevención de complicaciones cardiovasculares y la mortalidad es el tema de un debate constante en la literatura geriátrica. No se dispone de evidencia derivada de estudios aleatorizados controlados que sirvan de guía para iniciar la estatina después de los 80 años de edad. El tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica se ha de iniciar antes de los 80 años de edad. Existen otros dos factores que vuelven controversial el empleo de estatinas en adultos mayores. En primer lugar, los principales beneficios de las estatinas se han demostrado con el uso a largo plazo; en consecuencia, la esperanza de vida es un factor limitante para observar cualquier cambio significativo en los resultados. Una proporción sustancial de pacientes se mantiene con estatinas en las últimas etapas de su vida, pero se pueden suspender sin riesgo. Por otra parte, las estatinas son bien toleradas en adultos mayores sobre todo en dosis moderadas a bajas. Aunque muchos adultos mayores que toman estatinas presentan dolores musculares, el riesgo de miositis y rabdomiólisis aumenta principalmente con el uso de dosis elevadas. Los efectos adversos de las estatinas sobre la función cognitiva al parecer son infrecuentes. Por consiguiente, algunos adultos relativamente sanos >75 años de edad con una esperanza de vida de más de 10 años pueden beneficiarse; la estrategia para la hiperlipidemia se ha de centrar en la persona en esta población, según se describió tanto para la hipertensión como para la diabetes.

ARTROSIS (OA) La estrategia para el manejo de la artrosis sintomática en la población geriátrica difiere de la aplicada en pacientes más jóvenes **(véanse caps. 363 y 364)** debido a los riesgos de toxicidad de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) en pacientes mayores. Las intervenciones no farmacológicas serán la primera opción de tratamiento. Aunque algunos pacientes >65 años de edad pueden tolerar el uso de NSAID con protección concomitante de la hemorragia digestiva (GI) con un inhibidor de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitor*), este esquema expone a los pacientes a dos fármacos con numerosos efectos adversos potenciales. Es bien sabido que los NSAID se asocian a hemorragia del tracto intestinal; también conllevan empeoramiento de la función renal con base en múltiples mecanismos potenciales, así como retención de sodio y líquido, además de preservación de la hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva. Asimismo, un número considerable de pacientes mayores recibe anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, lo cual podría incrementar más el riesgo de hemorragia por los NSAID. Los PPI se relacionan con una mayor frecuencia de neumonía, osteoporosis y diarrea relacionada con *Clostridium difficile* y posiblemente con un mayor riesgo de demencia.

Los NSAID tópicos son mejor tolerados; los parches de lidocaína y las cremas de venta sin receta también son eficaces. La guía de la AGS sobre el tratamiento del dolor crónico recomienda que el paracetamol (acetaminofeno) sistemático en dosis de hasta 1 g cuatro veces al día sea la base del tratamiento farmacológico. La falta de respuesta podría ser seguida de pruebas cuidadosas de tramadol o un narcótico (iniciado en una preparación de acción corta) con atención adecuada a evitar el estreñimiento provocado por el narcótico. Aunque la prescripción de narcóticos se está volviendo cada vez más problemática debido a las altas tasas de abuso, esto no debe impedir la prescripción de estos compuestos para aliviar el dolor y la discapacidad en pacientes de edad avanzada.

Muchos pacientes de edad avanzada responden bien a diversas intervenciones no farmacológicas, como estiramientos, fortalecimiento, uso oportuno y adecuado de calor y hielo, masaje, natación y tratamiento de hidromasaje, aplicación de dispositivos ortopédicos, acupuntura y estimulación eléctrica terapéutica. Es mejor que estas intervenciones se realicen bajo la supervisión de fisioterapeutas u otros profesionales con el conocimiento adecuado para evitar lesiones. Las intervenciones quirúrgicas, incluido el reemplazo de articulaciones mayores, han mejorado en los últimos años, e incluso ancianos con morbilidades múltiples pueden presentar una mejor función y calidad de vida. La artroplastia total de la rodilla, por ejemplo, ha demostrado eficacia en pacientes mayores por lo demás sanos; se ha de considerar para algunos pacientes con riesgo más elevado. La "prerrehabilitación" con ejercicios de fortalecimiento y resistencia dirigidos, y la disponibilidad de recibir varias semanas de fisioterapia posoperatoria han de ser requisitos previos para remitir a los pacientes de edad avanzada para que se les realice artroplastia.

CÁNCER Más de la mitad de nuevos casos de cáncer y la mortalidad relacionada con este trastorno ocurre después de los 65 años. Hay datos escasos respecto a ancianos con múltiples trastornos comórbidos y su respuesta al tratamiento del cáncer. Aunque sólo cerca de 10% de los estudios clínicos ha tenido análisis de estratificación de edad, la evidencia disponible indica que la edad por sí sola no es un factor predictor de daño. No obstante, es difícil tomar decisiones de tratamiento debido a la esperanza de vida más corta en adultos de edad avanzada y el efecto acumulado de múltiples comorbilidades. En consecuencia, es esencial una estrategia centrada en la persona.

Los ancianos por lo general presentan reducciones del estado funcional después de recibir quimioterapia. La mayor parte de este efecto negativo al parecer está relacionado con comorbilidad y el estado funcional inicial, más que deberse sólo a la edad. Por este motivo, especialistas en

oncología geriátrica han propuesto utilizar la valoración geriátrica exhaustiva, que incluye muchos de los problemas abordados en el cuadro 464-3 como una estrategia para predecir mejor cuáles adultos mayores tolerarán y se beneficiarán más del tratamiento del cáncer. Otras consideraciones antes de tomar decisiones sobre los planes de tratamiento han de incluir factores socioeconómicos. La falta de asistencia social se ha relacionado con peores desenlaces después de radiación y quimioterapia, sobre todo en mujeres de edad avanzada. Otros aspectos importantes en la planificación del tratamiento del cáncer que hay que tomar en cuenta son los factores socioeconómicos. La falta de asistencia social se ha relacionado con resultados deficientes tras la radiación y la quimioterapia, sobre todo en mujeres de edad avanzada. Otros aspectos importantes en la planeación del tratamiento del cáncer comprenden disponibilidad de transporte para recibir el tratamiento, posición económica y póliza de seguro, la capacidad del paciente para seguir los planes de tratamiento y el apoyo familiar y social disponible durante el tratamiento, cuando pueden presentarse efectos adversos y deterioro funcional.

SÍNDROMES Y TRASTORNOS GERIÁTRICOS

En esta sección se describen algunos síndromes geriátricos y trastornos que posiblemente atenderán internistas en el hospital, clínica, consultorio, PAC y LTC.

Caídas • **EPIDEMIOLOGÍA Y REPERCUSIÓN** Entre todos los síndromes geriátricos, las caídas probablemente son las más frecuentes que atenderán los internistas. Las caídas son causa de consecuencias posiblemente devastadoras en la función y calidad de vida, lo mismo que mortalidad en la población geriátrica. Aproximadamente uno de cada tres ancianos que viven en la comunidad, y una de cada dos personas de edad avanzada residentes en un LTC presentan caídas cada año; un número mucho mayor tiene riesgo de caídas. Las repercusiones de las caídas comprenden temor a caerse con efectos adversos sobre la calidad de vida, lesiones dolorosas como fracturas de cadera y articulación de la muñeca, hematomas subdurales y muerte. Las caídas se asocian a pérdida de la función y muerte en el primer año después de una caída. Por estos motivos, los internistas con regularidad deben valorar a los ancianos para observar si presentan riesgo de caídas utilizando preguntas como: "¿Se ha caído en el año pasado?" "¿Tiene temor a caerse?" "¿Tiene problemas para subir escaleras o levantarse de las sillas?" (cuadro 464-3).

VALORACIÓN Los riesgos y causas de caídas son multifactoriales. La mayoría de las personas de edad avanzada con riesgo de una caída o que han sufrido un evento de ese tipo tiene más de un factor de riesgo subyacente potencial o causa. Muchas caídas se etiquetan como "mecánicas" y se atribuyen a simples tropezones o resbalones. No obstante, es esencial reconocer que las personas de edad avanzada que se tropiezan o resbalan pueden tener diversos trastornos reversibles subyacentes que pudieran haber contribuido al incidente. En consecuencia, está justificado un análisis detallado de todas las caídas. Además de realizar exploración física al paciente que se ha caído para determinar la presencia de lesiones, es decisivo determinar en grado de lo posible, si el paciente tuvo un episodio de síncope o una convulsión, lo cual determina un enfoque muy diferente para la valoración y el tratamiento. Hasta la mitad de las "caídas inexplicables" en personas de edad avanzada o demencia (p. ej., encontradas en el suelo) pueden deberse a síncope inminente o síncope relacionado con hipotensión postural.

La **figura 464-5** ilustra un panorama general de la estrategia para una persona mayor que señala antecedentes de una o más caídas en los últimos 6 meses. En el **cuadro 464-7** se proporcionan más detalles sobre la valoración de una persona de edad avanzada que se ha caído. **En el capítulo 23 se proporcionan más detalles sobre la valoración de los trastornos de la marcha y el equilibrio.**

TRATAMIENTO En el **cuadro 464-8** se enlistan las estrategias para el manejo de las caídas. Inmediatamente después de una caída se han de identificar y tratar las lesiones de los trastornos agudos subyacentes. Es una

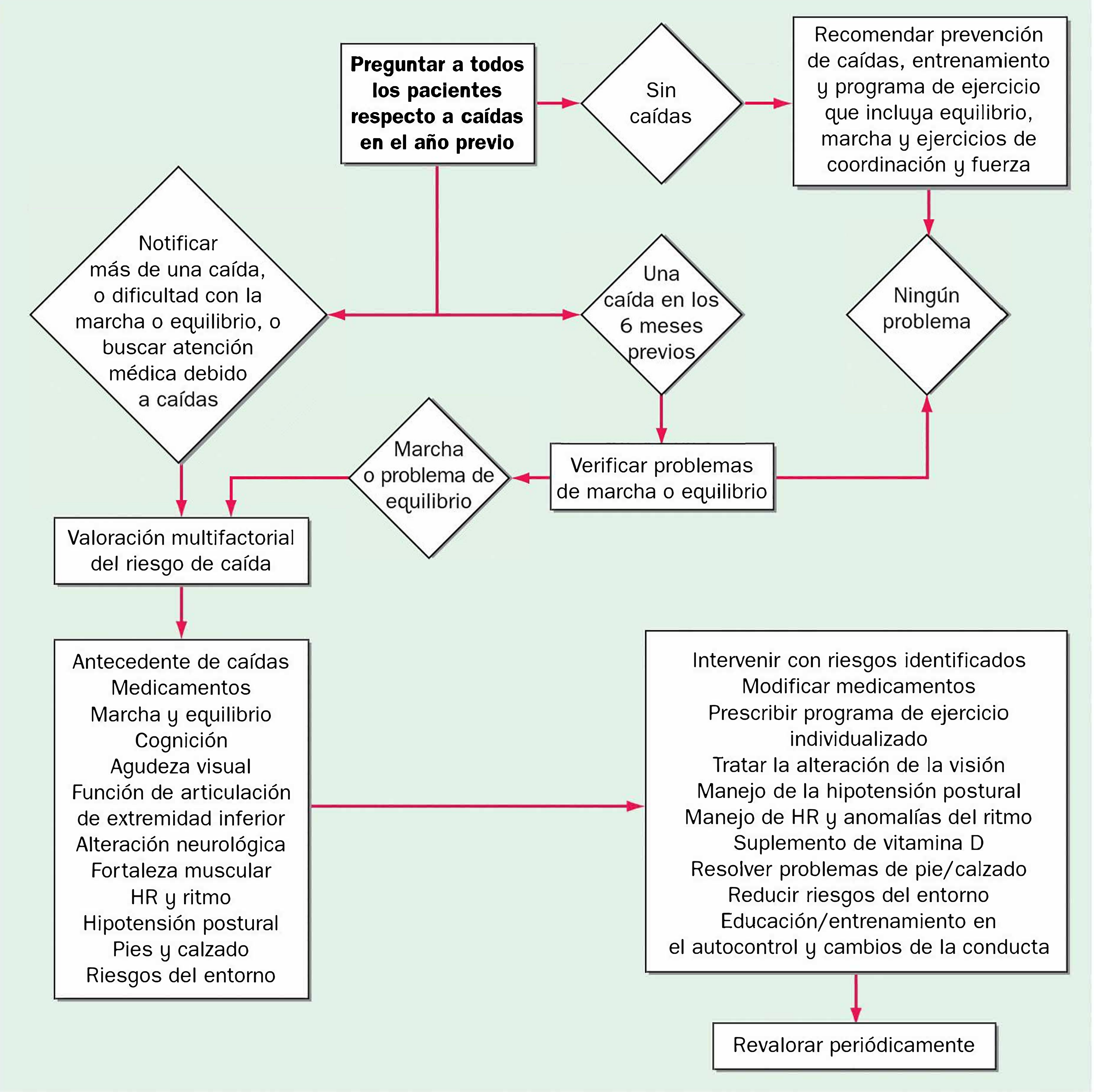


FIGURA 464-5 Algoritmo que ilustra la valoración y tratamiento clínico de las caídas en pacientes de edad avanzada. HR, frecuencia cardiaca. *(De American Geriatrics Society and British Geriatrics Society: Clinical Practice Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons. New York, American Geriatric Society, 2010.)*

CUADRO 464-7 Valoración de la persona mayor que se cae, valoración inmediata después de la caída

Anamnesis

- Circunstancias en torno a la caída
  - Relaciones con cambios en postura, giro de la cabeza, después de una comida o ingesta de un medicamento, al apresurarse para ir al retrete, nicturia, pujo para orinar o defecar
  - Tropiezo o resbalón accidental (obsérvese que muchos factores corregibles pueden contribuir a las caídas "mecánicas" notificadas, véase texto)
  - Riesgos en el entorno de vida (tapetes sueltos, cables, escalones inseguros; piso resbaloso; etc.)
- Síntomas premonitorios o asociados
  - Mareos (mareo frente a vértigo); cardiovascular (mareo postural, palpitaciones, dolor torácico, disnea); síntomas neurológicos focales sugestivos de apoplejía o ataque isquémico transitorio (debilidad, alteración sensorial, disartria, ataxia, afasia); síntomas de una convulsión (movimientos atestiguados en la práctica clínica, incontinencia urinaria o fecal; mordedura de lengua)
  - Síntomas respecto a los días previos que pueden haber desencadenado hipovolemia (ingesta escasa de alimento/líquido; náusea/vómito; diarrea; polaquiuria/poliuria)
- Descartar pérdida del conocimiento o convulsiones (puede ser difícil sin un testigo)
- Medicamentos crónicos, y algunas horas antes de la caída
  - Diuréticos y otros antihipertensivos
  - Nitratos
  - Fármacos que producen bradicardia: β-bloqueadores; inhibidores de colinesterasa
  - Psicofármacos: antipsicóticos; hipnóticos; sedantes; antidepresivos
  - Antiparkinsonianos
  - Hipoglucemiantes
- Alcoholismo

Exploración física

- Descartar lesiones físicas
  - Traumatismo craneal; arco de movilidad de la cadera; hipersensibilidad de huesos púbicos; dolor en la articulación de la muñeca; otros signos de traumatismos
  - Equimosis en pacientes con anticoagulantes/inhibidores de la agregación plaquetaria
- Descartar enfermedades agudas
  - Signos vitales
  - Signos vitales posturales (si es factible/seguro)
  - Glucemia con punción digital en individuos con diabetes
  - Deficiente turgencia de la piel indicativa de hipovolemia (sobre tórax; otras zonas no fiables)
  - Signos de trastornos respiratorios, cardiovasculares, abdominales agudos
  - Signos neurológicos focales sugestivos de apoplejía
- Signos de trastornos que aumentan el riesgo de caídas
  - Agudeza visual deficiente; uso de lentes bifocales
  - Arco de movilidad limitado del cuello (para detectar posible artritis cervical/discopatías)
  - Cardiovascular: arritmias; soplos carotídeos; estenosis aórtica; insuficiencia mitral; insuficiencia cardiaca
  - Artropatía degenerativa de extremidades inferiores que produce dolor, limitación del arco de movilidad o deformidad
  - Trastornos podiátricos (callos; juanetes; ulceraciones; calzado mal ajustado inadecuado o inseguro)
  - Signos neurológicos: debilidad de músculos de la extremidad inferior; neuropatía periférica; temblores, rigidez o bradicinesia sugestivos de enfermedad de Parkinson no diagnosticada; signos cerebelosos (talón a espinilla o percusión con el talón anómalos); reflejos alterados que pudieran reflejar trastorno de motoneurona superior como compresión de la médula espinal o hematoma subdural; disfunciones cognitivas que pueden originar juicio deficiente
  - Observación de marcha y equilibrio: prueba simple de levantarse y caminar (véase texto) con observación de pasos leves, elevación deficiente del pie, marcha de base amplia, múltiples pasos para girar 180°; otras anomalías que pudieran sugerir hidrocefalia de presión normal (sobre todo en combinación con síntomas de incontinencia o trastorno cognitivo)

Pruebas de laboratorio o estudios por imágenes

- Dependerá de la anamnesis y la exploración física, ejemplos comunes son:
  - Hemograma completo, panel metabólico básico para descartar o confirmar enfermedades agudas
  - Análisis de orina (sólo cuando hay síntomas adicionales de infección de vías urinarias)
  - Electrocardiograma (en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo o con enfermedad cardiovascular documentada importante)
  - Radiografías para descartar fracturas
  - Imágenes del cerebro cuando hay signos para descartar hematoma subdural, apoplejía
  - Monitorización cardiaca de pacientes con antecedente sugestivo de síncope o síncope inminente
  - Electroencefalografía en pacientes con antecedente sugestivo de convulsiones

práctica común en pacientes de edad avanzada que acuden al servicio de urgencias con antecedente de una caída, obtener un estudio de imágenes del cerebro. Aunque esto es comprensible desde el punto de vista de responsabilidad potencial, también es aceptable evitar estos estudios cuando no hay un antecedente o signos de traumatismo craneal, síntomas o signos neurológicos, o tratamiento anticoagulante, y vigilar al paciente con cuidado durante las siguientes 48 a 72 h por si presenta indicaciones específicas para un estudio por imágenes del cerebro.

Dado que las causas y factores de riesgo de las caídas suelen ser multifactoriales, el tratamiento suele requerir múltiples intervenciones en el mismo paciente. Entre las intervenciones más frecuentes y eficaces están la fisioterapia para el fortalecimiento y el equilibrio; también se ha demostrado que el taichi es eficaz en múltiples estudios. Aunque muchas personas mayores que se caen tienen deficiencia de vitamina D, no está clara la función de la reposición de la vitamina D para prevenir las caídas o evitar las lesiones por caídas cuando se combinan con intervenciones como ejercicios de fuerza y equilibrio. El cociente riesgo/beneficio probablemente favorece el reemplazo de vitamina D con un mínimo de 800 IU por día, pero la dosis alta de vitamina D (60 000 IU en una dosis oral cada mes) se ha relacionado con aumento en el riesgo de caídas. Los pacientes que sufren una fractura después de una caída se han de examinar y tratar de osteoporosis. Los pacientes con alto riesgo de caídas y lesiones recurrentes, se han de

CUADRO 464-8 Ejemplos de tratamiento de causas fundamentales de caídas en pacientes de edad avanzada

CAUSAS	EJEMPLOS DE TRATAMIENTO
Cardiovascular	
Arritmias	Medicación antiarrítmica, ablación, marcapasos (dependiendo de las características de la arritmia)
Estenosis aórtica con síncope o síncope inminente	Valvuloplastia (procedimiento transcatéter si es adecuado)
Hipotensión postural	Reducir o descartar fármacos antihipertensivos Hidratación, medias de soporte Medicación (proamitina, fludrocortisona, droxidopa) Conductas adaptativas (p. ej., descansar y levantarse lentamente)
Hipertensión	Tratamiento cuidadoso para evitar hipotensión y síncope inminente; el control puede ser importante en pacientes con cambios en la sustancia blanca periventricular para la prevención del trastorno adicional de la marcha
Neurológicas	
Disfunción autonómica con hipotensión postural	Igual que antes
Espondilosis cervical (con compresión de la médula espinal)	Dispositivo ortopédico para el cuello; fisioterapia; considérese tratamiento quirúrgico
Enfermedad de Parkinson	Antiparkinsonianos
Alteraciones visuales	Valoración oftalmológica/optimétrica y tratamiento específico
Trastorno anticonvulsivo	Anticonvulsivos
Hidrocefalia normotensa	Tratamiento quirúrgico (derivación ventricular-peritoneal)
Demencia	Actividades supervisadas Entorno exento de riesgos
Vértigo postural benigno	Ejercicios de habituación Medicación antivertiginosa
Otras	
Trastornos de los pies	Valoración y tratamiento podiátrico
Trastornos de marcha y equilibrio	Calzado bien adaptado Fisioterapia Ejercicio con entrenamiento de equilibrio (incluyendo taichi cuando sea posible)
Debilidad muscular, pérdida de la condición	Ejercicios de fuerza de la extremidad inferior
Uso excesivo de fármacos (p. ej., sedantes, alcohol, otros psicofármacos, antihipertensivo)	Eliminación de fármaco(s) cuando es factible
Deficiencia de vitamina D	Suplementación de vitamina D
Caídas recurrentes	Sistema de alerta para caídas en quienes viven solos; protectores de cadera en algunos pacientes

Fuente: Adaptado de RL Kane *et al.*: Essentials of Clinical Geriatrics, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2018.

alentar a utilizar un sistema de alerta de caídas; algunos pacientes pueden beneficiarse de protectores de cadera.

Polifarmacia • **EPIDEMIOLOGÍA Y REPERCUSIÓN** Se ha definido la polifarmacia como la prescripción de múltiples medicamentos utilizando varios umbrales (que por lo general fluctúan entre cinco a nueve fármacos simultáneos); lo anterior se ha identificado durante décadas como un reto importante en la población geriátrica. Alrededor del 40% de la población estadounidense ≥65 años de edad, toma cinco a nueve medicamentos, y cerca de 20% toma 10 o más. La polifarmacia es un problema cada vez más complejo a causa de la prevalencia creciente de multimorbilidad, las abundantes guías de práctica clínica, proliferación de medicamentos que pueden tratar eficazmente los trastornos geriátricos comunes y aumentar las demandas de medicamentos por parte del paciente y la familia debido en parte a la publicidad en televisión y la información disponible en Internet. Por ejemplo, con base en varias guías de práctica clínica específicas de trastorno (que no toman en cuenta la multimorbilidad), una persona de 80 años con multimorbilidad, incluida diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión, osteoporosis y artropatía degenerativa, podría prescribírsele un régimen no farmacológico extremadamente complicado y más de una docena de medicamentos con el potencial de múltiples interacciones farmacológicas, al igual de interacciones entre los fármacos y la enfermedad.

La polifarmacia aumenta los riesgos asociados a los cambios relacionados con la edad en la farmacología de muchos fármacos, y el riesgo de efectos adversos (ADE, *adverse drug events*). Los efectos adversos producen más de 100 000 hospitalizaciones por año; los principales causantes son warfarina y otros inhibidores de la función plaquetaria, además de insulina y otros hipoglucemiantes. Otras categorías de fármacos también intervienen, por ejemplo, fármacos cardiovasculares que pueden ocasionar alteraciones electrolíticas y de volumen e hipotensión, caídas y síncope; los fármacos usados para el sistema nervioso central asociados a alteraciones del estado mental y caídas; y antimicrobianos que producen reacciones alérgicas, diarrea y otros efectos adversos.

VALORACIÓN En todos los pacientes mayores se debe efectuar una revisión minuciosa de la medicación en cada visita al consultorio o la clínica, sobre todo cuando se realizan transiciones en el tratamiento, lo que incluye hospitalización aguda, altas hospitalarias, ingreso a un centro de PAC o un programa de salud a domicilio, y alta de un centro de PAC al domicilio. En cada transición, se deben revisar todos los medicamentos respecto a un diagnóstico o indicación no claros, incertidumbre en la dosis o vía de administración, fecha de suspensión, parámetros para detener la medicación, pruebas de laboratorio necesarias para la vigilancia, dosis diferentes a la del

CUADRO 464-9 Recomendaciones generales para la prescripción geriátrica

1. Valorar minuciosamente a pacientes geriátricos para identificar todos los trastornos que podrían *a*) beneficiarse del tratamiento farmacológico; *b*) ser afectado de manera adversa por el tratamiento farmacológico, y *c*) influir en la eficacia del tratamiento farmacológico
2. Tratar trastornos médicos sin fármacos con la frecuencia que sea posible
3. Conocer las características farmacológicas de los fármacos prescritos
4. Considerar cómo el estado clínico (p. ej., la función renal, hidratación) de cada paciente podría influir en la farmacología de los fármacos
5. Evitar interacciones farmacológicas adversas potencialmente graves
6. Para los fármacos o sus metabolitos activos eliminados predominantemente por el riñón, utilizar una fórmula para calcular cambios relacionados con la edad en la función renal y ajustar la dosis en forma correspondiente: la fórmula de Cockcroft-Gault (abajo) probablemente es más segura porque tiende a subestimar la depuración de creatinina

$$\text{Depuración de creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal (kg)}}{72 \times \text{concentración sérica de creatinina}} (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

7. Si hay duda sobre la dosis del fármaco, comenzar con la dosis más pequeña y aumentarla gradualmente hasta que el fármaco sea eficaz o se observen efectos secundarios intolerables
8. Las concentraciones sanguíneas de fármacos pueden ser útiles para la vigilancia de varios fármacos potencialmente tóxicos utilizados en la población geriátrica
9. Ayuda para garantizar el cumplimiento mediante:
   a. Redactar de la manera más sencilla posible los esquemas de fármacos y las instrucciones
   b. Utilizar el mismo esquema de dosificación para todos los fármacos cuando sea factible (p. ej., una o dos veces al día)
   c. Sincronización de las dosis con una rutina cotidiana
   d. Prestar atención a las alteraciones de la función cognitiva, disminución de la audición y deficiencias de la vista cuando se dan instrucciones a los pacientes y se etiquetan las prescripciones
   e. Dar instrucciones a familiares y cuidadores sobre el esquema farmacológico
   f. Lograr la participación de otros profesionales de la salud (p. ej., auxiliares de salud en el domicilio, farmacéuticos) para que ayuden a asegurar el cumplimiento
   g. Asegurarse de que el paciente de edad avanzada puede llegar a un farmacéutico (o viceversa), pueda proporcionar las prescripciones y pueda abrir los frascos
   h. Utilizar ayuda (como cajas de pastillas especiales y calendario de fármacos) cuando sea apropiado
   i. Realizar adjudicación cuidadosa de la medicación y aleccionamiento al paciente y la familia en la fecha de toda alta hospitalaria
   j. Mantener los registros de medicación actualizados y revisarlos en cada consulta
   k. Analizar el conocimiento y cumplimiento de los esquemas medicamentosos con regularidad
10. Vigilar a pacientes de edad avanzada para asegurar su cumplimiento, eficacia de los fármacos y efectos adversos, y ajustar en forma correspondiente el tratamiento farmacológico

Fuente: Adaptado de RL Kane *et al.*: Essentials of Clinical Geriatrics, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2018.

último contexto de atención, duplicación de medicación, medicamentos que se han de reiniciar y el potencial de interacciones farmacológicas y de fármacos-enfermedades. En cada visita a la clínica o consultorio, para ancianos en contextos extrahospitalarios se han de evaluar posibles efectos adversos, eficacia de la farmacoterapia y cumplimiento de la medicación.

TRATAMIENTO En el **cuadro 464-9** se enumeran varias recomendaciones generales para prescripción geriátrica que ayudarán a que la farmacoterapia sea más eficaz y menos riesgosa en pacientes de edad avanzada, sobre todo los que tienen multimorbilidad. En el **capítulo 63** se proporciona también información sobre principios generales de farmacología clínica. Dado que estos pacientes a menudo consultan a múltiples especialistas, el internista ha de servir como el "mariscal de campo" para toda la prescripción a fin de ayudar a garantizar el cumplimiento de la medicación y minimizar el potencial de efectos adversos. En el hospital, en contextos de PAC y LTC, los farmacéuticos clínicos pueden ser de gran utilidad para lograr estas recomendaciones y metas.

Aunque puede haber subtratamiento de determinados trastornos en ancianos (p. ej., osteoporosis, depresión y vejiga hiperactiva), ahora se presta más atención a la "desprescripción". Esto último se debe realizar con cuidado, sobre todo al momento de las transiciones en la atención, cuando pueden no estar claras las indicaciones para fármacos específicos y preferencias del paciente. Los *Beers Criteria* actualizados de la American Geriatrics Society, incluyen una lista completa de fármacos que pueden ser inadecuados para ancianos y su justificación para su valoración. Los criterios STOPP también son útiles para identificar fármacos que se han de reconsiderar en personas de edad avanzada.

Se han de valorar varios fármacos de prescripción frecuente para esfuerzos de "desprescripción", incluidos los siguientes: 1) diuréticos y antihipertensivos cuando los pacientes tienen hipotensión sistólica o hipotensión postural que puede desencadenar síncope inminente y caídas; 2) demasiada confianza en ansiolíticos e hipnóticos, sobre todo benzodiacepinas; 3) psicofármacos y otros con actividad anticolinérgica que pueden ocasionar xerostomía, estreñimiento y aumento en el riesgo de trastorno cognitivo a largo plazo; 4) PPI con indicaciones no claras debido a los múltiples efectos adversos potenciales notificados, entre ellos, aumento en el riesgo de neumonía, osteoporosis y demencia; 5) inhibidores de colinesterasa y memantina en pacientes con trastorno cognitivo grave que los han estado recibiendo durante años; 6) hipoglucemiantes en pacientes con multimorbilidad que no deben tener un control muy estricto de la glucemia con aumento del riesgo de hipoglucemia, y 7) estatinas en pacientes con enfermedades crónicas graves que están cerca del término de la vida.

La desprescripción cuidadosa es un aspecto decisivo de la atención centrada en la persona en la población geriátrica. Varios principios generales, incluidos algunos del cuadro 464-9, pueden ayudar en los esfuerzos de desprescripción, tales como: 1) verificación de todos los fármacos que el paciente está tomando en la actualidad y las razones de administración de cada uno de ellos; 2) considerar el riesgo global del daño provocado por fármacos en pacientes individuales para determinar la intensidad necesaria de la intervención de desprescripción; 3) valorar cada fármaco en cuanto a su posible beneficio actual o futuro en comparación con su posible daño o carga actual o futura; 4) priorizar fármacos para la suspensión que tienen cociente beneficio-daño más bajo y la menor probabilidad de reacciones adversas tras la retirada o síndromes de rebote de la enfermedad, y 5) implementar un régimen de suspensión con base en las características farmacológicas del medicamento que se va a suspender, además de vigilar de cerca a los pacientes para ver si presentan mejora en los desenlaces o inicio de efectos adversos.

Trastorno cognitivo-delirio y demencia Véanse los **capítulos 423-426** en los que se proporciona información detallada sobre delirio y demencia en la población general y específicamente entre pacientes de edad avanzada.

EPIDEMIOLOGÍA Y REPERCUSIÓN El delirio se presenta en hasta 40% de los ancianos hospitalizados; conlleva un aumento de la morbilidad, la necesidad de atención institucional y la mortalidad en esta población. Aunque casi todos los episodios de delirio desaparecen al cabo de algunos días si se identifica y trata la causa fundamental, el delirio puede persistir por semanas y en algunos casos durante meses, después de una hospitalización aguda.

El envejecimiento normal no causa alteración de la función cognitiva de gravedad suficiente para hacer que un individuo sea disfuncional, que es el rasgo distintivo de un síndrome de demencia. La ralentización de pensamiento y tiempo de reacción, pérdida leve de la memoria reciente y alteración de la función ejecutiva pueden ocurrir conforme aumenta la edad y no siempre avanzan a la demencia. En la **figura 464-6** se ilustra la prevalencia de alteración de la memoria a mayor edad. Poco más de 20% de personas de más de 70 años en Estados Unidos tienen alteración cognitiva sin demencia (por lo general designado como "trastorno cognitivo leve [MCI, *mild cognitive impairment*]"). Hasta 15 a 20% de las personas con diagnóstico de trastorno cognitivo leve avanzará a la demencia en el curso de un año; por consiguiente, la mayoría de las personas con MCI evolucionarán a la demencia en un lapso no mayor de 5 años. Las implicaciones terapéuticas del MCI son temas de investigación intensa. Se ha demostrado que ninguna intervención no farmacológica o farmacológica evita el avance a la demencia.

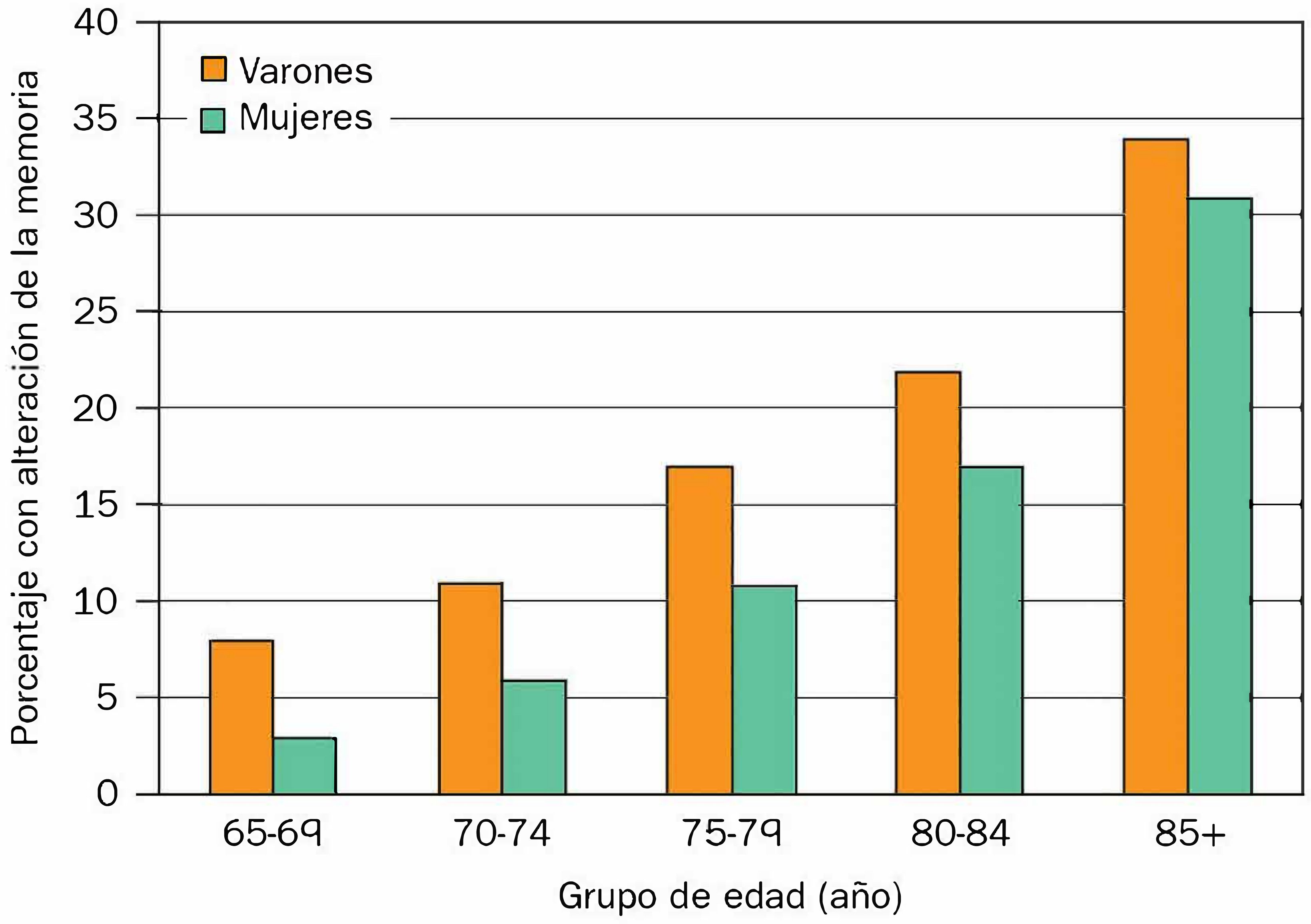


FIGURA 464-6 Tasas de alteración de la memoria en diferentes grupos de edad. La definición de "alteración moderada o grave de la memoria" es 4 o menos palabras recordadas de 20. *(Fuente: Health and Retirement Survey; pueden consultarse detalles en: http://hrsonline.isr.umich.edu/. Acceso el 30 de diciembre de 2016.)*

Las definiciones del síndrome de demencia (ahora también denominado "trastorno neurocognitivo grave") fueron actualizadas por la American Psychiatric Association. La prevalencia de demencia aumenta con la edad; hacia los 85 años, entre 30 y 40% de las personas tiene síndrome de demencia. La enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, que a menudo se presentan de forma conjunta con base en estudios histopatológicos, representan la mayor parte de las demencias en personas de edad avanzada. La demencia con cuerpos de Lewy constituye hasta 25% de los casos de demencia; se caracteriza por manifestaciones parkinsonianas en una etapa temprana de la enfermedad (por contraposición a la demencia en la enfermedad de Parkinson que, por lo general, ocurre años después del inicio de la enfermedad de Parkinson), cambios en la personalidad, alteraciones en el estado de alerta y atención, y alucinaciones visuales que pueden causar paranoia. La mayor parte de los síndromes de demencia son lentamente progresivos en el curso de varios años; sin embargo, la demencia es una enfermedad terminal entre los pacientes que no sucumben a otros trastornos concomitantes, y resulta en la pérdida devastadora de la cognición y función en etapas más avanzadas.

VALORACIÓN Independientemente del contexto, el nuevo inicio de delirio se ha de tratar como una urgencia médica, pues puede ser la manifestación de una enfermedad crítica subyacente. La **figura 464-7** ilustra un panorama general de la valoración y tratamiento de la alteración del estado mental y delirio en pacientes de edad avanzada hospitalizados. La valoración más validada para el delirio es el *Confusion Assessment Method*, que precisa un inicio agudo y evolución fluctuante *y* desatención *y* pensamiento desorganizado *o* alteración del nivel de conciencia. Dado que los factores de riesgo para el delirio son multifactoriales, la valoración exige una anamnesis cuidadosa, exploración física y estudios de laboratorio selectos con base en los signos.

Los beneficios de la detección sistemática de alteración cognitiva en adultos de edad avanzada son controversiales, aunque se dispone de muchas intervenciones que pueden beneficiar a pacientes y familias en una etapa temprana del curso de la enfermedad (véase adelante). Los pacientes mayores en contextos extrahospitalarios con manifestaciones (o informes de la familia) de signos tempranos de alteración cognitiva se benefician de las pruebas neuropsicológicas, que pueden ayudar a distinguir el trastorno cognitivo leve y la demencia, e identificar factores concomitantes como depresión y ansiedad. El "Mini-Cog" es un instrumento de detección sensible del trastorno cognitivo y consiste en una prueba de recuerdo de tres objetos y dibujo de un reloj. La valoración adicional de la demencia com-

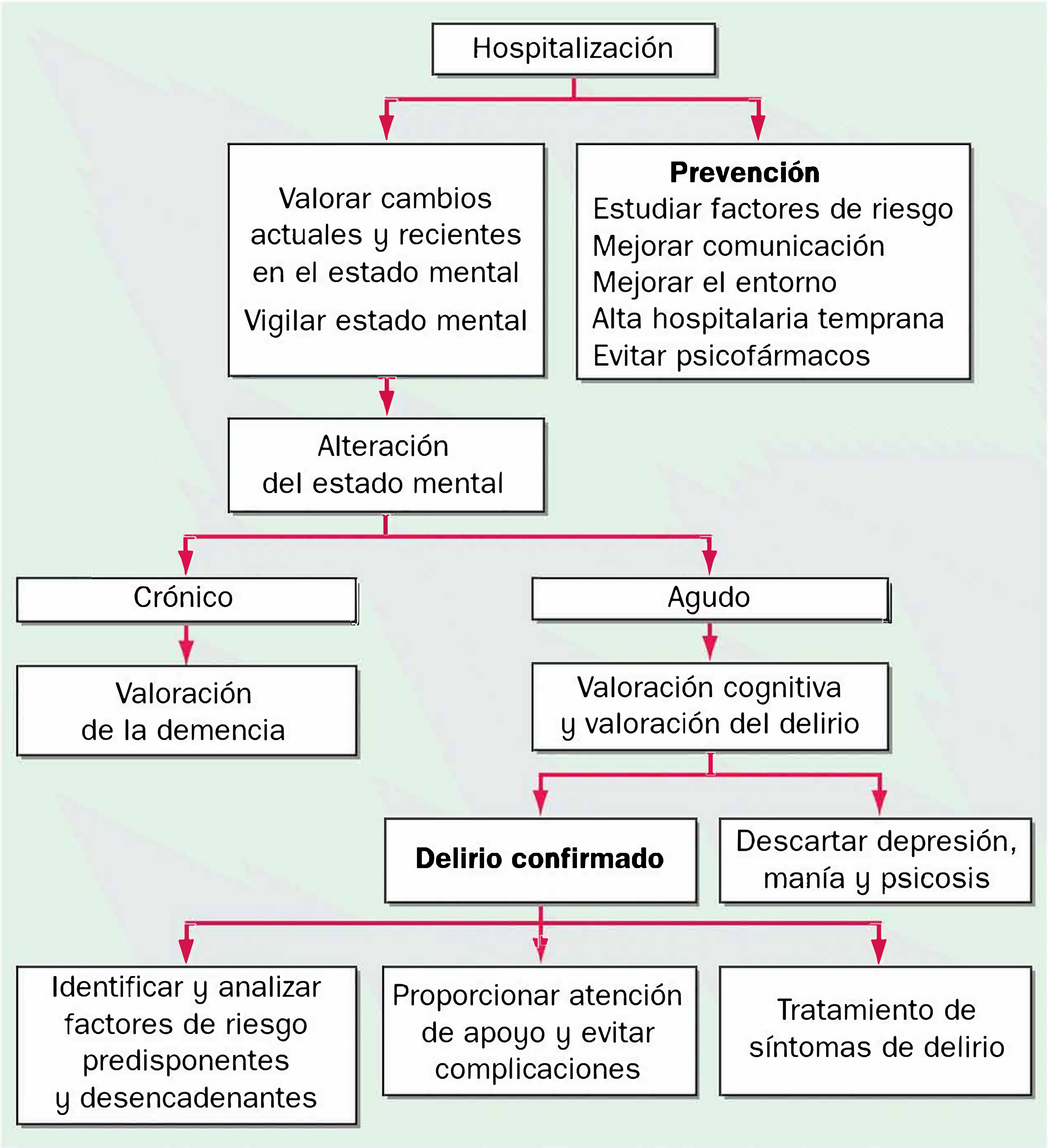


FIGURA 464-7 Algoritmo que ilustra la valoración y tratamiento clínico del delirio en pacientes de edad avanzada hospitalizados. *(Modificado de SK Inouye: N Engl J Med 354:1157, 2006.)*

CUADRO 464-10 Intervenciones para factores de riesgo de delirio

FACTOR DE RIESGO	PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN
Trastorno cognitivo	• Comunicación para orientación, que incluye junta de orientación • Programa de actividades terapéuticas
Inmovilización	• Movilización temprana (p. ej., ambulación o ejercicios a la cabecera de la cama) • Minimizar el equipo de inmovilización (p. ej., restricciones, catéteres de la vejiga)
Psicofármacos	• Uso restringido de medicamentos para dormir y psicofármacos PRN (p. ej., sedantes-hipnóticos, narcóticos, anticolinérgicos) • Protocolos no farmacológicos para manejo del sueño y la ansiedad.
Privación de sueño	• Estrategias para reducción de ruido • Programación de medicamentos de horario nocturno, procedimientos y actividades de enfermería que permitan periodos de sueño sin interrupción
Alteraciones de la vista	• Proporcionar auxiliares para la visión (p. ej., lupas, iluminación especial) • Proporcionar equipo adaptativo (p. ej., teclado de teléfono iluminado, libros con letra grande)
Alteraciones auditivas	• Proporcionar dispositivos de amplificación; reparar dispositivos acústicos • Instruir al personal en métodos de comunicación
Deshidratación	• Reconocimiento temprano y reposición de volumen

Fuente: Cuadro adaptado de JB Halter *et al.* (eds.): Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2017.

prende anamnesis exhaustiva y exploración física, valoración del estado funcional (ya que el diagnóstico depende de la alteración de la función), estudio de imágenes del cerebro y algunas pruebas de laboratorio, incluidos hemograma completo, panel metabólico complejo, pruebas funcionales tiroideas, concentraciones de vitamina B_{12} y, si se sospecha, pruebas de anticuerpos para sífilis y del virus de la inmunodeficiencia humana.

TRATAMIENTO En el cuadro 464-10 se enumeran estrategias de manejo no farmacológico para diversos factores de riesgo subyacente y causas del delirio. Se ha de hacer todo lo posible por evitar o suspender cualquier medicamento que pueda agravar la función cognitiva en un paciente geriátrico delirante. Esto puede no ser factible; algunos pacientes pueden necesitar psicofármacos contra el delirio, si el paciente representa un peligro para sí mismo o para otros. Por lo general se recomiendan dosis bajas de haloperidol (0.25-0.5 mg); evitar antipsicóticos y más sedantes y benzodiacepinas, a menos que el objetivo sea dormir al paciente por un periodo corto. Si se necesita una benzodiacepina, debe ser de acción corta y de dosis baja.

Aunque los beneficios de la detección sistemática del trastorno cognitivo en personas de edad avanzada son controvertidos, se dispone de múltiples intervenciones no farmacológicas para pacientes de edad avanzada, sus familias y otros cuidadores, que pueden ser útiles (cuadro 464-11). Existen cuatro métodos básicos para el tratamiento farmacológico de la demencia: 1) evitar fármacos que puedan agravar la función cognitiva, sobre todo los que tienen una fuerte actividad anticolinérgica; 2) compuestos que mejoran la cognición y la función; 3) tratamiento farmacológico de la depresión concomitante, que es común durante toda la evolución de la demencia, y 4) tratamiento farmacológico de complicaciones como paranoia, delirios, psicosis y síntomas conductuales como agitación (verbal y física). El uso de antipsicóticos para tratar los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia es muy polémico. La mayor parte de los expertos y las guías recomiendan evitar estos fármacos y utilizar estrategias no farmacológicas, a menos que los pacientes representen un peligro para sí mismos y otros, o que hayan fracasado las intervenciones no farmacológicas. Los pacientes con síntomas conductuales nuevos o agravados asociados a la demencia, deben someterse a valoración médica para identificar trastornos desencadenantes potencialmente tratables. El dolor puede ser muy difícil de detectar y, si se sospecha, se realizará una prueba terapéutica con acetaminofeno.

La eficacia de los inhibidores de colinesterasa y memantina para mejorar la función y calidad de vida en pacientes con diversos tipos de demencia es controversial; los beneficios potenciales de estos fármacos por contraposición a sus riesgos y costos se han de ponderar cuidadosamente para proporcionar una atención óptima centrada en la persona. La mejor evidencia de la eficacia de los inhibidores de colinesterasa es retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer y aumentar el tiempo transcurrido antes que sea necesario internar al paciente. Los efectos secundarios digestivos pueden ser problemáticos e incluyen náusea, vómito y diarrea. Las pesadillas pueden representar un desafío también. Además de estos efectos secundarios molestos, los inhibidores de colinesterasa pueden causar bradicardia y se han asociado a síncope, caídas con lesiones y colocación de marcapasos. La memantina puede causar mareos, cefalea, confusión y estreñimiento. En un estudio, la vitamina E fue más eficaz que la memantina para prevenir el deterioro funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Incontinencia urinaria • **EPIDEMIOLOGÍA Y REPERCUSIÓN** La incontinencia urinaria es curable o controlable en muchos pacientes geriátricos, sobre todo los que tienen movilidad y funcionamiento mental adecuados. Aun cuando no sea curable, la incontinencia puede controlarse de manera que mantenga a las personas cómodas, facilite la vida a los cuidadores y minimice los costos de la atención al trastorno y sus complicaciones. Alrededor de una de cada tres mujeres y 15 a 20% de los varones >65 años tienen algún grado de incontinencia urinaria. Entre 5 y 10% de adultos mayores que viven en la comunidad tiene incontinencia con una frecuencia mayor que cada semana o utiliza un apósito para protección de accidentes urinarios. La frecuencia llega hasta 60 a 80% en muchas residencias para ancianos, donde los residentes a menudo tienen incontinencia urinaria y fecal por igual. Muchas personas mayores (cerca de 40%) padecen "vejiga hiperactiva", lo cual no siempre incluye síntomas de incontinencia. Los síntomas de vejiga hiperactiva consisten en sensación de urgencia para orinar (con o sin incontinencia) polaquiuria (micción cada 2 h o con más frecuencia) y nicturia (despertarse por la noche para orinar). Si esta última condición es el único síntoma predominante, se le preguntará al paciente sobre trastornos del sueño (véase la siguiente sección). La fisiopatología, valoración y tratamiento de la vejiga hiperactiva son básicamente los mismos que para la incontinencia urinaria de urgencia.

La incontinencia se asocia a aislamiento social y depresión; puede ser un factor desencadenante en la decisión de buscar una residencia de cuidados para ancianos cuando no se puede tratar de manera que se mantenga la higiene y seguridad. Además de predisponer a irritación de la piel y úlceras por presión, la complicación potencial más importante de la incontinencia urinaria y la vejiga hiperactiva son las caídas y lesiones resultantes relacionadas con el apresuramiento para ir al retrete. Los ancianos con trastorno de la marcha, sobre todo quienes tienen múltiples episodios de nicturia o incontinencia nocturna, tienen un riesgo especialmente alto de le-

CUADRO 464-11 Principios clave en el tratamiento clínico de la demencia

- Optimizar la función física y mental del paciente mediante actividad física y principios y actividades para la rigidez plástica de la mente
  - Tratamiento de trastornos médicos y otros más (p. ej., hipertensión, enfermedad de Parkinson, depresión)
  - Evitar uso de fármacos con efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (a menos que sean necesarios para el manejo de alteraciones psicológicas o conductuales)
  - Valorar el entorno y recomendar modificaciones, si es necesario
  - Fomentar actividad física y mental
  - Evitar situaciones que representan estrés para las capacidades intelectuales; utilizar auxiliares de memoria cuando sea posible
  - Preparar al paciente para cambios en la ubicación
  - Ser enfático en mantener una buena nutrición
- Identificar y tratar síntomas y complicaciones conductuales
  - Conducir (considérese una valoración formal para conducir)
  - Vagancia
  - Conducción peligrosa
  - Trastornos conductuales
  - Depresión
  - Agitación o agresividad
  - Psicosis (delirio, alucinaciones)
  - Desnutrición
  - Incontinencia
- Proporcionar atención constante
  - Reevaluación de la función cognitiva y física
  - Tratamiento de trastornos médicos
- Proporcionar información al paciente y la familia
  - Naturaleza de la enfermedad
  - Grado de alteración
  - Pronóstico
- Proporcionar información de servicios sociales a paciente y familia
  - Asociación de Alzheimer local
  - Recursos asistenciales en la comunidad (centros diurnos, amas de casa, asistentes de salud en el hogar)
  - Asesoramiento legal y financiero
  - Expresar instrucciones por anticipado
  - Proporcionar asesoría a la familia para:
    - Establecer metas y expectativas realistas
    - Identificación y resolución de conflictos familiares
    - Manejo de la ira y la culpa
    - Decisiones sobre descanso o cuidado institucional
    - Problemas legales
    - Problemas éticos
    - Consideración de cuidados paliativos y de hospicio
- Proteger al cuidador de los efectos del estrés del cuidador

Fuente: Adaptado de RL Kane *et al*.: Essentials of Clinical Geriatrics, 8th ed. New York, McGraw Hill, 2018.

siones. Además de la molestia del trastorno para la persona mayor o un cuidador, el riesgo de caídas es un motivo apremiante para realizar una valoración diagnóstica y tratamiento específico de la incontinencia y vejiga hiperactiva en la población geriátrica.

VALORACIÓN Los internistas deben preguntar a las personas de edad avanzada sobre los síntomas de incontinencia urinaria debido a que éstos se ocultan por vergüenza o temor. Preguntas simples pueden ayudar a identificar a pacientes incontinentes, como: "¿Tiene problemas con su vejiga?" "¿Alguna vez se le sale la orina cuando no quiere?" "¿Alguna vez utiliza apósitos para protegerse en caso de que se le salga la orina?" (cuadro 464-3). Un número sustancial de ancianos responderá "no" a las primeras dos preguntas, pero "sí", a la tercera.

En la **figura 464-8** se ilustra una estrategia general para valorar al paciente de edad avanzada que tiene síntomas de incontinencia y vejiga hiperactiva. La anamnesis y la exploración física se han de enfocar en identificar causas potencialmente reversibles y factores contribuyentes **(cuadro 464-12)** e identificar los síntomas específicos de las vías urinarias bajas. Un cuestionario simple de tres apartados, validado, puede ayudar a distinguir

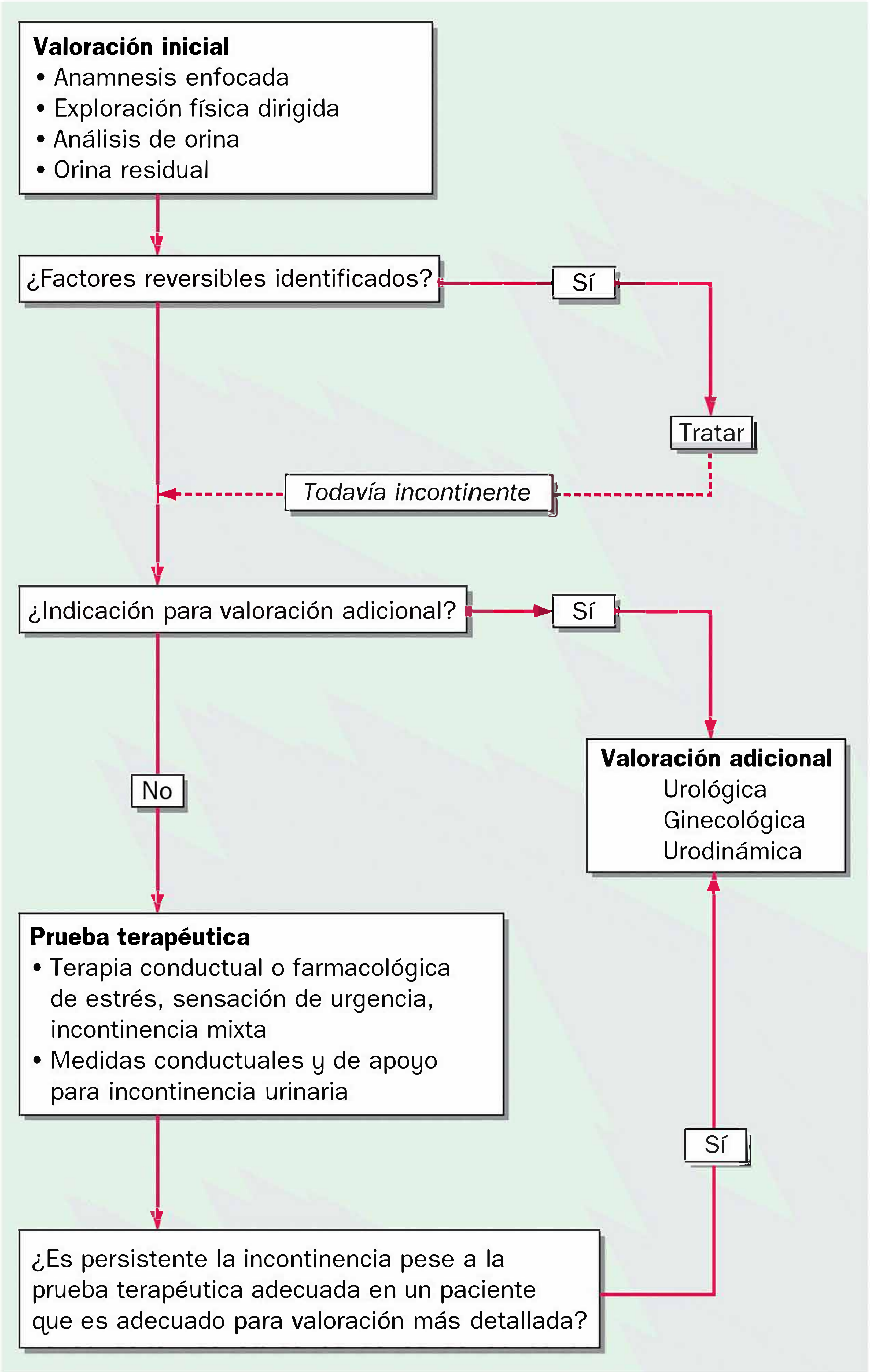


FIGURA 464-8 Algoritmo para la valoración básica y el tratamiento clínico de la incontinencia urinaria geriátrica en la práctica ambulatoria. (*Adaptado de RL Kane et al: Essentials of Clinical Geriatrics, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2018.*)

entre los tipos más frecuentes de incontinencia **(fig. 464-9)**. Entre las mujeres mayores, los síntomas más comunes son una mezcla de sensación de urgencia en la incontinencia de esfuerzo **(fig. 464-10)**; la sensación de urgencia suele ser la más problemática. La incontinencia de esfuerzo a menudo se observa objetivamente durante una exploración física con una vejiga cómodamente llena haciendo que el paciente tosa en posición de bipedestación; la filtración de orina junto con la tos indica que hay incontinencia de esfuerzo. Los varones de edad avanzada suelen tener síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva o síntomas de dificultad para orinar (vacilación, chorro urinario débil o intermitente, goteo posmicción); los síntomas de vejiga hiperactiva por lo general son más problemáticos. Estos síntomas se superponen a los de trastornos de la próstata, tanto benignos como malignos; muchos internistas pueden optar por la interconsulta con un urólogo para el tratamiento adicional **(véase cap. 83)** pues una determinación de la tasa de flujo urinario y del volumen residual posmicción (PVR, *post-void residual*) y valoración adicional si se sospecha cáncer, son útiles para determinar el tratamiento.

La mayoría de los pacientes de edad avanzada con síntomas de incontinencia deben someterse a un PVR, sobre todo los varones, individuos con diabetes, los que tienen trastornos neurológicos y los que presentan síntomas de dificultad para la micción, pues el vaciamiento incompleto de la vejiga es frecuente en pacientes mayores y es difícil detectarlo mediante anamnesis y exploración física únicamente. No hay un umbral específico para un PVR alterado. La prueba se debe realizar con una vejiga llena y el pujo durante la prueba puede alterar los resultados. En pacientes de edad avanzada, un PVR de entre 0 y 100 mL es normal, entre 100 y 200 mL se debe interpretar con base en los síntomas, y un PVR superior a 200 es irregular y por lo general influye en el tratamiento.

CUADRO 464-12 Trastornos reversibles que producen o contribuyen a la incontinencia urinaria y síntomas de vejiga hiperactiva en personas de edad avanzada

TRASTORNO	TRATAMIENTO
Trastornos de las vías urinarias bajas	
Infección de vías urinarias (sintomática con polaquiuria, sensación de urgencia, disuria, etc.)	Tratamiento antimicrobiano
Vaginitis/uretritis atrófica	Estrógeno tópico (no es un tratamiento primario para incontinencia, pero puede ayudar a evitar infecciones recurrentes y mitiga los síntomas de vejiga hiperactiva; los estrógenos orales pueden causar o agravar la incontinencia)
Retención fecal con irritación de la vejiga/inervación uretral u obstrucción parcial del cuello de la vejiga	Desimpactación; uso adecuado de reblandecedores fecales, agentes formadores de masa y laxantes si es necesario; implementar
Aumento de la producción de orina	
Metabólicos (hiperglucemia, hipercalcemia)	Mejor control de la diabetes mellitus
	El tratamiento para la hipercalcemia depende de la causa fundamental
Exceso de cafeína o ingesta de líquido	Reducción en la ingesta de bebidas cafeinadas; reducción en la ingesta de líquidos (la mayoría de los ancianos con incontinencia o vejiga hiperactiva autorrestringen su ingesta de líquido
Hipervolemia con aumento de la producción de orina por la noche	Medias compresivas
Insuficiencia venosa con edema	Elevación de la pierna
	Restricción de sodio
	Tratamiento con diuréticos (la dosis vespertina tardía puede ser eficaz)
Insuficiencia cardiaca congestiva	Tratamiento médico
Alteración de la capacidad o disposición para llegar al retrete	
Delirio	Diagnóstico y tratamiento de las causas subyacentes
Enfermedades crónicas, lesiones o restricción que interfiere en la movilidad	Uso del retrete con regularidad
	Uso de sustitutos de retrete
	Alteraciones del entorno (p. ej., cómodo o urinal al lado de la cama)
	Eliminar las restricciones de ser posible
Psicológica (depresión, ansiedad)	Tratamiento apropiado no farmacológico o farmacológico
Efectos secundarios de fármacos	Descartar el fármaco causal de ser posible; modificación de dosis, frecuencia u horario también pueden reducir los síntomas de algunos fármacos:
	Diuréticos (poliuria, frecuencia, urgencia)
	Anticolinérgicos (estreñimiento, vaciado incompleto de la vejiga)
	Psicofármacos
	Antidepresivos tricíclicos (efectos anticolinérgicos)
	Antipsicóticos (inmovilidad, sedación)
	Sedantes-hipnóticos (inmovilidad, sedación)
	Analgésicos narcóticos (estreñimiento, vaciado incompleto de la vejiga)
	α-bloqueadores-adrenérgicos (relajación uretral)
	Agonistas α-adrenérgicos (contracción uretral y posible vaciado incompleto de la vejiga)
	Inhibidores de colinesterasa (polaquiuria, tenesmo vesical)
	Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (tos que desencadena incontinencia de esfuerzo)
	Bloqueantes de los conductos del calcio, gabapentina, pregabalina, glitazonas (edema con nicturia)
	Alcohol (poliuria, polaquiuria, tenesmo vesical, sedación, delirio, inmovilidad)
	Cafeína (poliuria, irritación de la vejiga)

Fuente: Adaptado de RL Kane, *et al*.: Essentials of Clinical Geriatrics, 8th ed. New York, McGraw Hill, 2018.

TRATAMIENTO Los pacientes que cumplen determinados criterios se han de remitir para valoración urológica, ginecológica o urodinámica adicional antes de iniciar el tratamiento específico. Los ejemplos incluyen un antecedente de cirugía de vías urinarias bajas o radiación o infecciones sintomáticas recurrentes de las vías urinarias, prolapso pélvico notable en la exploración física de una mujer, cáncer prostático sospechado y hematuria estéril.

Deben analizarse los factores potencialmente reversibles, incluidos los múltiples tipos de medicamentos que pueden afectar la función vesical, los cuales se han de eliminar de ser posible (cuadro 464-12). En el cuadro 464-13 se enumeran tratamientos para diferentes tipos de incontinencia. Muchos pacientes responden bien a las intervenciones conductuales enseñadas y con cumplimiento adecuado. Los fisioterapeutas y las enfermeras especializadas en el tratamiento de síntomas urinarios bajos pueden ser de utilidad y se han de consultar de ser posible. El tratamiento farmacológico de la incontinencia y vejiga hiperactiva está determinado por la inervación de las vías urinarias bajas. La estimulación α-adrenérgica aumenta el tono del músculo liso de la uretra, por consiguiente se han utilizado α-agonistas para tratar la incontinencia de esfuerzo en mujeres, y se utilizan α-bloqueadores para disminuir el tono uretral en varones con vejiga hiperactiva asociada a crecimiento de la próstata. Los anticolinérgicos/antimuscarínicos y estimulación β-3 inhiben la contracción de la vejiga y se utilizan para la vejiga hiperactiva e incontinencia de urgencia. Los pacientes con trastorno cognitivo grave o inmovilidad, por lo general pueden tratarse de forma eficaz mediante la inhibición inducida o prendas para la incontinencia, siempre y cuando se mantenga la comodidad, dignidad y seguridad.

Trastornos del sueño

Éstos se describen con más detalle para la población adulta general en el capítulo 27. Dado que son muy frecuentes y tienen algunas características singulares en los pacientes de edad avanzada, se describen brevemente aquí.

EPIDEMIOLOGÍA Y REPERCUSIÓN El envejecimiento se relaciona con múltiples cambios en la estructura del sueño, así como múltiples enfermedades y trastornos que pueden alterarlo. Por consiguiente, las manifestaciones de dificultad del sueño son comunes en adultos mayores. Las consecuencias de la dificultad en el sueño incluyen menor calidad de vida relacionada con la salud, más uso de medicación, más deterioro cognitivo y mayor utilización de asistencia médica. Son comunes cuatro tipos de trastornos primarios del sueño en la población geriátrica: insomnio, trastorno de la respiración durante el sueño a consecuencia de apnea obstructiva del sueño (OSA, *obstructive sleep apnea*), síndrome de piernas inquietas (RLS, *restless*

El 3IQ es un cuestionario para el paciente que ayuda al médico a distinguir la incontinencia de urgencia de la incontinencia de esfuerzo. No debe tardar más de un par de minutos. Complete el cuestionario y llévelo a su siguiente consulta.

1. Durante los últimos 3 meses, ¿ha tenido escurrimiento de orina (incluso una pequeña cantidad)?

☐ **Sí** ☐ **No** (si esta respuesta es la elegida, la prueba de 3IQ ya está completa)

2. Durante los últimos 3 meses ¿se le escurrió la orina? (verifique todo lo que sea aplicable):

☐ Cuando estaba realizando alguna actividad física, como toser, estornudar, levantar un objeto o hacer ejercicio

☐ Cuando tenía la sensación de urgencia o la sensación de que necesitaba vaciar su vejiga, pero no podía ir al baño con suficiente rapidez

☐ Sin actividad física y sin sensación de urgencia

3. Durante los últimos 3 meses, ¿se le escurrió la orina muy a menudo? (indique sólo una):

☐ Cuando realizaba alguna actividad física como toser, estornudar, levantar peso o hacer ejercicio

☐ Cuando tenía sensación de urgencia o sensación de que necesitaba vaciar su vejiga, pero no podía ir al baño con suficiente rapidez

☐ Sin actividad física y sin sensación de urgencia

☐ Más o menos con la misma frecuencia con actividad física que con una sensación de urgencia

Definiciones del tipo de incontinencia urinaria se basan en respuestas a la pregunta 3.

Respuesta a la pregunta 3	Tipo de incontinencia
Muy a menudo con actividad física	Sólo con esfuerzo o con predominio del esfuerzo
Más a menudo con sensación de urgencia para vaciar la vejiga	Sensación de urgencia únicamente o predominio de sensación de urgencia
Sin actividad física o sensación de urgencia	Otra causa únicamente u otra causa predominante
Más o menos igual con actividad física y sensación de urgencia	Mixta

FIGURA 464-9 Herramienta de evaluación mediante tres preguntas sobre incontinencia (3IQ). *(De JS Brown et al.: The sensitivity and specificity of a simple test to distinguish between urge and stress urinary incontinence. Ann Intern Med 144:715, 2006.)*

legs syndrome), movimientos periódicos de la pierna durante el sueño (PLMS, *periodic limb movements of sleep*). Las manifestaciones de insomnio problemático (la incapacidad para dormir o permanecer dormido pese a un entorno propicio) aumenta con la edad y ocurre en aproximadamente 30% de personas >65 años. El insomnio suele relacionarse con depresión, ansiedad, consumo de alcohol e ingestión de bebidas cafeinadas en las últimas horas del día. La OSA ocurre en cerca de 10% de adultos de edad avanzada, pero probablemente es objeto de infranotificación e infradiagnóstico. Se relaciona con comorbilidades médicas, como obesidad e insuficiencia cardiaca congestiva. El RLS ocurre en 5 a 10% de los adultos, y su prevalencia aumenta en los individuos >70 años. Tiene casi el doble de frecuencia en mujeres que en varones; son factores de riesgo antecedentes familiares, deficiencia de hierro e ingesta de antihistamínicos y la mayor parte de los antidepresivos. Los PLMS pueden identificarse en hasta 45% de las personas de edad avanzada, pero no suelen tener consecuencias clínicas y permanecen sin diagnosticar.

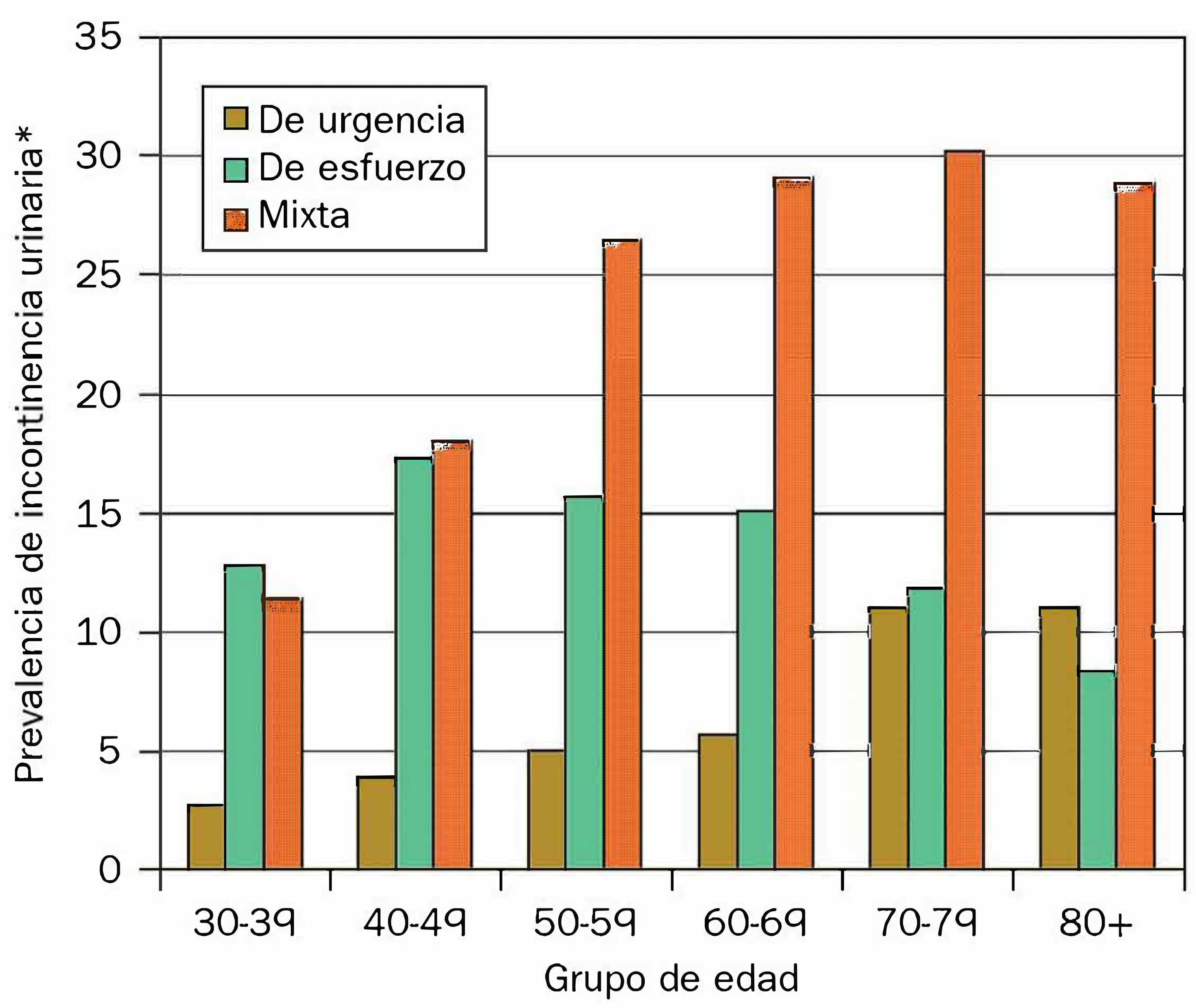


FIGURA 464-10 Tasas de incontinencia de urgencia, de esfuerzo y mixta, según el grupo de edad, en una muestra de 3 552 mujeres. *Basada en una muestra de 3 553 participantes. *(De JL Melville et al.: Arch Intern Med 165:537, 2005.)*

VALORACIÓN En las personas de edad avanzada se ha de efectuar detección sistemática de dificultad para dormir con preguntas como: "¿se suele sentir adormilado durante el día?" "¿Tiene dificultad para dormirse por la noche?" La valoración adicional de la naturaleza y la repercusión de las molestias se puede lograr con preguntas estandarizadas (cuadro 464-3). A los pacientes con molestias importantes para dormir se les ha de preguntar sobre trastornos que puedan interrumpir el sueño, como nicturia, reflujo gastroesofágico, dolor crónico e ingesta de cafeína y alcohol. Las cuestiones específicas que caracterizan las molestias han de comprender preguntar sobre ronquidos intensos (por OSA), la necesidad urgente de mover las piernas que se acompaña de sensaciones incómodas (RLS) y los movimientos de las piernas durante el sueño (PLMS; lo que puede dar lugar a patadas al compañero de cama).

TRATAMIENTO Los pacientes con sospecha de OSA, RLS o PLMS se han de remitir para valoración formal del sueño. Aunque los somníferos figuran entre los fármacos prescritos con más frecuencia en la población geriátrica, el tratamiento no farmacológico del sueño será la estrategia inicial y primaria, pues muchos pacientes pueden beneficiarse de las intervenciones enseñadas de forma adecuada y cumplidas (cuadro 464-14). Se han de evitar los somníferos benzodiacepínicos cuando sea factible, pues se acompañan de efectos de resaca al día siguiente, lo que puede manifestarse como alteración cognitiva y pueden provocar caídas y choques automovilísticos, además de insomnio de rebote.

Maltrato y descuido en ancianos • EPIDEMIOLOGÍA Y REPERCUSIÓN

Se desconoce la incidencia de maltrato y descuido de ancianos, así como

CUADRO 464-13 Tratamiento primario de diferentes tipos de incontinencia urinaria geriátrica

TIPO DE INCONTINENCIA	TRATAMIENTOS PRIMARIOS
Esfuerzo	Ejercicios de músculos pélvicos (Kegel) Otras intervenciones de la conducta incluyen micción por horario y micción doble para evitar orina residual Agonista-adrenérgico (ninguno está aprobado por la FDA para este fin) Estrógeno tópico para fortalecer el tejido periuretral (no es eficaz solo; están contraindicados los estrógenos orales) Inyecciones periuretrales para proporcionar masa y apoyo Suspensión quirúrgica del cuello de la vejiga o cabestrillo para incontinencia grave, con base en la preferencia del paciente
Síntomas de tenesmo vesical y vejiga hiperactiva	Ejercicios de músculos pélvicos (Kegel) Otras intervenciones conductuales-micción programada y doble micción para evitar orina residual Antimuscarínicos y β-3 adrenérgicos
Incontinencia con vaciado incompleto de la vejiga	Antagonistas-adrenérgicos (varones) Entrenamiento vesical, doble micción Sondaje intermitente Sondaje permanente en algunos pacientes en quienes los riesgos y molestias de retención urinaria superan los riesgos de la sonda permanente crónica
Incontinencia con alteración de la función física o cognitiva	Intervenciones conductuales (micción inducida, entrenamiento de hábitos) Manipulación del entorno que incluye uso de orinal y cómodo para la cabecera de la cama, trayecto iluminado seguro hacia el baño Ropa interior y apósitos para incontinencia

Fuente: Adaptado de RL Kane *et al.*: Essentials of Clinical Geriatrics, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2018.

el descuido del propio paciente, pues a menudo no se pregunta al respecto o no se informa. Los mejores datos parecen indicar que la incidencia en el curso de 12 meses es de un mínimo de 8 a 10%. El maltrato y descuido pueden producir lesiones físicas y dolor relacionado, agravamiento de trastornos médicos crónicos, deshidratación, ansiedad emocional y pérdida de ingresos y ahorros, además de consecuencias relacionadas.

CUADRO 464-14 Tratamiento no farmacológico del insomnio en adultos mayores

Reglas de higiene del sueño
Revisar el efecto de la medicación sobre el sueño y estado de alerta
Evitar la cafeína, alcohol y cigarrillos después del almuerzo
Limitar líquidos por la noche
Mantener un horario regular para dormir y despertar
Evitar siestas o limitar a una siesta al día, no más de 30 min
Pasar tiempo en exteriores (sin lentes de sol), particularmente en horas avanzadas de la tarde o antes del anochecer
Ejercicio, pero limitarlo inmediatamente antes de acostarse
Instrucciones para terapia de control de estímulos
Sólo ir a la cama cuando se está cansado o somnoliento
Si no se puede dormir en los primeros 20 min, levantarse (salir de la recámara de ser posible); mientras está fuera de la cama, hacer algo tranquilo y relajante
Sólo regresar a la cama cuando se tenga sueño
Si no se puede quedar dormido en 20 min, salirse de nuevo de la cama
Repetir estas conductas hasta que pueda quedarse dormido en pocos minutos
Levantarse a la misma hora cada mañana (aun cuando sólo sean pocas horas de sueño)
Evitar siestas

Fuente: Adaptado de JB Halter *et al.* (eds): Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2017.

VALORACIÓN Dado que el maltrato y descuido son objeto de infranotificación, pueden no sospecharse, y tienen consecuencias muy devastadoras, a los ancianos se les ha de valorar (ante la ausencia de cuidadores) con preguntas como: "¿Alguna vez se siente inseguro donde vive?" "¿Alguna vez alguien lo ha amenazado o lastimado?" "¿Ha estado alguien tomando su dinero sin su permiso?" (cuadro 464-3). En el cuadro 464-15 se bosquejan las definiciones, síntomas y signos, además de los aspectos clave de la valoración sobre el maltrato y descuido sospechados.

TRATAMIENTO Además de tratar las consecuencias físicas, médicas y emocionales, los ancianos en quienes se sospeche maltrato o descuido se han de notificar a la agencia local o estatal adecuada para investigar y garantizar su seguridad. Se remite al lector a dos análisis de este tema para más información sobre aspectos específicos del manejo clínico.

CUADRO 464-15 Maltrato y descuido de ancianos

CATEGORÍA	DEFINICIÓN Y EJEMPLOS	SÍNTOMAS Y SIGNOS	ASPECTOS CLAVE DE LA VALORACIÓN
Maltrato físico	Actos de violencia que pueden originar dolor, lesión o alteración • Empujar, abofetear, golpear, alimentación forzada • Posición inadecuada o uso de restricciones • Uso inadecuado de medicamentos	Abrasiones Laceraciones Equimosis Fracturas Uso de sujeciones Quemaduras Dolor Depresión Delirio o inicio o empeoramiento de síntomas conductuales relacionados con la demencia	La entrevista debe realizarse sólo con el paciente; puede revelar antecedentes discordantes o datos incongruentes con el antecedente que proporciona el cuidador. Se han de examinar tobillos y muñecas para buscar abrasiones que indiquen el uso de sujeciones. Datos que no concuerdan con el mecanismo de la lesión informada o lesiones múltiples en diversas etapas de curación aumentarán la sospecha de maltrato. Lesiones en la cabeza, cuello y brazos ocurren en ancianos víctimas de abuso físico, pero deben distinguirse de lesiones accidentales. Fracturas de mandíbula y cigomáticas es más probable que se deban a un golpe que a una caída, las cuales es más típico que produzcan fracturas en huesos orbitarios y nasales.
Maltrato psicológico o verbal	Conducta que produce estrés mental o emocional • Acoso verbal o intimidación • Amenazas de castigo o privación • Aislamiento	Observación directa de abuso verbal Signos sutiles de intimidación, como postergar preguntas a un cuidador o abusador potencial Evidencia de aislamiento Depresión, ansiedad o ambas	Valorar el número y la calidad de los contactos sociales del paciente (más allá del posible abusador). Realizar valoraciones estandarizadas de depresión, ansiedad o cognición, directamente o a través de remisión. Preguntar específicamente sobre maltrato verbal o psicológico con preguntas como "¿Alguna vez le grita o lo maldice su familiar/cuidador?" "¿Alguna vez lo han amenazado con ponerle en un asilo?" "¿Se le impide ver a amigos o miembros de la familia a quienes desea ver?"

(*continúa*)

CUADRO 464-15 Maltrato y descuido de ancianos (*continuación*)

CATEGORÍA	DEFINICIÓN Y EJEMPLOS	SÍNTOMAS Y SIGNOS	ASPECTOS CLAVE DE LA VALORACIÓN
Abuso económico	Mal uso de los ingresos o recursos de la persona para ganancia económica o personal de un cuidador o consejero • Robar dinero o posesiones • Negar un hogar • Coerción para firmar contratos o gastar dinero	Incapacidad para pagar por medicamentos, cuidados médicos, alimentos u otras necesidades Imposibilidad para renovar prescripciones, apegarse a regímenes de medicación u otros tratamientos o cumplir con las citas médicas Desnutrición, pérdida de peso, o ambas, sin causa médica evidente Evidencia de toma de decisiones deficiente Despido de proveedores de cuidados a domicilio u otros servicios por el abusador Cuentas de gastos no pagadas Inicio de procedimientos de embargo	Preguntar sobre la explotación económica con preguntas como "¿Se le ha tomado dinero o propiedades sin su consentimiento?" "¿Se han utilizado sus tarjetas de crédito o débito sin su consentimiento?"; y "¿a final de mes tiene dinero para alimentos y otras necesidades?" Cambios bruscos en las circunstancias económicas del cuidador en cualquier sentido pueden predecir un mayor riesgo de explotación económica o que ya está ocurriendo alguna explotación. Abuso del poder legal; si la persona con poder legal o representación en atención médica se sospecha que no actúa en el mejor interés del paciente, son necesarios documentos para garantizar que está autorizada la adopción de responsabilidades fiduciarias.
Abuso sexual	Coerción o agresión sexual	Equimosis, abrasiones, laceraciones en la zona genital o anal o el abdomen. Enfermedades de transmisión sexual recién adquiridas, sobre todo en asilos Infección de vías urinarias	Preguntar directamente sobre agresión sexual o coerción. En pacientes con demencia, preguntas directas a los cuidadores sobre conducta hipersexual como parte de un antecedente más prolongado relacionado con conductas relativas a demencia y valorar la capacidad del paciente para la toma de decisiones en torno a la actividad sexual. Si hay indicaciones, remitir a un servicio de urgencias para valoración de agresión sexual y obtención de especímenes (se ha de obtener evidencia forense por profesionales con experiencia, como enfermeras que se han sometido a la capacitación de *Sexual Assault Nurse Examiners* (SANE).
Descuido (por cuidador o autodescuido)	Imposibilidad para proporcionar los materiales, suministros, alimentos y bebidas o servicios necesarios para el funcionamiento óptimo o para evitar daño	Desnutrición Deshidratación Higiene deficiente Úlceras de decúbito Incumplimiento del esquema de medicación u otros tratamientos Agravamiento de síntomas conductuales relacionados con demencia	Entrevista al cuidador primario sobre su comprensión de la índole de las necesidades de atención del paciente y qué tan bien se está proporcionando la asistencia. Descuido por parte de un cuidador, puede ser intencional o no intencional. Valorar higiene, limpieza y adecuación de vestimenta. Examinar la piel en busca de úlceras de decúbito, infecciones e infestaciones. Valorar la nutrición e hidratación e incluir la medición del índice de masa corporal y nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina para valorar la hidratación.

Fuente: Adaptado de JB Halter *et al*. (eds.): Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2017 y MS Lachs, KA. Pillemer; Elder abuse. N Engl J Med 373:1947, 2015.

CUIDADOS AL FINAL DE LA VIDA Y PALIATIVOS

Como se señaló antes, los cuidados al final de la vida y paliativos son aspectos decisivos de atender a la población geriátrica y requieren una estrategia exhaustiva centrada en la persona. Los cuidados al final de la vida y paliativos se analizan con detalle en el **capítulo 9** y el tratamiento del dolor se describe en el **capítulo 10**. En pacientes geriátricos, la esperanza de vida limitada es un factor decisivo a considerar al tomar decisiones de atención al final de la vida. Los principios generales de la toma de decisiones son muy relevantes cuando se toma en cuenta la atención paliativa o al final de la vida de pacientes mayores (fig. 464-4). Sin embargo, la toma de decisiones se vuelve complicada entre ancianos con multimorbilidad. Sin un diagnóstico terminal claro, podría ser difícil decidir cuándo iniciar los cuidados paliativos o cuidados al final de la vida. Aunque a veces resulta evidente cuándo un paciente de edad avanzada tiene un trastorno terminal, por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva en etapa terminal o EPOC, muchos pacientes mayores con multimorbilidad tienen combinaciones de trastornos de gravedad variable. Además, trastornos neurodegenerativos, como casi todas las formas de demencia, enfermedad de Parkinson y múltiples apoplejías, suelen tener una evolución gradualmente progresiva, y puede ser difícil determinar cuándo se han de iniciar las conversaciones en torno a los cuidados paliativos y de final de la vida. No obstante, se ha de considerar a la demencia como enfermedad terminal en las etapas avanzadas.

Los internistas desempeñarán una función crucial para tomar la decisión de cuándo iniciar estas conversaciones, y se ha de tomar la iniciativa en alentar a los pacientes y sus familias para que ejecuten las instrucciones por anticipado, antes de que ocurra una crisis de atención a la salud. La posibilidad de supervivencia tras la reanimación cardiopulmonar en pacientes hospitalizados ≥65 años de edad es <20%; en los individuos muy ancianos con multimorbilidad esa probabilidad es mucho más baja. La probabilidad de sobrevida tras la reanimación cardiopulmonar (CPR, *cardiopulmonary resuscitation*) entre sujetos que viven en una residencia de ancianos es casi de cero, por lo que es una intervención inútil en la mayoría de las personas en este ámbito. No se deben colocar sondas para nutrición enteral en pacientes con demencia en etapa terminal (cuadro 464-2). El cálculo del pronóstico a través de herramientas como ePrognosis y la atención detallada a otros factores que contribuyen a la asistencia centrada en la persona ayudarán a los internistas a lidiar con estos problemas difíciles de la atención geriátrica.

LECTURAS ADICIONALES

American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 63:2227, 2015.

American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: Guidelines Abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 Update. J Am Geriatr Soc 61:2020, 2013.

American Geriatrics Society Panel on Pharmacologic Management of Persistent Pain in Older Persons: Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 57:1331, 2009.

American Geriatrics Society: Choosing Wisely: Ten things clinicians and patients should question. *http://www.choosingwisely.org/societies/american-geriatrics-society/*. Accessed January 14, 2017.

AMDA—The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine: Ten things clinicians and patients should question. *http://www.choosingwisely.org/societies/amda-the-society-for-post-acute-and-long-term-care-medicine/*. Accessed January 14, 2017.

CDC Recommended Adult Immunization Schedule United States—2016 *https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf*. Accessed January 12, 2017.

Clinician's Guide to Assessing and Counseling Older Drivers. *http://www.michigan.gov/documents/sos/Clinicians_Guide_To_OlderDrivers_3rd_edition_523147_7.pdf*. Accessed January 12, 2017.

Halter J *et al*. (eds): *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*, 7th ed. New York, McGraw Hill, 2016.

Kane RL *et al*.: *Essentials of Clinical Geriatrics*, 8th ed. New York, McGraw Hill, 2018.

Malone ML *et al*. (eds): *Geriatric Models of Care*. New York, Springer, 2015.

465 Enfoque para la interconsulta médica

Jack Ende, Jeffrey Berns

La atención efectiva de la salud requiere equipos de médicos generales y especialistas con experiencia y conocimientos complementarios. Muchos trastornos clínicos requieren la intervención de más de un médico, ya sea porque el diagnóstico y el tratamiento recomendados son inciertos o porque un paciente tiene múltiples enfermedades que es mejor tratar con la participación de varios especialistas.

Interconsultar es buscar la asesoría de alguien con conocimiento y experiencia en un área particular, mientras que la *revisión colegiada* se refiere a una reunión o un resultado comparable derivado de esa solicitud. La interconsulta asume varias formas. Las formas más tradicionales incluyen la interconsulta intrahospitalaria en la que los médicos proporcionan recomendaciones o realizan procedimientos para un paciente hospitalizado, y las interconsultas ambulatorias, en las que los pacientes se atienden en un consultorio. Las formas más modernas incluyen las interconsultas por medios electrónicos, evaluaciones de telemedicina (véase "Interconsulta por telemedicina", más adelante) y las segundas opiniones médicas remotas. En estas formas, es probable que el médico interconsultante no vea en realidad al paciente, sin embargo, asume la responsabilidad de valorar su condición clínica, determinar y analizar los datos clínicos pertinentes, además de ofrecer una síntesis y recomendaciones apropiadas.

Aunque las formas de interconsulta evolucionan, sus responsabilidades básicas persisten. Estas responsabilidades pueden dividirse en las que tiene el médico solicitante o un profesional no médico; las del médico interconsultante que realiza la valoración; y del sistema de salud, hospital u organización que debe apoyar este importante encuentro médico **(cuadro 465-1)**.

RESPONSABILIDADES DEL MÉDICO SOLICITANTE

Antes de solicitar una interconsulta, el profesional debe asegurar que el paciente respalda el propósito de la consulta. Además, el solicitante debe comprender la función del médico interconsultante y anticipar los resultados probables del encuentro. Otras responsabilidades del profesional solicitante incluyen el ser específico y comunicar de forma clara la razón de la interconsulta. Los mensajes vagos como "Favor de valorar" no son tan útiles como las preguntas específicas; por ejemplo: "¿cuál es la causa del deterioro de la función renal?" o "¿cómo debe valorarse este nódulo pulmonar asintomático?" En la medida de lo posible, el profesional solicitante debe proporcionar información clínica relevante, resumida de la manera más breve posible. La urgencia debe comunicarse de forma clara, casi siempre con una llamada telefónica u otra comunicación directa.

El médico solicitante debe ser explícito respecto al resultado esperado de la consulta; es decir ¿se trata de una sola valoración o de un tratamiento conjunto continuado? La comunicación entre el médico solicitante y el médico interconsultante es primordial. Es menos importante si esta comunicación incluye contacto directo que la información relevante y el resultado deseado expresados de forma explícita y clara, cualquiera que sea el medio de comunicación. Las interconsultas deben solicitarse para fines clínicos y siempre deben dirigirse a médicos interconsultantes calificados; no deben tener fines empresariales o ser el medio para incrementar sus contactos profesionales. Otra responsabilidad del médico que refiere es no hacer "interconsultas en exceso". La atención médica debe enfocarse en el valor, no en el volumen.

CUADRO 465-1 Responsabilidades de las partes interesadas en el proceso de interconsulta

MÉDICO O PROFESIONAL QUE REFIERE	MÉDICO INTERCONSULTANTE	SISTEMA DE SALUD, HOSPITAL U INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA MÉDICA
• Asegurar la participación e implicación del paciente • Ser específico respecto a la pregunta clínica y el resultado deseado • Comunicar el grado de urgencia • Evitar las interconsultas para fines no clínicos	• Mantener estándares de profesionalismo, incluidos los referentes a disponibilidad, comunicación, respeto y compañerismo • Considerar el grado de urgencia y responder en consecuencia • Recopilar y desarrollar una base de datos propia • Ser específico en la síntesis y las recomendaciones • Comprender los resultados deseados, incluida la disposición a dar un seguimiento médico • Comunicarse con el profesional que refiere de la forma que sea conveniente para ambos	• Mantener una base laboral especializada suficiente para favorecer el acceso adecuado • Respaldar los sistemas para el intercambio eficiente de información clínica • Desarrollar una cultura de compañerismo y atención en equipo

RESPONSABILIDADES DEL MÉDICO INTERCONSULTANTE

Tal como el médico que refiere debe mantener una comunicación clara y explícita, el médico interconsultante también debe seguir los preceptos de las interacciones efectivas entre profesionales, que incluyen cortesía, disponibilidad y claridad. De manera particular en un servicio intrahospitalario en el que los médicos interconsultantes pueden recibir varias solicitudes todos los días, es importante que las interconsultas recibidas se prioricen y se realicen según su importancia clínica. Los médicos interconsultantes también necesitan determinar el nivel de participación que se pretende y no asumir que se busca un tratamiento conjunto de largo plazo. Aunque los médicos interconsultantes pueden y deben usar los datos clínicos disponibles, también deben reunir su propia base de datos de forma independiente, incluida una anamnesis, exploración física y revisión de los estudios clínicos pertinentes. De no tenerlos, podrían ser incapaces de presentar una síntesis independiente y aplicable. Tal como el médico que refiere necesita ser claro y conciso, también el médico interconsultante debe ser específico y enfocarse en las recomendaciones que proporciona. "Posible ascitis de origen maligno" es menos útil que "Programaré paracentesis para descartar la posibilidad de ascitis de origen maligno". Por lo general, las recomendaciones para "considerar" cierto diagnóstico o prueba son menos útiles que una asesoría más específica y concreta. Algunos médicos que refieren desean ser llamados después de la valoración del paciente; otros prefieren que la comunicación se realice a través del expediente médico. La forma de esta comunicación también debe concordar con la complejidad y urgencia de la interconsulta, además de las circunstancias clínicas.

RESPONSABILIDADES DE LOS SISTEMAS DE SALUD, HOSPITALES Y ORGANIZACIONES MÉDICAS

Los sistemas de salud, hospitales y organizaciones médicas también tienen responsabilidades en el proceso de interconsulta. Esta responsabilidad incluye asegurar que haya médicos interconsultantes especialistas calificados accesibles y disponibles entre el personal médico. Las interconsultas dentro de un solo sistema se facilitan por el uso de expedientes médicos electrónicos comunes compartidos, sobre todo cuando las interconsultas se originan en el hospital, pero también pueden implicar atención en el ambiente ambulatorio. Por último, las entidades de atención de la salud deben esforzarse por fomentar una cultura de atención en equipo y compañerismo.

PROBLEMAS ESPECIALES EN LA INTERCONSULTA

Consultas "de pasillo" Este tipo de consultas son solicitudes de un médico a otro para obtener una opinión informal y verbal sobre un aspecto

específico de la atención de un paciente. Por lo general, son de alcance limitado, casi siempre referentes al tratamiento o preguntas sobre procedimientos, y se desarrollan a partir de información que proporciona el médico que consulta y quizá el expediente médico (como resultados de laboratorio e imágenes), pero sin una revisión integral del expediente ni contacto directo con el paciente. Aunque a menudo se considera un aspecto conveniente, eficiente y frecuente de la atención clínica, por su misma naturaleza estas consultas a menudo son incompletas, incluso erróneas. No es infrecuente que la pregunta formulada se considere demasiado compleja para una consulta tan informal, o que no sea el problema real o único que el consultante considera necesario resolver. Como regla general, las consultas "de pasillo" deben evitarse. Aunque a menudo se cita la responsabilidad medicolegal para limitar esta forma de consulta, el riesgo en realidad es insignificante, ya que las cortes estadounidenses han descartado que estas consultas establezcan una relación médico-paciente necesaria para generar la base de un litigio por negligencia médica. Sin embargo, una excepción importante es cuando se consulta a un médico residente en entrenamiento; en esta situación, el médico supervisor del residente, tenga conocimiento o no de la consulta informal, es responsable de las recomendaciones que emita el médico bajo su supervisión.

Segundas opiniones En ocasiones, los médicos realizan interconsultas solicitadas por pacientes que ya fueron valorados por otro médico debido al mismo problema. Esta no es una "interconsulta" en el contexto usual de un médico que refiere a un paciente a otro médico; sin embargo, el servicio que proporciona el médico interconsultante en este caso concuerda con una consulta por referencia de otro médico. Las segundas opiniones, que a menudo alienta el médico del paciente, se buscan para tranquilidad del paciente respecto a la corrección del diagnóstico y el tratamiento recomendado, por insatisfacción con el médico inicial o con la esperanza de una opinión y recomendaciones diferentes. El médico que emite la segunda opinión debe esforzarse por comprender las motivaciones del paciente para buscar una opinión adicional. Aunque es posible que la segunda opinión haya sido iniciada por el paciente y no por referencia de otro médico, se recomienda que el médico consultado se comunique con el médico o especialista primario, como se haría después de una consulta estándar, a menos que el paciente insista en lo contrario. Además, es importante el comportamiento profesional, la manera en que el médico interconsultante se refiere a las recomendaciones o acciones de los médicos consultados antes, incluso cuando esté en desacuerdo. También es importante que una transferencia de atención de los médicos anteriores al que emite la segunda opinión se realice sólo si el paciente o el médico que alentó la segunda opinión lo solicitan de manera específica.

Consultas que implican a profesionales de nivel intermedio Cada vez es más frecuente que los médicos especialistas sean consultados por personal de enfermería y asistentes médicos, en lugar de otros médicos. No se ha estudiado si la calidad de la información que proporciona el profesional de nivel intermedio al médico interconsultante es distinta a la que proporciona un médico. Los médicos interconsultantes deben saber si deben responder al profesional de nivel intermedio o al médico supervisor. Como en las consultas entre médicos, también es importante que el médico interconsultante sepa si la persona que solicita la interconsulta tiene una participación continua en la atención del paciente o sólo participa por un tiempo limitado. Por último, si el médico interconsultante responde al profesional de nivel intermedio, debe asegurarse que la información proporcionada cumpla las necesidades de ese profesional y que las preguntas sean respondidas como si se comunicara con otro médico.

Interconsulta por telemedicina Las consultas realizadas a través de expedientes médicos electrónicos, bases de datos en línea de pacientes y varias tecnologías de telecomunicación, incluidas las videoconferencias o comunicación por teléfono celular, pueden optimizar el acceso a la atención, reducir el costo y mejorar los resultados. Esto es cierto sobre todo cuando se usa en áreas geográficas con escasa atención médica y cuando los problemas médicos pueden controlarse sin contacto directo con el paciente; por ejemplo, radiología o dermatología. Sin embargo, la ausencia de contacto directo entre el paciente y el médico interconsultante conlleva problemas especiales sobre la exactitud diagnóstica y la relación médico-paciente. Surgen también problemas regulatorios, de responsabilidad legal, seguridad y confidencialidad. La consulta por telemedicina parece muy prometedora, pero será preciso comprender mejor las preocupaciones mencionadas.

LECTURAS ADICIONALES

Daniel H, Sulmasy LS: Policy recommendations to guide the use of telemedicine in primary care: An American College of Physicians Position Paper. Ann Intern Med 163:787, 2015.

Pearson SD: Principles of generalist-specialist relationships. J Gen Intern Med 14(Suppl 1):S13, 1999.

466 Trastornos médicos durante el embarazo

Robert L. Barbieri, John T. Repke

En Estados Unidos, cada año ocurren casi 4 millones de nacimientos y más de 130 millones en todo el mundo. Una proporción considerable de estos nacimientos tiene complicaciones por trastornos médicos. Los avances en la atención médica y el tratamiento de la fecundidad han aumentado la cifra de mujeres con problemas clínicos graves que intentan embarazarse. Las enfermedades que interfieren con las adaptaciones fisiológicas del embarazo incrementan el riesgo de fracaso y, al contrario, en algunos casos es el propio embarazo el que influye de manera adversa en una enfermedad subyacente.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

(Cap. 271) En el embarazo el gasto cardiaco aumenta un 40%, fundamentalmente por el incremento del volumen sistólico. La frecuencia cardiaca aumenta casi 10 latidos por minuto (lpm) durante el tercer trimestre. En el segundo trimestre del embarazo, la resistencia vascular sistémica disminuye y se acompaña también de una disminución de la presión arterial. Durante el embarazo, una presión arterial de 140/90 mm Hg se considera irregularmente alta y se vincula con un incremento importante de la morbilidad y la mortalidad perinatales. En todas las embarazadas, la medición de la presión arterial se debe realizar en posición sedente, porque en muchas mujeres la postura en decúbito lateral hace que la presión arterial sea menor de la registrada mientras están sentadas. El diagnóstico de hipertensión arterial requiere la obtención de dos mediciones altas de la presión arterial, separadas por un mínimo de 4 h. La hipertensión arterial durante el embarazo suele deberse a preeclampsia, hipertensión arterial crónica, hipertensión arterial gestacional o nefropatía.

PREECLAMPSIA

Cerca del 5 al 7% de todas las embarazadas desarrolla *preeclampsia*, hipertensión arterial de reciente aparición (presión arterial >140/90 mm Hg) y proteinuria (proteína urinaria en 24 h >300 mg o índice proteína/creatinina ≥0.3) después de las 20 semanas de gestación. Las revisiones recientes de los criterios diagnósticos incluyen los siguientes factores: la proteinuria ya no es un elemento absoluto para plantear el diagnóstico; se han sustituido los términos preeclampsia leve y grave; en la actualidad se denomina a la enfermedad como preeclampsia con signos graves o sin ellos, y ya no se utiliza la definición de restricción del crecimiento fetal como criterio definitivo de la preeclampsia con características graves. Aunque todavía se desconoce la fisiopatología precisa de este trastorno, estudios recientes muestran una producción placentaria excesiva de antagonistas contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y contra el factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor-beta*). Estos antagonistas contra VEGF y TGF-β alteran la función endotelial y glomerular renal, lo que causa edema, hipertensión arterial y proteinuria. El rasgo histológico renal de la preeclampsia es la endoteliosis glomerular. Las células endoteliales glomerulares se hinchan e invaden la luz vascular. La preeclampsia conlleva alteraciones en la autorregulación circulatoria cerebral, con un incremento del riesgo de apoplejía con presiones arteriales con aumento leve o moderado. Los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia son nuliparidad, diabetes mellitus, antecedentes de nefropatía o hipertensión arterial crónica, antecedentes de preeclampsia, edades extremas de la madre (>35 o <15 años), obesidad, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y gestación múltiple. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg al día, iniciada al final del primer trimestre) reducen el riesgo de preeclampsia en las embarazadas con riesgo alto de desarrollar esta complicación.

La *preeclampsia* con manifestaciones graves es la presencia de hipertensión arterial de inicio reciente y proteinuria acompañada de daño orgánico específico. Las manifestaciones incluyen aumento grave de la presión arterial (>160/100 mm Hg), evidencia de disfunción del sistema nervioso central (SNC) (cefaleas, visión borrosa, convulsiones, coma), disfunción renal (oliguria o creatinina >1.5 mg/100 mL), edema pulmonar, lesión hepatocelular (concentración sérica de alanina aminotransferasa más del doble del límite normal), disfunción hemática (recuento plaquetario <100 000/L o coagulación intravascular diseminada [DIC, *disseminated intravascular coagulation*]). El síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*]) representa un subgrupo especial de preeclampsia con manifestaciones graves y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta enfermedad. El desarrollo de disfunción plaquetaria y de alteraciones de la coagulación incrementa aún más el riesgo de apoplejía.

TRATAMIENTO

Preeclampsia

La preeclampsia desaparece después de algunas semanas del parto. En las embarazadas con preeclampsia antes de la semana 37 de gestación, el parto reduce la morbilidad de la madre, pero expone al feto al riesgo de un parto prematuro. El tratamiento de la preeclampsia es difícil porque requiere que el médico considere simultáneamente la salud del feto y de la madre. En general, antes del término, las mujeres con preeclampsia sin características graves pueden tratarse de manera tradicional con limitación de la actividad física, aunque no se recomienda el reposo en cama; se debe vigilar de manera estrecha la presión arterial y la función renal, además de observación fetal cautelosa. En el caso de mujeres con preeclampsia con manifestaciones graves se recomienda la inducción del parto, a menos que la embarazada sea candidata para la atención expectante en un hospital de especialidades. Esta última modalidad en el caso de la preeclampsia con manifestaciones graves que surge mucho antes del término, brinda algunos beneficios para el feto, pero conlleva riesgos importantes para la madre. No se recomienda posponer el parto después de las 34 semanas de gestación en este grupo de pacientes. En caso de preeclampsia sin manifestaciones graves se recomienda el parto a las 37 semanas de la gestación.

El tratamiento definitivo de la preeclampsia es el parto del feto y la eliminación de la placenta. Para las mujeres con preeclampsia con manifestaciones graves, el tratamiento activo de las presiones arteriales >160/105 mm Hg reduce el riesgo de apoplejías. El labetalol o la hidralazina intravenoso son los fármacos más usuales para el tratamiento de la preeclampsia; el labetalol se relaciona con menos episodios de hipotensión materna. La presión arterial elevada debe disminuirse lentamente para evitar la hipotensión y la disminución del torrente sanguíneo al feto.

El sulfato de magnesio es el fármaco más apropiado para evitar y tratar las convulsiones por eclampsia. En estudios clínicos grandes, con asignación al azar, se demostró la superioridad del sulfato de magnesio respecto al difenilhidantoinato y el diazepam, al reducir el riesgo de convulsiones y quizá el de muerte materna. El magnesio puede evitar las convulsiones al interactuar con los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) en el SNC. En la actualidad, muchos expertos no recomiendan el uso generalizado del sulfato de magnesio para evitar convulsiones en la preeclampsia con manifestaciones graves. Existe consenso acerca del uso de dicho fármaco en todos los casos de preeclampsia con características graves o en los de eclampsia. Las mujeres con preeclampsia parecen tener riesgo elevado de enfermedad cardiovascular y renal más adelante en su vida.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL IDIOPÁTICA CRÓNICA

El embarazo complicado por una hipertensión arterial idiopática crónica se relaciona con un menor crecimiento intrauterino y una mayor mortalidad perinatal. Las embarazadas con hipertensión arterial crónica presentan un mayor riesgo de preeclampsia y desprendimiento placentario. Las mujeres con hipertensión crónica deben someterse a una valoración minuciosa antes del embarazo, tanto para identificar causas remediables de hipertensión arterial como para asegurar que los antihipertensivos prescritos (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE, *angiotensin-converting enzyme*], antagonistas del receptor de angiotensina) no tengan efectos secundarios en el embarazo. El labetalol y la nifedipina son los fármacos de uso más frecuente en el tratamiento de la hipertensión arterial crónica en el embarazo. La presión arterial sistólica deseada está entre 130 y 150 mm Hg, la diastólica entre 80 y 100 mm Hg. En caso de que la hipertensión arterial empeore durante el embarazo, es necesario valorar la función renal (véase más adelante) para diferenciar entre los efectos de la hipertensión arterial crónica y los de la preeclampsia superpuesta. No existen datos convincentes que demuestren que el tratamiento de la hipertensión arterial crónica de grado leve mejore la evolución perinatal.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL GESTACIONAL

El aumento de la presión arterial después de las 20 semanas de gestación. o durante las primeras 24 h tras el parto, sin hipertensión arterial crónica ni proteinuria preexistentes se conoce como *hipertensión arterial gestacional*. Este tipo de hipertensión leve que no evoluciona a preeclampsia no se ha vinculado con resultados secundarios para el embarazo ni con un pronóstico adverso a largo plazo.

NEFROPATÍA

El embarazo normal se caracteriza por un aumento de la filtración glomerular y de la depuración de creatinina. Esto se debe al incremento del flujo plasmático renal y de las presiones de filtración glomerular. Las pacientes con nefropatía e hipertensión arterial primarias suelen presentar un empeoramiento de la hipertensión durante el embarazo. Cuando se superpone un cuadro de preeclampsia, la lesión endotelial adicional produce un síndrome de pérdida capilar que puede dificultar el tratamiento de estas pacientes. En general, las pacientes con nefropatía e hipertensión arterial primarias se benefician del tratamiento activo de la presión arterial. La orientación previa a la concepción es también esencial para estas pacientes, de manera que se pueda valorar con precisión el riesgo antes de que se inicie el embarazo, con tiempo para efectuar las modificaciones y ajustes necesarios en la medicación. En general, la concentración sérica de creatinina antes del embarazo <133 μmol/L (<1.5 mg/100 mL) se vincula con un pronóstico favorable. Cuando la nefropatía empeora durante el embarazo resulta fundamental la colaboración estrecha entre el nefrólogo y el especialista en medicina materno-fetal para que las decisiones relativas al parto se tomen en el contexto de las secuelas de prematuridad del recién nacido frente a las secuelas a largo plazo sobre la función renal de la madre.

CARDIOPATÍA

VALVULOPATÍA

(Caps. 256-263) La valvulopatía es la complicación cardiaca más frecuente del embarazo.

Estenosis de la válvula mitral Esta es la valvulopatía que con mayor frecuencia causa el fallecimiento de la embarazada. El incremento de la volemia y del gasto cardiaco inducido por el embarazo producen un edema pulmonar en las pacientes con estenosis mitral. Las mujeres con estenosis mitral moderada a grave (área de la válvula mitral ≤1.5 cm^2) que planean un embarazo y tienen síntomas o hipertensión pulmonar deben someterse a valvuloplastia antes de la concepción, de preferencia por medio de valvulotomía percutánea con globo (PBV, *percutaneous balloon valvotomy*). El embarazo vinculado a estenosis mitral de larga evolución puede complicarse con hipertensión pulmonar. Se han observado casos de muerte súbita cuando el proceso conlleva hipovolemia. El control cuidadoso de la frecuencia cardiaca, en particular durante el embarazo y el parto, disminuye el efecto de la taquicardia y la reducción del tiempo de llenado ventricular sobre la función cardiaca. Las embarazadas con estenosis mitral presentan un mayor riesgo de fibrilación auricular y de otras taquiarritmias. El puerperio inmediato es un periodo de particular interés por los rápidos desplazamientos de volumen. Debe mantenerse una vigilancia cuidadosa del estado cardiaco y de los líquidos.

Insuficiencia de la válvula mitral e insuficiencia y estenosis aórticas La disminución de la resistencia vascular sistémica inducida por el embarazo reduce el riesgo de insuficiencia cardiaca en estas situaciones, sobre todo en mujeres con lesiones crónicas. Es posible que, durante el embarazo, ellas no toleren el reflujo mitral o aórtico de comienzo agudo. En aquellas con estenosis aórtica grave hay que considerar el tratamiento antes de la concepción, en caso de un gradiente valvular intercrítico >50 mm Hg. En mujeres con estenosis aórtica y un gradiente valvular medio <25 mm Hg es posible que el embarazo sea tolerado de forma satisfactoria. Las mujeres con insuficiencia mitral o aórtica y disfunción ventricular izquierda (LVEF <30%) no deben embarazarse.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

(Cap. 264) La cirugía correctiva ha aumentado de manera notable la cantidad de mujeres con cardiopatía congénita corregida. La morbilidad y mortalidad maternas son más altas en estas mujeres que en aquellas sin reparaciones quirúrgicas. Durante el embarazo, estas pacientes deben tratarse de manera conjunta por el cardiólogo y el obstetra familiarizado con estos problemas. La presencia de una cardiopatía congénita en la madre aumenta el riesgo de cardiopatía congénita en el recién nacido. Se recomienda el estudio sistemático del feto mediante ecografía para la detección prenatal de cardiopatías congénitas.

OTRAS CARDIOPATÍAS

La *taquicardia supraventricular* **(cap. 241)** es otra complicación cardiaca frecuente en el embarazo. El tratamiento es el mismo que el de la paciente no embarazada, y la tolerancia del feto frente a medicamentos como la adenosina y los antagonistas de los conductos del calcio es aceptable. Cuando es necesario, puede recurrirse a la cardioversión farmacológica o eléctrica para mejorar el rendimiento cardiaco y disminuir los síntomas. Por lo general, la madre y el feto toleran bien el procedimiento.

La *miocardiopatía periparto* **(cap. 254)** es un trastorno infrecuente del embarazo asociado a miocarditis y cuya causa sigue siendo desconocida. Cerca del 10% de las mujeres con miocardiopatía periparto posee una mutación truncada en el gen que codifica la proteína titina de la sarcómera. El tratamiento está dirigido al alivio de los síntomas y a la mejoría de la función cardiaca. Muchas pacientes se recuperan por completo; otras sufren como secuela una miocardiopatía dilatada progresiva. Hay informes de recurrencia en un embarazo subsiguiente y a las mujeres que no tienen función ventricular izquierda inicial normal después de un episodio de miocardiopatía periparto se les debe recomendar que eviten el embarazo.

LESIONES CARDIACAS ESPECÍFICAS DE ALTO RIESGO

Síndrome de Marfan **(Cap. 406)** Esta enfermedad autosómica dominante conlleva un mayor riesgo de disección y rotura de la aorta. Se considera que un diámetro de la raíz aórtica <40 mm constituye un factor predictivo de evolución favorable del embarazo; por el contrario, el diámetro de la base de la aorta >40 mm conlleva un mayor riesgo de disección aórtica. Se ha recomendado el uso profiláctico de los β-bloqueadores para disminuir la dilatación de la aorta y el riesgo de disección. A menudo se recomienda inducir el parto de embarazadas cardiópatas que hayan disminuido los esfuerzos de pujar y haya intervención temprana de tipo quirúrgico, para disminuir los incrementos de las sobretensiones en la pared aórtica causadas por la maniobra de Valsalva.

El **síndrome de Ehlers-Danlos** (EDS, *Ehlers-Danlos syndrome*) puede relacionarse con parto prematuro y en el tipo IV de este síndrome, hay un mayor riesgo de rotura orgánica o vascular que puede culminar en la muerte. Para las mujeres con EDS vascular, el embarazo está contraindicado relativamente por el alto riesgo de rotura vascular y uterina.

Hipertensión pulmonar **(Cap. 277)** La mortalidad materna en el contexto de la hipertensión pulmonar grave es alta; la hipertensión pulmonar primaria es una contraindicación para el embarazo. En estas circunstancias puede ser aconsejable la interrupción del embarazo para conservar la vida de la madre. En el *síndrome de Eisenmenger*, es decir, la combinación de hipertensión pulmonar con cortocircuito derecha-izquierda por anomalías congénitas **(cap. 264)**, es frecuente la muerte materna y fetal. La hipotensión sistémica puede desarrollarse tras una hemorragia, por una maniobra de Valsalva prolongada o debido a anestesia regional; una complicación muy temida es la muerte súbita debida a hipotensión. El tratamiento de estas pacientes es extremadamente difícil y por lo general durante el parto se recomienda monitorización hemodinámica invasiva en casos graves.

En las pacientes con hipertensión pulmonar, el parto por vía vaginal es hemodinámicamente menos exigente que la cesárea, reservada para indicaciones obstétricas aceptadas.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

(Cap. 273) El embarazo se acompaña de estasis venosa, daño del endotelio y un estado de hipercoagulación. Las trombofilias hereditarias y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos agravan el riesgo de tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*) durante ese periodo. El estado de hipercoagulabilidad es característico del embarazo y en una de cada 500 embarazadas aparece trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*) o embolia pulmonar (PE, *pulmonary embolism*) y se observa que la frecuencia de DVT es tres veces mayor que la de PE. La VTE aparece con más frecuencia en las 6 semanas del puerperio, que antes del parto. En las embarazadas, casi todas las DVT unilaterales aparecen en la extremidad pélvica izquierda, porque la vena iliaca izquierda es comprimida por la arteria iliaca derecha y el útero comprime la vena cava inferior.

TRATAMIENTO
Trombosis venosa profunda

El diagnóstico y el tratamiento activos de la DVT y de la sospecha de embolia pulmonar permiten optimizar la evolución de la madre y el feto. En general, todas las modalidades diagnósticas y terapéuticas usadas en la paciente no embarazada deben emplearse en la embarazada, excepto la cuantificación del dímero D, que se eleva en el embarazo normal. En la paciente embarazada con DVT está indicado el tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) o con heparina no fraccionada. La LMWH conlleva a veces un mayor riesgo de hematoma epidural en mujeres en quienes se usa la anestesia epidural durante el parto y debe interrumpirse, como mínimo, 24 h antes de colocar un catéter epidural. El tratamiento con warfarina está contraindicado durante el primer trimestre debido a su vinculación con la condrodisplasia fetal punteada. Durante el segundo y tercer trimestres, la warfarina puede causar atrofia óptica y retraso mental en el feto. En el embarazo, el uso de la warfarina se restringe a mujeres con válvulas cardiacas mecánicas. La warfarina no está contraindicada en la lactancia materna. En las mujeres con riesgo moderado o alto de DVT que se someten a cesárea está indicada la profilaxis mecánica y farmacológica.

TRASTORNOS ENDOCRINOS

DIABETES MELLITUS

(Caps. 396-398) Durante el embarazo, la unidad fetoplacentaria induce cambios metabólicos importantes cuyo fin es el de dirigir la glucosa y los aminoácidos hacia el feto mientras que la madre usa las cetonas y los triglicéridos para cubrir sus necesidades metabólicas. Estos cambios metabólicos conllevan una resistencia materna a la insulina, debida en parte a la producción placentaria de esteroides, de una variante de la hormona de crecimiento y de lactógeno placentario. Aunque se ha considerado que el embarazo es un estado de "inanición acelerada", probablemente pueda caracterizarse mejor como un estado de "cetosis acelerada". Durante el embarazo, tras el ayuno nocturno, la glucosa plasmática disminuye entre 0.8 a 1.1 mM/L (15 a 20 mg/100 mL) más que en la mujer no embarazada. Esta diferencia se debe al uso de la glucosa por parte del feto. Durante las etapas iniciales del embarazo, el ayuno puede acompañarse de concentraciones circulantes de glucosa en el intervalo de 2.2 mM/L (40 mg/100 mL) y se puede asociar a síntomas de hipoglucemia. Al contrario de la disminución en la concentración materna de glucosa, tras el ayuno las concentraciones plasmáticas de hidroxibutirato y acetoacetato aumentan hasta dos y cuatro veces el valor normal.

TRATAMIENTO
Diabetes mellitus en el embarazo

El embarazo complicado por dicho trastorno metabólico se acompaña de cifras más altas de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales. La orientación y el tratamiento antes de la concepción son importantes para la mujer diabética que planea un embarazo, ya que disminuyen el peligro de malformaciones congénitas y mejoran la culminación del embarazo. El enriquecimiento con folato disminuye la incidencia de defectos del tubo neural, que se dan con mayor frecuencia en los hijos de mujeres diabéticas. Además, la optimización del control de la glucosa durante los periodos clave de la organogénesis reduce la incidencia de otras anomalías congénitas, como la agenesia sacra, la displasia caudal, la agenesia renal y la comunicación interventricular.

Una vez confirmado el embarazo, el control de la glucosa se debe realizar de manera más activa que en la mujer no embarazada. Además de los cambios en la alimentación, se necesita una vigilancia más frecuente de la glucemia, que por lo común conlleva inyecciones adicionales de insulina o la utilización de una bomba de insulina. La concentración de glucosa en ayunas se debe mantener en <5.8 mM/L (<105 mg/100 mL), sin permitir que este valor supere los 7.8 mM/L (140 mg/100 mL). La medición seriada de hemoglobina A_{1c} tiene mínima utilidad para el monitoreo de la glucemia durante el embarazo, ante la cifra

alta de recambio eritrocítico en ese lapso. Desde el tercer trimestre, la vigilancia regular del control materno de la glucosa y la valoración del crecimiento fetal (ecografía obstétrica), así como de la oxigenación fetoplacentaria (monitorización de la frecuencia cardiaca fetal o perfil biofísico) permiten optimizar la evolución del embarazo. Las diabéticas embarazadas sin vasculopatía tienen un riesgo mayor de que su hijo sea macrosómico, por lo que es importante el seguimiento del crecimiento fetal mediante exploración ecográfica clínica. La macrosomía fetal se vincula con un mayor riesgo materno y con traumatismo fetal durante el parto, que incluye daño permanente del plexo braquial. Las embarazadas con diabetes muestran un riesgo mayor de preeclampsia, y las que presentan vasculopatía también tienen un riesgo más alto de restricción intrauterina del crecimiento que conlleva un mayor riesgo de muerte fetal y neonatal. Mediante el control activo de la glucosa y la aplicación de medidas de vigilancia intensiva en la madre y el feto se han obtenido resultados excelentes en los embarazos de pacientes con nefropatía diabética y retinopatía proliferativa.

Conforme progresa el embarazo, el control de la glucemia puede volverse más difícil por el aumento en la resistencia a la insulina. En embarazadas con diabetes tipo 1, la administración de insulina en asa cerrada con medición seriada continua de glucosa intersticial y administración de dicha hormona por medio de una bomba con intensificación de sensor es útil para normalizar la concentración de glucosa circulante, con escasos episodios de hipoglucemia. En general, los esfuerzos para controlar la glucosa y evitar el parto prematuro permiten obtener buenos resultados tanto para la madre como para el recién nacido. Por lo general, el parto prematuro se realiza sólo para las indicaciones obstétricas usuales (p. ej., preeclampsia, restricción del crecimiento fetal, pruebas fetales no tranquilizadoras), o en caso de empeoramiento materno de la nefropatía o de retinopatía proliferativa.

DIABETES GESTACIONAL (GDM, *GESTATIONAL DIABETES*)

La GDM ocurre en casi 4% de los embarazos. Ya que cerca del 90% de las mujeres tiene al menos un factor de riesgo de GDM, será mejor someter a detección sistemática por este factor a todas las embarazadas. Una estrategia característica en dos pasos para confirmar el diagnóstico de GDM se realiza entre las semanas 24 a 28 del embarazo e incluye la administración de una dosis de estimulación de 50 g de glucosa VO, con una única medición de la glucemia al cabo de 60 min. Si la glucosa en plasma es <7.8 mM/L (<130 mg/100 mL), la prueba se considera normal. La glucosa en plasma >7.8 mM/L (>130 mg/100 mL) justifica la administración de una nueva dosis de estimulación con 100 g de glucosa VO, así como la realización de mediciones de la glucemia en ayunas y a las 1, 2 y 3 h. Los valores normales son las concentraciones séricas de glucosa <5.3 mM/L (<95 mg/100 mL), <10 mM/L (180 mg/100 mL), <8.6 mM/L (155 mg/100 mL) y <7.8 mM/L (140 mg/100 mL), respectivamente, como límites superiores de la prueba de tolerancia a la glucosa durante 3 h. Dos resultados elevados de la glucemia indican un resultado positivo. Parece que los resultados adversos del embarazo para la madre y el feto aumentan con la glucosa como variable continua, lo que dificulta la definición del umbral óptimo para confirmar el diagnóstico de diabetes gestacional.

Las embarazadas con diabetes gestacional tienen riesgo elevado de muerte fetal, preeclampsia y nacimiento de lactantes grandes para su edad gestacional, con los desgarros consecuentes durante el parto, distocia de hombros y traumatismo durante el parto, que incluye lesión del plexo braquial. Estos fetos tienen riesgo de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia y policitemia. El control estricto de la glucemia durante el embarazo y el parto reduce estos riesgos.

TRATAMIENTO

Diabetes gestacional

El tratamiento de la GDM con una estrategia bifásica de intervención alimentaria, seguida de inyecciones de insulina si con la sola dieta no se controla la glucemia de forma adecuada (glucemia en ayuno <5.6 mM/L [<100 mg/100 mL] y un nivel posprandial a las 2 h <7.0 mM/L [<126 mg/100 mL]), conlleva disminución del peligro de traumatismo fetal durante el parto. Ahora, los hipoglucemiantes, como la gliburida y la metformina, se usan más en el tratamiento de la diabetes gestacional resistente a la terapia nutricional, pero muchos expertos prefieren la terapia con insulina. Las mujeres con GDM tienen un riesgo del 40% de diagnóstico de diabetes en los 10 años siguientes del embarazo inicial. Todas las mujeres con GDM deben someterse de manera formal a una prueba de tolerancia a la glucosa (GTT, *glucose tolerance test*) para identificar diabetes mellitus tipo 2 aproximadamente a las 6 semanas del puerperio. En las mujeres con antecedente de diabetes gestacional, el ejercicio, la pérdida de peso y el tratamiento con metformina reducen el riesgo de desarrollar diabetes. Es importante dar orientación a toda mujer con el antecedente de diabetes gestacional, que incluya estrategias preventivas, además de valorar regularmente la diabetes.

OBESIDAD

(Cap. 395) Las embarazadas obesas tienen mayor riesgo de muerte fetal, fetos con malformaciones congénitas, diabetes gestacional, preeclampsia, infecciones urinarias, parto pretérmino y postérmino, además de cesárea. Las mujeres que contemplan un embarazo deben esforzarse por alcanzar un peso saludable antes de la concepción. Para las mujeres con obesidad mórbida que no pudieron perder peso con cambios en el estilo de vida, la cirugía bariátrica podría reducir el riesgo de GDM, macrosomía y parto pretérmino. Después de la cirugía bariátrica, las pacientes deben retrasar la concepción 1 año para evitar el embarazo durante un intervalo con cambios metabólicos rápidos. En Estados Unidos, las guías de la National Academy of Medicine respecto al incremento ponderal durante el embarazo, recomiendan que el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) se mantenga entre <18.5, 18.5-24.9, 25.0-29.9 y ≥30 kg/m², y las cifras de incremento ponderal por alcanzar deben ser 12.5-18 kg, 11.5-16 kg, 7-11.5 kg y 5-9 kg, de forma respectiva.

ENFERMEDAD TIROIDEA

(Cap. 375) Durante el embarazo, el incremento de la globulina que fija la tirosina y que se debe a la acción de los estrógenos, produce un aumento en las concentraciones circulantes de T_3 y T_4 totales. La gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) placentaria estimula directamente la tiroides y causa un aumento de T_3 y T_4 libres. El embarazo no modifica las concentraciones circulantes normales de T_4 libre, T_3 libre y hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*) y es necesario utilizar los límites específicos de cada trimestre.

TRATAMIENTO

Hipertiroidismo en el embarazo

HIPERTIROIDISMO

El metimazol atraviesa la placenta mejor incluso que el propiltiouracilo y se ha vinculado con aplasia cutánea fetal. Sin embargo, el propiltiouracilo puede relacionarse con insuficiencia hepática. Algunos expertos recomiendan el propiltiouracilo en el primer trimestre y metimazol después. Durante el embarazo no se debe administrar yodo radiactivo, ni para el diagnóstico ni para el tratamiento, debido a sus efectos en la glándula tiroidea fetal. En circunstancias de urgencia, puede requerirse de un tratamiento adicional con β-bloqueadores . El hipertiroidismo es más difícil de controlar durante el primer trimestre, no así en el tercero, en que resulta más sencillo. En mujeres que tienen concentraciones elevadas de anticuerpos estimulantes de la tiroides, el feto puede nacer con enfermedad de Graves neonatal.

HIPOTIROIDISMO

El objetivo del tratamiento del hipotiroidismo es mantener la TSH sérica en el margen de la normalidad, y la tiroxina es el fármaco de elección. Durante el embarazo, la dosis de tiroxina necesaria para mantener la TSH en el intervalo normal es más alta. En un estudio se observó que la dosis de sustitución media de tiroxina necesaria para mantener la TSH en valores normales era de 0.1 mg/día antes del embarazo y de 0.15 mg/día durante el embarazo. Las mayores necesidades corporales de tiroxina aparecen incluso desde la quinta semana del embarazo, razón por la cual una estrategia sería incrementar 30% (dos tabletas adicionales a la semana) la dosis de dicha hormona tan pronto se diagnostique el embarazo y ajustarla por medio de mediciones seriadas de la TSH.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

El embarazo se ha considerado como un estado de anemia fisiológica. Parte de la disminución en la concentración de hemoglobina se debe a dilución, pero las causas principales de anemia corregible durante el embarazo son las deficiencias de hierro y folato.

En los grupos con alto riesgo de hemoglobinopatías (cap. 94), la electroforesis de la hemoglobina debe formar parte del estudio sistemático de detección prenatal. Las hemoglobinopatías se pueden acompañar de una mayor morbilidad y mortalidad materna y fetal. El tratamiento debe dirigirse a la hemoglobinopatía específica y suele ser el mismo para la embarazada que para la no gestante. El diagnóstico prenatal de las hemoglobinopatías en el feto se puede realizar con facilidad y se debe plantear a los futuros padres antes del embarazo o al principio del mismo.

La trombocitopenia es relativamente frecuente durante el embarazo. La mayoría de las veces se trata de trombocitopenia gestacional benigna, pero el diagnóstico diferencial debe incluir trombocitopenia inmunitaria (cap. 111), preeclampsia y púrpura trombocitopénica trombótica. Es poco probable que surja trombocitopenia gestacional benigna si el recuento plaquetario es <100 000 células/μL.

NEOPLASIAS

En promedio, uno de cada 1 000 embarazos se complica por la aparición de cáncer. De todas las neoplasias que se manifiestan en las mujeres, <1% complica el embarazo. Los cuatro cánceres que aparecen más a menudo en ese periodo son el de cuello uterino, el de mama, el melanoma y los linfomas (en particular el de Hodgkin); sin embargo, en embarazadas se han señalado prácticamente todas las formas de cáncer (cuadro 466-1). Además de los cánceres que aparecen en otros órganos de la gestante, pueden surgir desde la placenta tumores trofoblásticos gestacionales.

El tratamiento del cáncer en la embarazada es una tarea compleja. El terapeuta debe considerar: 1) la posible influencia del embarazo en la evolución natural de la neoplasia; 2) los efectos que las complicaciones cancerosas tienen en la madre y el feto (como anorexia, náusea, vómito, desnutrición); 3) los posibles efectos de métodos diagnósticos y de estadificación, y 4) las consecuencias posibles de tratamientos antineoplásicos en la gestante y el feto en desarrollo. En general, el tratamiento que lleva a nivel óptimo el funcionamiento de la gestante también redunda en beneficio para el feto. En ocasiones surge el dilema de que lo que puede ser mejor para la madre pueda ser dañino para el feto y viceversa, es decir, lo mejor para el feto pudiera agravar el pronóstico definitivo para su madre. La mejor forma de abordar el tratamiento de una embarazada con cáncer es plantearse: "¿que se podría hacer en esta misma situación clínica si la mujer no estuviera embarazada? Entonces, ¿cuál de los aspectos de esos planes debe modificarse porque la mujer está embarazada?"

TRATAMIENTO

Consideraciones terapéuticas en el embarazo

El contacto del feto con la radiación ionizante puede producirle efectos adversos; la concientización sobre estas posibilidades de toxicidad ha culminado en una aversión desproporcionada respecto a la realización de estudios diagnósticos de imagen durante el embarazo. El feto muestra la máxima sensibilidad a la teratogenia durante la fase de organogénesis en el primer trimestre. Es mejor no practicar estudios de imagen que utilicen radiación ionizante si no existe una razón de gran importancia; se prestará consideración a la obtención de información necesaria con otras modalidades de imágenes. El contacto con radionúclidos con fin diagnóstico y terapéutico y en particular el yodo radiactivo, conlleva riesgos peculiares, pero el estudio de dicho tema no es parte de este capítulo.

CUADRO 466-1 Incidencia de tumores malignos durante la gestación

TIPOS DE TUMOR	INCIDENCIA POR 10 000 EMBARAZOS[a]	% DE CASOS[b]
Cáncer de mama	1-3	25%
Cáncer cervicouterino	1.2-4.5	25%
Cáncer de tiroides	1.2	15%
Enfermedad de Hodgkin	1.6	10%
Melanoma	1-2.6	8%
Cáncer de ovario	0.8	2%
Todos los sitios	10	100%

[a] Estas cifras son cálculos basados en extrapolaciones de una revisión de más de tres millones de embarazos (LH Smith *et al.*: Am J Obstet Gynecol 184:1504, 2001). [b] Se basa en la acumulación de notificaciones de casos en las publicaciones médicas; la precisión de los datos expuestos no es elevada.

Por lo general y en la medida de lo posible, es mejor no iniciar la quimioterapia con productos tóxicos durante el embarazo. Nunca se iniciará en el primer trimestre del embarazo. En el segundo y el tercer trimestres se han administrado fármacos solos y en combinación, sin una frecuencia elevada de efectos tóxicos para el embarazo y el feto, pero los datos sobre seguridad son escasos. Se cuenta con una base de datos sobre los riesgos que ocasionan los antineoplásicos individuales (http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/cancer_chemo_preg/chemopregnancy_monofinal_508.pdf). Si la evolución del cáncer es lenta y la paciente se acerca a la fecha del parto, y se espera hasta el nacimiento para comenzar el tratamiento y no deteriora el pronóstico para la madre, será deseable diferir el tratamiento hasta que nazca el producto para evitar el contacto de él con los antineoplásicos. Si se advierte una mayor sensación de urgencia para comenzar el tratamiento definitivo y así evitar el menoscabo del pronóstico para la madre y se han superado las 24 semanas de la gestación, pero está aún lejos la fecha del parto, habrá que comenzar el tratamiento (quirúrgico, médico o ambos) durante la gestación, y hacer planes para que nazca el pequeño en fechas tempranas, para no exponerlo a más antineoplásicos, salvo los absolutamente necesarios. El pronóstico para el neonato está íntimamente vinculado con la edad gestacional en el parto y por ello las decisiones en cuanto a la fecha del nacimiento deben incluir los datos de especialidades como medicina materno-fetal, neonatología y oncología. Por último, si la mujer está en el primer trimestre y hay que comenzar a muy corto plazo la quimioterapia con fármacos tóxicos, para que no sea totalmente insatisfactorio el punto final para ella, posiblemente se necesite considerar el aborto terapéutico para evitar un desenlace fatal para la mujer y la supervivencia de un feto con daños que originen secuelas graves a largo plazo. En general, el embarazo tiene trascendencia relativamente pequeña o nula en la evolución natural de las neoplasias, a pesar de las influencias hormonales. La diseminación del cáncer de la madre al feto es muy rara (llamada diseminación vertical).

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

En el caso de mujeres epilépticas que planean embarazarse, hay que considerar cambiar el valproato, un teratógeno identificado, y cambiarlo por otro fármaco. Si se continúa el uso de dicho medicamento en el embarazo, habrá que aumentar a 4 mg el complemento de ácido fólico diariamente.

Las mujeres con esclerosis múltiple preexistente (cap. 436) muestran disminución gradual del riesgo de recidivas, conforme evoluciona el embarazo y, por el contrario, un mayor riesgo de ataques en el puerperio. Los fármacos modificadores de enfermedades, incluidos los β-interferones, *no* se administrarán a embarazadas con esclerosis múltiple, pero las recidivas moderadas o graves pueden tratarse sin problema con la administración intermitente (cada segundo o tercer día) de corticosteroides. Por último, durante el embarazo pueden manifestarse algunas neoplasias, en particular el adenoma de hipófisis y el meningioma (cap. 373), a causa de aceleración del crecimiento, quizá impulsado por factores hormonales.

Entre los trastornos de nervios periféricos que surgen con el embarazo destacan la parálisis de Bell (parálisis facial idiopática) (cap. 438) con una frecuencia casi tres veces mayor durante el tercer trimestre y el puerperio inmediato que en la población general. La administración de glucocorticoides debe cumplir las guías establecidas para las mujeres no embarazadas. Las neuropatías por atrapamiento son comunes en las etapas finales del embarazo, quizá por efecto de la retención de líquidos. Las manifestaciones iniciales del *síndrome del túnel del carpo* (nervio mediano) incluyen dolor y parestesias en la mano, que empeoran por la noche, y más tarde debilidad en los músculos de la eminencia tenar. El tratamiento suele ser tradicional; puede resultar útil la aplicación de una férula en la articulación de la muñeca; por lo común se posponen las inyecciones de glucocorticoides o la sección quirúrgica del túnel. La *meralgia parestésica* (del nervio femorocutáneo) incluye dolor e insensibilidad en la cara externa del muslo, sin debilidad. Se tranquiliza a la mujer explicándole que los síntomas en cuestión son benignos y que cabe esperar que desaparezcan espontáneamente una vez concluido el embarazo. El *síndrome de piernas inquietas* es el trastorno del movimiento y de los nervios periféricos más frecuente en el embarazo. Se sospecha que la causa es la alteración del metabolismo del hierro; en la mayor parte de los casos el tratamiento es expectante.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS

Hasta 90% de las embarazadas presenta náusea y vómito durante el primer trimestre del embarazo. La *hiperémesis gravídica* es una forma grave que impide la ingestión adecuada de alimentos y líquidos; a veces requiere hospitalización para evitar la deshidratación y desnutrición.

Durante el segundo y tercer trimestres la enfermedad de Crohn puede presentar exacerbaciones. La colitis ulcerosa puede manifestar una exacerbación en el primer trimestre y durante el puerperio inicial. El tratamiento médico de estas enfermedades durante el embarazo es similar al que se realiza en la mujer no embarazada (cap. 319).

La exacerbación de los cuadros patológicos de la vesícula biliar durante el embarazo es frecuente. En parte, este hecho se debe a la alteración inducida por el propio embarazo en el metabolismo de la bilis y de los ácidos grasos. Por lo general, la colestasis intrahepática del embarazo es un cuadro observado en el tercer trimestre. Este trastorno se puede acompañar de un prurito intenso y también se vincula con una mayor mortalidad fetal. Se ha sugerido que el depósito de sales biliares en la placenta puede contribuir a una insuficiencia uteroplacentaria progresiva. Por tanto, es necesaria la vigilancia fetal regular cuando ha sido diagnosticada la colestasis intrahepática, y el parto debe programarse una vez que el feto haya alcanzado alrededor de las 37 semanas de gestación. Se han obtenido resultados favorables con ursodiol.

El *hígado graso agudo* constituye una complicación infrecuente del embarazo. A menudo se confunde con el síndrome HELLP (véase "Preeclampsia", antes) y con la preeclampsia grave, el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo se puede realizar mediante estudios de imagen y valoración analítica. Por lo general, el hígado graso agudo durante el embarazo se caracteriza por un incremento importante de las concentraciones de bilirrubina y amonio, además de hipoglucemia. El tratamiento del hígado graso agudo durante el embarazo consiste en la aplicación de medidas de sostén; se han observado casos de recurrencia en embarazos subsiguientes.

En todas las embarazadas se debe descartar la infección por el virus de la hepatitis B. Esta información es importante para el pediatra tras el parto. En todos los recién nacidos se debe realizar la vacunación contra el virus de la hepatitis B. Los lactantes de mujeres portadoras de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B también deben recibir inmunoglobulinas frente a la hepatitis B lo antes posible tras el parto, y de preferencia durante las primeras 72 h. Se recomienda realizar pruebas de detección de hepatitis C en los individuos con alto riesgo de exposición.

INFECCIONES

INFECCIONES BACTERIANAS

Aparte de la vaginosis bacteriana, las infecciones bacterianas más frecuentes durante el embarazo afectan al sistema urinario (cap. 130). Muchas embarazadas presentan bacteriuria asintomática debida sobre todo a la estasis provocada por los efectos de la progesterona sobre el músculo liso ureteral y vesical, y a la compresión ejercida del útero agrandado. En sí misma, la bacteriuria asintomática no se vincula con resultados adversos en el embarazo. No obstante, cuando la mujer no recibe tratamiento puede aparecer una pielonefritis sintomática. De hecho, cerca de 75% de los casos de pielonefritis vinculada al embarazo se deben a bacteriuria asintomática no tratada. Para descartar una bacteriuria asintomática, en todas las embarazadas se debe realizar un cultivo de orina durante la primera visita prenatal. En las mujeres de riesgo alto, como pueden ser las pacientes con rasgo drepanocítico o antecedentes de infecciones del sistema urinario, está indicada la detección subsiguiente con tiras de nitrito o esterasa leucocitaria. Todas las mujeres con detección positiva deben tratarse. Las embarazadas con pielonefritis requieren vigilancia estrecha que incluye administración intravenosa de antibióticos en el hospital por el riesgo elevado de septicemia urinaria y de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en el embarazo. Para las embarazadas con infecciones urinarias recidivantes o uno de pielonefritis se debe considerar el tratamiento antibiótico supresor diario el resto del embarazo.

En todas las embarazadas es necesario practicar un estudio de detección sistemática prenatal para descartar sífilis, gonorrea e infección por clamidias; un resultado positivo para cualquiera de ellas obliga a la rápida administración del tratamiento (caps. 151 y 184).

INFECCIONES VIRALES

Virus de Zika (ZV, *Zika virus*) Este virus se transmite de la mujer al feto durante toda la gestación y suele culminar en la muerte fetal, microcefalia grave u otras malformaciones del sistema nervioso central. En las embarazadas sintomáticas con notable exposición epidemiológica en término de 2 semanas del comienzo de los síntomas habrá que practicarse reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR, *real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction*), para detectar ácido ribonucleico del virus. Las pruebas practicadas 2 a 12 semanas después del inicio de los síntomas utilizan la medición sérica de IgM de Zika y del virus del dengue. Es recomendable la ecografía obstétrica seriada para valorar el crecimiento y buscar anomalías en el feto. Quienes planeen un embarazo, deben evitar viajar a zonas en que haya transmisión corroborada de este virus por medio de mosquitos.

Gripe (influenza) (Cap. 195) Las embarazadas con gripe tienen mayor riesgo de complicaciones graves y muerte. Todas las embarazadas o aquellas mujeres que planean embarazarse en un futuro próximo deben recibir la vacuna de virus inactivados. Se recomienda el inicio inmediato del tratamiento antiviral en las embarazadas con sospecha de gripe. El tratamiento puede reconsiderarse una vez que se tengan los resultados de las pruebas de alta sensibilidad. El inicio inmediato del tratamiento reduce el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y muerte.

Infección por citomegalovirus La causa más común de la infección congénita en Estados Unidos es el citomegalovirus (CMV, *cytomegalovirus*) (cap. 190). Entre 50 y 90% de las mujeres en edad fértil presenta anticuerpos contra CMV, aunque es raro que la reactivación del CMV produzca infección neonatal. Con mayor frecuencia, la infección primaria por CMV durante el embarazo genera un riesgo de afección congénita por el mismo. En la actualidad no existe ningún tratamiento aceptado contra el CMV durante el embarazo, porque ninguno de los propuestos ha demostrado proteger de manera eficaz al feto. Además, resulta imposible saber en qué casos el feto presenta una infección por CMV potencialmente mortal. La enfermedad por CMV grave en el recién nacido se caracteriza sobre todo por petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. También se puede observar coriorretinitis, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hepatitis, anemia hemolítica y púrpura. Se ha descrito la afectación del SNC y con el tiempo se desarrollan anomalías psicomotoras, oculares, auditivas y dentales. Las mujeres con infección primaria por CMV no deben embarazarse por lo menos en los siguientes 6 meses.

Rubeola (Cap. 201) El virus de la rubeola es un teratógeno conocido; durante el primer trimestre conlleva un riesgo alto de malformaciones fetales, aunque este riesgo disminuye en grado considerable en fases posteriores del embarazo. La variante congénita se puede diagnosticar mediante la detección de anticuerpos IgM en sangre umbilical del feto obtenida por vía percutánea. Todas las embarazadas y las mujeres en edad reproductiva necesitan conocer su estado inmunitario respecto a la enfermedad. Todas las mujeres no embarazadas que no son inmunes a la rubeola deben vacunarse al menos tres meses antes de la concepción.

Virus del herpes (Cap. 187) El contagio de herpes genital durante el embarazo tiene como secuelas posibles aborto espontáneo, prematuridad y herpes congénito y neonatal. En un estudio de cohortes efectuado recientemente en embarazadas sin antecedentes de infección herpética, se demostró que alrededor del 2% de las mujeres adquiría una nueva infección por herpes durante el embarazo. Cerca de 60% de las mujeres infectadas no presentaba síntomas clínicos. La infección se produjo con una incidencia similar en los tres trimestres. Cuando la seroconversión frente al herpes se produjo al principio del embarazo, el riesgo de transmisión al recién nacido fue muy bajo. En las mujeres que adquirieron el herpes genital poco antes del parto, el riesgo de transmisión fue alto. El riesgo de lesiones genitales herpéticas activas al término de la gestación se puede reducir mediante la prescripción de aciclovir durante las cuatro últimas semanas del embarazo a las mujeres que han tenido su primer episodio de herpes genital durante el embarazo.

La infección del recién nacido por virus del herpes puede tener un efecto terrible. El herpes neonatal diseminado conlleva altas tasas de mortalidad y morbilidad, debido a la afección que produce en el SNC. Se recomienda realizar una cesárea a las embarazadas que presentan lesiones activas de herpes genital al momento del parto.

Infección por parvovirus (Cap. 192) La infección por parvovirus (parvovirus B19) se puede producir durante el embarazo y no suele causar secuelas, pero las mujeres susceptibles infectadas durante el embarazo pueden presentar riesgo de hidropesía fetal secundaria a aplasia eritroide y anemia profunda.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Cap. 197) La causa principal de la infección por el VIH en los niños es la transmisión del virus de la madre al recién nacido durante el periodo perinatal. En todas las embarazadas debe realizarse la detección de VIH. Los factores que aumentan el riesgo de transmisión de la madre al recién nacido incluyen carga viral materna alta, recuento materno bajo de células T CD4+, trabajo de parto prolongado, rotura de membranas prolongada y la presencia de otras infecciones genitales, como sífilis o herpes. Antes del uso diseminado del tratamiento antirretroviral, la tasa de transmisión perinatal era cercana al 20%.

En las mujeres con respuesta adecuada a los antirretrovirales, la tasa de transmisión es cercana al 1%. La medición del número de copias de RNA de VIH en el plasma materno guía la decisión de proceder al parto vaginal frente a una cesárea. Para mujeres con <1 000 copias de RNA de VIH/mL de plasma que reciben un régimen antirretroviral combinado, el riesgo de transmisión al recién nacido es cercano al 1%, cualquiera que sea el tipo de parto o la duración de la rotura de membranas. Estas mujeres pueden optar por el intento de parto vaginal después del inicio espontáneo del trabajo de parto. Para mujeres con carga viral ≥1 000 copias/mL antes de las 38 semanas de gestación, se recomienda una cesárea programada antes del inicio del trabajo de parto a las 38 semanas para reducir el riesgo de transmisión de VIH al recién nacido.

INMUNIZACIONES

(Cap. 118) A las mujeres no inmunes a la rubeola que consideran iniciar un embarazo se les debe aplicar la vacuna para sarampión-parotiditis-rubeola, de preferencia al menos tres meses antes de la concepción, aunque también en el periodo posparto inmediato. Además, el embarazo no es una contraindicación para la vacunación contra gripe, tétanos, difteria y tosferina (Tdap); estas vacunas se recomiendan para las personas indicadas.

MORTALIDAD MATERNA

La muerte materna se define como aquella que ocurre durante el embarazo o en los 42 días siguientes al final del mismo por una causa relacionada o agravada por este proceso, pero no por causas accidentales o incidentales. La tasa de mortalidad materna es el número de fallecimientos de embarazadas por 100 000 neonatos vivos. En Estados Unidos, la tasa de mortalidad materna disminuyó de 600/100 000 nacimientos en 1935 a 12.7/100 000 en 2007. Desde el 2007, el cociente de mortalidad materna en Estados Unidos aumentó a 21.5/100 000 nacimientos. Se observan diferencias graves de índole sanitaria en el cociente de la mortalidad mencionada. En aquel país, en el periodo de 2005 a 2014, la mortalidad materna (por 100 000) por raza era 14.1 en mujeres caucásicas no hispanas, 11.3 en mujeres hispanas y 40.2 en mujeres de raza negra no hispanas. En la actualidad, las causas más frecuentes de muerte materna en Estados Unidos son embolia pulmonar, hemorragia obstétrica, hipertensión, infección, trastornos cardiovasculares (incluida miocardiopatía periparto y apoplejía) y embarazo ectópico. Los especialistas en medicina interna intervienen de forma importante en los intentos a nivel nacional para disminuir la tasa de mortalidad materna.

Como se indicó antes, la mortalidad materna en Estados Unidos es cercana a 21.5/100 000 nacimientos. En algunos países de África subsahariana y el sureste de Asia, la tasa de mortalidad materna es cercana a >500/100 000 nacidos vivos. La causa más frecuente de muerte materna en esos países es la hemorragia, trastornos de hipertensión, infección, obstrucción del parto y complicaciones por la terminación peligrosa del embarazo. Entre las intervenciones asistenciales que ejercerían su máxima influencia en la salud materna están mejorar los siguientes factores del sistema asistencial: 1) acceso a servicios anticonceptivos para espaciar los nacimientos y limitar el número total de integrantes de la familia; 2) acceso a instituciones en que se pueda terminar de forma segura el embarazo; 3) contar con auxiliares expertos de tipo obstétrico en todos los partos, y 4) transporte a centros obstétricos de urgencia donde se brinden servicios médicos y quirúrgicos intensivos que incluyan la cesárea. La mortalidad materna es una tragedia de la salud pública mundial que puede disminuirse con la aplicación de recursos sencillos.

RESUMEN

Con mejores modalidades diagnósticas y terapéuticas, y con los avances en el tratamiento de la infertilidad, más pacientes con complicaciones médicas buscan y requieren atención obstétrica de mayor complejidad. La mejor forma de obtener resultados satisfactorios para estas mujeres es con un equipo de internistas, especialistas en medicina materno-fetal (obstetricia de alto riesgo) y anestesiólogos, que trabajen en conjunto para asesorar a las pacientes sobre los riesgos del embarazo y para planear su tratamiento antes de la concepción. No puede exagerarse la importancia de la orientación previa a la concepción. Es responsabilidad de todos los médicos que atienden a mujeres en edad reproductiva analizar los planes de reproducción de sus pacientes como parte de una valoración integral de la salud.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Michael F. Greene y Dan L. Longo sus contribuciones al contenido sobre el tema de neoplasias en el embarazo, con base en el material de ediciones anteriores de este texto.

LECTURAS ADICIONALES

Brasil P *et al*.: Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro-preliminary report. N Engl J Med 375:2321, 2016.

Esposito S *et al*.: Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. Medicine (Baltimore) 95:e4899, 2016.

LeFevre ML *et al*.: Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendations statement. Ann Int Med 161:819, 2014.

Moaddab A *et al*.: Health care disparities and state-specific pregnancy-related mortality in the United States, 2005–2014. Obstet Gynecol 126:869, 2016.

Stewart ZA *et al*.: Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with Type 1 Diabetes. N Engl J Med 375:644, 2016.

Ware JS *et al*.: Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. N Engl J Med 374:233, 2016.

467 Valoración médica del paciente quirúrgico

Prashant Vaishnava, Kim A. Eagle

Las complicaciones cardiovasculares y pulmonares todavía constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas extracardiacas. Las novedosas prácticas basadas en evidencia establecen que el internista realice una valoración individualizada del paciente quirúrgico para una cuantificación y estratificación exactas de los riesgos desde el periodo preoperatorio y así orientar las estrategias óptimas en esa fase, para disminuirlos. Este capítulo analiza la valoración perioperatoria de riesgos cardiovasculares y pulmonares, orientada de modo específico para detectar pacientes de riesgo alto, respecto a los resultados cardiovasculares adversos en el periodo perioperatorio. También se estudia el tratamiento y la profilaxis perioperatoria de la diabetes mellitus, endocarditis y tromboembolia venosa.

VALORACIÓN DE PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO A ELEVADO

El **cuadro 467-1** expone cuestionarios sencillos y estandarizados para utilizarlos como herramientas de detección primaria en el preoperatorio y para identificar a los pacientes expuestos a riesgo intermedio o alto que se beneficiarían de una valoración clínica más detallada. Dicha valoración debe comenzar siempre con anamnesis y exploración física minuciosas, además de la práctica de un electrocardiograma (ECG) en reposo de 12 derivaciones según las guías del American College of Cardiology de la American Heart Association (ACC/AHA). En la anamnesis se buscarán signos de cardiopatía o neumopatía asintomáticos. La urgencia para practicar la intervención quirúrgica debe valorarse, porque los métodos de verdadera urgencia se acompañan de cifras inevitablemente mayores de morbilidad y riesgo de mortalidad. Las pruebas de laboratorio preoperatorias se practicarán sólo en el caso de trastornos clínicos específicos, según los datos de la exploración clínica. Por tanto, los individuos sanos de cualquier edad a quienes se practicarán métodos programados sin cuadros clínicos coexistentes no necesitan estudios o pruebas salvo que la magnitud del esfuerzo quirúrgico pudiera ocasionar cambios inusuales en relación con el estado basal.

VALORACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

La **figura 467-1** ilustra los pasos para valorar y estratificar el riesgo cardiaco de los pacientes que se someten a cirugía no cardiaca. La valoración comienza con la definición del riesgo quirúrgico y clínico combinados en categorías de bajo (<1%) y alto riesgo, respecto a la posibilidad de graves trastornos cardiovasculares adversos (MACE, *major adverse cardiovascular events*). Algunas cirugías específicas conllevan un riesgo muy pequeño de MACE; estas técnicas y procedimientos incluyen intervenciones oftalmológicas seleccionadas (como cirugía de cataratas), métodos endoscópicos y algunas técnicas superficiales. Las personas a quienes se practicarán estas técnicas quirúrgicas de bajo riesgo pueden someterse a cirugía sin necesi-

CUADRO 467-1 Cuestionarios preoperatorios estandarizados[a]

1. Edad, peso y talla
2. Usted:
   ¿Es mujer y tiene 55 años o más o es varón y tiene 45 años o más?
   En caso afirmativo, ¿tiene usted 70 años de edad o más?
3. ¿Recibe anticoagulantes (para adelgazar la sangre)?
4. ¿Ha padecido algunos de los siguientes problemas cardiacos o cuadros parecidos?
   Cardiopatías
   Un ataque cardiaco en los últimos 6 meses
   Angina (dolor en el pecho)
   Latidos irregulares
   Insuficiencia cardiaca
5. ¿Ha padecido las siguientes enfermedades alguna vez?
   Artritis reumatoide
   Nefropatías
   Hepatopatías
   Diabetes
6. ¿Le falta el aire cuando está acostado?
7. ¿Actualmente recibe oxígeno como tratamiento?
8. ¿Tiene tos crónica que genera secreciones o líquido?
9. ¿Ha tenido problemas pulmonares o neumopatías?
10. ¿Usted o alguno de sus familiares cercanos ha tenido algún problema con la anestesia que no sea náusea?
    En caso afirmativo, describir el problema
11. Si es mujer, ¿es posible que esté embarazada?
    Prueba de embarazo
    Señalar la fecha del último periodo menstrual

[a] Señalamiento de información al paciente, del University of Michigan Health System. Los pacientes con respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas 2 a 9 deben ser sometidos a una valoración clínica más detallada.

Fuente: Con autorización de KK Tremper, P Benedict: Anesthesiology 92:1212, 2000.

dad de más estudios. El riesgo clínico se puede determinar con base en la calculadora de riesgos del *American of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) (http://www.riskcalculator.facs.org) o por cálculo del *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI).

Algunos estudios han comparado varios índices de riesgo cardiovascular. La base de datos prospectiva del *American College of Surgeons' National Surgical Quality Improvement Program* identificó cinco factores predictivos de infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*) y paro cardiaco perioperatorios con base en la edad avanzada, la clase según la American Society of Anesthesiologists, el tipo de procedimiento quirúrgico, estado funcional dependiente y la concentración irregular de creatinina sérica. Sin embargo, dada su sencillez y exactitud, el RCRI tiene gran aceptación **(cuadro 467-2)**. Tal índice se basa en la presencia o ausencia de seis factores identificables de predicción que incluyen cirugía de alto riesgo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus tratada con insulina y disfunción renal con creatinina >2.0 mg/100 mL. A cada uno de estos elementos se le asigna un punto. Después se puede calcular de forma predictiva el peligro de graves problemas cardiacos, definidos como infarto del miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular o paro cardiaco primario y bloqueo cardiaco completo. Con base en la presencia de ninguno, uno, dos, tres o más de los elementos clínicos de estos factores predictivos, se ha calculado que la posibilidad de que surja uno de esos problemas cardiacos es de 0.4, 0.9, 7 y 11%, de modo respectivo **(fig. 467-2)**. En el caso del RCRI 0 hay un riesgo de 0.4 a 0.5% de problemas cardiacos; el RCRI 1 conlleva un riesgo de 0.9 a 1.3%; RCRI 2, de 4 a 7% y si el RCRI es ≥ 3, va de 9 a 11%. La utilidad clínica de dicho índice es la posibilidad de identificar pacientes con tres o más elementos de predicción, expuestos a un riesgo mayor (≥11%) de complicaciones cardiacas, que podrían beneficiarse de una estratificación más detallada de riesgos por métodos cardiacos sin penetración corporal o del comienzo del tratamiento médico preventivo desde el preoperatorio o definitivamente no practicar la cirugía.

En el caso de personas con incremento del riesgo clínico y quirúrgico combinado de MACE, es útil la valoración cardiaca perioperatoria gradual en busca de coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) a partir de la capacidad funcional. La participación en actividades de la vida diaria constituye una expresión de la capacidad funcional expresada con frecuencia en término de equivalentes metabólicos (MET, *metabolic equivalents*). En el caso de la predicción de problemas perioperatorios, se ha definido la tolerancia deficiente al ejercicio como la incapacidad de caminar cuatro cuadras o ascender dos tramos de escaleras con ritmo normal o cumplir con un nivel MET de 4 (como transportar objetos de 6 a 9 kg; jugar golf o practicar tenis de parejas), porque se produce disnea, angina o fatiga excesiva **(cuadro 467-3)**. Las personas con capacidad funcional moderada o mayor (≥4 MET) (como ascender un tramo de escaleras, subir una colina o caminar en terreno uniforme a razón de 6 km/h) por lo general no deben someterse a más pruebas cardiológicas sin penetración corporal antes de una cirugía extracardiaca programada. Las personas con capacidad funcional deficiente (<4 MET) o desconocida, deben someterse a pruebas de estimulación farmacológica si los resultados impactan las decisiones o los cuidados perioperatorios.

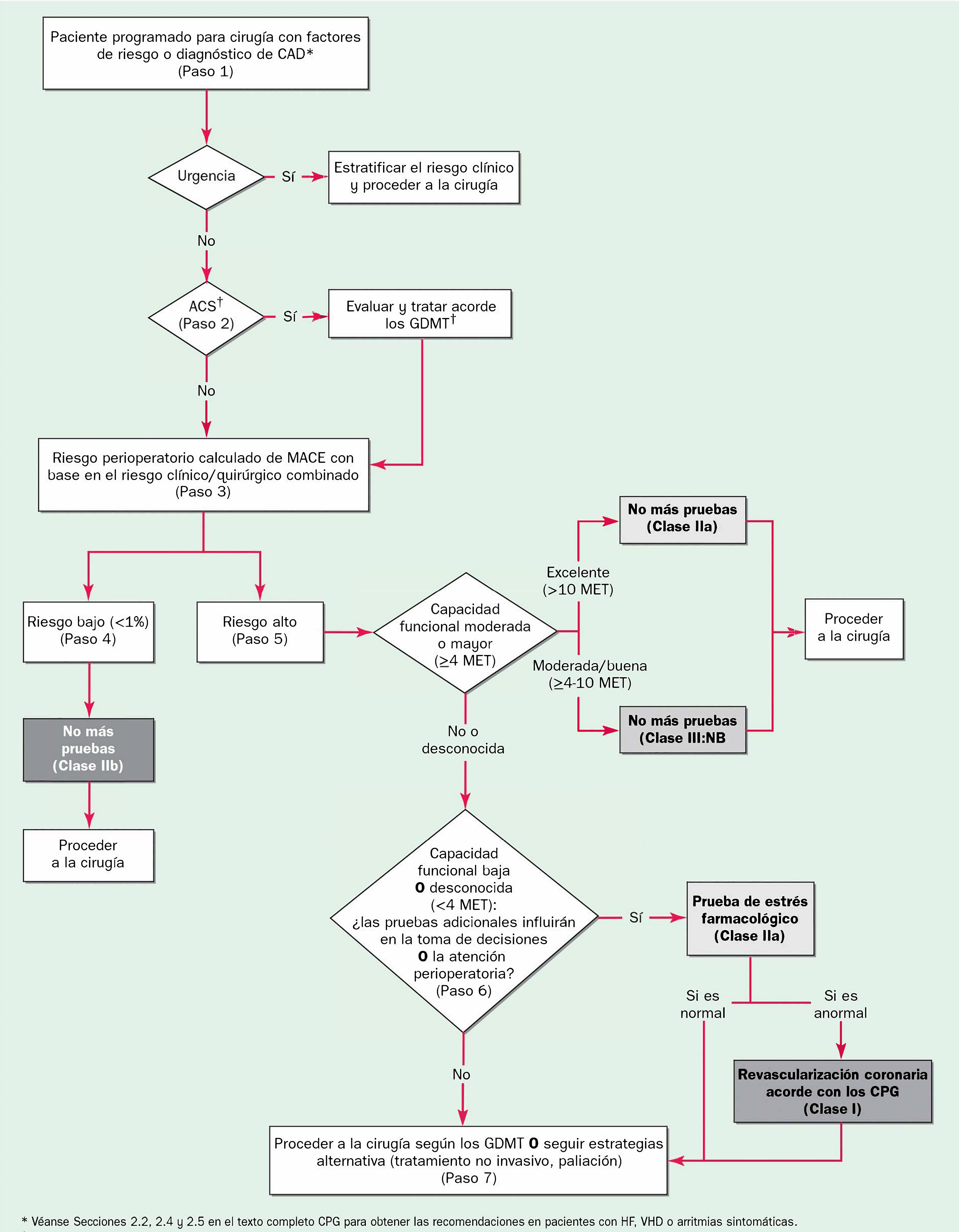
PRUEBAS CARDIACAS NO INVASIVAS EN EL PREOPERATORIO PARA LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS

Son pocos los testimonios en favor de la aplicación general de métodos cardiacos sin penetración corporal en el preoperatorio, para toda persona a quien se practique una cirugía mayor. El paradigma actual utilizado para orientar la practica de estudios cardiológicos no invasivos es realizarlos en pacientes cuya capacidad es deficiente o se desconoce si eso alterará el tratamiento clínico o la atención perioperatoria. Las opciones para la práctica de estudios de estimulación farmacológica incluyen ecocardiografía con adición de dobutamina o estudios de perfusión del miocardio con vasodilatadores coronarios (dipiridamol, adenosina o regadenoson) con el isótopo 201 del talio , tecnecio-99m o ambos núclidos. La detección sistemática con pruebas de esfuerzo no invasivas no se recomienda en personas con bajo riesgo para intervenciones quirúrgicas no cardiacas. Además, tampoco se recomienda la revascularización coronaria antes de cirugía extracardiaca con el propósito expreso de disminuir los problemas cardiacos perioperatorios. Lo anterior indica que habrá que considerar la revascularización antes de cirugía extracardiaca en personas si estuviera indicada sin importar la cirugía programada y, en cambio, según las guías de práctica clínica. En la investigación denominada *Coronary Artery Revascular Prophylaxis* no hubo diferencias en los resultados cardiológicos perioperatorios y a largo plazo con la revascularización coronaria preoperatoria o sin ella; como aspecto destacable, se descartó a pacientes con trastornos de la arteria coronaria izquierda.

MODIFICACIÓN DE RIESGOS POR MEDIO DE ESTRATEGIAS PREVENTIVAS PARA DISMINUIR EL RIESGO CARDIACO

Revascularización coronaria en el perioperatorio La cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG, *coronary artery bypass grafting*) o mediante intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*), no produce un beneficio en la supervivencia en el corto o mediano plazo para pacientes *sin* CAD de la arteria izquierda principal o CAD de tres vasos en presencia de función sistólica ventricular izquierda deficiente, y *no se recomienda* para personas con CAD estable antes de una cirugía no cardiaca. Aunque la PCI se relaciona con un menor riesgo de procedimiento que la CABG en el periodo perioperatorio, la colocación de una endoprótesis vascular coronaria poco antes de una operación no cardiaca aumenta el riesgo de hemorragia durante el procedimiento, si se da tratamiento antiplaquetario doble (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) (ácido acetilsalicílico y tienopiridina). Además, la colocación de una endoprótesis poco antes de una cirugía no cardiaca aumenta el riesgo perioperatorio de MI y muerte cardiaca por trombosis de la endoprótesis si dicho tratamiento se suspende antes de tiempo **(cap. 270)**. Se recomienda, si es posible, diferir 30 días la operación no cardiaca después de colocar una endoprótesis metálica sin revestimiento en coronarias, e idealmente durante 6 meses después de colocar una endoprótesis farmacoactiva. Las plataformas contemporáneas de endoprótesis permiten una mayor flexibilidad en la interrupción más temprana de DAPT; las guías actuales de práctica clínica sugieren pensar en la cirugía no cardiaca programada 6 meses después de colocar la endoprótesis farmacoactiva si el riesgo de retrasar todavía más la cirugía rebasa la trombosis de la endoprótesis/isquemia del miocardio. En caso de que en cuestión >14 días sea *indispensable* la cirugía extracardiaca después de PCI, al parecer una alternativa razonable sería la angioplastia con balón sin colocar la endoprótesis, debido a que en los pacientes de este tipo no se necesitan dos antiplaquetarios.

FARMACOTERAPIA PREVENTIVA EN EL PERIOPERATORIO El objetivo de esta estrategia, que incluye antagonistas β-adrenérgicos, inhibidores de reductasa



* Véanse Secciones 2.2, 2.4 y 2.5 en el texto completo CPG para obtener las recomendaciones en pacientes con HF, VHD o arritmias sintomáticas.
† Véanse los CPG para UA/NSTEMI y STEMI (cuadro 2).

FIGURA 467-1 Algoritmo compuesto para valorar y estratificar el riesgo cardiaco en sujetos a quienes se practicará una cirugía no cardiaca. La valoración preoperatoria incluye estudios clínicos progresivos. Las personas que necesitan cirugía de urgencia, no deben someterse a más estratificaciones de riesgo; es necesario valorar y tratar el síndrome coronario agudo (fase 2) de acuerdo con el tratamiento médico orientado a objetivos. En el caso de pacientes que esperan una operación que no sea de urgencia y que no tienen un síndrome coronario agudo, el riesgo perioperatorio es una combinación de tipo clínico y quirúrgico. Métodos y cirugías selectas (como métodos endoscópicos selectos) conllevan un bajo riesgo perioperatorio (<1%), y por lo común no se necesitan más estudios clínicos. En el caso de procedimientos que se acompañan de un riesgo alto, los datos de una valoración de la capacidad funcional permiten orientar la decisión de practicar más estudios. Las personas con una capacidad funcional moderada o mayor no necesitan más investigaciones, y en ellas se practicará la cirugía. Los individuos con capacidad funcional deficiente o desconocida pueden necesitar estudios con adición de fármacos como estímulo si esto puede modificar las decisiones o la atención perioperatoria. *(Con autorización de LA Fleisher et al.: Circulation 2014;130:e278-e333.)* Translated from English with permission ©2014 American Heart Association, Inc. The American Heart Association is not responsible for the accuracy of the translation.

CUADRO 467-2 Marcadores clínicos incluidos en la revisión del índice de riesgo cardiovascular

Métodos quirúrgicos de alto riesgo
Cirugía vascular (excepto endarterectomía carotídea)
Métodos intraperitoneales o intratorácicos mayores
Cardiopatía isquémica
Antecedente de infarto del miocardio
Angina actual considerada como isquémica
Necesidad de nitroglicerina sublingual
Prueba de esfuerzo positiva
Ondas Q patológicas en ECG
Antecedente de PCI, CABG, o ambas, con angina actual considerada como isquémica
Insuficiencia cardiaca congestiva
Insuficiencia ventricular izquierda, según los datos de exploración física
Antecedente de disnea paroxística nocturna
Antecedente de edema pulmonar
Tercer ruido (S_3) de galope en la auscultación cardiaca
Estertores en ambos campos pulmonares en la auscultación
Edema pulmonar en radiografías de tórax
Enfermedades cerebrovasculares
Antecedente de ataque isquémico transitorio
Antecedente de apoplejía
Diabetes mellitus
Tratamiento con insulina
Insuficiencia renal crónica
Creatinina sérica >2 mg/100 mL

ABG, cirugía de derivación arterial coronaria con injerto; ECG, electrocardiograma; PCI, intervenciones coronarias percutáneas.

Fuente: Con autorización de TH Lee *et al.*: Circulation 100:1043, 1999.

CUADRO 467-3 Valoración del riesgo cardiaco por el estado funcional

Riesgo	Mayor ↑	• Tiene dificultad con las actividades de la vida diaria del adulto
		• No puede caminar cuatro manzanas, subir dos tramos de escaleras o no alcanza el nivel 4 en MET
		• Es inactivo, pero sin limitaciones
		• Es activo: hace trabajos vigorosos
	Menor ↓	• Realiza ejercicios vigorosos con regularidad

Fuente: Tomado de LA Fleisher *et al.*: Circulation 116:1971, 2007.

de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA, *hydroxymethylglutaryl-coenzyme A*) (estatinas) y antiplaquetarios, tiene la finalidad de reducir la estimulación adrenérgica, la isquemia y la inflamación, desencadenados en el periodo perioperatorio.

ANTAGONISTAS β-ADRENÉRGICOS El uso perioperatorio de β-bloqueadores debe basarse en la valoración minuciosa del riesgo cardiaco perioperatorio del sujeto (como en el caso de RCRI). En años recientes, el paradigma del β-bloqueador en el periodo perioperatorio ha cambiado, en primer lugar por la publicación de los datos de la investigación *PeriOperative Ischemic Evaluation* (POISE) que demostró que si bien el β-bloqueador en dicho periodo reduce el riesgo de MI, lo hace a expensas de un incremento de las cifras de muerte y apoplejía. Respecto a POISE, esta investigación se ha criticado por el uso de una dosis excesiva de β-bloqueadores en el periodo perioperatorio que posiblemente no refleje la práctica clínica, ni en el caso en que no se hizo ajuste en los días o semanas que antecedieron al método o a la cirugía. En segundo lugar, los errores en la conducción de la investigación desacreditaron la serie de estudios denominados *Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography* (DECREASE), que habían contribuido con datos fundamentales en favor del uso de β-bloqueadores en el perioperatorio; actualmente se han retractado.

Las guías actuales destacan los siguientes aspectos básicos:

1. Los β-bloqueadores deben continuarse en pacientes con trastornos cardiacos activos que se someten a cirugía y que han recibido por tiempo prolongado dicho tratamiento.
2. Evitar la interrupción o inicio de la administración del β-bloqueador el mismo día de la cirugía.
3. Considerar el comienzo de la administración perioperatoria del β-bloqueador (en circunstancias óptimas, mucho antes, para valorar la seguridad y la tolerabilidad) en pacientes de alto riesgo selectos, en particular los que tienen isquemia intermedia o de alto riesgo, y tres o más factores de riesgo de RCRI.

INHIBIDORES DE HMG-COA REDUCTASA (ESTATINAS) Varios estudios prospectivos y retrospectivos apoyan el uso profiláctico de estatinas para reducir las complicaciones cardiacas en pacientes con aterosclerosis confirmada. Para personas que se someten a cirugía no cardiaca y ya toman estatinas, éstas *deben continuarse* para reducir el riesgo cardiaco perioperatorio. Las estatinas son *razonables* para personas que se someten a cirugía vascular con o sin factores de riesgo clínicos. Debe considerarse la administración de estatínicos en el perioperatorio en individuos que serán sometidos a métodos de alto riesgo, si existe alguna indicación para dicho tratamiento distinta de la cirugía y de acuerdo con las guías de práctica clínica.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA Es importante continuar el tratamiento a base de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (cuando se utilizan para tratar la insuficiencia cardiaca o la hipertensión).

RCRI	0	1	2	≥3
Tasa de eventos	0.50%	1.30%	6.00%	11%
Desviación estándar	0.45%	1.10%	5.30%	10.00%

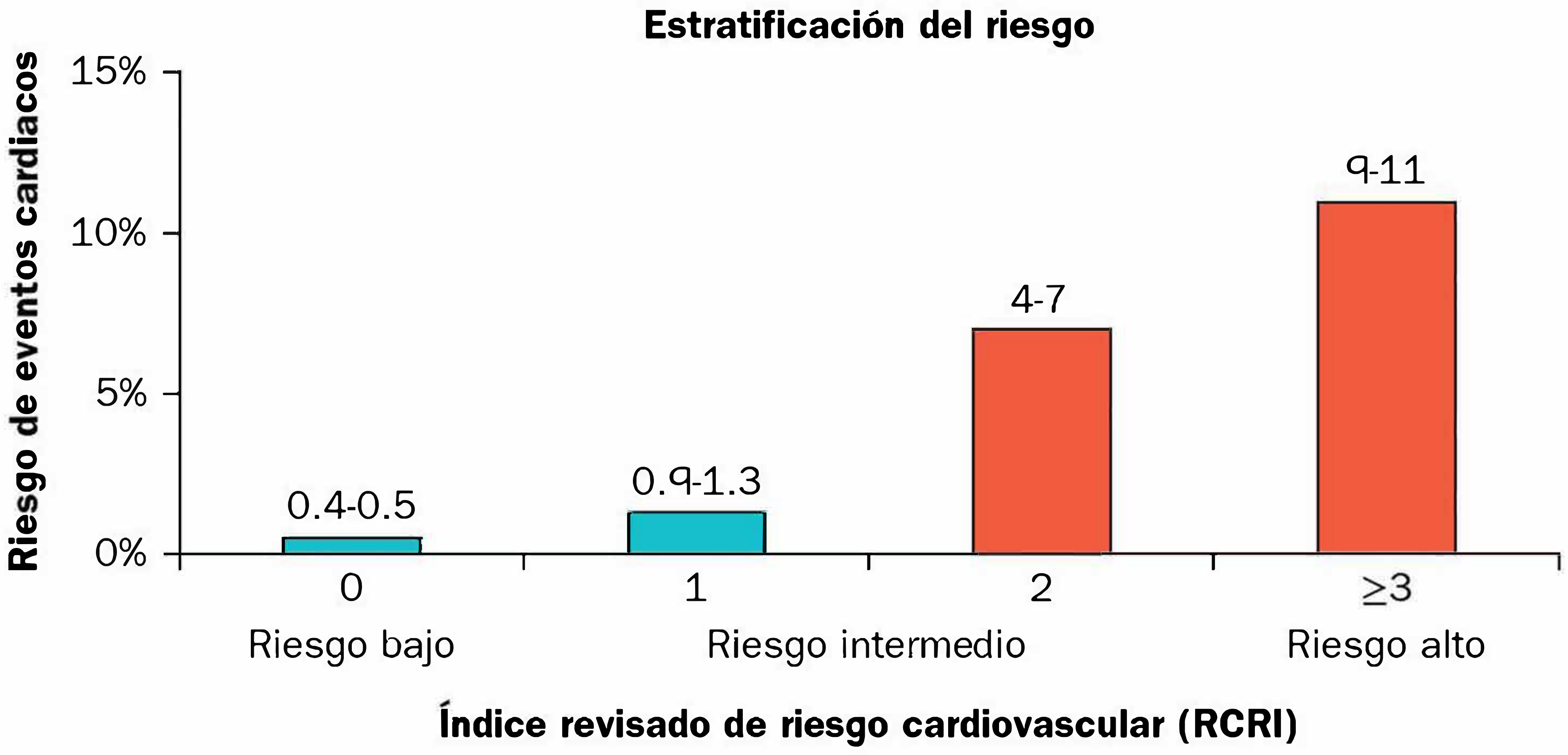


FIGURA 467-2 Estratificación de riesgo basada en RCRI; derivación y validación prospectiva de un índice sencillo para predecir el riesgo cardiaco en pacientes que se someten a cirugía mayor extracardiaca. Los eventos cardiacos incluyen infarto miocárdico, edema pulmonar, fibrilación ventricular, asistolia cardiaca y bloqueo cardiaco completo. *(Adaptada a partir de TH Lee et al.: Circulation 100:1043, 1999.)*

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS ORALES Después de 4 a 6 semanas de colocar la endoprótesis intracoronaria (de metal sin revestimiento o farmacoactiva) es el periodo de máximo riesgo para que se desarrolle trombosis de la endoprótesis. En la medida de lo posible, será mejor no realizar intervenciones extracardiacas en dicho periodo tan vulnerable. En consecuencia, la duración del DAPT está regida por las circunstancias en las cuales se realizó PCI, y si la indicación fue cardiopatía isquémica estable o un síndrome coronario agudo. En el caso de la primera entidad en pacientes tratados con una endoprótesis farmacoactiva habrá que iniciar la administración de dos antiplaquetarios durante 6 meses, como mínimo. En el segundo caso habrá que administrar los dos antiplaquetarios al menos durante 12 meses. Sin embargo, se puede interrumpir el DAPT para realizar la cirugía no cardiaca 30 días después de BMS y 6 meses después de DES, respectivamente. Si se interrumpe el uso de inhibidores de $P2Y_{12}$ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) en pacientes a quienes se han colocado endoprótesis intracoronarias, hay que continuar en fase perioperatoria el uso de *ácido acetilsalicílico* (salvo circunstancias seleccionadas en que el riesgo de hemorragia pudiera ser catastrófico como ocurre en técnicas neuroquirúrgicas o raquídeas), e iniciar de nuevo el uso

CUADRO 467-4 Estratificación de riesgo cardiaco* para procedimientos quirúrgicos no cardiacos

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	EJEMPLOS DE PROCEDIMIENTO
Vascular (riesgo cardiaco reportado a menudo mayor a 5%)	Cirugía aórtica y otra cirugía vascular mayor
	Cirugía vascular periférica
Intermedio (riesgo cardiaco informado usual de 1% a 5%)	Cirugía intraperitoneal e intratorácica
	Endarterectomía carotídea
	Cirugía de cabeza y cuello
	Cirugía ortopédica
	Cirugía prostática
Bajo† (riesgo cardiaco informado casi siempre menor de 1%)	Procedimientos endoscópicos
	Procedimiento superficial
	Cirugía de catarata
	Cirugía mamaria
	Cirugía ambulatoria

* Incidencia combinada de muerte cardiaca e infarto miocárdico no letal.
† Estos procedimientos casi nunca requieren pruebas cardiacas preoperatorias adicionales.

del inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ tan pronto sea posible en el posoperatorio. Son complejas las decisiones respecto a la administración de antiplaquetarios en el perioperatorio en pacientes a quienes se colocaron endoprótesis intracoronarias; en ellas deben intervenir decisiones multidisciplinarias.

α_2-AGONISTAS Con base en los resultados de POISE-2 (un gran estudio clínico multicéntrico, internacional, con anonimato y asignación al azar a base de ácido acetilsalicílico y clonidina) no se recomiendan los α_2-agonistas para evitar problemas cardiacos agudos en pacientes que se someterán a cirugía extracardiaca. En dicha investigación, la clonidina incrementó la cifra de paros cardiacos no mortales y de hipotensión clínicamente importante, en tanto que disminuyó la frecuencia de muerte e infarto del miocardio no mortal.

ANTAGONISTAS DE LOS CONDUCTOS DEL CALCIO No hay datos que apoyen el uso de tales fármacos como estrategia profiláctica para reducir el riesgo perioperatorio en la cirugía mayor extracardiaca.

ANESTÉSICOS El riesgo de mortalidad es bajo con la administración segura de la anestesia moderna, sobre todo en pacientes con riesgo bajo que se someten a procedimientos de bajo riesgo (cuadro 467-4). Los anestésicos inhalados tienen efectos circulatorios y respiratorios predecibles: todos reducen la presión arterial de forma dependiente de la dosis por descenso del tono simpático y vasodilatación sistémica, depresión miocárdica y reducción del gasto cardiaco. Los anestésicos inhalados también causan depresión respiratoria, disminuyen la respuesta a la hipercapnia y a la hipoxemia de forma dependiente de la dosis; además, estos compuestos tienen un efecto variable en la frecuencia cardiaca. El bloqueo neuromuscular residual prolongado también eleva el riesgo de complicaciones pulmonares posoperatorias por el descenso de la capacidad funcional residual, pérdida de la función muscular diafragmática e intercostal, atelectasias, e hipoxemia arterial por discrepancia entre la ventilación y la perfusión.

Varios metaanálisis mostraron que las tasas de neumonía e insuficiencia respiratoria son menores entre pacientes con anestesia neuroaxial (intradural o raquídea) que en los que reciben anestesia general (inhalada). Sin embargo, no hubo diferencias de importancia en los eventos cardiacos entre las dos técnicas. Un metaanálisis de estudios con asignación al azar y grupo testigo apoya la analgesia epidural posoperatoria por más de 24 h para aliviar el dolor. No obstante, debe considerarse el riesgo de un hematoma epidural cuando se usan anticoagulación sistémica para prevenir la tromboembolia venosa (véase más adelante) y cateterización epidural posoperatoria.

VALORACIÓN DEL RIESGO PULMONAR PREOPERATORIO

Es frecuente que surjan complicaciones pulmonares en el perioperatorio y causan morbilidad y mortalidad notables. Las guías clínicas recomiendan los siguiente:

1. Se revisará a toda persona a quien se practicará una cirugía extracardiaca, en busca de factores de riesgo de complicaciones pulmonares (cuadro 467-5).
2. Se considera que los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de urgencia o prolongadas (3 a 4 h); reparación de un aneurisma aórtico; cirugía vascular; operaciones mayores en abdomen, tórax, sistema nervioso, cabeza y cuello y el uso de anestesia general están expuestos a un mayor riesgo de complicaciones pulmonares en el posoperatorio.
3. Los pacientes con el riesgo más alto de complicaciones pulmonares deben realizar espirometría incentiva, ejercicios de respiración profunda; fomento de la tos, drenaje postural, percusión y vibración; aspiración y deambulación, respiración con presión positiva intermitente, presión positiva continua en las vías respiratorias, y uso selectivo de una sonda nasogástrica para aliviar la náusea, vómito o distensión abdominal posoperatorios a fin de reducir el riesgo posoperatorio. Se dispone de múltiples índices de riesgo pulmonar para calcular el riesgo posoperatorio de insuficiencia respiratoria, neumonía y otras complicaciones pulmonares; entre ellos está el índice de riesgo ARISCAT que incluye los siguientes siete factores: edad, saturación baja de oxígeno en el preoperatorio; infección de vías respiratorias en los 30 días anteriores; in-

CUADRO 467-5 Factores de riesgo predisponentes para complicaciones pulmonares

1. Infección respiratoria alta: tos, disnea
2. Edad >60 años
3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
4. Tabaquismo
5. Clase 2 de la American Society of Anesthesiologists
6. Dependencia funcional
7. Insuficiencia cardiaca congestiva
8. Albúmina sérica <3.5 g/100 mL
9. Apnea obstructiva del sueño
10. Alteración del sensorio (confusión, delirio o cambios en el estado mental)
11. Signos anormales en la exploración torácica
12. Alcoholismo
13. Pérdida de peso
14. Umbral de espirometría antes de la resección pulmonar
    a. FEV_1 <2 L
    b. MVV <50% de lo anticipado
    c. PEF <100 L o 50% del valor anticipado
    d. $PCO_2 \geq 45$ mm Hg
    e. $PO_2 \leq 50$ mm Hg

FEV_1, volumen espiratorio forzado en 1 s; MVV, ventilación voluntaria máxima; PEF, velocidad máxima de flujo espiratorio; PCO_2, presión parcial de dióxido de carbono; PO_2, presión parcial de oxígeno.
Fuente: A Qaseem *et al*.: Ann Intern Med 144:575-580. Modificado a partir de GW Smetana *et al*.: Ann Intern Med 144:581, 2006, y de DN Mohr *et al*.: Postgrad Med 100:247, 196.

CUADRO 467-6 Modificación del riesgo para reducir las complicaciones pulmonares en el perioperatorio

Perioperatorio

- Interrupción del tabaquismo durante al menos 8 semanas antes y hasta por lo menos 10 días después de la cirugía
- Entrenamiento en técnicas de expansión del pulmón apropiadas
- Administración de broncodilatadores por inhalación y/o terapia con esteroides, cuando esté indicada
- Control de infección y secreciones, cuando así convenga
- Pérdida de peso cuando sea apropiado

Durante la operación

- Duración limitada de la anestesia
- Elegir bloqueadores neuromusculares de acción más corta, cuando así convenga
- Evitar la broncoaspiración y mantener una broncodilatación óptima

Después de la operación

- Optimización de las maniobras para capacidad inspiratoria; con atención en:
  - Movilización de secreciones
  - Deambulación temprana
  - Fomentar la tos
  - Empleo selectivo de sonda nasogástrica
  - Analgesia adecuada sin narcóticos en cantidades excesivas

Fuente: Tomado de VA Lawrence *et al*.: Ann Intern Med 144:596, 2006, y WF Dunn, PD Scanlon, Mayo Clin Proc 68:371, 1993.

tervenciones quirúrgicas en la mitad superior del abdomen o el tórax; operaciones que duraron >2 h y cirugías de urgencia (cuadro 467-6).

4. La espirometría y las radiografías de tórax como métodos sistemáticos en el preoperatorio son menos útiles para anticipar la posibilidad de riesgos de complicaciones pulmonares después de la operación, pero pudieran convenir en individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma.
5. La espirometría es valiosa antes de la ablación pulmonar para determinar si el paciente es un prospecto adecuado para la revascularización coronaria. Sin embargo, no proporciona un umbral espirométrico para la cirugía extratorácica debajo del cual el riesgo quirúrgico sea inaceptable.
6. La cateterización arterial pulmonar, administración de nutrición parenteral total (comparada con la ausencia de complementos) y la nutrición entérica total no proporcionan beneficios para disminuir las complicaciones pulmonares posoperatorias.

MANEJO PERIOPERATORIO Y PROFILAXIS

DIABETES MELLITUS

(Caps. 396-398) Muchos individuos con diabetes mellitus tienen CAD sintomática o asintomática notable y a veces isquemia asintomática del miocardio por disfunción del sistema autónomo. El control glucémico intensivo (frente al indulgente) en el periodo perioperatorio por lo común no se acompaña de mejoría en los resultados, y puede agravar el riesgo de hipoglucemia. Las guías de la práctica clínica recomiendan que las cifras de glucemia deseadas se sitúen entre 100 a 180 mg/100 mL en el periodo perioperatorio. En la mañana de la cirugía no se utilizarán agonistas hipoglucemiantes orales. La hiperglucemia perioperatoria debe combatirse con el goteo intravenoso de insulina de acción corta o la administrada por vía subcutánea con una escala móvil. Los individuos controlados con la sola dieta pueden someterse a la intervención quirúrgica, pero sólo con monitorización posoperatoria estrecha.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

(Cap. 123) Los antibióticos con fin profiláctico se administrarán a los siguientes pacientes antes de técnicas odontológicas en que haya manipulación del tejido gingival, de la región periapical de los dientes o perforación de la mucosa de la boca: personas que tienen válvulas protésicas cardiacas (incluidas aquellas colocadas a través de catéter); material protésico usado en reparación valvular (anillo de anuloplastia o alguna cuerda artificial); endocarditis infecciosa previa; personas que han recibido un corazón en trasplante que tienen insuficiencia valvular por anomalía de una valva estructural, y cardiopatía congénita cianótica no reparada o cardiopatía congénita reparada con cortocircuitos o insuficiencia valvular residual en el sitio del parche protésico, el dispositivo protésico o junto a él.

PROFILAXIS DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA

(Cap. 273) La profilaxis perioperatoria de la tromboembolia venosa debe cumplir con las guías establecidas, por el American College of Chest Physicians. No conviene usar ácido acetilsalicílico como fármaco único para la tromboprofilaxis. Otra estrategia incluye el uso de dosis bajas de heparina no fraccionada (≤5 000 U por vía subcutánea dos veces al día); heparina de bajo peso molecular (como 30 mg de enoxaparina, dos veces al día o 40 mg una vez al día) o un pentasacárido (fondaparinux, 2.5 mg una vez al día) es apropiado para pacientes con riesgo moderado, y heparina no fraccionada (5 000 U por vía subcutánea tres veces al día) a sujetos de alto riesgo. Complementos útiles de los anticoagulantes son las medias de compresión graduada y los dispositivos de compresión neumática o en pacientes con riesgo excesivo de hemorragia.

LECTURAS ADICIONALES

Fleisher LA *et al*.: 2014 ACC/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. Circulation 130:e278, 2014.

Levine GN *et al*.: 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 68: 1082, 2016.

Nishimura RA *et al*.: 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Circulation 135:1, 2017.

Smetana GW *et al*.: American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:581, 2006.

468 Economía del comportamiento y la salud

Kevin G. Volpp, George Loewenstein, David A. Asch

Se calcula que el consumo de tabaco, la inactividad física, la dieta poco saludable, el consumo excesivo de alcohol y otros comportamientos individuales explican el 40% de la mortalidad prematura en Estados Unidos. Cerca del 75% de los 3 billones de dólares que se gastan en la atención a la salud en ese país es atribuible al cáncer, enfermedad cardiaca, diabetes tipo 2 y obesidad, y cada uno de estos trastornos tiene una marcada influencia del comportamiento. Casi la mitad de los pacientes a los que se prescriben fármacos para reducir el colesterol en el año siguiente a un infarto miocárdico suspende el uso de estos medicamentos, incluso cuando se les proporcionan en forma gratuita. A pesar de los grandes avances en la ciencia y tecnología de la atención a la salud, hay una gran brecha entre los objetivos de salud alcanzables en forma teórica y la atención a la salud que en realidad alcanzan los individuos y las poblaciones. El comportamiento humano es un contribuyente sustancial a los problemas de salud y una barrera para la implementación exitosa de soluciones para corregirlos.

Al reconocer que hay muchas personas que no toman medidas para mejorar su salud, los expertos en cambio de comportamiento han enfocado sus esfuerzos en estrategias dirigidas al comportamiento individual, estrategias ambientales como el etiquetado obligatorio de alimentos y enfoque combinados. Por ejemplo, la Sección 2705 del *Affordable Care Act* (ACA) permite a los empleadores proporcionar incentivos de hasta 50% de las primas totales con base en resultados como la disminución del índice de masa corporal, descenso en la presión sanguínea o colesterol y la eliminación del tabaquismo. Esta legislación pone en juego cada año hasta $300 000 millones de los incentivos de salud para empleados.

Muchas de estas estrategias tienen limitaciones implícitas, sobre todo porque se diseñaron alrededor de la visión generalizada de que las personas siempre actúan para mejorar su interés propio. Las soluciones en las políticas existentes presuponen que las decisiones sobre la atención a la salud se basan de manera racional en transacciones económicas y que las personas racionales valorarán en forma objetiva el valor actual neto de los costos y beneficios de las vías alternativas, y que buscarán la mejor vía. Estas estrategias son atractivas desde el punto de vista normativo, pero parecen más adecuadas para respaldar la salud de las personas que se comportan como los economistas asumen que lo hagan, y quizá sean menos efectivas cuando se exponen a realidades del comportamiento humano como la atención limitada, el exceso de confianza y los problemas para el autocontrol. No es sólo la magnitud de los incentivos lo que importa, también otras características críticas, como la naturaleza específica de las recompensas, la frecuencia de la retroalimentación, la prominencia y el marco. Los programas de salud pública, incluidos los que implican incentivos financieros, tienen mayor probabilidad de alcanzar sus objetivos si se diseñan con base no en la manera en que personas completamente racionales *deberían* tomar decisiones de salud, sino en la forma en que los humanos *en realidad* las toman. El campo de la economía del comportamiento, que utiliza información de la psicología para identificar maneras en que la toma de decisiones humanas a menudo dista de lo ideal y que ofrece una imagen más realista del comportamiento humano, proporciona un marco natural para tales esfuerzos, incluidos diversos conocimientos para comprender cómo responden las personas a los incentivos financieros y no financieros (p. ej., de salud).

CONCEPTOS DE ECONOMÍA CLÁSICA Y DIFERENCIAS CON LA ECONOMÍA DEL COMPORTAMIENTO

La economía clásica postula que los individuos son maximizadores racionales de utilidad, lo que significa que pueden identificar de manera imparcial las decisiones alternativas, calcular las probabilidades de utilidad e inutilidad de cada resultado potencial y entonces, mediante un proceso de inducción retrógrada, tomar la decisión que tenga el mayor valor presente neto. Cuando se trata de comportamientos de salud, la teoría económica clásica asumiría que si las personas son obesas, deben haber decidido que los costos de la obesidad quedan rebasados por los beneficios de los comportamientos que condujeron a ella y que si las personas fuman, deben haber decidido que los placeres de hacerlo rebasan los costos. Esta suposición de maximización racional de utilidad tiene dos consecuencias principales para la política pública, ambas aplicables al dominio de la salud.

La primera es que el pensamiento económico clásico limita de manera radical la variedad de situaciones en las que tiene sentido intervenir al nivel de una política. Según las suposiciones de la economía convencional, las intervenciones reguladoras como los impuestos y los subsidios enfocados se consideran apropiados sólo en situaciones caracterizadas por elementos exteriores (costos que imponen las acciones individuales a otros, como el humo secundario del cigarrillo), la presencia de "fallas de mercado" (p. ej., monopolios) o la presencia de ciertos tipos de asimetrías en la información. La segunda es que la economía estándar ofrece un conjunto limitado de herramientas políticas, como los impuestos, subsidios y mandatos sobre la provisión de información, y vuelve poco realistas las suposiciones sobre la forma en que cada una de estas estrategias influirá en el comportamiento de los individuos.

La economía del comportamiento se construye sobre la economía convencional al enriquecer su concepción del comportamiento individual, ofrece mejoras en estas dos dimensiones. Primero, amplía el rango de situaciones en las que las intervenciones políticas tienen sentido al introducir la idea de "interioridades". Mientras que las exterioridades son costos (o beneficios) que los comportamientos individuales imponen a otros, las interioridades son los costos que los individuos se imponen a sí mismos, casi siempre a su yo futuro. Mientras que las intervenciones para corregir el tabaquismo y la obesidad pueden justificarse con aspectos externos (p. ej., los costos de atención a la salud son sobrellevados por individuos distintos al sujeto afectado de manera inmediata), también pueden justificarse con base en interioridades; por ejemplo, las personas a menudo desechan de manera irracional las consecuencias tardías de su comportamiento. En ese sentido, las personas podrían desear protegerse no sólo de otros, sino también de las decisiones anteriores de ellos mismos. La intervención en las políticas puede justificarse además por la explotación ubicua de las debilidades individuales por parte de las empresas. Las empresas comerciales pueden aprovechar tales vulnerabilidades para su ganancia particular, y no para la salud del cliente, como ocurre con la formulación de alimentos procesados tentadores, pero poco saludables, o los precios de "ofertas" de comida que no consideran las consecuencias de salud de las ofertas económicamente predadoras. Este comportamiento existe en todas las industrias: las compañías de tarjetas de crédito y los fabricantes de automóviles atraen clientes nuevos con ofrecimientos de "cero enganche" y breves pero tentadoras tasas de "0% de interés", que juegan con la propensión frecuente a enfocarse en el presente y no en el futuro. Los bancos obtienen ganancias al cobrar altas tarifas por errores menores, como sobregiros a las cuentas o faltas a reglas de balance mínimo ocultas en la descripción de tales tarifas en letras pequeñas y lenguaje complicado. Los boletos de lotería estatal que devuelven $0.45 por cada dólar y promueven estos juegos de maneras que ignoran expectativas más realistas al usar mensajes unilaterales como "no puede ganar si no juega", en lugar de un mensaje igual de exacto, como "no puede perder si no juega".

Segundo, la economía del comportamiento amplía en forma sustancial el campo de intervenciones políticas potenciales mucho más allá del que ofrece la economía tradicional. La economía del comportamiento se conoce más ahora por los conceptos de "paternalismo libertario" y "paternalismo asimétrico". A diferencia del paternalismo "duro", el paternalismo asimétrico intenta proteger a las personas sin limitar su libertad de elección. Es decir, es asimétrico porque busca ayudar a los individuos proclives a tomar decisiones irracionales sin limitar la libertad de elección de otros que toman decisiones deliberadas e informadas. Por ejemplo, es probable que la organización de la presentación de alimentos en la caja de una cafetería para que los alimentos saludables se vean primero aumente la cantidad de alimentos sanos elegidos, sin privar a los que desean alimentos poco saludables de la oportunidad de comprarlos. Las personas que creen que los individuos se comportan de manera óptima no deben objetar el paternalismo asimétrico porque no limita la libertad, y los que reconocen los límites de la racionalidad humana deben respaldar tales medidas. Con frecuencia, estas medidas se denominan "empujoncitos".

Un "empujón" se define como "cualquier aspecto de la estructura de la decisión que altera el comportamiento de las personas en forma predeci-

ble sin prohibir ninguna opción ni cambiar de manera significativa sus incentivos económicos. Para ser un verdadero empujón, la intervención debe ser sencilla y barata de evitar". La aplicación más notoria, y hasta ahora exitosa, de los empujones o impulsos ha sido el uso de medidas predeterminadas para aumentar la inscripción a planes de contribuciones definidas a los ahorros para el retiro y de manera secundaria, el uso de incrementos automáticos para fomentar tasas más altas de ahorro. Estas ideas y los hallazgos de la investigación han tenido un efecto sustancial en las políticas de ahorro para el retiro en todo el mundo, incluida el *Pension Protection Act* de 2006 en Estados Unidos. Con base en esta historia de éxito en los ahorros e impulsado por el establecimiento de "unidades de impulso" en todo el mundo, la agenda de "impulsos" ha puesto la economía del comportamiento en el centro de la política pública.

Sin embargo, la aplicabilidad de la economía del comportamiento a las políticas, incluidas las políticas de salud, va mucho más allá de estos "impulsos". Mucha información relevante para la salud de la economía del comportamiento no se ajusta a la definición de un impulso. Por ejemplo, se han desarrollado programas de incentivos enfocados en cambiar comportamientos de salud para obtener una rentabilidad máxima, mejoras en el suministro de información sobre la salud, como etiquetas de información nutricional, y nuevos diseños de los incentivos para los médicos o seguros médicos. Un tema frecuente de este trabajo aprovecha las tendencias naturales hacia errores de decisión predecibles mediante la redirección de tales tendencias para ayudar a las personas a lograr objetivos de salud de más largo plazo u otros propósitos de valor social, en forma parecida a algunas artes marciales que redirigen la fuerza de un adversario contra sí mismo.

Muchos de los mismos mensajes, incentivos y estructuras de elección usados de manera tan efectiva para tentar a las personas hacia comportamientos de salud autodestructivos pueden redirigirse a fin de atraerlos hacia opciones más saludables que mejoren su salud y bienestar en el largo plazo. Algunas características de la toma de decisiones humanas, como la propensión a experimentar arrepentimiento cuando se toma una mala decisión y la aversión a colocarse en tales situaciones (un fenómeno conocido como "aversión al arrepentimiento" y que no podría en realidad ser ejemplo de un error) son características adicionales importantes de la psicología humana que pueden explotarse al servicio de la mejoría de los comportamientos y resultados de salud.

Existe un malentendido difundido de que si se despliegan incentivos financieros para promover un cambio conductual, se aplica la economía del comportamiento. Sin embargo, esa clase de actividad no es economía del comportamiento, es sólo economía. En realidad, una gran cantidad de transacciones cotidianas, como el recibir un pago por ir a trabajar o recibir una multa por estacionarse en un sitio prohibido, reflejan incentivos económicos tradicionales para alentar o desalentar ciertos comportamientos. Una lección central del campo de la economía del comportamiento es que la forma en que se entregan los incentivos puede tener un mayor peso que su magnitud objetiva. Hay maneras de entregar grandes incentivos que los vuelven inefectivos para cambiar comportamientos y hay maneras que pueden magnificar mucho la efectividad de incentivos pequeños, en comparación. Esta observación es motivo de optimismo, implica que con un diseño cuidadoso pueden aprovecharse inversiones relativamente pequeñas para mejorar la salud pública.

USO DE LA ECONOMÍA DEL COMPORTAMIENTO PARA PROMOVER CONDUCTAS DE SALUD PARA BENEFICIO PROPIO

La economía del comportamiento se desarrolla sobre la economía neoclásica, en cuyo centro está la *teoría de la utilidad esperada*. Ésta presume describir cómo toman decisiones las personas y ofrece una prescripción sobre la forma en que deben tomarse tales decisiones. Aunque la maximización de la utilidad es un modelo normativo poderoso de la forma en que las personas deben comportarse, resulta un mal modelo descriptivo del comportamiento real de las personas. Los esfuerzos para modificar el comportamiento humano que se basan en este modelo incompleto a menudo son insuficientes.

En las últimas décadas, la economía del comportamiento ha descrito varias maneras en que las decisiones de las personas difieren de los modelos económicos estándar **(cuadro 468-1)**. Aunque los economistas mapearon los conceptos de la "racionalidad delimitada" en la década de 1950 e identificaron limitaciones en el modelo de utilidad esperada dominante para la toma de decisiones bajo riesgo, se acredita a la publicación de la Teoría del prospecto de Kahneman y Tversky como el fundamento para el desarrollo de la economía del comportamiento. La teoría del prospecto proporciona un marco conceptual global para describir las observaciones sobre comportamientos humanos que no podrían explicarse por la teoría de la utilidad esperada.

CUADRO 468-1 Economía tradicional frente a la del comportamiento

ECONOMÍA TRADICIONAL	ECONOMÍA DEL COMPORTAMIENTO
Teoría central: maximización de la utilidad esperada	Teoría central: teoría del prospecto
Asume la racionalidad perfecta	Reconoce que las personas cometen errores de decisión
Independiente del punto de inicio	La valoración depende del punto de inicio
El encuadre no importa	El encuadre influye en la valoración, incluso cuando las utilidades sean las mismas
Preferencias estables	Preferencias inconsistentes en el tiempo
Las personas descuentan el futuro con tasas constantes	Las personas descuentan el futuro próximo en mayor grado y tienen descuentos inconsistentes en el tiempo
Intervenir sólo cuando mis acciones afectan en forma adversa a otros (externalidades negativas)	Considerar intervenciones cuando las personas se dañarán a sí mismas a futuro (internalidades)
Las regulaciones y políticas casi siempre se adaptan para proteger a las personas de las acciones de otros	Las regulaciones y políticas a menudo se ajustan para proteger a las personas de ellas mismas

Aunque estas desviaciones de la teoría de utilidad esperada pueden verse como rarezas y errores psicológicos, el valor real de este trabajo deriva menos de la identificación de estos errores y más del descubrimiento de que ocurren en formas predecibles. Es la predictibilidad de estos errores lo que permite diseñar estrategias para resolverlos **(cuadro 468-2)**. En realidad, es la predictibilidad y confiabilidad en varias características clave de la toma de decisiones humanas identificadas por la economía del comportamiento, incluidas entre otras las conectadas con la teoría del prospecto, lo que permite usarlas para promover comportamientos de salud provechosos para el individuo.

Efectos de la aversión a la pérdida y el marco Los sustentos clave de la teoría del prospecto incluyen: 1) la forma en que las personas se sienten acerca de los posibles resultados depende de su punto de partida; esta es la idea de dependencia de la referencia, en la que los tomadores de decisiones evalúan los resultados como ganancias o pérdidas, según su punto de inicio; 2) a las personas les disgustan las pérdidas mucho más de lo que disfrutan de ganancias de magnitud equivalente, un fenómeno conocido como "aversión a la pérdida", y 3) existe una sensibilidad disminuida a las ganancias y a las pérdidas.

Un ejemplo de la aplicación de este conocimiento sobre la aversión a la pérdida puede verse en el diseño de los sistemas de pago a proveedo-

CUADRO 468-2 Errores clave de decisión y sugerencias para corregirlos

Preferencias sesgadas por el presente	Proporcionar retroalimentación y recompensas rápidas.
Ponderación no lineal de la probabilidad	Motivar a las personas con recompensas probabilísticas (loterías).
Optimismo exagerado y aversión a la pérdida	Hacer que las personas se comprometan por anticipado y pongan dinero en riesgo como herramienta motivacional efectiva.
Efecto de insignificancias	Entregar recompensas acumuladas, evitar muchas recompensas pequeñas.
Grupos estrechos	Encuadrar las recompensas en términos de esfuerzo por día y no por mes o año.
Aversión al arrepentimiento	Ayudar a las personas a anticipar el arrepentimiento por las malas decisiones.
Opciones predeterminadas/ sesgo por *status quo*	Cambiar la estructura o ambiente de la elección para cambiar la vía de menor resistencia hacia las decisiones saludables.
Sesgo del mundo racional	Ir más allá de la suposición de que la mera entrega de la información conducirá a los comportamientos deseados.

res. Los incentivos financieros a los médicos para alcanzar objetivos de calidad pueden presentarse, "enmarcarse" en el lenguaje de la economía del comportamiento, como recompensas (en las que los médicos reciben un bono, por ejemplo, si aumentan sus tasas de detección de cáncer colorrectal o aumentan el porcentaje de sus pacientes que alcanzan el valor deseado de hemoglobina glucosilada) o penalizaciones (en las que los médicos no reciben un pago esperado si no cumplen estos objetivos). Los economistas clásicos considerarían las gratificaciones y las penalizaciones como motivaciones idénticas porque ambas reflejan una estructura en la que uno recibe $X por cierto resultado. Sin embargo, la aversión a la pérdida recuerda que la desutilidad de perder dinero es mucho mayor que la utilidad de ganar la misma cantidad de dinero. Varios estudios han demostrado que las personas tienen un "cociente de aversión a la pérdida" de 1.5 a 2.5. Eso significa que una penalización potencial de $1 000 por no cumplir un objetivo de calidad debe ser un motivador tan potente como una recompensa potencial de $1 500 a $2 500 por cumplir el mismo objetivo. Ese multiplicador es absurdo desde el punto de vista de la economía clásica, pero como factor descriptivo comprobable en forma empírica del comportamiento humano, puede explotarse en los diseños de programas para médicos o pacientes a fin de mejorar la salud.

En un ejemplo ahora clásico de salud pública, Tversky y Kahneman presentaron el siguiente problema a los participantes en una investigación:

> *Imagine que Estados Unidos se prepara para una epidemia de una enfermedad asiática inusual que se espera mate a 600 personas. Se propusieron dos programas alternativos para combatir la enfermedad. Asúmase que las consecuencias científicas exactas del programa son las siguientes:*
>
> *Si se adopta el programa A, se salvarán 200 personas.*
>
> *Si se adopta el programa B, hay un tercio de probabilidad de que se salven 600 personas y de dos tercios de que no se salve ninguna.*

Dadas estas opciones, una mayoría sustancial (cerca del 70%) elige la opción A. Las personas prefirieron eliminar la incertidumbre en favor de la seguridad de salvar 200 vidas.

A un segundo grupo elegido al azar se le presentó un marco alternativo:

> *Si se adopta el programa A′, 400 personas morirán.*
>
> *Si se adopta el programa B′, hay un tercio de probabilidad de que nadie muera y dos tercios de que mueran 600 personas.*

Cerca del 70% de los participantes de este grupo eligió la opción B′. Sin embargo, en una población de 600 personas, la supervivencia de 200 (opción A) equivale a la muerte de 400 sujetos (opción A′) y las opciones B y B′ también son declaraciones distintas del mismo resultado. Cuando los resultados se consideran como ganancias, como en la opción entre A y B, los tomadores de decisiones tienden a evitar la incertidumbre y muestran aversión al riesgo, eligen la opción A. Cuando se elige entre dos resultados malos, como en la elección entre A′ y B′, los tomadores de decisiones tienden a aceptar la apuesta (buscan el riesgo) y eligen la opción B′. En este caso, las personas preferirían la oportunidad de salvar a todos, en lugar de decantarse por una opción que implica un mayor número de muertes con una certeza del 100%.

Todas las personas, incluidos los médicos, son muy susceptibles a la forma en que se enmarca la información. En un conjunto de experimentos, se presentaron a pacientes, estudiantes y médicos casos de cáncer pulmonar que podrían tratarse con cirugía o radioterapia. Entre los tres grupos, la elección de la cirugía fue más popular cuando los resultados se enmarcaron en términos de la probabilidad de supervivencia (p. ej., un 68% de probabilidad de vivir más de 1 año) y no en términos de la probabilidad de morir (p. ej., una probabilidad del 32% de morir antes de 1 año). Puede decirse que tal sensibilidad al marco es irracional, ya que lógicamente, una probabilidad de 68% de sobrevivir es equivalente a una probabilidad del 32% de morir, pero estas decisiones irracionales caen en patrones predecibles de comportamiento y la predictibilidad puede usarse para influir en esas decisiones. Esto significa que los médicos tienen enormes oportunidades de dirigir a los pacientes hacia decisiones particulares si enmarcan los resultados de esas decisiones de maneras específicas, incluso si aún son verdaderas. La comprensión de este aspecto podría conducir a la noción de que los médicos deben ser cuidadosos al balancear sus marcos (p. ej., seguir la declaración de la probabilidad de 68% de supervivencia con una declaración como "eso significa una probabilidad de 32% de morir") para aportar información de una forma con probabilidad de dirigir hacia una elección particular. También es posible que conduzca a la idea de que de manera deliberada, los médicos deben enmarcar los resultados de cierta manera para dirigir a los pacientes hacia elecciones específicas, un punto de vista mucho más paternalista. Los pacientes a menudo dependen de médicos en los que confían para ayudarles a tomar las mejores decisiones y en algunas situaciones, esa dependencia podría justificar el uso estratégico de los principios de la economía del comportamiento, incluso si las mismas acciones en otras situaciones podrían considerarse paternalistas, contrarias a la libertad o coercitivas.

Aversión a la pérdida y optimismo exagerado El poder de la aversión a la pérdida puede aprovecharse de manera más efectiva cuando se combina con un error de decisión bien documentado, el optimismo exagerado o las expectativas demasiado altas y poco realistas sobre los resultados futuros. El optimismo exagerado es muy pronunciado en el contexto de las predicciones de las personas sobre su propia probabilidad de ejercer el autocontrol, a veces referido como el "síndrome de falsa esperanza". Aunque en algunos contextos el optimismo exagerado parece beneficioso, también puede generar patrones subóptimos de comportamiento. Por ejemplo, las personas prefieren pagar una tarifa completa por membrecías de gimnasio, aunque gastarían menos si pagaran por cada vez que acuden, en parte porque sobreestiman su asistencia futura al gimnasio.

Como se describió antes, la aversión a la pérdida refleja la tendencia a asignar mayor peso a las pérdidas que a las ganancias de magnitud equivalente. Puede producir diversos comportamientos indeseables, desde la aversión al riesgo excesivo a la tendencia de la gente a mantener inversiones perdedoras, como casas o acciones, por demasiado tiempo.

En teoría, la aversión a la pérdida puede desplegarse para fomentar objetivos sociales mediante el encuadre de los resultados deseados en términos de pérdidas al "presentar" una suma de dinero que se perderá si no se cumplen los objetivos, en lugar de proporcionar ganancias equivalentes por cumplir los objetivos (el equivalente económico, pero no psicológico). Aun así, a pesar de la mayor potencia de las pérdidas, los administradores a menudo se muestran renuentes a usar un marco de pérdida, quizá porque tales programas parecen más punitivos de lo que las organizaciones desean que parezca. Sin embargo, es posible aprovechar la aversión a la pérdida al diseñar programas en los que las personas pongan su propio dinero en riesgo de manera voluntaria al servicio de alcanzar objetivos de comportamiento para la salud que ellos mismos desean. Muchas personas entran a programas comerciales para pérdida de peso y pagan 1 año completo por anticipado porque son demasiado optimistas acerca de sus probabilidades de éxito. No obstante, una vez depositado, ese optimismo puede volverse una profesión que se cumple cuando la aversión a la pérdida proporciona una motivación adicional para alcanzar las metas.

La combinación de un optimismo exagerado y la aversión a la pérdida se ha usado para ayudar a las personas a perder peso al darles la oportunidad de participar en contratos por depósito, en los que podrían depositar $0.01-$3.00 por día de su propio dinero con una iguala del 100%. Los participantes informaban su peso a diario y recibían la suma del depósito y los fondos equivalentes cada día que se mantuvieran en camino a sus objetivos de pérdida ponderal mensual, pero perdían ambos si no se mantenían en el proceso. El contrato por depósito aprovechaba las predicciones personales demasiado optimistas de los participantes sobre la cantidad de peso que perderían, así como la aversión a la pérdida una vez que hicieran los depósitos. En un estudio de 16 semanas, la pérdida ponderal promedio fue de 6.3 kg en el grupo del depósito, comparado con 1.7 kg en el grupo de control. Este trabajo se extendió en un estudio de 32 semanas en el que la pérdida de peso se mantuvo durante la intervención (3.9 kg frente a 1 kg en el grupo de control). Aunque estos resultados son prometedores, para ser efectivo como una estrategia de salud este enfoque necesita alcanzar tasas elevadas de participación continua para mantener su efecto en la población. Las estrategias de contracto por depósito son motivadores poderosos del cambio conductual, pero no siempre son populares, incluso entre los que optan por intentarlos al principio, lo que impone una dificultad para el éxito en el largo plazo.

Efectos de las insignificancias (miniaturas) La función del valor de la teoría de prospecto asume una utilidad marginal descendente, lo que significa que las ganancias y pérdidas pequeñas son motivadores desproporcionados con respecto a las más grandes (p. ej., dos recompensas de $500 serían más potentes que una de $1 000). Sin embargo, esto sería demasiado simple para las recompensas pequeñas (p. ej., dos recompensas de $5 pueden ser menos motivadoras que una de $10). Este "efecto de insignificancias" puede ser parte de la razón por la que las organizaciones de caridad y los vendedores al menudeo con frecuencia describen los costos en términos de "centavos por día". Esta observación pone en duda la eficacia anticipada de los programas que hacen énfasis en los esfuerzos para

lograr pequeños cambios repetidos, como los programas de pérdida de peso. Es fácil para un paciente racionalizar que un solo cigarrillo no causa cáncer pulmonar o que una sola visita al gimnasio no previene la enfermedad cardiaca. Si los patrones de comportamiento autodestructivo, como el tabaquismo, el aumento de peso o el uso del teléfono celular mientras se conduce se ven como casos individuales, en lugar de partes de un todo compuesto, es más fácil comprender cómo pueden considerarse como aceptables. El placer de fumar un cigarrillo o de comer un postre y la conveniencia y compromiso de hacer negocios o socializar durante un tiempo de viaje por lo demás "muerto" son inmediatos y tangibles, pero los costos marginales, como el riesgo elevado de desarrollar cáncer pulmonar, tener sobrepeso o sufrir un accidente automovilístico, parecen insignificantes. Sin embargo, durante toda una vida o en una población completa, los costos acumulativos o probabilidades no son nada pequeños.

La tendencia a subestimar los pequeños eventos también puede usarse en provecho de la gente, como al inducirla a separar pequeñas sumas para el ahorro del retiro en ciclos cortos, o hacer pequeñas inversiones periódicas en su salud mediante el cumplimiento con un fármaco. En cada uno de estos esfuerzos es necesario pensar de manera asimétrica. En los programas de incentivos debe proporcionarse retroalimentación frecuente (a menudo diaria) sobre las recompensas debido a las preferencias sesgadas por el presente, pero si se *proporcionan* recompensas financieras, es deseable agregarlas para que la retribución parezca lo bastante sustancial como para ameritar atención. Para aprovechar el efecto de las insignificancias, podría alertarse a las personas acerca de sus recompensas a diario, pero luego entregarlas cada mes para generar mayores pagos agregados.

PREFERENCIAS SESGADAS POR EL PRESENTE

Otra observación central de la economía del comportamiento es el concepto de descuento hiperbólico o "sesgo por el presente". Lo normal en la economía convencional es asumir que las personas subestiman el futuro; por ejemplo, $1 000 hoy valen más que $1 000 dentro de 1 año, ya que el dinero puede invertirse y generar intereses. Sin embargo, las personas tienden a menospreciar más los resultados que están próximos en el tiempo que los resultados más distantes; el grado de menosprecio por el tiempo es desproporcionadamente mayor para los lapsos cortos que para los largos, en contraste a la suposición de los modelos económicos estándar.

Las implicaciones médicas del sesgo por el presente son profundas. Por ejemplo, la mayoría de las personas desearía desesperadamente evitar una apoplejía y muchos pacientes con hipertensión comprenden que el tomar sus medicamentos antihipertensivos es una de las mejores maneras de evitar una apoplejía en el futuro. Aunque el economista clásico vería el cumplimiento diario del tratamiento antihipertensivo como "una buena inversión" para evitar una apoplejía en el futuro, la apoplejía que se evita está en un futuro lejano y es incierta; aún más, la apoplejía que se previene nunca se nota. En contraste, incluso el pequeño esfuerzo necesario para cumplir con el fármaco antihipertensivo es inmediato, continuo y no tiene un beneficio compensatorio inmediato. En la medida que los pacientes subestiman los daños futuros de una apoplejía ulterior, estarán menos motivados para invertir hoy en su cumplimiento terapéutico. Para el economista clásico, estos pacientes se comportan de manera irracional porque no hacen inversiones que, de hacer sus cálculos, aumentarían claramente sus probabilidades de estar mejor; este razonamiento es paralelo a la forma en que los economistas clásicos consideran irracionales a las personas que no guardan lo suficiente para su retiro (la gran mayoría de los estadounidenses). Para el economista del comportamiento, estos errores son blancos terapéuticos, de la misma forma en que pueden verse las mutaciones genéticas o los defectos en vías químicas como blancos terapéuticos en una enfermedad.

El sesgo por el presente es más sutil que el simple menosprecio manifiesto por el futuro. En realidad, refleja *dos* tendencias en el comportamiento: 1) la tendencia a sobrevalorar los costos y beneficios inmediatos respecto a los que ocurren en el futuro, como se acaba de explicar, y 2) la tendencia a asumir un enfoque más imparcial sobre los costos y beneficios *futuros*. La gente está mucho más dispuesta a comenzar una dieta *mañana*, ya que el sobrepeso de los costos inmediatos disuade a la gente de la privación de una dieta para pérdida de peso y la perspectiva más balanceada de una privación tardía hace que la gente esté dispuesta a imponerse estos costos en el futuro.

Aunque las preferencias sesgadas por el presente casi siempre favorecen comportamientos poco saludables, los desarrolladores de políticas pueden usarlas para obtener efectos provechosos. El impacto motivacional de los beneficios y los costos, como las recompensas por un buen comportamiento y los castigos por el malo, puede aumentarse de manera sustancial si éstos se vuelven inmediatos. Estas consecuencias deben coincidir lo más posible con el momento de los comportamientos que se pretende alentar o disuadir. Los fondos para esto pueden ser proporcionados por los empleadores o aseguradoras para los que esto resultaría una manera rentable de mejorar la salud y productividad de los trabajadores.

Está demostrado que tales programas tienen efectos drásticos en el área de la drogadicción. Este éxito es muy llamativo porque muchas personas adictas a las drogas ya enfrentan consecuencias adversas graves, como la pérdida del sustento y la alienación de sus familias, aunque estos costos a menudo son insuficientes para motivar la abstinencia. De igual manera, los pequeños incentivos ofrecidos por la prueba de abstinencia han tenido éxito para triplicar las tasas de eliminación del tabaquismo cuando habían fallado los incentivos mucho mayores (pero más tardíos) en términos de mejoría de la salud. Los incentivos pequeños diarios basados en una lotería han aumentado mucho la observancia farmacológica y la pérdida de peso, en parte porque aportan recompensas inmediatas (dinero, emoción) a una situación en la que los beneficios de prevenir la mala salud suelen ser distantes e inciertos.

Por tanto, en lugar de requerir a las personas que tomen decisiones con base en la consideración de lo que es mejor para ellas en el largo plazo, podría ser útil cambiar a los incentivos de corto plazo para que las acciones provechosas sean más fáciles y más atractivas para elegir. Algunos distritos escolares comenzaron a usar esta estrategia al retirar varios productos, como las gaseosas y los dulces, de las máquinas expendedoras a fin de que el costo para obtenerlos ahora incluya una caminata fuera del campus, mientras que las opciones más saludables de alimentos y bebidas están disponibles de manera inmediata y sencilla. Además, la disposición de las personas a comprometerse con cambios futuros puede aprovecharse al presentarles opciones entre comportamientos beneficiosos y dañinos para la salud mucho antes de que en realidad tengan que aplicarlos. Un ejemplo de esto es programar con anticipación visitas al gimnasio y pruebas de laboratorio para vigilar el colesterol, y pedir a los pacientes que acepten por anticipado penalizaciones financieras voluntarias por cancelaciones de último momento.

Ponderación de la probabilidad no lineal En la descripción de la teoría del prospecto, hasta ahora se han tratado los conceptos de dependencia de la referencia, aversión a la pérdida y disminución de la sensibilidad, propiedades que en conjunto definen la función del valor de la teoría del prospecto. Sin embargo, esta teoría también abarca una segunda dimensión importante: la forma en que las personas se enfrentan (y ponderan) las probabilidades. En contraste con el modelo de utilidad esperada estándar, el cual asume que las personas sopesan los resultados de acuerdo con sus probabilidades netas, la teoría del prospecto asume que las personas sobreestiman pequeñas probabilidades, pero son insensibles a las diferencias en las probabilidades, por ejemplo, entre una probabilidad de 0.001 y de 0.00001 de ganar un premio, aunque las probabilidades difieran en varios órdenes de magnitud, salvo cuando proporcionan una transición a la certeza. Esta sobreestimación de las probabilidades pequeñas es la causa en parte de la enorme atracción de los boletos de lotería; sin embargo, como las preferencias sesgadas por el presente, esta sobreestimación puede aprovecharse en las intervenciones de salud pública.

Con base en estas vías cognitivas, los sistemas de recompensas basadas en una lotería se introdujeron en programas enfocados en motivar diversos comportamientos de salud (descritos con más detalle más adelante). Estas intervenciones explotan la sobreestimación de las pequeñas probabilidades y también influyen en otras perspectivas psicológicas. Como las personas tienden a estar motivadas por la experiencia de recompensas pasadas y el prospecto de las futuras, estos sistemas basados en una lotería proporcionan beneficios pequeños frecuentes y otros grandes infrecuentes. La efectividad de esta estrategia se ha demostrado en varias áreas, incluso para ayudar a las personas a perder peso (52.6% de personas alcanzó sus objetivos de pérdida ponderal a las 16 semanas, comparado con cerca del 10.5% en un grupo de control) y para reducir la inobservancia con los medicamentos (de cerca del 23 al 3%). Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes entre los estudios y diversos contextos, lo que sugiere que los ingredientes activos de estos incentivos basados en una lotería no se han aclarado del todo.

Aversión al arrepentimiento A la gente le disgusta lamentar decisiones que tomaron, a menudo expresa lamentos como "Si tan sólo yo hubiera..." Además, las personas tienen una visión de futuro suficiente para anticipar el posible arrepentimiento futuro e intentar tomar decisiones en el presente que reduzcan el riesgo en el futuro. La prevención de un arre-

pentimiento anticipado es una excepción útil a las preferencias sesgadas por el presente.

La aversión al arrepentimiento ayuda a explicar el éxito de la lotería de código postal holandés, en la que se seleccionan códigos postales y reciben premios los que viven en las áreas seleccionadas y compraron boletos. Los que no compraron boletos aprenden que habrían ganado de haberlo hecho. Las personas ven a sus vecinos ganar grandes premios que no comparten y su deseo por evitar el arrepentimiento futuro fomenta la participación posterior en la lotería.

Está demostrado que el arrepentimiento anticipado afecta diversos comportamientos preventivos, como el aumento significativo en la vacunación entre personas que sufrieron una enfermedad después de omitir la vacuna. Los programas de incentivos por lotería en los que la elegibilidad está condicionada por el cumplimiento (p. ej., usted no es elegible para jugar a la lotería, a menos que haya tomado su medicamento o medido su presión sanguínea el día anterior) puede incorporar la aversión al arrepentimiento en su diseño al notificar tanto a los ganadores como a los perdedores. Aquellos cuyo número sea premiado, pero no sean elegibles para el premio por la inobservancia son informados de que habrían ganado de haber tomado su medicamento, medido su presión sanguínea o hecho cualquier cosa a la que el programa de lotería fomentara. Como las personas detestan sentir arrepentimiento, es más probable que mantengan los comportamientos para evitar ese sentimiento. En realidad, las campañas publicitarias de algunos sistemas de lotería tradicional aprovechan la aversión al arrepentimiento. Muchas personas juegan con el mismo número favorito cuando compran boletos de lotería. Es fácil imaginar la decepción que se sentiría si no se comprara un boleto una semana y esa fuera la semana en que fuera premiado el número favorito. Los eslóganes publicitarios como "no deje que su número gane sin usted" mantienen a las personas en el juego para evitar sentirse arrepentidas. Las mismas técnicas usadas para promover la venta de boletos de lotería pueden emplearse en la promoción de la salud.

Predeterminados Aunque la mayoría de las intervenciones que participan en la economía del comportamiento que se han descrito hasta ahora no califican como "empujoncitos", éstos se mantienen como una de las formas más poderosas de influir en una elección. El pensamiento económico tradicional no habla sobre el poder de la opción predeterminada, la vía que se "selecciona" cuando no se hace una selección. Sin embargo, el sesgo predeterminado, o sesgo *status quo*, refleja la tendencia a tomar "el camino de menor resistencia", continuar lo que se ha venido haciendo o hacer lo que resulta automático, incluso cuando existen alternativas mejores. Se ha culpado a las opciones predeterminadas por una amplia variedad de resultados subóptimos, desde la falta de los empleados de separar fondos para el retiro en compañías cuya contribución predeterminada es cero, hasta asignación subóptima entre alternativas de inversión, hasta consumo excesivo de papas fritas y gaseosas grandes como parte de las comidas "tamaño súper" en las franquicias de comida rápida. En los países de Europa occidental que tienen políticas de "optar por la inclusión" para la donación de órganos; es decir, la opción predeterminada es la no participación (como en Estados Unidos), las tasas de donación tienden a estar alrededor del 10%. En cambio, en países con políticas de "optar por salir", en los que los ciudadanos se incluyen de manera automática como donadores de órganos, a menos que decidan de manera activa no serlo, las tasas de donación a menudo se aproximan al 99%. Está demostrado que los predeterminados aumentan la tasa con la que pacientes con enfermedades pulmonares terminales eligen planes de atención orientados a la comodidad, y podrían usarse más para alentar la elección de alternativas de salud provechosas que variarían según el contexto clínico.

Si se utilizan en forma táctica, un diseñador de elecciones (la persona que toma decisiones sobre cómo presentar las opciones al usuario final) puede usar opciones predeterminadas, como el cambio de la renovación automática de prescripciones de 30 a 90 días (o más) para pacientes que requieren tratamiento de por vida para enfermedades crónicas, o cambiar la opción predeterminada en los restaurantes de comida rápida en las comidas combinadas con gaseosas grandes por un tamaño pequeño o agua, o de las papas fritas a zanahorias, a menos que se pidan las papas fritas, a fin de impulsar a las personas hacia comportamientos que les beneficien. Una opción predeterminada hacia la prescripción genérica incluida en un sistema de prescripciones médicas electrónicas del sistema de salud llevó la prescripción de fármacos genéricos a cerca del 100% en un contexto en el que los intentos anteriores de instrucción de los médicos no habían tenido efecto alguno.

Estas estrategias no cuestan nada, ya que la opción predeterminada tiene que establecerse de una forma u otra, conservan la libertad de elección y podrían producir cambios sustanciales en el comportamiento. No hay duda que se pierden muchas oportunidades de "empujar" a la gente hacia estilos de vida más saludables porque no se ha considerado predeterminada como una elección táctica que debe incorporarse en forma activa en una estrategia promotora de la salud general.

El sesgo del mundo racional Quizá el error de decisión con mayor consecuencia que afecta los comportamientos relacionados con la salud es la tendencia de los encargados de la salud pública y los diseñadores de beneficios del sector privado a tomar decisiones sobre políticas con base en la suposición de que las elecciones de las personas son deliberadas y racionales. A su vez, esto conduce a suponer que lo único que se requiere para una toma de decisiones óptima es la presentación de información, y que cuando se ofrecen incentivos financieros, la cantidad es lo que en realidad importa.

Una manifestación significativa del sesgo del mundo racional es la complejidad de los planes de seguros médicos. El seguro médico es complicado por muchas razones, incluido el deseo de las compañías aseguradoras de protegerse contra los costos y quizá, ocultar o "cubrir" información que pudiera percibirse como desfavorable. El resultado son los diseños de beneficios con capas de reglas sobre distintas formas de compartimiento de costo para distintos tipos de servicio que varían dentro y fuera de las redes. Una razón importante para esta complejidad es incluir elementos de diseño de beneficio que incentiven a los pacientes a participar en comportamientos que minimizan costos y maximizan la salud en una amplia gama de actividades. Sin embargo, para que estos incentivos incluidos ejerzan su influencia deseada, es necesario que los pacientes comprendan los incentivos que enfrentan, y hay evidencia considerable de que no es así. En lugar de crear incentivos bien adaptados, esta complejidad del diseño de beneficios de un seguro es parte de la destrucción del diseño del seguro, ya que un incentivo que no puede comprenderse no puede ser efectivo. La mayoría de los consumidores no comprende los conceptos más básicos de los seguros, como deducibles, copagos y coaseguro, y cuando se les presenta una versión simplificada de un plan de seguro usual, son incapaces de calcular los costos en los que incurrirían por los servicios básicos.

Como aceptación de los beneficios de la sencillez, la *Affordable Care Act* de Estados Unidos requiere que los planes de seguros sean presentados en un documento estandarizado que describe las características del plan, como primas, deducibles y coaseguro. Sin embargo, la descripción en términos simples de algo que es inherentemente complejo genera el riesgo de ignorar sutilezas importantes. Un enfoque más productivo sería proporcionar a los consumidores un producto de seguro en verdad simplificado. Por ejemplo, las aseguradoras podrían crear un plan diseñado sólo con copagos, ya que éstos son más fáciles de comprender para los consumidores: los copagos son análogos a pagar un precio por un buen servicio cuando se va de compras, mientras que el coaseguro y los deducibles dificultan a las personas calcular cuánto costaría su atención. Es difícil, si no imposible, que un consumidor calcule el 10% de coaseguro sobre una estancia en el hospital o una visita a la sala de urgencias, ya que no tiene idea de la cantidad total sobre la que se calculará el 10%. Para que los mercados médicos y los elementos de compartimiento de costos del paciente incluidos en el diseño de un plan influyan en la toma de decisiones *ex ante*, los consumidores necesitan alguna manera de calcular con exactitud no sólo los beneficios y riesgos de los tratamientos, sino también los costos. Esto debe ocurrir antes de recibir una prueba diagnóstica o un tratamiento y no como suele ocurrir ahora: se recibe una factura médica después del hecho.

Otra manifestación del sesgo de mundo racional es la creencia más insidiosa y difundida de que si las personas superan más sobre cómo mejorar su salud, lo harían. Este error lleva a colocar a la educación en el centro de muchas intervenciones de salud, aunque los expertos en salud pública reconocen desde hace tiempo que el solo conocimiento rara vez se traduce en un comportamiento que mejore la salud. Por ejemplo, casi todos conocen los riesgos del tabaquismo para la salud. Aunque el señalamiento y el mantenimiento de la conciencia de los peligros del tabaquismo es un objetivo importante, los presupuestos financieros de los Centers for Disease Control and Prevention o las asignaciones de tiempo de los médicos podrían distribuirse de manera más eficiente a los esfuerzos para cambiar comportamientos que no presupongan que el problema radica en la falta de conocimiento. En realidad, se ha argumentado que los fumadores tienden a *sobreestimar* los peligros del tabaco, igual que muchas mujeres tienden a *sobreestimar* sus riesgos de desarrollar cáncer mamario. En estos casos, la educación mejor o más exacta podría llevar a las personas a *reducir* sus estimaciones de riesgo y podría, si fueran del todo racionales, conducirlos a reducir comportamientos promotores de la salud. En casos en los que el déficit no radica en el conocimiento, sino en el comportamiento, el enfoque en la educación como vía principal para reducir los riesgos de salud

 puede desviar esfuerzos y recursos de otras actividades que podrían ser mucho más efectivas.

APLICACIONES

Pérdida de peso Los esfuerzos por combatir la obesidad con incentivos comenzaron en la década de 1970. Este trabajo inicial fue motivado por la observación de que los participantes que depositaban dinero u otros valores con un terapeuta y firmaban contratos según los cuales la devolución de sus valores dependía del progreso a objetivos predeterminados tenían enormes pérdidas de peso. Aunque los participantes no recibían instrucción para la pérdida de peso o estrategias de mantenimiento, perdieron 14.5 kg en promedio. Este pequeño estudio carecía de grupos de control y seguimiento de largo plazo, pero proporcionó una importante prueba del concepto.

En el primer estudio sistemático de depósitos o contratos anteriores al compromiso, los participantes que respondieron a un anuncio para un programa de pérdida de peso fueron informados de que la participación en el estudio requería un depósito de $200 (dólares de 1974), que serían reembolsados íntegros con la pérdida ponderal satisfactoria. Después de un programa de 11 sesiones y 10 semanas, los que recibieron incentivos por perder peso o por limitar las calorías perdieron significativamente más peso que los que recibieron incentivos por acudir a las sesiones. De los participantes de los primeros dos grupos, 70% perdió más de 6.8 kg. La principal limitación a esta estrategia fue que sólo 15% de los participantes prospectivos que respondieron al anuncio en el periódico se inscribió, lo que sugiere que los contratos con depósito que requieren que los participantes comprometan fondos considerables por anticipado son muy efectivos para personas que aceptan participar, pero que ese requerimiento disuade de inscribirse a un porcentaje sustancial de participantes de alto riesgo y que su efectividad podría ser reflejo sólo de la selección de los individuos muy motivados a perder peso.

Un estudio posterior evaluó los efectos en la pérdida de peso de contratos de 30, 150 y 300 dólares con devolución de los depósitos según la pérdida de peso individual o grupal durante 15 semanas. Los participantes en el grupo con intervención podían ganar 1, 5 o 10 dólares por libra (454 g) perdida hasta una pérdida acumulativa máxima de 900 g (2 libras) por semana (promedio individual o grupal). La pérdida media de peso fue grande en los tres grupos, pero no mostró diferencias significativas con base en el tamaño del contrato. Sin embargo, el porcentaje que alcanzó el objetivo de pérdida de 13.6 kg fue significativamente mayor en el grupo con mayor retribución en dólares.

Como es cada vez más difícil perder libras conforme se pierde peso, los investigadores también evaluaron si un contrato con depósito con pagos incrementales ($5, $10, $20, $40, $75) por cada pérdida ponderal adicional de 5 libras (2.27 kg) sería más efectivo que ofrecer $30 por cada pérdida de 5 libras más. También se ofreció a los participantes en ambas condiciones un programa de mantenimiento que requería un depósito de $100, devueltos en incrementos de $25 por acudir a las visitas de seguimiento cada 3 meses. El contrato creciente produjo una pérdida ponderal mayor durante la fase de pérdida de peso, pero el programa de mantenimiento no previno la recuperación del peso, quizá porque la magnitud del contrato con depósito para el mantenimiento fue pequeña y la retroalimentación fue infrecuente (sólo cada 3 meses).

El pago a los participantes por la pérdida de peso con pagos directos fue menos efectivo que los contratos con depósito. En un estudio aleatorizado, los pagos en efectivo de hasta $25 por semana por lograr el 100% del objetivo de progreso proporcional, $12.50 por el 50% del objetivo y $2.50 por no ganar peso no produjo una mayor pérdida de peso en el grupo con pago que entre los sujetos de control.

Los estudios que no mostraron efectos en la pérdida ponderal inicial ni en el mantenimiento por lo general usaron incentivos de pequeña magnitud o estuvieron dirigidos por objetivos, como la asistencia a los programas de pérdida de peso que no aseguran el adelgazamiento por sí mismos. En años recientes, los incentivos para la pérdida de peso se han convertido en una característica frecuente en programas usados por empleadores y planes de salud, y diversas empresas emergentes como stickk.com y dietbet.com usan contratos con depósito como una manera para ayudar a las personas a perder peso.

Las estrategias nuevas han proporcionado una prueba de concepto de que los incentivos diarios de tipo lotería y los incentivos por contrato anterior a un compromiso favorecen la pérdida ponderal inicial durante 16 semanas (lotería, 5.9 kg; $p = 0.014$ para la lotería *vs* el control; contrato con depósito, 6.3 kg; $p' = 0.003$ *vs* control; **fig. 468-1**). Sin embargo, los participantes recuperaron la mayor parte del peso que habían perdido en los

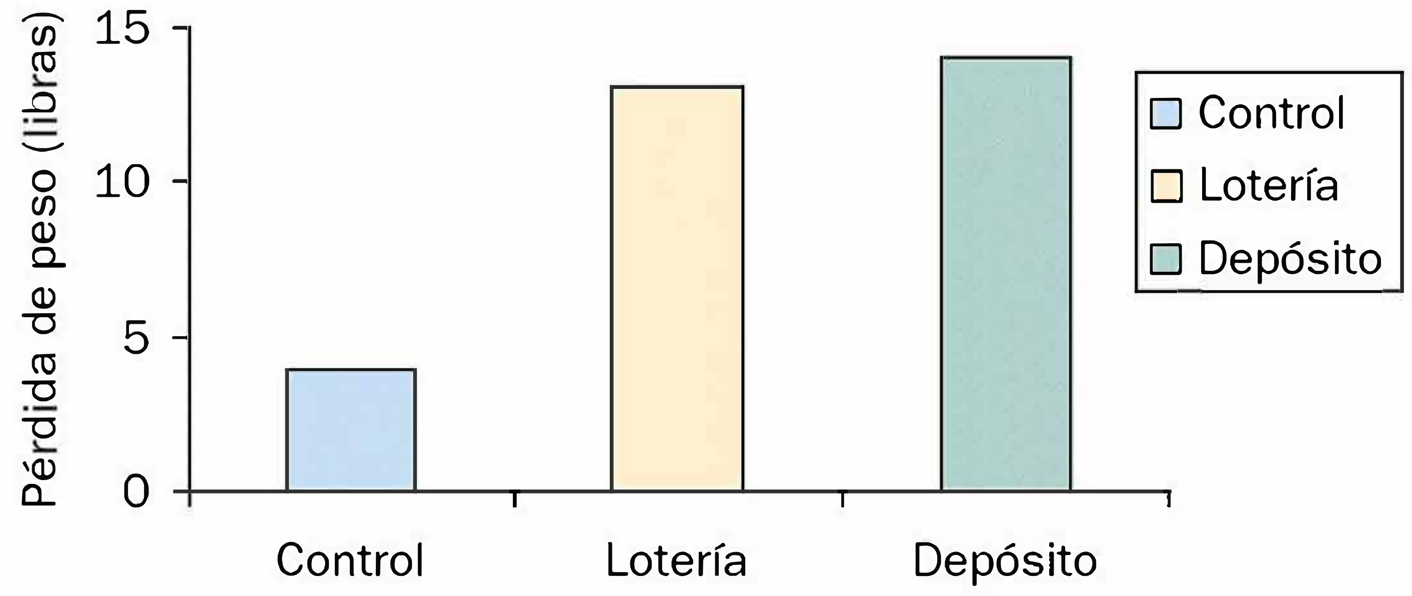


FIGURA 468-1 Pérdida de peso con incentivos frente al control. *(Tomada a partir de KG Volpp et al.: Financial incentive-based approaches for weight loss: A randomized trial. JAMA 300:2631, 2008.)*

3 meses siguientes. Los estudios más largos (8 meses) no encontraron diferencia en la efectividad de los contratos con depósito para la pérdida ponderal continua por 8 meses frente a la pérdida de peso en 6 meses con 2 meses de mantenimiento, pero ambos tuvieron éxito para lograr una pérdida ponderal media cercana a 4.5 kg. Las pruebas posteriores incluyeron un estudio basado en un empleador que mostró mayor efectividad de los incentivos competitivos por equipo que los individuales, aunque hubo un factor de confusión, ya que los participantes de los equipos tenían la posibilidad de ganar más dinero que los participantes individuales.

Aunque estos dos estudios sugieren que los incentivos financieros favorecen la pérdida de peso, muchos empleadores usan ajustes de primas (aumentos o descensos en los pagos por seguros médicos) como su estrategia estándar a fin de usar los incentivos financieros para la promoción de la salud. La efectividad de los incentivos financieros basados en las primas para fomentar la pérdida de peso se valoró en un programa de bienestar en el sitio de trabajo y con un objetivo de perder 5% del peso inicial en el siguiente año. Los participantes se asignaron al azar a un grupo control sin otra intervención o a uno de tres grupos con incentivo financiero. A dos grupos con intervención se les ofreció una reducción en la prima de $550 si alcanzaban su objetivo de pérdida ponderal en un año. El grupo "tardío" recibiría un ajuste en la prima en el año siguiente, distribuido en cada periodo de pago. El grupo "inmediato" obtendría ajustes en sus primas en cuanto alcanzaran el objetivo de pérdida ponderal. A un tercer grupo con intervención se le ofreció una lotería diaria con una probabilidad de 1 en 5 de ganar $10 y una probabilidad de 1 en 100 de ganar $100. A fin de ser elegible para ganar cada día, los participantes debían pesarse y estar en proceso de perder 5% de su peso inicial para los 6 meses, con mantenimiento durante los siguientes 6 meses. Después de 1 año en el programa, ninguna de las intervenciones mostró un grado significativo de pérdida ponderal. El grupo de control ganó <0.1 kg.

La inefectividad relativa de los incentivos financieros basados en las primas no es sorprendente dado su diseño. Los ajustes en la prima son atractivos desde el punto de vista logístico porque la infraestructura para hacerlo ya existe, pero la evidencia de su efectividad está en el lado negativo de lo desconocido y la teoría argumenta en su contra. Por lo general, tales incentivos están ocultos en los cheques de pago que se depositan de manera directa en cuentas bancarias y pueden pasar inadvertidos para el individuo. Aunque un incentivo de $550 parece una gran cantidad, representa sólo $20 de cada pago quincenal. Por lo general, estos incentivos se administran en un contingente de todo o nada cuando se alcanza un umbral específico, como un índice de masa corporal ≤ 25 kg/m^2, lo que significa que quienes están cerca de ese objetivo pueden estar motivados por una meta al alcance, pero los que están más alejados (y tienen más peso que perder y más salud que ganar) pueden estar menos motivados (tal vez incluso desmotivados) por un objetivo que no parece alcanzable. La mejor evidencia y teoría ahora sugieren que la estrategia estándar de usar incentivos basados en la prima no es tan efectiva y que los empleadores deben considerar canales de entrega alternativos para los incentivos financieros que buscan promover la salud.

Un problema frecuente con el que luchan los empleadores y los planes de salud es obtener niveles altos de participación entre los empleados/miembros del plan de salud. *Weight Watchers*, el programa comercial más grande para pérdida de peso en Estados Unidos, trabajó con un equipo de investigadores académicos para realizar un estudio con asignación al azar y grupo testigo que incluyó más de 23 000 participantes; evaluó el efecto del ofrecimiento de la membrecía a *Weight Watchers* con un subsidio del empleador de 50, 80, 100 o 50% que podía convertirse en 100% a condición de acudir al menos a tres clases de *Weight Watchers* al mes. Los subsidio más altos derivaron en una mayor inscripción al programa (p <0.0001). La inscripción difirió de manera significativa según el nivel de subsidio

PARTE 20 Fronteras

(p <0.0001). El subsidio del 100% produjo la mayor inscripción (7.7%), significativamente mayor que los dos subsidios más bajos (*frente al* subsidio del 80%, 6.2%; p = 0.002; *frente al* subsidio del 50%, 3.9%, p <0.0001; *vs* híbrido, 3.7%, p <0.0001). La inscripción en el grupo con 80% de subsidio fue significativamente mayor que la de los dos grupos con subsidio menor (*frente al* subsidio del 50%, 3.9%, p <0.0001; *vs* híbrido, 3.7%, p <0.0001). No hubo diferencias entre los inscritos en los cuatro grupos respecto a la asistencia o la pérdida de peso. En todos los subgrupos, la pérdida ponderal general fue modesta, con una pérdida media de 1.1 kg (intervalo de confianza (CI] a 95%, pérdida de 2.6 kg a una ganancia de 140 g) en el grupo con subsidio del 100%; 700 g (95% CI, pérdida de 2.5 kg a ganancia de 600 g) en el grupo con subsidio de 80%; 1.7 kg (95% CI, pérdida de 3.6 kg a ganancia de 180 g) en el grupo con subsidio del 50%, y 1.8 kg (95% CI, pérdida de 3.6 kg a ganancia de 45 a 454 g) en el grupo con subsidio híbrido. En todos los grupos, las tasas de asistencia cayeron de manera constante con el tiempo, lo que sugiere que aunque no existe el intercambio postulado entre los subsidios más altos y la menor participación continua en el programa, la participación continua es un desafío en todo el intervalo, y los subsidios que reducen el costo de la participación son insuficientes para lograr niveles altos de participación continuada **(fig. 468-2)**.

En otro estudio, 281 adultos con sobrepeso y obesidad se asignaron al azar a un grupo de control o uno de los tres grupos con incentivos para un programa de actividad física de 13 semanas. A todos los participantes se les asignó un objetivo de alcanzar 7 000 pasos al día, registrados en forma automática con su teléfono inteligente. A los participantes de cada uno de los tres grupos de incentivos se les ofreció un incentivo de la misma magnitud, $1.40 por día, y se les informó que las ganancias acumuladas se enviarían en un cheque al final de cada mes. Sin embargo, el incentivo de cada grupo se enmarcó de manera distinta. En el grupo de incentivo por ganancia estándar, se informó a los participantes que podían ganar $1.40 cada día que alcanzaran el objetivo. En el grupo con incentivo por lotería de arrepentimiento, los participantes ingresaron a una lotería diaria de arrepentimiento en la que tenían una probabilidad de 18 en 100 de ganar $5 y una en 100 de ganar $50, lo que promedia $1.40 al día. En el grupo con incentivo enmarcado como pérdida, al principio de cada mes se informó a los participantes que se habían depositado $42 en una cuenta virtual y que perderían $1.40 cada día que no alcanzaran el objetivo. Durante la intervención de 13 semanas, los participantes en los grupos de control, con ganancia estándar y con ganancia con arrepentimiento alcanzaron su objetivo diario de pasos en 30, 35 y 36% de las veces, respectivamente, pero los de grupos con incentivos enmarcados como ganancia no tuvieron diferencias significativas con los controles. Sin embargo, en el grupo con incentivo enmarcado como pérdida, los participantes alcanzaron su objetivo el 45% de las veces, un aumento relativo del 50%, significativamente mayor que el grupo de control (p = 0.001). Este estudio demostró cómo el marco de pérdida puede usarse para motivar un cambio de comportamiento. También es uno de los primeros estudios que crean un marco de pérdida sin requerir que los participantes pongan en riesgo su propio dinero con un contrato por depósito. Esto es importante porque menos personas están dispuestas a comprometerse con incentivos basados en un contrato con depósito que con incentivos basados en recompensas.

La experiencia con la economía del comportamiento y la pérdida de peso proporciona varias lecciones generales que son transferibles a otras aplicaciones de salud. Aunque los estudios iniciales subrayan sobre todo la investigación del tamaño de los incentivos financieros, los estudios posteriores revelaron que el diseño de la estrategia del incentivo tiene al menos la misma importancia. Además, los diseños pueden variar mucho según el tiempo de entrega de los incentivos, que puede ser inmediato o tardío, frecuente o en una sola vez; el establecimiento de objetivos que sean alcanzables, con aspiraciones o desmotivadores; la certeza de los incentivos, que puede ser fija o probabilística; el canal de los incentivos, que pueden entregarse por separado o agregarse a la nómina; del encuadre de los incentivos como ganancias o pérdidas. Los economistas clásicos sólo verían el tamaño del incentivo como una palanca disponible para la motivación, pero los economistas del comportamiento enfrentan un conjunto mucho más grande de consideraciones para diseñar y evaluar los tratamientos efectivos.

Observancia del medicamento Muchos estudios han demostrado que al menos un tercio de los pacientes no cumple con los regímenes farmacológicos. Una estrategia para mejorar el cumplimiento con los medicamentos es cambiar algunos de los elementos predeterminados; por ejemplo, usar prescripciones para 90 días de los fármacos para enfermedades crónicas, en lugar de prescripciones para 30 días. Aunque los autores no tienen evidencia empírica que apoye los ciclos de prescripción más prolongados, parece lógico que las tasas de observancia serían más altas en 1 año si las personas tuvieran que resurtir sus medicamentos tres veces, en lugar de 11 veces; esto último presenta más oportunidades de olvido, retrasos o abandono. Las recargas automáticas a través de una orden postal para prescripción también podrían prevenir que algunas personas abandonaran su régimen en forma inadvertida, les genera una cosa menos qué recordar u olvidar.

Las prescripciones para 90 días o las recargas automáticas pueden establecerse como opción predeterminada y los pacientes o su médico pueden optar por cambiarla, si lo desean. Por supuesto, las opciones predeterminadas para no aceptar este esquema no siempre son posibles. El gerente de beneficios de una farmacia grande quería fomentar las recargas automáticas de pacientes con tratamientos crónicos, pero no pudo hacer que los miembros tuvieran que "optar por la salida" de ese sistema debido a la posibilidad de que las personas que no consideraran las implicaciones de la necesidad de "optar por la salida" del sistema se sorprendieran o enojaran al recibir cargos en sus tarjetas de crédito por las recargas automáticas.

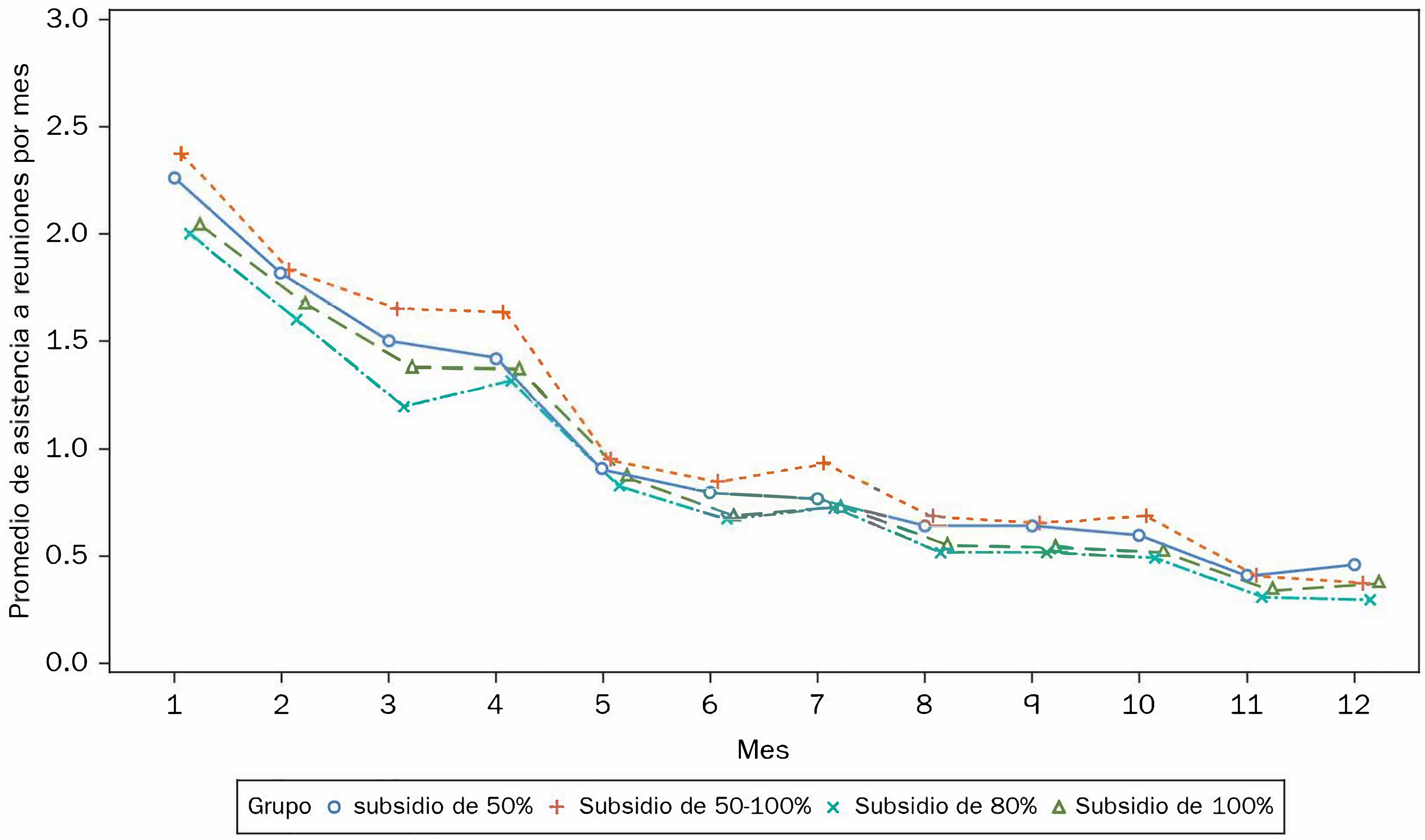


FIGURA 468-2 Tasas de asistencia a *Weight Watchers* con el tiempo en grupos con distintos subsidios. *(Tomada a partir de LK John et al: "The effect of cost sharing on an employee weight loss program": A randomized trial. Am J Health Promot 32:170, 2018.)*

En algunas situaciones ajenas a la salud, los comerciantes han usado un proceso llamado a veces de "elección activa" para forzar la consideración explícita de las alternativas. A menudo, cuando se ordenan boletos de avión en línea, la venta no puede concretarse a menos que se acepte o rechace en forma afirmativa la oferta de comprar un seguro de viaje. En esas situaciones, el requerimiento a menudo se considera una molestia, sobre todo si la oferta se percibe como una forma de venta agregada de un seguro que no se desea.

No obstante, los mismos principios pueden aplicarse en más situaciones para promover la salud o mejorar la situación social. El cambio de un sistema de "ingreso opcional" a la inclusión de una elección (sí o no) dentro del proceso de recarga de una prescripción con énfasis en las ventajas en términos de conveniencia ("podemos enviar sus recargas en forma automática o puede obtener sus recargas en forma manual, si lo prefiere") hizo que más del doble de pacientes eligieran estar en el programa de recarga automática.

Una característica de muchos planes de seguros médicos es que requieren que los pacientes paguen algunos costos de su bolsillo, lo que desalienta el uso de varios elementos de atención de alto valor, como el tratamiento de la hipertensión o el uso de estatinas entre los pacientes con diabetes, atención que se considera como rentable para su costo. El sustento para el uso de deducibles de seguros médicos que requieren que los pacientes "pongan la piel en juego" por sus gastos médicos proviene de la teoría de seguros, así como del experimento de seguros médicos fundamental RAND, el cual demostró que estos deducibles ayudan a resolver el riesgo moral y reducen el consumo de servicios médicos. Los copagos, deducibles y otros costos para los consumidores hacen que éstos tengan una mayor conciencia del costo y así se busca convertirlos en mejores compradores de servicios de salud. En realidad, el aumento de los planes de salud con deducibles altos busca sobre todo aumentar el riesgo financiero para los pacientes, hacerlos compradores más conscientes del valor.

Sin embargo, aunque los deducibles y copagos tienen sentido como una forma de reducir el abuso de algunos servicios de atención de la salud de valor bajo, los deducibles y copagos tienen mucho menos sentido cuando los pacientes reciben medicamentos para tratar la hipertensión, diabetes o hiperlipidemia. Dado que los deducibles y los copagos están diseñados para reducir la utilización, ¿por qué se desearía aplicarlo a los antihipertensivos, estatinas o insulina, dado el elevado valor médico de estos fármacos? ¿Por qué poner barreras entre los pacientes y estos fármacos? En realidad, el estudio de seguros médicos RAND mostró que era probable que los planes de salud con deducibles altos desalentaran el uso tanto de servicios de alto valor como el de servicios de valor bajo. Como los pacientes carecen de conocimiento sobre cuáles pruebas o servicios tienen valor alto o bajo, y no tienen información sobre la relación entre precio y calidad, tales planes desalientan el gasto en *todas* las pruebas y servicios, incluidos los de alto valor.

El diseño de seguros basados en el valor, que implica descuentos o gratuidad de servicios que se consideran de alto valor, es un intento para aguzar los incentivos achatados inherentes a los deducibles y copagos. El diseño de seguros basados en el valor se inspiró en la investigación que mostró que el uso de copagos más altos reduce de manera significativa el uso de servicios como las prescripciones, pero al final eleva los costos porque las tasas más bajas de observancia de los fármacos conduce a tasas más altas de visitas a las salas de urgencias y resultados adversos. Al extrapolar estos resultados, fue natural concluir que la disminución del compartimiento de costos para las actividades de alto valor, como el cumplimiento con los fármacos para enfermedades crónicas, aumentaría la observancia y así podría reducir los costos. El *Affordable Care Act* incorpora un tipo de diseño de seguro basado en el valor en su requerimiento de que se ofrezcan servicios preventivos sin cargo para los pacientes.

Desafortunadamente, el diseño de seguros basados en el valor no se ha presentado con la esperanza de que ahorre dinero y mejore la salud. Desde la perspectiva del comprador (p. ej., el empleador o la aseguradora), el impacto económico del diseño de seguros basado en el valor depende de que logre que cumplan con su tratamiento suficientes personas que antes no cumplían con él y de las consecuencias de salud y costos de esa mejor observancia para contrarrestar la pérdida de copagos de las personas que ya cumplían con su tratamiento. Aunque algunas pruebas experimentales del diseño de seguros basados en el valor encontraron que las reducciones de copagos aumentan la observancia, esos efectos casi siempre han sido pequeños, de 3 a 6%. Incluso entre pacientes con un infarto miocárdico reciente y que recibieron sus medicamentos cardiovasculares en forma gratuita, el cumplimiento promedio fue cercano a sólo 45%, apenas unos cuantos puntos porcentuales por arriba de lo observado con los copagos regulares. Una razón de estos resultados decepcionantes es el problema del "perro que no ladró". Las personas que no cumplieron no notan que sus copagos se redujeron porque no usan el servicio (y por tanto, no lo pagan).

En realidad, una de las lecciones valiosas aprendidas de los esfuerzos para introducir el diseño de seguros basados en el valor ha sido un recordatorio de la asimetría de fuerzas que rodean a la participación del paciente. Según el pensamiento económico tradicional, parecería razonable asumir que el descenso de los copagos tendría efectos iguales y opuestos a los del aumento en los copagos. Sin embargo, la investigación económica del comportamiento revela que el encuadre importa, y que las pérdidas (en este caso copagos más altos diseñados para reducir el uso) se ciernen en forma más amenazadora en la mente de los pacientes que las ganancias (copagos más bajos). Además, las personas que serían disuadidas por los copagos más altos son diferentes a las que podrían cumplir el tratamiento con copagos más bajos, ya que el primer grupo consiste en aquellos que toman sus fármacos, mientras que el segundo lo forman los que no cumplen con ellos. Por tanto, el pensamiento económico del comportamiento ayuda a explicar lo que se ha observado: los aumentos en los copagos tienen mayores efectos para reducir la observancia de la que el descenso de los copagos tiene para elevar la observancia. En general, los aumentos en el copago conducen a un descenso mucho menor en el cumplimiento de un régimen que el aumento en el cumplimiento que genera el descenso en el copago.

El diseño de seguros basados en el valor es una idea atractiva. No obstante, sus beneficios podrían aumentarse con la aplicación de ideas de la economía del comportamiento, como los cambios sencillos en la entrega de recompensas para aumentar su prominencia (p. ej., retener el copago, pero enviar un reembolso) y las comunicaciones de las aseguradoras a los pacientes para que incluso los que no cumplen con su tratamiento conozcan el beneficio. Los mejores diseños también podrían reflejar que la mayor parte del cumplimiento terapéutico ocurre al menos cada día, por lo que los refuerzos para ese comportamiento quizá deban ocurrir con mayor frecuencia que en ciclos de 30 o 90 días, coincidentes con la recarga de la prescripción.

Una serie de estudios utilizó incentivos financieros en forma de una lotería diaria para mejorar el cumplimiento con los medicamentos. El trabajo inicial evaluó el efecto de una lotería en la observancia terapéutica entre pacientes que usan warfarina. Los participantes eran elegibles para la lotería todos los días si habían tomado la warfarina en forma correcta el día anterior. En el primer estudio en el que la lotería tuvo un valor esperado (EV, *expected value*) de $5 por día, el porcentaje de uso incorrecto del fármaco fue de 2.3% (observancia del 97.7%), comparado con una media histórica de uso incorrecto de la pastilla del 22% en esta población clínica. En el segundo estudio (EV de $3 por día), la observancia media general fue del 98.4% (1.6% de los días sin cumplimiento), similar al estudio con $5 al día. En un estudio aleatorizado de dos grupos con loterías por cumplimiento con la warfarina, el subgrupo *a priori* con Índice internacional normalizado (INR, *international normalized ratio*) inferior al intervalo terapéutico no mostró un cambio con respecto al control, pero en el subgrupo *a priori* con INR fuera de intervalo hubo una reducción significativa en el INR fuera de intervalo en el grupo con la lotería, respecto al grupo de control (índice de momios ajustado, 0.39; 95% CI, 0.25-0.62). Este estudio resaltó la importancia de enfocar las intervenciones en los pacientes inobservantes y aportó evidencia de un estudio aleatorizado controlado (RCT, *randomized controled trial*) de que los incentivos en lotería pueden ser efectivos para alcanzar mejores resultados clínicos.

UN RCT de cuatro grupos patrocinado por NHLBI evaluó el efecto de loterías diarias y recordatorios diarios con un diseño factorial 2 × 2 en la observancia de la warfarina para responder en qué grado resulta efectiva la lotería diaria debido al hecho de que también constituye un recordatorio diario. Sin embargo, este estudio encontró que aunque los participantes en el grupo con recordatorio tenían el menor porcentaje de tiempo con INR fuera de intervalo, con una probabilidad ajustada de INR fuera de intervalo 36% menor que la del grupo de control (95% CI, 7-55), el único grupo con mejoría significativa en la inobservancia fue el grupo con la lotería (cumplimiento incorrecto: 12.1%, comparado con 23.7% del grupo de control; diferencia de 7.4%, 95% CI, −14 a −0.3). No hubo relación entre los cambios en la observancia y el control de la anticoagulación en el grupo con la lotería, lo que resalta que puede parecer que los participantes cambian su comportamiento sin quizá tomar el fármaco y esto subraya la importancia de la confirmación serológica o biométrica siempre que sea posible.

El problema de las 5 000 horas Una dificultad mayor es identificar el método óptimo para llegar a los pacientes y reforzar su comportamiento cada día si se desea mejorar de manera significativa su observancia tera-

péutica. Incluso los pacientes con enfermedades crónicas pueden pasar sólo unas cuantas horas al año con un médico o enfermera, pero pasan cerca de 5 000 horas despiertos al año haciendo cualquier otra cosa. Es en esas 5 000 horas cuando viven su vida y toman decisiones sobre qué comer y si hacen o no ejercicio, fuman, toman sus medicamentos o visitan al médico.

Aunque es casi seguro que lo que las personas hacen en esas horas afecte sus resultados de salud, por lo general esas horas son ignoradas por el sistema de salud de Estados Unidos, en parte porque los enfoques actuales para el financiamiento de la atención a la salud en ese país respaldan la atención durante las visitas al médico, no entre ellas, y porque "flotar sobre" las personas durante las horas entre las visitas requiere mucho personal, a menudo precisa que enfermeras u otros profesionales clínicos llamen o visiten a los pacientes, o destinar personal a programas de telemedicina. Esta vigilancia también requiere una cantidad considerable del mismo tipo de compromiso con su propia salud y atención médica que tan a menudo falta en los pacientes a los que estas intervenciones tratan de llegar. Como resultado, muchos de los esfuerzos más prometedores en telemedicina y atención de salud en casa han sido decepcionantes.

Si se requiere alguna forma de "sobrevuelo" para interesar a las personas que de otra manera son difíciles de interesar durante las 5 000 horas, es casi seguro que debe convertirse en algo mucho más automatizado, tanto porque los profesionales deben reducir la necesidad de personal costoso y porque los pacientes en muchos casos ya habrán revelado los límites a su disposición para esforzarse en mejorar su propia salud. No obstante, hay motivo de optimismo por el uso creciente de teléfonos celulares y otros dispositivos inalámbricos que facilitan la tecnología para usar recordatorios y otras formas de contacto con las vidas de los pacientes. En realidad, una lección clave de la economía del comportamiento es que en lugar de intentar cambiar los patrones de comportamiento de las personas para promover la salud, es mejor reestructurar su ambiente y circunstancias para que sus patrones de comportamiento existentes tengan mayor probabilidad de conducir a mejores resultados. Esos esfuerzos requieren una cantidad sustancial de "sobrevuelo" sobre los pacientes. Los teléfonos celulares y otros dispositivos inalámbricos no cambian un comportamiento por sí solos, pero como ya son parte de la vida cotidiana de muchos pacientes, permiten atestiguar comportamientos que antes eran privados y actuar en consecuencia.

En realidad, un error en las estrategias iniciales para la tecnología y comportamiento de salud se generalizó a partir de las tecnologías que respaldan el movimiento del "sujeto cuantificado". Las aplicaciones y dispositivos portátiles que rastrean la dieta, actividad física y parámetros biométricos se diseñaron sobre todo para personas apasionadas por medirse a sí mismos. Tales personas no necesitan mucho aliento para usar dispositivos o registrar datos. Es mucho menos probable que las mismas estrategias sean útiles en pacientes con enfermedades crónicas difíciles de tratar. Muchas de las dificultades internas y externas que hacen su enfermedad crónica difícil de tratar también dificultan tal vigilancia. Es probable que un paciente que no cumple con su medicamento tampoco cumpla con el uso de un nuevo dispositivo electrónico, pero los aparatos como los teléfonos celulares que ya se usan, u otros dispositivos que requieren una participación mucho menos activa (como frascos de medicamentos con conexión inalámbrica) ofrecen una atractivo conceptual.

Los pacientes con enfermedades mal controladas casi siempre tienen muchos comportamientos de riesgo: por ejemplo, la diabetes mal controlada puede agravarse por la dieta deficiente, falta de ejercicio, obesidad e inobservancia terapéutica. En una prueba sobre las tasas de uso diario de glucómetros y manguitos para presión sanguínea con conexión inalámbrica en una comunidad con glucemia mal controlada en una población del sistema de salud, los pacientes asignados al azar para que usaran el glucómetro o el manguito para presión sanguínea inalámbrico todos los días usaron estos dispositivos sólo 50% de las veces en 3 meses, mientras que los pacientes asignados al azar para participar en loterías diarias condicionadas por el uso del dispositivo, los emplearon más del 80% de las veces y alcanzaron un mejor control de la glucemia.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La salud humana se deriva de la interacción de procesos biológicos básicos, exposiciones ambientales, estructuras sociales y comportamiento. El campo de la economía del comportamiento ha contribuido mucho a la comprensión del comportamiento y ha hecho contribuciones significativas a la ciencia de las políticas públicas. Con base en ese conocimiento, es posible sustituir las políticas antiguas basadas en modelos normativos poco realistas de toma de decisiones racionales con políticas nuevas que reflejan la comprensión más actualizada de cómo los humanos toman decisiones en realidad. Los resultados de salud individuales y poblacionales serían muy distintos si las personas pudieran sopesar los costos presentes y futuros de sus acciones con cuidado y en forma imparcial, y si tuvieran la información y el autocontrol necesarios para implementar planes de comportamiento y corregir errores de decisión que contribuyen a los comportamientos poco saludables. Como pocas personas pueden cumplir alguno de esos desafíos, mucho menos todos, no deben estructurarse las intervenciones para cambio de comportamiento y políticas de salud pública en tales modelos de comportamiento.

Existe una amplia posibilidad para usar el entendimiento de la motivación humana enraizada en la economía del comportamiento a fin de mejorar los enfoques privados y públicos sobre el comportamiento de salud. Una pregunta importante es si las economías desarrolladas continuarán la inversión de la mayor parte de su dinero para atención a la salud en el tratamiento (casi siempre cerca del 97% del dinero dedicado a la atención de la salud), en lugar de cambiarla hacia innovaciones que buscan mantener sanas a las personas. Esto tendrá importancia particular en situaciones en las que las opciones terapéuticas son limitadas y que cuentan con métodos muy efectivos de prevención. Por ejemplo, se calcula que una combinación de fármacos cardiovasculares de bajo costo podría reducir los episodios cardiovasculares en 62 a 88% con un cumplimiento perfecto, lo que revela que la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica es un desafío *conductual*, sobre todo, dado que el cumplimiento con los medicamentos se mantiene bajo a pesar de las soluciones farmacológicas efectivas. Los cambios del financiamiento de la atención a la salud de tarifas por servicio a varias formas de pago que requieran que sistemas de salud asuman un riesgo financiero por las poblaciones de pacientes podría aumentar el interés en corregir estos determinantes conductuales y sociales de la salud. Los gastos en investigación, que en muchos países desarrollados se asigna en casi 97% a tratamientos nuevos y cerca de 3% a la prevención, también podrían enfocarse más en probar estrategias innovadoras para mejorar la salud de la población.

Los mismos errores que dirigen en forma errónea a los pacientes y proveedores, también desvían a los diseñadores de políticas. En parte por esta tendencia actual, los servicios preventivos a menudo sólo son cubiertos por los seguros si muestran una retribución positiva en la inversión, aunque los tratamientos de la enfermedad ya existente no se someten al mismo estándar. Un empleador que se pregunta si introducirá un programa de eliminación del tabaquismo para sus empleados se pregunta sobre la retribución de esa inversión en términos de disminución de la enfermedad y su costo. El mismo empleador nunca cuestionaría la ganancia de una inversión en el tratamiento del cáncer pulmonar en el mismo grupo de empleados, a pesar de que casi seguramente obtendría una retribución negativa por la inversión. Estas asimetrías están tan infiltradas en el desarrollo de políticas que son casi invisibles, o al menos incuestionables. En realidad, ni siquiera se permite considerar el costo de los tratamientos en las decisiones de cobertura de Medicare. Es natural que esta prohibición conduzca a una inversión excesiva en tratamientos de bajo valor y una inversión insuficiente en la prevención. El mismo estándar para valorar el impacto de los programas de salud, con el objetivo de alcanzar la mejor salud posible con los recursos disponibles, debe usarse para los servicios preventivos y terapéuticos.

A pesar de la promesa de la economía del comportamiento de estructurar soluciones políticas para objetivos sociales, muchas de las políticas existentes que no tienen nada que ver con la economía del comportamiento son efectivas. Por ejemplo, el incremento en los impuestos a los cigarrillos y otros artículos poco saludables cuando conviene que el público consuma menos es una herramienta política poderosa derivada de la economía clásica. En realidad, los impuestos al tabaco representan una de las formas más efectivas para limitar el consumo y el inicio de su consumo entre los jóvenes. La economía del comportamiento puede hacer que tales políticas sean más efectivas, pero no debe considerarse un sustituto para ellas.

Para las entidades del sector privado, las implicaciones de elegir las opciones predeterminadas en forma prudente son reconocidas por muchas organizaciones que buscan cambiar "el camino de menor resistencia" hacia elecciones más saludables. El establecimiento de opciones predeterminadas en el diseño de un programa de beneficios para favorecer los planes de salud que proporcionan mejor cobertura para los servicios preventivos, el cambio del ambiente en los sitios de trabajo para facilitar el uso de escaleras y la provisión de alimentos más saludables en las cafeterías representan estrategias para dirigir con suavidad a las personas hacia los objetivos individuales y poblacionales.

Aunque la investigación médica todo el tiempo genera nuevas pruebas, intervenciones y fármacos dirigidos con éxito a trastornos hasta hace

poco considerados intratables, incluso los medicamentos más efectivos no funcionarán si los médicos no los prescriben y si los pacientes no los toman. Aunque las formas dominantes de investigación en la medicina buscan objetivos celulares o moleculares para modificar la enfermedad, las ciencias del comportamiento han revelado vías cognitivas que operan de manera casi tan predecible como el código genético. La oportunidad de la economía del comportamiento para mejorar la salud y la provisión de atención a la salud deriva del reconocimiento de estas vías conductuales y de la evidencia empírica creciente sobre la mejor forma de usarlas.

LECTURAS ADICIONALES

Asch DA *et al.*: Automated hovering in health care—watching over the 5 000 hours. N Engl J Med 367:1, 2012.

Asch DA *et al.*: Asymmetric thinking about return on investment. N Engl J Med 374:606, 2016.

Connolly T, Butler DU: Regret in economic and psychological theories of choice. J Behav Decis Mak 19:148, 2006.

John LK *et al.*: The effect of cost sharing on an employee weight loss program: A randomized trial. Am J Health Promot 32:170, 2018.

Kahneman D: *Thinking, Fast and Slow*. New York, Farrar, Straus and Giroux, 2011.

Kahneman D, Tversky A: Prospect theory: An analysis of decision under risk. Econometrica 47:263, 1979.

Loewenstein G *et al.*: Asymmetric paternalism to improve health behaviors. JAMA 298:2415, 2007.

Loewenstein G *et al.*: Behavioral economics holds potential to deliver better results for patients, insurers, and employers. Health Aff (Millwood) 32:1244, 2013.

Patel MS *et al.*: Generic medication prescription rates after health system-wide redesign of default options within the electronic health record. JAMA Intern Med 176:847, 2016.

Thaler RH, Sunstein CR: *Nudge: Improving Decisions About Health, Wealth and Happiness.* New York, Penguin Books, 2008.

Volpp KG *et al.*: Financial incentive-based approaches for weight loss: A randomized trial. JAMA 300:2631, 2008.

Volpp KG *et al.*: Assessing value in health care programs. JAMA 307:2153, 2012.

469 Prácticas complementarias, alternativas y de salud integral

Josephine P. Briggs

La búsqueda de salud incluye muchas creencias y prácticas que están fuera de la medicina convencional. Los médicos son fuentes importantes de información y guía en asuntos de salud, pero los pacientes también confían en una gran variedad de otras fuentes, incluidos familiares y amigos, tradiciones culturales, practicantes de medicina alternativa y, cada vez más, Internet, medios populares y publicidad. Es esencial que los médicos comprendan lo que hacen los pacientes en su búsqueda de salud a fin de aprovechar los beneficios potenciales y ayudarlos a evitar el daño.

DEFINICIONES Y ALCANCE

La medicina complementaria y alternativa incluye una amplia variedad de prácticas, intervenciones y productos naturales que no son parte regular de la atención médica convencional, que pueden tener orígenes históricos no procedentes de la medicina occidental. La mayor parte de estas prácticas se utiliza junto con tratamientos convencionales, por lo que se han denominado *complementarias* para distinguirlas de las *alternativas*, que se usan como sustitutos de la atención regular. Las prácticas complementarias pueden dividirse en dos grandes grupos: prácticas de mente-cuerpo, y productos naturales. Por lo general, un médico, en capacitación o maestro aplica o enseña las prácticas y disciplinas mente-cuerpo que incluyen acupuntura, masaje, meditación e hipnosis. Los productos naturales incluyen a un grupo diverso de sustancias administradas por vía oral o tópica, como productos botánicos, dietas poco convencionales, complementos dietéticos, medicamentos herbolarios, remedios homeopáticos, probióticos y otros. En el **cuadro 469-1** se presentan breves definiciones de algunas de las prácticas de salud complementarias y alternativas frecuentes. Aunque algunas de ellas las recomienda o proporciona un médico o las instituye un profesional en salud complementaria, como un quiropráctico, un acupunturista, un naturópata o un médico, muchas de estas prácticas se aplican como "autocuidado". Si bien algunas son objeto de reembolso, la mayoría las paga el paciente mismo.

En los últimos 10 años entraron al diálogo los términos *atención integral* y *medicina integradora*. El término *medicina integradora* casi siempre se usa para referirse a un estilo de práctica que hace gran énfasis en un abordaje holístico para la atención de salud y bienestar del paciente. La mayor parte de la atención integral a la salud la proporciona un equipo que a menudo reúne estrategias convencionales y complementarias, junto con el autocuidado, en una forma coordinada. Los médicos defensores de esta estrategia casi siempre incluyen algunas prácticas de medicina complementaria en la atención que ofrecen a sus pacientes y muchos tienen instituciones que incluyen a profesionales en esa área. Una encuesta nacional que realizaron en 2007 los Centers for Disease Control and Prevention's National Center for Health Statistics encontró que 42% de los asilos había integrado prácticas de salud complementarias en la atención que proporcionaban. Aunque esta alternativa resulta atractiva para muchos pacientes, el uso abundante de complementos dietéticos y la debilidad de la base de evidencia para varias de las intervenciones ofrecidas en las prácticas integrales todavía generan mucha preocupación y controversia.

Hasta hace unos 10 años, la *medicina complementaria y alternativa* podía definirse como la práctica que no se enseña en las escuelas de medicina ni reembolsa los seguros, pero esta definición ya no es aplicable; cada vez más estudiantes de medicina buscan y reciben cierta instrucción en prácticas de salud complementarias y algunas prácticas las reembolsan terceras partes pagadoras.

Por su naturaleza, la delimitación entre la medicina habitual y las prácticas de salud complementarias es imprecisa y varía de una cultura a otra y con el tiempo. La medicina tradicional china y la práctica india de la medicina ayurvédica constituyeron alguna vez la enseñanza de salud dominante en esas culturas. Ciertas prácticas de salud que surgieron como desafíos de la habitual se han integrado de manera gradual a la atención convencional. Los ejemplos incluyen las enseñanzas de Fernand Lamaze que condujeron al uso difundido de las técnicas de relajación durante el parto, la promoción de la asesoría para la lactancia de la Liga de la Leche y la enseñanza de Cicely Saunders y Elizabeth Kübler-Ross que establecieron el movimiento de hospicios.

En el siglo xix, profesionales de la salud desarrollaron varias filosofías de curación que criticaban la medicina de ese momento. De éstas, la naturopatía y la homeopatía, que surgieron en Alemania, y la quiropráctica y la osteopatía, desarrolladas en Estados Unidos, han persistido. La medicina osteopática ya está integrada a la medicina convencional, aunque la American Medical Association (AMA) la consideró un culto hasta 1960. Las otras tres tradiciones se han mantenido separadas de la medicina habitual, si bien la atención quiropráctica está disponible en algunas instituciones de atención convencional.

PATRONES DE USO

La primera gran encuesta sobre el uso de estas prácticas la realizaron David Eisenberg *et al.*, en 1993 y sorprendió a la comunidad médica al señalar que más de 30% de los estadounidenses recurría a opciones de salud complementaria o alternativa. Muchos estudios han extendido desde entonces esas conclusiones. La *National Health Interview Survey* (NHIS), una gran encuesta nacional que realizó el National Center for Health Statistics, parte de los Centers for Disease Control and Prevention, examinó el uso de prácticas de salud complementarias y confirmó estos resultados en 2002, 2207 y 2012. La NIHS utiliza métodos que crean una muestra representativa nacional y tiene el tamaño suficiente para inferir estimaciones válidas sobre algunos subgrupos. Se obtuvo información de 31 000 adultos en 2002 y de 23 300 adultos y 9 400 niños en 2007; y 34 500 adultos y 10 200 niños en 2012. En las tres encuestas, casi 33% de los adultos refirió el uso de alguna forma de terapia o práctica de salud complementarias. En la encuesta de 2012, 32.2% de los adultos y 11.6% de los niños habían usado una o más modalidades. Estas encuestas revelaron que ~18% de los adultos y 5% de los niños utilizan complementos dietéticos no vitamínicos ni minerales. Las prácticas de mente y cuerpo más frecuentes son el yoga, manipulación quiropráctica u osteopática, meditación y masaje terapéutico. Los estadounidenses están dispuestos a pagar por estos servicios; el

CUADRO 469-1 Terminología de las prácticas médicas complementarias

Prácticas cuerpo-mente	
Acupuntura y acupresión	Un conjunto de procedimientos que implica la estimulación de puntos anatómicos definidos, un componente de las tradiciones médicas asiáticas principales; su aplicación más frecuente es la inserción y manipulación de agujas metálicas delgadas
Contacto terapéutico	Versión secular de la imposición de manos, descrita como "meditación curativa"
Hipnosis	Inducción de un estado alterado de conciencia caracterizado por mayor respuesta a la sugestión
Imaginación guiada	Uso de técnicas de relajación seguidas de la visualización de imágenes, casi siempre tranquilizantes y pacíficas, para inducir imágenes específicas que alteran la función neurológica o los estados fisiológicos
Manipulación espinal	Conjunto de técnicas manuales, usadas por quiroprácticos y osteópatas, para ajustar la columna vertebral e influir en la función neuromuscular y otros resultados de salud
Masaje	Tratamientos manuales que manipulan el músculo y los tejidos conjuntivos para inducir relajación muscular, curación y sensación de bienestar
Meditación	Grupo de prácticas, sobre todo basadas en tradiciones espirituales orientales, cuya finalidad es enfocar o controlar la atención y obtener una mejor percepción del momento presente o conciencia
Reflexología	Estimulación manual de puntos en manos y pies considerados como influyentes en la función orgánica
Rolfing/integración estructural	Tratamiento manual que intenta realinear el cuerpo mediante manipulación profunda de las fascias
Tai chi	Una práctica de cuerpo-mente originada en China que incluye movimientos lentos y suaves, algunas veces descrita como "meditación en movimiento"
Técnica de Alexander	Un tratamiento de movimiento que usa la guía y educación para mejorar la postura, movimiento y uso eficiente de los músculos para mejorar el funcionamiento general del cuerpo
Yoga	Práctica de ejercicio originada en el este de la India que combina ejercicios de respiración, posturas físicas y meditación
Sistemas médicos tradicionales	
Curanderismo	Tradición curativa espiritual frecuente en comunidades de Latinoamérica que usa la limpieza ritual, hierbas y encantamientos
Medicina ayurvédica	Principal sistema de medicina tradicional del este de la India; el tratamiento incluye meditación, dieta, ejercicio, hierbas y regímenes de eliminación (con eméticos y catárticos)
Medicina nativa norteamericana	Sistemas tradicionales diversos que incorporan cánticos, ceremonias curativas chamánicas, hierbas, imposición de manos y limpias (limpieza ritual con humo de plantas sagradas)
Medicina *siddha*	Sistema médico del este de la India (frecuente entre las personas que hablan tamil)
Medicina tibetana	Sistema médico que usa el diagnóstico por el pulso y el examen de la orina; las terapias incluyen hierbas, dieta y masaje
Medicina tradicional china	Sistema médico que utiliza acupuntura, mezclas herbales, masaje, ejercicio y dieta
Medicina *unani*	Sistema médico del este de la India, derivado de la medicina persa, que se practica sobre todo en la comunidad musulmana; también se llama *hikmat*
Sistemas médicos "modernos"	
Homeopatía	Sistema médico originado en Alemania cuya noción central es la teoría de que "lo semejante cura lo semejante": los compuestos que causan ciertos síndromes curan esos mismos síndromes si se administran en soluciones muy diluidas
Medicina antroposófica	Sistema de medicina con base espiritual que incorpora hierbas, homeopatía, dieta y un tratamiento de movimiento llamado eurritmi
Naturopatía	Disciplina clínica que hace énfasis en una estrategia holística, medicamentos herbales, dieta y ejercicio; los practicantes tienen grado de doctor en naturopatía
Osteopatía	Una disciplina clínica, ahora incorporada en la medicina convencional, que hace énfasis en técnicas de manipulación espinal para aliviar el dolor, restaurar la función y favorecer la salud general
Quiropráctica	La atención quiropráctica implica el ajuste espinal y articular para aliviar el dolor y mejorar la salud general; se usa sobre todo para tratar problemas de espalda, molestias musculoesqueléticas y cefaleas

gasto personal calculado por prácticas de salud complementarias en 2012 fue de 30 200 millones de dólares (28 300 millones para adultos y 1 900 para niños), lo que representa 1.1% de los gastos totales en salud y 9.2% de los costos pagados por los propios pacientes.

La atracción de las técnicas de salud complementarias no comprobadas aún desconcierta a muchos médicos. Muchos factores contribuyen a estas elecciones. En las NHIS, la razón citada más a menudo para el uso de estrategias de salud complementarias es el tratamiento del dolor. En un análisis de datos de la NHIS de 2012, >40% de las personas con un trastorno doloroso musculoesquelético empleó una estrategia de salud complementaria. Esto fue significativamente mayor que el uso entre personas sin un trastorno musculoesquelético doloroso (24%). Algunos pacientes buscan profesionales de salud complementaria porque ofrecen optimismo o una atención más personal. Para otros, las técnicas alternativas reflejan una forma de "autoayuda" para la salud y bienestar, o satisfacen la búsqueda de alternativas "naturales" o menos invasivas, ya que se cree, muchas veces de forma incorrecta, que los complementos dietéticos y otros productos naturales son inherentemente saludables.

DISCIPLINAS BASADAS EN EL PRACTICANTE

Licencia y acreditación En la actualidad, seis campos de la práctica de salud complementaria (manipulación osteopática, quiropráctica, acupuntura y medicina tradicional china, masaje terapéutico, naturopatía y homeopatía) están sujetos a cierta forma de acreditación educativa y licencia estatal. La acreditación de los programas educativos es responsabilidad de organizaciones o comisiones profesionales bajo la supervisión del Department of Education. En cambio, la licencia es un asunto estrictamente estatal, casi siempre determinado por legislaciones estatales. El reconocimiento legal establece el acceso público a tratamientos incluso si no existe un consenso científico sobre su valor clínico.

Tratamiento por manipulación osteopática Fundada en 1892 por el médico Andrew Taylor Still, la medicina osteopática se basaba al principio en la creencia de que la manipulación del tejido blando y el hueso podía corregir una amplia variedad de enfermedades del sistema musculoesquelético y otros sistemas. En el siglo siguiente, la profesión osteopática aceptó cada vez más su integración a la medicina convencional. En la actualidad, el entrenamiento especializado, práctica, acreditación y licencia de los médicos osteópatas son indistinguibles de los de los médicos alópatas. Sin embargo, las escuelas de medicina osteopática incluyen entrenamiento en tratamientos manuales, en particular en la manipulación espinal.

Quiropráctica La atención quiropráctica, que fundó David Palmer en 1895, es la práctica de salud complementaria basada en un profesional

más difundida en Estados Unidos. La quiropráctica hace énfasis en el tratamiento manual para el tratamiento de molestias musculoesqueléticas, aunque el alcance de la práctica es muy variable y en algunas áreas rurales los quiroprácticos tienen la participación de un médico general, en parte por la falta de otros clínicos. Según la NHIS, ~8% de los adultos y 3% de los niños estadounidenses reciben una manipulación quiropráctica en algún año.

Desde mediados de la década de 1970, los quiroprácticos se acreditaron en los 50 estados y reciben reembolsos de Medicare. Los estándares de la educación en la quiropráctica requieren 2 años de entrenamiento universitario, 4 años de entrenamiento en una escuela acreditada de quiropráctica y, en la mayoría de los estados, la culminación exitosa de un examen estandarizado de consejo. No es necesario el entrenamiento de posgrado. El U.S. Department of Labor calcula que existen 45 000 quiroprácticos certificados (cifra de 2015). Existen sustanciales variaciones geográficas, con mayor cantidad de profesionales y mayor uso en el medio oeste, sobre todo en áreas rurales, y menor uso en el sureste.

En términos históricos, la relación entre las profesiones médica y quiropráctica ha sido tensa. En el decenio de 1970, la AMA estableció estándares que prohibían a los médicos consultar o establecer relaciones profesionales con quiroprácticos, pero en 1987, después de una década de litigios complejos, la *U. S. District Court* determinó que la AMA violaba las leyes antimonopolio. A esto le siguió una tregua incómoda, con escepticismo continuado de los médicos, pero también evidencia de la demanda y satisfacción sólidas de los pacientes.

El papel de los tratamientos de manipulación espinal osteopáticas y quiroprácticas en el dolor de espalda ha sido tema de varios estudios cuidadosos y muchas revisiones sistemáticas. Las conclusiones no son consistentes, pero los lineamientos más recientes de 2017 del American College of Physicians sobre los tratamientos no invasivos para el dolor lumbar agudo, subagudo y crónico concluyen que la manipulación espinal tiene poco efecto para mejorar la función y el dolor en comparación con un control, ya sea una manipulación falsa o un tratamiento inerte. Aunque la evidencia sobre la manipulación espinal para el dolor lumbar crónico está calificada como de *baja calidad*, la recomendación para considerar un tratamiento no farmacológico, incluida la manipulación espinal, se califica como *recomendación sólida*, lo que refleja la creciente preocupación por el efecto del consumo crónico de opioides en el dolor lumbar.

La evidencia de beneficio de la manipulación espinal para el dolor cervical no es tan extensa y la preocupación persistente de que la manipulación cervical pueda desencadenar en ocasiones una lesión vascular obstaculiza un debate contencioso.

Naturopatía Es una disciplina que surgió en el centro de Europa en el siglo XIX como parte del movimiento *Natural Cure* y la introdujo Benjamin Lust en Estados Unidos a principios del siglo XX. Hoy en día, 19 estados y el Distrito de Columbia certifican a médicos naturópatas, con notoria variación en el campo de práctica. La profesión naturópata ha buscado de manera activa su autorización en otros estados. Se calcula que hay cerca de 5 000 médicos naturópatas en Estados Unidos. También existe una presencia sólida de la naturopatía en Canadá. Se emplean pruebas diagnósticas y medicamentos no convencionales, con énfasis en dosis relativamente bajas de fármacos, medicinas herbales, dieta saludable y ejercicio. Aunque existe cierto apoyo para el éxito de los profesionales naturópatas para promover comportamientos saludables, existe preocupación acerca de la intensa promoción de complementos dietéticos, la mayor parte con escasa evidencia rigurosa.

Homeopatía Se difundió en Estados Unidos a finales del siglo XIX y principio del XX y aún es una práctica alternativa frecuente en muchos países europeos, pero los cálculos de la NHIS sugieren que menos de 2.2% de los estadounidenses visita a un homeópata en 1 año. En ese país, la certificación como médico homeópata sólo es posible en tres estados (Arizona, Connecticut y Nevada), donde se limita a médicos certificados. Sin embargo, se desconoce el número de practicantes porque algunos estados incluyen la homeopatía en el campo de práctica de otras disciplinas, como la quiropráctica y la naturopatía, y algunos practicantes se identifican a sí mismos como homeópatas. Como se explica más adelante, el marco regulatorio de la homeopatía difiere de otros complementos dietéticos. Los remedios homeopáticos están disponibles y a menudo los recomiendan los médicos naturópatas, quiroprácticos y otros practicantes, certificados o no.

Masaje terapéutico Este campo crece con rapidez conforme aumenta su empleo entre el público. Según las estadísticas del U.S. Department of Labor, existen cerca de 168 000 terapeutas certificados en masaje empleados en Estados Unidos y se proyecta que en 2024 esta cifra crecerá en 22%. En la actualidad, 45 estados y el Distrito de Columbia tienen leyes que regulan la mesoterapia. Sin embargo, hay escasa consistencia y en algunos estados la regulación se realiza mediante ordenanza local. Los estados que cuentan con certificación para mesoterapeutas casi siempre requieren un mínimo de 500 h de entrenamiento en una institución acreditada, además de cumplir con requerimientos específicos de educación continua y contratación de un seguro contra negligencia médica. Por lo general, los programas de entrenamiento en masaje son aprobados por un consejo estatal, aunque algunos también están acreditados por una agencia independiente, como la Commission on Massage Therapy Accreditation. El desarrollo de estándares regulatorios para el masaje terapéutico aún no ha alcanzado el ritmo de la evolución en el campo o la elevada demanda. Muchas de sus técnicas también son usadas por fisioterapeutas.

Acupuntura y medicina tradicional china Componente venerable de la medicina tradicional china, con una historia de uso que data de al menos 2 000 años, la acupuntura se tornó más conocida en Estados Unidos en 1971, cuando el reportero del *New York Times* James Reston escribió sobre cómo los médicos en China usan agujas para aliviar el dolor después de una intervención quirúrgica. Según los datos de la NHIS, más de tres millones de adultos en Estados Unidos recurren a la acupuntura. En varios países europeos, la acupuntura es practicada sobre todo por médicos. En Estados Unidos, los procesos de entrenamiento y certificación difieren para médicos y para quienes no lo son. En la actualidad, la acupuntura está autorizada en 47 estados y el Distrito de Columbia, con estándares de certificación que varían en el campo de la práctica de cada estado. La licencia para quienes no son médicos casi siempre requiere 3 años de entrenamiento acreditado y el resultado exitoso de un examen estandarizado. La principal organización para acreditación es la Accreditation Commission for Acupuncture and Oriental Medicine. La acupuntura se incluye en la licencia de doctor en medicina y doctor en medicina osteopática en 35 estados y 15 entidades requieren entrenamiento adicional para que los médicos practiquen la acupuntura.

INTERVENCIONES CUERPO-MENTE

Las prácticas de cuerpo y mente conforman un grupo de procedimientos físicos o ejercicios, tratamientos manuales o técnicas mentales aplicadas o enseñadas a otros por parte de un practicante entrenado o maestro. Los ejemplos incluyen acupuntura, mesoterapia, meditación, técnicas de relajación, manipulación espinal y yoga. Pacientes y profesionales de la salud utilizan estas técnicas cada vez con mayor frecuencia en instalaciones de salud convencionales. Las prácticas cuerpo-mente como la meditación y yoga no están certificadas en todos los estados, y no son objeto de acreditación nacional.

Con frecuencia, los estadounidenses tienden a recurrir a las técnicas complementarias como ayuda de trastornos de la salud acompañados de dolor. Cerca de 40 millones de adultos estadounidenses experimentan dolor intenso en cualquier año y gastan >14 000 millones de dólares en técnicas complementarias para tratar trastornos dolorosos como el dolor de espalda, dolor de cuello y artritis. El tratamiento del dolor crónico es resistente a menudo a las estrategias médicas convencionales y los tratamientos farmacológicos comunes tienen limitaciones sustanciales. Los lineamientos para atención de salud de la American Pain Society, el American College of Physicians y otras organizaciones profesionales reconocen el valor de ciertas técnicas complementarias como adjuntos del tratamiento farmacológico.

La base de evidencia de efectividad de estas modalidades aún es relativamente incompleta, pero unos cuantos ejemplos rigurosos con la promesa de utilidad y seguridad incluyen acupuntura y *tai chi* para el dolor por osteoartritis de la rodilla; masaje para dolor cervical; *tai chi* para el dolor por fibromialgia; técnicas de relajación para cefalea y migraña; y acupuntura, masaje, yoga y manipulación espinal para el dolor crónico de espalda. Además, la investigación reciente ha dilucidado los efectos de la meditación y la acupuntura en los mecanismos centrales de procesamiento del dolor, así como en la percepción y regulación de la emoción y la atención. Aunque hay muchas preguntas aún sin responder sobre estos efectos, los hallazgos apuntan hacia mecanismos científicamente factibles a través de los cuales estas modalidades podrían aportar un beneficio.

COMPLEMENTOS DIETÉTICOS

Regulación El *Dietary Supplements Health and Education Act* (DSHEA), emitida en 1994, otorga autoridad a la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para regular los complementos dietéticos, pero con expectativas dis-

tintas en muchos aspectos de la regulación de los fármacos o aditivos alimentarios. Los proveedores de complementos dietéticos no pueden declarar que éstos previenen o tratan alguna enfermedad. Sin embargo, pueden declarar que mantienen "la estructura y función normales" de los sistemas corporales. Por ejemplo, un producto no puede declarar que trata la artritis, pero sí que mantiene la "salud articular normal". Los productos homeopáticos anteceden a las regulaciones farmacológicas de la FDA y se venden sin requerimiento para que demuestren su eficacia; aunque en general se cree que son seguros porque están muy diluidos, un aerosol nasal llamado Zicam se retiró del mercado cuando se descubrió que producía anosmia, quizá por su elevado contenido de zinc. En enero de 2017, la FDA advirtió a los consumidores que las tabletas homeopáticas para la dentición con belladona implican un riesgo grave para los lactantes y niños.

La regulación de la publicidad y las declaraciones para comercialización se hallan en el ámbito de la Federal Trade Commission (FTC). La FTC establece acción legal contra los promotores o sitios en Internet que recomiendan o venden complementos dietéticos con declaraciones falsas o engañosas. Tales productos junto con otros y prácticas de salud complementarios también conllevan un riesgo significativo de que las personas los utilicen en lugar de tratamientos convencionales eficaces.

CUADRO 469-2 Recursos sobre interacciones entre complementos dietéticos y fármacos

Medscape
http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker?cid=med
WebMD mantiene este sitio de Internet e incluye una herramienta gratuita para verificar interacciones farmacológicas que proporciona información sobre las interacciones entre dos o más fármacos, hierbas o complementos dietéticos.
Natural Medicines Comprehensive Database
http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com
Este sitio proporciona una herramienta interactiva para revisar interacciones entre productos naturales y fármacos que identifica las interacciones entre fármacos y productos naturales, incluidos hierbas y complementos dietéticos. Este servicio está disponible por suscripción. Existe una versión para PDA.

PDA, asistente digital personal (*personal digital assistant*).

Toxicidad inherente Aunque el público puede creer que "natural" equivale a "seguro", es claro que los productos naturales pueden ser tóxicos. La identificación errónea de hongos medicinales ha causado insuficiencia hepática. La contaminación de complementos de triptófano ocasionó ya síndromes de eosinofilia-mialgia. Los productos herbales que contienen especies particulares de *Aristolochia* se relacionaron con neoplasias malignas genitourinarias y nefritis intersticial. En 2013, los complementos dietéticos que contenían 1,3-dimetilamilamina (DMAA), a menudo considerado un estimulante "natural", provocaron problemas cardiacos, incluidos infartos miocárdicos. Entre los complementos dietéticos más controversiales figura la *Ephedra sinica*, o *ma huang*, un producto usado en la medicina tradicional china para el tratamiento de corto plazo del asma y la congestión bronquial. La base científica para estas indicaciones se descubrió cuando se demostró que la efedra contiene alcaloides de efedrina, en particular efedrina y pseudoefedrina. Con la promulgación de las regulaciones del DSHEA se prohibieron los complementos que contienen efedra y hierbas ricas en cafeína que se vendían de forma amplia en el mercado estadounidense por declarar que promovían la pérdida de peso y mejoraban el desempeño atlético. Los informes de efectos adversos graves y letales relacionados con el uso de productos con efedra derivaron en una revisión basada en evidencia de los datos referentes a estos productos y en 2004 la FDA prohibió su venta en Estados Unidos.

Otra preocupación actual acerca de los complementos dietéticos es la adulteración con fármacos activos. Los productos con múltiples ingredientes comercializados para pérdida de peso, fisicoculturismo, "salud sexual" y desempeño atlético suscitaron preocupaciones especiales. Las reclamaciones recientes de la FDA han incluido contaminación con esteroides, diuréticos, estimulantes e inhibidores de la fosfodiesterasa-5.

Interacciones hierbas-fármacos Varios productos herbales tienen un efecto potencial en el metabolismo de los fármacos. La mejor ilustración de este efecto fue la demostración en 2000 de que el consumo de hierba de San Juan interfería con la biodisponibilidad del inhibidor de la proteasa del VIH indinavir. Los estudios más recientes mostraron una interferencia similar en el metabolismo de los inhibidores de la topoisomerasa, como irinotecán, con la ciclosporina y muchos otros fármacos. La magnitud de la interferencia es efecto de la capacidad de la hiperforina de la hierba de San Juan para incrementar la expresión del receptor para pregnano X, un factor regulador nuclear múltiple que induce la expresión de muchas enzimas hepáticas oxidativas, conjugadoras y de salida participantes en el metabolismo de fármacos y alimentos.

Debido al gran número de compuestos que alteran el metabolismo farmacológico y la gran cantidad de fármacos que toman algunos pacientes, puede ser muy difícil identificar todas las interacciones posibles. Existen varios recursos disponibles en Internet como fuentes de información **(cuadro 469-2)**. Es evidente la importancia de conceder atención a este problema con fármacos que tienen índice terapéutico estrecho, como los anticoagulantes, anticonvulsivos, antibióticos, inmunodepresores y fármacos quimioterapéuticos para el cáncer.

RECURSOS PARA EL PACIENTE Y EL PROFESIONAL

Los médicos enfrentan con regularidad dificultades para proporcionar a los pacientes asesoría y educación sobre las prácticas complementarias. Una preocupación particular para todos ellos son las prácticas con seguridad incierta y las que generan falsas esperanzas. Los tratamientos para el cáncer, regímenes contra el envejecimiento, programas para perder peso, mejoría de la función sexual y del desempeño atlético se acompañan a menudo de declaraciones excesivas y comercialización irresponsable. Existen varios recursos en Internet que proporcionan herramientas críticas para la educación del paciente **(cuadro 469-3)**. Dado que muchos productos y prácticas de salud complementarios se usan como autocuidado y muchos pacientes reúnen información sobre estas estrategias en Internet, muchas veces es útil dirigir a los pacientes a portales de Internet responsables.

La evidencia científica acerca de los tratamientos complementarios es fragmentaria e incompleta. No obstante, en algunas áreas, sobre todo en el tratamiento del dolor, cada vez es más posible realizar el tipo de revisiones rigurosas sistemáticas de las técnicas de salud complementarias que son el asiento de la medicina basada en evidencia. Un recurso muy valioso en este aspecto es la *Cochran Collaboration*, que ha realizado más de 300 revisiones sistemáticas de prácticas de salud complementarias. Los médicos reconocerán que es un recurso valioso para responder preguntas de los pacientes. Varias organizaciones profesionales también cuentan con lineamientos de la práctica, en particular para el tratamiento del dolor. Los vínculos de estos recursos se incluyen en el cuadro 469-3.

RESUMEN

El uso de prácticas de salud complementarias y alternativas refleja un interés activo en mejorar la salud. Los pacientes siempre usarán diversas modalidades no probadas. Aunque es necesario desalentar de manera activa algunas de estas opciones, muchas en realidad son inocuas y pueden adaptarse. Algunas tienen utilidad genuina, sobre todo en el tratamiento de síntomas problemáticos. El diálogo con los pacientes sobre dichas prácticas representa una oportunidad para comprender sus creencias y expectativas, y usar la información para guiar de manera constructiva sus prácticas en búsqueda de salud.

Agradecimiento

El finado Dr. Stephen Straus contribuyó con este capítulo en las ediciones previas y parte del material de su capítulo se ha conservado.

LECTURAS ADICIONALES

Barnes PM *et al*.: Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. Natl Health Stat Rep 12:1, 2008.

Eisenberg DM *et al*.: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. JAMA 280:1569, 1998.

MacPherson H *et al*.: Closing the evidence gap in integrative medicine. BMJ 339:b3335, 2009.

Manek NJ *et al*.: What rheumatologists in the United States think of complementary and alternative medicine: Results of a national survey. BMC Complement Altern Med 10:5, 2010.

Nahin RL *et al*.: Evidence-based evaluation of complementary health approaches for pain management in the United States. Mayo Clin Proc 91:1292, 2016.

Nahin RL *et al*.: Expenditures on complementary health approaches: United States, 2012. Natl Health Stat Rep 95:1, 2016.

CUADRO 469-3 Recursos en internet sobre estrategias de salud complementarias

The Cochrane Collaboration Complementary Medicine Reviews

Este sitio en Internet ofrece revisiones sistemáticas rigurosas de las intervenciones de salud convencionales y complementarias con métodos estandarizados. Incluye más de 300 revisiones de las prácticas de salud complementarias. Las revisiones completas requieren suscripción institucional o individual, pero existen resúmenes disponibles para el público general.

http://www.cochrane.org/evidence

MedlinePlus All Herbs and Supplements, A-Z List

MedlinePlus Complementary and Alternative Medicine

NLM FAQ: Dietary Supplements, Complementary or Alternative Medicines

Estas páginas de Internet de la National Library of Medicine (NLM) proporcionan una base de datos de la A a la Z de información científica sobre los complementos herbales y dietéticos; datos básicos sobre las prácticas de salud complementarias; y fuentes del gobierno federal sobre información acerca del uso de productos naturales, complementos dietéticos, plantas medicinales y otras modalidades de salud complementarias.

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/herb_All.html

http://www.cochrane.org/evidence

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/dietarysupplements.html

National Institutes of Health National Center for Complementary and Integrative Medicine (NCCIH)

Este sitio en Internet de los National Institutes of Health NCCIH contiene información para los consumidores y profesionales de salud sobre muchos aspectos de los productos y prácticas de salud complementarios. La información descargable incluye resúmenes cortos de las técnicas de salud complementarias, usos y riesgos de terapias herbales, así como asesoría sobre el consumo de complementos dietéticos.

http://www.nccih.nih.gov

Recursos para proveedores de atención de salud:

http://www.nccih.nih.gov/health/providers

NCCIH Clinical Digest e-Newsletter:

http://www.nccih.nih.gov/health/providers/digest

Lecturas de educación médica continua:

http://www.nccih.nih.gov/training/videolectures

Paige NM *et al.*: Association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute low back pain: Systematic review and meta-analysis. JAMA 317:1451, 2017.

Qaseem A *et al.*: Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 166:514, 2017.

470 Enfermedades del telómero

Rodrigo T. Calado, Neal S. Young

DEFINICIÓN

En las enfermedades del telómero (denominadas también *telomeropatías* o *trastornos del espectro telomérico*), la disfunción es efecto de la desaparición de los extremos de los cromosomas, fenómeno llamado *lesión acelerada del telómero.* La reparación inadecuada o la protección insuficiente de los telómeros y su erosión resultante inducen la muerte celular, la proliferación deficiente de las células y la inestabilidad del cromosoma; los tejidos afectados experimentan regeneración defectuosa en sus órganos, fibrosis o sustitución por grasa y propensión a la aparición de cáncer. Diversos trastornos regenerativos que afectan en particular a la médula ósea, los pulmones, el hígado y la piel comparten la disfunción de telómeros y la pérdida, como un mecanismo molecular común. Es importante destacar que los telómeros se acortan al parecer con el tiempo, según datos transversales de la longitud promedio de dichas estructuras en grupos de personas de edades diferentes. Sin embargo, son escasos los datos individuales del acortamiento longitudinal del telómero. A pesar del acortamiento de los telómeros con el transcurso del tiempo, el envejecimiento normal no se acompaña de la aparición y evolución de enfermedades por el corto tamaño de los telómeros. En el envejecimiento normal se conserva un número suficiente de células madre y sus funciones para perpetuar los procesos vitales. Cada vez que una persona recibe un número limitado de células hematopoyéticas de un donante adulto puede conservar durante varios años la hematopoyesis normal, en parte debido a la función normal de la telomerasa y la reparación de los telómeros. La aparición de síntomas consecutivos a la presencia de telómeros cortos supone la activación de un cuadro patológico.

MECANISMO DE LA ENFERMEDAD

El término físico de telómero corresponde a cromosomas lineales e incluye secuencias o series repetidas de hexanucleótidos vinculados físicamente con proteínas específicas. Los telómeros protegen los extremos de los cromosomas para que la maquinaria o las estructuras de reparación del DNA no "reconozcan" al DNA como dañado o infectado **(fig. 470-1)**. Durante la mitosis, la DNA polimerasa utiliza un oligonucleótido de RNA con un grupo hidroxilo 3′ para la réplica principal. El cebador se disocia conforme avanza la DNA polimerasa en la hebra o cadena que sirve de plantilla y queda un espacio o hueco en los extremos de las moléculas de DNA lineal: la cadena recién sintetizada de DNA es más corta que la plantilla original: el "problema de la réplica final". Por tanto, es inevitable la erosión del cromosoma con la división mitótica, pero la longitud telomérica no codificante y repetitiva amortigua la pérdida de información genética. En células de humanos, los telómeros están compuestos de cientos a miles de repeticiones TTAGGG en tándem en la hebra adelantada o conductora y CCCTAA en la del DNA retardada. Al nacimiento, los telómeros son relativamente largos, pero con el envejecimiento inexorablemente se acortan (fig. 470-1). En una célula aislada, la longitud críticamente corta del telómero induce la vía p53, lo cual lleva a la detención de la proliferación, la senectud y la apoptosis. La pérdida del telómero es la base molecular del "fenómeno de Hayflick", el límite de la división celular, y en consecuencia de la proliferación de células en cultivo tisular. Si la célula supera el número, la detención de la proliferación de telómeros muy cortos puede incorporarse a la maquinaria de reparación del daño de DNA y hay fusiones término-terminales de cromosomas, roturas cromosómicas, aneuploidía y posible inestabilidad del cromosoma. Además de la repetición de secuencias del telómero, un grupo de proteínas especializadas denominadas en forma colectiva *shelterinas* se unen de manera directa o indirecta a los telómeros y contribuyen a la organización de la estructura telomérica terciaria e inhiben la actividad de las proteínas de respuesta de daño de DNA (fig. 470-1).

Para evitar la lesión telomérica, las células con grandes demandas proliferativas, incluidas las células madre embrionarias y adultas, los linfocitos y la mayor parte de las células neoplásicas, poseen al menos dos mecanismos para conservar la longitud del telómero: recombinación y capacidad de sintetizar repeticiones teloméricas. Los hexanucleótidos GTTAGG se agregan al extremo 5′ de la cadena adelantada de DNA, una enzima transcriptasa inversa (TERT, *telomerase reverse transcriptase)*, y TERC, su plantilla de RNA (fig. 470-1). El complejo holoenzimático de telomerasa se integra con dos copias de TERT, TERC y disquerina, y proteínas acompañantes. TERC se une a TERT y actúa como una plantilla de RNA por su función como transcriptasa inversa. La disquerina, codificada por *DKC1*, estabiliza el complejo, y TCAB1, codificada por el gen *WRAP53*, facilita la movilización de la telomerasa a los cuerpos de Cajal, estructuras nucleares para el procesamiento de ribonucleoproteína, sitio en que la telomerasa se une a los telómeros para la elongación. La expresión de la telomerasa está regulada de forma estrecha. La MIYC y las hormonas sexuales estimulan la transcripción de *TERT*, en tanto que en las células maduras el gen *TERT* experimenta represión muy intensa. Además, las proteínas de la shelterina también regulan la función telomerásica y su capacidad de procesamiento, de tal modo que modulan su actividad catalítica en los telómeros. Otras proteínas también son importantes para conservar la longitud del telómero. RTEL1, una helicasa de DNA esencial, desacopla las asas en t y resuelve los cuádruples g y con ello asegura la elongación adecuada del telómero.

La aceleración patológica de la lesión del telómero tiene origen genético. Las mutaciones de pérdida de función de la línea germinativa en los genes que participan en la conservación de la función del telómero impiden la reparación longitudinal de dicha estructura y por tanto se acelera la

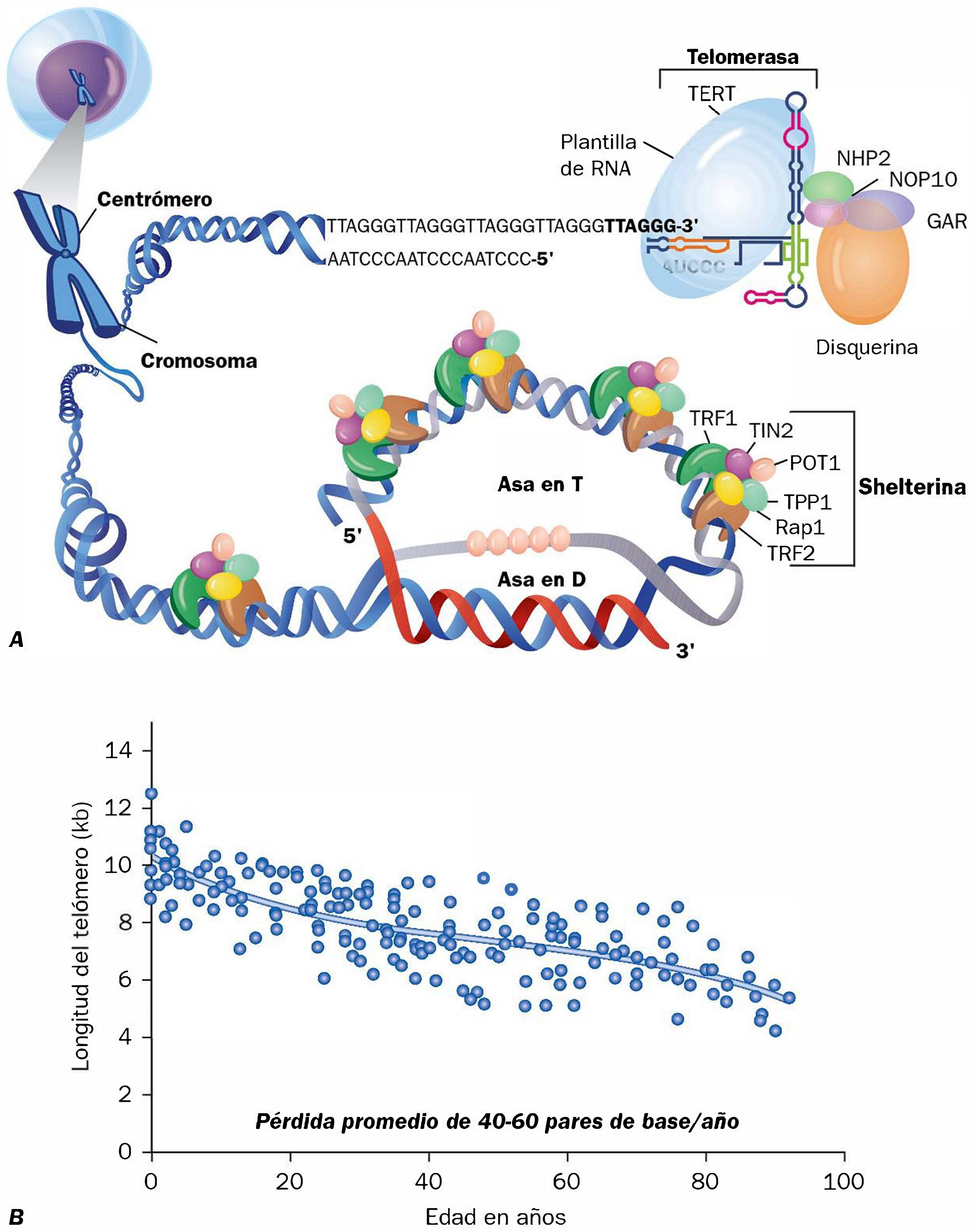


FIGURA 470-1 Telómeros y telomerasas. *A.* Los telómeros son estructuras ribonucleoproteínicas situadas en el extremo terminal de cromosomas lineales dentro del núcleo celular, compuestos de cientos de repeticiones de DNA hexaméricas en tándem. Un grupo de proteínas se unen de manera directa o indirecta a las secuencias teloméricas para protegerlas y se han denominado en conjunto *shelterinas* o *telosomas* (TRF1, TRF2, TIN2, POT1, TPP1 y RAP1). El extremo 3′ de la cadena conductora forma una saliente o colgante monocatenaria, se pliega en sentido retrógrado e invade la doble hélice telomérica y así forma un lariat denominado *asa en T*. El complejo con telomerasa se integra con esta enzima que es una transcriptasa inversa (TERT), su componente de RNA (TERC), la proteína disquerina y otras acompañantes (NHP2, NOP10 y GAR). Este complejo enzimático elonga los telómeros al agregar repeticiones hexaméricas GTTAGG en el extremo 3′ de la cadena conductora telomérica, para lo cual utiliza una secuencia TERC como plantilla. ***B.*** La longitud promedio de un telómero en leucocitos humanos es variable: es más larga en el recién nacido (10-11 kilobases) y de modo gradual se acorta conforme envejece la persona (6-7 kilobases a los 90 años), con una pérdida promedio de 40-60 pares de bases/año. Sin embargo, se identifica una enorme variabilidad en la longitud de los telómeros en cada categoría particular de edad.

erosión telomérica en células altamente proliferativas. Los telómeros alcanzan longitudes cortas críticas con rapidez mayor de la observada con el envejecimiento normal. Las consecuencias incluyen la limitación de la proliferación celular y la lentitud de la regeneración de tejidos. Al parecer, algunos órganos son en particular susceptibles a la erosión telomérica. Miles de millones de células hemáticas se producen cada día **(cap. 92)** y la lesión telomérica frena la proliferación celular, lo cual produce una médula hipocelular y un recuento bajo de células hemáticas. El hígado también es un órgano con una gran capacidad de proliferación y la disfunción de telómeros bloquea la regeneración hepática después de lesiones con diversas consecuencias anormales. El epitelio alveolar de los pulmones se halla en contacto con toxinas exógenas que estimulan la regeneración, y la pérdida de telómeros puede bloquear estas respuestas fisiológicas. Sin embargo, aún no se ha dilucidado por qué otros tejidos con regeneración como los intestinos no se afectan relativamente por la disfunción de telómeros, o el mecanismo por el cual la pérdida de estos últimos desencadena una respuesta fibrótica en los pulmones (fibrosis pulmonar), una respuesta adiposa en la médula roja (anemia aplástica) o ambos fenómenos en el hígado (esteatosis y cirrosis hepática).

Cuando los telómeros alcanzan una longitud demasiado corta, puede activarse una respuesta de la maquinaria para reparar el daño de DNA, lo que produce una percepción equivocada de los telómeros como DNA dañado o infeccioso y se induce una reparación inapropiada. La activación de esta vía puede ocasionar inestabilidad cromosómica causada por la fusión término-terminal de los cromosomas, o translocaciones; tales alteraciones dan origen a clonas inestables con potencial maligno. En modelos murinos de deficiencia de telomerasa se ha demostrado que la disfunción de telómeros incrementa el riesgo de cáncer y las personas con enfermedades del telómero están predispuestas en particular a desarrollar leucemia mieloide aguda y carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello.

ASPECTOS GENÉTICOS

Los patrones de herencia son variables: ligados al cromosoma X, autosómico-recesivos y autosómico-dominantes. Al menos 13 genes intervienen en la etiología de las telomeropatías, que pueden agruparse en tres categorías **(cuadro 470-1)**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de una enfermedad de telómeros en clínica es muy variable: en los tejidos afectados, en la intensidad de la disfunción de órganos y en perfiles patológicos intrafamiliares y cuadros interfamiliares con mutaciones similares. En una misma familia, uno de sus miembros puede mostrar afectación grave, en tanto que los familiares cercanos que poseen la misma mutación no tienen los síntomas y sus resultados de estudios de laboratorio son normales. Sin embargo, los portadores asintomáticos pueden mostrar una disfunción subclínica de órganos detectada mediante

CUADRO 470-1 Variantes genéticas en 13 genes que intervienen en la conservación de telómeros, patrones de herencia y fenotipo

GEN	DISQUERATOSIS CONGÉNITA	ANEMIA APLÁSICA	FIBROSIS PULMONAR	CIRROSIS	MDS/LEUCEMIA
Telomerasa					
DKC1	X-L				
TERT	AD/AR	AD/AR	AD	AD	AD/AR
TERC	AD/AR	AD	AD	AD	AD
NOP10	AR				
NHP2	AR				
WRAP53	AR				
Shelterina					
TINF2	AD	AD	AD		
TERF2		AD			
ACD	AD				
Otros					
RTEL1	AR	AD/AR	AD		AD
CTC1	AR	AR			
PARN			AD		
USB1	AD				

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; X-L, ligado al cromosoma X.

estudios dirigidos o especializados (disminución de la capacidad vital forzada en las pruebas de función pulmonar, hipocelularidad de médula ósea en la biopsia, esteatosis hepática en la ecografía). Además, los familiares que poseen la misma mutación y telómeros cortos sufren diferentes afectaciones de órganos: por ejemplo, una persona puede tener anemia aplásica, en tanto que otra del mismo árbol familiar puede mostrar fibrosis pulmonar. Los factores ambientales (tabaquismo, consumo de alcohol, infecciones virales) al parecer contribuyen con el daño de órganos en estos pacientes y con la heterogeneidad patológica de una persona a otra.

La anticipación de enfermedades, en la cual el fenotipo clínico se manifiesta desde edad más temprana en generaciones sucesivas, se observa en algunas familias con telomeropatías y se debe a la herencia de telómeros cortos en los espermatozoides y los ovocitos.

El diagnóstico lo sugieren casi siempre los antecedentes personales y familiares y se confirma por la simple medición de los telómeros leucocíticos y la secuenciación de la generación siguiente de los genes más notables que codifican el complejo de reparación enzimática del telómero y los componentes de la shelterina.

Disqueratosis congénita Ésta es la típica enfermedad telomérica y se diagnostica sobre todo en los primeros 20 años de vida. Los niños afectados poseen cuando menos dos manifestaciones de la tríada mucocutánea, que incluye distrofia de uñas, pigmentación reticular de la piel y leucoplasia de la cavidad bucal **(fig. 470-2)**. En casos graves, los neonatos afectados presentan hipoplasia cerebelosa (síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson) o retinopatía exudativa (síndrome de Revesz) **(fig. 470-3)**. Los telómeros son muy cortos y no alcanzan el primer percentil correspondiente a esa edad **(fig. 470-4)**. Muchos de los pacientes con disqueratosis congénita desarrollan al final insuficiencia de médula roja, que obliga a menudo a indicar transfusiones y trasplante medular. En 20% de los casos surge fibrosis pulmonar y hepatopatías en 10%, muchas veces después de trasplante de médula ósea. Es posible también la afectación de otros tejidos y órganos (fig. 470-3). Los defectos genéticos más observados en la disqueratosis congénita se localizan en los genes *DKC1*, *TINF2*, *TERT* y *TERC* (cuadro 470-1).

Insuficiencia de médula ósea La anemia aplásica **(cap. 98)** es la principal manifestación clínica que aparece por lo regular en la disqueratosis congénita. Sin embargo, los jóvenes o los ancianos que tienen un defecto telomérico sin estigmas y signos típicos de disqueratosis también pueden presentar insuficiencia medular. Las mutaciones afectan a un solo alelo (son monoalélicas, es decir, un solo alelo mutado, y un alelo de tipo nativo) y los más afectados son los genes *TERT*, *TERC* y *RTEL1*. La pérdida telomérica en estos casos suele ser menos intensa que en la disqueratosis congénita común. Como resultado de la función inadecuada de la telomerasa, la reserva de células madre tiene tamaño limitado y es menor su capacidad de regeneración. No es suficiente la producción de eritrocitos, plaquetas y granulocitos, con la aparición de anemia, trombocitopenia y leucopenia de sangre periférica y un número relativamente pequeño de *células en la médula ósea* **(fig. 470-5)**. El comienzo puede ser en apariencia repentino e incluir anemia aplásica grave, pero es más frecuente el antecedente remoto de anemia leve o moderada macrocítica, trombocitopenia o ambas y se conserva el número de leucocitos. Es importante la anamnesis personal y familiar integral, con investigación particular en busca de anormalidades sanguíneas y también de neumopatías y hepatopatías; el encanecimiento prematuro, a pesar de que no es específico de las telomeropatías, sugiere con solidez una enfermedad de estas estructuras en el contexto apropiado.

El tratamiento inmunodepresor es por lo regular ineficaz y los pacientes pueden ser más susceptibles a complicaciones pulmonares o hepáticas después de trasplante de células madre hematopoyéticas.

Neoplasias mieloides Las personas con diagnóstico de síndrome mielodisplásico **(cap. 98)** o leucemia mieloide aguda **(cap. 100)** tienen el antecedente familiar de insuficiencia de médula ósea u otras neoplasias mieloides. Una de las causas genéticas de la predisposición a la neoplasia mieloide es el defecto de telómeros y la OMS clasifica en conjunto a las enfermedades de este género como "neoplasias mieloides por trastornos en la biología del telómero". La medición de la longitud de los telómeros puede ser imprecisa por la presencia de células circulantes inmaduras, que pueden tener telómeros muy cortos, lo cual impide la interpretación apropiada de la prueba.

Fibrosis pulmonar La fibrosis pulmonar se observa en ~20% de los niños con disqueratosis congénita y en 10-15% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática **(cap. 287)** o fibrosis pulmonar de tipo familiar que proviene de una mutación del gen de la telomerasa. Muchos de los individuos con fibrosis pulmonar, cualquiera que sea el estado mutacional, tienen te-

FIGURA 470-2 Manifestaciones cutáneas de la disqueratosis congénita. El síndrome de disqueratosis congénita en niños se caracteriza por la tríada mucocutánea de pigmentación reticular de la piel (***A***), leucoplasia de la cavidad bucal (***B***) y distrofia de uñas (***C***, ***D***).

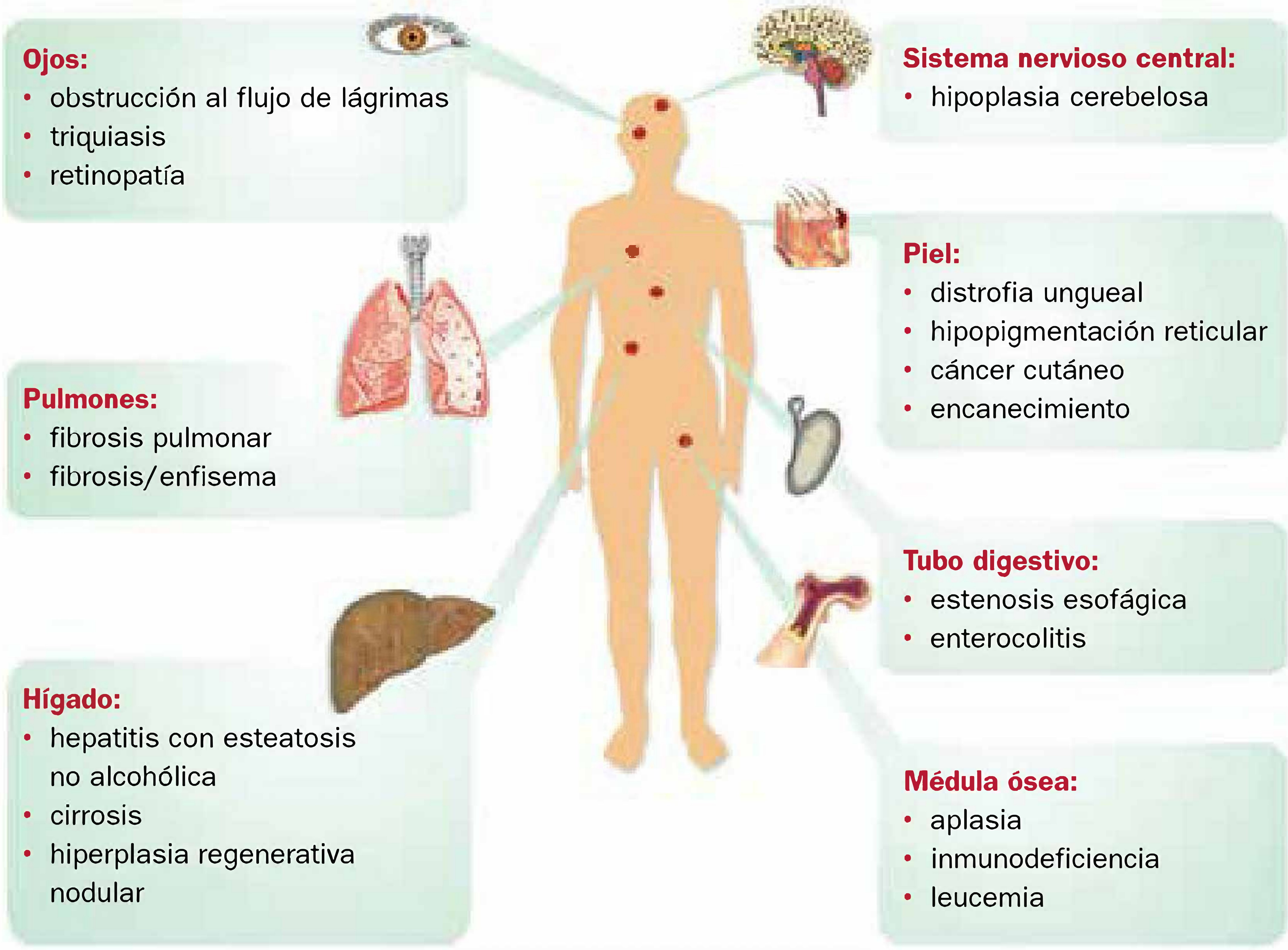


FIGURA 470-3 Consecuencias clínicas de las telomeropatías. La disfunción de telómeros afecta a diversos órganos: cerebelo, ojos, pulmones, hígado, piel, tubo digestivo y médula ósea.

lómeros cortos para su edad, pero no tanto como los observados en la disqueratosis congénita. Se desconoce la forma en que la erosión del telómero origina fibrosis pulmonar, pero puede impedir la proliferación y la regeneración adecuada de los neumocitos de tipo II. La fibrosis pulmonar idiopática por una telomeropatía se manifiesta casi siempre después del cuarto decenio de la vida, con un perfil restrictivo en pruebas de función pulmonar, que incluye la disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y una lesión intersticial difusa en CT de alta resolución (fig. 470-5). El estudio histopatológico del pulmón (biopsia) indica las más de las veces neumonía intersticial habitual. El cuadro pulmonar inicial en los pacientes de telomeropatías es prácticamente idéntico al de la fibrosis pulmonar idiopática, excepto porque las personas que poseen como elemento básico un defecto telomérico pueden tener cirrosis hepática críptica, macrocitosis, citopenias y antecedentes familiares de afectación de pulmones, hígado o médula ósea. En pacientes con fibrosis pulmonar por telomeropatías se observan malformaciones arteriovenosas pulmonares que provocan un cortocircuito de derecha a izquierda. Es necesario medir la longitud de los telómeros de leucocitos en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática o de tipo familiar y, si son cortos, se documentan las mutaciones de genes vinculados con los telómeros y los propios telómeros; sin embargo, la longitud del telómero puede ser normal en algunos casos, a pesar de la presencia de mutaciones patógenas. Los genes que presentan con más frecuencia mutación son *TERT*, *TERC*, *RTEL1* y *PARN*.

Enfermedades hepáticas Los defectos genéticos de telómeros pueden ocasionar cirrosis hepática **(cap. 337)**, hiperplasia regenerativa nodular del hígado, esteatosis hepática no alcohólica **(cap. 336)** y carcinoma hepatocelular **(cap. 78)**, y los hepatocitos de muchos cirróticos tienen telómeros muy cortos. Los telómeros con erosión limitan la proliferación de hepatocitos en particular después de una lesión crónica. De modo adicional, los hepatocitos con telómeros cortos presentan perfiles metabólicos anormales y función deficiente de mitocondrias. Las alteraciones en el hígado pueden identificarse de modo incidental durante la búsqueda de alguna telomeropatía en individuos con anemia aplásica o fibrosis pulmonar, pero la cirrosis puede ser el único cuadro inicial notable o el más destacado en caso de un defecto de telómeros. Un escaso número de pacientes de cirrosis secundaria a infecciones por virus B o C o hepatopatía por alcohol pueden tener también una mutación del gen propio del telómero. La imagen histopatológica del hígado es variable, pero la cirrosis también se acompaña de inflamación y células inflamatorias (fig. 470-5), mayores depósitos de hierro, presencia de CD34 en células del endotelio sinusoidal y ensanchamiento de láminas de hepatocitos. Los defectos de conservación de telómeros pueden agravar la susceptibilidad del hígado a elementos ambientales nocivos como virus y toxinas e intensificar el riesgo de aparición de alguna hepatopatía grave en portadores de mutaciones.

MEDICIÓN DE LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS

En los laboratorios comerciales puede cuantificarse con precisión la longitud de los telómeros en leucocitos de sangre periférica. De los métodos diversos practicados, los más usados son FISH de flujo y la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y en tiempo real (qPCR). Los dos métodos tienen ventajas y limitaciones y necesitan muestras de gran calidad, de obtención reciente o preparación "fresca" porque la muerte de células y la degradación de DNA modifican la precisión de la prueba. Los resultados se expresan por lo regular en la longitud de telómeros leucocíticos en kilobases. Sin embargo, esta interpretación debe tomar en consideración la edad del paciente, a causa de la pérdida fisiológica de los telómeros. Los límites normales de estas estructuras corresponden a cada año de vida, son más largos en el recién nacido y cada año se acortan 40-60 pares de bases (fig. 470-1). En cada categoría de edad se calculan las curvas de percentiles y el resultado de la prueba de un paciente en particular se interpreta dentro del contexto de la variación normal correspondiente a la edad: los telómeros por debajo del décimo percentil se definen como "cortos" y los que no alcanzan el primer percentil como "muy cortos" (fig. 470-4).

Los telómeros también son cortos en grupos de pacientes con algunos cuadros crónicos como enfermedades cardiovasculares o diabetes. Sin embargo, en estas situaciones se presupone que la erosión de las estructuras no es el origen del problema, sino más bien consecuencia de la inflamación crónica. No se sabe que la cuantificación de telómeros posea utilidad clínica y en consecuencia no es recomendable. En forma similar, las mediciones de la longitud de telómeros no tienen utilidad clínica en la valoración del envejecimiento y la longevidad o como base para intervenciones terapéuticas en ausencia de un diagnóstico de telomeropatías.

La técnica FISH de flujo utiliza una sonda que es un nucleótido marcado con fluoresceína específica para repeticiones del telómero y cuantifica de ese modo el contenido de dicha estructura en una célula individual por medio de citometría de flujo. Tiene la ventaja de determinar la longitud

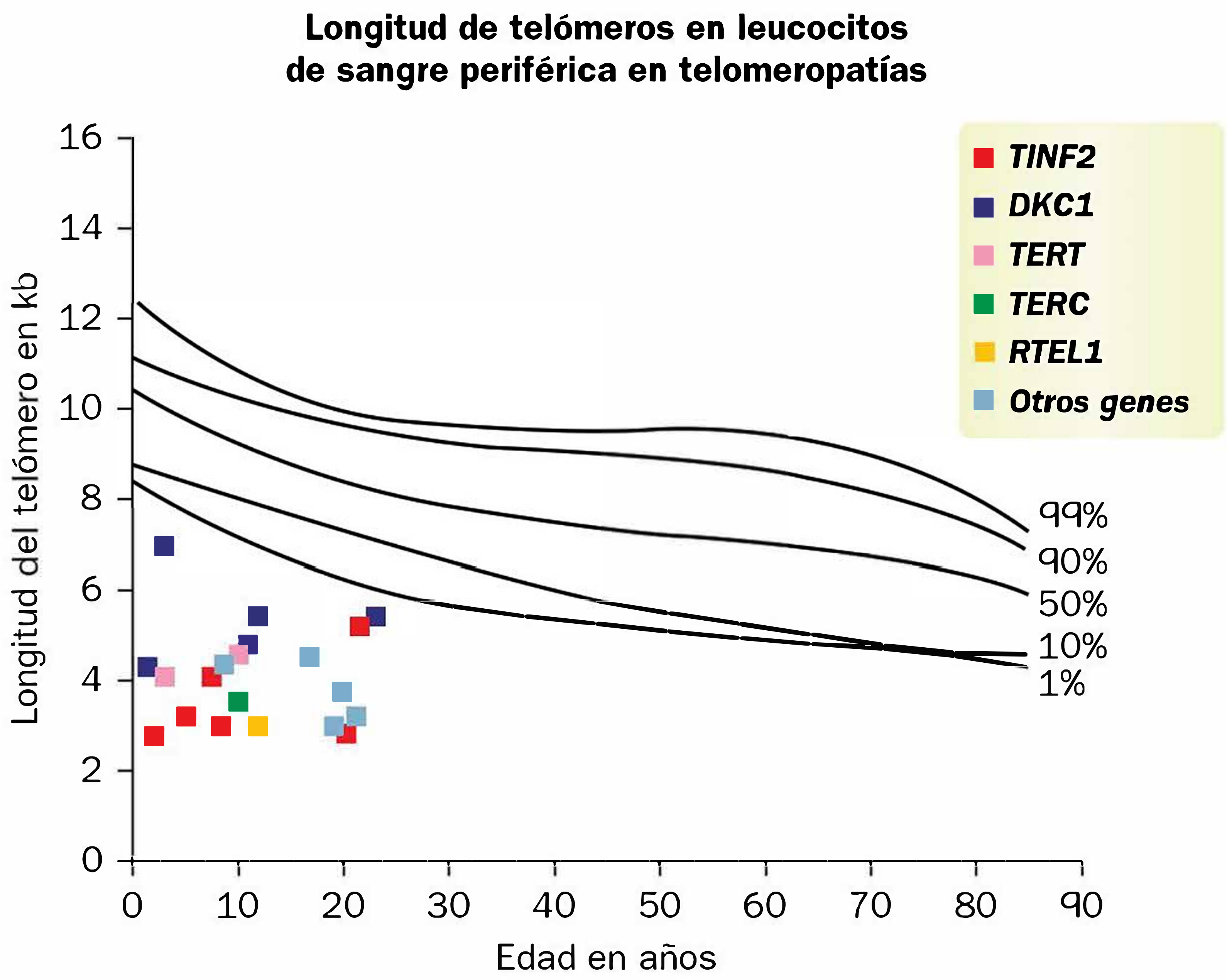


FIGURA 470-4 Medición de la longitud del telómero en la disqueratosis congénita. Los telómeros se acortan con el paso del tiempo y las curvas continuas representan los percentiles de edad en individuos sanos. Se considera que los telómeros son "cortos" si no alcanzan el décimo percentil y "muy cortos" si están por debajo del primer percentil. En personas con disqueratosis congénita, los telómeros están casi siempre por debajo del primer percentil, cualquiera que sea la lesión de los genes.

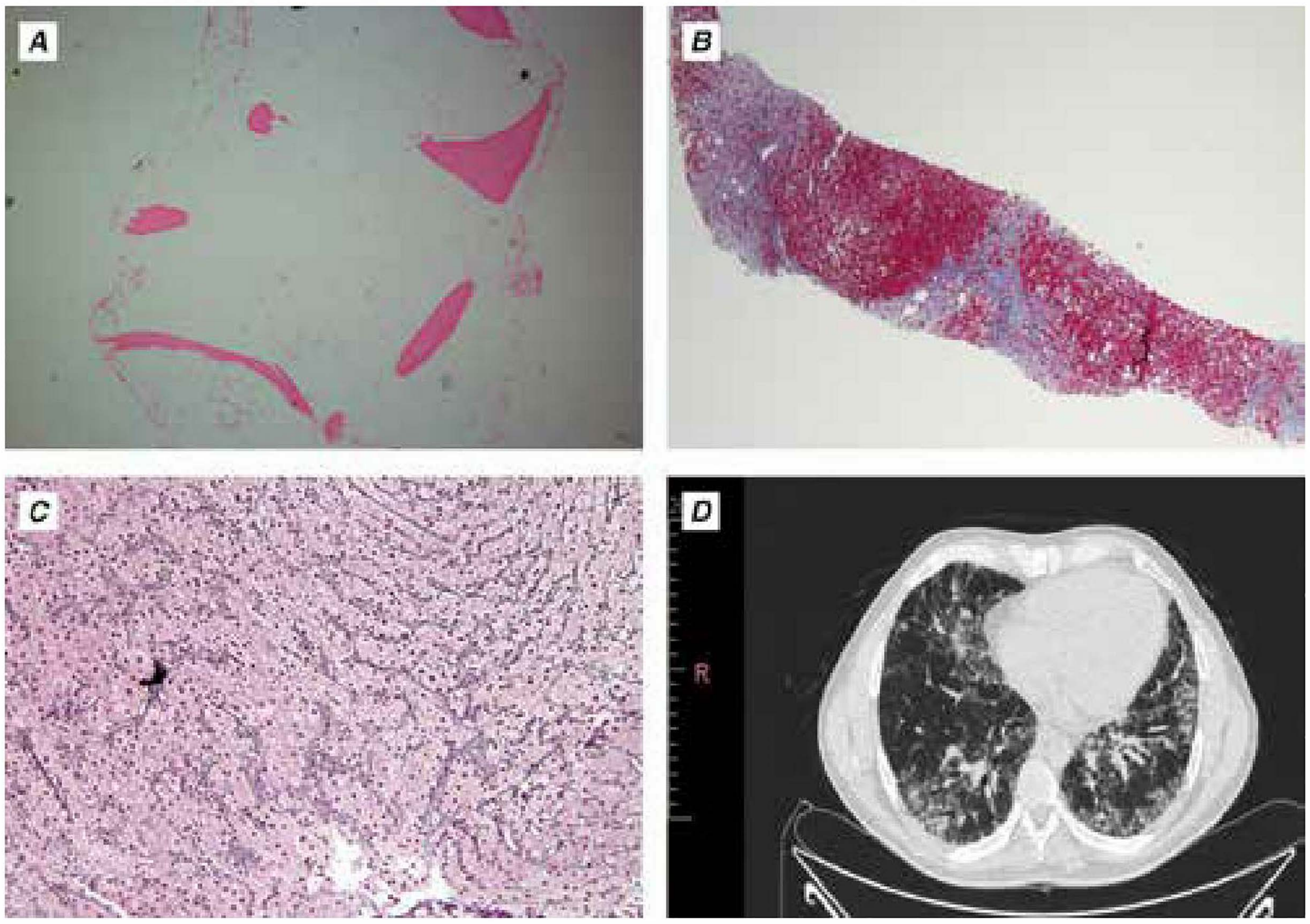


FIGURA 470-5 Manifestaciones patológicas de enfermedades de telómeros. ***A.*** En la médula ósea, la erosión de telómeros predispone a la aparición de anemia aplásica, que se caracteriza por sustitución de la médula hematopoyética vacía por grasa (hematoxilina y eosina). ***B.*** En el hígado, la lesión del telómero predispone a la cirrosis (hematoxilina y eosina). ***C.*** El acortamiento también puede ocasionar hiperplasia regenerativa nodular del hígado (tinción de reticulina). ***D.*** En los pulmones, la disfunción de telómeros predispone a la fibrosis pulmonar, en particular en regiones subpleurales, lo cual se puede detectar por medio de CT de gran resolución.

del telómero en células individuales y subpoblaciones de leucocitos (neutrófilos, linfocitos, monocitos); el acortamiento del telómero en linfocitos muestra mayor especificidad en relación con telomeropatías respecto de otras células. Sin embargo, la técnica FISH de flujo exige contar con células intactas para el análisis, situación no siempre posible, y los neutrófilos son susceptibles de sufrir daño durante la preparación, el congelamiento y la descongelación.

La qPCR utiliza cebadores modificados que se unen a telómeros para medir el contenido de estos últimos en comparación con un gen "constitucional" o común en la población total de leucocitos y por tanto no necesita células intactas. La qPCR suministra una estimación promedio de la longitud del telómero en una muestra particular, sin necesidad de conocer la longitud de esa estructura en células individuales. La buena calidad del DNA es esencial para que los estudios de qPCR sean adecuados y para la automatización o semiautomatización necesarias para fines clínicos, dado que la variabilidad de características de un lote a otro puede ocasionar variaciones de una técnica a la siguiente.

MÉTODOS GENÉTICOS

Cuando una persona con sospecha de una telomeropatía tiene telómeros cortos o muy cortos, está justificada la búsqueda genética de mutaciones en los genes que intervienen en la conservación y función biológica de estas estructuras (cuadro 470-1)**.** Las pruebas genéticas deben limitarse a pacientes con sospecha de telomeropatías. Se ha utilizado la técnica de secuenciación de Sanger como detección sistemática, pero se ha sustituido por una técnica similar de la generación siguiente y se dispone de conjuntos comerciales para identificar el complejo de telomerasa y los genes de shelterina. Las mutaciones pueden abarcar dos alelos (bialélicos, en particular en la disqueratosis congénita), pero en casi todos los casos de anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, fibrosis pulmonar idiopática y cirrosis hepática la mutación incluye un solo gen. Por consiguiente, es esencial la interpretación exacta de los resultados de detección genética, dado que algunas mutaciones raras de importancia desconocida se han identificado en grandes cohortes de personas sanas. En el análisis *in silico* se emplea el sitio de la mutación y estudios funcionales antes de dilucidar la existencia de una mutación patógena.

Después de la detección sistemática de tipo genético es necesaria la orientación genética adecuada porque el perfil de herencia puede ser autosómico dominante, la penetrancia de la mutación ser muy variable y los fenotipos heterogéneos, incluso dentro de un mismo árbol genealógico. Es necesario identificar a los posibles donantes de células madre en la familia antes del trasplante para confirmar que no tienen mutaciones.

TRATAMIENTO

Enfermedad telomérica

Las personas con anemia aplásica grave por una telomeropatía pueden someterse a trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas si se dispone de un donante compatible. La mortalidad por el tratamiento puede aumentar a causa de complicaciones pulmonares y hepáticas. Es factible el trasplante pulmonar contra la fibrosis pulmonar, pero a menudo no se lo practica porque coexisten otras citopenias, en especial la trombocitopenia y cuadros patológicos coexistentes. De forma similar, no existe un tratamiento específico del hígado en caso de enfermedad del telómero; en casos muy escogidos se ha intentado el trasplante hepático. Es preciso orientar a las personas con telomeropatías para que eviten el contacto con toxinas (polvo de metales, busulfán, amiodarona), radiación ionizante, humo de cigarrillos y alcohol como sustancias posiblemente dañinas.

Las hormonas sexuales pueden mitigar la lesión de telómeros e incluso alargar su longitud. En informes de casos y en un pequeño estudio, el danazol mejoró los recuentos de sangre en individuos con insuficiencia medular e incluso pudo lentificar la evolución de enfermedades de pulmones e hígado en individuos con telomeropatías.

LECTURAS ADICIONALES

Blackburn EH *et al*.: Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. Science 350:1193, 2015.

Calado RT, Young NS: Telomere diseases. N Engl J Med 361:2353, 2009.

Collins J, Dokal I: Inherited bone marrow failure syndromes. Hematology 20:433, 2015.

Devine MS, Garcia CK: Genetic interstitial lung disease. Clin Chest Med 33:95, 2012.

Holohan B *et al*.: Telomeropathies: An emerging spectrum disorder. J Cell Biol 205:289, 2014.

Newton CA *et al*.: Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. Eur Respir J 48:1710, 2016.

Savage SA, Bertuch AA: The genetics and clinical manifestations of telomere biology disorders. Genet Med 12:753, 2010.

Townsley DM *et al*.: Bone marrow failure and the telomeropathies. Blood 124:2775, 2014.

Townsley DM *et al*.: Danazol treatment for telomere diseases. N Engl J Med 374:1922, 2016.

471 Función de la epigenética en el desarrollo de enfermedades y su tratamiento

Brian C. Capell, Shelley L. Berger

El término *epigenética* lo acuñó Waddington en 1942, al intentar explicar la manera en la cual podían ocurrir cambios fenotípicos durante el desarrollo, independientes de alteraciones en el genotipo. Al agregar el prefijo *epi-* (que en griego significa "sobre, fuera o alrededor") a la palabra genética, se describen de manera acertada los numerosos mecanismos mediante los cuales son influenciados los fenotipos y la expresión génica, sin importar la ocurrencia de cualquier cambio en las secuencias de DNA subyacentes. En la actualidad la epigenética es uno de los temas más excitantes de la biología y la medicina, debido a que ofrece oportunidades profundas para realizar descubrimientos y permitirá potencialmente el desarrollo de nuevas terapias. Este campo de estudio, que es interdisciplinario por naturaleza, cruza virtualmente por todas las áreas de la ciencia y la medicina: química, genética, inmunología, cáncer, envejecimiento, neurociencias, desarrollo y diferenciación.

La introducción continua de técnicas cada vez más poderosas para analizar el epigenoma ha permitido que la epigenética se transforme en uno de los campos más innovadores dentro de las ciencias biomédicas. Dada la vasta expansión del tema y las limitaciones de espacio, en este capítulo se proporciona un resumen amplio de la materia y se enfatizan áreas clave a través del paisaje de la biomedicina, donde la epigenética tiene papeles críticos en el desarrollo de enfermedades, donde de manera importante las terapias basadas en epigenética han demostrado ser exitosas en medicina clínica.

BASES BIOQUÍMICAS DE LA EPIGENÉTICA

La organización intrincada del genoma en la cromatina de cada célula es fundamental para la regulación epigenética **(cap. 456)**. La unidad fundamental de empaquetamiento en la cromatina es el nucleosoma, el cual está formado por 147 pares de bases de DNA que rodean un octámero de proteínas llamadas histonas (dos copias de cada una de las cuatro histonas centrales: H2A, H2B, H3 y H4). El nivel de compactación de esta estructura de la cromatina determina la accesibilidad de la cadena de DNA a los factores de transcripción, la maquinaria de reparación y otras entidades que se unen a dicho ácido nucleico. Por tanto, la compactación tiene una influencia profunda sobre los niveles de expresión génica y las tasas locales de mutación del DNA. Las regiones abiertas de la cromatina (eucromatina) tienden a ser activas en términos transcripcionales, mientras que en la cromatina compacta (heterocromatina) por lo general la transcripción está reprimida.

Entre las histonas están las cuatro histonas centrales, que son las proteínas más abundantes y que se encuentran con mayor frecuencia en el genoma, y las histonas variantes de H2A, H2B y H3. Las estructuras de todas incluyen "colas" terminales amino y carboxilo (las cuales están extendidas y no estructuradas) y dominios globulares muy conservados. La estructura cristalográfica de la partícula de nucleosoma ha revelado las alteraciones dinámicas de la cromatina mediante un destacado rango de mecanismos reguladores, los cuales se resumen a continuación.

Los tres procesos principales que regulan la compactación de la cromatina, y por tanto el acceso a la plantilla de DNA, incluyen modificaciones directas de metilación de la cadena misma de DNA, modificaciones postraduccionales de histonas y remodelación de nucleosomas para alterar su ubicación y composición con histonas variantes **(fig. 471-1)**. La modificación principal del DNA es la metilación de citosinas localizadas en dinucleótidos CpG (5-mC), la cual está relacionada con represión génica y es catalizada por las enzimas DNMT1, DNMT3A y DNMT3B. Las dos últimas catalizan la adición de grupos metilo sobre DNA no metilado *de novo* en dinucleótidos CpG que se localizan por lo general a lo largo de genes transcritos y en regiones intergénicas, pero no se encuentran en los promotores. Por otra parte, DNMT1 es una enzima crítica para el mantenimiento del estado de metilación después de la replicación del DNA y luego de la trascripción durante la fase S del ciclo celular. Para alterar más aún y revertir la metilación, las enzimas TET (TET1-3) oxidan de manera progresiva la 5-metilcitosina (5-mC) y la transforman en 5-hidroximetilcitosina (5-hmC), 5-formilcitosina (5-fC) y 5-carboxilcitosina (5-caC), las cuales no pueden ser reconocidas por DNMT1 pero pueden ser removidas por medio de enzimas adicionales. Por tanto, estos son mecanismos para perder de forma pasiva 5-mC después de la replicación del DNA o bien para remover de manera activa 5-mC (estas dos moléculas regresan a su estado de citosina no metilada).

Las modificaciones postraduccionales de las histonas (hPTM, *histone post-translational modifications*) son abundantes fuentes de señalización diversa para la plantilla de cromatina y la marcación de ésta. Incluyen al menos 60 modificaciones químicas covalentes diferentes en las colas N- y C-terminales de las histonas y dentro de los dominios globulares. Las hPTM se agregan (escriben) y remueven (borran) mediante enzimas, y también sirven como superficies de unión específicas para secuencias y PTM, donde se adhieren proteínas efectoras y complejos (lectores) para ejercer un amplio rango de acciones que ocurren en las secuencias posteriores, que incluyen la transcripción, la replicación, la reparación y la recombinación del DNA. Un punto clave es que los asombrosos números de escritores, borradores y lectores proporcionan un potencial ilimitado para el descubrimiento de métodos diagnósticos y farmacoterapéuticos.

Este capítulo se enfoca en la metilación y la acetilación de las histonas, las hTPM más abundantes y mejor estudiadas (fig. 471-1). Sin embargo, cabe mencionar que muchas otras modificaciones también tienen funciones importantes sobre la regulación epigenética, como la fosforilación de serina/treonina/tirosina, la ubiquitinación de lisina, la SUMOilación de lisina y la ADP-ribosilación de lisina. Por ejemplo, la fosforilación de las histonas tiene como objetivo la Ser139 (γH2A.X) de las histonas H2A, lo cual marca roturas en la doble cadena de DNA justo después de que ocurre un daño y es crítica para el reclutamiento de la maquinaria de reparación del DNA. La función de la monoubiquitinación de las histonas es similar a la de otras hPTM, en cuanto a la forma de señalizar y marcar la plantilla de cromatina. En particular sirven para marcar la región de iniciación o elongación de genes transcritos para rondas futuras de transcripción, mientras que la SUMOilación de las histonas actúa en la represión transcripcional. La poliubiquitinación sirve para marcar proteínas para que sean degradadas en proteasomas (la disfunción de este sistema puede participar en la patogénesis de padecimientos neurodegenerativos como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington). La ADP-ribosilación involucra una clase de enzimas llamadas poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP, *poly-ADP-ribose polymerases*), las cuales transfieren unidades de ADP-ribosa de NAD+ a una variedad de proteínas nucleares. Esta PARilación altera el ambiente de la cromatina mediante el reclutamiento y la modificación de proteínas asociadas a la cromatina. En general, estudios futuros sobre la plétora de los tipos y las funciones de las hPTM potenciarán la comprensión de estos mecanismos y procesos basados en la cromatina y generarán nuevas oportunidades y objetivos terapéuticos.

En contraste, hay una mayor comprensión de las acetiltransferasas de lisina (KAT, *lysine acetyltransferases*) y las metiltransferasas de lisina (KMT, *lysine methyltransferases*) de las histonas. Las primeras, antes conocidas como HAT, se encontraban entre las primeras enzimas de modificación de histonas identificadas. Adhieren grupos de acetilo a los residuos de lisina de las colas de las histonas y a otras proteínas, lo cual genera una cadena lateral novedosa (acetil-lisina) e incrementa la carga negativa (la lisina con carga positiva se hace neutra al transformarse en acetil-lisina). Esta alteración afloja la estructura de la cromatina y favorece así la unión de los factores de transcripción y también crea una nueva superficie de unión para la asociación de proteínas lectoras. La acetilación de las histonas centrales, como ocurre en la lisina 9 (H3K9ac) o en la lisina 27 (H3K27ac) de la histona H3, por lo general está relacionada con la activación transcripcional. La acetilación es muy dinámica y puede removerse con rapidez por medio de desacetilasas de histonas (HDAC, *histone deacetylases*), de las cuales hay múltiples clases que incluyen las HDAC y las sirtuínas (desacetilasas dependientes de NAD), las cuales regresan la lisina a un estado basal no modificado.

La metilación de las colas de las histonas por medio de KTM proporciona una regulación más matizada, puesto que lisinas metiladas particulares están relacionadas con la activación de la transcripción (p. ej., H3K4me3, H3K36me3, H3K79me3), la represión transcripcional (p. ej., H3K27me3), o el silenciamiento centromérico y de repeticiones de DNA (e.g., H3K9me3). El resultado está determinado de manera rigurosa por la unión de proteínas efectoras, puesto que la metilación de la lisina no altera la carga electrostática de la cadena lateral. La metilación de la lisina es una modificación química más estable que la acetilación y, aunque se han identificado desmetilasas para algunos de los sitios metilados específicos (H3K4, H3K9, H3K36 y H3K27), es inquietante que las desmetilasas H3K79 y H4K20 aún no se hayan descubierto.

Las enzimas de remodelación de nucleosomas a menudo se encuentran coordinadas con enzimas modificadoras de histonas. Las primeras utilizan energía derivada de la hidrólisis de ATP para reposicionar y remover

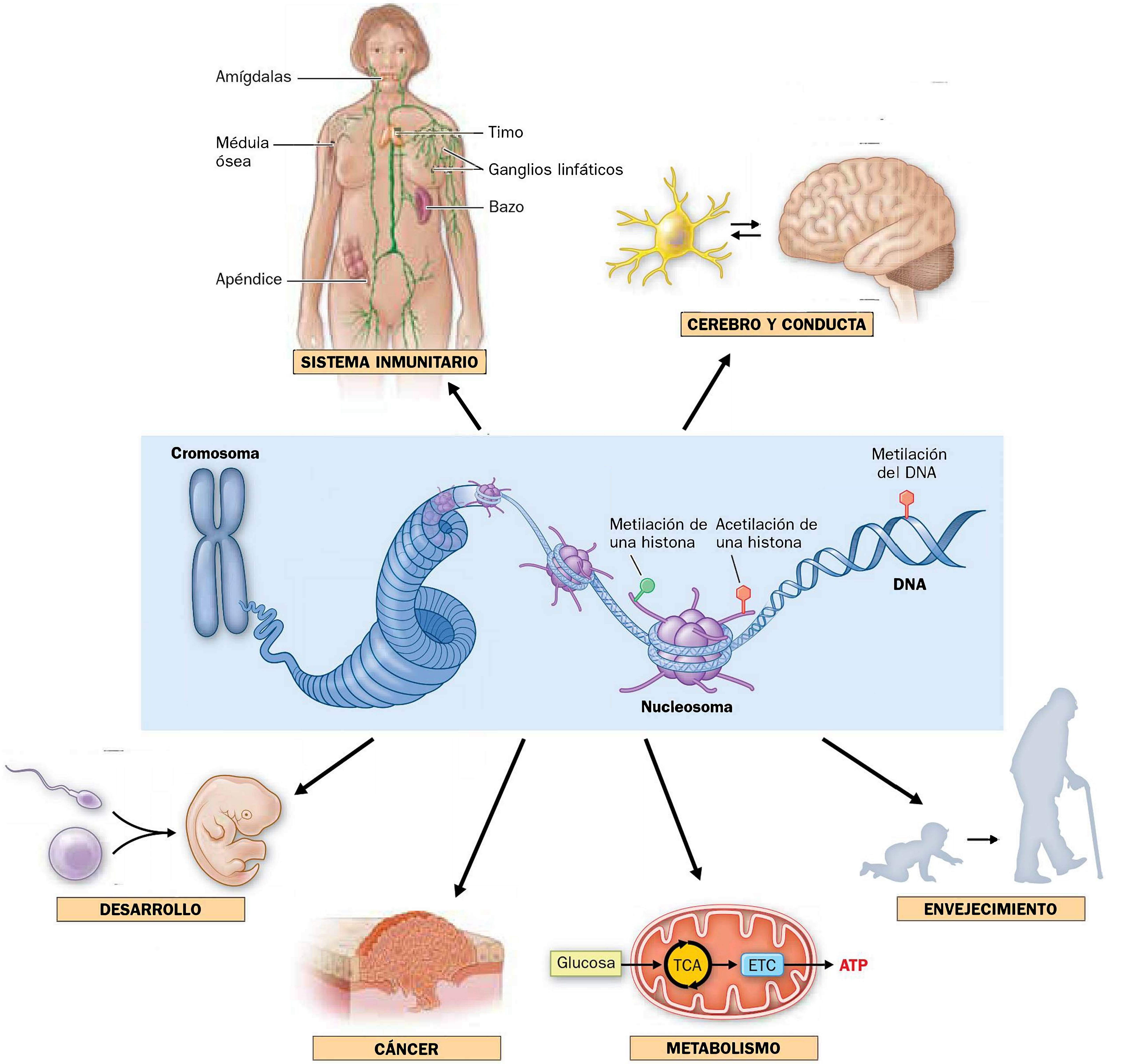


FIGURA 471-1 Las vías epigenéticas tienen influencia sobre las múltiples vías fisiológicas y patogénicas. Como se ilustra en el centro de la figura, la epigenética se refiere a las modificaciones químicas del DNA y las histonas, las cuales tienen influencia sobre la estructura de la cromatina, la expresión génica y la susceptibilidad a las mutaciones. Estas vías moleculares, a su vez, tienen funciones importantes en el desarrollo, el cáncer, el metabolismo, el envejecimiento, la función neuronal, el comportamiento y el sistema inmunitario.

nucleosomas a lo largo de la plantilla de DNA, y para intercambiar las histonas centrales y variantes (incluyendo variantes que se localizan en sitios de iniciación transcripcional [H2AZ] y sobre genes transcritos [H3.3]). Estos complejos activan o reprimen la transcripción. La familia SWI/SNF crea regiones libres de nucleosomas para la activación transcripcional, la familia ISWI espacia de manera equitativa los nucleosomas para reprimir la transcripción y la familia INO80 intercambia H2A por H2AZ en sitios de inicio de la transcripción para estabilizar la activación transcripcional. Otros complejos de remodelación tienen funciones importantes en la respuesta al daño al DNA y la apoptosis, entre otros procesos genómicos adicionales.

Puesto que múltiple enzimas escriben, borran y reconocen de manera redundante a muchas de las hPTM, la complejidad es considerable y hay un gran potencial para el ajuste preciso de la regulación génica. Aunque hay amplios vacíos de conocimiento para explicar por completo los mecanismos para regular la cromatina, la epigenética se ha transformado en una disciplina completamente establecida dentro de la investigación biomédica. En los años siguientes es probable que el entendimiento básico de estos procesos se aproveche para el beneficio de la salud humana.

EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO Y LA DIFERENCIACIÓN

Los procesos epigenéticos son críticos para el desarrollo de los organismos y para la diferenciación celular y la reprogramación del destino de las células (fig. 471-1). Los factores de transcripción establecen el escenario epigenómico que activa y estabiliza la expresión génica específica para cada tipo de célula, mientras garantiza de manera simultánea la represión estable de destinos celulares alternativos. Esto genera perfiles de cromatina que exhiben una sobresaliente especificidad celular en células diferenciadas, en particular en los nodos reguladores fundamentales de los potenciadores génicos. De hecho, el desarrollo de perfiles epigenómicos de la estructura cromatínica en tumores de origen celular desconocido puede proporcionar un mejor índice del tejido originario que la secuenciación del tumor mismo para catalogar mutaciones genéticas.

El programa epigenético específico para cada tipo de célula deriva primero del templete de las células troncales embrionarias, donde existen numerosos genes necesarios para la diferenciación en un estado "bivalente", marcados por la modificación activadora, H3K4me3, y la modificación represora, H3K27me3, de las histonas. A partir de este estado, se cree que los genes están "balanceados" y listos para ser activados o reprimidos,

dependiendo de su destino celular subsiguiente. Se activan genes críticos que promueven la transformación a destinos celulares específicos, mientras se reprimen genes que rigen la metamorfosis a destinos alternativos. Una vez diferenciadas, una barrera epigenética impide que las células regresen al estado troncal. Por ejemplo, la heterocromatina en forma de H3K9me3 puede servir como barrera para la reprogramación celular cuando se intenta crear células madre pluripotenciales inducidas. Por otra parte, si se inhiben las enzimas que catalizan H3K9me3, como SUV39H1, se puede potenciar la eficiencia de reprogramación.

La metilación del DNA contribuye con la especificación del destino celular y con otras vías del desarrollo. Las alteraciones de la metilación del DNA están involucradas en procesos críticos que oscilan entre la compensación de dosis del cromosoma sexual y la coordinación de la expresión de genes improntados. La disrupción de este último proceso puede provocar trastornos de impronta como los síndromes de Prader-Willi, Angelman y Beckwith-Wiedemann.

Más allá del desarrollo embrionario, la epigenética puede proporcionar la coordinación y el balance necesarios entre la renovación y la diferenciación de las células madre adultas. Este control epigenético es crítico, puesto que el deterioro de la auto-renovación puede provocar agotamiento de células madre y envejecimiento prematuro, mientras que la auto-renovación excesiva puede promover cáncer. Los reguladores epigenéticos clave por lo general tienen funciones conservadas en diversos tipos de tejido. Por ejemplo, BMI1, un componente de complejo represivo polycomb 1 (PRC1, *polycomb repressive complex 1*), es necesario para la proliferación y la auto-renovación de las células madre. En cambio, la ablación de BMI1 induce depleción de células madre hematopoyéticas, epidérmicas, musculares, intestinales y mamarias. De manera similar, la metiltransferasa de DNA 1 (DNMT1, *DNA methyltransferase 1*) también es necesaria para la auto-renovación de células madre hematopoyéticas, epidérmicas y mamarias. Las HDAC 1 y 2 tienen algunas funciones traslapadas y son necesarias para la diferenciación epidérmica normal. De forma similar, la pérdida de estas enzimas en células madre hematopoyéticas puede provocar trastornos de diferenciación y anemia grave. Estos factores ejercen una regulación represiva de la cromatina, lo cual sustenta el concepto que indica que la restricción de vías específicas de transcripción relacionadas con la diferenciación es crucial para mantener poblaciones de células madre indiferenciadas.

La regulación epigenética del *locus* supresor de tumores p16 (*CDKN2A*) durante la diferenciación es un ejemplo excelente de este sistema finamente calibrado. Por ejemplo, como ya se mencionó, la DNMT1 es necesaria para la auto-renovación en células madre epidérmicas humanas. Los niveles de DNMT1 están elevados en la capa basal indiferenciada de la epidermis y disminuyen de forma progresiva con la estratificación epidérmica, lo cual provoca depresión de los supresores de tumores p16 y p15 y promueve la interrupción del ciclo celular y la diferenciación total. BMI1 exhibe un fenotipo similar en células madre epidérmicas y hematopoyéticas, reprimiendo así genes clave que promueven la diferenciación, como p16 y p19ARF. De manera consistente, la pérdida de BMI1 provoca diferenciación prematura y auto-renovación defectuosa. Además de la represión proporcionada por DNMT1 y BMI1, el *locus* p16 está muy decorado con la modificación represora H3K27me3 catalizada por EZH2 en células madre epidérmicas. Después, durante la diferenciación epidérmica, la desmetilasa de histonas KDM6B (JMJD3) remueve a H3K27me3. En cánceres epiteliales se pierde este control sobre la expresión programada de p16, como ocurre en el carcinoma de células escamosas (SCC, *squamous cell carcinoma*), donde se expresa EZH2 de forma excesiva y se pierde la expresión de KDM6B. En las mamas, la progesterona puede incrementar los niveles de EZH2 para promover proliferación de células epiteliales mamarias. Sin embargo, en los cánceres mamarios ocurre expresión excesiva de EZH2, lo cual ejemplifica la manera en la cual la epigenética puede integrar señales ambientales e influenciar de manera profunda el fino balance que hay entre el mantenimiento de las células madre y carcinogénesis franca. De hecho, la pérdida de regulación de cromatina clave que promueve la diferenciación celular, y ganancia de actividades que favorecen la indiferenciación, es un tema recurrente en cáncer.

Las enzimas que modifican la cromatina también influyen de forma importante sobre la especificidad de los tipos celulares. Niveles altos de EZH2 capaces de modificar a H3K27me3 promueven la adipogénesis, mientras que inhiben de manera simultánea la osteogénesis. En contraste, las desmetilasas de H3K27me3, KDM6A (UTX) y KDM6B (JMJD3), deprimen a los mismos genes, dirigiendo así a las células madre hacia la osteogénesis. A través de interacciones con reguladores maestros específicos de tejidos, los modificadores epigenéticos también modelan la especificidad del tipo celular. En la epidermis, p63 (miembro de la familia p53) es un regulador maestro del compartimiento epidérmico e interactúa con muchos reguladores de la cromatina, incluyendo HDAC1, HDAC2, SATB1, y BRG1 para orquestar la diferenciación epidérmica. De forma similar, las metiltransferasas de histonas H3K4 activadoras de genes MLL3 (KMT2C) y MLL4 (KMT2D) son necesarias para la adipogénesis; forman un complejo con el activador transcripcional ASC2 y el factor de transcripción PPARγ para inducir genes adipogénicos.

EPIGENÉTICA DEL METABOLISMO

Uno de los aspectos fascinantes de la epigenética radica en que representa un mecanismo para la conexión directa entre el ambiente y la expresión génica. Muchos estudios sobre el metabolismo han identificado una interacción compleja entre la dieta, el metabolismo y el epigenoma (fig. 471-1). Hallazgos seminales en *Drosophila* y ratones han demostrado que cambios en la dieta, en particular la paterna, y otros factores ambientales pueden influenciar el metabolismo de la descendencia, lo cual puede promover obesidad en generaciones subsiguientes. Estudios epidemiológicos en humanos han sustentado estos resultados, puesto que el estado nutricional de los abuelos se ha correlacionado con efectos fenotípicos en nietos. De hecho, la dieta puede afectar de manera directa los niveles de los modificadores de la cromatina y su actividad. Por ejemplo, HDAC9 se eleva en personas que consumen mucha grasa y la inhibición de dicha desacetilasa puede proteger contra efectos deletéreos del consumo excesivo de lípidos en ratones, incluyendo ganancia de peso, disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento de la resistencia a la insulina.

Estas conexiones son regidas por metabolitos que constituyen cofactores clave para modificaciones postraduccionales de histonas como la acetilación y la metilación. Éstas incluyen la acetil-CoA para la acetilación de histonas y la *S*-adenosilmetionina (SAM) la metilación de histonas y del DNA. Los niveles de acetil-CoA, en comparación con todos los metabolitos medidos, son en efecto los mejores pronosticadores de los niveles de acetilación de histonas. De hecho, las concentraciones elevadas de acetil-CoA se correlacionan con mayores cantidades de acetilación de histonas total, incluyendo los promotores de genes relacionados con el crecimiento. Este incremento en la acetilación nuclear está vinculado con la progresión del ciclo celular y la proliferación, y puede tener efectos subsiguientes clínicamente relevantes. Por ejemplo, niveles altos de acetil-CoA pueden retrasar la diferenciación de las células madre y suprimir la autofagia. Los oncogenes MYC y AKT pueden interceptar redes metabólicas para potenciar la captación de nutrientes por parte de células cancerígenas, promoviendo así la producción de acetil-CoA y en consecuencia el inicio y la progresión de la tumorigénesis.

La metilación también es alterada por el metabolismo. Se ha calculado que los factores dietéticos explican 30% de la variación en la concentración sérica de metionina humana, lo cual puede alterar la metilación de las histonas. Por ejemplo, la disponibilidad de metionina en la dieta y la producción intracelular de SAM afectan los niveles de histona H3K4me3 relacionada con la activación transcripcional. Además, estas fluctuaciones pueden tener consecuencias fisiológicas críticas: los niveles de metilación de DNA en la mucosa rectal y en pólipos colónicos son incrementados por concentraciones mayores de folato dietético, y una dieta baja en donadores de grupos metilo reduce la formación de cánceres gastrointestinales en ratones con predisposición a desarrollar estos tumores. El metabolismo de la metionina y la disponibilidad de SAM regulan la diferenciación de las células madre y contribuyen al desarrollo de cáncer. Por ejemplo, los cánceres que exhiben hipermetilación, incluyendo aquellos con mutaciones en el gen *IDH*, están relacionados con perfiles de expresión génica pobremente diferenciados. En cambio, la pérdida del gen *MTAP*, que es parte del *locus* 9p21 que contiene a p16 y uno de los eventos más frecuentes en casos de cáncer humano, altera el metabolismo normal de la metionina. Mientras esto disminuye los niveles de metilación, de forma interesante, también puede sensibilizar a las células cancerígenas a inhibidores de la metiltransferasa PRMT5, lo cual genera una nueva oportunidad terapéutica. Estas observaciones ilustran la manera en la cual conexiones entre la epigenética y el metabolismo pueden generar avances no anticipados en la medicina.

EPIGENÉTICA DEL CÁNCER

Ahora se comprende que el cáncer es una enfermedad genética y epigenética, puesto que la desregulación epigenética es ubicua en cánceres humanos (fig. 471-1). Más allá de la simple activación de oncogenes o la expresión reducida de genes supresores de tumores, los mecanismos epigenéticos pueden contribuir a la resistencia a la quimioterapia y a la ineficacia de la inmunidad antitumoral. Por tanto, el desarrollo de fármacos cuyo objetivo son las vías epigenéticas es una de las áreas más activas de los adelantos clínicos y farmacéuticos. Ya se han aprobado muchos compuestos para

uso humano y han demostrado ser efectivos en el tratamiento de una variedad de cánceres. Las perturbaciones epigenéticas en pacientes con cáncer afectan en gran medida a las enzimas que regulan a la cromatina, las cuales representan objetivos robustos para el desarrollo de novedosos inhibidores de moléculas pequeñas, particularmente en comparación con factores de transcripción oncogénicos canónicos (p. ej., MYC) y supresores de tumores (p. ej., p53).

La epigenética puede contribuir con el desarrollo de cáncer en una variedad de formas. Primero, en una escala global, la organización de la cromatina es el factor más influyente para determinar la tasa de mutación local a lo largo del genoma. El análisis de abundantes datos de secuenciación de tumores ha demostrado que las regiones de heterocromatina del genoma experimentan mutaciones con mayor frecuencia que las regiones de eucromatina menos condensadas. Esta diferencia se debe a la mayor accesibilidad que tiene la maquinaria de reparación de DNA a regiones de cromatina más abiertas y menos compactas.

El primer descubrimiento de una mutación epigenética ocurrió en 1998, cuando se demostró que el gen de remodelación de la cromatina *SMARCB1* regía la formación de tumores rabdoides malignos. El consorcio *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) se ha dado a la tarea de realizar la secuenciación extensa de tumores humanos de la mayoría de los tipos de cáncer y, de manera notable, se ha descubierto que de 25 a 30% de las mutaciones generadoras de cáncer identificadas ocurre en proteínas reguladoras de la cromatina. De manera similar a *SMARCB1*, en muchos cánceres muchos otros modificadores de la cromatina (p. ej., las metiltransferasas *MLL3* y *MLL4*, y las acetiltransferasas *EP300* y *CBP*), enzimas reguladoras de nucleosomas y componentes complejos relacionados (p. ej., *SMARCA4*, *SMARCA2* y *ARID1A*) están muy mutados e inactivados. La mayoría de estas mutaciones inducen pérdida de la función y, de hecho, enzimas como MLL4 y la desmetilasa KDM6A poseen actividad supresora de tumores. En contraste, la metiltransferasa EZH2 de la histona H3K27me3 es un oncogén y, por tanto, se expresa de manera excesiva en muchos tumores metastásicos sólidos o en etapa avanzada, como ocurre en pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y melanoma. En términos mecánicos, EZH2 reprime al supresor de tumores p16 y a otros genes ligados al ciclo celular necesarios para la salida del mismo mediante la deposición de H3K27me3. De manera consistente con una función reguladora del crecimiento, los inhibidores de EZH2 son terapéuticamente exitosos para un número de cánceres en modelos preclínicos y se están estudiando de forma activa para tratar linfoma de células B, melanoma y otros tumores sólidos.

En fecha reciente han emergido evidencias sugestivas que indican que las histonas tienen una función tumorigénica directa, basadas en el descubrimiento de mutaciones causativas, como las que se observan en la histona H3 de gliomas pediátricos de alto grado. De manera específica, la mayoría de estas mutaciones ocurre en la variante H3.3 de H3, donde la lisina 27 es sustituida por metionina (K27M). De forma similar, en más de 90% de los condroblastomas se sustituye la lisina 36 por metionina (K36M) en la histona H3.3. Estos efectos parecen ser dominantes negativos debido a que 1) en H3.3 éstas son mutaciones heterocigóticas y 2) las mutaciones también ocurren en la H3 canónica, la cual existe en cerca de 30 genes ortólogos en el genoma humano. Por tanto, una minoría de proteína mutante H3/H3.3 genera defectos globales en las modificaciones de histonas relacionadas (metilación de K27 o K36), quizá mediante la inhibición irreversible de las enzimas cognadas por las histonas mutantes. Estas mutaciones promueven resistencia a la apoptosis y diferenciación anormal en un número de cánceres pediátricos.

Más allá de las mutaciones, las translocaciones genéticas que involucran a modificadores de cromatina también implican a vías de la cromatina como promotores directos en cáncer. MLL1, la metiltransferasa de la histona H3K4, es una compañera de translocación frecuente que se presenta en pacientes pediátricos y adultos con leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*) y en cerca de 80% de los casos de leucemia linfoide aguda (ALL, *acute lymphoid leukemia*) infantil. MLL1 se puede fusionar con más de 70 compañeros de translocación, y las proteínas mutantes generadas previenen la diferenciación hematopoyética normal. De forma consistente con una participación etiológica de MLL1 en estas fusiones génicas, los fármacos que inhiben la actividad catalítica de MLL1 son efectivos en modelos preclínicos de AML.

Dada la abundancia de anormalidades epigenéticas en células cancerígenas combinada con la inherente reversibilidad de los cambios epigenéticos, se están realizando grandes esfuerzos para desarrollar medicamentos epigenéticos. La primera medida terapéutica epigenética implicó el uso de inhibidores de la metilación de DNA (DNMTi, *DNA methylation inhibitors*) para reactivar genes supresores de tumores. De forma interesante, el mecanismo de los agentes quimioterapéuticos tradicionales (como la azacitidina y la decitabina) es inhibir al DNMT1 y así promover la hipometilación global. En la actualidad estos fármacos se utilizan en la clínica para tratar síndrome mielodisplásico (MDS, *myelodysplastic syndrome*) y AML. Otro mecanismo en numerosos tipos de cánceres involucra la pérdida de acetilación, por tanto se están desarrollando de manera intensiva inhibidores de HDAC (HDACi, *HDAC inhibitors*). Los HDACi son efectivos y están aprobados para tratar linfoma cutáneo de linfocitos T y mieloma múltiple. Las proteínas portadoras de bromodominios (BRD) se unen a proteínas diana con lisinas acetiladas (incluyendo las histonas), y los inhibidores de BET (BETi, *BET inhibitors*) racionalmente diseñados bloquean su unión. Los BETi reducen la expresión amplificada de oncogenes como *MYC* en cánceres hematológicos. En la actualidad ciertos estudios se enfocan en la optimización de terapias combinatorias de estos inhibidores pan-DNMTi y pan-HDAC con quimioterapias e inmunoterapias convencionales, en particular dada la habilidad de las terapias epigenéticas para promover la re-expresión de antígenos tumorales y la inmunidad antitumoral mediada por interferón (IFN).

Hay varios cientos de enzimas cromatínicas y proteínas de unión en el genoma humano. En la actualidad la atención se enfoca sobre la identificación de inhibidores más específicos. De hecho se han desarrollado inhibidores que tienen como objetivo numerosos reguladores de cromatina mutados. En la actualidad hay más de 30 compuestos en varias etapas de desarrollo y en ensayos preclínicos. Algunos ejemplos notables que muestran éxito clínico temprano son los inhibidores de EZH2 para tratar linfomas, sarcomas y melanomas, los inhibidores de IDH para AML y gliomas portadores de genes *IDH1* e *IDH2* mutantes, los inhibidores de LSD1 para AML y cáncer pulmonar de células pequeñas y los inhibidores de DOT1L y MLL1 para leucemias con MLL1 activado.

EPIGENÉTICA DEL ENVEJECIMIENTO

Como muchas enfermedades de envejecimiento, el envejecimiento humano por sí mismo es resultado de la interacción compleja entre los genes y el ambiente. Las evidencias que sustentan que el epigenoma puede ser el vínculo clave entre estos procesos derivan de observaciones de que numerosos estímulos y estresores ambientales (que van desde la dieta y el ejercicio hasta las hormonas y los ritmos circadianos) contribuyen a la senescencia y a las alteraciones epigenéticas (fig. 471-1). Por tanto, una vida de exposiciones altera de manera progresiva el paisaje de la cromatina. Estos cambios en la organización de la cromatina dependientes de la edad incrementan la susceptibilidad del genoma a experimentar mutaciones y también reducen la fidelidad transcripcional. Además, hallazgos en sistemas modelo demuestran que los cambios epigenéticos inducidos por el estrés pueden transmitirse a través de muchas generaciones e incluso pueden afectar la esperanza de vida de generaciones futuras. Entre estas alteraciones epigenéticas globales se encuentran la desregulación de las modificaciones de las histonas y una pérdida general de éstas con el envejecimiento a través de los taxones. De manera sorprendente, el incremento experimental de los niveles de histonas, en particular de H3 y H4, pero no de H2A ni H2B, puede revertir estos cambios relacionados con la edad en células de mamíferos y en levaduras.

Por tanto, todas las evidencias actuales en conjunto sugieren un modelo de envejecimiento a través de un incremento general de modificaciones epigenéticas activadoras junto con una pérdida de modificaciones represivas. Juntos, estos cambios crean un estado de inestabilidad transcripcional e "interferencia" que impiden una transcripción precisa. Las células de pacientes con síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS, *Hutchinson-Gilford progeria syndrome*), la forma más grave de envejecimiento prematuro humano, exhibe niveles bajos de cromatina represiva H3K9me3 y H3K27me3. En otra enfermedad de envejecimiento prematuro, el síndrome de Werner, el daño del DNA induce la pérdida global de H3K9me3 y H3K27me3 por la ausencia inherente de la helicasa de DNA dependiente de ATP del síndrome de Werner, la cual es fundamental para la reparación del DNA. Dicha pérdida de heterocromatina no está limitada a condiciones de envejecimiento prematuro, puesto que células envejecidas de humanos ancianos sanos revelan la pérdida de H3K9me3 dependiente de la edad, lo cual provoca la expresión de elementos transponibles normalmente reprimidos. La activación de estos elementos móviles se correlaciona con trastornos neurodegenerativos y también puede promover otros fenotipos relacionados con la senescencia como el cáncer. Los fibroblastos humanos que experimentan senescencia celular (salen del ciclo celular por estrés de replicación o de otro tipo) experimentan desestabilización de la heterocromatina compacta adyacente a la periferia nuclear, en los llamados "dominios vinculados a la lámina" (LAD, *lamin-associated-domains*). En éstos, además de una reducción de las modificaciones represivas de histo-

nas como se discutió antes, se encuentran nuevas regiones amplias con la modificación H3K4me3 eucromática.

Además de alteraciones de las modificaciones de histonas relacionadas con la edad, la manipulación directa de enzimas modificadoras de cromatina que controlan estas marcas afecta el balance entre regiones heterocromáticas y eucromáticas y altera el tiempo de vida de organismos modelo. Inhibir la desmetilasa de histonas H3K27me3 UTX (KDM6A) incrementa la cantidad de H3K27me3 represiva y extiende la vida en *Caenorhabditis elegans*. De forma similar, la reducción de las enzimas (*ash-2*, *set-2* y *wdr-5*) que agregan la modificación activadora H3K4me3 también aumenta el lapso de vida de *C. elegans*. Las consecuencias de estas manipulaciones genéticas corresponden a los cambios observados en modificaciones de histonas, como se describió antes. Además de las enzimas modificadoras de histonas, la desregulación de los niveles o de la función de las moléculas que remodelan de cromatina también puede afectar la esperanza de vida en organismos modelo. Esta desregulación también ocurre en humanos, en el complejo desacetilasa remodelador de nucleososmas (NuRD, *nucleosome remodeling deacetylase*), cuya concentración está disminuida en fibroblastos HGPS y en donadores envejecidos sanos.

Además de los cambios en la metilación de histonas relacionados con la edad, la acetilación también contribuye al desarrollo de fenotipos de envejecimiento. La desregulación de acetiltransferasas de histonas (HAT, *histone acetyltransferases*) y HDAC se ha relacionado con una longevidad reducida en organismos modelo. Además, las sirtuínas (HDAC dependientes de NAD^+ clase III) promueven la salud y la longevidad en diversas especies, como mediadores clave de los efectos promotores de la longevidad que confiere la restricción calórica. De hecho, la pérdida de Sirt6 provoca envejecimiento prematuro en ratones. Como se revisó antes, el metabolismo y la acetilación están intrincadamente vinculados, y las sirtuínas (a través de niveles de NAD^+) y otras HDAC pueden tener funciones clave en las conexiones que ocurren entre el ambiente, la expresión génica y las consecuencias fisiológicas. Por ejemplo, en humanos el ejercicio reduce la actividad de las HDAC 4 y 5, lo cual incrementa la cantidad de H3K36ac en el músculo esquelético, lo que a su vez es posible que promueva una expresión benéfica de genes.

Las alteraciones epigenéticas que ocurren con el envejecimiento no están limitadas a modificaciones de histonas y se extienden hasta la metilación del DNA. De forma consistente con los patrones de histonas, los datos sobre metilación del DNA sustentan el modelo antes descrito (es decir, el de la descompactación general del epigenoma con el envejecimiento). De manera específica, los niveles de 5-metilcitosina (5-mC) están reducidos en células humanas senescentes y con el envejecimiento ocurre hipometilación global del DNA a lo largo del genoma humano. De forma concurrente con este estado de hipometilación global hay regiones locales de hipermetilación enfocada cerca de las repeticiones CpG en los promotores génicos, en particular en genes que mantienen la diferenciación y la identidad celulares. Esta disrupción epigenética durante el envejecimiento provoca, en consecuencia, cambios profundos en la transcripción. Por ejemplo, en HSC la hipermetilación del DNA bloquea la unión adecuada de factores de transcripción, lo cual provoca desregulación de la expresión génica normal con el envejecimiento. De manera importante, estos patrones no son sólo alteraciones estocásticas que ocurren como respuesta a estresores ambientales a través del envejecimiento. De hecho, el estatus de metilación de un número definido de sitios CpG es un indicador muy preciso de la edad cronológica en tejidos humanos. Este trabajo revela que el estatus de metilación del DNA relacionado con el envejecimiento supera a los biomarcadores de envejecimiento estándar previos, como los niveles de expresión de p16 y la longitud de los telómeros. Será muy valioso en el futuro próximo evaluar los efectos de los tratamientos enfocados en la mejoría de las enfermedades de envejecimiento.

EPIGENÉTICA DEL CEREBRO Y DEL COMPORTAMIENTO

La comprensión y el tratamiento de los trastornos cerebrales se encuentran entre los mayores retos clínicos. La mayoría de los trastornos neurológicos y psiquiátricos son resultado de la desregulación compleja de numerosos genes y vías. En esta interacción entre la predisposición genética subyacente y factores ambientales externos, la regulación epigenética aberrante se reconoce cada vez más como un modulador potencialmente clave (fig. 471-1).

De forma más directa, sin embargo, muchos trastornos progresivos del desarrollo neurológico son provocados por mutaciones de líneas germinales en reguladores de la cromatina. Mutaciones en la proteína de unión a metil CpG 2 (MECP2, *methyl CpG binding protein 2*), una proteína importante para la unión a DNA metilado que contribuye a la represión génica, son la causa principal de síndrome de Rett. La pérdida de MeCP2 provoca una transcripción génica excesiva en neuronas y altera las funciones excitadoras presinápticas. De forma similar, el síndrome Kabuki (otro trastorno progresivo del desarrollo neurológico) es provocado por mutaciones de línea germinal en la metiltransferasa de histonas H3K4me1, *MLL4* (*KMT2D*), o en la desmetilasa H3K27me3, *UTX* (*KDM6A*). Este trastorno puede derivar de la desregulación de potenciadores transcripcionales, una clase importante de elementos reguladores génicos, puesto que MLL4 y UTX tienen funciones fundamentales en la activación de potenciadores. Por último, la acetiltransferasa CBP (*CREBBP*) también es importante para la función de potenciadores génicos y cuando sufre mutaciones puede provocar síndrome de Rubinstein-Taybi, una causa de discapacidad intelectual.

Más allá de las mutaciones de línea germinal, una dinámica de metilación alterada puede generar trastornos de desarrollo neural y degeneración neurológica. El síndrome del cromosoma X frágil, caracterizado por discapacidades de aprendizaje y disfunción cognitiva, es provocado por mutaciones en los genes *FMR1* o *FMR2*, o por hipermetilación de los promotores transcripcionales que regulan a dichos genes. De forma similar, los síndromes de Prader-Willi y de Angelman (condiciones que afectan el desarrollo neurológico provocadas por la impronta anormal de la región cromosómica paterna o materna 15q11-13, respectivamente) son a menudo causados por metilación aberrante del DNA. Además, la hipometilación del DNA está involucrada en algunas condiciones neurodegenerativas. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson muchos genes involucrados en la patogénesis están hipometilados por depleción de DNMT1, incluyendo al gen de la sinucleína α (SCNA). En la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*) ocurre hipometilación del DNA en promotores de genes patogénicos clave, como el precursor de la proteína amiloidea (APP, *amyloid precursor protein*). De hecho, la metilación del promotor de APP responde a factores ambientales, incluyendo el envejecimiento, un factor de riego muy importante para desarrollar la AD. De manera similar, la presenilina 1 (PSEN1) está implicada en la AD y exhibe metilación alterada del DNA en respuesta a variaciones en los estímulos metabólicos. Ciertos estudios sobre la enfermedad de Huntington (HD, *Huntington's disease*) han demostrado hipometilación del DNA y acetilación de histonas disminuida, en parte debido a una función alterada de la acetiltransferasa CBP, lo cual provoca desregulación transcripcional. Juntas, estas observaciones subyacen la regulación epigenética como una característica crucial de la degeneración neurológica.

Proteínas reguladoras de genes adicionales en el sistema nervioso interactúan con modificadores de la cromatina y son reguladas por ellos. El factor de transcripción silenciador del elemento 1 represor (REST, *repressor element 1–silencing transcription factor*) es importante en la homeostasis neuronal por su capacidad para reclutar enzimas reguladoras de cromatina, como las desacetilasas y las metiltransferasas de histonas, y por el control que ejercen sobre la expresión génica. Los niveles del REST incrementan con el envejecimiento y protegen a las neuronas contra estresores relacionados con la edad y contra la pérdida de la función cognitiva asociada con la AD. De manera similar al REST, el factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), otro mediador importante de la homeostasis y el desarrollo neurales, está implicado en una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos, que incluyen depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar y autismo. La inactivación del BDNF en el giro dentado provoca un trastorno similar a la depresión en ratones y dicho factor media los efectos de las terapias antidepresivas. Las vías de la cromatina, incluyendo la metilación del DNA/MeCP2 y H3K27me3, tienen un papel clave en la regulación del BDNF, según se ha observado en cerebros de pacientes con esquizofrenia.

Por último, el tratamiento de las adicciones es otra frontera en la que la epigenética podría revelar conexiones entre la exposición ambiental y los fenotipos. Aunque aún se encuentra en etapas tempranas en términos de comprensión mecánica, evidencias emergentes demuestran disrupción de la homeostasis epigenética como consecuencia del consumo de sustancias adictivas que van desde el alcohol hasta la cocaína. Por ejemplo, la acetilación de los elementos reguladores en el gen *FOSB* por medio de la acetiltransferasa de histonas CBP está relacionada con los efectos conductuales de la cocaína. El etanol también induce la acetilación de las histonas y la descompactación de la cromatina.

INFLUENCIAS EPIGENÉTICAS SOBRE LAS INFECCIONES, LA INMUNIDAD Y LA INFLAMACIÓN

Alteraciones de los patrones de expresión génica son factores determinantes importantes de las enfermedades mediadas por el sistema inmunitario y la epigenética regula la inmunidad y la inflamación (fig. 471-1). El tratamiento con agentes estimulantes del sistema inmunitario como el lipopolisacárido (LPS) y el TNF-α activa la expresión de numerosos genes inflama-

torios en un lapso de horas, a través de vías génicas y cinética de activación precisas determinadas por el estado epigenético celular. Las HAT y las HDAC son componentes críticos de esta respuesta; se coordinan con factores de transcripción proinflamatorios como AP-1 y NF-κB, para activar (HAT) y para reprimir (HDAC). Por ejemplo, los corticosteroides reclutan HDAC2 en promotores de genes inflamatorios estimulados por NF-κB para prevenir la activación durante el tratamiento del asma.

Las respuestas de IFN tipo 1 son ejemplos excepcionales de la complejidad reguladora gobernada por el control epigenético. En un estado no estimulado, las metiltransferasa H3K9 G9a (*EHMT2*) y EHMT1 suprimen la expresión de IFN y de los genes inducidos por IFN. Cuando se inducen los genes estimulados por IFN, los factores de transcripción STAT reclutan complejos de remodelación de la cromatina, como BAF (*SMARCA4*) y reclutan HAT, incluyendo p300, CBP y GCN5 (*KAT2A*). A su vez, la remodelación y la acetilación de la cromatina reclutan proteínas que se unen a la cromatina, que incluyen a la proteína portadora de bromodominio, BRD4, la cual promueve la elongación transcripcional y la activación total.

Los reguladores principales de las vías de inmunidad adaptativa se controlan de forma similar en términos epigenéticos. Los linfocitos T CD4+ y CD8+ experimentan cambios extensos en los perfiles de modificación de histonas durante la diferenciación a distintos subgrupos de linfocitos T efectores. Por ejemplo, los genes relacionados con la influencia de linfocitos T efectores sobre los linfocitos T CD8+ de memoria (como *PRDM1*, *KLRG* e *IFNG*) exhiben enriquecimiento de H3K4me3 y niveles bajos de H3K27me3, en comparación con los mismos genes de linfocitos T vírgenes. La metilación del DNA también tiene una función reguladora importante y puede contribuir con el desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, los linfocitos T CD4+ de individuos con artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*), esclerodermia sistémica y diabetes autoinmunitaria latente en adultos exhiben hipermetilación del gen *FOXP3*, el cual activa a los linfocitos T reguladores que disminuyen las respuestas inmunitarias. Además, en los linfocitos T reguladores de pacientes con RA ocurre hipermetilación del *locus CTLA4*, lo cual deteriora sus capacidades inmunodepresoras.

Aunque los estudios sobre la mecánica de estos procesos siguen siendo limitados, hay numerosos ejemplos de terapias basadas en epigenética relacionados con efectos extensos sobre el sistema inmunitario y subrayan la esperanza potencial para el tratamiento eventual de condiciones relacionadas con el sistema inmunitario. Por ejemplo, la azacitidina y la decitabina (inhibidores de la metilación del DNA) tienen efectos inmunodepresores quizá mediados por la expresión potenciada de *FOXP3*, el cual suprime en general las respuestas inmunitarias. Los inhibidores de las HDAC suprimen y promueven la expresión de genes inmunitarios, e impiden la producción de citocinas en macrófagos de pacientes con RA. Por otra parte, el vorinostat y el panbinostat (inhibidores de las HDAC) suprimen las respuestas primarias de los linfocitos B y la producción de anticuerpos *in vitro* e *in vivo*. Dados estos amplios efectos, no es sorprendente que la tricostatina A (TSA) (otro inhibidor de las HDAC) tenga eficacia en varios sistemas modelo para el tratamiento de RA, lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), asma, lesión renal aguda, pancreatitis aguda y daño cardiaco y pulmonar inducido por sepsis. De forma similar, los inhibidores de BET también tienen un espectro amplio de efectos. Bloquean la presentación de antígenos y la activación de los linfocitos T y B y, por tanto, tienen efectos protectores benéficos en una variedad de escenarios inflamatorios que incluyen autoinmunidad, sepsis, aterosclerosis, psoriasis, periodontitis y artritis. Más allá de estos inhibidores epigenéticos de "amplio espectro", un inhibidor específico de las desmetilasas de H3K27me3 KDM6A y KDM6B, GSK-J4, tiene actividad antiinflamatoria, presumiblemente al prevenir la pérdida de represión de H3K27me3 sobre genes inflamatorios.

■ CONCLUSIONES

Debido a la enormidad y la complejidad de la cromatina y los campos de la epigenética, y su alcance sobre todas las áreas de la biología y la medicina, no es posible cubrir un área tan amplia en un solo capítulo. Por tanto, en este apartado se proporciona un resumen conciso que enfatiza las áreas clave del desarrollo de esta materia en la medicina. Se espera haber transmitido la gran emoción y las promesas que difunde esta disciplina. De hecho, dado el crecimiento exponencial de los descubrimientos de la interacción del epigenoma y las terapias epigenéticas con el ambiente y las enfermedades, es muy probable que en los años siguientes ocurran importantes contribuciones en este campo de estudio.

■ LECTURAS ADICIONALES

Allis CD, Jenuwein T: The molecular hallmarks of epigenetic control. Nat Rev Genet 17:487, 2016.

Avgistinova A, Benitah SA: Epigenetic control of adult stem cell function. Nat Rev Mol Cell Biol 17:643, 2016.

Benayoun BA *et al.*: Epigenetic regulation of ageing: Linking environmental inputs to genomic stability. Nat Rev Mol Cell Biol 16:593, 2015.

Brien GL *et al.*: Exploiting the epigenome to control cancer-promoting gene-expression programs. Cancer Cell 29:464, 2016.

Jones PA *et al.*: Targeting the cancer epigenome for therapy. Nat Rev Genet 17:630, 2016.

Kinnaird A *et al.*: Metabolic control of epigenetics in cancer. Nat Rev Cancer 16:694, 2016.

Sen P *et al.*: Epigenetic mechanisms of longevity and aging. Cell 166:822, 2016.

Tough DF *et al.*: Epigenetic drug discovery: Breaking through the immune barrier. Nat Rev Drug Discov 15:835, 2016.

Tsankova N *et al.*: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci 8:355, 2007.

Yao B *et al.*: Epigenetic mechanisms in neurogenesis. Nat Rev Neurosci 17:537, 2016.

472 DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios

Karl L. Skorecki, Bruce H. Cohen

Las *mitocondrias* son orgánulos citoplásmicos cuya principal función es generar trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) por el proceso de fosforilación oxidativa en condiciones aerobias. El proceso es mediado por los complejos enzimáticos multiproteínicos I a V de la cadena de transporte de electrones (ETC, *electron transport chain*) respiratoria y por los dos portadores de electrones, la coenzima Q_{10} (CoQ_{10}) y el citocromo *c*. Otros procesos celulares a los que las mitocondrias hacen una contribución fundamental son la apoptosis (muerte celular programada), así como otras funciones específicas de tipo celular **(cuadro 472-1)**. La eficacia de la ETC mitocondrial en la producción de ATP es un determinante fundamental del equilibrio energético y de la termogénesis corporales globales. Además, las mitocondrias sirven como la fuente predominante para la generación de especies de oxígeno reactivo (ROS, *reactive oxygen species*), cuya tasa de producción también se relaciona con el acoplamiento de la producción de ATP al consumo de oxígeno. Dada la centralidad de la fosforilación oxidativa a las actividades normales de casi todas las células, no es sorprendente que la disfunción mitocondrial pueda afectar a casi cualquier sistema orgánico **(fig. 472-1)**. Hasta hace poco se pensaba que la falta de producción de energía era el origen de la fisiopatología de las enfermedades de disfunción mitocondrial; sin embargo, evidencias recientes su-

CUADRO 472-1 Funciones de las mitocondrias
En todas las células y los tejidos
Fosforilación oxidativa
Producción de radicales libres
Homeostasis del calcio
Apoptosis (muerte celular programada)
Específicas de células o tejidos
Metabolismo del colesterol
Metabolismo de los aminoácidos y los ácidos orgánicos
Oxidación β de los ácidos grasos
Biosíntesis de los esteroides sexuales
Biosíntesis del hemo
Desintoxicación del amoniaco en el hígado
Metabolismo de los neurotransmisores

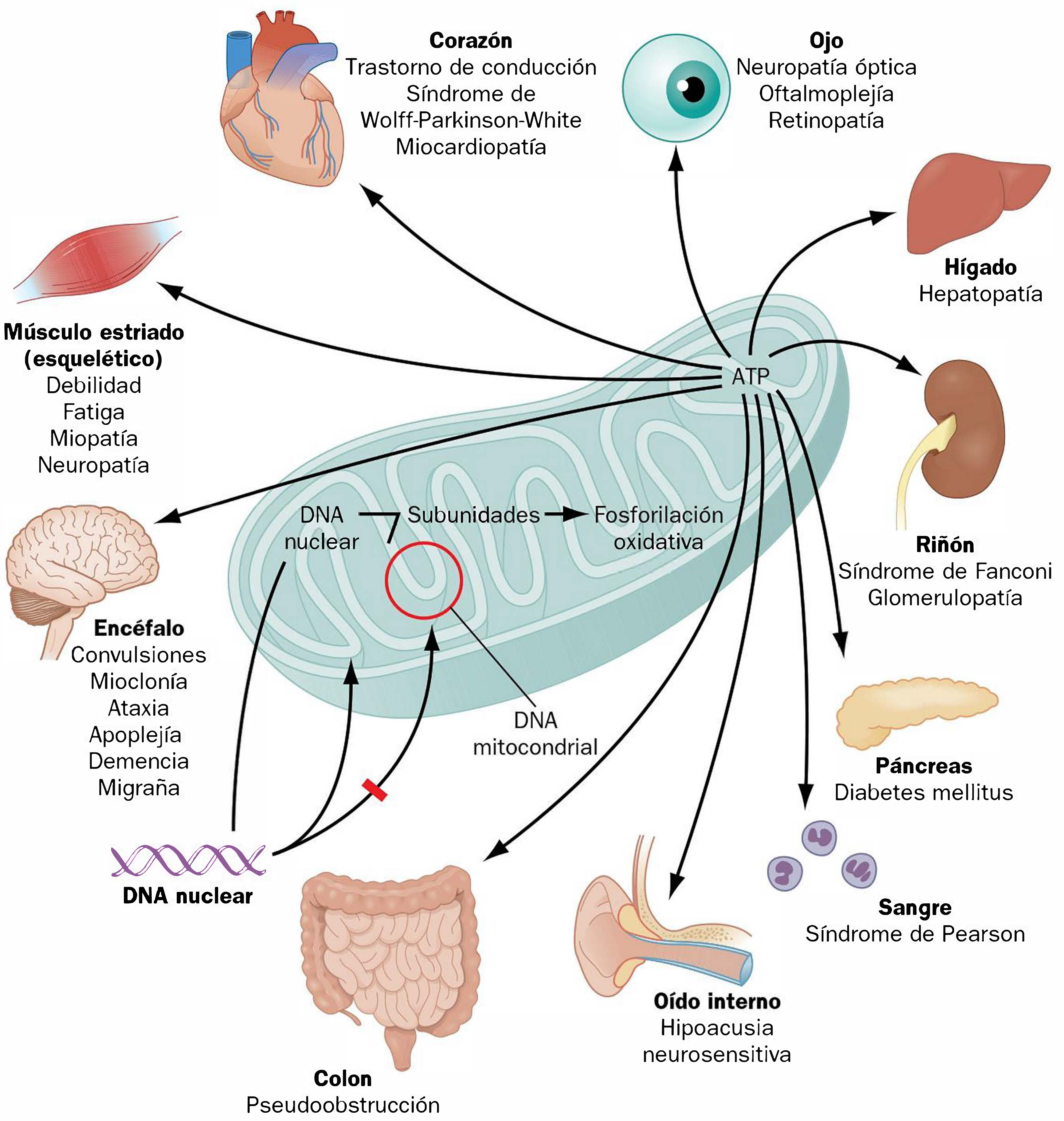


FIGURA 472-1 Control genético doble y manifestaciones de múltiples órganos de las enfermedades mitocondriales. *(Con autorización de DR Johns: Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 333:638, 1995.)*

gieren que la producción de radicales libres y el estado oxidorreductivo de la mitocondria también puede participar. Por tanto, médicos de muchas especialidades pueden tener bajo su cuidado pacientes con enfermedades mitocondriales y es indispensable que conozcan su existencia y sus características.

Es necesaria la actividad integrada de un estimado de 1 500 productos génicos para la biogénesis, la función y la integridad normales de las mitocondrias. Los más de 1 400 productos génicos son codificados por los 37 genes que forman la molécula de DNA mitocondrial (mtDNA, *mitochondrial DNA*) y por genes nucleares, por lo cual siguen las reglas y los patrones de la herencia genómica nuclear **(cap. 456)**. Tales proteínas de codificación nuclear son sintetizadas en el citoplasma celular e importadas a su localización de actividad en las mitocondrias mediante un proceso bioquímico complejo. Este proceso incluye el desdoblamiento de la proteína codificada por el DNA nuclear (nDNA), su adhesión a una chaperona que la transporte a través de un conducto específico a una ubicación mitocondrial particular y el desensamble de la proteína chaperona seguido del ensamble con otras proteínas codificadas por el mtDNA y el nDNA Además, las mismas mitocondrias tienen su propio genoma que consta de numerosas copias (poliploidía) por mitocondria de una molécula de DNA mitocondrial (mtDNA) bicatenario, circular, que consta de una secuencia de 16 569 nucleótidos. Esta secuencia de mtDNA (también conocida como "*mitogenoma*") puede representar el residuo de procariotas endosimbióticos a partir de los cuales se cree que se originaron las mitocondrias. La secuencia de mtDNA contiene un total de 37 genes, 13 de los cuales codifican componentes de proteínas mitocondriales de la ETC **(fig. 472-2)**. Los genes restantes, 22 que codifican tRNA y dos que codifican rRNA, están dedicados al proceso de traducción de las 13 proteínas codificadas por el mtRNA. El mtDNA se replica de manera constante (de forma independiente de la división celular) y requiere su propia polimerasa (conocida como polimerasa γ [polγ]), la cual es codificada por la proteína nuclear *POLG*, y cuyos trastornos se revisan en los **capítulos 457 y 441**. Sin embargo, mutaciones en el gen *POLG* pueden alterar la actividad endonucleasa de la proteína polγ, lo cual provoca mutaciones somáticas en el mtDNA que prevalecen con los eventos de replicación futuros. A menos que esta mutación ocurra en un ovocito y lo repueble, no será heredable. Este doble control genético nuclear y mitocondrial de la función mitocondrial puede producir fascinantes patrones hereditarios, que representan un reto diagnóstico. Este capítulo se centra en enfermedades y en rasgos hereditarios relacionados con el componente mtDNA del doble control genético de la función mitocondrial. Se remite al lector a los **capítulos 456 y 441** para la consideración de las enfermedades mitocondriales que tienen su origen en mutaciones del genoma nuclear. Esto último incluye: 1) trastornos por mutaciones en los genes nucleares que codifican directamente componentes estructurales o bien, que ensamblan factores de complejos de fosforilación oxidativa, 2) trastornos por mutación en los genes nucleares que codifican de manera indirecta proteínas relacionadas con la fosforilación oxidativa, y 3) síndromes de agotamiento de mtDNA (MDS, *mtDNA depletion syndromes*) que se caracterizan por reducción en el número de copias de mtDNA en los tejidos afectados sin mutaciones o reordenamientos en el mtDNA y 4) trastornos provocados por mutaciones en genes nucleares que alteran la dinámica mitocondrial normal (biosíntesis, mitofagia, fisión y fusión).

La estructura física clásica de la mitocondria es filiforme, como se ha observado mediante tinciones de inmunohistoquímica o preparaciones de microscopia electrónica bajo condiciones de fijación. Dicho organelo tiene forma de submarino y una longitud cercana a un micrómetro, no obstante, *in vivo* su forma es muy variable y depende del tipo de célula. La mitocondria tiene una morfología sincitial compleja que cambia de manera constante y de ella surgen y desaparecen protrusiones (que representan la fisión mitocondrial). Asimismo se observa reorganización de mitocondrias separadas, lo cual representa eventos de fusión mitocondrial. Aunque a menudo se expresa el número de mitocondrias en una célula individual, de hecho lo más preciso quizá sería referirse al volumen mitocondrial.

Aunque desde hace más de 150 años se sabe de la existencia de las mitocondrias, su función respiratoria se propuso hace cerca de 100 años y la descripción inicial de una enfermedad vinculada con disfunción mitocondrial ocurrió en 1962. El hallazgo de la presencia del mtDNA ocurrió en la década de 1960 y hasta 1988 se describieron las primeras mutaciones nucleotídicas mitocondriales causantes de enfermedades humanas. Éstas incluyeron una deleción de mtDNA a gran escala que provoca el síndrome de Kearn-Sayre (KSS, *Kearn-Sayre Syndrome*) y una mutación puntual en *ND4*, un gen del complejo I codificado en el mtDNA, que causa neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*). Después de estos dos hallazgos, se han informado más de 400 mutaciones o deleciones patogénicas de mtDNA causantes de patologías humanas.

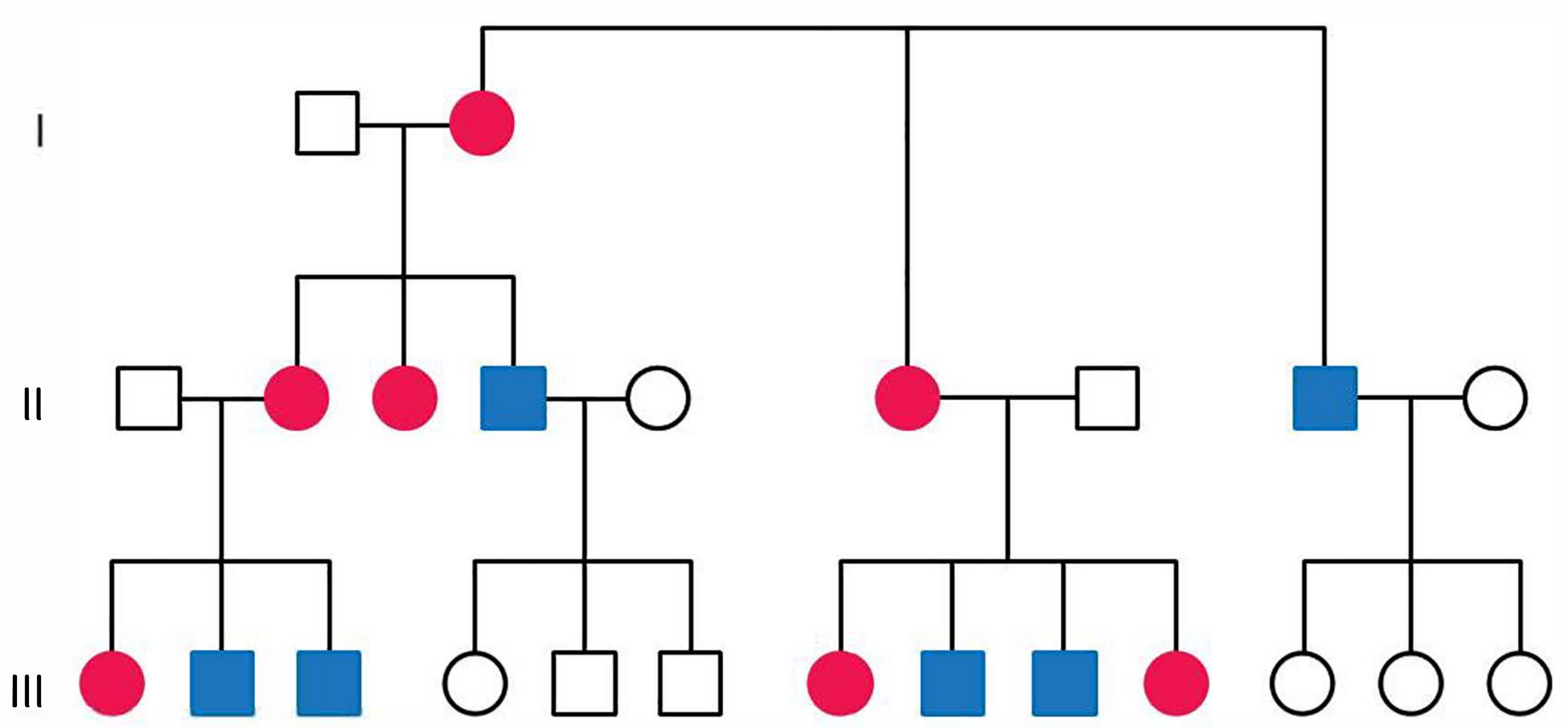


FIGURA 472-2 Herencia materna de las enfermedades y rasgos hereditarios del DNA mitocondrial (mtDNA, *mitochondrial DNA*). Las mujeres afectadas (*círculos llenos*) transmiten el rasgo a sus hijos. Los varones afectados (*cuadrado lleno*) no transmiten el rasgo a ninguno de sus descendientes.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL DNA MITOCONDRIAL

Como resultado de su estructura circular y de su localización extranuclear, los mecanismos de replicación y transcripción del mtDNA difieren de los correspondientes mecanismos del genoma nuclear, cuya estructura y embalaje nucleosómicos son más complejos. De manera específica, las mitocondrias tienen su propio sistema de transcripción y el mtDNA mismo se replica de manera independiente de la replicación celular. Como cada mitocondria contiene muchas copias de mtDNA y dado que el número de mitocondrias por célula puede variar durante la vida de ésta, el número de copias de mtDNA no está directamente coordinado con el ciclo celular. Por tanto, se observan grandes diferencias del número de copias de mtDNA entre diferentes tipos celulares y tejidos y durante la vida de una célula. Otra característica importante del proceso de replicación del mtDNA es una gran disminución de la restricción de la corrección y de la corrección de errores de la replicación, lo cual lleva a un grado mucho mayor de variación de la secuencia en comparación con el genoma nuclear. Algunas de estas variaciones de la secuencia son polimorfismos silentes que no tienen el potencial de un efecto fenotípico o patógeno, mientras que otras pueden ser consideradas mutaciones patógenas. Hay algunas mutaciones que pueden considerarse ecogenéticas, puesto que por lo general permanecen silenciosas, por ejemplo, no provocan enfermedades a menos que ocurra un evento externo. Un ejemplo clásico es una mutación común (1:800) en el gen del rRNA 12 S (m.A1555G.), que está vinculada con hipoacusia que se exacerba con rapidez cuando hay exposición a dosis normales de aminoglucósidos.

Con respecto a la transcripción, la iniciación puede tener lugar en ambas cadenas y continúa con la producción de un RNA precursor policistrónico sin intrones que es procesado luego para originar los 13 mRNA individuales y 24 productos individuales de tRNA y rRNA. Los 37 genes mtDNA comprenden completamente 93% de los 16 569 nucleótidos del mtDNA en lo que se conoce como *región codificante*. La *región de control* consta de casi 1.1 kilobases (kb) de DNA no codificante, que se cree tiene una participación fundamental en la iniciación de la replicación y de la transcripción.

HERENCIA MATERNA Y FALTA DE RECOMBINACIÓN

A diferencia de la recombinación de pares homólogos que tiene lugar en el núcleo, las moléculas de mtDNA no sufren recombinación, de manera que los episodios mutacionales representan la única posibilidad de diversificación genética del mtDNA. Además, con raras excepciones, sólo el DNA materno se transmite a la descendencia. El ovocito fertilizado degrada el mtDNA aportado por el espermatozoide mediante un proceso complejo en el que participa el sistema proteasoma ubiquitina y autofagia, la cual ocurre en la membrana interna del ovocito. Por tanto, mientras las madres transmiten su mtDNA a hijos e hijas, sólo estas últimas pueden transmitir el mtDNA heredado a generaciones futuras. Como consecuencia, la variación de la secuencia del mtDNA y los rasgos fenotípicos y las enfermedades vinculadas son heredados de manera exclusiva por línea materna lo cual significa que tanto los hijos como las hijas tienen la misma probabilidad de sufrir una enfermedad sintomática, excepto en casos de LHON, como se describe más adelante.

La expresión fenotípica, incluyendo la edad de inicio y el patrón exacto de disfunción de órganos, de una mutación patogénica del mtDNA puede variar en gran medida, incluso entre familiares. Debido a la compleja relación entre las mutaciones del mtDNA y la expresión de la enfermedad, a veces esa herencia materna es difícil de identificar desde el punto de vista clínico o genealógico. Sin embargo, la prueba de una transmisión paterna puede, casi con certeza, descartar un origen genético de la variación fenotípica o de la enfermedad en el mtDNA; por el contrario, una enfermedad que afecta a ambos géneros sin evidencia de transmisión paterna es muy indicadora de un trastorno hereditario del mtDNA (fig. 472-2).

NÚMERO DE COPIAS MÚLTIPLES (POLIPLOIDÍA), TASA DE MUTACIÓN ALTA, HETEROPLASMIA Y SEGREGACIÓN MITÓTICA

Cada célula aeróbica del organismo tiene múltiples mitocondrias, a menudo muchos cientos o más, en células con grandes necesidades de producción de energía. Además, el número de copias de mtDNA en cada mitocondria varía de varias a cientos; esto es cierto en células madre y somáticas, como los ovocitos en las mujeres. En el caso de las células somáticas, esto significa que el efecto de la mayoría de las mutaciones somáticas adquiridas es, tal vez, muy pequeño en cuanto a la función total de las células o de los órganos; sin embargo, debido al ritmo de mutación multiplicado varias veces durante la replicación del mtDNA, pueden acumularse numerosas mutaciones diferentes con el envejecimiento del organismo. Se ha propuesto que, con la edad, la carga acumulativa total de mutaciones somáticas adquiridas del mtDNA puede generar una anomalía global de la función mitocondrial y contribuir así a la reducción de la eficacia de la fosforilación oxidativa y al aumento de la producción de ROS lesivas que se producen con la edad. Debido a que las mutaciones del mtDNA (y del nDNA) pueden provocar fuga de electrones dentro de la ETC, el daño por ROS puede elevarse sobre la línea de base en algunos pacientes con mutaciones específicas, lo cual incrementa la susceptibilidad a experimentar daño somático del mtDNA y a expresar enfermedades. La acumulación de dichas mutaciones adquiridas del mtDNA somático con el envejecimiento puede contribuir a enfermedades relacionadas con la edad, como síndrome metabólico y diabetes, cáncer, trastornos cardiovasculares y degenerativos, en cualquier individuo en específico. Sin embargo, dichas mutaciones somáticas del mtDNA no son transmitidas a la siguiente generación, por lo cual el efecto hereditario de la mutagénesis del mtDNA requiere considerar por separado los acontecimientos en la línea germinal femenina.

El múltiple número de copias del mtDNA en cada célula, incluidas las células madre maternas, tiene como resultado el fenómeno de heteroplasmia a diferencia de una mayor uniformidad (homoplasmia) de una secuencia de DNA nuclear somática. La heteroplasmia para una variante de secuencia dada de mtDNA con mutaciones de la misma se origina como consecuencia de la coexistencia en una célula, tejido o en moléculas individuales de mtDNA que aportan más de una versión de la variante de la secuencia (fig. 472-3). Es de importancia crítica el fenómeno de heteroplasmia para comprender las enfermedades mitocondriales relacionadas con mtDNA. La coexistencia de mtDNA mutante y no mutante y la variación de la carga mutante entre individuos hermanos, hijos de la misma madre y entre los órganos y tejidos en el mismo individuo, desempeñan una función primordial en las manifestaciones y gravedad de la enfermedad y son cruciales para comprender la complejidad de los trastornos de la herencia del mtDNA. Al nivel del ovocito, el porcentaje de moléculas de mtDNA que aportan cada versión de la variante de secuencia polimórfica o mutaciones depende de eventos aleatorios relacionados con la partición de moléculas de mtDNA durante el proceso de ovogénesis. Así, los ovocitos difieren uno de otro en el grado de heteroplasmia para las secuencias variantes o mutaciones. A su vez, el estado de heteroplasmia es llevado hacia el cigoto y hacia el organismo en su conjunto en grados variables, dependiendo de

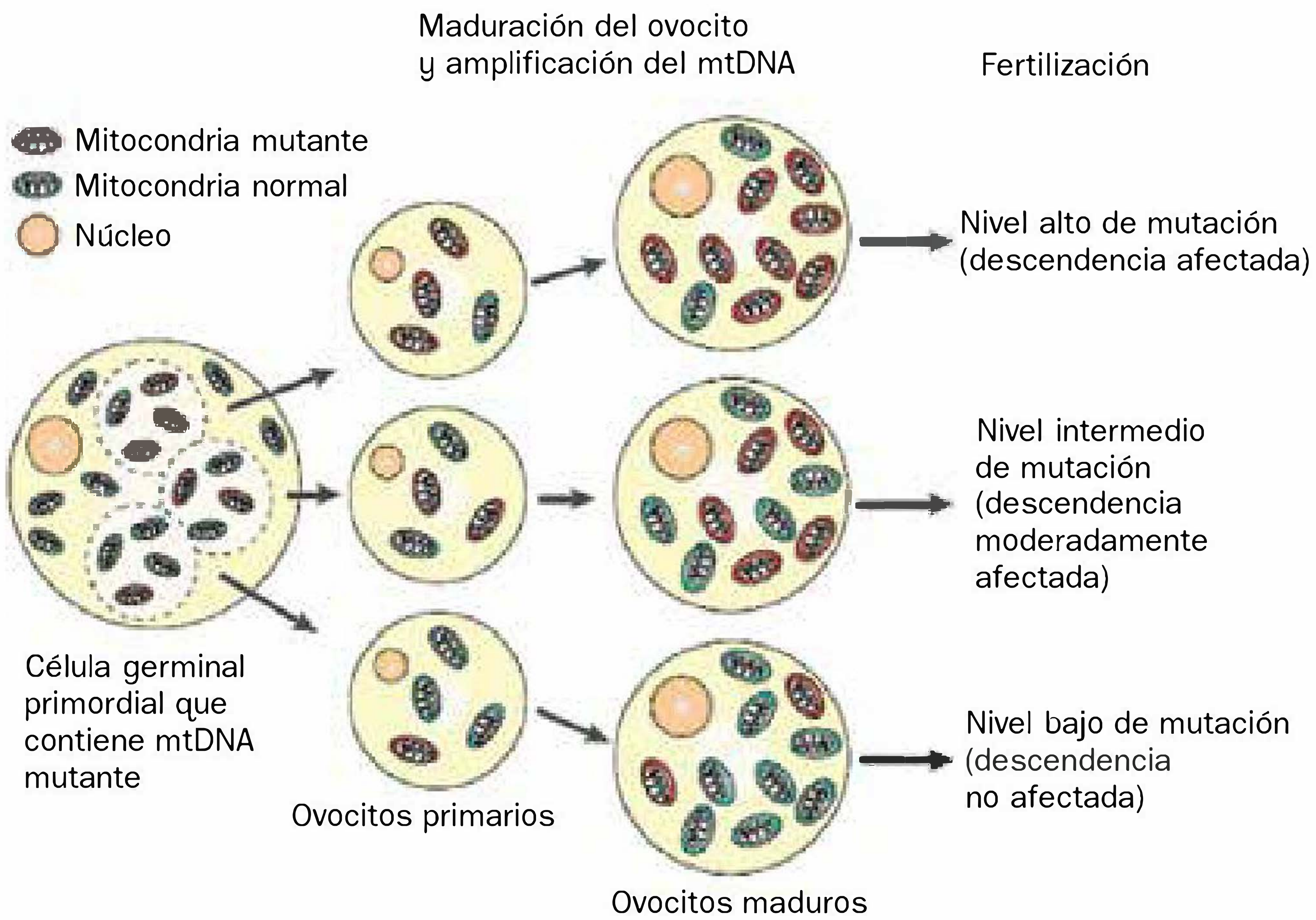


FIGURA 472-3 Heteroplasmia y cuello de botella genético mitocondrial. Durante la producción de ovocitos primarios, se transfiere a cada ovocito un número seleccionado de moléculas de DNA mitocondrial (mtDNA). La maduración de los ovocitos se relaciona con la replicación rápida de esta población de mtDNA. Este episodio de restricción-amplificación puede producir un cambio al azar de la carga mutacional del mtDNA entre generaciones y a él se deben las concentraciones variables de mtDNA mutado que se observan en los hijos de madres con mutaciones patógenas de mtDNA. Se muestran en rojo las mitocondrias que contienen mtDNA mutado y en verde las que tienen mtDNA normal. *(Con autorización de R Taylor, D Turnbull: Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genetics 6:389,2005.)*

la segregación mitótica de las moléculas de mtDNA durante el desarrollo de aparatos y sistemas y durante su conservación. Por tal razón, la fertilización *in vitro* seguida de diagnóstico genético antes de la implantación (*preimplantation genetic diagnosis*, PGD) no es predictiva de salud genética de la descendencia en el caso de mutaciones de mtDNA como en el caso del genoma nuclear. De la misma forma, el impacto de las mutaciones somáticas de mtDNA adquiridas durante el desarrollo y de manera subsiguiente también muestra un enorme espectro de variabilidad. En general, una mayor carga mutante provoca una presentación fenotípica más temprana y grave. Sin embargo, la medición de la heteroplasmia en un tejido particular (p. ej., linfocitos sanguíneos o sedimento urinario que contenga células epiteliales renales o de la vejiga) puede no representar el porcentaje de heteroplasmia mutante en el tejido o los órganos más afectados, como el nódulo auriculoventricular cardiaco o el cerebro. Además, el umbral de heteroplasmia mutante capaz de provocar una enfermedad clínica puede variar dependiendo del tipo de mutación. En general, una mayor carga mutante provocará una presentación fenotípica más temprana y grave. Sin embargo, medir la heteroplasmia en un tejido (linfocitosis sanguíneos o de sedimiento urinario que contenga células epiteliales del riñón o de la vejiga por ejemplo) pueden no representar el porcentaje de heteroplasmia mutante en el tejido o los órganos más afectados, como el nodo atrioventricular o el cerebro. Además, el umbral de la heteroplasmia mutante que resulta en enfermedad clínica puede variar dependiendo de la mutación específica.

La *segregación mitótica* se refiere a la distribución inequitativa de la variante natural y de versiones mutantes de moléculas de mtDNA durante todas las divisiones celulares que ocurren en el desarrollo prenatal y más tarde a lo largo de la vida de un individuo. El efecto del fenotipo o el impacto de la enfermedad se encuentra en función no sólo del efecto inherente de la alteración (patogenicidad) del gen que codifica el mtDNA (mutaciones de la región codificante) o de la integridad de las moléculas de mtDNA (mutaciones de regiones de control), sino también de su distribución entre múltiples copias de mtDNA en varias mitocondrias, células y tejidos de los individuos afectados. Así, una consecuencia puede ser la producción de cuellos de botella por una reducción notable en grupos dados de variantes de mtDNA, consecuencia de tal segregación mitótica. Se ha postulado que los principales efectos de estos cuellos de botella ocurren entre el estado de célula germinal primordial y el estado de ovocito primario del desarrollo. La heterogeneidad se origina de las diferencias en el grado de heteroplasmia entre los ovocitos de la mujer afectada, junto con la segregación mitótica subsiguiente de las mutaciones patógenas durante el desarrollo de tejidos y órganos y a lo largo de la vida del individuo. La expresión actual de la enfermedad puede depender de un porcentaje de umbral de mitocondrias cuya función se ve alterada por las mutaciones de mtDNA. Esto a su vez confunde los patrones de transmisión hereditaria e incrementa el diagnóstico genético de mutaciones heteroplásmicas patógenas. En términos generales, si la proporción de mtDNA mutante es <60%, es poco probable que el individuo se vea afectado, mientras que proporciones >90% causan enfermedad clínica. Una excepción notable es la LHON, en la cual estas mutaciones se presentan en homoplasmia 100% mutante, lo cual provoca la expresión de la enfermedad, u homoplasmia 100% de tipo silvestre. Se desconoce por qué este fenotipo específico y los numerosos alelos de mtDNA que se sabe que provocan LHON se comportan de esta manera.

VARIANTES HOMOPLÁSMICAS Y FILOGENIA DEL mtDNA HUMANO

A diferencia de las enfermedades clásicas del mtDNA, la mayor parte de las cuales inicia en la infancia y son consecuencia de mutaciones heteroplásmicas, como se mencionó antes, a lo largo de la evolución del ser humano, ciertas variantes de secuencia de mtDNA se han desplazado a un estado de homoplasmia, en el que todas las moléculas de mtDNA en el organismo contienen nuevas variantes de secuencias. Esto se origina por el efecto de "cuello de botella" por la modificación genética durante el proceso mismo de ovogénesis (fig. 472-3). En otras palabras, durante ciertas etapas de la ovogénesis, el número de copias de mtDNA se reduce de manera sustancial, de forma que especies particulares de mtDNA portan una variante de secuencia novedosa o derivada que puede volverse predominante y finalmente convertirse en una versión exclusiva de mtDNA para un sitio particular en un nucleótido. Toda la descendencia de una mujer que porta una variante de secuencia de mtDNA o una mutación que se ha vuelto homoplásmica también será homoplásmica para la variante que transmitirá la variante de secuencia a generaciones subsiguientes.

Consideraciones de adecuación reproductiva limitan el surgimiento evolutivo de mutaciones homoplásmicas que son letales o bien, que causan enfermedades graves en la infancia o lactancia. Así, con notables excepciones (p. ej., mutaciones de mtDNA que causan neuropatía óptica hereditaria de Leber; véase más adelante) la mayor parte de mutaciones homoplásmicas se considerarán marcadores neutrales de la evolución humana, lo que es útil y de interés en el análisis de la genética poblacional de ancestros maternos compartidos, pero que tiene poca importancia en las variaciones fenotípicas humanas o en la predisposición a enfermedades.

De mayor importancia es comprender que esta acumulación de mutaciones homoplásmicas ocurre en un *locus* genético que se transmite sólo a través de la línea germinativa femenina y que carece de combinaciones. A su vez, esto permite la reconstrucción de una topología secuencial y filogenia de mutaciones acumuladas a lo largo de la evolución humana desde el tiempo de los ancestros recientes más comunes de mtDNA de todas las secuencias contemporáneas de mtDNA, algunas de más de 200 000 años. El término *haplogrupo* suele utilizarse para definir puntos importantes de ramificación en la filogenia del mtDNA humano, anidados uno dentro de otro, lo que a menudo demuestra un sorprendente particionamiento ancestral geográfico continental. Al nivel de la secuencia completa de mtDNA, el término haplotipo por lo general se utiliza para describir la suma de mutaciones observadas para una secuencia dada de mtDNA y en comparación con la secuencia de referencia, tales haplotipos se incluyen en un haplogrupo dado compartido de la suma total de mutaciones que se han acumulado desde los ancestros más recientes y las bifurcaciones puntuales que marcan. Derivado de ello, la secuencia de mtDNA humano es un prototipo molecular casi perfecto para un *locus* no recombinante y sus variaciones se han utilizado ampliamente en estudios filogenéticos. Además, la tasa de mutaciones de mtDNA es considerablemente más elevada que la tasa observada para el genoma nuclear, en especial en las regiones de control, la cual contiene el desplazamiento o asa D, que a su vez comprende dos regiones hipervariables adyacentes (HVR-I y HVR-II). Junto con la ausencia de recombinación, esta modificación se amplifica a frecuencias más elevadas de haplotipos novedosos. Como consecuencia, los haplotipos de mtDNA se encuentran más particionados en regiones geográficas definidas que las variantes de secuencias en otras partes del genoma. Pese a la investigación amplia, no se ha establecido bien que tal particionamiento basado en haplotipos tenga influencia significativa en la salud humana. Sin embargo, el análisis filogenético basado en mtDNA puede utilizarse como una herramienta de aseguramiento de la calidad y como un filtro para diferenciar las variantes neutras de mtDNA que comprenden la filogenia del mtDNA humano de mutaciones potencialmente nocivas.

ENFERMEDADES DEL DNA MITOCONDRIAL

Es difícil calcular la verdadera prevalencia de la enfermedad por mtDNA debido a la heterogeneidad fenotípica que tiene lugar en función de la heteroplasmia, a la dificultad de detectar y valorar la heteroplasmia en diferentes tejidos afectados y a las otras características únicas de la función y de la herencia del mtDNA antes descritas. Se estima que al menos uno de cada 200 seres humanos sanos porta una mutación patógena del mtDNA que potencialmente ocasiona enfermedad; sin embargo, las mutaciones heteroplásmicas patógenas del mtDNA de línea germinal pueden afectar a casi uno de cada 5 000 individuos.

La verdadera carga de la enfermedad relacionada con variaciones en la secuencia de mtDNA sólo se conocerá cuando se cuente con las siguientes capacidades: 1) la capacidad de diferenciar una variante de secuencia completamente neutra de un fenotipo modificador o de una mutación patógena; 2) valoración precisa de la heteroplasmia que puede determinarse con fidelidad, y 3) un sistema biológico **(cap. 476)** para determinar la red de interacciones epistáticas de la secuencia de mtDNA con mutaciones en el genoma nuclear.

VISIÓN GENERAL DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES DEL mtDNA HUMANO

Dadas las funciones vitales de las mitocondrias en todas las células nucleadas, no es sorprendente que las mutaciones del mtDNA puedan afectar a numerosos tejidos con efectos pleiotrópicos. Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes del mtDNA causantes de enfermedad, la mayoría heteroplásmicas, que afectan el funcionamiento de la ETC. La **figura 472-4** proporciona un mapa de mtDNA de algunos de los trastornos mejor descritos. Varias claves pueden aumentar la sospecha de mutación del mtDNA como causa de un rasgo o enfermedad hereditario, como: 1) agrupamiento familiar con ausencia de transmisión paterna; 2) adherencia a uno de los síndromes clásicos (véase más adelante) o combinaciones paradigmáticas de fenotipos de enfermedad que afectan a varios sistemas orgánicos que normalmente no van juntas en una simple categoría de mutación genómi-

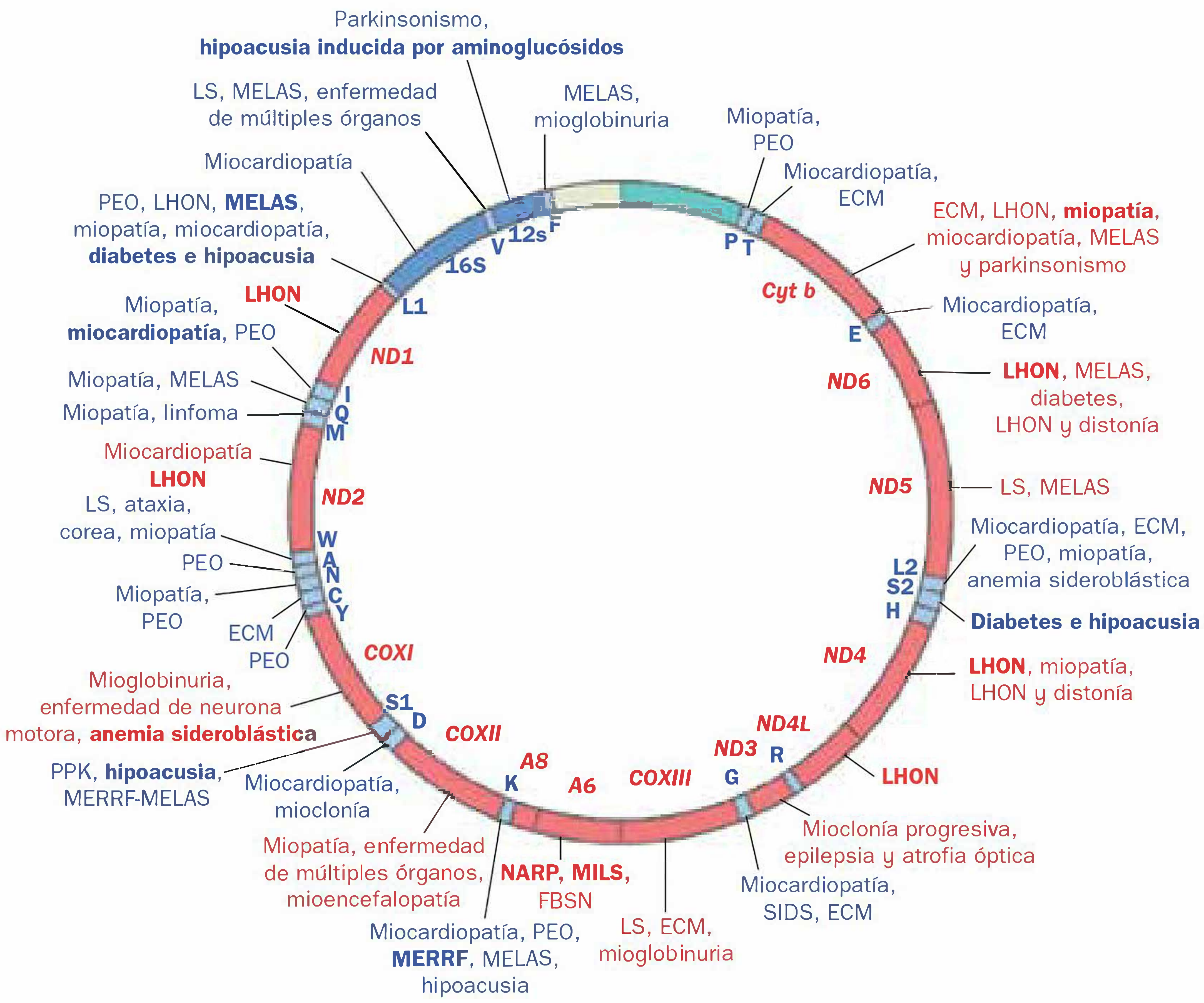


FIGURA 472-4 Mutaciones del genoma mitocondrial humano que causan enfermedad. Se muestran en *negritas* trastornos que están a menudo o de manera prominente vinculados con mutaciones de un gen particular. Están en *azul* las enfermedades por mutaciones que alteran la síntesis mitocondrial de proteínas. En *rojo*, las enfermedades por mutaciones de genes codificadores de proteínas. ECM, mioencefalopatía; FBSN, necrosis familiar bilateral del estriado (*familial bilateral striatal necrosis*); LHON, neuropatía óptica hereditaria de Leber (*Leber hereditary optic neuropathy*); LS, síndrome de Leigh (*Leigh syndrome*); MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía (*mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*); MERRF, epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas (*myoclonic epilepsy and ragged red fibers*); MILS, síndrome de Leigh de herencia materna (*maternal inherited Leigh syndrome*); NARP, debilidad neurógena, ataxia y retinitis pigmentaria; PEO, oftalmoplejía externa progresiva (*progressive external ophthalmoplegia*); PPK, queratodermia palmoplantar (*palmoplantar keratoderma*); SIDS, síndrome de muerte súbita de lactantes (*sudden infant death syndrome*). *(Con autorización de S DiMauro y E Schon: Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med: 348:2656, 2003.)*

ca nuclear; 3) un complejo de anomalías de laboratorio o patológicas que reflejan la alteración en la energética celular (p. ej., acidosis láctica y síntomas neurodegenerativos y miodegenerativos con el hallazgo de fibras musculares estriadas rasgadas, que reflejan la acumulación de mitocondrias anormales bajo la membrana sarcolémica del músculo), o 4) un patrón en mosaico que refleja un estado heteroplásmico. No hay biomarcadores realmente sensitivos y específicos de enfermedad y en numerosos trastornos musculares pueden observarse hallazgos arquetípicos previos de fibras rojas rasgadas, de tal manera que los exámenes de laboratorio siempre tienen que interpretarse en el contexto de sus limitaciones y no deben utilizarse para definir la enfermedad.

A veces se puede demostrar de manera excelente la heteroplasmia en el ámbito hístico con técnicas de tinción histoquímica de enzimas de la vía de la fosforilación oxidativa, con un patrón en mosaico que indica heterogeneidad del genotipo para la región codificante de la enzima codificada por mtDNA. El complejo II, la CoQ y el citocromo *c* son codificados de manera exclusiva por el DNA nuclear. En cambio, los complejos I, III, IV y V contienen al menos algunas subunidades codificadas por mtDNA. Sólo tres de las 13 subunidades de la enzima del complejo IV de la ETC, oxidasa del citocromo *c*, son codificadas por mtDNA y, por tanto, esta enzima tiene el umbral de disfunción más bajo cuando se alcanza un umbral de mtDNA mutado. La tinción histoquímica de la actividad de la citocromo *c* oxidasa en tejidos de pacientes afectados por mutaciones heteroplásmicas hereditarias de mtDNA (o con la acumulación somática de mutaciones de mtDNA, véase más adelante) puede mostrar un patrón en mosaico de reducción de la tinción histoquímica en comparación con la tinción histoquímica de la enzima del complejo II, la succinato deshidrogenasa **(fig. 472-5)**. También se puede detectar la heteroplasmia a escala genética mediante genotipificación directa de mtDNA de tipo Sanger en condiciones especiales, aunque los niveles bajos de heteroplasmia clínicamente importantes pueden escapar a la detección de muestras extraídas de sangre total al utilizar técnicas convencionales de genotipado y secuenciación.

Se espera que el surgimiento de la siguiente generación de técnicas de secuenciación (NGS, *next-generation sequencing*) y su rápida penetración y reconocimiento como herramienta para el diagnóstico clínico mejore de manera espectacular el diagnóstico genético clínico de enfermedades mitocondriales al nivel del genoma nuclear y de mtDNA. En el contexto de un genoma nuclear más grande, la capacidad de las técnicas NGS incrementa notablemente la velocidad a la cual puede realizarse secuenciación de DNA a una fracción del costo de la tecnología de secuenciación convencional de Sanger, lo que es particularmente beneficioso. Los bajos costos de secuenciación y el tiempo expedito para realizar cientos de pruebas de detección de enfermedades genéticas mitocondriales previamente conocidas o sospechadas para la totalidad del exoma o genoma tiene por objeto identificar genes novedosos y mutaciones que afecten diferentes pacientes o familias. En el contexto del mtDNA, los métodos NGS sostienen la promesa particular de detección rápida y fiable de heteroplasmia en los diferentes tejidos afectados. Aunque las técnicas de secuenciación de Sanger permiten abarcar por completo el mtDNA, se encuentran limitadas por la falta de cobertura profunda y baja sensibilidad para la detección de heteroplasmia cuando ésta es mucho menor de 50%. Por el contrario, la tecnología NGS es una herramienta excelente para obtener con rapidez y precisión la secuencia de mtDNA predominante del paciente y también variaciones heteroplásmicas de baja frecuencia y pueden detectar de forma típica heteroplasmia mutante <10%. Niveles menores a menudo sólo son relevantes en términos clínicos si hay una diferencia de heteroplasmia extraordinaria en diferentes tejidos. Esta capacidad para detectar heteroplasmia en niveles que señalan hacia un proceso patológico basado en mtDNA emana de la cobertura profunda del genoma a través de múltiples lecturas de secuencias independientes. En consecuencia, estudios recientes realizados con tecnología NGS han demostrado que la precisión de la secuenciación es equivalente a la secuenciación con la técnica de Sanger pero también ha descubierto tasas de heteroplasmia no apreciadas hasta ahora que varían entre 10 a 50% y detección de heteroplasmia de un solo nucleótido a cifras <10%.

Desde el punto de vista clínico, la característica general más llamativa de la enfermedad genética mitocondrial es la heterogeneidad fenotípica relacionada con las mutaciones de mtDNA. Esto se extiende a la heterogeneidad fenotípica intrafamiliar para la misma mutación patógena de mtDNA y, a la inversa, a la superposición de manifestaciones fenotípicas de la enfermedad con distintas mutaciones. Por consiguiente, mientras los síndromes "clásicos" bastante sustentados y bien definidos se han atribuido a mutaciones específicas, a menudo se encuentran combinaciones "no clásicas" de fenotipos de enfermedad que varían de miopatía aislada a enfermedad multiorgánica extensa, lo cual dificulta la correlación genotipo-fenotipo. Tanto en trastornos clásicos de mtDNA como en los no clásicos, hay con frecuencia un agrupamiento de alguna combinación de anomalías que afectan el sistema nervioso (como atrofia del nervio óptico, retinopatía pigmentaria, hipoacusia neurosensitiva), los músculos cardiaco y esquelético (incluso los músculos extraoculares) y los sistemas endocrino y metabólico (como la diabetes mellitus). Otros sistemas, aparatos y órganos que pueden afectarse, aunque con mayor frecuencia en lactantes y niños, son el hematopoyético, el urinario, el hepático y el digestivo. Las mutaciones de la región codificante del mtDNA causantes de enfermedad pueden afectar a uno de los 13 genes que codifican proteínas o a uno de los 24 genes de la síntesis de proteínas. Las manifestaciones clínicas no permiten distinguir con facilidad estas dos categorías, aunque la acidosis láctica y los datos musculares patológicos (p. ej., fibras azules y rojas rasgadas, tinción inmunohistoquímica descrita e inclusiones paracristalinas en ultraestructura) tienden a ser más prominentes en la última. En todos los casos, se ha propuesto la producción anómala de ATP causada por trastornos de

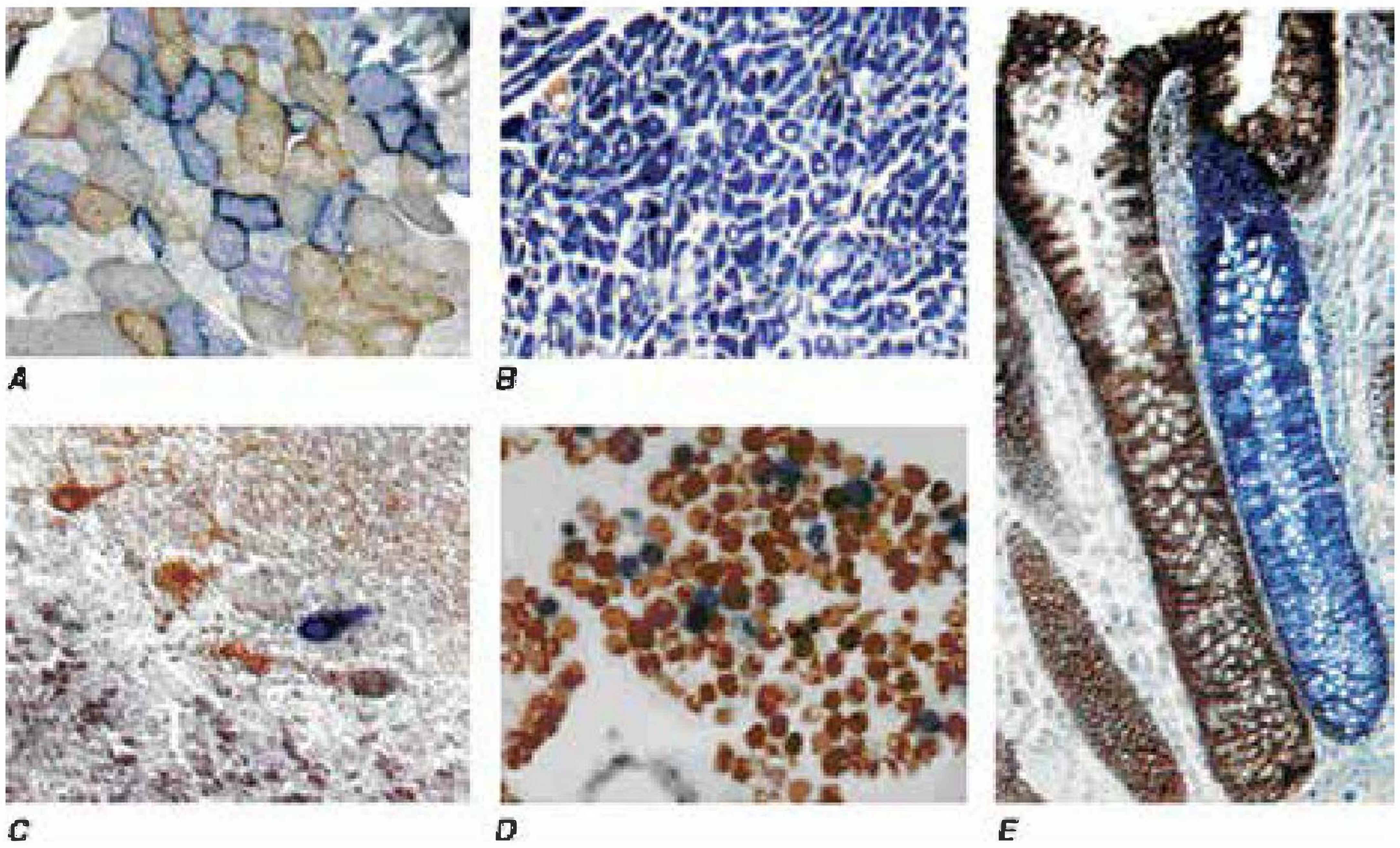


FIGURA 472-5 Deficiencia de la citocromo *c* oxidasa en enfermedad relacionada con DNA mitocondrial (mtDNA). Cortes transversales de tejido que reaccionan de forma secuencial con las actividades de la citocromo *c* oxidasa (COX) y la succinato deshidrogenasa (SDH); las células positivas a COX aparecen en *marrón* y las que presentan deficiencia de COX en *azul*. ***A.*** Músculo estriado de un paciente con una mutación puntual heteroplásmica del tRNA mitocondrial. La sección muestra un típico patrón "en mosaico" de actividad de COX, con muchas fibras musculares portadoras de concentraciones de mtDNA mutado por encima del nivel crucial para producir un complejo enzimático funcional. ***B.*** Tejido cardiaco (ventrículo izquierdo) de un paciente con una mutación homoplásmica del tRNA que origina miocardiopatía hipertrófica, que presenta una ausencia de COX en casi todas las células. ***C.*** Corte de cerebelo de un paciente con un reordenamiento de mtDNA que destaca la presencia de neuronas con deficiencia de COX. ***D, E.*** Tejidos que muestran deficiencia de COX por la expansión clonal de mutaciones del mtDNA somático en el interior de células únicas, un fenómeno que se observa en células posmitóticas (***D,*** músculos extraoculares) y en células que se dividen de manera rápida (***E,*** cripta colónica) en seres humanos envejecidos. *(Con autorización de R Taylor, D Turnbull: Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genetics 6:389, 2005.)*

la ETC o al aumento de la generación de especies de oxígeno reactivas, como el mecanismo bioquímico que media entre la mutación de mtDNA y la manifestación de la enfermedad.

PRESENTACIONES INICIALES DEL DNA MITOCONDRIAL

La presentación clínica de los pacientes adultos con enfermedad del mtDNA puede dividirse en tres categorías: 1) datos clínicos que sugieren enfermedad mitocondrial **(cuadro 472-2)**, pero no un síndrome clásico bien definido; 2) síndromes mtDNA clásicos, y 3) presentación clínica limitada a un sistema orgánico (p. ej., hipoacusia neurosensitiva aislada, miocardiopatía o diabetes mellitus).

En el **cuadro 472-3**, se presenta un resumen de ocho síndromes clásicos o trastornos del mtDNA ilustrativos que afectan a sujetos adultos y se destacan algunas de las características más interesantes de la enfermedad de mtDNA en cuanto a patogenia molecular, herencia y cuadro clínico inicial. Los primeros cinco de esos síndromes son el resultado de mutaciones puntuales hereditarias en genes de codificación o de síntesis de proteínas del mtDNA; los otros tres, resultan de reordenamientos o deleciones que no suelen afectar la línea germinal.

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, *Leber hereditary optic neuropathy*) es una causa frecuente de deficiencia visual heredada por vía materna; se presenta casi siempre durante el inicio de la vida adulta con pérdida indolora de la visión de un ojo y aparición de síntomas en el otro ojo 6 a 12 semanas después del comienzo del episodio. En algunos casos, se observan ataxia cerebelosa, neuropatía periférica y alteraciones de la conducción cardiaca. En >95% de los casos, la LHON se debe a una de las tres mutaciones puntuales homoplásmicas del mtDNA que afectan a genes que codifican diferentes subunidades del complejo I de la ETC mitocondrial; sin embargo, no todos los individuos que heredan una mutación de LHON primaria del mtDNA generan neuropatía óptica y los varones tienen una probabilidad cuatro a cinco veces más elevada que las mujeres de verse afectados, lo que indica que los factores ambientales (p. ej., exposición al tabaco) o genéticos son importantes en la etiología de estos trastornos. El trasfondo genómico nuclear y mitocondrial modifica la penetrancia de la enfermedad. Así, se ha identificado una región del cromosoma X que contiene un haplotipo de alto riesgo para LHON, lo cual apoya la hipótesis de que genes nucleares actúen como modificadores y brinda una explicación para la prevalencia de LHON en varones. Este haplotipo se puede utilizar en pruebas genómicas predictivas y en estudios de detección prenatal para la enfermedad. A diferencia de otros trastornos clásicos del mtDNA, es interesante que los pacientes con este síndrome sean a menudo homoplásmicos para la mutación causal de la enfermedad. Es posible que el comienzo algo tardío a principios de la edad adulta y el efecto modificador de los haplotipos genómicos nucleares con trasfondo protector hayan permitido que las mutaciones homoplásmicas patógenas escaparan a la censura de la evolución.

La encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía (MELAS) es un trastorno multisistémico que típicamente inicia entre los 2 y 10 años de edad. Siguiendo un desarrollo psicomotor temprano normal, los síntomas iniciales más comunes son convulsiones, cefaleas recurrentes, anorexia y vómito recurrente. La intolerancia al ejercicio o la debilidad de la porción proximal de las extremidades puede ser la manifestación inicial, seguida de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, así como talla baja. Las convulsiones a menudo se asocian con episodios similares a apoplejía con hemiparesia transitoria o ceguera cortical que puede producir alteración del estado de conciencia y puede presentar recurrencias. A menudo no es posible determinar si la encefalopatía es provocada por convulsiones refractarias o debe atribuirse a un efecto independiente. Los efectos residuales de los episodios similares a apoplejía afectan gradualmente la capacidad motora, la visión y el estado cognitivo, a menudo en adolescentes o adultos jóvenes. La hipoacusia neurosensitiva se añade a la afectación progresiva de estos individuos. Se ha descrito un grupo de síntomas menos comunes, lo que incluye mioclono, ataxia, coma episódico, atrofia óptica, miocardiopatía, retinopatía pigmentosa, oftalmoplejía, diabetes mellitus, hirsutismo, trastornos de la motilidad intestinal y nefropatía. La edad típica de defunción varía de 10 a 35 años, pero algunos individuos viven hasta la sexta década de la vida. Las infecciones intercurrentes o la obstrucción intestinal a menudo son eventos terminales. No es atípico que algunos familiares padezcan una enfermedad mucho menos grave o que inicie en etapas posteriores. Esto puede deberse a una carga de mutación menor y el acrónimo "MELAS" no se usa como diagnóstico para estos fenotipos restringidos. Esto crea cierta desconexión entre el genotipo de MELAS (con mayor frecuencia la mutación m.3243A>G) y un fenotipo diverso, el cual incluye el síndrome de MELAS y un síndrome de hipoacusia de altas frecuencias y diabetes de aparición tardía, así como muchos otros fenotipos entre estos dos síndromes extremos. Otras mutaciones particulares del mtDNA también pueden provocar dichos patrones de diversa expresión fenotípica. Los estudios de laboratorio a menudo muestran incremento de las concentraciones de lactato en reposo con incremento excesivo después de ejercicio moderado. Los estudios de imagen del encéfalo durante episodios similares a apoplejía muestran áreas con incremento de las señales con ponderación T2, que típicamente afectan la porción posterior del cerebro y no siguen la distribución de las arterias principales. Estas anormalidades en las MRI pueden ser temporales o evolucionar a atrofia subsiguiente **(fig. 472-6)**. El electrocardio-

CUADRO 472-2 Características comunes de las enfermedades relacionadas al mtDNA en adultos
Neurológicas: apoplejía, epilepsia, cefalea migrañosa, neuropatía periférica, ataxia, distonía, mioclono, neuropatía craneal (atrofia óptica, hipoacusia neurosensitiva, disfagia, disfasia)
Miopatía esquelética (estriada): oftalmoplejía, intolerancia al ejercicio, mialgia, debilidad
Cardiacas: bloqueo de conducción, miocardiopatía
Respiratorias: hipoventilación, neumonitis por aspiración
Endocrinas: diabetes mellitus, insuficiencia ovárica primaria, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo
Oftálmicas: cataratas, retinopatía pigmentaria, neurológicas y miopáticas (atrofia óptica, oftalmoplejía)

CUADRO 472-3 Enfermedades mitocondriales por mutaciones puntuales y reordenamientos a gran escala del mtDNA

ENFERMEDAD	FENOTIPO	MUTACIONES DEL mtDNA MÁS FRECUENTES	HOMOPLASMIA (CASI SIEMPRE)	MATERNA
NARP, enfermedad de Leigh	Pérdida de la visión central que conduce a ceguera en adultos jóvenes	m.1778G>A, m.14484T>C, m.3460G>A	Heteroplásmica	Materna
MELAS	Mioencefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía; puede manifestarse sólo como diabetes mellitus	Mutación puntual de $tRNA^{leu}$	Heteroplásmica	Materna
MERRF	Epilepsia mioclónica, fibras musculares estriadas rasgadas, ataxia, aumento de las proteínas en LCR, Hipoacusia neurosensitiva, demencia	Mutación puntual de $tRNA^{leu}$	Heteroplásmica	Materna
Hipoacusia	Hipoacusia neurosensitiva progresiva, a menudo producida por antibióticos aminoglucósidos	Mutación m.1555A>G en rRNA 12S	Homoplásmica	Materna
	Hipoacusia neurosensitiva no sindrómica	Mutación m.7445A>G en rRNA 12S	Homoplásmica	Materna
Oftalmoplejía externa progresiva (PEO) crónica	Ptosis y oftalmoplejía bilaterales de inicio tardío, debilidad muscular proximal e intolerancia al ejercicio	Deleciones o duplicaciones únicas	Heteroplásmica	En su mayor parte esporádica, mutaciones somáticas
Síndrome de Pearson	Insuficiencia pancreática, pancitopenia, acidosis láctica	Deleción grande	Heteroplásmica	Esporádica, mutaciones somáticas
Síndrome de Kearn-Sayre (KSS)	Oftalmoplejía externa, bloqueo cardiaco, pigmentación retiniana, ataxia	La “deleción común” de 5 kb	Heteroplásmica	Esporádica, mutaciones somáticas

LCR, líquido cefalorraquídeo; NARP, debilidad neurógena, ataxia y retinitis pigmentaria.

grama (ECG) puede mostrar evidencia de miocardiopatía, preexcitación o bloqueo cardiaco incompleto. La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa son compatibles con enfermedad miopática, pero pueden coexistir neuropatía axonal y sensitiva. La biopsia muscular por lo general muestra fibras rojas “desgarradas” con la tinción tricroma de Gomori o “fibras desgarradas azules” por reacción hiperintensa con tinción histoquímica para succinato deshidrogenasa. El diagnóstico de MELAS se basa en la combinación de datos clínicos y pruebas genéticas moleculares. La causa son las mutaciones en el gen de mtDNA, *MT-TL1*, que codifican el $tRNA^{leu}$. La mutación más común, que se presenta en casi 80% de los individuos con manifestaciones clínicas típicas, es una transición de A a G en el nucleótido 3243 (m.3243A>G). Las mutaciones suelen detectarse en el mtDNA de leucocitos en individuos con MELAS típica; sin embargo, la aparición de heteroplasmia puede ocasionar distribución variable en los

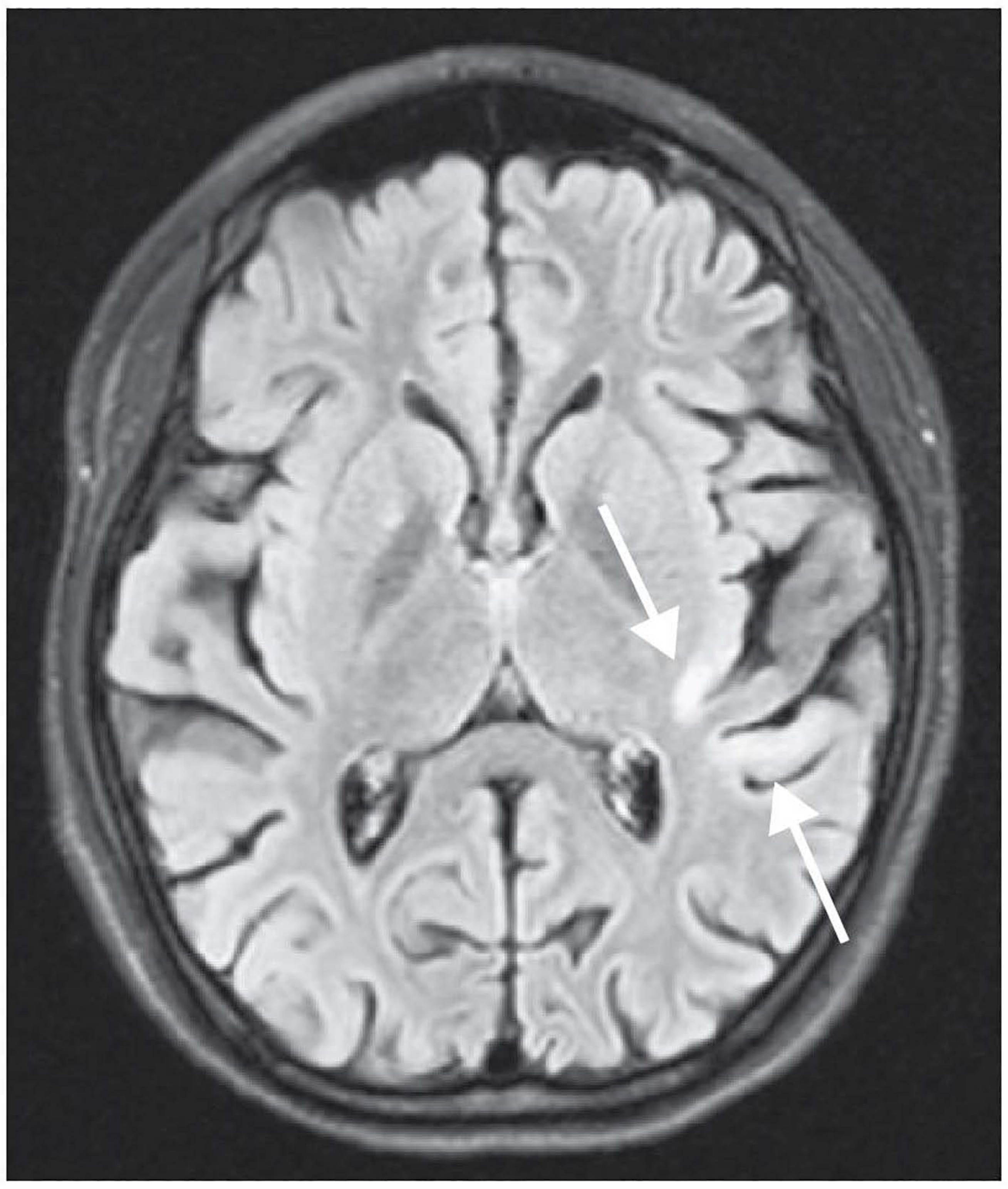


FIGURA 472-6 Niña de 15 años de edad con MELAS por la mutación m.A3243G ($tRNA^{Leu(UUR)}$), con heteroplasmia de 85%, que se presentó a los 5 años de edad con convulsiones motoras focales, ataxia, talla baja, episodios de disfunción aguda del lenguaje y motora y deterioro cognitivo progresivo. La MRI en secuencia FLAIR muestra incremento de intensidad de señal (*flechas blancas*) en la región temporal-parietal además de pérdida global leve de volumen (incremento de los espacios de LCR extraaxiales).

tejidos del mtDNA mutado. En ausencia de tratamiento específico, varias manifestaciones de MELAS se tratan de acuerdo a modalidades estándar para la prevención, vigilancia y tratamiento. Más adelante se describen descubrimientos terapéuticos recientes.

La epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas (MERRF, *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) es un trastorno multiorgánico que se caracteriza por mioclonía, convulsiones, ataxia y miopatía con fibras musculares estriadas. A menudo ocurren hipoacusia, intolerancia al ejercicio, neuropatía y estatura baja. Los análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) revelan un elevado contenido de proteínas. Casi todos los pacientes con MERRF tienen mutación del gen $tRNA^{lys}$ del mtDNA y la mutación A8344>G en el gen del mtDNA que codifica el tRNA del aminoácido lisina ocasiona 80 a 90% de los casos de MERFF.

La neuropatía, la ataxia y la retinitis pigmentaria (NARP, *neurogenic weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa*) se caracterizan por atrofia cerebral y cerebelosa difusa y moderada y por lesiones simétricas en los ganglios basales en la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) (**figs. 472-7 y 472-8**). Se ha identificado una mutación heteroplásmica m.8993T>G en la subunidad 6 del gen adenosina trifosfatasa (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) como causa. No se observan fibras rasgadas en la biopsia muscular. Cuando son mutantes >95% de las moléculas de mtDNA, se presenta un cuadro clínico neurorradiográfico y neuropatológico más grave (síndrome de Leigh). No es poco común que un niño sea diagnosticado con síndrome de Leigh debido a la mutación m.8993T>G y muchos años después la madre se presente con síntomas de NARP; una situación que enfatiza el concepto de un mayor umbral para niveles más bajos de heteroplasmia hística.

Las mutaciones puntuales del gen del mtDNA que codifica el rRNA 12S (m.A1555G) causan hipoacusia hereditaria no sindrómica. Una de estas mutaciones produce susceptibilidad ototóxica hereditaria a los antibióticos aminoglucósidos, lo cual abre un camino para una sencilla prueba farmacogenética en las situaciones clínicas adecuadas. Éste es un ejemplo de un trastorno ecogenético, puesto que la mayoría de las personas con esta mutación no desarrolla ningún síntoma hasta que se expone a un agente externo.

El síndrome de Kearns-Sayre (KSS, *Kearns-Sayre syndrome*), la oftalmoplejía externa progresiva (PEO, *progressive external ophthalmoplegia*) esporádica y el síndrome de Pearson son tres fenotipos de enfermedad causados por reordenamientos a gran escala del mtDNA, como deleciones o duplicación parciales. Se cree que la mayor parte de los reordenamientos a gran escala del mtDNA es el resultado de la amplificación clonal de un solo episodio mutacional esporádico que tiene lugar en el ovocito materno o durante el inicio del desarrollo embrionario. La deleción típica del mtDNA ocurre de manera específica en el nucleótido 4977 y representa la etiología de la mayoría de los casos de KSS y PEO originados por deleciones del mtDNA. Como la afectación de la línea germinal es rara, la mayor parte de los casos es esporádica más que heredada. El KSS se caracteriza por la tríada de inicio antes de los 20 años, oftalmoplejía externa progresiva

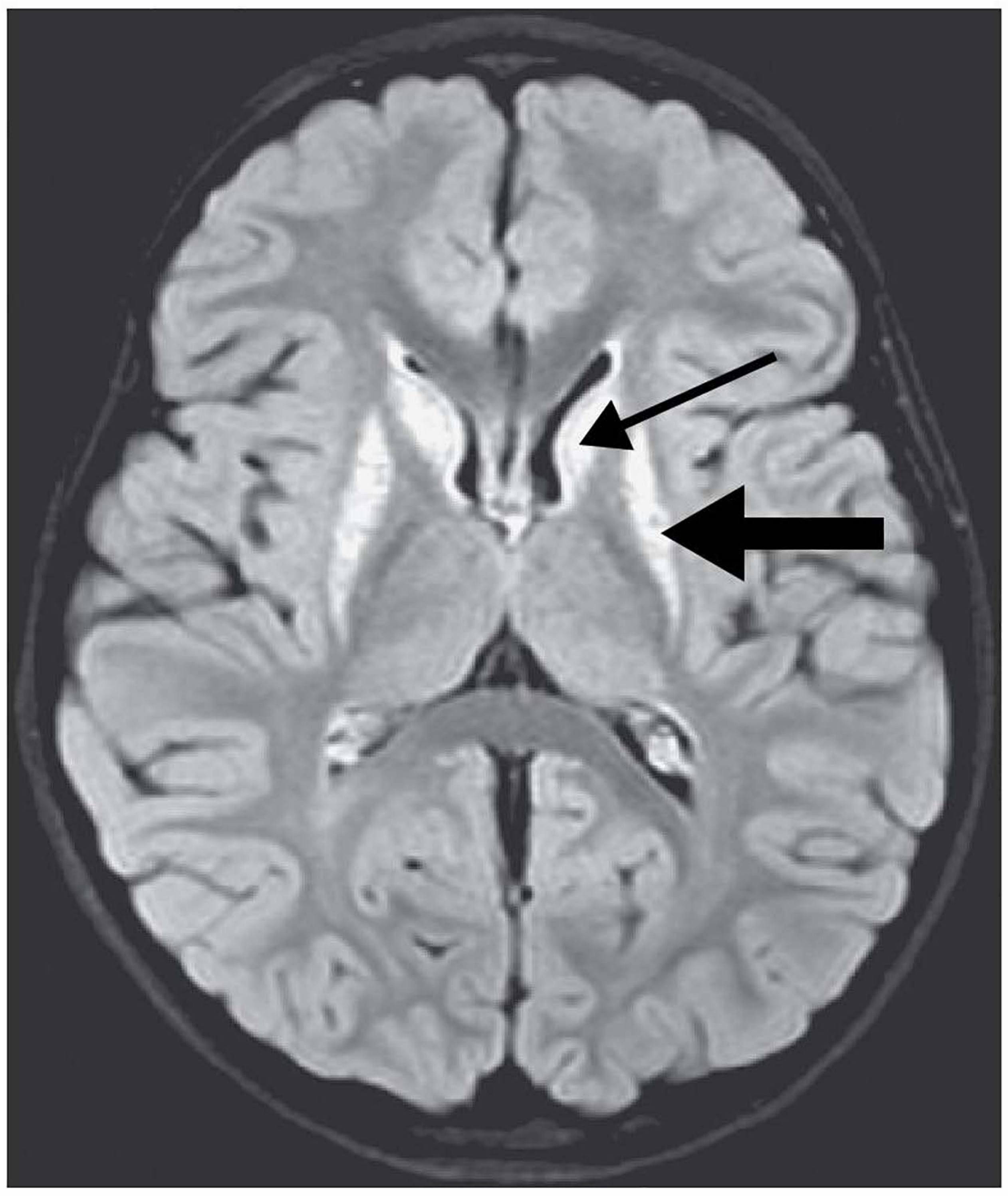


FIGURA 472-7 Niña de 9 años de edad con síndrome de Leigh provocado por la mutación m.T8993G (subunidad 6 de la ATPasa), con heteroplasmia de 99%, que se presentó a los 14 meses de edad con retraso motor y a quien se le realizó una MRI a los 24 meses. En ese momento la paciente comenzaba a caminar. Presenta deterioro cognitivo moderado, corea de extremidades superiores y distonía distal de miembros inferiores. La MRI en secuencia FLAIR muestra incremento de señal bilateral y simétrico en los núcleos caudados (*flecha delgada*) y en el putamen (*flecha gruesa*); las flechas sólo indican las lesiones del lado izquierdo.

crónica y retinopatía pigmentaria. También son parte del síndrome: el síndrome cerebeloso, el bloqueo cardiaco, el aumento del contenido de proteínas del líquido cefalorraquídeo, la diabetes mellitus y la estatura baja. Las deleciones y las duplicaciones aisladas también pueden causar fenotipos más leves, como PEO, caracterizada por oftalmoplejía externa progresiva de comienzo tardío, miopatía proximal e intolerancia al ejercicio. La diabetes mellitus y la hipoacusia acompañan a menudo al KSS y a la PEO. El síndrome de Pearson también se caracteriza por la aparición infantil de anemia sideroblástica acompañada de acidosis láctica y trastornos del desarrollo provocados en parte por insuficiencia pancreática exocrina. Los niños que sobreviven exhiben manifestaciones fenotípicas similares a las del KSS grave con miopatía, PEO, encefalopatía y cardiomiopatía. El síndrome de Pearson por lo general es provocado por la deleción esporádica a gran escala de numerosos genes de mtDNA, lo cual difiere de la deleción común observada en el KSS. Por lo general, el tamaño de la deleción es mayor en el síndrome de Pearson que en el KSS o la PEO, pero no siempre es así.

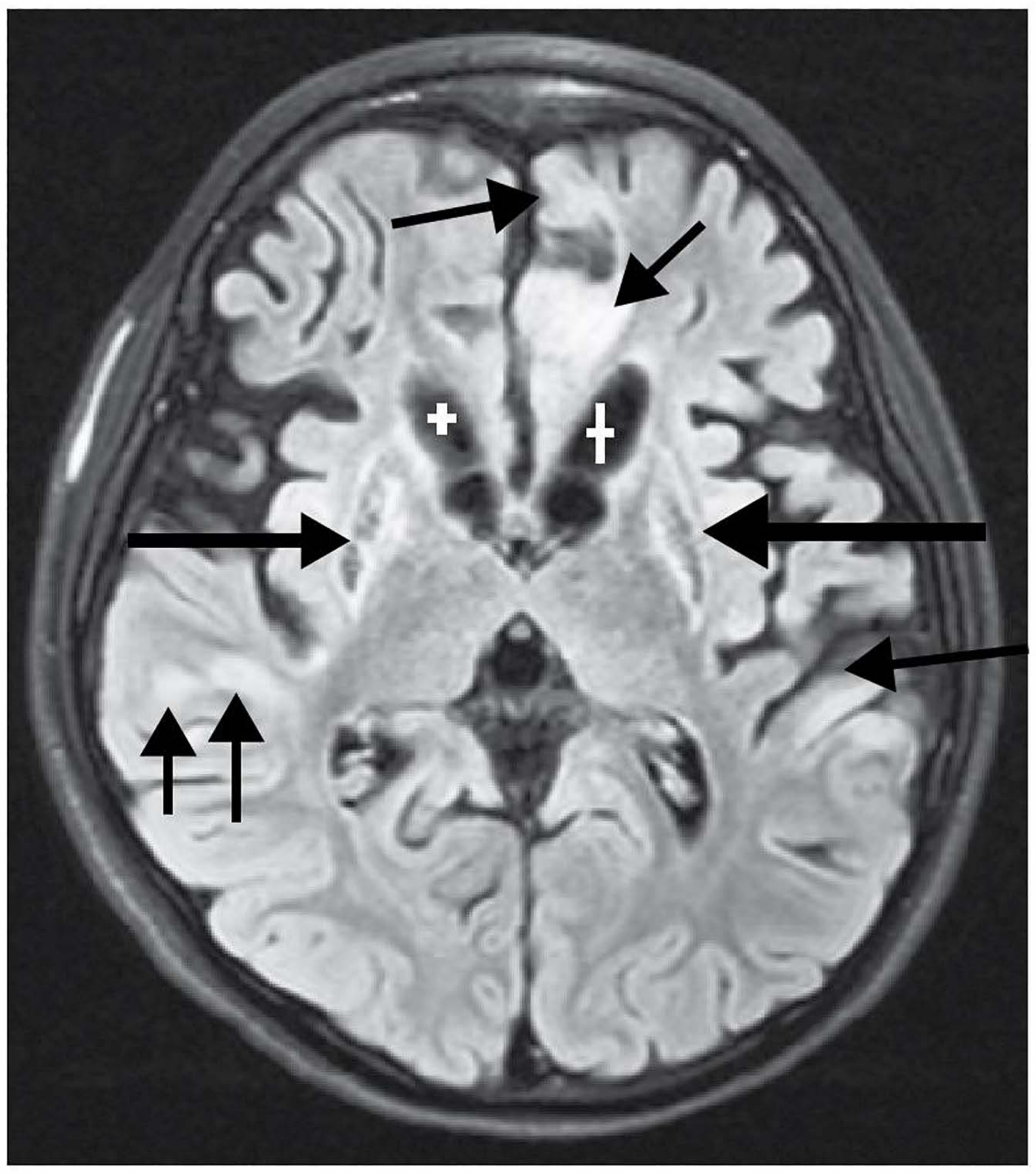


FIGURA 472-8 Niño de 12 años de edad con síndrome de Leigh provocado por la mutación m.T10191C (en el gen ND3, complejo I), con porcentaje de heteroplasmia indeterminado y que se presentó con espasmos infantiles a los 8 meses de edad. El paciente respondió bien a la administración de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) y sus estudios de MRI y su desarrollo fueron normales hasta los 30 meses de edad, cuando desarrolló distonía y epilepsia progresiva medicamente intratable. La MRI en secuencia FLAIR a los 6 meses de edad muestra atrofia global con amplios espacios de LCR, incremento de intensidad de señal en la corteza (*flechas delgadas*), lesiones necróticas bilateralmente simétricas en los putámenes y ventrículos laterales agrandados por pérdida bilateral del volumen de los núcleos caudados (*asteriscos*).

Dos dilemas importantes en enfermedades clásicas de mtDNA se han beneficiado de importantes investigaciones recientes. La primera se relaciona con la mayor participación de manifestaciones neuronales, musculares, renales, hepáticas y pancreáticas en la enfermedad de mtDNA en estos síndromes. Esta observación se ha atribuido de manera apropiada principalmente a la elevada utilización de energía de los tejidos y sistemas orgánicos involucrados y, por consiguiente, a la mayor dependencia de la salud y la integridad de la ETC mitocondrial. Sin embargo, debido a que las mutaciones son acontecimientos estocásticos, las mutaciones mitocondriales pueden presentarse en cualquier órgano durante la embriogénesis y el desarrollo. En fecha reciente, se han sugerido explicaciones adicionales con base en estudios de la transición común m.3243>AG. Se observó que la proporción de esta mutación en células de sangre periférica disminuye de modo exponencial con la edad. Un proceso selectivo que actúe a nivel de las células madre con un fuerte sesgo en contra de la forma mutada, tendría su mayor efecto en disminuir el mtDNA mutante sólo en células altamente proliferativas, como las derivadas del sistema hematopoyético. Los tejidos y los órganos con menor recambio celular, como los involucrados con mutaciones del mtDNA, no se beneficiarían de este efecto y, por tanto, serían los más afectados.

Otra pregunta importante de interés se origina de la observación de que sólo un subgrupo de mutaciones de mtDNA dan cuenta de la mayoría de las enfermedades familiares del mtDNA. La ocurrencia al azar de mutaciones en la secuencia de mtDNA debería generar una distribución más uniforme de mutaciones causantes de la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes que utilizan la introducción de una mutación puntual grave y una leve en la línea germinal femenina de animales experimentales demostró la eliminación selectiva durante la ovogénesis de la mutación grave y la retención selectiva de las mutaciones más leves, con la emergencia de la enfermedad mitocondrial en la descendencia después de múltiples generaciones. Por consiguiente, la ovogénesis por sí misma puede actuar como un filtro "evolutivo" para la enfermedad del mtDNA.

INVESTIGACIÓN DE LA SOSPECHA DE ENFERMEDAD DEL mtDNA

Los cuadros clínicos iniciales de síndromes clásicos, las agrupaciones de manifestaciones patológicas de múltiples sistemas orgánicos o los padecimientos iniciales aislados inexplicados de una de las características patológicas de un síndrome de mtDNA clásico deben poner en marcha una investigación clínica sistemática, como se indica en la **figura 472-9**. Deben considerarse las enfermedades mitocondriales en el diagnóstico diferencial de cualquier trastorno multisistémico progresivo. A pesar de la centralidad de la fosforilación oxidativa anómala, una concentración sanguínea alta de lactato no es específica ni sensible porque hay muchas causas de acidosis láctica en sangre y un número alto de pacientes con defectos del mtDNA que se manifiestan en la edad adulta tiene concentraciones sanguíneas normales de lactato. Si hay afectación neurológica central, un aumento del lactato en el líquido cefalorraquídeo es una prueba más específica de enfermedad mitocondrial. La creatina cinasa sérica puede hallarse elevada, pero a menudo es normal, incluso en presencia de una miopatía proximal. Recientemente, la evaluación de niveles elevados de factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF15, *growth differentiating factor 15*) ha demostrado un alto grado de sensibilidad y especificidad en personas con miopatía mitocondrial, sin embargo aún se desconoce si el grado de elevación en un paciente individual refleja la gravedad de la enfermedad o es de alguna manera un marcador de la actividad de la patología. Los ácidos orgánicos y los aminoácidos en orina también pueden estar alterados, lo cual refleja disfunción metabólica y del tubo contorneado proximal del riñón. Se debe realizar un electroencefalograma a todo paciente con convulsiones o deterioro cognitivo. Una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) encefálica puede mostrar calcificación de los ganglios basales o regiones hipodensas bilaterales con atrofia cortical. La MRI está

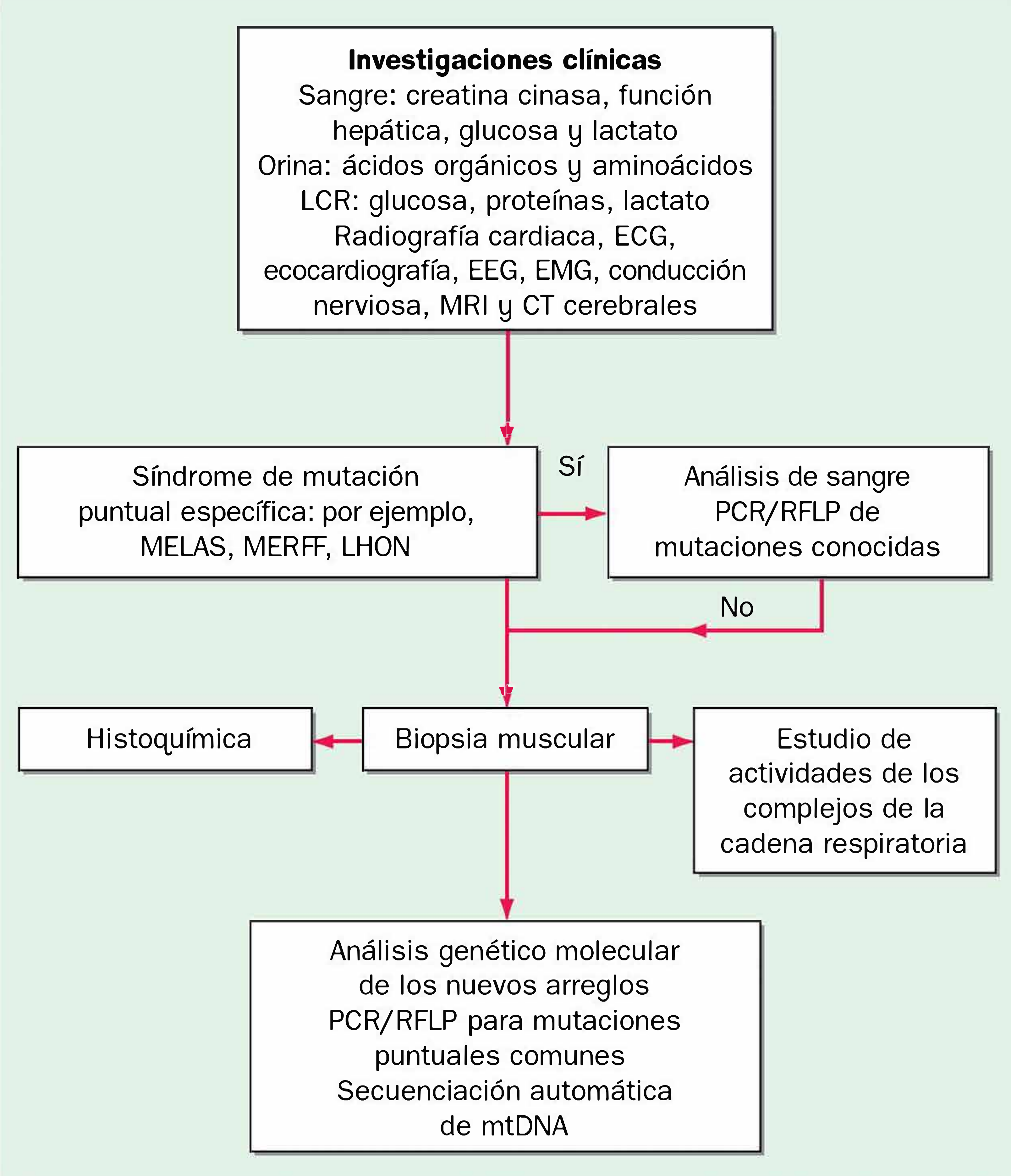


FIGURA 472-9 Investigación clínica y de laboratorio de la sospecha de trastorno del DNA mitocondrial (mtDNA). LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computarizada; ECG, electrocardiograma; ECHO, ecocardiografía; EEG, electroencefalograma; EMG, electromiograma; LHON, neuropatía óptica hereditaria de Leber; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras musculares estriadas rasgadas; MRI, imagen por resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RFLP, polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción (*restriction fragment length polymorphism*).

indicada en pacientes con signos del tallo cerebral o episodios similares a apoplejía.

En algunas enfermedades mitocondriales es posible obtener un diagnóstico preciso con un simple estudio de detección genético molecular. Por ejemplo, 95% de los pacientes con LHON son portadores de una de las tres siguientes mutaciones puntuales del mtDNA: m.11778A>G, m.3460A>G y m.14484T>C. Estos pacientes tienen concentraciones muy altas de mtDNA mutado en células de sangre periférica y, por tanto, es apropiado enviar una muestra de sangre para su análisis genético molecular mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) o polimorfismo de la longitud de fragmentos de restricción. Lo mismo es cierto para la mayoría de los pacientes con MERRF que son portadores de una mutación puntual en el gen del tRNA de la lisina en la posición 8344. En cambio, los sujetos con la mutación MELAS m.3243A>G tienen a menudo concentraciones bajas de mtDNA mutado en sangre. Si la sospecha clínica es suficiente para justificar pruebas en sangre periférica, debe investigarse más a fondo a los individuos con resultado negativo mediante una biopsia de músculo estriado.

El análisis histoquímico de la biopsia muscular es la base de la investigación de pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial. El análisis histoquímico puede mostrar acumulación subsarcolémica de mitocondrias con aspecto de fibras musculares estriadas rasgadas En particular en sujetos con mutaciones del mtDNA que afectan a los genes que codifican tRNA y rRNA. La microscopia electrónica puede mostrar mitocondrias anormales con inclusiones paracristalinas. La histoquímica muscular puede mostrar fibras con deficiencia de citocromo *c* oxidasa (COX, *cytochrome-c oxidase*), indicadora de disfunción mitocondrial (fig. 472-5). Los análisis del complejo de la cadena respiratoria también pueden mostrar una función enzimática disminuida. Si los datos enzimáticos o polarográficos se utilizan para ayudar a confirmar el diagnóstico, debe utilizarse un método estándar de análisis. Cualquiera de esas dos anomalías dentro del contexto exacto de criterios evaluados por expertos puede confirmar que un paciente tiene enfermedad mitocondrial, lo cual debe motivar un análisis genético molecular a profundidad. En algunos centros, la evaluación genética puede seguir inmediatamente al establecimiento de un fenotipo clínico y al tamizaje de pruebas bioquímicas de laboratorio, lo cual puede obviar la necesidad de una evaluación invasiva.

Evidencia relevante ha brindado información clave sobre la importancia de la intercomunicación del DNA genómico nuclear mtDNA y ha proporcionado un marco descriptivo para clasificar y comprender las entidades patológicas que emanan de las alteraciones en esta intercomunicación. Pese a que éstas no se consideran estrictamente enfermedades genéticas del mtDNA, sus manifestaciones se sobreponen con las descritas previamente (fig. 472-10).

EFECTO DE LA VARIACIÓN DE LA SECUENCIA HOMOPLÁSMICA EN LAS ENFERMEDADES Y EN LOS RASGOS HEREDITARIOS

La relación entre el grado de heteroplasmia, la distribución hística del mtDNA mutante y el fenotipo de la enfermedad simplifica la inferencia de una clara relación causal entre mutación heteroplásmica y enfermedad. Con la excepción de algunas mutaciones (p. ej., las que causan la mayor parte de los casos de LHON), la desviación hacia la homoplasmia de tales mutaciones se evitaría normalmente por la gravedad de la alteración de la fosforilación oxidativa y la consiguiente reducción del estado reproductivo. Por tanto, las variantes de secuencia que ha alcanzado la homoplasmia deben ser neutrales en términos de evolución humana y por tanto, útiles sólo para trazar la evolución del ser humano, aspectos demográficos y de migración, como se describió antes. Una excepción importante es en el caso de una o más variantes homoplásmicas al nivel de la población, la cual designa al haplogrupo J del mtDNA, y la interacción con las mutaciones del mtDNA que causan LHON. La disminución de la predilección de la enfermedad sugiere que una o más de las variantes de secuencia antiguas que designaban el haplogrupo J del mtDNA parecen atenuar la predisposición a las enfermedades degenerativas, frente a otros factores de riesgo. Aún debe determinarse si se encontrarán interacciones epistáticas adicionales entre los haplotipos de mtDNA a nivel poblacional y si se encontrarán enfermedades comunes. Si existen tales influencias, entonces es más

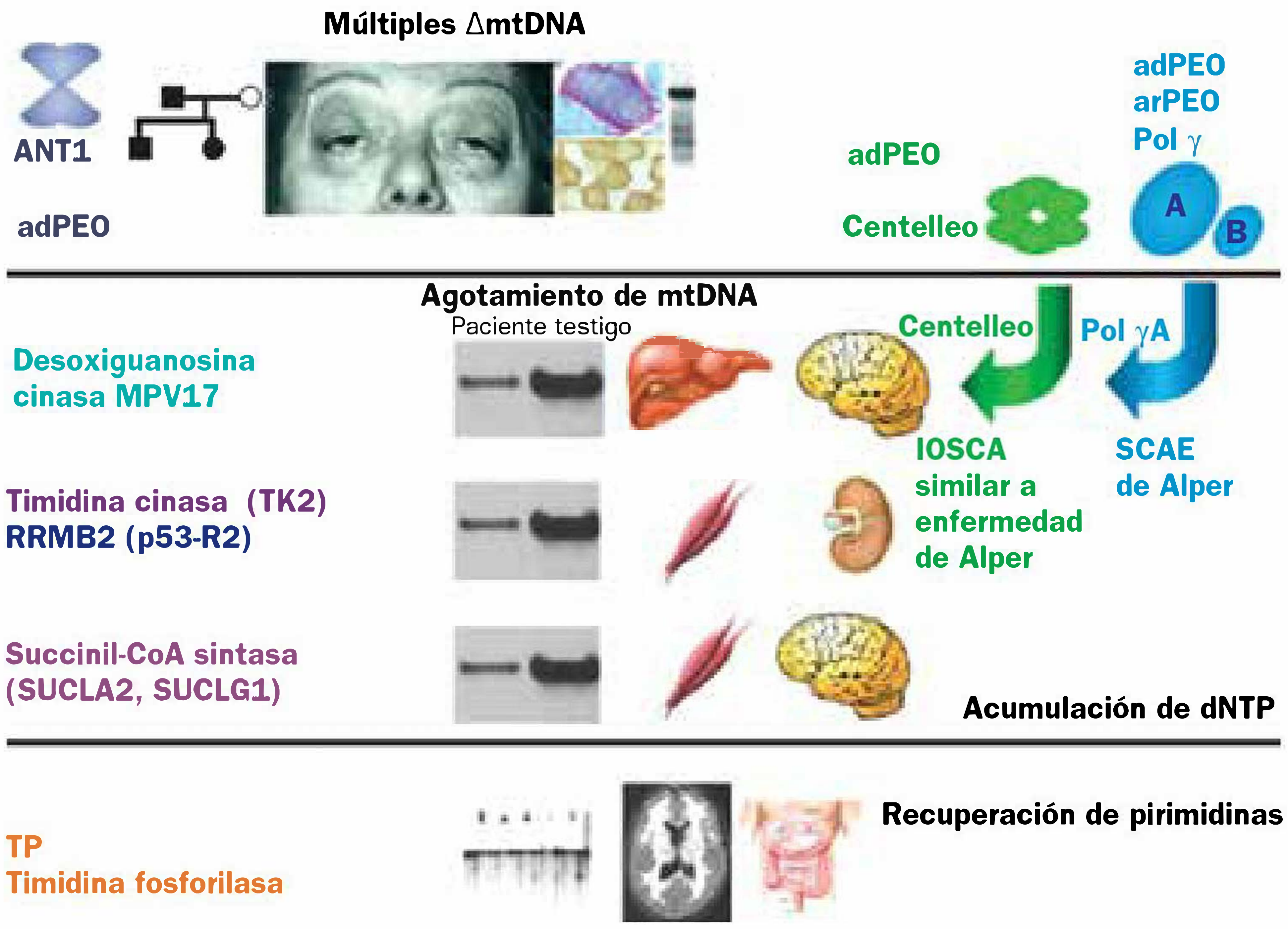


FIGURA 472-10 Trastornos relacionados con perturbación en la comunicación genómica nuclear-mitocondrial. Características clínicas y genes relacionados con múltiples deleciones de DNA mitocondrial (mtDNA), agotamiento del mtDNA y síndrome de encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial. ANT, traductor de nucleótido de adenina; adPEO, oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante; arPEO, oftalmoplejía externa progresiva autosómica recesiva; IOSCA, ataxia espinocerebelosa de inicio en la infancia; SCAE, ataxia espinocerebelosa y epilepsia. *(Reproducido con autorización de A Spinazzola, M Zeviani: Disorders from perturbations of nuclear-mitochondrial intergenomic cross-talk. J Intern Med 265:174, 2009.)*

probable que sean relevantes para el estado de salud en grupos de individuos después de la edad fértil, mientras que los ciclos evolutivos no tendrían oportunidad de producir efectos nocivos y las interacciones en los efectos producidos por la tensión oxidativa podrían tener alguna participación. Aunque se ha escrito mucho sobre la posible asociación de las variantes de mtDNA y la salud del ser humano y fenotipos de enfermedad o adaptación a diferentes intereses ambientales (p. ej., el clima), cabe hacer una aclaración.

Muchos estudios que proponen tales asociaciones con fenotipos como la longevidad, desempeño deportivo y enfermedades metabólicas y neurodegenerativas se limitan a muestras de tamaño pequeño, con posibles imprecisiones en la genotipificación y la posibilidad de sesgos de estratificación de la población o de antecedentes étnicos. Como los haplogrupos están particionados de manera prominente a lo largo de líneas filogeográficas, es difícil descartar la posibilidad de que los haplogrupos para los cuales se ha encontrado tal asociación sea simplemente un marcador de las diferencias en la población con diferencia social o ambiental o con diferentes frecuencias alélicas en otros *loci* genómicos, que en realidad están relacionados con rasgos hereditarios o con enfermedades de interés. Esto se dificulta aún más por los problemas para generar modelos celulares o animales para valorar esta influencia funcional de las variantes de secuencia homoplásmica (como consecuencia de la poliploidía del mtDNA). La formulación más probable es que el riesgo conferido por diferentes mutaciones homoplásmicas, que define haplogrupos para enfermedades comunes, depende de los antecedentes genómicos nucleares concomitantes, junto con influencias ambientales. El progreso para reducir las asociaciones potencialmente erróneas en los rasgos hereditarios del mtDNA y en los estudios de enfermedades debe incluir el aseguramiento de una muestra de tamaño adecuado a partir de una base de reclutamiento amplio para muestreo, utilizando población y testigos similares y realizando análisis que tomen en consideración interacciones epistáticas con otros *loci* genómicos y factores ambientales.

EFECTO DE LAS MUTACIONES SOMÁTICAS ADQUIRIDAS DEL mtDNA SOBRE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD HUMANAS

Estudios sobre seres humanos y animales en proceso de envejecimiento han demostrado una importante correlación potencial de la edad con la acumulación de mutaciones heterogéneas de mtDNA, sobre todo en los sistemas orgánicos que experimentan el fenotipo degenerativo hístico más prominente relacionado con la edad. La secuenciación de moléculas únicas de mtDNA amplificadas por PCR ha demostrado una media de dos o tres mutaciones puntuales por molécula en sujetos mayores, en comparación con los más jóvenes. Las mutaciones puntuales observadas incluyen las que ocasionan trastornos heteroplásmicos hereditarios de mtDNA conocidos, como las mutaciones m.3344A>G y m.3243A>G causantes de los síndromes MERRF y MELAS, respectivamente. Sin embargo, se observó que la carga acumulada de estas mutaciones puntuales somáticas adquiridas con la edad permanecía muy por debajo del umbral esperado para la expresión fenotípica (<2%). También se ha demostrado que las mutaciones puntuales en otros sitios que casi nunca son afectados en los trastornos hereditarios del mtDNA, se acumulan en niveles mucho más altos en algunos tejidos de individuos mayores, con la descripción de "puntos calientes" para mutaciones puntuales de mtDNA. De esta misma manera, se ha observado la acumulación de deleciones de mtDNA relacionadas con la edad y específicas de tejidos, como las deleciones implicadas en trastornos hereditarios conocidos del mtDNA, así como en otros. Se espera que la acumulación de deleciones funcionales del mtDNA en un tejido determinado se vincule con disfunción mitocondrial, como se refleja en una reducción de la actividad de la citocromo *c* oxidasa, irregular, relacionada con la edad, por tinción histoquímica, sobre todo en los músculos estriado y cardiaco y en el encéfalo. Un ejemplo bastante bien estudiado y que quizá llegue a ser importante es la acumulación de deleciones del mtDNA y de deficiencia de la citocromo *c* oxidasa que se observa en neuronas de la sustancia negra en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Se ha propuesto la progresiva acumulación de ROS como el principal factor que conecta las mutaciones de mtDNA con el envejecimiento y la patogenia de la enfermedad relacionada con la edad (fig. 472-11). Como se observó antes, las ROS son un producto de la fosforilación oxidativa y son eliminadas por antioxidantes destoxificantes en grupos menos perjudiciales; sin embargo, la exagerada producción de ROS o la alteración de su eliminación provoca su acumulación. Uno de los principales objetivos de la lesión mediada por ROS es el DNA y es vulnerable en particular el mtDNA por su falta de histonas protectoras y por la menor eficacia de los

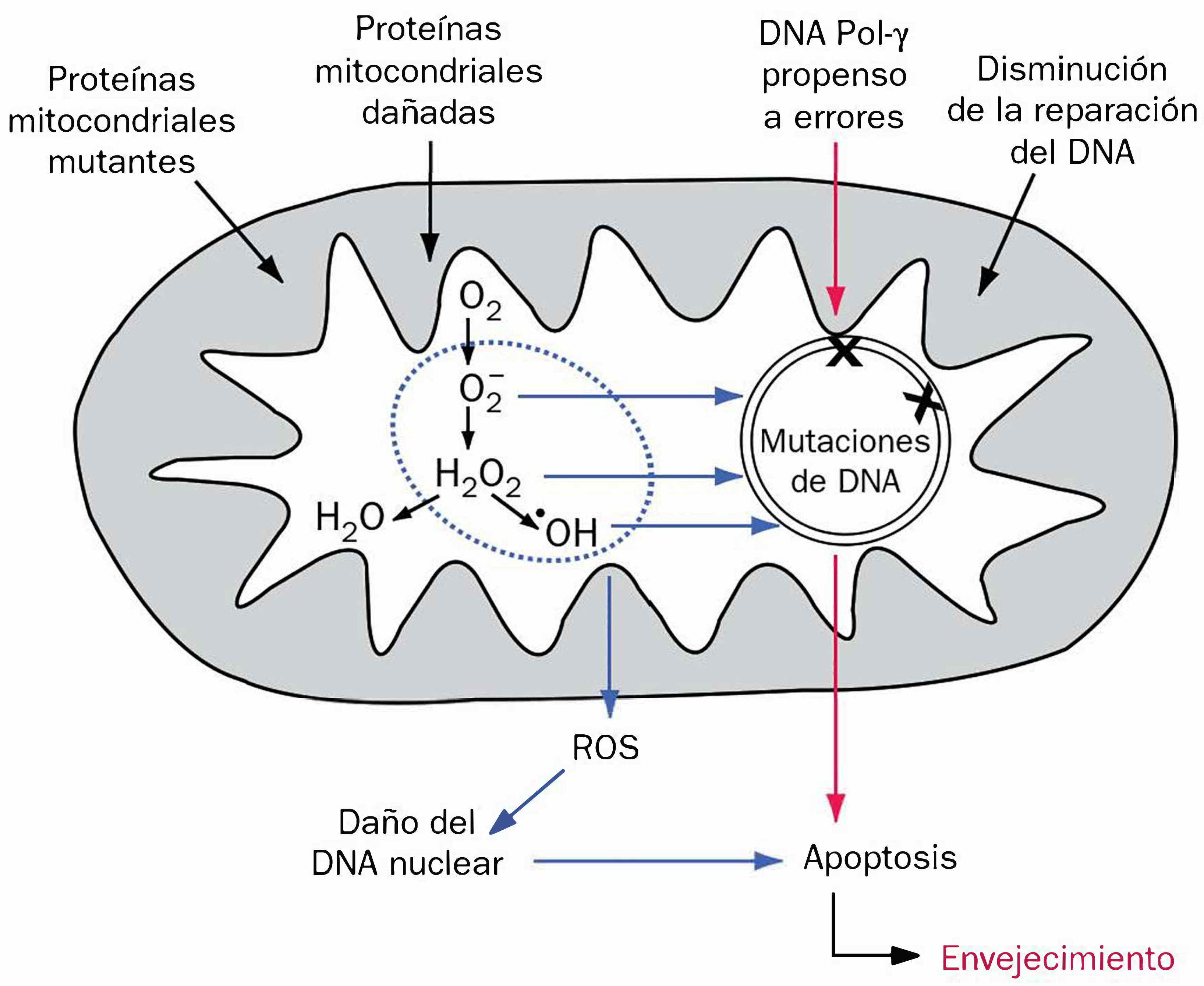


FIGURA 472-11 Múltiples vías de lesión del DNA mitocondrial (mtDNA) y envejecimiento. Sobre la integridad de las mitocondrias pueden incidir múltiples factores que producen pérdida de función celular, apoptosis y envejecimiento. La vía clásica está indicada con *flechas azules;* la generación de ROS (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo), como subproductos de la fosforilación oxidativa mitocondrial, ocasiona daño de las macromoléculas mitocondriales, incluido el mtDNA, que origina mutaciones perjudiciales. Cuando estos factores lesionan el aparato de producción de energía de las mitocondrias más allá de un umbral funcional, las mitocondrias liberan proteínas que activan la vía de la caspasa, las cuales generan apoptosis, muerte celular y envejecimiento. *(Con autorización de L Loeb et al.: The mitochondrial theory of aging and its relationship to reactive oxygen species damage and somatic mtDNA mutations. Proc Natl Acad Sci USA 102:18769, 2005.)*

sistemas de reparación de lesiones, en comparación con el DNA nuclear. A su vez, la acumulación de mutaciones de mtDNA produce una fosforilación oxidativa ineficaz, con la posibilidad de generación excesiva de ROS, lo cual crea un "círculo vicioso" de daño acumulativo del mtDNA. En efecto, se ha utilizado la medición del biomarcador del estrés oxidativo 8-hidroxi-2-desoxiguanosina para medir los aumentos, dependientes de la edad, el daño oxidativo al mtDNA a una tasa superior a la del DNA nuclear. Se debe destacar que la mutación del mtDNA también puede tener lugar en células posmitóticas, ya que la replicación del mtDNA no está sincronizada con el ciclo celular. Otros dos enlaces propuestos entre la mutación del mtDNA y la edad, además de la lesión hística mediada por ROS, son las anomalías de la eficacia de la fosforilación oxidativa con la alteración de la función celular aeróbica y las alteraciones de las vías apoptósicas, la ejecución de cuyos pasos implica actividad mitocondrial.

En modelos animales, se han realizado estudios de intervención genética para intentar aclarar la posible relación causal entre la mutación adquirida del mtDNA somático con el fenotipo del envejecimiento y la función de las ROS, en particular. La replicación del genoma mitocondrial es mediada por la actividad del gen γ de la polimerasa codificada por el núcleo. Una mutación de este gen en el ratón transgénico con sustitución de un gen normal por otro alterado con mutaciones específicas (*knock-in*) homocigoto vuelve deficiente a la enzima polimerasa para la corrección y produce un aumento de la tasa de mutación del mtDNA de tres a cinco veces. Estos ratones generan un fenotipo de envejecimiento prematuro, que incluye lipoatrofia subcutánea, alopecia, cifosis y pérdida de peso con muerte prematura. Aunque se ha establecido de manera firme el dato del aumento de la mutación del mtDNA y la disfunción mitocondrial con la edad, aún falta probar la participación causal y la contribución específica de las ROS mitocondriales al envejecimiento y a las enfermedades relacionadas con la edad en seres humanos. De manera similar, aunque muchos tumores muestran niveles altos de mutaciones heterogéneas de mtDNA, no se ha demostrado una relación causal con la oncogénesis.

Aparte de la acumulación adquirida en las células somáticas, relacionada con la edad, de deleciones y mutaciones puntuales heterogéneas, se ha descrito un efecto bastante diferente de mutación de mtDNA no hereditaria y adquirida que afecta a las células madre de los tejidos. En particular, se han observado los fenotipos de enfermedad atribuidos a mutaciones adquiridas de mtDNA en casos esporádicos y, al parecer, no familiares que afectaban a un solo individuo o incluso al tejido, por lo general el

músculo estriado. La presentación consiste en reducción de la tolerancia al ejercicio y mialgias, que a veces progresa a rabdomiólisis. Como en el caso de los síndromes clásicos de deleción esporádica heteroplásmica a gran escala de PEO crónica, síndrome de Pearson y KSS, la ausencia de patrón hereditario materno, junto con los datos de limitación de la distribución hística, sugiere un mecanismo patógeno molecular que procede de las mutaciones que tienen lugar *de novo* en células madre musculares tras la diferenciación de las líneas germinales (mutaciones somáticas que no son esporádicas y ocurren en células madre específicas de tejidos durante el desarrollo fetal o en la conservación posnatal o en la fase de reparación después de una lesión). Es de esperar que esas mutaciones sólo se propaguen dentro de la progenie de esa célula madre y que afectaran a un tejido particular en un individuo concreto, sin pruebas de heredabilidad.

PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DEL mtDNA

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DEL mtDNA

No existen tratamientos curativos específicos para las enfermedades por mtDNA. Por lo general gran parte del manejo de estas enfermedades es de sostén. Las pruebas de tratamiento pueden incluir diagnóstico temprano y tratamiento de la diabetes mellitus, marcapasos cardiaco, corrección de la ptosis y colocación de lentes intraoculares para cataratas. Intervenciones menos específicas en el caso de otros trastornos incluyen estrategias de tratamiento combinado como intervenciones dietéticas y eliminación de metabolitos tóxicos. Los cofactores y complementos vitamínicos se utilizan ampliamente en el tratamiento de las enfermedades mitocondriales por fosforilación oxidativa, aunque existe poca evidencia, además de reportes anecdóticos para apoyar su uso. Esto incluye la administración de aceptores artificiales de electrones, lo que incluye vitamina K_3, vitamina C y ubiquinona (coenzima Q_{10}); la administración de cofactores (coenzimas), lo que incluye riboflavina, carnitina y creatina y el uso de captadores de radicales libres de oxígeno como vitamina E, cobre, selenio, ubiquinona e idebenona. Deben evitarse los fármacos que podrían interferir con la función mitocondrial, como el propofol (un fármaco anestésico), barbitúricos y dosis elevadas de valproato. El uso de valproato está prohibido en pacientes con mutaciones patogénicas del gen *POLG* y quizá con otras mutaciones que afecten la estabilidad y la replicación del mtDNA.

La administración de complementos con sustratos de la de óxido nítrico sintasa, L-arginina, y más recientemente L-citrulina,se han recomendado como tratamiento vasodilatador durante los episodios similares a apoplejía así como para el tratamiento crónico en pacientes con MELAS. Estudios de etiqueta abierta han demostrado que la levoarginina y la levocitrulina pueden ayudar a reducir los síntomas similares a ictus en individuos con MELAS, pero pueden generar efectos adversos graves. Puesto que se ha informado deficiencia de folato en el LCR en algunos sujetos con enfermedad mitocondrial, es posible administrar ácido folínico.

Los médicos deben estar familiarizados con las interacciones ambientales, como la asociación fuerte y consistente de la pérdida visual en casos de LHON y el tabaquismo o el consumo de etanol. Se ha encontrado una penetrancia clínica de 93% en varones con tabaquismo. Los portadores asintomáticos con mutaciones de mtDNA para LHON deben recibir recomendaciones para no fumar y moderar su consumo de alcohol. Aunque no hay curación, estas intervenciones podrían tener manifestaciones clínicas devastadoras en casos de mutación de LHON. Otro ejemplo es evitar estrictamente los aminoglucósidos en el síndrome familiar de susceptibilidad a la ototoxicidad por aminoglucósidos en presencia de mutaciones m.1555A>G de mtDNA en el gen que codifica 12SrRNA.

En la actualidad se están realizando y analizando ensayos clínicos con agentes novedosos. Éstos incluyen al α-tocotrienol (EPI-743, BioElectron Technology Corporation), al bitartrato de cisteamina (RP-103, Horizon Pharma), a la omaveloxolona (RTA-408, Reata Pharma) y la elamipritida (Stealth Biotheraputics). En un estudio de etiqueta abierta se utilizó α-tocotrienol para tratar a 10 niños con síndrome de Leigh y se observó mejoría en los resultados primarios, incluyendo la escala de enfermedades mitocondriales pediátricas de Newcastle, la medición de la función motora de Gross y el módulo neuromuscular PedsQL. Hay estudios en curso que evalúan los efectos del α-tocotrienol en niños y de la omaveloxona y la elamipritida en adultos con miopatía mitocondrial primaria.

ASESORAMIENTO GENÉTICO, DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO ANTES DE LA IMPLANTACIÓN EN TRASTORNOS POR mtDNA

La asesoría genética precisa y las opciones reproductivas para familias con mutaciones de mtDNA es difícil por las características genéticas singulares de herencia de mtDNA que las diferencian de la genética mendeliana. Los defectos de mtDNA se transmiten por herencia materna. Las mutaciones del mtDNA *de novo* a menudo son grandes deleciones, que afectan a un miembro de la familia y que por lo general no representan riesgo significativo para otros miembros de la misma. Por el contrario, las mutaciones puntuales de mtDNA con las aplicaciones pueden transmitirse a lo largo de la línea materna. En consecuencia, el padre de un individuo afectado no tiene riesgo de portar una mutación que cause enfermedad y los varones no pueden transmitir la mutación de mtDNA a su descendencia. En cambio, la madre de un individuo afectado por lo general posee la misma mutación pero puede cursar completamente asintomática. La variabilidad fenotípica amplia tiene relación principalmente con los fenómenos de heteroplasmia y la carga de la mutación es portada por diferentes miembros de la misma familia. En consecuencia, una mujer sintomática o asintomática que porta la mutación que cause la enfermedad en un estado de heteroplasmia la transmitirá a su descendencia en cantidades variables de moléculas de mtDNA mutante. La descendencia podría cursar asintomática o presentar síntomas de acuerdo con la carga transmitida a través del ovocito y en cierta medida, de la segregación mitótica subsiguiente durante el desarrollo. Las interacciones con haplotipo de mtDNA o el genoma humano nuclear (como en el caso de LHON) sirven como determinante adicional importante de penetrancia de la enfermedad. Como la gravedad del fenotipo de enfermedad relacionado con la mutación heteroplásmica se encuentra en función de la segregación diferencial aleatoria y del número de copias de mtDNA mutante durante la ovogénesis y más tarde, después del desarrollo de tejidos y órganos en la descendencia, rara vez puede predecirse con algún grado de precisión. Por esta razón, el diagnóstico prenatal y las técnicas PGD han evolucionado en estándares de práctica integrales y bien aceptados que se han visto gravemente afectados en el caso de enfermedades relacionadas con mtDNA.

La utilidad del diagnóstico prenatal y PGD es limitado, en parte por la falta de datos sobre las reglas que controlan la segregación en especies de mtDNA natural (silvestre) y mutante (heteroplasmia) en los tejidos en el embrión en desarrollo. Se necesitan tres factores para asegurar la fiabilidad de PND y PGD: 1) una estrecha correlación entre la carga mutante y la gravedad de la enfermedad; 2) una distribución uniforme de la carga mutante entre los tejidos, y 3) ausencia de cambios importantes en la carga mutante con el paso del tiempo. Se ha sugerido que estos criterios se satisfacen con las mutaciones NARP m.8993T>G pero no parecen aplicarse a otros trastornos de mtDNA. De hecho, el nivel de mtDNA mutante en las vellosidades coriónicas y en muestras de líquido amniótico puede ser muy diferente de las cifras en el feto y podría ser difícil deducir si la carga mutacional en las muestras prenatales proporciona información de utilidad clínica con respecto al estado posnatal y adulto.

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES HEREDITARIAS, PREVENCIÓN POR TECNOLOGÍA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Como las opciones terapéuticas para pacientes con enfermedades mitocondriales son muy limitadas (y no hay tratamientos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para enfermedades del mtDNA establecidas), son deseables las intervenciones preventivas que eliminan la probabilidad de transmisión de mtDNA afectado a la descendencia. La pobre confiabilidad en las técnicas de diagnóstico prenatal y preimplantación para diagnosticar con fiabilidad y predecir los trastornos mitocondriales antes de la implantación ha ocasionado la investigación de métodos preventivos alternativos para el mismo problema. Esto se basa en la relación observada entre la heteroplasmia y los patrones hereditarios de la enfermedad, la cual indica que incluso una elevación pequeña del número de copias de moléculas de mtDNA mutantes en el óvulo fertilizado puede exceder el umbral necesario para mejorar una enfermedad clínica grave. La edición génica, con tecnología CRISPR por ejemplo, para cambiar la carga de heteroplasmia en tejidos afectados requiere el desarrollo posterior de técnicas para la inserción de genes correctivos. Asimismo, la tecnología de células pluripotenciales inducidas aún no ha sido exitosa de forma amplia en estudios preclínicos. Esto ha dado lugar a aplicación de métodos de terapia de restitución mitocondrial (MRT, *mitochondrial replacement therapy*) **(fig. 472-12)**. Estos dos abordajes sustituyen *in vitro* todo el complemento de mitocondrias del ovocito o del cigoto (junto con el mtDNA de la madre portadora) por el complemento de mitocondrias no afectadas (y su mtDNA sano correspondiente) de una mujer donadora. Esto puede lograrse al remover y transferir el huso de la madre portadora con su DNA nuclear al interior de un ovocito no fertilizado de un donador, o de forma alternativa al transferir al pronúcleo del ovocito fertilizado de la madre portadora al ovocito no fertilizado del donador del cual se ha removido an-

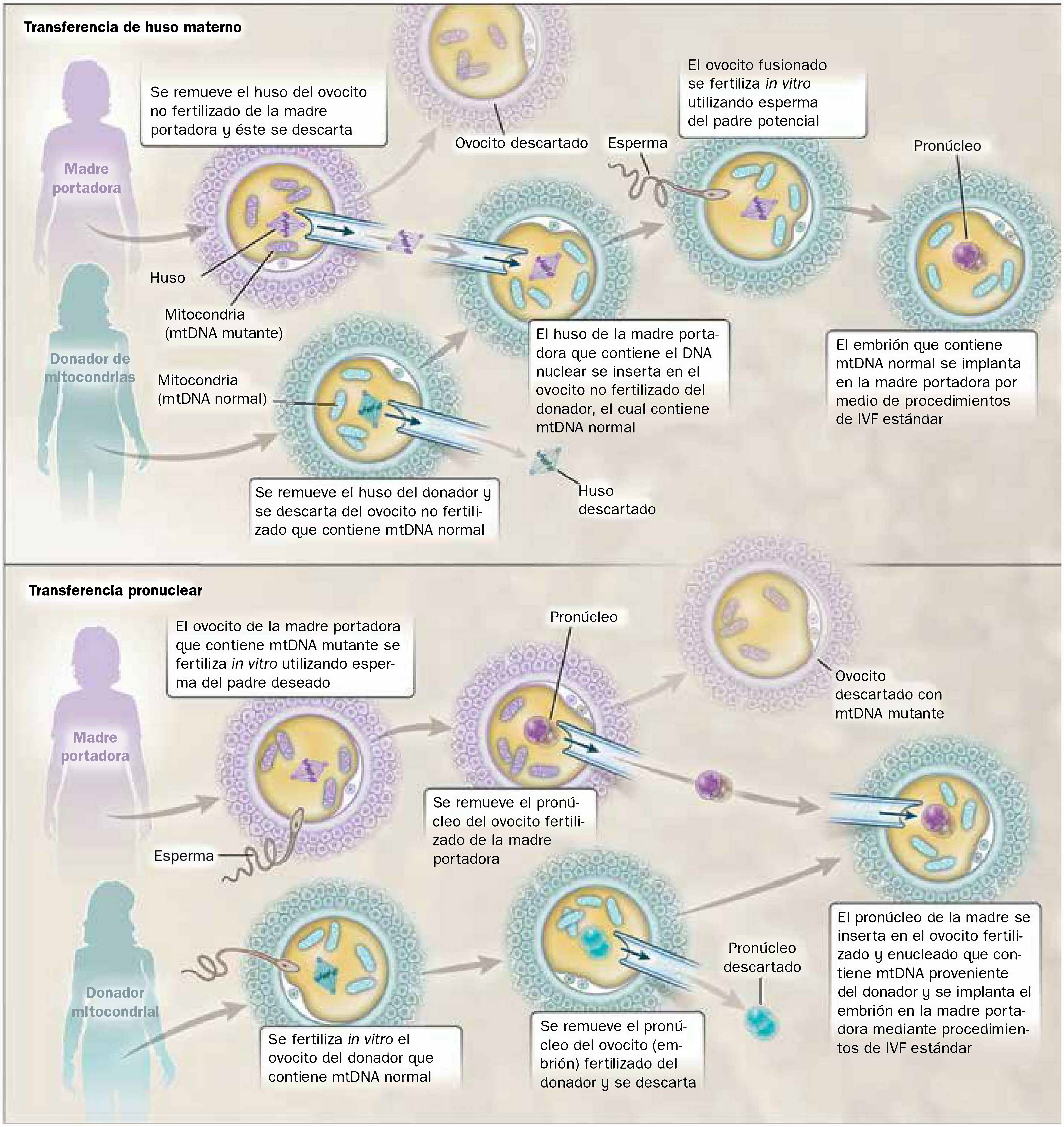


FIGURA 472-12 Técnicas de reemplazo mitocondrial, transferencia de huso materno y transferencia pronuclear. En ambos procedimientos se puede acarrear parte del mtDNA mutante (entre 1 y 2%) junto con el huso o el pronúcleo, sin embargo los niveles son lo suficientemente bajos para evitar el riesgo de desarrollar una enfermedad. IVF, fertilización *in vitro* (*in vitro fertilization*). *(Imagen utilizada con permiso de MJ Falk et al.: Mitochondrial Replacement Techniques--Implications for the Clinical Community. N Engl J Med 374:1103, 2016.)*

tes el pronúcleo. Estos dos métodos proporcionan una sustitución de "volumen" y por tanto no tienen como objetivo la mutación específica del mtDNA y se pueden aplicar para tratar una gran variedad de trastornos del mtDNA. Ésta es una forma de terapia genética de línea germinal y por tanto se proyecta a generaciones futuras en el caso de la descendencia de una mujer. En consecuencia, los organismos éticos y reguladores han ponderado de forma apropiada las implicaciones sociales de dichos métodos y han sustentado tentativamente la investigación clínica en humanos en situaciones en las que se puede prevenir un gran sufrimiento, y cuando la necesidad clínica es clara, no es ambigua y está sujeta a condiciones y principios especificados y a escrutinio ético. Se han iniciado muchos estudios de este tipo y la examinación y el seguimiento cuidadosos son necesarios para determinar si son adecuados el desarrollo corporal, la salud a largo plazo y la fertilidad de niños que han experimentado manipulación genética en las etapas más tempranas del desarrollo humano y cuyos genomas comprenden orígenes maternos separados de genomas nucleares y de mtDNA. Se ha recomendado que dichos estudios se limiten a los descendientes varones, quienes no pueden transmitir el mtDNA a generaciones futuras, hasta que se comprendan bien los temas de salud, ética y sociedad implicados, y se cumplan las expectativas de la excitante promesa de reducir la carga de las enfermedades clínicas por alteraciones del mtDNA en el futuro.

LECTURAS ADICIONALES

Alston CL *et al*.: The genetics and pathology of mitochondrial disease. J Pathol 241:236, 2017.

Camp K *et al*.: Nutritional interventions in primary mitochondrial disorders: Developing an evidence base. Mol Genet Metab 119:187, 2016.

DiMauro S: Mitochondrial encephalomyopathies—Fifty years on: The Robert Wartenberg Lecture. Neurology 81:281, 2013.

DiMauro S *et al*.: The clinical maze of mitochondrial neurology. Nat Rev Neurol 9:429, 2013.

Haas RH *et al*.: Mitochondrial disease: A practical approach for primary care physicians. Pediatrics 129:1326, 2007.

Koopman WJ *et al*.: Monogenic mitochondrial disorders. N Engl J Med 366: 1132, 2012.

Parikh S *et al*.: Diagnosis and management of mitochondrial disease: A consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genet Med 17:689, 2015.

Saneto RP *et al*. (eds): *Mitochondrial Case Studies, Underlying Mechanisms and Diagnosis*. London, Academic Press/Elsevier, 2016.

473 Aplicaciones de la biología de células madre en la medicina clínica

John A. Kessler

El daño a un órgano inicia una serie de eventos que conducen a la reconstrucción del tejido dañado, incluyendo proliferación, diferenciación y migración de diversos tipos celulares, la liberación de citocinas y quimiocinas y el remodelamiento de la matriz extracelular. Entre las poblaciones celulares que participan en la respuesta al daño se encuentran las células madre y progenitoras endógenas. En condiciones de estado estable se mantiene un equilibrio en el que las células madre endógenas intrínsecas hísticas reabastecen a las células que mueren. Después del daño hístico, las células madre en órganos, tales como el hígado y la piel, tienen una capacidad extraordinaria para regenerar el órgano, mientras que otras poblaciones de células madre, como las del corazón y del cerebro, presentan una capacidad mucho más limitada para la autorreparación. En situaciones excepcionales, las células madre circulantes pueden contribuir a respuestas regenerativas a través de la migración a un tejido y la diferenciación en tipos celulares específicos para cada órgano. El objetivo de los tratamientos con células madre es promover el reemplazo celular en órganos que se encuentran dañados más allá de su capacidad de autorreparación.

ESTRATEGIAS GENERALES PARA EL REEMPLAZO DE CÉLULAS MADRE

Al menos se pueden visualizar tres diferentes conceptos terapéuticos para el reemplazo celular **(fig. 473-1)**. Una estrategia terapéutica consiste en la administración directa de células madre. Esto supone la inyección de células directamente en el órgano dañado, donde pueden diferenciarse al tipo celular deseado. De manera alterna, las células madre se pueden inyectar en forma sistémica porque tienen la capacidad de alojarse en los tejidos dañados siguiendo gradientes de citocinas y quimiocinas liberadas por el órgano enfermo. Una segunda estrategia es el trasplante de células diferenciadas derivadas de células madre. Por ejemplo, a partir de células madre se podrían generar islotes pancreáticos antes de trasplantarse a pacientes diabéticos y se podrían generar también miocardiocitos para tratar la cardiopatía isquémica. Una tercera estrategia supone la estimulación de células madre endógenas para facilitar la reparación. Esto podría lograrse mediante la administración de factores de crecimiento apropiados y de fármacos que amplifiquen el número de células progenitoras/madre endógenas que las dirijan a diferenciarse en los tipos celulares deseados o ambos. La estimulación de células precursoras es ya una realidad clínica en el sistema hematopoyético, donde factores tales como la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos se utilizan para incrementar la producción de elementos sanguíneos específicos. Además de estas estrategias para el reemplazo celular, otros métodos suponen la participación de las células madre para la generación de tejidos *in situ* o *ex vivo*, un proceso llamado *ingeniería de tejidos*. Las células madre son también excelentes como vehículos para la genoterapia celular y pueden utilizarse para modificar respuestas inmunitarias. Por último, las células madre trasplantadas pueden ejercer efectos paracrinos en tejidos dañados sin diferenciarse y reemplazar a las células perdidas.

El trasplante de células madre no es un concepto nuevo y ya es parte de la práctica médica establecida. Las células madre hematopoyéticas **(cap. 92)** son las causantes de la repoblación a largo plazo de todos los elementos sanguíneos en receptores de trasplantes de médula ósea y el trasplante de células madre hematopoyéticas es el método ideal contra el que se miden otras modalidades terapéuticas de trasplante de células madre. El trasplante de células diferenciadas también es una realidad clínica y los órganos y tejidos con frecuencia se utilizan para reemplazar a los tejidos dañados. Sin embargo, la necesidad de órganos y tejidos trasplantables supera por mucho al suministro disponible y el trasplante de órganos tiene un potencial limitado para algunos tejidos como el cerebro. Las células madre ofrecen la posibilidad de una fuente renovable para reemplazar células de casi todos los órganos.

FUENTES DE CÉLULAS MADRE PARA LA REPARACIÓN HÍSTICA

En estrategias regenerativas se pueden utilizar diversos tipos de células madre, incluyendo células madre (ES, *embryonic stem*), células madre pluripotenciales inducidas (células iPS), células madre de sangre de cordón umbilical (USC), células madre somáticas específicas para el órgano (p. ej.,

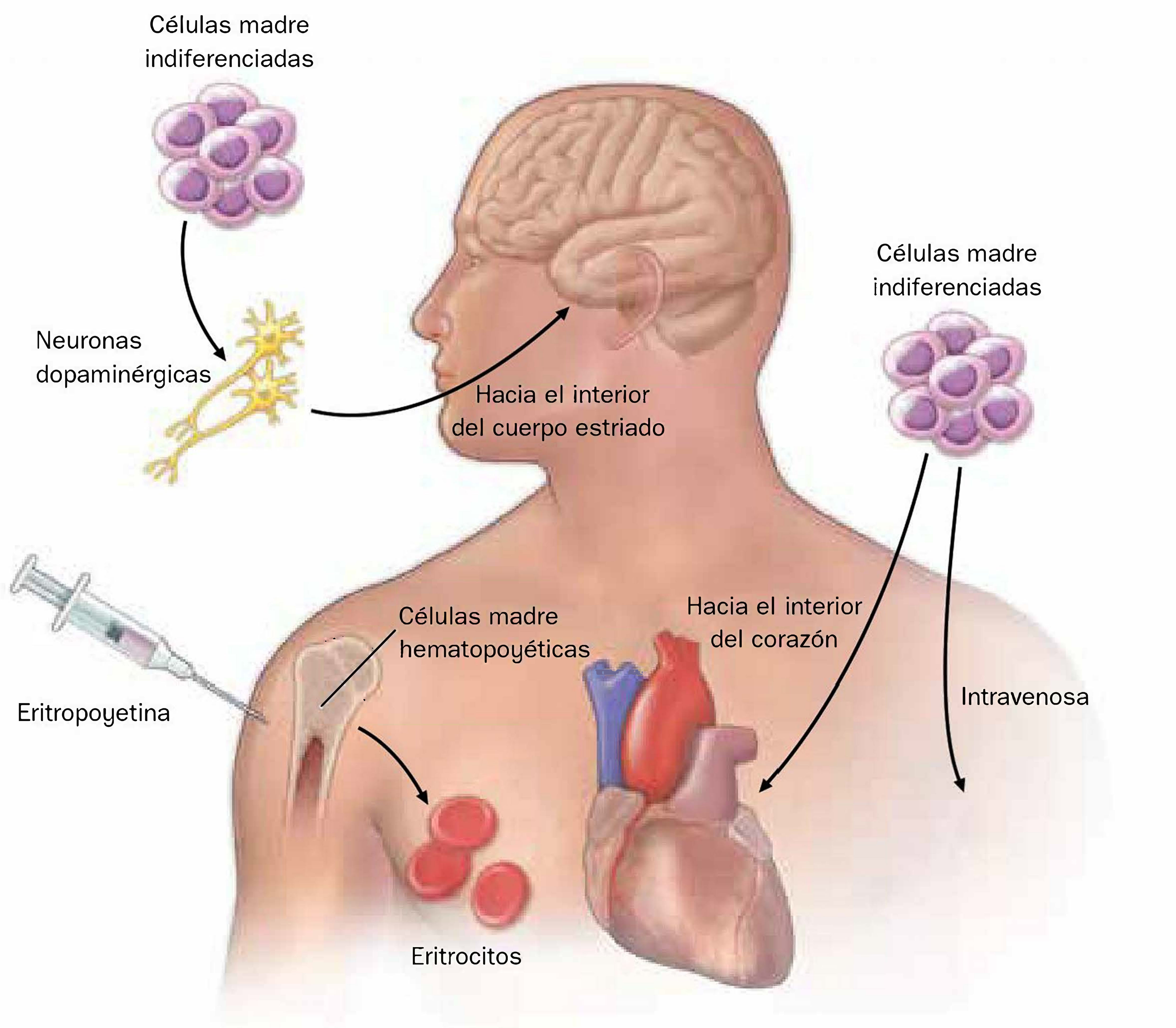


FIGURA 473-1 Estrategias para el trasplante de células madre. 1. Las células madre indiferenciadas o diferenciadas en forma parcial, que se pueden inyectar en el órgano estudiado en forma directa o por vía intravenosa. 2. Las células madre se pueden diferenciar *ex vivo* antes de inyectarse en el órgano estudiado. 3. Se pueden inyectar factores de crecimiento y otros fármacos para estimular a las poblaciones de células madre endógenas.

células madre neurales para el tratamiento del cerebro) y células madre somáticas que generan tipos celulares específicos para el órgano a tratar más que para el órgano donante (p. ej., células madre mesenquimatosas de médula ósea o células madre CD34+ hematopoyéticas para la reparación cardiaca). Aunque cada tipo celular tiene ventajas y desventajas potenciales, existen numerosos problemas genéricos en el desarrollo de cualesquiera de estos tipos celulares para convertirse en una herramienta clínica útil y confiable.

Células madre embrionarias Estas células tienen el potencial de generar todos los tipos celulares en el cuerpo y en teoría no hay restricciones sobre los órganos que podrían regenerarse; éstas pueden autorregenerarse en forma infinita con lo que una sola línea celular con rasgos identificados de manera cuidadosa pudiera generar en potencia un número casi ilimitado de células. En ausencia de restricciones éticas o morales (véase Aspectos éticos más adelante), los blastocistos humanos no utilizados provenientes de clínicas de fertilización podrían ser empleados para derivar nuevas líneas de células madre embrionarias que sean pareadas inmunológicamente con receptores potenciales de trasplantes. De manera alterna, la transferencia nuclear de células somáticas ("clonación terapéutica") podría utilizarse para crear células madre embrionarias que son genéticamente idénticas a las del paciente, aunque esta tarea ha sido imposible desde el punto de vista técnico con las células humanas. Sin embargo, las células madre embrionarias humanas son difíciles de cultivar y crecen con lentitud. Están comenzando a desarrollarse las técnicas para diferenciarlas en tipos celulares específicos. Las células tienden a desarrollar cariotipos anormales y otras alteraciones con cultivos más prolongados y las células madre embrionarias tienen el potencial de formar teratomas si todas las células no están comprometidas con los tipos celulares deseados antes del trasplante. Además, las células madre embrionarias humanas son éticamente controversiales y bajo estas bases, serían inaceptables para algunos pacientes y médicos, a pesar de su potencial terapéutico. No obstante, hay pocos estudios clínicos de células derivadas de ES en varios trastornos, incluidas la degeneración macular, miopía, insuficiencia cardiaca, diabetes y lesión de la médula espinal.

Células madre pluripotenciales inducidas El campo de la biología de las células madre se transformó con el descubrimiento de que las células somáticas adultas pueden convertirse ("reprogramarse") en células pluripotenciales a través de la sobreexpresión de cuatro factores transcripcionales expresados de manera normal en células pluripotenciales. Estas células iPS comparten la mayor parte de las propiedades con las células ES, aunque existen diferencias definidas en la expresión génica entre las células ES e iPS. Al inicio se utilizaron virus para insertar factores de transcripción en células somáticas, volviéndolos inapropiados para el uso clínico. Sin embargo, se han desarrollado numerosas estrategias para eliminar este problema, incluida la inserción de mRNA modificados, proteínas o micro-RNA, en lugar de cDNA y para el tratamiento con moléculas pequeñas; el uso de virus no integradores como el virus Sendai; la inserción de transposones con los factores de programación, seguidos por su eliminación subsiguiente, y el uso de constructos virales flanqueados, seguido por tratamiento con Cre recombinasa para cortar esos constructos. Las células iPS obtenidas de pacientes con diferentes trastornos se utilizan extensamente para modelamiento de enfermedades y descubrimiento de fármacos. Aún no se demuestra la seguridad del uso de las células iPS para estrategias de regeneración en seres humanos. El primer estudio de degeneración macular en humanos se interrumpió después del tratamiento de un paciente porque se identificó una mutación en las células obtenidas del segundo paciente, aunque se le ha programado para reanudar en fecha próxima. Las ventajas potenciales de estas células son que el uso de células somáticas de pacientes daría origen a células iPS pluripotentes genéticamente idénticas a las del paciente y que las células no tienen las mismas restricciones éticas que las células ES. No está claro si las diferencias en la expresión génica entre las células ES e iPS tendrán algún impacto sobre su potencial utilidad clínica y serán necesarios estudios en ambos tipos celulares para resolver este punto.

Células madre de cordón umbilical Las células madre/progenitoras de sangre de cordón umbilical (USC) se encuentran disponibles con facilidad de forma amplia y parecen asociarse con menor enfermedad de injerto contra hospedador comparadas con otros tipos celulares, tales como las células madre de médula. Presentan menos restricción de antígenos leucocíticos humanos que las células madre adultas de médula y tienen menor probabilidad de estar contaminadas con herpesvirus. Sin embargo, no está claro cuántos tipos celulares diferentes se pueden generar de células madre de sangre de cordón umbilical y no se cuenta con los métodos para diferenciar a estas células en fenotipos no hematopoyéticos. No obstante, hay estudios clínicos de estas células en docenas de trastornos, como la cirrosis, cardiopatías, esclerosis múltiple, quemaduras, apoplejía, autismo e isquemia crítica de una extremidad.

Células madre multipotenciales órgano-específicas Tales células tienen la ventaja de que ya se encuentran algo especializadas y puede ser más fácil la inducción de los tipos celulares deseados. Podrían obtenerse células del paciente y amplificarse en cultivo celular, eliminando los problemas asociados con el rechazo inmunitario. Las células madre son relativamente fáciles de cosechar a partir de tejidos, tales como la médula ósea y la sangre, pero difíciles en el caso de otros tejidos, como el corazón y el cerebro. Sin embargo, estas poblaciones de células son más limitadas en potencialidad comparadas con las células iPS o pluripotenciales y pueden ser difíciles de obtener en grandes cantidades a partir de muchos órganos. Por tanto, se han realizado importantes esfuerzos para desarrollar técnicas a fin de utilizar poblaciones de células madre más fáciles de obtener, tales como las células madre mesenquimatosas (MSC, *mesenchymal stem cells*) de médula ósea, células madre hematopoyéticas CD34+ (HSC), células mesenquimáticas cardiacas y las células madre adiposas (ASC), para su uso en estrategias regenerativas. La evidencia en cultivo hístico sugiere que estas poblaciones de células madre pueden ser capaces de generar tipos celulares diferenciados no relacionados con su fuente orgánica, incluyendo miocitos, condrocitos, células tendinosas, osteoblastos, miocardiocitos, adipocitos, hepatocitos y posiblemente neuronas, un proceso conocido como *transdiferenciación*. Sin embargo, aún no está claro si estas células madre son capaces de generar tipos celulares diferenciados que se integren en órganos, sobrevivan y funcionen después del trasplante *in vivo*. Varios estudios iniciales de MSC trasplantadas al corazón, hígado y otros órganos sugirieron que las células se diferenciaban en los tipos celulares específicos del órgano con efectos provechosos en los modelos animales de la enfermedad. Por desgracia, los estudios ulteriores revelaron que las células madre sólo se habían fusionado con las células residentes en los órganos y que los efectos provechosos observados se debían a la liberación paracrina de citocinas tróficas y antiinflamatorias. Se necesitarán más estudios para determinar si la transdiferenciación de las MSC, ASC y otras poblaciones de células madre ocurre con una frecuencia suficiente para que estas células sean útiles en el tratamiento de reemplazo celular. A pesar de los problemas remanentes, se realizan estudios clínicos de MSC, HSC autólogas, USC y ASC en muchos trastornos, como la cardiopatía isquémica, miocardiopatía, diabetes, apoplejía, cirrosis y distrofia muscular. Otra estrategia ha sido obtener blastos específicos de órganos por medio de partenogénesis y se comenzó contra la enfermedad de Parkinson una investigación de blastos nerviosos en humanos, obtenidos de esa manera.

A pesar de la fuente de las células madre utilizadas en estrategias regenerativas, existen numerosos problemas genéricos que deben superarse para el desarrollo de aplicaciones clínicas exitosas. Estos problemas incluyen el desarrollo de métodos para generar grandes cantidades confiables de tipos celulares específicos, que disminuyan al mínimo el riesgo de formación de tumores o la proliferación de tipos celulares inadecuados, que aseguren la viabilidad y la función de las células injertadas, sorteando los problemas del rechazo inmunológico cuando no se utilicen autoinjertos y que faciliten la revascularización de los tejidos regenerados. Cada sistema de órganos también tiene problemas específicos para cada tejido en los tratamientos de células madre.

APLICACIONES DE LAS CÉLULAS MADRE PARA ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

Cardiopatía isquémica y regeneración de miocardiocitos A causa de la prevalencia de cardiopatía isquémica, se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar estrategias de reemplazo celular de miocardiocitos. Desde hace mucho tiempo, el corazón adulto se ha visto como un órgano completamente diferenciado sin capacidad de regeneración. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el corazón tiene la capacidad de lograr bajos niveles de regeneración de miocardiocitos (cap. 232). Esta regeneración al parecer se logra por las células madre cardiacas residentes en el corazón y posiblemente por las células que se originan en la médula ósea. El corazón puede ser una fuente ideal de uso terapéutico, sin embargo, no se han perfeccionado las técnicas para el aislamiento, identificación y amplificación de grandes cantidades de estas células. Para lograr una reparación del miocardio, el tratamiento con células madre debe proporcionarse con células de forma sistemática o localmente y las células deben de sobrevivir, injertarse y diferenciarse en miocardiocitos funcionales, con acoplamiento mecánico y eléctrico con el miocardio receptor. El método óptimo para el suministro de tales células no está claro y diversos

estudios clínicos y experimentales han tenido éxito al utilizar inyecciones intramiocárdicas, transendocárdicas, intravenosas, intracoronarias y venosa coronaria retrógrada. En el infarto experimental del miocardio, se ha logrado mejoría funcional después del trasplante de diferentes tipos celulares, incluyendo células madre: embrionarias, mesenquimatosas, hematopoyéticas, mesenquimáticas cardiacas y adiposas (ASC). Estudios iniciales sugirieron que cada uno de estos tipos celulares podría injertarse y generar miocardiocitos. Sin embargo, la mayoría de los investigadores ha encontrado que la generación de nuevos miocardiocitos por estas células es, en el mejor de los casos, un evento poco común y que la supervivencia del injerto es mala en periodos largos. La evidencia predominante sugiere que los efectos beneficiosos de la mayor parte de las modalidades terapéuticas experimentales no se derivó de la generación directa de miocardiocitos a partir de las células madre, sino por los efectos indirectos de las células madre sobre las células residentes. No está claro si esto refleja la liberación de factores tróficos solubles, inducción de la angiogénesis, la liberación de citocinas antiinflamatorias u otro mecanismo. En varios estudios se han utilizado varios métodos de suministro celular, tipos celulares y dosis de células, pero aún se desconoce el destino de las células, así como los mecanismos por los cuales alteran la función cardiaca. Sin embargo, estos estudios han mostrado una mejoría pequeña pero mensurable en la función cardiaca y en algunos casos, una disminución en el tamaño del infarto. Aún más, el trasplante de blastos obtenidos de médula ósea, mejoró resultados en pacientes de insuficiencia cardiaca. En suma, la evidencia disponible limitada sugiere que los efectos clínicos beneficiosos reflejan probablemente un efecto indirecto de las células trasplantadas más que un reemplazo celular genuino. Sin embargo, ha sido factible el reemplazo genuino de células gracias a que se han elaborado nuevos protocolos para generar miocardiocitos a partir de blastos pluripotentes y multipotentes.

Diabetes Los éxitos con el trasplante de páncreas y de células de los islotes han dado prueba del concepto de tratamientos basados en células para la diabetes tipo 1. Sin embargo, la demanda de donadores de páncreas excede con mucho el número disponible y la supervivencia del injerto a largo plazo es todavía un problema. Por tanto, ha sido intensa la búsqueda de una fuente renovable de células madre capaces de regenerar islotes pancreáticos. El recambio de células beta pancreáticas ocurre incluso en el páncreas normal, aunque se mantiene en controversia la fuente de nuevas células beta. Este recambio persistente sugiere que, en principio, debe ser posible desarrollar estrategias para reconstituir la población de células beta en los diabéticos. Hasta el momento han fallado los intentos por crear técnicas que favorezcan los procedimientos regenerativos endógenos mediante el uso de combinaciones de factores de crecimiento, fármacos y genoterapia, sin embargo, permanece como una estrategia potencialmente viable. Numerosos tipos celulares diferentes son elegibles para su uso en estrategias de reemplazo de células madre, incluyendo células iPS, células ES, células progenitoras hepáticas, células progenitoras de los conductos pancreáticos y MSC. El éxito de la modalidad terapéutica dependerá del desarrollo de una fuente de células que puedan amplificarse para producir una gran progenie con la capacidad de sintetizar, almacenar y liberar insulina cuando se necesite, principalmente en respuesta a cambios en las concentraciones de glucosa. La capacidad proliferativa del reemplazo celular debe estar estrechamente regulada para evitar una expansión excesiva del número de células beta con el consecuente desarrollo de hiperinsulinismo e hipoglucemia; más aún, las células deben soportar el rechazo inmunitario. A pesar de que se ha reportado que las células ES e iPS pueden diferenciarse en células que produzcan insulina, estas células tienen poco contenido de insulina, una tasa alta de apoptosis y en general no tienen la capacidad de normalizar la glucosa sanguínea en animales diabéticos. Sin embargo, están en marcha las investigaciones de células progenitoras pancreáticas encapsuladas y obtenidas de células ES.

Durante la embriogénesis, el páncreas, hígado y tubo digestivo derivan del endodermo anterior y en numerosas condiciones patológicas se ha observado la transdiferenciación del páncreas a hígado y viceversa. Hay también evidencia importante de que las células madre multipotenciales residen dentro de las glándulas gástricas y de las criptas intestinales. Estas observaciones sugieren que las células precursoras hepáticas, pancreáticas y/o gastrointestinales pueden ser utilizadas en forma razonable para el tratamiento con células en casos de diabetes, aunque no está claro si las células productoras de insulina derivadas de células madre pancreáticas o de progenitores hepáticos pueden expandirse *in vitro* a cantidades útiles en la clínica. Se ha informado que las MSC y las células madre neurales tienen la capacidad para generar células productoras de insulina, sin embargo, no existe evidencia convincente de que cualesquiera de estos tipos celulares sea de utilidad clínica. Están en desarrollo estudios clínicos con MSC, USC, HSC y ASC en diabetes tipo 1 y tipo 2.

Sistema nervioso Se ha logrado un importante progreso en el desarrollo de metodologías para generar células neuronales de diferentes poblaciones de células madre. Las células ES o iPS humanas se pueden inducir para generar células con propiedades de células madre neurales y estas células originar neuronas, oligodendroglia y astrocitos. Se pueden trasplantar en el cerebro de roedores una cantidad razonablemente grande de estas células con la formación de tipos celulares apropiados y sin formar tumores. Las células madre multipotenciales presentes en el cerebro adulto también se pueden amplificar con facilidad en número y utilizarse para generar todos los principales tipos celulares neurales, sin embargo, la necesidad de obtener células autólogas es una limitación mayor. Una alternativa son las células madre neurales fetales derivadas de abortos espontáneos o inducidos, pero pueden surgir preocupaciones éticas. No obstante, se iniciaron estudios clínicos de células madre neurales fetales en esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*), apoplejía y varios trastornos más. Muchos investigadores han informado sobre la transdiferenciación de MSC y ASC en células madre neurales y viceversa y ya comenzaron los estudios clínicos con tales células en diversas enfermedades neurológicas. También se llevan a cabo estudios clínicos de una línea celular humana inmortalizada de manera condicional y de USC en apoplejía. Por la naturaleza incapacitante de los trastornos neurales y la limitada capacidad para la reparación endógena del sistema nervioso central, ha habido numerosos estudios clínicos de células madre en trastornos neurológicos, incluidos los realizados en lesión medular, esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, ALS, etapa aguda y crónica de la apoplejía, muchos trastornos genéticos, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson y otros. En enfermedades como la ALS, es más probable que los posibles beneficios se deban a los efectos tróficos indirectos que al reemplazo neuronal. En la enfermedad de Parkinson, las principales características motoras del trastorno se deben a la pérdida de una sola población celular: las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra; esta circunstancia sugiere que el reemplazo celular debe ser sencillo. Sin embargo, dos estudios clínicos de trasplante de sustancia negra fetal fallaron en cumplir su objetivo primario y se complicaron con el desarrollo de discinesia. El trasplante de células productoras de dopamina derivadas de células madre ofrece numerosas ventajas potenciales sobre los trasplantes fetales, incluyendo la capacidad de las células madre para migrar y dispersarse dentro del tejido, el potencial para diseñar una liberación regulada de dopamina y la capacidad para crear células productoras de factores que incrementen la supervivencia celular. Sin embargo, la experiencia con trasplantes fetales señala las dificultades que pueden encontrarse.

Al menos algunas de las disfunciones neurológicas después del daño a la médula espinal reflejan la desmielinización y tanto las células ES como MSC son capaces de facilitar la remielinización después del daño experimental a la médula espinal (SCI, *spinal cord injury*). En varios países se han comenzado estudios clínicos de MSC para esta enfermedad y SCI fue la primera enfermedad para el uso clínico de células ES. El primer estudio de células ES derivó de células de oligodendroglia progenitora en SCI, pero se terminó tempranamente por razones extramédicas, aunque ya comenzó una investigación nueva. A la fecha ninguna población de células madre trasplantadas ha mostrado que tenga la capacidad para generar neuronas que extiendan axones a largas distancias para formar conexiones sinápticas (como sería necesario para reemplazar a las neuronas motoras superiores en ALS, apoplejía y otros trastornos). Para muchas lesiones, incluida la SCI, el balance entre la formación de cicatriz y la reparación o regeneración hística resulta una consideración importante. Por ejemplo, al final podría ser necesario limitar la formación de tejido cicatricial para que los axones puedan restablecer sus conexiones.

Hígado Actualmente el trasplante hepático es el único tratamiento exitoso para las enfermedades hepáticas en etapa terminal, sin embargo, la supervivencia breve de los injertos hepáticos limita su aplicación. Los estudios clínicos de trasplante de hepatocitos demostraron que éste podría sustituir al trasplante del órgano, sin embargo, dicha estrategia está limitada por la escasez de células disponibles. Las fuentes potenciales de células madre para estrategias regenerativas incluyen células madre endógenas hepáticas (tales como las células ovales), células ES, MSC y USC. A pesar de que varios estudios en seres humanos, así como en animales sugirieron que las MSC y HSC trasplantadas de médula ósea pueden generar hepatocitos, la fusión de las células trasplantadas con células hepáticas endógenas parece ser el evento subyacente en la mayor parte de los casos, dando la apariencia errónea de hepatocitos nuevos. La evidencia disponible sugiere que las HSC y MSC trasplantadas pueden generar células en el

hígado solo a una muy baja frecuencia, pero existen consecuencias provechosas, quizá relacionadas con efectos paracrinos indirectos. Las células ES pueden diferenciarse en hepatocitos y se trasplantan en modelos animales de insuficiencia hepática sin que se desarrollen teratomas. Hay estudios clínicos en proceso en la cirrosis con muchos tipos celulares, incluidos MSC, USC, HSC y ASC.

Otros aparatos y sistemas y el futuro El uso de células madre en estrategias regenerativas se ha estudiado en muchos otros sistemas orgánicos y tipos celulares, incluyendo piel, ojo, cartílago, hueso, riñón, pulmón, endometrio, endotelio vascular, músculo liso y músculo estriado, entre otros y se hallan en curso estudios clínicos en éstos y otros órganos. De hecho, el potencial para la regeneración de células madre de órganos y tejidos dañados es casi ilimitado. Sin embargo, existen numerosos obstáculos por superar antes de que los tratamientos con células madre lleguen a ser una realidad clínica generalizada. Sólo se han identificado de manera adecuada a las células hematopoyéticas con marcadores de superficie celular, de tal forma que puedan ser identificadas de modo inequívoco, un prerrequisito para aplicaciones clínicas confiables. Las vías para la diferenciación de células madre en fenotipos celulares específicos son desconocidas y por ahora es limitada la capacidad para controlar la migración de las células trasplantadas o para predecir la respuesta de las células al ambiente de los órganos enfermos. Algunas estrategias pueden utilizar la administración simultánea de andamios de matriz extracelular artificial, de factores de crecimiento o de ambos, que dirijan la diferenciación de las células madre y su organización en componentes apropiados del órgano. Hoy día no existe manera de cambiar el fenotipo de las células madre *in vivo* después del trasplante en seres humanos y será necesario desarrollar técnicas para lograrlo. Por fortuna, las células madre pueden ser modificadas antes del trasplante para que contengan un medio de contraste que lo haga factible. El potencial para la formación de tumores y los problemas asociados con el rechazo inmunitario son impedimentos y será necesario desarrollar técnicas para asegurar la vascularización de los tejidos regenerados. Ya existen muchas estrategias para el reemplazo celular incluyendo la administración simultánea del factor de crecimiento del endotelio vascular para favorecer la vascularización del trasplante. Algunas estrategias también incluyen células madre modificadas genéticamente para tener genes suicidas inducibles de tal manera que las células puedan ser erradicadas con facilidad en el caso de formación de tumores u otra complicación. Es extraordinario el potencial de las modalidades terapéuticas de células madre para revolucionar la atención médica; enfermedades tales como el infarto del miocardio, diabetes y enfermedad de Parkinson, entre muchas otras, pronto serán potencialmente curables. Sin embargo, tales modalidades terapéuticas basadas en células madre se encuentran aún en fases muy tempranas de desarrollo y el perfeccionamiento de técnicas para trasplante clínico de células bien analizadas y predecibles es un proceso difícil y a largo plazo.

ASPECTOS ÉTICOS

Las modalidades terapéuticas con células madre aumentan la polémica en temas éticos y sociales que deben ser estudiados en paralelo con las oportunidades científicas y médicas. Esta sociedad tiene gran diversidad con respecto a las creencias religiosas, conceptos de derechos individuales, tolerancia para la incertidumbre y riesgo, así como límites sobre la forma en que deben utilizarse las intervenciones científicas para alterar el desenlace de la enfermedad. En Estados Unidos, el gobierno federal ha autorizado la investigación que utiliza líneas de células madre embrionarias humanas, sin embargo, restringe el uso de fondos federales para desarrollar nuevas líneas de células madre embrionarias humanas. Los estudios en curso con líneas existentes han indicado que, con el tiempo, se desarrollan alteraciones en el cultivo y que pueden estar contaminadas con proteínas murinas. Tales datos han señalado la necesidad de desarrollar nuevas líneas de células madre embrionarias humanas. El desarrollo de tecnología de células iPS pudiera disminuir la necesidad de derivar nuevas líneas de células madre embrionarias, pero aún no está claro si son importantes las diferencias en la expresión de genes por células madre embrionarias e iPS para el uso clínico potencial.

Al considerar los aspectos éticos asociados con el uso de células madre, es útil tomar en cuenta la experiencia con otros avances científicos, tales como el trasplante de órganos, tecnología del DNA recombinante, implantación de dispositivos mecánicos, investigación cognitiva y en neurociencias, la fertilización *in vitro* y las pruebas genéticas prenatales. Estos y otros precedentes han señalado la importancia de comprender y revisar la biología fundamental en el laboratorio y en modelos animales antes de aplicar nuevas tecnologías en cuidadosos estudios clínicos con testigos. Cuando tales estudios se llevan a cabo, deben incluir un consentimiento informado completo y proporcionar vigilancia de descuidos por grupos de revisores externos.

Por último, habrá intervenciones médicas que son viables desde el punto de vista científico, pero inaceptables desde el punto de vista ético o social para algunos miembros de la sociedad. La investigación en células madre aumenta difíciles cuestionamientos fundamentales sobre la definición de la vida humana y ha incrementado el miedo sobre la capacidad de equilibrar aspectos de justicia y seguridad con las necesidades de pacientes con enfermedades críticas. El personal de salud y los expertos en aspectos éticos, legales y sociológicos deben ayudar a proteger contra de la aplicación prematura o inapropiada de las modalidades terapéuticas de células madre y del uso inapropiado de grupos de poblaciones vulnerables. Sin embargo, estas modalidades terapéuticas ofrecen importantes estrategias nuevas para el tratamiento de enfermedades por lo demás irreversibles. Un diálogo abierto entre la comunidad científica, médicos, pacientes y sus abogados, legisladores y la población laica, es crítico e importante para aumentar y dirigir los aspectos éticos y equilibrar los beneficios y riesgos asociados con la transferencia de células madre.

LECTURAS ADICIONALES

Benthuysen JR, Carrano AC, Sander M: Advances in β cell replacement and regeneration strategies for treating diabetes. J Clin Invest 126:3651, 2016.

Goodell MA, Rando TA: Stem cells and healthy aging. Science 350:1199, 2015.

Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation International Society for Stem Cell Research May 2016. Available from http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf?sfvrsn=2. Accessed June 26, 2017.

Nguyen PK, Rhee J-W, Wu JC: Adult Stem Cell Therapy and Heart Failure, 2000 to 2016: A Systematic Review. JAMA Cardiol 1:831, 2016.

Passier R, Orlova V, Mummery C: Complex tissue and disease modeling using hiPSCs. Cell Stem Cell 18:309, 2016.

Rowe RG *et al.*: Engineering hematopoietic stem cells: Lessons from development. Cell Stem Cell. 18:707, 2016.

Steinbeck JA, Studer L: Moving stem cells to the clinic: Potential and limitations for brain repair. Neuron 86:187, 2015.

Tapia N, Schöler HR: Molecular obstacles to clinical translation of iPSCs. Cell Stem Cell 19:298, 2016.

Trounson A, DeWitt ND: Pluripotent stem cells progressing to the clinic. Nat Rev Mol Cell Biol 17:194, 2016.

474 Genómica microbiana y enfermedad infecciosa

Roby P. Bhattacharyya, Yonatan H. Grad, Deborah T. Hung

Tal y como la microscopia abrió el mundo de la microbiología al proporcionar una herramienta con la cual visualizar los microorganismos, los avances tecnológicos en la genómica ofrecen a los microbiólogos nuevos y poderosos métodos para caracterizar el mapa genético de todos los microbios con una resolución sin precedentes, lo que aclara sus interacciones complejas y dinámicas entre sí, con el ambiente y con la salud humana. El campo de la genómica en la enfermedad infecciosa abarca una vasta frontera de investigación activa que tiene la capacidad de transformar la práctica clínica en relación con las enfermedades infecciosas. Si bien la genética participa desde hace tiempo en la elucidación del proceso de la infección y el tratamiento de las enfermedades infecciosas clínicas, la posibilidad de ampliar el pensamiento y las estrategias más allá del estudio de los genes individuales para analizar la secuencia, estructura y función de genomas completos representa nuevas perspectivas para la investigación y oportunidades para cambiar la práctica clínica. A partir del desarrollo de diagnósticos con sensibilidad, especificidad y velocidad incomparables que permiten diseñar nuevas intervenciones de salud pública, las innovaciones genómicas técnicas y estadísticas han modificado el conocimiento de la influencia del mundo microbiano en la salud humana, y ahora se cuenta con nuevas herramientas para combatir la infección. En este capítulo se revisan la aplicación de los métodos genómicos a los patógenos microbia-

CUADRO 474-1 Glosario de términos seleccionados en genómica

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Contig	Una secuencia de DNA que representa un fragmento continuo de un genoma, ensamblado a partir de secuencias superpuestas; es relevante para el ensamble nuevo de datos de secuencia que no se ajustan a genomas obtenidos antes
Genoma	El conjunto completo de material genético heredable dentro de un organismo
Transferencia génica horizontal	La transferencia de genes entre organismos por mecanismos distintos a la descendencia clonal, por ejemplo a través de transformación, conjugación o transducción
Metagenómica	Análisis de material genético de múltiples especies directamente de muestras primarias sin que se requieran pasos de cultivo previos
Micromatriz	Una colección de oligonucleótidos de DNA ("oligos") dispuestos espacialmente en una superficie sólida y usados para detectar o cuantificar secuencias en una muestra de interés que sean complementarias (y por tanto se unan) a uno o más de los oligos dispuestos
Estudio de asociación microbiana del genoma total (GWAS)	Fundamento analítico para someter a prueba asociaciones estadísticas entre genotipos y fenotipos microbianos de interés, como la resistencia a antibióticos y la virulencia
Elemento genético móvil	Elementos de DNA que pueden desplazarse dentro del genoma y pueden transferirse entre genomas mediante la transferencia génica horizontal (p. ej., plásmidos, bacteriófagos y transposones)
Tipificación de secuencia de *loci* múltiples	Una metodología para tipificar organismos con base en fragmentos de secuencia de DNA de un conjunto predeterminado de genes
Secuenciación de siguiente generación	Secuenciación de alto rendimiento que usa un proceso de secuenciación en paralelo que produce millones de secuencias al mismo tiempo, muy superior a la capacidad de los métodos previos con terminación con pigmento
Prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT)	Análisis bioquímico que busca la presencia de una cadena particular de ácidos nucleicos mediante amplificación por uno de varios métodos, incluidas las reacciones en cadena de la polimerasa y la ligasa
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Un tipo de NAAT empleado para amplificar una región específica de DNA con cebadores de oligonucleótidos específicos y una DNA polimerasa
Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)	Mutaciones puntuales cuyo número en diferentes microbios es un índice de la distancia genética que priva entre uno y otro
Transcriptoma	El catálogo del conjunto completo de transcritos de RNA mensajero (mRNA) de una célula u organismo que casi siempre se mide mediante micromatrices o secuenciación de siguiente generación del DNA complementario (cDNA) a través de un proceso llamado RNA-Seq
Secuenciación de genoma completo	Proceso que determina la secuencia completa de DNA del genoma de un organismo; se ha facilitado mucho con la tecnología de secuenciación de próxima generación

nos y las infecciones que causan, las innovaciones que impulsan el desarrollo de estrategias diagnósticas y el descubrimiento de nuevos patógenos; aporta información sobre nuevos tratamientos y paradigmas; y proporciona métodos para la epidemiología de las enfermedades infecciosas y el estudio de la evolución de los patógenos que llevan al desarrollo de medidas para el control de infecciones, respuestas de salud pública a los brotes y elaboración de vacunas. Se presentan ejemplos de la práctica actual y la literatura científica reciente acerca de cómo la genómica de los patógenos puede influir en las enfermedades infecciosas en el corto y el largo plazos. El **cuadro 474-1** define diversos términos importantes usados en la genómica.

DIAGNÓSTICOS MICROBIANOS

Los objetivos básicos del laboratorio de microbiología clínica son establecer la presencia de un patógeno en una muestra clínica, identificarlo y, cuando sea posible, suministrar más información que ayude a guiar la conducta clínica, incluido el pronóstico, como los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana o los factores de virulencia. Hasta ahora, los laboratorios de microbiología clínica han alcanzado estos objetivos con métodos fenotípicos mediante pruebas basadas en el crecimiento y el análisis bioquímicos. Por ejemplo, las bacterias se agrupan de manera algorítmica en especies con base en su apariencia microscópica característica, requerimientos nutricionales para crecer y capacidad para catalizar ciertas reacciones. En la mayor parte de los casos, la susceptibilidad antibiótica se identifica mediante la valoración del crecimiento en presencia de antibiótico.

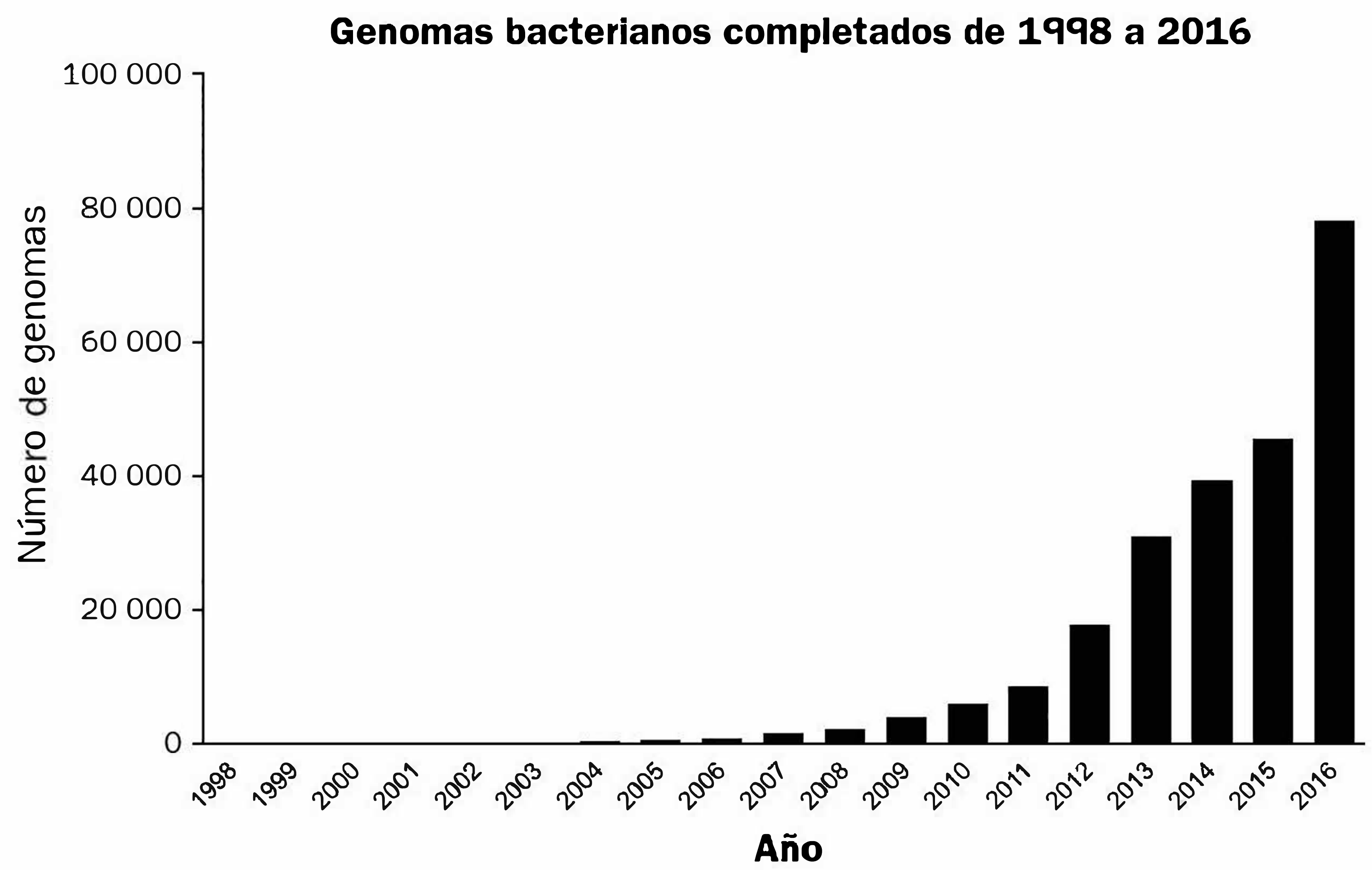


FIGURA 474-1 Secuencias del genoma bacteriano enviadas a la *Genomes Online Database*, un depósito manual de datos de secuenciación genómica y metagenómica, de 1998 a 2016. *(Datos reunidos a partir de https://gold.jgi.doe.gov/statistics; acceso Julio 17, 2017. Véase S Mukherjee et al.: "Genomes OnLine Database (GOLD) v.6: Data updates and feature enhancement. Nucleic Acids Res 45:D446, 2017.)*

Con la revolución de la secuenciación que allana el camino al fácil acceso de los genomas completos de los patógenos **(fig. 474-1)**, ahora es posible dilucidar de manera más sistemática la base genómica de estos fenotipos observables. En comparación con los métodos diagnósticos habituales basados en el crecimiento y que predominan en el laboratorio de microbiología clínica, el diagnóstico basado en el ácido nucleico promete mayor velocidad, sensibilidad, especificidad y amplitud de información. Ya han comenzado las adaptaciones en los laboratorios clínicos y de investigación para establecer tecnologías genómicas que cumplan esta promesa **(cuadro 474-2)**.

LIMITACIONES HISTÓRICAS Y PROGRESO CON TÉCNICAS GENÉTICAS

La revolución diagnóstica molecular en el laboratorio de microbiología clínica ya comenzó, resultado de la necesidad de un esfuerzo por identificar a los microbios resistentes a los métodos de cultivo comunes. Hasta ahora, el diagnóstico de muchos patógenos considerados imposibles de cultivar depende sobre todo de análisis serológicos y detección de antígenos. Sin embargo, estos métodos sólo proporcionan información clínica limitada porque su sensibilidad y especificidad no son óptimas, además de los largos retrasos que reducen su utilidad para el tratamiento del paciente en tiempo real. Las nuevas pruebas para detectar patógenos basadas en el contenido del ácido nucleico ya ofrecen mejorías en los escasos casos en los que se han aplicado hasta ahora.

A diferencia de la detección directa del patógeno, el diagnóstico serológico (medición de la respuesta del hospedador a la exposición al microorganismo) casi siempre puede determinarse en retrospectiva y requiere suero de las fases aguda y convaleciente. La diferenciación entre infecciones crónicas y latentes, o la identificación de una nueva exposición sólo con análisis serológicos, puede ser difícil o imposible, según sea el síndrome. Además, la sensibilidad del diagnóstico serológico varía de acuerdo con el microorganismo y el estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, la tuberculosis es muy difícil de identificar por métodos serológicos; y la prueba cutánea con tuberculina que usa un derivado proteínico purificado (PPD, *purified protein derivative*) es muy insensible en la enfermedad activa y puede experimentar reacción cruzada con vacunas y otras micobacterias. Incluso las nuevas pruebas de interferón y liberación (IGRA, *interferon gamma release assay*), que miden la liberación de citocina de los linfocitos T *in vitro* como respuesta a antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*, tienen sensibilidad limitada en hospedadores inmunodeprimidos. Ni la prueba PPD ni la IGRA pueden distinguir la infección latente de la activa. El diagnóstico serológico de la enfermedad de Lyme posee limitaciones semejantes: en individuos de regiones endémicas, la presencia del anticuerpo IgG contra *Borrelia burgdorferi* puede reflejar una exposición previa, en lugar de enfermedad activa, mientras que los anticuerpos IgM tienen sensibilidad y especificidad imperfectas (50 y 80%, respectivamente, en la en-

CUADRO 474-2 Aplicaciones clínicas actuales de la genómica en las enfermedades infecciosas

APLICACIÓN	TECNOLOGÍA	NOTAS/EJEMPLOS
Identificación de organismo		
Detección viral	PCR	Identificación de VIH, HBV, HCV, virus respiratorios, incluidos el de gripe y otros para diagnóstico y respuesta al tratamiento
Detección de TB	PCR	Amplificación del gen *rpoB* para identificación específica de *Mycobacterium tuberculosis*
Detección bacteriana	PCR, NAAT	Identificación múltiple de docenas de virus, bacterias, levaduras y parásitos de diversas muestras clínicas
Detección bacteriana	Secuenciación del gen ribosómico 16S	Enfoque en regiones muy conservadas del gen rRNA 16S para la identificación de infecciones bacterianas sospechadas no diagnosticadas por métodos convencionales
Descubrimiento de patógeno		
Patógenos bacterianos	Secuenciación, ensamble metagenómico	Secuenciación "generalizada" sin sesgos de ácido nucleico aislado de muestras del paciente para identificar patógenos relacionados; prueba de concepto; nueva especie de *Bradyrhizobium* relacionada con colitis en cordón; *Escherichia coli* O104:H4 del brote de diarrea de 2011 en Alemania; especies de *Leptospira* de líquido cefalorraquídeo de un paciente; la investigación se utilizó sólo en esa ocasión
Patógenos virales	Micromatrices, secuenciación	La hibridación de muestras clínicas con micromatrices de virus diversos con filogenia conocida permitió identificar el coronavirus del SARS y otros. La secuenciación directa hizo posible identificar el virus del Nilo occidental y el coronavirus MERS, entre otros. Se usa sobre todo en investigación
Resistencia a antibióticos		
Detección de MRSA	PCR	Detección del gen *mecA*, causa genotípica de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus*
Detección de VRE	PCR	Detección de los genes *vanA* o *vanB*, las principales causas genotípicas de resistencia a la vancomicina de *Enterococcus*
Detección de MDR-TB	PCR, NAAT	Detección de polimorfismos en el gen *rpoB* de *M. tuberculosis*, que causa el 95% de la resistencia a la rifampicina. Otras sondas disponibles para los genes *inhA* y *katG* pueden detectar hasta 85% de los casos de resistencia a isoniazida
Detección de carbapenemasa	PCR	Detección de genes que codifican uno de varios tipos de enzimas (KPC, NDM, OXA-48, IMP-1, VIM) que hidrolizan a los carbapenémicos, lo que explica gran parte de la resistencia, aunque no toda, de la carbapenemasa, en las Enterobacteriaceae
Detección de resistencia de VIH	Secuenciación dirigida	Secuenciación dirigida de genes específicos con mutaciones conocidas que confieren resistencia; ahora es la norma de atención antes de comenzar el tratamiento en Estados Unidos y Europa
Epidemiología		
Rastreo de brotes y epidemias	Secuenciación	Aplicación al rastreo de brotes y epidemias a escala local e internacional, como la diseminación de *Klebsiella* productora de carbapenemasa, *S. aureus*, *M. tuberculosis*, *E. coli*, *Vibrio cholerae*, virus de Ébola y Zika, y virus de gripe
Evolución y diseminación de patógenos	Secuenciación	Recolección de las secuencias de patógenos para dilucidar la diseminación del patógeno, sus factores de virulencia y determinantes de resistencia antibiótica; ejemplos innumerables, entre ellos *V. cholerae*, virus de gripe, Ébola y Zika

HBV, virus de la hepatitis B; HCV, virus de la hepatitis C; MDR, resistente a múltiples fármacos; MERS, síndrome respiratorio del Medio Oriente; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SARS, síndrome respiratorio agudo grave; TB, tuberculosis; VRE, enterococos resistentes a vancomicina.

fermedad temprana). La compleja naturaleza de estas pruebas, sobre todo en vista de los síntomas inespecíficos que pueden acompañar a la enfermedad de Lyme, ha tenido implicaciones sustanciales en las percepciones públicas de esta infección y el uso inapropiado de antibióticos en zonas endémicas. De igual manera, es muy difícil estadificar la sífilis, una infección crónica secundaria a *Treponema pallidum*, sólo con recursos serológicos; además de la sospecha clínica se requieren *múltiples pruebas no treponémicas* (p. ej., *reagina proteínica rápida*) y *treponémicas* (p. ej., *anticuerpo treponémico fluorescente*). Como complemento del análisis serológico, la detección de antígeno permite mejorar la sensibilidad y especificidad en algunos casos, pero sólo se ha validado en un pequeño grupo de infecciones. Por lo general se identifican elementos estructurales de los patógenos, como componentes de la envoltura viral (p. ej., antígeno superficial de hepatitis B, antígeno p24 de VIH), marcadores celulares superficiales de ciertas bacterias (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* serotipo 1) u hongos (p. ej., *Cryptococcus*, *Histoplasma*) y componentes menos específicos de la pared celular micótica, como el galactomanano y el glucano β (p. ej., *Aspergillus* y otros hongos dimórficos).

Debido a lo impráctico del cultivo y a la falta de sensibilidad o información clínica suficiente que proporcionan los métodos serológicos y antigénicos, se ha impulsado el diagnóstico basado en ácido nucleico de virus y bacterias difíciles de cultivar, lo que ya es parte de la atención regular para algunos organismos en hospitales estadounidenses. Estas pruebas, que incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y otras pruebas con amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*), ya se utilizan con frecuencia para muchas infecciones virales crónicas (p. ej., VIH, hepatitis C) y agudas (p. ej., gripe). Esta técnica proporciona información esencial sobre el diagnóstico inicial y la respuesta terapéutica, y en ocasiones permite predecir la resistencia farmacológica con bases genotípicas. En realidad, el avance desde la detección del antígeno hasta la PCR transformó la comprensión de la evolución natural de la infección por VIH, lo que supuso profundas implicaciones terapéuticas **(fig. 474-2*A*)**. En los primeros años de la pandemia del sida se detectaba la antigenemia p24 en la infección aguda por VIH, pero luego desaparecía por años antes de surgir otra vez con la progresión al sida **(fig. 474-2*B*)**. Sin un marcador que demostrara la viremia, el papel del tratamiento durante la infección por VIH antes del desarrollo del sida clínico era incierto y difícil vigilar la eficacia terapéutica. Con el surgimiento de la PCR como prueba cada vez más sensible (ahora capaz de detectar desde 20 copias del virus por mililitro de sangre), la viremia se reconoció como un rasgo casi universal de la infección por VIH. Ante las grandes dificultades de los estudios fenotípicos, también se adoptaron *métodos de resistencia antiviral genotípicos* en fase temprana contra VIH, la norma actual de cuidado, antes de comenzar el tratamiento en humanos en países desarrollados. Este avance transformó la guía para iniciar y ajustar la terapéutica, además de posibilitar el desarrollo de regímenes menos tóxicos, y ayudó a formular los lineamientos que ahora favorecen el inicio más temprano del tratamiento antirretroviral para la infección por VIH.

Como en el caso de los virus, las pruebas basadas en ácido nucleico se han convertido en las pruebas diagnósticas de elección para bacterias difíciles de cultivar, como los patógenos bacterianos frecuentes de transmisión sexual *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, además de *Ehrlichia chaffeensis* y *Anaplasma phagocytophilum*, transmitidas por garrapatas. En fecha reciente, la detección basada en la amplificación del ácido nuclei-

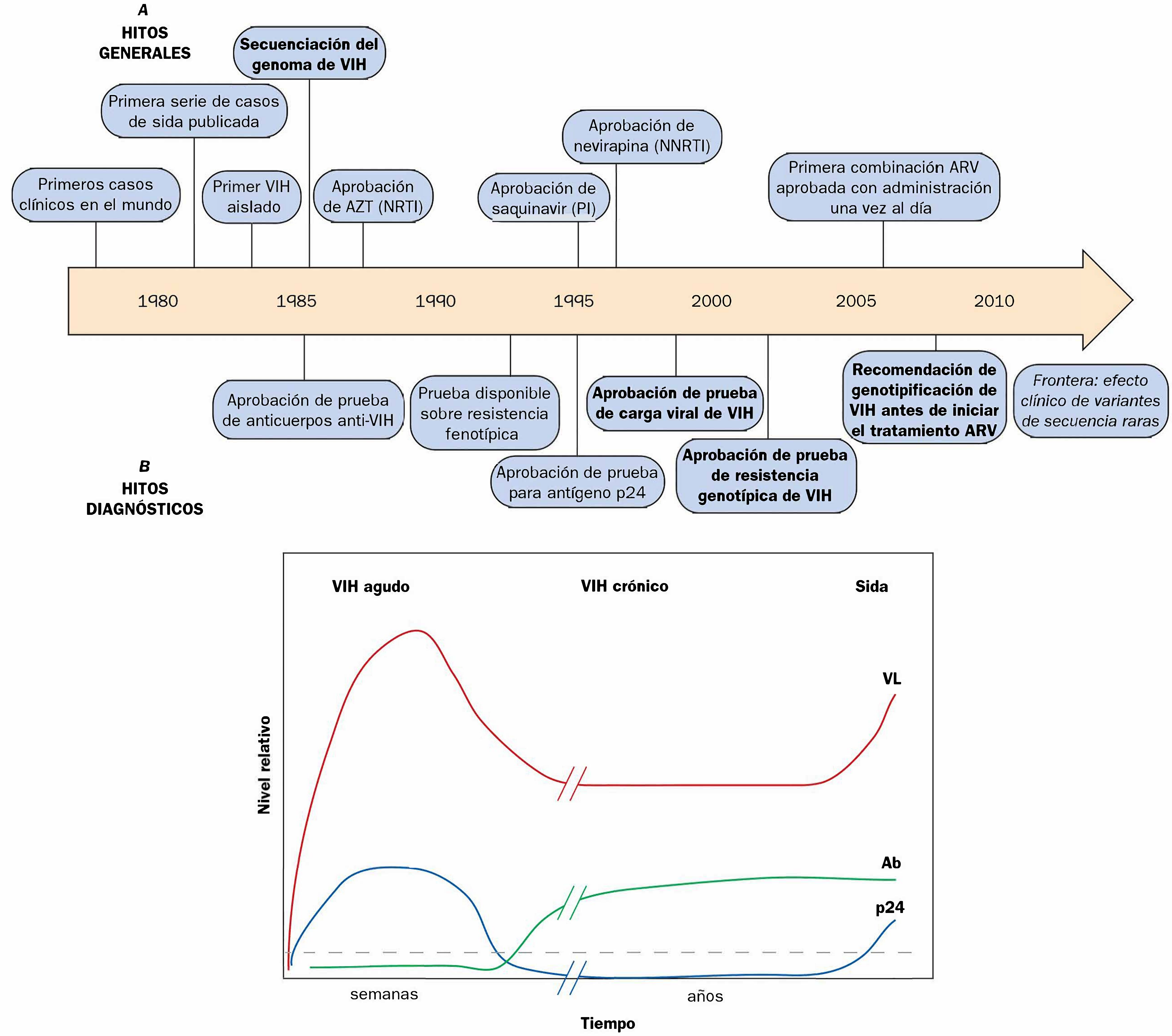


FIGURA 474-2 ***A.*** Línea temporal de algunos hitos en el tratamiento del VIH. Los avances genómicos se muestran en negritas. Las aprobaciones y recomendaciones indicadas se aplican en Estados Unidos. ARV, antirretroviral; AZT, zidovudina; NRTI, inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa (RT); NNRTI, inhibidor no nucleosídico de la RT; PI, inhibidor de la proteasa. ***B.*** Dinámica viral en la evolución natural de la infección por VIH. Se muestran tres marcadores diagnósticos: anticuerpo (Ab) contra VIH; antígeno p24 (p24) y carga viral (VL). La *línea gris discontinua* representa el límite de detección. *(Adaptado a partir de datos de HH. Fiebig et al.: Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: Implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 17:1871, 2003.)*

co hace posible un diagnóstico sensible del relevante patógeno intrahospitalario *Clostridium difficile*; y las NAAT aportan información esencial sobre la presencia de citotoxinas A y B, así como de marcadores moleculares de hipervirulencia, como los que caracterizan al recién identificado pulsotipo 1 norteamericano (NAP1), más frecuente en casos de enfermedad grave. La importancia de la genómica en la selección de *locus* para pruebas diagnósticas y para vigilar la sensibilidad de la prueba resultó evidente en fecha reciente con el surgimiento de una nueva variante de *C. trachomatis* en Suecia, la cual tiene una deleción que incluye al gen en el que se basan varias NAAT comerciales. La falta de detección de esta bacteria debido a esta deleción (que impide el inicio del tratamiento) permitió que esta cepa se volviera muy prevalente en algunas áreas de Suecia. Aunque las pruebas basadas en ácido nucleico son aún la herramienta diagnóstica de elección para las bacterias difíciles de cultivar, este ejemplo sirve como recordatorio de la necesidad del desarrollo cuidadoso y la monitorización continua del diagnóstico molecular.

En contraste, para los patógenos bacterianos típicos que cuentan con métodos de cultivo bien establecidos, las pruebas basadas en el crecimiento seguidas de análisis bioquímicos todavía predominan en los laboratorios clínicos. Con la información reunida de microbiología clínica por décadas, estas pruebas basadas en el crecimiento bacteriano tienen utilidad para los médicos, aunque sus limitaciones dejan lugar a mejoras, en particular el tiempo de espera para el crecimiento. En consecuencia, se han adoptado técnicas basadas en espectrometría de masas para la identificación más precisa de microorganismos en plazo de horas tras su detección en un cultivo de sangre (positividad). De cara al futuro, el diagnóstico molecular, integrado con la enorme cantidad de secuencias genómicas microbianas generadas en los últimos años, representa un avance. Primero, los estudios de secuenciación permiten identificar genes clave (o ácidos nucleicos no codificantes) que pueden convertirse en blancos de procedimientos de PCR o plataformas de hibridación. Segundo, es posible que la secuenciación misma resulte al final tan rápida y barata que sea un procedimiento de rutina en las muestras clínicas, con la consecuente detección segura de patógenos.

Uno de los elementos que ha impulsado al máximo la práctica de tecnologías moleculares nuevas en el diagnóstico de enfermedades infecciosas es la búsqueda de una identificación más rápida incluso en tiempo real de un patógeno, en circunstancias óptimas con información sobre la susceptibilidad de estos microorganismos a antibióticos con resistencia a los fármacos actuales. Los métodos de tiempo real tienen la posibilidad de transformar el tratamiento de enfermedades infecciosas, modificar los usos

de antibióticos fuera de hospitales, el riesgo de mortalidad en trastornos críticos (p. ej., pacientes en quienes el factor de mayor importancia para reducir el riesgo de mortalidad es la administración temprana de antibióticos eficaces) y la hospitalización y su duración; la magnitud de estos efectos dependerá de las fuerzas económicas que permitirán definir el alcance de su práctica. En cuanto a la salud pública, estos métodos tal vez permitan mejorar la orientación en antibioticoterapia y atenuar el aumento de la resistencia a los antibióticos y posibilitar la vigilancia de los brotes gracias a redes locales, nacionales e internacionales. Por ejemplo, en Estados Unidos e Inglaterra los organismos de salud pública cambiaron al rastreo de patógenos de alimentos e identificación de brotes en vez de la electroforesis en gel con campo pulsado para la secuenciación del genoma; además, los países han ampliado en poco tiempo el uso sistemático de la genómica para identificar y definir otros patógenos, desde las micobacterias (*M. tuberculosis* y otras micobacterias no tuberculosas) hasta *N. gonorrhoeae*. Más aún, los intentos internacionales para detectar la propagación de enfermedades por virus, incluidas las investigaciones recientes sobre los brotes por los virus Ébola y Zika y el trabajo constante realizado en la gripe estacional, proporcionan oportunidades para mejorar las intervenciones, la vigilancia y los intentos profilácticos, desde la selección más precisa de las cepas de virus de la gripe para la creación de una vacuna estacional hasta el mejor diseño de investigaciones para valorar vacunas y tratamientos nuevos.

Las innovaciones tecnológicas han debilitado algunas barreras críticas para la adopción amplia de la genómica y otros métodos moleculares. De forma específica, en la secuenciación clínica: 1) continúa el rápido descenso del costo y la rapidez de los métodos de secuenciación y análisis; 2) se ha incorporado la automatización y la miniaturización en la preparación de una muestra para la secuenciación, lo que reducirá con toda probabilidad sus costos y la experiencia necesaria, y 3) han mejorado en su precisión y solidez las tecnologías de secuenciación directa que eliminan los aspectos complejos de la biología molecular requeridos para preparar muestras clínicas para la secuenciación. Todavía existen más barreras, entre ellas fuentes de información estandarizadas para procesar datos y presentarlos a los clínicos en forma de resultados de interpretación y realización fáciles y rápidos. Sin embargo, conforme estos progresos se convierten en métodos diagnósticos precisos y rápidos, el objetivo final es informar al clínico en tiempo real si está indicado el uso de antibióticos y, si así es, cuáles son los eficaces. El diagnóstico en tiempo real hace posible aprovechar de la manera más eficiente el valioso arsenal de antibióticos, y con ello mejorar los resultados específicos para la sociedad y el paciente, algo muy similar a lo observado cuando la medición rápida y sensible de la troponina transformó el tratamiento del dolor retroesternal en forma directa.

IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS

Para adaptar la detección de ácido nucleico a las pruebas diagnósticas, e identificar así patógenos a gran escala, es preciso reconocer secuencias que se conserven lo suficiente en una especie para identificar la diversidad de cepas que podrían encontrarse en distintas situaciones clínicas, pero lo bastante divergentes para distinguir una especie de otra. Hasta fecha reciente, este problema se había resuelto para las bacterias al enfocarse en el elemento de un genoma bacteriano más conservado en una especie: la subunidad de RNA ribosómico (rRNA) 16S. El método anterior se ha empleado para confirmar las infecciones por *Mycobacterium chimaera* de algunos pacientes después de cirugía cardiotorácica y ello permitió al final identificar un brote extendido. En la actualidad, la amplificación mediante PCR de 16S en las muestras de tejido puede realizarse en laboratorios especializados, aunque su sensibilidad y utilidad clínica todavía son limitadas, en parte por la rareza del ácido nucleico del patógeno en el tejido de muestra, que obliga a contar con una amplificación fiable y sensible de ácido nucleico. A medida que se salven estas barreras con los avances tecnológicos y se diluciden las causas de infecciones con cultivos negativos (quizá en parte mediante esfuerzos de secuenciación), es probable que estas pruebas se vuelvan más accesibles y útiles.

Con la abundancia ya existente de datos de secuenciación pueden considerarse otras regiones además del rRNA 16S para la identificación de especies bacterianas. Estos *loci* genómicos alternativos pueden aportar información adicional sobre un aislado clínico que sea relevante para el tratamiento del paciente. Por ejemplo, la detección de la presencia (o quizá incluso de la expresión) de genes tóxicos, como los de las toxinas A y B de *C. difficile* o la toxina Shiga, puede aportar a los médicos más información que ayude a distinguir entre las bacterias comensales o colonizadoras de las patógenas, lo que favorece el pronóstico y el diagnóstico.

Aunque las pruebas de amplificación, como la PCR, ejemplifican una técnica para la detección del ácido nucleico, existen otras como la hibridación. Si bien por ahora no se usan en la clínica, las técnicas para identificar patógenos mediante hibridación con micromatrices se hallan en desarrollo para otros fines. Hay que señalar que estas técnicas de detección distintas requieren varios grados de conservación. Los métodos de amplificación muy sensibles necesitan un alto grado de identidad de secuencia entre los pares del cebador para PCR y sus secuencias blanco cortas específicas; la discrepancia incluso en un solo par de bases (sobre todo cerca del extremo 3′ del cebador) puede interferir con la detección. En contraste, las pruebas basadas en la hibridación son más tolerantes a la discrepancia, por lo que pueden usarse para reconocer regiones importantes que se conservan con menos precisión en una especie, lo cual posibilita la detección de aislados clínicos de una especia determinada con mayor diversidad entre los aislados. Estas pruebas aprovechan las interacciones de unión predecibles de los ácidos nucleicos. La aplicabilidad de los métodos basados en la hibridación en el DNA o RNA abre la posibilidad de determinar el perfil de expresión, lo que descubriría la información fenotípica del contenido del ácido nucleico.

Los métodos de PCR y los de hibridación se dirigen a organismos conocidos específicos. En el otro extremo, conforme decrecen los costos y el tiempo de la secuenciación, cada vez es más factible la secuenciación metagenómica directa de las muestras del paciente. Esta estrategia de secuenciación masiva carece de sesgos, es decir, que puede detectar cualquier secuencia microbiana, sin importar que sea divergente o inesperada. En un ejemplo reciente se observó por medio de la secuenciación y el análisis metagenómico una muestra clínica de líquido cefalorraquídeo de un paciente inmunodeficiente con signos y síntomas de meningitis crónica, que contenía cantidades pequeñas de DNA de *Leptospira*. Con base en esta información, los métodos retrospectivos de PCR confirmaron el diagnóstico de neuroleptospirosis no detectada antes de los resultados de la secuenciación. El paciente recibió penicilina G y experimentó recuperación clínica. En forma cada vez más amplia, no cesan los intentos de utilizar la secuenciación de todo el genoma en otras muestras clínicas, incluidos esputo y sangre, para la identificación más fácil de patógenos. Sin embargo, estas técnicas nuevas conllevan sus propios problemas y dificultades, por ejemplo la necesidad de reconocer secuencias de patógenos contra un conjunto de secuencias esperadas del hospedador y el comensal y para diferenciar a los patógenos verdaderos de otros colonizadores o contaminantes del laboratorio. El creciente campo de la investigación del microbioma ha impulsado el desarrollo tecnológico para la secuenciación del análisis de complejas comunidades microbianas. El conocimiento en este campo hará posible que los intentos diagnósticos tengan un mejor sustento.

DESCUBRIMIENTO DE PATÓGENOS

Además de las aplicaciones diagnósticas clínicas, las nuevas tecnologías genómicas, incluida la secuenciación de genomas enteros, se aplican en la investigación clínica con la finalidad de identificar nuevos patógenos en diversas circunstancias. La enorme sensibilidad y naturaleza objetiva de la secuenciación también es ideal para analizar patógenos desconocidos o insospechados en muestras clínicas.

La inferencia causal en las enfermedades infecciosas ha evolucionado desde la época de Koch, cuyos postulados históricos establecieron un marco riguroso para atribuir una enfermedad a un microorganismo. Según una versión actualizada de los postulados de Koch, un organismo, cultivable o no, debe causar enfermedad mediante su introducción en un hospedador sano para considerarse un patógeno causal. Las tecnologías de secuenciación actuales son ideales para mejorar esta versión moderna de los principios de Koch porque permiten reconocer posibles patógenos causales con sensibilidad sin precedentes y de manera objetiva, sin las limitaciones de la posibilidad de cultivo. Aun así, conforme la secuenciación directa en muestras primarias del paciente amplía la capacidad para descubrir relaciones entre microbios y enfermedades, el pensamiento crítico y la experimentación no dejarán de ser vitales para establecer la causalidad.

En particular, el descubrimiento de virus se ha facilitado en buena medida con la nueva tecnología del ácido nucleico. En este campo se llevaron a cabo las primeras exploraciones con micromatrices de alta densidad que contenían secuencias ordenadas de un conjunto filogenético diverso de virus. Aunque hay un sesgo hacia los virus con cierta homología a los ya conocidos, se identificaron virus nuevos en muestras clínicas con base en su capacidad para formar híbridos con estas secuencias ya conocidas. Esta metodología contribuyó a la identificación del coronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*). Una vez descubierto, en poco tiempo se obtuvo la secuencia del coronavirus del SARS: el genoma completo se ensambló en abril de 2003, menos de 6 meses después de la identificación del primer caso. Este logro ilustró el poder y velocidad de las nuevas tecnologías diagnósticas.

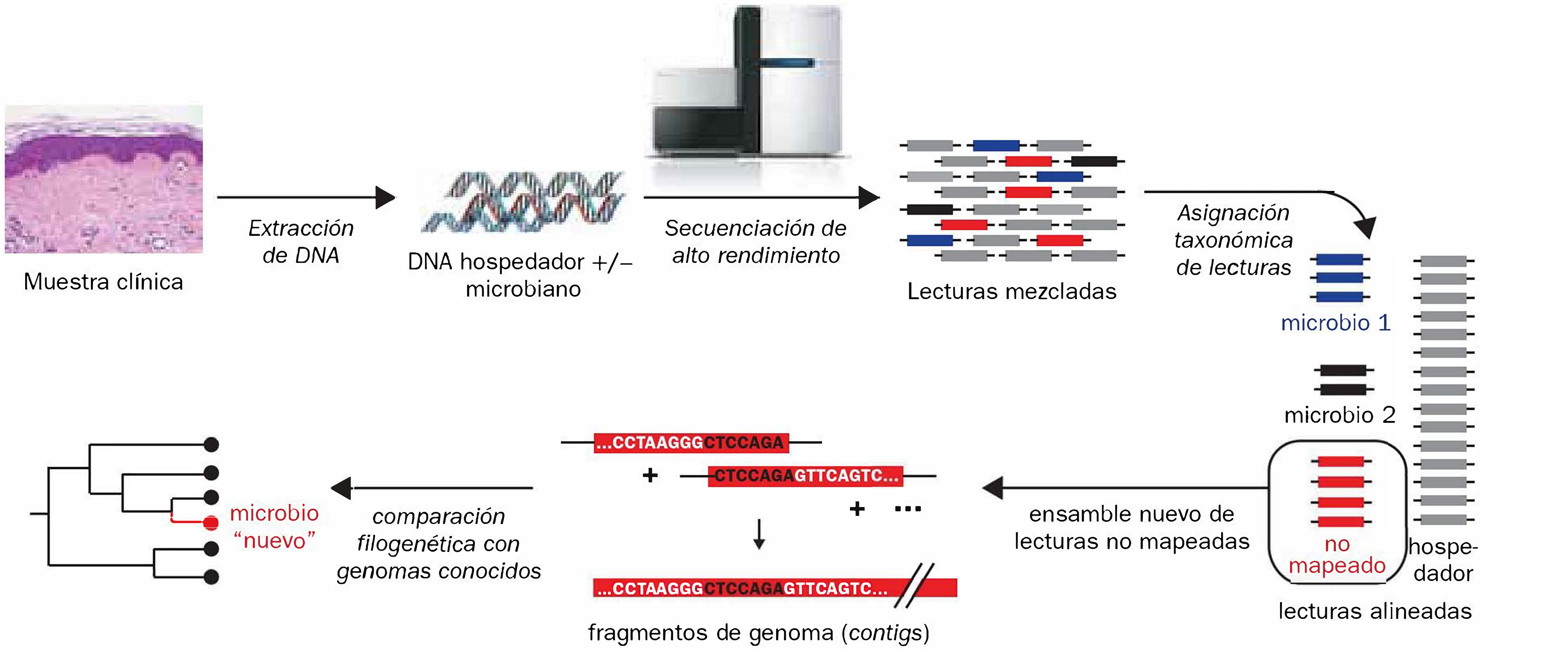


FIGURA 474-3 Flujo de trabajo del ensamble metagenómico para descubrimiento de patógenos. El DNA se aísla de una muestra de interés (p. ej., tejido, líquido corporal) que contiene una mezcla de DNA del hospedador y ácidos nucleicos de los microbios coexistentes, ya sean comensales o patógenos. Se obtiene la secuencia de todo el DNA (y RNA si se agrega un paso de transcripción reversa), con lo cual se obtiene una mezcla de fragmentos de secuencia de DNA ("lecturas") de los organismos presentes. Estas lecturas se ajustan con los genomas de referencia existentes para el hospedador o los microbios conocidos, lo que deja las lecturas que no se alinean ("mapean") sin ninguna secuencia conocida. Estas lecturas no localizadas en un mapa se ensamblan por medios computacionales en los fragmentos contiguos más largos de DNA posible (*contig*), que representan fragmentos de los genomas no secuenciados antes. Estos fragmentos de genoma (*contigs*) se mapean contra un árbol filogenético según su secuencia. Algunos pueden representar organismos conocidos, pero que no se habían secuenciado antes, mientras que otros representan especies nuevas. *(Figura preparada con información valiosa del Dr. Ami S. Bhatt, comunicación personal.)*

Con el advenimiento de la secuenciación de nueva generación, ahora es posible descubrir patógenos de manera objetiva mediante un proceso llamado *ensamble metagenómico* **(fig. 474-3)**. Es posible determinar las secuencias de fragmentos nucleotídicos aleatorios a partir de muestras clínicas sin conocimiento previo de la identidad del patógeno mediante un proceso llamado *secuenciación generalizada*. A continuación, esta recolección de secuencias se alinea con ayuda de una computadora con las secuencias del hospedador (es decir, humano), las cuales se retiran y las secuencias restantes se comparan con otros genomas conocidos para detectar la presencia de microorganismos conocidos. Los fragmentos de secuencias que quedan sin alinear sugieren la presencia de un organismo adicional que no se equipara con un genoma caracterizado ya conocido; estos resultados pueden ensamblarse en segmentos de ácido nucleico contiguos que se comparan con secuencias conocidas para construir el genoma de un posible organismo nuevo. Los genomas ensamblados (o partes de genomas) pueden compararse con los genomas conocidos para inferir la filogenia de los organismos nuevos e identificar las clases o rasgos relacionados. Por tanto, este proceso no sólo identifica patógenos inesperados, sino que puede identificar incluso organismos no conocidos hasta entonces. Algunas aplicaciones iniciales de la secuenciación en las muestras clínicas se enfocan en el descubrimiento de nuevos virus, incluidos los patógenos emergentes como el virus del Nilo occidental, el coronavirus del SARS y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente que provoca enfermedades respiratorias graves en adultos sanos, así como los virus causantes de una miríada de padecimientos más, desde fiebres hemorrágicas tropicales hasta diarreas en recién nacidos.

A medida que la secuenciación metagenómica y las técnicas de ensamble se vuelvan más robustas, esta tecnología permitirá identificar microorganismos relacionados con enfermedades de causa desconocida. Los métodos convencionales ya han vinculado de manera inesperada muchos trastornos con agentes infecciosos específicos, como los cánceres cervicouterino y bucofaríngeo con el virus del papiloma humano, el sarcoma de Kaposi con el virus del herpes humano 8 y ciertos linfomas con el virus de Epstein-Barr. En fecha reciente se observó que la incidencia del virus del Zika, descrito originalmente en el decenio de 1940, aumentaba como causa de síndromes febriles, sobre todo en Centroamérica y América del Sur. Se detectó un incremento de la incidencia de microcefalia que concordaba en forma cronológica y geográfica con la epidemia por el virus del Zika. Se sospechó que éste era neurotrópico, por el vínculo identificado con anterioridad con el síndrome de Guillain-Barré, pero se reconoció la relación más sólida entre el virus de Zika y la microcefalia, que provino del propio virus, por medio de PCR de transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR) y la secuenciación del genoma integral en los estudios de necropsia de tejido encefálico de feto microcefálico. Un argumento de causalidad se apoyó en las pruebas epidemiológicas y de detección directa del virus, basadas ambas en la detección de ácido nucleico y secuenciación del genoma. Las técnicas de secuenciación generan sensibilidad y especificidad sin precedente para identificar las secuencias de ácidos nucleicos heterólogos que podrían sugerir otros cuadros causados por patógenos, desde cánceres hasta trastornos inflamatorios y fiebres inexplicadas u otros síndromes clínicos originados en microorganismos diversos, sean virus o bacterias y parásitos. Sin embargo, se requiere cautela: si no se satisfacen los postulados de Koch, la identificación de un microbio basada en una secuencia de la muestra de un paciente no es por sí sola suficiente para identificar a un patógeno nuevo. La sensibilidad cada vez mayor de estos métodos obliga a un mayor rigor y cuidado para definir lo que es el "ruido" y lo que representa un patógeno.

Conforme se amplían los descubrimientos basados en técnicas de secuenciación es posible advertir que los microorganismos guardan vínculos con situaciones que no se consideraban infecciosas, como el vínculo entre la infección materna por el virus del Zika y la microcefalia fetal. Los estudios de la flora intestinal en animales de laboratorio, incluidos los seres humanos, empiezan a sugerir una relación entre la composición microbiana y varios aspectos de la salud metabólica y cardiovascular. Los mejores métodos para detectar patógenos continuarán los descubrimientos de relaciones inesperadas entre microbios y enfermedades, pero la simple presencia de un microorganismo no establece la causalidad. Por fortuna, una vez que la secuenciación metagenómica relativamente laboriosa y computacional y la tarea de ensamble identifican un patógeno, la detección puede facilitarse con métodos enfocados, como la PCR o la hibridación, que son mucho más directos y escalables que la confirmación *in situ*. Esta capacidad debe facilitar la investigación cuidadosa adicional necesaria para avanzar más allá de una correlación y establecer una inferencia causal.

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Hoy en día, la resistencia antibiótica de las bacterias y hongos se determina mediante el aislamiento de una sola colonia de una muestra clínica cultivada para probar su crecimiento en presencia de un fármaco. La necesidad de varios pasos de crecimiento con estas pruebas convencionales tiene diversas consecuencias. Primera, sólo pueden procesarse los patógenos cultivables. Segunda, este proceso requiere una infraestructura considerable para mantener el ambiente estéril necesario para los cultivos de múltiples microorganismos. Por último, y quizá lo más importante, incluso los patógenos de crecimiento más rápido necesitan entre 1 o 2 días de procesamiento para su identificación, y de 2 a 3 días más para la determinación de su susceptibilidad antibiótica. Los microorganismos de crecimiento más lento tardan aún más: deben pasar semanas para poder identificar el fenotipo de crecimiento de una cepa de *M. tuberculosis* con resistencia

farmacológica. Dada la urgencia clínica de iniciar pronto el tratamiento efectivo de una enfermedad grave, este retraso inherente en la determinación de la susceptibilidad tiene implicaciones evidentes para el uso empírico de antibióticos: muchas veces deben elegirse fármacos de amplio espectro en situaciones en las que más tarde se demuestra habrían sido efectivos *fármacos con espectro más estrecho*, o incluso que no eran apropiados los antibióticos (infecciones virales). Con esta estrategia, la elección empírica puede ser incorrecta, a menudo con consecuencias devastadoras. La identificación en tiempo real del organismo infectante y la información sobre su perfil de susceptibilidad guiarían el tratamiento inicial y apoyarían la prescripción prudente de antibióticos, lo que en condiciones ideales mejoraría los resultados del paciente y combatiría la siempre creciente resistencia antimicrobiana al reservar los fármacos de amplio espectro para los casos en que en verdad se necesitan.

El diagnóstico molecular y la secuenciación ofrecen una forma de acelerar la detección del perfil de susceptibilidad antibiótica de un patógeno. Si puede identificarse un genotipo que confiere resistencia, este genotipo puede ser el blanco de la detección molecular. En la enfermedad infecciosa, esta estrategia ha tenido los mejores resultados con el VIH (fig. 474-2*A*). (En una aplicación paralela del análisis genómico, la detección molecular de ciertos determinantes de resistencia en tumores malignos empieza a permitir la selección informada de la quimioterapia.) La secuenciación extensa de cepas de VIH y las correlaciones entre los genotipos virales y la resistencia fenotípica permitieron conocer la mayoría de las mutaciones en los genes clave de VIH, como la transcriptasa reversa, la proteasa y la integrasa, que confieren resistencia a los antirretrovirales dirigidos contra esas proteínas. Por ejemplo, la sustitución del gen para un solo aminoácido K103N de la transcriptasa reversa de VIH predice la resistencia contra el efavirenz, un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleosídico de primera línea, por lo que su detección indica al clínico que debe elegir otro fármaco. Los efectos de estas mutaciones frecuentes en la susceptibilidad de VIH a varios fármacos, y en las condiciones del virus, se registran en las bases de datos disponibles al público. Por tanto, ahora se usan los genotipos de manera habitual para predecir la resistencia farmacológica de VIH, ya que las pruebas de resistencia fenotípica son mucho más complejas que la secuenciación dirigida. En realidad, las recomendaciones actuales en Estados Unidos indican obtener la secuencia del virus de la sangre del paciente antes de iniciar el tratamiento antirretroviral, que luego se ajusta al fenotipo de resistencia anticipado. Conforme se introducen nuevos tratamientos enfocados, es probable que esta conducta basada en la secuenciación dirigida para la resistencia farmacológica sea importante en otras infecciones virales (p. ej., hepatitis C).

El desafío de predecir la susceptibilidad antibiótica a partir del genotipo todavía no se resuelve en las bacterias tanto como para el VIH, aunque se han hecho progresos considerables para el conocimiento de la susceptibilidad bacteriana a antibióticos, con base en la secuenciación. Las bacterias tienen genomas mucho más complejos que los virus y miles de genes en sus cromosomas (de los cuales muchos interactúan de forma funcional y escapan a la identificación *a priori* anticipada) y la capacidad de adquirir más por la transferencia génica horizontal de plásmidos y elementos genéticos móviles dentro de cada especie y entre una y otra de ellas. Por consiguiente, la tarea de definir de modo integral todos los posibles mecanismos de resistencia genéticos es mucho más compleja en bacterias que en virus, que tienen genomas mucho más limitados. A pesar de estas dificultades, en años recientes se han hecho adelantos considerables. En casos seleccionados, en los que los factores biológicos han restringido al parecer la base genotípica de la resistencia a un grupo pequeño pero definido de mutaciones, ya se introdujeron pruebas genotípicas de resistencia antibiótica en la práctica clínica. Un ejemplo importante es la detección de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). *S. aureus* es uno de los patógenos bacterianos más frecuentes y graves en los humanos, sobre todo en instituciones de salud. La resistencia a la meticilina, el antibiótico antiestafilocócico más efectivo, se ha vuelto muy frecuente, incluso en las cepas adquiridas en la comunidad. La alternativa a la meticilina, la vancomicina, es efectiva contra MRSA, pero es inferior que la meticilina contra *S. aureus* susceptible a la meticilina (MSSA). El análisis de los aislados clínicos de MRSA demostró que la base molecular de la resistencia a la meticilina en todos los casos se debe a la expresión de una proteína alternativa para unión con penicilina (PBP2A) codificada por el gen *mecA*, que se encuentra en un elemento genético transferible llamado *mec*. Este casete móvil se propagó con rapidez en la población de *S. aureus* mediante transferencia génica horizontal y selección por el uso diseminado de antibióticos. Como la resistencia siempre se debe a la presencia del casete *mec*, MRSA es susceptible a la detección molecular. En años recientes, la U.S. Food and Drug Administration aprobó una prueba de PCR para detectar la presencia del casete *mec*, lo que ahorra horas o días en comparación con los métodos regulares basados en cultivos. Similar al MRSA, los enterococos resistentes a vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) tienen uno de varios genes *van* causantes de resistencia a este importante antibiótico que altera el mecanismo para formar enlaces cruzados en la pared celular que inhibe la vancomicina. La detección de uno de estos genes mediante PCR indica resistencia. En fecha más reciente, la identificación de plásmidos codificantes de carbapenemasa causantes de un porcentaje significativo de la resistencia al carbapenem (aunque no todos los casos) condujo al desarrollo de una prueba de PCR múltiple para detectar estos elementos de resistencia relevantes para esta clase antibiótica crucial. Por último, la técnica de PCR orientada al gen de la polimerasa de RNA muy conservado permite no sólo identificar *M. tuberculosis* directamente en muestras de esputo, sino reconocer también la resistencia a la rifampicina, dado que los determinantes de la resistencia a este inhibidor de la polimerasa de RNA se hallan casi de manera exclusiva en una región corta del gen. La resistencia a la rifampicina guarda relación epidemiológica (aunque no causal) con la observada en múltiples fármacos, razón por la cual esta técnica permitirá identificar cepas que muestran un gran riesgo de oponer resistencia a múltiples fármacos, lo que amplía su utilidad.

Ha mejorado la identificación y la detección rápida de los determinantes de la resistencia monogénica, pero las bacterias han tendido a que evolucionen en ellas múltiples mecanismos heterogéneos de este fenómeno contra muchos antibióticos; en consecuencia, las tareas exigen analizar e integrar muchas lesiones genéticas, objetivos o mecanismos. Por ejemplo, se conocen cuando menos cinco mecanismos diferentes de resistencia a la fluoroquinolona: disminución de la importación, mayor expulsión ("eflujo"), mutación en el sitio "blanco", modificación del fármaco y protección de sitios blanco por expresión de otras proteínas. Tales mecanismos aparecen de forma característica en combinación en microorganismos clínicamente resistentes; por tanto, el problema de detectar resistencia genética suele depender de una combinación de factores. En otro ejemplo importante en clínica, mientras que la resistencia a los carbapenémicos en las Enterobacteriaceae suele explicarse por la presencia de carbapenemasas, también puede surgir cuando se combinan las β-lactamasas de espectro menos amplio con mutaciones en la porina o en las bombas de expulsión. Por consiguiente, a pesar de que múltiples técnicas de PCR para muchas de las carbapenemasas más comunes (p. ej., las codificadas por los genes *KPC*, *NDM*, *OXA-48*, *IMP-1* y *VIM*) se han convertido en herramientas útiles para la identificación rápida de un subgrupo de Enterobacteriaceae o resistentes a carbapenémicos en que la resistencia es efecto de las carbapenemasas, es escasa su sensibilidad y es poco capaz de detectar otros mecanismos de resistencia a este grupo de fármacos. Para complicar de modo adicional la posibilidad de anticipación sobre bases genéticas, pueden intervenir en grado considerable en algunos casos de resistencia los cambios en la expresión génica (que pueden detectarse por medio de mutaciones en las regiones promotoras o genes moduladores sin mutaciones codificadoras en los determinantes conocidos de resistencia), incluso en el número de copias de los genes (que algunas veces tiene lugar sin cambios en la secuencia primaria) de determinantes de la resistencia. En consecuencia, mientras que pronosticar la resistencia cuando se identifican los determinantes es factible y rápido, la tarea clínicamente más relevante de predecir la *susceptibilidad* cuando no se conocen los determinantes de resistencia aún es difícil.

Para lograr resultados tempranos y satisfactorios con el objetivo de superar la detección binaria de determinantes de resistencia monogénicos, la última frontera para la predicción genética de la resistencia bacteriana a antibióticos reside en un pronóstico más integral de un fenotipo de resistencia a partir de información de secuencias, tarea semejante a la predicción de la resistencia al VIH. Pese a ello, no se cuenta con un compendio completo de los elementos genéticos que confieren resistencia y sus interacciones a iguales y de orden más alto y entre sí y con el entorno genético de los patógenos bacterianos. Los genomas no virales son mucho más grandes que los de los virus y su abundancia y diversidad alcanzan niveles tales que suelen existir miles de diferencias genéticas entre microorganismos clínicos de la misma especie, de los cuales quizá sólo unos pocos contribuyen a la resistencia. Además, pueden surgir nuevos mecanismos ante el desarrollo de antibióticos o con la liberación de nuevos fármacos, y la predicción genética de tal fenómeno inevitablemente se retrasará respecto de la aparición de mecanismos imprevistos. Si bien la predicción segura de resistencia bacteriana a antibióticos a partir de determinantes de secuenciación puede ser desalentadora, la enorme expansión de la capacidad de secuenciación microbiana (fig. 474-1), en combinación con métodos analíticos como los estudios de secuenciación microbiana del genoma y los

algoritmos de aprendizaje de aparatos, permite contar con métodos analíticos potentes para resolver ese problema de "hallar una aguja en un pajar" y ha permitido hacer progresos extraordinarios en la capacidad predictiva de los determinantes secuenciales hasta la fecha. En particular sobre *M. tuberculosis,* en el que es mínima la transferencia génica horizontal y el patógeno se limita esencialmente a los seres humanos hospedadores, se puede explicar un conjunto extraordinario de resistencia genotípica mediante los determinantes genéticos conocidos. Incluso en el caso de patógenos mucho más variables, con la secuenciación de un número suficiente de patógenos susceptibles y suficientes han mejorado los métodos de anticipación basados en secuencias en cuanto a precisión pronóstica, cuando menos dentro de una región geográfica en la que se han secuenciado las muestras de estudio.

Es importante destacar que los métodos analíticos basados en el genotipo identifican en gran medida factores correlacionados de resistencia y no necesariamente sustitutos o determinantes de la resistencia. En el diagnóstico de VIH se observó que los sustitutos (como los determinantes causales de la resistencia) eran mucho más fiables en su capacidad de anticipación que los simples factores correlacionados para ampliar la anticipación de resistencia basada en secuencia, y aplicarla a la población general. Sin una comprensión mecanística de la resistencia genética, una relación de correlativos puede ser un factor con especificidad de líneas menos generalizable. En particular cuando existen multiples mecanismos posibles de resistencia a un antibiótico preciso y hay "presiones" constantes de evolución que culminen en la aparición y adquisición de nuevos modos de resistencia, es posible que constituya una tarea muy difícil contar con un procedimiento genotípico para diagnosticar la resistencia a antibióticos y obligue a contar con una buena vigilancia incesante para la correlación constante de métodos genotípicos con otros fenotípicos más tradicionales. Un beneficio importante del procedimiento genómico para el pronóstico de la resistencia basada en la validación fenotípica podría ser la identificación sistemática de elementos exógenos con resistencia inexplicable. Dichas cepas forman la base para conocer los nuevos mecanismos de resistencia, que a su vez podrán dilucidar procedimientos para la obtención de nuevos fármacos. El conocimiento de los mecanismos de resistencia también puede orientar los intentos de erradicación directa de infecciones. Por ejemplo, la identificación del gen *mcr-1* (resistencia movilizada a la colistina) en un plásmido, junto con otros determinantes de la resistencia a antibióticos, avivó el interés por Enterobacteriaceae resistentes a la colistina, identificadas en primer lugar en China y luego en otros países, porque implicó una capacidad de transmisión rápida de la resistencia a múltiples fármacos. La identificación oportuna de estas cepas que pueden ser peligrosas permitió conocer la necesidad inmediata de seguir protocolos estrictos de contención.

En paralelo con el avance en las tecnologías de secuenciación, será necesario el progreso de las técnicas computacionales, bioinformática, estadística y almacenamiento de datos, así como experimentos confirmatorios de las hipótesis para avanzar hacia el ambiguo objetivo de un compendio completo de determinantes de la resistencia antibiótica. El compartimiento y el acervo cuidadoso de la nueva información de secuencias serán cruciales, tanto como la comparación repetitiva e incluso continua de predicciones por medio de estudios fenotípicos constantes para valorar la ejecución y permitir contar con algoritmos de pronóstico que concuerden con los nuevos mecanismos de resistencia en evolución o de reciente aparición.

Se observa de manera continua la acumulación de modos nuevos o inesperados de resistencia por la presión evolutiva que ejerce el uso clínico diseminado de antibióticos. Incluso para el MRSA, quizá el caso mejor estudiado de resistencia antibiótica y un modelo de sencillez relativa con un solo determinante de resistencia monogénico conocido (*mecA*), la estrategia para detectar resistencia basada en el genotipo resultó defectuosa. Una limitación fue la devolución de la prueba comercial inicial para reconocer resistencia genotípica que se difundió para la identificación de MRSA. Surgió un aislado clínico de *S. aureus* en Bélgica que expresaba una variante del casete *mec* no detectada con los cebadores de la prueba por PCR. Se agregaron nuevos cebadores para detectar esta nueva variante y la prueba se aprobó de nuevo para su uso. Esta serie de sucesos ejemplifica la necesidad de vigilancia continua de cualquier prueba genotípica de resistencia. Una segunda limitación es la posibilidad de una contradicción entre la evidencia genotípica y fenotípica para la resistencia. Hasta el 5% de las cepas MSSA tiene una copia del gen *mecA* que no es funcional o no se expresa. Por consiguiente, la identificación errónea de estas cepas como MRSA en la detección genotípica derivaría en la administración del antibiótico inferior vancomicina, y no en el uso de un β-lactámico que es el tratamiento preferido.

Estos ejemplos ilustran uno de los principales desafíos de no limitarse a las pruebas basadas en el crecimiento: el genotipo es sólo un sustituto del fenotipo de resistencia que aporta información para atender al paciente. Una alternativa en desarrollo busca eludir las limitaciones de estudios de resistencia genotípica al volver a las técnicas fenotípicas, si bien más rápidas. Uno de estos procedimientos es el que se basa en métodos genómicos: los perfiles de transcripción sirven como una firma fenotípica rápida de la respuesta a los antibióticos. En términos conceptuales, puesto que las células que mueren tienen una transcripción distinta respecto de las células que sobrevivirán, las bacterias susceptibles poseen perfiles de transcripción distintos después de la exposición al antibiótico, diferentes a los perfiles de las cepas resistentes, cualquiera que sea el mecanismo de resistencia. Estas diferencias pueden medirse y, como la transcripción es una de las respuestas más rápidas al estrés celular (minutos a horas), puede usarse para determinar si las células son resistentes o susceptibles en mucho menos tiempo del que se ocuparía en esperar el crecimiento en presencia de los antibióticos (días). Como el DNA, el RNA puede detectarse con facilidad mediante reglas predecibles que controlan el emparejamiento de bases mediante métodos de amplificación o hibridación. Los cambios en un conjunto bien seleccionado de transcritos constituyen una firma de expresión que puede representar la respuesta celular total al antibiótico sin que se requiera la caracterización del transcriptoma completo. Los estudios preliminares para probar el concepto sugieren que esta estrategia puede identificar la susceptibilidad antibiótica con base en el fenotipo transcripcional de manera mucho más rápida respecto de las pruebas basadas en el crecimiento.

Debido a su sensibilidad para detectar incluso fragmentos muy raros de ácido nucleico, ahora la secuenciación permite realizar estudios con una profundidad sin precedentes sobre poblaciones complejas de células y tejidos. El poder de esta profundidad y sensibilidad se aplica no sólo a la detección de patógenos raros nuevos en un mar de señales del hospedador, sino también a la identificación de las subpoblaciones de patógenos heterogéneas en un solo hospedador que podrían diferir, por ejemplo, en perfiles de resistencia farmacológica o en determinantes patogénicos. Por ejemplo, estudios recientes han destacado la diversificación de patógenos en infecciones bacterianas crónicas, como las secundarias a *Pseudomonas* en los pulmones de pacientes con fibrosis quística, o *M. tuberculosis* en infecciones diseminadas, lo cual quizá permita la especialización por "nichos" dentro del hospedador. Esta diversificación se ha identificado desde hace mucho en poblaciones virales crónicas, como lo ejemplifica el VIH. Se necesitan nuevos estudios que diluciden la relevancia clínica de estas subpoblaciones variables, ahora que la secuenciación profunda permite alcanzar niveles nuevos de detalles sobre los miembros mayoritarios y minoritarios de esta población.

DIAGNÓSTICO BASADO EN EL HOSPEDADOR

Mientras el diagnóstico basado en el patógeno es aún la base para diagnosticar la infección, desde hace tiempo las pruebas serológicas y los biomarcadores inespecíficos, como la velocidad de eritrosedimentación, el valor de la proteína C reactiva, e incluso el recuento leucocítico y de neutrófilos totales, han sido la base de una estrategia para diagnosticar la infección mediante la medición de las respuestas del hospedador. Incluso los biomarcadores de infección bacteriana en el hospedador identificados en fecha reciente, como la procalcitonina, han tenido una versatilidad limitada, con valores de predicción positiva y negativa que son por tanto muy adecuados para unas cuantas aplicaciones precisas, pero no para uso clínico generalizado. También en este campo se ha explorado la aplicación de la genómica para mejorar esta estrategia, dadas las limitaciones ya descritas de las pruebas serológicas y la inespecificidad de los biomarcadores proteínicos identificados hasta la fecha. En lugar de usar las respuestas de anticuerpos como un biomarcador retrospectivo de infección, los esfuerzos recientes se enfocan en el análisis transcriptómico de la respuesta del hospedador como nueva dirección con implicaciones diagnósticas para la enfermedad humana. Por ejemplo, las pruebas diagnósticas basadas en el patógeno para distinguir entre la tuberculosis activa y la latente han tenido resultados elusivos, pero el trabajo reciente muestra que el perfil de transcripción de los leucocitos circulantes tiene un patrón de expresión diferencial de casi 400 transcritos que distinguen la tuberculosis activa de la latente; este patrón de expresión se debe en parte a los cambios en los genes inducibles por interferón en el linaje mieloide. En una cohorte de validación, esta firma transcripcional permitió distinguir a los pacientes con enfermedad activa de aquellos con enfermedad latente; diferenciar la tuberculosis de otros estados inflamatorios o infecciones pulmonares; y seguir las respuestas al tratamiento después de tan sólo 2 semanas, con normalización de la expresión hasta ser semejante a la de pacientes sin enfer-

medad activa luego de 6 meses de tratamiento efectivo. Esta prueba podría tener una función importante, no sólo en el tratamiento de pacientes sino también como marcador de la eficacia en estudios clínicos de nuevos agentes terapéuticos. Asimismo, se ha progresado considerablemente al intentar identificar firmas transcripcionales del hospedador en las células sanguíneas circulantes que permiten diferenciar virus de bacterias, como causas de infección de la zona de las vías respiratorias superiores, con mayores características funcionales que los parámetros clínicos actuales o los biomarcadores disponibles de proteínas. Se han publicado algunas características adicionales del hospedador que permiten diferenciar entre infecciones por bacterias o virus y cuadros inflamatorios; identificar la enfermedad de Lyme y la gripe y aun diferenciar entre infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas. En algunos casos, los resultados se han ampliado y abarcan distintas poblaciones de hospedadores, incluidos adultos y niños y los que tienen diversa función inmunitaria, factor que será trascendental para la aplicación general del procedimiento. Estos resultados sugieren que el conocimiento del perfil de la dinámica transcripcional del hospedador podría aumentar la información obtenida de los estudios de patógenos, tanto para mejorar el diagnóstico como para vigilar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

En esta era de estudios de relación con el genoma entero e intentos para avanzar hacia la medicina personalizada, las técnicas genómicas también se aplican a la identificación de *loci* genéticos en el hospedador y factores que contribuyen a la susceptibilidad a la infección. Estos *loci* se han sometido a una estricta selección entre poblaciones en las que la enfermedad es endémica. Al identificar los alelos genéticos beneficiosos entre personas que sobreviven en estas situaciones se descubren marcadores de susceptibilidad o resistencia. Estos marcadores pueden traducirse en pruebas diagnósticas para identificar a las personas susceptibles a fin de aplicar intervenciones preventivas o profilácticas. Además, estos estudios pueden ofrecer información sobre los mecanismos patogénicos de la infección e informar sobre nuevos métodos de intervención terapéutica. Estas relaciones genéticas provechosas se identificaron mucho antes del advenimiento de la genómica, por ejemplo en los efectos protectores del grupo sanguíneo Duffy negativo o las anormalidades heterocigóticas en la hemoglobina contra la infección por *Plasmodium*. Los métodos genómicos permiten hacer investigaciones más sistemáticas y extensas del hospedador para reconocer no sólo a personas con susceptibilidad a muchas enfermedades (p. ej., VIH, tuberculosis y cólera), sino también factores del hospedador que contribuyen y predicen la gravedad de la enfermedad.

TRATAMIENTOS

La genómica puede influir en el tratamiento de las enfermedades infecciosas de dos maneras. Al transformar la velocidad con la que se genera información diagnóstica o el tipo de información diagnóstica que puede obtenerse es posible influir al tomar decisiones terapéuticas. Por otra parte, al abrir nuevas vías para comprender la patogenia, contar con nuevas formas para detener una infección y delinear nuevas estrategias para descubrir antibióticos, se facilita el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

DIAGNÓSTICO GENÓMICO COMO INFORMACIÓN PARA EL TRATAMIENTO

Los esfuerzos para descubrir antibióticos han declinado, menos compuestos nuevos están en proceso y aún menos llegan al mercado, en particular unos cuantos compuestos con mecanismos nuevos de acción. Este fenómeno se debe en parte a la falta de incentivos económicos para el sector privado, pero también es atribuible a las enormes dificultades que implican el descubrimiento y el desarrollo de los antibióticos. Casi todos los esfuerzos se han enfocado en los antibióticos de amplio espectro; el desarrollo de un compuesto con acción contra un amplio grupo de organismos (esto es, más divergentes entre sí de lo que el ser humano lo es de la amiba) es mucho más difícil que el desarrollo de un compuesto diseñado para afectar a una sola especie bacteriana. No obstante, hasta ahora el concepto de los antibióticos de espectro estrecho se ha rechazado por la falta de información diagnóstica temprana que guíe la selección de estos fármacos. Por tanto, un diagnóstico temprano que aporte información sobre la susceptibilidad diagnóstica que guíe la selección del antibiótico en tiempo real puede modificar y simplificar las estrategias antibióticas al permitir que el paradigma se aleje de los fármacos de amplio espectro y se aproxime a los de espectro estrecho. Es claro que este cambio en el paradigma tendría más implicaciones en el incremento actual de la resistencia antibiótica y permitiría la limitación de la presión evolutiva y selectiva aplicada a los patógenos y bacterias comensales durante la terapéutica.

En otro paradigma diagnóstico con capacidad para influir en las intervenciones terapéuticas, la genómica abre nuevos caminos para comprender mejor no sólo las distintas susceptibilidades del hospedador a la infección, sino también las respuestas diferentes de los hospedadores al tratamiento. Por ejemplo, desde hace tiempo se debate sobre la función de los glucocorticoides en la meningitis tuberculosa. En fecha reciente se descubrió que los polimorfismos en el *locus* genético humano *LTA4H*, que codifica a una enzima modificadora del leucotrieno, modulan la respuesta inflamatoria a la tuberculosis. Los pacientes con meningitis tuberculosa homocigóticos para el alelo proinflamatorio *LTA4H* obtenían un mayor beneficio del tratamiento glucocorticoide adjunto, mientras que los sujetos homocigóticos para el alelo antiinflamatorio tenían un efecto adverso con el tratamiento esteroideo. Este adjunto antiinflamatorio se convirtió en la norma de tratamiento en la meningitis tuberculosa, pero este estudio sugiere que quizá sólo un subgrupo de pacientes se beneficia y además indica un recurso genético para la identificación prospectiva de este subgrupo. Por tanto, es posible que al final las pruebas genómicas diagnósticas aporten información para el diagnóstico, pronóstico y decisiones terapéuticas al revelar el potencial patógeno del microbio y detectar las respuestas del hospedador a la infección y al tratamiento.

GENÓMICA EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS Y VACUNAS

Las tecnologías genómicas ya produjeron un cambio espectacular en la investigación sobre las interacciones entre hospedador y patógeno; el objetivo es influir cada vez más en el proceso de descubrimiento y desarrollo terapéuticos. La secuenciación ofrece varias posibles vías para el descubrimiento terapéutico antimicrobiano. Primero, los métodos moleculares a escala genómica allanaron el camino para la identificación integral de todos los genes esenciales codificados en el genoma de un patógeno, con la identificación sistemática consecuente de todas las posibles vulnerabilidades del patógeno que pudieran ser blancos terapéuticos. Segundo, las metodologías de escala genómica ofrecen formas rápidas de abordar el mecanismo de acción de los efectos recién identificados en tamices compuestos. La secuenciación del genoma entero ofrece una forma rápida y objetiva de identificar mutaciones en mutantes resistenes durante la selección. De modo similar, el perfil de transcripción puede ofrecer información sobre los mecanismos de acción de los fármacos prospectos derivados de las detecciones. Por ejemplo, la firma transcripcional de los agentes que alteran la pared celular (p. ej., β-lactámicos) es distinta de la de los que dañan al DNA (p. ej., fluoroquinolonas) o los inhibidores de la síntesis proteínica (p. ej., aminoglucósidos). Por consiguiente, el análisis transcripcional de la respuesta de un patógeno a un nuevo antibiótico puede sugerir un mecanismo de acción o marcar compuestos para su priorización debido a una actividad potencialmente nueva. En una estrategia genómica alternativa para determinar los mecanismos de acción se ha usado la interferencia del RNA seguida por secuenciación dirigida para identificar los genes necesarios para la eficacia de fármacos contra los tripanosomas. Este método proporcionó nueva información sobre el mecanismo de acción de los fármacos que se han usado por décadas para la tripanosomosis africana humana. Tercero, la secuenciación permite reconocer con facilidad las regiones más conservadas de los genomas de un patógeno y los productos génicos correspondientes; esta información es valiosa para estrechar el número de los antígenos prospectos para desarrollar vacunas. Estas proteínas de superficie pueden expresarse de manera recombinante y se valoran para conocer su capacidad para inducir una respuesta serológica e inmunidad protectora. Este proceso, llamado *vacunología inversa*, ha sido muy útil para los patógenos difíciles de cultivar o poco inmunógenos.

La genómica se ha utilizado para la obtención de vacunas y para definir su trascendencia en la epidemiología y ecología microbianas. Entre los ejemplos figuran los estudios recientes de gripe, paludismo, *S. pneumoniae* y HPV después de la introducción de vacunas. La secuenciación extensa de los virus de gripe ha sido un instrumento útil para conocer la eficacia modesta de la vacuna contra la gripe estacional, y la combinación genómica y cartografía antigénica ha resultado un recurso útil para la selección de cepas que se incluyan en las vacunas ulteriores contra la enfermedad. La nueva vacuna antipalúdica RTS,S/AS01 se analizó por la secuenciación particularizada de parásitos de poblaciones vacunadas y testigos durante una investigación de fase III realizada en 11 sitios de África; dichos análisis revelaron una menor eficacia de ella contra parásitos con mutaciones de aminoácidos en la proteína alrededor del esporozoíto en que actuaba la vacuna. De forma similar, los estudios de la vacuna antineumocócica presente durante algún tiempo en el mercado (la vacuna de conjugado heptavalente de polisacáridos, PCV-7) corroboró el reemplazo del serotipo: las cepas utilizadas para la elaboración de la vacuna mostraron una disminución impresionante de su prevalencia después de campañas amplias de vacunación. Ante los serotipos específicos de HPV (p. ej., los tipos 16 y 18) que están vinculados de modo más estrecho que otros con la carcinogénesis, las va-

cunas contra HPV han aprovechado la sustitución del serotipo y actúan en cepas que evitan específicamente la infección con serotipos más peligrosos. Esta estrategia, con información genómica sobre patógenos, busca proteger a personas y, en circunstancias óptimas, reducir la carga circulante que imponen las cepas más virulentas en la sociedad.

El análisis del contenido génico a gran escala a partir de la secuenciación o el perfil de secuenciación permiten avanzar en nuevas direcciones de la investigación que aporten nueva información sobre la interrelación del patógeno y el hospedador durante la infección o la colonización. Un objetivo importante de esta investigación es sugerir nuevas alternativas terapéuticas que alteren esta interrelación en favor del hospedador. En realidad, una de las aplicaciones más inmediatas de la tecnología de secuenciación de la siguiente generación se derivó de la simple caracterización de los patógenos humanos y cepas comensales o ambientales relacionadas para luego encontrar vínculos genómicos de la patogenia. Por ejemplo, como *Escherichia coli* varía desde una simple cepa no patógena adaptada al laboratorio (K-12) hasta un patógeno gastrointestinal enterohemorrágico productor de toxina Shiga (O157:H7), tiene una diferencia hasta de 25% en el contenido génico, aunque la clasificación filogenética sea la misma. Algunos aislados de *Enterococcus*, notorios por su mayor incidencia de resistencia a antibióticos comunes como ampicilina, vancomicina y aminoglucósidos, también contienen material genético recién adquirido que conforma hasta el 25% del genoma de los elementos genéticos móviles. Este hecho sugiere que la transferencia génica horizontal puede tener un papel importante en la adaptación del organismo como patógeno intrahospitalario. Al estudiarla con más detenimiento se demostró que esta expansión genómica se relaciona con la pérdida de elementos regulatorios llamados CRISPR (*clustered, regularly interspaced short palindromic repeats*, repeticiones palindrómicas cortas regularmente intercaladas). La pérdida de elementos CRISPR, que protegen al genoma bacteriano de la invasión de ciertos materiales genéticos ajenos, facilita la adquisición de elementos genéticos que confieren resistencia a los antibióticos. Aunque la pérdida de esta regulación impone al parecer una desventaja competitiva en ambientes sin antibióticos, estas cepas resistentes a los fármacos proliferan incluso en presencia de los agentes antienterocócicos más útiles. Además de la información obtenida de la secuenciación del genoma, la extensión de los esfuerzos de secuenciación del transcriptoma completo sin sesgos (RNA-Seq) a las bacterias empieza a identificar RNA regulatorios no codificantes inesperados en muchas especies diversas. Aunque todavía se desconocen las implicaciones funcionales de estos nuevos transcritos, la presencia de tales características, conservadas en muchas especies bacterianas, tiene importancia evolutiva y sugiere áreas para el estudio futuro y posibles vías terapéuticas. El perfil transcriptómico y proteómico de los patógenos en diversas situaciones que simulan la colonización o la infección, incluida la existencia en la forma de biocapas, o en comunidades polimicrobianas, modelos de infección intracelulares, exposición a antibióticos y agotamiento de nutrientes, ha comenzado a revelar signos biológicos nuevos en los que podría enfocarse la siguiente generación de tratamientos. Respecto de la interfaz del hospedador-patógeno se hallan en fase de rápido aumento las metodologías transcriptómicas unicelulares relacionadas con posibilidad de extensión, lo que revela una heterogeneidad antes desconocida en los resultados posibles de infecciones intracelulares.

Por tanto, los estudios genómicos ya empiezan a transformar el conocimiento de la infección, aportan evidencia de factores de virulencia o toxinas y proporcionan información sobre la evolución constante de la patogenicidad y la resistencia a los fármacos. Un objetivo de estos estudios es identificar a los agentes terapéuticos que pueden alterar el proceso patogénico; hoy en día existe gran interés en el concepto teórico de fármacos que inhiban a los factores de virulencia en lugar de destruir al patógeno como una forma de intervenir en la infección. Además, conforme la secuenciación se vuelve cada vez más accesible y eficiente, se han iniciado estudios a gran escala con poder estadístico sin precedente para relacionar los resultados clínicos con los genotipos del patógeno y el hospedador, y así revelar los puntos vulnerables en el proceso de la infección en los que pueda influirse. Aunque esto es sólo el principio, estos estudios apuntan a un futuro tentador en el que el médico cuente con factores predictivos genómicos del resultado de la infección y la respuesta terapéutica para guiar la toma de decisiones clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Los estudios epidemiológicos de estas enfermedades tienen varios objetivos principales: identificar y caracterizar los brotes; describir el patrón y dinámica de una enfermedad infecciosa mientras se disemina en las poblaciones; e identificar las intervenciones que pueden limitar o reducir la carga de enfermedad. Un ejemplo paradigmático es el descubrimiento de John Snow del origen del brote de cólera en Londres en 1854. Snow realizó un mapeo geográfico cuidadoso sobre los casos para establecer que la fuente probable del brote era el agua contaminada de la bomba de *Broad Street* y detuvo el brote al retirar la manivela de la bomba. Aunque esa intervención se efectuó sin conocer el agente causal del cólera, los avances en la microbiología y la genómica ampliaron el alcance de la epidemiología, que ahora considera no sólo la enfermedad sino también al patógeno, sus factores de virulencia y las complejas relaciones entre las poblaciones microbianas y el hospedador.

Mediante el uso de herramientas genómicas novedosas, como la secuenciación de alto rendimiento, ya es posible describir con rapidez la diversidad de la población microbiana con una resolución mucho mayor, con discriminación entre los aislados que tienen diferencias en un solo nucleótido en todo el genoma; esto permite avanzar más allá de las técnicas previas que dependían de los fenotipos (como las pruebas de resistencia antibiótica) o marcadores genéticos (como la tipificación de una secuencia de múltiples *loci*). El desarrollo de métodos estadísticos basados en la genética molecular y la teoría evolutiva dio lugar a técnicas analíticas que traducen las descripciones de la diversidad y estructura de la población microbiana en información acerca del origen y el historial de diseminación del patógeno. Al vincular la reconstrucción filogenética con datos epidemiológicos y demográficos, la epidemiología genómica proporciona la oportunidad de rastrear la transmisión de una persona a otra; inferir los patrones de transmisión de los patógenos y los elementos de la secuencia que generan los fenotipos de interés; y calcular la dinámica de transmisión de los brotes.

REDES DE TRANSMISIÓN

La secuenciación del genoma entero de genomas patógenos puede emplearse para inferir la transmisión e identificar la fuente de los brotes. Como se informa en un importante documento en 2010, un estudio de MRSA en un hospital tailandés demostró que la secuenciación del genoma entero puede usarse para inferir la transmisión de un patógeno de un paciente a otro dentro de un hospital mediante la integración del análisis de la acumulación de mutaciones con el tiempo, con fechas y localizaciones de las infecciones dentro del hospital. Desde entonces se han informado múltiples casos en los que se usó la secuenciación del genoma entero para definir e idear las intervenciones enfocadas en interrumpir las cadenas de transmisión. En otro brote de MRSA en una unidad infantil de cuidados especiales en Cambridge, Reino Unido, la secuenciación del genoma entero amplió el análisis habitual de control de infecciones, que depende de la tipificación de los organismos por su susceptibilidad antibiótica, para secuenciar los aislados de muestras clínicas. Esta estrategia permitió identificar el brote por una cepa de MRSA específica, por lo demás no reconocida, que se producía sobre el fondo del patrón común de infecciones causadas por una población circulante diversa de cepas de MRSA. El análisis aportó evidencia de transmisión entre las madres dentro de la unidad de cuidados especiales infantiles y en la comunidad, y demostró el papel clave de la portación de MRSA en un solo profesional de la salud para la persistencia del brote. En otro ejemplo más, como respuesta a la observación de 18 casos de infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa durante 6 meses en el National Institutes of Health Clinical Research Center, se usó la secuenciación de los aislados para diferenciar entre las posibilidades de que estos casos representaran introducciones múltiples e independientes del sistema de salud o una sola introducción con transmisión subsiguiente. Con base en la red y el análisis filogenético de los datos genómicos y epidemiológicos, los autores reconstruyeron las relaciones probables entre los aislados de un paciente a otro y demostraron que la diseminación de la infección por *Klebsiella* resistente se debía en realidad a la transmisión intrahospitalaria de una sola cepa. Procedimientos similares han dilucidado la extensión en la cual *C. difficile* nosocomial, VRE, y las Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos representan transmisión intrahospitalaria más que adquisiciones independientes. Con estas demostraciones de la posible contribución de la genómica a los intentos de erradicación de infecciones nosocomiales, los objetivos de las investigaciones intentan crear métodos estadísticos para identificar los instrumentos útiles y su rentabilidad, en comparación con los de otras técnicas no genómicas actuales.

El descubrimiento de fenómenos de transmisión inesperados mediante los estudios de epidemiología genómica ha llevado a investigar la ecología y los modos de transmisión de los patógenos. Por ejemplo, el aumento de la prevalencia de infecciones con micobacterias no tuberculosas, incluido *Mycobacterium abscessus*, en pacientes con fibrosis quística (CF, *cystic*

fibrosis), suscitó especulación acerca del posible papel de la transmisión entre pacientes en la comunidad con CF. Sin embargo, las técnicas de tipificación convencionales carecían de la resolución necesaria para definir con exactitud la estructura de la población, un componente esencial para inferir la transmisión. Los lineamientos pasados para controlar las infecciones descartaban la posibilidad de contraer micobacterias no tuberculosas en instituciones de salud, ya que no se había publicado evidencia sólida de tal transmisión. En un estudio con secuenciación del genoma entero de aislados de *M. abscessus* en pacientes con CF, una técnica analítica que utilizó la secuenciación del genoma, la epidemiología y un modelo de Bayes reveló que, contrario a la idea de que las infecciones por *M. abscessus* se adquirían de forma independiente, la mayor parte de ellas era al parecer transmisible. Dado que no existe un vínculo epidemiológico claro que coloque a los pacientes infectados en el mismo sitio al mismo tiempo, este hallazgo subraya la necesidad de explorar las ideas preexistentes de las condiciones necesarias para la transmisión, incluida la participación de los fómites y aerosoles, y de reconsiderar los lineamientos para controlar la infección por *M. abscessus*. En un ejemplo claro de la utilidad de la secuenciación del genoma entero para reconocer las redes de transmisión inesperadas, se observó que guardaban una relación estrecha los aislados de *M. chimaera* que ocasionaban infecciones después de cirugía cardiotorácica en diversos sitios. Tales microorganismos difirieron entre sí por cuando más 38 polimorfismos variados de un solo nucleótido entre >5 000 000 de bases; en cambio, mostraron diferencias en >2 900 polimorfismos de un solo nucleótido, en relación con el microorganismo de referencia no clonal. A pesar de que se sospechó desde un principio que el primero de los casos identificados provenía de un hospital, el análisis de secuenciación del genoma total reforzó con claridad que estos microorganismos geográficamente dispersos procedían de un solo sitio. Una investigación ulterior atribuyó al final la contaminación por *M. chimaera* a la cadena de elaboración de un sistema de control térmico utilizado durante la derivación extracorporal. Estudios similares de otros patógenos (en especial los que infectan al ser humano y otros hospedadores animales, así como sus reservorios ambientales) aumentarán el conocimiento sobre las participaciones relativas y la importancia de las fuentes de infección, así como las formas de diseminación entre poblaciones, lo cual hará posible establecer estrategias basadas en evidencia para la prevención e intervención.

A medida que más estudios intentan definir con cuidado los orígenes y diseminación de agentes infecciosos bajo la perspectiva de alta resolución de la secuenciación del genoma entero, surgen preguntas fundamentales respecto de la diversidad de poblaciones microbianas infectantes y colonizadoras. Los métodos habituales de microbiología incluyen obtención de una sola colonia de una placa de cultivo como representativa de la población. Sin embargo, cuanto más diversa sea la población de patógenos colonizadores e infectantes, menos representativos son estos microorganismos individuales y mayor la posibilidad de introducir errores en los métodos de secuenciación del genoma total en tanto se reconstruye la transmisión. Un estudio reciente de secuenciación de múltiples colonias de *S. aureus* de un solo individuo mostró una "nube" de diversidad. ¿Cuál es la relevancia clínica de esta diversidad? ¿Cuáles son los procesos que generan y limitan la diversidad? ¿Qué grado de diversidad se transmite en distintas condiciones y vías de transmisión? ¿De qué modo varían las respuestas a estas preguntas según sean el organismo infectante, el tipo de infección, el hospedador y la respuesta al tratamiento? Los objetivos principales para las investigaciones futuras incluyen descripciones más completas de la diversidad, la dinámica poblacional, "cuellos de botella" en la transmisión y fuerzas que delinean e influyen en el crecimiento y diseminación de las poblaciones microbianas.

ORÍGENES Y DINÁMICA DE LA DISEMINACIÓN DE PATÓGENOS

Además de reconstruir las cadenas de transmisión de los brotes locales, los métodos epidemiológicos basados en la genómica proporcionan información sobre la diseminación geográfica y temporal de los patógenos a gran escala. Tres ejemplos recientes comprenden los orígenes del cólera en Haití, la historia del VIH-1 grupo M y la propagación del virus del Ébola en África occidental. El cólera, la enfermedad diarreica deshidratante causada por la infección con *Vibrio cholerae*, se propagó al mundo a partir del subcontinente indio en el siglo XIX y desde entonces ha causado siete pandemias; la séptima ha continuado desde la década de 1960. Una investigación sobre los patrones geográficos de la diseminación del cólera en la séptima pandemia utilizó secuencias del genoma de una recolección global de 154 cepas de *V. cholerae*, aisladas entre 1957 y 2010. Esta investigación reveló que la séptima pandemia ha incluido tres oleadas superpuestas de diseminación desde la India **(fig. 474-4*A*)**. Además, el análisis del genoma de un aislado de *V. cholerae* del brote de 2010 en Haití mostró que tenía una relación más cercana con los aislados del sur de Asia y menos con los aislados de la vecina Latinoamérica, resultado que apoyó la hipótesis de que el brote se debía al *V. cholerae* introducido a Haití mediante un viaje humano (probablemente de Nepal) y no de fuentes ambientales o geográficas más próximas. Un estudio posterior que permitió conocer la fecha hasta el ancestro más reciente y común de la población de *V. cholerae* desde Haití suministró mayor sustento a la introducción de un solo "punto" que provenía de Nepal. La aplicación de métodos similares que integran secuencias de genoma de patógenos, índices de mutación y sitios geográficos, así como la deducción filogenética del grupo M de VIH-1, permitió situar el origen del virus en el decenio de 1920 y en la ciudad de Kinshasa (llamada también Leopoldville), la capital de la República Democrática del Congo (Congo belga). Este trabajo hizo posible conocer cómo el auge de la industria y la ciudad, con amplias conexiones de ferrocarriles, constituyó el elemento principal de la propagación geográfica del virus.

En fecha reciente, la secuenciación por genoma ha resultado invaluable para conocer los factores geográficos, demográficos, climáticos y administrativos que impulsaron, conservaron y limitaron el brote del virus del Ébola que de 2003 a 2016 asoló a Africa occidental **(fig. 474-4*B*)** y los factores y características de transmisión del virus del Zika en el continente americano. Tales intentos ilustran el carácter promisorio de la secuenciación genómica para mejorar las estrategias de respuestas a brotes, al identificar vías de propagación de la enfermedad no reconocidas y detalles de las fuerzas que dan forma a las epidemias. La combinación de la secuenciación con plataformas portátiles de secuenciación, transmisión rápida de datos, y análisis abierto y rápido en diversos sitios, como nextstrain.org, permite contar con un paradigma gracias al cual la epidemiología genómica de tiempo real puede contribuir a crear "mapas climatológicos" que permiten anticipar los perfiles epidémicos y suministrar orientación de tal modo que las intervenciones de salud pública lentifiquen y controlen su propagación.

Un número cada vez mayor de investigaciones sobre la dispersión de muchos patógenos contribuye a la conformación de un atlas cada vez más amplio que describe vías, características y aspectos cronológicos de la diversificación y la diseminación microbiana, y no sólo de agentes de enfermedades infecciosas emergentes, sino también de patógenos comunes. Estos estudios generarán una enorme cantidad de datos que pueden utilizarse para investigar la diversidad y los vínculos microbiológicos dentro de nichos precisos, y los patrones de propagación de un nicho a otro. La adopción cada vez más amplia de la secuenciación del genoma por instituciones de salud pública y asistencial asegurará que se amplíe con enorme rapidez el catálogo publicado de secuencias genómicas y los datos epidemiológicos acompañantes. Por ejemplo, se ha vuelto un método sistematizado la secuenciación del genoma después de la actualización de técnicas de electroforesis en gel con campo pulsado que se utilizaron para definir las cepas de patógenos de transmisión alimentaria desde finales del decenio de 1980, PulseNet (U.S. Centers for Disease Control and Prevention network para la vigilancia de estos patógenos). La descripción más detallada de la diversidad microbiana, y de la dinámica de esa diversidad en el tiempo y a través de límites epidemiológicos y demográficos, permitirá obtener cada vez más información sobre las relaciones entre las vías de transmisión y los patrones de diseminación histórica.

POTENCIAL EPIDÉMICO

La definición de la capacidad de transmisión de un patógeno es un paso crítico para el desarrollo de estrategias de vigilancia e intervención de salud pública, ya que esta información ayuda a predecir el potencial epidémico de un brote. La transmisibilidad puede calcularse con varios métodos, como la inferencia de la tasa de crecimiento de una epidemia junto con el tiempo de generación de una infección (el intervalo medio entre la infección del caso índice y de las personas infectadas por ese caso índice). La secuenciación del genoma y el análisis de una población bien muestreada proporcionan otro método para obtener parámetros epidemiológicos fundamentales similares. Una medida clave de la transmisibilidad es el número de reproducción básica, definido como el número de infecciones secundarias generadas a partir de un solo caso infeccioso primario. Cuando el número de reproducción básica es >1, el brote tiene potencial epidémico; cuando es <1, el brote se extingue. Con base en las secuencias de muestras de gripe obtenidas de pacientes infectados en la parte inicial de la pandemia de gripe H1N1 de 2009, mediante un análisis genómico poblacional se calculó que el número de reproducción básica era de 1.2; esto se compara con estimaciones de 1.4-1.6 basadas en varios análisis epidemiológicos. Además, con la presuposición de un modelo de reloj molecular, se usaron las secuencias de muestras de H1N1 junto con la información sobre

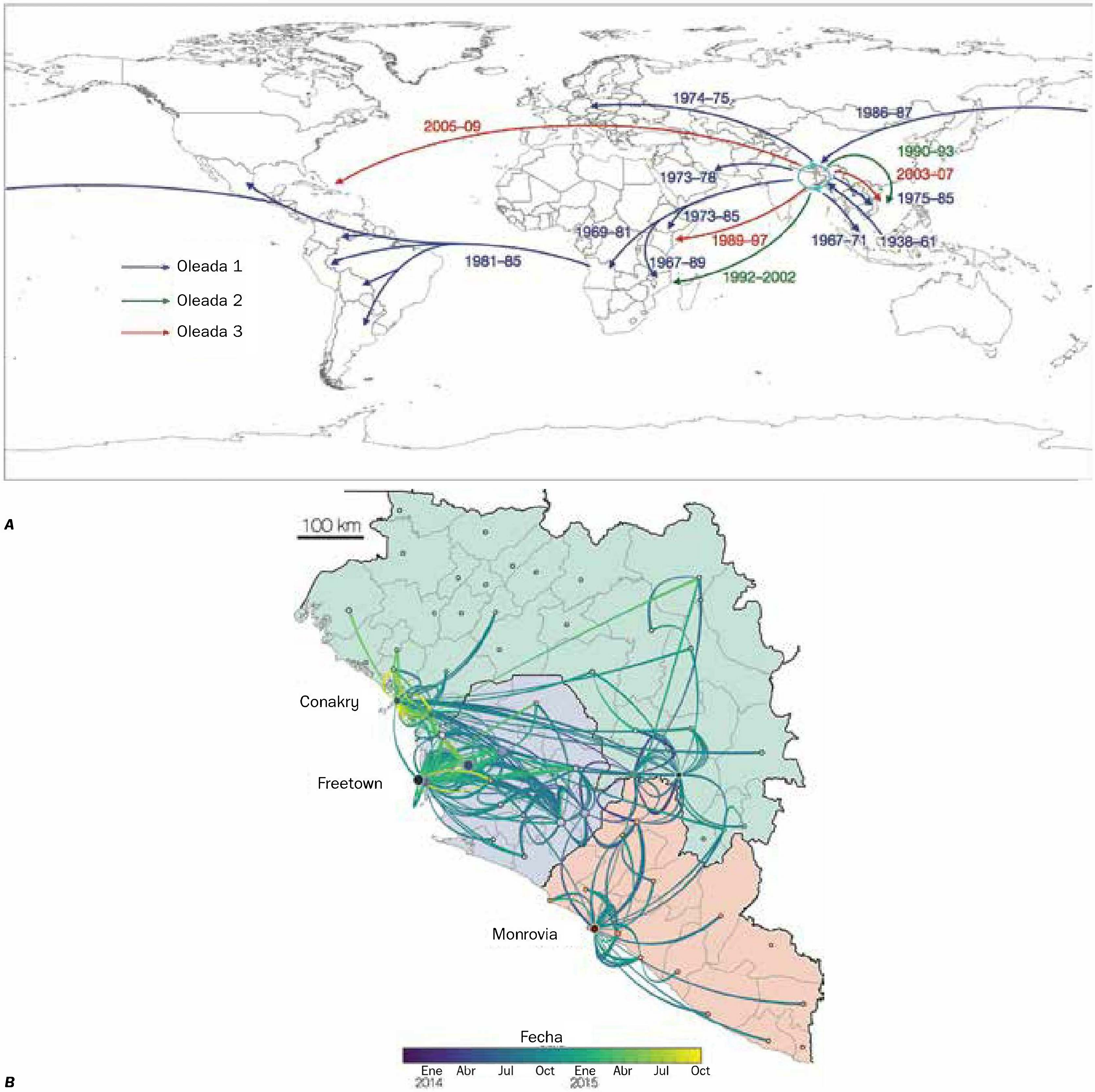


FIGURA 474-4 ***A.*** Sucesos de transmisión inferidos a partir de la reconstrucción filogenética de 154 aislados de *Vibrio cholerae* de la séptima pandemia de cólera. Los intervalos de fechas representan el tiempo hasta el ancestro común más reciente de las cepas transmitidas de la fuente a sitios de destino, con base en un modelo de Bayes de la filogenia. *(Reimpreso con autorización a partir de A Mutreja et al.: Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. Nature 477;462, 2011.)* ***B.*** Propagación del virus Ébola en África occidental (Liberia, *rojo*; Guinea, *verde*, y Sierra Leona, *azul*) deducida por medio de métodos filogeográficos con el empleo de secuencias genómicas de virus, fechas y modelos evolutivos. Las líneas reflejan propagación entre centroides de población de cada región administrativa, desde el extremo delgado al grueso, y coloreados en la escala cronológica. *(Reimpreso con autorización de: G Dudas et al.: Virus genomes reveal factors that spread and sustained the Ebola epidemic. Nature 544:309, 2017.)*

cuándo y dónde se obtuvieron las muestras para calcular la fecha y sitio de origen de la pandemia, lo que suministró información sobre los orígenes y dinámica de la enfermedad. Como la magnitud e intensidad de la respuesta de salud pública se guían según sea el tamaño previsto de un brote, la capacidad de métodos genómicos para dilucidar el origen de un patógeno y su potencial epidémico aumentan en sumo grado la dimensión de las contribuciones de estos métodos a la epidemiología de las enfermedades infecciosas.

■ EVOLUCIÓN DE PATÓGENOS

Además de describir la transmisión y la dinámica, la genómica de un patógeno puede aportar datos sobre la evolución de los microbios y la interacción de las presiones selectivas, el hospedador y las poblaciones de patógenos, lo que puede tener implicaciones para el desarrollo de vacunas y tratamientos. Desde la perspectiva clínica, este proceso es central para el desarrollo de resistencia antibiótica; el incremento de la patogenicidad o la aparición de nuevos rasgos de virulencia; la evasión de la inmunidad y eliminación del hospedador (lo que causa infección crónica); y la eficacia de una vacuna.

Los genomas microbianos evolucionan por diversos mecanismos que incluyen mutación, duplicación, inserción, deleción, recombinación y transferencia horizontal de genes. Los virus segmentados (p. ej., virus de gripe) pueden reordenar segmentos génicos dentro de las células infectadas. Por ejemplo, el virus de gripe A H1N1 de la pandemia de 2009 surgió en apariencia mediante reordenamiento de varias cepas de gripes aviares, porcinas y humanas. Esta capacidad para la evolución de nuevas cepas pandémicas suscitó preocupación sobre la posible evolución a la transmisibilidad de cepas virulentas vinculadas con tasas de mortalidad elevadas, pero que

aún no muestran una capacidad suficiente para infectar a los humanos. Por ejemplo, experimentos controversiales con el virus de gripe aviar H5N1 definieron cinco mutaciones que vuelven al virus transmisible, al menos en hurones, el modelo animal usado en la gripe humana. Los estudios que exploran los genomas de patógenos reunidos en forma longitudinal de infecciones individuales han demostrado en forma similar la evolución de bacterias conforme se adaptan de la colonización a la invasión de los nuevos entornos del hospedador y a presiones evolutivas nuevas de tipo inmunitario y terapéutico.

La evolución antigénica continua de la gripe estacional ofrece un ejemplo de cómo los estudios de la evolución de patógenos puede influir en la vigilancia y el desarrollo de vacunas. Se requieren actualizaciones frecuentes de la vacuna anual de gripe para asegurar la protección contra las cepas dominantes. Estas actualizaciones se basan en la capacidad para anticipar cuáles poblaciones virales de un conjunto de virus circulantes diversos locales y mundiales predominarán en la estación venidera. Con este fin, los estudios sobre la dinámica del virus de gripe basados en la secuenciación proporcionaron información sobre la diseminación global de la gripe, con datos concretos sobre los patrones de diseminación que ayudan a aclarar los orígenes, surgimiento y circulación de cepas nuevas. Mediante el análisis de más de 1 000 aislados del virus de gripe A H3N2 en las temporadas de gripe 2002-2007, el sureste de Asia se identificó como el sitio habitual del que se origina la diversidad y se disemina a todo el mundo. Estudios adicionales con recolecciones de aislados globales aportaron más información sobre la diversidad del virus circulante y mostraron que algunas cepas persisten y circulan fuera de Asia durante múltiples temporadas.

Los estudios de epidemiología genómica no sólo pueden ayudar a guiar la selección y desarrollo de vacunas; también contribuyen a identificar lo que sucede con los patógenos que circulan en la población como respuesta a la vacunación. Al describir la evolución del patógeno bajo la presión selectiva de una población vacunada, estos estudios pueden tener un papel central en la vigilancia e identificación de determinantes de virulencia y quizá incluso contribuyan a predecir la evolución futura del escape de la protección mediante la vacuna. La vacuna conjugada neumocócica heptavalente (PCV-7) se dirige contra los siete serotipos de *S. pneumoniae* causantes de la mayor parte de los casos de enfermedad invasiva al momento de su introducción en 2000; desde entonces, PCV-7 ha reducido en grado notable la incidencia y mortalidad de la enfermedad neumocócica. El análisis genómico de la población de las secuencias >600 aislados neumocócicos de Massachusetts de 2001 a 2007 mostró que los raros serotipos preexistentes no incluidos en la vacuna han sustituido a los serotipos de la vacuna, y que algunas cepas persisten pese a la vacunación mediante la recombinación del *locus* de la cápsula, blanco de la vacuna, con un casete de genes de la cápsula de serotipos no incluidos en la vacuna.

Los grandes cúmulos de secuencias genómicas de patógenos han permitido crear instrumentos para descifrar las bases genéticas de la resistencia a antibióticos, la virulencia y el riesgo de infecciones. Algunos patógenos tienen tipos particulares de manifestaciones clínicas y sus bases comienzan a conocerse con el auxilio de la genómica. Por ejemplo, *Listeria* es un patógeno transportado por alimentos que provoca infecciones del sistema nervioso central y de gestantes/recién nacidos. Todos los miembros de *Listeria* se tratan con la misma forma desde la perspectiva de salud pública, pero existen variantes en los resultados y al parecer están vinculados con el entorno genómico de las especies y cepas. El análisis molecular de los conjuntos de un laboratorio especializado nacional, que usaba muestras bien definidas basadas en la fracción de personas inmunocompetentes, es decir, con buena función inmunitaria, en las que produjo enfermedad, indicaron que algunos complejos clonales de *Listeria* fueron al parecer más virulentos que otros. En consecuencia, vincular los aspectos epidemiológicos y la genómica comparativa permitió la eliminación de factores supuestos de virulencia que contribuían a los fenotipos clínicos y la identificación y confirmación de un nuevo conjunto génico que mediaba el tropismo en el sistema nervioso central. Tal estrategia ilustra adelantos hacia un futuro en que se pueda vincular la identificación de un patógeno con su riesgo y con ello dilucidar su uso de recursos y asignación.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Aunque las tecnologías genómicas de vanguardia se emplean sobre todo en países desarrollados, su aplicación para las enfermedades infecciosas quizá ofrece el mayor efecto potencial en regiones menos desarrolladas, donde es mayor la carga de estas infecciones. Esta globalización de la tecnología y sus extensiones ya comenzó en todas las áreas subrayadas en este capítulo; ha ocurrido mediante la aplicación de tecnologías avanzadas a las muestras obtenidas en países en desarrollo y mediante la adaptación e importación de tecnologías a las naciones en vías de desarrollo para instituirlas en el sitio conforme se vuelven accesibles en todo el mundo.

La caracterización genómica de los patógenos causantes de enfermedades globales importantes, como la tuberculosis, paludismo, tripanosomosis y cólera, ha suministrado información para el diagnóstico, tratamiento y control de infecciones. Por ejemplo, con la carga creciente de la tuberculosis con resistencia farmacológica en el mundo en desarrollo se ha creado una prueba diagnóstica molecular para identificar la tuberculosis resistente a la rifampicina. Por medio de la secuenciación particularizada se han podido definir las bases genéticas de la resistencia a la rifampicina: las mutaciones características en su sitio molecular de acción, la RNA polimerasa, que explica la mayor parte de los casos de resistencia al fármaco. Cuando menos en zonas donde es posible se ha practicado la PCR automatizada y rápida capaz de detectar tanto *M. tuberculosis* como un alelo de polimerasa de RNA resistente a rifampicina de forma directa en muestras clínicas, en partes de África y Asia, lo cual ha transformado la identificación y el tratamiento de la tuberculosis y la resistencia a múltiples fármacos donde son más prevalentes. La resistencia a la rifampicina suele acompañar a la de otros antibióticos y por ello esta prueba puede sugerir la presencia de *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos en cuestión de horas y no en lapso de semanas, sin la infraestructura necesaria para el cultivo.

El rastreo genómico de alta resolución de la propagación de epidemias, del cólera al Ébola y al virus de Zika, ha permitido comprender qué medidas de salud pública son más eficaces para erradicar epidemias locales. Muchos intentos de rastreo genómico han incluido colaboraciones estrechas con científicos locales y funcionarios de salud pública y la considerable inversión en la estructura de secuenciación en países de Africa subsahariana ha permitido el rastreo epidémico en el propio sitio, para el caso de otro posible brote. Tal inversión permite no sólo el reconocimiento y seguimiento de brotes en tiempo real, sino que hace posible también contar con la estructura necesaria para capitalizar los beneficios adicionales de la secuenciación de alto rendimiento conforme se crean. En general, la secuenciación ha reducido sus costos de manera exponencial con cada año que pasa. Como estas tecnologías tienen un efecto sinérgico con los esfuerzos para globalizar los recursos de tecnología de información, la aplicación global de los métodos genómicos ofrece difundir los métodos más avanzados para el diagnóstico, tratamiento y rastreo de epidemias en las zonas que más necesitan estas capacidades.

RESUMEN

Al dilucidar la información genética que codifica los procesos vitales fundamentales, las tecnologías genómicas transforman muchos aspectos de la medicina. En las enfermedades infecciosas, los métodos como la secuenciación de próxima generación y el análisis de expresión a escala genómica ofrecen información más profunda que antes sobre microbios individuales y comunidades microbianas. Esta información amplía el conocimiento de las interacciones de los microorganismos y comunidades entre sí, con el hospedador humano y con el ambiente. A pesar de las barreras tecnológicas y económicas que lentifican la amplia adopción de la secuenciación a gran escala por parte de patólogos en clínica y salud pública, las metodologías genómicas han transformado de forma radical el panorama de la investigación en la infectología y comienzan a hacer aportaciones significativas a la atención directa de humanos. Conforme se generen aún más datos, se necesitarán innovaciones en el almacenamiento, desarrollo de herramientas bioinformáticas para manejar los datos, y estandarización de métodos y entrenamiento de usuarios en instituciones de investigación y clínicas. Aún deben estudiarse la rentabilidad y aplicabilidad de la secuenciación del genoma entero, sobre todo en la clínica; además, se requerirán estudios sobre el efecto de la secuenciación del genoma en los resultados del paciente para delinear los contextos en los que estas nuevas tecnologías pueden hacer las mayores contribuciones al bienestar del paciente. Es necesario alentar y ampliar los esfuerzos continuos para salvar las limitaciones mediante la colaboración, enseñanza y reducción de obstáculos financieros. Con los avances en las tecnologías genómicas y análisis computacional, la capacidad para detectar, caracterizar, tratar, vigilar, prevenir y controlar infecciones ha progresado con rapidez en los últimos años, y así seguirá, con la esperanza de que anticipe una nueva era en la que el médico esté mejor equipado para combatir la infección y promover la salud humana.

LECTURAS ADICIONALES

Berry MP *et al.*: An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. Nature 466:973, 2010.

Bullman S *et al*.: Emerging concepts and technologies for the discovery of microorganisms involved in human disease. Annu Rev Pathol 12:217, 2017.

Burnham CD *et al*.: Diagnosing antimicrobial resistance. Nat Rev Microbiol 15:697, 2017.

Croucher NJ *et al*.: Population genomics of post-vaccine changes in pneumococcal epidemiology. Nat Genet 45:656, 2013.

Dudas G *et al*.: Virus genomes reveal factors that spread and sustained the Ebola epidemic. Nature 544:309, 2017.

Gardy JL, Loman NJ: Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. Nat Rev Genet 19:9, 2018.

Grad YH, Lipsitch M: Epidemiologic data and pathogen genome sequences: A powerful synergy for public health. Genome Biol 15:538, 2014.

Loman NJ, Pallen MJ: Twenty years of bacterial genome sequencing. Nat Rev Microbiol 13:787, 2015.

Mutreja A *et al*.: Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. Nature 477:462, 2011.

Snitkin ES *et al*.: Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. Sci Transl Med 4: 148ra16, 2012.

475 Función de la biología circadiana en la salud y la enfermedad

Jonathan Cedernaes,
Kathryn Moynihan Ramsey,
Joseph Bass

Los ritmos circadianos son autónomos, ciclos sistémicos de conducta y fisiología que sincronizan la función orgánica celular y tisular en anticipación de la rotación de la Tierra durante 24 h. Un signo común de la vida actual ("24/7") es la desorganización regular evolutiva de estos ciclos endógenos conservados debido al trabajo por turnos, los viajes en aeronaves a través de husos horarios, la exposición a dispositivos emisores de luz azul por las noches y los trastornos del sueño. La mejor comprensión de las bases moleculares de los trastornos de origen circadiano ha generado un impulso nuevo de investigación en enfermedades metabólicas, inflamación, envejecimiento y cáncer. Este capítulo revisa: 1) los aspectos biológicos básicos del sistema circadiano; 2) el ritmo circadiano primario y los trastornos del sueño relacionados, y 3) la importancia de este sistema en la fisiología del ser humano y en estados patológicos. Por último, se describe el emergente campo de la cronobiología como una vía para las nuevas actividades diagnósticas y terapéuticas. En el **cuadro 475-1** se resume un glosario de términos usados en esta especialidad.

EVOLUCIÓN BÁSICA Y ESTRUCTURA DEL SISTEMA CIRCADIANO

Mucho antes de que surgiera la vida multicelular apareció un ciclo diario entre la luz y la oscuridad. Las eubacterias, las procariotas fotosintéticas más antiguas, aparecieron en la historia geológica hace más de 2 500 millones de años, al mismo tiempo que el primer reloj molecular endógeno. El surgimiento coincidente de relojes y fotosíntesis en la evolución molecular sugiere una ventaja interrelacionada y selectiva de los procesos cronológicos y energéticos; en realidad, los relojes coordinan las reacciones oxigénicas con periodos de luz solar todos los días y la alteración de los ciclos temporales reduce la condición física, la reproducción y la supervivencia. De modo adicional, los mecanismos cronológicos protegen a los microorganismos fotosintéticos de los efectos lesivos del DNA de la luz solar al sincronizar la producción de los procesos de reparación del DNA, como reparación mediada por fotoliasa durante la noche. A lo largo de miles de millones de años de evolución se han identificado en todos los organismos fotosensibles relojes circadianos (del latín *circa diem*, "alrededor del día") perfectamente conservados, que regulan múltiples procesos conductuales, fisiológicos y bioquímicos. Una propiedad definitoria del sistema circadiano es que permite a los organismos anticipar cambios diarios, y no tan sólo reaccionar a ellos en el entorno, vinculados de forma estrecha con el ciclo día/noche. En los mamíferos, los sistemas circadianos están organizados en forma jerárquica con un marcapasos "maestro" fotorreactivo situado dentro del núcleo supraquiasmático (SCN, *suprachiasmatic nucleus*) del hipotálamo anterior, que a su vez coordina una red de relojes del SCN externos y periféricos (véase "Organización anatómica de la red horaria circadiana" más adelante). La exposición a la luz diurna emite señales al SCN e incorpora el sistema circadiano al esquema de 24 horas (véase "Sincronización y medición del sistema circadiano" más adelante) y a continuación el SCN conserva la sincronía de diversas redes de relojes periféricos por medio de distintas señales, aún no identificadas del todo, pero que incluyen ritmos fisiológicos directos (temperatura central del cuerpo), el sistema nervioso autónomo y señales neuroendocrinas, entre ellas el cortisol como parte del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*).

ORGANIZACIÓN MOLECULAR DEL RELOJ CIRCADIANO DE MAMÍFEROS

En el plano molecular, los ritmos circadianos de mamíferos se generan por un ciclo de retroalimentación autorregulador de transcripción-traducción. La rama anterógrada del reloj se integra con factores transcriptivos de hélice-asa-hélice básicos CLOCK (o su parálogo NPAS2) y BMAL1, que impulsan la expresión de sus propios represores (PER y CRY) en la rama negativa, en un ciclo que se repite cada 24 horas **(fig. 475-1)**. Un segundo ciclo corto de retroalimentación abarca la transcripción mediada por CLOCK/BMAL1 de los receptores nucleares "huérfanos" relacionados con el ácido retinoico ROR y REV-ERB, que activan y reprimen la transcripción de *Bmal1*, respectivamente. La regulación adicional postraduccional de la estabilidad y la degradación de los factores de transcripción del reloj central incluyen la fosforilación por las caseínas cinasa 1ε (CK1ε) y 1δ (CK1δ) y la ubiquitinación por la acción de FBXL3 y FBXL21. Además de la oscilación de ~24 h de los genes del reloj central, un conjunto diverso de genes controlados por reloj (CCG, *clock-controlled genes*) "anterógrados" muestra amplitud en su expresión, lo cual origina procesos fisiológicos rítmicos. El ciclo de retroalimentación del reloj central y la inducción de los ritmos CCG comprenden también mecanismos epigenéticos como la acetilación y la metilación. El ciclo molecular de retroalimentación circadiana se sincroniza con la salida del sol todos los días mediante la intervención de neuronas que expresan melanopsina en el interior de la retina. El haz retinohipotalámico representa el circuito de entrada al SCN que conserva la coherencia de los ritmos organísmicos. Debe señalarse que las mutaciones en algunos de los genes cronológicos se acompañan de trastornos de los ritmos circadianos y fisiológicos en humanos (véase "Alteraciones patológicas del sistema circadiano" más adelante). Estudios genéticos han demostrado la importancia de los genes cronológicos en el cerebro y en ellos se ha observado que la deleción de *Bmal1* en todo el cerebro o regiones que abarcan el SCN produce arritmia conductual, incluso si la ablación genética se realiza a finales de la vida. Por el contrario, la restauración de la expresión de *Bmal1*, de forma específica en el cerebro de un ratón adulto con mutación del reloj, puede rescatar los ritmos locomotores conductuales. Es importante indicar que, en tanto que CLOCK se heterodimeriza en condiciones normales con BMAL1, NPAS2 puede sustituir funcionalmente a CLOCK dentro de neuronas del marcapasos; por tanto, a pesar de que los ratones que no poseen los genes *Clock* o *Npas2* conservan la ritmicidad, los mutantes dobles que carecen de CLOCK y NPAS2 muestran alteraciones de los ritmos circadianos de actividad locomotora.

Una transformación importante en los conocimientos de la biología de los ritmos circadianos se produjo al descubrir que la red molecular de reloj aparece en el SCN y también en muchos tejidos periféricos y neuronas cerebrales afuera del SCN. Resulta interesante que el SCN y los tejidos periféricos muestran un número extraordinariamente grande de transcritos cíclicos genómicos, con 3-16% del transcriptoma de mamíferos que muestran una variación de 24 horas en la expresión de mRNA en cualquier tejido particular, aunque el conjunto de genes que inhiben la ritmicidad circadiana varía en grado notable de un tejido a otro, según sean las funciones específicas de cada uno. Los fenómenos postranscripcionales, como la poliadenilación de RNA y la traducción de mRNA, también presentan variación circadiana y amplían todavía más el repertorio de procesos circadianos celulares. En consecuencia, no es sorprendente que entre los genes del genoma de mamíferos casi la mitad posea ritmos circadianos cuando menos en un tejido.

CUADRO 475-1 Glosario de términos usados en la revisión del sistema circadiano

TÉRMINO	DESCRIPCIÓN
ASPD	Trastorno de fase avanzada del sueño (véase el texto)
CBT	Temperatura corporal central. Se utiliza a menudo como indicadora del ritmo circadiano, aunque puede quedar oculta por el sueño y el ejercicio
CCG	Genes controlados por el reloj circadiano: producción del reloj molecular
Cronotipo	Ritmo circadiano interno de un individuo regido por la fase de fotosincronización y que regula la propensión a dormir y la hora de máxima alerta en un periodo de 24 h
Desincronización	Pérdida de la sincronización que se produce entre un ritmo y su *zeitgeber* (externo) o entre dos ritmos o más dentro de un organismo (interno)
DLMO	Comienzo de la producción de melatonina en la luz tenue; marcador del ritmo de melatonina
DSPD	Trastorno de la fase tardía del sueño (véase el texto)
Fase circadiana	Hora en que ocurre el ritmo circadiano. Se define al comparar por ejemplo el máximo (acrofase) o el mínimo (batifase) de un hecho fijo, por ejemplo un punto en el tiempo. Es sinónimo de ángulo de fase
Fotosincronización	Sincronización de un ritmo circadiano u otra oscilación autosostenida por un factor (*zeitgeber*) que refuerza el oscilador. La incorporación constante entre el *zeitgeber* y el oscilador origina una relación de fase estable entre estas entidades
Melatonina	Hormona que produce la glándula pineal (su nombre químico es *N*-acetil-5-metoxitriptamina); se deriva del L-triptófano. Se han descrito diversas formas de la hormona en CRSD o trastornos de dormir
Periodo circadiano	Tiempo necesario para un ciclo u oscilación completa. Se calcula por medio de la distancia temporal entre dos máximos o mínimos consecutivos de una variable circadiana
PRC	Curva de respuesta fásica; representación visual de la forma en la cual una manifestación particular (como la luz) ocasiona cambio de fase como la función fásica (p. ej., tiempo circadiano) en que se produjo la manipulación. La definición del PRC a la luz ha permitido a los investigadores conocer y anticipar la forma en que se logra la incorporación o fotosincronización a los ciclos luminosos
Relojes periféricos	Relojes que presiden la zonas por fuera del núcleo supraquiasmático; es el marcapasos maestro del sistema circadiano
Ritmo circadiano	Fenómeno biológico que muestra oscilación endógena sincronizable de ~24 h
Ritmo diurno	Oscilación sincronizada con el ciclo día/noche que se repite por sí solo en un periodo de 24 h. No es necesario que el ritmo persista cuando faltan los indicios temporales (como la luz)
Ritmo infradiano	Ciclo o periodo recurrente con una duración que rebasa significativamente las 24 h
Ritmo ultradiano	Ciclo o periodo recurrente con un lapso mucho menor de 24 h; por ejemplo, un ritmo de 2 h presentaría 12 ciclos dentro de un ritmo circadiano de 24 h
Rutina constante	Paradigma experimental destinado a estudiar los ritmos circadianos endógenos en humanos y conservar en forma constante los factores conductuales y ambientales. En consecuencia, los paradigmas incluyen constancia de luz tenue, ingestión isocalórica distribuida de modo uniforme, decúbito intermedio y vigilia forzada
SCN	Núcleo o núcleos supraquiasmáticos, conocidos también como marcapasos maestros en mamíferos. Un conjunto bilateral de núcleos colocados en la porción anteroventral del hipotálamo. Estas estructuras son esenciales para la incorporación de osciladores fuera del SCN central y periférico al ciclo de luz/oscuridad prevaleciente por medio de las aferencias fóticas desde la retina
Trabajo por turnos	Trabajo programado de modo que se realiza fuera del esquema tradicional de 9:00 a 17:00 horas o de 6:00 a 18:00 horas, según la definición. Existen varias formas de trabajo por turnos, por ejemplo en las primeras horas de la mañana o la noche, o cambios de turno por la noche y también otros de tipo rotatorio
Trastornos de retraso de la fase del sueño sin relación con el día/noche	Síndrome en que típicamente hay retrasos crónicos de 1 a 2 horas diarias en el comienzo del dormir y el momento de despertar en una persona que vive en sociedad, por ejemplo la causada por ceguera total
Trastornos del sueño y el ritmo circadiano	Trastornos de múltiple origen que tienen en común el hecho de que originan ajuste deficiente del reloj biológico respecto del entorno

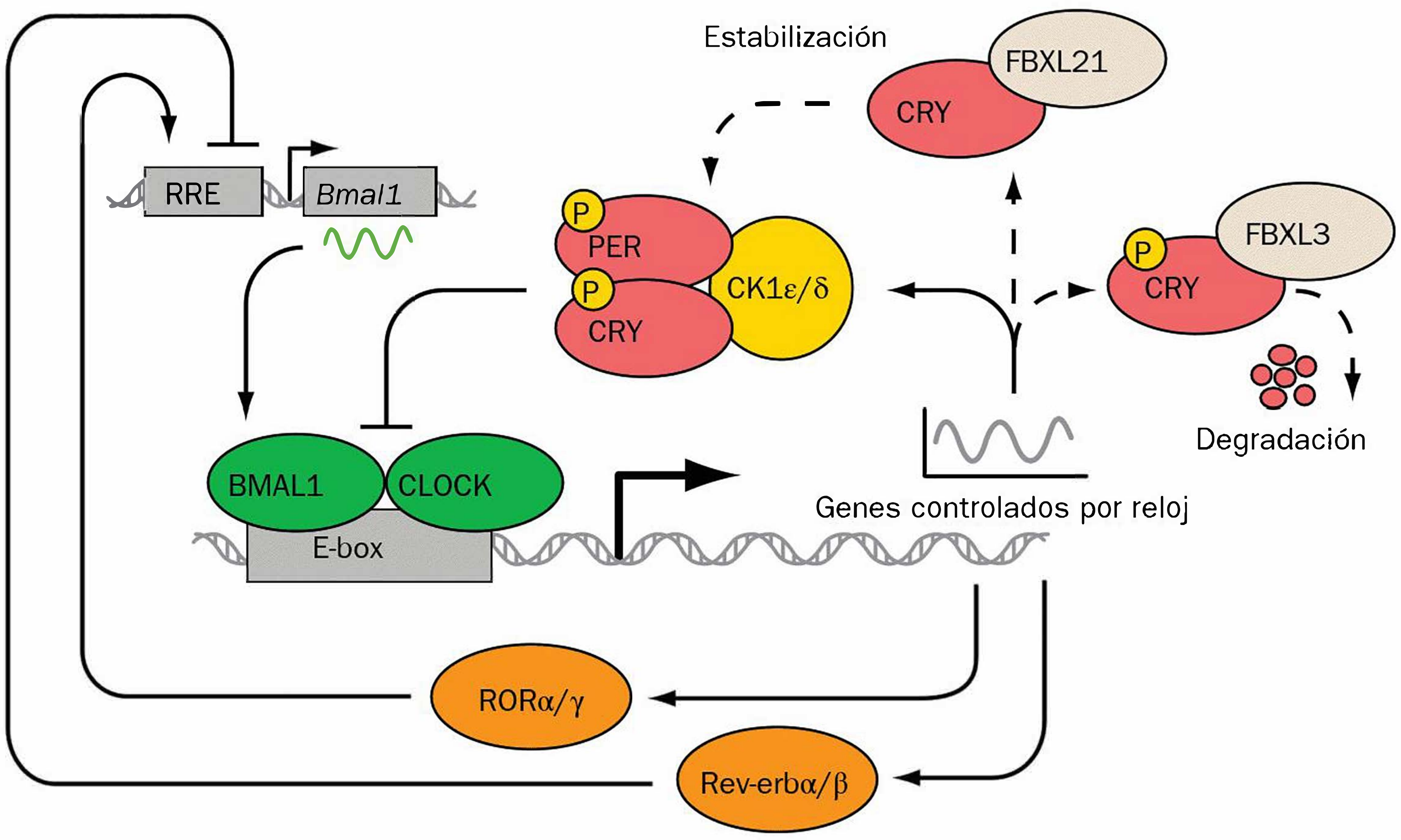


FIGURA 475-1 Mecanismo molecular del reloj central. El aparato molecular central de reloj en mamíferos está codificado por ciclos de retroalimentación imbricados de transcripción/traducción que oscilan con una periodicidad de ~24 h. Los factores de transcripción CLOCK y BMAL1 muestran heterodimerización para inducir la transcripción de genes blanco controlados por reloj, en forma anterógrada, que contienen elementos de intensificación de E-box. Entre ellos, las proteínas PER y CRY muestran multimerización e inhiben CLOCK/BMAL1, en tanto que ROR y REV-ERB activan e inhiben, respectivamente, la transcripción de *Bmal1,* con lo cual surgen oscilaciones rítmicas de los genes preescogidos anterógrados y controlados por reloj.

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DE LA RED HORARIA CIRCADIANA

El conocimiento de la organización en circuito del reloj circadiano en el encéfalo es cada vez más importante para entender la forma en que el centro del marcapasos circadiano maestro dentro del SCN regula la alimentación, la actividad de sueño-vigilia, el consumo de energía, los procesos endocrinos y el metabolismo **(fig. 475-2)**. La identificación del SCN como marcapaso maestro se definió por primera vez al observar que las lesiones en dicho núcleo inducían pérdida total de los ritmos de actividad locomotora y secreción de hormonas endocrinas. La región "central" ventral del SCN compuesta por neuronas que producen el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*) recibe información fótica directamente de la retina a través del haz retinohipotalámico. En términos moleculares, la transcripción del gen circadiano se induce dentro del SCN a través de la activación inicial de genes tempranos inmediatos, como *Per1*, *Per2*, *c-fos* y *jun*. Las células situadas dentro de la región central del SCN emiten señales mediante la liberación del neurotransmisor GABA-érgico para sincronizar a las neuronas dentro de la región "periférica" del SCN que producen el neuropéptido arginina-vasopresina (AVP).

El SCN se comunica con relojes externos a él y con los periféricos por medio de factores secretados y proyecciones neuronales directas. El primer caso se demostró al advertir que los injertos de SCN podían restaurar en parte los ritmos locomotores en un hospedador con lesión en el SCN. Las eferencias nerviosas se originan de modo predominante de la región periférica que produce AVP en el SCN, aunque parte de la eferencia proviene también del centro con predominio de VIP. El SCN se proyecta a diversas regiones de relevo hipotalámicas, entre ellas el núcleo preóptico mediano, la zona subparaventricular, el hipotálamo dorsomedial y el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVH, *paraventricular nucleus of the hypothalamus*). Todas estas estructuras regulan a su vez la producción eferente de las regiones que inducen el sueño y la vigilia, y también de otras que participan en la regulación autonómica y la alimentación. En consecuencia, el SCN induce al parecer el sueño gracias a la transmisión de señales nerviosas que terminan en el núcleo preóptico ventrolateral inductor del sueño, es decir, una de las regiones encefálicas que muestra actividad durante el sueño. En cambio, el SCN induce el estado de vigilia durante la fase activa, por transmisión de señales nerviosas que al pasar por regiones como el hipotálamo dorsomedial terminan en regiones inductoras de la vigilia, incluidos el *locus coeruleus*, el núcleo hipotalámico lateral, el área tegmentaria ventral y el núcleo del rafe dorsal.

El SCN también proyecta señales por medio de fibras noradrenérgicas a la glándula pineal, con lo cual regula la producción circadiana de la hormona melatonina. El control que tiene el SCN en el horario nocturno surge de la liberación de melatonina por la glándula pineal (en animales diurnos y nocturnos) y tiene la mediación de una vía que abarca el PVH. Debe destacarse que la luz artificial nocturna puede retrasar la secreción de melatonina y al final afectar el sueño (véase "Sistemas endocrinos regulados por el reloj circadiano" más adelante). La melatonina interviene en forma compleja en el sistema circadiano porque sus receptores MT1 y MT2 se expresan en el propio SCN; por tanto, se produce retroalimentación de la melatonina para modular las eferencias circadianas de otras células en el cerebro y el organismo.

La eferencia neuronal desde el SCN también alcanza la periferia, es decir, llega a las glándulas suprarrenales, el hígado y el páncreas. El SCN produce variación rítmica en múltiples ejes neuroendocrinos y genera los ritmos diarios de la secreción de gonadotropina, tirotropina y somatotropina. Los notables ritmos HPA originan al final la variación diaria en diversas vías que son esenciales para la estabilidad hemodinámica, el metabolismo y la inflamación. Estos ritmos aparecen con el control del SCN

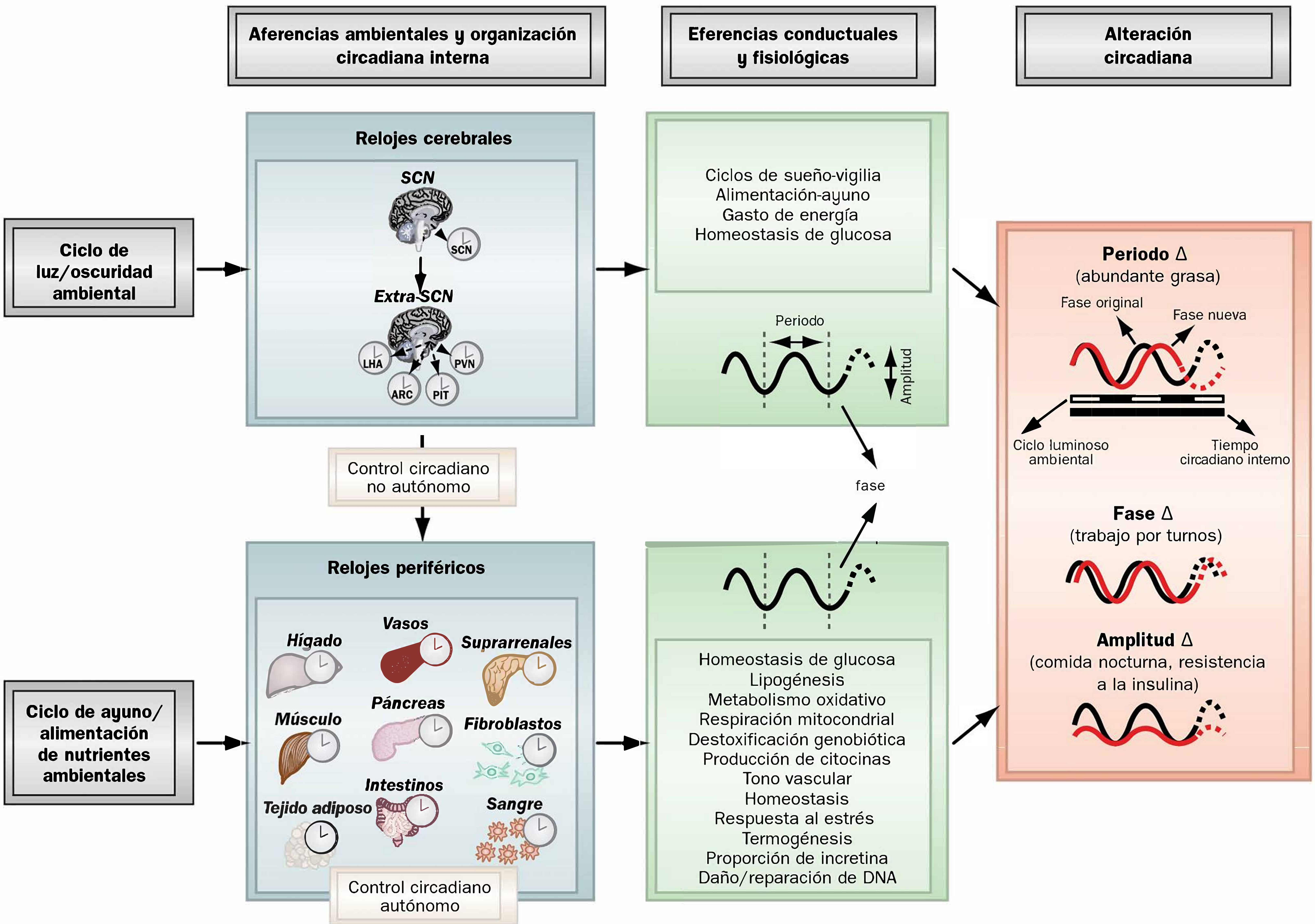


FIGURA 475-2 Relojes centrales y periféricos coordinan las señales ambientales con eferencias conductuales y fisiológicas. La luz fotosincroniza las neuronas del marcapasos maestro en el SCN y más adelante sincroniza a otros relojes externos del SCN y periféricos. La producción del reloj encefálico incluye ciclos de sueño-vigilia, ayuno-alimentación y consumo de energía, en tanto que la producción de relojes periféricos incluye una gran diversidad de procesos fisiológicos como la homeostasis de glucosa, el metabolismo oxidativo, la producción de citocinas y la respuesta al estrés. La columna derecha señala formas diferentes en que los elementos de alteración de ritmos circadianos, como la dieta, trabajo por turnos u otras alteraciones hípnicas del ritmo circadiano, pueden influir en el reloj, es decir, al cambiar el periodo, la fase o la amplitud circadiana.

por parte de células productoras de la hormona liberadora de corticotropina en el PVH, que induce oscilaciones diarias de la producción de hormona adrenocorticotrópica de la hipófisis y el cortisol suprarrenal. Un aspecto que destaca la importancia de la eferencia del SCN para los ritmos periféricos es que se observa una disminución impresionante del número de transcriptos que tienen ritmos circadianos en el hígado después de extirpar el SCN a ratones. Sin embargo, cuando el reloj autónomo del hígado se extirpa en los roedores, algunos transcriptos del reloj básico como *Per2* aún pueden entrar en fase cíclica, en la medida en que persista el ritmo de la temperatura corporal central. El SCN se sincroniza de modo exclusivo por la luz, en tanto que el momento para el consumo de alimentos puede señalar el tiempo circadiano directamente al hígado. Por consiguiente, el cambio del momento de la alimentación, como ocurre en el trabajo por turnos o el desfase horario, puede desacoplar los relojes periféricos en relación con el marcapasos central. En comparación con los relojes tisulares periféricos, el SCN también es resistente a los cambios de fase que induce la temperatura. Esto concuerda con el concepto de que el SCN genera el ritmo de temperatura corporal central como uno de los mecanismos principales para señalar el tiempo circadiano a los relojes periféricos.

SINCRONIZACIÓN Y MEDICIÓN DEL SISTEMA CIRCADIANO

En los ciclos normales de luz y oscuridad, el sistema circadiano se "sincroniza" o corrige cada día y con ello se producen ritmos diurnos de 24 h. El término alemán para las señales de ese fenómeno es *zeitgebers* (señales del "marcador del tiempo") y comprende exposición a la luz, momento de ingerir alimentos y perfiles de actividad. La luz actúa como un *zeitgeber* dominante del sistema circadiano y los adelantos en el conocimiento de la fotosincronización en mamíferos se produjeron gracias al descubrimiento del sistema de melanopsina, compuesta de una clase especializada de células ganglionares retinianas fotosensibles que expresan la melanopsina en la capa interna de la retina, que es un fotopigmento sensible a la luz azul y separado de los bastones fotorreceptores y los conos. La luz azul con esa longitud de onda (~480 nm) suprime la melatonina e induce la vigilia subjetiva y objetiva (valorada por electroencefalografía).

La capacidad de la luz de incorporarse al sistema circadiano actúa con base en la llamada curva de respuesta fásica. Cuando el contacto con la luz surge antes de la fase crítica de la temperatura central del cuerpo (CBT, *core body temperature*), definida por la CBT mínima, la luz produce un retraso de fase en el ritmo circadiano. Por el contrario, el contacto con la luz después de ese periodo crítico ocasiona avance de fase. El sistema circadiano reacciona incluso a cambios mínimos en la intensidad luminosa (p. ej., luz tenue de casi 100 lux genera la mitad de retraso de fase en comparación con el contacto luminoso que excede 100 veces). Dicha reactividad se modifica aún más por los caracteres genéticos, dado que variantes en los genes cronológicos modulan la respuesta del sistema circadiano de los seres humanos a la luz.

Cuando se coloca a un organismo en un entorno sin *zeitgebers*, el ritmo circadiano es irrestricto porque depende del ritmo endógeno del sistema circadiano. En los humanos se puede realizar el estudio de los ritmos circadianos endógenos con empleo de la llamada rutina constante. En estos paradigmas se conserva a los individuos en una posición constante de decúbito intermedio, cada hora se les suministran alimentos y se conserva de manera constante la luz por debajo del punto que produce cambio de fase del SCN y se valoran los ritmos circadianos al medir los correspondientes a la CBT, melatonina u hormona peptidérgica. En los animales, los ritmos circadianos se estudian por valoración del comportamiento y respuestas fisiológicas después de estar 30-36 horas en la oscuridad completa y se estudian los ritmos endógenos al medir la actividad locomotora voluntaria. A partir de estas mediciones se pueden conocer las propiedades fundamentales del sistema circadiano, como la duración del periodo (tiempo máximo/máximo o mínimo/mínimo); amplitud (diferencia máxima/mínima) o fase (momento en que ocurren el máximo o el mínimo en relación con un punto de referencia) (fig. 475-2).

Estos estudios han señalado que el reloj endógeno circadiano funciona durante un periodo aproximado de 24.2 h (en comparación con ratones, cuyo periodo dura ~23.5 h, según sea su especie). Los datos indican que las mujeres pueden tener un reloj circadiano un poco más breve (24.1 contra 24.2 h). Hay que destacar que la variabilidad interindividual en la duración del periodo endógeno se diversifica aún más debido a la existencia de polimorfismos genéticos en los genes del reloj (véase más adelante). Tales variantes génicas pueden conferir puntos extremos en el periodo endógeno y también en la fase; esta última puede avanzar o retrasarse 3-4 horas en una u otra dirección. Esto se debe a la alteración celular de los ritmos circadianos y de la reactividad del SCN por la sincronización por acción de la luz. Por ejemplo, *PER3* existe en polimorfismos de número variable con repercusiones en tándem. Se ha comunicado que los individuos homocigotos en relación con el genotipo *PER3 5/5* son más sensibles que los homocigotos *PER3 4/4* al efecto supresor de la melatonina del contacto nocturno con la luz azul.

Por medio de cuestionarios elaborados de manera específica para definir las preferencias en cuanto a las horas en que se producen el sueño y la vigilia, se puede dividir a las personas en los tipos denominados matinales-nocturnos o cronotipos. Los cuestionarios más usados son el de Horne-Östberg de matinales-nocturnos y el cuestionario de Múnich de cronotipos (MCTQ, *Munich ChronoType Questionnaire*). El primero se integra con 19 preguntas sobre los rasgos que permiten diferenciar al tipo matutino del nocturno, por ejemplo la hora preferida para despertar. Por su parte, el MCTQ se enfoca en el punto medio del sueño como un marcador circadiano, investiga la edad y el sexo en diversos sitios geográficos y se utiliza para identificar diferencias entre los perfiles del sueño socialmente impuesto (como el día laborable) y los del sueño en días de asueto (la diferencia que constituye el llamado desfase horario social). Según el MCTQ obtenido sobre todo de poblaciones europeas, ~1% de la población se acuesta para dormir antes de las 22:00 horas y un 8% después de las 03:00 horas. Las diferencias del cronotipo se vinculan con las alteraciones de la hora circadiana, que incluyen valores máximos de melatonina que varían hasta 4 h entre los tipos matinal y nocturno extremos. También se ha demostrado que los cronotipos extremos dependen de varios rasgos, es decir, puntuaciones matutinas bajas relacionadas con una mayor tolerancia al cambio de turnos.

La melatonina es uno de los marcadores periféricos más usados del ritmo circadiano de cada persona y refleja la función rítmica del SCN. Sus ritmos circadianos se miden en la saliva o el plasma, en tanto que el 6-sulfato de oximelatonina (aMT6S), un metabolito generado por la degradación de dicha hormona, se cuantifica en la orina. Es posible lograr cálculos precisos de los ritmos de la hormona al analizar el inicio de producción de la melatonina con luz tenue (DLMO, *dim light melatonin onset*), que no necesita el muestreo durante las 24 h, de tal modo que este marcador es útil en clínica e investigación. En individuos con sincronización normal se puede emplear el DLMO para determinar si su ritmo circadiano muestra avance o retraso de fase; este comienzo surge de manera característica ~2 h antes de que comience el sueño. El punto medio del sueño, que es el marcador principal utilizado por el MCTQ, guarda una relación notoria con el inicio de la producción de melatonina.

La CBT también se usa con frecuencia como indicador del ritmo circadiano y, a pesar de que los resultados son más variables con su empleo, por lo regular arroja correlaciones adecuadas con la fase detectada por el uso del ritmo de melatonina. Sin embargo, la CBT puede alterarse por factores como el sueño, la ingestión de alimentos y la actividad. Este factor se registra y señala en forma inalámbrica con relativa facilidad. Por ejemplo, en los humanos la CBT se puede registrar por medio de termómetros rectales o sondas deglutidas que avanzan por el tubo digestivo. Cuando se estudia a los humanos en situaciones normales con iluminación normal y duración de sueño de 23:00 a 07:00 h, la CBT se acerca a 37.2 °C a las 09:00 h, y sigue en aumento gradual hasta llegar a 37.4 °C unas 11 horas después. Después de ese momento, la CBT desciende al punto diario bajo de 36.5 °C en las primeras horas de la madrugada (04:00 h).

La interrelación entre el sistema circadiano y los estados de sueño-vigilia ha llevado a los investigadores a plantear paradigmas que desacoplan al primero del segundo y permitir el estudio de la contribución del sistema a los parámetros investigados durante el ciclo de sueño-vigilia completo. Tales paradigmas se conocen como "protocolos de disincronía forzada" e implican imponer a una duración del día muy acortada (p. ej., 20 h) o prolongada (p. ej., 28 h) en cada persona. Estos protocolos intentan por tanto acercarse a lo que ocurriría durante la rotación de turnos de trabajo o el desfase horario, es decir, cuando la persona viaja y cruza varios husos horarios en que hay un cambio repentino drástico de los ciclos de luz/oscuridad y conducta, en relación con el ritmo de 24 h sincronizado. Como se describe más adelante, los protocolos de disincronía forzada han contribuido a identificar la forma en que el sistema circadiano regula parámetros como el rendimiento cognitivo, el estado de alerta subjetivo y la salud metabólica y cardiovascular.

ALTERACIONES PATOLÓGICAS PRIMARIAS DEL SISTEMA CIRCADIANO (CAP. 27)

Un término general para referirse a los trastornos del sistema circadiano es el de *trastornos del ritmo circadiano del sueño* (CRSD, *circadian rhythm sleep disorders*). Con frecuencia cada vez mayor se ha reconocido que tales trastornos son factores importantes en diversas situaciones y cuadros; un

signo unificador de estas alteraciones comprende una diferencia entre el ritmo conductual subjetivo y el fisiológico en un ciclo ambiental de luz/oscuridad o de actividad/reposo sociales (el reloj corporal está desincronizado en relación con el ciclo de luz/oscuridad externa). Los trastornos de ese grupo pueden surgir por discordancia de un factor ambiental exógeno, como la luz, con el ciclo intrínseco, o por discordancia del ciclo de actividad/reposo en relación con el horario circadiano endógeno (como los cambios de turno o el desfase horario). Además de estas situaciones ambientales o exógenas que perturban el ritmo circadiano, en algunos casos el horario intrínseco se altera en relación con el entorno externo, como el caso de los trastornos circadianos endógenos que incluyen los causados por mutaciones en los genes del reloj central. En caso de anormalidades intrínsecas suele ser extraordinariamente difícil para las personas que padecen CRSD "reajustarse" de forma apropiada por sí mismas, y los trastornos causan efectos nocivos como somnolencia o depresiones anímicas. También son comunes las consecuencias en la vida social y económica y pueden impedir que la persona conserve su trabajo o acuda a las horas corrientes de su instrucción escolar. En el **cuadro 475-2** se muestran los criterios de CRSD basados en la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño.

Los datos obtenidos de modelos animales han permitido el progreso de los conocimientos de la forma en que los componentes del reloj molecular central contribuyen a conservar los ciclos normales de sueño-vigilia/reposo-actividad **(cuadro 475-3)**. Por ejemplo, los ratones $Clock^{\Delta 19/\Delta 19}$ tienen una duración total del sueño menor y disminuye la inducción del sueño REM en respuesta a la privación hípnica. Aún más, los ratones que no poseen *Bmal1* tienen una prolongación del tiempo total del sueño, pero es más fragmentado y en él no se definen con claridad los ritmos de sueño-vigilia durante 24 h y, aún más, los ratones sin los represores *Cry1* y *Cry2,* además de ser arrítmicos, emplean más tiempo en el sueño no REM. Por último, a pesar de que la ablación del gen circadiano *Dbp* no altera la duración específica de las fases del sueño, sí modifica la distribución de sueño-vigilia circadiana, en la que hay un lapso más largo de sueño durante el periodo de vigilia normal y viceversa. De forma consistente con la importancia fundamental de los genes cronológicos para regular el comportamiento de sueño-vigilia, los estudios en genética en gemelos humanos han señalado que incluso la mitad de la variación en la preferencia diurna es hereditaria. El **cuadro 475-4** incluye las variantes genéticas confirmadas que se relacionan con las preferencias diurnas y los trastornos circadianos del sueño.

Trastorno de retraso de la fase hípnica El DSPD (*delayed sleep phase disorder*) es una de las perturbaciones más comunes del ritmo circadiano en el sueño y se caracteriza por retrasos temporales y significativos en el comienzo del sueño y el momento de despertar, en comparación con las horas "socialmente aceptables" y normales de esas dos funciones (en ocasiones se las conoce como "búhos" en las pruebas de preferencia matinales/nocturnos). Los ritmos de la CBT y los valores de melatonina en plasma y orina muestran por lo regular retraso y el periodo circadiano (τ) dura más en el DSPD. El comienzo de este trastorno casi siempre se produce en la adolescencia o al principio de la vida adulta. No se ha definido con precisión la causa exacta del DSPD, pero se lo ha vinculado con polimorfismos dentro de los genes del reloj circadiano *CLOCK* y *PER3.* Se ha observado que una estrategia conductual y farmacoterapéutica integrada es muy eficaz para tratar a las personas con este trastorno; incluye una combinación de tratamiento de luz brillante poco después de despertarse por la mañana (es la modalidad terapéutica en una sala oscura o en la noche, o ambas) y la administración de melatonina en la noche varias horas antes de comenzar a dormir. Estas medidas intentan sincronizar los ritmos endógenos con el programa deseado de sueño-vigilia. Las personas con DSPD también muestran con mayor rapidez retrasos de fase y ello explica por qué son difíciles los intentos de avanzar la fase en su esquema hípnico y también por qué recaen con facilidad después del tratamiento inicial.

CUADRO 475-2 Criterios para identificar los trastornos del sueño de ritmo circadiano

CRITERIOS	DESCRIPCIÓN
A	Perfil persistente o repetitivo de alteraciones del sueño causadas sobre todo por algunos de los elementos siguientes: • Alteraciones del sistema temporal circadiano interno • Discordancia entre los ritmos circadianos endógenos y los factores exógenos que modifican el momento de producción o la duración del sueño
B	Perturbación del sueño vinculada con ritmos circadianos que ocasionan insomnio, somnolencia diurna excesiva o ambos
C	Perturbación del sueño vinculada con alteraciones de tipo social, ocupacional u otros aspectos del funcionamiento

Trastorno de fase hípnica avanzada Otra alteración hípnica del ritmo circadiano en la cual se obtienen la duración y la calidad del sueño adecuadas, pero en una hora desfasada, es el trastorno de fase avanzada del sueño (ASPD, *advanced sleep phase disorder*). Los pacientes con este trastorno experimentan una progresión en su episodio hípnico mayor en relación con la hora deseada de su reloj. En consecuencia, de forma típica el problema hace que la persona se acueste en una hora muy temprana por la noche y se despierte también en la mañana con mucha anticipación ("horario de pájaro"), con lo cual se atenúa su calidad de vida por la somnolencia excesiva al atardecer, incluso en situaciones sociales. Las personas con ASPD también tienen una temperatura propia de fase avanzada y ritmos de melatonina en concordancia con el comienzo más temprano de su sueño. Se observa más a menudo en ancianos, aunque algunas variantes familiares dominantes autosómicas de comienzo temprano (síndrome familiar de fase hípnica avanzada [FASPS]) se han vinculado con mutaciones en los genes *PER2* y caseína cinasa 1δ (*CK1δ*). El PER2 es indispensable para el reajuste del SCN por acción de la luz y la identificación de las mutaciones de PER2 en casos familiares de fue el primer caso en el cual se estableció un vínculo de los genes cronológicos con CRSD. Se ha observado que tales mutaciones acortan el periodo circadiano endógeno a 23.3 h en comparación con la duración normal de 24.2 h. De acuerdo con esto, es posible diferenciar el de otros trastornos no relacionados con el sueño circadiano por el comienzo temprano de la secreción de melatonina con luz tenue, un marcador fiable de la hora en que ocurren los ritmos circadianos endógenos en el laboratorio de investigación y en el entorno clínico. Para diagnosticar no son necesarias la polisomnografía (PSG) ni la actigrafía, aunque ésta podría ser más accesible para el análisis a largo plazo del momento y duración circadianos del sueño. Los tratamientos del ASPD incluyen luz brillante o fototerapia con luz azul enriquecida en las horas de la tarde y la noche para retrasar la fase del reloj circadiano a horas más tardías.

Trastorno del ritmo de sueño-vigilia sin relación con el día/noche Las personas con este tipo de trastorno del ritmo desfasado de las 24 h, también conocido como cuadro "libre", tienen ritmos circadianos endógenos que no están sincronizados con el ciclo de 24 h externo de día/noche porque no pueden reajustar el reloj circadiano a las 24 h del día todos los días. Esto suele observarse en personas con ceguera absoluta (que no poseen fotorreceptores) porque son incapaces de responder a los estímulos luminosos diurnos que normalmente reajustarían el reloj circadiano endógeno cada día (aunque también se ha descrito dicho problema en individuos con visión). En su lugar, la duración del periodo de sueño-vigilia corresponde a los ritmos circadianos endógenos de la persona, que en forma típica duran un poco más de 24 h, y con ello desplazan los ciclos de sueño y vigilia en relación con el tiempo y con el ciclo de luz/oscuridad. En vez de dormir a la misma hora todos los días, su hora se retrasa de manera gradual hasta que el periodo de sueño literalmente ocurre "a cualquier hora del reloj". Según sea el ritmo endógeno del individuo, éste necesita varios días para "recuperar" o restablecer su fase endógena (en una fase de 360°) con el punto cronológico 0 en el ciclo de luz/oscuridad exógeno de 24 h. Por ejemplo, si la persona tiene un ritmo endógeno de 24.5 h, necesitaría 48 días para pasar de un ciclo a otro. Ante este aspecto cíclico crónico, entre los síntomas más notables del cuadro que no abarca las 24 h figuran la interrupción del ciclo del sueño-vigilia (insomnio y somnolencia diurna), la disminución de los grados de alerta y ánimo y las graves dificultades para participar en labores programadas con normalidad, actividades escolares o sociales. El trastorno que no corresponde a las 24 horas se diagnostica después del análisis diurno de los ritmos de melatonina o cortisol de la persona en combinación con análisis de los "diarios" de sueño, en los que se puede reconocer el comienzo y el término del sueño en el transcurso del tiempo para identificar el periodo "libre". Los tratamientos para personas que tienen visión y este trastorno incluyen una combinación de aplicación de luz brillante con administración de melatonina en una fecha apropiada, en tanto que se ha demostrado que la melatonina y la administración del agonista del receptor de melatonina doble (MT1 y MT2) en una persona totalmente ciega comienzan a sincronizar ritmos libres y mejorar sus síntomas.

Trastorno del sueño del trabajo por turnos Ante la mayor prevalencia de trabajo por turnos en la sociedad actual (24/7) y las pruebas acumuladas de una mayor incidencia de trastornos hípnicos y metabólicos, entre ellos obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cánceres en trabajadores que siguen ese esquema por turnos, contar con tratamientos eficaces para el trastornos del sueño por trabajos por turnos

CUADRO 475-3 Modelos animales de perturbación circadiana de origen genético

GEN	HORA CIRCADIANA PROMEDIO DEL NIVEL DE TRANSCRITO MÁXIMO		ALELO	FENOTIPO MUTANTE
	SCN	PERIFERIA		
Bmal1 (Arntl)	15-21	22-2	*Bmal1*$^{-/-}$	Arrítmico
CK1δ (Csnk1δ)	Sin ritmo	Sin ritmo	*Csnk1δ*$^{+/-}$	Acortamiento de 0 a 0.5 h
CK1ε (Csnk1ε)	Sin ritmo	Sin ritmo	*CK1ε*^{tau}	Acortamiento de 4 h
CK1ε	—	—	*CK1ε*$^{-/-}$	Alargamiento de 0.2 a 0.4 h
Clock	Sin ritmo	21-3	*Clock*$^{-/-}$	Acortamiento de 0.5 h
—	—	—	*Clock*$^{\Delta 19/\Delta 19}$	Alargamiento de 4 h/arritmia
Clock/Npas2	—	—	*Clock*$^{-/-}$/*NPAS2*$^{-/-}$	Arrítmico
Cry1	8-14	14-18	*Cry1*$^{-/-}$	Acortamiento de 1 h
Cry2	8-14	8-12	*Cry2*$^{-/-}$	Alargamiento de 1 h
—	—	—	*Cry2*^{A260T}	Acortamiento de 0.2 h
Dbp	—	—	*Dbp*$^{-/-}$	Acortamiento de 0.5 h
Npas2	N/A	0-4	*Npas2*$^{-/-}$	Acortamiento de 0.2 h
Per1	4-8	10-16	*Per1*$^{-/-}$	Acortamiento de 0.7 h
—	—	—	*Per1*^{brdm1}	Acortamiento de 1 h
—	—	—	*Per1*^{ldc}	Acortamiento de 0.5 h/arrítmico
Per2	6-12	14-18	*Per2*^{brdm1}	Acortamiento de 1.5 h/arrítmico
—	—	—	*Per2*^{ldc}	Arrítmico
Per3	4-9	10-14	*Per3*$^{-/-}$	Acortamiento de 0 a 0.5 h
Rev-erbα (Nr1d1)	2-6	4-10	*Rev-erba*$^{-/-}$	Acortamiento de 0.5 h/alteración de la fotosincronización
Rorα	6-10	Arrítmico/diversos	*staggerer*	Acortamiento de 0.5 h/alteración de la fotosincronización
Rorβ	4-8	18-22	*Rorb*$^{-/-}$	Alargamiento de 0.5 h
Rorγ	N/A	16-20/diversos	*Rorg*$^{-/-}$	Comportamiento normal

Nota: Ritmos circadianos normales del reloj circadiano y genes similares, con descripción del fenotipo circadiano en ratones mutantes.
Fuente: Adaptado con autorización de Hum Mol Genet 15:R271, 2006, y Adv Genet 74:175, 2011.

(SWSD, *shift work sleep disorder*) ha cobrado importancia creciente. Este trastorno se define en esencia por el síntoma primario de insomnio o somnolencia excesiva y constituye un fenómeno transitorio en relación con el trabajo, que por lo regular se programa dentro de las horas habituales de sueño o comprende horarios irregulares de trabajo. Los síntomas pueden ser consecuencia de que la recuperación del sueño consume una gran parte del tiempo libre del individuo, lo cual tiene consecuencias sociales negativas, como la dificultad para conservar las relaciones sociales. En forma típica, los ancianos están expuestos a un mayor riesgo de presentar SWSD, por el deterioro senil en la capacidad de conservar el sueño durante las horas normales de vigilia. Es posible que los síntomas surjan por desfasamiento de los ritmos de sueño-vigilia y el ciclo externo de luz/oscuridad y por ello los enfoques terapéuticos se orientan a restablecer los ritmos circadianos endógenos y sincronizarlos con los ciclos hípnicos labores. Además de optimizar el entorno para dormir en el hogar y reducir al mínimo las alteraciones, el tratamiento temporizado con luz brillante permite auxiliar a las personas con SWSD; por ejemplo, en el caso de los trabajadores nocturnos, la exposición intermitente a luces brillantes en la noche y prescindir de ellas durante la mañana, incluso en días de asueto, mejora el sueño y la sensación de alerta. La melatonina administrada antes de la hora de acostarse también mejora los síntomas de SWSD. Es posible que la detección genética en combinación con cuestionarios de cronotipo se transforme en un instrumento útil para determinar si una persona es idónea para el trabajo por turnos. Por ejemplo, los datos de un estudio en gemelos señalaron que una variante genética del gen circadiano *DEC2* se vincula con acortamiento de la duración del sueño y con un sueño de recuperación más breve después de la privación ampliada del dormir. Estudios adicionales podrían descubrir variantes genéticas adicionales que confieran ventajas a los avances y retrasos de fases repetidos, como sucede típicamente en el trabajo por turnos.

Ritmo irregular de sueño-vigilia El daño del SCN produce arritmias en animales y al parecer es una de las posibles razones fundamentales para la desorganización cronológica del perfil de sueño-vigilia que caracteriza al trastorno conocido como ritmo irregular de sueño-vigilia (ISWR, *irregular sleep-wake rhythm*). Otros factores contribuyentes pueden ser la menor

CUADRO 475-4 Mutaciones y variantes génicas vinculadas con trastornos del sueño-vigilia y la preferencia diurna

GEN	POSICIÓN	POBLACIÓN	SÍNDROME/SUEÑO PREFERENTE
h*CKIε*	S408N	Japonesa	Protección contra DSPS
h*CKIγ*	T44A	Estudio genealógico	FASPS
h*CKIδ*	H46R	Estudio genealógico	FASPS
h*CLOCK*	T3111C (3′-UTR)	Europea	Nocturnidad
h*CRY2*	A260T	Estudio genealógico	FASPS
h*PER2*	S662G (mutaciones de aminoácidos en la región de unión CKIε)	Estudio genealógico	FASPS
h*PER2*	C111G (5′-UTR)	Inglesa	Matinalidad extrema
h*PER3*	P415A/H417R	Estudio genealógico	FASPS y trastorno afectivo estacional
h*PER3*	G647	Sueca/finlandesa/austriaca/alemana	Matinalidad
h*PER3*	G647,P864,4-repetición, T1037, R1158	Japonesa	DSPS
h*PER3*	Incremento de repeticiones (exón 18, 54 pares de bases)	Brasileña	DSPS
h*VIP*	rs9479402 (variante génica de 54 kb anterógrada de VIP)	Europea (>97% de antepasados europeos)	Matinalidad

FASPS, síndrome de avance de la fase del sueño; DSPS, síndrome de retraso de la fase del sueño.

reactividad para sincronizar señales como la luz y la actividad física, y un menor contacto con ellas como sucede a menudo con la vejez debido a un mayor riesgo de problemas de salud y deficiencias de la movilidad. El tiempo total de sueño para las 24 h puede ser similar, pero se advierte una ausencia relativa del perfil circadiano respecto del ciclo de sueño-vigilia. El lapso hípnico durante todo el ciclo de sueño-vigilia puede acortarse (algunas veces cerca de una distribución aleatoria) en lugar de desarrollarse en varios lapsos. El ISWR se acompaña de alteraciones neurológicas, en especial enfermedad de Alzheimer en ancianos; sin embargo, también puede aparecer en individuos con deficiente higiene hípnica. Los tratamientos más eficaces de ISWR no son farmacoterapéuticos, sino más bien intervenciones multimodales como aumento de la exposición luminosa, mejor higiene hípnica e inducción de actividades sociales y físicas.

Desfase horario Los síntomas señalados del desfase horario son insomnio, somnolencia diurna y fatiga al viajar de un huso horario a otro, dado que los ritmos circadianos endógenos y los nuevos ciclos externos de luz/oscuridad se desincronizan. Esto se debe a la lentitud del sistema circadiano para adaptarse al nuevo huso: de modo característico, el sistema del ser humano puede cambiar ~1.5 h al día hacia el Occidente (retraso de fase), en tanto que su cambio es más lento (~1 hora al día) hacia el Oriente en su viaje (es decir, alcanza un avance de fase). Es importante señalar que los síntomas se diferencian de otros más breves en que pueden ser efecto parcial de la exposición a las condiciones de la cabina de un aeroplano, como distensión abdominal, edema en zonas declive, calambres musculares, cefalea, náusea y mareo intermitente. Por lo general, los síntomas del desfase horario ceden en las primeras 48 h después del viaje, aunque pueden estar presentes después de la primera noche de sueño reparador (lo cual depende más de la integración satisfactoria de la presión hípnica homeostática). Las personas >50 años están al parecer expuestas a un riesgo mayor. Los síntomas son transitorios, pero los esquemas terapéuticos pueden aliviar o atemperar algunos de los efectos adversos de los viajes al acelerar la sincronización de los ciclos circadianos internos y externos. Los tratamientos conductuales incluyen exposición oportuna a la luz brillante y evitarla en la noche en el nuevo destino, en tanto que las medidas farmacológicas comprenden administrar melatonina en una hora oportuna antes de acostarse a dormir antes y después del viaje, con lo cual mejora la calidad del sueño y se acortan las horas de insomnio nocturno.

Desfase horario social Las personas con el cronotipo tardío presentan con facilidad el "desfase horario social", fenómeno en el cual se ven obligados a estar despiertos en un momento en que el cuerpo está predispuesto a dormir, dada la diferencia entre la hora social y la biológica. El desfase social se determina por medio de cuestionarios, como el MCTQ, para comparar el tiempo de sueño en la variante no libre con los días respecto de la variante libre. Todo lo anterior ha establecido que una proporción grande de la población europea presenta 2 horas o más de desfase social. El desfase crónico de este tipo se ha vinculado con un mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico, y también con un mayor consumo de alcohol y tabaco.

Por lo regular, las categorías anteriores de trastornos circadianos clínicos se plantearon con base en la consideración de ciclos conductuales y fisiológicos endógenos (sobre todo de melatonina y temperatura) con un ciclo externo de oscuridad/luz de 24 h. En las secciones siguientes se analizan los conceptos de trastornos conductuales circadianos para conformar un enfoque nuevo y emergente acerca de la importancia de la alteración circadiana en la homeostasis organísmica (figs. 475-3 y 475-4) y la disposición de estrategias genéticas para definir la interrelación entre la función de husos horarios, la salud y la enfermedad.

FUNCIÓN DEL SISTEMA DE USOS HORARIOS EN LA FISIOLOGÍA

Sistemas endocrinos regulados por el reloj circadiano Además de la regulación de ritmos conductuales, como los ciclos de sueño-vigilia y ayuno/alimentación, el reloj circadiano también regula ritmos del sistema endocrino. Los ritmos del cortisol se regulan por un ciclo de retroalimentación conocido como hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (cap. 379). La se-

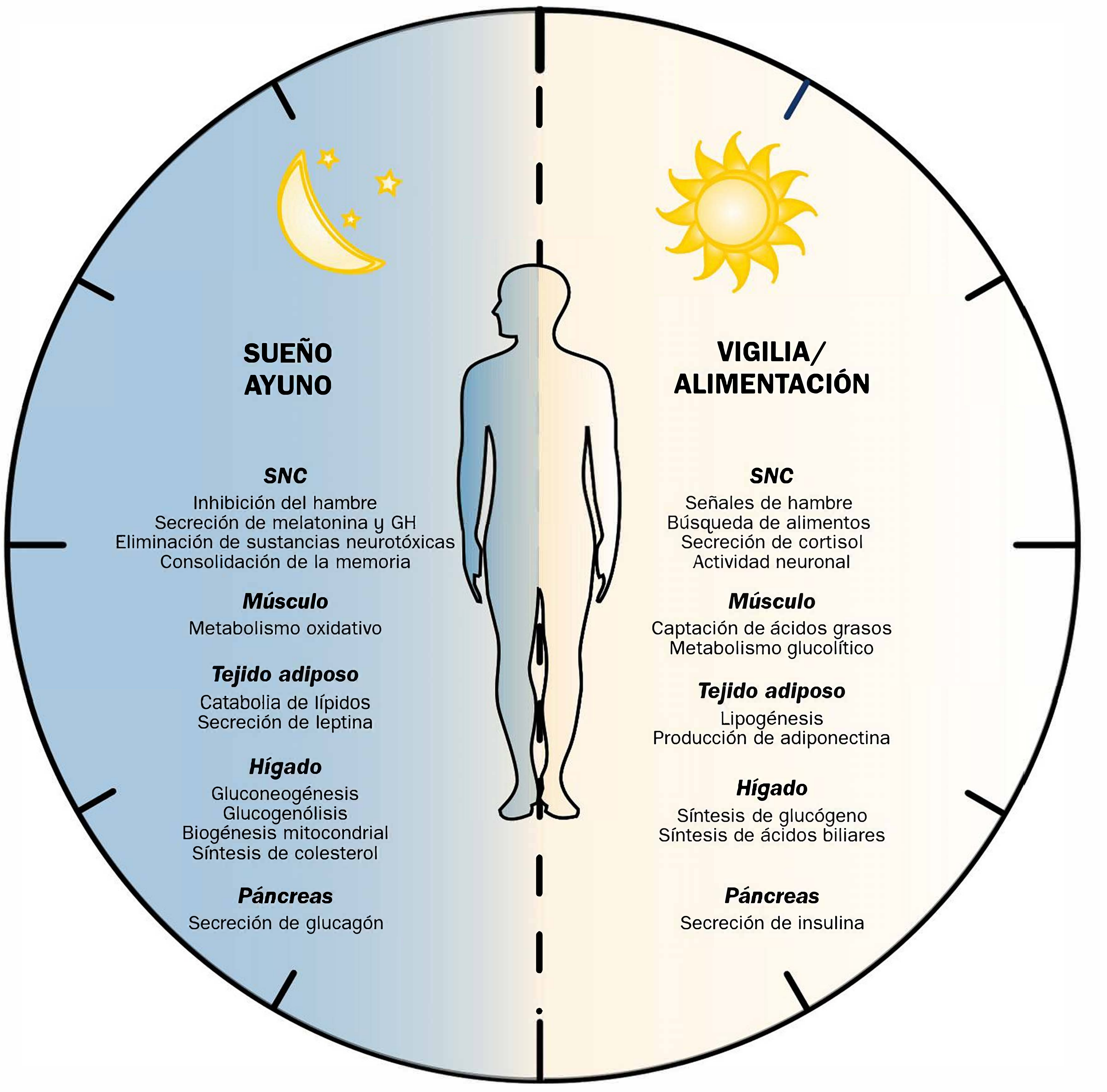


FIGURA 475-3 Divisiones del reloj circadiano con base en los procesos conductuales, fisiológicos y metabólicos y según la hora del día. La división de procesos metabólicos a horas apropiadas del día es decisiva para conservar la salud de células y organismos de mamíferos. La figura destaca los procesos que alcanzan su máximo dentro del sistema nervioso central, músculo, tejido adiposo, hígado y páncreas durante los ciclos del sueño-ayuno y vigilia-alimentación en seres humanos.

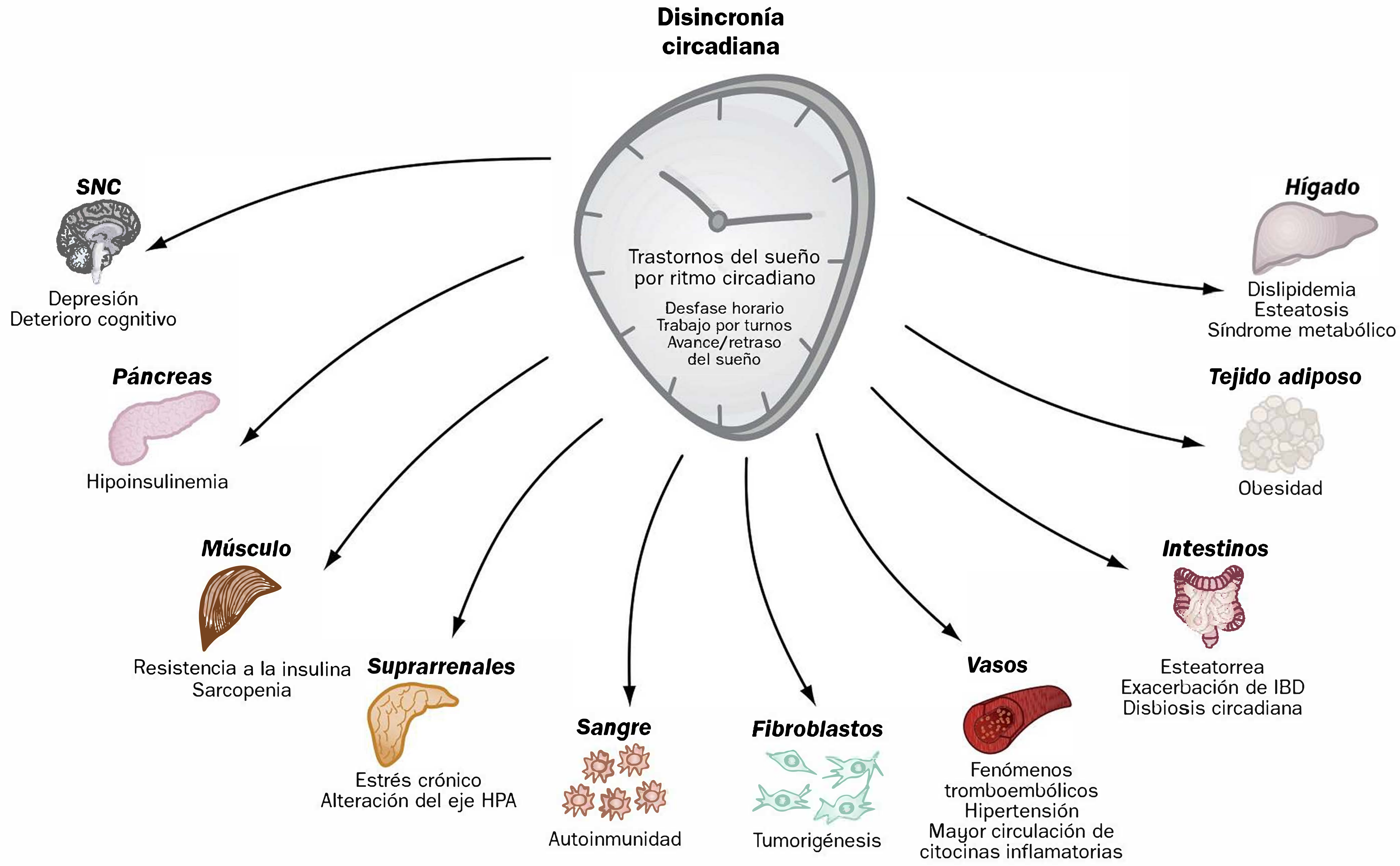


FIGURA 475-4 Cuadros patológicos que son consecuencia de la disincronía circadiana. Los trastornos del sueño del ritmo circadiano, que incluyen avance-retraso de la fase hípnica, desfase horario, desfase social y trabajo por turnos, producen disincronía entre el "tiempo" del ciclo de luz/oscuridad ambiental y el "tiempo" u hora del reloj endógeno. Por tanto, surgen anomalías patológicas por la discordancia impuesta por factores exógenos (como alteración del ciclo luminoso o el ritmo de alimentación) y también factores endógenos como las mutaciones de los genes del reloj central. Dicha disincronía provoca cuadros diversos de múltiples tejidos, incluidos hipoinsulinemia (páncreas), alteración del eje HPA, autoinmunidad, hipertensión, obesidad y síndrome metabólico.

creción de hormona liberadora de corticotropina y AVP por el hipotálamo induce la de la hormona adrenocorticotrópica por la hipófisis, que a su vez regula la secreción rítmica de cortisol desde la corteza suprarrenal. La liberación de este compuesto aumenta en las primeras horas de la mañana y sirve al parecer para preparar al cerebro y tejidos periféricos para la actividad diurna y la ingestión de alimentos. El sueño en horas diurnas puede atenuar los valores del cortisol circulantes, tal vez por la aparición de sueño no REM. La secreción de AVP en ratones aparece antes del sueño para inducir la ingestión de agua y con ello evitar la deshidratación en el periodo hípnico. En realidad, varios sistemas hormonales reciben una mayor influencia del sueño, y menor de los ritmos circadianos. Por ejemplo, disminuye profundamente la secreción de la hormona de crecimiento (GH) durante el insomnio agudo que dura toda la noche. La secreción de esta hormona depende en esencia de la aparición de sueño de ondas lentas, que es una fase impulsada de modo homeostático que surge de forma primaria en la primera parte del periodo del dormir. El cortisol también presenta un punto máximo cerca de la etapa de vigilia: la respuesta de despertamiento por cortisol (CAR, *cortisol awakening response*). Este punto al parecer es independiente de un ritmo circadiano porque el CAR desciende profundamente con la vigilia nocturna aguda. El sueño entrecortado y la vigilia nocturna intensifican la actividad del eje HPA y pueden incrementar las cifras del cortisol diurno. El sueño también influye en la amplitud de la secreción de melatonina, de tal modo que la privación hípnica incrementa los valores de esta última. En entornos laborales, los efectos del sueño entrecortado suelen confundirse con una exposición inapropiada a la luz. Incluso valores pequeños de luz pueden suprimir la secreción de melatonina. Junto con el momento alterado y la fecha de exposición a la luz, las concentraciones hormonales alteradas pueden constituir un mecanismo por medio del cual la fecha y la duración alteradas del sueño pueden revelar las oscilaciones circadianas central y periférica.

Se considera que los ritmos de melatonina y cortisol controlados por centros superiores son los reguladores fundamentales de los osciladores externos al SCN y los periféricos. Existen receptores de glucocorticoides en el sistema nervioso central y los tejidos periféricos, como el músculo de fibra estriada, el hígado y el tejido adiposo. Después de desplazamientos agudos en los ciclos de luz-oscuridad o alimentación, los ritmos de 24 h del cortisol circulante se desplazan al parecer con mayor lentitud que otros y de ese modo contribuyen a los efectos adversos de la discordancia circadiana al entorpecer la recuperación apropiada de los relojes periféricos. Los glucocorticoides desplazan la expresión génica del reloj en músculos, riñones y pulmones, en tanto que la dexametasona, un glucocorticoide sintético potente, puede sincronizar los ritmos circadianos en células en cultivo, incluidos los hepatocitos. Consistente con la función en la regulación del reloj por los glucocorticoides, tanto la adrenalectomía, cuyo efecto es la falta del cortisol, como el complemento de corticosteroides exógenos modifican de manera significativa el sistema de reloj circadiano.

Algunas hormonas y péptidos producidos en zonas periféricas no sólo se liberan en forma rítmica; también pueden retroalimentar a los relojes centrales, incluido el SCN. Por ejemplo, el cortisol y las hormonas tiroideas regulan su propia síntesis rítmica por retroalimentación de algunas regiones cerebrales centrales, el hipotálamo (para el cortisol) y la hipófisis (para ambas hormonas). Se ha sugerido que otros factores de producción periférica influyen en el reloj central, entre otros los ácidos grasos que produce el tejido adiposo y el factor 21 de crecimiento fibroblástico, hormona que libera de modo predominante el hígado. También presentan ritmos circadianos hormonas periféricas que propagan señales a estados de energía y hambre. Las más estudiadas son la leptina, liberada por adipocitos blancos, y la grelina, producida en la región superior del fondo del estómago. Esta última hormona también tiene valores máximos significativos vinculados con la anticipación del momento de comer, que persisten durante varios días de ayuno. Los ritmos circulantes de la leptina y la grelina se alteran en los ratones mutantes circadianos y también lo están en humanos sometidos a discordancia circadiana. Por ejemplo, los ratones mutantes *Per* y *Cry* poseen ritmos de leptina intensamente menores y los ratones naturales expuestos al desfase horario (por repetición de ciclos de luz/oscuridad alterados) muestran un decremento de las horas de vigilia de esta hormona. En forma similar, los humanos obligados a vivir días de 28 h revelan mayores perfiles de grelina de 24 h y, por el contrario, concentraciones menores de leptina. Ambas hormonas envían señales a varias regiones del encéfalo, incluidas las integradoras del apetito del hipotálamo, como las regiones arqueada y paraventricular. Por medio de acciones en algunos de estos sitios centrales, las hormonas influyen en los ritmos de ingestión de alimentos y homeostasis de energía por un mecanismo dependiente de nutrientes.

Función del reloj en la homeostasis metabólica Desde hace mucho se identificó el control circadiano de la homeostasis de glucosa, luego de que los estudios tempranos mostraron variación en la tolerancia de dicho carbohidrato y la acción de la insulina a lo largo del día. Por ejemplo, se altera la tolerancia a la glucosa ingerida en la noche y la tarde, en comparación con la mañana, gracias a una combinación del control circadiano en la sensibilidad periférica a la insulina y la secreción de esta hormona por las células β del páncreas. Otro ejemplo es el "fenómeno del amane-

cer" en que los valores de glucemia alcanzan su máximo antes de comenzar la actividad. Aún más, se ha demostrado que la destrucción del SCN anula la regulación circadiana del metabolismo de glucosa en ratas, y en pacientes con diabetes tipo 2 se modifican los ciclos diarios de secreción de insulina y tolerancia a la glucosa. Se han observado cambios en familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 2, lo cual destaca un componente hereditario fundamental en el reloj circadiano en la patogenia de la diabetes.

La ablación de los genes cronológicos en ratones ha revelado una función fundamental en los relojes centrales y periféricos para regular la homeostasis energética. El sistema circadiano regula la secreción rítmica de insulina del páncreas por medio de señales nerviosas y concentraciones hormonales (p. ej., cortisol y noradrenalina) y también mediante la regulación cronológica autónoma celular dentro de las propias células β del páncreas. Una observación temprana fue que el ratón con la mutación *Clock*$^{\Delta19/\Delta19}$ completa mostró al final obesidad sin presentar hiperinsulinemia, fenómeno que señaló la insuficiencia simultánea de células β. Esto se confirmó más tarde con el empleo de ratones con deficiencias de *Bmal1* específicas del páncreas y células β que desarrollaron intolerancia a la glucosa, hipoinsulinemia y menor secreción de insulina estimulada por glucosa. El reloj molecular dentro de otros tejidos periféricos, como el hígado, los adipocitos y el músculo de fibra estriada, también regulan las fluctuaciones circadianas en la sensibilidad a la insulina y el aprovechamiento de glucosa, que son máximas en la mañana y disminuyen en las primeras horas de la noche. Los estudios con mutantes *Bmal1* específicos del hígado han indicado una promoción de la gluconeogénesis, la glucogenólisis y el mecanismo oxidativo mitocondrial del reloj hepático en el periodo de sueño-ayuno, mientras que induce la síntesis de glucógeno en el lapso de vigilia-alimentación. Los ratones con deficiencia de *Bmal1* específicos de músculo poseen menor tolerancia a la glucosa de modo simultáneo con la disminución de las cifras de proteína que intervienen en la captación de dicho carbohidrato por los miocitos (es decir, el transportador de glucosa GLUT4). La ablación de los represores de *Cry1* y *Cry2* en el componente negativo del reloj altera las señales del glucagón y los glucocorticoides en el hígado, lo cual contribuye a la hiperglucemia y al trastorno de la tolerancia a la glucosa en los ratones mutantes. En conjunto, dichos estudios genéticos en ratones sugirieron la participación de los relojes específicos de tejido en la subdivisión de la utilización de energía durante el ciclo del sueño-vigilia.

Los relojes periféricos interactúan también con otros factores ambientales como la alimentación y la hora del consumo de alimentos. Por ejemplo, los alimentos con abundante grasa, además de contribuir a la obesidad y al síndrome metabólico en los ratones, alteraron la expresión de genes de relojes en múltiples tejidos periféricos y los ciclos de sueño-vigilia/ayuno-alimentación, tal y como lo indicaron el incremento de la actividad y la alimentación en horas diurnas. Aún más, los ratones que recibieron una dieta con abundante grasa exclusivamente en la fase lumínica ganaron mucho más peso que otros que recibieron los mismos alimentos en el lapso de oscuridad, el periodo activo para los animales. Además, los fenotipos metabólicos que surgieron de la alimentación a discreción con abundante grasa mejoraron en grado significativo al restringir el tiempo y la hora de alimentación de ese tipo sólo al periodo de oscuridad. La alimentación con restricción cronológica también intensifica la actividad del tejido adiposo pardo en ratones y reduce la producción de glucosa en el hígado y, en vez de ello, induce la oxidación β de aminoácidos. Los hallazgos anteriores se han corroborado en estudios de intervención en pacientes que demostraron que la alimentación con restricciones cronológicas mejora la homeostasis metabólica e induce el adelgazamiento y dicha forma de alimentación también modula la regulación central del sueño y el hambre; otro estudio observó que los individuos cuya ingestión alimenticia se restringía a un periodo más breve que el correspondiente al libre o discrecional también consumieron menos calorías cada día y señalaron mejoría del sueño.

Por último, estudios en animales han demostrado de manera adicional que cuando se modifica el ciclo de luz/oscuridad o los animales se someten a situaciones que semejan "el desfase horario", al adelantar o retrasar de forma artificial el periodo luminoso diario ocurre la desincronización entre los relojes circadianos y el incremento ponderal ulterior. Pruebas acumuladas en humanos sugieren que la discordancia circadiana altera y desincroniza los relojes circadianos en todos los tejidos. El desfasamiento circadiano prolongado por el uso de protocolos de desincronización forzada atenúa la sensibilidad a la insulina en los estados preprandial y posprandial. En tales casos, la secreción de insulina no suprime las cifras de glucosa y ello sugiere una compensación inadecuada de células β. Además, el metabolismo en reposo disminuye en grado notorio en el estado de vigilia y el sueño, lo cual explica tal vez por qué el trabajo por turnos agrava el riesgo de obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

Los estudios de asociación genética en humanos también destacan la función de los genes cronológicos en la homeostasis metabólica y la función de las células β. Los portadores de un cierto polimorfismo de *BMAL1* tienen un mayor riesgo de diabetes tipo 2, en tanto que se ha observado que las variantes de *CLOCK* interactúan con la alimentación, de tal modo que las variantes tienen el efecto protector de la sensibilidad a la insulina en personas que ingieren una dieta con abundantes grasas monoinsaturadas, o en individuos con una dieta con escasa grasa. En cambio, el alelo menor de otra variante génica *CLOCK* se ha vinculado con mayor circunferencia abdominal, pero sólo en individuos que ingieren alimentos con abundantes grasas saturadas. En forma similar, las variantes *NPAS2* y *BMAL1* se han relacionado con un mayor riesgo de hipertensión. Las variantes del gen *MTNR1B* del receptor de melatonina que da lugar a una mayor expresión de MTNR1B se han vinculado con mayor glucemia con el sujeto en ayuno y una menor secreción de insulina, cualquiera que sea el valor del control glucémico, en concordancia con el efecto de la melatonina en la secreción de insulina y una menor secreción de esta hormona en la noche. Los estudios han destacado la función del sistema circadiano en el metabolismo y la capacidad de interacción de las alteraciones externas, como la discordancia circadiana, con un perfil genético protector o adverso.

Una gran fracción de la sociedad cambia de forma recurrente los lapsos de sueño-vigilia entre los días laborables/sin asueto y los días de descanso. Este desfase de tipo social se ha vinculado cada vez más con perturbaciones metabólicas que incluyen un mayor riesgo de obesidad y diabetes tipo 2. Dado que esto implica adelantos y retrasos físicos repetitivos (como los cambios de turno laborales, si bien de menor magnitud), es posible que el desfase social también modifique el consumo de energía en combinación con alteraciones del ritmo circadiano en cuanto al impulso del hambre, con lo cual se intensifica el riesgo de obesidad. De forma similar, los cambios repetidos del ritmo de liberación de insulina impulsado por alimentos y el SCN pueden agravar el riesgo de diabetes tipo 2 con el transcurso del tiempo. El cambio de los ritmos de alimentación en relación con el ciclo de sueño-vigilia y el momento de aparición de la actividad del SCN pueden participar en forma causal en tal patogenia. Los trastornos conocidos como síndrome de consumo de alimentos a la medianoche y los trastornos alimentarios vinculados con el sueño ejemplifican lo anterior. En este último síndrome se produce en la tarde y la noche una gran parte del consumo diario de calorías y este perfil desplazado de alimentos se ha vinculado con el retraso de la hora del reloj interno. Algunos datos indican que estos síndromes se relacionan con la obesidad. Se ha publicado que los individuos que señalan dormir menos horas o que están sometidos a restricciones del sueño durante unos cuantos días consecutivos también consumen más calorías en horas tardías de la noche, lo cual explica por qué la restricción hípnica eleva el riesgo de obesidad. Los vínculos anteriores también se han observado en personas cuyo comienzo del sueño es tardío, es decir, los cronotipos nocturnos. El síndrome de consumo de alimentos a la medianoche y los cronotipos tardíos también se han vinculado con la diabetes tipo 2 y podrían ser más comunes que otros trastornos alimentarios, como el de comer de modo irrestricto. Los dos cuadros también se han relacionado con alteraciones del control glucémico (con una mayor posibilidad de que las cifras de hemoglobina A_{1c} sean >7%) en pacientes que ya tenían con anterioridad diabetes tipo 2, lo cual destaca la forma en que la concordancia de los ritmos circadianos internos con factores externos son elementos contribuyentes básicos a la homeostasis metabólica a largo plazo.

Relojes circadianos en relación con la salud encefálica y la función cognitiva Los relojes circadianos moleculares aparecen en regiones externas al SCN y también en neuronas, astrocitos y microglia. Los trabajadores sometidos a cambios de turno tienen una disminución de la sustancia gris en regiones cerebrales que intervienen en la memoria y funciones directivas, con efectos más notables en aquellos cuyos periodos de recuperación son más breves entre el comienzo de cada ciclo de turnos laborales; esto destaca la importancia funcional de la concordancia precisa de los relojes en cuanto a la salud encefálica. Las personas sometidas a rotaciones en sus turnos laborales durante muchos años revelan signos de aceleración de envejecimiento de la esfera cognitiva. Debe destacarse que los datos sugieren que tales efectos pueden revertirse porque las personas que abandonan el cambio de turnos muestran rendimiento cognitivo normal 5 años después o más.

Estudios recientes han revelado una función importante de los trastornos de los ritmos circadianos y de sueño-vigilia en cuadros neurodegenerativos como las enfermedades de Alzheimer (AD), Huntington y

Parkinson. El amiloide β, un componente patognomónico decisivo de AD, registra normalmente fluctuaciones circadianas en el espacio extracelular del cerebro, así como el líquido cefalorraquídeo y el plasma en humanos, llega a su máximo en el periodo activo y disminuye durante el sueño. Los ritmos diarios de la acumulación del amiloide β decrecen en ratones predispuestos a desarrollar AD; en individuos de mayor edad, en comparación con los más jóvenes, se han observado menores fluctuaciones en los valores plasmáticos del amiloide β. La eliminación de éste (y otras sustancias tóxicas) en el periodo del sueño nocturno lo facilita un sistema similar al linfático que utiliza las células gliales (el sistema "glinfático"). Se ha demostrado que la función de este sistema es importante en ratones, pero no se conocen sus componentes e importancia circadianos en los humanos. En forma concordante con la función de los ritmos circadianos en la patogenia de la AD, la ablación de los genes centrales cronológicos en el cerebro y sus subregiones intensifica el estrés oxidativo y la muerte neuronal, y al mismo tiempo induce la cicatrización del tejido encefálico (astrogliosis). Aún más, la modificación de los ciclos de luz-oscuridad agravó los cuadros patológicos del estrés oxidativo, y se han vinculado los polimorfismos de un solo nucleótido en *Clock* y *Bmal1* con un mayor riesgo de AD.

Las pruebas también indican que la relación entre el sistema circadiano/sueño-vigilia y la AD es bidireccional. Por ejemplo, los pacientes con AD muestran signos de alteración de ritmos circadianos, el más notable de los cuales es el "fenómeno de la puesta de sol", por lo que el paciente se torna más agitado y muestra síntomas similares a los del delirio en la tarde o la noche. Más aún, algunos estudios han indicado que en las formas graves de AD hay retraso fásico del ritmo circadiano. Los ratones viejos predispuestos a AD también presentan alteración de los perfiles de sueño-vigilia, que se corrigen por medio de inmunización contra el amiloide β o mediante un antagonista de la orexina. Investigaciones nuevas identificarán la contribución patogénica primaria del sistema circadiano y su aporte independiente a las modificaciones hípnicas en trastornos como AD. Los datos sugieren que las intervenciones que incrementan la exposición a la luz diurna e incluyen complementación con melatonina mitigan los síntomas de AD, quizá al antagonizar los ritmos circadianos alterados.

Si bien no se ha estudiado extensamente la relación entre el trabajo por turnos y la depresión, hay una relación estrecha entre los trastornos del sueño y los ritmos circadianos y la patogenia de la depresión. Los genes cronológicos también se han señalado como participantes en la depresión y el ánimo en estudios en animales y humanos. Los polimorfismos de los genes que regulan el sueño y los ritmos circadianos (p. ej., una variante génica larga de *PER3*) también se han vinculado con el trastorno bipolar y la esquizofrenia, en tanto que los polimorfismos de los genes *CYR2* y *CLOCK* se han relacionado con un trastorno estacional de la afectividad, un tipo de depresión que surge en los meses de otoño e invierno en que la cantidad de luz solar es la más baja. Además, el trastorno bipolar aparece a menudo por alteraciones circadianas o sueño interrumpido. Dicho trastorno y la esquizofrenia se han vinculado con diversas formas de modificaciones circadianas después de comenzar la enfermedad; un componente esencial del tratamiento incluye con frecuencia la normalización del sueño y los ritmos del sueño-vigilia.

Por sí misma, la privación del sueño reduce el grado de alerta, entorpece la toma de decisiones y agrava el riesgo de accidentes (después de 18-24 horas de vigilia ininterrumpida, algunas capacidades y habilidades muestran el mismo grado de deterioro, como ocurre después de alguna intoxicación leve con alcohol). Sin embargo, las capacidades cognitivas pueden deteriorarse todavía más cuando la restricción hípnica se combina con discordancia circadiana, como sucede en el trabajo nocturno. En un estudio se sometió a los participantes a días de casi 33 horas, de modo simultáneo con disminución del sueño (equivalente a 5.6 horas de sueño en un lapso de 24 h), con lo cual se obtuvo una disincronía forzada del protocolo acoplado con la pérdida del sueño. Cuando se estudió a los individuos en el punto más bajo de su periodo circadiano, la velocidad de reacción se redujo casi en un orden de magnitud en comparación con los testigos. En otro estudio, los investigadores observaron prácticamente una incidencia 36% mayor de graves errores médicos en internos residentes que trabajaban con regularidad 24 h o turnos más largos, en comparación con otros asignados al azar para trabajar turnos de 16 h. Aún más, hubo una posibilidad tres veces mayor de que los errores culminaran en la muerte de algún paciente, lo cual ocurrió en residentes que trabajaron horas ampliadas en comparación con los que sólo laboraron turnos de 16 horas.

Regulación circadiana de la homeostasis gastrointestinal y la microbiota Aspectos fisiológicos de las vías gastrointestinales (GI) presentan variaciones durante el día y la noche, que anticipan y preparan la ingestión de alimentos y la digestión durante el periodo activo. El vaciamiento estomacal y también la motilidad del colon son considerablemente más intensos durante la fase activa, dado que el programa motor fásico que sustenta el movimiento de material digestivo por el intestino tiene el doble de velocidad en comparación con lo observado durante la noche. La secreción de ácidos biliares también muestra ritmicidad circadiana en el intestino, al igual que la absorción y la expresión de muchos transportadores de captación de nutrientes en la pared intestinal, incluido el SGLT1, que es la principal proteína transportadora de glucosa. La permeabilidad de la pared intestinal varía durante el ciclo de sueño-vigilia completo y los ratones expuestos a la fragmentación crónica del sueño también presentan mayor permeabilidad intestinal, lo cual permite que las moléculas de inflamación provenientes de bacterias lleguen a la circulación general.

La composición y la función de la población microbiana alojada en el intestino (la microbiota intestinal) también muestran ritmicidad circadiana, controlada por la expresión en los genes de reloj circadiano del hospedador y los ritmos de ingestión de alimentos. Por esa razón, cualquier alteración circadiana, sea ambiental o genética, modifica los ritmos microbianos, las cifras bacterianas (número) y las funciones metabólicas de la microbiota intestinal. Por ejemplo, se han observado alteraciones en la expresión y las funciones de la microbiota intestinal en humanos expuestos al desfase horario agudo y los datos sugieren que la disminución del lapso de sueño que suele acompañar al trabajo en turnos y al desfase horario altera la microbiota intestinal. Al incrementar la inflamación local y sistémica, la alteración circadiana de la microbiota intestinal puede participar en forma causal con el mayor riesgo de enfermedad entérica inflamatoria (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y cáncer de colon en individuos que trabajan por turnos. Se han señalado diferencias específicas de género porque los ratones hembra muestran ritmos microbianos más notables. Resulta interesante que también se ha observado que el microbioma intestinal influye en los ritmos de tejidos del hospedador, el intestino y el hígado, lo cual sugiere que existe una relación bidireccional entre los tejidos que regulan los procesos metabólicos y el microbioma intestinal, a través del ciclo de sueño-vigilia. Todavía más, los hallazgos anteriores tienen consecuencias clínicas, dado que el microbioma intestinal puede modificar en forma directa (en el interior del intestino) e indirecta (por medio de interacciones del hospedador y la microbiota) en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de agentes terapéuticos en el ciclo diurno-nocturno de 24 h.

Salud cardiovascular y reloj circadiano Una observación epidemiológica temprana fue que surgía una mayor incidencia de infarto del miocardio en las primeras horas de la mañana y el riesgo mínimo de ese problema se localizaba en el periodo anterior al dormir. Otros trastornos del árbol cardiovascular, como la muerte súbita y el síncope, también presentaron un punto máximo diario por la mañana. De manera característica, la presión arterial (BP) alcanza su máximo alrededor de las 21:00 horas, para disminuir en las horas siguientes durante el sueño, en parte por la disminución nocturna circadiana de 3-6 mm Hg de la presión sistólica y 2-3 mm Hg de la diastólica. La reducción de la presión arterial es menor de 10% o mayor de 20% durante el sueño normal y se ha vinculado con un peor pronóstico cardiovascular. La frecuencia cardiaca también decrece, por lo regular durante el sueño, en tanto que la falta de sueño origina una aceleración del corazón durante el lapso hípnico. En consecuencia, una combinación de factores (que también puede incluir las alteraciones de los valores de glucocorticoides y una mayor agregación plaquetaria), puede contribuir a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular por la mañana. Estudios epidemiológicos ulteriores también han demostrado que el trabajo por turnos agrava el riesgo de dislipidemia e hipertensión, así como el de arteriopatía coronaria, incluido el infarto del miocardio. Los hallazgos anteriores concuerdan con los datos por intervención en que se indujo la discordancia circadiana al invertir el ciclo de sueño-vigilia o al imponer días de 28 horas en humanos sanos. Estos estudios han observado que la discordancia circadiana incrementa la presión arterial de 24 h, en particular durante el sueño. Los cambios anteriores podrían tener una relación causal en la forma en que se regula el sistema autonómico durante el sueño, según se manifiesta por la disminución del control vagal del corazón cuando se invierte el ciclo de sueño-vigilia.

Alteración circadiana y cáncer En el año 2007, la International Agency for Research on Cancer declaró que el trabajo por turnos en que hay perturbación circadiana posiblemente sea carcinógeno para los seres humanos. Son inconsistentes los datos de la relación entre dicha forma de trabajo y la incidencia general del cáncer, pero algunas pruebas refuerzan el vínculo entre el trabajo por turnos y un mayor riesgo de presentar cáncer de colon y mama, así como un pronóstico oncológico más deficiente. El acortamiento del telómero, fenómeno de envejecimiento que desestabi-

liza el genoma, se ha observado también en trabajadores que actúan bajo tal esquema, y también en personas cuyo sueño es corto. Esto podría atenuar la capacidad de las células lesionadas o envejecidas para presentar apoptosis y culminar en una proliferación sin inhibiciones de células, y aparición de cáncer. La importancia indirecta del reloj circadiano se ha podido observar en estudios retrospectivos en la forma en que el riesgo de cáncer se vincula con el momento en que el sujeto recibe alimentos y la duración del ayuno nocturno en los humanos. Dichos estudios indican que la "subdivisión" de la ingestión de alimentos a un periodo restringido del día da lugar a que los procesos circadianos alcancen un grado óptimo en una forma que confiere un menor riesgo de daño celular carcinógeno. Estudios de ayuno repetitivo también han señalado que decrece el riesgo y se retrasa el comienzo del cáncer.

Los datos genéticos experimentales también han señalado que la perturbación del reloj circadiano es un factor que interviene en la tumorigénesis. Se ha demostrado que la pérdida genética de *Per2* o *Bmal1* induce la tumorigénesis pulmonar, en tanto que los estudios en los ratones mutantes *Per2* ha revelado una mayor frecuencia del linfoma inducido por radiación, vinculado con la disregulación del ciclo celular. Sin embargo, la perturbación del gen *Cry* en ratones ha intervenido en la protección contra tumores debido a la mayor susceptibilidad a la muerte celular. Por consiguiente, pese a que las pruebas epidemiológicas y experimentales sugieren un vínculo entre la alteración circadiana y el cáncer, un área de investigación incluye establecer la importancia de los sistemas circadianos en la oncogénesis.

Regulación circadiana del sistema inmunitario La discordancia circadiana y la restricción del sueño alteran las cifras poblacionales de células inmunitarias y aminoran su capacidad para producir radicales reactivos. La perturbación circadiana crónica atenúa por tanto la capacidad del sistema inmunitario para realizar inmunovigilancia en los momentos apropiados del día, y acorta la posibilidad de inducir una respuesta apropiada cuando entra en contacto con patógenos durante la fase de recuperación/sueño, fase en la cual el sistema inmunitario muestra mayor actividad de forma típica. En vez de ello, la discordancia circadiana incrementa los límites de marcadores de inflamación utilizados en clínica (proteína C reactiva, factor α de necrosis tumoral e interleucina 6) y se han identificado estos cambios incluso si el sueño-vigilia se prolonga un poco más de las 24.6 h horas normales en el día. A pesar de que se observaron efectos similares después de la privación aguda y total del sueño o su restricción parcial repetitiva, se observó que la discordancia circadiana inducía un incremento aún más intenso de los marcadores. La alteración del reloj genético en macrófagos peritoneales también reveló el control del receptor 9 similar a *Toll* por el reloj circadiano, y el receptor que se encarga de identificar las moléculas de patógenos exógenos. Los ratones *Clock* modificados genéticamente muestran también una menor respuesta al antígeno de linfocitos T y los animales inmunizados durante el día tuvieron una respuesta más potente a estas células que los inmunizados por la noche, lo cual es un dato que sustenta la regulación del sistema inmunitario por medio del reloj circadiano.

Envejecimiento y reloj circadiano La inestabilidad del sistema cronológico es con frecuencia un signo definitorio poco reconocido del envejecimiento. La vejez se acompaña de un deterioro del carácter robusto de los procesos rítmicos intrínsecos en los planos conductual, fisiológico y molecular en modelos humanos y animales. En el *conductual*, el envejecimiento reduce y fragmenta el sueño, mitiga la actividad locomotora y los ritmos de alimentación y aminora la capacidad de sincronización con la luz, dado que los roedores viejos tienen una sensibilidad 20 veces menor a los efectos de fotosincronización respecto de los animales jóvenes. Incluso los individuos de edad mediana expuestos al desfase horario también presentan más síntomas de discordancia circadiana, como un mayor tiempo de vigilia y disminución del grado de alerta en comparación con individuos jóvenes. En el *fisiológico,* algunos de los signos definitorios del envejecimiento son una disminución de la amplitud (aplanamiento del perfil circadiano) y avance de fase (p. ej., un cambio del momento de los puntos máximos o mínimos), y los ritmos de los sistemas endocrino y neuroendocrino que incluyen el comienzo y la terminación del sueño. Por ejemplo, el cortisol, la DHEA y la melatonina tienen ritmos amortiguados y muestran avance de fase en el envejecimiento; la combinación de estos cambios puede contribuir a una mayor fragmentación del sueño y menor sueño restaurador de ondas lentas en ancianos. El envejecimiento también altera la expresión de péptidos en el SCN (VIP y AVP) y reduce la amplitud de los ritmos en la actividad eléctrica del SCN. Todavía más, a pesar de que el ritmo de la temperatura corporal que depende del SCN (marcador aceptado generalmente de la integridad de los ritmos circadianos) alcanza su máximo en la noche y su mínimo en las primeras horas de la mañana en personas jóvenes, los ancianos sanos tienen un avance de fase y disminución de la amplitud circadiana en los ritmos de temperatura corporal. Por consiguiente, las pruebas sugieren que la disincronía interna entre los ritmos de la temperatura central del cuerpo y el ciclo de sueño-vigilia puede propiciar alteraciones circadianas en ancianos. En el *molecular*, el envejecimiento se acompaña de disminución de la expresión y alteración de los perfiles diurnos de algunos de los genes cronológicos centrales que incluyen *Clock* y *Bmal1* dentro del SCN y en tejidos periféricos como el corazón y el hígado. Como dato interesante, la inducción aguda del gen *Per1* en respuesta a la luz decreció de forma extraordinaria en el SCN de ratones viejos en comparación con los jóvenes, lo cual pudo contribuir al retraso de la respuesta a la fotosincronización. Los ratones que no tenían *Bmal1* fallecieron de forma prematura en comparación con los ratones testigos, dato consistente con la acumulación anticipada de especies de oxígeno reactivo. Los ratones mostraron un comienzo acelerado de innumerables alteraciones del envejecimiento, como cataratas, sarcopenia, disminución del tamaño de órganos y el crecimiento capilar. En su lugar, la deficiencia del *criptocromo,* represor a su vez del represor del reloj interno, se ha vinculado con alteraciones en la regeneración del hígado, en tanto que BAML1 y PER2 pueden ser esenciales en la neurogénesis apropiada en el hipocampo, región cerebral en que los mamíferos adultos presentan normalmente división celular continua. En conjunto, todo lo anterior sugiere que el reloj circadiano perfectamente conservado es importante para regular diversos procesos homeostáticos, entre ellos vías de ciclos celulares, que inducen el buen estado del organismo cuando muestran una fase apropiada entre sí.

Las mediciones de los ritmos circadianos alterados por el envejecimiento pueden constituir un biomarcador útil de esa fase de la vida. Una duda intrigante es si el deterioro en la amplitud de los ritmos guarda relación con otro correspondiente en la función y si la recuperación de estos ritmos con la edad, sea por intervención conductual o farmacológica, retarda el proceso del envejecimiento. Llama la atención que el trasplante de SCN de una rata joven a otra vieja "rescató" los ritmos de la actividad locomotora y la hormona corticotropina (CRH), lo cual sugirió que el SCN podría ser un sitio efector importante de cambio que la senilidad impone en los relojes. En consecuencia, los tratamientos cuya acción se orienta al SCN podrían mejorar parte del deterioro en ancianos.

CRONOTERAPIA Y DIRECCIONES FUTURAS

La cronofarmacología, el estudio de la forma en que el momento de administración de un fármaco puede influir en su eficacia, es un campo cada vez más frecuentado en medicina. Puesto que los procesos fisiológicos varían durante el día entero, la hora de administrar un fármaco puede ser útil para optimizar sus efectos. Por ejemplo, la síntesis endógena de colesterol es un fenómeno rítmico en el hígado y alcanza su máximo en las primeras horas de la mañana, razón por la cual la administración de estatínicos (inhibidores de la reductasa de HMG-CoA) en la noche antes de la hora de acostarse podría ser más eficaz que hacerlo en horas diurnas, con objeto de reducir los valores de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), dado que la máxima concentración de los fármacos coincide con el momento máximo de la producción rítmica endógena del colesterol. Ante el hecho de que la tensión arterial presenta un ritmo durante las 24 h (alcanza su mínimo durante el sueño) se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es más eficaz por la noche para normalizar los ritmos de la presión arterial y restaurar la disminución de ella durante el lapso nocturno. Asimismo, la administración de antineoplásicos con base en ritmos circadianos incrementa su eficacia y al mismo tiempo reduce la toxicidad en fármacos diversos. Por ejemplo, el 5-fluorouracilo actúa mejor para tratar el cáncer colorrectal si se administra durante la noche, lapso en que las células cancerosas son más vulnerables, en tanto que las células normales se hallan en fase de quiescencia y por tanto son menos sensibles. La administración de doxorrubicina en las primeras horas de la mañana para tratar el cáncer ovárico también genera menor toxicidad porque los leucocitos se recuperan con mayor rapidez respecto de su administración por la noche. Por último, los intensos síntomas matinales de la artritis reumatoide están relacionados con la intensificación de la inflamación durante la noche; en consecuencia, evitar la intensificación nocturna de la reacción inmunitaria/inflamatoria es más eficaz si se administran los glucocorticoides en una presentación de liberación nocturna.

El conocimiento de los ritmos circadianos también es esencial para el diagnóstico y el tratamiento de trastornos endocrinos. Es posible que el clí-

nico no formule el diagnóstico del síndrome de Cushing que se caracteriza por hipercortisolemia si se miden las cifras de cortisol por la mañana, dado que en esa fase típicamente son más altas las concentraciones de cortisol endógeno y mínimas por la noche; por esta razón, para el diagnóstico clínico es necesario medir el cortisol en las últimas horas de la noche en que son bajos los valores de la hormona de manera característica. Por otra parte, la insuficiencia suprarrenal se diagnostica al medir el cortisol en la mañana, en su punto máximo fisiológico, y la corticoterapia de estos pacientes se orienta a simular los ritmos endógenos del cortisol, ya que los glucocorticoides sintéticos de acción breve se administran casi siempre varias veces al día en dosis cada vez menores, de tal modo que la máxima dosis se recibe por la mañana y la mínima por la noche. La diabetes es otro trastorno endocrino vinculado de modo estrecho con los ritmos circadianos. Se ha demostrado repetidas veces que los resultados de la tolerancia a la glucosa ingerida se alteran en la tarde y la noche en comparación con lo observado en la mañana, lo cual probablemente se debe a una combinación de la regulación circadiana de la sensibilidad de insulina en los tejidos periféricos y una menor secreción de la hormona durante la noche. En forma similar, ante el incremento intenso de las cifras hormonales por la mañana, los diabéticos pueden presentar el llamado fenómeno o efecto del amanecer, es decir, un incremento matinal anormalmente grande de la glucemia por alteración en la respuesta a la secreción de insulina. Otro fenómeno relacionado que puede vincularse con el momento nocturno de aplicar las dosis de insulina es el efecto de "rebote" o de Somogyi. En éste, el primer signo clínico, que ocurre en la forma de mayores concentraciones de glucosa, puede surgir por la mañana. Sin embargo, la causa fundamental es la hipoglucemia originada durante la noche y que ocasiona una respuesta de hormonas contrarreguladoras que culmina en la hiperglucemia matinal. Dado que los pacientes con diabetes tipo 2 no tienen muchas veces tales ciclos diarios de secreción de insulina y tolerancia a la glucosa, destaca la importancia de que la hora del día constituya una consideración importante para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2.

A medida que se amplían los conocimientos de la complejidad de la interacción entre los procesos circadianos y fisiológicos, serán esenciales nuevos progresos para idear tratamientos de los trastornos que afectan la discordancia circadiana. Por ejemplo, han comenzado a aparecer nuevos compuestos, producto de las detecciones no sesgadas de identificación de fármacos que modifican los componentes del reloj circadiano, es decir, acortamiento o alargamiento del periodo; pueden mencionarse los estabilizadores del CRY o diversos inhibidores de CKIδ, CKIε y GSK-3. El control farmacológico del ciclo circadiano puede ser útil en el tratamiento de trastornos de esta clase y trastornos metabólicos con un componente circadiano. El conocimiento en la forma en que el reloj circadiano controla las funciones biológicas arrojará nueva luz en la patogenia de los padecimientos metabólicos con un componente circadiano, como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico; de ese modo será posible determinar que la hora en que se administra un fármaco influirá en la atención del paciente.

Agradecimientos
Los autores agradecen a Billie Marcheva su ayuda con las figuras y los cuadros.

LECTURAS ADICIONALES

Bass J, Lazar MA: Circadian time signatures of fitness and disease. Science 354:994, 2016.

Buxton OM *et al.*: Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. Sci Transl Med 4:129ra43, 2012.

Dibner C *et al.*: The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. Annu Rev Physiol 72: 517, 2010.

Hatori M *et al.*: Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. Cell Metabolism 15:848, 2012.

Nea FM *et al.*: Dietary and lifestyle habits and the associated health risks in shift workers. Nutr Res Rev 28:143, 2015.

Perelis M *et al.*: Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. Science 350:aac4250, 2016.

Scheer FA *et al.*: Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proc Natl Acad Sci USA 106:4453, 2009.

Takahashi JS: Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nat Rev Genet 18:164, 2016.

Turek FW *et al.*: Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. Science 308:1043, 2005.

476 Redes en medicina: biología de sistemas en la salud y en la enfermedad

Joseph Loscalzo

En los últimos tres siglos ha progresado en gran medida el campo de la biología humana como resultado del enfoque reduccionista a los problemas científicos que desafían la disciplina. Los biólogos estudian la respuesta experimental de una variable de interés en una célula u organismo mientras mantienen todas las otras variables constantes. De esta manera, es posible disecar los componentes individuales de un sistema biológico y suponer que la comprensión de un componente específico (p. ej., una enzima o un factor de transcripción) proporcionará suficiente información para explicar el comportamiento global de ese sistema (p. ej., una vía metabólica o una red de genes, respectivamente). Los sistemas biológicos son, sin embargo, mucho más complejos de lo que supone este enfoque y manifiestan comportamientos que a menudo (si no invariablemente) no se pueden predecir a partir del conocimiento de sus componentes caracterizados en forma aislada. El reconocimiento creciente de esta limitación de la investigación biológica convencional ha llevado al desarrollo de una nueva disciplina, la *biología de sistemas, que es definida como el estudio holístico de organismos vivos o sus componentes de redes celulares o moleculares para predecir sus respuestas a las alteraciones*. Los conceptos de la biología de sistemas pueden aplicarse fácilmente a la enfermedad en seres humanos y al tratamiento y definir el campo de la *biopatología de sistemas*, en la cual las perturbaciones genéticas o del entorno producen enfermedad y las perturbaciones a fármacos restauran el comportamiento normal del sistema.

La biología de sistemas evolucionó a partir del campo de la ingeniería de sistemas en el cual una colección asociada de componentes constituye una red cuya producción desea predecir el ingeniero. El simple ejemplo de un circuito electrónico se puede utilizar para ilustrar algunos conceptos básicos de la ingeniería de sistemas. Todos los elementos individuales del circuito (resistencias, condensadores, transistores) tienen propiedades bien definidas que pueden caracterizarse con precisión. Sin embargo, pueden vincularse (con cableado o configurados) de distintas maneras, cada una de las cuales produce un circuito cuya respuesta al voltaje aplicado a través de él, es diferente de la respuesta de cualquier configuración. Para predecir el comportamiento de los circuitos (p. ej., los sistemas), el ingeniero debe estudiar su respuesta a la alteración (p. ej., el voltaje aplicado a través de éste) de manera holística, más que las respuestas individuales de sus componentes a ésta. Visto de otra forma, el comportamiento resultante del sistema es mayor que (o diferente de) la simple suma de sus partes, y la ingeniería de sistemas utiliza estrategias matemáticas rigurosas para predecir estas respuestas complejas, con frecuencia no lineales. Por analogía en los sistemas biológicos, uno puede razonar que el conocimiento detallado de una sola enzima en una vía metabólica o de un solo factor de transcripción en una red de genes no proporcionará suficiente detalle para pronosticar el resultado de una vía metabólica o de una red transcripcional, respectivamente. Sólo un enfoque basado en sistemas lo logrará.

Les ha costado un largo tiempo a los biólogos apreciar la importancia de los enfoques de sistemas a los problemas biomédicos. El reduccionismo ha reinado durante muchas décadas, en gran medida por ser más simple, desde el punto de vista experimental y analítico, que el enfoque holístico, y porque ha proporcionado información de los mecanismos biológicos y patogenia de la enfermedad que ha llevado a tratamientos exitosos. Sin embargo, el reduccionismo no puede resolver todos los problemas biomédicos. Por ejemplo, los también llamados efectos secundarios de nuevos fármacos que a menudo limitan su aprobación, probablemente reflejen la falla de un fármaco para ser estudiado en el contexto holístico, por ejemplo, la falla para explorar todas las posibles acciones además de la acción terapéutica principal para la cual fue desarrollado. Por tanto, está claro que se necesitan otras estrategias para comprender la biología. Con la creciente evidencia de conjuntos de datos genómicos, proteómicos y metabolómicos en los cuales los cambios dinámicos en la expresión de muchos genes y muchos metabolitos se registran después de una perturbación y con el crecimiento de enfoques matemáticos rigurosos para analizar esos cambios, el escenario está puesto para aplicar principios de ingeniería de sistemas a la biología moderna.

Históricamente los fisiólogos han tenido más una perspectiva de (bio) ingeniería sobre cómo realizar sus estudios y han sido de los primeros biólogos de sistemas. Aun, con pocas excepciones, ellos también se han enfocado en sistemas fisiológicos comparativamente simples que son manejables utilizando enfoques reduccionistas convencionales. Los esfuerzos por modelar de manera integral los sistemas fisiológicos humanos, intentados primero por Guyton para la regulación de la presión sanguínea, representan una aplicación de la ingeniería de sistemas a la biología humana. Tales modelos fisiológicos dinámicos con frecuencia se enfocan en las respuestas agudas de un parámetro fisiológico medible a una perturbación del sistema, y lo hacen desde una perspectiva analítica clásica en la cual todos los determinantes fisiológicos convencionales de los parámetros de salida son conocidos y pueden ser modelados cuantitativamente.

Hasta hace poco, el análisis de sistemas moleculares ha sido limitado por el conocimiento inadecuado de los determinantes moleculares de un sistema biológico de interés. Aunque los bioquímicos se han enfocado en las vías metabólicas desde una perspectiva de sistemas durante más de 50 años, sus esfuerzos han sido limitados por lo insuficiente de la información clave para cada enzima (K_M, k_{cat} y concentración) y sustrato (concentración) en la vía. Con los conjuntos de datos moleculares cada vez más abundantes disponibles para los análisis basados en sistemas, incluyendo datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos, los bioquímicos ahora están listos para utilizar estrategias de biología de sistemas con el fin de explorar fenómenos biológicos y biopatológicos.

PROPIEDADES DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS COMPLEJOS

Para comprender cómo aplicar mejor los principios de la biología de sistemas a la biomedicina humana, es necesario revisar brevemente los elementos constitutivos de cualquier sistema biológico y los determinantes de la complejidad del sistema. Todos los sistemas se pueden analizar al definir su topología estática (arquitectura) y su respuesta dinámica (p. ej., dependiente del tiempo) a la alteración. En la siguiente revisión, se describe que las propiedades de los sistemas derivan de las consecuencias de la topología (forma) o de la respuesta dinámica (función). Cualquier sistema de elementos interactivos se puede representar de forma esquemática como una *red* en la cual los elementos individuales se describen como nodos y sus conexiones como enlaces. La naturaleza de los enlaces entre los nodos refleja el grado de complejidad del sistema. Los sistemas simples son aquellos en los que los nodos están enlazados linealmente con asas de retroalimentación o prealimentación ocasionales que modulan el rendimiento del sistema de maneras altamente predecibles. En cambio, los sistemas complejos son nodos que están enlazados en redes no lineales más complicadas; el comportamiento de estos sistemas por definición es inherentemente más difícil de predecir debido a la naturaleza de los enlaces que interactúan, la dependencia del comportamiento del sistema sobre sus condiciones iniciales y la incapacidad de medir el estado global del sistema con gran precisión en cualquier momento específico. Los sistemas complejos se pueden representar como una red de componentes en interacción de baja complejidad o módulos, cada uno de los cuales se puede reducir aún más a motivos canónicos de análisis más simple (como asas de retroalimentación y realimentación, o autorregulación negativa y positiva); sin embargo, una propiedad central de los sistemas complejos es que el simplificar sus estructuras al identificar y caracterizar los nodos y enlaces individuales o incluso en estructuras más simples no necesariamente produce un conocimiento previsible del comportamiento de un sistema. Por tanto, la función del sistema es mayor que (o diferente de) la suma de sus partes individuales y maleables.

Definidos de esta manera, la mayoría de los sistemas biológicos son sistemas complejos que se pueden representar como redes cuyos comportamientos no son fácilmente predecibles a partir de principios reduccionistas simples. Los nodos, por ejemplo, pueden ser metabolitos que se relacionan por las enzimas que ocasionan sus transformaciones, factores de transcripción que se asocian por los genes cuya expresión ellos influyen, o proteínas en una red de interacción que se enlazan por cofactores que facilitan interacciones, o por fuerzas termodinámicas que promueven sus asociaciones físicas. Típicamente, los sistemas biológicos se organizan *libres de escala*, más que en redes de nodos, estocásticas (aleatoria). Las redes libres de escala son aquellas en las que pocos nodos tienen muchos enlaces a otros nodos (nodos sumamente relacionados o centros) pero la mayoría tiene solamente pocos enlaces (nodos débilmente relacionados). El término *libre de escala* se refiere al hecho de que la conectividad de los nodos en la red es invariable con respecto al tamaño de la red. Esto es bastante diferente de otras dos arquitecturas de redes frecuentes: distribuciones aleatoria (Poisson) y exponencial. Las redes libres de escala se pueden describir matemáticamente mediante la ley de potencias que define la probabilidad del número de enlaces por nodo ($P[k] = k^{-\gamma}$, donde k es el número de enlaces por nodo y γ es la pendiente de la gráfica log P[k] *versus* log[k]); esta propiedad única de la mayoría de las redes biológicas es un reflejo de su autosemejanza o naturaleza fractal **(fig. 476-1)**.

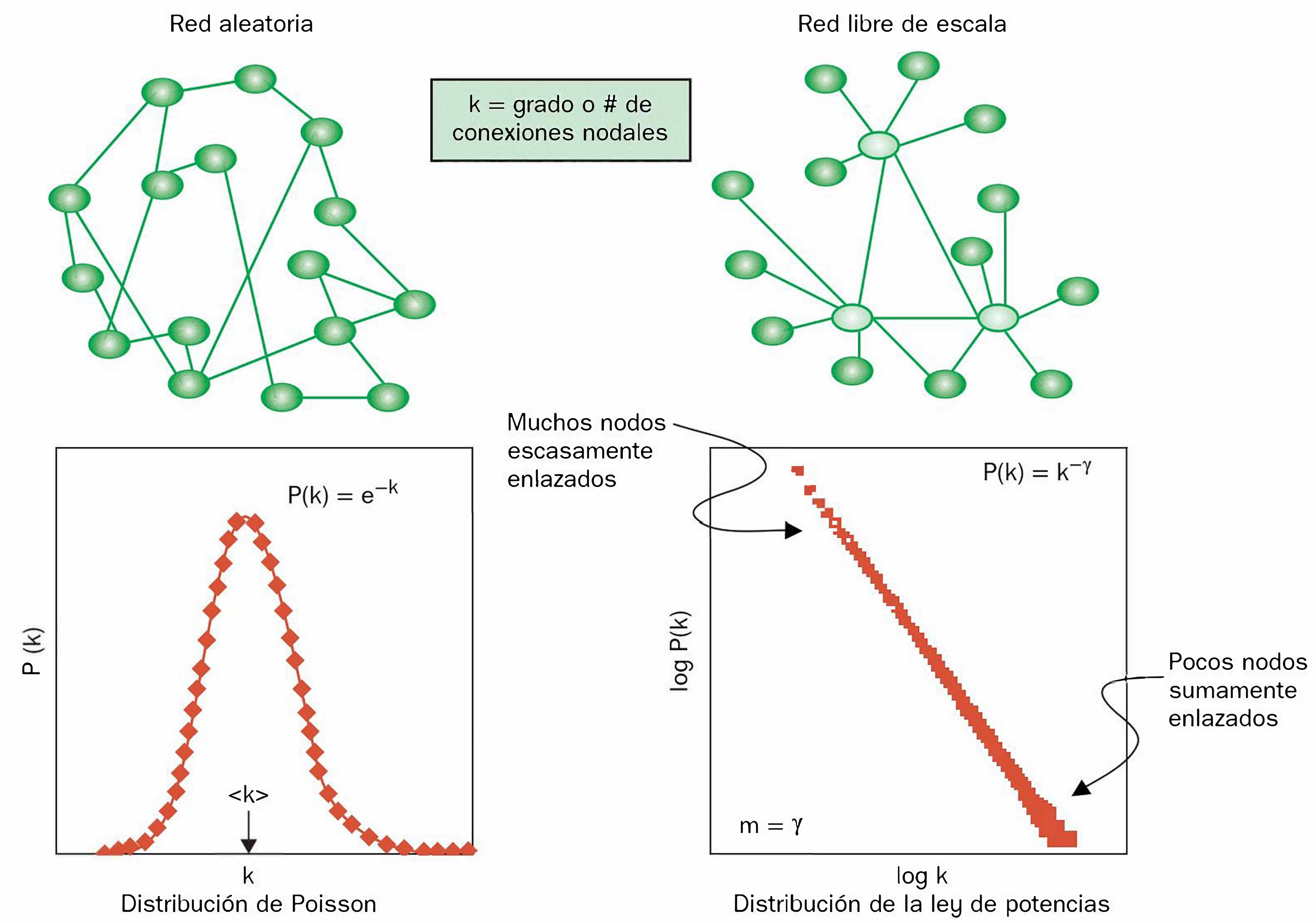


FIGURA 476-1 Representaciones de redes y sus distribuciones. A la izquierda se representa una red aleatoria y su distribución de Poisson del número de conexiones nodales (k) se muestra en la gráfica debajo de ella. A la derecha se representa una red libre de escala, y su distribución de ley de potencias del número de conexiones nodales (k) se muestra en la gráfica debajo de ella. Los nodos sumamente conectados (centros) están ligeramente sombreados.

Existen propiedades únicas de los sistemas biológicos libres de escala que reflejan su evolución y promueven su adaptabilidad y supervivencia. Las redes biológicas probablemente evolucionaron una a la vez en un proceso en el cual es más probable que los nodos nuevos se enlacen a nodos sumamente conectados que a nodos escasamente conectados. Además, las redes libres de escala se llegan a enlazar escasamente una con otra, generando *topologías modulares libres de escala*, más complejas. Este crecimiento evolutivo de las redes biológicas tiene tres propiedades importantes que afectan la función del sistema y la supervivencia. Primero, esta adición libre de escala de nodos nuevos promueve la *redundancia del sistema*, que reduce las consecuencias de errores y acomoda las perturbaciones adversas al sistema de manera robusta con mínimos efectos sobre funciones críticas (a menos que los nodos sumamente conectados sean el foco de la perturbación). Segundo, esta red resultante proporciona una ventaja de supervivencia al sistema. En redes génicas complejas, por ejemplo, las mutaciones o polimorfismos en genes débilmente enlazados dan cuenta de la biodiversidad y variabilidad biológica sin alterar las funciones críticas del sistema; sólo las mutaciones en genes (centros) sumamente enlazados (*esenciales*) pueden apagar el sistema y ocasionar letalidad embrionaria. Tercero, los sistemas biológicos libres de escala facilitan el flujo de la información (p. ej., flujo metabólico) a lo largo del sistema comparado con sistemas biológicos organizados aleatoriamente; esto también llamado "mundo pequeño", es una propiedad del sistema (en donde la naturaleza agrupada de los centros sumamente enlazados define un vecindario local dentro de la red que se comunica a través de enlaces menos frecuentes y débiles con otros grupos) que minimiza el costo energético para la acción dinámica del sistema (p. ej., disminuye el tiempo de transición entre los estados en una red metabólica).

Estos principios básicos de organización de sistemas biológicos complejos conducen a tres propiedades únicas que requieren énfasis. Primero, los sistemas biológicos son *robustos*, lo que significa que son bastante estables en respuesta a la mayoría de los cambios en condiciones externas o comunicaciones internas. Segundo, un corolario a la propiedad de robustez es que los sistemas biológicos complejos son *descuidados*, lo que significa que son insensibles a cambios en condiciones externas o modificaciones internas excepto bajo ciertas condiciones poco comunes (p. ej., cuando un centro está implicado en el cambio). Tercero, los sistemas biológicos complejos muestran *propiedades emergentes*, lo cual significa que manifiestan comportamientos que no pueden ser predichos desde principios reduccionistas utilizados para caracterizar las partes que lo componen. Ejemplos del comportamiento emergente en sistemas biológicos incluyen oscilaciones autosostenidas y espontáneas en la glucólisis; ondas espirales de despolarización en tejido cardiaco que condiciona arritmias por reentrada, y patrones de autoorganización en sistemas bioquímicos gobernados por difusión y reacción química.

APLICACIONES DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS A LA BIOPATOLOGÍA

Los principios de los sistemas biológicos se han aplicado a los procesos patológicos con ciertos resultados exitosos. La clave de estas aplicaciones es la identificación de propiedades emergentes del sistema bajo estudio con el objetivo de definir métodos nuevos, de otra manera no predecibles (p. ej., desde la perspectiva reduccionista), para regular la respuesta del sistema. Los enfoques de sistemas biológicos se han utilizado para caracterizar epidemias y las formas de controlarlas, beneficiándose de las propiedades libres de escala de las redes de individuos infectados que constituyen la epidemia. A través del uso de análisis de sistemas de redes de interacción proteína-proteína neuronales, se han identificado proteínas especiales modificadoras únicas de la enfermedad que son comunes a un amplio rango de trastornos neurogenerativos cerebelares que ocasionan ataxias hereditarias. El análisis de sistemas y la construcción de redes de enfermedad de una red de hipertensión arterial pulmonar, llevaron a la identificación de un módulo especial de la enfermedad que implica a una vía gobernada por el microRNA21. Los modelos de biología de sistemas se han utilizado para disecar la dinámica de la respuesta inflamatoria utilizando cambios oscilatorios en el factor nuclear de transcripción (NF, *nuclear factor*) κB como la salida del sistema.

Los principios de los sistemas biológicos también se han utilizado para predecir el desarrollo de una red de anticuerpos antiidiotipo, que describe la dinámica del crecimiento de especies en biocapas microbianas y analiza la respuesta inmunitaria innata. En cada uno de estos ejemplos, una estrategia de (pato)biología de sistemas proporciona un panorama del comportamiento de tales sistemas complejos que no se hubieran reconocido con el reduccionismo científico convencional.

Una aplicación especial de la biología de sistemas a la biomedicina es en el área del desarrollo de fármacos. El desarrollo convencional de fármacos implica identificar una proteína blanco potencial y entonces diseñar o explorar compuestos para identificar aquellos que inhiban la función de ese blanco. Este análisis reduccionista ha identificado muchos blancos potenciales a fármacos y fármacos, aun cuando sólo uno es evaluado en modelos animales o en seres humanos, se identifican las consecuencias de los efectos del fármaco sobre el sistema; no es sorprendente que también los llamados efectos secundarios lleguen a ser aparentes y sean lo suficientemente adversos para que los investigadores suspendan el desarrollo del fármaco. Un buen ejemplo de este problema son los resultados inesperados de los esquemas basados en vitamina B para disminuir las concentraciones de homocisteína. En estos ensayos, las concentraciones de homocisteína en plasma se redujeron en forma eficaz; sin embargo, no hubo efecto de esta reducción sobre los desenlaces clínicos vasculares. Una explicación de este resultado es que una de las vitaminas B en el esquema, el folato, tiene una panoplia de efectos sobre la proliferación y el metabolismo celular que probablemente contrarresta sus efectos en disminuir la homocisteína, promoviendo el crecimiento progresivo de placas ateroscleróticas y sus consecuencias para eventos clínicos. De manera adicional, a estos tipos de resultados inesperados ejercidos a través de vías que no fueron consideradas *ab initio*, las estrategias convencionales para el desarrollo de fármacos típicamente no consideran la posibilidad de comportamientos emergentes del organismo o la vía metabólica o la red transcripcional de interés. Por tanto, un análisis de fármacos potenciales basado en sistemas (análisis de red fármaco-blanco) puede beneficiar el desarrollo del paradigma al mejorar la probabilidad de que un compuesto de interés no manifieste efectos adversos no previstos y promover métodos analíticos nuevos para identificar puntos de control o vías especiales en redes genéticas o metabólicas que se beneficiarían de la modulación basada en fármacos.

BIOPATOLOGÍA DE SISTEMAS Y CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES HUMANAS: REDES EN MEDICINA

Quizá lo más importante es que la biopatología de sistemas se puede usar para revisar y perfeccionar la definición de enfermedad humana. La clasificación de enfermedad humana utilizada en éste y todos los textos de medicina deriva de la correlación entre el análisis patológico y los síndromes clínicos que inició en el siglo XIX. A pesar de que esta estrategia ha sido muy exitosa y ha sido la base para el desarrollo de muchos tratamiento efectivos, tiene limitaciones. Éstas incluyen la falta de sensibilidad para definir la enfermedad preclínica, el énfasis en la enfermedad ya manifiesta, la falla para reconocer causas diferentes y potencialmente identificables de fenotipos comunes en etapa tardía y una capacidad limitada para incorporar el creciente conjunto de determinantes moleculares y genéticos del fenotipo en un esquema de clasificación convencional.

Dos ejemplos ilustran la debilidad de los estudios de correlación simple fundamentados en el principio reduccionista de simplificación (la navaja de Occam) en la definición de enfermedad humana. La anemia de células falciformes, el trastorno mendeliano "clásico", es ocasionado por una sustitución Val6Gln en la cadena β de la hemoglobina. Si se sostiene lo que enseña la genética convencional, esta mutación debería ocasionar un solo fenotipo en los pacientes que la portan (correlación genotipo-fenotipo). Sin embargo, este supuesto es falso, porque los pacientes con anemia de células falciformes manifiestan una variedad de patofenotipos, incluyendo anemia hemolítica, evento vascular cerebral, síndrome torácico agudo, infarto óseo y crisis de dolor, así como un fenotipo evidentemente normal. Las razones para estas presentaciones fenotípicas diferentes incluyen la presencia de genes o productos génicos modificadores de la enfermedad (p. ej., hemoglobina F, hemoglobina C, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), exposición a factores ambientales adversos (p. ej., hipoxia, deshidratación) y los determinantes genéticos y ambientales de patofenotipos intermedios comunes (p. ej., variaciones en aquellos mecanismos patológicos genéricos subyacentes a todas las enfermedades humanas: inflamación, trombosis/hemorragia, fibrosis, proliferación celular, apoptosis/necrosis, respuesta inmunitaria).

Un segundo ejemplo es la hipertensión arterial pulmonar familiar. Este trastorno se asocia con más de 100 mutaciones diferentes en tres miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformador β (TGF-β, *transforming growth factor β*): el receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2 (BMPR-2, *bone morphogenetic protein receptor-2*), la cinasa-1 semejante al receptor de activina (Alk-1, *activin receptor-like kinase-1*) y la endoglina. Todos estos genotipos diferentes se asocian con un patofenotipo común, y cada uno condiciona ese patofenotipo mediante mecanismos moleculares que varían desde haploinsuficiencia hasta efectos dominantes negativos.

Como sólo alrededor de un cuarto de los individuos en familias que portan estas mutaciones manifiesta el patofenotipo, otros genes modificadores de la enfermedad (p. ej., el receptor de serotonina 5-HT2B, el transportador de serotonina 5-HTT), los determinantes genómicos y ambientales de patofenotipos intermedios comunes y las exposiciones ambientales (p. ej., hipoxia, agentes infecciosos [VIH], anorexígenos) probablemente expliquen la penetrancia incompleta del trastorno.

Sobre la base de éstos y muchos otros ejemplos relacionados, uno puede aproximarse a la enfermedad humana desde una perspectiva de biopatología de sistemas en la que cada "enfermedad" se puede representar como una red que incluye los siguientes módulos: los elementos primarios determinantes de la enfermedad del genoma (o proteoma, si es modificado postraduccionalmente), los elementos modificadores de la enfermedad del genoma o proteoma, los determinantes ambientales, y los determinantes genómicos y ambientales de los patofenotipos intermedios genéricos. La **figura 476-2** representa en forma gráfica estas relaciones genotipo-fenotipo como módulos para los seis tipos comunes de enfermedad con ejemplos específicos de cada tipo. La **figura 476-3** muestra una descripción basada en redes de la enfermedad de células falciformes utilizando este tipo de enfoque modular.

Goh *et al.* desarrollaron el concepto de red en la enfermedad humana **(fig. 476-4)**, utilizaron un enfoque de sistemas para caracterizar las asociaciones gen-enfermedad enumeradas en la *Online Mendelian Inheritance in Man database*. Su análisis mostró que es más probable que los genes relacionados con trastornos similares tengan productos que se asocian físicamente y con mayor similitud entre sus perfiles de transcripción que los genes no asociados con trastornos similares. De forma adicional, las proteínas relacionadas con el mismo patofenotipo tienen significativamente mayor probabilidad de interactuar entre sí que con otras proteínas no asociadas con el patofenotipo. Finalmente, estos autores mostraron que la gran mayoría de genes asociados a enfermedad no son genes sumamente conectados (p. ej., sin centros) y se encuentran en forma típica débilmente enlazados por nodos dentro de la periferia funcional de la red en la que operan.

Este tipo de análisis valida la importancia potencial de definir la enfermedad sobre la base de los determinantes biopatológicos de estos sistemas. Claramente, el hacer esto requerirá de una disección más cuidadosa de los elementos moleculares en las vías relevantes (p. ej., patofenotipado molecular más preciso), menos confianza en las manifestaciones evidentes de la enfermedad para su clasificación, y un conocimiento de la dinámica (no sólo la arquitectura estática) de las redes biopatológicas que sirven como base a los patofenotipos definidos de esta manera. La **figura 476-5** ilustra los elementos de una red molecular dentro de la que está contenido un módulo de enfermedad. Esta red se identifica primero al establecer las interacciones (físicas o reguladoras) entre las proteínas o genes que la comprenden (el "interactoma"). Tales interacciones definen entonces un módulo topológico dentro del que existen módulos funcionales (vías) y módulos de enfermedad. En la **figura 476-6** se ilustra una estrategia para construir este módulo. En el **cuadro 476-1** se dan ejemplos del uso de esta estrategia para definir determinantes nuevos de la enfermedad.

Hasta la fecha aún hay otra consideración potencial, ésta argumenta que la enfermedad refleja las consecuencias de la última etapa de la predilección de un sistema orgánico para manifestar un patofenotipo intermedio particular en respuesta al daño. Tal paradigma refleja una visión de

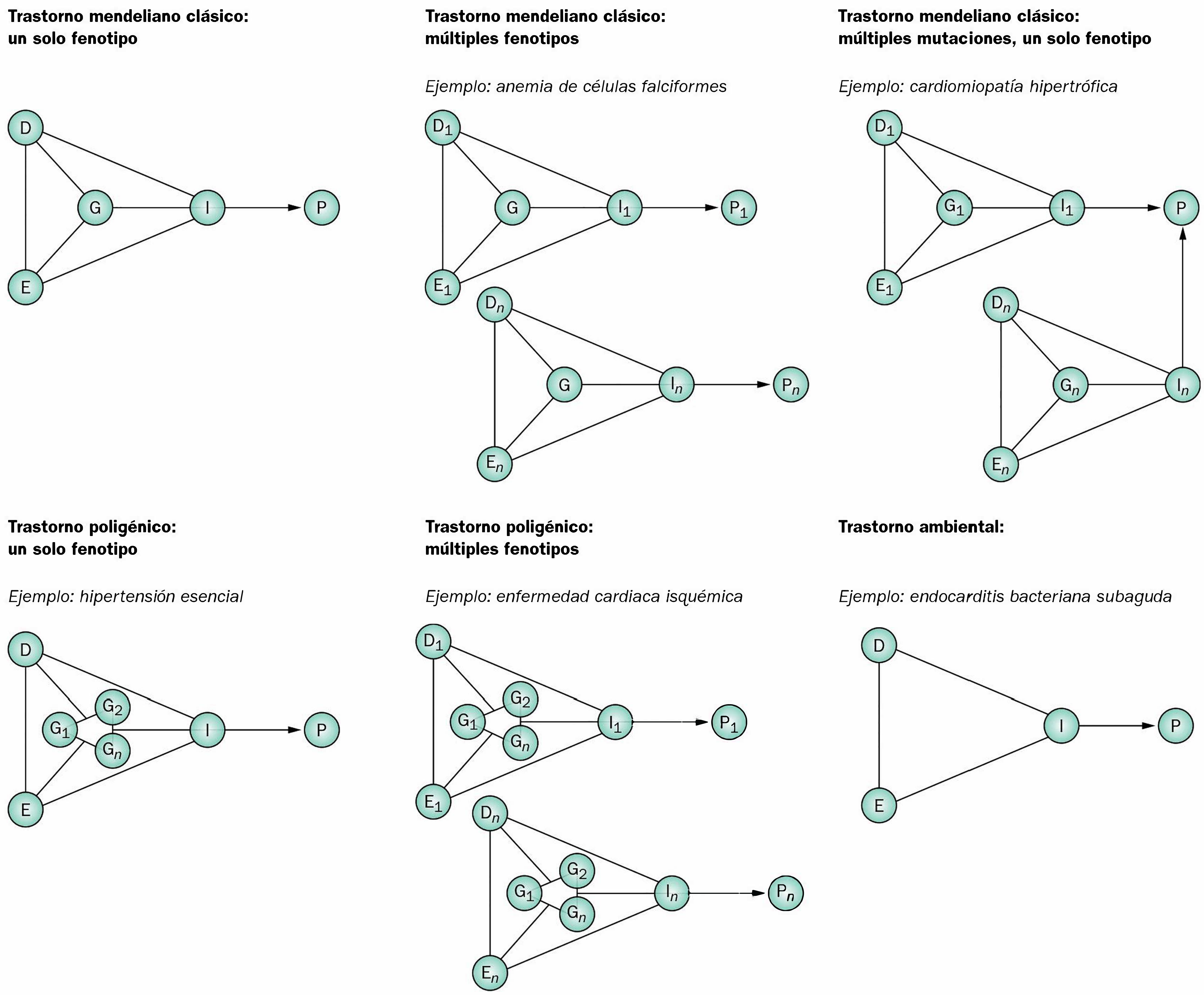


FIGURA 476-2 Ejemplos de representaciones modulares de la enfermedad humana. D, enfermedad humana secundaria del genoma o proteoma; E, determinantes ambientales; G, enfermedad humana primaria del genoma o proteoma; I, fenotipo intermedio; P, patofenotipo. *(Reproducido con permiso de J Loscalzo et al.: Molec Syst Biol 3:124, 2007.)*

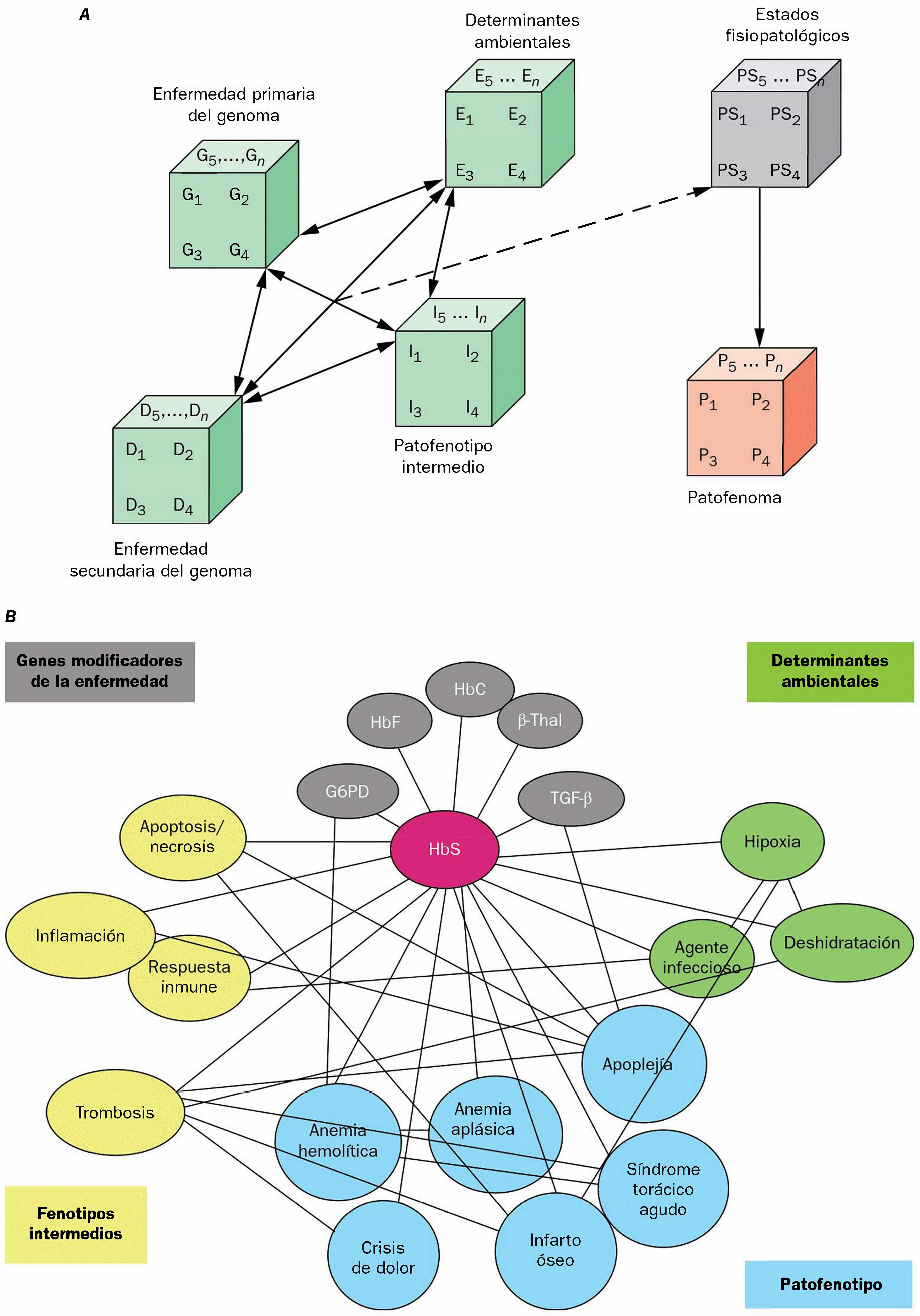


FIGURA 476-3 ***A.*** Red teórica de enfermedad humana que ilustra las relaciones entre determinantes genéticos y ambientales de los patofenotipos. Clave: D, enfermedad secundaria del genoma o proteoma; E, determinantes ambientales; G, enfermedad primaria del genoma o proteoma; I, fenotipo intermedio; PS, estados fisiopatológicos que conducen a P, patofenotipo. ***B.*** Ejemplo de este constructo teórico aplicado a la enfermedad de células falciformes. Clave: Rojo, anormalidad molecular primaria; gris, genes modificadores de la enfermedad; amarillo, fenotipos intermedios; verde, determinantes ambientales; azul, patofenotipos. *(Reproducido con permiso de J Loscalzo et al.: Molec Syst Biol 3:124, 2007.)*

causalidad inversa en la que una enfermedad se define como una tendencia a aumentar la inflamación, trombosis, o fibrosis después de una perturbación nociva. Donde el proceso se manifiesta (p. ej., el órgano en el que ocurre) es menos importante que eso ocurra (con la excepción de las consecuencias patofisiológicas específicas al órgano que pueden requerir atención aguda). Por ejemplo, desde esta perspectiva, el infarto agudo al miocardio (AMI, *acute myocardial infarction*) y sus consecuencias son un reflejo de la trombosis (en la arteria coronaria), inflamación (en el miocardio dañado en forma aguda) y fibrosis (en el sitio o sitios de la muerte de cardiomiocitos). En efecto, los principales tratamientos para infarto agudo al miocardio se dirigen a estos patofenotipos intermedios (p. ej., antitrombóticos, estatinas) en lugar de a cualquier proceso que determine la enfermedad órgano-específico. Este paradigma argumenta hacia un análisis basado en sistemas que primero buscarían identificar los patofenotipos intermedios para los que una persona está predispuesta, entonces cómo y cuándo intervenir para atenuar esa predisposición adversa y finalmente limitar la probabilidad de que un evento mayor órgano-específico ocurra. La evidencia para la validez de este enfoque se encuentra en el trabajo de Rzhetsky *et al.*, que revisaron 1.5 millones de registros de pacientes y 161 enfermedades e identificaron que estos fenotipos de enfermedad forman

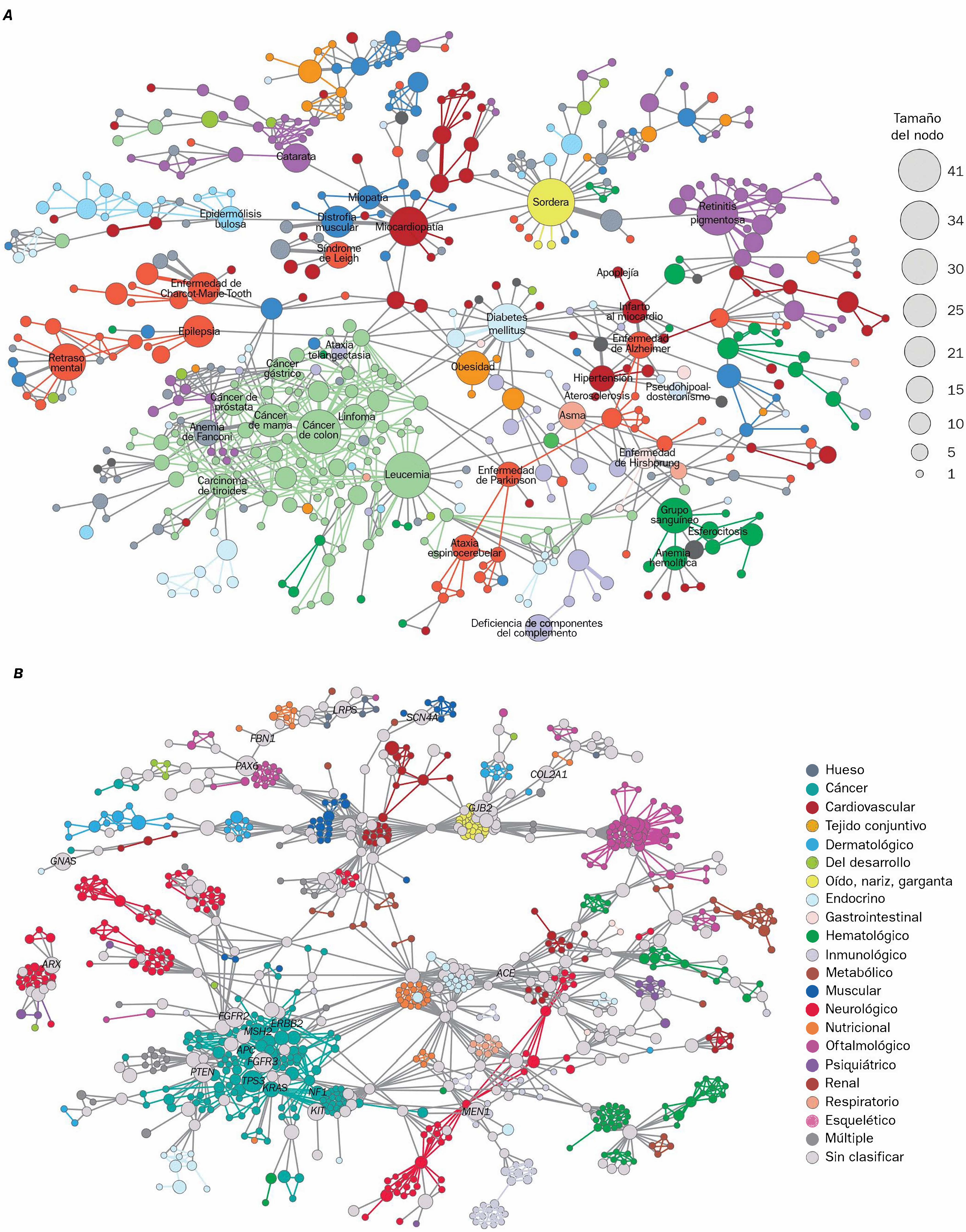


FIGURA 476-4 ***A.*** Red de enfermedad humana. Cada nodo corresponde a un trastorno específico coloreado por clase (22 clases, mostradas en clave en **B**). El tamaño de cada nodo es proporcional al número de genes que contribuyen al trastorno. Los bordes entre trastornos en la misma clase están coloreados con el mismo color (más claro), y los bordes que conectan diferentes clases de trastornos están coloreados en gris, con el grosor del borde proporcional al número de genes compartidos por los trastornos conectados por éste. ***B.*** Red génica de enfermedad. Cada nodo es un solo gen, y cualquiera de dos genes está conectado si participa en el mismo trastorno. En este mapa de redes, el tamaño de cada nodo es proporcional al número de trastornos específicos en el que participa el gen. *(Reproducido con permiso de KI Goh et al.: Proc Natl Acad Sci USA 104:8685, 2007.)*

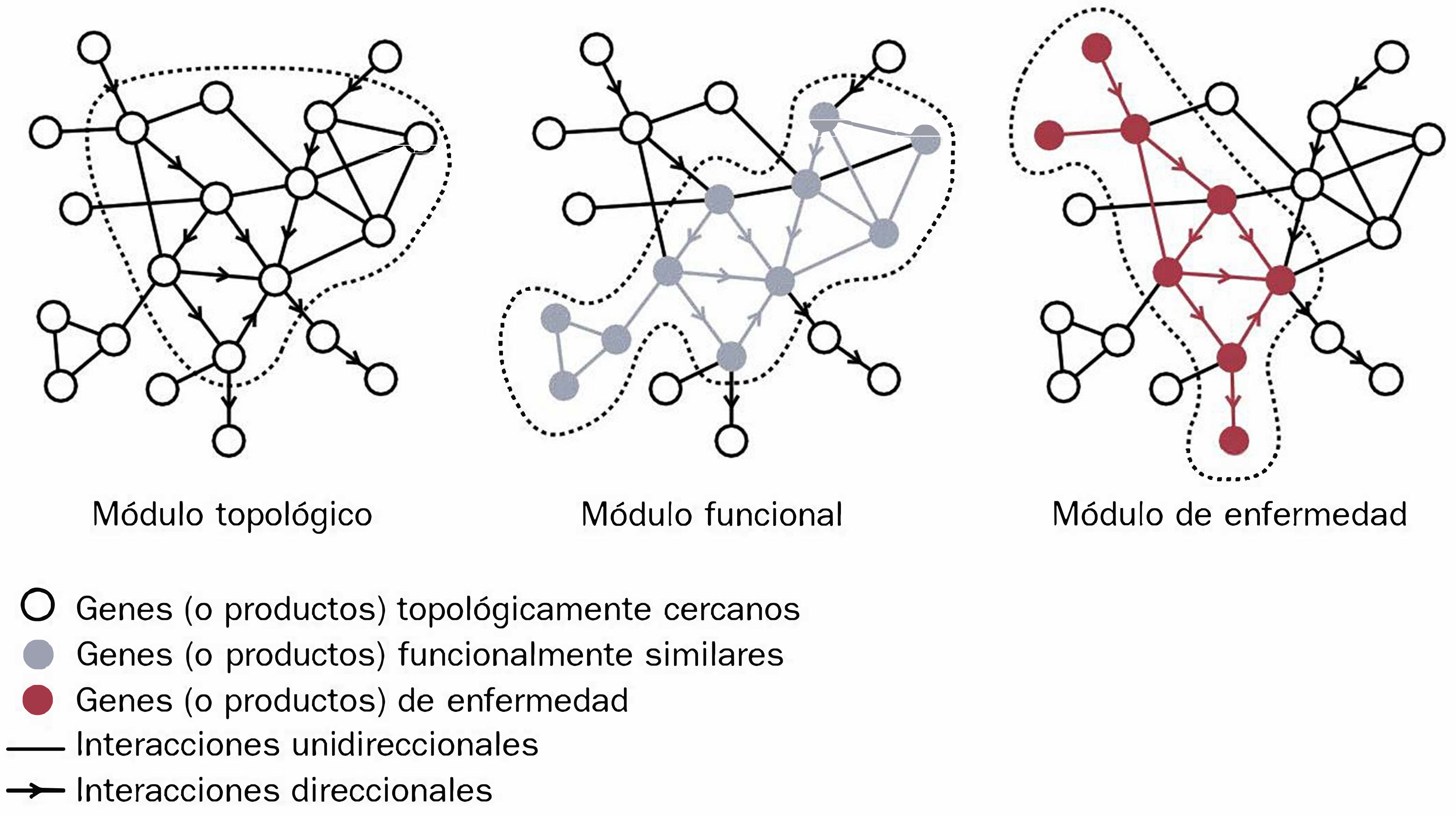


FIGURA 476-5 Los elementos del interactoma. El interactoma incluye módulos topológicos (genes o productos génicos que están estrechamente asociados unos con otros a través de interacciones directas), módulos funcionales (genes o productos génicos que trabajan juntos para definir una vía), y módulos de enfermedad (genes o productos génicos que interactúan para producir un patofenotipo). *(Reproducido con permiso de AL Barabasi et al.: Nat Rev Genet 12:56, 2011.)*

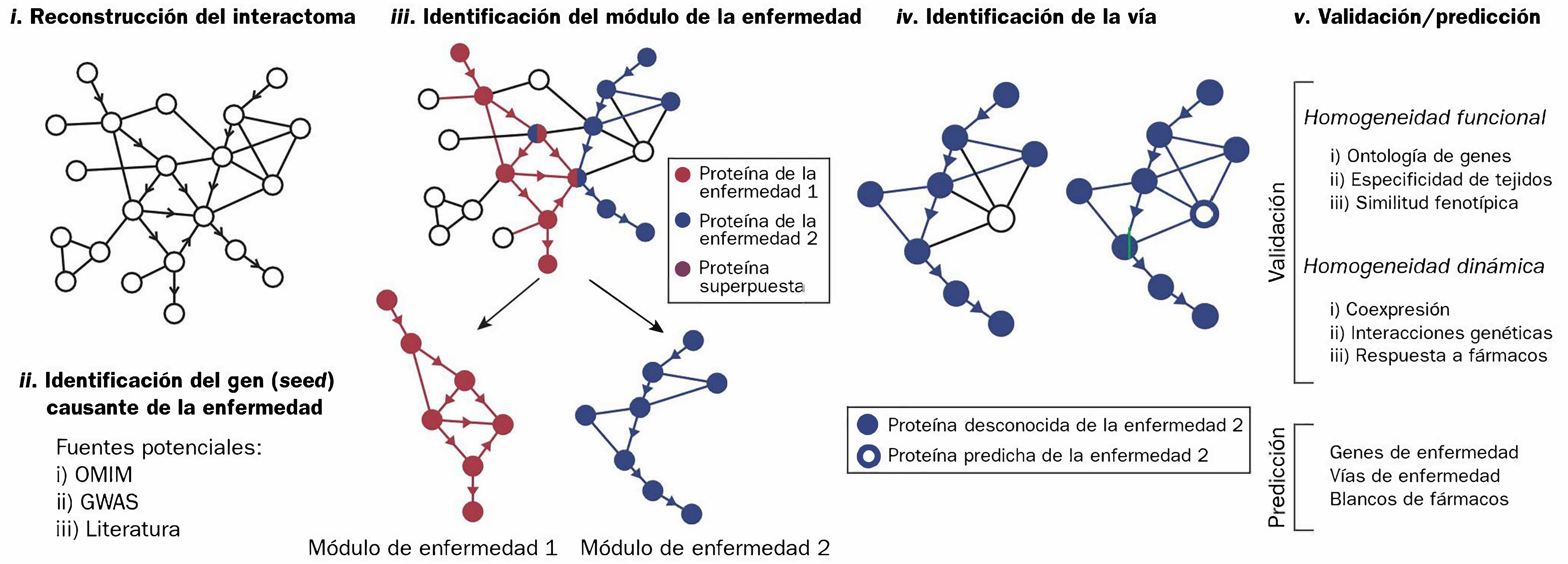


FIGURA 476-6 Estrategias para identificar módulos de enfermedad en redes moleculares. Una estrategia para definir módulos de enfermedad implica i) reconstruir el interactoma; ii) determinar genes con potencial de causar enfermedad a partir de la literatura, la *Online Mendelian Inheritance in Man database*, o del análisis genómico (estudios de relación con el genoma completo [GWAS, *genome-wide association studies*] o perfiles transcripcionales); iii) identificar los módulos de enfermedad utilizando diferente modelado o enfoques estadísticos; iv) identificar las vías y la función de los genes o módulos de enfermedad en esas vías, y v) validación y predicción del módulo de enfermedad. *(Reproducido con permiso de AL Barabasi et al.: Nat Rev Genet 12:56, 2011.)*

CUADRO 476-1 Ejemplos de la aplicación de la biología de sistemas a la enfermedad

ENFERMEDAD	ANÁLISIS	REFERENCIA
Ataxias hereditarias	Muchas proteínas que ocasionan ataxia comparten compañeros de interacción que afectan la neurodegeneración	Lim *et al.*: Cell 125:801-814, 2006
Diabetes mellitus	El análisis de redes metabolito-proteína asocia tres anomalías únicas en prediabéticos con siete genes de diabetes tipo 2 a través de cuatro enzimas	Wang-Sattler *et al.*: Mol Syst Biol 8:615, 2012
Infección por virus de Epstein-Barr	El proteoma viral realiza sus efectos a través de unirse al interactoma del hospedador	Gulbache *et al.*: PLoS One 8:e1002531, 2012
Hipertensión arterial pulmonar	El análisis de redes indica una función adaptativa para el microRNA21 en suprimir la vía rho cinasa	Parikh *et al.*: Circulation 125:1520-1532, 2012

una red de fuertes correlaciones por pares. Este resultado es consistente con el concepto de que las predisposiciones genéticas subyacentes a patofenotipos intermedios forman las bases predichas para las enfermedades de órgano terminal definidas convencionalmente.

Pese a la naturaleza específica del enfoque de sistemas biopatológicos utilizado, estos análisis llevarán a una revisión drástica de la manera en que se define y trata a la enfermedad humana, estableciendo la disciplina de *redes en medicina que refleja una fusión de los campos de la biología de sistemas y redes científicas en el estudio de enfermedades*. Esto será un proceso largo y complicado pero finalmente conducirá a una mejor prevención y tratamiento de la enfermedad y probablemente lo logrará a través del aumento en la perspectiva personalizada. Los análisis de biopatología desde una perspectiva basada en sistemas es probable que ayuden a definir subgrupos específicos de pacientes con mayor probabilidad a responder a intervenciones particulares basadas en mecanismos de enfermedad compartidos. A pesar de que es poco probable que el extremo de "medicina individualizada" sea práctico (o aun deseable), las enfermedades complejas pueden ser subclasificadas mecanísticamente y las intervenciones se podrán realizar a la medida de aquellos ajustes en que sea más probable que funcione. Este abordaje sirve como base para el desarrollo de medicina de precisión.

LECTURAS ADICIONALES

Barabasi A-L, Gulbahce N, Loscalzo J: Network medicine: A network-based approach to human disease. Nat Rev Genet 12:56, 2011.

Loscalzo J, Barabási A-L, Silverman EK (eds): *Network Medicine: Complex Systems in Human Disease and Therapeutics*. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press. Copyright © 2017 by the President and Fellows of Harvard College. All rights reserved.

Loscalzo J, Kohane I, Barabas A-L: Human disease classification in the postgenomic era: A complex systems approach to human pathobiology. Mol Syst Biol 3:124, 2007.

Menche J *et al*.: Disease networks. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome. Science 347:1257601, 2015.

Parikh VN *et al*.: MicroRNA-21 integrates pathogenic signaling to control pulmonary hypertension: Results of a network bioinformatics approach. Circulation 125:1520, 2012.

477 Tecnologías neuroterapéuticas emergentes

Jyoti Mishra, Karunesh Ganguly

Las tecnologías neuroterapéuticas representan un grupo diverso de abordajes de tratamientos muy prometedores con el propósito común de mejorar la función neurológica. Décadas de investigación en ciencias básicas han labrado el camino para dichas tecnologías novedosas, las cuales tienen el potencial de transformar la vida de pacientes con enfermedades neurológicas. Un objetivo fundamental es minimizar las consecuencias de las habilidades perdidas, sean motoras, sensoriales o cognitivas. Otro objetivo común es también aprovechar la plasticidad inherente del sistema nervioso, sin importar la edad, incluso en pacientes con procesos degenerativos.

Las técnicas que se describen más adelante son el resultado de un mayor entendimiento de los mecanismos de plasticidad neural en sistemas nerviosos intactos y dañados, y de avances tecnológicos y computacionales. Ha habido un progreso importante en la comprensión de la plasticidad neural en microescala (p. ej., procesos celulares y moleculares), mesoescala (p. ej., entre distintas áreas corticales y subcorticales) y macroescala (p. ej., en el nivel de las redes cerebrales). Aunque también es claro que la plasticidad y los mecanismos de reparación pueden tener límites fundamentales (p. ej., el cierre de ventanas de desarrollo), el cerebro es muy maleable a pesar de la edad e incluso de la presencia de lesiones, de procesos degenerativos concurrentes o de ambas situaciones. Cada vez hay más evidencia colectiva que sustenta el desarrollo de métodos de restauración para tratar trastornos neurológicos tanto "estáticos" (p. ej., apoplejía) como progresivos.

Es importante mencionar que aunque estas tecnologías pueden no parecer, a primera vista, directamente relevantes para el cuidado médico tradicional, son los doctores quienes tienen mayor conocimiento y experiencia sobre los procesos patológicos, los tratamientos disponibles y los pronósticos de las enfermedades que afectan al sistema nervioso central. Por tanto es crítico que los especialistas en neurología y otros médicos participen de manera significativa en la adopción futura de dichas tecnologías para rehabilitación neurológica. Las secciones posteriores describen diagnósticos y abordajes terapéuticos emergentes con el potencial de transformar la vida de pacientes con trastornos neurológicos. Éstos incluyen tecnologías para aprovechar la plasticidad neurológica, estudios de neuroimagen, neuroestimulación e interfaces entre el cerebro y las máquinas (BMI, *brain-machine interfaces*).

TECNOLOGÍAS PARA APROVECHAR LA PLASTICIDAD

La rehabilitación neurológica tiene como objetivo explotar los mecanismos de plasticidad dependientes de la actividad, para maximizar la restauración funcional. Este principio puede aplicarse a un rango diverso de dominios funcionales como el control del movimiento, el procesamiento sensorial, el lenguaje, el dolor y la cognición. Por ejemplo, ensayos clínicos de asignación aleatoria con controles incluidos sobre la recuperación de la movilidad después de sufrir ictus sugieren que la intensidad del entrenamiento puede ser muy importante para lograr mejorías sostenidas a largo plazo. Además, ciertos estudios sobre los efectos de dicho entrenamiento en modelos murinos y en primates no humanos sugieren además que la plasticidad de los "mapas motores" corticales puede subyacer las mejorías funcionales observadas. La incorporación de tecnología para la rehabilitación neurológica tiene gran potencial para revolucionar la disponibilidad de las medidas terapéuticas, debido a que puede incrementar de manera significativa la accesibilidad y la posibilidad de cumplir regímenes de tratamiento muy demandantes, maximizando así el apego a la terapia. Más adelante se exponen tres ejemplos sobre la forma en la que puede utilizarse la tecnología emergente para aprovechar la plasticidad neural y maximizar la recuperación funcional.

ROBÓTICA

La rehabilitación robótica de los miembros tanto superiores como inferiores puede mejorar la función motora después de ictus u otras formas de lesión cerebral. Cada vez se reconoce más que el entrenamiento enfocado en tareas múltiples puede mejorar la funcionalidad. Aunque aún no se ha establecido con claridad cuál es el mejor momento para aplicar la terapia después del ictus inicial y durante el periodo de recuperación temprano, dicho entrenamiento puede quizá ser funcional en los periodos crónico y agudo posteriores al ictus; la terapia de mantenimiento también puede proteger contra declinaciones funcionales observadas con el transcurso del tiempo. Es importante mencionar que proporcionar un entrenamiento intensivo es un gran reto desde la perspectiva del sistema de atención a la salud y de cada paciente. Si los pacientes no están participando en ensayos clínicos, puede ser muy difícil implementar y mantener un programa de entrenamiento de esta índole. También puede ser costoso y requerir esfuerzos significativos.

Se han desarrollado y probado métodos de rehabilitación robótica motora para los miembros superiores y los inferiores. Dichas terapias a menudo se enfocan en prácticas de movimiento de alta intensidad que pueden superar los estándares de atención existentes. Además, los sistemas robóticos son capaces de medir con precisión parámetros de movimiento (p. ej., la cinemática de los movimientos) y proporcionar retroalimentación cuantitativa sobre los cambios de desempeño durante el periodo de entrenamiento. Se ha puesto particular atención sobre el compromiso máximo del paciente y el uso de medios de recompensa y para favorecer la atención por parte del individuo, los cuales son cada vez más reconocidos como modificadores de la plasticidad neural. Avances continuos en el diseño y las interfaces de usuario garantizarán un máximo confort y esfuerzo continuo. Por ejemplo, mediante la monitorización estrecha del desempeño y los parámetros de movimiento, el sistema puede proporcionar asistencia en puntos clave para minimizar la fatiga y garantizar el compromiso máximo. Además, el soporte antigravitacional de los miembros superiores permite practicar y cumplir con la terapia incluso en presencia de debilidad grave; esto sería demasiado complicado y demandante bajo los estándares de cuidado actuales. Análisis recientes también sugieren que los dispositivos robóticos pueden al menos igualar los resultados obtenidos con los estándares de cuidado existentes. Sin embargo, la rehabilitación robótica también es capaz de proporcionar una retroalimentación más precisa y permitir la aplicación de métodos de rehabilitación cuantitativa novedosos.

La **figura 477-1** muestra un ejemplo de un dispositivo robótico exoesquelético del miembro superior, el cual se está evaluando en la actualidad para proporcionar entrenamiento después de una apoplejía. Un estudio

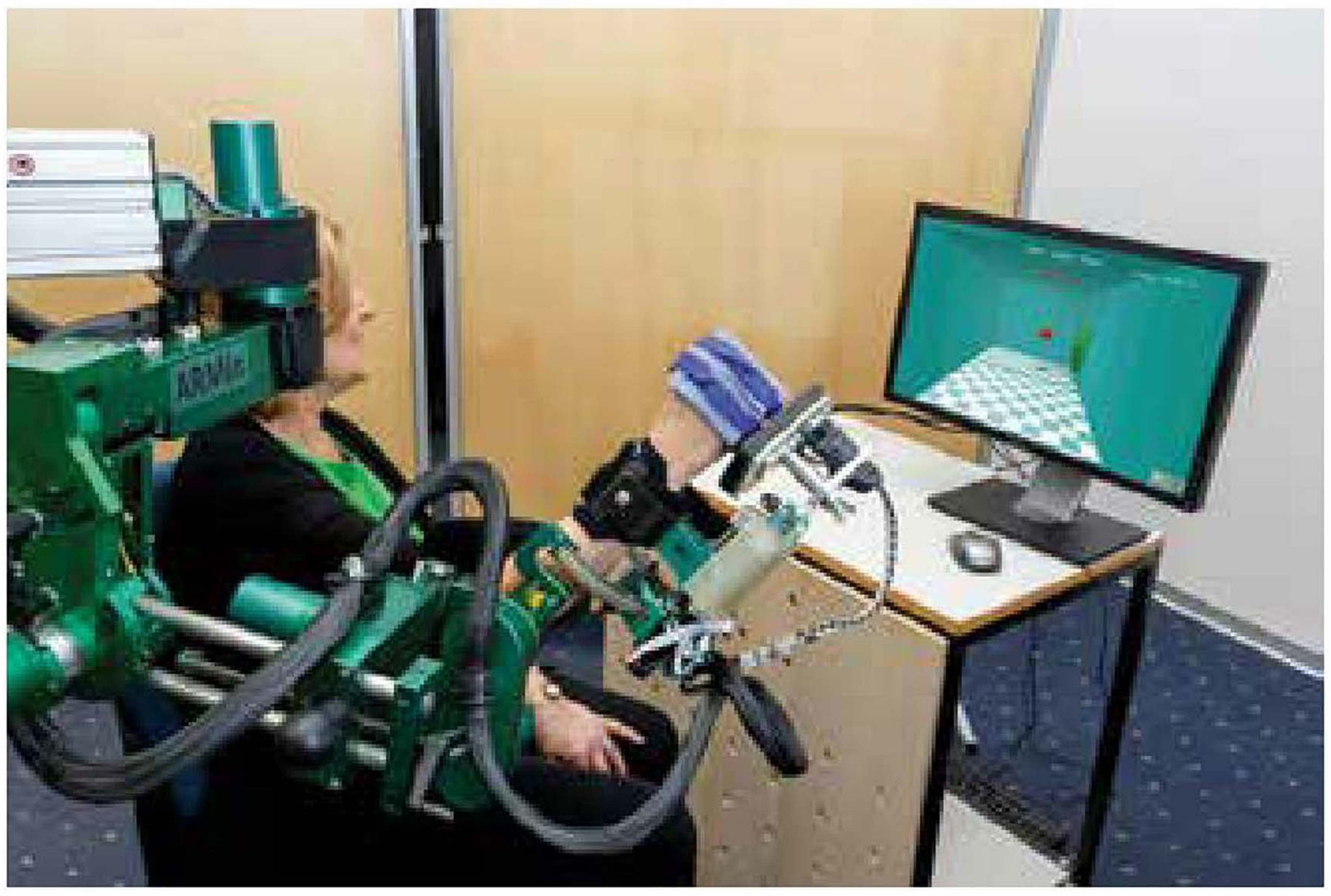


FIGURA 477-1 Fotografía de un sujeto interactuando con un exoesqueleto complejo de miembro superior y un sistema de realidad virtual. *(Imagen tomada de U Keller et al.: Robot-Assisted Arm Assessments in Spinal Cord Injured Patients: A Consideration of Concept Study. PLoS One 10:e0126948, 2015.)*

de asignación aleatoria realizado en múltiples centros comparó el tratamiento con este sistema exoesquelético con la terapia convencional proporcionada por terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas. Los participantes fueron reclutados en la fase crónica y todos tuvieron déficits de moderados a graves; los grupos se sometieron a tres sesiones por semana durante un periodo de 8 semanas. El entrenamiento robótico consistió en prácticas con juegos para mejorar la movilización y efectuar actividades de la vida diaria. Este estudio proporcionó evidencia de que las terapias robóticas y las convencionales podrían mejorar la función en los pacientes con ictus crónico. Múltiples estudios también han encontrado beneficios similares al utilizar métodos convencionales o tradicionales. Por tanto, un cuerpo creciente de investigación sustenta la idea de que dichos dispositivos pueden complementar los abordajes convencionales de rehabilitación actuales. Los trabajos que se realicen en el futuro deberán definir la manera en la que la rehabilitación robótica podría utilizar de manera óptima métodos adaptativos y cuantitativos para favorecer los procesos de recuperación.

REALIDAD VIRTUAL Y REALIDAD AUMENTADA

Los abordajes terapéuticos que utilizan realidad virtual (VR, *virtual reality*) y realidad aumentada (AR, *augmented reality*) tienen como objetivo tratar enfermedades neurológicas mediante la alteración específica y cuantitativa de las experiencias subjetivas y las interacciones con el entorno de un paciente. Los componentes fundamentales de dichos abordajes se basan en dispositivos físicos y métodos computacionales avanzados para generar percepciones simuladas, aunque realistas. Mientras algunas aplicaciones permiten que los usuarios cambien de forma dinámica la perspectiva visualizada, otras se han diseñado para permitir interacciones entre múltiples usuarios. La retroalimentación visual es a menudo un componente fundamental; puede incluir monitores de computadora simples o visores que se colocan de forma directa en la cabeza, los cuales permiten una mayor inmersión modificando la simulación mediante cambios de perspectiva. A menudo es posible registrar los movimientos (p. ej., de la posición de las manos y de la cabeza). Se utilizan múltiples métodos para permitir a un usuario interactuar con el ambiente. Por ejemplo, las interacciones pueden guiarse a través de medios llanos como un teclado, un ratón e incluso un control de mando. También se utilizan con frecuencia métodos que permiten mayor inmersión. Por ejemplo, guantes con sensores integrados y receptores hápticos pueden permitir que la mano de un usuario sea representada en tiempo real en el ambiente simulado. Además, las interfaces hápticas pueden proporcionar retroalimentación sensorial, lo cual permite que el paciente interactúe y "sienta" objetos virtuales a través de múltiples modalidades sensoriales. Una fortaleza particular de estos métodos radica en que cualquier intervención terapéutica puede estudiarse en ambientes muy controlados.

La VR permite interactuar a los usuarios con una realidad simulada que puede ser controlada de manera precisa y cuantitativa. Además, para que los pacientes experimenten de manera dinámica una realidad alterada, la VR puede monitorizar de forma simultánea el comportamiento y las respuestas de un sujeto. Dicha monitorización permite registrar mediciones precisas de parámetros relevantes en términos clínicos (p. ej., acciones motoras, percepciones y procesos cognitivos) y proporcionar un entrenamiento de rehabilitación específico capaz de lograr objetivos clínicamente relevantes. Numerosas investigaciones recientes indican que los ambientes de VR pueden adecuarse a las necesidades y las preferencias de los individuos, lo cual maximiza el cumplimiento, la motivación y la adaptación para garantizar que las tareas tengan la dificultad suficiente. Los ambientes de VR pueden diseñarse para crear plataformas de "videojuego" poderosas que en la actualidad tengan como objetivo parámetros clínicamente relevantes. Por ejemplo, los sistemas robóticos para los miembros superiores antes mencionados se combinan a menudo con ambientes de VR que permiten la interacción con objetos virtuales.

A diferencia de la VR, la AR reviste la visión del mundo físico real de un sujeto con un filtro artificial, lo cual proporciona una visión "aumentada", o potenciada, del ambiente circundante. La AR se está probando en un grupo diverso de pacientes con trastornos neurológicos en los dominios motor, sensorial o cognitivo. La AR puede ofrecer una terapia de rehabilitación particularmente única para tratar pacientes con ictus. Se sabe bien que las lesiones cerebrales limitan la interacción física entre los pacientes y su ambiente. Además, las discapacidades físicas y cognitivas pueden limitar las interacciones sociales. Dichas experiencias empobrecidas tienden a presentarse durante las fases aguda y crónica. Es importante mencionar que hay evidencia científica básica clara de que el enriquecimiento ambiental puede ser un componente fundamental de la rehabilitación; dicho enriquecimiento puede ofrecer beneficios adicionales a las a menudo limitadas sesiones semanales de rehabilitación formal. De forma similar, hay estudios clínicos que sugieren que los resultados motores y cognitivos pueden verse afectados cuando las interacciones con el ambiente se reducen. La AR puede incrementar el enriquecimiento. Por ejemplo, se puede justificar el uso de métodos de AR cuando se presenta negligencia espacial después de un ictus. De manera similar, las discapacidades físicas que limitan la velocidad de la marcha también pueden restringir la retroalimentación visual; tanto la VR como la AR pueden utilizarse para potenciar la retroalimentación visual durante el entrenamiento de la marcha.

La **figura 477-2** muestra una reciente aplicación innovadora de AR para tratar dolor del "miembro fantasma". Un subconjunto de personas a las que se les han amputado miembros tanto superiores como inferiores experimenta sensaciones dolorosas que parecen provenir de la extremidad ausente. Investigaciones previas sugieren que la terapia con espejos puede ser efectiva para tratar el dolor del miembro fantasma. Durante dicho tratamiento, los pacientes mueven su extremidad sana frente a un espejo para producir una percepción de movimientos del miembro ausente. Estudios previos han sugerido que la plasticidad inadecuada de las cortezas sensoriales afectadas puede tratarse mediante terapia con espejos. Es importante mencionar que en comparación con la terapia con espejos, el tratamiento con AR para tratar el dolor del miembro fantasma puede basarse en movimientos del miembro afectado, por ejemplo, la porción restante del miembro ausente en vez del miembro contralateral no afectado. Este estudio demostró un tratamiento novedoso en el cual la "ejecución motora fantasma" se habilita utilizando algoritmos sofisticados de aprendizaje de máquinas. Más específicamente, el estudio "decodificó" de los movimientos del miembro fantasma a través de la medición de actividad electromiográfica en el muñón. Cabe mencionar que mientras los músculos distales responsables de los movimientos se perdieron como resultado de la amputación, la actividad electromiográfica restante puede utilizarse para pronosticar presumibles movimientos distales de los miembros. Como se muestra en la figura, estos movimientos inferidos se proyectaron en una pantalla de AR para crear la percepción de movimiento de extremidades. El estudio mostró que un subgrupo de pacientes con dolor refractario de miembro fantasma a largo plazo podría experimentar una reducción significativa de dolor después de usar el sistema de AR.

VIDEOJUEGOS APLICADOS EN NEUROCIENCIAS

Los programas de computación que aprovechan el poder de los "videojuegos" han demostrado disminuir los déficits de percepción visual, la degeneración relacionada con la edad y los trastornos neuropsiquiátricos. Una característica esencial de un programa de entrenamiento efectivo que utiliza videojuegos consiste en el ajuste progresivo del nivel de dificultad de acuerdo con la mejoría cognitiva del paciente. Áreas importantes de investigación activa incluyen las formas para potenciar la sustentabilidad del entrenamiento a través de videojuegos en periodos prolongados y los medios para mejorar la *transferencia* de entrenamiento, es decir, la capacidad de generalización de entrenamientos de tareas específicas en un dominio cognitivo para lograr mejorías funcionales más amplias. La aplicación de videojuegos en neurociencias permite la interacción dinámica del usuario y mantiene el cumplimiento de la terapia en múltiples sesiones durante muchos días de tratamiento. Algunos aspectos importantes del uso siste-

FIGURA 477-2 Realidad aumentada (AR) para tratar dolor de miembro fantasma. ***A.*** Paciente observando un vídeo de realidad aumentada (AR) en vivo. ***B.*** Electrodos de electromiograma (EMG) colocados sobre el muñón, grabando la activación muscular durante una sesión de entrenamiento. ***C.*** El sujeto iguala posturas determinadas durante la rehabilitación. ***D.*** Individuo utilizando un videojuego en el cual un automóvil es controlado por "movimientos fantasma". *(Imagen tomada de M Ortiz-Catalan et al.: Phantom motor execution facilitated by machine learning and augmented reality as treatment for phantom limb pain: a single group, clinical trial in patients with chronic intractable phantom limb pain. Lancet 388:2885, 2016.)*

mático de videojuegos incluyen la práctica repetitiva, retos que se adapten al desempeño y numerosos niveles de retroalimentación mediante recompensas, de cuando en cuando deben proporcionarse recompensas de puntos para premiar logros importantes en múltiples sesiones.

Es importante resaltar que los videojuegos aplicados en neurociencias tienen potencial terapéutico, puesto que pueden diseñarse para tratar déficits neurocognitivos específicos. Por ejemplo, ciertos juegos han mostrado beneficios significativos en procesos de envejecimiento, al determinar como objetivos la velocidad de procesamiento y el entrenamiento para realizar múltiples tareas y suprimir distracciones. En cada caso, la focalización selectiva se logra al encauzar los retos adaptativos al dominio neurocognitivo de interés. La duración de las ventanas de tiempo de respuesta disponibles para el usuario y el nivel de interferencia se enfocan selectivamente en casos de entrenamiento de la velocidad de procesamiento y de entrenamiento de interferencia, en dicho orden. En investigaciones más recientes se ha demostrado que es posible engendrar neuroplasticidad de circuitos encauzada utilizando dicha focalización selectiva mediante videojuegos. Por ejemplo, un número de adultos mayores aprendió a desempeñarse de manera adaptativa dentro de ambientes con distractores que se hacían cada vez más desafiantes. En este estudio se evidenció la neuroplasticidad selectiva orientada al procesamiento de distractores, tanto en microescala (p. ej., en la resolución de impulsos de una sola neurona en la corteza sensorial) como en macroescala (es decir, en hallazgos electroencefalográficos), con base en registros de potenciales relacionados con eventos.

Los juegos de video pueden ser prometedores para el tratamiento de déficits visuales como la ambliopía y para el remedio cognitivo en trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia. Sin embargo, aunque las evidencias han sido alentadoras en estudios clínicos con asignación al azar (RCT, *randomized controlled trials*) a pequeña escala, es necesario realizar RCT más amplios para demostrar un beneficio terapéutico definitivo. Esto es particularmente necesario, puesto que la industria del *entrenamiento cerebral* comercial continúa haciendo declaraciones no sustentadas sobre los beneficios de los videojuegos aplicados en neurociencias; dichas afirmaciones las ha descartado la comunidad científica de manera formal. Como cualquier otra terapia farmacológica o basada en dispositivos, los videojuegos necesitan validarse de manera sistemática mediante RCT de múltiples fases, que establezcan el compromiso de la focalización neural y que documenten resultados cognitivos o conductuales en poblaciones con trastornos específicos.

La capacidad de generalización de los beneficios terapéuticos de resultados cognitivos tarea-específicos a mejorías funcionales más amplias sigue siendo el santo grial de los videojuegos para terapias neurológicas. Los neurojuegos de la siguiente generación tendrán como objetivo integrar medidas fisiológicas —como la variabilidad de la frecuencia cardiaca (un índice de esfuerzo físico), respuestas cutáneas galvánicas y la tasa de respiración (índices de respuesta al estrés)— e incluso medidas neurales basadas en electroencefalografía (EEG). Los objetivos de dicha integración multimodal de biosensores son potenciar la "mecánica de circuito cerrado" que conduce la adaptación a los juegos y por tanto mejorar los resultados terapéuticos, lo cual podría favorecer la capacidad de generalización. Estos complejos videojuegos del futuro, aunque potencialmente más efectivos, necesitarán sustentarse en estudios clínicos rigurosos para demostrar su validez y eficacia.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

GENERACIÓN DE NEUROIMÁGENES DE CONECTIVIDAD

En la actualidad se están investigando métodos de neuroimagen multimodales, que incluyen imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*), EEG y magnetoencefalografía (MEG),

como herramientas para estudiar la conectividad funcional entre diferentes regiones del cerebro, por ejemplo, la extensión de la actividad correlacionada entre áreas cerebrales de interés. Es posible analizar imágenes instantáneas de la conectividad funcional mientras un individuo realiza tareas cognitivas específicas o durante el reposo. La conectividad funcional en estado de reposo (rsFC, *resting state functional connectivity*) es especialmente atractiva como una medida robusta (que no depende de la ejecución de tareas) de la función cerebral, la cual puede evaluarse en diversos trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. De hecho, investigaciones metodológicas han demostrado que la rs-fMRI es capaz de proporcionar señales cerebrales de consumo de energía más confiables que los métodos de fMRI que se basan en la realización de tareas específicas.

En años recientes se ha incrementado el número de investigaciones enfocadas a la identificación de marcadores biológicos robustos basados en rsFC para detectar trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos particulares, lo cual favorece la determinación de diagnósticos e incluso el pronóstico de resultados de tratamientos específicos. Para muchos de estos trastornos se desconocen los sustratos neurobiológicos de red que corresponden a los síntomas clínicos. Además, muchos de estos no son padecimientos unitarios, sino síndromes heterogéneos compuestos por variados síntomas concomitantes. Por tanto, la búsqueda de robustos marcadores biológicos de red para trastornos neuropsiquiátricos complejos es desafiante y aún se encuentra en etapas iniciales. Sin embargo, algunos estudios han realizado grandes avances en este dominio. Por ejemplo, en un estudio multicéntrico que incluyó una cohorte de ~1 000 pacientes deprimidos, Drysdale *et al*. (2017) demostraron recientemente que los métodos que analizan la rsFC pueden subdividir a los pacientes en cuatro "biotipos" neurofisiológicos con patrones distintos de conectividad disfuncional en redes límbicas y fronto-estriatales. Estos biotipos se relacionaron con diferentes perfiles de síntomas clínicos (combinaciones de anhedonia, ansiedad, insomnio, anergia, etc.) y tuvieron elevadas sensibilidad y especificidad diagnósticas (>80%). Además, estos biotipos también podrían pronosticar el nivel de respuesta a la terapia de estimulación magnética transcraneal (TMS, *transcranial magnetic stimulation*). Otro estudio reciente demostró la utilidad de las medidas basadas en rsFC para pronosticar diagnósticos de lesión encefálica traumática leve (mTBI, *mild traumatic brain injury*), lo cual es clínicamente desafiante a través de medios convencionales.

Además de las medidas de rsFC basadas en fMRI, también se están investigando activamente los métodos de rsFC basados en EEG y MEG, puesto que son alternativas de menor costo. Aunque el EEG es el método más económico, compromete la resolución espacial. La mayor fortaleza de la MEG es su capacidad para proporcionar estimaciones fuente-espacio de acoplamiento oscilatorio funcional más precisas que el EEG y mediciones en varias frecuencias relevantes en términos fisiológicos (hasta 50 Hz han mostrado ser clínicamente útiles). En este sentido, el EEG y la MEG son complementarios de la fMRI, la cual puede utilizarse sólo para estudiar fluctuaciones de actividad lentas (p. ej., <0.1 Hz); en la actualidad el potencial de las modalidades que utilizan EEG/EMG para proporcionar biomarcadores diagnósticos válidos es poco explotado y requiere estudios adicionales.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN DE ASA CERRADA

Los estudios neurocientíficos publicados hasta ahora están diseñados predominantemente como "experimentos de asa abierta", los cuales interpretan los sustratos neurobiológicos del comportamiento humano a través de la correlación con la actividad neural que ocurre de manera simultánea. En años recientes, avances en el procesamiento de señales en tiempo real han pavimentado el camino para los "estudios de neuroimagen de asa cerrada", en los cuales se pueden manipular de forma directa parámetros ex-

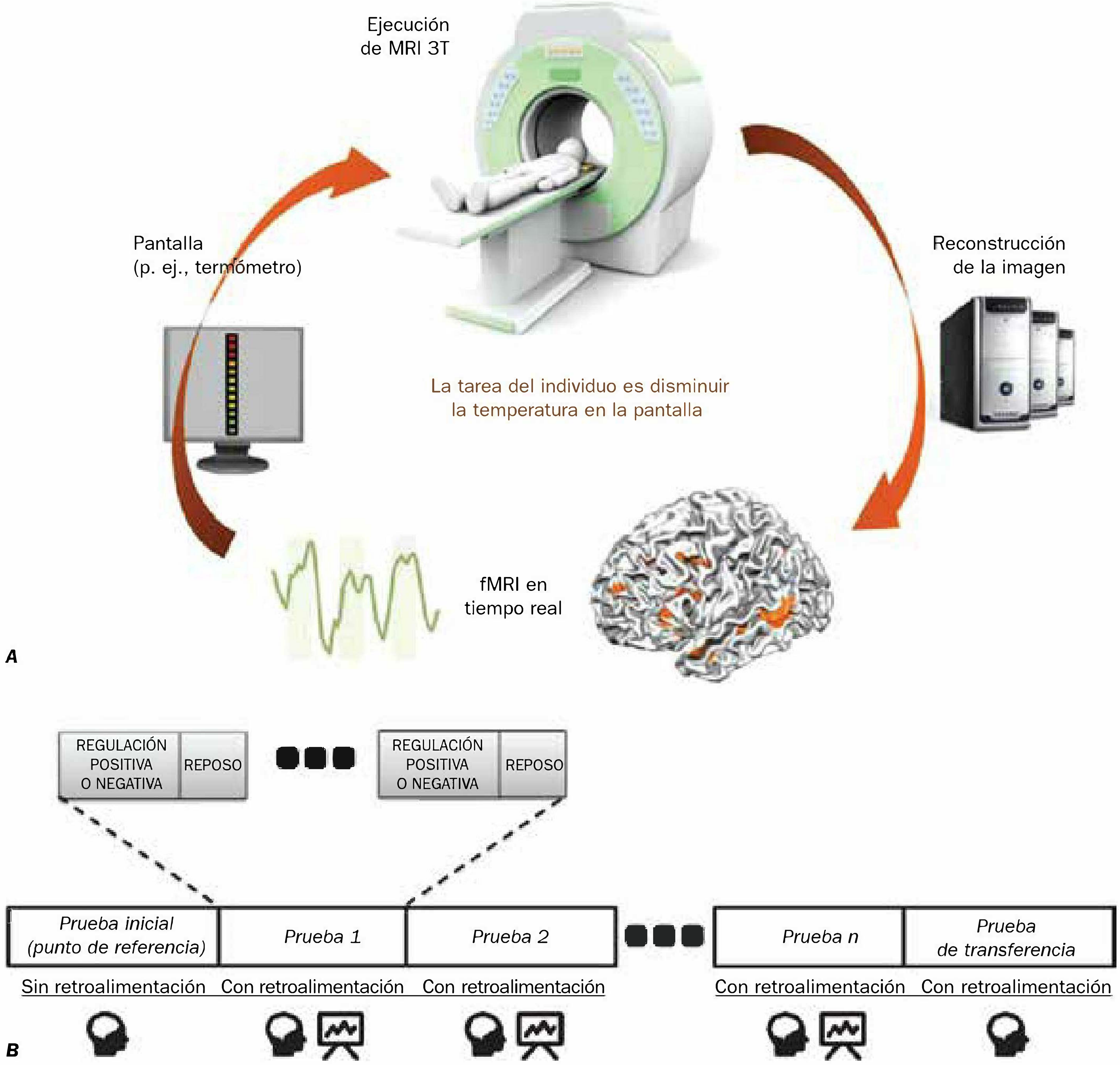


FIGURA 477-3 Retroalimentación neurológica utilizando MRI funcional. *(Imagen tomada de T Fovet et al.: Translating neurocognitive models of auditory-visual hallucinations into therapy. Front Psychiatry 7:103, 2016.)*

perimentales en tiempo real con base en señales cerebrales específicas (fig. 477-3). Los métodos para la toma de imágenes de asa cerrada no sólo contribuyen al entendimiento de la función dinámica del cerebro, sino que también tienen potencial terapéutico. El hombre puede aprender a modular su dinámica neural de maneras específicas cuando es capaz de percibir (p. ej., ver/oír) sus señales cerebrales en tiempo real, utilizando retroalimentación neurológica de asa cerrada basada en la generación de neuroimágenes. Estudios recientes han demostrado que dicho aprendizaje mediante retroalimentación neurológica y la neuromodulación resultante pueden aplicarse como terapia en pacientes que sufren dolor crónico, en individuos en rehabilitación motora que hayan sufrido apoplejía o que padezcan la enfermedad de Parkinson, en personas con epilepsia para modular actividad oscilatoria aberrante y en individuos sanos y pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*) para mejorar habilidades cognitivas (p. ej., prolongar la atención). Este método también ha demostrado tener potencial para descifrar el estado de conciencia en pacientes comatosos; una proporción de individuos mínimamente conscientes/vegetativos podría comunicar cierta conciencia mediante estudios basados en la generación de neuroimágenes.

Los estudios terapéuticos de asa cerrada basados en la generación de neuroimágenes han utilizado fMRI en tiempo real, EEG y MEG. Es común que las señales neurales se extraigan de regiones cerebrales diana específicas para la neuromodulación. Sin embargo, dado que redes neurales distribuidas subyacen déficits de comportamiento, nuevos estudios también han explorado procesos de retroalimentación neurológica en señales cerebrales combinatorias provenientes de múltiples regiones cerebrales, extraídas utilizando análisis de patrones multivariados (MVPA, *multivariate pattern analysis*). Mientras estudios previos indican potencial terapéutico, los RCT clínicos sobre este tema han mostrado resultados mixtos. Esto puede deberse en gran medida a la heterogeneidad individual que se observa en los trastornos neuropsiquiátricos, de tal manera que no hay una terapia que se ajuste a todos los casos. Los tratamientos basados en ensayos de asa cerrada tienen que personalizarse mejor para la preintervención cognitiva y los estados neurofisiológicos del individuo. Asimismo, es importante

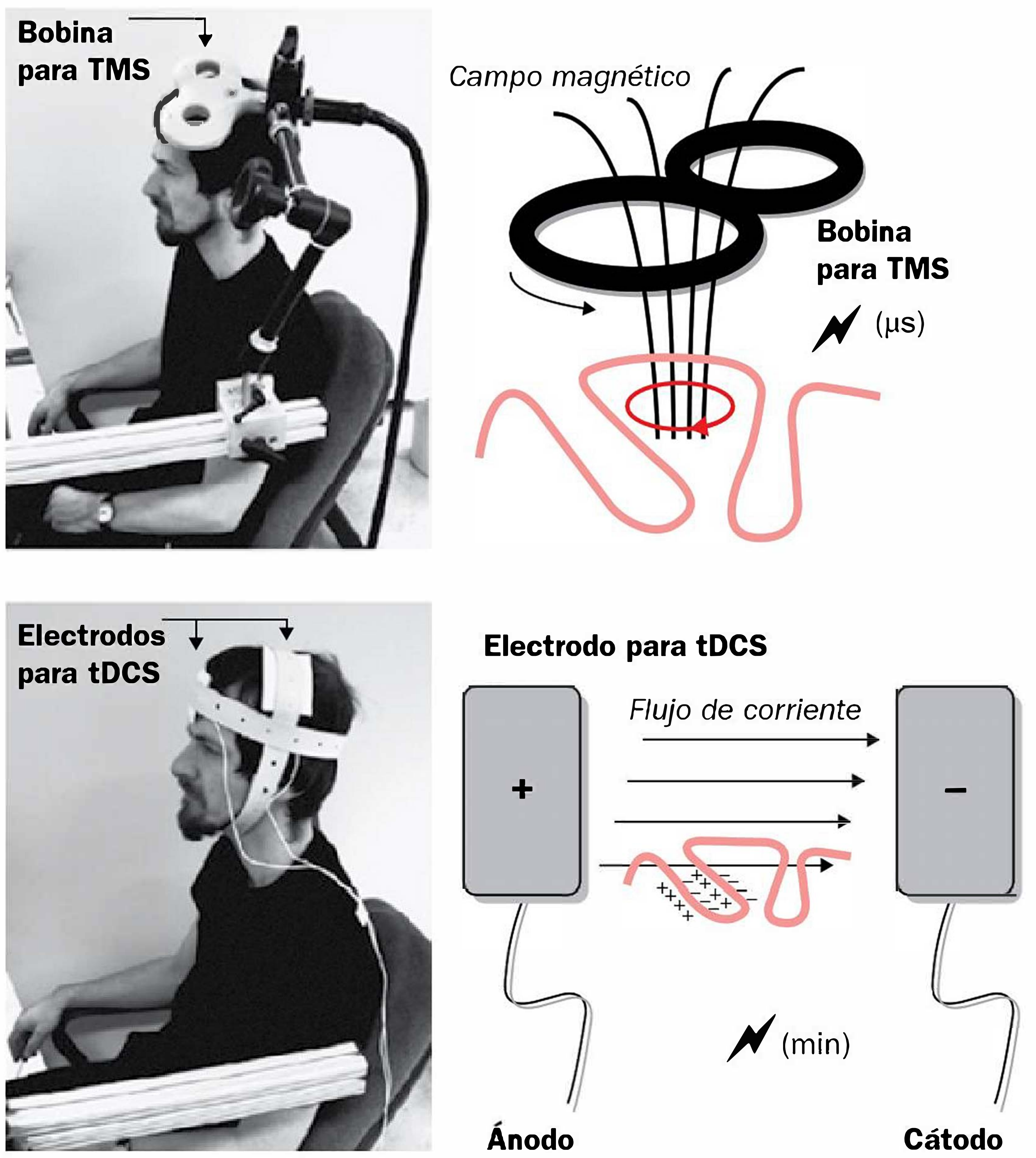


FIGURA 477-4 Instalación de dispositivos para TMS y tDCS. Los paneles superiores muestran el montaje del equipo necesario para realizar TMS. Las bobinas generan campos magnéticos que pueden a su vez generar campos eléctricos en el tejido cortical. Los paneles inferiores muestran los instrumentos para ejecutar tDCS. Se cree que la corriente eléctrica fluye del ánodo (+) al cátodo (−) a través de áreas corticales superficiales, lo cual promueve la polarización. *[Imagen tomada de R Sparing, FM Mottaghy: Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/ tDCS)—From insights into human memory to therapy of its dysfunction. Methods 44:329, 2008.]*

comprender mejor los principios de aprendizaje y los mecanismos de autorregulación que subyacen a la retroalimentación neurológica. Los médicos que aplican estos métodos también necesitan mejor educación sobre las capacidades de los programas computacionales y de las interfaces entre el cerebro y los ordenadores, para maximizar los resultados de los pacientes.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA (NIBS)

Es bien reconocido que la NIBS (*noninvasive brain stimulation*) tiene un gran potencial para modular redes cerebrales en un rango de enfermedades neurológicas y psiquiátricas; está actualmente aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos como tratamiento para la depresión. Cabe mencionar que hay una gran cantidad de investigaciones básicas que indican que la neuromodulación del sistema nervioso con estimulación eléctrica puede tener efectos tanto a corto como a largo plazos. Mientras la TMS usa campos magnéticos para generar corrientes eléctricas, la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS, *transcranial direct current stimulation*), en contraste, se basa en estimulación directa con corrientes eléctricas aplicadas en la piel cabelluda (fig. 477-4). La TMS induce corrientes eléctricas bajas en el cerebro mediante campos magnéticos que pasan a través del cráneo; es indolora y por tanto se utiliza en gran medida para aplicar estimulación no invasiva. Estudios en animales sugieren que la tDCS anódica reduce de forma generalizada el potencial de membrana en reposo en áreas corticales amplias, mientras que la estimulación catódica genera hiperpolarización. La aplicación prolongada de tDCS puede provocar un cambio duradero en la excitabilidad cortical debajo de las regiones estimuladas. Además, también se han observado cambios en la conectividad funcional y en la actividad en estado de reposo (basados en fMRI) después de aplicar tDCS. Es importante mencionar que hay incertidumbre con respecto a la cantidad precisa de corriente eléctrica que se requiere para penetrar el cráneo y modular las redes neurales.

La neuromodulación mediante técnicas de estimulación, como la tDCS y la TMS, ha demostrado ser prometedora como método para mejorar la función motora después de una apoplejía; hay cada vez más estudios que demuestran los beneficios funcionales de combinar la terapia física con estimulación cerebral. Dos paradigmas de TMS utilizados con frecuencia incluyen la estimulación "inhibitoria" de baja frecuencia de la corteza sana o la estimulación "excitativa" de alta frecuencia del hemisferio dañado. Cada uno de estos abordajes tiene como objetivo modificar el balance de la inhibición recíproca entre los dos hemisferios después de un ictus. Un metaanálisis reciente, que incluyó estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo, publicado en la última década encontró un efecto benéfico significativo de la TMS sobre los resultados motores. Grandes estudios realizados en múltiples centros, planeados para evaluar los beneficios a largo plazo de la TMS sobre la recuperación motora después de un ictus, deben proporcionar información adicional importante sobre este tema.

La TMS y la tDCS también se aplican para tratar trastornos psiquiátricos. Un cuerpo sustancial de evidencia sustenta el uso de TMS como antidepresivo en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD, *major depressive disorder*). La TMS también se está investigando por su potencial eficacia para tratar pacientes con trastorno de estrés postraumático (PTSD, *posttraumatic stress disorder*) o trastorno obsesivo-compulsivo (OCD, *obsessive compulsive disorder*) y esquizofrénicos con alucinaciones auditivas. Varios protocolos de TMS repetitiva (rTMS, *repetitive TMS*) han demostrado ser eficaces para tratar casos de depresión mayor. Éstos incluyen estimulación con rTMS de baja frecuencia ($\leq$1 Hz) y de alta frecuencia (10-20 Hz) sobre la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC, *dorsolateral prefrontal cortex*). Desde un punto de vista mecanicista, la rTMS de baja frecuencia está relacionada con disminución del flujo sanguíneo cerebral regional mientras que la rTMS de alta frecuencia incrementa la perfusión sanguínea, no sólo en la región prefrontal donde se aplica, sino también en ganglios basales y circuitos amigdalinos relacionados. Cabe resaltar que los mecanismos diferenciales de los protocolos de rTMS de baja frecuencia frente a los de alta frecuencia están vinculados con mejoría del estado de ánimo en diferentes conjuntos de pacientes con MDD; sujetos que muestran beneficios con un protocolo pueden incluso empeorar con el otro, lo cual señala de nuevo la heterogeneidad individual en el funcionamiento de las redes. También se está investigando la utilidad de la TMS guiada mediante EEG para tratar trastornos psiquiátricos, por ejemplo, la frecuencia máxima individual en la banda de ondas alfa en reposo (8-12 Hz) para determinar las tasas de estimulación mediante TMS. Con respecto a la estimulación eléctrica transcraneal en psiquiatría, la tDCS es el protocolo más usado. En individuos con depresión mayor, hay un documentado desbalance de actividad entre la DLPFC derecha y la izquierda, por tanto, la tDCS diferencial anódica *vs.* catódica en la corteza prefrontal izquierda *vs.* la derecha puede

ser un abordaje potencialmente eficaz. De modo interesante, mientras los metaanálisis revelan que los métodos de estimulación cerebral no invasivos pueden ser prometedores para tratar enfermedades psiquiátricas, RCT extensos no han logrado demostrar efectos positivos de las intervenciones cuando éstas se comparan con el tratamiento con placebo. El éxito en el futuro puede requerir una selección personalizada cuidadosa basada en la dinámica de redes y el refinamiento de protocolos para atemperar tratamientos combinatorios.

IMPLANTES DE INTERFACES NEURALES, INCLUYENDO BMI

En la actualidad existen interfaces clínicamente relevantes que se pueden implantar por completo y que son capaces de mejorar la función. Los implantes cocleares, por ejemplo, son prótesis sensoriales que permiten restablecer la audición en pacientes sordos. El procesamiento en tiempo real de sonidos ambientales se convierte en estimulación en patrones que se transmite al nervio coclear. Es importante mencionar que incluso cuando la estimulación en patrones sigue siendo la misma, hay una mejoría gradual en la percepción del habla y de otros sonidos complejos después de un periodo de muchos meses posterior a la implantación del dispositivo. Se cree que el modelado de los circuitos neurales dependiente de la actividad subyace la mejoría perceptual observada. De manera similar, el desarrollo de la estimulación cerebral profunda (DBS, *deep-brain stimulation*) se basó en décadas de trabajo que demostraron que las lesiones quirúrgicas de núcleos específicos podían aliviar síntomas de tremor y bradicinesia en modelos animales. La DBS involucra la implantación crónica de un electrodo estimulante que tiene como objetivo estimular estructuras neurales específicas (p. ej., los núcleos subtalámicos o el globo pálido en la enfermedad de Parkinson). Al menos para trastornos del movimiento, en general se cree que las áreas diana se inhiben funcionalmente por la estimulación eléctrica crónica.

Las BMI son interfaces neurales más avanzadas, que tienen como objetivo restaurar la función motora. Los trastornos neurológicos múltiples (p. ej., lesión medular traumática, lesión medular no traumática, enfermedad de neurona motora, trastornos neuromusculares e ictus) pueden generar parálisis grave y devastadora. Los individuos no pueden ejecutar actividades simples y pierden por completo la independencia. En particular en pacientes con lesiones cervicales graves, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) o apoplejía del tronco cerebral, los efectos son especialmente devastadores y a menudo impiden que los sujetos se comuniquen. Aunque se han realizado numerosas investigaciones de cada trastorno, pocas medidas han demostrado ser clínicamente efectivas para la rehabilitación de la discapacidad a largo plazo. Las BMI ofrecen medios prometedores para restablecer la función. En los pacientes antes descritos, aunque se interrumpen las vías de transmisión de señales a los músculos, el cerebro mismo es muy funcional. Por tanto las BMI son capaces de restaurar la función al restablecer de manera directa la comunicación con el cerebro. Por ejemplo, en una BMI "motora", la intención de movimiento de un sujeto se traduce en tiempo real para controlar un dispositivo. Como se ilustra en la **figura 477-5**, los componentes de una BMI motora incluyen: 1) grabaciones de la actividad neural, 2) algoritmos para transformar a ésta en señales de control, 3) un dispositivo externo controlado por dichas señales y 4) retroalimentación con respecto al estado actual del dispositivo.

Muchas fuentes de señales neurales pueden utilizarse en una BMI. Mientras las señales de EEG pueden obtenerse de manera no invasiva, otros estímulos neurales requieren la colocación invasiva de electrodos. Tres fuentes invasivas de señales neurales son la electrocorticografía (ECoG), los potenciales o impulsos de acción y el potencial de campo local (LFP, *local field potential*). Los impulsos y el LFP se graban mediante electrodos que penetran la corteza. Los impulsos representan señales de gran longitud de onda (300-25 000 Hz) que se graban de señales individuales ("una sola unidad") o múltiples neuronas ("de múltiples unidades" o MUA). Los LFP son los componentes de baja frecuencia (~0.1-300 Hz). En contraste, las señales de ECoG se graban de electrodos que se colocan sobre la superficie cortical. Pueden verse como señales de resolución intermedia en comparación con los impulsos/LFP y el EEG. Cabe resaltar que se sigue haciendo mucha investigación sobre las bases neurales específicas de cada fuente de señal y sobre qué información se puede extraer al final con respecto a los procesos neurales.

Un aspecto muy importante de las BMI es la transformación de la actividad neural en una señal de control confiable. El decodificador es un algoritmo que convierte las señales neurales en señales de control. Los decodificadores se clasifican en biomiméticos y no biomiméticos. En los primeros, el transformador intenta capturar la relación natural entre la actividad neural y un parámetro de movimiento. En contraste, los decodificadores no biomiméticos pueden realizar transformaciones más arbitrarias entre la actividad neural y el control protésico. Se cree que aprender a controlar prótesis con un decodificador biomimético es más intuitivo. Evidencias recientes, sin embargo, revelan que el aprendizaje puede ser importante para mejorar el nivel de control sobre un dispositivo externo (p. ej., un cursor de computadora o una extremidad robótica), sin importar el tipo de decodificador. Puede ser como aprender una habilidad motora nueva.

Uno de los objetivos principales del campo de las BMI es mejorar la función en pacientes con discapacidad permanente. Esto puede implicar un gran rango de dispositivos de comunicación y asistencia, como un cursor de computadora, un teclado, sillas de ruedas o una extremidad robótica. En el escenario ideal, el método menos invasivo para grabar señales neurales permitiría el nivel más complejo de control. Además, el control debería poder ocurrir de manera intuitiva, semejante al control neural de las extremidades naturales del humano. En la actualidad se investiga de forma activa el desarrollo y técnicas de refinación para lograr el control más complejo posible utilizando cada fuente de señales. Una medida de complejidad contempla los grados de libertad que se controlan. Por ejemplo, el control de un cursor de computadora sobre una pantalla (p. ej., en los ejes "x" y "y") representa los grados de libertad (DOF, *degrees of freedom*). El control de una prótesis de brazo completamente funcional que abarque el rango natural de movimiento requeriría más de siete DOF. Si se incluye la funcionalidad de la mano y los dedos, entonces sería necesario un nivel incluso más complejo de control. Se ha realizado mucha investigación sobre el uso de la grabación no invasiva de señales de EEG. Los estudios sugieren que es posible controlar dos DOF utilizando EEG. También hay reportes prometedores de pacientes con ALS avanzada que se comunican a través de correo electrónico utilizando BMI basadas en EEG. Las limitaciones conocidas de las BMI basadas en EEG incluyen la relación "señal-ruido" (debido a la filtración de señales neurales a través de los huesos y la piel) y la contaminación por actividad muscular. La investigación actual tiene como objetivo probar la capacidad de uso en escenarios no experimentales y el uso dirigido en pacientes con discapacidad.

En la actualidad muchos estudios indican que las BMI que utilizan la grabación invasiva de señales neurales pueden permitir un control rápido sobre dispositivos con múltiples DOF. La gran mayoría de estas investigaciones se ha conducido utilizando grabaciones de actividad de impulsos mediante arreglos de microelectrodos implantados. Se realizaron estudios preclínicos iniciales en primates no humanos físicamente capaces. En fecha más reciente ha habido numerosos ejemplos de humanos con un rango de enfermedades neurológicas (p. ej., apoplejía del tronco cerebral, ALS o lesión de la médula espinal), quienes han demostrado el uso de interfaces neurales implantables. En dichos reportes se incluyen demostracio-

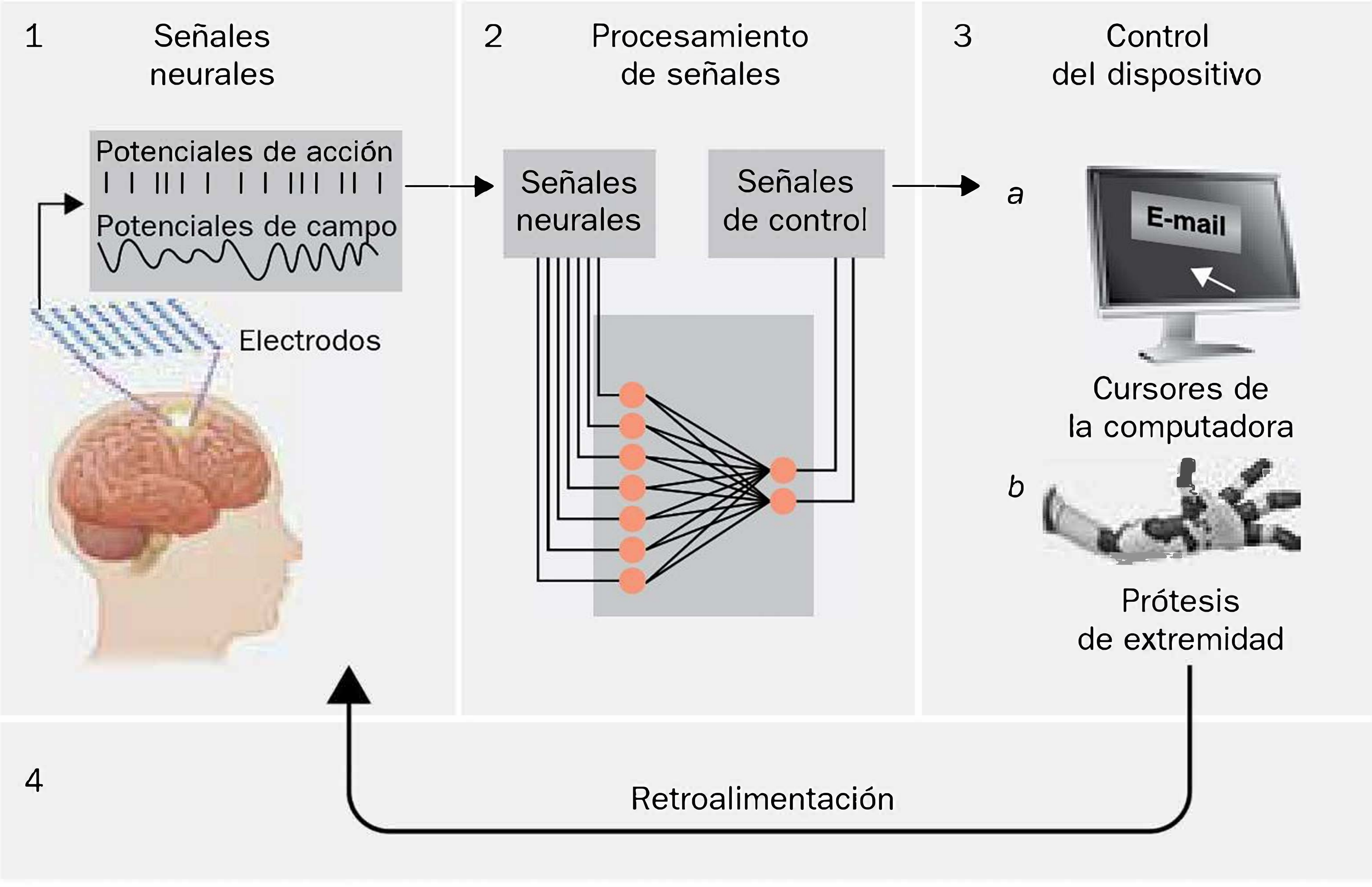


FIGURA 477-5 Componentes de una interfaz entre el cerebro y una máquina (BMI). *(Imagen extraída de A Tsu et al.: Cortical neuroprosthetics from a clinical perspective. Neurobiol Dis 83:154, 2015.)*

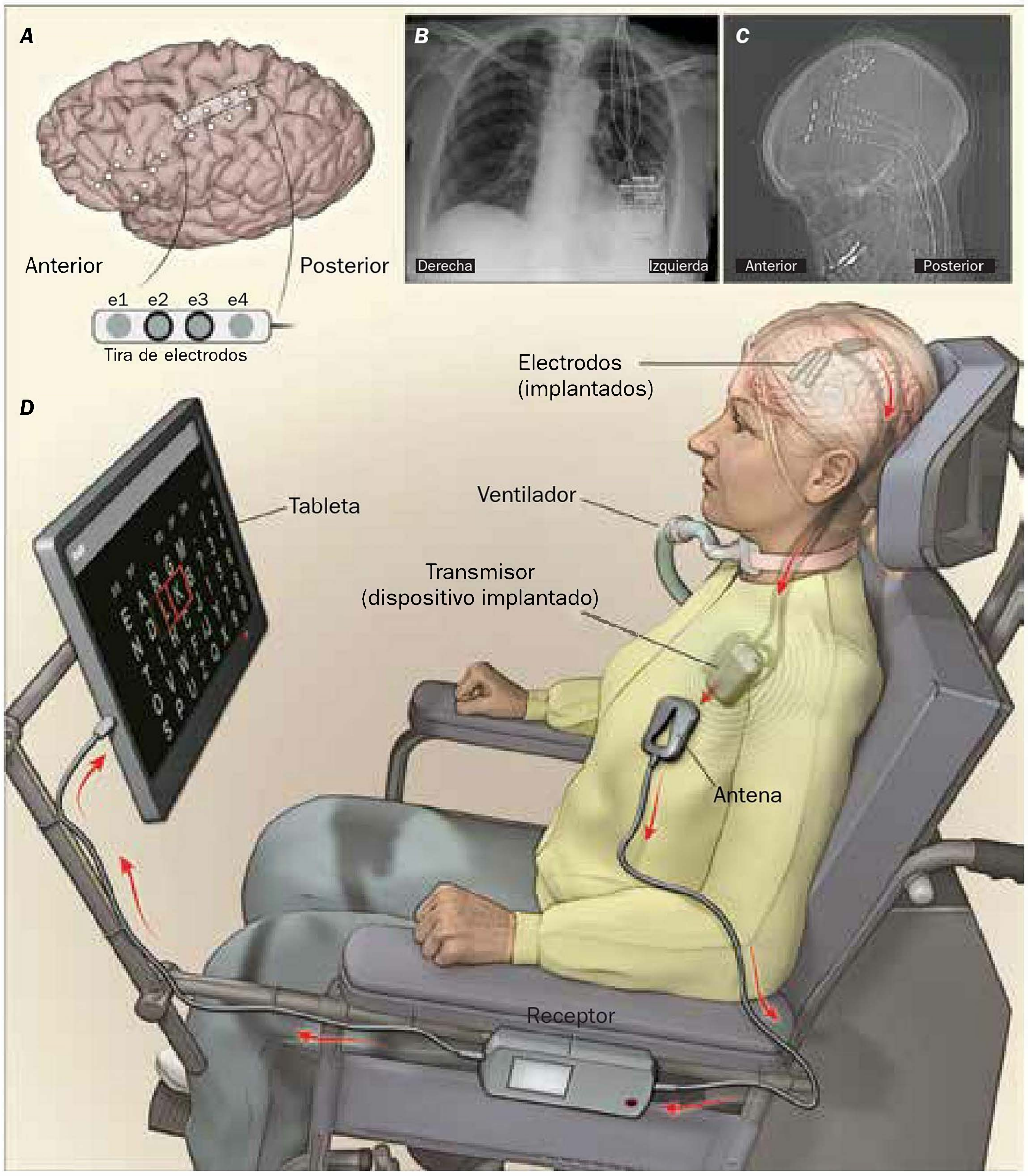


FIGURA 477-6 Ilustración de un paciente con esclerosis lateral amiotrófica (ALS) con una interfaz de comunicación completamente implantada. *(Imagen tomada de MJ Vansteensel et al.: Fully implanted brain–computer interface in a locked-in patient with ALS. N Engl J Med 375:2060, 2016, Figura 1.)*

nes del control de interfaces de comunicación y de extremidades robóticas. Ensayos clínicos piloto de BMI basadas en grabaciones invasivas de señales neurales han demostrado que es posible obtener tasas de comunicación mucho mayores (p. ej., de 15 a 30 caracteres por minuto). Cabe mencionar que estas BMI requirieron una conexión percutánea y siempre se probaron en presencia de los investigadores. Un estudio de un caso reciente demostró además que un sistema con una BMI completamente implantable permitía que un paciente con ALS bloqueado se comunicara (fig. 477-6). Durante el estudio, el paciente requiría ventilación mecánica y podía comunicarse sólo utilizando movimientos oculares. Se le implantaron múltiples electrodos corticales subdurales; las señales neurales después se procesaban y se enviaban de manera remota a un sistema de comunicación aumentativo y alternativo (AAC, *augmentative and alternative communication*) externo. Es importante mencionar que la paciente podía usar la interfaz sin supervisión de los investigadores.

Los BMI tienen el potencial de revolucionar el cuidado de pacientes con discapacidad neurológica. Al principio se realizaron múltiples estudios preliminares que enfatizaban las posibilidades. Esfuerzos clínicos y básicos combinados promoverán el desarrollo de productos diseñados para pacientes con discapacidades específicas. Como se explicó antes, cada fuente de señales tiene fortalezas (p. ej., estabilidad de grabación no invasiva *vs.* invasiva) y debilidades (p. ej., la longitud de onda o la cantidad de información que puede obtenerse). Con investigación adicional es posible lograr una delineación más precisa de estas ventajas y debilidades. Por ejemplo, una hipótesis postula que el control de dispositivos complejos con numerosos DOF sólo será posible utilizando grabaciones invasivas de actividad neural de alta resolución, como impulsos provenientes de pequeños grupos de neuronas. Conforme estos límites se hagan más claros, será más fácil que los esfuerzos para la traducción clínica de estímulos dirigidos se enfoquen a las necesidades y las preferencias (p. ej., la extensión de la discapacidad, las condiciones médicas y la invasión de los procedimientos) de pacientes específicos. Por ejemplo, los individuos con lesiones cervicales superiores (p. ej., arriba de C4, donde se ven afectados los brazos y las manos) tienen necesidades de rehabilitación diferentes a las de pacientes con lesiones cervicales inferiores (p. ej., debajo de C5-C6, donde los déficits primarios se observan en las manos y los dedos).

LECTURAS ADICIONALES

Bassett DS *et al.*: Emerging frontiers of neuroengineering: A network science of brain connectivity. Annu Rev Biomed Eng 19:327, 2017.

Drysdale AT *et al.*: Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. Nat Med 23:28, 2016.

Ganguly K, Poo MM: Activity-dependent neural plasticity from bench to bedside. Neuron 80:729, 2013.

Mishra J *et al.*: Video games for neuro-cognitive optimization. Neuron 90:214, 2016.

Reinkensmeyer DJ *et al.*: Computational neurorehabilitation: Modeling plasticity and learning to predict recovery. J Neuroeng Rehabil 13:42, 2016.

Tsu A *et al.*: Cortical neuroprosthetics from a clinical perspective. Neurobiol Dis 83:154, 2015.

Wessel MJ *et al.*: Non-invasive brain stimulation: An interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. Front Hum Neurosci 9:265, 2015.